

再審査報告書

平成 24 年 1 月 11 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①パズクロス注 300 ②パズクロス注 500 ③パズクロス皮内反应用セット
有 効 成 分 名	パズフロキサシンメシル酸塩
申 請 者 名	田辺三菱製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①② <適応菌種> パズフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属 <適応症> ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 ・肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染 ・複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症） ・腹膜炎、腹腔内膿瘍 ・胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍 ・子宮付属器炎、子宮旁結合織炎 ③パズクロス注 300、パズクロス注 500 の使用に際しての皮内反応に使用する。
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①②通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 1,000mg を 2 回に分けて点滴静注する。 なお、年齢、症状に応じ、1 日 600mg を 2 回に分けて点滴静注するなど、減量すること。 点滴静注に際しては、30 分～1 時間かけて投与すること。 ③ 試験液であるパズクロス皮内反应用約 0.02mL を皮内に注射する。また、対照として添付の対照液約 0.02mL を試験液注射部位から十分離れた位置に皮内注射する。
承認事項の一部変更年月日及びその事項	①②平成 17 年 2 月 18 日：抗菌薬再評価に基づく効能・効果の読み替え ①②平成 17 年 2 月 22 日：レジオネラ属の適応菌種への追加
承認年月日	①平成 14 年 4 月 11 日 ②平成 14 年 4 月 11 日 ③平成 14 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	共同開発品目 パシル点滴静注液 300mg、パシル点滴静注液 500mg、パシル皮内反応液（富山化学工業株式会社）

1. 製造販売後調査全般について

パズクロス注 300、パズクロス注 500（以下、「本剤」という。）の特定使用成績調査として、(1) 耐性菌の出現状況の検討、(2) 低頻度臨床分離株の集積とパズフロキサシン（以下、「PZFX」という。）の各領域感染症に対する有効性と安全性の確認、(3) レジオネラ肺炎に対する有効性と安全性の検討の計 3 つの調査が実施された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

(1) 耐性菌の出現状況の検討の調査期間は、第1回を平成15年10月～平成16年3月、第2回を平成17年9月～平成18年3月、第3回を平成19年9月～平成20年3月として調査が行われ、全国12施設から収集された臨床分離株について、本剤を含む耐性菌の出現状況が調査された。

(2) 低頻度臨床分離株の集積とPZFXの各領域感染症に対する有効性と安全性の確認は、開発時に検出株数が少なかった7菌種（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、プロテウス属、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、プレボテラ属）における有効性データ（特に細菌学的効果）を補完し、使用実態下における各種背景（患者背景、投薬前・投薬後抗菌薬、起炎菌感受性等）を可能な限り多数例調査し、有効性及び安全性に及ぼす要因を調査する目的で、調査期間を平成15年12月～平成18年3月として、中央登録方式によるプロスペクティブな方法により、上記7菌種以外が起炎菌である症例も含め、全国540施設より4,133例（田辺三菱製薬株式会社：2,023例、富山化学工業株式会社：2,110例）が収集された。

(3) レジオネラ肺炎に対する有効性と安全性の検討は、承認条件*に基づき、調査期間を平成18年12月～平成21年9月としてレトロスペクティブな方式による調査(①特定使用成績調査(低頻度臨床分離株の集積とPZFXの各領域感染症に対する有効性と安全性の確認)からの組み込み症例、②「レジオネラ治療薬評価委員会」の登録症例、③文献・学会報告での症例を本調査の対象症例の候補とした)として実施され、全国40施設より54例（田辺三菱製薬株式会社：28例、富山化学工業株式会社：26例）が収集された。

*承認条件

レジオネラ肺炎を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬剤相互作用のデータ等）を収集し定期的に報告すること。

2. 耐性菌の出現状況の検討

2-1 有効性

第1回、第2回及び第3回の調査で本剤が適応を有する19菌種の臨床分離株の収集株数及び調査対象菌株数は、それぞれ、1,693株及び1,554株、1,909株及び1,794株、1,938株及び1,795株であり、β-ラクタマーゼ産生株の検出及び薬剤感受性が測定された。感受性は各菌種に対する本剤の抗菌活性をMIC range、MIC₅₀、MIC₈₀、MIC₉₀に基づき評価された。

2-2-1 β-ラクタマーゼ産生株の検出

β-ラクタマーゼ産生株は、第1回調査では912株(68.9%)、第2回調査では1,082株(69.7%)、第3回調査では1,112株(71.2%)であり、各調査間での増減は認められなかった。菌種別ではメチシリン感性黄色ブドウ球菌（以下、「MSSA」という。）及びメチシリン感性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌で第1回調査から第3回調査までにβ-ラクタマーゼ産生株が10%以上減少し、プロテウス・ミラビリス及びモルガネラ・モルガニーで10%以上増加した。β-ラクタマーゼ産生株の増加を認めたプロテウス・ミラビリス及びモルガネラ・モルガニーに対するβ-ラクタム系抗菌薬（セフトジジム（以下、「CAZ」という。）、セフォゾプラム（以下、「CZOP」という。））のMIC₉₀の推移は、モルガネラ・モルガニーではCAZ、CZOP共に上昇は認められなかったが、プロテウス・ミラ

ビリスでは CAZ は第 1 回の $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ から第 3 回の $0.25\mu\text{g/mL}$ 、CZOP は第 1 回の $0.25\mu\text{g/mL}$ から第 3 回の $32\mu\text{g/mL}$ とそれぞれ上昇を認めた。プロテウス・ミラビリスの β -ラクタマーゼ産生株において基質拡張型 β -ラクタマーゼ（以下、「ESBLs」という。）が占める割合は、第 1 回では 5 株中 1 株（20.0%）、第 2 回では 12 株中 8 株（66.7%）、第 3 回では 13 株中 10 株（76.9%）と増加している。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

プロテウス・ミラビリスにおける CAZ 及び CZOP の MIC_{90} の上昇は、 β -ラクタマーゼの増加に加え、ESBLs 産生株の増加が影響を与えたものと考えられた。なお、本剤のこれら菌種に対する MIC_{90} は、プロテウス・ミラビリスでは 3 回の調査でいずれも $1\mu\text{g/mL}$ 、モルガネラ・モルガニーでは $\leq 0.06\mu\text{g/mL} \sim 0.5\mu\text{g/mL}$ であり、 β -ラクタマーゼの影響を受けない本剤は良好な抗菌活性を維持していた。

2-2 本剤の調査対象株に対する抗菌活性

各菌種に対する本剤の抗菌活性が、 MIC range 、 MIC_{50} 、 MIC_{80} 及び MIC_{90} に基づき評価された。 MIC_{90} については、第 1 回調査結果に対する第 2 回調査結果及び第 3 回調査結果を経年的に比較された。薬剤感受性測定法は、承認時は寒天平板希釈法、第 1 回、第 2 回、第 3 回調査は微量液体希釈法と前提が異なる。申請者は、第 1 回から第 3 回の耐性菌出現状況調査の結果及び承認時との比較について、以下のように説明した。

