

# 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 パズクロス点滴静注液 300mg<br>② パズクロス点滴静注液 500mg<br>③ パズクロス点滴静注液 1000mg                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 有効成分名          | パズフロキサシンメシル酸塩                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 申 請 者 名        | 田辺三菱製薬株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 承 認 の<br>効能・効果 | <p>&lt;適応菌種&gt;<br/>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>&lt;適応症&gt;<br/>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<br>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 <sup>1)</sup><br>③ 平成 22 年 7 月 23 日                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 再審査期間          | 4 年                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 備 考            | 共同開発品目（富山化学工業株式会社）<br>パシル点滴静注液 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ズクロス点滴静注液 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 10 月から平成 26 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 50 施設から 312 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 312 例のうち、計 13 例（開始用量 2,000mg/日以外 4 例、調査票回収後登録 3 例、投薬開始後登録 3 例、未契約施設症例 2 例、登録期間外登録 1 例）を除外した 299 例が安

<sup>1)</sup> 「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。

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割合（以下、「副作用発現割合」）は 16.7%（50/299 例）であった。

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」11.4%（34/299 例）、「肝胆道系障害」1.7%（5/299 例）、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」各 1.0%（3/299 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」30 件、「注射部位反応」及び「肝機能異常」各 3 件であった。重篤な副作用は 11 例 12 件であった（5.「副作用及び感染症」の項、参照）。

安全性解析除外症例 13 例のうち、「注射部位静脈炎」及び「発疹」が各 1 例で認められたが、いずれも非重篤であった。「注射部位静脈炎」の症例は、本剤投与開始日の投与中に静脈炎（疼痛、紅斑、腫脹及び索状硬結：Grade 4）が投与部位の右前腕に発現したが、処置することなく 7 日後に軽快した。「発疹」の症例は、本剤投与開始 2 日後に皮疹がみられたが、本剤の中止により翌日に回復した。

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、年齢、体重及び感染症発症時の生活の場において、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<br>症例数 | 副作用発現<br>割合（%） |
|------------------------|---------------------|-----|------------|----------------|
| 安全性解析対象症例              |                     | 299 | 50         | 16.7           |
| 性別                     | 男                   | 194 | 33         | 17.0           |
|                        | 女                   | 105 | 17         | 16.2           |
|                        | 妊娠あり                | 0   | —          | —              |
| 年齢区分 1                 | 45 歳未満              | 18  | 6          | 33.3           |
|                        | 45 歳以上 55 歳未満       | 13  | 3          | 23.1           |
|                        | 55 歳以上 65 歳未満       | 35  | 5          | 14.3           |
|                        | 65 歳以上 75 歳未満       | 96  | 21         | 21.9           |
|                        | 75 歳以上 85 歳未満       | 92  | 11         | 12.0           |
|                        | 85 歳以上              | 45  | 4          | 8.9            |
| 年齢区分 2                 | 65 歳未満              | 66  | 14         | 21.2           |
|                        | 65 歳以上              | 233 | 36         | 15.5           |
| 体重                     | 40kg 未満             | 35  | 3          | 8.6            |
|                        | 40kg 以上 50kg 未満     | 86  | 12         | 14.0           |
|                        | 50kg 以上 60kg 未満     | 101 | 17         | 16.8           |
|                        | 60kg 以上 70kg 未満     | 44  | 10         | 22.7           |
|                        | 70kg 以上 80kg 未満     | 14  | 1          | 7.14           |
|                        | 80kg 以上             | 11  | 5          | 45.5           |
|                        | 不明・未記載              | 8   | 2          | 25.0           |
| 本剤投薬開始時の入院・外来          | 入院                  | 295 | 48         | 16.3           |
|                        | 外来                  | 4   | 2          | 50.0           |
| 感染症発症時の生活の場            | 病院・療養型病床群           | 115 | 11         | 9.6            |
|                        | 介護施設・福祉施設           | 23  | 3          | 13.0           |
|                        | 自宅                  | 160 | 35         | 21.9           |
|                        | その他                 | 1   | 1          | 100            |
| 感染症発症時の免疫状態            | 正常                  | 165 | 24         | 14.6           |
|                        | 低下                  | 107 | 19         | 17.8           |
|                        | 亢進                  | 1   | 0          | 0              |
|                        | 不明・未記載              | 26  | 7          | 26.9           |
| 感染症診断名                 | 敗血症                 | 79  | 7          | 8.9            |
|                        | 肺炎球菌における肺炎          | 30  | 5          | 16.7           |
|                        | 重症、難治性の肺炎           | 176 | 33         | 18.8           |
|                        | 重症、難治性の慢性呼吸器病変の二次感染 | 53  | 8          | 15.1           |
|                        | その他                 | 12  | 3          | 25.0           |
| 感染症診断名（敗血症）            | 呼吸器系疾患由来            | 37  | 2          | 5.4            |
|                        | 尿路系疾患由来             | 10  | 1          | 10.0           |
|                        | 外科系疾患由来             | 22  | 2          | 9.1            |
|                        | その他                 | 11  | 2          | 18.2           |
| 感染症診断名<br>（肺炎球菌における肺炎） | 市中肺炎                | 21  | 5          | 23.8           |
|                        | 院内肺炎                | 8   | 0          | 0              |
|                        | 誤嚥性肺炎               | 1   | 0          | 0              |
|                        | 人工呼吸器関連肺炎           | 0   | —          | —              |
| 感染症診断名<br>（重症、難治性の肺炎）  | 市中肺炎                | 106 | 25         | 23.6           |
|                        | 院内肺炎                | 18  | 4          | 22.2           |
|                        | 誤嚥性肺炎               | 44  | 3          | 6.8            |

