

審議結果報告書

平成 22 年 6 月 7 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ①パシル点滴静注液 300mg、同点滴静注液 500mg、同点滴静注液 1000mg
②パズクロス注 300、同注 500、同点滴静注液 1000mg
- [一 般 名] パズフロキサシンメシル酸塩
- [申 請 者] ①富山化学工業株式会社
②田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 6 月 11 日

[審 議 結 果]

平成 22 年 4 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、パシル点滴静注液 1000mg 及びパズクロス点滴静注液 1000mg を承認し、パシル点滴静注液 300mg 及び同 500mg 並びにパズクロス注 300 及び同注 500 の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は 4 年とし、パシル点滴静注液 1000mg 及びパズクロス点滴静注液 1000mg は、生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

なお、パズクロス注 300 及び同注 500 の一部変更承認申請については、医療事故防止の観点からパズクロス点滴静注液 300mg 及び同点滴静注液 500mg の代替新規承認がなされた場合は、代替新規承認された医薬品の一部変更承認申請として読み替えて承認して差し支えないとされた。

審査報告書

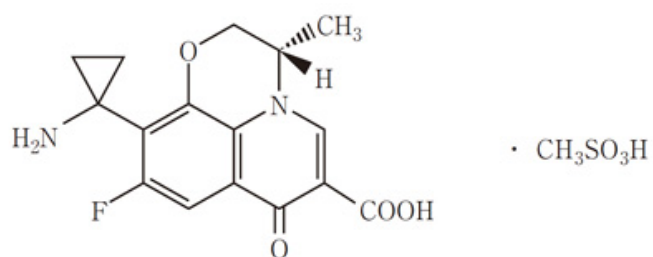
平成 22 年 4 月 8 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ①パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、同 1000mg
 ②パズクロス注 300、同 500、パズクロス点滴静注液 1000mg
- [一 般 名] パズフロキサシンメシル酸塩
- [申 請 者 名] ①富山化学工業株式会社
 ②田辺三菱製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 21 年 6 月 11 日
- [剤形・含量] ・パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、パズクロス注 300、同 500
 1 袋（100mL）中にパズフロキサシンメシル酸塩 390.6 又は
 651.0mg（パズフロキサシンとして 300 又は 500mg）含有する点
 滴静注剤
 ・パシル点滴静注液 1000mg、パズクロス点滴静注液 1000mg
 1 袋（200mL）中にパズフロキサシンメシル酸塩 1302mg（パズ
 フロキサシンとして 1000mg）含有する点滴静注剤
- [申 請 区 分] ・パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、パズクロス注 300、同 500
 医療用医薬品（4）新効能医薬品及び（6）新用量医薬品
 ・パシル点滴静注液 1000mg、パズクロス点滴静注液 1000mg
 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品及び（8）
 剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）

[化学構造]



分子式： C₁₆H₁₅FN₂O₄・CH₄O₃S

分子量： 414.41

化学名：

(日 本 名) (-)-(S)-10-(1-アミノシクロプロピル)-9-フルオロ-3-メチル-7-オキソ-2,3-ジ
ヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸 一メタン
スルホン酸塩

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 4 月 8 日

[販 売 名] ①パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、同 1000mg
②パズクロス注 300、同 500、パズクロス点滴静注液 1000mg
[一 般 名] パズフロキサシンメシル酸塩
[申 請 者 名] ①富山化学工業株式会社
②田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 6 月 11 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤 1 日 2000mg 1 日 2 回投与（以下、本剤 1000mg BID）の敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る）に対する有効性は示されたと考える。また、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断するものの、既承認用法・用量に比べ、注射部位反応の有害事象発現が増大し、中枢神経系症状、肝機能障害、胃腸障害などのリスクが増大する傾向が見られたことから、本剤 1000mg BID については、他の抗菌薬の投与を考慮した上で、必要な患者に限り慎重に投与されるべきと考える。なお、本剤 1000mg BID における安全性については、特に注射部位反応の発現状況及び重篤度を中心に製造販売後調査においてさらに情報収集が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

<適応菌種>

パズフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属

<適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎

（下線部追加）

[用法・用量]

通常、成人にはパズフロキサシンとして1日 1000mg を2回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じ、1日 600mg を2回に分けて点滴静注するなど、減量すること。点滴静注に際しては、30分～1時間かけて投与すること。

- 敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る）の場合

通常、成人にはパズフロキサシンとして1日 2000mg を2回に分けて点滴静注する。点滴静注に際しては、1時間かけて投与すること。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 22 年 2 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、同 1000mg ②パズクロス注 300、同 500、同 1000
[一 般 名]	パズフロキサシンメシル酸塩
[申 請 者]	①富山化学工業株式会社 ②田辺三菱製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 6 月 11 日
[剤型・含量]	・ パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、パズクロス注 300、同 500 : 1 袋 (100mL) 中にパズフロキサシンメシル酸塩 390.6 又は 651.0mg (パズフロキサシンとして 300 又は 500mg) 含有する点滴静注剤 ・ パシル点滴静注液 1000mg、パズクロス注 1000 : 1 袋 (200mL) 中にパズフロキサシンメシル酸塩 1302mg (パズフロキサシンとして 1000mg) 含有する点滴静注剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> パズフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、<u>肺炎球菌</u>、腸球菌属、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、バクテロイデス属、ブレボテラ属 <適応症> <u>敗血症</u>、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎 (急性症、慢性症)、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎 (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 1000mg を 2 回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じ、1 日 600mg を 2 回に分けて点滴静注するなど、減量すること。 点滴静注に際しては、30 分～1 時間かけて投与すること。

また、重症・難治性感染症の場合には、1 日 2000mg を 2 回に分けて点滴静注する。

点滴静注に際しては、1 時間かけて投与すること。

- 敗血症、肺炎球菌による肺炎の場合

通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 2000mg を 2 回に分けて点滴静注する。

点滴静注に際しては、1 時間かけて投与すること。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

パズフロキサシンメシル酸塩注射液（以下、本剤）は富山化学工業株式会社で創製され、富山化学工業株式会社と田辺三菱製薬株式会社で共同開発された注射用フルオロキノロン系抗菌薬である。本剤は、グラム陽性菌から陰性菌、嫌気性菌に対する幅広い抗菌活性を有しており、呼吸器科領域感染症、泌尿器科領域感染症をはじめ各科領域の感染症に対する適応として、平成 14 年 4 月に承認を取得している。また、平成 17 年 2 月にはレジオネラ属の適応を追加で取得している。

本剤は、注射用 β -ラクタム系抗菌薬などで十分な効果が得られない場合、基礎疾患や他の合併症を併発している難治性の疾患、免疫不全患者などの重症患者などに使用されることが多いとされている。一方、既承認の用法・用量〔本剤 1 回 300mg 又は 500mg BID〕では、重症・難治性感染症に含まれる「敗血症」の適応症及び重症・難治性肺炎の原因菌となりうる「肺炎球菌」の適応菌種の取得には至っていない。また、本剤は、(社)日本化学療法学会から、「現在、医療現場で特に必要とされているのは重症・難治性感染症に対する薬剤であり、安全性を確保した上で、更に高い有効性を得るべく、本剤を増量して使用できるようにしたい」との旨の要望書（「パズフロキサシン医薬品再評価に関する要望書」平成 17 年 7 月 27 日付）が提出されている。

これらの現状を踏まえて、申請者は、重症・難治性感染症の用法・用量として、本剤 1000mg BID、重症・難治性感染症のうち「敗血症」及び重症・難治性肺炎の原因となりうる「肺炎球菌」の効能・効果の取得を目的とし、開発を行ったとされている。

なお、海外では、平成 22 年 1 月現在、大韓民国で承認を取得している。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本申請により追加されるパシル点滴静注用 1000mg 及びパズクロス注 1000 の原薬であるパズフロキサシンメシル酸塩は、既承認のパシル点滴静注用 300mg、同 500mg 及びパズクロス注 300、同 500 に使用されている原薬と同一であるとされている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本申請により追加されるパシル点滴静注用 1000mg 及びパズクロス注 1000 は、1 袋中にパズフロキサシンメシル酸塩 1302mg [パズフロキサシン（以下、PZFX）として 1000mg] を含有する点滴静注用の水性注射剤（PZFX 濃度 0.5%、以下、1000mg 製剤）とされている。1000mg 製剤の処方は以下に示すとおりであり、既承認製剤であるパズフロキサシンメシル酸塩注射液 651.0mg（1 袋 100mL 中に PZFX として 500mg を含有する；以下、500mg 製剤）と組成が同一で容れ目違いの製剤とされている。

成分	配合目的	配合量 (mg)
パズフロキサシンメシル酸塩	有効成分	1302
メタンスルホン酸		
塩化ナトリウム（日局）		
注射用水（日局）	溶剤	適量
合計		200mL

① 製剤開発の経緯

開発当初、投与液量は 100mL が適切であると考えられており、高濃度製剤（PZFX 濃度 1%）の検討が行われたが、健康成人における単回投与試験及び反復投与試験において、投与部位の紅斑、疼痛などの有害事象が高頻度に認められ、これらの有害事象は、投与液濃度に起因した事象であると推察された（「3. (i) 薬理試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) 1) イヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響」の項、参照）。そこで、高濃度製剤での開発は中止され、500mg 製剤 2 袋を治験薬として用いた臨床試験が実施された。また、市販予定製剤としては、使用上の観点から 1 回投与量を 1 袋にした新規格製剤が必要であると考えられ、1000mg 製剤の開発が行われた。

2) 製造方法

1000mg 製剤は、XXXXXXXXXXにて、以下 5 工程からなる製造方法により製造される予定とされている。

第一工程：注射用水に塩化ナトリウム、メタンスルホン酸及びパズフロキサシン
メシル酸塩を加え、攪拌溶解して薬液とする。

第二工程：薬液を [] (孔
径 [] μm 以下) にて無菌ろ過する。

第三工程：無菌ろ過した薬液を、洗浄したポリエチレン製プラスチック容器に規
定量充てんし、ゴム製栓体を熔着して密封する。

第四工程：充てん・密封した容器を高圧蒸気滅菌法により最終滅菌する。

第五工程：検査・包装する。

① 重要工程及び重要中間体の管理

1000mg 製剤の製造工程における重要工程は、第 [] 工程 ([])、第 [] 工程 ([])、第 [] 工程 ([]) とされており、重要中間体は、第 [] 工程における充てん品とされている。なお、第 [] 工程 ([] 工程) では []、第 [] 工程 ([] 工程) では [] 及び [] が管理されている。また、第四工程 (滅菌工程) では、滅菌温度及び滅菌時間が確認されている。

② 容器及び施栓系

1000mg 製剤の容器及び施栓系として、 [] ゴム栓付きのポリエチレン製プラスチックバッグ ([] / [] / [] からなる) が採用されている。また、外袋として、紫外線遮断性フィルム ([]、 []、 [] からなる) が採用されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状 (色及び形状)、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、分解反応)、浸透圧比、pH、純度試験 (重金属)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量 [定量法 (液体クロマトグラフィー)] が設定されている。

4) 製剤の安定性

申請時に提出された製剤の主要な安定性試験では、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間を以下に示す。なお、実生産スケールで製造する 1000mg 製剤 3 ロットを用いて、長期保存試験及び加速試験を実施する予定であるとされている。

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
加速試験	40℃	75%RH	暗所	ポリエチレン製プラスチックバッグ 容器/紫外線遮断性 フィルム外袋	開始時、1、3、6 カ月

加速試験において、質量変化を測定したすべてのロットで開始時と比較して、約■gの質量の減少を認めたが、その他の試験項目について変化は認められなかった。なお、1000mg 製剤は、水を基剤とする製剤で半透過性の容器であるため、予想される水分の損失について「安定性試験ガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）」に基づき評価した結果、40℃、25%RH 以下の条件で 3 カ月保存した後の水分損失率は■%であり、40℃、25%RH 以下 3 カ月に相当する保存の後に、■%の水分の損失（明確な品質の変化）は認められなかったとされている。

1000mg 製剤は、既承認製剤である 500mg 製剤と組成が同一で容れ目違いの製剤であり、500mg 製剤と同等な安定性が推定されることから、1000mg 製剤の有効期間は、ポリエチレン製プラスチックバッグ容器/紫外線遮断性フィルム外袋包装にて室温で保存するとき 3 年と設定されている。

① 配合変化試験

1000mg 製剤は、既承認 500mg 製剤と注射液組成が同一であることから、同様の配合変化を起こすことが考えられるため、申請者は添付文書等では既承認製剤と同一の記載を行うことで注意喚起を行うと述べている。

<機構における審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より 1000mg 製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の製造方法

製剤の製造工程における工程管理として設定された「■」は、本剤の重要な品質特性を管理する項目であることから、機構は、一部変更承認申請により変更すべき事項（以下、一変事項）として「■」を承認申請書に記載し、適切に管理するよう求めたところ、申請者はこれを了承した。

また、第四工程（滅菌）の滅菌条件（■℃、■分間）は本製剤の無菌性を担保するために重要な位置付けの工程パラメータであることから、当該滅菌条件を一変事項とし、適切に管理することを求めたところ、申請者はこれを了承した。

3. 非臨床に関する資料

以下、パズフロキサシンメシル酸塩又は本剤が投与されているが、投与量は全て活性本体である PZFX 換算で示す。

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験が 7 試験、副次的薬理試験が 1 試験及び安全性薬理試験が 2 試験提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験として、23 報の文献が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性

① 実験室株 (4.2.1.1.1 : 添付資料 S1)

日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により各種好気性、通性嫌気性及び偏性嫌気性のグラム陽性菌、陰性菌に対する各被験薬の抗菌活性が検討された。

好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌 11 菌種 12 株に対する PZFX、シプロフロキサシン (以下、CPFX)、セフトアジジム (以下、CAZ)、イミペネム (以下、IPM) 及びゲンタマイシン (以下、GM) の最小発育阻止濃度 (MIC) は各々 0.05~3.13、0.05~1.56、0.1~>100、0.00625~1.56 及び 0.025~12.5 µg/mL、好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌 18 菌種 19 株に対する PZFX、CPFX、CAZ、IPM 及び GM の MIC は各々 0.00625~3.13、0.00156~3.13、0.00625~25、0.0125~>100 及び 0.2~100 µg/mL、偏性嫌気性グラム陽性菌 12 菌種 13 株に対する PZFX、CPFX、CAZ、IPM 及び GM の MIC は各々 0.39~25、0.39~12.5、0.2~100、0.00625~1.56 及び 1.56~>100 µg/mL、偏性嫌気性グラム陰性菌 7 菌種 7 株に対する PZFX、CPFX、CAZ、IPM 及び GM の MIC は各々 0.025~12.5、0.0125~12.5、0.78~>100、0.0125~0.78 及び 50~>100 µg/mL であった。

② 臨床分離株 (4.2.1.1.2 : 添付資料 S2)

日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法により、20 年~20 年に分離された臨床分離株¹に対する各被験薬の抗菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

菌種	株数	MIC range (MIC ₉₀) (µg/mL)				
		PZFX	CPFX	CAZ	IPM	GM
Methicillin-susceptible ^{a)} <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	72	0.1-100 (0.39)	0.2-50 (1.56)	6.25-100 (12.5)	0.0125-0.2 (0.025)	0.1->100 (100)
Ciprofloxacin-susceptible ^{b)} methicillin-resistant ^{c)}	13	0.1-0.2 (0.2)	0.39-0.78 (0.78)	12.5->100 (100)	0.025-100 (0.78)	0.39-100 (100)

¹ Extended-spectrum β-lactamase (ESBL) producing *Klebsiella pneumoniae* は 19 年~20 年に分離された。

菌種	株数	MIC range (MIC ₉₀) (μg/mL)				
		PZFX	CPFX	CAZ	IPM	GM
<i>Staphylococcus aureus</i> (CPFX-susceptible MRSA)						
Ciprofloxacin-resistant ^{d)} methicillin-resistant ^{e)} <i>Staphylococcus aureus</i> (CPFX-resistant MRSA)	107	0.78->100 (>100)	6.25->100 (>100)	>100 (>100)	0.78->100 (50)	0.2->100 (100)
Methicillin-susceptible ^{e)} <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	15	0.1-0.2 (0.2)	0.1-0.39 (0.2)	3.13-6.25 (6.25)	0.00313-0.0125 (0.0125)	0.05-6.25 (0.1)
Methicillin-resistant ^{h)} <i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	15	0.2-12.5 (12.5)	0.1-6.25 (3.13)	12.5-25 (25)	0.025-25 (25)	0.025-50 (25)
Coagulase-negative staphylococci (CNS)	81	0.1->100 (6.25)	0.1-100 (50)	3.13->100 (>100)	0.00625-100 (50)	0.025->100 (>100)
Penicillin-susceptible ^{g)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	79	0.39-25 (3.13)	0.2-12.5 (1.56)	0.1-25 (12.5)	0.00313-0.39 (0.2)	3.13-12.5 (12.5)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	55	0.39-12.5 (3.13)	0.1-6.25 (1.56)	0.05-0.1 (0.1)	0.00313-0.00625 (0.00625)	1.56-3.13 (3.13)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	19	1.56-100 (100)	0.39-25 (25)	0.2-0.39 (0.39)	0.00625-0.0125 (0.0125)	25-50 (25)
<i>Enterococcus faecalis</i>	58	1.56-100 (100)	0.39-50 (12.5)	50->100 (>100)	0.78-6.25 (3.13)	6.25->100 (>100)
<i>Enterococcus faecium</i>	49	1.56->100 (>100)	0.39->100 (100)	>100 (>100)	1.56->100 (>100)	1.56->100 (>100)
β-lactamase-negative ampicillin-susceptible ^{h)} <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS)	45	0.0125-0.2 (0.025)	0.00625-0.1 (0.0125)	0.1-0.39 (0.39)	0.2-12.5 (3.13)	0.39-1.56 (1.56)
β-lactamase-negative ampicillin-resistant ⁱ⁾ <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	96	0.0125-0.05 (0.025)	0.00313-0.025 (0.0125)	0.2-3.13 (0.78)	0.78-25 (12.5)	0.39-1.56 (1.56)
β-lactamase-positive ampicillin-resistant ⁱ⁾ <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR)	7	0.0125-0.025 (-)	0.00625	0.1-0.2 (-)	0.2-3.13 (-)	0.78-1.56 (-)
β-lactamase-positive amoxicillin/clavulanic acid-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR)	6	0.00625-0.025 (-)	0.00313-0.0125 (-)	0.2-0.39 (-)	0.2-12.5 (-)	0.39-1.56 (-)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	71	0.025-3.13 (0.05)	0.0125-6.25 (0.05)	0.0125-0.39 (0.2)	0.00625-0.1 (0.1)	0.05-0.39 (0.39)
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Escherichia coli</i>	43	0.0125-25 (12.5)	0.00313-50 (25)	0.05-12.5 (1.56)	0.05-0.1 (0.1)	0.39->100 (50)
CAZ-resistant ^{k)} <i>Escherichia coli</i>	8	3.13-25 (-)	6.25->100 (-)	50->100 (-)	0.1	0.78-100 (-)
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Citrobacter freundii</i>	29	0.0125-0.78 (0.2)	0.00625-3.13 (0.2)	0.2-3.13 (0.78)	0.1-0.39 (0.39)	0.39-100 (0.78)
CAZ-resistant ^{k)} <i>Citrobacter freundii</i>	11	0.025-6.25 (3.13)	0.00625-12.5 (12.5)	25->100 (100)	0.1-0.2 (0.2)	0.2-0.78 (0.78)
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Enterobacter cloacae</i>	60	0.0125-6.25 (0.1)	0.00313-12.5 (0.05)	0.1-12.5 (0.39)	0.1-0.39 (0.2)	0.2-3.13 (0.39)
CAZ-resistant ^{k)} <i>Enterobacter cloacae</i>	22	0.025-25 (6.25)	0.00625-100 (12.5)	25->100 (>100)	0.1-0.78 (0.78)	0.2-100 (0.78)
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Klebsiella pneumoniae</i>	69	0.0125-50 (0.2)	0.0125-100 (0.39)	0.05-3.13 (1.56)	0.05-0.39 (0.2)	0.1-12.5 (0.39)
CAZ-resistant ^{k)} <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	0.0125-12.5 (-)	0.0125-12.5 (-)	25	0.05-0.2 (-)	0.39->100 (-)
Extended-spectrum β-lactamase (ESBL) producing	13	0.025-0.39 (0.2)	0.025-1.56 (0.39)	0.39-6.25 (6.25)	0.1-0.78 (0.2)	0.2->100 (1.56)

