

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	バイエル薬品株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-104
	成分名 (一般名)	塩酸シプロフロキサシン
	販売名	シプロキササン錠 100mg シプロキササン錠 200mg
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	がん化学療法による骨髄抑制に起因する感染予防
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1回 500～750mg を 12 時間毎
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 [<input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中] <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない [<input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし] (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当す	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)	

るものに
チェック
し、分類し
た根拠に
ついて記
載する。)

固形癌及び悪性血液疾患に対する抗腫瘍化学療法あるいは造血幹細胞移植の前処置等の骨髄破壊的処置により、免疫系が抑制されて易感染状態となり、種々の感染症を引き起こす。その典型的な疾患が発熱性好中球減少症であり、本疾患に対して適切な初期治療が早期に開始されない場合、菌血症等の重篤な感染症を合併し死亡率を高める。好中球減少時の発熱の40～70%が感染症によるもので、発熱性好中球減少症に起因した死亡率は、4～10%とされる¹⁾。

以上の理由により、「ア. 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると考える。

2. 医療上の有用性

ア 既存の療法が国内にない

イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

好中球減少時のシプロフロキサシン（以下 CPMX）錠の感染予防投与は、独国をはじめとして欧州各国にて承認されている²⁾。米国感染症学会（以下 IDSA）ガイドライン³⁾では、重度の好中球減少が長期間予測される高感染リスク患者において、フルオロキノロン系抗菌薬の予防投与が推奨されており、National Comprehensive Cancer Network（以下 NCCN）ガイドライン⁴⁾では、中～高感染リスクを有するすべての担がん患者に対してフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与が推奨されている。また、メタアナリシス⁵⁻⁷⁾において、CPMXを含むフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与により、死亡率、発熱事象あるいは細菌感染症が低下することが報告されており、主要な教科書⁸⁻¹⁰⁾においてもその旨記載されていることから、CPMX錠による予防投与は欧米における標準的療法の一つに位置づけられていると考えられる。

Fujitaらによる急性白血病患者を対象とした使用実態調査¹¹⁾の結果から、本邦においてもこれらの患者群ではフルオロキノロン系抗菌薬が実際に予防投与されていることが確認できた。しかしながら、本邦のガイドライン¹²⁻¹⁴⁾では、“不用意な抗菌薬の予防投与は原因菌の耐性化を招く”とされ、がん化学療法後のルーチンでの抗菌薬予防投与は推奨されていない。したがって、海外と同様に、がん化学療法を受けている患者において、CPMX錠による予防投与の有用性が本邦でも期待できると考えられるものの、本邦のガイドラ

	<p>インに従う限り、対象患者をかなり厳密に限定する必要があると考えられる。</p> <p>以上の理由により、「ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考える。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
		<p>欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)</p>	
	米国 ¹⁵⁾	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>「承認なし」</p>
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
		<p>備考</p>	
	英国 ²⁾	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Ciproxin Tablets 250、500、750mg (Bayer 社)</p>
		<p>効能・効果</p>	<p>独国と同じ</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>独国と同じ</p>
	<p>備考</p>	<p>欧州では平成 20 年 10 月に英・独・仏国を含む 27 カ国の SmPC がハーモナイズされている。</p>	
独国 ²⁾	<p>販売名 (企業名)</p>	<p>Ciprobay Tablets 250、500、750mg (Bayer Vital 社)</p>	
	<p>効能・効果</p>	<p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ●グラム陰性菌による下気道感染症 <ul style="list-style-type: none"> －慢性閉塞性肺疾患の急性増悪 －嚢胞性線維症あるいは気管支拡張症による気管支肺感染 －肺炎 ●慢性化膿性中耳炎 ●慢性副鼻腔炎の急性増悪、特にグラム陰性菌によるもの ●尿路感染症 ●淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎 	

