

## 再審査報告書

平成 24 年 3 月 19 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	スオード錠 100
有効成分名	プルリフロキサシン
申請者名*	Meiji Seika ファルマ株式会社
承認の 効能・効果	<p>適応菌種 本剤の活性本体（ulifloxacin）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、赤痢菌、サルモネラ属（チフス菌、パラチフス菌を除く）、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、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、ペプトストレプトコッカス属</p> <p>適応症 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、コレラ、子宮内感染、子宮付属器炎、麦粒腫、中耳炎、副鼻腔炎</p>
承認の 用法・用量	<p>通常、成人に対して、プルリフロキサシンとして 1 回 264.2mg（活性本体として 200mg）を 1 日 2 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 回用量は 396.3mg（活性本体として 300mg）を上限とする。</p> <p>肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染には、プルリフロキサシンとして 1 回 396.3mg（活性本体として 300mg）を 1 日 2 回経口投与する。</p>
承認年月日 承認事項 一部変更 年月日	<p>1. 平成 14 年 10 月 8 日</p> <p>2. 平成 17 年 2 月 14 日：医療用医薬品再評価結果（平成 16 年 9 月 30 日付薬食審査発第 0930006 号）による「効能・効果」、「用法・用量」の適応菌種、適応症の読み換え</p> <p>3. 平成 19 年 4 月 1 日：新有効成分含有医薬品の再審査期間について（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）による再審査期間の 2 年間延長</p>
再審査期間	8 年
備 考	* 平成 23 年 4 月 1 日：明治製菓株式会社は Meiji Seika ファルマ株式会社に社名変更された。

### 1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、スオード錠 100（以下「本剤」という。）について、製造販売後の使用実態下における（1）未知の有害事象、（2）使用実態下での有害事象の発生状況、（3）安全性・有効性に影響を与えると考えられる要因の 3 点について問題点、疑問点等を把握すると共に、特定使用成績調査及び製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討することを目的として実施された。3 年間に連続調査方式にて実施され、目標症例数は安全性解析対象症例として 3,000 例とし、平成 16 年 1 月より 3 年間で 510 施設より 4,034 例（安全性解析対象症例 3,076 例、臨床効果解析対象症例 2,877 例）の症例が収集された。

また、特定使用成績調査として、本剤の適応菌種における感受性の経年変化を隔年毎に 3 回<sup>1</sup>、医療機関の臨床分離株より調査し、感受性の推移について検討することを目的に「感受性調査」が実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

<sup>1</sup> 第 1 回：実施医療機関数：5 菌株収集：平成 16 年 1 月～平成 16 年 5 月 測定：平成 16 年 8 月～平成 17 年 4 月  
第 2 回：実施医療機関数：6 菌株収集：平成 17 年 12 月～平成 18 年 5 月 測定：平成 17 年 12 月～平成 19 年 7 月  
第 3 回：実施医療機関数：7 菌株収集：平成 19 年 12 月～平成 20 年 5 月 測定：平成 20 年 6 月～平成 21 年 2 月

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1. 安全性

安全性解析対象症例 3,076 例<sup>2</sup>における副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 1.0%（31/3,076 例）であり、承認時までに実施された試験における副作用発現率 9.2%（270/2,936 例）と比較して高くなかった。

本調査での器官別大分類別における主な副作用発現率は胃腸障害 0.5%（14/3,076 例）、皮膚および皮下組織障害 0.2%（7/3,076 例）、神経系障害 0.1%（3/3,076 例）、一般・全身障害および投与部位の状態、臨床検査、及び代謝および栄養障害が各 0.07%（2/3,076 例）、肝胆道系障害、筋骨格系および結合組織障害、及び腎および尿路障害が各 0.03%（1/3,076 例）であり、承認時と比較し、本調査において著しく発現率が増加した副作用は認められなかった。また、発現件数の多かった副作用の種類は下痢 10 件、次いで悪心及び発疹が各 3 件、倦怠感及びそう痒症が各 2 件であった。発現した副作用の重篤性はいずれも非重篤であり、転帰は「不明」7 件を除きすべて「回復」または「軽快」していた。なお、安全性解析対象除外症例には副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす患者背景要因として、性別、妊娠有無、年齢、受診区分、使用理由、疾患領域、投与前重症度、罹病期間、合併症有無、合併症肝障害有無、合併症腎障害有無、既往歴有無、アレルギー歴有無、喫煙歴有無、飲酒歴有無、直前抗菌薬有無の 16 項目について、また治療要因として併用薬有無、最大 1 日投与量、1 日投与回数、総投与量、総投与期間の 5 項目、計 21 項目について検討された。その結果、「受診区分」、「直前抗菌薬有無」、「併用薬有無」、「総投与量」、「総投与期間」及び「年齢（連続量）」における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について申請者は以下のように説明した。

