

再審査報告書

平成 24 年 1 月 11 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	①パシル点滴静注液 300mg ②パシル点滴静注液 500mg ③パシル皮内反応液
有 効 成 分 名	パズフロキサシンメシル酸塩
申 請 者 名	富山化学工業株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	①② ＜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（肺炎球菌を除く）、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、プロビデンス属、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＞ ・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 ③パシル点滴静注液 300mg、パシル点滴静注液 500mg の使用に際しての皮内反応に使用する。
承 認 の 用 法 ・ 用 量	①②通常、成人にはパズフロキサシンとして 1 日 1,000mg 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。 ③ 試験液であるパシル皮内反応液 約 0.02mL を皮内に注射する。また、対照として添付の対照液約 0.02mL を試験液注射部位から十分離れた位置に皮内注射する。
承認事項の一部変更年月日及びその事項	①②平成 17 年 2 月 18 日：抗菌薬再評価に基づく効能・効果の読み替え ①②平成 17 年 2 月 22 日：レジオネラ属の適応菌種への追加
承認年月日	①②平成 14 年 4 月 11 日 ③平成 14 年 4 月 22 日
再 審 査 期 間	8 年
備 考	共同開発品目 パズクロス注 300、パズクロス注 500、パズクロス皮内反应用セット (田辺三菱製薬株式会社)

1. 製造販売後調査全般について

パシル点滴静注液 300mg、パシル点滴静注液 500mg（以下、「本剤」という。）の特定使用成績調査として、(1) 耐性菌の出現状況の検討、(2) 低頻度臨床分離株の集積とパズフロキサシン（以下、「PZFX」という。）の各領域感染症に対する有効性と安全性の確認、(3) レジオネラ肺炎に対する有効性と安全性の検討の計 3 つの調査が実施された。なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

(1) 耐性菌検出状況の検討（以下、「耐性菌サーベイランス」という。）の調査期間は、第 1 回を平成 15 年 10 月～平成 16 年 3 月、第 2 回を平成 17 年 9 月～平成 18 年 3 月、第 3 回を平成 19 年 9 月～

平成 20 年 3 月として調査が行われ、全国 12 施設から収集された臨床分離株について、本剤を含む耐性菌検出状況が調査された。

(2) 低頻度臨床分離株の集積と PZFX の各領域感染症に対する有効性と安全性の確認（以下、「低頻度臨床分離株調査」という。）は、開発時に検出株数が少なかった 7 菌種（モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、シトロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、アシネトバクター属、プレボテラ属）における有効性データ（特に細菌学的効果）を補完し、使用実態下における各種背景（患者背景、投薬前・投薬後抗菌薬、起炎菌感受性等）を可能な限り多数例調査し、有効性及び安全性に及ぼす要因を調査する目的で、調査期間を平成 15 年 12 月～平成 18 年 3 月として、中央登録方式によるプロスペクティブな方法により、上記 7 菌種以外が起炎菌である症例も含め、全国 538 施設より 4,133 例（富山化学工業株式会社：2,110 例、田辺三菱製薬株式会社：2,023 例）が収集された。

(3) レジオネラ肺炎に対する有効性と安全性の検討（以下、「レジオネラ調査」という。）は、承認条件*に基づき、調査期間を平成 18 年 12 月～平成 21 年 9 月としてレトロスペクティブな方式による調査（①特定使用成績調査（低頻度臨床分離株調査）からの組み込み症例、②「レジオネラ治療薬評価委員会」の登録症例、③文献・学会報告での症例から本調査の対象症例）として実施され、全国 40 施設より 54 例が収集（田辺三菱製薬株式会社：28 例、富山化学工業株式会社：26 例）された。

*承認条件

レジオネラ肺炎を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告すること。

2. 耐性菌サーベイランス

2-1 有効性

第 1 回、第 2 回及び第 3 回の調査で本剤が適応を有する 19 菌種の臨床分離株の収集株数及び調査対象菌株数は、それぞれ、1,693 株及び 1,554 株、1,909 株及び 1,794 株、1,938 株及び 1,795 株であり、β-ラクタマーゼ産生株の検出及び薬剤感受性が測定された。感受性は各菌種に対する本剤の抗菌活性を MIC range、MIC₅₀、MIC₈₀、MIC₉₀に基づき評価された。

2-2-1 β-ラクタマーゼ産生株の検出

β-ラクタマーゼ産生株は、第 1 回調査では 912 株（68.9%）、第 2 回調査では 1,082 株（69.7%）、第 3 回調査では 1,112 株（71.2%）であり、各調査間での増減は認められなかった。菌種別ではメチシリン感性黄色ブドウ球菌（以下、「MSSA」という。）及びメチシリン感性コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（以下、「MSCNS」という。）で第 1 回調査から第 3 回調査までに β-ラクタマーゼ産生株が 10%以上減少し、プロテウス・ミラビリス及びモルガネラ・モルガニーで 10%以上増加した。なお、プロビデンス属は、第 2 回及び第 3 回調査において β-ラクタマーゼ産生株が 10%以上上昇した。これらの菌種に対する β-ラクタム系抗菌薬のセフトジジム（以下、「CAZ」という。）及びセフォゾプラン（以下、「CZOP」という。）の MIC₉₀の推移は、MSSA では、CAZ は 3 回の調査でいずれも 16μg/mL、CZOP は 3 回の調査でいずれも 2μg/mL であった。MSCNS では、CAZ は 3 回の調査でいずれも 8μg/mL で変動は認められず、CZOP は第 1 回の 1μg/mL から第 3 回の 0.5μg/mL で同程度であった。プロテウス・ミラビリスでは、CAZ は第 1 回の ≤0.06 μg/mL から第 3 回の 0.25μg/mL、CZOP は第 1 回の 0.25μg/mL から第 3 回の 32μg/mL

とそれぞれ高くなった。モルガネラ・モルガニーでは、CAZ は第 1 回の 8 μ g/mL から第 3 回の 1 μ g/mL と低くなり、CZOP は第 1 回の 1 μ g/mL から第 3 回の 0.5 μ g/mL で同程度であった。

これらについて、申請者は以下のように説明した。

MSSA、MSCNS 及びモルガネラ・モルガニーでは β -ラクタマーゼ産生株の増減が認められ、特にモルガネラ・モルガニーにおいては第 1 回から β -ラクタマーゼ産生株検出率が高かったものの、この 3 菌種では CAZ 及び CZOP の抗菌活性に影響しなかった。一方、プロテウス・ミラビリスは、CAZ 及び CZOP の MIC₉₀ が高くなり、 β -ラクタマーゼ産生株の増加と関連が示唆された。耐性因子の確認の一環として、プロテウス・ミラビリスの産生する β -ラクタマーゼが基質拡張型 β -ラクタマーゼ（以下、「ESBLs」という。）かどうか検討した。第 1 回では 5 株中 1 株（20.0%）、第 2 回では 12 株中 8 株（66.7%）、第 3 回では 13 株中 10 株（76.9%）が ESBLs 産生株であった。プロテウス・ミラビリスにおける CAZ 及び CZOP の MIC₉₀ の上昇は、 β -ラクタマーゼの増加に加え、CZOP の顕著な MIC 上昇は ESBLs 産生株の増加が影響を与えたものと考えられた。本剤のこれら菌種に対する MIC₉₀ は、MSSA では 0.25 μ g/mL～1 μ g/mL、MSCNS では 4 μ g/mL～8 μ g/mL、プロテウス・ミラビリスでは 3 回の調査でいずれも 1 μ g/mL、モルガネラ・モルガニーでは $\leq$ 0.06 μ g/mL～0.5 μ g/mL であり、 β -ラクタマーゼの影響を受けない本剤は良好な抗菌活性を維持していた。

