

再審査報告書

平成 28 年 2 月 4 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① パシル点滴静注液 300mg ② パシル点滴静注液 500mg ③ パシル点滴静注液 1000mg
有効成分名	パズフロキサシンメシル酸塩
申請者名	富山化学工業株式会社
承認の 効能・効果	<p><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、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</p> <p><適応症> 敗血症、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</p>
承認の 用法・用量	<p>通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 1000mg を 2 回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じ、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。</p> <p><u>敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る）の場合</u></p> <p><u>通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 2000mg を 2 回に分けて点滴静注する。点滴静注に際しては、1 時間かけて投与すること。</u></p>
承認年月日	①・② 平成 14 年 4 月 11 日、平成 22 年 7 月 23 日 ¹⁾ ③ 平成 22 年 7 月 23 日
再審査期間	4 年
備 考	共同開発品目（田辺三菱製薬株式会社） パズクロス点滴静注液 300mg、同 500mg 及び同 1000mg

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（以下、「本調査」）は、パズフロキサシンメシル酸塩（以下、「本薬」）を有効成分とするパシル点滴静注液 300mg、同 500mg 及び同 1,000mg（以下、「本剤」）について、敗血症、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る）及び肺炎球菌による肺炎に対する 1 日 2,000mg 投与症例での有効性及び安全性を確認することを目的として、目標例数 300 例とし、平成 22 年 11 月から平成 25 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 65 施設から 344 例の症例が収集された。また、注射部位反応の発現状況が同調査の重点調査項目として設定された。

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。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 安全性

本調査では、調査票を回収した 344 例のうち、計 2 例（開始用量 1,000mg/日 1 例、登録不適格 1 例）を除外した 342 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例の安全性解析対象症例全体に占める

¹⁾ 「肺炎球菌」の適応菌種及び「敗血症」の適応症の効能・効果の追加、並びに同効能・効果に対する用法・用量の追加に関する製造販売承認事項一部変更承認。

割合（以下、「副作用発現割合」）は17.8%（61/342例）であった。なお、安全性解析除外症例に副作用は認められなかった。

器官別大分類別の主な副作用発現割合は、「一般・全身障害および投与部位の状態」8.2%（28例）、「臨床検査」5.6%（19例）、「皮膚および皮下組織障害」1.8%（6例）、「胃腸障害」1.2%（4例）であった。発現した主な副作用（基本語別）は、注射部位静脈炎13件、注射部位紅斑10件、注射部位疼痛8件、肝機能検査異常6件、発疹、血中クレアチニン増加各4件、注射部位腫脹、白血球数減少各3件であった。重篤な副作用は8例12件であった（5.「副作用及び感染症」の項、参照）。

安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、以下の表1のとおり、患者背景別の副作用発現状況について部分集団解析が行われた。その結果、性別、年齢区分1（15歳以上65歳未満、65歳以上）、感染症診断名、高用量投与の対象疾患、基礎疾患・合併症の有無、投与開始時の肝機能障害の有無及び前治療抗菌薬の有無において、副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

表1 患者背景別副作用発現状況一覧表

患者背景	分類	例数	副作用症例数	副作用発現割合 (%)
	安全性解析対象症例	342	61	17.8
性別	男	227	48	21.2
	女	115	13	11.3
	妊娠あり	0	—	—
年齢区分1	15歳未満	0	—	—
	15歳以上65歳未満	98	25	25.5
	65歳以上	244	36	14.8
年齢区分2	15歳未満	0	—	—
	15歳以上65歳未満	98	25	25.5
	65歳以上85歳未満	186	26	14.0
	85歳以上	58	10	17.2
体重	20kg以上40kg未満	43	4	9.3
	40kg以上60kg未満	210	37	17.6
	60kg以上80kg未満	78	18	23.1
	80kg以上100kg未満	10	1	10.0
	100kg以上	1	1	100
入院・外来	入院	339	60	17.7
	外来	3	1	33.3
感染症発症時の免疫状態 ^{a)}	正常	244	48	19.7
	低下	76	11	14.5
	不明	22	2	9.1
感染症診断名	敗血症	70	5	7.1
	呼吸器系疾患由来	15	2	13.3
	尿路系疾患由来	24	0	0
	外科系疾患由来	5	1	20.0
	その他	26	2	7.7
	肺炎 ^{b)}	212	47	22.2
	市中肺炎	170	43	25.3
	自宅	151	38	25.2
	介護施設・福祉施設	12	2	16.7
	病院・療養型病床群	4	1	25.0
	未記載	3	2	66.7
	院内肺炎	39	4	10.3
	誤嚥性肺炎	33	5	15.2
	人工呼吸器関連肺炎	4	0	0
慢性呼吸器病変の二次感染	46	9	19.6	
その他	14	0	0	
高用量投薬の対象疾患	敗血症	70	5	7.1
	呼吸器系疾患由来	15	2	13.3
	尿路系疾患由来	24	0	0
	外科系疾患由来	5	1	20.0
	その他	26	2	7.7
	重症・難治性の呼吸器感染症	221	45	20.4
	肺炎 ^{b)}	175	36	20.6
	市中肺炎	135	33	24.4
	院内肺炎	37	3	8.1
	誤嚥性肺炎	31	5	16.1

