

4) 診療ガイドラインにおける記載

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 31: 347-382, 2000) では、レジオネラ症に対する抗菌薬として、ドキシサイクリン (DOXY)、AZM、オフロキサシン (OFLX)、本薬及びLVFXが、中等度のエビデンスに基づく推奨の位置づけで記載されている。また、原因菌判明時の抗菌薬選択においてレジオネラ属菌の場合、マクロライド系薬剤の単独又は RFP との併用投与、並びに本薬を含むフルオロキノロン系薬剤が第一選択薬とされている。なお、本ガイドラインは 2003 年に改訂されており、中等度のエビデンスに基づく推奨の位置づけで、フルオロキノロン系薬剤並びに AZM は入院加療が必要とされるレジオネラ症患者に対する第一選択薬とされ、これらの薬剤は十分なエビデンスに基づく推奨の位置づけで、入院加療を必要としない患者に対しても、使用可能であるとされた。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剤の併用が、推奨される治療方法のひとつとして記載されている。

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、温泉旅行歴や循環風呂の使用歴を有するなど、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剤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剤の使用が記載されている。

機構は、提出された参考資料において国内外での本薬の使用実績が確認されたこと、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、レジオネラ感染症に対するフルオロキノロン系薬剤の使用は医学薬学上公知であると判断した。本薬はフルオロキノロン系薬剤のひとつであり、①米国等において臨床試験による有効性・安全性の確認がなされ、その効能・効果が承認されていること、②教科書や種々の診療ガイドラインにおいてその使用が推奨されているものであることから、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 (1) 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、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合)、並びに、(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。本薬の用量については、注射剤及び経口剤共に米国より本邦の方が低用量となっているが、これまでに得られている組織移行性データ等より、本邦の承認用量においても、その有効性は期待できるものとする。

(2) レジオネラ肺炎治療における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、レジオネラ肺炎の標準的診断方法並びに標準的治療方法について説明した上で、レジオネラ肺炎におけるニューキノロン系薬剤の臨床的位置付け、及びニューキノロン系薬剤における本剤の位置付けについて説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。

患者が来院した時点で、レジオネラ肺炎と他の細菌性肺炎、あるいは非定型肺炎と鑑別することは困難であるが、①ペニシリンやセファロsporinのようなβラクタム系薬剤の投与で効果がみられない場合、②胸部X線写真の陰影の程度に比較して血液の酸素分圧が非常に低下し、急速に急性呼吸促進症候群（ARDS）に進行していく場合、③レジオネラ肺炎の危険因子（温泉旅行歴、循環式風呂利用歴、高齢者、喫煙者、大酒家、粉じん暴露、糖尿病など）を有する患者である場合、④原因不明の下痢、比較的徐脈、中枢神経症状を有する患者である場合、⑤抗菌薬を投与されていない患者で、呼吸器検体のグラム染色では好中球が多数で有意な菌が認められない場合、レジオネラ肺炎を疑うとされている（ガイドラインを踏まえた成人市中肺炎診療の実際、医学書院、2001）。現在のところレジオネラ症の診断方法については、培養法、血清抗体価測定法、尿中抗原検出法及び遺伝子診断法（PCR法）があるが、本邦で1998～2002年の間に確定診断が行なわれた448例における診断方法は、尿中抗原検出法が230例（51%）と半数を占め、次いで血清抗体価測定法が132例（29%）、培養法が88例（20%）、PCR法が28例（6.3%）であり、特異性が高く、迅速診断の可能な尿中抗原検出法が、現在では主流となっている（病原微生物検出情報、国立感染症研究所、24:27-28, 2003）。しかしながら、いずれの検査法も単独では満足できるものではなく、可能な限りこれら検査法を組み合わせる必要があるとされている（化学療法の領域 20(4):554-561, 2004）。1999年に施行された感染症新法によると、感染症報告のための診断基準としては、症状や所見から当該疾患が疑われ、かつこれらのうちいずれかの方法によって病原体診断や血清学的診断がなされたものと規定されている。

