

審査報告書

平成 23 年 7 月 12 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グレースピット錠 50mg
②グレースピット細粒 10%
- [一 般 名] シタフロキサシン水和物
- [申 請 者 名] 第一三共株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 10 月 28 日
- [剤型・含量] ①1錠中にシタフロキサシン水和物 53.3mg (シタフロキサシンとして 50mg)
を含有するフィルムコーティング錠
②1g 中にシタフロキサシン水和物 106.6mg (シタフロキサシンとして 100mg)
を含有するコーティング細粒
- [申 請 区 分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 7 月 12 日作成

[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

[申請者名] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 10 月 28 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤 100mg 1 日 1 回投与における有効性は示され、認められたペネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤 50mg 1 日 2 回投与と本剤 100mg 1 日 1 回投与における安全性及び有効性について、大きな違いがないか、製造販売後に更なる情報収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、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>

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（プランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、ショロバクター属、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、綠膿菌、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、腎孟腎炎、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 回又は 1 回 100mg を 1 日 1 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。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 23 年 6 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 22 年 10 月 28 日
- [剤型・含量] ①錠中にシタフロキサシン水和物 53.3mg (シタフロキサシンとして 50mg) を含有するフィルムコーティング錠
②1g 中にシタフロキサシン水和物 106.6mg (シタフロキサシンとして 100mg) を含有するコーティング細粒
- [申請時効能・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 (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、腸球菌属、モラクセラ (プランハメラ)・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、肺膿瘍、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
- (下線部追加)
- [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 を 1 日 2 回又は 1 回 100mg を 1 日 1 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 100 mg を 1 日 2 回経口投与することができる。
- (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

シタフロキサシン水和物（以下、STFX）は、第一三共株式会社が創製したフルオロキノロン系抗菌薬である。STFXは、好気性、嫌気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌からマイコプラズマ属、クラミジア属にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有している。

本邦では、2008年1月に、各種適応菌種及び適応症を效能・効果として、製造販売承認されている。

一般に、キノロン系抗菌薬の治療効果は、最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration: MIC）に対する血清中濃度・時間曲線下面積（AUC）の比（AUC/MIC）及びMICに対する最高血清中濃度（C_{max}）の比（C_{max}/MIC）に相関する¹と報告されており、STFXにおいても同様である。

申請者は、初回承認申請時に実施した呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験（DU6859a-44 試験）²において Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (PK/PD) パラメータと細菌学的効果の相関を検討した結果、投与後 24 時間までの AUC (AUC_{0-24h}) /MIC が 100 以上又は C_{max}/MIC が 5 以上で原因菌の高い消失率が得られたことから、通常用法・用量を STFX 50mg 1 日 2 回 (BID) とすることが適切であると考えた。一方、機構の審査では、「この用法・用量は妥当であるものの、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、STFX の 1 回 100mg 1 日 1 回又は 1 回 200mg 1 日 1 回投与での用法・用量において、更なる臨床試験を実施し、有効性・安全性の観点から検討を行う必要がある」³と判断された。

以上の経緯を踏まえて、申請者は、耐性菌選択のリスク低減のためには本剤の 1 日 1 回 (QD) 投与が有用である可能性を考慮し、100mg QD 投与について、PK/PD 解析のエビデンスが最も蓄積されている肺炎球菌に対する有効性及び各種 PK/PD パラメータを、既承認 50mg BID 投与と比較検討する第Ⅲ相試験を実施し、今般の申請に至ったと説明している。

なお、海外では、2011 年 5 月現在、本剤が承認されている国はない。

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(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 2 試験が提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験 4 試験が提出された。

¹ Clin Infect Dis. 2001; 33(Suppl 3): S233-237

² 日化療会誌. 2008; 56(S-1): 63-80

³ グレースビット錠 50mg、同細粒 10% 審査報告書（平成 19 年 10 月 9 日）

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性

① 新鮮臨床分離株 (参考資料 : 4.2.1.1-1)

好気性及び通性嫌気性のグラム陽性菌並びにグラム陰性菌の新鮮臨床分離株に対する STFX 及び対照キノロン系抗菌薬の抗菌活性に関して、2007 年に実施された国内抗菌薬感受性サーベイランスの結果⁴は、以下のとおりであった。

国内抗菌薬サーベイランス（2007年）における抗菌活性

菌種	株数	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			Range	MIC ₉₀	
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	736	STFX	≤0.002	– 16	0.06
		LVFX	≤0.03	– >64	0.5
		CPFX	≤0.03	– >64	1.0
		TFLX	0.004	– >16	0.06
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	744	STFX	0.015	– 32	8.0
		LVFX	0.12	– >64	>64
		CPFX	0.06	– >64	>64
		TFLX	0.015	– >16	>16
Methicillin-susceptible Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	536	STFX	0.008	– 8.0	0.12
		LVFX	0.06	– >64	2.0
		CPFX	0.06	– >64	4.0
		TFLX	0.015	– >16	4.0
Methicillin-resistant Coagulase-negative <i>Staphylococci</i>	724	STFX	0.008	– 4.0	0.5
		LVFX	0.06	– >64	16
		CPFX	0.06	– >64	64
		TFLX	0.015	– >16	>16
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	677	STFX	0.008	– 0.25	0.06
		LVFX	0.25	– 16	1.0
		CPFX	0.06	– 32	2.0
		TFLX	0.03	– 8.0	0.25
<i>Streptococcus pyogenes</i>	509	STFX	0.008	– 0.5	0.06
		LVFX	0.12	– 16	1.0
		CPFX	0.06	– 32	2.0
		TFLX	0.015	– 8.0	0.5
<i>Enterococcus faecalis</i>	683	STFX	0.03	– 8.0	2.0
		LVFX	0.25	– >64	64
		CPFX	0.25	– >64	32
		TFLX	0.06	– >16	>16
<i>Enterococcus faecium</i>	552	STFX	0.015	– 16	4.0
		LVFX	0.25	– >64	>64
		CPFX	0.12	– >64	>64
		TFLX	0.03	– >16	>16
<i>Haemophilus influenzae</i>	675	STFX	≤0.001	– 0.5	0.004
		LVFX	0.004	– 8.0	0.015
		CPFX	0.002	– 16	0.015
		TFLX	0.002	– 16	0.015
<i>Moraxella catarrhalis</i>	534	STFX	0.002	– 0.12	0.015

⁴ The Japanese Journal of Antibiotics. 2009; 62(4): 346-370

菌種	株数	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			Range		MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i>	743	LVFX	0.008	– 2.0	0.06
		CPFX	0.015	– 1.0	0.06
		TFLX	0.004	– 0.25	0.015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	663	STFX	0.004	– 8.0	1.0
		LVFX	0.015	– 64	16
		CPFX	0.004	– >64	32
		TFLX	0.004	– >16	>16
<i>Proteus mirabilis</i>	547	STFX	0.008	– 16	0.12
		LVFX	0.008	– 64	0.25
		CPFX	0.008	– >64	0.25
		TFLX	0.004	– >16	0.25
Indole-positive <i>Proteus</i> group	508	STFX	0.015	– >64	1.0
		LVFX	0.008	– >64	4.0
		CPFX	0.015	– >64	4.0
		TFLX	≤0.001	– >16	8.0
<i>Serratia marcescens</i>	654	STFX	≤0.001	– 32	0.12
		LVFX	0.015	– >64	1.0
		CPFX	0.004	– >64	0.25
		TFLX	0.015	– >16	1.0
<i>Citrobacter</i> spp.	573	STFX	0.008	– 32	0.5
		LVFX	0.015	– >64	2.0
		CPFX	0.008	– >64	2.0
		TFLX	0.008	– >16	2.0
<i>Enterobacter</i> spp.	681	STFX	0.004	– 8.0	0.5
		LVFX	0.015	– >64	1.0
		CPFX	0.004	– >64	0.5
		TFLX	0.004	– >16	1.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> from UTI	589	STFX	≤0.001	– 32	0.25
		LVFX	≤0.002	– >64	1.0
		CPFX	≤0.002	– >64	0.5
		TFLX	≤0.001	– >16	1.0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> from RTI	673	STFX	≤0.03	– 32	4.0
		LVFX	≤0.03	– >64	64
		CPFX	≤0.03	– >64	32
		TFLX	≤0.03	– >16	32

LVFX ; レボフロキサシン、CPFX ; シプロフロキサシン、TFLX ; トスフロキサシン

また、初回承認時に提出された 2004 年臨床分離株に対する STFX の抗菌活性⁵と比較した結果、STFX を含め検討された各種キノロン系抗菌薬の抗菌活性に顕著な変動は認められなかつた。

② 呼吸器感染症主要原因菌に対する抗菌活性 (4.2.1.1-2)

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法により、20■年

⁵ The Japanese Journal of Antibiotics. 2006; 59(6): 428-451

(LVFX 耐性 *S. pneumoniae* では、20■～20■年) に国内で分離・同定された呼吸器感染症主要原因菌 (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* 及び *K. pneumoniae*) の臨床分離株に対する各被験薬の抗菌活性が検討された。各菌種に対する各被験薬の抗菌活性は以下のとおりである。