菌種	株数	MIC range (MIC ₉₀) (μg/mL)				
		PZFX	CPFX	CAZ	IPM	GM
<i>Klebsiella pneumoniae</i>						
CAZ-susceptible ^{j)} <i>Serratia marcescens</i>	80	0.0125-3.13 (0.78)	0.0125-12.5 (1.56)	0.1-3.13 (0.78)	0.2-1.56 (0.78)	0.39-6.25 (1.56)
CAZ-resistant ^{k)} <i>Serratia marcescens</i>	1	50	100	>100	0.1	0.78
<i>Proteus mirabilis</i>	52	0.0125-12.5 (0.78)	0.0125-100 (3.13)	0.025->100 (0.2)	0.1-3.13 (1.56)	0.2->100 (25)
<i>Providencia</i> spp.	16	0.025-3.13 (1.56)	0.025-6.25 (3.13)	0.05-0.39 (0.39)	0.39-3.13 (3.13)	0.39-12.5 (6.25)
<i>Morganella morganii</i>	21	0.0125-0.39 (0.39)	0.00625-0.78 (0.78)	0.05-12.5 (0.1)	0.78-3.13 (3.13)	0.2-50 (50)
IPM-susceptible ^{l)} <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	46	0.05-50 (3.13)	0.05-50 (1.56)	0.78-100 (12.5)	0.2-6.25 (1.56)	0.2->100 (3.13)
IPM-resistant ^{m)} <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	0.39-50 (25)	0.2-50 (25)	0.78->100 (25)	12.5->100 (25)	0.39-100 (12.5)
<i>Acinetobacter</i> spp.	64	0.1-25 (1.56)	0.1-100 (3.13)	0.78-100 (25)	0.1-1.56 (0.39)	0.39->100 (3.13)
<i>Bacteroides fragilis</i>	57	3.13-100 (50)	1.56-100 (50)	1.56->100 (>100)	0.1-50 (1.56)	>100 (>100)
<i>Prevotella</i> spp.	24	0.39->100 (50)	0.39-50 (25)	0.39->100 (>100)	0.05-1.56 (0.39)	3.13->100 (>100)

a) MIPIC MIC : ≤3.13μg/mL, b) CPFX MIC : ≤1.56μg/mL, c) MIPIC MIC : ≥6.25μg/mL, d) CPFX MIC : ≥3.13μg/mL, e) MIPIC MIC : ≤0.39μg/mL, f) MIPIC MIC : ≥0.78μg/mL, g) PCG MIC : ≤3.13μg/mL, h) ABPC MIC : ≤1.56μg/mL, i) ABPC MIC : ≥3.13μg/mL, j) CAZ MIC : ≤12.5μg/mL, k) CAZ MIC : ≥25μg/mL, l) IPM MIC : ≤6.25μg/mL, m) IPM MIC : ≥12.5μg/mL

2) 殺菌作用 (4.2.1.1.3 : 添付資料 S3)

1/4、1/2、1、2 及び 4 MIC の PZFX、CPFX、IPM 及びセフトリアキソン (以下、CTRX) に *S. pneumoniae* D-979 (接種菌量 : 5.2×10⁵ CFU/mL、PZFX の MIC : 2μg/mL、ペニシリン G の MIC : 2μg/mL) を接種し、0、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後の生菌数が測定された。その結果、PZFX は 1 MIC で 24 時間後に、2 及び 4MIC で 8 時間後に殺菌作用 [菌液接種時より 3log CFU/mL (99.9%) 以上の減少] を示した。CPFX は 1 MIC で 24 時間後に、2 MIC で 8 時間後に、4 MIC では 4 時間後に殺菌作用を示した。IPM は、1、2 及び 4 MIC で 24 時間後に、CTRX は 2 及び 4 MIC で 24 時間後に殺菌作用を示した。

3) *In vitro* pharmacokinetic model (IVPM) における殺菌作用 (4.2.1.1.4 : 添付資料 S4)

PZFX 500mg (30 分かけて点滴静注) 及び 1000mg (60 分かけて点滴静注) を各々 1 日 2 回 12 時間間隔で点滴静注した際の血中遊離体濃度を再現した IVPM での *S. pneumoniae* D-979 (PZFX の MIC : 2μg/mL、ペニシリン G の MIC : 2μg/mL) の培養開始時及び培養開始後 0.5、1、2、4、6、8、12、12.5、13、14、16、18、20 及び 24 時間後における生菌数を用いて、殺菌曲線上面積 (培養開始時の生菌数を基準としたベースラインと殺菌曲線に囲まれた面積) が算出された。

PZFX の薬力学的パラメータは以下のとおりであった。

パラメータ	PZFX 500mg	PZFX 1000mg
MIC (μg/mL)	2	2
freeC _{max} /MIC	3.82	6.36
freeAUC/MIC	15.0	35.3
殺菌曲線上面積 (Δ log ₁₀ CFU・hr/mL)	51.1	>94.3

C_{max} : 最高血中濃度、AUC : 血中濃度－時間曲線下面積

freeC_{max}/MIC : 非結合型 C_{max}/MIC、freeAUC/MIC : 非結合型 AUC/MIC

4) 耐性獲得

① 自然耐性菌出現頻度 (4.2.1.1.5 : 添付資料 S5)

4、8 及び 16 MIC の PZFX (MIC : 1.56μg/mL) 及び CPFEX (MIC : 0.39μg/mL) 存在下における *S.pneumoniae* ATCC 49619 に対する自然耐性菌出現頻度 [出現コロニー数 (CFU/mL) を接種菌数 (CFU/mL) で除した値] が検討され、PZFX、CPFEX ともに、いずれの濃度においても自然耐性菌出現頻度は $<9.3 \times 10^{-10}$ であった。

② 試験管内耐性獲得 (4.2.1.1.6 : 添付資料 S6)

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により、*S. pneumoniae* ATCC 49619 に対する PZFX 及び CPFEX の MIC が測定された。肉眼的に薬物を含まないウェルと同程度の生育を示した最高薬物濃度の培養液を滅菌生理食塩液で希釈して接種菌液とし、MIC が測定された。同様の操作を 7 回繰り返して、MIC の上昇程度が検討された。その結果、*S. pneumoniae* ATCC 49619 に対する PZFX の MIC は 7 回継代後も同じであったが、CPFEX の MIC は 1 管上昇した。

5) Mutant prevention concentration (MPC) (4.2.1.1.7 : 添付資料 S7)

PZFX 及び CPFEX を含有した感受性測定寒天平板に、*S. pneumoniae* ATCC 49619 (接種菌量 : 1.04×10^{10} CFU)、*S. aureus* ATCC 29213 (接種菌量 : 2.14×10^{10} CFU) 及び *P. aeruginosa* ATCC 27853 (接種菌量 : 1.86×10^{10} CFU) を接種させ、37℃、72 時間で培養後の MPC が測定された。結果は、以下のとおりである。

菌株	MIC (μg/mL) / MPC (μg/mL)	
	PZFX	CPFEX
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	3.13/6.25	0.39/3.13
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.1/0.78	0.39/1.56
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.39/12.5	0.39/3.13

(2) 副次的薬理試験

1) イヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響 (4.2.1.2.1 : 添付資料 S8)

ペントバルビタール麻酔下のイヌ (3 例) に PZFX [0.0625、0.125、0.25、0.5 及び 1.0%投与液 (pH3.2 及び 3.4、浸透圧比 1.2) を 50 及び 100μL] が皮内投与され、投与直後に色素 (2%エバンスブルー溶液) が静脈内投与された。色素投与 30 分後におけ

る色素斑の大きさ²から、血管透過性亢進作用が評価された。その結果、PZFX 0.125% 濃度以上（1 例）及び 0.25% 濃度以上（2 例）で血管透過性亢進作用が認められたが、総投与量及び投与液 pH の影響は受けなかった。申請者は、上記の結果から、高用量単回反復投与試験（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）1）健康成人男性を対象とした高用量単回反復試験」の項、参照）で見られた注射部位の有害事象は、投与液濃度が高かったことに起因していると考えしている。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に対する作用

① 血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響（4.2.1.3.1：添付資料 S9）

サル（4 例）に PZFX 20、60 及び 200mg/kg が静脈内投与され、テレメトリー法により、投与 8 時間後までの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響が検討された。その結果、PZFX 20mg/kg では血圧、心拍数及び心電図パラメータに影響は認められなかった。PZFX 60mg/kg 以上では一過性の心拍数減少及び QT 延長が見られ、PZFX 200mg/kg で血圧上昇及び PR 延長が認められた。QRS 及び QTc に対する影響は PZFX 200mg/kg まで認められなかった。

② hERG 電流に及ぼす影響（4.2.1.3.2：添付資料 S10）

hERG 遺伝子 (human ether-a-go-go related gene) を発現させた HEK293 細胞を用い、ホールセルクランプ法により、PZFX (30、100、300µmol/L)、モキシフロキサシン（以下、MFLX；10、30、100µmol/L）、陽性対照（E-4031）及び媒体の hERG チャネルの電流に及ぼす影響が検討された。その結果、PZFX 30、100 及び 300µmol/L における hERG 電流は各々適用前の 94.6、94.0 及び 90.4% となり、PZFX の hERG 電流への影響は認められなかった。一方、MFLX 10、30 及び 100µmol/L ならびに陽性対照（E-4031）では、hERG 電流は各々適用前の 84.5、80.2 及び 49.0 ならびに 9.5% となり、媒体群に対して有意差が認められた（MFLX 群：Shirley-Williams test、 $P<0.05$ 、陽性対照群：Student's t-test、 $P<0.05$ ）。

＜機構における審査の概略＞

(1) *S.pneumoniae* に対する効果について

機構は、*S. pneumoniae* に対する本剤 1000mg BID の有効性について、臨床効果に相關する PK/PD パラメータである freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC の観点から考察するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

フルオロキノロン系抗菌薬の有効性の指標となる PK/PD パラメータは freeAUC/MIC であり、そのターゲット値は *S. pneumoniae* では 25～30 と報告されている。高用量敗血

² 色素斑の長径が 3mm 以上を陽性と判定している。

症試験（T3762-P3SEP 試験）及び高用量肺炎試験（T3762-P3PNE 試験）（以下、「第Ⅲ相試験」という）において臨床分離された *S. pneumoniae* の MIC 及び PK/PD パラメータは、以下の表のとおりである。

原因菌	株数	MIC range	MIC ₉₀	freeAUC/MIC ₉₀ ^{a)}	freeC _{max} /MIC ₉₀ ^{a)}
<i>S. pneumoniae</i>	27	0.78～3.13	1.56	122	14

a) freeAUC=189.9 µg·hr/mL、freeC_{max}=22.2 µg/mL として計算。

S. pneumoniae に対する PK/PD パラメータのターゲット値は、freeAUC/MIC は 30、freeC_{max}/MIC は 10 として算出。

したがって、第Ⅲ相試験で臨床分離された *S. pneumoniae* に対しては、PK/PD の観点から本剤 1000mg BID による有効性が期待できると考える。

機構は、提出された資料及び上記の回答から、*S. pneumoniae* に対しては、本剤 1000mg BID の効果は期待できると考える。

なお、本剤 1000mg BID の *S. pneumoniae* に対する臨床的な有効性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜機構における審査の概略＞（1）2）②肺炎全般に対する有効性について」の項において議論したいと考える。

（2）既承認の適応菌種に対する本剤投与の効果について

機構は、製造販売後調査³において主な感染症領域（呼吸器科領域感染症、泌尿器科領域感染症及び外科産婦人科領域感染症）ごとに収集された臨床分離株のデータを用いて、本剤 500mg BID 及び 1000mg BID での freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC のターゲット値を満たす MIC を示すよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤 500mg BID の既適応菌種である全 18 菌種のうち、*Legionella* 属を除く 17 菌種について、製造販売後調査時（実施期間：20■年■月～20■年■月）の感受性データに基づき検討した結果を疾患領域ごとに示す〔下記の 1）～4）〕。

本剤 1000mg BID 及び 500mg BID の freeAUC/MIC のターゲット値を満たす MIC⁴は各々グラム陽性菌で≤4µg/mL 及び≤2µg/mL、グラム陰性菌で≤1µg/mL 及び≤0.5µg/mL であり、freeC_{max}/MIC のターゲット値を満たす MIC は各々≤2µg/mL 及び≤1µg/mL であった。

1) 呼吸器科領域感染症

呼吸器科領域から分離された起炎菌別の累積感受性分布表に freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC のターゲット値を満たす MIC を網掛けで示した。

³ *S. pneumoniae* は初回承認時の適応菌種ではないため調査の対象とはされていないことから、提示したデータには含まれていない。

⁴ freeAUC/MIC のターゲット値をグラム陽性菌 30、グラム陰性菌 100 として算出された。

原因菌	株数	freeAUC/MIC のターゲット値を満たす MIC						freeC _{max} /MIC のターゲット値を満たす MIC					
		MIC (μg/mL)						MIC (μg/mL)					
		0.25	0.5	1	2	4	8	0.25	0.5	1	2	4	8
MSSA	110	93.6	94.5	95.5	95.5	95.5	97.3	93.6	94.5	95.5	95.5	95.5	97.3
MRSA	136	3.7	3.7	4.4	4.4	29.4	57.4	3.7	3.7	4.4	4.4	29.4	57.4
MSCNS	10	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
MRCNS	51	15.7	21.6	23.5	23.5	54.9	90.2	15.7	21.6	23.5	23.5	54.9	90.2
<i>S. pyogenes</i>	71	0	4.2	53.5	84.5	100	100	0	4.2	53.5	84.5	100	100
<i>E. faecalis</i>	30	0	0	0	60	66.7	66.7	0	0	0	60	66.7	66.7
<i>E. faecium</i>	17	0	0	5.9	5.9	5.9	5.9	0	0	5.9	5.9	5.9	5.9
<i>M. catarrhalis</i>	200	99.0	99	99.5	99.5	100	100	99.0	99	99.5	99.5	100	100
<i>E. coli</i>	21	81.0	81	81	81	85.7	90.5	81.0	81	81	81	85.7	90.5
<i>Citrobacter</i> sp.	45	82.2	88.9	91.1	93.3	95.6	95.6	82.2	88.9	91.1	93.3	95.6	95.6
<i>K. pneumoniae</i>	81	92.6	96.3	96.3	97.5	100	100	92.6	96.3	96.3	97.5	100	100
<i>E. cloacae</i>	90	84.4	93.3	95.6	96.7	98.9	98.9	84.4	93.3	95.6	96.7	98.9	98.9
<i>S. marcescens</i>	138	69.6	91.3	94.9	98.6	99.3	100	69.6	91.3	94.9	98.6	99.3	100
<i>P. mirabilis</i>	30	80.0	90	100	100	100	100	80.0	90	100	100	100	100
<i>M. morganii</i>	17	88.2	100	100	100	100	100	88.2	100	100	100	100	100
<i>Providencia</i> sp.	5	60.0	60	80	80	100	100	60.0	60	80	80	100	100
<i>H. influenzae</i>	275	99.3	99.3	99.6	99.6	99.6	99.6	99.3	99.3	99.6	99.6	99.6	99.6
<i>P. aeruginosa</i>	147	35.4	62.6	68.7	78.9	84.4	85.7	35.4	62.6	68.7	78.9	84.4	85.7
<i>Acinetobacter</i> sp.	101	70.3	86.1	90.1	92.1	94.1	98	70.3	86.1	90.1	92.1	94.1	98
<i>Prevotella</i> sp.	7	0	0	28.6	57.1	57.1	71.4	0	0	28.6	57.1	57.1	71.4

—: 1000mg BID での freeAUC 及び freeC_{max} から有効性が期待できる MIC [グラム陰性菌: MIC ≤ 1μg/mL、及びグラム陽性菌: MIC ≤ 4 μg/mL (freeAUC/MIC)、グラム陽性菌及び陰性菌: MIC ≤ 2μg/mL (freeC_{max}/MIC)]

---: 500mg BID での freeAUC 及び freeC_{max} から有効性が期待できる MIC [グラム陰性菌: MIC ≤ 0.5μg/mL、及びグラム陽性菌: MIC ≤ 2μg/mL (freeAUC/MIC)、グラム陽性菌及び陰性菌: MIC ≤ 1μg/mL (freeC_{max}/MIC)]

網掛け部分は、500mg BID と 1000mg BID でのターゲット値を満たす MIC

2) 泌尿器科領域感染症

泌尿器科領域から分離された起炎菌別の累積感受性分布表に freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC のターゲット値を満たす MIC を網掛けで示した。

原因菌	株数	freeAUC/MIC のターゲット値を満たす MIC						freeC _{max} /MIC のターゲット値を満たす MIC					
		MIC (μg/mL)						MIC (μg/mL)					
		0.25	0.5	1	2	4	8	0.25	0.5	1	2	4	8
MSSA	27	85.2	85.2	85.2	85.2	88.9	96.3	85.2	85.2	85.2	85.2	88.9	96.3
MRSA	38	0	0	0	0	5.3	18.4	0	0	0	0	5.3	18.4
MSCNS	25	52.0	68.0	68.0	68.0	72.0	92.0	52.0	68.0	68.0	68.0	72.0	92.0
MRCNS	30	13.3	23.3	23.3	23.3	53.3	76.7	13.3	23.3	23.3	23.3	53.3	76.7
<i>S. pyogenes</i>	6	0	0	33.3	83.3	100	100	0	0	33.3	83.3	100	100
<i>E. faecalis</i>	158	0	0	2.5	50.0	63.3	63.3	0	0	2.5	50.0	63.3	63.3
<i>E. faecium</i>	81	0	0	0	1.2	8.6	13.6	0	0	0	1.2	8.6	13.6
<i>E. coli</i>	211	66.4	69.2	70.1	72.0	77.3	82.9	66.4	69.2	70.1	72.0	77.3	82.9
<i>Citrobacter</i> sp.	117	75.2	82.9	84.6	88.9	89.7	89.7	75.2	82.9	84.6	88.9	89.7	89.7
<i>K. pneumoniae</i>	121	95.0	96.7	98.3	98.3	99.2	99.2	95.0	96.7	98.3	98.3	99.2	99.2
<i>E. cloacae</i>	68	75.0	80.9	92.6	95.6	95.6	97.1	75.0	80.9	92.6	95.6	95.6	97.1
<i>S. marcescens</i>	71	50.7	66.2	76.1	84.5	90.1	95.8	50.7	66.2	76.1	84.5	90.1	95.8
<i>P. mirabilis</i>	128	72.7	76.6	91.4	95.3	96.9	98.4	72.7	76.6	91.4	95.3	96.9	98.4
<i>M. morganii</i>	94	86.2	94.7	96.8	98.9	100	100	86.2	94.7	96.8	98.9	100	100
<i>Providencia</i> sp.	18	66.7	66.7	88.9	88.9	88.9	94.4	66.7	66.7	88.9	88.9	88.9	94.4
<i>P. aeruginosa</i>	115	27.8	54.8	60.0	66.1	69.6	73.0	27.8	54.8	60.0	66.1	69.6	73.0
<i>Acinetobacter</i> sp.	29	62.1	79.3	86.2	86.2	86.2	89.7	62.1	79.3	86.2	86.2	86.2	89.7
<i>B. fragilis</i>	11	0	0	0	0	18.2	45.5	0	0	0	0	18.2	45.5

—: 1000mg BID での freeAUC 及び freeC_{max} から有効性が期待できる MIC [グラム陰性菌: MIC ≤ 1μg/mL、及びグラム陽性菌: MIC ≤ 4μg/mL (freeAUC/MIC)、グラム陽性菌及び陰性菌: MIC ≤ 2μg/mL (freeC_{max}/MIC)]

---: 500mg BID での freeAUC 及び freeC_{max} から有効性が期待できる MIC [グラム陰性菌: MIC ≤ 0.5μg/mL、及びグラム陽性菌: MIC ≤ 2μg/mL (freeAUC/MIC)、グラム陽性菌及び陰性菌: MIC ≤ 1μg/mL (freeC_{max}/MIC)]

網掛け部分は、500mg BID と 1000mg BID を比較した MIC

3) 外科産婦人科領域感染症

外科産婦人科領域から分離された起炎菌別の累積感受性分布表に freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC のターゲット値を満たす MIC を網掛けで示した。

