

審査報告書

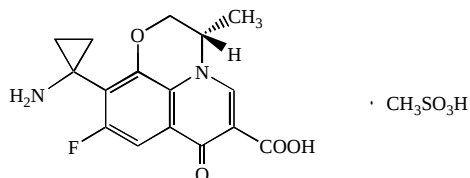
平成 17 年 1 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] パシル点滴静注液 300mg、同 500mg
 パズクロス注 300、同 500
- [一般名] メシル酸パズフロキサシン
- [申請者名] 富山化学工業株式会社
 三菱ウェルファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日
- [剤型・含量] 1 袋 (100mL) 中メシル酸パズフロキサシンとして 390.6mg (パズフロキサシンとして 300mg) または 651.0mg (パズフロキサシンとして 500mg) を含有する点滴静注剤
- [申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
- [化学構造]



分子式 : C₁₆H₁₅FN₂O₄ · CH₄O₃S

分子量 : 414.41

化学名 :

(日本名) (-)-(S)-10-(1-アミノシクロプロピル)-9-フルオロ-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸-メタンスルホン酸塩

(英 名) (-)-(S)-10-(1-aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido [1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid monomethanesulfonate

- [特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能・効果の追加申請
- [審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 1 月 5 日作成

[販 売 名] パシル点滴静注液 300mg、同 500mg

パズクロス注 300、同 500

[一 般 名] メシル酸パズフロキサシン

[申 請 者] 富山化学工業株式会社

三菱ウェルファーマ株式会社

[申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日

[審 査 結 果]

- ・ 本剤については、海外での販売実績がなく、また、本邦においても上市して日が浅いことから、本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性に関しては、成書、学会報告のみからは、公知であるとは判断し難い。
- ・ 細胞内移行性も含めた本剤の薬物動態データ及び *Legionella* spp. に対する抗菌力から、その有効性は期待できると考えられる。
- ・ レジオネラ肺炎については、昨今、診断技術の進歩により、軽症・中等症の症例も報告されているが、人工呼吸器管理が必要となる生命を脅かすような重症例も多く、非経口投与の薬剤がその治療において重要な位置づけとなると考えられる。
- ・ 海外においては、入院が必要となるレジオネラ感染症患者に対しては、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬、ニューキノロン系薬の静脈内投与が推奨されているが、本邦においては、*Legionella* spp. を効能・効果とする非経口投与薬剤は現在、ミノサイクリン注射液のみであり、本剤をレジオネラ肺炎の治療薬の 1 つとして承認する意義は大きいと考えられる。
- ・ 提出された本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性・安全性に関する情報が少ないことから、市販後調査において、更に情報収集していく必要があると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] < 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(肺炎球菌を除く)、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、インフルエンザ属、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

< 適応症 >

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

[用法・用量] 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。

審査報告（１）

平成 16 年 11 月 11 日

１．申請品目

- [販 売 名] パシル点滴静注液 300mg、同 500mg
 パズクロス注 300、同 500
- [一 般 名] メシル酸パズフロキサシン
- [申 請 者] 富山化学工業株式会社
 三菱ウェルファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日
- [剤型・含量] 1 袋（100mL）中メシル酸パズフロキサシンとして 390.6mg（パズフロキサシンとして 300mg）または 651.0mg（パズフロキサシンとして 500mg）を含有する点滴静注剤
- [申請時効能・効果] ブドウ球菌属、レンサ球菌属（肺炎球菌を除く）、腸球菌、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、モルガネラ属、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、プレボテラ属のうち本剤感受性菌による下記感染症。
- ・ 熱傷創感染、手術創感染
 - ・ 慢性呼吸器疾患の二次感染（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核など）、肺炎、肺化膿症
 - ・ 腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎
 - ・ 胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍
 - ・ 腹腔内膿瘍、腹膜炎
 - ・ 内性器感染症（子宮付属器炎、子宮旁結合繊炎）、骨盤腹膜炎
- [申請時用法・用量] 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。

* 下線部が今回の追加箇所

２．提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

イ．起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

メシル酸パズフロキサシン（以下、PZFX）は、富山化学工業株式会社において創製され、三菱ウェルファーマ株式会社と共同開発された注射用ニューキノロン系抗菌薬である。

本剤は平成 12 年 3 月にブドウ球菌属等による感染症治療薬として承認申請され、平成 14 年 4 月に承認されている。

平成 15 年 1 月に、社団法人日本化学療法学会より本剤について、レジオネラ属、レジオネラ感染症に対する適応拡大の要望が厚生労働省になされた。これを受け、厚生労働省医政局研究開発振興課から申請者に対し、レジオネラに対する PZFX の追加効能取得の可能性について照会がなされた。申請者は本申請の可能性を下記のとおり検討した。

- 本剤は、海外では販売されていないが、国内外のガイドラインや教科書等でニューキノロン系抗菌薬がレジオネラ感染症に推奨されている。
- 本剤は注射剤であり、経口投与が出来ないようなより重症な症例にも有効性が期待でき、臨床症状が改善するまでの必要性が高い。
- 抗菌薬臨床評価のガイドライン（平成 10 年 8 月 25 日、医薬審第 743 号）において、レジオネラ属は臨床例が希な菌種・菌属に分類されており、治験での収集は難しい。
- PZFX の抗菌力、体内動態およびレジオネラに対する臨床使用例を総合的に評価し、本剤のレジオネラに対する治療効果が期待できる。

以上の判断より、申請者は臨床試験を新たに実施することなく、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づき申請することが可能であると判断し、今般、申請に至った。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

ニ．急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

< 提出された資料の概略 >

今回の申請に際し、新たな試験は実施されていないが、本剤の有効成分である PZFX の効力を裏付ける社内資料（未公表データ、CTD4.2.1.1.1）及び公表論文の試験成績（CTD4.2.1.1.2 及び 5.3.2.3.1）が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験成績

1) レジオネラ属標準菌株に対する抗菌活性（未公表データ、参考資料 4.2.1.1.1）

Legionella 属 ATCC 株（6 種、12 株）及び国内で臨床分離された *L. pneumophila*（2 株）を用い、*in vitro* での最小発育阻止濃度（MIC）が測定された。PZFX の MIC range は 0.0078 ~ 0.25 µg/mL（*Legionella* 属 ATCC 株：0.0078 ~ 0.25 µg/mL、*L. pneumophila* 臨床分離株：0.0156 µg/mL）であった。PZFX の MIC₉₀ は 0.0313 µg/mL、また他剤の MIC₉₀ はトスフロキサシン（TFLX）及びトロバフロキサシンは 0.0156 µg/mL、レボフロキサシン（LVFX）、シプロフロキサシン（CPFX）、ガチフロキサシン（GFLX）、モキシフロキサシン、クラリスロマイシン（CAM）及び T-3811（一般名：ガレノキサシン、富山化学工業株式会社が現在開発中の新規キノロン系抗

菌薬)0.0313 μ g/mL、エリスロマイシン(EM)0.125 μ g/mL、リファンピシン(RFP)0.0078 μ g/mL、ミノサイクリン(MINO)1.0 μ g/mLであった。

2) 国内において臨床分離されたレジオネラ属菌 13 株に対する抗菌力 (Antimicrob Agents Chemother 37: 384-392, 1993、参考資料 4.2.1.1.2)

1977～1989年に国内で臨床分離された *Legionella* 属(13株)を用い、*in vitro*でのMICが測定された。PZFXのMIC rangeは0.006～0.025 μ g/mLであった。PZFXのMIC₉₀は0.025 μ g/mL、また他剤のMIC₉₀はTFLX 0.013 μ g/mL、オフロキサシン(OFLX)及びCPFX 0.05 μ g/mL、ノルフロキサシン 0.20 μ g/mLであった。

3) ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験 (日化療会誌 43 S-2, 120-125, 1995、参考資料 5.3.2.3.1)

