

再審査報告書

平成 29 年 2 月 7 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジェニナック錠 200mg
有 効 成 分 名	メシル酸ガレノキサシン水和物
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></p> <p>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（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）</p> <p><適応症></p> <p>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</p>
承認の用法・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。
承認年月日	平成 19 年 7 月 31 日
再 審 査 期 間	8 年

1. 製造販売後調査全般について

ジェニナック錠（以下、「本剤」）の再審査期間中に表 1 に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。製造販売後臨床試験は実施されていない。

表 1 使用成績調査及び特定使用成績調査の概要

使用成績調査	
目 的	使用実態下での本剤の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
目標例数	4700 例
調査実施期間	平成 20 年 5 月から平成 22 年 3 月まで
収集例数（施設数）	6915 例（1259 施設）
特定使用成績調査①	
目 的	レジオネラ肺炎患者に対する使用実態下での本剤の有効性及び安全性の検討
調査方法	レトロスペクティブ
目標例数	20 例
調査実施期間	平成 20 年 5 月から平成 24 年 4 月まで
収集例数（施設数）	38 例（24 施設）
特定使用成績調査②	
目 的	細菌性肺炎患者に対する使用実態下での本剤の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
目標例数	500 例
調査実施期間	平成 21 年 10 月から平成 23 年 3 月まで
収集例数（施設数）	739 例（174 施設）
特定使用成績調査③	
目 的	非定型肺炎患者に対する使用実態下での本剤の有効性及び安全性の検討

調査方法	中央登録方式
目標例数	100 例
調査実施期間	平成 21 年 10 月から平成 23 年 7 月まで
収集例数 (施設数)	105 例 (26 施設)

2-1. 使用成績調査

2-1-1. 安全性

収集された 6915 例から 502 例 [初診日以降来院なし 475 例、調査票と症例登録票の投薬開始日不一致 24 例、安全性評価未実施¹⁾ 3 例、前治療薬が本剤 1 例 (重複含む)] を除く 6413 例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は 3.4% (221/6413 例) であった。器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、胃腸障害 0.9% (56/6413 例)、臨床検査 0.7% (46/6413 例)、皮膚および皮下組織障害 0.6% (40/6413 例) であった。基本語別の副作用及びその発現件数は、下痢 28 件、肝機能異常 24 件、発疹 18 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 9 件、肝障害及び白血球数減少各 7 件であった。重篤な副作用は、低血糖及び腎障害各 2 件、心房細動、心不全、アレルギー性胞隔炎、胸水、慢性好酸球性肺炎、スティーブンス・ジョンソン症候群、筋力低下、白血球数減少及び筋酵素上昇各 1 件であった。安全性解析対象除外例に認められた副作用は、高血糖 1 件 (非重篤) であった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、性別、年齢別、入院・外来別、体重別、感染症診断名別、感染症重症度別、基礎疾患・合併症有無別、投与前肝機能障害有無別、投与前腎機能障害有無別、クレアチニンクリアランスによる腎機能分類別、既往歴有無別、医薬品副作用歴・アレルギー歴有無別、本剤投与直前の抗菌薬治療歴有無別、最大 1 日投薬量別、投薬期間別、総投薬量別、本剤の服薬状況別、併用薬剤有無別における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、副作用発現割合について、異なる傾向が認められた因子は、年齢、入院・外来、感染症診断名、基礎疾患・合併症、投与前肝機能障害、投与前腎機能障害、既往歴、医薬品副作用歴・アレルギー歴、本剤投与直前の抗菌薬治療歴、投薬期間、総投薬量、本剤の服薬状況、併用薬剤であった。

また、患者背景 (性別、年齢、入院・外来、感染症重症度、基礎疾患・合併症有無、医薬品副作用歴・アレルギー歴有無、本剤投与直前の抗菌薬治療歴有無、併用薬剤有無) を共変量としたロジスティック回帰分析が実施された結果、調整オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まなかった項目 (オッズ比 [95%信頼区間]) は、入院/外来 (1.69 [1.12, 2.55])²⁾、感染症重症度 (重症/軽症) (0.34 [0.12, 0.94])、基礎疾患・合併症 (有/無) (1.68 [1.23, 2.29])、医薬品副作用歴・薬剤アレルギー歴 (有/無) (4.31 [2.76, 6.71])、本剤投薬直前の抗菌薬治療 (有/無) (2.38 [1.77, 3.21]) であった。

¹⁾ 有害事象・副作用の有無が未記載。

²⁾ A/B (オッズ比 [95%信頼区間]) : B に対する A のオッズ比 [95%信頼区間]。

本調査における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。

使用成績調査における副作用発現割合について、承認時までの国内臨床試験³⁾における副作用発現割合 41.6% (292/702 例) を上回ることはなく、発現した副作用については、心房細動、心不全、アレルギー性胞隔炎、胸水、ブドウ球菌性肺炎、脱水、視野欠損、耳痛、冷汗、排尿困難及び尿閉各 1 件を除き、既知の副作用であった。