| 患者背景                         | 分類                                                            | 例数  | 副作用<br>症例数 | 副作用発現<br>割合 (%) |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----|------------|-----------------|
|                              | 人工呼吸器関連肺炎                                                     | 16  | 4          | 25.0            |
| 感染症重症度                       | 軽症                                                            | 11  | 2          | 18.2            |
|                              | 中等症                                                           | 77  | 17         | 22.1            |
|                              | 重症                                                            | 211 | 31         | 14.7            |
| 基礎疾患・合併症                     | 無                                                             | 49  | 6          | 12.2            |
|                              | 有                                                             | 250 | 44         | 17.6            |
| 基礎疾患・合併症（診断名）                | 慢性閉塞性肺疾患                                                      | 64  | 11         | 17.2            |
|                              | 間質性肺炎                                                         | 25  | 5          | 20.0            |
|                              | 肺線維症                                                          | 6   | 0          | 0               |
|                              | 気管支拡張症                                                        | 7   | 1          | 14.3            |
|                              | 喘息                                                            | 23  | 0          | 0               |
|                              | 陳旧性肺結核                                                        | 6   | 1          | 16.7            |
|                              | 肺結核                                                           | 0   | —          | —               |
|                              | 心不全                                                           | 40  | 10         | 25.0            |
|                              | 急性                                                            | 7   | 1          | 14.3            |
|                              | 慢性                                                            | 33  | 9          | 27.3            |
|                              | 不明・未記載                                                        | 0   | —          | —               |
|                              | 肝不全                                                           | 4   | 1          | 25.0            |
|                              | 急性                                                            | 3   | 1          | 33.3            |
|                              | 慢性                                                            | 1   | 0          | 0               |
|                              | 不明・未記載                                                        | 0   | —          | —               |
|                              | 腎不全                                                           | 19  | 2          | 10.5            |
|                              | 急性                                                            | 8   | 1          | 12.5            |
|                              | 慢性                                                            | 11  | 1          | 9.1             |
|                              | 不明・未記載                                                        | 0   | —          | —               |
|                              | 糖尿病                                                           | 47  | 6          | 12.8            |
|                              | 高血圧                                                           | 76  | 8          | 10.5            |
|                              | 狭心症                                                           | 21  | 3          | 14.3            |
|                              | 心筋梗塞                                                          | 3   | 1          | 33.3            |
|                              | 不整脈                                                           | 22  | 4          | 18.2            |
|                              | 脳血管障害                                                         | 34  | 2          | 5.9             |
|                              | 悪性腫瘍（アジュバント療法含む）                                              | 55  | 8          | 14.6            |
|                              | その他                                                           | 160 | 27         | 16.9            |
| 感染症に及ぼす影響の程度<br>が重度の基礎疾患・合併症 | 無                                                             | 186 | 32         | 17.2            |
|                              | 有                                                             | 113 | 18         | 15.9            |
| 投薬前肝機能障害                     | 無                                                             | 211 | 33         | 15.6            |
|                              | 有                                                             | 84  | 16         | 19.1            |
|                              | 不明・未記載                                                        | 4   | 1          | 25.0            |
| 投薬前肝機能障害の程度                  | 軽度異常                                                          | 65  | 13         | 20.0            |
|                              | 中等度異常                                                         | 17  | 3          | 17.7            |
|                              | 高度異常                                                          | 2   | 0          | 0               |
| 人工呼吸器・体内留置カテーテル等の有無          | 無                                                             | 188 | 35         | 18.6            |
|                              | 有                                                             | 111 | 15         | 13.5            |
| 人工呼吸器・体内留置カテーテル等の種類          | 人工呼吸器                                                         | 55  | 9          | 16.4            |
|                              | 中心静脈栄養                                                        | 80  | 9          | 11.3            |
|                              | 尿路留置カテーテル                                                     | 79  | 8          | 10.1            |
|                              | ドレーン留置                                                        | 14  | 0          | 0               |
| 特記すべき既往歴                     | 無                                                             | 220 | 34         | 15.5            |
|                              | 有                                                             | 76  | 16         | 21.1            |
|                              | 不明・未記載                                                        | 3   | 0          | 0               |
| 副作用歴・アレルギー歴<br>（医薬品）         | 無                                                             | 281 | 48         | 17.1            |
|                              | 有                                                             | 9   | 0          | 0               |
|                              | 不明・未記載                                                        | 9   | 2          | 22.2            |
| 副作用歴・アレルギー歴<br>（医薬品以外）       | 無                                                             | 283 | 49         | 17.3            |
|                              | 有                                                             | 9   | 0          | 0               |
|                              | 不明・未記載                                                        | 7   | 1          | 14.3            |
| 推算糸球体濾過量（eGFR）               | 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満                                | 8   | 1          | 12.5            |
|                              | 30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上 60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満 | 74  | 11         | 14.9            |
|                              | 60mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上 90mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満 | 104 | 18         | 17.3            |
|                              | 90mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上                                | 84  | 17         | 20.2            |
|                              | 不明・未記載                                                        | 29  | 3          | 10.3            |
| クレアチニンクリアランス<br>（計算値）        | 30mL/min 未満                                                   | 20  | 2          | 10.0            |
|                              | 30mL/min 以上 50mL/min 未満                                       | 65  | 6          | 9.2             |
|                              | 50mL/min 以上 80mL/min 未満                                       | 94  | 18         | 19.2            |
|                              | 80mL/min 以上                                                   | 83  | 19         | 22.9            |

