

衛研発第 3910 号

平成 13 年 12 月 14 日

厚生労働省医薬局長 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以下の通り報告する。

記

[販売名] シプロキサ錠 200mg、同錠 100mg、同細粒
シプロキサ注 300mg、同注 200mg

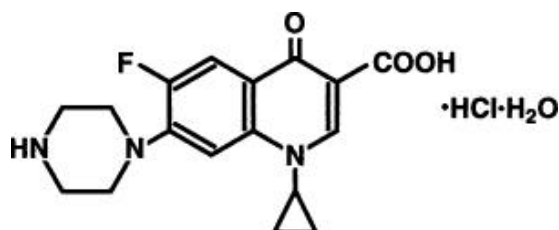
[一般名] 塩酸シプロフロキサシン
シプロフロキサシン

[申請者] バイエル薬品株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 10 月 30 日 (輸入承認事項一部変更承認申請)

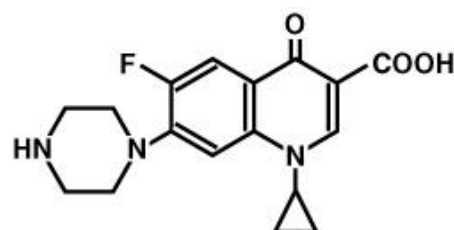
[申請区分] 1-(4)(6) 新効能、新用量医薬品
1-(4) 新効能医薬品

[化学構造式] <塩酸シプロフロキサシン>



分子式 : $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$
分子量 : 385.82

<シプロフロキサシン>



分子式 : $C_{17}H_{18}FN_3O_3$
分子量 : 331.35

[化学名] <塩酸シプロフロキサシン>

1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid hydrochloride hydrate

<シプロフロキサシン>

1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid

[特記事項] テロ対策に伴う迅速審査品目

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 13 年 12 月 14 日作成

- [販 売 名] シプロキサシ錠 200mg、同錠 100mg、同細粒
シプロキサシ注 300mg、同注 200mg
- [一 般 名] 塩酸シプロフロキサシン
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 13 年 10 月 30 日（輸入承認事項一部変更承認申請）
- [審査結果] (1) 有効性について、アカゲザルを用いた炭疽菌吸入曝露モデルの結果及び PK/PD の検討結果から、炭疽に対する有効性が推測される。
(2) 安全性について、国内における使用成績調査、文献報告等の結果から、大きな問題はないと考えられる。
(3) CDC ガイドライン等において、炭疽に対する本薬の使用が推奨されており、有用性が高いと考えられる。
- 以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。
- [効能・効果] (下線部：今回追加)
<シプロキサシ錠 200mg、同錠 100mg、同細粒>
ブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、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、炭疽菌のうち本剤感性菌による下記感染症
- ・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
 - ・腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎
 - ・胆のう炎、胆管炎
 - ・細菌性赤痢、腸炎
 - ・中耳炎、副鼻腔炎
 - ・毛のう炎（膿疱性ざ瘡を含む）、せつ、せつ腫症、よう、蜂巢炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、皮下膿瘍、感染性粉瘤
 - ・乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
 - ・眼瞼炎、麦粒腫、涙のう炎、瞼板腺炎
 - ・子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎
 - ・炭疽
- <シプロキサシ注 300mg、同注 200mg>

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、炭疽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
- ・炭疽

[用法・用量] (下線部：今回追加)

< シプロキサ錠 200mg、同錠 100mg、同細粒 >

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。

炭疽に対しては、シプロフロキサシンとして、成人 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。

< シプロキサ注 300mg、同注 200mg >

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) 。

審査報告(1)

平成13年12月14日

1. 申請品目

[販売名]

シプロキサン錠 200mg、同錠 100mg、同細粒

シプロキサン注 300mg、同注 200mg

[一般名]

塩酸シプロフロキサシン

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13年10月30日(輸入承認事項一部変更承認申請)

[申請時効能・効果]

(下線部:今回追加)

<シプロキサン錠 200mg、同錠 100mg、同細粒>

1. ブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、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下記感染症

- ・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
- ・腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎
- ・胆のう炎、胆管炎
- ・細菌性赤痢、腸炎
- ・中耳炎、副鼻腔炎
- ・毛のう炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、せつ腫症、よう、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、皮下膿瘍、感染性粉瘤
- ・乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
- ・眼瞼炎、麦粒腫、涙のう炎、瞼板腺炎
- ・子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎

2. 炭疽菌曝露後における肺炭疽の発症及び進展抑制

<シプロキサン注 300mg、同注 200mg>

1. 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

2. 炭疽菌曝露後における肺炭疽の発症及び進展抑制

[申請時用法・用量]

(下線部：今回追加)

<シプロキサ錠 200mg、同錠 100mg、同細粒 >

効能・効果 1. について：

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。

効能・効果 2. について：

成人に対しては、シプロフロキサシンとして、1 回 400 mg を 1 日 2 回、60 日間経口投与する。

小児に対しては、シプロフロキサシンとして、1 回体重 1kg 当たり 15mg を 1 日 2 回、60 日間経口投与する。ただし、1 回用量は 400mg を超えないこと。