「受診区分」について、「入院・外来」[4.8%（2/42 例）]及び「入院」[2.6%（4/156 例）]の患者では「外来」[0.9%（25/2,878 例）]に比べ副作用発現率が高かったが、これらの患者では「外来」患者と比較して詳細な症状観察が可能であり、副作用が検出される機会が多くなると推察されることから、副作用発現率が高くなったと考えられる。

「直前抗菌薬有無」について、直前抗菌薬「有」の副作用発現率 2.9%（13/443 例）が「無」の 0.7%（18/2,633 例）より高かった。しかしながら、副作用発現症例数が少ないため、その理由を見出すことはできなかった。また、直前抗菌薬の有無に関わらず発現率が高かった胃腸障害を含め、発現した副作用の種類に大差はなく、直前抗菌薬の有無によって副作用発現状況に特徴的な傾向は認められなかった。

「併用薬有無」について、併用薬「有」の副作用発現率 1.5%（27/1,832 例）が「無」の 0.3%（4/1,244 例）より高かった。併用薬内識別の副作用発現率は「滋養強壮薬」5.0%（1/20 例）が最も高く、次いで「アレルギー用薬」2.2%（7/320 例）、「感覚器官用薬」2.1%（2/97 例）の順であった。「滋養強壮薬」では症例数が 20 例と少ないため、また「アレルギー用薬」及び「感覚器官用薬」では副作用発現率が低いため、併用薬「有」での副作用発現率が高かった理由を見出すことはできなかった。また、併用薬「有」では下痢、発疹が多く認められたが、これらは併用薬「無」でも認められており、発現した副作用の種類に大差はなく、併用薬の有無によって副作用発現状況に特徴的な傾向は認められなかった。

「総投与量」及び「総投与期間」については、副作用発現症例では初発の副作用発現までの「投与量」及び「投与期間」で集計しているため、本剤は投与初期に副作用が多く発現することから、投与量が少ない或いは投与期間が短いカテゴリーでの副作用発現率が高くなったと考えられた。

「年齢（連続量）」について、各年齢区分の副作用発現率において、「15 歳以上、25 歳未満」が 2.1%（5/234 例）、「25 歳以上、35 歳未満」が 1.2%（6/485 例）、「35 歳以上、45 歳未満」が 2.1%（9/428 例）と、他の年齢区分 {例：「45 歳以上、55 歳未満」[0.5%（2/367

<sup>2</sup> 調査票回収症例数 4,034 例から計 958 例（契約期間外または登録期間外に投与開始 20 例、契約例数超過 5 例、未登録 1 例、登録対象外 5 例、重複症例 6 例、初回以降来院せず 928 例、直前薬に本剤あり 1 例、有害事象有無「不明」2 例；除外理由の重複あり）が除外された。なお、有害事象が認められた症例は安全性解析対象症例とされた。

例) ]、「55歳以上、65歳未満」[0.4% (2/516例)]}と比較して比較的若年層で副作用発現率が高かった。しかしながら、「85歳以上、95歳未満」において副作用発現率は2.2% (2/90例)と最も高く、また「15歳未満」では副作用は発現していない(0/18例)こと、及び、副作用発現状況に年齢区分による偏りはなく、特徴的な傾向は認められなかったことから、特に年齢が低くなるほど副作用発現率が高くなる傾向は特に認められなかったと考える。

また、その他の背景因子についても検討したが、これらについては現時点で対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

