

ム化二重遮蔽比較試験が国内 100 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群は本剤 400mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与、LVFX 群は LVFX 100mg を 1 日 3 回 10 日間経口投与することとされた。

投与された 253 例全例（本剤群：135 例、LVFX 群：118 例）が安全性解析対象とされ、対象外疾患 21 例を除いた 232 例（本剤群：123 例、LVFX 群：109 例）が FAS、FAS から併用薬違反等の 33 例を除いた 199 例（本剤群：112 例、LVFX 群：87 例）が PPS 及び有効性解析対象とされた。

背景因子については、PPS において、本剤群の併用薬なしの割合は、LVFX 群よりも高かった（本剤群：18.8%、LVFX 群：4.6%、 $p=0.003$ 、Fisher の正確検定）。また、本剤群の呼吸困難「 - 」の割合が LVFX 群よりも低く（本剤群：65.2%、LVFX 群：74.7%、 $p=0.123$ 、Wilcoxon 検定）、本剤群の胸痛「 - 」の割合が LVFX 群よりも高かった（本剤群：64.3%、LVFX 群：54.0%、 $p=0.149$ 、Fisher の正確検定）。

起炎菌が推定できた症例は、本剤群 59 例、LVFX 群 40 例であり、そのうち複数菌感染症例はそれぞれ 3 例認められた。単独菌感染の起炎菌で最も多かったのは、*S.pneumoniae* 43 例（本剤群：24 例、LVFX 群：19 例）、次いで、*H.influenzae* 34 例（本剤群：25 例、LVFX 群：9 例）であった。また、*S.pneumoniae* では、本剤群及び LVFX 群ともに PSSP が多く、本剤群の *H.influenzae* では、BLNAS が多かった。

有効性について、主要評価項目である投与終了時の臨床効果（有効率）【日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」の基準を参考に判定】は、本剤群で 99.1%（111/112 例）、LVFX 群で 94.3%（82/87 例）であり、群間差は 4.9%（95%信頼区間：[-0.3%、10.0%]）であり、95%信頼区間の下限値が、事前に設定した非劣性マージンである-10%を上回ったことから、非劣性が検証された。

また、投与終了時の細菌学的効果（菌消失率）は、両群ともに 100%（本剤群：59/59 例、LVFX 群：40/40 例）であり、投与終了 7 日後の細菌学的効果は、本剤群で 100%（50/50 例）、LVFX 群で 86.8%（33/38 例）であった。

安全性について、有害事象は、本剤群及び LVFX 群で 60/135 例（44.4%）93 件及び 51/118 例（43.2%）97 件に認められた。いずれかの群で発現率が 3%以上であった有害事象は、不眠症（本剤群：4/135 例<3.0%>、LVFX 群：9/118 例<7.6%>、以下、同順）、浮動性めまい（4/135 例<3.0%>、4/118 例<3.4%>）頭痛（5/135 例<3.7%>、9/118 例<7.6%>）、咽喉頭疼痛（5/135 例<3.7%>、3/118 例<2.5%>）、便秘（4/135 例<3.0%>、6/118 例<5.1%>）、下痢 6/135 例<4.4%>、8/118 例<6.8%>）であった。副作用は、本剤群及び LVFX 群で 21/135 例（15.6%）30 件及び 10/118 例（8.5%）14 件に認められ、いずれかの群で発現率が 3%以上の副作用は、下痢（4/135 例<3.0%>、4/118 例<3.4%>）であった。

臨床検査値異常変動は、本剤群及び LVFX 群で 56/134 例（41.8%）、106 件及び 57/117 例（48.7%）、107 件に認められた。いずれかの群で発現率が 3%以上のものは血中 CK 増加（5/129 例<3.9%>、5/114 例<4.4%>）、血中 LDH 増加（4/132 例<3.0%>、1/115 例<0.9%>）、血中 ALP 増加（5/132 例<3.8%>、6/114 例<5.3%>）、血中アミラーゼ増加（10/133 例<7.5%>、4/114 例<3.5%>）、好酸球

数増加 ( 5/131 例 < 3.8% >、9/115 例 < 7.8% > )、ALT 増加 ( 21/132 例 < 15.9% >、17/115 例 < 14.8% > )、AST 増加 ( 18/132 例 < 13.6% >、13/115 例 < 11.3% > )、血中ブドウ糖増加 ( 9/131 例 < 6.9% >、13/115 例 < 11.3% > )、血中カリウム増加 ( 6/131 例 < 4.6% >、2/115 例 < 1.7% > )、 $\gamma$ -GTP 増加 ( 2/132 例、< 1.5% >、4/115 例 < 3.5% > )、血中尿素増加 ( 1/132 例 < 0.8% >、4/115 例 < 3.5% > ) であった。副作用とされたものは、本剤群及び LVFX 群で 33/134 例 ( 24.6% )、57 件及び 23/117 例 ( 19.7% )、39 件に認められた。発現率が 3% 以上のものは、血中アミラーゼ増加 ( 8/133 例 < 6.0% >、2/114 例 < 1.8% > )、ALT 増加 ( 14/132 例 < 10.6% >、4/114 例 < 3.5% > )、AST 増加 ( 12/132 例 < 9.1% >、6/115 例 < 5.2% > )、血中カリウム増加 ( 4/131 例 < 3.1% >、0/115 例 < 0.0% > )、ALP 増加 ( 2/132 例 < 1.5% >、4/114 例 < 3.5% > )、血中ブドウ糖増加 ( 2/131 例 < 1.5% >、4/115 例 < 3.5% > ) であった。

LVFX 群と比較して本剤群で発現率が 2% 以上高かった有害事象 ( 臨床検査値異常変動含む ) は、喀血、軟便、血中 LDH 増加、血中アミラーゼ増加、好中球数増加、AST 増加、血中カリウム増加であり、うち副作用とされたものは、血中アミラーゼ増加、好中球数増加、AST 増加、血中カリウム増加であった。

死亡は、本剤群及び LVFX 群で各々 2 例に認められた。本剤群では急性心筋梗塞 1 例 ( 投与開始 9 日後に死亡 ) 及び肺の悪性新生物 1 例 ( 投与開始約 4 カ月後に死亡 )、LVFX 群では閉塞性気道障害 1 例 ( 投与開始 10 日目に死亡 ) 及び肺の悪性新生物 1 例 ( 投与開始約 2 カ月後に死亡 ) であった。いずれの死亡も本剤又は LVFX との因果関係は「関係なし」とされた。

**慢性呼吸器疾患の二次感染患者を対象とした PK/PD 試験【試験番号：61006 試験、公表論文：なし、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料】**

慢性呼吸器疾患 ( 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 ) の二次感染の患者を対象 ( 目標症例数：135 例 ) に、本剤の有効性及び安全性を検討し、本剤の AUC を PPK 解析により推定し、AUC/MIC の分布及び有効率との関係について、本剤の海外臨床試験成績との類似性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 72 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 日 1 回 400mg を経口投与することとされ、投与期間は、10 日間とされた。

主要評価項目は、海外臨床試験成績との類似性を検討するため、海外臨床試験において主要評価項目として設定された投与終了 7 日後の臨床効果 ( 有効率 ) とされた。副次的評価項目は、投与 3 日後、投与終了時及び投与終了 7 日後の日本化学療法学会の判定基準に基づく有効率とされた。

本剤が投与された 136 例全例が安全性解析対象とされ、対象外疾患の 1 例を除外した 135 例が FAS、FAS から除外基準違反 2 例、併用薬・併用療法違反 3 例、服薬期間不足 3 例及び主要評価判定不能 2 例を除外した 125 例が PPS 及び有効性解析対象とされた。また、PPS から起炎菌が確認されなかった 55 例を除外した 70 例が細

菌学的効果評価対象とされ、感受性未確認症例 4 例を除いた 66 例を対象に PK/PD について検討された。

主要評価項目の投与終了 7 日後の海外の判定基準に基づく有効率は 84.0% (105/125 例、95%信頼区間：[ 76.4, 89.9% ] ) であり、副次評価項目である投与 3 日後、投与終了時及び投与終了 7 日後の日本化学療法学会の判定基準に基づく有効率は各々 57.3% ( 71/124 例 )、87.8% ( 108/123 例 ) 及び 83.7% ( 103/123 例 ) であった。背景疾患別の投与終了 7 日後の海外の判定基準に基づく有効率は、気管支拡張症 70.0% ( 21/30 例 )、陳旧性肺結核 71.4% ( 10/14 例 )、肺線維症 85.7% ( 6/7 例 )、気管支喘息 88.9% ( 16/18 例 ) であり、その他の疾患 ( 慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、肺気腫 ) では 90%以上であった。

投与終了時及び投与終了 7 日後の細菌学的効果 ( 菌消失率 ) は、それぞれ 90.1% ( 64/71 株、95%信頼区間：[ 80.7, 95.9% ] )、85.9% ( 61/71 株、95%信頼区間：[ 75.6, 93.0% ] ) であった。

#### 細菌学的効果 ( 投与終了時の菌消失率 )

起炎菌	起炎菌数	消長			菌消失率 (%)	95%信頼区間
		消失	存続	不明		
<i>S. aureus</i> ( MSSA )	8	7	1	0	87.5	47.3, 99.7%
<i>S. pyogenes</i>	1	1	0	0	[ 1/1 ]	
<i>S. pneumoniae</i> ( PSSP )	6	5	0	1	[ 5/5 ]	
<i>S. pneumoniae</i> ( PISP )	5	5	0	0	[ 5/5 ]	
<i>S. pneumoniae</i> ( PRSP )	3	3	0	0	[ 3/3 ]	
小計	23	21	1	1	95.5	77.2, 99.9%
<i>M. ( B ) catarrhalis</i>	8	8	0	0	100.0	63.1, 100.0%
<i>K. pneumoniae</i>	5	3	1	1	[ 3/4 ]	
<i>H. influenzae</i> ( BLP )	1	1	0	0	[ 1/1 ]	
<i>H. influenzae</i> ( BLNAS )	9	9	0	0	100.0	66.4, 100.0%
<i>H. influenzae</i> ( BLNAR )	18	16	0	2	100.0	79.4, 100.0%
<i>H. influenzae</i> ( 耐性不明 )	2	2	0	0	[ 2/2 ]	
<i>H. parainfluenzae</i>	2	2	0	0	[ 2/2 ]	
<i>P. aeruginosa</i>	6	1	5	0	16.7	0.4, 64.1%
<i>S. maltophilia</i>	1	1	0	0	[ 1/1 ]	
小計	52	43	6	3	87.8	75.2, 95.4%
合計	75	64	7	4	90.1	80.7, 95.9%

菌消失率 (%) = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100

#### 細菌学的効果 ( 投与終了 7 日後の菌消失率 )

起炎菌	起炎菌数	消長			菌消失率 (%)	95%信頼区間
		消失	存続	不明		
<i>S. aureus</i> ( MSSA )	8	6	2	0	75.0	34.9, 96.8%
<i>S. pyogenes</i>	1	1	0	0	[ 1/1 ]	
<i>S. pneumoniae</i> ( PSSP )	6	5	0	1	[ 5/5 ]	
<i>S. pneumoniae</i> ( PISP )	5	5	0	0	[ 5/5 ]	
<i>S. pneumoniae</i> ( PRSP )	3	3	0	0	[ 3/3 ]	
小計	23	20	2	1	90.9	70.8, 98.9%
<i>M. ( B ) catarrhalis</i>	8	7	0	1	100.0	59.0, 100.0%
<i>K. pneumoniae</i>	5	3	2	0	[ 3/5 ]	
<i>H. influenzae</i> ( BLP )	1	1	0	0	[ 1/1 ]	
<i>H. influenzae</i> ( BLNAS )	9	8	1	0	88.9	51.8, 99.7%
<i>H. influenzae</i> ( BLNAR )	18	16	0	2	100.0	79.4, 100.0%
<i>H. influenzae</i> ( 耐性不明 )	2	2	0	0	[ 2/2 ]	

<i>H. parainfluenzae</i>	2	2	0	0	[ 2/2 ]	
<i>P. aeruginosa</i>	6	1	5	0	16.7	0.4, 64.1%
<i>S. maltophilia</i>	1	1	0	0	[ 1/1 ]	
小計	52	41	8	3	83.7	70.3, 92.7%
合計	75	61	10	4	85.9	75.6, 93.0%

菌消失率(%) = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100

有害事象は、47/136 例 (34.6%)、87 件に認められ、発現率が 3%以上の有害事象は、頭痛 7/136 例 (5.1%)、便秘 5/136 例 (3.7%) であった。副作用は、19/136 例 (14.0%)、26 件に認められた。

臨床検査値異常変動については 60/135 例 (44.4%)、111 件に認められ、発現率が 3%以上のものは、血中アミラーゼ増加 7/130 例 (5.4%)、好酸球数増加 8/133 例 (6.0%)、ALT 増加 19/135 例 (14.1%)、AST 増加 20/135 例 (14.8%)、γ-GTP 増加 4/133 例 (3.0%)、血中ブドウ糖増加 13/133 例 (9.8%)、血中 Cr 増加 6/133 例 (4.5%)、血中カリウム増加 4/133 例 (3.0%) であった。また、副作用とされたものは 26/135 例 (19.3%)、49 件であり、発現率が 3%以上のものは、血中アミラーゼ増加 5/130 例 (3.8%)、ALT 増加 13/135 例 (9.6%)、AST 増加 14/135 例 (10.4%)、γ-GTP 増加 4/133 例 (3.0%) であった。

重篤な有害事象として、放線菌症、CO<sub>2</sub>ナルコーシス、気胸、肺線維症、心房細動、血圧低下、不安及び急性心不全が各々 1 例認められた。本剤との因果関係は放線菌症、CO<sub>2</sub>ナルコーシス、肺線維症、心房細動、不安及び急性心不全が「関係なし」、気胸及び血圧低下が「関係ないらしい」であった。

死亡は 2 例 (急性心不全及び急性心筋梗塞) に認められた。いずれの死亡も、本剤との因果関係は「関係なし」とされた。

**マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎及び急性気管支炎を含む下気道感染症患者を対象とした一般臨床試験【試験番号：61008 試験、公表論文：なし、実施期間：20 年 月 ~ 20 年 月、評価資料】**

マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎及び急性気管支炎を含む下気道感染症患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 51 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、投与期間は 7 ~ 10 日間とされた。

本剤が投与された 144 例全例 (市中肺炎：105 例、急性気管支炎：19 例、対象外疾患 20 例) が安全性解析対象とされ、対象外疾患 20 例を除外した 124 例 (市中肺炎：105 例、急性気管支炎：19 例) が FAS、FAS から選択基準違反等の 22 例を除外した 102 例 (市中肺炎：89 例、急性気管支炎：13 例) が PPS 及び有効性解析対象とされた。PPS から投与前の細菌学的検査で起炎菌が確認出来なかった 60 症例を除いた 42 例 (市中肺炎：37 例、急性気管支炎：5 例) が、細菌学的効果評価対象とされた。

主要評価項目である投与終了時の臨床効果 (有効率) 【日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」の基準を参考に判定】は、99.0%

(101/102 例、95%信頼区間：[ 94.7%, 100% ] )であった。また、投与終了投与3日後及び7日後の有効率は、63.0% ( 63/100 例、95%信頼区間：[ 52.8%, 72.4% ] )及び98.0% ( 97/99 例、95%信頼区間：[ 92.9%, 99.8% ] )であった。対象疾患別の投与終了時の有効率、投与終了時及び投与7日後の起炎菌別の細菌学的効果を以下に示す。

### 対象疾患別の有効率（投与終了時）

対象疾患	例数	臨床効果		有効率 (%)	95% 信頼区間
		有効	無効		
全体	102	101	1	99.0	94.7, 100.0%
市中肺炎	89	88	1	98.9	93.9, 100.0%
マイコプラズマ肺炎（混合感染を含む）	20	20	0	100.0	83.2, 100.0%
マイコプラズマ肺炎	16	16	0	100.0	79.4, 100.0%
細菌性肺炎 + マイコプラズマ肺炎	1	1	0	[1/1]	
マイコプラズマ肺炎 + クラミジア肺炎 <sup>a)</sup>	3	3	0	[3/3]	
クラミジア肺炎（混合感染を含む）	16	15	1	93.8	69.8, 99.8%
クラミジア肺炎	11	10	1	90.9	58.7, 99.8%
細菌性肺炎 + クラミジア肺炎	2	2	0	[2/2]	
マイコプラズマ肺炎 + クラミジア肺炎 <sup>a)</sup>	3	3	0	[3/3]	
細菌性肺炎	56	56	0	100.0	93.6, 100.0%
急性気管支炎	13	13	0	100.0	75.3, 100.0%
クラミジア急性気管支炎（混合感染を含む）	1	1	0	[1/1]	
クラミジア急性気管支炎	1	1	0	[1/1]	
細菌性急性気管支炎	12	12	0	100.0	73.5, 100.0%

a) : マイコプラズマ肺炎（混合感染含む）及びクラミジア肺炎（混合感染含む）にある「マイコプラズマ肺炎 + クラミジア肺炎」はマイコプラズマ肺炎として集計した。

### 細菌学的効果（投与終了時の菌消失率）

対象疾患	例数	細菌学的効果					消失率 (%)	95%信頼区間
		消失	減少	一部消失	存続	判定不能		
全体	42	32	0	6	0	4	84.2	68.7, 94.0%
市中肺炎	37	27	0	6	0	4	81.8	64.5, 93.0%
マイコプラズマ肺炎（混合感染を含む）	11	6	0	3	0	2	66.7	29.9, 92.5%
マイコプラズマ肺炎	7	6	0	0	0	1	100.0	54.1, 100.0%
細菌性肺炎 + マイコプラズマ肺炎	1	0	0	1	0	0	[0/1]	-
マイコプラズマ肺炎 + クラミジア肺炎*	3	0	0	2	0	1	[0/2]	-
クラミジア肺炎（混合感染を含む）	6	0	0	4	0	2	[0/4]	-
クラミジア肺炎	1	0	0	0	0	1	-	-
細菌性肺炎 + クラミジア肺炎	2	0	0	2	0	0	[0/2]	-
マイコプラズマ肺炎 + クラミジア肺炎*	3	0	0	2	0	1	[0/2]	-
細菌性肺炎	23	21	0	1	0	1	95.5	77.2, 99.9%
急性気管支炎	5	5	0	0	0	0	[5/5]	-
細菌性急性気管支炎	5	5	0	0	0	0	[5/5]	-

菌消失率(%) = 消失(推定消失)例数/消失、減少、一部消失及び存続例数×100

\* : マイコプラズマ肺炎（混合感染含む）及びクラミジア肺炎（混合感染含む）にある「マイコプラズマ肺炎 + クラミジア肺炎」は重複集計

### 細菌学的効果（投与終了7日後の菌消失率）

対象疾患	例数	細菌学的効果	消失率	95%信頼区間
------	----	--------	-----	---------

		消失	減少	一部消失	存続	判定不能		
全体	42	31	0	5	1	5	83.8	68.0,93.8%
市中肺炎	37	26	0	5	1	5	81.3	63.6,92.8%
マイコプラズマ肺炎(混合感染を含む)	11	6	0	3	0	2	66.7	29.9,92.5%
マイコプラズマ肺炎	7	6	0	0	0	1	100.0	54.1,100.0%
細菌性肺炎+マイコプラズマ肺炎	1	0	0	1	0	0	[0/1]	-
マイコプラズマ肺炎+クラミジア肺炎*	3	0	0	2	0	1	[0/2]	-
クラミジア肺炎(混合感染を含む)	6	0	0	4	0	2	[0/4]	-
クラミジア肺炎	1	0	0	0	0	1	-	-
細菌性肺炎+クラミジア肺炎	2	0	0	2	0	0	[0/2]	-
マイコプラズマ肺炎+クラミジア肺炎*	3	0	0	2	0	1	[0/2]	-
細菌性肺炎	23	20	0	0	1	2	95.2	76.2,99.9%
急性気管支炎	5	5	0	0	0	0	[5/5]	-
細菌性急性気管支炎	5	5	0	0	0	0	[5/5]	-

菌消失率(%) = 消失(推定消失)例数/消失、減少、一部消失及び存続例数×100

\* : マイコプラズマ肺炎(混合感染含む)及びクラミジア肺炎(混合感染含む)にある「マイコプラズマ肺炎+クラミジア肺炎」は重複集計

有害事象は、49/144例(34.0%)、92件に認められ、発現率が3%以上の有害事象は、頭痛8/144例(5.6%)、下痢11/144例(7.6%)であった。副作用は、18/144例(12.5%)、27件であり、発現率が3%以上の副作用は下痢5/144例(3.5%)であった。

臨床検査値異常変動は73/143例(51.0%)、141件に認められ、発現率が3%以上のものは、血中CPK増加6/140例(4.3%)、血中ALP増加6/143例(4.2%)、血中アミラーゼ増加6/142例(4.2%)、好酸球増加8/143例(5.6%)、ALT増加19/143例(13.3%)、AST増加13/143例(9.1%)、γ-GTP増加9/142例(6.3%)、血中ブドウ糖増加13/140例(9.3%)、尿中Cr増加7/143例(4.9%)、尿中蛋白陽性8/143例(5.6%)、血中カリウム増加5/142例(3.5%)であった。副作用とされたものは42/143例(29.4%)76件に認められ、発現率が3%以上のものは、血中アミラーゼ増加6/142例(4.2%)、好酸球数増加5/143例(3.5%)、ALT増加15/143例(10.5%)、AST増加8/143例(5.6%)、γ-GTP増加7/142例(4.9%)、尿中蛋白陽性5/143例(3.5%)であった。

重篤な有害事象は、心不全、肺炎、肺結核、発疹、肝腫瘤及び入院(解熱及びX線において改善傾向にあったものの、患者の強い希望により他院に入院)が各1例であった。発疹は中等度であり、因果関係は「関係あるかもしれない」、入院は中等度であり、因果関係は「関係なし」、他の事象はいずれも重篤であり、因果関係は「関係なし」とされた。他の重要な有害事象として、有害事象による中止例2例、低血糖症及び血圧低下が各1例認められた。中止例2例の内訳は、「インフルエンザによる投与中止例」及び「AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、γ-GTP増加、ALP増加、尿中ブドウ糖陽性による投与中止」であった。γ-GTP増加の1件が重度であり、他は中等度又は軽度であった。

心電図の異常変動として、心電図QT延長が1例認められ、因果関係は「関係ないらしい」と判定された。また、低血糖症が1例認められ、因果関係は「関係なし」

とされた。

**副鼻腔炎、咽喉頭炎及び扁桃炎患者を対象とした一般臨床試験【試験番号：61009  
試験、公表論文：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】**

副鼻腔炎、咽頭・喉頭炎及び扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）の患者を対象（目標症例数：副鼻腔炎 25 例、咽喉頭炎・扁桃炎・扁桃周囲炎 42 例、計 67 例）に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 13 施設で実施された。

用法・用量は本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、投与期間は 10 日間とされた。

本剤が投与された 71 例全例が安全性解析対象及び FAS とされた。FAS から、併用薬・併用療法違反 2 例、観察項目又は実施時期・期間の不備（主要評価項目判定不能）3 例を除いた 66 例（副鼻腔炎 25 例、咽喉頭炎 20 例、扁桃炎 21 例）が PPS 及び有効性解析対象とされた。PPS から起炎菌が確認されなかった 8 例を除いた 58 例（副鼻腔炎 20 例、咽喉頭炎 19 例、扁桃炎 19 例）が細菌学的効果評価対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時の各疾患別の臨床効果（有効率）は、副鼻腔炎 92.0%（23/25 例、95%信頼区間：[ 74.0, 99.0% ]）、咽喉頭炎 85.0%（17/20 例、95%信頼区間：[ 62.1, 96.8% ]）、扁桃炎 95.2%（20/21 例、95%信頼区間：[ 76.2, 99.9% ]）であった。投与 3 日後の有効率は、副鼻腔炎 60.0%（15/25 例、95%信頼区間：[ 38.7, 78.9% ]）、咽喉頭炎 45.0%（9/20 例、95%信頼区間：[ 23.1, 68.5% ]）、扁桃炎 57.1%（12/21 例、95%信頼区間：[ 34.0, 78.2% ]）であった。投与終了 7 日後の有効率は、副鼻腔炎 91.3%（21/23 例、95%信頼区間：[ 72.0, 98.9% ]）、咽喉頭炎 89.5%（17/19 例、95%信頼区間：[ 66.9, 98.7% ]）、扁桃炎 95.0%（19/20 例、95%信頼区間：[ 75.1, 99.9% ]）であった。また、細菌学的効果評価対象 58 例のうち、投与終了時において判定不能であった扁桃炎の 1 例を除いた 57 例全例で、消失（推定消失）が認められた。

安全性について、有害事象は、12/71 例（16.9%）、14 件に認められ、副作用は、4/71 例（5.6%）、5 件に認められた。5 件の内訳は、軟便 2 件、消化器不調、胃不快感及び発疹が各々 1 例であった。

臨床検査値異常変動は 36/69 例（52.2%）46 件に認められ、発現率が 3%以上のものは、白血球数減少 2/67 例（3%）、AST 増加 2/67 例（3%）、抱合ビリルビン増加 3/67 例（4.5%）、血中ビリルビン増加 3/67 例（4.5%）、 $\gamma$ -GTP 増加 5/67 例（7.5%）、血中ブドウ糖減少 5/67 例（7.5%）、血中ブドウ糖増加 6/67 例（9.0%）、血中 Cr 増加 2/67 例（3.0%）、血中 BUN 増加 2/67 例（3.0%）、尿中蛋白陽性 2/67 例（3.0%）、血中クロライド減少 2/67 例（3.0%）、血中カリウム増加 3/67 例（4.5%）であった。副作用とされたものは 10/69 例（14.5%）13 件であり、発現率が 3%以上のものは尿中蛋白陽性 2/67 例（3.0%）であった。

重篤な有害事象として血中 CK 増加 1 例が認められたが、因果関係は「関係ないらしい」とされ、その後回復した。また、死亡は認められなかった。

**ペニシリン耐性肺炎球菌を起炎菌とする呼吸器感染症患者を対象とした非盲検非対照試験【試験番号：61010 試験、公表論文：なし、実施期間：20■■■年■■■月～20■■■年■■■月、評価資料】**

ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）を起炎菌とする呼吸器感染症患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 57 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 400mg を 1 日 1 回、7～10 日間経口投与することとされた。

本剤が投与された 99 例（市中肺炎：68 例、慢性呼吸器疾患の二次感染：19 例、急性気管支炎：12 例）全例が安全性解析対象及び FAS とされ、FAS から選択基準違反等の 16 例を除外した 83 例（市中肺炎：56 例、慢性呼吸器疾患の二次感染：18 例、急性気管支炎：9 例）が PPS とされた。PPS から起炎菌が検出されなかった 16 例及び検査未実施の 1 例の計 17 例を除いた 66 例（市中肺炎：44 例、慢性呼吸器疾患の二次感染：15 例、急性気管支炎：7 例）が細菌学的解析対象とされた。細菌学的解析対象から起炎菌として肺炎球菌の検出がなかった 15 例を除いた 51 例（市中肺炎：33 例、慢性呼吸器疾患の二次感染：14 例、急性気管支炎：4 例）が肺炎球菌解析対象及び有効性解析対象とされた。

有効性について、起炎菌別の有効率を以下に示す。

**起炎菌別の有効率（投与終了時）**

起炎菌	対象例数	臨床効果		有効率 (%)	95%信頼区間
		有効	無効		
<i>S. pneumoniae</i>	51	49	2	96.1	86.5, 99.5%
PRSP	9	8	1	88.9	51.8, 99.7%
PISP	16	15	1	93.8	69.8, 99.8%
PSSP	22	22	0	100.0	84.6, 100.0%
耐性不明	4	4	0	[4/4]	-

