

再審査報告書

平成 29 年 6 月 6 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	グレースビット錠 50 mg グレースビット細粒 10%
有 効 成 分 名	シタフロキサシン水和物
申 請 者 名	第一三共株式会社
承認の効能・効果	<p><適応菌種></p> <p>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、緑膿菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、フソバクテリウム属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）</p> <p><適応症></p> <p>咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎、子宮頸管炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p>
承認の用法・用量	通常、成人に対してシタフロキサシンとして 1 回 50 mg を 1 日 2 回又は 1 回 100 mg 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。
承 認 年 月 日	平成 20 年 1 月 25 日
再 審 査 期 間	8 年
承認事項の一部 変更年月日	1 回 100 mg を 1 日 1 回経口投与の用法・用量追加承認（平成 23 年 8 月 17 日付け）。

1. 製造販売後調査全般について

グレースビット錠 50 mg、同細粒 10%（以下、「本剤」）の再審査期間中に表 1 に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。製造販売後臨床試験は実施されなかった。

表1 使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の概要

使用成績調査①	
目的	使用実態下における本剤投与時の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
目標例数	3,000 例
調査実施期間	平成 20 年 12 月から平成 22 年 11 月まで
収集例数 (施設数)	3,558 例 (287 施設)
使用成績調査②	
目的	使用実態下における本剤 1 回 100 mg、1 日 1 回投与時の有効性及び安全性の検討
調査方法	中央登録方式
目標例数	1,000 例
調査実施期間	平成 23 年 12 月から平成 24 年 12 月まで
収集例数 (施設数)	1,186 例 (226 施設)
特定使用成績調査	
目的	臨床分離株に対する感受性サーベイランス
調査方法	一般細菌については検査会社より収集、非定型菌については検査会社及び感染症専門施設より収集
目標例数	一般細菌：計 3,240 株、非定型菌：計 20 株
調査実施期間	平成 21 年 1 月から同年 12 月 (2009 年株)、平成 24 年 1 月から同年 12 月 (2012 年株)、平成 21 年 1 月から平成 26 年 12 月まで (非定型菌)
収集例数 (施設数)	一般細菌：計 3,240 株 (2009 年株、2012 年株) (1 施設)、非定型菌：39 株 (3 施設)

2. 使用成績調査の概要

2-1. 使用成績調査① (使用実態下における本剤投与時の有効性及び安全性の検討)

2-1-1. 安全性

収集された 3,558 例から 227 例 (本剤未投与 3 例、本剤投与開始日から 8 日目以降に登録¹⁾ 3 例、本剤投与開始以降の情報が収集不能 217 例、有害事象の評価不明 4 例) を除く 3,331 例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は 4.4% (148/3,331 例) であった。器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、胃腸障害 2.1% (70/3,331 例)、臨床検査 1.3% (43/3,331 例) 等であった。基本語別の副作用及びその発現件数は、下痢 55 件、アラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) 増加 22 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (以下、「AST」) 増加 16 件、発疹 9 件等であった。重篤な副作用は、5 例 7 件であり、内訳は肺炎、重複感染、低血糖症、胃腸出血、肝機能異常、薬疹、白血球数減少各 1 件であった。死亡は認められなかった。安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、性別、年齢別、感染症領域別、感染症重症度別、アレルギー歴有無別、基礎疾患・合併症有無別、併用薬 (非ステロイド性消炎鎮痛薬、テオフィリン、アミノフィリン及びワルファリン以外) 有無別、本剤の投与方法別、本剤投与開始前のクレアチニンクリアランス別の副作用発現状況について部分集団解析が行われた。その結果、副作用の発現割合について異なる傾向が認められた因子は、感染症領域 [呼吸器 6.1% (78/1,283 例)、尿路 2.7% (37/1,365 例)、婦人科領域 4.4%

¹⁾ 登録は投与開始から 7 日以内と計画されていた。

(2/46 例)、耳鼻科領域 4.4% (12/275 例)、歯科・口腔外科領域 5.6% (17/304 例)、その他 3.5% (2/58 例)、感染症重症度 [軽症 3.4% (61/1,794 例)、中等症 5.3% (75/1,413 例)、重症 9.8% (12/122 例)]、併用薬 [有 5.4% (118/2,185 例)、無 2.6% (30/1,146 例)] であった。

使用成績調査①における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

副作用の発現割合について、承認時までの国内臨床試験²⁾における副作用の発現割合 33.5% (409/1,220 例) を上回ることはなく、発現した副作用の種類についても承認時と比較して明らかな違いは認められなかった。

