

## 再審査報告書

平成 29 年 10 月 31 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① クラビット錠 250 mg ② クラビット錠 500 mg ③ クラビット細粒 10%
有 効 成 分 名	レボ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>&lt;適応菌種&gt; 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、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、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、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、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>&lt;適応症&gt; 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、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、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱</p>
承認の用法・用量	通常、成人にはレボフロキサシンとして1回 500 mg を1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回 500 mg を1日1回14日間経口投与する。
承認年月日	1. 平成 21 年 4 月 22 日 2. 平成 23 年 7 月 11 日 [肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）及び肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）に係る適応菌種の追加]
再 審 査 期 間	1. 4 年 2. 1.の残余期間（平成 23 年 7 月 11 日から平成 25 年 4 月 21 日）
備 考	旧製剤（販売名：「クラビット細粒」及び「クラビット錠」）はそれぞれ平成 23 年 4 月及び7月に承認整理された。 平成 27 年 8 月 24 日付けで、結核菌に係る適応菌種、肺結核及びその他の結核症に係る適応症が追加承認された。

## 1. 製造販売後調査全般について

クラビット錠 250 mg、同錠 500 mg、同細粒（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並びに製造販売後臨床試験が実施された。

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	
目的	使用実態下での本剤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/収集例数(施設数)	30,000例/32,200例(4,552施設)
調査実施期間	平成21年10月から平成22年9月まで
特定使用成績調査(第9回抗菌薬感受性年次別推移の検討)	
目的	臨床分離株(平成22年株)に対するレボフロキサシンの感受性・耐性動向の把握
調査方法	調査施設において各種感染症患者採取材料から分離・同定された株を収集
目標株数/収集株数(施設数)	各施設1菌種あたり10株、 <i>Salmonella</i> 属及び <i>N.gonorrhoeae</i> については収集可能な株数/13,422株(72施設)
調査実施期間	平成22年1月から平成23年9月まで
製造販売後臨床試験Ⅰ	
目的	耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした本剤500mg1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
方法	多施設共同非盲検非対照試験
目標例数/収集例数(施設数)	120例/134例(7施設)
実施期間	平成21年11月から平成22年6月まで
製造販売後臨床試験Ⅱ	
目的	尿路性器感染症を対象とした本剤500mg1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
方法	多施設共同非盲検非対照試験
目標例数/収集例数(施設数)	140例/144例(10施設)
実施期間	平成22年1月から平成22年9月まで
製造販売後臨床試験Ⅲ	
目的	婦人科領域感染症を対象とした本剤500mg1日1回投与時の有効性及び安全性の検討
方法	多施設共同非盲検非対照試験
目標例数/収集例数(施設数)	40例/45例(10施設)
実施期間	平成22年1月から平成22年8月まで
製造販売後臨床試験Ⅳ	
目的	耳鼻咽喉科領域及び泌尿器科領域における組織移行性の検討
方法	多施設共同非盲検非対照試験
目標例数/収集例数(施設数)	30例/30例(4施設)
実施期間	平成21年12月から平成22年11月まで

## 2. 使用成績調査の概要

申請者は、本調査の結果について以下のとおり説明している。

### 2-1. 安全性

収集された32,200例から2,328例〔本剤投与開始以降の情報未入手2,208例、本剤投与開始日から8日以降に登録35例、有害事象の評価が不明又は未記載33例、クラビット錠100mg製剤(以下、「旧製剤」)投与症例16例、本剤未投与12例等〕を除く29,872例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現割合は1.6%(482/29,872例)であった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、胃腸障害0.6%(190例)、臨床検査0.3%(94例)、皮膚および皮下組織障害0.2%(56例)、神経系障害0.2%(50例)、一般・全身障害および投与部位の状態0.1%(30例)であった。主な副作用(基本語)及びその発現件数は、下痢73件、悪心51件、アラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)増加各26件、浮動性めまい及び腹部不快感各24件、発疹19件、嘔吐及び薬疹各16件等であった。重篤な副作用は、肝機能異常2件、肺炎、アナフィラキシーショック、不眠症、痙攣、失神、

肝障害、腎機能障害、死亡及び血小板数減少各 1 件であり、死亡例が 1 例（副作用名：死亡）認められたが、情報不足のため本剤との関連性は不明であった。安全性解析対象除外症例に認められた副作用は、下痢及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加各 1 件（いずれも非重篤）であった。

本調査における副作用発現割合について、承認時までの臨床試験<sup>1)</sup>における副作用発現割合 29.1% (460/1,582 例) を上回ることはなく、旧製剤の使用成績調査（平成 6 年から平成 8 年までに実施）における副作用発現割合 1.3% (203/16,117 例) と同程度であった。また、発現した副作用についても特段問題となる事象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、年齢、感染症領域、感染症の重症度、剤型、薬剤アレルギー歴、基礎疾患・合併症、併用薬、本剤の投与方法における副作用発現状況について部分集団解析を行った。その結果、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子は、薬剤アレルギー歴 [有 6.2% (42/680 例)、無 1.5% (440/29,192 例)]、基礎疾患・合併症（肝疾患） [有 3.2% (21/655 例)、無 1.6% (461/29,217 例)]、基礎疾患・合併症（腎疾患） [有 5.4% (21/392 例)、無 1.6% (461/29,480 例)]、基礎疾患・合併症（心疾患） [有 2.7% (37/1,380 例)、無 1.6% (445/28,492 例)]、基礎疾患・合併症（脳血管障害） [有 3.2% (35/1,180 例)、無 1.6% (447/28,764 例)] であった。しかし、いずれの部分集団においても、副作用発現割合が高かった集団において認められた副作用は、その補集団においても認められている副作用であり、副作用の種類や重篤性に特徴的な傾向は認められなかった。

## 2-2. 有効性

有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例 29,872 例から 1,000 例（適応外使用 205 例、複数感染 591 例、有効性評価が判定不能・未記載 204 例）を除く 28,872 例とされた。

