

再審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① クラビット点滴静注バッグ 500 mg/100 mL ② クラビット点滴静注 500 mg/20 mL
有 効 成 分 名	レボフロキサシン水和物
申 請 者 名	第一三共株式会社
承認の効能・効果	<p><適応菌種> レボ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、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、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、ペスト菌、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、ブルセラ属、野兔病菌、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、Q熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、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> 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、腸チフス、パラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱</p>
承認の用法・用量	通常、成人にはレボフロキサシンとして1回 500 mg を1日1回、約 60 分間かけて点滴静注する。
承認年月日	1. 平成 22 年 10 月 27 日* 2. 平成 27 年 9 月 24 日（適応菌種及び適応症の追加）
再 審 査 期 間	1. 6 年 2. 1.の残余期間（平成 27 年 9 月 24 日から平成 28 年 10 月 26 日）
備 考	<p>*承認時の効能・効果</p> <p><適応菌種> レボ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、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、ペスト菌、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、ブルセラ属、野兔病菌、Q熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、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> 肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱</p>

1. 製造販売後調査全般について

クラビット点滴静注バッグ 500 mg/100 mL 及びクラビット点滴静注 500 mg/20 mL（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。なお、製造販売後臨床試験は実施されなかった。

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/収集例数(施設数)	1,000例/1,142例(221施設)
調査実施期間	平成23年10月から平成25年9月まで
特定使用成績調査(第10回抗菌薬感受性年次別推移の検討)	
目的	臨床分離株(平成25年株)に対するレボフロキサシンの感受性・耐性動向の把握
調査方法	調査施設において各種感染症患者採取材料から分離・同定された株を収集
目標株数/収集株数(施設数)	各施設1菌種あたり10株、 <i>Salmonella</i> 属及び <i>N.gonorrhoeae</i> については収集可能な株数/12,164株(69施設)
調査実施期間	平成25年1月から平成26年9月まで
その他の特定使用成績調査	
目的	レジオネラ属、肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ、チフス菌、パラチフス菌に対するレボフロキサシン及び対照薬の抗菌活性、耐性状況の把握
方法	株式会社 LSI メディエンスにて集積された各種感染症患者検体から分離・同定された株を用いて最小発育阻止濃度(以下、「MIC」)を測定
目標株数/収集株数	肺炎マイコプラズマ(10株以上)、その他(各5株以上)/30株
実施期間	平成23年1月から平成28年3月まで

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用発現状況

収集された1,142例から計4例(登録期間外登録1例、本剤未投与1例及び有害事象の有無不明2例)を除く1,138例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象における副作用発現割合は10.1%(115/1,138例)であり、承認時までの臨床試験(感染症患者対象の7試験)における副作用発現割合41.1%(241/586例)に比べて高くなかった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合(発現例数)は、「臨床検査」4.7%(53例)、「肝胆道系障害」1.4%(16例)、及び「一般・全身障害および投与部位の状態」1.2%(14例)であった。発現した主な副作用及びその件数は、肝機能異常及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加各13件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加及び好酸球数増加各9件であった。なお、登録期間外に登録された1例に副作用は認められなかった。

2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子

安全性解析対象について、背景因子が安全性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、性、年齢、感染症名、製剤、各基礎疾患・合併症(肝機能障害、腎機能障害、心疾患、脳血管障害、糖尿病、痙攣性疾患)の有無、薬剤アレルギー歴の有無、各併用薬(フェニル酢酸系又はプロピオン酸系の非ステロイド性消炎鎮痛薬(以下、「NSAIDs」)、ワルファリンカリウム(以下、「ワルファリン」)、プロベネシド)の有無及び本剤の投与方法であった。その結果、製剤により副作用発現割合に異なる傾向が認められ、申請者は以下のように説明している。

使用製剤が「バイアル」の患者の副作用発現割合は15.9%(20/126例)であり、「バッグ」の患者の副作用発現割合9.4%(95/1,012例)と比べて高かったが、1バッグ又は1バイアル中に含まれる有効成分の量は等しく、「バイアル」の使用患者で副作用発現割合が高かった理由は明らかでなかった。「バイアル」の使用患者で副作用を発現した患者には悪性新生物(肺癌、前

立腺癌等)、心不全、急性心筋梗塞、急性大動脈乖離等の合併例が多かったことから、全身状態が不良な症例の割合が高かった可能性もあると考える。「バッグ」の使用患者と比較して「バイアル」の使用患者で特異的に発現割合が高くなる副作用は認められなかったことから、現時点での対応は不要と判断した。

