

審議結果報告書

平成 27 年 9 月 4 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] シプロキサソ注200mg
[一 般 名] シプロフロキサシン
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 30 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の小児の複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽及び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の改善に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は4年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 8 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	シプロキサシ注 200mg
[一 般 名]	シプロフロキサシン
[申 請 者 名]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 10 月 30 日
[剤形・含量]	1 バッグ (100mL) 中にシプロフロキサシン 200mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 8 月 11 日

[販 売 名] シプロキサシ注 200mg
[一 般 名] シプロフロキサシン
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 30 日
[審査結果]

提出された資料から、成人に対してシプロフロキサシン 1 回 400mg を 1 日 2 回及び 1 日 3 回静脈内投与した際の有効性、並びに小児の複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽及び「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の改善」に対する有効性は期待でき、安全性について、成人においては、既知の安全性プロファイルと同様であると考えられること、小児においては、リスク・ベネフィットを考慮しながら投与することで、許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 成人

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属

<適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽

小児

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌

<適応症>

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽

2. 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の改善

(下線部追加)

[用法・用量] 成人

通常、シプロフロキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 2 回、1 時間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて 1 日 3 回に増量できる。

小児

1. 一般感染症

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1回 6～10mg/kg を1日 3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。

炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1回 10mg/kg を1日 2回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。

2. 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の改善

通常、シプロフロキサシンとして、1回 10mg/kg を1日 3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量 400mg を超えないこととする。

(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 7 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名] シプロキシサン注 200mg
[一 般 名] シプロフロキサシン
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 30 日
[剤形・含量] 1 バッグ (100mL) 中にシプロフロキサシン 200mg を含有する注射剤
[申請時効能・効果] 成人

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属

<適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽

小児

<適応菌種>

本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌

<適応症>

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、嚢胞性線維症、炭疽

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 成人
シプロフロキサシンとして、通常、成人には 1 回 400mg を 1 日 2 回点滴静注する。症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。

小児

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：シプロフロキサシンとして、通常、小児には 1 回 6 ~10mg/kg を 1 日 3 回点滴静注する。

嚢胞性線維症：シプロフロキサシンとして、通常、小児には 1 回 10mg/kg を 1 日 3 回点滴静注する。

炭疽：シプロフロキサシンとして、通常、小児には 1 回 10mg/kg を 1 日 2 回点滴静注する。

ただし、成人における 1 回量 400mg を超えないこととする。

原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈して、1 時間かけて投与する (30 分以内の点滴静注は避ける)。

(下線部追加・変更)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

本申請は新効能及び新用量に関するものであるが、申請効能・効果及び用法・用量に関する非臨床試験成績は過去の承認申請時に提出され、既に評価されていることから、新たな非臨床試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

シプロフロキサシン（以下、「CPFX」）は、1975年に西ドイツ Bayer 社（現 ドイツ Bayer HealthCare 社）により創製されたフルオロキノロン系抗菌薬である。本邦では、CPFX 塩酸塩を有効成分として含有する経口剤が皮膚領域、呼吸器領域、泌尿器領域等における広域抗菌薬として 1988 年に承認され、CPFX 注射剤であるシプロキサシ注（以下、「本剤」）が「敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎並びに胆管炎」を効能・効果として 2000 年に承認されている。その後、本剤は炭疽の適応症並びに炭疽菌及びレジオネラ属の適応菌種が追加承認されている。

本邦における本剤の承認用法・用量（CPFX として、通常、成人には 1 回 300mg、1 日 2 回点滴静注）は、現行の海外における承認用法・用量（1 回 400mg、1 日 2～3 回）と比べて 1 回投与量及び 1 日投与回数がともに低い。また、国内外の診療ガイドラインでは、本剤の投与対象は重症感染症又は他剤で効果が得られない患者と位置付けられ、これらの患者に対しては、適切な抗菌薬を十分量投与することが推奨されている¹⁾。このような状況を踏まえ、本剤に対して、理論的により有効性が期待できる高用量（現行の海外承認と同一用法・用量）の開発要望が公益社団法人 日本化学療法学会から厚生労働省に提出された。

また、近年、小児感染症の主要原因菌において、β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌の出現が問題となっており²⁾、これらの耐性菌に対しても効果が期待できるフルオロキノロン系抗菌薬の小児に対する適応拡大が望まれている。本邦では、他の多くのキノロン系抗菌薬と同様に、キノロン系抗菌薬のクラス効果として知られている関節毒性の発現懸念から、CPFX 製剤の小児等への投与は、炭疽以外の適応症は禁忌とされている。一方、海外では、本剤は小児の複雑性尿路感染症、腎盂腎炎、嚢胞性線維症における細菌感染等の効能・効果で承認されている。このような状況を踏まえ、本剤に対して、β-ラクタム系抗菌薬無効の重症小児感染症に対する適応追加の開発要望が一般社団法人 日本感染症学会から厚生労働省に提出された。

上記の要望について、厚生労働省の第 5 回及び第 6 回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえて、厚生労働省より申請者に対して本剤の開発要請がなされた（平成 22 年 12 月 13 日付け医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号）。なお、本剤の初回承認時の審査過程において、本剤の適用患者を限定したことから、高用量の投与が必要な場合もあることを理由として、当時の申請用法・用量に「なお、症状に応じて 1 回 400mg 1 日 2 回まで増量できる。」を追記したいと申請内容を変更する旨の申出が申請者よりなされた。しかしながら、国内での本剤の忍容性は 600mg/日までしか検討されていないこと等を理由に承認申請後の追記要望は撤回するとの回答が申請者より提出された（平成 12 年 7 月 19 日付け衛研発第 2702 号 審査報告書 参照）。以降、上記の開発要請がなされるまで、本剤の新用法・用量の国内開発は着手されていない。

¹⁾ 日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編、「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎ガイドライン、2008

²⁾ Yong Chong et al, *J Med Microbiol*, 62: 1038-1043, 2013

申請者は、開発要請後、成人を対象とした本剤の国内試験及び小児の国内使用実態調査を新たに実施し、海外での小児適応の承認申請時に海外規制当局へ提出した、小児を対象とした海外第Ⅲ相試験成績を含めて、今般、用法・用量及び効能・効果追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外において、本剤は、2015年6月時点で、116の国又は地域で承認されており、そのうち、CPFXの400mg 1日2回又は1日3回投与は米国及び英国を含む76以上の国又は地域で、小児に対しての適応症は、複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎については米国及び英国を含む72の国又は地域で、嚢胞性線維症における細菌感染等については英国及び独国を含む73の国又は地域でそれぞれ承認されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 国内外臨床分離株のCPFXに対する感受性について

申請者は、国内外におけるシプロフロキサシン（以下、「CPFX」）に対する感受性の異同及び耐性化傾向について、以下のように説明している。

国内外の臨床分離株のCPFXに対する感受性は、表1のとおりであった。国内臨床分離株において、本剤の既承認適応菌種のうち一部の菌種 [*Escherichia coli* (*E. coli*)、*Enterobacter cloacae* (*E. cloacae*)] で、CPFXに対する感受性の低下傾向が認められているが、国内外における最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration、以下、「MIC」）範囲及び90%最小発育阻止濃度³⁾（以下、「MIC₉₀」）に関する表1の文献報告を踏まえると、国内外におけるCPFXに対する感受性に明らかな差異はないと考える。

表1 国内外臨床分離株のCPFXに対する感受性

菌種	国内／海外	分離年	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>S. aureus</i>	国内	2006 ^{a)}	205	≤0.06 - ≥256	≥256
		2007 ^{b)}	226	0.125 - ≥256	128
		2008 ^{c)}	189	0.125 - ≥256	≥256
		2009 ^{d)}	130	0.125 - ≥256	≥256
	海外	2000 ^{e)}	615	—	64
		2008 ^{f)}	317	≤0.25 - >2	>2
		2009-2010 ^{g)}	66	0.06 - 16	8
		2010 ^{h)}	3,081	≤0.03 - >4	>4
MSSA	国内	2000 ⁱ⁾	515	0.06 - >8	1
		2000-2005 ^{j)}	90	0.1 - 50	1.56
		2007 ^{b)}	91	0.125 - 64	1
		2008 ^{c)}	76	0.125 - ≥256	8
		2009 ^{k)}	68	0.12 - >128	4
	海外	1999-2002 ^{l)}	40	0.5 - 2	2
		2005 ^{m)}	326	≤0.25 - >2	1

³⁾ MIC₉₀：測定に用いられた90%の菌株において、発育を阻止する最小濃度

菌種	国内／海外	分離年	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
MRSA		2006 ⁿ⁾	779	≤0.008 - ≥128	2
		2007-2011 ^{o)}	4,177	≤0.06 - >16	8
	国内	2000 ⁱ⁾	548	0.13 - >8	>8
		2002 ^{p)}	700	≤0.06 - >64	>64
		2004 ^{q)}	78	1 - >128	>128
		2006 ^{a)}	130	0.125 - ≥256	≥256
		2008 ^{c)}	113	0.25 - ≥256	≥256
		2009 ^{d)}	76	0.25 - ≥256	≥256
海外	1999-2002 ^{l)}	20	0.5 - >8	>8	
	2001-2002 ^{r)}	203	0.25 - ≥256	≥256	
	2007-2011 ^{o)}	1,266	0.12 - >16	>16	
<i>S. epidermidis</i>	国内	2001 ^{s)}	35	≤0.063 - 32	16
		2005 ^{t)}	85	≤0.063 - 32	16
	海外	2000 ^{e)}	267	—	64
		2007-2009 ^{u)}	321	≤0.06 - >16	>16
		2009-2010 ^{g)}	68	0.12 - 128	8
MSSE	国内	2000-2005 ^{j)}	15	0.1 - 0.39	0.2
		2006 ^{v)}	29	0.12 - 8	0.5
		2009 ^{k)}	35	0.12 - 128	4
	海外	2000 ^{e)}	104	—	8
		2007-2011 ^{o)}	475	≤0.06 - >16	>16
MRSE	国内	2000-2005 ^{j)}	15	0.1 - 3.13	3.13
		2006 ^{v)}	90	0.12 - 128	64
		2009 ^{k)}	102	0.12 - 128	16
	海外	1999-2002 ^{l)}	20	0.25 - >8	>8
		2007-2011 ^{o)}	85	0.12 - >16	>16
<i>E. faecalis</i>	国内	2000 ⁱ⁾	507	—	16
		2000-2005 ^{j)}	103	0.39 - 100	50
		2006 ^{v)}	97	0.5 - 64	32
		2008 ^{w)}	140	0.25 - 128	32
		2009 ^{k)}	89	0.5 - 128	32
	海外	1999-2002 ^{l)}	20	0.12 - 8	>8
		2006 ⁿ⁾	436	≤0.008 - ≥128	128
		2007-2011 ^{o)}	753	0.25 - >16	>16
<i>E. faecium</i>	国内	2000 ⁱ⁾	357	0.25 - >8	>8
		2000 ^{x)}	79	0.78 - >100	>100
		2002 ^{p)}	429	0.125 - >64	64
		2005 ^{l)}	33	0.5 - ≥256	128
	海外	1999-2002 ^{l)}	20	1 - >8	>8
		2007-2011 ^{o)}	271	0.25 - >16	>16
<i>P. aeruginosa</i>	国内	2001 ^{s)}	176	≤0.063 - 64	2
		2004 ^{q)}	306	≤0.06 - >128	16
		2006 ^{v)}	322	≤0.06 - >128	32
		2008 ^{c)}	162	≤0.06 - ≥256	4
		2010 ^{y)}	108	≤0.06 - 128	0.5
	海外	2000 ^{e)}	551	—	64
		2001-2002 ^{r)}	367	0.015 - 64	4
		2005 ^{m)}	589	≤0.25 - >2	>2
		2006 ⁿ⁾	1012	≤0.008 - ≥128	32
2007-2011 ^{o)}	2,183	≤0.06 - >16	8		
<i>E. coli</i>	国内	2000 ⁱ⁾	504	≤0.06 - >8	0.5
		2002 ^{p)}	696	≤0.06 - >64	8
		2004 ^{q)}	130	≤0.06 - 128	32
		2006 ^{v)}	141	≤0.06 - >128	32
		2008 ^{w)}	255	≤0.06 - 128	32
		2009-2010 ^{z)}	301	≤0.06 - 128	8
	海外	1999-2002 ^{l)}	100	≤0.03 - 0.12	0.03
		2005 ^{m)}	491	≤0.25 - >2	>2
		2006 ⁿ⁾	1,060	≤0.008 - ≥128	64
		2008 ^{f)}	487	≤0.25 - >2	>2
		2011 ^{aa)}	183	—	>4
2007-2011 ^{o)}	5,451	≤0.06 - >16	>16		

菌種	国内／海外	分離年	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>K. pneumoniae</i>	国内	2000-2005 ^{j)}	35	0.006 - 3	0.39
		2006 ^{v)}	129	≤0.06 - 64	0.25
		2008 ^{c)}	126	≤0.06 - 32	0.25
		2010 ^{y)}	53	≤0.06 - 1	0.25
	海外	1999-2002 ^{l)}	40	≤0.03 - 1	0.12
		2007-2011 ^{o)}	1,659	≤0.06 - >16	0.5
<i>K. oxytoca</i>	国内	2000 ^{ab)}	62	0.013 - 12.5	0.10
		2005 ^{t)}	34	≤0.063 - 8	≤0.063
	海外	1999-2002 ^{l)}	10	≤0.03 - 0.12	0.12
		2007-2011 ^{o)}	411	≤0.06 - >16	0.12
<i>E. cloacae</i>	国内	2000-2005 ^{j)}	31	0.003 - 100	0.025
		2006 ^{v)}	92	≤0.06 - 128	2
		2009 ^{k)}	73	≤0.06 - 64	4
		2010 ^{y)}	58	≤0.06 - 32	2
	海外	1999-2002 ^{l)}	10	≤0.03 - 0.5	0.25
		2007-2011 ^{o)}	637	≤0.06 - >16	0.25
		2010-2011 ^{ae)}	357	—	0.5
<i>E. aerogenes</i>	国内	2000 ^{ab)}	51	≤0.006 - 0.78	0.025
		2004 ^{q)}	43	≤0.06 - 0.5	0.12
		2006 ^{v)}	30	≤0.06 - 2	0.12
		2009 ^{k)}	46	≤0.06 - 16	0.12
	海外	1999-2002 ^{l)}	10	≤0.03 - 4	0.25
		2007-2011 ^{o)}	163	≤0.06 - >16	0.25
		—	—	—	—
<i>L. pneumophila</i>	国内	2002 ^{ad)}	48	0.008 - 0.03	0.015
		2000-2005 ^{j)}	21	0.0078 - 0.0156	0.0156
	海外	2002-2008 ^{ae)}	183	0.25 - 2	0.5

— : データなし

S. aureus : *Staphylococcus aureus*, MSSA : Methicillin-susceptible *S. aureus*, MRSA : Methicillin-resistant *S. aureus*, *S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis*, MSSE : Methicillin-susceptible *S. epidermidis*, MRSE : Methicillin-resistant *S. epidermidis*, *E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*, *E. faecium* : *Enterococcus faecium*, *P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*, *K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*, *K. oxytoca* : *Klebsiella oxytoca*, *E. aerogenes* : *Enterobacter aerogenes*, *L. pneumophila* : *Legionella pneumophila*
a) Niki Y et al, *J Infect Chemother*, 14: 279-290, 2008, b) Niki Y et al, *J Infect Chemother*, 15: 156-167, 2009, c) Niki Y et al, *J Infect Chemother*, 17: 510-523, 2011, d) Watanabe A et al, *J Infect Chemother*, 18: 609-620, 2012, e) Gesu GP et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 47:816-819, 2003, f) Rhomberg PR et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 65: 414-426, 2009, g) Haas W et al, *Adv Ther*, 29: 442-455, 2012, h) Farrell DJ et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 71: 415-420, 2011, i) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 56: 341-364, 2003, j) 高畑 正裕 他, *日化療会誌*, 55S-1: 1-20, 2007, k) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 64: 53-95, 2011, l) Edmiston CE et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 48: 1012-1016, 2004, m) Rhomberg PR et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 57: 207-215, 2007, n) Turner PJ, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 60: 185-192, 2008, o) Zhanel GG et al, *J Antimicrob Chemother*, 68: i7-i22, 2013, p) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 58: 17-44, 2005, q) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 58: 655-689, 2005, r) Reynolds R et al, *J Antimicrob Chemother*, 53: 1018-1032, 2004, s) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 56: 546-573, 2003, t) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 61: 241-268, 2008, u) Zhanel GG et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 69: 291-306, 2011, v) 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiotics*, 60: 344-377, 2007, w) Ishikawa K et al, *J Infect Chemother*, 17: 126-138, 2011, x) 吉田 勇 他, *日化療会誌*, 51: 179-208, 2003, y) Takesue Y et al, *J Infect Chemother*, 18: 816-826, 2012, z) Hayami H et al, *J Infect Chemother*, 19: 393-403, 2013, aa) Flamm RK et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 80: 233-238, 2014, ab) 吉田 勇 他, *日化療会誌*, 51: 209-232, 2003, ac) Hoban DJ et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 79: 367-372, 2014, ad) Hoshino K et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 52: 65-76, 2008, ae) Bruin JP et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 72: 103-108, 2012

機構は、国内又は海外臨床分離株において、一部の菌種で CPFX に対する感受性が低下する傾向が認められているが、国内外における MIC 範囲及び MIC₉₀ に関する報告を踏まえると、国内外における CPFX に対する感受性に明らかな差異はないとする申請者の説明を受け入れ可能と考える。ただし、一部の菌種において CPFX に対する感受性が低下する傾向が認められていることから、CPFX に対する耐性に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(2) 小児臨床分離株の CPFX に対する感受性について

機構は、日本人小児の臨床分離株の CPFX に対する感受性について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

本申請の適応菌種である *E. coli*、*P. aeruginosa* 及び *Bacillus anthracis* (*B. anthracis*) の日本人小児の

臨床分離株の CPFX に対する感受性成績は、近年報告されていない。しかしながら、下記①～③の検討結果から、国内の成人臨床分離株と比べて、小児臨床分離株が CPFX に対して低感受性を示す可能性は低いと考える。