		<ul style="list-style-type: none"> ●淋菌によるものを含む、睾丸副睾丸炎 ●淋菌によるものを含む、骨盤内感染症 ●消化管感染症（例：旅行者下痢症） ●腹腔内感染症 ●グラム陰性菌による皮膚及び軟部組織感染症 ●悪性外耳炎 ●骨及び関節感染症 ●好中球減少症患者に対する感染治療 ●好中球減少症患者に対する感染予防 ●髄膜炎菌による侵襲性感染の予防 ●肺炭疽（炭疽菌吸入曝露後の発症予防又は治療的処置） <p>小児及び青年</p> <ul style="list-style-type: none"> ●嚢胞性線維症における緑膿菌による気管支肺感染 ●複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎 ●肺炭疽（炭疽菌吸入曝露後の発症予防あるいは治療的処置） <p>必要と判断された場合にはシプロフロキサシンを小児及び青年の重症感染症の治療に用いることができる。</p> <p>治療は小児及び青年における嚢胞性線維症あるいは重篤な感染症を熟知している医師によって行われるべきである。</p>																											
	用法・用量	<p>成人</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">適応症</th> <th style="width: 30%;">1日量</th> <th style="width: 40%;">投与期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>下気道感染症</td> <td>500～750mg×2</td> <td>7～14日間</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">上気道感染症</td> <td>慢性副鼻腔炎の急性増悪</td> <td>500～750mg×2 7～14日間</td> </tr> <tr> <td>慢性化膿性中耳炎</td> <td>500～750mg×2 7～14日間</td> </tr> <tr> <td>悪性外耳炎</td> <td>750mg×2 28日～3ヵ月間</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">尿路感染症</td> <td>単純性膀胱炎</td> <td>250～500mg×2 3日間 <small>閉経前女性患者の場合、500mg 単回</small></td> </tr> <tr> <td>複雑性膀胱炎及び単純性腎盂腎炎</td> <td>500mg×2 7日間</td> </tr> <tr> <td>複雑性腎盂腎炎</td> <td>500～750mg×2 10日間、21日間以上が可能な場合あり (例：膿瘍)</td> </tr> <tr> <td>前立腺炎</td> <td>500～750mg×2 2～4週間（急性）、4～6週間（慢性）</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">生殖器感染症</td> <td>淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎</td> <td>500mg 単回 1日（単回）</td> </tr> <tr> <td>睾丸副睾丸炎及び骨盤内感染症</td> <td>500～750mg×2 14日間以上</td> </tr> </tbody> </table>	適応症	1日量	投与期間	下気道感染症	500～750mg×2	7～14日間	上気道感染症	慢性副鼻腔炎の急性増悪	500～750mg×2 7～14日間	慢性化膿性中耳炎	500～750mg×2 7～14日間	悪性外耳炎	750mg×2 28日～3ヵ月間	尿路感染症	単純性膀胱炎	250～500mg×2 3日間 <small>閉経前女性患者の場合、500mg 単回</small>	複雑性膀胱炎及び単純性腎盂腎炎	500mg×2 7日間	複雑性腎盂腎炎	500～750mg×2 10日間、21日間以上が可能な場合あり (例：膿瘍)	前立腺炎	500～750mg×2 2～4週間（急性）、4～6週間（慢性）	生殖器感染症	淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎	500mg 単回 1日（単回）	睾丸副睾丸炎及び骨盤内感染症	500～750mg×2 14日間以上
適応症	1日量	投与期間																											
下気道感染症	500～750mg×2	7～14日間																											
上気道感染症	慢性副鼻腔炎の急性増悪	500～750mg×2 7～14日間																											
	慢性化膿性中耳炎	500～750mg×2 7～14日間																											
	悪性外耳炎	750mg×2 28日～3ヵ月間																											
尿路感染症	単純性膀胱炎	250～500mg×2 3日間 <small>閉経前女性患者の場合、500mg 単回</small>																											
	複雑性膀胱炎及び単純性腎盂腎炎	500mg×2 7日間																											
	複雑性腎盂腎炎	500～750mg×2 10日間、21日間以上が可能な場合あり (例：膿瘍)																											
	前立腺炎	500～750mg×2 2～4週間（急性）、4～6週間（慢性）																											
生殖器感染症	淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎	500mg 単回 1日（単回）																											
	睾丸副睾丸炎及び骨盤内感染症	500～750mg×2 14日間以上																											

