

再審査報告書

令和3年2月3日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① シプロキサン注 200 mg ② シプロキサン注 400 mg
有 効 成 分 名	シプロフロキサシン
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承 認 の 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人 通常、シプロフロキサシンとして、1回 400 mg 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 6～10 mg/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 400 mg 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 10 mg/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 400 mg 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 10 mg/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 400 mg を超えないこととする。
承 認 年 月 日	1. ① 平成12年9月22日 2. ① 平成13年12月21日（炭疽の効能・効果の追加） 3. ① 平成18年2月23日（レジオネラ属の効能・効果の追加） 4. ① 平成27年9月24日（小児に係る効能・効果、用法・用量の追加） 5. ② 平成27年9月28日
再 審 査 期 間	1. 6年 2. 1.の残余期間（平成13年12月21日～平成18年9月21日） 3. 1.の残余期間（平成18年2月23日～平成18年9月21日） 4. 4年

	5. 平成 27 年 9 月 28 日～令和元年 9 月 23 日
承認条件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果及び用法・用量について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、本品目の医薬品リスク管理計画に設定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項に関して、追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

シプロキサン注 200 mg 及び同注 400 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、重要な特定されたリスクのうち、大動脈瘤及び大動脈解離については、再審査期間中に新たに追加されたものである。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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
- 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 - 大動脈瘤及び大動脈解離	- 小児の関節症 - 末梢性ニューロパシー	小児患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
- 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シプロフロキサシンに対する感受性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
特定使用成績調査（小児）	- 特定使用成績調査（小児） - 特定使用成績調査（小児臨床分離株の感受性）	該当なし

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I の概要

特定使用成績調査（小児）	
目的	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を対象として、本剤の安全性及び有効性を確認することを目的とする。
安全性検討事項	重要な潜在的リスク：小児の関節症

	重要な不足情報：小児患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での小児感染症患者における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	(1) 小児（15歳未満） (2) 適応菌種及び適応症 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
実施期間	平成27年10月～平成30年12月
目標症例数	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）
観察期間	本剤による治療期間の終了日（投与終了日）から、1カ月後までとする。ただし、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。
実施施設数	14施設
収集症例数	48例
安全性解析対象症例数	48例
有効性解析対象症例数	4例 ^{※1}
備考	^{※1} 安全性解析対象症例から適応外疾患（敗血症18例、肺炎7例等）の44例を除外した。本調査実施前及び調査期間中を通じて資料を作成する等して小児における本剤の承認内容を複数回にわたり注意喚起したが、適応外使用例が多数認められた。今後も、本剤の承認の効能・効果及びそれに関連する使用上の注意の周知に努め、適正使用の推進を依頼する。

表4 特定使用成績調査Ⅱの概要

特定使用成績調査（小児臨床分離株の感受性）	
目的	各種新鮮臨床分離株に対するシプロフロキサシンの薬剤感受性を測定すること。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	国内小児臨床分離株のシプロフロキサシンに対する感受性
調査方法	各菌株収集予定期間に主に尿路由来の菌株を収集し、分離、同定した。菌株収集予定期間中は所定の条件で菌株を保存し、その後感受性測定期間に感受性検査 ^{※1} を実施した。
対象患者	小児患者（15歳未満）
実施期間	・大腸菌（尿路由来） - 第1回 菌株収集期間：平成28年1月4日～11月16日 感受性測定期間：平成29年1月16日～19日 - 第2回 菌株収集期間：平成30年1月4日～12月31日 感受性測定期間：平成31年1月21日～30日 ・緑膿菌（尿路由来） - 第1回 菌株収集期間：平成28年1月4日～平成29年12月31日 感受性測定期間：平成30年1月29日～2月1日 - 第2回 菌株収集期間：平成30年1月4日～12月31日 感受性測定期間：平成31年1月21日～30日 ・緑膿菌（尿路由来以外） - 第1回 菌株収集期間：平成29年1月4日～8月21日 感受性測定期間：平成30年1月29日～2月1日 - 第2回 菌株収集期間：平成30年1月4日～12月31日 感受性測定期間：平成31年1月21日～30日
目標収集菌株数	第1回：大腸菌：100株、緑膿菌：100株 [※] 第2回：大腸菌：100株、緑膿菌：100株 ^{※※} [※] 尿路由来及び尿路由来以外の合計収集菌株数を100株とし、尿路由来の菌株をできる限り多く収集する（目標収集菌株数15株）。 ^{※※} 尿路由来及び尿路由来以外の合計収集菌株数を100株とし、尿路由来の菌株をできる限り多く収集する（目標収集菌株数5株）。 ただし、第1回及び第2回の菌株収集期間に尿路由来の菌株について目標収集菌株数を超えた場合は、超過した菌株も試験菌株として採用し、目標菌株数に満たなかった場合は、尿路由来以外の菌株を不足分に充当する。
収集菌株数	第1回：大腸菌：100株、緑膿菌：12株（尿路由来）、91株（尿路由来以外） 第2回：大腸菌：100株、緑膿菌：8株（尿路由来）、97株（尿路由来以外）

備考	※1 対照に用いた薬剤不含有培地における菌の発育を確認した後、菌の発育が認められない最小の薬剤濃度（Minimum Inhibitory Concentration：MIC）を測定する。
----	---