呼吸器感染症主要原因菌に対する各被験薬の抗菌活性

菌種	株数	薬剤	MIC (μg/mL)		
			Range		MIC ₉₀
Penicillin-susceptible ^{a)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP)	35	STFX	0.015	– 0.12	0.06
		GRNX	0.015	– 0.25	0.12
		MFLX	0.06	– 0.5	0.25
		LVFX	0.5	– 2	2
Penicillin-intermediate ^{b)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP)	24	STFX	0.03	– 0.25	0.06
		GRNX	0.03	– 0.25	0.12
		MFLX	0.12	– 2	0.25
		LVFX	0.5	– 8	2
Penicillin-resistant ^{c)} <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)	41	STFX	0.015	– 0.25	0.12
		GRNX	0.015	– 1	0.12
		MFLX	0.06	– 4	0.25
		LVFX	0.5	– 16	2
		PCG	2	– 8	4
Macrolide-resistant ^{d)} <i>Streptococcus pneumoniae</i>	40	STFX	0.03	– 0.12	0.06
		GRNX	0.03	– 0.12	0.06
		MFLX	0.12	– 0.25	0.25
		LVFX	0.5	– 2	1
Multi-drug resistant ^{e)} <i>Streptococcus pneumoniae</i>	37	STFX	0.015	– 0.25	0.25
		GRNX	0.015	– 1	0.5
		MFLX	0.06	– 4	2
		LVFX	0.5	– 16	16
Levofloxacin-resistant ^{f)} <i>Streptococcus pneumoniae</i>	24	STFX	0.25	– 1	1
		GRNX	0.12	– 4	2
		MFLX	2	– >8	8
		LVFX	8	– >32	32
β -lactamase-negative ampicillin-susceptible ^{g)} <i>Haemophilus influenzae</i>	26	STFX	≤0.001	– 0.03	0.008
		GRNX	0.004	– 0.12	0.06
		MFLX	0.015	– 0.25	0.12
		LVFX	0.015	– 0.12	0.03
		CPFX	0.008	– 0.12	0.03
β -lactamase-negative ampicillin-resistant ^{h)} <i>Haemophilus influenzae</i>	29	STFX	≤0.001	– 0.008	0.004
		GRNX	0.002	– 0.06	0.03
		MFLX	0.015	– 0.12	0.06
		LVFX	0.015	– 0.03	0.03
		CPFX	0.008	– 0.03	0.03
β -lactamase-positive ampicillin-resistant ^{h)} <i>Haemophilus influenzae</i>	31	STFX	≤0.001	– 0.03	0.008
		GRNX	0.004	– >2	0.12
		MFLX	0.015	– >2	0.25
		LVFX	0.015	– 1	0.03
		CPFX	0.008	– 1	0.03
<i>Moraxella catarrhalis</i>	30	STFX	0.004	– 0.015	0.008
		GRNX	0.008	– 0.03	0.015
		MFLX	0.06	– 0.12	0.06

菌種	株数	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
			Range	MIC ₉₀
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	30	LVFX	0.03 – 0.06	0.06
		CPFX	0.015 – 0.06	0.06
		STFX	0.015 – 1	0.25
		GRNX	0.06 – >4	1
		MFLX	0.12 – >4	1
		LVFX	0.06 – 4	0.5
		CPFX	0.03 – 4	0.5

GRNX : ガレノキサシン、MFLX : モキシプロキサシン、PCG : ペニシリソ G、CXM : セフロキシム、CAM : クラリスロマイシン、TC : テトラサイクリン、ABPC : アンピシリン

a: PCG $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, b: PCG $0.12 \sim 1 \mu\text{g/mL}$, c: PCG $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, d: CAM $\geq 1 \mu\text{g/mL}$, e: CXM $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, CAM $\geq 1 \mu\text{g/mL}$, TC $\geq 8 \mu\text{g/mL}$, PCG $\geq 2 \mu\text{g/mL}$, f: LVFX $\geq 8 \mu\text{g/mL}$, g: ABPC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, h: ABPC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

③ *S. pneumoniae* における薬剤耐性遺伝子と STFX の抗菌活性 (参考資料 : 4.2.1.1-3⁶⁾

S. pneumoniae における薬剤耐性遺伝子と STFX の抗菌活性の関連性が検討された。初回承認時の臨床試験で分離された *S. pneumoniae* の野生株、 β -ラクタム系抗菌薬耐性に関与する PBP 遺伝子 (*pbp1a*、*pbp2b* 及び *pbp2x*) の変異株又はマクロライド耐性に関与する遺伝子 (*mefA* 及び *ermB*) の保有株のいずれにおいても STFX の MIC₉₀ は ≤ 0.03 あるいは $0.06 \mu\text{g/mL}$ であった⁷。また、20■年及び20■年に実施された国内抗菌薬感受性サーベイランスで分離された LVFX 耐性 *S. pneumoniae* (LVFX の MIC: $\geq 8 \mu\text{g/mL}$) において、標的酵素 (DNA ジャイレース : GyrA、トポイソメラーゼIV : ParC 及び ParE) の QRDR にキノロン耐性に関与する主要なアミノ酸変異を有する株に対し、STFX は $1 \mu\text{g/mL}$ 以下の濃度で発育を阻止した。

④ *S. pneumoniae* に対する MPC の検討 (参考資料 : 4.2.1.1-4、5)

各被験薬を含有した血液寒天培地に約 10^{10} colony forming unit (CFU) の *S. pneumoniae* 菌液を塗布し、35°C、72 時間培養後にコロニーが出現しない最小濃度として Mutant Prevention Concentration (MPC) が算出された。結果は以下のとおりである。

S. pneumoniae に対する MPC

菌株	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MPC ($\mu\text{g/mL}$)	MPC/MIC
<i>S. pneumoniae</i> EG00218	STFX	0.03	0.06	2
	LVFX	1	2	2
	MFLX	0.12	0.5	4
<i>S. pneumoniae</i> EG00093	STFX	0.03	0.06	2
	LVFX	1	2	2
	MFLX	0.12	0.5	4
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619	STFX	0.03	0.12	4
	LVFX	1	4	4
	MFLX	0.25	1	4
<i>S. pneumoniae</i> 1026523 ^{a)}	STFX	0.06	1	16
	LVFX	2	64	32
	MFLX	0.25	8	32

⁶ 初回承認申請時提出資料、参照

⁷ 初回承認申請時提出資料、参照

菌株	薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	MPC ($\mu\text{g/mL}$)	MPC/MIC
<i>S. pneumoniae</i> 60 ^{b)}	STFX	0.06	1	16
	LVFX	2	64	32
	MFLX	0.25	8	32

a: ParC に 1 カ所のアミノ酸置換を有する臨床分離株

b: *S. pneumoniae* ATCC49619 より作出した ParC に 1 カ所のアミノ酸置換を有する実験室株

⑤ *S. pneumoniae* に対する殺菌作用及び耐性菌出現の検討（4.2.1.1-6）

STFX 投与時の健康日本人被験者の血清中濃度推移⁸を培地中に再現した *in vitro* ヒト血中濃度シミュレーションモデルを用い、STFX の *S. pneumoniae* に対する殺菌効果が検討された。また、薬剤作用 24 時間後のポピュレーション解析に基づき、STFX 感受性低下コロニーの出現について比較検討された。結果は以下のとおりである。

In vitro ヒト血中濃度シミュレーションモデルにおける *S. pneumoniae* に対する殺菌作用及び耐性菌出現

菌株	STFX ($\mu\text{g/mL}$)		STFX投与 モデルの 用法・用量	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	初期の生菌数 (Log CFU/mL)	24時間後の 生菌数 (Log CFU/mL)	STFXに対する 薬剤感受性が低下した ポピュレーションの有無
	MIC	MPC						
<i>S. pneumoniae</i> EG00218	0.03	0.06	50mg BID	4.5	0.452	6.82	1.30 ^{a)}	無
			100mg QD	5.5	0.949	6.78	1.30 ^{a)}	無
<i>S. pneumoniae</i> EG00093	0.03	0.06	50mg BID	4.8	0.516	6.85	1.30 ^{a)}	無
			100mg QD	5.5	0.941	6.86	1.30 ^{a)}	無
<i>S. pneumoniae</i> 1026523	0.06	1	50mg BID	4.5	0.472	6.82	6.35	有
			100mg QD	5.2	0.928	6.88	1.30 ^{a)}	無
<i>S. pneumoniae</i> 60	0.06	1	50mg BID	4.7	0.481	6.87	5.82	有
			100mg QD	5.3	0.931	6.80	1.60	無

a) 検出限界未満

(2) 副次的薬理試験

今回の申請に際し、新たな副次的薬理試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

今回の申請に際し、新たな安全性薬理試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 臨床分離された PRSP に対する STFX の *in vitro* 活性について

機構は、提出された *S. pneumoniae* に対する感受性の検討（「3. (i) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) ②呼吸器感染症主要原因菌に対する抗菌活性」の項、参照）では、STFX は経口薬であることを理由に経口ペニシリン V の CLSI 基準に基づき解析されているが、注射用ペニシリン（非髄膜炎）の CLSI 基準に基づき再分類し、臨床効果及び細菌学的效果を示すよう求めた。

⁸ STFX の国内第Ⅲ相試験 (DU6859-A-J301 試験) における 50mg 及び 100mg 単回投与時の血清中濃度推移データの平均値に基づき設定された。

申請者は、以下のとおり回答した。

再分類した結果は、以下のとおりであり、今回実施した国内第Ⅲ相試験（DU6859-A-J301 試験）において原因菌と判定された肺炎球菌は、注射用ペニシリン（非髄膜炎）の CLSI 基準では全てペニシリン感受性菌に分類された。

肺炎球菌の消失率及び肺炎球菌検出例における有効率 [国内第Ⅲ相試験（DU6859-A-J301 試験）]

薬剤	MIC (μg/mL)	投与群	消失	存続	合計	消失率 (%) ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}	有効	無効	合計	有効率 (%) ^{c)} (95%信頼区間) ^{b)}
PCG	≥ 8 (PRSP)	100mg QD	0	0	0	-	0	0	0	-
		50mg BID	0	0	0	-	0	0	0	-
		合計	0	0	0	-	0	0	0	-
	4 (PISP)	100mg QD	0	0	0	-	0	0	0	-
		50mg BID	0	0	0	-	0	0	0	-
		合計	0	0	0	-	0	0	0	-
	≤ 2 (PSSP)	100mg QD	52	1	53	98.1 (94.5,100)	50	3	53	94.3 (88.1,100)
		50mg BID	37	3	40	92.5 (84.3,100)	39	1	40	97.5 (92.7,100)
		合計	89	4	93	95.7 (91.6,99.8)	89	4	93	95.7 (91.6,99.8)

a) 消失株数／解析対象株数、b) 正規近似による信頼区間、c) 有効被験者数／解析対象被験者数

機構は、経口ペニシリン V の CLSI 基準で分類した際には、PRSP 及び PISP に該当する菌に対する本薬の抗菌活性が認められるものの、注射用ペニシリン（非髄膜炎）の CLSI 基準で再分類した場合には、PRSP 及び PISP に分類される菌が認められなかつたことを確認した。なお、本剤の效能・効果に「ペニシリン耐性肺炎球菌」を追加することについて、「4. (iii) <審査の概略> (4) 2) 適応菌種にペニシリン耐性肺炎球菌を追加することについて」の項において議論したいと考える。