消化管感染症及び腹腔内感染症	志賀赤痢菌 1 型以外のシゲラ属を含む病原菌による下痢及び重篤な旅行者下痢症に対するエンピリック治療	500mg×2	1 日
	志賀赤痢菌 1 型による下痢	500mg×2	5 日間
	コレラ菌による下痢	500mg×2	3 日間
	腸チフス	500mg×2	7 日間
	グラム陰性菌による腹腔内感染症	500～750mg×2	5～14 日間
	皮膚及び軟部組織感染症	500～750mg×2	7～14 日間
	骨及び関節感染症	500～750mg×2	最長 3 ヶ月間
	好中球減少症患者に対する感染の予防あるいは治療 シプロフロキサシンはガイドラインに従って適切な抗菌剤と併用すること	500～750mg×2	好中球減少症を発症している期間
	髄膜炎菌による侵襲性感染の予防	500mg 単回	1 日 (単回)
	炭疽菌吸入曝露後の発症予防又は治療的処置	500mg×2	曝露確認後 60 日間
腎障害患者			
クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m ²)	血清クレアチニン (μmol/L)	1 日量	
> 60	< 124	通常の用法・用量	
30～60	124～168	250～500mg、12 時間毎	
< 30	> 169	250～500mg、24 時間毎	
血液透析	> 169	250～500mg、24 時間毎 (透析後)	
腹膜透析	> 169	250～500mg、24 時間毎	
肝障害患者に対しては、用量調整の必要はない。			
小児			
適応症	1 日量	投与期間	
嚢胞性線維症	20mg/kg×2 (最大 1 回量 750mg)	10～14 日間	
複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎	10～20mg/kg×2 (最大 1 回量 750mg)	10～21 日間	
炭疽菌吸入曝露後の発症予防あるいは治療的処置	10～15mg/kg×2 (最大 1 回量 500mg)	曝露確認後 60 日間	
その他の重症感染症	20mg/kg×2 (最大 1 回量 750mg)	感染症による	
腎あるいは肝障害の小児に対する用量は検討されていない。			

	備考	欧州では平成 20 年 10 月に英・独・仏国を含む 27 カ国の SmPC がハーモナイズされている。
仏国 ²⁾	販売名 (企業名)	Ciflox Tablets 250、500、750mg (Bayer Santé 社)
	効能・効果	独国と同じ
	用法・用量	独国と同じ
	備考	欧州では平成 20 年 10 月に英・独・仏国を含む 27 カ国の SmPC がハーモナイズされている。
加国 ¹⁶⁾	販売名 (企業名)	「承認なし」
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	
豪国 ¹⁷⁾	販売名 (企業名)	「承認なし」
	効能・効果	
	用法・用量	
	備考	

欧米等 6 か国での標準的使用状況
(欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてののみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

[欧米等 6 か国での標準的使用内容]

	欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
英国	ガイドライン名	
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	
独国	ガイドライン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1) Dialog という検索システム、以下のデータベースを 2011 年 12 月に検索した。(収録年代)

- MEDLINE (1950-2011)

- EMBASE (1974-2011)

- Biosis Previews (1926-2011)
- Derwent Drug File (1964-2011)
- SciSearch (1974-2011)

複数のデータベースから同一の文献が検索された場合、系統的に重複除去をした。検索手法としては、以下の①～⑥の集合をつくり、

- ① CIPROFLOXACIN OR CPFX
- ② neutropenia OR neutropenic
- ③ prophylaxis OR prophylactic OR prevention
- ④ cancer or tumor or carcinoma or neoplasm
- ⑤ Febrile Neutropenia
- ⑥ 以下の用語を、OR 検索した集合

- (1) randomized
- (2) pharmacokinetic or pharmacodynamic
- (3) review
- (4) meta-analysis
- (5) guideline

① and ② and ③ and ④ の集合をつくり、英語・日本語に限定し、学会抄録及び発熱性好中球減少症の治療に関する文献を除く目的で

- 1. ①がタイトル中 AND ⑤がタイトル中 AND ⑥
 - 2. ①がタイトル中 AND ⑤がタイトルか抄録中 AND ⑥
 - 3. ①がタイトルか抄録中 AND ⑤がタイトル中 AND ⑥
- の1～3を除いた。

上記の操作の後、以下を検索した。

- 1. ①がタイトル中 AND ②と③がタイトル中 AND ⑥ (S39)
- 2. ①がタイトル中 AND ②と③がタイトルか抄録中 AND ⑥ (S42)
- 3. ①がタイトルか抄録中 AND ②がタイトル中 AND ⑥ (S43)

以下に検索式を示す。

Set	Items	Description
S1	130149	CIPROFLOXACIN OR CPFX
S2	38425	FEBRILE()NEUTROPENIA OR (FEBRIL? OR FEVER?)(3N)NEUTROPENI?
S3	1667	S1 AND S2
S4	724	S3*S1/TI,AB*S2/TI,AB
S5	676	S4/ENG OR S4 AND LA=JAPANESE
S6	9268458	DT=MEETING?
S7	696478	DT='CONFERENCE PAPER'+DT='CONFERENCE PROCEEDING'+DT='CONFERENCE REVIEW'
S8	696478	DT=CONFERENCE?