2-2 本剤の調査対象株に対する抗菌活性

各菌種に対する本剤の抗菌活性が、MIC range、MIC₅₀、MIC₈₀ 及び MIC₉₀ に基づき評価された。MIC₅₀、MIC₈₀ 及び MIC₉₀ については、第 1 回調査結果に対する第 2 回調査結果及び第 3 回調査結果を経年的に比較された。薬剤感受性測定法は、承認時は寒天平板希釈法、第 1 回、第 2 回、第 3 回調査は微量液体希釈法と前提が異なる。申請者は、第 1 回から第 3 回の耐性菌出現状況調査の結果及び承認時との比較について、以下のように説明した。

本剤の MIC₉₀ に経年的な上昇が認められた菌種は、MSSA 及びシトロバクター属であり、MSSA に対する MIC₉₀ は第 1 回調査及び第 2 回調査では 0.25 μ g/mL であったが、第 3 回調査では 1 μ g/mL と 4 倍上昇し、また、シトロバクター属に対する MIC₉₀ は、第 1 回調査及び第 2 回調査では 0.5 μ g/mL であったが、第 3 回調査では 32 μ g/mL と 64 倍に上昇した。MSSA の第 3 回調査における MIC₉₀ は 1 μ g/mL であり、PZFX の血中濃度推移から有効性への影響は小さいと考えられた。シトロバクター属では、第 3 回調査で分離されたシトロバクター・コセリ 43 株に対する本剤の MIC₉₀ は、32 μ g/mL であり、このことがシトロバクター属に対する、MIC₉₀ の上昇の原因であった。臨床由来シトロバクター・コセリの分離率が近年高率になったとの報告¹があり、今後の動向に注意が必要と考えられた。その他の菌種では、MIC₉₀ の経年的な上昇は認められず、本剤に対する耐性化の傾向は認められなかった。

承認時の各臨床分離株に対する本剤の抗菌活性と本調査での結果とを比較すると、大腸菌の MIC₉₀ は承認時 1.56 μ g/mL に対して本調査の第 1 回から第 3 回調査では 8～16 μ g/mL、プロテウス・ミラビリスの承認時の MIC₉₀ は 0.1 μ g/mL に対して本調査の第 1 回から第 3 回調査では 1 μ g/mL と高かった。プロテウス・ミラビリスの MIC₉₀ 値は 1 μ g/mL であり、PZFX の血中濃度推移から有効性への影響は小さいと考えられた。その他の菌種では、MIC₉₀ の経年的な上昇は認められなかった。

¹ 村谷哲郎ほか、全国ネットワークによる薬剤感受性サーベイランス成績-グラム陰性菌-、第 52 回日本化学療法学会東日本支部総会、東京、2005。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、耐性菌サーベイランスについて現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3. 低頻度臨床分離株調査

3-1 安全性

安全性については、収集された 4,133 例から登録不適格、契約違反、安全性未評価等の理由で 101 例が除外され、4,032 例が安全性集計対象症例とされた。安全性集計対象症例 4,032 例における副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 8.3%（336/4,032 例）であり、承認時までの試験における副作用発現率 3.4%（43/1,264 例）と比較し高かった。これについて申請者は以下のように説明した。

本調査において副作用発現率が承認時までの臨床試験と比較して高かった要因は、承認時は副作用と臨床検査値異常変動を別に集計していたためであり、本調査と同様に承認時までのデータを再集計すると、16.9%（214/1,264 例）となり、本調査の副作用発現率は承認時までの試験と比較し高くはなかった。

全領域における器官別大分類別の副作用発現率は、肝胆道系障害 3.5%（143 例）、臨床検査 1.2%（49 例）、皮膚および皮下組織障害 1.1%（43 例）、胃腸障害 0.8%（31 例）、腎および尿路障害 0.7%（28 例）、感染症および寄生虫症 0.5%（19 例）、血管障害 0.4%（16 例）、全身障害および投与局所様態 0.2%（10 例）等であった。主な副作用の種類（5 件以上）は、偽膜性大腸炎 8 件、下痢 16 件、嘔吐 5 件、肝機能異常 113 件、肝障害 23 件、薬疹 12 件、紅斑 5 件、発疹 16 件、腎機能障害 19 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」という。）増加 10 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」という。）増加 11 件、白血球数減少 9 件であった。肝胆道系障害については、添付文書の「重大な副作用」の項に、「肝機能障害、黄疸：肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載して既に注意喚起している。また、承認時に報告されていなかった器官別大分類別の副作用発現率は、感染症および寄生虫症 0.5%（19 例）、血液およびリンパ系障害 0.2%（8 例）、代謝および栄養障害 0.2%（9 例）、心臓障害 0.1%（5 例）、呼吸器、胸郭および縦隔障害 0.2%（7 例）、肝胆道系障害 3.5%（143 例）、腎および尿路障害 0.7%（28 例）及び臨床検査 1.2%（49 例）であり、主な副作用の種類は、肝機能異常 113 件、肝障害 23 件、腎機能障害 19 件、薬疹 12 件、ALT 増加 10 件、AST 増加 11 件であり、臨床検査値異常を伴う副作用が上位を占めていた。本調査で 2 件以上発現している副作用のうち、ブドウ球菌性胃腸炎、ブドウ球菌性肺炎、播種性血管内凝固、心不全、頻脈及び喘息を除き、添付文書の「重大な副作用」または「その他の副作用」の項に記載して既に注意喚起している。

領域別の副作用発現状況は、呼吸器感染症の副作用発現率は 9.5%（232/2,451 例）、尿路感染症は 7.3%（64/876 例）、外科・産婦人科感染症は 5.7%（40/705 例）であり領域別では差がみられた。しかし、発現した副作用は各領域で同様の傾向がみられ、特異的な発現傾向は認められなかった。

なお、安全性集計対象症例から除外された 101 例中 7 例（6.9%）に 11 件の副作用が認められた。内訳は、肝障害が 2 件、肝機能異常、腎機能障害、血小板数減少、全身性皮疹、ALT 増加、AST 増加、頭痛、血管障害、腹部不快感が各 1 件であった。これらについて申請者は、以下のように説明した。いずれも既知・非重篤の副作用であり、転帰は肝障害、ALT 増加、AST 増加各 1 件が未回復、他は軽快または回復であった。いずれも安全性集計対象症例から除外された症例にのみ認められたものではな

く、新たな注意喚起が必要なものではないと考える。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、感染症診断名、感染症重症度、合併症・併存疾患の有無、腎機能障害の有無、腎機能障害の程度、肝機能障害の有無、肝機能障害の程度、アレルギー歴の有無、投薬期間、総投薬量、併用薬の有無、併用薬種類、併用療法の有無において有意差が認められ、安全性に影響を与えると考えられる背景因子をロジスティック回帰解析により、感染症診断名、感染症重症度、敗血症、腎機能障害、肝機能障害、アレルギー歴、併用薬と副作用発現率増加との関連が示唆された。これらについて、申請者は以下のように説明した。

