衛研発第２１３７号
平成１４年２月１日

厚生労働省医薬局長　殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

［販　売　名］　パシル M、パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、パズクロス注 300、同 500

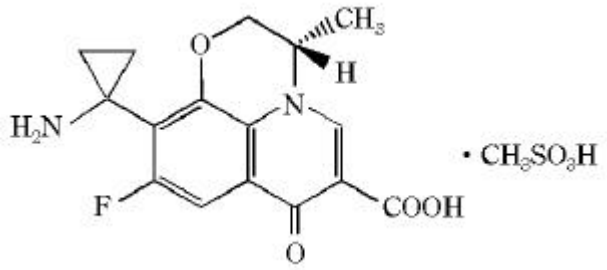
［一　般　名］　メシル酸パズフロキサシン

［申　請　者］　富山化学工業（株）、吉富製薬（株）（現 三菱ウェルファーマ（株））

［申請年月日］　平成 12 年 3 月 27 日（製造承認申請）

［申 請 区 分］　1-(1)　新有効成分含有医薬品

［化学構造式］



分子式：$C_{16}H_{15}FN_2O_4 \cdot CH_4O_3S$

分子量：414.41

［化　学　名］　英　名：(−)-(*S*)-10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro- 7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid monomethane- sulfonate

日本名：(−)-(*S*)-10-(1-アミノシクロプロピル)-9-フルオロ-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7*H*-ピリド[1,2,3-*de*][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸　一メタンスルホン酸塩

［審査担当部］　審査第一部

審査結果

平成 14 年 2 月 1 日作成

［販　売　名］　**パシル M、パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、パズクロス注 300、同 500**

［一　般　名］　**メシル酸パズフロキサシン**

［申　請　者］　**富山化学工業（株）、吉富製薬（株）（現 三菱ウェルファーマ（株））**

［申請年月日］　**平成 12 年 3 月 27 日（製造承認申請）**

［審 査 結 果］　(1) **有効性について、尿路感染症及び呼吸器感染症を対象とした比較臨床試験において、対照薬セフタジジムに対する同等性（非劣性）が示されている。**

(2) **安全性について、既存の抗菌薬注射剤と比較して特に大きな問題はないと考えられる。**

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

［効能・効果］　**ブドウ球菌属、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、腸球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、プレボテラ属のうち本剤感受性菌による下記感染症。**

- **熱傷創感染、手術創感染**
- **慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核など）、肺炎、肺化膿症**
- **腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎**
- **胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍**
- **腹腔内膿瘍、腹膜炎**
- **内性器感染症（子宮付属器炎、子宮旁結合織炎）、骨盤腹膜炎**

［用法・用量］　**通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 1000mg を 2 回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量し 1 日 600mg を 2 回に分けて点滴静注する。点滴静注に際しては、30 分～1 時間かけて投与すること。**

審査報告（1）

平成 14 年 1 月 18 日

1．申請品目

［販　売　名］　パシル M、パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、パズクロス注 300、同 500

［一　般　名］　メシル酸パズフロキサシン

［申　請　者］　富山化学工業（株）、吉富製薬（株）（現 三菱ウェルファーマ（株））

［申請年月日］　平成 12 年 3 月 27 日（製造承認申請）

［剤型・含量］　1 袋（100mL）中メシル酸パズフロキサシンとして 390.6mg または 651.0mg を含有する点滴静注剤

［申請時効能・効果］　ブドウ球菌属、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、プレボテラ属のうち本剤感受性菌による中等症以上の下記感染症。

- 敗血症
- 外傷・熱傷創感染、手術創感染
- 慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核など）、肺炎、肺化膿症、膿胸
- 腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎
- 胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍
- 腹腔内膿瘍、腹膜炎
- 内性器感染症（子宮付属器炎、子宮旁結合織炎）、骨盤腹膜炎

［申請時用法・用量］　通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 600mg または 1000mg を 2 回に分けて点滴静注（増減）する。

2．提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ．起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

細菌感染症の治療は、抗菌薬の開発や医療技術の進歩により大きく進展したが、基礎疾患等による感染防御能の低下をはじめとする宿主側の要因、耐性菌の出現等の病原菌側の要因、カテーテル留置等の医療処置に由来する要因などにより、重症、難治化した感染症が増加している。これらの感染症を含む中等症以上の感染症に対しては、抗菌薬の注射剤が汎用される。国内では、βラクタム系抗菌薬やアミノグリコシド系及びポリペプチド系抗菌薬等が用いられているが、本剤の申請時点では、承認されているニューキノロン系抗菌薬の注射剤はなく、臨床現場で用いられることがなかった。一方、欧米ではニューキノロン系抗菌薬の注射剤が、経口投与不能な患者や重症な場合または急性期の病態を離脱するための初期治療剤として位置付けられている。なお国内では、2000 年にシプロフロキサシンがニューキノロン系抗菌薬の注射剤として初めて承認さ

れている。

メシル酸パズフロキサシンは新規のニューキノロン系抗菌薬であり、富山化学工業（株）によりキノロン系抗菌薬のプロトタイプであるナリジクス酸をもとに光学活性体であるパズフロキサシン（PZFX）が創製された。注射剤の開発にあたっては、溶解性がよいメタンスルホン酸塩（メシル酸塩）が選択され、富山化学工業（株）と（株）ミドリ十字（現 三菱ウェルファーマ（株））とで共同開発された。

PZFX については経口剤の開発も行われ、　　年に承認申請がなされたが、GCP 調査の結果、後期第Ⅱ相臨床試験（泌尿器科領域）が GCP 不適合と判断され、申請が取り下げられている。

なお、海外においては、現在のところ開発の予定はない。

ロ．物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

原薬であるメシル酸パズフロキサシン（pazufloxacin mesilate、以下、本薬）は、既存のニューキノロン系抗菌薬ではキノロン骨格の 7 位における側鎖との結合様式が炭素－窒素結合であるのに対し、7 位側鎖に炭素－炭素結合を介して 1-aminocyclopropyl 基を導入したものであり、その化学構造は元素分析、紫外吸収スペクトル（UV）、赤外吸収スペクトル（IR）、核磁気共鳴スペクトル（1H-NMR、13C-NMR）及び質量スペクトルにより支持されている。本薬は
を用いて合成され、
していないことから、*S* 体であると判断されている。また、本薬は種々の溶媒で再結晶した際にはα型及びβ型の結晶が認められるが、製造最終工程において
を使用することによりα型が得られている。なお、本薬の活性本体であるパズフロキサシン（以下、PZFX）は　　で溶解度が低く、　　で高い溶解度を示すことから、　　での製剤化のために酸付加塩の形が検討され、メシル酸塩が最も高い溶解度を示したことから、これが原薬として選択されている。

申請時には、原薬の規格及び試験方法として、性状（外観、溶解性、pH、融点）、確認試験　　、純度試験（重金属、ヒ素、類縁物質　　）、
及び定量（　　）が設定されていた。

製剤は、臨床試験では凍結乾燥製剤が用いられ、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験が実施されたが、溶解液剤としての長期安定性が確保されたことなどから溶解液剤として開発することとされたため、液剤を用いた第Ⅲ相一般臨床試験が追加で実施された。凍結乾燥製剤を用いた臨床試験では、溶解液として生理食塩液が用いられたことから、液剤の組成は凍結乾燥製剤を生理食塩水に溶解したものと同一組成とされた。申請された製剤は、第Ⅲ相一般臨床試験で用いられた液剤と同一組成のバッグ型キット製剤である。また、本薬の水溶液は光に対して不安定であり、
の外袋が最終包装材料とされている。なお、製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（分解反応（メシル酸）、UV、IR）、浸透圧比、pH、純度試験（　　）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量、エンドトキシン、無菌試験、定量（　　）が設定されている。

医薬品医療機器審査センター（以下 審査センター）は、　　α型とβ型の識別に関して、
識別できないのか説明を求めた。これに対し、申請者は

再現性のある
結果が得られなかったことから、α型とβ型の識別は再現性のある　　で実施したと説明した。また、原薬の確認試験　　について
　　であると考えられることから、
方法を採用するよう求めたところ、申請者は上述したように　　では再現性のある結果が得られなかったことから、　　を採用したことを説明した。さらに、原薬と製剤で試験方法が異なる理由を説明するよう求めたところ、申請者は、原薬の確認試験は　　を測定しているが、製剤では　　を測定しており、
　　を採用したと説明した。
　　については
　　と説明した。

審査センターは、原薬及び製剤の定量法の分析法バリデーション（室内再現精度）について、変動要因を 3 つおいた場合少なくとも 6 つの室内再現条件で検討するよう求めたところ、適切な対応がなされたことからこれを了承した。また、原薬及び製剤の確認試験（　）について、標準品との比較法に改めるよう求めたところ、試験方法が改められ、審査センターはこれを了承した。

この他、原薬については、　　を最終工程で使用していることから、実測値に基づき規格設定するよう求めたところ、純度試験（　　）が設定され、審査センターはこれを了承した。また、原薬の純度試験（ヒ素、類縁物質）、乾燥減量及び強熱残分については規格値を見直すよう求めている。

製剤については、確認試験（　　）における　　の検出限界について、　　を設定する意義について、　　の測定方法についてそれぞれ説明を求めたところ、いずれについても適切な回答がなされたことから、審査センターはこれらを了承した。

標準品については、審査センターは、確認試験の　　について、
　　すべての　　を規定するよう求めた。これに対し申請者は、
　　で測定する方法に変更し、審査センターはこれを了承した。また、類縁物質の規格値については、原薬と同じ規格値であることから、標準品としての純度を原薬より厳しく規定できないか検討を求めている。この他、純度試験（類縁物質）、乾燥減量、定量法について、必要に応じて規格値を見直すよう求めている。

ハ．安定性に関する資料

原薬については、苛酷試験（温度：60℃・暗所・無色ガラス瓶（密栓）・3 カ月あるいは 105℃・暗所・無色ガラス瓶（密栓）・30 日、光：18～28℃・27～76%RH・蛍光灯 1000lux・無色ガラス瓶（密栓）・240 万 lux･hr あるいは 15℃・ケミカルランプ・無色ガラス瓶（密栓）・4 日間、湿度：25℃・93%RH・暗所・無色ガラス瓶（開栓）・3 カ月あるいは 25℃・75%RH・暗所・無色ガラス瓶（開栓）・6 カ月）及び長期保存試験（25℃・暗所・　　詰め・36 カ月）が実施された。測定は
　　について行われた。苛酷試験（温度：105℃）において外観の変化が認め

られたが、その他の試験項目に変化は認められなかったことから、温度に対して安定との判断がなされた。また、光に対して安定であったが、吸湿したことから高湿度（75%RH 以上）保存をさけることが望ましいと判断された。長期保存試験においては、いずれの試験項目においても変化は認められなかったことから、原薬の貯法及び有効期間は
詰め包装で室温 3 年とされた。

製剤については、苛酷試験（温度：60℃・暗所・無包装あるいはアルミニウム外袋包装・60 日、光：室温・蛍光灯 1000lux・無包装あるいはアルミニウム外袋包装あるいは最終包装形態（紫外線遮断性フィルム外袋包装）・180 万 lux･hr）、長期保存試験（25℃・60%RH・暗所・最終包装形態・39 カ月）、加速試験（40℃・75%RH・暗所・最終包装形態・6 カ月）、その他の安定性試験（低湿度：25℃・30%RH あるいは 45%RH・暗所・最終包装形態・12 カ月）が実施され、測定は性状、確認試験、浸透圧比、pH、類縁物質、光学異性体、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、実容量、発熱性物質、エンドトキシン、無菌試験、定量、着色、重量減量について行われた。苛酷試験（温度）において、経時的な重量減少に伴う種々の変化が認められた。光に対しては、無包装下で認められた種々の変化を防止するために、最終包装形態として紫外線遮断性フィルム外袋包装が選択され、その有用性が確認された。長期保存試験及び低湿度条件において、経時的な重量減少に伴う実容量の減少及び定量値の増加が認められたが、いずれも規格の範囲内であり、その他の試験項目に変化は認められなかった。また、加速試験において経時的な重量減少が認められたものの、その他の試験項目に変化は認められず安定であった。なお、長期保存試験及び低湿度条件における定量値の経時的な増加は保存による変化と考えられるが、加速試験における定量値の変化は分析法の変動の範囲であるものと判断したと説明されている。以上の結果から、製剤の貯法及び有効期間は最終包装形態で室温 3 年とされた。

本剤の使用に際して、配合し使用することが考えられる各種市販輸液及び市販注射剤との配合試験（直接配合、I.V.Push 法及び Piggyback 法による配合試験）が実施された。直接配合及び I.V.Push 法において、「配合不可」と判断された薬剤が　　品目中　品目あり、Piggyback 法において「配合不可」と判断された輸液が　　品目中　　品目であったことから、「使用上の注意」の「適用上の注意欄」に原則として他剤との配合はしない旨記載し、注意を促すこととされた。これに対し、審査センターは、本剤が臨床現場で使用される際には詳細な情報提供が必要であると考えられることから、配合不可の薬剤及びその理由についてどのような情報があり、またどのように情報提供するのか説明を求めた。申請者は、添付文書における情報提供には限りがあることから、「使用上の注意」の「適用上の注意欄」に「原則として、他剤との配合はしない」旨を記載するにとどめ、実際に医療現場に対して情報提供する際には、インタビューフォーム等を別途作成し用いることを考えていると回答した。配合不可の理由については、本薬の配合変化は主に pH の変動によって起こる外観変化であり、中性～塩基性の液性を有する薬剤との配合に注意を要するとの考えが示された。また、他の点滴静注抗菌薬との配合変化試験が実施されているが、本薬が各種抗菌薬と併用されることは望ましくないと考えられることから、こうした試験が必要であると考えた理由を説明するよう求めた。これに対し申請者は、既承認の他社抗菌薬での配合変化試験に用いられた薬剤を参考にし、医療現場において抗菌薬が配合される可能性は完全に否定できないことから情報提供の一つとして試験を実施したが、配合可と判断されたことが本剤と配合して使用することを推奨するものではないと回答した。審査センターは、これらの情報提供の妥当性についてはさらに検討したいと考える。

ニ．毒性に関する資料

毒性試験に用いられた製剤には PZFX とメタンスルホン酸のモル比が　：　から　：　　までの 4 種類の製剤が用いられているため、結果については全て PZFX としての換算量として記載することとする。

単回投与毒性試験はラット（198、298、396mg/kg、雌雄）、イヌ（198、396mg/kg、雌雄）及びサル（200、400mg/kg、雄）を用いて検討されており、静脈内投与による概略の致死量は、ラットで 198～298mg/kg、イヌで 198～396mg/kg、サルで 200～400mg/kg の範囲と判断されている。なお、イヌでは高用量群の死亡動物で関節軟骨障害が認められている。

反復投与毒性試験はラット及びサルを用いてそれぞれ 1 カ月（ラット：10、30、99mg/kg/日、サル：20、39、79mg/kg/日）及び 3 カ月反復静脈内投与試験（ラット：3、10、30、99mg/kg/日、サル：20、40、80mg/kg/日）が実施されている。ラットでは 1 及び 3 カ月試験共に 99mg/kg/日投与群において体重増加抑制が認められたが、軽度な変化であり、休薬により回復が認められている。関節軟骨障害は 1 カ月投与試験では 90mg/kg/日投与群で、3 カ月投与試験では 30mg/kg/日以上の投与群で観察されていることから、無毒性量はそれぞれ 30 及び 10mg/kg/日と判断されている。サルでは 1 及び 3 カ月試験共に最高用量まで関節軟骨障害等の本薬の毒性を示唆する所見は認められず、無毒性量はそれぞれ 79 及び 80mg/kg/日以上と判断されている。

生殖発生毒性試験はラット及びウサギを用いて検討されている。ラット妊娠前及び妊娠初期投与試験（10、30、99mg/kg/日）では、最高用量まで本薬の毒性を示唆する所見は認められず、親動物の一般毒性学的無毒性量、生殖機能に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量は、いずれも 99mg/kg/日と判断されている。ラット器官形成期投与試験（20、60、120mg/kg/日）においても、最高用量まで本薬の毒性を示唆する所見は認められず、母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖機能に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量は、いずれも 120mg/kg/日と判断されている。ウサギ器官形成期投与試験（13、25、50mg/kg/日）では、50mg/kg/日投与群において母動物に死亡が認められたため、母動物の一般毒性学的無毒性量は 25mg/kg/日とされたが、その他に本薬の毒性を示唆する所見は認められず、母動物の生殖機能に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量は、いずれも 50mg/kg/日と判断されている。ラット周産期及び授乳期投与試験（10、30、100mg/kg/日）では、最高用量まで本薬の毒性を示唆する所見は認められず、母動物の一般毒性学的無毒性量、生殖機能に関する無毒性量及び次世代の発生に関する無毒性量は、いずれも 100mg/kg/日と判断されている。

抗原性試験はモルモット ASA 及び PCA 試験、マウス IgE 抗体産生能試験、ラット及びサル 3 カ月反復静脈内投与試験で得られた血清の抗体価測定、試験管内直接クームス試験が実施され、いずれも陰性結果が得られている。

遺伝毒性試験は、細菌を用いる復帰突然変異試験、酵母を用いる遺伝毒性試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスを用いる小核試験が実施されており、いずれも陰性結果が得られている。

本薬の細胞毒性について、チャイニーズハムスター由来の V79 細胞を用いた検討がなされており、本薬の細胞毒性は他のキノロン系抗菌薬シプロフロキサシン（CPFX）、ノルフロキサシン（NFLX）、オフロキサシン（OFLX）及びエノキサシン（ENX）と比べて弱いものと判断されている。

本薬の関節毒性については以下の試験が実施されている。4 週齢ラットを用いた 7 日間反復静脈内投与関節毒性試験では、本薬の無毒性量は 200mg/kg であり、レボフロキサシン（LVFX）より低毒性とされている。幼若イヌを用いた 7 日間反復静脈内投与関節毒性試験では、本薬の無毒性量は 1mg/kg であり、幼若イヌに対する関節毒性の強さは LVFX と同程度と判断されている。また、骨成熟イヌを用いた 1 カ月反復静脈内投与関節毒性試験では 30mg/kg 以上で関節毒性が確認されている。

光毒性試験は、モルモット腹腔内投与及びラット静脈内投与で検討されており、モルモットでは本薬の光毒性は他のキノロン系抗菌薬ロメフロキサシン（LFLX）、ENX、OFLX、ナリジクス酸（NA）、CPFX 及びスパルフロキサシン（SPFX）より弱いとされている。ラットでは対照薬として用いた SPFX 及び LFLX で光毒性が観察されたが、本薬では観察されていない。光アレルギー性試験はモルモットを用いて検討されており、対照薬として用いた NA には腹腔内投与により皮膚反応が認められたが、本薬には腹腔内投与及び塗布のいずれにおいても光アレルギー性は認められていない。

局所刺激性試験はウサギを用いて筋肉内投与で実施されており、本薬に弱い刺激性が認められている。

本薬の肝及び腎毒性について検討するため、ウサギを用いて 10 日間の反復静脈内投与試験が実施されており、最高用量の 99mg/kg/日まで肝及び腎毒性は認められていない。

審査センターは、本薬の単回投与における概略の致死量が PZFX として 200～400mg/kg と考えられ、最大臨床用量である 20mg/kg（体重を 50kg の場合）と比較すると 10～20 倍程度の安全域しか得られないため、本薬の安全性について申請者に質した。申請者より、本薬による死亡には AUC より Cmax が関連しているものと考えられ、各動物種での致死量投与量条件下での Cmax を推測し、臨床投与量におけるヒトの Cmax 値と比較を行った。その結果、安全域は 22～41 倍と算出され、臨床での用法及び用量を守って使用することにより、本薬の安全性は確保できると考えるとの回答を得た。審査センターは本回答について了承した。

審査センターは、サル単回静脈内投与試験で観察されたインスリン低下の原因について申請者に考察を求めた。申請者より、サルにおける本薬投与時には血糖値の低下も認められており、その原因は大量の本薬が急速に静脈内投与されたために循環障害が生じたためと考えている。インスリンの低下はこのような血糖値減少に伴う二次的な変化であると考えているとの回答を得た。審査センターは本回答について了承した。

審査センターは、サル 1 カ月及び 3 カ月静脈内投与毒性試験において、実施された最高用量においても全身性の毒性は認められず、この用量における臨床用量との安全域は約 4 倍しかないという点について質し、本薬の安全性及び試験の妥当性について意見を求めた。申請者より、本薬の安全性については他の動物種において高用量で検討された試験のデータから担保できるものと考える。サルにおける投与量の上限は本薬の局所障害性によって制限されたが、対照群で観察された投与部位の障害程度は他の薬剤で報告されているものとほぼ同程度であることから、やむを得ないものであったと考えるとの回答を得た。審査センターは、本薬の安全性については了承したが、もっとも有用なデータが得られると考えられるサルを用いながら手法的な要因で高用量の検討が行えないことは問題であると考え、今後同様な試験を実施する際には十分な高用量を投与できる系を確立し、検討を行うように指導した。

審査センターは、本薬の細胞毒性、関節毒性及び光毒性について、他のキノロン系抗菌薬に比

べ、弱いと述べられているが、本薬は他のキノロン系抗菌薬より投与量が高いことより、この点を考慮して再度考察するよう求めた。申請者より、細胞毒性については臨床投与量の差異を考慮すると他の抗菌薬とほぼ同等になると考えられるが、関節毒性及び光毒性については曝露量あるいは血漿中濃度を考慮した場合、他の抗菌薬よりやや安全性が高いものと考えるとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承した。

審査センターは、本薬には弱いながらも光毒性が認められており、光遺伝毒性の検討の必要性について申請者に質した。申請者より、本薬の光毒性（光細胞毒性）は弱く、皮膚への蓄積性がないこと及び臨床投与期間が短期間であること等から、本薬の光遺伝毒性がヒトで問題となる可能性は低いと考えているが、本薬の光遺伝毒性について明らかにするためにプラスミド光切断試験を実施するとの回答を得た。審査センターはこの回答について了承し、結果については得られ次第報告させることとした。

以上、審査センターでは本薬の毒性に関する申請資料について毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

ホ．薬理作用に関する資料

薬理作用については、本薬メシル酸パズフロキサシンの活性本体であるパズフロキサシン（PZFX）について検討がなされている。

作用機序

ニューキノロン系抗菌薬は細菌のⅡ型トポイソメレース（トポⅡ）である DNA ジャイレース及びトポイソメレースⅣ（トポⅣ）を阻害することにより、細菌の DNA 複製を阻害する。

PZFX の *S.aureus* SA113 から分離された DNA ジャイレース、トポⅣ及びヒト由来トポⅡに対する阻害作用の IC50（μg/mL）は 13.6、9.65 及び＞800 で、ヒト由来トポⅡ／DNA ジャイレースあるいはトポⅣ阻害活性比は＞58.8 及び＞82.9 と細菌酵素に対する高い選択性が示唆されている。