有効率 (%) = 有効例数 / 解析対象例数 × 100

PRSP が検出され無効であった 1 例は、セフェム系、マクロライド系に耐性の多剤耐性 PRSP【多剤耐性 PRSP：キノロン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬のいずれか 2 剤以上の耐性を示した肺炎球菌】による軽症の肺炎であり、投与 3 日目に菌が消失し、症状は改善中であったが、投与 3 日目に中等度の肝機能検査値増加のために投与を中止した症例であった。本例は本剤投与終了後、パニペナム/ベタミプロン（5 日間）及びアジスロマイシン（AZM）（3 日間）が投与され、改善している。また、PISP が検出され無効とされた 1 例は、マクロライド耐性 PISP による重症肺炎で投与 4 日目に菌が消失したが、症状が悪化したため投与 4 日目に中止した症例であった。本例は、本剤の投与中止後、イミペナム/シラスタチン（8 日間）、クラリスロマイシン（CAM）（5 日間）及び AZM（3 日間）が投与され、改善している。他の多剤耐性の肺炎球菌分離症例（14 例）はいずれも有効例であった。

安全性について、有害事象は、38/99 例（38.4%）、60 件に認められ、発現率が

3%の有害事象は、鼻咽頭炎 3/99 例 (3.0%)、味覚異常 3/99 例 (3.0%)、頭痛 3/99 例 (3.0%)、下痢 3/99 例 (3.0%)、口内炎 4/99 例 (4.0%)、背部痛 5/99 例 (5.1%) であった。副作用は 17/99 例 (17.2%)、28 件に認められ、発現率が 3%以上の副作用は、味覚異常 3/99 例 (3%) であった。

臨床検査値異常変動については、56/99 例 (56.6%)、107 件に認められ、発現率が 3%以上のものは、血圧低下 5/99 例 (5.1%)、血中 CK 増加 3/99 例 (3.0%)、血中 LDH 増加 3/99 例 (3.0%)、血中 ALP 増加 3/99 例 (3.0%)、血中アミラーゼ増加 5/98 例 (5.1%)、好酸球数増加 3/99 例 (3.0%)、ALT 増加 16/99 例 (16.2%)、AST 増加 12/99 例 (12.1%)、血中ビリルビン増加 4/99 例 (4.0%)、 $\gamma$ -GTP 増加 3/99 例 (3.0%)、血中ブドウ糖増加 7/98 例 (7.1%)、尿中 RBC 陽性 2/66 例 (3.0%)、尿中 WBC 陽性 2/66 例 (3.0%)、尿中蛋白陽性 6/97 例 (6.2%)、血中クロライド減少 3/99 例 (3.0%)及び血中カリウム増加 3/99 例 (3.0%)であった。副作用は 30/99 例 (30.3%) 52 件に認められ、発現率が 3%以上のものは、血中 ALP 増加 3/99 例 (3.0%)、血中アミラーゼ増加 4/98 例 (4.1%)、ALT 増加 13/99 例 (13.1%)、AST 増加 7/99 例 (7.1%)、 $\gamma$ -GTP 増加 3/99 例 (3.0%) であった。

重篤な有害事象として、クロストリジウム性大腸炎、ウイルス性腸炎、不全片麻痺及びCRP増加が各々1例に認められた。クロストリジウム性大腸炎は、因果関係が「多分関係あり」とされ、投与中止の7日後に回復した。他の症例の因果関係は「関係なし」とされた。重度の有害事象として、血圧上昇、好中球数減少及び血中ブドウ糖増加がそれぞれ1例に認められた。他の重要な有害事象として、心電図QT<sub>c</sub>間隔延長1例、血圧上昇1例、同一症例にAST増加、ALT増加、血中ALP増加及び $\gamma$ -GTP増加1例、好中球数減少及び白血球数減少1例認められた。QT<sub>c</sub>間隔変化が60msecを超えた症例が4例7件に認められたが、心電図所見検討会にて臨床上一問題ないと判断された (Bazettの補正式)。なお、死亡は認められなかった。

**急性中耳炎又は慢性中耳炎の急性増悪患者を対象とした非盲検非対照試験【試験番号：61011 試験、公表論文：なし、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月、評価資料】**

急性中耳炎又は慢性中耳炎の急性増悪の患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 16 施設にて実施された。

用法・用量は、本剤 400mg を 1 日 1 回経口投与することとされ、投与期間は 7 日間とされた。

本剤が投与された 50 例全例 (急性中耳炎：35 例、慢性中耳炎の急性増悪：15 例) が、安全性解析対象及び FAS とされた。FAS から服薬期間不足 1 例、併用薬・併用療法違反 2 例を除いた 47 例が PPS 及び有効性解析対象とされた。PPS から起炎菌が検出されなかった 3 例を除いた 44 例が、細菌学的効果評価対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時の臨床効果 (有効率) は、87.2% (41/47 例、95%信頼区間：[ 74.3, 95.2% ] ) であった。投与 3 日後及び投与終了 7 日後の有効率は、各々 42.6% (20/47、95%信頼区間：[ 28.3, 57.8% ] )、81.8% (36/44、95%信頼区間：[ 67.3, 91.8% ] ) であった。また、投与終了時及び投与

終了7日後の菌消失率は、それぞれ93.2%(41/44例、95%信頼区間:[81.3, 98.6%])、92.7%(38/41例、95%信頼区間:[80.1, 98.5%])であった。

安全性について、有害事象は、16/50例(32.0%)30件に認められ、発現率が3%以上の有害事象は、鼻咽頭炎2/50例(4.0%)、外耳炎3/50例(6.0%)、下痢2/50例(4.0%)、腹痛2/50例(4.0%)、軟便2/50例(4.0%)、嘔吐2/50例(4.0%)、発疹2/50例(4.0%)であった。副作用は、5/50例(10.0%)8件に認められ、発現率が3%以上の副作用は、軟便2/50例(4.0%)であった。

臨床検査値異常変動については、25/50例(50.0%)、42件に認められ、発現率が3%以上のものは、血中CPK増加3/50例(6.0%)、血中ブドウ糖減少3/50例(6.0%)、血中ブドウ糖増加9/50例(18.0%)、尿中白血球陽性3/50例(6.0%)、尿中蛋白陽性6/50例(12.0%)であり、副作用とされたものは2/50例(4.0%)4件に認められた。

また、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### (4) 外国の臨床試験

##### 1) 第I相/臨床薬理試験

###### 光過敏性試験 (AI464006 試験、評価資料)

健康成人を対象に、本剤の光過敏性を検討することを目的としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。本剤群(1日1回400mg又は800mgを6日間反復経口投与)には、それぞれ11例、10例が組み入れられた。本剤400mgは、UVA(320~400nm)、UVB(290~320nm)、可視領域(400~700nm)及び連続スペクトル(200~700nm)下において、明らかな光過敏性は認められなかった。

有害事象は本剤群で16/21例(76%)39件認められ、主な有害事象は頭痛6/21例(29%)、発疹4/21例(19%)、腹痛3/21例(14%)であった。プラセボ群では5/10例(50%)11件認められ、主な有害事象は臨床検査値異常(ALT増加、AST増加)3/10例(30%)、頭痛2/10例(20%)、 $\gamma$ -GTP増加2/10例(20%)であった。副作用は本剤群で10/21例(48%)15件認められ、主な副作用は発疹3/21例(14%)、結膜炎2/21例(10%)であった。

臨床検査値異常変動は本剤群で2/21例(10%)であり、いずれも血中重炭酸塩減少であった。

###### 28日間反復投与試験 (AI464008 試験、評価資料)

健康成人を対象に、本剤28日間反復投与時の安全性及び忍容性を検討することを目的としたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。本剤群(1日1回400mgを28日間反復経口投与)には、32例が組み入れられた。

有害事象は本剤群で22/32例(69%)57件認められ、主な有害事象は発疹8/32例(25%)、そう痒症5/32例(16%)、頭痛4/32例(13%)、悪心4/32例(13%)、臨床検査値異常(ALT増加、アミラーゼ増加)4/32例(13%)、浮動性めまい4/32例(13%)であった。プラセボ群では5/13例(39%)17件認められ、主な有害事象は頭痛4/13例(31%)、便秘2/13例(15%)、CK増加2/13例(15%)、そう痒

症 2/13 例 (15%) であった。副作用は本剤群で 19/32 例 (59%) 44 件に認められ、主な副作用は発疹 6/32 例 (19%)、頭痛 4/32 例 (13%)、悪心 4/32 例 (13%)、浮動性めまい 4/32 例 (13%)、そう痒症 4/32 例 (13%) であった。

臨床検査値異常変動は本剤群で 30/32 例 (94%) で認められ、主な臨床検査値異常変動はアルブミン減少 17/32 例 (53%)、好中球数減少 13/32 例 (41%)、CK 増加 2/7 例 (29%)、ALT 増加 9/32 例 (28%)、血中カリウム増加 9/32 例 (28%) であった。プラセボ群では 12/13 例 (92%) で認められ、主な臨床検査値異常変動はリパーゼ増加 1/2 例 (50%)、アルブミン減少 6/13 例 (46%)、血中カリウム増加 3/13 例 (23%) であった。

#### **薬物動態試験 (AI464031 試験、評価資料)**

健康成人男子 8 例を対象に、<sup>14</sup>C-GRNXを含む本剤 600mgを単回経口投与時の薬物動態及び安全性を評価することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は、1 例に頭痛 (中等度) が認められた。副作用は認められなかった。

#### **バイオアベイラビリティ (BA) 試験 (AI464032 試験、評価資料)**

健康成人 14 例を対象に、点滴静注剤 (GRNX 600mg 単回静脈内投与) に対する経口剤 (本剤 600mg 単回経口投与) の BA を評価することを目的とした 2×2 クロスオーバー試験が実施された。

有害事象は点滴静注剤投与群で 9/14 (64%) 11 件、経口剤投与群で 3/14 例 (21%) 3 件認められ、点滴静注剤投与群では注射部位反応 9/14 例 (64%) が多く認められた。経口剤投与群では頭痛、浮動性めまい (各 1 例) が認められ、副作用とされた。

臨床検査値異常変動は点滴静注剤投与群で血小板数減少、血中カリウム増加、 $\gamma$ -GTP 増加 (各 1 例) が認められ、経口剤投与群では ALP 増加、 $\gamma$ -GTP 増加 (各 1 例) が認められた。

#### **肺組織移行性試験 (AI464048 試験、評価資料)**

肺生検又は切除施行被験者 27 例を対象に、本剤 600mg を単回経口投与時の肺実質組織中濃度/血漿中濃度の比を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は、26/27 例 (96%) 43 件に認められ、主な有害事象は、疼痛 26/27 例 (96%)、悪心 4/27 例 (15%)、そう痒 3/27 例 (11%)、低血圧 2/27 例 (7%) であった。副作用は認められなかった。

#### **肺マクロファージ等移行試験 (AI464049 試験、評価資料)**

健康成人 24 例を対象に、気管支粘膜、肺胞上皮被覆液、肺胞マクロファージ内及び血漿中の GRNX 濃度を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は、8/24 例 (33%) 14 件に認められ、主な有害事象は、発熱 2/24 例 (8%)、咽頭炎 5/24 例 (21%)、咳嗽 3/24 例 (13%) であった。副作用は認められなかつ

た。

#### **乳汁性移行試験 (AI464061 試験、評価資料)**

授乳婦 6 例を対象に、乳汁中への本剤の分泌の程度を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は、4/6 例 (67%) 6 件に認められ、味覚障害が 2 例、顔面浮腫、鼻乾燥、悪心、そう痒がそれぞれ 1 例認められた。そのうち、悪心、鼻乾燥、味覚障害が副作用とされた。

#### **モルヒネとの薬物相互作用試験 (AI464038 試験、評価資料)**

健康成人 24 例を対象に、本剤の薬物動態に及ぼす静脈内投与時のモルヒネの影響を検討することを目的とした 4×4 クロスオーバー試験が実施された。

有害事象は本剤単独群で 8/22 例 (36%) 17 件、モルヒネ単独群で 17/23 例 (74%) 64 件、モルヒネ投与後本剤投与群で 18/22 例 (82%) 59 件、本剤投与後モルヒネ投与群で 18/21 例 (86%) 85 件に認められた。副作用は 22/22 例 (100%) 105 件で認められ、主な副作用はそう痒症 14/22 例 (64%)、悪心 9/22 例 (41%)、注射部位反応 8/22 例 (36%)、浮動性めまい 7/32 例 (32%) であった。

#### **ジゴキシンとの薬物相互作用試験 (AI464050 試験、評価資料)**

健康成人 16 例を対象に、ジゴキシンの定常状態下薬物動態に及ぼす本剤の影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は本剤単独群で 3/15 例 (20%) 5 件、ジゴキシン単独群で 8/16 例 (50%) 11 件、本剤+ジゴキシン群で 7/16 例 (44%) 19 件に認められた。本剤の副作用は 6/16 例 (38%) 10 件に認められ、主な副作用は、悪心 3/16 例 (19%)、AV ブロック 2/16 例 (13%)、浮動性めまい 2/16 例 (13%) であった。

#### **乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムとの薬物相互作用試験 (AI464057 試験、評価資料)**

健康成人 20 例を対象に、本剤の薬物動態に乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムが及ぼす影響を検討することを目的としたランダム化非盲検試験が実施された。

有害事象は、本剤と乾燥水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムの同時投与併用群で 2/9 例 (22%) 4 件 (疼痛、腹痛、悪心及び直腸出血、各 1 件) に認められ、その内、腹痛、悪心及び直腸出血は副作用とされた。

#### **オメプラゾールとの薬物相互作用試験 (AI464058 試験、評価資料)**

健康成人 14 例を対象に、オメプラゾールが本剤の BA に及ぼす影響を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は、本剤単独群で 3/14 例 (21%)、オメプラゾール単独群で 6/14 例 (43%) 18 件、本剤+オメプラゾール群で 5/12 例 (25%) 9 件に認められた。本剤の副作用

は 5/14 例 (36%) 11 件に認められ、主な副作用は、頭痛 3/14 例 (21%)、悪心 2/14 例 (14%) であった。

#### **腎機能障害被験者を対象とした単回投与試験 (AI464047 試験、評価資料)**

26 例の被験者 (腎機能障害が無い患者も含む) を対象に、本剤 600mg 単回経口投与時の薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は、12/25 例 (48%) 34 件に認められ、主な有害事象は、頭痛 3/25 例 (12%) 及び浮動性めまい 3/25 例 (12%) であった。副作用は、5/25 例 (19%) 5 件に認められた。臨床検査値異常変動では、プロトロンビン時間延長 1/1 例 (100%) 及び尿中蛋白増加 1/16 例 (6%) が認められ、うちプロトロンビン時間延長が副作用とされた。

