### 1. STFX の有効性について

- (1) 各疾患領域における STFX の有効性について
  - 1) 有効性の評価方法について

STFXの有効性の検討においては、「抗菌薬臨床評価ガイドライン」の呼吸器感染症、尿路感染症、耳鼻科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症に分類される各種感染症を対象に臨床試験が実施され、また、尿道炎及び子宮頸管炎は「性感染症」として臨床試験が実施された。

主要評価項目は臨床的な効果とされ、臨床的な効果の判定にあたって参考とされた基準は<提出された資料の概略>の項に記載した。副次的に検討された細菌学的効果の判定では、分離・同定による検索に加えて、呼吸器感染症における非定型病原体及び性感染症における C. trachomatis 及び N. gonorrhoeae などの検索を目的に以下の検査が実施された(下表)。また細菌学的消失率は、起炎菌と判定された菌株中の、消失した菌株の割合として算出された。

検討領域	原因微	生物検索に用いた検査法
呼吸器感染症	マイコプラズマ抗体	補体結合反応(CF)法
	C. pneumoniae IgG	免疫蛍光抗体(MIF)法
	C. pneumoniae IgM	MIF 法
	C. psittaci 抗体	CF 法
	L. pneumophila IgG	MIF 法
	L. pneumophila 尿中抗原	Biotest-EIA
	PCR 法による M. pneumon	iae、C. pneumoniae、L. pneumophila の遺伝子
	検出検査	
	一般細菌・非定型病原体 <i>の</i>	つ分離・同定 ニューニューニュー
性感染症	PCR 法による N. gonorrhoe	eae, C. trachomatis, M. genitalium, M. hominis,
	U. urealyticum 及び U. parv	rum の検索
	尿道スミア又は分泌物塗技	キ標本の鏡検による N. gonorrhoeae の検索
	EIA 法による C. trachomat	is の検索

また、分離・同定された細菌については集中測定による感受性測定が行われ、20 年以降に実施した臨床試験では薬剤耐性遺伝子解析として、①キノロン低感受性の S. pneumoniae、Enterococcus spp.、E. coli、Klebsiella spp.、S. marcescens、H. influenzae 及び P. aeruginosa については、DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼ IV のキノロン耐性決定領域(QRDR)の変異部位特定、②Penicillin-intermediate S. pneumoniae(PISP)、Penicillin-resistant S. pneumoniae(PRSP)、マクロライド耐性 S. pneumoniae、BLNAR(β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌)、MBL(メタロβラクタマーゼ)産生もしくは ESBL(基質拡張型 β ラクタマーゼ)産生が疑われる菌株についての遺伝子型特定の検討が実施された。

機構は、以上の有効性の評価方法に特段の問題はないと判断した。

2) 呼吸器感染症について (DU6859a-30、33、42、44 試験)

呼吸器感染症については、実薬対照無作為化二重盲検比較臨床試験として 2 試験 (DU6859a-30 試験及び DU6859a-33 試験) が実施された。DU6859a-30 試験では肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象に LVFX を対照として、また、DU6859a-42 試験では市中肺炎患者を対象に TFLX を対照として STFX の有効性及び安全性について比較検討された。

機構は、有効性について、いずれの比較試験においても、STFX の対照薬に対する非劣性が確認されたことから、STFX の呼吸器感染症における有効性は示されたと判断した。

細菌学的効果においては、起炎菌の消失率が 4 試験合計で 91.4%(181/198 株)であった。この内、STFX の MIC が 0.05μg/mL 以下を示した株は 151 株で、消失率は 98.0%(148/151 株)であった。STFX の MIC が 0.1μg/mL 以上を示した株では消失率は 35.3%(6/17 株)で、消失しなかった起炎菌は、主に *K. pneumoniae* 及び *P. aeruginosa* であった。代表的な起炎菌である *S. pneumoniae* の消失率は 96.4%(53/55 株)で、消失しなかった 2 株はキノロン高度耐性株及びキノロン低感受性株であった。 *M. pneumoniae* 13 株、*Chlamydia pneumoniae* 1 株については、いずれも STFX の MIC は 0.06μg/mL 以下であり消失が認められた。

機構は、市中肺炎において頻度の高い起炎菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*S. epidermidis*、*L. pneumophila*、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis*、*P. aeruginosa* 等であり(In: Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition、McGraw-Hill)、これらのうち、レジオネラ属と緑膿菌以外については、4 試験において得られた消失率の結果から、呼吸器感染症における STFX の細菌学的効果による有効性は示されたと判断した。

L. pneumophilaについては、1 例 1 株が検討されたのみであったが、①当該症例については臨床的には有効であったこと、②STFXの細胞内移行性が確認されていること(3. 非臨床に関する資料(i)薬理試験成績の概要(7)細胞内移行性)、③in vitroでの抗菌活性の検討の結果、臨床分離株 10 株でのMIC $_{90}$ は 0.008 $\mu$ g/mLであったこと(3. 非臨床に関する資料(i)薬理試験成績の概要(1)効力を裏付ける試験)からレジオネラ肺炎患者におけるSTFXの有効性は期待できるものと考える。

P.~aeruginosa については、11 株中 2 株の消失(11 株での STFX の MIC は  $0.1 \mu g/mL$  2 株、 $0.2 \mu g/mL$  2 株、 $0.39 \mu g/mL$  3 株、未測定 4 株であった。)に留まっており、STFX の有効性が確認されたとはいえないと機構は考える。

上記の機構判断については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

## 3) 尿路感染症について (DU6859a-31、34、43 試験)

尿路感染症での STFX の臨床試験は、いずれも複雑性尿路感染症患者が対象とされた。申請者は 19 年に開始された DU6859a-31 試験として、LVFX を対照とした無作為化二重盲検比較試験を実施し、有効性について、対照薬に対する非劣性を確認したが、近年、尿路感染症において主要な起炎菌のひとつである E. coli のフルオロキノロン系抗菌薬に対する感受性が低下しつつあることを考慮し、STFX の推奨用法・用量を再確認する目的で、20 年に 2 用量(50mg BID 及び 100mg BID)を用いた無作為化二重盲検比較臨床試験(DU6859a-43 試験)を実施した。

機構は、有効性について DU6859a-31 試験において、STFX の LVFX に対する非 劣性が確認され(STFX 群 96.1% < 98/102 例 >、LVFX 群 82.7% < 81/98 例 >)、DU6859a-43 試験における有効率は、50mg 群において 91.0% (91/100 例) 及び 96.9% (93/96 例) であり、STFX の有効率の低下は示唆されていないと考える。また、細菌学的効果については、尿路感染症患者を対象として実施された臨床試験において、複雑性尿路感染症の主な起炎菌である  $E.\ coli$ 、 $E.\ faecalis$ 、 $P.\ aeruginosa$  の消失率は、各々92.4%(122/132 株)、99.0%(100/101 株)、90.9%(30/33 株)であったことも、本領域感染症に対する有効性を支持する結果と考える。

以上から、STFXの尿路感染症における有効性は示されたものと判断した。

### 4) 耳鼻咽喉科領域感染症について (DU6859a-45 試験)

非盲検非対照試験が 1 試験実施された。中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎・咽喉頭炎のそれぞれにおける臨床的な有効率の成績と、耳鼻咽喉科領域感染症の主な起炎菌である S. pneumoniae、S. aureus、H. influenzae、M. (B).catarrhalis、A 群 β 溶血連鎖球菌の消失率が検討された(日本感染症学会・日本化学療法学会編集の「抗菌薬使用のガイドライン(2005 年)」)。これらでの消失率は93.1%(27/29 株)、85.7%(18/21 株)、100%(22/22 株)、100%(7/7 株)、100%(3/3 株)であったことから、機構は、耳鼻咽喉科領域感染症において STFX の有効性は示されたものと判断した。

## 5) 歯科・口腔外科領域感染症について (DU6859a-46 試験)

非盲検非対照試験が 1 試験実施され、42 例中 41 例での臨床的な有効性が確認された。また、歯科・口腔外科領域感染症の主な起炎菌であるストレプトコッカス属(口腔連鎖球菌) 33 株、プレボテラ属 17 株、ペプトストレプトコッカス属 18 株、ポルフィロモナス属 2 株、フソバクテリウム属 2 株は全て消失した。機構は、ストレプトコッカス属、プレボテラ属、ペプトストレプトコッカス属については、本試験成績を以って、有効性が確認できたと考える。分離株数が 2 株であるポルフィロモナス属及びフソバクテリウム属については、昨今の保存株における感受性試験成績(それぞれ 25 株及び 50 株で検討された結果、STFXのMIC90は 0.06μg/mL以下及び 0.25μg/mLであった)から、有効性が期待できると考えるものの、ポルフ

ィロモナス属及びフソバクテリウム属をSTFXの適応菌種とするか否かについては 専門委員の意見も踏まえた上で判断したい。

## 6) 性感染症領域感染症について

# ・非淋菌性性感染症(DU6859a-48 試験)

非盲検非対照試験が 1 試験(50mg BID、7 日間経口投与)実施され、クラミジア性尿道炎 27 例中 23 例、非クラミジア非 Mycoplasma genitalium 性尿道炎 7 例中 7 例、非淋菌性子宮頸管炎(全例がクラミジア感染)40 例中 39 例で臨床的有効性が認められた。また C. trachomatis の消失率は、PCR 法と EIA 法を併せて評価された結果、尿道炎において 25 株中 24 株、子宮頸管炎において 40 株中 39 株で消失した。なお、PCR 陽性であったが EIA 陰性で症状・所見も消失していた 2 株は PCR 偽陽性であると判断されていた。

機構は、PCR 法においては死菌も検出する可能性があることから、EIA 法を併せて評価した申請者の評価方法は妥当であり、PCR 陽性であった当該 2 株を PCR 偽陽性と判断したことに特に問題はないと考える。また、当該 2 株を除いても高い臨床的有効性及び細菌学的効果が認められていることから、STFX の有効性は認められると考える。但し、一般的に、非淋菌性性感染症は服薬コンプライアンスが問題となることを考えると、単回経口投与が可能である他の抗菌薬と、STFX の7日間投与の臨床的位置付けについては不明であると考える。

### ・淋菌性性感染症(DU6859a-49 試験)

非盲検非対照試験が1試験実施され、淋菌は12例中9例で消失したが、無効であった3例の患者に認められた淋菌は、いずれもフルオロキノロン耐性株であった。

申請者は、STFX の単回経口投与では淋菌感染症に対する有効性は不十分である として、淋菌感染症は適応症に含めないと説明した。機構は、申請者の説明は妥 当であり、現時点において有効性は十分ではないと判断した。

#### (2) 他剤無効での STFX 投与患者における有効性について

申請者は、STFX の投与開始前7日以内に抗菌化学療法が3日間以上行われ、その効果が認められなかった患者(機構注:前治療に対する効果の判定方法は統一されたものではない。)を他剤無効と定義して解析を行った結果、他剤無効例は、全疾患群合計87例で、うち83例で臨床効果が有効と判定された。申請者は、①セフェム系抗菌薬無効32例及びマクロライド系抗菌薬無効24例において全例が有効であり、フルオロキノロン系抗菌薬無効20例中16例が有効であったこと、②DU6859a-33試験においてフルオロキノロン系抗菌薬無効患者10例中9例で有効であったことを根