また、E.coli NIHJ JC-2 を 2MIC 濃度の PZFX で 37℃ 2 時間培養することで 3～10 倍の長さに伸長化（フィラメント化）するという形態変化を引き起こした。

In vitro での抗菌活性

各種細菌標準株及び臨床分離株に対する PZFX の抗菌力が日本化学療法学会最小発育阻止濃度（MIC）測定法（寒天平板法）に準じて測定された。

PZFX は標準株では好気性、通性嫌気性のグラム陽性菌に対してはイミペネム（IPM）より弱く、シプロフロキサシン（CPFX）と同程度の、好気性、通性嫌気性のグラム陰性菌に対しては CPFX と同程度で IPM より強い活性を、また、嫌気性菌に対しては IPM より弱く CPFX と同程度の活性を示した。また、セフタジジム（CAZ）、ゲンタマイシン（GM）より概して強い活性を示した。

申請された効能･効果の菌種の臨床分離株（1976～1999 年）に対する PZFX の MIC_{90}（μg/mL）は、以下のとおりである。標準株での MIC を（ ）内に記載した。*S.aureus*（MSSA）0.39（0.2）、MRSA 50、*S.epidermidis* 25（0.2）、CNS 12.5、*S.pyogenes* 12.5（0.78）、*S.agalactiae* 6.25、*S,pneumoniae* 3.13（3.13）、腸球菌＞100（0.78）、*M(B).catarrahalis* 0.1（データなし）、大腸菌 1.56（0.025）、*C.freundii* 6.25（0.0125）、*K.pneumoniae* 0.1（0.025）、*E.cloacae* 1.56（0.0125）、*S.marcescens* 6.25（0.1）、*P.mirabilis* 0.1（0.05）、*P.vulgaris* ≦0.05（0.025）、*M.morganii* 3.13（0.025）、*P.rettgeri* 3.13（0.0125）、*H.influenzae*

≦0.05、*P.aeruginosa* 100（0.2）、*A.calcoaceticus* 0.78、*B.fragilis* 25（3.13）、*Prevotella* 属 50。ただし、臨床分離株の内、MIC が高値の株が存在した菌種での MIC range 及び MIC_{90}（μg/mL）を参考までに以下に記載する。S.epidermidis 0.2～＞100、25、CNS 0.2～100、12.5、S.pyogenes 0.78～25、12.5、*E.faecalis* 0.39～＞100、＞100（MIC≧100 が 30.2%）、*E.faecium* 1.56～＞100、＞100（MIC≧100 が 20.8%）、*E.coli* ≦0.05～25、1.56、*C.freundii* ≦0.05～100、6.25、*K.oxytoca* ≦0.05～100、6.25、*E.cloacae* ≦0.05～100、1.56、*S.marcescens* ≦0.05～＞100、6.25、*M.morganii* ≦0.05～50、3.13、*P.rettgeri* ≦0.05～100、3.13、*P.aeruginosa* 0.1～>100、100（MIC≧100 が 13.6%）、*A. calcoaceticus* ≦0.05～100、0.78、*B. fragilis* 1.56～＞100、25、*Prevotella* 属 0.39～＞100、50 であった。

他の薬剤に対する低感受性菌及び耐性菌についての検討で、PZFX の MIC_{90}（μg/mL）は、他の薬剤感受性株の 0.39 に対して MRSA 50、GM 耐性 MRSA 0.39 及び GM、オフロキサシン（OFLX）耐性 MRSA 25、他の薬剤感受性株の 3.13 に対してペニシリン G（PCG）低感受性 S.pneumoniae 3.13 及び PCG 耐性 S.pneumoniae 3.13、他の薬剤感受性株の 1.56 に対して CAZ 耐性 E. coli 0.1、他の薬剤感受性株の 6.25 に対して CAZ 耐性 *C.freundii* 0.39、他の薬剤感受性株の 1.56 に対して CAZ 耐性 *E.cloacae* 0.2、他の薬剤感受性株の 6.25 に対して CAZ 耐性 *S.marcescens* 12.5 及び IPM 分解性βラクタメース産生 *S.marcescens* 3.13、他の薬剤感受性株の 100 に対して IPM 耐性 *P.aeruginosa* 0.78、GM 耐性 *P.aeruginosa* 0.78、IPM、GM 耐性 *P.aeruginosa* 3.13、IPM、GM、CAZ 耐性 *P.aeruginosa* 50 及び IPM 分解性βラクタメース産生 *P.aeruginosa* 0.78、他の薬剤感受性株の≦0.05 に対してアンピシリン（APBC）耐性 *H.influenzae* 0.025 であり、MRSA 及び GM、OFLX 耐性 MRSA で大きく上昇した以外は各種薬物感受性株と同程度の MIC_{90} であった。また、PZFX は上記他の薬剤低感受性菌及び耐性菌に対して CAZ 及び GM より強い活性を示し、PCG 低感受性 *S.pneumoniae*、PCG 耐性 *S.pneumoniae* に対しては IPM の 1/8 から 1/16 弱い活性を示したが、CAZ 耐性 *C.freundii*、CAZ 耐性 *S.marcescens* 及び GM 耐性 *P.aeruginosa* に対しては IPM、CPFX と同程度の、他の耐性菌に対しては IPM より強く CPFX と同程度の活性を示した。

適用菌種とされなかった *S.pneumoniae* 及び MRSA についても参考までに記す。臨床試験において *S.pneumoniae* 検出症例における菌陰性化率が対照薬群と比較して有意に低かったことから *S.pneumoniae* は適応菌種とされなかった。標準菌株における MIC 値（μg/mL）は *S.pneumoniae* IID552 及び IID553 でともに 3.13、PCG 低感受性及び耐性を含む臨床分離株 167 株では 0.78～＞25 で MIC50、MIC90 は共に 3.13 であった。ニューキノロン系抗菌薬耐性菌が多く、当初期待した効果を臨床的に実証できなかったため適用菌種とされなかった MRSA の MICrange、MIC50、MIC_{90}（μg/mL）は臨床分離菌 119 株で 0.1～＞100、6.25、50、GM、OFLX 耐性 MRSA 26 株では 1.56～100、12.5、25 であった。

抗菌力に対する培地の種類、培地の pH、ヒト血清添加、カルシウムイオン、マグネシウムイオン添加、接種菌量の影響が調べられ、pH6～8 で 8 倍の変動がみられ、アルカリ側で抗菌力の低下が、また、カルシウム、マグネシウム 1～32mM 添加で 2～16 倍の MIC 値上昇がみられた。

<u>殺菌作用</u>

S.aureus Smith、E.coli TK-16 及び P.aeruginosa S-495 に対して PZFX は 1/4～4MIC で殺菌的に作用し、4MIC で 1 または 2 時間以内に 99%以上を殺菌した。異なる生育相を用いて、ヒト臨床投与量での Cmax に相当する薬物濃度における PZFX の殺菌効果が CAZ、GM と比較されている。各薬物濃度は、PZFX 8μg/mL、CAZ 64μg/mL、GM 8μg/mL とされた。PZFX は *S.aureus* Smith に

対し、初期静止期では CAZ より、対数増殖期では CAZ、GM より強い殺菌的作用を示すものの、定常期には CAZ、GM 同様効果が認められなかった。*P.aeruginosa* S-495 に対しては、いずれの生育相においても CAZ、GM より殺菌的作用を示した。また、臨床用量投与後に 15 分間持続する最高濃度の近似値として PZFX 8μg/mL、CAZ 80μg/mL、IPM 30μg/mL の各々の薬剤を 15 分間作用させて各種グラム陽性及び陰性菌に対する短時間殺菌効果が検討されている。S.pneumoniae IID553、*E.faecalis* IID682 に対しては CAZ、IPM 同様 15 分間の暴露時間では殺菌効果を示さないものの、*S.marcescens* IID620、*S.aureus* Smith、*P.mirabilis* IFO3849、*E.coli* TK-16、*P.aeruginosa* S-495 に対しては CAZ、IPM より強い殺菌作用を示した。

PZFX の最小殺菌濃度（MBC）/MIC について CAZ、GM、CPFX、IPM との比較検討が行われている。*S.aureus* Smith に対する MBC/MIC は PZFX、GM、IPM が各々2、CAZ 4、CPFX 1、*P.aeruginosa* S-495 では PZFX 、GM、CPFX が各々2、CAZ、IPM が各々1、*E. coli* TK-16 では PXFZ、CAZ、CPFX が各々1、IPM が 4、GM が 2 であった。

ヒトに点滴静注した時に得られる血中薬物濃度を再現した *in vitro* モデルを使用し、殺菌効果について検討されている。PZFX は *S.aureus* F-2341（MRSA）では本剤 500mg を 0.5 時間で点滴した際の終了時の濃度で 0.7log、2 時間後に 2.6log の菌数の減少が見られ、3～5 時間まで菌は検出されず、6 時間後から緩やかに増加しており、点滴開始 10 時間後には点滴開始時と同程度の菌数であった。本検討の比較対照にはバンコマイシン（VCM）が用いられており、短時間殺菌効果は VCM より強かったとされている。同様の検討が *P.aeruginosa* S-1410 についてもなされており、本剤 500mg を 0.5 時間で点滴した際の終了時の濃度で 3.6log の菌数の減少が見られ、1～8 時間まで菌は検出されず、9 時間後から増殖がみられており、殺菌効果は CAZ より強かったとされている。

<u>細胞内殺菌効果</u>

ヒト好中球に *P.aeruginosa* S-2165 を取り込ませ、1/4～16MIC の各種薬物を作用させ、2 時間後の細胞内生菌数を測定したところ、CAZ 及び IPM では細胞内の菌に対する作用は認められなかったが、PZFX では 1MIC で 1/3、4MIC で 1/30、16MIC で検出限界以下と濃度依存的な殺菌作用を示し、4 時間処理ではさらに菌数が減少しており、PZFX は濃度依存的な殺菌効果を示した。ニューキノロン系抗菌薬はβラクタム薬に比べて細胞内移行性が高く、ヒト多形核白血球（PMN）内移行性（細胞内濃度/細胞外濃度）は PZFX 7、CAZ 0.6、IPM 0.8 との報告があり、PZFX と CAZ、IPM の細胞内殺菌効果の違いは、この PMN 内移行性の差が関与している可能性があると述べられている。

<u>PAE（postantibiotic effect）</u>

臨床用量投与後（本剤 500mg を 30 分間点滴静注時）に 15 分間持続する最高濃度の近似値として PZFX 8μg/mL を各種グラム陽性及び陰性菌に 15 分間作用させ、薬物除去後の PAE を求め、CAZ（1g 1 時間点滴静注、80μg/mL）、IPM（500mg 30 分間点滴静注時、30μg/mL）との比較を行っている。PZFX の PAE はグラム陽性菌 S.aureus Smith で約 2 時間、S. pneumoniae ⅡD553 では約 30 分で、IPM（30μg/mL）の＞5.11 時間、＞5.97 時間と比べて有意に短く、E.faecalisⅡD682 では約 1 時間で IPM と同等であった。CAZ については、*S.pneumoniae* を除く 2 菌種では PZFX の方が PAE が強い傾向があるものの有意差は認められていない。グラム陰性菌の場合、試験した 4 菌株（*E.coli* TK-16、S.marcescensⅡD620、P.mirabilis IFO3849、P.aeruginosa S-495）のいずれにおいても約 2～

2.5時間で、IPMの約0.3～1.25時間、CAZの0.05～1時間より有意に長かった。また、AUCを等しくした場合、低濃度長時間作用より、高濃度短時間作用の方が長いPAEが認められている。

*In vivo*での抗菌活性

動物を用いた感染モデルでの治療効果が①S.aureus、MRSA、E.coli、K.pneumoniae、*P.mirabilis*や、CAZ耐性*E.cloacae*、GM、CAZ、IPM単剤耐性及びIPM、GMの2剤耐性菌を含むP.aeruginosa、P.aeruginosaとMRSAとの混合によるマウス全身感染モデル、②S.aureus及びP.aeruginosaでの接種菌量を高めたマウス全身感染モデル、③S.aureus及びP.aeruginosaでのシクロフォスファミド投与により易感染状態としたマウス全身感染モデル、④*P.aeruginosa*でのマウス呼吸器感染モデル、マウス尿路感染モデル、ラット背部皮下感染モデル、ラット熱傷感染モデルで検討され、生存数からのED_{50}、腎、背部ポーチもしくは熱傷皮膚内生菌数の測定からいずれにも効果があり、PZFXは概してIPM、CPFXやGMと同程度でCAZより強い効果を示しているとされている。

耐性

自然耐性菌出現頻度が*S.aureus* F-1479（MRSA）、*E.coli* TK-16及び*P.aeruginosa* S-1278に対して4MIC濃度2日間培養で検討されている。MRSAでは$<8.3\times10^{-9}$でCPFX、CAZと同等、IPMの2.5×10^{-4}より低く、E.coliでは$<3.1\times10^{-10}$でCAZ、IPMと同様に頻度が低く、P.aeruginosaでは2.9×10^{-8}でIPMより約10倍高く、CPFXより約10倍低い頻度であった。

S.aureus F-1479（MRSA）及びP.aeruginosa S-1278に対するMICを判定後、肉眼的に薬物無添加と同様の生育を示した最高薬物濃度の培養液を新たな薬物含有培地に接種するという方法で継代培養を7回繰り返し、MIC値を測定したところ、*S.aureus* F-1479に対し、CAZ、CPFX、GM、IPMのMICはそれぞれ2倍、4倍、≧32倍、256倍に上昇したがPZFXでは上昇はみられなかった。また、*P.aeruginosa* S-1278ではCAZ、CPFX、GM、IPMのMICはそれぞれ64倍、8倍、8倍、8倍に上昇し、PZFXでは16倍の上昇がみられた。

*In vivo*での耐性菌出現が*P.aeruginosa* S-1278をラット背部ポーチ内に接種し、感染2及び10時間後に本剤、IPM、CAZを静脈内投与し、最終投与後の42時間後のポーチ内の生菌数とその4MIC寒天平板上に生育した耐性菌数を測定することにより求められている。無治療群の$<10^{-4.6}$に対し、本薬群$<10^{-4.0}$、IPM群$<10^{-3.5}$、CAZ群$>10^{-1.0}$で、得られた耐性株のMICは本薬及びIPMで8～16倍、CAZで16～64倍上昇していた。

一般薬理試験

マウスへの200mg/kg以上静脈内投与により、体姿勢弛緩などの中枢抑制的な症状が一過性にみられ、300mg/kgでは2/5例が死亡した。中枢神経系に対する作用としてマウスでペントバルビタール睡眠に対する作用、ペンテトラゾール法での抗痙攣作用や痙攣協力作用、ストリキニーネ法での抗痙攣作用に関して検討されているがこれらに対しては100mg/kgまで作用は認められていない。また、非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）との相互作用に関する検討としてビフェニル酢酸（フェンブフェンの活性代謝物）との併用による痙攣誘発作用も調べられているが、200mg/kgまで痙攣の誘発はみられていない。痙攣発現機序の一つとしてγ-アミノ酪酸（GABA）のGABA受容体への結合阻害が報告されているが、ラット脳シナプス膜を用いたGABA受容体への結合に関する検討では単独及びビフェニル酢酸共存下いずれにおいても10^{-4}mol/Lまで阻害作用を示し

ていない。マウスでのレセルピンによる体温下降及び眼瞼下垂に対する拮抗作用が100mg/kgで認められている。マウスで酢酸誘発writhing回数の減少あるいはラットで単シナプス反射の低下がみられたが、これらは用量依存性が認められず、その作用もわずかであった。また、ネコでの脳波にも100mg/kgまで影響は認められていない。

麻酔イヌの呼吸･循環器系に対し、10～100mg/kgの静脈内投与で血圧低下、後肢血流量の増加または減少がみられた。30mg/kg以上で心拍数が減少し、100mg/kgで呼吸数の増加と心電図上T波の増高がみられた。麻酔ウサギにおいては、10～100mg/kgの静脈内投与で血圧上昇、100mg/kgで心拍数と呼吸数の増加、30mg/kg以上で不整脈がみられ、モルモットの摘出心房で3×10^{-4}g/mLで収縮力増強が認められた。

自律神経系及び平滑筋に対し、モルモット摘出回腸に10-4g/mL以上でアセチルコリン及びセロトニンによる収縮の抑制、3×10^{-4}g/mLでヒスタミン及び塩化バリウムによる収縮の抑制を、モルモット摘出輸精管に10^{-4}g/mL以上でエピネフリンによる収縮の増強を、モルモット摘出気管に10-4g/mL以上で単独では弛緩させ、エピネフリンによる弛緩は抑制した。また、3×10^{-4}g/mLでウサギの摘出下行大動脈のノルエピネフリンによる収縮の増強を、イヌに30mg/kgでエピネフリンによる昇圧反応の増強を、マウスに100mg/kg投与で瞳孔散大を示した。これらより、本剤には抗コリン作用及びβブロック様作用またはアドレナリンα様作用があることが示唆されたが、臨床常用量でのCmaxの約10倍以上でみられる作用であるとしている。

消化器系に対し、10-4g/mL以上でウサギ摘出胃運動を抑制または亢進し、ウサギ摘出回腸及び結腸の運動を抑制し、ラットに100mg/kgで胃排出能を抑制した。

泌尿･生殖器に対し、ラットに100mg/kgでK+排泄量の増加及びPSP排泄の抑制を、摘出子宮運動を非妊娠子宮に10-4g/mLで抑制、3×10^{-4}g/mLで亢進、妊娠子宮に10-4g/mL以上で亢進し、オキシトシンとの相互作用は10^{-4}g/mL以上で非妊娠子宮では抑制が、妊娠子宮では増強及び抑制が認められている。

血液に対する作用はウサギ洗浄赤血球を3×10^{-3}g/mLで微かに溶血させ、ウサギ血小板のADPによる凝集を3×10^{-4}g/mLで、コラーゲンによる凝集を10^{-4}g/mL以上で抑制した。ただし、ウサギの血液凝固系、プロトロンビン時間や活性化部分トロンボプラスチン時間には3×10^{-4}g/mLまで作用は認められていない。また、ラットでの尾先端切断後の出血停止までの時間も100mg/kgまで影響が認められていない。ただし、ラットに100mg/kgで0.5時間後に血糖値の低下、3時間後に上昇が認められている。

ラットに10^{-3}g/mL以上及びイヌに2×10^{-3}g/mL皮内投与で血管透過性の亢進が、ラットの肥満細胞に8×10^{-4}g/mLでヒスタミン遊離作用がみられた。30mg/kgの急速静脈内投与（150mg/min）でイヌに一過性の血圧の下降（最大12.0%）がみられたが、血中ヒスタミン濃度には影響は認められていない。ただし、ラットの肥満細胞にCPFX 2×10^{-4}g/mLでヒスタミン遊離作用がみられ、CPFX及びOFLXではイヌに1.6×10^{-5}g/mL以上の皮内投与で血管透過性の亢進が、10及び30mg/kgの静脈内投与で投与速度及び用量に依存した血漿中ヒスタミン濃度上昇（0.4～0.7から7.0～1375ng/mLへ）と持続的な血圧下降（22.6%～死亡）がみられ、CPFXの30mg/kgの急速静脈内投与（150mg/min）では2/2例の死亡がみられている。これらのことより、本剤による血圧下降及び血漿中ヒスタミン濃度上昇の可能性はCPFXやOFLXと比べて低いことが示唆されている。

以上、本剤で様々な作用が認められているが、いずれも臨床常用量での最高血中濃度の約10倍以上でみられる作用であるとされている。

審査センターは本薬に対する耐性の動向について回答を求めた。申請者は 1988 年以前の分離株と本薬の臨床試験で 1992～1999 年に分離された株での本薬の MIC 値の比較を行い、以下のとおり述べている。

その結果、レンサ球菌属、*B(M).catarrhalis*、クレブシエラ属、インフルエンザ菌では MIC_{50}、MIC90 共に 4 倍以下の変動と感受性に大きな変化はないが、他の適応菌種に関しては低感受性化が認められ、耐性株の出現もみられている。ブドウ球菌属、シトロバクター属、セラチア属、プロビデンシア属、アシネトバクター属の MIC90（μg/mL）は 25、腸球菌属、緑膿菌、バクテロイデス属の MIC_{90} は＞100 と本薬高度耐性菌の出現が示唆されているが、MIC_{90} が Cmax（11.0μg/mL）を越えた菌種でも MIC_{50} は 6.25 以下であり、大多数の株は本薬に感受性を保っていると考える。また、尿中では 100μg/mL の濃度が長時間認められることから、主要分離疾患が尿路感染症である菌種、すなわち腸球菌やレンサ球菌には効果があると考えられ、臨床試験で MIC_{90} が Cmax を越えた菌種でも、良好な臨床効果が得られていることから、これらを適用菌種とすることは妥当であると考えると回答された。耐性菌には配慮する必要があると考えるが、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項に投与開始後 3 日を目安に本剤の継続投与、投与中止の判断をすることとしている。

審査センターは上記の回答を了承した。

審査センターは本薬の用量が静注で 600～1000mg/日であり、CPFX の経口での 200～600mg/日と比べて多い理由について回答を求めた。

これに対し、申請者は以下の回答を述べた。

ニューキノロン系抗菌薬では血中濃度を上げると中枢毒性作用発現リスクが高まることから、投与量が上げられないという問題があったが、本薬は安全性を改善することにより、高い血中濃度を得ることを目標に開発された薬剤であり、既存のものより投与量を多くし、血中濃度を高くすることができた。MIC は CPFX と同程度であったが、本薬は CPFX の経口剤及び注射剤よりも高い Cmax と 1 日 AUC を示すことから、多くの菌種で AUC/MIC 比及び Cmax/MIC 比が CPFX より大きくなっており、結果として CPFX の適応の及ばない中等症以上の各種感染症に有効になったと考えると回答した。

キノロン薬の薬効には AUC/MIC 及び Cmax/MIC が反映することが報告されていることから、審査センターは、この回答を了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本項では、非臨床及び臨床試験で用いられた本薬の用量は、PZFX としての換算量で示す。

雄性のマウス、ラット、ウサギ及びイヌに本薬 5mg/kg を単回静脈内投与し、血清中濃度をバイオアッセイ法で測定した結果、CL はマウスで 2.10L/hr/kg、ラットで 0.97L/hr/kg、ウサギで 0.87L/hr/kg、イヌで 0.26L/hr/kg、消失相の $T_{1/2}$ はマウスで 0.23 時間、ラットで 0.88 時間、ウサギで 1.00 時間、イヌで 4.46 時間であった。

雄性ラットに本薬 3.08、10、30 及び 100 mg/kg を 1 日 1 回 28 日間反復静脈内投与し、血清中の PZFX 濃度を HPLC 法で測定した結果、$AUC_{0-\infty}$ は用量とともに増加した。反復最終投与時の血清中濃度は単回投与の場合と類似した推移であったが、反復投与時の $AUC_{0-\infty}$ は初回投与時に比較し