S9	629	S5 NOT (S6+S7+S8)
S10	294	RD (unique items)
S11	312613	DT='RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL'
S12	1410421	RANDOMIZED?
S13	1549753	PHARMACOKINETIC? OR PHARMACODYNAMIC?
S14	5590804	DT=REVIEW? OR REVIEW?/TI OR REVIEW?/DE
S15	29872	DT='META-ANALYSIS'
S16	230240	META()ANALYSIS? OR METAANALYSIS? OR META()ANAL? OR METAANAL?
S17	14907	DT='GUIDELINE'
S18	395301	(GUIDELINE?/TI OR GUIDELINE?/DE) AND GUIDELINE?
S19	59	S10 AND S1/TI AND S2/TI
S20	34	S19*(S11+S12+S13+S14+S15+S16+S17+S18)
S21	59	S19 NOT S34
S22	25	S19 NOT S20
S23	235	S10 NOT S19
S24	102	S23*(S11+S12+S13+S14+S15+S16+S17+S18)
S25	17	S24 AND S1/TI
S26	43	(S24 NOT S25) AND S2/TI
S27	175666	NEUTROPENIC? OR NEUTROPENIA?
S28	9460259	CANCER? OR TUMOR? OR CARCINOMA? OR NEOPLASM?
S29	4890439	NEOPLASMS! OR NEOPLASM!
S30	5480456	PROPHYLAXIS? OR PROPHYLACTI? OR PREVENTION? OR PREVENT?
S31	1083	S1 AND S27 AND (S28 OR S29) AND S30
S32	998	S31/ENG OR S31 AND LA=JAPANESE
S33	937	S32 NOT (S6+S7+S8)
S34	746	RD (unique items)
S35	720	S34 NOT (S19 OR S25 OR S26)
S36	226	S35*S1/TI,AB
S37	151	S36 AND S27/TI,AB AND S30/TI,AB
S38	10	S37 AND S1/TI AND S27/TI AND S30/TI
S39	6	S38*(S11+S12+S13+S14+S15+S16+S17+S18)
S40	141	S37 NOT S38
S41	36	S40*(S11+S12+S13+S14+S15+S16+S17+S18)
S42	6	S41*S1/TI
S43	10	(S41 NOT S42) AND S27/TI

この検索により捕捉された 22 文献のうち、1995 年以降の文献で CFPX を用いた評価症例数が 100 例以上の無作為化試験は 2 文献のみであり、以下に概要

を示す。

<海外における臨床試験等>

1) Gomez-Martin C et al., Rifampin does not improve the efficacy of quinolone antibacterial prophylaxis in neutropenic cancer patients: results of a randomized clinical trial, J Clin Oncol 2000;18(10):2126-34¹⁸⁾

試験デザイン；非盲検無作為化比較試験

対象患者；高用量化学療法及び造血幹細胞移植を予定する固形癌患者

評価症例数；CPFX 群 62 例、CPFX+リファンピシン（以下 RFP）群 61 例

年齢（平均±標準偏差）；CPFX 群 42.9±10.2 歳 CPFX+RFP 群 40.8±9.3 歳

主要評価項目；発熱事象の発生率

要旨：高用量の化学療法後に造血幹細胞移植によるレスキュー治療を予定する固形癌患者を対象とし、CPFX 500mg 8 時間毎の単剤経口投与と CPFX 500mg 8 時間毎+RFP 300mg 12 時間毎の併用経口投与の安全性及び有効性を評価した。CPFX 群 62 例と CPFX+RFP 群 61 例が評価され、発熱事象が発生した割合は、各々 87.1%、78.7%であり、2 群間に有意差は認められなかった ($p=0.25$)。安全性に関しても、RFP 曝露群で undesirable effect が非曝露群に比べて有意に高く (18% vs 0%、 $p=0.002$)、CPFX への RFP 追加投与は推奨されないとしている。

2) Timmers GJ et al., Levofloxacin vs. ciprofloxacin plus phenethicillin for the prevention of bacterial infections in patients with haematological malignancies, Clin Microbiol Infect 2007;13(5):497-503¹⁹⁾

