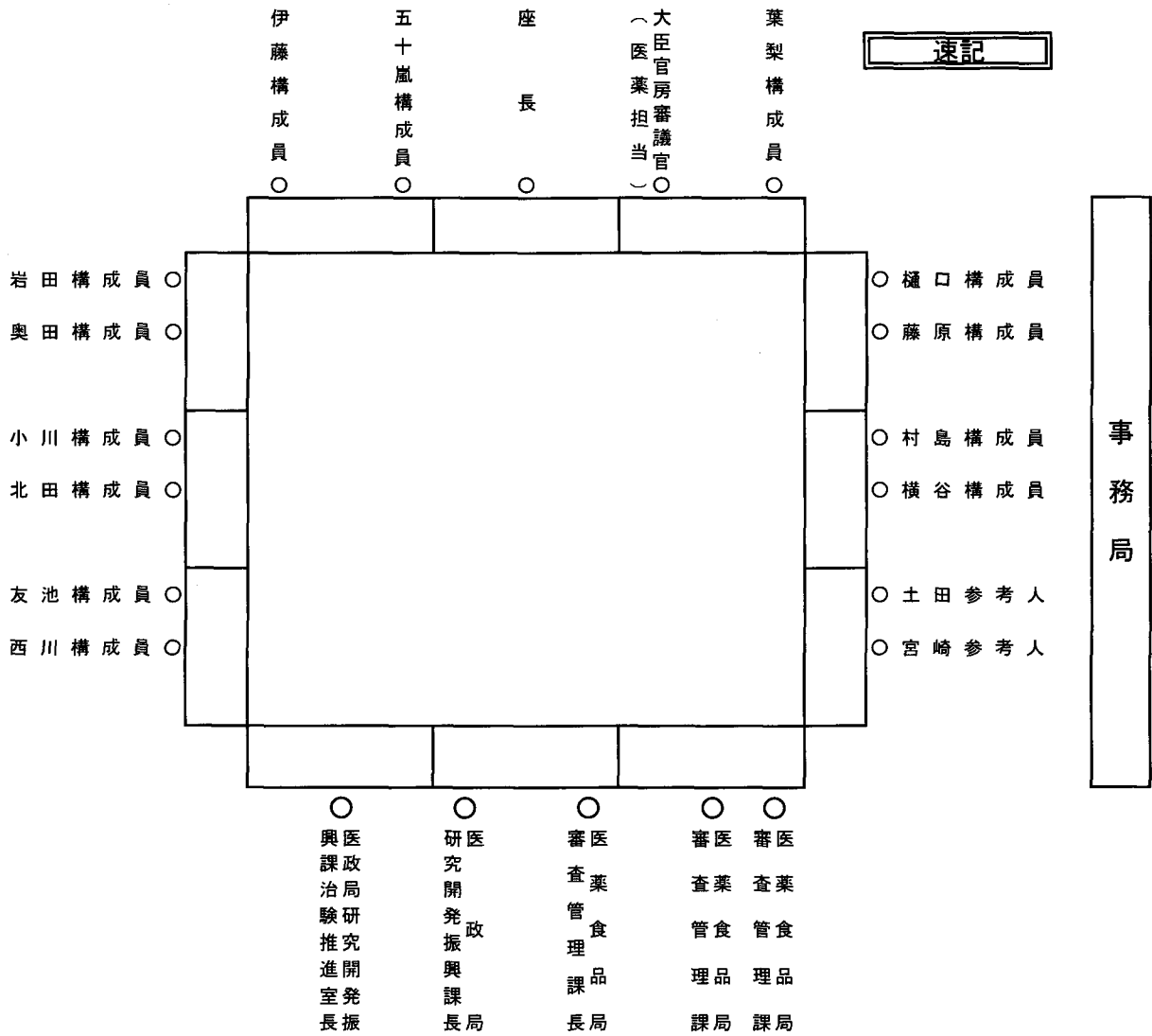


第17回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(座席表)

(場所)厚生労働省専用第15・16会議室(12階)

平成25年10月7日(月)13:00~15:00



事務局

傍聴席

第17回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
議事次第

平成25年10月7日(月) 13:00~15:00
厚生労働省専用第15・16会議室(12階)

議 事

1. 第I回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について
2. 第II回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について
3. 企業から提出された開発工程表等について
4. その他

配付資料一覧

資料 1 検討会議における検討の進め方

資料 2-1 第Ⅰ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 2-2 第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の検討状況の概要等について

資料 3-1～7 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価

- 資料 4 公知申請への該当性に係る検討会議報告書（案）
 - 4-1 バンコマイシン塩酸塩
 - 4-2 パミドロン酸二ナトリウム水和物
 - 4-3 組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）
 - 4-4 抗HBs人免疫グロブリン、乾燥抗HBs人免疫グロブリン
- 資料 5-1 第Ⅰ回要望で医療上の必要性が高いとされた品目に係る専門作業班（WG）の検討状況（前回会議時に検討中であったもの）
- 資料 5-2 第Ⅱ回要望で医療上の必要性が高いとされた品目に係る専門作業班（WG）の検討状況（前回会議時に検討中であったもの）
- 資料 6-1 企業から提出された開発工程表について
- 資料 6-2 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅰ回要望）
- 資料 6-3 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅱ回要望）
- 資料 7 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

注) ○を付した資料は開発要請等を行った品目に関する資料
下線を付した資料は第Ⅱ回要望募集に関する資料

参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について

参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー

参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について

参考資料 4-2 開発要請先企業の考え方について

未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医療上必要な医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。

未承認薬・適応外薬に係る要望を公募。募集期間は第Ⅰ回は2009年6月18日から8月17日まで、第Ⅱ回は2011年8月2日から9月30日まで。

<公募した要望の要件(第Ⅱ回)>

○未承認薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認されていること。

○適応外薬

欧米等6ヶ国(米、英、独、仏、加、豪)のいずれかの国で承認(一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む)されていること。

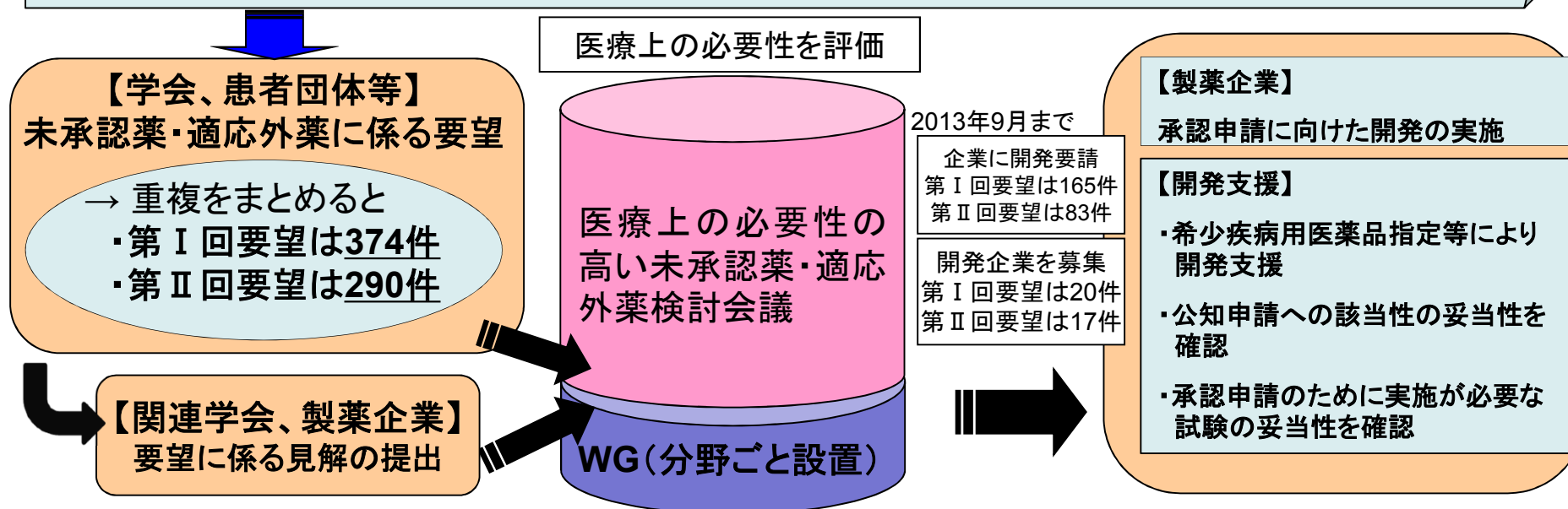
次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

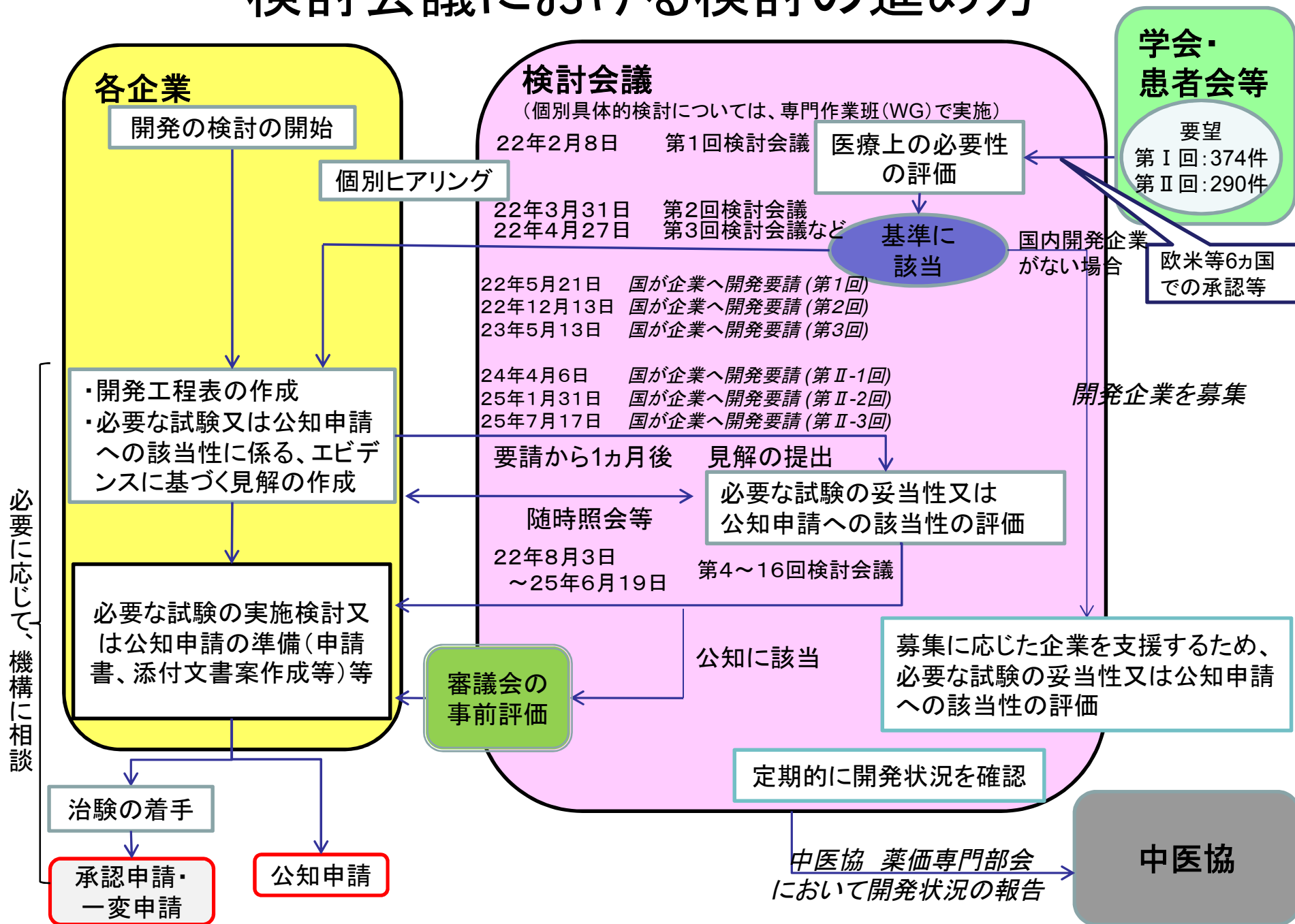
- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(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
- 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



検討会議における検討の進め方



第 I 回要望に係る専門作業班（WG）の 検討状況の概要等について

1. 医療上の必要性の評価について

検討会議における医療上の必要性の評価は、下表のとおりであった。

| 各WGの検討状況 | | | 代謝・ その他 | 循環器 | 精神・ 神経 | 抗菌・ 抗炎症 | 抗がん | 生物 | 小児 | 合計 | | |
|----------|---------|------|------------|-----|-----------|------------|-----|----|----|-----|-----|----|
| 検討済み | 必要性高い | 未承認薬 | 8 | 9 | 10 | 5 | 10 | 3 | 11 | 56 | 185 | |
| | | 適応外薬 | 12 | 22 | 21 | 23 | 31 | 2 | 18 | 129 | | |
| | 必要性高くない | 未承認薬 | 4 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 11 | | 81 |
| | | 適応外薬 | 9 | 4 | 27 | 9 | 18 | 3 | 0 | 70 | | |
| 海外承認等なし | 未承認薬 | | 3 | 2 | 3 | 5 | 4 | 0 | 1 | 18 | 104 | |
| | 適応外薬 | | 12 | 14 | 30 | 9 | 13 | 0 | 8 | 86 | | |
| 承認済み | 未承認薬 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 | |
| | 適応外薬 | | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | | |
| 合計 | | | 48 | 52 | 95 | 51 | 80 | 9 | 39 | 374 | | |

2. 医療上の必要性が高いとされた品目について

医療上の必要性が高いとされたものについては、下記の通り開発要請等を行っている。

- ①平成22年4月27日に開催された第3回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（108件）については、平成22年5月21日に企業に開発要請（92件）又は開発企業の募集（16件）を行った（第1回開発要請等）。
- ②第1回開発要請等以降、平成22年11月10日に開催された第6回会議までに医療上の必要性が高いとされたもの（74件）については、平成22年12月13日に企業に開発要請（72件）し、又は速やかに開発企業の募集（2件）を行った（第2回開発要請等）。
- ③平成23年4月18日に開催された第7回会議において医療上の必要性が高いとされたもの（4件）については、平成23年5月13日に企業に開発要請（3件）し、又は速やかに開発企業の募集（1件）を行った（第3回開発要請等）。

開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

(1) 開発要請等したものの検討状況

第I回要望品目について、開発要請等したもののうち、実施が必要な試験や公知申請の妥当性について、検討状況の一覧を資料5-1に掲載した。各専門作業班(WG)における平成25年9月までの検討状況は下表のとおりである。

| 各WGの検討状況 | | 合計 | | (参考) | |
|---------------------------------|------|-----|----|---------------------------|----|
| 企業に開発要請したもの | | 165 | | 6/19開催 第16回会議時点 165 | |
| 公知申請が妥当であるもの | 適応外薬 | 60 | | 59 | |
| 既開発に着手しているもの (承認申請済みのものを含む) | 未承認薬 | 29 | 53 | 29 | 53 |
| | 適応外薬 | 24 | | 24 | |
| 治験の実施等が必要と考えられるもの | 未承認薬 | 14 | 52 | 14 | 52 |
| | 適応外薬 | 38 | | 38 | |
| 実施が必要な試験や公知申請の妥当性について 検討中のもの | 未承認薬 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | 適応外薬 | 0 | | 1 | |
| 開発企業を公募したもの | | 20 | | 20 | |
| 合計 | | 185 | | 185 | |

第Ⅱ回要望に係る専門作業班（WG）の
検討状況の概要等について

1. 医療上の必要性の評価について

平成25年6月19日に開催された第16回会議を踏まえた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりであった。

| WGの検討状況 | | | 代謝・ その他 | 循環器 | 精神・ 神経 | 抗菌・ 抗炎症 | 抗がん | 生物 | 小児 | 合計 |
|---------|---------|------|------------|-----|-----------|------------|-----|----|----|-----|
| 検討済み | 必要性高い | 未承認薬 | 0 | 8 | 2 | 3 | 8 | 1 | 3 | 25 |
| | | 適応外薬 | 11 | 9 | 5 | 12 | 24 | 2 | 12 | 75 |
| | 必要性高くない | 未承認薬 | 1 | 0 | 2 | 3 | 2 | 3 | 0 | 11 |
| | | 適応外薬 | 4 | 2 | 13 | 24 | 21 | 1 | 5 | 70 |
| 検討対象外 | 未承認薬 | 3 | 0 | 0 | 1 | 3 | 0 | 6 | 13 | |
| | 適応外薬 | 18 | 7 | 9 | 15 | 14 | 1 | 11 | 75 | |
| 検討中 | 未承認薬 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 適応外薬 | 0 | 6 | 8 | 0 | 0 | 0 | 6 | 20 | |
| 合計 | | | 37 | 32 | 39 | 59 | 72 | 8 | 43 | 290 |

2. 第16回会議時点で検討中であったものに関する評価の進捗状況

第16回会議時点で医療上の必要性について検討中であったもの（21件）について、平成25年9月までにWGで行われた医療上の必要性に係る評価の進捗状況は、下表のとおりである。

| WGの検討状況 | | | 代謝・ その他 | 循環器 | 精神・ 神経 | 抗菌・ 抗炎症 | 抗がん | 生物 | 小児 | 合計 |
|---------|---------|------|------------|-----|-----------|------------|-----|----|----|----|
| 検討済み | 必要性高い | 未承認薬 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 適応外薬 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | 必要性高くない | 未承認薬 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | 適応外薬 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 検討対象外 | 未承認薬 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| | 適応外薬 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| 検討中 | 未承認薬 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | |
| | 適応外薬 | 0 | 6 | 8 | 0 | 0 | 0 | 6 | 20 | |
| 合計 | | | 0 | 6 | 8 | 1 | 0 | 0 | 6 | 21 |

現在検討中であるものについて本資料の別添に掲載した。

3. 医療上の必要性が高いとされた品目の現状について

医療上の必要性が高いとされ、下記のとおり開発要請等を行ったものについては、承認申請のために実施が必要な試験の妥当性や公知申請への該当性の確認などを行うこととしている。

- ① 平成24年3月23日に開催された第11回会議において医療上の必要性が高いとされた80件については、平成24年4月6日に企業に開発要請（67件）又は開発企業の募集（13件）を行った。
- ② 平成24年7月30日に開催された第12回会議において医療上の必要性が高いとされたイブプロフェン リジン塩（要望番号Ⅱ-33）について、開発企業の募集を行った。
- ③ 第12回から第14回会議（平成24年12月26日開催）において医療上の必要性が高いとされた17件については、平成25年1月31日に企業に開発要請（14件）又は開発企業の募集（3件）を行った。
- ④ 第15回（平成25年3月25日開催）及び第16回会議（平成25年6月19日開催）において医療上の必要性が高いとされた2件については、平成25年7月17日に企業に開発要請（2件）を行った。

これらについて、企業から提出された見解に対する検討状況の一覧を資料5-2に掲載した。平成25年9月までの検討状況は下表のとおりである。

| 各WGの検討状況 | | 合計 | | 6/19開催 第16回会議時点 | |
|---------------------------------|------|-----|----|--------------------|----|
| 企業に開発要請したもの | | 83 | | 81 | |
| 公知申請が妥当であるもの | 適応外薬 | 26 | | 23 | |
| 既に関済に着手しているもの (承認申請済みのものを含む) | 未承認薬 | 5 | 15 | 5 | 15 |
| | 適応外薬 | 10 | | 10 | |
| 治験の実施等が必要と考えられるもの | 未承認薬 | 4 | 23 | 4 | 23 |
| | 適応外薬 | 19 | | 19 | |
| 実施が必要な試験や公知申請の妥当性 について検討中のもの | 未承認薬 | 4 | 19 | 4 | 20 |
| | 適応外薬 | 15 | | 16 | |
| 開発企業を公募したもの | | 17 | | 17 | |
| 合計 | | 100 | | 98 | |

資料 3-1～3-7

「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

<代謝・その他 WG>

<循環器 WG>

<精神・神経 WG>

<抗菌・抗炎症 WG>

<抗がん WG>

<生物 WG>

<小児 WG>

該当なし

資料 4 - 1

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 注射用バンコマイシン塩酸塩
 メチシリン耐性コアグラージェ陰性ブドウ球菌等

1. 要望内容の概略について

| | | |
|----------|---------------------------|---|
| 要望された医薬品 | 一般名：注射用バンコマイシン塩酸塩 | |
| | 販売名：塩酸バンコマイシン 点滴静注用 0.5 g | |
| | 会社名：塩野義製薬株式会社 | |
| 要望者名 | 社団法人日本感染症学会 日本感染症教育研究会 | |
| 要望内容 | 効能・効果 | <p>〈適応菌種〉</p> <ol style="list-style-type: none"> メチシリン耐性コアグラージェ陰性ブドウ球菌 ペニシリン耐性腸球菌 <p>〈適応症〉</p> <ol style="list-style-type: none"> グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む） 好中球減少時の発熱 ペニシリンアレルギーのある場合の代替薬 |
| | 用法・用量 | <p>成人：バンコマイシン塩酸塩として1日2g（力価）を1回0.5g（力価）6時間ごと又は1回1g（力価）12時間ごとに分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>高齢者：1回0.5g（力価）12時間ごと又は1回1g（力価）24時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。</p> <p>小児、乳児：1日40mg（力価）/kgを2～4回に分割して、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。</p> <p>新生児：1回投与量を10～15mg（力価）/kgとし、生後1週までの新生児に対しては12時間ごと、生後1ヵ月までの新生児に対しては8時間ごとに、それぞれ60分以上かけて点滴静注する。</p> |
| | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 | 特になし |

| | | |
|----|---------|--|
| | (剤形追加等) | |
| 備考 | | |

2. 要望内容における医療上の必要性について

1. 適応疾病の重篤性 (ア 生命に重大な影響がある疾患)

以下に示す理由から、重篤で致死的な疾患であると考ええる。

メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、ペニシリン耐性腸球菌 (PRE) などの他の抗生物質に対して耐性を有するグラム陽性球菌による敗血症や好中球減少時の発熱は、早期に適切な抗生物質が投与されなければ致命的となる場合がある。また、これらの疾患の治療には、第1選択薬として通常ペニシリン系やセフェム系の注射用抗生物質製剤等が使用されるが、これらの薬剤にアレルギーのある患者に対しては用いることができず、治療の遅延が患者の予後に大きく影響すると考えられる。

2. 医療上の有用性 (ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている)

バンコマイシン (VCM) が培養結果判明時 (MRCNS、PRE 等のグラム陽性球菌) 及び判明前の初期治療から敗血症や好中球減少時の発熱に対し適切に投与されること、又は、諸外国のように標準薬として、上記の微生物に対し適切に投与されることで、予後が改善されるのみならず、治療期間の短縮にも寄与すると考えられる。

加えて、グラム陽性球菌に対する治療時におけるβラクタム系薬アレルギー患者において、他の薬剤に耐性であるがVCMには感受性を示す場合に、βラクタム系薬の代替薬として、医療上の有用性は高いと判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部分：要望に関連する箇所

| | |
|-------|---|
| 1) 米国 | |
| 効能・効果 | <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>メチシリン耐性ブドウ球菌 (注：黄色ブドウ球菌、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌を含む) による重症感染症に適応である。</u> 2. <u>ペニシリンにアレルギーのある患者、ペニシリン、セファロスポリンが使用できない患者やこれらの薬剤で効果のみられなかった場合、他の薬剤に耐性であるがVCM感受性の菌による感染がある場合</u> 3. <u>メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染が疑われる場合の初期治療 (感受性結果が判明するまでの間の使用を意味する。培養及び感受性結果が判明し次第、VCMの使用は適正に変更されるべきである)</u> 4. <u>ブドウ球菌 (注：黄色ブドウ球菌、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌を含む)</u> |

| | |
|--------------------------|---|
| | <p>による感染性心内膜炎の治療。その他、敗血症、骨髄炎、下気道感染症、皮膚軟部組織感染症</p> <p>5. 緑色レンサ球菌 (<i>viridans streptococcus</i>)、<i>Streptococcus bovis</i> (<i>S. bovis</i>) による感染性心内膜炎 (単剤又はアミノグリコシドとの併用)</p> <p>6. <u>腸球菌による感染性心内膜炎</u> (アミノグリコシドとの併用)</p> <p>7. ジフトロイドによる感染性心内膜炎</p> <p>8. 皮膚ブドウ球菌又はジフトロイドによる人工弁の感染性心内膜炎 (リファンピシンとアミノグリコシドとの併用)</p> |
| 用法・用量 | <p>成人：2g を経静脈的に分割投与し、500mg 6 時間ごとか、1g 12 時間ごとで投与する。1 回 10mg/kg を超えないか、60 分以上かけて投与する。なお、年齢、体重により適宜増減する。</p> <p>小児：1 回投与量は 10mg/kg を超えないようにし、6 時間ごとに投与する。血中濃度の測定により調整する。</p> <p>新生児：1 カ月齢までの乳児には、1 日静脈内投与量を減量する。新生児では初回 15mg/kg で、その後 10mg/kg を生後 1 週間までは 12 時間ごとに、その後は 8 時間ごとに投与する。1 回は 60 分以上かけて投与する。未熟児の場合は、VCM のクリアランスが減少するため、投与間隔を長くする必要があり、血中濃度測定による調整が推奨される。</p> |
| 承認年月 (または米国における開発の有無) | |
| 備考 | |
| 2) 英国 | |
| 効能・効果 | <p>VCM は、ペニシリンやセファロスポリンを含め、他の有効かつ、毒性の弱い抗生物質で治療不能の生命にかかわる恐れのある感染症に適応される。</p> <p>VCM はペニシリンやセファロスポリン投与不能、若しくはこれらに反応しない重症の <i>Staphylococcal</i> 感染症、又は他の抗生物質に耐性の <i>Staphylococcal</i> 感染症の患者の治療に用いられる。心内膜炎の治療や歯科又は外科の治療手技からの感染リスクに対する予防として使用される。<i>Staphylococcus</i> による感染症以外に、骨髄炎、肺炎、敗血症や軟部組織感染症を含めて、その有効性が記録されている。</p> |
| 用法・用量 | <p>腎機能が正常の患者における点滴投与の場合</p> <p>成人：通常、生理食塩水又は 5%ブドウ糖輸液を用い、6 時間ごとに 500mg、又は 12 時間ごとに 1g を静脈内点滴投与する。いずれの投与も 10mg/min を超えないように投与すべきである。年齢、糖尿病又は妊娠といった患者因子を考慮し、投与量の調整が必要である。</p> <p>抗生物質感受性細菌による感染症の多くは、48 時間から 72 時間以内に治療</p> |

| | |
|--------------------------|---|
| | <p>に対する反応がみられる。治療の持続期間は、感染のタイプや重症度、及び患者の臨床的反応により決定する。</p> <p><i>Staphylococcus</i> による心内膜炎では、3 週間又はそれ以上の治療が推奨される。</p> <p>妊娠患者：治療血清濃度に達するために、増量した投与が必要になることが報告されている。</p> <p>高齢者：腎機能の低下により、予定する投与量より大きく減量する必要があるかもしれない。</p> <p>小児：通常、10mg/kg/回、6 時間ごとに静脈内投与する（1 日総投与量、40mg/kg）。少なくとも 60 分以上かけて投与すること。</p> <p>新生児・乳児：1 日総投与量を減量する。初期投与量を 15mg/kg、生後 1 週間までは 10mg/kg で 12 時間ごとの投与、その後、1 カ月齢までは 8 時間ごとの投与が推奨される。60 分以上かけて投与すること。</p> <p>これらの患者では、VCM の血清中濃度の綿密なモニタリングは当然である。</p> |
| 承認年月 (または英国における開発の有無) | |
| 備考 | |
| 3) 独国 | |
| 効能・効果 | <p><u>他の抗生剤に耐性をもつバンコマイシン感受性菌による重症感染症、又はβラクタム系抗生剤に対するアレルギーを有する患者の重症感染症のみ。</u>心内膜炎、骨及び関節の感染、肺炎、敗血症、軟部組織感染。心臓・血管手術及び骨・関節手術における<u>グラム陽性菌の感染リスクが高い場合の周術期の感染予防。</u></p> |
| 用法・用量 | <p>1 回及び 1 日量：12 歳を超える小児及び成人の静脈内注射標準用量は、6～12 時間ごとに 500～1000mg とする。</p> <p>12 歳未満の小児の通常 1 日量は 40mg/kg とし、4 回に分割投与する。</p> <p>乳児及び新生児の場合は、15mg/kg（初期量）及び 10mg/kg（維持量）を 12 時間ごと（生後 1 週）ないし 8 時間ごと（生後 1 カ月まで）に分割投与する。</p> <p>注入時間はそれぞれ 60 分以上とする。</p> <p>腎機能低下患者又は高齢患者の推奨用量については、添付文書又は医療従事者向け説明書（又は学術情報）に記載されている。</p> <p>【周術期の感染予防】</p> <p>静脈内投与</p> <p>成人：術前に 1g を投与し、必要に応じて、術後に 1g を 1 回以上、投与する。</p> <p>小児：20mg/kg を成人の場合と同様の時点に投与する。</p> |
| 承認年月 (または独国にお | |

| | |
|--------------------------|--|
| ける開発の有無) | |
| 備考 | |
| 4) 仏国 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月 (または仏国における開発の有無) | 承認なし |
| 備考 | |
| 5) 加国 | |
| 効能・効果 | ペニシリン、セファロスポリンが使用できない患者やこれらの薬剤で効果のみられなかった場合、メチシリンを含む他の薬剤に耐性のブドウ球菌による重篤な感染がある場合。 ブドウ球菌による感染性心内膜炎、骨髄炎、肺炎、敗血症、軟部組織感染症。 |
| 用法・用量 | USP (米国薬局方) に準拠：米国と同様 |
| 承認年月 (または加国における開発の有無) | |
| 備考 | |
| 6) 豪国 | |
| 効能・効果 | VCM は、 <u>ペニシリンやセファロスポリン系薬を含めて、他の有効で毒性の低い抗菌薬で治療できない致死的な感染症を適応症とする。本剤は、ペニシリンとセファロスポリンを投与できない、若しくは感受性のない患者、又は、他の抗生物質に耐性を示す患者の重篤なブドウ球菌感染 (含メチシリン耐性ブドウ球菌) の治療に有用である。なお、感受性のデータが得られた場合は、相応の治療に変更すべきである。</u> |
| 用法・用量 | 成人：正常腎機能患者 通常量：500mg (0.9%塩化ナトリウム注射液、又は 5%ブドウ糖含有注射用滅菌水に溶解) を 6 時間ごと、又は 1g を 12 時間ごと。年齢、肥満等の患者因子により、用量を変更する。 小児： 初回ローディング量 15mg/kg で投与、その後、6 時間ごとに 10mg/kg で投与 (少なくとも 60 分以上かけて投与)。 新生児・年少乳児： 初回用量は 15mg/kg、その後は、10mg/kg で出生後最初の 1 週間は 12 時間ごと、1 カ月齢までは 8 時間ごとに投与 (少なくとも 60 分以上かけて投与)。 VCM の血清中濃度の厳密なモニタリングを行うこと。 |
| 承認年月 (または豪国にお | |

| | |
|----------|--|
| ける開発の有無) | |
| 備考 | |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<要望された適応症の妥当性について>

下記の検索方法により国内外の文献を検索した。

海外文献検索には PubMed を利用した。要望された効能・効果のうち、「好中球減少時の発熱」及び「グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）」について、検索式及び検索結果は結果は以下のとおりである（検索日：平成 25 年 5 月 9 日）。なお、「好中球減少時の発熱」については、医療現場において実際に用いられている疾患名を踏まえ、「発熱性好中球減少症（febrile neutropenia : FN）」という用語により検索が行われた。また、「グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）」については、「血流感染（菌血症 : bacteremia）」と「敗血症（sepsis）」とで定義は異なるものの、ほとんどの文献報告が、「敗血症」を対象としたものであり、厳密に「血流感染」を対象とされていない、もしくは、「血流感染」と「敗血症」に明確に切り分けることは難しいと考えられたため、「敗血症（sepsis）」の用語により検索が行われた。

| Search | Most Recent Queries | Result |
|--------|---------------------------------|--------|
| #1 | バンコマイシン (Vancomycin) | 19252 |
| #2 | 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia) | 7871 |
| #3 | 敗血症 (sepsis) | 122787 |
| #4 | #1 + #2 + RCT | 67 |
| #5 | #1 + #3 + RCT | 89 |
| #6 | #4 + DBT | 12 |
| #7 | #5 + DBT | 22 |

また、国内文献検索には医学中央雑誌のデータベース [医中誌 Web (Ver.5.0)] を用いた。検索式及び検索結果は結果は以下のとおりである（検索日：平成 25 年 5 月 9 日）。

| Search | Most Recent Queries | Result |
|--------|---------------------|--------|
| #1 | バンコマイシン | 2462 |
| #2 | 発熱性好中球減少症 | 283 |
| #3 | 敗血症 | 15146 |
| #4 | #1 + #2 | 17 |
| #5 | #1 + #3 | 283 |
| #6 | #4 + RCT | 0 |
| #7 | #5 + RCT | 0 |

国内文献は、"RCT"で絞り込んだところ、捕捉されなかったため、4 と 5 のステップで捕捉

された文献、計 300 件を調査した。さらに、学会より適応拡大要望のあった 2 菌種 (MRCNS、PRE) に起因した感染症治療薬としての VCM の使用実態についても併せて調査した。検索式と検索結果は以下のとおりであり、3 及び 5 のステップで捕捉された計 43 件を調査した (総計 343 件)。

| Search | Most Recent Queries | Result |
|--------|---------------------|-----------------------------|
| #1 | バンコマイシン | 2462 |
| #2 | コアグラージェ陰性ブドウ球菌 | 647 メチシリン耐性を加えると 40 件に減少 |
| #3 | #1 + #2 | 41 |
| #4 | #3 + RCT | 0 |
| #5 | ペニシリン耐性腸球菌 | 2 |
| #6 | #1 + #5 | 0 |
| #7 | #6 + RCT | 0 |

海外文献については、MRCNS 又は PRE が起因菌として疑われた「発熱性好中球減少症 (67 件)」と「敗血症 (89 件)」の治療に VCM が用いられた英語文献を対象に抄録の記載内容を基に調査した。

国内文献については、前述した 343 件を調査対象とし、海外文献と同じ手法で調査した。以下に疾患ごとに、海外と国内に分けて文献の概要を示した。

① グラム陽性球菌による血流感染 (中心静脈カテーテル感染を含む)

1) 海外成績

| 文献 | 対象患者・目的及び試験概要 | 有効性 |
|----|---|--|
| | | 安全性・その他 |
| 1 | <ul style="list-style-type: none"> カテーテル (CL) を装着患者 好中球減少がん患者の CL に起因するグラム陽性菌感染症の防止に Antibiotic lock technique が有効か否か検討 割付 117 例 10-HP 群 : 57 例 10-HP+VCM 群 : 60 例 レジメン 10-HP 群 : CL 内に 10 単位のヘパリンを残置 10-HP+VCM 群 : CL 内に 10 単位のヘパリンと VCM 25µg/mL を残置 | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バイオフィルム (BF) 形成患者数 10-HP 群 : 9/57 例 (15.8%) [菌種 <i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>S. epidermidis</i>) 7 株, <i>Staphylococcus capitis</i> 1 株, <i>Corynebacterium Sp.</i> 1 株] 10-HP+VCM 群 : 0/60 例 (0%) (P=0.001) 敗血症になった患者数 10-HP 群 : 4/57 例 (7%) 10-HP 群+VCM 群 : 0/60 例 (0%) (P=0.05) BF が形成されるまでの時間 10-HP 群と比較し、10-HP+VCM 群の方が長かった (P=0.004)。 BF に起因した敗血症の発現率 両群で差はみられなかった (P=0.06)。 <p><u>安全性</u> 副作用に関する記載なし。</p> |
| 2 | <ul style="list-style-type: none"> 薬剤耐性グラム陽性菌に感染した小児入院患者 リネゾリド (LZD) と VCM の有効性と安全性の比較 | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療成功率 (ITT) LZD 群 : 79% VCM 群 : 74% P=0.36 |

| | | |
|---|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・割付 321 例（新生児～12 歳） LZD 群：219 例 VCM 群：102 例 ・レジメン LZD 群：10mg/kg、8 時間ごと、静脈内投与 VCM 群：10～15mg/kg、6～24 時間ごと、静脈内投与 *少なくとも 3 日間投与 | <p>なお、治療成功率は、年齢、感染菌ごとの集計でも同じであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・除菌率 1. メチシリン感性 <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) LZD 群：95% VCM 群：94% (P=0.82) 2. メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) LZD 群：88% VCM 群：90% (P=0.89) 3. MRCNS LZD 群：85% VCM 群：83% (P=0.87) ・治療期間 LZD 群：8.0±4.8 日 VCM 群：10.0±5.8 日 (P≤0.001) <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象発現率 LZD 群：19% VCM 群：34% (P=0.003) ・臨床検査値異常 両群間で差なし |
| 3 | <ul style="list-style-type: none"> ・抗悪性腫瘍治療に関連した発熱性好中球減少症とグラム陽性菌による敗血症に罹患した小児患者 ・テイコプラニン (TEIC) と VCM の有効性及び安全性比較 ・割付 TEIC 群：31 例 VCM 群：21 例 ・レジメン TEIC 群：10mg/kg/日 VCM 群：40mg/kg/日 | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・治療 3～4 日後の無熱患者数 (%) TEIC 群：29 例 (93.5%) VCM 群：18 例 (85.7%) ・治療 3～4 日後の血液培養陰性者数 両群ともに全員陰性 ・死亡 TEIC 群：2 例 (因果関係なし) VCM 群：0 例 <p><u>安全性</u></p> <p>VCM 群で弱い腎不全が 5 例みられたが投与中止には至らなかった。</p> <p>有効性の面で両抗生物質はほぼ同じだが、小児に対し TEIC はアレルギー反応や腎毒性を起こしにくいと考えられる。</p> |
| 4 | <ul style="list-style-type: none"> ・極低出生体重児の敗血症 ・コアグラールゼ陰性ブドウ球菌 (CNS) に対する VCM と TEIC の有効性・安全性比較 ・割付：VCM 群 27 例、TEIC 群 28 例 *割付け時、いずれの患者からも菌分離陰性 (原因菌不明) ・レジメン | <p><u>有効性</u></p> <p>TEIC は VCM と同様に CNS による敗血症に有効。気管に CNS の定着が確認された例数</p> <p>VCM 群：9 例 TEIC 群：5 例</p> <p><u>安全性</u></p> <p>両群とも、血清クレアチニンに異常がみ</p> |

| | | |
|---|---|---|
| | VCM 群：5mg/kg、2 回/日、静脈内投与 TEIC 群：5mg/kg、1 回/日、静脈内投与 | られた。 |
| 5 | <ul style="list-style-type: none"> 入院中の極低出生体重児 VCM の CNS による敗血症の予防効果(二重盲検比較試験)を経静脈栄養カテーテルを装着した極低出生体重児で検討 割付 38 例(静脈カテーテル装着を含む) VCM 投与 (25μg/mL) * : 19 例 VCM 非投与群 : 19 例 *カテーテル内の VCM 濃度 | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> CNS 菌数の減少患者数 VCM 投与 : 5 例 VCM 非投与 : 0 例 (P=0.03) 菌血症及び真菌血症患者の減少 VCM 投与 : 9 例 VCM 非投与 : 1 例 (P=0.036) 入院日数 VCM 投与 : 76.6±6 日 VCM 非投与 : 108±13 日 (P=0.039) <p><u>安全性</u></p> <p>電解質、BUN、クレアチニン等の異常はなく、VCM の予防的投与による副作用はみられなかった。</p> |

2) 国内成績

| 文献 | 対象患者・目的及び試験概要 | 有効性 |
|----|--|--|
| | | 安全性・その他 |
| 6 | <ul style="list-style-type: none"> MRSA 感染症患者 LZD と VCM の MRSA に対する有効性と安全性を治療終了時点 (EOT) と 7～14 日後のフォローアップ時点 (FU) で比較検討 患者割付 LZD 群 : 100 例 VCM 群 : 51 例 レジメン LZD 群 : 600mg、12 時間ごと、静脈内投与 VCM 群 : 1g、12 時間ごと、静脈内投与 | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> EOT での判定 1. 臨床的成功率 LZD 群 : 62.9% VCM 群 : 50.0% 2. 除菌率 LZD 群 : 79.0% VCM 群 : 30.0% (P ≤ 0.0001) FU 時点での判定 1. 臨床的成功率 LZD 群、VCM 群ともに : 36.7% 2. 除菌率 LZD 群 : 46.8% VCM 群 : 36.7% <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象発現 : LZD 群 55.0% VCM 群 43.1% 臨床検査値異常 : LZD 群 6% VCM 群 0% 下痢 : LZD 群 10%、VCM 群 2% 貧血 : LZD 群 13%、VCM 群 2% 血小板減少症 : LZD 群 19% VCM 群 2% 腎機能異常 : LZD 群 1%、 VCM 群 9.8% |

| | | |
|----|--|--|
| | | LZDはVCM同様、MRSA感染に有効で、特に除菌率が高い。なお、有害事象発現率はLZDの方が高い。 |
| 7 | <ul style="list-style-type: none"> 心血管系外科領域手術患者 手術時予防抗菌薬としてのVCMの有効性の検討 割付 VCM群：64例 対照群：71例 レジメン VCM群：セファゾリン(CEZ) 1g + VCM 1g、静脈内投与 対照群：CEZ 1g、静脈内投与 | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 手術部位感染率 VCM群：1.6% 対照群：8.5% (P=0.06) 遠隔部位感染 VCM群：18.8% 対照群：16.9% (有意差なし) 術後在院日数 VCM群：30.7日 対照群：28.3日 (有意差なし) 病院死亡率 VCM群：4.7% 対照群：5.6% (有意差なし) <p><u>安全性</u> 特に問題なし</p> |
| 8 | <ul style="list-style-type: none"> カテーテル挿入が関与する敗血症患者 (CRBSI) CNSに対するVCMの有効性・安全性を血中濃度モニタリングTDMした場合としなかった場合の比較 CRBSI患者 20例 レジメン (20例の平均) VCM：29.1 ± 8.6mg/kg/日 投与期間：7.5 ± 1.2日 | <p><u>有効性</u> TDM実施群：83% (10/12) TDM非実施群：88% (7/8)</p> <p><u>安全性</u> 有害事象発現頻度 腎障害：5% (1/20) Red man 症候群：5% (1/20) いずれの有害事象もTDM実施群であった。 TDMの実施、非実施に関わらず有効性、安全性に差は認められなかった。 VCMでCNSによるCRBSIを安全に治療できる可能性が示唆された。また、短期間投与であれば、TDMは省略できる可能性が示唆された。</p> |
| 9 | <ul style="list-style-type: none"> 悪性リンパ腫で多剤耐性CNSによる敗血症の9歳男児と腸球菌による敗血症の15歳女児 9歳男児：VCM 40mg/kg/日、分4で41日間投与 15歳女児：VCM 40mg/kg/日、分4で22日間投与 | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 9歳男児 細菌学的効果：+ 臨床的効果：- 15歳女児 細菌学的効果：+ 臨床的効果：+ <p><u>安全性</u> 副作用は発現しなかった。</p> |
| 10 | <ul style="list-style-type: none"> MRCNSによるカテーテル関連血流感染症の患者 72歳女性 カテーテルを抜去せず、VCM 1gの経静 | <p><u>有効性</u> 第3病日には解熱、第6病日には末梢血の血液培養も陰性化した。</p> <p><u>安全性</u></p> |

| | | |
|----|---|--|
| | <p>脈投与と VCM 5mg/mL による抗生剤ロック療法を開始</p> <p>*VCM はトラフ値 15µg/mL を目標に Therapeutic Drug Monitoring (TDM) を実施し、投与間隔を調整</p> | 副作用に関する記載なし |
| 11 | <p>・MRCNS により敗血症に感染した後部尿道弁、低出生体重の患者と発育遅滞、慢性下痢の患者 2 例</p> <p>・2 例の内訳</p> <p>1. 後部尿道弁、低出生体重の患者：1 カ月 22 日齢の男児</p> <p>VCM：10mg/kg×3/日、7 日（総量 0.5g）、その後 10mg/kg×2/日、3 日（総量 0.2g）</p> <p>2. 発育遅滞、慢性下痢の患者（下記の 3 エピソード）</p> <p>① 3 歳 1 カ月：VCM 10mg/kg×4/日を 7 日（総量 4.6g）</p> <p>② 3 歳 9 カ月：VCM 10mg/kg×4/日を 16 日（総量 7.6g）</p> <p>③ 5 歳：VCM 10mg/kg×4/日を 6 日（総量 3.6g）</p> | <p><u>有効性</u></p> <p>臨床効果</p> <p>・後部尿道弁、低出生体重の患者：有効</p> <p>・発育遅滞、慢性下痢の患者</p> <p>①：著効、② ③：有効</p> <hr/> <p><u>安全性</u></p> <p>副作用</p> <p>・後部尿道弁、低出生体重の患者にアラニンアミノトランスフェラーゼ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びトラフ値が高かったこと（10µg/mL 前後あるいはそれ以上）による肝機能異常を認めた。</p> |