これらの要因の有無別に発現した副作用を確認したが、要因を有する患者において特異的な副作用の発現傾向は認められなかった。また、本剤は腎排泄型薬剤であり、腎機能低下患者では排泄の遅延に伴う血中濃度上昇が認められており、注意が必要である。腎障害のある患者については、添付文書の慎重投与の項に「腎障害のある患者〔高度の腎障害患者では高い血中濃度が持続することがある（「薬物動態」の項参照）。また、塩化ナトリウムを含有するため高ナトリウム血症等の電解質異常を起こすおそれがある〕」を、用法及び用量に関連する使用上の注意の項に「高度の腎障害のある患者には、投与量・投与間隔の適切な調節を行うなど慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）」を記載して既に注意喚起している。併用薬との相互作用については、テオフィリン、アミノフィリン、コリンテオフィリン、フェニル酢酸及びプロピオン酸系 NSAID、ワルファリン及び糖尿病薬との併用の有無別では、フェニル酢酸及びプロピオン酸系 NSAID 併用例で副作用発現率が高かったが、併用症例で発現した副作用は本剤及び NSAID 単独でも認められているものであり、相互作用によるものではないと考えられる。なお、併用症例において痙攣は認められなかった。また、承認時との比較では、安全性に影響を及ぼすと考えられた感染症診断名、感染症重症度、腎機能障害、肝機能障害、アレルギー歴、併用薬のうち、承認時に確認できた感染症診断名、感染症重症度及び併用薬の分布を確認したところ、承認時では呼吸器感染症が 44.5%（562/1,264 例）、重症例が 14.6%（112/766 例；評価項目のない尿路感染症を除く）、併用薬ありの症例が 49.4%（625/1,264 例）であったのに対し、本調査ではそれぞれ 60.8%（2,451/4,032 例）、22.4%（902/4,032 例）、84.6%（3,409/4,032 例）であり、本調査ではこれらの患者背景を有する症例が多かったことも、安全性に影響を及ぼした原因と考えられる。

以上より、安全対策上、現時点で新たな措置を必要とする事項は認められなかった。安全確保措置を適切に行い、使用上の注意に関する注意喚起を図ることで、本剤の安全性は確保できると考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

3-2 有効性

3-2-1 臨床効果

安全性集計対象症例 4,032 例のうち、適応外使用及び臨床効果評価が行われていない 261 例を除外した 3,771 例から実施計画書の選択基準を逸脱又は除外基準や症例取り扱い基準に抵触する症例等 733 例を除外した 2,998 例を臨床効果集計対象症例として臨床効果が評価された。臨床評価は、本剤投与終了時点までの臨床経過（自他覚所見、臨床検査値等）から担当医師が「有効」、「無効」、及び「判定不能」で判定し、「有効」の割合が有効率とされた。また、「全ての疾患領域」として集計することに加

え、感染症診断名から「呼吸器感染症」、「尿路感染症」、「外科・産婦人科感染症」の疾患領域に分け、疾患領域ごとの集計が行われた。

本調査の有効率 79.5% (2,384/2,998 例) は、承認時の 84.7% (853/1,007 例) に比べて低く、特に肺炎の有効率は、本調査が 75.5% (1,045/1,385 例) に対して、承認時が 86.6% (252/291 例) であった。これについて申請者は以下のように説明した。

本調査では 85 歳以上の超高齢者が 15.3% (458/2,998 例) 含まれていたのに対して、承認時の 80 歳以上の高齢者は 6.3% (67/1,060 例) であった。一般に、高齢者では有効性が低下するため、本調査での 85 歳以上の高齢者の割合が高かったことが有効率低下の原因と考えられた。また、投与直前の抗菌薬治療ありの割合は、本調査では 53.1% (1,592/2,998 例)、承認時では 24.2% (257/1,060 例) であった。一般に投与直前の抗菌薬で十分な効果が認められない症例は、感染症状が重症化又は難治化すると言われており、本調査での投与直前の抗菌薬治療ありの割合が高かったことも有効率低下に影響したと考えられる。本調査での有効率の低下は、患者背景の違いによるものと考えられ、現時点では臨床問題ないと判断した。

疾患領域別の有効率は、全領域で 79.5% (2,384/2,998 例)、呼吸器感染症で 75.0% (1,332/1,775 例)、尿路感染症で 89.4% (639/715 例)、外科・産婦人科感染症で 81.3% (431/508 例) であった。呼吸器感染症の適応症別の有効率は、慢性呼吸器病変の二次感染で 75.2% (261/347 例)、肺炎で 75.5% (1,045/1,385 例)、肺膿瘍で 60.5% (26/43 例)、尿路感染症の適応症別の有効率は、腎盂腎炎で 88.6% (379/428 例)、複雑性膀胱炎で 85.9% (122/142 例)、前立腺炎で 95.2% (138/145 例)、外科・産婦人科感染症の適応症別の有効率は、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で 84.7% (100/118 例)、胆嚢炎で 90.9% (40/44 例)、胆管炎で 76.4% (42/55 例)、肝膿瘍で 65.2% (15/23 例)、腹腔内膿瘍で 76.0% (76/100 例)、腹膜炎で 81.6% (111/136 例)、子宮付属器炎で 90.0% (27/30 例) であった。疾患領域別の有効率について、申請者は以下のように説明した。

尿路感染症の適応症別の有効率に有意差が認められたが、いずれも 80% 以上の有効率を示しており、問題はないと判断した。他の感染領域では適応症別の有効率に有意差は認められなかった。

有効性に影響を与えると考えられる要因が安全性と同様に検討され、性別、年齢、診療区分(入院・外来)、感染症診断名、感染症の重症度、敗血症の有無、肝機能障害の有無、投与直前の抗菌薬治療、投薬量 (1 日最大)、投薬期間、総投薬量、併用療法において有効率に有意差が認められ、有効性に影響を与えると考えられる背景因子をロジスティック回帰解析により、全領域では、性別、年齢、感染症診断名、感染症重症度、敗血症、肝機能障害、投薬直前の抗菌薬治療、投与期間及び併用療法、呼吸器感染症では、性別、感染症重症度、投薬直前の抗菌薬療法、投与期間及び併用療法、尿路感染症では、併用療法、外科・産婦人科感染症では、年齢及び感染症重症度とそれぞれ有効性低下との関連が示唆された。これらについて申請者は以下のように説明した。

性別については、男性及び女性の有効率は、それぞれ 77.1% (1,410/1,828 例)、83.2% (971/1,167 例) で、女性が高かった。呼吸器感染症において、呼吸器関連の基礎疾患を有する患者の割合は、男性で 56.9% (675/1,187 例)、女性で 39.1% (229/585 例) であり、基礎疾患の割合の差が性別の有効率に反映したと考えられる。基礎疾患別の有効率をみると、肺気腫は男性で 75.2% (185/246 例)、女性で 88.0% (22/25 例)、肺線維症は、男性で 66.7% (34/51 例)、女性で 78.3% (18/23 例) であった。これらの呼吸器疾患は慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」という。）様の症状を呈し、疾患の重症化に関与すると考えられることから、本剤の効果に影響した可能性が示唆された。年齢については、15 歳以上 65 歳未

