

審査報告書

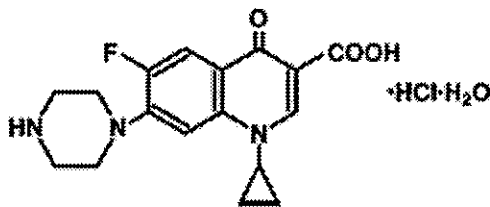
平成 18 年 1 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

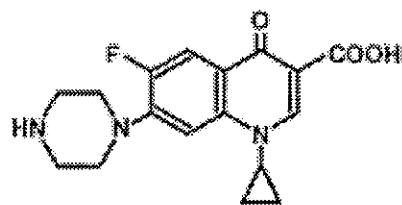
- [販売名] ①シプロキサシ注 200mg、同 300mg
②シプロキサシ錠 100mg、同 200mg
- [一般名] ①シプロフロキサシン
②塩酸シプロフロキサシン
- [申請者名] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] ①平成 16 年 9 月 30 日
②平成 16 年 12 月 27 日
- [剤型・含量] ①1 バッグ中にシプロフロキサシン 200mg 又は 300mg を含有する注射用ソフトバッグ製剤
②1 錠中にシプロフロキサシン 100mg (塩酸シプロフロキサシン 116.4mg) 又は 200mg (塩酸シプロフロキサシン 232.8mg) 含有するフィルムコーティング錠
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
- [化学構造]

<塩酸シプロフロキサシン>



分子式: $C_{17}H_{18}FN_2O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$
分子量: 385.82

<シプロフロキサシン>



分子式: $C_{17}H_{18}FN_2O_3$
分子量: 331.35

化学名:

<シプロフロキサシン>

(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

<塩酸シプロフロキサシン>

(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 塩酸塩 一水和物

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

[特記事項] 平成11年2月1日付 研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興
課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いに
ついて」に基づく効能・効果の追加申請

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 18 年 1 月 16 日作成

- [販 売 名] ①シプロキサシ注 200mg、同 300mg
②シプロキサシ錠 100mg、同 200mg
- [一 般 名] ①シプロフロキサシ
②塩酸シプロフロキサシ
- [申 請 者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] ①平成 16 年 9 月 30 日
②平成 16 年 12 月 27 日
- [審査結果] (1) 下記の観点から審査を行った結果、本剤（注射剤及び経口剤）はレジオネラ感染に対し有効性が期待できると考える。
① 海外でレジオネラ肺炎の適応を既に取得していること
②本薬は *Legionella* spp. に対し、十分な抗菌力を有すること
③ 本剤の薬効と最も相関するパラメータである AUC/MIC から判断して、本邦における既承認用法・用量においても効果が期待できること
(2) しかしながら、本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性・安全性に関する情報が少ないことから、市販後調査において、更に情報収集していく必要があると判断する。
(3) 本剤のレジオネラ肺炎に対する用法・用量については、今後実施される市販後調査の結果等も踏まえ、引き続き検討していく必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤の効能・効果にレジオネラ属を追加承認し、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

【シプロキサシ注 200mg、同 300mg】

<適応菌種>

本剤に感性的のブドウ球菌属、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

【シプロキサシ錠 100mg、同 200mg】

<適応菌種>

シプロフロキサシに感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、炭疽

[用法・用量]

【シプロキサシ注 200mg、同 300mg】

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）。

【シプロキサシ錠 100mg、同 200mg】

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400mgを1日2回経口投与する。

審査報告（１）

平成 17 年 12 月 12 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①シプロキサソ注 200mg、同 300mg
②シプロキサソ錠 100mg、同 200mg
- [一 般 名] ①シプロフロキサソ
②塩酸シプロフロキサソ
- [申 請 者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] ①平成 16 年 9 月 30 日
②平成 16 年 12 月 27 日
- [剤型・含量] ①1 バッグ中にシプロフロキサソ 200mg 又は 300mg を含有する注射用ソフトバッグ製剤
②1 錠中にシプロフロキサソ 100mg（塩酸シプロフロキサソ 116.4mg）又は 200mg（塩酸シプロフロキサソ 232.8mg）含有する白色～淡黄色のフィルムコーティング錠
- [申請時効能・効果] 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、炭疽菌、レジオネラ属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
- ②<適応菌種>
シプロフロキサソに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属
- <適応症>
表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、炭疽
- [申請時用法・用量] ①シプロフロキサソとして、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）。