レジオネラ肺炎治療におけるニューキノロン系薬剤の位置付けについては、Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition (2005)によると、ニューマクロライド系薬剤（AZM）及びキノロン系薬剤は、EMに代わるレジオネラ症治療の選択肢とされ、キノロン系薬剤は、レジオネラ菌に対する*in vitro*抗菌力試験、細胞内モデル及び動物モデルにおいて、マクロライド系薬剤よりも強い活性を示すだけでなく、肺炎を対象とした一般臨床試験でレジオネラ症に対して治療効果が確認されており、EM及びRFPはシクロスポリンやタクロリムスと相互作用を有することから、キノロン系薬剤は特に臓器移植患者に対して適した抗菌薬であるとされている。また、2003年に米国感染症学会（IDSA）が公表した市中肺炎に対する治療ガイドライン「Update of Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia Immunocompetent Adults」では、Respiratory Quinolonesに分類されるフルオロキノロン系薬剤のMFLX、ガチフロキサシン（GFLX）、LVFX、及びGMFXの4薬剤が推奨薬剤として記載されており、特に入院加療を必要とする患者に対する第一選択薬とされている。日本呼吸器学会の「呼吸器感染症に関するガイドライン：成人市中肺炎の基本的考え方」（2000年）では、原因不明の重症肺炎に対しては、肺炎球菌、マイコプラズマ、レジオネラ、オウム病を疑い、初期治療として注射用フルオロキノロン系薬剤を第一選択薬のひとつとして

挙げている。また、特殊病態下の肺炎治療として、温泉旅行歴を有する患者や循環式風呂の利用者ではレジオネラ菌を疑い、マクロライド系薬剤、RFP あるいはフルオロキノロン系薬剤を選択するとされている。その他の国内外のガイドライン及び教科書においても、ニューキノロン系薬剤はレジオネラ症に対する第一選択薬として推奨されており、特に重症例では注射剤による治療を推奨する傾向にあり、その場合であっても、臨床症状・所見の改善が認められた後は経口抗菌薬に変更することが可能とされている。

ニューキノロン系薬剤の中における本剤の位置付けについては、本薬及び主要なニューキノロン系薬剤の *L. pneumophila* の国内臨床分離株に対する MIC₉₀ は、本薬 0.0156~0.062µg/mL、LVFX0.015~0.0156µg/mL、トスフロキサシン (TFLX) 0.0039~0.0156µg/mL、スパルフロキサシン (SPFX) 0.0039~0.0078µg/mL、及び GFLX0.0039~0.015µg/mL、レジオネラ属に対する MIC₉₀ は本薬 0.05µg/mL、PZFX0.025µg/mL であり、本薬の MIC₉₀ は他のニューキノロン系薬剤に比較して劣るものの、強い抗菌活性を示した。また、本薬注射剤 300mg1 日 2 回 7 日間反復投与 (1 時間点滴静注) した際の定常状態における最高血中濃度及びトラフ値は、それぞれ 3.74µg/mL、0.15µg/mL であり、レジオネラ属の国内臨床分離株に対する MIC₉₀ を十分に上回る値であり、さらに本薬の肺組織中濃度は血中濃度と比較して 3~4 倍高く、肺組織への良好な移行性が認められ、本薬の細胞内移行性の検討において、ヒト好中球内濃度は細胞外濃度の約 6~7 倍に達することから、レジオネラ属の臨床分離菌に対する抗菌活性が PZFX より若干劣るものの、PZFX と同様に第一選択薬として十分に治療効果が期待できる薬剤であると考えられる。

一方、本薬経口剤についても、他のニューキノロン系経口剤と比較すると国内臨床分離株に対する抗菌活性が劣るものの、本薬経口剤 1 回 200mg1 日 3 回経口投与した際の定常状態における最高血中濃度及びトラフ値は、それぞれ 1.45µg/mL 及び 0.23µg/mL と、本薬注射剤と同様、レジオネラ属の国内臨床分離株に対する MIC₉₀ を十分に上回るものであり、良好な肺組織移行性及び細胞内移行性も考慮すると、本薬経口剤のレジオネラ肺炎に対する治療効果は、他のニューキノロン系経口剤と比較し、臨床上劣るものではないと推測する。

また、本薬は注射剤及び経口剤ともに承認・販売されている本邦で唯一のニューキノロン系薬剤である。本薬の注射剤は重症例あるいは高齢や基礎疾患等の危険因子を有する中等症患者に対する治療の第一選択薬として用いられるべきであり、本薬の経口剤は軽症~中等症患者の治療あるいは注射剤により臨床症状・所見の改善がみられた後に切り替えて用いられるべきものであると考える。

機構は、レジオネラ肺炎の治療におけるニューキノロン系薬剤の位置付けが、第一選択薬の 1 つであること、及び本薬がニューキノロン系薬剤の中で *in vitro* の抗菌活性が他より劣るものの、臨床的には同等の効果が期待できるとする申請者の回答は妥当なものであると考える。また、重症例あるいは入院の適応がある中等症例に対して本薬注射剤が、また外来治療の可能な軽症から中等症患者に対して、あるいは注射剤より切り替えて、本薬経口剤を使用することについても、妥当であると考えられる。特に重症あるいは中等症の肺炎でレジオネラ肺炎が否定できない患者に対して、本薬注射剤がエンピリック治療として使用される場合、あるいは尿中抗原の検出によって診断確定後に第一選択薬として投与されることが予想されることから、本薬注射剤の現在の効能・効果に関連する使用上の注意の記載を、「本剤の適用は、他の抗菌剤にアレルギーの既往を有する患者あるいはカルバペネム系、第 3 世代またはそれ以降の世代として