(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

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

本剤の投与量は活性本体である STFX 換算量として記載した。

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、臨床薬理試験におけるヒト血清中 STFX 濃度の測定には、液体クロマトグラフィーイタンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられた。

(ii) 臨床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、本剤の薬物動態を評価した試験として、日本人の呼吸器感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（DU6859-A-J301 試験）において呼吸器感染症患者における本剤の薬物動態が検討された。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 健康成人における検討

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 患者における検討

1) 日本人呼吸器感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：DU6859-A-J301 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人呼吸器感染症患者 146 例（薬物動態解析対象）を対象に、本剤 100mg QD 又は 50mg BID を 7 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。各患者から原則 2 時点以上の採血（採血時点：血清中トラフ濃度 (C_{trough})⁹⁾、 C_{max} ¹⁰⁾、消失相¹¹⁾）が行われ、呼吸器感染症患者における薬物動態パラメータ [AUC_{0-24h} 、 C_{max} 及び C_{trough}] が、母集団薬物動態 (PPK) パラメータ¹²⁾を用いたペイズ推定により算出された。結果は下表のとおりである。

本剤 100mg QD 及び 50mg BID 投与時の STFX の薬物動態パラメータ

投与群	試験	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{trough} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
100mg QD	国内第Ⅲ相試験 ^{a)}	9.31±3.72	0.94±0.40	0.10±0.10
50mg BID	国内第Ⅲ相試験 ^{b)}	9.63±5.23	0.59±0.25	0.22±0.20
	一般臨床試験 ^{c)}	9.38±4.24	0.57±0.21	0.22±0.16

平均値（標準偏差）

a) DU6859-A-J301 試験（症例数 97 例）

b) DU6859-A-J301 試験（症例数 49 例）

c) DU6859a-44 試験（症例数 109 例）

原因菌として *S. pneumoniae* が分離された呼吸器感染症患者における PK/PD パラメータ [AUC_{0-24h}/MIC 、 C_{max}/MIC 、Time in MSW (Mutant Selection Window) 及び Time above MPC (Mutant Prevention Concentration)] は下表のとおりであった。Time in MSW (%)（中央値）は 100mg QD で 6.30%、50mg BID で 0.00% であり、20%未満¹³⁾であった患者は、本剤 100mg QD で 53 例中 49 例、50mg BID で 40 例中 36 例であった。また、 C_{max} が *S. pneumoniae* に対する MPC を超える被

⁹ 100mg QD は投与 18 時間後～36 時間後まで、50mg BID は投与 9 時間後～18 時間後まで。

¹⁰ 投与 1～3 時間後

¹¹ 投与 4～8 時間後

¹² 一般臨床試験（DU6859a-44 試験）で算出された PPK パラメータ [NONMEMver.6 (初回承認申請時提出資料、参照)]

¹³ Time in MSW の臨床的意義については必ずしも十分なコンセンサスが得られていないものの、投与間隔における Time in MSW の割合が 20%以下の場合、耐性化が抑制されるとの報告がある (Antimicrob Agents Chemother. 2003; 47(5): 1604-1613)。

験者の割合は、国内第Ⅲ相試験（DU6859-A-J301 試験）の 100mg QD で 98.1% (52/53 例) 、50mg BID で 95.8% (23/24 例) 、一般臨床試験（DU6859a-44 試験）の 50mg BID で 100% (16/16 例) であった。

本剤 100mg QD 及び 50mg BID 投与時の STFX の PK/PD パラメータ

投与群	試験	AUC _{0-24h} /MIC	C _{max} /MIC	Time in MSW (%) *	Time above MPC (%) *
100mg QD	国内第Ⅲ相試験 ^{a)}	266.07 ± 149.90	26.26 ± 14.45	6.30 (0.0、30.0)	93.80 (0.0、100.0)
50mg BID	国内第Ⅲ相試験 ^{b)}	283.91 ± 152.47	17.28 ± 8.70	0.00 (0.0、80.8)	100.00 (0.0、100.0)
	一般臨床試験 ^{c)}	252.27 ± 106.16	16.17 ± 7.14	0.00 (0.0、61.7)	100.00 (30.0、100.0)

平均値±標準偏差 * 中央値(最小値、最大値)

a) DU6859-A-J301 試験 (症例数 53 例)

b) DU6859-A-J301 試験 (症例数 24 例)

c) DU6859a-44 試験 (症例数 16 例)

また、国内第Ⅲ相試験（DU6859-A-J301 試験）において *H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* が分離された患者における AUC_{0-24h}/MIC 及び C_{max}/MIC の平均値は下表のとおりである。

STFX の PK/PD パラメータ (*H. influenzae*)

投与群	AUC _{0-24h} /MIC	C _{max} /MIC
100mg QD ^{a)}	2054.26 ± 793.08	246.25 ± 116.83
50mg BID ^{b)}	1612.13 ± 593.20	97.83 ± 38.23

平均値±標準偏差

a) 症例数 19 例、b) 症例数 8 例

STFX の PK/PD パラメータ (*M. catarrhalis*)

投与群	AUC _{0-24h} /MIC	C _{max} /MIC
100mg QD ^{a)}	740.83 ± 431.32	81.34 ± 35.75
50mg BID ^{b)}	1142.08 ± 917.44	73.28 ± 57.66

平均値±標準偏差

a) 症例数 7 例、b) 症例数 3 例

<審査の概略>

(1) PK/PD 解析結果と有効性との関連について

一般臨床試験(DU6859a-44 試験)の結果から、本剤の細菌学的効果が期待できる PK/PD パラメータのターゲット値は「AUC_{0-24h}/MIC が 100 以上又は C_{max}/MIC が 5 以上」とされている（初回承認申請時提出資料）。

機構は、今回提出された資料において、当該 PK/PD パラメータのターゲット値に達しなかった個々の被験者における臨床効果及び細菌学的効果を示すとともに、当該被験者の PK/PD パラメータがターゲット値に達しなかった原因について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

AUC_{0-24h}/MIC が 100 未満又は C_{max}/MIC が 5 未満であった被験者は 6 例であり、いずれの被験者も解析に用いた血液サンプルの採血時点は適切であった。

6 例中 3 例はキノロン耐性株 (50mg BID : 2 例、100mg QD : 1 例) であり、その他の 3 例 (*S. pneumoniae* に対する STFX の MIC : 0.06μg/mL) は AUC_{0-24h}/MIC はターゲット値を下回ったもの

の¹⁴、C_{max}/MIC はターゲット値に達しており、原因菌はいずれも消失、臨床効果は「有効」であった。

キノロン耐性株であった 3 例の臨床経過は以下のとおりである。

1 例は市中肺炎患者であり、本剤 100mg QD 投与開始前、投与期間中、最終観察時、投与終了後（約 1 カ月後）に、ムコイド型のキノロン耐性 *S. pneumoniae* (LVFX の MIC : 16~32μg/mL、STFX の MIC : 0.5~1μg/mL) が「+」又は「2+」の菌量で継続して分離された。一方、本剤投与終了時には病態の改善(最高体温: 37.3°C→36.1°C、白血球数: 11140→4300/mm³、CRP: 14.08→0.56mg/dL、X 線点数: 7→4) が認められ、臨床効果は「有効」と判定された。その後、肺炎の再燃・再発は認められていない。当該被験者の AUC_{0-24h} (8.66 μg·h/mL) 及び C_{max} (0.66 μg/mL) は、呼吸器感染症患者に 100mg QD 投与した際の定常状態における薬物動態パラメータ平均値 (AUC_{0-24h} : 9.31μg·h/mL、C_{max} : 0.94μg/mL) よりやや低値であり、*S. pneumoniae* がキノロン耐性株 (LVFX の MIC : 32μg/mL、MFLX の MIC : 8μg/mL、GRNX の MIC : 2μg/mL) であったために、PK/PD パラメータは *S. pneumoniae* の消失が期待できるターゲット値に達しなかった。

もう 1 例は、カルタゲナ一症候群に起因する気管支拡張症が急性増悪した慢性呼吸器病変の二次感染患者であり、本剤 50mg BID 投与期間中、投与終了後（約 2 週間後）にセフジトレンピボキシル (CDTR-PI) 及びセフトリアキソンナトリウム (CTRX) 投与により病態が改善した後も、一定菌量 (3+) でキノロン耐性の *S. pneumoniae* (LVFX の MIC : 8μg/mL、STFX の MIC : 0.12~0.25μg/mL) が分離された。本剤投与終了時には病態の改善がみられず(最高体温: 37.0°C→37.2°C、白血球数: 8440→12230/mm³、CRP: 2.60→2.33mg/dL、咳嗽: 3+ → -、喀痰: 2+P3→+P3)、臨床効果は「無効」と判定された。当該被験者の AUC_{0-24h} (3.72 μg·h/mL) 及び C_{max} (0.19 μg/mL) は、呼吸器感染症患者に 50mg BID 投与した時の平均値 (AUC_{0-24h}: 9.46μg·h/mL、C_{max}: 0.58μg/mL) と比べ明らかに低値であり、PK/PD パラメータの AUC_{0-24h}/MIC (14.88) 及び C_{max}/MIC (0.78) は *S. pneumoniae* の消失が期待できるターゲット値に達しなかった。なお、当該被験者は、薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害も併用薬の使用もなく、AUC 及び C_{max} が低かった理由は不明である。