試験デザイン；非盲検無作為化比較試験

対象患者；化学療法が予定された悪性血液疾患患者（成人）

評価症例数；レボフロキサシン（以下 LVFX）群 122 例、CPFX+フェネチシリン（以下 PEPC）群 120 例

年齢；LVFX 群 18~71(中央値;55)歳、CPFX+PEPC 群 19~71(中央値;54)歳

主要評価項目；予防投与無効例の割合

要旨：化学療法後の悪性血液疾患患者を対象として、LVFX 500mg 1 日 1 回の単剤経口投与と CPFX 500mg 1 日 2 回+PEPC 250mg 1 日 4 回の併用経口投与の安全性及び有効性を評価した。LVFX 群 122 例と CPFX+PEPC 群 120 例が評価され、予防投与が無効と判定された割合は、各々 73.0%及び 70.8%であり、2 群間に有意差は認められなかった [相対危険度 1.03、95%信頼区間 (CI) 0.88~1.21、 $p=0.71$]。有害事象の頻度は両群で差は認められなかった。最も高頻度に出現した有害事象は皮膚の発疹で、LVFX 群で 13.1%、CPFX+PEPC 群で 12.5%であった (相対危険度 1.05、95%CI 0.54~2.03、 $p=0.89$)。好中球減少患者に対する細菌感染の予防においては、LVFX と CPFX+PEPC の有効性は同等であるが、患者への質問紙 (忍容性スコア) の値から、LVFX の忍容性が CPFX+PEPC に比して有意に高いと結論付けている。

<日本における臨床試験等>

1) 上記検索方法にて該当文献なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1) Gafter-Gvili A et al., Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients, *Ann Intern Med* 2005;42(12):979-95⁵⁾

要旨：好中球減少症患者に対して抗菌薬の予防投与を行った 95 の無作為化対照試験を用いたメタアナリシスで、1973 年から 2004 年までに実施された試験を対象としている。95 試験のうち、フルオロキノロン系抗菌薬を評価した試験が 17 試験含まれている。主要評価変数として全死因死亡率の相対危険度が用いられ、無治療あるいはプラセボ群と比較して抗菌薬の予防投与により死亡率が有意に低下することが示された。全死因死亡率の相対危険度は抗菌薬の予防投与で 0.67 [95%CI, 0.55~0.81]、フルオロキノロン系抗菌薬の投与では、0.52 [95%CI, 0.35~0.77]とさらに低値を示し、好中球減少症に対する抗菌剤の予防投与、なかでもフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与の有用性が示唆された。

2) Leibovici L et al., Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions, *Cancer* 2006;107(8):1743-51⁶⁾

要旨：好中球減少症患者に対する抗菌薬の予防投与に関する総説である。好中球減少症患者に対する抗菌薬の予防投与が、死亡率、発熱事象及び細菌感染症を減少させると述べた上で、治療薬の選択肢として、CPFX 及び LVFX を推奨している。CPFX と LVFX の選択については、各々の有効菌腫に基づいて臨床医が決定すると記載し、1 日 1 回投与が可能な LVFX は内服コンプライアンスを高め、予防治療においては更なる利点を持つと述べている。予防投与が必要な患者として、急性白血病患者あるいは高用量の化学療法と自家造血幹細胞移植を受けた患者を挙げ、固形癌及び悪性リンパ腫の患者においては、少なくとも化学療法の最初のサイクルにおいては有効である可能性もあるとしている。上記の治療方針は、フルオロキノロン耐性菌の頻度分布や *Clostridium difficile* による感染症の頻度等のローカルファクターを考慮に入れて決定されるべきであると結んでいる。

3) Gafter-Gvili A et al., Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis, *J Antimicrob Chemother* 2007;59(1):5-22²⁰⁾

要旨：好中球減少症患者に対してキノロン系抗菌薬の予防投与を行った 56 の無作為化対照試験を用いたメタアナリシスで、1987 年から 2005 年までに実施された試験を対象としている。主要評価変数として、キノロン耐性菌の検出率及び耐性菌による感染率の相対危険度を用い、キノロン系抗菌薬の予防投与に

よる耐性菌出現への影響を評価した。56 試験のうち 22 試験でキノロン系抗菌薬投与群とプラセボ群又は無投薬群が比較され、キノロン耐性菌の検出率の相対危険度は、1.68 [95%CI、0.71~4.00]、耐性菌による感染の相対危険度は、1.04 [95%CI、0.73~1.50]であった。これらの結果から、キノロン系抗菌剤の予防投与がキノロン耐性菌の増加を促す傾向が認められたが（有意差なし）、耐性菌による感染率に関して有意差は認められなかった。

4) Imran H et al., Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27(1):53-63⁷⁾