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

特定使用成績調査Ⅰにおける安全性解析対象 48 例に認められた副作用は 1 例 1 件（好中球減少症）であり、安全性検討事項のうち、本剤の重要な潜在的リスクである「小児の関節症」¹⁾の副作用は認められなかった。また、本調査では、関節毒性とそれに関連する有害事象について可能な限り投与終了 1 年後までの情報を収集することとしており、追跡観察期間の平均値±標準偏差は、252.7±144.3 日であったが、この追跡観察期間及び本剤投与期間中において、いずれの症例にも関節毒性とそれに関連する有害事象は認められなかった。なお、本調査での副作用発現割合は 2.1%（1/48 例）であり、承認時までの小児患者を対象とした国内使用実態調査における副作用発現割合 7.5%（14/187 例）より高くなかった。以上より、現時点で新たな安全対策を講じる必要はないと判断した。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、1 回量 400 mg（1 日 2 回又は 3 回）での投与症例、小児の投与症例及び用量不明や年齢不明の症例で認められた、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 8 例 8 件、予測できない重篤な副作用は 6 例 7 件、予測できない非重篤な副作用は 10 例 10 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は表 5 のとおりであった。注入部位血管外漏出は投与手技によるものと考えられ、その他のいずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確である症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 5 「使用上の注意」から予測できない副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	15	17	6	7	10	10
感染症および寄生虫症	1	1	1	1	0	0
病原体耐性	1	1	1	1	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（膿瘍およびポリープを含む）	1	1	1	1	0	0
骨髄異形成症候群	1	1	1	1	0	0
内分泌障害	1	1	1	1	0	0
副腎機能不全	1	1	1	1	0	0

¹⁾ 調査票の「関節毒性及び関連する有害事象」欄に記載された有害事象

代謝および栄養障害	1	1	0	0	1	1
低ナトリウム血症	1	1	0	0	1	1
神経系障害	1	1	1	1	0	0
低血糖性脳症	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1	0	0	1	1
肺障害	1	1	0	0	1	1
胃腸障害	1	1	1	1	0	0
巨大結腸	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	8	1	1	7	7
注入部位血管外漏出	5	5	0	0	5	5
熱感	1	1	0	0	1	1
発熱	1	1	1	1	0	0
歩行障害	1	1	0	0	1	1
臨床検査	2	2	1	1	1	1
芽球細胞陽性	1	1	0	0	1	1
好酸球数増加	1	1	1	1	0	0

MedDRA/J version 22.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査Ⅰ

有効性解析対象 4 例の臨床効果²⁾ は、「有効」3 例、「判定不能」1 例であった。有効性解析対象が 4 例と少なかったものの、承認時までの小児患者を対象とした国内使用実態調査における臨床効果が「有効」であった患者の割合（「判定不能」を母数に含めず）76.3%（116/152 例）を踏まえると本剤の有効性に大きな違いはないと考える。

5.2. 特定使用成績調査Ⅱ

緑膿菌及び大腸菌における本剤の感受性試験（第 1 回及び第 2 回）の結果は表 6 に示すとおりで、特段問題となる結果は認められなかった。なお、尿路由来の緑膿菌についての MIC は、第 1 回では 83.3%（10/12 株）が 1 µg/mL 以下、第 2 回では 87.5%（7/8 株）が 0.5 µg/mL 以下で、尿路由来以外の緑膿菌についての MIC は、第 1 回では 96.6%（85/88 株）、第 2 回では 95.7%（88/92 株）が 1 µg/mL 以下であった。

表 6 感受性試験結果

菌種名		株数	MIC (µg/mL)			
			Range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	第1回	100 ^{a)}	≤0.06 ~ 16	0.25	0.25	0.5
	第2回	100 ^{b)}	≤0.06 ~ 128	0.12	0.25	0.5
<i>Escherichia coli</i>	第1回	100	≤0.06 ~ 32	≤0.06	0.12	0.25
	第2回	100	≤0.06 ~ 32	≤0.06	0.12	1

MIC₅₀、MIC₈₀、MIC₉₀：母集団菌株の50%、80%、90%の発育を阻止する最小の薬剤濃度

a)：尿路由来の12株及び尿路由来以外の88株の合計100株から算出した。

b)：尿路由来の8株及び尿路由来以外の92株の合計100株から算出した。

²⁾ 本剤投与終了時又は中止時に、調査担当医師によって、自他覚所見等の推移より 3 段階（有効、無効、判定不能）で評価された。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は5件であった（表7）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表7 措置報告の概要

措置報告	① 米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）等からの、フルオロキノロン系抗菌薬による機能障害と使用制限に関する勧告等に関する報告（2件） ② FDA によるフルオロキノロン系抗菌薬の添付文書における重篤な低血糖及び精神症状に関する注意の強化の要請、米国添付文書の改訂等に関する報告（平成30年7月） ③ EMA 及び FDA による、全身用及び吸入用フルオロキノロン系製剤の大動脈瘤及び大動脈解離のリスクについての勧告等に関する報告（平成30年10月） ④ 南アフリカの規制当局（SAHPRA）が、中等度から重度の腎障害のある患者や高齢者におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬及びアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬とフルオロキノロン系抗菌薬を併用した際の急性腎障害リスクについて医療従事者向けレターの配布を指示したとの報告（令和元年7月）
------	--

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上