満、65 歳以上 85 歳未満、85 歳以上の有効率は、それぞれ 84.1% (765/910 例)、78.6% (1,281/1,630 例)、73.8% (338/458 例) で高齢になるに従い有効率は低くなる傾向であった。これは老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患に伴う感染症の難治化が有効率の低下に関与したと考えられた。感染症診断名別の有効率は、慢性呼吸器病変の二次感染で 75.2% (261/347 例)、肺炎が 75.5% (1,045/1,385 例)、肺膿瘍が 60.5% (26/43 例)、腎盂腎炎が 88.6% (379/428 例)、複雑性膀胱炎が 85.9% (122/142 例)、前立腺炎が 95.2% (138/145 例)、外傷・熱傷および手術創等の二次感染で 84.7% (100/118 例)、胆嚢炎で 90.9% (40/44 例)、胆管炎で 76.4% (42/55 例)、肝膿瘍で 65.2% (15/23 例)、腹腔内膿瘍で 76.0% (76/100 例)、腹膜炎で 81.6% (111/136 例)、子宮付属器炎で 90.0% (27/30 例)、子宮旁結合織炎で 100% (2/2 例) であった。呼吸器感染症において有効率が低い原因は、肺炎の罹患率は高齢になるに従い急激に増加し、85 歳以上の男性では死因第 2 位、90 歳以上の男性では死因第 1 位となる²。臨床効果集計対象症例の約半数を占め最も多い疾患であったことが関与した。肺炎の年齢別の割合でも 65 歳未満で 23.6% (327/1,385 例)、65 歳以上 85 歳未満で 56.3% (780/1,385 例)、85 歳以上で 20.1% (278/1,385 例) と高齢者が大多数を占めている。高齢者の肺炎は、嚥下障害による誤嚥や COPD をもつことが多く、発熱や咳嗽などの自覚症状が軽い割に重症化しやすいこと、抗菌薬の用量設定に注意が必要なこと、病態回復が遅く遷延化しやすいこと、ADL (Activities of Daily Living) の低下を招きやすいことなどから、重症化するとされている³。このように、呼吸器感染症において重症化する症例は、高齢者で割合が多く、そのことが有効性の低下に影響したと考えられる。感染症の重症度別の有効率は、軽症で 88.7% (462/521 例)、中等症で 83.2% (1,561/1,877 例)、重症で 60.0% (357/595 例) であり、重症ほど有効率は低かった。全領域において重症で有効性が低く、重症度は有効性を低下させる主要な要因と考えられる。敗血症の有無については、敗血症有の有効率は 67.0% (246/367 例) で、無の 81.2% (2,136/2,629 例) に比べて低かった。全領域において敗血症ありで有効率が低く、敗血症を原因とする全身状態の悪化が有効率に影響したと考えられる。肝機能障害については、全領域における有効率は、肝機能障害無で 81.8% (1,739/2,126 例)、肝機能障害有で 73.1% (605/828 例) と低く、肝機能障害の程度別の有効率は、軽症で 73.7% (491/666 例)、中等症で 69.8% (97/139 例)、重症で 73.9% (17/23 例) であり、程度が重くなるほど有効率が低下するものではなかった。投与直前の抗菌薬治療の有無別の有効率は、有で 74.7% (1,189/1,592 例)、無で 85.1% (1,160/1,363 例) であり、直前の抗菌薬治療ありの有効率が低かった。感染症重症度別の投薬直前の抗菌薬治療が無効の割合は、軽症で 63.7% (135/212 例)、中等症で 67.0% (663/990 例)、重症で 73.9% (286/387 例) であり、重症度が高いほど前治療の無効の割合が高かった。また、投与期間別の有効率は、3 日以下で 73.8% (175/237 例)、3 日超 7 日以下で 78.0% (1,148/1,472 例)、7 日超 13 日以下で 81.4% (767/942 例)、14 日で 86.7% (169/195 例)、14 日超で 82.2% (125/152 例) であった。本剤の投薬中止・終了理由が不変・悪化とされた症例の割合は、投薬期間 3 日以内で 20.3% (48/237 例)、3 日超 7 日以内で 19.5% (287/1,472 例)、7 日超で 16.2% (208/1,284 例) であった。これは十分な効果が認められない場合は早期に投薬を中止する使用実態が示唆された。併用療法については、全領域において併用療法ありでの有効率 74.3% (719/968 例) が併用療法なし 82.0% (1,665/2,030 例) に比べて低かった。呼吸器感染症領域及び尿路感染症領域の併用療法なしの有効率は、それぞれ 79.1% (1,079/1,364 例)、93.4% (337/361 例)、併用療法ありの有効率は、それぞれ 61.6%

² 「平成 22 年 (2010) 人口動態統計 (確定数) の概況」人口動態統計年報 主要統計表死亡 第 8 表「死因順位 (第 5 位まで) 別にみた年齢階級・性別死亡数・死亡率 (人口 10 万対)・構成割合」(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei10/index.html>)

³ 高橋弘毅 高齢者肺炎と誤嚥性肺炎 北海道医報 2005 ; (1047) : 6-8

(253/411 例)、85.3% (302/354 例) であった。併用療法別の有効率は、呼吸器感染症領域が、人工呼吸器で 48.8% (81/166 例)、透析で 81.3% (13/16 例)、その他 (酸素吸入、酸素療法等) で 68.9% (157/228 例)、尿路感染症領域では、尿路留置カテーテルで 84.2% (261/310 例)、その他の留置カテーテルで 96.3% (26/27 例)、手術で 85.7% (18/21 例)、その他 (導尿等) で 93.1% (27/29 例) であった。併用療法ありでは、なしと比較して全身状態の悪化の程度が大きく有効率に影響したと考えられた。

起炎菌別臨床効果は、臨床効果集計対象症例のうち、起炎菌が検出された 1,070 例を対象として評価された。有効率は、全体で 81.5% (872/1,070 例) であり、単数菌感染で 82.7% (606/733 例)、複数菌感染で 78.9% (266/337 例) であった。単数菌感染症例の有効率の内訳は、グラム陽性菌感染で 72.2% (169/234 例)、グラム陰性菌感染で 87.6% (437/999 例) であり、主な菌種別では、ブドウ球菌属で 66.2% (92/139 例)、肺炎球菌を除くレンサ球菌属で 84.8% (39/46 例)、腸球菌属で 77.6% (38/49 例)、大腸菌で 92.7% (152/164 例)、クレブシエラ属で 86.4% (70/81 例)、インフルエンザ菌で 93.2% (41/44 例)、緑膿菌で 81.0% (81/100 例) であった。複数菌感染症例の有効率は、2 菌種で 79.4% (185/233 例)、3 菌種で 77.5% (62/80 例)、4 菌種以上で 79.2% (19/24 例) であり、起炎菌数に関わらず同程度であった。ブドウ球菌属の有効率について申請者は、ブドウ球菌属 139 株のうち、99 株が黄色ブドウ球菌であり、そのうち 46 株が MRSA と確認された。黄色ブドウ球菌全体に対する有効率 61.6% (61/99 例) のうち、MRSA を除いた有効率は 77.4% (41/53 例) であった。このことから、MRSA がブドウ球菌属に対する有効率の低下の一因と考えられると説明した。