<シプロキサ注 300mg、同注 200mg >

効能・効果 1. について：

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）。

効能・効果 2. について：

成人に対しては、シプロフロキサシンとして、1 回 300 mg を 1 日 2 回点滴静注する。投与期間は 60 日間とする。

小児に対しては、シプロフロキサシンとして、1 回体重 1kg 当たり 10mg を 1 日 2 回点滴静注する。ただし、1 回用量は 300mg を超えないこと。投与期間は 60 日間とするが、経口投与が可能になった場合には、本薬の経口製剤に切り替えること。

なお、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）。

[特記事項]

テロ対策に伴う迅速審査品目

2 . 審査センターにおける審査の概要

1) 申請の経緯について

シプロフロキサシンは 1975 年にドイツ・バイエル社により創製されたニューキノロン系抗菌薬である。国内においては、塩酸シプロフロキサシンの錠剤が 1988 年に承認され、その後、1998 年に細粒剤、2000 年にシプロフロキサシンの静注剤がそれぞれ承認されている。

米国において、2001 年 9 月 11 日に発生した同時多発テロ事件を契機に急激に炭疽菌感染者が出現しており、細菌を用いた生物兵器テロの拡大が危惧されている。これに対し国内では、厚生

労働省より「『米国の同時多発テロ』を契機とする国内におけるテロ事件発生に関する対応について」(平成13年10月4日科発第438号等)が通知され、その中の「感染症に関する危機管理の対応について」により感染症の発生情報について正確な把握・分析の再確認及び異常な動向の早期把握の徹底がなされた。また、2001年10月16日には日本感染症学会より厚生労働省健康危機管理担当課宛に炭疽の抗菌薬治療等に関して「炭疽に関する意見書」が提出された。このような状況をふまえ、生物兵器テロに使用される可能性のある炭疽菌等に対する治療薬について、厚生労働省医薬局審査管理課より関係企業に文献調査及び効能追加申請の依頼がなされた。

本申請は、その依頼に応じて炭疽の効能追加について申請がなされたものである。

炭疽は極めてまれな疾患であるため、ヒトにおいて臨床試験を実施することは困難である。したがって医薬品医療機器審査センター(審査センター)では、サルを用いたモデルによる薬効薬理試験がMIC、血中濃度及び有効性が併せて評価された唯一の試験であることから、この試験結果とヒトにおける薬物動態試験の結果から用法・用量の妥当性を評価し、総説論文や米国のガイドライン等の結果も踏まえて有効性に関する評価を行い、併せて国内におけるこれまでの市販後調査結果等から本薬の安全性の評価を行うこととした。

炭疽は、グラム陽性芽胞形成桿菌の炭疽菌(*Bacillus anthracis*)によって引き起こされる急性細菌性感染症であり、人畜共通感染症である。国内では家畜の法定伝染病に指定されており、ヒトでは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」において四類感染症に指定されている。病型は、皮膚炭疽、肺炭疽、腸炭疽の3つに区別され、皮膚から感染して発症する皮膚炭疽が最も多く95%を占める。また、肺炭疽は炭疽菌による感染症の中で最も重症であり、無治療では90%以上の致死率である。腸炭疽は、感染した動物の肉を十分に調理せずに摂食した場合に起こるが、まれである。

炭疽菌は、生物兵器として用いられる可能性が懸念されており、米国疾病管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)において最も危険性の高いCategory Aの菌種として分類されている(MMWR. 2000;49(RR-4))。生物兵器として用いられた場合には、炭疽菌芽胞の空中散布等による肺炭疽が最も懸念される。

炭疽に対する治療薬としては、国内ではベンジルペニシリン(ペニシリンG)、アンピシリン、塩酸テトラサイクリン及び塩酸デメチルクロルテトラサイクリンが炭疽に対する効能を有している。また、米国においてはペニシリン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン及びミノマイシンが炭疽の治療効能を有しており、それに加え2000年8月30日にシプロフロキサシン、2001年10月18日にドキシサイクリンが米国食品医薬品庁(Food and Drug Administration)より「炭疽菌曝露後における肺炭疽の発症及び進展抑制」の効能に対する承認を得ている。

また、炭疽に対する抗菌薬の使用についてはCDCからガイドラインが出されており、炭疽菌の吸入曝露による肺炭疽の発症抑制については、本薬またはドキシサイクリンが第一選択薬として推奨されている(MMWR. 2001;50(41):889-892)。一方、肺炭疽、腸炭疽及び皮膚炭疽の治療については本薬またはドキシサイクリン(肺炭疽及び腸炭疽の場合にはさらに1~2剤の抗菌薬を追加)が推奨されている(MMWR. 2001;50(42):909-918)。

2) 炭疽菌の薬剤感受性について

本来 *B.anthraxis* は、ペニシリン系抗生物質、テトラサイクリン系抗生物質に対し感受性を有する菌種である。*B.anthraxis* に対する本薬の抗菌力に対する資料として、Doganay Mらの報告、Lightfoot NF らの報告がある。Doganay Mらは、1981年から1988年の間にトルコの皮膚炭疽から分離された22株の*B.anthraxis* について感受性測定を行っている (Scand J Infect Dis. 1991;23:333-335) MIC測定は Mueller-Hinton 培地を用いた agar-dilution 法とし、inoculum size $3 \times 10^4 \sim 5 \times 10^5$ cfu/mL で 37℃ 一晩培養された。その結果、*B.anthraxis* に対する本薬の MIC₅₀ は 0.03µg/mL、MIC₉₀ は 0.06µg/mL であることが示されている。