②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400mgを1日2回経口投与する。

（下線部が今回の追加箇所）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

シプロフロキサシン（以下、CPFX）は、昭和50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。本邦においては、塩酸シプロフロキサシンを主成分とした錠剤及び細粒剤がそれぞれ昭和63年及び平成10年に、CPFXを主成分とした注射用製剤が平成12年に承認・販売されている。（細粒剤は平成16年に販売中止）。

平成15年1月、社団法人日本化学療法学会より本剤について、レジオネラ属、レジオネラ感染症への適応拡大の要望が厚生労働省になされた。これを受け、厚生労働省医政局研究開発振興課から申請者に対し、本剤へのレジオネラの追加効能取得の可能性について照会がなされた。申請者は本申請の可能性を下記のとおり検討した。

- 米国感染症学会（IDSA）によりレジオネラ感染症に対してマクロライド系抗菌薬の単独あるいはリファンピシンの併用療法と共にシプロフロキサシンを含むフルオロキノロン系抗菌薬による治療が推奨されている。
- 本邦においても、日本呼吸器学会により、重症肺炎（レジオネラを含む）に対して注射用フルオロキノロン系薬が推奨されている。
- 各種標準的な教科書においても、レジオネラ感染症の治療におけるフルオロキノロン系抗菌薬の有用性が記載されている。

以上の判断より、申請者は臨床試験を新たに実施することなく、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号）に基づき申請することが可能であると判断し、今般、申請に至った。

なお、平成17年12月までに、注射剤は、米国、ドイツを含め世界100カ国で承認され、そのうち、効能・効果に下気道感染症/肺炎の適応菌種としてレジオネラ属菌が記載されている国はドイツを含め38カ国であり、効能・効果ではないが、*in vitro*試験における感受性菌としてレジオネラ属菌を含めている国が米国を含め10カ国である。経口剤については平成17年12月までに世界106カ国で承認され、効能・効果に下気道感染症/肺炎の適応菌種としてレジオネラ属菌が記載されている国はドイツを含め41カ国であり、効能・効果ではないが、*in vitro*試験における感受性菌としてレジオネラ属菌を含めている国が米国を含め8カ国である。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に際し、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

今回の申請に際し、効力を裏付ける試験として、10 試験の結果が提出された。なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験に関する資料は今回の申請資料として提出されていない。

(1) *In vitro* 抗菌活性

1) レジオネラ属の標準菌株に対する抗菌活性

レジオネラ属標準菌株 15 株に対する感受性が寒天平板希釈法（培地：B-SYE 寒天培地、35°C 48 時間培養）により測定された。

L.pneumophila 標準株に対する本薬の MIC は 0.03~0.06µg/mL であり、その他のレジオネラ属標準株に対する MIC は 0.008~0.03µg/mL であった。

2) レジオネラ属の臨床分離株に対する抗菌活性

① 国内臨床分離株

国内臨床分離されたレジオネラ属の本剤に対する感受性が7文献により報告されている。測定方法には、寒天平板希釈法または液体培地希釈法が用いられている。

各報告における感受性は下表の通りであった。

レジオネラ属国内臨床分離株に対する抗菌活性

菌種 (株数)	薬剤	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Legionella</i> spp. (37-39 株)	CPFX	0.008-0.06	0.03	0.03
	OFLX	0.008-0.06	0.03	0.03
	ENX	0.06-0.25	0.125	0.125
	NFLX	0.06-0.25	0.125	0.25
	PPA	1.0-4.0	2.0	2.0
	EM	0.125-0.5	0.25	0.5
	RFP	≤0.002	≤0.002	≤0.002
<i>Legionella</i> spp. (13 株)	CPFX	0.013-0.05	0.025	0.05
	OFLX	0.025-0.10	0.05	0.05
	NFLX	0.025-0.20	0.10	0.20
	TFLX	≤0.006-0.025	≤0.006	0.013
	PZFX	≤0.006-0.025	0.013	0.025
<i>Legionella</i> spp. (27 株)	CPFX	0.004-0.063	0.031	0.063
	OFLX	0.031-0.063	0.063	0.063
	SPFX	0.002-0.065	0.004	0.031
	NFLX	0.0312-0.5	0.25	0.25
	EM	0.125-1.0	0.125	0.5