ロジスティック回帰分析の結果を踏まえ、安全性に影響を及ぼす可能性があると考えた背景因子について検討した。

入院・外来別の副作用発現割合は、入院 7.6% (34/445 例)、外来 3.1% (187/5968 例) であった。入院患者は全体の 6.9% (445/6413 例) と少なく、そのうち基礎疾患・合併症は有 85.8% (382/445 例)、無 14.2% (63/445 例) であり、外来患者においては、基礎疾患・合併症は有 50.8% (3033/5968 例)、無 49.2% (2935/5968 例) であったことから、入院患者では基礎疾患・合併症を有する割合が高く、副作用発現割合が高い傾向を示したと考えられた。

感染症重症度別の副作用発現割合は、重症 1.3% (4/307 例)、軽症 3.7% (108/2924 例) であった。重症例に認められた副作用は下痢、肝機能異常、貧血であり軽症例においても認められた事象であり、特段の対応は必要ないと考えられた。

基礎疾患・合併症の有無別の副作用発現割合は、有 4.5% (155/3415 例)、無 2.2% (66/2998 例) であった。基礎疾患・合併症有に多く認められた副作用は下痢、肝機能異常及び発疹であり、基礎疾患・合併症無の集団においても同様に認められた。その他の副作用についても基礎疾患・合併症有において、特段の対応は必要ないと考えられた。

医薬品副作用歴・アレルギー歴 (薬剤) の有無別の副作用発現割合は、有 13.3% (27/203 例)、無 3.1% (191/6114 例) であった。アレルギー歴有に多く認められた副作用は下痢、発疹であり、これらはアレルギー歴無の集団においても認められた。その他の副作用についてもアレルギー歴有について、特段の対応は必要ないと考えられた。

本剤投薬直前の抗菌薬治療の有無別の副作用発現割合は、有 6.6% (79/1191 例)、無 2.7% (140/5171 例) であった。抗菌薬治療有患者においては、その抗菌薬による影響や感染症罹患期間が長く状態が悪化した可能性も考えられた。なお、本剤投薬直前の抗菌薬治療有に多く認められた副作用は、発疹、肝機能異常、下痢であり、これらは本剤投薬直前の抗菌薬治療無の集団においても認められた。その他の副作用についても本剤投薬直前の抗菌薬治療有について、特段の対応は必要ないと考えられた。

³⁾ 国内第Ⅱ相臨床試験 (61003 試験：呼吸器感染症患者対象)、国内第Ⅲ相試験 (61005 試験：細菌性肺炎患者を対象としたレボフロキサシンの二重盲検比較試験、61006 試験：慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした PK/PD 試験、61007 試験：慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした喀痰移行性試験、61008 試験：呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験、61009 試験：耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験、61010 試験：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一般臨床試験、61011 試験：中耳炎患者を対象とした一般臨床試験)。副作用は、下痢、頭痛、軟便、便秘、悪心、発疹、ALT 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アマラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、好酸球数増加、血中アルカリホスファターゼ増加等であった。

以上より、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、使用成績調査に基づく本剤の安全性について、現時点で追加の対応が必要となるような事象は示されていないと判断した。

2-1-2.重点調査項目

本調査において、血糖値異常、心血管系異常（QT 延長等）、血圧低下及び色素沈着が重点調査項目⁴⁾として設定されており、検討結果について、申請者は以下のとおり説明している。

血糖値異常：承認時までの国内臨床試験³⁾における血糖関連の副作用発現状況等⁵⁾から重篤な低血糖及び高血糖の発現頻度は低いと判断していた。しかし、類薬であるガチフロキサシン製剤において、製造販売後に重篤な低血糖及び高血糖の報告が多く認められ、平成 15 年 3 月に重篤な低血糖及び高血糖の発現についての緊急安全性情報が発出されたことから、本剤についても同様の副作用の発現に留意する必要があると考え、重点調査項目として設定した。使用成績調査において、高血糖及び血中ブドウ糖増加各 5 件、低血糖症及び血中ブドウ糖減少各 3 件、耐糖能障害 1 件が認められ、低血糖については、本剤販売後半年間に自発報告において未知・重篤な低血糖 3 件、低血糖性昏睡及び意識変容状態各 1 件の報告があったため、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に低血糖を追記し注意喚起を行った（平成 20 年 3 月）。

心血管系異常（QT 延長等）：承認時までの国内臨床試験³⁾では心電図異常に関連する有害事象の発現は認められなかったが、非臨床試験において、hERG チャネル阻害に基づく QT 延長が認められており、QT 延長の発現の可能性は否定できないと考え、重点調査項目として設定した。使用成績調査において、心電図 QT 延長 3 件、洞性徐脈及び上室性期外収縮各 2 件、徐脈 1 件が認められたが、いずれも非重篤であった。なお、自発報告において本剤との関連が否定できない QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）及び心室細動の症例が認められたことから、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）及び心室細動を追記し注意喚起を行った（平成 24 年 6 月）。

血圧低下：承認時までの国内臨床試験³⁾において、本剤投与例のうち血圧測定された 699 例中 10 例（1.4%）に血圧低下が認められたこと、また、海外臨床試験において、低血圧に関連した有害事象は、経口剤では 0.4%（14/3456 例）、注射剤で 7.1%（70/987 例）認められ、