Lightfoot NF らは、長期間に様々な地域で分離された70株の*B.anthraxis* の感受性について報告している (Salisbury Med Bull. 1990;68(Suppl):95-98) MIC測定は Mueller-Hinton 培地を用いた agar-dilution 法とし、inoculum size 4.2×10^4 cfu/mL、37℃ で培養されている。70株中2株がラクタマーゼを産生し、ペニシリンに耐性であったが、本薬の MIC₅₀、MIC₉₀ とも 0.06µg/mL であった。

以上、MIC測定が行われた92株のいずれにおいても本薬のMICは0.06µg/mL以下であった。また、国内における検討では、経口剤の承認申請時資料 (Chemotherapy. 1985;33(S-7):39-63) 及び静注剤の承認申請時資料において*B.anthraxis* に対する本薬のMICは0.10µg/mLであった。以上より、本薬は*B.anthraxis* に対し十分な抗菌力を有すると審査センターは判断した。

3) PK/PD について

(1) アカゲザルを用いた PK/PD の検討について

アカゲザルに本薬 15mg/kg または 45mg/kg を 13 週間、経口投与した際の組織内濃度について検討された結果が経口剤の承認申請時に提出されている。肝臓、肺、リンパ節の本薬濃度について検討が行われ、各々15mg/kg 投与時では 1.0µg/g、0.1~0.3µg/g、0.1~0.3µg/g、45mg/kg 投与時では 3.3µg/g、0.3~0.9µg/g、0.3~0.9µg/g であった。また、静脈内投与した際の組織内濃度としては、5、10、20mg/kg 投与時の肝臓、脾臓、リンパ節について検討がなされている。各用量投与時における各組織内濃度は、5mg/kg 投与時で 0.11µg/g、0.15µg/g、0.13µg/g、10mg/kg 投与時で 0.34µg/g、0.16µg/g、0.42µg/g、20mg/kg 投与時で 1.0µg/g、0.3µg/g、1.1µg/g であることが示されている。なお、血漿中濃度については、10mg/kg 投与時のみ検討されており、0.1µg/mL であったことが示されている。

また、アカゲザルを用いた炭疽菌吸入曝露モデルを用いた発症抑制効果の検討の結果が Friedlander AM らにより報告されている (J Infect Dis. 1993;167:1239-1242) 雌雄アカゲザル (体重 5.8~13.0kg) に $4.0 \pm 1.6 \times 10^5$ spore (~ 8 LD₅₀) の *B.anthraxis* の吸入を行い、生存したアカゲザルに $2.6 \pm 1.4 \times 10^6$ spore (50 LD₅₀) の吸入が行われている。用量については、米国における中等度感染症に対する承認用量である 500mg からヒトとの体表面積比に基づき 125mg と算出された。10例のアカゲザルに本薬 250mg 単回投与後、125mg が 12 時間ごとに計 30 日間経口投与された。30 日目までは週 2 回、31 日より 60 日目までは週 1 回の血液培養が実施された。対照群には生理食塩水が筋注されている。本検討に用いた *B.anthraxis* の MIC は Mueller-Hinton broth dilution 法により、inoculum size $2.5 \sim 3.0 \times 10^5$ /mL にて測定され、本薬に対する MIC は 0.08µg/mL、MBC も 0.08µg/mL であることが示されている。対照群では 10 例のうち 9 例が 8LD₅₀ の *B.anthraxis* 吸入により 3~8 日目の間に死亡し、これらは死亡 1~4 日前までに炭疽を発症した。9 例のうち、

1 例は死亡日に痙攣を起こし、解剖の結果、髄膜炎を起こしていたことが明らかとなっている。対照群における血中の *B.anthraxis* の菌量は死亡前 1.8 ± 0.9 日においては $10 \sim 10^5$ cfu/mL であったが、死亡時には 8 例は $10^4 \sim 10^9$ cfu/mL、髄膜炎を起こした 1 例においては血液中は 2×10^2 cfu/mL であったが、脳内は 2×10^7 cfu/g であった。死亡した 9 例中 5 例に縦隔炎と拡張型出血性胸腔リンパ炎の発症が認められた。また、死亡 9 例中 5 例に髄膜炎の所見が認められた。生存した 1 例は血液培養陰性であった。本薬投与群では、投与開始 5 日目に本薬を誤って気管内投与し、誤嚥性肺炎を起こして死亡した 1 例を除く 9 例全例が、30 日の投与期間中、血液培養陰性で生存した。その後、1 例が投与期間終了後 6 日目に炭疽により死亡した。さらに投与期間終了後 73 日目に 1 例死亡したが、培養あるいは組織学的に炭疽の徴候は認められなかった。本試験においては、死亡率において本薬投与群 (1/9 例) と対照群 (9/10 例) との間に有意差が認められた ($p < 0.002$)。本薬の血中濃度についても検討が行われ、血中濃度の幾何平均値はピーク値で $0.98 \sim 1.69 \mu\text{g/mL}$ 、トラフ値で $0.12 \sim 0.19 \mu\text{g/mL}$ と MIC を 2 倍程度超え、また、投与 3 日目と 30 日目の比較を行い、蓄積性は認められなかったと報告されている (Kelly DJ *et al.*, *J Infect Dis.* 1992;166:1184-1187)。

