

衛研発第 3055 号

平成 14 年 7 月 11 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] 原体 キスノン、プルリフロキサシン JZ、プルリフロキサシン（プルリフロキサシン JZ の小分け）
製剤 キスノン錠 100、スオード錠 100

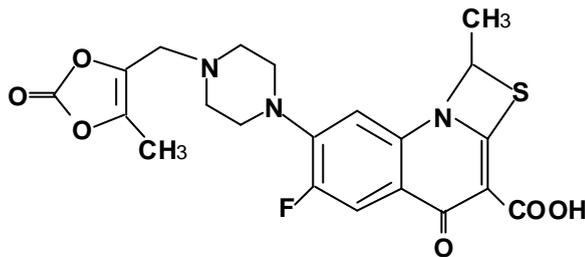
[一般名] プルリフロキサシン

[申請者] 日本新薬株式会社（原体及び製剤製造承認申請）
明治製菓株式会社（製剤製造承認申請）
十全化学株式会社（原体製造承認申請）

[申請年月日] 平成 9 年 3 月 18 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：C₂₁H₂₀FN₃O₆S

分子量：461.46

[化学名] 日本名：(±)-6-フルオロ-1-メチル-7-[4-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチル-1-ピペラジニル]-4-オキソ-4H-[1,3]チアゼト[3,2-a]キノリン-3-カルボキシ酸

英名：(±)-6-fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 7 月 11 日

[販 売 名] 原体 キスノン、プルリフロキサシン JZ、プルリフロキサシン（プルリフロキサシン JZ の小分け）
製剤 キスノン錠 100、スオード錠 100

[一 般 名] プルリフロキサシン

[申 請 者] 日本新薬株式会社（原体及び製剤製造承認申請）
明治製菓株式会社（製剤製造承認申請）
十全化学株式会社（原体製造承認申請）

[申請年月日] 平成 9 年 3 月 18 日（製造承認申請）

[審査結果] (1) 有効性について、第 Ⅲ 相比較臨床試験（細菌性肺炎、慢性下気道感染症、複雑性尿路感染症）において対照薬であるオフロキサシンに対する同等性（非劣性）が示されている。
(2) 安全性について、既存のニューキノロン系抗菌薬と比較して特に大きな問題は無いと考えられる。
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] プルリフロキサシンの活性本体に感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シゲラ属、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）、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、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属による下記感染症

- ・ 表在性皮膚感染症（急性表在性毛包炎、伝染性膿痂疹） 深在性皮膚感染症（蜂巣炎・丹毒、せつ、せつ腫症、よう、化膿性爪囲炎・ひょう疽）、慢性膿皮症（感染性粉瘤、化膿性汗腺炎、皮下膿瘍）
- ・ 肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染
- ・ 急性上気道感染症群（扁桃炎、咽喉頭炎、急性気管支炎等）、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、気管支喘息等）、肺炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎
- ・ 胆嚢炎、胆管炎
- ・ 感染性腸炎、細菌性赤痢、サルモネラ症、コレラ
- ・ 内性器感染症（子宮内感染、子宮付属器炎）

- ・ 眼瞼炎、麦粒腫
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎

[用法・用量] 通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 264.2mg (活性本体として 200mg) を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 回用量は 396.3mg (活性本体として 300mg) を上限とする。

肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染には、プルリフロキサシンとして 1 回 396.3mg (活性本体として 300mg) を 1 日 2 回経口投与する。

審査報告（1）

平成 12 年 2 月 18 日

1. 品目の概要

販売名	原体 キスノン、プルリフロキサシン JZ、プルリフロキサシン（プルリフロキサシン JZ の小分け） 製剤 キスノン錠、スオード錠
一般名	プルリフロキサシン
有効成分名	プルリフロキサシン
申請者	日本新薬株式会社（原体及び製剤製造承認申請） 明治製菓株式会社（製剤製造承認申請） 十全化学株式会社（原体製造承認申請）
申請年月日	平成 9 年 3 月 18 日（製造承認申請）
申請時の剤型・含量	1 錠中にプルリフロキサシン 132.1mg [UFX として 100mg] を含有するフィルムコート錠である。
申請時の効能・効果	ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿レンサ球菌、レンサ球菌属、腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）、シゲラ属、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・モルガニー、プロビデンシア属、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による下記感染症 ・ 毛嚢炎、癬、癬腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、療疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症 ・ 肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの（表在性）二次感染 ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎 ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎（精巣上体炎）、淋菌性尿道炎 ・ 胆嚢炎、胆管炎 ・ 細菌性赤痢、腸炎、サルモネラ腸炎、コレラ ・ 子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎 ・ 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、角膜炎 ・ 中耳炎、副鼻腔炎
申請時の用法・用量	通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 132.1～264.2mg（活性本体として 100～200mg）を 1 日 2 回経口投与する。肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合には、通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 264.2～396.3mg（活性本体として 200～300mg）を 1 日 2 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査の概要

[本品目については審査センターにおける審査の他、多くの部分については新医薬品第四調査会（平成11年1月18日開催）で審議されている。]

イ. 起原又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

プルリフロキサシンは、日本新薬株式会社で合成されたプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌薬である。本剤は、平成9年3月18日に製造承認申請が行われた。

審査センターは、原薬製造に関し、日本新薬（株）が一貫製造と小分け製造を別名称で申請した妥当性及び原薬の小分け製造の必要性について尋ねている。

製剤の販売名に、含量表示が可能か尋ねたところ、キスノン錠もスオード錠も、含量の異なる製剤を販売する可能性はないことを会社として決定したため、販売名には含量を含めないとの回答を了承した。

また、剤型・含量、効能・効果、用法・用量を再考するように指導し、下記の修正がなされた（効能・効果及び用法・用量の修正の根拠は、臨床の項を参照）。

変更後の剤型・含量 1 錠中にプルリフロキサシン 132.1mg [活性本体(±)-6-fluoro-1-methyl-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid (以下 UFX と称す) として 100mg] を含有する。

(UFX の化学名が追記された。)

変更後の効能・効果 ブドウ球菌属、肺炎球菌、レンサ球菌属、腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）、シゲラ属、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、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・ 毛嚢炎、癬、癬腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、癰疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症
- ・ 肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの（表在性）二次感染
- ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎
- ・ 胆嚢炎、胆管炎
- ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎、コレラ
- ・ 子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎
- ・ 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎、角膜炎

- ・ 中耳炎、副鼻腔炎

(化膿レンサ球菌はレンサ球菌属に含め、プロピオニバクテリウム・アクネス、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、アシネトバクター属、バクテロイデス属は適応菌種から削除された。また、適応症の腸炎は感染性腸炎に変更され、副睾丸炎(精巣上体炎)の効能は削除された。)

変更後の用法・用量 通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回 264.2mg を1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1回用量は 396.3mg を上限とする。

肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染で重症又は効果不十分と思われる症例には、プルリフロキサシンとして1回 396.3mg を1日2回経口投与する。

(用法・用量の記載をプルリフロキサシン含量に改めさせた。臨床中心用量を 264.2mg とし、1回用量の上限は 396.3mg に変更した。また、臨床試験の成績から、1回用量を 396.3mg とする適応症を明記した。)

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

審査センターは、原薬については、プルリフロキサシンの活性本体の物性について、

結晶形について、製剤については、開発中に A 錠が B 錠に変更された経緯と両者の品質について、主として尋ね、適切な回答が提出されたので、これを了承した。

調査会審議と並行して規格担当委員より、主に以下の指示がなされた。

原薬は、 年までのロットと 、類縁物質量が

に製造されたものは少なくなっている。そのため、原薬及び製剤の類縁物質の規格値の見直しを求めたところ、 原薬及びそれを用いた B 錠の実測値に基づいて規格値が再設定されたため、審査センター及び担当委員はこれを了承した。

ハ．安定性に関する資料

審査センターは、本剤の安定性に関して、全ての観察時期のデータ及び B 錠の長期保存試験について、現時点での成績を提出させたが、B 錠の長期保存試験は継続中であった(年 月時点で 36 ヶ月まで実施されており、今後 42 ヶ月まで継続の予定)。

調査会審議と並行して規格担当委員より、製剤の安定性は B 錠のデータで考察し、規格設定するようにとの指示が出された。申請者は B 錠の 36 ヶ月までの安定性試験結果に基づいて類縁物質規格値を再設定し、審査センター及び担当委員はこれを了承した。

ニ．急性(単回投与)毒性、亜急性毒性、慢性(反復投与)毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

審査センターは、腎毒性、関節毒性、生殖毒性、眼毒性について、主として以下の点を尋ねた。

- ・ 老齢イヌ 4 週間反復投与毒性試験の用量が、若齢イヌ 4 週間経口投与毒性試験と異なる理由
- ・ Seg. の用量設定(最高 300mg/kg)の妥当性
- ・ 関節毒性について、ヒト 16 歳以上への影響について、動物実験データからの考察
- ・ 腎毒性試験にウサギを用いた理由

- ・ ラットでの腎毒性に関して、本剤はラットでは結晶が析出しやすい理由
- ・ 眼毒性で 26 週間の休薬期間を設けた理由、及びキノロン系薬剤は網脈絡膜症を起こす可能性が知られていることを踏まえ、蓄積性に関する他剤との比較
- ・ 本薬のプロドラッグ側鎖の毒性評価が実施されていないことから、本薬と同じプロドラッグ側鎖を有する他剤の側鎖の毒性について

審査センターは、申請者の回答を了承し、資料概要に追記させた。

また、調査会は、本剤の生殖毒性に関して、以下の 及び について回答を求めた。

妊娠動物（ラット及びウサギ）の摂餌量や摂水量が、非妊娠動物（例えばラット 4 週間反復投与試験）に比べ、著しく低下していることから、妊娠との関連性についての説明

黄体数及び着床数のみで生殖機能を評価することは不十分であるため、生殖機能に対して記載された無毒性量と生殖機能の関連性について

これに対し、妊娠によるホルモンバランスの変化とストレスの助長、抗菌作用による盲腸拡張が発現したことに加えて胎児の存在による腸への物理的圧迫の増大などが推察されるとの回答を得、無毒性量と生殖機能の関連性についての説明を得ている。