2-1-3 重点調査項目

本調査では、①本剤の安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因、②特別な背景を有する患者における本剤の安全性・有効性、③NSAIDs 併用時の本剤の安全性、④注射部位反応の発現状況、⑤肝機能障害の発現状況並びに発現要因、⑥QT 延長、低血糖、痙攣等の中樞神経系副作用、腱障害、間質性肺炎の発現状況が重点調査項目に設定された。それぞれについて、申請者は以下のように説明している。なお、①については「2-1-2 安全性に影響を及ぼす背景因子」及び「2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子」、②については「2-3 特別な背景を有する患者」項に記載する。

2-1-3-1 NSAIDs 併用時の本剤の安全性

フェニル酢酸系又はプロピオン酸系の NSAIDs は、ニューキノロン系抗菌薬との併用により痙攣を起こすことがあることから、痙攣を含む神経系障害関連の副作用の発現状況を検討した。安全性解析対象症例 1,138 例のうち 2 例で痙攣が認められたが、いずれもフェニル酢酸系又はプロピオン酸系の NSAIDs の非併用例であった。フェニル酢酸系又はプロピオン酸系の NSAIDs の併用例 113 例において、神経系障害に関連する副作用は認められなかった。

2-1-3-2 注射部位反応の発現状況

注射部位反応は 13 例に 18 件認められ、発現割合は 1.1% (13/1,138 例) であった。内訳は注射部位紅斑 6 件、注射部位疼痛 5 件、注射部位腫脹 4 件、注射部位そう痒感 2 件、注射部位静脈炎 1 件であり、いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。

2-1-3-3 肝機能障害の発現状況並びに発現要因

肝機能障害に関連する副作用は 37 例に 46 件認められ、発現割合は 3.3% (37/1,138 例) であった。内訳は肝機能異常及び ALT 増加 各 13 件、AST 増加 9 件等であり、いずれも自他覚所見によるものではなく、本剤投与後の血液検査で異常値が認められたことによるものであった。また、本剤の適応症に使用され、肝機能検査が本剤投与前後に実施された症例に限定した場合の肝機能障害関連副作用の発現割合は 4.1% (28/688 例) であった。クラビット錠 250 mg、同錠 500 mg 及び細粒 10%に関する使用成績調査では、本剤の適応症に使用された症例のうち、肝機能検査が本剤投与前後に実施された症例における肝機能障害関連副作用の発現割合は 2.9% (29/986 例) であり、本調査における同様の症例との間に明らかな差は認められなかった。以上より、肝機能障害関連副作用の発現状況に投与経路による大きな違いはないと考える。

肝機能障害発現への影響を検討するため、患者背景因子別の肝機能障害関連の副作用発現割合を確認した結果、性により発現割合に異なる傾向が認められた (男性 4.7% (34/716 例)、女性 0.7% (3/422 例))。本剤投与開始前の肝機能検査値は、一般的に男性で検査値がやや高い傾向であったものの、男性で肝機能障害関連の副作用発現割合が高かった理由は明らかでなかった。

2-1-3-4 QT 延長、低血糖、痙攣等の中樞神経系副作用、腱障害、間質性肺炎の発現状況

QT 延長及び腱障害は認められなかった。低血糖は 1 例 1 件、中枢神経系副作用として痙攣が 2 例 2 件及び不眠症が 1 例 1 件認められたが、いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。間質性肺炎関連の副作用として肺障害、間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群がそれぞれ 1 例 1 件認められ、いずれも重篤例であった。間質性肺疾患については、発現状況に上昇は認められていないこと、肺障害、間質性肺疾患及び急性呼吸窮迫症候群を発現したいずれの症例に関しても、合併症、併用薬等の本剤以外の要因の関与が考えられる症例であったことから、新たな対応は不要と考える。

2-2 有効性

2-2-1 有効性評価

安全性解析対象から計 169 例（非感染症 29 例、適応外の感染症 36 例、複数の感染症 2 例及び臨床効果が「判定不能」102 例）を除く 969 例が有効性解析対象とされた。本調査では、調査担当医師により、本剤の投与中止又は終了時の臨床効果が、臨床症状、検査結果等から総合的に判断され、「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定された。申請者は、以下のように説明している。