以上の報告より、*B.anthraxis* 吸入時の炭疽発症抑制に本薬は有効性が期待できると審査センターは判断した。

(2) ヒトにおける体内動態について

ヒトについては、本薬の開発時に成人における薬物動態の検討が行われている。

経口剤について

外国人健康成人男子に本薬 500mg を 12 時間毎に経口投与した際の定常状態における C_{\max} は $2.06 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$ であり、 C_{\min} は $0.29 \pm 0.13 \mu\text{g/mL}$ であった。

日本人健康成人男子に本薬 200mg を 1 日 3 回、300mg 又は 400mg を 1 日 2 回経口投与した際の薬物動態学的パラメータについて検討されている。定常状態における C_{\max} 、 C_{\min} は 200mg 投与時には各々 $1.00 \pm 0.31 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.30 \pm 0.04 \mu\text{g/mL}$ 、300mg 投与時には各々 $1.08 \pm 0.16 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.20 \pm 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、400mg 投与時には各々 $2.02 \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.33 \pm 0.13 \mu\text{g/mL}$ であった。

静注剤について

外国人成人男子 11 例を対象に 1 回 400mg 1 日 2 回 3 日間点滴静注した際、定常状態におけるピーク値は $4.56 \pm 1.04 \mu\text{g/mL}$ であり、トラフ値は $0.23 \pm 0.07 \mu\text{g/mL}$ であった。

日本人健康成人男子 6 例を対象に本薬 1 回 300mg を 1 時間点滴静注にて 1 日 2 回 7 日間反復投与した。定常状態におけるピーク値は $3.84 \pm 0.51 \mu\text{g/mL}$ であり、トラフ値は $0.15 \pm 0.06 \mu\text{g/mL}$ であった。反復投与による蓄積性は認められないとされている。

経口投与及び静脈内投与における外国人と日本人との血中濃度の差は、平均体重差によるものと考察されている。

また、経口投与と静脈内投与の比較がなされている (静注剤申請時提出資料)。健康成人男子に本薬 200mg を 90 分かけて点滴静注した際の AUC は 200mg 経口投与した際の 1.2 倍であった。また、外国人健康成人男子に本薬 400mg 1 日 2 回点滴静注後の定常状態における AUC_0 は

12.7mg・hr/L であり、本薬 500mg 1日 2 回経口投与時の定常状態における AUC_0 13.8mg・hr/L と同程度であることが示されている。

(3) 組織移行性について

組織移行性については、国内における静注剤の承認申請時の資料を参考として審査を行った。炭疽の病巣となる肺、皮膚の対血清中濃度比は各々200～1000%、50～100%であった。腸管に関する情報は提出されていないが、胆嚢壁で100～500%、胆汁で100～1000%、腹膜100%、腹壁80%の値が示されている。また、アカゲザル肺炭疽のモデルの死亡例において髄膜炎が認められていたが、脳脊髄液への移行は、炎症時で30～50%、非炎症時で5～10%とされている。

(4) 小児における体内動態について

小児については嚢胞性繊維症の外国人小児を対象とした臨床試験成績が提出されている。20mg/kg を12時間毎に1日2回経口投与した際の定常状態における C_{max} は $3.7 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ 、 C_{min} は $0.42 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$ であった。小児に対し、本薬 10mg/kg を30分間点滴静注した場合の定常状態における C_{max} は $8.3 \mu\text{g/mL}$ であった。

4) 本薬による炭疽の治療に関する症例報告について

2001年9月以降に発生した米国における一連のテロリズムによる炭疽の発症例は、これまでに肺炭疽11例、皮膚炭疽11例(確定診断:7例、疑診症例:4例)が報告されている(MMWR. 2001;50(48):1077-1079)。

(1) 肺炭疽(吸入炭疽)

肺炭疽については、10例の詳細が報告され、うち7例において本薬が投与されている。これら7例は全てリファンピシン、アジスロマイシンまたはクリンダマイシンなどの抗菌薬が併用されており、7例中6例が救命され、1例は死亡している(Jernigan JA *et al.*, *Emerging Infect Dis.* 2001;7(6):933-944、うち5例はJAMA. 2001;286(20):2549-2553、JAMA. 2001(20):2554-2559、N Engl J Med. 2001;345(22):1607-1610においても報告されている)。10例中、本薬の投与を受けていない3例はいずれも死亡した。なお、上記10例では炭疽菌曝露後に本薬経口剤の予防投与を受けていたかどうかは明記されていない。

これらの10例に加えて、94歳の女性における肺炭疽の発症例について報告されており、バンコマイシン及びセフトラジウムが投与された後、アンピシリン/スルバクタムと併せて本薬経口剤が投与され、その後、静注剤に変更投与されたものの、死亡の転帰をとった(MMWR. 2001;50(49):1049-1051)。

(2) 皮膚炭疽

皮膚炭疽については、各症例の詳細は公表されていないが、うち1例については本薬経口剤が投与されていたことが報告されている(Gallagher TC *et al.*, *N Engl J Med.* 2001;345(22):1646-1647)。なお、これまでに死亡例は報告されていない。