その他の臨床効果としてキノロン系抗菌薬は、 β -ラクタム系薬とは作用機序が異なり交叉耐性を示さないため、 β -ラクタム系薬無効例の選択肢として推奨される一方、キノロン系抗菌薬無効例に対しては β -ラクタム系薬の効果が期待でき、補完関係にあるといわれている⁴。また、キノロン系抗菌薬は、中等症以上の院内肺炎のエンピリック治療薬として推奨されている。そこで本剤の臨床的位置付けを明確にするために、院内肺炎に対する臨床効果、前治療抗菌薬無効症例における臨床効果および本剤無効症例における後治療薬の臨床効果を検討した。その結果、セフェム系薬無効症例やカルバペネム系薬無効症例に対し本剤はそれぞれ 75.7% (389/514 例)、58.7% (172/293 例) の有効率を示した。一方、本剤無効症例に対するセフェム系薬、カルバペネム系薬の臨床効果は、それぞれ 50.5% (56/111 例)、57.8% (130/225 例) であり、 β -ラクタム系薬剤と補完関係にあることが認められた。また、院内肺炎Ⅲ群⁵ (肺炎が中等症以上で危険因子を有する患者及び危険因子の有無に関係なく肺炎が重症と判断される患者)、Ⅳ群⁵ (特殊病態下の患者) の有効率は、それぞれ 63.8% (97/152 例)、74.3% (78/105 例) であり、セフェム系薬の 80.0~84.8%⁶やカルバペネム系薬の 43.8~57.1%⁷と同様、重症例や特殊病態下の患者においても効果が確認された。以上の結果から、本剤はセフェム系薬やカルバペネム系薬と同様の位置づけであり、また、これらの薬剤と補完関係が示されたと申請者は説明した。

3-2-2 細菌学的効果

安全性集計対象症例より適応外使用、本剤投与開始時の細菌学的検査が行われていない症例、起炎菌が検出されていない症例等の 2,446 例を除外した 1,327 例から投薬終了時の細菌学的検査が行われて

⁴ 河野茂ほか、ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼吸器感染症に対する注射用 ciprofloxacin とカルバペネム系薬の臨床成績の比較、日本化学療法学会雑誌 2000;52:309-317.

⁵ 日本呼吸器学会「院内肺炎ガイドライン」成人院内肺炎診療の基本的考え方 2002.

⁶ 齋藤厚、大坪一之、小林一雄、院内肺炎に対する cefepime の有効性に関する市販後調査、化学療法の領域 2008;24:596-602.

⁷ 河野茂、渡辺彰、松島敏春、院内肺炎研究会、全国多施設での院内肺炎の実態と初期治療における meropenem の位置づけ、日本化学療法学会雑誌 2006;54:453-464.

いない症例、検体が適切でない症例等 949 例を除外した 378 例が細菌学的効果集計対象症例とされ、実施計画書の判定基準に基づき細菌学的効果が評価された。各集計対象を、全領域として集計することに加え、感染症診断名から呼吸器感染症、尿路感染症、外科・産婦人科感染症の疾患領域に分け、疾患領域ごとの集計が行われた。なお、全体に占める主な起炎菌の検出頻度は、大腸菌が 15.1% (57 例)、ブドウ球菌属が 13.2% (50 例)、緑膿菌が 9.8% (37 例) であった。投薬前検出症例数ではモルガネラ・モルガニーが、起炎菌別臨床効果では、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、プレボテラ属が評価に必要な基準症例数に達しなかった。

細菌学的効果は、本剤投与前及び投与終了時の細菌学的検査結果から、実施計画書の判定基準に基づき「消失」、「減少または一部消失」、「菌交代」、「存続・不変」及び「判定不能」で判断し、「消失」、「菌交代」を消失判定とし、症例数に占める消失率が算出された。

細菌学的効果集計対象症例における消失率は、全領域で、68.0% (257/378 例)、そのうち、単数菌感染の消失率は、73.2% (180/246 例)、複数菌感染では、58.3% (77/132 例) であり、その内訳は 2 菌種で 63.3% (57/90 例)、3 菌種で 48.5% (16/33 例)、4 菌種以上で 44.4% (4/9 例) であった。疾患領域別での消失率は、呼吸器感染症で 55.1% (97/176 例)、尿路感染症で 85.3% (139/163 例)、外科・産婦人科感染症で 53.8% (21/39 例) あった。

菌の消長は、本剤投与前及び投薬終了時の細菌学的検査結果から、「消失」、「存続」で判定し、株数に占める「消失」の割合から消失率が算出された。全領域の消失率は 75.1% (419/558 株) であり、グラム陽性菌で 63.5% (134/211 株)、グラム陰性菌で 82.1% (285/347 株) であった。主な菌種における消失率は、ブドウ球菌属で 51.9% (54/104 株)、肺炎球菌を除くレンサ球菌属で 64.3% (27/42 株)、腸球菌属で 78.9% (30/38 株)、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリスで 100% (12/12 株)、大腸菌で 90.2% (74/82 株)、シトロバクター属で 100% (10/10 株)、クレブシエラ属で 94.7% (36/38 株)、エンテロバクター属で 84.6% (11/13 株)、セラチア属で 78.6% (11/14 株)、プロテウス属で 86.4% (19/22 株)、プロビデンシア属で 90.0% (9/10 株)、インフルエンザ菌で 86.4% (19/22 株)、緑膿菌で 57.9% (44/76 株)、バクテロイデス属で 90.0% (9/10 株) であった。

申請者は以上の成績に基づき、本調査を承認時までの成績を比較し、以下のように説明した。

全体の細菌学的効果は、本調査が 68.0% (257/378 例)、承認時が 75.5% (562/744 例) であり、有意差が認められた。単菌種感染での本調査及び承認時の有効率はブドウ球菌属では本調査 44.0% (22/50 例)、承認時 78.7% (48/61 例) (以下、同順) 大腸菌では 89.5% (51/57 例)、100% (63/63 例)、インフルエンザ菌では 78.6% (11/14 例)、97.7% (42/43 例) で有意差が認められた。複数菌種感染は本調査が 58.3% (77/132 例)、承認時が 66.9% (192/287 例) で有意差は認められなかった。本調査及び承認時におけるブドウ球菌属の MRSA が占める割合はそれぞれ 42.0% (21/50 例)、21.0% (13/62 例) であり、これらの消失率はそれぞれ 19.0% (4/21 例)、58.3% (7/13 例) であった。MRSA 以外のブドウ球菌属の消失率は、本調査では 62.1% (18/29 例)、承認時では 83.7% (41/49 例) であり、特に MRSA の消失率が承認時に比べ低かったことが、ブドウ球菌属の消失率低下に影響したと考える。また、大腸菌は承認時までの成績では 100% と高い消失率を示しており、本調査においても 89.5% の消失率を保っていること、インフルエンザ菌については、本調査における検出例数が少なかったことや本剤投与後も菌が存続した 3 例のうち 2 例は臨床効果が有効であり、菌量もそれぞれ減少していることから、有意差は認められたものの問題はないと考える。