ヒト好中球及びヒト培養細胞(3種)を用い、PZFXの細胞内移行性について検討された。*in vitro*において、PZFXのヒト好中球への細胞内移行率は、OFLXと同程度であったが、CPFX及びTFLXに劣っていた。

表1 ヒト好中球細胞内移行性

薬剤	N	C/E ratio $\pm$ SD
PZFX	14	7.19 $\pm$ 1.04
OFLX	27	8.05 $\pm$ 0.94
CPFX	26	12.4 $\pm$ 2.03
TFLX	24	18.7 $\pm$ 2.31

* C/E ratio : 細胞外液濃度に対する細胞内濃度比

しかし、ヒト好中球内の *P.aeruginosa* に対する PZFX の細胞内殺菌効果は OFLX をやや上回り、CPFX 及び TFLX と同程度であった (*in vitro*)。

表2 細胞内感染 *P.aeruginosa* に対する殺菌効果

薬剤 (MIC: μ g/mL)	薬剤濃度 (μ g/mL)	生菌数 (Log CFU/mL)	
		培養前	4時間培養後
薬剤無添加	-	3.94	3.97
PZFX (0.39)	0.2	-	3.00
	0.39	-	2.29
	0.78	-	2.03
	1.56	-	1.30
	3.13	-	1.43
OFLX (1.56)	0.2	-	3.65
	0.39	-	3.26
	0.78	-	2.72
	1.56	-	2.00
	3.13	-	1.30
CPFX (0.39)	0.2	-	3.30
	0.39	-	2.29
	0.78	-	1.60
	1.56	-	1.30

	3.13	-	1.30
TFLX	0.2	-	3.10
(0.78)	0.39	-	2.75
	0.78	-	2.00
	1.56	-	1.30
	3.13	-	1.52

また、PZFX のヒト培養細胞(Intestine 407、MRC-5 及び Chang Liver)への細胞内移行率は、OFLX、CPFX 及び TFLX に劣っていた(約 1/3 ~ 2/3)。ヒト培養細胞内(Intestine 407)の *Salmonella enteritidis* に対する PZFX の細胞内殺菌効果は、TFLX に劣るが、OFLX 及び CPFX と同程度であった(*in vitro*)。

以上より、PZFX は細胞内感染菌であるレジオネラ属に対して強い抗菌活性を示し、またその抗菌活性と細胞内移行性から、PZFX を有効成分とする本剤のレジオネラ感染症に対する有効性が期待されると考察されている。

(2)機構における審査の概要

機構は、参考資料として提出された資料以外に PZFX のレジオネラ属に対する抗菌活性に関する公表データはないか申請者に尋ねた。申請者は以下の通り回答した。

海外データベース(PubMed、Caplus、Biosis 及び Embase)及び国内データベース(JSTPlus)を用いて検索した結果、参考資料として提出したもの以外に PZFX のレジオネラ属に対する抗菌活性に関する公表論文(日化療会誌 32: 72-89, 1995)の存在が確認されたものの、レジオネラ属に対する PZFX の MIC 範囲、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ は提出した参考資料(Antimicrob Agents Chemother 37: 384-392, 1993)と同一であり、新たに PZFX のレジオネラ属に対する抗菌活性を検討した文献はなかった。

機構は、参考資料として提出された PZFX のレジオネラ属に対する抗菌活性に関する公表論文の抽出方法については、今回の承認申請における PZFX の有効性を否定する情報を排除するバイアスはなかったと考えるものの、医学中央雑誌や(財)日本医薬情報センターのデータベースを検索すると、上記の検索以外にも、本剤のレジオネラ感染症に対する使用成績が報告されていることから、本剤の本邦における使用実績については更なる情報収集が必要であると考え、更に検索を十分行うよう申請者に指示した。

また、機構は、レジオネラ属に対する PZFX の *in vitro* 抗菌活性は、米国においてレジオネラ肺炎に使用されている EM、LVFX、OFLX、GFLX、CPFX 及びモキシフロキサシンの活性に劣るものではなかったこと(参考資料 4.2.1.1.1 及び Antimicrob Agents Chemother 37: 384-392, 1993)、PZFX の *in vitro* における細胞内移行性は、英国等でレジオネラの適応症を有する OFLX 及び CPFX に比して同程度またはそれ以下であるものの、その濃度は報告されているレジオネラ属に対する本剤の MIC を十分上回るものであること、肺切除施行患者 5 例を対象とした試験では、本剤 500mg を 30 分点滴静注し、投与開始 1.5 時間後の血清中及び肺組織中の PZFX 濃度はそれぞれ 5.89 ± 2.48 (範囲 : 3.20 ~ 9.40 $\mu\text{g/g}$) 及び 7.95 ± 3.54 (範囲 : 3.84 ~ 12.7 $\mu\text{g/g}$) であり(初回申請時提出資料)、肺組織において細胞レベルの濃度は得られていないものの、昨今の報告においては間質内濃度と血清中濃度はほぼ等しいとされており、これが正しいとすれば、肺にお

ける PZFX の細胞内濃度は血清中濃度より高いことが想定され、この濃度は PZFX の *Legionella* 属 ATCC 株及び *Legionella* 属の国内臨床分離株に対する MIC をいずれも大きく上回っていることから、非臨床試験成績よりレジオネラ属が起炎菌となった肺炎に対して本剤の有効性が期待できるとする申請者の説明は妥当であると判断した。

へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていないが、機構は、レジオネラ肺炎の治療時に本剤と併用されることが予想される薬剤と本剤との薬物動態学的相互作用について説明を求めた。申請者は以下の通り回答した。

レジオネラ肺炎の治療において本剤と併用されることが予想される薬剤は、マクロライド系抗菌薬 (EM、アジスロマイシン (AZM) 等)、RFP、非ステロイド系消炎鎮痛薬 (イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、ナプロキセン、ピロキシカム、テノキシカム)、気管支拡張薬 (テオフィリン、アミノフィリン)、ステロイド薬 (コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム) である。PZFX は肝チトクローム P-450 (CYP) による代謝を受けず、投与された PZFX のほとんどは腎臓から未変化体として排泄される。PZFX は CYP1A2 を阻害することから、CYP1A2 により代謝されるテオフィリン、アミノフィリンと本剤を併用した場合には、テオフィリン、アミノフィリンの血中濃度が上昇する可能性があるため、健康成人を対象としてテオフィリンと本剤との併用に関する薬物動態試験を初回承認申請時に実施した。その結果、本剤併用によりテオフィリン血中濃度の上昇が認められたことから、現行の添付文書の「相互作用」の項において注意を喚起している。一方、CYP2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 に対して PZFX は 1,000 μ mol/L (318 μ g/mL) まで阻害活性を示さないことより、CYP1A2 で代謝されない EM、RFP、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、ナプロキセン、ピロキシカム、テノキシカム及びコハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムについては本剤と併用しても薬物動態学的相互作用はないと推定される。なお、薬物動態には影響を及ぼさないが、非ステロイド系消炎鎮痛剤の一部の薬剤において、相互作用による痙攣を発現する可能性が報告されているため、添付文書の「相互作用」の項において注意喚起を行っている。

機構は、本剤との併用が予想される薬剤との相互作用の可能性について、CYP 以外の要因について説明を求めた。申請者は以下の通り、回答した。

本剤は注射剤であり、吸収過程における相互作用を考慮する必要はない。分布過程に最大の影響を与える蛋白結合率に関しては、PZFX のヒト血清における蛋白結合率は 30.7% であり、併用薬剤との分布過程における相互作用の可能性は低いと考える。また、排泄過程については、本剤とプロベネシドとの併用に関する臨床薬理試験の結果から、PZFX は輸送体により腎排泄されていると推定しており、この輸送体を共有する薬剤と相互作用を起こす可能性は否定できない。しかし、本剤と併用されることが予想される EM、AZM、RFP、イブプロフェン、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸、ナプロキセン、ピロキシカム、テノキシカム、テオフィリン、アミノフィリン、コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの尿中排泄率は 30% 以下であり、これら薬剤の薬物動態への PZFX の影響は少ないと思われる。また、これらの薬剤の PZFX の腎排泄に及ぼす影響は不明であるが、本剤とプロベネシドとの併用に関する臨床薬理試験では、尿細管からの PZFX の分泌が約 80% 阻害されても、PZFX の最高血中濃度は殆ど影響されなかったことが

