

(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-103
	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。)	発熱性好中球減少症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	1日 1600mg まで経口投与
	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	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	

該当性  
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

エ 上記の基準に該当しない

(上記に分類した根拠)

発熱性好中球減少症は、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の際に出現する病態であり、免疫系が抑制されるため易感染状態となり種々の感染症を引き起こす。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発熱性好中球減少症の死亡率を高める。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<sup>1)</sup>。

以上の理由により、「ア. 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患)」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)

欧州においてシプロフロキサシン(以下 CPF<sub>X</sub>)錠は、成人の好中球減少症患者における感染治療薬として既に承認されている<sup>2)</sup>。また、海外でのガイドライン<sup>3,4)</sup>、及び教科書<sup>5-8)</sup>において、感染症等の合併症リスクが低い患者に対して、CPF<sub>X</sub>の経口投与による治療が推奨されており、米国感染症学会<sup>3)</sup>及び National Comprehensive Cancer Network(以下 NCCN)<sup>4)</sup>による最新のガイドラインでは、CPF<sub>X</sub>とアモキシシリン/クラブラン酸(以下 AMPC/CVA)の経口投与による併用治療が低リスク群に対する初期治療の第一選択薬として推奨されている。したがって、欧米においては発熱性好中球減少症患者における CPF<sub>X</sub>錠の有効性及び安全性は既に確立しており、標準的療法に位置づけられていると考えられる。

本邦において、抗腫瘍化学療法が入院下での実施から外来での治療に移行している実態を考慮すれば、低リスク群に対して一定期間の入院経過観察後に CPF<sub>X</sub>錠による外来での治療継続が可能となることは、入院に伴う患者の負担を軽減し、医療経済的観点からも有益であると考えられる。実際、CPF<sub>X</sub>錠は発熱性好中球減少症患者における感染治療薬として日本のガイドライン<sup>9-11)</sup>及び教科書<sup>12,13)</sup>

	に記載され、臨床現場にて使用されている <sup>14)</sup> 。 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。
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

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。)	<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		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国 <sup>15)</sup>	販売名 (企業名)	「承認なし」
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国 <sup>2)</sup>	販売名 (企業名)	Ciproxin Tablets 250、500、750mg (Bayer 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。	
独国 <sup>2)</sup>	販売名 (企業名)	Ciprobay Tablets 250、500、750mg (Bayer Vital 社)	
	効能・効果	成人 ●グラム陰性菌による下気道感染症 ー慢性閉塞性肺疾患の急性増悪 ー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 ー肺炎 ●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"> <li>● 淋菌によるものを含む、睾丸副睾丸炎</li> <li>● 淋菌によるものを含む、骨盤内感染症</li> <li>● 消化管感染症（例：旅行者下痢症）</li> <li>● 腹腔内感染症</li> <li>● グラム陰性菌による皮膚及び軟部組織感染症</li> <li>● 悪性外耳炎</li> <li>● 骨及び関節感染症</li> <li>● 好中球減少症患者に対する感染治療</li> <li>● 好中球減少症患者に対する感染予防</li> <li>● 髄膜炎菌による侵襲性感染の予防</li> <li>● 肺炎疽（炭疽菌吸入曝露後の発症予防又は治療的処置）</li> </ul> <p>小児及び青年</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 嚢胞性線維症における緑膿菌による気管支肺感染</li> <li>● 複雑性尿路感染症及び腎盂腎炎</li> <li>● 肺炎疽（炭疽菌吸入曝露後の発症予防あるいは治療的処置）</li> </ul> <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><b>成人</b></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</td> </tr> <tr> <td>慢性化膿性中耳炎</td> <td>500～750mg×2</td> </tr> <tr> <td>悪性外耳炎</td> <td>750mg×2</td> <td>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 閉経前女性患者の場合、500mg 単回</td> <td>3日間</td> </tr> <tr> <td>複雑性膀胱炎及び単純性腎盂腎炎</td> <td>500mg×2</td> <td>7日間</td> </tr> <tr> <td>複雑性腎盂腎炎</td> <td>500～750mg×2</td> <td>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</td> <td>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</td> <td>1日（単回）</td> </tr> <tr> <td>睾丸副睾丸炎及び</td> <td>500～750mg×2</td> <td>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	慢性化膿性中耳炎	500～750mg×2	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 閉経前女性患者の場合、500mg 単回	3日間	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	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																																			
	慢性化膿性中耳炎	500～750mg×2																																			
	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 閉経前女性患者の場合、500mg 単回	3日間																																		
	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	500～750mg×2	14日間以上																																		

