

(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	ファイザー株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-27
	成分名 (一般名)	アンピシリンナトリウム・スルバクタムナトリウム
	販売名	ユナシン-S 静注用 0.75g / 同 1.5g ユナシン-S キット静注用 1.5g / 同 3g
	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。)	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1回 1.5 g 1日 4回
	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)	
「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 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 checked="" 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、分類した根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠) 開口が可能で、嚥下痛が少なく経口摂取が可能な中等度の顎炎患者の場合には、経口抗菌薬が適応となりますが、急性炎症症状が著しく、開口障害および嚥下困難を伴い注射用抗菌薬が適応となる重症の顎炎、蜂巣炎患者では、通常入院加療が望ましいとされています。一方で、口腔内は局所処置が行いやすく、適切な外科処置により菌数を減らし抗菌化学療法を併用することによって、菌性感染症のほとんどは軽快するとされています。 以上のことから、適応疾病の重篤性はウに該当すると考えます。</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 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><input 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>(上記に分類した根拠) 項2および3-(6)に記載したとおり、ユナシン-S 静注用/キット静注用(以下、本剤)は欧米等において要望された効能・効果、顎炎および顎骨周辺の蜂巣炎に対する承認は得られておらず、標準的治療薬に位置付けられているとは言い難いと考えます。さらに、本邦では当該効能・効果に適応を有する薬剤として、カルバペネム系薬(パニペネム/ベタミプロン、メロペネム)、アスポキシシリン(顎炎のみ)、セフメタゾールおよびセフトリアキソンが承認されており、ガイドラインにも記載されています。 以上のことから、当該効能・効果に対する本剤の医療上の有用性は国内外で確立されているとは言い難く、また既存治療薬が複数存在することから、ア、イ、ウのいずれにも該当しないと考えます。</p>
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。)</p>	<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> <p>[欧米等6か国での承認内容]</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>	
	<p>米国</p>	<p>販売名(企業名) UNASYN (Pfizer)</p>
		<p>効能・効果 要望内容に該当する承認事項なし。 以下に、承認内容の概略を記載する。</p>

		<p>皮膚および皮膚組織感染で、<i>Staphylococcus aureus</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Klebsiella</i> spp. (<i>K. pneumoniae</i> を含む)、<i>Proteus mirabilis</i>、<i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Enterobacter</i> spp.および <i>Acinetobacter calcoaceticus</i> のβ-ラクタマーゼ産生株に起因するもの。</p> <p>腹腔内感染で、<i>Escherichia coli</i>、<i>Klebsiella</i> spp. (<i>K. pneumoniae</i> を含む)、<i>Bacteroides</i> spp. (<i>B. fragilis</i> を含む) および <i>Enterobacter</i> spp.のβ-ラクタマーゼ産生株に起因するもの。</p> <p>婦人科感染で、<i>Escherichia coli</i> および <i>Bacteroides</i> spp. (<i>B. fragilis</i> を含む) のβ-ラクタマーゼ産生株に起因するもの。</p>
	用法・用量	<p>以下に、承認内容の概略を記載する。</p> <p>成人：本剤 1.5 g～3 g を 6 時間ごとに静脈内投与する。スルバクタムの総用量は 1 日当たり 4 グラムを超えないこと。</p> <p>1 歳以上の小児患者：小児患者における本剤の推奨 1 日用量は、300 mg/kg 体重であり、等分して 6 時間ごとに点滴静注する。本剤を小児患者に筋肉内注射した場合の安全性および有効性は確立していない。体重 40 kg 以上の小児患者に対しては、成人推奨用量に従って投与し、スルバクタムの総用量が 1 日当たり 4 グラムを超えないようにすること。</p>
	備考	公的医療保険について、CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) を検索したが、要望内容に該当する記載はなかった。
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)	Unacid 750 mg / 同 1.5 g / 同 3 g (PFIZER PHARMA GmbH)
	効能・効果	<p>要望内容に該当する承認事項なし。</p> <p>以下に、承認内容の概略を記載する。</p> <p><適応菌種> 以下のグラム陽性菌および陰性菌</p> <p><i>S. aureus</i> および <i>S. epidermidis</i> (ペニシリン耐性株および一部のメチシリン耐性株を含む)</p> <p><i>S. pneumoniae</i> および他の <i>Streptococcus</i> spp. ;</p>