② 好中球減少時の発熱

1) 海外成績

| 文献 | 対象患者・目的及び試験概要 | 有効性 |
|----|---|---|
| | | 安全性・その他 |
| 12 | <p>・免疫不全患者で 12 時間以内に 1 時間持続する 38.5℃以上の発熱が 1 回又は 38℃を超える発熱が 2 回生じ、細菌感染が疑われる患者。</p> <p>・ピペラシリン（PIPC）/タゾバクタム（TAZ）合剤群（PT 群）と VCM を併用した群（PT+VCM 群）の解熱までの期間比較</p> <p>・165 例 内訳</p> <p>PT 群 : 79 例</p> <p>PT+VCM 群 : 86 例</p> <p>・レジメン</p> <p>PT 群：成人及び 50kg 以上の小児に対しては、合剤 4.5g、6 時間ごとに静脈内投与。50kg 未満の小児に対しては、PIPC 80mg/kg と TAZ 10mg/kg の合剤を 6 時間ごとに静脈内投与</p> <p>PT+VCM 群：PT 群と同じ投与に加え、VCM を 15mg/kg、12 時間ごとに静脈内</p> | <p><u>有効性</u></p> <p>解熱した患者の割合</p> <p>・PT 群 : 92%</p> <p>・PT+VCM 群 : 95%</p> <p>[有意差なし (P=0.52)]</p> <p>解熱までにかかった時間</p> <p>・ハザード比 1.03、95%CI 0.75 to 1.43 (P=0.75)</p> <hr/> <p><u>安全性</u></p> <p>・副作用</p> <p>PT 群 : 3/79 (4%)</p> <p>(偽膜性大腸炎 1 例、下痢 1 例、発疹 1 例)</p> <p>PT+VCM 群 : 9/86 (10%)</p> <p>(発疹 3 例、搔痒 2 例、腎臓毒性 2 例、口唇腫脹 1 例、Red man 症候群 1 例)</p> <p>両群間で副作用の統計学的な差はみられなかった。(P=0.14)</p> |

| | 投与（最大1日投与量：2g） | |
|----------|--|--|
| 13 | <ul style="list-style-type: none"> 血液がん患者で発熱性好中球減少症 (FN) 患者 TEIC と VCM の FN 患者に対する有効性の比較 76 例 内訳 TEIC 群：38 例（平均 51 歳） VCM 群：38 例（平均 47 歳） レジメン TEIC 群：400mg × 2 回/日、3 日間、その後は 400mg を 1 回/日 VCM 群：ノモグラムを用いて投与量を決定 | <u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 初期治療成功例 TEIC 群：18/38 例 VCM 群：17/38 例（有意差なし。） 分離菌は、CNS、<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>)、<i>S. viridans</i> 等 |
| | | <u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> 副作用 Red man 症候群 TEIC 群：0 例、VCM 群：4 例 (P=0.04) 腎毒性、肝臓毒性、下痢、静脈炎等がみられたが、両群間で有意差はみられなかった。 |
| 14 総説 | <ul style="list-style-type: none"> 発熱性好中球減少症を伴うがんに罹患した小児患者 経験的初期治療としての VCM の位置付け (pros & cons) 101 例 VCM を含むレジメン (VCM 群) と含まないレジメン (No-VCM 群) に割付け、治療の成功率で評価 レジメン 記載無し | <u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 治療成功率 VCM 群 85%、No-VCM 群 62%。 成功率は VCM 群の方が高いが、経験的治療に、VCM を初期段階から使用する必要性はないと結論した。また、後ろ向きのレビューでもこの結論が裏付けられた。 |
| | | <u>安全性</u> 記載無し |
| 15 | <ul style="list-style-type: none"> がんで発熱性好中球減少症の患者 VCM 群と LZD 群の有効性、安全性の比較 患者内訳 有効性解析対象症例 VCM 群：237 例 LZD 群：251 例 安全性解析対象症例 VCM 群：300 例 LZD 群：303 例 レジメン VCM 群：1g、12 時間ごと、静脈内投与 LZD 群：600mg、6 時間ごと、静脈内投与 *両群ともに 10~28 日間投与 | <u>有効性</u> （治療終了後 7 日目：ITT） <ul style="list-style-type: none"> 治療完了率 VCM 群：202/237 例（85.2%） LZD 群：219/251 例（87.3%） [95%CI -4.1 to 8.1、P=0.52] 解熱までの日数（平均） VCM 群 (6.7 ± 5.3 日) vs LZD 群 (6.4 ± 4.6 日) (P=0.54) |
| | | <u>安全性</u> <ul style="list-style-type: none"> 薬剤関連の有害事象 VCM 群：72/300 (24.0%) LZD 群：52/303 (17.2%) (P=0.04) 腎機能不全 VCM 群：7/300 (2.3%) LZD 群：1/303 (0.3%) (P=0.04) LZD は安全性で若干勝るが、有効性は VCM とほぼ同等であった。 |
| 16 | <ul style="list-style-type: none"> 血液がんに罹患した好中球減少患者でグラム陽性菌 (<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.) による敗血症患者 初期治療 [アミカシン (AMK) –セフトラジジム (CAZ)] 実施後、TEIC 或いは | <u>有効性</u> <ul style="list-style-type: none"> 治療成功率 TEIC 群：55/63 例 (87.3%) VCM 群：56/61 例 (91.8%) P=0.560 治療期間 |

| | | |
|----|--|--|
| | <p>VCM を併用した場合の有効性・安全性の比較</p> <ul style="list-style-type: none"> 124 例の発熱性好中球減少症患者 <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 : 63 例 VCM 群 : 61 例 レジメン <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 : 最初の 2 日間は 6mg/kg で 1 日 2 回、その後は 1 日 1 回、静脈内投与 VCM 群 : 30mg/kg/日 (2 分割)、静脈内投与 <p>* 治療は菌の検出がなくなった後も、少なくとも 7 日間は継続投与した。</p> | <p>TEIC 群 : 12.2 日</p> <p>VCM 群 : 11.4 日 (P=0.216)</p> <ul style="list-style-type: none"> 発熱期間 <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 : 4.9 日 VCM 群 : 4.0 日 (P=0.016) <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 <p>両群間で差は認められなかった。</p> |
| 17 | <ul style="list-style-type: none"> 発熱性好中球減少症の患者 <p>グラム陽性菌 (ブドウ球菌等) 及びグラム陰性菌 (大腸菌等) の両方、あるいはいずれかが分離された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> TEIC と VCM の有効性比較 レジメン <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 (25 例) : 6mg/kg、12 時間ごと、その後は 24 時間ごと VCM 群 (25 例) : 15mg/kg、12 時間ごと <p>* 両群とも基本レジメンとして、PIPC、トブラマイシンを投与</p> | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 治療成功例数 <ul style="list-style-type: none"> TEIC 群 : 23/25 例 VCM 群 : 21/25 例 (P=0.67) <p><u>安全性</u></p> <p>腎毒性 (血清クレアチニン ≥ 110 mmol/L) は VCM 群で高い [10 vs 2 (P=0.02)]</p> <p>有害事象による治療中止も VCM 群で高かった [10 vs 2 (P=0.02)]。</p> |

2) 国内成績

| 文献 | 対象患者・目的及び試験概要 | 有効性 | | | | | | | | |
|--------------------|--|---|--------------------|-----------------|------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 安全性・その他 | | | | | | | | |
| 18 | <ul style="list-style-type: none"> 好中球減少時のグラム陽性菌感染患者 レジメンは不明 <p>・当該医院において、CNS は高い割合 (7/8 例) で VCM 及びミノサイクリンを除いた各種抗生剤に対して耐性を示し、耐性遺伝子である <i>mecA</i> を発現していた。</p> | <p><u>有効性</u></p> <p>3 例中 2 例に VCM が投与された。</p> <p>1 例は多剤耐性 CNS が血液培養にて検出されたため VCM 投与が開始されたが、多臓器不全で死亡した。</p> <p>1 例は CNS が血液培養にて検出された。VDM 投与後、6 日後に解熱したが、監視培養では CNS が検出された。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>記載なし</p> | | | | | | | | |
| 19 | <ul style="list-style-type: none"> MRSA、MRCNS 等と診断された FN 患者 <p>・トラフ濃度が 15-20mg/L (28 例) 及び >20mg/L (27 例) の TEIC 投与患者及び 15-20mg/L (50 例) 及び >20mg/L (34 例) の VCM 投与患者の各グループにおける有効率、肝毒性及び腎毒性発現率が検討された。</p> | <p><u>有効性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有効率 <table border="0"> <tr> <td>TEIC : 15-20mg/L 群</td> <td>85.7% (24/28 例)</td> </tr> <tr> <td>TEIC : >20mg/L 群</td> <td>81.5% (22/27 例)</td> </tr> <tr> <td>VCM : 15-20mg/L 群</td> <td>92.0% (46/50 例)</td> </tr> <tr> <td>VCM : >20mg/L 群</td> <td>91.2% (31/34 例)</td> </tr> </table> <p><u>安全性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 腎毒性 | TEIC : 15-20mg/L 群 | 85.7% (24/28 例) | TEIC : >20mg/L 群 | 81.5% (22/27 例) | VCM : 15-20mg/L 群 | 92.0% (46/50 例) | VCM : >20mg/L 群 | 91.2% (31/34 例) |
| TEIC : 15-20mg/L 群 | 85.7% (24/28 例) | | | | | | | | | |
| TEIC : >20mg/L 群 | 81.5% (22/27 例) | | | | | | | | | |
| VCM : 15-20mg/L 群 | 92.0% (46/50 例) | | | | | | | | | |
| VCM : >20mg/L 群 | 91.2% (31/34 例) | | | | | | | | | |

| | | |
|----|---|--|
| | | TEIC : 15-20mg/L 群 7.1% (2/28 例) TEIC : >20mg/L 群 3.7% (1/27 例) VCM : 15-20mg/L 群 14.0% (7/50 例) VCM : >20mg/L 群 11.8% (4/34 例) ・肝毒性 TEIC : 15-20mg/L 群 14.3% (4/28 例) TEIC : >20mg/L 群 11.1% (3/27 例) VCM : 15-20mg/L 群 18.0% (9/50 例) VCM : >20mg/L 群 20.6% (7/34 例) |
| 20 | <p>・血液がん患者における FN イベント 28 件</p> <p>・1st line として、メロペネム (MEPM)、2nd line として MEPM 及び VCM、3rd line として liposomal amphotericin B が投与された。</p> <p>・血液培養からは 10 件菌が検出され、内訳は、MRSA 4 件、CNS 2 件、<i>Corynebacterium</i> 2 件、<i>Staphylococcus epidermidis</i> 1 件、<i>Klebsiella pneumoniae</i> 1 件であった。</p> | <p><u>有効性</u></p> <p>1st line において、28 件中 16 件で解熱が認められた。(有効率 57%)</p> <p>2nd line において 1st line で解熱が認められなかった 12 件のうち、10 件が解熱し、累積有効率は 93% (26/28 件) であった。</p> <p>3rd line 2 例はいずれも当該治療で解熱は認められなかった。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>記載なし</p> |
| 21 | <p>・化学療法により好中球が減少 (60/μL) し、発熱した癌患者 (重篤な下痢が生じており腸管感染が疑われ、便培養により MRSA が検出された。)</p> <p>・セフェピム 2g 又は 4g/日で 4 日間及び AMK 400mg/日で 5 日間投与された後、VCM 2g/日及び MEPM 1.5g/日が投与された。なお、好中球減少後、フィルグラスチムが 75μg/日で投与開始された。</p> | <p><u>有効性</u></p> <p>VCM 投与開始 4 日後 (発熱 8 日後) より解熱傾向が認められた。なお、好中球数の増加は G-CSF 製剤投与 9 日後より認められている。</p> <p>下痢は、発熱 12 日後に VCM (経口剤) の投与が開始され、その後改善した。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>記載なし</p> |

③ ペニシリンアレルギーのある場合の代替薬

PubMed を用いて文献検索 (検索式 : Vancomycin + Penicillin + Allergy) を行い捕捉された 112 件が検討された (検索日 : 平成 25 年 4 月 24 日)。海外における症例報告等、海外における使用実態を報告する論文が 3 報^{22, 23, 24)} あった。

医中誌のデータベースを用い文献検索 (検索式 : ペニシリン + アレルギー + バンコマイシン) を行なったところ、5 件が捕捉された (検索日 : 平成 25 年 5 月 17 日) が、いずれもペニシリンアレルギーの患者を対象とした VCM での治療に関する文献ではなかった。

<要望された適応菌種の妥当性について>

① ペニシリン耐性腸球菌 (PRE)

腸球菌による感染症の原因菌として、*Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) と *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) 等が高頻度に分離される。石川らの調査²⁵⁾ によると、これらの分離菌のうち *E. faecalis* はアンピシリン (ABPC)、イミペネム/シラスタチン (IPM/CS)、VCM でほ

ば 100%の感性を、セフピロム、セフォゾプランなど第 4 世代セフェム系薬にも 60%以上で感性を示すが、*E. faecium* は、近年耐性化が進んでおり VCM のみが 100%感性で、ABPC、IPM/CS、ミノサイクリン及びレボフロキサシンは約 30%の感性を示すだけであったと報告されている。したがって、臨床現場で問題となる PRE は、*E. faecium* と考えられた。

E. faecium 等の腸球菌を主体に① *Enterococcus*、② Infection、③ Therapy、④ VCM の検索語に FN (Febrile neutropenia) を加えて PubMed で検索を行なったところ 15 文献が、また、④ の検索語の VCM を Penicillin に代えて、検索を行なったところ 5 文献が捕捉されたが、いずれも VCM 耐性腸球菌 (VRE) の治療に関するものであり、PRE の治療に VCM の使用を推奨した文献ではなかった (検索日：平成 25 年 5 月 15 日)。

② メチシリン耐性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)

MRCNS に関する臨床試験は補足されなかった [5. (1) 要望された適応症の妥当性について、参照] ことから、国内外の使用実態を、MRCNS が原因菌となる主な疾患 (敗血症、感染性心内膜炎、発熱性好中球減少症、血流感染 (中心静脈カテーテル感染を含む)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎) について、以下のとおり検索を行った。

海外文献は PubMed に加えて EMBASE 及び Medline のデータベースを用い、以下の検索式で検索した (検索日：平成 25 年 5 月 9 日)。

| Search | Most Recent Queries | Result |
|--------|---|--------|
| #1 | MRCNS (methicillin resistant coagulase negative staphylococcus) | 1402 |
| #2 | バンコマイシン (vancomycin) | 19252 |
| #3 | 感染性心内膜炎 (infectious endocarditis) | 6389 |
| #4 | #1 #2 #3 | 11 |
| #5 | 骨髄炎 (osteomyelitis) | 23855 |
| #6 | #1 #2 #5 | 15 |
| #7 | 関節炎 (arthritis) | 228762 |
| #8 | #1 #2 #7 | 8 |
| #9 | 腹膜炎 (peritonitis) | 33002 |
| #10 | #1 #2 #9 | 8 |
| #11 | 熱症・火傷 (burn) | 80895 |
| #12 | #1 #2 #11 | 7 |
| #13 | 髄膜炎 (meningitis) | 60376 |
| #14 | #1 #2 #13 | 3 |
| #15 | 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia) | 7871 |
| #16 | #1 #2 #15 | 4 |
| #17 | 敗血症 血流感染 (bloodstream infection) | 12534 |
| #18 | #1 #2 #17 | 32 |

また、データベースの異なる EMBASE 及び MEDLINE で PubMed での検索と同じ要領 (検索式：VCM+MRCNS+疾患名) で検索したところ、ほとんどの文献が PubMed の検索結果と重複した。このため、検索語を「MRCNS」に代えて広い範囲の菌種を包含する「*Staphylococcus*」を用いた。その結果、疾患名によっては捕捉文献が 200 件を超えたため、「Guideline」を検索語に加え、更に絞り込んだ (検索日：平成 25 年 5 月 10 日)。

| Search | Most Recent Queries | Result |
|--------|---|--------|
| #1 | Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、'Endocarditis, Bacterial'+NT/CT、Guideline | 197 |
| #2 | Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Osteomyelitis+NT/CT、Guideline | 71 |
| #3 | Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Arthritis+NT/CT、Guideline | 63 |
| #4 | Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Peritonitis+NT/CT、Guideline | 65 |
| #5 | Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Burns+NT/CT | 37 |
| #6 | Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Meningitis+NT/CT、Guideline | 48 |
| #7 | Staphylococcus+NT/CT、Vancomycin+NT/CT、Neutropenia+NT/CT、Guideline | 70 |

海外文献については、PubMed での捕捉文献に EMBASE & MEDLINE での捕捉文献を加え、感染性心内膜炎（208 件）、発熱性好中球減少症（74 件）、敗血症・血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）32 件、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染（44 件）、骨髓炎（86 件）、関節炎（71 件）、腹膜炎（73 件）、化膿性髄膜炎（51 件）を検討した。

国内文献は医学中央雑誌のデータベース（1983～現在）を用いて検索した。以下に検索結果を示した。

海外文献の検索と同様に 3 語で併合検索すると、いずれの疾患も捕捉文献数は 0 件となったため、疾患名と VCM の 2 語で検索し、捕捉した感染性心内膜炎 100 件、骨髓炎 95 件、関節炎 126 件、腹膜炎 46 件、熱傷 7 件、髄膜炎 104 例、発熱性好中球減少症 17 件を抄録の記載内容を基に検討した。（検索日：2013 年 5 月 9 日）

| Search | Most Recent Queries | Result |
|--------|-------------------------------------|--------|
| #1 | Vancomycin/TH or バンコマイシン/AL | 2462 |
| #2 | メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌/AL or MRCNS/AL | 230 |
| #3 | 心内膜炎-感染性/TH or 感染性心内膜炎/AL | 1612 |
| #4 | #1 + #3 | 100 |
| #5 | 骨髓炎/TH or 骨髓炎/AL | 1281 |
| #6 | #1 + #5 | 95 |
| #7 | 関節炎/TH or 関節炎/AL | 30165 |
| #8 | #1 + #7 | 126 |
| #9 | 腹膜炎/TH or 腹膜炎/AL | 2881 |
| #10 | #1 + #9 | 46 |
| #11 | 熱傷/TH or 熱傷/AL | 3303 |
| #12 | #1 + #11 | 7 |
| #13 | 髄膜炎/TH or 髄膜炎/AL | 2692 |
| #14 | #1 + #13 | 104 |
| #15 | 発熱性好中球減少症/AL | 283 |
| #16 | #1 + #15 | 17 |

捕捉した海外・国内文献について、疾患ごとに、MRCNS に起因する感染症の治療に VCM が用いられている実態を調査し、概要を以下に纏めた。（敗血症については、「5. (1) ①グラム陽性菌による血流感染」の項、発熱性好中球減少症は、「5. (1) ②好中球減少時の発熱」の項を参照。）

【感染性心内膜炎】

| 文献 | 対象患者・目的及び試験概要 | 有効性 |
|----|-----------------------------|---------|
| | | 安全性・その他 |
| 26 | ・1965 年から 1985 年の間で、CNS に起因 | 有効性 |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>する Native valve endocarditis (NVE、固有弁心内膜炎) 患者 21 名 (性別: 男性 17 名、女性 4 名、年齢: 平均 53 歳、20-85 歳)</p> <p>・心内膜炎の亜急性の合併症が多発し、動脈塞栓が 5 名、新たな心電図伝導系異常 9 名、うっ血性心不全 8 名、環状又は心筋膿瘍が 5 名、弁損傷が 3 名であった。</p> | <p>・感受性テストに基づいた抗生物質治療により 21 名中 17 名 (81%) が治癒した。</p> <p>・第一選択薬別の治癒率は、βラクタム 16 例中 12 例 (75%)、VCM 5 例中 5 例 (100%) であった。</p> <p>・レジメ別の治癒率は単剤治療が 11 例中 7 例 (64%)、アミノグリコシド及び/又は RFP との併用治療 10 例中 10 例 (100%) であった。</p> <p>・細菌学的検査では、16 検体の菌種が同定され、<i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>S. epidermidis</i>) 8 株、<i>Staphylococcus wameri</i> 2 株、<i>Staphylococcus cohnii</i> 2 株、<i>Staphylococcus saprophyticus</i>、<i>Staphylococcus hemolyticus</i> 及び <i>Staphylococcus hominis</i> が各 1 株であった。このうち、3 株がメチシリン耐性であり、院内感染患者から分離されたものであった。</p> |
|--|---|---|

【発熱性好中球減少症】

| 文献 | 対象患者・目的及び試験概要 | 有効性 |
|----|---|--|
| | | 安全性・その他 |
| 27 | <p>・FN に罹患した小児入院患者 (新生児～12 歳 321 例)</p> <p>・VCM (102 例) と LZD (219 例) の有効性と安全性を比較</p> | <p><u>有効性</u></p> <p>・除菌率</p> <p>MRCNS : VCM 83%、LZD 85% (P=0.87)</p> <p>MRSA : VCM 90%、LZD 88% (P=0.89)</p> <p><u>安全性</u></p> <p>VCM 群では red man 症候群 10%、発赤 7%、下痢 6%等が認められ、LZD 群では下痢 4%、嘔吐、血小板減少症及び軟便各 2%等が認められた。</p> <p>VCM 群では、red man 症候群及び発赤の発現率が有意に高かった。</p> |

【腹膜炎】

| 文献 | 対象患者・目的及び試験概要 | 有効性 |
|----|---|---|
| | | 安全性・その他 |
| 28 | <p>・1995 年から 2006 年までの腹膜透析に関連した腹膜炎は 2037 感染エピソード (このうち CNS 感染症は 155 例に発症した 232 感染エピソード、VCM が投与されたのは 75 感染エピソード)</p> <p>・2000 年から 2006 年に分離された CNS 99 株は感受性が検討され、49 株 (50%) がメ</p> | <p><u>有効性</u></p> <p>VCM 投与患者において、治療中に死亡 1 件、カテーテル抜去 3 件であり、主要効果があったのは 71 件 (治癒 51 件、再発 10 件、別の菌種による再感染 10 件) であり、遠隔期 (投与終了 4 週後以降) の再発は 7 件であった。</p> |

| | | |
|----|---|---|
| | <p>チシリン耐性とされた。</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ CEZ との比較 有効率 CEZ 群 : 95.5% VCM 群 : 94.6% (P=0.9) 再発率 CEZ 群 : 32.0% VCM 群 : 27.9% (P=0.6) ・ 他剤から VCM への変更 <p>CEZ を投与した 112 件のうち、効果不十分のため VCM に変更した感染エピソードは 39 件であり、カテーテル抜去 1 件、効果あり 38 件（治癒 30 件、再発 6 件、別の菌種による再感染 2 件）であり、遠隔期（投与終了 4 週後以降）の再発は 6 件であった。</p> <p>CEZ 以外の抗生物質を投与した 45 件のうち、効果不十分のため VCM に変更した感染エピソードは 16 件であり、カテーテル抜去 1 件、効果あり 15 件（治癒 11 件、再発 2 件、別の菌種による再感染 2 件）であり、遠隔期（投与終了 4 週後以降）の再発は 4 件であった。</p> |
| 29 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 1984 年 1 月から 1988 年 12 月まで PUH (Presbyterian university hospital program) 及び VA (Oakland Veterans Administration Program) で腹膜透析に関連した 18 歳以上の腹膜炎患者は 360 例 ・ CNS によるものは 25% (89 例) であり、その 13% (12 例) がメチシリン耐性ブドウ球菌属による腹膜炎 (MRSP)。 ・ PUH での MRCNS 感染は 115 例 (60%)。 | <p><u>有効性</u></p> <p>MRSP の 9 感染エピソードのうち、7 件で VCM の腹腔内投与が一時的に成功した（カテーテルは 6 件が 10 カ月から 3 年の間、留置し、1 件が腹壁ヘルニアのため MRSP 治療 5 カ月後に抜去された）。</p> |

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

総説及びメタ・アナリシスの報告として以下に概要を示す。

1) コクランレビュー（総論）

① Additional anti-Gram-positive antibiotic treatment for febrile neutropenic cancer patients.³⁰⁾

抗生物質に耐性のグラム陽性菌に対する特定の抗生物質（VCM、TEIC 等）での治療では、病原菌が同定されるまで治療開始を待つことが出来るので、がん患者の静脈内留置カテーテルに起因する抗生物質耐性グラム陽性菌による感染症に対し、経験的投与を行う必要はない。治療では、標準的なレジメンにこれらの菌種をカバーする特定の抗生物質を加えれば良い。

原因菌の同定以前に抗生物質が投与された無作為化比較試験、13 試験を選択し、その中でグラム陽性菌に対する治療で特定の抗生物質を含むレジメンと含まないレジメンの有効性が

比較された。その結果、感染後の死亡率、罹患率で大きな違いはみられなかった。これらの特定の抗生物質は、グラム陽性菌感染症に対する最後の治療手段となる抗生物質であり、日常診療での使用は、感染菌種が明確になった場合のみに制限すべきである。

② Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. ³¹⁾

人の細菌性疾患の原因で最も一般的な細菌のひとつに、ブドウ球菌があり、皮膚、肺、血液に感染を引き起こす。多くの例、特に院内感染例では、通常の抗生物質は有効ではなく、より強力な薬剤が必要である。TEIC と VCM の両剤は、本菌に対し有効であるが、VCM は、毒性、特に腎毒性が TEIC と比べて強いことが懸案となっている。本レビューでは 24 試験 (2,610 患者) を調査し、両剤の有効性、安全性が評価された。

有効性の点で、TEIC と VCM はほぼ同じであった：臨床的治癒 (リスク比 1.03、95%CI 0.98 - 1.08)。微生物学的治癒 (リスク比 0.98、95%CI 0.93 - 1.03)。死亡率 (リスク比 1.02、95% CI 0.79 - 1.30)。

安全性の比較では、有害事象の発現頻度は TEIC で低く、皮膚疹 (リスク比 0.57、95%CI 0.35 - 0.92)、Red man 症候群 (リスク比 0.21、95%CI 0.08 - 0.59)、全体の有害事象 (リスク比 0.73、95%CI 0.53 - 1.00) であった。また、TEIC は VCM に比べ、腎毒性のリスクも低かった (リスク比 0.66、95%CI 0.48 to 0.90)。

③ Vancomycin for prophylaxis against sepsis in preterm neonates. ³²⁾

VCM の予防的投与により、新生児の院内敗血症や早産児の CNS 性敗血症の発現は低下したが、死亡率、在院日数及び腎毒性は、投与群と非投与群で顕著な差はみられなかった。抗生物質の予防的投与が VCM 耐性菌の出現を助長するとの懸念があるものの、「どのような状況のもとで出現し易いのか」といった発現に関わるリスクを突き止めるに足る証拠は不十分である。臨床的にベネフィットは証明されているが、VCM を予防的に投与した超低出生体重児で、臨床的に大きな改善があったとの報告がなされていないことから、現時点では、VCM を予防的に早期新生児に投与すべきではない。

2) メタ・アナリシスのその他のレビュー

① Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. ³³⁾

グリコペプチド系抗生物質の使用なしで過去 20 年間にわたる感染症の臨床を考察することは難しい。現在、臨床では VCM と TEIC の 2 剤が使用され、一般的な適応症において万能であることが報告されている。

これらの薬剤の幾つかの好ましい特性は以下のように要約される：①他の多くの抗生物質に対し耐性の細菌を含め、グラム陽性菌に対し広域の活性を示すこと、②外来治療も可能な 1 日 1 回又は 2 回投与が可能な魅力的な薬物動態、③βラクタムや他の抗生物質と構造を異にすることに加え、その一般的な安全性の特長により、他の抗生物質レジメンに耐えられない患者に対しても使用できること。

それゆえ、40年以上の臨床使用とこのクラスの薬剤に対する乱用使用時期の一時的な耐性菌の出現にもかかわらず、依然として新規のグリコペプチド抗生物質の開発への期待がある。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

1) グラム陽性菌による血流感染、MRCNSによる感染症

海外の成書においてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th Edition) ³⁴⁾

【菌血症及び心内膜炎】(p.455-456)

最近議論されてはいるが、VCMはなおも菌血症、心内膜炎やメチシリン耐性ブドウ球菌による他の重症感染症の初期治療における治療薬の選択肢の一つである。また、βラクタムにアレルギー歴のある患者では、メチシリン感受性ブドウ球菌による感染症にも適用される。ブドウ球菌属による心内膜炎のVCM治療の失敗が報告され、①*S. aureus* 心内膜炎患者に対する静脈内投与で効果不十分例が高率であること、②MRSA患者において反応が遅い(菌血症の持続期間の中央値は7日)こと、③MSSA心内膜炎患者の14日コース治療の失敗がクロキサシリンに比べて高率であること等、に基づいてその有効性が疑問視されている。MSSA菌血症患者での転帰はより悪いことを示す試験のため、VCMはその利便性だけで使用してはならない。βラクタムに急性過敏症の反応歴の疑いのあるMSSA心内膜炎患者に投与する際は、ペニシリンアレルギーの皮膚テストを実施すべきである。

メチシリン耐性ブドウ球菌による人工弁心内膜炎に対しては、リファンピシン(RFP)との併用でVCMを6週間、ゲンタマイシン(GM)との併用で2週間の投与が推奨されている。この併用処方、*S. epidermidis*人工弁心内膜炎患者での成績に基づいている。MRSA人工弁心内膜炎に対しては臨床的なベネフィットの根拠がないにもかかわらず、予後不良のため(可能ならば外科治療を実施すべきではあるが)、同じ処方が推奨されている。

ブドウ球菌属による心臓固有弁及び人工弁心内膜炎の治療処方として、以下の記載があった。

- ・固有弁でメチシリン感受性ブドウ球菌の場合：VCM 15mg/kg、静脈内投与、12時間ごと、4～6週(βラクタムアレルギーの患者に推奨)
- ・人工弁でメチシリン感受性ブドウ球菌の場合：VCM 経口/静脈内投与 + RFP と GM 静脈内投与/筋肉内投与

【骨髄炎】(p.1459)

各種菌の成人骨髄炎に対する抗菌剤治療法として、以下の記載があった。

VCMの第一選択処方：Staphylococci-methicillin/oxacillin/nafticillin 耐性菌(MRSA)の場合、VCM 15mg/kg、静脈内投与、12時間ごと、4～6週又はダプトマイシン 6mg/kg、静脈内投与、24時間ごと

VCMの代替処方：Staphylococci-methicillin/oxacillin/nafticillin 感受性菌の場合、VCM 15mg/kg、静脈内投与、12時間ごと、4～6週(RFP 600mg、経口投与、1日1回を追加可能)

MIC \geq 0.5 μ g/mLのEnterococci又はStreptococci：VCM 15mg/kg、静脈内投与、12時間ごと、4

～6週（GM 硫酸塩 1mg/kg 静脈内又は筋肉内投与、8時間ごと、1～2週を追加可能）
ブドウ球菌属に対する古典的治療レジメン（MRSA の場合）：VCM 1g、静脈内投与、12時間ごと

【外傷・熱傷及び手術創等の二次感染】（p.3899）

周術期の抗菌剤での予防として、外科で最もよく用いられる抗菌剤の推奨処方として以下の記載があった。

心臓（人工弁手術、冠動脈バイパスグラフト、他の心臓切開、ペースメーカーや除細動器の置換）：VCM 1g、完全膝/股関節形成術：VCM 1g、血管：VCM 1g、神経外科（頭骨切開、CSF シェント配置）：VCM 1g、いずれも初回投与の6～12時間後。

ただし、VCM の使用は、患者がβラクタム抗生物質にアレルギーがある場合や、MRSA 又はMRCNS の感染率が高い施設での人工物/装置の埋め込みを含む手術の場合以外は、日常的予防には勧められない。グラム陰性病原体の可能性がある場合（例えば、鼠径部切開、下肢血流手術、子宮摘出、腹部手術）には、グラム陰性菌活性のある別の薬剤を VCM と併用すべきである。

本邦の成書において VCM の使用について以下のとおり記載されていた。

① 今日の治療指針 2011 年度版³⁵⁾

【敗血症】（p.232-233, 1158）

敗血症は全身性炎症反応症候群（SIRS）のうち、感染によって惹起されたものと定義されている。感染症の原因微生物は細菌、真菌、ウイルスなど多岐にわたるが細菌感染症の頻度が高く、敗血症が疑われれば速やかに血液培養を行う。初期には広域抗菌薬を遅延なく投与し、経過が良好で培養結果から狭域抗菌薬に感受性があれば変更する。重症敗血症の抗菌薬療法以外の治療については、Surviving Sepsis Campaign Guideline 2008 を参考にするが、一部はわが国の医療の現状と異なっている。①初期抗菌薬、②好中球減少時、③原因菌が MRSA の場合等に分け抗菌薬の処方が検討されている。③の場合は、VCM（500～1000mg/回、6～12時間ごとに1日2～4回点滴静注する）、TEIC、アルベカシン、LZD のいずれかを TDM を行いながら投与する。

【化膿性髄膜炎】（p.228-229）

「細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」（「5.（4）3）②細菌性髄膜炎の診療ガイドライン」の項、参照）に従い治療するとの記載があった。

② メルクマニュアル 第18版³⁶⁾

【敗血症】

原因不明の敗血症性ショックに対する投与計画において、メチシリン耐性ブドウ球菌又は腸球菌が疑われる場合には、VCM を加えなければならない。培養及び感受性の検査結果が出たら、それに応じて抗生物質の投与計画を変更する。抗生物質はショックが回復して感染の証拠が消失した後も、数日間は投与を続ける。

【感染性心内膜炎】

原因菌は通常は細菌（一般的にはレンサ球菌及びブドウ球菌）又は真菌による。感染部位、菌血症の感染源、宿主の危険因子（例、静注薬物の乱用）により異なるが、全体としては80～90%の症例がレンサ球菌及び黄色ブドウ球菌に起因する。亜急性細菌性心内膜炎（SBE）、人工弁心内膜炎（PVE）の起因菌として抗菌薬耐性の微生物（例：表皮ブドウ球菌等）の記載があった。感染性心内膜炎は、発熱、心雑音、点状出血、貧血、塞栓現象及び心内膜の疣贅を引き起こす。心内膜に感染する微生物は、遠隔の感染部位（例：皮膚膿瘍、尿路感染）に由来する場合もあるが、中心静脈カテーテル又は薬物注射部位など侵入門戸が明らかな場合もある。植え込まれた異物（例、脳室または腹腔シャント、器具）はほとんどどのようなものでも細菌コロニー形成のリスクを有するため、菌血症ひいては心内膜炎の感染源となる。心内膜炎は、侵襲的な歯科的、内科的、外科的な手技において典型的に起こる無症候性の菌血症によっても生じうる。歯肉炎患者においては歯磨きや咀嚼で菌血症（通常は緑色レンサ球菌による）が生じることがある。微生物を同定する前の初期療法では、可能性のある全ての微生物に対して効果を示す広域スペクトル抗菌薬を使用すべきである。

典型的には、自然弁で静注薬物乱用者でない患者に対しては、アンピシリン 500mg/時 持続静注、ナフシリン 2g 4時間ごと 静脈内投与、又は、GM 1mg/kg 8時間ごと 静脈内投与を併用する。人工弁の患者に対しては、VCM 15mg/kg 12時間ごと 静脈内投与、GM 1mg/kg 8時間ごと 静脈内投与、又は、RFP 300mg 8時間ごと 経口投与を併用する。静注薬物乱用者に対しては、ナフシリン 2g を4時間ごとに静脈内投与する。いずれの処方においても、ペニシリンアレルギーの患者についてはVCM 15mg/kg 12時間ごと 静脈内投与を代わりに使用する。

【血流感染（中心静脈カテーテル感染を含む）】

「敗血症及び敗血症性ショック」の治療法に準じるとされる。

【外傷・熱傷及び手術創等の二次感染】

熱傷：感染を対象とした抗生物質の予防投与は行わないが、最初の7日間に感染が明らかであるとき、経験に基づいた初期の抗生物質療法では、*S. aureus* およびレンサ球菌を対象に含める必要がある。7日目以降に発現する感染は、グラム陽性菌にもグラム陰性菌にも有効な抗菌スペクトルがより広域な抗生物質を用いて治療する。抗生物質選択は、培養と感受性検査の結果に基づいて、引き続き調整する。

外傷・手術創：外傷、手術創といった項分類での記載はないが、「ブドウ球菌感染症」の項の中で、外傷部位や手術創において *S. aureus* や *S. epidermidis* の感染が問題となる。治療には通常ペニシリナーゼ耐性βラクタム系を使用するが、抗生物質耐性がよくみられるため、VCMを要することがある。*S. epidermidis* のようなコアグララーゼ陰性種は院内感染との関連性が増大している。一部の菌株は最新のリボソーム標的抗生物質（例、リネゾリド、キヌプリスチン+ダルフォプリスチン）又はダプトマイシン（リポペプチド抗生物質）以外の全てに耐性である。

【化膿性髄膜炎】

急性細菌性髄膜炎は劇症型で、しばしば致命的な、髄膜で始まる化膿性感染症である。早

急に治療を行わなければ、昏蒙及び昏睡に至る。診断は髄液検査により行う。治療には抗生物質が必要であり、しばしば第3または第4世代セファロスポリン、VCM、アンピシリンを用いて経験的に開始する。急性細菌性髄膜炎の治療薬として、VCMは菌種不明の場合やメチシリン耐性ブドウ球菌の場合、その使用が推奨されている。

③ サンフォード感染症治療ガイド第41版 2011年³⁷⁾

【カテーテル感染】(p.108)

血管静脈ラインや皮下トンネルを形成して挿入されている静脈カテーテルとポートに起因し、原因菌として *S. epidermidis* や MRSA/MSSA が考えられる場合には、VCM 1g を 12 時間ごとに静脈内投与する。菌分離で *S. epidermidis* の場合は、カテーテルを留置しても可能。7～10 日間の投与で 80% 治癒との報告がある。

また、菌種が *S. epidermidis* の場合、VCM と RFP の併用も推奨されている。

【外傷・熱傷及び手術創等の二次感染】(p.90, 93-94, 269-272)

熱傷：熱傷創からの敗血症の原因菌として、*S. pyogenes*、*Enterobacter* 属、*S. aureus*、*S. epidermidis*、*E. faecalis*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、真菌などがある。一次、二次選択薬として、VCM は用いられている。推奨治療として、(VCM 1g、静脈内投与、12 時間ごと) + (アミカシン 10mg/kg 初回投与に続いて 7.5mg/kg、静脈内投与、12 時間ごと) + [PIPC 4g、静脈内投与、4 時間ごと (PIPC の 1 日投与量の半量を痂皮下組織に投与し、12 時間以内に痂皮を外科的に切除する)]。PIPC が使えなければ PIPC/TAZ でもよい。VCM に代えてダプトマイシン (4 mg/kg、静脈内投与、24 時間ごと) も使用できる。

手術：整形外科的手術時 (清潔で埋め込み術なし、髄液シャント術、関節置換術)、CEZ 1～2g、静脈内投与、1 回又は VCM 1g、静脈内に 1 回投与する [なお、National Surgical Infection Prevention Project (NSIPP) のワークグループは手術後 24 時間以内の予防投与中止を推奨している]。心臓血管外科手術時の感染予防としての使用も推奨されている。

感染創：VCM は感染創、四肢-外傷後、発熱があり敗血症を伴う入院患者に対して単剤あるいは他剤との併用で第一次及び第二次選択薬として用いられている。

【骨髄炎】(p.12-13)

血行性の骨髄炎の場合には、経験的治療を推奨 (なお、治療開始とともに菌分離を試みる)。*S. aureus*、*S. epidermidis*、レンサ球菌など多くの菌が病巣や血流中より分離される。MRSA の可能性がある場合、VCM 単独、又は CAZ や CFPM と併用投与する。隣接する感染巣からの二次的な骨髄炎の場合で (末梢循環不全を伴わない)、例えば胸骨、切開術後の骨髄炎で *S. aureus*、*S. epidermidis* による感染が想定される場合、VCM 30～60mg/kg/日 2～3 回に分割投与し、目標トラフ濃度 15～20µg/mL を達成・重症感染に対して推奨される。

【腹膜炎】(p.81)

CAPD (持続的携帯型腹膜透析) 実施時の腹膜炎の原因菌として、高頻度に *S. aureus* や *S. epidermidis*、緑膿菌 (7%)、グラム陰性桿菌 (11%)、無菌 (20%) 等が分離される。妥当な経験的投与の組合せとして、VCM+CAZ、または VCM+GM が、高度重症では同じ薬剤で静注

投与を推奨している。

【関節炎】(p.55-56)

化膿性関節炎や関節内注射後感染ではMSSE(メチシリン感性*S. epidermidis*)/MRSEが40%、MSSA/MRSAが20%、緑膿菌、プロピオニ菌、抗酸菌が原因菌としてよく分離される。本症に対しては経験投与を行わず、関節内視鏡検査を行い培養/感受性試験を実施した後、適切な抗菌剤を用いて治療を開始する。MRSE及びMRSAに対してはVCMとセフェム系抗菌剤とを併用する。また、人工関節感染でMRSE/MRSAが予測される場合はVCMとRFP(経口)を併用する。

【化膿性髄膜炎】(p.16,18)

急性の細菌性髄膜炎(髄液グラム染色陰性、免疫力は正常)の患者に対する経験時治療として、*S. epidermidis*、*S. aureus*等が推定される場合の第一選択薬及び第二選択薬としてVCM(15mg/kg静脈内投与8時間ごと、トラフ値15~20µg/mLとなるよう調製)+CFPM又はCAZとの併用投与が推奨されている。また、脳外科術後・頭部外傷後、人工内耳埋め込み後の第一選択薬として、MRSAが否定されるまでVCM(500~750mg静脈内投与6時間ごと)+CFPM又はCAZ(2g静脈内投与8時間ごと)を投与する。脳室-腹腔(心房)シャント感染による脳室炎/髄膜炎で、原因菌に*S. epidermidis*、*S. aureus*、コリネバクテリウム、ジフテロイド等が予告される場合は、第一及び第二選択薬としてVCMを用いる。

2) 発熱性好中球減少症

海外の成書においてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (7th Edition)³⁴⁾

発熱性好中球減少症患者に対するVCMでの治療については、長年にわたり議論されている。最初にグラム陽性菌が分離されている場合でも、VCMの初期治療での使用は、罹患率及び死亡率に差は認められない。PIPC/TAZの48~60時間使用にもかかわらず、持続患者へのVCM追加は同じ効果が認められている。発熱性好中球減少症患者の初期治療にVCMを併用することは、カテーテル由来の重症感染症、耐性菌によるコロニー形成(すなわちペニシリン耐性、又はセファロスポリン耐性*Streptococcus pneumoniae*及びMRSA)、グラム陽性菌の血液培養、血行動態の不安定化のような限られた場合に推奨される。重症の粘膜炎がある場合や、キノロンで予防されている場合など、ペニシリン耐性ビリダンス連鎖球菌群感染に関連する場合にVCMでの初期治療を提唱するものもいる。

無作為化臨床試験での考察やガイドラインの記載から、経験的治療は患者単位、臨床的、微生物学的、疫学的に判断すべきである。ハイリスク患者で皮膚病変のある場合又は中心静脈カテーテル感染の疑いがある場合には、VCMの処方が推奨されている：静脈内投与、小児40mg/kg/日、成人2000mg/日、分2。

本邦の成書においてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① 今日の治療指針2011年度版³⁵⁾

顆粒球減少症で発熱があれば、細菌培養（感染巣の他、必ず血液培養を行う）を提出し、結果をまたずに直ちに広域スペクトラムを有する抗菌薬を投与する（empiric therapy）。セフェピム、セフトジジム、メロペネムを用いた初期治療を3日間実施しても効果がみられなかった場合、細菌培養と感受性試験の結果をもとに薬剤を変更する。MRSA 感染症や粘膜障害が強い場合はVCMをTDM下で1回1g、1日2回、点滴静注する。別の治療法としてTEICの静脈内投与も推奨されている。

② メルクマニュアル 第18版³⁶⁾

【発熱性好中球減少症】

発熱又は低血圧が認められるFNの場合は、重篤な感染症が疑われるので、経験的な高用量の広域スペクトル抗生物質を静脈内投与する。レジメンの選択は、最も可能性の高い感染菌、その特定の医療機関における病原菌の抗菌物質感受性、及びそのレジメンが潜在的に有する毒性に基づいて行う。VCMは、耐性微生物を作り出す恐れがあるため、他の薬物に耐性のあるグラム陽性菌が疑われる場合のみ使用する。

③ サンフォード感染症治療ガイド第41版 2011年³⁷⁾

発熱性好中球減少症（ $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ の発熱が1時間以上又は $>38^{\circ}\text{C}$ の発熱が継続し、好中球絶対数 $<500/\mu\text{L}$ ）のハイリスクの成人及び小児患者で、静注ライン感染の疑い、DRSP又はMRSAの保菌、グラム陽性球菌の血液培養陽性、又は低血圧の場合は経験的VCMの投与を検討するとの記載があった。

（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

1) グラム陽性菌による血流感染

海外のガイドラインにおいてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America.³⁸⁾

MRCNSに対しては、成人ではVCMを15mg/kg、12時間ごとの静脈内点滴（又はダプトマイシン6mg/kg/日、LZD600mg12時間ごと若しくはキヌプリスチン/ダルフォプリスチン7.5mg/kg8時間ごと）が推奨されている。また、アンピシリン耐性VCMに感受性の腸球菌（*E. faecalis*/*E. faecium*）に対しては、VCM（15mg/kg、12時間ごとの静脈内点滴）とアミノグリコシド系抗生物質のGM（1mg/kg、8時間ごと）の併用投与、又はLZD若しくはダプトマイシン（6mg/kg/日）の投与が推奨されている。小児は成人と基本的に治療方法は同じであるが、臨床評価の緊密なモニタリングと血液培養を強く支持しており、特にカテーテルが関連する菌血症には経験的投与を推奨している。具体的には、VCMは、7日齢未満で1,200g以下の新生児に対しては、24時間ごとに15mg/kg/日、7日齢未満で1,200～2,000gの新生児に対しては、12～18時間ごとに10～15mg/kg/日、7日齢未満で2,000g以上の新生児に対しては、8～12時間ごとに10～15mg/kg、7日齢以上で1,200g未満の乳児に対しては、24時間ごとに15mg/kg/

日、7日齢以上で1,200～2,000gの乳児に対しては、8～12時間ごとに10～15mg/kg、7日齢以上で2,000gを超える乳児に対しては、8時間ごとに10～15mg/kg、そして幼児や小児に対しては6～8時間ごとに分割して40 mg/kg/日の投与を推奨している。一方で、近年の調査で院内の血流感染者より分離される菌の10%は腸球菌で、その多くにカテーテルの挿入が絡んでおり、これらの分離菌の内、60%の*E. faecium*、2%の*E. faecalis*がVCMに耐性であることが報告されている。さらにLZDのような新薬に対しても耐性菌の出現が報告されていることから、適正な使用が強く求められている。

2) 好中球減少時の発熱

海外のガイドラインにおいてVCMの使用について以下のとおり記載されていた。

① 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer.³⁹⁾

初期治療

患者の合併症に対するリスクやVCMの必要性を検討し、リスクの低い成人には初期治療として、シプロフロキサシンとアモキシシリン-クラバン酸を併用し経口投与する。VCMの使用基準と合致する場合は、VCMと1剤又は2剤を併用する。その治療法として、①アミノグリコシドの有無にかかわらず、VCMとセフェピム若しくはセフトジジムを併用する、又は②アミノグリコシドの有無にかかわらず、VCMとカルバペネムを併用する、③抗緑膿菌ペニシリン、アミノグリコシドとVCMを併用する方法がある。

なお初期治療にVCMを含めることについては以下の所見を有する患者に対して注意深く投与すべきである。①中心静脈カテーテル感染が強く疑われる場合（菌血症、蜂巣炎等）、②ペニシリン及びセファロスポリン耐性肺炎球菌、又はMRSAを保菌している場合、③グラム陽性球菌が血液培養で同定され、菌種と感受性の結果が判明していない場合、④ショックや循環不全が認められる場合。

その他に、医療機関によっては、以下の患者への投与も考慮されると記載されている。①重篤な粘膜障害を認める場合、②ペニシリン耐性連鎖球菌感染症が疑われる場合、③キノロン系抗菌薬の予防的投与が行われている場合。

治療開始1週間での抗生物質の変更

・治療開始3～5日で解熱した患者

原因菌が同定されたら、より適切な抗生物質に変更する。原因菌不明の場合や最初から患者のリスク（合併症、好中球数の減少、発熱等）が低い場合、経口抗生物質で治療を開始し、合併症がなければ同じ薬剤を継続する。患者のリスクが低く、合併症もなく、最初から静脈内投与での治療が開始されたなら、治療開始後48時間後に治療レジメンを成人に対しては、経口シプロフロキサシンとアモキシシリン-クラバン酸に、小児にはセフィキシムの投与にそれぞれ変更する。もし、患者が最初からハイリスクで、その後合併症がない場合には、同じ静脈内投与剤を継続使用する。

・治療3～5日間、発熱が持続する患者

3日目に治療法を再評価し、臨床的に悪化の兆しがなければ、同じ抗生物質の使用を続け

る。培養で菌分離ができなければ、VCM の使用を中止し、進行性の疾患があれば別の抗生物質を変更する。治療 5 日後でも熱があるようなら、抗生物質の処方の有無にかかわらず、抗真菌薬を加える。