				骨盤内感染症		
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		
<b>腎障害患者</b>						
	クレアチンクリアランス (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	血清クレアチン (μmol/L)		1 日量		
	>60	<124		通常用法・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。						
<b>小児</b>						
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 <sup>2)</sup>	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 <sup>16)</sup>	販売名 (企業名)	「承認なし」
	効能・効果		
	用法・用量		
	備考		
豪国 <sup>17)</sup>	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  
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、以下のような集合をつくり、

①CIPROFLOXACIN OR CPFX

②Febrile Neutropenia

③ 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. ①がタイトル中 AND ②がタイトル中 AND ③ (S19)

2. ①がタイトル中 AND ②がタイトルか抄録中 AND ③ (S25)

3. ①がタイトルか抄録中 AND ②がタイトル中 AND ③ (S26)

を検索した。

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)
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

この検索により捕捉された 119 文献のうち、学会の抄録は除外し、成人発熱性好中球減少症患者に対する CPFx 経口投与による治療を対象とした前向き無作為化比較試験で、比較的最近（1995 年以降）の 4 文献を選定した。

<海外における臨床試験等>

1) 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(5):305-11<sup>18)</sup>

試験デザイン；無作為化プラセボ対照比較試験（二重盲検下）

対象患者；発熱性好中球減少症を呈した癌患者（固形癌及び血液腫瘍）

重篤度；低感染リスク

評価症例数；163例（232件の発熱事象）

年齢；5～74歳（平均42歳）

主要評価項目；臨床的有效率

要旨；発熱性好中球減少症患者に対する CPF<sub>2</sub>X(1日量 30mg/kg を 8 時間毎；最大投与量は 750mg 8 時間毎) + AMPC/CVA (1日量 40mg/kg を 8 時間毎；最大投与量は 500mg 8 時間毎) の経口投与による併用治療とセフトアジジム（以下 CAZ）(1日量 90mg/kg を 8 時間毎；最大投与量は 2g 8 時間毎) の静注投与の安全性及び有効性を比較した。好中球減少（好中球数 < 500  $\mu$ L）の平均期間は各々 3.4 及び 3.8 日であり、低リスク群を対象とした。臨床的有效率は、CPF<sub>2</sub>X + AMPC/CVA 経口投与群で 71%、CAZ 静注投与群で 67% であり、2 群間に有意差は認められなかった [95% 信頼区間 (CI)、-8 ~ 15]。安全性に関しては、有害事象が CPF<sub>2</sub>X + AMPC/CVA 経口投与群の 29% (34 件) で出現し、うち 10 件 (9 件が嘔気・嘔吐、1 件が下痢) で投与が中止された。最も高頻度で出現した有害事象は、下痢 (23 件) であり、このうち投与中止に至ったのは 1 件のみであった。CAZ 静注投与群の 7% (8 件) で有害事象が出現し、投与が中止されたのは 1 件 (紅斑) のみであった。入院中の低リスク患者で抗がん剤による化学療法中に発熱性好中球減少症を発症した場合、CPF<sub>2</sub>X + AMPC/CVA 経口投与は安全かつ有効である。

2) Giamarellou H et al., Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever, Antimicrob Agents Chemother 2000;44(12):3264-71<sup>19)</sup>