薬剤感受性に経年的な上昇が認められた菌種は、MSSA 及びシトロバクター属であり、MSSA に対する MIC_{90} は第 1 回調査及び第 2 回調査では $0.25\mu\text{g/mL}$ であったが、第 3 回調査では $1\mu\text{g/mL}$ と 4 倍上昇し、また、シトロバクター属に対する MIC_{90} は、第 1 回調査及び第 2 回調査では $0.5\mu\text{g/mL}$ であったが、第 3 回調査では $32\mu\text{g/mL}$ と 64 倍に上昇した。MSSA の第 3 回調査における MIC_{90} は $1\mu\text{g/mL}$ であり、PZFX の血中濃度推移から有効性への影響は小さいと考えられた。シトロバクター属では、第 3 回調査で分離されたシトロバクター・コセリ 43 株に対する本剤の MIC_{90} は、 $32\mu\text{g/mL}$ であり、このことがシトロバクター属に対する MIC_{90} の上昇の原因と考えられた。平成 17 年には、シトロバクター・コセリの約 40% がキノロン耐性株であったとの報告¹があり、今後の動向に注意が必要と考えられた。その他の菌種では、 MIC_{90} の経年的な上昇は認められず、本剤に対する耐性化の傾向は認められなかった。

承認時の各臨床分離株に対する本剤の抗菌活性と本調査での結果とを比較すると、大腸菌の MIC_{90} は承認時 $1\mu\text{g/mL}$ に対して本調査の第 1 回から第 3 回調査では $8 \sim 16\mu\text{g/mL}$ 、プロテウス・ミラビリスの MIC_{90} は承認時 $0.1\mu\text{g/mL}$ に対して本調査の第 1 回から第 3 回調査では $1\mu\text{g/mL}$ と高かった。プロテウス・ミラビリスの MIC_{90} は $1\mu\text{g/mL}$ であり、PZFX の血中濃度推移から有効性への影響は小さいと考えられた。その他の菌種では、 MIC_{90} の経年的な上昇は認められなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、耐性菌の出現状況について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

¹ 村谷哲郎ほか. 全国ネットワークによる薬剤感受性サーベイランス成績-グラム陰性菌-. 第 52 回日本化学療法学会東日本支部総会. 東京, 2005.

3. 低頻度臨床分離株の集積と PZFX の各領域感染症に対する有効性と安全性の確認

3-1 安全性

安全性については、収集された 4,133 例から登録不適格、契約違反、安全性未評価等の理由で 101 例が除外され、4,032 例が安全性集計対象症例とされた。安全性集計対象症例 4,032 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 8.3%（336/4,032 例）であり、承認時までの試験における副作用発現率 3.4%（43/1,264 例）と比較し高かった。これについて申請者は以下のように説明した。

本調査において副作用発現率が承認時までの臨床試験と比較して高かった要因は、承認時は副作用と臨床検査値異常変動を別に集計していたためであり、本調査と同様に承認時までのデータを再集計すると、16.9%（214/1,264 例）となり、本調査の副作用発現率は承認時までの試験と比較し高くはなかった。

全領域における器官別大分類での主な副作用発現率は、肝胆道系障害 3.5%（143 例）、臨床検査 1.2%（49 例）、皮膚および皮下組織障害 1.1%（43 例）、胃腸障害 0.8%（31 例）、腎および尿路障害 0.7%（28 例）、感染症および寄生虫症 0.5%（19 例）、血管障害 0.4%（16 例）、全身障害および投与局所様態 0.2%（10 例）等であった。主な副作用の種類は、肝機能異常 2.8%（113 件）、肝障害 0.6%（23 件）、腎機能障害 0.5%（19 件）、下痢、発疹各 0.4%（16 件）、薬疹 0.3%（12 件）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加 0.3%（11 件）、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加 0.2%（10 件）等であった。

感染症の領域別での副作用発現率は、呼吸器感染症では 9.5%（232/2,451 例）、尿路感染症では 7.3%（64/876 例）、外科・産婦人科感染症では 5.7%（40/705 例）であり、領域間で差は認められたが、発現した副作用の種類は各領域で類似しており、特異的な発現傾向は認められなかった。

なお、安全性集計対象症例から除外された 101 例中 7 例 11 件（6.9%）に副作用が認められたが、重篤な副作用はなかった。その内訳は、肝障害 2 件、肝機能異常、腎機能障害、血小板数減少、全身性皮疹、ALT 増加、AST 増加、頭痛、血管障害、胃不快感各 1 件であり、転帰は回復又は軽快 5 例、未回復 2 例であった。これらについて申請者は、いずれも「使用上の注意」に記載し注意喚起を行っている副作用であり、重篤例、死亡例も認められていないことから、新たな対応は不要と考えたと説明した。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、投薬開始年齢、診療区分（入院・外来）、体重、感染症診断名、感染症重症度、合併症・併存疾患の有無、敗血症の有無、既往歴の有無、手術の有無、投薬前腎機能障害の有無、投薬前腎機能障害の程度、投薬前肝機能障害の有無、投薬前肝機能障害の程度、医薬品副作用歴の有無、アレルギー歴の有無、皮内テスト実施の有無、投薬量（1 日最大）、投薬期間、総投与量、併用薬の有無、併用薬種類別、併用療法の有無について検討された。その結果、感染症診断名、感染症重症度、合併症・併存疾患の有無、投薬前腎機能障害の有無、投薬前腎機能障害の程度、投薬前肝機能障害の有無、投薬前肝機能障害の程度、アレルギー歴の有無、投薬期間、総投与量、併用薬の有無、併用薬種類別、併用療法の有無において有意差が認められた。更に副作用発現と患者背景との関連についてロジスティック回帰分析により、感染症診断名、感染症重症度、投薬前腎機能障害、投薬前肝機能障害、アレルギー歴、併用薬が選択さ