要旨：好中球減少症患者に対して抗菌薬の予防投与を行った 8 つの無作為化対照試験を用いたメタアナリシスで、1987 年から 2005 年までに実施された試験を対象としている。全死因死亡率は、プラセボ群で 4.5%、フルオロキノロン系抗菌薬投与群で 3.9%であり、相対危険度は 0.76 [95%CI、0.54~1.08]であった。発熱事象は、プラセボ群で 39%、フルオロキノロン系抗菌薬投与群で 31%であり、相対危険度は 0.76 [95%CI、0.55~1.03]と、フルオロキノロン系抗菌薬の予防投与により全死因死亡率及び発熱事象を減少させたが、有意差は認められなかった。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition⁸⁾

がん化学療法を受けている急性白血病患者あるいは自家造血幹細胞移植患者の感染予防として CPF₅₀₀ 1 日 2 回投与が記載されている。

2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition⁹⁾

長期間の好中球減少状態が予測される無熱患者を対象としたいくつかの大規模臨床研究においてフルオロキノロン系抗菌薬（CPF₅₀₀ あるいは LVF₅₀₀）の予防投与が罹患率及び死亡率を低下させたとの記載がある。

3) サンフォード感染症治療ガイド 2011（第 41 版）¹⁰⁾

メタアナリシスにおいて、CPF₅₀₀ 1 日 2 回経口投与により死亡率の低下がみられたこと、及び同様の結果が LVF₅₀₀ 24 時間毎の経口投与においても認められたことが記載されており、化学療法後に好中球減少症が持続している癌又は移植患者への投与が推奨されている。

<日本における教科書等>

1) レジデントのための感染症診療マニュアル第 2 版²¹⁾

好中球減少症における発熱前の一次予防投与は施設間の差が大きく、発熱事象の減少及びグラム陰性桿菌による感染症の減少に寄与するが、グラム陽性球菌感染症に対するインパクトは少なく、耐性菌の問題も大きいと記載されている。一方で、一部の症例に対する有用性についての記述もみられ、ルーチンでの予防投与は推奨していないが、使用する場合には、キノロン系抗菌薬あるいはアモキシシリン/クラブラン酸を候補として挙げている。用量については記載されていない。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1) IDSA guideline; Freifeld et al., Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America, Clin Infect Dis 2011;52(4):e56-93³⁾

国外・国内を問わず、発熱性好中球減少症の診療ガイドラインとして代表的なものであり、1997年に初版が公開され、2002年の最初の改訂を経て、2011年、内容のアップデートが発表された。本ガイドラインでは、推奨レベルをAからCの3段階に分類し、根拠論文のエビデンスの質をIからIIIの3段階に分類しており、以下の記載においてはこれを付記する。重度の好中球減少（好中球数 ≤ 100 ）が長期間予測（8日間以上）される高リスク患者において、フルオロキノロン系抗菌薬（CPFX及びLVFX等）の予防投与が推奨されるが（B-I）、好中球減少が7日間未満であると予測される低リスク患者には推奨されない（A-III）。フルオロキノロン系抗菌薬へのグラム陽性菌をカバーする抗菌薬の追加投与は推奨されていない（A-I）。本ガイドラインでは、CPFXの用法・用量に関する記載はない。

2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, 2011:Version 2

本ガイドラインはがん関連感染症の予防と治療に関する指針を示したものであり、推奨する診療内容をcategory 1、2A、2B、3の4段階に分類しており、以下ではこれを付記する。担がん患者における感染リスクを低、中、高に分類し、中及び高リスクに分類された患者に対してフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与を推奨している（category 2A）。CPFX錠の用法・用量としては500～750mg 12時間毎の投与が推奨されている（category 2A）。

<日本におけるガイドライン等>

1) J-Guideline; Masaoka T, Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary, Clin Infect Dis 2004;39, Suppl 1:S49-52¹²⁾

基礎疾患の治療中に好中球減少が予測される患者に対するルーチンでの抗

菌薬予防投与は推奨されていないが、本邦において造血幹細胞移植後の急性白血病患者に対して経口キノロン系抗菌薬又は非吸収性抗菌薬の予防投与が行われているとの記載がある。

2) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン¹³⁾

「化学療法投与後にルーチンに経口抗生物質の予防的投与をすることにより、発熱性好中球減少症の頻度や、入院期間の短縮を認めたという報告がある。しかし重症感染症や死亡率には差がなく、高率に耐性菌の発生が懸念されるため、前コースで発熱性好中球減少が出現した場合以外の実施は勧められない。」と記載されている。