| 患者背景                    | 分類                      | 例数  | 副作用<br>症例数 | 副作用発現<br>割合 (%) |
|-------------------------|-------------------------|-----|------------|-----------------|
| 本剤投薬前の抗菌薬治療             | 不明・未記載                  | 37  | 5          | 13.5            |
|                         | 無                       | 136 | 22         | 16.2            |
|                         | 有                       | 162 | 28         | 17.3            |
| 本剤投薬中の併用薬剤              | 不明・未記載                  | 1   | 0          | 0               |
|                         | 無                       | 41  | 4          | 9.8             |
| 本剤投薬中の併用薬剤<br>(抗菌薬治療)   | 有                       | 258 | 46         | 17.8            |
|                         | 無                       | 178 | 27         | 15.2            |
|                         | 有                       | 120 | 23         | 19.2            |
| 投薬期間                    | 不明・未記載                  | 1   | 0          | 0               |
|                         | 3 日以下                   | 35  | 4          | 11.4            |
|                         | 3 日超 7 日以下              | 137 | 19         | 13.9            |
|                         | 7 日超 13 日以下             | 108 | 26         | 24.1            |
|                         | 14 日                    | 13  | 1          | 7.7             |
|                         | 14 日超 21 日以下            | 5   | 0          | 0               |
| 投薬期間 (累積)               | 21 日超                   | 1   | 0          | 0               |
|                         | 3 日以下                   | 35  | 4          | 11.4            |
|                         | 7 日以下                   | 172 | 23         | 13.4            |
|                         | 13 日以下                  | 280 | 49         | 17.5            |
|                         | 14 日                    | 13  | 1          | 7.7             |
|                         | 14 日超                   | 6   | 0          | 0               |
| 1 日当たりの投薬量              | 21 日超                   | 1   | 0          | 0               |
|                         | 1,000mg/日未満             | 1   | 0          | 0               |
|                         | 1,000mg/日以上 2,000mg/日未満 | 63  | 7          | 11.1            |
|                         | 2,000mg/日               | 235 | 43         | 18.3            |
| 1 日当たりの投薬量 (累積)         | 2,000mg/日超              | 0   | —          | —               |
|                         | 1,000mg/日未満             | 1   | 0          | 0               |
|                         | 2,000mg/日未満             | 64  | 7          | 10.9            |
|                         | 2,000mg/日               | 235 | 43         | 18.3            |
| 投薬速度                    | 2,000mg/日超              | 0   | —          | —               |
|                         | 11mg/分未満                | 51  | 5          | 9.8             |
|                         | 11mg/分以上 17mg/分未満       | 215 | 40         | 18.6            |
|                         | 17mg/分以上 33mg/分未満       | 1   | 0          | 0               |
|                         | 33mg/分以上                | 31  | 5          | 16.1            |
| 投薬速度 <sup>a)</sup> (累積) | 不明・未記載                  | 1   | 0          | 0               |
|                         | 11mg/分未満                | 51  | 5          | 9.8             |
|                         | 17mg/分未満                | 266 | 45         | 16.9            |
|                         | 33mg/分未満                | 267 | 45         | 16.9            |
|                         | 33mg/分以上                | 31  | 5          | 16.1            |
| 総投薬量                    | 不明・未記載                  | 1   | 0          | 0               |
|                         | 10g 未満                  | 80  | 7          | 8.8             |
|                         | 10g 以上 14g 未満           | 81  | 12         | 14.8            |
|                         | 14g 以上 18g 未満           | 67  | 15         | 22.4            |
| 総投薬量 (累積)               | 18g 以上                  | 71  | 16         | 22.5            |
|                         | 10g 未満                  | 80  | 7          | 8.8             |
|                         | 14g 未満                  | 161 | 19         | 11.8            |
|                         | 18g 未満                  | 228 | 34         | 14.9            |
|                         | 18g 以上                  | 71  | 16         | 22.5            |