れた。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

感染症診断名別の副作用発現率は、慢性呼吸器疾患の二次感染 9.3% (44/472 例)、肺炎 9.5% (171/1,809 例)、肺膿瘍 16.7% (8/48 例)、腎盂腎炎 7.5% (37/496 例)、複雑性膀胱炎 4.1% (7/170 例)、前立腺炎 9.9% (16/161 例)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 4.0% (6/150 例)、胆嚢炎 6.1% (3/49 例)、胆管炎 3.1% (2/65 例)、肝膿瘍 3.5% (1/29 例)、腹腔内膿瘍 4.2% (5/118 例)、腹膜炎 6.1% (10/165 例)、子宮付属器炎 7.9% (3/38 例)、子宮旁結合織炎 33.3% (1/3 例)、その他 8.6% (22/256 例)であった。副作用発現率の高かった肺膿瘍及び子宮旁結合織炎はいずれも症例数が少ないこと、発現した副作用の種類は各領域で類似しており、特異的な発現傾向は認められず、現時点で特段の対応は不要と考える。感染症重症度別の副作用発現率は、軽症 5.4% (38/705 例)、中等症 8.3% (200/2,413 例)、重症 10.6% (96/902 例)であり、重症度が高いほど副作用発現率は高かった。器官別大分類別の主な副作用は、軽症では肝胆道系障害 2.4% (17/705 例)、皮膚および皮下組織障害 1.3% (9/705 例)、臨床検査 0.7% (5/705 例)、中等症では肝胆道系障害 3.6% (87/2,413 例)、臨床検査 1.2% (30/2,413 例)、皮膚および皮下組織障害 0.9% (22/2,413 例)、重症では肝胆道系障害 4.1% (37/902 例)、臨床検査 1.6% (14/902 例)、皮膚および皮下組織障害 1.3% (12/902 例)であり、発現した副作用の種類に大きな差は認められなかった。また、重症例でのみ多く発現した副作用も認められておらず、現時点では特段の対応は不要と考える。投与前腎機能障害有の副作用発現率 11.6% (116/1,002 例)は、無の 7.2% (214/2,964 例)に比べ高かった。器官別大分類別の主な副作用は、有で肝胆道系障害 4.2% (42/1,002 例)、腎および尿路障害 1.9% (19/1,002 例)、無で肝胆道系障害 3.3% (97/2,964 例)、臨床検査 1.1% (32/2,964 例)であった。投薬前腎機能障害有のみに認められた副作用は血液およびリンパ系障害 0.6% (6/1,002 例)であり、腎機能障害に関連するものではなく、いずれも合併症、併用薬等の影響も考えられ、本剤の関連を強く示唆するものではなかった。また、本剤の血中濃度上昇による発現が懸念される中枢神経系障害は、投与前腎機能障害有で脳血管障害、痙攣及び運動障害が各 1 例認められたが、本剤や腎機能障害との関連を強く示唆するものではなかった。投薬前腎機能障害の程度別の副作用発現率は、腎機能正常 7.2% (214/2,964 例)、軽度異常 11.9% (93/783 例)、中等度異常 11.6% (18/155 例)、高度異常 7.8% (5/64 例)であった。器官別大分類別の主な副作用は、正常で肝胆道系障害 3.3% (97/2,964 例)、臨床検査 1.1% (32/2,964 例)、軽度異常で肝胆道系障害 4.3% (34/783 例)、腎および尿路障害 1.9% (15/783 例)、中等度異常で肝胆道系障害 3.2% (5/155 例)、腎および尿路障害 2.6% (4/155 例)、高度異常で肝胆道系障害 4.7% (3/64 例)であり、発現した副作用の種類に大きな差は認められなかった。また、副作用発現率が最も高かった軽度異常のみで認められた副作用もなかった。腎障害のある患者については、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項に記載して注意喚起しており、現時点で新たな対応は不要と考える。投与前肝機能障害有の副作用発現率 10.5% (118/1,124 例)は、無の 7.5% (213/2,839 例)に比べ高かった。器官別大分類別の主な副作用は、有で肝胆道系障害 4.4% (50/1,124 例)、皮膚および皮下組織障害 1.6% (18/1,124 例)、無で肝胆道系障害 3.2% (90/2,839 例)、臨床検査 1.1% (31/2,839 例)であり、発現した副作用の種類に大きな差はなかった。投与前肝機能障害程度別の副作用発現率は肝機能正常 7.5% (213/2,839 例)、軽度異常 11.2% (100/896 例)、中等度異常 8.3% (16/193 例)、

高度異常 5.7% (2/35 例) であった。器官別大分類別の主な副作用は、正常で肝胆道系障害 3.2% (90/2,839 例)、臨床検査 1.1% (31/2,839 例)、軽度異常で肝胆道系障害 4.8% (43/896 例)、皮膚および皮下組織障害 1.8% (16/896 例)、中等度異常で肝胆道系障害 3.6% (7/193 例)、臨床検査 1.6% (3/193 例)、高度異常で感染症および寄生虫症、呼吸器、胸郭および縦隔障害各 2.9% (1/35 例) であり、肝機能障害の程度別で発現した副作用の種類に大きな差はなかった。また、副作用発現率の最も高かった軽度異常のみで多く認められた副作用もなく、現時点で特段の対応は不要と考える。アレルギー歴有の副作用発現率は 18.4% (7/38 例) は、無の 8.2% (318/3,884 例) に比べ高かった。アレルギー歴有では、白血球数減少が 5.3% (2 件)、下痢、嘔吐、肝機能異常、中毒性皮疹及び肝機能検査異常が各 2.6% (1 件) 認められた。同様の副作用はアレルギー歴無でも認められており、特異的な副作用は認められていない。なお、アレルギー歴の有る患者については、添付文書に注意喚起しており、現時点では新たな対応は不要と考える。併用薬有の副作用発現率 9.1% (310/3,409 例) は、無の 4.2% (26/622 例) に比べて高かった。器官別大分類別の主な副作用は、有で肝胆道系障害 3.9% (132/3409 例)、臨床検査 1.3% (43/3,409 例)、皮膚および皮下組織障害 1.1% (39/3,409 例) で、無で肝胆道系障害 1.8% (11/622 例)、臨床検査 1.0% (6/622 例) であった。本剤との相互作用を認めるおそれのあるテオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリン、フェニル酢酸系及びプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤、ワルファリン及び他のフルオロキノロン系抗菌薬での低血糖の発現が懸念されている糖尿病薬との併用の有無別に副作用発現率を確認した。テオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリン併用無の副作用発現率は 8.1% (301/3,700 例)、併用有は 10.5% (35/332 例) であり、副作用発現率に差は認められなかった。また、併用により懸念されているテオフィリン中毒症状（消化器障害、頭痛、不整脈、痙攣）の発現症例を比較したところ、消化器障害（胃腸症状）は、併用無で 0.8% (29/3,700 例)、併用有で 0.6% (2/332 例) であった。また、併用無では頻脈 2 例、頭痛、心房細動、動悸、痙攣各 1 例認められたが、併用有ではこれらの副作用は認められなかった。フェニル酢酸系及びプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤併用無の副作用発現率は 8.0% (303/3,776 例)、併用有は 12.9% (33/256 例) であり、併用有で副作用発現率が高かった。併用により懸念されている痙攣の発現症例を比較したところ、併用無では 1 例であったが、併用有では認められておらず、併用による増加が認められなかった。ワルファリン併用無の副作用発現率は 8.3% (332/3,982 例)、併用有は 8.0% (4/50 例) であり、副作用発現率に差は認められなかった。併用により懸念されている出血、プロトロンビン時間の延長は、併用有、無ともに認められておらず、併用による増加は認められなかった。なお、これらの薬剤の併用については、使用上の注意の「相互作用」の項にて既に注意喚起しており、現時点では新たな対応は不要と考える。糖尿病薬併用無の副作用発現率は 8.3% (326/3,911 例)、併用有は 8.3% (10/121 例) であり、副作用発現率に差は認められなかった。また、他のフルオロキノロン系抗菌薬で懸念されている低血糖症の発現症例は、併用無では 1 例認められたが、併用有では認められなかった。併用による低血糖は認められていないことから、現時点では特段の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2 有効性

3-2-1 臨床効果

安全性集計対象症例 4,032 例のうち、適応外使用及び臨床効果評価が行われていない 261 例を除外した 3,771 例から実施計画書の選択基準を逸脱又は除外基準や症例取り扱い基準に抵触する症例等 773 例を除外した 2,998 例を臨床効果集計対象症例として臨床効果が評価された。臨床評価は、本剤投与終了時点までの臨床経過（自他覚所見、臨床検査値等）から担当医師が「有効」又は「無効」と判定した症例のうち、臨床効果集計対象症例に占める「有効」の割合が有効率とされた。また、「全領域」として集計することに加え、感染症診断名から「呼吸器感染症」、「尿路感染症」、「外科・産婦人科感染症」の疾患領域に分け、疾患領域ごとの集計が行われた。