て 1.2～1.8 倍であった。また、投与初期の濃度は雌雄とも同じであったが、雄性ラットの $AUC_{0-\infty}$ は、雌性ラットの 1.2～1.5 倍であった。

雄性ラットに本薬の ^{14}C ラベル体 5mg/kg を単回静脈内投与したときの臓器・組織内放射能濃度を測定した結果、投与後 5 分には放射能は全身の臓器及び組織に広く分布し、特に腎臓、膀胱、肝臓に高い移行を示した。また、顎下腺、脾臓、 軟骨、骨髄、リンパ節、肺、膵臓、胸腺、小腸、心臓には血漿中濃度と同程度の濃度で移行し、その他の臓器、組織で血漿中濃度より低い値を示した。脳等の中枢神経系への移行はわずかであった。5mg/kg を 1 日 1 回 10 日間反復静脈内投与した場合には、反復投与後 24 時間の腎臓、肝臓、皮膚、脾臓、 肺、膀胱、軟骨、骨中放射能濃度は単回投与後 24 時間の 3～4 倍であり、特に著しい蓄積性を示す臓器・組織は認められなかった。

雄性ウサギに本薬 20mg/kg を静脈内投与し、髄液中及び血清中濃度をバイオアッセイ法で測定した結果、投与後 15 分、60 分及び 120 分の髄液中 PZFX 濃度は、それぞれ 0.33、0.30 及び 0.13μg/mL であり、対血清中濃度比（血清比）はそれぞれ 0.020、0.047 及び 0.061 であった。

妊娠 20、21 日目のラットに本薬の ^{14}C ラベル体 5mg/kg を単回静脈内投与し、母獣及び胎児の主要臓器及び組織中の放射能濃度を測定した結果、放射能は胎盤を通過し、胎児内濃度は母獣血漿中濃度の 0.2～0.8 倍であった。胎児の主要臓器では特異的に高い分布を示す臓器は観察されなかった。

本薬の活性本体である PZFX の血清蛋白結合率を限外ろ過法により測定した結果、各種動物血清蛋白との結合率は 12.4～34.2%であり、ヒト血清蛋白との結合率は 30.7%であった。

雄性ラットに本薬の ^{14}C ラベル体 5mg/kg を単回静脈内投与したとき、放射能の血球移行率は 16.7～33.6%であった。

本薬の ^{14}C ラベル体 5mg/kg を単回静脈内投与して得られた雄性ラットの尿、胆汁及び雄性マウスの尿を放射能検出 HPLC で検討した結果、ラット尿中では大部分が PZFX として検出され、わずかに PZFX のグルクロン酸抱合体が検出された。ラット胆汁中では大部分が PZFX のグルクロン酸抱合体として検出され、未変化の PZFX は少量であった。マウス尿中では PZFX のグルクロン酸抱合体がラット尿に比較して多く検出された。

雄性ラットに本薬の ^{14}C ラベル体 5mg/kg を単回静脈内投与したときの尿及び糞中放射能を測定した結果、投与 96 時間後までに投与放射能の 76.9%が尿中に、19.5%が糞中に回収され、主排泄経路は腎であった。また、胆汁中への排泄はほぼ投与後 6 時間までに終了し、24 時間までに 17.67±5.53%が排泄された。

授乳中ラットに本薬の ^{14}C ラベル体 5mg/kg を単回静脈内投与したときの血液及び乳汁中放射能濃度を測定した結果、0～6 時間の乳汁中濃度は血液中濃度の 1.5～3.2 倍であり、血液中濃度と平行して推移した。

健康成人男性に対して本薬 50mg、100mg、200mg、400mg 及び 500mg を 30 分かけて点滴静注した結果、最高血清中濃度は点滴静注終了時に得られ、Cmax の平均値は各々1.26、2.69、4.61、10.2 及び 11.0μg/mL で、以後速やかに低下した。また、2-コンパートメントモデルによる薬物動

態パラメータから算出した$T_{1/2}\beta$は1.74～1.88時間であった。

本薬1回300mgを1日2回5日間の計9回、1回500mgを1日目1回、2日目以降1日2回5日間の計10回及び1回500mgを1日3回5日間の計13回、点滴静注時間30分にて連続投与し（最終日はいずれも1回投与）、血清中濃度推移を検討した結果、1日2回連続投与において初回投与時と最終回投与時のCmax実測値あるいは初回投与12時間後の血清中濃度（C_{12}）と最終投与開始前の血清中濃度（Cmin,ss）に大きな違いはなく、蓄積傾向は認められなかった。また、1回500mgの1日3回投与においても初回投与から最終投与のCmaxに大きな違いはみられなかった。

本薬50mg、100mg、200mg、400mg及び500mgを30分かけて点滴静注した時の累積尿中排泄率について検討した。その結果、累積尿中排泄率はいずれの投与量においても投与2時間後までは46.8～56.6%、投与24時間後までは89.5～93.9%であった。

また、尿中の主な代謝物はPZFXグルクロン酸抱合体であり、投与24時間後までに5.71%が排泄された。それ以外の代謝物の排泄率は1%以下であった。投与24時間後までの代謝物を含めた総排泄率はPZFX換算量で99.69%であった。

65～74歳の高齢者5名、75歳以上の高齢者5名の計10名を対象として、本薬500mgを30分単回点滴静注したときの血清中濃度推移について検討した結果、65～74歳及び75歳以上の各々5名平均での2-コンパートメントモデルより求めたCmaxは19.3μg/mL及び17.3μg/mLであり、非高齢者（健康成人男性）に比べて高く、高齢者全体においてCmaxの上昇及びAUCの増加が認められたが、T1/2βに大きな違いは認められなかった。また、高齢者全体でのVssが36.0Lであったのに対して、非高齢者のVssは56.6L、高齢者全体での平均CLが13.8L/hrであったのに対して、非高齢者の平均CLは23.4L/hrであった。なお、65～74歳と75歳以上の高齢者においては、大きな違いは認められなかった。

また、累積尿中排泄率について検討した結果、65～74歳及び75歳以上の高齢者の投与2時間後までの平均尿中排泄率は40.8%及び31.5%で非高齢者の投与2時間後までの尿中排泄率に比べて低く、以後高齢者の累積尿中排泄率は非高齢者に比べてやや低く推移した。投与24時間後までの高齢者における累積尿中排泄率は80%以上であった。

腎機能低下患者2名及び血液透析施行患者3名を対象として、本薬300mgを30分かけて単回点滴静注した時の血清中濃度推移を検討した結果、Ccr 44.7mL/minの患者、Ccr 13.6mL/minの患者、血液透析施行患者の順に$T_{1/2}\beta$の延長と$AUC_{0-\infty}$の増大がみられた。また、血液透析施行患者に対しては投与24時間後より投与28時間後まで血液透析を行った結果、血液透析により薬剤が体外へ排出された。また、単回投与の薬物動態パラメータから1回300mgの1日1回及び2回連続投与時のシミュレーションを行った結果、Ccr 44.7mL/minの患者及び13.6mL/minの患者における1日2回投与時の定常状態でのCmax,ssは8.52μg/mL及び12.4μg/mLで単回投与時のCmaxに比べて大きな上昇はみられなかった。血液透析施行患者3名の1日2回投与時のCmax,ssは25.0～31.6μg/mLと推定された。また、1日1回投与でのCmax,ssは17.3～20.8μg/mLとなり、1日2回投与に比べて低下すると推定された。

また、尿中排泄については、Ccrが低下した患者において累積尿中排泄率の低下が認められた。

唾液中濃度

本薬 200mg を 30 分かけて単回点滴静注したときの唾液中濃度は、点滴静注開始 45 分後には 1.18μg/mL（血清比：0.42）に達し、以後、血清中濃度の約 30%～40%にて推移した。

喀痰中濃度

呼吸器感染症患者を対象として、本薬 500mg 及び 300mg を 30 分または 60 分かけて点滴静注した時の 1 回目投与 12 時間後までの喀痰中濃度について検討した結果、PZFX の喀痰中濃度は血清中濃度に比べてやや低く推移する傾向にあったものの、30 分点滴静注における最高喀痰中濃度は 500mg 投与で投与開始 0.5～2.5 時間後に 2.49～6.24μg/g（n=4）、300mg 投与では投与開始 1.5～4.5 時間後に 0.87～4.00μg/g（n=3）を示した。また、500mg を 60 分かけて点滴時の最高喀痰中濃度は投与開始 0.83～2 時間後に 1.74～6.11μg/g（n=5）であった。

肺組織内濃度

肺切除術施行患者 5 名を対象として、本薬 500mg を 30 分かけて点滴静注し、投与開始 1.5 時間後の肺組織内濃度について検討した結果、肺組織内濃度は 3.49～12.7μg/g、平均 7.95μg/g であり、血清比 1.33 の移行性を示した。

胆汁中濃度

総胆管ドレナージ施行患者 3 名を対象とし、本薬 1 回 500mg を 1 日 2 回 30 分点滴静注にて連続投与し、胆汁中濃度を各採取日において本薬投与開始後に経時的に測定した結果、最高胆汁中濃度は投与開始 1.5 時間後に 29.9μg/mL、4.5 時間後に 29.5μg/mL 及び 5.47μg/mL、最高抱合体濃度は未変化体の最高濃度と同時間に 16.7、13.9 及び 0.83μg eq PZFX/mL の濃度が得られた。

胆嚢組織内濃度

胆嚢切除術施行患者 4 名を対象とし、本薬 500mg を 30 分点滴静注にて単回投与後の胆嚢組織内濃度及び胆嚢胆汁中濃度を検討した結果、投与開始 1.0 時間後の胆嚢組織内濃度及び胆嚢胆汁中濃度は 9.85μg/g 及び 4.27μg/mL で血清中濃度に比べて低かった。しかし、投与開始 1.83～2.5 時間後の胆嚢組織内濃度及び 1.75～2.22 時間の胆嚢胆汁中濃度は 18.7～35.5μg/g 及び 41.1～46.5μg/mL で、いずれもこの時の血清中濃度 3.69～5.09μg/mL（投与開始後 2.17～3.0 時間）に比べて高かった。

また、胆嚢切除術施行患者 3 名を対象とし、本薬 1 回 500mg を 1 日 2 回 30 分点滴静注にて連続投与し、各採取日の本薬投与開始 4.5 時間後の胆嚢組織内及び胆嚢胆汁中濃度について検討した。その結果、胆嚢組織内濃度は 1.44～13.6μg/g、胆嚢胆汁中濃度は 7.04～28.9μg/mL であった。また、この時の胆汁中抱合体濃度は 4.78～23.2μg eq PZFX/mL であった。

胸水・腹水中濃度

ドレナージ施行患者 2 名を対象として、本薬 300mg または 500mg を 60 分かけて点滴静注し、胸水または腹水中濃度を検討した結果、胸水中には 500mg 投与開始 7 時間後に 1.43μg/mL、腹水中には 300mg 投与開始 4 時間後に 1.87μg/mL が移行した。

創膿汁中濃度

手術後創感染症患者 2 名を対象として、本薬 500mg を 30 分かけて点滴静注し、投与開始 1.5 時間後の創膿汁中移行について検討した結果、創膿汁中濃度は 4.84μg/mL 及び 4.61μg/mL であり、血清比 0.60 及び 0.44 の移行性を示した。

皮膚組織中濃度

熱傷創感染症患者で植皮手術施行患者 5 名を対象として本薬 300mg または 500mg を 30 分かけて点滴静注し、点滴静注開始 1.5 時間後の熱傷皮膚組織への移行性を検討した。本薬の投与は原則として 3～14 日間とし、最終投与時に皮膚移植手術を行い、点滴静注開始 1.5 時間後の皮膚組織を採取した。その際、熱傷皮膚組織をエスカー部分とその下のサブエスカー部分との 2 層に分けて採取し、組織内の PZFX 濃度を測定した。その結果、500mg 投与時のエスカー部分、サブエスカー部分の組織内濃度はそれぞれ 1.33～7.54μg/g（平均値 4.54μg/g、n=4）、2.12～8.44μg/g（平均値 4.72μg/g、n=4）を示し、いずれも血清中濃度に比べて約 55%の血清比を示した。また、エスカー部分及びサブエスカー部分への移行性は、非熱傷皮膚組織内濃度の平均 6.08μg/g に対して約 75%であった。

<u>女性性器組織内濃度</u>

子宮全摘出手術予定患者 5 名を対象とし、本薬 300mg を 30 分点滴静注後の子宮膣部、子宮頸部、子宮内膜、子宮筋層、卵管及び卵巣内濃度を検討した結果、投与開始 0.83 時間後の各組織における濃度は 5.00～13.90μg/g に達し、血清中濃度と同程度かそれ以上の移行性を示した。また、投与 1.67 時間以降の各組織内 PZFX 濃度は、血清中濃度とほぼ同程度であった。

また、子宮全摘出手術を施行した患者 5 名を対象とし、本薬 300mg を 30 分点滴静注後の骨盤死腔液中濃度について検討した結果、平均血清中濃度は投与開始 0.25 時間後に 7.83μg/mL、0.5 時間後（点滴静注終了時）に 6.99μg/mL に達した。骨盤死腔液中濃度は 1 時間～4 時間で最高に到達し、2 時間後の平均骨盤死腔液中濃度は 3.18μg/mL で、このときの平均血清比は 1.59 であった。

<u>髄液中濃度</u>

腰椎麻酔施行患者 3 名を対象として、本薬 500mg、30 分点滴静注にて単回投与し、投与開始 1.5 時間後の髄液中濃度について検討した。その結果、髄液中濃度は 0.272～0.381μg/mL、平均 0.330μg/mL を示し、このときの血清比の平均は 0.062 であった。

<u>尿中グルクロン酸抱合体濃度</u>

4 名の外科領域感染症患者を対象として、本薬 1 回 500mg を 1 日 2 回 30 分点滴静注にて連続投与し、投与 3～6 日後の尿中濃度及び尿中グルクロン酸抱合体濃度を測定した。その結果、各患者の投与 8.5 時間後までの最高尿中グルクロン酸抱合体濃度は29.3～115μg eq PZFX/mLであったが、未変化体に対して 20%以内であった。

<u>点滴静注終了時における患者の血清中濃度</u>

臨床第Ⅱ相試験及び臨床薬理試験における 300mg、30 分点滴静注及び 500mg、30 分、60 分点滴静注終了時の血清中濃度を測定した。300mg、30 分点滴静注の患者 10 名の平均血清中濃度は 8.29μg/mL であり、また同条件下の健康成人男性の血清中濃度は 9.13μg/mL であり、患者及び健康成人男性の点滴静注終了時血清中濃度に大きな違いはみられなかった。また、500mg の 30 分及び 60 分点滴静注においても点滴静注終了時の血清中濃度は、患者 10.9μg/mL、8.38μg/mL、健康成人男性 11.0μg/mL、8.69μg/mL と大きな違いはみられなかった。

<u>複雑性尿路感染症患者における血清中濃度及び尿中濃度</u>

複雑性尿路感染症患者 2 名にて初回投与時の血清中濃度推移及び尿中濃度を検討した結果、投与終了時の血清中濃度は 300mg 投与及び 500mg 投与で 9.24μg/mL 及び 11.5μg/mL であり、12 時間後では 0.07μg/mL 及び 0.27μg/mL であった。

また、尿中濃度は 0～2 時間の蓄尿において 300mg 投与及び 500mg 投与で 434μg/mL 及び 930μg/mL であり、10～12 時間の蓄尿では 18.6μg/mL 及び 37.5μg/mL であった。

健康成人男性（2□～3□）7 人にテオフィリンを 10 日間反復経口投与し、6 日目より本薬 1 回 500mg1 日 2 回 30 分間点滴静注を 5 日間併用した結果、血清中テオフィリンの Cmax 及び AUC は併用 3 日目で 1.17 及び 1.15 倍に、併用 5 日目では 1.27 及び 1.33 倍に上昇した（いずれもテオフィリン単独投与 5 日目との比較）。この結果は、二木らの分類（Chemotherapy 40(5):598-601, 1992）の第Ⅱ群（併用 5 日目のテオフィリン血中濃度の Cmax あるいは AUC の上昇率が 15～39%の範囲で、患者条件などにより副作用出現の可能性があると考えられるもの）に属した。

ヒト CYP1A2 発現系ミクロソームに本薬 0.25～2mmol/L を添加し、7-エトキシレゾルフィンの *O*-脱エチル化活性を測定した結果、本薬は 1 及び 2mmol/L で活性を約 10%阻害した。

健康成人男性（3□～4□歳）3 人にプロベネシド（1000mg）を経口投与し、2 時間後に本薬 200mg を 30 分間点滴静注した後、2 時間後にプロベネシド（500mg）を追加経口投与した結果、プロベネシドの投与により、PZFX の $T_{1/2}\beta$ は約 2 倍に延長した

ラット（Wistar/ST 系、雄性）に本薬（10、30 及び 100mg/kg）を 1 日 2 回 4 日間静脈内投与（4 日目は 1 回、計 7 回投与）し、最終投与直後にジゴキシン（0.1mg/kg）を経口投与した結果、本薬はジゴキシンの血清中濃度推移に影響を及ぼさなかった。

マウス（ICR 系、雄性）に 14 種類の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を経口投与し、30 分後に本薬（50 または 200mg/kg）を静脈内投与して、痙攣及び死亡の有無を観察した結果、本薬は 50mg/kg で痙攣誘発作用及び致死作用を示さなかった。200mg/kg ではアスピリン（600mg/kg）との併用により、5 例中 1 例が間代性痙攣を発現した後、死亡した。また、フェンブフェンの活性代謝物であるビフェニル酢酸（100mg/kg）との併用を、同様に検討した結果、本薬は 50～200mg/kg の併用で痙攣誘発作用及び致死作用を示さなかった。

マウス（ICR 系、雄性）の脳室内に本薬を含め 10 種類のニューキノロン系抗菌薬または 5 種類のβラクタム系抗菌薬を単独あるいはビフェニル酢酸（1μg/body）と併用投与（ビフェニル酢酸を脳室内投与し、その直後に被験薬を脳室内投与）し、痙攣の有無を観察した結果、本薬の痙攣発現用量は、他のニューキノロン系抗菌薬及びメロペネムを除くβラクタム系抗菌薬と比較して高く、ビフェニル酢酸との併用で低下しなかった。

マウス（ICR 系、雄性）に本薬（10、30 及び 100mg/kg）を静脈内投与し、5 分後にペンテトラゾール 80mg/kg を腹腔内投与して強直性痙攣の有無を観察した結果、本薬は痙攣の発現率に影響を及ぼさなかった。

ラット脳シナプス膜を用い、GABA 受容体結合に対する本薬の阻害作用を検討した結果、本薬はビフェニル酢酸の非共存下及び共存下で、共に 10^{-4} mol/L まで阻害作用を示さなかった。

ラット（Wistar/ST 系、雄性）に本薬（10、30 及び 100mg/kg）を 1 日 1 回 3 日間静脈内投与し、3 日目の投与直後にワルファリン（1mg/kg）を経口投与した結果、本薬は 100mg/kg までワルファリンの抗血液凝固作用を増強しなかった。

マウス（ddY 系、雄性）に本薬（30 及び 100mg/kg）を静脈内投与し、直後にジゴキシン（1.25 または 2.5mg/kg）を静脈内投与して毒性（生死及び体重変化）を観察した結果、本薬による死亡例数の有意な増加はみられなかった。

審査センターは、本薬の 90%以上が未変化体のまま腎臓から排出されることから、腎機能の影響を考慮した用法・用量の調整について申請者に尋ねた。これに対し申請者より、腎機能低下患

者及び透析施行患者における体内動態の結果から、腎機能低下患者では $T_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$が増加すると考えられ、健康成人500mg 30 分点滴静注 1 日 2 回投与時の AUC を目安した場合、Ccr 44.7mL/min の患者では300mg 30 分点滴静注1 日2 回投与、Ccr 13.6mL/min の患者では300mg 30 分点滴静注 1 日 1 回投与、透析施行患者（Ccr 0mL/min）では 300mg 30 分点滴静注 3 日に 1 回または投与量を調節して投与することが必要であると推察される、と回答された。しかし、少数例での検討であることから、添付文書においては腎障害のある患者を慎重投与とするとともに、臨床試験で得られた腎障害患者の Ccr 値と薬物動態パラメータを記載すると回答され、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、プロベネシドとの併用で半減期が約 2 倍に延長しており、アニオンの尿細管分泌が本薬の排泄に寄与していると考えられることから、その寄与の程度と注意喚起の必要性について検討を求めた。これに対し申請者より、ウサギでの検討から本薬は主として近位尿細管から分泌されると考えられ、臨床試験の結果からはアニオン輸送系の阻害剤であるプロベネシド併用により尿細管分泌クリアランスは約 80%阻害されていると推定される、と回答された。また、本薬 500mg 30 分点滴静注 1 日 2 回投与における 1 日 AUC は、単独投与時 40.2μg・hr/mL に対し、プロベネシド併用時には 96.6μg・hr/mL と約 2.4 倍となるものの、臨床試験においても用いられた 500mg 30 分点滴静注 1 日 3 回投与時の 1 日 AUC（92.7μg・hr/mL）と同程度であること、また、Cmax については本薬単独投与時（11.7μg/mL）とプロベネシド併用時（11.8μg/mL）とで差がないことから、添付文書ではプロベネシドの併用により血中半減期が約 2 倍に延長し、AUC が約 2.4 倍に増加することについて情報提供する、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、ニューキノロン系抗菌薬ではメラニン親和性による眼組織への蓄積等が問題となることがあるため、メラニン親和性について検討がなされているか尋ねた。これに対し申請者より、合成メラニンとの結合試験において PZFX は CPFX、NFLX、トスフロキサシン及び SPFX よりも結合率が低く、OFLX 及び LVFX と同程度であり、有色ウサギに本薬を静脈内投与したときの眼内動態においてメラニン含有組織内濃度は LVFX よりも低かったことから、メラニン含有組織への蓄積は類薬より少ないと考えられる、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

＜提出された臨床試験成績の概略＞

本薬の臨床試験結果としては、下記の試験成績が提出されている。

第Ⅰ相臨床試験

50、100、200、400mg 単回投与試験

300mg 連続投与試験

500mg 単回・連続投与試験

皮内反応試験

500mg 連続投与試験（1 日 3 回）

500mg 及び 1000mg 単回投与試験

第Ⅱ相臨床試験

前期第Ⅱ相臨床試験（内科・泌尿器科・外科領域感染症）

後期第Ⅱ相臨床試験

用量検討試験（複雑性尿路感染症、細菌性肺炎）
一般臨床試験（呼吸器感染症、敗血症・感染性心内膜炎、複雑性尿路感染症、外科領域感染症、産婦人科領域感染症、耳鼻咽喉科領域感染症）

第Ⅲ相臨床試験
無作為化群間比較試験（複雑性尿路感染症、細菌性肺炎、慢性気道感染症）
一般臨床試験（産婦人科領域感染症、産婦人科領域感染症－組織・体液移行性、外科領域感染症、外科領域感染症－組織・体液移行性、熱傷創感染症、熱傷組織移行性、内科重症・難治性感染症、急性細菌性前立腺炎、液剤：呼吸器感染症、液剤：複雑性尿路感染症）

