

衛研発 第 2702 号
平成 12 年 7 月 19 日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を
下記の通り報告する。

記

販売名 シプロキサシ注 200mg、同 300mg
シプロキサシ皮内反応用検査液

一般名 シプロフロキサシン

申請者 バイエル薬品株式会社

申請年月日 平成 9 年 6 月 30 日

申請区分 新医薬品 1－(1)

化学構造式

分子式 $C_{17}H_{18}FN_3O_3$
構造式 別紙のとおり

化学名

(日本名) 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボン酸
(英名) 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成 12 年 7 月 17 日作成

販売名	シプロキサン注 200mg、同 300mg シプロキサン皮内反应用検査液
一般名	シプロフロキサシン
申請者	バイエル薬品株式会社
申請年月日	平成 9 年 6 月 30 日
審査結果	以下の点を踏まえ、本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第四調査会の審議の結果、承認して差し支えないと判断する。 (1) 国内初の点滴静注用ニューキノロン剤であること。 (2) 塩酸シプロフロキサシンの錠剤を経口投与した場合であっても、吸収が速やかであることから、点滴静注剤は、錠剤が経口不能の患者であって、他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系、第 3 世代またはそれ以降の世代として開発された新しいセフェム系注射用抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者群に本剤の使用を限定すれば、本剤が患者に与えるメリットがあると判断したこと。 (3) 適切な市販後調査基本計画書（案）の骨子が提出されたこと。
効能・効果	ブドウ球菌属、腸球菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌のうち本剤感性菌による下記感染症。 ・敗血症 ・外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染 ・肺炎 ・胆のう炎、胆管炎 ・腹膜炎
用法・用量	シプロフロキサシンとして、通常、成人には 1 回 300mg を 1 日 2 回点滴静注する。点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖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）。

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- [販売名]: シプロキサン注200mg、同300mg
シプロキサン皮内反応用検査液
- [一般名]: シプロフロキサシン
- [申請年月日]: 平成9年6月30日（輸入承認申請）
- [申請者]: バイエル薬品株式会社
- [剤型・含量]: 本剤は1瓶中シプロフロキサシン200mg又は300mgを含有する無色から淡黄色の注射剤である。

[効能・効果]（下線部は調査会までの審査の過程で変更された箇所）:

ブドウ球菌属（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を除く）、腸球菌、大腸菌、
クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌のうち本剤感性菌による
下記感染症。

- ・敗血症
- ・外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
- ・肺炎
- ・胆のう炎、胆管炎
- ・腹膜炎
- ・子宮旁結合織炎

ただし、経口抗菌剤が投与不能で、カルバペネム系や第3世代セフェム系
注射用抗菌剤が無効の患者、あるいは他の抗菌剤にアレルギーの既往を有す
る患者に適用を限定すること。

[用法・用量]（下線部は調査会までの審査の過程で変更された箇所）:

シプロフロキサシンとして、通常、成人には1回300mgを1日2回点滴
静注する。なお、症状に応じて1回量を200mgに減量する。点滴静注に
際しては、生理食塩液、ブドウ糖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）。

[特記事項]: なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 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は、1975年にドイツ・バイエル社において開発された合成キノロン系抗
菌薬であり、その塩酸塩は、経口投与製剤として昭和63年に承認されている。シプロフロキサ
シン注射薬は、活性本体であるシプロフロキサシンを静注可能とした製剤である。なお、本剤の

国内第Ⅰ相試験は、 年から 年に、第Ⅱ相試験は 年より実施されたが、国内後期第Ⅱ相試験において、重篤な副作用としてショックが2例（1例は死亡）認められたため、国内臨床試験が 年 月に一旦中止されている。

なお、経口剤シプロキサシ錠 100mg 及び同 200mg の広域抗菌薬としての用法・用量は「シプロフロキサシンとして、通常成人1回 100～200mg を1日2～3回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状に応じ適宜増減する」とされている。

本剤は、ドイツ、英国、米国等で承認を取得しており、海外における用法・用量は、例えば「1回 100mg、200mg あるいは 400mg を1日2回投与。ただし、重症感染症には1回 400mg を1日3回（ドイツ）」、あるいは「1回 200mg あるいは 400mg を1日2回投与（米国）」である。

なお、ニューキノロン系抗菌薬で、点滴静注により投与される製剤は、国内では本申請の審査時点では未承認である。

審査センターでは、国内臨床試験が 年 月に一旦中止されてから、開発再開に至るまでの経緯について回答を求めた。すなわち本剤の開発は「中等症以上の感染症」患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（ ）において2例のショック（うち1例は死亡）事例が発現したことを契機に、 年 月登録症例数 77 例の段階で、一旦臨床開発が中止され、その後 年 月に「重症あるいは難治性感染症」患者を対象として新たに後期第Ⅱ相試験（ ）

）が開始されるという特異な開発経過を辿っている。にもかかわらず、審査センターにおける審査開始時に提出された資料では、中断から再開に至る過程で行われた申請者と外部専門家との検討の内容及び再開にあたっての開発コンセプトの設定内容等が明確に記載されていなかったため、その内容を尋ねたところ、下記のような詳細が明らかとなった。下記内容は資料に記載させている。

国内臨床試験の中止から再開に至る過程

本邦における臨床試験中断後、本剤の臨床的有用性が多い国際学会で報告され、ドイツ、イギリスをはじめとする欧州諸国（昭和 62 年以降）及び米国（平成 3 年）において本剤が発売された。なお、 年から 年に実施された米国における臨床試験においてショックは 2612 例中 14 例（0.5%）に認められているが、いずれも原疾患又は基礎疾患によるものと報告されている。欧米の動向を踏まえ、本邦における臨床試験再開の是非については、申請者は日本化学療法学会の専門家との議論を重ね、その結果、1）ニューキノロン注射剤は本邦においても欧米同様、生命をおびやかすような感染症、例えば敗血症、院内感染による肺炎、外科手術後の感染症、緊急救命室での使用などに臨床治療上必要である、2）ニューキノロン注射剤の中で本剤は世界的に臨床使用され、最も豊富な安全性、有効性データを有している、3）本剤の使用はニューキノロン注射剤による治療が必要とされる患者に限定すべきである（second choice）、4）臨床試験の再開については、対象を重症あるいは難治性感染症に限定し、本剤の臨床的有用性を慎重に検討していくべきである、などの意見が挙げられた。そこでこれらの見解を踏まえた上で、申請者は世話人会（ 年 月）及び研究会（ 年 月）を開催して討議を重ね、患者におけるリスク・ベネフィットのバランスを考慮し、重症あるいは難治性感染症に限定した臨床試験開始の同意が世話人会及び研究会において得られた。その際、過敏症発現の可能性がある患者を試験対象から除外するための皮膚反応試験の方法について、 年 月から 月に検討し、臨床試験再開後は、本剤投与前に予め当該試験を実施することで、被験者の安全性を確保することとされた。

なお、中断前の臨床試験成績により 100mg 1 日 2 回投与では有効率 57.4% (54/94 例)、200mg 1 日 2 回投与では有効率 64.3% (63/98 例) と 200mg 投与群の方が高い傾向が示されていたこと、及び米国での中等症から重症の各種感染症を対象とした臨床試験においても 200～300mg 1 日 2 回投与での有効率が 85～95% と良好であったこと、安全性の観点から既承認のシプロキシサシン錠の 1 日投与量 (100～200mg 1 日 2～3 回投与、最高 1 日用量として 600mg) の範囲で検討すべきとの専門家からの提案があったことを踏まえて再開後の臨床試験の投与量は決定されている。

国内臨床試験再開後の本剤の開発コンセプト

再開当初の開発コンセプトは、敗血症や全身状態が不良で生命をおびやかすような重症感染症あるいは他の抗菌剤無効の例や基礎疾患・合併症により感染症防御能が低下している難治性感染症に本注射剤の有用性を検討し、かかる感染症治療における新しい治療選択肢を臨床の場に提供することであった。

このような開発コンセプトに基づき、本剤の臨床試験計画は立案されたが、対象を重症あるいは難治性感染症に限定した場合、1) 各症例の背景因子が非常に複雑であり、その均質性を確保することが困難であること、2) 本邦において臨床評価の確立されている対照薬もなく、期待すべき有効率も一概に規定できないこと、3) 更に重症感染症に対しては、通常、複数の抗菌剤による併用療法が行われるため、治験薬による単独療法が可能な被験者はごく少数で、かつ脱落例も多くなることが予測された。以上 1)～3) 等を考慮した結果、本剤において仮説検証を目的とした比較対照試験を実施するには種々の問題があると申請者は考え、重症あるいは難治性感染症患者のみを対象とした比較試験で本剤の適正用量及び臨床的有用性を検証することは実質上不可能と判断し、オープン試験で 1 例 1 例臨床効果と安全性を慎重に検討し、集積された成績からそれらを評価していく以外に方法はないものと結論づけている。しかし、オープン試験のみでは抗菌薬の臨床評価上客観性に乏しく、既承認薬を対照とした何らかの比較試験も必要と考え、呼吸器感染症の代表的疾患である細菌性肺炎における比較試験を実施した。細菌性肺炎を対象とした第Ⅲ相比較試験では、症例背景に比較的バラツキの少ないと考えられる中等症患者を重症患者に加えて対象患者に含めることとし、対照薬としては重症あるいは難治性感染症に当時、臨床的に広く用いられていたセフトアジム (CAZ) を選定し、CAZ の承認最高用量である 1 回 2g 1 日 2 回投与と比較して、臨床効果で本剤の非劣性を立証できれば、注射用抗菌剤として有用であると結論可能であろうと申請者は判断していた。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本申請は製剤のみの輸入承認申請であるため、原薬の規格及び試験方法についてドイツ・バイエル社の検討結果が用いられているが、製剤の規格設定に関する試験は申請者が実施している。確認試験に関して、原薬では 及び が採用されているが、製剤においては、 は添加物の妨害を受け、 は有害試薬であるジクロロメタンを用いるため、 が設定されている。

審査センターでは、製剤の 、 及び において、既にシプロフロキシサシン標準品が確立されているにもかかわらず、塩酸シプロフロキシサシン標準品を用いている理由について尋ねたところ、シプロフロキシサシンは水に不溶であるため、酸を用いて溶解し製剤中ではシプロフロキシサシンはイオンとして存在するため、塩酸シプロフロキシサシン標準品を設定したとの説明がなされた。これらの試験において塩酸シプロフロキシサシン標準品及びシプロフロキシサシン

標準品として試験が実施され、どちらも同等の結果が得られることが確認されたことから、本品の、及びの試験方法は妥当であると判断した。分析法バリデーションに関して、審査センターでは室内再現精度についてのデータがあれば提出するよう指示したところ、原薬については室内再現精度の検討のみのため国内で室内再現精度の検討を行うとの回答を得て、これを了承した。製剤のの規格値設定根拠として、開封後の保存中の安定性が考慮されており、不適切であることを指摘したところ、から新たに規格値設定根拠が説明され、規格限度値の製剤の安全性についての説明もなされたので、これを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

原薬に関して、苛酷試験の結果、温度及び光に対して安定であり、湿度に対しては吸湿が認められているが、長期保存試験(25℃、60%RH、密封容器)条件下においては5年間安定であったので、本薬は通常の保存条件下で5年間以上安定であると推定されている。

製剤に関して、200mg製剤については最終包装形態「無色透明バイアル+紙箱」中、長期保存試験(室温)の結果、36ヶ月まで安定であることが示されており、300mg製剤についてはドイツ・バイエル社による100mg、200mg及び400mg製剤の長期保存試験(36ヶ月)の結果から、容量違い製剤間で安定性に差がないことが推察されたため、加速試験(6ヶ月)のみ実施され、安定であった。保存期間は特に定められていない。

審査センターでは、製剤安定性試験でのが欧州薬局方の試験方法で実施され、規格値として「EPに適合」とされていたことから、試験方法の詳細を明示するよう求め、試験方法を明記するとの回答を得て、これを了承した。その他、製剤の安定性には特段の問題はないと判断した。

