

塩酸セフトゾキシムアラビボキシル

1. 医薬品名、剤型、必要と考えられる対象年齢、効能・効果（対象疾患）、対象患者数	
a. 医薬品名 （一般名・商標名）	一般名：塩酸セフトゾキシムアラビボキシル 商標名：パッカム
b. 剤型	細粒（成人用製剤・錠剤も同時に申請中）
c. 現在市販されている剤型で対応可能か	成人用製剤、小児用製剤共に申請中
d. 対象年齢	乳児以上16歳未満
e. 効能・効果、対象疾患	<申請適応菌種> レンサ球菌属、肺炎球菌、ブランハメラ（モラクセラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、ヘモフィルス属（インフルエンザ菌を含む）、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、ブレボテラ属、ボルフィロモナス属のうちセフトゾキシム感性菌による下記感染症 <申請適応疾患> 急性上気道感染症群（扁桃炎、咽頭炎、咽喉頭炎、急性気管支炎など）、肺炎、尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）、溶連菌感染症（猩紅熱を含む）、中耳炎（慢性中耳炎を除く）、副鼻腔炎 ・効能効果は成人用製剤と一部異なる ・上記以外に成人で適応となる対象疾患：慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息など）、外耳炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、内性器感染症（子宮内感染、子宮付属器炎）、バルトリン腺膿瘍（バルトリン腺炎）、肛門周囲膿瘍
f. 年間症例数の予測 （5万例を超えるか？）	超えることが予測される。
2. 国内外での開発・販売企業と開発状況	
a. 国内での開発・販売企業	旭化成株式会社
b. 国内での成人および小児の開発状況	成人での承認：なし 小児での承認：なし いずれも2001年12月に厚生労働省に承認申請し、現在、審査中である。なお、塩酸セフトゾキシムアラビボキシル（CZX-AP）はプロドラッグ型薬剤であり、活性体セフトゾキシムナトリウム（CZX）はエボセリン静注用・筋注用（藤沢薬品工業）として1981年12月に承認され既に上市されている。
c. 海外での開発・販売企業	なし
d. 海外での成人および小児の開発状況	成人での承認：なし 小児での承認：なし いずれも国内開発で海外へは未導出
3. 日本の添付文書の記載内容	
a. 商標名	パッカム小児用細粒10%
b. 効能・効果、対象疾患	レンサ球菌属、肺炎球菌、ブランハメラ（モラクセラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、ヘモフィルス属（インフルエンザ菌を含む）、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、ブレボテラ属、ボルフィロモナス属のうちセフトゾキシム感性菌による下記感染症： 急性上気道感染症群（扁桃炎、咽頭炎、咽喉頭炎、急性気管支炎など）、肺炎、尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）、溶連菌感染症（猩紅熱を含む）、中耳炎（慢性中耳炎を除く）、副鼻腔炎
c. 用法・用量	通常、小児には塩酸セフトゾキシムアラビボキシルとして1回3mg（力価）/kgを1日2回食後経口投与する。なお、年齢、体重及び症状に応じて適宜増減する。 <用法・用量に関する使用上の注意> 1.本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2.高度の腎障害のある患者では、血中濃度が持続するので、腎障害の程度に応じて投与量を減量し、投与の間隔をあけて使用すること。
d. 使用上の注意、慎重投与、禁忌等の記載	別紙参照
e. その他の問題点	特になし

f. 現在の記載でどのような現実的な問題があるか	特になし
4. 海外の添付文書の記載内容、承認状況（できれば数ヶ国について）	
海外での状況	国内開発で未導出
5. エビデンスのレベル（別に添付資料としても可、参考文献はコピーを必ず保存）	
Cochran Reviewの評価	なし
Cochran Reviewの採用文献	なし
5-1. 国内外の代表的な教科書、一流雑誌の総説、ガイドラインにおける記載	
教科書（雑誌）名、ページ、版、発行年など	
1. 秋田博伸 160-162, 日本感染症学会, 日本化学療法学会編; 抗菌薬使用の手引き II 各論, 14.小児科領域感染症 第1版 2001 株式会社協和企画	呼吸器感染症の主要な起炎菌の中で、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP : penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> ）の増加が著明であるが、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR : β-lactamase negative ampicillin-resistant）も増加してきており、抗菌薬の選択にはこれら耐性菌を考慮しなければならない。