原因菌	株数	freeAUC/MIC のターゲット値を満たす MIC						freeC _{max} /MIC のターゲット値を満たす MIC					
		MIC (μg/mL)						MIC (μg/mL)					
		0.25	0.5	1	2	4	8	0.25	0.5	1	2	4	8
MSSA	107	93.5	93.5	94.4	94.4	96.3	99.1	93.5	93.5	94.4	94.4	96.3	99.1
MRSA	79	11.4	11.4	11.4	11.4	26.6	48.1	11.4	11.4	11.4	11.4	26.6	48.1
MSCNS	54	57.4	77.8	77.8	77.8	85.2	98.1	57.4	77.8	77.8	77.8	85.2	98.1
MRCNS	108	19.4	29.6	31.5	32.4	56.5	94.4	19.4	29.6	31.5	32.4	56.5	94.4
<i>S. pyogenes</i>	57	0	1.8	57.9	93.0	100	100	0	1.8	57.9	93.0	100	100
<i>E. faecalis</i>	103	0	0	0	71.8	89.3	89.3	0	0	0	71.8	89.3	89.3
<i>E. faecium</i>	96	0	0	2.1	8.3	16.7	20.8	0	0	2.1	8.3	16.7	20.8
<i>M. catarrhalis</i>	3	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>E. coli</i>	54	87.0	87.0	87.0	88.9	90.7	92.6	87.0	87.0	87.0	88.9	90.7	92.6
<i>Citrobacter</i> sp.	68	89.7	89.7	89.7	92.6	95.6	98.5	89.7	89.7	89.7	92.6	95.6	98.5
<i>K. pneumonia</i>	54	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1	98.1
<i>E. cloacae</i>	79	92.4	92.4	92.4	96.2	97.5	100	92.4	92.4	92.4	96.2	97.5	100
<i>S. marcescens</i>	59	67.8	81.4	91.5	94.9	96.6	98.3	67.8	81.4	91.5	94.9	96.6	98.3
<i>P. mirabilis</i>	40	80.0	85.0	92.5	95.0	95.0	100	80.0	85.0	92.5	95.0	95.0	100
<i>M. morganii</i>	56	92.9	100	100	100	100	100	92.9	100	100	100	100	100
<i>Providencia</i> sp.	6	70.0	70.0	86.7	86.7	90.0	93.3	70.0	70.0	86.7	86.7	90.0	93.3
<i>H. influenza</i>	9	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
<i>P. aeruginosa</i>	54	35.4	62.6	68.7	78.9	84.4	85.7	35.4	62.6	68.7	78.9	84.4	85.7
<i>Acinetobacter</i> sp.	37	78.4	91.9	97.3	97.3	97.3	97.3	78.4	91.9	97.3	97.3	97.3	97.3
<i>B. fragilis</i>	155	0	0	0	0.6	18.7	62.6	0	0	0	0.6	18.7	62.6
<i>Prevotella</i> sp.	117	0	2.6	29.1	47.9	54.7	69.2	0	2.6	29.1	47.9	54.7	69.2

—: 1000mg BID の freeAUC 及び freeC_{max} から有効性が期待できる MIC [グラム陰性菌: MIC ≤ 1μg/mL、及びグラム陽性菌: MIC ≤ 4μg/mL (freeAUC/MIC)、グラム陽性菌及び陰性菌: MIC ≤ 2μg/mL (freeC_{max}/MIC)]

- - -: 500mg BID の freeAUC 及び freeC_{max} から有効性が期待できる MIC [グラム陰性菌: MIC ≤ 0.5μg/mL、及びグラム陽性菌: MIC ≤ 2μg/mL (freeAUC/MIC)、グラム陽性菌及び陰性菌: MIC ≤ 1μg/mL (freeC_{max}/MIC)]

網掛け部分は、500mg BID と 1000mg BID を比較した MIC

以上より、本剤 500mg BID に比べ 1000mg BID では、freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC のターゲット値を満たす MIC 累積百分率が増加する菌種が見られたことから、本剤 1000mg BID では 500mg BID に比べ、より高い有効率が期待できると考えられる。

機構は、以下のよう考える。

既承認の適応菌種に対して、いずれの感染症領域においても、本剤 1000mg BID を投与した場合に、十分有効性が期待できるとは判断できない菌種が見られるが、本剤 1000mg BID では、本剤 500mg BID に比べて、1 管のみの相違ではあるものの、有効性が期待できる MIC 範囲が広がる可能性はあると考える。

なお、今回の申請では、本剤 1000mg BID の適応として「重症・難治性感染症」が含まれているが、重症・難治性感染症に対しては、PK/PD の観点からの有効性の考察のみでは不十分であり、臨床試験における本剤 1000mg BID の有効性を踏まえた上で判断する必要があると考える。(臨床的な有効性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略> (1) 3) 重症・難治例に対する有効性につ

いて」の項及び「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜機構における審査の概略＞（4）1）③敗血症及び肺炎以外の重症・難治性感染症について」の項、参照。）

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

毒性試験として、開発当初、本剤は高濃度製剤（PZFX 濃度 1%）での開発が予定されていたことから、ウサギを用いた血管刺激性試験（4.2.3.6.1：添付資料 S13）が実施されている。当該試験では PZFX 0.5%、1%、2%及び 3%溶液が用いられ、各々に PZFX に対して 3%モル比のメタンスルホン酸が添加されている。なお、メタンスルホン酸の添加濃度の影響について検討を行うため、1%溶液では、PZFX に対し 2%モル比のメタンスルホン酸添加群が設けられている。投与は 1 日 2 回、8 日間実施され、0.5～2%溶液投与群では、生理食塩液よりやや強い刺激性が示されたものの、群間に明らかな差は認められていない。一方、3%溶液投与群では 2%以下の投与群に比べ、強い血管刺激性が認められている。また、メタンスルホン酸の添加濃度による差は認められていない。これらの結果より、申請者は、PZFX 濃度として 2%まで、重篤な血管刺激性を示す可能性は低いものと考察している。

＜機構における審査の概略＞

機構は、以下のように考える。

①本剤の初回申請時に実施したウサギを用いた局所刺激性試験（筋肉内投与）⁵では、薬液の濃度に依存して局所刺激性が強くなる傾向が見受けられ、2%の PZFX 濃度では 0.425%酢酸より強い刺激性を有することが示されていること、②本剤の高濃度製剤（1%）を用いた健康成人における高用量単回反復試験では、注射部位の有害事象が高頻度に発現することが示されていることから、本剤は 1%の PZFX 濃度では血管自体に対する刺激性は弱いと考えられるものの、漏出等による血管周囲の組織への刺激性を有する可能性は否定できないものとする。

4. 臨床に関する資料

以下、本剤の投与量は全て活性本体である PZFX 換算で示す。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

⁵ パシル点滴静注液 300、同 500mg 及びパズクロス注 300、同 500 の初回申請時の資料：ウサギ局所刺激性試験＜添付資料番号ニ-20＞

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験が3試験、成人肺炎患者を対象とした第Ⅲ相試験が1試験提出された。

(1) 健康成人における検討

1) 高用量単回反復試験 (5.3.3.1.1 : T3762-P1H2S 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

健康成人男性 21 例 (薬物動態解析対象集団) を対象に、本剤 (PZFX 濃度 1%) ⁶1500、2000mg を 60 分かけて単回点滴静脈内投与、及び本剤 (PZFX 濃度 1%) 1000mg BID を 5 日間、60 分かけて反復点滴静脈内投与した際の薬物動態が検討された。薬物動態パラメータは以下のとおりである。

健康成人男性における本剤 (PZFX 濃度 1%) 投与時の薬物動態パラメータ

	1000mg 投与群 ^{a)} 7 例 ^{b)}	1500mg 投与群 7 例	2000mg 投与群 7 例
C _{max} (µg/mL)	23.60±4.32	29.71±3.46	49.73±3.74
AUC (µg·hr/mL)	52.80±10.93	84.36±14.11	152.86±17.99
AUC ₀₋₁₂ (µg·hr/mL)	52.19±10.62	83.43±13.91	149.86±16.51
t _{1/2} (hr)	1.8±0.2	1.8±0.1	2.0±0.3
CL (L/hr)	19.66±4.21	18.24±3.34	13.24±1.52
CL _r (L/hr)	15.42±3.75	15.13±3.07	11.03±1.28
UR (%) ^{c)}	79.5±3.4	82.9±6.4	83.2±2.5

平均値±標準偏差

AUC₀₋₁₂ : 0~12 時間までの血清中薬物濃度時間曲線下面積、t_{1/2} : 消失半減期

CL : 全身クリアランス、CL_r : 腎クリアランス、UR : 尿中回収率

a) 1000mg 反復投与群の投与開始日の薬物動態パラメータ

b) 投与開始後 4 時間以降の尿中排泄量が欠測の被験者 (中止例) 1 例は、CL_r 及び UR の平均値及び標準偏差の算出には含まなかった。

c) UR (%) は投与開始後時間 0~12 時間の薬物排泄率 (累積%) により算出

薬物動態パラメータの結果より、C_{max} では用量比例性が認められたのに対し、AUC では予測される用量比例性を上回る上昇が確認された。申請者は、この原因について、本剤が腎排泄型の薬剤 (90%以上が尿中排泄される) であることから、2000mg 投与群では本剤の排泄に飽和が生じて血清中での薬物滞留時間が長くなったため、AUC が予想よりも高値を示したと推察している。なお、本試験は、1000mg 反復投与群の全ての症例において有害事象が発現し、途中で中止されたことから、本剤の定常状態到達日については検討されていない。

⁶ 高用量単回反復試験では、本剤は PZFX 濃度 1% の高濃度製剤が用いられたものの、有害事象発現頻度が高頻度で発現したことから、当該試験以降に実施された臨床試験では、本剤は PZFX 濃度 0.5% の製剤が用いられている。なお、本審査報告書での「本剤」の表記について、PZFX 濃度を特記していない場合には、PZFX 濃度 0.5% の製剤を意味することとする。

2) 高用量反復試験 (5.3.3.1.2 : T3762-REP 試験<20 年 月>)

健康成人男性 8 例 (薬物動態解析対象集団) を対象に、本剤 1000mg BID を 6 日間、60 分かけて反復点滴静脈内投与した際の薬物動態が検討された。投与開始日及び投与 5 日後の薬物動態パラメータは以下のとおりである。

健康成人男性における本剤 1000mg BID での薬物動態パラメータ

	投与開始日 8 例	投与 5 日後 6 例
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	18.45 $\pm$ 1.49	23.38 $\pm$ 3.91
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	59.42 $\pm$ 4.43	59.86 $\pm$ 7.95
AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	57.10 $\pm$ 4.20	57.81 $\pm$ 7.82
$t_{1/2}$ (hr) ^{a)}	3.0 $\pm$ 0.3	2.9 $\pm$ 0.4
CL (L/hr)	16.91 $\pm$ 1.25	17.57 $\pm$ 2.39
CL _r (L/hr)	14.89 $\pm$ 1.02	16.46 $\pm$ 2.02
UR (%)	88.1 $\pm$ 3.1	97.2 $\pm$ 3.0

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 投与開始 24 時間後までの血清中薬物濃度を用いて算出

本剤投与開始日の血清中薬物濃度推移から、本剤 1000mg BID を反復点滴静脈内投与した際の薬物濃度推移をシミュレーションし、実測値 [$C_{\max}$: 21.08~23.38 $\mu\text{g/mL}$ 、 $C_{\min}$ (最低血中濃度) : 0.28~0.87 $\mu\text{g/mL}$] ⁷と比較検討された。シミュレーションの結果、予測値である $C_{ss,\max}$ (定常状態における反復投与間隔での最高血清中濃度) 及び $C_{ss,\min}$ (定常状態における反復投与間隔での最低血清中濃度) は、各々 18.49 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.37 $\mu\text{g/mL}$ であり、 $C_{\max}$ の実測値は、投与開始 1 日後以降、予測値よりやや高めの範囲で推移した。投与開始 1 日後から投与開始 5 日後の $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ の実測値がプラトーに達していることから、血清中薬物濃度は投与開始 1 日後には定常状態に達すると推定されている。また、投与開始日の AUC に対する投与 5 日後の AUC₀₋₁₂ の比は 0.97 であり、また投与開始 1 日後以降の $C_{\max}/C_{ss,\max}$ 比及び $C_{\min}/C_{ss,\min}$ 比は、各々 1.13~1.26 及び 0.76~2.37 であったことから、蓄積性は認められなかったとされている。

3) 高用量高齢者試験 (5.3.3.1.3 : T3762-AGE 試験<20 年 月>)

65 歳以上の高齢者 10 例 (薬物動態解析対象集団) を対象に、本剤 1000mg BID を 6 日間、60 分かけて反復点滴静脈内投与した際の薬物動態が検討された。投与開始日及び投与 5 日後の薬物動態パラメータは、下表のとおりである。

⁷ 投与開始日及び投与 5 日後と投与 1~4 日後における血清中薬物濃度の測定時間は異なっており、投与開始日及び投与 5 日後の $C_{\min}$ の実測値は投与後 12 時間の値である一方で、投与 1~4 日後の実測値は投与後 11 時間の値である。

高齢者における本剤 1000mg BID での薬物動態パラメータ

	投与開始日 10 例	投与 5 日後 9 例
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	25.74 $\pm$ 5.61	25.44 $\pm$ 3.45
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	73.18 $\pm$ 15.10	75.95 $\pm$ 12.44
AUC ₀₋₁₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	69.21 $\pm$ 12.95	71.33 $\pm$ 10.77
$t_{1/2}$ (hr)	3.0 $\pm$ 0.4	3.6 $\pm$ 0.3
CL (L/hr)	14.21 $\pm$ 3.02	13.52 $\pm$ 2.44
CL _r (L/hr)	12.89 $\pm$ 2.86	12.87 $\pm$ 2.67
UR (%)	90.48 $\pm$ 2.07	94.83 $\pm$ 6.91

平均値 $\pm$ 標準偏差

本剤投与開始日の血清中薬物濃度推移から、本剤 1000mg BID を反復点滴静脈内投与した際の薬物濃度推移をシミュレーションし、投与開始 1 日後から 5 日後の $C_{\max}$ 及び $C_{\min}$ の実測値（各々 21.78～25.44 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.62～1.02 $\mu\text{g/mL}$ ）⁸ と比較検討された。その結果、実測値は、予測値である $C_{ss,\max}$ (25.16 $\mu\text{g/mL}$) 及び $C_{ss,\min}$ (0.81 $\mu\text{g/mL}$) とほぼ同様に推移したことから、投与開始 1 日後には定常状態に達するものと推定されている。また、投与開始日の AUC に対する投与 5 日後の AUC₀₋₁₂ の比は 1.03 であり、投与 1 日後以降の $C_{\max}/C_{ss,\max}$ 比及び $C_{\min}/C_{ss,\min}$ 比は、各々 0.87～1.01 及び 0.76～1.26 であったことから、蓄積性は認められなかったとされている。

また、薬物動態パラメータと 24 時間クレアチニンクリアランス (CL_{cr}) との相関が検討され、その結果、 $C_{\max}$ との相関性は低かったが、AUC では、投与開始日及び投与 5 日後において CL_{cr} の増加に伴い AUC が低くなる傾向が認められたとされている。

(2) 患者における検討

1) 高用量肺炎試験 (5.3.5.2.2 : T3762-P3PNE 試験<20 年 月～20 年 月>)

肺炎患者 131 例（薬物動態解析対象集団）を対象に、本剤 1000mg BID を最長 14 日間、60 分かけて反復点滴静脈内投与した際の薬物動態について、母集団薬物動態 (PPK) 解析による検討がなされた。本解析には、本試験から 393 点 (131 例)、高用量単回反復試験 (T3762-P1H2S 試験) から 266 点 (21 例)、高用量反復試験 (T3762-REP 試験) から 224 点 (8 例) 及び高用量高齢者試験 (T3762-AGE 試験) から 303 点 (10 例) の計 1186 点 (170 例) の血清中薬物濃度データ⁹が用いられた。血清中薬物濃度推移に影響を与える要因が検討され、その結果、CL に対する CL_{cr}、中枢コンパートメント分布容積 (V_1) 及び末梢コンパートメント分布容積 (V_2) に対する体重の影響が認められたことから、最終モデルには CL_{cr} 及び体重が組み込まれた。ベイズ法にて肺炎患者 (131 例) における薬物動態パラメータが算出された結果は、以下のとおりである。

⁸ 投与開始日及び投与 5 日後と投与 1～4 日後における血清中薬物濃度の測定時間は異なっており、投与開始日及び投与 5 日後の $C_{\min}$ の実測値は投与後 12 時間の値である一方で、投与 1～4 日後の実測値は投与後 11 時間の値である。

⁹ 血清中薬物濃度の測定は、点滴終了 0～15 分後、30 分～2 時間後、2～12 時間後の各時点において 1 点以上で実施された。

肺炎患者における本剤 1000mg BID での薬物動態パラメータ

症例数	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2\beta}$ ^{a)} (hr)	CL (L/hr)	V_1 (L)	Q (L/hr)	V_2 (L)
131	137.0 $\pm$ 105.3	32.0 $\pm$ 8.5	3.2 $\pm$ 1.9	9.78 $\pm$ 4.62	12.91 $\pm$ 7.92	51.37 $\pm$ 3.71	21.16 $\pm$ 4.02

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) β 相の半減期、Q：コンパートメント間のクリアランス

また、各患者背景因子と薬物動態パラメータとの関連性を検討した結果は、以下のとおりである。

各患者背景因子における AUC 及び C_{max}

項目	水準	症例数	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
性別	男	98	129.4 $\pm$ 92.3	30.1 $\pm$ 8.0
	女	33	159.4 $\pm$ 136.3	37.9 $\pm$ 7.2
年齢 (歳)	65 未満	36	91.0 $\pm$ 71.1	29.0 $\pm$ 8.2
	65 以上 75 未満	44	106.0 $\pm$ 37.9	30.1 $\pm$ 7.0
	75 以上 85 未満	37	176.1 $\pm$ 111.7	35.1 $\pm$ 8.9
	85 以上	14	249.2 $\pm$ 176.2	37.7 $\pm$ 7.5
体重 (kg)	40 未満	13	247.1 $\pm$ 177.4	44.7 $\pm$ 11.4
	40 以上 60 未満	73	140.4 $\pm$ 102.5	33.1 $\pm$ 6.1
	60 以上 80 未満	43	102.1 $\pm$ 44.1	27.0 $\pm$ 5.7
	80 以上	2	46.2 $\pm$ 11.3	17.2 $\pm$ 0.7
CL_{cr} (mL/min)	20 以上 50 未満	35	237.0 $\pm$ 155.1	38.5 $\pm$ 9.3
	20 以上 30 未満	6	325.0 $\pm$ 152.2	38.8 $\pm$ 7.6
	30 以上 40 未満	16	254.1 $\pm$ 188.9	40.8 $\pm$ 11.3
	40 以上 50 未満	13	175.3 $\pm$ 74.1	35.4 $\pm$ 6.5
	50 以上 80 未満	64	110.5 $\pm$ 41.1	30.6 $\pm$ 7.0
	80 以上	32	80.4 $\pm$ 25.9	27.9 $\pm$ 6.2

平均値 $\pm$ 標準偏差

肺炎患者における AUC 及び C_{max} は、健康成人と比較して各々 2.3 及び 1.7 倍、高齢者と比較して各々 1.9 及び 1.2 倍高値を示した。肺炎患者と健康成人及び高齢者との AUC 及び C_{max} の値に乖離が認められたことについて、申請者は、年齢が高くなるに従い CL_{cr} が低下する傾向が認められることから、高用量肺炎試験における肺炎患者は、健康成人及び健康高齢者よりも年齢が高く分布していたため CL_{cr} が低い患者が多かったことが原因であると推察している。

(3) その他

1) 肺炎患者の PK/PD 解析

高用量肺炎試験 (T3762-P3PNE 試験) における肺炎患者 45 例 (PK/PD 解析対象集団) について、freeAUC/MIC 及び free C_{max} /MIC と有効性との関係が検討された結果、freeAUC/MIC 及び free C_{max} /MIC (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、各々 4017.0 $\pm$ 4193.1 及び 487.9 $\pm$ 467.1 であり、各々ターゲット値 (freeAUC/MIC：グラム陽性菌；30、グラム

陰性菌；100、freeC_{max}/MIC：10）¹⁰を超えていた。freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC と
してターゲット値を超えた患者での有効率は各々77.3%（34/44 例）、78.0%（32/41 例）
であり、全体の有効率である 77.8%（35/45 例）と同程度の有効率を示したとされてい
る。また、各原因菌における freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC 別菌消失率は、以下のと
おりである。

各原因菌における freeAUC/MIC 及び freeC_{max}/MIC 別菌消失率

原因菌	菌消失率 ^{a)}			
	freeAUC/MIC ^{b)}		freeC _{max} /MIC	
	30 以下	30 超	10 以下	10 超
好気性グラム陽性菌	—	100%（23/23 株）	100%（3/3 株）	100%（20/20 株）
<i>S. aureus</i>	—	100%（2/2 株）	—	100%（2/2 株）
<i>S. pneumoniae</i>	—	100%（21/21 株）	100%（3/3 株）	100%（18/18 株）
	100 以下	100 超	10 以下	10 超
好気性グラム陰性菌	0%（0/1 株）	96.6%（28/29 株）	0%（0/1 株）	96.6%（28/29 株）
<i>E. coli</i>	—	100%（1/1 株）	—	100%（1/1 株）
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	0%（0/1 株）	100%（6/6 株）	0%（0/1 株）	100%（6/6 株）
<i>K. pneumoniae</i>	—	100%（5/5 株）	—	100%（5/5 株）
<i>H. influenzae</i>	—	100%（16/16 株）	—	100%（16/16 株）
<i>P. aeruginosa</i>	—	0%（0/1 株）	—	0%（0/1 株）

a) 投与終了時又は中止時の原因菌別消失率

消失菌株数/（消失菌株数+存続菌株数）括弧内は菌消失率

菌消失率=消失菌株数/（消失菌株数+存続菌株数）×100

b) freeAUC/MIC は定常状態での 1 日 AUC（AUC₀₋₁₂×2 回分に相当）に成人の血清蛋白結合
率 30.7%を考慮した。

また、*S. pneumoniae* ATCC49619 に対する PZFX の MPC は 6.25µg/mL とされており、
freeAUC/MPC 及び freeC_{max}/MPC は各々30.4 及び 3.6 と算出され、いずれもターゲット
値¹¹を超えていることから耐性菌の発現抑制が期待されるとされている。