さらに、本剤の毒性については、多重がんモデルのバリデーションデータを要求したところ、通常用いられるラット多臓器発癌モデルでは検出できない臓器があり、限界があるとの回答を得た。また、光遺伝毒性に関して情報を蓄積することに意義がある点を指摘したところ、申請者は、現在、鋭意情報収集中であると回答した。専門委員と審査センターはこれらの回答を了承した。なお、審査センターは、光遺伝毒性にかかる情報について、申請者より不定期に報告を受けている。

ホ．薬理作用に関する資料

審査センターは、主として本剤の申請の適応菌種の妥当性について、本薬の活性本体 UFX が菌体への移行性がよいとする理由、及び UFX は肝機能障害患者において変換に影響がでるのかについて申請者の回答を求めた。また、痙攣誘発作用について、他のニューキノロン薬との比較を求めた。申請者は本剤の特徴として中枢性の副作用が低いことを主張していたが、この原因として、本剤の投与量が臨床推奨用量よりも低めに設定されている可能性が否定できないため、非臨床試験において、非ステロイド性酸性抗炎症薬（NSAIDs）と本剤との併用による中枢作用について、詳細な検討を求めた。本剤の中枢神経系副作用の発現率はニューキノロン剤の中でも低い部類であるとの申請者の主張は、本剤と NSAIDs を併用した場合の GABA_A 受容体に対する親和性は、NSAIDs 併用時のエノキサシンに比べ強い GABA_A 受容体結合阻害作用を示し、マウスでは、エノキサシンの約 10 倍量で痙攣を発現した。よって、本剤の中枢への副作用が低いとの申請者の主張には科学的根拠が乏しいと審査センターは考えた。また、国内、海外での本剤の臨床試験において、痙攣等の副作用は認められていない。しかし、本剤の臨床試験では、NSAIDs は併用禁止薬とされていたことから、誤って本剤と NSAIDs が併用された場合の安全性については、データがないと審査センターは考える。申請者は使用上の注意で、本剤とフェンブフェンとの併用は禁忌とし、フェニル酢酸系の非ステロイド性酸性抗炎症薬（ただしフェンブフェンは併用禁忌）またはプロピオン酸系非ステロイド性酸性抗炎症薬との併用には注意する（併用注意）と回答したため、審査センターはこれを了承した。

一般薬理試験結果に血圧低下作用が認められたため、臨床でのショックの発現の可能性につい

て、考察を求めた。申請者は、血圧低下作用の程度と頻度を示した上、この作用が一過的であると回答した。審査センターは観察された血圧低下は本剤を静脈内投与した際に観察され、また、作用が一過性であること、及び臨床では経口でヒトに投与されることから、申請者の回答を了承した。

調査会は、ヒト糞便内細菌叢に及ぼす影響試験に関して、健常成人 7 例中 2 例で、*C.difficile* が検出されているが、第 相及び第 相試験での *C.difficile* の検出状況について説明を求めた。

申請者は、次のように回答した。第 相試験での *C.difficile* の検出者には、下痢・軟便は認められていない。また、第 相以降は、*C.difficile* の検査は実施していないが、臨床第 相及び第 相での下痢及び軟便の出現率はそれぞれ 7/2602 及び 16/2602 であった。いずれの症例も中等症以下で、偽膜性大腸炎を疑わせるような重篤な症例は認められなかった。審査センターは、これを了承した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

胃内 pH が中性付近となると、本剤の吸収は低下する。そこで、審査センターは、高齢者（胃酸分泌が低下している）や、胃酸分泌を抑制する薬物または、胃酸を中和する薬物との併用には注意が必要と考え、使用上の注意（案）に記載させた。その他の点について、審査センターは薬物動態に関する資料について特段の問題はないと判断した。

調査会は、本剤の薬物動態に関して、申請者に以下の点に説明を求めた。

- ・ 本薬の健常成人における体内動態に関して、ヒトにおける尿中排泄率が投与量の増大とともに低下する原因
- ・ 本薬の髄液への移行性に関して、本薬の脳脊髄液への移行と中枢神経系の副作用の関係について

申請者は、健常成人での薬物動態については、本剤の投与量を増大させると、吸収量がプラトーに達することから、尿中排泄率は低下したものと判断した。また、本剤の髄液移行性については、
の成績において、本剤 1 回 264.2mg、1 日 2 回 3～5 日反復投与時の髄液中濃度は、1/6 で 0.11µg/mL の濃度が認められ、5/6 ではいずれも検出限界以下であったが、使用法や患者の状態によっては痙攣を発現する可能性があると考え、中枢神経系副作用が少ないとの記載を「本剤の特徴」から削除すると回答した。審査センターはこれらの回答を了承した。

また、調査会は以下の点については、審査センターにおいて適切に対処するよう指摘した。

- ・ 本薬の健常成人における体内動態に関して、尿中排泄率は約 30～50%であるが、ヒトにおけるバイオアベイラビリティも尿中排泄率と同程度と考えてよいか
- ・ 本薬の相互作用に関して、本薬は金属を含む製剤と併用すると、本薬の吸収が低下する可能性があることを踏まえて、金属含有率の高い食品との相互作用について

審査センターは、ヒトでのバイオアベイラビリティは代謝物の総尿中排泄率にほぼ等しいと考える、及びカルシウム、マグネシウム及び鉄分を含む食品との併用による吸収に及ぼす影響を考察したが、影響は少ないと考えるとの申請者の回答を、一応了承した。

さらに、調査会は、本剤の使用上の注意（案）に関して、中・高齢者への投与の項に関して、

「投与量及び投与間隔に留意し慎重に投与すること」との記載は、より具体的な方策が示されたものとするように審査センターに求めた。その結果、使用上の注意（案）は、「投与量を減ずるか投与間隔をあける等慎重に投与すること」と変更されたため、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

1) 調査会前の審査センターにおける審査のポイント

審査センターは、本剤の申請用法・用量の設定根拠が不明確であること、申請された有効菌種の中には国内臨床試験にて検討された症例数が「抗菌薬の適応のガイドライン改正（案）」で定められた必要最低例数に不足している菌種が含まれているため、申請された効能・効果の設定の妥当性、及び本剤の血中濃度のトラフ値が適応菌種の MIC を下回る菌種を適応菌種として申請した妥当性、が主要な問題点であると判断した。

2) 調査会審議内容

調査会審議における議論のポイントは、本剤の用法・用量の設定の妥当性、効能・効果の設定の妥当性、及び安全性であった。指示事項として以下の点が指摘された。

本剤の用法・用量について

A) 高用量群の有効率が低用量群よりも低かったものが認められた

- (1) 国内一般臨床試験において、1日2回投与で、1回投与量 132.1mg 群と 264.2mg 群の疾患別有効率を比較すると（表ト - 97、資料概要 p348）132.1mg 群の方が有効率が高い疾患が認められた（浅在性化膿性疾患（132.1mg 群 95.5%（106/111）264.2mg 群 93.2%（109/117））、急性上気道感染症（132.1mg 群 92.7%（51/55）264.2mg 群 84.3%（75/89））及び婦人科領域感染症（132.1mg 群 92.7%（51/55）264.2mg 群 91.8%（56/61）））、一方、264.2mg 群の方が有効率の高い疾患も認められた（外科領域感染症（132.1mg 群 82.6%（19/23）264.2mg 群 87.0%（47/54））、眼科領域感染症（132.1mg 群 87.3%（48/55）264.2mg 群 92.3%（36/39））及び耳鼻科領域感染症（132.1mg 群 69.8%（30/43）264.2mg 群 79.5%（70/88）））。これらの試験結果より、本剤の臨床推奨用量を1回 264.2mg 1日2回投与と設定したことの妥当性について。

- (2) 国内一般臨床試験において、本剤の複雑性膀胱炎での腸球菌に対する細菌学的効果（表ト - 100、資料概要 p357）が、1日2回投与で、1回投与量 264.2mg 群（菌消失率 76.5%）が 132.1mg 群（菌消失率 82.6%）に比べて劣っていた。そして、腸球菌が消失しなかった症例の本剤の MIC が 25 µg/mL 以上と高い菌が認められたが（表ト - 101、資料概要 p357）本剤に対する MIC が既に高かった理由について。

B) 同一の臨床試験において中等症群の感染症に対する有効率が軽症群よりも低いものが認められた。

- (1) 気管支拡張症（感染時）をはじめとした、国内一般臨床試験では、軽症と比較して中等症では本剤の有効率が明らかに低下している。本剤が中等症、さらには重症に対しても有効な薬剤であると主張することの妥当性について。
- (2) 慢性気道感染症を対象とした後期第 相比較試験（ト - 2）では、本剤群（1回 264.2mg（84.6%（22/26））あるいは 396.3mg 1日2回投与（89.3%（25/28）））とオフロキサシン群（96.4%（27/28））の有効率には有意差は認められなかったと結論している。しかし、著効

例を比較すると、本剤（264.2mg 26 例中 1 例、396.3mg 28 例中 1 例）は明らかにオフロキサシン（28 例中 5 例）より劣っていると考えられる。さらに、中等症に対するオフロキサシンの有効率は 100%（11 例中）であるが、本剤 1 回 264.2mg 1 日 2 回投与での有効率は 50%（4/8）であり、著効率で比較してもオフロキサシン群 36.3%（4/11）、本剤群 12.5%（1/8）であることより、本剤はオフロキサシンより中等症の慢性気道感染症に対する臨床的有用性が劣ると考えられる。この試験成績に基づいて慢性気道感染症を適応症としたことの妥当性について。

