

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 特定非営利活動法人日本臨床腫瘍学会)</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;)</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)</p>	
<p>優先順位</p>	<p>24位 (全 33 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>塩酸シプロフロキサシン</p>
	<p>販売名</p>	<p>シプロキサシ</p>
	<p>会社名</p>	<p>バイエル</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>がん化学療法による骨髄抑制に起因する感染予防</p>
	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>1回 500 – 750mg を 12 時間毎</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p>	

<p>該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 骨髄抑制に起因する感染は重症化しやすく、生命の危険を伴う事象である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 国内外のガイドラインで既に推奨されている治療である。</p>
<p>備考</p>	

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>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州</p>				
	<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>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="359 1288 446 1568"> <p>米国</p> <p>販売名 (企業名)</p> </td> <td data-bbox="446 1288 1385 1568"> <p>Cipro (Bayel)</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="359 1568 446 2020"> <p>効能・効果</p> </td> <td data-bbox="446 1568 1385 2020"> <p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>CIPRO is indicated for the treatment of infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the conditions and patient populations listed below. Please see DOSAGE AND ADMINISTRATION for specific recommendations.</p> <p>Adult Patients: Urinary Tract Infections caused by <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Providencia rettgeri</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Citrobacter</i></p> </td> </tr> </table>	<p>米国</p> <p>販売名 (企業名)</p>	<p>Cipro (Bayel)</p>	<p>効能・効果</p>
<p>米国</p> <p>販売名 (企業名)</p>	<p>Cipro (Bayel)</p>				
<p>効能・効果</p>	<p>INDICATIONS AND USAGE</p> <p>CIPRO is indicated for the treatment of infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the conditions and patient populations listed below. Please see DOSAGE AND ADMINISTRATION for specific recommendations.</p> <p>Adult Patients: Urinary Tract Infections caused by <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Providencia rettgeri</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Citrobacter</i></p>				

		<p><i>diversus</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i>, <i>Staphylococcus saprophyticus</i>, or <i>Enterococcus faecalis</i>. Acute Uncomplicated Cystitis in females caused by <i>Escherichia coli</i> or <i>Staphylococcus saprophyticus</i>. Chronic Bacterial Prostatitis caused by <i>Escherichia coli</i> or <i>Proteus mirabilis</i>.</p> <p>8 Reference ID: 2958756</p> <p>Lower Respiratory Tract Infections caused by <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, or penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Also, <i>Moraxella catarrhalis</i> for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis.</p> <p>NOTE: Although effective in clinical trials, ciprofloxacin is not a drug of first choice in the treatment of presumed or confirmed pneumonia secondary to <i>Streptococcus pneumoniae</i>.</p> <p>Acute Sinusitis caused by <i>Haemophilus influenzae</i>, penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>, or <i>Moraxella catarrhalis</i>.</p> <p>Skin and Skin Structure Infections caused by <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Providencia stuartii</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>, methicillin-susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i>, or <i>Streptococcus pyogenes</i>.</p> <p>Bone and Joint Infections caused by <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Serratia marcescens</i>, or <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> <p>Complicated Intra-Abdominal Infections (used in combination with metronidazole) caused by <i>Escherichia coli</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, or <i>Bacteroides fragilis</i>.</p> <p>Infectious Diarrhea caused by <i>Escherichia coli</i> (enterotoxigenic strains), <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Shigella boydii</i>[†], <i>Shigella dysenteriae</i>, <i>Shigella flexneri</i> or <i>Shigella</i></p>
--	--	--