ニ. 急性毒性(単回投与)、亜急性・慢性毒性(反復投与)、催奇形性(生殖発生毒性)その他の毒性に関する資料

急性静脈内投与毒性試験は雌雄マウス、雌雄ラット、雄性サル及び雌雄イヌを用いて実施されており、マウスにおけるLD₅₀値は雄で252mg/kg、雌で255mg/kg、ラットにおけるLD₅₀値は雄で167mg/kg、雌で173mg/kgであった。サル及びイヌにおける概略の致死量はそれぞれ200~450及び約250mg/kgであった。

亜急性・慢性毒性試験において、ラット4週間腹腔内投与試験では、80mg/kg/日群で網状赤血球数の増加、尿細管腎症が観察され、無毒性量は20mg/kg/日であった。サル4週間静脈内投与試験では、30mg/kg/日群で血中尿素及びクレアチニンの上昇を伴う尿細管変化が認められ、無毒性量は10mg/kg/日であった。サル4週間点滴静脈内投与試験では、20mg/kg/日群及び40mg/kg/日群(20mg/kg 1日1あるいは2回)でヘモグロビンの減少傾向及びシプロフロキサシン由来の結晶による尿細管の極めて軽度な炎症性変化が観察されたが、それ以外に何ら投薬に起因する変化はみられなかった。サル13週間静脈内投与試験では、18mg/kg/日群で軽度な遠位尿細管変化、投与部位における静脈周囲炎の亢進が観察され、無毒性量は6mg/kg/日であった。ラット26週間腹腔内投与試験では、5mg/kg/日以上投与群で抗菌薬共通の変化である盲腸重量の増加がみられ、20mg/kg/日以上投与群で腎尿細管上皮の再生が観察された。40mg/kg/日群では貧血傾向、脾臓、肝臓及び副腎の重量増加、前立腺重量の減少、腎尿細管上皮の変性が認められ、無毒性量は10mg/kg/日であった。サル26週間静脈内投与試験では、20mg/kg/日群で間質性腎炎を伴う尿細管腎症がみられ、無毒性量は10mg/kg/日であった。

生殖・発生毒性試験に関して、ラットを用いた Seg. I、II、III 試験及びウサギ、サルを用いた試験が行われた。ラットの Seg. I 試験（皮下投与）では、10mg/kg/日で親動物の体重増加抑制及び出生児の発育遅延が認められた。親動物並びに胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 3mg/kg/日であると判断した。ラットの Seg. II 試験（静脈内投与）では、最高用量の 30mg/kg/日投与でも母動物の一般状態及び生殖機能に影響は認められず、胚・胎児に対する発生毒性並びに出生児の成長・発達及び生殖機能に対して影響は認められなかった。母動物、胎児及び出生児に対する無毒性量はいずれも 30mg/kg/日以上と判断した。ウサギの Seg. II 試験（静脈内投与）では、最高用量の 20mg/kg/日投与でも母動物の一般状態及び妊娠維持並びに胚・胎児の発生に対する影響は認められなかった。母動物及び胚・胎児に対する無毒性量はいずれも 20mg/kg/日以上と判断した。サルの Seg. II 試験で、静脈内投与では、母動物において 25mg/kg/日で一般状態の悪化及び軽度の体重増加抑制が認められた。また、胎児において 25mg/kg/日で体重及び脳重量の軽度低値が 2 例に、頭頂部から尾根部までの長さ及び大腿長あるいはいずれか一方の軽度の減少が 3 例に認められた。母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも 5mg/kg/日と判断した。経口投与では、最高用量の 100mg/kg/日でも母動物及び胎児に対する影響は認められなかった。母動物及び胎児に対する無毒性量はいずれも 100mg/kg/日以上と判断した。ラットの Seg. III 試験（皮下投与）では、最高用量の 30mg/kg/日投与でも母動物の一般状態及び生殖機能に影響は認められず、出生児の成長・発達及び生殖機能にも影響は認められなかった。母動物及び出生児に対する無毒性量はいずれも 30mg/kg/日以上と判断した。

抗原性試験は、モルモット及びマウスを用いて行われた。モルモットにおいては抗原性は認められなかったが、マウス-ラットを用いた異種受身皮膚アナフィラキシー反応においてシプロフロキサシン-卵白アルブミン感作群、シプロフロキサシン誘発群の 3 例中 1 例でのみ弱い陽性反応が認められた。直接クームス試験において、陽性反応は認められなかった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験及び哺乳類細胞を用いる遺伝子突然変異試験（HGPRT 試験及び tk 試験等）を実施した。tk 試験、*in vitro* での染色体異常試験及び不定期 DNA 合成試験でのみ陽性であったが、全ての *in vivo* 試験染色体異常試験を含め他の試験では陰性結果が得られた。したがって、生体内において変異原性を示す可能性は低いと考えられた。

がん原性試験は、マウス及びラットを用いて実施され（混餌投与）、がん原性は認められなかった。

局所刺激性試験はウサギ及びサルを用いて実施されており、ウサギ（筋肉内投与）において、軽度な組織障害性が観察されたが、サル（点滴静脈内投与）では局所刺激性は認められなかった。

関節毒性は、幼若ラット及び幼若ビーグル犬を用いた検討で認められた。

眼毒性は、ネコを用いて検討されたが、認められなかった。

腎毒性は、ラット、サル及びウサギを用いて検討された。その結果、ラット及びサルでは、最高用量群で尿細管腔中でシプロフロキサシンが再結晶化したことに起因すると考えられる尿細管変化が認められた。ウサギでは、高用量群で尿細管拡張が認められ、無毒性量は 10mg/kg/日であった。

光毒性は、マウスを用いて検討され、光毒性は 100mg/kg/日においても認められなかった。

光変異原性試験においては、類薬（ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン）に比較して、弱いか同程度の光変異原性を示すことが報告されている。

光がん原性は、ヘアレスマウスを用いて検討され、類薬（ロメフロキサシン、フレロキサシン）と比較して光がん原性を示すことが報告されている。しかし、臨床投与期間が短期であることを

考慮すると臨床使用での危険性は非常に低いと考えられる。

光感作性は、モルモットを用いて検討され、類薬（オフロキサシン、エノキサシン、ロメフロキサシン、フレロキサシン、スパフロキサシン）と同様に軽度の光感作性を示すことが報告されている。

類縁物質及び分解物の急性毒性は、マウス及びラットを用いて検討され、ラットにおける LD₅₀ 値が若干低下したが、認められた症状はシプロフロキサシンと投与時と同様なものであった。

依存性試験は実施されていない。

審査センターでは、ウサギ Seg. II 試験において、高用量群でも親動物に毒性がみられていないこと、使用動物数が少ないことについて毒性ガイドラインへの適合性を考慮して見解を求めたところ、最低用量の 30mg/kg でも消化管障害に起因する母動物への毒性とそれに伴う二次的な胎児毒性がみられ、最高用量 20mg/kg の分割投与とした。本用量では静脈内投与後の胆汁排泄により小腸内に排泄された本薬及び抗菌活性代謝物によると考えられる腸内細菌叢への影響が強く発現した。試験当時（1984 年）のガイドラインには「最高用量は摂餌量の低下、体重増加抑制などの何らかの毒性徴候が現われる量とする」と記載されていることから、適切であったとの回答を得て、これを了承した。また、変異原性試験において哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験を実施していないことについて見解を求めたところ、キノロン系抗菌薬の特徴として染色体異常が誘発されることが考えられており、本薬も哺乳類細胞を用いた試験では染色体損傷性を有するものと判断される。*in vivo* 染色体異常についてはマウス小核試験及びチャイニーズハムスター染色体異常試験で陰性の結果がでており、動物に投与可能最大量を投与しても染色体異常を誘発するレベルには達せず、臨床において本薬が染色体異常を誘発する可能性はないと考えられるとの回答を得て、これを了承した。

以上、審査センターでは、本薬に重篤な毒性は認められず、注射剤として使用するに際して、特段の問題はないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の作用機序は、他のニューキノロン系薬物と同様に、DNA ジャイレースへの阻害作用であり、細菌に対して静菌的及び殺菌的に作用すると考えられている。

本薬の薬効・薬理は、主として塩酸シプロフロキサシンを用いて検討されている。*in vitro* において、塩酸シプロフロキサシンとシプロフロキサシンのブドウ球菌、大腸菌、肺炎桿菌及び緑膿菌の標準菌株に対する MIC は同じであった。塩酸シプロフロキサシンの臨床分離株に対する抗菌活性 MIC₈₀ は、ブドウ球菌(MSSA(メチシリン感性黄色ブドウ球菌))、肺炎球菌、及び腸球菌で 3.13 µg/mL、大腸菌で ≤0.025 µg/mL、クレブシエラ属(肺炎桿菌)で 0.1 µg/mL、エンテロバクター属 (*E. cloacae*) で 0.05 µg/mL 及び緑膿菌で 1.56 µg/mL であった。

in vivo での抗菌活性は、全身感染症モデル、呼吸器感染症モデル、及び尿路感染症モデルにおいて、用量依存的な治療効果が認められた。

本薬の一般薬理において、用量依存的に変化が認められた項目は、脳波、自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響、並びに血圧・心拍数・心拍出量及び左室内圧上昇速度に及ぼす影響であった。また、本薬と 11 種の非ステロイド性酸性抗炎症薬との併用による痙攣誘発をマウスを用いて検討したところ、フェンブフェンとの併用による痙攣誘発作用は、エノキサシンやノルフロキサシン

よりも低かったが、オフロキサシンよりも高かった。なお、代謝物、分解物及び副生成物の薬理作用及び一般薬理作用は、塩酸シプロフロキサシンと比較して、弱かった。

審査センターでは、非臨床の試験が主として、塩酸シプロフロキサシンを用いて検討された妥当性について尋ね、シプロフロキサシンに換算した時の本剤の薬物動態は、塩酸塩と遊離体で同程度であること、及び塩酸シプロフロキサシンの活性本体はシプロフロキサシンであるとの回答を得て、これを了承した。

シプロフロキサシンに対する感受性を、錠剤申請時と今回で比較するよう求めたところ、MIC₈₀が8倍以上変化した菌種は、ブドウ球菌属(MSSA、CNS(コアグラゼ陰性ブドウ球菌))、腸球菌、プロビデンシア属、緑膿菌及び*C. difficile*であり、これらの菌種・菌属に対する本剤の感受性の低下が認められたと回答された。しかしながら、本剤申請時では、ブドウ球菌属(MSSA、CNS)、腸球菌及び緑膿菌も効能・効果の適応菌種とされていたため、現時点での適応菌種の妥当性について申請者の回答を求めた。その結果、MSSA、CNS、腸球菌及び緑膿菌が適応菌種として残されたが、そうではあっても、*in vitro*でのMIC₈₀は比較的高値であった。申請者は、米国臨床検査協会の設定したブレイクポイント値を参考に、日本化学療法学会が設定した臨床的ブレイクポイント(日化療誌 42:905-914, 1994)から、本適応菌種の妥当性を主張している。審査センターでは、塩酸シプロフロキサシンのMIC₈₀をニューキノロン系抗菌薬及び他の注射用抗生物質と比較したところ、特段の特徴は認められないと判断した。臨床効果及び臨床における細菌学的効果から、ブドウ球菌属(MSSA、CNS)、腸球菌及び緑膿菌を適応菌種とすることも致し方ないとしても、これらの菌種では、現時点においても耐性菌が増加していることを考慮し、仮に本剤を承認した場合には、市販後において実施される菌感受性に関する特別調査において、特に、ブドウ球菌及び緑膿菌について、注意深く菌感受性を調査する必要があると考える。これらの審査センターの判断が妥当であるか、調査会において検討が必要と考える。