① 国内の成人及び小児における原因菌の異同

国内の複雑性尿路感染症の原因菌は、*E. coli* が成人では 34.7%⁴⁾、小児では 68.6%⁵⁾ と報告され、割合は異なるものの成人及び小児ともに *E. coli* が主要な原因菌であると考えられる。小児を含む嚢胞性線維症患者における呼吸器感染症の原因菌は、*P. aeruginosa* が 61.1%⁶⁾ と報告され、成人及び小児別の情報は報告されていないもの⁷⁾、成人及び小児ともに *P. aeruginosa* が主要な原因菌であると考えられる。

② 海外の成人及び小児における原因菌及び臨床分離株の CPFX に対する感受性の異同

海外の複雑性尿路感染症の原因菌は、*E. coli* が成人では 46.9%⁸⁾、小児では 97.4%⁹⁾ と報告され、割合は異なるものの、海外の成人及び小児においても *E. coli* が主要な原因菌であると考えられる。小児を含む嚢胞性線維症患者における呼吸器感染症の原因菌は、*P. aeruginosa* が 64.2%¹⁰⁾ と報告されており、国内と同様に⁶⁾、海外の成人及び小児においても *P. aeruginosa* が主要な原因菌であると考えられる。海外感受性サーベイランスにおいて¹¹⁾、2007～2011 年に分離された *E. coli* の CPFX に対する感受性が検討され、小児臨床分離株 (18 歳以下、596 株) の MIC₉₀ 及び感性率は、それぞれ 0.12µg/mL 及び 95.6%、成人臨床分離株 (19～64 歳、2224 株) の MIC₉₀ 及び感性率は、それぞれ 16µg/mL 超及び 79.8% であった。また、*P. aeruginosa* では、小児臨床分離株 (18 歳以下、217 株) の MIC₉₀ 及び感性率は、それぞれ 2µg/mL 及び 83.9%、成人臨床分離株 (19～64 歳、948 株) の MIC₉₀ 及び感性率は、それぞれ 8µg/mL 及び 65.6% であった。この海外感受性サーベイランスの報告を含め、文献報告における *E. coli* 及び *P. aeruginosa* の海外の小児臨床分離株の CPFX に対する感受性を調査した結果は表 2 のとおりであり、海外の成人臨床分離株の感受性 (表 1) と比較して、海外の小児臨床分離株の感受性が低下している可能性は低いと考える。

表 2 海外の小児臨床分離株の CPFX に対する感受性

菌種	分離年	株数	MIC ₉₀ (µg/mL)	感性率 (%)
<i>E. coli</i>	1997 ^{a)}	15	0.015	100
	2007 ^{a)}	20	0.06	95
	2007-2011 ^{b)}	596	0.12	95.6
	2012-2013 ^{c)}	28,967	—	90
<i>P. aeruginosa</i>	1997 ^{a)}	19	0.25	100
	2007 ^{a)}	25	1	92
	2007-2011 ^{b)}	217	2	83.9

MIC 範囲は報告なし、— : データなし

a) Patzer JA et al, *J Antimicrob Chemother*, 62: 369-375, 2008, CLSI (2003) に準じて感性率を算出。

b) Adam HJ et al, *J Antimicrob Chemother*, 68(Suppl 1): i31-i37, 2013, CLSI (2011) に準じて感性率を算出。

c) Tamma PD et al, *Clin Infect Dis*, 59: 750-752, 2014, CLSI (2014) に準じて感性率を算出。

③ 国内外の成人由来臨床分離株の CPFX に対する感受性の異同

国内外の成人臨床分離株の感受性に大きな差異は認められなかった (「(1) 国内外臨床分離株の CPFX に対する感受性について」の項参照)。

4) 松本 哲朗 他, *日化療会誌*, 58: 466-482, 2010

5) 星野 直 他, *感染症誌*, 81: 6-11, 2007

6) 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 第 4 回嚢胞性線維症全国調査 二次調査の解析

7) 米国 Cystic Fibrosis Foundation の調査によると、17 歳までの嚢胞性線維症患者の約半数が *S. aureus* に感染しているが、10 歳頃から、*P. aeruginosa* の慢性感染が増加し、重症度と予後に大きく影響することが報告されている (Conway S and Denton, *Prog Respir Res*, 34: 153-159, 2006)

8) Mathai D et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 40: 129-136, 2001

9) Hoberman A et al, *Pediatrics*, 104(1 Pt 1): 79-86, 1999

10) Heltshel SL et al, *Thorax*, 2015, doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206750

11) Adam HJ et al, *J Antimicrob Chemother*, 68(Suppl 1): i31-i37, 2013, CLSI (2011) に準じて感性率を算出。

機構は、以下のように考える。

国内の小児臨床分離株の CPFX に対する感受性に関する情報は得られていないが、海外の小児臨床分離株と同様に、国内の小児臨床分離株で、成人臨床分離株と比べて CPFX に対して低感受性を示す可能性は低いとする申請者の説明について、一定の合理性があると判断することは可能である。ただし、国内の小児臨床分離株の CPFX に対する感受性データは報告されていないことから、製造販売後に収集し、得られた知見は、医療現場に適切に情報提供する必要がある。なお、小児に対する本剤の有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (1) 臨床的位置付け及び有効性について、2) 小児」の項で検討する。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

海外第 I 相試験において、シプロフロキサシン（以下、「CPFX」）の血清中濃度並びに CPFX の尿中濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー法（定量下限 血清中 0.01mg/L、尿中 0.05～0.2mg/L）が用いられ、新たに実施された国内試験において、CPFX の血漿中濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法（定量下限 1.00µg/L）が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、外国人健康成人を対象とした第 I 相試験及び日本人細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者を対象として新たに実施された試験、並びに小児患者を対象とした海外臨床試験を用いた母集団薬物動態（以下、「PPK」）の解析結果が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値で示している。

(1) 健康成人における検討：外国人成人を対象とした第 I 相試験（参考 5.3.3.1.1：D89-021 試験＜1989年10月～1989年11月＞）

健康成人（薬物動態評価例数 12 例）を対象に、CPFX 注射剤（以下、「本剤」）200、300 及び 400mg を単回静脈内投与¹²⁾ したときの CPFX の血清中薬物動態が 3 処置 3 期クロスオーバー法¹³⁾ により検討された。

結果は表 3 のとおりであり、最高血中 CPFX 濃度（以下、「C_{max}」）及び投与開始から投与 24 時間後までの血中 CPFX 濃度－時間曲線下面積（以下、「AUC₀₋₂₄」）は 200～400mg の範囲で用量に比例

¹²⁾ 30 分以上かけて投与することと設定された。

¹³⁾ 各投与期間の間には 7 日間のウォッシュアウト期間が設定された。

して増加した。投与 24 時間後までの尿中排泄率は、それぞれ 51.2、51.7 及び 52.8%であった。

表 3 本剤を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

用量	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min)
200mg	12	3.45 ± 1.13	0.5 ± 0.0	5.46 ± 1.44	6.7 ± 1.0	626 ± 171
300mg	12	5.51 ± 1.56	0.4 ± 0.1	8.95 ± 1.96	5.5 ± 0.6	562 ± 91.7
400mg	11	7.10 ± 0.751	0.5 ± 0.1	11.3 ± 1.08	5.4 ± 0.6	579 ± 56.7

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：最高血中濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期、CL：全身クリアランス

(2) 患者における検討

1) 成人患者を対象とした国内試験 (5.3.5.2.2 : 15992 試験<2012年5月～継続中、データカットオフ日 ■■■年■■月■■日>)

成人の細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者 [薬物動態評価例数 1 日 2 回 (以下、「BID」) 群 27 例、1 日 3 回 (以下、「TID」) 群 11 例] を対象に、本剤を 1 回 400mg BID 又は TID 反復静脈内投与¹⁴⁾ したときの CPF_X の血漿中薬物動態が検討され、結果は表 4 のとおりであった。

表 4 本剤を反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

	400mg BID		400mg TID	
	初回投与	定常状態時 ^{a)}	初回投与	定常状態時 ^{a)}
例数	23	22	10	8
C _{max} (mg/L)	7.20 (25.4)	8.07 (22.5)	6.95 (23.8)	8.14 (24.1)
AUC _{tau} (mg·h/L)	22.1 (21.7)	25.8 (23.4)	17.5 (27.5)	22.2 (28.8)

幾何平均 (CV%)、AUC_{tau}：投与間隔における AUC

a) 投与 3～6 日目の任意の 1 日。

本試験から得られた血漿中濃度データ (BID 群 27 例 327 測定点、TID 群 11 例 137 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver.7.2) が実施された。最終モデルは、2-コンパートメントモデルで記述され、全身クリアランスに対してはクレアチニンクリアランス (以下、「CL_{CR}」)、分布容積に対しては除脂肪体重がそれぞれ共変量として選択された¹⁵⁾。

2) 小児患者を対象とした海外試験を用いた PPK 解析 (参考 5.3.3.5.2)

海外第 I 相試験、第 II 相試験及び第 III 相試験¹⁶⁾ から得られた小児患者の血中濃度データ (357 例 1,462 測定点)¹⁷⁾ を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver.V, Level 1.1) が実施され、最終モデルは、1 次吸収及び吸収ラグタイムを伴う 2-コンパートメントモデルで記述された。

非腎クリアランス、分布容積及びコンパートメント間クリアランスのそれぞれに対して体重が、全身クリアランスに対して嚢胞性線維症罹患の有無及び CL_{CR} が、吸収速度定数に対して嚢胞性線維症罹患の有無が、それぞれ共変量として選択された¹⁸⁾。

¹⁴⁾ 60 分以上かけて投与することと設定された。

¹⁵⁾ 共変量として、CL については、年齢、性別、体重、体表面積、BMI、除脂肪体重、脂肪、CL_{CR}、血清クレアチニン、総ビリルビン、血球容積、ヘモグロビン、アルブミン及び制酸剤の併用の有無、また、分布容積については、年齢、性別、体重、体表面積、BMI、除脂肪体重、脂肪、CL_{CR}、血球容積、ヘモグロビン及びアルブミンがそれぞれ検討された。

¹⁶⁾ 第 I 相試験 (1359 試験)、第 II 相試験 (0536 試験) 及び第 III 相試験 (0553、0573、1172 及び 100169 試験) のデータが用いられた。

¹⁷⁾ 疾患の内訳は、尿路感染症・下気道感染症・皮膚軟部組織感染症・消化管感染症患者 16 例、重症敗血症患者 20 例、侵襲性下痢患者 86 例、嚢胞性線維症患者 28 例、複雑性尿路感染症・腎盂腎炎患者 207 例。

年齢の内訳は、3 カ月～1 歳：41 例、1 歳～2 歳：56 例、2 歳～6 歳：123 例、6～12 歳：111 例、12～17 歳：26 例。

¹⁸⁾ 基本モデルの段階で、非腎クリアランス、分布容積及びコンパートメント間クリアランスに対して体重が共変量として検討され、最終モデルについては、CL、分布容積及び吸収速度定数に対して、年齢、性別、CL_{CR}、嚢胞性線維症罹患の有無及び複雑性尿路感染症・腎盂腎炎罹患の有無が共変量として検討された。

<審査の概略>

(1) 成人の申請用法・用量について

申請者は、成人の申請用法・用量について臨床薬理学の観点から、以下のように説明している。

フルオロキノロン系抗菌薬では、治療効果は $AUC_{0-24}/MIC^{19)}$ と関連することが知られている。国内試験 (15992 試験) で得られた血漿中濃度データを用いて構築した PPK モデル (「<提出された資料の概略> (2) 患者における検討, 1) 成人患者を対象とした国内試験」の項参照) から推定した CL_{CR} に応じた用法・用量ごとの定常状態時の AUC_{0-24} (以下、「 $AUC_{0-24,ss}$ 」) 及び細菌性肺炎の主要な原因菌である *P. aeruginosa* の CPFX に対する MIC 分布²⁰⁾ から、モンテカルロ法を用いて推定した本剤を 1 回 200、300 若しくは 400mg BID 又は 400mg TID 静脈内投与時の目標値達成確率²¹⁾ 及び治癒確率の平均²²⁾ は表 5 のとおりであった。また、MIC が 0.125~2 μ g/mL の場合における、各用法・用量投与時の治癒確率の平均は表 6 のとおりであった。

表 5 各用法・用量投与時の目標値達成確率及び治癒確率の平均

投与方法	1 日用量	CL_{CR} (mL/min)	目標値達成確率	治癒確率の平均
200mg BID	400mg	$30 \leq CL_{CR} \leq 60$	54.4%	68.3%
300mg BID	600mg	$CL_{CR} > 60$	61.8%	71.0%
400mg BID	800mg	$CL_{CR} > 60$	65.9%	74.5%
		$30 \leq CL_{CR} \leq 60$	70.3%	76.8%
400mg TID	1,200mg	$CL_{CR} > 60$	72.5%	78.7%

表 6 各用法・用量投与時の MIC ごとの治癒確率の平均

MIC (μ g/mL)	200mg BID	300mg BID	400mg BID		400mg TID
	$30 \leq CL_{CR} \leq 60$	$CL_{CR} > 60$	$30 \leq CL_{CR} \leq 60$	$CL_{CR} > 60$	$CL_{CR} > 60$
0.125	97.7%	98.0%	98.1%	98.0%	98.0%
0.25	83.9%	92.5%	97.7%	96.9%	98.0%
0.5	41.5%	55.4%	83.9%	74.2%	92.5%
1	17.9%	22.9%	41.5%	32.9%	55.4%
2	10.6%	12.1%	17.9%	15.1%	22.9%

400mg BID 投与時の目標値達成確率及び治癒確率の平均は、既承認用法・用量 (300mg BID) 投与時と比較して上昇し、400mg TID 投与時では 400mg BID 投与時と比較して、上昇することが認められた。MIC ごとの治癒確率の平均については、既承認用法・用量 (300mg BID) 投与時と比較して、400mg BID 又は TID 投与時で上昇することが認められ、MIC が 0.5~2 μ g/mL の範囲では、既承認用法・用量 (300mg BID) 又は 400mg BID 投与時よりも、400mg TID 投与時で治癒率の上昇が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内試験 (15992 試験) の薬物動態データを用いた目標値達成確率及び治癒確率の平均の結果より、本剤 400mg BID 又は TID 投与により、本邦の既承認用法・用量 (300mg BID) 投与時よりも治癒率の上昇が期待できるとする申請者の説明は受け入れ可能である。

なお、用法・用量の適切性については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>

(4) 用法・用量について、1) 成人」の項に記載する。

¹⁹⁾ Craig WA, *Clin Infect Dis*, 26: 1-12, 1998, Forrest A et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 37: 1073-1081, 1993

²⁰⁾ European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (<http://www.eucast.org> <2015 年 3 月>)

²¹⁾ *P. aeruginosa* による菌血症に対する CPFX 製剤治療時において、治癒確率が 90%以上となる時の $fu \cdot AUC_{0-24,ss}/MIC$ (fu : タンパク非結合率) は 86 超と報告されている (Zelenitsky S et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 49: 4009-4014, 2005) ことから、 $fu \cdot AUC_{0-24,ss}/MIC > 86$ を達成する割合が目標値達成確率と定義された (各投与レジメン 1,000 例)。

²²⁾ 仮想患者 (各投与レジメン 1,000 例) における治癒確率が、それぞれ、式: $1 / \{1 + \exp(2.74 - 0.057 \cdot fu \cdot AUC_{0-24,ss}/MIC)\}$ を用いて算出され (Zelenitsky S et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 49: 4009-4014, 2005)、その患者集団における平均値が算出された。

(2) 小児の申請用法・用量について

申請者は、小児の申請用法・用量について臨床薬理学の観点から、以下のように説明している。

小児を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験開始当時、海外の日常診療では適応外で CPF_X 製剤が使用されていた。CPF_X 製剤の用法・用量について、当初は、静脈内投与では感染症の重症度により 6mg/kg BID～12mg/kg TID が経験的に用いられていたが、その後の検討により、静脈内投与では 24～30mg/kg/日が推奨されるとの報告²³⁾ 等も踏まえ、小児を対象とした CPF_X 製剤の海外第Ⅲ相試験（100169 試験）では、本剤の用法・用量は 6～10mg/kg TID 静脈内投与と設定した（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (2) 小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、1) 複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした試験」の項参照)。

また、外国人小児患者データを用いて構築された PPK モデル（「＜提出された資料の概略＞ (2) 患者における検討、2) 小児患者を対象とした海外試験を用いた PPK 解析」の項参照）では、共変量として、分布容積に対して体重、全身クリアランスに対して嚢胞性線維症罹患の有無及び CL_{CR} がそれぞれ選択されたこと、及び小児臨床分離株の CPF_X に対する感受性は、成人臨床分離株に比べて低下している可能性は低いと考えたことから（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 小児臨床分離株の CPF_X に対する感受性について」の項参照）、成人に本剤 400mg TID 反復静脈内投与した場合の AUC_{0-24, SS} (38.0mg・h/L)²⁴⁾ を目標値として、外国人小児患者データを用いて構築された PPK モデルに基づき、嚢胞性線維症以外の患者²⁵⁾ において AUC_{0-24, SS} (38.0mg・h/L) が得られる 1 回用量 (TID 投与の場合) を年齢ごとに算出し、体重のみに基づいた用法・用量である 9mg/kg TID と投与量を比較した。また、6 又は 10mg/kg TID 静脈内投与時の AUC_{0-24, SS} の推定値を年齢別に算出した。結果は表 7 のとおりであった。

表 7 小児患者における本剤静脈内投与での推奨用量及び本剤 6 又は 10mg/kg TID 静脈内投与したときの AUC_{0-24, SS}

年齢	標準体重 (kg)	PPK モデルから算出した場合		9mg/kg で投与した場合の 1 回用量 (mg)	AUC _{0-24, SS} (推定値) (mg・h/L)	
		1 回用量 (mg)	体重あたり 1 回用量 (mg/kg)		6mg/kg TID	10mg/kg TID
3 カ月	5.8	66	11.4	52	20.1	33.4
6 カ月	7.5	80	10.7	68	21.4	35.7
9 カ月	8.8	90	10.2	79	22.3	37.2
1 歳	9.85	98	9.9	89	22.9	38.2
2 歳	12.3	117	9.5	111	24.0	40.0
3 歳	14.1	130	9.2	127	24.8	41.3
4 歳	16	144	9.0	144	25.4	42.3
6 歳	20.5	174	8.5	185	26.9	44.8
8 歳	25	202	8.1	225	28.2	47.1
10 歳	32.25	243	7.5	290	30.3	50.5
12 歳	40.5	286	7.1	365	32.3	53.2 ^{b)}
13 歳	45.5	313	6.9	400 ^{a)}	33.2	48.6 ^{b)}
14 歳	50	332	6.6	400 ^{a)}	34.4	45.8 ^{b)}
17 歳	59.75	377	6.3	400 ^{a)}	36.2	40.4 ^{b)}

a) 9mg/kg とした場合、成人の 1 回用量 400mg を超えるため、1 回用量 400mg と設定。

b) 10mg/kg とした場合、成人の 1 回用量 400mg を超えるため、1 回用量を 400mg と設定。

以上の結果より、嚢胞性線維症以外の患者では、目標値とする AUC_{0-24, SS} (38.0mg・h/L) を得るための本剤 1 回用量として、1 歳未満では 10～11mg/kg、1 歳以上 3 歳未満では 9～10mg/kg、3 歳以上 13