ら、輸送体を介する相互作用によって血中 PZFX 濃度が上昇することはないと考えている。したがって、今回の承認申請においては実施する必要はないと考える。

機構は、ヒトでの薬物動態学的相互作用に関する新たな検討については、現時点において PZFX のレジオネラ肺炎に対する有効性及び安全性を確保する上で必須ではないと判断した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本回の申請に際し、新たな臨床試験は実施されず、学会発表、論文などにより報告された国内における臨床使用経験6例の症例経過が提出された。

NO.	疾患名	有効性	副作用	本剤の投与量
症例 1	レジオネラ肺炎	有効	なし	1000mg/日、10 日間
症例 2	レジオネラ肺炎	有効	なし	1000mg/日、15 日間
症例 3	重症肺炎 (レジオネラ肺炎)	有効	なし	1000mg/日、23 日間
症例 4	レジオネラ肺炎	有効	なし	1000mg/日、 8 日間
症例 5	レジオネラ肺炎	有効	なし	1000mg/日、 7 日間
症例 6	重症肺炎 (レジオネラ肺炎)	有効	下痢	1000mg/日、12 日間

(1)個々の症例の経過（参考資料5.3.6.2）

1) 症例 1 61 歳 男性

2003 年 7 月 23 日頃より 40 台の発熱と食欲低下を認め近医受診。ロキソプロフェンとアモキシシリンを処方され服用するも効果がないため 7 月 25 日に A 病院を受診し、胸部 X 線上肺炎像を認めたため、検査・治療目的で同院に入院となった。入院時検査にて、尿中レジオネラ抗原陽性によりレジオネラ肺炎と診断され、本剤 500mg × 2 回/日の点滴静注が開始された。本剤開始 4 日目より解熱し、炎症反応や胸部 X 線上の陰影は次第に改善傾向となった。本剤を 10 日間使用し、WBC 7,430/μL、CRP 0.39mg/dL となり、肝機能の改善（入院時 GOT 163 IU/L → 本剤投与開始 10 日目 30 IU/L）、胸部 X 線上の陰影の消失を認めたため本剤の投与を終了した。以後、入院中及び退院後に血清レジオネラ抗体の検査を行ったが、陰性であった。

2) 症例 2 62 歳 男性

2003 年 1 月 22 日頃より 39 台の発熱を認め近医受診し、インフルエンザウイルス感染症の疑いにてオセルタミビル、セフジトレンピボキシル、セフジニルを処方され服用するも、発熱が持続し、1 月 24 日に再診した。このときの検査値が WBC 20,100/μL、CRP 25.02mg/dL と高値であり 25 日に他院に入院。胸部 X 線上肺炎を認め、塩酸セフェピムと AZM を 4 日間投与されるが効果を認めず、症状・陰影の増悪を認めたため、1 月 29 日に A 病院に転院。

入院時、尿中レジオネラ抗原陽性、胸水中レジオネラ抗原陽性よりレジオネラ肺炎と診断し、本剤 500mg × 2 回/日の点滴静注が開始された。本剤開始 10 日目より解熱し、炎症反応や胸部 X

線上の陰影は次第に改善した。本剤を 15 日間使用し、WBC 5,010/ μ L、CRP 0.6mg/dL、肝機能の改善、胸部 X 線上の陰影の消失を認めたため本剤の投与を終了した。2 月 24 日の血清レジオネラ抗体 *Legionella pneumophila* serogroup 6 が 1024 倍と高値であった。

3) 症例 3 70 歳 男性

2002年12月7日に発熱、全身倦怠感、ふらつき、嘔吐、水様性下痢が出現し、近医を受診。胸部X線上、右肺門部に異常陰影を指摘され、WBC 17,900/ μ L、CRP 23.9 mg/dLと高値を示し、重症肺炎の診断でB病院に入院。入院後直ちに気管内挿管が施行され、人工呼吸管理を開始された。その時のPaO₂/FIO₂比は84と高度に低下し、重症肺炎として、イミペネム / シラスタチンナトリウム (IPM/CS) 0.5g $\times$ 2回/日による治療が開始された。入院翌日、CRP 48.1 mg/dLとさらに上昇し、胸部写真上も増悪傾向にあったことからレジオネラ肺炎が強く疑われ、本剤500mg $\times$ 2回/日とEM (静注) 0.5g $\times$ 3回/日に処方変更された。胸部X線では、第4病日の時点で左肺ほぼ全肺野に強い浸潤影を認め、右上肺野にも浸潤影が出現していたが、第14病日の時点ではほぼ正常化した。第15病日の喀痰よりMRSAが検出され、本剤が中止され、塩酸バンコマイシン0.5g $\times$ 2回/日の投与に切り替えられたが、第17病日報告の喀痰培養の結果、レジオネラ抗体 *Legionella pneumophila* serogroup 2 が検出され、レジオネラ肺炎の確定診断が得られたため、第28病日より本剤が再開されている。第22病日に抜管し、経過良好で第46病日に退院した。胸部CT検査は、第10病日では肺泡性および間質性の混合性陰影が認められたが、約1カ月後のCTでは、肺泡性陰影はほぼ消失し、間質性陰影を少し認めるまで回復が見られた (機構注：第11病日よりプレドニゾロンによるパルス療法が併用されている)。

4) 症例 4 61 歳 男性

2003 年 6 月 24 日に発熱、食欲低下が出現し C 病院を受診し、胸部 X 線で右下肺野に浸潤影を認め肺炎と診断された。アンピシリン/スルバクタム (ABPC/ SBT) 1.5g $\times$ 2 回/日で治療が開始されたが、胸部 X 線上急速な陰影の悪化を認め、発熱が持続していたため、6 月 29 日より IPM/CS 0.5g $\times$ 2 回/日に変更され、また、レジオネラ肺炎を疑って 7 月 1 日より EM (静注) 500mg $\times$ 2 回/日が併用された (機構注：更に 7 月 4 日より IPM/CS を中止して、CPFX (静注) 300mg $\times$ 2 回/日と EM の併用となっている)。若干の解熱傾向と CRP 低下を認めたが、38 の発熱が持続したため 7 月 7 日より本剤 500mg $\times$ 2 回/日の投与を開始した (機構注：7 月 7 日より CPFX を中止して本剤と EM の併用とされ、更に 7 月 8 日より、RFP 内服 450mg $\times$ 1 回/日が併用されている)。これにより速やかな解熱、著明な画像上の改善を認めた。その後、尿中レジオネラ抗原が陽性と判明し、レジオネラ肺炎と診断された。

5) 症例 5 61 歳 男性

2003年7月16日に感冒症状が出現し、7月19日に発熱を来し近医に入院。ステロイドパルス療法施行されるも呼吸不全は改善せず、7月25日にD病院に緊急入院。前医にてIPM/CS、MINOが投与されるも、改善が見られておらず、集中治療室への入室後直ちに気管内挿管され、人工呼吸管理が実施された。温泉旅行のエピソードや臨床症状に加え、尿中レジオネラ抗原が陽性であったことからレジオネラ肺炎と診断された。7月25日より、本剤500mg $\times$ 2回/日、EM (静注) 1000mg $\sim$ 1500mg/日、RFP内服300 $\sim$ 450mg/日、IPM/CSの持続投与との4剤併用による治療が開始された。

(機構注：本剤は8月1日に中止され、本剤の代わりにCPFX(静注)300mg×2回/日が投与されている)。徐々に酸素化・炎症所見の改善がみられ、8月1日に人工呼吸から離脱し、8月20日に退院となった。