また、審査センターでは、動物実験では、本剤は尿路感染症モデルに有効であり、また、シプロキサニ錠も尿路感染症を適応症をしているにもかかわらず、複雑性尿路感染症におけるシプロキサニ注の有効率が後期Ⅱ相試験()において低かった理由を尋ね、高度に難治性の症例及び腸球菌及び緑膿菌での耐性菌の割合が高かったことが影響しているかもしれないとの回答を得て、適応症に尿路感染症が含まれないことも考慮して了承した。なお、本剤の一般薬理試験において、本剤が自律神経系に影響を及ぼすことから、本剤の安全性について尋ねたところ、臨床の使用において特に問題になるとは考えられないとの回答を得て、これを了承した。しかしながら、呼吸・循環器系では、麻酔イヌの血圧低下・心拍出量の減少、心拍数の上昇及び左室内圧上昇速度変化が認められたことから、本剤により誘発された血中ヒスタミン濃度の上昇により二次的に血圧低下が引き起こされたのではないかと再度、尋ねた。申請者より、これらの現象が臨床における「循環性ショック」である可能性は低いと回答されたが、感作されていないイヌで認められること、高濃度(200 µg/mL)において本剤は単離ヒト皮膚肥満細胞からヒスタミンを遊離すること、臨床では、血管痛等の局所反応が副作用として認められていること等から、動物実験で認められた本剤により引き起こされる血圧低下と、臨床におけるショックや血管痛との関連性は否定しきれず、今後も臨床におけるショックや血管痛の発現には十分に留意するべきと審査センターは判断した。そのため、本剤と同時にシプロキサニ皮内反应用検査液の申請もなされていることを踏まえて、皮内試験とプリックテストの使い分け、本剤「適用上の注意(案)」の記載を、類薬(硫酸セフトキシム)を参考として、十分なものとするよう審査センターは求め、

適切な変更が行われたので、これを了承した。これらの審査センターの判断が妥当であるか、調査会において検討が必要と考える。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

健康成人男子（20～23才）を各3例を対象に、本剤 50mg、100mg 及び 200mg の単回投与試験が実施された。また、反復投与試験は、本剤 100mg～300mg を1日2回7日間を健康成人男子（20～24才）6例に1時間かけて点滴投与した。200mg 単回投与（n=3）での C_{max} $2.53 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ $0.20 \pm 0.01\text{hr}$ 、 $t_{1/2\beta}$ $3.5 \pm 0.3\text{hr}$ 、 AUC $6.66 \pm 0.73 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 及び CL $30.3 \pm 3.2\text{L/hr}$ で、200mg 反復投与（n=6）での13回目の C_{max} $2.01 \pm 0.11 \mu\text{g/mL}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ $0.15 \pm 0.03\text{hr}$ 、 $t_{1/2\beta}$ $3.1 \pm 0.6\text{hr}$ 、 AUC $5.74 \pm 0.71 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 及び CL $37.3 \pm 3.8\text{L/hr}$ であった。単回投与時及び反復投与での定常状態における C_{max} 及び AUC は投与量に比例して増加したが、 $t_{1/2\beta}$ 、 V_{ss} 及び CL は投与量及び注入速度の影響を受けにくいことが示された。また、反復投与時の血漿中シプロフロキサシン濃度のトラフ値は、ほぼ一定であることが示された。

また、本剤の唾液中への移行は良好であった。

本剤 300mg 1日2回1時間点滴静注の際の、投与後24時間における投与量に対する尿中排泄率は、シプロフロキサシン 58.1%、代謝物 M1 1.0%、M2 2.6%、及び M3 4.6%で、合計 66.3%が尿中排泄され、本剤の主たる代謝経路は尿中であると考えられた。また、定常状態での尿中排泄率から、本剤の代謝及び排泄パターンは変動しないと考えられた。本剤点滴静注時と経口投与時の薬物動態を比較したところ、本剤 200mg 錠経口投与後の C_{max} $1.41 \pm 0.09 \mu\text{g/mL}$ 、 t_{max} $0.98 \pm 0.13\text{hr}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ $0.61 \pm 0.10\text{hr}$ 、 $t_{1/2\beta}$ $3.49 \pm 0.24\text{hr}$ 、 AUC $5.42 \pm 0.21 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、本剤 200mg 注点滴静注時の C_{max} $2.06 \pm 0.07 \mu\text{g/mL}$ 、 t_{max} $1.50 \pm 0.00\text{hr}$ 、 $t_{1/2\alpha}$ $0.24 \pm 0.05\text{hr}$ 、 $t_{1/2\beta}$ $3.89 \pm 0.17\text{hr}$ 、 CL $30.6 \pm 1.3\text{L/hr}$ 及び AUC $6.60 \pm 0.27 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であった。

後期第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相一般臨床試験（内科系）において、高齢者（60～70才）6例の薬物動態学的検討が行われており、健康成人男子に比較して、 AUC の増加、 CL の低下、 C_{max} の上昇及び V_{ss} の低下が示唆された。また、腎機能障害者では、 C_{max} 及び AUC はクレアチニン・クリアランスの低下に伴って上昇した。そこで、高齢者及び腎機能障害者においては、本剤の投与量及び投与間隔を調節するよう「使用上の注意（案）」及び「添付文書（案）」へ以下の通り記載した。

- 高齢者への投与 本剤は主として腎臓から排泄されるが高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニン・クリアランス値に基づいて投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら投与すること。
- 血液透析患者 （2）本剤は主として腎臓から排泄されるが血液透析患者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニン・クリアランス値に基づいて投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
- 腎機能障害者に対する投与間隔の調整（参考）

（通常用量を1回 300mg 1日2回とした場合）：1回投与量 300mg で、 $C_{cr} \geq 61$ は12時間間隔ごと、 $31 \leq C_{cr} \leq 60$ は12～24時間間隔ごと、 $C_{cr} \leq 30$ は24～48時間間隔ごと。ただし、クレアチニン・クリアランス値 (mL/min) = $[\text{体重}(\text{kg}) \times (140 - \text{年齢})] / [72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})]$ 、女性の場合はこれに0.85を乗ずること。

本薬の分布については、ラット及びマウスでの血漿、肺、肝臓、脾臓及び腎臓中の未変化体濃度をバイオアッセイ法で定量したところ、本剤静注後の組織移行性は速やかであり、腎臓及び肝

臓で高く、血漿中濃度より高値であったが、脳への移行は認められなかった。また、 $[^{14}\text{C}]$ 標識した塩酸シプロフロキサシンの分布に関して、特定の組織への高濃度分布や残留性は認められていない。なお、少量の本薬は胎盤を通過し、妊娠ラットでの胎盤、羊水及び胎児への放射能の移行が認められた。

本薬は、ニューキノロン系抗菌薬であるため、有色ラット及びサル眼球の色素含有組織への移行が認められ、眼球色素（メラニン）への親和性が示唆された。

本薬の主排泄経路は尿中であった。また、授乳期ラットにおいて、本薬は未変化体として乳汁中に排泄されることが明らかになった。

以上を考慮し、使用上の注意（案）には、「妊婦あるいは妊娠している可能性のある婦人へは投与しないこと〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕」及び「授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること〔母乳中へ移行することが報告されている〕」と記載した。

審査センターでは、本薬の薬物動態パラメーターが、経口投与時と点滴静注時において、 C_{max} に差があるものの、 AUC にはほとんど差がなかったことから、本薬の抗菌活性に及ぼす影響は C_{max} と AUC のいずれが関与するのかについて回答を求めた。その結果、 AUC 等が抗菌活性の指標とされているとの回答が得られたことから、本剤の臨床上的有用性は、経口抗菌薬の投与が不能の患者で認められると審査センターは判断した（本審査概要書 臨床の項「本注射剤と経口剤との比較」参照）。

本薬の薬物動態パラメーターは、高齢者と健康成人とで差があるとされていたが、体表面積換算にすると差がなくなるのではないかと考え、計算を求めた。その結果、体表面積換算としても、高齢者における AUC の増加及び CL の低下は認められたことから、体表面積以外の要因（例えば腎機能低下）も考えられ、また、注意事項、投与間隔、及び投与量については、「使用上の注意（案）」及び「添付文書（案）」に明記するとの回答を得て、これを了承した。

また、血液透析患者においても、「使用上の注意（案）」に記載の、クレアチニン・クリアランス値から求められる投与量及び投与間隔が適応できるのか確認したところ、応用し得ると考えるとの回答を得て、これを了承した。

本薬はメラニン親和性が示唆され、海外での臨床試験における副作用として霧視が 3 件報告されているが、ネコを用いた毒性試験では、眼毒性は認められていない。

なお、薬物動態の検討に用いた測定方法、検出限界及び測定法のバリデーションについては、問題は認められなかった。

これらの審査センターの判断が妥当であるか、調査会において検討が必要と考える。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

本剤の臨床試験は、「抗菌薬の適応の標準化に関する研究」（昭和 57 年）及び「抗菌薬の適応のガイドライン（改正）」（昭和 62 年改正案）を参考に 年 月より第Ⅰ相臨床試験が開始されたが、 年 月より中等度以上の感染症を対象に実施された後期第Ⅱ相試験において、重篤な副作用としてショック症状 2 例（1 例は死亡）が認められたため、 年 月に本剤の臨床開発を一旦中止した。 年から、後期第Ⅱ相試験を再開するにあたっては、本剤のリスク・ベネフィットのバランスから、本剤を「特徴のある抗菌薬」と位置づけ、対象を「重症あるいは難治性感染症患者」と限定した。

第Ⅰ相から後期第Ⅱ相臨床試験までのまとめ

第Ⅰ相試験

第Ⅰ相試験においては、健常成人男子 45 名を対象とした、単回投与、反復投与試験が実施された。単回投与試験では、被験者 15 例のうち 5 例に血管痛、注射部位の発赤が認められたが、点滴終了後には消失した。また、尿沈渣鏡検の結果、分画尿に針状結晶が認められたことから、再度本剤投与後の尿中薬物結晶の有無を調査するため、同一用量・用法での単回投与試験を行った。その結果、排尿直後の新鮮尿では薬物結晶は認められず、蓄尿後の放置により結晶化したものと考えられた。これらの結果、本剤 1 回 300mg 1 日 2 回 7 日間までの忍容性が示されたと考えた。また、経口剤との比較試験を含めた薬物動態試験の詳細については、[吸収、分布、代謝、排泄に関する資料] の項に記載した。

前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相臨床試験は、1 施設 5 から 10 例を集積することを目的としたオープン試験として、本剤 100mg 又は 200mg 1 日 2 回投与、点滴時間 1～2 時間、投与期間 5～14 日の用法・用量で実施された。投与総数 148 例（内科 76 例、泌尿器科 72 例）中、完全除外例 3 例を除いた呼吸器感染症に対する臨床効果は 59.0%(36/61)、細菌学的効果は 62.3%(33/53)であり、複雑性尿路感染症に対する総合有効率は 55.3%(26/47)、細菌学的効果は 80.0%(48/60)であった。本試験においては中等症以上の呼吸器感染症及び尿路感染症患者を対象としていたが、呼吸器感染症における中等症（主治医判定）は 48 例、重症例は 7 例であり、8 例は軽症であった。複雑性尿路感染症の内訳は、複雑性膀胱炎 42 例及び複雑性腎盂腎炎 16 例であり、カテーテル非留置例及び留置例での本剤の有効率はそれぞれ、62.5%(15/24)及び 47.8%(11/23)であった。副作用発現率は、解析対象例 145 例中 17 例(11.7%)、臨床検査値異常変動は解析対象例 142 例中 16 例(11.3%)であり、いずれも軽度から中等度であった。なお、全般有用度解析対象例 130 例中での全般有用度における有用率は 53.9%(69/128、判定不能 2 例あり)であったが、「不満」が 33 例、「非常に不満」が 5 例報告された。

後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相臨床試験は、内科領域感染症、複雑性尿路感染症及び外科領域感染症患者を対象に、1 施設 5 から 10 例を集積することを目的としたオープン試験として、本剤 100mg 又は 200mg 1 日 2 回投与、点滴時間は少なくとも 1 時間以上、投与期間は内科及び外科領域感染症では 7 日間以上、複雑性尿路感染症では 5 日間以上とし、14 日を越えないとの用法・用量で実施された。