²³⁾ Peltola H et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 36: 1086-1090, 1992、Peltola H et al, *Pediatrics*, 101: 658-662, 1998、Rubio TT et al, *Pediatric Infect Dis J*, 16: 112-117, 1997

²⁴⁾ 成人患者に本剤 400mg BID 反復静脈内投与時の定常状態における AUC₀₋₁₂ (12.7mg・h/L) を基に算出。

²⁵⁾ 外国人小児患者データを用いて構築された PPK モデルでは、CL 及び吸収速度定数に対する共変量として、嚢胞性線維症罹患の有無が選択され、嚢胞性線維症患者ではそれ以外の患者に比べ CL は大きく、吸収速度定数は小さかった。

歳未満では7~9mg/kg、13歳以上では6~7mg/kgが必要であり、小児に対する用法・用量として、嚢胞性線維症及び炭疽以外は1回6~10mg/kg TIDと設定することで、概ねAUC_{0-24, SS}の目標値を達成できると考えた。

日本人小児におけるCPFXの薬物動態は検討していないが、成人ではCPFXの薬物動態に国内外で明確な差は認められておらず²⁶⁾、外国人ではCPFXの薬物動態に成人と小児で明確な差はないと考えられた²⁷⁾。また、15歳までは年齢別及び性別の体重に日本人²⁸⁾と白人^{29, 30)}で差違は認められず、各年齢別での腎臓及び肝臓重量も日本人²⁸⁾と白人²⁹⁾で明確な差違はないと考えられることを踏まえると、小児の薬物動態に国内外で明確な差が認められる可能性は低いと考え、臨床薬理学の観点から、日本人小児に対しても、海外で設定された小児に対する用法・用量(6~10mg/kg TID)と同様の用法・用量を設定することは可能と考える。

機構は、本剤の小児に対する用法・用量を嚢胞性線維症及び炭疽以外の適応疾患に対しては1回6~10mg/kg TIDと設定することで、目標値とするAUC_{0-24, SS}を概ね達成可能と考えられ、成人とほぼ同様の暴露が期待できることから、臨床薬理学の観点から、本剤の小児に対する申請用法・用量を海外と同様に1回6~10mg/kgとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。なお、本項で検討していない嚢胞性線維症における細菌感染及び炭疽に対する用法・用量も含め、用法・用量の適切性については、「(iii)有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(4)用法・用量について、2)小児」の項で引き続き検討する。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、有効性及び安全性の資料として、成人患者を対象とした国内試験1試験、海外で実施された第I相試験4試験、第II相試験3試験、第III相試験8試験及び第IV相試験9試験、並びに小児患者を対象とした海外第III相試験5試験の成績及び申請者が実施した国内使用実態調査結果が提出された。本項においては、成人患者を対象とした国内試験1試験及び小児患者を対象とした海外第III相試験2試験の成績、小児患者を対象とした国内使用実態調査の結果について記載する。臨床試験の概要は表8のとおりである。なお、本剤又はCPFX塩酸塩経口剤の用量は、CPFXとしての量を示す。

表8 有効性及び安全性に関する臨床試験概要

試験	対象	用法・用量及び投与期間	例数
成人			
国内第III相 (15992)	重症又は他の抗菌薬で効果が得られない細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染の入院患者	BID群：本剤400mg BID 7~14日間 iv TID群：本剤400mg TID 7~14日間 iv	BID群：27例 TID群：11例

²⁶⁾ 外国人腎機能障害者の試験成績 (Shah A et al, *J Antimicrob Chemother*, 38: 103-116, 1996) 及び国内試験データを用いて構築されたPPKモデル (「<提出された資料の概略>(2)患者における検討、1)成人患者を対象とした国内試験」の項参照)に基づくCLの推定値について、CL_{CR}の差を考慮した場合、CPFXの薬物動態に明確な差は認められなかった。

²⁷⁾ 外国人小児患者データを用いて構築されたPPKモデル (「<提出された資料の概略>(2)患者における検討、2)小児患者を対象とした海外試験を用いたPPK解析」の項参照)に標準的な外国人成人男性の体重及びCL_{CR}(70kg及び7.8L/h)を代入した場合のCLの推定値(29.4L/h)が、外国人健康成人に本剤を400mg BID静脈内投与したときのCL(32.5L/h)と大きく異ならなかった。

²⁸⁾ Ogiu N et al, *Health Phys*, 72: 368-383, 1997

²⁹⁾ Valentin J, *Ann ICRP*, 32: 5-265, 2002

³⁰⁾ Kuczmarski RJ et al, *Vital Health Stat*, 11: 1-190, 2002

試験	対象	用法・用量及び投与期間	例数
小児			
海外第Ⅲ相 (100169)	複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者	CPFX 群：以下のいずれかを 10～21 日間投与。 ・ CPFX 塩酸塩経口剤 10～20mg/kg BID po ・ 本剤 6～10mg/kg TID iv ・ 本剤 6～10mg/kg TID iv 後に、CPFX 塩酸塩経口剤 10～20mg/kg BID po (最大用量：po 1,500mg/日、iv 1,200mg/日) 対照群：以下のいずれかを 10～21 日間投与。 ・ CFIX 4mg/kg BID po ・ TMP/SMX 4/20mg/kg BID po ・ CAZ 30～45mg/kg TID iv ・ CAZ 30～45mg/kg TID iv 後に CFIX 4mg/kg BID po ・ CAZ 30～45mg/kg TID iv 後に TMP/SMX 4/20mg/kg BID po (最大用量：CFIX 200mg BID、TMP/SMX 320/1,600mg/日、CAZ 6g/日)	CPFX 群：335 例 対照群：349 例
海外第Ⅲ相 (D91-024)	嚢胞性線維症の急性肺機能増悪を呈する患者	CPFX 群：本剤 10mg/kg (最大 400mg) TID 7 日間 iv 後に、CPFX 塩酸塩経口剤 20mg/kg (最大 1g) BID 3～14 日間 po 対照群：TOB 3mg/kg 及び CAZ 50mg/kg (最大 2.5g) を TID 10～21 日間 iv	CPFX 群：67 例 対照群：62 例

CFIX：セフィキシム、TMP/SMX：トリメトプリム/スルファメトキサゾール、CAZ：セフトラジジム、TOB：トブラマイシン、iv：静脈内投与、po：経口投与

(1) 成人患者を対象とした国内試験 (5.3.5.2.2：1592 試験<2012 年 5 月～継続中、データカットオフ日 ■■■年■■月■■日>)

重症又は他の抗菌薬で効果不十分な細菌性肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染患者（目標例数：本剤が 7 日以上投与された症例として 30 例以上）を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 16 施設で実施された（対象患者の主な選択基準は「V. その他」の項参照）。なお、本試験では、治験中に実施計画書が改訂されたが（主な改訂内容は「V. その他」の項参照）、これらの変更が本剤の有効性及び安全性の評価に影響する可能性は大きくないと申請者は説明している。

用法・用量は、本剤 400mg BID 又は TID³¹⁾ を 7～14 日間静脈内投与¹⁴⁾ することと設定された。

本剤が投与された 38 例（BID 群 27 例、TID 群 11 例）全例が安全性解析対象集団であった。このうち本剤投与開始後に除外基準に抵触していたことが判明した等の理由により 18 例³²⁾ を除いた 20 例（BID 群 15 例、TID 群 5 例）が PPS（Per Protocol Set）であり、PPS が有効性解析対象集団であった。また、PPS のうち、本剤の適応菌種に含まれる原因菌が同定された 12 例（BID 群 10 例、TID 群 2 例）が細菌学的効果解析対象集団であった。

投与開始後 4 日目及び投与終了時に臨床効果が認められた被験者の割合（以下、「有効率」）³³⁾、並びに治癒判定時（投与終了後 5～10 日）に治癒が認められた被験者の割合（以下、「治癒率」）³⁴⁾ は表 9 のとおりであり、投与終了時及び治癒判定時の細菌学的効果（以下、「菌消失率」）³⁵⁾ は、投与終了時及び治癒判定時ともに BID 群 55.6%（5/9 例）、TID 群 50.0%（1/2 例）であった³⁶⁾（判定基

³¹⁾ 市中肺炎患者及び慢性呼吸器病変の二次感染患者には本剤 400mg BID 静脈内投与することとされたが、CL_{CR} が 60mL/min を超える患者には治験担当医師の判断で、本剤 400mg TID の投与が可能とされた。また、院内肺炎患者では、CL_{CR} 30～60mL/min の患者には本剤 400mg BID、CL_{CR} 60mL/min を超える患者には本剤 400mg TID 静脈内投与することとされた。

³²⁾ 除外理由は、「適応対象外の細菌が確認された」6 例、「転帰の評価が欠測」4 例、「胸部レントゲン写真又は CT 所見が診断基準に合致しない」3 例、「嚢胞性線維症、後天性免疫不全症候群、ニューモシスチス肺炎又はその疑い、並びに結核又はその疑い」、「肺炎と判断されたが診断基準に満たない」、「解熱鎮痛薬を連続して 3 日を超えて併用」、「原因菌に対して有効となり得る全身抗菌薬の併用」及び「一次診断がウイルス性、真菌性、抗酸菌性（疑い含む）又は非定型の肺炎（レジオネラ症除く）」各 1 例。

³³⁾ 評価例数から「判定不能」を除いた例数に対する、「有効」と判定された例数の割合。

³⁴⁾ 評価例数に対する、治癒判定が「治癒」と判定された例数の割合。

³⁵⁾ 評価例数から「判定不能」を除いた例数に対する、「消失」、「推定消失」又は「菌交代」と判定された例数の割合。

³⁶⁾ 本試験では除外例が多く認められたが、除外例を含む有効性は以下のとおりであった（肺炎以外の疾患については、設定された有効性の判断基準では評価できないことから、含めていない）。本剤が投与された 38 例から肺炎以外の疾患であった 7 例を除外した 31 例について、有効率は、投与 4 日目：BID 群 63.6%（14/22 例）、TID 群 77.8%（7/9 例）、投与終了時：BID 群 59.1%（13/22 例）、TID 群 77.8%（7/9 例）、治癒率は BID 群 45.5%（10/22 例）、TID 群 44.4%（4/9 例）であった（評価不能例は無効例として扱われた）。また、本剤が投与された 38 例のうち本剤の適応菌種に含まれる原因菌が同定された 16 例の菌消失率は、投与終了時：BID 群 41.7%（5/12 例）、TID 群 75.0%（3/4 例）、治癒判定時：BID 群 36.4%（4/11 例）、TID 群 100%（2/2 例）であった。

準の定義は「V. その他」の項参照）。

表 9 有効率及び治癒率 (PPS)

有効率	判定時期	BID 群	TID 群
	投与開始後 4 日目	12/13 (92.3)	5/5 (100)
治癒率	投与終了時	10/15 (66.7)	4/5 (80.0)
	治癒判定時	10/15 (66.7)	4/5 (80.0)

例数 (%)

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 81.6%（31/38 例）〔BID 群 77.8%（21/27 例）、TID 群 90.9%（10/11 例）〕に認められ、副作用³⁷⁾（臨床検査値異常変動を含む）は 44.7%（17/38 例）〔BID 群 44.4%（12/27 例）、TID 群 45.5%（5/11 例）〕に認められた。BID 群及び TID 群合計で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 10 のとおりであった。

表 10 BID 群及び TID 群合計で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	全体 (38 例)		BID 群 (27 例)		TID 群 (11 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	31 (81.6)	17 (44.7)	21 (77.8)	12 (44.4)	10 (90.9)	5 (45.5)
心不全	2 (5.3)	1 (2.6)	2 (7.4)	1 (3.7)	0	0
便秘	5 (13.2)	0	3 (11.1)	0	2 (18.2)	0
カテーテル留置部位関連反応	2 (5.3)	0	1 (3.7)	0	1 (9.1)	0
注射部位紅斑	3 (7.9)	2 (5.3)	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (18.2)	1 (9.1)
注射部位反応	2 (5.3)	2 (5.3)	2 (7.4)	2 (7.4)	0	0
注射部位腫脹	2 (5.3)	0	1 (3.7)	0	1 (9.1)	0
肝機能異常	3 (7.9)	2 (5.3)	3 (11.1)	2 (7.4)	0	0
下気道感染	2 (5.3)	0	1 (3.7)	0	1 (9.1)	0
鼻咽頭炎	3 (7.9)	0	3 (11.1)	0	0	0
肺炎	2 (5.3)	0	1 (3.7)	0	1 (9.1)	0
ALT 増加	3 (7.9)	2 (5.3)	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (9.1)	1 (9.1)
AST 増加	3 (7.9)	2 (5.3)	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (9.1)	1 (9.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (5.3)	0	0	0	2 (18.2)	0
血中カリウム減少	2 (5.3)	0	2 (7.4)	0	0	0
好酸球数増加	3 (7.9)	2 (5.3)	2 (7.4)	2 (7.4)	1 (9.1)	0
浮動性めまい	2 (5.3)	1 (2.6)	1 (3.7)	0	1 (9.1)	1 (9.1)
頭痛	2 (5.3)	0	2 (7.4)	0	0	0
不眠症	5 (13.2)	0	4 (14.8)	0	1 (9.1)	0
誤嚥性肺炎	2 (5.3)	0	1 (3.7)	0	1 (9.1)	0
皮膚炎	2 (5.3)	0	1 (3.7)	0	1 (9.1)	0
そう痒症	2 (5.3)	0	0	0	2 (18.2)	0
皮膚剥脱	2 (5.3)	0	2 (7.4)	0	0	0
血管炎	2 (5.3)	2 (5.3)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (9.1)	1 (9.1)

例数 (%)、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

死亡は認められず、重篤な有害事象は BID 群 4 例（呼吸不全、下気道感染、発熱及び細菌性肺炎各 1 例）及び TID 群 1 例（肺炎）に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、下気道感染及び発熱を除き転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は BID 群 1 例（呼吸不全）及び TID 群 1 例（薬物性肝障害及び血管炎）に認められ、薬物性肝障害及び血管炎は本剤との因果関係は否定されなかった。いずれの事象も転帰は回復であった。

(2) 小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験

1) 複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした試験（参考 5.3.5.1.18：100169 試験＜1999 年 9 月～2003 年 6 月＞）

1 歳以上 17 歳未満の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者（目標例数：CPFX 群及び対照群各 218 例）を対象に、CPFX の安全性及び有効性を検討することを目的として、第 1 層ではセフィキシム又

³⁷⁾ 試験薬との因果関係を「関連なし」、「関連あり」のいずれかに判定し、「関連あり」と判定された有害事象。

はトリメトプリム/スルファメトキサゾール、第2層ではセフトジジム/セフィキシム、又はセフトジジム/トリメトプリム/スルファメトキサゾールを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、アルゼンチン、ドイツ、メキシコ等の8カ国61施設で実施された（対象患者の主な選択基準は「V. その他」の項参照）。

用法・用量³⁸⁾は、第1層のCPFX群では、CPFX塩酸塩経口剤を10~20mg/kg BID³⁹⁾投与、対照群では、セフィキシム4mg/kg BID（体重50kg以上又は12歳以上の患者は200mg BID）又はトリメトプリム4mg/kg、及びスルファメトキサゾール20mg/kg BID（最大トリメトプリム320mg/日、スルファメトキサゾール1,600mg/日）を経口投与することと設定された。第2層のCPFX群では、対象疾患の重症度に応じ、本剤を6mg/kg TID（中等症）又は10mg/kg TID（重症）（最大1,200mg/日）静脈内投与、その後経口投与への切替えが可能と判断された場合には、CPFX塩酸塩経口剤を10~20mg/kg BID³⁹⁾経口投与することとされ、対照群では、セフトジジム30~45mg/kg TID（最大6g/日）静脈内投与、その後経口投与への切替えが可能と判断された場合には、セフィキシム4mg/kg BID（体重が50kg以上の小児又は年齢が12歳以上の者は200mg BID）又はトリメトプリム4mg/kg及びスルファメトキサゾール20mg/kg BID（最大トリメトプリム320mg/日、スルファメトキサゾール1,600mg/日）を経口投与することと設定され、投与期間は10~21日間とされた。

治験薬が投与された684例（CPFX群335例、対照群349例）全例が安全性解析対象集団であり、そのうち無作為化前に原因菌が確定できなかった等の理由により242例⁴⁰⁾を除いた442例（CPFX群211例、対照群231例）が有効性解析対象集団であった。

安全性の主要評価項目である追跡調査1回目（治験薬最終投与後28~42日目）の関節症⁴¹⁾の発現割合は、CPFX群9.3%（31/335例）、対照群6.0%（21/349例）であり、両群の群間差[95%信頼区間]は3.2[-0.8, 7.2]%であり、95%信頼区間の上限値は事前に設定された6%⁴²⁾を上回ったことから、対照に対するCPFXの非劣性は検証されなかった（表11）（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）。

表11 関節症の発現割合（安全性解析対象集団）

投与経路	CPFX群 (335例)	対照群 (349例)	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全体	9.3 (31/335)	6.0 (21/349)	3.2 [-0.8, 7.2]
第1層 (経口投与)	9.1 (27/296)	6.9 (21/304)	
第2層 (静脈内投与)	10.3 (4/39)	0 (0/45)	