臨床薬理試験

申請者は試験に組み入れられた症例のうち GCP 違反・GCP 不適合症例等を除いた症例を評価対象例とし、その内、臨床効果、有害事象、臨床検査値異常を解析した症例をそれぞれ、臨床効果解析対象例、副作用解析対象例（有害事象を含む）、臨床検査値異常解析対象例と定義している。

本薬の臨床試験の微生物学的検討には、微生物の陰性化を症例毎に検討した菌陰性化率（(投与後菌消失例数+投与後菌交代例数）／（投与前菌検出例数－判定不能例数)）と臨床分離株毎に菌株消失を検討した菌消失率（投与後消失した菌株数／（投与前分離株数－不明株数)）の 2 とおりが用いられている。

本臨床試験中に認められた有害事象のうち、薬剤との因果関係が「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものは副作用とされ、因果関係が「関係ないらしい」、「関係なし」と判定されたものは随伴症状とされている。

臨床検査値異常変動においては「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定されたものを因果関係を否定できない臨床検査値異常と表記した。

また、ニューキノロン系抗菌剤は一般に中性条件下で水に溶けにくく、体内で結晶が生じる可能性があること、本薬は尿中に高濃度で速やかに排泄されること、カニクイザル 3 カ月間反復静脈内投与毒性試験において、排泄後の放置尿に白色物質（本薬の結晶）が認められたことから、臨床試験の観察項目に尿中結晶が設定されている。

なお、本項では、臨床試験で用いられた本薬の用量は、PZFX としての換算量で示す。

1）第 I 相試験

(1) 単回投与試験（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):141-175, 1999）

本薬の安全性及び薬動力学的検討を行うことを目的として、　　年　月より　　年　月の間に、健康成人男性を対象に点滴静注による単回投与試験（非盲検非対照）が実施された。用量については、安全性を確認しながら、50、100、200、400mg/日の順に低用量より漸次増量して実施された。対象例数は各用量 5 例、計 20 例であった。

副作用及び随伴症状は認められなかったと申請資料概要に記載されているが、失神の 1 例が随伴症状として報告されている。200mg 群で投与 4 時間目の採血時に失神し 2 分後に回復した症例が 1 例みられたが、本症例は以前にも同様の症状が認められていたことから本薬との因果関係は少ないと判断されている。また、因果関係を否定できない臨床検査値異常は報告されておらず、随伴症状としての臨床検査値異常変動は50mg 群で 1 例 1 件、100mg 群で 2 例 2 件、200mg 群で

2 例 4 件、400mg は 5 例 6 件みられている。

尿中結晶に対する検討としては、200mg、400mg 投与時の尿中結晶の析出について排尿直後尿と 1 時間放置尿のそれぞれを遠心濃縮し検鏡されているが、いずれも尿中結晶析出は認められていない。（薬物動態についてはヘ項参照）

(2) 連続投与試験（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):141-175, 1999）

本薬の安全性及び薬動力学的検討を行うことを目的として、　　年　　月に健康成人男性 6 例を対象に 300mg×2/日、5 日間点滴静注による連続投与試験（非盲検非対照）が実施された。本試験への参加を予定していた 6 例のうち 1 例については、投与前臨床検査において、トランスアミナーゼの異常が認められたため、5 例で検討が行われた。

副作用及び随伴症状は認められなかったとされている。また、因果関係の否定できない臨床検査値異常は報告されておらず、随伴症状としての臨床検査値異常変動は 4 例 6 件みられたがいずれも担当医師により「生理的変動内」と評価されている。

尿中結晶については、投与開始 5 日目投与開始 8 時間後までの排尿直後尿及び室温 1 時間放置尿にて検討された結果、結晶の析出は認められなかった。しかし、24 時間蓄尿（投与開始 4 日目から 5 日目までの蓄尿）において 1 例で尿及び沈渣に本薬の板状結晶が認められた。（薬物動態についてはヘ項参照）

(3) 500mg 単回・連続投与試験（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):141-175, 1999）

本薬の安全性及び薬動力学的検討を行うことを目的として、　　年　月より　月に、健康成人男性 6 例を対象に点滴静注投与による単回・連続試験（非盲検非対照）が実施された。

本試験ではまず 500mg の単回投与を実施し、安全性を確認後、500mg×2/日、5 日間の連続投与の検討へと移行した。

副作用及び随伴症状は認められなかった。臨床検査値異常として軽度の NAG 上昇が 2 例に認められ、薬剤と因果関係があるかもしれないとされたが、いずれも投与前後の尿蛋白は陰性であり、クレアチニン・クリアランスに有意な低下は無く、また、β2-ミクログロブリンにも異常値はみられず、BUN、血清クレアチニン及び血清電解質に異常値は認められなかったことから、これらの症例は糸球体腎炎及び急性尿細管間質性腎炎など薬剤による障害の疑いはないものと考えたとされている。その他、LAP 上昇が 1 例 1 件認められたが、一過性の軽度な上昇で因果関係はないらしいとされている。

尿中結晶は、薬剤の尿中濃度が最も高い投与開始 2 時間尿で調べられた。その結果、排尿直後尿では結晶析出を認めなかったが、1 時間以上室温で放置すると結晶が析出する場合があり、さらに 4 時間以上放置すると肉眼的にも結晶の析出が認められた。（薬物動態についてはヘ項参照）

(4) 皮内反応試験

本薬の皮内反応テストにおける、安全性、有用性（予測性）及び至適条件（至適薬剤濃度とテスト法）の検討を目的に、皮内注射法及びプリックテストにより皮膚反応における安全性（アレルギー反応の確認）と、両試験法の感受性の比較や非特異的反応の出現薬剤濃度などの検討が、

　　年　月に皮内反応試験（非盲検非対照）として実施された。

皮内注射法（0.02mL）の場合には 30、300μg/mL の溶液を、プリックテストの場合には 30、300、

及び 3000μg/mL の溶液を用い、生理食塩液を対照として、投与 15 分後と 48 時間後の紅斑と膨疹の有無と大きさ（直径）を観察した。なお、全て写真撮影を行い、発赤など陽性と判断された場合には血清中抗体価の測定も行うこととされた。

本試験の投与対象は 13 例が予定されていたが、500mg 連続投与試験（　　）に参加した 6 例、本薬の活性本体であるパズフロキサシン経口剤を用いた第Ⅰ相臨床試験における連続投与試験で軽度の発疹が認められた 1 例、本薬及びパズフロキサシン経口剤投与未経験者 6 例の合計 12 例とされた。

副作用及び随伴症状は認められなかった。

皮内注射法では、薬剤濃度 300μg/mL で投与 15 分後に直径 8.43mm の紅斑が 1 例に認められたが、手技的要因の可能性があると考え陰性と判定された。本症例以外は全て対照の生理食塩水と同様に反応は認められなかった。膨疹は投与 15 分後に全例で認められたが、生理食塩液と同程度であり、薬剤によるものではないと判定された。また投与 48 時間後では、紅斑も膨疹も認められなかった。なお、経口製剤第Ⅰ相臨床試験で軽度の発疹が認められた被験者においても紅斑及び 48 時間後の膨疹は認められなかった。一方、プリックテストでは、薬剤濃度 30μg/mL で投与 15 分後に直径 2.71mm の紅斑が 1 例に観察されたが、生理食塩液による 2.38mm と差が無いため陰性と判定された。また、300μg/mL 投与症例 1 例においても投与 15 分後に直径 2.71mm の紅斑が認められたが 48 時間後には認められなかった。さらに紅斑の大きさも 30μg/mL で認められたものと同程度であることから陰性と判断された。膨疹は 15 分後も 48 時間後も認められなかった。

(5) 500mg 連続投与試験（1 日 3 回）（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):141-175, 1999）

本薬の安全性及び薬動力学的検討を行うことを目的として、　　年　　月から　　年　月の間に、健康成人男性 6 例を対象に 500mg×3/日、5 日間の点滴静注による連続投与試験（非盲検非対照）が実施された。

副作用及び随伴症状は認められなかった。また、随伴症状としての臨床検査値異常変動は 4 例 7 件認められたがいずれも薬剤との因果関係は「多分関係なし」とされている。

投与 5 日間にわたり尿中結晶の有無について検討したところ、いずれの採取尿においても排尿直後あるいは 1 時間放置尿において結晶の析出は認められなかった。なお、本試験においても 24 時間放置尿においては 6 例中 5 例（投与 3 日目、5 日目）あるいは 6 例中 6 例（投与 1、2、あるいは 4 日目）において結晶の析出が認められている。（薬物動態についてはヘ項参照）

(6) 500mg 及び 1000mg 単回投与試験（60 分点滴静注）（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):141-175, 1999）

本薬 500mg 及び 1000mg を 60 分間点滴静注した時の安全性及び体内動態を検討することを目的として、　　年　月から　　年　月の間に、健康成人男性 12 例を対象とし単回投与試験（非盲検非対照）が実施された。

副作用及び随伴症状は認められなかった。本試験においては本薬との因果関係が否定できない臨床検査値異常、随伴症状としての臨床検査値異常変動のいずれについても認められなかった。尿中結晶については尿中濃度の高い投与開始後 0～2 時間尿、2～4 時間尿及び 4～6 時間尿について排尿直後、1 時間放置後並びに 24 時間放置後の結晶析出の有無を観察した。その結果、排尿直後にはいずれの投与量・採尿時間においても結晶の析出は認められなかったが、1 時間放置後で

は1000mg投与例の2～4時間尿に6例中3例、また、24時間放置尿については500mg投与例の0～2時間尿に6例中4例、1000mg投与例の0～2時間尿に6例中5例、2～4時間尿に6例中6例、4～6時間尿に6例中1例の結晶析出が認められ、尿中結晶は放置尿で薬剤の尿中濃度が高いほど析出しやすい傾向が認められた。（薬物動態についてはヘ項参照）

2）前期第Ⅱ相試験

(1) 内科・泌尿器科・外科領域感染症を対象とした前期第Ⅱ相試験（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):176-195, 1999、*日化療会誌* 47(S-1):209-226, 1999、*日化療会誌* 47(S-1):227-241, 1999）

中等症以上及び難治性の細菌感染症患者における本薬の有効性、安全性及び用法・用量を検討することを目的として　　年　　月より　　年　月の間に非盲検非対照試験が実施された。、また、可能な患者においては、体内動態についても検討された。なお、本試験実施計画書上、「中等症および難治性」の定義は明示されていない。

用法・用量は300mg×2/日投与にて安全性が認められることを確認した後、500mg×2/日投与について検討された。いずれも30分かけて点滴静注とし、投与期間は原則として3～14日間とされた。

評価対象例数は内科領域感染症40例（体内動態検討症例5例）、複雑性尿路感染症23例（体内動態検討症例1例）、外科領域感染症17例（体内動態検討症例1例）とされた。臨床効果解析対象例は、内科領域感染症、複雑性尿路感染症、外科領域感染症の評価対象例数計80例の内、内科領域感染症の10例（対象外疾患3例、投薬拒否1例、併用薬違反5例、投与日数不足1例）を除く70例であった。

また、副作用解析対象症例は評価対象の80例、臨床検査値解析対象症例は臨床検査が未実施もしくは適切に実施されなかった9例（内科領域感染症4例、複雑性尿路感染症5例）を除く71例、概括安全度解析対象症例は、副作用と臨床検査値の両方が検討できた71例とされた。

内科領域感染症では、敗血症、呼吸器感染症を対象に検討が行われ、全体での臨床効果有効率は66.7%（20/30例）であった。うち敗血症疑いの1例に対しては無効であり、呼吸器感染症においては肺炎に対する有効率は68.8%（11/16例）、慢性気道感染症に対しては90.0%（9/10例）、肺化膿症、胸膜炎、急性下気道感染症の各1例はいずれも無効であった。急性下気道感染症の1例については呼吸器組織の器質的変化である肺癌を有していたこと、肺化膿症及び胸膜炎の各1例については、投与量が1回300mgであり投与量が不十分であったことが無効となった原因であると推察されている。また、敗血症疑いの1例については、本薬投与開始12日前の血液培養検査より*Enterobacter agglomerans*が検出され、セフォペラゾン/スルバクタムを1日2g 5日間投与により一時解熱したものの、再度発熱が認められたことから本薬投与が開始された症例である。本症例では、本薬投与開始前の菌検査では血液・尿からは菌は検出されず、肝機能障害時における敗血症（菌血症）と考えられたことからSIRS（systemic inflammatory response syndrome）の概念に準じて選択されたとされており、臨床効果における有効性評価については、解熱には至らなかったもののWBC及びCRP改善傾向がみられたことから、「やや有効」と判定された。一日投与量別では300mg×2/日投与例では59.1%（13/22例）、500mg×2/日投与例では87.5%（7/8例）であった。

複雑性尿路感染症としては尿路に基礎疾患を有する腎盂腎炎と膀胱炎を対象に検討を行い、担

当医師による臨床効果有効率は全体で69.6%（16/23例）、うち腎盂腎炎の有効率は66.7%（6/9例）、膀胱炎の有効率は71.4%（10/14例）であった。一日投与量別では300mg×2/日投与例では75.0%（12/16例）、500mg×2/日投与では57.1%（4/7例）。一方、「UTI薬効評価基準（第3版）」に基づく総合臨床効果（以下UTI総合臨床効果）については、UTI薬効評価基準に合致した22例について検討され、その有効率は59.1%（13/22例）であった。

外科領域感染症としては外傷、手術創などの表在性二次感染及び肺炎が検討され、全体での臨床効果有効率は70.6%（12/17例）であり、うち外傷の二次感染の有効率は33.3%（2/6例）、嚥下性肺炎で4/5例の有効率、術後肺炎3例を含む肺炎6例ではすべて有効以上であった。一日投与量別では300mg×2/日投与例では63.6%（7/11例）、500mg×2/日投与例では83.3%（5/6例）であった。

細菌学的効果は、内科感染症では単独感染の菌陰性化率は75.0%（6/8例）であった。外科領域感染症では単独感染の菌陰性化率は20.0%（1/5例）であり、複数菌感染では44.4%（4/9例）であった。

本試験中において重篤な有害事象は認められなかった。副作用解析対象例数は80症例で、本薬投与中に認められた副作用は300mg×2/日投与症例で下痢（軽度）が1例みられた。随伴症状として軽度の不穏が1例に認められた。また、有害事象としての臨床検査値異常変動は71例中26例（36.6%）でみられ、そのうち、因果関係を否定できないとされた臨床検査値異常は14.1%（10/71例）（うち、300mg×2/日投与例で49例中8例、500mg×2/日投与例では22例中2例）に19件認められた。異常項目は好酸球増多4件、AST上昇5件、ALT上昇6件であった。（薬物動態についてはヘ項参照）

3）後期第Ⅱ相試験＜用量検討試験＞

本薬の低・高用量及び対照薬セフタジジム（CAZ）常用量群の3群間で有効性、安全性及び有用性を比較検討することを目的として複雑性尿路感染症及び細菌性肺炎を対象とした無作為化比較臨床試験が実施された。

なお、本薬と対照薬とでは、薬剤形状が異なり、識別不能性が崩れる可能性があるため、溶解担当者を評価者（治験担当医師）とは異なる者とし、評価者及び患者については盲検下で試験が実施された。

(1) 複雑性尿路感染症（　　公表論文　*西日本泌尿器科* 62(7):410-427, 2000）

複雑性尿路感染症に対する臨床至適用量検索のための無作為化比較臨床試験が　　年　月から　　年　月の間に実施された。

患者背景をできる限り均一化して少数例で検討するために、対象疾患として難治性とされるカテーテル留置例と前立腺術後感染症（術後1カ月以内）を除く複雑性尿路感染症が対象疾患に選定された。用法・用量は、本薬300mg×2/日（L群）、本薬500mg×2/日（H群）、あるいはCAZ 1000mg×2/日（C群）をそれぞれ、約30分かけて点滴静注、5日間投与とされた。

皮内反応陽性であった1例を除く110例（L群36例、H群38例、C群36例）が無作為化され、UTI薬効評価基準による総合臨床効果解析対象例数は不適格19例、治験拒否による脱落1例を除く90例（L群30例、H群33例、C群27例）、副作用解析対象は全例の110例であった。

患者背景について、性別で H 群において男性の患者が多く、本薬群間で偏りが認められた（p=0.064）。また、疾患病態群の分類では L 群で「複数菌感染でカテーテル非留置症例群」の症例が多く、H 群で「前立腺術後感染症例を除くカテーテル非留置単独感染下部尿路感染症群」の症例が多く、2 用量間で偏りが認められた（p=0.082）。

UTI 総合臨床効果は L 群 86.7%（26/30 例）、H 群 78.8%（26/33 例）、C 群 88.9%（24/27 例）、担当医師判定臨床効果は L 群 86.7%（26/30 例）、H 群 90.9%（30/33 例）、C 群 85.2%（23/27 例）であり、いずれの評価方法においても 3 群間に有意差は認められなかった。また、性別及び疾患病態群について患者背景に偏りがみられたため、交互作用を検討し調整した解析を行った。性別については交互作用がみられた（Breslow-Day 検定、p=0.006）ため、各性別に総合臨床効果の集計を行ったところ、男性では L 群 100%（14/14 例）、H 群 70.8%（17/24 例）、C 群 93.3%（14/15 例）（χ^2 検定、p=0.030）、女性では L 群 75.0%（12/16 例）、H 群 100%（9/9 例）、C 群 83.3%（10/12 例）であった。疾患病態群については交互作用が認められなかったため、Cochran-Mantel-Haenszel 法により統計学的に補正したところ、群間で有意差は認められないという検定結果は変わらなかった。UTI 総合臨床効果解析対象例 90 例から L 群で 54 株、H 群で 49 株、C 群で 42 株が起炎菌として検出された。菌消失率は L 群 92.6%（50/54 株）、H 群 91.8%（45/49 株）、C 群 97.6%（41/42 株）であり、3 群間に有意差は認められなかった。

死亡例、重篤な有害事象はなく、副作用解析対象例 110 例（L 群 36 例、H 群 38 例、C 群 36 例）中、随伴症状として L 群に軽度の下痢が 1 例、副作用として L 群に中等度の頭痛・発熱が 1 例 2 件認められた。また、臨床検査値異常解析対象例 108 例（L 群 35 例、H 群 37 例、C 群 36 例）中、臨床検査値異常変動は L 群で 17.1%（6/35 例）、H 群で 24.3%（9/37 例）、C 群で 19.4%（7/36 例）みられた。因果関係が否定されなかった臨床検査値異常発現症例の割合は L 群 14.3%（5/35 例）、H 群 16.2%（6/37 例）、C 群 13.9%（5/36 例）であり、3 群間に有意差は認められなかった。臨床検査値異常の内訳は、好酸球増多 4 例、ALT 上昇 6 件、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇各 5 件、AST 上昇 4 件、白血球減少、白血球増多、好中球増加、ESR 亢進、単球増加各 1 例であった。なお、このうち L 群の 1 例で白血球増多と好中球増多、ESR 亢進、AST・ALT・γ-GTP の上昇を認めた症例については、「明らかに関係あり」と判定されている。

(2) 細菌性肺炎（　　公表論文　*日化療会誌* 48(6):417-432, 2000）

細菌性肺炎に対する本薬の臨床至適用量を検討することを目的として　　年　月から　年 月の間に無作為化比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 300mg×2/日（L 群）、500mg×2/日（H 群）、あるいは CAZ 1000mg×2/日（C 群）をそれぞれ、約 30 分かけて点滴静注、投与期間は原則として 14 日間とされた。

試験に登録された 120 例（L 群 40 例、H 群 39 例、C 群 41 例）のうち、GCP 不適合症例 6 例（L 群 2 例、H 群 2 例、C 群 2 例）を除いた評価対象は 114 例とされた。このうち対象疾患外疾患や基礎疾患重症などの理由により 26 例を除外した 88 例（L 群 32 例、H 群 27 例、C 群 29 例）が臨床効果解析対象症例とされた。副作用解析対象例は評価対象症例のうち基礎疾患重症、薬効評価不適、治験期間違反、併用薬違反などの症例 10 例を除外した 104 例（L 群 35 例、H 群 33 例、C 群 36 例）とされている。

患者背景について、性別では男性が H 群 85.2%（23/27 例）、C 群 86.2%（25/29 例）と、L 群 65.6%（21/32 例）に比して多く、偏りがみられた（χ^2 検定、p=0.088）。また、併用薬の有無について、

L 群 53.1%（17/32 例）、C 群 44.8%（13/29 例）に比して H 群 70.4%（19/27 例）で併用薬の使用例の割合が高く、偏りがみられた（p=0.147）。

臨床効果における有効率は L 群 100%（32/32 例）、H 群 92.6%（25/27 例）、C 群 93.1%（27/29 例）であり、3 群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果においては、菌陰性化率は L 群 92.9%（13/14 例）、H 群 100%（7/7 例）及び C 群 100%（10/10 例）であった。菌消失率は L 群 92.9%（13/14 株）、H 群 100%（8/8 株）及び C 群 100%（11/11 株）であった。なお、総投与症例における臨床効果は L 群 94.7%（36/38 例）、H 群 67.6%（25 /37 例）、C 群 79.5%（31/39 例）であり、群間に有意差がみられた（p=0.0074、Kruskal-Wallis 検定）。また、性別および併用薬の有無について患者背景で偏りが見られたため、これらの要因について交互作用がないことを確認した上で、Cochran-Mantel-Haenszel 法により統計学的に補正したところ、いずれも群間で有意差は認められないという検定結果は変わらなかった。

重篤な有害事象としては H 群に痙攣・ショック状態 1 例、及び死亡 1 例が報告されているが、いずれも因果関係はなかったとされている。痙攣・ショック状態の 1 例については、低酸素、低血圧状態の患者であり中枢神経系は易刺激状態にあったこと、キシロカインが投与された直後に痙攣が誘発されていること、痙攣・ショックがキシロカインの使用上の注意に副作用として掲載されていることからキシロカインが関与した痙攣・ショックと判断され、本薬との因果関係はなしとされている（死亡症例の詳細については、死亡症例についての項参照）。副作用解析対象例 104 例において、L 群 0%（0/35 例）、H 群 3.0%（1/33 例）、C 群 2.8%（1/36 例）に副作用がみられた。内訳は H 群で軽度の頭痛・腹部膨満が 1 例、C 群で軽度の発熱が 1 例であった。なお、GCP 違反で解析対象外とされた L 群の 1 例において「多分関係あり」と判定された軽度の下痢が認められている。また、臨床検査値異常解析対象例 97 例（L 群 34 例、H 群 29 例、C 群 34 例）でみられた臨床検査値異常変動は、L 群 14.7%（5/34 例）、H 群 27.6%（8/29 例）、C 群 44.1%（15/34 例）であり、そのうち因果関係が否定できないものは L 群 14.7%（5/34 例）、H 群 24.1%（7/29 例）、C 群 32.4%（11/34 例）であり、各群間に有意差は認められなかった。その内訳は、好酸球増多 11 例、ALT 上昇 11 例、AST 上昇 7 例、γ-GTP 上昇、血清カリウム上昇各 1 例であった。