<i>Legionella</i> spp. (15 株)	CPFX	0.004-0.031	0.008	0.016
	LVFX	0.004-0.016	0.016	0.016
	TRFX	0.002-0.016	0.004	0.016
	GANX	0.002-0.031	0.016	0.031
<i>L.pneumophila</i> (25 株)	CPFX	0.016-0.062	0.031	0.062
	GPFX	0.008-0.062	0.008	0.016
	OFLX	0.031-0.062	0.062	0.062
	TFLX	0.004-0.031	0.008	0.016
	SPFX	0.002-0.031	0.004	0.008
	EM	0.016-0.25	0.062	0.125
<i>L.pneumophila</i> (21 株)	CPFX	0.008-0.016	0.016	0.016
	TFLX	0.002-0.008	0.004	0.004
	LVFX	0.008-0.016	0.016	0.016
	SPFX	0.002-0.004	0.004	0.004
	GFLX	0.002-0.008	0.004	0.004
	MFLX	0.004-0.016	0.016	0.016
	AZM	0.008-0.125	0.016	0.063
	CAM	0.001-0.004	0.004	0.004
	RFP	≤0.00003-0.001	0.0001	0.0003
<i>L.pneumophila</i> (17 株)	CPFX	0.03-0.06	0.03	0.06
	LVFX	0.008-0.015	0.015	0.015
	GFLX	0.008-0.015	0.008	0.015
	MFLX	0.008-0.03	0.015	0.03
	DK-507	0.008-0.015	0.008	0.015
	K			
	STFX	≤0.004	≤0.004	≤0.004
	GANX	≤0.004-0.008	0.008	0.008

② 国外臨床分離株

カナダの呼吸器感染症患者及び環境由来から収集されたレジオネラ属214株 (*L. pneumophila* 181株、*L. dumoffi* 10株、*L. micdadei* 9株及びそれ以外の *Legionella* 属 (*L. longbeache* 7株、*L. oakridgensis*、*L. feelei*、*L. jordanis*、*L. sainrhelensi*、*L. bozemanii*、*L. gormanii*、*L. wadsworthii*各1株) の感受性が寒天平板希釈法 (培地: BYE agar、35℃ 48時間培養により測定された。

レジオネラ属国外臨床分離株に対する抗菌活性

菌種 (株数)	薬剤	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
	CPFX	0.01-0.25	0.03	0.03

<i>L.pneumophila</i> 血清群 1 (70 株)	GFLX	≤0.004-0.03	0.016	0.016
	CAM	≤0.004-0.12	0.06	0.12
	EM	0.06-1.0	0.25	1.0
	RFP	≤0.004-0.008	≤0.004	0.008
<i>L.pneumophila</i> 血清群 2 (17 株)	CPFX	≤0.004-0.03	0.016	0.016
	GFLX	≤0.004-0.016	0.008	0.016
	CAM	≤0.004-0.06	0.03	0.06
	EM	0.008-0.5	0.25	0.25
<i>L.pneumophila</i> 血清群 3 (14 株)	RFP	≤0.004	≤0.004	≤0.004
	CPFX	≤0.004-0.03	0.03	0.03
	GFLX	0.008-0.016	0.008	0.016
	CAM	0.03-0.06	0.03	0.06
<i>L.pneumophila</i> 血清群 4 (21 株)	EM	0.12-0.5	0.25	0.5
	RFP	≤0.004	≤0.004	≤0.004
	CPFX	0.03-0.12	0.03	0.06
	GFLX	0.008-0.016	0.016	0.016
<i>L.pneumophila</i> 血清群 5 (15 株)	CAM	0.03-0.06	0.06	0.06
	EM	0.06-0.5	0.5	0.5
	RFP	≤0.004-0.008	≤0.004	≤0.004
	CPFX	0.016-0.06	0.03	0.03
<i>L.pneumophila</i> 血清群 6 (39 株)	GFLX	0.008-0.03	0.016	0.03
	CAM	0.016-0.06	0.03	0.06
	EM	0.06-1.0	0.25	0.5
	RFP	≤0.004	≤0.004	≤0.004
<i>L.pneumophila</i> 血清群 7,8,9 (5 株)	CPFX	≤0.004-0.03	0.03	0.03
	GFLX	0.008-0.016	0.016	0.016
	CAM	≤0.004-0.06	0.03	0.06
	EM	0.008-0.25	0.12	0.25
<i>L.pneumophila</i> 血清群 7,8,9 (5 株)	RFP	≤0.004-0.008	≤0.004	≤0.004
	CPFX	0.03		
	GFLX	0.016		
	CAM	0.016-0.06		
<i>L.dumoffi</i> (10 株)	EM	0.12-0.5		
	RFP	≤0.004		
	CPFX	0.016-0.03	0.016	0.03
	GFLX	0.03	0.03	0.03
<i>L.dumoffi</i> (10 株)	CAM	0.03-0.06	0.03	0.06
	EM	0.25-0.5	0.25	0.5
	RFP	≤0.004-0.03	0.008	0.016
	CPFX	0.016-0.03	0.016	0.03