さらに、本剤の添付文書において併用禁忌及び注意として使用上の注意に記載されている非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)併用時の副作用発現状況についても検討された。本調査における安全性解析対象症例3,076例のうちNSAIDs併用症例は536例<sup>3</sup>であった。そのうち併用禁忌NSAIDs併用症例は3例であったが、いずれも貼付剤の局所使用であり、経口薬が使用された症例はなく、この3例に副作用は認められなかった。また、NSAIDs併用症例536例のうち副作用は11例12件に発現し、副作用発現率は2.1%(11/536例)であったが、NSAIDsの併用による痙攣及び痙攣を疑わせる副作用の発現は認められなかった。したがって、NSAIDs併用に関する注意喚起について現時点でさらなる対応が必要な特段の問題点は認められなかった。

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た。本調査でのNSAIDs併用例に安全性上の問題は認められなかったものの、併用禁忌NSAIDsを含め、NSAIDs併用に関する注意喚起は引き続き行う必要があると考える。

## 2-2. 有効性

### 2-2-1. 臨床効果

臨床効果については、2,877例<sup>4</sup>が臨床効果解析対象症例とされ、有効性の判定は、医師の主観的評価により「有効」、「無効」の2段階及び「判定不能」の2段階3区分で判定し、「有効」を有効症例として集計された。なお、本調査においては「疾患領域」ごとの検討も実施された。

本調査における有効率は94.9%(2,729/2,877例)であり、承認時<sup>5</sup>の有効率87.0%(2,003/2,303例)と比較して高かった。疾患領域別の有効率は、「胆道感染症」100%(12/12例)及び「産婦人科領域感染症」100%(21/21例)が最も高い有効率を示し、最も低い有効率であった「皮膚科領域感染症」でも93.2%(261/280例)であり、いずれの疾患領域においても90%以上の有効率を示した。また、使用理由別の有効率では、「肛門周囲膿瘍」85.7%(6/7例)及び「肺炎」84.6%(110/130例)、並びに使用された症例がなかった「コレラ」及び「麦粒腫」を除き、90%以上の有効率を示した。

有効性に影響を及ぼす患者背景要因として、性別、年齢、受診区分、投与前重症度、罹病期間、合併症有無、合併症肝障害有無、合併症腎障害有無、既往歴有無、アレルギー歴有無、喫煙歴有無、飲酒歴有無、直前抗菌薬有無の13項目について、また治療要因として併用薬有無、最大1日投与量、1日投与回数、総投与量、総投与期間の5項目、計18項目について検討された。その結果、『外科領域感染症』の「投与前重症度」、『呼吸器感染症』の「受診区分」、「投与前重症度」、「合併症腎障害有無」、「既往歴有無」、『尿路感染症』の「性

<sup>3</sup> フェンブフェン、フルルピプロフェン併用症例(併用禁忌NSAIDs)3例、フェニル酢酸系またはプロピオン酸系NSAIDs併用症例(併用注意NSAIDs)288例(併用禁忌NSAIDsとの重複含む)、上記以外のNSAIDs併用症例270例(併用注意NSAIDsとの重複含む)

<sup>4</sup> 安全性解析対象症例数3,076例から計111例[契約期間外または登録期間外に投与開始(有害事象あり)1例、初回以後来院せず(有害事象あり)1例、直前薬に本剤あり(有害事象あり)1例、使用理由「未記載」1例、使用理由「複数」2例、適応外使用104例、用法不明1例]が除外され、有効性解析対象症例(2,965例)とされた。適応外使用104例における本剤の主な使用理由は「外耳道炎」10例、「腺窩性扁桃腺炎」及び「副睾丸炎」各6例、「扁桃周囲膿瘍」5例、「耳下腺炎」及び「尿道炎」各4例等であった。また、有効性解析対象症例数2,965例から臨床効果が判定不能であった88例が除外され、臨床効果解析対象症例(2,877例)とされた。

<sup>5</sup> 承認時までに実施された臨床試験においては、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の分類で判定し、「有効」以上を有効症例として集積された。なお、一部臨床試験においては「著効」、「有効」、「無効」、「不明又は判定不能」の分類で判定された。

