

4. 類薬で報告されている副作用に関する考察

(1) 光線過敏症

ニューキノロン系抗菌薬の副作用として光線過敏症が報告されている。

ヘアレスマウスを用いた光毒性試験で本薬に光毒性は認められず、モルモットを用いた試験でも本薬の光毒性はごく軽度であることが確認されている（本概要二 71～78 頁）。また、健康成人男子を対象とした本薬 200 mg 及び 400 mg 1 日 1 回の反復投与による光過敏性試験では、その用量に関わらず本薬はプラセボと比較して最小紅斑量における変化率の有意な減少は認められなかった（本概要ト 114, 115 頁）。

さらに、国内臨床試験で集積された安全性解析対象例 505 例において光線過敏症は 1 例も認められず、国外臨床試験（第 Ⅲ 相試験を含む）で集積された 400 mg/日投与における安全性解析対象例 7,971 例のうち、本薬との因果関係が否定できない光線過敏症は 4 例（0.05%）と少数であり、かつ、その程度は軽度でいずれも処置を要することなく消失した。国外臨床試験では、被験者の約 70% が白人であり、その多くは外来患者であったにもかかわらず、0.05%の低い発現率であったこと、並びに上述の非臨床試験成績及び臨床薬理試験成績を勘案すると、本薬投与により光線過敏症が発現するリスクは低いものと考えられる。

(2) 精神・神経系障害

1) 痙攣

従来のニューキノロン系抗菌薬は、テオフィリンと併用した場合、CYP1A2 を介するテオフィリンの代謝を阻害することによりその血中濃度を上昇させ、痙攣等を誘発することが知られている。

本薬の主たる代謝型式は硫酸抱合化及びグルクロン酸抱合化であり、本薬及び主代謝物は CYP1A2 を含むヒト肝 CYP 分子種の活性に阻害作用を示さず、健康成人男子を対象とした本薬とテオフィリンとの併用試験でも本薬とテオフィリンの薬物動態は両剤の併用による影響を受けないことが確認されている（本概要ヘ 87, 88 頁）ことから、テオフィリンとの併用により痙攣を誘発するリスクが増大することはないと考えられる。

また、ニューキノロン系抗菌薬では、非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAID）との併用により GABA_A 受容体への結合阻害作用が増強され、痙攣を誘発することが知られており、各種ニューキノロン系抗菌薬の添付文書中、「相互作用」の項にプロピオン酸系又はフェニル酢酸系の NSAID は併用注意あるいは併用禁忌と記載されている。

本薬と NSAID との相互作用を検討した非臨床試験成績では、マウスにおいてイブプロフェン、フェンブフェンあるいはジクロフェナックの経口投与 1 時間後に本薬を経口投与した結果、痙攣誘発作用は認められなかった、マウス脳室内に本薬の単独投与又は本薬とフェンブフェンの活性代謝物であるピフェニル酢酸を併用投与した場合、エノキサシン及びシプロフロキサシンでは痙攣誘発作用がみられたが、本薬では単独投与及びピフェニル酸との併用投与とも痙攣誘発作用は認められなかった、マウス脳シナプス膜標品を用いて GABA 受容体結合阻害作用を検討した結果、本薬の阻害作用は単独及びピフェニル酸との併用のいずれにおいても、シプロフロキサシン及びエノキサシンと比較して極めて弱い、ことが示されている（本概要ホ 70 頁）。

一方、本薬の国外臨床試験（第 Ⅲ 相試験を含む）において集積された 400 mg/日投与における安

全性解析対象例 7,971 例のうち，表ト - 388 に示すように，本邦で市販されているプロピオン酸系又はフェニル酢酸系の NSAID が 791 例で併用されていたが，痙攣の発現は 1 例も認められていない。

表ト - 388 国外臨床試験における NSAID 併用例数

安全性解析対象例	7,971 例
NSAID 併用例	791 例
プロピオン酸系	
イブプロフェン	450 例
ケトプロフェン	29 例
ナプロキセン	101 例
ナプロキセン・ナトリウム	43 例
オキサプロジン	18 例
フェニル酢酸系	
ジクロフェナク	60 例
ジクロフェナク・ナトリウム	139 例

以上のことから，本薬では NSAID との併用により痙攣が誘発される可能性は極めて低いと考えられ，現時点において本薬と NSAID との併用に関して特に注意喚起を行う必要はないものとする。

2) 錯感覚などその他の精神・神経系障害

国外臨床試験（第 Ⅲ 相試験を含む）で集積された本薬 400 mg/日投与例 7,971 例における精神・神経系障害の副作用発現率は 5.0%であり，主な副作用は，めまい（2.5%），神経過敏（0.6%），不眠（0.5%）等で，錯感覚（異常感覚，感覚鈍麻，口周囲感覚異常）は 13 例（0.2%）に認められた（表ト - 389）。

類薬の臨床試験における錯感覚などの精神・神経系障害の副作用発現頻度やその内訳については把握出来ないため，因みに，国外臨床試験のうち，レボフロキサシンを対照薬として実施された二重盲検比較試験 2 試験（いずれの試験とも，慢性気管支炎の急性増悪を対象とし，投与量は本薬 400 mg × 1/日，レボフロキサシン 500 mg × 1/日であった。）で得られた安全性成績について，両薬剤の精神・神経系障害の発現率を比較検討した。精神・神経系障害の副作用発現率は，本薬投与群で 4.5%（26/574 例），レボフロキサシン投与群で 4.0%（23/581 例）であり，両薬剤間に大差はみられなかった。症状別にみると，本薬投与群でめまいの発現率がより高く，不眠や傾眠など睡眠障害はレボフロキサシン投与群でより多くみられた（表ト - 390）。なお，有害事象として，本薬投与群では錯感覚に該当するものは認められなかったが，レボフロキサシン投与群では 2 例に異常感覚（いずれも因果関係は否定されている）が認められていた。

表ト - 389 国外臨床試験における精神・神経系障害の副作用発現率
(400 mg/日投与例)

安全性解析対象例数		7,971	
精神・神経系障害の副作用発現例数		399 (5.0%)	
めまい	202 (2.5%)	健忘 (症)	3 (<0.1%)
神経過敏 (症)	45 (0.6%)	運動過多	3 (<0.1%)
不眠 (症)	42 (0.5%)	緊張亢進	3 (<0.1%)
眩 暈	34 (0.4%)	異 夢	2 (<0.1%)
傾 眠	32 (0.4%)	激 越	2 (<0.1%)
不 安	20 (0.3%)	失語症	2 (<0.1%)
振 戦	11 (0.1%)	感情不安定	2 (<0.1%)
錯 乱	7 (<0.1%)	言語障害	2 (<0.1%)
異常感覚	7 (<0.1%)	攣 縮	2 (<0.1%)
幻 覚	5 (<0.1%)	昏睡 (状態)	1 (<0.1%)
思考異常	5 (<0.1%)	脳 症	1 (<0.1%)
感覚鈍麻	5 (<0.1%)	緊張低下	1 (<0.1%)
離人症	4 (<0.1%)	人格障害	1 (<0.1%)
うつ病	4 (<0.1%)	前庭障害	1 (<0.1%)
協調不能	4 (<0.1%)	口周囲感覚異常	1 (<0.1%)
睡眠障害	4 (<0.1%)		

表ト - 390 慢性気管支炎の急性増悪を対象としたレボフロキサシンとの
二重盲検比較試験における精神・神経系障害の副作用発現率

	モキシフロキサシン (400 mg × 1/日)	レボフロキサシン (500 mg × 1/日)
安全性解析対象例数	574	581
副作用発現例数	138 (24.0%)	150 (25.8%)
精神・神経系障害	26 (4.5%)	23 (4.0%)
めまい	13 (2.3%)	8 (1.4%)
不眠 (症)	2 (0.3%)	8 (1.4%)
神経過敏 (症)	3 (0.5%)	4 (0.7%)
傾 眠	3 (0.5%)	3 (0.5%)
眩 暈	3 (0.5%)	1 (0.2%)
不 安	2 (0.3%)	1 (0.2%)

また、国内で実施した市中肺炎を対象とした本薬 400 mg × 1/日投与とレボフロキサシン 100 mg × 3/日との第 Ⅱ 相二重盲検比較試験 (ブリッジング試験) では、精神・神経系障害として、レボフロキサシン投与群の 3.3% (5/153 例) にめまいが 3 例、離人症 (報告事象名：頭部浮遊感) が 2 例認められたが、本薬投与群では 0.7% (1/149 例) にめまいが発現したのみであった (本概要ト 335 頁)。

これらの臨床試験成績においては、少なくとも、レボフロキサシンと比較して、本薬で錯感覚などの神経系障害の副作用発現頻度が特に高いと思われるような傾向は示されなかった。