- C) 国内後期第 Ⅲ 相試験及び第 Ⅳ 相試験において、対象疾患や感染病巣ごとに本剤の用量が 1 回 132.1mg、264.2mg、396.3mg 1 日 2 回投与が選択されていた。
- (1) 慢性気道感染症に対する後期第 Ⅲ 相試験(ト - 2)では本剤 1 日 2 回投与において 1 回 264.2mg と 396.3mg の比較検討がなされ、1 回投与量 396.3mg が臨床推奨用量とされ、第 Ⅲ 相比較試験(ト - 5)はこの用量で行われた。しかし、一般臨床試験の用量は「原則として 1 回 132.1mg ~ 264.2mg を 1 日 2 回投与」と設定していた。これらの臨床試験において異なった用量を設定した理由について。
 - (2) 慢性気道感染症に対する臨床推奨用量は 1 回 396.3mg 1 日 2 回投与、一方、複雑性尿路感染症に対する臨床推奨用量は 1 回 264.2mg 1 日 2 回投与である。複雑性尿路感染症に対する後期第 Ⅲ 相比較試験(ト - 3)では、本剤を 1 日 2 回投与にて、1 回 132.1mg と 264.2mg の比較検討がなされた。この臨床試験で、慢性気道感染症に対して検討された用量と異なる用量を選択した理由について。
 - (3) 眼科領域感染症に対する後期第 Ⅲ 相オープン試験では、本剤を 1 日 2 回投与にて、1 回 132.1mg、264.2mg、及び 396.3mg の用量が検討された理由について。
 - (4) 淋菌性尿道炎に対する後期第 Ⅲ 相オープン試験では、本剤 528.4mg 単回投与が行われていた理由について。また、淋菌性尿道炎が適応症として申請されているが、この臨床試験成績が申請された用法・用量に反映されていない理由について。

本剤の効能・効果について

- (1) 腸球菌、緑膿菌、セラチア属等、本剤の MIC が比較的高い菌種による感染症を本剤の適応菌種として申請したことの妥当性。また、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）について菌消失率（73.3%（11/15））が低い上に、菌分離例数（15 株）も少ないため、これを適応菌種としたことの妥当性。
- (2) 申請者は、本剤の特徴として緑膿菌に対する *in vitro* での抗菌力が高いことを主張しているが、以下の点から本剤が臨床的に緑膿菌に特に有効であるとは考えにくい。
 - ・ オフロキサシンを対照とした慢性下気道感染症に対する第 Ⅲ 相比較試験(ト - 5)では、緑膿菌に対する菌消失率は、本剤群で 33.3%、オフロキサシン群で 28.6%であり、両群間の有意差は認められなかった。
 - ・ オフロキサシンを対照とした複雑性尿路感染症に対する第 Ⅲ 相比較試験(ト - 6)では、緑膿菌に対する菌消失率は、本剤群で 64.3%（9/14）、オフロキサシン群で 76.9%（10/13）であり、両群間の有意差は認められなかった。
 - ・ 以上、2 つの臨床試験の結果より、本剤は緑膿菌に対してオフロキサシンと比較して特段臨床効果は優れておらず、現在ではオフロキサシンよりも緑膿菌に対して高い抗菌力

をもつキノロン製剤が既に承認されていること（トシル酸トスフロキサシン（1990年1月23日承認）、スパルフロキサシン（1993年7月2日承認）、レボフロキサシン（1993年10月1日承認））。

国内臨床試験における目標症例数の設定根拠について

- (1) 細菌性肺炎に対する第 相比較試験（ト - 4）において、目標症例数を 260 例と設定したにも関わらず、それを 50 例以上下回った 201 例で評価可能として試験を終了した根拠及び妥当性について。
- (2) 承認申請された有効菌種の中には「抗菌薬適応のガイドライン（改正）（案）」に定められた必要症例数（通常 30 例が必要と規定されている）に不足している菌種が含まれている（国内臨床試験では、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス 23 株、シトロバクター属 22 株、及びプロテウス属 24 株）。これら不足した例数をもって本剤の有効性が検証可能と判断したことの妥当性について。
- (3) 感染性腸炎に対する臨床試験において有効性評価の採用率が 44.3%（54/122）と低かった理由について。

本剤の安全性について

- (1) *in vitro* において中枢神経系において抑制性神経伝達物質である GABA の GABA_A 受容体への結合を本剤が阻害することが示されており、フェンブフェンの代謝物であるピフェニル酢酸の存在下で増強された。このため、本剤と非ステロイド系酸性抗炎症剤（NSAIDs）との併用による痙攣の誘発が懸念された。また、本剤の脳脊髄液への移行性、及び中枢神経系に及ぼす影響について。
- (2) 本剤の最高用量である 1 回 396.3mg 1 日 2 回投与において、臨床検査値異常変動発現率が高い理由について（29/268（10.82%）表ト - 205、資料概要 p450）。

3) 調査会後の審査センターでの審査経過

上に述べた調査会による指示事項に対する申請者の回答及びそれに対する審査センターの判断は以下のとおりである。

1) 本剤の用法・用量の設定について

- (1) 本剤の用法・用量の検索的検討は前期第 相、後期第 相において段階的に行われた。その結果、後期第 相用量群間比較試験において、呼吸器感染症、尿路感染症ともに臨床試験開始時に常用量と想定した用量よりも高用量が必要と判断された。このため、呼吸器感染症では本剤 1 回 396.3mg 1 日 2 回投与、尿路感染症では 1 回 264.2mg が臨床推奨用量と考えられた。これらの用量群間比較試験と同時期に実施された一般臨床試験では、前期第 相試験の結果をもとに、本剤 1 回 132.1mg ~ 264.2mg 1 日 2 回投与を中心に検討された。オフロキサシンを対照とした第 相比較試験では、慢性気道感染症及び肺炎 1 回 396.3mg、尿路感染症では 1 回 264.2mg の検討を行った。これらの試験結果より、肺炎及び慢性呼吸器感染症では、本剤は 1 回 396.3mg 1 日 2 回投与が必要な場合があり、その他の疾患には 1 回 264.2mg 1 日 2 回投与を中心に用いられると判断された。このため、本剤の臨床推奨用量を 1 回 264.2mg 1 日 2 回投与と設定した。

今回の国内臨床試験では疾患によって検討された本剤の用量が異なっており、適応症ごとに臨床推奨用量が明確化されているかどうか、申請された適応症の全てについて臨床試験成績を

再検討し、さらに体内動態、及び主要な起炎菌に対する感受性などを検討した。その結果、本剤の適応疾患で臨床推奨用量が明確でない疾患が存在するという理由により、淋菌性尿道炎、バルトリン腺炎、及び涙嚢炎、角膜炎を適応から削除し、用法・用量を変更することとした。

第1回調査会指示事項回答において、申請者は、慢性呼吸器感染症に対する常用量は264.2~396.3mgと考えていることから、さらに用法・用量を変更したい旨の回答を提出した。変更(案)は以下のとおりである。

初回調査会時

通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回264.2mgを1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1回用量は396.3mgを上限とする。

肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染で重症又は効果不十分と思われる症例には、プルリフロキサシンとして1回396.3mgを1日2回経口投与する。

変更(案)

通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回132.1~264.2mgを1日2回経口投与する。前立腺炎、胆嚢炎、胆管炎、細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎、コレラの場合には、通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回264.2mgを1日2回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、1回用量は396.3mgを上限とする。

肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合には、通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回264.2mg~396.3mgを1日2回経口投与する。

慢性呼吸器感染症を対象とした後期第 相群間比較試験(ト-2)で、オフロキサシン投与群との有効率の有意差は認められなかったものの、著効率は本剤が劣っていた(本剤群264.2mg 26例中1例、396.3mg 28例中1例、オフロキサシン群28例中5例)。さらに、慢性下気道感染症に対する第 相比較試験(ト-5)において、ITT(intent to treat)解析では有効率について本剤はオフロキサシンとの同等性(非劣性)は証明されていない(本剤1回396.3mg群81.7%(85/104)、オフロキサシン86.7%(91/105)、同等性(非劣性)検定 $p=0.1557$ 、90%信頼区間-0.13165~0.032937)。申請者は、各群より解析対象除外症例を除いたPC解析(per protocol)でのみ評価し、本剤がオフロキサシンと同等性(非劣性)が検証されたことを主張している。しかし、本試験では、主たる解析対象集団とされているPC集団で同等性(非劣性)が検証されているもののITT集団では検証できなかった理由が不明確である。これは、後期第 相試験(ト-2)での本剤の著効率が対照薬であるオフロキサシンよりも劣っている可能性があるという結果とも一致すると考えられた。このため、慢性呼吸器感染症に対する本剤の有効性について疑念が持たれると審査センターは判断している。

また、審査センターは本剤の臨床試験での疾患別及び用量別の臨床効果を申請者に比較検討させたところ、前立腺炎、細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎及びコレラは、臨床試験において1回投与量132.1mgの使用経験がなく、胆管炎と胆道炎は1例認められたもののその臨床効果は認められていなかった。今回の申請者が設定した本剤の用法・用量、臨床推奨用量の概念に乏しく、また、本剤が一般臨床へ導入された場合に132.1mgでも使用可能と判断され、適応疾患に広く用いられることにより、本剤の臨床効果が不十分な場合に耐性菌を多く出現させる可能性が高いと考えた。このため、本剤の用法・用量の変更は不適切であると審査センタ