a) 11mg/分：1,000mg 当たり 90 分投与、17mg/分：1,000mg 当たり 60 分投与、33mg/分：1,000mg 当たり 30 分投与

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<sup>2)</sup>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 (16.7%) 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。副作用の種類別<sup>3)</sup>では、本調査での「臨床検査」の副作用発現割合 0.3% (1/299 例) が承認時までの臨床試験での副作用発現割合 40.1% (67/167 例) を上回らなかった。承認時までの臨床試験では臨床検査値の異常変動を有害事象として含めていたことがこの一因と考えられた。「臨床検査」に関する副作用を除き、本調査と承認時までの臨床試験<sup>2)</sup>とで副作用の発現傾向が大きく異なることはなかった。

<sup>2)</sup> 国内第Ⅲ相試験 (高用量敗血症試験及び高用量肺炎試験)

<sup>3)</sup> 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。

安全性に影響を及ぼす背景因子については、年齢、体重及び感染症発症時の生活の場が自宅において、副作用発現割合に異なる傾向が認められ、それぞれ 45 歳未満、80kg 以上及び自宅において感染症を発症した症例で副作用発現割合が高かった。これらの患者について副作用発現割合に差が認められた理由は特定できなかったが、いずれの患者背景においても、「注射部位静脈炎」の発現が最も多く認められたことから、その影響を受けた可能性が考えられる。なお、感染症発症時が自宅の患者 1 例を除いて全例が非重篤であり、全症例の転帰は回復又は軽快であった。

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 312 例から計 50 例（2,000mg/日の投与期間が 3 日未満 35 例、調査票回収後登録 3 例、投与開始後登録 3 例、開始用量 2,000mg/日以外 4 例、未契約施設症例 2 例、対象外疾患 2 例、登録期間外登録 1 例）を除いた 262 例とされた。本調査における有効率は 85.6%（202/236 例）<sup>4)</sup>であった。感染症診断名別の有効率は、敗血症 88.9%（56/63 例）、肺炎球菌における肺炎 100%（25/25 例）、重症・難治性の肺炎 85.6%（119/139 例）、重症・難治性の慢性呼吸器病変の二次感染 78.9%（30/38 例）であった。承認時までの臨床試験<sup>2)</sup>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<sup>5)</sup>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。