臨床試験中止までに集積された 77 例のうち全身状態重篤の 2 例を完全除外とし、抗菌剤併用 2 例、他施設からの重篤な副作用報告のため主治医の判断により中止した 1 例、副作用のために中止した 2 例を有効性の解析から除外した。有効性解析対象 70 例における有効率は、呼吸器感染症、尿路感染症及び外科感染症で、それぞれ、59.1%(13/22)、50.0%(12/24)及び 73.3%(11/15)であり、投与量別の有効率は、1 日 200mg 投与群で 52.8%(19/36)、400mg 投与群で 66.7%(20/30)であった。また、産婦人科領域で使用された症例が 6 例、14 日を越えて投与された症例が 4 例含まれた。感染症の重症度は主治医判定で、軽症 5 例、中等症 22 例、重症 21 例及び不明（尿路感染症）22 例であった。尿路感染症のうち、複雑性尿路感染症は 20 例であり、カテーテル非留置例における有効率は 60.0%(6/10)であった。また、本試験全体でみた場合の菌消失率は 70.7%(58/82)であったが、ブドウ球菌で 28.6%(2/7)及び緑膿菌で 43.8%(7/16)と低値であった。副作

用及び臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ、6.7%(5/75)及び17.6%(13/74)であり、その中にショック症状2例(1例は死亡)があり、この2例のうち非死亡例の1例で被験者の保存血清中には本剤(CPFX-BSA複合体)に対するIgG1抗体が検出され、「本剤との関連は明らかである」とされた。死亡した1例は、食道癌術後気管・胃ろう形成し、肺炎・縦隔炎を発症した60歳男性患者で本剤(200mg/回 1日2回)3回目の投与時、点滴開始約1時間後に右方共同偏視数秒出現に引き続いて4~5秒間の間代性痙攣が発生し、その後血圧低下、呼吸停止、応急処置にもかかわらず死亡したものである。剖検にて気管・胃部ろう孔部の縫合不全が認められている。本死亡例は基礎疾患重篤ではあるものの、本剤投与中に発症した事象であり、「本剤との因果関係は多分あり」と判断された。2例のショック症状発現により、国内における臨床試験はいったん中止することとなった。

再開後の後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験のまとめ

再開後の臨床試験においては、対象を「重症あるいは難治性感染症患者」に限定し、過敏症発現の可能性のある患者を対象から除外するために、臨床試験再開前に皮膚反応試験の方法についても検討を行った。呼吸器感染症においては、「感染症重症例、感染症中等症かつ基礎疾患中等症以上、前投与抗菌薬治療抵抗例」を重症あるいは難治性と判定したが、この分類は日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」(化療学会案)(1997年)に合致せず、また、プロトコールにおける判定基準は中等症以上を対象として設定されていた。また、化療学会案では、重症例については「通常の抗菌薬臨床評価には不適当であり、別途プロトコールを作成して治験を行うべき」と記載されている。

なお、尿路感染症に関しては、UTI薬効評価基準には重篤度別の判定基準が明記されていないことから、複雑性尿路感染症及び前投与抗菌薬治療抵抗例を難治性と判定した。

再開後の後期第Ⅱ相試験

再開後の後期第Ⅱ相臨床試験は、目標症例数を200例とし、本剤200mg 1日2~3回又は300mg 1日2回点滴静注し、1日投与量は600mgを越えないこととし、点滴時間は原則として1時間(ただし30分以内の点滴静注は避ける)、投与期間は14日を越えないことの用法・用量で実施された。呼吸器感染症、外科領域感染症及び尿路感染症における総症例数186例中、未投与12例、完全除外例8例を除いた166例中、審査センターの判断では軽症及び中等症は65例(尿路感染症では不明)であった。呼吸器感染症及び外科領域感染症において、化療学会案に合致する重症例(主治医判定)における臨床効果はそれぞれ70.8%(17/24)及び86.2%(25/29)であった。また肺炎における感染症重症度・1日投与量別臨床効果は、重症例において200mg×2で2/4、300mg×2で9/10であった。これらの結果は少数例であったことから、米国での臨床試験成績も参考として、本剤の至適用量は、1回300mg 1日2回とすることとした。複雑性尿路感染症32例での有効率は主治医判定で40.6%(13/32)、UTI薬効評価基準での総合有効率で28.0%(7/25)であり、1日投与量別の臨床効果でも用量相関性が認められなかった。そこで、世話人及び治験責任医師との合意の上、本剤の適応症として複雑性尿路感染症は申請しないこととし、第Ⅲ相試験は実施しないこととした。

軽症及び中等症感染症並びに尿路感染症をも含めた細菌学的効果(起炎菌の消失)は60.8%(101/166株)で、MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)50.0%(9/18)、*S. aureus*+MSSA 45.5%(5/11)、腸球菌38.9%(7/18)及び緑膿菌40.0%(16/40)では低値であった。なお、152例中での全

般有用度における有用率は61.2%(93/152)であったが、「不満」が29例、「非常に不満」が2例報告された。

第Ⅲ相比較試験

第Ⅲ相比較試験は、CAZを対照薬として、細菌性肺炎患者を対象に無作為化非盲検群間比較試験（中央登録による逐次割り付け）で実施された。目標症例数は1群100例の200例とし、本剤300mgあるいはCAZ 2000mgを朝・夕の1日2回点滴静注投与、点滴時間は原則として1時間、投与期間は原則として14日（28回投与）の用法・用量で実施された。総数230例中、皮内反応試験陽性26例及びその他の対象不適格3例を除いた201例のうち、101例に本剤が、100例にCAZがそれぞれ投与された。感染症の重症度は、本剤群において、中等症85例、重症6例、対照薬であるCAZ群において、中等症64例、重症11例であった。中等症を含めて同等性（非劣性）検証を行ったところ、本剤群の有効率85.7%(78/91)、CAZ群の有効率84.0%(63/75)で、△10%での同等性（非劣性、 $p=0.018$ ）が証明された。しかしながら、起炎菌別細菌学的効果を検討したところ、菌消失率は、本剤群78.9%(30/38)、CAZ群100%(28/28)となり、本剤による菌消失率はCAZに比して有意に低値であった（Fisher: $p=0.017$ ）が、背景因子の比較においても、一定の傾向は認められず、この原因を明らかにすることはできなかった。

なお、両群間での全般有用度における有用率は本剤群76.8%(73/95)、CAZ群77.2%(66/80)で、うち「不満」は本剤群18例、CAZ群12例であったが、「非常に不満」と判定されたものはなかった。

第Ⅲ相一般臨床試験

第Ⅲ相一般臨床試験は、内科系及び外科系の患者を対照とし、また可能な患者においては体液中濃度、組織内濃度を測定し、本剤の体内動態を検討する目的で、オープン試験として実施された。目標症例数は内科系60例、外科系100例とし、本剤300mg 1日2回点滴静注し、1回の点滴時間は原則として1時間（ただし30分以内の点滴静注は避ける）、投与期間は3～14日間の用法・用量で実施された。内科系においては、総症数68例中、皮膚反応試験陽性2例を除いた66例に本剤が投与された。この内、化療学会案に合致する重症例（主治医判定）における臨床効果は64.0%(16/25)であった。

また、外科系においては、総症数99例中、皮膚反応試験陽性11例及び同意を撤回した1例を除いた87例に本剤が投与された。化療学会案に合致する重症例（主治医判定）における臨床効果は80.6%(29/36)であった。

レトロスペクティブな解析（特殊な患者を対象とした本剤の臨床成績）

① 他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者

対象となる患者は呼吸器感染症での7例で、本剤の有効率は4/7であった。

② カルバペネム系や第3世代セフェム系注射用抗菌剤が無効の患者

第3世代セフェム系注射用抗菌薬無効例における本剤の有効率は75.0%(30/40)であった。カルバペネム系注射用抗菌剤無効例は、外科及び内科感染症28例で、本剤の有効率は78.6%(22/28)であった。

また、第3世代セフェム系注射用抗菌薬無効例は、カルバペネム系薬剤も無効のダグラス窩膿瘍で1例であったが、本剤は有効であった。

③ 経口抗菌薬が投与不能の患者（①及び②を除く）

経口投与不能例 68 例に対する本剤の有効率は、82.4%(56/68)であった。

安全性

皮膚反応が実施された後期第Ⅱ相以降の試験において、皮内テストの陽性率は 8.7%(45/517)で、プリックテストの陽性率は 5.2%(3/58)であった。また、皮膚反応試験が実施され、陰性であった症例 426 例では、本剤が投与されてからショック等の重篤な過敏症状は認められなかった。

再開後の後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験において、軽症及び中等症感染症並びに尿路感染症をも含めた有害事象解析対象症例 413 例中、本剤との因果関係が「関係あるかもしれない」以上と判定された副作用は 30 例(7.3%)、38 件に認められた。主なものは、局所（注射部位）での静脈炎等が 13 件（血管痛の 1 例は重度）、消化器系での嘔気、下痢等が 8 件、中枢・末梢神経症状 5 件、及び皮膚・皮膚付属器症状 4 件であった。また、臨床検査値解析対象例 403 例のうち臨床検査値異常変動は 64 例(15.9%)に 132 件認められ、主なものは、GPT 上昇 8.2%、GOT 上昇 7.2%、γ-GTP 上昇 4.1%、好酸球増多 3.7%、ALP 上昇 3.6%、LDH 上昇 1.5%及び BUN 上昇 1.0%であった。副作用として痙攣（四肢）を生じた症例をも含めた 14 例及び臨床検査値異常による 2 例で本剤の投与が中止された。なお、これらの臨床試験における死亡例 8 例については、「本剤との関連なし」とされている。

参考として、年～年に米国 53 施設で実施された臨床試験においては、本剤 200mg 又は 300mg 1 日 2 回投与、点滴時間は少なくとも 30 分、投与期間 14 日以内（少なくとも 4 日間）の用法・用量で実施され、有害事象発現率は、安全性解析対象例 1869 例で検討され、本剤との関連性が「あり」又は「関係あるかもしれない」は、295 例(15.8%)に 466 件認められ、副作用による中止例が 45 例であった。主な副作用及び臨床検査値異常変動は、局所（注射部位）での静脈炎等が 83 例、95 件(4.4%)、代謝・栄養系での GPT 上昇、GOT 上昇等が 76 例、146 件(4.0%)、消化器系での嘔気、下痢等が 56 例、77 件(3.0%)であった。また、少数ながら、神経系での痙攣発作が 10 件、心・血管系での心肺停止 2 件、頻脈 2 件、低血圧 2 件、及び特殊感覚での霧視 3 件が認められた。なお、副作用の重篤度別の分類は行われていない。

審査センターにおける主要な審査ポイント

〔全般的問題点〕

審査センターでは、以下の 1) から 4) に示す理由により申請時の効能・効果の見直しを求めた。なお、申請時の効能・効果は下記の通りである。（下線は審査の過程で申請者により削除/変更される部分）

ブドウ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、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、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属のうち本剤感性菌による重症あるいは難治性の下記感染症

- ・敗血症
- ・外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
- ・慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
- ・胆のう炎、胆管炎
- ・腹膜炎
- ・骨盤腹膜炎

・子宮旁結合織炎

- 1) シプロキシサン錠のバイオアベイラビリティが高く（基礎と臨床 31: 2503-2512, 1997）によれば 82.5%；海外公表論文（Proc 1st International Ciprofloxacin Workshop, Excerpta Medica 111-121, 1986）では 85%；（基礎と臨床 31: 2701-2725, 1997）における健康成人男子 6 名における 300mg 1 時間点滴静注時のシプロフロキシサシンの AUC は から健康成人男子 6 名で得られた 300mg 経口投与時のシプロフロキシサシンの AUC と同じであり、C_{max} は点滴静注時が経口投与時の 1.9 倍高い）、経口投与可能な患者であればシプロキシサン注を使用することなく既承認のシプロキシサン錠を投与することによりシプロキシサン注とほぼ同様の血中薬物動態の確保が可能であると判断したこと。
- 2) 本邦における現在の感染症治療現場の状況から判断すると、シプロキシサン注の適用対象は、カルバペネム系抗菌薬が無効な重症患者あるいはβ-ラクタム系抗菌薬に対してアレルギーの既往のある重症患者等が最も想定される適用対象群であろうと考えたこと。
- 3) 各症例における重症あるいは難治性との判断において申請者（主治医判定を採用）と審査センターの見解に相違が認められた症例が多かったこと。
- 4) 各症例における経口投与不能例との判断において申請者（主治医判定を採用）と審査センターの見解に相違が認められた症例が多かったこと。