#### **肝機能障害被験者を対象とした単回投与試験 (AI464052 試験、評価資料)**

20 例の被験者 (肝機能障害が無い患者も含む) を対象に、本剤 600mg 単回経口投与時の薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が実施された。

有害事象は 3/20 例 (15%) 4 件 (過敏症、心室性二段脈、下痢及び臨床検査値異常 < 血中ブドウ糖の増加及び減少 >、各 1 件) に認められた。うち、副作用は、1/20 例 (5%) 2 件 (過敏症及び下痢、各 1 件) とされた。

## **2) 第 相/第 相試験**

#### **慢性気管支炎の急性増悪を対象とした第 相試験 (AI464003 試験、評価資料)**

慢性気管支炎の急性増悪患者を対象に、本剤 1 日 1 回 400mg の 5 日間経口投与時と 10 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。

有害事象は、本剤 5 日間投与群で 75/147 例 (51%) 認められ、主な有害事象は呼吸困難及び喀痰増加が各々 10% であった。うち、副作用は 30/147 例 (20%) であった。10 日間投与群で 65/147 例 (44%) に有害事象が認められ、うち、副作用は 24/147 例 (16%) であった。主な臨床検査値異常変動は、5 日間投与群で血中ブドウ糖増加 9/36 例 (25%) 及び血中重炭酸塩増加 21/105 例 (20%) であり、10 日間投与群では血中ブドウ糖増加 10/40 例 (25%) 及び血中重炭酸塩増加 20/109 例 (18%) であった。

#### **市中肺炎患者を対象とした第 相試験 (AI464004 試験、評価資料)**

市中肺炎患者を対象に、本剤 1 日 1 回 400mg を 10 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照多施設共同試験が実施された。

有害事象は 131/208 例 (63%) に認められ、主な有害事象は呼吸異常であった。この内 53/208 例 (25%) が副作用とされた。主な臨床検査値異常変動は、AST 増加 19/178 例 (11%)、ALT 増加 22/177 例 (12%)、血中ブドウ糖増加 8/31 例 (26%) 及び血中重炭酸塩増加 25/157 例 (16%) であった。

重篤な副作用として、中等度の腹痛が 1 例に認められた。また、死亡例は 1 例 (83

歳、白人女性)認められ、治験薬投与7日目に急性呼吸不全で集中治療室に収容され、2日後に両側性肺炎が原因で死亡した。本剤との因果関係は否定されている。

#### **急性細菌性副鼻腔炎患者を対象とした第 相試験 (AI464005 試験、評価資料)**

急性細菌性副鼻腔炎患者を対象に、本剤 1 日 1 回 400mg の 5 日間経口投与時と 10 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照多施設共同試験が実施された。

有害事象は、5 日間投与群で 73/262 例 (28%) に、10 日間投与群では 117/281 例 (42%) に認められた。副作用は各々 33/262 例 (13%) 及び 59/281 例 (21%) に認められた。主な臨床検査値異常変動は 5 日間投与群では、ヘモグロビン減少 23/234 例 (10%)、白血球数減少 27/245 例 (11%)、好中球数減少 29/245 例 (12%)、ALT 増加 22/229 例 (10%)、血中ブドウ糖増加 9/81 例 (11%)、血中重炭酸塩減少 49/232 例 (21%) であり、10 日間投与群では白血球数減少 30/252 例 (12%)、好中球数減少 26/254 例 (10%)、ALT 増加 24/237 例 (10%) 及び血中重炭酸塩減少 43/224 例 (19%) であった。重篤な副作用として、10 日間投与群の胸部圧迫及び呼吸困難 1 例であった。

#### **軽症から中等症の市中肺炎患者を対象とした第 相試験 (AI464017 試験、評価資料)**

軽症から中等症の市中肺炎患者を対象に、CAM を対照として本剤 1 日 1 回 400mg を 5 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。

本剤群の有害事象は、115/154 例 (75%) に認められ、主な有害事象は、頭痛 15/154 例 (10%)、下痢 21/154 例 (14%)、呼吸異常 20/154 例 (13%)、咳嗽 15/154 例 (10%)、喀痰増加 16/154 例 (10%) であった。副作用は 60/154 例 (39%) に認められ、主な副作用は下痢 20/154 例 (13%) であった。CAM 投与群の有害事象は 122/156 例 (78%) に認められ、主な有害事象は頭痛 26/156 例 (17%)、味覚異常 26/156 例 (17%)、下痢 25/156 例 (16%)、呼吸異常 23/156 例 (15%)、咳嗽 20/156 例 (13%) であった。副作用は 68/156 例 (44%) に認められ、主な副作用は味覚異常 26/156 例 (17%) であった。投与前正常値であった本剤投与群における主な臨床検査値異常変動は、AST 増加 20/123 例 (16%)、ALT 増加 20/122 例 (16%)、血中アミラーゼ増加 14/143 例 (10%)、血中ブドウ糖減少 2/16 例 (13%) 及び血中重炭酸塩減少 14/125 例 (11%) であり、CAM 投与群は AST 増加 24/131 例 (18%)、ALT 増加 20/128 例 (16%)、血中ブドウ糖増加 3/21 例 (14%)、好中球数減少 17/145 例 (12%) であった。

#### **軽症から中等症の市中肺炎患者を対象とした第 相試験 (AI464018 試験、評価資料)**

軽症から中等症の市中肺炎患者を対象に、AMPC/CVA を対照として本剤 1 日 1 回 400mg を 5 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたラ

ランダム化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。

本剤群の有害事象は 77/186 例 (41%) に認められ、副作用は 25/186 例 (13%) であった。AMPC/CVA の有害事象は 89/174 例 (51%) に認められ、副作用は 36/174 例 (21%) であった。本剤群の主な臨床検査値異常変動は、ALT 増加 33/143 例 (23%)、血中重炭酸塩増加 35/151 例 (23%)、AST 増加 27/146 例 (18%)、ヘモグロビン減少 22/146 例 (15%)、血中ブドウ糖増加 4/26 例 (15%)、好中球減少 24/169 例 (14%)、血中アミラーゼ増加 23/170 例 (14%)、血中カリウム増加 20/153 例 (13%)、血中重炭酸塩減少 18/151 例 (12%) 及び好酸球数増加 17/166 例 (10%) であった。

#### **市中肺炎患者を対象とした第 相試験 (AI464019 試験、評価資料)**

市中肺炎患者を対象に、LVFX を対照として本剤 1 日 1 回 400mg を 7~10 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。

本剤群の有害事象は 64/136 例 (47%) に認められ、主な有害事象は、頭痛 13/136 例 (10%) であった。副作用は 24/136 例 (18%) に認められた。LVFX 群の有害事象は 52/134 例 (39%) に認められ、副作用は 16/134 例 (12%) であった。本剤群の主な臨床検査値異常変動は、血中ブドウ糖増加 9/17 例 (53%)、ALT 増加 22/102 例 (22%)、好中球数減少 16/118 例 (14%)、血中カリウム増加 16/117 例 (14%)、血中重炭酸塩増加 14/107 例 (13%)、好酸球数増加 13/112 例 (12%)、AST 増加 13/105 例 (12%)、血中クレアチニン増加 13/121 例 (11%) 及び血中ナトリウム増加 12/109 例 (11%) であった。

#### **慢性気管支炎の急性増悪患者を対象とした第 相試験 (AI464022 試験、評価資料)**

慢性気管支炎の急性増悪患者を対象に、AZM を対照として本剤 1 日 1 回 400mg を 5 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。

本剤群の有害事象は 220/400 例 (55%) に認められ、主な有害事象は、咳嗽 48/400 例 (12%)、喀痰増加 40/400 例 (10%) であった。副作用は 61/400 例 (15%) に認められた。AZM 群の有害事象は 192/386 例 (50%) に認められ、うち、副作用は 70/386 例 (18%) であった。本剤群の主な臨床検査値異常変動は、血中ブドウ糖増加 7/35 例 (20%) 及び血中ブドウ糖減少 5/35 例 (14%) であった。

#### **慢性気管支炎の急性増悪患者を対象とした第 相試験 (AI464023 試験、評価資料)**

慢性気管支炎の急性増悪患者を対象に、AMPC/CVA を対照として本剤 1 日 1 回 400mg を 5 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。

本剤群の有害事象は 70/227 例 (31%) に認められ、うち、副作用は 18/227 例 (8%) に認められた。AMPC/CVA 群の有害事象は 86/218 例 (39%) に認められ、うち、

副作用は 24/218 (11%) に認められた。本剤群の主な臨床検査値異常変動は血中ブドウ糖増加 10/43 例 (23%)、血中重炭酸塩増加 31/158 例 (20%)、血中カリウム増加 22/185 例 (12%)、血中アミラーゼ増加 22/193 例 (11%) 及び ALT 増加 19/181 例 (10%) であった。

本剤群で認められた重篤な副作用は、中等度の嘔吐が 1 例、中等度の下痢、腹痛及び消化管出血が 1 例に認められた。これらの事象は、本剤の投与中止により消失した。

#### **急性副鼻腔炎患者を対象とした第 相試験 (AI464024 試験、評価資料)**

急性副鼻腔炎患者を対象に、AMPC/CVA を対照として本剤 1 日 1 回 400mg を 5 日間又は 10 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。

有害事象は、本剤 5 日間投与群で 113/245 例 (46%) に認められ、主な有害事象は下痢 24/245 例 (10%)、鼻炎 29/245 例 (12%) であった。副作用は 69/245 例 (28%) に認められた。10 日投与群では有害事象は 108/240 例 (45%) に認められ、主な有害事象は鼻炎 30/240 例 (13%) であった。副作用は 49/240 例 (20%) に認められた。AMPC/CVA 投与群の有害事象は 134/237 例 (57%) に認められ、主な有害事象は下痢 52/237 例 (22%)、頭痛 30/237 例 (13%) 及び鼻炎 28/237 例 (12%) であった。副作用は 81/237 例 (34%) に認められた。本剤 5 日間投与群の主な臨床検査値異常変動は血中重炭酸塩減少 28/205 例 (14%) 等、10 日投与群では血中ブドウ糖増加 5/29 例 (17%)、血中重炭酸塩減少 33/199 例 (17%)、AST 増加 20/207 例 (10%) 及び ALT 増加 19/192 例 (10%) 等、AMPC/CVA 投与群では血中ブドウ糖増加 6/30 例 (20%)、血中重炭酸塩減少 37/198 例 (19%) 及び ALT 増加 25/208 例 (12%) 等であった。

重篤な有害事象として、本剤 5 日間投与群でアルコール依存症による入院例 1 例、重症の腭出血による入院例 1 例及び洞不全症候群による入院 1 例、本剤 10 日間投与群で右上葉性肺炎による入院例 1 例、AMPC/CVA 投与群で重度の胸痛及び上腹部痛による入院 1 例、子宮出血による一晩入院 1 例が認められた。

#### **市中肺炎患者を対象とした第 相試験 (AI464029 試験、評価資料)**

市中肺炎患者を対象に、CAM を対照として本剤 1 日 1 回 400mg を 7~10 日間経口投与時の有効性及び安全性を検討することを目的としたランダム化二重盲検多施設共同比較試験が実施された。

本剤群の有害事象は 112/159 例 (70%) で、主な有害事象は呼吸異常 22/159 例 (14%)、頭痛 20/159 例 (13%)、呼吸困難 19/159 例 (12%) 及び咳嗽 18/159 例 (11%) であった。うち、副作用は 39/159 例 (25%) に認められた。CAM 群の有害事象は 123/156 例 (79%) で、主な有害事象は呼吸異常 26/156 例 (17%)、咳嗽 19/156 例 (12%)、喀痰増加 19/156 例 (12%) 及び頭痛 17/156 例 (11%) であった。うち、副作用は 51/156 例 (33%) に認められた。本剤群の主な臨床検査値異常変動は、血中ブドウ糖増加 1/7 例 (14%)、ALT 増加 15/132 例 (11%)、AST 増加 13/128

例（10%）、血中重炭酸塩減少 12/125 例（10%）であった。

#### (5) その他の外国の臨床試験

- 1) 第 相/臨床薬理試験（試験番号：AI464001 試験、AI464002 試験、AI464007 試験、AI464036 試験、AI464037 試験、AI464053 試験、AI464055 試験、AI464059 試験、AI464069 試験、AI464051 試験、AI464010 試験、AI464092 試験、AI464011 試験、AI464064 試験、参考資料）

外国第 相/臨床薬理試験 14 試験のうち、いずれかの試験で発現率が 5%以上の有害事象は、発疹、頭痛、疼痛、下痢、悪心、腹痛、嘔吐、分泌物分泌、浮動性めまい、傾眠、咽頭炎、鼻炎、紅斑、味覚異常、便秘、皮膚乾燥、そう痒症、発熱、感染、胸水、肺炎、消化不良、鼓腸、離人症、錯覚感、咳嗽、肺障害、皮疹、多汗症、月経不順、眼刺激、無力症、注射部位疼痛、咽頭絞扼感、低血圧、動悸、血管拡張、アルブミン異常、ALT 異常、カルシウム異常、 $\gamma$ -GTP 異常、血糖値異常、ナトリウム異常、好中球異常、リンパ球異常、頻尿、不安、灼熱感、頻脈、カリウム異常、ビリルビン異常、重炭酸塩異常、リン異常、尿酸異常であった。

また、発現率が 5%以上の副作用は、頭痛、下痢、嘔気、腹痛、嘔吐、分泌物分泌、浮動性めまい、傾眠、咽頭炎、鼻炎、発疹、味覚異常、便秘、皮膚乾燥、そう痒症、消化不良、鼓腸、離人症、無力症、注射部位疼痛、咽頭絞扼感、起立性低血圧、錯覚感、血管拡張、動悸、斑状丘疹状皮疹、乾性角結膜炎であった。

- 2) 第 相/第 相試験（試験番号：AI464009 試験、AI464081 試験、AI464015 試験、AI464026 試験、AI464073 試験、AI464020 試験、AI464021 試験、AI464025 試験、AI464027 試験、AI464028 試験、参考資料）