また、副作用の発現割合に異なる傾向が認められた因子について、感染症領域別では、呼吸器感染症及び歯科・口腔外科領域感染症領域の副作用の発現割合が高かった。呼吸器感染症領域に認められた副作用のうち発現割合が高かった事象は、肺炎患者における肝機能検査値の異常変動であったが³⁾、肺炎における肝機能検査の実施割合は 89.4% (489/547 例) であり、全体の実施割合 44.0% (1,466/3,331 例) よりも高かったため、肺炎患者における副作用の発現割合の高い要因であった可能性も考えられたが理由は特定できなかった。なお、これら肺炎患者において認められた肝機能検査値の異常変動はいずれも非重篤であった。歯科・口腔外科領域感染症では、顎炎患者における下痢の発現割合が高く⁴⁾、顎炎患者で下痢が多く認められた要因は不明であったが、下痢はいずれも非重篤であった。肝機能障害については、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項に、下痢については、「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「その他の副作用」の項においてそれぞれ注意喚起している。

感染症重症度別では、重症度が高いほど、副作用の発現割合が高かった。重症患者に認められた副作用のうち発現割合が高かった事象は下痢⁵⁾ 3.3% (4 件) であり、重症患者で下痢が多く認められた要因は不明であったが、下痢はいずれも非重篤であった。

併用薬 (非ステロイド性消炎鎮痛薬、テオフィリン、アミノフィリン及びワルファリン以外) の有無別では、併用薬有で副作用の発現割合が高かった。主な併用薬の種類は、鎮咳・去痰剤、消化性潰瘍剤であり、主な副作用は下痢や ALT 増加であった。重篤な副作用はプレドニゾン等との併用例において認められた白血球数減少 1 件であり、転帰は不明であったが、担当医師より原疾患の悪性リンパ腫の影響も考えられると報告されていた。

²⁾ 肺炎・慢性肺疾患感染症増悪患者対象 (DU6859a-30)、市中肺炎患者対象 (DU6859a-42)、複雑性尿路感染症患者対象 (DU6859a-31) の二重盲検比較 3 試験、複雑性尿路感染症患者対象の二重盲検用量比較試験 (DU6859a-43)、肺炎球菌性呼吸器感染症患者対象の用法・用量比較試験 (DU6859-A-J301)、市販ニューキノロン剤無効の肺炎患者対象 (DU6859a-33)、呼吸器感染症患者対象 (DU6859a-44)、耳鼻咽喉科領域感染症患者対象 (DU6859a-45)、有熱性複雑性腎盂腎炎対象 (DU6859a-34)、歯科・口腔外科領域感染症患者対象 (DU6859a-46)、非淋菌性性感染症患者対象 (DU6859a-48)、非淋菌性尿道炎患者対象 (DU6859a-49) の一般臨床 7 試験。主な副作用は下痢、ALT 増加、AST 増加、好酸球数増加、頭痛、 γ -グルタミルトランスフェラーゼであった。

³⁾ ALT 増加 [肺炎 2.4% (13 件)、急性気管支炎 0.9% (2 件)、慢性呼吸器病変の二次感染 0.8% (2 件)]、AST 増加 [肺炎 1.7% (9 件)、慢性呼吸器病変の二次感染 0.8% (2 件)、急性気管支炎 0.5% (1 件)]、ALP 増加 [肺炎 0.7% (4 件)、急性気管支炎 0.5% (1 件)、慢性呼吸器病変の二次感染 0.4% (1 件)]。

⁴⁾ 各疾患別の下痢の発現割合 (件数) : 顎炎 5.0% (8 件)、歯冠周囲炎 2.7% (2 件)、歯周組織炎 1.4% (1 件)。

⁵⁾ 重症度別の下痢の発現割合は軽症で 1.3% (23 件)、中等症で 2.0% (28 件) であった。

以上より、使用成績調査①における本剤の安全性について、新たな問題点は確認されなかったことから、添付文書の改訂等の対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査①に基づく本剤の安全性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

2-1-2. 有効性

安全性解析対象症例 3,331 例から 91 例（適応外使用 31 例、複数の感染が確認 27 例、有効性判定不能 33 例）を除く 3,240 例が有効性解析対象症例とされた。また、有効性解析対象症例 3,240 例中、原因菌として検出され、その消長を判定し得た本剤適応菌種 889 株について、細菌学的効果が検討された。

臨床効果は、本剤の投与終了・中止時の臨床症状、検査結果等から担当医師により総合的に判断され、「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定された。有効率〔有効例数／有効性評価対象例数×100（%）〕は 92.9%（3,011/3,240 例）であった。

細菌学的効果は、投与開始前に検出された原因菌について、本剤投与終了・中止時の菌消失が検討され、「消失」、「推定消失」、「存続」及び「判定不能」で判定された。菌消失率〔（消失＋推定消失）株数／（消失＋推定消失＋存続）株数×100（%）〕は 91.5%（813/889 株）であった。グラム陽性菌の消失率は、92.3%（312/338 株）、グラム陰性菌では、90.6%（460/508 株）、嫌気性菌では 100%（28/28 株）、非定型菌では 86.7%（13/15 株）であった。主な菌種別の消失率は、肺炎球菌 100%（40/40 株）、インフルエンザ菌 100%（40/40 株）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス 100%（14/14 株）、大腸菌 92.8%（296/319 株）であった。