		<p style="text-align: center;">[†] <i>sonnei</i> when antibacterial therapy is indicated.</p> <p>Typhoid Fever (Enteric Fever) caused by <i>Salmonella typhi</i>.</p> <p>NOTE: The efficacy of ciprofloxacin in the eradication of the chronic typhoid carrier state has not been demonstrated.</p> <p>Uncomplicated cervical and urethral gonorrhoea due to <i>Neisseria gonorrhoeae</i>.</p>																																
用法・用量		<p>CIPRO Tablets and Oral Suspension should be administered orally to adults as described in the Dosage Guidelines table.</p> <p>The determination of dosage for any particular patient must take into consideration the severity and nature of the infection, the susceptibility of the causative organism, the integrity of the patient's host-defense mechanisms, and the status of renal function and hepatic function.</p> <p>The duration of treatment depends upon the severity of infection. The usual duration is 7 to 14 days; however, for severe and complicated infections more prolonged therapy may be required. Ciprofloxacin should be administered at least 2 hours before or 6 hours after magnesium/aluminum antacids, or sucralfate, Videx[®] (didanosine) chewable/buffered tablets or pediatric powder for oral solution, other highly buffered drugs, or other products containing calcium, iron or zinc.</p> <hr/> <p style="text-align: center;">ADULT DOSAGE GUIDELINES</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Infection</th> <th style="text-align: left;">Severity</th> <th style="text-align: left;">Dose</th> <th style="text-align: left;">Frequency</th> <th style="text-align: left;">Usual Durations[†]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3" style="vertical-align: top;">Urinary Tract</td> <td>Acute Uncomplicated</td> <td>250 mg</td> <td>q 12h</td> <td>3 days</td> </tr> <tr> <td>Mild/Moderate</td> <td>250 mg</td> <td>q 12h</td> <td>7 to 14 days</td> </tr> <tr> <td>Severe/Complicated</td> <td>500 mg</td> <td>q 12h</td> <td>7 to 14 days</td> </tr> <tr> <td rowspan="2" style="vertical-align: top;">Lower Respiratory Tract</td> <td>Mild/Moderate</td> <td>500 mg</td> <td>q 12h</td> <td>7 to 14 days</td> </tr> <tr> <td>Severe/Complicated</td> <td>750 mg</td> <td>q 12h</td> <td>7 to 14 days</td> </tr> <tr> <td style="vertical-align: top;">Acute Sinusitis</td> <td>Mild/Moderate</td> <td>500 mg</td> <td>q 12h</td> <td>10 days</td> </tr> </tbody> </table>	Infection	Severity	Dose	Frequency	Usual Durations [†]	Urinary Tract	Acute Uncomplicated	250 mg	q 12h	3 days	Mild/Moderate	250 mg	q 12h	7 to 14 days	Severe/Complicated	500 mg	q 12h	7 to 14 days	Lower Respiratory Tract	Mild/Moderate	500 mg	q 12h	7 to 14 days	Severe/Complicated	750 mg	q 12h	7 to 14 days	Acute Sinusitis	Mild/Moderate	500 mg	q 12h	10 days
Infection	Severity	Dose	Frequency	Usual Durations [†]																														
Urinary Tract	Acute Uncomplicated	250 mg	q 12h	3 days																														
	Mild/Moderate	250 mg	q 12h	7 to 14 days																														
	Severe/Complicated	500 mg	q 12h	7 to 14 days																														
Lower Respiratory Tract	Mild/Moderate	500 mg	q 12h	7 to 14 days																														
	Severe/Complicated	750 mg	q 12h	7 to 14 days																														
Acute Sinusitis	Mild/Moderate	500 mg	q 12h	10 days																														