別」、「受診区分」、「合併症有無」、「『感染性腸炎』の「受診区分」、「合併症有無」、「『耳鼻科領域感染症』の「投与前重症度」において有効率に有意差が認められた。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

「受診区分」または「投与前重症度」において有効率に有意差が認められたものについては、それぞれ「入院」または「重症」の有効率が低く、その理由としてこれらの要因には難治性の症例が多く含まれる可能性が高いことが推察されるためと考えられる。

『呼吸器感染症』における「既往歴有無」では既往歴「有」の、『尿路感染症』及び『感染性腸炎』の「合併症有無」では合併症「有」の有効率がそれぞれ「無」よりも低かったが、いずれも90%以上の有効率であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、臨床効果について現時点で新たな対応が必要となるような問題はないと判断した。

## 2-2-2. 細菌に関する有効性

臨床効果解析対象症例 2,877 例のうち、投与前に細菌学的検査を実施した症例は 690 例（細菌学的検査実施率 24.0% : 690/2,877 例）であり、そのうち、投与前に適応菌種が検出された症例は 495 例（適応菌種検出率 71.7% : 495/690 例）であった。

### 1) 適応菌種別臨床効果

投与前に適応菌種が検出された 495 例において、最も多く検出された適応菌種は「大腸菌」194 例（構成率 39.2% : 194/495 例）であり、次いで「ブドウ球菌属」117 例（同 23.6% : 117/495 例）、「レンサ球菌属」71 例（同 14.3% : 71/495 例）等であった。使用成績調査における適応菌種全体での有効率は 94.5%（468/495 例）であり、承認時の 85.0%（1,723/2,027 例）と比較して高かった。また、適応菌種別において、承認時と比較し、有効率に顕著な差は認められなかった。

### 2) 細菌学的効果

細菌学的効果解析対象症例 179 例<sup>6</sup>において検出された適応菌種は 207 株であった。細菌学的効果は、「消失」、「減少」、「不変」の3段階及び「判定不能」で判定し、「消失」を消失症例として集計された。

本調査における菌消失率は 79.2%（164/207 株）であり、承認時の 88.5%（1,719/1,942 株）と比較して低かった。この理由について申請者は以下のように説明した。使用実態下においては、本剤投与後に投与目的である疾患の臨床効果の改善が認められた場合は、投与後の細菌学的検査が実施されないことが多く、菌消失症例が菌消失未確認となった可能性が考えられ、本調査では投与前に適応菌種が検出され、投与後の細菌学的検査が未実施であった症例が 319 例あり、そのうち 94.0%（300/319 例）を占める有効症例において菌消失未確認となった可能性が考えられる。この 300 例について、本剤投与後に細菌学的検査が実施されたとした場合、「消失」となる可能性が高いと考えられ、仮にこの 300 例がすべて消失であったと仮定すると、本調査における菌消失率は 91.5% [ (164+300) / (207+300) 例] となり、承認時の消失率とほぼ同様となる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、細菌に関する有効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。

## 2-3. 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）については、使用成績調査の収集症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。

<sup>6</sup> 有効性解析対象症例数 2,965 例から計 2,786 例（投与前細菌学的検査未実施 2,254 例、投与前起炎菌未検出 2,417 例、投与前適応菌種未検出 2,459 例、投与後細菌学的検査未実施 2,771 例；除外理由の重複あり）が除外された。

**小児（15歳未満）**：31例<sup>7</sup>収集され、そのうち、安全性解析対象症例は18例、臨床効果解析対象症例は16例であった。小児において副作用は認められず、また、有効率は100%（16/16例）であった。

**高齢者（65歳以上）**：1,188例収集され、そのうち、安全性解析対象症例は1,028例、臨床効果解析対象症例は979例であった。高齢者における副作用発現率は0.7%（7/1,028例）であり、成人（15歳以上65歳未満）の副作用発現率1.2%（24/2,030例）より低かった。高齢者において発現した副作用は、下痢が2件、悪心、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿素増加、血中アルカリホスファターゼ増加、低血糖症及び腎機能障害が各1件であり、高齢者において特に発現率の高くなる副作用は認められなかった。また、高齢者における有効率は94.3%（923/979例）であり、成人の有効率95.1%（1,790/1,882例）と比較して同程度であった。