6) 症例6 70歳 男性

1月13日に両肺野に広範囲に広がる浸潤影を認め、重症肺炎にてE病院入院。著明な低酸素血症を合併し同日より人工呼吸器管理とされた。パニペナム/ベタミブロン(PAPM/BP)1g/日、MINO 400mg/日の投与が開始された。また、メチルプレドニゾロン 1g/日の3日間投与及び、γグロブリン 5g/日の3日間投与が併用された。この治療により改善が見られず1月16日よりEM(静注)1000mg/日、RFP(内服)300mg/日の併用に変更された。その後、レジオネラ尿中抗原陽性、喀痰培養陽性を認めたため、1月18日よりCPFX(静注)300mg×2回/日が追加された。また、1月20日にEM 2000mg/日に増量された。1月21日に血液酸素ガスが改善したため抜管された。RFPは22日より450mg/日に増量されたが、再増悪し1月23日に再挿管され、また、AZM 500mg/日(1週間に3日間の投与)が併用された。EMは1月27日より中止された。肺炎の改善が認められ、1月28日に抜管された。抗菌薬は、1月30日にCPFXが中止されて本剤1000mg/日に変更され、RFPは600mg/日へ増量され、AZMは継続された。この結果、再増悪することなく改善を認めた。2月10日に、下痢が続き便培養より黄色ブドウ球菌を検出したことよりMRSA腸炎が疑われ、本剤の投与が中止された(機構注：AZMとRFPは継続された。また、後日MRSA腸炎ではないことが明らかとなった)。塩酸バンコマイシンの内服により下痢は改善した。2月12日、尿中レジオネラ抗原の陰性化を認めた。なお、最終的に、AZMは3月15日まで、RFPは4月3日まで内服が継続されている。

(2)機構における審査の概略

機構は主として以下の検討を行った。

1) 公知申請の妥当性について

本剤はフルオロキノロン系薬剤のひとつであり、フルオロキノロン系薬剤は、国際的に評価された教科書並びに、国内外の診療ガイドラインにおいて、レジオネラ感染症に対して推奨される治療薬として、以下のように記載されている。

国際的に評価された教科書であるハリソン内科学(原著第15版)(Harrison's Principles of Internal Medicine 15th edition、McGraw-Hill Published、2001)によると、新しい世代のマクロライド系薬(特にAZM)とフルオロキノロン系薬は、EMに代わって選択される抗菌薬であり、EMと比較するとAZM、CAM、ロキシスロマイシンなどの新しい世代は、優れた試験管内抗菌活性を有し、細胞内移行性も良好で、気道分泌液と肺組織における濃度もより高い。また、EMが1日4回投与であるのに対し、新しい世代のマクロライド系薬とフルオロキノロン系薬の薬物動態は1日1~2回の投与が可能であるという特徴がある。フルオロキノロン系薬(LVFX、CPFX、ペフロキサシン、ゲミフロキサシン、モキシフロキサシン(MFLX))は、どのマクロライド系薬よりもレジオネラに対して試験管内薬剤感受性試験、細胞内モデル、動物モデルのいずれにおいても活性が高く、更に、臨床試験においても多数のレジオネラ症例においてフルオロキノロン系薬による治療の有効性が示されている。また、臨床症状が改善するまでは経静脈投与を選択し、

その後は経口投与に変更するとされている。

海外の診療ガイドラインにおいては、以下のように記載されている。米国感染症学会(Infectious Diseases Society of America、IDSA)市中肺炎ガイドライン(Clin Infect Dis 37: 1405-33, 2003)では、入院を要するレジオネラ症患者には、AZM あるいは、フルオロキノロン系薬(MFLX、GFLX、LVFX、および経口剤のみであるがゲミフロキサシン)と記載されており、外来管理可能な患者には、EM、DOXY、AZM、CAM もしくはフルオロキノロン系薬が推奨されている。また、米国胸部学会(American Thoracic Society、ATS)成人市中肺炎ガイドライン(Am J Respir Crit Care Med 163: 1730-54, 2001)においては、市中肺炎に対する治療は肺炎球菌と非定型病原体(機構注: レジオネラ属を含む)に対する抗菌作用を持つ抗菌薬の選択が原則とされ、外来またはICU管理の不要な入院患者には新しい世代のフルオロキノロン系薬単剤の使用が、また、ICU管理の必要な肺炎患者にはβラクタム系薬剤にフルオロキノロン系薬の併用が、推奨される治療方法のひとつとして記載されている。英国胸部学会(British Thoracic Society、BTS)市中肺炎ガイドライン(Br J Hosp Med 49:346-350,1993)においてはレジオネラ感染症に対する治療として、CPFX が記載されている。

国内においては、日本呼吸器学会の「成人市中肺炎診療の基本的考え方」(2000 年)において、非定型肺炎の患者、原因不明の重症肺炎患者、温泉旅行や循環風呂の病歴を有するなど、レジオネラ肺炎が疑われる患者に対してフルオロキノロン系薬の使用が記載されている。同様に、日本呼吸器学会の「成人院内肺炎診療の基本的考え方」(2002 年)においても、レジオネラ肺炎が否定できない重症肺炎患者及びレジオネラ肺炎が疑われる肺炎に対してフルオロキノロン系薬の使用が記載されている。

機構は、以上より、教科書・診療ガイドラインへの記載状況及び外国における承認状況から、レジオネラ感染に対するフルオロキノロン系薬の使用は医学薬学上公知であると判断した。本剤はフルオロキノロン系薬のひとつであり、提出された参考資料において国内での本剤の使用実績が確認されたこと並びに本剤単剤或いは他剤との併用の使用下で有効性が認められていることから、今般の申請は、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知の記、2(2)の条件(「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」)に該当すると考える。

しかしながら、本剤は海外での使用実績がなく、国内においてもレジオネラ感染症に対する本剤の投与についてのエビデンスは十分とはいえないことから、機構は、本剤のレジオネラ感染症に対する投与について、更に以下のような検討を行った。

2) レジオネラ感染症における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、レジオネラ感染症に対する本剤の臨床的位置付け並びに本剤の投与対象となる患者(重症度、年齢等)について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

既承認の感染症に対する本剤の臨床的位置付けとしては、「原則として一次選択薬としての使用を避ける」(機構注: 効能または効果に関連する使用上の注意として記載されている)とされており、レジオネラ感染症においても、βラクタム薬やアミノグリコシド薬による投与無効によって

レジオネラ感染が疑われる場合に、初めて本剤が使用されることも推察されるので、従来の臨床的位置付けを変更しない。しかし、レジオネラ感染は早期の適切な抗菌薬投与が必要であり、起炎菌がレジオネラと判明した場合のみならず、レジオネラが強く疑われる場合には従来の臨床的位置付けを限定的にはずれ、本剤を初期治療に使用することも必要と考える。国内の院内肺炎ガイドラインにおいては特殊病態下の肺炎、特に免疫能低下または人工呼吸器管理下ではニューキノロン系抗菌薬の使用が推奨されており、レジオネラ感染が強く疑われる重症度の高い症例には一次選択薬として本剤を使用することが有用と考える。レジオネラ感染症の一般的危険因子として、喫煙、慢性肺疾患、高齢、免疫不全があり、高齢者を対象として使用される場合が多いと考えられるが、高齢者には従来と同様に慎重に投与することでレジオネラ感染症においてもベネフィットがリスクを上回ると考える。

機構は、レジオネラ肺炎患者の年齢分布像について調査し、本剤の投与が想定される患者層を示すことを申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

レジオネラ症は、四類感染症（感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律、平成 10 年法律第 114 号）であり、届出義務が課されている。1999 年 4 月から 2002 年 12 月までの間に 465 例のレジオネラ症患者が診断されており、2000 年と 2002 年の循環式公衆浴場における集団感染を除くと、季節性は認められない。患者の平均年齢は 60.8 歳で、成人では 60 歳台をピークに 20 から 95 歳に広く分布している。性別では男性患者が 386 例と、全体の 83% を占めていた。