拠に、他剤無効例での STFX の有効性が期待できると説明した。

機構は、現在得られているデータでは、起炎菌の前投与薬感受性が不明であること、DU6859a-33 試験での細菌学的効果解析対象集団は 1 例 (1 株) であったが、当該症例において菌の消失が認められない結果であったことから、申請者の考察をもとに STFX は他剤無効例に有効であると判断することは困難であると考える。機構は、STFX を他剤無効例(他のフルオロキノロン系抗菌薬無効例を含む)において積極的に推奨できるだけの根拠は示されていないと考える。

## (3) 耐性菌に対する有効性について

申請者は、フルオロキノロン系抗菌薬低感受性菌に対する効果として、類薬で高い MIC を示した起炎菌、フルオロキノロン耐性(標的酵素変異)株に対する効果、及び他系統の抗菌薬の耐性菌に対する効果として以下の内容を説明した。

・ 類薬で高い MIC を示した起炎菌に対する STFX による菌消失率について

20 年から 20 年に実施した STFX の臨床試験で分離され、その推移が検討された主要起炎菌のうち、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement (M100-S17) 2007; 27(1). P98-132) が勧告した感受性プレイクポイントを超えるMIC を示す菌株について STFX による菌消失率を検討した。

LVFX の感受性ブレイクポイント [S. aureus に対する MIC (CLSI 法) 1μg/mL、その他の菌株に対する MIC (CLSI 法) 2μg/mL] を超える MIC を呈する菌株における消失率は、E. faecalis で 90.9% (10/11 例)、E. coli で 69.2% (18/26 例)、P. aeruginosaで 80.0% (4/5 例) であった。S. aureus は 4 株中 2 株が存続した。LVFX の MIC (CLSI法)が 16μg/mLを示した S. pneumoniae 1 株は存続し、標的酵素の QRDR に 4 カ所のアミノ酸置換を有していた。CPFX の感受性ブレイクポイント [MIC (CLSI法)1μg/mL] を超える MIC を示す菌株の消失率は、S. aureus で 66.7% (4/6 例)、S. pneumoniaeで 88.9%(16/18 例)、E. faecalisで 95.7%(22/23 例)、E. coliで 66.7%(18/27 例)、P. aeruginosaで 80.0%(4/5 例)であり、K. pneumoniae 1 株は消失した。既存のフルオロキノロン系抗菌薬で無効または効果が不十分である患者に対しても STFX の効果が期待できると考える。

・ フルオロキノロン耐性(標的酵素変異)株に対する STFX の MIC と消失率について

STFX の主な対象菌種と考えた S. pneumoniae、E. coli 及び P. aeruginosa に対する効果を、各起炎菌の標的酵素の QRDR 解析結果から評価した。

解析した S. pneumoniae 65 株中 49 株 (75.4%) でアミノ酸置換が認められ、キノ

ロン低度耐性への関与が示唆されているアミノ酸置換株は 42 株で、STFX により 40 株が消失した。起炎菌と判定された S. pneumoniae に対する STFX の最も高い MIC は 0.2μg/mL であった。ParC の 79 位 Ser が Phe に置換した株 3 株では既存の フルオロキノロン系抗菌薬に対する感受性は低下していたが、これらの株に対す る STFX の MIC は野生株に対する STFX の MIC と同程度であり、2 株が消失した ことから、STFX はキノロン耐性肺炎球菌感染症に対しても有効性を示すと考える。 DU6859a-43 試験で分離された E. coli 84 株のうち、アミノ酸置換株は 44 株で「1 カ所置換株」16株、「2カ所置換株」1株、「3カ所以上置換株」27株であった。置 換数別の STFX の MIC (CLSI 法) は、野生株 40 株で≤0.03µg/mL、1 カ所置換株で ≤0.03~0.25µg/mL に分布し、2 カ所置換株 1 株の MIC は 0.06µg/mL であった。3 カ 所以上置換株に対する STFX の MIC は、 $0.5\sim8$ μg/mL であり、他のフルオロキノ ロン系抗菌薬の MIC (CLSI 法) は 2~>128μg/mL であった。STFX の投与により、 野生株、1 カ所置換株及び 2 カ所置換株は全て消失(57/57 株)し、3 カ所以上置 換株では、消失率は 66.7% (18/27 株) に低下したが、STFX の 1 日投与量別の消 失率は、50mg BID 投与群で 45.5% (5/11 株)、100mg BID 投与群で 81.3% (13/16 株)であった。

P. aeruginosa では 22 株で QRDR 解析を実施し、野生株 15 株、アミノ酸置換を有する株は 7 株であった。消失率は全体で 77.3%(17/22 株)、野生株 80.0%(12/15 株)、アミノ酸置換株 71.4%(5/7 株)であった。また、22 株のうち、尿路感染症由来株は 16 株で、消失率は 93.8%(15/16 株)であり、存続した 1 株は 3 カ所置換株(STFX の MIC(CLSI 法)は 2 $\mu$ g/mL)であった。一方、呼吸器感染症及び耳鼻科領域感染症由来株は 6 株であり、消失率は 33.3%(2/6 株)であった。中耳炎由来の 2 株及び慢性呼吸器病変の二次感染由来の 2 株は存続した。存続した 4 株のうち、1 株で 1 カ所のアミノ酸置換が認められたが、残り 3 株は野生型[STFX の MIC 分布(CLSI 法)は 0.06~0.12 $\mu$ g/mL]であった。

以上より、STFX は、呼吸器感染症の主要起炎菌である S. pneumoniae、尿路感染症の主要起炎菌である E. coli、及び尿路感染症由来の P. aeruginosa のキノロン耐性株に効果を示すと考える。

## ・ 他系統の抗菌薬の耐性菌に対する効果について

マクロライド耐性遺伝子 (mefA 及び ermB) を解析した S. pneumoniae 65 株において、81.5% (53/65 株) がマクロライド耐性遺伝子保有株であった。マクロライド高度耐性株 [クラリスロマイシンの MIC (CLSI 法) が  $64\mu g/mL$  以上] での STFX による消失率は 97.1% (34/35 株) であった。また、クラリスロマイシン感受性ブレイクポイント [MIC (CLSI 法)  $0.25\mu g/mL$ ] を超える MIC を示す S. pneumoniae の消失率は 94.0% (47/50 株) であった。

一方、S. pneumoniae 65 株を、pbp1a、pbp2b 及び pbp2x の遺伝子変異に基づき分類した結果、gPISP が 49 株(75.4%)、gPRSP が 14 株(21.5%)であり、pbp 変異株 63 株中菌推移を確認できた 62 株での STFX による消失率は 93.5%(58/62 株)であった。

H. influenzae 58 株に対してβ-ラクタマーゼ産生能及び ftsI の遺伝子変異に基づき 分類した結果、gLow-BLNAR 8 株 (13.8%)、gBLNAR 23 株 (39.7%)、gBLPACR-II 1 株で、STFX の MIC (CLSI 法) は 0.03μg/mL 以下であり、全て消失した。

以上より、STFX は、マクロライド耐性菌やペニシリン耐性菌による感染症に対しても十分な効果を示すと考える。

機構は、以上の申請者による検討の結果、最近の呼吸器科・耳鼻咽喉科領域・泌尿器科領域感染症における耐性菌に対する STFX の有効性は期待できると考える。しかし、提出された臨床試験成績より、耐性菌の分離頻度が高い状況であることが示され、耐性菌に対する STFX の有用性の検討を目的とした臨床試験が実施されたものではないことから、効能・効果としては、「シタフロキサシンに感性」という表現の中に耐性菌に対する有効性を包含するに留め、耐性菌名を別記する(例:黄色ブドウ球菌、MRSA)ことは困難であると判断した。

## (4) 国内臨床試験において収集された菌種について

申請された適応菌種のうち、集積された臨床分離株の菌種別消失率及びMIC<sub>90</sub>は以下の通りであった。

	STFX 投与组	全症例
菌種·菌属	消失率(%)	MIC <sub>90</sub>
	1137 (70)	(μg/mL)
ブドウ球菌属	105/110 (95.5)	0.39
レンサ球菌属(肺炎球菌を除く)	60/60 (100)	0.1
肺炎球菌	79/83 (95.2)	0.05
腸球菌属	111/112 (99.1)	1.56
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	25/25 (100)	≤0.025
大腸菌	123/133 (92.5)	0.78
シトロバクター属	12/12 (100)	0.78
クレブシエラ属	52/56 (92.9)	≤0.025
エンテロバクター属	14/14 (100)	0.78
セラチア属	7/9 (77.8)	50
プロテウス属	7/8 (87.5)	6.25
モルガネラ・モルガニー	4/4	0.78
インフルエンザ菌	80/80 (100)	≤0.025
緑膿菌	33/47 (70.2)	6.25
尿路感染症を除く	3/14 (21.4)	0.39
尿路感染症	30/33 (90.9)	6.25
ペプトストレプトコッカス属	21/21 (100)	0.1
プレボテラ属	33/33 (100)	≤0.025
ポルフィロモナス属	3/3	0.1
フソバクテリウム属	2/2	_
トラコーマクラミジア	63/65 (96.9)	_

(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)	1/1	0.03
肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)	13/13 (100)	0.03

L.pneumophila 及び C.trachomatis については分離・同定されていないこと、及び M. morganii、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、C. pneumoniae については 分離・同定が少なく、十分な細菌学的検討がなされているとは言い難いが、その分離頻度を考えるとこのような収集株数となったことはやむを得ないと機構は考える。しかしながら、L. pneumophila、M. morganii、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属については、昨今の保存株における感受性試験成績、及び細胞内移行性も加味した曝露量(3. 非臨床に関する資料(i)薬理試験成績の概要 ⑦細胞内移行性)より STFX の細菌学的効果は期待できるものと判断した。また、C. trachomatisについては、PCR 法と EIA 法を併せて評価された結果 65 例中 63 例で消失が認められた(この内消失しなかった 2 例は、EIA 法陰性 PCR 法陽性であったため、PCR 偽陽性と判断された)ことから、STFX の細菌学的効果は期待できると判断した。

一方、P. aeruginosa については、臨床試験全体では 47 株中 33 株の消失 (70.2%) が認められ、STFX の細菌学的効果が期待できると考えるものの、呼吸器及び耳鼻科領域感染症に限定した場合には 14 株中 3 株の消失に留まっており、当該領域における STFX の有効性が確認されたとはいえないと考える。

以上の機構の考えについては、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

## 2. STFX の安全性について

1%以上の発現が認められた STFX 投与による有害事象は下表の通りである。

		参考資料	ŀ	評価資料	
評価被験者数		1666		1071	
発現被験者数(%)	発現被験者数(%)		)	496 (46.3)	
95%信頼区間 <sup>a)</sup>		(30.3, 34.	8)	(43.3, 49.	3)
発現件数		929		799	
器官別大分類 <sup>b)</sup>	基本語 <sup>b)</sup>	被験者数(%)	件数	被験者数(%)	件数
神経系障害	浮動性めまい	8 (0.5)	8	15 (1.4)	15
	頭痛	41 (2.5)	42	44 (4.1)	44
胃腸障害	上腹部痛	4 (0.2)	4	12 (1.1)	13
	下痢	118 (7.1)	125	167 (15.6)	170
	悪心	13 (0.8)	14	18 (1.7)	18
	胃不快感	15 (0.9)	15	16 (1.5)	16
皮膚及び	発疹	13 (0.8)	13	12 (1.1)	13
皮下組織障害					
臨床検査	アラニン・アミノトランスフ	119 (7.1)	119	63 (5.9)	63
	ェラーゼ増加				
	アスパラギン酸アミノトラン	85 (5.1)	85	53 (4.9)	53