患者背景	分類	例数	副作用発現例数	副作用発現割合 (%)
	人工呼吸器関連肺炎	4	0	0
	慢性呼吸器病変の二次感染	46	9	19.6
	肺炎球菌による肺炎	35	10	28.6
	投薬対象外	16	1	6.3
感染症重症度 ^{a)}	軽症	34	10	29.4
	中等症	166	27	16.3
	重症	142	24	16.9
基礎疾患・合併症	なし	30	11	36.7
	あり	312	50	16.0
投薬開始時の肝機能障害 ^{a)}	なし	265	40	15.1
	あり	77	21	27.3
	軽度	67	17	25.4
	中等度	10	4	40.0
	高度	0	—	—
投薬開始時の腎機能	正常 (CL _{cr} : 80mL/min 以上)	91	19	20.9
	異常 (CL _{cr} : 80mL/min 未満)	244	41	16.8
	計算不能	7	1	14.3
投薬開始時の腎機能の程度	正常 (CL _{cr} : 80mL/min 以上)	91	19	20.9
	軽度 (CL _{cr} : 50mL/min 以上 80mL/min 未満)	126	16	12.7
	中等度 (CL _{cr} : 30mL/min 以上 50mL/min 未満)	97	22	22.7
	重度 (CL _{cr} : 30mL/min 未満)	21	3	14.3
	計算不能	7	1	14.3
特記すべき既往歴	なし	277	47	17.0
	あり	62	14	22.6
	不明	3	0	0
医薬品副作用歴	なし	312	57	18.3
	あり	18	1	5.6
	不明	12	3	25.0
アレルギー歴	なし	315	58	18.4
	あり	15	1	6.7
	不明	12	2	16.7
前治療抗菌薬	なし	265	40	15.1
	あり	77	21	27.3
投薬期間	3 日以下	29	5	17.2
	4 日以上 7 日以下	143	21	14.7
	8 日以上 14 日以下	159	33	20.8
	15 日以上	11	2	18.2
総投薬量	6,000mg 以下	29	5	17.2
	6,000mg 超 14,000mg 以下	143	21	14.7
	14,000mg 超 28,000mg 以下	159	33	20.8
	28,000mg 超	11	2	18.2
併用薬剤	なし	58	12	20.7
	あり	284	49	17.3

CL_{cr}: クレアチニンクリアランス

a) 患者背景の定義は設定されておらず、担当医師の判断で分類

b) 肺炎の内訳 (市中肺炎、院内肺炎、誤嚥性肺炎、人工呼吸器関連肺炎) は重複あり

本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

本調査における副作用発現割合は、承認時までの臨床試験²⁾とは患者背景等が異なるため、副作用発現割合を直接比較することは困難であるが、本調査での副作用発現割合 (17.8%) は、承認時までの臨床試験での副作用発現割合 68.3% (114/167 例) を上回らなかった。副作用の種類³⁾についても、本調査と承認時までの臨床試験とで傾向が大きく異なることはなかった。一方、本調査での副作用発現割合

²⁾ 国内第Ⅲ相試験 (高用量敗血症試験及び高用量肺炎試験)

³⁾ 承認時までの臨床試験における主な副作用は、「臨床検査」40.1% (67/167 例)、「一般・全身障害および投与部位の状態」37.1% (62/167 例)、「胃腸障害」14.4% (24/167 例)であった。