抗生物質での治療の期間

- ・ 治療開始 3 日までに解熱した患者

患者の好中球数が 2 日連続して 500 個/mm³ 以上あり、厳密な感染部位も無く、菌培養も陰性で 48 時間以上発熱がない場合、抗生物質の投与を中止する。患者の好中球数が 7 日まで 500 個/mm³ 以下で、最初からリスクも低く合併症もなく、解熱状態が 5～7 日間持続した場合、治療を中止する。最初からハイリスクで合併症がない場合は、抗生物質での治療を継続する。

- ・ 3 日目も発熱が持続する場合

患者の好中球数が 500 個/mm³ 以上ならば、500 個/mm³ 以上に回復した 4～5 日後に抗生物質の投与を中止する。患者の好中球数が 500 個/mm³ 以下ならば、使用抗生物質を再評価し、更に 2 週間抗生物質の治療を継続する。疾患部位が見つからない場合は、治療の再評価と中止を検討する。患者のリスク度、発熱の持続期間、原因菌、好中球数を考慮し、特にリスクの高い患者には VCM を用いる。

② Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. ⁴⁰⁾

好気性のグラム陽性球菌に抗菌力のある VCM や他の薬剤は、FN の治療のファーストチョイスのレジメンには推奨されないが、カテーテル関連感染症、皮膚又は軟部組織感染症、肺炎や血行動態不安定の患者に対しては使用を検討すべきである。MRSA 感染が疑われ、38.3°C 以上の発熱かつ白血球減少症 ($\leq 0.5 \times 10^9$ cells/L) でハイリスクの患者（白血球減少症が 7 日以上持続、あるいは臨床的に不安定、あるいは合併症のある患者）で蜂巣炎や肺炎の患者には VCM 又は LZD を投与する。

本邦のガイドラインにおいて VCM の使用について以下のとおり記載されていた。

① 発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン (日本臨床腫瘍学会) ⁴¹⁾

FN に対する経験的投与 (エンピリック治療) として、全例に抗 MRSA 薬を併用する根拠は乏しい (推奨グレード D)。ただし、MRSA などの薬剤耐性グラム陽性菌感染が強く疑われる状況では、VCM など抗 MRSA 薬の併用を考慮する (推奨グレード B) こと、及び経験的に VCM を投与した場合、VCM による治療が必要なグラム陽性菌が検出されなければ、2～3 日で VCM を中止することとされている。

また、MRSA を含む他剤耐性グラム陽性菌感染のリスクがあれば、抗 MRSA 薬を併用する (推奨グレード B) こと、及びグラム陽性菌の血流感染や蜂窩織炎などの皮膚軟部組織感染では、MRSA を含む他剤耐性グラム陽性菌による感染の可能性もあるので、原因菌の感受性が判明するまでの間、VCM を用いることとされている。

3) MRCNS による感染症

海外のガイドラインにおいて VCM の使用について以下のとおり記載されていた。

- ① Infective Endocarditis -Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications- A Statement for Healthcare Professionals From the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association. ⁴²⁾

【感染性心内膜炎】

人工弁心内膜炎を起こす CNS は、心内膜炎の外科手術後 1 年以内に再発した場合、通常、オキサシリンに耐性である。オキサシリンに対する感受性が不明な場合、オキサシリン耐性を想定し、それ相応の治療を計画しなければならない。オキサシリン耐性ブドウ球菌属の菌を用いた実験的心内膜炎モデルや CNS による人工弁心内膜炎治療の限られた臨床経験等の証拠により、心内膜炎の適切な治療は RFP と GM を併用した VCM 療法であることが示唆されている。GM は最初の 2 週間に限定して投与し、VCM と RFP は最低 6 週間投与する。菌が GM に耐性で、アミノグリコシドに感受性であれば、GM に代えて VCM を投与する。利用可能な全てのアミノグリコシドに耐性ならば、アミノグリコシドによる治療は中止する。

第一世代のセファロスポリンあるいは VCM は、ペニシリンアレルギーの患者に対し、ナフシリンの代替薬となる。VCM での治療対象菌種、推奨レジメンが記載されており、人工弁/装置を装着していない心内膜炎患者のオキサシリン耐性ブドウ球菌属による治療では、VCM の血中濃度をモニターしながら、VCM 30mg/kg 静脈内投与、12 時間ごと、6 週間の投与を推奨している。また、人工弁心内膜炎患者のブドウ球菌属による治療では、血中濃度のモニター下で、小児と成人それぞれ異なるレジメンが推奨されている。

【成人】

VCM : 30mg/kg/日、分 2、静脈内投与、6 週間以上
+RFP : 900mg/日、分 3、静脈内/経口投与、6 週間以上
+GM : 3 mg/kg/日、分 2~3、静脈内/筋肉内投与、2 週間

【小児】

VCM : 40mg/kg/日、分 2~3、静脈内投与、6 週間以上
+RFP : 20mg/kg/日、分 3、静脈内/経口投与、6 週間以上
+GM : 3mg/kg/日、分 3、静脈内/筋肉内投与、静脈内投与、2 週間

- ② ISPD Guidelines/Recommendations Consensus guidelines for the treatment of peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis. ⁴³⁾

【腹膜炎】

「腹膜透析を受けている小児患者の腹膜炎治療に関するガイドライン」では、経験的投与の項に、発熱と腹部痛の両方、又はそのいずれかがある患者で、① MRSA 感染症の病歴があ

る、② 直近又は現在、出口部/トンネル感染症がある、③ *S. aureus* が鼻/出口部に定着している、及び④ 2歳以下の幼児患者に対しては、セフトジジムとの併用でグリコペプチド抗生物質（VCM、TEIC）を腹腔内に投与すべきであると記載されている。

また、グラム陽性菌による腹膜炎の治療の改良の項には、グラム陽性菌による腹膜炎は50%以上を占める。CNSによる腹膜炎は接触汚染の典型的な結果であり、*S. aureus*による感染は、通常、ブドウ球菌の鼻腔保菌の有無にかかわらず、カテーテル/トンネル出口部感染との関連がある。腹腔サンプルの培養でメチシリン耐性の *S. aureus* あるいは CNS 陽性の患者には、RFP 併用の有無に関わらず、クリンダマイシン、VCM、TEIC の使用が推奨されている。

国内のガイドラインにおいて VCM の使用について以下のとおり記載されていた。

- ① 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（日本循環器学会：2001-2002 年度合同研究班報告）⁴⁴⁾

【感染性心内膜炎】

感染性心内膜炎と診断され、原因菌が腸球菌の場合、腸球菌のペニシリン G に対する感受性は一般に良好ではなく、またセフェム系薬に対しても全般に耐性を示す。したがって、治療は併用療法を原則とし、アンピシリンと GM を投与する。ペニシリンアレルギーでは VCM 又は TEIC と GM を投与する。また、メチシリン耐性ブドウ球菌の場合の代表的菌種は MRSA である。*S. epidermidis* に代表される CNS においても、メチシリン耐性の場合には MRSA に準じて治療する。抗菌薬は VCM が第一選択となる。グリコペプチド系薬では他に TEIC がある。TEIC の投与量・投与間隔の設定に関して、TDM に基づいた十分なデータは現時点ではない。VCM を参考に、実際の TDM による値に対して経験的に行われているのが現状である。

- ② 細菌性髄膜炎の診療ガイドライン（日本神経感染症学会治療指針作成委員会編）⁴⁵⁾

【化膿性髄膜炎】

細菌性髄膜炎は未治療では転帰不良で、致死性であるため、菌の培養結果を待たずに、診療ガイドラインの治療アルゴリズムに従い、経験的治療を早急に開始すべきである。起炎菌としてグラム陽性球菌で MRSA を含むブドウ球菌が想定される場合の抗菌薬の標準選択として、VCM 又は第 3・4 世代セフェム系又はカルバペネム系抗菌薬を用いる。ただし、MRSA が想定される状況の場合には、VCM を選択し、感受性結果が確定したら、それに従い変更する。特に VCM では、VCM 耐性菌（腸球菌や肺炎球菌）の出現が懸念されるので、不要の場合は、直ちに投与を中止する。抗菌薬に対し中間型の結果が得られた場合は、耐性菌として治療を選択する。

【外傷・手術創】

細菌性髄膜炎の診療ガイドラインではあるが、外傷や脳外科処置後、グラム陽性菌、陰性菌のいずれの菌種も感染菌となる可能性があり、陽性菌の中で多いブドウ球菌は MRSA、MRSE 等の耐性菌の可能性があるので、抗菌薬の感受性の結果が判明するまでの期間は、耐

性菌に有効な VCM 又は TEIC を使用するとの記載されている。

③ 抗菌薬使用のガイドライン⁴⁶⁾ (日本感染症学会・日本化学療法学会編)

【感染性心内膜炎】(p.160-161)

人工弁の心内膜炎の原因菌として緑色レンサ球菌よりブドウ球菌属が優位で、特に術後2カ月以内では黄色ブドウ球菌より CNS が多いとされ、また、CNS の80%以上がメチシリン耐性であるとされている。メチシリン耐性の場合は、VCM [25mg/kg (初回量) を1日1回投与、以後維持量 20mg/kg を1日1回又は2回に分けて投与] 又は TEIC とともに GM と RFP を併用投与する。

【骨髄炎】(p.181-182)

川島らは、1981～2002年に治療した498例について、細菌が検出された症例が54.4%、細菌培養陰性例17.5%、不明28.1%であり、細菌が検出された271例の内訳は MSSA 39.9%、緑膿菌21.8%、*S. epidermidis* 10.7%の順であったとしている。また、田所らは1989～1998年に治療された28例中、*S. aureus* が約71%を占め、このうち MRSA が60%で、MRSA の割合が増加しているとしている。このように化膿性骨髄炎の原因菌は、現在においても *S. aureus* が主流である。

MRSA の場合は VCM あるいは TEIC が第一選択薬となる。MRSE の場合、MRSA の治療 (VCM、TEIC、アルベカシン：但し保険適応外) と同じである。

【化膿性髄膜炎】(p.89-91)

成人細菌性髄膜炎に対する経験的投与として、頭部損傷、脳神経外科手術後、脳脊髄液シヤント等の術後、MRSA/MRSE に罹患した患者を対象に VCM と他剤を併用投与するとの記載あり。また、成人細菌性髄膜炎における各種原因菌における抗菌薬の選択として、MRSA 及び *S. epidermidis* の記載があった。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

要望内容に係る開発は本邦では行われていない。

(2) 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について

本邦では、海外のように無作為化比較試験は行われていないが、少数症例での報告があり、VCM はグラム陽性球菌による血流感染、発熱性好中球減少症、MRCNS 感染症の治療薬としての使用実態が認められた。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

VCM は既に MRSA 感染症の治療薬として、成人及び小児における有効性は本邦及び海外で確立されている。

要望された効能・効果それぞれについて本邦における有効性は以下のとおり考える。

① グラム陽性球菌による血流感染（中心静脈カテーテル感染）について

米国及び独国で承認されており、各種成書及びガイドラインにおいても推奨されていることから、当該疾患における有効性は海外においては確立していると考えられる。また、国内外で数多くの使用実態が認められたことから、VCM は、その有効性が期待できると考える。

② 好中球減少時の発熱について

海外においては比較試験が実施されており、対照薬を大きく下回らない有効性が認められている。本邦においても、成書、ガイドライン等で、その使用が記載されていることから、有効性は期待できると考える。

③ ペニシリンアレルギーのある場合の代替薬

米国で承認されており、一部の成書・ガイドラインに記載はされているものの、本邦における使用実態を公表文献からは確認することが困難であった。したがって、本適応症の日本人における有効性及び安全性については明確になっていないと考える。

④ MRCNS

海外では、米国で MRCNS に対する使用が承認されている他、英国では他の抗生物質に耐性の *Staphylococcal* 感染症に対し適応を有している。また、国内外における成書、ガイドラインにおいても、MRCNS に対する使用が推奨されている。さらに、報告は少ないものの、本邦において使用経験が認められ、いずれも臨床効果が得られている。

なお、国内外における MRCNS の感受性の異同について、本邦においては、2008 年における MRCNS (*S. epidermidis*, *S. haemolyticus*) の MIC₉₀ はいずれも 2µg/mL であった。また、海外においては、2008～2009 年におけるオマーンの医療施設における報告⁴⁷⁾ では、分離された MRCNS 130 株について、MIC ≤ 0.5µg/mL 以下の株が 112 株、MIC = 1µg/mL の株が 18 株であったことが報告されており、国内外で大きく異ならないと考えられるため、本邦においても、海外と同様に VCM の有効性は期待できるものと考ええる。

⑤ PRE

海外では、米国において腸球菌による感染性心内膜炎の適応症にて承認されているものの、国内外における使用実態を公表文献からは確認することができなかった。したがって、本適応症の日本人における有効性及び安全性については明確になっていないと考える。

(2) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外の文献報告では、主な副作用として、腎機能障害（クレアチニン上昇等）、肝機能障害（臨床検査値異常）、下痢、発疹、そう痒、Red man 症候群、貧血等が認められたとされている。国内の文献報告でも、日本人に発現した副作用は海外で報告されたものと大きな相違はなく、また、いずれの副作用も本邦において添付文書等ですでに注意喚起されているものであった。

以上のように、疾患に特異的な有害事象は報告されておらず、用法・用量も既承認の用法・用量と同一であることから、安全性に大きな問題はないと考えられる。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

好中球減少時の発熱（FN）及び MRCNS については、VCM の有効性及び安全性は海外で実施された比較試験において対照薬の有効性及び安全性を大きく下回らないことが確認されており、学術雑誌や教科書でもその使用が推奨されていることが確認された。したがって、要望内容に関する有効性および安全性は、医学薬学上公知であると判断する。

血流感染については、ほとんどの文献報告が、「敗血症」を対象としたものであり、厳密に「血流感染」を対象とされていない、又は「血流感染」と「敗血症」に明確に切り分けることは難しく、「血流感染」の多くが「敗血症」の概念に包含されていると考えられたため、敗血症として検索が行われた。その結果、学術雑誌や成書でその使用が推奨されていた。本邦では既に敗血症の効能・効果を取得していることから、改めて効能・効果追加のための製造販売承認申請を行う必要はないものとする。

PRE 及びペニシリンアレルギーのある患者については、海外において一部の国では承認されているものの、本邦での使用実態が不明であり、学術雑誌及び教科書においてもその使用が必ずしも第一選択薬として推奨されているわけではないことから、公知であると判断することは困難であるとする。

なお、ペニシリンアレルギーのある患者に対しては、現在でも、MRSA による既承認の適応症であれば VCM が選択されうる状況にあり、一方、MRSA 以外の原因菌による重症感染症の場合にはセフェム系薬（交差反応性が低いと考えられる場合）、キノロン系薬、アミノグリコシド系薬等の他の既承認薬が適切に選択される状況にあるものとする。新たな開発を求めるものではないとする。

また、PRE については、上記のように海外における情報が乏しく、本邦における使用実態が不明であることから、このスキームでの速やかな開発が求められる状況にはないとする。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

海外及び国内の文献、成書、ガイドライン等を踏まえ、下記の効能・効果とすることが適切であると考ええる。

1. <適応菌種>

バンコマイシン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、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、腹膜炎、化膿性髄膜炎

2. <適応菌種>

バンコマイシンに感性のペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)

<適応症>

敗血症、肺炎、化膿性髄膜炎

3. <適応菌種>

バンコマイシンに感性のメチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)

<適応症>

敗血症、感染性心内膜炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎

4. MRSA 又は MRCNS 感染が疑われる発熱性好中球減少症

(下線部追記)

設定根拠

①好中球減少時の発熱

要望された効能・効果は「好中球減少時の発熱」であったが、本邦における効能・効果としては、既承認薬と同様であり、また、臨床現場に即した用語であると考えられる「発熱性好中球減少症」とすることが適切であると考ええる。また、「10.その他」の項で考察するように、VCM の不適切な使用は、VCM に対する耐性菌が生じる可能性があることから、MRSA 及び MRCNS の感染によると考えられる発熱性好中球減少症のみを効能・効果とすべきと考ええる。

②メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌

MRCNS の適応症としては、成書及びガイドラインの記載及び使用実態に基づき、「敗血症、感染性心内膜炎、発熱性好中球減少症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、関節炎、腹膜炎、化膿性髄膜炎」とすることが適切であると考ええる。

(2) 用法・用量について

要望のあった用法・用量は、調査した文献、ガイドライン及び成書（教科書）に記載されている用法・用量とほぼ同じであり、既承認用法・用量を逸脱していなかった。

したがって、用法・用量の変更は行わず、既存の用法・用量どおりとすることが適切であ

ると考える。

[既承認の用法・用量（変更なし）]

通常、成人にはバンコマイシン塩酸塩として1日 2g（力価）を1回 0.5g（力価）6時間ごと又は1回 1g（力価）12時間ごとに分割して、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

高齢者には、1回 0.5g（力価）12時間ごと又は1回 1g（力価）24時間ごとに、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注する。

なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

小児、乳児には、1日 40mg（力価）/kg を2～4回に分割して、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注する。

新生児には、1回投与量を 10～15mg（力価）/kg とし、生後1週までの新生児に対しては12時間ごと、生後1ヵ月までの新生児に対しては8時間ごとに、それぞれ 60 分以上かけて点滴静注する。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

収集されたエビデンスは国内外のデータを網羅しており、有効性と安全性を十分に説明していると考えため、新たな試験・製造販売後調査等の実施は不要と考える。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

特になし

(3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

10. 備考

VCM は、適応疾患の重篤性や有用性の点で、医療上必要な薬剤であると判断したが、VCM が同系統薬の TEIC や合成抗菌剤の LZD とともに、MRSA 等の耐性菌による重症感染症治療において重要な位置付けにある治療薬であることから、不適切な経験的投与によるさらなる耐性菌の拡大を懸念する声も依然として根強くある^{18, 48, 49, 50}。

成書及びガイドラインに関する記載等（「5. (3) 教科書等への標準的治療としての記載状

況」及び「5. (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の項、参照)を踏まえ、VCMの投与が検討される患者については以下のとおり考える。

1) 発熱性好中球減少症

VCMは経験的な投与を行う場合においても、国内外ガイドライン等を参考にMRSA又はMRCNSが原因菌であると疑われ、疾患の重篤性等からVCMを投与する必要性が高い患者に対し、リスク・ベネフィットを判断した上で投与することを検討することが望ましいと考える。

2) メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌

VCMに感性的メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌による感染症であることを確認する等、MRSAと同様にVCMの投与対象となる症例か否かを適切に検討した上で、投与することが適切であると考ええる。

上記内容を踏まえ、耐性菌拡大のリスクとVCMの効能拡大によるベネフィットについて感染症関連学会間で十分に議論され、適応菌種や適応症についてのコンセンサスが得られること、さらにVCMの必要性が認められた場合であっても、適正使用が厳格に推進される環境が整備されることが必要と判断し、日本感染症学会及び日本化学療法学会の協力により「MRSA感染症の治療ガイドライン」の追補が今年9月に公表されていることを踏まえ、当該追補に基づき、VCMを適切に投与することが必要と考える。

11. 参考文献一覧

- 1) Carratala J, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 43: 2200-2204. 1999
- 2) Sheldon L, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 22: 677-685. 2003
- 3) Sidi V, et al. *J Chemotherapy.* 12: 326-331. 2000
- 4) Moller JC, et al. *J Perinat Med.* 25: 361-367. 1997
- 5) Baier RJ, et al. *Pediatr Infect Dis J.* 17: 179-183. 1998
- 6) Kohno S, et al. *J Antimicrob Chemother.* 60: 1361-1369. 2007
- 7) 中島 一彦他. *日本外科感染症学雑誌.* 5: 139-143. 2008
- 8) 望月 敬浩. *日本化学療法学会雑誌.* 58:233-238. 2010
- 9) 佐藤 ゆかり他. *小児感染免疫.* 4: 23-26. 1992
- 10) 村上 穰他. *日本透析医学会雑誌.* 43: 225-230. 2010
- 11) 藤田 晃三他. *Jpn J Antibiot.* 46: 505-510. 1993
- 12) Cometta A, et al. *Clin Infect Dis.* 37: 382-389. 2003
- 13) Lourdes V, et al. *Haematologica.* 84: 231-236. 1999
- 14) Ronald F. *Clin Infect Dis.* 29: 503-507. 1999

- 15) Branimir J, et al. *Clin Infect Dis*. 42: 597-607. 2006
- 16) D'antonio D, et al. *Chemotherapy* 50: 81-87. 2004
- 17) Chaw AW, et al. *Eur J Haematol Suppl* 54: 18-24. 1993
- 18) 岩尾憲明他. *化学療法の領域* 18: 107-112. 2002
- 19) Seki M et al. *Clin Pharmacology*. 4: 71-75. 2012
- 20) 小松恒彦他. *Jpn J Antibiot*. 64: 191-199. 2011
- 21) 曾根裕美子他. *稲沢市民病院紀要*. 15: 19-23. 2011
- 22) Levy M, et al. *Pediatrics*. 86(4):572-580. 1990
- 23) Lee CE, et al. *Arch Intern Med*.160(18):2819-2822. 2000
- 24) Hook EW 3rd, and Johnson WD Jr. *Am J Med*. 65(3):411-415. 1978
- 25) 石川清仁他. *日本化学療法学会雑誌*. 51: 638-646. 2003
- 26) Gregory M, et al. *Am J Med*. 83: 619-625. 1987
- 27) Sheldon L, et al. *Pediatr Infect Dis J*. 22: 677-685. 2003
- 28) Szeto CC, et al. *Clin J Am Soc Nephrol*. 3: 91-97. 2008
- 29) Holley JL, et al. *Am J Kidney Dis*. 16 (2): 142-146. 1990
- 30) Paul M, et al. *Cochrane Review*. Issue3. 2010
- 31) Cavalcanti AB, et al. *Cochrane Review*. Issue6. 2010
- 32) Craft AP, et al. *Cochrane Review*. Issue1. 2009
- 33) Finch RG. and Eliopoulos GM. *J Antimicrob Chemother*. 55: 5-13. 2005
- 34) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of infectious Diseases. 7th Edition*
- 35) 山口徹他. *今日の治療指針 2011 年度版*. 泰山堂
- 36) *メルクマニュアル 18 版 (日本語版)* Merck & Co. Inc., Whitehouse Station. N. J., USA
- 37) Gilbert DN, et al. *サンフォード感染症治療ガイド 第41 版 2011 年度版*
- 38) Leonard A, et al. *Clin Infect Disease*. 49: 1-45. 2009
- 39) Walter T, et al. *Clin Infect Dis*. 34: 730-751. 2002
- 40) Freifeld AG, et al. *Clin Infect Dis*. 52: 56-93. 2011
- 41) 日本臨床腫瘍学会. *発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン ;24-27. 2012*
- 42) Baddour LM, et al. *Circulation*. 111: e394-e433. 2005
- 43) Warady BA, et al. *Perit Dial Int*. 20: 610-624. 2000
- 44) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2001-2002 年度合同研究班報告). *Circulation J*. 67 suppl 4: 1039-1082. 2003
- 45) 日本神経感染症学会治療指針作成委員会編. *神経治療*. 24: 3-64. 2007
- 46) 日本感染症学会・日本化学療法学会編. *抗菌薬使用のガイドライン*. 2005
- 47) Sharma V, and Jindal N. *Oman Med J*. 26 (3): 186-188. 2011
- 48) Dennis L, et al. *Clin Infect Dis*. 42: 51-57. 2006
- 49) Hiramatsu K, et al. *J Antimicrob Chemother*. 40: 135-146.1997
- 50) 野村憲一他. *日本臨床* 68: 1403-1411. 2010

資料 4 - 2

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
 公知申請への該当性に係る報告書（案）
 パミドロン酸二ナトリウム水和物
 骨形成不全症

1. 要望内容の概略について

| 要望された医薬品 | 一般名：パミドロン酸二ナトリウム水和物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------|---------------------------------|--|----|-----|------|------|--------------|-----|----------|---------------|-----|------|--------------|-----|----|-----|------|------|--------------|
| | 販売名：アレディア点滴静注用 15mg、同点滴静注用 30mg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 会社名：ノバルティス ファーマ株式会社 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 要望者名 | 特定非営利活動法人 骨形成不全症協会 日本小児内分泌学会 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 要望内容 | 効能・効果 | 骨形成不全症による骨折予防 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 用法・用量 | <p><特定非営利活動法人 骨形成不全症協会> 通常、小児の骨形成不全症に対してはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与を1クールとし、通常下記の表のように投与間隔を置き繰り返す。ただし、1日投与量は60mgを超えないこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>投与量</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2歳未満</td> <td>0.5mg/kg ×3日</td> <td>2ヵ月</td> </tr> <tr> <td>2歳以上3歳未満</td> <td>0.75mg/kg ×3日</td> <td>3ヵ月</td> </tr> <tr> <td>3歳以上</td> <td>1.0mg/kg ×3日</td> <td>4ヵ月</td> </tr> </tbody> </table> <p>点滴液の調製法 アレディア注1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩水」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mLを加えて溶解後、0.1mg/mL以下の濃度となるように日局「生理食塩水」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。</p> <p><日本小児内分泌学会> 小児の骨形成不全症に対してはパミドロン酸二ナトリウム（無水物）として下記の量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与量を1クールとし、下記の表のように投与間隔を置き、繰り返す。ただし1日投与量は60mgを超えない。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>年齢</th> <th>投与量</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2歳未満</td> <td>0.5mg/kg ×3日</td> <td>2ヵ月</td> </tr> </tbody> </table> | 年齢 | 投与量 | 投与間隔 | 2歳未満 | 0.5mg/kg ×3日 | 2ヵ月 | 2歳以上3歳未満 | 0.75mg/kg ×3日 | 3ヵ月 | 3歳以上 | 1.0mg/kg ×3日 | 4ヵ月 | 年齢 | 投与量 | 投与間隔 | 2歳未満 | 0.5mg/kg ×3日 |
| 年齢 | 投与量 | 投与間隔 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2歳未満 | 0.5mg/kg ×3日 | 2ヵ月 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2歳以上3歳未満 | 0.75mg/kg ×3日 | 3ヵ月 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3歳以上 | 1.0mg/kg ×3日 | 4ヵ月 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 年齢 | 投与量 | 投与間隔 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2歳未満 | 0.5mg/kg ×3日 | 2ヵ月 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|----|----------------------------|---|
| | | 2歳以上3歳未満 0.75mg/kg ×3日 3ヵ月 3歳以上 1.0mg/kg ×3日 4ヵ月 |
| | | 点滴液の調製法 アレディア注1バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩水」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mLを加えて溶解後、0.1mg/mL以下の濃度となるように日局「生理食塩水」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。 |
| | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等） | 特になし |
| 備考 | | |

2. 要望内容における医療上の必要性について

| |
|--|
| <p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>骨形成不全症患者において、頻回の長管骨骨折（2～50回/年）や持続的な脊椎圧迫骨折等の多発骨折、高度の骨変形による歩行不能などをきたし¹⁾、成人後も車椅子や介護が必要となる場合があることから、「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」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>要望された適応について、欧米等6ヵ国における承認はないものの、海外のガイドラインとして提出された文献等²⁾において、臨床試験等を踏まえ、要望と同様の用法・用量が記載されている。また、国内の骨形成不全症の診療ガイドライン¹⁾において、骨形成不全症に伴う易骨折性に対する治療として、適応外ではあるがパミドロン酸二ナトリウム水和物（以下、「本薬」）による治療及び要望された用法・用量について記載されている。さらに、骨形成不全症による易骨折性の治療を目的とした国内既承認薬はないことから、「ア：既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。</p> |
|--|

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

| | |
|-----------|-----------------------------------|
| 1) 米国 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または米 | 本薬の医療ニーズを含めた経営的観点から、2012年9月に製造販売承 |

| | |
|---|---|
| 国における開発の有無) | 認が取り下げられている。 |
| 備考 | 2012年9月時点の承認内容について、要望内容に係る適応の承認はなく、小児に対する用法・用量の記載もなし |
| 2) 英国 ³⁾ | |
| 効能・効果 | 破骨細胞活性亢進に伴う以下の病態の治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍による高カルシウム（以下、「Ca」）血症 ・ 乳癌又は多発性骨髄腫に伴う溶骨性骨病変及び骨転移がある患者における骨痛 ・ 骨ペーজেット病 |
| 用法・用量 ^{*1} ^{*1} 以降の外国における承認用法・用量は、パミドロン酸二ナトリウム（無水物）としての用量で、点滴静脈内投与である。 | 腫瘍による高Ca血症 総投与量（治療開始時の血清Ca値に応じて15～90mg）を単回投与又は2～4日間に分けて連日投与する。 溶骨性骨転移及び多発性骨髄腫 推奨用量は90mg、4週間毎の単回投与である。 骨ペーজেット病 治療コースあたりの総推奨用量は180～210mgである。毎週30mg、又は隔週60mgを6週間投与する。60mgを用いる場合は、初回用量30mgで治療を開始することが望ましい（この場合の総用量は210mgとなる）。 |
| 承認年月（または英国における開発の有無) | 骨形成不全症に対する適応は承認されていない[開発計画なし]（2013年7月13日現在）。 |
| 備考 | 小児に対する用法・用量の記載なし |
| 3) 独国 ⁴⁾ | |
| 効能・効果 | 破骨細胞活性亢進に伴う以下の病態の治療 <ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍による高Ca血症 ・ 化学療法又はホルモン療法の投与を受けた溶骨性骨転移を伴う乳癌患者における骨関連事象の抑制 ・ 溶骨性病変を有する多発性骨髄腫（Stage III）患者における、化学療法剤の補完的位置づけとしての骨関連事象の抑制 ・ 骨ペーজেット病 |
| 用法・用量 | 腫瘍による高Ca血症 総投与量（治療開始時の血清Ca値に応じて15～90mg）を単回投与又は2～4日間に分けて連日投与する。 溶骨性骨転移及び多発性骨髄腫 推奨用量は90mg、4週間毎の単回投与である。 |

| | |
|------------------------------|---|
| | <p>骨ページェット病</p> <p>治療コースあたりの総推奨用量は 180～210mg である。毎週 30mg 又は隔週 60mg を 6 週間投与する。60mg を用いる場合は、初回用量 30mg で治療を開始することが望ましい（この場合の総用量は 210mg となる）。</p> |
| 承認年月（または独 国における開発の有 無） | 骨形成不全症に対する適応は承認されていない [開発計画なし] (2013 年 7 月 13 日現在)。 |
| 備考 | 小児に対する用法・用量の記載なし |
| 4) 仏国 | |
| 効能・効果 | |
| 用法・用量 | |
| 承認年月（または仏 国における開発の有 無） | 本薬の医療ニーズを含めた経営的観点から、2011 年 7 月に製造販売承認が取り下げられている。 |
| 備考 | 2011 年 7 月時点の承認内容について、要望内容に係る適応の承認はなく、小児に対する用法・用量の記載もなし |
| 5) 加国 ⁵⁾ | |
| 効能・効果 | <ul style="list-style-type: none"> ・ 腫瘍による高 Ca 血症 ・ 破骨細胞活性亢進に伴う状態：主に溶骨性骨転移及び多発性骨髄腫 ・ 症候性骨ページェット病 |
| 用法・用量 | <p>腫瘍による高 Ca 血症</p> <p>総投与量（治療開始時の血清 Ca 値に応じて 30～90mg）を単回投与又は 2～4 日間に分けて連日投与する。</p> <p>骨転移及び多発性骨髄腫</p> <p>推奨用量は 90mg、4 週間毎の単回投与である。3 週間間隔で化学療法を受けている骨転移患者では、本薬 90mg を 3 週間毎に投与してもよい。</p> <p>骨ページェット病</p> <p>治療コースあたりの総推奨用量は 180～210mg である。毎週 30mg 又は隔週 60mg を 6 週間投与する。60mg を用いる場合は、初回用量 30mg で治療を開始することが望ましい（この場合の総用量は 210mg となる）。</p> |
| 承認年月（または加 国における開発の有 無） | 骨形成不全症に対する適応は承認されていない [開発計画なし] (2013 年 7 月 13 日現在)。 |
| 備考 | 小児に対する用法・用量の記載なし |

| | |
|----------------------|--|
| 6) 豪州 ⁶⁾ | |
| 効能・効果 | 破骨細胞活性亢進に伴う状態の治療 : <ul style="list-style-type: none"> ・ 乳癌及び進行性多発性骨髄腫の溶骨性骨転移 ・ 腫瘍による高 Ca 血症－腫瘍による高 Ca 血症の急性期管理 ・ 骨ペーজেット病－症候性骨ペーজেット病の治療 |
| 用法・用量 | 乳癌及び進行性多発性骨髄腫の溶骨性骨転移 推奨用量は 90mg であり、4 週間毎に単回点滴静脈内投与する。3 週間間隔で化学療法を受けている場合は、本薬 90mg を 3 週間毎に投与してもよい。 腫瘍による高 Ca 血症 総投与量（治療開始時の血清 Ca 値に応じて 30～90mg）を単回投与又は 2～3 日間に分けて連日投与する。 骨ペーজেット病 推奨用量は 60mg の単回投与である。 |
| 承認年月（または豪州における開発の有無） | 骨形成不全症に対する適応は承認されていない [開発計画なし] (2013 年 7 月 13 日現在)。 |
| 備考 | 小児に対する用法・用量の記載なし |

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について

| | |
|-------------------------------|---|
| 1) 米国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 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 | |
| 2) 英国 | |
| ガイドライン名 | Updates on Bisphosphonates as a Treatment for Osteogenesis Imperfecta ⁷⁾ |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | 骨形成不全症 |

| | |
|-------------------------------|--|
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | 「モントリオールプロトコル」 ²⁾ で提示されている用法・用量が、一般的に小児に対して用いられているが、他の用法・用量も検討されている状況である。薬剤が骨に蓄積することによる副作用防止のため、年間の投与量には注意すべきである。 |
| ガイドラインの根拠論文 | Glorieux FH et al. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 85-100. ²⁾ |
| 備考 | 学会によるガイドラインではないが、欧州の骨形成不全症の患者団体である Osteogenesis Imperfecta Federation Europe (OIFE) より上記の内容が情報提供されている。OIFE には独国及び仏国も加盟しているが、代表して当欄に記載した。 |
| 3) 独国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 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 | |
| 4) 仏国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 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 | |
| 5) 加国 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | |

| | |
|-----------------------------------|------|
| 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 | |
| 6) 豪州 | |
| ガイドライン名 | 該当なし |
| 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 | |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

1～17歳の骨形成不全症患者（I型、III型又はIV型）^{※2}を対象に、本薬及びゾレドロン酸水和物（以下、「ゾレドロン酸」）の骨形成不全症に対する有効性及び安全性を比較する目的で、多施設無作為化非盲検試験（試験番号：CZOL446H2202）（以下、「2202試験」）が実施された⁸⁾。

本薬の用法・用量は、パミドロン酸二ナトリウム（無水物）として以下の用量を4時間以上かけて、3日間点滴静脈内投与を1コースとし、以下の投与間隔で投与された。ただし、1日投与量は60mgを超えないこととされ、コース1の初日のみ投与量は半量とされた。投与期間は1年間とされた。

| 年齢 | 投与量 | 投与間隔 |
|----------|---------------|------|
| 2歳未満 | 0.5mg/kg ×3日 | 2ヵ月 |
| 2歳以上3歳未満 | 0.75mg/kg ×3日 | 3ヵ月 |
| 3歳以上 | 1.0mg/kg ×3日 | 3ヵ月 |

本薬群の総投与症例78例のうち、1回も有効性が評価されず脱落した2例を除く76例の病型の内訳はI型35例、III型15例及びIV型26例であり、年齢（中央値〔範囲〕、以下同様）は9.0歳〔1～17歳〕であった。ゾレドロン酸群の総投与症例74例の病型の内訳はI型38例、III型18例及びIV型18例であり、年齢は8.5歳〔1～16歳〕であった。

有効性の主要評価項目である、投与後12ヵ月時点のベースラインからの腰椎骨密度の変化

率（平均値±標準誤差）^{※3} は本薬群で 34.65±2.67%、ゾレドロン酸群で 42.71±2.80%、ゾレドロン酸群と本薬群の変化率の差とその [95%信頼区間] は 8.06% [0.42, 15.71] であった。なお、投与開始前及び投与開始後 12 ヶ月間の骨折回数（平均値±標準偏差）は、本薬群で 2.22±1.75 及び 0.67±1.21 回、ゾレドロン酸群で 3.00±3.37 及び 1.04±3.00 回であった。

安全性について、いずれかの群で 15.0%以上に認められた有害事象は、下表のとおりであった。

| 有害事象名 | 本薬群 (78 例) | ゾレドロン酸群 (74 例) | 有害事象名 | 本薬群 (78 例) | ゾレドロン酸群 (74 例) |
|-------|---------------|-------------------|----------|---------------|-------------------|
| 発熱 | 53.8% | 60.8% | 嘔吐 | 15.4% | 28.4% |
| 四肢痛 | 24.4% | 28.4% | 大腿骨骨折 | 11.5% | 24.3% |
| 関節痛 | 21.8% | 25.7% | 鼻咽頭炎 | 11.5% | 16.2% |
| 頭痛 | 19.2% | 21.6% | 低カルシウム血症 | 9.0% | 21.6% |
| 背部痛 | 17.9% | 18.9% | 骨痛 | 5.1% | 17.6% |

※2 Sillence の分類 : I 型 (最も軽症な型)、II 型 (最も重症な型)、III 型 (無治療で生存し得る中で最も重症な型)、IV 型 (重症度としては I 型と III 型の中間に位置する型)

※3 ITT (LOCF) が解析対象とされ、本薬群 68 例及びゾレドロン酸群 63 例が対象とされた

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<海外における報告>

1) Plotkin H et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1846-1850. ⁹⁾

骨形成不全症患者を対象に、本薬群 (9 例 (III 型 8 例、IV 型 1 例^{※4})) とヒストリカル・コントロール群 (以下、「HC 群」。6 例 (III 型 4 例、IV 型 2 例)) ^{※5} の有効性及び安全性が検討された。用法・用量は、本薬 0.5mg/kg/日を 3 日間連続して静脈内投与 (最終薬液濃度 0.1mg/mL で 4 時間以上) とされた。投与間隔は試験開始当初は 4 ヶ月毎とされたが、その後臨床的効果の減弱傾向が認められたため、6~8 週毎の投与間隔に短縮された。投与期間は 1 年間とされた。

投与開始時の患者の年齢 (平均値±標準偏差 [範囲]) は、本薬群 10.6±6.8 ヶ月 [2.3~20.7 ヶ月]、HC 群 10.7±4.5 ヶ月 [4.0~16.8 ヶ月] であった。

有効性について、ベースラインから 12 ヶ月後時点までの腰椎 (L₁-L₄) の骨密度 Z スコア及び骨面積の変化は、HC 群ではそれぞれ統計学的に有意に減少したのに対し (-4.5→-5.6 及び 16.6→13.1cm², p<0.001)、本薬群ではいずれも有意に増加した (-6.5→-3.0 及び 11.4→14.9cm², p<0.001)。また、1 年間の観察期間における本薬群及び HC 群の投与開始後の 1 年間あたりの平均骨折回数 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 2.6±2.5 及び 6.3±1.6 回であり、本薬群で有意に少なかった (p<0.01)。

安全性について、本薬群の全例で初回投与後に一過性の発熱を伴う急性期反応が認められ

たが、その他の副作用は特に認められなかった。

※⁴ Sillence の分類 (※² を参照、以降も同様)

※⁵ 2 歳未満の時点で骨形成不全症と診断され、その時点の骨密度の Z スコアが -3 以下であり、少なくとも 12 ヶ月間は本薬の投与がなされなかった症例が選択された

- 2) Letocha AD et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res.* 2005; 20: 977-986. ¹⁰⁾

骨形成不全症患者を対象に、本薬群 (9 例〈III 型 4 例、IV 型 5 例〉) と非投与群 (9 例〈III 型 5 例、IV 型 4 例〉) の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検比較試験が実施された。用法・用量は、本薬 10mg/m²/日を 3 日間連続して静脈内投与とされ、投与間隔は 3 ヶ月毎とされた。投与期間は 1 年間とされたが、本薬群のうち 7 例は 6~21 ヶ月間追加で本薬が投与された。また、各群のうち 4 例では成長ホルモン (0.06mg/kg/日、6 日/週) が併用された。

試験登録時の患者の年齢 (平均値±標準偏差 [範囲]) は、本薬群 11.05±2.4 歳 [7~13 歳]、非投与群 9.97±3.1 歳 [4~13 歳] であった。

有効性について、ベースラインから 1 年後時点までの腰椎 (L₁-L₄) 骨密度の Z スコア (平均値±標準偏差) は、非投与群では変化が認められなかったのに対し (-5.74±0.78→-5.77±0.90)、本薬群では増加した (-5.44±1.46→-4.04±1.48、p<0.001)。また、ベースラインから 1 年後時点までの腰椎 (L₁-L₄) の高さ及び総面積は、非投与群に比べ本薬群で増加した (それぞれ p=0.014 及び p=0.005)。なお、本薬群の治療開始前 1 年間、治療開始後 1 年時点及び 2 年時点における下肢及び上肢の骨折頻度 (回/年、平均値±標準偏差、以下同様) は、下肢では 1.44±1.24、0.67±0.87 及び 1.29±1.11、上肢では 0.89±0.78、0.22±0.44 及び 0.29±0.76 であった。また、非投与群の治療開始前 1 年間及び治療開始後 1 年時点の骨折頻度は、下肢では 0.56±0.73 及び 0.78±0.97、上肢では 0.56±0.73 及び 0.44±0.53 であった。

安全性について、本薬群の全例で急性期反応が認められたが、その他に重大な有害事象は認められなかった。

- 3) Senthilnathan S et al. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 398-400. ¹¹⁾

骨形成不全症患者を対象に、本薬 6mg/kg/年 (6 例〈III 型 3 例、IV 型 3 例〉) 及び 12mg/kg/年 (6 例〈III 型 3 例、IV 型 3 例〉) の有効性及び安全性を検討する目的で、無作為化比較試験が実施された。用法・用量は、初回 (4 時間の静脈内投与を連続 2 日間)、初回投与後 7 週、15 週、24 週、34 週及び 46 週に、6mg/kg/年群では 0.75、0.75、1.0、1.0、1.25 及び 1.25mg/kg を、12mg/kg/年群では 1.0、1.5、2.0、2.0、2.5 及び 3.0mg/kg をそれぞれ投与するとされた。試験登録時の患者の年齢は 0.07~0.98 歳であった。12mg/kg/年群の 1 例は初回投与の 3 週間後に肺炎のため死亡し、1 例は投与スケジュールに従って来院せずに脱落したため、投与後

の有効性は評価不能であった。また、6mg/kg/年群に割り付けられた1例に誤って8mg/kg/年投与されたが、6mg/kg/年群として解析された。

有効性について、ベースラインから投与開始12ヵ月後時点までの腰椎骨密度の変化率^{※6}（平均値±標準偏差）は、6mg/kg/年群108±60%及び12mg/kg/年群153±59%であり、登録時の年齢、腰椎骨密度及び骨型アルカリホスファターゼの血清中濃度を共変量として調整した場合、12mg/kg/年群では6mg/kg/年群と比較して有意に腰椎骨密度の増加が認められた（ $p=0.04$ ）。また、本薬投与前と比較した本薬投与後の骨折回数^{※7}について、投与後のデータが得られた10例中7例で減少、2例で不変、1例で増加した。

安全性について、急性期反応を含む有害事象は認められなかった。

※6、7 算出方法の詳細について記載なし

4) Glorieux FH et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 1998; 339: 947-952. ¹²⁾

骨形成不全症患者30例（投与開始時年齢：9±4歳〈平均値±標準偏差〉、病型：III型9例、IV型9例、分類不能12例〈うち4例はV型の臨床的特徴を示した〉）を対象に、本薬の有効性及び安全性が検討された。用法・用量は、本薬1.5mg/kg又は3.0mg/kgを4時間かけて3日間連続点滴静注を周期的に行うとされた。投与間隔は、当初6ヵ月毎とされていたが、投与開始4ヵ月時点で有効性の観点から4ヵ月毎に短縮された。投与量（平均値±標準偏差、以下同様）は6.8±1.1mg/kg/年、治療期間は765±282日、投与サイクル数は5.7±1.7サイクルであった。

有効性について、ベースライン値と比較した投与開始以降の1年あたりの骨密度及び骨皮質幅はそれぞれ41.9±29.0%及び27.0±20.2%増加した。また、ベースライン及び治療終了時点における骨密度Zスコア（平均値±標準偏差、以下同様）、腰椎（L₁-L₄）骨面積の変化は、それぞれ-5.3±1.2及び-3.4±1.5、21.8±7.8及び29.2±8.8cm²であり、いずれの項目についても治療開始前後で有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。なお、本薬群の治療開始前の骨折頻度（平均値±標準偏差、以下同様）^{※8}は2.3±2.2回/年、本薬治療期間中の骨折頻度^{※9}は0.6±0.5回/年であった。

安全性について、投与開始2日目に26例で背部痛や腰痛を伴う発熱が認められたが、症候性の低Ca血症及び腎機能に対する影響は認められなかった。

※8 治療開始前2年間における骨折回数を1年間あたりに換算

※9 治療期間中における骨折回数を1年間あたりに換算

5) Åström E et al. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child. 2002; 86: 356-364. ¹³⁾

骨形成不全症患者28例（投与開始時年齢：9.2歳〔0.6～18歳〕〈平均値〔範囲〕〉、病型：I型6例、III型10例、IV型12例）を対象に、本薬の有効性及び安全性が検討された。用法・

用量は、本薬 10～40mg/m² を 5～8 時間かけて静脈内投与するとされ、1 ヶ月毎に 2～9 年間繰り返すとされた。

有効性について、本薬 2 年間投与後の全身骨密度及び腰椎（L₁-L₄）骨密度の変化量（中央値）は、0.106g/cm²（p<0.001）及び 0.248g/cm²（p<0.001）であった。また、骨痛の日数（中央値）は、本薬投与前は 30 日/月であったのに対して、本薬 2 年間投与後には 0 日/月と減少し、9 段階のスコアで評価した運動機能^{※10}は、本薬投与前 7.0 から 5.1 に改善が認められた。

安全性について、28 例中 5 例で初回投与の 6～8 時間後に発熱が認められ、4 例で本薬増量後に発熱が認められた。また、1 例で血清 Ca 値のわずかな増加が投与初期から持続し、投与開始 1 年後に腎乳頭の微小石灰化が認められた。

※10 「1：介助なしであらゆる範囲を歩行可能」から「9：座位をとるために介助が必要で移動ができない」までの 9 段階による評価。5 は「歩行器で歩行可能」、7 は「脚と腕を交互に動かすことができる」であり、6 以下のスコアでは介助が必要な場合もあるものの歩行可能であることを示す。

<国内における報告>

本邦における無作為化比較試験成績の報告はないが、ケースレポートを以下に示す。

- 1) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」班 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010; 7-10. ¹⁴⁾