スフェラーゼ増加				
血中クレアチンホスホキナー	26 (1.6)	26	25 (2.3)	25
ゼ増加				
血中乳酸脱水素酵素増加	22 (1.3)	22	10 (0.9)	10
血中トリグリセリド増加	46 (2.8)	46	11 (1.0)	11
好酸球数増加	44 (2.6)	44	50 (4.7)	50
γ-グルタミルトランスフェラ	27 (1.6)	27	20 (1.9)	20
ーゼ増加				
白血球数減少	18 (1.1)	18	6 (0.6)	6
尿沈査陽性	22 (1.3)	23	0	0
血中アルカリホスファターゼ	16 (1.0)	16	9 (0.8)	9
増加				

a) 正規近似による信頼区間 b) MedDRA/J V.9.0

機構は、以下に示す検討の結果、STFXの主な安全性上の問題点は、下痢、肝機能検査値異常で、いずれも臨床的に問題となる程度ではないと考えるが、LVFX1回100mg TID経口投与時と比較して有害事象の発現率が高い(特に胃腸障害)ことから、従来のフルオロキノロン系抗菌薬と比較して安全性上優れているとは判断できないと考える。また、一般にフルオロキノロン系抗菌薬で認められる特徴的な有害事象(class effect)に関する検討については STFX においても重要であり、特に STFX においては QT/QTc 間隔の延長に関する情報を提供するために、速やかに検討を開始する必要があると考える。

### (1) フルオロキノロン系抗菌薬で認められる安全性に関する問題点について

フルオロキノロン系抗菌薬で認められる特徴的な有害事象として、QT/QTc間隔の延長、光線過敏症、血糖値異常、肝機能異常、中枢神経系障害、等の重篤な有害事象が知られている(Mandell, Douglas, and Benett's Principles and Practice of Infectious Disease 6<sup>th</sup> edition)。各事象についての申請者の見解とそれに対する機構の見解を以下に記載する。

# · QT/QTc 間隔の延長について

国内で実施した第 I 相試験及び臨床薬理試験の合計 23 試験のうち、14 試験(合計 291 例)の非感染症症例で心電図の測定が実施されていたが、当該試験においては心電図異常所見の有無の確認は行われたものの QT/QTc 延長に関する詳細な検討は実施されなかった。また、感染症患者を対象とした臨床試験では心電図検査が実施されなかった。

申請者は、STFX の心毒性に関する危険性について、以下の内容を述べている。 ヒトにおける QT/QTc 間隔に及ぼす影響は、米国第 I 相試験 < 注射剤 400mg-800mg BID > で検討した。白人健康成人に 1 回 400mg BID、1 回 600mg BID 又は 1 回 800mg BID を 4 日間反復静脈内投与した際、いずれの投与量においても 60msec を超える QTcF 間隔の延長を示す症例は認められず、QTcF 間隔が 500msec を超える症例も認められなかった。本治験は thorough QT/QTc 試験として計画したものではないが、推奨用法・用量の最大量である 1 回 100mg BID の 4 倍量に相当する 400mg BID でも明らかな QT/QTcF 間隔延長作用は認められなかった。国内の感染症患者を対象とした臨床試験では心電図検査を実施していないが、国内の感染症患者を対象とした臨床試験で認められた有害事象のうち、MedDRA/J V.9.0 で器官別大分類が「心臓障害」にコーディングされた事象の発現率は、20 年までに実施した治験のデータを併合した場合で 0.4%(1/271 例)、20 年以降に実施した治験のデータを併合した場合で 0.3%(2/800 例)であり、推奨用法・用量の範囲内では、STFX は QT/QTc 間隔に大きく影響を及ぼすことはなく、臨床上問題になることはないと考える。

機構は、本申請において、日本人患者での QT/QTc 延長の検討を行った臨床試験成績を提出しなかった理由、及び今後実施する必要性を申請者に説明を求めた。申請者は以下の内容を回答した。

QT/QTc間隔延長を有する薬物の多くは、心筋の遅延性整流カリウム電流(IKr)を通過させるHERG(human ether-a-go-go related gene)チャンネルを阻害し、心筋活動電位持続時間(APD)を延長させることが知られている。モルモット心室乳頭筋を用いて、STFXのAPD延長作用を検討したところ、APD延長作用は認められなかった(機構注:審査報告(1)3. 非臨床に関する資料(i)薬理試験成績の概要(1)効力を裏付ける試験 3)安全性薬理②呼吸・循環器系)。ヒトでのQT/QTc間隔延長について検討した米国第 I 相試験<注射剤 400mg-800mg BID>では、国内推奨用法・用量の4~8 倍の投与量に相当する1回 400mg BIDにおいても、STFXによる明らかなQT/QTc間隔延長作用は認められていない。ICH E14 ガイドライン

(The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs) には「綿密な(thorough)QT/QTc試験の成績は民族的要因の影響を受けないことが期待される」と記述されていることを考慮すると、上記米国試験成績から、日本人を含めてSTFXの申請用法・用量ではQT/QTc間隔に大きく影響することはなく、臨床上問題ないと判断した。以上の非臨床試験成績及び臨床試験成績より、STFXを申請用法・用量で用いた場合のQT/QTc間隔延長のリスクは非常に低く、製造販売後にQT/QTc間隔延長について検討する必要はないと考える。

機構は、以下の通り考える。臨床試験成績については、STFX の臨床試験は 19
年から 20 年に実施されたものであり、ICH E14 ガイドラインは 2005 年に Step4 に至っているものの、本邦においては未だ通知化されていない状況を鑑み、今般の申請に際して QT/QTc 間隔延長に関する臨床試験成績が提出されなかったことはやむを得ないと考える。しかしながら、フルオロキノロン系抗菌薬は、class effect

としてQT/QTc間隔延長を有していることから日本人を対象としたQT/QTc間隔に関する追加臨床試験を速やかに開始する必要があると判断した。

## ・ 光毒性 (光線過敏症) について

光毒性(光線過敏症)について、申請者は以下の内容を述べた。

ヒトに関しては英国第 I 相試験<光毒性 50mg-100mg BID>、英国第 I 相試験< 光毒性 200mg>及び英国第 I 相試験< 光毒性 500mg-1000mg>において光毒性 誘発能の強さが検討された。英国第 I 相試験< 光毒性 50mg-100mg BID>において、東洋人 10/11 例では STFX 1 回 50mg BID 及び 1 回 100mg BID 経口投与時に光毒性誘発能は認められなかった。英国第 I 相試験< 光毒性 200mg>では、東洋人 5/8 例で STFX 1 回 200mg QD 経口投与時に軽度の光毒性誘発能が認められた。英国第 I 相試験< 光毒性 500mg-1000mg>では、白人に STFX 500mg QD 以上の用量で静脈内投与した際に、紫外光照射により重度の光毒性誘発能が示唆された。しかし、推奨用法・用量の範囲内では STFX の光毒性発現のリスクは低いと判断した。

国内の感染症患者を対象とした臨床試験では光毒性誘発能の検討は行っていないが、MedDRA/J V.9.0 で器官別大分類が「眼障害」及び「皮膚及び皮下組織障害」に分類された有害事象の発現率は、全体で2.4%(26/1071例)、実施時期別の発現率は、20■ 年までに実施した臨床試験で3.0%(8/271例)、20■ 年以降に実施した臨床試験で2.3%(18/800例)でいずれにおいても光線過敏症状と判断されるものはなく、用法・用量の範囲内では、臨床上問題となる光毒性を示す可能性は小さいと判断した。

機構は、申請者の回答を了承した。

### 血糖値異常について

血糖値異常について、申請者は以下の内容を述べた。

国内の感染症患者を対象とした臨床試験では、外来患者が中心であったため、血糖値測定は空腹時に限定しなかった。STFX 投与前後の測定がともに空腹時の場合、血中ブドウ糖増加が 469 例中 2 例、血中ブドウ糖減少が 469 例中 1 例に認められた。STFX 投与前後の測定がともに食後の場合、血中ブドウ糖増加が 200 例中 2 例、血中ブドウ糖減少が 200 例中 4 例に認められた。STFX 投与前後で食事状況が異なった場合は、血中ブドウ糖増加及び血中ブドウ糖減少のいずれも認められなかった。以上より、STFX は血糖値に臨床上問題となる影響を及ぼす可能性は小さいと判断している。

43170新業 43134新業 4324新業 ABB 中間 ABB

症例番号		血糖值	(mg/dI	(_)	血中ブドウ糖増加/血中ブドウ糖減少以外の
加加州	1	<b>殳</b> 与前	3	投与後	有害事象 <sup>a)</sup>
30741*新薬承認情報提供 時に置き換え	112	(空腹時)	207	(空腹時)	なし
441067*新菜承認情報 提供時に置き換え	100	(空腹時)	229	(空腹時)	下痢、悪心、血圧低下
43277#新薬承認情報提供 時に置き換え	135	(食後)	238	(食後)	なし
432844新薬承配情報提供 時に置き換え	102	(食後)	195	(食後)	尿中ブドウ糖陽性
43182#新薬承認情報提供 時に置き換え	126	(空腹時)	69	(空腹時)	下痢
42205+新薬承認情報提供 時に置き換え	105	(食後)	62	_(食後)	なし
42212#新薬承認	112	(食後)	66	(食後)	下痢、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、
情報提供時に置 き換え					アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加
43170#新薬承記情報提供 時に置き換え	87	(食後)	59	_(食後)	なし
43267#新薬承認情報提供 時に置き換え	102	(食後)	65	(食後)	なし

a) : MedDRA/J V.9.0

## · 肝機能検査値異常

肝機能検査値異常について、申請者は以下の内容を述べた。

STFX に比較的多い副作用として ALT 増加が認められた。STFX が投与された 感染症症例全体での ALT 増加の発現率は 5.5%(59/1071 例)であった。また、比較試験での STFX 投与症例、LVFX 投与症例、TFLX 投与症例での ALT 増加の発 現率 (副作用) は各々6.0%(37/618 例)、3.8%(9/237 例)、及び 14.9%(18/121 例)に認められた。市中肺炎患者では肝機能検査値の異常が高頻度に認められることが知られているため(Eur J Intern Med 2004;15(7):436-440)、TFLX を対照薬とした比較試験では市中肺炎患者のみを対象としたことから、TFLX 投与症例での ALT 増加の発現率は高くなっているものと考える【機構注:市中肺炎患者を対象とした比較試験における ALT 増加発現率は、STFX 群 18.3%<23/126 例>、TFLX 群 16.5%<20/121 例>である】。