試験デザイン；前向き無作為化比較試験

対象患者；発熱性好中球減少症患者（急性白血病、悪性リンパ腫他）

組み入れ症例数；CPF<sub>2</sub>X 群 131 例 CAZ + アミカシン（以下 AMK）群 132 例

年齢（平均 ± 標準偏差）；

CPF<sub>2</sub>X 群 54.0 ± 17.1 歳、CAZ + AMK 群 54.8 ± 16.9 歳

主要評価項目；臨床的有效率

要旨；発熱性好中球減少症に対する高用量 CPF<sub>2</sub>X による単剤治療と CAZ + AMK の併用治療の有効性及び安全性を比較した。本試験では、CPF<sub>2</sub>X の静注投与から経口投与へスイッチする sequential therapy の是非も検討された。CPF<sub>2</sub>X は 400mg 1 日 3 回静脈内投与を 3 日以上実施した後、静脈内投与による臨床的效果が認められ、かつ経口投与が可能な場合に 750mg 1 日 2 回経口投与に移行すること

とされ、対照薬として、CAZ (2g 1日3回静注) + AMK (500mg 1日2回静注) が用いられた。治験実施計画書の規定に従った CPFY 群 118 例及び CAZ + AMK 群 113 例において、治療終了時に評価した臨床的有効率は各々 48.3% 及び 49.6% であり、2 群間に有意差は認められなかった。CPFY 群において 82 例 (66.1%) が経口投与へ移行可能であり、そのうち 61 例 (74.4%) で臨床的効果が認められた。有害事象は、CPFY 群で 27 例 (20.6%)、CAZ + AMK 群で 26 例 (19.7%) とほぼ同様の結果であった。有害事象により投与中止に至った症例は、CPFY 群で経口投与時の 1 例 (偽膜性大腸炎) と CAZ + AMK 群で 5 例であった。高用量の CPFY による 3 日以上静脈内投与から経口投与への sequential therapy は、発熱性好中球減少症に対する標準的治療と同等であった。

3) Innes HE et al., Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study, Br J Cancer 2003;89(1):43-9<sup>20)</sup>

試験デザイン; 前向き無作為化比較試験

対象患者; 発熱性好中球減少症患者

評価症例数;

CPFY + AMPC/CVA 群 51 例 (発熱事象; 66) tazocin + ゲンタマイシン (以下 GM) 群 51 例 (発熱事象; 60)

年齢 (中央値、範囲);

CPFY + AMPC/CVA 群 (53 歳、18~78 歳) tazocin + GM 群 (50 歳、18~76 歳)

主要評価項目; 臨床的有効率

要旨: 発熱性好中球減少症患者に対する CPFY (750mg 12 時間毎) + AMPC/CVA (675mg 8 時間毎) の経口投与による併用治療と tazocin (ピペラシリン 4g + タゾバクタム 500mg; 8 時間毎) + GM (80mg 8 時間毎) の静脈内投与による併用治療の安全性及び有効性を比較した。CPFY + AMPC/CVA 経口投与群では、24 時間の入院後、臨床的に安定し、症状が改善している場合には退院可能とされた。臨床的有効率は、CPFY + AMPC/CVA 経口投与群で 84.8%、tazocin + GM 静脈内投与群で 90% であり、2 群間に有意差は認められなかった [95% CI、-7~17.3]。入院期間の中央値は、CPFY + AMPC/CVA 経口投与群で 2 日間 (1~16 日)、tazocin + GM 静脈内投与群で 4 日間 (2~8 日) であり、有意差が認められた ( $p < 0.0005$ )。安全性に関しては、両群で高い忍容性が認められ、経口投与群において嘔吐による投与中止例が 1 例みられたのみであった。低リスクの発熱性好中球減少症患者に対する抗菌薬の経口治療は、早期退院を可能とし、従来の入院下での治療と比べ医療経済的にも有益である。