外国第 相/第 相試験 10 試験のうち、いずれかの試験で発現率が 5%以上の有害事象は、胸痛、腹痛、呼吸異常、頭痛、疼痛、悪心、下痢、処置後ドレナージ、紅斑、打診異常、発熱、感染、低血圧、便秘、低カルシウム血症、喘息、咳嗽、喀痰増加、不眠症、血管拡張、紅斑、そう痒症、発疹、無力症、嘔吐、末梢性浮腫、便秘、不眠症、呼吸異常、呼吸困難、肺障害、呼吸障害、腹部膨満、錯乱状態、呼吸困難、胸水、ヘモグロビン異常、好中球異常、AST 異常、ALT 異常、クレアチニン異常、アミラーゼ異常、BUN/尿素異常、白血球数異常、血小板異常、総ビリルビン異常、アルカリフォスファターゼ異常、肺炎、不安、蜂巣炎、好酸球異常、血糖値異常、カリウム異常、ナトリウム異常、重炭酸塩異常、クロール異常であった。

また、発現率が 5%以上の副作用は、頭痛、下痢、嘔気であった。

#### < 機構における審査の概略 >

##### (1) 申請データパッケージについて

機構は、外国臨床試験を利用することの必要性、外国臨床試験成績の日本人への外挿可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

国内臨床試験 13 試験から有効性及び一定の安全性については確認できたと考えるが、開発当初は、ブリッジングによる海外臨床試験成績の活用を考慮しており、海外臨床試験の利用可能性を確認するために、日本人と外国人とのPK比較等の内因性要因と起炎菌の分離頻度・感受性等の外因性要因を検討した。その結果、日本人のAUCや $C_{max}$ は外国人に比べて1.2~1.8 倍大きかったが、この違いは体重差によるものと推定され、本剤は内因性及び外因性要因の影響を受けにくい薬剤であると判断した。この結果を踏まえ、ブリッジング試験として国内 2 試験（61005 試験、61006 試験）を実施した。

細菌性肺炎を対象とした国内 61005 試験においては、市中肺炎を対象とした外国 AI464019 試験と対象疾患が一部異なるため、AI464019 試験から非定型肺炎を除外するなど種々の基準を揃えるなどして試験を実施した。国内外では、感染症の重症度や体重等の患者背景が異なるものの、対象疾患がともに細菌性肺炎であるため、広く使用された際の有効性の情報として AI464019 試験成績を利用できると考えた。安全性については、市中肺炎を対象とした経口薬の試験であることから、広く安全性情報を評価するという観点で利用可能と考えた。

61006 試験においては、AI464003 試験と対象疾患が異なっているが、海外の対象疾患は日本の対象疾患に包含されることから、有効性の情報を利用できると判断した。したがって、国内で収集できなかった、又は不足した菌種については、AI464003 試験成績を利用し、また、AI464003 試験の慢性気管支炎、肺気腫及び気管支炎喘息患者の有害事象は、61006 試験の他の疾患と比較して、その種類及び発現率に特異なものではなく、発現率や重度、重篤な事象の発現率はAUC及び体重に相関しないことから、安全性情報も利用できると考えた。なお、申請した菌種のうち、国内収集株数が不足ないしは収集出来なかった大腸菌、レジオネラ・ニューモフィラは収集できず、レンサ球菌属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアについては、これらの菌種については国内外で菌の感受性が大きく異なることがないこと、日本人のAUCは外国人に比べて1.4 倍大きく、これら菌種の $MIC_{90}$ はGRNX感受性であり、free AUC/ $MIC$ が 50 以上確保できることから、外国臨床試験成績が利用できると考えている。また、外国臨床試験成績を利用することで、QTc延長、血糖異常、肝機能・中枢神経系に及ぼす影響、光線過敏症、関節毒性等のclass effectについても他剤との比較が可能になり、安全性の評価にも利用できると考えた。

機構は、外国人は日本人に比べて体重が 1.3~1.5 倍重く、この体重差から AUC は日本人の方が高かったとしているにも関わらず、結果としてこの体重差は海外試験成績を利用する際に影響しないと申請者が判断した根拠について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

PK/PD 試験である国内 61006 試験と外国 AI464003 試験において、日本人と外国人の体重（平均値±標準偏差）はそれぞれ  $52.8 \pm 13.0\text{kg}$ 、 $80.0 \pm 22.8\text{kg}$  であり、外国人の平均体重は日本人の 1.5 倍であった。一方、AUC（平均値±標準偏差）は各々  $122.2 \pm 34.2\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 $82.9 \pm 23.4\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であり、日本人の AUC の平均値は外国人の約 1.5 倍であり、この違いは体重差が反映されたものと考えられた。

しかしながら、日本人、外国人ともに、 $C_{max}$ 及びAUCは投与量と比例関係がみられ、

反復投与時の蓄積性、血漿中代謝物や尿中代謝物などの薬物動態が類似していることより、本剤は内因性要因の影響を受けにくい薬剤と考えられること、有効性については、AUC/MICが有効性の指標と考えられ、同じ400mgの投与試験では、日本人は外国人より高い有効性が期待できること、安全性について、日本人においてはAUCが大きくなると胃腸障害による随伴症状の発現が増え、臨床検査値異常ではAST増加が多い傾向であったが、日本と外国でそれぞれ体重別に有害事象を検討したが、低体重患者で有害事象が増加する傾向は無く、体重差による影響は小さいと考えられることから、海外の臨床成績を利用することに問題はないと考える。

機構は、以下のとおり考える。日本人と外国人における体重とAUCの相違が共に約1.5倍であったことのみをもって、日本人と外国人における薬物動態の差を体重に起因すると結論することは適切ではない。また、海外臨床試験において対照薬として用いられたLVFXの用法・用量が国内外で異なる(61005試験:100mg 3回/日、AI464019試験:500mg 1回/日)ことから、この成績をもって本邦における本剤とLVFXとの関係を類推することも困難である。したがって、機構は、国内臨床試験成績を中心に本剤の有効性及び安全性について評価を行うこととした。

## (2) 有効性について

### 1) 国内臨床試験において収集出来なかった菌種について

機構は、申請された適応菌種のうち、国内臨床試験において十分な臨床分離株が集積されていない大腸菌、レジオネラ・ニューモフィラ、レンサ球菌属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、マイコプラズマ・ニューモニエについては、薬物動態や薬剤感受性の観点から考察を行なった。国内外臨床試験で収集された菌種及び*in vitro*における菌種に対する抗菌活性を以下に示す。

### 国内外臨床試験で収集された菌種及び*in vitro*における菌種に対する抗菌活性

#### 【機構作成】

	由来	株数	MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	有効率(%)
大腸菌	海外臨床試験	45	0.06 ~ 0.25 <sup>a)</sup>	0.06	84.4(38/45 例) <sup>b)</sup>
レジオネラ属 <i>L. pneumophila</i>	海外臨床試験	-	-	-	75.0 (6/8 例) <sup>e)</sup>
	国内 非臨床試験	21	0.002 ~ 0.0078	0.0039	-
レンサ球菌属	国内臨床試験	21	0.025 ~ 0.10 <sup>c)</sup> ( 0.06 ~ 0.12 ) <sup>a)</sup>	0.10 ( 0.12 )	90.5 (19/21 例) <sup>d)</sup>
	海外臨床試験	95	0.06 ~ 0.25	0.12	88.4 (84/95 例) <sup>b)</sup>
クレブシエラ属 <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i>	国内臨床試験	10	0.05 ~ 0.39 <sup>c)</sup> ( 0.06 ~ 0.12 ) <sup>a)</sup>	-	100.0 (13/13 例) <sup>d)</sup>
		3			
<i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>K. ozenae</i> <i>K. terrigena</i>	海外臨床試験	53	0.06 ~ 1 <sup>a)</sup>	0.25	89.6 (60/67 例) <sup>b)</sup>
		11			
		1			
		2			
エンテロバクター属 <i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i>	国内臨床試験	1	0.05, 0.78 <sup>c)</sup> ( 0.06, 1 ) <sup>a)</sup>	-	2/2 例 <sup>d)</sup>
		1			
<i>E. cloacae</i> <i>E. aerogenes</i> <i>E. sakazakii</i>	海外臨床試験	26	0.06 ~ 4 <sup>a)</sup>	0.5	94.6 (35/37 例) <sup>b)</sup>
		8			
		2			

<i>E.agglomerans</i>		1			
マイコプラズマ属 <i>M. pneumoniae</i>	国内臨床試験	25	0.008 ~ 0.03	0.03	100.0 (25/25例) <sup>d), e)</sup>
	国内 非臨床試験	50	0.0156 ~ 0.0625	0.0313	-
	海外臨床試験	54	-	-	98.1 (53/54例) <sup>e)</sup>
	海外(米国)非 臨床試験	42	0.015 ~ 0.06 <sup>a)</sup>	0.03	-

a) NCCLS法によるMIC b) 投与終了7日後の有効率

c) 日本化学療法学会法によるMIC d) 投与終了時の有効率 e) 確定症例

以上から、機構は、国内外の菌感受性の違いは若干認められるものの、海外と比較して国内のMIC<sub>90</sub>の値は小さい傾向にあること、外国人と比較して日本人のAUC及びC<sub>max</sub>の値は大きいこと、AUC/MICが本剤の薬効と相関することから、薬物動態の成績及び近年の国内臨床分離株のGRNX感受性等を用いたPK/PDの観点から、国内臨床試験において収集できなかった菌種においても、ターゲット値を上回ることが期待でき、日本人における有効性が外国人における有効性を下回る可能性は低いことから、製造販売後調査においてこうした菌種による感染症症例を積極的に収集することを前提として、本剤の適応菌種とすることは可能であると機構は考えた。

なお、この機構の判断については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

## 2) 耐性菌に対する有効性について

機構は、本剤の各種耐性菌に対する有用性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

MRSA は、日本の試験で3株分離され2株が本剤により菌消失を認め、外国の試験では16株が分離され14株に有効であった。ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP27例及びPISP34例) に対しては、いずれも100%の菌消失率を認め、多剤耐性肺炎球菌83株に対しても100%の菌消失率を示した。外国の成績においても本剤はPRSPに対し85.7% (12/14例)、PISPに対し96.3% (77/80例)の菌消失率を示した。モラクセラ (プランハメラ)・カタラーリスが、日本で32株分離され、β-ラクタマーゼ産生株を29例認めしたが、この株に対する菌消失率は100% (29/29例)であり、外国でもβ-ラクタマーゼ産生株に対する菌消失率は93.3% (125/134例)と高い菌消失率であった。インフルエンザ菌は日本の試験において117株が分離され、そのうちBLNARは43.6% (51/117例)であった。BLNARに対する本剤の菌消失は全例で認められた。このように、本剤は、各種耐性菌に対しても高い菌消失力を有するものと考えられた。

機構は、以下のとおり考える。申請者は本剤の効能・効果 (案) で「ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属 (ガレノキサシンに感性のMRSAを含む)」等と、各種耐性菌についても別途記載しているが、耐性菌に対する有用性の検討を目的とした試験が実施されたものではない菌種については、同種の感性菌を別記する (例: 黄色ブドウ球菌、MRSA) ものではなく、「ガレノキサシンに感性」という表記の中で読むべきものと判断する。

### (3) 安全性について

フルオロキノロン系抗菌薬に特有な有害事象として、QT 間隔の延長、血糖値異常、肝機能異常、中枢神経系障害、光過敏症等の重篤な有害事象が報告されていることから、class effect として知られるこれらの副作用及び本剤に特徴的な副作用について検討を行った。

以下に各々につき、その結果の詳細を記載する。

#### 1) 血圧低下について

機構は、本剤のリスク要因である血圧低下について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

日本の臨床第 Ⅲ相及び第 Ⅳ相試験において、自覚症状は認められなかったものの、本剤投与群のうち血圧測定が行われた699例中10例(1.4%)に血圧低下が認められた。心臓障害、冠血管障害、低血圧および高血圧を有する症例における血圧低下頻度は、それらを有さない症例のものより高かった。また、試験開始早期より厳密に血圧のモニタリングを行った LVFX との比較試験(61005 試験)においては、血圧低下は認められなかった【機構注：LVFX は1.7%(2/118 例)】。しかし、経口剤の海外臨床試験において低血圧に関連した有害事象が0.4%(14/3456 例)発現し、注射剤の海外臨床試験においては、低血圧に関連する有害事象が7.1%(70/987 例)発現していることより、日本の第 Ⅲ相臨床試験の途中から収縮期血圧が90mmHg 以下の患者の試験への組み入れを除外した。このような状況から、当該患者に対する安全性が確認されておらず、収縮期血圧が90mmHg 以下の患者への投与の際には血圧変化に注意する必要があると考え、慎重投与の項に当該患者を設定し、製造販売後も十分な調査を行う。

機構は、呼吸器感染症患者を対象とした61008 試験において、血圧・脈拍数・呼吸数検討会が設置された理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本剤投与と低血圧の発現との因果関係について検討を行う必要があると考えたことから、第三者機関での検討を意図し本薬の開発に関与していない専門家で構成される日本化学療法学会の臨床試験委員会(20██年██月開催)に、その検討を委託した。その結果を参考に本剤開発の医学専門家及び治験調整医師によって治験続行の妥当性について検討を行い(20██年██月)、「現段階では注意喚起を徹底し治験を進めるように」との判断に至っている。これらを踏まえて、循環器系の専門家に血圧の変動等について安全性評価を依頼することとし、20██年██月11日付けで安全性評価専門家と███を締結した。この血圧・脈拍数・呼吸数検討会で、有害事象の精査を行い、その検討記録は試験終了後の「症例検討会」に報告することとした。なお、本検討結果はあくまで、循環器系の専門家の検討結果であり、治験責任医師の判定結果には影響を及ぼさないものとし、「症例検討会」の参考資料と位置付けた。

機構は、以下のとおり考える。直接的な比較は困難であるものの、経口剤による海外臨床試験成績に比し、国内臨床試験成績において血圧低下の発現頻度が高いこと、日本人の方が外国人に比し、高度曝露を受け、薬物動態学的にも血圧低下のリスク

が高い可能性があることから、十分な注意が必要である。収縮期血圧が 90mmHg 以下の患者、心臓障害、冠血管障害、低血圧及び高血圧を有する患者及び降圧薬を内服している患者のみならず、血圧低下のリスク・早期検出等について患者自身に十分な情報提供を行うことが重要である。また、低血圧の発現機序が明らかになっていないことから、引き続き、その機序の解明についても検討を行うべきであると考え。