また、薬物動態パラメータとALT増加発現の関係をDU6859a-44 試験で検討したところ、ALT増加が発現した症例と発現しなかった症例のAUC $_{0-24h}$ と $C_{max}$ に差はみられなかった。

ALT 増加が発現した症例での ALT (GPT) 値を「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成 4 年 6 月 29 日付薬安第 80 号) に基づいてグレード分類した結果、STFX 投与例において、グレード 3 に該当する症例は認められず、グレード 2 が 0.4%(4/1071 例)、グレード 1 が 5.1%(55/1071 例)に認められた。発疹、そう痒感、嘔気、発熱、倦怠感、黄疸等の薬物性肝障害でみられる症状を副作用として併発した症例は認められなかった。好酸球数増加が同時に認められた症例は 3 例(5.1%)あったが、いずれの症例でも ALT 増加と好酸球数増加は軽度であった。

以上より、STFX 投与後に重篤な肝障害に至る可能性を示唆する成績は得られていないが、STFX の投与に際しては注意する必要がある。

機構は、評価資料として提出された臨床試験成績において、重篤な肝機能障害は認められていないものの、GCP 不適合のため参考資料とされた臨床試験成績においては、3 例のグレード 3 の副作用が報告されており、STFX による肝機能障害は軽視できるものではないと考える。投与中止に至った症例は DU6859a-42 試験の 5 例のみであり、対照薬と同程度であることから、忍容性がある可能性が高いものの、STFX は経口剤であることも勘案し、そのリスク・ベネフィットバランスについては、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

## ・ 中枢神経症状について

中枢神経症状について、申請者は以下の内容を述べた。

STFX が投与された感染症症例全体では、「神経系障害」に分類される副作用が2.8%(30/1071 例、32 件)に認められた。また、比較試験では「神経系障害」の副作用が、STFX 投与症例で3.1%(19/618 例、21 件)、LVFX 投与症例で0.8%(2/237 例、2 件)、TFLX 投与症例で4.1%(5/121 例、5 件)に認められた。STFX が投与された感染症症例1071 例での主な症状は、頭痛が最も多く22 例(2.1%)22 件、浮動性めまいが6 例(0.6%)6 件、不眠症3 例(0.3%)3 件、注意力障害、味覚異常、感覚鈍麻、傾眠が各1例1件であった。痙攣はみられなかった。中枢神経系の副作用は、発現率及び内容から臨床上問題となるものではない。

機構は、申請者の回答は概ね了承できると考えるものの、①有害事象に基づき 考察した場合には、比較試験において、「神経系障害」の有害事象が、STFX 投与 症例で7.1%(44/618 例、47 件)、LVFX 投与症例で3.0%(7/237 例、7 件)、TFLX 投与症例で6.6%(8/121 例、10 件)に認められ、不眠は7 例7件に発現している こと、②STFX の投与中止理由となった有害事象の多くは、(後述する下痢を含む 胃腸障害又は)頭痛や浮動性めまい等であることから、STFX 投与後には慎重に患 者を観察し、他剤への切り替えを含め適切な対応が行われるべきであると考える。

#### ・ 下痢について

下痢について、申請者は以下の内容を述べた。

STFX が投与された感染症症例全体で、下痢は 13.0% (139/1071 例) 141 件に認められた。また、比較試験での STFX 投与症例、LVFX 投与症例、TFLX 投与症例での下痢の発現率は、各々11.0% (68/618 例)、3.0% (7/237 例)、6.6% (8/121 例)で、STFX 経口投与時の発現率が高い傾向が示唆された。下痢の発現により投与を中止した症例は、STFX 投与症例で 0.7% (7/1071 例)、比較試験では STFX 投与症例で 0.8% (5/618 例)、LVFX 投与症例で 0.8% (2/237 例) に認められ、TFLX 投

与症例では認められなかった。STFX 投与症例において、重度の下痢は認められず、下痢の半数以上は軟便であった。下層語が下痢であった 62 例での便性状は泥状便が 40.3%(25/62 例)、水様便が 59.7%(37/62 例)であった。血便を伴う下痢は 2 件認められたが、1 件は痔核によるものであり、他の 1 件は患者から黒色便の訴えがあったため血便ありと判断されたものであった。下層語での下痢は投与終了・中止後 3 日以内に 82.3%(51/62 例)が消失・軽快しており、多くは一過性であった。

Kaplan-Meier 推定による下痢の累積発現率は、投与開始日で 1.7%(18/1071 例)、投与開始後 1 日で 6.0% (64/1071 例)、投与開始後 3 日で 11.2% (120/1071 例)、投与開始後 6 日で 13.0% (139/1071 例) に達し、下痢を発現した症例の約 8 割が投与開始後 3 日までに発現していた。また、下痢の 1 日投与量別発現率は、1 回 50mg BID で 12.1% (91/753 例)、1 回 100mg BID で 15.0% (46/306 例)、及び 200mg QD で 16.7% (2/12 例) であり、1 日投与量の増加に伴う発現率の上昇が認められた。薬物動態パラメータと下痢の発現の関係をDU6859a-44 試験で検討したところ、下痢が発現した症例では発現しなかった症例よりもAUC<sub>0-24h</sub>とC<sub>max</sub>が高い傾向が認められた。

STFX による下痢の発現率は他のフルオロキノロン系抗菌薬よりもやや高いものの、多くは軽度であり、投与終了・中止後にはすべて消失・軽快が確認されていることから、重篤な症状につながる可能性は低いと考える。また、1回 100mg BID 投与により、下痢の発現率はやや高くなる傾向が認められたが忍容性が著しく低下することはなかった。

機構は、対照群に比し、STFXの下痢の発現率が高いことが示唆されるものの、重度の下痢は認められず、忍容性に大きな問題はないと考える。この点については、専門協議で議論したい。なお、機構は下痢発現症例での偽膜性大腸炎発生例について申請者に尋ねたところ、第 I 相試験及び臨床薬理試験以外では下痢発生時の C. difficile 及び D-1 毒素の確認は行われておらず、詳細は不明であった。

# ・ 横紋筋融解症について

STFX が投与された感染症症例全体では、「筋骨格系及び結合組織障害」に分類される副作用は 0.2%(2/1071 例、2 件: 筋痛と筋緊張が各 1 例 1 件)に認められたが、横紋筋融解症との関連を示唆する所見はみられなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の副作用は、STFX が投与された感染症症例全体では 0.9%(10/1071 例、10 件)認められ、比較試験では STFX 投与症例で 1.3%(8/618 例、8 件)、LVFX 投与症例で 0.8%(2/237 例、2 件)認められ、TFLX 投与症例には認められず、いずれも横紋筋融解症と関連する症状・所見を伴うものではなかった。以上より、STFX は他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較して血中クレアチンホス

ホキナーゼ増加の発現率がやや高いものの、横紋筋融解症の発現リスクは類薬と 大きく異なるものではないと考える。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。また、機構は、有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加が認められた症例の詳細を確認した結果、横紋筋融解症が疑われる症例は認められなかったことから、横紋筋融解症の発現リスクが類薬と比較して少なくとも高いことを示唆する結果は得られていないと判断したものの、STFXの使用に際しては慎重な観察が必要であると考える。

## (2) 実薬対照試験での STFX と他剤との安全性について

申請者は、LVFX 及び TFLX 投与と比較して、STFX 経口投与時の安全性は大きく変わるものではないことを説明している。

機構は、「(1) フルオロキノロン系抗菌薬で認められる安全性に関する問題点について」において記載した通り、安全性に関わる大きな問題はないと判断しているが、①DU6859a-30 試験での有害事象は STFX 群 50.9% (58/114 例、94 件)、LVFX 群 37.9% (44/116 例、90 件) に認められており、STFX 群が LVFX 1 回 100mg TID 投与時よりも高い発現率であったこと、②DU6859a-42 試験において、STFX 群 60.3% (76/126 例、156 件)、TFLX 群 60.3% (73/121 例、127 件) と同様であったが、下痢は STFX 群 23.8% (30/126 例)、TFLX 群 10.7% (13/121 例) であるなど、STFX に特に多いと考えられる有害事象があることから、少なくとも STFX が他のフルオロキノロン系抗菌薬よりも安全性において優れているとはいえないと考える。

# (3) STFX の用量と安全性の関係について

機構は、申請者に対して、STFX 1 回 50mg BID 投与及び 1 回 100mg BID 投与との安全性に関するデータを比較した上で、1 回 100mg 投与患者での安全性に関する申請者の見解を求めた。

申請者は、以下の通り述べた。1回50mg 投与(753例)と100mg 投与(306例)のデータを確認した結果、有害事象及び副作用の種類、重症度、発現率に大きな差異はないが、「胃腸障害」の発現率及び「胃腸障害」発現によりSTFXを中止した患者が、100mg 投与の方で高い傾向にあった【機構注:STFXの中止を必要とした「胃腸障害」の発現率については、50mg 経口投与時0.9%<7/753例>、100mg 経口投与時2.6%<8/306例>】。しかし、その他の心毒性・肝毒性・中枢毒性・横紋筋融解症・光毒性・血糖への影響等の有害事象は100mg 投与にすることによって発現率が高まるという結果は認められず、1回100mg BID 投与であっても、1回50mg BID と比べて安全性が著しく低下するとはいえない。

機構は、申請者の示したデータを確認した結果、申請者の回答を了承した。

## (4) 20 年までに実施した臨床試験で不採用となった安全性データについて

機構は、20 年までに実施した臨床試験成績では、治験実施計画書において評価不採用となった症例は、治験薬服用の有無にかかわらず安全性評価から除外されていたため、20 年以降に実施した試験と同様の取扱いとした場合に採用となる有害事象を提出するよう、申請者に求め、対照薬を含め23例39件(ALT上昇5例5件、AST上昇4例4件、下痢2例2件等)の有害事象一覧が提出された。

機構は、当該症例における有害事象の転帰等、臨床経過に関する詳細を確認した 結果、安全性に関わる機構の判断に変更はないと判断した。

## 3. STFX の臨床的位置付けについて

機構は、STFX を他のフルオロキノロン系抗菌薬(申請者が開発中である LVFX 1 回 500mg QD 投与を含む)と比較した場合の臨床的位置付けについて申請者に見解を求めた。

申請者は、以下の内容を回答した。

LVFX 1 回 100mg TIDの投与方法では、肺炎球菌の耐性化抑制に必要とされる C<sub>max</sub>/MICが達成できないため国内における標準的な用法・用量を 1 回 500mg QDに変更 することが妥当と考えている【機構注:申請者は、Diagn Micro Infect Dis. 2000;37:253-260 等の公表論文を根拠として引用している】。しかし、1 回 500mg QDの用法・用量は 1 回 100mg TIDの用法・用量を大きく上回る有効性が得られるわけではなく、特に既に耐 性を獲得した肺炎球菌やフルオロキノロン耐性大腸菌についてはLVFX 1回 500mg QD の投与を行っても確実な治療は困難と考えている。したがって、耐性菌の分離頻度が 高い現状において、キノロン耐性菌による尿路感染症の増加、高齢者肺炎を中心とし たキノロン耐性肺炎球菌の拡大、耳鼻咽喉科感染症における効果の不十分さは将来大 きな問題になる可能性があり、STFXは耐性菌に関する医療上の意義が高い。また、近 年の新規フルオロキノロン系抗菌薬の開発では、LVFXが担った広域抗菌薬としての役 割を保持しつつ、肺炎球菌を含むグラム陽性菌に対する有効性を高め、安全性の欠点 を克服することを目標として、GFLX、MFLX、ガレノキサシンが登場したが、GFLX は低血糖が問題となり、またMFLXやガレノキサシンはグラム陰性菌に対する有効性が 必ずしも十分ではなく、尿路感染症の適応を有していない。したがって、本邦におけ るフルオロキノロン系抗菌薬の中心は依然として、LVFXであり、STFXはこのLVFXが 保持する広域経口抗菌薬としての特性を持つ薬剤であることから、重要な位置づけを 担うフルオロキノロン系抗菌薬であると考える。