(3) 心臓・血管系障害

1) QTc 延長, Torsades de pointes

スパルフロキサシン及び 2002 年 6 月に上市されたガチフロキサシンでは、重大な心臓・血管系障害の副作用として、QT 延長及び Torsades de pointes を含む心室性頻拍が報告されている。

本薬については、国外において本薬の注射用製剤の第 Ⅲ 相臨床試験で QTc 間隔の延長が認められたことから、当時実施中であった錠剤の国外第 Ⅲ 相臨床試験において治験実施計画書の変更を行い、心電図測定を投与前及び C_{max} が推測される時間に実施することとし、QTc 延長作用に関する検討が行われた。

国外第 Ⅲ 相臨床試験で集積された症例のうち、心電図解析対象例は本薬 200 mg 投与例で 37 例及び 400 mg 投与例で 787 例であった。また、対照薬投与例では QTc 延長が知られているクラリスロマイシンが 136 例とその他の対照薬（主に β ラクタム剤）が 759 例であった。

投与前値からの平均 QTc 延長時間（ Δ QTcB）は、本薬 400 mg 投与例で 6 ± 26 msec であり、200 mg 投与例の 4 ± 18 msec と大きな差はみられなかったが、クラリスロマイシン（ 2 ± 23 msec）及びその他の対照薬（ 1 ± 23 msec）と比較して高値を示した。しかしながら、CPMP のガイドライン¹⁾に準拠して予め規定した臨床的に注目すべき QTc 延長（アウトライヤー）の発現率をみると、本薬 400 mg 投与例で 2.7%（21/787 例）、クラリスロマイシン投与例で 3.7%（5/136 例）及びその他の対照薬投与例で 2.2%（17/759 例）と特に差はみられなかった（表ト - 391）。

表ト - 391 国外第 Ⅲ 相臨床試験における QTc 延長

投与薬剤	モキシフロキサシン		対照薬	
	200 mg 投与	400 mg 投与	クラリスロマイシン	その他
心電図解析対象例数	37 例	787 例	136 例	759 例
投与前からの QTc 延長時間： （ Δ QTcB 値） 平均 $\pm$ 標準偏差 [95% 信頼区間]	4 ± 18 msec [-1, 10]	6 ± 26 msec [5, 8]	2 ± 23 msec [-2, 6]	1 ± 23 msec [-1, 2]
臨床的に注目すべき QTc 延長 の発現例数	0	21 (2.7%)	5 (3.7%)	17 (2.2%)
QTcB 値 500 msec	0	3	0	1
Δ QTcB 値 60 msec	0	10	0	2
Δ QTcB 値 30 msec, かつ QTcB 値 450 msec (男性) 470 msec (女性)	0	13	5	13
投与前 QTcB 値の 15% 以上の延長	0	13	0	4

1) EMEA: The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products
Ref.3901, CPMP/986/96, London 1997

米国において市販後に、高齢者及び女性を含む健康成人を対象に本薬の QTc に及ぼす影響の検討を目的とした臨床薬理試験 3 試験が承認時の Phase commitment として実施された。

本薬 400 mg、800 mg 及び 1,200 mg の単回投与試験では、用量依存的な Δ QTc の増加が認められ、通常臨床用量である 400 mg 投与時の C_{max} における平均 Δ QTcF 値は 13.9 msec であった。また、いずれの投与量においても C_{max} における Δ QTc に、性あるいは年齢の影響は認められなかった（本概要 82～87 頁）。

また、本薬 400 mg と 800 mg、レボフロキサシン 500 mg と 1,000 mg、エリスロマイシン 1,000 mg の単回投与試験では、本薬 400 mg 及び 800 mg 投与時における Δ QTcF 値はそれぞれ 8.5 msec 及び 16.5 msec とほぼ投与量に比例した QTc の延長を認め、米国における承認最大 1 回用量であるレボフロキサシン 500 mg 及びエリスロマイシン 1,000 mg 投与時の Δ QTcF 値はそれぞれ 2.9 msec 及び 3.8 msec と、本薬 400 mg 投与時に比し QTc 延長の程度は小さかった（本概要 88～91 頁）。

さらに、本薬 400 mg 及びスパルフロキサシン 200 mg（1 日目は 400 mg）1 日 1 回 10 日間反復投与試験では、本薬及びスパルフロキサシンの投与 1 日目と 10 日目の Δ QTcF 値はそれぞれ 12.3 msec と 16.5 msec 及び 18.3 msec と 23.9 msec であり、本薬の QTc 延長作用はスパルフロキサシンと比較して弱かった（本概要 92～96 頁）。

米国 FDA の報告²⁾によると、1996 年 1 月 1 日から 2001 年 5 月 2 日の間における米国内での推定処方件数 1 千万当たりの Torsades de Pointes の報告件数は、シプロフロキサシンで 0.3 件と最も少なく、次いでオフロキサシンの 2.1 件、レボフロキサシンの 5.4 件の順であり、ガチフロキサシンでは 27 件と他剤と比較して高頻度であった。本薬はこの期間に約 140 万件処方され、Torsades de Pointes の報告はなかったとされている（表ト - 392）。

表ト - 392 ニューキノロン系抗菌薬の Torsades de pointes の発現頻度
（期間：1996 年 1 月 1 日～2001 年 5 月 2 日）

薬 剤	FDA への報告件数	米国における推定処方件数（単位：百万）	処方件数 1 千万件当たりの報告件数 [95%信頼区間]
シプロフロキサシン	2	66	0.3 [0.0, 1.1]
オフロキサシン	2	9.5	2.1 [0.3, 7.6]
レボフロキサシン	13	24	5.4 [2.9, 9.3]
ガチフロキサシン	8	3	27 [12, 53]
モキシフロキサシン	0	1.4	0 [0, 26]

2) Frothingham R: Rates of Torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. Pharmacotherapy 21(12):1468-1472, 2001

本薬は、1999年9月に初めてドイツにて上市されて以来、2005年5月までの使用患者数は世界で約4,086万人と推定され、この期間中に Torsades de Pointes が21件報告され、1千万人当たり報告件数は5.14件となる。米国では、1,473万人の推定使用患者数に対して9件報告され、報告頻度は1千万人当たり6.11件であり、調査期間や推定使用患者数に違いがあるものの、上述のレボフロキサシンにおける報告頻度と同程度であった。

一方、国内では、医薬品医療機器総合機構・専門協議から、『本薬の安全性については承認前に日本人におけるQT延長に関する検討データが必要である』との指示を受けて、若年（20～39歳）、中年（40～59歳）及び高齢（60歳以上）の日本人男性及び女性被験者を対象に本薬を反復投与した際のQT間隔に及ぼす影響について、スパルフロキサシンを陽性対照として、クロスオーバー法により比較検討した（本概要ト97～113頁）。

その結果、本薬400mg 1日1回7日間反復投与時の C_{max} 時点における平均 $\Delta QTcF$ は、投与7日目において、若年男性及び若年女性でそれぞれ17.6 msec 及び21.7 msec、中年男性及び中年女性で17.9 msec 及び21.2 msec、高齢男性及び高齢女性では18.8 msec 及び30.6 msec と、男性被験者に比し女性被験者でより大きな $\Delta QTcF$ を示した。また、男性被験者では若年、中年及び高齢ともほぼ同様の値であったが、女性被験者では若年と中年で平均 $\Delta QTcF$ に差は認められなかったものの、高齢では若年及び中年と比較して約10 msec 大きい値を示しており、特に高齢の女性被験者ではQTc延長が現れ易いことが示唆された。しかしながら、アウトライヤー解析の結果から、臨床的に注目すべきQTc延長が認められた被験者は全59例中2例（3.4%）で、いずれの被験者においてもQTcFが500 msec 以上あるいは $\Delta QTcF$ が60 msec 以上を示すような著明な延長はみられず、高齢の女性被験者10例では臨床的に注目すべきQTc延長は1例も認められなかった。

また、陽性対照のスパルフロキサシン投与時と比較すると、本薬投与時の方が平均 $\Delta QTcF$ は小さく、臨床的に注目すべきQTc延長の発現頻度も低かったことから、本薬のQTcに及ぼす影響はスパルフロキサシンよりも小さいものと考えられた。

さらに、これら日本人被験者における成績を米国で実施されたQT試験の成績と比較した結果、本薬400mgを1日1回反復投与した際の定常状態における平均 $\Delta QTcF$ は、日本人被験者で21.3 msec、アメリカ人被験者で16.5 msec と日本人被験者の方がやや高い値を示した。しかしながら、個々の被験者の $\Delta QTcF$ をみると、日本人及びアメリカ人被験者とも個体間のバラツキが大きく、また、臨床的に注目すべきQTc延長の発現頻度にアメリカ人被験者と特に差違は認められなかったことから、QT延長のリスクは両者間で違いがないと考えられた。