骨形成不全症患者 26 例（投与開始時年齢：0 歳 1 ヶ月～16 歳（範囲）、病型：I 型 14 例、III 型 5 例、IV 型 7 例）の報告である。用法・用量は、本薬を Glorieux らの報告 ¹²⁾ に準じて 2～4 ヶ月毎に投与するとされた。

有効性について、骨折回数は投与開始前 5.3 回から開始後 0.58 回に減少し（p<0.001）、腰椎（L₂-L₄）骨密度は 2 例を除き治療前から増加した^{※11}。

安全性について、初回投与時に 26 例中 17 例に 38.0℃以上の発熱、11 例に無症候性の低 Ca 血症（血中 Ca 濃度 8mg/dL 以下）、10 例に感冒様症状、9 例に白血球減少（5000/μL 以下）が認められた。投与中止に至る重篤な副作用は認められなかった。

※11 算出方法の詳細について記載なし

- 2) 室谷浩二 他 骨形成不全症に対する外来パミドロネート療法 - 治療プロトコール作成に向けて - 神奈川県立こども医療センター医学誌 2011; 40; 286-290. ¹⁵⁾

骨形成不全症患者 21 例（投与開始時年齢：3.5 歳 [0 歳 5 ヶ月～15 歳 6 ヶ月]（中央値 [範囲]）、病型：I 型 15 例、III 型 4 例、IV 型 2 例）の報告である。用法・用量は、初回治療及び 2 回目投与は、本薬 1mg/kg を 3～4 時間かけて点滴静注するとされ、その後の投与量及び投与間隔は、患者の年齢、病状及び重症度を考慮して主治医の判断で調整されたが（重症例では 9mg/kg/年）、概ね 0.8～1.5mg/kg/回（最大 1.5mg/kg/回）を 1～4 ヶ月毎に投与された。1 年間あたりの本薬投与量及び投与回数（中央値 [範囲]）は、4mg/kg/年 [2～6mg/kg/年] 及び 4

回/年 [3~6回/年] であった。

有効性について、骨折頻度は治療開始後 1~2 年目までは全症例で改善が認められた^{※12}。腰椎骨密度は、評価対象の 18 例全例で増加傾向を示し、開始 1 年間で平均 22%の増加率であった。

安全性について、初回投与時に多くの症例で発熱が認められた。

※12 算出方法の詳細について記載なし

3) Hasegawa K et al. Growth of infants with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonate. *Pediatr Int.* 2009; 51: 54-58. ¹⁶⁾

骨形成不全症患者 11 例（投与開始時年齢：6.6±7.7 歳〈平均値±標準偏差〉、病型：I 型 4 例、III 型 3 例、IV 型 4 例）の報告である。本薬の用法・用量は、1 歳未満では 0.5mg/kg の 3 日間連続投与を 2 ヶ月毎、1 歳以上 3 歳以下では 0.75mg/kg の 3 日間連続投与を 3 ヶ月毎、3 歳超では 1.0mg/kg の 3 日間連続投与を 4 ヶ月毎とされた。治療期間は 18 ヶ月間であった。

有効性について、治療期間中の腰椎 (L₁-L₄) 骨密度は結果が得られた 9 例全例で増加した。安全性に関する記載はなかった。

4) 宮川健 他 骨形成不全に対するビスホスホネート治療の 10 年間のまとめ 整形外科 2008; 59: 351-355. ¹⁷⁾

骨形成不全症患者 9 例（投与開始時年齢：6.9 歳 [2.6~14.8 歳]（平均値 [範囲]）、病型：III 型 9 例）の報告である。本薬の用法・用量は、1.0mg/kg を 1 ヶ月に 1 回、6 ヶ月連続投与し、6 ヶ月休薬として 1 年を 1 コースとした。観察期間は平均 5.4 年であり、治療コース数は平均 3.2 回であった。

有効性について、腰椎 (L₁-L₄) 骨密度の Z スコア（平均値 [範囲]）は、治療開始前 -4.8 [-6.4, -3.6] であったが、2 コース目終了後には -3.3 [-5.7, -1.9] と増加した。なお、骨折頻度（平均値 [最小値, 最大値]）は、治療開始前は 1.9 [0.5, 3] 回/年であったが^{※13}、治療後は 0.6 [0, 1.5] 回/年^{※14} と減少した。

安全性に関する記載はなかった。

※13 治療開始前 2 年間における骨折回数を 1 年間あたりに換算

※14 観察期間中における骨折回数を 1 年間あたりに換算

5) 井上勝 他 乳児骨形成不全症に対する pamidronate 治療 日本内分泌学会雑誌 2003; 79: 68-72. ¹⁸⁾

骨形成不全症患者 6 例（投与開始時月齢：1~8 ヶ月、病型：I 型 1 例、III 型 4 例、IV 型 1 例）の報告である。本薬の用法・用量は、0.5mg/kg の 3 日間連続投与を 1 コースとし 2 ヶ月毎に繰り返すこととされ、1~11 コース（範囲）投与された。

有効性について、骨折頻度^{※15}は、治療開始前 3.4 回/年であったのが、投与後 0.6 回/年に減少した。腰椎骨密度は全例で増加し、投与前値に対する 2 コース目投与前の腰椎骨密度（平

均値±標準偏差)は20.6±14.3%増加した。

安全性について、初回投与時に発熱が1例、無症候性の低Ca血症(8mg/dL以下)が1例に認められた。また、2コース目投与時に白血球減少(5000/μL以下)が1例に認められたが、感染症の続発はなかった。

※15 治療開始前後とも観察期間中における骨折回数を1年間あたりに換算

6) 篠原麻由 骨形成不全症に対するビスホスフォネートの効果 日本小児科学会雑誌 2002; 106: 1427-1433.¹⁹⁾

骨形成不全症患者8例(投与開始時年齢:5.8歳[2ヵ月~14歳]〈平均値[範囲]〉、病型:I型2例、III型4例、IV型2例)の報告である。本薬の用法・用量は、1mg/kgの3日間連続投与を4ヵ月毎(1歳未満の症例については0.5mg/kgの3日間連続投与を2ヵ月毎)とされ、平均で6コース(範囲:3~11コース)投与された。

有効性について、治療開始前年の骨折回数(7.06±8.63回/年、平均値±標準偏差)は、治療開始後に1.00±1.50回/年※16と減少し(p=0.02)、多くの症例で骨密度の改善を認めた。

安全性について、初回投与時に8例中の7例に38.0℃以上の発熱が認められ、このうち熱性痙攣の既往のある1例において熱性痙攣が認められた。また、7例に無症候性の低Ca血症(血中Ca濃度8.0mg/dL以下)、5例に感冒様症状、4例に白血球減少(3000/μL以下)が認められたが、感染症の続発はなかった。

※16 治療開始後1年間の骨折回数(観察期間中における骨折回数を1年間あたりに換算した2例の値を含む)

(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。

1) 山下純英 骨形成不全症におけるビスホスホネート療法 Clin Calcium 2010; 20: 918-924.²⁰⁾

Glorieux らの報告¹²⁾以降、本薬による骨形成不全症の治療については、骨痛改善、骨密度増加、骨折頻度減少、握力増加及び骨変形の改善などの有効性が多数報告されている。また、重症例では、治療中に運動面の発達を促すことができ、患者のQOLの改善が期待できる。現在、本薬は骨形成不全症の治療として最も知見が集積されているビスホスホネート系薬剤であり、骨形成不全症の代表的な薬物療法となっている。投与方法は、低年齢における早い骨代謝回転を考慮した下表のプロトコール²⁾が標準的となっている。

| 年齢 | 投与量 | 投与間隔 |
|----------|------------------------|------|
| 2歳未満 | 0.5mg/kg ×3日 | 2ヵ月 |
| 2歳以上3歳未満 | 0.75mg/kg ×3日 | 3ヵ月 |
| 3歳以上 | 1.0mg/kg ×3日(最大60mg/日) | 4ヵ月 |

急性期の副作用として、発熱、インフルエンザ様症状が認められるが、投与開始1週間後には軽快し、2コース目以降の投与からはほとんど認められない。また、血中ケトン体上昇により、嘔気や嘔吐を生じる場合があるが、ブドウ糖点滴により速やかに軽快することが多

い。乳児における呼吸不全の報告があるが、もともと重症の骨形成不全症患者では胸郭の低形成を有していることが多く、さらに治療による急性期の副作用や輸液負担が加わり、呼吸機能に影響した可能性が考えられる。乳児への初回投与時には呼吸のモニタリングを行いながら注意して投与することが望ましい。

また、低 Ca 血症を生じることがあるが、多くは無症候性である。治療の際はイオン化 Ca を測定し、必要に応じて活性型ビタミン D 製剤、Ca 製剤を投与する。なお、高濃度のビスホスホネート系薬剤は腎毒性が強いため、治療中は腎機能に注意が必要である。

長期的な副作用としては、本薬の投与毎に骨幹端に骨端線に平行した骨硬化線を認めるが、この部位の力学的強度には問題ないと考えられる。また、骨折の治癒が遷延する可能性があることから、長期投与では、骨吸収・骨形成マーカーを指標に骨代謝回転を評価し、治療の中断時期について検討することが望ましい。その他、本薬の大量投与により大理石病を呈したとの報告があり、小児での過剰又は長期投与では注意を要する。悪性腫瘍や骨粗鬆症に対するビスホスホネート系薬剤投与による顎骨壊死が報告されているが、現時点では小児での報告はない。

2) Cheung MS et al. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. Rev Endocr Metab Disord 2008; 9: 153-160. ²¹⁾

ビスホスホネート療法は、現在では中等度から重度の小児骨形成不全症患者の標準療法とみなされており、特に本薬の周期的な静注投与が最も多く行われている。用法・用量は、年齢に応じて2~4 ヶ月ごとに周期的に投与するとされており、最も多く用いられているプロトコルでの投与量は年間 9mg/kg に相当する。

本薬の投与により、生活状態や慢性的骨痛の改善が報告されており、早期からの投与は、歩行機能に著しい改善をもたらす。また、可動性の改善により骨折が多くなる可能性があることから、骨折頻度に対する効果の評価は困難であるが、既存対照と比較した治療による総骨折頻度の減少は示されている。ただし、長期投与でのこれらの改善の維持は示されておらず、特に低年齢から長期間にわたり投与したときの有効性については、さらなる検討を要する。

副作用として、初回投与時に急性期反応がみられる。呼吸器障害を合併する乳児では注意を要する。また、一過性の血清 Ca 値の低下を起こす可能性がある。その他、骨吸収抑制作用によって骨のリモデリングを阻害することによる副作用として以下のものがある。一つは顎骨壊死であるが、主に高用量を投与した成人の癌患者において報告されており、現在のところ骨形成不全症患者では報告されていない。また、髄内のボルト固定や骨変形の矯正の手術後は、骨切り術部位の治癒を遷延させることから、術後 4~6 ヶ月間かつ治癒が画像で確認されるまでは、ビスホスホネート療法は推奨されない。

ビスホスホネート系薬剤は骨に蓄積し、半減期が長いことから、副作用の発現可能性も長期間にわたる。そのベネフィットは明らかであるが、治療開始時にはリスク・ベネフィットを注意深く検討する必要がある。

3) Chevrel G et al. Osteogenesis imperfecta: new treatment options. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 474-479.²²⁾

骨形成不全症患者の管理において、リハビリテーション療法と整形外科的手術は重要であるが、骨折頻度を減少する可能性がある薬物療法は、これらとは異なる補完的アプローチとなり得る。現在、有効性が認められている薬物療法は、ビスホスホネート療法のみであり、なかでも主に本薬の静注投与によって小児における有効性が評価されている。最も多く用いられている投与量及び投与スケジュールは以下のとおりである。本薬は0.1mg/mL以下の濃度に希釈し、3～4時間以上かけて投与する。ただし、コース1の初日のみ各用量の半量を投与する。

| 年齢 | 投与量 | 投与間隔 |
|----------|-------------------------|------|
| 2歳未満 | 0.5mg/kg ×3日 | 2ヵ月 |
| 2歳以上3歳未満 | 0.75mg/kg ×3日 | 3ヵ月 |
| 3歳以上 | 1.0mg/kg ×3日 (最大60mg/日) | 4ヵ月 |

本薬の投与対象は、年間2回（又は2箇所）以上の骨折を認める場合であり、病型では主にIII型、IV型、V型及びVI型に相当するが、比較的軽度であるI型であっても骨折頻度が年間2回（又は2箇所）以上の場合は対象となる。ただし、臨床症状がない場合などは、投与対象とはならない。重症な場合は、可能な限り速やかに投与を開始することが望ましい。

主な副作用は、初回投与後の急性期反応、及び髄内ボルト固定手術後の骨切り部位の治癒遷延である。

(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>

以下のような記載がある。

1) Williams Textbook of Endocrinology: 11th edition²³⁾

Glorieux らの報告¹²⁾ 及び Munns らの報告²⁴⁾ に基づき、3歳未満を含む小児の重症骨形成不全症患者に対する本薬の静注療法は骨折頻度を減少させることが示されている。

2) Pediatric Endocrinology: 3rd edition²⁵⁾

乳幼児、小児、思春期のI型、III型及びIV型の骨形成不全症において、ビスホスホネート療法は有益である。本薬の間欠的静脈内投与による骨量増加、骨折頻度の減少が認められ、痛みの減少及び可動性の向上といった改善も認められる。近年推奨される骨形成不全症における本薬の適応は、多発骨折（2回/年以上）あるいは長管骨・脊椎の変形を有する場合である。投与量は下表のとおりであるが、1日投与量は60mgを超えないこと。

副作用として、初回投与後に一過性の低Ca血症、発熱、嘔吐等の感冒様症状、発疹が認められる。

| 年齢 | 投与量 | 投与間隔 |
|----------|---------------|------|
| 2歳未満 | 0.5mg/kg ×3日 | 2ヵ月 |
| 2歳以上3歳未満 | 0.75mg/kg ×3日 | 3ヵ月 |
| 3歳以上 | 1.0mg/kg ×3日 | 4ヵ月 |

<日本における教科書等>

1) 小児の骨の発達とその異常性 初版（2008年 診断と治療社）²⁶⁾

Plotkin ら⁹⁾ や Glorieux ら¹²⁾ による報告以降、ビスホスホネート系薬剤が骨形成不全症の内科的治療の標準として受け入れられつつある。投与方法は、3歳以上には本薬 1mg/kg を4時間以上かけて3日間連続点滴静注することを4ヵ月毎に2年以上繰り返し、低年齢の場合は骨代謝周期の早さを考慮して点滴周期を調整しながら総投与量 9mg/kg/年とすることが標準的である。日本小児内分泌学会より発表された診療ガイドライン¹⁾ も概ねこの投与方法に従っている。これまでに報告されたビスホスホネート療法の研究は、ほとんどが無作為化試験ではなく、エビデンスとしては弱いものであるが、骨密度の増加、骨折頻度の減少、骨痛の改善などの効果が得られている。治療期間については、骨折予防の観点からは少なくとも骨密度が正常域に達するまで行うべきである。特に乳児では、独歩が確立するまでの治療は正常な発達のためには必須である。

安全性について、投与初期に発熱等の感冒様症状、低Ca血症、白血球減少が認められる。骨のリモデリング抑制による大理石骨病類似の状態の発現には注意を要する。また、骨吸収抑制作用により、骨折の治癒が遷延する可能性があるため、投与前に明らかな骨折がないことを確認すべきである。

（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>

学会によるガイドラインはないものの、欧州の骨形成不全症の患者団体である OIFE のホームページ⁷⁾ では、以下に示す Glorieux らの報告で示された本薬の用法・用量が一般的に用いられているとされている。また、英国における骨形成不全症の主な専門医療機関である Nuffield Orthopaedic Centre においても、以下の用法・用量にて本薬が使用されている²⁷⁾。

1) Glorieux FH et al. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 85-100.²⁾

小児の骨形成不全症に対する本薬の静注療法により、著明で速やかな慢性的骨痛の改善、健康生活感の向上、速やかな腰椎の骨ミネラル量の増加が得られる。本薬は下表の用法・用量にて、3日間点滴静脈内投与を行う。この投与を1コースとし、通常、下表のように投与間隔を置き繰り返す。なお、投与量は年間 9mg/kg に相当する。

| 年齢 | 投与量 | 投与間隔 |
|---------|------------------------|------|
| 2歳以下 | 0.5mg/kg ×3日 | 2ヵ月 |
| 2.1歳～3歳 | 0.75mg/kg ×3日 | 3ヵ月 |
| 3.1歳以上 | 1.0mg/kg ×3日（最大60mg/日） | 4ヵ月 |

また、注意点として以下の内容が挙げられている。

- ・ コース1で発熱（急性期反応）が認められることが多いため、初日のみ半量とすること。
- ・ 呼吸不全を合併する乳児では、急性期反応に伴って発現する気管支痙攣が問題となる場合があるので、そのような場合には、次のコースまで投与を一時中止すること。

- ・ 治療中は血清イオン化 Ca、血清クレアチニン及び全血算を測定すること。
- ・ 必要に応じて、Ca 及びビタミン D のサプリメントの処方考慮すること。
- ・ 妊娠の可能性のある女性には、妊娠していないことを確認してから投与すること。

<日本におけるガイドライン等>

1) 骨形成不全症の診療ガイドライン（日本小児内分泌学会薬事委員会）日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1467-1471. ¹⁾

小児骨形成不全症に対する一般的な本薬による治療方法として、日本小児内分泌学会から要望のあった用法・用量と同一のものが提示されている。なお、3 歳以上では、本薬 1.0mg/kg を 1 ヶ月ごとに点滴静注を繰り返す治療によっても骨折予防について同様の効果があるとされている。また、以下の点についても言及されている。

- ・ ランダム化比較試験成績はなく、エビデンスとしては弱いものの、骨形成不全症に対して本薬による治療を行った報告が多数存在し、骨痛の改善、骨密度の増加、骨折頻度の減少等の効果が得られている。
- ・ 小児内分泌学会薬事委員会が 2003 年に実施した本邦におけるアンケート調査によると、101 例に本薬が投与されており、本邦における多数例の治療成績として篠原らの報告 ¹⁹⁾ があり、当該報告において骨折回数の減少が認められている。
- ・ 本薬による治療の目的は骨折の予防と骨の脆弱性に由来する骨変形の予防であるため、治療の適応は、少なくとも年長児では病的骨折の既往を有する症例に限るべきである。乳児においては、運動機能障害の原因となる骨変形の予防のためには歩行が確立する前の乳児期早期からの治療が重要である。
- ・ 治療期間についての結論はないが、骨折予防の観点からは少なくとも骨密度が正常域に達するまで行うべきである。特に、乳児においては独歩が確立するまでの治療は必要である。本薬による治療終了後 1～1.5 年後に骨密度の低下及び骨折率の上昇が報告されていることから、治療終了後も定期的な観察が必要である。また、大量のビスホスホネート系薬剤を易骨折性疾患に対して長期投与したときに大理石骨病が発症したとの報告を考慮し、2～3 年を目処に骨吸収マーカーの変動を目安として投与を中断し、効果の評価を行い治療継続の必要性を検討すべきである。
- ・ 急性期の副作用として、感冒様症状と発熱があるが、2 回目以降はほとんど認められなくなる。呼吸機能が低下している重症型では、感冒様症状による呼吸困難に注意が必要である。また、低 Ca 血症も発現頻度が高いが、無症状であることが多い。イオン化 Ca が 1.15mmol/L 以下である場合は、活性型ビタミン D の内服を併用する。また、周期的投与により、投与時期に骨幹端に骨端線と平行に走る骨硬化線が認められるが、この部分の力学的強度には問題がないと考えてよい。本薬による骨吸収抑制作用により、骨折の治癒を遷延する可能性があることから、本薬投与前にレントゲンにより明らかな骨折がないことを確認した上で投与すべきである。

2) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」班 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010; 22-28. ²⁸⁾

本邦における骨形成不全症患者に対する内科的治療実態の調査に基づき作成された「非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療に関する治療指針」として、日本小児内分泌学会から要望のあった用法・用量と同一のものが提示されている。また、以下の点についても言及されている。

- ・ 上記治療で、低身長が発症を予防することはできない。
- ・ 3 歳以上では、本薬 9.0mg/kg/年を 12 回に分割し、1 ヶ月ごとに点滴静注を繰り返す治療によっても骨折予防について同様の効果がある。
- ・ 2 歳未満で初回投与時において約 7%に呼吸不全の発症が報告されており ²⁹⁾、この年齢層では初回投与時に呼吸循環のモニターが必須である。また、初回のみ投与量を上記の半分とすることも呼吸不全予防に有用である。
- ・ 新生児においては、胎内骨折など周産期に骨折を認める例では新生児期からの本薬投与を考慮すべきである。腎機能が安定化する生後 2 週以降では安全に投与できる。
- ・ 乳児においては、運動機能障害の原因となる骨変形の予防のためには歩行が確立する前の乳児期からの治療が重要である。年長児における適応は病的骨折の既往を有する症例に限るべきである。
- ・ 安全性については、1) の骨形成不全症の診療ガイドラインで示した内容と同様の内容が記載されているが、呼吸不全に注意を要する場合として、重症型の患者とともに 2 歳未満の患者が挙げられている。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし

（2）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について

国内における臨床試験成績等はない。国内の使用経験については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の項参照。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

外国人を対象とした比較試験として、2202 試験において、ベースラインと比較した本薬 1 年間投与後の腰椎骨密度の増加及び骨折頻度の減少が示されている ⁸⁾。また、他の海外文献

報告においても本薬投与による骨密度の増加及び骨折頻度の減少傾向が認められている。

国内においては、医療機関へ通院している骨形成不全症の患者数は1380人（平成22年1月時点）と推定されており³⁰⁾、国内の患者数に鑑みて使用経験の報告は相応にあると考えられ、いずれの報告においても骨密度の増加や骨折頻度の減少等の改善傾向が示唆されている。また、現時点で他に有効な治療方法はなく、骨形成不全症の診療ガイドライン¹⁾及び非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療に関する治療指針²⁸⁾（以下、「診療ガイドライン等」）においては、Glorieuxらの報告²⁾等に基づき、今般の要望と同一の用法・用量による本薬の投与が推奨されている。

以上より、日本人骨形成不全症患者に対する本薬の一定の有効性は示されていると考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外における報告及び2202試験の本薬群で認められた主な有害事象は、投与初期の発熱及び背部痛等であった。また、Glorieuxらの報告²⁾では、本薬による治療中は腎機能や血球系検査値のモニタリングを行うこととされている。

国内における骨形成不全症患者への使用経験の報告において認められた主な有害事象は、投与開始初期や投与量増量初期の発熱等の感冒様症状、無症候性の低Ca血症、白血球数減少であり、特に海外と異なる傾向は認められていない。

現行の国内添付文書では、副作用の項において発熱等の風邪様症状、低Ca血症、血球系の減少、腎機能障害について注意喚起されている。また、重要な基本的注意の項において定期的に腎機能検査を行う旨、血球系の変動に注意する旨、電解質（特に血清Ca）の変動に注意する旨が記載されている。

以上の点については、既承認の効能・効果に対して使用されたときに認められる事象と比べ、国内の骨形成不全症患者における本薬投与時に特異的な事象が発現する可能性は低いと考えられ、現行の添付文書における注意喚起で対応可能と考える。

ただし、Glorieuxらによる報告²⁾及び診療ガイドライン等に記載されているように、呼吸機能の低下が認められる重症型の骨形成不全症や2歳未満の患者に投与する場合には、呼吸機能のモニタリングを行う等して、本薬に起因する感冒様症状に伴う呼吸機能低下の重症化に対して注意する必要があると考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

骨形成不全症に対する本薬の投与について、欧米等6カ国における承認や、海外の主な学会によるガイドラインにおける記載はなく、臨床試験等のエビデンスも限られている。しかしながら、国内外における報告及び2202試験から、本薬投与による腰椎骨密度の増加や骨折頻度の減少傾向が認められており、骨形成不全症に対する一定の有効性は示されていると考える。

安全性については、国内外の報告において認められた有害事象は、本薬の既承認の効能・

効果で既に知られているものであり、適切な管理のもとで本薬が使用される限り、日本人骨形成不全症患者における安全性は許容可能と考える。

以上の点に加え、骨形成不全症に対する有効な治療薬が承認されていないこと、診療ガイドライン等において今般の要望と同一の用法・用量による本薬の投与が推奨されていること、治療薬として本薬が使用されている実態があることを勘案し、本要望内容については公知申請とすることに大きな問題はないと考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】(案)(下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

骨形成不全症

<効能・効果に関連する使用上の注意> (案)(下線部追記)

骨形成不全症に対しては、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

【設定の妥当性について】

骨形成不全症に対して本薬を投与した国内外の報告において、骨折予防効果を検討した十分な臨床試験成績はないが、骨密度の増加、骨折頻度の減少傾向が示唆されていることから、効能・効果は、骨形成不全症とすることが適当と考える。

また、本邦の診療ガイドライン等では、新生児及び乳児に対して本薬の投与を推奨しているものの、年長児については病的骨折の既往を有する患者に限ること、投与前にレントゲン像で明らかな骨折がないことを確認すること等が推奨されていることから、本薬の投与にあたってはガイドライン等を参照するよう注意喚起することが適切と考える。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下の記載とすることが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】(案)(下線部追記、今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

骨形成不全症

通常、パミドロン酸二ナトリウム(無水物)として下記の用量を1日1回4時間以上かけて3日間連続点滴静脈内投与し、下記の投与間隔にて投与を繰り返す。ただし、1日の用量は60mgを超えないこと。

| 年齢 | 1回投与量 | 投与間隔 |
|----------|-----------|------|
| 2歳未満 | 0.5mg/kg | 2ヵ月 |
| 2歳以上3歳未満 | 0.75mg/kg | 3ヵ月 |
| 3歳以上 | 1.0mg/kg | 4ヵ月 |

<点滴液の調製法>

骨形成不全症の場合

1 バイアルに日局「注射用水」、日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」5mLを加えて溶解後、0.1mg/mL以下の濃度となるよう日局「生理食塩液」又は日局「ブドウ糖注射液（5%）」に希釈する。

【設定の妥当性について】

国内外において骨形成不全症に対して本薬を使用した報告等においては、概ね本邦の診療ガイドライン等に記載されている上記の用法・用量で投与されている。これらの報告等より、一定の有効性は期待できると考えられ、また、安全性は許容可能と考えることから、上記の用法・用量とすることが適当と判断した。

また、非致死性骨形成不全症に対するビスホスホネート治療に関する治療指針²⁸⁾では、急性期反応に伴う呼吸機能の低下の重症化が懸念される場合には、初回の投与を半量から開始する旨が提案されていること、及び2202試験において、初回は半量で投与開始する設定とされていたことから、添付文書においては、重症型の骨形成不全症や2歳未満の患者等、本薬に起因する感冒様症状に伴う呼吸機能低下の重症化が懸念される患者には、初回は半量から投与開始すること等も考慮する旨を注意喚起する必要があると考える。

なお、診療ガイドライン等では、3歳以上の症例に対する投与方法として、本剤1.0mg/kgの点滴静注を1ヵ月の投与間隔で繰り返す方法²⁸⁾、及び本剤9.0mg/kg/年を12回に分割し、1ヵ月毎に点滴静注を繰り返す方法¹⁾によっても骨折予防に対して同様の効果があると記載されているが、これらの投与方法についての根拠が確認できなかったことから、現時点で添付文書において推奨する投与方法として記載することは困難と判断した。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内使用実態下における本薬の用法・用量は、概ね本邦の診療ガイドラインを参考にしていただくと考えられること、国内における本薬の使用経験の報告は相応にあると考えられること等から、現時点で追加すべき試験及び調査はないと判断した。

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 骨形成不全症の診療ガイドライン (日本小児内分泌学会薬事委員会) 日本小児科学会雑誌 2006; 110: 1467-1471.
- 2) Glorieux FH et al. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 85-100.
- 3) 英国添付文書
- 4) 独国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) Osteogenesis Imperfecta Federation Europe (OIFE) ホームページ (2013年7月13日アクセス)
<http://www.oife.org/index.php/EN/medical/treatment/bisphosphonates>
- 8) Novartis Clinical Trial Results Database (Bones and Joints, Zoledronic Acid, CZOL446H2202) (2013年7月13日アクセス)
<http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/public/login.jsp>
- 9) Plotkin H et al. Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 1846-1850.
- 10) Letocha AD et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res. 2005; 20: 977-986.
- 11) Senthilnathan S et al. Two doses of pamidronate in infants with osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child. 2008; 93: 398-400.
- 12) Glorieux FH et al. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. N Engl J Med. 1998; 339: 947-952.
- 13) Åström E et al. Beneficial effect of long term intravenous bisphosphonate treatment of osteogenesis imperfecta. Arch Dis Child. 2002; 86: 356-364.
- 14) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」班 平成21年度 総括・分担研究報告書, 2010; 7-10.
- 15) 室谷浩二 他 骨形成不全症に対する外来パミドロネート療法 - 治療プロトコール作成に向けて - 神奈川県立こども医療センター医学誌 2011; 40; 286-290.
- 16) Hasegawa K et al. Growth of infants with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonate. Pediatr Int. 2009; 51: 54-58.
- 17) 宮川健 他 骨形成不全に対するビスホスホネート療法の10年間のまとめ 整形外科 2008; 59: 351-355.
- 18) 井上勝 他 乳児骨形成不全症に対する pamidronate 治療 日本内分泌学会雑誌 2003; 79: 68-72.
- 19) 篠原麻由 骨形成不全症に対するビスホスホネートの効果 日本小児科学会雑誌 2002; 106: 1427-1433.
- 20) 山下純英 骨形成不全症におけるビスホスホネート療法 Clin Calcium 2010; 20: 918-924.
- 21) Cheung MS et al. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. Rev Endocr Metab Disord 2008; 9: 153-160.
- 22) Chevrel G et al. Osteogenesis imperfecta: new treatment options. Curr Rheumatol Rep 2006; 8: 474-479.

- 23) Lorenzo JA et al. Metabolic bone disease, osteogenesis imperfecta. In Williams Textbook of Endocrinology: 11th edition. Kronenberg HM et al. eds. Saunders, Philadelphia; 2007: 1296-1298.
- 24) Munns et al. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. J Bone Miner Res. 2005; 20: 1235-1243.
- 25) Root AW et al. Disorders of mineral homeostasis in the newborn, infant, child and adolescent. In Pediatric Endocrinology: 3rd edition. Sperling MA ed. Saunders, Philadelphia; 2007: 744-777.
- 26) 小児の骨の発達とその異常性 初版 2008; 216-222 (診断と治療社)
- 27) Nuffield Orthopaedic Centre ホームページ (2013年7月13日アクセス)
<http://www.noc.nhs.uk/oxparc/professionals/documents/pamidronate-protocol.pdf>
- 28) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」 班 平成 21 年度 総括・分担研究報告書, 2010; 22-28.
- 29) Munns et al. Respiratory distress with pamidronate treatment in infants with severe osteogenesis imperfecta. Bone 2004; 35: 231-234.
- 30) 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「非致死性骨形成不全症の診断及び治療方法のさらなる推進に関する研究」 班 平成 22 年度 総括・分担研究報告書, 2011; 1-3.

資料 4 - 3

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書（案）

組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）

B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）

1. 要望内容の概略について

| | | |
|----------|---|---|
| 要望された医薬品 | 一般名：組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来） | |
| | 販売名：①ヘプタバックス-Ⅱ、②ビームゲン | |
| | 会社名：①MSD 株式会社、②一般財団法人 化学及血清療法研究所 | |
| 要望者名 | 日本小児栄養消化器肝臓学会、日本産科婦人科学会 | |
| 要望内容 | 効能・効果 | B 型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗 HBs 人免疫グロブリンとの併用）（既承認効能・効果） |
| | 用法・用量 | 通常、0.25 mL を 1 回、生後 12 時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25 mL ずつを初回注射の 1 か月後及び 6 か月後の 2 回、同様の用法で注射する。 ※新生児への投与に関する用法・用量の追加 |
| | 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等） | なし |
| 備考 | 要望者間の調整により、Ⅱ-290.1（日本小児栄養消化器肝臓学会）及びⅡ-290.2（日本産科婦人科学会）の要望内容が統一された。 | |

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）は、母子感染による B 型肝炎ウイルス感染は容易にキャリア化し、肝炎から肝硬変、肝細胞癌といった致死的な疾患に至る場合があるため、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

B 型肝炎の母子感染予防においては早期の予防が重要であるが、現在の用法・用量では接種開始月齢は生後 2 か月以降とされ、2 か月未満の新生児・乳児への使用は適応外である。一方、海外の B 型肝炎ワクチンの承認状況及び各国のガイドラインにおいては、生後直後、生後 1 か月及び生後 6 か月に計 3 回注射する用法・用量が標準的なスケジュールとされている。

る。また、当該接種スケジュールは国内の医療実態（乳児の受診時期）に沿うものであり、現行の用法・用量よりも接種漏れが少なくなることが期待できる。以上より、検討会議は、医療上の有用性は「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

以下に、ヘプタバックス-IIの海外製剤（RECOMBIVAX HB、HBVAXPRO）の承認状況を記載する。ビームゲンは海外承認されていない。なお、ヘプタバックス-IIと海外製剤は添加物の含量が異なる製剤である（アルミニウムアジュバント含量は、ヘプタバックス-IIが125μg、海外製剤が250μgである）。

下線部分：要望内容に関連する箇所

| 1) 米国 ¹⁾ | |
|---------------------|---|
| <p>効能・効果</p> | <p>RECOMBIVAX HB（B型肝炎ワクチン [組換え型]）はB型肝炎ウイルスのうち、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる感染の予防を適応とする。RECOMBIVAX HB Dialysis Formulation は成人の透析前又は透析患者におけるB型肝炎ウイルスのうち、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる感染の予防を適応とする。</p> <p>RECOMBIVAX HBによる予防接種は以下の人に推奨される。</p> <p><u>1) HBsAg陽性の母親から生まれた乳幼児（ハイリスク児）</u></p> <p>2) 1991年11月21日以降に生まれた子供</p> <p>3) 青少年（CLINICAL PHARMACOLOGYの項を参照）</p> <p>4) 有病率の高い地域に居住するすべての年齢層、又は以下のようなB型肝炎ウイルスによる感染リスクの高い環境に置かれているすべての者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者 <ul style="list-style-type: none"> 歯科医及び口腔外科医 内科医及び外科医 看護師 <ul style="list-style-type: none"> 血液又はその他の患者検体によりこのウイルスに曝露される可能性を持つ医師以外の医療従事者及び介護スタッフ 歯科衛生士及び歯科看護師 血液、血液製剤、その他患者の検体を取り扱う臨床検査スタッフ 歯学、医学、看護学の学生 ● 特定の患者及び患者と接触する者 <ul style="list-style-type: none"> 透析及び血液／腫瘍学部門スタッフ |

| | |
|--|--|
| | <p>透析患者及び透析を必要とする早期腎不全患者</p> <p>輸血又は凝固因子濃縮製剤を頻繁／大量に必要とする患者（例：血友病、サラセミアなどの患者）</p> <p>C型肝炎ウイルスに感染している者</p> <p>知的障害者施設の通所／居住者とスタッフ</p> <p>B型肝炎表面抗原血を持ち、かつ攻撃的行動を示す知的障害者施設退所者と施設内で接触する者</p> <p>持続性のB型肝炎表面抗原血を持つ者と家庭内、又はその他の形で密に接触する者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● この疾患の有病率が高いことが知られている亜母集団。例： <ul style="list-style-type: none"> アラスカ州で生まれた者 太平洋諸島居住者 B型肝炎への感染が風土病となっている地域からの難民 B型肝炎への感染が風土病となっている地域からの養子 ● 海外旅行者 ● 高リスクと判断された軍関係者 ● 葬儀業者及び遺体防腐措置施術者 ● 血液センター及び血漿分画施設従業者 ● 性行為により高リスクとなっている者。例： <ul style="list-style-type: none"> 複数のパートナーと異性間性交を行う者 性感染症に繰り返し罹患する者 同性及び両性愛者の青少年及び成人男性 娼婦 ● 囚人 ● 注射による薬物常習者 <p>いずれの有効成分含量においても、A型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、E型肝炎ウイルス、その他の肝臓への感染が知られているウイルスによる肝炎を防止することはない。</p> <p>再接種について</p> <p>CLINICAL PHARMACOLOGYの項を参照。</p> <p>他のワクチンとの併用</p> <p>複数の臨床試験からの結果から、RECOMBIVAX HBは注射によるワクチン接種の際に、異なる注射部位に異なる注射器を使用することにより、DTP（ジフテリア、破傷風、全細胞百日咳）、OPV（経口ポリオワクチン）、M-M-R</p> |
|--|--|

| | |
|--------------|--|
| | <p>II (麻疹、流行性耳下腺炎、風疹ウイルス生ワクチン)、Liquid PedvaxHIB (ヘモフィルス b 型結合ワクチン [髄膜炎菌タンパク結合])、又は追加接種としての DTaP (ジフテリア、破傷風、非細胞性百日咳) ワクチンと共に接種することができる。個別に検証されたワクチン抗原への免疫反応の低下は認められなかった。</p> <p>これらの臨床試験において RECOMBIVAX HB を併用した場合の有害事象の内容、頻度、重篤度は、他のワクチンを単独で接種した場合と同様であった。</p> <p>さらに、HBsAg 含有製品である COMVAX (髄膜炎菌たん白結合型インフルエンザ菌 b 型及び組換え沈降 B 型肝炎混合ワクチン) は、eIPV (強化型不活化ポリオウイルスワクチン) 又は VARIVAX (水痘ウイルスワクチン [Oka/Merck]) と異なる注射部位と異なる注射器を使用して同時接種を実施している。個別に検証したこれらのワクチン抗原の免疫反応の低下は認められなかった。ワクチン関連の重篤な有害事象は報告されていなかった。COMVAX はまた、限定された数の幼児に対して DTaP の初回免疫時に同時接種された。ワクチン関連の重篤な有害事象は報告されていない。</p> <p>注射ワクチンの同時接種の際はそれぞれ異なる部位と異なる注射器を使用すること。</p> |
| <p>用法・用量</p> | <p>静脈内注射又は皮内注射をしないこと。</p> <p>RECOMBIVAX HB Hepatitis B Vaccine (Recombinant) DIALYSIS FORMULATION [(40 µg/mL) (WITHOUT PRESERVATIVE)]は成人透析前/透析患者への使用のみを対象としている。</p> <p>RECOMBIVAX HB Hepatitis B Vaccine (Recombinant) PEDIATRIC/ADOLESCENT (WITHOUT PRESERVATIVE) 及び ADULT FORMULATIONS (WITHOUT PRESERVATIVE) は成人透析前/透析患者への使用を対象としていない。</p> <p><u>3 回接種レジメン</u></p> <p><u>各集団へのワクチン接種レジメンは以下のスケジュールに基づき 3 回のワクチン接種により構成される。</u></p> <p><u>第 1 回接種：任意の日</u></p> <p><u>第 2 回接種：1 か月後</u></p> <p><u>第 3 回接種：第 1 回接種から 6 か月後</u></p> <p><u>HBsAg 陽性又は HBsAg の状況が不明な母親から生まれた乳幼児に対して推奨される治療は「Guidelines for Treatment of Infants Born of HBsAg Positive Mothers or Mothers of Unknown HBsAg Status」の項を参照のこと。</u></p> |

2回接種レジメン – 青少年（11歳から15歳まで）
 11歳から15歳までの青少年への定期的接種においては代替としての2回接種レジメンも利用可能である。このレジメンは以下のスケジュールに基づく2回のワクチン（10 µg）接種により構成される。
 第1回接種：任意の日
 第2回接種：4～6か月後
 接種対象集団ごとの RECOMBIVAX HB 接種量と製剤を表1にまとめた。B型肝炎ウイルス感染リスクは考慮していない。

表1

| 人口群 | 接種量／ レジメン | 製剤 | 色コード |
|----------------------|-----------------------------|--------------------------|------|
| 幼児、小児、青少年 (0～19歳) | 5 µg (0.5 mL) 3×5 µg | Pediatric/ Adolescent | 黄色 |
| 青少年* (11～15歳) | 10 µg** (1.0 mL) 2×10 µg | Adult | 緑 |
| 成人 (20歳以上) | 10 µg** (1.0 mL) 3×10 µg | Adult | 緑 |
| 透析前及び透析患者 † | 40 µg (1.0 mL) 3×40 µg | Dialysis | 青 |

** 推奨される製剤を入手できない場合、接種されるワクチンの総量が1mLを超えない限り他の製剤により必要な接種量を確保することができる。ただし、Dialysis Formulation は成人の透析前／透析患者にのみ使用可能である。

* 青少年（11～15歳）には3×5 µg (Pediatric/Adolescent Formulation) と2×10 µg (Adult Formulation) のいずれも使用できる。

† 透析前及び透析患者への再接種に関する推奨接種については「用法・用量の再接種」の項を参照。

RECOMBIVAX HB は筋肉内注射用である。成人への筋肉内注射部位としては三角筋が推奨される。臀部への注射においては、筋肉ではなく脂肪組織に接種されている場合が多いことがデータにより示されている。このような注射では期待されるよりも抗体陽転率が低い。乳幼児と低年齢の子供への筋肉内注射には大腿前外側部が推奨される。