(17.8%)は、通常用量である1日1,000mg以下での投与症例を対象とした過去の特定使用成績調査⁴⁾(以下、「前調査」)における副作用発現割合8.3%(336/4,032例)と比較して高かった。前調査と比較し、本調査では、注射部位反応を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」及び「臨床検査」の発現割合が高かったが、他の副作用では、発現状況に大きな違いは認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子については、性別、年齢1(15歳以上65歳未満、65歳以上)、感染症診断名、高用量投与の対象疾患、基礎疾患・合併症の有無、投与開始時の肝機能障害の有無及び前治療抗菌薬の有無において、副作用発現割合に異なる傾向が認められた。

性別については、副作用発現割合に差が認められた明らかな理由は特定できなかったが、性別による副作用の種類に違いは認められなかった。年齢1については、非高齢者における注射部位反応を含む「一般・全身障害および投与部位の状態」の発現割合が、高齢者と比較して高かったことが、非高齢者で副作用発現割合が高かった原因と考えられた。非高齢者で注射部位反応が多く発現した理由は特定できなかったが、注射部位反応以外の副作用発現状況に大きな違いはなかった。感染症診断名及び高用量投与の対象疾患については、肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染における注射部位反応の発現割合が、敗血症と比較して高かった。敗血症では、中心静脈カテーテルから投薬される症例の割合が他の疾患と比較して高く、注射部位反応が起きにくい患者背景であったため、注射部位反応の発現割合が低くなり、結果的に肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染における注射部位反応の発現割合が高くなったものと考えられた。基礎疾患・合併症の有無については、例数の偏りの影響も考えられたが、「無」の患者で、「有」の患者と比較して前述のとおり副作用発現割合の高かった非高齢者の占める割合が高い傾向にあり、その影響を受けた可能性が考えられた。投薬開始時の肝機能障害の有無については、副作用発現割合に差が認められた明らかな理由は特定できなかったが、「有」の患者では、「臨床検査」の副作用発現割合が「無」の患者と比較して高く、また、発疹が「有」の患者のみで認められたが、肝機能障害とこれらの副作用との関連は不明であった。前治療抗菌薬の有無については、「有」の患者では、投薬期間が長く、併用薬剤がある患者で副作用発現割合が高くなる傾向が見られたが、「無」の患者では、このような傾向は見られなかったことから、投薬期間の延長や併用薬剤により、「有」の患者で副作用発現割合が高くなった可能性があると考えられた。

以上に基づき、本剤の安全性について、特段の問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果より、本剤の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考える。

2-2. 有効性

2-2-1. 臨床効果

本調査では、臨床効果は、自他覚所見及び臨床検査値の推移を基に、本剤の投与終了時又は中止時に、担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定された。最終評価時における評価が「有効」又は「無効」と判定された症例に占める「有効」と判定された症例の割合から有効率が算出された。

本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効性解析対象症例は、収集された344例から計32例(対象外疾患16例、投与期間3日未満14例、開始用量1,000mg/日1例、登録不適格1例)を除いた312例とされた。本調査における有効率は83.8%(244/291例)であった。感染症診断名別の有効率は、敗血症90.5%(57/63例)、肺炎82.3%(153/186例)、慢性呼吸器病変の二次感染81.0%(34/42例)であった。承認時までの臨床試験²⁾における感染症診断名別の有効率は、敗血症100%(6/6例)、肺炎球菌による肺炎76.9%(20/26例)、重症・難治性肺炎81.3%(13/16例)であった。本調査と有効性の評価方法が異なる⁵⁾ことから、有効率を直接比較することはできないが、本調査と承認時までの臨床試験とで、対象疾患により有効性が大きく異なることはなく、有効性を否定する情報は認められなかった。

⁴⁾ 低頻度臨床分離株の集積と本薬の各領域感染症に対する有効性及び安全性を確認することを目的とした調査。

⁵⁾ 高用量敗血症試験の主要評価項目は、投与終了時又は中止時の臨床効果(臨床症状、検査所見などの推移から、「著効」、「有効」及び「無効」の3段階で判定)であり、 $[(\text{著効及び有効患者数})/\text{対象患者数}] \times 100(\%)$ で有効率が算出された。高用量肺炎試験の主要評価項目は、投与終了時又は中止時の臨床効果(臨床症状、検査所見の推移から「有効性の判定基準」を参考に、「有効」、「無効」及び「判定不能」の3段階で判定)であり、 $(\text{有効患者数}/\text{対象患者数}) \times 100(\%)$ で有効率が算出された。