本剤の投与終了又は中止時における臨床効果の有効率<sup>2)</sup>は 96.0% (27,727/28,872 例) であった。各感染症領域別の有効率は、呼吸器感染症 96.3% (12,676/13,169 例)、尿路・性器感染症 95.7% (8,035/8,395 例)、産婦人科領域感染症 96.2% (375/390 例)、皮膚科領域感染症 96.8% (1,441/1,488 例)、外科・整形外科領域感染症 96.3% (701/728 例)、胆道感染症 93.8% (105/112 例)、耳鼻科領域感染症 94.6% (2,310/2,441 例)、眼科領域感染症 97.0% (128/132 例)、腸管感染症 97.7% (1,247/1,277 例)、歯科・口腔外科領域感染症 95.8% (708/739 例)、その他感染症 1/1 例であった。

細菌学的効果について、原因菌が検出されその消長を判定できた本剤適応菌種は 2,967 株であり、菌消失率<sup>3)</sup>は 94.2% (2,796/2,967 株) であった。なお、使用成績調査終了後の平成 23 年 7 月に承認された肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマについては、本調査では適応外菌種とされていたが、菌消失は、それぞれ 4/4 株及び 5/5 株であった。

<sup>1)</sup> 非盲検非対照試験 (DR3355-C02: 中国人下気道感染症及び尿路感染症患者対象、DR3355-30: 日本人呼吸器感染症患者対象、DR3355-31: 日本人複雑性尿路感染症患者対象)、主な副作用は、浮動性めまい 59 例、悪心 55 例、白血球数減少 50 例、不眠症 37 例、ALT 増加 29 例等であった。

<sup>2)</sup> 「有効・無効・判定不能」の категорияで評価され、「有効」及び「無効」と評価された被験者のうち、「有効」と評価された被験者の割合。

<sup>3)</sup> 「消失・推定消失・存続・判定不能」の категорияで評価され、「消失」、「推定消失」及び「存続」と評価された被験者のうち、「消失」及び「推定消失」と評価された被験者の割合。

本調査における本剤の有効率及び菌消失率は、承認申請時の国内臨床試験<sup>4)</sup>における有効率〔呼吸器感染症 95.1% (136/143 例)、尿路感染症 83.4% (131/157 例)〕及び菌消失率 90.8% (265/292 株)と同程度であり、特段問題は認められていないと考える。

有効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、本剤の適応症を 11 領域に分け、性、年齢、感染症の重症度、剤型、基礎疾患・合併症、併用薬、本剤の投与方法における有効率について部分集団解析を行った。その結果、有効率に有意差が認められた因子は、性、感染症の重症度及び基礎疾患・合併症等であったが、一方の集団に全身状態の悪い患者が多くなるような因子であったことが有効率の低下に影響した可能性が考えられる、又は、有意差は認められたものの両群ともに 90%以上の有効率を示していることから、臨床上問題となる因子ではないと考えられた。

### 2-3. 重点調査項目

本調査において7つの重点調査項目が設定され、検討結果は以下のとおりであった。

#### ① 本剤の安全性及び有効性に影響を与えると考えられる要因

2-1.安全性及び 2-2.有効性の項参照。

#### 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

2-4.特別な背景を有する患者の項参照。

#### ③ 本剤の投与期間、投与量（用量調節）と安全性及び有効性<sup>5)</sup>

Cockcroft-Gault 式よりクレアチニン・クリアランス（以下、「Ccr」）が算出された症例を対象に、Ccr に応じた用量調節<sup>6)</sup>について、安全性及び有効性を検討した。安全性について、Ccr 20 mL/min 以上 50 mL/min 未満患者における用法・用量別の副作用発現割合は、500 mg 1 日 1 回（以下、「QD」）投与 4.2% (27/640 例)、初日 500 mg 1 回、2 日目以降 250 mg QD 投与（以下、「250 mg QD 投与」）7.9% (3/38 例)、初日 500 mg 1 回、3 日目以降 250 mg 2 日に 1 回投与（以下、「250 mg 隔日投与」）100% (1/1 例)であった。Ccr 20 mL/min 未満患者では、500 mg QD 投与 2.4% (1/41 例)、250 mg QD 投与 16.7% (1/6 例)、250 mg 隔日投与 3.6% (1/28 例)であった。用量依存的な発現が懸念された中枢神経系副作用（痙攣、浮動性めまい、頭痛、幻覚）は 500 mg QD 投与された症例のみで認められ、用量調節された集団では認められなかった。有効性について、Ccr 20 mL/min 以上 50 mL/min 未満患者では、500 mg QD 投与 92.4% (572/619 例)、250 mg QD 投与 86.5% (32/37 例)、250 mg 隔日投与 100% (1/1 例)、Ccr 20 mL/min 未満患者では、500 mg QD 投与 91.9% (34/37 例)、250 mg QD 投与 100% (6/6 例)、250 mg 隔日投与 88.5% (23/26 例)であり、有効性に顕著な差異は認められなかった。

<sup>4)</sup> DR3355-30：日本人呼吸器感染症患者対象、DR3355-31：日本人複雑性尿路感染症患者対象。

<sup>5)</sup> 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載されている Ccr に応じた用法・用量の目安は、腎機能低下者における本剤 500 mg 単回投与時の薬物動態パラメータから反復投与時の血漿中濃度をシュミレーションした結果に基づいて記載されているため、検討することとされた。

<sup>6)</sup> 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に記載されている Ccr に応じた用法・用量の目安

Ccr 20 mL/min 以上 50 mL/min 未満：初日 500 mg 1 回、2 日目以降 250 mg QD 投与

Ccr 20 mL/min 未満：初日 500 mg 1 回、3 日目以降 250 mg を 2 日に 1 回投与。

④ 非ステロイド性消炎鎮痛剤（NSAIDs）併用時の本剤の安全性<sup>7)</sup>

NSAIDs 併用有無別の副作用発現割合は、有 2.0%（159/8,046 例）、無 1.5%（323/21,826 例）であり、用量依存的な発現が懸念された中枢神経系副作用発現割合は、有 0.2%（19/8,046 例）、無 0.2%（46/21,826 例）であった（痙攣の発現状況は⑤参照）。