以上のことから承認時に検出株数が少なかったモラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、シトロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、アシネトバクター属、プレボテラ属の低頻度臨床分離株について、本調査で収集した菌株の効果が評価され、いずれの菌種も菌の消長、検出症例の臨床効果、本剤に対する感受性において、他の適応菌種と同程度であり、有効性が期待できる効果があった。

機構は、申請者の説明を了承し、低頻度臨床分離株調査における、臨床効果及び細菌学的効果について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. レジオネラ調査

4-1 安全性

安全性集計対象症例 54 例における副作用発現率は 13.0%（7/54 例、8 件）であった。承認時までの副作用発現率は 16.9%（214/1,264 例）であり、本調査の副作用発現率は承認時までの試験と比較し高くはなかった。発現した副作用は、肝機能異常 2 件、薬疹、中毒性皮疹、発疹、腎機能障害、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加各 1 件であった。レジオネラ調査の安全性について申請者は、以下のように説明した。

副作用は 7 例に認められたが、いずれも「使用上の注意」から予測できるものであった。また、承認時に安全性が懸念されていた高齢者、14 日を超える長期投薬症例及び他剤併用症例で副作用が多く発現する傾向は認められず、安全性においても問題は認められなかった。

4-2 有効性

4-2-1 臨床効果

有効性集計対象は、安全性集計対象症例 54 例のうち、担当医師が臨床効果を判定不能と評価した 3 例を除外した臨床効果集計対象症例 51 例とされた。臨床評価は、自他覚所見及び臨床検査値の推移より、本剤投与終了時に担当医師が「有効」、「無効」、及び「判定不能」で判定し、「有効」の割合を有効率として算出され、臨床効果集計対象症例での有効率は 96.1%（49/51 例）であった。「無効」とされた 2 症例は、いずれも 65 歳以上の男性、感染症の重症度は重症、本剤の 1 日投薬量は 1,000mg であった。

4-2-2 細菌学的効果

臨床効果集計対象症例 51 例のうち、細菌学的検査結果のない（レジオネラ菌が検出されない）等の 43 例を除外した 8 例が細菌学的効果集計対象症例とされた。

細菌学的効果は、調査票に記入された細菌学的検査結果より「消失」、「減少または一部消失」、「菌交代」、「存続」及び「判定不能」に分類された。消失率は、細菌学的効果集計対象症例に占める「消失」及び「菌交代」の割合から算出され、消失率は 7/8 例（単数菌感染 6/6 例、複数菌感染 1/2 例）であった。また、レジオネラ菌の消長は、レジオネラ菌の細菌学的検査結果より、「消失」、「存続」に分類され、消失率は、消長が明らかな株数に占める「消失」の割合から算出した。レジオネラ菌の消失率は 7/8 株であった。

臨床効果及び細菌学的効果について、申請者は以下のように説明した。

有効率は 96.1%（49/51 例）であり、重症のレジオネラ肺炎に対しても 92.0%（23/25 例）の有効率を

示した。本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる抗菌薬、副腎皮質ホルモン剤及びシベレスタットナトリウムを併用していない症例での有効率は 100% (12/12 例) であり、本剤単独投与でも高い有効率を示した。症例数が少ないものの細菌学的効果の消失率は 7/8 例、レジオネラ菌の消長では 7/8 株と消失率は良好であり、十分な有効性を認められた。使用実態下において、本剤はレジオネラ肺炎に対して有効性に問題はないことを確認した。

機構は、申請者の説明を了承し、レジオネラ肺炎に対する安全性及び有効性において、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、特定使用成績調査の低頻度臨床分離株調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。これらについて申請者は以下のように説明した。

小児（15 歳未満）：本剤は小児に対して禁忌であるが、1 例が収集され、有害事象は認められなかった。有効性については、感染症状が乏しいため、「判定不能」と判定されている。

高齢者（65 歳以上 85 歳未満）、超高齢者（85 歳以上）：65 歳以上 85 歳未満の高齢者は 2,159 例、85 歳以上の超高齢者は 617 例が収集された。安全性については、高齢者での副作用発現率は 8.4% (181/2,159 例)、超高齢者は 7.9% (49/617 例)、非高齢者は 8.5% (106/1,252 例) であり、副作用発現率に差は認められなかった。器官別大分類別の主な副作用は、非高齢者では肝胆道系障害 3.8% (47/1,252 例)、臨床検査 1.5% (19/1,252 例)、皮膚および皮下組織障害 1.1% (14/1,252 例)、高齢者では、肝胆道系障害 3.5% (96/2,776 例)、臨床検査 1.1% (30/2,776 例)、皮膚および皮下組織障害 1.0% (29/2,776 例)、そのうち 85 歳以上の超高齢者では肝胆道系障害 2.9% (18/617 例)、腎および尿路障害 1.3% (8/617 例)、胃腸障害 1.0% (6/617 例) であった。高齢者のみに認められた副作用は精神障害 0.04% (1/2,776 例) 及び呼吸器、胸郭および縦隔障害 0.3% (7/2,776 例) のみであった。高齢者及び超高齢者の副作用発現率は非高齢者と比較して高くはなく、発現した副作用の種類にも大きな違いはなかった。年齢別の重篤な副作用の割合は、非高齢者 7.9% (10/126 件)、高齢者 13.3% (28/210 件)、超高齢者 20.6% (14/68 件) と超高齢者では重篤な副作用の発現が多かった。これについて申請者は、超高齢者で発現した重篤な副作用は、異物誤嚥、息詰まり、ブドウ球菌性肺炎（MRSA 肺炎）など加齢による影響が大きいと考えられるものや、心疾患、肝疾患、腎疾患など基礎疾患の悪化を伴っているため本剤との因果関係の判定が困難な症例が約半数を占めていたと説明した。

有効性については、年齢別有効率は、15 歳以上 65 歳未満が 84.1% (765/910 例)、65 歳以上 85 歳未満が 78.6% (1,281/1,630 例)、85 歳以上が 73.8% (338/458 例) であり、3 層間で有意差が認められた。これについて申請者は、以下のように説明した。高齢者においては、一般に、基礎疾患や免疫能低下のため、感染症が難治化することが知られており⁸、本剤特有のものではないと考えられた。

妊産婦：本剤は妊婦に対しては禁忌であるが、妊婦での使用例を 2 例収集されたが、いずれの症例でも有害事象は認められなかった。1 例は中絶術、他の 1 例は、原疾患が子宮外妊娠（左卵管妊娠）の