		<p><i>E. faecalis</i> ; <i>H. influenzae</i> および <i>H. parainfluenzae</i> (β-ラクタマーゼ陽性株および陰性株) ; <i>B. catarrhalis</i> ; <i>E. coli</i> (大部分の菌株)、<i>Klebsiella spp.</i> (大部分の菌株)、<i>Proteus spp.</i> (インドール陽性菌および陰性菌)、<i>Enterobacter spp.</i> (<i>E. cloacae</i> を除く)、<i>N. gonorrhoeae</i> および <i>N. meningitidis</i> ; <i>B. fragilis</i> を含む嫌気性菌</p> <p>注：本剤は、緑膿菌に対しては有効でない。</p> <p><適応症> 以下のスルバクタム・アンピシリンに感性的菌種に起因する感染症</p> <ul style="list-style-type: none"> - 上気道および下気道感染症 - 腎および尿路感染症 - 腹腔内感染症 - 淋病を含む生殖器感染症 - 皮膚および軟部組織感染症
	用法・用量	<p>以下に、承認内容の概略を記載する。</p> <p>通常、成人には1回0.75～3gを6～8時間ごとに投与する。成人における本剤の1日最大用量は12gである。</p> <p>通常、小児および生後2週目以降の乳児には、1日150mg/kgを6～8時間ごとに分けて投与する。</p> <p>新生児には、生後1週間は1日75mg/kgを12時間ごとに分けて投与する。</p> <p>未熟児には、生後4～6週間は1日75mg/kgを12時間ごとに分けて投与する。</p> <p>症状により適宜増減する。</p>
	備考	<p>公的医療保険について、Rote Liste を検索したが、要望内容に該当する記載はなかった。</p>
仏国	販売名（企業名）	<p>UNACIM injectable 0.5 g / 1 g、 powder for parenteral use (PFIZER Holding France)</p>
	効能・効果	<p>要望内容に該当する承認事項なし。</p> <p>以下に、承認内容の概略を記載する。</p> <p>本剤に感性的菌種による感染症に対してのみ使用する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸器、耳鼻咽喉科、腎臓および泌尿生殖器（淋菌を含む）、消化器および胆道、婦人科、皮膚および皮下組織、骨関節（髄膜炎を除く）

			・ 腹部および婦人科手術時における、本剤に感性の菌種による感染症の予防
	用法・用量		以下に、承認内容の概略を記載する。 正常腎機能患者 筋肉内投与する場合、通常、1回 1.5 g を 1 日 2 回投与し、静脈内投与する場合は、感染症の重症度に応じ 1 回 1.5~3 g を 1 日 2~4 回投与する。 重症感染症に対して静脈内投与する場合、アンピシリンを 1 日最大 12 g まで増量可能であるが、スルバクタムの 1 日量は 4 g を超えないこと。
	備考		公的医療保険について、ViDAL を検索したが、要望内容に該当する記載はなかった。
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 개국での標準的使用状況
(欧米等 6 개국で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、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。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 개국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	サンフォード感染症治療ガイド 2011
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	1) 顎下領域感染症、両側性 2) 傍咽頭腔感染；扁桃周囲膿瘍 [腔としては：舌下、下顎下、咽頭外側、後咽頭、前気管部] 歯の衛生状態不良、抜歯、異物 (例、爪楊枝、魚の骨)
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1) 第一選択薬：(PIPC/TAZ または Ticarcillin/Clavulanate) または (PCG 静注 + メトロニダゾール静注) 第二選択薬：クリンダマイシン 600 mg 静注 6~8 時間ごと 2) 第一選択薬：クリンダマイシン 600~900 mg 静注 8 時間ごと、または PCG 2400 万単位/日静注持続点滴または分割 4~6 時間ごと + メトロニダゾール・初回 1 g そ