2-2-2. 原因菌別臨床効果

有効性解析対象症例 312 例のうち、計 175 例（投与直前の迅速診断、細菌学的検査、血清抗体価検査等のいずれでも原因菌が本剤の適応菌種ではない 120 例、投与直前の迅速診断、細菌学的検査、血清抗体価検査等のいずれも未実施 54 例、感染症診断名と感染部位からの検体の組合せが不適切 1 例）を除外した 137 例が原因菌別臨床効果解析対象症例とされた。

原因菌別臨床効果解析対象症例における本剤の有効率は 85.6%（113/132 例）⁶⁾ であり、単数菌感染症症例及び複数菌感染症症例の有効率は、それぞれ 84.6%（99/117 例）及び 93.3%（14/15 例）であった。単数菌感染の主な原因菌別の有効率は、肺炎球菌 86.2%（25/29 例）、ブドウ球菌属 78.6%（11/14 例）、大腸菌 100%（14/14 例）、クレブシエラ属 75.0%（12/16 例）、インフルエンザ菌 90.0%（9/10 例）、緑膿菌 75.0%（9/12 例）であった。なお、承認時までの臨床試験²⁾の単数菌感染の主な原因菌別有効率は、黄色ブドウ球菌 100%（1/1 例）、表皮ブドウ球菌 100%（1/1 例）、肺炎球菌 78.3%（18/23 例）、大腸菌 100%（3/3 例）、肺炎桿菌 66.7%（4/6 例）、インフルエンザ菌 85.7%（12/14 例）、緑膿菌 0%（0/1 例）であった。

2-2-3. 細菌学的効果

原因菌別臨床効果解析対象症例 137 例のうち、計 91 例（投与終了・中止時の細菌学的検査未実施 63 例、迅速検査、血清抗体価検査等のみ 21 例、臨床効果判定不能 5 例、投与直前及び投与終了・中止時の検体不一致 2 例）を除外した 46 例が細菌学的効果解析対象症例とされた。本剤の投与前及び投与中止・終了後の細菌学的検査結果から、「消失・推定消失」、「減少又は一部消失」、「菌交代」、「存続」及び「判定不能」で判定され、「消失・推定消失」及び「菌交代」を消失として菌消失率が算出された。

細菌学的効果解析対象症例における菌消失率は 97.8%（45/46 例）であり、単数菌感染症症例及び複数菌感染症症例の菌消失率は、それぞれ 97.8%（44/45 例）及び 100%（1/1 例）であった。単数菌感染において、原因菌別では、肺炎球菌 10 株、ブドウ球菌属 8 株、クレブシエラ属 6 株、インフルエンザ菌 8 株はいずれも全株消失した。なお、承認時までの臨床試験²⁾の菌消失率⁷⁾は、高用量敗血症試験で 100%（6/6 株）及び高用量肺炎試験で 96.8%（60/62 株）であった。

以上に基づき、本剤の有効性について、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査結果より、現時点で本剤の有効性を否定する情報は認められていないと考える。

2-3. 重点調査項目

承認時までの臨床試験²⁾における注射部位反応の副作用発現割合は 34.1%（57/167 例）であり、通常用量である 1 日 600～1,000mg での投与症例を対象とした前調査における注射部位反応の発現割合 0.5%（20/4,032 例）と比較して高かったことから、本調査の重点調査項目として「注射部位反応」が設定された。

検討結果について、申請者は以下のとおり説明している。

本調査の注射部位反応⁸⁾の発現割合は 7.9%（27/342 例）であった。注射部位反応と本剤との因果関係は全例で「確実」又は「可能性大」であったが、いずれの症例も非重篤であった。注射部位反応発現症

⁶⁾ 原因菌別臨床効果は、有効例数/（有効例数+無効例数）×100（%）で算出された。原因菌別臨床効果解析対象症例 137 例のうち、5 例は臨床効果判定不能の症例であった。

⁷⁾ 菌消失率は、消失菌株数/（消失菌株数+存続菌株数）×100（%）で算出された。

⁸⁾ 注射部位反応の定義は、以下の 3 つに分けて設定された。

- ・注射部位の反応（注射部位の疼痛、紅斑、発赤、腫脹、硬結等が発現した場合は、それぞれの症状を登録する。）
- ・注射した静脈に走行した反応（注射した静脈の走行に沿って、血管痛、紅斑、発赤、腫脹、硬結等が発現した場合は、個別の症状ではなく「静脈炎」として登録する。）
- ・病理診断で確定した反応（小円形細胞浸潤、外膜の繊維性肥厚等の血管の炎症性変化を病理検査で確認した場合は、個別の症状ではなく「血管炎」として登録する。なお、重篤な注射部位反応がみられた場合、可能な限り発現部位の写真提供を依頼する。）