臨床効果が「有効」と評価された症例の割合（以下、「有効率」）は 90.6%（878/969 例）であった。本剤初回承認時における適応症別の有効率は、肺炎 90.4%（795/879 例）（内訳：市中肺炎 93.9%（596/635 例）、医療・介護関連肺炎 80.1%（129/161 例）、院内肺炎 85.0%（68/80 例）、肺炎内訳分類不明 66.7%（2/3 例）、慢性呼吸器病変の二次感染 92.2%（83/90 例）であった。腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱の症例登録はなかった。承認時までの臨床試験では、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした第Ⅱ/第Ⅲ相試験（以下、「国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」）及び市中肺炎患者を対象とした第Ⅲ相試験（以下、「国内第Ⅲ相試験」）において有効率を評価しており、市中肺炎 92.8%（232/250 例）、慢性呼吸器病変の二次感染 94.3%（33/35 例）であった。本調査と臨床試験とでは患者背景等が異なるため、各成績の結果解釈には留意が必要であるが、本調査において本剤の有効性が否定されるような情報はなかった。

2-2-2 有効性に影響を及ぼす背景因子

適応症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染）ごとに、背景因子が有効性に及ぼす影響について検討された。背景因子として検討された項目は、性、年齢、製剤、各基礎疾患・合併症（肝機能障害、腎機能障害、心疾患、脳血管障害、糖尿病、痙攣性疾患）の有無及び本剤の投与方法であった。その結果、肺炎に関しては年齢、慢性呼吸器病変の二次感染に関しては性により、有効率に異なる傾向が認められ、申請者は以下のように説明している。

肺炎患者における全体の有効率は 90.4%（795/879 例）であり、年齢別では、65 歳未満 95.8%（272/284 例）、65 歳以上 75 歳未満 89.6%（155/173 例）、75 歳以上 87.2%（368/422 例）であった。65 歳未満と比較して 65 歳以上の患者で有効率が低い傾向であったが、75 歳以上においても、一定の有効率は得られていた。

慢性呼吸器病変の二次感染患者による有効率は、男性 98.4%（60/61 例）、女性 79.3%（23/29 例）であった。女性の有効率が低かった理由は明らかでないが、「無効」と判定された 6 例中 3

例は感染症重症度が「重症」で、残りの3例のうち2例は前治療抗菌薬としてキノロン系抗菌薬が使用されており、難治性の感染症であったと推測された。また、クラビット錠 250 mg、同錠 500 mg 及び細粒 10%に関する使用成績調査では、慢性呼吸器病変の二次感染の有効率は男性 94.0% (420/447 例)、女性 94.0% (330/351 例) であり、性別で差はなかったことから、性が本剤の有効性に影響を及ぼす要因である可能性は低いと考える。

2-2-3 緑膿菌が原因菌となる呼吸器感染症及びクラミジア肺炎における有効性

承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験）では、緑膿菌の菌消失率が 66.7% (4/6 株) と低かったこと、また、クラミジア・ニューモニエに対する菌消失率は 100% (4/4 株) であったが4株と限られていたことから、これらに対する本剤の有効性が検討され、申請者は以下のように説明している。

本調査における緑膿菌の菌消失率は 83.3% (15/18 株) であった。また、緑膿菌単独感染による呼吸器感染症患者での有効率は 80.8% (21/26 例) であり、承認時までの臨床試験の有効率 80.0% (4/5 例) と同程度であった。

クラミジア・ニューモニエが原因菌として疑われる肺炎患者は9例収集され、有効率は 100% (9/9 例) であった。なお、承認時までの臨床試験ではクラミジア・ニューモニエの消長を確認できた症例はなかったが、本調査での菌消失率は 100% (2/2 株) であった。

以上より、緑膿菌が原因菌となる呼吸器感染症及びクラミジア肺炎に対しても、本剤の有効性について特段の問題は認められていないと考える。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、妊産婦、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、心疾患を有する者、糖尿病を有する者）については、本調査において収集された症例より抽出された。なお、妊産婦への使用例はなかった。申請者は、それぞれの患者における安全性及び有効性について、以下のように説明している。

小児（15歳未満）：安全性及び有効性解析対象症例として1例収集され、副作用は認められなかった。臨床効果は「有効」と判定された。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として801例収集された。65歳未満、65歳以上75歳未満及び75歳以上の患者での副作用発現割合はそれぞれ13.6% (46/337例)、7.9% (20/252例) 及び8.9% (49/549例) であり、加齢に伴い高くなる傾向は認められなかった。有効性解析対象症例は672例であった。65歳未満、65歳以上75歳未満及び75歳以上の患者での有効率はそれぞれ96.0% (285/297例)、89.3% (183/205例) 及び87.8% (410/467例) であり、加齢に伴い有効率は低下傾向を示したが、75歳以上においても一定の有効率は得られていた。