% (例数)

a) 疾患群（複雑性尿路感染症・腎盂腎炎）及び投与経路（経口投与・静脈内投与）を層としたMantel-Haenszel法

有効性の主要評価項目である治癒判定時（治験薬最終投与後5~9日目）の有効率⁴³⁾は、CPFX群95.7%（202/211例）、対照群92.6%（214/231例）であった。両群の群間差[95%信頼区間]は3[-

³⁸⁾ 静脈内投与の必要性に応じて、第1層（経口投与）と第2層（静脈内投与又は静脈内投与からの経口投与への切替え）に層別された。なお、*Pseudomonas*属に対する感染症の既往のある被験者又は投与前の培養検査で*Pseudomonas*属が分離された被験者は、全期間静脈内投与を行うこととされた。

³⁹⁾ 複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎の重症度により、以下の用法・用量で経口投与された。

軽症から中等症：CPFX 10mg/kg BID、中等症から重症：CPFX 15mg/kg BID、重症：CPFX 20mg/kg BID（最大1,500mg/日）

⁴⁰⁾ 主な除外理由は、「無作為化前に原因菌を確認できず」80例、「治験実施計画書逸脱」53例、「無作為化前の培養において十分な細菌数が得られず」32例、「投与期間が不適切」29例、「選択基準又は除外基準逸脱」27例等であった。

⁴¹⁾ 関節症は、一時的若しくは永続的な構造的損傷、又は機能的制限の病歴若しくは身体的徴候がみられる関節/関節周囲組織に影響を及ぼす状態と定義され、滑液包炎、付着部炎及び腱炎も含まれた。

⁴²⁾ 治験薬最終投与後28~42日目の関節症の発現率を1.5%と仮定し、臨床的に重要と考えられる差を考慮し、FDAとも協議の上6%と設定された。

⁴³⁾ 評価例数に対する、臨床効果が「治癒」又は「改善」と判定された例数の割合。

1.3, 7.3] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された-12%⁴⁴⁾を上回ったことから、対照に対する CPFX の非劣性が検証された (表 12) (判定基準の定義は「V. その他」の項参照)。

表 12 治癒判定時の有効率 (有効性解析対象集団)

投与経路	CPFX 群 (211 例)	対照群 (231 例)	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全体	95.7 (202/211)	92.6 (214/231)	3 [-1.3, 7.3]
第1層 (経口投与)	95.4 (187/196)	93.4 (197/211)	
第2層 (静脈内投与)	93.3 (14/15)	85.0 (17/20)	

% (例数)

a) 疾患群 (複雑性尿路感染症・腎盂腎炎) 及び投与経路 (経口投与・静脈内投与) を層とした Mantel-Haenszel 法

有害事象は、CPFX 群 41.2% (138/335 例) 及び対照群 31.2% (109/349 例) に認められ、副作用⁴⁵⁾は、CPFX 群 15.8% (53/335 例) 及び対照群 12.3% (43/349 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は、表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 (安全性解析対象集団)

事象名	CPFX 群 (335 例)		対照群 (349 例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	138 (41.2)	53 (15.8)	109 (31.2)	43 (12.3)
腹痛	11 (3.3)	4 (1.2)	2 (0.6)	0
事故による外傷	10 (3.0)	0	5 (1.4)	0
発熱	7 (2.1)	0	4 (1.1)	0
頭痛	4 (1.2)	1 (0.3)	10 (2.9)	5 (1.4)
下痢	16 (4.8)	13 (3.9)	14 (4.0)	10 (2.9)
嘔吐	16 (4.8)	9 (2.7)	5 (1.4)	1 (0.3)
消化不良	9 (2.7)	7 (2.1)	5 (1.4)	2 (0.6)
悪心	9 (2.7)	5 (1.5)	3 (0.9)	2 (0.6)
関節痛	17 (5.1)	5 (1.5)	9 (2.6)	3 (0.9)
筋肉痛	1 (0.3)	1 (0.3)	6 (1.7)	2 (0.6)
鼻炎	10 (3.0)	0	7 (2.0)	2 (0.6)
喘息	6 (1.8)	0	8 (2.3)	0
発疹	6 (1.8)	2 (0.6)	12 (3.4)	4 (1.1)
腎盂腎炎	7 (2.1)	0	3 (0.9)	0
尿路感染	5 (1.5)	1 (0.3)	7 (2.0)	1 (0.3)

例数 (%)

死亡は、CPFX 群 1 例 (咽喉切創)、対照群 1 例 (レトロウイルス感染) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

その他、重篤な有害事象は、CPFX 群 25 例 [腎盂腎炎 7 例、痙攣 3 例、過量投与、泌尿生殖器外科手術、事故による外傷及び水腎症各 2 例、尿失禁、便秘、腹痛、誤嚥性肺炎、ミオパチー、水尿管症、高血圧、肝炎、化膿性関節炎、呼吸障害、ウイルス感染、蕁麻疹、嘔吐及び癌各 1 例 (重複含む)] 及び対照群 20 例 [尿路感染 7 例、腎盂腎炎及び事故による外傷各 3 例、痙攣 2 例、敗血症、筋緊張亢進、尿失禁、ニューロパチー、硬膜下血腫、紫斑、先天性泌尿生殖器異常、陰茎障害、脳出血、蜂巣炎、水腎症及び髄膜脊髄腫各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。CPFX 群 2 例 (ミオパチー及び呼吸障害各 1 例) 及び対照群 1 例 (筋緊張亢進) を除き、転帰は回復又は改善であった。

中止に至った有害事象は、CPFX 群 10 例 [嘔吐 2 例、悪心、腹痛、腔モニリア症、動悸、傾眠、肝炎、モニリア症、癌、消化不良、神経過敏、下痢及び蕁麻疹各 1 例 (重複含む)]、対照群 5 例 [敗血症、尿路感染、尿路障害、蕁麻疹及び肝機能検査異常各 1 例] に認められ、CPFX 群では、動

⁴⁴⁾ 治癒判定時の期待有効率を 90%とし、臨床的に重要と考えられる差を考慮し、FDA とも協議の上 12%と設定された。

⁴⁵⁾ 治験薬との因果関係を「関連なし」、「関連は考えにくい」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」又は「評価不能」のいずれかに判定し、「関連があるかもしれない」又は「おそらく関連あり」と判定された有害事象。

悸、傾眠、嘔吐、悪心、肝炎、モニリア症、癌各1例を除いて治験薬との因果関係は否定されなかった。追跡調査が不十分であった対照群1例（蕁麻疹）を除き、転帰は回復又は改善であった。

2) 嚢胞性線維症の急性肺機能増悪患者を対象とした試験（参考 5.3.5.1.20 : D91-024 試験<1992年2月~1994年8月>）

5歳以上18歳未満の嚢胞性線維症の急性肺機能増悪により入院管理を必要とする患者（目標例数200例⁴⁶⁾）を対象に、CPFXの安全性及び有効性を検討することを目的として、トブラマイシン及びセフトアジジム併用レジメンを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国14施設で実施された（対象患者の選択基準は「V. その他」の項参照）。

用法・用量は、CPFX群では本剤を1回10mg/kg（最大400mg）TIDを7日間静脈内投与し、その後CPFX塩酸塩経口剤を20mg/kg（最大1g）BIDを3~14日間投与に切り替えることとされ、対照群ではトブラマイシン3mg/kg及びセフトアジジム50mg/kg（最大2.5g）TIDを10~21日間静脈内投与することとされた。

治験薬が投与された129例（CPFX群67例、対照群62例）全例が安全性解析対象集団であり、そのうち無作為化前に原因菌を確認できなかった等の理由により45例⁴⁷⁾を除いた84例（CPFX群41例、対照群43例）が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である投与終了時の有効率⁴⁸⁾は、CPFX群100%（41/41例）、対照群100%（43/43例）であり、両群の群間差〔95%信頼区間〕は0〔-8.6, 8.2〕%であった。喀痰中の*P. aeruginosa*の菌消失率⁴⁹⁾はCPFX群18.4%（7/38例）、対照群31.6%（12/38例）であった。

有害事象は、CPFX群77.6%（52/67例）及び対照群69.4%（43/62例）に認められ、副作用⁵⁰⁾は、CPFX群59.7%（40/67例）及び対照群46.8%（29/62例）に認められた。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用は表14のとおりであった。

表14 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	CPFX群（67例）		対照群（62例）	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	52 (77.6)	40 (59.7)	43 (69.4)	29 (46.8)
注射部位反応	16 (23.9)	10 (14.9)	5 (8.1)	5 (8.1)
注射部位疼痛	13 (19.4)	10 (14.9)	7 (11.3)	7 (11.3)
腹痛	5 (7.5)	3 (4.5)	5 (8.1)	1 (1.6)
頭痛	4 (6.0)	1 (1.5)	2 (3.2)	0
胸痛	1 (1.5)	0	5 (8.1)	1 (1.6)
静脈炎	7 (10.4)	7 (10.4)	1 (1.6)	0
肝機能検査異常	17 (25.4)	11 (16.4)	13 (21.0)	11 (17.7)
嘔吐	11 (16.4)	5 (7.5)	4 (6.5)	1 (1.6)
悪心	4 (6.0)	2 (3.0)	3 (4.8)	1 (1.6)
下痢	1 (1.5)	0	4 (6.5)	0
好酸球増加症	4 (6.0)	4 (6.0)	4 (6.5)	4 (6.5)
関節障害	8 (11.9)	5 (7.5)	10 (16.1)	6 (9.7)
関節痛	7 (10.4)	4 (6.0)	7 (11.3)	4 (6.5)
発疹	10 (14.9)	7 (10.4)	5 (8.1)	3 (4.8)
そう痒症	4 (6.0)	3 (4.5)	2 (3.2)	0

例数 (%)

⁴⁶⁾ 試験計画時は目標例数400例として設定されたが、組み入れが困難であったことから200例に変更された。

⁴⁷⁾ 除外理由は、「無作為化前に原因菌を確認できず」19例、「盲検解除」6例、「無作為化前の感受性試験未実施」5例、「原因菌が治験薬に耐性を示す」4例、「投与期間不足」及び「治験薬が治験実施計画書どおりに投与されなかった」各3例、「無作為化前の培養未実施」及び「治験実施計画書違反」各2例、「選択/除外基準違反」1例

⁴⁸⁾ 評価例数から「判定不能」を除いた例数に対する、臨床効果が「改善」と判定された例数の割合。

⁴⁹⁾ 評価例数から「判定不能」を除いた例数に対する、「消失」又は「推定消失」と判定された例数の割合。

⁵⁰⁾ 治験薬との因果関係を「関連なし」、「関連は考えにくい」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」のいずれかに判定し、「関連なし」以外と判定された有害事象。

死亡は CPFX 群 1 例（事故による外傷）に認められ、治験薬との関連はないと判断された。その他、重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、CPFX 群 3 例（静脈炎 2 例及び血管障害 1 例）で認められ、静脈炎 2 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰は、静脈炎の 2 例は回復、血管障害の 1 例は不明であった。

(3) 小児患者を対象とした国内使用実態調査（参考 5.3.5.4.1<■■■年■月～■■■年■月>）

小児患者に対する本剤の安全性を後向きに調査することを目的として、申請者による使用実態調査が国内 10 施設において実施された。

調査対象は、■■■年■月から各調査実施医療機関の調査開始までの期間に、本剤が投与された小児患者として登録された 195 例から、15 歳以上の患者 8 例を除く 187 例とされ、187 例全例が安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。なお、本調査においては、原因菌に関する情報は収集されていない。

疾患の内訳は、敗血症 29.9%（56/187 例）、発熱性好中球減少症 24.1%（45/187 例）、肺炎 23.0%（43/187 例）、肺膿瘍 3.2%（6/187 例）、腹膜炎及び皮下組織膿瘍各 2.7%（5/187 例）、胆管炎、膀胱炎、腎盂腎炎及び外傷・熱傷・手術創等の二次感染各 1.6%（3/187 例）、その他 21.4%（40/187 例）であり、嚢胞性線維症はなかった。本剤開始前の他の抗菌薬の投与の有無は、「有」95.7%（179/187 例）であった。主な本剤の投与理由は、「他の抗菌薬が無効/効果不十分」79.1%（148/187 例）、「重症の感染症のため」12.3%（23/187 例）、「原因菌が他の抗菌薬に対して感受性がないため」9.1%（17/187 例）等であった。本剤の 1 日平均投与量は、18mg/kg/日未満 70.1%（131/187 例）、18mg/kg/日以上 30mg/kg/日未満 24.1%（45/187 例）及び 30mg/kg/日以上 5.9%（11/187 例）であり、投与期間は 7 日以下 33.7%（63/187 例）、8 日以上 14 日以下 39.0%（73/187 例）及び 15 日以上 27.3%（51/187 例）であった。

臨床効果⁵¹⁾ は表 15 のとおりであった。

表 15 臨床効果（有効性解析対象集団）

対象疾患	例数	有効	無効	判定不能	有効率 ^{a)} (%)
全体	187	116	36	35	76.3
敗血症	56	30	13	13	69.8
発熱性好中球減少症	45	34	7	4	82.9
肺炎	43	24	10	9	70.6
肺膿瘍	6	4	2	0	66.7
腹膜炎	5	3	1	1	75.0
皮下組織膿瘍	5	3	2	0	60.0
胆管炎	3	2	0	1	100
膀胱炎	3	2	1	0	66.7
腎盂腎炎	3	1	0	2	100
外傷・熱傷・手術創等の二次感染	3	2	0	1	100
その他	40	28	5	7	84.8

a) 評価例数から「判定不能」を除いた例数に対する臨床効果が「有効」と評価された例数の割合

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は 32.1%（60/187 例）に認められ、副作用⁵²⁾ は 7.5%（14/187 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 16 のとおりであった。

⁵¹⁾ 調査担当医師により、有効、無効及び判定不能の 3 段階で評価された。

⁵²⁾ 本剤との因果関係を「なし」、「あり」のいずれかに判定し、「あり」と判定された有害事象。

表 16 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	有害事象 (187 例)	副作用
全体	60 (32.1)	14 (7.5)
敗血症性ショック	8 (4.3)	0
肝機能異常	7 (3.7)	2 (1.1)
発疹	7 (3.7)	5 (2.7)
多臓器不全	4 (2.1)	0
敗血症	3 (1.6)	0
下痢	3 (1.6)	1 (0.5)
带状疱疹	2 (1.1)	0
肺炎	2 (1.1)	0
急性リンパ性白血病	2 (1.1)	0
播種性血管内凝固	2 (1.1)	0
低カリウム血症	2 (1.1)	0
嘔吐	2 (1.1)	0
皮下気腫	2 (1.1)	0
腎機能障害	2 (1.1)	1 (0.5)

例数 (%)

死亡は 19 例 [敗血症性ショック 8 例、多臓器不全 4 例、急性リンパ性白血病、敗血症及び肝機能異常各 2 例、血中ビリルビン増加、心不全、癌疼痛、播種性血管内凝固、呼吸不全、皮下気腫、無気肺、大発作痙攣、脳出血、高血糖、高ナトリウム血症、アミラーゼ増加及び尿量減少各 1 例 (重複含む)] に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、29 例 [敗血症性ショック 8 例、多臓器不全 4 例、敗血症及び肝機能異常各 3 例、急性リンパ性白血病、播種性血管内凝固及び皮下気腫各 2 例、サイトメガロウイルス感染、食食細胞性組織球症、癌疼痛、生着症候群、高血糖、高ナトリウム血症、脳出血、痙攣、大発作痙攣、心不全、無気肺、呼吸不全、下痢、急性膵炎、嘔吐、肝不全、腎不全、急性腎不全、浮腫、アミラーゼ増加、血中ビリルビン増加、血圧低下及び尿量減少各 1 例 (重複含む)] に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。死亡例 19 例以外の転帰は、未回復 2 例 [肝機能異常、サイトメガロウイルス感染、皮下気腫 (重複含む)]、不明 1 例 (末梢性浮腫)、回復又は軽快 7 例であった。

投与中止に至った有害事象は、12 例 [敗血症、肝機能異常、発疹各 2 例、肺炎、敗血症性ショック、静脈炎、下痢、中毒性皮疹、多臓器不全、血中ビリルビン増加各 1 例 (重複含む)] に認められた。関節毒性及び関連する有害事象⁵³⁾ は認められなかった。

(4) 診療ガイドライン及び成書における記載

1) 成人

国内外の診療ガイドライン及び成書における、成人に対する本剤の使用に関する記載の概要は表 17 のとおりであった。

表 17 国内外の診療ガイドラインにおける記載

出典	記載の概要
国内	
日本感染症学会・日本化学療法学会編、 <i>抗菌薬使用のガイドライン</i> , 2005	敗血症、肺炎等の治療や外傷・熱傷等の感染予防の選択肢の一つとして CPMX を含むフルオロキノロン系抗菌薬が挙げられている。投与量は、腹膜炎、重症敗血症等の初期治療の場合、CPMX 300mg BID 静脈内投与である。
日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編、「 <i>呼吸器感染症に関するガイドライン</i> 」成人院内肺炎ガイドライン, 2008	中等症及び重症例の抗菌薬の選択肢として、他剤との併用で、CPMX 1 回 300mg BID 点滴静注が記載されている。本邦の抗菌薬の投与量は欧米諸外国に比較して少ない用量であることを考慮し、必要に応じて腎機能を参考に投与量の増量を考慮する。