以上のことから、本薬400mgの1日1回経口投与において、日本人でQTc延長作用が特に増強され、Torsades de PointesのようなQTc延長に関連する重要な副作用が発現する可能性は低いものとする。

2) その他の心臓・血管系障害

国外臨床試験（第Ⅲ相試験を含む）で集積された本薬400mg/日投与例における心臓・血管系障害の副作用発現率は0.9%（73/7,971例）であり、主な副作用は頻脈（0.2%）、心悸亢進（0.1%）であり、その他の副作用はいずれも0.1%未満の発現率であった（表ト-393）。

表ト - 393 国外臨床試験における心臓・血管系障害の副作用発現率

安全性解析対象例数		7,971	
心臓・血管系障害の副作用発現例数		73 (0.9%)	
頻 脈	16 (0.2%)	出 血	1 (<0.1%)
心悸亢進	9 (0.1%)	失 神	1 (<0.1%)
高血圧	7 (<0.1%)	AV ブロック，第一度	1 (<0.1%)
血管拡張	6 (<0.1%)	うっ血性心不全	1 (<0.1%)
末梢性浮腫	5 (<0.1%)	期外収縮	1 (<0.1%)
低血圧	4 (<0.1%)	心血管障害	1 (<0.1%)
狭心症	3 (<0.1%)	ショック (状態)	1 (<0.1%)
心房細動	2 (<0.1%)	脳血管障害	1 (<0.1%)
QT 延長	3 (<0.1%)	深在性血栓性静脈炎	1 (<0.1%)
起立性低血圧	3 (<0.1%)	偏頭痛	1 (<0.1%)
心電図異常	2 (<0.1%)	血管障害	1 (<0.1%)
心不全	2 (<0.1%)	血管性頭痛	1 (<0.1%)
末梢血管障害	2 (<0.1%)		

国外臨床試験のうち，レボフロキサシンを対照薬として実施された二重盲検比較試験 2 試験（いずれの試験とも，慢性気管支炎の急性増悪を対象とし，投与量は本薬 400 mg × 1/日，レボフロキサシン 500 mg × 1/日であった。）における安全性成績をみると，心臓・血管系障害の副作用として，本薬投与群では 574 例中 1 例（0.1%）に期外収縮が，レボフロキサシン投与群では 581 例中 1 例（0.1%）に心悸亢進がみられたのみであった。また，治験薬との因果関係が否定されたものも合せた心臓・血管系障害の有害事象でみると，本薬投与群で 1.7% (10/574 例)，レボフロキサシン投与群で 3.4% (20/581 例)の発現率であった。

また，国内で実施した市中肺炎に対する本薬 400 mg × 1/日投与とレボフロキサシン 100 mg × 3/日との第 Ⅱ 相二重盲検比較試験（ブリッジング試験）における心臓・血管系の有害事象発現率をみると，本薬投与群で 2.7% (4/149 例)，レボフロキサシン投与群で 0.7% (1/153 例)であり，その内，治験薬との因果関係が否定できないものは，本薬投与群において心悸亢進及び頻脈を発現した 1 例のみであった（資料概要ト 332，335 頁）。

これらの臨床試験成績において，本薬の心臓・血管系障害の副作用発現率は，レボフロキサシンと比較して特に高いと思われるような傾向は示されなかった。

(4) アレルギー反応，アナフィラキシー反応，アナフィラキシーショック

本薬のアナフィラキシー関連有害事象の発現リスクについて，他のニューキノロン系抗菌薬と比較検討することを目的として，バイエル社の市販後自発報告集積データ及び FDA が情報公開している自発報告集積データベースである“Freedom of Information”（FOI）データの解析を行った。さらに，これらのアナフィラキシー関連有害事象の「報告頻度」に関する比較検討に加えて，より精度が高いと思われる「発現頻度」に関する比較検討を行うため，これまでに実施された臨床比較試験及び大規模市販後臨床試験/使用成績調査における安全性データに関する解析も行った。

本解析では，“アナフィラキシー”，“アナフィラキシー様”という言葉がつく有害事象のみならず，“喉頭浮腫”，“気管支痙攣”等のように，アナフィラキシーの可能性が危惧される事象

(MedDRA 基本語) についても、アナフィラキシー関連有害事象として取り上げた。また、アナフィラキシー関連有害事象に係る事象のそれぞれについて、その重症度を規定し、アナフィラキシー関連有害事象報告例と同定された症例を、その症例で認められた事象の重症度の組み合わせにより、“アレルギー反応”、“アナフィラキシー反応”及び“アナフィラキシーショック”の3つに分類した。

市販後の自発報告集積データの解析結果

< バイエル社の自発報告集積データ >

本薬がドイツにて初めて上市された 1999 年 9 月から 2005 年 5 月末までの期間におけるアナフィラキシー関連有害事象の年次別報告頻度を表ト - 394 に示す。

当該期間における使用患者数は約 4,086 万人と推定されており、10 万人当たりのアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度は 2.87 例で、アレルギー反応が 1.12 例、アナフィラキシー反応が 1.14 例及びアナフィラキシーショックが 0.61 例であった。アナフィラキシー関連有害事象の報告頻度は 1999 年～2002 年の 4.0～3.5% に比し、2003 年～2005 年は 3% 未満であり、近年減少する傾向が認められた。アナフィラキシー反応及びアナフィラキシーショックはそれぞれ 0.9～1.6% 及び 0.3～0.9% の報告頻度を示しており、これらの報告頻度が上昇するような傾向は特になみられなかった。

表ト - 394 本薬の市販後自発報告集積データ (バイエル社) における
アナフィラキシー関連有害事象の年次別報告頻度

年	1999 年 (9～12 月)	2000 年	2001 年	2002 年	2003 年	2004 年	2005 年 (1～5 月)	計
推定使用患者数	373,000	3,702,000	4,892,000	7,787,000	8,926,000	9,511,000	5,668,000	40,859,000
総自発報告例数	97 (26.00)	1,064 (28.74)	1,143 (23.36)	1,401 (17.99)	1,156 (12.95)	1,080 (11.36)	703 (12.40)	6,644 (16.26)
アナフィラキシー関連有害事象 報告例数	15 (4.02)	128 (3.46)	181 (3.70)	260 (3.34)	210 (2.35)	214 (2.25)	164 (2.89)	1,172 (2.87)
アレルギー反応	9 (2.41)	58 (1.57)	74 (1.51)	117 (1.50)	87 (0.97)	65 (0.68)	47 (0.83)	457 (1.12)
アナフィラキシー反応	5 (1.34)	56 (1.51)	77 (1.57)	95 (1.22)	80 (0.90)	87 (0.91)	67 (1.18)	467 (1.14)
アナフィラキシーショック	1 (0.27)	14 (0.38)	30 (0.61)	48 (0.62)	43 (0.48)	62 (0.65)	50 (0.88)	248 (0.61)

() : 報告頻度 (対 10 万人)

本薬及びシプロフロキサシン (経口剤) の発売後最初の約 5 年間におけるアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度を比較検討した。

報告頻度を算出するための母数は、WHO が 1996 年に公表した “Defined Daily Doses (DDD)” を用いることとした。すなわち、本薬及びシプロフロキサシンの推定 1 日投与量 (1 DDD) をそれぞれ 400 mg 及び 1,000 mg とし、それぞれの対象期間における販売量をこれら推定 1 日投与量で除して求めた DDD 数を用いた。

本薬及びシプロフロキサシンのアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度を表ト - 395 に示す。

本薬のアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度は 100 万 DDD 当たり 3.77 例であり、シプロフロキサシンの 0.57 例と比較して、6.6 倍高い値を示した。また、分類別にみると、アナフィラキシー関連有害事象報告例のうち、重症と考えられる“アナフィラキシー反応”及び“アナフィラキシーショック”報告例の占める割合は、本薬で 58.5% (541/925 例)、シプロフロキサシンで 49.0% (126/257 例) であり、本薬で 10% 程度高かった。

表ト - 395 本薬及びシプロフロキサシンの市販後自発報告集積データ（バイエル社）
におけるアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度

薬 剤	本薬	シプロフロキサシン	報告頻度の比 (本薬/シプロ)
解析対象期間	1999 年 9 月～2004 年 6 月	1987 年 1 月～1991 年 12 月	
推定使用量	245,684,000 DDD	453,597,000 DDD	
総自発報告例数	5,512 例 (22.44)	2,154 例 (4.75)	4.72
アナフィラキシー関連有害事象報告例数	925 例 (3.77)	257 例 (0.57)	6.61
アレルギー反応	384 例 (1.56)	131 例 (0.29)	5.38
アナフィラキシー反応	374 例 (1.52)	104 例 (0.23)	6.60
アナフィラキシーショック	167 例 (0.68)	22 例 (0.05)	13.6