また、有効性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について感染症領域ごとに検討したが、有効性に影響すると考えられる問題点は認められなかった。

使用成績調査①における本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効率及び菌消失率について、承認時までの国内臨床試験における有効率及び菌消失率とほぼ同程度⁶⁾であり、また有効性に影響を及ぼす可能性がある背景因子の検討においても問題点は認められなかったことから特段の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査①の結果から、現時点で本剤の有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

⁶⁾ 肺炎球菌性呼吸器感染症患者対象の用法・用量比較試験（DU6859-A-J301）における有効率は、93.6%（991/1,059 例）。菌消失率は 95.5%（970/1,016 株）。

2-1-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査①で収集された症例のうち、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、心疾患を有する患者、糖尿病を有する患者）及び長期使用患者における本剤の安全性及び有効性について検討された。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

小児（15歳未満）：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は各2例〔13歳男児（複雑性膀胱炎）、14歳女児（歯冠周囲炎）にそれぞれ1回50mg1日2回投与〕であり、副作用は認められなかった。有効性について、2例とも有効であった。

妊産婦：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は各1例〔肺炎患者に本剤1回100mg1日1回（以下、「QD」）投与〕であり、副作用は認められなかった。有効性について、有効であった。

高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例は1,618例、有効性解析対象症例は1,576例であった。高齢患者における副作用の発現割合は4.8%（78/1,618例）であり、非高齢患者（65歳未満）では4.1%（70/1,713例）であった。高齢患者に認められた副作用は下痢、AST増加及びALT増加等であり、高齢患者に特徴的な事象は認められなかった。重篤な副作用は、胃腸出血、肝機能異常、白血球数減少、低血糖症、肺炎、重複感染各1件であり、転帰は胃腸出血、白血球数減少については不明であったが、それ以外は回復であった。高齢患者における有効率は、90.5%（1,426/1,576例）であり、非高齢患者では95.3%（1,585/1,664例）であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は129例、有効性解析対象症例は126例であった。腎機能障害を有する患者における副作用の発現割合は6.2%（8/129例）であり、腎機能が正常な患者では4.4%（140/3,199例）であった。腎機能障害を有する患者に認められた副作用は、偽膜性大腸炎、下痢、肝機能異常等であった。重篤な副作用は肝機能異常1件であり、転帰は回復であった。腎機能が正常な患者における副作用の発現状況と比較し留意すべき事象は認められなかった。腎機能障害を有する患者における有効率は93.7%（118/126例）であり、腎機能が正常な患者では92.9%（2,890/3,111例）であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例は88例、有効性解析対象症例は83例であった。肝機能障害を有する患者における副作用の発現割合は6.8%（6/88例）であり、肝機能が正常な患者では4.4%（142/3,240例）であった。肝機能障害を有する患者に認められた副作用は、下痢、肝障害、発疹等であり、重篤な副作用は認められなかった。肝機能が正常な患者における副作用の発現状況と比較し留意すべき事象は認められなかった。肝機能障害を有する患者における有効率は90.4%（75/83例）であり、肝機能が正常な患者では93.0%（2,933/3,154例）であった。

長期使用（15日以上投与）患者：本剤承認時の臨床試験における投与期間は最大で14日間であったことから、15日以上投与された症例を長期使用患者として検討した。安全性解析対象症例は253例、有効性解析対象症例は242例であった。最長投与期間は155日間であり、副作用の発現割合は4.7%（12/253例）であった。投与15日目以降に認められた副作用は、薬疹、ALT増加、血中ブドウ糖増加等であり、15日以上の投与で特徴的と考えられる副作用は認められなかった。重篤な副作用は薬疹1件であり、転帰は軽快であった。有効率は91.3%（221/242例）であった。

心疾患を有する患者：安全性解析対象症例は213例、有効性解析対象症例は208例であった。心疾患を有する患者における副作用の発現割合は4.7%（10/213例）であり、心疾患を有さない患者では、4.4%（138/3,115例）であった。心疾患を有する患者に認められた副作用は、下痢、ALT増加等であった。重篤な副作用は低血糖症、肺炎、重複感染各1件であったが、転帰は回復であった。心疾患関連の副作用として動悸1件が認められたが、基礎疾患に心房細動を有しており本剤投与中止後に回復した。心疾患を有する患者における有効率は88.9%（185/208例）であり、心疾患を有さない患者においては93.2%（2,823/3,029例）であった。

糖尿病患者：安全性解析対象症例は217例、有効性解析対象症例は207例であった。糖尿病患者における副作用の発現割合は7.4%（16/217例）であり、糖尿病を有さない患者では、4.2%（132/3,111例）であった。糖尿病患者に認められた副作用は、偽膜性大腸炎、高カリウム血症、腹部不快感等であった。重篤な副作用は認められなかった。血糖関連の副作用として、血中ブドウ糖増加1件が認められ、転帰は軽快であった。糖尿病患者における有効率は90.3%（187/207例）であり、糖尿病を有さない患者では93.1%（2,821/3,030例）であった。