### 2-2-2. 原因菌別臨床効果

有効性解析対象症例 262 例のうち、計 167 例（投薬開始時の細菌学的検査未実施 77 例、原因菌なし又は本剤の適応外菌種 90 例）を除外した 95 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 90.8%（79/87 例）<sup>6)</sup>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 90.4%（66/73 例）及び 100%（8/8 例）であった。本再審査対象の肺炎球菌及び敗血症の主な原因菌（黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌）の単数菌感染の原因菌別の有効率は、肺炎球菌 100%（13/13 例）、黄色ブドウ球菌 69.2%（9/13 例）であり、表皮ブドウ球菌は判定不能 1 例のみであった。なお、承認時までの臨床試験<sup>2)</sup>の主な原因菌別有効率は、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌の原因菌別有効率は、それぞれ 78.7%（18/23 例）、100%（1/1 例）、100%（1/1 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 95 例のうち、計 74 例（迅速診断又は血清抗体価検査のみで原因菌判定 6 例、投与終了・中止時の細菌学的検査未実施 64 例、投与直前及び投与終了・中止時の検体不適切 4 例）を除外した 21 例が細菌学的効果解析対象症例とされた。本剤の投与直前及び投与中止・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

<sup>4)</sup> 有効性解析対象症例 262 例のうち、26 例は臨床効果判定不能の症例であった。

<sup>5)</sup> 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。

<sup>6)</sup> 原因菌別臨床効果は、有効例数 / (有効例数 + 無効例数)  $\times 100 (\%)$  で算出された。原因菌別臨床効果解析対象症例 95 例のうち、8 例は臨床効果判定不能の症例であった。

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 61.9% (13/21 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 72.2% (13/18 例) 及び 0% (0/3 例) であった。本再審査対象の肺炎球菌及び敗血症の主な原因菌 (黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌) の単数菌感染の原因菌別の菌消失率は、肺炎球菌 100% (2/2 例)、黄色ブドウ球菌 50.0% (3/6 例) であり、表皮ブドウ球菌が検出された症例はなかった。また、承認時までの臨床試験<sup>2)</sup> の菌消失率<sup>7)</sup> は、高用量敗血症試験 100% (6/6 株) 及び高用量肺炎試験 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

承認時まで臨床試験<sup>2)</sup> 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過去の特定使用成績調査<sup>8)</sup> (以下、「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の発現割合は 11.0% (33/299 例) であった。33 例中 1 例は重篤例であり、疼痛、腫脹、紅斑及び静脈炎がみられたが、転帰は回復であった。

患者背景別での注射部位反応<sup>9)</sup> の副作用発現の検討では、年齢、クレアチニンクリアランス (以下、「CL<sub>cr</sub>」)、留置針使用の有無及び点滴部位で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、45 歳未満 27.8% (5/18 例)、45 歳以上 85 歳未満 11.4% (27/236 例)、85 歳以上 2.2% (1/45 例) の発現割合であり、45 歳未満で注射部位反応の発現割合が高くなる傾向が見られたが、45 歳未満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。

CL<sub>cr</sub> 別での発現割合については、「80mL/min 以上」16.9% (14/83 例)、「50mL/min 以上 80mL/min 未満」14.9% (14/94 例)、「30mL/min 以上 50mL/min 未満」4.6% (3/65 例) であり、年齢と CL<sub>cr</sub> は負の相関が認められたことから、上述のとおり、加齢及び CL<sub>cr</sub> 低下とともに注射部位反応の発現が少なくなったと考えられる。留置針使用の有無での発現割合については、「有」13.7% (32/233 例)、「無」1.5% (1/66 例) であり、留置針による血管損傷が起きた可能性が考えられる。点滴部位別での発現割合については、「血管径が中程度」14.6% (32/220 例) であり、その他の部位 [「血管径が太い」61 例、「血管径が細い」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。

本調査から、高用量における注射部位反応の発現に寄与する要因として年齢が考えられたが、高用量投与時に注射部位反応が増加することは、本剤の添付文書で既に注意喚起を行っている。