開発された新しいセフェム系注射用抗菌剤を使用しても十分な臨床効果が得られない患者で、かつ経口抗菌剤が投与不能に限定すること。ただし、炭疽及びレジオネラ属による感染症の適応の場合は、この限りでない。」(下線部：今回の一部変更承認申請における追記箇所)と変更するとして申請者の判断は妥当であると考えます。

さらに機構は、レジオネラ肺炎の治療において併用が想定される薬剤を示した上で、併用時の薬物相互作用について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

レジオネラ肺炎の治療において、本薬との併用投与が想定される薬剤は、マクロライド系抗菌剤 (EM、CAM、AZM、TEL)、テトラサイクリン系抗菌剤 (MINO)、RFP である。本薬とこれら薬剤との相互作用に関する試験は実施されておらず、CCDS にもそれらに関する記述はない。また、文献検索 (国内データベース/JMEDPlus、JAPICDOC、SOCIE、国外データベース/MEDLINE、EMBASE、BIOSIS、SCISEARCH) を行っても、臨床的に考慮すべき薬物相互作用の報告はなかった。そこで、本薬及び併用投与が想定される薬剤の代謝経路等から、相互作用の可能性について検討した。本薬の各 CYP 分子種に対する阻害活性を検討した結果、CYP1A2 に対してのみ阻害活性を示した (バイエル社内資料) が、EM、CAM 及び TEL の主代謝酵素は CYP3A4 であることから、これらの薬剤と併用した場合に薬物相互作用を引き起こす可能性はないと考えられる。また、EM 及び CAM は CYP3A4 を阻害することが知られているが、本薬は腎排泄型の薬剤であり、経口投与においても投与量の 60~70% が未変化体のまま尿中から排泄されるので、CYP3A4 の阻害により薬物相互作用が現れる可能性は極めて低い。AZM 及び MINO は、そのほとんどが未変化体として糞中に排泄されることから、本薬との相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。本薬と RFP との薬物相互作用については、臨床で使用される用量から推測できる血漿中濃度では、相互作用は認められず、用量調整の必要も無いとされている (The Annuals of Pharmacotherapy 33:868-870,1999)。以上より、レジオネラ肺炎の治療において本薬と併用投与される可能性のある薬剤について、いずれも本薬との薬物相互作用を引き起こす可能性は低いものと判断した。

機構は、以上の回答を概ね了承した。

(3) 用法・用量について

機構は、レジオネラ肺炎に対し、本薬注射剤及び経口剤の推奨投与量・投与期間とその根拠、並びに投与期間に関する情報提供の必要性について、申請者の見解を述べるよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬注射剤の投与量について、国内のガイドライン及び教科書等によると、レジオネラ症に対して、特にそのエビデンスに関する記載はないものの、本邦における既承認用法・用量である 1 回 300 mg 1 日 2 回経静脈投与が推奨されている。本邦における既承認用法・用量である 1 回 300mg 1 日 2 回経静脈投与を推奨投与量と設定した根拠は、本薬の抗菌活性及び薬物動態の評価において、日本人健常成人を対象とした本薬注射剤 300 mg 1 日 2 回 7 日間反復投与 (1 時間点滴静注) 後の定常状態における最高血漿中濃度 (3.74 μ g/mL) 及びトランプ値 (0.15 μ g/mL) が、レジオネラ属の国内臨床分離株に対する MIC₉₀ 値 (0.0156~0.0625 μ g/mL) を十分に上回る値であったこと、良好な肺組織への移行性と細胞内移行性が認められていること、及び国内のレジオネラ肺炎に対する文献・学会報告における使用成績において、本薬注射剤 300mg 1 日

2 回経静脈投与例では、いずれの症例においても臨床症状及び所見の改善が認められていたことによる。本薬経口剤の投与量について、本邦における既承認用法・用量である 1 回 100～200mg 1 日 2～3 回経口投与を推奨投与量と設定した根拠は、日本人健常成人を対象とした本薬経口剤 200mg 単回投与時の薬物動態成績を用いて、既承認用法・用量の定常状態における本薬のトラフ値をシミュレーションにより求めた結果、1 回 100mg 1 日 2 回 (0.05 μ g/mL)、1 回 100mg 1 日 3 回 (0.11 μ g/mL)、1 回 200mg 1 日 2 回 (0.10 μ g/mL)、1 回 200mg 1 日 3 回 (0.23 μ g/mL) であり、1 回 100mg 1 日 2 回投与ではレジオネラ属の国内臨床分離株に対する MIC₉₀ 値を僅かに下回る値であったが、MIC₉₀ 値を上回る濃度がほぼ 24 時間維持されるものと推測されたこと、注射剤同様経口剤であっても血中濃度を越える肺組織濃度が得られるものと考えられること、及び国内のレジオネラ肺炎に対する文献・学会報告における使用成績において、EM 並びに RFP 併用で本薬経口剤 200mg/日を 10 日間経口投与された 1 例（機構注：腎不全を合併していた患者）で改善が認められたことによる。