< 日本における臨床試験等 >

1) Niho S et al., Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics

in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer, Jpn J Clin Oncol 2004;34(2):69-73<sup>21)</sup>

試験デザイン；前向き無作為化比較試験

対象患者；発熱性好中球減少症を呈した肺癌患者

重篤度；

Eastern Cooperative Oncology Group (以下 ECOG)<sup>22)</sup> の performance status (以下 PS) が 0~2

評価症例数；35 例 (41 件の発熱事象)

年齢；68 歳 (平均)

主要評価項目；臨床的有效率

要旨：発熱性好中球減少症患者に対する CPFX (200mg 8 時間毎) + AMPC/CVA (375mg 8 時間毎) の経口投与による併用治療と CAZ (1g 12 時間毎) 静注投与の安全性及び有効性を比較した。外来治療が可能であると判断される低リスク群に属する肺癌の発熱性好中球減少症患者を対象とした。35 例に対して、臨床的効果 (治療有効率) が評価された。安全性に関しては、重篤な有害事象は両群で観察されなかった。有効率は、CPFX + AMPC/CVA 経口投与群で 91%、CAZ 静注投与群で 79% であり、2 群間に有意差は認められず、抗がん剤による化学療法後の低リスク群発熱性好中球減少症患者に対して CPFX (200mg 8 時間毎) + AMPC/CVA (375mg 8 時間毎) の併用経口投与は有効である。

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

1) Cooper MR et al., Single-agent, broad-spectrum fluoroquinolones for the outpatient treatment of low-risk febrile neutropenia, Ann Pharmacother 2011;45(9):1094-102<sup>23)</sup>

低リスクの発熱性好中球減少症に対するフルオロキノロン系抗菌薬による経口単剤治療に関する総説である。本治療の対象となる患者は、感染による重篤な合併症に至る可能性の低い、いわゆる低リスク群に属する患者である。Multinational Association of Supportive Care in Cancer (以下 MASCC)<sup>24)</sup> により開発された低リスク患者の同定が可能ナリスク評価ツールで、低リスクと判定された患者が対象となる。1970 年代頃より、発熱性好中球減少症における細菌感染の起炎菌としてグラム陰性菌の割合が低下し、コアグラマーゼ陰性ブドウ球菌等のグラム陽性菌の割合が増加しており、フルオロキノロン系抗菌薬の単剤治療に関しては、グラム陽性菌に対しても優れた活性を持つモキシフロキサシン (以下 MFLX)、レボフロキサシン (以下 LVFX) が、CPFX やオフロキサシン等の旧世代のフルオロキノロンよりも単剤治療としての潜在性が高いと述べている。MFLX や LVFX による低リスク発熱性好中球減少症に対する単剤治療の確立には、米国感染症学会 (以下 IDSA) のガイドラインで推奨されている CPFX + AMPC/CVA による併用治療との大規模な比較試験が必要であると結んでいる。

### (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) Goldman's Cecil Medicine, 24<sup>th</sup> edition<sup>5)</sup>

発熱 ( $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ ) 及び好中球減少 ( $< 500$  個/ $\text{mm}^3$ ) を示し、低リスクの患者に対して、CPFX と AMPC/CVA の併用経口投与、又は広域スペクトルを有する経口キノロン系抗菌薬の単独投与が推奨されているが、用法・用量についての記載はない。

##### 2) Harrison's Principles of Internal Medicine, 18<sup>th</sup> edition<sup>6)</sup>

発熱性好中球減少症に対する初期治療として、グラム陽性菌及びグラム陰性菌の両者をカバーする抗菌薬の使用が必要であり、CPFX やアズトレオナム等のグラム陽性菌に対する良好な活性を持たない抗菌薬の単剤での使用は不十分であると記載している。

一方、好中球減少の期間が短く、かつ低血圧及び腹部又はその他の局所症状がみられない発熱性好中球減少症患者には、CPFX、MFLX 又は AMPC/CVA 等の経口投与が推奨されている。