⁸ 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

患者であり腹腔鏡下左卵管切除術が施行された。以上のとおり妊娠を継続していないことから出産、出生児に対する追跡調査は実施されていない。

腎機能障害を有する患者：腎機能障害を有する患者として 1,002 例が収集された。腎機能障害ありの副作用発現率は 11.6% (116/1,002 例) であり、腎機能障害なしの 7.2% (214/2,964 例) に比べて高かった。腎機能障害ありで副作用発現率が高くなった器官別大分類別の副作用は、感染症および寄生虫症、神経系障害、呼吸器、胸郭および縦隔障害、腎および尿路障害であり、腎機能障害ありのみに認められた副作用は血液およびリンパ系障害 6 例であった。血液およびリンパ系障害については、いずれも基礎疾患・合併症・併存疾患や併用薬剤の影響が疑われたこと、本剤の血中濃度が上昇する高度の腎機能障害を有する症例がなかったこと等、本剤と腎機能障害との関連は明確ではなかった。また、本剤の血中濃度上昇により発現が懸念される中枢神経系障害は、腎機能障害ありで脳血管障害、痙攣及び運動障害、腎機能障害なしで精神症状、頭痛が各 1 件認められた。中枢神経系障害について、本剤と腎機能との関連は明確ではなかった。腎機能障害の程度別の副作用発現率は、正常 7.2% (214/2,964 例)、軽度異常 11.9% (93/783 例)、中等度異常 11.6% (18/155 例)、高度異常 7.8% (5/64 例) であり、腎機能障害の程度と副作用発現率に一定の傾向は認められなかった。

腎機能障害有無別の有効率は、腎機能障害なしが 81.0% (1,803/2,226 例)、ありが 74.3% (542/729 例) であり、有意差が認められた。また、腎機能障害の程度別の有効率は正常では 81.0% (1,803/2,226 例)、軽度異常が 74.4% (439/590 例)、中等度異常が 73.7% (73/99 例)、高度異常が 75.0% (30/40 例) であった。高度異常の有効率が中等度異常に比較して高いことや、交絡因子が影響したことが考えられ、腎機能障害を有する患者では有効率は低下しないものと考えられた。

肝機能障害を有する患者：肝機能障害を有する患者として 1,124 例が収集された。肝機能障害ありの副作用発現率は 10.5% (118/1,124 例) であり、肝機能障害なしの 7.5% (213/2,839 例) に比べて高かった。肝機能障害ありで発現した器官別大分類別の主な副作用は、肝胆道系障害、皮膚および皮下組織障害であったが、肝機能障害ありのみに認められた副作用はなかった。有効性については、低頻度臨床分離株調査の 3-2-1 臨床効果の項参照。

長期使用患者：本剤の投与期間は原則として 14 日以内と添付文書に明記されているが、投与期間が 14 日を超えた症例が長期に使用した症例として 200 例収集された。長期使用患者の副作用発現率は 13.0% (26/200 例) であり、非長期使用患者の副作用発現率 8.1% (310/3,822 例) と比較して高かった。長期使用患者のより詳細な投与期間別の副作用発現率は、14 日超 21 日以下で 12.3% (21/171 例)、21 日超で 17.2% (5/29 例) であり、長期使用患者では投与期間が長くなると副作用発現率の増加が認められた。長期使用患者で発現した器官別大分類別の主な副作用では、投与期間別で発現した副作用の種類に大きな差はなかった。また、14 日を超えた症例のみに認められた副作用は、肝炎 2 件、真菌感染 1 件、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌検査陽性 1 件であった。長期使用患者に発現した副作用に、本剤の蓄積性を疑う重大なものはなかったものの、一般的に、抗菌薬を長期使用した際に起きるといわれている菌交代症（真菌感染）が発現しており、添付文書に記載しているとおり、本剤の長期使用は推奨するものではないと考える。なお、本剤の長期使用に関する注意喚起は、添付文書の「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に、「本剤の使用に際しては、投与開始後 3 日を目安として継続投与が必要か判定し、投与中止又はより適切な他剤に切り替えるべきか検討を行うこと。更に、本剤の投与期間は、原則として 14 日以内とすること。」と記載している。有効性については、臨床効果集計対象症例の有効率は、長期使用患者で 82.2% (125/152 例) であり、非長期使用患者の 79.4% (2,259/2,846

例)と同様であった。非長期使用者のより詳細な投与期間の有効率は3日以下が73.8%(175/237例)、3日超7日以下が78.0%(1,148/1,472例)、7日超13日以下が81.4%(767/942例)、14日が86.7%(169/195例)、14日超が82.2%(125/152例)であった。また、投与期間が14日を超えた長期使用者152例における、14日超21日以下の有効率は82.3%(107/130例)、21日超が81.8%(18/22例)であった。長期使用と非長期使用の有効率に差は認められなかった。

以上の結果から申請者は、特別な背景を有する患者のうち、腎機能障害あり及び肝機能障害ありにおいて、障害なしの患者より副作用発現率が高かったが、副作用の発現傾向は障害なしと比べ大きな違いは認められなかった。また、副作用発現頻度に差は認められず、高い有効率を示したことから、現時点で新たな措置を講ずる必要はないと判断し、今後も情報収集に努めると説明した。

機構は、申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者の安全性と有効性に問題はないと判断した。

6. 副作用及び感染症

6-1 副作用・感染症の発現症例状況

再審査期間中に機構に報告された副作用症例は、特定使用成績調査61例71件、自発報告328例405件、合計389例476件であった。使用上の注意から予測できる(既知)副作用は、270例304件、使用上の注意から予測できない(未知)副作用は、133例172件であった(重複を含む)。なお、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成23年10月25日までに感染症報告はなかった。

使用上の注意から予測できる(既知)重篤な副作用は251例248件であり、転帰は、回復又は軽快224件、未回復39件、後遺症13件、不明8件であった。主な副作用は、低血糖症38件、肝機能異常28件、血小板数減少21件、痙攣20件であった。これらについて申請者は、以下のように説明した。

これらの副作用については使用上の注意「重大な副作用」の項へ記載を行っており、また、発生傾向の著しい変化等は認められなかったことから、現時点では新たな措置は不要と判断した。

使用上の注意から予測できない(未知)重篤な副作用は115例151件であり、転帰は、回復又は軽快66件、未回復10件、後遺症4件、死亡60件、不明11件であった。5件以上集積された副作用は、貧血5件、発疹等7件(薬疹3件、発疹2件、丘疹、中毒性皮疹各1件)、発熱等5件(発熱4件、高熱1件)であった。これらについて申請者は、以下のように説明した。

未知・重篤な副作用のうち、使用上の注意の「重大な副作用」に記載を行っているが、転帰が死亡のため未知と判定した症例は28例37件であった。また、使用上の注意「その他の副作用」に記載を行っているが重篤症例のため未知と評価した症例は36例39件であった。貧血については、基礎疾患(特発性血小板減少性紫斑病、貧血、播種性血管内凝固)、併用薬の影響が疑われ、いずれも本剤との関連が明確な症例ではなかった。未回復2例(基礎疾患による死亡)、転帰不明1例を除く2例では鉄剤投与のみで回復しており、「重大な副作用」の項で注意喚起すべきと考えられる報告はなかった。発疹等については、いずれも本剤投与後に発現しているものの、回復、軽快しており、「重大な副作用」の項で注意喚起すべきと考えられる報告はなかった。なお、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)については、平成15年12月に使用上の注意「重大な副作用」の項に追記している。発熱等については、1例は中毒性表皮壊死融解症を伴うものと

考えられ、他はいずれも本剤との関連は低いと考えられた。悪性高熱のような「重大な副作用」の項で注意喚起すべき報告はなかった。これら以外の副作用については、集積症例数が少なく、現時点では新たな措置は不要と判断した。