例 27 例のうち 24 例は回復又は軽快し、回復又は軽快以外の 3 例⁹⁾ の転帰は「不明」2 例及び「回復したが後遺症あり」1 例であった。

患者背景別での注射部位反応の副作用発現の検討では、年齢、注射部位留置針使用の有無及び主な点滴部位について、注射部位反応の発現に異なる傾向が認められた。

年齢については、15 歳以上 65 歳未満 12.2% (12/98 例)、65 歳以上 6.2% (15/244 例) であるが、非高齢者で注射部位反応が多く発現した理由は特定できなかった。注射部位留置針使用の有無については、「有」9.4% (27/286 例)、「無」では注射部位反応の発現はなく (0/56 例)、留置針による血管損傷が起きた可能性が考えられる。点滴部位反応が発現した点滴部位は、左右前腕が 10.3% (27/263 例) であり、その他の部位 [中心静脈 (55 例)、左右上腕、左右正中 (各 7 例)、左右手背、左右下腿静脈 (各 4 例)] では注射部位反応の発現はなかった。これは、細い血管部位への留置針の使用による血管損傷の可能性が考えられるが、本調査では詳細な情報は得られていない。

以上に基づき、重点調査項目について、現時点で安全対策上の新たな措置を必要とする事項はないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと考える。

2-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び長期使用患者) については、本調査で収集された症例から抽出され、それぞれの患者における安全性及び有効性について検討された。なお、本調査における小児及び妊婦に対する使用例はなかった。

検討結果について、申請者は以下のとおり説明している。

2-4-1. 高齢者 (65 歳以上)

安全性解析対象症例として 244 例、有効性解析対象症例として 226 例が収集された。高齢者の副作用発現割合は 14.8% (36/244 例)、非高齢者 (15 歳以上 65 歳未満) の副作用発現割合は 25.5% (25/98 例) であった。高齢者及び非高齢者で最も多く認められた副作用は、いずれも注射部位反応に関連する事象であり、副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

高齢者の有効率は 80.8% (168/208 例)、非高齢者は 91.6% (76/83 例) であった。

2-4-2. 腎機能障害を有する患者 (CL_{cr}: 80mL/min 未満)

安全性解析対象症例として 244 例、有効性解析対象症例として 224 例が収集された。腎機能障害を有する患者の副作用発現割合は 16.8% (41/244 例) であり、腎機能障害を有さない患者は 20.9% (19/91 例) であった。表 1 (2-1. 「安全性」の項、参照) のとおり、腎機能障害の有無及び程度別で副作用発現割合に差異は認められなかった。また、腎機能障害の有無により、発現した副作用の種類に特に違いは認められなかった。

透析患者については、本調査において使用例はなかった。再審査期間中に収集した公表文献及び学会報告で個別症例における透析患者に関する症例が 3 例あり、いずれも非重篤であった。副作用の内訳は、「薬疹」2 例¹⁰⁾、¹¹⁾ 及び「全身紅斑」1 例¹²⁾ であり、既に添付文書で注意喚起を行っている事象であった。また、これらの症例の本剤の用法・用量は、1 日おきに 500mg、1 日 300mg、1 日 500mg が各 1 例であった。

腎機能障害を有する患者の有効率は 81.7% (170/208 例)、腎機能障害を有さない患者は 89.5% (68/76 例) であった。

⁹⁾ 1 例目は、注射部位紅斑の症例で、軽度発赤発現後の処置はなく、その後の転帰は不明であった。

2 例目は、注射部位静脈炎を繰り返して発現している症例であり、発現後の処置として注射部位を変更したが、8 日後の転帰で「発赤、腫脹は残存」と担当医師によりコメントされ、転帰は不明であった。

3 例目は、注射部位静脈炎を繰り返して発現している症例であり、発現後の処置として注射部位の変更、アイシング及び薬剤処置を行ったが、15 日後の転帰で「血管に沿って色素沈着、瘢痕が形成された」と担当医師によりコメントされ、「回復したが後遺症あり」となった。なお、本症例では、他の薬剤による注射部位反応の可能性はなしと担当医師により判断された。