最後の 1 例は一般臨床試験 (DU6859a-44 試験) の市中肺炎患者であり、本剤投与開始前に「3+」の菌量でキノロン感受性の *S. pneumoniae* (LVFX の MIC : 1μg/mL、STFX の MIC : 0.03μg/mL) が分離され、その後、菌量の減少 (+) は認められるものの、投与終了時にキノロン耐性の *S. pneumoniae* (LVFX の MIC : 8μg/mL、STFX の MIC : 0.25μg/mL) が分離された。一方、本剤投与終了時には病態の改善 (最高体温: 37.8°C→36.8°C、白血球数: 12900→7930/mm³、CRP: 10.0→1.2mg/dL、X 線点数: 2→0) が認められ、臨床効果は「有効」と判定された。その後、肺炎の再燃・再発は認められていない。当該被験者の AUC_{0-24h} (7.04μg·h/mL) 及び C_{max} (0.47μg/mL) は、50mg BID 投与時の平均値よりやや低値であり、*S. pneumoniae* がキノロン耐性株であったため、PK/PD パラメータは *S. pneumoniae* の消失が期待できるターゲット値に達しなかった。

機構は、今回実施された PK/PD 解析において、PK/PD パラメータがターゲット値を下回った被

¹⁴ AUC_{0-24h}/MIC のターゲット値は 100 以上と設定したが、*S. pneumoniae* は AUC_{0-24h}/MIC が 30 以上であれば原因菌の消失が期待できると報告されている (Chemother. 2000; 46(suppl 1): 6-14、Expert Rev Anti Infect ther. 2006; 4(5): 725-742)

験者 6 例のうち原因菌がキノロン耐性株であった 3 例ではいずれも菌消失が認められず、臨床効果は 1 例で「無効」と判定されたものの、他の 2 例は「有効」であり肺炎の再燃・再発は認められていないことを確認した。

また、本剤 100mg QD と 50mg BID の用法・用量を PK/PD 解析結果を基に比較すると、STFX の AUC_{0-24h}/MIC は 100mg QD と 50mg BID で同程度であり、 C_{max}/MIC は 100mg QD のほうが 50mg BID より高値であったことから、100mg QD は既承認の 50mg BID の有効性を下回るものではないと考えられ、薬物動態の観点からは、今回申請された 100mg QD の用法・用量を追加することに問題はないと考える。

(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>

今回の申請に際して、評価資料として、日本人呼吸器感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (DU6859-A-J301 試験) の成績が提出された。

(1) 臨床薬理試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 第Ⅱ相試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 日本人呼吸器感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-1 : DU6859-A-J301 試験<20■年■月～20■年■月>)

主として肺炎球菌を原因菌とする呼吸器感染症患者〔目標症例数：150 例 (100mg QD 群：100 例、50mg BID 群：50 例)〕を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化非盲検多施設共同用法比較試験が国内 43 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 100mg QD 又は 50mg BID を反復経口投与することとされ、投与期間は 7 日間（治療目的が達成されたと判断した場合は、途中終了も可）とされた。また、本剤 50mg BID 群は、日本人呼吸器感染症患者を対象とした一般臨床試験 (DU6859a-44 試験)¹⁵の成績と併合し 100mg QD 群と比較することとされた。

本試験に組み入れられた 152 例 (100mg QD 群：100 例、50mg BID 群：52 例) のうち 3 例¹⁶を除いた 149 例 (100mg QD 群：98 例、50mg BID 群：51 例) が安全性解析対象集団とされ、対象外疾患(各群 2 例)を除いた 145 例 (100mg QD 群：96 例、50mg BID 群：49 例) が FAS (Full Analysis Set) とされた。FAS から重度/進行性の基礎疾患・合併症(各群 1 例)、併用薬違反 (100mg QD 群：4 例) 及び投与期間不足(各群 1 例)を除いた¹⁷139 例 (100mg QD 群：92 例、50mg BID 群：47 例) が PPS (Per Protocol Set) とされ、PPS のうち原因菌不明 (100mg QD 群：19 例、50mg BID

¹⁵ 初回承認申請時提出資料

¹⁶ 治験薬未投与(各群 1 例)、登録後来院せず (100mg QD 群：1 例)

¹⁷ 理由の重複あり

群：12例）を除いた108例（100mg QD群：73例、50mg BID群：35例）がPPS（細菌）とされた。PPS（細菌）のうち肺炎球菌の検出された81例（100mg QD群：56例、50mg BID群：25例）がPPS（肺炎球菌）とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目の1つである肺炎球菌消失率は、下表のとおりである。

投与終了／中止時における肺炎球菌消失率【PPS（肺炎球菌）】

投与群	試験	消失	存続	合計	消失率(%) ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}
100mg QD	国内第Ⅲ相試験 ^{c)}	55	1	56	98.2 (94.7, 100)
50mg BID	国内第Ⅲ相試験 ^{c)}	23	2	25	92.0 (81.4, 100)
	一般臨床試験 ^{d)}	15	1	16	93.8 (81.9, 100)
	併合 ^{e)}	38	3	41	92.7 (84.7, 100)
合計		93	4	97	95.9 (91.9, 99.8)

a) 消失菌株数/解析対象菌株数、b) 正規近似による信頼区間、c) DU-6859-A-J301 試験、d) DU6859a-44 試験
e) DU6859-A-J301 試験と DU6859a-44 試験における本剤 50mgBID 投与群の併合（以下、本剤 50mgBID 併合群）

有効性のもう1つの主要評価項目である多剤耐性肺炎球菌消失率については下表のとおりである。

多剤耐性肺炎球菌の消失率（PPS [肺炎球菌]）

多剤耐性		100mg QD	50mg BID 併合	合計
2系統以上		97.7% (42/43)	94.6% (35/37)	96.3% (77/80)
2系統	キノロン耐性 マクロライド耐性	0	0/1	0/1
	セフェム耐性 マクロライド耐性	1/1	1/1	2/2
	マクロライド耐性 TC耐性	100% (23/23)	92.9% (13/14)	97.3% (36/37)
3系統	キノロン耐性 マクロライド耐性 TC耐性	0/1	0	0/1
	セフェム耐性 マクロライド耐性 TC耐性	100% (10/10)	100% (10/10)	100% (20/20)
	マクロライド耐性 TC耐性 ST耐性	2/2	3/3	100% (5/5)
4系統	ペニシリン耐性 セフェム耐性 マクロライド耐性 TC耐性	3/3	100% (5/5)	100% (8/8)
	ペニシリン耐性 セフェム耐性 マクロライド耐性 ST耐性	0	1/1	1/1
	セフェム耐性 マクロライド耐性 TC耐性 ST耐性	2/2	2/2	4/4
5系統	ペニシリン耐性 セフェム耐性 マクロライド耐性	1/1	0	1/1

	TC 耐性			
	ST 耐性			

消失率(%)：消失菌株数／解析対象菌株数

キノロン耐性：LVFX ≥ 8µg/mL or MFLX ≥ 4µg/mL、セフェム耐性：CXM ≥ 2µg/mL、マクロライド耐性：CAM ≥ 1µg/mL or EM ≥ 1µg/mL、TC 耐性：TC ≥ 8µg/mL、ST 耐性：ST ≥ 76/4µg/mL、ペニシリン耐性：PCG ≥ 2µg/mL

また、PPSにおける投与終了/中止時の臨床効果(有効率)は、本剤 100mg QD 群で 93.5% (86/92 例)、本剤 50mg BID 併合群で 93.5% (130/139 例) であった。

PPS(細菌)における投与終了/中止時の細菌学的効果の陰性化率は、本剤 100mg QD 群で 97.3% (71/73 例)、本剤 50mg BID 併合群で 90.5% (86/95 例) であった。

有害事象は、本剤 100mg QD 群で 56.1% (55/98 例)、本剤 50mg BID 併合群で 61.4% (102/166 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象は、頭痛[本剤 100mg QD 群：5.1% (5/98 例)、本剤 50mg BID 併合群 4.8% (8/166 例)、以下同順]、便秘 [6.1% (6/98 例)、1.8% (3/166 例)]、下痢 [14.3% (14/98 例)、12.7% (21/166 例)]、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT)増加 [10.2% (10/98 例)、6.0% (10/166 例)]、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)増加 [9.2% (9/98 例)、11.4% (19/166 例)]、好酸球数増加 [7.1% (7/98 例)、7.2% (12/166 例)] であった。また、副作用¹⁸は、本剤 100mg QD 群で 33.7% (33/98 例)、本剤 50mg BID 併合群で 40.4% (67/166 例) に認められた。いずれかの群で 5%以上の発現が認められた副作用は、下痢 [12.2% (12/98 例)、8.4% (14/166 例)]、ALT 増加 [9.2% (9/98 例)、5.4% (9/166 例)]、AST 増加 [8.2% (8/98 例)、9.6% (16/166 例)]、好酸球数増加 [3.1% (3/98 例)、7.2% (12/166 例)] であった。

死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は本剤 100mg QD 群で 3.1% (3/98 例)、本剤 50mg BID 群¹⁹で 2.0% (1/51 例) 認められ、その内訳は、本剤 100mg QD 群でクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、喘息及びノロウィルス性胃腸炎が各 1 例 1 件、本剤 50mg BID 群で気管支拡張症が 1 例 1 件であった。本剤 100mg QD 群の 1 例に認められたクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は、治験薬との因果関係が否定されなかつたが、当該事象を含め、認められた重篤な有害事象はいずれも回復した。

投与中止に至った有害事象は、本剤 100mg QD 群にのみ 2 例 4 件 (ALT 増加、AST 増加、血中乳酸脱水素酵素(LDH) 増加及び尋麻疹各 1 件) 認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかつたが、治験薬の投与中止により、特に処置することなく回復した。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、本剤 100mg QD の曝露量は、本剤 50mg BID と比較し、AUC₀₋₂₄ はほぼ同程度、C_{max} は増大するため(「4. (ii) (3) 1) 日本人呼吸器感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項、参照)、曝露量の観点からは、本剤 100mg QD の有効性は本剤 50mg BID と同程度以上であることが期待できると考える。その上で、今回実施された国内第Ⅲ相試験(DU6859-A-J301 試験：以下、「国内第Ⅲ相試験」と記載。)成績に基づき、以下のとおり審査を行った。その結果、本剤 100mg