⑤ 痙攣<sup>8)</sup> の発現状況とそのリスク因子

痙攣は 2 例に認められた。1 例は NSAIDs 非併用例で腎機能低下患者（Ccr 30.1 mL/min）であったが、通常用量（500 mg QD）が投与されており、レボフロキサシン（以下、「本薬」）の血中濃度が上昇し、痙攣（重篤）が発現した可能性が考えられた。もう 1 例は、腎機能は不明であったが、フェニル酢酸系 NSAIDs 併用例であり、本剤（500 mg QD）と NSAIDs との併用開始日に痙攣（非重篤）を発現しており、本剤と NSAIDs の薬物相互作用による可能性は否定できない。なお、発現例数が少なく、痙攣のリスク因子は特定できなかった。痙攣については添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項、フェニル酢酸系又はプロピオン酸系 NSAIDs との併用については「相互作用（併用注意）」の項で注意喚起しており、新たな対応は不要と考える。

⑥ 腱障害<sup>8)</sup> の発現状況とそのリスク因子

腱障害は 2 例に認められ、いずれも非重篤であった。発現例数が少なく、リスク因子は特定できなかった。

⑦ QT 延長<sup>8)</sup> の発現状況とそのリスク因子

QT 延長は認められず、リスク因子は検討できなかった。

以上より、重点調査項目について現時点で追加の対応は不要と考える。

また、重点調査項目には設定されていないが、承認審査時、製造販売後に情報収集することとされていた 2 項目について、以下のとおりであった。

欧米の用法・用量と異なる疾患（肺炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、膀胱炎、腎盂腎炎、尿道炎）における有効性について<sup>9)</sup>、本調査での有効率は、肺炎 92.9%（1,794/1,931 例）、表在性皮膚感染症 98.8%（423/428 例）、深在性皮膚感染症 96.9%（747/771 例）、膀胱炎 96.4%（6,087/6,316 例）、腎盂腎炎 95.2%（751/789 例）、尿道炎 90.1%（438/486 例）であり、これらの疾患においても本剤 500 mg QD 投与による有効性は得られていると考えた。

<sup>7)</sup> フェニル酢酸系又はプロピオン酸系 NSAIDs との併用により痙攣を起こすおそれがあることから、これらの薬剤は添付文書の「併用注意」の項に記載されている。

<sup>8)</sup> 旧用法・用量（レボフロキサシンとして 1 回 100 mg を 1 日 2～3 回投与）に比べ、現行用法・用量（レボフロキサシンとして 1 回 500 mg QD 投与）では 1 日投与量が高くなることからキノロン系抗菌薬に特徴的な副作用である痙攣、腱障害及び QT 延長の発現状況に留意することとされた。

<sup>9)</sup> 米国、英国、仏国の承認用法・用量は 250 mg QD 又は 750 mg QD 投与であり、本邦用法・用量の適切性について引き続き検討すべきとされていた。

重症患者に対する有効性について<sup>10)</sup>、本調査における有効率は 89.7% (779/868 例) であり、旧製剤の使用成績調査における重症患者への 1 回 200 mg 1 日 3 回投与時の有効率 93.9% とほぼ同様であることから、特段の問題はないと考える。

#### 2-4. 特別な背景を有する患者

使用成績調査で収集された症例のうち、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者、心疾患又は糖尿病合併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、申請者は以下のように説明している。

**小児 (15 歳未満) :** 安全性解析対象症例は 72 例 (7~14 歳) であり、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例は 70 例であり有効率は 95.7% (67/70 例) であった。

**高齢者 (65 歳以上) :** 安全性解析対象症例 10,910 例での副作用発現割合は 2.0% (213/10,910 例) であり、主な副作用は下痢 24 件、AST 増加 16 件、悪心 15 件、ALT 増加 14 件、嘔吐 11 件、食欲減退、腹部不快感、発疹各 9 件等であった。非高齢者の副作用発現割合は 1.4% (269/18,962 例) であり、高齢者と非高齢者の副作用発現状況を比較し、留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象症例は 10,591 例であり、有効率は 95.1% (10,077/10,591 例)、非高齢者では 96.5% (17,650/18,281 例) であった。

**妊産婦 :** 安全性解析対象症例は 10 例であり、副作用は認められなかった。有効性解析対象症例は 9 例であり全例で有効であった。

**腎機能障害者 :** 安全性解析対象症例 392 例での副作用発現割合は 5.4% (21/392 例) であり、主な副作用は AST 増加、血中クレアチニン増加各 3 件等であった。腎機能正常者の副作用発現割合は 1.6% (461/29,480 例) であり、腎機能障害者と腎機能正常者の副作用発現状況を比較し、留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象症例は 376 例であり、有効率は 91.5% (344/376 例)、腎機能正常者では 96.1% (27,383/28,496 例) であった。

**肝機能障害者 :** 安全性解析対象症例 655 例での副作用発現割合は 3.2% (21/655 例) であり、主な副作用は下痢、ALT 増加各 3 件等であった。肝機能正常者の副作用発現割合は 1.6% (461/29,217 例) であり、肝機能障害者と肝機能正常者の副作用発現状況を比較し、留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象症例は 627 例であり、有効率は 93.3% (585/627 例)、肝機能正常者では 96.1% (27,142/28,245 例) であった。

**心疾患合併者 :** 安全性解析対象症例 1,380 例での副作用発現割合は 2.7% (37/1,380 例) であり、主な副作用は下痢、悪心各 4 件、貧血、血中クレアチニン増加各 3 件等であった。心疾患を有さない患者における副作用発現割合は 1.6% (445/28,492 例) であり、心疾患合併者と心疾患を有さない患者の副作用発現状況を比較し、留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象症例は 1,330 例であり、有効率は 94.1% (1,251/1,330 例)、心疾患を有さない患者では 96.1% (26,476/27,542 例) であった。