なお、肺炎患者 131 例（薬物動態解析対象集団）において、AUC 及び C_{max} と有害
事象の関係が検討された結果、有害事象の発現率は AUC 又は C_{max} の増大に従い増加
する傾向は認められなかったが、AUC の増大に従い中等度及び重度の有害事象の発現
頻度が増加する傾向が認められたとされている。

<機構における審査の概略>

(1) 用量調節の必要性について

高用量肺炎試験（T3762-P3PNE 試験）において、高齢患者（75 歳以上）、低体重患者
（40kg 未満）及び CL_{cr} が低値の患者（50mL/min 未満）は他の区分の患者に比べて AUC
が約 2 倍上昇することが確認されていることから、機構は、これらの背景因子を有す

¹⁰ フルオロキノロン系抗菌薬の臨床効果は freeAUC/MIC 又は freeC_{max}/MIC に相関し、*S. pneumoniae* では freeAUC/MIC > 30、グラム陰性菌では freeAUC/MIC ≥ 100~125、freeC_{max}/MIC ≥ 8~10 で有効性が期待できるとの報告（日常診療に役
立つ抗菌薬の PK/PD. 株式会社ユニオンエース、東京、2006）があることから、freeAUC/MIC のターゲット値をグラム
陽性菌 30 及びグラム陰性菌 100、freeC_{max}/MIC のターゲット値を 10 と設定したとされている。

¹¹ フルオロキノロン系抗菌薬では薬剤耐性発現防止の指標として知られている freeAUC/MPC 及び freeC_{max}/MPC につい
て、ターゲット値は freeAUC/MPC ≥ 13.41 及び freeC_{max}/MPC ≥ 1.20 と報告されている（Antimicrob Agents Chemother
51:3810-3815,2007）。

る患者における用量調節の必要性について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

各背景因子別に有害事象及び有害事象のうち因果関係が否定されなかったもの（以下、副作用）の発現頻度を検討した。結果は下表のとおりであり、体重（「40kg 未満」、「40kg 以上 50kg 未満」、「50kg 以上 60kg 未満」、「60kg 以上 70kg 未満」及び「70kg 以上」）ならびに CL_{cr}（「20mL/min 以上 50mL/min 未満」、「50mL/min 以上 80mL/min 未満」及び「80mL/min 以上」）別の検討においては、有害事象及び副作用発現率に一定の傾向は見られなかった。一方、年齢別（「75 歳未満」及び「75 歳以上」）の検討では、「75 歳以上」の患者において中等度及び重度の有害事象及び副作用発現率が「75 歳未満」の患者に比べて高くなる傾向が見られた。しかし、個々の副作用の内容をみると、年齢のみに起因して発現した副作用ではないと考えられた。

背景因子別の有害事象及び副作用の発現頻度

背景因子	対象 患者数	因果関係 ^{a)} 1~4				因果関係 ^{a)} 1~3			
		全体	軽度	中等度	重度	全体	軽度	中等度	重度
全体	131	105 (80.2)	81 (61.8)	19 (14.5)	5 (3.8)	86 (65.6)	70 (53.4)	15 (11.5)	1 (0.8)
年齢 (歳)									
75 未満	80	64 (80.0)	57 (71.3)	7 (8.8)	0 (0)	52 (65.0)	45 (56.3)	7 (8.8)	0 (0)
75 以上	51	41 (80.4)	24 (47.1)	12 (23.5)	5 (9.8)	34 (66.7)	25 (49.0)	8 (15.7)	1 (2.0)
体重 (kg)									
40 未満	13	11 (84.6)	7 (53.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	11 (84.6)	8 (61.5)	3 (23.1)	0 (0)
40 以上 50 未満	39	32 (82.1)	26 (66.7)	4 (10.3)	2 (5.1)	24 (61.5)	20 (51.3)	3 (7.7)	1 (2.6)
50 以上 60 未満	34	26 (76.5)	16 (47.1)	10 (29.4)	0 (0)	20 (58.8)	13 (38.2)	7 (20.6)	0 (0)
60 以上 70 未満	30	23 (76.7)	20 (66.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	20 (66.7)	19 (63.3)	1 (3.3)	0 (0)
70 以上	15	13 (86.7)	12 (80.0)	1 (6.7)	0 (0)	11 (73.3)	10 (66.7)	1 (6.7)	0 (0)
CL _{cr} (mL/min)									
20 以上 50 未満	35	28 (80.0)	17 (48.6)	7 (20.0)	4 (11.4)	21 (60.0)	15 (42.9)	5 (14.3)	1 (2.9)
20 以上 30 未満	6	6 (100)	3 (50.0)	2 (33.3)	1 (16.7)	5 (83.3)	4 (66.7)	1 (16.7)	0 (0)
30 以上 40 未満	16	10 (62.5)	7 (43.8)	3 (18.8)	1 (6.3)	8 (50.0)	5 (31.3)	3 (18.8)	0 (0)
40 以上 50 未満	13	11 (84.6)	7 (53.8)	2 (15.4)	2 (15.4)	8 (61.5)	6 (46.2)	1 (7.7)	1 (7.7)
50 以上 80 未満	64	46 (71.9)	42 (65.6)	9 (14.1)	1 (1.6)	44 (68.8)	37 (57.8)	7 (10.9)	0 (0)
80 以上	32	25 (78.1)	22 (68.8)	3 (9.4)	0 (0)	21 (65.6)	18 (56.3)	3 (9.4)	0 (0)

例数 (%)

a) 1. 明らかに関係あり、2. 多分関係あり、3. 関係あるかもしれない、4. 関係なし

以上の検討を踏まえ、重症・難治性感染症に対しては、初期の段階で高用量を投与する方が確実な臨床効果を得られることから、患者の状態、症状に応じて用量を調節することが適切であり、これら背景因子での画一的な用量調節の必要はないと考えられる。なお、高齢患者では、現行の添付文書の記載のとおり、C_{max} の上昇、AUC の増大及び尿中回収率の低下が認められることから、慎重に投与するよう注意喚起を継続して行っていく。

また、高用量肺炎試験（T3762-P3PNE 試験）では CL_{cr} が「20mL/min 未満」の患者の組入れはなかったが、初回申請時の腎機能低下患者を対象とした臨床薬理試験¹²では、CL_{cr} が 13.6mL/min の患者における本剤 300mg 単回投与時の C_{max} は 10.3µg/mL、AUC

¹² 初回申請時の資料：腎機能低下患者を対象とした体内動態試験＜添付資料トー32＞

は 51.5µg・hr/mL であり、健康成人 ($C_{\max}$: 8.99±0.59µg/mL、AUC: 13.3±2.5µg・hr/mL、平均値±標準偏差) と比較して高値を示したことから、 CL_{cr} が「20mL/min 未満」の高度の腎機能低下患者では本剤 1000mg BID を選択する場合、投与間隔の調整及び減量を考慮して使用することが望ましいと考える。

機構は、以下のよう考える。

各背景因子別の有害事象及び副作用の発現頻度の検討結果から、背景因子（曝露量の増大が予想される、年齢：75 歳以上、体重：40kg 未満）による画一的な用量調節は不要であるとする申請者の回答は受け入れ可能である。しかしながら、他の区分の患者に比べて $C_{\max}$ の上昇及び AUC の増大が認められる腎機能低下患者 (CL_{cr} が「50mL/min 未満」の患者) における CL_{cr} の区分別の用量調節の必要性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜機構における審査の概略＞ (4) 2) 用量調節について」の項の議論を踏まえて最終的に判断する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、第 I 相試験 3 試験（高用量単回反復試験、高用量反復試験及び高用量高齢者試験）、第 III 相試験 2 試験（高用量敗血症試験及び高用量肺炎試験）の成績が提出された。臨床試験概要を以下に示す。

臨床試験一覧

相	試験名	対象	用法・用量	登録例数	評価項目
I	高用量単回反復試験	健康成人男性	本剤 (PZFX 濃度 1%) 1500mg 又は 2000mg、単回	24 例	安全性、忍容性、 薬物動態
			本剤 (PZFX 濃度 1%) 1000mg BID、5 日間	8 例	
	高用量反復試験	健康成人男性	本剤 1000mg BID、6 日間	10 例 (本剤群：8 例、 プラセボ群：2 例)	安全性、忍容性、 薬物動態
	高用量高齢者試験	高齢者	本剤 1000mg BID、6 日間	12 例 (本剤群：10 例、 プラセボ群：2 例)	安全性、忍容性、 薬物動態
III	高用量敗血症試験	敗血症患者	本剤 1000mg BID、14 日間	27 例 (FAS 27 例、PPS 6 例、安全性解析対象 集団 27 例)	有効性 [投与終了 時 (中止時) の臨 床効果]、安全性
	高用量肺炎試験	肺炎患者	本剤 1000mg BID、14 日間	140 例 (FAS 122 例、 PPS 99 例、安全性解析 対象集団 140 例)	有効性 [投与終了 時 (中止時) の臨 床効果]、安全性、 PK/PD 解析

(1) 臨床薬理試験

1) 健康成人男性を対象とした高用量単回反復試験【5.3.3.1.1：T3762-P1H2S 試験<20 年 月～20 年 月>】

健康成人男性を対象に、本剤 (PZFX 濃度 1%) ¹³ を単回及び反復点滴静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的とした非盲検非対照試験が

¹³ 「1) 健康成人男性を対象とした高用量単回反復試験」の項での「本剤」は PZFX1%の製剤を意味することとする。

実施された。

用法・用量は、単回投与では、本剤 1500mg 又は 2000mg を単回点滴静脈内投与とされ、反復投与では、本剤 1000mg BID 点滴静脈内投与とされ、投与期間は 5 日間（計 9 回：最終日は 1 回）とされた。

治験薬が投与された 32 例全例（1500mg 単回投与群 16 例、2000mg 単回投与群 8 例、1000mg 反復投与群 8 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、本剤 1500mg 単回投与群、2000mg 単回投与群及び 1000mg 反復投与群における有害事象は各々 8/16 例 24 件、4/8 例 13 件及び 8/8 例 28 件に認められ、副作用は各々 6/16 例 14 件、4/8 例 13 件及び 7/8 例 26 件に認められた。このうち複数の症例で認められた有害事象は、本剤 1500mg 単回投与群では投与部位紅斑 3 例、悪心、投与部位疼痛及び血中クレアチンキナーゼ（CK）増加が各 2 例、本剤 2000mg 単回投与群では蕁麻疹、紅斑、投与部位紅斑及び投与部位疼痛が各 2 例、本剤 1000mg 反復投与群では投与部位疼痛 4 例、投与部位知覚消失及び投与部位紅斑が各 3 例、投与部位腫脹及び紅斑が各 2 例に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤 2000mg 単回投与群で 1 例（紅斑）、本剤 1000mg 反復投与群で 2 例（紅斑及び蕁麻疹が 1 例、紅斑が 1 例）に認められた。なお、反復投与では、注射時疼痛、しびれ又は血管走行に一致した発赤が全例に出現したため、5 回目の投与（投与 2 日後）前に治験が中止された。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

2) 健康成人男性を対象とした高用量反復試験【5.3.3.1.2 : T3762-REP 試験<20 年 月>】

健康成人男性を対象に、本剤を反復点滴静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照単盲検試験が実施された。

用法・用量は、本剤 1000mg 又はプラセボを、投与初日は 1 日 1 回（QD）、投与 2～5 日目は BID、投与 6 日目は QD 点滴静脈内投与とされた。

治験薬が投与された 10 例全例（本剤群 8 例、プラセボ群 2 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、本剤群に 4 例 5 件（薬疹 2 件、異常便、滴下投与部位紅斑及び尿沈渣異常が各 1 件）認められ、尿沈渣異常を除く 3 例 4 件が副作用とされた¹⁴。複数の症例で認められた有害事象は、薬疹（2 例）であり、投与中止に至った有害事象は、薬疹（2 例）であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

3) 高齢者を対象とした高用量高齢者試験【5.3.3.1.3 : T3762-AGE 試験<20 年 月>】

65 歳以上の高齢者を対象に、本剤を反復点滴静脈内投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照単盲検試験が実施された。

¹⁴ プラセボ群では、有害事象及び副作用は認められていない。

用法・用量は、本剤 1000mg 又はプラセボを、投与初日は QD、投与 2～5 日目は BID、投与 6 日目は QD 点滴静脈内投与とされた。

治験薬が投与された 12 例全例（本剤群 10 例、プラセボ群 2 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は本剤投与群で 5 例 16 件、プラセボ群で 2 例 2 件に認められ、いずれも副作用とされた。複数の症例で認められた有害事象は、注射部位蕁麻疹 2 例（本剤投与群）及び異常便 2 例（プラセボ群）であった。投与中止に至った有害事象は、血管炎 1 例（本剤群）であった。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 高用量敗血症試験【5.3.5.2.1 : T3762-P3SEP 試験<20 年 月～20 年 月>】

敗血症患者¹⁵（目標症例数：組入れ患者数 30 例、血液培養陽性例で有効性の評価可能患者数 5 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的としたオープンラベル多施設共同試験が国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1000mg BID 点滴静脈内投与とされた。投与期間は、最長 14 日間（28 回投与）とされ、3 日間（5 回）以上投与し、治癒した場合は終了することができることとされた。

治験薬が投与された 27 例全例が、安全性解析対象集団の対象とされ、Full analysis set（以下、FAS）とされた。また、FAS のうち 21 例（血液培養陰性例 16 例、主要評価判定が行われていない 2 例、除外基準違反 2 例、選択基準違反 1 例）を除く 6 例が Per Protocol Set（以下、PPS）と定義され、有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了時（中止時）の臨床効果（臨床症状、検査所見などの推移から、「著効」、「有効」及び「無効」の 3 段階で判定¹⁶）とされ、PPS における有効率¹⁷は 100%（6/6 例）であった。

安全性について、有害事象（臨床検査値異常変動含む）は、92.6%（25/27 例、101 件）に認められた。複数の症例で発現がみられた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

¹⁵ 血液からの検査材料より原因菌が検出された又は検出される可能性を有し、a)体温>38℃又は<36℃、b)脈拍数>90 回/分、c)呼吸数>20 回/分あるいは PaCO₂<32mmHg、d)白血球数>12000/mm³又は<4000/mm³、あるいは桿状核球>10%の 4 条件のうち 2 つ以上を満たす患者

¹⁶ 著効：投与 3 日後までに平熱化傾向を認め、白血球数が改善したもの、有効：投与終了時までに平熱化を認め、白血球が改善したもの、無効：平熱化傾向及び白血球の改善傾向が認められないか悪化したもの

¹⁷ 著効及び有効患者数/対象患者数×100

高用量敗血症試験における発現率が5%以上の有害事象及び副作用

	有害事象 N=27	副作用 N=27
事象名（基本語）	発現例数（%）	発現例数（%）
落ち着きのなさ	3（11.1）	1（3.7）
下痢	2（7.4）	2（7.4）
関節痛	2（7.4）	1（3.7）
注射部位疼痛	6（22.2）	5（18.5）
血中 CK 増加	2（7.4）	1（3.7）
血中 ALP 増加	3（11.1）	3（11.1）
ヘモグロビン減少	3（11.1）	1（3.7）
血小板数減少	3（11.1）	1（3.7）
赤血球数減少	2（7.4）	-
ALT 増加	5（18.5）	5（18.5）
AST 増加	8（29.6）	7（25.9）
血中ビリルビン増加	2（7.4）	2（7.4）
γ-GTP 増加	3（11.5）	3（11.5）
血中ブドウ糖減少	2（7.4）	1（3.7）
血中ブドウ糖増加	2（7.4）	-
尿中赤血球陽性	3（11.1）	-
尿中白血球陽性	2（7.4）	-
血中クロール減少	2（7.4）	-

発現率=発現患者数/対象患者数×100

AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ

ALP：アルカリホスファターゼ γ-GTP：γ-グルタミルトランスフェラーゼ

SOC が臨床検査の場合：PT の分母は「該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数」とする。

投与中止に至った有害事象は2例〔異常感、血中クレアチニン（Cr）増加及び血中尿素増加〕に認められた。重篤な有害事象は2例7件（間質性肺疾患、窒息、ヘモグロビン減少、血小板数減少、赤血球減少、血中Cr増加、血中尿素増加が各1件）に認められ、血中Cr増加及び血中尿素増加は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は消失であった。死亡例は認められなかった。

2) 高用量肺炎試験【5.3.5.2.2：T3762-P3PNE 試験<20■年■月～20■年■月>】

肺炎患者¹⁸（目標症例数：組入れ患者数120例、重症・難治性患者15～20例、*S. pneumoniae*（以下、本項においては「肺炎球菌」と記載する）が検出された患者20～30例）を対象に、本剤の有効性及び安全性及び薬物動態の検討を目的としたオープンラベル多施設共同試験が国内38施設で実施された。

用法・用量は、本剤1000mg BID 点滴静脈内投与とされた。投与期間は、最長14日間（28回投与）とされ、3日間（5回）以上投与し、治癒した場合は終了することができるとされた。

本剤が投与された140例全例が安全性解析対象集団とされ、対象外疾患18例（マ

¹⁸ 肺炎の診断（疑いを含む）を基に、a)画像検査での浸潤影の出現、及び、b)発熱 $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ 、呼吸器症状、湿性ラ音、喀痰の採取のうちの2項目、の両方を満たす患者

イコプラズマ肺炎 4 例、胸膜炎 3 例、間質性肺炎 2 例、肺アスペルギルス症 1 例、気管支拡張症 1 例、肺化膿症 1 例、BOOP (Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia) 1 例、好酸球性肺炎 1 例、非結核性抗酸菌症 1 例、細菌性肺炎及び肺化膿症 1 例、細菌性肺炎及び非定型抗酸菌性胸膜炎 1 例、気管支拡張症及び細菌性肺炎 1 例) を除く 122 例が FAS と定義された。また、FAS のうち 23 例 (選択基準違反 7 例、用法・用量及び投与期間違反 7 例、併用薬剤・療法違反 6 例、除外基準違反 2 例、主要評価判定が行われていないもの 1 例) を除く 99 例が PPS と定義され、有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了時 (中止時) の臨床効果 (臨床症状、検査所見の推移から「有効性の判定基準」を参考に、「有効」、「無効」及び「判定不能」の 3 段階で判定) とされ、PPS における有効率は 81.8% (81/99 例) であった。

安全性について、有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、81.4% (114/140 例) に認められた。5%以上の発現が認められた有害事象は、注射部位紅斑 28.6% (40/140 例)、注射部位疼痛 25.0% (35/140 例)、注射部位腫脹 17.1% (24/140 例)、AST 増加 13.6% (19/140 例)、ALT 増加 12.9% (18/140 例)、注射部位硬結 10.0% (14/140 例)、血中ブドウ糖増加 10.0% (14/140 例)、注射部位静脈炎 7.9% (11/140 例)、下痢 7.1% (10/140 例)、血小板数増加 6.4% (9/140 例)、便秘 5.7% (8/140 例)、血中ブドウ糖減少 5.7% (8/140 例) であった。副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は、66.4% (93/140 例、394 件) に認められた。5%以上の発現が認められた副作用は、注射部位紅斑 25.0% (35/140 例)、注射部位疼痛 22.9% (32/140 例)、注射部位腫脹 13.6% (19/140 例)、ALT 増加 12.1% (17/140 例)、AST 増加 12.1% (17/140 例)、注射部位硬結 9.3% (13/140 例)、注射部位静脈炎 7.9% (11/140 例) であった。

投与中止に至った有害事象は 12 例 25 件に認められ、内訳は注射部位紅斑及び注射部位腫脹が各 4 件、嘔吐及び注射部位疼痛が各 2 件、落ち着きのなさ、AST 増加、ALT 増加、浮動性めまい、注射部位静脈炎、痙攣、急性呼吸窮迫症候群、喘息、うつ血性心不全、感覚鈍麻、顔面浮腫、浮腫及び異常感が各 1 件であり、急性呼吸窮迫症候群及びうつ血性心不全以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例を除く重篤な有害事象は 3 例 3 件 (脳梗塞、喘息及び間質性肺疾患) に認められ、うち喘息及び間質性肺疾患については、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は消失であった。死亡例は、治験薬の投与中止後に 6 例 (肺炎 3 例、閉塞性気道障害、急性呼吸窮迫症候群及び呼吸不全が各 1 例) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、第Ⅲ相試験成績の結果に基づき、本剤 1000mg BID の有効性について下記