ーは判断し、用法・用量を初回調査会時のものに変更するよう求めた。

- (2) 国内後期第 相試験及び第 相試験において、対象疾患や感染病巣ごとに本剤の用量が 1 回 132.1mg、264.2mg、396.3mg 1 日 2 回投与が選択されていた点に関して
- ・慢性気道感染症に対する一般臨床試験の用量は前期第 相試験の成績をもとに「原則として 1 回 132.1mg ~ 264.2mg を 1 日 2 回投与」と設定していた。
 - ・慢性気道感染症と複雑性尿路感染症に対する後期第 相比較試験で異なる用量を選択したのは前期第 相試験の結果から判断された常用量が異なったからである。
 - ・眼科領域感染症に対する後期第 相オープン試験では、本剤を 1 日 2 回投与にて、1 回 132.1mg、264.2mg、及び 396.3mg の用量が検討されているが、あくまで治験実施計画書の用法・用量の規定に従っている。
 - ・淋菌性尿道炎に対する後期第 相オープン試験では、本剤 528.4mg 単回投与が行われたのは、治験実施施設における単回投与の経験的な用量設定の目安に基づき、淋菌の MIC₉₀ 0.05µg/ml に対する、528.4mg 単回投与の time above MIC は約 27 時間であったからである。淋菌性尿道炎に対する本剤の適切な用法・用量は設定できていないと判断し、適応菌種からは淋菌を、適応症からは淋菌性尿道炎を削除する、との回答を申請者より得た。審査センターは、効能・効果から淋菌及び淋菌性尿道炎を削除するとの回答を了承した。
- (3) 本剤の腸球菌に対する細菌学的効果が 132.1mg 投与群に比べ、264.2mg 投与群で低いのは UFX に対する感受性が低い株が多く含まれていたためであり、これらの UFX に対する感受性の低い株はオフロキサシン、シプロフロキサシン及びトスフロキサシンに対しても同様に低い感受性を示すので、UFX 及び類薬に対して交差耐性を示す株がある割合で存在するため、本剤に対する MIC が既に高い腸球菌があると考えたと申請者は回答した。審査センターは、このデータは、既にニューキノロン耐性の腸球菌が国内において増加していることを示唆すると考える。そこで、仮に腸球菌が適応菌種として本剤が承認された場合には、市販後に菌感受性を経時的に調査する必要があると考えている。
- (4) 気管支拡張症（感染時）をはじめとした、国内一般臨床試験での重症度は治験担当医師の判断によるものであることから、日本化学療法学会による感染症重症度基準を元に再分類した。その結果「慢性肺疾患の急性増悪」での有効率は軽症群 88.3%(83/94)、中等症群 77.4%(89/115)であった。用法・用量の「重症又は効果不十分と思われる症例」については、見直しを行い重症との表現は削除すると申請者は回答した。審査センターは、これを了承した。

2) 本剤の効能・効果について

- (1) 腸球菌、セラチア属を適応菌種とした妥当性について本剤の一般臨床試験での臨床分離株の腸球菌及びセラチア属に対する MIC₈₀ (µg/mL) をこれらの菌種の効能をもつ類薬の公表データと比較したところ、それぞれ、本剤 12.5 及び 12.5、オフロキサシン (OFLX) 25 及び 25、シプロフロキサシン (CPFX) 25 及び 12.5、トスフロキサシン (TFLX) 25 及び 12.5 であり、本剤の MIC₈₀ が特に高いとは言えなかった。また、本剤の一般臨床試験での臨床分離株の腸球菌及びセラチア属に対する菌消失率に関して類薬の公表成績と比較したところ、それぞれ、本

剤 80.3%(118/147)及び87.9%(29/33)、OFLX 79.1%(136/172)及び79.2%(76/96)(Jpn J Antibiotics 42:497, 1989)、CPFX 87.4%(139/159)及び78.5%(62/79)(Jpn J Antibiotics 42:513, 1989)、TFLX 89.4%(169/189)及び58.7%(27/46)(Jpn J Antibiotics 43: 583, 1990)、レボフロキサシン(LVFX) 77.0%(77/100)及び90.9%(20/22)(Jpn J Antibiotics 47:309, 1994)であった。これらの菌種に対する本剤の菌消失率は類薬と比較して特に劣っている傾向があるとは言えなかった。以上より、本剤は腸球菌、及びセラチア属に対してこれらの菌種に適応をもつ類薬と同程度の効果が期待できると判断されたため、本剤の適応菌種とすることは妥当であると申請者は回答した。審査センターは、この回答を了承した。

- (2) 複雑性尿路感染症に対する国内第 相比較試験(ト-6)において、緑膿菌に対する MIC、細菌学的効果判定結果等を検討したところ、細菌学的効果と緑膿菌に対する MIC とは概ね相関していると考えられる。オフロキサシン及び本剤ともに MIC 3.13 ~ 6.25µg/mL を境に細菌学的効果は消失又は残存という結果であった。オフロキサシン群では、MIC 100µg/mL 以上の菌株 2 株が消失していた。この理由については不明であった。両群の消失率に差があったのはオフロキサシン群で MIC の高い 2 株の消失が影響したものによると考えられる。また、緑膿菌に対する菌消失率を本菌種に適応をもつ類薬と比較したところ、本剤 57.3%(63/110)、OFLX 56.5%(140/248)(Jpn J Antibiotics 42:497, 1989)、CPFX 54.4%(137/252)(Jpn J Antibiotics 42:513, 1989)、TFLX 46.0%(104/226)(Jpn J Antibiotics 43: 583, 1990)、LVFX 50.4%(65/129)(Jpn J Antibiotics 47:309, 1994)であり、本剤の緑膿菌に対する菌消失率は類薬と特に明らかに劣っているとは言えないと考えられると申請者は回答した。申請者の本剤が緑膿菌に対し高い抗菌力を有するとの主張は、緑膿菌に対する臨床効果が高いとされている類薬を対照とした比較試験で本剤の臨床効果及び細菌学的効果が有意に優れているか、同等であるかを検証する必要があると審査センターは考えた。このため、申請者の本剤の特徴として緑膿菌に高い抗菌力を有するとの主張は不適切であると審査センターは判断した。その後、緑膿菌に対する抗菌力が高いことを本剤の臨床上的特徴としないと申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。
- (3) 承認申請された有効菌種のうちモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、シトロバクター属、及びプロテウス属は「抗菌薬の適応のガイドライン(改正)(案)」に定められた必要症例数に不足していたが、臨床での菌消失率が 100%であり、これらの菌種に対して有効性が期待できると考え適応菌種としたとの回答を得た。審査センターは、申請者は、他のニューキノロン剤との MIC の比較、及び、集積された症例での菌消失率から、適応菌種として申請の妥当性を主張しているが、集積された症例が少なかった理由は明らかではない。抗生物質感受性状況調査報告(厚生省医薬安全局安全対策課 監修、1998年)による全国調査の分離頻度は、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス 0.9%、シトロバクター属(シトロバクター・フェンディとして) 1.0%、及びプロテウス属(プロテウス・ミラビリスとして) 1.2%である。本剤の臨床試験における有効性評価対象症例数は 2155 例であることから、理論的にはモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス 19 例、シトロバクター属 22 例、プロテウス属 26 例を集積することは可能と考える。そのため、審査センターでは、これらの菌種で集積された株数を、理論的に集積可能な例数と比較した上での考察を申請者に求めたいと考えている。

- (4) 感染性腸炎に対する臨床試験において有効性評価の採用率が 44.3% (54/122) と低かったが、本試験では、腸炎発症例、保菌者及び病後保菌者を対象としていた。このうち腸炎発症例に対して臨床効果の評価を行い、臨床効果不採用率は 18.2% (12/66) であった。細菌学的効果は本試験にエントリーした全症例を対象とし、細菌学的効果不採用となったのは 45.1% (55/122) であった。この理由として感染性腸炎は自然治癒傾向の強い疾患であるため、本剤投与開始時点で起炎菌が検出されなかったためと考えられる。以上より本試験が特に脱落例が多いとは考えられず、エントリー基準は同種・同効薬と同じであり妥当であったと考えたと申請者は回答した。審査センターは、この回答を了承した。

3) 本剤の安全性に関して

- (1) 本剤の国内での用量別の中枢神経系副作用は、1回 132.1mg 0.43% (3/702)、264.2mg 0.81% (12/1473)、396.3mg 0% (0/284) であり、発現率と用量の間には相関は認められなかった。本剤のヒトにおける髄液中濃度は、264.2mg 単回投与後 2 時間では、14 例とも検出限界 (0.05µg/mL) 以下、又は 1 日 2 回 3~5 日間反復投与後 2 時間では、6 例中 1 例に 0.11µg/mL が検出された以外、その他は検出限界以下であり、本剤は髄液移行が低かった。痙攣は国内臨床試験 2602 例には認められなかった。しかし、*in vitro* において、フェニル酢酸存在下でエノキサシンに比べ強い GABAA 受容体結合阻害作用を有していたこと、及びマウスにおいてエノキサシンの約 10 倍量で、NSAIDs であるフェンブフェンとの併用により痙攣を発現した。これらより臨床現場では本剤の使用法や症例の全身状態によって痙攣を誘発する可能性があると考え、使用上の注意にフェンブフェンとの併用を禁忌とすることを記載し、その他の NSAIDs との併用は注意とすると申請者は回答した。本剤の臨床試験では、中枢神経系副作用の発現率は少ないが、これは、試験実施計画書で NSAIDs との併用が除外基準とされていたことによる。と考える。*in vitro* の実験結果より、使用上の注意で、フェンブフェンとの併用が禁忌、他の非ステロイド性酸性抗炎症薬は併用注意と申請者は設定した。しかし、現時点において、フェンブフェンとの併用が禁忌とされていないニューキノロン薬が既に承認されている状況において、NSAIDs との併用を禁忌または併用注意とする本剤は、既承認の類薬と比較して安全性が保証されていないと審査センターは判断している。
- (2) 本剤の最高用量である 1 回 396.3mg 1 日 2 回投与において、臨床検査値異常変動発現率が高いのは検討例数が他の投与量より少なかったこと、検討領域が臨床検査値異常変動発現率が高い内科領域に偏っていたためであると申請者は回答した。肺炎及び慢性気道感染症をはじめとする内科領域で本剤は特に高用量で用いられる頻度が高いと考えられることより、審査センターは今回の臨床試験結果から本剤の高用量での安全性に疑念がもたれると判断している。

3. 医薬品機構の適合性調査報告書及び審査センターの評価結果

1) 医薬品機構調査結果

本申請資料は医薬品機構による書面適合性調査は行われていない。(平成 9 年 3 月 18 日申請)

2) GCP 評価会議の評価結果

GCP 評価会議の結果、実施された臨床試験は「適合」とされ、提出された承認申請資料に基づ

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、以下の点より本剤を承認することは困難ではないかと判断している。

本剤の用法・用量の設定が適切になされていると判断するのは困難であること、慢性下気道感染症に対する第 Ⅲ 相比較試験（ト - 5）において、ITT 解析では有効率について本剤はオフロキサシンとの同等性（非劣性）は証明されておらず、有効性に疑念が持たれたこと、

