

## 審査報告書（2）

- [販売名] 原体 キスノン、プルリフロキサシン JZ、プルリフロキサシン（プルリフロキサシン JZ の小分け）  
製剤 キスノン錠 100、スオード錠 100
- [一般名] プルリフロキサシン
- [申請者] 日本新薬株式会社（原体及び製剤製造承認申請）  
明治製菓株式会社（製剤製造承認申請）  
十全化学株式会社（原体製造承認申請）
- [申請年月日] 平成 9 年 3 月 18 日（製造承認申請）

### [審査結果]

審査報告書における本品目の審査の経緯について、特に審査報告（1）における審査内容（審査報告（2）「2. 審査の概要」冒頭部分）の記載に関して以下の通り補足する。

#### <申請時に提出された資料及び審査の経緯>

本品目の申請資料として申請時に提出された臨床試験成績のうち、主要なものの概略を以下に示す。

#### 細菌性肺炎に対するオフロキサシンを対照とした第 相二重盲験無作為化比較試験（添付資料ト-4；日本化学療法学会雑誌, 45(5):271-293, 1997）

本試験では、細菌性肺炎患者を対象とし、本薬 396.3mg × 2/日投与とオフロキサシン（OFLX）200mg × 3/日投与との比較が行なわれた（試験実施期間： 年 月～ 年 月）。

主要評価項目である臨床効果（自覚症状、検査所見の推移をもとに分類）における有効率は、主たる解析である PC 解析では、本薬群 96.5%（82/85 例）、OFLX 群 93.0%（66/71 例）、群間差の 90%信頼区間 - 1.6～8.7%であり、OFLX に対する本薬の非劣性が検証されている（非劣性の  $\alpha=10\%$ ）。また、ITT 解析では、本薬群 85.7%（90/105 例）、OFLX 群 85.3%（81/95 例）、群間差の 90%信頼区間 - 7.8～8.7%）であり、OFLX に対する本薬の非劣性が示されている。

#### 慢性下気道感染症に対するオフロキサシンを対照とした第 相二重盲験無作為化比較試験（添付資料ト-5；日本化学療法学会雑誌, 45(5):294-317, 1997）

本試験では、慢性下気道感染症患者を対象とし、本薬 396.3mg × 2/日投与と OFLX 200mg × 3/日投与との比較が行なわれた（試験実施期間： 年 月～ 年 月）。

主要評価項目である臨床効果（自覚症状、検査所見の推移をもとに分類）における有効率は、主たる解析である PC 解析では、本薬群 94.3%（83/88 例）、OFLX 群 96.6%（85/88 例）、群間差の 90%信頼区間 - 7.3～2.7%であり、OFLX に対する本薬の非劣性が検証されている（非劣性の  $\alpha=10\%$ ）。一方、ITT 解析では、本薬群 81.7%（85/104 例）、OFLX 群 86.7%（91/105 例）、

群間差の 90%信頼区間 - 13.2~3.3%であり、OFLX に対する本薬の非劣性は示されていない。

**複雑性尿路感染症に対するオフロキサシンを対照とした第 相二重盲験無作為化比較試験  
(添付資料ト-6; 西日本泌尿器科, 59(4):357-372, 1997)**

本試験では、複雑性尿路感染症患者を対象とし、本薬 264.2mg × 2/日投与と OFLX 200mg × 3/日投与との比較が行なわれた(試験実施期間: 年 月 ~ 年 月)。

主要評価項目である総合臨床効果(委員会判定)における有効率は、UTI 薬効評価基準に準じた判定が可能であった 272 例を対象として検討され、本薬群 85.8% (115/134 例)、OFLX 群 82.6% (114/138 例)、群間差の 90%信頼区間 - 4.0~10.5%であり、OFLX に対する本薬の非劣性が検証されている(非劣性の  $\alpha=10\%$ )。なお、UTI 薬効評価基準による有効性判定では、不採用例における有効性判定はすべて「判定不能」扱いとされているため、ITT 解析と PC 解析との比較は行われていない。

その他、申請時に提出された臨床試験成績は、以下の論文として公表されている。

**第 相試験**

(添付資料ト-1) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):180-206, 1996.

(添付資料ホ-34) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):207-219, 1996.

**後期第 相比較試験**

(添付資料ト-2) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):362-378, 1996.

(添付資料ト-3) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):451-461, 1996.