## 2) 血糖値異常について

機構は、本剤による血糖値異常について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

症状を伴う血糖値異常は、国内臨床試験において、非重篤な有害事象として 1 例発現した。当該症例は、本剤投与終了 6 日目の夜 22 時頃、発汗、冷感があり救急外来を受診し血糖値 66mg/dL と低血糖を認めたが、治験責任医師は入浴後の脱水とインスリンの自己調整による事象と考えコメントしており、本剤との因果関係は否定されている。臨床試験においては、血糖低下及び血糖上昇の有害事象はそれぞれ 2.8% (19/682 例) 及び 8.4% (57/682 例) 発現し、うち副作用は各々 1.3% (9/682 例) 及び 1.8% (12/682 例) とされた。これらの臨床検査値異常はほとんどが軽度又は中等度であった。重度以上の症例は 2 例認められたが、いずれも合併症に糖尿病を有していたことから、血糖値の変動は原疾患による変動と判断され、本剤との因果関係は否定されている。また、61006 試験において、検査値異常と AUC 又は  $C_{max}$  が検討されたが、いずれのパラメータとも血糖値上昇には相関性は認められなかった。外国の経口薬の臨床試験における低血糖、高血糖などの有害事象の発現率は AZM、CAM、AMPC/CVA、LVFX、CPFX + MNZ などの対照薬とほぼ同じであった。糖尿病患者における血糖低下の臨床検査値異常は 1% (3/301 例) であった。また、血糖上昇は対照薬と同程度であった。以上のように、糖尿病患者において高血糖の発現には留意する必要があるが、類薬の GFLX で報告されているような重篤な低血糖の発現頻度は低いものと考えられる。

機構は、以下のとおり考える。類薬である GFLX において、承認申請時に実施された臨床試験においては GFLX と因果関係の認められた血糖値異常変動症例は 0.1% (1/882 例)、因果関係にかかわらず血糖値が異常変動した症例の発現率は 1.9% (21/1079 例：血糖低下 6 例、血糖上昇 15 例) に過ぎなかった (平成 14 年 1 月 15 日付 衛研発第 2045 号 ガチフロキサシン審査報告書)。しかしながら、市販後の調査において、重篤な低血糖症例及び高血糖症例が 75 例及び 14 例報告され、重篤な低血糖や高血糖について注意喚起される結果となっている (推定使用患者数 420 万人、「緊急安全性情報」ガチフロ錠 100mg 投与による低血糖及び高血糖について、平成 15 年 3 月)。本剤については、GFLX において検討されていたインスリン分泌に及ぼす影響についての報告も無く、現段階では、本剤による血糖値異常発現頻度は決して軽視できるものではないと考える。したがって、製造販売後には適切な情報収集を行い、迅速な情報提供を行う必要があるものと機構は考える。

## 3) QTc 延長について

機構は、本剤が QTc 間隔に及ぼす影響について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

日本の臨床第 Ⅲ相及び第 Ⅳ相試験において、心電図異常に関連する有害事象は認められなかった。投与 3 日後の 483 例及び投与 9 日後の 250 例に心電図検査が行われ、Bazett の補正式による QTc の変化が 60msec を超え、かつ QTc が延長値を示した 3 例はいずれも心臓障害の基礎疾患を有していた。これらの QTc 延長例を含め、すべての症例において異常な心電図所見を示す症例はなかった。外国の臨床第 Ⅲ相及び第 Ⅳ相試験において、本剤群における心室性頻脈、心室細動又は心室粗動等の心電図異常に関連すると考えられる有害事象の発現率は、対照薬群と同程度であった。また、本剤投与後に QTc 延長は認められず、類薬で知られている濃度依存的な QTc 延長は認められなかった。これらの試験成績より、本剤が QTc 延長を発現する可能性は低いと考えられるが、非臨床試験において高用量で hERG チャンネル阻害に基づく QTc 延長が認められたことから、QT 延長のある患者に対して慎重に投与を行うよう下記のような注意喚起を行う必要があると考えている。具体的には、患者に対しては、失神、めまい等の自覚症状のチェックを、医療機関に対しては、心電図検査による QTc の変化、心室細動や心室粗動のチェック等を行う予定である。また、製造販売後調査において QT 延長についての調査を計画している。

なお、以下の 3 例が国内で本剤が投与され、本剤投与終了後 30 日以内に急性心筋梗塞、急性心不全で死亡したが、いずれも治験責任医師により本剤との因果関係は否定されている。

症例番号	試験番号	年齢 (歳)	性別	死亡原因	投与期間 (日)	投与終了から死亡までの 日数
510002	61005	72	男	急性心筋梗塞	10	9
600206	61006	78	女	急性心不全	3	2
607403	61006	75	男	急性心筋梗塞	6	21

機構は、61008 試験で認められた QTc 延長症例 (Bazett の補正式) については、治験責任医師は「元来、医療機関にかかっておらず、長年放置された高血圧、糖尿病が入院後判明し心臓には以前からかなりの負担がかかっていたと考えられる。」とコメントしており、また、20██年██月 7 日の心電図所見検討会にて、心電図所見検討者は、「高い P 波、QRS 幅の拡大、V1 の陰性 P 波部分、ST-T 変化から、長期の呼吸器疾患及び心筋障害が疑われ、投与前から二次性の心負荷、心筋障害があり、エントリーに適切な症例ではない。高血圧性の心筋症である。」とコメントされた。このコメントについて、症例検討会では、心不全及び QTc 延長と治験薬との因果関係を心電図所見検討者に再度確認するように指示がなされている。心電図所見検討者は、「今回該当症例で得られた心電図の QRS 幅拡大は治験経過中に心不全症状が現れたことと符合する検査所見であり、治験薬と心不全の進行及び QTc との関係は断定できない。しかし、器質的心筋障害があれば重篤な呼吸不全に依り心不全が顕在化または増悪することは通常よく見かけることで、因果関係はないとする担当医師の判定でよいと考える。」との見解が示されており、この心電図所見検討者の見解は妥当であると判断する。

機構は、現段階において、患者及び医療従事者に対し、適切な注意喚起を実施した上で、製造販売後も QT 延長に関する監視を引き続き実施するという申請者の見解は適切なものであると判断する【「( ) < 機構における審査の概略 > (8) 製造販売後調査について」の項、参照】。

#### 4) 色素沈着について

機構は、本剤が有する特異的な色素沈着について、毒性試験成績及びその審査の概要で考察したように、本剤長期投与時の組織着色の可能性は否定できず、また、臨床試験で実施された口腔粘膜の観察のみでは、他の臓器における色素沈着は観察することが出来ないため、人体に対する影響に関しては、提出された資料からでは審査時点において明らかではないと考える。本剤による色素沈着に関しては、その発生機序や原因物質の特定、組織沈着が沈着臓器の機能に及ぼす影響等、引き続き検討を行う必要があると考える。

#### 5) 光過敏症について

機構は、本剤が光過敏症を引き起こす可能性について申請者に説明を求めた。申請者以下のとおり回答した。

非臨床試験において、ヘアレスマウスでの 2 週間経口投与光毒性試験及びモルモットでの単回静脈内投与光毒性試験で、本剤には光毒性は認められなかったこと、日本の臨床試験において、光線過敏性反応は認められなかったこと、外国の健康成人を対象とした臨床薬理試験において、光感受性は CPFX や LFLX より弱かったこと、臨床第 Ⅰ相及び第 Ⅱ相試験で光線過敏性反応、サンバーン及び発疹は LVFX や CPFX + MNZ 及び AMPC/CVA より発現率が低かったこと、光線過敏性反応やサンバーンは軽度であり、SPFX や LFLX で報告されている重度の事例と異なるものであったことから、大きな問題はないと考える。

機構は、国内外の臨床試験成績で集積された症例数では、光過敏症について十分な評価は困難であると考えたものの、製造販売後の副作用情報を慎重に検討することを前提に、上記の回答を了承した。

#### 6) 肝機能障害について

機構は、本剤による肝機能異常について申請者に説明を求めた。申請者は以下のとおり回答した。

第 Ⅰ相試験で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ (ALP)、 $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)、血中ビリルビン及び抱合型ビリルビンの異常発現が認められたが、その頻度は、対照薬である LVFX と同程度であった。重篤な肝機能検査値異常発現例で好酸球数の異常も同時に見られた症例が 1 例認められたが、トロバフロキサシンで報告されている重篤な急性肝炎とは異なり、好酸球異常は一過性の変動であった。また、重大な肝障害と考えられる、ALT の上限値の 3 倍以上の増加と血中ビリル

ビンの2倍以上の増加が同時に認められた症例が0.1% (1/690例)認められたが、この症例は、急性心不全を合併しており、ALT上昇は心不全による影響と考えられた。肝機能異常の発現とAUC及びC<sub>max</sub>に相関はなく、体重や年齢との相関も認めなかった。これらのことより本剤における肝障害の発生はAZM、CAM、LVFX、AMPC/CVA等と比較して同程度であり、トロバフロキサシンで認められているようなアレルギーが関与した重症の肝炎は認めなかった。

機構は、今回提出された臨床試験の併合解析結果より、本剤の肝機能障害発現頻度は、国内外及び対照薬との比較において、同程度であることを確認した(下表)。しかしながら、本剤400mg投与時において、海外に比べ発現率の高かった臨床検査値異常変動はALT及びASTのみであること、日本人の方が外国人よりも高度曝露を受けることから、製造販売後も更なる情報収集する必要があると考える。

#### 器官分類別有害事象(随伴症状)発現頻度(海外で実施した臨床試験併合解析)

器官分類別有害事象 (随伴症状)	本剤 (N=2792)	βラクタム (N=629)	キノロン (N=134)	マクロライド (N=698)
ALT増加	7(0.3%)	3(0.5%)	0(0.0%)	1(0.1%)
AST増加	5(0.2%)	2(0.3%)	0(0.0%)	2(0.3%)
肝機能検査値異常	5(0.2%)	0(0.0%)	2(1.5%)	3(0.4%)
血中ALP増加	2(0.1%)	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)
血中ALP異常	0(0.0%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.1%)
肝酵素上昇	1(0.0%)	0(0.0%)	1(0.7%)	4(0.6%)

#### 臨床検査値異常変動発現頻度(国内外で実施した臨床試験併合解析)

臨床検査項目、grade	本剤群		対照薬群(外国)				
	日本	海外	合計	キノロン	マクロライド	βラクタム	
ALP	全体	20/690(2.9%)	101/2680(3.8%)	77/1403(5.5%)	16/130(12.3%)	16/678(2.4%)	45/595(7.6%)
	grade3-4	0/690(0.0%)	0/2680(0.0%)	0/1403(0.0%)	0/130(0.0%)	0/678(0.0%)	0/595(0.0%)
ALT	全体	86/692(12.4%)	279/2665(10.5%)	185/1392(13.3%)	29/130(22.3%)	66/666(9.9%)	90/596(15.1%)
	grade3-4	2/692(0.3%)	13/2665(0.5%)	9/1392(0.6%)	2/130(1.5%)	2/666(0.3%)	5/596(0.8%)
AST	全体	71/692(10.3%)	253/2675(9.5%)	168/1402(12.0%)	18/130(13.8%)	84/676(12.4%)	66/596(11.1%)
	grade3-4	1/692(0.1%)	13/2675(0.5%)	10/1402(0.7%)	3/130(2.3%)	4/676(5.9%)	3/596(0.5%)
TB	全体	14/690(2.0%)	98/2661(3.7%)	44/1388(3.2%)	4/130(3.1%)	19/667(2.8%)	21/591(3.6%)
	grade3-4	0/690(0.0%)	2/2661(0.1%)	0/1388(0.0%)	0/130(0.0%)	0/667(0.0%)	0/591(0.0%)

#### 7) 中枢神経障害

機構は、中枢神経に対する本剤の影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

中枢神経障害については、日本の臨床薬理試験で、精神障害の発現は認められなかったが、神経系障害として、頭痛12.2%(9/74例)、傾眠4.1%(3/74例)及び浮動性めまい2.7%(2/74例)が認められた。国内臨床試験では精神障害の有害事象として、不眠症1.9%(13/702例)が発現し、因果関係が否定できないものが0.6%(4/702例)であった。主な神経系障害の有害事象は、頭痛3.7%(26/702例)及び浮動性めまい1.4%(10/702例)発現し、因果関係が否定できないものがそれぞれ1.7%(12/702例)及び0.9%(6/702例)であった。神経系障害の発生とAUCやC<sub>max</sub>に相関は認められなかった。海外臨床試験でイブプロフェン、ナプロキセン及びジクロフェナクナトリウムなどの非ステロイド系抗炎症剤との併用療法が行われたが、重大な副作用等の薬物

相互作用は認められず、痙攣の発現も認められなかった。

機構は、同系統薬同様にめまいが認められており、その程度は同系統薬の中で最もめまいの頻度の高いフレロキサシンにおいても 0.76%とされている（堀 誠治他：別冊日本臨床領域別症候群シリーズ 27 神経症候群（諏訪康夫編）、日本臨床社、1999 p.552 - 557）。このデータと上記の試験成績について直接的な比較は困難であるものの、本剤は既存の同系統薬よりめまいの発生頻度が高い可能性があり、めまいについては十分な注意喚起をした上で、製造販売後においても更なる情報収集を行う必要があると考える。その他の中枢神経系の副作用については、提出された試験成績において、大きな問題は認められておらず、添付文書等で注意喚起を促すという申請者の説明を了承した。

#### (4) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本剤の臨床的位置づけについて、申請者の回答を踏まえ、以下のとおり考えた。

##### 1) 呼吸器感染症

米国感染症学会 (IDSA) 市中肺炎ガイドライン (Bartlett JG, et al. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 347-382) においても高齢者や基礎疾患を有する患者にはフルオロキノロン系抗菌薬が第 1 選択薬になっていることを鑑みると、申請者の主張通り、中等症までの肺炎で食事摂取可能な慢性呼吸器病変の二次感染が疑われる症例、最近抗菌薬を使用した、又はペニシリンアレルギーのある細菌性肺炎が疑われる症例や、65 歳以上又は慢性の心、肺疾患を基礎疾患として有する非定型肺炎が疑われる症例では、エンピリック治療の第一選択薬の 1 つとして位置づけられると機構は考える。日本の臨床試験における主要な耐性菌の分離頻度（下表）からは耐性菌の分離頻度が高くなってきているため、PRSP、PISP、BLNAR に有効である本剤は他のフルオロキノロン系と比較しても、有用とは考えられるものの、前述の組織色素沈着の安全性が不明であることを踏まえると、他のフルオロキノロン系抗菌薬が使用可能な場合には、本剤を優先して使用することは薦められないと機構は考える。