本剤の最高用量である 1 回 396.3mg 1 日 2 回投与での臨床検査値異常変動発現率が、それより低用量での発現率より高いことが示されており、高用量での安全性について懸念が持たれること、

本剤と非ステロイド系酸性抗炎症薬との併用に対する安全性が保証されていないと判断されること、

なお、感染性腸炎に対する国内後期第 Ⅲ 相試験（1 回投与量 264.2mg 1 日 2 回投与）では、本剤の臨床効果及び細菌学的効果は、それぞれ、細菌性赤痢及び感染性腸炎 100%（41/41）及び 100%（46/46）、サルモネラ腸炎 88.9%（8/9）及び 73.3%（11/15）、コレラ 100%（4/4）及び 100%（6/6）であり、本剤は感染性腸炎に高い抗菌力を有することが示唆されている。しかし、既に広域抗菌薬として数種類のニューキノロン薬が承認されている現状においては、仮に本剤が感染性腸炎に対する効果が示されたとしても、本剤の広域抗菌薬としての臨床的存在意義は十分には明らかでないと審査センターは判断している。

審査報告(2)

平成 14 年 6 月 13 日

1. 品目の概要

販売名	原体 キスノン、プルリフロキサシン JZ、プルリフロキサシン(プルリフロキサシン JZ の小分け)
	製剤 キスノン錠 132.1mg、スオード錠 132.1mg
一般名	プルリフロキサシン
申請者	日本新薬株式会社(原体及び製剤製造承認申請) 明治製菓株式会社(製剤製造承認申請) 十全化学株式会社(原体製造承認申請)
申請年月日	平成 9 年 3 月 18 日(製造承認申請)

2. 審査の概要

本薬は平成 9 年 3 月 18 日に製造承認申請され、平成 11 年 1 月 18 日の新医薬品第四調査会で審議されている。

調査会においては、

低用量群の方が高用量群よりも有効率が高い臨床試験があること

中等症群における有効率が軽症群よりも明らかに低下している疾患群を本薬の効能・効果とした妥当性

臨床効果と細菌学的効果が乖離している投与群があること

呼吸器感染症においては有効性の観点から高用量(396.3mg × 2/日)が必要と判断されるものの、対象疾患・病巣部位ごとに異なった用量での臨床試験が実施されており、高用量の安全性データが十分ではないと考えられること

高用量群(396.3mg × 2/日)での臨床検査値異常発現率が高いこと

等について議論がなされた(審査報告(1)参照)。審査センターでは、調査会での議論を踏まえ、その後、申請者との数回の面談を行った。

その後、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、専門協議での議論を踏まえた結果、提出された資料から有効性については同系薬に劣るものではなく、264.2mg × 2/日投与についての安全性については大きな問題はないと考えられることから、本薬を承認して差し支えないのではないかと判断した。ただし、396.3mg × 2/日投与については、現在提出されている資料では安全性を判断するには症例数が不足していることから、適応疾患を 264.2mg × 2/日投与で有効性の認められている疾患に絞るか、396.3mg × 2/日投与の安全性を確認するための臨床試験が必要であると審査センターは判断した。

審査センターは、その判断を申請者に伝え、また、396.3mg × 2/日の用量における安全性を確認するためには、第 Ⅲ 相試験として 528.4mg × 2/日、7 日間反復投与試験の実施、第 Ⅲ 相試験として、呼吸器感染症、尿路感染症、約 300 例を対象に 396.3mg × 2/日投与時の安全性情報の収集が必要であろうと審査センターは申請者に提案した。

この指摘等を受け、申請者は 396.3mg × 2/日の安全性を確認することを目的とした臨床試験を追

加実施することとし、 年 月より 年 月に追加臨床試験を実施、その結果が 年 月 日、審査センターに提出された。追加臨床試験成績として第 相臨床試験（添付資料ト - 91）、呼吸器感染症を対象とした第 相一般臨床試験（添付資料ト - 92）、複雑性尿路感染症を対象とした第 相一般臨床試験（添付資料ト - 93）が提出された。また、他のキノロン系抗菌薬で QT 延長、心室性不整脈等の心血管系の重大な副作用が報告されていることを考慮し、心機能への影響を見る目的で 2 つの非臨床試験（イヌテレメトリーシステムによる循環器系への作用の検討；添付資料ホ - 38 及びモルモット乳頭筋活動電位に対する作用の検討；添付資料ホ - 39）が追加提出された。

なお、製剤の販売名にプルリフロキサシンの含量を記載するため、それぞれ「キスノン錠 132.1mg」及び「スオード錠 132.1mg」と変更することとされた。

ハ．安定性に関する資料

申請者より、B 錠の安定性試験（42 カ月の長期保存試験）成績が追加提出され、36 カ月までの試験結果と同様、いずれの測定項目においてもほとんど変化は認められず、室温で 3 年以上安定であることが確認された。

ホ．薬理作用に関する資料

他のキノロン系抗菌薬において心電図の QT 延長や torsades de pointes 等の不整脈の誘発が報告されていることから、本薬の循環器系への作用及び乳頭筋活動電位に対する作用が検討された。

1) イヌテレメトリーシステムによる循環器系への作用（添付資料ホ - 38）

送信機を外科的に埋め込んだビーグル犬雌雄各 2 頭にイヌ 4 週間反復投与毒性試験の最大耐量である本薬（PUFX）150mg/kg を 1 日 1 回 6 日間反復投与し、投与 5 日目に血圧、心拍数及び心電図、投与 6 日目に血中 UFX 濃度がそれぞれ経時的に測定された結果、本薬投与 6 時間後に心拍数減少に伴うと考えられる QT 間隔の延長が認められたが、Fridericia の補正式による修正 QT 間隔（QTc）や PR 間隔には有意な差は認められなかった。最高血漿中 UFX 濃度は、雄では 2.24 及び 2.65µg/mL、雌では 1.47 及び 0.70µg/mL であり、PUFX 396.3mg をヒトに 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した際の UFX の Cmax 1.54µg/mL の 0.5～1.8 倍であった。この結果から、臨床用量において PUFX が循環器系に影響を及ぼす可能性は低いと考察されている。

2) モルモット乳頭筋活動電位に対する作用（添付資料ホ - 39）

Hartley 系雄性モルモットの右心室より乳頭筋を摘出し、極小電極法により活動電位に及ぼす本薬及び UFX の作用が検討された。UFX の濃度は、PUFX 396.3mg をヒトに 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した際の UFX の Cmax 1.54µg/mL を考慮して、その 10 倍、30 倍及び 100 倍である 15、45 及び 150µg/mL とされた。また、本薬は、可溶化できる範囲で UFX と比較できる濃度として、15 及び 45µg/mL とされた。その結果、UFX 150µg/mL において軽度な活動電位振幅の減少（変化率 - 1.0±0.3%）及び活動電位持続時間の延長（変化率 6.0±0.5%）が示されたが、UFX 15 及び 45µg/mL 並びに本薬 15 及び 45µg/mL では有意な作用は示されなかったことから、臨床使用において心電図異常を生じる可能性は低いと考察されている。

以上の非臨床試験結果をふまえ審査センターは、本薬が心電図に及ぼす影響は大きくないと判断した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

追加臨床試験のうち、第 相臨床試験及び呼吸器感染症を対象とした第 相一般臨床試験において、本薬の薬物動態が併せて検討された。

第 相臨床試験においては、Step 1 として健康成人男性 6 名に本薬 792.6mg が単回経口投与された結果、 C_{max} は $2.30\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-} は $11.56\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、132.1mg、264.2mg 及び 528.4mg 単回経口投与時の用量間の関係から大きく逸脱するものではなく、用量の増加比ほど C_{max} 及び AUC_{0-} は上昇しないことが確認された。また、投与後 48 時間までの UFX の累積尿中排泄率は、23.1% であり、132.1mg、264.2mg 及び 528.4mg 単回経口投与時にはそれぞれ 46.0%、38.3% 及び 30.6% であったことから、これまでの結果と矛盾するものではなかった。

また、Step 2 として、健康成人男性 6 名に本薬 528.4mg 1 日 2 回 7 日間反復経口投与された結果、 C_{max} 、トラフ値及び $AUC_{0-12\text{hr}}$ は投与後 4 日目以降ほぼ一定となっており、その濃度推移は、初回投与後 12 時間までの血漿中 UFX 濃度から 2 コンパートメントモデルにより得られたモデルパラメータ値から予測された濃度推移とほぼ一致していた。また、1 日あたりの尿中排泄率は、投与 4～6 日目で 29.0～33.0% であり、最終投与後 48 時間までの累積排泄率は 29.6% であった。

呼吸器感染症を対象とした第 相一般臨床試験において、目標症例数 6 例として $396.3\text{mg}\times 2/$ 日投与時の血漿中及び喀痰中 UFX 濃度が測定された。同意が得られた 3 例（年齢 63～75 歳、体重 47～63kg）において、初回投与時、投与開始 2 日目、投与開始 4 日目それぞれについて各 1 例の血漿中及び喀痰中 UFX 濃度が測定され、初回投与時、投与開始 2 日目及び投与開始 4 日目の最高血漿中濃度はそれぞれ 0.91、0.50 及び $1.54\mu\text{g/mL}$ 、最高喀痰中濃度はそれぞれ 0.34、0.24 及び $0.80\mu\text{g/mL}$ であった。申請時に提出された 5 例の成績では、初回投与後及び投与 2 日目以降の最高血漿中濃度は 0.40～1.86 及び 0.38～ $3.45\mu\text{g/mL}$ 、喀痰中濃度は 0.09～1.84 及び 0.11～ $7.49\mu\text{g/mL}$ であり、追加臨床試験の結果は、申請時までの結果の範囲内であった。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 追加提出された臨床試験成績の概略 >

追加臨床試験成績としては第 相臨床試験（添付資料ト - 91）呼吸器感染症を対象とした第 相一般臨床試験（添付資料ト - 92）複雑性尿路感染症を対象とした第 相一般臨床試験（添付資料ト - 93）が提出された。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り、毒性試験において、ラットに本薬を大量投与すると、原尿中に排泄された UFX が尿細管の水分再吸収の過程で析出し、尿中結晶として排出される一方、腎障害を起こすと考えられたため（添付資料二 - 20）、第 相臨床試験の観察項目に尿中結晶が設定されている。