3) 抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会及び日本化学療法学会）¹⁴⁾

抗がん薬投与後に、好中球減少や発熱が出現する前から抗菌薬を予防投与することに関し、“不用意な予防投与は原因微生物の耐性化を招きやすく、好ましくない”と記されている。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) Fujita H et al., Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group, Int J Hematol 2009;90(2):191-8¹¹⁾

要旨：2007年7月から9月にかけて、JALSG (Japan Adult Leukemia Study Group; 日本成人白血病治療共同研究グループ)により実施された急性白血病における感染性合併症に対する診療実態調査であり、調査は、JALSG 全会員 (187施設)に郵送され、134施設から有効回答が得られた (有効回答率 71.7%)。抗菌薬の予防投与として使用された薬剤のうち、フルオロキノロン系抗菌薬が 58%と使用頻度が最多であり、37%のスルファメトキサゾール・トリメトプリム合剤、26%のポリミキシン B がこれに続き、予防投与を実施していない施設は 13%であった。2001年に実施した同調査の結果と比較した場合、予防投与を実施しない施設の割合が2倍以上に増えていた (13% vs 6%)。抗菌薬の用法・用量についての記載はない。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 独国をはじめとする欧州各国において、CPFX 錠は“成人の好中球減少症患者における感染予防”を効能・効果の一つとして既に承認されている²⁾。IDSA ガイドライン³⁾では、重度の好中球減少が長期間予測される高感染リスク患者において、フルオロキノロン系抗菌薬の予防投与が推奨されており、NCCN ガイドライン⁴⁾では、中～高感染リスクを有するすべての担がん患者に対してフ

ルオロキノロン系抗菌薬の予防投与が推奨されている。また、メタアナリシス⁵⁻⁷⁾において、CPFXを含むフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与により、死亡率、発熱事象あるいは細菌感染症が低下することが報告されており、主要な教科書⁸⁻¹⁰⁾においてもその旨記載されていることから、CPFX錠による予防投与は欧米における標準的療法の一つに位置づけられていると考えられる。

Fujitaらによる急性白血病患者における使用実態調査¹¹⁾の結果から、本邦においてもこれらの患者群ではフルオロキノロン系抗菌薬が予防投与されていることが確認できた。しかしながら、本邦のガイドライン¹²⁻¹⁴⁾では、“不用意な抗菌薬の予防投与は原因菌の耐性化を招く”とされ、がん化学療法後のルーチンでの抗菌薬予防投与は推奨されていない。これらを勘案すると、要望効能・効果である“がん化学療法による骨髄抑制に起因する感染予防”は幅広い患者が投与対象となるため、適切ではないと考えられ、耐性化のリスクを考慮してもなおベネフィットの方が上回ると考えられる、非常に限定された患者を対象とする必要があると考える。

<要望用法・用量について>

1) 上述のとおり、好中球減少症患者におけるCPFX錠の感染予防投与は、独国をはじめとして欧州各国にて承認されており、本適応に対する用法・用量は500～750mg 1日2回、1日量1,000～1,500mgである²⁾。抗菌薬の用法・用量に関して本邦及び海外の臨床現場にて広く参照されているMandellらのPrinciples and Practice of Infectious Diseases⁸⁾及びサンフォード感染症治療ガイド¹⁰⁾においては、化学療法後に好中球減少症が持続している場合又はがん化学療法を受けている急性白血病患者あるいは自家造血幹細胞移植患者に対して1日量1,000mg(500mg 1日2回)の経口投与が推奨されている。NCCNのガイドライン⁴⁾においては、中～高感染リスクを有する担がん患者に対して1日量1,000～1,500mg(CPFX 500～750mg 12時間毎)の経口投与が推奨されている。

このように、海外のガイドラインと教科書の間で推奨用量に多少の違いがあるものの、欧米で標準的療法の一つとして使用されている1日量1,000～1,500mgの有効性及び安全性は既に確立していると考えられ、本邦の用法・用量として設定することは妥当であると考えられる。

なお、同用量は、様々な感染症治療に対して、米国、英国、独国、仏国、加国及び豪国を含む少なくとも74カ国で承認されており、CPFX 1日量1,500mgまでを経口投与したときの十分な安全性データが蓄積されている。

<臨床的位置づけについて>

1) 固形腫瘍及び血液悪性疾患(急性白血病等)に対する強力な抗腫瘍化学療法後あるいは造血幹細胞移植の前処置時にみられる好中球減少をはじめとする免疫系の抑制は、敗血症等の死亡率の高い重篤な感染症を引き起こし、適切な治療開始の遅れが患者の死亡率を増加させるため、内科的緊急疾患の一つと