筋肉内注射後に出血リスクを持つ者に対しては、RECOMBIVAX HB の皮下接種も可能である。ただし、他のアルミニウム吸着ワクチンを皮下接種した場合、皮下結節を含む局所反応の発生率が高まることが示されている。

| | |
|--|---|
| | <p>したがって皮下接種は筋肉内注射後に出血リスクを伴う者（例：血友病患者）の場合にのみ使用する。</p> <p>ワクチンは供給されたそのままの状態で使用し、希釈ないし再調製は不要である。推奨接種量のワクチンすべてを使用する。</p> <p>製剤について：いずれの製剤にも保存料は含まれていないため、単回接種ごとのバイアルに針を刺入した後はワクチンを直ちに使用し、バイアルを速やかに廃棄しなければならない。</p> <p>使用前によく振盪すること。ワクチンの懸濁状態を維持するため、接種時には十分に振盪する必要がある。</p> <p>非経口薬剤については接種前に粒子状物質や変色の有無を視認検査すること。完全に振盪したワクチンはやや濁った白い懸濁液となる。</p> <p>滅菌した注射針及び保存料、防腐剤、洗剤を含まない注射器を使用してバイアルから推奨されている接種量を吸い上げる。</p> <p>肝炎やその他の感染源の伝播を防止するため、個々の患者ごとに別々の滅菌した注射器と注射針を使用することが重要である。注射針は適切に破棄し、再度キャップを装着してはならない。</p> <p>注射の際はワクチンが筋肉内に到達するよう十分な長さを持つ針により接種しなければならない。</p> <p><u>「Guidelines for Treatment of Infants Born of HBsAg Positive Mothers or Mothers of Unknown HBsAg Status」(HBsAg 陽性又は HBsAg の状況が不明な母親から生まれた乳幼児の治療ガイドライン)</u></p> <p><u>乳幼児には母親の HBsAg の状況にかかわらず 5 µg の RECOMBIVAX HB を 3 回接種する (表 1 参照)。Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) は出産から 7 日以内に母親が HBsAg 陽性であると確認された場合、その乳幼児には直ちに抗 HBs 人免疫グロブリン (HBIG) (0.5 mL) を接種することを推奨している。1 回目の RECOMBIVAX HB は HBIG と同時に接種することができるが、反対側の大腿前外側部に接種するようにする。</u></p> <p>再接種</p> <p>健康な接種者における RECOMBIVAX HB の予防効果の持続期間は現時点では不明であり、追加接種の必要性についても定義されていない (CLINICAL PHARMACOLOGY の項を参照)。</p> <p>透析前/透析患者において 3 回目接種から 1~2 か月後に抗 HB レベルが 10 mIU/mL 未満であった場合、RECOMBIVAX HB Dialysis Formulation (青色コード) による追加接種又は再接種を検討する。ACIP は追加接種の必要性を年次の抗体検査に基づいて検証し、抗体レベルが 10 mIU/mL 未満に低下</p> |
|--|---|

| | |
|----------------------|---|
| | <p>した場合には追加接種を行うことを推奨している。</p> <p>HBsAg への曝露が既知である、又は想定される場合</p> <p>B 型肝炎ウイルスに経皮的に、また目や粘膜を通じて曝露された場合の臨床的 B 型肝炎の予防に関する HBIG と RECOMBIVAX HB の組合せによる有効性を直接検証したプロスペクティブ研究は存在しない。ただしこのような曝露を受ける人（例：医療従事者）の大半は RECOMBIVAX HB 接種の対象となり、また周産期の曝露においては HBIG との組合せ接種が HBIG 単独よりも有効であるため、例えば (1) HBsAg を含むことが既知である、又は想定される血液に対する経皮的（針刺し）な、若しくは目や粘膜を通じた曝露、(2) HBsAg キャリアであることが既知である、又は想定されている者による皮膚を貫通する咬傷、(3) HBsAg キャリアであることが既知である、又は想定されている者との密接な性的接触、などを通じて B 型肝炎ウイルスに曝露された者に対しては以下のガイドラインが推奨される。</p> <p>曝露露後直ちに、かつ可能な場合は 24 時間以内に HBIG (0.06 mL/kg) を筋肉注射する。RECOMBIVAX HB (推奨接種量参照) は曝露後 7 日以内に別の注射部位に筋肉注射し、初回接種の 1 か月後と 6 か月後にそれぞれ 2 回目と 3 回目の接種を行う。</p> <p>プレフィルド シリンジ</p> <p>使用前に十分に振盪する。注射針が固定されるまで時計方向に回して針を確実に注射器に装着する。標準的プロトコルと同様に接種量すべてを接種する。</p> |
| 承認年月（または米国における開発の有無） | 1986 年 7 月 23 日承認（成人、小児） |
| 備考 | 販売名：RECOMBIVAX HB |
| 2) 英国 ²⁾ | |
| 効能・効果 | <p><u>このワクチン (B 型肝炎ワクチン [組換え型]) は B 型肝炎ウイルスへの曝露リスクを持つと考えられる出生時から 15 歳までの者において、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる B 型肝炎ウイルス感染に対する能動的予防を適応とする。</u></p> <p>接種対象となる具体的なリスクカテゴリーは公的な推奨に基づき判断するものとする。</p> <p>(デルタ因子によって引き起こされる) D 型肝炎は B 型肝炎ウイルス感染の不在下では発生しないため、HBVAXPRO 接種により D 型肝炎の予防も期待できる。</p> |
| 用法・用量 | 用量 |

| | |
|--|---|
| | <p><u>出生時から 15 歳までの者 : 1 回接種量 0.5 mL (5μg)。</u></p> <p><u>一次接種 :</u></p> <p><u>1 コースのワクチン接種には少なくとも 3 回の注射をする。</u></p> <p><u>一次接種には次の 2 種類のスケジュールが推奨される。</u></p> <p><u>0、1、6 か月目 : 1 か月の間隔を置いて 2 回の接種を行い、最初の接種から 6 か月後に 3 回目を実施する。</u></p> <p><u>0、1、2、12 か月目 : 1 か月の間隔を置いて 3 回の接種を行い、最初の接種から 12 か月後に 4 回目を実施する。</u></p> <p><u>ワクチン接種は指定のスケジュールに基づいて実施することが推奨される。圧縮レジメン (0、1、2 か月目に接種) を乳幼児に使用した場合には 12 か月目のブースター接種により抗体量を高めなければならない。</u></p> <p>追加接種 :</p> <p>免疫反応応答者</p> <p>健康な個人が一次接種を完全に受けた場合の追加接種の必要性は確立されていない。ただし、地域のワクチン接種スケジュールには追加接種を推奨するものもあり、これは尊重されなければならない。</p> <p>免疫力が損なわれた者 (例 : 透析患者、臓器移植患者、AIDS 患者)</p> <p>免疫系が損なわれた者のためのワクチン接種においては、B 型肝炎ウイルス表面抗原に対する抗体 (抗 HBsAg) のレベルが 10 IU/l に満たない場合に追加接種を考慮すべきである。</p> <p>免疫反応不応答者への再接種</p> <p>一次接種に応答しない者に再接種を行った場合、15~25%は 1 回の追加接種により、また 30~50%は 3 回の追加接種により適切な抗体反応が得られる。しかし、推奨される回数を超えて接種を行った場合の B 型肝炎ワクチンの安全性についてはデータが不足しているため、一次接種の規定回数を完了した後の再接種は定期接種としては推奨されていない。再接種は高リスクの個人を対象とし、接種のベネフィットと局所又は全身的有害事象のリスクを勘案した後に考慮すべきである。</p> <p>特殊な接種が推奨される場合 :</p> <p><u>B 型肝炎ウイルスキャリアの母親から生まれた新生児</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>出生時 (24 時間以内) に 1 回の HBIG。</u> ・ <u>出生から 7 日以内に最初のワクチン接種を行う。同時に HBIG も投与することができるが、別の注射部位を使用する。</u> ・ <u>以降のワクチン接種は地域において推奨されている接種スケジュール</u> |
|--|---|

| | |
|----------------------|--|
| | <p><u>に従う。</u></p> <p>B 型肝炎ウイルスに曝露した、又は曝露が想定される場合（例：汚染された注射針による針刺し事故）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露後直ちに（24 時間以内）HBIG を投与する。 ・ 曝露から 7 日以内に最初のワクチン接種を行う。同時に HBIG も投与することができるが、別の注射部位を使用する。 ・ 短期及び長期的な保護のためには血清学的検査も推奨され、必要に応じて（つまり患者の血清学的状況に基づいて）以降のワクチン接種を実施する。 ・ ワクチン接種を受けていない、又は不完全にしかを受けていない個人の場合、推奨されている接種スケジュールに従って追加接種を実施する。12 か月目の追加接種を含む前倒しスケジュールも提案可能である。 <p>接種方法</p> <p>このワクチンは筋肉内に注射する。</p> <p>新生児と乳幼児では大腿前外側部が注射部位として望ましい。小児と青少年では三角筋が部位として望ましい。</p> <p>血管内に注射してはならない。</p> <p>血小板減少症又は出血性疾患の患者には、例外として皮下的に接種することができる。</p> |
| 承認年月（または英国における開発の有無） | 2001 年 4 月 27 日承認（成人、小児） |
| 備考 | 販売名：HBVAXPRO |
| 3) 独国 ²⁾ | |
| 効能・効果 | 英国と同じ |
| 用法・用量 | 英国と同じ |
| 承認年月（または独国における開発の有無） | 2001 年 4 月 27 日承認（成人、小児） |
| 備考 | 販売名：HBVAXPRO |
| 4) 仏国 ²⁾ | |
| 効能・効果 | 英国と同じ |
| 用法・用量 | 英国と同じ |
| 承認年月（または仏国における開発の有無） | 2001 年 4 月 27 日承認（成人、小児） |

| | |
|---------------------------|---|
| <p>の有無)</p> | |
| <p>備考</p> | <p>販売名 : HBVAXPRO</p> |
| <p>5) 加国³⁾</p> | |
| <p>効能・効果</p> | <p><u>RECOMBIVAX HB (B 型肝炎ワクチン [組換え型]) は B 型肝炎ウイルスのうち、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる感染の予防を適応とする。</u></p> <p>RECOMBIVAX HB は A 型肝炎ウイルス、非 A 非 B 型肝炎ウイルス、又はその他の肝臓に感染することが知られているウイルスによる肝炎を予防することはない。</p> <p><u>RECOMBIVAX HB の接種は、すべての年齢層で、特に B 型肝炎ウイルスによる感染リスクが高い、又は高くなると予想される個人に対して推奨される。カナダのように有病率が低い地域においては青少年期以前の全員への接種が推奨される。高リスク集団に対しても特に取り組みが必要とされる。</u></p> <p>A. <u>HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児</u></p> <p>B. B 型肝炎有病率の高い地域からカナダに移住し、親族を通じて B 型肝炎ウイルスキャリアに曝露されている 7 歳未満の子供</p> <p>C. 青少年</p> <p>D. 医療従事者 歯科医及び口腔外科医 内科医及び外科医 看護師 血液又はその他患者検体（体液や組織）によりこのウイルスに曝露される可能性を持つ医師以外の医療従事者及び介護スタッフ 歯科衛生士及び歯科看護師 血液、血液製品、その他患者検体（体液や組織）を取り扱う臨床検査スタッフ 歯学、医学、看護学の学生 — 入学後期間を置かずに接種することが望ましい</p> <p>E. 特定の患者及び患者と接触する者 透析及び血液／腫瘍学部門の患者と職員 輸血又は凝固因子濃縮製剤を頻繁／大量に必要とする患者（例：血友病、サラセミアなどの患者） 知的障害者施設の患者（入居者）とスタッフ 持続性の B 型肝炎抗原血症を持ち、かつ攻撃的行動を示す知的障害者施設退所者と教室内で接触する者 持続性の B 型肝炎抗原血症を持つ者と家庭内、又はその他の形で密に接触する者</p> |

| | <p>B 型肝炎に感染した子供がいる育児施設内の子供。このような子供には B 型肝炎ウイルスに対する予防接種を真剣に検討すべきである。</p> <p>F. B 型肝炎が風土病となっている地域への旅行者</p> <p>G. 高リスクと判断された軍関係者</p> <p>H. 救急サービス従事者（警察、消防署）</p> <p>I. 葬儀業者と遺体防腐措置施術者</p> <p>J. 血液センター及び血漿分画施設従業者</p> <p>K. 性的慣行により高リスクとなっている者</p> <p>例： 複数のパートナーと異性間性交を行う者 性感染症に繰り返し罹患する者 同性愛者の男性 娼婦</p> <p>L. 囚人</p> <p>M. 注射による不法薬物使用者</p> | | | | |
|--------------|---|------|------|---------|----------|
| <p>用法・用量</p> | <p>推奨される接種量とその調整</p> <p><u>3 回接種レジメン</u></p> <p><u>各集団へのワクチン接種レジメンは以下のスケジュールに基づく 3 回のワクチン接種により構成される。</u></p> <p><u>第 1 回接種：任意の日</u></p> <p><u>第 2 回接種：第 1 回接種から 1 か月目以降</u></p> <p><u>第 3 回接種：第 2 回接種から 1 か月目以降</u></p> <p>注射のタイミングは、他のワクチンとの同時接種など様々なニーズに応じて一定の範囲内において調整することができる。</p> <p><u>HBsAg 陽性又は HBsAg の状況が不明な母親から生まれた乳幼児に対して推奨される治療は「Dosage for Infants Born to HBsAg-Positive Mothers」(HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児への接種) の項を参照のこと。</u></p> <p>連続して行う注射の間には最低 1 か月の間隔を置く必要がある。前倒しによる 3 回接種レジメン（例：0-1-2 か月、0-2-4 か月）は被接種者の抗体誘導をより早期にわずかに拡大する可能性がある。ただし、2 回目と 3 回目の期間を拡大したレジメン（例：0-1-6 か月、0-1-12 か月）は最終的には被接種者に同様な比率のセロコンバージョンをもたらし、また抗体量は前倒しによるレジメンの場合を大きく上回る。</p> <p>状況ごとの接種量は以下のとおり：</p> <table border="1" data-bbox="456 1928 1318 2033"> <thead> <tr> <th data-bbox="456 1928 903 1984">対象集団</th> <th data-bbox="903 1928 1318 1984">レジメン</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="456 1984 903 2033">乳幼児*／小児</td> <td data-bbox="903 1984 1318 2033">3×2.5 µg</td> </tr> </tbody> </table> | 対象集団 | レジメン | 乳幼児*／小児 | 3×2.5 µg |
| 対象集団 | レジメン | | | | |
| 乳幼児*／小児 | 3×2.5 µg | | | | |

| | | |
|-----------------|---------|--|
| (出生時～10歳まで) | | |
| 青少年 (11～19歳) | 3×5 µg | |
| 成人 (20歳以上) | 3×10 µg | |

* HBsAg 陰性の母親から生まれた乳幼児の場合。

2回接種レジメン – 青少年 (11歳から15歳まで)
 11歳から15歳までの患者への定期的接種においては2回接種レジメンも利用可能である。このレジメンは以下のスケジュールに基づく2回のワクチン (10 µg) 接種により構成される。
 第1回接種：任意の日
 第2回接種：1回目接種から4～6か月後

| | | |
|----------------|-------|--------|
| 対象集団 | 1回目 | 4～6か月後 |
| 青少年** (11～15歳) | 10 µg | 10 µg |

**青少年 (11～15歳) には 3×5 µg と 2×10 µg のいずれのレジメンも使用できる (用法・用量、3回接種レジメンと2回接種レジメンを参照)

RECOMBIVAX HB Dialysis 40 µg/mL 製剤
 RECOMBIVAX HB DIALYSIS FORMULATION (40 µg/mL) は成人の透析前／透析患者のみを対象とする。

| | | | |
|----------------------------|-------|-------|-------|
| 対象集団 | 1回目 | 1か月後 | 6か月後 |
| 成人透析前／透析患者 40 µg/1.0 mL | 40 µg | 40 µg | 40 µg |

免疫反応不応答者への再接種
 一次接種に応答しない者 (抗 HBs<10 IU/L) に再接種を行った場合、15～25%は1回の追加接種により、また30～50%は3回の追加接種により適切な抗体反応が得られる。しかし、推奨される2回接種又は3回接種レジメンを超えて接種を行った場合のB型肝炎ワクチンの安全性についてはデータが不足しているため、一次接種の規定回数を完了した後の再接種は定期接種としては推奨されていない。再接種は高リスクの個人を対象とし、接種のベネフィットと局所又は全身的有害事象のリスクを勘案した後に考慮すべきである。

Dosage for Infants Born to HBsAg-positive Mothers (HBsAg 陽性の母親から生

まれた乳幼児への接種)

HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児は B 型肝炎ウイルスの慢性キャリアとなり、B 型肝炎ウイルス感染による慢性的続発症を発症するリスクが高い。適切な対照を置いた比較試験によれば、出生時から開始して HBIG0.5 mL を 3 回投与することにより、生後 1 年間の慢性キャリアへの移行は 75%の有効率で防止することができる。このような状況下での防御は過渡的なものであり、受動的に投与された HBIG の有効性はそれ以降低下する。臨床試験からの結果によれば、HBIG0.5 mL を出生時に 1 回投与し、RECOMBIVAX HB 5 µg (0.5 mL) を 3 回投与 (1 回目は生後 1 週間以内に投与) することにより、HBsAg 及び HBeAg 陽性の母親から生まれた乳幼児が慢性キャリアとなることを 96%防止できることが示されている。治療の最終的な成功又は失敗を確認するため、12~15 か月時に HBsAg と HBs 抗体検査を行うことが推奨されている。HBsAg が検出されず、かつ HBs 抗体が存在する場合にはその乳幼児は保護されている。

HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児に対して推奨される接種は次のとおりである。

| <u>治療手段</u> | <u>出生時</u> | <u>1 か月時</u> | <u>6 か月時</u> |
|----------------------|----------------|--------------|--------------|
| <u>RECOMBIVAX HB</u> | <u>5 µg***</u> | <u>5 µg</u> | <u>5 µg</u> |
| <u>HBIG</u> | <u>0.5 mL</u> | | |

*** RECOMBIVAX HB (5 µg) の初回接種を HBIG と同時に出生時に行う場合、それぞれ反対の大腿の前外側部において行う必要がある。これはワクチンの吸収を確保するうえで望ましい。

HBsAg 含有血への急性的曝露

B 型肝炎ウイルスに経皮的に、また目や粘膜を通じて曝露された場合の、臨床的 B 型肝炎の予防に関する HBIG と RECOMBIVAX HB の組合せによる有効性を直接検証したプロスペクティブ研究は存在しない。ただし最近の研究により、さまざまな曝露状況における HBIG 又は B 型肝炎ワクチン又はその両方の相対的な有効性が確立されている。このような曝露を受ける者 (例：医療従事者) の大半は B 型肝炎ワクチン接種の対象となり、また出産に伴う曝露においては HBIG との組合せ接種が HBIG 単独よりも有効であるため、例えば (1) HBsAg を含むことが知られている、又は想定される血液への経皮的 (針刺し) な、また目や粘膜を通じた曝露、(2) HBsAg キャリアであることが知られている、又は想定されている者による皮膚を貫通する咬傷、(3) HBsAg キャリアであることが知られている、又は想定されている者との密接な性的交渉、などを通じて B 型肝炎ウイルスに曝露された者に対しては以下のガイドラインが推奨される。

| | |
|-----------------------|---|
| | <p>曝露後直ちに、かつ可能なら 24 時間以内に HBIG (0.06 mL/kg) を投与する。B 型肝炎ワクチンは曝露後 7 日以内に筋肉注射し、最初の接種から 1 か月後と 6 か月後にそれぞれ 2 回目と 3 回目の接種を行う。</p> <p>接種</p> <p>成人への筋肉内注射部位としては三角筋が望ましい。乳幼児と子供への筋肉内注射では大腿前外側部が推奨される。臀部への注射においては、筋肉ではなく脂肪組織に接種されていることが多いことがデータにより示されている。このような注射では期待されるよりもセロコンバージョン率が低い可能性がある。</p> <p>ワクチンは供給されたそのままの状態で使用し、希釈ないし再調製は不要である。推奨されている接種量すべてを使用する。</p> <p>ワクチン接種時にはロット番号を記録することが推奨される。</p> <p>筋肉内注射用</p> <p>静脈内又は皮内に注射しないこと。</p> <p>RECOMBIVAX HB (B 型肝炎ワクチン [組換え型]) は筋肉内注射用である。ただし筋肉内注射後に出血リスクを持つ者に対しては皮下的に接種することもできる。しかし、アルミニウムを含有する他のワクチンを同時に接種した場合、皮下結節を含む局所反応の発生率が高まることが示されている。したがって皮下接種は筋肉内注射後に出血リスクを伴う者 (例: 血友病患者) の場合にのみ使用する。</p> <p>採取及び使用前に十分に振盪すること。</p> <p>ワクチンの懸濁状態を維持するため、接種時には十分に振盪する必要がある。非経口の医薬製品については接種に先立って粒子状物質や変色の有無を視認検査すること。完全に振盪した RECOMBIVAX HB はやや濁った白い懸濁液となる。</p> <p>注射器による使用に限定: 滅菌した注射針及び保存料、防腐剤、洗剤を含まない注射器を使用して推奨されている接種量を採取する。</p> <p>被接種者間での肝炎やその他の感染源の伝播を防止するため、個々の被接種者ごとに別の滅菌した注射器と注射針を使用することが重要である。</p> <p>すべての製剤について: いずれの製剤にも保存料は含まれていないため、単回投与用のバイアルに刺入した後は採取したワクチンを直ちに使用し、バイアルを廃棄しなければならない。</p> |
| 承認年月 (または加国における開発の有無) | <p>1987 年 5 月 11 日承認 (成人)</p> <p>2001 年 3 月 16 日承認 (小児)</p> |

| | |
|---------------------|---|
| 備考 | 販売名 : RECOMBIVAX HB |
| 6) 豪州 ⁴⁾ | |
| 効能・効果 | <p><u>H-B-VAX II (B 型肝炎ワクチン [組換え型]) は B 型肝炎ウイルスのうち、既知であるすべてのサブタイプによって引き起こされる感染の予防を適応とする。</u></p> <p>B 型肝炎ワクチンの一次接種を受けた子供には青少年期の接種は不要である。</p> <p>B 型肝炎ウイルス感染のリスクが大きく、かつ感受性であることが示された、又は感受性であると判断された成人に対しては接種が推奨される。</p> <p>以前の感染により B 型肝炎ウイルスに対する抗体を持つ者への接種は不要である。</p> |
| 用法・用量 | <p>静脈内又は皮内に注射しないこと。</p> <p>H-B-VAX II は筋肉内注射用である。成人への筋肉内注射部位としては三角筋が望ましい。臀部への注射においては、筋肉ではなく脂肪組織に接種されていることが多いことがデータにより示されている。このような注射では期待されるよりもセロコンバージョン率が低い。乳幼児への筋肉内注射では大腿前外側部が推奨される。</p> <p>血漿由来のワクチンは皮下投与においても免疫原性を示しているため、筋肉内注射後に出血リスクを持つ者に対しては H-B-VAX II を皮下的に接種することもできる。ただし、アルミニウムを含有する他のワクチンを同時に接種した場合、皮下結節を含む局所反応の発生率が高まることが示されている。したがって皮下接種は筋肉内注射後に出血リスクを伴う者（例：血友病患者）の場合にのみ使用する。</p> <p>採取と使用前によく振盪すること。ワクチンの懸濁状態を維持するため、接種時には十分に振盪する必要がある。</p> <p>ワクチンは供給されたそのままの状態で使用し、希釈ないし再調製は不要である。推奨されている接種量すべてを使用する。</p> <p>被接種者間での肝炎やその他の感染源の伝播を防止するため、個々の被接種者ごとに別の滅菌した注射器と注射針を使用することが重要である。</p> <p>非経口の医薬製品については接種に先立って粒子状物質や変色の有無を視認検査すること。完全に振盪した H-B-VAX II はやや濁った白い懸濁液となる。</p> <p>本製品は 1 名の被接種者を対象とした 1 回の接種のみに使用する。単回投与のバイアルに刺入した後は採取したワクチンを直ちに使用し、バイアル及び残余は廃棄しなければならない。</p> <p><u>接種レジメンは以下のスケジュールに基づく 3 回のワクチン接種により構成される。</u></p> |

| | <table border="1"> <tr> <td>第 1 回接種 : 任意の日</td> </tr> <tr> <td>第 2 回接種 : 1 か月後</td> </tr> <tr> <td>第 3 回接種 : 第 1 回接種から 6 か月後</td> </tr> </table> | 第 1 回接種 : 任意の日 | 第 2 回接種 : 1 か月後 | 第 3 回接種 : 第 1 回接種から 6 か月後 | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|--|----------------|-------------------|---------------------------|-----------------|-----------|--------|-------------------------------|-----------|--------|----------------------------|-------|---------|----|-------|---------|--------------|----------|---------|--|
| 第 1 回接種 : 任意の日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第 2 回接種 : 1 か月後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第 3 回接種 : 第 1 回接種から 6 か月後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>2 回接種レジメン – 青少年 (11 歳から 15 歳まで)。11 歳から 15 歳までの患者への定期的接種においては 2 回接種レジメンも利用可能である。このレジメンは以下のスケジュールに基づく 2 回のワクチン (10 µg) 接種により構成される。</p> <table border="1"> <tr> <td>第 1 回接種 : 任意の日</td> </tr> <tr> <td>第 2 回接種 : 4~6 か月後</td> </tr> </table> | 第 1 回接種 : 任意の日 | 第 2 回接種 : 4~6 か月後 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第 1 回接種 : 任意の日 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 第 2 回接種 : 4~6 か月後 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>集団ごとの H-B-VAX II の製剤、接種量、レジメンを表に示す。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>対象集団</th> <th>製剤</th> <th>レジメン*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>乳幼児・小児 (0~10 歳)</td> <td>Pediatric</td> <td>3×5 µg</td> </tr> <tr> <td>小児・青少年² (11~19 歳)</td> <td>Pediatric</td> <td>3×5 µg</td> </tr> <tr> <td>青少年² (11~15 歳)</td> <td>Adult</td> <td>2×10 µg</td> </tr> <tr> <td>成人</td> <td>Adult</td> <td>3×10 µg</td> </tr> <tr> <td>成人の透析前及び透析患者</td> <td>Dialysis</td> <td>3×40 µg</td> </tr> </tbody> </table> | 対象集団 | 製剤 | レジメン* | 乳幼児・小児 (0~10 歳) | Pediatric | 3×5 µg | 小児・青少年 ² (11~19 歳) | Pediatric | 3×5 µg | 青少年 ² (11~15 歳) | Adult | 2×10 µg | 成人 | Adult | 3×10 µg | 成人の透析前及び透析患者 | Dialysis | 3×40 µg | |
| 対象集団 | 製剤 | レジメン* | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 乳幼児・小児 (0~10 歳) | Pediatric | 3×5 µg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 小児・青少年 ² (11~19 歳) | Pediatric | 3×5 µg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 青少年 ² (11~15 歳) | Adult | 2×10 µg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 成人 | Adult | 3×10 µg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 成人の透析前及び透析患者 | Dialysis | 3×40 µg | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>* 総接種量が 1.0 mL を超えない限り、他の製剤を用いて適切な用量を接種することができる。ただし、40 µg/1.0 mL 製剤は成人透析前/透析患者に限り使用できる。</p> <p>² 青少年 (11~15 歳) には 3×5 µg と 2×10 µg のいずれのレジメンも使用できる。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>再接種</p> <p>H-B-VAX II の予防効果の持続期間は現時点では不明であり、追加接種の必要性についても決定されていない。1 回の H-B-VAX II 10 µg 接種により、5~7 年前に H-B-VAX II 接種を受けた 31 名の健康な成人の 94% に二次免疫応答が引き起こされた。再接種又は追加接種が適切な場合には H-B-VAX II を使用することができる。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p><u>HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児への接種</u></p> <p>臨床試験からの結果によれば、HBIG0.5 mL を出生時に 1 回投与し、<u>H-B-VAX II 5 µg (0.5 mL) を 3 回投与 (1 回目は生後 1 週間以内に投与)</u>することにより、HBsAg 及び HBeAg 陽性の母親から生まれた乳幼児が慢性キャリアとなることを 96% 防止できることが示されている。</p> <p>治療の最終的な成功又は失敗を確認するため、12~15 か月時に HBsAg と</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | <p><u>HBs 抗体検査を行うことが推奨されている。HBsAg が検出されず、かつ HBs 抗体が存在する場合にはその乳幼児は保護されている。</u></p> <p><u>HBsAg 陽性の母親から生まれた乳幼児に対して推奨される接種は次のとおりである。</u></p> <table border="1" data-bbox="454 436 1404 638"> <thead> <tr> <th>治療手段</th> <th>出生時</th> <th>7 日以内</th> <th>1 か月時</th> <th>6 か月時</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>小児用製剤 5 µg /0.5 mL</td> <td>=</td> <td>0.5 mL*</td> <td>0.5 mL</td> <td>0.5 mL</td> </tr> <tr> <td>HBIG</td> <td>0.5 mL</td> <td>=</td> <td>=</td> <td>=</td> </tr> </tbody> </table> <p>* H-B-VAX II の初回接種を HBIG と同時に出生時に行う場合、それぞれ反対の大腿の前外側部において行う必要がある。これはワクチンの吸収を確保するうえで望ましい。</p> <p>HBsAg への曝露が判明している又は想定される場合</p> <p>B 型肝炎ウイルスに経皮的に、また目や粘膜を通じて曝露された場合の、臨床的 B 型肝炎の予防に関する HBIG と H-B-VAX II の組合せによる有効性を直接検証したプロスペクティブ研究は存在しない。ただし、このような曝露を受ける者（例：医療従事者）の大半は H-B-VAX II 接種の対象となり、また出産に伴う曝露においては HBIG との組合せ接種が HBIG 単独よりも有効であるため、例えば（1）HBsAg を含むことが知られている、又は想定される血液への経皮的（針刺し）な、また目や粘膜を通じた曝露、（2）HBsAg キャリアであることが知られている、又は想定されている者による皮膚を貫通する咬傷、（3）HBsAg キャリアであることが知られている、又は想定されている者との密接な性的交渉、などを通じて B 型肝炎ウイルスに曝露された者に対しては以下のガイドラインが推奨される。</p> <p>曝露後直ちに、かつ可能なら 24 時間以内に HBIG（0.06 mL/kg）を投与する。H-B-VAX II（推奨接種量参照）は曝露後 7 日以内に別の注射部位に筋肉注射し、最初の接種から 1 か月後と 6 か月後にそれぞれ 2 回目と 3 回目の接種を行う。</p> <p>滅菌した注射針及び保存料、防腐剤、洗剤を含まない注射器を使用して推奨されている接種量をバイアルから採取する。</p> | 治療手段 | 出生時 | 7 日以内 | 1 か月時 | 6 か月時 | 小児用製剤 5 µg /0.5 mL | = | 0.5 mL* | 0.5 mL | 0.5 mL | HBIG | 0.5 mL | = | = | = |
|-----------------------|--|---------|--------|--------|-------|-------|-----------------------|---|---------|--------|--------|------|--------|---|---|---|
| 治療手段 | 出生時 | 7 日以内 | 1 か月時 | 6 か月時 | | | | | | | | | | | | |
| 小児用製剤 5 µg /0.5 mL | = | 0.5 mL* | 0.5 mL | 0.5 mL | | | | | | | | | | | | |
| HBIG | 0.5 mL | = | = | = | | | | | | | | | | | | |
| 承認年月（または豪州における開発の有無） | 1987 年 11 月 30 日（成人、小児） | | | | | | | | | | | | | | | |
| 備考 | 販売名：H-B-VAX II | | | | | | | | | | | | | | | |

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

| | |
|-------------------------------|--|
| 1) 米国 ⁵⁾ | |
| ガイドライン名 | Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. MMWR 2005;54 (No. RR-16). |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | <u>B型肝炎ウイルス母子感染予防</u> |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | <u>HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対して、出生後 12 時間以内に単抗原の B 型肝炎ワクチン及び HBIG を接種する。2 回目及び 3 回目は、単抗原の B 型肝炎ワクチンの場合は、生後 1~2 か月及び 6 か月に接種する。混合ワクチンの場合は、2 回目、3 回目及び 4 回目接種は、生後 2、4 及び 6 か月 (Pediarix) 又は 12~15 か月 (Comvax) に接種する。</u> |
| ガイドラインの根拠論文 | Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. J Med Virol 1994; 44:144-51. ⁶⁾ |
| 備考 | なし |
| 2) 英国 ⁷⁾ | |
| ガイドライン名 | Screening of pregnant women for hepatitis B and immunisation of babies at risk |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | <u>B型肝炎ウイルス母子感染予防</u> |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | <u>B型肝炎に感染している母親から生まれた新生児には、曝露後予防のために通常の予防接種スケジュールよりも早く接種することが望ましい。すなわち、対象の新生児には、ワクチンの初回接種を生後直後に行い、その後、生後 1 及び 2 か月に接種、そして追加接種を生後 12 か月に行うということである。ワクチンの初回接種は出生後すぐに行うべきである。妊娠初期からの母親のスクリーニングが実施されておらず、妊娠後期又は出産時に母親の感染が判明した場合でも、新生児にワクチンを出生後 24 時間以内に接種することが可能なはずである。新生児に対する HBIG の用量は 200 IU である。Public Health Laboratory Service (PHLS) から入手可能であり、出生後 24 時間以内に接種するために、出生前にワクチン等を準備しておくこと。</u> |
| ガイドラインの根拠 | なし |

| | |
|-------------------------------|--|
| 論文 | |
| 備考 | なし |
| 3) 独国 ⁸⁾ | |
| ガイドライン名 | Mitteilung der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2012 |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | <u>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</u> |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | HBs 抗原陽性の母親若しくは HBs 抗原の状態が不明な母親から生まれた新生児を対象とした B 型肝炎の曝露後接種： 周産期医療のガイドラインに従い、妊娠 32 週以降の全妊婦を対象として、できるだけ出産予定日に近い時点で血清中の HBs 抗原の有無を調べ、 <u>HBs 抗原陽性</u> の場合は新生児に対して誕生直後—すなわち 12 時間以内に— <u>B 型肝炎に対する予防接種を開始する。このとき初回の B 型肝炎ワクチンと同時に HBIG を投与する。B 型肝炎に対する基礎免疫は、初回接種の 1 か月後に 2 回目、また 2 回目接種から少なくとも 5 か月あけた後に 3 回目の接種を行って完成させる。</u> |
| ガイドラインの根拠論文 | なし |
| 備考 | なし |
| 4) 仏国 ⁹⁾ | |
| ガイドライン名 | Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013 |
| 効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所) | <u>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</u> |
| 用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所) | <u>HBs 抗原陽性の母親から生まれた小児には、出生時に HBVAX Pro 5µg 以外*</u> のワクチン及び HBIG を同時に別の部位に接種する。 <u>生後 1 及び 6 か月でそれぞれ 2 回目及び 3 回目の接種を行う。32 週未満又は 2 kg 未満の早産児には 4 回接種 (0-1-2-6 か月) スケジュールを採用する。この予防の有効性は、HBs 抗原及び抗 HBs 抗体の検査にしたがって生後 9 か月から、可能であれば最後の予防接種から 4 か月後に評価しなければならない。</u> |
| ガイドラインの根拠論文 | なし |
| 備考 | ※本ガイドラインにおいて、HB VAX Pro を除くよう記載されている理由は現時点では不明である。しかし、以下の点から、検討会議は、 |

| | |
|--|--|
| | <p>要望内容に対する有効性及び安全性に懸念があるとの結論には至らないと考える。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 仏国含む欧州の添付文書には HBV キャリアの母親から生まれた新生児に対する用法・用量は記載されている。 ・ 本ガイドラインにおける HB VAX Pro を除外する記載が、安全性上の問題に起因しているとの情報は確認されていない。 |
| 5) 加国 ¹⁰⁾ | |
| ガイドライン名 | Canadian Immunization Guide Hepatitis B Vaccine |
| <p>効能・効果</p> <p>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> | <u>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</u> |
| <p>用法・用量</p> <p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <u>B 型肝炎に感染している母親から生まれたすべての新生児に、出生後 12 時間以内に B 型肝炎ワクチンを接種する。2 回目及び 3 回目は 1 回目接種の 1 及び 6 か月後に接種する。また、筋肉内注射で 0.5 mL の HBIG を出生直後、できれば 12 時間以内に接種する。</u> |
| ガイドラインの根拠論文 | なし |
| 備考 | なし |
| 6) 豪州 ¹¹⁾ | |
| ガイドライン名 | The Australian Immunisation Handbook 10 th edition 2013 |
| <p>効能・効果</p> <p>(または効能・効果に関連のある記載箇所)</p> | <u>B 型肝炎ウイルス母子感染予防</u> |
| <p>用法・用量</p> <p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p> | <u>HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対し、出生したその日中に、単味 B 型肝炎ワクチンと HBIG をそれぞれ別の接種部位に同時接種する。HBIG の用量は 100 IU であり、出生直後に接種することを推奨する (出生後 12 時間以内が望ましく、必ず 48 時間以内に行う)。単味 B 型肝炎ワクチンは出生後 24 時間以内に接種することが望ましく、必ず生後 7 日以内に接種する。その後、B 型肝炎ワクチンを含むワクチンを生後 2、4 及び 6 か月に接種し、合計で 4 回の B 型肝炎ワクチンを含むワクチンの接種を受ける。</u> |
| ガイドラインの根拠論文 | Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Glud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006; 332:328-36. ¹²⁾ |
| 備考 | なし |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

海外では、要望内容に関連した臨床試験成績が 1 試験（V232-956 試験）実施されている。本試験内容の概略を以下に記載する。

V232-956 試験¹³⁾

| 項目 | 試験の内容（概略） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|--|--------|--------|--------|--------|--------|---|------|------|------|---|---|------|------|------|---|---|------|------|------|------|
| 目的 | HBs 抗原及び HBe 抗原陽性の母親から生まれた健康新生児に対して、新しいマスターシードである酵母で製造された組換え沈降 B 型肝炎ワクチンを 3 種類の接種スケジュールで HBIG と併用接種した際（出生直後に HBIG 接種、ワクチンは生後 0、1、6 か月又は生後 1、2、6 か月又は生後 0、1、2、6 か月）の組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（酵母由来）の安全性、免疫原性及び予防効果を評価する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| デザイン | 無作為化、非盲検試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験期間 | 1987 年 11 月から開始 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 実施国（施設数） | 香港（1 施設） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 対象 | HBs 抗原及び HBe 抗原陽性の母親から生まれた健康新生児 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 症例数 | 163 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 治験ワクチン 用法・用量 | 治験ワクチン：RECOMBIVAX HB 適格と判断された新生児は、出生直後に HBIG（生後 12 時間以内）を筋肉内接種され、その後、3 回又は 4 回の治験ワクチン（0.5 mL、HBsAg 5 µg）を筋肉内接種された。新生児は 1:1:1 の割合で以下の各 Group に割り付けられた。 Group 1：生後 0、1 及び 6 か月 Group 2：生後 1、2 及び 6 か月 Group 3：生後 0、1、2 及び 6 か月 （Group 1 及び 3 の新生児は出生から数日以内かつ退院するまでに 1 回目接種を受けた） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価基準 | 血液検体を生後 1、3、6、8、12 及び 24 か月時に採取した。検体は HBs 抗体及び HBs 抗原の検出に用いられた（RIA 法）。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験結果 被験者情報 | ワクチン接種を受けた被験者数は、以下の通りである。 <table border="1" data-bbox="486 1697 1385 1904"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>1 回目接種</th> <th>2 回目接種</th> <th>3 回目接種</th> <th>4 回目接種</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>53 例</td> <td>53 例</td> <td>44 例</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>54 例</td> <td>54 例</td> <td>39 例</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>56 例</td> <td>56 例</td> <td>54 例</td> <td>45 例</td> </tr> </tbody> </table> | Group | 1 回目接種 | 2 回目接種 | 3 回目接種 | 4 回目接種 | 1 | 53 例 | 53 例 | 44 例 | — | 2 | 54 例 | 54 例 | 39 例 | — | 3 | 56 例 | 56 例 | 54 例 | 45 例 |
| Group | 1 回目接種 | 2 回目接種 | 3 回目接種 | 4 回目接種 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 | 53 例 | 53 例 | 44 例 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 54 例 | 54 例 | 39 例 | — | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 56 例 | 56 例 | 54 例 | 45 例 | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| <p>試験結果 有効性</p> | <p>Group 1 (生後 0、1 及び 6 か月にワクチン接種) の新生児 3 例は、出生時に HBs 抗原陽性であった。生後 1 か月では、3 例中 2 例が HBs 抗原陰性となった。1 例の陽性の新生児はその後生後 12 か月まで追跡されたが、陽性のままであった。その他の Group 1 の新生児のうち、3 例が生後 6 か月に HBs 抗原陽性になった。うち、2 例が生後 12 か月まで陽性であった。残る 1 例は生後 8 か月まで陽性であった。以上から、生後 8 か月時点での Group 1 のキャリア化の予防効果は 80% であった。</p> <p>Group 2 (生後 1、2 及び 6 か月にワクチン接種) の新生児 8 例は、出生時に HBs 抗原陽性であった。うち 1 例は生後 3 か月まで追跡されたが、陽性のままであった。また、1 例は生後 1 か月時点では陰性であったが、生後 2 か月時は陽性であり、生後 12 か月時点では陰性であった。以上から、生後 8 か月時点での Group2 のキャリア化の予防効果は 96% であった。</p> <p>Group 3 (生後 0、1、2 及び 6 か月にワクチン接種) の新生児 3 例は、出生時に HBs 抗原陽性であった。うち 1 例は生後 8 か月まで追跡されたが、陽性のままであった。以上から、生後 8 か月時点での Group 3 のキャリア化の予防効果は 96% であった。</p> <p>出生後 12 時間以内に HBIG を筋肉内接種し、治験ワクチン (0.5 mL、HBsAg 5 µg) を Group 1/2/3 の接種スケジュールで計 3 回又は 4 回、筋肉内に接種した結果、いずれの Group も B 型肝炎ウイルス母子感染の予防に対して高い効果が示された。</p> <p>予防効果 (%) = (1 - ワクチン接種群のキャリア化率 / ワクチン非接種群のキャリア化率) × 100 (ワクチン非接種群のキャリア化率を 60% として計算した。)</p> | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|---|----------|---------|----------|---|------|------|---|------|------|---|------|------|
| <p>試験結果 免疫原性</p> | <p>ワクチンの接種を受け、血清検体のデータが得られた被験者数は以下の通りであった。</p> <table border="1" data-bbox="651 1597 1222 1805"> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>生後 8 か月</th> <th>生後 12 か月</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>34 例</td> <td>18 例</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>38 例</td> <td>19 例</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>35 例</td> <td>18 例</td> </tr> </tbody> </table> <p>生後 8 か月時点で、Group1 は 91%、Group2 及び Group3 は 100% の新生児が HBs 抗体価 10 mIU/mL 以上であった。HBs 抗体価 10 mIU/mL 以上であった新生児の抗体価の幾何平均 (GMT) は 617~1,048 mIU/mL であった。</p> | Group | 生後 8 か月 | 生後 12 か月 | 1 | 34 例 | 18 例 | 2 | 38 例 | 19 例 | 3 | 35 例 | 18 例 |
| Group | 生後 8 か月 | 生後 12 か月 | | | | | | | | | | | |
| 1 | 34 例 | 18 例 | | | | | | | | | | | |
| 2 | 38 例 | 19 例 | | | | | | | | | | | |
| 3 | 35 例 | 18 例 | | | | | | | | | | | |

| | |
|-------------|--------------------------|
| 試験結果 安全性 | ワクチン接種に関連する重篤な有害事象はなかった。 |
|-------------|--------------------------|

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>

【国内】（検索時期：2013年7月18日）

日本医薬情報センター iyakuSearch 医薬情報データベースに登録されている文献を対象に「B型肝炎ワクチン*臨床試験*小児」を検索語として検索し、9件の検索結果を得たが、要望内容（生後12時間以内、初回注射の1か月後及び6か月後に接種）又は類似した投与スケジュールでワクチンを接種した無作為化比較試験の成績はなかった。しかし、類似したスケジュールで接種した場合の報告はいくつか確認できたので、それらについては「6.本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」に記載する。

なお、海外成績ではあるが、要望内容で接種した場合の試験成績及び要望内容とほぼ同一のスケジュール（生後0、1、6か月に接種）で接種した場合の試験成績が報告されているので以下に記載する。

【海外】（検索時期：2013年7月18日）

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) に登録されている文献を対象に下記検索式を用いて検索した。

① 「recombinant Hepatitis b vaccine yeast」を検索式、及び「Clinical trial」を Article types

② 「prevention of hepatitis B virus transmission vaccine newborn efficacy」を検索式

①の検索より、88件の検索結果を得た。また、②の検索より63件の検索結果を得た。これらの論文のうち、4件が無作為化比較試験の報告であった。

海外における上記4件の報告を以下に示す。

1) Yeoh EK, Chang WK, Ip P, Chan KH, Chan E, Fung C. Efficacy and safety of recombinant hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Infect.* 1986; 13:15-8.¹⁴⁾

本試験は、周産期のB型肝炎ウイルスによる感染予防における、HBs抗原陽性キャリアの母親から出生した健康新生児に対する血漿由来B型肝炎ワクチン及び組換え酵母由来B型肝炎ワクチンの有効性を検討した無作為化試験である。香港の2病院にて、HBs抗原及びHBe抗原陽性キャリアの母親（150例）及びHBs抗原陽性及びHBe抗原陰性キャリアの母親（150例）から生まれた健康新生児が組み入れられた。被験者は血漿由来B型肝炎ワクチン（HB-VAX、10 µg）又は組換え酵母由来B型肝炎ワクチン（RECOMBIVAX HB、5 µg）どち

らかのワクチンの接種を受けた。新生児は、出生後 12 時間以内に HBIG 0.5 mL 及び B 型肝炎ワクチンを異なる部位に同時接種された。B 型肝炎ワクチンの 2 回目接種は生後 1 か月目、3 回目接種は生後 6 か月目に実施した。血液検体は生後 1、3、6、9、12、18 及び 24 か月目に採取した。計 222 例の乳児が少なくとも 2 回のワクチン接種を受け、接種後 1 か月間のフォローアップを終了した。ワクチンに起因する重要な有害事象の報告はなく、発現した有害事象報告件数は少なく、軽度であった。また、2 群間での発現頻度は同じであった。生後 6 か月以上のフォローアップを受けた 80 例の乳児のうち、5 例が HBs 抗原陽性になった。5 例中 3 例は出生直後に陽性であり、生後 6 か月時点で初めて HBs 抗原陽性になった 2 例は、血漿由来 B 型肝炎ワクチンの接種を受けていた。生後 6 か月時点ですべての HBs 抗原陰性の乳幼児に HBs 抗体が検出され、また、両群間で GMT は同等であった。本試験から、ハイリスク児における分娩時の B 型肝炎ウイルス感染予防に関して、組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチンの安全性及び当該ワクチンが血漿由来 B 型肝炎ワクチンと同様の免疫原性及び有効性を有することが確認できた。

2) Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV, et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. JAMA. 1987; 257:2612-6¹⁵⁾

本試験は、周産期の B 型肝炎ウイルスによる感染予防における、組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチンと HBIG の併用接種の有効性を検討した試験である。ニューヨーク、サンフランシスコ及びロサンジェルスで治験参加施設にて、HBs 抗原及び HBe 抗原陽性キャリアのアジア系アメリカ人の母親から生まれた健康新生児が組み入れられた。被験者は血漿由来 B 型肝炎ワクチン (Heptavax-B、10 µg) 又は組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチン (RECOMBIVAX HB、5 µg) どちらかのワクチンの接種を受けた。血漿由来 B 型肝炎ワクチン試験が終了するまで組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチンを利用できなかったため、各ワクチンを順番に検討した。すべての新生児に、生後 24 時間以内に HBIG 0.5 mL の筋肉内注射を単回接種した。Heptavax-B 接種群は、HBIG と同時に異なる部位に初回接種を行った。RECOMBIVAX HB 接種群は、生後 2 日から 7 日目までに筋肉内に初回接種を行った。2 回目接種は生後 1 か月目、3 回目接種は生後 6 か月目に実施した。B 型肝炎ワクチンの各接種後 7 日間、病院スタッフ又は両親は乳児の直腸温を毎日測定し、乳児の行動又は外見の異常を収集した。血液検体は生後 1、3、6、9、12 及び 18 か月目に採取した。計 122 例の乳児が少なくとも 9 か月間のフォローアップを終了し、うち 39 例が Heptavax-B の接種を受け、83 例が RECOMBIVAX HB の接種を受けた。HBIG 又はワクチンに起因する重要な有害事象の報告はなかった。HBIG 接種を受け、RECOMBIVAX HB の初回接種を受けた 1 例が手術不可能な先天性心奇形のため生後 7 日目に死亡したが、HBIG 又はワクチンが死亡に起因したというエビデンスはなかった。両ワクチン群共に、発熱は概して軽度で、持続期間は 1~2 日であった。その他の症状については、一過性で軽度の発疹及び接種部位の局所反応が主であった。2 群間で統計学的な有意差はなかった。Heptavax-B の接種を受けた 39 例のうち、10.2% (4 例) が HBs 抗原陽性のキャリアとな

り、RECOMBIVAX HB の接種を受けた 83 例では、4.8% (4 例) が HBs 抗原陽性のキャリアとなったが、両群間に統計学的な有意差はなかった。抗体価の推移に関しては、両群ともワクチン 3 回接種後 (生後 9 か月) の GMT が一番高く (Heptavax-B 群 : 794 mIU/mL、RECOMBIVAX HB 群 : 490 mIU/mL)、生後 12 か月の GMT は Heptavax-B 群は 407 mIU/mL、RECOMBIVAX HB 群は 307 mIU/mL であった。両群間で有意差はなかった。出生直後に HBIG を投与し、RECOMBIVAX HB 5 µg を 3 回接種した新生児のうち、キャリア化したのは 4.8% のみであり、予防効果は 90% を超えていた。本試験から、RECOMBIVAX HB は Heptavax-B と同様に、ハイリスク児における分娩時の B 型肝炎ウイルス感染予防効果があることがわかった。本試験は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (以下、米国本社) 研究所の助成金によって一部サポートを受けており、ワクチンは米国本社が提供した。

3) Pongpipat D, Suvatte V, Assateerawatts. Hepatitis B Immunization in High Risk Neonates Born from HBsAg Positive Mothers: Comparison between Plasma Derived and Recombinant DNA Vaccine. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 1989; 7:37-40.¹⁶⁾

本試験は、周産期の B 型肝炎ウイルスによる感染予防における、HBs 抗原及び HBe 抗原陽性キャリアの母親から出生した健康新生児に対する血漿由来 B 型肝炎ワクチン (HB-VAX) 及び組換え酵母由来 B 型肝炎ワクチン (H-B-VAX II) の有効性を検討した無作為化試験である。1987 年 1 月から 5 月の間にタイの病院で出生した 40 例の健康新生児 (生後 0 日) が組み入れられた (Group I : 20 例、Group II : 20 例)。Group I は生後 24 時間以内に HBIG 0.5 mL に加えて HB-VAX (HBsAg 10 µg) を筋肉内に接種し、その後生後 1 及び 6 か月に HB-VAX を接種した。Group II は生後 24 時間以内に HBIG 0.5 mL に加えて H-B-VAX II (HBsAg 5 µg) を筋肉内に接種し、その後生後 1 及び 6 か月に H-B-VAX II を接種した。生後 2、4、6 及び 12 か月に血清検体を採取した。両群共に有害事象の報告はなかった。生後 12 か月時点で、anti-HBs 陽性化率 (≥ 5 mIU/mL) は Group I が 95.0% で Group II が 84.2% であり、両群に差は認められなかった。また、生後 12 か月時点での GMT は Group I が 179.5 mIU/mL、Group II が 41.2 mIU/mL で、両群に差が認められた ($p < 0.01$) が、ほとんどの症例の GMT は B 型肝炎の予防に有効な抗体価 (≥ 10 mIU/mL) 以上であった。ワクチンの接種を行わなかった場合の B 型肝炎感染率を 92.6% とすると、Group I の予防効果は 94.6% で、Group II は 89.2% であった。本試験から、H-B-VAX II は HB-VAX と同様に、ハイリスク児における分娩時の B 型肝炎ウイルス感染阻止効果があることがわかった。

4) Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. *Vaccine.* 2002; 20:3739-43.¹⁷⁾

本試験は、HBs 抗原及び HBe 抗原陽性キャリアの母親から出生した健康新生児に対する B 型肝炎ワクチン (H-B-VAX II) の有効性を検討した無作為化、非盲検試験である。タイの 2 病院で出生した 122 例の健康新生児が組み入れられた (Group A : 62 例、Group B : 60 例)。