**妊産婦**：妊娠が疑われた症例が1例<sup>8</sup>収集され、安全性解析対象症例であったが、臨床効果解析対象症例ではなかった。この1例は、本剤を1回服用後、妊娠している可能性があるため、本剤の投与を中止した症例であった。本剤1回服用による副作用は認められなかった。なお、追跡調査を実施したが、妊娠の有無も含めてその後の経過及び出生児に関する情報を得ることはできなかった。

**腎機能障害を有する患者**：27例収集され、そのうち、安全性解析対象症例は26例であり、臨床効果解析対象症例は23例であった。腎機能障害を有する患者における副作用発現率は3.8%（1/26例）であり、発現した副作用は腎機能障害が1件であった。また、腎機能障害を有する患者での有効率は91.3%（21/23例）であり、臨床効果解析対象症例全体での有効率94.9%（2,729/2,877例）と比較して同程度であった。なお、腎機能障害を有する患者への投与に関しては、既に添付文書の「使用上の注意（1）慎重投与」の項にて「1）高度の腎障害のある患者」への本剤投与に関して注意喚起が行われている。

**肝機能障害を有する患者**：53例収集され、そのうち、安全性解析対象症例は49例であり、臨床効果解析対象症例は46例であった。肝機能障害を有する患者における副作用発現率は2.0%（1/49例）であり、発現した副作用は血中アルカリホスファターゼ増加が1件のみであった。肝機能障害を有する患者での有効率は93.5%（43/46例）であり、臨床効果解析対象症例全体での有効率94.9%（2,729/2,877例）と比較して同程度であった。

長期投与については、本剤は耐性菌の発現を防ぐため、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項にて、投与は最小限の期間にとどめるよう注意喚起が行われている。なお、使用成績調査において、安全性解析対象症例3,076例のうち15日以上投与された症例が199例あったが、副作用は認められなかった。

機構は、以上の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及び有効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. 特定使用成績調査（感受性調査）の概要

本剤の適応菌種における感受性の経年変化を隔年毎に3回（菌株収集 第1回：平成16年1月～平成16年5月、第2回：平成17年12月～平成18年5月、第3回：平成19年12月～平成20年5月）、医療機関の臨床分離株より調査し、感受性の推移について検討することを目的とした特定使用成績調査（感受性調査）が実施された。感受性は、日本化学療法学会標準法（寒天平板希釈法）に準じて最小発育阻止濃度（MIC）が測定された。

本調査において、Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*（MSSA）に対するウリフロキサシン<sup>9</sup>（UFX）のMIC<sub>90</sub>は、1μg/mL（第1回）、2μg/mL（第2回）、8μg/mL（第3回）と経年的な上昇が認められた。このことについて申請者は、以下のように説明した。UFXに関するサーベイランスデータが少なく、また今回の感受性調査においてUFXと他のキノロン系抗菌薬の

<sup>7</sup> 本剤は小児への投与は禁忌とされている。本調査における小児への本剤の使用理由として最も多かったものは「咽頭・喉頭炎」8例であり、次いで「感染性腸炎」6例、「急性気管支炎」5例の順であった。

<sup>8</sup> 本剤は妊婦への投与は禁忌とされている。

<sup>9</sup> 本剤の有効成分であるプルリフロキサシンは、UFXのプロドラッグ型誘導体であり、内服後小腸上部より吸収された後、活性本体であるUFXとして全身に分布する。