また、過去には、皮膚炭疽より炭疽敗血症を引き起こしたと考えられる症例が報告されている(Felek *et al.*, *J Infect.* 1999;38:201-202)。本症例では、本薬 200mg が1日2回静注されており、

ペニシリン G 300 万単位の 1 日 8 回静注と併用下で、有効であったとされている。

(3) 腸炭疽

腸炭疽に対して本薬が使われた症例報告はない。腸管壁内の PK データはないが、胆嚢壁、腹膜、腹壁では皮膚と同様の本薬濃度が得られており、腸管壁濃度も同程度と推定される。(「2」)

(3) 組織移行性について」参照)。

5) 効能・効果について

ヒトにおいては炭疽はまれな疾患であるため、本薬のヒトにおける有効性を科学的に評価できる臨床試験成績はない。しかし、炭疽菌吸入曝露後の発症抑制については、アカゲザルを用いた炭疽菌吸入曝露モデルにおいてコントロール群に比べ本薬投与群の生存率が有意に上昇していることから、その PK/PD の検討によりヒトにおける有効性を推測することは可能であると審査センターは考える。また、肺炭疽、皮膚炭疽、腸炭疽の発症後の治療については、本薬の使用を推奨する総説があり (Franz DR *et al.*, JAMA. 1997;278(5):399-411、Dixon TC *et al.*, N Engl J Med. 1999;341(11):815-826) CDC ガイドライン (MMWR. 2001;50(42):909-918) においても推奨されていることから、効能・効果の記載としては適応菌種として炭疽菌、適応症として炭疽を追加することで差し支えないと審査センターは判断する。

また、前述したように、炭疽菌の吸入曝露後の経過は、肺炭疽を発症してから重篤な転帰となっており (Jernigan JA *et al.*, Emerging Infect Dis. 2001;7(6):933-944 他) CDC ガイドラインにおいても炭疽菌曝露の疑いがある場合は、本薬またはドキシサイクリンを投与することが推奨されていることから (MMWR. 2001;50(41):889-897) 炭疽菌曝露後の発症抑制投与に関しては添付文書において情報提供することが必要と考える。

6) 用法・用量について

CDC ガイドライン (MMWR. 2001;50(41):889-893、MMWR. 2001;50(42):909-918) で炭疽菌吸入曝露後の発症抑制及び炭疽の治療について推奨され、米国で炭疽菌吸入曝露後の発症抑制に対して承認された用法・用量は、経口投与では 1 回 500mg を 1 日 2 回、静脈内投与では 1 回 400mg を 1 日 2 回である。一方、申請された用法・用量は経口投与では 1 回 400mg を 1 日 2 回、静脈内投与では 1 回 300mg を 1 日 2 回である。

前項のヒトにおける体内動態の検討から、経口投与では、定常状態における C_{max} 及び C_{min} は外国人成人に対する 500mg 投与で 2.06 及び 0.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、日本人成人に対する 400mg 投与で 2.02 及び 0.33 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、ほぼ同程度の血中濃度が得られている。また、静脈内投与では、定常状態における C_{max} 及び C_{min} は外国人成人に対する 400mg 投与で 4.56 及び 0.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、日本人成人に対する 300mg 投与で 3.84 及び 0.15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、日本人 300mg 投与では血中濃度がやや低い結果となっている。

アカゲザルの炭疽吸入モデルで示したように *B.anthraxis* に対する本薬の MIC_{90} は 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、定常状態における最高血中濃度は 0.98 ~ 1.69 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $C_{max,ss}/\text{MIC}_{90}$ は 16.3 ~ 28.2 であり、また C_{min} は 0.12 ~ 0.19 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $C_{min,ss}/\text{MIC}_{90}$ は 2.0 ~ 3.2 であった。本薬の *B.anthraxis* に対する適切な PK/PD パラメータは不明であるが、現状において、MIC・血中濃度・有効性評価の揃っている報告はこの報告のみであることから、臨床における用法・用量は少なくともこれを上回らなければならな

いと考えられる。

日本人における 1 回 400mg 1 日 2 回の経口投与では、 $C_{max,ss}/MIC_{90}$ は 33.7 であり、 C_{min} もアカゲザルの結果を上回ることから、PK/PD の観点からは有効性が期待できる用量であると考えられる。また、1 回 300mg 1 日 2 回の静脈内投与では $C_{max,ss}/MIC_{90}$ は 64 でありアカゲザルの結果を大きく上回るものの、 C_{min} は $0.15\mu\text{g/mL}$ であり、*B.anthraxis* の MIC_{90} が $0.06\mu\text{g/mL}$ であったことを考慮すると、投与量を減少しこれ以上 C_{min} の低下をきたすことは疑問があると考えられる。

以上より、日本人成人においては、経口投与においては 1 回 400mg 1 日 2 回、静脈内投与においては 1 回 300mg 1 日 2 回投与が適切であると審査センターは判断した。