の 4 点を踏まえて、効能・効果の見直しを筆頭にした申請資料の全面的見直しを申請者に行わせた。

申請者は、まず以下のような主張を行った。シプロフロキシサンは、幅広い抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を示すニューキノロン薬であり、その経口剤が既に市販され、高いバイオアベイラビリティと良好な組織移行性が認められ、各種感染症の治療に世界中で広く臨床使用されているものの、入院加療を必要とする感染症患者の中には、経口抗菌剤の投与が不可能であったり、経口剤では十分な効果が期待できない症例も多数あること。そして、このような症例に対してはセフェム系（第 3 世代）やカルバペネム系の注射用抗菌剤が用いられているが、これら薬剤が無効であったり、副作用のため使用しがたい症例も少なくはなく、シプロキシサン注は既承認の注射用抗菌剤とは異なる化学構造と作用機序を持つことから、臨床現場のニーズに応え得るものと考えられること。この主張に基づき、申請者は、重症あるいは難治性感染症を対象に実施した後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相臨床試験で集積された症例のうち、後期第Ⅱ相試験で臨床的有用性は期待されないと結論された尿路感染症例、並びにシプロフロキシサン経口剤や他の注射用抗菌剤でも治療可能であったと考えられる症例を除いて再集計を行い、申請時効能・効果を再検討した。すなわち、前述のような臨床現場における必要性、注射用抗菌剤としての存在意義を勘案し、レトロスペクティブではあるが、集積症例中、①セフェム系やカルバペネム等の抗菌剤にアレルギーの既往を有する症例、②前治療薬として第 3 世代セフェム系やカルバペネム系注射用抗菌剤が用いられて無効であった症例、③経口抗菌剤が投与不能の症例について、その患者背景、本剤の有効性・安全性を検討した。その結果、それぞれ少数例の解析可能症例とはなったが、本剤の臨床効果が確認でき、疾患別の臨床効果（有効率）は、敗血症 6/8、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染 93.3%(42/45)、肺炎 77.8%(21/27)、胆のう炎、胆管炎 71.4%(10/14)、腹膜炎 77.8%(21/27)、子宮旁結合織炎（骨盤死腔炎を含む）3/5 で、特に重篤な副作用も認められなかったことから、前述した当初申請時の感染症のうち、下線部分を削除

し、「経口抗菌剤が投与不能で、カルバペネム系や第3世代セフェム系注射用抗菌剤が無効の患者、あるいは他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者に適応を限定すること」により、本剤が有用な抗菌剤として新たな治療選択肢になり得ると判断して、最終的な効能・効果を設定したとの回答を得て、審査センターは了承した。この判断の妥当性につき調査会での検討が必要であると考える。

本注射剤の経口剤との比較

ニューキノロン薬の臨床効果（殺菌作用）をAUCよりもCmaxで一元的に説明できると当初申請者は主張し、同一投与量を投与した場合、経口製剤と静注製剤のAUCが同じであってもCmaxが若干高くなる注射製剤の有用性の方が高いと主張していたが、審査センターは*Clin Infect Dis* (27:33-39, 1998)にも述べられているように、AUC/MIC比あるいはPAE (post antibiotic effect) もニューキノロン薬の殺菌作用に大きく寄与していることから、静注製剤の経口製剤に対する優越性についての申請者の主張について再考察を求めた。申請者は同一の臨床試験により得られたデータに基づいた数値ではないと断った上で、本剤 300mg 1日2回1時間点滴静注及び経口製剤 200mg 1日3回経口投与時の薬物動態特性と今回申請時の臨床分離株に対するMIC₅₀及びMIC₉₀値を用いて、Cmax/MIC比、AUC/MIC比、AUC>MIC (MICを越える血漿中濃度-時間曲線下面積)、Time>MIC (MICを越える血漿中シプロキサシン濃度を維持する時間)を*S. aureus* (MSSA)、*S. pneumoniae*、*E. faecalis*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*E. cloacae*、*P. aeruginosa*、*H. influenzae*の各菌種について算出した。Cmax/MIC比については全菌種において点滴静注時の値が経口投与時の値を約3倍上回ったが、AUC/MIC比、AUC>MIC、Time>MICについては点滴静注時と経口投与時でその値に差異は認められなかった。結果、申請者は「本注射剤は、少なくとも経口剤と同等以上の臨床効果が期待し得るものと推察する」との主張に考え方を変更した。薬物動態学的特性と臨床細菌学とを複合した観点から、本注射剤と経口剤の差別化をどう考えるべきかについて調査会において検討が必要であると考える。

慢性気道感染症（慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染）に対する本剤の臨床的有用性

慢性気道感染症に対してシプロキサシン注の使用が想定される患者は、経口投与不能例あるいは適切に選択された注射用抗菌剤による治療でも無効な症例になるであろうと審査センターは考えて、症例記録用紙・申請資料の見直しを行った。見直しの中で、前治療（申請者の定義：本剤投与開始前3日以内の抗菌剤治療）がないまま本注射剤の投与が漫然と開始されていたり、他領域感染症での臨床試験（今回申請）に比べて、注射用抗菌剤が無効で本剤投与がなされた症例が著しく少ないなど、慢性気道感染症領域の登録症例には症例選択基準で規定されている重症あるいは難治性と呼べる症例が臨床的にみて少ないことを審査センターは指摘した。更に申請者あるいは主治医が「経口投与不能」とした症例には、慢性呼吸不全の病状安定期であるにもかかわらず、慢性呼吸不全と診断（申請者の診断定義ではPaO₂ 60 torr 以下あるいはPaCO₂ 45 torr 以上）されているだけで経口投与不能であると判定されていたり、慢性気道感染症患者では、病状安定期に緑膿菌が喀痰中に検出されることは珍しくないにもかかわらず、そのような患者に本注射剤の使用の必然性があるかのように判断されていたり、病状のコントロールが良好であれば経口抗菌剤で十分対処可能であると考えられるような担癌患者、糖尿病患者あるいは自己免疫疾患患者をこれら基礎疾患の重篤度などを考慮することなく画一的に経口投与不能として取り扱っ

ているなどの問題点を指摘したところ、最終的に申請者から慢性気道感染症の効能を全て削除するとの回答を得て、審査センターはこれを了承した。

また審査センターは慢性気道感染症における主たる起炎菌のひとつである緑膿菌へのシプロフロキサシンの *in vitro* 感受性がシプロキサニル錠承認時に比べて低下しているが、臨床的に不都合とならないか尋ねたところ、申請者は、確かに経口製剤承認時に比べて臨床分離株に対する *in vitro* 感受性は低下しているものの、他の既承認ニューキノロン系抗菌剤と比べた場合（他剤の感受性は、日化療誌 43:12-26, 1995; 同 44:610-625, 1996; 同 46:343-361, 1998 による）には、本剤が依然として緑膿菌に対して優れた抗菌力を有しているとの回答を得た。この申請者の回答の妥当性につき調査会での検討が必要であると考える。

適応症として尿路感染症を申請しなかった理由

後期第Ⅱ相試験（新たに開始した臨床試験）において重症あるいは難治性尿路感染症も対象として試験が実施されていたにもかかわらず申請効能に尿路感染症が含まれなかった経緯の詳細が資料で不明確であったため、申請者にその詳細を尋ねた。後期第Ⅱ相試験では 35 例の尿路感染症（複雑性尿路感染症 32 例、急性腎盂腎炎 1 例、副睾丸炎 2 例）が有効性解析対象となり、主治医判定による有効率は 45.7%（16/35 例）、UTI 薬効評価基準（日化療誌 45:203-247, 1997）では総合有効率 28.0%（7/25 例）となり、1 日投与量別にみた臨床効果では用量間（400mg 以下群 vs 600mg 群）に差異が認められず、更に従来の注射用抗菌剤で複雑性尿路感染症を対象として得られている成績（西日本泌尿 54:97-112, 1992; Chemotherapy 40(S-1):631-645, 1992; 西日本泌尿 54:254-271, 1992; 西日本泌尿 54:954-969, 1992）に比べて、本剤の成績が極めて低値であったことから、世話人及び治験責任医師の合意のもとに、重症あるいは難治性の尿路感染症治療における本剤の存在意義は極めて低いと判断し、第Ⅲ相試験において尿路感染症に対する検討は実施しないこと、本剤の適応症として複雑性尿路感染症を申請しないことを申請者は決定したとの回答を得て、これを了承した。

また、有効率が低くなった理由を尋ねたところ、カテーテル留置例 52.0%（UTI 薬効評価基準合致例で 13/25 例）、拒絶症例 50.0%（16/32 例）、術後症例 34.4%（11/32 例）、前治療抗菌剤無効例 28.1%（9/32 例）など、本試験に難治度の高い症例が従来の他剤の試験より多く含まれていたこと、また本剤に対する感受性が低い腸球菌や緑膿菌が多く分離されていたことが有効率の低くなった理由であるとの申請者の回答を得て、これを了承した。

〔後期第Ⅱ相試験（新たに開始した臨床試験）〕

至適用量を本試験に基づき 1 回 300mg 1 日 2 回（1 日投与量 600mg）とした根拠について、試験の目的や目標症例数の設定も含めた解析計画等と関連づけて説明するように求めたところ、以下のような回答を得て、これを了承した。

本試験は「重症及び難治性感染症患者における有効性・安全性、有用性及び用法・用量について検討する。また可能な患者において体液中・組織中濃度を測定する。」ことを目的として実施され、データ解析方法については「臨床効果、細菌学的効果、総合臨床効果、概括安全度、有用性については疾患別、投与量別に検討する。副作用、臨床検査値異常についてはそれぞれの頻度を求める。その他、上記集計に加え、本剤の特徴を明らかにするための層別集計など、必要に応じて解析を行う。」とのみプロトコルには記載されていた。すなわち対象を重症及び難治性感染症に限定した場合、各症例の背景因子が非常に複雑であり、その均質性を確保することが困難

であること、本邦において臨床評価の確立されている対照薬もなく、期待すべき有効率も一概に規定できないこと、更に重症感染症に対しては通常、複数の抗菌剤による併用療法が行われるため、治験薬による単独療法が可能な被験者はごく少数で、かつ脱落例も多くなることが予測されるなど、仮説検証を目的とした比較対照試験を実施するには種々の問題があり、比較試験で本注射剤の臨床用量を検証することは事実上不可能であり、検証を目的とした例数設定を行わなかった。そこで、用量反応関係を検討するために、400mg/日(200mg×2回)投与群と600mg/日(300mg×2回)投与群の2群間で、臨床効果、細菌学的効果、総合臨床効果、概括安全度、有用度を全例で、あるいは必要に応じて疾患群別に比較し、その結果、外科領域感染症及び尿路感染症においては、両群間に有効率の差異は認められなかったが、呼吸器感染症、特に肺炎については600mg/日投与群で87%(20/23例)と400mg/日投与群の58.3%(7/12例)に比べて、有意に高い有効率が得られ、更に、感染症重症度が重症の症例では、呼吸器感染症、外科領域感染症ともに有効率が600mg/日群でより高く確実な効果が得られることが示唆された。一方、安全性については、副作用、臨床検査値異常の発現率とも、両群間で差がなく、概括安全度については400mg/日群で81.1%(60/74例)、600mg/日群で84.3%(75/89例)の安全率が示され、有用率は400mg/日群55.1%(38/69例)、600mg/日群66.3%(55/83例)であった。

以上の成績から、本剤1日投与量600mg(主として1回300mg1日2回)投与は、特にICU入室時、外科術後感染症あるいは内科的重症感染症で経口剤内服が困難な症例に対して、その臨床的有用性が期待できるものと考えられたと結論し、その結論を踏まえ、第Ⅲ相臨床試験における本剤の用法・用量を1回300mg1日2回に設定した。

〔第Ⅲ相比較試験〕

細菌学的効果(菌消失率)で対照薬(CAZ)と比較して本剤は劣っていたが、臨床効果(有効率)では本剤と対照薬とが△10%で非劣性が検証されており申請者は本剤と対照薬とは臨床的に同等であると結論づけていたことから、菌消失率の劣った理由と臨床的に同等であるとの主張の妥当性を審査センターは尋ねた。申請者は菌消失率の劣った理由として、肺炎球菌(*S. pneumoniae*)に対する本剤の抗菌力がCAZよりも劣っていることに起因する可能性があるとは回答すると共に、「臨床効果から本剤とCAZが同等であると結論した妥当性について」という項を資料中に起こして、申請者の主張を記載した。これら申請者の判断と、その主張の妥当性について、調査会における検討が必要であると考える。