¹⁸ 「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「関連なし」のうち「関連なし」以外の判定がなされたもの

¹⁹ DU6859-A-J301 試験における本剤 50mg BID 群(死亡以外の重篤な有害事象の内訳には、DU6859a-44 試験のデータは含まれていない)

QD と 50mg BID の肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染における有効性は同程度であると判断した。一方、肺膿瘍については、提出された試験成績からの有効性情報は限られており、有効性は不明であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 呼吸器感染症に対する有効性について

本剤の呼吸器感染症に対する有効性は、下表のとおりであった。

臨床効果 (PPS)

感染症診断名	投与群	有効	無効	判定不能	合計	有効率 (%) ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}
市中肺炎	100mg QD	80	6	0	86	93.0 (87.6, 98.4)
	50mg BID 併合	83	3	2	88	94.3 (89.5, 99.2)
	小計	163	9	2	174	93.7 (90.1, 97.3)
市中肺炎+肺膿瘍	100mg QD	0	0	0	0	NA
	50mg BID 併合	1	0	0	1	-
	小計	1	0	0	1	-
肺膿瘍	100mg QD	2	0	0	2	-
	50mg BID 併合	1	0	0	1	-
	小計	3	0	0	3	-
慢性呼吸器病変の二次感染	100mg QD	4	0	0	4	-
	50mg BID 併合	45	4	0	49	91.8 (84.2, 99.5)
	小計	49	4	0	53	92.5 (85.3, 99.6)
合計	100mg QD	86	6	0	92	93.5 (88.4, 98.5)
	50mg BID 併合	130	7	2	139	93.5 (89.4, 97.6)
	小計	216	13	2	231	93.5 (90.3, 96.7)

NA: not applicable

a) 有効被験者数／解析対象被験者数（判定不能被験者を分母に含む）

b) 正規近似による信頼区間

① 市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において臨床効果（有効率）は副次評価項目とされており、厳密な比較はできないものの、市中肺炎に対する本剤 100mg QD 群及び本剤 50mg BID 併合群の有効性は同程度であったことから、本剤 100mg QD の有効性は 50mg BID と同様に期待できると考える。

また、慢性呼吸器病変の二次感染に対する本剤 100mg QD 群及び本剤 50mg BID 併合群の臨床効果（有効率）は、4/4 例及び 91.8% (45/49 例) であった。本剤 100mg QD の投与例は、4 例と限られているものの、全例で有効であったことから、市中肺炎と同様に、本剤 100mg QD では本剤 50mgBID と同程度の有効性が期待できると考える。

② 肺膿瘍に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において、対象外疾患ではあるものの肺膿瘍症例 4 例に本剤が投与されたことから、当該症例の詳細について説明するように申請者に求めた。

申請者は、各症例の詳細について、下表を提出した。

肺膿瘍と診断された症例一覧

年齢・性別	1日投与量 (投与期間)	感染症重症度 前治療	細菌検査	臨床効果 細菌学的効果
5歳男性	50mg BID (7日間)	中等症	原因菌不明	有効
		MEPM GRNX		—
2歳男性	100mg QD (7日間)	中等症	<i>S. pneumoniae</i>	有効
		なし		消失
7歳女性	100mg QD (7日間)	軽症	原因菌不明	有効
		なし		—
4歳男性	50mg BID (7日間)	中等症	<i>H. influenzae</i>	有効
		なし		消失

MEPM：メロペネム GRNX：ガレノキサシン

機構は、本剤の製造販売後調査において、肺膿瘍に対して投与された症例があれば示し、本剤の有効性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤の使用成績調査（調査期間：2008年12月1日～2010年11月30日）では、287施設3560例が登録され、243施設2767例の調査票が収集された。このうち、担当医が肺膿瘍として報告した3例の概要は下表のとおりである。また、当該3例については、胸部X線等の画像及び追加情報を医療機関から入手することはできなかった。

肺膿瘍として報告された症例一覧

年齢・性別	1日投与量 (投与期間)	感染症重症度 前治療	細菌検査	臨床効果
5歳男性	50mg BID (63日間)	軽症 CFTM-PI	菌未検出又は原因 菌特定できず	有効
5歳女性	50mg BID (11日間)	中等症	菌未検出又は原因 菌特定できず	有効
		SBT/ABPC CLDM		
7歳男性	50mg BID (28日間)	軽症 SBTPC	実施せず	有効

CFTM-PI：セフテラムピボキシル SBT/ABPC：スルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム

CLDM：クリンダマイシン SBTPC：スルタミシリン

機構は、本剤の肺膿瘍に対する有効性について以下のとおり考える。

①今回実施された国内第Ⅲ相試験の目的は、肺膿瘍の症例の有効性を検討することではなく、肺膿瘍は対象外疾患とされていたこと、②偶発的に組み入れられた肺膿瘍の症例はいずれも軽症から中等症の患者であり、いずれも有効と判断されているものの、一般的に肺膿瘍は、中等症から重症な疾患であることを考えると、疾患名から一般的に認識される重篤な感染症としての肺膿瘍の病態に合致する患者に対する有効性は確認できていないことから、肺膿瘍に対する本剤の有効性の情報は限られており、有効性は不明であると判断した。

2) 細菌学的効果について

① 検出菌消失率について

機構は、国内第Ⅲ相試験において検出菌消失率は副次評価項目とされており、厳密な比較はで

きないものの、本剤 100mg QD 群及び本剤 50mg BID 併合群で各 97.3% (71/73 例) 及び 90.5% (86/95 例) であったことから、本剤 100mg QD の細菌学的効果は本剤 50mg BID と同様に期待できると判断した。

②肺炎球菌消失率について

申請者は、本剤の肺炎球菌消失率について、以下のとおり説明している。

PPS (肺炎球菌) での肺炎球菌消失率は、本剤 100mg QD 群で 98.2% (55/56 株)、本剤 50mg BID 併合群で 92.7% (38/41 株) であった。多剤耐性肺炎球菌の消失率は、本剤 100mg QD 群で 97.7% (42/43 株)、本剤 50mg BID 併合群で 94.6% (35/37 株) であった。 β -ラクタム系薬耐性肺炎球菌消失率は下表のとおりである。

β -ラクタム系薬耐性肺炎球菌の消失率

薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	投与群	消失	存続	合計	消失率 (%) ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}
PCG	≥ 2 (PRSP*)	100mg QD	4	0	4	-
		50mg BID 併合	6	0	6	100 (100, 100)
		合計	10	0	10	100 (100, 100)
	0.125-1 (PISP*)	100mg QD	19	0	19	100 (100, 100)
		50mg BID 併合	17	0	17	100 (100, 100)
		合計	36	0	36	100 (100, 100)
	≤ 0.06 (PSSP*)	100mg QD	29	1	30	96.7 (90.2, 100)
		50mg BID 併合	14	3	17	82.4 (64.2, 100)
		合計	43	4	47	91.5 (83.5, 99.5)
CXM	≥ 2	100mg QD	18	0	18	100 (100, 100)
		50mg BID 併合	19	0	19	100 (100, 100)
		合計	37	0	37	100 (100, 100)
	<2	100mg QD	34	1	35	97.1 (91.6, 100)
		50mg BID 併合	18	3	21	85.7 (70.7, 100)
		合計	52	4	56	92.9 (86.1, 99.6)

* CLSI 基準に準じた β -ラクタム系薬耐性基準 (経口ペニシリン V の基準にて測定に用いたベンジルペニシリンの MIC) により分類した。

- a) 消失株数／解析対象株数
- b) 正規近似による信頼区間

機構は、以下のとおり考える。

本剤 100mg QD 群及び本剤 50mg BID 併合群の肺炎球菌消失率は、各々 98.2% (55/56 株) 及び 92.7% (38/41 株) であったことから、本剤 100mg QD は本剤 50mg BID と同程度の肺炎球菌消失率が期待できると考える。

また、ペニシリン耐性肺炎球菌に対して、本剤 100mg QD では、本剤 50mg BID と同程度の消失率が期待できると考えるもの、ペニシリン耐性肺炎球菌を適応菌種として明記すべきかどうかについては、「(3) 効能・効果について」の項で議論したい。

(2) 安全性について

機構は、本剤 100mg QD 投与時の安全性について、国内第Ⅲ相試験成績を踏まえて、既承認用

法・用量との安全性の相違について、以下のとおり審査を行った。その結果、得られている試験成績からは、本剤 50mg BID と比べて、便秘、ALT 増加、AST 増加及び好酸球数増加についてはやや発現率が高い傾向が認められるものの、本剤 100mg QD において特段の問題となる事象はみられていないことから、本剤 50mg BID 投与時に比べて安全性のプロファイルに大きな違いはない」と判断した。しかしながら、本剤 100mg QD 投与症例は限られていることから、製造販売後も引き続き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、専門協議で議論したいと考える。

1) 本剤 100mg QD と本剤 50mg BID での安全性の相違について

申請者は、本剤の用法・用量別の安全性について、以下のように説明している。

安全性解析対象集団として、初回承認時に評価した 753 例 (50mg BID) に今回実施された国内第Ⅲ相試験の 149 例 (100mg QD : 98 例、50mg BID : 51 例) を加えた計 902 例における、本剤の用法・用量別有害事象の発現状況は下表のとおりである。

本剤 100mg QD 群では、ALT 増加、AST 増加、好酸球数増加及び便秘の発現率がやや高く、中等度の有害事象の発現率が高かったものの、本剤 100mg QD 群と既承認用法・用量とで全体の有害事象発現状況に明らかな差は認められなかった。

いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象

投与群	100mg QD		50mg BID 併合 ^{b)}	
症例数	98 例		804 例	
発現例数 (%)	55 (56.1)		384 (47.8)	
発現件数	111		646	
基本語 ^{a)}	被験者数 (%)	件数	被験者数 (%)	件数
頭痛	5 (5.1)	5	36 (4.5)	36
便秘	6 (6.1)	6	8 (1.0)	8
下痢	14 (14.3)	14	115 (14.3)	118
ALT 増加	10 (10.2)	10	54 (6.7)	54
AST 増加	9 (9.2)	9	50 (6.2)	50
好酸球数増加	7 (7.1)	7	42 (5.2)	42

a) MedDRA/JV.13.0

b) 初回承認時に評価した 753 例と今回実施された国内第Ⅲ相試験 51 例の併合群

CRP : C 反応性蛋白 γ-GTP : γ-グルタミルトランスペプチダーゼ ALP : アルカリフオスファターゼ

また、重症度別の有害事象発現状況は下表のとおりであった。

重症度別有害事象発現状況

投与群	重症度	軽度	中等度	重度	合計
100mg QD	発現率 ^{a)} (%)	51/98 (52.0)	13/98 (13.3)	0/98 (0.0)	55/98 (56.1)
	発現件数	92 (82.9)	19 (17.1)	0	111
50mg BID 併合 ^{b)}	発現率 ^{a)} (%)	363/804 (45.1)	40/804 (5.0)	4/804 (0.5)	384/804 (47.8)

投与群	重症度	軽度	中等度	重度	合計
	発現件数	583 (90.2)	59 (9.1)	4 (0.6)	646

a) 発現被験者数／評価被験者数

b) 初回承認時に評価した 753 例と今回実施された国内第Ⅲ相試験 51 例の併合群

本剤 100mg QD 群で、5%以上の発現が認められた有害事象は、下痢、ALT 増加、AST 増加、便秘、頭痛、好酸球数増加であり、重度の事象は認められなかった。

下痢は、100mg QD 群で 14.3% (14/98 例)、50mg BID 併合群²⁰で 14.3% (115/804 例) に認められた。100mg QD 群では、中等度の下痢が 3.1% (3/98 例)、軽度の下痢が 11.2% (11/98 例) にみられ、50mg BID 併合群では、中等度の下痢が 1.1% (9/804 例)、軽度の下痢が 13.2% (106/804 例) にみられた。投与中止に至った症例は、3 例 (すべて 50mg BID 併合群) 認められた。100mg QD 群での下痢の発現率は高かったが、50mg BID 群と発現状況に大きな違いはないと考えた。

ALT 増加は、100mg QD 群で 10.2% (10/98 例)、50mg BID 併合群で 6.7% (54/804 例) に認められ、中等度の事象は 100mg QD 群で 2 例、50mg BID 併合群で 6 例に認められた。投与中止に至った症例は、100mg QD 群で 1 例、50mg BID 併合群で 3 例に認められた。100mg QD 群では発現率は若干高かったものの、国内第Ⅲ相試験の 50mg BID 群での発現率は 7.8% (4/51 例) であり、用法・用量の違いによる発現率に大きな差はないと考えた。

AST 増加について、100mg QD 群で 9.2% (9/98 例)、50mg BID 併合群で 6.2% (50/804 例) に認められ、中等度の事象は 100mg QD 群で 2 例、50mg BID 併合群で 4 例に認められ、投与中止に至った症例は、100mg QD 群で 1 例、50mg BID 併合群で 3 例に認められた。100mg QD と 50mg BID 併合での発現状況に大きな違いはないと考えた。

頭痛については、100mg QD 群で 5.1% (5/98 例)、50mg BID 併合群で 4.5% (36/804 例) に認められ、中等度の事象は 50mg BID 併合群のみに 3 例認められた。投与中止に至った症例は、50mg BID 併合群のみに 4 例認められた。用法・用量の違いによる発現状況に大きな差はないと考えた。

便秘について、100mg QD 群で 6.1% (6/98 例)、50mg BID 併合群で 1.0% (8/804 例) に認められ、中等度の事象は 100mg QD 群のみに 1 例認められた。投与中止に至った症例は、認められなかった。

好酸球数増加について、100mg QD 群で 7.1% (7/98 例)、50mg BID 併合群で 5.2% (42/804 例) に認められ、いずれの群でも中等度の事象、投与中止に至った事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤 100mg QD 投与時の安全性については、本剤 50mg BID と比べて、便秘、ALT 増加、AST 増加、好酸球数増加についてはやや発現率が高い傾向が認められるものの、特段の問題となる事象はみられていないことから、本剤 50mg BID 投与時に比べて安全性のプロファイルに大きな違いはないものと考える。

ただし、本剤 100mg QD の安全性情報は限られていることから、製造販売後には引き続き情報収集する必要があると考える。

²⁰ 「(2) 安全性について」の項では、初回承認時に評価した 753 例と今回実施された国内第Ⅲ相試験 51 例の併合群を指す。

(3) 効能・効果について

機構は、以下の 1) 及び 2) の議論を踏まえ、本剤の適応症として肺膿瘍、適応菌種としてペニシリン耐性肺炎球菌を効能・効果に追加することは適切ではないと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 適応症に肺膿瘍を追加することについて

機構は、本剤の肺膿瘍に対する有効性の情報は限られており、有効性について不明であると判断していること（詳細は、「(1) 1) ②肺膿瘍に対する有効性について」の項、参照）から、本剤の適応症に肺膿瘍を追加することは適切でないと判断した。

2) 適応菌種にペニシリン耐性肺炎球菌を追加することについて

機構は、ペニシリン耐性肺炎球菌を適応菌種に含めることが適切と考えた理由について、① 2008 年に改訂された CLSI における注射用ペニシリン（非髄膜炎）の基準²¹を用いて再度分類し、本剤の有効性について説明すること及び②提出された臨床試験以外でのペニシリン耐性肺炎球菌に対する有効性に関するデータ等があれば説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内第Ⅲ相試験において、原因菌と判定された肺炎球菌について CLSI の注射用ペニシリン（非髄膜炎）の基準で分類したときの、肺炎球菌消失率は以下のとおりである。

肺炎球菌消失率（国内第Ⅲ相試験）

薬剤	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	投与群	消失	存続	合計	消失率 (%) ^{a)} (95%信頼区間) ^{b)}
PCG	≥ 8 (PRSP*)	100mg QD	0	0	0	-
		50mg BID 併合	0	0	0	-
		合計	0	0	0	-
	4 (PISP*)	100mg QD	0	0	0	-
		50mg BID 併合	0	0	0	-
		合計	0	0	0	-
	≤ 2 (PSSP*)	100mg QD	52	1	53	98.1 (94.5, 100)
		50mg BID 併合	37	3	40	92.5 (84.3, 100)
		合計	89	4	93	95.7 (91.6, 99.8)

* CLSI 基準に準じた β-ラクタム系薬耐性基準（注射用ペニシリン（非髄膜炎）の基準にて測定に用いたベンジルペニシリンの MIC）により分類した。

a) 消失株数／解析対象株数

b) 正規近似による信頼区間

CLSI における注射用ペニシリン（非髄膜炎）の基準に該当するペニシリン耐性肺炎球菌がほとんど検出されない国内状況と同様に、当該試験においても、原因菌と判定された肺炎球菌は、当該基準を用いるとすべてペニシリン感受性菌に分類された。

なお、2008 年に改訂された CLSI 基準の国内医療機関の対応状況について、検査会社に聴取し

²¹ CLSI 2008; 28(1): M100-S18

た結果、CLSI 基準が改訂されて 3 年が経過した現在でも、改訂された基準のみでの感受性試験プレートの提供を希望する医療機関は 4 割に満たず、従来の基準のプレートも提供して欲しいとの要望が多い。また改訂された基準で報告する場合も、参考として、従来の基準では耐性に分類されることが分かるような表示をしていることから、実際の医療現場では、ペニシリン耐性肺炎球菌の判定には、細菌学的検査の立場と治療の立場からの判定が混在している状況が推察される。

また、耐性菌については、MIC の観点からだけでなく、菌における耐性遺伝子の発現も重要な要因であると考えている。厚生労働省新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業における「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーバイランスの構築と病因解析、その診断・治療に関する研究」²²では、MIC が低い株であっても *pbp* 遺伝子に変異が認められている。また、従来、中等度耐性とされた MIC が 0.125~1µg/mL では、すべての株で遺伝子変異が認められており、従来耐性とされた MIC が 2µg/mL 以上では、すべての株がペニシリン耐性変異を 3 力所有する gPRSP であったとされている。

今回実施した国内第Ⅲ相試験以外に、20■~20■ 年に実施した本剤の臨床試験²³における、肺炎球菌の薬剤耐性に関する遺伝子解析を実施した結果、gPSSP は 2 株 (3.1%)、gPISP は 49 株 (75.4%)、gPRSP は 14 株 (21.5%) であった²⁴。そのうち菌推移が確認できた 64 株におけるベンジルペニシリンの MIC 別消失率は以下のとおりである。

S. pneumoniae *pfp* 遺伝子変異部位別ベンジルペニシリンの MIC 別 STFX の細菌学的效果

Genotype*	PCG MIC ^{a)} (µg/mL)								合計 (消失率 (%))
	≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	
gPSSP (Wild type)	2/2								2/2
gPISP (<i>pfp1a</i> + <i>pfp2x</i>)									
(<i>pfp1a</i>)	14/14	21/22	10/10	0/1	1/1				46/48 (95.8)
(<i>pfp1a</i> + <i>2x</i>)									
(<i>pfp1a</i> + <i>2b</i>)									
(<i>pfp1a</i> + <i>2b</i>)									
(<i>pfp2x</i> + <i>2b</i>)									
gPRSP (<i>pfp1a</i> + <i>pfp2x</i> + <i>pfp2b</i>)				1/1		7/8	4/4	0/1	12/14 (85.7)
合計 (消失率 (%))	16/16 (100)	21/22 (95.5)	10/10 (100)	1/2	1/1	7/8 (87.5)	4/4	0/1	60/64 (93.8)