本剤の推奨される投与期間に関して、国内のガイドライン及び教科書等では記載されたものはないが、レジオネラ肺炎を含む市中肺炎あるいは院内肺炎に対する一般的な指針として、抗菌薬の投与期間は概ね 10～21 日間で一致しており、特に宿主の免疫機能の低下しているような症例では、原因菌が残存し再燃する可能性があることから、21 日間以上の投与が適切とされている。また、臨床症状の改善が認められた後には、経口剤に切り替えることも可能であると記されている。国外の教科書においても、レジオネラ肺炎に対して、抗菌薬に関わらず同様の投与期間が推奨されており、その内 Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th edition (2004) では、本薬経口剤についての投与期間として、外来管理が可能な軽症で免疫機能の低下を認めない患者には 7～10 日間、入院が必要で免疫機能の低下を認める患者には 14 日間を推奨している。国内における文献及び学会報告されたレジオネラ肺炎患者に対する本薬の使用例において、本薬注射剤の投与期間が判明した 13 例では、10 日間未満 4 例、10～21 日間が 5 例、28～32 日間が 3 例であり、他の 1 例は 56 日間であった。しかしながら、28 日間以上投与された症例の 4 例中 3 例は多臓器障害を併発した重症例、レジオネラ関節炎を合併した症例及び高齢で免疫疾患を有していた症例であったこと、10 日間未満の 4 例では 3 例で改善が認められているが、短期治療では改善が認められても再燃する可能性があることなどを考慮すると、10～21 日間投与が適切であると判断した。本剤の投与期間に関する情報提供の必要性については、本剤で適切と思われる投与期間がレジオネラ肺炎を含む市中肺炎あるいは院内肺炎に対する一般的な指針と異なることから、本剤で推奨される投与期間を添付文書に改めて記載する必要性はないが、文献あるいは学会報告から得られた本薬の使用成績については、投与期間等の情報を含めて製品概要等に記載し、医療従事者へ提供すべきであるとする。

機構は、本薬注射剤をレジオネラ症に対しても既承認用法・用量を推奨投与量とすることについて、有効性においては、薬理試験における本薬のレジオネラ属に対する抗菌活性と日本人での薬物動態の評価の結果から、既承認用法・用量におけるトラフ値が、レジオネラ属の国内臨床分離株に対する MIC₉₀ 値を十分に上回る値であったこと、並びに提出された参考資料において国内症例で有効性が確認されていること、安全性においては既承認の適応菌種の使用経験より担保できると考えられることより概ね妥当と考えるが、海外の教科書 (D.L.Kasper, et al : Harrison's Principles of International Medicine, 16th Edition, 2004 年) における本薬注射剤の推奨投与量である 400 mg 1 日 3 回経静脈投与の 2 分の 1 の用量であることから、本薬注射

剤の用法・用量の妥当性について、専門協議においても検討したいと考える。さらに、機構は、本薬経口剤に対して既承認用法・用量を推奨投与量とすることについては、①日本人での薬物動態成績を用いたシミュレーションの結果で、1回100mg1日2回経口投与ではレジオネラ属の国内臨床分離株に対するMIC₉₀値を下回る値であったこと、②本薬経口剤1回100mg1日2回経口投与で有効性が報告された症例は、国内で腎不全を合併していた1例のみであること、③海外の教科書における経口剤の用法・用量は、1回750mg1日2回(D.L.Kasper, et al, Harrison's Principles of International Medicine, 16th Edition:2004)、あるいは外来管理が可能な軽症で免疫機能の低下がみられない患者には、1回500mg1日2回、入院が必要で免疫機能の低下がみられる患者には、1回750mg1日2回(G.L.Mandell, et al, The Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th Edition:2004)が推奨されていることから、問題があるものとする。機構は、本薬経口剤の適応を外来管理可能な軽症で免疫機能の低下がみられない患者と想定しても、1回100mg1日2回の用法・用量では、海外推奨用量の5分の1の用量であることから、本薬経口剤のレジオネラ症に対する用法・用量を既承認用法・用量とすることは、薬物動態の検討結果及び症例報告の内容を考慮すると、有効性を担保する情報が存在しないことから不適切であるとする。本薬経口剤の推奨用量については、専門協議において検討したいと考える。