のとおり審査を行った。その結果、敗血症、肺炎及び重症・難治性感染症のうち重症・難治性肺炎、肺炎球菌に対する本剤 1000mg BID の有効性は期待できると判断した。以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 敗血症に対する有効性について

機構は、高用量敗血症試験の主要評価項目である投与終了時（中止時）の臨床効果（有効率）は、PPS において 100%（6/6 例）であったことから、敗血症に対する本剤 1000mg BID の有効性は期待できると判断した。

また、FAS における臨床効果（有効率）は 74.1%（20/27 例）であり、PPS における臨床効果（有効率）と乖離が認められている。FAS のうち、有効性の主要評価の判定が行われていない症例及び除外基準違反の各 2 例並びに選択基準違反 1 例を除いた 22 例¹⁹における臨床効果（有効率）が 90.9%（20/22 例）であったことから、機構は、血液培養陰性例を含めた 22 例の臨床効果（有効率）と PPS における臨床効果（有効率）は大きく異なることを確認した。

2) 肺炎に対する有効性について

①肺炎全般に対する有効性について

機構は、重症度が中等度以上の肺炎患者が組み入れられた高用量肺炎試験において、主要評価項目である投与終了時（中止時）の臨床効果（有効率）は、81.8%（81/99 例）であったことから、肺炎に対して、本剤 1000mg BID では、一定の有効性が示されているものとする。しかしながら、試験計画段階で設定していた期待有効率 90% [95%信頼区間：90%±8%] を下回った結果であったことから、機構は、その原因について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

初回申請時に実施した細菌性肺炎に対する第Ⅲ相比較試験²⁰の成績 [有効率：90.5%（76/84 例）] を踏まえ、今回の高用量肺炎試験では重症例の組入れが増えることから、中等症以上の細菌性肺炎に対する期待有効率を 90%と設定した。初回申請時の細菌性肺炎に対する第Ⅲ相比較試験では、投与終了後又は中止後の他の抗菌薬の投与の有無に関わらず、投与終了後又は中止時点での症状及び所見に基づき、有効性を判定した。今回の高用量肺炎試験でも同様の取扱い基準（以下、試験開始時の取扱い基準）を設定したが、試験終了後の症例検討会で「投与終了後又は中止後に他の抗菌薬が投与された症例は、理由を問わず無効と判定する」との取扱い基準（以下、症例検討会後の取扱い基準）が採用された。したがって、今回の高用量肺炎試験では、投与終了時又は中止時には有効と判定し得るものの、他の抗菌薬による治

¹⁹ PPS 解析対象 6 例及び血液培養陰性であったため PPS から除外された 16 例の計 22 例

²⁰ 初回申請時の資料：細菌性肺炎に対する第Ⅲ相比較試験＜添付資料トー17＞

療が継続された 5 例及び担当医師の判断で投与が終了された 1 例を含む全 18 例が無効と判定された。症例検討会後の取扱い基準により無効と判定された症例²¹のうち、①本剤 1000mg BID 中止後に他の抗菌薬が投与されたため無効と判定された症例 5 例（下表：症例 1～5）、及び②担当医師が CRP、喀痰量、喀痰性状及びびら音などの改善から有効と判断し投与を終了し、投与終了 7 日後も有効であったが、投与終了時の有効性の判定基準に準ずると無効と判定された症例 1 例（下表：症例 6）の、計 6 例は、試験開始時の取扱い基準により投与終了時（中止時）の臨床効果を判断すると有効と考えられた。以上より、臨床効果が期待有効率を下回った原因は、症例の取扱い基準の変更によるものとする。

無効とされた 6 例の臨床経過

症例	投与期間 (投与回数)	原因菌 菌の消長	体温、胸部 X 線所見（胸部 X 線陰影点数）、白血球数及び CRP の推移（投与開始時→投与中止時）
1 25 歳 男性	5 日間 (8 回)	肺炎球菌 消失	38.2→37.0℃、4→3 点、9400→8300/mm ³ 、11.83→2.23mg/dL 同意撤回による治験薬投与中止。同一成分である既承認薬 PZFX 注を投与。
2 83 歳 男性	3 日間 (5 回)	肺炎球菌 消失	37.4→36.8℃、4→3 点、7180→5330/mm ³ 、13.08→3.98mg/dL 注射部位の有害事象により中止し、他の抗菌薬を投与。
3 67 歳 男性	8 日間 (15 回)	肺炎球菌 判定不能	37.6→36.4℃、3→1 点、19900→7700/mm ³ 、8.89→8.29mg/dL CRP の改善が不十分であることから他の抗菌薬を投与。
4 69 歳 男性	7 日間 (12 回)	<i>K. pneumoniae</i> 消失	37.3→36.7℃、2→1 点、10270→9630/mm ³ 、13.65→6.33mg/dL 注射部位の有害事象により中止され、他の抗菌薬を投与。
5 74 歳 男性	14 日間 (27 回)	<i>P. aeruginosa</i> 存続	37.8→36.7℃、4→0 点、6300→4910/mm ³ 、9.42→7.01mg/dL 投与中止後に他の抗菌薬を投与。
6 58 歳 女性	8 日間 (14 回)	<i>H. influenzae</i> 消失	38.7→37.1℃、1→1 点、13300→10500/mm ³ 、17.40→1.21mg/dL 臨床症状改善から投与を終了し、経過観察にて終了 7 日後に有効となった。

注) 試験開始時の判定基準：体温<37.0℃、胸部 X 線所見は浸潤影を胸部 X 線陰影点数として評価し、投与前の 70%以下に改善、白血球数<9000/mm³、CRP 前値の 30%以下に改善、のうちの 3 項目を満たし、残る 1 つも増悪を認めないこと

機構は、今回の高用量肺炎試験において、無効と判定された症例のうち、試験開始時の取扱い基準に準じると「本剤 1000mg BID 中止後に他の抗菌薬が投与されたため無効と判定された症例」の 2 例（症例 3、5）については、投与終了時（中止時）には、体温、胸部 X 線所見、白血球数及び CRP からなる有効性の判定基準により有効の基準を満たす症例であることを確認した²²。

また、機構は、有効性評価については、既承認用法・用量における臨床試験成績との比較可能性という観点からは、初回申請時と同様の基準である試験開始時の取扱い基準を用いて判定することが適切であるとするが、症例検討会において取

²¹ 症例検討会では無効 18 例の原因に基づき①～⑤に分類された（①本剤 1000mg BID 中止後に他の抗菌薬が投与されたため無効と判定された症例 5 例、②宿主病態不良のため本剤 1000mg BID の効果が発揮できなかった症例 6 例、③基礎疾患・合併症があり、抗菌薬の効果が現れにくかった症例 5 例、④投与期間が短く、無効と判定せざるを得ない症例 1 例、⑤担当医師が CRP、喀痰量、喀痰性状及びびら音などの改善から有効と判断し投与を終了し、投与終了 7 日後も有効であったが、投与終了時の有効性の判定基準に準ずると無効と判定された症例 1 例）

²² 症例 1 については白血球数及び CRP の判定基準のみを、症例 2 については体温、白血球数の判定基準のみを、症例 6 については CRP の判定基準のみを満たす症例であった。

り扱い基準が変更されるに至った経緯について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

高用量肺炎試験では、1997 年に（社）日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」で定められた有効性判定基準を参考に有効性を判定する旨をプロトコールに記載していた。しかし、症例検討会で治験調整委員会の先生から、近々、（社）日本化学療法学会の有効性の評価基準が改訂される予定であり、今回の高用量肺炎試験も改訂後の有効性判定基準に沿って判定したほうがよいとの提案があり、この提案は、症例検討会で了解されたため、取り扱い基準が変更になった。

機構は、投与終了時（中止時）の臨床効果（有効率）が期待有効率を下回った原因について、症例検討会後の取扱い基準により、より厳格に判定されたことが原因であるとする申請者の説明は了承可能と考える。

以上より、機構は、高用量肺炎試験では期待した有効率は得られなかったものの、上記の議論を踏まえると、本剤 1000mg BID による肺炎に対する有効性は期待できると考える。

②肺炎球菌性肺炎に対する有効性について

高用量肺炎試験において肺炎球菌が検出された 26 例における投与終了時（中止時）の臨床効果（有効率）は、76.9%（20/26 例）であり、菌消失率²³は 100%（25/25 株²⁴）であった。機構は、肺炎球菌性肺炎において、本剤 1000mg BID の臨床効果と細菌学的効果が乖離した原因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

肺炎球菌性肺炎 26 例中 6 例が無効と判定された。無効例のうち 3 例（症例 1～3）²⁵については、試験開始前の取扱い基準では、本剤投与を継続すれば有効と判断される症例であったが、症例検討会後の取扱い基準により、本剤 1000mg BID 中止後に他の抗菌薬が投与されたため無効と判定された症例であった。しかしながら、試験開始時の取扱い基準で有効性を判定した場合には、これら 3 例は有効と判定し得る症例であり、これらの 3 例を有効例と仮定した場合の臨床効果は 88.5%（23/26 例）である。また、感染症では原因菌が消失（減少）して初めて臨床症状の改善がみられることが報告されており²⁶、原因菌の消失と肺炎の臨床症状の改善には時間的差異が生ずる場合も想定される。したがって、肺炎球菌性肺炎の臨床効果と細菌学的効

²³ 菌消失率＝消失患者数/（対象患者数－判定不能患者数）×100

²⁴ 判定不能 1 例を除く

²⁵ 「iii 〈機構における審査の概略〉（1）2）①肺炎全般に対する有効性について」の項中の表「無効とされた 6 例の臨床経過」を参照

²⁶ 抗菌薬使用のガイドライン 日本感染症学会/日本化学療法学会編、2005 年：別添 IV-3 抗菌薬投与で効果が現れない場合の対応

果に乖離が生じた原因としては、症例の取扱い基準が変更されたこと及び高用量肺炎試験では宿主状態が不良な患者（37 例）あるいは COPD（Chronic Obstructive Pulmonary Disease）に代表される閉塞性肺疾患などの呼吸器に重大な障害となる基礎疾患を持つ患者（31 例）の組み入れが多かったため、肺炎症状の改善に時間がかかったことが考えられる。

機構は、以下のように考える。

上記 3 例は試験開始時の取扱い基準に準じて有効性を判定した場合、1 例は有効と判定し得る症例であったと考えるが、①症例の取扱い基準の変更により、有効性の判定基準がより厳格な基準に変更されたこと、②高用量肺炎試験には宿主状態が不良な患者等の臨床症状の改善が遅延し得る症例が組み入れられていたこと、及び③細菌学的効果については菌消失率（判定不能を除く）が 100%であったことを総合的に判断すれば、本剤 1000mg BID での肺炎球菌性肺炎に対する一定の有効性が期待できると判断して差し支えないと考える。

3) 重症・難治例に対する有効性について

機構は、高用量肺炎試験における重症・難治例に対する本剤 1000mg BID での有効性について申請者に説明を求めた。

申請者は、高用量肺炎試験のうち、重症・難治性肺炎²⁷とされた症例は 16 例であり、主要評価項目である投与終了時（中止時）における臨床効果（有効率）は、81.3%（13/16 例）であったと説明した。

機構は、本剤 1000mg BID において、重症・難治性肺炎に対して一定の有効性が期待できると判断した。

4) 高用量肺炎試験における投与終了 7 日後の臨床効果について

高用量肺炎試験における投与終了 7 日後の臨床効果（有効率）について、肺炎全体では 79.2%（76/96 例）、肺炎球菌性肺炎では 73.1%（19/26 例）、及び重症・難治性肺炎では 81.3%（13/16 例）であったことから、機構は、投与終了時と比べて、投与終了 7 日後の臨床効果（有効性）は大きく異ならないことを確認した。

(2) 安全性について

機構は、本剤 1000mg BID の安全性について、第Ⅲ相試験成績を中心に、下記のとおり審査を行った結果、注射部位反応と中枢神経系障害の発現については、安全性上の重要な問題点であると判断した。また、肝機能障害及び胃腸障害についてもリスクが増大する傾向が認められていることから、本剤 1000mg BID を投与すべき症例を慎重に選択する必要がある、また、投与に際しては、細心の注意を払う必要があると判

²⁷ 日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」に従い重症度を判定した。

断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 投与量の増加に伴う安全性について

機構は、第Ⅲ相試験²⁸、これまでに実施された臨床試験及び製造販売後調査の安全性情報を基に、本剤の用量別の有害事象の発現状況について説明するよう求めたところ、申請者は下表を提出した。

本剤の用量別の有害事象発現率（第Ⅲ相試験における基本語 3%以上）

有害事象	第Ⅲ相試験	初回申請時臨床試験		製造販売後調査	
	本剤 1000 mg BID	本剤 500mg BID	本剤 300mg BID	本剤 500mg BID	本剤 300mg BID
対象患者数	167	931	285	3469	296
有害事象発現例数 (%)	139 (83.2)	56 (6.0) *	10 (3.5) *	527 (15.19)	56 (18.92)
器官大別分類 基本語					
精神障害	15 (9.0)	5 (0.54)	0 (0)	9 (0.26)	2 (0.68)
不眠症	5 (3.0)	1 (0.11)	0 (0)	3 (0.09)	0 (0)
落ち着きのなさ	5 (3.0)	1 (0.11)	0 (0)	2 (0.06)	1 (0.34)
胃腸障害	40 (24.0)	22 (2.36)	4 (1.4)	48 (1.38)	1 (0.34)
便秘	8 (4.8)	0 (0)	0 (0)	3 (0.09)	0 (0)
下痢	14 (8.4)	12 (1.29)	3 (1.05)	17 (0.49)	0 (0)
全身障害及び投与局所様態	74 (44.3)	6 (0.64)	2 (0.7)	23 (0.66)	2 (0.68)
注射部位紅斑	41 (24.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位硬結	14 (8.4)	0 (0)	0 (0)	1 (0.03)	0 (0)
注射部位疼痛	41 (24.6)	0 (0)	0 (0)	3 (0.09)	1 (0.34)
注射部位静脈炎	12 (7.2)	0 (0)	0 (0)	2 (0.06)	0 (0)
注射部位そう痒感	5 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
注射部位腫脹	25 (15.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

例数 (%) MedDRA :ver11.1（第Ⅲ相試験及び製造販売後調査の有害事象発現率についても、MedDRA :ver11.1 にて再集計された）

*：初回申請時の有害事象の発現例数では、臨床検査値異常変動を除く。

本剤の用量別の臨床検査異常値の発現率（第Ⅲ相試験における基本語 3%以上）

有害事象	第Ⅲ相試験	初回申請時臨床試験		製造販売後調査	
	本剤 1000 mg BID	本剤 500mg BID	本剤 300mg BID	本剤 500mg BID	本剤 300mg BID
対象患者数	167	931	285	3469	296
臨床検査異常値の発現例数 (%)	90 (53.9)	222/874 (25.4) ^{a)}	64/267 (24.0) ^{a)}	80 (2.31)	4 (1.35)
器官大別分類 基本語					
酵素検査 NEC	18 (10.8)	50/872 (5.7)	13/261 (5.0)	8 (0.23)	0 (0)
血中 CK 増加	8/166 (4.8)	5/303 (1.7)	0 (0)	2 (0.06)	0 (0)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 (4.2)	10/715 (1.4)	4/213 (1.9)	4 (0.12)	0 (0)
血中 ALP 増加	5 (3.0)	34/829 (4.1)	9/250 (3.6)	3 (0.09)	0 (0)
血液学的検査	24 (14.4)	98/897 (10.9)	23/269 (8.6)	32 (0.92)	0 (0)
好酸球数増加	5/165 (3.0)	53/835 (6.3)	14/241 (5.8)	5 (0.14)	0 (0)
ヘモグロビン減少	7 (4.2)	15/892 (1.7)	2/269 (0.7)	2 (0.06)	0 (0)
血小板数増加	10 (6.0)	6/885 (0.7)	2/264 (0.8)	3 (0.09)	0 (0)
赤血球数減少	5 (3.0)	10/893 (1.1)	1/269 (0.4)	0 (0)	0 (0)
肝胆道系検査	39 (23.4)	101/890 (11.3)	31/269 (11.5)	27 (0.78)	1 (0.34)
ALT 増加	23 (13.8)	70/875 (8.0)	24/267 (9.0)	10 (0.29)	1 (0.34)
AST 増加	27 (16.2)	45/878 (5.1)	18/264 (6.8)	10 (0.29)	1 (0.34)

²⁸ 今回実施された高用量肺炎試験及び高用量敗血症試験

有害事象	第Ⅲ相試験	初回申請時臨床試験		製造販売後調査	
	本剤 1000 mg BID	本剤 500mg BID	本剤 300mg BID	本剤 500mg BID	本剤 300mg BID
γ-GTP 増加	7/164 (4.3)	28/618 (4.5)	8/189 (4.2)	4 (0.12)	1 (0.34)
代謝、栄養学的及び血液ガス検査	26 (15.6)	4/316 (1.3)	1/89 (1.1)	2 (0.06)	0 (0)
血中ブドウ糖減少	10 (6.0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.03)	0 (0)
血中ブドウ糖増加	16 (9.6)	4/316 (1.3)	1/89 (1.1)	0 (0)	0 (0)
腎尿路系検査及び尿検査	22 (13.2)	34/896 (3.8)	12/275 (4.4)	10 (0.29)	0 (0)
尿中尿素増加	5/166 (3.0)	14/876 (1.6)	4/265 (1.5)	6 (0.17)	0 (0)
尿中赤血球陽性	8/137 (5.8)	7/466 (1.5)	3/200 (1.5)	0 (0)	0 (0)
尿中白血球陽性	6/138 (4.3)	2/469 (0.4)	1/201 (0.5)	0 (0)	0 (0)
水分、電解質及び無機質検査	9 (5.4)	16/829 (1.9)	3/234 (1.3)	1 (0.03)	0 (0)
血中カリウム減少	5 (3.0)	6/829 (0.7)	1/234 (0.4)	1 (0.03)	0 (0)

例数 (%) MedDRA :ver11.1 (第Ⅲ相試験及び製造販売後調査の有害事象発現率についても、MedDRA :ver11.1 にて再集計された)

a) 分母は事前に決めた臨床検査項目の検査を全て実施した患者数とする。

注：第Ⅲ相試験での分母は、該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者とし、167 例でない場合には分母表示する。また、初回申請時での分母は、項目ごとの採用患者数とし、器官大別分類での分母は、器官大別分類ごとに発現した事象の基本語に該当する項目を測定した患者数とする。

機構は、以下のように考える。

今般の比較は異なる時期に個別に実施された臨床試験であり、その比較可能性には限界があるものの、本剤の用量別に有害事象発現率を比較した結果、①有害事象全体の発現率は、本剤の既承認用法・用量投与時に比べ、本剤 1000mg BID では、明らかに高くなること、②3%以上発現した事象において、不眠症、落ち着きのなさ、便秘、下痢、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位静脈炎、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、血小板数増加、AST 増加、血中ブドウ糖減少、血中ブドウ糖増加、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、血中カリウム減少の発現率は、本剤 500mg BID に比べ、本剤 1000mg BID では 3 倍以上高値であり、用量依存的に発現率の増加が認められることから、本剤 1000mg BID の有害事象の発現には十分注意する必要があると考える。

2) 注射部位の有害事象について

本剤高用量の開発にあたり、高用量単回反復試験では、本剤（PZFX 濃度 1%）を用いて本剤 1500mg 及び 2000mg 単回点滴静注並びに本剤 1000mg BID 5 日間反復点滴静注での忍容性を検討したが、反復投与において注射部位反応の有害事象を含む何らかの有害事象が発現したため、当該試験は中止された。高頻度に発現した注射部位の有害事象の原因を探索するために、非臨床試験での検討が行われた（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (2) 1) イヌ皮膚血管透過性に及ぼす影響」の項、参照）。その結果、申請者は、血管透過性亢進作用は投与液濃度に依存すること及び本剤（PZFX 濃度 0.5%）では注射局所の有害事象が少ないことから、本剤（PZFX 濃度 1%）での注射局所での有害事象発現は総投与量が増えたことに起因する事象ではなく、濃度に起因した事象である可能性が高いと判断し、高用量単回反復試験以降の臨床試験では本剤（PZFX 濃度 0.5%）を用いた検討がなされた。

機構は、本剤を用いた臨床試験における注射部位の有害事象の発現状況について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤（PZFX 濃度 1%）を用いた高用量単回反復試験（32 例）における注射部位の有害事象及び副作用発現率は、43.8%（14/32 例）及び 40.6%（13/32 例）であった。また、本剤（PZFX 濃度 0.5%）を用いた第Ⅲ相試験²⁹における注射部位の有害事象発現率は、40.7%（68/167 例、303 件）、注射部位の副作用発現率は 34.1%（57/167 例、257 件）であった。注射部位の有害事象で 5%以上発現が認められた事象は、注射部位疼痛 [24.6%（41/167 例、131 件）]、注射部位紅斑 [24.6%（41/167 例、78 件）]、注射部位腫脹 [15.0%（25/167 例、41 件）]、注射部位硬結 [8.4%（14/167 例、17 件）] 及び注射部位静脈炎 [7.2%（12/167 例、15 件）] であった。