考えられる。

上述の〈要望効能・効果について〉で記載したように、海外のガイドライン^{3,4)}では、共通して、高感染リスク患者におけるフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与が推奨されており、CPFXを含むフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与により、死亡率、発熱事象あるいは細菌感染症が低下するというエビデンスは豊富に存在する⁵⁻⁷⁾。しかしながら、これらのガイドラインでは、フルオロキノロン系抗菌薬による予防投与を受けた患者に対して、フルオロキノロン系抗菌薬による経験的治療を行うべきではないとされており、フルオロキノロン系抗菌薬を予防的に使用する際には、治療薬として使用するよりもベネフィットが上回るか否かを検討する必要があると考えられる。

一方で、先述の Gafter-Gvili らによるメタアナリシス²⁰⁾でも示されているように、キノロン系抗菌薬の予防投与がキノロン耐性菌の増加を促すことも懸念され、本邦のガイドライン¹²⁻¹⁴⁾ではこの点を特に重要視している。

したがって、本邦における CPFX 錠の使用に際しては高感染リスク群の中でもさらに患者を限定する等、治療対象の慎重な選択が必要であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 欧州では、“成人の好中球減少症患者における感染予防”の適応症に対する本剤の投与が承認されていること²⁾、IDSA ガイドライン³⁾では、重度の好中球減少が長期間予測される高リスク患者において、フルオロキノロン系抗菌薬の予防投与が推奨されており、NCCN ガイドライン⁴⁾では、好中球減少症患者のみならず、中～高感染リスクを有するすべての担がん患者に対してフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与が推奨されていること、メタアナリシス⁵⁻⁷⁾において CPFX を含むフルオロキノロン系抗菌薬の予防投与により、死亡率、発熱事象あるいは細菌感染症が低下することが報告されており、主要な教科書⁸⁻¹⁰⁾においてもその旨記載されていること、また“(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について”の項の〈要望効能・効果について〉”で記載したように、本邦におけるガイドライン¹²⁻¹⁴⁾に従う限り、海外よりも非常に限定された患者を対象とする必要があることを鑑み、欧米で感染リスクが高い担がん患者において標準的に使用され、有効性及び安全性が既に確立されている1日1,500mgまでの用法・用量を本邦における用法・用量として設定することは妥当と考えられ、本邦において追加臨床試験は不要と考える。

5. 備考

〈その他〉

1)

6. 参考文献一覧

1) 大曲貴夫、発熱性好中球減少症、腫瘍内科 2010;5(3): 320-328

- 2) 欧州の添付文書 (Summary of Product Characteristics)
- 3) IDSA guideline; Freifeld A et al., Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America, Clin Infect Dis 2011;52(4):e56-93
- 4) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, 2011:Version 2
- 5) Gafter-Gvili A et al., Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients, Ann Intern Med 2005;142(12 Pt 1):979-95
- 6) Leibovici L et al., Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions, Cancer 2006;107(8):1743-51
- 7) Imran H et al., Fluoroquinolone prophylaxis in patients with neutropenia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27(1):53-63
- 8) Mandell GL et al., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th edition
- 9) Kasper DL et al., Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition
- 10) Gilbert DN ら、サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版)
- 11) Fujita H et al., Management of infection in patients with acute leukemia during chemotherapy in Japan: questionnaire analysis by the Japan Adult Leukemia Study Group, Int J Hematol 2009;90(2):191-8
- 12) J-Guideline; Masaoka T, Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary, Clin Infect Dis 2004;39, Suppl 1:S49-52
- 13) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン(2007年)
- 14) 日本感染症学会及び日本化学療法学会：抗菌薬使用のガイドライン (2005年)
- 15) 米国の添付文書
- 16) 加国の添付文書
- 17) 豪国の添付文書
- 18) Gomez-Martin C et al., Rifampin does not improve the efficacy of quinolone antibacterial prophylaxis in neutropenic cancer patients: results of a randomized clinical trial, J Clin Oncol 2000;18(10):2126-34
- 19) Timmers GJ et al., Levofloxacin vs. ciprofloxacin plus phenethicillin for the prevention of bacterial infections in patients with haematological malignancies, Clin Microbiol Infect 2007;13(5):497-503
- 20) Gafter-Gvili A et al., Effect of quinolone prophylaxis in afebrile neutropenic patients on microbial resistance: systematic review and meta-analysis, J Antimicrob Chemother 2007;59(1):5-22
- 21) 青木真：レジデントのための感染症診療マニュアル (第 2 版)