これに対し、機構は以下の通り考える。

散発的に報告されているレジオネラ感染症については、比較的高年齢に偏っているものの、加湿器内の水の汚染による感染、水中分娩による感染などでは新生児などの症例も報告されていることから、小児に対する本剤投与について申請者の考えを照会している。

更に、機構は、レジオネラ感染症の診断方法、推奨される治療方法（他剤との併用療法、抗菌薬の投与期間に関する情報を含む）、並びにレジオネラ感染症の確定診断には時間を要することから、本剤を投与する時期について、より明確に示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

レジオネラ肺炎は症状の進行が速く診断が遅れると致命的となることから、迅速な診断と有効な抗菌薬投与が必要である。しかし、レジオネラ肺炎の臨床症状は他の細菌性肺炎と同様であるため鑑別は困難であり、厚生省のレジオネラ肺炎診断基準（厚生省レジオネラ症研究班 班長 上田 泰、1990 年）では、レジオネラ肺炎を疑う診断基準として、臨床症状、理学的所見および胸部 X 線像から急性細菌性肺炎が疑われる、肺の浸潤影は急速に進展するが、浸潤陰影の程度に比して低酸素血症が強い、通常の細菌培養で、肺炎の起炎菌とみなされる菌種が検出されない、βラクタム剤やアミノグリコシド薬が奏効しない、が挙げられていた。レジオネラ肺炎の確定診断にはレジオネラ特異的検査が陽性であることが必要で、前出の診断基準では菌が培養で検出されるか、あるいは血清抗体価陽性の場合に確定診断とされ、1999 年 4 月に直接蛍光抗体法、尿中菌体抗原検出法および PCR 法において陽性の場合、が追加された。迅速な診断が可能なものは、直接蛍光抗体法（2 時間程度）、PCR 法（約 10 時間程度）であり、培養法と血清抗体価測定は、それぞれ 3 日以上及び、2 から 4 週間を要するため、臨床診断に有用とはいえない（臨床検査 42(5)523 - 528, 1998）。国内での感染症発生動向調査によると、レジオネラ感染症の診断

方法は、1999 年 4 月から 2002 年 12 月の期間における 448 例のレジオネラ感染症の患者のうち、尿中抗原検出及び血清抗体価測定が多く利用されており、それぞれ 230 例(51%)、132 例(29%)であった。初診から診断までの日数は平均 17.1 日であった。PCR 法は検出感度の高い方法ではあるが、28 例(6.3%)であった。なお、尿中抗原検出は簡便迅速で、2003 年 4 月 1 日より保険適用されていることから急速に普及している。

推奨される治療方法は、国内外のガイドラインにおいて、原因菌不明の中等症から重症の肺炎、病歴からレジオネラが疑われる、或いはレジオネラが否定できない場合はフルオロキノロン系薬が推奨されている。本邦でのレジオネラ感染症の症例報告から、実際の治療法の現状を調査した結果、レジオネラ感染症と診断されるまでの期間にβラクタム系薬が用いられていることが多く、改善を認めない等の治療経過を経てから、或いは、レジオネラ感染を示す検査結果が得られてから、レジオネラ感染に対して推奨される抗菌薬投与に変更されていた(機構注：9 報の国内の公表文献を元に考察されている)。

抗菌薬の併用療法については、レジオネラ属に対するフルオロキノロン系薬の MIC 値が低いこと、臨床的にフルオロキノロン系薬耐性のレジオネラ出現の報告がないことから、相乗または相加効果を得る目的或いは、多数の潜在的な感染起因菌に対する治療の目的で併用療法が行われると考える。フルオロキノロン系薬と他系統薬の併用を *in vitro* で検討した公表文献の記載では、拮抗作用の存在を示した報告はなかった。臨床的には、レジオネラによる重症肺炎は、強力な治療が必要と考えられており(化学療法の領域 16:977-84, 2000、医薬ジャーナル社)、EM と RFP 或いはフルオロキノロン系薬の併用がより確実な臨床効果を生むとの報告がある(臨床と微生物 25:41-7, 1998、近代出版)。抗菌薬の投与期間については、IDSA のガイドラインでは 10 から 21 日間、ATS ガイドラインでは 10 から 14 日間(ステロイド投与患者では 14 日以上)とされている。その他の公表文献では、10 から 14 日間程度を基本とし、免疫不全患者や重症例では 21 日間とされていた(N Engl J Med 337:682-687, 1997)。

以上より、本剤は、起因菌がレジオネラと判明した場合、病歴或いは治療歴からレジオネラ肺炎が疑われる、または否定できない場合に、レジオネラ感染症に対する初期治療として本剤が使用され则认为られる。本剤は単剤での使用を推奨するが、感染起因菌が複数と予想されるか、未同定であって、かつ、重症の患者の場合には本剤と他剤との併用が行われる可能性がある。本剤は注射薬であることから、対象患者は入院管理が必要な場合と想定され、臨床症状の改善が認められるまでの間に特に使用されるべきであり、患者の状態が改善した時点で医師の判断によりレジオネラ感染症に効果のある経口薬に変更されるのが望ましいと考える。経口薬に切り替えた後の治療期間を含めて、全治療期間は 14 日以内であるのが通常と考えるが、全治療期間として 21 日を要する患者においても、本剤の経静脈的投与は 14 日以内とするのが妥当であると考えられるため、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意に記載している「本剤の投与期間は、原則として 14 日以内にすること。」を変更する必要はないと考える。

機構は、この回答に対して、以下のように判断した。

機構は、標準的な、レジオネラ感染症(レジオネラ肺炎)の診断方法、治療方法、投与期間についての回答を概ね了承するものの、最近軽症・中等症の例も報告されていることから(舘田一博、第 51 回日本化学療法学会東日本支部総会・第 53 回日本感染症学会東日本地方会総会)、レジオネラ感染症の診断根拠として、中等症または重症とすることは適切ではないと考える。ま

た、本剤の投与を原則として 14 日以内とすることについては、参考資料として提出された臨床使用経験 6 例中、重症例の 1 例においてのみ 14 日を越えていたが、残り 5 例においては、本剤の投与期間はすべて 14 日以内であったことから、妥当であると判断した。この判断については、専門協議での議論を踏まえて最終的に決定したい。

本剤の臨床的位置付けについては、初回承認申請時に申請者は、本剤は耐性菌感染症を含む重症・難治性の感染症に対する治療を目的に開発され、実際に中等症以上の肺炎及び複雑尿路感染症においてセフトラジウムに対する非劣性が示されたこと、並びに、本剤は国内外で承認されておらず安全性のデータが十分ではなく、本剤を経験的治療として広く用いるべきではないこと、の 2 点の理由から、他剤無効例に限ると主張した。これに対し、当時の医薬品医療機器審査センターは、他剤無効例に対する有効性を検討する試験が行われたものではなく、事後的な解析においても他の抗菌薬に無効であった症例での有効性は十分ではないとして、本剤の臨床的位置付けは、原則として一次治療を避けるものとして決定された(衛研発第 2137 号、平成 14 年 2 月 1 日付 参照)。今般の申請効能・効果であるレジオネラ感染症(レジオネラ肺炎)の治療においては、臨床所見や尿中抗原測定により本剤が第 1 選択として用いられる場合も多く想定され、事実、今般の申請に際し、資料として提出された参考資料 6 例中 4 例において、レジオネラ感染症に対する第 1 次選択薬として本剤が用いられている。機構は、「原則として第 1 次選択薬としての使用は避けること」とする現在の効能又は効果に関連する使用上の注意の記載は、レジオネラ感染症については該当しないと考える。提出された参考資料においては 6 例の症例報告のみであり、臨床的には、第 1 次選択薬として使用することにおける十分なエビデンスがあるとは言えないものの、

薬理試験の結果では、本剤のレジオネラ属に対する抗菌力は他のフルオロキノロン薬に劣るものではないこと、レジオネラ肺炎においては、人工呼吸器管理となる症例も多く、これらの症例においては、経口投与が困難であることから、非経口投与である治療薬が必要とされることから、本剤にレジオネラ感染症の効能効果を追加する臨床的意義はあると機構は推察する。(安全性については「ト項 (2) 3) 安全性について」参照)。