Group A は H-B-VAX II (0.5 mL、HBsAg 5 µg) を生後 0～3 日、生後 1 及び 6 か月に 3 回接種し、Group B は H-B-VAX II (0.5 mL、HBsAg 5 µg) を生後 0～3 日、生後 1、2 及び 12 か月に 4 回接種した。生後 4、9 及び 13 か月に血清検体を採取した。すべての被験者の保護者は、ワクチン接種後 5 日間に発現した全有害事象を記録した。試験期間中、重篤な有害事象は認められず、有害事象による中止もなかった。Group A の被験者における 3 回接種完了後 3 か月の SPR (抗 HBs 抗体価が ≥ 10 mIU/mL となった被験者の割合) 及び GMT はそれぞれ 91.9% (95% CI : 78.1, 98.3) 及び 530 mIU/mL であった。Group B の被験者における 4 回接種完了後 1 か月の SPR 及び GMT はそれぞれ 94.4% (95% CI : 81.3, 99.3) 及び 710 mIU/mL であった。ワクチンの接種を行わなかった場合の B 型肝炎感染率を 70% 又は 90% とすると、Group A のスケジュールでワクチンを接種した場合の有効性は 85.7% 又は 88.9% で、Group B の場合は 78.7% 又は 83.4% であった。ハイリスク児を対象とした本試験結果から、母親の B 型肝炎スクリーニングが必ずしも行われていない高度流行地域では、すべての新生児に出生直後から B 型肝炎ワクチンを接種することで高い予防効果が得られることがわかった。

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

総説が 2 件、メタ・アナリシスが 1 件確認された。総説とメタ・アナリシスは同じ内容であったため、2 件の文献の概略について以下に示す。

1) Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunization for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Database of Systemic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004790. DOI:10.1002/14651858.CD004790.pub2.¹⁸⁾ (メタ・アナリシス : Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006;332:328-36.¹²⁾)

HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児における B 型肝炎ワクチン及び HBIG の効果を検討した。2004 年 2 月までの関連文献 226 報から 29 件の無作為化臨床試験を抽出した (うち、5 件はハイクオリティと評価した)。システマティックレビュー及びメタ・アナリシスを用いてこれらの無作為化臨床試験の研究手法の質を評価した。メタ・アナリシスは 3 つの転帰 [相対危険度 (RR)、HBs 抗原に対する抗体価及び有害事象] について行った。プラセボあるいは無治療に比べて B 型肝炎ワクチンは B 型肝炎感染率を下げた (RR:0.28、95%CI 0.20～0.40、4 試験)。B 型肝炎感染率は、組換え酵母由来ワクチンと血漿由来ワクチン (RR 1.00、95%CI 0.70～1.42、4 試験)、及び高用量と低用量ワクチン (組換え酵母由来 : RR 0.78、95%CI 0.31～1.94、1 試験、血漿由来 : RR 0.97、95%CI 0.55～1.68、3 試験) の比較において有意差はなかった。また、プラセボ又は無治療と比較して、HBIG 又はワクチンと HBIG の併用は、B 型肝炎感染率を低下させた (HBIG : RR 0.50、95%CI 0.41～0.60、1 試験 ; ワクチン+HBIG : RR 0.08、95%CI 0.03～0.17、3 試験)。ワクチン単独と比較して、ワクチンと HBIG の併用は、B 型肝炎感染率を低下させた (RR 0.54、95%CI 0.41～0.73、10 試験)。B 型肝炎ワクチンと HBIG

はどちらも安全であり、有害事象が報告された試験はほとんどなかった。

2) Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. *Pediatr Infect Dis J.* 1993; 12:438-45.¹⁹⁾

乳幼児における遺伝子組換え B 型肝炎ワクチンの安全性、免疫原性及び有効性を検討した。HBs 及び HBe 抗原陽性の母親から生まれた児に対する遺伝子組換え B 型肝炎予防効果は HBIG 接種の有無、施設、ワクチン製造会社、接種回数及び接種スケジュールに係わらず、89～100%であった。ワクチンの初回接種を出生直後に実施することで、周産期感染を予防することができる。ワクチンの安全性は高く、乳児では、発熱（38℃以下が多い）、注射部位の発赤・痛み、食欲不振（短期間）及び易刺激性を含む副反応が 7%以下に報告されている。HBV キャリアである母から生まれた 83 例の児に遺伝子組換え B 型肝炎ワクチンを接種した試験では、発熱（37.7℃以上）の発現率は 1%以下であった。その他の副反応の発現率は 5%であったが、それらは主に軽度かつ一過性の発疹や注射部位反応であった。

なお、米国ガイドラインの根拠論文について、以下に記載する。ただし、Smithkline Beecham Biological の B 型肝炎ワクチンについて記載されている。

3) Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. *J Med Virol* 1994; 44:144-51.⁶⁾

HBs 及び HBe 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対して、B 型肝炎ワクチンの用量の違い、HBIG の同時接種の有無及びワクチンの接種スケジュールが予防効果に与える影響を検討した。1975 年以降の Smithkline Beecham Biological の B 型肝炎ワクチンを新生児に接種した公表文献を抽出した。抗原量が少ないワクチン及び抗原量が多いワクチン共に、ハイリスク児における分娩時の B 型肝炎ウイルス感染阻止効果があることがわかった。特に抗原量が少ないワクチンを接種する場合、ワクチンの初回接種時に HBIG を同時接種することが予防効果に大きな影響をもたらすことがわかった。

（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>

Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *VACCINES*. 6th ed. 2012.²⁰⁾

すべての乳児は出生後すぐ（24 時間以内）に B 型肝炎ワクチンの初回接種を受けるべきである。また、接種完了には出生直後の接種に加えて、最低 4 週間ずつ間隔を空けて 2 回又は 3 回の接種を行う必要がある。いくつかの国では、母親に対する HBsAg のスクリーニングを行っており、HBsAg 陽性の母親から生まれた児に対して、HBIG を B 型肝炎ワクチンと同時接種している。例えば、米国では HBs 抗原陽性の母親から生まれた児に対して、生後 12 時間以内に B 型肝炎ワクチンと HBIG を投与する。

<日本における教科書等>

木村三生夫、平山宗宏、堺春美. 予防接種の手びき 第 13 版. 近代出版 2011 p.300-3. 母子感染の防止 HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児・乳児への予防措置²¹⁾

出生後速やかに (48 時間以内) HBIG の投与 (通常 1 mL、筋肉内注射) を行う。生後 2 か月に 2 回目の HBIG 筋注と B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン) (0.25 mL 皮下) の接種を行う。3 か月及び 5 か月に HB ワクチン (0.25 mL ずつ皮下) を接種する。

(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>

WHO position paper on hepatitis B²²⁾

すべての乳児は、出生後、できるだけ早く、できれば 24 時間以内に 1 回目の B 型肝炎ワクチンを接種する。初回接種を完了するにはその後 2 回又は 3 回の接種が必要である。多くの場合、2 つのオプションから 1 つが適切と考えられる。(i) 初回接種 (単味) を出生直後、2 回目及び 3 回目 (単味又は混合) を DTP ワクチンの 1 回目及び 3 回目と同時に接種する。(ii) 初回接種後、3 回単味又は混合ワクチンを接種する (通常、他の定期接種ワクチンとの同時接種)。

<日本におけるガイドライン等>

1) 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011. 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会²³⁾

出生直後 (できるだけ早く、遅くとも 48 時間以内)、抗 HBs ヒト免疫グロブリン (HBIG) 1.0 mL を児に筋肉内注射を行う。生後 2 か月、HBIG1.0 mL を児に筋注。生後 2 か月、B 型肝炎ワクチン (HB ワクチン) 0.25 mL を児に皮下注射。HBIG と同時投与は可能。生後 3 か月、HB ワクチン 0.25 mL を児に皮下注射。生後 5 か月、HB ワクチン 0.25 mL を児に皮下注射。

2) B 型肝炎母子感染防止対策の手引き. 日本産婦人科医会 母子保健部会²⁴⁾

HB ワクチンの投与は、通常、生後 2~3 か月、第 2 回は初回の 1 か月後、第 3 回は初回の 3 か月後、の 3 回である。

3) B 型肝炎ワクチンに関するファクトシート (平成 22 年 7 月 7 日版) 国立感染症研究所 B 型肝炎ウイルス母子感染の予防 (HBIG との併用)²⁵⁾

通常 0.25 mL を 1 回、生後 2~3 か月に皮下に注射する。さらに 0.25 mL ずつを初回注射の 1 か月後及び 3 か月後の 2 回、同様の用法で注射する。

6. 本邦での開発状況 (経緯) 及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況 (経緯) 等について

本邦において、要望内容に関連する開発は行われていない。

(2) 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について

本邦において、B型肝炎ワクチンを要望内容とほぼ同一のスケジュール（生後0、1、6か月に接種）で接種した報告及び類似した投与スケジュールで接種した報告は以下の通りである。

1) 工藤豊一郎. 健康新生児に対するB型肝炎ワクチン接種. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）分担研究報告書（平成24年3月）²⁶⁾

2009年以降に筑波大学附属病院産科又は他院で出生した児のうち、母体がHBs抗原陽性であるものを除く26例について、B型肝炎ワクチンを接種した。筑波大学附属病院産科で出生した児は出生7日以内、生後1か月、6か月のスケジュール、他院で出生した児は生後1か月、2か月、6か月のスケジュールで3回接種した。保護者の希望に応じてヘプタバックスーII 0.25 mL (5 µg)、0.5 mL (10 µg) 又はビームゲン 0.25 mL (5 µg) を接種した。19例が3回の接種を終了し、のべ14例が接種後1か月にHBs抗体価測定を希望した。なお、他院で出生し生後1か月から接種を開始したのは3例、うち1例が抗体価測定を希望した。26例、延べ69回の接種のうち1例において、副反応として5mm程度の硬結が報告されたが、1日で消失した。他に副反応の報告はなかった。ヘプタバックスーII 5 µg群（5例）のHBs抗体価は0 (mIU/mL) から>1000 (mIU/mL) に分布し、最頻値は>1000 (mIU/mL) であった（2例）。ヘプタバックスーII 10 µg群（7例）のうち6例の抗体価は86 (mIU/mL) から>1000 (mIU/mL) に分布し、最頻値は>1000 (mIU/mL) であった（3例）。ビームゲン 5 µg群（2例）のHBs抗体価はそれぞれ427 (mIU/mL) 及び>1000 (mIU/mL) であった。

2) 鈴木光幸. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）小児のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究 分担研究報告書（平成25年3月）²⁷⁾

平成20年11月17日以降に順天堂大学医学部附属順天堂医院にて出生したB型肝炎母体児20例に、HBIG 1 mLを生後48時間以内に1回筋肉内接種し、組換え酵母由来B型肝炎ワクチン（ビームゲン）0.25 mL (5 µg) を生後6日以内、1か月時、3か月時の計3回皮下接種した。20例中17例がHBe抗原陰性、3例がHBe抗原陽性母体児であった。20例すべてが、生後1か月時点においてHBs抗原陰性であった。HBs抗体価の推移は、ワクチンの3回目接種1か月後時点（生後4か月）で、全例で良好な抗体価が維持されており、生後36か月時点で1例がHBs抗体価10 mIU/mL未満であった。有害事象はみられなかった。本集団において、ワクチン早期接種のB型肝炎母子感染予防に関する有効性と安全性が確認された。

3) 石井勉、今村孝、郷勇人. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）分担研究報告書（平成24年3月）²⁸⁾

全国7施設において、HBs抗原陽性母体より出生した児を対象に、HBIG 1mLを生後12時

間以内に1回接種し、遺伝子組換えB型肝炎ワクチン0.25 mL (5 µg) を生後6日以内、1か月時、3か月時の計3回接種した。平成23年3月に登録を終了し、79例の症例が登録され、報告時点で77例がワクチン接種を完了し、53例で観察期間の36か月が経過した。接種後1か月である生後4か月では抗体獲得率（抗体価が10 mIU/mL以上の症例の割合）は100%であり、抗体価100 mIU/mL以上の症例は84.1%であった。HBs抗体価は多くの症例では生後4か月に頂値を取り、以後の抗体価は低下に転じるが、生後36か月時点において抗体価10 mIU/mL以下であったのは1例であった。さらに、従来接種方法と比較では、生後4、12、24、36か月での平均HBs抗体価に有意な差は認められなかった。また周産期以降の感染例はみられなかった。

4) 工藤豊一郎. 健康新生児に対するB型肝炎ワクチン接種 B型肝炎ワクチンを含む任意予防接種の広報の試み. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）分担研究報告書（平成22年5月）²⁹⁾

2007年から2009年に筑波大学附属病院産科で出生した児のうち、母体がHBs抗原陽性でない13例の新生児に、B型肝炎ワクチン（ヘプタバックスーⅡ）0.25 mL (5 µg) 若しくは0.5 mL (10 µg) を出生7日以内、生後1及び6か月に接種した。11例が3回の接種を完了し、9例（0.25 mL群3例、0.5 mL群6例）が接種終了後1か月の抗体価の評価を受けた。35回の接種のうち1例で5 mm程度の硬結があったが1日で消失した。他に副反応は観察ないし報告されなかった。抗体価の平均は0.25 mL群で230 mIU/mLであった。0.5 mL群の4例は>1000 mIU/mLで、残り2例はそれぞれ86.3 mIU/mLと7762.5 mIU/mLであった。

5) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. 国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果の検討. 肝臓 2010; 51:92-4.³⁰⁾

1991年から2008年にかけて済生会横浜市東部病院、防衛医科大学校病院、獨協医大越谷病院においてHBVキャリア妊婦から出生した児81例に対し、HBIGを1回のみ出生後12時間以内に筋肉内接種し、以後、B型肝炎ワクチン（ビームゲン、5 µg) を生後5日以内、1か月及び3か月（国際方式スケジュール）の3回皮下接種した。結果、当接種スケジュールを実施した81例において母子感染予防不成功例は1例もなく、また重篤な副反応はみられなかった。さらに、同時期に現行の方式で実施した60例の結果と比較し、HBs抗体価100 mIU/mL以上を得たHBs抗体産生良好者の割合は、各採血時期で有意差はなかった。本研究では、国際方式スケジュールは現行の方式と同等の感染予防効果が得られた。

6) 大戸斉、白木和夫、藤澤知雄、工藤豊一郎、田尻仁、溝上雅史、他. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」（H17-肝炎一般-008）分担研究報告書（平成20年3月）³¹⁾

2005年12月より、母親がHBs抗原陽性の児を対象として、HBIGを1回、生後48時間以

内に筋肉内接種し、以後、遺伝子組換え B 型肝炎ワクチン（ビームゲン）0.25 mL（5 μg）を生後 6 日以内、1 か月時、3 か月時の計 3 回皮下接種した。ワクチン接種終了後 1 か月時点（生後 4 か月）、生後 12 か月、24 か月、36 か月の時点での HBs 抗体価の推移を観察した。2007 年 1 月までに 51 例症例が登録され、ワクチン接種を完了したのは 46 例、うち 3 例は経過観察からの脱落例であった。生後 1 か月時の HBs 抗原陽性例が 1 例みられ胎内感染例と考えられた。生後 1 か月、4 か月及び 12 か月時の平均 HBs 抗体価は、CLIA 法（mIU/mL）で 145.9、411.2、154.5、EIA 法（mIU/mL）で 199.9、681.5、614.1、CLEIA 法（mIU/mL）で 207.6、1323.2、291.8 であり、良好な HBs 抗体価の上昇が得られている。調査期間中に有害事象の報告は認められなかった。

7) 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、他．HBV 母子感染予防対策の比較検討－厚生省方式、千葉大方式、獨協医大方式－．日産婦関東連会誌 2008; 45:381-4.³²⁾

HBs 抗原陽性母体より出生した児 135 名に対し、HBIG と B 型肝炎ワクチンを出生後 24 時間以内に接種し、その後 2 回目の B 型肝炎ワクチン接種を 1 か月時に、3 回目の接種を 3 か月時に行った。その結果、HBs 抗体獲得率、キャリア化率、有害事象発生率において、同時期に現行の方式で実施した 372 例と比較し、有意差はなかった。

8) 白木和夫、長田郁夫、細田淑人．ウイルス母子感染防止に関する研究－B 型肝炎母子感染防止実施状況のモニタリングシステムの構築－．平成 11 年度厚生科学研究補助金（こども家庭総合事業）分担研究報告書 43-6.³³⁾

B 型肝炎ワクチンの国際方式（出生直後に HBIG を投与し、生後 6 日、生後 1 か月及び 3 か月にワクチンを接種）について検討するため、鳥取大学医学部附属病院にて、国際方式で B 型肝炎ワクチンを児に接種することに同意した HBs 抗原陽性の母から出生した正常新生児（1997 年 4 月から開始）10 例に国際方式でワクチンを接種した。ワクチン接種後に、9 例の HBs 抗体検査の実施したところ、全例が HBs 抗体価陽性であった。1 例に追加のワクチン接種を行ったが、その後の反応は良好であった。国際方式による生後 6 日のワクチン接種でも良好な HBs 抗体上昇が得られることが確認できた。

9) 多田裕、三科潤．遺伝子組み換え HB ワクチン早期投与による HBV 母子感染防止の検討（分担研究：B 型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究）．平成 9 年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に関する研究」 222-3.³⁴⁾

1992 年 7 月から 1997 年 6 月までに都立築地産院にて HBs 抗原陽性の母親から出生した児（母親が HBs 抗原陽性/HBe 抗原陰性：51 例、母親が HBs 抗原陽性/HBe 抗原陽性：8 例）に対し、生後 24 時間以内に HBIG を投与し、生後 6 日、生後 1 か月、3 か月に遺伝子組換え B 型肝炎ワクチン 0.25 mL を接種し、ワクチン接種時及び 3 回接種後に PHA 法により HBs 抗体を測定し、抗体価の推移を検討した。対照群として、HBs 抗原陽性/HBe 抗原陰性の母

親から出生した23例の児には、生後2か月からB型肝炎ワクチンを接種した。

結果、遺伝子組換えB型肝炎ワクチンを生後6日から投与した59例のうち、HBs抗原が出現した例はなく、生後早期からワクチンを接種する方法でも十分な抗体が獲得され、少なくとも1歳まで従来法（生後2か月からワクチン接種）より高い抗体価が維持されていた。

10) 田尻仁、古座岩宏輔. B型肝炎母子感染予防におけるHBワクチン早期接種の効果（B型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究）. 平成9年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に関する研究」 224-7.³⁵⁾

1994年9月から1997年11月までに大阪大学医学部附属病院、大阪府立母子医療センター又は近畿中央伊丹病院でB型肝炎ウイルスキャリアの妊婦から出生した児48例に対して、遺伝子組換え酵母B型肝炎ワクチンを生後0、1、3か月に0.25 mLを接種した。48例中44例について3回のワクチン接種1か月後のHBs抗体価を確認でき、有意なHBs抗体の上昇がみられ、初期反応は良好であった。また、HBs抗原が陽性化した症例はいなかった。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

海外における有効性（ヘプタバックス-II）

- ・ 要望の用法・用量は、海外ガイドラインに標準的な用法・用量として記載されており、欧米6か国での承認用法・用量でもカバーされていることから、海外で広く実施されていると考えられる。
- ・ 海外における教科書には、出生直後にB型肝炎ワクチンを接種することがB型肝炎母子感染の予防に必要であり、その有用性についても記載されている。
- ・ MSD社が実施した海外臨床試験（V232-956試験）¹³⁾をはじめとする海外臨床試験^{14,15,16,17)}における免疫原性及び予防効果から、組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）を出生直後、生後1か月及び生後6か月に3回接種した場合の有効性が示されたことが報告されている。
- ・ 総説¹⁹⁾では、ワクチンの初回接種を出生直後に実施することで、周産期感染を予防することができる」と記載されている。

これらのことから、外国人におけるB型肝炎母子感染予防に対する組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）（ヘプタバックス-II）の生後0か月、1か月及び6か月の接種スケジュールの有効性のエビデンスは確立していると考えられる。なお、ビームゲンは海外では販売されていない。

国内における有効性（ヘプタバックス-II）

国内では、無作為化二重盲検比較試験による試験成績はないものの、ヘプタバックス-IIを、

要望内容と同様（生後0、1、6か月）^{26,29)}のスケジュールで接種した際の日本人新生児における有効性を評価した報告がある。免疫原性については、生後0か月からのワクチン接種によって、感染予防に必要とされる10mIU/mL以上の抗HBs抗体価獲得が報告されている²⁶⁾。

国内における有効性（ビームゲン）

国内では、無作為化二重盲検比較試験による試験成績はないものの、ビームゲンを、要望内容と同様（生後0、1、6か月）^{26,29)}又は類似（生後0、1、3か月）^{27,30,31,32)}のスケジュールで接種した際の日本人新生児における有効性を評価した報告がある。免疫原性については、生後0か月からのワクチン接種によって、感染予防に必要とされる10mIU/mL以上の抗HBs抗体価獲得が報告されている²⁶⁾。予防効果については、接種した全例でキャリア化が防止されたこと³⁰⁾及び生後2か月から接種を開始する現行の接種スケジュールとキャリア化率に有意差はなかったことが報告されている³²⁾。

したがって、日本人新生児における組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）（ヘプタバックス-II及びビームゲン）を要望のスケジュールで接種した場合の有効性は示されていると考える。

以上の国内外の情報から、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、日本人新生児に生後0か月、1か月及び6か月のスケジュールで組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）を接種した際の実効性は、医学薬学上公知であると考えられる。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

海外における安全性（ヘプタバックス-II）

- ・ 要望の用法・用量は、海外ガイドラインに標準的な用法・用量として記載されており、欧米6か国での承認用法・用量でもカバーされていることから、海外で広く実施されていると考えられる。
- ・ 海外臨床試験^{13,14,15,16,17)}では、ワクチンと因果関係があると判定された重篤な有害事象の報告はなく、通常ワクチン接種時に発現する有害事象である発熱や注射部位反応が報告されているが、これらの症状は一過性かつ軽度であった。
- ・ 総説¹⁹⁾によれば、本ワクチンの安全性は高く、乳児では、発熱（38℃以下が多い）、注射部位の発赤・痛み、食欲不振（短期間）及び興奮性を含む副次反応が7%以下に報告されていると結論づけられている。
- ・ 米国疾病管理予防センター（Centers for Disease Control and Prevention）が発行しているワクチン学の総説集³⁶⁾では、B型肝炎ワクチンの最もよくみられる副作用は注射部位の疼痛であり、成人の13～29%及び小児の3～9%で報告されている。全身症状は、疲労、頭痛及び易刺激性などが成人で11～17%及び小児で0～20%で報告されており、発熱(37.7℃

以上)は、成人の1%及び小児の0.4~6.4%で報告されている。重篤な有害事象の報告はほとんどないと記載されている。そして、出生児又は出生直後にB型ワクチンを接種することで、発熱、敗血症、アレルギー又は神経学的イベントの頻度を増加させることはないとは記載されている。

- ・ 海外における教科書²⁰⁾には、WHOのGlobal Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS：ワクチンの安全性に関する世界諮問委員会)が、B型肝炎ワクチンの優れた安全性を確認しているとの記載も存在する。
- ・ MSD社は、同社のB型肝炎ワクチン製剤が販売されている世界各国から収集した自発報告から、小児における安全性を定期的に評価し、以下のように説明している。

最新の安全性定期報告(Periodic Safety Update Report)の調査対象期間(2011/10/27~2012/10/26)中に世界各国から報告された、18歳未満の症例(471例)及び18歳以上の症例(316例)の比較検討を行ったが、報告された事象の傾向は2群間において同様であると考えられ、18歳未満の症例群において新たな安全性上の懸念は認められなかったとの結論に至った。

また、直近5年間(2007/10/27~2012/10/26)の間に、米国本社の製剤が販売されている世界各国から報告された情報を用いて、0日齢から28日齢の症例(93例)及び1か月から1歳未満の症例(453例)の比較検討を行った。報告頻度に最も大きな差異が生じた3つのSOC「妊娠、産褥および周産期の状態」「肝胆道系障害」「先天性、家族性および遺伝性障害」について更に詳細な検討をしたところ、差異は、黄疸等の新生児に特徴的な現象の報告や先天性異常に関連する検査のタイミングに起因した報告により生じたと考えられ、結果として0日齢から28日齢の症例群において新たな安全性上の懸念は認められなかった。

これらのことから、外国人におけるB型肝炎母子感染予防に対する組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来)(ヘプタバックス-II)の生後0か月、1か月及び6か月の接種スケジュールの安全性のエビデンスは確立していると考ええる。なお、ビームゲンは海外では販売されていない。

国内における安全性(ヘプタバックス-II)

- ・ 本邦における報告^{26,29)}では、重篤な有害事象の報告はない。有害事象として、延べ69回の接種のうち、硬結が1例にみられたとの報告²⁶⁾及び延べ35回の接種のうち、硬結が1例にみられたとの報告²⁹⁾があったが、どちらの硬結も1日で消失した。またその他の有害事象はなかった。
- ・ 企業が市販後副作用データベースにおける、直近10年間(2003/04/01~2013/03/31)の国内の報告状況を確認したところ、ヘプタバックス-IIについては、1歳未満の被接種者で報告された有害事象は5例であり、このうち重篤と判定された事象はなかった。最も多く報告された有害事象は「発熱」(2例)であった。なお、生後2か月未満の被接種者における有害事象は報告されていない。

国内における安全性（ビームゲン）

- ・ 本邦における報告^{26,27,29,30,31,32)}では、重篤な有害事象の報告はない。有害事象として、延べ69回の接種のうち、硬結が1例にみられたとの報告²⁶⁾及び延べ35回の接種のうち、硬結が1例にみられたとの報告²⁹⁾があったが、どちらの硬結も1日で消失した。またその他の有害事象はなかった。林田らの報告³²⁾では、HBIGとB型肝炎ワクチンを出生後24時間以内に接種し、2回目のB型肝炎ワクチン接種を1か月時に、3回目の接種を3か月時に行う場合（千葉大方式）と、現行の方式で実施した場合の発熱や局所の発赤、腫脹、硬結などの副作用の発現率が評価された。発現率は1.7%（千葉大方式）及び1.8%（現行の方式）であり、有意差は認められず、同方式の安全性は確認できたと結論づけられている。
- ・ 企業が市販後副作用データベースにおける、直近10年間（2003/04/01～2013/03/31）の国内の報告状況を確認したところ、ビームゲンについては、1歳未満の因果関係を否定できない副反応症例は21例報告され、そのうち2か月未満の症例は発熱1例のみであった。

したがって、検討会議は、本邦における組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）（ヘプタックス-II及びビームゲン）の臨床使用実態については、既に国内で小児に対するB型肝炎ウイルス母子感染の予防に関して、生後2か月から3回接種する用法・用量で適応を有しており、安全性上の懸念となる重大な副反応報告はないことから、日本人新生児に対する安全性に大きな問題点はないと考える。

検討会議は、以上の海外の承認状況及び国内外における臨床研究成績及び臨床使用実態の内容を踏まえ、日本人新生児に対する組み換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）の要望用法・用量の安全性は忍容可能と考える。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望内容である組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）の新生児への投与に関する用法・用量は、海外ガイドラインにおいて標準的療法として記載され、欧米等の6か国で広く実施されており、その有効性及び安全性は確立されている。さらに、国内においても複数の厚生労働科学研究で、類似した投与法の有効性及び安全性が報告されている。

以上より、検討会議は、本用法・用量に関する有効性及び安全性は医学薬学上公知であると考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

【効能・効果】（今回の要望内容に関連する部分のみ抜粋）

B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリンとの併用）

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、用法・用量に関連する使用上の注意とともに以下のとおり設定することが妥当と考える。その妥当性について以下に記載する。

【用法・用量】（下線部：変更予定箇所）（今回の要望内容に関連する部分のみ抜粋）

通常、0.25 mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25 mLずつを初回注射の1箇月後及び6箇月後の2回、同様の用法で注射する。

※新生児への投与に関する用法・用量の置き換え

【用法・用量に関連する接種上の注意】

B型肝炎ウイルス母子感染の予防における初回注射の時期は、被接種者の状況に応じて生後12時間以降とすることもできるが、その場合であっても生後できるだけ早期に行うこと。

【設定の妥当性について】

本要望の接種用量（1回0.25 mL）接種回数（3回）及び接種経路（皮下）は、本邦の既承認内容と同じである。既承認内容と異なる点は、初回接種時期を既承認「生後2～3箇月」から「生後12時間以内を目安」に、3回目接種時期を既承認「初回注射の3箇月後」から「初回注射の6箇月後」へ変更する点である。本要望の用法・用量は米国、ドイツ、カナダのガイドラインに記載され、臨床現場で広く実施されている。

なお、要望された用法・用量における接種経路は国内承認内容と同じ皮下接種であるのに対し、海外承認内容は筋肉内接種である（皮下接種は、血友病患者などの筋肉内接種による出血リスクがある者に対して可能とされている）。しかし、国内において複数の厚生労働科学研究等で、組換えB型肝炎ワクチン（酵母由来）を、新生児に皮下接種した際の有効性及び安全性は示されていることから、要望内容の通り皮下接種を接種経路とすることは可能と考える。

また、初回接種の具体的な推奨時間はガイドライン毎に異なるものの、WHO、フランス及びオーストラリアのガイドラインで推奨されているスケジュール並びに海外で承認されたスケジュールと同様であり、有効性及び安全性が確立された用法・用量である。さらに、国内においても、複数の厚生労働科学研究等で本要望の用法・用量に類似した投与方法に関する有効性及び安全性が報告されており、B型肝炎ウイルス母子感染の予防（抗HBs人免疫グロブリン

ンとの併用) に対する新しい用法・用量を設定することは可能と考える。なお、接種時期については、明確な接種スケジュールを提示することを重視し、現行のスケジュールから要望のスケジュールに置き換えることとした。

さらに、以下の理由から、新しい用法・用量において、初回接種の目安となる時間（生後12時間以内）を明記した。

- ・ B 型肝炎感染予防のためには、可能な限り生後早期の接種が重要と考えられるため、海外ガイドラインの推奨内容のうち、最も早期の「12 時間以内」を、初回接種の目安となる時間として選択することが適切と考える。
- ・ B 型肝炎母子感染予防では接種対象児の出生前に接種準備を整えることが可能であり、出生児に特に問題がなければ、生後数時間以内の接種は実施可能である。したがって、実施可能性の観点からも、初回接種は 12 時間以内を目安とする旨の記載は適切であると考える。

ただし、新生児期には被接種児の状態によって生後12時間以内に初回接種不可能な場合があることも想定され、その場合であっても、B型肝炎母子感染予防のためには可能な限り早期の接種が推奨されるため、用法・用量に関連する接種上の注意において、12時間以降の接種も可能であること、また、初回接種が12時間以降となった場合でも生後早期に接種すべきである旨を注意喚起する必要があると考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

国内外の臨床試験及び臨床研究の成績、臨床使用実態並びに教科書、ガイドラインの記載内容等を踏まえると、要望用法・用量で組換え沈降B型肝炎ワクチン（酵母由来）をHBs抗原陽性の母親から生まれた新生児へ投与した際の有効性は期待でき、安全性について懸念されている事象は報告されていないことから、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

(2) 上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

本要望は、医療実態（乳児の受診時期）と接種スケジュールの不一致による接種漏れ防止のためのスケジュール変更であり、現行用法・用量の有効性及び安全性が否定される情報はない。用法・用量の変更に際しては、現行の用法・用量からの切り替えがスムーズに行われることが望ましいと考える。

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国、独国、仏国添付文書
- 3) 加国添付文書
- 4) 豪州添付文書
- 5) 米国ガイドライン : Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP); Part 1: Immunization of Infants, Children, and Adolescents. MMWR 2005;54 (No. RR-16):1-31.
- 6) Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccines in neonates. J Med Virol 1994; 44:144-51.
- 7) 英国ガイドライン : Screening of pregnant women for hepatitis B and immunization of babies at risk.
- 8) 独国ガイドライン : Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2012.
- 9) 仏国ガイドライン : Calendrier vaccinal et recommandations vaccinales 2013.
- 10) 加国ガイドライン : Canadian Immunization Guide. Part 4 Active Vaccines. Hepatitis B Vaccine.
- 11) 豪州ガイドライン : The Australian Immunization Handbook 10th edition 2013. 4.5 Hepatitis B. p208-30.
- 12) Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. BMJ 2006; 332:328-36.
- 13) Hepatitis B Vaccine (Yeast Recombinant), Alum Adsorbed Study 956
- 14) Yeoh EK, Chang WK, Ip P, Chan KH, Chan E, Fung C. Efficacy and safety of recombinant hepatitis B vaccine in infants born to HBsAg-positive mothers. J Infect. 1986; 13 Suppl: 15-8.
- 15) Stevens CE, Taylor PE, Tong MJ, Toy PT, Vyas GN, Nair PV, et al. Yeast-recombinant hepatitis B vaccine. Efficacy with hepatitis B immune globulin in prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. JAMA. 1987; 257:2612-6.
- 16) Pongpipat D, Suvatte V, Assateerawatts A. Hepatitis B Immunization in High Risk Neonates Born from HBsAg Positive Mothers: Comparison between Plasma Derived and Recombinant DNA

- Vaccine. Asian Pac. J. Allergy Immunol. 1989; 7:37-40.
- 17) Lolekha S, Warachit B, Hirunyachote A, Bowonkiratikachorn P, West DJ, Poerschke G. Protective efficacy of hepatitis B vaccine without HBIG in infants of HBeAg-positive carrier mothers in Thailand. Vaccine. 2002; 20:3739-43.
- 18) Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunization for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. Cochrane Database of Systemic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.:CD004790. DOI:10.1002/14651858.CD004790.pub2.
- 19) Greenberg DP. Pediatric experience with recombinant hepatitis B vaccines and relevant safety and immunogenicity studies. Pediatr Infect Dis J. 1993; 12:438-45.
- 20) Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. VACCINES. 6th ed. 2012.
- 21) 木村三生夫、平山宗宏、堺春美. 予防接種の手びき 第13版. 近代出版 2011 p.300-3.
- 22) Hepatitis B vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2009; 84: 405-20.
<http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf>
- 23) 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2011.
- 24) 日本産婦人科医会 母子保健部会. B型肝炎母子感染防止対策の手引き.
<http://www.jaog.or.jp/sep2012/JAPANESE/jigyo/boshi/HBs/tebikiD.htm>
- 25) 国立感染症研究所. B型肝炎ワクチンに関するファクトシート (平成22年7月7日版).
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000bx23-att/2r9852000000bxqf.pdf>
- 26) 工藤豊一郎. 健康新生児に対するB型肝炎ワクチン接種. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書 (平成24年3月).
- 27) 鈴木光幸. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の検討. 厚生労働科学研究費補助金(難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業) 小児のウイルス性肝炎に対する治療法の標準化に関する研究 分担研究報告書 (平成25年3月).
- 28) 石井勉、今村孝、郷勇人. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書 (平成24年3月).
- 29) 工藤豊一郎. 健康新生児に対するB型肝炎ワクチン接種 B型肝炎ワクチンを含む任意予防接種の広報の試み. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書 (平成22年5月).
- 30) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. 国際方式によるB型肝炎母子感染予防効果の検討. 肝臓 2010; 51:92-4.
- 31) 大戸斉、白木和夫、藤澤知雄、工藤豊一郎、田尻仁、溝上雅史、他. HBワクチン早期接種によるB型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究」(H17-肝炎-一般-008) 分担研究報告書 (平成20年3月). 37-71.
- 32) 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、他. HBV母子感染予防対策の比較検討ー厚生省方式、千葉大方式、獨協医大方式ー. 日産婦関東連会誌. 2008;

45:381-4.

- 33) 白木和夫、長田郁夫、細田淑人. ウイルス母子感染防止に関する研究－B 型肝炎母子感染防止実施状況のモニタリングシステムの構築－. 平成 11 年度厚生科学研究補助金（こども家庭総合事業）分担研究報告書. 43-6.
- 34) 多田裕、三科潤. 遺伝子組み換え HB ワクチン早期投与による HBV 母子感染防止の検討（分担研究：B 型肝炎母子感染防止対策の効果と評価に関する研究）. 平成 9 年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に関する研究」. 222-3.
- 35) 田尻仁、古座岩宏輔. B 型肝炎母子感染予防における B 型肝炎ワクチン早期接種の効果（B 型肝炎母子感染予防対策の効果と評価に関する研究）. 平成 9 年度厚生省心身障害研究「母子保健事業の評価に関する研究」. 224-7.
- 36) Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. (Chapter 9 Hepatitis B). 115-38.
- 37) 稲葉憲之. 産婦人科領域における遅発性ウイルス感染症－B 型肝炎ウイルスから C 型肝炎ウイルスへ－. 臨婦産 1993; 47:773-9.
- 38) 中尾亨、千葉靖男、管和洋、高柳直己、吉岡一、岡敏明 他. 組換え B 型肝炎ワクチン（酵母由来、HBX-R）の小児での抗体反応と安全性. 小児科臨床. 1987; 40: 3377-83.
- 39) 田尻仁、高野智子. 小児 B 型肝炎の感染予防と最近の治療法. 医学のあゆみ. 2012;242:383-8.
- 40) 田中純子. B 型肝炎に関する疫学調査の最新情報. 医学のあゆみ. 2012;242:373-80.
- 41) 東京都福祉保健局少子社会対策部子ども医療課 母子保健事業報告 年報 平成 20 年版

資料 4 - 4

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る報告書（案）

抗 HBs 人免疫グロブリン、乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン

新生児の B 型肝炎予防（原則として、沈降 B 型肝炎ワクチンとの併用）

1. 要望内容の概略について

| | | |
|----------------------------|---|--|
| 要望された医薬品 | 一般名：①②乾燥抗 HBs 人免疫グロブリン、③④抗 HBs 人免疫グロブリン | |
| | 販売名：①へブスブリン筋注用 200 単位、へブスブリン筋注用 1000 単位 ②乾燥 HB グロブリン筋注用 200 単位「ニチャク」、乾燥 HB グロブリン筋注用 1000 単位「ニチャク」 ③抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 200 単位/1mL「日赤」、抗 HBs 人免疫グロブリン筋注 1000 単位/5mL「日赤」 ④へパトセーラ筋注 200 単位/mL (1mL)、へパトセーラ筋注 200 単位/mL (5mL) | |
| 要望者名 | 会社名：①③一般社団法人 日本血液製剤機構、②日本製薬株式会社、④一般財団法人 化学及血清療法研究所 | |
| 要望内容 | 要望者名 | 日本産科婦人科学会 |
| | 効能・効果 | 新生児の B 型肝炎予防（原則として、沈降 B 型肝炎ワクチンとの併用）（既承認効能・効果） |
| | 用法・用量 | 初回注射量は 0.5～1.0mL を筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後 5 日以内とする。なお、生後 12 時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重 1 kg 当たり 0.16～0.24mL を投与する。 |
| 効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等） | なし | |
| 備考 | 要望者間の調整により、II-290.1（日本小児栄養消化器肝臓学会）及び II-290.2（公益社団法人 日本産科婦人科学会）の要望内容が統一されたことにもない、本要望内容が修正された。 | |

2. 要望内容における医療上の必要性について

(1) 適応疾病の重篤性についての該当性

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、検討会議）は、母子感染による B 型肝炎ウイルス感染は容易にキャリア化し、肝炎から肝硬変、肝細胞癌といった致死的な疾患に至る場合があるため、適応疾病の重篤性は「ア 生命に重大な影響がある疾患（致

死的な疾患)」に該当すると判断した。

(2) 医療上の有用性についての該当性

既承認用法・用量の範囲内ではあるが、米国等のガイドラインで推奨されているプロトコルであり、国内の医療実態に沿った用法用量であるため、接種漏れが少なくなることが期待できる。したがって、B 型肝炎の母子感染予防における当該記載内容変更の医療上の有用性は認められ、「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」に該当すると判断した。

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

下線部分：要望内容に関連する箇所

u003c/div>

| | |
|----------------------|--|
| 1) 米国 ¹⁾ | |
| 効能・効果 | 新生児の B 型肝炎予防 |
| 用法・用量 | 母親が HBs 抗原陽性の場合、 <u>分娩後 12 時間以内に</u> 新生児に抗 HBs 人免疫グロブリンを筋肉内に 0.5mL 投与する。また、妊娠期間中に HBs 抗原検査を受けていない母親は、検査を受けるべきである。検査により HBs 抗原が陽性と分かれば直ちに（遅くとも 1 週間以内に）抗 HBs 人免疫グロブリンを新生児の筋肉内に 0.5mL 投与する。しかしながら出生 48 時間後に抗 HBs 人免疫グロブリン投与を行った場合の効果は不明である。なお B 型肝炎ワクチンと同時使用が可能であるが離れた場所に投与する。 |
| 承認年月（または米国における開発の有無） | 2006 年 1 月（HepaGam B） 1999 年 3 月（Nabi-HB） |
| 備考 | 販売名：HepaGam B、Nabi-HB |
| 2) 英国 ²⁾ | |
| 効能・効果 | 新生児の B 型肝炎予防 |
| 用法・用量 | B 型肝炎のキャリアの母親から生まれた新生児に対しては、 <u>分娩後可能な限り速やかに</u> 抗 HBs 人免疫グロブリン（以下、「HBIG」）30～100 単位/kg を筋肉内に投与する。HBIG 投与は B 型肝炎ワクチン接種により抗体陽性となるまで継続して投与することになるかもしれない。なお HBIG と B 型肝炎ワクチンは同時に使用することが可能である。 |
| 承認年月（または英国における開発の有無） | 1992 年 2 月（Human Hepatitis B Immunoglobulin） 2010 年 4 月（Hepatect CP） |
| 備考 | 販売名：Human Hepatitis B Immunoglobulin、Hepatect CP |
| 3) 独国 ³⁾ | |

2

| | |
|----------------------|--|
| 効能・効果 | 新生児の B 型肝炎予防 |
| 用法・用量 | 出産直後に抗 HBs 免疫グロブリン 30~100 単位/kg を投与する。 |
| 承認年月（または独国における開発の有無） | 2000 年 4 月（Hepatect CP） 1992 年 9 月（Hepatitis-B-Immunglobulin Behring） |
| 備考 | 販売名：Hepatect CP、Hepatitis-B-Immunglobulin Behring |
| 4) 仏国 ⁴⁾ | |
| 効能・効果 | 新生児の B 型肝炎予防 |
| 用法・用量 | B 型肝炎のキャリアの母親から生まれた新生児に対しては、 <u>分娩後可能な限り速やかに</u> HBIG 30~100 単位/kg を投与する。B 型肝炎ワクチンによるワクチネーション後に、セロコンバージョンになるまで HBIG を投与する。 |
| 承認年月（または仏国における開発の有無） | 2012 年 6 月 |
| 備考 | 販売名：IMMUNOGLOBULINE HUMAINE DE L' HEPATITE B LFB |
| 5) 加国 ⁵⁾ | |
| 効能・効果 | 新生児の B 型肝炎予防 |
| 用法・用量 | 母親が HBs 抗原陽性の場合、 <u>分娩後 12 時間以内に</u> 新生児に HepaGam B を筋肉内に 0.5mL 投与する。また、妊娠期間中に HBs 抗原検査を受けていない母親は、検査を受けるべきである。検査により HBs 抗原が陽性と分かれば直ちに（遅くとも 1 週間以内に）HepaGam B を新生児の筋肉内に 0.5mL 投与する。しかしながら出生 48 時間後に HepaGam B 投与を行った場合の効果は不明である。なお B 型肝炎ワクチンと同時使用が可能であるが離れた場所に投与する。 |
| 承認年月（または加国における開発の有無） | 2007 年 8 月 |
| 備考 | 販売名：HepaGam B |
| 6) 豪州 ⁶⁾ | |
| 効能・効果 | 新生児の B 型肝炎予防 |
| 用法・用量 | HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対し 100 単位の抗 HBs 人免疫グロブリン（HBIG）を筋肉内に投与する。なお HBIG と B 型肝炎ワクチンは同時に使用することが可能である。 |
| 承認年月（または豪州における開発の有無） | 2006 年 11 月 |
| 備考 | 販売名：Hepatitis B Immunoglobulin-VF |

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

企業により実施された海外臨床試験はない。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

代表的な公表論文の概略について、以下に示す。

<国内における報告>

1) HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）分担研究報告書（平成 24 年 3 月）⁷⁾

全国 7 施設において、HBs 抗原陽性母体より出生した児を対象に、HBIG 1mL を生後 12 時間以内に 1 回接種し、遺伝子組換え HB ワクチン 0.25 mL (5 μ g) を生後 6 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回接種した。平成 23 年 3 月に登録を終了し、79 例の症例が登録され、報告時点で 77 例がワクチン接種を完了し、53 例で観察期間の 36 ヶ月が経過した。接種後 1 ヶ月である生後 4 ヶ月では抗体獲得率（抗体価が 10mIU/mL 以上の症例の割合）は 100%であり、抗体価 100mIU/mL 以上の症例は 84.1%であった。HBs 抗体価は多くの症例では生後 4 ヶ月に頂値を取り、以後の抗体価は低下に転じるが、生後 36 ヶ月時点において抗体価 10mIU/mL 以下になったのは 1 例であった。さらに、従来接種方法との比較では、生後 4、12、24、36 ヶ月での平均 HBs 抗体価に有意な差は認められなかった。また周産期以降の感染例はみられなかった。

2) B 型肝炎母子感染全国実態調査アンケート (2). 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服緊急対策研究事業）分担研究報告書（平成 24 年 3 月）⁸⁾

2009 年 1 月～12 月に B 型肝炎母子感染予防処置を行った施設は 537 施設であり、計 2473 例の予防措置が実施されていた。2473 例の母子感染予防措置例のうち 36 例で持続感染が成立し、持続感染例の 43%で予防措置に問題があった。その内容として、HBIG 投与漏れ、投与遅滞は、小児科医でそれぞれ 7 例と 9 例、産科医でそれぞれ 5 例、2 例であり、産科医と小児科医の連携不足が挙げられる。HBV 感染者は無症候性キャリアの割合が多い。母親以外の HBV キャリアから家族内や施設内で水平感染が報告されている。新生児への HBIG 投与はほとんどの予防措置が 48 時間以内に行われているが（約 99.5%）、そのうち約 30%強が生後 12 時間以内に投与されている。

3) 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討⁹⁾

1991 年から 2008 年にかけて出生した児 81 例に対し、HBIG を 1 回のみ出生後 12 時間以内

に接種し、以後、HB ワクチン（ビームゲン）を生後 5 日以内、1 ヶ月時、3 ヶ月時の計 3 回接種した。その結果、当接種スケジュールにおいて母子感染予防不成功例は一例も無く、また重篤な副反応は認められなかった。さらに同時期に現行の方式で実施した 60 例の結果と比較し、HBs 抗体価の protective levels と考えられる 100mIU/mL 以上の陽性率は各採血時期で有意差はなく、同等の感染予防効果が得られた。

4) HBV 母子感染予防対策の比較検討－厚生省方式、千葉大方式、獨協医大方式－¹⁰⁾

HBs 抗原陽性母体より出生した児 135 名に対し、HBIG と HB ワクチンを生後 24 時間以内に接種し、その後 2 回目の HB ワクチン接種を 1 ヶ月時に、3 回目の接種を 3 ヶ月時に行った。その結果、HBs 抗体獲得率、キャリア化率、有害事象発生率において、同時期に現行の方式で実施した 372 例と比較し、有意差はなかった。