機構は、STFX は、①耐性菌に対する有用性の検討を目的とした臨床試験成績が提出されていないこと、②他剤無効例を対象として実施された臨床試験成績は小規模な1 試験(DU6859a-33)成績のみであること、③実薬対照試験では LVFX 及び TFLX との有効性における非劣性が示されたのみであることから、STFX が LVFX を含む他のフル オロキノロン系抗菌薬と比較して有効性の点で優れる点は示されていないと考える。

また、安全性の観点からも、STFX が他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較して優れているとは判断できないことも考慮すると、機構は、STFX は経口フルオロキノロン系抗菌薬としての治療選択肢のひとつに過ぎず、申請者の主張するような重要な経口フルオロキノロン系抗菌薬に位置付けられる薬剤とはいえないと考える。

### 4. 効能・効果について

機構は「1. STFX の有効性について」、「3. STFX の臨床的位置付けについて」の項に記載した検討を踏まえ、申請効能・効果の設定は妥当であると判断した。しかし、機構は、呼吸器領域及び耳鼻科領域感染症での緑膿菌に対する有効性は十分ではないこと等を、効能・効果に関連する使用上の注意において、注意喚起する必要があると考える。注意喚起の内容については専門協議で議論したい。

#### **5.** 用法・用量について

申請用法・用量では、通常の推奨用法・用量を「シタフロキサシンとして 1 回 50mg を BID 経口投与」として、感染症に影響する慢性の基礎疾患を有し、短期間に再発を繰り返す場合、或いは他の抗菌薬無効例などにおいては、「シタフロキサシンとして 1 回 100mg を BID 投与する」内容とされていた。

機構は、適応症とした疾患領域毎に、感染症に影響する慢性の基礎疾患を有し、短期間に再発を繰り返す場合、或いは他の抗菌薬無効例などにおいては、STFX の1回投与量は100mgが適切と判断した根拠を説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下の内容を回答した。

#### ・ 複雑性尿路感染症について

複雑性尿路感染症では、DU6859a-43 試験において、早期薬効判定時(投与終了・中止時)に有効と判定された症例のうち、後期薬効判定時(投与終了・中止後 5~9 日)に尿中細菌数が 10<sup>4</sup>CFU/mL以上と判定された患者から検出された菌は 91 株であった。この内 24 株が大腸菌であり、LVFXの感受性を投与前に検出された大腸菌と比較した。大腸菌のうち、LVFX耐性株(MIC>8µg/mL)の割合は投与開始前には 84 株中 25 株 (29.8%)、後期薬効判定時には 24 株中 16 株 (66.7%) であった。したがって、短期間のうちに再発・再燃を起こす患者の大腸菌はキノロン耐性株である可能性があると判断した。また、投与開始前に認められた 84 株の大腸菌のQRDR解析の結果、野生株 40 株 (STFXにより全株消失)、1 カ所置換株 16 例 (全株消失)、2 カ所置換株 1 株 (消失)、3 カ所以上置換株 27 株 (1 回 50mgでは 11 株中 5 株消失、1 回 100mgでは 16 株中 13 株消失) であったことを併せて考察した結果、短期間に再発・再燃を起こす尿路感染症ではSTFXの 1 回投与量は 100mgが適切と判断した。

## ・ 慢性呼吸器病変の二次感染について

呼吸器感染症におけるPK/PD解析の結果から、起炎菌のMICが  $0.1\mu$ g/mL以下であれば、STFX 50mg BID投与で十分治療が可能であると考えるが、慢性呼吸器病変の二次感染の起炎菌として多く認められるK. pneumoniaeと緑膿菌のMIC $_{90}$ はともに  $0.39\mu$ g/mLであり、少なくとも 50mg BID投与では十分な治療効果を得ることは難しいと考える。慢性呼吸器病変の二次感染のうち、K. pneumoniae及び緑膿菌が起炎菌と確定された、または推定された患者においては、STFX 1 回 100mg BID投与を推奨すべきと判断した。

## ・ 慢性中耳炎又は慢性副鼻腔炎の急性増悪について

評価資料とした DU6859a-45 試験においては、STFX の用量を1回100mg としている。これは、参考資料として提出した後期第 II 相試験〈DU6859a-45 試験〉の成績に基づいている。当該試験では、中耳炎全体の有効率は71.1%(32/45 例)で、慢性中耳炎の急性増悪では1回50mgで55.0%(11/20 例)、1回100mgで81.8%(9/11 例)であったことから、慢性中耳炎の急性増悪については1回50mg 投与では有効性が不十分と判断した。一方、副鼻腔炎全体の有効率は80.8%(21/26 例)、慢性副鼻腔炎の急性増悪では1回50mgで83.3%(5/6 例)、1回100mgで75.0%(3/4 例)であったが、評価症例数が少なく、局所での十分な薬物濃度が確保することを目的に慢性副鼻腔炎の急性増悪においても1回100mgの投与が必要と判断した。

DU6859a-45 試験の結果では、慢性中耳炎の急性増悪で 88.9% (16/18 例)、慢性副鼻腔炎の急性増悪で 80.0% (4/5 例) の有効率が得られ、慢性の急性病態に対する STFX 1 回 100mg 投与の有効性が確認された。

## ・ 他の抗菌薬が無効な場合について

他の抗菌薬が無効であった合計 87 例において、STFX の投与量は1回 50mg の評価例は54 例、1回 100mg の評価例は28 例で、各々96.3%(52/54 例)、92.9%(26/28 例)であり、他の抗菌薬無効例においても STFX 1回 50mg の投与で有効性が認められた。しかし、フルオロキノロン無効例では、1回 50mg 投与で8 例中6 例、1回 100mg 投与で12 例中10 例が有効であり、1回 100mg 投与でやや高い有効率であったため、申請用法・用量を見直し、「他系統の抗菌薬無効例に対する用法・用量は1回 50mg BID とし、他のフルオロキノロン系抗菌薬無効例には1回 100mg BID」の内容に変更する。

機構は、以下のように考える。

STFX の有効性を検討した無作為化二重盲検比較試験は、呼吸器感染症における2試験(DU6859a-30、DU6859a-42試験)と、複雑性尿路感染症における1試験(DU6859a-31試験)であり、これらにおいて実薬との非劣性が示されている。これら3試験においては、STFXの用法・用量はいずれも1回50mg BIDであることから、機構は、当該用

法・用量を通常の用法・用量として設定することは可能と考える。

一方、1 回 100mg BID の用法・用量については、呼吸器感染症における 2 試験 (DU6859a-44 試験、DU6859a-33 試験 (経口フルオロキノロン系抗菌薬無効例))、尿路感染症における 2 試験 (DU6859a-34 試験、DU6859a-43 試験)、耳鼻咽喉科領域感染症における 1 試験 (DU6859a-45 試験での中耳炎・副鼻腔炎患者)、歯科・口腔外科領域感染症における 1 試験 (DU6859a-46 試験での、直前抗菌化学療法無効例) において検討がなされた。機構は、申請者が 100mg BID の使用を推奨すると述べている①「他の抗菌薬無効例」については検討が不十分であり、100mg BID を使用した場合の有効性が確認されたとは言えないこと、②「短期間に再発又は再燃を繰り返す患者」については、起因菌種やその感受性を確認した上で適切な抗菌化学療法を実施すべきであり、当該患者において STFX 100mg BID を推奨する根拠は乏しいと考える。しかしながら、STFX 100mg BID を投与された患者において、安全性上大きな問題は認められておらず、STFX 100mg BID 投与について、忍容性上の大きな問題はないと考えられることから、重症又は効果不十分と判断された患者については 100mg BID を使用することは可能と考える。

したがって、機構は、本剤の通常の推奨用法・用量を「シタフロキサシンとして1回 50mg BID 経口投与」として、重症又は効果不十分と思われる症例には、「シタフロキサシンとして1回 100mg を BID 投与する」ことができる内容とすることが妥当であると判断した。この機構の判断については専門協議で議論したい。

更に、機構は、フルオロキノロン系抗菌薬においては、①AUC/MICに次いでCmax/MIC も薬効と相関するとされていること、②耐性菌発現抑制のためにはMutant Selection Windowと呼ばれるMICより若干高い濃度領域にある時間を短くすることがよいとされ ていることから (Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55, 601-607)、安全性に問 題がなければ、分割投与よりは1日量を1回で投与することが望ましいと考える。1日 量が同量である場合においては、分割投与するよりも 1 回投与した方が優れた効果が 期待出来ることは、STFXの非臨床試験成績においても確認されており(審査報告(1) 3. (i)(1) i) ④殺菌作用の項、参照)、100mg QD又は 200mg QDが、STFXのより優 れた効果が期待できる用法・用量である可能性が高いと考える。一方で、薬物動態パ ラメータと下痢の発現の関係をDU6859a-44 試験で検討したところ、下痢が発現した症 例では発現しなかった症例よりもAUC0-24hとCmaxが高い傾向が認められたことを考慮す ると、1日1回投与とした場合には下痢を始めとして安全性上の問題が高くなる可能性 があると考える。したがって、機構は、提出された臨床試験において、本剤の有効性 及び安全性は確認されているとは考えるものの、STFXの至適用法・用量について、特 に 1 日 1 回投与の可能性につき十分な検討がなされているとは言い難く、更なる臨床 試験を実施して、有効性・安全性の観点から検討を行う必要があると考える。この機 構の判断についても、専門協議で議論したい。

## 6. 製造販売後に行う検討事項について

申請者は、製造販売後調査として、①STFX 投与により比較的高頻度で認められた下痢・肝機能異常の発現状況と危険因子を検討すること、②NSAID 併用時の安全性・有効性の検討、③0.1%の頻度で発現する可能性のある未知の副作用の検出、④高齢者・腎障害・肝障害・心疾患・糖尿病等の特別な背景を有する患者における STFX の安全性・有効性の検討を目的として、使用実態下における情報収集を実施すると説明している。また、調査予定症例は、3000 例(0.1%の副作用を 95%の確率で捕捉可能と説明)とし、調査予定期間は 2 年と説明した。

その他、STFX 及び LVFX 等の対照薬に対する臨床分離株の感受性を経年的に調査して、耐性化状況を把握する目的に、各適応菌種 100 株(非定型病原体は別途検討)を目標とし、調査予定期間は1年間とした製造販売後調査を実施すると説明した。