		の後 0.5 g 6 時間ごと静注 第二選択薬：Cefoxitin 2 g 静注 8 時間ごと、 またはクリンダマイシン 600～900 mg 静注 8 時間ごと、または Ticarcillin/Clavulanate または PIPC/TAZ または <u>ABPC/SBT (3 g 静 注 6 時間ごと)</u>
	ガイドラインの根 拠論文	2) Klug TE., Rusan M., Fuursted K., Ovesen T. <i>Fusobacterium necrophorum</i> : Most prevalent pathogen in peritonsillar abscess in Denmark. Clinical Infectious Diseases. 2009;49:1467-72
	備考	
英国	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	
独国	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	
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	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	

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)

<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

1)

(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)

<日本における教科書等>

1)

(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)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(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)

(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>

欧米等6カ国において、要望された効能・効果が承認された国はありません。加えて、各国の公的医療保険においても、当該効能・効果に対する本剤の使用は認められていません。

項2で記載したとおり、要望書で引用されているサンフォード感染症治療ガイド2011では、本剤は顎下領域感染症（両側性）に対して第一選択薬および第二選択薬のいずれにも推奨されておらず、また傍咽頭腔感染・扁桃周囲膿瘍に対しては5つある第二選択薬の1つとして推奨されていますが、第一選択薬としては推奨されていません。一方、本邦の抗菌薬使用のガイドラインにおいては、急性炎症症状が著しく、開口障害、嚥下困難を伴う重症の顎炎および蜂巣炎に対して、膿瘍のドレナージを行えばアンピシリンの点滴静注を実施し、ドレナージができない場合にはパニペネム/ベタミプロンやメロペネムなどのカルバペネム系薬が適応となる、と記載されています。さらに縦隔への炎症の波及、壊死性筋膜炎などの重篤症例では、カルバペネム系薬とともに外科的処置を行うことが推奨されています。

また、当該効能・効果に対する本剤の有効性・安全性を検討した臨床試験は実施されておらず、これら疾患に対する本剤の臨床経験についても国内外の文献では報告されていません。

以上、まとめると、欧米等において本剤は要望された効能・効果、顎炎および顎骨周辺の蜂巣炎に対する標準的治療薬として確立されているとは言い難く、使用実績も報告されていないことから、本邦はもとより海外においても本剤の当該効能・効果に対する有効性を支持するエビデンスは得られていないと考えます。また、本邦においては当該効能・効果に対して、カルバペネム系薬が推奨され、その他アスポキシシリン（顎炎のみ）、セフメタゾールおよびセフトリアキソンなどの抗菌薬が承認されており、代替薬は十分に存在していると考えられます。

そのため、本要望は医療上の必要性の高い未承認薬・適用外薬検討会議において検討対象とする要件を満たしているとは言い難く、また要望書に記載された国際標準治療薬とする本剤の臨床的位置付けには合理的な疑義を生じる余地があり、本スキームを利用して本剤の導入を検討することは妥当性に欠けると考えます。

<要望用法・用量について>

要望された用法・用量、1日1.5g1日4回は海外では既に承認に含まれていま

すが、要望の効能・効果に対して当該用法・用量を用いた臨床試験および使用実績は報告されていません。そのため、要望の用法・用量の適切性を判断するエビデンスは得られておらず、妥当性はないと考えます。

<臨床的位置づけについて>

上述の通り、欧米等において本剤は要望効能・効果に対する標準的治療薬として確立されているとは言い難く、また使用実績の報告がないため、要望書に記載された国際標準治療薬とする本剤の臨床的位置付けは妥当性に欠けると考えます。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 該当なし

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

1)