##### 3) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7<sup>th</sup> edition<sup>7)</sup>

Non-high risk の成人発熱性好中球減少症患者に対して、CPFX (750mg 1日2回) + AMPC/CVA (AMPCとして 500~1,000mg 1日3回) の併用経口投与が経験的治療として推奨されている。また、静注からのスイッチング療法として、CPFX (750mg 1日2回) の経口投与が推奨されている。

##### 4) サンプォード感染症治療ガイド 2011 (第41版)<sup>8)</sup>

低リスクの成人発熱性好中球減少症患者に対して、CPFX (750mg 1日2回) + AMPC/CVA (875/125mg 1日2回) の併用経口投与が推奨されている。投与期間は、好中球絶対数  $> 1,000/\mu\text{L}$  となるまでとしている。低リスクの定義に関しては、以下の如く記載されている。局所所見、低血圧、慢性閉塞性肺疾患、真菌感染、脱水症状がみられず、年齢 16~60 歳なら、常時入院ケア可能な態勢で外来治療を行う；治療動機がしっかりしていてコンプライアンスの良い患者及び家族の場合。

#### <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)<sup>12)</sup>

発熱性好中球減少症の主たる治療対象である好気性グラム陰性桿菌感染が疑われ、合併症が少ない低リスク患者に対して CPFX 700mg 経口 1日2回 + AMPC/CVA 750mg (AMPC 500mg、CVA 250mg) 経口 1日2回が処方例として推奨さ

れており、また CPF<sub>X</sub> については経口で 1 日量 1,500mg の記載もみられる。ただし、発熱性好中球減少症の治療の基本は入院下での静注による抗菌薬の投与であり、腫瘍専門医が、限定された非常に理解のある協力的な患者に対してのみ経口抗菌薬による外来治療を考慮すべきであると補足されている。

## 2) 新臨床腫瘍学 (改訂第 2 版)<sup>13)</sup>

発熱性好中球減少症に対する初期マネジメントとして、低リスク群に対する経口抗菌薬として CPF<sub>X</sub> 又は LVFX±AMPC/CVA の記載がある。用法・用量の記載はない。

## (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 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<sup>3)</sup>

IDSA によるガイドラインで、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る。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。発熱性好中球減少患者に対する初期マネジメントの中で、感染リスクの高さにより患者を分類することを推奨している。このリスク評価は、抗菌薬の経験的治療 (経口/静注)、治療実施場所 (入院/外来)、治療期間の決定に重要な役割を果たす (A-II)。好中球の減少期間が 7 日以下、あるいは合併症を有さないかほとんどない患者が、低リスク群に分類され、経口による経験的治療の対象となる (A-II)。この経口による経験的治療として、CPF<sub>X</sub>+AMPC/CVA が推奨されており (A-I)、LVFX 又は CPF<sub>X</sub> の単剤による治療、あるいは CPF<sub>X</sub> とクリンダマイシンの併用も推奨されている (B-III)。また、フルオロキノロン系抗菌薬による予防的治療を受けた患者に関しては、フルオロキノロン系抗菌薬の経口による経験的治療を行うべきでないとしている (A-III)。本ガイドラインでは、推奨する用法・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<sup>4)</sup>

NCCN によるガイドラインであり、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る。本ガイドラインでは、推奨する診療内容を category 1、2A、2B、3 の 4 段階に分類している。以下ではこれを付記する。IDSA のガイドラインと同様に患者を感染リスクの高さにより分類し、高リスク群又は低リス