腎機能障害者：安全性解析対象症例として45例収集された。腎機能障害の有無別での副作用発現割合は有11.1% (5/45例)、無10.1% (110/1,093例) であった。腎機能障害の有無別に副作用発現状況を比較したが、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35例であった。腎機能障害の有無別での有効率は有85.7% (30/35例)、無90.8% (848/934例) であった。

肝機能障害者：安全性解析対象症例として 78 例収集された。肝機能障害の有無別での副作用発現割合は有 7.7% (6/78 例)、無 10.3% (109/1,060 例) であった。肝機能障害の有無別に副作用発現状況を比較したが、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 57 例であった。肝機能障害の有無別での有効率は有 94.7% (54/57 例)、無 90.4% (824/912 例) であった。

心疾患を有する者：安全性解析対象症例として 235 例収集された。心疾患の有無別での副作用発現割合は有 10.6% (25/235 例)、無 10.0% (90/903 例) であった。心疾患の有無別に副作用発現状況を比較したが、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 190 例であった。心疾患の有無別での有効率は有 88.9% (169/190 例)、無 91.0% (709/779 例) であった。

糖尿病を有する者：安全性解析対象症例として 162 例収集された。糖尿病の有無別での副作用発現割合は有 11.1% (18/162 例)、無 9.9% (97/976 例) であった。糖尿病の有無別に副作用発現状況を比較したが、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 134 例であった。糖尿病の有無別での有効率は有 94.0% (126/134 例)、無 90.1% (752/835 例) であった。

以上より、小児、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、心疾患又は糖尿病を有する者について、特段問題となる事項は認められていないと考える。

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、使用成績調査の結果から、本剤の安全性及び有効性について、現時点で追加の対応が必要となるような事項は認められていないと判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

3-1 特定使用成績調査（感受性年次推移の検討）

申請者は、本調査の結果について以下のとおり説明している。

レボフロキサシン水和物（以下、「本薬」）及び他の抗菌薬に対する臨床試験分離株の感受性を調査し、その耐性状況を把握する目的で、調査施設において平成 25 年 1 月から同年 12 月までに各種感染症患者から分離同定された主な 22 菌種¹⁾ について検討した。国内 69 施設から 12,164 株が収集され、そのうち調査対象外菌種、調査期間外採取菌株等 402 株を除く 11,762 株が調査対象株（2013 年分離株）とされた。

本薬の MIC₉₀²⁾ 及び感性率について、過去の報告（2007 年分離株：Jpn J Antibiot 2009; 62: 346-70、2010 年分離株：Jpn J Antibiot 2012; 65: 181-206）と比較した結果は表 2 のとおりであった。

¹⁾ 調査対象菌種：Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)、Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS)、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Escherichia coli*、*Klebsiella* spp.、*Salmonella* spp.、*Proteus mirabilis*、Indole-positive(I(+))*Proteus* (*Providencia*、*Morganella* を含む)、*Serratia* spp.、*Citrobacter* spp.、*Enterobacter* spp.、*Acinetobacter* spp.、*Pseudomonas aeruginosa* from urinary tract infection、*Pseudomonas aeruginosa* from respiratory tract infection、*Neisseria gonorrhoeae*。

MIC は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法にて測定された。

²⁾ 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

表2 本薬のMIC₉₀及び感性率の経年推移

菌種	菌株分離時期			菌種	菌株分離時期		
	2007年	2010年	2013年		2007年	2010年	2013年
MSSA	0.5	0.5	2.0	<i>Klebsiella</i> spp. ³⁾	0.25	0.5	0.5
	93.2	91.4	89.9		98.0	97.5	95.8
MRSA	>64	>64	>64	<i>Salmonella</i> spp.	0.06	0.125	0.06
	5.8	11.0	17.0		99.5	100.0	91.9
MSCNS	2.0	4.0	4.0	<i>P. mirabilis</i>	4.0	8.0	4.0
	87.3	84.7	82.4		88.8	85.1	88.7
MRCNS	16	16	16	Indole-positive <i>Proteus</i>	1.0	0.5	0.5
	28.6	26.1	25.3		95.3	95.8	95.7
<i>S. pneumoniae</i>	1.0	1.0	1.0	<i>Serratia</i> spp.	2.0	2.0	1.0
	98.8	98.5	97.8		93.9	95.8	97.5
<i>S. pyogenes</i>	1.0	2.0	2.0	<i>Citrobacter</i> spp.	1.0	1.0	1.0
	98.4	98.2	96.1		92.7	93.7	92.8
<i>E. faecalis</i>	64	32	32	<i>Enterobacter</i> spp.	1.0	0.5	0.5
	74.1	82.2	85.4		94.3	95.9	96.2
<i>E. faecium</i>	>64	64	>64	<i>Acinetobacter</i> spp.	1.0	4.0	1
	10.5	11.2	13.3		92.5	89.4	91.2
<i>H. influenzae</i>	0.015	0.03	0.03	<i>P. aeruginosa</i> (尿路感染症由来株)	64	64	16
	99.9	99.1	99.8		72.8	74.1	83.4
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	0.06	0.06	0.06	<i>P. aeruginosa</i> (呼吸器感染症由来株)	16	8.0	4
	—	—	—		79.2	81.1	88.1
<i>E. coli</i>	16	16	16	<i>N. gonorrhoeae</i>	16	16	16
	73.8	70.7	65.6		13.6	17.5	25.9