全領域における有効率は 79.5% (2,384/2,998 例) であった。感染症領域別の有効率は、呼吸器感染症 75.0% (1,332/1,775 例)、尿路感染症で 89.4% (639/715 例)、外科・産婦人科感染症で 81.3% (413/508 例) であり、呼吸器感染症では他の領域に比べ低かった。感染症領域別の感染症重症が占める割合は呼吸器感染症 24.2% (429/1,775 例)、尿路感染症 10.5% (75/715 例)、外科・産婦人科感染症 17.9% (91/508 例) であった。感染症重症度別の有効率は、呼吸器感染症では軽症 86.1% (242/281 例)、中等症 79.2% (842/1,063 例)、重症 57.3% (246/429 例)、尿路感染症では軽症 91.5% (130/142 例)、中等症 90.7% (450/496 例)、重症 77.3% (58/75 例)、外科・産婦人科感染症では軽症 91.8% (90/98 例)、中等症 84.6% (269/318 例)、重症 58.2% (53/91 例) であった。

これらについて申請者は以下のように説明した。

いずれの領域でも感染症の程度が重くなる程、有効率が低下する傾向が認められた。以上のことから、呼吸器感染症では、重症感染症の割合が高く、尿路感染症ではその割合が低かったことが、有効率に影響したと考えられた。

全体の有効率は本調査が 79.5% (2,384/2,998 例)、承認時が 84.7% (853/1,007 例) であり、有意差が認められた。疾患別では、肺炎のみに有意差が認められ、本調査が 75.5% (1,045/1,385 例)、承認時が 86.6% (252/291 例) であった。これについて申請者は以下のように説明した。

承認時との患者背景の違いについて検討を行った。年齢は、本調査で 85 歳以上が 15.3% (458/2,998 例) であるのに対し、承認時 (80 歳以上) は 6.3% (67/1,060 例) であり、本調査では 85 歳以上の超高齢者の割合が高かった。本調査の年齢別有効率は、15 歳以上 65 歳未満が 84.1% (765/910 例)、65 歳以上 85 歳未満が 78.6% (1,281/1,630 例)、85 歳以上が 73.8% (338/458 例) であり、超高齢者の有効率が低くなる傾向にあった。感染症重症度は、本調査では軽症が 17.4% (521/2,998 例)、中等症が 62.6% (1,877/2,998 例)、重症が 19.8% (595/2,998 例)、承認時で軽症が 7.6% (50/662 例)、中等症が 78.5% (520/662 例)、重症が 13.9% (92/662 例) であり、本調査では重症の割合が高くなっていた。投薬直前の抗菌薬治療は、本調査で無が 45.5% (1,363/2,998 例)、有が 53.1% (1,592/2,998 例)、承認時で無が 74.7% (792/1,060 例)、有が 24.2% (257/1,060 例) であり、本調査では投薬直前に抗菌薬が使用されている (二次除菌薬として使用された) 症例の割合が高かった。本調査の投薬直前の抗菌薬治療の有無別有効率は、無が 85.1% (1,160/1,363 例)、有が 74.7% (1,189/1,592 例) であり、投薬直前の抗菌薬治療の有な症例の有効率が低下する傾向が認められた。本調査では、超高齢者や投与直前に抗菌薬治療された症例が多く含まれており、

これらが有効率低下の理由と考えられたが、使用実態における患者背景、疾患の重篤度等を考慮した場合、低下の割合は軽微なものであり、臨床上問題ないと判断した。

有効性に影響を及ぼす要因が検討され、ロジスティック回帰解析により、呼吸器感染症では性別、感染症重症度、投薬直前の抗菌薬治療、投与期間及び併用療法、尿路感染症では併用療法、外科・産婦人科感染症では年齢及び感染症重症度とそれぞれ有効性低下との関連が示唆された。これらについて申請者は以下のように説明した。

感染症重症度については、全領域の有効率は軽症 88.7% (462/521 例)、中等症 83.2% (1,561/1,877 例)、重症 60.0% (357/595 例) と重症ほど有効率が低かった。呼吸器感染症では軽症 86.1% (242/281 例)、中等症 79.2% (842/1,063 例)、重症 57.3% (246/429 例)、尿路感染症では軽症 91.5% (130/142 例)、中等症 90.7% (450/496 例)、重症 77.3% (58/75 例)、外科・産婦人科感染症では軽症 91.8% (90/98 例)、中等症 84.6% (269/318 例)、重症 58.2% (53/91 例) であった。いずれの領域でも感染症の程度が重くなるほど、有効率が低下する傾向がみられ、感染症重症度は有効性に影響を及ぼす要因と考えられる。性別については、全領域の男性及び女性の有効率は、それぞれ 77.1% (1,410/1,828 例)、83.2% (971/1,167 例) であった。呼吸器感染症では男性 72.6% (862/1,187 例)、女性 79.8% (467/585 例) であり男性の有効率が低かった。呼吸器感染症において、呼吸器関連の基礎疾患を有する患者の割合は男性では 56.9% (675/1,187 例)、女性 39.1% (229/585 例) で基礎疾患の割合の差が性別の有効率に影響したと考えられる。また、呼吸器疾患は疾患の重症化に關与すると考えられることから感染症の効果に影響した可能性が考えられた。年齢については、全領域では 15 歳以上 65 歳未満、65 歳以上の有効性は、それぞれ 84.1% (765/910 例)、77.5% (1,619/2,088 例) で高齢になるに従い有効率は低くなる傾向であった。尿路感染症では 15 歳以上 65 歳未満 92.9% (224/241 例)、65 歳以上 87.6% (415/474 例) であり有意差を認めた。しかし、年齢別の有効率の差は約 5% と小さく、いずれも 90% 近い有効率を認めていることから、臨床的には問題ないと考えられる。外科・産婦人科感染症では 15 歳以上 65 歳未満 86.6% (233/269 例)、65 歳以上 75.3% (180/239 例) であり、65 歳以上の有効率が低かった。外科・産婦人科感染症で差が認められた 65 歳以上では、敗血症を有する患者の割合が 24.2% (58/239 例)、腎機能障害を有する患者の割合が 25.9% (62/239 例)、肝機能障害を有する患者の割合が 44.4% (106/239 例) であったのに対して、65 歳未満ではそれぞれ 17.1% (46/269 例)、7.1% (19/269 例)、29.4% (79/269 例) であり、65 歳以上では基礎疾患を有する患者の割合が高かった。また、老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患に伴う感染症の難治化が有効率の低下に關与していると考えられた。投与直前の抗菌薬治療の有無別の有効率については、全領域では無 85.1% (1,160/1,363 例)、有 74.7% (1,189/1,592 例) であった。呼吸器感染症では無 81.4% (595/731 例)、有 70.4% (713/1,013 例)、外科・産婦人科感染症では無 86.8% (177/204 例)、有 77.3% (231/299 例) であり、投与直前の抗菌薬治療有の有効率が低かった。投与直前の抗菌薬治療の有無別の感染症重症度が重症の患者の割合は呼吸器感染症では無 19.3% (141/731 例)、有 27.5% (279/1,013 例)、外科・産婦人科感染症では無 11.3% (23/204 例)、有 22.4% (67/299 例) と投与直前の抗菌薬治療有で感染症重症度が重症の患者の割合が多く、感染症重症度が投与直前の抗菌薬治療有の有効率に影響したと考えられる。投与期間については、全領域では 3 日以下 73.8% (175/237 例)、3 日超 7 日以下 78.0% (1,148/1,472 例)、7 日超 13 日以下 81.4% (767/942 例)、14 日 86.7% (169/195 例)、14 日超 82.2% (125/152 例) であった。呼吸器