なお、本剤のドイツにおける添付文書では「肺炎球菌による肺炎患者の外来治療に第一選択薬として使用しない」との記載がある。

また審査センターは、本試験において割付違反及び市販品投与の発生した経緯の説明を求めると共に、「薬効評価に不適」、「投与量不足」がCAZ群にのみ発生し、群間で解析除外例に不均衡が生じた理由についても尋ねたところ、割付違反(本剤群1例、CAZ群1例)は、それぞれ治験薬の払い出しの間違いと治験担当医師の勘違いにより発生し、市販品投与(全てCAZ群)も治験担当医師による処方箋の記載ミス(商品名を記載)あるいは治験薬払い出しを担当する薬剤部の勘違いにより発生したとの回答を得て、これを了承した。

投与群間で解析除外例に不均衡を生じた理由に関しては、まず合併症に問題があり、薬効評価に不適とされ有効性解析対象例から除外された5例はいずれもCAZ群であったが、治験薬の割付は中央登録による動的な割付(逐次割り付け)により実施されておりCAZ群に偏った理由は不明

である。また、治験担当医師による臨床効果判定は、「やや有効」1例、「判定不能」4例となっており、薬効評価上、CAZ群に不利となるような取扱はされていないとの回答を得て、これを了承した。一方、投与量不足（1回1g、1日2回）のため、解析対象から除外された症例は7例で、やはりいずれもCAZ群であった。これはCAZの承認用法・用量が「通常成人には症状により1日1～2g（力価）を2回に分割し静脈内に注射する」となっており、本治験の用法・用量がこの通常用量の倍量となっていることが治験担当医師や治験薬管理者に徹底されていなかったことに起因するとの回答を得て、これを了承した。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(注)があった他は、薬事法施行規則第18条の4の3に規定する基準（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考える。

(注)治験実施計画書からの逸脱、申請資料中の数値の転記ミス等。

医薬品機構より報告された資料適合性調査結果の報告を了承し、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、「適合」とされた。

4. 審査センターとしての総合評価

審査センターでは、提出された資料について検討し、本剤のリスク・ベネフィットは以下のような点であると考えた。

- 1) 既存のシプロキサシンの吸収が良好であり、シプロキサシンの承認の用法・用量において、注射剤200mg単回投与後の抗菌活性に影響を及ぼすと考えられるAUCと同程度のAUCを与えることができる。よって、シプロキサシン注射剤によりベネフィットを得る患者は、シプロキサシン錠を使用できない患者と考える。
- 2) 本剤は肺炎球菌への適応を持たず、ブドウ球菌、腸球菌及び緑膿菌の耐性化も進んでいる。よって、本剤の抗菌スペクトルに特段の特徴は見出しがたいと考える。
- 3) 中等症以上の細菌性肺炎を対象とした、本剤とセフトジジムを対照薬とした比較試験において、本剤による菌消失率は、対照薬に比較して有意に低かった。よって、中等症以上の細菌性肺炎患者には、本剤よりもセフトジジムの用いる方がメリットが高いと考える。ただし、セフトジジムにアレルギーの既往を有する患者には、本剤使用のメリットがあると考ええる。
- 4) 本剤の安全性については、国内後期第Ⅱ相試験で、1例の死亡例が生じ、臨床開発が一旦

中止されたことから、十分な安全対策が必要であると考え。申請者が、ニューキノロン剤で、初めての皮内反应用検査液を開発し、使用上の注意（案）に、皮内反応の実施を明記したことは、一つの方策であると考え。

また、申請者が本剤のメリットとして主張していた「重症及び難治性」の患者が本臨床試験中にどの程度含まれていたのかを確認した。日本化学療法学会のガイドライン（日化療誌 45:779-785, 1997）では、本剤の対象となる「重症の患者」は、「通常の抗菌薬臨床評価には不适当であり、別途プロトコールを作成して治験を行うべき」とされている。そこで、本ガイドラインに沿って、患者の重症度を見直しをさせた。また、難治性の定義も不明確であることから、個別の症例について重症度及び難治度を確認しながら、本剤の有効性と安全性を検証する必要があると考え、審査センターで個々の評価を行った。本剤開発の臨床試験は、「抗菌薬の適応のガイドライン」（案）に沿っておらず、また、菌種別の臨床分離株数も 30 株に満たないものが多かった。

以上のような検討を行った結果、本剤の効能・効果には変更が必要と考え申請者に検討させたところ、申請者より、患者に与えるリスク・ベネフィットのバランスを考慮し、「経口抗菌剤が投与不能で、カルバペネム系や第 3 世代セフェム系注射用抗菌剤が無効の患者、あるいは他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者に適用を限定する」とこととするとの回答を得た。これらの患者群に本剤の使用を限定すれば、本剤が患者に与えるメリットがあると審査センターは判断し、本剤の承認は可能であると考え。

審査センターでは、本剤の適応菌種とされた菌種の耐性菌の出現率については、特に、ブドウ球菌と緑膿菌を中心に、市販後における十分な調査が必要と考える。

なお、本剤は、毒薬・劇薬には該当しないと考える。

審査報告（２）

平成 12 年 3 月 14 日

【販売名】	シプロキシサン注 200mg、同 300mg、シプロキシサン皮内反应用検査液
【一般名】	シプロフロキサシン
【申請年月日】	平成 9 年 6 月 30 日
【申請者】	バイエル薬品株式会社
【効能・効果】	（下線部は調査会後に変更された箇所） ブドウ球菌属（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を除く）、腸球菌、大腸菌、 クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌のうち本剤感性菌による 下記感染症。 ・敗血症 ・外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染 ・肺炎 ・胆のう炎、胆管炎 ・腹膜炎 <u>ただし、他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者あるいは第 3 世代セフェム系、カルバペネム系注射用抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で、かつ経口抗菌剤が投与不能の場合に適用を限定すること。</u>
【用法・用量】	（下線部は調査会後に変更された箇所）： シプロフロキサシンとして、通常、成人には 1 回 300mg を 1 日 2 回点滴静注する。<u>なお、症状に応じて 1 回 400mg 1 日 2 回まで増量できる。</u>点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖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）。

審査内容

本品目は旧新医薬品第四調査会において審議されている。

調査会審議：平成 11 年 10 月 4 日

調査会審議においてシプロフロキシサンの経口剤と注射剤の比較では、Cmax/MIC 以外の薬物動態パラメータに差がないため注射剤の使用は非常に限定されとの見解から、以下の 9 点が指示事項とされた。

- 1) 本剤の臨床試験成績は、申請者が主張する効能・効果における本剤の有効性を保証する科学的根拠としては質、量とも不十分と考えるので、申請者の見解を示すこと。
- 2) 本剤の臨床試験を重症、難治性感染症を対象として行い、少なくとも当初経口剤と同等以上の臨床効果が得られると予想していた科学的根拠を説明すること。
- 3) 本剤の臨床試験における「カルバペネム系や第 3 世代セフェム系注射用抗菌剤が無効の患者、あるいは他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者」で、かつ「経口抗菌剤が投与不能」な患者に対する本剤の有効性をデータから整理して明示すること。
- 4) 本剤臨床試験における他剤無効判定基準を述べ、カルバペネム系、第 3 世代セフェム系抗菌薬無効症例に対する本剤の有効性を説明すること。
- 5) 尿路感染症について、国内後期第 II 相臨床試験の結果と、ドイツ及び米国における臨床試験

の結果、並びに国内前期第Ⅱ相臨床試験における結果の異なる理由を考察すること。

- 6) 本剤の適応菌種の妥当性について説明すること。
- 7) 本剤の安全性及び安全対策について申請者の見解を示すこと。
- 8) 本剤の効能・効果での対象患者数の申請者の予想と、適応症例が極めて限られることについての医療現場への伝達手段を説明すること。
- 9) 本剤の投与量が経口剤と比較してほぼ同程度に設定されている理由を第3世代セフェム系注射剤及び経口剤の場合と比較して科学的に説明すること。

- 1) 本剤の臨床試験成績は、申請者が主張する効能・効果における本剤の有効性を保証する科学的根拠としては質、量とも不十分と考えるので、申請者の見解を示すこと。

申請者の回答は以下の通りである。臨床試験において示された有効率から本剤の有効性は明らかにカルバペネム系薬剤に劣る可能性が示されているが、本剤の効能・効果を「カルバペネム系や第3世代セフェム系注射剤が無効の患者」としたのは、これらの薬剤と比較してより本剤で高い臨床効果を期待し得る、あるいは本剤がこれらの薬剤に代わり得ることを意味するものでなく、これらの薬剤が無効でその後を用いるべき抗菌薬の選択に苦慮する場合に本剤が新たな選択肢になり得るとの意図によるものである。本剤の臨床試験プロトコールでは対象選択基準に「経口抗菌剤が投与不能で、カルバペネム系や第3世代セフェム系注射用抗菌剤が無効の患者、あるいは他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者」との規定を設けていなかったため、これらを裏付ける臨床例が集積されていないのは事実である。しかしながら、調査会指示事項にあるように、本剤の効能・効果を「経口抗菌剤が投与不能で、ペニシリン系、セフェム系及びカルバペネム系注射用抗菌薬並びに他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者」とすると、事実上本剤の適用となる患者は皆無に近いと考える。以上から本剤の効能・効果の記載を経口抗菌薬が投与不能であることが必須条件であることが明らかとなるように「ただし、他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者あるいは第3世代セフェム系、カルバペネム系注射用抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で、かつ経口抗菌剤が投与不能の場合に適用を限定すること。」とし、＜効能・効果に関する使用上の注意＞には「また、これらの疾患であっても、本剤は第3世代セフェム系、カルバペネム系注射用抗菌剤による前治療無効例に二次選択薬として使用すること。」を追記することとした。

審査センターはこれらの回答を了承した。

申請者は、第Ⅲ相比較臨床試験を、非盲検試験としたのは、本剤と対照薬セフトジムの両剤は、製剤の形態から識別が可能であり、二重盲検比較試験を実施するためには、ダブル・ダミー法を用いなくてはならないため、対象患者と治験担当医師の双方にとって大きな負担となると考え、無作為化非盲検群間比較法を採用し、割付は中央登録方式で実施したと回答した。非盲検試験で主要評価項目を「臨床症状、検査所見などの推移をもとにした」主観性の強い「臨床効果」と設定したのは、臨床試験実施当時、日本化学療法学会等で認知された呼吸器感染症に対する抗菌薬の臨床効果の統一判定基準がなかったためであり、薬効評価の客観性を期するために症例検討委員会を設けた。症例検討委員会では、割付薬剤名をブラインド化し、新たにランダムコードを付した症例記録用紙及び胸部X線陰影をもとに、症例ごとに感染症診断名、感染症重症度、臨床効果、細菌学的効果、随伴症状、臨床検査値の異常変動、概括安全度及び有用性に対する治験担当医師による判定の妥当性並びに症例の採否が検討された。委員会における判定が治験担当医

師の判定と一致しない場合には、治験担当医師に再度検討を要請し、両者の一致を求めているとの回答をした。

審査センターは、さらに症例検討会における判定が治験担当医師の判定と一致しなかった症例の内訳、症例検討委員会と治験担当医師との協議結果並びに最終的な判断結果を示し、考察するように求めた。申請者は「感染症診断名」、「感染症重症度」及び「臨床効果」について判定が一致しなかった症例の内訳並びに効果判定や症例採否の変更内容を明らかにした。また、症例検討委員会による症例採否及び臨床効果判定の変更が行われる前の主治医による臨床効果判定について解析を行ったところ、本剤群は対照薬群と比較して臨床効果において同等（非劣性）であるという結論に変わりはないと回答した。審査センターは、これらを了承した。