2. 砂川慶介 23-24, 日本感染症学会, 日本化学療法学会編; 抗菌薬使用の手引き I 抗菌薬使用の原則, 4.基礎疾患, 合併症への注意-小児・新生児への注意-第1版 2001 株式会社協和企画	小児に抗菌薬を使用する際に考慮すべき事項 ・消化管吸収が良好 ・服用性が良く、投与回数が1日2回以下 ・腸内細菌叢への影響が軽度で下痢が少ない
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容；	
対象とする年齢の小児のPKデータ	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
1. CZX-AP(AS-924)の創製 M. Kasai, et al.; AS-924, a Novel Bifunctional Prodrug of Ceftizoxime. J of Antibiotics, 491-500, 52 (5), 1999	新しいタイプのプロドラッグ型経口用セフェム薬CZX-AP (AS-924) の創製について報告。
2. 脂溶性と水溶性の両極性基を有する新しいタイプのプロドラッグ剤 K.Totsuka, et al.; Gastrointestinal Absorption (GA) of Ceftizoxime-Alapivoxil (CZX-AP), a Novel Prodrug of Ceftizoxime (CZX), in Healthy Volunteers. 42nd International Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), 20, Sep. 2002, San Diego, USA	CZX-APは修飾基として脂溶性と水溶性の両極性基を有する初のプロドラッグ型セフェム薬で、消化管吸収に影響を及ぼす諸因子の影響を受け難く良好且つ安定した消化管吸収が得られることを報告。
3. CZX-APの小児臨床成績および小児のPKデータ K. Sunakawa, et al.; A Multicenter, Controlled, Open Trial of a Novel Prodrug, Ceftizoxime-alapivoxil (CZX-AP), in Pediatrics: Efficacy, Safety and Palatability of Its Granular Formulation. 42nd ICAAC, 253, Sep. 2002, San Diego, USA	小児呼吸器、尿路及び溶連菌感染症を対象としたCZX-AP細粒の治験成績を集計し有効性、安全性、服用性の全てに優れる初の小児用経口セフェム薬であることを報告。 小児PK : CZX-AP細粒3mg(力価)/kg投与。 Tmax ; 2.4h、Cmax ; 1.35 μg/mL、AUC ₀₋₂₄ ; 5.15 μg・hr/mL、T _{1/2} ; 1.2h
4. CZXの抗菌作用 鳥屋実、他 ; AS-924の活性体セフトゾキシムとセフトジレンの抗菌力試験 2002	BLNARを含む新鮮臨床分離株に対する各種セフェム薬の抗菌力を比較。CZXはグラム陰性桿菌に強い抗菌力を示した。また、BLNARにも50%最小発育阻止濃度 (MIC ₅₀ : 50% minimum inhibitory concentration) 及び90%最小発育阻止濃度 (MIC ₉₀ : 90% minimum inhibitory concentration) が0.39及び0.78 μg/mLと強い抗菌力を示した。
5. CZXのPBP結合親和性 紺野昌俊、他 ; 大腸菌のペニシリン結合蛋白に対するβ-ラクタム薬の親和性がMIC、殺菌効果ならびに形態変化におよぼす影響について 日本化学療法学会雑誌 271-285, 47(5), 1999	各種β-ラクタム薬の <i>E.coli</i> のペニシリン結合蛋白質 (PBP : penicillin binding protein) に対する結合親和性を検討しCZXは1bにも強い結合親和性を有することを報告。
6. 日本での小児感染症由来BLNARの増加 Y. Sato, et al.; Spread of Penicillin-Resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP) and Beta-Lactamase-Negative Ampicillin-Resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR) in Pediatrics. 42nd ICAAC, 244, Sep. 2002, San Diego, USA	小児感染症由来PRSP及びBLNARの全国レベルのサーベイランス結果を報告。PRSP及びBLNARの増加は著しく、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP : penicillin intermediate resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>) を含むPRSPが65%、BLNARが48%と高率であり、耐性菌が日本全国に蔓延していることを報告。