以上より、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、心疾患を有する患者、糖尿病患者）及び長期使用患者について、臨床上問題となる特徴的な所見は認められておらず、特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査①の成績から、特別な背景を有する患者等における本剤の安全性及び有効性について、現時点において新たな対応は不要と判断した。

2-1-4. 重点調査項目

使用成績調査①における重点調査項目として以下の5項目が設定されており、各項目について検討された。

- ① 本剤の安全性及び有効性に影響を与えられとされる因子
- ② 特別な背景を有する患者における本剤の安全性及び有効性

- ③ 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）併用時の本剤の安全性⁷⁾
- ④ 下痢の発現状況、リスク因子並びに対応策等
- ⑤ 肝機能障害の発現状況、リスク因子

上記項目について検討した結果について、申請者は以下のとおり説明している。

①については、「2-1-1. 安全性」及び「2-1-2.有効性」の項参照。

②については、2-1-3. 特別な背景を有する患者の項参照。

③については、フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs の併用の有無に関わらず痙攣及び器官別大分類別の神経系障害の副作用報告はなかった。

④の下痢（軟便含む）については、1.7%（55/3,331例）の症例で認められたが、いずれも非重篤であった。発現時期は本剤投与開始から3日後までが84.3%であった。リスク因子〔性、年齢、日頃の便通（便秘しやすい、普通、下痢しやすい）、感染症による下痢の随伴症状の有無、感染症領域、感染症重症度、アレルギー歴有無、基礎疾患・合併症有無、併用薬有無、本剤の投与方法〕別の下痢の発現割合について部分集団解析を行った結果、異なる傾向が認められた因子は、日頃の便通⁸⁾（下痢しやすい）であったが、発現した下痢は非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。なお、下痢については、添付文書の使用上の注意の「効能・効果に関連する使用上の注意」及び「その他の副作用」の項において既に注意喚起を行っている。

⑤の肝機能障害については、1.2%（39/3,331例）の症例で認められ、ほとんどの症例（33/39例）で本剤投与開始7日後までに発現した。内訳はALT増加22件、AST増加16件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加6件、血中アルカリホスファターゼ増加6件、血中乳酸脱水素酵素増加4件、肝機能異常3件、肝障害2件等であった。肝機能異常1件は重篤例であり、転帰は回復であった。リスク因子（性、年齢、感染症領域、感染症重症度、アレルギー歴有無、基礎疾患・合併症有無、併用薬有無、本剤の投与方法、本剤開始前のクレアチニンクリアランス）別の肝機能障害の発現割合について部分集団解析を行った結果、異なる傾向が認められた因子はなかった。なお、肝機能障害については、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」の項において既に注意喚起を行っている。

また、重点調査項目として設定していないが、承認審査時、製造販売後に情報収集することとされた項目（白血球の貪食像が確認された緑膿菌による呼吸器感染症症例における本剤の有効性及び長期使用例及び臨床効果無効例による耐性菌の発現状況）については、以下のとおりであった。

⁷⁾ フェニル酢酸系及びプロピオン酸系 NSAIDs 併用はニューキノロン系抗菌薬との併用により痙攣を起こす恐れがあることから使用上の注意の相互作用の項（併用注意）において注意喚起されている。

⁸⁾ 日頃の便通について、それぞれの下痢の発現割合は、「便秘しやすい」1.8%（5/273例）、「普通」1.3%（25/1974例）、「下痢しやすい」6.5%（4/62例）であった。

白血球の貪食像が確認された緑膿菌による呼吸器感染症の症例（14例）の有効率は64.3%（9/14例）、菌消失率は22.2%（2/9株）であり、承認時におけるデータ⁹⁾と同様の傾向であった。なお、有効率と菌消失率に乖離が認められていたが、慢性呼吸器病変等の器質的機能障害を有する場合、緑膿菌が常在菌として定着し、慢性的に感染・炎症が持続することが知られている¹⁰⁾。

長期使用例及び臨床効果無効例による耐性菌の発現状況については、本剤投与終了時の存続菌に対してシタフロキサシンのMICが測定された症例5例（5株）のうち、本剤投与開始前の原因菌のMICに比べ存続菌のMICが上昇した症例は3例（3株）であり、このうち長期使用例（15日以上投与）及び臨床効果無効例に該当する症例（株）は各1例（1株）であった。存続菌はいずれも緑膿菌であった。長期使用例の1例は、蜂巣炎、骨髄炎に対して本剤が26日間投与された症例であり、緑膿菌に対するシタフロキサシンのMICは、本剤投与前0.25 µg/mL、投与終了後4.0 µg/mLであった。また、肺炎に対し本剤が8日間投与されたが無効であった症例で緑膿菌に対するシタフロキサシンのMICは、本剤投与前0.25 µg/mL以下、投与終了後8.0 µg/mL超であった。