第Ⅲ相比較臨床試験での細菌学的効果において、本剤群(78.9%、30/38 例)が対照薬（セフトジジム）群(100%、28/28 例)と比べ「有意に劣っていた($p=0.017$)」にもかかわらず、「臨床効果と同等に扱うことは適切でない」と判断し、臨床効果において同等性（非劣性）が証明されたと結論したのは、細菌学的効果を判定し得た症例は有効性評価例の約 40%と少ないこと、細菌学的検査結果には起炎菌の決定、感受性測定等において一部不確実な要素があること、細菌感染症の治療目的として最終的には臨床症状の消失、改善が求められると判断したからであると申請者は回答した。また、細菌学的効果において本剤群が対照薬群に比し有意に劣っていた原因は、肺炎球菌の菌消失率が本剤群で低かったためと考えられ、本剤群で存続した肺炎球菌の菌株 5 株の内訳は、中等症 4 例、重症 1 例で、臨床効果は、中等症では 14 日投与で有効、重症では 4 日間投与で無効であった。これら 5 株のうちシプロフロキサシンの MIC が測定された 4 株の MIC はいずれも $0.39 \mu\text{g/mL}$ と感受性は保たれており、細菌学的効果を感じ性から説明することはできなかった。以上から、肺炎球菌を効能・効果から削除したいと回答した。

審査センターは、肺炎球菌単独感染例での本剤群及び対照群での菌消失率は、それぞれ 58.3% (7/12 例)及び 100%(8/8 例)との申請者の回答から、肺炎球菌単独感染例を除いての本剤群と対照薬群との菌消失率を求めたところ、それぞれ 88.5%(23/26 例)及び 100%(20/20 例)であったことから、これらの回答を了承した。

第Ⅲ相比較臨床試験において、解析除外症例数が本剤群 9.9%(10/101 例)、対照薬群 25%(25/100 例)($p=0.0084$)と有意に異なるのは、対照薬群のみで解析除外症例となった理由（市販品投与による除外例 4 例、投与量不足による除外例 7 例、合併症による除外例 5 例）が存在したためであり、その他の理由（対象外疾患、軽症例、前投薬違反、中止例、割付違反、併用薬違反）による除外例は、本剤群 10 例、対照薬群 9 例であり、両群間に差はみられなかった。また対照薬群の除外例が本臨床試験成績に及ぼす影響については、解析対象例を全登録例（ITT 解析）としても、有効率は本剤群 78.2%(79/101 例)、対照薬群 73.0%(73/100 例)であり、有効性解析対象例において、本剤群 85.7%(78/91 例)、対照薬群 84.0%(63/75 例)と比し臨床効果における両剤の同等性検定（非劣性）の結果が変わらないことから、除外率の有意な差が本臨床試験の結論に大きく影響することはないと判断しているとの回答を得た。

審査センターは、この回答を了承した。

2) 本剤の臨床試験を重症、難治性感染症を対象として行い、少なくとも当初経口剤と同等以上の臨床効果が得られると予想していた科学的根拠を説明すること。

本剤は経口剤と比べ C_{max} が若干高くなる以外は、薬物動態パラメータに差異が認められないことから、重症、難治性感染症に対して経口剤を上回る臨床効果は期待できない。しかしながら、患者の状態によっては経口投与が不可能であったり、経口投与では期待すべき血中濃度に達しないこともあり、このような観点から、本剤は経口剤と比較して、より高い効果が得られるということだけでなく経口剤のみではカバーできない患者も含めてより多くの患者に対して有効性が期待できるという意味で重症、難治性感染症に対して少なくとも経口剤と同等以上の臨床効果が得られると申請者は考えていたと回答した。

しかし、経口剤で適応症とされている慢性気道感染症、尿路感染症に対して、本剤は今回の臨床試験において有効性が証明されていない。慢性気道感染症に対する本剤の有効率は、慢性気管支炎 77.8% (14/18 例)、びまん性汎細気管支炎 90.9% (10/11 例)、気管支拡張症 (感染時) 61.3% (19/31 例)、慢性呼吸器感染症の二次感染 64.7% (11/17 例)、集積症例全体で 70.1% (54/77 例) であった。評価対象を「経口抗菌剤が投与不能で、かつ第3セフェム系、カルバペネム系注射用抗菌剤が無効の患者に限定」した場合、レトロスペクティブに行った解析の結果、有効率は 54.5% (6/11 例) となり、症例数、有効率とも不十分であると考えてこれら慢性気道感染症を効能・効果から削除した。一方、尿路感染症については、本剤の後期第Ⅱ相試験、複雑性尿路感染症では主治医判定で 40.6% (13/ 32 例)、UTI 薬効評価基準で 28.0% (7/25 例) との低い有効率に加え、尿中薬物濃度は経口剤でも十分高く注射剤を申請するメリットもないことから、さらなる検討を行うことなく、申請適応症として取り上げなかったとしている。

審査センターは、これを了承した。

また、本臨床試験において本剤が投与された慢性気道感染症例のうちプロトコール違反例の割合は、後期第Ⅱ相で 9 例 (33.3%)、第Ⅲ相一般臨床試験で 16 例 (26.2%) であったと申請者は回答した。これらのプロトコール違反例の割合は高く、信頼性は乏しいと考え、審査センターはこれらの症例の詳細について、データを求め検討した。その結果、審査上、特に問題はないと判断している。

3) 本剤の臨床試験における「カルバペネム系や第3世代セフェム系注射用抗菌剤が無効の患者、あるいは他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者」で、かつ「経口抗菌剤が投与不能」な患者に対する本剤の有効性をデータから整理して明示すること。

申請者の回答は以下の通りである。本剤の後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験のプロトコールにおける対象選択基準としては、「急性期 (急性増悪を含む) の重症感染症患者、あるいは他抗菌薬が無効などの難治性感染症患者のうち、治験担当医師が本剤による治療を必要と判断した患者」とし、経口抗菌剤が投与不能であることは特に規定していなかった。レトロスペクティブな解析を行うにあたり、経口抗菌剤が投与不能との判断は

- ・敗血症、腹膜炎の重症感染症で、注射用抗菌剤での治療が必須の場合
- ・物理的に経口投与が不能の症例、ショック状態にあり全身状態が極めて不良の症例
- ・前治療抗菌薬が注射剤で無効の場合

を基準に行った。

また前治療抗菌剤無効例は、本剤投与開始 3 日前までに第3世代セフェム系あるいはカルバペ

ネム系注射用抗菌剤が3日以上投与されながら十分な効果が得られなかった症例を採用し再集計を行った。その結果、本剤の有効率は、第3世代セフェム系注射用抗菌剤無効例で78.1%(25/32)、カルバペネム系注射用抗菌剤無効例で86.4%(19/22)であった。

他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者で、かつ経口抗菌剤が投与不能の症例は重症の膿胸1例のみであり、臨床効果はやや有効、細菌学的効果は減少・一部消失であった。

審査センターは、これらの回答を了承した。

4) 本剤臨床試験における他剤無効判定基準を述べ、カルバペネム系、第3世代セフェム系抗菌薬無効症例に対する本剤の有効性を説明すること。

申請者の回答は、以下の通りである。本剤の臨床試験プロトコールには、全投与抗菌薬の無効判定基準を記載していなかったが、抗菌薬の投与継続の可否は、臨床症状及び検査所見並びに起炎菌の種類と抗菌薬の感受性をもとに、投与開始3日(72時間)以降にその判断を下すこととされていることから、前投与抗菌薬無効判定にも同様の基準を準用して治験担当医師が判断していたものと考えている。慢性気道感染症に対して急性増悪の予防を目的としたマクロライド系抗生物質の少量長期投与に関しては、全例集計時には他剤無効例としたが、本剤の効能・効果の設定にあたり「経口抗菌薬が投与不能で、カルバペネム系や第3世代セフェム系注射剤が無効の患者、あるいは他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者」に該当する症例を対象に検討を行っており、これらの症例は含まれていない。またカルバペネム系、第3世代セフェム系無効例に対する有効性は3)に記載した通りである。

審査センターは、これらの回答を了承した。

5) 尿路感染症について、国内後期第Ⅱ相臨床試験の結果と、ドイツ及び米国における臨床試験の結果、並びに国内前期第Ⅱ相臨床試験における結果の異なる理由を考察すること。

申請者は、米国の臨床試験においては、本剤及び対照薬に感受性を有する起炎菌分離例に限り、本治験への組み入れが認められているのに対し、本邦での後期第Ⅱ相試験では、本剤に感受性の低い腸球菌、緑膿菌などが多く分離されている。以上から国外臨床試験に比し、本邦後期第Ⅱ相試験での尿路感染症に対する本剤の有効性が劣っていたと考察している。

国内前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験で集積された症例の背景因子について比較したところ、前治療無効例を除き両者に差がないことから、患者の難治度の違いによるとは考えられず、これに対し起炎菌の感受性は前期第Ⅱ相臨床試験で起炎菌の感受性が測定された症例が1例であったことから、前期第Ⅱ相臨床試験においては本剤に対し感受性を示す起炎菌が後期第Ⅱ相臨床試験より多かった可能性があるとして申請者は回答した。

審査センターは、後期第Ⅱ相臨床試験が実施された当時(年)の尿路感染症患者から得られた臨床分離株の本剤に対する感受性について文献的に調査するよう求めた。申請者は調査の結果、尿路感染症を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験では、本剤の国外臨床試験あるいは他のニューキノロン系経口抗菌薬の国内臨床試験に組み入れられた患者からの分離菌と比較して、より耐性化が進んだ菌の占める比率が高かったことが、本剤の後期第Ⅱ相臨床試験において本剤の臨床効果が低かったことと関連していると回答した。

審査センターは、仮に本剤が承認される際には、市販後の菌感受性に関する特別調査の中間報告に注意する必要があると考えている。

6) 本剤の適応菌種の妥当性について説明すること。

申請者は、適応菌種からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌を除いた理由は、昭和60年～平成7年及び平成3～7年の分離株における *S. aureus*/MRSA と *S. aureus*/MSSA に対する本剤の臨床的ブレイクポイント値 ($MIC \leq 2 \mu g/ml$) 以下の分布率は46及び33%、77及び70%であり、MRSA に対しては十分な有効性が期待できないためと回答した。

その他の耐性菌については、ペニシリン耐性肺炎球菌に対する本剤の MIC_{90} で国内で報告されているものは、 $2 \sim 3.13 \mu g/ml$ であり、ペニシリン感受性肺炎球菌及びペニシリン中等度感受性肺炎球菌とほぼ同等であり、ニューキノロン系抗菌薬との交差耐性は報告されていない。 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン低感受性インフルエンザ菌に対する本剤の MIC_{90} は米国及び欧州における報告で ≤ 0.03 及び $0.008 \mu g/ml$ であり、 β -ラクタマーゼ産生アンピシリン低感受性インフルエンザ菌及び β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン感受性インフルエンザ菌と同様の値を示し、交差耐性は認められていない。これらの抗菌活性成績を臨床的ブレイクポイント（肺炎： $MIC \leq 2 \mu g/ml$ 、慢性気道感染症： $MIC \leq 1 \mu g/ml$ ）により評価するとペニシリン耐性肺炎球菌については肺炎に対し50～80%の菌株に対する有効性が、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン低感受性インフルエンザ菌については、肺炎・慢性気道感染症とも90%以上の菌株に対する有効性が期待されると回答した。

ブドウ球菌属及び緑膿菌を適応菌種とした点に関して、類薬ニューキノロン薬以外のブドウ球菌属及び緑膿菌に有効とされ効能を取得している他剤（セフトジジム、セフェピム、イミペネム、ゲンタマイシン）との MIC を比較した。これらの結果、本剤はブドウ球菌属については、本剤はイミペネム、ゲンタマイシンに比べ MIC_{90} は高値を示したものの、セフトジジム、セフェピムよりも低値を示した。緑膿菌に対してはいずれの他剤より低い MIC_{90} 値を示し、ブドウ球菌属及び緑膿菌を適応菌種としたことは妥当であると申請者は回答した。

審査センターは、申請適応菌種として、効能・効果欄に「本剤感性菌」であることが明記されていることから、これらの回答を了承した。

7) 本剤の安全性及び安全対策について申請者の見解を示すこと。

皮内反応試験（皮内テスト、プリックテスト）において、本剤陽性症例が8.3%（48/581例）と高頻度で発生していることから、申請者は本剤に対するハイリスク群に、本剤が使用されないための安全対策としては、「使用上の注意（案）」の慎重投与、重要な基本的注意を遵守するよう、医薬情報担当者を通じて、医療従事者に十分な説明を行うと回答した。