<i>L.micdadei</i> (9株)	CPFX	0.016-0.03	0.016	0.016
	GFLX	0.008-0.016	0.016	0.016
	CAM	0.03-0.12	0.06	0.06
	EM	0.5-1.0	0.5	1.0
	RFP	≤0.004-0.008	0.008	0.008
Other <i>Legionella</i> spp. (14株)	CPFX	≤0.004-0.03	0.016	0.03
	GFLX	0.008-0.03	0.016	0.03
	CAM	≤0.004-0.12	0.03	0.06
	EM	0.008-1.0	0.5	1.0
	RFP	≤0.004-0.06	≤0.004	0.06

3) ヒト好中球への移行

Klebsiella edwardsii を用いたバイオアッセイ法によりヒト好中球内本薬濃度が測定された。その結果、ヒト好中球内の薬物濃度は速やかに上昇し、15分後に細胞外濃度の約6~7倍に達することが確認された。検出限界の問題から、本試験においては、本邦における承認用量である1回100~200 mg, 1日2~3回経口投与時の定常状態における最高血中濃度より極めて高濃度が用いられている。しかしながら、Fluorometry法を用いた(Pascual et al) キノロン系抗菌薬の細胞内移行性を検討した結果においても優れた細胞内移行性が認められており、本邦の承認用量服用時(定常状態)における最高血中濃度(0.67~1.45µg/mL)付近においても同様に優れた細胞内移行性を有するものと考えられている。

キノロン系薬剤のヒト好中球への細胞内移行性 (n=5)

細胞外濃度	細胞内/細胞外濃度比				
	CPFX	NLFX	OFLX	FRLX	LFLX
2µg/mL	6.1±1.5	5.0±1.5	7.0±2.6	4.2±1.2	7.9±2.6
5µg/mL	4.8±1.3	4.6±1.7	6.0±1.7	4.0±1.1	6.8±1.9
10µg/mL	5.4±1.7	4.3±1.5	5.8±1.6	3.3±0.8	7.1±2.3
25µg/mL	5.6±1.6	4.1±1.5	5.5±1.3	2.6±0.5	5.7±1.6

<機構における審査の概要>

機構は、提出された資料に基づき審査を行った結果、本薬は *L.pneumophila* を含む *Legionella* spp. に対し、十分な抗菌力を有すると判断した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、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

今回の申請に際し、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) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 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、新たな臨床試験は実施されず、国内外における症例報告及び症例の集積報告が参考資料として提出された。

(1) 注射剤に関する症例報告

1) 注射剤に関する国内臨床症例報告

レジオネラ肺炎患者に対する本薬注射剤の国内症例報告が4報(5例)あり、このうち2例で単独投与、3例で他剤との併用投与が行われた。

症例報告1：本薬注射剤単独投与(資料番号5.4-1、公表文献：日呼吸会誌40(3):245-248,2002)

60歳、男性。主訴は発熱及び咳嗽。既往歴に脳出血、糖尿病、急性心筋梗塞を有し、脳出血後遺症に伴う不全麻痺のリハビリテーション目的で、週に2~3回の頻度で自宅近くの温泉に通っていた。発熱に対し近医より処方されたセフトリアム(CTM)600mg/day3日間経口投与するも解熱せず、重症肺炎と診断され他院に入院。入院後セフトリアム(CAZ)2g/day4日間経静脈投与されるも肺炎の悪化が認められ、尿中レジオネラ抗原陽性よりレジオネラ肺炎(血清群1)と診断され、本薬注射剤600mg/dayの経静脈投与が開始されたところ臨床症状並びに炎症所見は改善し、14日間投与後退院となった。発症4週後に間接蛍光抗体法(IFA)により、血清レジオネラ抗体価の上昇(256倍)も確認された。

症例報告2：本薬注射剤単独投与(資料番号5.4-2、公表文献：Intern Med 41:1024-1028,2002)

69歳、男性。主訴は発熱及び咳嗽。既往歴に紅皮症を有し副腎皮質ステロイド薬の内服及び外用治療を行っていた。肺炎の診断で、アンピシリン・スルバクタム(ABPC/SBT)6g/day経静脈投与2日間、さらにイミペネム(IPM/CS)1.5g/day経静脈投与3日間行われたが肺炎の悪化が認められた。尿中レジオネラ抗原陽性よりレジオネラ肺炎(血清群1)と診断され、本薬注射剤600mg/dayの経静脈投与が開始されたところ、1週間で炎症反応と血液ガス所見は正常化し、胸部X線所見も改善した。本薬注射剤は7日間でレボフロキサシン(LVFX)400mg/day経口投与に変更されたが、経過は良好であった。