* Ubukata らの分類：(1) 遺伝子上で変異が認められなかった PSSP (gPSSP)、(2) いずれか 1 つ又は 2 つの遺伝子 (*pfp1a*, *pfp2b*, *pfp2x*, *pfp1a*+*pfp2b*, *pfp1a*+*pfp2x*, *pfp2b*+*pfp2x*) で変異が認められた PISP (gPISP)、(3) 3 つの遺伝子 (*pfp1a*+*pfp2b*+*pfp2x*) すべてで変異が認められた PRSP (gPRSP) の 3 種に分類

a: CLSI 法

国内の医療現場では、肺炎球菌に対するベンジルペニシリンの MIC が 8µg/mL 未満の場合には治療可能として、実際にペニシリン系抗菌薬が使用されているものの、その *pfp* 変異状況を踏ま

²² 2010 厚生労働省新興・再興感染症研究事業 (H22-新興-一般-013)

²³ 国内第Ⅲ相試験（市中肺炎を対象とした二重盲検比較試験（DU6859a-42 試験）、呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験（DU6859a-44 試験）、耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした一般臨床試験（DU6859a-45 試験）】

²⁴ Ubukata らの分類：(1) 遺伝子上で変異が認められなかった PSSP (gPSSP)、(2) いずれか 1 つ又は 2 つの遺伝子 (*pfp1a*, *pfp2b*, *pfp2x*, *pfp1a*+*pfp2b*, *pfp1a*+*pfp2x*, *pfp2b*+*pfp2x*) で変異が認められた PISP (gPISP)、(3) 3 つの遺伝子 (*pfp1a*+*pfp2b*+*pfp2x*) すべてで変異が認められた PRSP (gPRSP) の 3 種に分類

えた場合には、従来の基準でペニシリン耐性（中等度耐性を含む）と判定された原因菌に対する治療には注意を要すると考えられる。

以上から、国内第Ⅲ相試験成績に加えて、これまでに実施した複数の臨床試験成績をパッケージとして総合的に評価し、ペニシリン耐性肺炎球菌を適応菌種に追加できると考えた。

機構は、以下のとおり考える。

2008年に改訂されたCLSI基準において、注射用ペニシリン（非髄膜炎）の基準で分類した場合と、経口ペニシリンVの基準で分類した場合では、ペニシリン耐性菌に分類される割合が大きく異なり、注射用ペニシリン（非髄膜炎）の基準で分類した場合には、PRSPに該当する株は認められていないことを確認した。また、ペニシリン耐性肺炎球菌の出現状況について、MICの観点に加えて、耐性遺伝子解析による pbp 変異状況についても有用な参考情報であることは理解するものの、従来の抗菌薬の審査と同様に、効能・効果としてペニシリン耐性肺炎球菌を記載するには、ペニシリン耐性肺炎球菌に対する本剤の有用性を確認できるようなデザインによる試験を実施し、臨床的及び細菌学的な有効性を示す必要があると考える。

したがって、効能・効果として、STFXに感性を有する肺炎球菌との現行の記載で本剤の投与対象は適切に表現されていると考える。

(4) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項及び以下の議論を踏まえて、通常用法・用量として本剤100mg QDを追加することは適切であると判断した。
以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 本剤100mg QDを通常用法・用量として追加することについて

機構は、本剤100mg QDと50mg BIDの使い分けを含め、通常用法・用量として2つの用法・用量を併存させることの臨床的意義について、説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

①PK/PD解析に基づいた本剤の用法・用量の違いについて

国内第Ⅲ相試験における本剤100mg QDと50mg BIDのPK/PDパラメータは下表のとおりであった。

PK/PDパラメータ (*S. pneumoniae*)

投与群	統計量	AUC _{0-24h} /MIC	C _{max} /MIC	Time in MSW (%)	Time above MPC (%)
100mg QD	n	53	53	53	53
	平均値（標準偏差）	266.07 (149.90)	26.26 (14.45)	7.90 (8.16)	83.63 (21.16)
	中央値	245.10	23.87	6.30	93.80
50mg BID 併合	最小値、最大値	8.66、752.43	0.66、63.40	0.0、30.0	0.0、100.0
	n	40	40	40	40
	平均値（標準偏差）	271.26 (135.24)	16.83 (8.04)	4.90 (16.60)	94.42 (19.63)
	中央値	246.29	15.92	0.00	100.00
	最小値、最大値	14.88、681.67	0.78、34.60	0.00、80.8	0.00、100.0

本剤 100mg QD と 50mg BID の間では C_{max} は異なるものの、50mg BID においても、耐性化抑制の重要な指標と考えられている C_{max}/MIC は 5 以上を確保できていることから、これらの用法・用量に大きな違いはないと考えられる。また、耐性菌発現抑制のために Time in MSW は 20%以内であることが望ましいとの報告²⁵があるが、いずれの用法・用量でも 20%を下回っていた。また、 C_{max} が MPC を超える被験者の割合についても、本剤 100mg QD 群と 50mg BID 併用で各々 98.1% (52/53 例) 及び 97.5% (39/40 例) であり明らかな差は認められなかった。したがって、有効性及び原因菌の耐性化抑制の観点から、本剤 100mg QD と承認用法・用量である本剤 50mg BID との間に明らかな差はないと考える。

②呼吸器感染症以外の適応症に対する用法・用量について

本剤のこれまでの臨床試験において分離・同定された耳鼻科領域感染症の主な原因菌は、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌、インフルエンザ菌、及びモラクセラ・カタラーリスであり、この 4 菌種が全原因菌の約 9 割を占め、呼吸器感染症とほぼ同種の原因菌であった。また、これらの原因菌に対する STFX の MIC 分布は、呼吸器感染症及び耳鼻科領域感染症でほぼ同じであった。呼吸器感染症における PK/PD 解析において、STFX の MIC が 0.1 μ g/mL 以下の原因菌であれば、いずれの用法・用量でも効果が期待できることが確認されており、また STFX の耳鼻咽喉科・歯科口腔外科組織移行性試験にて、中耳粘膜及び副鼻腔粘膜への STFX の組織移行性は良好であることが確認されている（初回承認申請時提出資料、参照）ことから、耳鼻科領域感染症に対しては本剤 50mg BID と同様に 100mg QD でも有効性が期待できると考える。

同様に、歯科・口腔外科領域感染症においても STFX の原因菌に対する MIC は 0.1 μ g/mL 以下であり、本剤 50mg BID すべての原因菌は消失したことから、歯科・口腔外科領域感染症に対しても本剤 50mg BID と同様に 100mg QD でも有効性が期待できると考える。

また、尿路感染症では大腸菌などのグラム陰性菌が主要原因菌であり、これらの菌種の耐性化にはキノロン系薬の標的酵素の遺伝子変異に加えて、グラム陰性菌が有する菌体構造の特徴から、菌体内に取り込まれた抗菌薬の菌体外への排出による耐性機構なども関与し²⁶、特にキノロン系薬に対する耐性化が問題となっている大腸菌では、GyrA や ParC のアミノ酸置換に加えて、外膜タンパク質 OmpF 及び OmpC や LPS の関与による薬剤の菌体内透過性減少、AcrAB などの排出ポンプの関与、Qnr のようなプラスミド性の耐性機構など複数の耐性機構が明らかにされていること²⁴や、組織内移行が臓器ごとに異なり、肺への良好な移行を背景に血中濃度推移を指標とした PK/PD 解析が可能な呼吸器感染症とは条件が異なること、また疾患部位によっては尿中濃度も細菌学的效果に影響することなどの理由から、尿路感染症では臨床試験で明確に PK/PD の関係を示すことは困難であり、今回新たに実施した国内第Ⅲ相試験において肺炎球菌を主とした呼吸器感染症で示された STFX の PK/PD 解析結果を尿路感染症に当てはめることは困難と考える。

しかしながら、複雑性尿路感染症を対象とした国内第Ⅲ相試験における本剤 50mg BID で

²⁵ Antimicrob Agents Chemother. 2003;47(5):1604-1613

²⁶ 化学療法の領域. 2005; 21(9): 1283-1290

の有効率及び原因菌消失率は、各々91.0% (91/100例) 及び93.5% (145/155株) であったこと、本剤は尿中排泄型の薬剤であり、本剤50mg 単回投与の尿中濃度 [平均値(標準偏差)] は94.8 (18.0) $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、本剤100mg 単回投与 [179.3 (55.4) $\mu\text{g}/\text{mL}$] でも尿中に高濃度に存在する(初回承認申請時提出資料、参照)ことを踏まえると、本剤50mg BIDと同様に100mg QDでも有効性が期待できると考える。

③服薬コンプライアンス及び安全性を考慮した場合の用法・用量について

一般に、服薬コンプライアンスは、1日投与回数が少ないと、単剤投与や1回あたりの薬剤数が少ないとにより向上が図られると考えられる。1日投与回数が少ないとという点では、本剤100mg QDは服薬コンプライアンスの向上に寄与するものと考えられる。一方、実際の医療現場では、基礎疾患や合併症の治療のために複数の薬剤を併用している患者も多く、併用薬の用法は多様であり、併用薬の投与状況を考慮した場合、あるいは1回の薬剤数を減らす必要がある場合には、本剤50mg BIDもコンプライアンスの向上に寄与することが考えられる。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績からは、本剤100mg QD及び50mgBIDの有効性及び安全性に大きな違いはないことが示されていること(「(1)有効性について」及び「(2)安全性について」の項、参照)、また耐性化抑制の観点からもいずれの用法・用量がより有用であるとする明確な結果は得られていないことから、100mg QDを通常用法・用量として追加することは差し支えないと考える。

また、通常用法・用量として本剤100mg QDが追加された場合、様々な場面で医療現場が混乱する可能性が懸念されるため、100mgQDと50mgBIDが同様の位置づけで併存していることを十分に情報提供すべきであると考える。