なお、提出された追加臨床試験の解析対象としては、Full Analysis Set (FAS) と Per Protocol Set (PPS) の 2 つの集団が用いられている。各評価項目における FAS、PPS の申請者による定義は以下の通りとされており、治験実施計画書上、主たる解析対象集団は PPS とされている。

安全性（自他覚症状）FAS 解析対象例：本薬が 1 錠以上服用された症例のうち、重篤又は進行性の合併症を有する患者、以前に本薬の治験に参加した患者、3 ヶ月以内に他の治験に組み入れ

られた患者、有害事象の確認方法が「来院以外」である患者を除いた集団。ただし、初回以降来院しない患者は除外するが、有害事象が認められた患者でその確認方法が「来院以外」である症例のうち、来院できず電話等で有害事象が認められた症例は採用する。また、上記条件に該当する症例のうち、有害事象が認められた症例の採否については別途検討する。

安全性（自他覚症状）PPS 解析対象例：安全性 FAS 解析対象例のうち、3 日以上の服薬が確認された症例の集団（ただし副作用が認められた症例は服薬日数にかかわらず解析対象とする）。

安全性（臨検値）FAS 解析対象例：安全性（自他覚症状）FAS 解析対象例のうち臨床検査採用基準に抵触しない症例の集団。

安全性（臨検値）PPS 解析対象例：安全性（臨検値）FAS 解析対象例のうち、3 日以上の服薬が確認された症例の集団（ただし、因果関係が否定できない異常変動が認められた症例は服薬日数にかかわらず解析対象とする）。

有効性 FAS 解析対象例：本薬が 1 錠以上服薬された症例から、対象疾患に該当しない症例、重篤又は進行性の合併症を有する症例を除外した集団。

有効性 PPS 解析対象例：有効性 FAS 解析対象例のうち不適格例などを除外した集団。

審査センターでは、提出された追加臨床試験の結果を踏まえ、本薬の有効性・安全性について審査を行った。

1) 第 相試験（添付資料ト - 91）

本薬 792.6mg 単回経口投与時並びに 1 回 528.4mg 1 日 2 回 7 日間（7 日目は 1 日 1 回）反復経口投与時の安全性及び薬物動態について検討することを目的とし、年月より年月の間に健康成人男性 12 例（1 群 6 例）を対象としたオープン試験（非盲検非対照試験）が実施された。本試験においては、まず単回投与を検討（Step 1）し、安全性及び薬物動態を確認した後、反復投与の検討（Step 2）へ移行することとされた。

対象被験者数は Step 1 が 6 例、Step 2 が 6 例であり、全例が安全性および薬物動態の解析対象となった。

安全性については、Step 1 では有害事象は認められず、副作用の発現も見られなかった。一方、Step 2 では有害事象は 6 例中 2 例 7 件に認められ、副作用は 1 例において下痢 4 件および眩暈 1 件が見られた。いずれも非重篤で「軽度」であり、治験責任医師の判断で処置を行うことなく消失し、この症例の血漿中濃度には特に問題はなかった。

本臨床試験では、全例に対し、平衡機能検査、12 誘導心電図、脳波（Step 2 のみ）を含む生理学的検査が実施されたが、いずれの検査においても異常所見あるいは異常変動は認められなかった。また、Step 1 において、尿中薬物結晶の有無が調べられたがいずれの被験者でも認められなかったとされている。（薬物動態に関する結果はへ項参照）

2) 第 相試験

(1) 呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験（添付資料ト - 92）

本薬 396.3mg × 2/日投与時の安全性に関する情報収集を主要評価項目とし、あわせて有効性、体内動態の検討を目的として、年月より年月の間に一般臨床試験（非盲検非対照試験）が実施された。投与期間は原則として 3～14 日間とされた。

対象は急性気道感染症、肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染症例とし、スクリーニングされた 237 症例のうち、未投与例 1 例を除いた 236 例（うち 3 例については薬物動態についても検討）に本薬が投与された。

有害事象発現率は、安全性（自覚症状）FAS 解析対象において 19.8%（46/232 例、95%CI：14.9～25.5）、安全性（自覚症状）PPS 解析対象において 21.6%（46/213 例、95%CI：16.3～27.7）、副作用発現率は、安全性（自覚症状）FAS 解析対象において 9.5%（22/232 例、95%CI：6.0～14.0）、安全性（自覚症状）PPS 解析対象において 10.5%（22/209 例、95%CI：6.7～15.5）であった。主な症状は消化器症状（19 件）であり、死亡症例は認められていない。重篤な有害事象としては、入院又は入院期間の延長が必要とされた慢性動脈閉塞症急性増悪例 1 例（症例 No. ）が認められた（因果関係はないとされている）。

臨床検査値異常変動発現率は、安全性（臨検値）FAS 解析対象において 6.6%（15/227 例、95%CI：3.7～10.7）、安全性（臨検値）PPS 解析対象において 7.4%（15/202 例、95%CI：4.2～12.0）であった。有害事象としての臨床検査値異常の発現率は、安全性（臨検値）FAS 解析対象において 7.9%（18/227 例、95%CI：4.8～12.2）、安全性（臨検値）PPS 解析対象において 8.9%（18/202 例、95%CI：5.4～13.7）であった。主な臨床検査値異常（有害事象）は肝機能検査値異常（14 件）であった。

なお、有害事象発現による治験薬の投与中止、減量又は有害事象に対する処置（対症療法）を必要とした症例は 23 例 31 件みられ、このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは 14 例 20 件であった。投与中止された症例として、医師の判断により投与中止された 4 例（症例 No. ）：「動悸・冷汗・呼吸苦（因果関係あり；処置をせずに翌日回復。本治験薬のアレルギーによるものと考えられたとされている）」、No. ）：「呼吸困難・低酸素血症（因果関係あり；酸素吸入を 2 日間行い中止 6 日後に回復。発現要因は不明であり、可能性として原疾患である「肺炎」＋「肺機能の低下」＋「飲酒」によるものが考えられるが、本治験薬との関連性は完全には否定できないと判断されている）」、No. ）：「呼吸困難（因果関係なし）」、No. ）：「慢性動脈閉塞症急性増悪（因果関係なし）」、被験者の自己判断による投与中止 8 例（症例 No. ）：「下痢（因果関係あり）」、No. ）：「嘔気・嘔吐（因果関係あり）」、No. ）：「皮疹（因果関係あり）」、No. ）：「腹痛（因果関係あり）」、No. ）：「左の耳鳴り（因果関係あり）」、No. ）：「嘔吐（因果関係あり）」、No. ）：「胃部不快感・ふらつき（因果関係あり）」、両膝痛（因果関係なし）」、No. ）：「左手指のチクチク感（因果関係なし）」が認められた。

有効性については、有効性 FAS 解析対象例で 91.6%（206/225 例、95%CI：87.1～94.8）、有効性 PPS 集団で 95.4%（166/174 例、95%CI：91.1～98.0）であり、疾患別有効率は、咽喉頭炎、急性気管支炎等の急性気道感染症で 95.7%（90/94 例）、肺炎で 100%（23/23 例）、慢性呼吸器疾患の二次感染で 93.0%（53/57 例）であった。

細菌学的効果について症例毎の菌消失率（菌消失例数/起炎菌検出例数）と菌株毎の菌消失率（消失した菌株数/起炎菌として判明した菌株数）の 2 通りで検討されている。症例毎の菌消失率は、細菌学的効果 FAS 解析対象において 89.8%（88/98 例、95%CI：82.0～95.0）であり、細菌学的効果 PPS 解析対象において 93.4%（71/76 例、95%CI：85.3～97.8）であった。菌株毎の菌消失率は、93.2%（82/88 株）であった。また、菌種別ではグラム陽性菌 94.3%（33/35 株）、グラム陰性菌 92.3%（48/52 株）であった。（薬物動態に関する結果はへ項参照）

いずれの項目においても、FAS 解析対象の結果と PPS 解析対象の結果との間に特記すべき相違点はなかったとされている。

(2) 複雑性尿路感染症を対象とした一般臨床試験 (添付資料ト - 93)

本薬 396.3mg × 2/日投与時の、副作用・臨床検査値異常変動発現率を主要評価項目とした安全性に関する情報収集、増量による治療が望ましいような症例 (審査センター注: 本項における「増量」とは 264.2mg × 2/日投与に引き続いて 396.3mg × 2/日投与することを指すものではなく、そのため前治療薬として本薬 264.2mg × 2/日が投与された症例は本試験対象には含まれていない) における、複雑性尿路感染症に対する 396.3mg × 2/日投与時の有効性の検討を目的として、

年月より 年月の間に一般臨床試験 (非盲検非対照試験) が実施された。投与期間は 7 日間とされた。なお、本臨床試験において、「増量の望ましい複雑性尿路感染症」とは、「明らかに感染症由来の自覚症状を有する症例、結石等による上部尿路通過障害を有する症例、過去 1 年以内に複雑性尿路感染症としての既往を 2 回以上有する症例等」と定義されている。対象は、UTI 薬効評価基準 (第 3 版) の規定に準拠する複雑性尿路感染症のうち、増量による治療が望ましいような症例とされ、スクリーニングされた 133 症例のうち、未投与例 2 例を除いた 131 例に本薬が投与された。このうち、安全性解析対象例数は PPS で 125 例、FAS で 130 例、有効性解析対象例数は PPS で 107 例、FAS で年齢、膿尿、尿培養の菌数などの組み入れ基準に該当しない症例を除いた 130 例とされた。

安全性 (自覚症状) FAS 解析対象例 130 例における有害事象発現率は 17.7% (23/130 例、95%CI: 11.6 ~ 25.4)、副作用発現率は 11.5% (15/130 例、95%CI: 6.6 ~ 18.3) であり、安全性 (自覚症状) PPS 解析対象例における有害事象発現率は 18.3% (23/126 例、95%CI: 11.9 ~ 26.1)、副作用発現率は 12.0% (15/125 例、95%CI: 6.9 ~ 19.0) であった。主な症状は消化器症状 (13 件) であり、死亡例、重篤な有害事象は認められていない。