症例報告3：他剤併用投与(資料番号5.4-3、公表論文：日呼吸会誌39(12):949-954,2001)

54歳、男性。主訴は発熱及び下痢。既往歴に特記すべき事項なし。主訴に加え歩行困難も出現したため、精査加療目的で入院となった。入院時検査にて肺炎と診断され、さらに高血糖、肝機能障害、腎機能障害並びに筋原性酵素の上昇が認められた。セフトリアム・スルバクタム(SBT/CPZ)1g/day経静脈投与を開始し、2日後エリスロマイシン(EM)2g/day

経口投与を併用するも肺炎は改善せず、急性腎不全を合併。血液透析を行い、SBT/CPZを4日間経静脈投与後に本薬注射剤 600mg/day 経静脈投与に変更したところ、臨床症状の改善及び検査所見の正常化を認めた。本薬注射剤の投与期間は32日間であった。尿中レジオネラ抗原陽性及び喀痰PCR法陽性より、レジオネラ肺炎（血清群1）と確定診断された。

症例報告4：他剤併用投与（資料番号5.4-4、日呼吸会誌41(3):211-218,2003）

本症例報告は、本薬注射剤の投与が有効であったレジオネラ肺炎の2例の報告である。1例目は69歳、男性。主訴は咳嗽及び呼吸困難。既往歴に特記すべき事項なし。温泉入浴後翌日より咳嗽が出現し、6日後重症肺炎で入院となった。CAZ 1g/day 経静脈投与及びリファンピシン（RFP）0.45g/day 経口投与の併用療法、メロペネム（MEPM）1g/day 経静脈投与、RFP 0.45g/day 経口投与及びミノマイシン（MINO）200mg/day 併用療法によっても肺炎は改善せず、本薬注射剤 600mg/day 経静脈投与及びIPM/CS 1g/day 経静脈投与の併用療法により肺炎は改善した。本薬注射剤の投与期間は14日間であった。尿中レジオネラ抗原は陰性であったが、急性期及び回復期のペア血清において *Legionella pneumophila*（*L. pneumophila*）serogroup 6の抗体価が32倍より256倍に上昇し、レジオネラ肺炎（血清群6）と確定診断された。2例目は48歳、男性。主訴は呼吸困難。既往歴に拡張型心筋症を有し、内服治療が行われていた。心不全及び肺炎の診断で、心不全に対する治療と共に、CAZ 1g/day 経静脈投与が行われたが肺炎は改善せず、本薬注射剤 600mg/day 経静脈投与及びIPM/CS 1g/day 経静脈投与の併用療法により、炎症反応の改善並びに胸部X線写真所見の改善を認めた。本剤投与終了後10日目においてレジオネラ肺炎による症状の消失並びに胸部X写真の陰影の消失は確認されていたが、本剤投与終了後18日に急性心不全のために死亡した。尿中レジオネラ抗原は陰性であったが、急性期及び回復期のペア血清で *L. pneumophila* serogroup 6のIFA抗体価が128倍より1024倍に上昇し、レジオネラ肺炎（血清群6）と確定診断された。

2) 注射剤に関する海外臨床症例報告

レジオネラ感染症患者に対する本薬注射剤の海外症例報告及び症例の集積報告が6報（25例）あり、このうち12例で単独投与、13例（1例は心内膜炎患者）で他剤との併用投与が行われた。

症例報告5：本薬注射剤単独投与（資料番号5.4-5、Am J Med 87(suppl5A):128-131,1989）

集中治療室に収容された重篤な全身状態のレジオネラ肺炎患者10例（この内9例が呼吸不全のため人工呼吸器管理下）を対象として、本薬注射剤単独投与が行われたドイツの症例集積報告である（1986年11月～1988年7月）。患者背景は男性8例、女性2例、年齢は平均51歳（範囲24～83歳）で、いずれも前治療の抗菌薬が無効（EM無効2例、EMとRFP併用無効2例を含む）の症例であった。レジオネラ肺炎の確定診断は、7例がIFA抗体価測定のみ、2例がIFA抗体価測定と直接免疫蛍光染色法（DFA）、1例がDFAのみで行われ、原因菌は *L. pneumophila* 4例、*L. longbeachae* 3例、*L. dumoffii* 2例、*L. bozemanii* 1例であった。本薬注射剤の用法・用量は、1回200mg 1日2回経静脈投与とされ、腎不全合併患者2例に対しては1回200mg 1日1回経静脈投与が行われた。本薬注射剤の投与期間は