⁵³⁾ 関節の疼痛、関節の腫脹、関節の熱感、関節の可動制限、歩行障害、筋肉痛、四肢疼痛等。

出典	記載の概要
日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会 編, 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン, 2011	一般的に、本邦では PK/PD 理論を考慮すると抗菌薬投与量が少ない傾向にあり、耐性菌の可能性の高い院内肺炎において薬剤感受性のわからない初期治療には高用量の抗菌薬使用が推奨される。 耐性菌のリスクがある入院患者には、 <i>P. aeruginosa</i> に抗菌活性を有するタゾバクタム/ピペラシリン、第 4 世代セフェム系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬及びフルオロキノロン系抗菌薬 (CPFX、パズフロキサシン) が推奨される。第 4 世代セフェム系抗菌薬とフルオロキノロン系抗菌薬は嫌気性菌に抗菌活性が弱いため、メトロニダゾール、クリンダマイシン若しくはスルバクタム/アンピシリンと併用する。 集中治療を要する重症例には、上記の抗菌薬に加え、フルオロキノロン系抗菌薬 (CPFX、パズフロキサシン) 又はアジスロマイシンを併用する。
日本感染症学会・日本化学療法学会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症— (化学療法学会雑誌, 62: 1-109, 2014)	市中肺炎、院内肺炎等において、CPFX 300mg BID 点滴静注が選択肢の一つとして記載されている。多剤耐性菌のリスクがある場合には、他剤との併用で、CPFX 1 回 300mg BID 点滴静注が第一選択の一つとして記載されている。
日本集中治療医学会 Sepsis Registry 委員会 編, 日本版敗血症診療ガイドライン, 2012 (日集中医誌, 20: 124-173, 2013)	カルバペネム耐性腸内細菌属、基質特異性拡張型 β ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌属等: CPFX 400mg 8 時間ごと
海外	
院内肺炎ガイドライン American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America, <i>Am J Respir Crit Care Med</i> , 171: 388-416, 2005	院内肺炎の初期治療: CPFX 400mg 8 時間ごとに静注
腹腔内感染症ガイドライン Solomkin JS et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 50: 133-164, 2010	腹腔内感染症の初期治療: CPFX 400mg 12 時間ごとに静注
皮膚・軟部組織感染症ガイドライン Stevens DL et al, <i>Clin Infect Dis</i> , 59: 147-159, 2014	動物又はヒト咬傷による感染: CPFX 400mg 12 時間ごとに静注 手術創の感染: CPFX 400mg 8 時間ごとに静注 (メトロニダゾールとの併用)
<i>The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 44th ed</i> , 2014	胆嚢炎、胆管炎、複雑性尿路感染症、炭疽、感染創等: CPFX 400mg 12 時間ごとに静注 (他剤との併用) 院内肺炎: CPFX 400mg 8 時間ごとに静注 (他剤との併用) <i>P. aeruginosa</i> 感染: CPFX 400mg 8 時間ごと
<i>Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed</i> , 2011	一般的な皮膚感染: CPFX 400mg 6~8 時間ごと又は 12 時間ごとに静注 (他剤との併用) レジオネラ感染: CPFX 400mg 8 時間ごとに静注 市中肺炎: 他剤との併用で、400mg 12 時間ごとに静注 その他の感染症: CPFX 400mg 8 又は 12 時間ごとに静注
<i>GOLDMAN'S CECIL MEDICINE 24th ed</i> , 2011	腎機能が正常の全身感染症患者: CPFX 400mg 8~12 時間ごとに静注
<i>Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed</i> , 2010	腎機能が正常の患者: CPFX 200~400mg 12 時間ごとに静注

2) 小児

海外診療ガイドライン及び成書における小児に対する本剤の使用に関する記載の概要は表 18 のとおりであった。

表 18 海外の診療ガイドライン及び成書における記載

出典	記載の概要
Committee on Infectious Diseases, <i>Pediatrics</i> , 118: 1287-1292, 2006	フルオロキノロン系抗菌薬により関節に持続的な障害が発症する可能性は否定できない。フルオロキノロン系抗菌薬の使用は、他に有効で安全な抗菌薬がない場合の多剤耐性菌感染症等に対して、以下の疾患等に限定すべきと記載されている。 <ul style="list-style-type: none"> ・ <i>B. anthracis</i> の吸入暴露後の発症予防・重症化予防 ・ <i>P. aeruginosa</i> 又は他の多剤耐性グラム陰性菌による尿路感染症 ・ <i>P. aeruginosa</i> が定着している嚢胞性線維症患者の呼吸器症状の急性増悪 (外来治療の場合) ・ 他の抗菌薬に致命的なアレルギーがある小児のフルオロキノロン系抗菌薬感受性菌による重症感染症

出典	記載の概要
<i>Red Book 30th ed</i> , 2015	フルオロキノロン系抗菌薬は 18 歳未満の小児に対して第一選択薬として日常的に使用すべきではない。小児を対象としたいくつかの臨床研究において、関節/関節周辺組織の可逆性の有害事象の発現頻度上昇が観察されているが、骨又は関節毒性の明らかな長期的後遺症は認められていない。その他、フルオロキノロン系抗菌薬に関連する有害事象として、 <i>C. difficile</i> 感染症のリスク上昇、QT 延長が挙げられる。 小児患者へのフルオロキノロン系抗菌薬の投与は、以下の疾患等の場合に考慮する。 ・ <i>P. aeruginosa</i> や多剤耐性グラム陰性菌による尿路感染症 ・ 多剤耐性肺炎球菌感染症 ・ 他の抗菌薬に重度のアレルギーのある、フルオロキノロン系抗菌薬感受性菌による重症感染症 重症感染症の小児（新生児期以降）に対する CPFX 静注の投与量は 20～30mg/kg/日を 2 又は 3 分割（軽度から中等度の感染症への CPFX 静注は適切でない）
<i>Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed</i> , 2009	CPFX は、嚢胞性線維症患児における慢性 <i>P. aeruginosa</i> 肺感染症急性増悪、多剤耐性菌による複雑性尿路感染症等に使用される。フルオロキノロン系抗菌薬は、可逆性の関節痛及び腱障害の発生と関連が認められている。
<i>Oski's Pediatrics: Principles & Practice 4th ed</i> , 2006	CPFX は、軟骨に結合し成長を阻害することから、思春期まで使用すべきではない。使用する場合は、急性及び慢性 <i>P. aeruginosa</i> 感染に対する投与量（静注）は、10～15mg/kg/日を 2 分割。
<i>The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 44th ed.</i> , 2014	複雑性尿路感染症：6～10mg/kg（最大 400mg）8 時間ごと静注（1～17 歳の小児では第二選択として推奨される） 肺炎症：10mg/kg 12 時間ごと静注
<i>Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 20th ed</i> , 2014	複雑性尿路感染症及び炭疽菌吸入後の治療について承認されている。安全性及び耐性菌抑制の観点から、フルオロキノロン系抗菌薬を小児の感染症に対する第一選択薬として使用すべきではなく、安全かつ有効な他系統の経口抗菌薬がない場合のみに限定すべきである。動物実験で認められた軟骨障害が小児においても認められるかは、結論はでていないが、複雑性尿路感染症を対象とした臨床研究では、対照群よりも CPFX 群で筋/関節/腱の有害事象が多く認められている。

<審査の概略>

(1) 臨床的位置付け及び有効性について

1) 成人

申請者は、成人における本剤 400mg BID 及び TID 静脈内投与の臨床的位置付けについて、以下のよう説明している。

本邦において、本剤は、原則として、他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者、又は重症若しくは他の抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定して使用することが添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項に記載されている。国内の診療ガイドラインにおいても、*P. aeruginosa* 感染、重症例、耐性菌のリスクがある場合等に対して、本剤の単剤投与又は他の抗菌薬との併用投与が治療選択肢の一つとして記載されている。本邦における本剤の既承認用法・用量は、1 回 300mg BID 静脈内投与であるが、欧米、アジア諸国等 76 カ国以上で承認されている用法・用量は 1 回 400mg BID 又は TID 投与である。海外診療ガイドライン及び成書では、様々な感染症に対して本剤 1 回 400mg BID 又は TID 静脈内投与が推奨されており、標準的治療法の一つとして位置付けられ、その使用経験は 20 年間以上にも及ぶ。本剤の投与対象である、重症感染症においては、適切な抗菌薬を初期に十分量投与することが推奨されており⁵⁴⁾、また、国内臨床分離株において、一部の菌種において CPFX に対する感受性の低下傾向が認められていること（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、<審査の概略>（1）国内外臨床分離株の CPFX に対する感受性について」の項参照）、及び臨床薬理学の観点からの検討結果（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>（1）成人の申請用法・用量について」の項参照）を踏まえると、本剤 400mg BID 又は TID 静脈内投与は臨床的に意義があり、選択肢の一つとなり得ると考える。

申請者は、成人における本剤 400mg BID 及び本剤 400mg TID 静脈内投与の有効性について、以下

⁵⁴⁾ 日本呼吸器学会 呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編、「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人院内肺炎ガイドライン、2008

のように説明している。

本邦においては、本剤は1回300mg BIDの用法・用量で「敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽」を効能・効果として承認されていること、及びフルオロキノロン系抗菌薬では、AUC/MICが治療効果に関連することが報告されている¹⁹⁾ことを踏まえ、1回400mg BID及びTID静脈内投与の安全性の検討を主な目的とした日本人肺炎患者を対象とした国内試験（15992試験）を実施した。

15992試験における有効性について、投与終了時の有効率及び治癒判定時の治癒率は、400mg BID群でいずれも66.7%（10/15例）、400mg TID群でいずれも80.0%（4/5例）であった。菌消失率は、投与終了時及び治癒判定時のいずれにおいても、400mg BID群で55.6%（5/9例）、400mg TID群で50.0%（1/2例）であったが、治癒判定時に菌の消失が認められなかった4例（*P. aeruginosa* 3例及び*S. aureus* 1例）のうち、*P. aeruginosa*の1例を除き、いずれも臨床的治癒が認められ、400mg BID又はTID静脈内投与の有効性は示唆されていると考える。

また、15992試験で得られた血漿中濃度データを用いて、臨床薬理学の観点から検討した結果（「(ii)臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）成人の申請用法・用量について」の項参照）、CPFXの薬物動態に国内外で明確な差は認められていないと考えること²⁰⁾、及び国内外における臨床分離株のCPFXに対する感受性に明らかな差異はないと考えること（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外臨床分離株のCPFXに対する感受性について」の項参照）を踏まえると、日本人成人患者における1回400mg BID及びTID静脈内反復投与の有効性は期待できると考える。

機構は、成人に対する本剤400mg BID及びTIDの臨床的位置付けに関する申請者の説明は受け入れ可能であり、本剤400mg BID又はTID静脈内投与は、選択肢の一つとなり得ると考える。また、有効性については、非対照試験として実施された少数例の国内試験からの評価には限界があるものの、本剤投与が推奨されている重症感染症患者に対しては適切な抗菌薬を十分量投与することが国内外で推奨されており、臨床薬理学の観点での検討からも、本剤の投与対象である重症感染症においては、本剤1回400mg BID及びTID静脈内反復投与の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

2) 小児

申請者は、小児に対する本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤を含むCPFX製剤は、幼若動物において認められたCPFX投与による関節毒性の発現の懸念から、本邦では小児等への投与は、炭疽の適応症以外は禁忌と設定されている。しかしながら、近年、小児感染症患者において、β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌の出現が問題となっており、これらの耐性菌に対しても効果が期待できるフルオロキノロン系抗菌薬の小児に対する適応拡大が医療現場では望まれている。海外では、小児の複雑性尿路感染症、腎盂腎炎、嚢胞性線維症における呼吸器感染症等に対して本剤が承認されているが、診療ガイドライン等においては、関節毒性の発現の懸念があることから、本剤は多剤耐性菌感染等の限られた小児患者に対して、他に有効で安全な抗菌薬がない場合の治療選択肢の一つと記載されている（「＜提出された資料の概略＞（4）診療ガイドライン及び成書における記載、2）小児」の項参照）。

複雑性尿路感染症は、尿路奇形を背景として発症する場合、又は尿道カテーテル留置等のリスク因子合併時の院内感染等の場合には、感染の反復、重症化及び長期化を呈し、持続的な腎機能低下等の後遺症の原因となる症例、敗血症等の全身への感染に移行する症例もある。本剤は、海外では複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎に対して使用されており、海外診療ガイドライン等にも、多剤耐性菌による複雑性尿路感染症に対する使用が記載されている。現在、日本人小児の複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎に対してはセフェム系抗菌薬等が推奨されているが、近年、主要な原因菌である *E. coli* においてβ-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌の出現が問題となっている。本剤は、β-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌にも抗菌活性が期待できるため⁵⁵⁾、国内でも多剤耐性菌等による小児の複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎患者に対する選択肢の一つとして、意義があるものとする。

また、嚢胞性線維症は遺伝性疾患であるが、本邦では極めて稀な疾患であり日本人患者数は15名と報告されている⁵⁶⁾。現時点では根本的治療はなく、対症療法が主な治療であるが、予後不良である。死因の多くは呼吸器症状であり、呼吸器症状の増悪をもたらす呼吸器感染症のコントロールが患者の予後に重要となる⁵⁷⁾。嚢胞性線維症患者の気道には粘液の貯留が認められ、そこに細菌が定着することで、持続性の感染が起こる。嚢胞性線維症における持続的な呼吸器感染の主要な原因菌は *P. aeruginosa* であり、*P. aeruginosa* 感染は呼吸器症状の増悪をもたらす、嚢胞性線維症の重症度と予後に大きく影響するとされている^{57, 58)}。本邦では、嚢胞性線維症における *P. aeruginosa* 感染による呼吸器感染症に対して承認されているトブラマイシン吸入液や他の経口又は注射用抗菌薬が治療に用いられる。呼吸器症状の急性増悪に対しては、抗菌薬の静脈内投与が推奨されるが⁵⁷⁾、本邦で嚢胞性線維症における *P. aeruginosa* 感染による呼吸器感染症に対して承認されている注射用抗菌薬はない。本剤は、海外では嚢胞性線維症における *P. aeruginosa* による気管支肺感染に対して投与され、診療ガイドライン等にも記載されている。また、組織移行性も確認されている⁵⁹⁾。以上より、疾患の重篤性を踏まえると、本邦においても、本剤は選択肢の一つとして意義があるものとする。

以上より、小児の複雑性膀胱炎、腎盂腎炎及び嚢胞性線維症における呼吸器感染による呼吸器症状増悪時の患者に対して、本剤が使用可能となることは医療上の必要性は高いと考える。ただし、関節毒性の懸念や海外の状況、本邦では成人における投与対象も重症患者等に限定されていることも踏まえると、小児における投与対象は、重症患者、他の抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者等に限定し、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用する必要があると考える。

また、申請者は、本剤の小児患者に対する有効性について、以下のように説明している。

小児の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象として実施した海外第Ⅲ相試験（100169 試験、「<提出された資料の概略>（2）小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、1）複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした試験」の項参照）において、治癒判定時の有効率は、CPFX 群 95.7%（202/211 例）及び対照群 92.6%（214/231 例）であった。疾患別の有効率は、複雑性尿路感染症では、CPFX 群 93.5%（86/92 例）及び対照群 91.5%（86/94 例）、腎盂腎炎では、CPFX 群 96.6%（115/119 例）及び対照群 93.4%（128/137 例）であった。菌消失率は、CPFX 群 86.4%（178/206 例）及び対照群 80.8%（181/224 例）であり、複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎の主要な原因菌である *E. coli* の菌消失率は

⁵⁵⁾ Paterson DL et al., *Clin Infect Dis*, 39: 31-37, 2004

⁵⁶⁾ 平成20年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、第4回嚢胞性線維症全国調査 二次調査の解析

⁵⁷⁾ 大槻眞他編、*嚢胞性線維症の診療の手引き*、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業、2008

⁵⁸⁾ Conway S and Denton M, *Prog Respir Res*, 34: 153-159, 2006

⁵⁹⁾ シプロキササン注 200mg 添付文書、2014年10月改訂（第24版）

CPF_X 群 87.6% (156/178 例) 及び対照群 89.9% (161/179 例) であった。

小児の嚢胞性線維症の急性肺機能増悪患者を対象として実施した海外第Ⅲ相試験 (D91-024 試験、「<提出された資料の概略> (2) 小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験、2) 嚢胞性線維症の急性肺機能増悪患者を対象とした試験」の項参照) において、投与終了時の有効率は、CPF_X 群 100% (41/41 例)、及び対照群 100% (43/43 例) であった。肺機能について、投与終了時の一秒量 (FEV₁) の投与前からの変化率 (平均値) は、CPF_X 群 12.3%及び対照群 16.4%、投与終了時の努力肺活量 (FVC) の投与前からの変化率 (平均値) は CPF_X 群 15.5%及び対照群 17.0%であった。喀痰中 *P. aeruginosa* の菌消失率は CPF_X 群 18.4% (7/38 例) 及び対照群 31.6% (12/38 例) であった。なお、追跡調査時 (割付け後 14~30 日目) に再発が認められなかった被験者の割合は、CPF_X 群 92.5% (37/40 例) 及び対照群 95.2% (40/42 例) であった。

また、フルオロキノロン系抗菌薬では、AUC/MIC が治療効果に関連することが報告されていることから¹⁹⁾、臨床薬理学の観点から検討した結果、小児の嚢胞性線維症以外の患者に本剤の申請用法・用量である 6~10mg/kg TID 静脈内投与した際の AUC (推定値) は、成人に本剤 400mg TID 投与した際の AUC と同程度であることが確認された (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) 小児の申請用法・用量について」の項参照)。

以上の海外第Ⅲ相試験及び臨床薬理学の観点からの検討結果、並びに海外診療ガイドライン等において、小児の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎並びに嚢胞性線維症の急性肺機能増悪患者に対して本剤が使用できる旨が記載されていることを踏まえると、外国人小児の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎、並びに嚢胞性線維症の急性肺機能増悪患者における本剤の有効性は示されていると考える。

また、小児患者を対象とした本剤の国内使用実態調査 (「<提出された資料の概略> (3) 小児患者を対象とした国内使用実態調査」の項参照) において、本申請の適応症である膀胱炎及び腎盂腎炎患者 (各 3 例) における臨床効果は、膀胱炎患者は 2 例が有効、1 例が無効、腎盂腎炎患者は 1 例が有効、2 例が判定不能と判定された。嚢胞性線維症患者の症例は収集されなかった。

複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎の日本人小児患者における有効性データは極めて限定的であり、嚢胞性線維症における呼吸器感染による呼吸器症状増悪時の日本人小児患者における有効性データは得られていない。また、日本人小児の臨床分離株の CPF_X に対する感受性データも得られていない。しかしながら、以下の①~⑤を踏まえ、複雑性膀胱炎又は腎盂腎炎患者及び嚢胞性線維症における呼吸器感染による呼吸器症状増悪時の日本人小児患者においても、外国人小児患者と同様の有効性が期待できると考えた。

- ① 複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎並びに嚢胞性線維症患者における呼吸器感染症の主要な原因菌は、国内外の成人及び小児の間で同様であること
- ② 海外の成人と小児、国内外の成人の臨床分離株の CPF_X に対する感受性に大きな差異がないことを踏まえると、国内成人領域に比べて、小児臨床分離株で CPF_X に対して低感受性を示す可能性は低いと考えること
(①及び②については「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) 小児臨床分離株の CPF_X に対する感受性について」の項参照)
- ③ CPF_X の薬物動態に明らかな国内外差が認められないこと (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) 小児の申請用法・用量について」の項参照)
- ④ 複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎に対する病態、判断基準及び治療法は、国内外で大きな差異はないこと