臨床検査値異常変動発現率については、安全性 (臨検値) FAS 解析対象において 7.0% (9/129 例、95%CI: 3.2 ~ 12.8)、安全性 (臨検値) PPS 解析対象において 7.4% (9/121 例、95%CI: 3.5 ~ 13.7) であった。有害事象としての臨床検査値異常の発現率は、安全性 (臨検値) FAS 解析対象において 7.8% (10/129 例、95%CI: 3.8 ~ 13.8)、安全性 (臨検値) PPS 解析対象において 8.3% (10/121 例、95%CI: 4.0 ~ 14.7) であった。主な臨床検査値異常 (有害事象) は肝機能検査値異常 (11 件) であった。

なお、有害事象発現による治験薬の投与中止、減量又は有害事象に対する処置 (対症療法) を必要としていた症例は 14 例 24 件であり、このうち治験薬との因果関係が否定されなかったのは 7 例 17 件であった。投与中止された症例として、医師の判断により投与中止された 2 例 (症例 No. : 「頭痛・発熱」(因果関係あり)、No. : 「下肢脱力感・下肢異和感」(因果関係あり))、被験者の自己判断による中止 5 例 (症例 No. : 「下痢 (因果関係あり)」、No. : 「胸部異和感・胸苦しさ・背部痛・心窩部不快感 (因果関係あり)」、No. : 「胃部不快感・胃重感・食欲不振 (因果関係あり)」、No. : 「筋肉痛・下肢脱力感・胃部不快感・胸部痛 (因果関係あり)」、No. : 「ふらつき (因果関係なし)」) が認められた。

UTI 薬効評価基準 (第 3 版) による総合臨床効果の有効率 (「有効」以上の割合) は有効性 PPS

解析対象例において 75.7% (81/107 例、95%CI : 66.5~83.5) であった。

細菌学的効果については、細菌尿に対する効果、菌株毎の菌消失率として評価されている。細菌尿に対する有効率は、有効性 PPS 解析対象例において 76.6% (82/107 例、95%CI : 67.5~84.3) であった。菌株毎の菌消失率は 82.8% (130/157 株)、このうちグラム陽性菌で 83.3% (55/66 株)、グラム陰性菌では 82.4% (75/91 株) であった。

< 審査センターにおける審査の概略 >

1) 有害事象及び副作用の発現率が申請前に実施された臨床試験結果よりも追加臨床試験の方が高かったことについて

本薬 396.3mg × 2/日投与時の副作用発現率は申請時までに実施した臨床試験(以下、申請前試験)では 3.2% (9/284 例) であり、追加臨床試験(以下、追加試験)では 11.1% (37/334 例) であった。

追加試験において副作用の発現率が高かった理由として、申請者は、

追加試験がより高用量での安全性の確認を主目的としたものであったことから、治験に参加した医師や被験者の有害事象に対する意識を鋭敏にしたこと

呼吸器感染症に関しては追加試験で(本薬の治験に)初めて参加した施設において、尿路感染症に関しては全ての施設において、本薬 396.3mg × 2/日投与が初めての試みであったため、医師の高用量に対する意識が過剰になり、評価に影響を与えたこと

ICH の E2A ガイドラインによって、治験における有害事象を広く捉える欧米流の考え方が定着したこと

などが考えられたと述べているが、審査センターは医師や被験者の意識が臨床試験結果に影響を与えたとの説明の妥当性を判断することは困難と考える。

有害事象発現率においても同様の検討を申請者に求めたところ、申請者は申請前試験では 4.2% (12/284 例)、追加試験では 20.4% (69/339 例) であり、有害事象においても追加試験の方が発現率は高かったと回答した。また、その原因については、ICH E2A ガイドライン公表後の追加試験では治験薬との因果関係とは無関係に、治験薬が投与された患者に発生したあらゆる好ましくない医療上の出来事を有害事象としてすべて取り上げ、その上で治験薬との因果関係を判定したのに対し、ICH E2A ガイドライン公表前の申請前試験では予め副作用が疑われる事象を有害事象として症例記録に記載し、その上で因果関係を判定したことが影響したと申請者は述べた。

審査センターは、ICH E2A ガイドラインの公表が追加試験における副作用・有害事象発現率に影響を与えたという申請者の主張については了承し得ると考えるが、申請者が述べたような外的要因のみならず、本薬の増量自体が有害事象及び副作用発現率を上昇させている可能性は否定できないと考える。

しかしながら、追加試験で発現した有害事象、副作用について詳細を検討してみると、死亡例、重篤な有害事象の報告はなく、主な副作用は下痢などの消化器症状であり、重篤とされたものはなかった。また、新たに出現した副作用として、口内炎、便秘、胸部痛、呼吸困難、下肢脱力感が複数例に認められた。胸部痛、呼吸困難は中等度と判定されたものの、投与中止後速やかに回復していた。また、下肢脱力感についても軽症で速やかに回復し、申請者は横紋筋融解症の疑いは低いと考えたとしている(詳細は「横紋筋融解症の疑いについて」の項参照)。

一方、有効性については後期第 相用量設定試験の慢性気道感染症において中等症例の有効率

は 396.3mg × 2/日投与で 90.9% (10/11 例)、264.2mg × 2/日投与で 50.0% (4/8 例) であり、前期第 相一般臨床試験の慢性気道感染症および第 相比較試験の慢性下気道感染における 396.3mg × 2/日投与下での有効率はそれぞれ 100% (6/6 例)、94.3% (83/88 例) であった。

以上より、396.3mg × 2/日投与に関しては、副作用及び有害事象発現率が高くなる可能性があるものの、264.2mg × 2/日投与に比べ有効性が上回る患者層があると考えられることをふまえ、リスクとベネフィットとを考慮した上で使用する意義はあると審査センターは判断した。396.3mg × 2/日投与において有害事象・副作用発現率が上昇する可能性については、医師が患者毎にリスクとベネフィットを判断できるよう十分な情報提供を行う必要があると審査センターは考えた。

2) 高用量投与での臨床検査値異常変動の発現率について

臨床検査値異常変動発現率は申請前試験においては 396.3mg × 2/日投与で 10.8% (29/268 例)、264.2mg × 2/日投与で 4.9% (64/1303 例) であり、396.3mg × 2/日投与で発現率が高く、また、396.3mg × 2/日投与症例が少数 (268 例) であったこともあり、396.3mg × 2/日投与の安全性に懸念が持たれ、追加試験として実施された 396.3mg × 2/日投与での臨床検査値異常変動が検討された。

その結果、追加試験における臨床検査値異常変動発現率は 7.4% (24/323 例) であり、申請前試験と合算した臨床検査値異常変動発現率は 9.0% (53/591 例) であったと申請者は述べた。

396.3mg × 2/日投与の方が 264.2mg × 2/日投与に比べ臨床検査値異常変動発現率が高い傾向があり、申請前試験 264.2mg × 2/日投与の 4.9% (64/1303 例) と追加試験のデータを含む 396.3mg × 2/日投与の 9.0% (53/591 例) で、統計学的に有意な差が見られるもの(Fisher の直接確率法、 $p < 0.001$)、

追加臨床試験も含め 396.3mg × 2/日投与群で特異的な事象は認められていないこと、臨床検査値異常変動発現率が比較的高かった呼吸器疾患については、細菌性肺炎及び慢性下気道感染症を対象とした二重盲検比較試験において、対照薬であるオフロキサシンと比較して差が見られなかったこと (細菌性肺炎に対する試験 (添付資料ト - 4 : 公表論文 日化療会誌 45(5):271-293,1997) : 本薬 396.3mg × 2/日群 16.0% (15/94 例)、オフロキサシン 200mg × 3/日群 16.1% (14/87 例)、慢性下気道感染症に対する試験 (添付資料ト - 5 : 公表論文 日化療会誌 45(5):294-317,1997) : 本薬 396.3mg × 2/日群 7.9% (7/89 例)、オフロキサシン 200mg × 3/日群 7.5% (7/93 例)) から、396.3mg × 2/日の用量における安全性を否定するものではないと審査センターは考える。しかし、市販後に多くの患者に使用された場合には新たな情報が得られる可能性もあることから、十分な観察がなされるよう、適切な市販後調査が必要であると審査センターは考える。

3) 横紋筋融解症の疑いについて

細菌性肺炎に対する第 相二重盲検比較試験 (添付資料ト - 4) において、横紋筋融解症が疑われる腎不全症例 (死亡例 ; 本薬との関係については「因果関係は否定できない」とされている) が 1 例認められていたことから、追加臨床試験でみられた下肢脱力感等、横紋筋融解症との関連が疑われる有害事象が認められた症例について、詳細を示すよう求めた。

これに対し申請者は、

追加第 相試験 2 試験において横紋筋融解症との関連が疑われる有害事象の発現した症例が 9 例 (下肢脱力感 3 件、下肢異和感、筋肉痛、倦怠感各 1 件及び CPK(CK)上昇 5 件) あったこと

このうち自他覚症状として発現した有害事象 4 例 6 件はいずれの症状も軽度で特に処置 (対

症療法)なく消失し、いずれの症例においても横紋筋融解症の発症に伴い変動するとされている臨床検査値(CPK(CK)、GOT(AST)、GPT(ALT))の変動は認められていないこと
CPK(CK)上昇が認められた5例5件についてはCPK(CK)以外には横紋筋融解症の発症に伴い変動するとされている臨床検査値の変動はなく、いずれの症例も横紋筋融解症を疑うような自覚症状も認められていないこと

申請前に実施された試験においては、倦怠感が4例に見られたが、いずれの症例でも薬剤との因果関係は否定され、前述のような臨床検査値の変動も認められていないことを示し、横紋筋融解症との関連が疑われる有害事象が認められた症例はいずれも臨床的に横紋筋融解症を疑うものではなく、問題はないものと判断している、と回答した。