5) 遺伝子組み換え HB ワクチン早期投与による HBV 母子感染防止の検討. 厚生省心身障害研究分担研究報告書（平成 9 年度）¹¹⁾

1992 年 7 月から 1997 年 6 月までに HBs 抗原陽性の母親から出生した症例に対し、生後 24 時間以内に HBIG 1mL を大腿部に筋注し、生後 6 日から組換え HB ワクチン 0.25 mL の皮下注射を行い、生後 1 ヶ月に 2 回目投与、生後 3 ヶ月に 3 回目の投与を行った。HBs 抗原陽性／HBe 抗原陰性の母親から出生した 51 例では、十分な抗体が獲得され、少なくとも 1 歳まで従来法より高い抗体価が維持されていた。HBs 抗原陽性／HBe 抗原陽性の母親から出生した 8 例のうち 5 例は抗体価が充分上昇したが、2 例は 1 歳までに抗体価が 2³ 未満になり、HBIG 2 回投与を必要とした。

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

なし

(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>

VACCINE (Plotkin Orsenstein Offit) fifth edition, 2008 ¹²⁾

HBs 抗原陽性の母親から生まれた児に対して、生後 12 時間以内にワクチンと HBIG を投与する。ワクチンは 1～2 ヶ月後に 2 回目、6 ヶ月後に 3 回目を接種する。

<日本における教科書等>

予防接種の手びき 第 13 版 ¹³⁾

B 型肝炎ウイルス母子感染の予防 (HBIG との併用) 通常、0.25mL を 1 回、生後 2～3 ヶ月に皮下に注射する。更に 0.25mL ずつを初回注射の 1 ヶ月後及び 3 ヶ月後の 2 回、同様の用法で注射する。

(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) WHO position paper on hepatitis B¹⁴⁾

HBs 抗原陽性の母親から生まれた児に対し、ワクチンを生後 24 時間以内に HBIG と同時に投与すべきである。ワクチンの 2 回目は 1 回目の 1 か月後、3 回目は生後 6 か月に投与する。

2) 米国ガイドライン¹⁵⁾

母親が HBs 抗原陽性の場合：生後 12 時間以内にワクチンとグロブリンを接種部位を変えて投与する。ワクチンの 2 回目は 1-2 ヶ月時、3 回目は 6 ヶ月時に投与する。母親の HBs 抗原状態が不明の場合、1 回目は生後 12 時間以内、回目は 1~2 ヶ月時、3 回目は 6 ヶ月時に投与する。

3) 英国ガイドライン¹⁶⁾

ハイリスクの新生児に対しては出生後速やかに 200 単位の HBIG を筋肉内に投与する。投与は 48 時間より遅くならない。

ハイリスクとは母親の血清学的検査で以下の場合である。

- ・ HBs 抗原及び HBe 抗原陽性
- ・ HBs 抗原陽性で HBe 抗原/抗 HBe 陰性
- ・ HBs 抗原陽性で HBe マーカーが不明
- ・ 妊娠中に急性 B 型肝炎になった
- ・ HBs 抗原陽性で新生児の体重が 1500g 以下

なお HBs 抗原陽性の母親から生まれた体重が 1500g 以上の新生児はローリスクと考えられ、ワクチンを単独使用すべき。ワクチン使用時期は、出生直後、出生 1 ヶ月後、2 ヶ月後、及び 12 ヶ月後。

4) National Health Service のガイダンス (英国)¹⁷⁾

5) 独国ガイドライン¹⁸⁾

HBsAg 陽性の母親から生まれた児には生後 12 時間以内にワクチンと HBIG を投与する。母親の抗原状態が不明な場合にも生後ワクチンを投与する。抗原の状態が判明し、HBs 抗原陽性だった場合は生後 7 日以内に HBIG を投与する。1 ヶ月後に 2 回目、6 ヶ月後に 3 回目のワクチンを投与する。

6) 仏国ガイドライン¹⁹⁾

HBsAg 陽性の母親から生まれた新生児にワクチンと HBIG を投与する。1 ヶ月後に 2 回目、7 ヶ月後に 3 回目のワクチンを投与する。

8) 加国ガイドライン²⁰⁾

HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対して 12 時間以内にワクチンを投与する。2 回目は 1 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に投与する。HBIG0.5mL を生後すぐに筋肉内に投与する。

9) 豪州ガイドライン²¹⁾

HBs 抗原陽性の母親から生まれた新生児に対し、24 時間以内にチメロサルフリーワクチンと HBIG を投与する。HBIG の投与は生後 12 時間以内が望ましい。ワクチンは HBIG と同時接種されるべきである。同時投与の場合は、接種部位を HBIG を投与した部位とは反対側の大腿前外側部に接種する。可能な限り 24 時間以内、最低でも 7 日以内に投与されるべきである。同時投与ができない場合には、ワクチンは生後 7 日以内に投与されなければならない。多価または混合ワクチンを 2 ヶ月、4 ヶ月、6 ヶ月か 12 ヶ月の合計 4 回の B 型肝炎ワクチンが含まれているワクチンスケジュールにしたがって投与する。

<日本におけるガイドライン等>

10) 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011²²⁾

出生直後（できるだけ早く、遅くとも 48 時間以内）、抗 HBs ヒト免疫グロブリン（HBIG）1.0 mL を児に筋肉内注射を行う。生後 2 ヶ月、HBIG1.0 mL を児に筋注。生後 2 ヶ月、B 型肝炎ワクチン（HB ワクチン）0.25 mL を児に皮下注射。HBIG と同時投与は可能。生後 3 ヶ月、HB ワクチン 0.25 mL を児に皮下注射。生後 5 ヶ月、HB ワクチン 0.25 mL を児に皮下注射。

11) B 型肝炎母子感染防止対策の手引き. 日本産婦人科医会 母子保健部会²³⁾

①母子感染防止のための HBIG 投与は、出生直後と生後おおむね 2 か月（8～9 週）の 2 回実施される。

②HBIG 投与の時期

ア 初回の HBIG 投与

初回の HBIG 投与は、生後できるだけ早く、おそくとも 48 時間以内に行う。ただし、この期間内に行えなくとも、HBIG の用法及び用量では、新生児の B 型肝炎予防のための初回注射時期は生後 5 日以内となっているので、この間に行う。

イ 第 2 回目の HBIG 投与

第 2 回目の HBIG 投与は、母親が HBe 抗原陽性の場合には必ず行うが、HBe 抗原陰性の場合には、これを省略することができる。

第 2 回目の HBIG 投与を行う場合は、おおむね生後 2 か月とされているが、1 回目のグロブリンの効果（児の血中の抗体持続）のあるうちに 2 回目が追加投与されないと感染予防に成功しないおそれがあるので、あまり遅れることは望ましくない。したがって、生後 2 か月（60 日）をめどに投与するようにあらかじめ予定しておく。ただしこれより遅れることがあっても、あきらめることなく予防措置を継続することが望

ましい。

③HBIG 投与の方法

HBIG 投与の方法としては、用量は第 1 回目は 0.5ml～1.0ml となっているが、体重等に問題がなければ通常 1.0ml が適当である。この場合 0.5ml ずつ 2 回にわけて筋肉内注射することになっている。

第 2 回目の HBIG 投与については、用量は体重 1kg 当たり 0.16ml～0.24ml となっているが、新生児同様体重等に問題がなければ通常少なくとも 1.0ml は投与したい。注射部位についての統一の見解はないが、上述の第 1 回目の筋注の考え方に準じて判断していただきたい。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

（1）要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

国内開発なし。

（2）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について

企業により実施された国内臨床試験はない。

7. 公知申請の妥当性について

（1）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

本要望内容は、本剤の望ましい初回投与時間を生後48時間以内（既承認）から生後12時間以内に変更するものであり、既承認の用法・用量の範囲内である。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、現時点で本要望内容を含めた現行の用法・用量について注意を要する情報はないことから、現時点で有効性の問題はないと考える。

（2）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

検討会議は、本要望内容は既承認の用法・用量の範囲内であり、現時点で本要望内容を含めた現行の用法・用量について注意を要する情報はないことから、現時点で安全性の問題はないと考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

要望内容である抗 HBs 人免疫グロブリンの新生児への投与に関する用法・用量は、既承認の範囲内である。また、欧米等の 6 カ国において標準的な初回投与時間として広く実施されており、その有効性及び安全性は確立されている。さらに、国内の複数の厚生労働科学研究においても、類似した投与方法による有効性及び安全性に問題はないことが報告されている。

以上より、検討会議は、公知申請によらず、承認用法・用量の記載整備を行うことで対応可能と考える。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

(1) 効能・効果について

【効能・効果】(今回の要望内容に関連する部分のみ抜粋)

新生児の B 型肝炎予防 (原則として、沈降 B 型肝炎ワクチンとの併用)

既承認の内容から、効能・効果について変更はない。

(2) 用法・用量について

用法・用量については、以下のとおり設定することが妥当と考える。その妥当性について以下に記載する。

【用法・用量】(下線部：追加予定箇所、取消線部：削除予定箇所)

(今回の要望内容に関連する部分のみ抜粋)

初回注射量は 0.5~1.0mL を筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後 5 日以内とする。なお、生後 ~~48~~12 時間以内が望ましい。

また、追加注射には、体重 1 kg 当たり 0.16~0.24mL を投与する。

【設定の妥当性について】

本要望における望ましい本剤の初回注射の時期は生後 12 時間以内であり、本邦の既承認内容である生後 48 時間以内の範囲内である。本要望の用法・用量は欧米 6 カ国で広く実施されており、有効性及び安全性が確立された用法・用量である。また、国内においても、複数の厚生労働科学研究等で本要望の用法・用量に類似した投与方法に関する有効性及び安全性が報告されており、新生児の B 型肝炎予防 (原則として、沈降 B 型肝炎ワクチンとの併用) に対する用法・用量を要望の通りに記載整備することは可能と考える。

また、以下の理由から、望ましい初回投与の時間として生後 12 時間以内を記載することとした。

- ・ B 型肝炎感染予防のためには、可能な限り生後早期の投与が重要と考えられるため、海外ガイドラインの推奨内容のうち、最も早期の「12 時間以内」を、初回投与の目安と

なる時間として選択することが適当と考える。

- ・ B型肝炎母子感染予防では投与対象児の出生前に投与準備を整えることが可能であり、出生児に特に問題がなければ、生後数時間以内の投与は実施可能である。したがって、実施可能性の観点からも、初回投与は12時間以内を目安とする旨の記載は適切である
と考える。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

(1) 要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

なし

(2) 上記(1)で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 米国添付文書
- 2) 英国添付文書
- 3) 独国添付文書
- 4) 仏国添付文書
- 5) 加国添付文書
- 6) 豪州添付文書
- 7) 石井勉、今村孝. HB ワクチン早期接種による B 型肝炎母子感染防止効果の研究. 厚生労働科学研究費補助(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書(平成 24 年 3 月)
- 8) 森嶋恒夫. B 型肝炎母子感染全国実態調査アンケート(2). 厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業) 分担研究報告書(平成 24 年 3 月)
- 9) 小松陽樹、乾あやの、十河剛、藤澤知雄. 国際方式による B 型肝炎母子感染予防効果の検討. 肝臓 2010; 51:92-4.
- 10) 林田志峯、稲葉憲之、大島教子、西川正能、岡崎隆行、庄田亜紀子、他. HBV 母子感染予防対策の比較検討－厚生省方式、千葉大方式、獨協医大方式－. 日産婦関東連会誌 2008;

45:381-4.

- 11) 多田裕、三科潤. 遺伝子組み換え HB ワクチン早期投与による HBV 母子感染防止の検討. 厚生省心身障害研究分担研究報告書 (平成 9 年度)
- 12) Plotkin, Orsenstein, Offit, et al. VACCINE fifth edition, 2008
- 13) 木村三生夫 他 B 型肝炎. 予防接種の手引き<第 12 版>. 近代出版
- 14) WHO position paper 2009
- 15) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years --- United States, 2011
- 16) Policy on the use of passive immunization with hepatitis B immunoglobulin (HBIG) for infants born to hepatitis B infected mothers. “Immunoglobulin Handbook” . Health Protection Agency, HPA
- 17) Hepatitis B antenatal screening and newborn immunisation programme . National Health Service
- 18) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission(S I O) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2010
- 19) Bulletin epidemiologique hebdomadaire 22 mars 2011/n°10-11 La calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la sante publique
- 20) Canadian Immunization Guide 2006
- 21) The Australian Immunization Handbook
- 22) Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. VACCINES. 6th ed. 2012.
- 22) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2011 p250-252.
- 23) 日本産婦人科医会 母子保健部会. B 型肝炎母子感染防止対策の手引き.

第 I 回要望で医療上の必要性が高いとされた
品目に係る専門作業班（WG）の検討状況
（前回会議時に検討中であったもの）

目 次

| | |
|-----------------|---|
| 抗菌・抗炎症 WG..... | 1 |
| <抗菌薬分野> | |
| 本邦における適応外薬..... | 2 |

注）今回、新たに報告する箇所は、網掛けで示した。

抗菌・抗炎症 WG

<抗菌薬分野>

| | |
|-----------------|---|
| 本邦における適応外薬..... | 2 |
|-----------------|---|

1. 抗菌・抗炎症WG

○抗菌薬分野

本邦における適応外薬

| 要望番号 | 要望者名 | 一般名 | 販売名 | 会社名 | 要望内容(効能効果等の概略) | 小児分野 に関係 | 開発要請に対する企業見解 (概略)注) | 特記事項等 |
|------|----------------------------|------------|--------------------|-------|---|-------------|---|--|
| 239 | 日本感染症教育研究会 社団法人 日本感染症学会 | バンコマイシン塩酸塩 | 塩酸バンコマイシン点 滴静注用 | 塩野義製薬 | <p>〈適応菌種〉 メチシリン耐性コアグラージェ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌</p> <p>〈適応症〉 好中球減少時の発熱 等</p> | | <p>有効性及び安全性について総合評価を行ったところ、外国人と日本人で異なる点もなく、本剤は要望疾患に対する治療薬として臨床現場で用いられていることを確認した。また、要望内容について、既に海外で承認され、国内外の治療ガイドラインにも記載されていること、更に、教科書に加え使用実態を示す信頼できる海外文献も多数あることから、公知申請を希望する。</p> <p>しかし、本剤は重症感染症に対する最後の砦となる治療薬であること、耐性菌拡大の懸念は医療現場でも大きいと推察されることから、耐性菌拡大防止のためのガイドラインを策定し、適正使用が厳格に推進される環境が整備されることが要望された効能を追加する承認申請の前提となる。</p> | <p>抗菌・抗炎症WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。</p> |

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

第Ⅱ回要望で医療上の必要性が高いとされた
品目に係る専門作業班（WG）の検討状況
（前回会議時に検討中であったもの）

目 次

| | | | |
|-----------|---|-------|---|
| 代謝、その他 WG | 1 | 小児 WG | 8 |
| 循環器 WG | 3 | | |
| 抗菌・抗炎症 WG | 5 | | |

代謝・その他 WG

| 要望 番号 | 提出者 | 成分名 | 要請内容 | 会社名 | WG | 開発要請に対する企業見解 (概略)注) | 特記事項等 |
|----------|--------------------|----------------|--------|----------|----------|------------------------|-----------|
| II-231 | 一般社団法人日本リウマチ 学会 | ミコフェノール酸 モフェチル | ループス腎炎 | 中外製薬株式会社 | 代謝・その他WG | 公知申請を希望する。 | WGにて詳細検討中 |

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

循環器 WG

| 要望 番号 | 提出者 | 成分名 | 要請内容 | 会社名 | WG | 開発要請に対する企業見解 (概略)注) | 特記事項等 |
|----------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|-------------|---|------------|
| II-91 | 日本外科学会 | 魚油由来 ω 3系静注用脂肪製剤 | 腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善 | フレゼニウスカービジャパン株式会社 | 循環器WG(小児WG) | 対象患者も少なく、病態もそれぞれ大きく異なっており、比較試験等を計画することは困難であること、及び企業の規模等から、国内における臨床試験の実施が困難であることから、米国での臨床試験の結果及び日本での臨床研究成績をもとに申請することを検討している。 | WGにて詳細検討中。 |
| II-127 | 公益社団法人 日本麻酔科学会 | チオペンタールナトリウム | 頭蓋内圧亢進症 | 田辺三菱製薬株式会社 | 循環器WG | 公知申請を希望する。 | WGにて詳細検討中。 |
| II-278 | 公益社団法人 日本産科婦人科学会 | レボノルゲストレル | 月経困難症 | バイエル薬品株式会社 | 循環器WG | 公知申請を希望する。 | WGにて詳細検討中。 |
| II-279 | 公益社団法人 日本産科婦人科学会 | レボノルゲストレル | 過多月経 | バイエル薬品株式会社 | 循環器WG | 公知申請を希望する。 | WGにて詳細検討中。 |

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

抗菌・抗炎症 WG

| 要望 番号 | 提出者 | 成分名 | 要請内容 | 会社名 | WG | 開発要請に対する企業見解 (概略)注) | 特記事項等 |
|----------|------------------------|----------------------------------|--|----------------------|--------------------|---|------------|
| II-72 | 日本感染症学会 | クリンダマイシンリン酸エステル 及びクリンダマイシン塩酸塩 | トキソプラズマ脳炎を含む重症ト キソプラズマ症の治療および再 発予防 | ファイザー株式会社 | 抗菌・抗炎症WG | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-88 | 日本小児リウマチ学会 | メチルプレドニゾンコハク酸エ ステルナトリウム | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾 患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血 管炎、ウェゲナ肉芽腫症、結節性 多発動脈炎、Churg-Strauss症候 群、大動脈炎症候群等)、全身性 エリテマトーデス(SLE)、多発性 筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合 性結合組織病、及び難治性リウ マチ性疾患 | ファイザー株式会社 | 抗菌・抗炎症WG(小 児WG) | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-178 | 日本小児アレルギー学会 | ヒドロコルチゾンコハク酸エス テルナトリウム | 気管支喘息に対する用法・用量 の変更並びに高容量製剤(防腐 剤であるパラオキシ安息香酸プ ロピル及びパラオキシ安息香酸 メチルを含まないもの)における 気管支喘息の効能・効果及び用 法・用量の開発(成人) | ファイザー株式会社 | 抗菌・抗炎症WG | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-179 | 日本小児アレルギー学会 | ヒドロコルチゾンコハク酸エス テルナトリウム | 気管支喘息に対する用法・用量 の変更並びに高容量製剤(防腐 剤であるパラオキシ安息香酸プ ロピル及びパラオキシ安息香酸 メチルを含まないもの)における 気管支喘息の効能・効果及び用 法・用量の開発(小児) | ファイザー株式会社 | 抗菌・抗炎症WG(小 児WG) | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-183 | 日本感染症学会 | ピリメタミン | トキソプラズマ脳炎を含む重症ト キソプラズマ症の治療および再 発予防 | グラクソ・スミスクライン株 式会社 | 抗菌・抗炎症WG | 本剤は、国内未承認薬であるものの、エ イズ病治療薬研究班が海外から輸入、 保管し、本邦においても、本剤を必要と する症例に対しては、提供され、使用経 験は蓄積されている。また、海外では、 WHO及び各国のガイドラインに記載さ れ、長期間にわたる臨床使用の中で、十 分なエビデンスが蓄積されていると考え られる。したがって、治験を実施すること なく既存の治療成績をまとめて有効性安 全性の評価を行った上で承認申請予定 である。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-189.1 | 日本熱帯医学会・日本感染 症教育研究会 | プリマキンリン酸塩 | 【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリア で、急性期治療薬を用いて赤血 球中の原虫殺滅を行った後の、 肝細胞中に残存する原虫(休眠 体:ヒブゾイト)を殺滅する根治 療法(再発予防)。 | サノフィ・アベンティス株 式会社 | 抗菌・抗炎症WG | 本剤は、国内未承認薬であるものの、熱 帯病治療薬研究班が海外から輸入、保 管し、本邦においても、本剤を必要とす る症例に対しては、提供され、使用経 験は蓄積されている。また、海外では、 WHO及び各国のガイドラインに記載さ れ、長期間にわたる臨床使用の中で、十 分なエビデンスが蓄積されていると考え られる。したがって、治験を実施すること なく既存の治療成績をまとめて有効性安 全性の評価を行った上で承認申請予定 である。 | WGで詳細に検討中。 |

| 要望番号 | 提出者 | 成分名 | 要請内容 | 会社名 | WG | 開発要請に対する企業見解(概略)注) | 特記事項等 |
|----------|--------------------|------------|---|-----------------|----------------|--|------------|
| II-189.2 | 日本感染症教育研究会 | プリマキンリン酸塩 | 【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。 | サノフィ・アベンティス株式会社 | 抗菌・抗炎症WG | 本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-190.1 | 日本熱帯医学会・日本感染症教育研究会 | プリマキンリン酸塩 | 【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。 | サノフィ・アベンティス株式会社 | 抗菌・抗炎症WG(小児WG) | 本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-190.2 | 日本感染症教育研究会 | プリマキンリン酸塩 | 【適応微生物】 ・三日熱マラリア ・卵形マラリア 【適応疾患】 ・三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒブノイト)を殺滅する根治療法(再発予防)。 | サノフィ・アベンティス株式会社 | 抗菌・抗炎症WG(小児WG) | 本剤は、国内未承認薬であるものの、熱帯病治療薬研究班が海外から輸入、保管し、本邦においても、本剤を必要とする症例に対しては、提供され、使用経験は蓄積されている。また、海外では、WHO及び各国のガイドラインに記載され、長期間にわたる臨床使用の中で、十分なエビデンスが蓄積されていると考えられる。したがって、治験を実施することなく既存の治療成績をまとめて有効性安全性の評価を行った上で承認申請予定である。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-223 | 日本感染症学会 | ホリナートカルシウム | トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防 | ファイザー株式会社 | 抗菌・抗炎症WG | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |

注)専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

小児 WG

| 要望番号 | 提出者 | 成分名 | 要請内容 | 会社名 | WG | 開発要請に対する企業見解(概略)注) | 特記事項等 |
|-------------|-------------------------|---------------------|---|--|----------------|--------------------|---|
| II-17 | 小児救急医学会 | アドレナリン | 0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療 | 第一三共株式会社 | 小児WG(循環器WG) | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-45 | 日本小児呼吸器疾患学会 | エタンブール塩酸塩 | 肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加 | サンド株式会社 科研製薬株式会社 | 小児WG(抗菌・抗炎症WG) | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-69.1 | 小児循環器学会 | カンデサルタン シレキセチル | 小児高血圧症 | 武田薬品工業株式会社 | 小児WG(循環器WG) | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-69.2 | 小児腎臓病学会 | カンデサルタン シレキセチル | 小児高血圧症 | 武田薬品工業株式会社 | 小児WG(循環器WG) | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| ○ II-87 | 日本産科婦人科学会 | 抗 HBs 人免疫グロブリン | 新生児の B 型肝炎予防における用法・用量の変更 | 一般社団法人 日本血液製剤機構 日本製薬株式会社 一般財団法人 化学及血清療法研究所 | 小児WG(生物WG) | 公知申請を希望する。 | 小児WGは、提出された資料から、公知申請によらず承認用法・用量の記載整備を行うことで対応可能と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。 |
| II-163.1 | 特定非営利活動法人 骨形成不全症協会 | パミドロン酸二ナトリウム | 骨形成不全症 | ノバルティスファーマ株式会社 | 小児WG(代謝・その他WG) | 公知申請を希望する。 | 小児WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。 |
| II-163.2 | 日本小児内分泌学会 | パミドロン酸二ナトリウム | 骨形成不全症 | ノバルティスファーマ株式会社 | 小児WG(代謝・その他WG) | 公知申請を希望する。 | 小児WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。 |
| II-168 | 小児腎臓病学会 | バルガンシクロビル塩酸塩 | サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防 | 田辺三菱製薬株式会社 | 小児WG(抗菌・抗炎症WG) | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-203 | 小児循環器学会 | プロプラノロール塩酸塩 | ファロー四徴症 | アストラゼネカ株式会社 | 小児WG(循環器WG) | 公知申請を希望する。 | WGで詳細に検討中。 |
| II-272.1 | 日本小児呼吸器疾患学会 | リファンピシン | 肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加 | 第一三共株式会社 サンド株式会社 | 小児WG(抗菌・抗炎症WG) | 公知申請を希望する。 | 企業に問い合わせ中。 |
| II-272.2 | 日本感染症学会 | リファンピシン | 肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加 | 第一三共株式会社 サンド株式会社 | 小児WG(抗菌・抗炎症WG) | 公知申請を希望する。 | 企業に問い合わせ中。 |
| ○ II-290 | 日本小児栄養消化器肝臓学会、日本産科婦人科学会 | 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来) | 新生児の B 型肝炎予防における用法・用量の変更 | MSD株式会社 一般財団法人 化学及血清療法研究所 | 小児WG(生物WG) | 公知申請を希望する。 | 小児WGは、提出された資料から、公知申請を行うことは妥当と考える(「公知申請への該当性に係る報告書(案)」参照)。 |

注) 専門作業班(WG)にて、提出された企業見解より適宜抜粋した。

企業から提出された開発工程表について

開発工程表の提出状況について

- これまで提出されていた開発工程表 186 件(第 I 回要望)及び 88 件(第 II 回要望)についても、開発要請先の企業より 2013 年 9 月 17 日現在の状況を踏まえた開発工程表が提出された。未提出の企業はなかった。
- また、2013 年 7 月 17 日に行われた開発要請 5 件に対して、2013 年 9 月 17 日現在の状況をふまえた開発工程表 5 件(第 II 回要望)が提出された。未提出の企業はなかった。
- 提出された開発工程表の現状については資料 6-2「企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)」及び資料 6-3「企業から提出された開発工程表の概要等(第 II 回要望)」参照。

開発工程表の評価基準について

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

開発工程表の評価基準

- (1) 第 I 回要望分開発要請品目(開発要請時: 2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月)
- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
 - ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
 - ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
 - ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
 - ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
 - ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2012年4月) (第Ⅱ-1回開発要請)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内 (2012年10月まで) にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内 (2013年4月まで) に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内 (2013年4月まで) に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(3) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2013年1月) (第Ⅱ-2回開発要請)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内 (2013年7月まで) にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内 (2014年1月まで) に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内 (2014年1月まで) に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(4) 第Ⅱ回要望分開発要請品目 (開発要請時：2013年7月) (第Ⅱ-3回開発要請)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っている

か定期的に評価を行う。

- ②. 開発要請から半年以内（2014年1月まで）にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内（2014年7月まで）に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内（2014年7月まで）に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

資料 6-2

企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(平成25年9月17日現在)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

| | 第1回開発要請分※ (2010年5月) | 第2回開発要請分 (2010年12月) | 第3回開発要請分 (2011年5月) | 計 |
|-----------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----|
| 承認済み | 80 | 41 | 3 | 124 |
| 承認申請済み | 9 | 5 | 0 | 14 |
| 治験計画届提出済み | 15 | 25 | 2 | 42 |
| 公知申請予定 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 治験計画届提出予定 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 3 | 2 | 0 | 5 |
| 合計 | 107 | 74 | 5 | 186 |

※要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

| | 第1回開発要請分 (2010年5月) | 第2回開発要請分 (2010年12月) | 第3回開発要請分 (2011年5月) | 計 |
|-----------|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----|
| 承認済み | 80 | 41 | 3 | 124 |
| 承認申請済み | 9 | 5 | 0 | 14 |
| 治験計画届提出済み | 15 | 25 | 2 | 42 |

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

| 第1回開発要請分 (2010年5月) | 第2回開発要請分 (2010年12月) | 第3回開発要請分 (2011年5月) | 計 |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|---|
| 0 | 0 | 0 | 0 |

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

| 第1回開発要請分 (2010年5月) | 第2回開発要請分 (2010年12月) | 第3回開発要請分 (2011年5月) | 計 |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|---|
| 0 | 0 | 0 | 0 |

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

| 第1回開発要請分 (2010年5月) | 第2回開発要請分 (2010年12月) | 第3回開発要請分 (2011年5月) | 計 |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|---|
| 0 | 0 | 0 | 0 |

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

| 第1回開発要請分 (2010年5月) | 第2回開発要請分 (2010年12月) | 第3回開発要請分 (2011年5月) | 計 |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|---|
| 0 | 1 | 0 | 1 |

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

| 第1回開発要請分 (2010年5月) | 第2回開発要請分 (2010年12月) | 第3回開発要請分 (2011年5月) | 計 |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|---|
| 0 | 0 | 0 | 0 |

g. その他

| 第1回開発要請分 (2010年5月) | 第2回開発要請分 (2010年12月) | 第3回開発要請分 (2011年5月) | 計 |
|-----------------------|------------------------|-----------------------|---|
| 3 | 2 | 0 | 5 |

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（124件）

＜第1回開発要請分（80件）＞

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|-----------|--------------|-------------|--|-----------|
| 350 | セルジーン | レナリドミド | レブラミドカプセル | 5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群 | 2010年8月 |
| 27 | サノフィ | アミオダロン塩酸塩 | アンカロン錠 | 生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動 | 2010年9月 |
| 202 | 大塚製薬 | トルバプタン | サムスカ錠 | ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留 | 2010年10月 |
| 269 | ファイザー | プレガバリン | リリカカプセル | 末梢性神経障害性疼痛 | 2010年10月 |
| 190 | サノフィ | ドセタキセル | タキソテール点滴静注用 | 頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m ² へ増大 | 2010年11月 |
| 15 | 日本新薬 | アザシチジン | ビダーザ注射用 | 骨髄異形成症候群 | 2011年1月 |
| 96 | ヤンセンファーマ | ガラントミン臭化水素酸塩 | レミニール錠 | 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制 | 2011年1月 |
| 319 | 第一三共 | メマンチン塩酸塩 | メマリー錠 | 中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制 | 2011年1月 |
| 95 | 中外製薬 | カペシタビン | ゼローダ錠 | 治癒切除不能な進行・再発の胃癌 | 2011年2月 |
| 122 | 日本イーライリリー | ゲムシタビン塩酸塩 | ジェムザール注射用 | がん化学療法後に増悪した卵巣癌 | 2011年2月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|--------------|-------------------------|---------------------|---|-----------|
| 137 | 塩野義製薬 | シクロホスファミド経口剤・静注剤 | エンドキサン錠、注射用エンドキサン | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等) | 2011年2月 |
| 138 | 塩野義製薬 | シクロホスファミド経口剤・静注剤 | エンドキサン錠、注射用エンドキサン | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス | 2011年2月 |
| 140 | 塩野義製薬 | シクロホスファミド静注剤 | 注射用エンドキサン | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等) | 2011年2月 |
| 212 | 日本化薬 | ノギテカン塩酸塩 | ハイカムテン注射用 | がん化学療法後に増悪した卵巣癌 | 2011年2月 |
| 357 | エーザイ | ワルファリンカリウム | ワーファリン錠 | 小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。 12か月未満:0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満:0.04~0.10mg/kg/日 (下線部追加) | 2011年2月 |
| 77 a | 大塚製薬 | レボカルニチン塩化物 | エルカルチン錠 | カルニチン欠乏症 | 2011年3月 |
| 255 | 日本化薬 | ピンブラスチン硫酸塩 | エクザール注射用 | 下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症 | 2011年3月 |
| 238 | アボットジャパン | パンクレリパーゼ | リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル | 膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充 | 2011年4月 |
| 341 | ノバルティス ファーマ | リバステグミン | イクセロンパッチ | 軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制 | 2011年4月 |
| 2 | 富士フイルムRIファーマ | 3-ヨードベンジルグアニジン(123I)注射液 | ミオMIBG-I 123注射液 | 腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫 | 2011年5月 |
| 16 | グラクソ・スミスクライン | アザチオプリン | イムラン錠 | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス | 2011年5月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|--------------|------------------------|--------------|--|-----------|
| 16 | 田辺三菱製薬 | アザチオプリン | アザニン錠 | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス | 2011年5月 |
| 17 | グラクソ・スミスクライン | アザチオプリン | イムラン錠 | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等) | 2011年5月 |
| 17 | 田辺三菱製薬 | アザチオプリン | アザニン錠 | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等) | 2011年5月 |
| 60 | 科研製薬 | エタンブトール塩酸塩 | エブトール錠 | 〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症 | 2011年5月 |
| 60 | サンド | エタンブトール塩酸塩 | エサンブトール錠 | 〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症 | 2011年5月 |
| 244 | 田辺三菱製薬 | ビソプロロールフマル酸塩 | メインテート錠 | 次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全 | 2011年5月 |
| 282 | エーザイ | ベラパミル塩酸塩 | ワソラン静注、ワソラン錠 | 頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動)の小児用法・用量の追加 | 2011年5月 |
| 304 | ファイザー | メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム | ソル・メドロール静注用 | ネフローゼ症候群 | 2011年5月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|----------------|-----------------------------|------------------------------|---|-----------|
| 342 | サンド | リファンピシン | リファンピシンカプセル「サンド」 | 〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症 | 2011年5月 |
| 342 | 第一三共 | リファンピシン | リファジンカプセル | 〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症 | 2011年5月 |
| 343 | 武田薬品工業 | リユープロレリン酢酸塩 | リユープリン注射用 | 通常、4週に1回リユープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。 (下線部追加) | 2011年5月 |
| 363 | 日本血液製剤機構 | 乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン | 抗D人免疫グロブリン筋注用1000倍「日本血液製剤機構」 | D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後 | 2011年5月 |
| 363 | 日本製薬 | 乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン | 抗Dグロブリン筋注用1000倍「ニチヤク」 | D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けていない女性に対し、以下の場合に投与することにより、D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後 | 2011年5月 |
| 69 | ノボ ノルディスク ファーマ | エプタコグ アルファ(活性型) (遺伝子組換え) | 注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用 | 血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板無力症患者の出血傾向の抑制 | 2011年6月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|------------|------------------|------------------------------|--|-----------|
| 231 | 協和発酵キリン | バルプロ酸ナトリウム | デパケン錠、デパケンR錠、デパケン細粒、デパケンシロップ | 片頭痛発作の発症抑制 | 2011年6月 |
| 76 | 中外製薬 | エルロチニブ塩酸塩 | タルセバ錠 | 治癒切除不能な肺癌 | 2011年7月 |
| 89 | ファイザー | ガバペンチン | ガバペン錠 | 通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンとして初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は2400 mgまでとする。通常、3～12歳の幼児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期における投与量について、成人及び13歳以上の小児での投与量を超えないこととする。 (下線部追加) | 2011年7月 |
| 286 | ノーベルファーマ | ホスフェニトインナトリウム水和物 | ホストイン静注 | <ul style="list-style-type: none"> ・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてんかん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者における一時的な代替療法 | 2011年7月 |
| 291 | MSD | ポリノスタット | ゾリンザカプセル | 皮膚T細胞リンパ腫 | 2011年7月 |
| 11 | 日本メジフィジックス | ペンテト酸カルシウム三ナトリウム | ジトリペンタートカル静注 | 超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減 | 2011年7月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|-------|----------------------------|---------------|--------------------|---|-----------|
| 13 | 日本メジフィジックス | ペンテト酸亜鉛三ナトリウム | アエントリペンタート静注 | 超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減 | 2011年7月 |
| 266 | アストラゼネカ | フルベストラント | フェソロデックス筋注用 | 閉経後乳癌 | 2011年9月 |
| 278 | 中外製薬 | ペバシズマブ | アバステン点滴静注用 | 手術不能又は再発乳癌 | 2011年9月 |
| 87 | ノバルティス ファーマ | カナキヌマブ | イラリス皮下注用 | 以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患 | 2011年9月 |
| 264.2 | ファイザー | フルコナゾール | ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液 | 小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加 | 2011年11月 |
| 20 | グラクソ・スミスクライン | アトパコン | サムチレール内用懸濁液 | ニューモシスチス肺炎,ニューモシスチス肺炎の発生抑制 | 2012年1月 |
| 55 | 第一三共 | インドシアニングリーン | ジアグノグリーン注射用 | 脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による) | 2012年2月 |
| 201 | 中外製薬 | ドルナーゼ アルファ | プルモザイル | 嚢胞性線維症における肺機能の改善 | 2012年3月 |
| 293 a | アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン | ミグルスタット | ブレーザカプセル | ニーマン・ピック病C型 | 2012年3月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|-------------|----------------------|---------------------|---|-----------|
| 315 | 塩野義製薬 | メロニダゾール内服剤、経腔剤 | フラジール内服錠 フラジール腔錠 | 〈適応菌種〉本剤に感性のカードネラ・ハジチリス、ハクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビルンカス属 〈適応症〉細菌性腔症 | 2012年3月 |
| 132 | 藤本製薬 | サリドマイド | サレドカプセル | らい性結節性紅斑 | 2012年5月 |
| 246 | ジェンザイム・ジャパン | ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え) | タイロゲン筋注用 | 分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助 | 2012年5月 |
| 318 | サンノーバ | メナテレノン | ケイツー・シロップ | 新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防 | 2012年5月 |
| 33 | ファイザー | アムロジピン ベシル酸塩 | ノルバスク錠 ノルバスクOD錠 | 小児への投与 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 | 2012年6月 |
| 33 | 大日本住友製薬 | アムロジピン ベシル酸塩 | アムロジン錠、アムロジンOD錠 | 小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。 | 2012年6月 |
| 64 | MSD | マレイン酸エナラプリル | レニベース錠 | 高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。通常、生後1ヵ月以上の小児には、 <u>エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加) | 2012年6月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|-----------|---------|-----------|--|-----------|
| 331 | アストラゼネカ | リシノプリル | ゼストリル錠 | <p>高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部追加)</p> | 2012年6月 |
| 331 | 塩野義製薬 | リシノプリル | ロンゲス錠 | <p>高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 (下線部追加)</p> | 2012年6月 |
| 23 | 日本イーライリリー | アトモキセチン | ストラテラカプセル | <p>注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。 ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。 (下線部追加)</p> | 2012年8月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|-----------------|---------------|----------|---|-----------|
| 230 | ノバルティス ファーマ | バルサルタン | ディオバン錠 | <p>高血圧症 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 (下線部追加)</p> | 2012年8月 |
| 313 | 塩野義製薬 | メロニダゾール内服剤 | フラジール内服錠 | <p>2. 嫌気性菌感染症 <適応菌種> 本剤に感性的のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、フレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 <適応症> 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍 3. 感染性腸炎 <適応菌種> 本剤に感性的のクロストリジウム・ディフィシル <適応症> 感染性腸炎(偽膜性大腸炎を含む) 6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症 (下線部追加)</p> | 2012年8月 |
| 104 | ノーベルファーマ | カルムスチン脳内留置用製剤 | ギリアデル | 悪性神経膠腫 | 2012年9月 |
| 156 | Meiji Seikaファルマ | ステリベントール | ディアコミット | クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法 | 2012年9月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|-------|--------------|---------------|------------|--|-----------|
| 195 | ノバルティス ファーマ | トブラマイシン | トービ吸入液 | 嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状改善 吸入用製剤の剤形追加 | 2012年9月 |
| 9 | グラクソ・スミスクライン | A型ボツリヌス毒素 | ボトックス注 | 眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙性斜頸、上肢痙縮、下肢痙縮、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙縮に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症 (下線部追加) | 2012年11月 |
| 77 b | 大塚製薬 | レボカルニチン | エルカルチン内用液 | 液剤の剤形追加 | 2012年12月 |
| 77 c | 大塚製薬 | レボカルニチン | エルカルチン静注 | 静注用製剤の剤形追加 | 2012年12月 |
| 180 | フェリング・ファーマ | デスマプレシン酢酸塩経口剤 | ミニリンメルトOD錠 | 経口剤の剤形追加 | 2012年12月 |
| 348 a | ゼリア新薬工業 | 経ロリン酸塩製剤 | ホスリボン配合顆粒 | 原発性低リン血症性くる病 | 2012年12月 |
| 159 a | メルクセローノ | セツキシマブ | アービタックス注射液 | 頭頸部癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用) | 2012年12月 |
| 159 b | メルクセローノ | セツキシマブ | アービタックス注射液 | 頭頸部癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用) | 2012年12月 |
| 348 b | ゼリア新薬工業 | 経ロリン酸塩製剤 | ホスリボン配合顆粒 | ファンconi症候群 | 2012年12月 |
| 348 c | ゼリア新薬工業 | 経ロリン酸塩製剤 | ホスリボン配合顆粒 | 低リン血症 | 2012年12月 |
| 273 | アストラゼネカ | プロプラノロール塩酸塩 | インデラル錠 | 片頭痛における頭痛発作の予防 | 2013年2月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|-------|-------------|---------------|------------------------|---|-------------------------|
| 5 | ノーベルファーマ | アミノレブリン酸塩酸塩 | アラベル内用剤 | 悪性神経膠腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化 | 2013年3月 |
| 6 | 日本新薬 | アカンプロサートカルシウム | レグテクト錠 | アルコール依存症患者における断酒維持の補助 | 2013年3月 |
| 349 | エーザイ | ルフィナミド | イノベロン錠 | 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法 | 2013年3月 |
| 199 | 日本新薬 | トラマドール塩酸塩 | トラマールカプセル | 非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛 (下線部追加) | 2013年6月 |
| 352 a | ユーシービー・ジャパン | レベチラセタム | イーケプラ錠 イーケプラドライシロップ | 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法(4歳児以上の小児への適応追加) | 錠 2013年5月 DS 2013年6月 |

<第2回開発要請分(41件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|-------------|-------------------|---------------|---|-----------|
| 126 | ジェンザイム・ジャパン | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン点滴静注用 | 腎移植後の急性拒絶反応の治療 | 2011年4月 |
| 285 | アストラゼネカ | ホスカルネットナトリウム | 点滴静注用ホスカビル注 | 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症 | 2011年5月 |
| 139 | 塩野義製薬 | シクロホスファミド | エンドキサン錠 | ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。) | 2011年9月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|-------|---------------|-----------------|---|---|-----------|
| 250 | 日本血液製剤機構 | ヒト免疫グロブリン | 献血ヴェノグロブリン IH5%静注 | 全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る) | 2011年9月 |
| 295 | 中外製薬 | ミコフェノール酸モフェチル | セルセプトカプセル | 腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加 | 2011年9月 |
| 196 | 中外製薬 | トラスツズマブ(遺伝子組換え) | ハーセプチン注射用 | HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法 | 2011年11月 |
| 197 | 中外製薬 | トラスツズマブ(遺伝子組換え) | ハーセプチン注射用 | HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加 | 2011年11月 |
| 82 | ノバルティス ファーマ | オクトレオチド酢酸塩 | サンドスタチンLAR筋注用 | 消化管神経内分泌腫瘍 | 2011年11月 |
| 301 | ノバルティス ファーマ | メチラポン | メピロンカプセル | クッシング症候群 | 2011年11月 |
| 264.1 | ファイザー | フルコナゾール | ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル | 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 | 2011年11月 |
| 100 | ブリistol・マイヤーズ | カルボプラチン | パラプラチン注射液 | 乳癌 | 2011年11月 |
| 107 | 中外製薬 | グラニセトロン塩酸塩 | カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注 バッグ | 放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) | 2011年12月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|---------------|--------------|-------------|---|-----------|
| 161 | サノフィ | セフォタキシムナトリウム | クラフォラン注射用 | 通常小児には、セフォタキシムとして1日50～100mg(力価)/kgを3～4回に分けて静脈内に注射する。 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)/kgまで増量し、3～4回に分割投与する。なお、 <u>小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)/kgまで増量できる。</u> (下線部追加) | 2011年12月 |
| 34 | アステラス製薬 | アモキシシリン | サワシリン細粒 | 小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加) | 2012年2月 |
| 34 | 協和発酵キリン | アモキシシリン | パセトシン細粒 | 小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)/kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)/kgを超えないこと。</u> (下線部追加) | 2012年2月 |
| 47 | ノバルティス ファーマ | イマチニブメシル酸 | グリベック錠 | FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病 | 2012年2月 |
| 62 | 日本化薬 | エトポシド | ラストテットSカプセル | がん化学療法後に増悪した卵巣癌 | 2012年2月 |
| 62 | ブリistol・マイヤーズ | エトポシド | ペプシドカプセル | がん化学療法後に増悪した卵巣癌 | 2012年2月 |
| 143 | ブリistol・マイヤーズ | シスプラチン | ブリプラチン注 | 胆道癌 | 2012年2月 |
| 143 | 日本化薬 | シスプラチン | ランダ注 | 胆道癌 | 2012年2月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|-----------------|---------------|---------------|---|-----------|
| 276 | Meiji Seikaファルマ | ベンジルペニシリンカリウム | 注射用ペニシリンGカリウム | <適応菌種>梅毒トレポネーマ <適応症>梅毒 | 2012年2月 |
| 46 | 塩野義製薬 | イホスファミド | 注射用イホマイド | 悪性リンパ腫 | 2012年3月 |
| 218 | ブリistol・マイヤーズ | パクリタキセル | タキソール注射液 | 血管肉腫 | 2012年3月 |
| 219 | ブリistol・マイヤーズ | パクリタキセル | タキソール注射液 | 再発又は遠隔転移を有する食道癌 | 2012年3月 |
| 220 | ブリistol・マイヤーズ | パクリタキセル | タキソール注射液 | 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 | 2012年3月 |
| 221 | ブリistol・マイヤーズ | パクリタキセル | タキソール注射液 | 進行又は再発の子宮頸癌 | 2012年3月 |
| 222 | ブリistol・マイヤーズ | パクリタキセル | タキソール注射液 | 卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加 | 2012年3月 |
| 43 | Meiji Seikaファルマ | アンピシリンナトリウム | ビクシリン注射用 | 小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg(力価)/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまでとする。 新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg(力価)/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。 | 2012年5月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|-------|--------------|-----------------------|--------------------|---|-----------|
| 112 b | サノフィ | クロピドグレル | プラビックス錠 | 経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、 <u>ST上昇心筋梗塞</u>) (下線部追加) | 2012年8月 |
| 125 | 中外製薬 | スルファメトキサゾール・トリメプリム配合剤 | バクトラミン錠、バクトラミン配合顆粒 | ニューモシチス肺炎の治療及び発症抑制 | 2012年8月 |
| 125 | 塩野義製薬 | スルファメトキサゾール・トリメプリム配合剤 | バクタ配合錠、バクタ配合顆粒 | ニューモシチス肺炎の治療及び発症抑制 | 2012年8月 |
| 112 a | サノフィ | クロピドグレル | プラビックス錠 | 末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制 | 2012年9月 |
| 340 | ファイザー | リネゾリド | ザイボックス錠、ザイボックス注射液 | 通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。 <u>通常、12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。</u> (下線部追加) | 2012年11月 |
| 22 | グラクソ・スミスクライン | アトパコン・塩酸プログアニル配合剤 | マラロン配合錠 | マラリアの治療及び予防 | 2012年12月 |
| 237 | ファイザー | パロモマイシン | アメパロモカプセル | 腸管アメーバ症 | 2012年12月 |
| 265 | 日本メジフィジックス | ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物 | ラディオガルダーゼカプセル | タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療 | 2012年12月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|------------|------------------------|-------------|---|----------------------------------|
| 305 | ファイザー | メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム | ソル・メドロール静注用 | <ul style="list-style-type: none"> 急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック) 腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善 ネフローゼ症候群 多発性硬化症の急性増悪(下線部追加) | 2013年3月 |
| 376 | 化学及血清療法研究所 | 乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン | エイムゲン | A型肝炎の予防 (16歳未満への適応拡大) | 2013年3月 |
| 19.1 | テルモ | アセトアミノフェン | アセリオ静注 | 1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛(オピオイドと併用)、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および/または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床的に適切な場合に限る。 | 2013年6月 (新生児の用法用量の追加については検討中) |
| 229 | アツヴィ | パリビズマブ(遺伝子組換え) | シナジス筋注用 | <p>下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制</p> <p>RSウイルス感染流行初期において</p> <ul style="list-style-type: none"> 在胎期間28週以下の早産で、12か月齢以下の新生児および乳児 在胎期間29週～35週の早産で、6か月齢以下の新生児および乳児 過去6か月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24か月齢以下の新生児、乳児および幼児 24か月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児 24か月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児 24か月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児 <p>(下線部追加)</p> | 2013年8月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|------|-----|------------|--------|----------|-----------|
| 124 | MSD | ゲンタマイシン硫酸塩 | ゲンタシン注 | 最大投与量の変更 | 2013年9月 |