4）後期第Ⅱ相試験＜一般臨床試験＞

中等症以上及び難治性の各種細菌感染症患者を対象とし、本薬の有効性、安全性、有用性及び用法・用量を検討することを目的として　　年　　月より　　年　月に一般臨床試験（非盲検）が実施された。また、可能な患者においては体内動態についても検討することとされた。

本試験には 461 例が登録され、GCP 違反、GCP 不適合 22 例を除く 439 例が評価対象例数とされた。臨床効果解析対象例数は 384 例（呼吸器感染症 199 例、敗血症・感染性心内膜炎 1 例、複雑性尿路感染症 129 例、外科領域感染症 50 例、産婦人科領域感染症 5 例であった。なお、耳鼻咽喉科領域感染症の 1 例は解析除外のため解析対象は 0 例であった。副作用解析対象例数は呼吸器感染症の偶発症 1 例、外科領域感染症の基礎疾患重篤 3 例及び併用薬違反 1 例の計 5 例を除く 434 例、臨床検査値異常解析対象例数は臨床検査が未実施もしくは適切な時期に実施されなかった 30 例（呼吸器感染症 18 例、複雑性尿路感染症 12 例）及び外科領域感染症の基礎疾患重篤 3 例の計 33 例を除く 406 例とされた。

(1) 呼吸器感染症（　　：公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):176-195, 1999、*日化療会誌* 47

(S-1):196-203, 1999、*日化療会誌* 47(S-1):204-208, 1999）

呼吸器感染症の評価対象例数 222 例のうち、対象外疾患等 23 例を除外した 199 例が臨床効果解析対象症例とされた。体内動態は 28 例について測定されたが、GCP 違反などを除く 11 例について検討されている。

用法･用量は、300mg×2/日または 500mg×2/日を 30 分かけて点滴静注とされ、投与期間は原則として 3～14 日間とされた。なお、同時並行で行われていた第Ⅰ相臨床試験の連続投与試験（　　）において、健康成人男性に対する 500mg×3/日投与で安全性が確認されれば、500mg×3/日投与及び 300mg×3/日投与を追加で検討することとされていた。

全症例における臨床効果における有効率（(著効＋有効）／症例数）は 76.4%（152/199 例）であり、うち肺炎 78.9%（90/114 例)、慢性気道感染症 74.6%（53/71 例)、肺化膿症 55.6%（5/9 例)、膿胸 1/2 例、肺膿瘍、胸膜炎、急性下気道感染症の各 1 例についてはいずれも有効であった。

投与量別の有効率は 300mg×2/日投与例で 81.8%（36/44 例)、500mg×2/日は 73.6%（109/148 例)、300mg×3/日は 1/1 例、途中で投与量が変更された症例（500mg×1/日→500mg×2/日に増量 2 例、500mg×2/日→500mg×3/日に増量 1 例、500mg×2/日→500mg×1/日に減量の後→500mg×2/日に増量 1 例、500mg×3/日→500mg×2/日に減量 1 例、500mg×2/日→300mg×2/日に減量 1 例）で 100%（6/6 例）であった。細菌学的効果は起炎菌全体の菌陰性化率では 70.7%（65/92 例）であった。菌消失率は 73.1%（76/104 株）であり、グラム陽性菌の菌消失率は 76.2%（32/42 株)、グラム陰性菌の菌消失率は 71.0%（44/62 株）であった。

重篤な有害事象として死亡例が 4 例みられているが、いずれも担当医師より「因果関係なし」と判断されている。（詳細については死亡症例についての項を参照。）副作用は 4.5%（10/221 例）にみられた。内訳は中等度のめまい、軽度の頭痛、軽度のふらつき（感)、中等度の発疹、発赤疹、中等度の嘔気、中等度の下痢、軽度の軟便、中等度の黒色便・心窩部不快感、軽度の口腔内乾燥感であった。また、随伴症状が 7 例に認められ、発現率は 3.2%（7/221 例）であった。 内訳は発熱、静脈炎、手足の腫脹・胸部圧迫感、悪心、皮膚掻痒、皮疹、不眠であり、発熱の 1 例が中等度であり、他の随伴症状はいずれも軽度とされた。有害事象としての臨床検査値異常変動は 26.0%（53/204 例）にみられ、因果関係を否定できないものは 13.2%（27/204 例）にみられた。異常項目は ALT 上昇 9 例、好酸球増多 8 例、AST 上昇及び Al-P 上昇各 5 例、白血球減少及びγ-GTP 上昇各 3 例、LAP 上昇、LDH 上昇 2 例、血清 Cl-低下 2 例、総ビリルビン、BUN 上昇、血清カリウム上昇各 1 例であった。（薬物動態についてはヘ項参照）

(2) 敗血症・感染性心内膜炎（　　公表論文　日化療会誌 47(S-1):176-195, 1999）

内科系重症感染症として敗血症の 1 例が検討された。本症例には投与開始日 500mg×1/日投与、1 日後には 300mg×1/日投与、2 日後から 5 日後までの 3 日間（4 日間中 3 日後は休薬）は 500mg×1/日の投与で計 5 日間投与された。臨床効果は著効であり、S.aureus が血液培養より検出され、起炎菌とされたが、治療後消失したとされている。

安全性については、有害事象及び臨床検査値異常はみられなかった。

(3) 複雑性尿路感染症（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):209-226, 1999）

複雑性尿路感染症の腎盂腎炎と膀胱炎を対象に 300mg×2/日または 500mg×2/日を 30 分かけて点滴静注（同時並行で行われていた第Ⅰ相臨床試験の連続投与試験（　　）において、

健康成人男性に対する 500mg×3/日投与で安全性が確認されれば、500mg×3/日投与及び 300mg×3/日投与を追加で検討)、投与期間は原則として 5 日間とされた。評価対象例数 156 例のうち対象外疾患などの 27 例が除外された 129 例が臨床効果解析対象症例とされた。、8 例について体内動態が測定されたが、うち 7 例はプロトコール違反（体内動態のみの検討で有効性評価はされていない）であり、1 例について検討された。

担当医師による臨床効果の有効率は全体として 83.7%（108/129 例）で、複雑性腎盂腎炎と複雑性膀胱炎ではそれぞれ 86.0%（43/50 例)、82.3%（65/79 例）であった。投与量別有効率は 300mg×2/日 91.2%（31/34 例)、500mg×2/日 80.9%（76/94 例)、500mg×3/日 1/1 例であった。なお、UTI 総合臨床効果の有効率は 82.0%（105/128 例）であり、複雑性腎盂腎炎と複雑性膀胱炎ではそれぞれ 80.0%（40/50 例)、83.3%（65/78 例）であった。

細菌学的効果は起炎菌の菌消失率で判定され、87.6%（183/209 株）であった。重篤な有害事象として死亡例が 1 例みられているが、本薬との因果関係は否定されている。(詳細は死亡症例についての項を参照)

副作用は 1.3%（2/156 例）に認められた。内訳は軽度のむかつき・嘔気・中等度の下痢の 1 例、及び中等度の下痢の 1 例であった。随伴症状では軽度の頭痛が 1 例認められた。臨床検査値異常変動は 18.8%(27/144 例) みられた。また､因果関係が否定できない臨床検査値異常は 8.3%(12/144 例）にみられ、好酸球増多 6 件、ALT 上昇 5 件、AST 上昇 3 件、γ-GTP 上昇 2 件、Al-P 上昇、LAP 上昇、ウロビリノーゲン上昇各 1 件がみられた。(薬物動態についてはヘ項参照)

(4) 外科領域感染症（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):227-241, 1999）

外科領域では、敗血症、浅在性化膿性疾患としての蜂巣炎及び肛門周囲膿瘍、外科領域感染症としての手術創の二次感染及び骨髄炎、腹腔内感染症としての肝・胆道感染症、腹膜炎及び腹腔内膿瘍並びにその他としての術後肺炎が対象疾患とされた。用法・用量は 300mg×2/日または 500mg×2/日を 30 分かけて点滴静注、投与期間は原則として 3～14 日間とされた（同時並行で行われていた第Ⅰ相臨床試験の連続投与試験（　　）において、健康成人男性に対する 500mg×3/日投与で安全性が確認されれば、500mg×3/日及び 300mg×3/日投与を追加で検討）。評価対象例数 54 例のうち、基礎疾患重篤 3 例、併用薬違反 1 例の 4 例を除外した 50 例が臨床効果解析対象症例とされた。なお、体内動態は 35 例について測定されたが、GCP 不適合症例など 24 例を除外した 11 例について検討がなされた。

全体での臨床効果の有効率は 82.0%(41/50 例)、主な疾患別の有効率は手術創の二次感染 90.9%（10/11 例)、肝・胆道感染症 84.6%（11/13 例)、腹腔内膿瘍及び腹膜炎で 70.6%（12/17 例）であった。また、術後肺炎 3 例、敗血症 2 例、蜂巣炎、肛門周囲膿瘍、骨髄炎各 1 例で有効以上とされた。投与量別有効率は 300mg×2/日で 87.5%(7/8 例)、500mg×2/日 80.0%(28/35 例)、500mg×3/日 80.0%（4/5 例)、変更（300mg×2/日→500mg×2/日に増量）2/2 であった。

起炎菌が検出された 38 例のうち細菌学的効果が判定できた 37 例において、菌陰性化率は 56.8%（21/37 例）であった。

重篤な有害事象として本臨床試験中に死亡が 3 例みられたが、いずれも本薬との因果関係が否定されている（詳細については死亡症例についての項を参照)。副作用解析対象例 50 例において副作用はみられなかった。 52.9%（27/51 例）に臨床検査値異常変動がみられ、因果関係が否定できない臨床検査値異常は 15.7%（8/51 例）であった。その内容は、白血球減少 2 件、好酸球増多 2

件、赤血球減少、ヘモグロビン減少・ヘマトクリット値低下・ALT 上昇、Al-P 上昇各 1 件であった。（薬物動態についてはヘ項参照）

(5) 産婦人科領域感染症（　　公表論文　*日化療会誌* 47(S-1):242-248, 1999）

産婦人科領域では骨盤腹膜炎 5 例について検討された。

300mg×2/日投与 1 例、500mg×2/日投与が 4 例であり、臨床効果は全て有効以上であった。骨盤死腔液中の濃度を 5 例にて検討したが、いずれも体内動態試験単独実施例であり、有用性の検討を行った症例の中から体内動態の検討を実施するというプロトコールに違反するため、GCP 不適合症例とした。

用法・用量は 300mg×2/日または 500mg×2/日（健康成人男性の症例に忍容性が認められれば 500mg×3/日、300mg×3/日も検討）を 30 分かけて点滴静注、投与期間は原則として 3〜14 日間とされた。　起炎菌は全例で検出でき、細菌学的効果は菌陰性化率で 80.0%（4/5 例）であった。菌消失率は 87.5%（7/8 株）であった。

対象例 5 例において、副作用はみられなかったが、1 例に因果関係が否定された臨床検査値異常変動がみられた。

(6) 耳鼻咽喉科領域感染症

中等症以上及び難治性の中耳炎患者における有効性と安全性を検討する目的で入院患者を対象とした臨床試験を計画したが、本試験の基準を満たす症例が少なく、試験期間内 1 例のみの検討で終了したとされている。

計画された用法･用量は、300mg×2/日または 500mg×2/日を 30 分かけて点滴静注、投与期間は原則として 3〜14 日間とされた。検討された症例は投与前後の菌検査にて *C. albicans* のみが検出され、真菌感染症として本薬の臨床効果の解析から除外された。なお、体内動態の検討として、中耳粘膜組織中の薬剤濃度が 6 症例にて検討されたが、いずれも体内動態単独実施症例であり、有用性の検討を行った症例の中から体内動態の検討を実施するというプロトコールに違反するため、GCP 不適合症例とした。

治験薬が投与された 1 例に副作用、臨床検査値異常はみられなかった。本試験の結果より、耳鼻咽喉科領域では、本薬投与の対象となる症例が少なく臨床の場においてニューキノロン系抗菌薬の注射剤投与の必要性は低いものと判断し、以降検討しないこととしたとされている。

５）第Ⅲ相臨床試験

βラクタム系抗菌薬の注射剤であるセフタジジム（CAZ）に対する本薬の臨床効果における非劣性の検証を目的として無作為化比較臨床試験が実施された。本薬と対照薬との薬剤形状が異なり、識別不能性が崩れる可能性があるため、溶解担当者を評価者（治験担当医師）とは異なる者とし、評価者及び患者については盲検とされた。

(1) 複雑性尿路感染症（　　公表論文　*西日本泌尿器科* 62(8):472-500, 2000）

カテーテル留置例及び前立腺術後感染症例を含めた複雑性尿路感染症が対象疾患とされた比較臨床試験が　　年　月から　　年　月の間に実施された。本薬 500mg×2/日、CAZ 1000mg×2/日をそれぞれ約 30 分かけて点滴静注とし、投与期間は 5 日間投与とされた。

皮内反応試験のみ実施の 5 例を除く 300 例（本薬群 146 例、対照群 154 例）が無作為化され、臨床効果解析除外例（投与前菌陰性、投与前菌数不足、投与前膿尿 5 コ未満など選択基準を満たさない症例、同一患者への投与症例等）74 例を除く 226 例が UTI 総合臨床効果解析対象例とされた。副作用解析対象例は同一患者に投与された 2 例、皮内反応陽性例に投与された 1 例の計 3 例を除く、297 例（本薬群 145 例、対照群 152 例）であった。臨床検査値異常解析対象例は同一患者に投与された症例 2 例、皮内反応陽性例に投与された 1 例、及び臨床検査が適切に実施されなかった 19 例を除外した 278 例（本薬群 134 例、対照群 144 例）とされた。患者背景は、併用薬の有無（p=0.107）及び開始時の症状のうち排尿痛（p=0.081）に関して群間で偏りが認められた。併用薬が使用されている症例は本薬群に多くみられた（本薬群 46.7%（50/107 例）、対照群 35.3%（42/119 例））。排尿痛は本薬群で（+：排尿時に痛いと感じるがたいした苦痛ではない）の症例割合が多く、対照群では（++：排尿時に相当痛いと感じるが辛抱できる）の症例が多くみられた（本薬群：+ 23.4%（25/107 例）、++ 3.7%（4/107 例）対照群：+ 17.6%（21/119 例）、 ++ 9.2%（11/119 例））。

UTI 総合臨床効果について、有効率（有効以上）は本薬群92.5%（99/107 例）、対照群87.4%（104/119 例）であった。両群における有効率の差の 90%信頼区間は－2.3～12.5%であり、本薬の対照薬に対する非劣性（Δ=10%）が検証された。患者背景に差のみられた併用薬の有無及び排尿痛については Logistic 回帰で補正した解析が提示され、主たる解析の結果と同様であったと説明された。一方、担当医判定による臨床効果について、有効率は、本薬群 87.9%（94/107 例）、対照群 84.9%（101/119 例）であり、ITT 解析対象集団（総投与症例 300 例のうち同一患者に投与した 2 例および皮内反応陽性例に誤投与した 1 例を除いた集団）では本薬群 80.7%（117/145 例）、対照群 76.3%（116/152 例）であった。

細菌学的効果は、菌陰性化率で本薬群 72.9%（78/107 例）対照群 80.7%（96/119 例）、膿尿の正常化率は本薬群 48.6%（52/107 例）、対照群 40.3%（48/119 例）であった。また、投与 1 日目朝の細菌尿に対する効果（菌陰性化率）は本薬群 79.3%（73/92 例）、対照群 73.0%（81/111 例）であったが、同一の症例に対し投与 5 日目の評価を行ったところ、本薬群 73.9%（68/92 例）、対照群 82.0%（91/111 例）であり、各群間に有意差は認められなかった。1 日目に陰性になった症例のうち 5 日目に再度陽性となった症例については菌陰性化とはされていない。一方、菌消失率は投与 1 日目において本薬群 86.2%（150/174 株）対照群 82.9 %（165/199 株）であり、投与 5 日目では、本薬群 87.9%（174/198 例）、対照群 90.7%（196/216 例）であった。

本薬または CAZ 投与前に他の抗菌薬が投与され、担当医師によりその効果が無効であると判断された症例に対する臨床効果の有効率は本薬群 72.7%（8/11 例）、対照群 84.6%（11/13 例）であった。さらにこれらの症例のうち、本薬あるいは CAZ 投与前の 1 週間以内に 3 日間以上他の抗菌薬が投与され、前投薬開始前の感染状態にかかわらず前投与抗菌薬の効果が無効となる条件として「投与開始時に尿中細菌数が 10^4CFU/mL 以上で、膿尿が（++：白血球 30～99 コ/hpf）以上又は投与開始時に膿尿が（+：白血球 10～29 コ/hpf）でかつ投与開始時に前投薬開始前の起炎菌が存続し、菌数が 10^4CFU/mL 以上の場合（菌交代でない場合）」を選択し、その UTI 総合臨床効果について検討したところ、有効率は本薬群 62.5%（5/8 例）、対照群 77.8%（7/9 例）であった。

副作用解析対象例 297 例において、副作用発現率は、本薬群 2.8%（4/145 例）、対照群 3.3%（5/152 例）であり、2 群間に有意差は認められなかった。その内訳は、本薬群では頭重（感）、顔面皮疹、膨疹、嘔気・嘔吐が各 1 例であり、うち、頭重（感）及び嘔気・嘔吐は因果関係が「明らかに関

係あり」と判定されている。一方、対照群では頭痛・食欲不振・下痢が 1 例に、下痢が 2 例に、嘔気・耳鳴が 1 例に、嘔気が 1 例に発現したが、因果関係が「明らかに関係あり」と判定されたものはなかった。随伴症状は、本薬群で軽度の排尿困難が 1 例、対照群で中等度の下痢が 1 例みられた。なお、本臨床試験中において、対照群で薬剤との因果関係が否定された死亡例が 1 例みられたが、その他の重篤な有害事象は認められなかった（死亡症例の詳細については、死亡症例についての項を参照）。また、臨床効果解析から除外した皮内反応陽性例に対する誤投与例において薬疹がみられたが、副作用の解析からも除外したと説明されている。臨床検査値異常解析対象例 278 例（本薬群 134 例、対照群 144 例）でみられた臨床検査値異常変動は本薬群 17.2%（23/134 例）、対照群 23.6%（34/144 例）で、因果関係の否定できないものは、本薬群 11.2%（15/134 例）、対照群 20.1%（29/144 例）であった。発現した副作用の主なものは白血球数減少、好酸球増多、AST 上昇、ALT 上昇であった。

(2) 呼吸器感染症（細菌性肺炎）（　　公表論文　*日化療会誌* 48(6):433-463, 2000）

呼吸器感染症のうち中等症以上の細菌性肺炎及び肺化膿症が対象とされた比較臨床試験が　年　月から　　年　月の間に実施された。用法・用量は本薬 500mg×2/日、あるいは CAZ 1000mg×2/日を、それぞれ約 30 分かけて点滴静注し、投与期間は原則として 14 日間とされた。

本臨床試験では 233 例が無作為化されたが、GCP 不適合症例 7 例を除いた 226 例（本薬群 112 例、対照群 114 例）が評価対象例、さらに不適格例等 47 例を除いた 179 例（本薬群 84 例、対照群 95 例）が臨床効果解析対象例とされた。なお、本試験には慢性気道感染症を対象とした第Ⅲ相臨床試験と重複して登録された 1 例（同一患者に対する重複投与）が含まれるが、基礎疾患重篤のため不適格例（薬効評価不適）として取り扱われている。

評価対象症例より併用薬違反等 7 例を除いた 219 例が副作用解析対象例とされた。臨床検査値異常解析対象例は所定の臨床検査が実施されなかった症例等 23 例を除外した 203 例（本薬群 99 例、対照群 104 例）が評価対象とされた。

患者背景は、本薬群で男性が多い（本薬群 73.8%（62/84 例）、対照群 58.9%（56/95 例）、p=0.041）、本薬群で併用薬有りの症例が多い（本薬群 75.0%（63/84 例）、対照群 58.9%（56/95 例）、p=0.027）、本薬群で相対的に体温の低い症例が多い他、ESR（p=0.048）、CRP（p=0.084）、胸部 X 線所見の点数分布（p=0.093）、感染症診断名（p=0.117）及び基礎疾患合併症の有無（p=0.100）で両群間に偏りがみられた。

自他覚症状、検査所見の推移をもとに判定された臨床効果解析対象例における有効率は本薬群 90.5%（76/84 例）対照群 90.5%（86/95 例）、群間における有効率の差の 90%信頼区間は－8.4～8.3%であり、本薬の対照薬に対する非劣性（Δ=10%）が示された。なお、背景因子に有意な偏りのみられた 8 項目については、Logistic 回帰により背景の偏りを補正した結果が提示され、主たる解析の結果と比較して結論に差がみられないことが説明された。また、除外症例の影響を検討するために、細菌性肺炎もしくは肺化膿症と診断された全症例を対象とし、臨床効果について解析を行ったところ、本薬群 85.1%（86/101 例）、対照群 85.2%（92/108 例）、有効率の群間差の 90%信頼区間－9.1～9.0%（補正あり）であった。なお、評価対象例全例による解析では、本薬群 76.8%（86/112 例）、対照群 81.6%（93/114 例）、有効率の群間差の 90%信頼区間－14.6～5.0%（補正あり）であり、非劣性は示されていない。

細菌学的効果における菌陰性化率は本薬群 81.1%（30/37 例）、対照群 100%（46/46 例）であり、

両群間に有意差がみられた（p=0.002）。菌消失率は本薬群82.9%（34/41株）、対照群100%（52/52株）であり、両群間に有意差がみられた（p=0.002）。

その他、症状・所見及び臨床検査値の推移について検討したところ、体温（3日後）の改善度が本薬群は対照群に比較して統計学的に有意に低かった（p=0.030）が、その他については両群間に有意差はみられなかった。

安全性については、本臨床試験中、重篤な有害事象に該当する症例が3例あり、その内訳は本薬群で死亡1例、脳梗塞1例、対照群で肝機能障害1例であった。肝機能障害の症例については、被験薬投与開始前より軽度の肝機能検査値異常を示していたが、投与終了直後よりさらなる異常が認められたことから、対照薬との因果関係は多分ありとされている。副作用解析対象症例219例（本薬群108例、対照群111例）において、副作用発現率は本薬群5.6%（6/108例）、対照群7.2%（8/111例）であり、両群間に有意差は認められなかった。その内訳は、本薬群では神経症状のめまい、一過性精神障害が各1例、アレルギー症状の発疹が1例、消化器症状の嘔気・嘔吐、下痢が各1例、舌炎が1例であり、めまいの1例が軽度であった他は全て中等度であった。対照群においては、神経症状の手指の震え、耳鳴り、不眠が各1例、アレルギー症状の発疹などが3例、消化器症状の下痢、食欲不振が各1例であった。また、随伴症状発現率は本薬群2.8%（3/108例）、対照群1.8%（2/111例）であり、両群間に有意差は認められなかった。本薬群で発現した随伴症状はアレルギー症状の喘息発作が1例、ほかに脳梗塞、発熱・耳下腺腫脹が各1例であり、いずれも中等度であった。