機構は、以上の内容については妥当であると考える。機構は、STFXが海外で開発が中断されており、STFXの安全性に関する検討は国内で実施された臨床試験成績に留まっていることから、製造販売後においては、上記の調査を実施し、得られた結果については迅速に公開し情報提供する必要があると考える。

また、機構は、2. STFX の安全性について、及び 5. 用法・用量についての項で記載した通り、①QT/QTc 間隔延長の可能性について、②至適用法・用量について、の検討を臨床試験として実施する必要があると考える。

これらの機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 7. その他

申請者は、STFX は幼若動物で関節毒性を惹起することから小児への投与は禁忌と考えており、16 歳未満の小児は治験の対象としなかった旨を説明している。小児への投与は禁忌と設定されていることについて、十分に情報提供する必要があると考える。

## 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** 後日報告。
- 2. GCP 実地調査結果に対する判断 後日報告。

### IV. 総合評価

機構は、提出された資料に基づき、審査を行った結果、緑膿菌を起炎菌とする呼吸器感染症以外の申請された感染症については、STFX の有効性は確認できたと判断する。緑膿菌

による呼吸器感染症については、STFX の有効率は低く、他剤による治療が推奨されると考える。また、安全性については、大きな問題はないと考えるものの、肝機能検査値異常及び下痢の評価については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。以上の機構の見解、及び下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

- ・ 適応菌種に緑膿菌を含めるか否かについて
- ・ 本薬投与による安全性(下痢や肝機能検査値異常の発現リスク)について
- ・ 通常用法・用量を「シタフロキサシンとして1回 50mg BID 経口投与すること」とし、重症又は効果不十分と思われる症例については、「シタフロキサシンとして1回 100mg BID 経口投与すること」ができるとすることについて
- ・ 製造販売後において、①QT/QTc 間隔延長の可能性及び②至適用法・用量の検討実施の要否について

## 審查報告(2)

平成19年10月9日

## I. 申請品目

[販 売 名] ①グレースビット錠 50mg

②グレースビット細粒 10%

[一般名] シタフロキサシン水和物

[申 請 者] 第一三共株式会社

「申請年月日 平成18年9月28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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」(平成19年5月8日付け)の1及び2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

## 1. 有効性(適応菌種)について

機構は、以下の理由から、*L. pneumophila、M.morganii、Porphylomonas* sp.、*Fusobacterium* spp.については適応菌種とし、*P.aeruginosa* については適応菌種から除外することが適切であると判断した。

- ・ 国内臨床試験において臨床分離された菌種のうち、L. pneumophila 及び C.trachomatis については分離・同定されておらず、また M.morganii、Porphylomonas sp.、Fusobacterium spp.、C.pneumoniae については分離・同定が少なく、十分な細菌学的検討がなされているとは言い難いものの、分離頻度を考えるとこのような収集株数となったことはやむを得ないと考えること
- L. pneumophila、M.morganii、Porphylomonas sp.、Fusobacterium sp.については、昨今の 保存株における感受性試験成績及び細胞内移行性も加味した曝露量から STFX の細菌 学的効果は期待できるものと考えること
- *C.trachomatis* については、PCR 法と EIA 法を併せて評価された結果 65 例中 63 例で消失が認められた(この内 2 例は、EIA 法陰性 PCR 法陽性であったため、PCR 疑陽性と判断された)ことから、STFX の細菌学的効果は期待できると考えること
- ・ P. aeruginosa については、臨床試験全体では 47 株中 33 株の消失 (70.2%) が認められ、 STFX の細菌学的効果が期待できると考えるものの、呼吸器及び耳鼻科領域感染症に 限定した場合には 14 株中 3 株の消失であったことから当該領域における STFX の有

## 効性が確認されたとはいえないと考えること

この機構の判断は、専門委員より概ね支持されたが、P. aeruginosa を適応菌種から除外すべきであるかについては、①慢性呼吸器病変の二次感染の場合、P. aeruginosa が colonization していることがあり、このような場合に菌の消失が得られにくいことは理解できるため、P. aeruginosa が起炎菌であったのか否かについて確認しておく必要がある、②呼吸器感染症では有効性が低い結果である一方で、尿路感染症では有効性が高い結果となっており、領域別や臓器別に抗菌薬の有効性が異なることはよくある事象であるため判断は難しいとの意見が述べられた。

機構は、呼吸器感染症を対象とした臨床試験において、緑膿菌が起炎菌であると判断 した根拠について申請者に尋ねた。

申請者は以下の内容を回答した。

慢性の器質的機能障害を有する場合、特に気管支拡張症では P. aeruginosa が常在菌として定着し、慢性的な感染・炎症が持続することが知られており、この場合の抗菌薬治療は完全な除菌を目的とせず、喀痰及び炎症所見の改善を指標として、増悪感染時の遊離した緑膿菌を標的に行うとされている。今回尿路感染症以外を対象とした試験において、細菌学的効果が評価できた患者のうち、P. aeruginosa が起炎菌と判断された呼吸器疾患領域患者 11 例のうち、9 例は慢性の器質的機能障害を有する患者であった。この殆どにおいて、投与開始時の菌量は 2+以上であり、検体として用いた喀痰は、喀痰中の白血球数、扁平上皮数から判断して検体としての質に特に問題はなかった。当該 9 例中 8 例において、投与終了後に P. aeruginosa が検出されているが、このうち 6 例では、STFX の投与により臨床効果が有効であったことから、STFX の投与により増悪前の状態に戻ったものと考える。

機構は、以下の通り考える。STFX 投与後に P. aeruginosa が検出されている場合でも臨床的に有効とされている例が 8 例中 6 例認められたことから、STFX が有効であったとする申請者の考察は理解し得ると考える。しかし、実施された臨床試験において、起因菌の特定は各担当医の判断により行われており、貪食像の確認等による起炎性の確認はなされていない。緑膿菌が起炎菌とされた症例のほとんどにおいて、同時検出菌が検出されており、菌量やその推移から同時検出菌が起炎菌であった可能性が否定できない症例もある。慢性呼吸器病変を有する患者より検出される P. aeruginosa は biofilm に包埋されていることから、P. aeruginosa に対し、in vitro では優れた抗菌力を有している抗菌薬の場合であっても、菌体まで抗菌薬が到達しない可能性もある。よって、他菌種のように in vitro の感受性試験成績からの有効性の推測は困難である。尿路感染症も含めた全対象疾患における細菌学的効果では、P. aeruginosa は 70.2%(33/47 例)の消失率が得られていることから、P. aeruginosa に対する STFX の効果はあるものと判断する。しかしながら、呼吸器感染症については有効性が確認できていないことから、この点を情報提供した上

で、製造販売後においては、貪食像等において P. aeruginosa の起因性を確認した呼吸器感染症に対する STFX の有効性のデータを収集するよう申請者に指示した。申請者はこれを了承した。

また、申請適応菌種には「レジオネラ属」と記載されているが、今回、レジオネラ属については、*L. pneumophila* が 1 例検討されたのみであることから、効能・効果は「レジオネラ・ニューモフィラ」と記載するよう申請者に指示を行い、申請者はこれを了承した。

## 2. 安全性について

STFX の主な副作用は、下痢、肝機能検査値異常である。いずれも臨床的に問題となる程度ではないが、LVFX 100mg TID 経口投与時と比較して有害事象の発現率が高い(特に胃腸障害)ことから、従来のフルオロキノロン系抗菌薬より安全性の問題が危惧されると機構は考えた。

この機構の判断は専門委員より支持されたが、下痢については、発現頻度は高いものの 水様便などの重症なものは殆どなく軟便の症例が多いこと、STFX の投与中止に至った例 は少ないことから、臨床的には大きな問題とは考えにくいとの意見も出された。

機構は、以下の通り考える。肝機能検査値異常がグレード3と判定された症例のうち、2 例についてはALTの実測値は226 IU/L、311 IU/Lであったが、施設基準値上限が17 IU/L、25 IU/Lと低いために基準値の12倍以上と定義されたグレード3と判定されていることを確認した。しかしながら、STFXにおいては、対照薬よりも肝機能検査値異常の発現率が高く決して軽視できないと考える。よって、STFXによる下痢の発現率が対照薬より高いことについて情報提供すること、及び、グレード3の肝機能検査値異常が認められたことから肝機能検査値異常について、医療従事者のみならず患者に対しても十分な注意喚起を行い、肝機能障害について更なる情報の収集及び副作用発現時の早期検出に努めるよう申請者に指示を行った。申請者はこれを了承した。

# 3. 効能・効果について

機構は、申請された効能・効果については、上記の「1.有効性(適応菌種)について」に記載した変更を加えることで妥当であると判断したが、①呼吸器領域及び耳鼻科領域感染症での *P. aeruginosa* に対する有効性は確認されていないこと、②STFX は LVFX 1 回 100mg TID 投与法と比較して下痢の発現率が高いことから、LVFX 経口投与により十分な効果が得られる適応症に対しては、STFX を投与するベネフィットは認められないことを、効能・効果に関連する使用上の注意において、注意喚起する必要があると考えた。

この機構の判断は、専門委員より支持されたが、①については、呼吸器領域及び耳鼻科領域以外の適応症においては P. aeruginosa の有効性が十分であるとの誤解を招くおそれが

あるとの意見も出された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、呼吸器領域及び耳鼻科領域感染症での P. aeruginosa に対する有効性については、添付文書の「臨床成績」の項に記載することに加えて、製造販売後調査の結果が提出されるまでは、呼吸器領域及び耳鼻科領域における P. aeruginosa 感染症に対する有効性は確認されていない旨を情報提供する必要があると判断した。②については、STFX は他の経口フルオロキノロン系抗菌薬より下痢等の副作用の発現率が高いため、STFX の使用に際してはリスク・ベネフィットを十分に検討する必要があることを、添付文書の「効能・効果に関する使用上の注意」の項及び情報提供用資材において、注意喚起する必要があると判断した。機構は上記 2 点を申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

### 4. 用法・用量について

機構は、審査報告(1) p.80 から記載した理由で、①STFX の通常の推奨用法・用量を「シタフロキサシンとして 1 回 50mg を 1 日 2 回投与する」として、重症又は効果不十分と思われる症例には、「シタフロキサシンとして 1 回 100mg を 1 日 2 回投与する」ことができる内容とすることが妥当であり、また、②STFX の至適用法・用量については十分な検討がなされているとは言い難いことから、100mg QD 又は 200mg QD での用法・用量において更なる臨床試験を実施して、有効性・安全性の観点から検討を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持され、機構は、申請者に用法・用量変更の検討を指示した(用法・用量の検討を目的とした臨床試験については審査報告(2) 5.製造販売後の検討事項についての項に記載する)。

申請者は、用法・用量を以下のように変更すると回答した。

通常、成人に対してシタフロキサシンとして 1 回 50 mg を 1 日 2 回経口投与する。なお、効果不十分と思われる症例には、シタフロキサシンとして <math>1 回 100 mg(錠: 2 錠または細粒: 1.0g)を 1 日 2 回経口投与することができる。

機構は、申請者の回答を了承した。

## 5. 製造販売後の検討事項について

機構は、製造販売後には、特定使用成績調査での有効性・安全性に関する情報収集に加えて、QT/QTc 間隔延長の可能性及び至適用法・用量の検討については、臨床試験として 実施する必要があると判断した。