7. 日本特有のBLNARの増加 生方公子 ; インフルエンザ菌性髄膜炎における起炎菌の急速な耐性化とその特徴 Infectious Agents Surveillance Report (IASR), 36-37, 23, 2002	2000年11月から2001年11月に分離された髄膜炎由来 <i>H.influenzae</i> のパルスフィールドゲル電気泳動 (PFGE : pulse field gel electrophoresis) タイピングを行い、PBP3遺伝子の2ヶ所が変異した日本特有のBLNARの分離が1999年から2000年に比べ急増していることを報告。

8. BLNARの治療上の問題点 紺野昌俊, 他; Cefditren-pivoxilの市販後の特別調査とその調査精度に関する検証 日本化学療法学会雑誌 369-395, 49(6), 2001	BLNARは乳幼児の上咽頭に生息し、急性気道感染症や中耳炎に関与しているが、セフジトレニピボキシル (CDTR-PI) の投与により、早期に上咽頭より消失あるいは減少するが、血中濃度のトラフを介して、外界より容易に侵入・定着・増殖を繰り返す現象が認められたことを報告。
9. 小児腸内細菌叢への影響が軽度で下痢発現が低率 S. Iwata, et al.; The Influence of Ceftizoxime-Alapivoxil (CZX-AP) on Intestinal Bacterial Flora in Pediatrics. 42nd ICAAC, 253, Sep. 2002, San Diego, USA	小児感染症患者にCZX-AP細粒を経口投与した際の腸内細菌叢の変動を検討し、下痢発現に関与が高い嫌気性菌総数の変動が少ないことを報告。CZX-APが類薬に比べ下痢発現が少ない根拠を考察。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容	
二重盲検等の対照薬を用いた比較試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
1. 呼吸器感染症に対する二重盲検比較試験 (成人) M. Nasu, et al.; A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of a Novel Prodrug, Ceftizoxime-Alapivoxil (CZX-AP), in Compared to Cefpodoxime-Proxetil (CPDX-PR), in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Bronchitis (AECB) and Bacterial Pneumonia (BP). 42nd ICAAC, 345, Sep. 2002, San Diego, USA	呼吸器感染症を対象に、CZX-AP錠1回100mgとセフトロキムプロキシセチル (CPDX-PR) 錠1回200mg (常用量の倍量) いずれも1日2回投与での二重盲検比較試験の結果、CZXの抗菌作用並びにCZX-APの消化管吸収の特性などが臨床的にも反映し、有効率において非劣性が検証された。また、CZX-AP群では喀痰中<i>H.influenzae</i>の除菌が速やかであったことを報告。
2. 複雑性尿路感染症に対する二重盲検比較試験 (成人) S. Kamidono, et al.; A Randomized, Multicenter Double-Blind Study of a Novel prodrug, Ceftizoxime-Alapivoxil (CZX-AP), Compared to Cefpodoxime-proxetil, in Complicated Urinary Tract Infections. 42nd ICAAC, 348, Sep. 2002, San Diego, USA	複雑性尿路感染症を対象に、CZX-AP錠1回100mgとCPDX-PR錠1回200mg (常用量の倍量) いずれも1日2回投与での二重盲検比較試験の結果、CZXの抗菌作用並びにCZX-APの消化管吸収の特性などが臨床的にも反映し、有効率において非劣性が検証された。また、CZX-AP群では尿中グラム陰性桿菌の除菌が速やかであったことを報告。
3. 比較試験成績における安全性の比較 J. Shimada, et al.; Comparative Analysis of the Safety of Ceftizoxime-Alapivoxil (CZX-AP) with that of Cefpodoxime-proxetil (CPDX-PR) in Patients Involved in Four Multicenter Clinical Trials. 42nd ICAAC, 348, Sep. 2002, San Diego, USA	CPDX-PR錠を対照に実施した比較試験 (4試験) の成績を併合しCZX-AP錠440例CPDX-PR錠430例の安全性についての比較を報告。CZX-AP錠では新しいタイプのプロドラッグ剤としての特性が臨床的にも反映したため、腸内細菌叢の変動に起因すると考えられる下痢等の発現率が低かった。