⁴⁾ 承認時、血糖値異常、心血管系異常（QT 延長等）及び血圧低下はキノロン系抗菌薬に特有な有害事象として、色素沈着は本剤の非臨床試験において認められた特有の事象として、重点調査項目と設定された。

⁵⁾ 血中ブドウ糖減少及び血中ブドウ糖増加の副作用発現割合が、それぞれ 1.3%（9/682 例）及び 1.8%（12/682 例）であり、程度はいずれもグレード 1 及び 2 であった。また、海外臨床試験での低血糖、高血糖等の有害事象発現割合は、対照薬（レボフロキサシン等）とほぼ同じであった。

また、国内臨床試験実施中に、投与開始時の収縮期血圧が 90 mmHg 以下の症例を除外基準として設定しており、低血圧患者に対する投与例が少なかったことから、重点調査項目として設定した。使用成績調査において、血圧上昇 4 件、血圧低下 11 件が認められたが、このうち 8 件は心臓障害、高血圧を合併した症例からの報告であったことから、本剤による血圧低下の影響は小さいと考えた。なお、「血圧低下」については、承認時より添付文書の使用上の注意の「その他の副作用」の項にて既に注意喚起している。

色素沈着：非臨床試験において反復投与毒性試験が実施されたすべての動物種で、口腔粘膜、眼瞼結膜、皮膚、胃等の器官・組織で赤紫又は紫色の着色が、投与量及び投与期間に依存して観察されており、臨床試験で実施した口腔粘膜の観察のみでは、他の器官・組織での色素沈着を観察できず、ヒトに及ぼす影響は明確でなかったことから、重点調査項目として設定した。使用成績調査において、口腔粘膜、眼瞼結膜及び皮膚を観察したが色素沈着が認められた症例はなく、本剤による色素沈着の可能性は小さいと考える。なお、色素沈着については、承認時より添付文書の使用上の注意の「その他の注意」の項にて既に注意喚起済みである。

以上より、重点調査項目について、新たな措置を必要とする事項はないと判断し、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-1-3.有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 6413 例から 341 例 [投与終了・中止時来院なし 261 例、対象外疾患 76 例、禁忌に該当⁶⁾ 5 例、1 日投与量が承認用量超 2 例、有効性評価未実施 1 例 (重複含む)] を除く 6072 例とされた。このうち、臨床効果については、判定不能 107 例を除く 5965 例が臨床効果評価対象症例とされた。また、細菌学的効果については、5943 例 [本剤投与前の細菌学的検査未実施 4707 例、投与前の検体不適切 42 例、投与前細菌学的検査で本剤の適応菌種未検出 853 例、迅速診断のみで原因菌判定 160 例、投与終了・中止時の細菌学的検査未実施 354 例] (重複含む)] を除く 129 例が細菌学的効果評価対象症例とされた。

臨床効果は、調査担当医師により投薬終了・中止時に自他覚所見及び CRP、最高体温、白血球数等の臨床検査値の推移から「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 段階で評価され、臨床効果評価対象症例に対する「有効」症例の割合が「有効率」として算出された。有効率は、95.8% (5712/5965 例) であった。対象疾患別有効率は、咽頭・喉頭炎 97.4% (965/991 例)、急性気管支炎 97.3% (1279/1315 例)、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む) 96.8%

⁶⁾ 他のキノロン系抗菌薬に過敏症の既往歴のある患者であった。

(639/660 例)、副鼻腔炎 96.7% (824/852 例)、慢性呼吸器病変の二次感染 95.8% (498/520 例)、肺炎 93.0% (1284/1380 例) 及び中耳炎 90.3% (223/247 例) であった。

細菌学的効果は、細菌学的効果評価対象症例 129 例のうち 125 例に消失 (推定消失・菌交代含む) が認められた。菌の消長については、原因菌ごとに「消失」及び「存続」の 2 段階で評価され、評価対象株数に対する「消失」の割合が「菌消失率」として算出された。菌消失率は 97.2% (137/141 株) であり、内訳は、*Streptococcus pneumoniae* (以下、「*S. pneumoniae*」) 59/60 株、*Streptococcus species* (*S. pneumoniae* を除く) 4/6 株、*Staphylococcus species* 12/12 株、*Escherichia coli* 0/1 株、*Moraxella(Branhamella)catarrhalis* (以下、「*M. (B.) catarrhalis*」) 9/9 株、*Klebsiella species* 3/3 株、*Enterobacter species* 2/2 株、*Haemophilus influenzae* (以下、「*H. influenzae*」) 48/48 株であった。

以上の結果から、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。

有効率について、承認時までの国内臨床試験における有効率⁷⁾ とほぼ同程度であり、また、検討した株数は承認時と比べて少なかったが、菌消失率は 90% 以上であり、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、使用成績調査の成績から、現時点では本剤の有効性を否定する情報は示されていないと判断した。

2-2 特定使用成績調査 (レジオネラ肺炎に対する有効性及び安全性)