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。

<sup>7)</sup> 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。

<sup>8)</sup> 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。

<sup>9)</sup> 注射部位の症状及び注射部位反応の程度については、以下の基準に従って判定された。

Grade 0 : 症状なし

Grade 1 : 注射部位疼痛又は注射部位紅斑

Grade 2 : 紅斑又は腫脹を伴う注射部位疼痛

Grade 3 : 紅斑及び腫脹又は紅斑及び触知可能な索状硬結を伴う注射部位疼痛

Grade 4 : 紅斑、腫脹及び触知可能な索状硬結を伴う注射部位疼痛

Grade 5 : Grade 4 の血栓性長脈炎の全ての症状を伴う注射部位の排膿

## 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より抽出され、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 233 例、有効性解析対象症例として 202 例が収集された。高齢者の副作用発現割合は 15.5%（36/233 例）、非高齢者（15 歳以上 65 歳未満）は 21.2%（14/66 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「注射部位静脈炎」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 85.1%（154/181 例）、非高齢者は 87.3%（48/55 例）であった。

### 2-4-2. 腎機能障害を有する患者（CL<sub>cr</sub>：80mL/min 未満）

安全性解析対象症例として 179 例、有効性解析対象症例として 160 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 14.5%（26/179 例）であり、腎機能障害を有さない患者は 22.9%（19/83 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透析患者に関する症例が 3 例あり、重篤 1 例、非重篤 2 例であった。各症例の転帰は回復又は不明であった。副作用は、「無顆粒球症」<sup>10)</sup>「全身紅斑」<sup>11)</sup>及び「薬疹」<sup>12)</sup>各 1 例であり、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 500mg（14 日間）、1 日おきに 500mg（4 日間）、血液透析後に 300mg（10 日間）各 1 例であった。

腎機能障害を有する患者の有効率は、84.4%（125/148 例）であり、腎機能障害を有さない患者は 90.9%（60/66 例）であった。

### 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 84 例、有効性解析対象症例として 77 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 19.1%（16/84 例）、肝機能障害を有さない患者は 15.6%（33/211 例）であり、肝機能障害の有無別で副作用の種類に大きな違いは認められなかった。

肝機能障害を有する患者の有効率は 80.0%（52/65 例）、肝機能障害を有さない患者は 88.2%（149/169 例）であった。

### 2-4-4. 15 日以上<sup>13)</sup> 投与症例

安全性解析対象症例として 6 例、有効性解析対象症例として 6 例が収集された。長期使用のいずれの症例にも副作用は認められなかった。

15 日以上使用患者の有効率は 83.3%（5/6 例）〔内訳：21 日超 0%（0/1 例）、15 日以上 21 日以下 100%（5/5 例）〕、14 日以下使用患者は 85.7%（197/230 例）〔内訳：14 日 100%（11/11 例）、7 日超 13 日以下 87.5%（63/72 例）、3 日超 7 日以下 85.4%（111/30 例）、3 日以下 70.6%（12/17 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。

<sup>10)</sup> 敗血症に対して本剤を投与された自発報告症例。本剤投与 2 日後に薬剤性過敏症候群の疑いで併用薬のアロプリノールが中止された。投与 27 日後に無顆粒球症を発症したことから、本剤を中止し、G-CSF 製剤を開始した。副作用発現 10 日後に顆粒球数は回復した。担当医師は、薬剤性の無顆粒球症の可能性が高いと判断した。また、薬剤性過敏症候群の経過中に生じた事象であるため、本剤の他にアロプリノールが関与した可能性もあるとコメントしている。申請者は、本剤投与後に事象が発現していることから、本剤との関連性は否定できないと評価している。

<sup>11)</sup> 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

<sup>12)</sup> 岡田武規 他、広島医学, 66: 593-599, 2013

<sup>13)</sup> 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。

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（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及び長期使用患者）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 <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| 2009 年 <sup>1)</sup> | 127 | 1～128       | 2                 | 4                 |
| 2010 年 <sup>2)</sup> | 189 | 1～64        | 2                 | 4                 |
| 2012 年 <sup>3)</sup> | 225 | 1～64        | 2                 | 4                 |

MIC<sub>50</sub>：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

MIC<sub>90</sub>：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、引き続き通常的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

申請時の臨床試験で、1 日 2,000mg 投与は 1 日 600～1,000mg 投与と比較して中枢神経系障害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。