なお、他の注射用抗菌薬における注射部位の副作用発現状況は以下のとおりである。

注射用抗菌薬における注射部位の副作用発現状況

フルオロキノロン系	CPFX（国内）	添付文書	血管痛：0.1～5%未満、静脈炎：0.1～5%未満、炎症：頻度不明（調査症例数 3628 例）
		承認時	注射部位紅斑 0.73%、静脈炎：1.21%、血管炎：0.48%（調査症例数 413 例）
		使用成績調査	注射部位紅斑：0.12%、注射部位静脈炎：0.03%、注射部位そう痒感：0.03%、静脈炎：0.16%（調査症例数 3215 例）
	CPFX（海外）	承認時	注射部位反応：1.0%以上
セファロsporin系	LVFX（海外）	承認時	注射部位疼痛：0.2%、注射部位反応：0.2%、注射部位炎症：0.1%
	CDZM	添付文書	血管痛：0.1%未満（調査症例数 34666 例）
		承認時	血管痛：0.07%（調査症例数 2676 例）
	CPR	添付文書	血管痛：0.1%未満（安全性評価対象例数 2454 例）
		承認時	注射部血管痛：0.04%（安全性評価対象例数 2454 例）
		使用成績調査	注射部血管痛：0.01%、投与部位発赤：0.01%（安全性評価対象例数 19745 例）
	CMZ	添付文書	注射部位発赤：0.1%未満、注射部位腫脹：0.1%未満、注射部位疼痛：0.1%未満、注射部位硬結：0.1%未満（総症例数 27356 例）
		承認時	注射部位発赤：0.04%、注射部位腫脹：0.01%、注射部位疼痛：0.03%、注射部位硬結：0.04%、注射部位発赤・腫脹・疼痛・硬結：0.01%、血管痛：0.03%（総症例数 27356 例）
	SBT/CPZ	添付文書	血管炎、注射部静脈炎、注射部痛：頻度不明（開発時及び承認後 6 年間の調査 12808 例）
		承認時	血管痛：0.05%（調査症例数 2197 例）
		使用成績調査	血管痛：0.01%（調査症例数 10611 例）
カルバペネム系	IPM/CS	添付文書	注射部位の疼痛及び硬結：0.1%未満、血栓性静脈炎：0.1%未満（総症例数（臨床試験）2619 例及び総症例数（使用成績調査）11993 例）
		使用成績調査	血栓性静脈炎：0.01%、血管炎：0.01%、静脈炎：0.01%、注射部位疼痛：0.01%（調査症例数 11993 例）
	DRPM	添付文書	注射部位血管痛：0.5%未満（安全性評価対象例数 835 例）
		承認時	注射部血管痛：0.1%、血管痛：0.1%（調査症例数 835 例）

CDZM：セフォジジムナトリウム CPR：セフピロム硫酸塩 CMZ：セフメタゾールナトリウム
SBT/CPZ：スルバクタムナトリウム/セフォペラゾンナトリウム IPM/CS：イミペネム水和物/シラスタチンナトリウム
DRPM：ドリペネム水和物（インタビューフォームより抜粋）

²⁹ 今回実施された高用量肺炎試験及び高用量敗血症試験

機構は、本剤（PZFX 濃度 0.5%）における注射部位の有害事象の重篤度について、静脈炎スケール³⁰（Am. J. Med. 2002; 113: 146-151）を用いてグレード分類し示すよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

静脈炎スケールを用いてグレード分類した（1 回の投与で複数発現した注射部位反応を 1 件とみなし集計）ところ、高用量反復試験及び高用量高齢者試験（いずれも臨床薬理試験）では、グレード 1 が 9 件、グレード 3 が 1 件、該当せずが 2 件認められた。そのうち、グレード 3 では血管炎（症状として発赤、熱感、運動痛、圧痛及び血管痛）が認められた。第Ⅲ相試験において認められた注射部位反応のグレード分類は、下表のとおりである。

注射部位反応のグレード分類（第Ⅲ相試験）

グレード	発現件数（件）	構成比（%） ^{a)}
1	108	71.1
2	27	17.8
3	17	11.2
4	0	0
5	0	0
該当せず	42	-

総発現件数：194 件

a) 構成比（%）＝（各グレードの発現件数 / 該当せずを除く件数）×100

事後解析であったことから、静脈炎スケールのグレード分類に必要な症状の情報などが不足し、分類できなかった事象が 45 件〔腫脹 23 件、紅斑 14 件、静脈炎 11 件、硬結 8 件、そう痒感 3 件、熱感、蕁麻疹、異常感覚及び疼痛が各 2 件、内出血、刺激感、知覚消失及び膿瘍が各 1 件（重複報告あり）〕認められた。

注射部位の有害事象の持続時間は発現当日の消失が 53.8%、1 日目に消失が 18.5%、2 日目に消失が 4.6%であり、3 日以内に約 77%が消失している。

以上より、本剤の臨床試験により認められた注射部位の有害事象は、当初は高濃度の製剤を用いたことが原因と考えていたが、既存の製剤と同じ濃度の製剤を用いても初回申請時及び製造販売後調査の報告に比べて、本剤 1000mg BID で発現率が高かったこと、及び他の注射用抗菌薬より注射用フルオロキノロン系薬では発現率が高いことから、注意すべき事象であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

本剤（PZFX 濃度 0.5%）による注射部位の有害事象の発現率は、他の注射用抗菌薬と比較して明らかに高いこと、同一症例に複数回発現が認められていることから、注射部位の有害事象は、本剤 1000mg BID での安全性上の重要な問題である。また、注

³⁰ グレード 0：臨床的兆候(-)、1：投与部位の紅斑又は疼痛、2：疼痛（紅斑又は腫脹を伴う）、3：疼痛（紅斑と、腫脹又は索状硬結を伴う）、4：疼痛（紅斑、腫脹、索状硬結いずれも伴う）、5：グレード 4 の臨床症状に加えて膿性の浸出液

射部位局所反応に関連する有害事象症例のモニタリングがいずれも上腕及び前腕等の末梢静脈路であったことから、複数回発現した場合、臨床現場での使用に際し投与継続に支障を来すケースが多くなる可能性が懸念される。一方、注射部位の障害の重篤度については、確立された評価方法ではないものの、①静脈炎スケールにおいて血管炎グレード3（紅斑と、腫脹又は索状硬結を伴う疼痛）の症例が症状発現症例の10%以上で認められたこと、②4日以上消失が確認できなかった症例が約23%であったこと、③静脈炎スケールでグレード分類できなかった事象45件において、硬結8件、膿瘍1件の発現が認められていること、さらに、④症例ごとに、本剤投与前に注射部位の有害事象の発現を予測することが困難であることを勘案すると、本剤1000mg BIDでの注射部位の有害事象のリスクは本剤の既承認用法・用量及び他の注射用抗菌薬に比べて高いと判断せざるを得ない。したがって、本剤1000mg BIDでの注射部位の副作用について添付文書等において積極的に注意喚起するとともに、製造販売後には情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

3) 中枢神経系障害について

機構は、第Ⅲ相試験において中枢神経系（精神障害及び神経系障害）の有害事象の発現状況について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

第Ⅲ相試験では、中枢神経系の有害事象として、精神障害9.0%（15/167例、16件）、神経系障害7.2%（12/167例、15件）が発現し、副作用は精神障害4.2% [7例7件（落ち着きのなさ3例3件、不眠症2例2件、幻覚及び幻聴が各1例1件）]、神経系障害4.8% [8例11件（感覚鈍麻2例3件、頭痛及び浮動性めまいが各2例2件、嗅覚錯誤、灼熱感、味覚異常及び痙攣が各1例1件）]が発現した。副作用のうち、6例6件（落ち着きのなさ3例3件、浮動性めまい、痙攣及び感覚鈍麻が各1例1件）は中等度であり、落ち着きのなさ（2例）を除く4例で投与が中止された。痙攣は処置により消失、浮動性めまい及び感覚鈍麻は投与の中止により消失し、落ち着きのなさは投与の中止により軽快した。

また、機構は、第Ⅲ相試験において中枢神経系（精神障害及び神経系障害）の有害事象が発現した被験者の曝露量（AUC及びC_{max}）と当該事象の発現頻度との関係について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

AUC及びC_{max}別の中枢神経系の有害事象発現頻度は下表のとおりであり、AUCの値が最も高い区分（155.5µg·hr/mL以上）では他の区分より軽度の有害事象及び副作用の発現が多く、また、中等度の有害事象及び副作用の発現が認められた。C_{max}についてはAUCほど明確ではなかったが同様の傾向が認められた。

AUC 及び C_{max} 別の精神障害及び神経系障害の有害事象発現頻度

	程度	AUC (μg·hr/mL)				C _{max} (μg/mL)			
		< 80.6	80.6～ < 105.9	105.9～ < 155.5	≥155.5	< 27.1	27.1～ < 31.7	31.7～ < 35.4	≥35.4
有害事象	軽度	3/32 (3)	4/33 (5)	1/33 (1)	7/33 (8)	2/32 (2)	4/33 (4)	3/33 (4)	6/33 (7)
	中等度			2/33 (2)	3/33 (4)		1/33 (1)	2/33 (2)	2/33 (3)
副作用	軽度	1/32 (1)	2/33 (3)		4/33 (6)	1/32 (1)	1/33 (1)	1/33 (2)	4/33 (6)
	中等度				2/33 (2)			1/33 (1)	1/33 (1)

PK 解析対象集団

発現例数/対象例数 (件数)、空欄は発現なし

中枢神経系の副作用が発現した被験者のうち、9 例で薬物動態が測定されており、そのうちの 4 例 (不眠症 2 例、浮動性めまい及び頭痛 1 例、痙攣及び幻覚 1 例) の AUC は 300μg·hr/mL 以上を示した。AUC が上昇した理由として、これらの 4 例中 3 例は CL_{cr} が 40.0mL/min 未満であったこと、残る 1 例も CL_{cr} が 40.0mL/min 台であったが、年齢が高く、低体重も影響したと考えた。なお、4 例のうち、痙攣 (中等度) の 1 例 (AUC : 766.0 μg·hr/mL) では投与が中止された。

以上より、AUC が 300 μg·hr/mL 以上となった場合、中枢神経系の副作用の発現が多くなることは否定できないが、本剤の投与対象は入院患者であるため、副作用に対する迅速な対応が可能と推測されることから、中枢神経系の副作用の発現に注意する必要があるものの、血中濃度のモニタリングは必要ないと考える。

機構は、以下のように考える。

限られた例数での検討ではあるものの、PZFX の曝露量 (AUC 及び C_{max}) の増大に伴い、中枢神経系障害の発現率及び重症度が高くなっていることから、本剤 1000mg BID では、本剤の既承認用法・用量に比べて、中枢神経系障害の発現リスクが高くなる可能性が考えられる。したがって、本剤 1000mg BID の中枢神経系障害の発現リスクについては、医療現場に十分注意喚起するとともに、腎機能低下患者など、中枢神経系障害の発現リスクが高くなることが想定される患者には、血中濃度モニタリングや用量調整を行う等、血中濃度上昇に伴う中枢神経系障害の発現を可能な限り抑制するような方策を実施する必要があると考える。

用量調節の必要性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略> (4) 2) 用量調節について」の項で議論したい。

4) 肝機能障害について

申請者は、肝機能に関する有害事象について以下のように説明した。

第Ⅲ相試験で発現した肝機能障害は、AST 増加 16.2% (27/167 例)、ALT 増加 13.8% (23/167 例)、γ-GTP 増加 4.3% (7/164 例) であった。また、副作用は、AST 増加 14.4% (24/167 例)、ALT 増加 13.2% (22/167 例)、γ-GTP 増加 4.3% (7/164 例) であった。副作用のうち中等度 3 例 (ALT 増加及び γ-GTP 増加、AST 増加及び ALT 増加、並び

に AST 増加の各 1 例) 以外は全て軽度であった。中等度 3 例のうち、AST 及び ALT 増加の 1 例は治験薬投与中に臨床検査値が上昇し、投与中止後処置なしで軽快したが、その後、肺炎の悪化による死亡のため以後の追跡は不可能であった。他の 2 例はいずれも軽快した。

また、肝機能検査値異常患者及び正常患者の有害事象発現率は各々 81.5% (66/81 例) 及び 84.9% (73/86 例) であり、副作用発現率は各々 64.2% (52/81 例) 及び 72.1% (62/86 例) であった。初回申請時及び製造販売後調査時に比較的多く発現した肝機能に関する副作用は、第Ⅲ相試験でも比較的多く発現したが、重度な副作用は認められなかった。なお、AST 増加及び ALT 増加の発現頻度は他の注射用抗菌薬と同程度であった [DRPM³¹では ALT 増加 12.7% (102/806 例) 及び AST 増加 9.7% (78/807 例)、タゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) (1:8) ³²では ALT 増加 16.3% (52/320 例) 及び AST 増加 11.9% (38/320 例)]。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験では、重篤な有害事象の発現は認められなかったものの、本剤 500mg BID における発現頻度 (AST 増加 5.1%、ALT 増加 8.0%) と比べて、本剤 1000mg BID での有害事象の発現リスクが高くなる傾向が見られたことから、本剤 1000mg BID では、肝機能障害の発現リスク増加について医療現場に注意喚起する必要がある、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があると考える。

5) 胃腸障害について

申請者は、胃腸障害に関する有害事象について以下のように説明している。

第Ⅲ相試験における本剤 1000mg BID、並びに初回申請時の 500mg 及び 300mg BID での胃腸障害に関する有害事象の発現率は各々 24.0% (40/167 例)、2.4% (22/931 例) 及び 1.4% (4/285 例) であった。本剤 1000mg BID で、最も発現率が高かった有害事象は、下痢 8.4% (14/167 例) であり、その他の事象として便秘 4.8% (8/167 例)、胃不快感及び嘔吐が各 2.4% (4/167 例) であった。

機構は、以下のように考える。

胃腸障害について、第Ⅲ相試験において重篤な有害事象の発現は認めなかったものの、本剤 1000mg BID では、胃腸障害の発現リスクの増加については医療現場に注意喚起する必要がある、製造販売後においても引き続き情報収集を行う必要があると考える。

6) フルオロキノロン系薬のクラスエフェクトについて

機構は、本剤 1000mg BID における、フルオロキノロン系薬のクラスエフェクト (関節障害・腱炎、血糖値異常、QTc 延長及び光線過敏症) の発現リスクについて、申請者

³¹ 医薬食品局審査管理課。審議結果報告書 フィニバック点滴用 0.25g、同皮内反応検査薬。平成 17 年 6 月 9 日。

³² 医薬食品局審査管理課。審議結果報告書 ゴシシ静注用 2.25g、同静注用 4.5g。平成 20 年 5 月 13 日。

の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

関節障害・腱炎について、第Ⅲ相試験では本剤 1000mg BID における腱障害はみられなかった。また、筋骨格系及び結合組織障害の有害事象の発現率は 6.0% (10/167 例) [11 件：関節痛 4 件、四肢痛 3 件、筋肉痛、背部痛、頸部痛及び筋骨格痛が各 1 件] であり、いずれも軽度であり、本剤の投与が継続され、症状は消失した。副作用の発現率は 1.2% (2/167 例) であった。また、血中 CK 増加の有害事象及び副作用の発現率は、4.8% (8/166 例) 及び 3.6% (6/166 例) であった。第Ⅲ相試験では初回申請時³³ に比べて発現頻度が高かった。

血糖値異常について、第Ⅲ相試験で発現した血糖値異常の有害事象は、血中ブドウ糖減少 6.0% (10/167 例)、血中ブドウ糖増加 9.6% (16/167 例) であり、副作用は血中ブドウ糖減少 3.6% (6/167 例)、血中ブドウ糖増加 3.0% (5/167 例) であった。血中ブドウ糖減少 6 例中 5 例は処置なく消失し、残る 1 例は処置なしで経過を通じて臨床症状はなく軽快傾向にあるため追跡調査は不要と判断された。また、血中ブドウ糖増加 5 例中 4 例は処置なく消失したが、他の 1 例は処置なく不変であった。

QTc 延長について、第Ⅲ相試験では ICH E14 ガイドラインに従い、QTc 絶対値が 450msec 超又は QTc 変化が 30msec 超の症例を抽出し、個々の心電図を検討した。欧州医薬品審査庁医薬品委員会のガイドラインに準じ、「QTc 絶対値が >450 msec、QTc 変化が >60 msec」を QTc 延長と判定することとしたが、いずれも QTc 延長には該当しなかった。

光線過敏症について、第Ⅲ相試験では、発現がみられなかった。初回申請時も光線過敏症は発現しなかったことから、本剤 1000mg BID による光線過敏症がみられる可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考える。第Ⅲ相試験の安全性成績から、本剤 1000mg BID における関節障害・腱炎、血糖値異常、QTc 延長及び光線過敏症の特段のリスク増加は示唆されていないものの、限られた症例数での検討であることから、これらの事象の発現リスクについては増加する可能性も否定はできないと考える。したがって、製造販売後において、これらの事象の発現状況については、引き続き情報収集する必要があると考える。

7) 長期投与の安全性について

機構は、敗血症などの重症・難治例では、本剤が長期間投与される場合が想定されることから、長期投与時の安全性について、申請者の見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

第Ⅲ相試験で有害事象（注射部位の有害事象を除く）が最も多く発現した時期は本

³³ 初回申請時の血中 CK 増加は、本剤 500mg で 1.7% (5/303 例)、本剤 300mg で 0%とされている。

剤投与開始³⁴から3日後(67/154件)であり、その後は発現件数が低下した。本剤 1000mg BID が 10 日間以上投与された被験者のうち 10 日後以降にも有害事象及び副作用が発現した症例(注射部位の有害事象及び副作用を除く)は 38.2% (26/68 例) 及び 19.1% (13/68 例) であり、いずれも軽度であった。

以上より、本剤が 14 日以上投与された場合であっても、曝露量 20000mg 以上(本剤 1000mg BID で 10 日間以上投与された場合の曝露量) 及び投与期間に依存する新たな副作用が発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験での本剤投与期間は最大 14 日であったことから、14 日を超える期間の本剤 1000mg BID 投与時の安全性は不明である。一方、臨床現場においては、敗血症及び重症・難治例に対して、本剤が 14 日以上長期投与される可能性も否定できないことから、14 日を超える本剤 1000mg BID の安全性は確認されていない旨を注意喚起するとともに、製造販売後調査において、14 日を超える長期投与時の安全性についても情報収集する必要がある。

8) 腎機能低下患者における本剤 1000mg BID の安全性について

申請者は、重症・難治性感染例に対しては有効性を重視し、用量調整はしないと述べており、腎機能低下患者に対する本剤 1000mg BID の安全性について、以下のように説明している。

CL_{cr} が「20 以上 40mL/min 未満」、「40 以上 50mL/min 未満」、「50 以上 80mL/min 未満」、「80mL/min 以上」の患者における有害事象の発現率は、各々 77.3% (17/22 例)、84.6% (11/13 例)、81.3% (52/64 例) 及び 78.1% (25/32 例)、副作用の発現率は各々 59.1% (13/22 例)、61.5% (8/13 例)、68.8% (44/64 例) 及び 65.6% (21/32 例) であり、腎機能低下患者で有害事象及び副作用発現率は高くなることはなかった。

機構は、以下のように考える。

腎機能低下患者では、腎機能正常患者に比べ本剤 1000mg BID の曝露量(AUC 及び C_{max})が増大することは明らかであり(「4. (ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略> (2) 1) 高用量肺炎試験」の項、参照)、PZFX の曝露量の増大に伴い中枢神経系や肝機能障害等の有害事象の発現リスクが増大することが示唆されている(「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略> (2) 3) 中枢神経系障害について及び 4) 肝機能障害について」の項、参照) ことを踏まえると、腎機能低下患者に本剤 1000mg BID を投与することは安全性上の懸念があり、用量調整は行わないとする申請者の見解は了承できない。なお、腎機能低下患者に対する用量調整の必要性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における

³⁴ 投与開始日を 0 日後とする。

審査の概略＞（４）２）用量調節について」の項で議論したい。

（３）臨床的位置付け及び効能・効果について

１）臨床的位置付けについて

機構は、敗血症、肺炎及び重症・難治性感染症における本剤 1000mg BID の臨床的位置付けについて、申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