以上より、重点調査項目及び承認審査時の製造販売後に情報収集することとされた2項目について、承認時の状況と大きな変化は認められず、新たな措置は不要と考える。なお、耐性菌の発現状況については、シタフロキサシンのMICが上昇している株もあったことから今後も耐性菌の発生には留意することが必要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目等について、使用成績調査①の結果から、現時点で特段の新たな対応は不要と判断した。なお、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」に記載されているとおり、本剤の使用期間は必要最小限に留める等、引き続き適正使用を推進し、耐性菌の発現抑制に努める必要があると考える。

2-2. 使用成績調査②（本剤100 mg QD投与時の有効性及び安全性の検討）

2-2-1. 安全性

収集された1,186例から97例（本剤100 mg QD投与以外で投与された7例、本剤投与開始以降の情報収集不能90例）を除く1,089例が安全性解析対象症例とされた。副作用の発現割合は2.1%（23/1,089例）であった。器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、胃腸障害1.3%（14/1,089例）、臨床検査0.4%（4/1,089例）等であった。基本語別の副作用及びその発現件数は、下痢12件、発疹2件、その他の副作用は浮動性めまい、AST増加等各1件の報告であった。重篤な副作用は認められなかった。安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、性別、年齢別、感染

⁹⁾ 緑膿菌が原因菌となった呼吸器感染症に対する承認時の有効率は72.7%（8/11例）、菌消失率は18.2%（2/11株）。

¹⁰⁾ 和田攻ら編.実践 抗生物質・抗菌薬療法ガイド2005

症領域別、感染症重症度別、アレルギー歴有無別、基礎疾患・合併症有無別、併用薬有無別、本剤投与開始前のクレアチニンクリアランス別の副作用発現状況について部分集団解析が行われた。その結果、副作用の発現割合について異なる傾向が認められた因子は、感染症領域 [呼吸器 3.2% (13/405 例)、尿路 0.5% (2/368 例)、婦人科領域 2.6% (1/39 例)、耳鼻科領域 1.4% (2/143 例)、歯科・口腔外科領域 3.2% (4/125 例)、その他 11.1% (1/9 例)] であった。

使用成績調査②における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

副作用の発現割合について、承認時までの国内臨床試験²⁾における副作用の発現割合 33.5% (409/1,220 例) 及び 33.7% (33/98 例)¹¹⁾を上回ることとはなく、発現した副作用についても承認時と比較して明らかな違いは認められなかった。

また、副作用の発現割合に異なる傾向が認められた因子について、感染症領域のうち、呼吸器、歯科・口腔外科領域、婦人科領域の副作用の発現割合が高かったが、これら領域において特に高い発現割合を示す副作用はなく、重篤な副作用も認められなかった。

以上より、本剤の安全性について、使用成績調査②における副作用の発現割合は、承認時の結果を上回ることとはなく、新たな問題点は確認されなかったことから、添付文書の改訂等追加の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査②に基づく本剤の安全性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

2-2-2. 有効性

安全性解析対象症例 1,089 例のうち、20 例 (適応外使用 9 例、有効性が判定不能 11 例)を除く 1,069 例が有効性解析対象症例とされた。また、有効性解析対象症例 1,069 例中、原因菌として検出されその消長を判定し得た本剤適応菌種 196 株について、細菌学的効果が検討された。

臨床効果は、本剤の投与終了・中止時の臨床症状、検査結果等から担当医師により総合的に判断され、「有効」、「無効」及び「判定不能」で判定された。有効率 [有効例数/有効性評価対象例数×100 (%)] は 96.4% (1,030/1,069 例) であった。

細菌学的効果は、投与開始前に検出された原因菌について、本剤投与終了・中止時の菌消失が検討され、「消失」、「推定消失」、「存続」及び「判定不能」で判定された。菌消失率 [(消失+推定消失) 株数 / (消失+推定消失+存続) 株数×100 (%)] は 94.4% (185/196 株) であった。グラム陽性菌の消失率は、95.4% (62/65 株)、グラム陰性菌では、92.2% (94/102 株)、嫌気性菌では 100% (11/11 株)、非定型菌では 100% (18/18 株) であった。主な菌種別の消

¹¹⁾ 肺炎球菌性呼吸器感染症患者対象の用法・用量比較試験 (DU6859-A-J301) の 1 日 1 回 100 mg 投与時の副作用の発現割合。

失率は、肺炎球菌 100% (5/5 株)、インフルエンザ菌 1/1 株、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス 2/2 株、大腸菌 93.2% (68/73 株) であった。

使用成績調査②における、本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効率について、承認時までの国内臨床試験における有効率及び菌消失率とほぼ同程度¹²⁾であり特段問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査②の成績から、現時点では本剤の有効性を否定する情報は確認されていないと判断した。