14日間以下が6例、15～21日間は2例、22～31日間は2例であり、投与期間の中央値は12日間であった。10例中8例が治癒と判定され、無効2例のうち1例は *L. dumoffii* が原因菌、前治療の EM1日4g 経静脈投与及び RFP1日600mg 経静脈投与の併用療法も無効で、本薬注射剤を7日間投与されたが効果なく呼吸不全で死亡した症例、1例は *L. pneumophila* が原因菌で、本薬注射剤の9日間投与が効果なく、EMへ変更したところ治癒した症例であった。治癒と判定された症例8例中1例 (*L. bozemanii* が原因菌) で、本薬注射剤投与15日間終了後にレジオネラ肺炎の再発が認められ、EM投与を受けたが改善せず、再び本薬注射剤を16日間投与され治癒した。以上より報告者は、無効例2例については、本薬注射剤の用法・用量が不適切であったこと、投与期間が短過ぎたこと、あるいは菌が感受性を有しなかったことが原因であろうと考察し、本薬注射剤はレジオネラ感染症の治療に有効な薬剤であり、EM無効な場合にも治療選択となりえることが示唆されたと述べている。

症例報告6：本薬注射剤単独投与(資料番号5.4-6、*J Antimicrob Chemother.* 22:952-953,1988)

心移植後シクロスポリンAを含む免疫抑制剤投与中のレジオネラ肺炎患者2例を対象として、本薬注射剤単独の経静脈投与が行われた英国の症例報告である。1例は *L. bozemanii*、1例は *L. pneumophila* が原因菌で、いずれも培養検査にて同定された。用法・用量は本薬注射剤1回200mg1日4回経静脈投与とされ、いずれの症例とも解熱と胸部X線所見の改善が得られた。

症例報告7：他剤併用投与(資料番号5.4-7、*Rev Infect Dis.* 10(suppl1):218-219,1988)

重症レジオネラ肺炎患者10例(いずれも *L. pneumophila* 血清群1が原因菌)を対象として、本薬注射剤の経静脈投与及びEM(±RFP)経口投与の併用療法が行われた英国の症例集積報告である(1984年12月～)。患者背景は男性8例、女性2例、年齢は平均58歳(範囲28～71歳)で、レジオネラ肺炎の確定診断は、8例がIFA抗体価測定により(気道分泌物の培養又はDFA法も陽性)、2例が気道分泌物の培養又はDFA法により行われた。本薬注射剤の用法・用量は、1回200mg1日4回経静脈投与とされ、腎不全合併患者1例に対しては1回100mg1日4回経静脈投与が行われた。併用抗菌薬の用法・用量はEM1回1g1日4回経静脈投与及びRFP1回600mg1日2回経静脈投与または経口投与とされ、9例が両薬剤を併用、1例がEMのみを併用された。10例中6例(このうち2例は人工呼吸管理を受け腎不全も合併)が回復し、本薬注射剤による副作用は認められなかった。本薬注射剤投与前より人工呼吸管理を受け腎不全も合併していた2例、急性呼吸急迫症候群を合併した1例、レジオネラ肺炎は回復したが肺塞栓症を合併した1例が死亡した。

症例報告8：他剤併用投与(資料番号5.4-8、*J Antimicrob Chemother.* 22:389-390,1988)

本薬注射剤投与が無効であったレジオネラ肺炎患者1例に関するオーストリアの症例報告である。肺炎に対し本薬注射剤1回200mg経静脈投与、及びフルクロキサシン1回2g1日2回の経静脈投与を6日間行ったが、臨床症状並びに胸部X線所見共に改善せず、EMの経静脈投与へ変更により、急速に改善した。その後、急性期と回復期のペア血清のIFA抗体価測定により、*L. pneumophila* 抗体価の有意な上昇が認められ、レジオネラ肺炎と確定診断された。報告者は、本薬注射剤が無効であった理由について、用量が不足していたこと、投

与期間が不足していたこと、または適切な治療時にも認められるレジオネラ症の初期悪化のため、結果的に EM の良好な反応として捉えられた可能性がある」と述べている。

症例報告 9 : 他剤併用投与 (資料番号 5.4-9、Transplantation56(6):1549-1551,1993)