5-2. エビデンスとして重要な論文名と記載内容	
その他の試験	
著者、雑誌名、ページ、発行年など	記載内容のサマリー
1. PPK Y. Yamada, et al.; Population Pharmacokinetics (PPK) of Ceftizoxime-Alapivoxil (CZX-AP), a Novel Orally-Active Prodrug of Ceftizoxime (CZX), in Patients Including those with Renal Dysfunction (RD). 42nd ICAAC, 20, Sep. 2002, San Diego, USA	小児22例を含む290例2547ポイントのデータを解析し報告。血中濃度を変動させる背景因子は①クレアチニンクリアランス (Ccr: creatinine clearance) (70mL/min以下の場合) ②食事に対する投与時期③プロベネシド併用④胃下垂全摘術後⑤小児の5因子である。
2. 消化管吸収における制酸剤併用の影響 K. Totsuka, et al.; Effect of antacid pretreatment on the pharmacokinetics of AS-924, a novel ester-type cephem antibiotic-comparison with cefteram-pivoxil. Int. J. of Antimicrobial Agents, 18: 477-482, 2001	消化管吸収における制酸剤併用の影響について健康成人を対象に実施した。その結果、従来タイプのプロドラッグ剤であるセフトラムピボキシル (CFTM-PI) は消化管吸収量が有意に低下するが、新しいタイプのプロドラッグ剤であるCZX-APは制酸剤併用の影響を受けないことを報告。
3. 消化管吸収における服用水量の影響 F. Matsumoto, et al.; Effects of the quantity of water and milk ingested concomitantly with AS-924, a novel ester-type cephem antibiotic, on its pharmacokinetics. Int. J. of Antimicrobial Agents, 18: 471-476, 2001	消化管吸収における服用水量の影響について健康成人を対象に実施した。その結果、従来タイプのプロドラッグ剤であるCFTM-PIは水30mLでの服用では消化管吸収量が有意に低下するが、CZX-APは服用水量の影響を受けないことを報告。
6. 臨床現場での必要性と、なぜ開発が行われていないのか	
臨床現場の必要性	CZX-AP細粒は小児での感染症治療時に重要とされる有効性、安全性並びに服用性の全てを満足できる初の経口用セフェム薬である。特に安全性の観点からキノロン薬が使用し難い小児科領域に於いては非常に有用性の高い薬剤である。また、最近急激な増加が問題とされているPBP3の遺伝子変異株であるBLNARは、PBP3に結合親和性の高い既存の第三世代経口用セフェム薬の大量使用に伴い増加したと考えられているが、CZXはPBP 1bに強い結合親和性を有しBLNARにも殺菌的に作用する。そのため、CZX-APはBLNAR増加抑制にも寄与する可能性が考えられる。更に、PRSPやBLNARの増加は保育園、幼稚園や学校での薬剤のコンプライアンスの欠如がその一因と考えられているが、CZX-AP細粒は1日2回投与と投与回数が少なく、その上小児における服用性も良好なことからコンプライアンス面からも有用な薬剤である。BLNAR対策の為に早急な上市が必要な薬剤である。

開発が行われなかった理由	CZX・APは全く新しい発想で従来のプロドラッグ剤の問題点を解決した薬剤である。従来の延長上の創薬方法では、薬効、消化管吸収、安全性、服用性の全てに満足できる経口用セフェム薬の創製は困難であった。また、BLNARは近年、急激に増加した耐性菌であり、その対策はまだ十分ではない。以上のような理由により、本薬のような経口用セフェム薬の開発は行われなかった。
どのような開発が適切であると考えられるか	
開発へのアプローチ法	抗菌薬の開発においては耐性菌の問題が重要であり、上市の時期を逸するとその価値が激減することもある。また、時期を得た耐性菌対策を施さなければ耐性菌を蔓延させる恐れもある。そのため、抗菌薬の開発に時間を要することは社会的損失にも繋がる恐れもある。 抗菌薬の評価においては、基礎成績並びにヒトPKデータを基にした臨床評価の予測は比較的容易である。的確な評価ができる少数の専門家による少数例の評価により有用性を速やかに判断し、安全性が確認された時点で上市し、有用性の検証は市販後に実施するような開発手法が適切と考えている
8. 現在までの働きかけとそれに対する反応	
2002年9月に旭化成株式会社に審査状況の問い合わせを行う。	2001年12月に厚生労働省に承認申請、2002年3月に初回面談を実施した。初回面談時に成人領域での比較試験で特徴が十分に検証されていないことが指摘されている。抗菌薬は対照薬の完成度が高い為、第Ⅲ相比較試験においての特徴の検証は難しいことを主張すると共に、更なる解析を行い臨床的有用性を主張している。