() : 報告頻度 (対 100 万 DDD)

自発報告は、医療従事者や消費者から規制当局や製造販売者への報告であり、一般的に、新しく上市された薬剤に対しては自発報告を行う意欲は非常に高いが、既に長期間販売されている薬剤ではその意欲が低下し、報告数が減少する傾向にある。一方、自発報告に対する意識は、この数年間で向上しており、近年上市された薬剤と比較して、1980 年代に上市された薬剤では、その当時の自発報告に対する意識が低かったと考えられる。前者を“Weber Effect”，後者を“Secular Trend”と称し、欧米では広く認知された現象である。

今回、長期間販売されている薬剤であるシプロフロキサシンに対する自発報告の意欲の低下 (Weber Effect) による影響を排除するため、本薬及びシプロフロキサシンともに、発売後最初の 5 年間ににおけるアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度を算出し、比較検討した。その結果、総自発報告例の報告頻度は、本薬で 100 万 DDD 当たり 22.44 例で、シプロフロキサシンの 4.75 例と比較して、4.72 倍高い値を示した。しかしながら、この場合、本薬とシプロフロキサシンとでは上市時期に 10 年以上の差があり、自発報告に対する意識の向上 (Secular Trend) が影響していると考えられる。なお、総自発報告例の中でアナフィラキシー関連有害事象報告例が占める割合をみると、本薬で 16.78% (925/5,512 例)、シプロフロキサシンで 11.93% (257/2,154 例) と、本薬でアナフィラキシー関連有害事象の割合が極端に多いわけではなかった。

< FDA の FOI データ >

本薬及び類薬であるニューキノロン系経口抗菌薬（ガチフロキサシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン）の米国における発売後最初の 4 年間に於けるアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度を比較検討した。

FOI データの解析は、Lincoln Technologies, Inc.が開発した Data mining tool である “WebVDME” を用いて行い、報告頻度を算出するための母数は IMS から得られた各対象期間における処方件数とした。

本薬及び他のニューキノロン系抗菌薬のアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度を表ト - 396 に示す。

本薬のアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度は処方 10 万件当たり 3.85 例であり、ガチフロキサシンの 1.17 例、レボフロキサシンの 0.61 例、シプロフロキサシンの 1.00 例と比較して、それぞれ 3.3 倍、6.3 倍、3.9 倍高い値を示した。また、分類別にみると、アナフィラキシー関連有害事象報告例のうち、重症と考えられる“アナフィラキシー反応”及び“アナフィラキシーショック”報告例の占める割合は、本薬で 62.4%（201/322 例）、ガチフロキサシンで 62.4%（78/125 例）、レボフロキサシンで 60.7%（82/135 例）、シプロフロキサシンで 56.3%（90/160 例）と薬剤間で特に差はみられなかった。

表ト - 396 本薬及びニューキノロン系経口抗菌薬の FDA FOI データにおける
アナフィラキシー関連有害事象の報告頻度

薬 剤	本薬	ガチフロキサシン	レボフロキサシン	シプロフロキサシン
解析対象期間	2000 年～2003 年	2000 年～2003 年	1997 年～2000 年	1987 年～1990 年
推定処方件数	8,358,000 件	10,674,000 件	21,977,000 件	15,932,000 件
総自発報告例数	1,821 例（21.8）	1,484 例（13.9）	1,426 例（6.5）	1,379 例（8.7）
アナフィラキシー関連有害事象報告例数	322 例（3.85）	125 例（1.17）	135 例（0.61）	160 例（1.00）
アレルギー反応	121 例（1.45）	47 例（0.44）	53 例（0.24）	70 例（0.44）
アナフィラキシー反応	150 例（1.79）	45 例（0.42）	75 例（0.34）	80 例（0.50）
アナフィラキシーショック	51 例（0.61）	33 例（0.31）	7 例（0.03）	10 例（0.06）

（ ）：報告頻度（対 10 万件）

本薬とガチフロキサシンは、同時期に上市された薬剤であり、レボフロキサシンはその約 3 年前、シプロフロキサシンはさらにその 10 年前に上市された薬剤であることから、先述した自発報告に対する意識の向上（Secular Trend）による影響について考慮する必要がある。

総自発報告例の処方 10 万件当たりの報告頻度をみると、本薬で 21.8 例、ガチフロキサシンで 13.9 例、レボフロキサシンで 6.5 例、シプロフロキサシンで 8.7 例と、レボフロキサシン及びシプロフロキサシンで低値を示した。さらに、総自発報告例の中でアナフィラキシー関連有害事象報告例が占める割合では、本薬で 17.6%（322/1,821 例）、ガチフロキサシンで 8.4%（125/1,484 例）、レボフロキサシンで 9.5%（135/1,426 例）、シプロフロキサシンで 11.6%（160/1,379 例）であり、ガチフロキサシン、レボフロキサシン及びシプロフロキサシンで大きな差は認められなかったことから、これら 3 剤のアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度の差

は“Secular Trend”による影響と推察された。

本薬とガチフロキサシンは同時期に上市されており，“Secular Trend”の影響はないと考えられることから，本薬のアナフィラキシー関連有害事象の報告頻度は，他の3薬剤と比較して，約3倍程度高いものと推定された。

バイエル社が実施した臨床比較試験における安全性集積データの解析結果

これまでに実施された本薬の臨床比較試験における安全性集積データについて，本薬投与例でのアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度を，対照薬として用いられたニューキノロン系抗菌薬〔オフロキサシン，レボフロキサシン，トロバフロキサシン（国内未承認）〕投与例と比較検討した。

本薬及び対照薬投与例でのアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度を表ト-397に示す。

本薬投与例でのアナフィラキシー関連有害事象（治験薬との因果関係が否定できないもの）の発現頻度は0.18%（14/7,583例）であり，対照薬投与例での0.29%（21/7,206例）と比較して低値を示した。また，対照薬としてニューキノロン系抗菌薬が用いられた本薬の臨床比較試験に限定したデータについて，本薬投与例と対照薬であるニューキノロン系抗菌薬投与例での発現頻度を比較した場合も，対照薬である他のニューキノロン系抗菌薬に比べ発現頻度が高い傾向は認められなかった。なお，いずれの試験においても，“アナフィラキシーショック”発現例はみられなかった。

表ト-397 本薬の臨床比較試験 安全性集積データ（バイエル社）における本薬及び対照薬投与例でのアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度

臨床比較試験データの内容	すべての臨床比較試験		対照薬としてニューキノロン系抗菌薬が 用いられた臨床比較試験のみ	
	本 薬	対照薬 （すべての薬剤*）	本 薬	対照薬 （ニューキノロン系抗菌薬**）
安全性解析対象例数	7,583 例	7,206 例	1,879 例	1,849 例
アナフィラキシー関連有害事象発現例数 （治験薬との因果関係が否定できないもの）	14 例（0.18%）	21 例（0.29%）	3 例（0.16%）	4 例（0.22%）
アレルギー反応	12 例（0.16%）	18 例（0.25%）	3 例（0.16%）	3 例（0.16%）
アナフィラキシー反応	2 例（0.03%）	3 例（0.04%）	0 例	1 例（0.05%）
アナフィラキシーショック	0 例	0 例	0 例	0 例

*：主にクリスマイシン，βラクタム系抗菌薬，キノロン系抗菌薬

**：オフロキサシン，レボフロキサシン，トロバフロキサシン

次に，本薬及びシプロフロキサシン（経口剤）の各臨床比較試験における安全性集積データを用いて両薬剤のアナフィラキシー関連有害事象（治験薬との因果関係が否定できないもの）の発現頻度を比較した。その結果，両薬剤のアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度に特に差はなく，シプロフロキサシンと比較して本薬でより高いという傾向は認められなかった（表ト-398）。

表ト - 398 本薬及びシプロフロキシサシンの臨床比較試験における安全性集積データ
(バイエル社)に基づくアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度

臨床比較試験データの内容	本薬の臨床比較試験		シプロフロキシサシンの臨床比較試験	
薬 剤	本 薬	対照薬 (すべての薬剤)	シプロフロキシサシン	対照薬 (すべての薬剤)
安全性解析対象例数	7,583 例	7,206 例	11,053 例	10,620 例
アナフィラキシー関連有害事象発現例数 (治験薬との因果関係が否定できないもの)	14 例 (0.18%)	21 例 (0.29%)	27 例 (0.24%)	31 例 (0.29%)
アレルギー反応	12 例 (0.16%)	18 例 (0.25%)	27 例 (0.24%)	30 例 (0.28%)
アナフィラキシー反応	2 例 (0.03%)	3 例 (0.04%)	0 例	0 例
アナフィラキシーショック	0 例	0 例	0 例	1 例 (0.01%)