**糖尿病合併者 :** 安全性解析対象症例 1,983 例での副作用発現割合は 2.2% (43/1,983 例) であり、主な副作用は ALT 増加 5 件、悪心 4 件、食欲減退、便秘、下痢、AST 増加、血中クレアチニン増

<sup>10)</sup> 重症患者への投与は、旧用法・用量では 1 回 200 mg を 1 日 3 回投与であったため、旧用量よりも 1 日投与量が少なくなり、用量不足となることが承認審査時に懸念されていた。

加各 3 件等であった。糖尿病を有さない患者の副作用発現割合は 1.6% (439/27,889 例) であり、糖尿病合併者と糖尿病を有さない患者の副作用発現状況を比較し、留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象症例は 1,921 例であり、有効率は 95.0% (1,825/1,921 例)、糖尿病を有さない患者では 96.1% (25,902/26,951 例) であった。

以上より、小児、高齢者、妊婦、腎機能障害者、肝機能障害者、心疾患又は糖尿病合併者について、特段問題となる事項は認められていないと考える。

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、使用成績調査の結果から、本剤の安全性及び有効性について、現時点で追加の対応が必要となるような事項は認められていないと判断した。

### 3. 特定使用成績調査（感受性年次推移の検討）の概要

申請者は、本調査の結果について以下のとおり説明している。

本薬及び他の抗菌薬に対する臨床試験分離株の感受性を調査し、その耐性状況を把握する目的で、調査施設において平成 22 年 1 月から同年 12 月までに各種感染症患者から分離同定された主な 22 菌種<sup>11)</sup> について検討された。国内 72 施設から 13,422 株が収集され、そのうち調査対象外菌種、調査期間外採取菌株等 556 株を除く 12,866 株が調査対象株（2010 年分離株）とされた。なお、再審査期間終了以降に報告された、2013 年の国内臨床分離株の感受性（2013 年分離株：Jpn J Antibiot 2016; 69: 1-25）についても検討した。

本薬の MIC<sub>90</sub><sup>12)</sup> 及び感性率について、過去の報告（2004 年分離株：Jpn J Antibiot 2009; 59: 428-51、2007 年分離株：Jpn J Antibiot 2009; 62: 346-70）と比較した結果は表 2 のとおりであった。

表 2 本薬の MIC<sub>90</sub> 及び感性率の経年推移

菌種	菌株分離時期				菌種	菌株分離時期			
	2004 年	2007 年	2010 年	2013 年		2004 年	2007 年	2010 年	2013 年
MSSA	0.25	0.5	0.5	2.0	<i>K. pneumoniae</i>	0.25	0.25	0.5	0.5
	94.5	93.2	91.4	89.9		98.8	98.0	97.5	95.8
MRSA	>64	>64	>64	>64	<i>Salmonella</i> spp.	0.125	0.06	0.125	0.06
	8.3	5.8	11.0	17.0		99.1	99.5	100.0	91.9
MSCNS	1.0	2.0	4.0	4.0	<i>P. mirabilis</i>	4.0	4.0	8.0	4.0
	90.5	87.3	84.7	82.4		88.8	88.8	85.1	88.7
MRCNS	8.0	16	16	16	Indole-positive <i>Proteus</i>	2.0	1.0	0.5	0.5
	31.9	28.6	26.1	25.3		92.3	95.3	95.8	95.7
<i>S. pneumoniae</i>	1.0	1.0	1.0	1.0	<i>S. marcescens</i>	1.0	2.0	2.0	1.0
	99.2	98.8	98.5	97.8		96.5	93.9	95.8	97.5
<i>S. pyogenes</i>	1.0	1.0	2.0	2.0	<i>Citrobacter</i> spp.	1.0	1.0	1.0	1.0
	99.4	98.4	98.2	96.1		92.7	92.7	93.7	92.8

<sup>11)</sup> 調査対象菌種：Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)、Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci (MRCNS)、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Salmonella* sp.、*Proteus mirabilis*、Indole-positive(I(+))*Proteus* (*Providencia*、*Morganella* 含む)、*Serratia marcescens*、*Citrobacter* spp.、*Enterobacter* spp.、*Acinetobacter* spp.、*Pseudomonas aeruginosa* from urinary tract infection、*Pseudomonas aeruginosa* from respiratory tract infection、*Neisseria gonorrhoeae*。

最小発育阻止濃度 (MIC) は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 標準法に準じた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法にて測定された。

<sup>12)</sup> 測定に用いられた 90%の菌株において発育を阻止する最小濃度

菌種	菌株分離時期				菌種	菌株分離時期			
	2004年	2007年	2010年	2013年		2004年	2007年	2010年	2013年
<i>E. faecalis</i>	32	64	32	32	<i>Enterobacter</i> spp.	0.5	1.0	0.5	0.5
	69.9	74.1	82.2	85.4		96.9	94.3	95.9	96.2
<i>E. faecium</i>	64	>64	64	>64	<i>Acinetobacter</i> spp.	1.0	1.0	4.0	1
	11.3	10.5	11.2	13.3		92.3	92.5	89.4	91.2
<i>H. influenzae</i>	≤0.015	0.015	0.03	0.03	<i>P. aeruginosa</i> (尿路感染症由来株)	64	64	64	16
	99.9	99.9	99.1	99.8		65.7	72.8	74.1	83.4
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	0.06	0.06	0.06	0.06	<i>P. aeruginosa</i> (呼吸器感染症由来株)	8.0	16	8.0	4
	100.0	100.0	100.0	100.0		81.4	79.2	81.1	88.1
<i>E. coli</i>	8.0	16	16	16	<i>N. gonorrhoeae</i>	16	16	16	16
	81.2	73.8	70.7	65.6		15.3	13.6	17.5	25.9