また、申請者は、市販後にレジオネラ感染症に対する使用成績調査を実施する予定はないが、現在、2500 例を収集する特別調査が実施されている途中であり、今般の申請効能・効果が追加された時点で、レジオネラ肺炎を特別調査の対象疾患に加えると述べている。機構は、その実施方法については、議論の余地があるものの、市販後にレジオネラ感染症に対する本剤の更なる有効性・安全性情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の推察や判断については専門協議での議論を踏まえて最終的に決定したいと考える。

3) 安全性について

機構は、レジオネラ肺炎患者の年齢分布としては高齢者が多いことから、高齢者に対する本剤の安全性に関する市販後のデータを示すよう、申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

2003 年 12 月より開始している本剤の特別調査「低頻度臨床分離株の集積と本剤の各領域感染症に対する有効性と安全性の確認」において、2004 年 5 月時点で調査票が回収されたのは 66 例であった。この 66 例のうち、高齢者(65 歳以上 85 歳未満)は 29 例(43.9%)、超高齢者(85 歳以上)は 15 例(22.7%)、18 歳以上 64 歳未満は 21 例、不明 1 例であった。18 歳以上 64 歳未満の 21 例における有害事象発現例数は 4 例で、副作用は「発疹」の 1 例であった。高齢者 29 例

における有害事象発現例数は 8 例、副作用は 4 例（肝機能異常 3 例、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例）であった。超高齢者 15 例における有害事象発現例数は 4 例、副作用は 2 例（いずれも肝機能異常）であった。

機構は、現時点ではまだ少数例の検討であるものの、高齢者で副作用発現率が高い傾向が見受けられるため、この理由について申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。

市販後の副作用自発報告（市販直後調査を含む）成績を基に検討した。2002 年 9 月 2 日から 2004 年 4 月 10 日までに収集された副作用件数は 441 件であった。この内訳は高齢者 202 件、超高齢者 71 件、非高齢者 146 件、年齢不明 22 件であった。いずれの群においても、最も多く報告された副作用は皮膚及び皮下組織障害であり、高齢者・超高齢者と非高齢者ともに報告が見られた。現時点での成績からは高齢者に使用することでリスクが高まる傾向は特に認められていないが、現在 2500 例を収集する特別調査を実施（2003 年 12 月から 2006 年 3 月までの予定）しており、引き続き検討していきたい。

機構は、申請者が年齢で構成された群間で報告された事象の多寡を比較していることについて、申請者の提示している情報は副作用自発報告に基づくものであり、それぞれの年齢階級毎の投与された患者数が不明であることから、高齢者・超高齢者と、非高齢者との正確な副作用発現率に差異があるか否かについて比較はできない、すなわち、自発報告された症例において、年齢階級別に集計を行い、年齢階級間で報告された事象の多寡を比較することは妥当ではないと考える。しかしながら、たとえば腎機能障害・腎不全に関しては、高齢者・超高齢者 23 例、非高齢者 3 例の報告がなされており、他の事象に比べ高齢者の報告が多く見うけられることから、高齢の患者に本剤を投与するにあたって副作用の発現率が増加する可能性が懸念される。上記の 66 例の調査票から得られた結果も合わせ、機構は、高齢者に対しては慎重な投与が必要であると考えます。

機構は、市販直後調査で報告された間質性肺炎 2 例、偽膜性大腸炎 4 例、急性腎不全および腎不全 3 例について、並びに、提出された参考資料の症例 3 における間質性肺炎について詳細を示すよう申請者に求めた。その結果、市販直後調査の症例については、医薬品副作用・感染症症例票が提出され、全例が高齢者であった。間質性肺炎の 2 例は、87 歳及び 83 歳の男性で、それぞれ、本剤投与後 5 日並びに本剤投与開始日に、間質性肺炎像が認められたが、いずれも回復を認めていた。症例 3 については、申請者が担当医に確認した結果、「入院 10 日目に両肺野にびまん性に、肺泡性と間質性の混合した陰影が認められ、急性の炎症性過程と考えてステロイドパルス療法を併用したところ、consolidation は改善したが間質性陰影が残存した結果となった。よって、間質性肺炎がいつから存在していたのか判断は難しいが、レジオネラ肺炎に誘引されて発症したと考える」とのコメントを得たと申請者は回答した。また、申請者は、レジオネラ肺炎では肺の線維化がよく生じると報告されており、当該症例についてもレジオネラ肺炎に伴うものと考えたと回答した。

機構は、レジオネラ肺炎で肺の繊維化が生じることが了承するものの、副作用として間質性肺炎が報告された症例はいずれも高齢者であり、本剤の投与対象となった母集団が不明であり、かつ、症例は少ないものの高齢者の安全性が非高齢者と同程度であることを肯定する根拠は得られていないと考える。

更に、機構は、本剤の QT 延長について申請者に最新の情報を問い合わせた。

申請者は、2002 年 2 月 25 日から同年 4 月 17 日に実施した、モルモット摘出心室乳頭筋を用

いた活動電位持続期間を指標に、本剤の QT 間隔に及ぼす影響を調査した試験において、本剤と、スパルフロキサシン、モキシフロキサシン、CPFX を比較検討した結果、本剤は QT 間隔に対する作用が弱いという結果であったと回答した。また、本剤の開発時の臨床試験、及び市販後調査において心電図波形の異常は報告されていないと回答した。

機構は、市販後調査においては、心電図測定が必須とされていないことから、市販後調査において QT 延長が認められていないと言う申請者の回答は了承しかねるが、副作用報告において、心血管系の副作用報告が多い傾向もなく、現時点において本剤を単独で使用した場合の QT 間隔に及ぼす影響については、特に問題となるものではないと判断した。

機構は、レジオネラ肺炎の治療においては、他剤との併用が想定されることから 本剤を含むフルオロキノロン系薬、アジスロマイシン等の併用が予想される薬剤との併用時に、安全性上の問題がないか、申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の初回申請時の治験において、マクロライド系薬が併用された症例は 7 例あった。副作用は認められなかったが、1 例で本剤との因果関係を否定できない好酸球増多が認められた。しかし、安全性上の問題はないと考える。なお、文献検索の結果では、フルオロキノロン系薬と、マクロライド系薬が長期併用された報告があったが、大きな問題となる副作用は報告されていなかった（新薬と臨床 44(2): 163-9, 1995、Chemotherapy 42(10): 1194-1201, 1994）。

更に、機構は、市販後に、14 日間を超えて本剤が投与された症例の情報がないか、申請者に尋ねた。申請者は、本剤の初回申請時の治験時には 11 例で、本剤の 14 日間を超える投与が行われ、4 例に有害事象が発現し、うち、本剤との因果関係が否定されない有害事象は 3 例であって、いずれも好酸球増多であったと回答した。また、好酸球増多の時期は投与開始 2 日目が 1 例、3 日目が 2 例であり 14 日以降に発現したものではないと回答した。また、市販後調査結果としては、14 日を越えて投与された症例は、現在まで 6 例が収集されており、投与期間は 16 から 22 日間で、1 例に有害事象（肺癌の悪化）が出現したが本剤との因果関係は否定されたと回答した。

機構は、14 日間を超えて投与した場合の症例経験数は少ないものの、安全性において問題となる報告はされていないと判断し、回答を了承した。しかしながら、レジオネラ感染症においては、14 日間を越える投与がなされることが想定され得ることから、14 日間を超える投与における本剤の安全性については、更なる情報収集が必要であると考ええる。

4) 提出された参考資料について

機構は、参考資料として提出した 6 例の症例報告（学会報告）について、どのような基準で 6 例を抽出したのかについて申請者に尋ねた。

申請者は本剤を納入している施設の中から、担当 MR の判断で施設を選択し、呼吸器内科等の呼吸器感染症を診療する科の医師に、MR を介してレジオネラに対する本剤の使用経験について調査し、その調査時に使用経験を確認できた 4 症例と、学会報告を調査した結果、使用経験を確認できた 4 例（内、2 例が MR の調査により確認できた症例と重複）を参考資料としており、申請者が把握できた全症例を提出したものであると回答した。