2-2-3. 特別な背景を有する患者

使用成績調査②で収集された症例のうち、特別な背景を有する患者（高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）及び長期使用患者における本剤の安全性及び有効性について検討された。小児及び妊産婦の症例は収集されなかった。結果について、申請者は以下のように説明している。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例は 417 例、有効性解析対象症例は 406 例であった。高齢患者における副作用の発現割合は 1.4% (6/417 例) であり、非高齢患者（65 歳未満）では 2.5% (17/672 例) であった。高齢患者において認められた副作用は白血球減少症、下痢、好酸球数増加、血中カリウム増加等であり、重篤な副作用は認められなかった。非高齢患者の副作用発現状況と比較し留意すべき事象は認められなかった。高齢患者での有効率は、95.8% (389/406 例) であった。非高齢患者では 96.7% (641/663 例) であった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 22 例であり、副作用は認められなかった。腎機能障害を有する患者での有効率は 86.4% (19/22 例)、腎機能が正常な患者では 96.5% (1,000/1,036 例) であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は 15 例であった。肝機能障害を有する患者における副作用の発現割合は 6.7% (1/15 例) であり、肝機能が正常な患者における副作用の発現割合は 2.1% (22/1,061 例) であった。肝機能障害を有する患者に認められた副作用は、下痢 1 件（非重篤）であった。肝機能が正常な患者における副作用の発現状況と比較し留意すべき事象は認められなかった。肝機能障害を有する患者での有効率は 93.3% (14/15 例) であり、肝機能が正常な患者では 96.4% (1,005/1,043 例) であった。

長期使用（15 日以上投与）患者：本剤承認時の臨床試験における投与期間は最大で 14 日間であったことから、15 日以上投与された症例を長期使用患者として検討した。安全性解析対象症例は 40 例、有効性解析対象症例は 38 例であった。最長の投与期間は 97 日間であ

¹²⁾ 肺炎球菌性呼吸器感染症患者対象の用法・用量比較試験 (DU6859-A-J301) における 100 mg QD 投与例の有効率は、肺炎 93.0% (80/686 例)、慢性呼吸器病変の二次感染 100% (4/4 例)、その他 100% (2/2 例)。100 mg QD 投与例の菌消失率は 98.8% (84/85 株)。

り、副作用の発現割合は7.5% (3/40例)であった。投与15日目以降に認められた副作用は、白血球減少症1件(非重篤)であった。有効率は94.7% (36/38例)であった。

以上より、特別な背景を有する患者(高齢者、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者)及び長期使用患者について、特段問題となる事項は認められなかったと考える。

また、重点調査項目として設定していないが、承認審査時、製造販売後に情報収集することとされた項目(白血球の貪食像が確認された緑膿菌による呼吸器感染症に対する本剤の有効性及び用法・用量の違いによる本剤の安全性及び有効性プロファイルの違い)は以下のとおりであった。

白血球の貪食像が確認された緑膿菌による呼吸器感染症(2例)の臨床効果は、1例有効、1例無効であり、緑膿菌の消長について判定し得た株は、臨床効果無効1例の1株(存続)であった。使用成績調査①の結果と合わせると、有効率は62.5% (10/16例)、菌消失率は20.0% (2/10株)であり、承認時の緑膿菌検出と同程度¹³⁾の結果であったことから特段の問題はなかったと考える。

用法・用量の違いによる本剤の安全性及び有効性プロファイルの違いについては、本剤100mg QD投与時は使用成績調査②の成績、50mg 1日2回投与(以下、「50mg BID投与」)時は使用成績調査①の成績を利用して検討した。その結果、安全性について、副作用の発現割合は、100mg QD投与時2.1% (23/1,089例)、50mg BID投与時4.4% (130/2,951例)であり、50mg BID投与時の副作用の発現割合が100mg QD投与時よりも高かった。主な基本語別の副作用及びその発現割合は、100mg QD投与時では下痢1.1% (12/1,089例)、発疹0.2% (2/1,089例)、50mg BID投与時では下痢1.7% (50/2,951例)、ALT増加0.6% (19/2,951例)、AST増加0.5% (14/2,951例)、発疹0.3% (8/2,951例)と明らかな違いは認められなかった。有効性についても、100mg QD投与時における有効率は96.4% (1,030/1,069例)、50mg BID投与時では93.2% (2,671/2,867例)とほぼ同様であった。

以上より、100mg QD投与時及び50mg BID投与時における安全性及び有効性のプロファイルに明らかな違いは認められなかったと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用成績調査②の成績から、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな対応は不要と判断した。

3. 特定使用成績調査の概要

本剤の適応菌種¹⁴⁾の臨床試験分離株に対するシタフロキサシンの感受性について調査された。一般細菌は平成21年1月から同年12月まで(2009年株)及び平成24年1月から同