小児に対しては、開発時の動物試験において幼若動物に関節障害が認められたため本薬は使用禁忌とされている。そのため、小児における薬物動態の情報は極めて少ない。今回提出された資料においても嚢胞性繊維症の外国人小児を対象としたごく小規模の臨床試験成績のみであり、適切な用法・用量の設定は困難であるが、炭疽は致命的であることから、1999 年に Inglesby TV によって公表された治療ガイドライン (JAMA. 1999;281(18):1735-45) を参考に経口投与時には 15mg/kg を 1 日 2 回、静脈内投与時には 10mg/kg を 1 日 2 回との用法・用量で申請されている。なお、この用法・用量は CDC ガイドライン (MMWR. 2001;50(41):889-893、MMWR. 2001;50(42):909-918) と同じであり、米国の承認用量もこれと同じである。この用量を投与した際の薬物動態学的パラメータは経口投与時には、外国成人の 1 回 500~750mg 投与に、静脈内投与時には外国成人での 1 回 400mg に相当することが示されている。審査センターは、これまで小児に禁忌とされている本薬の小児に対する用法・用量について、安全性の評価を十分に行うことなく認めることは現時点ではできないと考える。しかしながら、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「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」とし、米国における小児の用法・用量について添付文書において情報提供する必要があると判断した。

7) 投与期間について

炭疽菌曝露後の発症抑制及び炭疽の治療における投与期間については、CDC ガイドライン (MMWR. 2001;50(41):889-893、MMWR. 2001;50(42):909-918) 等では 60 日間投与が推奨されている。

これまでの報告では、旧ソ連での事故において芽胞吸入後 43 日目に肺炭疽を発症した症例の報告 (Meselson M *et al.*, Science. 1999;226:1202-1208) があることから、50 日間以上の投与が推奨されるのではないかと審査センターは考えるが、アカゲザルにおける炭疽芽胞吸入実験において 50 日目では吸入された芽胞の 2%程度、75 日目においても 0.5~1%が検出されること (Henderson DW *et al.*, J Hyg. 1956;54:28-36) から、曝露状況によっては必ずしも 60 日間投与で十分であるとはいえず、投与中止の時期については、十分な情報は得られていない。

一方、長期投与に関しては副作用、耐性菌の出現なども十分に考慮する必要があり、したがって、当面は CDC ガイドライン等について情報提供を行うとともに、投与期間についてはその状況により判断せざるを得ないものとする。

8) 本薬の安全性について

(1) 高用量における安全性について

本薬経口剤の炭疽に対する申請用量（1日 800mg）は既承認用量（1日 600mg 以下）よりも高用量となるため、高用量投与の安全性に関して検討を行った。国内における本薬経口剤の市販後使用成績調査結果では、本薬投与例全体の副作用発現率は 1.5%（190/13,006 例）であり、承認用量範囲内である 1日 600mg 以下の副作用発現率は 1.4%（182/12,790 例）であった。これに対し、1日 800mg では 2.8%（4/142 例）、1日 900mg 以上では 5.4%（4/74 例）であった。1日 800mg 以上の投与により副作用を発現した 8 例の内訳は、腎機能障害（重度）及び肝機能障害（中等度）1 例、好酸球増多（中等度）1 例が報告されている。他は耳下腺腫大、嘔気（2 例）、白血球減少、ヘモグロビン減少及びヘマトクリット値減少、食欲不振、GOT・GPT 上昇でいずれも軽度であった。

審査センターは、市販後調査結果から 1日 800mg 投与の安全性評価を行うことは難しいものの、特に大きな問題はみられていないことから、炭疽効能については高用量投与のリスクよりもベネフィットが上回ると考える。しかし、炭疽菌曝露後の発症抑制投与を行う場合には、副作用発現に留意し、問題が起こった場合には他剤に切り替えることが必要であると考えます。

なお、米国における経口剤の一般感染症に対する承認用量は、中等度の感染症に対しては 1日 1,000mg、重度の感染症に対しては 1日 1500mg とされている。

また、静注剤の申請用量は、既承認用量と同じである。

(2) 長期投与における安全性について

CDC ガイドライン（MMWR. 2001;50(41):889-893、MMWR. 2001;50(42):909-918）において、炭疽菌曝露後の発症抑制及び炭疽の治療では 60 日間投与が推奨されていることから、国内における本薬経口剤の市販後使用成績調査結果から長期投与の安全性について検討を行った。副作用発現率は投与期間が 30 日未満で 1.5%（181/12,397 例、発現件数 265 件）、30 日から 60 日未満で 1.9%（8/423 例、発現件数 15 件）、60 日から 90 日未満で 0%（0/93 例）、90 日以上で 1.1%（1/93 例、発現件数 2 件）であった。投与期間 30 日間以上で副作用が発現した症例は 9 例（17 件）あり、重度のものはなく、中等度の副作用としては嘔気、肝機能障害（ \uparrow GTP・GOT・GPT・ALP 上昇）が各 1 例であり、軽度の副作用としては発疹、GOT または \uparrow 及び GPT 上昇 5 例（7 件）、倦怠感・食欲不振・腹部膨満感、血小板減少であった。

また、海外においては本薬の長期投与の安全性を検討する目的で、本薬単独投与群（本薬投与群）339 例、他剤抗菌薬投与群 264 例、本薬と他剤抗菌薬を併用した群 74 例で行われた比較試験が報告されている（Segev *et al.*, Clin Infect Dis 1999;28:299-308）。その結果、30 日以上の投与では有害事象発現率はどの群も同程度であり、長期投与において本薬と他剤抗菌薬の安全性はほぼ同様であるとされている。