レジオネラ肺炎に対する抗菌薬の投与期間については、原則として10～21日間投与が適切であるとする申請者の回答は、国内外のガイドライン、教科書等の記載内容から概ね妥当であるとする。また、本薬の投与期間に関する情報提供の必要性については本薬で推奨される投与期間を添付文書に改めて記載する必要性はないが、文献あるいは学会報告から得られた本剤の使用成績について、投与期間等の情報を含めて製品概要等に記載し、医療従事者へ提供すべきであるとする回答についても概ね妥当であるとする。しかしながら、本剤で適切と思われる投与期間がレジオネラ肺炎を含む市中肺炎あるいは院内肺炎に対する一般的な指針と異ならないとしていることに関しては、特に宿主の免疫機能の低下しているような症例では、原因菌が残存し再燃する可能性があることから、21日間以上の投与が適切とされているように、市中肺炎あるいは院内肺炎に対する一般的な指針とは異なる、レジオネラ肺炎の治療期間についての注意喚起、あるいは情報提供等が必要であるとする。注意喚起、あるいは情報提供の内容について、並びに臨床症状・検査所見が正常化した後における抗菌薬の投与の必要性、継続期間等については、専門協議において検討したいと考える。

機構は、海外の教科書において症状が改善した場合には、経口投与に切り替えが可能とされていることから、本薬注射剤から経口投与へ切り替えて使用する際の判断基準について説明するように求めた。申請者は、注射剤から経口剤へ切り替えて使用する際の判断基準は、レジオネラ肺炎についても、国内外のガイドラインにおける市中肺炎に対する一般的な指針と同様、注射剤による初期治療により、解熱及び咳嗽や呼吸困難などの臨床症状の改善が認められ、消化管が正常に機能して経口摂取が可能となった場合には、経口剤に切り替えることが可能であると考えるとして回答した。

機構は、経口剤の用量設定に問題はあると考えるものの、症状等が改善した場合に注射剤より経口剤へ切り替えることについては、妥当なものとする。

(4) 有効性について

機構は、学会報告などを含め、本邦におけるレジオネラ感染症に対する本剤の使用実態を、申請時提出資料より更に広く検索した上で、報告されている症例における本剤の有効性について説明するように求めた。

申請者は、本薬経口剤について新たに収集された報告はないものの、本薬注射剤について今回の一変承認申請時までには収集した報告と、新たに収集した報告を合わせて、以下のように回答した。

国内における本薬注射剤の単独投与例については、文献報告 2 報の 2 例及び学会報告 8 報の 9 例、計 11 例が報告され、対象疾患はいずれもレジオネラ肺炎であった。用法・用量は、記載があった症例は 3 例で、いずれも 1 回 300 mg1 日 2 回経静脈投与され、投与期間は 7 日間及び 14 日間が各 1 例、1 例は未記載であった。治療結果は、未記載 3 例を除く 8 例中 7 例で改善が認められており、他の 1 例は一旦改善傾向がみられたものの、緑膿菌、MRSA の合併感染を来し、最終的に呼吸不全により死亡した。

国内における本薬注射剤と他剤との併用投与例については、文献報告 7 報 8 例及び学会報告 19 報 21 例、計 29 例が報告されている。対象疾患は、29 例のうち 27 例がレジオネラ肺炎であり、レジオネラ肺炎とマイコプラズマ肺炎合併例が 1 例、レジオネラ肺炎とレジオネラ関節炎の合併例が 1 例であった。用法・用量は、記載があった症例は 11 例で、200mg1 日 2 回経静脈投与 2 例、300mg1 日 2 回経静脈投与 8 例、300mg/日経静脈投与 1 例、投与期間は、4 日間 1 例、7 日間 2 例、10 日間 1 例、14 日間 2 例、30 日日間 1 例、32 日間 1 例、未記載 3 例であった。併用された抗菌薬は、マクロライド系抗菌薬が最も多く (EM18 例、CAM4 例、AZM3 例)、次いで RFP15 例、CLDM5 例、MINO3 例であった。2 剤以上が併用された症例では、マクロライド系抗菌薬と RFP の併用が最も多かった。治療結果は、未記載 1 例を除く 28 例中 24 例で改善が認められ、無効が 4 例 (この内死亡 3 例) であった。無効の 1 例は、44 歳の女性で、非定型肺炎が疑われ、本薬注射剤及び CAM の併用投与が行なわれたレジオネラとマイコプラズマの混合感染の症例であった。死亡症例の内訳は、1 例が 44 歳男性で、合併症として悪性高血圧による慢性腎不全を有し、レジオネラ肺炎が疑われ、本薬注射剤、EM 及び MEPM の併用療法が行なわれ、さらに RFP が追加されたが改善が認められず死亡し、後日喀痰分離培養により *L. pneumophila* が検出された症例、1 例が 74 歳男性で、尿中抗原は陰性であったがレジオネラ肺炎が疑われ、本薬注射剤及び EM の併用投与が開始され、その後培養で *L. pneumophila* を検出したため RFP を追加し、呼吸状態の改善を認めたが、合併した腎不全の改善が認められず死亡した症例、1 例が 67 歳男性で、多臓器不全を伴う重症肺炎のため、セフェピム (CFPM) の経静脈投与が開始され、その翌日に本薬注射剤の追加投与が行なわれたが死亡し、後日レジオネラ尿中抗原陽性、喀痰培養からも *L.pneumophila* が検出された症例であった。