¹³⁾ 承認時国内臨床試験投与終了時の緑膿菌検出例の有効率は、72.7% (8/11例)。緑膿菌の菌消失率は18.2% (2/11株)。

¹⁴⁾ 調査対象菌種：Staphylococcus属 [S. aureus, S. epidermidis, Other coagulase-negative staphylococci (CNS)]、Streptococcus属 (S. pyogenes, S. agalactiae等)、Streptococcus pneumoniae [Penicillin susceptible Streptococcus pneumoniae (PSSP), Penicillin intermediate resistant Streptococcus pneumoniae (PISP), Penicillin resistant Streptococcus pneumoniae (PRSP)], Enterococcus

年 12 月まで (2012 年株) に収集された各 1,620 株、非定型菌は平成 21 年 1 月から平成 26 年 12 月までに収集された 38 株が解析対象株とされた。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

グラム陽性菌について、2009 年株及び 2012 年株の methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、*S. epidermidis*、other coagulase-negative staphylococci (CNS)、*Streptococcus* 属及び *S. pneumoniae* に対して MIC₉₀ はいずれも 0.5 µg/mL 以下であった。また、承認時に比べ 2012 年株の MIC₉₀ が 2 管以上高値になったのは、MSSA であった。MSSA に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は承認時 0.06 µg/mL 以下、2009 年株 0.06 µg/mL、2012 年株 0.5 µg/mL と MIC₉₀ の上昇が認められたが、検討した抗菌薬¹⁵⁾ の中ではシタフロキサシンの MIC₉₀ は最も低い値であった。

グラム陰性菌について、2009 年株及び 2012 年株の *M. (B.) catarrhalis*、*Citrobacter* 属 (*C. freundii*、*C. koseri*)、*Klebsiella* 属 (*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*)、*Enterobacter* 属 (*E. cloacae*、*E. aerogenes*)、*P. vulgaris*、*M. morgani* 及び *H. influenzae* に対してシタフロキサシンの MIC₉₀ はいずれも 0.5 µg/mL 以下であった。また、2009 年株の *E. coli*、*P. mirabilis*、*P. aeruginosa* (呼吸器感染症由来株、尿路感染症由来株) に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は 2~8 µg/mL であり、2012 年株では 1~4 µg/mL であったが、承認時も同様の傾向であり、経年的な MIC₉₀ の上昇は認められなかった。一方、*S. marcescens* に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ は承認時 0.25 µg/mL、2009 年株 1 µg/mL、2012 年株 1 µg/mL と MIC₉₀ の上昇が認められたが、検討した抗菌薬¹⁶⁾ の中でシタフロキサシンの MIC₉₀ は最も低い値であった。

嫌気性菌について、2009 年株及び 2012 年株の嫌気性菌に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ はいずれも、0.25 µg/mL 以下であった。また、承認時に比べ 2012 年株の MIC₉₀ が 2 管以上上昇した菌種はなかった。

非定型菌については、*L. pneumophila* 及び *M. pneumoniae* に対するシタフロキサシンの MIC₉₀ はそれぞれ 0.004 µg/mL 及び 0.03 µg/mL であった。*C. trachomatis* 及び *C. (C.) pneumoniae* については収集菌株数が 10 株未満のため MIC₉₀ は算出していないが、MIC の範囲はそれぞれ

属 (*E. faecalis*、*E. faecium* 等)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、*Escherichia coli*、*Citrobacter* 属 (*C. freundii*、*C. koseri*)、*Klebsiella* 属 (*K. pneumoniae*、*K. oxytoca*)、*Enterobacter* 属 (*E. cloacae*、*E. aerogenes*)、*Serratia marcescens*、*Proteus* 属 (*P. mirabilis*、*P. vulgaris*)、*Morganella morgani*、*Haemophilus influenzae* [β-lactamase negative ampicillin susceptible *Haemophilus influenzae* (BLNAS)]、β-lactamase negative ampicillin resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR)]、*Pseudomonas aeruginosa* from Respiratory tract infection、*Pseudomonas aeruginosa* from Urinary tract infection、*Peptostreptococcus* 属 (*P. micros* 等)、*Prevotella* 属 (*P. intermedia*、*P. melaninogenica* 等)、*Porphyromonas* 属、*Fusobacterium* 属、*Legionella pneumophila*、*Chlamydia trachomatis*、*Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae*。

MIC 測定は、一般細菌については、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準じた微量液体希釈法、*H. influenzae* については、ニトロセフィンスポットプレート法にて行われた。非定型菌 *Legionella pneumophila* については、猿渡らの方法に準じた寒天平板希釈法、*Chlamydia* については日本化学療法学会のクラミジア MIC 測定法 (日本化学療法学会標準法) に準じて行った。*Mycoplasma pneumoniae* については、Yamaguchi らの方法に準じた微量液体希釈法により行われた。

¹⁵⁾ 他の抗菌薬の 2012 年株 MIC₉₀ (µg/mL) : Levofloxacin (8)、Moxifloxacin (2)、Garenoxacin (1)、Cefcapene (2)、Cefditoren (1)、Azithromycin (>64)、Clarithromycin (>64)。