さらに、製造販売後には、各用法・用量間の安全性プロファイルの違いについて、情報収集し、各用法・用量において有効性及び安全性に大きな差異が認められた場合には、再度、通常用法・用量の適切性について検討すべきと考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、現在実施中の使用成績調査の結果を踏まえて、本剤100mg QDに関する使用成績調査の計画について、以下のように説明している。

現在実施中の使用成績調査(目標症例数:3000例、実施期間:2008年12月1日～2010年11月30日)の中間解析の結果(症例固定2767例、安全性評価症例2580例)、副作用発現率は本剤50mg BID群で4.5% (103/2310例)、本剤100mg BID群で6.2% (14/226例)であり、有意差は認められないものの($P=0.2430$ 、Fisherの直接確率計算法)、100mg BID群でやや高い値であった。薬物動態を考慮すると、本剤50mg BIDより C_{\max} が高く、本剤100mg BIDよりAUCが小さい本剤100mg QDの副作用発現率は4.5～6.2%の間と推測されたが、集積された症例は治験時の呼吸器感染症領域の98例に限られるため、本剤100mg QDの使用実態下における安全性及び有効性を検討することを目的とした使用成績調査(目標症例数:1000例²⁷、中央登録方式、調査実施期間:1年

²⁷ 現在実施中の使用成績調査の中間解析結果から、100mg QDの副作用発現率を5.0%と仮定し、これを $\pm 1.5\%$ の精度で検出できる

6カ月)を計画している。また、主な検討項目は、以下の通りである。

- ① 安全性について：副作用・感染症の発現状況、安全性に影響を与えると考えられる要因、重篤な有害事象発現状況
- ② 有効性について：疾患別の臨床効果、有効性に影響を与えると考えられる要因、菌種別の菌消失率
- ③ 特別な背景を有する患者に関する事項：小児、高齢者、妊娠婦、腎機能障害、肝機能障害を有する患者における有効性及び安全性

機構は、申請者の提案する検討内容は受け入れ可能と考える。また、申請者の提案する調査及び現在実施中の調査結果を踏まえて、以下の点について十分検討すべきと考える。なお、各用法・用量において有効性及び安全性に大きな差異が認められた場合には、再度、通常用法・用量の適切性について検討すべきと考える。

- ・ 本剤 100mg QD と本剤 50mg BID の安全性の違いについて
- ・ 疾患領域別の本剤 100mg QD と本剤 50mg BID の有効性の違いについて

上記の機構の判断及びその他、情報収集すべき内容については、専門協議で議論したい。

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を実施した。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(5.3.5.1-1)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験依頼者より通知された措置報告について治験審査委員会へ文書で通知せず、当該医療機関における治験継続の適否に係る治験審査委員会の意見を聴いていなかった事例及び治験実施計画書からの逸脱(原因菌・投与後出現菌と推定される菌株の集中測定機関への未提出)が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験審査委員会の未審議についてモニタリングで把握していたにもかかわらず了承していた事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、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はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、本剤 100mg QD の既承認効能・効果に対する有効性は示され、安全性は許容

例数は 812 例となるため 1000 例と設定した。

可能と判断する。

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、本剤 100mg QD を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・ 本剤 100mg QD の有効性及び安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討内容について

審査報告（2）

平成 23 年 7 月 12 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 22 年 10 月 28 日

II. 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

1) 肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において臨床効果（有効率）は副次評価項目とされており、厳密な比較はできないものの、市中肺炎に対する本剤 100mg QD 群及び本剤 50mg BID 併用群の有効性は同程度であったことから、本剤 100mg QD の有効性は 50mg BID と同様に期待できると判断した。

また、慢性呼吸器病変の二次感染に対する本剤 100mg QD 群及び本剤 50mg BID 併用群の臨床効果（有効率）は、4/4 例及び 91.8% (45/49 例) であった。本剤 100mg QD の投与例は、4 例と限られているものの、全例で有効であったことから、市中肺炎と同様に、本剤 100mg QD では本剤 50mg BID と同程度の有効性が期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より概ね支持された。その一方で一部の専門委員からは、慢性呼吸器病変の二次感染については、検討症例が限られていることから、これらの症例のみで有効性を評価することは難しいのではないかとの意見が述べられた。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験の主目的は本剤 100mg QD の薬物動態を 50mg BID と比較することであり、各疾患に対する有効性を評価することを目的とした臨床試験として計画をされてはいない。したがって、本試験のみで慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性を評価することは困難であると考えるが、本試験において 4 例全例で有効であったこと、薬物動態において 100mg QD と 50mg BID が同様であると判断したこと（「審査報告（1）4. (ii) <審査の概略>（1）PK/PD 解析結果と有効性との関連について」の項、参照）、及び本疾患に対し、本剤 50mg BID では、既に有効性が確認されていること〔初回申請時の有効率：90.7% (98/108 例)〕を踏まえると、本剤 100mg QD の慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性は期待できると判断した。

2) 肺膿瘍に対する有効性について

機構は、本剤の肺膿瘍に対する有効性について、①今回実施された国内第Ⅲ相試験の目的は、肺膿瘍の症例の有効性を検討することではなく、肺膿瘍は対象外疾患とされていたこと、②偶発的に組み入れられた肺膿瘍の症例はいずれも軽症から中等症の患者であり、いずれも有効と判断されているものの、一般的に肺膿瘍は、中等症から重症な疾患であることを踏まえると、疾患名から一般的に認識される重篤な感染症としての肺膿瘍の病態に合致する患者に対する有効性は確認できていないことから、肺膿瘍に対する本剤の有効性の情報は限られており、有効性は不明であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(2) 安全性について

機構は、本剤 100mg QD の安全性について、国内第Ⅲ相試験成績を踏まえて、既承認用法・用量との安全性の相違について、審査を行った結果、本剤 100mg QD 投与時に、50mg BID と比べて、便秘、ALT 増加、AST 増加及び好酸球数増加についてはやや発現率が高い傾向が認められるものの、特段の問題となる新たな事象はみられていないことから、本剤 50mg BID 投与時と比べて安全性のプロファイルに大きな違いはないと考えた。ただし、本剤 100mg QD 投与症例は限られていることから、製造販売後も引き続き情報収集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た。

(3) 効能・効果について

1) 適応症に肺膿瘍を追加することについて

機構は、本剤の肺膿瘍に対する有効性について不明であると判断していること（「審査報告 (1) 4. (iii) <審査の概略> (3) 1) 適応症に肺膿瘍を追加することについて」の項、参照）から、本剤の適応症には肺膿瘍を追加することは適切でないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 適応菌種にペニシリソ耐性肺炎球菌を追加することについて

機構は、ペニシリソ耐性肺炎球菌の出現状況について、MIC の観点に加えて、耐性遺伝子解析による *pbp* 変異状況についても有用な参考情報であることは理解するものの、効能・効果として「ペニシリソ耐性肺炎球菌を含む」と明記するには、ペニシリソ耐性肺炎球菌に対する本剤の有用性を確認できるようなデザインによる臨床試験を実施し、臨床的及び細菌学的な有効性を示す必要があると考える。したがって、効能・効果として、STFX に感性を有する肺炎球菌との現行の記載で本剤の投与対象は適切に表現されており、現時点では適応菌種としてペニシリソ耐性肺炎球菌が含まれている旨を記載する必要ないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

(4) 用法・用量について

1) 本剤 100mg QD を通常用法・用量として追加することについて

機構は、曝露量の観点からは、本剤 100mg QD の有効性は本剤 50mg BID と同程度以上であることが期待できるものの、臨床試験成績からは、本剤 100mg QD 及び 50mg BID の有効性及び安全性に大きな違いはないことが示されていること（「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、参照）、また耐性化抑制の観点からもいずれかの用法・用量がより有用であるとする明確な結果は得られていないことから、100mg QD を通常用法・用量として追加することは差し支えないと判断した。

ただし、通常用法・用量として本剤 100mg QD が追加された場合、様々な場面で医療現場が混乱する可能性が懸念されるため、100mg QD と 50mg BID が同様の位置づけで併存することを十分に情報提供するべきであると判断した。

さらに、製造販売後には、各用法・用量間の安全性プロファイルの違いについて情報収集し、各用法・用量において有効性及び安全性に大きな差異が認められた場合には、再度、通常用法・用量の適切性について検討すべきであると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から以下の意見が述べられ、機構の判断は支持された。

- ・ 今回の結果からは、本剤 100mg QD と 50mg BID の有効性について、臨床現場で実感できるほどの大きな違いはないと考えることから、2 用量が併存したとしても、特段問題にならないと考える。
- ・ 本剤 100mg QD のメリットは、利便性の観点からのみと考えられる。今回、本剤 100mg QD を追加するに至った理由については、医療現場に情報提供する必要があると考える。

機構は、通常用法・用量として本剤 100mg QD と 50mg BID が併存することにより、いずれの用法・用量を使用すべきか臨床現場において混乱する可能性があるため、本剤 100mg QD と 50mg BID とが同様の臨床的な位置づけであることを、有効性及び安全性、耐性菌抑制の観点から十分に医療現場に情報提供するように、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(5) 製造販売後の検討内容について

機構は、本剤 100mg QD に関する使用成績調査の計画について、申請者の提案する検討内容は受け入れ可能と判断した。また、申請者の提案する調査及び現在実施中の調査結果を踏まえて、以下の点についても十分検討すべきであると判断した。

- ・ 本剤 100mg QD と 50mg BID の安全性の違いについて
- ・ 疾患領域別の本剤 100mg QD と 50mg BID の有効性の違いについて

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

III. 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
9	脚注 8	国内第Ⅲ相試験(DU6859-A-J301 試験)	国内第Ⅰ相試験(DU6859-01 試験)

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。本剤の再審査期間は残余期間（平成28年1月24日まで）と設定することが適切と判断する。

[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、ショロバクター属、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、腎孟腎炎、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

（変更なし）

[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回又は1回100mgを1日1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。

（下線部追加）