海外における本薬注射剤の単独投与例については、文献報告 5 報の 18 例が報告され、対象疾患はいずれもレジオネラ肺炎であった。用法・用量は、本薬注射剤 1 回 200mg1 日 2 回経静脈投与 10 例、200mg1 日 4 回経静脈投与 2 例、400mg1 日 1 回経静脈投与 1 例、200mg/日経静脈投与 3 例 (腎不全のため)、未記載 2 例、投与期間は 4~7 日間 6 例、8~14 日間 8 例、15~21 日間 3 例、22 日間 1 例で、投与期間が 4~7 日間であった 6 例中 3 例は、本薬経口剤への切り替えが行われていた。治療結果は、合併症による死亡 1 例を除く 17 例中 15 例で改善が認められ、無効 2 例 (このうち死亡 1 例) であった。無効の 1 例は、*L.pneumophila* が起炎菌

で、本剤は9日間投与されたが無効と判断され、EMに変更された後治癒した症例、死亡の1例は、*L.dumoffii*が起炎菌で、前治療のEM+RFP併用療法が無効のため、本薬注射剤が7日間投与されたが、呼吸不全により死亡した症例であった。

海外における本薬注射剤と他剤との併用投与例については、文献報告6報15例が報告されている。対象疾患は、レジオネラ肺炎14例、レジオネラ心膜炎1例であった。このうちレジオネラ肺炎の14例について、用法・用量は、本薬注射剤200mg1日4回経静脈投与9例、400mg1日2回経静脈投与2例、200mg1日2回経静脈投与1例、100mg1日1回経静脈投与1例、30mg/kg/日経静脈投与1例（5歳の小児）、投与期間は、記載されていた4例で6～18日間（1例は本薬注射剤10日間投与後、本薬経口剤へ切り替えが行われた）、10例は未記載であった。併用された抗菌薬は、EM12例、RFP9例、CAM1例、フルクロキサシン1例であった。本薬注射剤、EM及びRFPの3剤が併用されていた症例は9例であった。治療効果は、合併症による死亡2例を除く12例中9例で改善が認められ、無効が3例（この内死亡2例）であった。無効の1例は、本薬注射剤とフルクロキサシンの併用が行われたが改善が認められず、EM投与により回復した症例であった。死亡の2例は、いずれも本薬注射剤による治療開始時より、人工呼吸管理が行われ、腎不全を合併した、全身状態不良の症例であった。

機構は、既に本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性は、国内外の教科書並びに診療ガイドラインにおいて広く記載されているため、本薬注射剤に関しては呼吸器内科医に限らず広く一般内科医にも認知され、使用されているものと推測する。一方、本薬経口剤の使用実態に関する報告は少ないものの、軽症例あるいは中等症例は、エンピリックにニューキノロン剤あるいはマクロライド剤が投与されている症例も少なくないため、本薬経口剤のレジオネラ肺炎に対する使用実態が十分に把握できないものと推測する。以上の使用実態より本薬注射剤はレジオネラ肺炎に対して、単独投与あるいは他剤との併用投与に関わらず、有効性が確認できたものとする。しかしながら、本薬経口剤については使用実態に基づいた有効性の確認は十分行えなかったこと、本薬経口剤のバイオアベイラビリティが70%であること、本薬経口剤のレジオネラ肺炎に対する用量設定に問題があることより、経口剤の有効性を確認できたと判断するかについては、用法・用量についてと合わせ、専門協議において検討したいと考える。

(5) 高齢者に対する安全性について

機構は、本薬注射剤の高齢者に対する安全性に関する国内市販後データを示すよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