機構は、調査を行った際の全納入施設と、聞き取り調査を行った施設数について具体的に回答するよう申請者に求めた。

申請者は、2003 年 1 月 21 日から 2 月 17 日の調査期間に、本剤の全納入施設は 2,357 施設で、

レジオネラ肺炎の治療経験を有する可能性が高い呼吸器科、内科、感染症科等がある約 330 施設に対して聞き取り調査を施行したと回答した。

機構は、今回の聞き取り調査は MR の判断で施設・医師を選択したものであり、十分な情報収集の体制ではなく、本剤全納入医療機関を調査対象とする、もしくは、(財)日本医薬情報センターなどのデータベースについて網羅的に検索するなど、本剤のレジオネラ感染症に対する安全性・有効性評価について負の要因が除外されないような方法をとるべきであると考え、この件について申請者に再検討するよう指示している。

更に、機構は、提出された参考資料において以下の議論を行った。機構は、症例 5 に関して、本剤を中止して CPFEX の静脈内投与に変更した理由について申請者に尋ねた。

申請者は、担当医師に確認し、本剤よりも CPFEX のほうが高い細胞内移行性を有すると考えたためとのコメントを得たと述べた。

機構は、本症例は、本剤投与により、人工呼吸器からの離脱、体温 37.4 (39.1) WBC 14,600/ μ L (17,300/ μ L) CRP 3.07mg/dL (34.22 mg/dL) と改善傾向が認められており、軽快中に本剤の投与が中断されたものの、本剤の有効性は認められたと考える(括弧内は本剤投与前値)。しかし、本剤を中止後、直ちに CPFEX の静脈内投与に変更されていること、並びに CPFEX への変更と同時にプレドニゾロンが増量(500mg/日の投与)されていることから、本剤の有効性に関して、担当医師が十分な有効性が認められたとは評価していない可能性があると考え。

また、症例 6 については、臨床経過では本剤使用前に改善傾向が認められていることから、本症例に対する本剤の有効性について申請者に尋ねた。

申請者は担当医師に確認し、EM、RFP、CPFEX による治療を 2 週間投与したが、CRP 値が 9.3mg/dL と高いため、更なる効果を期待し、CPFEX を本剤に、EM を AZM に変更し、RFP は継続したものであるとのコメントを得たと述べた。

機構は、肺炎像は本剤投与前に既に改善が見られていたものの、担当医の判断として CRP 値が改善しないために CPFEX から本剤への変更がなされ、本剤の投与終了後に尿中抗原が陰性化したとされているが、尿中抗原の測定が実施されたのは、CPFEX 投与開始時と本剤投与終了後の計 2 回であり、細菌学的検査の結果等も不明であることから本剤投与前に投与された CPFEX により改善が認められていたことも否定できないと考える。

個々の症例、特に症例 5 及び症例 6 において、本剤がレジオネラ肺炎に対して有効であったとする判断については、専門協議での専門委員の意見を踏まえて判断したい。

以上より、機構は、現時点で得られているデータからは、本剤に大きな安全性上の問題点はないものの、今般の申請された効能・効果、用法・用量で本剤を用いた場合には、投与対象が高齢者や重症の患者である可能性が高いこと、並びに、他の抗菌薬等の併用薬が用いられることが予想されること、本剤は本邦のみで承認されている薬剤であり、かつ、上市してから日が浅いため臨床成績が他剤と比較して少ない等の問題点が挙げられる。

現在、レジオネラ感染症を適応とするものは、経口剤であるテリスロマイシンのみであること、レジオネラ肺炎は重症化し、人工呼吸器管理になる患者が多く報告されていること、その疾患進行は早く、早期に適切な治療を施さないと生命を脅かすとされていることを踏まえると、非経口投与薬である本剤がレジオネラ感染症の効能・効果を取得する意義は大きいと考える。

よって、本剤については、レジオネラ感染症が承認された後に、安全性・有効性について更な

る情報収集を行う必要があると機構は考える。

この点については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

3．機構による承認審査資料適合性調査結果

1) 適合性書面調査結果

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

2) GCP 実地調査結果

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

4．総合評価

提出された資料より、本剤はレジオネラ肺炎に対して有効であると判断するものの、症例数が少ないことから、現在実施中の特別調査の中で、本剤の有効性・安全性に関する情報を更に収集する必要があると考える。また、現行の添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の記載については、レジオネラ感染症に対し、本剤は一次治療として用いることも想定されることから、この記載については、専門委員の意見を踏まえて判断したいと機構は考える。

審査報告（２）

平成 17 年 1 月 5 日

１．申請品目

[販 売 名] パシル点滴静注液 300mg、同 500mg
 パズクロス注 300、同 500
[一 般 名] メシル酸パズフロキサシン
[申 請 者] 富山化学工業株式会社
 三菱ウェルファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 16 年 4 月 12 日

２．審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（１）をもとに、専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた機構の審査内容を以下に報告する。

(1)臨床に関する資料について

1) レジオネラ感染症における本剤の臨床的位置付け、及び効能・効果について

今般の申請効能・効果であるレジオネラ肺炎の治療においては、臨床所見や尿中抗原の測定による確定診断の上で、本剤を第 1 選択として用いることが妥当であるとの機構の判断は、専門委員より支持された。

また、申請効能・効果は「レジオネラ属」であるが、レジオネラ属感染症は、稀に肺炎以外の病型として、レジオネラ属により汚染された水への接触による皮膚膿瘍などが知られている。したがって、効能・効果を「レジオネラ属」と設定した場合に、肺炎以外の病型も本剤の投与対象に含まれるため、この妥当性について、機構は専門委員に意見を求めた。

専門委員から以下の意見が述べられた。

レジオネラ属による感染症は、殆どの場合で肺を進入門戸として感染し、肺炎となることが多く、肺炎以外の稀なレジオネラ属感染症に関する臨床的な有効性を証明するのは困難であること、並びに肺炎以外のレジオネラ属感染症に対しても本剤は PK/PD データから考えて有効であると考えられることから特段の問題はないと考える。

機構は専門委員の意見を踏まえ、効能・効果を「レジオネラ属」とし、現在、添付文書の＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞に記載されている「本剤を投与する場合は、原則として一次選択薬としての使用は避けること。」との表記を「レジオネラ肺炎以外の感染症に対して本剤を投与する場合には、原則として一次選択薬としての使用は避けること。」と変更するよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

2) 有効性について

機構は、提出された 6 例の症例報告（学会報告）の個々の症例、特に症例 5 及び 6 に関する本剤の有効性の判断に関して、専門委員に意見を求めた。

専門委員から以下の意見が述べられた。

症例 5 及び 6 のみに限らず、レジオネラ肺炎に対しては、抗菌薬の併用療法が行われることが多く、個別の薬剤の有効性を評価することは困難である。疾患の重篤性等から考え、抗菌薬の併用が行われることはやむを得ないため、提出された 6 症例の臨床経過と、*in vitro* の抗菌力や組織移行性を総合的に判断して、本剤がレジオネラ肺炎に対して有効であると結論した機構の判断は妥当と考える。

なお、提出された資料以外にも本剤のレジオネラ感染症に対する使用実績について更に情報収集を行うよう機構が申請者に指示した結果、新たに 3 症例の報告が追加された。うち 1 例は、本剤の単剤投与で臨床的に改善を認めており、2 例は他の抗菌薬と併用した結果、改善を認めていたことを確認している(第 52 回日本呼吸器学会九州地方会春季学会演題番号 B 4、第 192 回日本内科学会東海地方会演題番号 118、第 170 回日本内科学会東北地方会演題番号 25)。