<第3回開発要請分(3件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|-------|---------|----------------|---------|---|-----------|
| 274.1 | アストラゼネカ | プロプラノロール塩酸塩 | インデラル錠 | <p>期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合</p> <p>成人 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>小児 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 (下線部追加)</p> | 2012年5月 |
| 362 | 協和発酵キリン | アルテプラゼ(遺伝子組換え) | アクチバシン注 | <p>虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)</p> | 2012年12月 |
| 362 | 田辺三菱製薬 | アルテプラゼ(遺伝子組換え) | グルトバ注 | <p>虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)</p> | 2012年12月 |

a-1. 承認申請済みのもの（14件）

＜第1回開発要請分(9件)＞

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 |
|------|------------|---|-----------|---|
| 12 | 日本メジフィジックス | イオフルパン(123I) | ダットスキャン静注 | 以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ ・パーキンソン症候群 |
| 171 | ノーベルファーマ | タルク | ユニタルク | 悪性胸水の再貯留抑制 |
| 176 | 日医工 | デキサメタゾン | デカドロン錠 | 4 mg剤の剤形追加、抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) |
| 193 | 協和発酵キリン | トピラマート | トピナ錠 | 2-16歳の小児における部分発作に対する併用療法 |
| 372 | CSLベーリング | 人免疫グロブリンG | ハイゼントラ皮下注 | 原発性免疫不全症候群(PID)の成人及び小児患者における抗体補充療法 |
| 374 | サノフィ | 髄膜炎菌(グループA、C、Y and W-135)多糖体ジフテリアトキソイド結合体 | Menactra | 髄膜炎菌(血清型A、C、Y及びW-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防 |
| 203 | 持田製薬 | トレプロスチニル | レモジュリン注射液 | 肺動脈性肺高血圧 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 |
|------|-------------------|------------|------------|-------------------------------|
| 205 | バイオジェン・アイデック・ジャパン | ナタリズマブ | タイサブリ点滴静注 | 多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制 |
| 94 | 日本ベーリンガー・インゲルハイム | カフェインクエン酸塩 | レスピア静注・経口液 | 早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児無呼吸発作) |

<第2回開発要請分(5件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 |
|------|-------------|--------------|------------|---|
| 12.2 | 日本メジフィジックス | イオフルパン(123I) | ダットスキャン静注 | 以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィ ・レビー小体型認知症 |
| 277 | 中外製薬 | ベバシズマブ | アバスチン点滴静注用 | 卵巣癌 |
| 114 | アルフレッサ ファーマ | クロミプラミン | アナフラニール錠 | ナルコレプシーに伴う情動脱力発作 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 |
|------|--------------|------------|----------|--|
| 148 | 協和発酵キリン | シナカルセット塩酸塩 | レグパラ錠 | 副甲状腺癌に伴う高カルシウム血症 |
| 329 | グラクソ・スミスクライン | ラモトリギン | ラミクターール錠 | 成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法(「小児における定型欠伸に対する単剤療法」については治験実施中) |

<第3回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(42件)

<第1回開発要請分(15件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 要請内容 | 特記事項 |
|------|---------------|-------------------------|-------------------|--|---------|
| 157 | ノーベルファーマ | ストレプトゾシン | Zanozar | 転移を有する悪性膵内分泌腫瘍・神経内分泌腫瘍・カルチノイド腫瘍(転移性膵・消化管神経内分泌腫瘍) | 承認申請準備中 |
| 173 | サノフィ | チフス菌Vi多糖体抗原ワクチン | Typhim Vi | 腸チフスの感染予防 | 承認申請準備中 |
| 26 | シャイアー | アナグレリド塩酸塩 | アグリリン | 本態性血小板血症(ET)の治療 | 承認申請準備中 |
| 289 | ファイザー | ポリコナゾール | ブイフェンド静注用、ブイフェンド錠 | 小児用法用量の設定 | 承認申請準備中 |
| 50 | バイエル薬品 | イロprost | Ventavis | 成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類Ⅲ又はⅣ) | |
| 51 | マリノクロットジャパン | インジウム(111In)ペンテトレオチド | オクトレオスキャン | シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断 | |
| 53 | MSD | ペグインターフェロン α -2b | シラトロン | 悪性黒色腫 | |
| 70 | ファイザー | エプレレノン | セララ錠 | 慢性心不全 | |
| 81 | ノバルティス ファーマ | オクスカルバゼピン | Trileptal | 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小児の部分発作の併用療法 | |
| 105 | テバ・ファーマスーティカル | グラチラマー酢酸塩 | Copaxone | 多発性硬化症の再発予防 | |
| 142 | マイラン製薬 | システアミン酒石酸塩 | シスタゴンカプセル | 腎性シスチン症 | |
| 182 | エーザイ | デニロイキン ディフティトックス | ONTAK | 皮膚T細胞リンパ腫(CTCL) | |
| 200 | 日本臓器製薬 | トラマドール塩酸塩 | 未定 | 経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加 | |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 要請内容 | 特記事項 |
|------|--------------|---------|--------|------------------------------------|------|
| 292 | ヤンセンファーマ | ボルテゾミブ | ベルケイド | マントル細胞リンパ腫 | |
| 352 | b ユーシービージャパン | レベチラセタム | イーケプラ錠 | 6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法 | |

<第2回開発要請分(25件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 要請内容 | 特記事項 |
|-------|--------------|----------------------|------------------------|--|-----------------------------|
| 314.2 | ガルデルマ | メロニダゾール | ロゼックスゲル | 外用剤の剤型追加、がん性悪臭の軽減 | 承認申請準備中 |
| 228 | グラクソ・スミスクライン | バラシクロビル | バルトレックス錠、 バルトレックス顆粒 | 単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、帯状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児適応 | 承認申請準備中 |
| 251 | 富山化学工業 | ピペラシリンナトリウム | ペントシリン注射用、ペントシリン静注用 | 最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更 | 承認申請準備中 |
| 35 | 大鵬薬品工業 | パクリタキセル注射剤(アルブミン懸濁型) | アブラキサン点滴静注用 | 乳癌に対する4週間1サイクル投与(3週間隔週投与、1週間休薬)の用法・用量の追加 | 新たに症例を追加することとなったため治験実施期間を延長 |
| 8 | グラクソ・スミスクライン | A型ボツリヌス毒素 | ボトックス注 | 斜視 | |
| 56 | 田辺三菱製薬 | インフリキシマブ | レミケード | 大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病 | |
| 57 | 田辺三菱製薬 | インフリキシマブ | レミケード | ベーチェット病の特殊型(腸管型、神経型、血管型) | |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 要請内容 | 特記事項 |
|-------|-----------|----------------------------|-----------------------|--|----------------------|
| 75 | 大原薬品工業 | エルウィニア L-アスパラギナーゼ | Erwinase | 急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫 | |
| 78 | ヤクルト本社 | オキサリプラチン | エルプラット点滴静注液、エルプラット注射用 | 治癒切除不能な進行・再発胃癌 | |
| 80 | 塩野義製薬 | オキシコドン塩酸塩 | オキシコンチン錠、オキノーム散 | 中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛 | |
| 152 | バイエル薬品 | シプロフロキサシン | シプロキサン注 | 最大投与量の変更 | 症例の組入が遅れたため治験実施期間を延長 |
| 168 | 大鵬薬品工業 | タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤 | ゾシン静注用 | 発熱性好中球減少症 | |
| 186 | 塩野義製薬 | デュロキセチン | サインバルタカプセル | 線維筋痛症 | |
| 213 | 日本化薬 | ノギテカン | ハイカムチン | 進行・再発子宮頸癌 | 症例の組入が遅れたため治験実施期間を延長 |
| 243 | サノフィ | ビガバトリン | SaBril | 點頭てんかん(West症候群)に対する単独療法(1箇月齢から2歳齢まで) | |
| 250.2 | サノフィ | ヒドロキシクロロキン | Plaquenil | 皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス | |
| 260 | アストラゼネカ | ブデソニド | 未定 | 経口剤の剤形追加、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病 | |
| 262 | アステラス製薬 | クエチアピンプマル酸塩 | セロクエル錠、セロクエル徐放化錠 | 双極性障害におけるうつ状態 | |
| 283 | b シンバイオ製薬 | ベンダムスチン | トレアキシシ静注用 | 慢性リンパ性白血病 | |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 要請内容 | 特記事項 |
|------|--------------|----------------|--------------------|------------------------------|------|
| 283 | シンバイオ製薬 | ベンダムスチン | トレアキシシ静注用 | 多発性骨髄腫 | |
| 308 | 大日本住友製薬 | メホルミン塩酸塩 | メグルコ錠 | 2型糖尿病に対する小児用法・用量の追加 | |
| 328 | グラクソ・スミスクライン | ラパチニブ | タイケルブ錠 | 乳癌に対するトラスツズマブ併用療法及びホルモン剤併用療法 | |
| 332 | ヤンセン ファーマ | リスペリドン | リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液 | 自閉症障害における易刺激性 | |
| 336 | 全薬工業 | リツキシマブ(遺伝子組換え) | リツキサン注 | ABO血液型不適合の腎移植における液性拒絶反応の抑制 | |
| 355 | ファイザー | ロラゼパム | ativan | 静注剤の剤形追加、てんかん重積状態 | |

＜第3回開発要請分(2件)＞

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 要請内容 | 特記事項 |
|------|-----------------|---------------|---------|-------------|------|
| 268 | アッヴィ | フルボキサミンマレイン酸塩 | ルボックス錠 | 小児における強迫性障害 | |
| 268 | Meiji Seikaファルマ | フルボキサミンマレイン酸塩 | デプロメール錠 | 小児における強迫性障害 | |

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 公知申請予定 (予定月) | 個別事情 | WGの検討状況 |
|------|-------|---------|----------------|---|-----------------|---------|-----------|
| 239 | 塩野義製薬 | バンコマイシン | 塩酸バンコマイシン点滴静注用 | <適応菌種>メチシリン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌 <適応症>グラム陽性球菌による血流感染(中心静脈カテーテル感染を含む)、好中球減少時の発熱、ペニシリンアレルギーの代替薬 | - | WGで検討終了 | 公知申請に該当する |

<第3回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

＜第1回開発要請分(0件)＞

＜第2回開発要請分(0件)＞

＜第3回開発要請分(0件)＞

g. その他(5件)

<第1回開発要請分(3件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 治験計画届提出予定 (予定月) | 個別事情 |
|-------|----------------------------|-------------------------|----------------|-----------------------------------|--------------------|---|
| 189 | ヤンセンファーマ | ドキシソルピシン塩酸 塩リポソーム注射剤 | ドキシル | 多発性骨髄腫 | 2013年第1四半期 | 治験の中止基準に該当したため、治験中止し、再度、開発計画を検討中 |
| 293 b | アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン | ミグルスタット | Zavesca | ゴーシェ病 I 型 | - | 同成分にて開発要請がされている効能の試験結果等を踏まえ、治験実施可能性を検討中 |
| 176 | セルジーン | デキサメタゾン | レナデックス錠 4mg | 抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐) | - | ライセンス保有者と交渉中 |

<第2回開発要請分(2件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 治験計画届提出予定 (予定月) | 個別事情 |
|------|--------|-----------|----------------|--|--------------------|---|
| 353 | 第一三共 | レボフロキサシン | クラビット錠、クラビット細粒 | 多剤耐性結核 | - | 現在実施中の臨床研究及び使用実態調査の結果を踏まえて承認申請予定 |
| 151 | バイエル薬品 | シプロフロキサシン | シプロキサシ注 | 小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症 | - | 要望152の治験期間が症例集積の遅れにより延長されたため、平成26年10月に要望152とともに承認申請予定 |

<第3回開発要請分(0件)>

資料 6-3

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(平成25年9月17日現在)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

| | 第1回開発要請分 (2012年4月) | 第2回開発要請分 (2013年1月) | 第3回開発要請分 (2013年7月) | 計 |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| 承認済み | 25 | 0 | 0 | 25 |
| 承認申請済み | 15 | 2 | 0 | 17 |
| 治験計画届提出済み | 13 | 0 | 0 | 13 |
| 公知申請予定 | 7 | 11 | 2 | 20 |
| 治験計画届提出予定 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 14 | 1 | 3 | 18 |
| 合計 | 74 | 14 | 5 | 93 |

2. 開発工程表の詳細な分類

(単位:件)

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

| | 第1回開発要請分 (2012年4月) | 第2回開発要請分 (2013年1月) | 第3回開発要請分 (2013年7月) | 計 |
|-----------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| 承認済み | 25 | 0 | 0 | 25 |
| 承認申請済み | 15 | 2 | 0 | 17 |
| 治験計画届提出済み | 13 | 0 | 0 | 13 |

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

| 第1回開発要請分 (2012年4月) | 第2回開発要請分 (2013年1月) | 第3回開発要請分 (2013年7月) | 計 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 0 | 0 | 2 | 2 |

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

| 第1回開発要請分 (2012年4月) | 第2回開発要請分 (2013年1月) | 第3回開発要請分 (2013年7月) | 計 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 0 | 0 | 0 | 0 |

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

| 第1回開発要請分 (2012年4月) | 第2回開発要請分 (2013年1月) | 第3回開発要請分 (2013年7月) | 計 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 0 | 0 | 0 | 0 |

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの。

| 第1回開発要請分 (2012年4月) | 第2回開発要請分 (2013年1月) | 第3回開発要請分 (2013年7月) | 計 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| 7 | 11 | 0 | 18 |

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

| 第1回開発要請分 (2012年4月) | 第2回開発要請分 (2013年1月) | 第3回開発要請分 (2013年7月) | 計 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---|
| 0 | 0 | 0 | 0 |

g. その他

| 第1回開発要請分 (2012年4月) | 第2回開発要請分 (2013年1月) | 第3回開発要請分 (2013年7月) | 計 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| 14 | 1 | 3 | 18 |

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの（25件）

<第1回開発要請分(25件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|--------|---------------|--------------|-----------|---|-----------|
| II-109 | ファイザー | スニチニブリンゴ酸塩 | スーテントカプセル | 膵神経内分泌腫瘍 | 2012年8月 |
| II-10 | 協和発酵キリン | L-アスパラギナーゼ | ロイナーゼ注用 | 急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む) 悪性リンパ腫 (筋肉内投与)通常、1日1回体表面積1m2あたり 10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m2あたり 25000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者の 状態により適宜減する。 (下線部追加) | 2013年2月 |
| II-77 | 日本イーライリリー | ゲムシタピン塩酸塩 | ジェムザール注射用 | 再発・難治性悪性リンパ腫 | 2013年2月 |
| II-150 | ブリistol・マイヤーズ | パクリタキセル | タキソール注射液 | 再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍, 卵巣腫瘍, 性腺外腫瘍) | 2013年2月 |
| II-37 | ヤクルト本社 | イリノテカン塩酸塩水和物 | カンプト点滴静注 | 小児悪性固形腫瘍 | 2013年3月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|--------|---------------|-----------------|------------------------|---|-----------|
| II-37 | 第一三共 | イリノテカン塩酸塩水和物 | トポテシン点滴静注 | 小児悪性固形腫瘍 | 2013年3月 |
| II-58 | グラクソ・スミスクライン | オファツムマブ(遺伝子組換え) | アーゼラ点滴静注液 | 再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病(未治療の慢性リンパ性白血病に対しては現在治験実施中) | 2013年3月 |
| II-96 | ノバルティスファーマ | シクロスポリン | ネオーラルカプセル、 ネオーラル内用液 | ベーチェット病(眼症状のある場合)、及びその他の非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る) (下線部追加) | 2013年3月 |
| II-98 | 塩野義製薬 | シクロホスファミド水和物 | 注射用エンドキサン | 褐色細胞腫 | 2013年3月 |
| II-116 | 協和発酵キリン | ダカルバジン | ダカルバジン注用 | 褐色細胞腫 | 2013年3月 |
| II-176 | ブリistol・マイヤーズ | ヒドロキシカルバミド | ハイドレアカプセル | 本態性血小板血症 | 2013年3月 |
| II-177 | ブリistol・マイヤーズ | ヒドロキシカルバミド | ハイドレアカプセル | 真性多血症 | 2013年3月 |
| II-186 | 日本化薬 | ビンクリスチン硫酸塩 | オンコビン注射用 | 褐色細胞腫 | 2013年3月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|--------|----------------|--------------------------|----------------------|---|-----------|
| II-273 | 東亜薬品工業 | 硫酸マグネシウム | 静注用マグネゾール、 マグセント注 | 重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治療 | 2013年3月 |
| II-51 | ノボ ノルディスク ファーマ | エプタコグ アルファ (活性型)(遺伝子組換え) | ノボセブンHI静注用 | <p><効能・効果> 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビターを保有する先天性血友病患者の出血抑制</p> <p><用法・用量> 軽度から中等度の出血に対して、270 μg/kgを単回投与する。</p> | 2013年5月 |
| II-21 | サノフィ | アミオダロン塩酸塩 | アンカロン注 | 電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心室頻拍による心停止 | 2013年5月 |
| II-210 | 中外製薬 | ベバシズマブ | アバスチン | 悪性神経膠腫 | 2013年6月 |
| II-262 | 全薬工業 | リツキシマブ(遺伝子組換え) | リツキサン注 | ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 | 2013年6月 |
| II-263 | 全薬工業 | リツキシマブ(遺伝子組換え) | リツキサン注 | 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人) | 2013年6月 |
| II-264 | 全薬工業 | リツキシマブ(遺伝子組換え) | リツキサン注 | 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児) | 2013年6月 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 承認内容 | 承認済み(承認月) |
|---------|-----------|-------------------|-------------|---|-----------|
| II-141 | 中外製薬 | トラズツマブ(遺伝子組み換え) | ハーセプチン注射用 | HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助化学療法としてA法(1週間間隔投与)の用法・用量の追加 | 2013年6月 |
| II-148 | 日本化薬 | ノギテカン塩酸塩 | ハイカムチン注射用 | 小児悪性固形腫瘍 | 2013年6月 |
| II-195 | 塩野義製薬 | プレドニゾン | プレドニン錠 | デュシェンヌ型筋ジストロフィー | 2013年9月 |
| II-172 | CSL ベーリング | 人血液凝固第XIII因子 | フィブロガミンP静注用 | 後天性血液凝固第XIII因子欠乏症による出血傾向 | 2013年9月 |
| II- 253 | ゲルベ・ジャパン | ヨード化ケン油脂肪酸エチルエステル | リピオドール | シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療 | 2013年9月 |

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの（17件）

<第1回開発要請分(15件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 |
|--------|------------------|----------------|-------------|---|
| II-67 | 一般財団法人化学及血清療法研究所 | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | アンスロビンP | 後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療 |
| II-67 | CSL ベーリング | 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ | アンスロビンP | 後天性アンチトロンビン欠乏症における血栓塞栓性合併症(Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る)の治療 |
| II-196 | 武田薬品工業 | ブレンツキシマブ・ベドチン | アドセトリス点滴静注用 | CD30陽性のホジキンリンパ腫 |
| II-196 | 武田バイオ開発センター | ブレンツキシマブ・ベドチン | アドセトリス点滴静注用 | CD30陽性のホジキンリンパ腫 |
| II-197 | 武田薬品工業 | ブレンツキシマブ・ベドチン | アドセトリス点滴静注用 | CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫 |
| II-197 | 武田バイオ開発センター | ブレンツキシマブ・ベドチン | アドセトリス点滴静注用 | CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 |
|--------|------------|----------------------------|------------|------------------------------------|
| II-242 | ヤンセンファーマ | メチルフェニデート塩酸塩 | コンサータ錠 | 成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD) |
| II-277 | ノバルティスファーマ | レボドパ/カルビドパ/エンタカポン (配合剤) | Stalevo錠 | パーキンソン病における症状の日内変動(wearing off)の改善 |
| II-36 | ヤクルト本社 | イリノテカン塩酸塩水和物 | カンプト点滴静注 | 膵癌 |
| II-36 | 第一三共 | イリノテカン塩酸塩水和物 | トポテシン点滴静注 | 膵癌 |
| II-55 | ヤクルト本社 | オキサリプラチン | エルプラット点滴静注 | 膵癌 |
| II-194 | 協和発酵キリン | フルオロウラシル | 5-FU注 | 膵癌 |
| II-281 | ファイザー | レボホリナートカルシウム | アイソボリン | 膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強 |
| II-62 | サノフィ | カバジタキセル | ジェブタナ点滴静注 | 前立腺癌 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 |
|-------|------|----------|-----------|---------------------------------------|
| II-44 | 久光製薬 | エストラジオール | エストラーナテープ | 性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療 |

<第2回開発要請分(2件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 |
|--------|--------------------|-----------|-----------|---|
| II-107 | MeijiSeikaファルマ株式会社 | ストレプトマイシン | ストレプトマイシン | <適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症 |
| II-73 | ファイザー | クリンダマイシン | ダラシンS注射液 | 顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎 |

<第3回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(13件)

<第1回開発要請分(13件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 要請内容 | 特記事項 |
|--------|---------------|----------------------|------------|---|------|
| II-25 | 大塚製薬 | アリピプラゾール | エビリファイ錠 | 小児における自閉症障害による興奮性(かんしゃく、攻撃性、自傷行為などの症状) | |
| II-32 | ブリistol・マイヤーズ | イピリムマブ | YERVOY | 悪性黒色腫 | |
| II-124 | 協和発酵キリン | ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) | ネスブ注射液 | 骨髄異形成症候群に伴う貧血 | |
| II-254 | ユーシービージャパン | ラコサミド | 未定 | 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法 | |
| II-268 | 全薬工業 | リツキシマブ(遺伝子組換え) | リツキサン注 | CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加 | |
| II-276 | ユーシービージャパン | レベチラセタム | イーケプラ錠 | 他の抗てんかん薬で十分な効果が認められていないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法 | |
| II-20 | ブリistol・マイヤーズ | アバタセプト | オレンシア点滴静注用 | 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既存治療で効果不十分な場合に限る) | |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 要請内容 | 特記事項 |
|--------|------------------------|----------------|-----------|---------------------------------|------|
| II-219 | アクテリオンファーマシューティカルズジャパン | ボセンタン水和物 | トラクリア錠 | 小児の肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラス3及び4に限る) | |
| II-220 | アクテリオンファーマシューティカルズジャパン | ボセンタン水和物 | トラクリア錠 | 強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防 | |
| II-266 | 全薬工業 | リツキシマブ(遺伝子組換え) | リツキサン注 | CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病 | |
| II-30 | エア・ウォーター | 一酸化窒素 | アイノフロー吸入用 | 肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(小児) | |
| II-31 | エア・ウォーター | 一酸化窒素 | アイノフロー吸入用 | 肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(成人) | |
| II-283 | ヤンセンファーマ | レミフェンタニル塩酸塩 | アルチバ静注用 | 全身麻酔の維持における鎮痛(小児) | |

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(2件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(2件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 公知申請予定 (予定月) |
|--------|------------|---------------------|------------|---|-----------------|
| II-290 | MSD | 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来) | ヘプタボックス-II | <p>【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果)</p> <p>【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、<u>生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。</u> (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)</p> | 2013年12月 |
| II-290 | 化学及血清療法研究所 | 組換え沈降B型肝炎ワクチン(酵母由来) | ビームゲン | <p>【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果)</p> <p>【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、<u>生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。</u> (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)</p> | 2014年1月 |

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(18件)

＜第1回開発要請分(7件)＞

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 公知申請予定 (予定月) | 個別事情 | WGの検討状況 |
|--------|--------|--------------|-----------|---|-----------------|--------|--------------|
| II-17 | 第一三共 | アドレナリン | ボスミン注 | ・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療 | 2013年8月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-45 | サンド | エタンブトール塩酸塩 | エサンブトール錠 | 肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加 | 2013年11月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-45 | 科研製薬 | エタンブトール塩酸塩 | エブトール錠 | 肺結核及びその他の結核症(小児に関する要望) | 2013年11月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-127 | 田辺三菱製薬 | チオペンタールナトリウム | ラボナール注射用 | 頭蓋内圧亢進症 | 2014年2月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-272 | 第一三共 | リファンピシン | リファジンカプセル | 肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加 | 2013年12月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 公知申請予定 (予定月) | 個別事情 | WGの検討状況 |
|--------|--------|-----------|------------------|--------------------------|-----------------|--------|--------------|
| II-272 | サンド | リファンピシン | リファンピシンカプセル「サンド」 | 肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加 | 2013年11月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-279 | バイエル薬品 | レボノルゲストレル | ミレーナ | 過多月経 | 2013年12月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |

<第2回開発要請分(11件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 公知申請予定 (予定月) | 個別事情 | WGの検討状況 |
|--------|------------|----------------|-----------|----------------------------------|-----------------|---------|--------------|
| II-163 | ノバルティスファーマ | パミドロン酸二ナトリウム | アレディア点滴静注 | 骨形成不全症 | 2013年12月 | WGで検討終了 | 公知申請に該当する |
| II-69 | 武田薬品工業 | カンデサルタン シレキセチル | プロプレス錠 | 小児高血圧症 | 2013年12月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-72 | ファイザー | クリンダマイシン | ダラシン | トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止 | 2014年3月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 公知申請予定 (予定月) | 個別事情 | WGの検討状況 |
|--------|---------|-------------------------|----------------------------|---|-----------------|--------|--------------|
| II-88 | ファイザー | メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム | ソル・メドロール | 治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Sttrauss症候群、大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結合組織病、及び難治性リウマチ性疾患 | 2013年11月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-168 | 田辺三菱 | バルガンシクロビル塩酸塩 | バリキサ錠 | サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防 | 2013年12月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-178 | ファイザー | ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム | ①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用 | 高用量の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤 | 2014年3月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-179 | ファイザー | ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム | ①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用 | 小児の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤 | 2014年3月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-203 | アストラゼネカ | エタンブトール塩酸塩 | インデラル | ファロー四徴症 | 2013年12月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 公知申請予定 (予定月) | 個別事情 | WGの検討状況 |
|--------|--------|-------------------|-----------|----------------------------------|-----------------|--------|--------------|
| II-223 | ファイザー | ホリナートカルシウム | ロイコボリン | トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止 | 2014年3月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-231 | 中外製薬 | ミコフェノール酸 モフェチル | セルセプトカプセル | ループス腎炎 | 2013年12月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |
| II-278 | バイエル薬品 | レボノルゲストレル | ミレーナ | 月経困難症 | 2013年12月 | WGで検討中 | 公知申請の該当性を検討中 |

<第3回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

g. その他(18件)

＜第1回開発要請分(14件)＞

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 治験計画届提出予定 (予定月) | 個別事情 |
|-------|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|--------------------|--|
| II-78 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |
| II-79 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |
| II-80 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |
| II-81 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |
| II-82 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |
| II-83 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |
| II-84 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 治験計画届提出予定 (予定月) | 個別事情 |
|--------|---------------------------|-------------------------|-------------------|---|--------------------|---|
| II-85 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 脾臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |
| II-86 | サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継) | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン | サイモグロブリン 点滴静注用 | 小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人) | — | 症例数が極めて少ないことから、使用実態調査及び海外データを用いて平成25年第4四半期頃に承認申請予定 |
| II-91 | フレゼニウスカービ ジャパン | 魚油由来 ω 3系静注用脂肪製剤 | オメガベン | 腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善 | - | 開発計画について検討中 |
| II-189 | サノフィ | プリマキンリン酸塩 | 未定 | 三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒプノゾイド)を殺滅する根治療法(再発予防)。(成人) | — | 厚労省研究班(熱帯病治療薬研究班)のデータ及び海外データを用いて承認申請予定 |
| II-190 | サノフィ | プリマキンリン酸塩 | 未定 | 三日熱マラリア、卵形マラリアで、急性期治療薬を用いて赤血球中の原虫殺滅を行った後の、肝細胞中に残存する原虫(休眠体:ヒプノゾイド)を殺滅する根治療法(再発予防)。(小児) | — | 厚労省研究班(熱帯病治療薬研究班)のデータ及び海外データを用いて承認申請予定 |
| II-200 | CSL ベーリング | プロトロンビン複合体 | ベリプレックス | ビタミンK拮抗薬投与時における重篤な出血や緊急手術が求められる場面でのINRの補正 | 2014年1月 | FDAより、継続中の治験の安全性情報や解析結果等の提出を求められており、それらの審査結果等を踏まえて、国内治験実施計画を検討する予定。 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 治験計画届提出予定 (予定月) | 個別事情 |
|--------|------------------|-------|-----|---|--------------------|--|
| II-274 | グラクソ・スミスクライ ン | レチガビン | 未定 | 成人における部分発作(二次性 全般化発作を含む)に対する併 用療法 | - | 開発方針の変更により、日本での治 験中止。オーストラリアでの日本人の 第I相試験を実施予定であったが、 海外で有害事象が発生したため、そ の評価が終了するまで試験の実施を 延期する。 |

<第2回開発要請分(1件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 治験計画届提出予定 (予定月) | 個別事情 |
|--------|------------------|--------|----------|--|--------------------|------------------|
| II-183 | グラクソ・スミスクライ ン | ピリメタミン | Daraprim | トキソプラズマ脳症を含む重症ト キソプラズマ症の治療および再 発予防 | - | 治験計画についてPMDAと相談中 |

<第3回開発要請分(3件)>

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 治験計画届提出予定 (予定月) | 個別事情 |
|-------|------|------------------|------------------------|--|--------------------|--|
| II-87 | 日本製薬 | 抗HBs人免疫グロブ リン | 乾燥HBグロブリン 筋注用「ニチヤク」 | 用法・用量の変更 初回注射量は0.5~1.0mLを筋肉 内に注射する。初回注射の時期 は生後5日以内とする。なお、 <u>生 後12時間以内が望ましい</u> 。また、 追加注射には、体重1kg当たり 0.16~0.24mLを投与する。 (下線部追加) | - | 申請区分「(10の3)その他の医薬品」 で平成26年1月に一変承認申請予定 |

| 要望番号 | 企業名 | 成分名 | 販売名 | 開発内容 | 治験計画届提出予定 (予定月) | 個別事情 |
|-------|------------|--------------|---------------------------------|---|--------------------|--------------------------------------|
| II-87 | 日本血液製剤機構 | 抗HBs人免疫グロブリン | ヘブスブリン筋注用 抗HBs人免疫グロブリン筋注「日赤」 | 用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加) | — | 申請区分「(10の3)その他の医薬品」で平成26年1月に一変承認申請予定 |
| II-87 | 化学及血清療法研究所 | 抗HBs人免疫グロブリン | ヘパトセーラ | 用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。 <u>なお、生後12時間以内が望ましい。</u> また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加) | — | 申請区分「(10の3)その他の医薬品」で平成26年1月に一変承認申請予定 |

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて
開発企業の募集を行った医薬品のリスト(平成25年9月25日時点)

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先企業の指定の考え方について」(参考資料4-2)に基づいて決定しています。

<第 I 回要望募集>

| No. | 医薬品名 | 対象疾病 | 開発の意思の申し出があった企業 | 開発状況 |
|-----|--------------------------|--|--|---------|
| 1 | フェニル酪酸ナトリウム | 尿素サイクル異常症 | シミックホールディングス(株)(承認後、オーファンパシフィック(株)へ承継) | 承認済 |
| 2 | デクスラゾキサン | アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出 | キッセイ薬品工業(株) | 承認申請中 |
| 3 | ベタイン | ホモシスチン尿症 | (株)レクメド | 承認申請中 |
| 4 | メロニダゾール | 静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢 | ファイザー(株) | 承認申請中 |
| 5 | ニチシノン | チロシン血症 I 型 | アステラス製薬(株) | 承認申請準備中 |
| 6 | コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩 | 注射剤の剤形追加 <適応菌種> 多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌 <適応症> 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症 | グラクソ・スミスクライン(株) | 承認申請準備中 |
| 7 | 亜セレン酸ナトリウム | セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善 | 藤本製薬(株) | 治験実施中 |
| 8 | プロゲステロン | 経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助 | 富士製薬工業(株) | 治験準備中 |
| 9 | プロゲステロン | 経腔剤の剤形追加、体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充 | 富士製薬工業(株) | 治験準備中 |
| 10 | ホメピゾール | エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療 | 武田薬品工業(株) | 未公表 |
| 11 | メチレンブルー | 薬剤性のメトヘモグロビン血症 | 第一三共(株) | 未公表 |
| 12 | ハイドロモルフォン塩酸塩 | 癌性疼痛の軽減 | 第一三共(株) | 未公表 |
| 13 | モルヒネ塩酸塩水和物 | 中等度から高度の疼痛をとまなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与 | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 14 | アルデスロイキン | 悪性黒色腫 | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 15 | カルグルミック酸 | N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 | (株)ポーラファルマ(共同開発企業名未公表) | 未公表 |
| 16 | 安息香酸ナトリウム・フェニル酢酸ナトリウム配合剤 | 尿素サイクル異常症患者における急性発作時の血中アンモニア濃度の低下 | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 17 | 3,4-ジアミノピリジン | Lambert-Eaton筋無力症候群による筋力低下の改善 | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 18 | リロナセプト | 12歳以上のクリオピリン関連周期熱症候群(cryopyrin-associated periodic syndrome, CAPS)の中の、家族性寒冷蕁麻疹症(familial cold autoinflammatory syndrome, FCAS)およびMuckle-Wells症候群(MWS)における炎症症状の軽減 | あり(企業名未公表) | 未公表 |

| | | | | |
|----|---------------------|-------------------------|------------|-----|
| 19 | コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム塩 | 吸入用製剤の剤形追加、臍嚢胞線維症の気道感染症 | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 20 | ナフシリン | ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症 | あり(企業名未公表) | 未公表 |

<第Ⅱ回要望募集>

| No. | 医薬品名 | 対象疾病 | 開発の意思の申し出があった企業 | 開発状況 |
|-----|-----------------------------------|---|----------------------------|-------|
| 1 | ヒスタミン二塩酸塩 | アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(成人) | 日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株) | 治験実施中 |
| 2 | ヒスタミン二塩酸塩 | アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(小児) | 日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株) | 治験実施中 |
| 3 | メサコリン塩化物 | 気管支喘息の診断(成人) | (株)三和化学研究所 | 未公表 |
| 4 | メサコリン塩化物 | 気管支喘息の診断(小児) | 参天製薬(株) | 未公表 |
| 5 | カルグルミック酸 | イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善 | (株)ポーラファルマ (共同開発企業名未公表) | 未公表 |
| 6 | ジメチルスルホキシド | 間質性膀胱炎 | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 7 | メチロシン | 褐色細胞腫 | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 8 | ペガデマーゼ | アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法 | 帝人ファーマ(株) | 未公表 |
| 9 | チオテバ | 自家又は同種造血幹細胞移植の前治療(成人) | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 10 | チオテバ | 自家又は同種造血幹細胞移植の前治療(小児) | あり(企業名未公表) | 未公表 |
| 11 | イブプロフェン リジン塩 | 早産児動脈管開存症 | 千寿製薬(株) (共同開発企業名未公表) | 未公表 |
| 12 | ベンジルペニシリンベンザチン | 注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人) | なし | 未公表 |
| 13 | ベンジルペニシリンベンザチン | 注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児) | なし | 未公表 |
| 14 | スルファジアジン | トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防 | なし | 未公表 |
| 15 | 3-ヨードベンジルグアニジン(¹³¹ I) | 神経芽腫 | なし | 未公表 |
| 16 | 3-ヨードベンジルグアニジン(¹³¹ I) | 褐色細胞腫 | なし | 未公表 |
| 17 | 3-ヨードベンジルグアニジン(¹³¹ I) | 甲状腺随様癌 | なし | 未公表 |

当日配布

欧米で承認されており、日本で未承認の医薬品リストについて

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

政策について

医薬食品局

薬害肝炎事件の検証及び再発防止のための医薬品行政のあり方検討委員会

| 回数 | 開催日 | 議題等 | 議事録／ 議事要旨 | 資料等 |
|----|-----|-----|--------------|-----|
| | | | | |

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

欧州で承認済みで日本で未承認の医薬品について

厚生労働省
Ministry of Health, Labour and Welfare

米国で承認済みで日本で未承認の医薬品について

| No. | 国名 | 有効成分名 | 企業名 | 承認日 | 効能・効果 |
|-----|------|-----------------------------|--------------|----------|--|
| 1 | アメリカ | ARTEMETHER/ LUMEFANTRINE | NOVARTIS | 2009/4/7 | *Coartem (artemether and lumefantrine) Tablets are treatment of acute, uncomplicated malaria infections falciparum in patients of 5 kg bodyweight and above (1) * Coartem Tablets have been shown to be effective in areas where resistance to chloroquine has been reported (1) *Coartem Tablets should not be used to treat severe malaria (1) |
| 2 | アメリカ | BENZYL ALCOHOL | SHIONOGI INC | 2009/4/9 | TRADENAME [®] Lotion is a pediculocide indicated for the treatment of head lice infestation in patients 6 months of age and older. TRADENAME Lotion does not have ovicidal activity. |

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

| 回数 | 開催日 | 議題等 | 議事録／ 議事要旨 | 資料等 |
|------|----------------------------|--|--------------|--------------------|
| 第17回 | 2013年10月7日 (平成25年10月7日) | 第1回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について 第2回要望に係る専門作業班(WG)の検討状況等について 企業から提出された開発工程表等について その他 | - | - |
| - | 2013年8月1日 (平成25年8月1日) | 欧州で承認済みで日本で未承認の医薬品について | - | 資料 |
| - | 2013年8月1日 (平成25年8月1日) | 米国で承認済みで日本で未承認の医薬品について | - | 資料 |
| - | 2013年8月1日 (平成25年8月1日) | 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の今後の要望 募集について | - | 資料 |

※10月中にPMDAのHPで公開予定

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

厚生労働省医政局研究開発振興課
医薬食品局審査管理課

1. 目的

- 欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」という。）について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的とする。

2. 検討事項

(1) 医療上の必要性

- ・ 生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること
- ・ 当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があること

のいずれにも該当するか否かを検討する。

(2) 公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験

医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する。

(3) その他

製薬企業が開発を行う医療上の必要性が高い未承認薬・適応外薬について、定期的の開発進捗状況を確認する。

また、未承認薬・適応外薬の開発助成の是非、支援額の上限についての検討・確認を行う。

その他、必要な事項の検討を行う。

3. 構成員

- 検討会議は、薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成し、各疾患領域に対応する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

- 検討会議は、年4回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、検討事項について具体的な調査を行うため、各疾患領域に係る専門家からなる専門作業班会議を開催することができる。

5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬食品局審査管理課が行い、医政局研究開発振興課及び保険局医療課がこれに協力する。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」

構 成 員

| | |
|--------|-------------------------------------|
| 五十嵐 隆 | 独立行政法人国立成育医療研究センター 総長 |
| 伊藤 進 | 香川大学医学部教授 |
| 岩田 敏 | 慶應義塾大学医学部感染制御センター教授 |
| 岡部 信彦 | 川崎市衛生研究所 所長 |
| 小川 聡 | 国際医療福祉大学三田病院病院長 |
| 奥田 晴宏 | 国立医薬品食品衛生研究所薬品部 部長 |
| 落合 和徳 | 東京慈恵会医科大学産婦人科教授 |
| 北田 光一 | 日本病院薬剤師会 会長 |
| 後藤 元 | 杏林大学医学部長 |
| 友池 仁暢 | 財団法人日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院院長 |
| 葉梨 之紀 | 日本医師会常任理事 |
| 西川 秋佳 | 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長 |
| 樋口 輝彦 | 独立行政法人国立精神・神経医療研究センター理事長 |
| 藤原 康弘 | 独立行政法人国立がん研究センター中央病院副院長・乳腺科・腫瘍内科 科長 |
| 堀田 知光 | 独立行政法人国立がん研究センター 理事長 |
| 松石 豊次郎 | 久留米大学 医学部小児科 教授 |
| 村島 温子 | 独立行政法人国立成育医療研究センター母性医療診療部 部長 |
| 山本 一彦 | 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科教授 |
| 横谷 進 | 独立行政法人国立成育医療研究センター内科系専門診療部長 |
| 吉村 功 | 東京理科大学名誉教授 |

(※ 他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。)

(第17回検討会議 参考人)

| | |
|-------|-------------------------|
| 土田 尚 | 独立行政法人国立成育医療研究センター総合診療部 |
| 宮崎 義継 | 国立感染症研究所 真菌部 部長 |

専門作業班(WG)の設置について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

検討指示



検討案の上程

専門作業班(WG)

7つの班で、品目毎の個別具体的検討

代謝・その他 WG

循環器 WG

精神・神経 WG

抗菌・抗炎症 WG

抗がん WG

生物 WG

小児 WG

※ 小児WGは、分野横断的に対応

各WGに5～10名程度の専門家を配置

<検討事項>

○医療上の必要性

○公知申請への該当性

○承認申請のために追加で実施が必要な追加試験 等

企業見解
文献報告
海外規制情報
等

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」
 専門作業班(WG)メンバー

| WG名 | 氏名 | 所属 |
|----------|---------------------------|--------------------------------------|
| 代謝・その他WG | 花岡 英紀 | 国立大学法人千葉大学医学部附属病院診療教授・臨床試験部長 |
| | 小早川 雅男 | 独立行政法人国立国際医療研究センター病院消化器科 |
| | 川上 由育 | 広島大学医学部附属病院臨床研究部 講師 |
| | 軒原 浩 | 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長 |
| | 大森 崇 | 同志社大学 文化情報学部・准教授 |
| 循環器WG | 山本 晴子 | 独立行政法人国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部長 |
| | 戸高 浩司 | 九州大学病院 ARO次世代医療センター 准教授 |
| | 又吉 哲太郎 | 琉球大学医学部附属病院専門研修センター 特命助教 |
| | 水上 愛弓 | 立正佼成会附属佼成病院 小児科 |
| | 海野 信也 | 北里大学医学部産婦人科学教室 教授 |
| | 齊藤 英和 | 独立行政法人国立成育医療研究センター病院 母性医療診療部 不妊診療科医長 |
| | 高野 幸路 | 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 講師 |
| | 中込 忠好 | 帝京大学医学部 教授 |
| 大森 崇 | 同志社大学 文化情報学部・准教授 | |
| 精神・神経WG | 勝野 雅央 | 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科・准教授 |
| | 渡邊 衡一郎 | 杏林大学医学部精神神経科学教室 准教授 |
| | 稲垣 中 | 青山学院大学保健管理センター副所長兼国際政治経済学部教授 |
| | 尾方 克久 | 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院臨床研究部長 |
| | 笠井 清登 | 東京大学医学部精神神経科 教授 |
| | 小杉 志都子 | 慶應義塾大学医学部麻酔学教室 助教 |
| | 塩川 浩輝 | 九州大学大学院医学研究院麻酔蘇生学分野 助教 |
| | 山口 拓洋 | 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 教授 |
| 抗菌・抗炎症WG | 金澤 實 | 埼玉医科大学 呼吸器病センター呼吸器内科 教授 |
| | 宮崎 義継 | 国立感染症研究所 真菌部 部長 |
| | 竹中 圭 | 博慈会記念総合病院第一内科部長 |
| | 井上 彰 | 国立大学法人東北大学病院 臨床試験推進センター 特任准教授 |
| | 小早川 雅男 | 独立行政法人国立国際医療研究センター消化器科 |
| | 越前 宏俊 | 明治薬科大学 薬物治療学教室 教授 |
| | 花岡 英紀 | 国立大学法人千葉大学医学部附属病院診療教授・臨床試験部長 |
| | 齋藤 好信 | 日本医科大学附属病院 呼吸器内科 講師 |
| | 味澤 篤 | 東京都立駒込病院 感染症科 部長 |
| | 松本 哲哉 | 東京医科大学 微生物学講座 主任教授 |
| 山口 拓洋 | 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 教授 | |
| 抗がんWG | 安藤 正志 | 愛知県がんセンター中央病院 薬物療法部 医長 |
| | 軒原 浩 | 独立行政法人国立がん研究センター中央病院 医長 |
| | 山中 康弘 | 栃木県立がんセンター 医長 |
| | 高島 純哉 | 兜町診療所 院長 |
| | 北澤 英徳 | 富山県済生会高岡病院 副部長 |
| | 柴田 大朗 | 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター 室長 |
| | 飯田 真介 | 名古屋市立大学大学院 医学研究科 腫瘍・免疫内科学分野 准教授 |
| 康 勝好 | 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科 科長兼副部長 | |
| 生物WG | 中川 雅生 | 滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター長 |
| | 土田 尚 | 独立行政法人国立成育医療研究センター総合診療部 |
| | 齋藤 昭彦 | 新潟大学小児科学分野教授 |
| | 石川 洋一 | 独立行政法人国立成育医療研究センター副薬剤部長 |
| | 林 邦彦 | 群馬大学大学院保健学研究科教授 |
| 小児WG | 中村 秀文 | 独立行政法人国立成育医療研究センター臨床研究センター治験推進室長 |
| | 中川 雅生 | 滋賀医科大学医学部附属病院 治験管理センター長 |
| | 土田 尚 | 独立行政法人国立成育医療研究センター病院総合診療部 |
| | 齋藤 昭彦 | 新潟大学小児科学分野教授 |
| | 石川 洋一 | 独立行政法人国立成育医療研究センター病院薬剤部長 |
| | 小村 誠 | 独立行政法人国立成育医療研究センター病院薬剤部主任 |
| | 林 邦彦 | 群馬大学大学院保健学研究科教授 |

※上記は、各WGのコアとなるメンバーであり、必要に応じて、随時、追加して協力依頼を行うものとする。

医療上の必要性の評価の基準について

医療上の必要性の評価の基準について、下記のとおり分類している。

- (1) 適応疾病の重篤性
- 重篤性あり {
ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
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 該当しない
- (2) 医療上の有用性
- 有用性あり {
ア 既存の療法が国内にない
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
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
エ 該当しない

※1 ア、イ、ウのうち複数に該当すると考えられる場合には、もっとも適切と判断されるものにあてはめることとした。

(1)(2)の両方について、ア、イ又はウと評価された場合には、「医療上の必要性の基準に該当」とし、国が企業に開発要請又は開発企業の募集を行う。

開発要請先企業の指定の考え方について

- 要望された適応外薬については、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請
- 要望された未承認薬については、
 - 1 既に開発を行っている企業があれば、当該企業に対して要請
 - 2 1以外の場合で、海外で先発医薬品として承認を取得している企業が特定され、その日本法人企業が存在する場合には、当該企業に対して要請
 - 3 1及び2以外の場合で、わが国での開発権を有することが確認された企業があれば、当該企業に対して要請
 - 4 1～3以外の場合は、開発企業を公募
- 要望された剤型追加については、
 - 1 わが国において新たに追加される剤型と同じ投与経路の製剤について、先発医薬品として承認を取得している企業に要請
 - 2 1以外の場合は、未承認薬の場合と同様の考え方で要請又は公募