さらに、米国における今般のテロリズムに関連して、炭疽の発症抑制のため 60 日間の抗菌薬投与に関連した副作用情報が報告されている（MMWR. 2001;50(47):1051-1054）。3,863 例についての情報が得られ、そのうち本薬は 3,428 例（89%）で用いられ、666 例（19%）で重篤な嘔気、嘔吐、下痢、腹痛が報告された。また、484 例（14%）でめまい、軽い頭痛、ふらつき、250 例（7%）で胸やけ、酸逆流、216 例（6%）で発疹、じんま疹、皮膚掻痒感が報告されている。また、本薬を服用した人のうち 287 例（8%）が服薬を途中で中止しており、このうち副作用で服薬を中止したのは 116 例（3%）であった。

発症抑制投与では、60 日間投与が推奨されており、また、服薬者が外出する機会が多いと想

定されるため、ニューキノロン系抗菌薬による光毒性の危険性について申請者に尋ねた。これに対し、

- ・マウスを用いた光毒性試験の結果から、他のニューキノロン系抗菌薬に比べ本薬の光毒性は低いと考えられる。
- ・ヘアレスマウスを用いた光がん原性試験の結果から、光がん原性を示す可能性は比較的低いと考えられる。
- ・ラットを用いた体内動態の結果から、皮膚組織への蓄積は低いことが確認されている。
- ・使用成績調査結果からは光線過敏症の症例はなく、21件の自発報告があり、うち1例は重篤とされている。
- ・これらの結果から、光線過敏症等の危険性は十分に評価できないものの、危険性は低いと考える。

との回答がなされている。審査センターは光過敏症に関しては、既知の副作用であり、上記のデータより長期投与時の光線過敏症の発症の危険性は低いと予測されたとの申請者の判断は了承した。しかし今回の発症抑制のための投与では、服薬者の外出の機会が多いと予測されることに加え、非臨床試験において本薬が光遺伝毒性を有する可能性が示唆されていることから、服薬者の光線暴露については添付文書等にて注意喚起を行う必要があるものと判断した。

審査センターは、投与期間に関しては60日以上でも副作用発現率に大きな差はなく、長期投与は可能であると考え、使用成績調査の結果では、94.6% (576/609例) が600mg以下の投与例であるため、発症抑制投与を含め投与が長期間に及ぶ場合には、肝機能障害や胃腸障害などについて十分な経過観察が必要であると判断する。

(3) 小児における安全性について

小児に対しては、CDCガイドライン (MMWR. 2001;50(41):889-893) では、炭疽菌曝露後の発症抑制については本薬及びドキシサイクリンが第一選択薬であるものの、テトラサイクリン系抗生物質とニューキノロン系抗菌薬は小児に対して副作用を有することから、菌のペニシリン感受性が確認され次第、アモキシシリンに変更することが推奨されている。(MMWR. 2001;50(41):889-893)。また、炭疽の治療については、本薬またはドキシサイクリン (肺炭疽及び腸炭疽の場合にはさらに1~2剤の抗菌薬を追加) が推奨されている (MMWR. 2001;50(45):1014-1016)。

本薬を含めニューキノロン系抗菌薬の多くは、幼若イヌにおいて関節毒性が認められていることから、国内においてはノルフロキサシンを除くニューキノロン系抗菌薬は小児適応が禁忌となっている。国内における本薬経口剤の市販後使用成績調査では小児投与症例は136例あり、新生児、乳児及び幼児への投与データはない。小児における副作用発現率は1.47% (2/136例) であり、成人での発現率と同程度であった。副作用の内訳は中等度の顔面浮腫及び軽度の白血球増多の各1例であり、いずれも投与中止後速やかに回復したと報告されている。なお、本調査では体重あたりの投与量についての検討はなされていない。また、静注剤については承認後の期間が短いことから、使用成績調査における報告はない (平成13年7月31日現在)。

一方、バイエル社 (ドイツ) より小児に対する本薬の適応外使用等による安全性の検討結果が報告されている。(Hampel B *et al.*, *Pediatr Infect Dis J.* 1997;16:127-129) 17歳以下の小児1795人 (延べ2030例) の結果が集積され、経口剤25mg/kg/日または静注剤8mg/kg/日の投与で、有害

事象の発現頻度は経口剤 10.9% (192/1,767 例)、静注剤 18.9% (30/159 例)であった。また、本薬によって起こるとされる関節痛の副作用発現頻度は 1.5% (31/2,030 例)であり、平均投与期間は 23 日であった。なお、関節痛を発現した 31 例中 28 例は嚢胞性線維症患者であり、嚢胞性線維症患者では 4~7%に関節痛がみられることから、本薬との関連性を評価することは困難であるとされている。

Periodic Safety Update Report (PSUR 2001.2.1~7.31)によると小児において本薬を使用した試験は 7 試験あり、新生児から 10 歳までの小児に対して計 490 人に投与されている。このうち 1 試験で 4 人の死亡例があり、別の 1 試験で 5 例の重篤な有害事象が報告されている。死亡例の出現した試験 (Leibovitz *et al.*, *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:1060-1067)では、多剤耐性菌による院内感染の治療のために 29 人の新生児に本薬静注剤 1 日 20mg/kg と他の抗菌薬が投与されており、4 人が急性呼吸不全で死亡したとされている。また、重篤な有害事象の出た試験は急性の下痢に対する本薬経口剤 1 日 20mg/kg の有効性・安全性を検討するために、6 ヶ月から 10 歳までの小児を対象に行われたものであり、セフトリアキソン 1 日 50mg/kg を対照とした無作為二重盲比較試験であった。5 例の重篤有害事象は高熱と痙攣が 1 例、下痢と脱水が 3 例、併発疾患による熱と発疹が 1 例であった。