感染症では3日以下56.6% (43/76例)、3日超7日以下67.1% (468/697例)、7日超13日以下80.6% (569/706例)、14日88.8% (151/170例)、14日超80.2% (101/126例)、尿路感染症では3日以下77.3% (68/88例)、3日超7日以下91.3% (431/472例)、7日超13日以下90.7% (117/129例)、14日76.9% (10/13例)、14日超100% (13/13例)であり、有意差を認めたが投与期間と有効性の間に相関は認められなかった。特に呼吸器感染症での3日以下の有効率が低かったが、これは有効性が認められない症例では早期に他剤に切り替えられたためと考えられる。併用療法有無別の有効率は、全領域で無82.0% (1,665/2,030例)、有74.3% (719/968例)であった。呼吸器感染症では、無79.1% (1,079/1,364例)、有61.6% (253/411例)、尿路感染症では、無93.4% (337/361例)、有85.3% (302/354例)であり、併用療法有で有効率が低かった。併用療法有無別の感染症重症度が重症の患者の割合は、呼吸器感染症では無17.8% (243/1,364例)、有45.3% (186/411例)、尿路感染症では無8.0% (29/361例)、有13.0% (46/354例)と併用療法有の感染症重症度が重症の患者の割合が多く、感染症重症度が併用療法有の有効率に影響したと考えられる。

起炎菌別臨床効果は、臨床効果評価対象症例のうち、起炎菌が検出された1,070例を対象に評価された。有効率は、全体で81.5% (872/1,070例)、単数菌感染で82.7% (606/733例)、複数菌感染で78.9% (266/337例)であった。単数菌感染症例におけるグラム陽性菌感染の有効率は72.2% (169/234例)であり、ブドウ球菌属66.2% (92/139例)、肺炎球菌を除くレンサ球菌属84.8% (39/46例)、腸球菌属77.6% (38/49例)であった。一方、グラム陰性菌感染の有効率は87.6% (437/499例)であり、大腸菌92.7% (152/164例)、クレブシエラ属86.4% (70/81例)、エンテロバクター属87.5% (14/16例)、インフルエンザ菌93.2% (41/44例)、緑膿菌81.0% (81/100例)であった。複数菌感染症例の有効率は、2菌種で79.4% (185/233例)、3菌種で77.5% (62/80例)、4菌種以上79.2% (19/24例)であり、起炎菌数に関わらず同程度であった。各領域における起炎菌別の臨床効果は、呼吸器感染症、尿路感染症、外科・産婦人科感染症において、それぞれ74.5% (383/514例)、90.5% (362/400例)、81.4% (127/156例)であった。ブドウ球菌属の有効率は、呼吸器感染症、尿路感染症、外科・産婦人科感染症において、それぞれ61.6% (61/99例)、76.0% (19/25例)、80.0% (12/15例)であった。呼吸器感染症においてブドウ球菌属の有効率が低かったことについて、申請者は以下のように説明した。呼吸器感染症のブドウ球菌属の中でも黄色ブドウ球菌に対する有効率は59.5% (47/79例)であったが、約半数にあたる39株のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(以下、「MRSA」という。)を除いた有効率は75.0% (30/40例)であり、MRSAがブドウ球菌属に対する有効率低下の一因であると考えられた。

3-2-2 細菌学的効果

安全性集計対象症例より適応外使用、本剤投与開始時の細菌学的検査が行われていない症例、起炎菌が検出されていない症例等の2,705例を除外した1,327例から投薬終了時の細菌学的検査が行われていない症例、検体が適切でない症例等949例を除外した378例が細菌学的効果集計対象症例とされ、実施計画書の判定基準に基づき細菌学的効果が評価された。各集計対象を、「全領域」として集計することに加え、感染症診断名から「呼吸器感染症」、「尿路感染症」、「外科・産婦人科感染症」の疾患領域に分け、疾患領域ごとの集計が行われた。細菌学的効果は、本剤投与前及び投与終了時の細菌学的検査結果から、実施計画書の判定基準に基づき「消失」、「減少または一部

消失」、「菌交代」、「存続・不変」で判断し、「消失」、「菌交代」を消失判定とし、細菌学的効果集計対象症例に占める消失率が算出された。なお、全体に占める主な起炎菌の検出頻度は、大腸菌が 15.1% (57/378 例)、ブドウ球菌属が 13.2% (50/378 例)、緑膿菌が 9.8% (37/378 例) であった。

細菌学的効果集計対象症例における消失率は、全領域で、68.0% (257/378 例)、そのうち、単数菌感染症の消失率は、73.2% (180/246 例)、複数菌感染症では、58.3% (77/132 例) であり、その内訳は 2 菌種で 63.3% (57/90 例)、3 菌種で 48.5% (16/33 例)、4 菌種以上で 44.4% (4/9 例) であった。疾患領域別での消失率は、呼吸器感染症で 55.1% (97/176 例)、尿路感染症で 85.3% (139/163 例)、外科・産婦人科感染症で 53.8% (21/39 例) あった。

菌の消長は、本剤投与前及び投薬終了時の細菌学的検査結果から、「消失」、「存続」で判定し、株数に占める「消失」の割合から消失率が算出された。全領域の消失率は 75.1% (419/558 株) であり、グラム陽性菌で 63.5% (134/211 株)、グラム陰性菌で 82.1% (285/347 株) であった。主な菌種における消失率は、ブドウ球菌属で 51.9% (54/104 株)、肺炎球菌を除くレンサ球菌属で 64.3% (27/42 株)、腸球菌属で 78.9% (30/38 株)、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリスで 100% (12/12 株)、大腸菌で 90.2% (74/82 株)、シトロバクター属で 100% (10/10 株)、クラブシエラ属で 94.7% (36/38 株)、エンテロバクター属で 84.6% (11/13 株)、セラチア属で 78.6% (11/14 株)、プロテウス属で 86.4% (19/22 株)、プロビデンシア属で 90.0% (9/10 株)、インフルエンザ菌で 86.4% (19/22 株)、緑膿菌で 57.9% (44/76 株)、バクテロイデス属で 90.0% (9/10 株) であった。

申請者は以上の成績に基づき、本調査と承認時までの成績を比較し、以下のように説明した。

全体の細菌学的効果は、本調査の消失率が 68.0% (257/378 例)、承認時が 75.5% (562/744 例) であり、有意差が認められた。単数菌感染での本調査及び承認時の消失率はブドウ球菌属では本調査 44.0% (22/50 例)、承認時 78.7% (48/61 例) (以下、同順)、大腸菌では 89.5% (51/57 例)、100% (63/63 例)、インフルエンザ菌では 78.6% (11/14 例)、97.7% (42/43 例) で有意差が認められた。複数菌感染は本調査が 58.3% (77/132 例)、承認時が 66.9% (192/287 例) で有意差は認められなかった。本調査及び承認時におけるブドウ球菌属の MRSA が占める割合はそれぞれ 42.0% (21/50 例)、21.0% (13/62 例) であり、これらの消失率はそれぞれ 19.0% (4/21 例)、58.3% (7/12 例) であった。MRSA 以外のブドウ球菌属の消失率は、本調査では 62.1% (18/29 例)、承認時では 83.7% (41/49 例) であり、本調査の MRSA での消失率が承認時に比べ低かったことが、ブドウ球菌属の消失率低下に影響したと考える。また、大腸菌は承認時までの成績では 100% と高い消失率を示しており、本調査においても 89.5% の消失率を保っていること、インフルエンザ菌については、本調査における検出例数が少なかったことや本剤投与後も菌が存続した 3 例のうち 2 例は臨床効果が有効であり、菌量もそれぞれ減少していることから、有意差は認められたものの問題はないと考える。