感受性に相関が見られたため、耐性基準が定められているレボフロキサシン (LVFX) について調べてみると、LVFX非感性菌 (Clinical and Laboratory Standards Institute基準 : MIC $\geq$ 2 $\mu$ g/mL) の分離頻度は第1回～第3回の感受性調査でそれぞれ0%、7.9%、11.8%となっており、経年的な非感性菌の増加が認められた。一方、サーベイランス結果におけるLVFX非感性率<sup>10, 11, 12</sup>はわずかに増加しているものの、本調査のような急激な非感性菌の増加は観察されておらず、また、厚生労働省院内感染対策サーベイランス事業年報を見ると、MSSAとして報告がある平成19年～22年では、LVFXの非感性率は概ね10%程度で推移していた。そこで、第3回調査において分離されたLVFX非感性菌 (9/76株) の内訳を施設別に見たところ、9株中7株が2つの施設 (それぞれ4株及び3株) からの分離株であったことから、一部の施設ではMSSAにおけるキノロン系薬耐性が進行しているものの、全国的な規模で急速な拡散が進んでいる状況には至っていないと考えられる。これらのことから、キノロン系抗菌薬に対するMSSAの耐性化の進行は否定できないものの、その進行は緩やかであり、急激な耐性化には至らないと考えられる。さらに、第3回調査において収集されたMSSA 76株のうち、67株 (88.2%) が、日本化学療法学会により定められた本剤のブレイクポイントMIC<sup>13</sup>を下回っていた。

*Escherichia coli* (*E. coli*) に対するUFXのMIC<sub>90</sub>は、0.1 $\mu$ g/mL (承認時)、2 $\mu$ g/mL (第1回)、4 $\mu$ g/mL (第2回)、8 $\mu$ g/mL (第3回) と経年的な上昇が認められ、本剤のブレイクポイントMICを上回っていたものの、他のキノロン系抗菌薬に対するMIC<sub>90</sub>も8～32 $\mu$ g/mL (第3回) であり、同様の傾向が認められた。

*Proteus mirabilis* (*P. mirabilis*) に対するUFXのMIC<sub>90</sub>は、0.39 $\mu$ g/mL (承認時)、1 $\mu$ g/mL (第1回)、8 $\mu$ g/mL (第2回)、8 $\mu$ g/mL (第3回) と上昇が見られた。このことについて申請者は、以下のように説明した。第2回及び第3回調査の成績を詳細に見ると、第2回調査において46株中5株が低感受性 (MIC $\geq$ 4 $\mu$ g/mL) を示し、うち4株が同一施設より分離されていた。また、第3回調査においては69株中18株が低感受性株であり、そのうち12株は一つの施設より分離されていた。第2回、第3回調査について、これらの施設を除いた5施設における分離株についてMIC<sub>90</sub>を再集計すると、それぞれ1 $\mu$ g/mL、4 $\mu$ g/mLであった。以上のことから、*P. mirabilis*におけるMIC<sub>90</sub>の上昇は、低感受性株が施設間で偏っていたためにより大きなMICの変化として認められたものであり、UFXの抗菌力に大きな変化はないと考える、と申請者は説明した。

上記以外の菌種については、感受性調査の第1回～第3回におけるUFXの抗菌活性に大きな変化は認められず、また、承認時における感受性と比較した結果においても大きな変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤はグラム陽性菌から陰性菌に対して優れた抗菌活性を有しており、特に新たな措置が必要となる事項は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、使用成績調査においてMSSA、*E. coli* 及び *P. mirabilis* が検出された症例に対する本剤の有効性について、申請者に説明を求めた。申請者は、以下のように説明した。

MSSA、*E. coli* 及び *P. mirabilis* が検出された症例における有効率は、いずれも承認時の有効率を下回ることなく同程度であった [MSSA : 承認時 84.0%、使用成績調査 96.6% ; *E. coli* : 承認時 94.3%、使用成績調査 96.4% ; *P. mirabilis* : 承認時 85.7% (プロテウス属としての集計)、使用成績調査 88.9%]。

一方、MSSA、*E. coli* 及び *P. mirabilis* が検出された症例における菌消失率は、使用成績調査と承認時とで差が見られた [MSSA : 承認時 85.2%、使用成績調査 80.0% ; *E. coli* : 承認時 97.3%、

<sup>10</sup> 山口恵三、大野章、樫谷総子、他: 2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス Jap. J. Antibiotics 58: 17-44, 2005

<sup>11</sup> 山口恵三、大野章、石井良和、他: 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス Jap. J. Antibiotics 59: 428-451, 2006

<sup>12</sup> 山口恵三、大野章、石井良和、他: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス Jap. J. Antibiotics 62: 346-370, 2009