レジオネラ肺炎については、承認時に国内臨床試験³⁾ において症例が集積されなかったため、使用実態下でのレジオネラ肺炎に対する本剤の有効性及び安全性について情報収集することとされ、レジオネラ肺炎患者に対する使用実態下での本剤投与時の有効性及び安全性の評価を目的として、公益社団法人 日本化学療法学会「レジオネラ治療薬評価委員会」に登録された症例のうち本剤が投与された症例について後ろ向き調査⁸⁾ が行われた。その結果、平成 20 年 5 月から平成 24 年 4 月までの期間に、国内 24 施設から 38 例のデータが収集された。

2-2-1. 安全性

収集された 38 例から初診日以降来院なし 2 例を除く 36 例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は 19.4% (7/36 例) であった。器官別大分類別の副作用及びその発現

⁷⁾ 承認時国内臨床試験 (脚注 3 参照) の本剤投与終了時の有効率は、肺炎で 96.8% (276/285 例) [細菌性肺炎 96.8% (239/247 例)、マイコプラズマ肺炎全て有効 (25/25 例)、クラミジア肺炎 92.3% (12/13 例)]、急性気管支炎で 95.5% (21/22 例)、扁桃炎で 95.2% (20/21 例)、副鼻腔炎で 92.0% (23/25 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染で 88.6% (148/167 例)、中耳炎で 87.2% (41/47 例)、咽頭・喉頭炎で 85.0% (17/20 例) であった。菌消失率は 96.4% (396/411 株)。

⁸⁾ レジオネラ感染症は発生頻度が低く、また確定診断前に治療される事例が多いため通常の製造販売後調査では情報収集が困難であること等の理由から平成 17 年 2 月に厚生労働省審査管理課より日本化学療法学会へ、レジオネラ属の適応を取得した抗菌薬についての有効性及び安全性の情報収集を目的とした調査実施への協力依頼があった。調査は、調査協力施設から日本化学療法学会「レジオネラ治療薬評価委員会」へ患者情報が登録され、委員会より連絡を受けた該当品目の製造販売業者が施設と契約し調査が開始された。

割合は、肝胆道系障害 11.1% (4/36 例)、臨床検査 8.3% (3/36 例)、皮膚および皮下組織障害 5.6% (2/36 例)、血液およびリンパ系障害、胃腸障害 2.8% (1/36 例) であった。基本語別の副作用及びその発現件数は、肝機能異常 3 件、貧血、舌苔、肝障害、薬疹、発疹、ALT 増加、プロトロンビン時間延長及び白血球数減少、各 1 件であり、全て非重篤な副作用であった。安全性解析対象除外症例において、副作用は認められなかった。

以上の結果から、レジオネラ肺炎患者に対する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。

特定使用成績調査（レジオネラ肺炎対象）における副作用発現割合 19.4% (7/36 例) は、本剤使用成績調査の副作用発現割合 3.4% (221/6413 例) を上回ったが、認められた副作用はプロトロンビン時間延長 1 件を除き、全て既知の事象であり、レジオネラ肺炎患者に対する本剤の安全性について、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、使用成績調査に基づくレジオネラ肺炎患者に対する本剤の安全性について、調査における検討例数は少ないものの、現時点で追加の対応が必要となるような事象は示されていないと判断した。

2-2-2.有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 36 例から 4 例 [担当医師が判定不能評価 3 例及び本剤の投薬期間 3 日未満⁹⁾ 2 例 (重複含む)] を除く 32 例とされた。

臨床効果は、調査担当医師により投薬終了・中止時に、「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 段階で評価¹⁰⁾ され、臨床効果評価対象症例に対する「有効」症例の割合が「有効率」として算出された。有効率は、全て有効 (32/32 例) であった。そのうち、再燃予防に対する臨床効果についても同様に、「有効 (再燃なし)」または「無効 (再燃あり)」及び「判定不能」で評価され、有効率 (再燃なし) は全て有効 (14/14 例) であった。

細菌学的効果及び菌の消長については、レジオネラ肺炎の原因菌として、2 例で投薬開始時の細菌学的検査で *Legionella pneumophila* (以下、「*L. pneumophila*」) が検出されたが、その後の細菌学的検査が実施されなかったため、確認できなかった。

以上の結果から、レジオネラ肺炎患者に対する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。

レジオネラ肺炎の原因菌として検出された *L. pneumophila* の細菌学的効果は確認できなかったが、臨床効果は全て「有効」との評価であり、本剤のレジオネラ肺炎患者に対する有効性について、特段の問題はないと考える。

⁹⁾ 計画書において、投与 3 日未満は除外としていた。ただし、担当医師が無効と判断し本剤の投薬を中止した症例は除外されなかった。

¹⁰⁾ 日本化学療法学会作成の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」を参考。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-3 特定使用成績調査（細菌性肺炎に対する有効性及び安全性）

細菌性肺炎については、承認時までの国内臨床試験³⁾において十分な症例が集積されなかった適応菌種があったため、細菌性肺炎患者に対する使用実態下における本剤投与時の有効性及び安全性について評価することを目的として、中央登録方式にて、平成21年10月から平成23年3月までの期間に特定使用成績調査（目標例数500例）が実施され、国内174施設から739例のデータが収集された。