ニューキノロン剤にはメラニン親和性が認められるので、眼毒性に関する考察を求めたところ、申請者は、本剤の米国臨床試験で霧視が3例報告されているが、いずれも一過性のものであり、2例については本剤投与継続、無処置で消失し、残る1例については、併用薬との関連が疑われるとし、本剤投与により臨床的に特に問題となる視覚異常が惹起されるおそれはないと判断したと回答した。また本剤（シプロフロキサシン）のメラニン結合率について検討は行っていないが、塩酸シプロフロキサシンのメラニン結合性は検討している（結合率、 $83.7 \pm 0.4\%$ 、 $n=3$ ）。同一 pH 条件下におけるシプロフロキサシン及び塩酸シプロフロキサシンの水溶液中での存在状態は同一と考えられるので、本剤のメラニン親和性は塩酸シプロフロキサシンと同程度であると推察している。

申請者は、海外で実施された全臨床試験、及びドイツでの市販後使用成績調査、各々の安全性解析対象例における死亡、ショック及び痙攣の発現率が調査し、それらの解析結果から、死亡例

については本剤の投与量との間に関連性は認められず、ショックは発現例数が少なく背景因子と発現率との間に一定の傾向は見出すことはできず、痙攣については特定の背景因子により発現頻度が高くなる傾向はみられなかったと回答した。また、これらの結果について、本邦においてはニューキノロン系注射用抗菌薬が承認されておらず、また国外における類薬の臨床試験中に認められた死亡、ショック及び痙攣に関する詳細な情報については入手できないため、類薬との比較を行うことはできないと回答した。

高齢者への投与については、使用上の注意（案）に、投与間隔に関してのみの記載であったが、投与量に関しても適宜低用量にすることを明記するようにとの調査会からの指示に対して、使用上の注意（案） 5. 高齢者への投与 の項を「本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、クレアチニン・クリアランス値に留意し、必要に応じて低用量(200mg)から投与を開始するあるいは投与間隔をあけるなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。」（下線部追加及び変更）とすると回答した。

審査センターは、これらの回答を了承した。

8) 本剤の効能・効果での対象患者数の申請者の予想と、適応症例が極めて限られることについての医療現場の伝達手段を説明すること。

申請者は、今回の指示事項回答によって変更した効能・効果による対象患者数は、1996～1998年の処方実態に基づく集計では最大で45.7万例/年と推定したが、本剤の治療対象患者数は5～10万人と見込んでいる。また本剤の適応患者が極めて限られることを医療機関に伝達するために添付文書中の＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に本剤の位置づけを明確に記載し、医薬情報担当者を通じて、医療従事者に直接説明を行うとともに、その旨記載したインタビュー・フォーム、パンフレット等の製品説明書を用いて本剤の適正使用を周知すると回答した。

審査センターは、これらの回答を了承したが、仮に本剤が承認される際には、適切な情報提供がなされているのか販売促進用資料（発売記念講演会のプログラム、スライド原稿、発表原稿、MRによる医師説明用資料等）の内容を確認したいと考えている。

9) 本剤の投与量が経口剤と比較してほぼ同程度に設定されている理由を第3世代セフェム系注射剤及び経口剤の場合と比較して科学的に説明すること。

セフェム系抗生物質では、経口剤に比して注射剤の1日投与量が多く設定されている。これは、セフェム系抗生物質の殺菌作用の殺菌作用が時間依存的であり、期待すべき臨床効果を得るにはMICを越える濃度を維持することが重要とされているが、セフェム系抗生物質は一般的にバイオアベイラビリティが低く、消失半減期も短いことから、中等症以上の患者を治療する場合には、MICを越える濃度を維持するために、1回あたりの投与量を多くする、1日あたりの投与回数を増やす必要があり、結果的に経口剤と比較して注射剤の1日投与量が多くなったものと申請者は推察した。

一方、ニューキノロン系抗菌薬の臨床効果及び細菌学的効果は、AUC(AUC₀₋₂₄/MIC₉₀)依存的であると報告されている。また、postantibiotic effect (PAE)が認められることも特徴である。シプロフロキサシンの場合には経口時の絶対的バイオアベイラビリティが80%以上であり、経口投与においても高いAUCが得られるという薬物動態学的な利点を有することから、経口投与での通常用量(1日200mg～600mg:1回100mg～200mgを1日2～3回)と点滴投与の通常用量(1日600mg:1回300mgを1日2回)が類似していることに矛盾はないとしている。しかし、本剤の適用患者

を限定したことから、通常用量（300mg 1日2回）より高用量の投与が必要な場合もある。よって本剤の用法・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者は回答した。

審査センターは、今回新たに本剤の用法・用量に追加した「なお、症状に応じて1回400mg 1日2回まで増量できる」について、根拠が不明確であったので、科学的データをもとにして、説明するように求めた。申請者は、1回400mg 1日2回とすると、1日投与量は800mgとなるが、国内での本剤の忍容性は、1日600mgまでしか検討していないこと、及び、1回400mg 1日2回投与に増量するべき症例が具体的に特定できないとし、この用法・用量の増量の追記は適切ではなく、削除すると回答し、審査センターは、これを了承した。

総合判断

審査センターは、効能・効果を変更し、適切な市販後調査が実施されれば、本剤を承認することは可能と考える。

審査センターは、添付文書（案）中の薬物動態及び臨床成績の記載について、

①経口製剤と静注製剤で薬物動態プロファイルが大きく異なること

②第Ⅲ相比較試験での対照薬の明記

を求め、適切な修正がなされたのでこれを了承した。また、使用上の注意の記載については相互作用等について、さらに検討することを申請者に求めている。

審査報告（3）

平成12年7月17日

【販売名】	シプロキシサン注 200mg、同 300mg、シプロキシサン皮内反应用検査液
【一般名】	シプロフロキサシン
【申請年月日】	平成9年6月30日
【申請者】	バイエル薬品株式会社
【効能・効果】	ブドウ球菌属、腸球菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌のうち本剤感性菌による下記感染症。 ・敗血症 ・外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染 ・肺炎 ・胆のう炎、胆管炎 ・腹膜炎
【用法・用量】	シプロフロキサシンとして、通常、成人には1回300mgを1日2回点滴静注する。点滴静注に際しては、生理食塩液、ブドウ糖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）。

1. 審査内容

審査センターは審査報告（2）をもとに専門にかかわる委員への意見を求めた。調査会審議における指示事項について専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

専門委員は概ね審査報告（2）における審査センターの意見に同意し、その上で以下の2点が問題とされた。

- 1) 本剤の有効性、特に用量設定において、科学的根拠に乏しい部分がある点については、本剤の国内尿路感染症が検証されなかったことから、審査センターは海外データとのブリッジングは成立しないと考え、国内臨床試験データで審査をしたこと、及びその際、申請者が安全性の観点から本剤の適応を重症・難治性の患者に限定した開発を行った経緯が審査センターより説明された。しかし、本剤が注射剤であることから、適応は中等症以上の患者を対象とするべきであったとも考えられ、本剤の国内における開発が海外における本剤の臨床上的位置づけとは異なったことは望ましいことではなかったとの意見で審査センターと専門委員は一致した。
- 2) 本剤と経口剤の効能・効果が大きく異なる点について、医療現場への適切な伝達と、本剤の臨床試験のコンセプトが問題となるとの意見が専門委員より出された。申請者より、本剤が尿路感染症、並びに肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対する適応を持たないことを明確にするための新たな添付文書（案）が提出され、併せて審査で指摘された事項から、本申請の臨床試験に関する考察と、必要に応じて効能追加の臨床試験を実施する旨が回答されたことから、審査センターはこれらを了承した。

なお、審査概要書（1）において、以下の①から⑤について調査会に意見を求めた。

- ① 現時点でも耐性菌が増加している適応菌種に関して、市販後調査において菌感受性を調査することが妥当であるか
 - ② 皮内反応とプリックテストの使い分け等、皮内反応に関して使用上の注意（案）等の記載が妥当であるか
 - ③ 本剤の薬物動態から、本剤の用法・用量の設定及び使用上の注意（案）等の記載が妥当であるか
 - ④ 緑膿菌の感受性がシプロキサン錠承認時に比べ低下しているが、本剤が緑膿菌に対し、優れた抗菌力を有するとして適応菌種とした妥当性について
 - ⑤ 第Ⅲ相比較試験において、菌消失率で対照薬と比べ劣っていたが、臨床効果で非劣性が検証されているので、本剤は対照薬と臨床的に同等であるとした妥当性について
- 以上の5点については、申請者からの回答及びその後の審査センターでの審査を踏まえた審査センターの判断に専門委員は同意した。

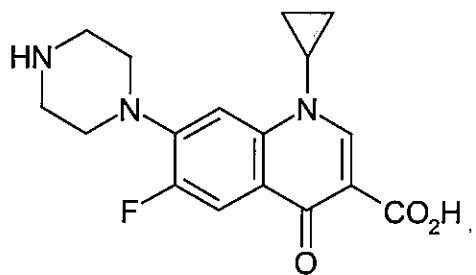
さらに、本剤の効能・効果の記載の内、「第3世代セフェム系注射用抗菌薬を使用しても十分な臨床効果が得られない患者」の旨の記載は、今後第3世代以降の抗菌薬が開発される可能性が否定できないとの意見が出され、審査センターは、臨床現場に誤解を与えないために「本剤の適用は、他の抗菌薬にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系、第3世代またはそれ以降の世代として開発された新しいセフェム系注射用抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で、かつ経口抗菌薬が投与不能の場合に限定すること。」と記載を変更した上で効能・効果に関連する使用上の注意に記載させることとした。これに伴い、効能・効果に関連する使用上の注意の「また、これらの疾患であっても、第3世代セフェム系、カルバペネム系注射用抗菌剤による前治療無効例に二次選択薬として使用すること」との記載は重複するために削除させた。なお、重要な基本的注意には「本有効成分を含有する経口剤（シプロキサン錠・細粒）は吸収が速やかで、高いバイオアベイラビリティを示すことから、本有効成分を投与する際には可能な限り経口投与を行うことが望ましい。」と記載させた。また、「ブドウ球菌属（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌を除く）」は、錠剤の効能・効果が「ブドウ球菌属」であり、錠剤はMRSAに有効であると誤読されることを避けるために、本剤の効能・効果欄は「ブドウ球菌属」とし、効能・効果に関連する使用上の注意に「本剤のMRSAに対する臨床上的有効性は検証されていない」旨を追記させるべきと審査センターは判断した。専門委員より、現在「ブドウ球菌属」を適応菌種とする抗菌薬はMRSAの特効薬ではないこと及びMRSAの特効薬には効能・効果欄にMRSAと明記されているとの意見が出され、専門委員は審査センターの判断に同意した。

以上の結果、医薬品医療機器審査センターは本剤を承認して差し支えないと判断した。

2. 再審査期間等

本剤は、新有効成分含有医薬品であるので、再審査期間は6年が適当であると判断する。また、原薬及び製剤は、共に毒薬及び劇薬には該当しないと判断した。

別紙



3. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知（平成5年8月25日薬発第725号）]の第1の2（1）ウに該当する医薬品（平成12年9月22日承認）

販 売 名	申 請 会 社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等（注3）	再審査期間 (注1)	備 考
シプロキサン注200mg シプロキサン注300mg シプロキサン皮内反応用検査液	バイエル薬品(株)	1-シクロプロピル-N-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジン-1-イル)キノリン-3-カルボキシ酸 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid (一般的名称：シプロフロキサシン ciprofloxacin) 1バイアル中、シプロフロキサシンを200mg又は300mg含有する注射剤 効能・効果は 「ブドウ球菌属、腸球菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌のうち本剤感性菌による下記感染症。 ○敗血症 ○外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染症 ○肺炎 ○胆のう炎、胆管炎 ○腹膜炎」 (合成抗菌剤：624)	6 年 規制区分 指定医薬品 要指示医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示（又は指定）する期間。
(注2) 薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第14条第1項第3号イ（1）ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第64条の1第1号の（ ）内に規定する有効成分。
(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。