- ⑤ 嚢胞性線維症患者の病態及び診断の根拠となる臨床所見等に国内外で差異はないこと。また、嚢胞性線維症患者における呼吸器感染症に対する治療法については、本邦における患者数が極めて少数であることから、国内外の異同を判断することは困難であるが、主要な原因菌は同様であることから、治療に対する考え方は大きく異ならないと考えること

機構は、CPFXは、関節障害のリスクを有すること等を踏まえると、他の治療選択肢が極めて限られている重症例等の小児患者に限定して使用されるべき抗菌薬であり、小児に対する本剤の臨床的位置付けに関する申請者の説明は受け入れ可能と考える。小児においても、成人と同様、効能・効果に関連する使用上の注意の項に、原則として、他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者、又は重症若しくは他の抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者に限定して使用する旨を記載し、注意喚起する必要があると考える。

また、日本人小児患者に対する有効性については、以下のように考える。

海外臨床試験成績及び臨床薬理学の観点からの検討結果、並びに海外診療ガイドライン等における記載から、外国人小児の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎並びに嚢胞性線維症の急性肺機能増悪患者に対する本剤の有効性は示されていると判断した。日本人小児患者における有効性に関する情報は極めて限られているものの、国内外の原因菌に差異がないこと、CPFXの薬物動態に明らかな国内外差が認められないこと等を踏まえると、日本人小児患者においても、外国人小児患者と同様の有効性は期待できると判断した。

ただし、日本人小児患者を対象とした本剤の臨床試験は実施されていないことから、製造販売後において情報収集を行う必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(2) 安全性について

1) 成人

申請者は、本剤1回400mg BID又はTID静脈内反復投与の安全性について、以下のように説明している。

国内試験（15992試験）における有害事象の発現割合は、81.6%（31/38例）[BID群77.8%（21/27例）及びTID群90.9%（10/11例）]であった。死亡は認められず、重篤な有害事象[BID群4例（呼吸不全、下気道感染、発熱、細菌性肺炎各1例）及びTID群1例（肺炎）]及び中止に至った有害事象[BID群1例（呼吸不全）及びTID群1例（薬物性肝障害及び血管炎）]のうち、中止に至ったTID群1例（薬物性肝障害及び血管炎）を除き、本剤との因果関係は否定されている。本剤の主な副作用として知られている有害事象[肝機能障害、腎機能障害、心血管系有害事象、筋骨格系有害事象、注射部位反応（血管炎を含む）及び痙攣/錯乱/抑うつ]の発現割合は、肝機能障害⁶⁰⁾18.4%（7/38例）[BID群18.5%（5/27例）、TID群18.2%（2/11例）]、腎機能障害⁶¹⁾2.6%（1/38例）[BID群0例、TID群9.1%（1/11例）]、注射部位反応（血管炎を含む）⁶²⁾31.6%（12/38例）[BID群25.9%（7/27例）、TID群45.5%（5/11例）]であり、心血管系有害事象、筋骨格系有害事象及び痙攣/錯乱/抑うつは認められなかった。これらのうち、重篤な有害事象は認められず、中止に至った有害事象は1例

⁶⁰⁾ アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、薬物性肝障害及び肝機能異常

⁶¹⁾ 血中クレアチニン増加及び腎CL_{CR}減少

⁶²⁾ 注射部位紅斑、カテーテル留置部位関連反応、注射部位腫脹及び血管炎等

(薬物性肝障害及び血管炎)認められ、本剤との因果関係は否定されなかった。その他、発現割合の高かった有害事象は、便秘及び不眠症 [いずれも 13.2% (5/38 例)] であったが、全て因果関係は否定されている。

また、本剤の国内製造販売後データ^{63, 64, 65)}において、本剤 1 日投与量が既承認用量の 600mg/日より多かった症例が 20 例収集されたが (このうち 9 例に 1,200mg/日が投与されていた)、これら 20 例に副作用は認められなかった。また、市販後自発報告 (1988 年 7 月～2013 年 12 月) では、既承認用量よりも 1 日用量が多かった症例 (CPF_X 塩酸塩製剤経口投与含む) 18 例に副作用が報告され、重篤な副作用は 10 例であったが、低カリウム血症及びエンドトキシンショックを除いて現行の添付文書の重大な副作用に記載されている既知の事象であった。

なお、CPF_X 塩酸塩経口剤の使用成績調査において、既承認用量 (600mg/日) よりも高用量で副作用の発現割合が高い傾向が認められており⁶⁶⁾、本剤においても、既承認用法・用量 (300mg BID) よりも、400mg BID 又は TID 投与で、副作用の発現割合が高くなる可能性はあるが、国内試験 (15992 試験) において、本剤との因果関係を否定できない重篤な有害事象は認められなかった。

以上より、本剤を 1 回 400mg BID 又は TID 静脈内反復投与したときの安全性について、本剤の既承認用法・用量で認められる副作用と大きく異なる傾向は認められていないこと、及び重篤な副作用の発現割合が高くなる傾向も認められていないことから、本剤を 1 回 400mg BID 又は TID 静脈内投与したときの安全性については、許容可能と考える。

機構は、CPF_X は主として腎排泄されることから、腎機能障害患者における本剤 400mg BID 又は TID 投与時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内試験 (15992 試験) において、CL_{CR} が 60mL/min 以下であった 15 例に対して、本剤 400mg BID 投与が行われたが、安全性上問題となる所見は認められなかった。

現行の添付文書では、CL_{CR} 別に用法・用量の目安を記載するとともに (表 19)、腎機能障害患者や高齢者に対しては、低用量での投与を考慮し、症状により必要と判断された場合には、300mg を投与する旨を記載している。

表 19 現行の添付文書における CL_{CR}別の用法・用量の目安

CL _{CR} (mL/min)	用法・用量
31 ≤ CL _{CR} ≤ 60	1 回 200mg を 12 時間ごとに投与
CL _{CR} ≤ 30	1 回 200mg を 24 時間ごとに投与

これは、本剤の製造販売後に痙攣の副作用が報告され、痙攣が報告された多くの症例は CL_{CR} が 60mL/min 以下の高齢者であったこと、及び CPF_X は主に腎排泄されることを踏まえ、腎機能が低下している患者では、血中 CPF_X 濃度が高く推移し、痙攣が発現する可能性が考えられたことに基づくものである。したがって、高齢者や腎機能障害患者に対しては、引き続き低用量での投与も考慮しながら慎重に投与することが適切と考える。しかしながら、本剤の対象患者は重症又は他の抗菌薬で十分な効果が得られない患者であり、15992 試験において CL_{CR} 60mL/min 以下の腎機能低下患者 15 例に 400mg BID 投与されたが、特段安全性上の懸念が認められていないことを踏まえると、症状により医師が必要と判断した場合には、CPF_X として 1 回量として 400mg を投与することは可能と

⁶³⁾ CTD 5.3.6.1

⁶⁴⁾ 岩元 和也 他, 化学療法の領域, 28: 107-118, 2012

⁶⁵⁾ 岩元 和也 他, 化学療法の領域, 28: 98-112, 2012

⁶⁶⁾ CTD5.3.6.2、シプロキササン錠 100mg、同 200mg 使用の成績等に関する調査概要

考える。なお、小児の腎機能障害患者に対する用法・用量は検討していない。

機構は、以下のように考える。

15992 試験の本剤 400mg BID 又は TID 静脈内投与で認められた有害事象は、本剤の既承認用法・用量で認められている有害事象と大きく異なる傾向は認められず、主な有害事象については本剤の現行添付文書において既に注意喚起等されていること、及び重篤な副作用の発現割合が高くなる傾向も認められていないことを確認した。高齢者や腎機能障害患者に対しては、低用量を考慮し、患者の状態を観察しながら、引き続き慎重に投与することが適切である。

以上より、本剤の現行添付文書で注意喚起されている副作用（肝機能障害、腎機能障害、心血管系有害事象、筋骨格系有害事象、血管炎、痙攣等）や高齢者や腎機能障害患者への投与について、引き続き注意喚起することで、日本人成人に対して本剤 400mg BID 又は TID 静脈内投与したときの安全性については、許容可能である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

2) 小児

申請者は、小児における本剤の安全性について、以下のように説明している。

小児を対象とした主な海外第Ⅲ相試験及び国内使用実態調査における安全性の概要は、表 20 のとおりである。

表 20 海外第Ⅲ相試験及び国内使用実態調査における安全性の概要

	100169 試験		D91-024 試験		100201 試験 ^{a)}		国内使用実態調査 (187 例)
	CPFX 群 (335 例)	対照群 (349 例)	CPFX 群 (67 例)	対照群 (62 例)	CPFX 群 (487 例)	対照群 (507 例)	
有害事象	138 (41.2)	109 (31.2)	52 (77.6)	43 (69.4)	245 (50.3)	140 (27.6)	60 (32.1)
副作用	53 (15.8)	43 (12.3)	40 (59.7)	29 (46.8)	78 (16.0)	22 (4.3)	14 (7.5)
重篤な有害事象	25 (7.5)	20 (5.7)	1 (1.5)	0	22 (4.5)	5 (1.0)	29 (15.5)
死亡	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.5)	0	1 (0.2)	0	19 (10.2)
中止に至った有害事象 例数 (%)	10 (3.0)	5 (1.4)	3 (4.5)	0	14 (2.9)	3 (0.6)	12 (6.4)

a) 小児の感染症患者を対象に、本剤 6mg/kg BID～12mg/kg TID（最大 1,200mg/日）静脈内投与、又は CPFX 塩酸塩製剤 5～20mg/kg BID（最大 1,500mg/日）経口投与したときの安全性を、非キノロン系抗菌薬と比較した非盲検比較試験 (CTD5.3.5.1.19)

国内使用実態調査では、海外第Ⅲ相試験と比較して重篤な有害事象及び死亡の発現割合が高かったが、いずれも本剤との因果関係は否定されており、基礎疾患が影響していると考えられた。

海外第Ⅲ相試験（100169 試験、D91-024 試験及び 100201 試験）において認められた主な有害事象は、関節障害関連事象（腱障害を含む）、肝機能障害、消化器症状（嘔吐、下痢等）、注射部位反応、静脈炎、発疹等であった。その他、本剤の主な副作用として知られている腎機能障害、心血管系有害事象及び痙攣/錯乱/抑うつについては、小児で成人よりも発現割合が著しく高くなる傾向は認められなかった。

国内使用実態調査において認められた主な有害事象は、敗血症性ショック 4.3%（8/187 例）、肝機能異常 3.7%（7/187 例）、発疹 3.7%（7/187 例）及び多臓器不全 2.1%（4/187 例）であり、肝機能異常 2 例及び発疹 5 例を除き、本剤との因果関係は否定されている。小児を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国内使用実態調査で認められた主な有害事象（肝機能障害、発疹、消化器症状、注射部位反応

67) 及び静脈炎) は、日本人成人で認められる有害事象と同様であり、既に添付文書で注意喚起していることから、日本人小児においても、引き続き成人患者と同様の注意喚起を行うことで許容可能と考える。関節障害関連事象については、国内使用実態調査では認められなかったものの、海外第Ⅲ相試験で認められていることから、以下の項で詳細に検討した。

関節障害について

CPFX を含むキノロン系抗菌薬では、幼若(未熟)動物において関節軟骨の病変が認められている。その発現機序に関しては種々の分子メカニズムが推測されている⁶⁸⁾が、完全には解明されていない。なお、成熟動物(ラット、イヌ)を用いた試験においては、軟骨病変は認められていない。

関節障害関連事象について詳細に検討された海外臨床試験 100169 試験及び 100201 試験において、筋骨格系および結合組織障害の有害事象は表 21 のとおりであり、主な有害事象は関節痛であった。

表 21 筋骨格系および結合組織障害の有害事象の概要

	100169 試験		100201 試験 ^{b)}	
	CPFX 群 (335 例)	対照群 (349 例)	CPFX 群 (487 例)	対照群 (507 例)
治験薬の投与日数 ^{a)} (静脈内投与日数)	10.6 ± 3.8 日 (5.3 ± 3.0 日)	10.9 ± 3.5 日 (5.0 ± 3.4 日)	11.7 ± 6.8 日 (5.6 ± 5.1 日)	10.1 ± 2.7 日 (4.4 ± 3.2 日)
筋骨格系および結合組織障害	24 (7.2)	14 (4.0)	77 (15.8)	19 (3.7)
副作用	9 (2.7)	5 (1.4)	31 (6.4)	9 (1.8)
重篤	1 (3.3)	0	2 (0.4)	0
未回復 ^{c)}	4 (1.2)	7 (2.0)	28 (5.7)	0

例数 (%)

a) 静脈内投与と経口投与の合計(平均値 ± 標準偏差)、b) 小児の各領域(リウマチ性疾患、感染症、神経及び整形外科)の専門家を含む独立小児安全性委員会により、関節及び脚の異常所見から関節症と判定された症例を含む、c) 追跡不十分を含む

さらに、筋骨格系の潜在的な異常も含め、筋骨格系有害事象、関節の異常所見及び歩行異常を呈する被験者について、治験依頼者が設置した独立小児安全性委員会⁶⁹⁾により関節症の可能性について検討した。発現状況の概要は表 22 のとおりである。

表 22 関節症の発現割合^{a)}

	100169 試験		100201 試験	
	CPFX 群 (335 例)	対照群 (349 例)	CPFX 群 (487 例)	対照群 (507 例)
関節症の総数(最終投与から1年を超えて発現した関節症を含む)	47 (14.0)	35 (10.0)	115 (23.6)	21 (4.1)
最終投与後1カ月までに認められた関節症 ^{b)}	31 (9.3)	22 (6.3)	35 (7.2)	8 (1.6)
副作用	25 (80.6)	16 (72.7)	26 (74.3)	8 (100)
重篤	1 (3.2)	0	1 (2.9)	0
未回復 ^{c)}	2 (6.5)	3 (13.6)	0	0
副作用かつ未回復	0	1 (4.5)	—	—
症状発現日(中央値) ^{d,e)}	5 日 (31 例)	6.5 日 (22 例)	9 日 (35 例)	3 日 (8 例)
症状持続日数(中央値) ^{f)}	7 日 (29 例)	14 日 (19 例)	9 日 (32 例)	40.5 日 (8 例)

67) 現行の添付文書では、投与部位の副作用として、血管痛、静脈炎及び炎症がその他の副作用に記載されているが、今回、これらの事象を注射部位反応として、記載することとした。

68) Menschik M et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 41: 2562-2565, 1997、Sendzik J et al, *Int J Antimicrob Agents*, 33: 194-200, 2009、Simonin MA et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 43: 2915-2921, 1999

69) 小児リウマチ性疾患、小児感染症、小児神経及び小児整形外科の専門家を含む独立小児安全性委員会により評価された。

	100169 試験		100201 試験	
	CPFX 群 (335 例)	対照群 (349 例)	CPFX 群 (487 例)	対照群 (507 例)
最終投与後 1 年までに認められた関節症	45 (13.4)	34 (9.7)	61 (12.5)	16 (3.2)
副作用	30 (66.7)	20 (58.8)	52 (85.2)	13 (81.3)
重篤	2 (4.4)	0	1 (1.6)	0
未回復 ^{c)}	3 (6.7)	8 (23.5)	9 (14.8)	4 (25.0)
副作用かつ未回復	0	2 (5.9)	9 (14.8)	4 (25.0)
症状持続日数 (中央値) ^{f)}	10 日 (42 例)	14 日 (26 例)	14.5 日 (46 例)	39.5 日 (10 例)

例数 (%)

a) 海外規制当局に提出した申請資料を基に、申請者が集計・作成、b) 来院日を考慮し、投与後 42 日目までに認められた関節症を集計、c) 追跡不十分を含む、d) 投与開始からの日数、e) 投与開始日及び関節症発現日が確認できた症例から算出 (例数)、f) 関節症発現日及び関節症消失日が確認できた症例から算出 (例数)

100169 試験及び 100201 試験のいずれにおいても、最終投与後 1 カ月及び最終投与後 1 年までにおける関節症の発現割合は、対照群よりも CPFX 群で高く、多くの症例で治験薬との因果関係が否定されなかったものの、ほとんどが軽度又は中等度であった。また、転帰はほとんど回復であり、症状の持続日数は 14 日間程度であった。

また、小児における CPFX の安全性に関する系統的レビューの報告によると⁷⁰⁾、105 文献 (臨床試験、症例報告等も含む) において、計 16,184 例の小児に CPFX が投与されており⁷¹⁾、このうち 32 文献で、筋骨格系有害事象が 232 例 258 件報告され、このうち副作用は 86.4% (223/258 件) であった。主な有害事象は関節痛 50.4% (130/258 件)、腱又は関節障害 18.6% (48/258 件) 及び関節運動の減少又はこわばり感 15.1% (39/258 件) であった。また、23 の比較試験において、対照に対する CPFX の関節症リスクの増加 (オッズ比) [95%信頼区間] は 1.57 [1.26, 1.97] であった。関節障害が報告されている 8 の文献において報告された事象は未回復が 1 例 (ひきずり足歩行) 認められたが、重症度は全ての事象で軽度又は中等度であり、可逆的かつ管理可能な事象であったと考えられる。なお、海外製造販売後の安全性情報 (2014 年 2 月 1 日～2015 年 1 月 31 日) について、小児における関節症に関する新たな情報は報告されていない。

以上より、CPFX 投与後の関節障害の発現機序は不明であり、リスク因子について考察することは困難であるものの、海外第Ⅲ相試験成績及び文献報告を踏まえると、小児における関節障害関連事象は CPFX の重要なリスクと考えることから、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる患者に限定して使用し、使用に際しては関節障害の発現に注意が必要であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

小児を対象とした海外第Ⅲ相試験及び国内使用実態調査で認められた有害事象は、関節障害関連事象を除き、日本人成人で認められる有害事象と大きく異なる傾向は認められていないと判断した。