上段：MIC<sub>90</sub> (μg/mL)、下段：感性率 (%)

2010年分離株及び2013年分離株において、MRSA、MRCNS、*E. faecium*、*N. gonorrhoeae*の本薬の感性率は30%未満であったが、過去の報告と大きな変化は認められず、本薬に感性の菌株に対して本剤を使用する上では臨床で大きな問題はないと考える。また、*E. coli*、MRCNS及び*Acinetobacter*属については、過去の報告と比較して感性率が10%以上低下又はMIC<sub>90</sub>が2管以上高値になっていたが、一定の感性率は認められていることから現時点で追加の注意喚起等の対応は必要ないとする。しかしながら、感受性の低下傾向が認められている菌種もあるため、今後の感受性推移の動向に引き続き注意が必要と考える。

機構は、本薬に対する感受性について、現時点で直ちに対応が必要となるような結果ではないが、感受性の低下傾向が認められている菌種もあることから今後も耐性菌の発現に留意する必要があると考える。

#### 4. 製造販売後臨床試験<sup>13)</sup>

##### 4-1. 耳鼻咽喉科領域感染症

耳鼻咽喉科領域感染症患者（目標例数120例）を対象に、本剤投与時の安全性、有効性、標的部位への薬物移行性等を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内7施設で実施された。用法・用量は、本剤500mg QD、3～14日間経口投与と設定された。

本試験に登録された134例（中耳炎20例、副鼻腔炎93例、急性咽頭・扁桃炎21例）全例が安全性解析対象症例及びFAS（Full analysis set）であり、そのうち9例（経口抗菌薬の適用でない5例、承認用法・用量外3例、併用禁止薬使用1例）を除く125例（中耳炎16例、副鼻腔炎89例、急性咽頭・扁桃炎20例）がPPS（Per protocol set）であり、PPSが有効性解析対象症例であった。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

安全性について、副作用発現割合は19.4%（26/134例）であり、主な副作用は悪心及び好酸球数増加各6例等であった。重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。

有効性について、主要評価項目である治癒判定時<sup>14)</sup>の臨床効果（有効率）<sup>15)</sup>は、中耳炎100%（13/13例）、副鼻腔炎85.9%（73/85例）、急性咽頭・扁桃炎95.0%（19/20例）であった。投与終

<sup>13)</sup> 承認申請時に提出された臨床試験は、呼吸器感染症及び尿路感染症での検討であったこと、日本人の安全性解析対象症例は337例であったことから、これら2領域以外の感染症患者における本剤500mg QD投与時の有効性及び安全性の情報を収集する必要があると承認審査時に判断された。

<sup>14)</sup> 本剤投与終了又は中止7～14日後のいずれかの日とされた。

<sup>15)</sup> 「治癒・治癒せず・判定不能」のカテゴリーで評価され、「治癒」及び「治癒せず」と評価された被験者のうち、「治癒」と評価された被験者の割合。



了又は中止時の原因菌別の消失は、*H.influenzae* 24/24 株、*S.pneumoniae* 20/22 株、*M. (B.) catarrhalis* 9/9 株、*S.pyogenes* 2/2 株、*P.aeruginosa* 1/1 株であった。

有効性解析対象症例のうち、主要原因菌の本薬に対する MIC が確認できた 53 例において薬物動態－薬力学（以下、「PK-PD」）パラメータ [最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) /MIC 及び  $AUC_{0-24}/MIC$ ] と有効性（臨床効果又は細菌学的効果）との関連について検討したが、有効性と PK-PD パラメータとの相関は認められなかった。

耳漏及び鼻汁中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ  $C_{max}$  付近で  $2.70 \pm 1.84$  及び  $4.25 \pm 2.58 \mu\text{g/mL}$ 、消失相で  $1.21 \pm 0.76$  及び  $2.32 \pm 1.43 \mu\text{g/mL}$  であり、耳漏及び鼻汁中への本薬の移行性が確認された。

以上より、耳鼻咽喉科領域感染症における本剤 500 mg QD 投与時の安全性及び有効性について、特段の問題はなかったと考える。

## 4.2. 尿路生殖器感染症

尿路感染症（急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎）又は生殖器感染症（非淋菌性尿道炎、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎）患者（目標例数 140 例<sup>16)</sup>）を対象に、本剤投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。用法・用量は、本剤 500 mg QD 経口投与することとされ、投与期間は、急性単純性膀胱炎 3 日間、複雑性膀胱炎、非淋菌性尿道炎、急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎 14 日間と設定された。

本試験に登録された 144 例のうち 3 例（投与開始時来院以降未来院 3 例）を除く 141 例（急性単純性膀胱炎 47 例、複雑性膀胱炎 41 例、非淋菌性尿道炎 45 例、急性細菌性前立腺炎 2 例、急性精巣上体炎 6 例）が安全性解析対象症例であった。安全性解析対象症例から対象外疾患 3 例を除いた 138 例が FAS であり、このうち 25 例（投与開始前 *C.trachomatis* 未検出 10 例、投与開始前生菌数不足 11 例、投与期間不足 4 例、治癒判定時検査未実施 2 例）を除く 113 例（急性単純性膀胱炎 38 例、複雑性膀胱炎 35 例、非淋菌性尿道炎 33 例、急性細菌性前立腺炎 2 例、急性精巣上体炎 5 例）が PPS であり、PPS が有効性解析対象症例であった。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

安全性について、副作用発現割合は 14.2% (20/141 例) であり、主な副作用は好酸球数増加 4 例、AST 増加 3 例 等であった。死亡例 1 例（脳出血）及び死亡以外の重篤な有害事象は 1 例（大腸癌）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