審査センターは、各症例の評価について申請者の判断に問題はないと考えるが、複雑性尿路感染症を対象とした追加第 相試験において、下肢脱力感が認められた後、胸部異和感・胸苦しさ・背部痛・心窩部不快感が生じ被験者の判断で治験薬を中止している症例(症例 No.)がみられており、この症例は投与期間中下肢脱力感が持続し内服中止に伴い症状が消失しているものであることから、の「いずれの症状も軽度で特に処置(対症療法)なく消失」との説明は必ずしも事実を反映しているものではないと考える。また、申請前臨床試験において軽度の四肢の筋攣縮(申請者は中枢神経関連の有害事象としている)が1例報告されており、本薬投与中止後、処置を受けた後に改善したとされている。したがって、本薬の投与にあたっては、横紋筋融解症またはそれに関連した副作用の発現に留意し、症状を十分に観察した上で投与継続の可否を判断するよう注意喚起を行うことが必要であると考えます。

なお、細菌性肺炎に対する第 相二重盲検比較試験でみられた横紋筋融解症が疑われる症例については、「治験実施当時エマージェンシーが開封された時点で治験担当医師による臨床評価が行われていなかったため、当該試験の全ての解析から除外」とされているが、当該施設の治験担当医師、治験総括医師らによる症例検討会が実施され、本薬との因果関係は否定できないものと結論されていることを踏まえ、有害事象・副作用の集計対象とされている。

4) 高齢者における高用量投与の安全性について

高齢者(65歳以上)では健康成人(64歳以下)と比較して $t_{1/2}$ の延長、 AUC_0 の増大、累積尿中排泄率の低下が認められたことから(添付資料ト-14)、審査センターは申請者に対し、追加試験結果を踏まえ本薬396.3mg×2/日投与時の高齢者における安全性に着目して検討を求めた。

申請者は追加臨床試験結果より、65歳以上と65歳未満とを対比して、以下のように回答した。

高齢者の副作用、有害事象の発現率はFAS解析対象においてそれぞれ65歳以上8.2%(15/182例)、17.0%(31/182例)で65歳未満では12.2%(22/180例)、21.1%(38/180例)であり、PPS解析対象においてはそれぞれ65歳以上9.1%(15/165例)、18.6%(31/167例)で65歳未満では13.0%(22/169例)、22.1%(38/172例)であった。

臨床検査値異常変動、臨床検査値異常(有害事象)の発現率はFAS解析対象においてそれぞれ65歳以上7.8%(14/180例)、8.3%(15/180例)で65歳未満では5.7%(10/176例)、7.4%(13/176例)であり、PPS解析対象においてはそれぞれ65歳以上8.9%(14/158例)、9.5%(15/158例)で65歳未満では6.1%(10/165例)、7.9%(13/165例)であった。

有害事象の種類についても高齢者に特異的なものは認められなかった。

審査センターは以上の結果より、本薬の安全性に関し、特に高齢者において有害事象、副作用、臨床検査値異常変動、臨床検査値異常（有害事象）の発現率が必ずしも高いとはいえないと判断した。

5) NSAIDs との併用について

本薬は、*in vitro* においてエノキサシンに比べ強い GABA_A 受容体結合阻害作用を有していたこと、また、マウスにおいてエノキサシンの約 10 倍量で NSAIDs であるフェンブフェンとの併用により痙攣を発現したことをふまえ、添付文書案においてフェンブフェンとの併用を禁忌とし、その他の NSAIDs は併用注意とされている。

審査センターは、ニューキノロン系抗菌薬ではエノキサシンの他、ノルフロキサシン及び塩酸ロメフロキサシンにおいてもフェンブフェン及びフルルビプロフェンアキセチルとの併用は禁忌とされていることから、本薬でも同様にフルルビプロフェンアキセチルについても併用禁忌とすべきであると考ええる。また、本薬の臨床試験では、NSAIDs との併用が除外基準とされているため安全性情報が得られていないことから、本薬が市販された場合には、NSAIDs との併用について注意喚起を行うとともに、十分な情報収集が必要であると審査センターは考える。

6) 本薬の用法・用量の設定について

本薬の用法・用量の検討は前期及び後期第 相臨床試験において段階的に行われた。

その結果、後期第 相用量群間比較臨床試験において、呼吸器感染症、尿路感染症ともに臨床試験開始時に常用量と想定した用量よりも高用量が必要と申請者は判断し、呼吸器感染症では本薬 396.3mg × 2/日投与、尿路感染症では 264.2mg × 2/日投与が臨床推奨用量と考えた。これを受けて、第 1 回調査会指示事項回答における用法・用量の変更案では、

「通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 132.1 ~ 264.2mg を 1 日 2 回経口投与する。前立腺炎、胆嚢炎、胆管炎、細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎、コレラの場合には、通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 264.2mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、1 回用量は 396.3mg を上限とする。

肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合には、通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 264.2mg ~ 396.3mg を 1 日 2 回経口投与する。」と申請者は主張したが、本薬の最高用量である 396.3mg × 2/日投与での臨床検査値異常発現率が、それより低用量（132.1 ~ 264.2mg × 2/日）における臨床検査値異常発現率より高かったこと、高用量における評価症例数が少なかったことから、高用量における安全性について懸念が持たれ、追加試験が実施された。

審査センターは、追加試験結果を踏まえ、慢性呼吸器感染症における用法・用量は 396.3mg × 2/日で妥当と考える。しかし、尿路感染症、腸管感染症等には 264.2mg × 2/日で十分な試験成績が得られていることから、用法・用量として、

「通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 264.2mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 回用量は 396.3mg を上限とする。肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合には、通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 396.3mg を 1 日 2 回経口投与する。」

が妥当な設定と考える。

4．総合評価

審査センターは、追加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、本薬 396.3mg × 2/日投与における安全性は、有効性を考慮すると問題となるものではないと考える。ただし、臨床試験結果からは、呼吸器科領域以外では 264.2mg × 2/日の用量においても有効性が認められていることから、用法・用量としては、下記の案のとおりとすることが妥当であると判断する。この設定の妥当性については、専門協議での意見をふまえて判断したいと考える。

<用法・用量変更案>

通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 264.2mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 回用量は 396.3mg を上限とする。

肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染の場合には、通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 396.3mg を 1 日 2 回経口投与する。

審査報告(3)

平成 14 年 7 月 11 日

1. 品目の概要

販売名	原体 キスノン、プルリフロキサシン JZ、プルリフロキサシン(プルリフロキサシン JZ の小分け)
	製剤 キスノン錠 100、スオード錠 100
一般名	プルリフロキサシン
申請者	日本新薬株式会社(原体及び製剤製造承認申請) 明治製菓株式会社(製剤製造承認申請) 十全化学株式会社(原体製造承認申請)
申請年月日	平成 9 年 3 月 18 日(製造承認申請)

2. 審査の概要

審査センターは審査報告(2)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) 本薬の安全性について

本薬の安全性について専門委員より、追加実施された臨床試験の結果からは特に問題となる点はみられず、承認に際しては問題ないと思われる、との意見が出された。追加臨床試験で副作用及び有害事象の発現率が増加していることについて、ICH E2A ガイドライン公表による影響や、高用量であるということがオープンになっている試験であったことから、このような結果になった可能性はある、との意見が出された。また、中枢神経系(NSAIDS との併用)や循環器系に関する安全性、横紋筋融解症との関連性については、臨床での危険性が予期できるほどのエビデンスではないものの、市販後調査での確認が必要である、との意見が出された。

以上の意見を踏まえ審査センターは、追加臨床試験で副作用及び有害事象の発現率が増加していることについて、ICH E2A ガイドライン公表による影響や、高用量であるということがオープンになっている試験であったこと、との理由については客観的な裏付けがないものの、当初実施された臨床試験と追加臨床試験との間に実質的な安全性の差はないと判断し、本薬の高用量での安全性については大きな問題はないと判断した。

2) 用法・用量の設定について

通常用量を 264.2mg × 2/日、増量上限及び呼吸器科領域の通常用量を 396.3mg × 2/日とする用法・用量の設定については、専門委員からも妥当であるとの意見が出された。

3) 販売名について

販売名に含まれる用量記載について、「132.1mg」との記載が煩雑ではないかとの懸念から、販売名としては、1錠に含有する本薬 132.1mg が活性本体として 100mg に相当することを踏まえ、「キスノン錠 100」、「スオード錠 100」と変更することとされた。

それに伴い、用法・用量の記載として、活性本体としての用量を併記することとされた。

4) 効能・効果の記載について

効能・効果について、「抗菌薬の適応のガイドライン(改正)(案)」に定められた必要症例数に不足していたモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、シトロバクター属、及びプロテウス属については、臨床での菌消失率が100%であり、抗菌力も勘案してこれらの菌種を適応菌種として差し支えないと審査センターは判断した。

また、効能・効果の記載については「抗菌薬臨床評価のガイドライン」(1998年8月25日)に従って菌種及び疾患名の記載を変更することとした。

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] プルリフロキサシンの活性本体に感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シゲラ属、サルモネラ属(チフス菌、パラチフス菌を除く)、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、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属による下記感染症

- ・ 表在性皮膚感染症(急性表在性毛包炎、伝染性膿痂疹)、深在性皮膚感染症(蜂巣炎・丹毒、せつ、せつ腫症、よう、化膿性爪囲炎・ひょう疽)、慢性膿皮症(感染性粉瘤、化膿性汗腺炎、皮下膿瘍)
- ・ 肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創等の表在性二次感染
- ・ 急性上気道感染症群(扁桃炎、咽喉頭炎、急性気管支炎等)、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、気管支喘息等)、肺炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎
- ・ 胆嚢炎、胆管炎
- ・ 感染性腸炎、細菌性赤痢、サルモネラ症、コレラ
- ・ 内性器感染症(子宮内感染、子宮付属器炎)
- ・ 眼瞼炎、麦粒腫
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎

[用法・用量] 通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして1回264.2mg(活性本体として200mg)を1日2回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1回用量は396.3mg(活性本体として300mg)を上限とする。

肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染には、プルリフロキサシンとして 1 回 396.3mg
(活性本体として 300mg) を 1 日 2 回経口投与する。