本薬注射剤についての市販後の使用成績調査（2000年11月～2004年7月）における安全性解析対象の2414例のうち、高齢者（65歳以上）の副作用発現率は7.52%（128/1702例）、非高齢者（65歳未満）の副作用発現率7.87%（56/712例）であり、高齢者で副作用発現率が高い傾向は認められなかった。器官分類別に有害事象の発現率を比較すると、肝胆道系障害が高齢者で3.17%（54/1702例）、非高齢者で3.65%（26/712例）、臨床検査異常が高齢者で1.23%（21/1702例）、非高齢者で1.40%（10/712例）、皮膚及び皮下組織障害が高齢者で1.12%（19/1702例）、非高齢者で1.12%（8/712例）であり、器官分類別にみても発現率に差は認められなかった。

本薬経口剤についての市販後の使用成績調査（1988年～1992年）における安全性解析対象の13142例のうち、高齢者（65歳以上）の副作用発現率は2.07%（76/3668例）、非高齢者（65

歳未満)の副作用発現率 1.22% (116/9474 例)であり、高齢者で副作用発現率が高い傾向は認められなかった。器官分類別に有害事象の発現率を比較すると、肝胆道系障害が高齢者で 0.71% (26/3668 例)、非高齢者で 0.42% (40/9474 例)、消化管障害が高齢者で 0.60% (22/3668 例)、非高齢者で 0.42% (40/9474 例)、皮膚・皮膚付属器障害が高齢者で 0.22% (8/3668 例)、非高齢者で 0.22% (21/9474 例)、白血球・網内系障害が高齢者で 0.33% (12/3668 例)、非高齢者で 0.11% (10/9474 例)であり、器官分類別にみても発現率に差は認められなかった。

以上のことより、市販後の使用成績調査における安全性成績では、高齢者と非高齢者で副作用の発現リスクに大きな差はないものと考ええる。

機構は、市販後の使用成績調査における安全性成績では、高齢者において認められた副作用の種類及び発現率は、非高齢者と同様であったことから、申請者の回答を概ね了承するものの、一般に高齢者は腎機能の低下していることが多いため慎重投与の対象であり、さらにレジオネラ肺炎の治療においては、本薬は比較的長期に投与されると想定されるため、従来以上に安全性に留意する必要があると考ええる。

(6) 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、提出された資料により、本薬経口剤に関する使用実績は乏しいものの、本薬注射剤に関する使用実績が示されたことから、本薬の医療における相当の使用実績が示されたと判断した。しかしながら、今回の申請が承認された後に、本薬注射剤並びに経口剤のレジオネラ肺炎に対する有効性・安全性について、さらなる情報収集が必要であると考え、この点について、申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

レジオネラ肺炎の発症患者数は、国立感染症研究所 感染症情報センターの調査結果 (1999 年～2004 年) から、年間 150 名程度であると推測される。このような極めて少ない疾患を効率よく収集するために、日本化学療法学会との相談の結果、当該学会の指導のもと、研究会を設置した上で、国内で認められたレジオネラ肺炎患者の情報を収集することとする。

機構は、レジオネラ肺炎の治療は複数の抗菌薬が併用される場合も多いことから、同様の申請で 2005 年 2 月 22 日にレジオネラ属の効能・効果の追加承認された「パシル点滴静注液 300mg 他」と同様に、日本化学療法学会等と協力した上で情報収集を行うことは適切であると判断し、以上の回答を了承した。

なお、効能・効果の記載に関しては「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、下記の通り、読み替えがなされた。

[効能・効果]

【シプロキササン注 200mg、同 300mg】

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、腸球菌属、炭疽菌、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、緑膿菌、レジオネラ属

<適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、炭疽

【シプロキサシ錠 100mg、同 200mg】

＜適応菌種＞

シプロ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、淋菌、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、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、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属

＜適応症＞

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、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）、尿道炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、炭疽

（下線部が今回の追加箇所）

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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 実地調査結果に対する機構の判断

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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料より、レジオネラ肺炎に対する本剤の有効性・安全性は評価可能であると考えられる。①本剤は海外においてもレジオネラ肺炎の適応を有していること、②本邦における症例報告においても本剤の有効性が示唆されていること、また、③海外と本邦では用法・用量は異なるものの血中トラフ値が本薬の *Legionella* spp. に対する MIC₉₀ を下回らないことから、本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性は推測可能であると考えられる。しかしながら、本剤の薬効と最も相関するパラメータは AUC/MIC であることから、AUC/MIC を用いた理論的説明を現在求めている。

提出された資料から本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性が示唆されているとはいうものの、本邦における本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性・安全性にかかる情報については、十分とは言い難く、引き続き情報を収集していく必要があると考える。

審査報告（2）

平成 18 年 1 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①シプロキサシ注 200mg、同 300m ②シプロキサシ錠 100mg、同 200mg
[一 般 名]	①シプロフロキサシ ②塩酸シプロフロキサシ
[申 請 者]	バイエル薬品株式会社
[申請年月日]	①平成 16 年 9 月 30 日 ②平成 16 年 12 月 27 日