2-3-1.安全性

収集された739例から9例〔再来院なし、安全性未評価¹⁾各6例、調査票と症例登録票の投薬開始日不一致3例（重複含む）〕を除く730例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は7.9%（58/730例）であった。器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、臨床検査2.1%（15/730例）、肝胆道系障害1.8%（13/730例）、皮膚および皮下組織障害1.6%（12/730例）、胃腸障害1.1%（8/730例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害0.5%（4/730例）、血液およびリンパ系障害、腎および尿路障害、一般・全身障害および投与部位の状態各0.4%（3/730例）、神経系障害0.3%（2/730例）、感染症および寄生虫症、心臓障害各0.1%（1/730例）であった。基本語別の主な副作用及びその発現件数は、肝機能異常8件、発疹7件、白血球数減少6件、下痢及び肝障害各5件、腎機能障害3件、呼吸困難、薬疹、発熱、ALT増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中尿素増加各2件であった。重篤な副作用は、心房細動、好酸球性肺炎、呼吸困難及び血圧低下各1件であった。安全性解析対象除外例において、副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、性別、年齢別、入院・外来別、体重別、肺炎重症度別、基礎疾患・合併症有無別、投与前肝機能障害有無別、投与前腎機能障害有無別、医薬品副作用歴・アレルギー歴有無別、本剤投与直前の抗菌薬有無別、併用薬剤有無別、併用療法有無別、投薬期間別における副作用発現状況について部分集団解析が行われた結果、投薬期間において異なる傾向が認められた。

患者背景（入院／外来、肺炎重症度、基礎疾患・合併症、医薬品副作用歴・薬剤アレルギー一歴、本剤投与直前の抗菌薬治療歴、併用薬剤）を共変量としたロジスティック回帰分析が実施された結果、調整オッズ比の95%信頼区間が1を含まない項目は認められなかった。

以上の結果を踏まえ、細菌性肺炎患者に対する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。

¹⁾ 有害事象・副作用の有無が未記載。

特定使用成績調査（細菌性肺炎対象）における副作用発現割合について、承認時までの国内臨床試験³⁾における副作用発現割合 41.6%（292/702 例）を上回ることはなく、発現した主な副作用は、既知の副作用であった。安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子を検討した結果、部分集団解析において投薬期間の副作用発現割合において異なる傾向が認められたが、ロジスティック回帰分析の結果、調整オッズ比の 95%信頼区間が 1 を含まない項目はなく、本剤の安全性に影響を及ぼすものではないと考えた。

以上より、細菌性肺炎患者に対する本剤の安全性について、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、使用成績調査に基づく細菌性肺炎患者に対する本剤の安全性について、現時点で追加の対応が必要となるような事象は示されていないと判断した。

2-3-2.有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 730 例から 195 例 [投薬終了・中止時の有効性評価未実施 107 例、登録基準不一致 94 例、対象外疾患 8 例、承認用法・用量外投与 6 例、禁忌に該当¹²⁾ 及び本剤投与 1 日のみ各 3 例（重複含む）] を除く 535 例とされた。このうち、臨床効果については、判定不能とされた 19 例を除く 516 例が臨床効果評価対象症例とされた。細菌学的効果については、395 例 [投与前の細菌学的検査及び迅速診断・血清抗体価検査等で本剤の適応菌種を検出していない又は細菌学的検査で菌量が不適切 333 例、投与終了・中止時の細菌学的検査未実施 61 例、迅速診断、血清抗体価検査等のみで原因菌判定 30 例、投与直前迅速診断、血清抗体価検査等未実施又は細菌学的検査未実施 29 例、投与直前の検体不適切 4 例（重複含む）] を除く 140 例が細菌学的効果評価対象症例とされた。

臨床効果は、調査担当医師により投薬終了・中止時に、「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 段階で評価¹³⁾ され、臨床効果評価対象症例に対する「有効」症例の割合が「有効率」として算出された。有効率は、92.8%（479/516 例）であった。

細菌学的効果については、細菌学的効果解析対象症例 140 例のうち 138 例で消失（推定消失・菌交代含む）が認められた。菌の消長については、原因菌ごとに「消失（推定消失含む）」及び「存続」の 2 段階で評価され、評価対象に対する「消失（推定消失含む）」の割合が「菌消失率」として算出された。菌消失率は 98.6%（143/145 株）であり、内訳は、*Staphylococcus aureus* 2/3 株、*S. pneumoniae* 65/66 株、*H. influenzae* 65/65 株、*M. (B.) catarrhalis* 8/8 株、承認時までに収集できなかった菌種（低頻度分離株）は *Streptococcus species* (*S. pneumoniae* を除く) 2/2 株、*Enterobacter cloacae* 1/1 株であった。

¹²⁾ 他のキノロン系抗菌薬に過敏症の既往歴のある患者であった。

¹³⁾ 日本化学療法学会作成の「臨床効果判定基準（案）」を参考。

以上の結果から、細菌性肺炎患者に対する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。

調査における有効率について、承認時までの国内臨床試験における細菌性肺炎の有効率¹⁴⁾及び本剤の使用成績調査の肺炎の有効率とほぼ同程度であり、また、検討された株数は少ないものの、菌消失率は90%以上であり、細菌性肺炎患者に対する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、使用成績調査の成績から、細菌性肺炎患者に対する本剤の有効性を否定する情報は現時点では示されていないと判断した。