機構は、市販後にレジオネラ肺炎に対する本剤の有効性・安全性情報を更に収集する必要があると考える。なお、市販後に得られる症例についても、抗菌薬の併用療法が実施されることが想定されるため、その調査方法には工夫が必要であると考え。(5) 市販後の有効性・安全性に関する情報の更なる収集についての項参照)

3) 投与期間について

機構は、成書等において、レジオネラ肺炎に対しては、一般細菌による感染症と比較してより長期の抗菌薬投与が必要であると記載されているが、以下の理由により、本剤のレジオネラ感染症に対する投与期間についても「投与期間を原則として 14 日以内とする」旨を注意喚起することが妥当であると判断した。

参考資料として提出された症例報告のうち、5 例で、本剤の投与期間は 14 日以内であったこと

軽快した場合には内服薬の抗菌薬に変更されることが考えられること

既承認効能・効果における 14 日を越える本剤投与の安全性情報は、17 例の集積のみであること(治験 11 例、市販後 6 例)

成書においてニューキノロン系注射薬の投与期間は 14 日間とされていること

この機構の判断について専門委員に意見を求めた結果、専門委員から以下の意見が述べられた。

成書等において、レジオネラ肺炎に対して長期間の投与を行うべきとされた根拠はエリスロマイシンによる治療に関する知見であり、ニューキノロン系薬剤の実績が集積された現在では、2 週間投与で問題ないとする。また、安全性の担保が成されていないのであれば「原則として 14 日以内にする」旨を注意喚起することは妥当である。実際には、症例毎に判断が必要となり、症例によっては、より長期間の投与が必要とされる場合も否定できないが、「原則として」の記載があることから、医療現場において支障はないと判断する。

以上の専門委員からの意見を踏まえ、機構は、本剤の投与期間について次のように考える。

レジオネラ肺炎の治療は、原則として 14 日以内の本剤の投与と、必要に応じて他の抗菌薬を併用した治療により有効性が期待されることから、添付文書<用法・用量に関連する使用上の

注意>の2.において記載済みの投与期間に関する注意喚起を、本申請効能・効果においても適用することが妥当と判断する。しかしながら、症例によっては14日以上の本剤投与が行われることも考えられるため、市販後において投与期間も含めた、更なる情報を収集することが必要であるとする。

4) 小児等に対する投与について

本剤の投与対象に関する注意喚起として、既存の効能・効果における投与に関しては、添付文書【使用上の注意】7.小児等への投与の項で、「小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと。」と記載している。また、関連する注意喚起として、添付文書【使用上の注意】9.その他の注意の項で、「動物実験（幼弱犬、成熟犬〔16～26カ月齢〕、ラット〔6週齢〕）で関節異常が認められたとの報告がある。」と記載されているが、近年、加湿器内の水の汚染による感染、水中分娩による感染などでは、新生児などの症例も報告されていることから、小児に対する本剤投与について、機構は申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤では動物実験（ラット（6週齢）、イヌ（幼若：3カ月、骨成熟：16～20カ月、24～26カ月））で関節毒性を認めており、本剤を小児へ投与することにより関節異常が発現する可能性があることから、小児等への投与は禁忌と考える。

機構は、上記の回答を了承した。

5) 市販後の有効性・安全性に関する情報の更なる収集について

機構は、ニューキノロン薬のレジオネラ肺炎に対する有効性については公知と判断できるものの、本剤は本邦のみで発売されている薬剤であるため海外での使用経験の情報を参考とすることが出来ないため、レジオネラ肺炎に対する本剤の有効性・安全性について十分な情報が蓄積されているとは言い難いと判断する。しかしながら、現在、レジオネラ属に適応を有する薬剤は、テリスロマイシン経口剤とミノサイクリン注射剤のみであること、レジオネラ感染症患者は人工呼吸器管理下の症例も多いこと、疾患の重篤性が高いこと等を考慮すると、注射剤である本剤がレジオネラ属の適応を取得することは臨床的意義が大きいと考える。

上記の機構の判断に対し、専門委員からは、本剤にレジオネラ属の効能・効果を追加することは妥当であり、また、本剤のレジオネラ感染症に対する有効性・安全性に関する情報の更なる収集が必要であるとの機構の判断も妥当であると支持された。

機構は、申請者に対し、レジオネラ肺炎に関する、市販後の更なる情報収集について検討するよう指示した。これに対し、申請者は、現在実施中の「低頻度臨床分離株の集積とPZFXの各領域感染症に対する有効性と安全性の確認」を目的とした特別調査の中で収集可能と考える旨を回答した。機構は、当該調査は、既に目標症例数2500例の内、約半数が収集されており、現時点においてレジオネラ感染症の症例の報告が無いことを踏まえると、この特別調査の対象に今回、レジオネラ感染症を加えるのみでは、本剤のレジオネラ感染症に対する十分な情報収集は期待できないと考える。よって、この特別調査の他に、何らかの調査を実施する必要性があると判断し、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員からは、レジオネラ感染症の発生頻度を考慮すると、この特別調査に偶然集積されたレジオネラ肺炎症例について詳細な評価を行う方法では、評価を行うだけの症

例数が集積されない可能性があり、新たな調査を行う必要があるとの機構の判断は妥当であるとの意見が述べられた。

更に、機構は、レジオネラ肺炎の治療には抗菌薬の併用療法が実施される可能性が高いこと、またその発症が散発的であること、レジオネラ肺炎に有効であるとされている抗菌薬は他にもあり、今後それらの抗菌薬が承認を取得する可能性などもあることから、効率の良い情報集積方法について専門委員に助言を求めた。

これに対し、専門委員からは、今後、他の抗菌薬がレジオネラ肺炎を効能・効果として承認され、品目毎に市販後調査を行うと、もともと発症数の少ないレジオネラ肺炎の症例が分散されることになり、各薬剤の評価を行うに十分な症例数が収集できなくなる懸念があり、また、他の抗菌薬の併用も想定されることから本剤単独の有効性を判定するのは実際には困難であるとの意見が述べられた。

機構は、これら専門委員の意見を踏まえ、今後の申請状況等も見極めつつ、抗 HIV 薬市販後調査における HRD (HIV Related Drugs 共同調査協議会) のような関係会社による合同調査や、今回の申請が社団法人日本化学療法学会からの要望に基づくものである点を踏まえ、学会主導による調査等、信頼性を維持した効率的な調査が必要であると考えた。

上記のような観点から、機構は、申請者に対し、レジオネラ肺炎について更なる情報収集を実施するよう指示した。

申請者は、これを了承し、市販後調査の具体的な実施方法などについて、現在、関連機関を含め調整に当たっている。

3．総合評価

以上のような審査の結果、本剤の効能・効果に、レジオネラ属を追加承認して差し支えないと判断した。なお、医療用医薬品再評価結果平成 16 年度 (その 3) について (平成 16 年 9 月 30 日付薬食発第 0930002 号) に基づき、効能・効果を下記の通り変更する。また、原薬及び製剤は毒薬・劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断した。

[効能・効果] < 適応菌種 >

バズフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属 (肺炎球菌を除く)、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、プロピデンシア属、インフルエンザ属、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

< 適応症 >

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

4．審査報告(1)の訂正

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
ホ項(1) 1)レジオネラ属標準菌株に対する抗菌活性、7行目	<u>一般名：ガレノキサシン</u>	<u>garenoxacin</u>
ホ項(2)機構における審査の概要、5行目	(日化療会誌 <u>32</u> : 72-89,1995)	(日化療会誌 <u>43</u> : 72-89,1995)
ホ項(2)機構における審査の概要、22行目	(範囲 : 3.20 ~ 9.40µg/g) 及び 7.95 ± 3.54 (範囲 : <u>3.84</u> ~ 12.7 µg/g)	(範囲 : 3.20 ~ 9.40µg/ <u>mL</u>) 及び 7.95 ± 3.54(範囲 : <u>3.49</u> ~ 12.7 µg/g)
ヘ項 30行目	...コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの尿中排泄率は...	...コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウムの <u>未変化体</u> の尿中排泄率は...