上段：MIC₉₀ (μg/mL)、下段：感性率 (%)
 —：CLSIのMICブレイクポイントが未設定

2013年分離株において、MRSA、MRCNS、*E. faecium*、*N. gonorrhoeae*の本薬の感性率は30%未満であったが、過去の報告と大きな変化は認められず、本薬に感性の菌株に対して本剤を使用する上では臨床で大きな問題はないと考える。2013年分離株において、本薬に対する感性率が2007年分離株又は2010年分離株に比べ10%以上低下した菌種はなかったが、感受性の低下傾向が認められている菌種もあるため、今後の感受性推移の動向に引き続き注意が必要と考える。

機構は、本薬に対する感受性について、現時点で直ちに対応が必要となるような結果ではないが、感受性の低下傾向が認められている菌種もあることから、今後も耐性菌の発現状況に留意する必要があると考える。

3-2 特定使用成績調査（非定型菌に対する感受性の検討）

本剤の適応菌種のうち、レジオネラ属 (*Legionella* spp.)、肺炎クラミジア (*Chlamydia pneumoniae*)、肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*)、チフス菌 (*Salmonella Typhi*)、パラチフス菌 (*Salmonella Paratyphi A*) を対象に、本薬及び対照薬⁴⁾の感受性が調査された。調査対象は、平成23年1月から平成27年12月に集積された菌株を対象とした。申請者は、本調査の結果について以下のとおり説明している。

³⁾ 2007年分離株及び2010年分離株は *Klebsiella pneumoniae* を対象菌種としたMIC₉₀及び感性率を記載している。

⁴⁾ レジオネラ属、肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ：Sitafloxacin (STFX)、Ciprofloxacin (CPFX)、Moxifloxacin (MFLX)、Pazufloxacin (PZFX)、Garenoxacin (GRNX)、Azithromycin (AZM)、Clarithromycin (CAM)、Minocycline (MINO)、チフス菌、パラチフス菌：Sitafloxacin (STFX)、Fosfomicin (FOM)

レジオネラ属、肺炎クラミジア、チフス菌及びパラチフス菌は、収集予定菌株数 5 株以上に対してそれぞれ 11 株、5 株、4 株及び 0 株、肺炎マイコプラズマは、収集予定菌株数 10 株以上に対して 11 株収集した。チフス菌及びパラチフス菌は、国内での検出件数が限られており、収集予定菌株数を収集できなかった。本調査では収集することができなかったパラチフス菌について、製造販売後（2010 年以降）に分離された株の本薬に対する感受性について文献調査したところ、2010 年～2013 年に分離されたパラチフス菌（11 株）に対する本薬の MIC は 0.125～1 µg/mL、MIC₉₀ は 1 µg/mL であった（日臨微生物誌 2015; 25: 92-8）。承認申請時に検討したパラチフス菌（2004 年分離株）に対する本薬の MIC は 0.064～2 µg/mL、MIC₉₀ は 1 µg/mL であった（病原微生物検出情報 2005; 26: 89-90）ことから、承認申請時と同程度の抗菌活性を保持していると推察された。