国内臨床試験における主要な耐性菌の分離頻度

耐性菌	分離頻度 (%)
<i>S.aureus</i> MRSA	6.0 (3/50 株)
<i>S.pneumoniae</i> PRSP	20.8 (27/130 株)
PISP	26.2 (34/130 株)
キノロン耐性 <i>S.pneumoniae</i>	2.8 (3/106 株)
多剤耐性 <i>S.pneumoniae</i>	78.3 (83/106 株)
<i>M.catarrhalis</i> β-ラクタマーゼ産生 <i>M.catarrhalis</i>	90.6 (29/32 株)
<i>H.influenzae</i> BLNAR	43.3 (52/120 株)

院内肺炎に関しては、申請者は、主要な起炎菌は *S.aureus*、*P.aeruginosa*、*K.pneumoniae*、*E.cloacae*、*X.maltophilia*、*S.marcescens*、*H.influenzae*、*S.pneumoniae*、*A.calcoaceticus* 及び *E.coli* であって、本薬に感受性がある菌については、市中肺炎又は院内肺炎を問わず使

用できるものと考えている旨を回答した。しかしながら、院内肺炎は、市中肺炎に比し患者自身に基礎疾患・既往歴を有することが多く、また、抗菌薬や免疫抑制剤の投与、術後症例も多いため、注射剤治療の対象となる症例が多いものと機構は考える。

なお、本薬注射剤の本邦における開発に関しては、20■年に第 相単回静脈内投与試験（70001 試験）が実施されているものの、本剤（経口剤）の開発が先行され、本薬注射剤の試験はその後実施されていない。本薬注射剤の海外臨床試験のレトロスペクティブ解析において、血圧低下の発現頻度が対照薬に比べ高かったことから、本邦で本薬注射剤を開発した場合も血圧低下の発現増加の懸念があり、本剤の市販後の安全性をも加味した上で本薬注射剤の開発を検討する旨が申請者より説明されている。

また、慢性呼吸器病変の二次感染については、申請者は、既存のフルオロキノロン系抗菌薬やペニシリン系抗菌薬においては、耐性化対策や病院内移行性を考慮して高用量が用いられると説明している。本剤は他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較し、高い血漿中濃度を反映して組織内濃度が高く、AUC/MIC も大きいこと及び多剤耐性菌に対する抗菌活性が強いこと、並びに MPC が低いことから、緑膿菌による持続感染の患者集団以外には、耐性菌の産生を抑制しつつ治療が可能であると考えたと回答した。

機構は、組織内濃度が高いことや MPC が低いことは本剤のメリットの一つにはなり得ると考えるものの、組織色素沈着等の安全性の要因も加味した上でいずれの薬剤を使用するかについては判断する必要があると考える。

## 2) 耳鼻科領域感染症

申請者は、耳鼻科領域感染症に対する本剤の必要性として以下のとおり述べている。副鼻腔炎では、*S.pneumoniae*、*H.influenzae* 及び *M.catarrhalis* などが起炎菌として重要で、MRSA、β-ラクタマーゼ高度産生の *S.aureus*、*M.catarrhalis* そして多剤耐性肺炎球菌（MDRSP）BLNAR などに対する抗菌薬選択に注意が必要であり、確実に除菌することが薦められている。今回の国内臨床試験【機構注：61009 試験】において副鼻腔炎 25 例より PISP 及び PRSP が各 1 株、*M.catarrhalis* 5 株及び BLNAR 5 株が起炎菌として分離されており、確実な効果及び新たな耐性菌を産生させないためにも、本剤は必要と考えられる。中耳炎の起炎菌は *S.pneumoniae*、*H.influenzae* が主体であり、*M.catarrhalis*、*S.aureus*、A 群 β-溶血性レンサ球菌も重要であり、今回実施した日本の臨床試験においても中耳炎 47 例から MRSA2 株、PISP1 株、PRSP4 株、*M.catarrhalis* 5 株及び BLNAR 3 株の耐性菌が分離されており、本剤の必要性が考えられる。

機構は、β-ラクタム系薬等の耐性菌に対しても効果を有するという申請者の主張は了承し得ると考える。

## 3) 他のフルオロキノロン系抗菌薬との使い分けについて

機構は、申請者の自社製品のトスフロキサシン（以下、TFLX）及びパズフロキサシン（以下、PZEX）と本剤の使い分けについて説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

TFLXは経口薬で、強い抗菌力と抗菌スペクトルが広いという特徴を有し、本剤とは

同じ経口薬であり、かつ、適応症の重複（呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症）がある。肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎には本剤を推奨し、その他の尿路感染症や腸管感染症等の起炎菌に対しては高い感受性と強い抗菌力を持つTFLXを推奨したいと考えている。また、PZFXは注射薬であり、既存のフルオロキノロン系注射用抗菌薬に比べ $C_{max}$ が高く、消失が早いという特徴を持ち、また安全性が高い。入院が必要な重度の肺炎患者に対しPZFXを使用後、注射薬治療を脱した患者のうち、本剤に感受性のある起炎菌の肺炎患者に対して本剤の使用が薦められる。

機構は、本剤の適応疾患領域が TFLX よりも狭いこと、今般申請された本剤は経口剤のみであることより、申請者の述べた本剤の使用法は有効性の観点からは理解し得るものとする。

#### (5) 薬物相互作用について

本剤と併用例の多い薬剤について有害事象の発現頻度に及ぼす影響に関する検討については、国内臨床試験において、鎮咳去痰剤が 380 例、NSAID が 336 例併用されていたが、有害事象の発現率の増大はみられず、重度又は重篤な有害事象の発現率は併用例で増大していないことより、これらの薬剤と本剤の相互作用はないと判断された。また、海外の経口薬の臨床試験で併用例が多かった NSAIDs に関しては、イブプロフェン及びナプロキセンについては、本剤との併用による有害事象発現率の変化は認められていない。ジクロフェナクナトリウムについては、併用群で中枢神経系全有害事象の頻度が上昇しているが、併用例数が少なく、関連性は明確ではなかった。なお、痙攣等 GABA 受容体阻害作用に関連すると考えられる有害事象は認められていない。血圧降下剤である利尿剤（フロセミドなど）との併用による低血圧との関連性については、低血圧の発現例数が少ないため厳密な分析には至らなかったが、本剤の経口投与との併用によっても低血圧発現率には顕著な変化を及ぼさなかった。血糖降下剤との相互作用について、血糖降下剤またはインスリンとの相互作用は認められなかった。

機構は、以下のとおり考える。非臨床試験においては、他のフルオロキノロン系薬よりも NSAID との相互作用は少ないと評価されている。しかしながら、ジクロフェナクナトリウムにおいては、その関連性は明確ではないとされているものの、有害事象発現率が上昇するという結果であることも踏まえ、NSAID 併用に関しては、注意を払う必要があると考える。また、低血圧や低血糖が懸念される本剤においては、利尿剤を含めた降圧剤や血糖降下剤との併用に関しては慎重を期す必要があると考える。上記、2 点については、添付文書等において注意喚起を促す必要があると考える。

#### (6) 用法・用量について

申請された用法・用量は「通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する」であり、使用上の注意において「本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること」及び「低体重（40kg 未満）の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害（ $C_{cr}$  30mL/分未満）の患者への投与の際は医師の判断により低用量（200mg）を用いることができる」である。

機構は、申請用量について、200mgではなく、400mgを設定した理由について、得られた臨床試験成績（リスク・ベネフィットバランスの観点）から申請者の見解を説明するように求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

臨床第 相試験（61003 試験）で、呼吸器感染症を対象に、本剤の 200mg と 400mg の安全性と有効性を探索的に検討したところ、有効性は 200mg で 96.0%（24/25 例）、400mg で 87.5%（21/24 例）であり、安全性に差はみられなかった。400mg の方がやや有効性が低かったのは、400mg 群に比較的重症例が多く組み入れられたためと考えられた。呼吸器感染症の主要な起炎菌の *S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*M.catarrhalis* は 200mg 以上で推定有効率は 100%であったが、*K.pneumoniae* では推定有効率は 200mg が 80%で 400mg が 87%であった。また、*S.pneumoniae* では、MIC が 0.008 ~ 2 $\mu$ g/mL の菌株を用いた本薬の MPC が 0.031 ~ 1 $\mu$ g/mL と報告されており、200mg 経口投与時のトラフ値(0.8939 $\pm$ 0.4169 $\mu$ g/mL)は MPC 値を下回るため、菌の耐性化を抑制するためには 200mg では不十分である可能性が示された。これらのことから AUC/MIC の観点で高い有効率が期待できる 400mg を臨床推奨用量とした。

慢性呼吸器疾患の二次感染患者を対象に有効性、安全性及び PK/PD パラメータを検討する試験（61006 試験）を実施した結果、本剤の 400mg が十分な有効性を示し、安全性も臨床問題となる有害事象は発現せず、400mg を臨床用量とする妥当性が得られたと考える。さらに細菌性肺炎を対象に LVFX を対照とした臨床第 相比較試験（61005 試験）を実施し、本剤 400mg が投与終了時の有効率について LVFX に対する非劣性が検証された。細菌学的効果でも本剤が高い有効率を示した。国内臨床試験で 200mg が投与された 31 例と 400mg が投与された 671 例を比較検討したが、400mg の選択を否定する結果は得られなかったことより、本剤の投与量として 400mg を選択することとした。

機構は、日本人の AUC の平均値は外国人の約 1.5 倍であることから、外国人に比して安全性のリスクが高い懸念はあるものの、LVFX との非劣性が検証できた国内臨床試験（61005 試験）における用量は 400mg であることを鑑みると、PK/PD の観点から高い有効性が期待でき、耐性菌出現抑制を鑑みた 400mg を臨床推奨用量とすることはやむを得ないと考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

## (7) 小児への使用について

小児感染症領域では、近年、 $\beta$ -ラクタム系薬耐性の肺炎球菌である PISP、PRSP や  $\beta$ -lactamase 非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（BLNAR）の分離頻度が年々増加傾向にあるとの報告もあることから、PISP、PRSP 及び BLNAR に感受性のある本剤の小児感染症領域への開発について申請者の見解を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

本薬は呼吸器感染症及び耳鼻咽喉科領域感染症の主要起炎菌に対し強い抗菌力を有し、本薬を開発化合物に選定した当初から小児への開発も視野に入れている。非臨床成績等からなるべく早期に小児領域を開発すべきと考えるが、抗菌薬臨床評価のガイドラインでは、フルオロキノロン系抗菌薬は安全性の確認が優先する抗菌薬とされており、本剤の市販後

の安全性をある程度確認の上、開発時期を検討したい。

機構は、申請者の回答を了承した。

#### (8) 製造販売後調査について

製造販売後調査として、使用成績調査、レジオネラ肺炎の有効性と安全性を確認する目的で、以下のような特定使用成績調査及び市販直後調査が計画されている。

使用成績調査では、日本人の使用例を多数例収集し、使用実態下における副作用の発現状況を確認する。症例数は、低体重者を含む高齢者において0.1%で発現する副作用が95%の確率で1例検出できる3000例とする。また、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド等併用例での低血圧等の心血管系に関する安全性とその要因を重点調査項目として確認する。

レジオネラ肺炎に関する特定使用成績調査は、国内の開発段階でレジオネラ肺炎患者がいなかったため、当該調査を実施し、レジオネラ肺炎に対する本剤の有効性及び安全性を確認する。

機構は、(2)1)「国内臨床試験において収集出来なかった菌種について」の項で述べたように、国内臨床試験において十分な症例が集積されなかった適応菌種による感染症については、レジオネラのみならず製造販売後に積極的に症例を収集する必要があると考える。

また、機構は、現時点で本剤の血圧及び心電図QT間隔に及ぼす影響について、安全性の面で十分な情報が得られているとは考えられないことより、市販後のモニタリングや注意喚起等の具体的な対応について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

米国にて申請中【機構注：現在、取り下げられている】の本剤の添付文書にて、注射投与については低血圧の危険性のある患者に対し注意を喚起していること、更に国内臨床第Ⅲ相試験の途中から収縮期血圧が90mmHg以下の患者を除外しており、低血圧の患者に対する投与実績が少ないことから、日本における経口投与の臨床使用においても、収縮期血圧が90mmHg以下の患者に対して慎重に投与を行うよう注意喚起を行うとともに、市販後早期から「収縮期血圧が90mmHg以下の患者での使用状況及び血圧低下の副作用発現状況」の情報を収集することを考えている。加えて、本剤でも認められ、同系の抗菌薬で問題となっているQT延長についても「QT延長のある患者での使用状況及びQT延長の副作用発現状況」の情報収集を考えている。しかし、市販後においては血圧や心電図検査が実施されていないことが多く、低血圧やQT延長の副作用は、検出が難しいと考えられるため、MR（医薬情報担当者）に発売前に社内用教育資料をもとに十分な教育を行い、MRによる副作用のモニタリングを実施する予定である。このことにより「収縮期血圧が90mmHg以下」、「昇圧剤を使用している患者」、「ニトログリセリン、硝酸イソソルビドを使用している患者」や「QT延長のある患者」、「クラスⅠ抗不整脈薬使用患者、クラスⅡ抗不整脈薬使用患者」での本剤の使用状況及び低血圧やQT延長の副作用発現が疑われる症状を呈した患者の聞き取りを可能な限り行う。低血圧については「意識消失、立ちくらみ、めまい、ねむけ、倦怠感、頭重感等」、QT延長については「頻脈、徐脈、めまい、失神、動悸、息切れ、倦怠感等」の自覚症状を発現した患者については、調査票の記入を依頼し、患者背景や併用薬剤等の詳細情報を収集する予定である。