<sup>13</sup> UFXとして300mg 1日2回投与における肺炎及び慢性気道感染症: 2 $\mu$ g/mL; UFXとして200mg 1日2回投与における複雑性膀胱炎及び複雑性腎盂腎炎: それぞれ4 $\mu$ g/mL及び2 $\mu$ g/mL

使用成績調査 75.0% ; *P. mirabilis* : 承認時 100% (プロテウス属としての集計)、使用成績調査 75.0%]。このうち、UFX に対する感受性データが少なかったものの、MSSA の菌消失率については、顕著な差異はないと考える。また、*P. mirabilis* の菌消失率については、使用成績調査での収集株数が 4 株と少ないため、必ずしも承認時の菌消失率より低下したとは判断できないと考える。

*E. coli* の菌消失率は承認時の菌消失率よりも低下した。そこで、使用成績調査にて *E. coli* が分離された症例 80 例について細菌学的効果と臨床効果を確認したところ、菌が消失しなかった (非消失) 20 例の細菌学的効果の内訳は「減少」17 例、「不変」3 例であり、「減少」17 例中 16 例は臨床効果「有効」と判定され、「減少」17 例における本剤の有効率は 94.1%であった。

以上から、MSSA、*E. coli* 及び *P. mirabilis* が検出された症例における本剤の有効率は承認時と同程度であり、また、菌消失率については *E. coli* の菌消失率が承認時より低かったものの、非消失の中には一定の効果が認められたと考えられる症例が多く含まれていたことから、MSSA、*E. coli* 及び *P. mirabilis* が検出された症例における本剤の有効性は良好であったと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤に対する MSSA の感受性の推移に関して、UFX と類薬の MIC 分布に相関性が見られたことのみを根拠に、類薬である LVFX における知見を基にして UFX に対する MSSA の耐性化の進行について考察することは、適切ではないと考える。しかしながら、感受性調査結果とブレイクポイント MIC の観点から少なくとも 80%以上の株は有効性が期待できる MIC を示しており、また、使用成績調査においても高い有効率を示していることから、臨床的には依然として有効性を期待できるとした申請者の考察を了承した。

したがって、本剤の有効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。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省または機構へ報告が行われた副作用は、112 例 154 件 (全て自発報告) であった。そのうち、「使用上の注意」から予測できる (既知) 重篤な副作用は 66 例 87 件、予測できない (未知) 重篤な副作用は 43 例 51 件であった。また、予測できない (未知) 非重篤な副作用は 8 例 11 件であった。

報告された主な既知・重篤な副作用の種類は、アナフィラキシー様反応が 8 例 8 件、アナフィラキシー反応及び低血糖症が各 7 例 7 件、アナフィラキシーショックが 6 例 6 件、発疹が 5 例 5 件、ショックが 4 例 4 件、横紋筋融解、呼吸困難、薬疹、紅斑及び蕁麻疹が各 3 例 3 件、下痢が 2 例 3 件、顔面浮腫、全身性浮腫、倦怠感、発熱、肝機能異常及び全身紅斑が各 2 例 2 件等であった。

未知・重篤な副作用は、スティーブンス・ジョンソン症候群が 6 例 6 件、肝障害が 3 例 3 件、肝機能異常、白血球数減少、意識変容状態、痙攣、急性腎不全、間質性肺疾患及び多形紅斑が各 2 例 2 件、血小板増加症、骨髓機能不全、不整脈、心不全、下痢、胃潰瘍、口腔障害、全身健康状態低下、急性肝炎、黄疸、血小板数減少、脱水、電解質失調、高血糖、代謝性アシドーシス、関節痛、腱痛、てんかん、感覚鈍麻、意識消失、記憶障害、出血性膀胱炎、喉頭浮腫、肺障害、皮膚剥脱、中毒性表皮壊死融解症、潮紅及び高血圧が各 1 例 1 件であった。

スティーブンス・ジョンソン症候群、間質性肺疾患、多形紅斑、肺障害、皮膚剥脱及び中毒性表皮壊死融解症について、申請者は再審査申請後平成 23 年 2 月に「使用上の注意」の改訂を行い、「重大な副作用」の項に「中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、多形紅斑」及び「間質性肺炎」を記載した。