以上のことから承認時に検出株数が少なかったモラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス、シトロバクター属、プロテウス属、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、プレボテラ属の低頻度臨床分離株について、本調査で収集した菌株の効果が評価され、いずれの菌種も菌の消長、検出症例の臨床効果、本剤に対する感受性において、他の適応菌種と同程度であり、有効性が期待できる効果があった。

機構は、申請者の説明を了承し、低頻度臨床分離菌調査における、臨床効果及び細菌学的効果について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. レジオネラ肺炎に対する有効性と安全性の検討

4-1 安全性

安全性集計対象症例 54 例における副作用発現率は 13.0% (7/54 例、8 件) であった。発現した副作用は、肝機能異常 2 件、薬疹、中毒性皮疹、発疹、腎機能障害、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加各 1 件であった。

本調査での安全性について申請者は、副作用は 7 例 (13.0%) に認められたが、いずれも「使用上の注意」から予測できるものであった。また、承認審査時に安全性が懸念されていた高齢者、14 日を超える長期投薬症例及び他剤併用症例で副作用が多く発現する傾向は認められず、安全性において問題は認められなかったと説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、レジオネラ肺炎に対する安全性において、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4-2 有効性

4-2-1 臨床効果

有効性集計対象は、安全性集計対象症例 54 例のうち、担当医師が臨床効果を判定不能と評価した 3 例を除外した臨床効果集計対象症例 51 例とされた。臨床評価は、自他覚所見及び臨床検査値の推移より、本剤投与終了時に担当医師が「有効」又は「無効」と判定した症例のうち、臨床効果集計対象症例に占める「有効」の割合を有効率として算出され、臨床効果集計対象症例での有効率は 96.1% (49/51 例) であった。「無効」とされた 2 症例は、いずれも 65 歳以上の男性、感染症の重症度は重症、本剤の 1 日投薬量は 1,000mg であった。なお、臨床効果集計対象症例から除外された 3 例のうち、1 例で有害事象が発現していないこと、2 例で本剤が有効であったことを確認している。

4-2-2 細菌学的効果

臨床効果集計対象症例 51 例のうち、細菌学的検査結果のない (レジオネラ菌が検出されない) 等の 43 例を除外した 8 例が細菌学的効果集計症例とされた。

細菌学的効果は、調査票に記入された細菌学的検査結果より「消失」、「減少または一部消失」、「菌交代」、「存続」及び「判定不能」に分類された。消失率は、細菌学的効果集計対象例に占める「消失」及び「菌交代」の割合から算出され、消失率は 7/8 例 (単数菌感染 6/6 例、複数菌感染 1/2 例) であった。

レジオネラ菌の消長は、レジオネラ菌の細菌学的検査結果より、「消失」、「存続」に分類され、消失率は、消長が明らかな株数に占める「消失」の割合から算出した。レジオネラ菌の消失率は 7/8 株であった。

臨床効果及び細菌学的効果について、申請者は以下のように説明した。

有効率は 96.1% (49/51 例) であり、重症のレジオネラ肺炎に対しても 92.0% (23/25 例) の有効率を示した。本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる抗菌薬、副腎皮質ホルモン剤及びシベレスタットナトリウムを併用していない症例での有効率は 100% (12/12 例) であり、本剤単独投与でも高い有効率を示した。症例数が少ないものの細菌学的効果の消失率は 7/8 例、レジオネラ菌の消長では 7/8 株と消失率は良好であり、十分な有効性が認められた。使用実態下において、本剤はレジオネラ肺炎に対する有効性に問題はないことを確認した。

機構は、申請者の説明を了承し、レジオネラ肺炎に対する有効性において、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、特定使用成績調査の低頻度臨床分離株の集積と PZFX の各領域感染症に対する有効性と安全性の確認として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。これらについて申請者は、以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：本剤は小児に対して禁忌であるが、1 例が収集され、有害事象は認められなかった。有効性については、感染症状が乏しいため、「判定不能」と判定されている。

高齢者（65 歳以上 85 歳未満）、超高齢者（85 歳以上）：65 歳以上 85 歳未満の高齢者は 2,159 例、85 歳以上の超高齢者は 617 例が収集された。安全性については、高齢者での副作用発現率は 8.4% (181/2,159 例)、超高齢者は 7.9% (49/617 例)、非高齢者は 8.5% (106/1,252 例) であり、高齢者による安全性への影響は認められなかった。重篤な副作用発現率は、非高齢者 0.8% (10/1,252 例)、高齢者 1.3% (28/2,129 例)、超高齢者 2.3% (14/617 例) と超高齢者で高かった。ただし、超高齢者で発現した重篤な副作用は、異物誤嚥、息詰まり、ブドウ球菌性肺炎（MRSA 肺炎）など加齢による影響や、心疾患、肝疾患、腎疾患など基礎疾患の悪化によるものが多く占めていると考えられた。なお、高齢者については、添付文書の「使用上の注意」の項に「高齢者に本剤を投与し、血中濃度及び尿中排泄を検討した結果、 C_{max} の上昇、AUC の増大及び尿中回収率の低下が認められているので、用量に留意し慎重に投与すること。」と記載し、注意喚起をしている。有効性については、年齢別有効率は、15 歳以上 65 歳未満が 84.1% (765/910 例)、65 歳以上 85 歳未満が 78.6% (1,281/1,630 例)、85 歳以上が 73.8% (338/458 例) であり、65 歳未満を含む 3 層間で有意差が認められた。感染症領域別の有効率は、外科・産婦人科感染症では 15 歳以上 65 歳未満 86.6% (233/269 例)、65 歳以上 85 歳未満が 76.3% (164/215 例)、85 歳以上が 66.7% (16/24 例)、尿路感染症では 15 歳以上 65 歳未満 92.9% (224/241 例)、65 歳以上 85 歳未満が 89.0% (341/383 例)、85 歳以上が 81.3% (74/91 例) であり、呼吸器感染症では有意差は認められなかった。外科・産婦人科感染症で差が認められた 65 歳以上（85 歳以上を含む）では、敗血症を有する患者の割合が 24.3% (58/239 例)、腎機能障害有の患者の割合が 25.9% (62/239 例)、肝機能障害有の患者の割合が 44.4% (106/239 例) であったのに対して、65 歳未満ではそれぞれ 17.1% (46/269 例)、7.1% (19/269 例)、29.4% (79/269 例) であり、65 歳以上（85 歳以上を含む）では基礎疾患を有する患者の割合が高かった。

また、老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患に伴う感染症の難治化が有効率の低下に関与していると考えられた。

妊産婦：本剤は妊婦に対しては禁忌であるが、妊婦での使用例を 2 例収集されたが、いずれの症例でも有害事象は認められなかった。1 例は中絶術、他の 1 例は、原疾患が子宮外妊娠（左卵管妊娠）の患者であり腹腔鏡下左卵管切除術が施行された。以上のとおり妊娠を継続していないことから出産、出生児に対する追跡調査は実施されていない。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者として 1,002 例が収集された。腎機能障害有の副作用発現率は 11.6%（116/1,002 例）であり、腎機能障害無の 7.2%（214/2,964 例）に比べて高かった。器官別大分類別の副作用で投薬前腎機能障害有のみに認められた副作用は血液およびリンパ球系障害 0.6%（6/1,002 例）のみであったが、腎機能障害に関連するものではなかった。また、いずれも合併症、併用薬等の影響も考えられ、本剤の関連を強く示唆するものではなかった。なお、腎障害のある患者については、添付文書「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「慎重投与」の項に記載し注意喚起している。