**第 相一般臨床試験(非盲検非対照試験)**

(添付資料ト-7~51) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):238-361, 379-386, 573-655, 1996.

(添付資料ト-53~78) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):387-710, 462-484, 1996.

(添付資料ト-81) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):509-517, 1996.

(添付資料ト-82~84) 耳鼻と臨床, 43(3):340-378, 1997.

(添付資料ト-85~89) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):543-572, 1996.

(添付資料ト-52) 泌尿器外科, 9(5):423-428, 1996.

(添付資料ト-90) 感染症学雑誌, 70(7):727-745, 1996.

**第 相 / 第 相一般臨床試験(非盲検非対照試験)**

(添付資料ト-80) 産婦人科の世界, 48(7):57-75, 1996.

**第 相一般臨床試験(非盲検非対照試験)**

(添付資料ト-81) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):509-517, 1996.

(添付資料ト-8) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):243-248, 1996.

(添付資料ト-14) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):295-304, 1996.

(添付資料ト-21) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):342-349, 1996.

(添付資料ト-56) 日本化学療法学会雑誌, 44(S-1):405-413, 1996.

(添付資料ト-79) 日本化学療法学会雑誌, 45(4):189-194, 1997.

以上の試験成績に基づく新医薬品第四調査会(平成 11 年 1 月 18 日開催)での審議内容も踏まえ、審査センターは以下のように判断した。

- ・ 細菌性肺炎及び慢性下気道感染症を対象とした二重盲検比較試験 2 試験において、有効性に関する主たる解析（PC 解析）において対照薬である OFLX との非劣性が検証されていることから、本薬の呼吸器科領域における有効性は認められる。なお、慢性下気道感染症を対象とした比較試験では、ITT 解析では非劣性が示されていないものの、PC 解析における解析対象外症例の理由を確認した結果、両群間に大きな差は見られていない。
- ・ しかし、2 試験での本薬の用量は 396.3mg × 2/日であったこと、慢性下気道感染症を対象とした比較試験において ITT 解析では非劣性が示されず対照薬に劣る傾向が見られたことから、呼吸器科領域の当初の申請用量である「264.2mg ~ 396.3mg × 2/日」との設定は適切ではない。
- ・ また、申請者の用量変更案で呼吸器科領域の用量を 396.3mg × 2/日とされていることについては、他の疾患領域における臨床試験では後期第 Ⅲ 相一般臨床試験の一部の症例を除いて 264.2mg × 2/日または 132.1mg × 2/日の用量で実施されていること、第 Ⅲ 相試験において反復投与は 396.3mg × 2/日までの用量で実施されておりそれ以上の用量での成績がないことから、396.3mg × 2/日投与における安全性を十分に評価することが困難である。
- ・ 以上の理由から、396.3mg × 2/日の用量が必要と考えられる呼吸器科領域の適応を認めるためには 396.3mg × 2/日投与における安全性データ及びより高用量の第 Ⅲ 相試験成績が必要であると判断し、提出された資料からは本薬を承認することは困難であると判断した。

（以上、審査報告（1）ト項参照）

#### <追加提出された資料及び審査の経緯>

申請者は新医薬品第四調査会及び審査センターにおける審査の経緯を踏まえ、追加臨床試験を実施し、以下の非臨床試験及び臨床試験の結果を追加提出した。

- |            |                            |
|------------|----------------------------|
| （添付資料ホ-38） | イヌテレメトリーシステムによる循環器系への作用の検討 |
| （添付資料ホ-39） | モルモット乳頭筋活動電位に対する作用の検討      |
| （添付資料ト-91） | 第 Ⅲ 相臨床試験                  |
| （添付資料ト-92） | 呼吸器感染症を対象とした第 Ⅲ 相一般臨床試験    |
| （添付資料ト-93） | 複雑性尿路感染症を対象とした第 Ⅲ 相一般臨床試験  |

（以上、審査報告（2）ホ項及びト項参照）

提出された追加臨床試験の結果を踏まえ、審査センターにおいて本薬の有効性・安全性に関する審査を行った結果、呼吸器科領域において 396.3mg × 2/日の用法・用量を設定することは可能であると考えられたこと、また、専門協議においても特段の新たな問題点は見出されなかったことから、本薬を承認して差し支えないと判断した。

（以上、審査報告（2）及び審査報告（3）参照）