ク群毎に、発熱性好中球減少症の初期治療を推奨している。発熱時に外来通院中であり、入院治療や嚴重な経過観察を必要とする急性の合併症を伴わず、好中球減少の期間が短期間（100/ $\mu$ L以下が7日未満）であることが予想され、ECOGのPSが0～1と比較的良好であり、肝腎機能障害がない症例が低リスク群に分類される。または、MASCCスコアが21以上である場合も低リスク群に分類される。低リスク群に分類された患者の中で、経口投与が適当と判断された症例に対して、CPFX 500mg 8時間毎+AMPC/CVA 500mg 8時間毎による併用治療が推奨されている（category 1）。IDSAのガイドラインと同様に、キノロン系抗菌薬による予防的治療を受けた患者に対して上記治療は推奨されない。

<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:S49-52<sup>9)</sup>

本邦における発熱性好中球減少症に対するガイドラインは、1998年に発表され、2004年に改訂版が発表されている。本ガイドラインにおいても、IDSAのガイドラインと同様に低リスク群に分類された患者に対して、LVFX又はCPFXの単剤経口投与、あるいはAMPC/CVAとの併用経口療法を推奨している。本ガイドラインにおいても具体的な推奨用量の記載はない。

2) 乳癌診療ガイドライン（日本乳癌学会）<sup>10)</sup>

「比較的全身状態の良い低リスクの発熱性好中球減少の場合、静注抗生物質よりも経口抗生物質の使用が推奨される」と記載されており、推奨グレードはBとされ、経口の抗生物質の投与の例として、CPFX 1日1,200mgが挙げられ、患者のQOLの面からも考慮されるべきであると記載されている。

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）<sup>11)</sup>

**抗がん薬投与中・後にみられる感染症**

軽症例では経口ニューキノロン系抗菌薬とβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系抗菌薬の併用も可能とされている。

(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) Mizuno T et al., The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone, Support Care Cancer 2007;15(3):287-91<sup>14)</sup>

要旨:1998～2000年に国立がんセンター病院で乳癌に対するドセタキセル及びドキシソルビシンによる術前補助療法を受けた、低リスク群に属する30人の発熱性好中球減少症患者に対してCPFX 400mg 8時間毎（1日量1,200mg）が経口

投与された。30人のうち、20人がECOGのPSが1、10人がPSの0に相当し、年齢は32～67歳（中央値；50.5歳）であった。病状の悪化がなく解熱し、G-CSF、抗真菌薬、抗ウイルス薬の投与を必要としなかった場合、治療有効と判定された。治療の有効率は、90%（27人）で、10%（3人）が治療無効と判定された。治療が無効であった3人のうち、1人はG-CSFの投与を必要とし、2人は消化器症状（食思不振、悪心及び嘔吐）により各々CAZあるいはセフトリアキソンの静脈内投与への変更を余儀なくされた。他に有害事象に関する記載はない。

#### （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、CPF<sub>X</sub>錠は“成人の好中球減少症患者における感染治療”を効能・効果の一つとして既に承認されており<sup>2)</sup>、海外のガイドライン<sup>3,4)</sup>及び教科書<sup>5-8)</sup>において、低リスクの成人発熱性好中球減少症患者における感染治療薬としてその使用が推奨されていることから、発熱性好中球減少症患者における標準的療法の一つとして位置づけられていると考えられる。また、本邦においても、CPF<sub>X</sub>錠は発熱性好中球減少症患者における感染治療薬としてガイドライン<sup>9-11)</sup>及び教科書<sup>12,13)</sup>に記載され、臨床現場にて実際に使用されていることから、要望効能・効果である“発熱性好中球減少症”をCPF<sub>X</sub>錠の効能・効果に追加することは妥当であると考えられる。

##### <要望用法・用量について>

1) 欧州における本適応に対する承認用量は500～750mg 1日2回であり、1日最大用量が1,500mgとされている<sup>2)</sup>。先述のFreifieldらによる海外での臨床試験<sup>18)</sup>では、最大で1日2,250mgのCPF<sub>X</sub>が経口投与されているものの、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 Diseases<sup>7)</sup>及びサンフォード感染症治療ガイド<sup>8)</sup>においては、低リスクの成人発熱性好中球減少症患者に対して、1日量として1,500mg（750mg 1日2回）の経口投与が推奨されている。また、NCCNのガイドライン<sup>4)</sup>においても、低リスク群に分類された患者のうち経口投与が適当と判断された症例に対して、1日量1,500mg（500mg 8時間毎）が推奨されている。よって、1日量1,500mgまでのCPF<sub>X</sub>錠の有効性及び安全性は既に確立しているものと考えられる。