肝移植後免疫抑制剤投与中に発症したレジオネラ感染症患者 3 例に関する米国の症例報告で、このうち本薬注射剤の経静脈投与を受けた症例は喀痰培養検査にて *L. bozemanii* が同定された 1 例であった。本薬注射剤 1 回 400mg 1 日 2 回経静脈投与 10 日間後、本薬経口剤 1 回 750mg 1 日 2 回経口投与 11 日間、併用薬の EM は 1 回 1g 1 日 4 回 3 日間、1 回 1g 1 日 3 回 7 日間経静脈投与後、1 回 500mg 1 日 4 回 11 日間経口投与され、3 例ともに退院できるまで改善した。

症例報告 10 : 他剤併用投与 (資料番号 5.4-10、N Engl J Med 318:530-535,1988)

人工弁置換術後に発症したレジオネラ心内膜炎患者 7 例に関する米国からの症例集積報告で、このうち本薬注射剤の投与を受けた症例は、血液培養にて *L. pneumophila* が同定された 1 例であった。本薬注射剤 1 日 600mg 経静脈投与、及び RFP 1 日 1200mg 経口投与が 10 週間行われ、臨床的改善が認められた。

(2) 経口剤に関する症例報告

1) 経口剤に関する国内臨床症例報告

レジオネラ肺炎患者に対する本薬経口剤の国内症例報告は 1 報 (1 例) のみで、他剤との併用投与例であった。

症例報告 1 : 他剤併用投与 (資料番号 5.4-1、日本移植学会雑誌 30:286-290,1995)

患者は 42 歳、男性。生体腎移植後免疫抑制剤投与を受けていたが拒絶反応が出現、さらに重症肺炎を合併し人工呼吸管理となった。喀痰培養検査にてレジオネラ肺炎 (血清群 1) と診断され、IFA 抗体価測定と DFA によっても確認された。EM 1 日 4g 経静脈投与及び 1 日 RFP450mg 経口投与の併用療法により改善が得られたが、解熱しなかったこと及び呼吸状態の改善が認められなくなったため、本薬経口剤 200mg/day 経口投与を 10 日間併用したところ、解熱し呼吸不全も改善した。

2) 経口剤に関する海外臨床症例報告

レジオネラ肺炎患者に対する本薬経口剤の海外報告は 3 報 (8 例) あり、このうち 5 例で単独投与、3 例で他剤との併用投与が行われた。

症例報告 2 : 本薬経口剤単独投与 (資料番号 5.4-2、Italian Journal of Chest Diseases 48(5-6):125-129,1994)

レジオネラ肺炎患者 5 例を対象として、本薬経口剤の単独投与が行われたイタリアの症例集積報告である。患者背景は男性 4 例、女性 1 例、年齢は平均 55 歳 (範囲 30~74 歳) で、レジオネラ肺炎の確定診断は抗体価測定により行われた。本薬経口剤の用法・用量は、1 回 500mg 1 日 2 回経口投与とされ、腎不全合併患者 1 例に対しては 500mg/day 経口投与が行

われた。また、5例中3例は、本薬注射剤1回200mg1日2回経静脈投与が初期治療として使用され、臨床症状及び所見が改善した後に、経口投与に切り替えられた症例であった。投与期間は、経静脈投与期間を含め、3～4週間であった。全例において、胸部X線の陰影の消失及び炎症反応の正常化が認められた。

症例報告3：他剤併用投与（資料番号5.4-3、Dtsch med Wschr 118:1321-1324,1993）

血清抗体価測定によりレジオネラ肺炎（血清群1）と診断された症例に関するドイツからの症例報告で、本薬経口剤の用法・用量は1回500mg1日2回経口投与とされ、アンピシリン（ABPC）1回2g1日3回経静脈投与及びメトロニダゾール1回500mg1日3回経口投与の併用療法が行われたが、臨床症状及び胸部X線所見の改善は認められず、ロキシスロマイシン（RXM）経口投与に変更し治癒した。

症例報告4：他剤併用投与（資料番号5.4-4、Transplantation56(6):1549-1551,1993）

肝移植後免疫抑制剤投与中に発症したレジオネラ感染症患者3例に関する米国からの症例報告で、このうち本薬経口剤の投与を受けた症例は2例であった。1例は本薬注射剤の症例報告9と同一症例で、経静脈投与後経口投与に切り替えられた症例であった。1例は気管支肺胞洗浄液の培養検査にて*L. pneumophil*血清群1が同定され、同検体でDFA法も陽性、尿中抗原も陽性であった。本薬経口剤の用法・用量は1回750mg1日2回経口投与で、EM投与開始2日後より併用投与された。EMの用法・用量は1回1g1日4回2日間、1回500mg1日3回経静脈投与後1回500mg1日4回経口投与とされ、治療開始後3日で解熱し、退院できるまで改善した。