¹⁰⁾ Sawada Y et al, *Acta Derm Venereol*, 91: 600-601, 2011

¹¹⁾ 岡田武規 他, *広島医学*, 66: 593-599, 2013

¹²⁾ 高橋進 他, *エンドトキシン血症救命治療研究会誌*, 14: 181-184, 2010

2-4-3. 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例として 77 例、有効性解析対象症例として 67 例が収集された。肝機能障害を有する患者の副作用発現割合は 27.3% (21/77 例)、肝機能障害を有さない患者は 15.1% (40/265 例) であった (肝機能障害を有する患者の副作用発現状況については、2-1「安全性」の項、参照)。

肝機能障害を有する患者の有効率は 78.7% (48/61 例)、肝機能障害を有さない患者は 85.2% (196/230 例) であった。

2-4-4. 15 日以上¹³⁾ 投与症例

安全性解析対象症例として 11 例、有効性解析対象症例として 11 例が収集された。副作用発現割合は、15 日以上使用患者 18.2% (2/11 例)、14 日以下使用患者 17.8% (59/331 例) [内訳：3 日以下 17.2% (5/29 例)、4 日以上 7 日以下 14.7% (21/143 例)、8 日以上 14 日以下 20.8% (33/159 例)] であり、15 日以上使用患者における副作用発現割合の増加傾向は認められなかった。

15 日以上使用患者の有効率は 87.5% (7/8 例)、14 日以下使用患者は 83.7% (237/283 例) [内訳：3 日以下 45.5% (5/11 例)、4 日以上 7 日以下 78.6% (99/126 例)、8 日以上 14 日以下 91.1% (133/146 例)] であった。

以上に基づき、特別な背景を有する患者において本剤の安全性及び有効性に特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者及び 15 日以上使用患者) について、安全性及び有効性について現時点で特段の問題はないと考える。

3. 肺炎球菌の本薬に対する感受性推移

肺炎球菌の本薬に対する感受性推移については、公益社団法人日本化学療法学会、一般社団法人日本感染症学会及び一般社団法人日本臨床微生物学会が共同で実施している「三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス」の呼吸器感染症の原因菌を対象とした感受性測定結果により検討された。

高用量試験承認申請時である 2009 年、2010 年及び 2012 年に、成人呼吸器感染症患者より臨床分離同定された肺炎球菌に対して、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた寒天平板希釈法により薬剤感受性の測定が行われた。本薬の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration。以下、「MIC」) は表 2 のとおりであった。

表 2 肺炎球菌に対する本薬の MIC 分布 (三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス)

実施年度	株数	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
2009 年 ¹⁾	127	1~128	2	4
2010 年 ²⁾	189	1~64	2	4
2012 年 ³⁾	225	1~64	2	4

MIC₅₀ : 測定に用いられた 50% の菌株において、発育を阻止する最小濃度

MIC₉₀ : 測定に用いられた 90% の菌株において、発育を阻止する最小濃度

1) Watanabe A et al, *J Infect Chemother*, 18: 609-620, 2012

2) 第 2 回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス (2010 年度) 報告書—呼吸器感染症—

3) 第 4 回三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス (2012 年度) 報告書—呼吸器感染症—

「三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス」の結果より、同定された肺炎球菌に対する本薬の抗菌活性に現時点で経時的な変化は認められないが、今後も引き続き本薬に対する感受性推移の動向を注視する必要があると申請者は説明している。

機構は申請者の説明を了解し、肺炎球菌の本薬に対する感受性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないものの、引き続き通常の安全監視体制下で感受性推移の動向を注視していく必要があると判断した。

4. 痙攣の発現と本剤の暴露量との関係

¹³⁾ 本剤の投与期間は、原則として 14 日以内と添付文書に記載があるため、「15 日以上」を長期使用例として収集された。

申請時の臨床試験で、1日 2,000mg 投与は1日 600～1,000mg 投与と比較して痙攣の発現リスクが高くなる可能性が考えられたことから、中枢神経系障害について検討された。

本調査において、フェニル酢酸系及びプロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬の併用例を含め痙攣の副作用は認められなかった。また、中枢神経系に関する副作用として、頭痛が1件認められた。前調査時における痙攣の発現割合は0.02%（1/4,032例）であり、投与量の増加による痙攣の発現割合が増加することはなかった。

また、再審査期間内に自発報告で痙攣は2例2件であった。また、共同開発会社である田辺三菱製薬株式会社からの報告と合算すると7例7件であり、転帰の内訳は、回復4例、軽快2例、死亡1例¹⁴⁾であった。7例の本剤1日投与量の内訳は、300mg、500mg各1例、1,000mg 3例、2,000mg 2例であり、用量にかかわらず痙攣が認められた。