臨床検査値異常解析対象例203例（本薬群99例、対照群104例）でみられた臨床検査値異常変動発現率は本薬群35.4%（35/99例）、対照群35.6%（37/104例）で、そのうち因果関係が否定できないものは、本薬群31.3%（31/99例）、対照群29.8%（31/104例）であった。臨床検査値異常変動の主なものはAST上昇、ALT上昇であった。

(3) 呼吸器感染症（慢性気道感染症）（　　公表論文　日化療会誌 48(6):464-494, 2000）

呼吸器感染症のうち中等症以上の慢性気道感染症を対象とした比較臨床試験が　　年　月から　　年　月の間に実施された。

用法・用量は本薬500mg×2/日またはCAZ 1000mg×2/日をそれぞれ約30分かけて点滴静注、投与期間は原則として14日間とされた。

試験に組み入れられた207例からGCP不適合症例14例及び同一患者に本薬が重複して投与された2例を除き191例（本薬群94例、対照群97例）が評価対象とされた。このうち、不適格例他42例を除外した149例が臨床効果解析対象例とされた。また、評価対象症例より併用薬違反等17例を除外した174例が副作用解析対象例、所定の検査が実施されなかったなど29例を除外した162例が臨床検査値異常解析対象とされた。なお、同一患者に本薬が重複して投与された2例中には、細菌性肺炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験と重複して登録された1例（同一患者に対する重複投与＋基礎疾患重篤）が含まれる。

自他覚症状、検査所見の推移をもとに判定された臨床効果解析対象例における有効率は、本薬群92.9%（65/70例）、対照群91.1%（72/79例）、群間の有効率の差の90%信頼区間は−6.9〜10.4%であり本薬の対照薬に対する非劣性（Δ=10%）が示された。また、除外症例の影響を検討するために、慢性気道感染症（慢性気管支炎、気管支拡張症の二次感染、気管支喘息の感染時、肺気腫の二次感染、肺線維症の二次感染、陳旧性肺結核の二次感染、びまん性汎細気管支炎）と診断さ

れた全症例を対象とし臨床効果について解析したところ、本薬群 80.4%（74/92 例）、対照群 86.3%（82/95 例）、有効率の群間差の 90%信頼区間－15.9～4.1%（補正あり）、また、評価対象全例による解析では、本薬群 78.7%（74/94 例）、対照群 85.6%（83/97 例）、有効率の群間差の 90%信頼区間－17.0～3.3%（補正あり）であり、非劣性は示されなかった。

細菌学的効果として、菌陰性化率は本薬群で 66.7%（26/39 例）、対照群で 90.2%（37/41 例）であり両群間に有意差がみられた（p=0.021）。このうち、S. pneumoniae 単独菌感染例において対照群では 11 例全例で菌消失がみられたのに対し、本薬群では不明 1 例を除く 9 例中 4 例（44.4%）のみで菌が消失し、菌陰性化率で両群間に有意差がみられた（p=0.008）。また、起炎菌の消長については、菌消失率は本薬群 70.5%（31/44 株）、対照群 91.1%（41/45 株）であり、両群間に有意差がみられた（p=0.027）。特にグラム陽性菌における菌消失率は本薬群 50.0%（7/14 例）、対照群 100%（17/17 例）であり両群間に有意差がみられた（p=0.001）。その他、症状・所見及び臨床検査値の推移について検討したところ、呼吸困難（3 日後）の改善度については、本薬群 70.0%（28/40 例）であり対照群 36.6%（15/41 例）に比して高かった（p=0.003）が、赤沈（14 日後）の改善度については、本薬群 42.9%（9/21 例）に対し対照群 55.0%（11/20 例）と対照群で高かった（p=0.044）。前投薬無効例に対する効果は、担当医師によりその効果が無効であると判断された症例における有効率は本薬群 85.7%（12/14 例）に対し、対照群 86.7%（13/15 例）と同様であった。このうち、治験薬投与前 1 週間以内に 3 日以上他の抗菌薬が投与され、その効果が無効と判断され、かつ投与開始時に感染症状・所見が明確な症例を前投薬無効例として検討したところ、臨床効果（有効率）は本薬群では 4/4、対照群では 80.0%（8/10 例）であった。

重篤な有害事象として、死亡が本薬群に 1 例（因果関係「関係ないらしい」、対照群に 2 例（1 例「関係なし」、1 例「関係ないらしい」）みられた(詳細については死亡症例についての項を参照)。副作用解析対象例数 174 例（本薬群 81 例、対照群 93 例）であり、両群間に有意差は認められなかった。副作用の発現率は本薬群 7.4%（6/81 例）対照群 11.8%（11/93 例）であった。本薬群での副作用の内訳は、神経症状では一過性意識障害、頭痛が各 1 例、アレルギー症状では発疹、皮疹がそれぞれ 1 例、他に下痢及び発熱が各 1 例であった。対照群では、神経症状ではめまいが 1 例、アレルギー症状では発疹、皮疹、顔面発赤、小丘疹が各 1 例、消化器症状では下痢が 4 例、その他発熱、骨痛が各 1 例であった。いずれも軽度・中等度であった。随伴症状は 5 例にみられ、本薬群 3.7%（3/81 例）、対照群 2.2%（2/93 例）であった。本薬群ではアレルギー症状の掻痒性皮疹が 1 例、消化器症状の軟便、下腹部痛が各 1 例であり、いずれも軽度であった。一方、対照群ではアレルギー症状の紫斑が 1 例、消化器症状の食欲不振が 1 例であり、その程度は前者が中等度、後者が軽度であった。臨床検査値異常変動発現率は本薬 20.8%（16/77 例）、対照群 30.6%（26/85 例）で、因果関係を否定できないものは本薬群 14.3%（11/77 例）対照群 25.9%（22/85 例）で、両群間に有意差は認められなかった。臨床検査値異常変動の主なものは AST 上昇、ALT 上昇、好酸球増多であった。

6）第Ⅲ相臨床試験＜一般臨床試験＞

(1) 産婦人科領域感染症（　　公表論文　*日化療会誌* 48(8):654-672, 2000）

産婦人科領域細菌感染症で他の抗菌剤無効症例を含む中等症以上の患者を対象とし、本薬の有効性、安全性及び有用性について検討することを目的として　　年　月から　　年　月の間に一般臨床試験（非盲検非対照）が実施された。

用法・用量は本薬 300mg×2 または 3/日、もしくは 500mg×2 または 3/日で、投与期間は原則として 7 日間とされた。49 例が評価対象とされ、そのうち対象外疾患、副作用中止例等 8 例を除いた 41 例が臨床効果解析対象とされた。副作用解析対象症例は評価対象症例より、易痙攣性既往患者、年齢違反患者各 1 例を除いた 47 例、臨床検査値異常解析対象症例は副作用解析対象症例より臨床検査が適切に実施されなかった症例等 2 例を除く 45 例とされた。全体の有効率は 87.8%（36/41 例）であり、疾患別の有効率では子宮付属器炎で 95.2%（20/21 例）、子宮旁結合織炎 80.0%（8/10 例）、骨盤腹膜炎 80.0%（8/10 例）であった。投与量別の有効率は、300mg×2/日、500mg×2/日で各々83.3%（5/6 例）、96.4%（27/28 例）であった。細菌学的効果においては菌陰性化率は 88.9%（24/27 例）であり、菌消失率は 89.7%（52/58 株）であった。

重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。副作用発現率は 10.6%（5/47 例）に認められ、その内訳は下痢 2 例、軟便 1 例、水様便 1 例、アレルギー症状の発疹 1 例であった。随伴症状は軽度の下痢が 2 例であった。臨床検査値異常変動は 24.4%（11/43 例）に認められた。うち、因果関係を否定できない臨床検査値異常は 15.6%（7/45 例）であった。その内容は、白血球減少、好酸球増多、肝機能検査値の上昇であった。

(2) 外科領域感染症（　　公表論文　*日化療会誌* 48(5):353-374, 2000）

中等症以上の外科領域感染症に対する本薬の有効性、安全性について検討することを目的として、　　年　月から　　年　月の間に、腹腔内感染（腹膜炎（虫垂炎を含む）、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍）、創（外傷・熱傷・手術創）の二次感染を対象とした一般臨床試験（非盲検非対照）が実施された。用法・用量は本薬 300mg×2 または×3/日、もしくは 500mg×2 または×3/日で、投与期間は原則として 3～14 日間とされた。

85 例が評価対象とされ、そのうち併用薬違反、投与日数不足等の 17 例を除く 68 例が臨床効果解析対象例とされた。副作用解析対象症例は皮内反応未実施、過去半年以内に治験参加ありの各 1 例を除く 83 例、臨床検査値異常解析対象症例は副作用解析対象例よりさらに臨床検査未実施もしくは適切に実施されなかった 4 例を除く 79 例とされた。

全体の有効率は 79.4%（54/68 例）であり、疾患別の有効率では腹膜炎 84.6%（11/13 例）、腹腔内膿瘍 71.4%（10/14 例）、胆管炎 100.0%（8/8 例）、胆嚢炎 77.8%（7/9 例）、肝膿瘍（3/3 例）、熱傷創を含む創二次感染 71.4%（15/21 例）であった。投与量別有効率は、300mg×2/日、500mg×2/日、500mg×3/日で各々、85.7%（6/7 例）、77.1%（37/48 例）、83.3%（10/12 例）であった。

細菌学的効果においては菌陰性化率は 51.4%（19/37 例）であり、菌消失率は 75.0%（69/92 株）であった。

重篤な有害事象はなく、死亡例が 1 例認められている（詳細については死亡症例についての項を参照）。副作用は 3.6%（3/83 例）に認められ、全身発疹・掻痒感、皮疹、下血が各 1 例であった。随伴症状は 83 例中 2 例（2.4%）であった。臨床検査値異常変動は 43.0%（34/79 例）にみられ、そのうち因果関係を否定できないものは 17.7%（14/79 例）であった。その内容は、主に肝機能検査値の上昇であった。

(3) 熱傷創感染症（　　公表論文　*日化療会誌* 48(6):401-416, 2000）

中等症以上の熱傷創感染症に対する本薬の有効性、安全性及び有用性について検討することを目的として中等症以上の熱傷創感染症患者を対象に一般臨床試験（非盲検非対照）が　　年

月から　　年　月の間に実施された。用法・用量は本薬 300mg×2 または 3/日、もしくは 500mg ×2 または 3/日点滴静注で、投与期間は原則として 3〜14 日間とされた。

10 例が評価対象症例とされ、合併症重篤の 1 例を除く 9 例が臨床効果解析対象例とされた。副作用解析対象例、臨床検査値異常解析対象症例についても評価対象より上記 1 例が除外され、9 例とされた。

体温、白血球数、CRP 及び臨床症状を評価基準とした臨床効果の有効率は 88.9%（8/9 例）であった。

細菌学的効果において菌陰性化率は 33.3%（2/6 例）で、菌消失率は 42.9%（3/7 株）であった。存続株は *P. aeruginosa* が 3 株、MSSA が 1 株であった。

重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。副作用解析対象例 9 例において、「因果関係なし」とされる発熱の有害事象が 1 例に認められた。臨床検査値異常解析対象 9 例のうち 4 例（44.4%）に臨床検査値異常変動がみられた。因果関係を否定できないものは 22.2%（2/9 例）で、その内容は、肝機能検査値の上昇と尿蛋白であった。

(4) 内科系重症、難治性感染症（　　公表論文　*日化療会誌* 48(8):673-683, 2000）

内科系の重症感染症及び難治性感染症として、敗血症、感染性心内膜炎及び膿胸もしくはそれらの感染症が疑われる患者を対象とし、　　年　月から　　年　月の間に一般臨床試験（非盲検非対照）が実施された。用法・用量は本薬 500mg ×2 または 3/日点滴静注、投与期間は原則 14 日間とされた。

8 例が評価対象とされ、うち、対象疾患外、てんかん既往の各 1 例を除く 6 例（敗血症 2 例、膿胸 4 例）が臨床効果解析症例とされた。副作用解析対象例及び臨床検査値異常解析対象例は、いずれも評価対象症例よりてんかん既往の 1 例を除いた 7 例とされた。

感染症重症度は敗血症では敗血症性ショックや DIC 等を伴う症例を重症とし、それ以外を中等症と規定したため、敗血症 2 例はいずれも中等症であった。膿胸 4 例の感染症重症度は投与開始時の症状・所見より判断され、中等症 3 例、重症 1 例であった。疾患別・1 日投与量別臨床効果では、敗血症は 500mg×2/日の投与が行われ、著効 2 例で有効率は 2/2 であった。膿胸に対しては、500mg ×2/日（2 例）、500mg ×3/日(2 例)の投与が行われ、500mg ×2/日投与の症例において著効 1 例、有効 1 例、500mg×3/日投与の症例において無効 2 例で、有効率は 2/4 例であった。膿胸の著効例及び有効例は排膿や胸腔ドレナージなどの外科的処置なしに症状・所見の改善がみられた症例であった。

細菌学的効果は 3 例について検討されている。敗血症症例 2 例のうち *E.coli* の単独菌感染例は消失とされたが、複数菌感染例（*E.coli*、*E.faecalis*）は投与後の菌検査が未実施のため細菌学的効果は不明であった。膿胸では *S. intermedius* の単独菌感染例で投与後に起炎菌の存続が確認され、細菌学的効果は不変であった。

本臨床試験において、死亡例が 1 例認められたが、本薬との因果関係は「関連なし」と判断されている（詳細については死亡症例についての項参照）。副作用は 14.3%（1/7 例）に認められた。1 例は神経症状の譫妄であり、1 日投与量は 1000mg で、副作用の程度は中等度であった。患者は「入院時より重症感染症による意識障害があったが、本薬投与中に一旦改善していた。本薬投与 5 日後より夜間興奮、譫妄状態となった。投薬は継続されたが、本薬投与終了後、速やかに譫妄

は改善、原疾患の影響の可能性もあるが、本薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。

本薬投与中に認められた臨床検査値異常変動は 57.1%（4/7 例）に認められ、因果関係を否定できないものは 28.6%（2/7 例）であった。主なものは好酸球増多、Al-P 上昇で、いずれも軽度であった。

なお、てんかん既往患者に投与のため安全性の解析から除外された症例に AST 及び ALT の軽度上昇がみられ,「関連があるかもしれない」と判定された。

(5) 急性細菌性前立腺炎（　　公表論文　*西日本泌尿器科* 62(8):460-471, 2000）

急性細菌性前立腺炎を対象とし、本薬の主として有効性と安全性を、さらに副次的に有用性について検討することを目的として尿道カテーテル非留置の急性細菌性前立腺炎患者を対象に一般臨床試験（非盲検非対照）が　　年　月から　　年　月の間に実施された。用法・用量は本薬 300mg×2 または 3/日、もしくは 500mg×2 または 3/日点滴静注で、投与期間は 7 日間とされた。

10 例が評価対象とされ､うち感染症状不明確の 3 例を除く 7 例(300mg×2 回投与の 1 例､500mg×2 回投与の 6 例）が UTI 総合臨床効果解析対象例とされた。副作用解析対象例、臨床検査値異常解析対象例はいずれも 10 例とされた。

投与 7 日目の UTI 総合臨床効果は、著効が 500mg×2 回投与で 2 例，有効が 500mg×2 回投与で 4 例，300mg×2 回投与で 1 例であり，有効率は 100%（7/7 例）であった。7 例中 3 例は尿路に基礎疾患を有していたが、いずれも有効であった。発熱及び排尿痛は 7 日目ですべて平熱化及び消失したが，発熱は 3 日目ですでに 7 例中 6 例が平熱化し，1 例は軽快した。排尿痛についても 3 日目で 4 例が消失し，3 例が軽快した。よって 3 日目，7 日目の発熱及び排尿痛の軽快以上である改善率は 100%（7/7 例）であった。

担当医師判定は UTI 総合臨床効果解析対象例の 7 例に投与前菌数不足で UTI 総合臨床効果解析除外例の 2 例を含む 9 例について解析された。著効が 5 例，有効が 3 例，やや有効が 1 例で有効率は 88.9%（8/9 例）であった。

細菌学的効果においては、起炎菌別の菌消長で判定し、UTI 臨床効果で採用された 7 例はいずれも単独菌感染で *E.coli* 5 株，*S.epidermidis* 2 株が起炎菌として検出された。*E.coli* はすべて消失し，*S.epidermidis* は 2 株とも存続し、菌消失率は 71.4%（5/7 株）であった。

副作用解析症例 10 例において副作用及び随伴症状はみられなかった。臨床検査値異常変動は 30.0%（3/10 例）に認められ、因果関係を否定できないものは 20.0%（2/10 例）であった。発現した臨床検査値異常は AST 上昇、ALT 上昇であった。

7）第Ⅲ相臨床試験＜液剤による一般臨床試験＞

上述されたすべての臨床試験は　　により実施されたが、

　　用時溶解時の過誤・汚染を防ぐことなどから、申請製剤は本薬を生理食塩液 100mL に溶解した液剤とされている。

このため、　　有効性及び安全性を検討するとともに、その臨床使用経験を得ることを目的として、呼吸器感染症及び複雑性尿路感染症の 2 つの疾患群を対象として一般臨床試験が実施された。

(1) 呼吸器感染症（　　）

中等症以上の慢性気道感染症、細菌性肺炎、肺化膿症の患者を対象に　　年　　月から　　年　月の間に、一般臨床試験（非盲検非対照））が実施された。用法・用量は本薬液剤 500mg×2/日の点滴静注とし、投与期間は原則 3～14 日間とされた。

評価対象症例は 28 例とされ、対象外疾患、併用薬違反等 5 例を除く 23 例が臨床効果解析対象例とされた。副作用解析対象例は 28 例、臨床検査値異常解析対象例は、投与終了後の臨床検査が実施されなかった 1 例を除く 27 例とされた。

投与終了時判定による臨床効果は慢性気道感染症 62.5%（5/8 例）及び細菌性肺炎 86.7%（13/15 例）であり、全体での有効率は 78.3%（18/23 例）であった。

細菌学的効果においては全体の菌陰性化率は 76.2%（16/21 例）であった。グラム陽性菌検出例では 75.0%（9/12 例），グラム陰性菌検出例では 77.8%（7/9 例）であった。

副作用発現は 3.6%（1/28 例）に認められ、発現した副作用は発疹であった。随伴症状発現率は 3.6%（1/28 例）であり、発現した症状は徘徊であった。臨床検査値異常変動は 29.6%（8/27 例）に認められ、因果関係を否定できないものは 25.9%（7/27 例）であった。発現した臨床検査値異常は、ALT 上昇などであった。

(2) 複雑性尿路感染症（　　公表論文　*西日本泌尿器科* 62(9):529-542, 2000）

複雑性尿路感染症に対する液剤を用いた一般臨床試験が　　年　月から　　年　　月の間に実施された。用法・用量は本薬液剤 300mg×2/日、もしくは 500mg×2/日の点滴静注とし、投与期間は 5 日間連続投与とされた。

評価対象症例は 91 例とされ、そのうち UTI 基準を満たさない症例、処置違反など 22 症例を除く 69 例（300mg×2/日投与 31 例、500mg×2/日投与 38 例）が UTI 総合臨床効果解析対象例とされた。

UTI 総合臨床効果の有効率は 300mg×2 回投与で 83.9%（26/31 例）、500mg×2 回投与で 86.8%（33/38 例）であった。全体での有効率は 85.5%（59/69 例）であった。疾患別・投与量別有効率は、複雑性腎盂腎炎において 300mg×2/日投与 73.7%（14/19 例）、500mg×2/日投与 82.4%（14/17 例）、複雑性膀胱炎において 300mg×2/日投与 100%（12/12 例）、500mg×2/日投与 90.5%（19/21 例）であった。全体での有効率は、複雑性腎盂腎炎が 77.8%（28/36 例）、複雑性膀胱炎が 93.9%（31/33 例）であった。担当医師判定による臨床効果の有効率は複雑性腎盂腎炎が 77.8%（28/36 例）、複雑性膀胱炎が 90.9%（30/33 例）、全体での有効率は 84.1%（58/69 例）で UTI 総合臨床効果とほぼ同様であった。

細菌学的効果において菌消失率は 88.0%（103/117 株）で、グラム陽性菌の消失率 81.4%（48/59 株）、グラム陰性菌の消失率 94.8%（55/58 株）であった。

重篤な有害事象は報告されておらず、死亡症例が 3 例報告されている（詳細は死亡症例についての項を参照）。

副作用発現は 2.2%（2/90 例）認められ、アレルギー症状の顔面紅潮、血管痛各 1 例であった。随伴症状は 2 例認められた。臨床検査値異常変動は 11.4%（10/88 例）に認められ、因果関係を否定できないものは 10.2%（9/88 例）であった。主な臨床検査値異常は好酸球増多、ALT 上昇などであった。

8）臨床試験中にみられた死亡例について

本薬の臨床試験において本薬投与群に 16 例（GCP 逸脱症例を含む）の死亡症例がみられた。これらの症例について、症例番号、年齢、性別、死亡原因は以下のとおりであった。

○後期第Ⅱ相試験＜用量検討試験＞

・呼吸器感染症（　　）

7□歳 男性　肺炎に対し本薬投与。プロスタグランデイン E_1 による急性肺水腫、または肺炎悪化による痰の気管支腔内閉塞で本薬投与開始後 3 日目に死亡

○後期第Ⅱ相試験＜一般臨床試験＞

・呼吸器感染症（　　）

6□歳 男性　急性肺炎に対し本薬投与。合併症の特発性肺線維症の急性増悪による呼吸不全で本薬投与終了後 8 日目に死亡

6□歳 男性　感染性嚢胞症に対し本薬投与。合併症の肺結核による喀血、本薬投与終了後 5 日目に死亡

7□歳 男性　肺炎に対し本薬投与。合併症の肺気腫による心不全により、本薬投与開始後 10 日目に呼吸不全による死亡

6□歳 女性　特発性間質性肺炎に感染が合併した症例で、レスピレーター管理中、両側気胸を併発し本薬投与開始後 9 日目に死亡

・複雑性尿路感染症（　　）

8□歳 男性　膀胱炎に対し本薬投与。高度に進展した原発性肝癌が偶然発見され、その後、肺炎を合併し、本薬投与終了後 30 日目に肺炎・呼吸不全により死亡

・外科領域感染症（　　）

6□歳 女性　熱傷に対し本薬投与。熱傷後の真菌性敗血症に伴う敗血症ショックと多臓器不全により本薬投与終了後 8 日目に死亡

5□歳 男性　腹腔内膿瘍に対し本薬投与。膿瘍の穿刺ドレナージを試み出血し、出血性ショックにより、本薬投与開始後 4 日目に死亡

6□歳 女性　限局性胆汁性腹膜炎に対し本薬投与。肝血管腫の切除術で術後出血、出血性ショックにより、本薬投与開始後 3 日目に死亡

○第Ⅲ相試験＜比較試験＞

・呼吸器感染症（細菌性肺炎）（　　）

5□歳 男性　肺炎に対し本薬投与。低酸素状態で酸素吸入実施したが、アルコール中毒の禁断症状が出現し、患者自ら酸素マスクをはずし低酸素状態より多臓器不全となり本薬投与開始後 4 日目に死亡