有効性については、腎機能障害有無別の有効率は、腎機能障害無が 81.0%（1,803/2,226 例）、有が 74.3%（542/729 例）であり、有意差が認められた。腎機能障害の有無別に感染症重症度が重症の割合は、呼吸器感染症では無 21.1%（275/1,306 例）、有 33.9%（151/446 例）、尿路感染症では無 6.3%（32/505 例）、有 20.8%（42/202 例）、外科・産婦人科感染症では無 15.2%（63/415 例）、有 32.1%（26/81 例）といずれの領域でも腎機能障害有で感染症重症度が重症の患者の割合が多く、感染症重症度が腎機能障害有の有効率に影響したと考えられる。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者として 1,124 例が収集された。肝機能障害有の副作用発現率は 10.5%（118/1,124 例）であり、肝機能障害無の 7.5%（213/2,839 例）に比べて高かった。肝機能障害有で発現した器官別大分類別の主な副作用は、肝胆道系障害、皮膚および皮下組織障害であったが、肝機能障害有のみに認められた副作用はなかった。

有効性については、肝機能障害有無別の有効率は、肝機能障害無が 81.8%（1,739/2,126 例）、有が 73.1%（605/828 例）であり、有意差が認められた。肝機能障害有無別に感染症重症度が重症の患者の割合は、呼吸器感染症では無 20.5%（257/1,254 例）、有 34.1%（170/498 例）、尿路感染症では無 8.9%（50/561 例）、有 16.6%（24/145 例）と肝機能障害有では感染症重症度が重症の患者の割合が多く、感染症の重症度が肝機能障害有の有効率に影響したと考えられる。

長期使用患者：本剤の投与期間は原則として 14 日以内と添付文書に明記されているが、投与期間が 14 日を超えた症例が長期に使用した症例として 200 例収集された。長期使用患者の副作用発現率は 13.0%（26/200 例）であり、非長期使用患者の副作用発現率 8.1%（310/3,822 例）と比較して高かった。より詳細な投与期間別の副作用発現率は、3 日以下で 10.1%（50/494 例）、3 日超 7 日以下で 7.4%（138/1,856 例）、7 日超 13 日以下で 8.9%（109/1,225 例）、14 日 5.3%（13/247 例）、14 日超 21 日以下で 12.3%（21/171 例）、21 日超で 17.2%（5/29 例）であり、21 日超の副作用発現率が最も高かったが、投薬期間と副作用発現率の間には正の相関は認められなかった。投薬期間 21 日超ではブドウ球菌性肺炎、白血球減少症、肝障害、腎機能障害、発疹・発熱各 1 例が発現しているが、他の投薬期間においても同様の副作用は認められており、特異的な発現傾向は認められなかった。

有効性については、臨床効果集計対象症例の有効率は、長期使用患者で 82.2% (125/152 例) であり、非長期使用患者が 79.4% (2,259/2,846 例) と比較して高かった。非長期使用者のより詳細な投与期間の有効率は 3 日以下が 73.8% (175/237 例)、3 日超 7 日以下が 78.0% (1,148/1,472 例)、7 日超 13 日以下が 81.4% (767/942 例)、14 日が 86.7% (169/195 例) であった。また、投与期間が 14 日を超えた長期使用者 152 例の有効率は 14 日超 21 日以下で 82.3% (107/130 例)、21 日超で 81.8% (18/22 例) であり、長期使用による有効率の低下は認められなかった。

以上の結果から申請者は、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断し、今後も情報収集に努めると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者の安全性と有効性に問題はないと判断した。

6. 副作用及び感染症

6-1 副作用・感染症の発現症例状況

再審査期間中に機構に報告された副作用症例は、特定使用成績調査 61 例 71 件、自発報告 328 例 405 件、合計 389 例 476 件であった。使用上の注意から予測できる（既知）副作用は、270 例 304 件、使用上の注意から予測できない（未知）副作用は、133 例 172 件であった（重複を含む）。なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 23 年 10 月 11 日までに感染症報告はなかった。

使用上の注意から予測できる（既知）重篤な副作用は 251 例 248 件であり、転帰は、回復又は軽快 224 件、未回復 39 件、後遺症 12 件、回復したが後遺症あり 1 例、不明 8 件であった。主な副作用は、低血糖症 38 件、肝機能異常 28 件、血小板数減少 21 件、痙攣 20 件であった。これらについて申請者は、以下のように説明した。

いずれの副作用についても「使用上の注意」に記載し、注意喚起を行っていること、死亡例はなく、発現傾向にも大きな変化がないことから、現時点で新たな措置は不要と考える。

使用上の注意から予測できない（未知）重篤な副作用は 115 例 151 件であり、転帰は、回復又は軽快 66 件、未回復 10 件、後遺症 3 件、回復したが後遺症あり 1 例、死亡 60 件、不明 11 件であった。5 件以上集積された副作用は、貧血 5 件、発疹等 7 件（薬疹 3 件、発疹 2 件、丘疹、中毒性皮疹各 1 件）、発熱等 5 件（発熱 4 件、高熱 1 件）であった。これらについて申請者は、以下のように説明した。

未知・重篤の副作用のうち、使用上の注意の「重大な副作用」に記載を行っているが、転帰が死亡のため未知と判定した症例は 28 例 37 件であった。また、使用上の注意「その他の副作用」に記載を行っているが重篤症例のため未知と評価した症例は 36 例 39 件であった。貧血については、基礎疾患（特発性血小板減少性紫斑病、貧血、播種性血管内凝固）、併用薬の影響が疑われ、いずれも本剤との関連が明確な症例ではなかった。未回復 2 例（原疾患による死亡）、転帰不明 1 例を除く 2 例では鉄剤投与のみで回復しており、「重大な副作用」の項で注意喚起すべきと考えられる報告はなかった。発疹等については、いずれも本剤投与後に発現しているものの、回復、軽快しており、「重大な副作用」の項で注意喚起すべきと考えられる報告はなかった。なお、中毒性表皮

壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) については、平成 15 年 12 月に使用上の注意「重大な副作用」の項に追記している。発熱等については、1 例は中毒性表皮壊死融解症を伴うものと考えられ、他はいずれも本剤との関連は低いとかがえられた。悪性高熱のような「重大な副作用」の項で注意喚起すべき報告はなかった。これら以外の副作用については、集積症例数が少なく、現時点では新たな措置は不要と判断した。

6-2 未知の副作用・感染症の発現状況

再審査期間中に機構に報告された使用上の注意から予測できない副作用 (非重篤を含む) は 172 件であった。使用上の注意に記載のない非重篤の副作用は 18 例 21 件であり、転帰は回復又は軽快 20 件、不明 1 件であった。これらについて申請者は、特に集積件数の多い副作用はなく、現時点での新たな措置は不要と判断したと説明した。

なお、再審査終了後から平成 23 年 10 月 11 日までに、機構に報告された重篤な副作用は、10 例 12 件であった (田辺三菱製薬入手副作用)。そのうち現在の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 5 例 5 件であった。転帰は、全 12 件で回復 4 件、軽快 3 件、未回復 1 件、死亡 2 件、不明 2 件で、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用では、軽快 2 件、未回復 1 件、死亡 2 件であった。重篤な副作用別で特に発現件数の多いものはみられなかった。また、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、ブドウ球菌性肺炎、肺炎、白血球減少症、急性汎発性発疹性膿疱症、ネフローゼ症候群各 1 件であった。転帰死亡の副作用は 2 例 2 件 (肺炎、白血球減少症) について、申請者は以下のように説明した。