バイエル社が実施した大規模市販後臨床試験/使用成績調査における安全性データの解析結果
本薬及びシプロフロキシサシンの大規模市販後臨床試験及び使用成績調査における各安全性
データから算出したアナフィラキシー関連有害事象(治験薬との因果関係を否定できないもの)
の発現頻度をみると、本薬では ACES 試験における発現頻度が他の 2 試験と比較して高値を示し
たが、シプロフロキシサシンの使用成績調査の成績と同様の発現頻度であった。また、これらの発
現頻度は、先述した臨床比較試験における安全性集積データの解析結果とほぼ一致していた(表
ト - 399)。

表ト - 399 本薬及びシプロフロキシサシンの大規模市販後臨床試験/使用成績調査における各安全性
データ(バイエル社)に基づく両薬剤のアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度

試験名	本 薬			シプロフロキシサシン
	ACES (米国)	IMMEDIAT (フランス)	試験 No.250991 (ドイツ)	試験 No.050001 他 (ドイツ)
安全性解析対象例数	18,374 例	13,578 例	16,007 例	12,456 例
アナフィラキシー関連有害事象発現例数 (治験薬との因果関係が否定できないもの)	31 例 (0.17%)	7 例 (0.05%)	9 例 (0.06%)	16 例 (0.13%)
アレルギー反応	27 例 (0.15%)	6 例 (0.04%)	7 例 (0.04%)	16 例 (0.13%)
アナフィラキシー反応	4 例 (0.02%)	0 例	1 例 (0.01%)	0 例
アナフィラキシーショック	0 例	1 例 (0.01%)	1 例 (0.01%)	0 例

以上述べたように、市販後自発報告集積データ、特に FDA の FOI データにおける解析結果をみると、本薬における報告頻度はガチフロキシサシン、レボフロキシサシン及びシプロフロキシサシンと比較して、約 3 倍程度高いことが推察された。しかしながら、これらの解析から得られた数値は、あくまで「報告頻度」であることから、アナフィラキシー関連有害事象の発現リスクをより厳密に検討するために、臨床比較試験あるいは大規模市販後臨床試験/使用成績調査の安全性データを用いて、「発現頻度」に関する解析も併せて行った結果、アナフィラキシー関連有害事象の「発現頻度」が、

シプロフロキサシン及び他のニューキノロン系経口抗菌薬と比較して、本薬で特に高いという傾向はみられなかった。また、アナフィラキシー関連有害事象の「報告頻度」が同時期に上市されたガチフロキサシンに比し本薬で約3倍高かったものの、それぞれ処方10万件当たり本薬で3.85例、ガチフロキサシンで1.17例と極めて低い頻度であることを考慮すると、実地診療の場において、本薬のアナフィラキシー関連有害事象の発現リスクが他のキノロン系抗菌薬より高くなるとは一概に言えないものとする。

5. 米国における市販後臨床試験……………参考資料ト - 1, 2

(1) Clinical Experience Study (試験 No.100268)……………参考資料ト - 1

実地臨床の場において、一般外来患者に対するモキシフロキサシンの有効性及び安全性を検討することを目的とした大規模な市販後臨床試験 (Clinical Experience Study) が米国にて実施された。

[試験方法]

試験方法の概要を表ト - 400 に示す。

表ト - 400 試験方法の概要 (試験 No.100268)

項 目	内 容
治 験 の 目 的	市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪及び急性副鼻腔炎（軽症又は中等症）の治療におけるモキシフロキサシン 1 回 400 mg 1 日 1 回投与の有効性と安全性を検討すること。
試 験 の 種 類	一般臨床試験
対 象	<u>選択基準</u> 1) 臨床的に診断された軽症又は中等症の下記感染症患者。 ・ 市中肺炎 ・ 慢性気管支炎の急性増悪 ・ 急性副鼻腔炎 2) 入院を必要としない18歳以上の外来患者（性別不問）。 <u>除外基準</u> 次のいずれかの項目に該当する患者は、本試験の対象から除外することとした。 1) 選択基準に合致していない患者。 2) キニジン、プロカインアミド、アミオダロン及びソタロール（クラス IA 又は III の抗不整脈薬）等の心拍異常をコントロールするための薬剤が投与されている患者。 3) QTc 間隔の先天性延長を有している患者。 4) キノロン系抗菌薬に過敏症の既往を有する患者。 2) 妊婦もしくは授乳婦。
目 標 症 例 数	15,000 例 <u>設定根拠</u> 本剤の承認に先立ち、米国 FDA と協議した結果、最低評価症例数として 15,000 例が設定された。
使 用 薬 剤	モキシフロキサシン 400 mg 錠。
用 法 ・ 用 量	承認用法・用量であるモキシフロキサシン 1 回 400 mg 1 日 1 回経口投与とした。
投 与 期 間	市中肺炎：10 日間投与 慢性気管支炎の急性増悪：5 日間投与 急性副鼻腔炎：10 日間投与

併 用 療 法	次の併用薬の使用を禁止した。 ・クラス IA 及び III の抗不整脈薬 ・添付文書の警告/注意（warnings/precautions）の項に記載されている薬剤 ・試験薬以外の抗菌薬（全身投与）
評 価 項 目	<u>有効性の評価項目</u> 投与終了 48 時間後の臨床効果 <u>安全性の評価項目</u> 有害事象
評 価 方 法 及 び 基 準	<u>有効性の評価項目</u> < 臨床効果 > 「治 癒」：臨床症状及び所見が消失し，他の抗菌薬の追加投与を必要としない場合。 「改 善」：臨床症状及び所見が一部存続しているが，他の抗菌薬の追加投与を必要としない場合。 「不 変」：臨床的に改善が認められないか，臨床症状及び所見が存続しており，他の抗菌薬の追加投与を必要とする場合。 「判定不能」：臨床データの欠落又は患者が再来院しなかった場合等。 <u>安全性の評価項目</u> < 有害事象 > 試験期間中に発現した臨床検査値異常を含む有害事象について，重篤・非重篤，試験薬との因果関係及び程度を評価することとした。 1) 試験薬との因果関係 「多分関係あり」： 試験薬投与と有害事象発生との時間的関連性に妥当性があり，試験薬の投与中止により改善し，患者の臨床病態から予測される特質により合理的に説明ができない場合。 「関係あるかもしれない」： 試験薬投与と有害事象発生との時間的関連性に妥当性はあるが，患者の臨床病態や併用薬によっても発現する可能性がある場合。 「関係ないらしい」： 試験薬投与と有害事象との時間的関連性が乏しく，併用薬あるいは基礎疾患によっても十分に説明することが可能な場合。 「関係なし」： 基礎疾患，合併症，傷害等によるもので，試験薬との関連性はないと試験責任医師が判断した場合。 「評価不可能」： 情報の不足，矛盾，信頼性の欠如等により，試験薬との関連性が評価できない場合。 2) 有害事象の程度 「軽 度」：一過性に認められたもので特別な処置を必要とせず，日常生活に支障のないもの。 「中等度」：日常生活に支障があるが，処置により改善するもの。

	「高 度」：著明，又は障害をもたらす有害事象で日常生活に支障をきたすもの。 処置により回復するもの。試験薬の中止を要する。
解 析 方 法	人口統計学的データ及び臨床効果を要約した。すべての有効性解析は試験にエントリーされた全症例において実施した。有害事象発現率は，試験薬を少なくとも 1 回量服用し，かつ安全性の評価が行われたすべての症例に対する有害事象発現症例の割合として算出した。
治 験 実 施 国 及 び 施 設 数	試験実施国：米国及びプエルトリコ 施設数：計 5,405 施設（米国 5,295 施設，プエルトリコ 110 施設）
治 験 期 間	20 年 月 日～20 年 月 日

[成 績]

(i) 症例の内訳

総集積例数は 18,409 例であり，このうち 18,374 例においてモキシフロキサシンの投与が行われた。男性が 6,967 例（37.9%）及び女性が 11,332 例（61.7%）であり，他の 75 例の性別は不明であった。年齢は 6 歳から 97 歳に分布し，平均 48.5 歳であった。18 歳以上の患者を対象としていたが，18 歳未満の症例が 47 例集積され，これら症例の平均年齢は 15 歳であった。

モキシフロキサシンが投与された 18,374 例全例が安全性解析対象例となり，このうち有効性解析対象例は 17,735 例であった（表ト - 401）。

表ト - 401 解析対象例数

総集積例数	18,409
安全性解析対象例数	18,374 (99.8%)
有効性解析対象例数	17,735 (96.3%)