2-4 特定使用成績調査（非定型肺炎に対する有効性及び安全性）

非定型肺炎については、承認時までの国内臨床試験³⁾において十分な症例が集積されなかったため、非定型肺炎に対する使用実態下における本剤投与時の有効性及び安全性について評価することを目的に、中央登録方式にて、平成21年10月から平成23年7月までの期間に特定使用成績調査（目標例数100例）が実施され、国内26施設から105例のデータが収集された。

2-4-1.安全性

収集された105例の全例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は4.8%（5/105例）であった。器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、胃腸障害3.8%（4/105例）、神経系障害、皮膚および皮下組織障害各1.0%（1/105例）であった。基本語別の副作用及びその発現件数は、下痢2件、頭痛、上腹部痛、腸炎、嘔吐及び発疹各1件であった。重篤な副作用は認められなかった。

性別、年齢別、入院・外来別、体重別、肺炎重症度別、基礎疾患・合併症有無別、投与前肝機能障害有無別、投与前腎機能障害有無別、医薬品副作用歴・アレルギー歴有無別、本剤投与直前の抗菌薬有無別、併用薬剤有無別、併用療法有無別、投薬期間別における副作用発現状況について部分集団解析が行われたが、背景因子別の副作用発現割合について、異なる傾向が認められた因子は検出されなかった。

以上の結果を踏まえ、非定型肺炎患者に対する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。

特定使用成績調査（非定型肺炎対象）における副作用発現割合について、承認時までの国内臨床試験³⁾における副作用発現割合41.6%（292/702例）を上回ることはなく、発現した副作用は、腸炎（非重篤、1例）を除き既知の事象であった。

¹⁴⁾ 61003試験、61005試験、61008試験及び61010試験。有効率は96.8%（239/247例）。

以上より、非定型性肺炎患者に対する本剤の安全性について、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、使用成績調査に基づく非定型性肺炎患者に対する本剤の安全性について、現時点で追加の対応が必要となるような事象は示されていないと判断した。

2-4-2.有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 105 例から 34 例（投薬終了・中止時の有効性評価未実施 22 例、登録基準不一致 11 例、禁忌に該当¹⁵⁾ 1 例）を除く 71 例とされた。このうち、臨床効果については、判定不能 13 例を除く 58 例が臨床効果評価対象症例とされた。

臨床効果は、調査担当医師により投薬終了・中止時に、「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 段階で評価¹⁴⁾ され、臨床効果評価対象症例に対する「有効」症例の割合が「有効率」として算出された。有効率は、94.8% (55/58 例) であり、原因菌別では、*Mycoplasma pneumoniae*（以下、「*M. pneumoniae*」）及び *Chlamydomphila pneumoniae*（以下、「*C. pneumoniae*」）はそれぞれ 8/8 例及び 3/32 例であった。

原因菌として検出された *M. pneumoniae* 及び *C. pneumoniae* は、全て迅速診断又は血清抗体価検査から判定されたため、細菌学的効果及び菌の消長は確認できなかった。

以上の結果から、非定型肺炎患者に対する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。

非定型肺炎の原因菌として検出された *M. pneumoniae* 及び *C. pneumoniae* の細菌学的効果及び菌の消長は確認できなかったが、特定使用成績調査（非定型肺炎対象）における有効率は、承認時までの国内臨床試験におけるマイコプラズマ肺炎患者に対する有効率¹⁶⁾ 及びクラミジア肺炎患者に対する有効率¹⁷⁾ と比較して大きな差は認められなかったことから、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、使用成績調査の成績から非定型肺炎患者に対する本剤の有効性を否定する情報は現時点では示されていないことを判断した。

2-5. 特別な背景を有する患者

使用成績調査で収集された症例のうち、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）における本剤の安全性及び有効性について検討された。妊産婦及び小児の症例は収集されなかった。

¹⁵⁾ 他のキノロン系抗菌薬に過敏症の既往歴のある患者であった。

¹⁶⁾ 国内臨床試験（61003 試験及び 61008 試験）、有効率は全て有効（22/22 例）。

¹⁷⁾ 国内臨床試験（61008 試験）、有効率は 92.3%（12/13 例）。

結果について、申請者は以下のように説明している。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例は 2331 例であり、副作用の発現割合は 4.3%（100/2331 例）であった。非高齢者患者（15 歳以上 65 歳未満）の副作用発現割合は 3.0%（121/4081 例）であった。高齢者患者で認められた副作用は、下痢 13 件、発疹 9 件等であった。非高齢者患者の副作用発現状況と比較し留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象症例は 2260 例であり、判定不能 56 例を除く有効率は 94.3%（2078/2204 例）であり、非高齢者患者では 96.6%（3633/3760 例）であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は 214 例であり、副作用の発現割合は 9.3%（20/214 例）であった。正常な腎機能患者における副作用の発現割合は 3.4%（171/5092 例）であった。腎機能障害を有する患者に認められた副作用は、腎障害及び貧血各 2 件等であった。正常な腎機能患者における副作用発現状況と比較し留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象症例は 198 例であり、有効率は 92.9%（184/198 例）であり、正常な腎機能患者では 95.8%（4570/4768 例）であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は 508 例であり、副作用の発現割合は 8.5%（43/508 例）であった。正常な肝機能患者における副作用の発現割合は 3.1%（150/4811 例）であった。肝機能障害を有する患者で認められた副作用は、肝機能異常 9 件、発疹 4 件、肝障害及び下痢各 3 件等であった。正常な肝機能患者における副作用の発現状況と比較し留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象症例は 470 例であり、有効率は 94.5%（444/470 例）であり、正常な肝機能患者では 95.9%（4317/4502 例）であった。