肺炎については、投与開始 2 日後に肺炎悪化により死亡した。本剤投与前より患者の状態は非常に悪く、本剤との関連性はないと考え、現時点での措置は不要と考える。白血球減少症については、患者の状態は良好ではなく、高齢であることなどにより白血球減少と本剤との関連性は小さいと考える。また、肺炎の悪化により死に至ったと考え、本剤と死因との関連性はないと考え、現時点での措置は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今後も情報収集が必要であると判断した。

7. 相互作用

再審査期間中に 10 例 12 件の薬物相互作用の症例が収集された。薬剤別の内訳はワルファリン 5 例 (出血性素因 2 件、INR 増加、出血傾向、肺胞出血各 1 件)、バルプロ酸ナトリウム 2 例 (バルプロ酸ナトリウムの血中濃度低下状態から回復までの時間遷延 1 件、血中バルプロ酸ナトリウムの濃度激減 1 件)、ジクロフェナクナトリウム 2 例 (ジスキネジー 1 件、運動障害 1 件)、ロキソプロフェンナトリウム 1 例 (痙攣、意識変容状態、発疹各 1 件) であった。これらについて申請者は以下のように説明した。

ワルファリンについては平成 15 年 12 月、使用上の注意「相互作用」の項に「ワルファリンの作用を増強し、出血、プロトロンビン時間の延長等があらわれることがある。観察を十分に行い、血液凝固検査を行うなど注意すること。」と記載し、注意喚起を行っている。また、ジクロフェナクナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム (非ステロイド性消炎鎮痛剤) についても承認時より使用上の注意「相互作用」の項に「痙攣があらわれるおそれがある。観察を十分に行い、症状

があらわれた場合には両剤の投与を中止し、気道確保と抗痙攣薬の使用など痙攣に対する治療を実施すること。」と記載し、注意喚起を行っている。その他の薬剤については、本剤との相互作用が明確ではなく、集積件数も少ないことから、現時点では特段の措置を講じず、今後も情報収集に努める。

再審査期間終了以降平成 23 年 10 月 11 日までは、相互作用による情報はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今後も情報収集が必要であると判断した。

8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 21 年 10 月に大韓民国で承認されたが、薬価取得が出来なかったため、平成 23 年 10 月 31 日時点で発売はされていない。その他の国において、承認、販売されていない。

再審査期間中に、国内における安全性及び有効性に関する措置は報告されなかった。

海外における措置として、類薬のフルオロキノロン系抗菌薬に対する措置として 1 件が機構に報告された。米国 FDA は全身投与用フルオロキノロン系抗菌薬による腱炎及び腱断裂に対する警告強化の措置を平成 20 年 7 月に行った。これについて申請者は、以下のように説明した。

本剤について、現在までに腱障害の副作用は 1 件の集積のみである。また、使用上の注意「重大な副作用」の項には「アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害」の記載を行い、注意喚起を行っているため、新たな措置を講じる必要はないと考える。現行添付文書のまま、今後の関連情報の収集に努める。

再審査終了後から平成 23 年 10 月 11 日までに、本剤に関連する海外措置報告が 2 件あった。申請者は以下のように、説明した。

一つは、米国 FDA は、フルオロキノロン系抗菌薬は重症筋無力症患者の筋力低下を悪化させるおそれがあることから、重症筋無力症の既往歴のある患者にフルオロキノロン系抗菌薬の使用は避けるように、「枠囲み警告」及び「警告&使用上の注意」の項目の表示変更を通知した。

本剤は FDA が表示変更を通知した対象医薬品に含まれていないが、フルオロキノロン系抗菌薬であるため、報告を行った。本剤ではこれまで重症筋無力症悪化の報告はないが、類薬での報告があることから「慎重投与」の項に「重症筋無力症の患者」、「重大な副作用（類薬）」の項に「重症筋無力症の悪化」を記載している。現時点では使用上の注意改訂等の措置は行わないが、今後も関連情報の収集に努める。

もう 1 件は、PhVWP は、特に QT 間隔延長を発症しやすい条件下（低カリウム血症、低マグネシウム血症、徐脈、先天性又は後天性の QT 間隔延長）では、生命を脅かすトルサード・ド・ポアントを誘発するリスクを有するフルオロキノロン（ゲミフロキサシン、モキシフロキサシン）があることから、SmPC 及び添付文書の改訂を勧告した。平成 23 年 6 月 16 日独 BfArM（ドイツ連邦医薬品医療機器庁）は、上記と同じ措置を Bulletin zur Arzneimittelsicherheit で公表した。本剤ではこれまで QT 間隔延長の報告はないことから、現時点では新たな措置は行わないが、今後も関連情報の収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で直に対処が必要な特段の問題はないと判断した。

9. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告した研究報告は安全性に関する 1 報であり、申請者は以下のように説明した。

本剤増量の臨床試験でみられた注射部位局所の有害事象は、投与液濃度が 1.0% と市販製剤濃度である 0.5% (500mg/100mL) を超える濃度で実施したことにより発現したものと考えられたため、臨床試験を中止した。この結果を受けて、市販製剤濃度 (0.5%) と同じ濃度で再度増量の臨床試験を実施したが、従来の投与量である 1 日 1,000mg 以下と比べて注射部位局所の有害事象の発現率が高かったことから、平成 22 年 7 月 23 日に 1,000mg 製剤の追加承認を取得した際に以下のとおり、使用上の注意の改訂を行った。また、注射部位局所の有害事象については、現在特定使用成績調査の重点調査項目として確認中であり、現在まで特に問題はないが、今後も必要に応じて検討を行う。したがって、現時点での更なる措置は不要と考える。

再審査期間終了後から平成 23 年 10 月 11 日まで、新たな研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も引き続き公表論文等からの情報を収集し、必要に応じて適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

10. 承認条件

再審査対象の効能・効果の承認時において以下の承認条件が付されている。

レジオネラ肺炎を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬剤相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告すること。
--

承認条件への対応について申請者は以下のように説明した。

レジオネラ肺炎に対する臨床効果は、96.1% (49/51 例) と高い有効率を示し、重症症例に対しても 92.0% (23/25 例) の有効率を示した。本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる抗菌薬、副腎皮質ホルモン剤及びシベレスタットナトリウムを併用していない症例での有効率は 100% (12/12 例) であり、本剤単独投与でも高い有効率を示した。症例数が少ないものの細菌学的効果の消失率は 7/8 例、レジオネラ菌の消長では 7/8 株と消失率は良好であり、十分な有効性が認められた。安全性については、副作用は 7 例 (13.0%) に認められたが、いずれも「使用上の注意」から予測できるものであった。また、承認審査時に安全性が懸念されていた高齢者、14 日を超える長期投薬症例及び他剤併用症例で副作用が多く発現する傾向は認められず、使用実態下において、本剤はレジオネラ肺炎に対して有効性及び安全性ともに問題はないことが確認された。

機構は、今回実施された調査内容等を踏まえ、今回の再審査対象効能・効果に係る承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ－1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号

イからハまでのいずれにも該当しない。) と判断した。

以上