<機構における審査の概略>

機構は主として以下の検討を行った。

(1) 公知申請の妥当性について

機構は、公知申請の妥当性について、下記の各々の観点から審査を行った。

1) 欧米等における承認状況

本薬はフルオロキノロン系薬剤のひとつであり、本薬の注射剤が承認されている100カ国中、38カ国においてレジオネラ肺炎の適応症が承認され、さらに米国を含め10カ国において*in vitro*試験における感受性菌としてレジオネラ属菌が、2カ国において適応菌種としてレジオネラ属が記載されている。

また、本薬の経口剤が承認されている106カ国中、41カ国においてレジオネラ肺炎の適応症が承認され、さらに米国を含め8カ国において*in vitro*試験における感受性菌としてレジオネラ属菌が、2カ国において適応菌種としてレジオネラ属が記載されている。

2) 医療における使用実績

機構は、フルオロキノロン系薬剤である本剤の国内外でのレジオネラ肺炎の使用状況について、市販後データ、公表文献、学会報告等を調査し、説明するよう申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

国内の使用実績については、本邦における本薬注射剤のレジオネラ感染症に対する使用実態を、学会報告を含めて検索した結果、今回の一変承認申請時までに収集した国内文献報告 4 報 5 例に加えて、新たに文献報告 5 報 5 例、学会報告（文献報告との重複を除く）27 報 30 例を収集した（機構注：今回の一変承認申請時までに収集された報告、及び今回新たに収集された報告を合わせ 36 報 40 例）。なお、本薬経口剤については、新たに収集された報告はない（機構注：今回の一変承認申請時までに収集された報告 1 報 1 例）。

海外の使用実績については、海外における本薬注射剤のレジオネラ感染症に対する使用実態を、学会報告を含め検索した結果、今回の一変承認申請時までに収集した海外文献報告 6 報（25 例）に加えて、新たに文献報告 5 報 8 例を収集した（機構注：今回の一変承認申請時までに収集された報告、及び今回新たに収集された報告を合わせ 11 報 33 例）。なお、本薬経口剤については、新たに収集された報告はない（機構注：今回の一変承認申請時までに収集された報告 3 報 8 例）。

3) 成書における記載

フルオロキノロン系薬剤は、国際的に評価された教科書並びに、国内外の診療ガイドラインにおいて、レジオネラ感染症に対して推奨される治療薬として、以下のように記載されている（機構注：申請者の回答、及び提出された資料について機構の確認した内容を示す）。

ハリソン内科学(原著第 16 版) (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, McGraw-Hill Published, 2005) によると、新しい世代のマクロライド系薬剤（特にアジスロマイシン (AZM)）とフルオロキノロン系薬剤は、EM に代わって選択される抗菌薬であり、EM と比較すると AZM、CAM、ロキシスロマイシンなどの新しい世代は、優れた試験管内抗菌活性を有し、細胞内移行性も良好で、気道分泌液と肺組織における濃度もより高いとされている。また、EM が 1 日 4 回投与であるのに対し、新しい世代のマクロライド系薬剤とフルオロキノロン系薬剤の薬物動態は 1 日 1~2 回の投与が可能であるという特徴がある。フルオロキノロン系薬剤（本薬、LVFX、pefloxacin、ゲミフロキサシン(GMFX)、モキシフロキサシン(MFLX)）は、どのマクロライド系薬剤よりもレジオネラに対して試験管内薬剤感受性試験、細胞内モデル、動物モデルのいずれにおいても活性が高く、更に、臨床試験においても多数のレジオネラ症例においてフルオロキノロン系薬剤による治療の有効性が示されている。また、臨床症状が改善するまでは経静脈投与を選択し、その後は経口投与に変更するとされている。本薬の用法・用量は 400mg 1 日 3 回経静脈投与であり、最初は経静脈投与を行なうべきであるが、臨床症状が改善した後は経口投与（750mg 1 日 2 回）に代えることは可能であるとされている。投与される剤型に関わらず、投与期間については一般的に免疫が正常な患者に対しては 10~14 日間で、免疫低下患者や重症例ではより長期の投与（3 週間）が適切であるとされている。

また、Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease (6th edition, Churchill and Livingstone, 2005) においては、本薬の用法・用量は、外来管理が可能な軽症で免疫機能の低下がみられない患者には、1 回 500 mg 1 日 2 回、7~10 日間経口投与、入院が必要又は免疫機能の低下がみられる患者には、1 回 750mg 1 日 2 回、14 日間経口投与が推奨されている。