機構は、以下のとおり考える。血圧低下及び QT 延長については、製造販売後調査として情報収集するのみならず、曝露量の増加より、日本人において外国人よりもその発症頻度が高い可能性があること、本剤は経口剤であり、その服用は医療機関外で行われることから、患者本人が血圧低下について留意し、副作用の自覚症状の認識を行わねばならないことから、患者向けの情報提供資料の作成が必要である。

また、(3)4)「組織沈着について」の項で述べたように、提出された資料からでは組織への色素沈着が人体に及ぼす影響については、その発生機序や原因物質の特定、組織沈着が沈着臓器の機能に及ぼす影響等、引き続き検討を行う必要があると考える。

その他、製造販売後調査で調査すべき他の重点調査項目等については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

## ・承認審査資料適合性調査結果及び判断

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

## ・総合評価

機構は、提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤の有効性は確認されており、安全性についても承認に係わる大きな問題はないと判断した。本剤は、MPC も加味した PK/PD の観点から用法・用量の設定が行われた薬剤であり、有効性のみならず耐性菌発現抑制という公衆衛生上の観点からも有用であるという特徴を有する可能性はあるものの、血圧低下や本剤特有の色素沈着などの副作用も報告されている。この色素沈着については、臨床・非臨床とも得られている情報は限られていること、組織学的な検討はなされているものの、機能に及ぼす影響は不明であることから、これらのリスクを十分理解した上で、ベネフィットとのバランスを評価する必要があると考える。したがって、まずは医療従事者のみならず患者も含めて、適切な情報提供による注意喚起を実施した上で、製造販売後においても臨床のみならず非臨床においても、引き続き詳細な情報収集を行う必要があると機構は考える。

なお、国内臨床試験において分離されなかった菌種について、近年の臨床分離株や薬物動態、海外臨床試験成績より、その有効性を推察し、本剤の適応菌種とする点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

## 審査報告(2)

平成 19 年 5 月 15 日

### ・申請品目

[販売名]	ジェニナック錠 200mg
[一般名]	メシル酸ガレノキサシン水和物
[申請者]	富山化学工業株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 5 月 30 日

### ・審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

#### (1) 国内臨床試験において収集出来なかった菌種に対する有効性について

機構は、申請された菌種のうち、大腸菌、レジオネラ・ニューモフィラ、レンサ球菌属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアについては評価に十分な株数が収集されなかったが、これらの菌種についても以下の理由により本剤の適応菌種とすることは可能であると考えた。

海外臨床試験においてこれらの菌種に対する有効性が確認されていること

フルオロキノロン系抗菌薬の薬効と相関するとされているAUCや $C_{max}$ の値は、外国人に比し日本人の方が大きく、日本人における有効性が外国人における有効性を下回る可能性は低いこと

国内外の臨床分離株の薬剤感受性に大きな差異は認められないこと

日本人における薬物動態及び上記菌種の近年の臨床分離株の本剤感受性を用いたPK/PD解析の結果、ターゲット値を上回ると考えられること

機構は上記の判断について、専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、これらの菌種は申請された適応症における重要な起炎菌であり、臨床試験においては十分な例数が収集されなかったものの、海外臨床試験で得られた成績やPK/PDより有効性を示すことは明らかであると考えられることから、本剤の適応菌種として問題はないとの意見が出された。また、適応菌種の記載については、一部の耐性菌の記載を削除・訂正するようにとの意見も専門委員より出され、機構は申請者に適応菌種記載の変更を指示した。

申請者はこれを了承し、ブドウ球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス及びインフルエンザ菌の耐性菌については記載を削除し、適応菌種を「ガレノキサシンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)」に変更すると回答した。しかし、申請者より、今回示した臨床成績において有効性が示されている多剤耐性肺炎球菌については情報提供を行いたいとの要望があった。

機構は、これを了承した。

## (2) 用法・用量について

機構は、臨床第 相試験 (61003 試験) で、呼吸器感染症を対象に本剤の 200mg と 400mg の安全性と有効性が検討され、有効性は 200mg で 96.0% (24/25 例)、400mg で 87.5% (21/24 例) であり、安全性にも大きな差は認められなかったこと、日本人の AUC の平均値は外国人の約 1.5 倍であることから、外国人に比して安全性について劣る懸念はあるものの、LVFX との非劣性が検証された国内臨床試験 (61005 試験) における用量は 400mg であることを鑑みると、安全性に注意することは必要ではあるものの、PK/PD や MPC の観点から 1 回 400mg、1 日 1 回を本剤の用法・用量とすることで差し支えないと判断した。

専門委員からは、機構の判断は了承されたが、高齢者、特に 80 歳以上の高齢者に対して配慮する必要があるのではとの意見があった。機構は、専門委員の意見を踏まえ、申請者に対して、添付文書において「高齢者への投与」の項には、実際に検討された年齢幅を記載すること及び製造販売後調査において「高齢者 (80 歳以上も含む) に対する本剤の体内動態、有害事象に関する調査」を考慮するように指示した。

申請者は、国内第 相及び第 相臨床試験において、高齢者に対し本剤が投与されているが、実際に投薬された高齢者の年齢「65 歳～94 歳」及び非高齢者の年齢「18 歳～64 歳」を添付文書に記載すると回答した。

さらに機構は、低体重かつ高度な腎機能障害の患者へ低用量の 200mg を投与する際の記載について申請者に記載の変更を指示した。申請者は指示に従い添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意を以下のように変更する旨を回答し、機構は了承した。

(変更前)

2. 低体重 (40kg 未満) の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害 (Ccr 30mL/分未満) の患者への投与の際は医師の判断により低用量 (200mg) を用いることができる。

(変更後)

2. 低体重 (40kg 未満) の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害 (Ccr 30mL/分未満) の患者への投与は低用量 (200mg) を用いることが望ましい。[【薬物動態】の項参照]

【薬物動態】

6. 腎機能障害時の血中濃度

<参考>

低体重 (40kg) の患者でかつ透析等を受けていない高度の腎機能障害 (Ccr 30mL/分未満) の患者に 400mg を反復投与したときの AUC の平均値は 219 $\mu$ g $\cdot$ hr/mL (計算値) であった。

## (3) 製造販売後調査等について

申請者からは、製造販売後調査として、下記の調査計画が提出されている。

#### 1) 使用成績調査

使用実態下における副作用の発現状況を確認することを目的として 3,000 例（0.1%で発現する副作用が 95%の確率で 1 例検出できる症例数）を収集。本剤では、血圧低下の副作用が危惧されることから、血圧低下を重点調査項目とする。

#### 2) 特定使用成績調査

国内臨床試験において、レジオネラ肺炎患者が集積されなかったことから、レジオネラ肺炎に対する本剤の有効性及び安全性を確認する。

これに対し、機構は、レジオネラ肺炎のみならず、国内臨床試験において十分な症例が集積されなかった菌種による感染症については、製造販売後調査において積極的に症例を収集する必要があると考える。また、血圧低下及び QT 延長については、製造販売後調査として情報収集するのみならず、外国人より曝露量の多い日本人において、その発症リスクが高い可能性があること、本剤は経口剤であり、その服用は医療機関外で行われるため、患者本人が本剤の副作用について認識・検知を行わねばならないことから、患者向けの情報提供資材の作成が必要と考えている。

上記の機構の考えは、専門委員により支持された。さらに、専門委員からは、耐糖能異常についても調査すべきとの意見、高度曝露の可能性が否定できない高齢者における安全性等の情報収集が必要であるとの意見があった。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、申請者に対し、すでに提示している調査項目以外にも以下の点を考慮し、製造販売後調査全般を見直し、それぞれの実施時期を含めて骨子を提出するように求めた。

- レジオネラ肺炎等、国内臨床試験において十分な症例が集積されなかった適応症・適応菌種については、積極的に情報を収集
- 耐糖能異常に関する情報収集
- 高齢者（80 歳以上も含む）に対する本剤の体内動態や有害事象発生に関する情報収集
- 光過敏症に関する情報収集
- 色素沈着に関する試験＜非臨床の検討も含む＞
- インスリン分泌に及ぼす影響
- 色素沈着に関わる追跡調査

申請者は、以下のように回答した。

使用成績調査として、安全性解析対象例数として 5,571 例以上（高齢者として 3,000 例以上）収集し、重点調査項目には血糖値異常、心血管系異常、降圧作用を有する薬剤併用の有無、色素沈着を設定する。光過敏症についても使用成績調査の中でその発現率を検討することを予定している。レジオネラ肺炎については、解析対象症例として 20 例以上を収集する。また、非臨床試験として、色素沈着の原因物質を追求するとともに、本薬を反復投与したイヌの心血管機能（血圧及び心拍数）を指標とした色素沈着した臓器機能検査、イヌを用いたインスリン分泌に関する検討を実施する予定である。

機構は、色素沈着に関する非臨床試験については、*in vivo* で色素沈着させた血管を用いて、電子顕微鏡によるより詳細な組織学的検討や、*in situ* での血管機能の検討なども行うよう指示し、申請者はこれを了承した。

#### (4) その他

機構は、専門協議を踏まえて、本剤の副作用として懸念される色素沈着、血圧低下、QT 延長等については、患者本人がこれらの副作用を認識できるよう、具体的にどのような症状が現れるのかをわかりやすく説明した患者向け情報提供資料を作成するように申請者に求めた。また、副作用として低血圧や耐糖能異常、痙攣が懸念されることを踏まえ、慎重投与の項に低血圧の患者、QT 延長のある患者に加え、耐糖能異常の患者、痙攣性疾患の患者を記載するとともに、利尿剤を含めた降圧剤や血糖降下剤との併用に関する注意喚起を添付文書上で行なうように申請者に求めた。

申請者は、以下の項目を記載した「くすりのしおり」を作成し、患者向けに情報提供し、また、添付文書上の注意喚起については機構の指示通り記載すると回答し、機構はこれを了承した。

【色素沈着（ヒトでの報告はない）】皮膚や口の中が赤紫色になることがある。

【血圧低下】めまい、ふらつき、脱力感、倦怠感、頭痛、頭が重い等の症状が見られることがある。

【血糖値異常】1)低血糖：めまい、空腹感、ふらつき、手足のふるえ、脱力感、頭痛、動悸、冷や汗の症状が見られることがある。2)高血糖：口渇、多飲、多尿、からだがだるい、脱力感の症状が見られることがある。

【QT 延長（ヒトでの報告はない）】脈が速くなる、動悸、息切れ、気を失う、意識がなくなる、胸部違和感、胸の痛みなどの症状が見られることがある。

#### (5) 製剤の安定性試験成績について

継続中であった製剤の長期保存試験（30 /65%RH）24 カ月までの成績が追加提出され、その結果、平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号「安定性データの評価に関するガイドラインについて」に基づき、本剤を PTP シート包装又は高密度ポリエチレン瓶包装し室温保存した場合、有効期間を 3 年とすることは妥当と判断した。

#### ・機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

##### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、治験実施計画書の規定に従って有効率評価がなされていない症例が散見され、症例検討会においてその判断が妥当とされた症例が認められたものの、大きな問題は認められなかったことから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。

##### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.3.1.1、5.3.3.1.2、5.3.5.A.2.1、

5.3.1.1.2、5.3.5.A.1.1、5.3.5.A.2.2、5.3.3.1.7、5.3.5.A.2.3、5.3.5.B.2.1、5.3.5.A.2.4、5.3.5.B.2.2、5.3.3.1.8、5.3.3.4.2) に対して GCP 実地調査が実施され、手順書に則った適切なモニタリングが実施されていない事例（治験依頼者）、一部の医療機関において治験実施の可否を審議した IRB で十分な審議が行われたのかが保存されている記録から確認できなかったこと、治験実施計画書で規定された既往歴に関する除外基準に抵触する被験者の組み入れ、検査の未実施、原資料中のデータの症例報告書の記載欄への誤記入及び未記入等が認められたものの、大きな問題は認められなかったことから、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機構は判断した。

### ・総合評価

機構は、提出された資料において、本剤の有効性は確認されており、安全性についても承認に係わる大きな問題はないと判断した。引き続き情報を収集すべきと機構が考えている事項についても適切に製造販売後調査において情報収集する旨が回答されていると考える。

以上の審査の結果、機構は、本剤を下記の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に指定することが適当であり、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

- [ 効能・効果 ]      < 適応菌種 >  
 ガレノキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）
- < 適応症 >  
 咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、中耳炎、副鼻腔炎
- [ 用法・用量 ]      通常、成人においてガレノキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。

### ・審査報告（1）の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
2.(2) 原薬、12 行目	...融点（分岐点）は...	...融点（分解点）は...
4.( ) < 機構における審査の概略 > 透析等を受けていない高度の腎機能障害を有する低体重患者に対する減量について、「中等度又は重度の肝機能障害患者の薬物動態パラメータ」の表から 4 行目	...CL <sub>Cr</sub> が <u>増加</u> するに従い...	...CL <sub>Cr</sub> が <u>低下</u> するに従い...

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
4.( ) (1) 2) 反復投与試験、最後から 9~8 行目	...375msec、 <u>3</u> 日後 12 時間後... <u>14</u> 日後 72 時間後 <u>37</u> msec )	...375msec、 <u>13</u> 日後 12 時間後... <u>13</u> 日後 72 時間後 <u>378</u> msec )
4.( ) (2) 3) 耳鼻咽喉科領域組織移行性試験、最後から 1~2 行目	... <u>耳鼻</u> 粘膜... <u>扁桃</u> 組織...	... <u>中耳</u> 粘膜... <u>口蓋扁桃</u> 組織...
4.( ) (3) 2) 細菌性肺炎患者を対象とした二重遮蔽試験、最後から 14~7 行目	... < 1.8% > )、ALT 増加 ( 14/132 例 < 10.6% >、 <u>4/114 例 &lt; 3.5% &gt;</u> ) ... 血中アミラーゼ増加、好中球数増加、...	... < 1.8% > )、ALT 増加 ( 14/132 例 < 10.6% >、 <u>10/115 例 &lt; 8.7% &gt;</u> ) ... 血中アミラーゼ増加、好中球数 <u>減少</u> 、...
4.( ) (3) 2) 急性中耳炎又は慢性中耳炎の急性増悪患者を対象とした非盲検非対照試験、2 行目	...国内 <u>16</u> 施設...	...国内 <u>17</u> 施設...