有効性について、主要評価項目である治癒判定時<sup>17)</sup>の細菌学的効果（有効率）<sup>18)</sup>は、急性単純性膀胱炎 97.4% (37/38 例)、複雑性膀胱炎 91.4% (32/35 例)、非淋菌性尿道炎 84.8% (28/33 例)、急性細菌性前立腺炎 100% (2/2 例)、急性精巣上体炎 80.0% (4/5 例) であった。治癒判定時の原因菌別の消失は、急性単純性膀胱炎及び複雑性膀胱炎では、CNS、*S.aureus*、*E.aerogenes*、*K.pneumoniae*、*K.oxytoca* 各 1/1 株、*E.faecium*、*E.cloacae*、*Paeruginosa* 各 2/2 株、*S.agalactiae* 8/8 株、*E.faecalis* 13/14 株、*E.coli* 48/50 株であり、急性細菌性前立腺炎及び細菌性精巣上体炎では、

<sup>16)</sup> 目標例数のうち、急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎各 1 例以上かつ計 5 例以上を集積することと設定された。

<sup>17)</sup> 急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎、細菌性急性精巣上体炎では、本剤投与終了又は中止 5～9 日後のいずれかの日とされ、非淋菌性尿道炎、クラミジア・トラコモナス性急性精巣上体炎では、本剤投与終了又は中止 2～4 週後のいずれかの日とされた。

<sup>18)</sup> 「有効・無効・判定不能」のカテゴリーで評価され、「有効」及び「無効」と評価された被験者のうち、「有効」と評価された被験者の割合。

CNS、*S.aureus*、*S.epidermidis*、*C.koseri*、*P.mirabilis*、*Paeruginosa* 各 1/1 株、*E.faecalis* 3/4 株であった。

以上より、尿路性器感染症における本剤 500 mg QD 投与時の安全性及び有効性について、特段の問題はなかったと考える。

#### 4-3. 婦人科領域感染症

婦人科領域感染症患者〔目標例数 40 例（非淋菌性子宮頸管炎及び子宮内感染各 20 例）〕を対象に、本剤投与時の安全性及び有効性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。用法・用量は本剤 500 mg QD、7 日間経口投与と設定された。

本試験に登録された 45 例から 8 例（本剤未投与及び登録後未来院各 1 例 等）を除く 37 例が安全性解析対象症例及び FAS であり、そのうち 4 例（*C.trachomatis* が検出されなかった非淋菌性子宮頸管炎患者 2 例、投与期間 6 日未満 2 例）を除く 33 例（非淋菌性子宮頸管炎患者 13 例、子宮内感染患者 20 例）が PPS であり、PPS が有効性解析対象症例であった。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

安全性について、副作用発現割合は 24.3%（9/37 例）であり、主な副作用は  $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び尿中ブドウ糖陽性各 2 例 等であり、重篤な副作用及び死亡例は認められなかった。また、発現した副作用はいずれも回復している。

有効性について、非淋菌性子宮頸管炎における主要評価項目である治癒判定時<sup>19)</sup>の細菌学的効果（有効率）<sup>20)</sup>は、92.3%（12/13 例）であり、子宮内感染における主要評価項目である投与終了又は中止時の臨床効果（有効率）<sup>21)</sup>は、94.7%（18/19 例）であった。また、子宮内感染における投与終了又は中止時の原因菌別の消失は、*S.aureus*、*E.faecalis*、*E.avium*、*H.influenzae*、*E.coli*、*P.bivia* 各 1/1 株、 $\alpha$ -hemolytic *Streptococcus*、 $\gamma$ -hemolytic *Streptococcus* 各 2/2 株、*S.agalactiae*、*Corynebacterium* spp.、*Prevotella* spp. 各 1/2 株、*S.epidermidis* 5/5 株、CNS 4/5 株であった。

以上より、婦人科領域感染症における本剤 500 mg QD 投与時の安全性及び有効性について、特段の問題はなかったと考える。

#### 4-4. 耳鼻咽喉科領域及び泌尿器科領域における組織移行性の検討

耳鼻咽喉科手術施行予定者及び経尿道的前立腺切除術予定者（目標例数 30 例）を対象に、本剤 500 mg を単回経口投与したときの各組織（上顎洞粘膜、口蓋扁桃、前立腺）への移行性<sup>22)</sup>の検討を目的として、非盲検非対照試験が国内 4 施設で実施された。本試験に登録された 30 例（上顎洞粘膜、口蓋扁桃、前立腺各 10 例）全例が解析対象症例であった。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

本剤投与 2～6 時間後における組織中本薬濃度（平均値±標準偏差）は、上顎洞粘膜 6.01±2.48  $\mu\text{g/g}$ 、口蓋扁桃 7.79±1.69  $\mu\text{g/g}$ 、前立腺 6.44±1.79  $\mu\text{g/g}$  であり、血漿中本薬濃度に対する組織中本薬濃度の比（平均値）は上顎洞粘膜 1.51、口蓋扁桃 1.66、前立腺 1.16 であった。

<sup>19)</sup> 本剤投与終了又は中止 14～21 日後のいずれかの日とされた。

<sup>20)</sup> 「消失・存続・判定不能」のカテゴリーで評価され、「消失」及び「存続」と評価された被験者のうち、「消失」と評価された被験者の割合。

<sup>21)</sup> 「有効・無効・判定不能」のカテゴリーで評価され、「有効」及び「無効」と評価された被験者のうち、「有効」と評価された被験者の割合。

<sup>22)</sup> 各被験者より、本剤投与 2～6 時間後に血液及び各組織が同一時点で 1 点ずつ採取された。

以上より、上顎洞粘膜、口蓋扁桃、前立腺への本薬の移行性は確認できたと考える。

機構は、4-1 から 4-4 の製造販売後臨床試験結果について、申請者の説明を了承し、本剤の安全性及び有効性について、追加の対応が必要となるような事項は認められていないと判断した。