・呼吸器感染症（慢性気道感染症）（　　）

5□歳 男性　肺線維症に感染が合併した症例で肺線維症の急性増悪による呼吸不全で本薬投与終了後 8 日目に死亡

○第Ⅲ相試験＜一般臨床試験＞

・外科領域感染症（　　）

6□歳 男性　虚血性大腸炎による腸管壊死から腹膜炎となり本薬が投与された。腸管壊死が原因である多臓器不全で本薬投与終了後 25 日目に死亡

・内科重症、難治性感染症（　　）

5□歳 男性　感染性心内膜炎に対し本薬投与。感染性心内膜炎に伴う菌性動脈瘤から脳出血を起こし、本薬投与終了後 25 日目に死亡

・複雑性尿路感染症（溶液製剤）（　　）

7□歳 女性　複雑性腎盂腎炎に対し本薬投与。膀胱癌の肝転移による肝不全癌性悪液質により、本薬投与終了後 5 日目に死亡

7□歳 男性　複雑性腎盂腎炎に対し本薬投与。膀胱癌により、本薬投与終了後 12 日目に死亡

6□歳 男性　複雑性腎盂腎炎に対し本薬投与。陳旧性心筋梗塞の心機能障害があり、水分過剰による心不全で本薬投与終了後 150 日目に死亡

これらすべての症例については、治験担当医師、治験責任医師及び医学専門家により本薬との因果関係は否定されている。

＜審査センターにおける審査の概略＞

本申請にあたって実施された臨床試験は、「抗菌薬の適応のガイドライン（改正）」（案）（旧ガイドライン：1987 年 9 月 25 日）に従って実施されていることから、審査センターでは旧ガイドラインに基づいて評価を行うこととした。また、効能・効果の記載等については「抗菌薬臨床評価のガイドライン」（新ガイドライン：1998 年 8 月 25 日）を参考とすることとした。

1）本薬の臨床的位置付けについて

審査センターは、本剤は申請時点では国内では初めてのニューキノロン系抗菌薬の注射剤であったこと、本薬は経口剤が承認されていないため注射剤のみとなること、また、第Ⅱ相後期臨床試験及び第Ⅲ相比較臨床試験の結果から対照薬（セフェム系抗生物質の注射剤）に比べ細菌学的効果が必ずしも十分でないことをふまえ、本薬の臨床上の位置付けに関して申請者に尋ねた。

これに対し申請者は、他剤で十分な効果が得られない場合に使用する二次選択薬という位置付けであると主張した。本薬は幅広い抗菌スペクトルを有することから、当初は第三世代セフェム系抗生物質と同様、empiric に使用でき、かつ、ニューキノロン系抗菌薬の特性である強い短時間殺菌性、PAE を示すこと、良好な組織移行性を有すること、既存注射薬とは異なる作用機序・耐性メカニズムを有することから、耐性菌感染症を含む重症・難治性感染症に対し、第三世代セフェム系抗生物質より優れた効果を有することが期待されて開発が進められた。このような期待の下、ニューキノロン系抗菌薬の注射剤としての特性を確認することを目的に CAZ を対照とした臨床試験が実施され、抗菌薬臨床評価の主軸感染症である呼吸器感染症、複雑性尿路感染症において CAZ との同等性（非劣性）が検証されたとされている。

また申請者は、本薬を二次選択薬としたもう一つの理由を安全性の観点から述べている。本薬の非臨床試験、臨床試験からは何ら問題となる事象は検出されていないが、本邦においては、ニューキノロン系抗菌薬の注射剤に関して十分な安全性情報が蓄積されているとはいい難い状況であり、第三世代セフェム系抗生物質のような幅広い感染症への広汎な使用は控えるべきであると

している。

これらの回答について審査センターは、現時点ではニューキノロン系抗菌薬の注射剤としてはシプロフロキサシンが承認されているものの、本薬は国内外で経口剤としても承認されていないことから、本剤はempiricに使用される抗菌薬という位置付けではなく、第三世代セフェム系抗生物質のような幅広い感染症への広汎な使用は控えるべきであるという判断は妥当であると考える。しかし、本薬の投与対象を他剤で十分な効果が得られなかった患者とすることについては、前投薬の有効性評価基準が試験実施計画書に明確に定められた事項ではなかったために前投薬が無効であったかどうかの適切な評価は困難であることから、他剤で十分な効果が得られなかった患者における本剤の有効性は明確になされておらず、本剤の特徴とする根拠は不十分であると審査センターは考えている。

しかし、経口投与が不可能な患者または他の抗菌薬に対する過敏症を有するなど他剤の適応とならない患者等に対して臨床上の有用性はあると考えられることから、臨床試験の有効性評価の結果、適切な適応疾患・適応菌種が設定されれば承認することも可能であると審査センターは考える。

2）本薬の有効性について

審査センターは、複雑性尿路感染症、細菌性肺炎を対象とした後期第Ⅱ相用量設定試験において、主たる解析において、有効率では対照薬との有意差は認められていないものの著効率では本薬は対照薬に劣っている点について、申請者の考えを求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

複雑性尿路感染症については、著効率では、本薬高用量群36.4%（12/33例）、本薬低用量群43.3%（13/30例）、対照群66.7%（18/27例）であり本薬高用量群は対照薬群に比べ有意に劣っていた（p=0.038、χ^2検定）。また、細菌性肺炎については、著効率は、本薬高用量群7.4%（2/27例）、本薬低用量群18.8%（6/32例）、対照群17.2%（5/29例）であり、各群間に有意差は認められなかった。このような結果が得られた理由及び対照薬に比べ劣っていないと考える根拠としては、

- 後期第Ⅱ相臨床試験は第Ⅲ相比較臨床試験の実施に先立ち、本薬高用量群、本薬低用量群、対照薬群の3群比較により有効性の検証を主目的として実施した試験であり、対照群との統計的比較は実施するものの比較検証を目的とした試験ではなく、対照群との差を探索的に見出す試験と位置付けていたこと
- 1群の症例数が30例程度と少なく、有効率において95%信頼区間の幅は40%と精度の低い臨床試験であること
- 対照薬との臨床的位置付けについては、第Ⅲ相比較臨床試験にて検証的に検討することとしていたこと

と述べている。

しかし、審査センターは、

① 後期第Ⅱ相臨床試験はプロトコール上、盲検下で実施された無作為割付比較臨床試験とされており、試験が適切に実施されていれば公平な比較がなされているはずであること

② 症例数が少ないとはいえ、複雑性尿路感染症、細菌性肺炎の両後期第Ⅱ相臨床試験で同様にH群の著効率がCAZ群に比して低い結果が再現されていること

③ 細菌性肺炎を対象とした後期第Ⅱ相臨床試験では、評価対象全例による解析においてH群の

有効率が低く、群間に統計学的に有意な差がみられること

④ 細菌性肺炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験について、細菌性肺炎または肺化膿症と診断されたすべての症例を対象とした解析及び評価可能症例全例による解析の結果、いずれも本薬群が対照群に比して統計学的に有意に著効率が劣ること

⑤ 慢性気道感染症を対象とした第Ⅲ相試験においても対照群に比して著効率が低いこと

等から、申請者の主張は不十分であると判断する。

著効と有効を合算した有効率においては、第Ⅲ相臨床試験の主要な解析において本薬の対照薬に対する同等性（非劣性）が検証されているが、著効のみを比較した場合には主軸の感染症である呼吸器感染症の細菌性肺炎において対照薬に劣るという結論が得られている点をふまえ、本薬の有効性・臨床的特性については専門協議において十分な議論が必要であると審査センターは考えている。

3）効能・効果の設定について

(1) 適応疾患について

① 呼吸器感染症に対する有効性について

審査センターは、細菌性肺炎及び慢性気道感染症に対する第Ⅲ相比較臨床試験において本薬の菌陰性化率が対照薬（CAZ）に劣っていたこと、主な起因菌の一つである肺炎球菌が適応菌種より除外されたことから、呼吸器感染症を本薬の適応疾患とすることの妥当性について申請者に見解を求めた。

これに対し申請者は、細菌性肺炎及び慢性気道感染症に対する第Ⅲ相比較臨床試験で対照薬群と比較して、本薬の菌陰性化率が有意に低かったことの原因は、肺炎球菌検出例にて菌陰性化率が本薬群で低かったためであるとし、肺炎球菌を適応菌種から除外し申請した、と回答した。また、起炎菌として肺炎球菌が検出された症例を除いた場合の菌陰性化率は、細菌性肺炎については本薬群 92.3%（12/13 例）、対照薬群 100%（22/22 例）、慢性気道感染症については本薬群74.1%（20/27 例）、対照薬群85.7%（24/28 例）であり、ともに統計学的に有意差はみられなかったことから、本薬については、呼吸器感染症で主となる細菌性肺炎及び慢性気道感染症における対照薬との比較において非劣性が検証できており、肺炎球菌が起炎菌となる症例以外、特にグラム陰性桿菌の検出頻度が高い院内肺炎等には期待ができるため、本薬の臨床的意義がある、と申請者は回答した。

審査センターは以上の回答を受け、肺炎球菌を適応菌種から除外したことは了承した。しかし、慢性気道感染症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験（　　）では、慢性気道感染症と診断された全症例による解析では対照薬との非劣性が示されていないこと、また評価対象とされた全例による解析では、細菌性肺炎を対象とした試験（　　）、慢性気道感染症を対象とした試験（　　）の両試験ともに対照薬に比して有効率が低く、対照薬に対する非劣性が示されていないことから、呼吸器感染症の適応症の取り扱いについては専門委員の意見もふまえて判断したいと審査センターは考えている。

② 外科領域感染症に対する有効性について

臨床試験の結果からは外科領域感染症での有効率が 80%以下の疾患が多いため、審査センターは外科領域の適応について再検討するよう申請者に求め、以下の回答を得た。

胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍の有効率はそれぞれ84.6%（11/13 例）、93.8%（15/16 例）、3/4 例であった。胆嚢炎及び胆管炎は、その有効率から適応申請が妥当と判断した。肝膿瘍についてはガイドラインで要求されている 5 例の集積ができなかったが、胆汁中濃度、胆嚢組織内濃度は有効濃度が確保されているため適応申請した。腹膜炎についての有効率は84.0%（21/25 例）で適応申請とした。腹腔内膿瘍については63.2%（12/19 例）であったが、腹腔内膿瘍 19 例のうち、前投与抗菌薬としてカルバペネムまたは他剤抗菌薬が 2 剤以上併用された症例が 11 例含まれ、そのうち本薬の有効率は 54.5%（6/11 例）であった。他剤が無効であった症例に本薬が有効であったことを考えると、腹腔内膿瘍に対しても現状の治療に貢献できると判断し、適応申請とした。手術創感染、熱傷創感染、外傷の創感染の有効率はそれぞれ 80.6%（25/31 例）、80.0%（8/10 例）、33.3%（2/6 例）であった。手術創感染、熱傷創感染は適応申請が妥当と判断した。外傷の創感染についてはβラクタム系抗菌薬投与後に発症する手術創感染に対する有効性をもとに、外傷の創感染においても適応申請とした。

審査センターは胆嚢炎、胆管炎、腹膜炎、手術創感染、熱傷創感染については症例数と有効率から適応症とすることは妥当であると考えた。旧ガイドラインに照らし合わせて症例数が少なかった肝膿瘍と、有効率の低かった腹腔内膿瘍及び外傷の創感染に関する適応については、臨床現場における必要性等、専門委員の意見をふまえて判断したいと考える。

③ 敗血症に対する有効性について

臨床試験の結果からは敗血症の症例は 5 例であり、有効率は 100%（5/5 例）であったことから、敗血症に対する適応が申請されている。5 例全例で臨床効果における有効性評価は「著効」とされており、細菌学的効果についても菌消失率は 100%（4/4 例）であったとされているものの、5 例中 2 例は血液培養では菌陰性であり、尿中からの菌検出例であり、かつ SIRS の基準を満たしていることから登録された症例である。

米国では「感染症が原因となった SIRS」を sepsis の定義とし、血中分離菌の有無は問われないこととなっている（Chest 101:1644,1992）が、国内のこれまでの抗菌薬の承認審査においては、敗血症（血中菌検出例）と敗血症の疑い（菌不明）は明らかに分けて評価してきていることから、審査センターは、国内における敗血症の概念が学会等で明確化されるまでの間は、敗血症の取り扱いは従来どおりとすることが適切であると考えている。

したがって、本申請では血液からの菌検出例は 3 例であり、旧ガイドラインで必要とされている 5 例に満たないことから、提出された資料のみから敗血症を適応疾患とすることは困難であると審査センターは考える。

④ 適応疾患の重症度について

本申請にあたって実施された臨床試験では、原則として中等症以上の患者を対象とされたこと、感染症重症度別の有効率は、軽症 94.0%（47/50 例）、中等症 85.2%（443/520 例）、重症 64.1%（59/92 例）であり、重症患者においてもある程度の有効性が認められたことから、申請された効能・効果では「中等症以上の感染症」とされている。

これについて審査センターは、上述のとおり対照薬と比較して有効性が明確でなく、中等症以上の患者を対象とする十分な根拠はないと考えられ、また、臨床的位置付けとしても経口投与不能例や他剤不適格例が対象となると考えられることから、「中等症以上」との記載は削除す

べきであると考える。

(2) 適応菌種について

細菌学的効果の低かった肺炎球菌、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、緑膿菌、バクテロイデス属、腸球菌のうち、肺炎球菌を適応から除外したにもかかわらず、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、緑膿菌、バクテロイデス属、腸球菌を適応菌種とした妥当性と、30 株に満たないモラクセラ・カタラーリス、シトロバクター属、プロテウス属、モルガネラ属、プロビデンシア属、アシネトバクター属、プレボテラ属を適応菌種とした妥当性について審査センターは申請者に説明を求め、以下の回答を得た。

肺炎球菌については、呼吸器感染症を対象とした 2 試験（細菌性肺炎を対象とした試験（　　）、及び慢性気道感染症を対象とした試験（　　））においてともに本薬の除菌効果は対照薬である CAZ に統計学的に有意に劣っていた。その理由を検討したところ、特に市中肺炎等呼吸器感染症の主たる起因菌の一つである肺炎球菌による感染症において、本薬の除菌効果は対照薬である CAZ に統計学的に有意に劣っていた。この点については当初、肺炎球菌に対する除菌効果について対照薬である CAZ に劣る結果が得られているものの、一般臨床試験成績も加味すれば十分な除菌率を示しており、本薬は肺炎球菌感染症に対しても効果が期待できると考えていたが、申請に際しては、肺炎球菌を適応菌種から除外し、第三世代セフェム系抗生物質同様の empiric な使用は制限することとした。

レンサ球菌については、分離例の多かった尿路感染症及び腹膜炎での菌消失率はそれぞれ 100%（28/28 株）、66.7%（4/6 株）であった。本薬の MIC90 は 6.25μg/mL であるが、多くの株が分離された尿路感染症では、この値を上回る高い尿中濃度が得られ、良好な臨床効果と菌消失率が得られたことから適応菌種とした。

バクテロイデス属については外科領域感染症、産婦人科領域感染症より多く分離され、全株における菌消失率は 85.2%（23/27 株）であり、そのうち、前投薬無効症例で主な起炎菌として検出された症例の菌消失率は 100%（12/12 株）であり、良好な臨床効果が得られたとして適応菌種とした。

緑膿菌については菌消失率 61.8%（84/136 株）、起炎菌別臨床効果 66.7%（46/69 例）で他の菌種と比べその有効率は高くはなかった。しかし、緑膿菌を適応菌種とした他の抗菌薬の菌消失率、臨床効果とほぼ同様であったことから、他剤が無効の場合の選択肢として本薬に緑膿菌の適応が必要と考え、適応菌種として申請した。

腸球菌に対する菌消失率は 74.6%（144/193 株）であったが、類薬シプロフロキサシン注射剤の 61.5%（8/13 株）と同程度以上であり、単独感染例における本薬の起炎菌別有効率は 82.5%（33/40 例）と臨床効果が期待できると判断されたため適応菌種とした。

30 株に満たない菌種については分離頻度が低いため、集積が困難である菌種と判断し、菌消失率と臨床効果の有効率がともに 80%以上であったことを考慮して、臨床的に有効と判断し適応菌種として申請した。

以上の回答を受け審査センターは、肺炎球菌を適応菌種より除外することは、本薬の呼吸器感染症（特に市中感染症）への使用を制限することになると考えられるが、提出されている臨床成績からは肺炎球菌に対する有効性は検証されていないことから、適切な対応であると判断した。

レンサ球菌については尿路感染症が多く、本薬の尿中濃度と菌消失率から、バクテロイデス属

は菌消失率が高いことから、緑膿菌、腸球菌についてはシプロフロキサシン注射剤の適応菌種・菌属も考慮した上で、それぞれ臨床効果があると判断し、本剤の効能・効果の適応菌種として含めて差し支えないと考えた。

集積された臨床分離株が 30 株に満たない菌種に関しては、細菌学的効果と臨床効果が認められること、臨床での分離頻度が低いことを考慮し、本薬の効能・効果の適応菌種として含めて差し支えないが、市販後調査において検討が必要であると審査センターは考えている。

4）用法・用量の設定について

本薬の用法･用量を「1 日 600mg または 1000mg を 2 回に分けて点滴静注（増減）する」としたことの妥当性について審査センターは申請者に説明を求めた。

これに対し申請者は、上記の記載では用法･用量の記載が明確でないため、「通常成人には 1 日 1000mg を 2 回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量し 1 日 600mg を 2 回に分けて点滴静注する。」と変更することを考えており、その根拠として、

① 細菌性肺炎を対象とした用量検討試験において、300mg×2/日投与群及び 500mg×2/日投与群の有効率、細菌学的効果の間に有意差は認められていないが、500mg×2/日投与群には基礎疾患・合併症を有する患者が含まれていたことや、安全性上の問題点は見受けられなかったことから、500mg×2/日投与が臨床推奨用量と考えられること。

② 複雑性尿路感染症に対する用量検討試験において、UTI 総合臨床効果、細菌学的効果においては 300mg×2/日投与群と 500mg×2/日投与群の間に有意差は認められていないが、菌陰性化率においてはわずかに 500mg×2/日投与群で高く、安全性評価においても 300mg×2/日投与群と 500mg×2/日投与群の間に有意差が認められていないことから、500mg×2/日投与を臨床推奨用量と考えられること

と述べた。

申請者の述べているとおり、安全性評価において 300mg×2/日投与群と 500mg×2/日回投与群の間に有意差は認められていないが、

・ 後期第Ⅱ相臨床試験の結果からは、有効性評価において 300mg×2/日投与群に比して 500mg×2/日投与群の有効性は高くないこと
・ 第Ⅲ相比較臨床試験では 500mg×2/日の用量が用いられていること

を考慮すると、300mg×2/日または 500mg×2/日のいずれを臨床推奨用量とするにも根拠は乏しいと審査センターは考えている。

5）安全性について

(1) ニューキノロン系抗菌薬の副作用について

申請者は本薬における既存のニューキノロン系抗菌薬にみられた副作用については以下のように報告している。

副作用発現率は 3.4%（43/1264 例）、51 件であり、その種類としては消化器症状が 21 件と最も多く、軽症または中等症であった。低血糖、横紋筋融解症については既存の類薬で報告があったため、本薬の臨床試験においても血糖値、CPK が測定されたが、これらの副作用を示唆するデータは得られなかった。神経症状の副作用が 11 例、0.9%（11/1264 例）において 11 件発現したが、従来より問題とされてきた痙攣や意識障害などの中枢神経系症状は認められなかった。また、光

線過敏症などの副作用も認められていない。ニューキノロン系抗菌薬の注射剤であるため危惧されるショック様症状も認められず、特に問題はないと考えた。

以上の報告を受け、審査センターは既存のニューキノロン系抗菌薬にみられた副作用は認められなかったとされているものの、後期第Ⅱ相試験における細菌性肺炎の用量設定試験で、本薬の有害事象として痙攣、ショックが発現した症例があり、添付文書には重大な副作用として記載する必要があると考える。中枢系副作用のうち、既存のニューキノロンのフレロキサシンについてめまいが問題となっており審査センターは検討したが、発現頻度は 0.2%（2/1264 例）で、中等症 1 例、軽症 1 例であった。さらに低血糖、横紋筋融解症、光線過敏症なども臨床試験での発現は認められなかったが、類薬の副作用として、添付文書で注意を促し、市販後調査においてはこれらの副作用報告に留意する必要があると考える。

(2) 死亡例について

臨床試験中にみられた死亡例については、全例について本薬投与との因果関係はないと判断されているものの、基礎疾患が重篤な症例が多いことから、因果関係について判断することは困難であると思われる。ショック等の本薬投与が直接の原因となった死亡例はみられていないものの、市販後には適切な情報提供及び情報収集が必要であると考える。

(3) 皮膚反応試験の実施の必要性について

第Ⅲ相比較臨床試験（複雑性尿路感染症）において、皮内反応陽性例に対する誤投与例（臨床効果除外例）で薬疹がみられていることから、本薬投与に際する事前の皮内反応試験実施の必要性について申請者に尋ねた。これに対し、非臨床試験の結果からは本薬の抗原性及び感作は認められないが、臨床試験において皮内反応試験が実施された症例は 1,906 例（GCP 逸脱例も含む）であり、そのうち 10 例で皮内反応陽性と判定されたこと、陽性例に本薬を投与した症例において薬疹がみられていることをふまえ、添付文書により「事前に皮膚反応を実施することが望ましい」と記載する、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

(4) 腎機能低下患者及び高齢者に対する安全性について

腎機能低下患者については、本薬は腎障害排泄型の薬物であり、腎機能低下患者では $T_{1/2}$ が延長し、$AUC_{0-\infty}$が増加すると考えられることから、添付文書において腎障害のある患者を慎重投与とするとともに、臨床試験で得られた腎障害患者の Ccr 値と薬物動態パラメータを記載するとされ、審査センターはこれを了承した。（ヘ項参照）