なお、承認時に、痙攣が認められた症例について薬物動態データを収集するよう指摘されていたが、本調査において「痙攣」の症例が認められなかったことから、薬物動態データを検討することはできなかった。また、本薬の血中濃度と痙攣を含む中枢神経系障害の関係に関する報告はない。

以上のことから、添付文書では既に「重大な副作用」において中枢神経系障害について注意喚起を行っており、現時点で使用上の注意改訂等の措置を講ずる必要はないと考えるが、今後も情報収集に努め、適切に対応すると申請者は説明している。

機構は申請者の説明を了解し、痙攣の発現について現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、今回の再審査対象外である1回 300mg 及び 500mg 投与症例も含め、本調査より8例12件、自発報告より28例38件の計36例50件であった。主な副作用は、「低血糖症」5件、「薬疹」4件、「アナフィラキシーショック」、「器質性肺炎」、「スティーブンス・ジョンソン症候群」、「急性腎不全」及び「発熱」各2件であった。感染症報告はなかった。

このうち使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）重篤な副作用は9例17件であり、主な副作用は「発熱」2件であった。これらの副作用の転帰の内訳は、死亡8件、回復、軽快、未回復、後遺症各2件、不明1件であった。また、再審査期間中に報告された死亡症例は4例10件であり、「播種性血管内凝固」、「汎血球減少症」、「ショック」、「急性呼吸窮迫症候群」及び「血小板減少症」1例（5件）¹⁵⁾、「心肺停止」、「心電図QT延長」及び「死亡」1例（3件）¹⁶⁾、「重複感染」1例¹⁷⁾、「腎機能障害」1例¹⁸⁾であったが、いずれも本剤との関連性はなし、又は低いと担当医師等により報告されている。

申請者は、再審査期間中における上記副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のとおり説明している。

上記の未知の重篤副作用及び死亡症例について、関連する未知の非重篤副作用の集積状況も含め検討した結果、これらの事象と本剤との因果関係が明確な症例は認められないため、新たな対応の必要はないと考えるが、今後も副作用の情報を収集し、適切に対応する。

¹⁴⁾ 原疾患がアルツハイマー型認知症であり、肺炎疑いで入院後、本剤投与開始。投与9日目に右上肢痙攣（重篤）、右共同偏視及び意識減損が発現。本剤中止後も痙攣発作（薬剤投与等により消失）、意識障害あり。中止3日後、脳波検査で左半球に持続性の棘徐波。中止4日後に死亡。担当医師及び申請者は、脳血管障害が疑われることから、本剤と痙攣の関連性は低いと評価。

¹⁵⁾ 肺炎に対し本剤投与。投与開始後、急性呼吸窮迫症候群（ARDS）を発現し、人工呼吸器管理。多臓器不全にて死亡に至るまでに数回ショックあり、播種性血管内凝固（DIC）、血小板数減少及び汎血球減少症を発現。ショック、ARDS、血小板数減少及びDICについては、担当医師は本剤との関連をなしと評価。汎血球減少症については、感染症の重篤化や敗血症が発現に関与したと考え、担当医師は本剤との関連性は低いと評価。

¹⁶⁾ 肺炎に対し本剤投与。投与3日目にQT間隔延長が発現し心肺停止となり、中止11日後に死亡。申請者の医学専門家は、低カリウム血症に伴うQT間隔延長と考え、本剤との関連はないと評価。本剤投与後の発現であるが、原因は不明であり、原疾患、合併症、併用薬等の影響が否定できないことから、申請者は本剤との関連性は低いと評価。

¹⁷⁾ 重症の肺炎球菌性肺炎に対して本剤投与。気管支洗浄液からメチシリン耐性黄色ブドウ球菌が検出されたため本剤の投与中止及び薬剤変更を行ったが、呼吸不全が悪化し死亡。合併症の呼吸器疾患が呼吸機能悪化の要因の一つと考え、申請者は本剤との関連性は低いと評価。

¹⁸⁾ 誤嚥性肺炎及び敗血症に対して本剤投与。前治療薬による薬剤性間質性腎炎が存在し、投与3日目に腎機能障害による無尿に至った。薬剤性間質性腎炎で腎機能低下が持続した状況下にあったことから、申請者は本剤との関連性は低いと評価。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の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考える。

6. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告は認められなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 26 年 7 月現在、海外では販売されていない。なお、韓国において、本剤 300mg 及び 500mg の製造販売承認を取得しているが、販売には至っていない。

再審査期間中に国内において、安全性及び有効性に関する措置報告はなかった。また、海外において、類薬のキノロン系抗菌薬に対する措置が行なわれたため、以下のとおり機構に報告された。

7-1. 心電図 QT 間隔延長 (EU 加盟国、平成 23 年 1 月)

欧州医薬品庁 (以下、「EMA」) は、キノロン系抗菌薬による QT 間隔延長を防ぐため、リスクの程度によってキノロン系抗菌薬を 3 つに分類し¹⁹⁾、製品概要及び添付文書で注意喚起を行うことを勧告した。本剤は、海外で販売されていないため、この対象薬剤には含まれていない。

本剤は、再審査期間中に「心電図 QT 延長」が 1 例報告されているが、本剤との関連は低いと考えられ、現時点において、本剤の添付文書の「使用上の注意」の改訂等の措置は必要ないと申請者は説明している。

7-2. 重症筋無力症の悪化 (米国、平成 23 年 2 月)

米国食品医薬品局 (以下、「FDA」) は、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対するキノロン系抗菌薬の使用を避けるように、「枠囲み警告」及び「警告及び使用上の注意」の項目の表示を変更するよう通知した。本剤は、海外で販売されていないため、この対象薬剤には含まれていない。

本剤は、これまでに「重症筋無力症の悪化」の症例報告はない。なお、平成 22 年 8 月 10 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課事務連絡において、キノロン系薬剤全般について措置が執られたことから、重症筋無力症の患者への投与について使用上の注意の「慎重投与」及び「重大な副作用 (類薬)」の項に追記を行っている。以上のことから、現時点において、本剤の添付文書の「使用上の注意」の改訂等の措置は必要ないと申請者は説明している。

7-3. 頭蓋内圧亢進 (米国、平成 23 年 10 月)

FDA は、Drug Safety Labelling Changes において、キノロン系抗菌薬の新たな安全性に関する情報として、「頭蓋内圧亢進 (偽性脳腫瘍を含む)」を追加し、「頭蓋内圧亢進 (偽性脳腫瘍を含む) がキノロン系抗菌薬を投与された患者で報告されている」旨を記載するよう通知した。本剤は、海外で販売されていないため、この対象薬剤には含まれていない。

本剤は、これまでに「頭蓋内圧亢進」及び「偽性脳腫瘍」の症例報告はないことから、現時点において、本剤の添付文書の「使用上の注意」の改訂等の措置は必要ないと申請者は説明している。

7-4. 末梢性ニューロパチー (米国、平成 25 年 8 月)

FDA は、キノロン系抗菌薬の投与による末梢性ニューロパチーを発症した場合に、症状が長期化する可能性があるため、全てのキノロン系抗菌薬の添付文書及び患者向け医薬品ガイドを改訂し、重篤な末梢性ニューロパチーに対する注意喚起を行うよう要請した。本剤は、海外で販売されていないため、この対象薬剤には含まれていない。

本剤は、これまでに末梢性ニューロパチーの症例報告はないことから、現時点において、本剤の添付文書の「使用上の注意」の改訂等の措置は必要ないと申請者は説明している。

¹⁹⁾ ①QT 間隔延長を惹起する可能性がある (ゲミフロキサシン、モキシフロキサシン)、②QT 間隔延長を惹起する可能性の低い (レボフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン)、③QT 間隔延長を惹起する可能性の非常に低い又は *in vitro* 電気生理学的研究を欠くために可能性を完全に評価するために利用できるデータが不十分 (エノキサシン、ペフロキサシン、ブルフロキサシン、ルフロキサシン) の 3 分類。

7-5. 網膜剥離（EU加盟国、平成26年6月）

EMAは、平成26年6月に実施されたファーマコビジランス・リスク評価委員会において、全身投与用キノロン系抗菌薬の網膜剥離に関する製品情報の改訂を勧告した。本剤は、海外で販売されていないため、この対象薬剤には含まれていない。

本剤は、これまでに網膜剥離の症例報告はないことから、現時点において、本剤の添付文書の「使用上の注意」の改訂等の措置は必要ないと申請者は説明している。

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ちに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に本剤の有効性及び安全性に関する報告はなかった。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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