長期使用（15 日以上投与）患者：本剤承認時の臨床試験における投与期間は最大で 10 日間であったこと、使用成績調査における投与期間は、97%以上が 14 日以内であったことから、15 日以上の症例を長期使用患者として検討した。使用成績調査において、長期使用患者は、174 例、最大の投与期間は 49 日間であり、副作用の発現割合は 3.4%（6/174 例）で、使用成績調査全体の副作用発現割合と同程度であった。認められた副作用は、心電図 QT 延長、白血球数減少、軟便、肝機能異常等であった。有効性解析対象症例は 165 例であり、判定不能 3 例を除く有効率は 93.8%（152/162 例）であった。

以上より、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、特段問題となる事項は認められていないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-6. 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 1244 例 1801 件 [使用成績調査：13 例 14 件、特定使用成績調査：3 例 4 件、自発報告（文献・学会報告等含む）：1228 例 1783 件] であり、感染症に係る報告はなかった。未知副作用は 473 例 576 件であり、このうち未知・重篤な副作用は 315 件であった。5 件以上報告された未知・重篤な副作用は、意識消失 13 件、高カリウム血症及び発熱各 10 件、心房細動 8 件、死亡 7 件、尿細管間質性腎炎 6 件、間質性肺疾患、肝機能異常、意識変容状態、中毒性表皮壊死融解症、多臓器不全及び白血球数増加各 5 件であり、これらの転帰は、死亡 20 件、回復 41 件、軽快 9 件、未回復 4 件、後遺症 1 件、不明 9 件であった。

転帰が死亡の症例は 38 例 51 件であり、このうち 2 件以上報告された副作用は、死亡 7 例 7 件、肝機能異常及び間質性肺疾患各 5 例 5 件、急性腎不全、腎不全、多臓器不全各 3 例 3 件、アナフィラキシーショック、横紋筋融解症、劇症肝炎及び腎機能障害各 2 例 2 件であった。これら 2 件以上報告された副作用のうち、死亡、多臓器不全以外は既知の副作用であったが、転帰が死亡のため未知と判断され報告されている。また、死亡症例 38 例の死亡と副作用との関連について、アナフィラキシーショック（1 例 1 件）について、ペニシリン系、セフェム系にアレルギー歴のある感冒患者に対して本剤が投与され、投与 1.5 時間後、アナフィラキシーショックを発症し、死亡に至っており、本剤の副作用による死亡と報告医師により判断されている。急性腎不全及び肝機能異常（1 例 2 件）について、慢性心不全を合併するマイコプラズマ性気管支炎患者に対して本剤が投与され、投与 2 日後に肝、腎機能の検査値の急激な上昇を認めたため、本剤の投与を中止したが、急性腎不全となり死亡に至っており、本剤の副作用により死亡に至ったと報告医師により判断されている。肝機能異常及び腎機能障害（1 例 2 件）について、急性上気道炎患者（90 歳代）に本剤が投与され、投与 3 日後に肝腎機能障害が確認され本剤の投与が中止されたものの、その翌日に致死的不整脈により死亡となっており、循環機能の破綻の一因として肝腎臓機能障害の関連が疑われており、本剤の副作用により死亡に至ったと報告医師により判断されている。その他、間質性肺疾患の症例、急性腎不全及び劇症肝炎の症例等 9 症例において副作用発現を契機に最終的に多臓器不全等を発現し死亡となっており、死因との関連性は否定できないと報告医師により判断されている。上記以外の転帰死亡 26 症例については、死亡と副作用の関連は情報不足のため評価困難、あるいは原疾患、合併症もしくは併用薬の影響も考えられており、因果関係は明確ではないと報告医師により判断されている。

再審査期間中に収集された副作用について、申請者は以下のとおり説明している。

未知・重篤な副作用のうち、ショック、アナフィラキシー様症状、低血糖、徐脈、洞停止、房室ブロック、無顆粒球症、横紋筋融解症、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、肝機能障害、幻覚、せん妄等の精神症状、痙攣、間質性肺疾患、好酸球性肺炎、重症筋無力

症の悪化、劇症肝炎、血小板減少、心室細動、QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、急性腎不全（腎不全及び腎機能障害を含む）については、再審査期間中に本剤との因果関係が否定できない症例の集積から、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に追記¹⁸⁾している。意識消失等、その他の未知の副作用については原疾患、合併症及び併用薬の影響、情報不足等の理由から本剤との明確な関連有と判断された症例は少なく、添付文書の使用上の注意の改訂等新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて適切に対応する。また、既知の副作用についても発現状況等に留意し、必要に応じて対応する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-7. 薬物相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用により副作用が発現したと疑われた症例について、申請者は以下のとおり説明している。