この機構の判断は専門委員に支持された。また、STFX が承認された後、特に尿路感染症等で、安易な使用が拡大した場合には、STFX 耐性が早期に進行する懸念があるとの意見が出された。

機構は、以上を踏まえ、申請者に対して、①QT/QTc 間隔の延長の可能性について検討

する臨床試験を実施すること、②至適用法・用量の検討について臨床試験として実施すること、③P. aeruginosa の呼吸器領域感染症での有効性について、起炎菌の判定方法にも留意した上で情報収集を行うこと(審査報告(2)1.有効性についての項、参照)、④STFX 投与における耐性菌の発現に関する更なる調査(長期使用例及び効果不十分の症例等による耐性菌の発現頻度)を実施するよう指示を行った。

申請者は至適用法・用量についての臨床試験の計画・実施を行うこと、及び耐性菌の発現についての調査を実施することを了承した。QT/QTc 間隔の延長の可能性の検討については、申請者は以下の内容を回答した。

米国第 I 相試験 (6859A-PRT035 試験) では、白人健康成人に 1 回 400mg BID、1 回 600mg BID 又は 1 回 800mg BID を 4 日間反復点滴静脈内投与した時、いずれの投与量においても 60msec を超える QTcF 間隔の延長は認められず、QTcF 間隔が 500msec を超える例も認められなかった。

また、日本人における QT/QTc 間隔延長に関する検討としては、20■年 月~■月に米国で日本人健康成人男女(17 例)及び非日本人(黒人及び白人)健康成人男女(19 例)を対象としてプラセボ、STFX 800mg BID、又は 1200mg BID を 14 日間反復点滴静脈内投与した際の QT/QTcF 間隔に及ぼす影響を評価しており、その総括報告書が本申請後の 2007年3月20日付にてまとまっている(更に高用量が計画されていたが、米国での開発中断のため実施されなかった)。1回 800mg BIDを 14 日間投与した際の QTcF 間隔の平均変化量(投与開始前日からの差)の最大値は、日本人で 18.9msec(投与 10 日目)、非日本人で 13.0msec(投与 14 日目)であり、このときの QTcF 間隔の変化量のプラセボ群との差の最大値は、日本人で 19.5msec(90%CI = 5.1, 33.9)、非日本人で 17.7msec(95%CI = 4.1, 31.3)であった。1回 1200mg BIDを 14 日間投与した際の QTcF 間隔の平均変化量(投与開始前日からの差)の最大値は、日本人で 34.7msec(投与 12 日目)、非日本人で 20.6msec(投与 13 日目)であり、このときの QTcF 間隔の変化量のプラセボ群との差の最大値は、日本人で 28.6msec(95%CI = 8.4, 48.8)、非日本人で 30.0msec(95%CI = 17.6, 42.3)であった。

日本人・非日本人いずれにおいても、QTcF 間隔の変化量が 60msec を超えた症例はなく、QTcF 間隔が 480msec を超えて延長する症例も認められなかった。

以上の結果から、改めて国内で臨床試験を実施しなくとも、現行の添付文書案に記載の とおり、過量投与の項で情報提供を行うことで注意喚起が可能であると判断する。

機構は、20■年■月~■月に米国で日本人健康成人男女及び非日本人健康成人男女を対象として実施した検討結果を確認した結果では、国内で新たに臨床試験として検討を行う必要性はないと判断した。

#### 6. その他

(1) 国内外での開発状況について

申請者は、STFXの国内外での開発状況について、以下のように述べている。

抗菌剤の治療体系には、国内外で医療習慣に違いが見られ、欧米では有効性を重視し高用量かつ易使用性の観点から少ない投与回数が好まれている。一方、本邦では、安全性と有効性のバランスを考慮して低用量での設定となり、複数回投与が中心となってきた。また、欧米では、キノロン系抗菌剤については、注射剤から経口剤への切り替え療法(スイッチ療法)が一般的な治療法であるが、本邦では経口剤のみの薬剤が大半である。

したがって、海外では、STFX 経口剤は広域抗菌薬としてスイッチ療法を目的として開発が進められた。しかしながら、STFX の光毒性誘発能を検討した英国での臨床薬理試験において、500mg 経口投与で光毒性を発現する可能性が示唆されたことから、経口剤の開発は中止された。また、注射剤については「耐性菌を含む重症感染症治療薬」と位置付けた開発も検討されたが、推定推奨用量(600mg BID)における光毒性発現の可能性及び QT/QTc 間隔延長のリスクが懸念されたことから、注射剤の開発が中断された。

本邦では、既承認の LVFX と同様に外来感染症を中心とした経口広域抗菌薬として開発することにした。欧米で光毒性の懸念により経口剤の開発を中止した時点で、本邦では既に 50~100mg BID を中心とした開発が完了しており、また、2000 例以上の STFX 投与症例において光毒性を示唆する副作用は報告されていなかった。加えて、英国で実施した臨床薬理試験 (6859E-CLN101 試験) においても、日本人に 100mg BID 投与した際の光毒性誘発能は LVFX と同程度であり、その後実施した臨床薬理試験 (6859E-PRT034 試験) において、東洋人に 200mg QD を投与した際の光毒性誘発能は白人に OFLX 常用量 (400mg BID) 投与時と同程度であった。したがって、国内の製剤投与設計では、臨床上問題となるような光毒性作用を示す可能性は少ないと判断し、国内での経口剤の開発を継続した。

なお、本邦での注射剤の開発は、経口剤の臨床試験において、経口剤としての臨床用量が明確になったことを踏まえて、光毒性リスクを回避し得る用法・用量による注射剤の医療上の意義、市中感染症への適応の可能性、海外導出先等を検討した上で総合的に判断することとしたい。

機構は、申請者の見解を了承した。

## (2) M. morganii に対する STFX の薬理試験での検討について

審査報告(1) II 3. 非臨床に関する資料〈機構における審査の概略〉の項において、「提出された薬理試験成績では申請された適応菌種のうちM.morganiiについては検討が行われていなかったものの」と機構が記載した点について、後日申請者よりインドール陽性Proteus(764 株)にはM.morganii(399 株)が含まれているとの説明がなされ、下記の試験成績が提出された。

菌種	株数	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)			
困 <b>性</b>	1/N 3/X	STFX	LVFX	CPFX	TFLX

インドール陽性 Proteus	764	0.25	2	2	2
うち M.morganii	399	0.12	1	0.5	2

機構は、M.morganii を適応菌種として申請するからには、M.morganii に対する STFX の有効性が確認できるよう資料を作成すべきであったと考える。しかしながら、今回提出された薬理試験結果からも M.morganii に対する STFX の抗菌力は確認できたと判断した。

## (3) 審査報告 (1) 作成の際に、申請者に確認中であった点について

審査報告 (1) 作成時に、申請者に確認中であった点について、申請者より回答が提出され、機構は以下のような審査を行った。

1) STFX 錠、及び STFX 細粒の溶出試験の操作に基づくバリデーションについて 申請者は、STFX 錠、及び STFX 細粒の溶出試験の操作に基づくバリデーションに関 して以下の通り回答した。

溶出試験の操作上のバラツキ原因を検証するため、錠剤及び細粒の投入位置、サンプリングノズル位置、ベッセル形状について検討を行った。なお、溶出試験では一定の位置から投入しても錠剤はランダムに落下すること、また、ベッセルの中心に必ず落とすようにピンセット等で操作することは一般的な操作ではないと考えることから、本検討ではランダムに落下する条件下で溶出試験を行った。

#### ① 投入位置について

錠剤の投入位置の違いによる溶出率への影響を検討するため、錠剤の投入位置をベッセル中央部及び内壁近くに設定し、溶出試験を実施した。その結果、投入位置の違いにより落下位置の分布に違いが認められたものの、溶出率に大きく影響するパドル真下に落下する確率は投入位置の違いに関わらず低いことが確認され、錠剤の投入位置の違いにより、平均溶出率及び溶出率の標準偏差に有意な差が生じないことが確認できた。また、細粒に関してはベッセルに一様に投入した場合と1カ所に投入した場合では、攪拌開始30秒後にはいずれの場合においても分散性に差を認めず操作上のバラツキの影響はないことが確認されたことから、以降の検討は錠剤でのみ実施した。

## ② サンプリングノズル位置について

日本薬局方では「試験液上面とパドルの攪拌翼上面との中間で、容器壁から 10mm 以上離れた位置から採取する」と規定されていることを踏まえ、サンプリングノズルの浸漬位置(高い、中間、低いの 3 通り)による溶出率への影響を検討した。その結果、ノズルの浸漬位置により ■分における平均溶出率の差が最大 ■%となること(ノズルの位置が試験液上面に近いほど溶出率は低値を示すこと)を確認した。

## ③ ベッセル形状について

ベッセルの内径違い(内径 ■mm、■mm、による溶出率への影響を検討した結果、■分における平均溶出率の差の最大は■%、溶出率の標準偏差はそれぞ

れ ■ %、 ■ %、 、 % % であり、ベッセルの内径違いによる平均溶出率、及び溶出率の標準偏差に有意な差は認められなかった。

以上の検討結果から、操作上のバラツキの要因として、サンプリングの浸漬位置が平均溶出率に大きく影響を及ぼすことが確認されたため、一定の位置より溶出試験液をサンプリングすることが適切であると判断した。よって錠剤投入位置【機構注:以前は錠剤の投入はヒトの手により行われていた為、投入位置は一定とされていなかった】及びサンプリングノズル浸漬位置は、機械的に毎回一定の位置にて行うこととした。

機構は、①本剤の開発当初、錠剤の投入はヒトの手で行われており、投入位置が一定とされていなかったこと、②錠剤がパドル真下に落下した場合、溶出率はパドル真下以外に落下した場合に比べ ■%以上低値を示すことから、上記の検討結果を踏まえ、均一な操作条件下で再度、溶出試験データを取り直すよう指示した。

申請者は以下の通り回答した。

常に一定の位置より錠剤の投入、及び試験液をサンプリングできる溶出試験機を用い、 新たに錠剤の第Ⅲ相試験用治験薬の室温経時品(長期保存 ■ カ月経過品)及び製造直 後品(実生産規模でのバリデーション品)について溶出試験を実施した。第Ⅲ相試験用 治験薬の製造直後品の錠剤については、試験実施当時より、一定の位置からサンプリン グできる溶出試験機を用いていたことから、その成績を用いて比較検討した。その結果、 pH4.0試験液における第Ⅲ相試験用治験薬の製造直後品及び長期保存■ カ月経過品の溶 出率は、製造直後で平均 ■ %(■分間の溶出率。以下同じ)、■カ月経過品で平均 ■ % であり、長期保存品で約■%の低下が認められたことから、pH4.0 試験液で経時変化を識 別できると考えられた。また、実生産規模でのバリデーション品3ロットの溶出率は平 均 ■ ~ ■ %であり、第Ⅲ相試験用治験薬の製造直後品(平均 ■ %)に比べ溶出率が 低かったが、これはフィルムコーティング工程のスケールアップ効果により溶出試験開 始後■分での溶出率が低くなり、この初期の溶出率の低下が影響して、■分間での溶出 率が低値を示したものと考えられる。したがって、その結果、実生産規模でのバリデー ション品と第Ⅲ相試験用治験薬の長期保存 ■ カ月経過品との間でも、■ 分間の溶出率 に差が認められなかったものと推察する。pH6.8 試験液における溶出率については、溶 出がプラトーに達する時点が■分であることから判定時間を■分間として比較検討し た。実生産規模でのバリデーション品 3 ロットの溶出率は平均 ■■~■■%、第Ⅲ相試 験用治験薬の長期保存品では■■%であり、約■~¶%の溶出率の差が認められた。pH4.0 試験液の時との差異については、①pH6.8 試験液では主薬の溶解度が低く、溶解速度が 遅くなり、また、②試料の一部がベッセル底部へ堆積することにより製剤からの溶出速 度が更に低下することで、pH4.0 試験液で認められたコーティング工程のスケールアッ プによる初期溶出速度の低下の影響は pH6.8 試験液ではほとんど認められなかったもの と考える。したがって、製造スケールが違うものの、実生産規模でのバリデーション品と第Ⅲ相試験用治験薬の長期保存 ■ カ月経過品との溶出率の差は、経時変化による溶出率の低下を反映したものと推察する。