¹⁶⁾ 他の抗菌薬の 2012 年株の MIC₉₀ (µg/mL) : Levofloxacin (8)、Moxifloxacin (8)、Garenoxacin (32)、Cefcapene (16)、Cefditoren (>64)、Azithromycin (64)、Clarithromycin (>64)。なお、Moxifloxacin、Garenoxacin、Azithromycin、Clarithromycin では、*S. marcescens* は適応菌種に含まれない。

れ 0.015 - 0.03 µg/mL 及び 0.03 - 0.06 µg/mL であった。また、承認時より MIC₉₀ 又は MIC の範囲はほぼ同様であった。

以上より、MSSA、*S.marcescens* を除くグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌及び非定型菌に対するシタフロキサシンの感受性の変化は認められなかったが、MSSA、*S. marcescens* については経年的な MIC₉₀ の上昇が認められたことから、今後も引き続き感受性の動向に留意する。

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の感受性については調査時点では大きな問題はなかったと考えるが、今後も引き続き感受性の動向に注視していく必要があると考える。

4. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構に報告された重篤な副作用は 68 例 81 件〔使用成績調査 5 例 7 件、自発報告（文献・学会報告等含む）63 例 74 件〕であり、感染症報告はなかった。転帰は、回復 44 件、軽快 19 件、未回復 6 件、回復したが後遺症あり 2 件、不明 10 件であった。再審査申請時点において添付文書の使用上の注意から予測出来ない（以下、「未知」）の副作用は 117 例 141 件であった。このうち未知重篤な副作用は 29 例 31 件であり、2 件以上報告された副作用は横紋筋融解症 4 件、間質性肺疾患 3 件、中毒性表皮壊死融解症、流産、白血球数減少各 2 件であった。これら 2 件以上の未知重篤な副作用の転帰は回復 3 件、軽快 5 件、未回復 1 件、回復したが後遺症あり 1 件、不明 3 件であった。

再審査申請時点における未知の副作用について、申請者は、以下のとおり説明している。

錯乱、せん妄、幻覚等の精神症状、血小板数減少関連事象及び浮腫については、本剤との因果関係が否定出来ない症例の集積があったことから再審査期間終了後の対応であるが、添付文書の使用上の注意の「重大な副作用」又は「その他の副作用」の項に追記し、注意喚起を行った（平成 28 年 8 月）。上記未知重篤副作用も含めその他の未知の副作用については、本剤との明確な因果関係を示す症例は少ないことから、今後も関連情報を収集し適宜対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

5. 薬物相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用により副作用が発現したと疑われた報告は 6 件であった。

これら報告について、申請者は以下のとおり説明している。

報告された症例の併用薬及び副作用は、プラノプロフェン併用による脳症 1 件、ロキソプロフェンナトリウム水和物併用による筋痙攣 1 件及び痙攣発作 2 件、ワルファリンカリウム併用による国際標準比（INR）増加 1 件、ジクロフェナクナトリウム併用による筋痙攣 1

件であった。フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用については添付文書の使用上の注意の「相互作用（併用注意）」の項にて既に注意喚起していることから特段の対応は不要と考える。ワルファリンカリウム併用例については、ワルファリンカリウムを中止し本剤投与を継続したが、INRは上昇していたことから、本剤とワルファリンカリウムの相互作用の可能性は低いと考え、現時点での対応は不要と考えるが、今後も関連情報を収集し適宜対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

6. 措置報告

本剤は平成29年4月時点で本邦及びタイにおいて承認・販売されている。再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置はなかったが、海外における措置報告として機構に6件報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

4件は米国、英国及び仏国においてキノロン系抗菌薬全般への注意喚起として、腱障害、心障害、末梢性神経障害、光線過敏症、視覚障害について添付文書への追記を勧告したという内容であるが、国内においてはこれらの関連事象について報告が少ないこと、心障害については既に添付文書の重大な副作用の項（類薬）にQT延長等について注意喚起しており、本剤による副作用の報告もなかったことから特段追加の対応は不要と考えた。他の2件は、タイにおける企業中核安全性情報（CCSI）改訂に基づく添付文書改訂（急性腎不全、低血糖の追記等）であったが国内においては既に添付文書に記載されている内容であったため特段追加の対応は不要と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

7. 研究報告

再審査期間中に、研究報告としてキノロン系抗菌薬に関する報告が機構に3件報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

内容は、住民登録データベース及び保険データベースを用いた調査におけるキノロン系抗菌薬による、皮膚黒色腫、腱断裂及び大動脈瘤の発症についての報告（各1件）であったが、いずれの報告についても薬剤別の解析データが無いことやリスク因子についての詳細な検討がなされていない等、結果について本剤との明確な関連性は判断できず、またいずれの事象も国内において関連報告がないことから現時点での対応は不要と判断し、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

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（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第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