① 敗血症について

レジオネラ属が原因菌と予測される肺炎、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属及びプロテウス属が原因菌と予測される泌尿器科領域感染症に伴う重症敗血症の初期治療において本剤又は CPFX が推奨薬の一つとされている。また、明らかな感染源が不明である重症敗血症のうち、 β -ラクタム系薬にアレルギーを有するア) 免疫正常者、イ) AIDS 患者、及びウ) 脾臓摘出患者に対するエンピリック治療に際し、各々ア) クリンダマイシン (CLDM)、イ) バンコマイシン (VCM) 又はテイコプラニン (TEIC) + トブラマイシン (TOB) 又はアズトレオナム (AZT)、及びウ) VCM 又は TEIC に、本剤又は CPFX の併用が推奨されている（抗菌薬使用のガイドライン：日本感染症学会、日本化学療法学会編、2005 年）。PZFX は、CPFX と比較して、幅広い適応菌種を取得しており、また、本剤 1000mg BID により、肺炎球菌を起炎菌とした感染症に対する有効性も期待できることから、より広い感染巣由来の敗血症に対して使用される注射用フルオロキノロン系薬として位置付けられると考える。

機構は、敗血症における本剤 1000mg BID の臨床的位置付けについては、申請者の説明を概ね了承可能と考える。ただし、本剤の既承認用法・用量に比べ、本剤 1000mg BID において、注射部位の障害をはじめとする安全性上のリスクが増加する懸念があること（「（２）安全性について」の項、参照）から、敗血症に対して本剤 1000mg BID を投与する際には、本剤 1000mg BID 投与の必要があると考えられる患者を慎重に選択し、副作用発現に注意する必要があると考える。

② 肺炎について

市中肺炎では、細菌性肺炎が疑われ、慢性呼吸器疾患を基礎疾患とする入院患者及び非定型肺炎が疑われる入院患者に対するエンピリック治療に対して、本剤が推奨薬の一つとされており、また ICU 治療が必要となる肺炎のエンピリック治療における併用療法の一つとして推奨されている。また、本剤は、インフルエンザ菌、クレブシエラ属、緑膿菌及びレジオネラ属が原因菌と判明した際の推奨薬の一つとされている（成人市中肺炎診療ガイドライン：日本呼吸器学会編、2005 年）。院内肺炎では、中等症及び重症例に対する併用療法において、CPFX の代替薬として本剤が推奨されている（成人院内肺炎診療ガイドライン：日本呼吸器学会編、2008 年）。高用

量肺炎試験の結果より、肺炎球菌性肺炎及び重症・難治性肺炎に対する有効性が期待できることから、本剤 1000mg BID は肺炎球菌性肺炎及び重症・難治性肺炎に対する選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、申請者は既承認の抗菌薬の有効性情報を踏まえて、以下のように説明している。

肺炎球菌性肺炎に対する本剤 1000 mg BID と、ガイドライン等で推奨されている抗菌薬は、下表のとおりであり、肺炎球菌性肺炎に対する臨床効果と細菌学的効果を検討した結果、他の抗菌薬の肺炎球菌性肺炎に対する有効率はおよそ 85%~100%、細菌学的効果では 93%~100%であり、本剤 1000 mg BID の有効率 76.9% (20/26 例)、菌消失率 100% (25/25 例) と同程度であると考えられることから、本剤 1000 mg BID は肺炎球菌性肺炎に対する新たな選択肢となり得ると考える。

各抗菌薬の肺炎球菌性肺炎に対する有効率及び菌消失率

抗菌薬	有効率 (%)	菌消失率(%)	出典
PZFX	76.9%(20/26)	100%(25/25)	—
MEPM	94.1% (16/17)	100% (20/20)	斎藤 厚 他. 日化療会誌 2005; 53 (S-1): 185-204.
DRPM	100% (16/16)	100% (20/20)	斎藤 厚 他. 日化療会誌 2005; 53 (S-1): 157-168.
BIPM	91.7% (11/12)	100% (15/15)	松本 文夫 他. 日化療会誌 2000; 48: 45-67.
IPM/CS	92.3% (12/13)	93.3% (14/15)	松本 文夫 他. 日化療会誌 2000; 48: 45-67.
IPM/CS	85.7% (6/7)	100%(7/7)	原 耕平 他. Chemotherapy 1992; 40: 509-531.
PAPM/BP	100% (8/8)	100%(8/8)	原 耕平 他. Chemotherapy 1992; 40: 509-531.
CTRX	93.8% (76/81)	—	インタビューフォーム.改訂第 18 版.
TAZ/PIPC	100% (32/32)	100% (32/32)	審議結果報告書 ゾシン静注用 2.25g、同静注用 4.5g. 平成 20 年 5 月 13 日

MEPM：メロペネム BIPM：ビアペネム PAPM/BP：パニペネム/ベタミブロン

機構は、以下のように考える。

本剤 1000mg BID において高用量肺炎試験で示された有効率は既存の製剤と比べ低いものの、患者背景が異なることから単純に比較することは困難ではあるものの、高用量肺炎試験における肺炎球菌性肺炎に対する本剤 1000mg BID の有効性成績（「(1) 有効性について」の項、参照）を踏まえると、肺炎球菌性肺炎に対する選択肢の一つとの申請者の見解は了承可能と考える。ただし、安全性上の懸念があること、及び成人市中肺炎診療ガイドライン（2008）では「ニューキノロン系とカルバペネム系抗菌薬をエンピリック治療の第一選択薬としないこと」と述べられていることを踏まえると、肺炎球菌性肺炎に対して本剤 1000mg BID を使用する際には、他の抗菌薬の投与の可能性を十分考慮した上で、症例ごとに慎重に判断する必要があると考える。

③ 敗血症及び肺炎以外の重症・難治性感染症について

敗血症及び肺炎以外の重症・難治性感染症について、本剤 1000mg BID により、本剤の各疾患の原因菌に対する抗菌活性及び薬物動態に基づく臨床効果並びに殺菌効

果の観点から、泌尿器科及び外科産婦人科領域感染症の重症・難治性感染症に対しても臨床効果が期待できると考える。したがって、本剤 500mg BID の適応症のうち重症・難治性感染症に対する選択肢として本剤 1000mg BID が位置付けられると考える。

機構は、敗血症及び肺炎以外の重症・難治性感染症については、以下のように考える。①臨床試験が実施されておらず、本剤 1000mg BID の有効性が不明であり、重症・難治性感染症では、基礎疾患や合併症などの患者の状態が有効性に影響を及ぼすと考えられることから、PK/PD データのみから重症・難治性感染症に対する有効性を評価することは困難であること、②安全性については、既承認用法・用量に比べて注射部位反応、中枢神経系障害、肝機能障害、胃腸障害などのリスクが増大する傾向が見られたことから、臨床試験で安全性及び有効性を確認し、臨床的位置付けを判断すべきと考える。ただし、呼吸器科領域の重症・難治例に関しては、高用量肺炎試験では、呼吸器に基礎疾患を有する重症・難治例が含まれており、7/9 例で有効であったことを踏まえ、有効性は期待できると考える。

したがって、敗血症及び呼吸器科領域以外の重症・難治性感染症に対する本剤 1000mg BID の有効性及び安全性は不明であり、臨床的位置付けについても不明であると考ええる。

以上の機構の判断は、専門協議において議論したいと考える。

2) 効能・効果について

「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について 1) ①～③」の議論を踏まえ、機構は、本剤 1000mg BID に係る適応症及び適応菌種について、以下のように考える。

① 敗血症について

高用量敗血症試験の成績から、敗血症に対する本剤 1000mg BID の有効性は期待できることから、敗血症を適応症に含めて差し支えないと考える。

② 肺炎球菌について

肺炎球菌を適応菌種に加えることについて、ア) 肺炎球菌に対する一定の有効性は期待できると考えられること、イ) ガイドラインにおいて注射用フルオロキノロン系薬が重症肺炎のエンピリック治療の選択肢の一つとされていること、及びウ) 肺炎球菌が重症肺炎の原因菌となり得ることを考慮すれば、本剤 1000mg BID に増量し、肺炎球菌による重症・難治性肺炎も含めて治療できるようにしておく臨床的意義はあると考えられ、本剤 1000mg BID の適応菌種に肺炎球菌を加えることは可能と考える。

以上の機構の判断は、専門協議において議論したいと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。

「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項で議論した結果及び以下の 1) 及び 2) を踏まえると、敗血症、重症・難治性の呼吸器科領域感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染及び肺膿瘍）並びに肺炎球菌が起炎菌である場合の肺炎に対する用法・用量として本剤 1000mg BID とすることは受け入れ可能であると考ええる。一方、呼吸器科領域感染症以外の感染症領域（ア）外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、イ）複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性型・慢性型）、ウ）腹膜炎、腹腔内膿瘍、エ）胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍及びオ）子宮付属器炎、子宮旁結合組織炎）の重症・難治例に対する本剤 1000mg BID の有効性は不明であること、安全性についても既承認用法・用量に比べて注射部位反応、中枢神経障害、肝機能障害、胃腸障害などのリスクが増大する傾向が見られたことから、患者背景が異なる呼吸器科領域感染症以外の感染症領域の重症・難治例に対する安全性は不明であると考ええる。したがって、呼吸器科領域感染症以外の感染症領域の重症・難治例を対象とした臨床試験を実施し、安全性及び有効性を確認する必要がある、すべての既承認適応症の重症・難治例に本剤 1000mg BID を推奨することは困難であると考ええる。

以上より、本剤 1000mg BID の投与対象については、下記の通りとすることが適切であると判断した。

【用法・用量】

敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性感染症（肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染に限る）

・通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 2000mg を 2 回に分けて点滴静注する。点滴静注に際しては、1 時間かけて投与すること。

以上の機構の判断及び下記の腎機能低下患者に対する用量調整の適切性については、専門協議において議論したいと考える。

1) 用法・用量の設定根拠について

機構は、用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① 用法について

初回申請時、本剤の $t_{1/2}$ が約 2 時間であることから、有効性及び安全性の試験成績を踏まえて、より高い効果が期待される BID を選択した。また、今回実施した臨床

試験では、既承認投与回数を考慮し、BID と設定した。高用量肺炎試験の肺炎患者の薬物動態（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要＜提出された資料の概略＞（2）1）高用量肺炎試験」の項、参照）から、本剤 1000mg BID では肺炎球菌の MIC₉₀（1.56μg/mL）を約 24 時間上回ることが期待できることから、投与回数については BID と設定した。

② 用量について

ア) IVPM を用い、肺炎球菌に対する本剤 1000mg BID 及び本剤 500mg BID の殺菌効果を検討した結果、本剤 500mg BID に比べ本剤 1000mg BID で強い増殖抑制効果が認められた（「3. (i) 薬理試験成績の概略＜提出された資料の概略＞（1）3）*In vitro* pharmacokinetic model (IVPM) における殺菌作用」の項、参照）こと、イ) 本剤 1000mg BID において、肺炎球菌に対する耐性化抑制のターゲット値（freeAUC/MPC>13.14、freeC_{max}/MPC>1.20）³⁵を超えることから、耐性菌を発現させにくいことが期待されること、ウ) 臨床試験において、本剤 1000 mg BID では、500 mg BID に比べ注射部位の有害事象を含む有害事象発現頻度が高く、注意が必要であるものの、敗血症、肺炎球菌による肺炎及び重症・難治性感染症に対する確実な効果が期待できることから、これら感染症に対してはベネフィットがリスクを上回り、有用であると考えことから、用量として「1000 mg BID」を設定した。

③ 点滴時間について

本剤 500mg（0.5%製剤、100mL）投与による点滴時間は、30 分～1 時間と設定している。今回の申請では、0.5%製剤を液量として 200mL 投与することになるため、臨床試験では 1 時間以上かけて点滴することとし、有効性及び安全性を確認したことから、本剤 1000 mg 投与による点滴時間として 1 時間かけて投与することとした。

機構は、第Ⅲ相試験において本剤 1000mg BID による有効性が確認できたことから、本剤 1000mg BID の用法・用量は了承可能であると考え。しかしながら、安全性については、本剤 1000mg BID では、本剤 500mg BID に比べ高頻度に有害事象の発現が認められたことから、安全性は本剤 500mg BID と同様とは判断できず、本剤 1000mg BID 投与については、他の抗菌薬投与の可能性を十分考慮した上で、症例ごとに慎重に判断すべきと考える。

2) 用量調節について

①腎機能低下患者（透析患者を除く）に対する用量調整について

機構は、腎機能低下患者のような PZFX の血中濃度が上昇する懸念がある場合の用量調節の必要性について申請者に見解を求めたところ、申請者は以下のように回答

³⁵ Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3810-3815,

した。

第Ⅲ相試験の結果、AUC が高い集団で中枢神経系の副作用が発現するリスクがあることから（「4. (iii) <機構における審査の概略> (3) 3) 中枢神経系障害について」の項、参照）、AUC の過度の増加を抑える対策が必要と考えた。AUC を増加させる因子は CL_{cr} の低下であると考えられることから、 CL_{cr} の値に応じて本剤を用量調節することにより過度の AUC 増加を抑えることが可能と考えた。本剤の用量調節を行うに当たっては、①1 回投与時の AUC を痙攣が発現した患者の AUC ($766.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) の 1/2 以下の値とすること、②高用量肺炎試験における平均 1 日 AUC は $274.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、重症・難治性感染症に対する効果を期待するためには可能な範囲で高い AUC を確保することが重要であると考えことから、有効性の観点からは平均 1 日 AUC が $274.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を上回り、かつ安全性の観点からは平均 1 日 AUC が $600 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を超えないように CL_{cr} で用量調節することを検討した。

本剤 1000mg BID、1000mg QD、500mg BID、500mg QD、300mg BID 及び 300mg QD での 1 日 AUC を CL_{cr} 毎にシミュレーションを行った結果は下表のとおりである。

CL_{cr} 別の本剤の用法・用量別 1 日 AUC

CL_{cr} (mL/min)	1 日 AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)				
	1000 mg BID	1000 mg QD 500 mg BID	500 mg QD	300 mg BID	300 mg QD
40	<u>377.0</u>	188.5	94.3	113.1	56.6
30	<u>538.4</u>	<u>269.2</u>	134.6	161.5	80.8
20	941.2	<u>470.6</u>	235.3	<u>282.4</u>	141.2
13.6	1806.0	903.0	<u>451.5</u>	<u>541.8</u>	<u>270.9</u>

平均値

注) 下線： $274.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL} < \text{AUC} < 600 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を満たすもしくは近似の範囲

当該結果から、「 $CL_{cr} 40 \text{ mL/min}$ 以上」の患者では本剤 1000mg BID を投与時の平均 1 日 AUC が $377.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ を超えないことが予測されることから（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要<提出された資料の概略> (2) 1) 高用量肺炎試験」の項、参照）、用量調節は不要と考えた。また「 $CL_{cr} 30$ 以上 40 mL/min 未満」の患者についても本剤 1000mg BID 投与時の平均 1 日 AUC が $377.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 超 $538.4 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 未満であることから、用量調節は不要と考えられるが、痙攣が発現した患者の薬物動態パラメータ (CL_{cr} : 34.4 mL/min 、AUC : $766.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) を考慮し、本剤 1000mg QD 又は 500mg BID への用量調節が必要と判断した。「 $CL_{cr} 20$ 以上 30 mL/min 未満」の患者では本剤 1000 mg BID では過量投与となり、本剤 1000mg QD 又は 500mg BID に調節することが必要と考えた。なお、 C_{max} が過剰に上昇しないという観点から、「 $CL_{cr} 20$ 以上 40 mL/min 未満」の患者に対する推奨用量は、本剤 500mg BID が適切であると考えた。

「 $CL_{cr} 20 \text{ mL/min}$ 未満」の患者については、 $CL_{cr} 13.6 \text{ mL/min}$ としてシミュレーションした結果、AUC の観点から本剤 500mg QD 投与でも有効性及び安全性に問題ないこ

とから、透析患者以外の「CL_{cr}20mL/min 未満」の患者に対する推奨用量は、本剤 500 mg QD が適切であると考えた。また、AUC と同様に、C_{ss,max} を CL_{cr} 毎にシミュレーションした結果、本剤 500mg BID 投与では「CL_{cr}20 以上 40mL/min 未満」の患者の C_{ss,max}（平均値）は 18.9~30.3μg/mL、本剤 500mg QD 投与では「CL_{cr}20mL/min 未満」の患者の C_{ss,max}（平均値）は 30.2μg/mL であり、腎機能正常患者（CL_{cr}80mL/min）に本剤 500mg BID 及び 1000mg BID 投与時の C_{ss,max} の平均値（14.5~29.0μg/mL）の範囲内であった。

また、通常用法・用量として本剤 500mg BID が推奨されている感染症患者のうち、「CL_{cr}20mL/min 未満」及び「CL_{cr}20 以上 40mL/min 未満」の患者では、安全性の指標と考えた平均 1 日 AUC の 600μg・hr/mL を超えていないこと、CL_{cr} 別にシミュレーションした C_{ss,max} についても、腎機能正常患者（CL_{cr} 80mL/min）に本剤 500mg BID 及び 1000mg BID での C_{ss,max} の平均値（14.5~29.0μg/mL）の範囲内であったことから、本剤 500mg BID（用量調節なし）又は 500mg QD への調節が適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。

安全性について、PZFX の血中濃度の増大に依存して発現する事象が認められること、また中枢神経系症状など重篤な事象が生じる可能性が懸念されることから、用量調節は必要であり、シミュレーションの結果を踏まえると、申請者が提案する用量調節の方法は概ね了承可能と考える。ただし、「CL_{cr}30 以上 40mL/min 未満」の患者に本剤 500mg BID 又は 1000mg QD を投与した場合の平均 1 日 AUC は 188.5~269.2μg・hr/mL であり、申請者が有効性の観点から目標値とした平均 1 日 AUC

（274.0μg・hr/mL）を下回ることから、「CL_{cr}30 以上 40mL/min 未満」の重症・難治性感染症患者に対し、申請者が推奨用量と設定した本剤 500mg BID を投与することで、有効性が十分に得られるかについては不明であると考ええる。また、申請者は「CL_{cr}30 以上 40mL/min 未満」の患者について、痙攣が発現した患者 1 例の薬物動態パラメータ（CL_{cr}：34.4mL/min、AUC：766.0μg・hr/mL）を考慮し用量調節が必要と判断しているが、どの程度の曝露量であれば、痙攣が発現する可能性が高くなるのか等の情報が十分得られてはおらず、現時点で当該症例のみの薬物動態パラメータに基づき用量調節が必要と判断することは困難であると考ええる。したがって、「CL_{cr}30 以上 40mL/min 未満」の患者については、本剤 1000mg BID の安全性が忍容可能であれば、有効性の観点から用量調節を不要とすることが適切と考える。

以上より、「CL_{cr}30 以上 40mL/min 未満」の患者に対する用量調整の必要性については、専門協議において、議論したいと考える。

②透析患者に対する用量調整について

申請者は、透析患者に対する用量調整の目安として、以下のように初回承認時の

用量調整の目安を変更したいと述べている。

透析患者については、初回承認時に、通常用法・用量として本剤 500mg BID 投与する場合の用量調節の目安として「1 回 300mg 3 日に 1 回」と設定した。しかしながら、血液透析（HD）患者に通常行われる維持透析スケジュール（週 3 回）と投与間隔が異なるため、新たに入手した文献（日本化学療法学会雑誌 56:462-466,2008）での HD 患者 4 例及び初回申請時の HD 患者 3 例の薬物動態の結果を併せて解析し、通常用法・用量として本剤 500mg BID 及び今回申請した 1000mg BID 投与する場合の用量調節について、HD のスケジュールを考慮した投与方法を検討した。その結果、通常用法・用量として本剤 500mg 又は 1000mg BID を投与する場合の透析患者の用量調節について、週 3 回の HD 後に本剤 1 回 300mg（30 分点滴静注）と設定したいと考えている。

機構は、以下のように考える。

血液透析（HD）患者に通常行われる維持透析スケジュール（週 3 回）を考慮した投与法が検討されているものの、臨床現場において想定される様々な透析スケジュールを考慮した上で、用量調整の目安を設定すべきと考える。この点については、現在申請者に照会中である。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、敗血症、肺炎球菌による肺炎、既承認適応症の重症・難治性感染症に対して、本剤 1000mg BID の有効性及び安全性（重点調査項目：注射部位異常に関する有害事象）を確認するために、特定使用成績調査（目標症例数 300 例³⁶、調査期間 2 年、中央登録方式）を計画している旨を説明している。

機構は、敗血症、肺炎球菌による肺炎及び重症・難治性の呼吸器科領域感染症（肺炎、肺膿瘍及び慢性呼吸器病変の二次感染）に対しては、製造販売後調査において有効性及び安全性を確認することで差し支えないと考える。しかしながら、肺炎、肺膿瘍及び慢性呼吸器病変の二次感染以外の重症・難治性感染症に対しては、本剤 1000mg BID の投与対象に含めることは困難であり、以下の理由から新たに承認取得のための臨床試験を実施し、本剤 1000mg BID の有効性及び安全性を確認することが必要と考える。