6-2 未知の副作用・感染症の発現状況

使用上の注意から予測できない副作用（非重篤を含む）は 133 例 172 件であった。未知・非重篤な副作用は 18 例 21 件であり、転帰は回復又は軽快 20 件、不明 1 件であった。これらについて申請者は、特に集積件数の多い副作用はなく、現時点での新たな措置は不要と判断したと説明した。

なお、再審査期間終了後から平成 23 年 10 月 25 日までに、機構に報告された重篤な副作用は 18 例 33 件であり、そのうち現在の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 8 例 17 件であった。転帰は、全 33 件で回復 11 件、軽快 5 件、未回復 3 件、後遺症 2 件、死亡 10 件、不明 2 件で、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用では、軽快 2 件、未回復 2 件、後遺症 2 件、死亡 10 件、不明 1 件であった。重篤な副作用別で特に発現件数の多いものはみられなかった。また、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は、重複感染、播種性血管内凝固、汎血球減少症、痙攣（痙攣は重大な副作用に記載があるが発熱に伴うもののため未知とした）、心肺停止、心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、皮膚壊死、皮膚潰瘍、死亡が各 1 件、重大な副作用に記載があるが転帰死亡のため未知とした副作用では、ショック、腎機能障害、腎不全、腎尿細管壊死、血小板数減少が各 1 件、その他の副作用に記載があるが重篤症例のため未知とした副作用は発熱 1 件であった。また、未知・非重篤な副作用は尿異常の 1 件のみであった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、今後も情報収集が必要であると判断した。

7. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成 23 年 10 月 25 日までに、相互作用による情報はなかった。

8. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、平成 21 年 10 月に大韓民国で承認されたが、薬価取得が出来なかったため、平成 23 年 10 月 25 日現在で販売はされていない。その他の国において、承認、販売されていない。

再審査期間中に、国内における安全性及び有効性に関する措置は報告されなかった。

海外における措置として、類薬のフルオロキノロン系抗菌薬に対する措置として 1 件が機構に報告された。米国 FDA は全身投与用フルオロキノロン系抗菌薬による腱炎および腱断裂に対する警告強化の措置が平成 20 年 7 月に行われた。これについて申請者は、以下のように説明した。

本剤について、現在までに腱障害の副作用は 1 件の集積のみである。また、使用上の注意「重大な副作用」の項には「アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害」の記載を行い、注意喚起を行っているため、新たな措置を講じる必要はないと考える。現行添付文書のまま、今後の関連情報の収集に努める。

再審査終了後から平成 23 年 10 月 25 日までに、本剤に関連する海外措置報告が 2 件あった。申請者は以下のように、説明した。

一つは、EMA でフルオロキノロン系抗菌薬による QT 間隔延長の発現を防止するために、リスクのレベルを 3 段階に分類し、各レベルのリスクに応じ、予防、軽減のため製品概要及びパッケージ・リーフレットに注意を喚起するための記載をするように勧告した外国措置である。後に、ドイツの規制当局 BfArM においてもこれに準じた措置が行われた。本剤は海外で販売されていないため、対象薬剤に含まれていない。本剤はこれまでに心電図 QT 延長の重篤症例が 1 例あるが、本剤との関連は低いと判断している。以上より、現時点において「使用上の注意」の改訂等の措置は必要ないと判断した。

もう 1 件は、FDA の MedWatch による「安全性に関する表示変更（平成 23 年 2 月）」において、フルオロキノロン製品のラベリングの重症筋無力症の悪化に関連した表示が変更になった。『枠囲み警告』には、「フルオロキノロン製品は、重症筋無力症患者の筋力低下を悪化させる恐れがあるため、重症筋無力症の既往歴のある患者にフルオロキノロン製品の使用は避けること。」、また、『警告及び使用上の注意』には、重症筋無力症の悪化の項に「フルオロキノロンは神経筋遮断作用があり、重症筋無力症の筋力低下を悪化させるおそれがある。重症筋無力症患者においてフルオロキノロンの使用に関連した死亡及び換気補助の必要などの市販後重篤有害事象が報告されている。重症筋無力症の既往歴のある患者にフルオロキノロン製品の使用は避けること。」を記載することが勧告された。対象薬剤に本剤は含まれておらず、本剤は、これまでに「重症筋無力症の悪化」の症例は入手していない。これに関しては、平成 22 年 8 月 10 日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課の事務連絡に従い、重症筋無力症の患者への投与について使用上の注意の「慎重投与」及び「副作用」「重大な副作用（類薬）」の項に追記を行っている。以上のことから、現時点において「使用上の注意」の改訂等の措置は必要ないと判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の措置について現時点で直ちに対応が必要な特段の問題はないと判断した。

9. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告した研究報告は安全性に関する 1 報であり、申請者は以下のように説明した。

本剤の高用量での忍容性及び薬物動態を確認する目的で実施したされた臨床試験において、有害事象が認められた。本剤高用量の臨床試験でみられた注射部位の有害事象は、投与液濃度が 1.0% と市販製剤の 0.5%（500mg/100mL）を超える濃度で実施したことにより発現したものと考えられたため、臨床試験を中止した。この結果を受けて、市販製剤濃度（0.5%）と同じ濃度で再度高用量の臨床試験（1 日 2000mg 投与）を実施したが、従来の投与量である 1 日 1000mg 以下と比べて注射部位の有害事象の発現率が高かったことから、平成 22 年 7 月 23 日に 1000mg 製剤の追加承認を取得した際に、添付文書の「使用上の注意」の改訂を行った。また、注射部位の有害事象については、現在特定使用成績調査の重点調査項目として確認中だが、報告件数も少なく現在まで特に問題は認められていない。したがって、現時点での更なる措置は不要と判断した。

再審査期間終了後から平成 23 年 10 月 25 日まで、新たな研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承するものの、今後も引き続き公表論文等からの情報を収集し、必要に応じて適宜医療現場に情報提供する必要があると考える。

10. 承認条件

再審査対象の効能・効果の承認時において以下の承認条件が付されている。

レジオネラ肺炎を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬剤相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告すること。

承認条件への対応について申請者は以下のように説明した。

レジオネラ肺炎に対する臨床効果は、96.1%（49/51 例）と高い有効率を示し、重症症例に対しても92.0%（23/25 例）の有効率を示した。本剤の有効性に影響を及ぼすと考えられる抗菌薬、副腎皮質ホルモン剤及びシベレスタットナトリウムを併用していない症例での有効率は100%（12/12 例）であり、本剤単独投与でも高い有効率を示した。症例数が少ないものの細菌学的効果の消失率は7/8 例、レジオネラ菌の消長では7/8 株と消失率は良好であり、十分な有効性が認められた。安全性については、副作用は7 例（13.0%）に認められたが、いずれも「使用上の注意」から予測できるものであった。また、承認審査時に安全性が懸念されていた高齢者、14 日を超える長期投薬症例及び他剤併用症例で副作用が多く発現する傾向は認められず、安全性においても問題は認められなかった。以上より、使用実態下において、本剤はレジオネラ肺炎に対して有効性及び安全性ともに問題はないことを確認した。

機構は、今回実施された調査内容等を踏まえ、今回の再審査対象効能・効果に係る承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上