II. 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、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 用法・用量について

本薬の注射剤及び経口剤共に、海外でレジオネラ肺炎に対する適応症を取得しているものの、本邦と海外の間で承認されている用法・用量が異なるという相違点があること、本邦の既承認用法・用量におけるレジオネラ肺炎に対する使用実績は限られていることから、市販後調査を行い、安全性・有効性にかかる情報を集積した上で、必要に応じて用法・用量について検討を行う必要があるとする機構の見解について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より、用法・用量については、当面の間は現在の承認用法・用量に準じてよい、あるいはレジオネラ肺炎に対しては、初期治療から通常の感染症より高用量投与した方がより良いと考えるが、機構が照会しているように本剤の薬効と最も相関する薬物動態パラメータである AUC/MIC が、有効性が期待できる値を上回る用法・用量であれば、現在の承認用量でもよいとする意見が出された。一方、市販後調査による用法・用量の検討が必要であるとする機構の見解については、全ての専門委員により支持された。

なお、照会中であつた本邦の承認用法・用量におけるレジオネラ肺炎に対する PK/PD 解析結果の結果については、専門協議後、以下のように回答された。

本薬注射剤を用いた検討により、有効性を予測する上で最も重要な指標は AUC/MIC であり、カットオフ値が 125 であることが報告されている（Antimicrob Agents Chemother 37(5):1073-1081,1993）。また、同じフルオロキノロン系薬経口剤（grepafloxacin）を用いた検討では、AUC/MIC が 75 を下回る場合には治療効果が十分ではなく、175 を超えると最大の治療効果が得られると報告されており（J Antimicrob Chemotherapy 40(SupplA):45-57,1997）、本薬の注射剤の検討結果とほぼ一致する成績であつた。本薬のレジオネラ属の国内臨床分離株に対する MIC₉₀ 値は 0.0156～0.0625µg/mL であり、本薬の注射剤あるいは経口剤投与時の AUC_{0-24,SS} 値を、日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験成績に基づきシミュレーションにより求め、AUC/MIC 値を算出した結果、本薬注射剤 1 回 300mg を 1 日 2 回投与時 275.8

～1105.1、本薬経口剤 1 回 100mg を 1 日 2 回投与時 86.1～344.9、本薬経口剤 1 回 100mg を 1 日 3 回投与時 129.1～517.3、本薬経口剤 1 回 200mg を 1 日 2 回投与時 175.2～701.9、本薬経口剤 1 回 200mg を 1 日 3 回投与時 258.4～1035.3 であり、本薬経口剤 1 回 100mg を 1 日 2 回投与時の AUC/MIC の下限値 (86.1) が、MIC 値が高い場合には 125 を下回る結果であったものの、grepafloxacin を用いた検討から得られたカットオフ値 75 を超えており、本薬の有効性が期待できる範囲内であると考ええる。

機構は、検討された用法・用量のうち、本薬経口剤 1 回 100mg を 1 日 2 回投与時のみ、AUC/MIC の下限値が MIC 値の高い場合 125 を下回る結果であったことから、レジオネラ肺炎の初期治療として、本用法・用量での用量不足が懸念されることから、「PK/PD 解析結果より、レジオネラ肺炎に対しては適宜増量した使用が推奨される」の旨を情報提供した上で、市販後調査において用法・用量の妥当性について検討することが適切であると考えた。

また、市販後調査については、既に申請者より、日本化学療法学会の指導の下、研究会を設置した上で、国内で認められたレジオネラ肺炎患者における本剤の有効性・安全性にかかる情報を収集するとの回答が示されていることから、上記の専門委員の意見も踏まえ、承認取得後早期に市販後調査を開始するように申請者に対して指示した。

(2) 高齢者に対する留意点について

機構は、高齢者に対し本薬注射剤あるいは経口剤を投与する際には、既に症例ごとに用量等の調節が行われていると考えるものの、レジオネラ肺炎の際に、特に留意すべき点等について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より以下のような意見を得た。

レジオネラ肺炎は、特に高齢者においては重篤な臨床経過を辿り易いことから、高齢者に対しても早期から十分量を投与すべきである。また、安全性については、市販後調査においても高齢者で副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかったことより、レジオネラ肺炎について、高齢者に対して特別な留意事項はないと考えられる。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、現段階では高齢者に対する特別の情報提供等の必要性はないと考えるものの、市販後調査により集積される情報を随時検討し、必要に応じ、注意喚起などを払っていく必要があると考える。

III. 総合評価

機構は、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。また、今後実施する市販後調査については、その結果を定期的に報告し、必要に応じた情報提供をタイムリーに実施する必要があると考える。