再審査期間中において本剤との関連性が否定できない死亡例は2例であり、その内訳は意識変容状態と間質性肺疾患が各1例であった。いずれも「使用上の注意」から予測できない副作用であった。

意識変容状態については、本剤投与前の情報が入手できず、原疾患や他の併用薬の有無に関する情報が不足しているため、副作用と死亡の関連を評価することは困難とされた。また、本症例においては本剤投与開始4日後に意識障害を、また5日後にてんかん発作をそれぞれ認めているが、本剤の血液脳関門移行性は極めて低いことから脳への影響は否定的と考えると申請者は説明した。間質性肺疾患については、併用薬（ファモチジン）による影響も否定できず、また、本剤投与9日後に脳梗塞を発症したことにより口腔内誤飲を生じたことが死亡の直接の原因であると申請者は判断した。

以上のことから、申請者は転帰死亡症例については「使用上の注意」の改訂根拠としては不適切とし、現時点では特に対応の必要はないと説明した。

再審査期間満了以降、平成23年10月25日までに収集された副作用は22例34件であった。そのうち、重篤な副作用は2例6件であった。重篤な副作用の内訳は、既知・重篤な副作用が2例5件であり、その内訳は眼充血、顔面浮腫、呼吸困難、薬疹及び蕁麻疹が各1件であった。このうち、薬疹を発現した症例については機構へ副作用症例完了報告済みであり、また、その他の4件の副作用を発現した症例については報告医に詳細調査中であるとされたものの、既に「重大な副作用」に記載済みである「アナフィラキシー様症状」であった可能性が考えられるとされた。未知・重篤な副作用は1例1件であり、口腔咽頭痛1件であった。転帰はいずれも回復または軽快であった。既知・重篤な副作用については、いずれの副作用についても過去の累積状況から、発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向の著しい変化は認められず、新たな対応は不要と考えたと申請者は説明した。

未知の副作用は7例7件で、前述の重篤な副作用が1例1件、非重篤な副作用が6例6件であった。未知・非重篤な副作用の内訳は、霧視、ヘモグロビン減少、腱炎、感覚鈍麻、尿意切迫及びおむつ皮膚炎が各1件であった。これらの転帰は、霧視が不変、腱炎が軽快、他の4件は不明であった。

感覚鈍麻について、過去に集積された副作用と合わせて11例が集積されている。そのうち重篤症例の1例では発赤、腫脹等の過敏症状を呈していた経緯より、既に「重大な副作用」に記載され、注意喚起を行っている「アナフィラキシー様症状」であった可能性が考えられる。また、非重篤症例として集積された10例については、情報が不足している症例が5例、併用他剤の影響が考えられる症例が3例、既往である糖尿病の影響が考えられる症例が1例であり、本剤の関与が疑われる症例は1例であった。以上のことから「使用上の注意」の改訂根拠には該当せず、現時点での対応は不要とし、集積例数が少ない他の事象を含め、同様症例の集積により対応を検討するとされた。

なお、再審査期間中並びに再審査期間満了日から平成23年10月25日までに、本剤投与によると疑われる感染症の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の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。

## 5. 相互作用

使用成績調査の安全性解析対象症例において、併用薬の有無別及び種類別に安全性に影響を及ぼす要因がないか検討されたが、特段の問題は認められなかった（「2-1. 安全性」の項参照）。また、使用成績調査以外で再審査期間中及び再審査期間満了日以降平成23年10月25日までに、相互作用の疑われる副作用発現症例や、相互作用に関する研究報告はなかった。

## 6. 重大な措置、海外からの情報



本剤は平成 24 年 3 月 2 日時点で、急性単純性下部尿路感染症や複雑性下部尿路感染症の治療薬として 14 カ国で承認され、8 カ国で販売されている。再審査期間中並びに再審査期間満了日から平成 23 年 10 月 25 日までに本邦及び海外において、緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置に該当する事項はなかった。

## 7. 研究報告

再審査期間中並びに再審査期間満了日から平成 23 年 10 月 25 日までに、厚生労働省または機構に報告された本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

## 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