## 5. 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 580 例 736 件 [使用成績調査 11 例 11 件、自発報告 (文献・学会報告等含む) 569 例 725 件] であり、感染症に係る報告はなかった。転帰は、回復 412 件、軽快 198 件、未回復 36 件、回復したが後遺症あり 12 件、死亡 21 件、不明 57 件であった。再審査申請時点において未知・重篤な副作用は 60 例 79 件 (発熱 6 件、浮動性めまい 4 件、ジスキネジー、意識変容状態及び嘔吐各 3 件等) であり、未知・重篤な副作用のうち死亡例は 3 例 [浮動性めまい・倦怠感・発熱、腸管穿孔、死亡 (重複含む)] であったが、死因と副作用との関連性は原疾患や合併症の影響も考えられる症例又は情報不足のため評価困難であった。

また、再審査期間終了以降平成 29 年 5 月時点において、機構へ報告した重篤な副作用は、348 例 436 件であり、転帰は、回復 199 件、軽快 108 件、回復したが後遺症あり 8 件、未回復 22 件、死亡 19 件、不明 80 件であった。未知・重篤な副作用は 50 例 72 件 (凝血異常、心室細動、好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応、死亡各 2 件等) であった。

死亡例及び未知・重篤な副作用の症例については、本剤との関連性が明確な症例は少なく、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、適切に対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 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の発現が疑われた未知・重篤な副作用報告は 2 件であった。申請者は以下のとおり説明している。

本剤とロキソプロフェンナトリウムの併用後に異常感が発現し、本剤中止後に回復したとの報告については、併用時期等が不明であり、副作用と薬物相互作用との関連を判断することは困難であった。また、本剤とテオフィリンとの併用により痙攣が認められたとの報告については、本剤との併用によりテオフィリンの血中濃度が上昇し痙攣を発現した可能性は否定できないが、本剤投与開始時にロキソプロフェンナトリウムも併用されており、本剤とロキソプロフェンとの薬物相互作用も疑われた。なお、フェニル酢酸系又はプロピオン酸系 NSAIDs との併用による痙攣の発現については、既に添付文書の使用上の注意「相互作用 (併用注意)」の項において注意喚起している。

再審査期間終了以降平成 29 年 5 月末時点で薬物相互作用により副作用の発現が疑われた未知・重篤な副作用報告 1 件について、申請者は以下のとおり説明している。

グリメピリド及びシタグリプチンを投与中の糖尿病患者で本剤投与後に低血糖を発現したとの報告については、本剤を含め各薬剤単体による影響も考えられ、薬物相互作用によることを明確に示す情報はなかった。なお、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項において低血糖に関して注意喚起している。

以上より、現時点で添付文書の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、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。

## 7. 措置報告

本剤は平成 29 年 4 月時点で海外 109 カ国で承認・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は機構に 14 件報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

- ・ 米国の添付文書に腱障害、重症筋無力症及び偽性脳腫瘍が追記されたとの報告 3 件について、腱障害及び重症筋無力症は国内添付文書の「重大な副作用」の項で既に注意喚起していること、偽性脳腫瘍は国内での副作用報告はないことから対応不要と判断した。
- ・ 韓国において、添加物として乳糖を含有する製剤について、ガラクトース不耐性等の遺伝的素因のある患者に対して禁忌に設定するとの報告 1 件について、国内における遺伝性ガラクトース不耐症、乳糖不耐症の患者は極めて限られており、かつ、これら患者における副作用報告もないことから対応不要と判断した。
- ・ 欧州製品概要 (SmPC) の変更 (心室頻拍、筋断裂、血糖異常等追記) に関連した報告 9 件について、ほとんどが国内添付文書において既に注意喚起している内容であったが、更なる注意喚起のため、国内においては、添付文書の「重大な副作用」の項の QT 延長に心室頻拍を追記するとともに、国内で副作用報告の集積のあった事象 (頻尿、高血糖、尿閉、無尿、関節障害、発汗、胸痛) について「その他の副作用」の項に追記した (平成 23 年 8 月改訂)。
- ・ タイの添付文書に、本剤 750 mg/日投与では 500 mg/日よりも頭痛、めまい、嘔吐等を発現しやすい旨が追記されたという報告 1 件について、国内承認用法・用量は 500 mg QD であり、米国添付文書においては 500 mg、750 mg、1000 mg 投与において用量間での副作用発現状況は同程度との記載もあることから対応不要と判断した。

再審査期間終了以降平成 29 年 5 月末時点で海外における措置報告は機構に 16 件報告されており、再審査期間中に報告した情報の追加報告を除く 13 件について、申請者は以下のとおり説明している。

- ・ 米国添付文書におけるフルオロキノロン系抗菌薬の全身性投与の永続的な末梢性神経障害に関する改訂1件、中国での添付文書統一のため腱炎、重症筋無力症の悪化、自殺企図、光線過敏症、末梢神経障害等の記載改訂1件、香港及び韓国でのフルオロキノロン系抗菌薬の末梢性ニューロパチーに関する添付文書改訂2件、英国及びシンガポールでのフルオロキノロン系抗菌薬の視覚障害に関する注意喚起2件、フランスでのキノロン系抗菌薬の全身性投与時の腱障害、心障害、末梢性神経障害、光線過敏症、視覚障害に関する注意喚起1件、カナダでのフルオロキノロン系抗菌薬の使用に関する既知の副作用 (腱炎/腱障害、末梢性ニューロパチー及び中枢神経系障害) は稀であるが永続的な障害となるおそれがあることを全てのフルオロキノロン系抗菌薬の添付文書で追記した1件、韓国での腱炎・腱断裂、中枢神経障害、関節痛、筋肉痛、及び末梢神経障害、網膜剥離に関する記載改訂1件については、海外での注意喚起内容と同様の症例は国内では報告されておらず、重篤な副作用の発