		<table border="1"> <tr> <td rowspan="2">Skin and Skin Structure</td> <td>Mild/Moderate</td> <td>500</td> <td>q 12h</td> <td>7 to 14</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mg</td> <td></td> <td>days</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>Severe/Complicated</td> <td>750</td> <td>q 12h</td> <td>7 to 14</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mg</td> <td></td> <td>days</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Bone and Joint</td> <td>Mild/Moderate</td> <td>500</td> <td>q 12h</td> <td>≥ 4 to 6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mg</td> <td></td> <td>weeks</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"></td> <td>Severe/Complicated</td> <td>750</td> <td>q 12h</td> <td>≥ 4 to 6</td> </tr> <tr> <td></td> <td>mg</td> <td></td> <td>weeks</td> </tr> <tr> <td>Intra-Abdominal*</td> <td>Complicated</td> <td>500</td> <td>q 12h</td> <td>7 to 14</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>mg</td> <td></td> <td>days</td> </tr> <tr> <td>Infectious Diarrhea</td> <td>Mild/Moderate/Severe</td> <td>500</td> <td>q 12h</td> <td>5 to 7 days</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Typhoid Fever</td> <td>Mild/Moderate</td> <td>500</td> <td>q 12h</td> <td>10 days</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>mg</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Urethral and Cervical</td> <td>Uncomplicated</td> <td>250mg</td> <td>Single dose</td> <td>Single dose</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td>dose</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Inhalational</td> <td></td> <td>500</td> <td>q 12h</td> <td>60 days</td> </tr> <tr> <td>anthrax(post-exposure)**</td> <td></td> <td>mg</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>* used in conjunction with metronidazole</p> <p>† Generally ciprofloxacin should be continued for at least 2 days after the signs and symptoms of infection have disappeared, except for inhalational anthrax (post-exposure).</p> <p>** Drug administration should begin as soon as possible after suspected or confirmed exposure.</p>	Skin and Skin Structure	Mild/Moderate	500	q 12h	7 to 14		mg		days		Severe/Complicated	750	q 12h	7 to 14		mg		days	Bone and Joint	Mild/Moderate	500	q 12h	≥ 4 to 6		mg		weeks		Severe/Complicated	750	q 12h	≥ 4 to 6		mg		weeks	Intra-Abdominal*	Complicated	500	q 12h	7 to 14			mg		days	Infectious Diarrhea	Mild/Moderate/Severe	500	q 12h	5 to 7 days			mg			Typhoid Fever	Mild/Moderate	500	q 12h	10 days			mg			Urethral and Cervical	Uncomplicated	250mg	Single dose	Single dose				dose		Inhalational		500	q 12h	60 days	anthrax(post-exposure)**		mg		
Skin and Skin Structure	Mild/Moderate	500		q 12h	7 to 14																																																																																			
		mg		days																																																																																				
	Severe/Complicated	750	q 12h	7 to 14																																																																																				
		mg		days																																																																																				
Bone and Joint	Mild/Moderate	500	q 12h	≥ 4 to 6																																																																																				
		mg		weeks																																																																																				
	Severe/Complicated	750	q 12h	≥ 4 to 6																																																																																				
		mg		weeks																																																																																				
Intra-Abdominal*	Complicated	500	q 12h	7 to 14																																																																																				
		mg		days																																																																																				
Infectious Diarrhea	Mild/Moderate/Severe	500	q 12h	5 to 7 days																																																																																				
		mg																																																																																						
Typhoid Fever	Mild/Moderate	500	q 12h	10 days																																																																																				
		mg																																																																																						
Urethral and Cervical	Uncomplicated	250mg	Single dose	Single dose																																																																																				
			dose																																																																																					
Inhalational		500	q 12h	60 days																																																																																				
anthrax(post-exposure)**		mg																																																																																						
	備考																																																																																							
英国	販売名 (企業名)																																																																																							
	効能・効果																																																																																							
	用法・用量																																																																																							
	備考																																																																																							
独	販売																																																																																							

	国	名 (企 業 名)	
		効 能・ 効果	
		用 法・ 用量	
		備 考	
	仏 国	販 売 名 (企 業 名)	
		効 能・ 効果	
		用 法・ 用量	
		備 考	
	加 国	販 売 名 (企 業 名)	
		効 能・ 効果	
		用 法・ 用量	
		備 考	
豪 国	販 売 名 (企 業 名)		