³⁶ 症例数の設定根拠について、申請者は、①本調査の重点調査項目として設定している「注射部位異常」の第Ⅲ相試験（高用量敗血症試験及び高用量肺炎試験）における発現率が 34.1%（57/167 例）であったことを踏まえると、本調査において注射部位異常の発現率の差が 10%以内であることを、 $\alpha=0.05$ 、検出力 90%で確認するために必要な症例数は 236 例と算出されたこと、②本調査における有効率を高用量肺炎試験における肺炎の有効率（81.8% [95%信頼区間：72.8-88.9%]）と同程度と仮定した場合、有効率の推定精度を±10%にするために必要な症例数は 58 例であり、呼吸器感染症、泌尿器感染症及び外科・産婦人科領域感染症の各領域感染症における有効性・安全性確認に必要な症例数は合計 174 例と算出されたこと、③既承認の適応症及び用法・用量で実施した特定使用成績調査「低頻度臨床分離株の集積と収集症例における有効性と安全性の確認」における安全性集計対象症例から有効性集計対象症例への脱落率は 6.4%であったこと等を考慮し、調査期間 2 年間とした場合に収集可能な例数として設定したと説明している。

- ・ 今回実施された臨床試験において、本剤 1000mg BID では、既存の用量(500mgBID、300mgBID) に比べて、注射部位反応、中枢神経系症状、肝機能障害、胃腸障害等、安全性のリスクが高い傾向が認められていることから、本剤 1000mg BID が必要な患者に限り使用を検討すべきと考えること
- ・ 肺炎、肺膿瘍及び慢性呼吸器病変の二次感染以外の重症・難治性感染症においては、臨床試験が実施されておらず、患者背景が異なる呼吸器科領域感染症以外の重症・難治例に対しては、本剤 1000mg BID の有効性、安全性及び必要とされる患者集団が不明であること

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

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機構の判断

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を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

2. GCP 実地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（CTD：5.3.5.2.1 及び 5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障ないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料より、敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器科領域感染症に対する本剤 1000mg BID の有効性は示されたと考える。また、安全性については、既承認用法・用量に比べ、注射部位反応の有害事象、中枢神経系症状、肝機能障害、胃腸障害などのリスクが増大する傾向が見られたことから、本剤 1000mg BID については、他の抗菌薬の投与を考慮した上で、必要な患者に限り慎重に投与されるべきと考える。

また、今回の申請では、注射用フルオロキノロン薬として、初めて肺炎球菌を適応菌種に追加するものであり、治療の選択肢が広がる可能性があることから、臨床的意義があると考ええる。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・ 有効性について

- ・ 安全性について
- ・ 臨床的位置付け及び効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 22 年 4 月 8 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	①パシル点滴静注液 300mg、同 500mg、同 1000mg ②パズクロス注 300、同 500、パズクロス点滴静注液 1000mg
〔一 般 名〕	パズフロキサシンメシル酸塩
〔申 請 者〕	①富山化学工業株式会社 ②田辺三菱製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 6 月 11 日

2. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、有効性について、以下のように判断した。

高用量敗血症試験の臨床効果（有効率）は 100%（6/6 例）、細菌学的効果は 100%（6/6 例）であったことから、敗血症に対する本剤 1000mg BID の有効性は期待できる。また、高用量肺炎試験の結果では、肺炎全体、肺炎球菌性肺炎及び重症・難治性肺炎の有効率は、各々 81.8%（81/99 例）、76.9%（20/26 例）及び 81.3%（13/16 例）であった。試験計画段階で設定していた期待した臨床効果（有効率）は、症例の取扱い基準の変更により得られなかったものの、①症例検討会後の取扱い基準は当初設定した基準から、より厳格な基準への変更であったこと、②細菌学的効果は各々 96.4%（53/55 例）、100%（25/25 例）及び 100%（9/9 例）であったことを踏まえると、重症・難治例を含め肺炎に対する本剤 1000mg BID の有効性は期待できる。

専門委員からは、有効性の評価においては、評価基準が厳格な基準への変更であったことを考慮する必要があるとの意見が述べられ、上記の機構の判断は支持された。PZFX の MIC₉₀ が高値を示す菌種が認められたことから、これらの菌種が敗血症の起炎菌の場合には、有効性が期待できないこともあると考えられ、この点について医療現場に適切に情報提供する必要があるとの意見も述べられた。

機構は、PZFX に対する MIC が高値を示す菌種が認められること（「審査報告（1）3. (i) <提出された資料の概略>（1）効力を裏付ける試験」の項、参照）を資材などで適切に情報提供するよう申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(2) 安全性について

1) 安全性全般について

機構は、以下のように判断した。

高用量肺炎試験及び高用量敗血症試験（以下、第Ⅲ相試験）の成績を踏まえると、注射部位反応や中枢神経系障害については安全上の重要な問題点である。また、注射部位反応や中枢神経系障害のみならず、肝機能障害、胃腸障害等についても、既承認用法・用量に比し、リスクが増大する傾向が認められていることから、本剤 1000mg BID を投与すべき症例を慎重に選択する必要がある、投与に際しては、細心の注意を払う必要がある。

専門委員からは、本剤 1000mg BID の安全性について、製造販売後に情報収集する必要があるとの意見が述べられ、上記の機構の判断は支持された。

2) 注射部位反応について

機構は、以下の点を踏まえ、本剤 1000mg BID 投与時の注射部位の有害事象のリスクは本剤の既承認用法・用量投与時及び他の注射用抗菌薬に比べて高く、添付文書にて、本剤 1000mg BID 時の注射部位反応について注意喚起を行うとともに、製造販売後には注射部位反応の発現状況について情報収集を行う必要があると判断した。

- ・ 第Ⅲ相試験における注射部位の有害事象発現率は 40.7%（68/167 例、303 件）、注射部位の副作用発現率は 34.1%（57/167 例、257 件）であるのに対し、初回申請時の本剤 500mg BID 及び 300mg BID での注射部位の有害事象発現率は各々 0.21%（2/931 例、2 件）及び 0%（0/285 例）であること、また他の注射用抗菌薬における注射部位の副作用発現率は 0.01%未満～5%未満であること
- ・ 第Ⅲ相試験では、同一症例（56/68 例）に注射部位の有害事象が複数回発現しており、また症状が 3 日以上持続した症例が約 23%認められたこと
- ・ 第Ⅲ相試験の注射部位反応について、静脈炎スケールで分類した場合、グレード 3 に該当する事象が 11.2%（17/152 件）認められたこと

専門委員からは、本剤 1000mg BID の注射部位反応の有害事象の発現頻度は極めて高いことから注意が必要との意見、製造販売後に注射部位反応について重点的に情報収集を行う必要があるとの意見が述べられ、上記の機構の判断は支持された。

機構は、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において「本剤の臨床試験において、1日1000mg投与時と比較して1日2000mg投与時では、注射部位反応などの副作用発現率が高い傾向が認められたため、1日2000mg投与は必要な患者に限り、副作用の発現に十分注意して慎重に投与すること」との旨を記載するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

3) 中枢神経系障害について

機構は、中枢神経障害について、以下のように判断した。

①第Ⅲ相試験では、中枢神経系障害（精神障害及び神経系障害）の副作用が14例発現し、そのうち1例については、痙攣（中等度）が認められたこと、②神経障害が発現した症例の薬物動態データが得られた9例のうち4例（痙攣の症例を含む）でAUCが増大し、これらの症例ではCL_{cr}の低下が認められたことから、本剤1000mg BIDでは既承認用法・用量投与時に比べて中枢神経系障害の発現リスクが増大する傾向が認められた。したがって、医療現場にそのリスクを十分注意喚起すること、また、血中濃度が高くなることが想定される腎機能低下患者では、用量調整を行うなど、可能な限り想定されるリスクを回避する方策を実施すべきである。

専門委員からは、フルオロキノロン系薬の中枢神経系障害は、C_{max}やAUCに依存することが知られており、AUCが関与している可能性は否定できないとの意見、腎機能障害者や透析患者で用量調整を行う必要があるが、用量調整の際には安全性の観点のみならず有効性の観点も考慮する必要があるとの意見が述べられ、上記の機構の判断は支持された。また、中枢神経障害が発症した場合は、可能な限り血中濃度を測定すべきとの意見や、腎機能低下患者への用量調整に関する十分な情報提供が必要との意見が述べられた（腎機能低下患者に対する用量調整については、「(5) 2) 用量調整の必要性について」の項を参照）。

(3) 臨床的位置付けについて

1) 敗血症及び肺炎以外の重症・難治性感染症について

今回の申請では、敗血症及び肺炎以外の重症・難治例を対象とした臨床試験は実施されていないが、申請者は、PK/PDの観点から、泌尿器科領域、外科領域、産婦人科領域感染症の重症・難治例に対する臨床効果が期待でき、既承認用法・用量が適用されるすべての適応症における重症・難治性感染症例に対する選択肢として、本剤1000mg BIDが位置付けられると考えている。

この点について、機構は、以下のように判断した。

- ・泌尿器科領域、外科領域、産婦人科領域感染症の重症・難治例に対する臨床試験は実施されておらず、重症・難治性感染症では、基礎疾患や合併症などの患者の状態が有効性に影響を及ぼすと考えられるため、PK/PD の観点のみから有効性を評価することは困難である。
- ・安全性については、既承認用法・用量に比べて注射部位反応、中枢神経系障害、肝機能障害、胃腸障害などのリスクが増大する傾向が見られたことから、臨床試験で安全性及び有効性を確認し、臨床的位置付けを判断すべきである。

専門委員からは、呼吸器感染症以外の重症・難治例に対する臨床的位置付けについて、以下のような意見が述べられた。

PK/PD の観点のみから有効性を評価することは難しく、臨床試験で有効性が確認されていない範囲を適応とすることは難しいのではないかとの意見、重症・難治例に対する臨床効果が期待できる根拠について、臨床試験が実施されていない領域の有効性評価は困難であるとの意見、泌尿器科領域の重症・難治例の多くの場合、全身的な基礎疾患や尿路閉塞を伴っており、臨床効果は抗菌化学療法のみではなく基礎疾患に対する治療や尿路閉塞に対する処置などが影響すること、及び重症・難治例の尿路感染症の一部では敗血症を認める例もあるが、提出された試験成績のみから泌尿器科領域の重症・難治例（敗血症を伴わない）に対する有効性を推測することは困難であるとの意見が述べられた。

一方で、産婦人科領域の進行癌患者の感染や癌患者の化学療法施行時の感染などでは稀に治療に難渋するケースがあるとの意見、泌尿器科を除く他の領域での重症・難治性感染症に対する臨床試験を実施することは困難であることを考慮し、呼吸器感染症の重症・難治例、尿路感染症の重症・難治例、敗血症の3疾患領域における重症・難治例を対象とした試験結果が得られれば、既承認適応症のすべての重症・難治例を本剤1000mgBIDの投与対象としてもよいのではないかとの意見も述べられた。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、以下のように判断した。

重症・難治性感染症では、感染部位、基礎疾患や合併症などの患者の状態が有効性に影響を及ぼすと考えられるため、PK/PD の観点のみから有効性を判断することは困難であり、呼吸器感染症以外の重症・難治例に対する本剤1000mgBIDの有効性は不明である。また、既承認用法・用量に比し、注射部位反応等の安全性のリスクが増大する傾向が認められたことから、医療現場において、リスク・ベネフィットの観点からも本剤1000mgBIDがどのような疾患領域の重症・難治例に必要とされているのかを十分考慮した上で、重症・難治例に対する本剤1000mgBIDが必要な疾患領域に限った承認取得を目的とする開発の可否を検討すべきと考える。

2) 呼吸器領域の重症・難治例について

機構は、呼吸器科領域の重症・難治例については、高用量肺炎試験における重症・難治の肺膿瘍の患者が含まれていなかったことは懸念されるものの、7/9 例で有効であったことを踏まえ、本剤 1000mg BID の投与対象として、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染）とすることは適切であると判断した。

専門委員から、肺膿瘍の重症・難治例を本剤 1000mg BID の投与対象とすることについて、以下の意見が述べられた。

- ・実際の医療現場において β -ラクタマーゼ産生菌の増加やクリンダマイシンなど汎用されている薬剤に対する耐性菌（嫌気性菌）がみられることから、本剤 1000mg BID が選択される場合も十分あると考える。
- ・高用量肺炎試験では、有効性解析対象から除外されているものの、肺化膿症（肺膿瘍）の患者が 2 例組み入れられている。これらの症例は、いずれも有効であったものの、嫌気性菌は検出されていないことから、肺膿瘍の主な起炎菌である嫌気性菌による肺膿瘍に有効とは判断できないと考える。
- ・肺膿瘍の起炎菌は嫌気性菌である場合が多く、それらの菌種の中には、PZFX の MIC₉₀ が高値を示す菌種が認められることから、臨床試験成績が得られていない現段階で、本剤 1000mg BID の投与対象とすることは適切ではない。また、既承認用法・用量についても肺膿瘍への投与を推奨すべきかとの点については、今後、適切性について見直す必要があると考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ、機構は、以下のように判断した。

肺膿瘍では、本剤 1000mg BID が選択される可能性があることは理解するものの、高用量肺炎試験で組み入れられた 2 例の肺化膿症（肺膿瘍）の患者は、いずれも感染症重症度が中等症であり、基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度が軽度又は中等度であったことから、重症・難治性の肺膿瘍の患者に対する有効性及び安全性の情報としては不十分であり、重症・難治性の肺膿瘍を本剤 1000mg BID 投与対象とはしないことが適切である。また、既承認用法・用量における適応菌種や適応症については、PZFX に対する各菌種の感受性や製造販売後の情報等を踏まえて、今後、必要に応じて見直していく必要があると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、効能・効果について以下のように判断し、この判断は専門委員より支持された。

敗血症については、高用量敗血症試験の成績から、適応症に敗血症を含めて差し支えない。

また、肺炎球菌については、①高用量肺炎試験において、肺炎球菌に対する一定の有効性は期待できること、②ガイドラインにおいて注射用フルオロキノロン系薬が重症肺炎のエンピリック治療の選択肢の1つとされていること、③肺炎球菌が重症肺炎の原因菌となり得るとの理由から、適応菌種に加えることは差し支えない。

(5) 用法・用量について

1) 用法・用量について

機構は、「(3)臨床的位置付けについて」及び「(4) 効能・効果について」の項を踏まえ、本剤 1000mg BID の用法・用量を下記のとおりすることが適切であると判断した。

【用法・用量】

敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る）の場合

- ・ 通常、成人にはパズフロキサシンとして1日 2000mg を2回に分けて点滴静注する。
点滴静注に際しては、1時間かけて投与すること。

2) 用量調整の必要性について

①腎機能低下患者について

申請者は、有効性の観点からの平均1日 AUC は $274.0\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以上、かつ安全性の観点からは、痙攣を発現した患者の薬物動態（1回投与時の AUC : $766.0\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ）に基づき、平均1日 AUC が $600\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 以下と設定することが適切であると考え、シミュレーションに基づき、腎機能低下患者に対する用量調整方法として、以下のよう

CL _{cr} (mL/min)	通常用量	
	500 mg BID（既存の用法・用量）	1000 mg BID
20 以上 40 未満	1 回 500 mg BID（用量調節なし）	1 回 500 mg BID
20 未満	1 回 500 mg QD	1 回 500 mg QD

機構は、申請者の提案は概ね了承可能と考えるが、「CL_{cr}30 以上 40mL/min 未満」の患者では、本剤 500mg BID を投与した場合の平均1日 AUC は $188.5\sim 269.2\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と推定され、目標値より低値となることから、有効性が十分得られるか不明であると考え。また、申請者は、痙攣を発現した患者1例の AUC を考慮し、用量調整が必要と判断しているが、①「CL_{cr} 30 以上 40mL/min 未満」の患者に本剤 1000 mg BID を投与した場合の AUC は $377.0\sim 538.4\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、安全性の観点から設定した目標値を超えないこと、②AUC がどの程度の値であれば痙攣を誘発する可能性が高いか十分なデータが得られていないこと、③用量調整をした場合、十分な有効性が得られるか不明であることを踏まえると、機構は、「CL_{cr} 30 以上 40mL/min 未満」の患者

では用量調整は不要であると判断した。

専門委員の多くからは、痙攣の発現には注意が必要と考えるものの、AUC がどの程度であれば痙攣が発現するかなどのエビデンスが十分ではないのであれば、用量調整の目安として、細区分を設定する意義は乏しいとの意見や、製造販売後に腎機能低下患者の安全性について情報収集すべきであるが、CL_{cr} 30 以上 40mL/min 未満の患者の用量調節は不要であるとの意見が述べられた。一方で、痙攣が発現した症例があることから、CL_{cr} 30 以上 40mL/min 未満の患者に対して用量調整が必要ではないかとの意見も述べられた。

以上の専門委員からの意見を踏まえ、機構は、痙攣の発現には十分注意すること及び製造販売後には情報収集する必要があると考えるものの、現段階では、CL_{cr} 30 以上 40mL/min 未満の患者に対する用量調整は不要であると判断し、申請者に指示した。

申請者は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、下表のように腎機能低下患者の用量調整の目安を情報提供する旨を回答し、機構は了承した。

CL _{cr} (mL/min)	通常用量	
	1 回 500 mg BID 投与対象の場合	1 回 1000 mg BID 投与対象の場合
20 以上 30 未満	1 回 500 mg BID (用量調節不要)	1 回 500 mg BID
20 未満	1 回 500 mg QD	1 回 500 mg QD

②透析患者について

申請者は、通常用法・用量として本剤 500mg BID 及び今回申請した本剤 1000mg BID を投与した場合の用量調節について、HD のスケジュール（週 3 回）を考慮した投与方法を検討し、通常用法・用量が本剤 500mg BID 又は 1000mg BID のいずれの場合でも、「1 回 300mg 週 3 回透析後」とすることが適切であると説明した。

機構は、臨床現場において想定される様々な維持透析スケジュールを考慮し、用量調整の目安については、投与回数を規定せず、透析後に本剤を投与することを情報提供することが適切と判断し、この判断は、専門委員より支持された。

機構は、透析スケジュールでの薬物動態シミュレーション等に基づき、透析患者への用法・用量の目安及び情報提供の方策について検討するよう申請者に指示した。

申請者は、以下のように回答した。

添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「血液透析施行患者には、投与量及び投与間隔を適切に調節し、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。」との旨を記載するとともに、薬物動態の項及び使用上の注意の解説等でも HD 患者背景、薬物動態パラメータの要約及びシミュレーション等について情報提供する。

機構は、申請者の回答を了承した。

(6) 製造販売後の検討内容について

「(3) 臨床的位置付けについて」及び「(5) 用法・用量について」の項の議論を踏まえて、機構は、本剤 1000mg BID の投与対象を敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染）とすることが適切であると判断した。

専門委員から、製造販売後の検討内容について、肺炎球菌に対する PZFX の感受性の推移について情報収集する必要があるとの意見や、痙攣が発症した症例では、できる限り薬物動態の情報を収集し、痙攣と曝露量の関係について引き続き情報収集すべきであるとの意見が述べられた。

機構は、製造販売後調査の投与対象を敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染）と変更すること、及び製造販売後の検討内容として上記の専門委員が述べた点に加え、①長期投与時の安全性情報、②腎機能低下患者（透析患者を含む）の用法・用量、有効性及び安全性情報についても情報収集するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

(7) 販売名について

機構は、「パズクロス注 300、パズクロス注 500、パズクロス注 1000」の販売名について、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取り扱いについて」（平成 12 年 9 月 19 日付医薬発第 935 号）の通知に基づき、名称変更することを検討するよう申請者に指示したところ、申請者は「パズクロス点滴静注液 300mg、パズクロス点滴静注液 500mg、パズクロス点滴静注液 1000mg」と変更するとの旨を回答した。なお、「パズクロス注 300、同 500」については、今回の一部変更承認申請が承認された後に代替新規申請を行い名称変更する予定である。

機構は、了承した。

3. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
47	11～12	freeAUC/MPC $\geq$ 13.14、freeCmax/MPC $\geq$ 1.20	freeAUC/MPC $\geq$ 13.41、freeCmax/MPC $\geq$ 1.20

4. 総合評価

以上の審査を踏まえて、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

なお、本剤の再審査期間は 4 年と判断する。また、本剤（1000mg 製剤）については、毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判

断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

パズフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、バクテロイデス属、プレボテラ属

<適応症>

敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、肝膿瘍、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎

（下線部追加）

[用法・用量]

通常、成人にはパズフロキサシンとして1日1000mgを2回に分けて点滴静注する。なお、年齢、症状に応じ、1日600mgを2回に分けて点滴静注するなど、減量すること。

点滴静注に際しては、30分～1時間かけて投与すること。

- 敗血症、肺炎球菌による肺炎、重症・難治性の呼吸器感染症（肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に限る）の場合

通常、成人にはパズフロキサシンとして1日2000mgを2回に分けて点滴静注する。点滴静注に際しては、1時間かけて投与すること。

（下線部追加）