レジオネラ属に対する本薬の MIC₉₀ は 0.008 µg/mL であった。検討した抗菌薬の中で MINO（1 µg/mL）を除き、その他の抗菌薬の MIC₉₀ は 0.004～0.03 µg/mL であった。肺炎クラミジアに対する本薬の MIC は 0.25～0.5 µg/mL であった。PZFX（全株：>2 µg/mL）と CPFX（全株：1 µg/mL）を除き、いずれの抗菌薬の MIC も ≤0.25 µg/mL であった。肺炎マイコプラズマに対する本薬の MIC₉₀ は 0.5 µg/mL であった。検討した抗菌薬の中では、STFX と GRNX の MIC₉₀ が 0.03 µg/mL と最も低く、MFLX、CPFX 及び PZFX の MIC₉₀ はそれぞれ 0.12 µg/mL、1 µg/mL 及び 8 µg/mL であった。本薬の感受性について承認申請時の成績と比較した結果、レジオネラ属、肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマに関しては、MIC 範囲及び MIC₉₀ が上昇した菌種は認められなかったことから、承認申請時と同様の抗菌活性を保持していると考えられる。

チフス菌に対する本剤の MIC は、≤0.06 µg/mL～8 µg/mL（≤0.06 µg/mL：2 株、0.25 µg/mL、8 µg/mL：各 1 株）であり、承認申請時に検討した 2004 年分離株では認められなかった低感受性株（MIC：8 µg/mL）が 1 株認められた。なお、STFX 及び FOM の MIC はそれぞれ ≤0.06～0.5 µg/mL 及び 4～32 µg/mL であった。製造販売後（2010 年以降）に分離されたチフス菌の本薬に対する感受性について文献調査した結果、2010 年及び 2013 年に分離されたチフス菌では 3 株中 1 株が低感受性株（MIC：>32 µg/mL）であった（日臨微生物誌 2015; 25: 92-8）ことから、今後の耐性動向に注意が必要と考える。

機構は、検討された菌種のうち、チフス菌については低感受株が認められていることから、今後も耐性菌の発現状況に留意する必要があると考える。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構へ報告された重篤な副作用は 81 例 105 件〔使用成績調査 6 例 6 件、自発報告（文献・学会報告等含む）75 例 99 件〕であり、感染症報告はなかった。申請者は以下のように説明している。

再審査申請時の使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 64 例 76 件であり、転帰は回復 41 件、軽快 23 件、未回復 7 件及び不明 5 件であった。主な副作用は、痙攣発作 6 件、アナフィラキシーショック、低血糖及び肝障害 各 5 件であった。これらについては、再審査期間中に報告頻度の明らかな増加は認められていないことから、現時点で新たな対応は不要と判断した。なお、本薬の経口剤で集積された副作用報告から、平成 23 年 8 月 9 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策

課事務連絡に基づき、本剤の添付文書の「重大な副作用」の項に「心室頻拍」について追記している。

再審査申請時の使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 22 例 29 件であり、主な副作用は、肺炎、低血糖、横紋筋融解症、発熱及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 各 2 件であった。転帰は回復 7 件、軽快 6 件、未回復 1 件、死亡 15 件であり、転帰が死亡であった副作用は、低血糖及び横紋筋融解症 各 2 件、菌血症、肺炎、播種性血管内凝固、アナフィラキシーショック、ショック、急性肺水腫、急性呼吸窮迫症候群、中毒性表皮壊死融解症、高窒素血症、急性腎障害及び多臓器機能不全症候群 各 1 件であった。また、再審査申請時の使用上の注意から予測できない非重篤な副作用は 12 例 12 件収集され、主な副作用は血中カリウム増加 2 件であった。いずれの副作用についても本剤との因果関係が明らかな症例は少なく、現時点で使用上の注意の改訂等の対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 薬物相互作用

再審査期間中に薬物相互作用が疑われた副作用報告は 3 例 3 件であり、申請者は以下のとおり説明している。

1 例は、ロキソプロフェンナトリウム水和物（以下、「ロキソプロフェン」）併用時に痙攣発作が発現したとの報告であり、他の 2 例は、ワルファリン併用時に国際標準比増加が認められたとの報告であった。ロキソプロフェン及びワルファリンについては、既に本剤の添付文書の「相互作用（併用注意）」の項においてそれぞれ注意喚起していること、及び報告件数も少なかったことから、現時点で添付文書の改訂等の新たな対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 重大な措置、海外からの情報

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施されていない。

本薬を有効成分とする注射剤は、平成 29 年 9 月時点で米国、欧州等 97 カ国又は地域で販売されている。再審査期間中に機構へ報告された国外の措置報告は 23 件であり、申請者は以下のとおり説明している。