高齢者に対する安全性については、臨床試験の結果について、非高齢者（64 歳以下）と高齢者（65 歳以上）に分けて比較したところ、副作用発現率は非高齢者 2.9%（17/589 例）、高齢者 3.9%（26/675 例）、臨床検査値異常は非高齢者 18.7%（104/555 例）、高齢者 12.0%（76/632 例）であり、差はみられなかった。また、高齢者について、さらに 75 歳以上として集計を行った結果についても副作用発現率 2.7%（7/264 例）、臨床検査値異常 13.8%（34/247 例）であり、非高齢者及び高齢者（65 歳以上）の結果と差はみられなかった。しかし、高齢者では非高齢者に比べて腎機能が低下している患者が多いと考えられることから、本剤の投与に際しては注意が必要であると審査センターは考える。

6）申請製剤について

本申請にあたって実施された臨床試験は、主として凍結乾燥製剤により実施されているものの、申請製剤としては凍結乾燥製剤を生理食塩液 100mL に溶解した液剤とされている。

これについて審査センターは、凍結乾燥製剤を用いた臨床試験では、溶解液として生理食塩液が用いられていること、申請製剤である液剤の組成は、凍結乾燥製剤を生理食塩液に溶解したものと同一組成とされていること、また、液剤を用いた一般臨床試験が実施され、特に大きな問題はみられていないことから、凍結乾燥製剤を用いた臨床試験成績の結果から申請製剤の評価を行うことは可能であると判断する。

3．医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1）適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第 14 条第 4 項後段に規定する書面による調査を実施した結果、後期第Ⅱ相一般臨床試験において、治験実施計画書では、本薬による治験中の患者のうち可能な症例において体内動態を検討することとされていたものの、体内動態測定のみを目的とした患者の登録がなされており、また、申請者はモニタリング記録によりその事実を知り得たにもかかわらず、適切な処置が講じられていなかった。さらに、体内動態試験に関する契約がなされていない医療機関で体内動態試験が実施されていたことが判明した。その他にも対象外疾患等や併用薬違反、重複登録等の不適切な患者の登録が多くなされていた。また、治験実施計画書では投与前及び投与後の臨床検査が規定されていたものの、投与前及び／または投与後の臨床検査が一項目も実施されていない症例がいくつかの試験で多くみられた。さらに、皮内反応試験の結果、陽性と考えられる症例が陰性と判定されているケースが 3 例あること、投薬期間中の心室性期外収縮の発生について試験総括報告書に記載されていない等、GCP または信頼性基準違反が多くみられた。

これらの事実から審査センターは、臨床試験の質は高いとは言い難いものの、適合性書面調査及び GCP 実地調査の結果（次項参照）をふまえて症例の取り扱いが見直され、評価可能な形で資料が整備されていることから、修正された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2）GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP 評価会議の結果、当該医療機関（呼吸器領域）で実施されたほとんどの症例で評価に関して重要である治験薬投与後の胸部 X 線検査や尿検査が実施されていなかった 1 施設の全症例及び原資料が紛失していた 1 例について GCP 不適合と判断されたことから「一部不適合」とされた。その結果、各臨床試験成績について再集計が行われたため、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

4．総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下のとおり判断した。

臨床試験の結果から、本薬は対照薬（CAZ）と比較して必ずしも十分な有効性が示されてはいないものの、国内では 2 剤目となるニューキノロン系抗菌薬の注射剤であり、臨床上の有用性はあるものと考える。

効能・効果及び用法・用量については、本剤の有効性及び臨床上の位置付けに関しての専門協議での議論をふまえ判断したいと考える。

審査報告（2）

平成 14 年 2 月 1 日

1．申請品目

［販　売　名］　パシル M、パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、パズクロス注 300、同 500
［一　般　名］　メシル酸パズフロキサシン
［申　請　者］　富山化学工業（株）、吉富製薬（株）（現 三菱ウェルファーマ（株））
［申請年月日］　平成 12 年 3 月 27 日（製造承認申請）

2．審査内容

審査センターは審査報告（1）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

1）本剤の臨床的位置付けについて

審査センターより専門委員に対し、本剤の臨床的位置付けについて意見を求めたところ、ニューキノロン系抗菌薬の注射剤は、近年、臨床上問題となっている各種耐性菌感染症を含む他剤無効例に対する切り札的な薬剤として期待されるものと考えるが、本申請の臨床試験はそのようなデザインで明確な基準を定めた試験として実施されておらず、申請者の主張する「他剤で十分な効果が得られない場合に使用する二次選択薬」との根拠は乏しい、との意見が出された。また、本薬には広く臨床で使用された経口剤に関する安全性のデータがないこと、国内におけるニューキノロン系抗菌薬の注射剤に関する安全性データについて十分な蓄積がない状況では empiric に使用すべきものではない、との意見も出された。しかし、本剤のニューキノロン系抗菌薬としての特性を考慮すれば、β-ラクタム系抗菌薬が十分移行しない臓器の感染症や、耐性菌感染を含む重症・難治性感染症に対して有用性が期待されるものであることから、主要な比較臨床試験においては主要評価項目である臨床効果において有効性が検証されていることもふまえ、事後解析ではあるものの、前投薬無効例に対する有効性について精査した上で適切に評価が行われていることが確認されれば、「原則として他剤で十分な治療効果が得られない場合に使用する」という二次選択薬としての位置付けを本薬に認めて差し支えないという結論が出された。

また、臨床試験の結果、感染症重症度別の有効率は、中等症 85.2%（443/520 例）、重症 64.1%（59/92 例）であり、重症患者では必ずしも十分な有効性がみられないこと、また、臨床試験結果からは安全性に大きな問題がみられなかったことをふまえ、効能・効果で「中等症以上」と限定する必要はない、との審査センターの判断は、専門委員より支持された。

専門協議での結果をふまえ審査センターは、前投薬無効例 157 例について、前投薬無効と判断した基準及びそれらの症例における有効性評価の妥当性について確認した。

申請者により前投薬無効とされた 157 例のうち、注射用抗菌剤が前投薬されていた症例は 80 例であった。前投薬の抗菌スペクトラム及び有効性、本剤の有効性について審査センターが各症例の検討を行った結果、抗菌スペクトラム不一致例や前投薬の有効性評価が不適切であった例等の 26 例を除く、54 例を前投薬無効症例としての評価対象とし、有効率は 50.0%（27/54 例）であっ

た。この結果より、「他剤で十分な効果が得られない場合に使用する二次選択薬」としての根拠は乏しいと審査センターは判断した。

上記検討結果及び本剤の臨床試験結果から審査センターは本剤の臨床的位置付けについて以下の様に判断した。すなわち、本剤はニューキノロン系抗菌薬の注射剤としては国内 2 剤目であり、泌尿器科領域の効能を有する初めての同系薬注射剤であることを考慮し、主要感染症の比較臨床試験において主要評価項目である臨床効果では有効性が検証されていることから、本剤を承認して差し支えないと判断した。しかし、本薬は海外における使用実績がないこと、経口薬としても広く使用された実績がないこと、国内ではニューキノロン系抗菌薬注射剤に関する使用経験が少ないことをふまえ、本剤の臨床上の位置付けとしては原則として一次選択薬としての使用は避けるものであると判断し、投与対象を適切に選択する旨を添付文書に記載するよう指導した。

2）対照薬 CAZ と比較した本薬の有効性について

細菌性肺炎を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験及び慢性気道感染症を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験において、臨床効果では対照薬群に対する非劣性が検証されているものの、菌陰性化率において対照薬群に比べ有意に劣っていた（p=0.002 及び p=0.021）。この結果について申請者は、本薬が肺炎球菌での菌陰性化率が低かったためであり、肺炎球菌を除いた菌陰性化率では統計学的に有意差がみられなかったことから、肺炎球菌を適応菌種から除外した、と回答されている。

これについて専門委員より、「肺炎球菌を除いて統計学的に有意差がみられなかった」という結論は事後解析であることから、本来であればその仮説、すなわち肺炎球菌以外における検証が必要であるが、本剤が肺炎球菌に対し菌陰性化率が低くなるとの結果が本臨床試験の結果のみでなく、科学的根拠に基づくものであるのであれば、本試験の主要評価項目である臨床効果で非劣性が示されていることから呼吸器感染症についても承認して差し支えない、との結論が出された。

専門協議での結果をふまえ審査センターは、本剤が肺炎球菌に対し菌陰性化率が低くなることに関する科学的根拠について申請者に説明を求めた。これに対し申請者より、第Ⅲ相比較臨床試験で検出された *S.pneumoniae* に対する被験薬の MIC range は、細菌性肺炎を対象とした試験では本薬 1.56～6.25μg/mL、CAZ 0.05～6.25μg/mL、慢性気道感染症を対象とした試験では本薬 1.56～3.13μg/mL、CAZ ≦0.025～6.25μg/mL であり、CAZ の MIC は本薬と比較して、より感受性側であったと回答された。また、本薬について、ニューキノロン系抗菌薬において有効性の指標とされている AUC/MIC を算出すると、MIC50（3.13μg/mL）では 14 であり、田中ら（日本化学療法学会雑誌 48:325-331, 2000）、Lacy ら（Antimicrob Agents Chemother 43:672-677, 1999）が報告している 25～30 に満たないのに対し、CAZ について、β ラクタム系抗菌薬の有効性の指標とされている Time above MIC は、MIC_{50}（0.2μg/mL）では 24 時間と推定されることから、菌陰性化率で有意な差が現れたものと考えられる、と回答された。この回答について審査センターは、PK/PD モデルによる推論は MIC または MIC_{90} を用いて行うべきであり、MIC_{50} による検討は適切ではないと考える。

キノロン系抗菌薬は、グラム陰性桿菌にのみ抗菌スペクトルをもつオールドキノロンに始まり、その後、6 位にフルオロ基を導入したニューキノロン系抗菌薬が開発され、グラム陽性球菌にも抗菌スペクトルが拡大され、組織移行性の高い広域抗菌薬として地位を築いてきた。フルオロ基の導入によりグラム陽性球菌に対する抗菌力が拡大されたとはいうものの、グラム陽性球菌、特に肺炎球菌に対する抗菌力は十分ではなく、Appelbaum らは、今後のニューキノロン系抗菌薬開

発の目的の筆頭に、肺炎球菌への抗菌力強化を挙げている（International Journal of Antimicrobial Agents 16 : 5-15, 2000）。

Appelbaum らの総説にもあるとおり、ニューキノロン系抗菌薬は肺炎球菌に対する抗菌力が弱いことは通説となっており、事後解析ではあるものの今回の臨床試験においても肺炎球菌については細菌学的効果において、対照薬であるセフェム系抗菌薬セフタジジムに有意に劣っていたことから、事後解析という手法には多少問題が残るものの肺炎球菌を適応菌種から除外することは妥当であると審査センターは判断した。

また、細菌性肺炎を対象とした第Ⅲ相比較臨床試験において、著効率では対照薬に比べ劣っていたことについては、評価における位置付けが不明確であり、臨床評価における有効性としては、プロトコールに設定された有効率（著効＋有効）で評価して差し支えないとの意見が専門委員より述べられた。しかし、本剤の有効性については臨床効果から示されていると考えられるものの、呼吸器感染症における著効率が低く、また、菌陰性化率の Kaplan-Meier プロットから、菌陰性化へのなりやすさが対照薬群に比べて劣ることから、ニューキノロン系抗菌薬の特性である強い短時間殺菌作用、PAE、良好な組織移行性等が臨床成績にあまり反映されていない印象を受ける、との意見も出された。

3）効能・効果の設定の妥当性について

(1) 適応疾患について

敗血症 6 例（敗血症疑い 1 例を含む）について、その詳細を確認した結果、6 例中 2 例は SIRS と判定され登録された症例であり、尿路感染症はあるものの、その所見のみでは敗血症に関する臨床評価対象としては不適切であると審査センターは判断した。また、その他 4 例のうち 1 例は、著効と判定されているものの炎症症状が改善していないことから有効性評価が適切ではないと判断した。その結果、他の 3 例のうち 1 例は無効と判定されていることから、臨床効果に関する有効性は 2/4 例、菌消失は 3/3 例であると審査センターは判断した。これらの結果をふまえ、審査センターは旧ガイドラインで必要とされている 5 例を満たさず、有効率も低いことから、敗血症に対する有効性は十分に示されていないと判断し、この判断は専門委員からも支持された。

肺化膿症については、19 例中の有効率は 52.6%（10/19 例）で低かったものの、旧ガイドラインでは肺炎と併せて 30 症例以上で評価することとなっているため、肺炎・肺化膿症としての有効率を検討したところ、84.7%（266/314 例）となり、適応症として差し支えないと判断し、専門委員からも支持された。

旧ガイドラインの必要症例数に 1 例満たなかった肝膿瘍 4 例については、有効率（3/4 例）、胆汁中濃度、胆嚢組織内濃度を考慮して適応症として差し支えない、と判断された。

有効率が低かった外傷創感染、膿胸、腹腔内膿瘍については、それらの症例の詳細を確認した上で、適応症としての妥当性を検討する必要がある、との意見が専門委員より出されたため、審査センターは、これらの症例について検討を行った。

その結果、外傷創感染については 6 例が評価対象とされ、うち 2 例が有効以上とされていた。しかし、有効とされたうち 1 例は肛門・直腸裂傷受傷日に裂傷部縫合閉鎖、人工肛門造設術が行われた症例であり、裂傷部洗浄液より分離された大腸菌を起因菌とする感染症であるとされていた。創部に腸内細菌による汚染があったことは事実であるが、感染症状に乏しいことから外傷の

二次感染の臨床評価対象として不適格と審査センターは判断した。また、外傷創感染症において有効とされたもう 1 例は褥瘡の症例であり、効果判定日の主治医判定は「解熱、排膿著明減少により有効」とされているが、効果判定日の最高体温は 38.7℃であり、解熱を根拠として、有効と判定することは適切でないと審査センターは判断した。したがって、審査センターが適格例と判断した 5 症例のうち有効以上の症例はなく、外傷創感染は適応症として認められないと判断した。

膿胸についての有効率は 50.0%（3/6 例）と低かったものの、症例数が少なく、前投薬無効例では 2 例中 2 例が有効であったとされたため、専門委員より他剤無効例に対する有効性も考えるべきであるという意見が出された。これを受け、審査センターは前投薬無効の 2 症例の詳細について検討した。前投薬無効例の 1 例は前投薬としてセフジトレン・ピボキシルが 8 日間経口投与されたのみであり、膿胸に対する十分な治療はなされておらず、前投薬無効例とすることは適切でないと判断した。残る 1 例についてはピペラシリン静脈内投与による治療が行われ、無効とされていたことから、前投薬無効例として適切であると判断した。以上より、膿胸については前投薬無効例に対しても、1/1 例の有効例数であり、本剤の膿胸に対する有効性は十分に示されていないと判断した。

腹腔内膿瘍については、19 例中、臨床評価対象として適切ではないと判断された 3 例（胸腔内膿瘍 1 例、治験開始当日に排膿を行った 2 例）、症例報告書からの情報のみでは腹腔内膿瘍の臨床評価対象として取り扱うことが適切か否か判定不能であった症例 4 例を除く 12 例について、評価を行った。12 例中、著効 3 例、有効 4 例、やや有効 3 例、無効 2 例であり、有効率は 58.3%（7/12 例）であった。腹腔内膿瘍は難治性の疾患であることから、6 割程度の有効率が認められれば承認する方向で差し支えないだろうとの専門委員の意見もふまえ、腹腔内膿瘍に対する本剤の有効性は認められると審査センターは判断した。

(2) 適応菌種について

臨床試験の結果から、肺炎球菌を適応菌種から除外する、との申請者及び審査センターの判断は、専門委員より支持された。

肺炎球菌を除くレンサ球菌属については、分離例の多かった尿路感染症及び腹膜炎での菌消失率を考慮して適応菌種とした、との申請者の判断は不適切であり、肺炎球菌が適応菌種から除外されていることを考慮し、臨床試験でレンサ球菌が検出された全症例について確認した上でその妥当性を判断すべきである、との意見が出された。

肺炎球菌を除くレンサ球菌属の起炎菌別菌消失率は 84.0%（42/50 株）であり、その疾患別内訳は、尿路感染症 100.0%（28/28 株）、呼吸器感染症 50.0%（3/6 株）、外科領域感染症 1/2 株、腹腔内感染症 66.7%（4/6 株）、産婦人科領域感染症 75.0%（6/8 株）であった。また、肺炎球菌を除くレンサ球菌属の単独菌感染における起炎菌別臨床効果は、75.0%（6/8 例）であった。しかし、専門委員より、レンサ球菌属が尿路感染症の起炎菌となることは少ないことから、これらの症例においてレンサ球菌属は起炎菌ではなく、コンタミネーションである可能性はないか、との意見が出された。そこで、審査センターはレンサ球菌属が検出された尿路感染症 27 症例について各症例毎に評価を行った。

尿路感染症 27 例中 18 例については、大腸菌、エンテロバクター属など、高頻度に尿路感染症の起炎菌となる菌種が同時検出されていた。また、尿路感染症については主治医による起炎菌推

定がなされていないことから主治医が検出菌種について、どのように判断していたかが明確でなく、また、菌量についての情報がない例などもあることから、専門委員の指摘どおり、検出されたレンサ球菌属がコンタミネーションである可能性を否定できないと審査センターは判断した。そこで、レンサ球菌属がコンタミネーションである可能性を否定できない 18 症例を除外した 31 例について臨床効果の有効率（主治医判定）、菌陰性化率、菌消失率について評価したところ、臨床効果の有効率は 77.4%（24/31 例）、菌陰性化率は 71.0%（22/31 例）、菌消失率は 71.9%（23/32 株）であった。

これらの結果をふまえ審査センターは、菌消失率が必ずしも高くないものの、臨床試験の結果を総合的に判断し、肺炎球菌を除くレンサ球菌属を適応菌種として差し支えないと判断した。しかし、臨床試験において MIC が高い菌株も認められていることから、市販後調査において継続的に検討していくことが必要であると判断した。

臨床試験において集積された臨床分離株が 30 株に満たなかったモラクセラ・カタラーリス、シトロバクター属、プロテウス属、モルガネラ属、プロビデンシア属、アシネトバクター属、プレボテラ属については、市販後調査において検討することが必要である、との審査センターの判断は専門委員より支持された。

4）用法・用量の設定の妥当性について

申請者からは、用法・用量を「通常、成人には 1 日 1000mg を 2 回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量し 1 日 600mg を 2 回に分けて点滴静注する。」と変更するとの回答がなされている。この用法・用量の設定の妥当性について専門委員より、第Ⅲ相比較臨床試験が 500mg×2/日の用法・用量で実施され、対照薬群に対する臨床効果における非劣性が検証されていること、500mg×2/日の用法・用量において安全性に大きな問題がみられていないこと、ニューキノロン系抗菌薬の注射剤の臨床上の位置付けを考慮すると高用量であることが望ましいこと等の意見が出され、通常用量を 500mg×2/日とすることは妥当である、と判断された。

また、高齢者では血中半減期は非高齢者と同程度ではあるものの、分布容積が小さくなり Cmax 及び AUC が高くなる傾向がみられていること、本薬の 90%以上は腎臓から排泄されるため腎機能低下患者では用法・用量の調節が必要となることから、「年齢、症状に応じて 300mg×2/日とする」との設定は妥当であり、併せて Ccr 低下患者における用法・用量調節の目安を添付文書に記載する必要がある、と判断された。

なお、500mg×3/日と増量する必要性に関する根拠は乏しく、設定する必要はないとされた。

また、本剤の投与に要する時間について、類薬であるシプロフロキサシンの注射剤では、用法・用量において「1時間かけて投与する（30 分以内の点滴静注は避ける）」と記載されていること、また、本剤の臨床試験では 30 分以上かけて点滴静注が行われていることから、用法・用量に反映するよう専門委員から意見が出されたため、審査センターは用法・用量に追記するよう申請者を指導した。

5）適格例及び菌消長確認例について

本申請における各臨床試験において、比較臨床試験における不適格例（除外例）が 20～30%であることから、評価に際し問題はないか、専門委員より意見が出された。

これについて審査センターは、不適格例が多いことから臨床試験の質は必ずしも高くないと考えられるものの、提出された臨床試験については適格例の選択が適切に行われているのであれば、その結果から有効性及び安全性を評価することは可能であると判断し、専門委員からその判断は差し支えないとされた。

また、菌消長が確認された症例数が少ないことについて、評価に際し問題はないか、専門委員より意見が出された。

これについて審査センターは、菌消長についてはできるだけ多くの症例で検討されることが望ましく、本臨床試験の質は必ずしも高くないと考えられるものの、その症例数がガイドラインの必要症例数を満たしているのであれば、その結果から有効性及び安全性を評価することは可能であると判断し、専門委員からその判断は差し支えないとされた。

しかしながら、臨床試験における不適格例が多いことは問題であり、また菌消長確認例については多いことが望ましいことから、今後、臨床試験を実施する際には十分留意するよう審査センターは申請者に対し指導した。

6）配合変化に関する注意喚起について

配合試験結果に基づき、添付文書（案）の適用上の注意の項に「原則として他剤と配合しないこと」と記載されていたが、配合不可と判断された薬剤は多種類あり、その中には輸液も含まれていることから、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「原則として他剤及び輸液と配合しないこと。」と記載し、注意を喚起するよう審査センターは指導した。また、側管から注入した場合においても配合変化を起こす旨を適用上の注意の項に追記し、情報提供することとした。さらに、製剤のラベルにおいても注意喚起を記載するよう指導した。

7）規格及び試験方法について

審査センターは、

設定する必要がないか尋ねた。これに対し、申請者は、

方法を設定すると回答し、審査センターはこれを了承した。

また、標準品については含量及び類縁物質の規格値が改められ、原薬のヒ素、乾燥減量及び強熱残分については規格値の妥当性が説明されたことから、審査センターはこれを了承した。

8）光遺伝毒性について

申請者より追加実施された光遺伝毒性試験（プラスミド DNA 切断性試験）の結果が提出された。試験においては本薬と他のキノロン系抗菌薬（OFLX、CPFX、LFLX 及び SPFX）の比較がなされており、本薬の光遺伝毒性は類薬と比較して弱いか同程度であると判断されている。審査センターはこの試験結果及び考察内容について了承し、本薬の光遺伝毒性が臨床使用条件下で問題となる可能性は低いものと判断した。

3．総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、効能・効果及び用法・用量を下記のように変更した上で、承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において審議されることが妥当である

と判断した。

また、本申請は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適当であると判断する。

なお、本薬は原体及び製剤ともに毒薬または劇薬に該当しないと判断する。

［効能・効果］ ブドウ球菌属、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、腸球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、プレボテラ属のうち本剤感受性菌による下記感染症。

- 熱傷創感染、手術創感染
- 慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核など）、肺炎、肺化膿症
- 腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎
- 胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍
- 腹腔内膿瘍、腹膜炎
- 内性器感染症（子宮付属器炎、子宮旁結合織炎）、骨盤腹膜炎

［用法・用量］ 通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 1000mg を 2 回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じて適宜減量し 1 日 600mg を 2 回に分けて点滴静注する。点滴静注に際しては、30 分～1 時間かけて投与すること。