(ii) 有効性

有効性解析対象例における投与終了 48 時間後の臨床効果を表ト - 402 に示す。

治癒及び改善を合せた有効率は，市中肺炎で 94.1%（1,222/1,298 例），慢性気管支炎の急性増悪で 92.9%（5,263/5,664 例）及び急性副鼻腔炎で 92.8%（9,337/10,065 例）といずれの疾患とも高い臨床効果が得られた。

表ト - 402 臨床効果（有効性解析対象例）

	臨床効果（有効率）
市中肺炎	1,222/1,298 (94.1%)
慢性気管支炎の急性増悪	5,263/5,664 (92.9%)
急性副鼻腔炎	9,337/10,065 (92.8%)
疾患名不明	102/110 (92.7%)
計	15,924/17,137 (92.9%)

(iii) 安全性

安全性解析対象例における有害事象発現例の要約を表ト - 403 に示す。

安全性解析対象例 18,374 例のうち ,有害事象を発現した症例は 3,257 例(17.7%)であり ,承認申請時までには得られた成績と比較して低い有害事象発現率であった。有害事象による投与中止例は 1,089 例 (5.9%) であった。また ,重篤な有害事象が 127 例 (0.7%) に ,死亡が 6 例 (0.03%) に報告されたが ,いずれも試験薬との因果関係は否定された。

表ト - 403 有害事象発現例の要約 (安全性解析対象例)

安全性解析対象例数	18,374
有害事象発現例数	3,257 (17.7%)
有害事象による投与中止例数	1,089 (5.9%)
重篤な有害事象発現例数	127 (0.7%)
死亡例数	6 (0.03%)

有害事象発現率に性 ,年齢による差はみられなかったが ,疾患別に有害事象発現率をみると ,市中肺炎で 17.9% (248/1,387 例) ,慢性気管支炎の急性増悪で 14.3% (865/6,039 例) 及び急性副鼻腔炎で 19.6% (2,126/10,822 例) と急性副鼻腔炎において若干高い発現率を示した。

器官分類別有害事象発現率を表ト - 404 に示す。

消化管障害が 10.0% (1,843/18,374 例) と最も発現率が高く ,次いで一般的全身障害 3.9% (708/18,374 例) ,精神・神経系障害 3.8% (697/18,374 例) の順であった。また ,症状別にみると ,嘔気 (5.7%) ,下痢 (2.4%) 及びめまい (2.3%) が比較的多く発現しており ,承認申請時までの成績と同様の傾向であった。

本試験では ,18 歳未満の症例が 47 例集積されたが ,これら症例における有害事象発現率は 12.8% (6/47 例) であり ,全例での発現率と差は認められなかった。有害事象の内訳は ,嘔気が 3 例 ,消化不良 ,めまい ,下痢・便秘の各 1 例であり ,投与が中止された症例は嘔気の 1 例のみであった。小児への投与で危惧される関節障害などの有害事象は認められなかった。

表ト - 404 器官分類別有害事象発現率

安全性解析対象例数	18,374
有害事象発現例数	3,257 (17.7%)
一般的全身障害	708 (3.9%)
心臓・血管系障害	222 (1.2%)
消化管障害	1,843 (10.0%)
嘔気	1,051 (5.7%)
下痢	436 (2.4%)
血液障害	10 (<0.1%)
代謝・栄養系障害	9 (<0.1%)
筋・骨格系障害	35 (0.2%)
精神・神経系障害	697 (3.8%)
めまい	420 (2.3%)
呼吸器系障害	247 (1.3%)
皮膚・皮膚付属器障害	184 (1.0%)
特殊感覚器系障害	82 (0.4%)
泌尿・生殖器系障害	50 (0.3%)

各症状については、2%以上の頻度で発現したものを表示。

本試験では、試験中に発現した重大な有害事象を検討することを目的とした特別安全性検討委員会が設置され、重大と考えられる有害事象が発現した計 278 例について詳細に検討されたが、特に医師あるいは規制当局に対して勧告を必要とするような所見は認められなかった。

(iv) 結 論

モキシフロキサシンの 400 mg 1 日 1 回投与は、軽症から中等症の市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪及び急性副鼻腔炎に罹患した外来患者の治療において安全かつ有効な薬剤であることが確認された。また、本試験で得られた安全性成績は承認申請時までの成績と矛盾しないことが示された。

(2) 慢性気管支炎の急性増悪を対象とした比較試験（試験 No.100243）……………参考資料ト - 2

本試験は、慢性気管支炎の急性増悪患者に対するモキシフロキサシンの有効性と安全性をレボフロキサシンと比較検討することを目的とした二重盲検比較試験であり、米国において多施設共同により実施された。

[試験方法]

試験方法の概要を表ト - 405 に示す。

表ト - 405 試験方法の概要（試験 No.100243）

項 目	内 容
治 験 の 目 的	慢性気管支炎の急性増悪患者の治療におけるモキシフロキサシン 1 回 400 mg 1 日 1 回 5 日間経口投与の有効性と安全性をレボフロキサシン 1 回 500mg 1 日 1 回 7 日間経口投与と比較検討すること。
試 験 の 種 類	無作為化二重盲検群間比較試験
対 象	<u>対象疾患</u> 慢性気管支炎の急性増悪（軽度もしくは中等度）。 <u>選択基準</u> 1)18歳以上の成人患者。 2)基礎疾患として、軽度もしくは中等度の慢性気管支炎（2年間連続で年に3ヵ月以上続くほぼ毎日の痰の喀出により定義）を有する患者。 3)気管支肺の臨床症状の悪化，すなわち膿性/膿粘性喀痰の増加及び次の臨床症状のうち1症状以上を有する急性感染増悪患者。 ・ 咳嗽の増加 ・ 呼吸困難の悪化 ・ 喀痰量の増加 ・ 発熱（口腔内温度 > 38 ） <u>除外基準</u> 次のいずれかの項目に該当する患者は、本試験の対象から除外することとした。 1)キノロン系抗菌薬，に対するアレルギーの既往を有する患者。 2)妊婦もしくは妊娠する可能性のある女性，確実な避妊法を使用していない女性及び授乳婦。 3)QTc 間隔の延長（先天性もしくは散発性の QTc 延長症候群）を呈している患者。 4)QTc 間隔を延長させることが報告されている薬剤を併用する必要がある患者。 5)フルオロキノロン系抗菌薬による腱疾患の既往を有する患者。 6)治療もしくは治療後の来院を妨げるような不安定な病状を有する患者 7)6 ヶ月以内に死亡するような重篤な基礎疾患を有する患者。 8)好中球減少症（好中球数 < 1000/mm³），CD₄ 数 < 200/mm³ もしくは宿主防御の著しい機能低下状態にある患者 9)クレアチニンクリアランスが < 50 mL/min の腎障害を有する患者。 10)GOT，GPT もしくは総ビリルビンが正常値上限の 3 倍を超える有意な肝障害を有する患者。 11)肺又は胸腔内の悪性腫瘍，活動性肺結核，嚢胞性線維症もしくは気管支拡張を有する患者。 12)胸部 X 線上，気管支肺に新たな浸潤もしくは肺葉性硬化を認める患者。

	13) 試験エントリーの 7 日以内に、抗菌薬の全身投与による治療を 24 時間を超えて受けた患者。 14) 本試験実施計画書に明記した以外の全身投与による抗菌薬を併用する必要がある患者。 15) 本試験に参加歴のある患者。 16) 過去 30 日以内に試験薬を使用した患者。 17) 経口投与ができない患者
目標症例数	516 例 <u>設定根拠</u> 両投与群の総合臨床効果における有効率を 90%、Δを 10% 及び有意水準を 0.025 (片側) とした場合、同等 (非劣性) であるという帰無仮説の棄却に対して、各群 206 例の解析対象例で 80% の検出力を確保できる。この症例数は、多施設共同試験であることを考慮して 15% が上乗せされている。解析対象例としての採用率を 80% と想定し、計 516 例 (各群 258 例) を集積することとした。
使用薬剤	モキシフロキサシン 400 mg 錠 (カプセルに封入)。 モキシフロキサシンプラセボカプセル。 レボフロキサシン 500 mg 錠 (カプセルに封入)。
用法・用量	モキシフロキサシン投与群： モキシフロキサシン 400 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与することとした。盲検性を維持するために 6, 7 日目はプラセボ 1 カプセルを経口投与することとした。 レボフロキサシン投与群： レボフロキサシン 500 mg (1 カプセル) を 1 日 1 回経口投与することとした。
投与期間	モキシフロキサシン投与群は 5 日間、レボフロキサシン投与群は 7 日間とした。
併用療法	次の併用薬の使用を禁止した。 ・試験薬以外の抗菌薬
評価項目	<u>有効性の評価項目</u> < 主要評価項目 > ・治癒判定時 (投与終了 7 ~ 21 日後の追跡調査時) の臨床効果 < 副次的評価項目 > ・治癒判定時 (投与終了 7 ~ 21 日後の追跡調査時) の細菌学的効果 ・追跡調査時 (投与終了 27 ~ 38 日後の追跡調査時) の臨床効果 ・追跡調査時 (投与終了 27 ~ 38 日後の追跡調査時) の細菌学的効果 <u>安全性の評価項目</u> ・有害事象 ・臨床検査値
検査・観察項目 及び実施時期	<u>検査・観察項目</u> 1) 臨床症状及び所見 体温、胸部ラ音、打診による濁音、喘鳴、喀痰、咳嗽、呼吸困難、胸痛/不快感、呼吸相の延長等 2) 胸部 X 線 (肺炎の除外診断のため)