	名)		
	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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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に下線)	
	米国	ガイドライン名	NCCN guideline Prevention and treatment of cancer-related infections version 2.2011
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	FEV-A (Antibacterial agents) の項に記載されている。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1回 500 - 750mg を 12 時間毎
		ガイドラインの根拠論文	1) Flaherty JP, et al. Multicenter, randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. Am J Med 1989;89:278s-282s 2) Freifeld A, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N Engl J Med 1999;341:305-311 3) Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2004;34:69-73
		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) PubMed で、neutropenia AND quinolone

<海外における臨床試験等>

1) Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. Cancer 2006;107:1743-51.

2) Donnelly JP et al. Selective oral antimicrobial prophylaxis for the prevention of infection in acute leukaemia-ciprofloxacin versus co-trimoxazole plus colistin. The EORTC-Gnotobiotic Project Group. Eur J Cancer 1992;28A(4-5):873-878

<日本における臨床試験等>

1) Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. Jpn J Clin Oncol 2004;34:69-73

177 例の肺癌患者で行われた ciprofloxacin+amoxicillin-clavulanate の経口薬と ceftazidime の静注薬の比較試験。低リスク群では経口薬で十分な有用性が証明さ

れた。

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

1) Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2004;18(4):CD003992

18 の比較試験をメタアナライシスしたもの。臓器機能が保たれ、肺炎・中枢神経感染でないものでは、キノロン系抗生剤単独もしくはペニシリン系との併用経口抗生剤と静注抗生剤は効果に差異はない。

2) Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. Cochrane Database Syst Rev. 2005;19(4):CD004386

101 の比較試験をメタアナライシスしたもの。キノロン系抗生剤による感染症予防効果が証明された。

(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 GL, Bennett JE, Dolin R, 2009, Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed. Churchill Livingstone

国内外の感染症診療医が参照する教科書。シプロキサンのによる好中球減少性発熱及び好中球減少患者に対する予防投与の効果について記載されている。

<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 2008 医学書院

国内において感染症分野の教科書として最も信頼されている教科書。好中球減少性発熱に対する ciprofloxacin、予防投与としてのキノロン系抗生剤投与について記載してある。

(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) Alison G. 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. (米国感染症学会のガイドライン)

予防的抗菌剤使用をすべき状況及び使用する薬剤について

- 高度の好中球減少が遷延する (好中球数 <100 個/ mm^3 が7日間) と予想されるハイリスク患者では、フルオロキノロンによる予防投与を考慮すべき (エビデンスレベルBI)。Levofloxacinとciprofloxacinがもっともよく検討された抗生剤であり、両者共同程度の効果をもつと考えられる。しかしながら、口内炎に関連する侵襲性viridans group streptococcal感染のハイリスク患者においてはlevofloxacinが好ましいかもしれない。
- フルオロキノロンに加えてグラム陽性菌に対する予防投与は進勧められない (エ

ビデンスレベルA-I)。
上記好中球減少期間が7日未満の低リスク患者に対するルーチンの予防投与はでは勧められない(エビデンスレベルA-III)。
2) NCCN guideline Prevention and treatment of cancer-related infections version 2.2011
3) Hughes WT et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 2002;34:730-751
<日本におけるガイドライン等>
1) Masaoka T et al. Evidence-based recommendations for antimicrobial use in febrile neutropenia in Japan: executive summary. Clin Infect Dis 2004;39:S49-52

(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)

(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) 世界有数規模のがん関連学会である米国臨床腫瘍学会のガイドライン及び感染症の標準的教科書に記載しており、日本発のガイドラインにも記載しており、公知と考えられる。

<要望用法・用量について>
1) 日本人に認容可能と考える。

<臨床的位置づけについて>
1) 化学療法に伴う骨髄抑制に関連する感染症は致死的になり得る。感染症予防に寄与すると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 公知申請

5. 備考

<その他>
1)

6. 参考文献一覧

1)