一方、要望用法・用量である“1日1,600mgまで経口投与”を支持するデータは今回検索した公表文献、ガイドライン及び教科書のいずれからも得られなかった。

以上より、発熱性好中球減少症に対するCPF<sub>X</sub>錠による治療として1日最大用量を1,600mgとするのではなく、1,500mgとすることが妥当であると考えられる。

##### <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。

発熱性好中球減少症に対しては、海外<sup>3,4)</sup>及び本邦<sup>9-11)</sup>のガイドラインによれば、急性の合併症がなく、好中球減少の期間が短い低リスク患者に対して、CPF<sub>X</sub>錠の経口投与による治療が推奨されており、IDSA<sup>3)</sup>及びNCCN<sup>4)</sup>による最新のガイドラインでは、CPF<sub>X</sub>錠とAMPC/CVAの併用治療が、低リスク群に対する初期治療の第一選択薬として推奨されている。

本邦において、抗腫瘍化学療法が入院下での実施から外来での治療に移行している実態を考慮すれば、低リスク群に対して一定期間の入院経過観察後にCPF<sub>X</sub>錠による外来での治療継続が可能となることは、入院に伴う患者の負担を軽減し、医療経済的観点からも有益であると考えられる。

以上より、本邦においても、発熱性好中球減少症患者、特に感染症などの合併症のリスクが低い患者に対し、CPF<sub>X</sub>錠が使用可能となることは臨床現場のニーズに応えるものであると考える。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 欧州では、本適応症に対する本剤の投与が承認されていること<sup>2)</sup>、海外及び本邦のガイドラインにおいて、低リスク患者に対して本剤による治療が推奨されていること<sup>3,4,9-11)</sup>、また日本の臨床現場において実際に本適応症に対して使用されていること<sup>14)</sup>を鑑み、海外で標準的に使用され、有効性及び安全性が確立されている1日量1,500mgまでの用法・用量を本邦の用法・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) Goldman L et al., CECIL Textbook of Medicine, 24<sup>th</sup> edition
- 6) Kasper DL et al., Harrison's Principles of Internal Medicine, 18<sup>th</sup> edition
- 7) Mandell GL et al., Principles and Practice of Infectious Diseases, 7<sup>th</sup> edition
- 8) Gilbert DN ら、サンフォード感染症治療ガイド 2011 (第 41 版)
- 9) 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
- 10) 日本乳癌学会：乳癌診療ガイドライン (2007 年)
- 11) 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)
- 12) 青木眞：レジデントのための感染症診療マニュアル (第 2 版)
- 13) 日本臨床腫瘍学会：新臨床腫瘍学 (改訂第 2 版)
- 14) Mizuno T et al. The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone, Support Care Cancer 2007;15(3):287-91
- 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) 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(5):305-11
- 19) Giamarellou H et al., Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever, Antimicrob Agents Chemother 2000;44(12):3264-71
- 20) Innes HE et al., Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study, Br J Cancer 2003;89(1):43-9.
- 21) Niho S et al., Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer, Jpn J Clin Oncol 2004;34(2):69-73
- 22) Klastersky J et al., The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients, J Clin Oncol 2000;18(16):3038-3051
- 23) Cooper MR et al., Single-agent, broad-spectrum fluoroquinolones for

the outpatient treatment of low-risk febrile neutropenia, Ann  
Pharmacother 2011;45(9):1094-102

24) Oken MM et al., Toxicity and response criteria of the Eastern  
Cooperative Oncology Group, Am J Clin Oncol 1982;5:649-655