機構は上記の回答に対し、以下の通り考える。

現在に至っては、ロット(スケール)が異なる錠剤で溶出率の比較検討をせざるを得ないことは理解するものの、そもそも実生産規模でのバリデーション品では第Ⅲ相試験用治験薬の製造直後品に比べ初期の溶出率が低下した理由がフィルムコーティングによるものであるのであれば、スケールアップ時に第Ⅲ相試験用治験薬と同じ溶出プロファイルを示すよう、コーティング工程の改良を検討する余地が十分あったものと考える。また、pH6.8 試験液ではコーティング工程のスケールアップによる初期溶出速度の低下の影響が認められなかった理由として、pH6.8 試験液では主薬の溶解速度が遅く、試料の一部がベッセル底部へ堆積することにより製剤からの溶出速度が更に低下する為と推察しているが、推定の域を出ず、現行の錠剤の規格(試験液 pH4.0、■分間における溶出率)が本当に経時的な変化を検出する上でも妥当であるかという点については懸念が残る。したがって、再度申請者に現行の錠剤の規格の妥当性について考察を求めた。申請者は以下の通り回答した。

### ① 試験液の妥当性について

今回の検討において、pH4.0 試験液での溶出試験を実施した結果、長期保存 ■ カ月品で約 ■%の溶出率の低下が確認され、この結果は、安定性試験結果と同様な傾向を示していることから、pH4.0 試験液で経時的な品質変化をモニターすることが可能であると考えられる。pH6.8 試験液においては、ベッセル底部への堆積の影響が懸念され、現時点ではデータが不十分なため、今後検討が必要と考える。また、pH4.0 の方が pH6.8 よりも処方変更時の錠剤の識別性が高いことを確認している。以上より、現時点では錠剤の規格試験液として pH4.0 は妥当であると考える。

## ② 規格値の妥当性について

規格設定用 3 ロットについて pH4.0 試験液での溶出試験を実施した結果、■分間における平均溶出率は ■ ~ ● %、標準偏差は ■ ~ ● %であった。今回、実生産規模でのバリデーション品 3 ロットで溶出試験を実施した結果、■ 分間における平均溶出率は ● ~ ● %、標準偏差は ● ~ ● %となった。実生産規模でのバリデーション品 3 ロットの溶出試験結果を基に、品質再評価の考え(平成 13 年 8 月、No.15 医療用医薬品再評価 品質にかかる再評価(総合版)、日本製薬団体連合会薬効委員会)を参考に平均溶出率 − 15%を算出した場合、 ● ~ ● %となり、現時点においては錠剤の規格である「■ 分間における溶出率は ● %以上」は妥当と考える。

以上の検討結果を踏まえ、現時点では錠剤の溶出試験の規格として、pH4.0 試験液を用い「■分間における溶出率は■%以上」と設定することは妥当であると考えるが、 今後更にデータを取り、今回の設定が適切かどうかを検証する。 機構は上記の回答に対し、以下の通り考える。

規格の試験条件については、試験液も含めて、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について(平成13年5月1日 医薬審発第568号)」のガイドラインに従い、溶出性がバイオアベイラビリティに著しい影響を与える場合、許容できないバイオアベイラビリティを示すロットを排除し得るような試験条件と判定基準、処方、製法の変化、又は経時変化を識別できる溶出試験の条件を採用すべきと考える。本剤の開発当時、一般的に溶出試験の操作上のバラツキについてはあまり注視されていなかったことから、錠剤の投入位置等あまり考慮されないまま溶出試験の検討がなされてきたことは理解するものの、現在の科学水準に照らし合わせ、申請者が述べているとおり、現行の溶出試験の設定が至適か否かについては引き続き検証していく必要があると考える。

## 2) DU6859a-30 試験の重要な有害事象が発現した症例の詳細について

機構が、肺炎・慢性肺疾患の感染性増悪患者を対象とした二重盲検試験 (DU6859a-30 試験) において、治験薬の投与中止を必要とした症例数と有害事象の項目の整合性について、申請者に確認中であった点(審査報告(1) II 4 (iii) (4) 1) ①肺炎・慢性肺疾患の感染性増悪患者を対象とした二重盲検比較試験の項、参照)について、申請者より以下の回答が提出された。

当該試験において、重要な有害事象が発現した症例は、「症例番号 : 背部痛、悪心、口渇」、「症例番号 : 発疹」、「症例番号 : 悪心、下痢」、「症例番号 : 多汗症」、「症例番号 : 血圧低下」及び「症例番号 : 頭痛」の6例であった。このうち症例番号 : 九上低下」及び : 如 の3名は全評価不採用症例であったにもかかわらず、これらの症例を含めた件数を記載していたため、症例数及び有害事象の項目が不整合であった。また、「冷汗」と記載した箇所は「多汗症」と修正し、下記の通り変更したい。

- 【修正前】死亡及び重篤な有害事象以外の有害事象で、治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、STFX 群で 6 例 9 件 (悪心 2 例 2 件、背部痛、口渇、発疹、下痢、冷汗、血圧低下及び頭痛が各 1 例 1 件【機構注:例数と有害事象の項目の整合性については、申請者に確認中】)
- 【修正後】死亡及び重篤な有害事象以外の有害事象で、治験薬の投与中止を必要とした有害事象は、STFX 群で 3 例 4 件(悪心、下痢、多汗症、及び頭痛が各 1 例 1 件)

機構は、申請者の回答を了承した。

- 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 薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施さ

れ、その結果、特に問題はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障は ないものと機構は判断した。

### 2. GCP 実地調査結果に対する判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD:5.3.5.1(5 群)-2[DU6859a-42]、5.3.5.1(6 群)-2[DU6859a-43]、5.3.5.2(5 群)-1[DU6859a-44]、5.3.5.2(15 群)-1[DU6859a-45]、5.3.5.2(16 群)-1[DU6859a-46]、5.3.3.2-2[DU6859a-47]、5.3.5.2(性感染症)-1[DU6859a-48]、5.3.5.2(性感染症)-2[DU6859a-49])に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の医療機関において、視力障害を有する被験者の同意取得の際に立会人の署名等が記載されていない症例が認められたが、当該被験者は同意能力を有し、本人署名等が記載されていることから同意文書として効力を有すると判断した。また、治験実施計画書に規定された検査の未実施、症例報告書と原資料との不整合、原資料の一部が保存されていない等の事例(以上、治験実施医療機関)、症例報告書と原資料との不整合に対するモニタリングが手順書に従って実施されていない事例(以上、治験依頼者)が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、機構は、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

### Ⅳ. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された試験成績により STFX の有効性及び安全性は確認されていると判断した。STFX は LVFX など対照薬として用いられたフルオロキノロン系薬よりも下痢の発現率が高いものの、水様便など重症例はなく軟便など軽度であること、肝機能障害については、十分な注意喚起を行った上で、下記の効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

[効能・効果]

〈適応菌種〉本剤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、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、インフルエンザ菌、 緑膿菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス 属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、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)

《適応症》咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、 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、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周 囲炎、顎炎

[用法・用量] 通常、成人に対してシタフロキサシンとして 1 回 50mg を 1 日 2 回経 口投与する。なお、効果不十分と思われる症例には、シタフロキサシンとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与することができる。

## V. 審査報告 (1) の訂正

審査報告 (1) の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、 下記の修正(記載ミス)によっても、審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

審査報告 (1)	現行	訂正後
該当箇所 申請時用法・用量	通常、成人に対してシタフロキサシンとして1回50mg(錠:1錠または細粒:0.5g)を1日2回経口投与する。なお、感染症に影響する慢性の基礎疾患を有し、短期間に再発を繰り返す場合、あるいは他の抗菌薬無効例などにおいてはシタフロキサシンとして1回100mg(錠:2錠または細粒:1.0g)を1日2回経口投与する。	通常、成人に対してシタフロキサシンとして1回50mgを1日2回経口投与する。なお、感染症に影響する慢性の基礎疾患を有し、短期間に再発を繰り返す場合、あるいは他の抗菌薬無効例などにおいてはシタフロキサシンとして1回100mgを1日2回経口投与する。
3. (i) (1) 1) ⑧ 2つ目の表中、	$4.4 \times 10^{-8}$	$4.4 \times 10^{-7}$
S.peumoniae1026523, MFLX, 2		
× MIC		
3. (i) (1) 2) ① 表中、E.coli	[8.93, 13.97]	[8.73, 13.97]
5-037042, STFX の 95%信頼区		
間		
3. (i) (1) 2) ② 表脚注	平均値±標準偏差	平均値±標準誤差
3.(i) (1) 3)安全性薬理②呼吸・	IC <sub>50</sub>	IC <sub>25</sub>
循環器系 下から4行目		
4.(ii) (1) 7) 健康成人を対象と した腎排泄挙動試験 5 行目	$3.72\pm0.71 \mu M$	$3.72 \pm 0.71$
4. (ii) <機構における審査の 概要>p.43, 14 行目	0.58	0.57
4. (iii) (4) 1) ① p.53, 15 行目	下痢(7.9%<9/114例>、1.7%<2/116例>)	下痢(7.9%<9/114例>、4.3%<5/116例>)
4. (iii) (4) 1) ③ 6 行目	18例を除く225例	247 例
4. (iii) (4) 1) ③ 9行目	理由で除外した225例	理由で 18 例を除外した 225 例
4. (iii) (4) 1) ③ 下から 8 行目	6.3%<8/121例>	6.3%<8/126 例>

4. (iii) (4) 1) 呼吸器感染症	死亡及び重篤な有害事象以外の有	重篤な有害事象以外の有害事象
	害事象	
4. (iii) <機構における審査の 概要> 1. (1) 2) 2 行目	DU6859a-33	DU6859a-42
4. (iii) <機構における審査の 概要> 1. (1) 2) 23 行目	1例1株	1 例
4. (iii) <機構における審査の 概要> 3.・慢性中耳炎又は慢 性副鼻腔炎の急性増悪につい	DU6859a-45	DU6859a-14