2.2 緒言

シプロフロキサシン注射剤の有効成分であるシプロフロキサシンは、ドイツ・バイエル社（現、Bayer HealthCare 社）が 1975 年に創製したニューキノロン系（フルオロキノロン系）の抗菌薬である。シプロフロキサシンは、細菌の DNA 複製に関与するⅡ型トポイソメラーゼ（DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ）を阻害することにより抗菌活性を示し、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌力を有し、かつ組織移行性が良好なことから、各種細菌感染症に対して優れた治療効果を発揮する。

国外では、シプロフロキサシン注射剤は 1987 年から販売され、20 年以上にもわたって欧米及びアジア諸国を含む多くの国々で広く臨床使用されてきた。本邦では、重症あるいは難治性感染症患者を対象とした臨床試験成績を基に、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、胆管炎を効能・効果として 2000 年 9 月 22 日に承認された（販売名：シプロキサン®注、以下、本剤）。その後、炭疽に対する効能追加が 2001 年 12 月 21 日に、レジオネラ属に対する適応菌種の追加が 2006 年 2 月 23 日に、本剤使用時の希釈に関する用法・用量の変更が 2009 年 6 月 1 日に承認されている。

厚生労働省が 2009 年 6 月から 8 月にかけて行った未承認薬・適応外薬に関する開発要望募集に対して、公益社団法人　日本化学療法学会及び一般社団法人　日本感染症学会から、本剤に対してそれぞれ“国外の承認用法・用量（1 回 400mg 1 日 2～3 回）への用量変更”及び“β-ラクタム系薬無効の小児重症感染症の適応拡大及びその用法・用量（18～30mg/kg/日、分 2～3、最大用量：1 回 400mg）の開発”が要望された。

これら二つの学会より提出された開発要望に関して、その医療上の必要性を『医療上の必要性の高い未承認薬･適応外薬検討会議』（以下、検討会議）で評価された結果、いずれも“医療上の必要性が高い”と判断されたことから、2010 年 12 月 13 日に厚生労働省より“最大投与量の変更”及び“小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症”の開発要請が通知された（医政研発 1213 第 1 号　薬食審査発 1213 第 1 号）。これらの開発要請を受け、独立法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）と [redacted] 年 [redacted] 月及び [redacted] 月に [redacted] 事前面談を行い、[redacted] 年 [redacted] 月に [redacted] 相談 [redacted] を実施した。その結果、[redacted] が得られた。

[redacted]、2011 年 12 月 22 日に開催された第 10 回検討会議において、当該開発要請に対する開発方針について最終結論が報告されたことから、対面助言 [redacted]、国内第Ⅲ相試験（試験 15992）及び国内小児使用実態調査を開始した。

国内第Ⅲ相試験（試験 15992）は重症又は他の抗菌薬で効果が得られない日本人細菌性肺炎入院患者を対象とした本剤 1 回 400mg 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与時の安全性、有効性及び薬物動態・薬力学的効果を検討する非無作為化、非盲検、非対照、多施設共同試験であったが、その組入れは予想以上に困難を極めた。そのため、当初予定していた治験期間を延長すると共に、総合機構との合意のもと、[redacted] を行う等の対策を講じてきた。しかしながら、目標症例数を達成するにはさらなる試験実施期間の延長が必要であると判断された一方で、本剤の開発要請に対する医療ニーズが再確認されたことから、[redacted] 総合機構と協議を重ねた結果、[redacted]

[redacted]が総合機構より示された。

国内第Ⅲ相試験の結果（[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに最終観察が終了した 38 症例のデータ）から、日本人肺炎入院患者に本剤 1 回 400mg 1 日 2 回又は 1 日 3 回投与したときの有効性が確認された。本試験でみられた有害事象は、これまでの国外臨床試験等で既に報告されている有害事象と大きく異なるものではなかった。また、治験薬と関連のある有害事象については、現行の用法・用量（承認通常用量：300mg 1 日 2 回）における添付文書において副作用として予測可能な事象であり、臨床上問題となる新たな事象は認められなかった。

一方、本剤が投与された日本人小児感染症患者（15 歳未満）を対象に後ろ向きに行った国内小児使用実態調査では、現在、本邦において本剤の小児への使用は禁忌であるにもかかわらず、重症あるいは他剤が無効又は効果不十分である日本人小児感染症患者において本剤が使用されている実態が明らかとなった。報告された有害事象は成人でこれまでに報告されたものと大きな違いはなく、いずれの症例においても関節毒性に関連した副作用の報告はなかった。

以上のことから、シプロキサン注 200mg の効能・効果及び用法・用量の変更に対する承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

表　今回の承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品：新効能医薬品、新用量医薬品
販売名	シプロキサン注 200mg
一般名	シプロフロキサシン
含量	1 バッグ中、シプロフロキサシン 200mg 含有
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
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・変更箇所