	3)細菌学的検査：培養による分離同定，感受性測定 4)臨床検査 (1)一般血液検査：ヘモグロビン量，ヘマトクリット値，MCHC，MCH，MCV，白血球数，白血球分画，血小板数，PT，PTT (2)血液生化学検査：GOT，GPT，LDH，ALP，ビリルビン，クレアチニン，BUN，尿酸，アミラーゼ，γ - GTP，無機リン，総蛋白，アルブミン，血糖，Na，K，Ca，Cl，重炭酸 (3)尿検査 5)服薬状況 6)有害事象 <u>実施時期（検査・観察スケジュール）</u> <table><tr><th></th><th>投与開始前 48 時間以内</th><th>投与開始 3-5 日目</th><th>投与終了 7-21 日後</th><th>投与終了 27-38 日後</th></tr><tr><td>適格性判定</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>同意</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>被験者背景</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>理学的検査</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>胸部 X 線</td><td>○</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>細菌学的検査</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>臨床検査</td><td>○</td><td></td><td>○</td><td></td></tr><tr><td>臨床効果の評価</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>細菌学的効果の評価</td><td></td><td></td><td>○</td><td>○</td></tr><tr><td>有害事象</td><td></td><td>○</td><td>○</td><td>○</td></tr></table>		投与開始前 48 時間以内	投与開始 3-5 日目	投与終了 7-21 日後	投与終了 27-38 日後	適格性判定	○				同意	○				被験者背景	○				理学的検査	○				胸部 X 線	○				細菌学的検査	○		○	○	臨床検査	○		○		臨床効果の評価			○	○	細菌学的効果の評価			○	○	有害事象		○	○	○
	投与開始前 48 時間以内	投与開始 3-5 日目	投与終了 7-21 日後	投与終了 27-38 日後																																																				
適格性判定	○																																																							
同意	○																																																							
被験者背景	○																																																							
理学的検査	○																																																							
胸部 X 線	○																																																							
細菌学的検査	○		○	○																																																				
臨床検査	○		○																																																					
臨床効果の評価			○	○																																																				
細菌学的効果の評価			○	○																																																				
有害事象		○	○	○																																																				
評価方法及び基準	<u>有効性の評価項目</u> <臨床効果> 1)治癒判定時（投与終了 7～21 日後の追跡調査時）の臨床効果 「治癒」：臨床症状及び所見が消失した場合，他の抗菌薬の投与を必要としないほど臨床症状及び所見が改善した場合。 「改善」：他の抗菌薬投与の必要性に関わらず，臨床症状及び所見の数又は程度が改善した場合（悪化又は効果不十分以外の理由で試験薬の投与を中止した症例で該当する場合のみ）。 「不変」：臨床症状及び所見の改善が不十分で，他の抗菌薬の投与を必要とする場合。 「判定不能」：臨床効果が判定できない場合（有害事象により試験薬の投与を 2 日間未満で中止した等）。 2)追跡調査時（投与終了 27～38 日後の追跡調査時）の臨床効果 他の抗菌薬を使用しなかった症例に対して評価した。 「治癒継続」：臨床症状及び所見が消失した場合，もしくは臨床症状及び所見の改善が継続し，他の抗菌薬の投与を必要としない場合。 「再燃」：臨床症状及び所見が再度出現し，他の抗菌薬の投与を必要とする場合。 「判定不能」：臨床効果が判定できない場合。																																																							

< 細菌学的効果 >

1) 治癒判定時（投与終了 7～21 日後の追跡調査時）の細菌学的効果

「消 失」：原因菌が分離されない場合。

「推定消失」：臨床的に改善し、喀痰が消失している場合。

「存 続」：原因菌が分離された場合。

「推定存続」：臨床的には改善が得られていないが、喀痰が消失している場合。

「判定不能」：何らかの理由により細菌学的効果が判定できない場合。

2) 追跡調査時（投与終了 27～38 日後の追跡調査時）の細菌学的効果

「消失継続」：原因菌が分離されない場合。

「消失後再燃」：治癒判定時には消失したが、追跡調査時もしくはそれ以前に再度同一の原因菌が分離された場合。

「消失後再感染」：治癒判定時には消失したが、追跡調査時もしくはそれ以前に異なる感染菌が分離された場合。

「存 続」：治癒判定時に判定不能で、追跡調査時に原因菌が分離された場合。

「消 失」：治癒判定時に判定不能で、追跡調査時に原因菌が分離されない場合。

「判定不能」：何らかの理由により細菌学的効果が判定できない場合。

安全性の評価項目

< 有害事象 >

試験期間中に発現した臨床検査値異常を含む有害事象について、重篤・非重篤、試験薬との因果関係及び程度を評価することとした。

1) 試験薬との因果関係

「多分関係あり」：

試験薬投与と有害事象発生との時間的関連性に妥当性があり、試験薬の投与中止により改善し、患者の臨床病態から予測される特質により合理的に説明ができない場合。

「関係あるかもしれない」：

試験薬投与と有害事象発生との時間的関連性に妥当性はあるが、患者の臨床病態や併用薬によっても発現する可能性がある場合。

「関係ないらしい」：

試験薬投与と有害事象との時間的関連性が乏しく、併用薬あるいは基礎疾患によっても十分に説明することが可能な場合。

「関係なし」：

明らかに他の理由で発現した場合。

「評価不可能」：

情報の不足、矛盾、信頼性の欠如等により、試験薬との関連性が評価できない場合。

2) 有害事象の程度

「軽 度」：一過性に認められたもので、日常生活に支障のないもの。

「中等度」：日常生活に支障がでるほど不快なもの。

「高 度」：日常生活が出来ないもの

解 析 方 法	<u>人口統計学的及び他の基準値の特性</u> 人口統計学的及び他の基準値を統計的に表示した。計量値に関しては、平均、標準偏差、中央値及び四分位点を示し、計数値に関しては度数を示した。 <u>有効性の評価項目</u> 本試験の有効性における主要目的は、臨床効果におけるモキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回 5 日間投与のレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回 7 日間投与に対する臨床的同等性（非劣性）を示すことであった。投与終了時の臨床効果に対して、Mantel-Haenszel 型の重みを用いた投与群間の重み付き有効率の差に対する両側 95%信頼区間を構成した。有効率の差は、$P(e) - P(s)$として構成され、$P(e)$は被験薬であるモキシフロキサシン投与群の有効率、$P(s)$は対照薬であるレボフロキサシン投与群の有効率である。重み付き有効率の差に対する両側 95%信頼区間の下限値が-10%を上回る場合に、統計学的に同等（非劣性）と定義した。有効性の主要な解析は、有効性解析対象例に対して実施された。 <u>安全性の評価項目</u> 試験薬を少なくとも 1 回量服用したすべての症例を安全性解析（intent-to-treat）対象とした。 有害事象発現率の比較を記述的に行った。すべての有害事象及び試験責任医師により試験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（副作用）に対して、タイプ（COSTART 用語による）別に発現率を表示した。臨床検査データを記述統計量を用いて解析し、正常範囲を外れた臨床検査値の特定も実施した。
治 験 実 施 国 及 び 施 設 数	試験実施国：米国 施設数：計 42 施設
治 験 期 間	20■■年■■月■■日～20■■年■■月■■日

[成 績]

(i) 症例の内訳

総集積例数は 598 例であり、モキシフロキサシン投与群（299 例）もしくはレボフロキサシン投与群（299 例）に割り付けられた。試験を中止した症例は 44 例（モキシフロキサシン投与群 21 例、レボフロキサシン投与群 23 例）であり、中止理由は途中以降来院せず、有害事象の発現、実施計画書違反等であった。