- ・ 米国の添付文書におけるフルオロキノロン系抗菌薬の重症筋無力症の悪化に関する改訂 1 件、欧州医薬品庁（EMA）の医薬品安全性監視作業部会（PhVWP）の勧告に基づき、ルーマニアの欧州製品概要（以下、「SmPC」）に QT 延長に関する注意が追記されたとの報告 1 件、シンガポールの添付文書に QT 延長及び重症筋無力症の悪化に関する注意が追記されたとの報告 1 件、香港の添付文書に QT 延長に関する注意が追記されたとの報告 1 件、台湾、香港及びマレーシアの添付文書に重症筋無力症の悪化に関する注意が追記されたとの報告 3 件については、本剤の承認時より「重大な副作用」の項に重症筋無力症の悪化及び QT 延長を、「慎重投与」の項に「重症筋無力症の患者」及び「重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患

- 者 [QT 延長を起こすことがある。]」を記載して注意喚起を行っていること、及び国内で本剤の重篤な副作用の発生傾向に変動はないことから、新たな対応は不要と判断した。
- ・ 欧州で本薬の Core Safety Profile 合意内容を反映した欧州全体統一の SmPC が最終承認されたとの報告 1 件については、国内添付文書との相違点について検討し、平成 23 年 8 月に、「重大な副作用」の項に「心室頻拍 (Torsades de pointes を含む)」を、「その他の副作用」の項に尿閉、無尿、頻尿、胸痛、関節障害、発汗、高血糖を追記した。
 - ・ タイにおいて、本薬 750 mg の用法・用量追加に伴い、添付文書に「750 mg/日投与患者は 500 mg/日よりもめまい、頭痛、悪心、嘔吐を起こしやすい可能性あり」が追記されたとの報告 1 件について、国内の承認用法・用量は 500 mg/日であること、米国添付文書では 500 mg、750 mg、1000 mg 投与において用量間での副作用発現状況は同程度との記載もあることから、対応は不要と判断した。
 - ・ 米国の添付文書に偽性脳腫瘍に関する注意が追記されたとの報告 1 件については、国内での副作用報告はないことから対応不要と判断した。
 - ・ 企業中核安全性情報に準じて、タイの添付文書の「WARNING」の項に急性腎不全及び間質性腎炎、偽膜性大腸炎等の血便を伴う大腸炎が追記された等の改訂報告 1 件、中国の添付文書の「PRECAUTION」の項にショック、QT 延長及び心室頻拍が追記された等の改訂報告 1 件、香港の添付文書の「WARNINGS」の項に劇症肝炎、移植患者等が追記された等の改訂報告 1 件については、いずれも企業中核安全性情報に準じた改訂であり、新たな対応は不要と判断した。
 - ・ 米国の添付文書におけるフルオロキノロン系抗菌薬の全身性投与の永続的な末梢性神経障害に関する改訂 1 件、香港及び韓国の添付文書におけるフルオロキノロン系抗菌薬の末梢性ニューロパチーに関する改訂 2 件、英国及びシンガポールでのフルオロキノロン系抗菌薬の視覚障害に関する注意喚起についての報告 2 件、フランス医薬品安全庁 (ANSM) がキノロン系抗菌薬の全身投与の安全性プロファイル (腱障害、心障害、末梢性神経障害、光線過敏症、視覚障害) に関する注意喚起を発出したとの報告 1 件について、末梢性ニューロパチーについての国内での重篤な副作用報告はあるものの、本剤との関連性が強く疑われる報告はないこと、視覚障害及び光線過敏症については「その他の副作用」の項にそれぞれ視覚異常及び光線過敏症を記載して注意喚起を行っており、国内での重篤な副作用報告はないこと、腱障害については「重大な副作用」の項にアキレス腱炎、腱断裂等の腱障害を記載して注意喚起しており、国内で重篤な副作用の発生傾向に変動はないことから、現時点で対応は不要と判断した。なお、末梢神経障害については、本剤の承認時より「その他の副作用」の項に記載して注意喚起を行っている。
 - ・ 中国での添付文書統一のため、腱炎、重症筋無力症の悪化の追記等の改訂報告 1 件については、米国の添付文書に基づいた内容で検討済みであることから、新たな対応は不要と判断した。
 - ・ 台湾食品薬物管理局 (TFDA) による、本薬の経口剤及び注射剤の小児及び成長期の 10 歳代に対するリスクについては、禁忌ではなく警告及び使用上の注意の項に記載すべきとの勧告 1 件については、明確な根拠は不明であるため、対応は不要と判断した。なお、本邦の添付文