関節障害関連事象については、国内使用実態調査では認められていないが、海外第Ⅲ相試験において、対照群よりも CPFX 群で発現割合が高く、少数ではあるものの未回復例や重篤例も認められている。また、投与終了から 1 年を超えて発現している症例も認められている。したがって、関節障害関連事象については適切に注意喚起し、小児に対する本剤の使用に際しては、医師が関節毒性のリスクを十分に認識し、患者ごとにリスク・ベネフィットを検討した上で、本剤投与の必要性を慎重に判断していくことが重要である。投与中は関節障害等の副作用の発現に注意し、また、投与終了後にも関節障害が認められる可能性は否定できないことから、患者及びその家族に対しても、関節障

⁷⁰⁾ Adefurin A et al, *Arch Dis Child*, 96: 874-880, 2011

⁷¹⁾ 少なくとも 60% の報告において、本剤及び CPFX 塩酸塩経口剤ともに、投与量は 10～30mg/kg/日であった。また、投与期間の中央値は 14 日間であった。

害の症状等を含め、関節障害のリスクについては、適切に情報提供すべきである。

なお、日本人小児患者における本剤の臨床試験は実施されていないことから、製造販売後には関節障害関連事象の発現状況も含め情報収集を行い、当該情報は医療現場に適切に情報提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(3) 小児の効能・効果について

以下の検討及び「(1) 臨床的位置付け及び有効性について、2) 小児」の項における検討、並びに類薬の効能・効果を踏まえ、機構は、小児に対する本剤の効能・効果は、下記のとおり設定することが適切と判断した。

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性の炭疽菌、大腸菌

<適応症>

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽

2. 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の改善

ただし、本剤投与により関節障害関連事象が認められる懸念があり（「(2) 安全性について、2) 小児」の項参照）、他の疾患に対する本剤のリスク・ベネフィットは検討されていないことから、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽及び「嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染症に伴う症状の改善」に対して本剤を使用する場合を除き、小児等に対する本剤の使用は引き続き禁忌とすることが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

1) 嚢胞性線維症

機構は、「(1) 臨床的位置付け及び有効性について、2) 小児」における検討を踏まえ、嚢胞性線維症の効能・効果について、以下のように考える。

嚢胞性線維症では、持続的な呼吸器感染による呼吸器症状の増悪が生命予後にも影響を及ぼすことから、呼吸器における *P. aeruginosa* 感染をコントロールし、患者の呼吸機能を改善することが重要となる（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について、2) 小児」の項参照）。海外第Ⅲ相試験（D91-024 試験）で、*P. aeruginosa* 感染が確認された小児の嚢胞性線維症の急性肺機能増悪患者において、本剤投与により、臨床症状及び肺機能の改善が認められていること、臨床的位置付けに関する申請者の説明（「(1) 臨床的位置付け及び有効性について、2) 小児」）、及び嚢胞性線維症における *P. aeruginosa* 感染による呼吸器感染症に対して適応を有するトブラマイシン吸入液の効能・効果も踏まえ、「嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染症に伴う症状の改善」を本剤の効能・効果とすることが適切と判断した。

2) 複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎

機構は、「(1) 臨床的位置付け及び有効性について、2) 小児」における検討を踏まえ、本剤の適応症として、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎とすることは可能と判断した。

機構は、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* を適応菌種とすることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本人小児の複雑性尿路感染症患者における主要な原因菌は *E. coli* (68.6%) であり、その他、*K. pneumoniae* (7.1%)、*P. aeruginosa* (4.3%) 等と報告⁷²⁾ されており、海外においても主要な原因菌は *E. coli* と報告されている⁷³⁾。小児の複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (100169 試験) において、一定の臨床効果及び細菌学的効果が示され、当該試験において、*E. coli* が主要な原因菌として確認され、その菌消失率は CPFX 群 87.6% (156/178 例) であった。日本人小児の臨床分離株の感受性データは得られていないが、海外では小児由来の *E. coli* の CPFX に対する感性率は高く、国内外の成人では MIC の上昇が認められているが、国内外の成人臨床分離株の間で CPFX に対する感受性に大きな差異がないこと (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) 小児臨床分離株の CPFX に対する感受性について」の項参照)、及び CPFX の薬物動態に明らかな国内外差が認められないこと (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) 小児の申請用法・用量について」の項参照) を踏まえると、日本人小児においても、外国人小児と同様の有効性が期待できると考える。

また、100169 試験において、*P. aeruginosa* は検出されなかったが、海外の診療ガイドライン及び成書においては、*P. aeruginosa* 又は他の多剤耐性グラム陰性菌による小児尿路感染症の治療に本剤を含むフルオロキノロン系抗菌薬を使用することが推奨されており、*P. aeruginosa* による複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎患者に対しても本剤投与の必要性はあると考える。*P. aeruginosa* による複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎患者に対する臨床効果に関するデータは得られていないが、外国人小児由来の *P. aeruginosa* の CPFX に対する感性率は高く (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (2) 小児臨床分離株の CPFX に対する感受性について」の項参照)、他の抗菌薬と比較して耐性化傾向も認められていないと報告されている⁷⁴⁾ ことから、*P. aeruginosa* による複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎患者に対しても、本剤の有効性が期待できると考える。

以上より、本剤の適応菌種を、*E. coli* 及び *P. aeruginosa* とすることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

E. coli を本剤の小児に対する適応菌種とすることについて、申請者の説明は受け入れ可能である。一方、*P. aeruginosa* については、本申請効能・効果の複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の原因菌の一つとされているものの、海外第Ⅲ相試験において検出されておらず、*P. aeruginosa* による小児複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎患者における臨床効果のデータは得られていないことから、現時点で本剤の小児に対する適応菌種とすることは困難と判断した。

⁷²⁾ 星野 直 他, *感染症学雑誌*, 81: 6-11, 2007

⁷³⁾ Montini G et al, *BMJ*, 335: 386-392, 2007、Hoberman A et al, *Pediatrics*, 104(1 Pt 1): 79-86, 1999、Lutter SA et al, *Arch Pediatr Adolesc Med*, 159: 924-928, 2005

⁷⁴⁾ Bitsori M et al, *J Urol*, 187: 260-264, 2012、Marcus N et al, *Infection*, 36: 421-426, 2008

3) 炭疽

本申請効能・効果に含まれる炭疽については、過去の輸入承認事項一部変更承認申請（申請日：平成13年10月30日）の申請内容に含まれており、用法・用量についても、米国における承認用法・用量であり、米国疾病管理センターのガイドライン⁷⁵⁾において推奨されている10mg/kg BIDの用法・用量で申請されていた。当時、国立医薬品食品衛生研究所 医薬品医療機器審査センターは、炭疽については重篤な疾患であることから、小児についても、炭疽に限っては治療上の有益性を考慮して投与することは可能とするものの、用法・用量については、安全性の評価を十分に行うことなく認めることはできないと判断し、小児の炭疽に対する用法・用量は設定されなかった⁷⁶⁾。添付文書においては、炭疽に限り小児においても治療上の有益性を考慮して投与することできる旨が記載された。本申請において、疾患は異なるものの、小児を対象とした海外第Ⅲ相試験において、10mg/kg TID投与までの安全性が検討され（「(2) 安全性について、2) 小児」の項参照）、疾患の重篤性を考慮すると、炭疽に対して設定された用法・用量（10mg/kg BID）における安全性は許容可能と判断した。また、CPFXの薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えられること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) 小児の申請用法・用量について」の項参照）も踏まえると、小児の効能・効果の適応菌種に炭疽菌、適応症に炭疽を記載し、用法・用量を、海外と同様、10mg/kg BIDと設定することは可能と判断した。

4) その他

国内使用実態調査（「＜提出された資料の概略＞(3) 小児患者を対象とした国内使用実態調査」の項参照）で収集された187例のうち、本申請に含まれない敗血症、発熱性好中球減少症及び肺炎がそれぞれ56例、45例及び43例収集されている。機構は、敗血症、発熱性好中球減少症及び肺炎に対する本剤の開発の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内使用実態調査において、小児の敗血症、発熱性好中球減少症又は肺炎患者の症例が収集された。しかしながら、これらの小児患者を対象とした本剤の有効性を検討した臨床試験等は実施されていない。海外の成書では、他剤無効又は耐性の敗血症や癌を有する好中球減少症における感染症の治療等、限定された状況における本剤の投与に関する記載はあるが⁷⁷⁾、海外の主要な診療ガイドライン⁷⁸⁾では、小児の敗血症、発熱性好中球減少症及び肺炎のいずれに対しても、本剤を含むフルオロキノロン系抗菌薬の注射剤の投与に関する記載はない。以上より、本邦の医療現場で小児の敗血症、発熱性好中球減少症又は肺炎患者等に対して、本剤が投与されている実態は確認されたが、これらの疾患に対する本剤の使用は、海外の主要な診療ガイドラインでも推奨されていないことから、他剤無効例等の極めて限られた症例に使用されていると考えられる。

機構は、以下のように考える。

敗血症、発熱性好中球減少症及び肺炎については、国内使用実態調査において比較的多くの症例が収集されたことを踏まえると、医療現場においては、これらの疾患の重症患者に対して、本剤の投

⁷⁵⁾ Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 50: 889-893, 2001、Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 50: 909-919, 2001

⁷⁶⁾ 平成13年12月14日付け衛研発第3910号 審査報告書

⁷⁷⁾ Committee on Infectious Diseases, *Pediatrics*, 118: 1287-1292, 2006、Pickering LK et al, *Red Book 2009: Antimicrobial Agents and Related Therapy*, 737-738、Feigin RD et al, *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed, 2009

⁷⁸⁾ *The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy* 44th ed., 2014

与が必要とされる場合もあると考えることから、これらの疾患に対する本剤の開発の必要性について、申請者は今後も引き続き検討すべきである。

(4) 用法・用量について

1) 成人

機構は、「(1) 臨床的位置付け及び有効性について、1) 成人」及び「(2) 安全性について、1) 成人」の項における検討並びに以下の検討を踏まえ、成人に対する本剤の用法・用量を、通常は1回400mgを1日2回、患者の状態に応じて1日3回に増量できると設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

① 現行用量 (300mg BID 点滴静注) の記載を削除することについて

機構は、成人に対する用法・用量として、現行の300mg BIDを削除し、400mg BID (400mg TIDに増量可)に変更することの適切性について、有効性及び安全性の観点から、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤は重症感染症又は他の抗菌薬で十分な効果が得られない患者が投与対象であり、重症感染症においては、適切な抗菌薬を初期に十分量投与することが推奨されている⁵⁴⁾。また、フルオロキノロン系抗菌薬では、AUC/MICが治療効果に関連することが知られており¹⁹⁾、1日投与量を増加させることにより、有効性の向上が期待できると考える。さらに、臨床薬理学の観点から、本剤400mg BID及びTID静脈内投与は、本邦の承認用法・用量である本剤300mg BID静脈内投与と比較し、治癒率の上昇が期待できると考える（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(1) 成人の申請用法・用量について」の項参照）。

日本人における本剤400mg BID及びTID静脈内投与の安全性に関する情報は限られているが、既承認用法・用量である本剤300mg BIDにおける安全性プロファイルと大きく異なる傾向は認められず、本剤400mg BID又はTID静脈内投与の安全性は許容可能と考える（「(2) 安全性について、1) 成人」の項参照）。

海外の承認用法・用量である本剤400mg BID又はTID投与は、海外において20年間以上の使用実績があり、有効性及び安全性は既に確立している。CPFの薬物動態において、これまでに明らかな国内外差は認められていない²⁶⁾ことを踏まえると、日本人成人患者においても、本剤400mg BID又はTID投与の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。

以上より、既承認用法・用量(300mg BID)よりも理論的に治療効果が期待できる400mg BID又はTIDに用法・用量を変更することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤300mg BID静脈内投与と本剤400mg BID又はTID静脈内投与の有効性を比較検討することを目的とした臨床試験は実施されていないものの、本剤の投与対象である重症感染症には、適切な抗菌薬を十分量投与することが推奨されており、フルオロキノロン系抗菌薬ではAUC/MICが治療効果に関連すると報告されていること¹⁹⁾、臨床薬理学の観点から、既承認用法・用量よりも治癒率の上昇が期待できること、及び本剤400mg BID又はTID静脈内投与時の安全性は許容可能と考えられることを踏まえると、本剤の成人に対する用法・用量を300mg BIDから、400mg BID又はTIDに変更

することは適切である。なお、一部の適応菌種の CPMX に対する感受性に低下傾向が認められており（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外臨床分離株の CPMX に対する感受性について」の項参照）、本剤 400mg BID 又は TID 投与時の MIC ごとの治癒確率の予測値（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）成人の申請用法・用量について」の項参照）を踏まえると、感受性の低下が認められる菌種について医療現場に適切に情報提供する必要があり、CPMX に対する耐性に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

② 400mg BID と 400mg TID の使い分けについて

機構は、本申請の用法・用量は、「シプロフロキサシンとして、通常、成人には 1 回 400mg を 1 日 2 回点滴静注する。症状、病態に応じて 1 日 3 回に増量できる。」とされていることから、BID と TID の使い分けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤を含むフルオロキノロン系抗菌薬の治療効果は AUC/MIC と関連することが知られている⁷⁹⁾ことから、海外の成書⁷⁹⁾においては、薬物動態/薬力学（PK/PD）理論の考えに基づき、本剤の通常用量としては 400mg BID 投与とし、重篤な感染症、*P. aeruginosa* 感染が疑われる場合等のより重症度の高い感染症に対しては 400mg TID 投与することとされている。本邦においては、本剤の対象患者は他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者、又は重症若しくは他の抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者であり、これらの患者に対して、通常は 400mg BID 投与が選択されると考えるが、重篤な感染症や *P. aeruginosa* 感染が疑われる場合等のより重症度が高い患者に対しては、400mg TID 投与が選択されると考える。また、本剤は、腎機能低下に伴い血中濃度の上昇や半減期の延長等が認められており⁸⁰⁾、現行の添付文書においても、腎機能が低下していることが多い高齢者や腎機能障害患者・血液透析患者に対しては慎重に投与するよう注意喚起している。以上より、疾患の重症度、患者の年齢、腎機能等を考慮した上で、本剤の BID 投与と TID 投与が使い分けられるものとする。

機構は、臨床現場では患者の状態に応じて BID 投与と TID 投与が使い分けられるものと理解し、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

2) 小児

申請者は、用法・用量について、以下のように説明している。

複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎に対する用法・用量について、フルオロキノロン系抗菌薬では、AUC/MIC が治療効果に関連することが報告されており⁷⁹⁾、臨床薬理学の観点からは、6～10mg/kg TID と設定することで、成人に 400mg TID 投与時と同程度の AUC_{0-24, ss} が得られると考えられ、用法・用量を 6～10mg/kg TID と設定することの適切性が示されている（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）小児の申請用法・用量について」の項参照）。また、海外の複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎に対する承認用法・用量は 6～10mg/kg TID であり、診療ガイドライン等においても 6～10mg/kg TID の用法・用量が記載されている。「（1）臨床的位置付け及び有効性について、2）小

⁷⁹⁾ The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 44th ed, 2014、Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed, 2011、GOLDMAN'S CECIL MEDICINE 24th ed, 2011、Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed, 2010

⁸⁰⁾ 平成 12 年 7 月 19 日付け衛研発第 2702 号 審査報告書

児」で説明したとおり、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の原因菌、CPFX に対する感受性、CPFX の薬物動態等について、国内外で明確な差異は認められないと考えられたことから、日本人小児においても、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎に対しては海外と同様の用法・用量（6～10mg/kg TID）を設定することは適切と考える。なお、海外第Ⅲ相試験（100169 試験）において、症状の重症度に応じて用量調節（中等度：6mg/kg、重症：10mg/kg）することとされており、本剤の用法・用量は、症状等に応じて用量調節可能な 6～10mg/kg TID と設定することが適切と考える。

「嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染症に伴う症状の改善」に対する用法・用量について、PPK 解析の結果、他の感染症患者より本剤の CL が大きくなることが示されたこと（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (2) 患者における検討、2) 小児患者を対象とした海外試験を用いた PPK 解析」の項参照)、海外第Ⅲ相試験（D91-024 試験）において 10mg/kg TID 静脈内投与の有効性及び安全性が確認されたこと、及び「(1) 臨床的位置付け及び有効性について、2) 小児」で説明したとおり、嚢胞性線維症患者における呼吸器感染症の原因菌、CPFX に対する感受性、CPFX の薬物動態等について、国内外で明確な差異は認められないと考えられたことから、日本人小児においても、海外と同様の用法・用量（10mg/kg TID）を設定することは適切と考える。

機構は、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎及び嚢胞性線維症患者における呼吸器感染症の原因菌、CPFX に対する感受性、CPFX の薬物動態等について、国内外で明確な差異は認められないと考えられたこと、臨床薬理学の観点からの検討結果（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞ (2) 小児の申請用法・用量について」の項参照）、並びに「(1) 臨床的位置付け及び有効性について、2) 小児」及び「(2) 安全性について、2) 小児」の項における検討を踏まえ、小児の用法・用量は、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎に対しては 1 回 6～10mg/kg TID、「嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染症に伴う症状の改善」に対しては 1 回 10mg/kg TID（いずれも最大用量 1 回 400mg）とすることは可能と判断した。なお、炭疽に対する用法・用量を 1 回 10mg/kg BID とすることについては、「(3) 小児の効能・効果について、3) 炭疽」の項参照。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請における製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

成人においては、既承認用法・用量である本剤 300mg BID 静脈内投与時と比べて、400mg BID 又は TID 静脈内投与時に、重篤な副作用の発現割合が高くなる傾向は認められておらず、国内試験において、安全性について新たな懸念は認められていないことから、成人を対象とした新たな使用成績調査を直ちに実施する必要はないと考える。成人における本剤 400mg BID 又は TID 静脈内投与における安全性については、自発報告、文献報告、学会報告、外国措置報告等により情報収集し、得られた情報に基づき、安全対策の検討を行い、必要に応じて製造販売後調査等の実施を含め適切に対応する。

小児においては、日本人小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、日本人小児に対する本剤の安全性情報は十分でないと考え、本剤は小児に対する関節毒性の懸念があることから、以下の特定使用成績調査を計画している。

< 特定使用成績調査 >

- 調査目的：本剤投与時の安全性及び有効性の情報収集
- 調査対象：小児患者（複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、嚢胞性線維症、炭疽）
- 目標調査例数：40 例

【設定根拠】小児患者に本剤を投与する際に最も懸念される関節毒性について、海外試験（100169試験）において、治験依頼者が設置した独立小児安全性委員会が評価した関節症の発現割合は9.3%であった。この発現割合をもとに1件以上の関節症を95%以上の検出力で検出するために必要な例数は31例となるため、脱落例を考慮し40例と設定した。