(ii) 症例の取り扱い及び解析対象例

解析対象例数を表ト - 406 に、主な有効性解析対象からの除外理由を表ト - 407 に示す。

安全性解析対象から除外された症例は 4 例（モキシフロキサシン投与群 3 例、レボフロキサシン投与群 1 例）で、試験薬を服用していない症例であった。

有効性の解析対象から除外された症例は 137 例（モキシフロキサシン投与群 72 例、レボフロキサシン投与群 65 例）であり、主な除外理由は必須データの欠落又は不採用、選択/除外基準違反、投与期間不足等であった。

したがって、安全性解析対象例数は 594 例（モキシフロキサシン投与群 296 例、レボフロキサシン投与群 298 例）であり、有効性解析対象例数は 461 例（モキシフロキサシン投与群

227 例，レボフロキサシン投与群 234 例）となった。細菌学的効果解析対象例は，モキシフロキサシン投与群で 131 例，及びレボフロキサシン投与群で 129 例であった。

表ト - 406 解析対象例数

	モキシフロキサシン	レボフロキサシン
割付例数	299	299
安全性解析対象例数	296 (99%)	298 (99%)
有効性解析対象例数	227 (76%)	234 (78%)
細菌学的効果解析対象例数	131 (44%)	129 (43%)

表ト - 407 主な有効性解析対象からの除外理由

	モキシフロキサシン	レボフロキサシン
有効性解析除外例数	72	65
主な除外理由：		
必須データの欠落又は不採用	18	23
選択/除外基準違反	15	10
投与期間不足	12	12
試験終了後の併用薬違反	10	10
試験期間中の併用薬違反	11	7

(iii) 有効性

i) 臨床効果

有効性解析対象例における臨床効果を表ト - 408 に示す。

有効性の主要評価項目である治癒判定時の臨床効果では，モキシフロキサシン投与群で 93.0% (211/227 例) 及びレボフロキサシン投与群で 94.0% (220/234 例) の治癒率であった。モキシフロキサシン投与群とレボフロキサシン投与群の治癒率の差に対する 95%信頼区間の下限値は-6.15%と-10%を上回っていることから，モキシフロキサシン投与群のレボフロキサシン投与群に対する同等性（非劣性）が検証された。

また，追跡調査時の治癒率はモキシフロキサシン投与群で 81.5% (185/227 例) ，レボフロキサシン投与群で 83.3% (195/234 例) であった。

表ト - 408 臨床効果

	モキシフロキサシン	レボフロキサシン	率の差に対する 95%信頼区間
治癒判定時の臨床効果 (治癒率)	211/227 (93.0%)	220/234 (94.0%)	(-6.15% , 2.81%)
追跡調査時の臨床効果 (治癒率)	185/227 (81.5%)	195/234 (83.3%)	-

ii) 細菌学的効果

症例毎の細菌学的効果

症例毎の細菌学的効果を表ト - 409 に示す。

治癒判定時における細菌学的効果において、「消失」及び「推定消失」を合せた菌消失率は、モキシフロキサシン投与群で 96.2% (126/131 例) 及びレボフロキサシン投与群で 96.1% (124/129 例) であった。また、追跡調査時の菌消失率は、モキシフロキサシン投与群で 87.0% (114/131 例)、レボフロキサシン投与群で 89.1% (115/129 例) であった。

表ト - 409 症例毎の細菌学的効果

	モキシフロキサシン	レボフロキサシン
治癒判定時の細菌学的効果 (菌消失率)	126/131 (96.2%)	124/129 (96.1%)
追跡調査時の細菌学的効果 (菌消失率)	114/131 (87.0%)	115/129 (89.1%)

(iv) 安全性

i) 有害事象

安全性解析対象例における有害事象発現例の要約を表ト - 410 に示す。

有害事象発現率は、モキシフロキサシン群で 38.5% (114/296 例)、レボフロキサシン投与群で 41.6% (124/298 例) であり、このうち試験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) はそれぞれ 24.3% (72/296 例) 及び 24.8% (74/298 例) と両群間で差は認められなかった。また、有害事象による投与中止例及び重篤な有害事象発現例の比率についても両薬剤群で特に違いはなかった。

表ト - 410 有害事象発現例の要約

投与群	モキシフロキサシン (296 例)	レボフロキサシン (298 例)
有害事象発現例数	114 (38.5%)	124 (41.6%)
副作用発現例数	72 (24.3%)	74 (24.8%)
有害事象による投与中止例数	5 (1.7%)	4 (1.3%)
重篤な有害事象発現例数	11 (3.7%)	13 (4.4%)

器官分類別の副作用発現率を表ト - 411 に示す。

両群間で器官分類別に副作用発現率を比較すると、消化管障害では嘔気及び嘔吐についてモキシフロキサシン投与群の方が高く、便秘の発現率はレボフロキサシン投与群の方が高かったが、消化管障害全体ではモキシフロキサシン投与群で 16.2% (48/296 例)、レボフロキサシン投与群で 17.4% (52/298 例) と薬剤群間に差はみられなかった。また、精神・神経系障害では、モキシフロキサシン投与群でめまいの発現率がより高く、睡眠障害 (不眠及び

傾眠)はレボフロキサシン投与群の方が多かったが、精神・神経系障害全体の副作用発現率はモキシフロキサシン投与群で5.4%(16/296例)、レボフロキサシン投与群で4.4%(13/298例)と大差はみられなかった。これら以外の副作用に関しては両薬剤群で同様の発現率を示した。

表ト - 411 器官分類別の副作用発現率 (1)

投与群	モキシフロキサシン	レボフロキサシン
安全性解析対象例数	296	298
副作用発現例数	72 (24.3%)	74 (24.8%)
一般的全身障害	11 (3.7%)	14 (4.7%)
腹痛	7 (2.4%)	5 (1.7%)
頭痛	2 (0.7%)	4 (1.3%)
無力症	1 (0.3%)	2 (0.7%)
背(部)痛	1 (0.3%)	
側腹部痛		1 (0.3%)
アレルギー反応		1 (0.3%)
モニリア症		1 (0.3%)
胸痛		1 (0.3%)
心臓・血管系障害		1 (0.3%)
心悸亢進		1 (0.3%)
消化管障害	48 (16.2%)	52 (17.4%)
嘔気	22 (7.4%)	15 (5.0%)
下痢	15 (5.1%)	18 (6.0%)
口内乾燥	5 (1.7%)	7 (2.3%)
嘔吐	5 (1.7%)	1 (0.3%)
消化不良	4 (1.4%)	7 (2.3%)
鼓腸放屁	4 (1.4%)	3 (1.0%)
食欲不振	1 (0.3%)	1 (0.3%)
食欲増進	1 (0.3%)	
便秘		5 (1.7%)
おくび		2 (0.7%)
口腔内ロイコプラキー		1 (0.3%)
口内潰瘍形成		1 (0.3%)
口腔内モニリア症		1 (0.3%)
便異常		1 (0.3%)
血液障害	1 (0.3%)	
好酸球増多(症)	1 (0.3%)	
代謝・栄養系障害	2 (0.7%)	1 (0.3%)
高血糖	1 (0.3%)	
低カリウム血症	1 (0.3%)	
体重減少		1 (0.3%)
筋・骨格系障害	1 (0.3%)	1 (0.3%)
筋(肉)痛	1 (0.3%)	
(筋)無力(症)		1 (0.3%)

表ト - 411 器官分類別の副作用発現率 (2)

投与群	モキシフロキサシン	レボフロキサシン
安全性解析対象例数	296	298
副作用発現例数	72 (24.3%)	74 (24.8%)
精神・神経系障害	16 (5.4%)	13 (4.4%)
めまい	11 (3.7%)	6 (2.0%)
神経過敏 (症)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
不 安	2 (0.7%)	1 (0.3%)
不眠 (症)	1 (0.3%)	4 (1.3%)
傾 眠		1 (0.3%)
呼吸器系障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)
喀痰増加	1 (0.3%)	1 (0.3%)
咽頭炎	1 (0.3%)	
喘 息		1 (0.3%)
皮膚・皮膚付属器障害	3 (1.0%)	4 (1.3%)
発 疹	2 (0.7%)	1 (0.3%)
そう痒 (症)	1 (0.3%)	2 (0.7%)
発 汗		1 (0.3%)
特殊感覚器系障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)
味覚倒錯	1 (0.3%)	2 (0.7%)
味覚喪失	1 (0.3%)	
泌尿・生殖器系障害	4 (1.4%)	6 (2.0%)
生殖器モニリア症	3 (1.0%)	4 (1.3%)
血 尿	1 (0.3%)	
腎機能異常		1 (0.3%)
頻 尿		1 (0.3%)

(v) 結 論

本試験成績から、慢性気管支炎の急性増悪の治療においてモキシフロキサシンのレボフロキサシンに対する臨床的同等性（非劣性）が実証され、モキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回 5 日間投与は安全かつ有効な抗菌薬であると考えられた。