本調査における中枢神経系障害の発現割合は 1.0%（3/299 例）であり、内訳は、「痙攣」<sup>14)</sup>、「顔面痙攣」<sup>15)</sup>及び「蘇生後脳症」<sup>16)</sup>各 1 件であった。前調査時における中枢神経系障害の発現割合は 0.1%（4/4,032 例）であり、投与量の増加による痙攣の発現割合が著しく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 5 例 5 件であった。また、共同開発会社である富山化学工業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<sup>17)</sup>であった。7 例の本剤の 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、本調査における「痙攣」及び「顔面痙攣」のいずれの症例も、血中濃度は測定されておらず、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。

<sup>14)</sup> 「痙攣」の症例は、肺炎に対して投与され、投与 7 日目（最終投与日）に重篤な痙攣及び「肝機能異常」を発現した。投与中止 12 日後にも同様の痙攣が発現したが、転帰はそれぞれ回復及び軽快であった。本剤中止後にも痙攣が発現しており、原疾患の悪化による痙攣の発現の可能性が高いことから、申請者は、本剤と痙攣の因果関係は小さいと評価している。

<sup>15)</sup> 「顔面痙攣」の症例は、敗血症に対して投与され、投与 11 日目に非重篤な「顔面痙攣」を発現したが、転帰は回復であった。申請者は、原疾患の悪化による痙攣発現の可能性が高いことから、本剤と痙攣の関連性は低いと評価している。

<sup>16)</sup> 「蘇生後脳症」の症例は、重症・難治性の肺炎（人工呼吸器関連肺炎）に対して本剤を投与されたが、投与 11 日目に死亡。報告医師は本剤と死亡との因果関係は不明としている。

<sup>17)</sup> アルツハイマー型認知症を罹患しており、感染に対して本剤を投与開始後に、痙攣と共に右上肢痙攣、右共同偏視及び意識減損が発現した症例。担当医師及び申請者は、脳出血、脳腫瘍及び感染症は否定的であり、脳梗塞等の脳血管障害が疑われたことから、本剤との因果関係はないと評価している。

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 11 例 12 件、自発報告より 26 例 37 件の計 37 例 49 件であった。主な副作用は、「肝機能異常」、「痙攣」各 4 件、「血小板減少」3 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 20 例 27 件であり、主な副作用は「注射部位静脈炎」、「急性汎発性発疹性膿疱症」、「肺炎」各 2 件であった。これらの副作用の転帰の内訳は、回復 11 件、死亡 10 件、回復したが後遺症あり 3 件、軽快 2 件、未回復 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 8 例 10 件であり、「中毒性表皮壊死融解症」、「麻疹」及び「発熱」1 例（3 件）は情報不足の症例、「播種性血管内凝固」、「白血球減少症」及び「肺炎」各 1 例は、いずれも原疾患である肺炎の影響が考えられる症例、「心筋梗塞」、「蘇生後脳症」及び「死亡」<sup>18)</sup> 各 1 例は本剤投与前から既に容態が悪かった症例、「痙攣」<sup>19)</sup> 1 例は薬剤性ではないと判断された症例であり、いずれも本剤との関連性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。

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<sup>20)</sup>、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。

本剤においては、これまでに心電図 QT 間隔延長の報告はなく、富山化学工業株式会社のパシル点滴静注液において報告された「心電図 QT 延長」の 1 症例についても、同製剤との関連は低いと考えられ

<sup>18)</sup> 誤嚥性肺炎に対して本剤を投与。投与 12 日目（最終投与日）の 2 日後に「死亡」が報告されたが、死因は不明。申請者は、死亡 45 分前まで患者の状態は通常であり、本剤投与前に生じた事象であることから、本剤との関連はないと評価している。

<sup>19)</sup> 肺炎疑いで入院後、感染症に対して本剤を投与。投与 9 日後に右上肢痙攣、右共同偏視、意識減損が発現し、その 5 日後に痙攣による死亡が報告された。申請者は、脳血管障害により痙攣を発症し、死に至った可能性が高いと考え、本剤と痙攣の因果関係はないと評価している。

<sup>20)</sup> 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。

たことから、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。

#### 7-2. 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、キノロン系抗菌薬に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。

#### 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、カテゴリー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