生傾向に変動もないことから、新たな対応は不要と判断した。

- ・ 香港での警告の項への劇症肝炎 [重大な副作用の項]、移植患者 [臍障害発現リスクの項] の追記等の添付文書改訂1件については、企業中核安全性情報に準じた改訂であり、新たな対応は不要と判断した。
- ・ 台湾での本薬の経口剤及び注射剤の小児及び成長期の10歳代に対するリスクについて、禁忌ではなく警告及び使用上の注意の項に記載すべきとの勧告1件については、明確な根拠は不明であるため、本邦での新たな対応は不要と判断した。なお、本邦では、「禁忌」、「小児等への投与」及び「その他の注意」の項に小児に関する内容を記載し、注意喚起している。
- ・ 米国での急性副鼻腔炎、慢性呼吸器疾患の急性増悪、及び単純性尿路感染に対する全身性投与のフルオロキノロン系抗菌薬の使用制限についての注意喚起1件については、国内での本薬経口剤の使用成績調査結果から、急性副鼻腔炎、慢性呼吸器疾患の急性増悪及び単純性尿路感染への使用に対してリスクがベネフィットを上回るとのデータはなく、現時点において、使用制限に関する対応は不要と判断した。
- ・ 米国提携企業が企業中核データシートに自殺既遂、固定薬疹、急性汎発性発疹性膿疱症に関する注意を追記した1件については、自殺既遂及び急性汎発性全身性発疹性膿疱症は、国内における当該副作用の集積が少なく本剤との関連性が明確でないこと、固定薬疹は、本剤の承認時より「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)」を記載して注意喚起していることから、現時点で追加の対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 8. 研究報告

再審査期間中に機構に報告された研究報告は、本剤の安全性に関する 2 件であり、申請者は以下のとおり説明している。

- ・ 経口フルオロキノロン系抗菌薬、経口  $\beta$  ラクタム系抗菌薬又は短時間作用型  $\beta$  受容体作動薬が投与された網膜剥離例と非網膜剥離例において、時期別の薬剤処方割合を比較したところ、薬剤処方が網膜剥離診断日と重なる時期の症例において経口フルオロキノロン系抗菌薬処方の割合が高く、経口フルオロキノロン系抗菌薬投与直後に網膜剥離発現リスクが高いと考えられたとの報告であった。しかし、研究対象が眼科受診患者のみであり、眼の疾患等を伴った患者であること及び疾患の重症度等の患者背景が明記されていないことから本剤との関連性は明確でないと考えられる。また、国内において網膜剥離を含む関連事象の副作用報告はない。
- ・ アジスロマイシンの心血管疾患死亡リスクへの影響についての報告であり、抗菌薬非投与(コントロール)、アモキシシリン、シプロフロキサシンとアジスロマイシンとの比較でアジスロマイシンの心血管疾患死亡リスクが有意に高く、本薬とアジスロマイシンとの比較では心血管疾患死亡リスクの有意差を認めなかった。本剤の添付文書の使用上の注意「重大な副作用」及び「慎重投与」の項において QT 延長、心室頻拍の発現についての注意喚起を行っており、報告内容は、これまでの本剤で知られているリスクを上回るものではないと考えられた。

再審査期間終了以降平成 29 年 5 月時点で機構に報告された研究報告は、本剤の安全性に関する 7 件であり、申請者は以下のとおり説明している。

- ・ オランダ人を対象としたケースコントロール研究において、キノロン系抗菌薬及びプロピオン酸誘導体非ステロイド性消炎鎮痛薬は短期間の使用でも皮膚黒色腫発現のリスクが上昇するとの報告であったが、患者背景や併用薬等の詳細情報に不明な点が多かった。また、本剤について悪性黒色腫等の副作用報告はない。
- ・ 米国退役軍人を対象とした研究において、本薬を使用した患者では、アモキシシリンを使用した患者と比較して、全死亡及び重篤不整脈発現のリスクが上昇するとの報告、及び、台湾の国民健康保険研究データベースを用いた研究において、アモキシシリン／クラブラン酸を使用した患者と比較して、本薬を使用した患者では、心血管系死亡のリスクが上昇するとの報告については、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」及び「慎重投与」の項において QT 延長、心室頻拍の発現についての注意喚起を行っており、報告内容は、これまでの本剤で知られているリスクを上回るものではないと考えられた。
- ・ 台湾の国民健康保険研究データベースを用いたネステッドケースコントロール研究において、フルオロキノロン系抗菌薬の使用により大動脈瘤や大動脈解離発症のリスクが上昇するとの報告、及び、カナダ オンタリオ州の住民登録データベースを用いた追跡調査において、フルオロキノロン系抗菌薬の使用により腱断裂や大動脈瘤発症のリスクが上昇するとの報告であったが、薬剤別解析データはなかった。大動脈瘤及び大動脈解離については、本剤における副作用報告はなく、併用薬や合併症の影響も考えられた。腱断裂については、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項において注意喚起を行っており、報告内容は、これまでの本剤で知られているリスクを上回るものではないと考えられた。
- ・ フランスの医療データベースを用いた網膜剥離患者を対象とした症例クロスオーバー研究において、網膜剥離手術前 1～10 日の経口フルオロキノロン系抗菌薬の使用により網膜剥離（裂孔原性と滲出性を含む）発症のリスクが上昇するとの報告であったが、経口フルオロキノロン系抗菌薬投与開始時点での網膜剥離の発症状況は不明であった。また、本剤について網膜剥離の副作用報告はない。
- ・ 世界保健機関の個別症例安全性報告データベースを用いた不均衡分析において、その他の抗菌薬と比較して、キノロン系抗菌薬の使用に関連して自殺行為のリスクが上昇するという強い安全性シグナルが認められたとの報告であったが、投与から発現までの期間は不明であり、自殺既遂については本薬では有意差は認められておらず、自殺行為とその結果の傾向に一貫性もないものであった。また、本剤における自殺行為、自殺既遂等の副作用報告はなく、添付文書の使用上の注意「重大な副作用」の項において錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状については注意喚起を行っている。

したがって、現時点で添付文書の改訂等の新たな対応は不要と判断した。

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