本剤との相互作用により副作用が発現したと疑われた報告は、自発報告より 82 例、特定使用成績調査より 1 例収集した。内訳は、降圧作用を有する薬剤との併用による不整脈（徐脈、洞停止、洞結節機能不全等）35 例及び血圧低下 13 例、ワルファリンカリウムとの併用による血液凝固障害（プロトロンビン時間延長、皮下出血等）23 例、ロキソプロフェンとの併用による痙攣発作 6 件、血糖降下剤との併用による低血糖 4 例、アミノフィリンとの併用による異常感 1 例、テオフィリンとの併用による 1 例（傾眠、倦怠感、食欲減退及び悪心）であったが、いずれの薬剤も、添付文書の使用上の注意の「相互作用」の項において既に注意喚起を行っている薬剤であり、新たな対応は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-8. 措置報告

本剤は平成 27 年 7 月時点で海外では承認されていない。再審査期間中に、緊急安全性情報配布、出荷停止等の重大な措置はなかったが、キノロン系抗菌薬に関する海外における措置報告として機構に 6 件報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

腱炎及び腱断裂：米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、キノロン系抗菌薬による腱炎及び腱断裂のリスクについて添付文書等で注意喚起するよう指示した（平成 20 年 7 月）。

¹⁸⁾ 再審査期間中に「重大な副作用」の項に追記された事象：ショック、アナフィラキシー様症状（平成 19 年 11 月）、低血糖（平成 20 年 3 月）、徐脈、洞停止、房室ブロック、無顆粒球症、横紋筋融解症（平成 20 年 8 月）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、肝機能障害（平成 21 年 1 月）、幻覚、せん妄等の精神症状、痙攣（平成 21 年 8 月）、間質性肺疾患、好酸球性肺炎、重症筋無力症の悪化（平成 22 年 8 月）、劇症肝炎、血小板減少（平成 23 年 9 月）、心室細動、QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、急性腎不全（腎不全及び腎機能障害を含む）（平成 24 年 6 月）。

再審査期間中に国内において本剤で腱障害 1 件（非重篤）、腱炎 5 件（重篤 1 件、非重篤 4 件）、腱痛 2 件（非重篤）及び腱断裂 1 件（重篤）が認められていたが、本剤との関連性が高いとされた症例は腱炎 2 件（非重篤）でいずれも転帰は軽快であった。他の事象は、併用薬や既往合併症の影響等も考えられ本剤との明確な因果関係を示す症例ではなかったことから特段の対応はとらず、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

網膜剥離：欧州医薬品庁（以下、「EMA」）は、キノロン系抗菌薬と網膜剥離との関連について結論が出ていないものの、網膜剥離が後遺障害となる可能性がある重大な事象であることを考慮し、全てのキノロン系抗菌薬の添付文書で、視覚障害や眼の異常に対する注意喚起を行うよう指示した（平成 26 年 6 月）。再審査期間中に国内において本剤で網膜剥離は報告されていないことから、特段の対応はとらず、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

心電図 QT 延長：EMA は、キノロン系抗菌薬による QT 間隔延長のリスクについて添付文書等で注意喚起するよう指示した（平成 23 年 1 月）。国内においては、本剤との因果関係が否定できない重篤な事象の報告を受け、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項に「QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）、心室細動」を追記し注意喚起を行った（平成 24 年 6 月）。追記後から再審査期間中に国内において QT 延長、心室頻拍（Torsades de Pointes を含む）及び心室細動の重篤症例を 23 件収集したが、本剤との関連性が高いとされた症例は 3 件であり、いずれも転帰は回復であった。今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

重症筋無力症の悪化：FDA は、キノロン系抗菌薬による重症筋無力症の悪化について注意喚起を強化（添付文書等での注意喚起、注意喚起レベルの強化等）するよう指示した（平成 23 年 2 月）。国内においては、添付文書の使用上の注意の「慎重投与」及び「重大な副作用」の項に既に追記を行っている（平成 22 年 8 月）。追記後から再審査期間中に国内において重症筋無力症の報告はないことから、特段の対応はとらず、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

頭蓋内圧亢進：FDA は、キノロン系抗菌薬による頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍を含む）について注意喚起を強化（添付文書等での注意喚起、注意喚起レベルの強化等）するよう指示した（平成 23 年 10 月）。再審査期間中に本剤で頭蓋内圧亢進及び偽性脳腫瘍の副作用の報告はないことから、特段の対応はとらず、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

末梢性ニューロパチー：FDA はキノロン系抗菌薬による重篤な末梢性ニューロパチーについて注意喚起を強化（添付文書等での注意喚起、注意喚起レベルの強化等）するよう指示した（平成 25 年 8 月）。再審査期間中に本剤で末梢性ニューロパチー 1 件（非重篤）が認められたが、本剤投与継続中に回復しており、本剤との関連性は低い考えたことから特段の対応はとらず、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

機構は、申請者の説明を了承した。

2-9. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告はなかった。

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