- 観察期間：投与終了後 1 カ月
- 調査実施期間：2 年 6 カ月

機構は、成人の製造販売後の検討事項に対する申請者の説明は受け入れ可能であり、製造販売後において新たな調査等を直ちに実施する必要性は低いと考える。ただし、一部の菌種において CPMX に対する感受性の低下傾向が認められていることから、CPMX に対する耐性に関する情報は製造販売後に引き続き収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、小児については、製造販売後において、以下の点について情報収集する必要があると考える。

- 日本人小児患者における本剤の安全性及び有効性について
- 関節障害関連事象の発現状況について
- 日本人小児患者由来の臨床分離株の CPMX に対する感受性について

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本申請における成人の本剤 400mg BID 及び TID 静脈内投与並びに小児の複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽及び「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の改善」に対する有効性は期待でき、現時点では、安全性についても、リスク・ベネフィットを考慮しながら投与することで、許容可能と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないものとする。

V. その他

1. 国内試験（15922 試験）の実施計画書の主な改訂箇所

国内試験（15922 試験）の実施計画書の主な改訂内容は、登録可能な被験者を拡大すること等を目的としたものであり、以下のとおりであった。

<■■■年 ■月 ■日改訂>

- ・市中肺炎患者において 400mg TID 投与の選択が可能となる対象を「PORT スコア V でかつ CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者」から「PORT スコア III 以上でかつ CL_{CR} が 60mL/min を超える被験者」に変更。
- ・市中肺炎の選択基準「PORT スコア IV、V」に、「III」を追加。
- ・除外基準の CL_{CR} を 60mL/min 以下から 30mL/min 未満に変更。

<■■■年 ■月 ■日改訂>

- ・対象患者「細菌性肺炎」に、「慢性呼吸器病変の二次感染」を追加。
- ・併用可能な抗菌薬として、スルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム及びクリンダマイシンを追加。
- ・レジオネラ症患者の場合、尿中レジオネラ抗原検査で陽性が確認できれば組み入れ可能とされた。・海外において適応菌種とされているプロテウス属、ヘモフィリス属及びモラクセラ・カタラーリスが同定された患者も組み入れ可能とされた。
- ・目標例数について、少なくとも 20 例は本剤 400mg TID 投与例とするとの規定を削除。

2. 各試験の対象患者の選択基準

本申請に際して提出された国内試験及び海外第 III 相試験における対象患者の選択基準は、表 23 のとおりであった。

表 23 臨床試験における対象患者の主な選択基準

試験	対象患者	選択基準
15922 試験	細菌性肺炎	以下の①～③のいずれかを満たし、他の抗菌薬を 3 日以上投与しても効果が認められない、入院が必要な細菌性肺炎患者 ① PORT (Pneumonia patient outcomes research team) スコア III、IV 又は V の市中肺炎患者 ② 重症度 B 群で多剤耐性菌感染のリスクが低いと判断される院内肺炎患者 ③ 重症度 A 群で原因菌として <i>P. aeruginosa</i> が疑われる院内肺炎患者
	慢性呼吸器病変の二次感染	以下の①～③を満たす慢性呼吸器病変の二次感染患者 ① 他の抗菌薬を 3 日間以上投与しても十分な効果が得られない、慢性呼吸器病変の二次感染の治療目的で入院が必要な患者 ② 呼吸器感染病原菌としてグラム陽性又は陰性の細菌が確認された患者 ③ 基準値上限を超える C 反応性タンパクを認め、かつ咳嗽・痰の新たな出現又は喀痰量の増加や膿性度の悪化を認める患者

試験	対象患者	選択基準
100169 試験	複雑性尿路感染症又は腎盂腎炎	<p>クリーンキャッチ中間尿検査、間欠導尿法、留置カテーテル法又は恥骨上膀胱穿刺によって採取した尿の培養検査が陽性であり（ただし、培養検査以外の全ての選択基準を満たす場合は、培養検査の結果入事前に組み入れ可）、以下の症状のうち1つ以上が該当する複雑性尿路感染症の症状を示す患者 幼児及び幼小児（幼児：12カ月以上24カ月未満、幼小児：2歳以上6歳未満）の場合： 直近の体重減少、成長不全、腹痛、悪心、嘔吐、下痢、黄疸、発熱（体温が口腔内測定で38℃超、直腸内測定で38.6℃超、腋窩測定で37.4℃超、鼓膜測定で38.5℃超） 児童及び青年（児童：6歳以上12歳未満、青年：12歳以上17歳未満）の場合： 排尿障害、尿意切迫、切迫性尿失禁、夜尿症ではない患者の夜尿、腹痛、尿意頻数/頻尿、尿の悪臭又は発熱（体温が口腔内測定で38℃超、直腸内測定で38.6℃超、腋窩測定で37.4℃超、鼓膜測定で38.5℃超）</p> <p>なお、複雑性尿路感染症患者の場合は、以下の①～⑦のいずれかを満たすこととした。 ① 留置カテーテル法又は間欠導尿法を受けているもの ② 膀胱下尿道閉塞による閉塞性尿路疾患を有するもの ③ 膀胱尿管逆流又はその他泌尿器異常を有するもの ④ 排尿又は膀胱内圧への顕著な影響を伴う機能的又は神経的排尿障害を有するもの ⑤ 6カ月間に2回以上の急性尿路感染症がみられる再発性尿路感染症を有するもの ⑥ ブレイクスルー感染症であることを示すエビデンスを認める、若しくは児童又は青年で膀胱尿管逆流に対して慢性的又は断続的に抗菌薬が投与されているなど、耐性尿路病原体に起因することが考えられる尿路感染症を有するもの ⑦ 発熱（体温が口腔内測定で38℃超、直腸内測定で38.6℃超、腋窩測定で37.4℃超、鼓膜測定で38.5℃超）が認められ、かつ悪心、嘔吐、肋骨脊柱角圧痛、側腹部痛のうち1つ以上の症状が認められる腎盂腎炎患者</p>
D91-024 試験	嚢胞性線維症の急性肺機能増悪により入院管理を必要とする患者	<p>以下の①～⑩のうち3つ以上満たし、無作為割付前96時間以内の喀痰培養検査で <i>P. aeruginosa</i> が確認され、嚢胞性線維症の急性肺機能増悪を認めた患者 ①38℃超の発熱、②呼吸困難、③咳嗽又は夜間時咳嗽の増加、④運動耐容能又は体力の低下、⑤食欲減退又は0.5kg以上の体重減少、⑥ベースライン時からの1秒量（FEV₁）の10%以上の低下、⑦喀痰の変化（量増加、粘度増加、色）、⑧胸部X線所見の悪化、⑨酸素飽和度の4%以上の低下、⑩喀血、⑪ベースライン時からの胸部検査所見の変化（陥没呼吸、ラ音増加、呼吸音の減弱又は消失等）</p>

3. 各試験の臨床効果の判定基準

本申請に際して提出された国内試験及び海外第Ⅲ相試験における臨床効果の判定基準は、表24のとおりであった。

表24 臨床試験における臨床効果の判定基準等の定義

試験名	項目	基準等	
15922 試験	臨床効果	有効	細菌性肺炎：以下の①を満たし、かつ②又は③のいずれかを満たし、残りの項目に悪化がない場合 ①肺炎の症状・所見の消失あるいは改善、②胸部画像における全ての異常所見の消失あるいは最悪時からの改善、③炎症所見の消失あるいは改善 慢性呼吸器病変の二次感染：以下の①及び②のいずれも満たす場合 ①症状・所見の消失あるいは改善、②炎症所見が消失あるいは改善
		無効	「有効」の条件を満たしていない場合
	判定不能	投与終了時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合、あるいは体温、白血球数、C反応性タンパクの悪化の原因として、原疾患以外に明確なものがある場合	
	治癒判定	治癒	投与終了時に、症状・所見・胸部画像所見（慢性呼吸器病変の二次感染では胸部画像を除く）が消失あるいは改善し、その後再発・再燃がなく、抗菌薬による後治療が不要とされた場合
		治癒せず	症状・所見・胸部画像が不変あるいは悪化した場合で、後抗菌薬が必要とされた場合
		判定不能	・治癒判定時に来院がない等、症状・所見の情報が欠如している場合 ・体温、白血球数、C反応性タンパクの悪化の原因として、原疾患以外に明確なものがある場合 ・症状・所見の消失あるいは改善が認められたが、治癒判定時までに対象疾患以外に対して抗菌薬が全身投与された場合
	細菌学的効果	消失	原因菌が検出されなかった場合
		推定消失	臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなかった場合
		存続	当初の原因菌が継続して検出された場合
		推定存続	臨床症状の改善がみられず、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなかった場合
重複感染		当初の原因菌以外の新たな病原微生物が、感染症の症状及び兆候を伴って検出された場合	
菌交代		当初の原因菌は消失し、当初の原因菌ではない病原微生物が感染症の症状及び兆候を伴って検出された場合	
再燃		投与終了時の検体で消失又は推定消失と判定された当初の原因菌が、治癒判定時に感染病巣から再び検出された場合	
判定不能	上述のいずれの判定もできない場合		

試験名	項目	基準等	
100169 試験	臨床 効果	治癒	症状及び徴候が改善し、抗菌薬の投与を必要とされなかった場合
		改善	症状及び徴候の臨床的に有意な減少が認められた場合
		再発	症状及び徴候が消失又は部分的に改善したものの、追加の抗菌薬投与が必要とされる感染症が認められた場合
		無効	持続的な発熱や腹痛等不十分な症状の改善等追加の抗菌薬投与を必要とされた場合
		判定不能	何らかの理由で評価できない場合
	細菌 学的 効果	消失	原因菌数が 10 ⁴ CFU/mL 未満の場合
		存続	原因菌数が 10 ⁴ CFU/mL 以上の場合
		判定不能	何らかの理由で細菌学的効果が評価できない場合。
		重複感染	以下の①～③を全て満たした場合 ①当初の原因菌以外の原因菌が分離、②複雑な尿路感染症又は腎盂腎炎の徴候や症状が存在、③代替療法を必要な感染症
		新規感染	当初の原因菌以外の原因菌が 10 ⁵ CFU/mL 以上確認された場合
	D91-024 試験	臨床 効果	改善
無効			症状及び徴候の改善が改善と判断するには不十分で、 <i>P. aeruginosa</i> に対する追加の抗菌薬の全身投与（予防目的の慢性投与は除く）を必要とする場合
判定不能			何らかの理由で評価できない場合
細菌 学的 効果		消失	原因菌が検出されなかった場合
		推定消失	臨床症状が改善又は消失していることを前提とし、適切な培養検体が採取できなかった場合
		存続	当初の原因菌が継続して検出された場合
		判定不能	何らかの理由で評価できない場合
		重複感染	当初の原因菌以外の新たな病原微生物が、感染症の症状及び兆候を伴って検出された場合

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名] シプロキサソ注 200mg
[一 般 名] シプロフロキサシン
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 10 月 30 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については、追加で検討し、必要な対応を行った。その他、有効性、安全性及び用法・用量について、審査報告 (1) に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

(1) 小児の効能・効果について

小児の効能・効果に関する機構の判断（「審査報告 (1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 小児の効能・効果について」の項参照）について、専門委員から以下の意見が出された。

- シプロフロキサシン（以下、「CPFX」）注射剤であるシプロキサソ注（以下、「本剤」）の小児に対する効能・効果について、機構の判断は妥当であると考え。また、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽及び「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の改善」以外については、小児に対する本剤の使用は引き続き禁忌とすることは適切であると考え。
- 複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の原因菌として、*Escherichia coli* (*E.coli*) だけではなく、*Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) も重要な原因菌の一つであり、本剤の臨床的位置付けを踏まえると、適応菌種に *P. aeruginosa* を加える必要があると考え。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、小児における適応菌種について、以下のような検討を行った。

P. aeruginosa については、複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の小児患者を対象とした海外第Ⅲ相試験においても *P. aeruginosa* は検出されておらず、*P. aeruginosa* による複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎の小児患者において、本剤の有効性データは得られていないことから、小児における適応菌種とすることは困難と判断していた（「審査報告 (1)」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 小児の効能・効果について、2) 複雑性膀胱炎及び腎盂腎炎」の項参照）。

しかしながら、海外診療ガイドライン及び成書⁸¹⁾では、*P. aeruginosa* による尿路感染症の小児患者に対して、フルオロキノロン系抗菌薬の使用を考慮する旨が記載されている。また、日本人小児臨床

⁸¹⁾ Committee on Infectious Diseases, *Pediatrics*, 118: 1287-1292, 2006、*Red Book 30th ed*, 2015

分離株の CPFX に対する感受性成績は報告されていないが、外国人小児臨床分離株における *P. aeruginosa* の CPFX に対する 90% 最小発育阻止濃度 (MIC₉₀)⁸²⁾ は外国人成人臨床分離株に比べて低いこと (「審査報告 (1)、II. 3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 国内外臨床分離株の CPFX に対する感受性について、(2) 小児臨床分離株の CPFX に対する感受性について」の項参照)、及び国内では小児に使用可能な抗菌薬が限られており、本剤の投与対象は、重症患者、他の抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者等に限定されていることも踏まえ、本剤の小児における適応菌種に *P. aeruginosa* を含めることが適切と判断し、小児の効能・効果は、下記のとおり設定することが適切と判断した。

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌

<適応症>

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽

2. 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の改善

(2) 医薬品リスク管理計画 (案) について

製造販売後の検討事項に対する機構の判断 (「審査報告 (1)、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (5) 製造販売後の検討事項について」の項参照) について、機構の判断を支持するという意見に加えて、専門委員から以下のような意見が出された。

- 本剤投与による関節障害は、本剤投与終了からある程度の期間を経過してから認められる場合があるため、小児患者を対象とした特定使用成績調査においては、長期間の観察が必要と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、製造販売後調査において、以下の点について情報収集を行い、情報が集積され次第、速やかに医療現場に情報提供する必要があると判断した。

- 日本人小児患者における本剤の安全性及び有効性について
- 関節障害関連事象の発現状況について
- 日本人小児患者由来の臨床分離株の CPFX に対する感受性について

関節障害関連事象の発現状況については、投与終了後の情報も可能な限り集積するよう計画すべきであると考え。また、今回追加される効能・効果での日本人小児患者データはほとんど得られていないことを踏まえると、特定使用成績調査における目標例数については、可能な限り多くの症例を収集すべきと考える。

なお、製造販売後においては、CPFX に対する耐性に関して引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

機構は、以上の点について検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

⁸²⁾ MIC₉₀ : 測定に用いられた 90% の菌株において、発育を阻止する最小濃度

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、表 25 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 26 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子（案）は表 27 のとおり提出された。

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ QTc 間隔延長（Torsades de pointes を含む） ・ 過敏症 ・ 抗菌薬投与に関連した下痢（偽膜性大腸炎を含む） ・ 中枢神経系への影響（痙攣、精神症状） ・ 肝毒性 ・ アキレス腱炎及び腱断裂 ・ 重症筋無力症の悪化 ・ 低血糖 ・ 骨髄抑制、汎血球減少、無顆粒球症、血小板減少 ・ 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、多形紅斑、急性汎発性発疹性膿疱症 ・ 急性腎不全、間質性腎炎 ・ 血管炎 ・ 横紋筋融解症 ・ 間質性肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小児の関節症 ・ 末梢性ニューロパシー 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小児患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下での小児感染症患者における有効性 ・ 国内小児臨床分離株の CPFX に対する感受性 		

表 26 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（小児） ・ 特定使用成績調査（小児） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（小児）

表 27 特定使用成績調査計画の骨子（案）

特定使用成績調査（小児）	
目的	小児患者における使用実態下での安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤の効能・効果に従って本剤を使用する小児感染症患者
調査期間（観察期間）	3年3カ月（本剤投与終了1カ月後まで。関節障害については、投与終了1年後までの情報も可能な限り集積する。）
登録目標例数	調査実施施設における登録期間中の全投与症例（45例程度が収集される見込み）
主な調査項目	患者背景、本剤の投与状況、併用薬、臨床分離株の感受性、関節毒性及び関連する有害事象、その他の有害事象、有効性（臨床効果及び細菌学的効果）等
特定使用成績調査（小児臨床分離株の感受性）	
目的	国内小児臨床分離株（本剤の適応菌種）の CPFX に対する感受性の経年変化について検討する。
調査期間	3年間〔隔年で薬剤感受性を評価する（計2回）〕
目標菌株数	<i>E. coli</i> 100株/年、 <i>P. aeruginosa</i> 100株/年

(3) その他

本剤の現行の用法・用量において、本剤の調整方法に関して、「原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈して、1時間かけて投与する（30分以内の点滴静注は避ける）。」と定められている。この記載は、一般的な適用上の注意事項であることから、承認事項と設定しなくとも医療現場で混乱が生じることはない等との専門委員からの意見を踏まえ、類薬と同様に、用法・用量からはこの記載を削除し、添付文書の「適用上の注意」の項に同様の内容を記載するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のよう
に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請で
あり、新たに小児の効能・効果及び用法・用量を設定するものであることから、今回、追加、変更する
事項のうち、小児の効能・効果及び用法・用量に関して、再審査期間を4年間と設定することが適切と
判断する。

[効能・効果]

成人

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロ
バクター属、緑膿菌、レジオネラ属

<適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽

小児

1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤に感性の炭疽菌、大腸菌、緑膿菌

<適応症>

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、炭疽

2. 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の改善

(下線部追加)

[用法・用量]

成人

通常、シプロフロキサシンとして、通常、成人には1回300400mgを1日2回、1時
間かけて点滴静注する。患者の状態に応じて1日3回に増量できる。

小児

1. 一般感染症

複雑性膀胱炎、腎盂腎炎：通常、シプロフロキサシンとして、1回6~10mg/kgを1
日3回、1時間かけて点滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えな
いこととする。

炭疽：通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日2回、1時間かけて点
滴静注する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。

2. 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の改善

通常、シプロフロキサシンとして、1回10mg/kgを1日3回、1時間かけて点滴静注
する。ただし、成人における1回量400mgを超えないこととする。

~~原則として、点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖注射液又は補液で希釈して、1時間かけて投与する（30分以内の点滴静注は避ける）。~~

（下線部追加・取り消し線部削除）

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。