書では、「禁忌」、「小児等への投与」及び「その他の注意」の項に小児に関する内容を記載し、注意喚起を行っている。

- 米国での急性副鼻腔炎、慢性呼吸器疾患の急性増悪及び単純性尿路感染に対する全身投与のフルオロキノロン系抗菌薬の使用制限についての報告 1 件については、国内での本薬の経口剤に関する使用成績調査結果から、急性副鼻腔炎、慢性呼吸器疾患の急性増悪及び単純性尿路感染への使用に対してリスクがベネフィットを上回るとのデータはなく、現時点において、使用制限に関する対応は不要と判断した。
- 米国提携企業が企業中核データシートに自殺既遂、固定薬疹、急性汎発性発疹性膿疱症に関する注意を追記したとの報告1件について、自殺既遂については国内での副作用報告はないこと、急性汎発性全身性発疹性膿疱症については国内での副作用報告はあるものの、本剤との関連性が強く疑われる報告はないこと、固定薬疹については「重大な副作用」の項に「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）」を記載して注意喚起していることから、現時点で新たな対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は 9 報であり、申請者は以下のとおり説明している。

- 2 報は、カナダ住民を対象としたネステッドケースコントロール研究において、フルオロキノロン系抗菌薬の経口剤使用により網膜剥離発症のリスクが上昇するとの報告、及び、フランスの医療データベースを用いた網膜剥離患者を対象とした症例クロスオーバー研究において、網膜剥離手術前 1～10 日のフルオロキノロン系抗菌薬の経口剤使用により網膜剥離（裂孔原性と滲出性を含む）発症のリスクが上昇するとの報告であった。本剤について網膜剥離等の副作用報告はないこと、また、これらの報告はいずれも対象が眼科受診患者に限定されており、抗菌薬の使用理由である感染症の重症度は明確でないこと等から、対応は不要と考えた。
- 3 報は、米国のメディケイドコホートを対象とした研究において、アジスロマイシンを使用した患者では抗菌薬を使用しなかった人と比較して心血管系死亡リスクが上昇したが、本薬を使用した患者との間に有意差は認められなかったとの報告、米国退役軍人を対象とした研究において、本薬を使用した患者では、アモキシシリンを使用した患者と比較して、全死亡及び重篤不整脈発現のリスクが上昇するとの報告、及び、台湾の国民健康保険研究データベースを用いた研究において、アモキシシリン水和物/クラバン酸カリウムを使用した患者と比較して、本薬を使用した患者では、心血管系死亡のリスクが上昇するとの報告であった。本剤について重篤な不整脈の副作用報告で致命的な転帰の症例は報告されていないこと、また、添付文書の「重大な副作用」及び「慎重投与」の項において QT 延長、心室頻拍の発現についての注意喚起を行っており、これらの報告は、これまでの本剤で知られているリスクを上回るものではないと考えられたことから、新たな対応は不要と考えた。
- 1 報は、オランダ人を対象としたケースコントロール研究において、キノロン系抗菌薬及びプロピオン酸誘導体 NSAIDs は短期間の使用でも皮膚黒色腫発現のリスクを上昇させるとの報

告であった。本剤について悪性黒色腫等の副作用報告はないこと、また、当該報告は患者背景や併用薬等の詳細情報に不明な点が多かったこと等から、対応は不要と考えた。

- ・ 2 報は、台湾の国民健康保険研究データベースを用いたネステッドケースコントロール研究において、フルオロキノロン系抗菌薬の使用により大動脈瘤や大動脈解離発症のリスクが上昇するとの報告、及び、カナダの住民登録データベースを用いた追跡調査において、フルオロキノロン系抗菌薬の使用により腱断裂や大動脈瘤発症のリスクが上昇するとの報告であった。本剤について大動脈瘤及び大動脈解離の副作用報告はないこと、これらの報告では薬剤別解析データはなく、合併症や併用薬による影響も解析されていないこと等から、対応は不要と考えた。腱断裂については、添付文書の「重大な副作用」の項において注意喚起を行っており、新たな対応は不要と考えた。
- ・ 1 報は、世界保健機関の個別症例安全性報告データベースを用いた不均衡分析において、その他の抗菌薬と比較して、キノロン系抗菌薬の使用に関連して自殺行為のリスクが上昇するという強い安全性シグナルが認められたとの報告であった。本剤について自殺行為、自殺既遂等の副作用報告はないこと、また、当該報告では薬剤投与から発現までの期間が不明であり、自殺既遂については本薬では有意差は認められておらず、自殺行為とその結果の傾向に一貫性もないものであったことから、対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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