審査センターは、これまでに小児における関節障害の報告は少ないものの、長期投与の安全性を含め、小児に対する安全性については不明な点も多いと考える。しかし、国際化学療法学会は、ニューキノロン系抗菌薬の小児に対する使用については、疾患のリスクとニューキノロン系抗菌薬のベネフィットを勘案して使用することと報告していること (Schaad UB *et al.*, *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:1-9) 炭疽に対しては本薬のベネフィットがリスクを上回ると判断し、炭疽効能に限り小児適応を禁忌とはしないものの、小児に対する本薬投与に際しては、副作用の可能性が十分に留意する必要があるとあり、添付文書等での適切な情報提供が重要であると審査センターは考えている。

(4) 妊婦・授乳婦における安全性

妊婦に対しては、CDC ガイドライン (MMWR. 2001;50(43):960)では、炭疽菌曝露後の発症抑制については本薬が第一選択薬であり、菌のペニシリン感受性が確認され次第、アモキシシリンに変更することが推奨されている。また、炭疽発症後の治療については、今般のバイオテロリズムに用いられた炭疽菌についてはペニシリンに対して感受性を示すものの、ペニシリナーゼ活性を有することから、本薬が第一選択薬であり、ペニシリンは治療には推奨できないとされている (MMWR. 2001;50(43):960)。

妊婦に対する使用経験については、国内では経口剤の妊産婦に対する使用例が 20 例報告されているが、本薬に起因すると考えられる催奇形性、流産、早産または胎児への影響についてはみられていない。

また、ニューキノロン系抗菌薬群と他の催奇形性を有しない抗菌薬群との比較対照試験 (うち本薬 105 例)に関する報告 (Loebstein R *et al.*, *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42(6):1336-1339) や、ニューキノロン系抗菌薬に関する前向き調査 (うち本薬 70 例)に関する報告 (Schaefer C *et al.*, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;69(2):83-9) 等があり、催奇形性等の問題はみられていない。また、米国産科婦人科医師会も、炭疽の発症抑制のための第一選択薬としては本薬を用い、菌の感受性を確認した上でアモキシシリンに変更することを推奨している (Nov. 8, 2001.

http://www.acog.org/from_home/misc/anthrax.cfm)

授乳婦での発症抑制投与については、菌の感受性が確認されればアモキシシリンを用いることとされている (MMWR. 2001;50(45):1014-1016)。また、米國小児科学会薬事委員会によると、本薬の母乳中への移行は認められるものの新生児に吸収される量は少量であり、これまでに授乳を通して本薬が新生児へ何らかの影響を及ぼしたとする報告はないとされている (Pediatrics. 2001;108(3):776-789)。しかしながら、長期投与における授乳の安全性については知られていないとされている (MMWR. 2001;50(45):1014-1016)。

9) 炭疽菌の薬剤耐性について

現在まで炭疽の発症症例から、ニューキノロン系抗菌薬に対する耐性化の情報は得られていない。しかし、発症抑制投与により本薬の使用症例が増えると耐性菌が出現する可能性があることからドキシサイクリンを用いるのが望ましいとされており (MMWR. 2001;50(43):941-948)、抗菌薬の選択は慎重に行うとともに、今後、炭疽菌の薬剤感受性については情報収集をしていくことが必要であると審査センターは考える。

3. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、本薬の炭疽に対する用法・用量の設定については主にアカゲザルの炭疽菌吸入曝露モデルによる薬効薬理試験の結果に基づいて行われており、長期投与及び小児・妊婦・授乳婦に対する投与についても安全性が十分に確保されているとは判断し難いものの、炭疽の発症抑制及び治療に対する有効性が推測されること、また、本申請の緊急性及び疾患の重篤性を勘案し、効能・効果及び用法・用量を以下のように変更した上で承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部：今回追加)

< シプロキサニ錠 200mg、同錠 100mg、同細粒 >

ブドウ球菌属、化膿レンサ球菌、腸球菌、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、シゲラ属、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、炭疽菌のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症 (感染時)
びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎
- ・ 胆のう炎、胆管炎
- ・ 細菌性赤痢、腸炎
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎
- ・ 毛のう炎 (膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、せつ腫症、よう、蜂巣炎、リンパ管 (節) 炎、ひょう疽、皮下膿瘍、感染性粉瘤
- ・ 乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染

- ・眼瞼炎、麦粒腫、涙のう炎、瞼板腺炎
- ・子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎
- ・炭疽

<シプロキサソ注 300mg、同注 200mg>

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、炭疽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
- ・炭疽

[用法・用量] (下線部：今回追加)

<シプロキサソ錠 200mg、同錠 100mg、同細粒>

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。

炭疽に対しては、シプロフロキサシンとして、成人 1 回 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。

<シプロキサソ注 300mg、同注 200mg>

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）。