

## 再審査報告書

平成 30 年 2 月 16 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アベロックス錠 400 mg
有 効 成 分 名	モキシフロキサシン塩酸塩
申 請 者 名	バイエル薬品株式会社
承認の効能・効果	<p>&lt;適応菌種&gt;</p> <p>モキシ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、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、アクネ菌、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;</p> <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、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、副鼻腔炎</p>
承認の用法・用量	通常、成人にはモキシフロキサシンとして、1 回 400 mg を 1 日 1 回経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 17 年 10 月 11 日
再 審 査 期 間	8 年 <sup>注)</sup>
備 考	<sup>注)</sup> 「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 日付け薬食発第 0401001 号）に基づき 6 年から 8 年に延長された。

### 1. 製造販売後調査等全般について

アベロックス錠 400 mg（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。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

**表 1 使用成績調査及び特定使用成績調査の概要**

使用成績調査	
目 的	使用実態下における以下の情報の検出又は確認 (1) 未知の副作用の発生状況 (2) 使用実態下における副作用の発生状況 (3) 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因
調査方法	前向き連続登録調査方式
目標例数/収集例数（施設数）	6,000 例/6,102 例（807 施設）
調査実施期間	平成 17 年 12 月から平成 19 年 12 月まで
特定使用成績調査 I（レジオネラ肺炎患者を対象とした調査）	
目 的	レジオネラ肺炎に対する使用実態下の有効性及び安全性に関する検討
調査方法	後向き登録調査方式

目標例数/収集例数 (施設数)	—/3 例 (2 施設)
調査実施期間	平成 18 年 12 月から平成 21 年 9 月まで
特定使用成績調査Ⅱ (慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした調査)	
目的	慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性及び安全性の検討
調査方法	前向き連続登録調査方式
目標例数/収集例数 (施設数)	500 例/495 例 (151 施設)
調査実施期間	平成 20 年 1 月から平成 22 年 6 月まで
特定使用成績調査Ⅲ (臨床分離株感受性に関する調査)	
目的	本剤承認時並びに承認後 4 及び 7 年目における一般細菌及び非定型菌におけるモキシフロキサシンに対する感受性の変化の検討
調査方法	医療機関より収集
目標株数/収集株数	第 1 回: 1,400 株 (一般細菌)、25 株 (非定型菌) / 1,400 株 (一般細菌)、36 株 (非定型菌) 第 2 回: 1,400 株 (一般細菌)、25 株 (非定型菌) / 1,400 株 (一般細菌)、14 株 (非定型菌) 第 3 回: 1,450 株 (一般細菌)、25 株 (非定型菌) / 1,450 株 (一般細菌)、4 株 (非定型菌)
調査実施期間	第 1 回: 平成 17 年 7 月から平成 18 年 2 月まで (一般細菌)、平成 17 年 7 月から平成 20 年 12 月まで (非定型菌) 第 2 回: 平成 20 年 7 月から平成 21 年 2 月まで (一般細菌)、平成 21 年 5 月から平成 23 年 11 月まで (非定型菌) 第 3 回: 平成 23 年 7 月から平成 24 年 2 月まで (一般細菌)、平成 23 年 7 月から平成 25 年 1 月まで (非定型菌)

## 2. 使用成績調査の概要

### 2-1. 安全性

収集された 6,102 例 (呼吸器感染症 5,729 例、皮膚科領域感染症 373 例) から 25 例 (契約期間外投与 6 例、契約施設外からの登録 9 例、重複登録 4 例及び投与後の観察なし 6 例) を除く 6,077 例 (呼吸器感染症 5,714 例、皮膚科領域感染症 363 例) が安全性解析対象とされた。副作用は 2.6% (156/6,077 例、196 件) に認められた。器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、胃腸障害 1.3% (80 例)、神経系障害 0.5% (29 例) 及び皮膚および皮下組織障害 0.3% (18 例) であった。基本語別の主な副作用及びその発現件数は、悪心 29 件、下痢 23 件、浮動性めまい 13 件、嘔吐 12 件、上腹部痛 11 件等であった。また、重篤な副作用は 3 例 3 件であり、内訳は筋痙縮、関節炎及び腎機能障害各 1 件であった。転帰死亡は 1 例 1 件であった。なお、契約期間外投与及び契約施設外からの登録計 15 例から報告された副作用はなかった。

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の副作用発現割合に関する部分集団解析<sup>1)</sup>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、性 [男性 1.5% (44/2,919 例)、女性 3.5% (112/3,158 例)]、体重 [40 kg 未満 6.8% (9/132 例)、40 kg 以上 2.6% (95/3,662 例)]、先行抗菌薬投与 [あり 3.8% (58/1,524 例)、なし 2.2% (98/4,553 例)]、臓器機能障害 (肝機能障害) [あり 6.0% (14/234 例)、なし 2.4% (141/5,801 例)]、投与期間 [3 日未満 68.8% (44/64 例)、3 日以上 5 日未満 3.0% (40/1,324 例)、5 日

<sup>1)</sup> 以下の因子について検討された。

年齢、性、体重、飲酒歴、喫煙歴、重症度、先行抗菌薬投与、本剤投与理由、アレルギー既往歴、臓器機能障害、合併症、投与期間、平均 1 日投与量、併用薬、併用抗菌薬

以上 7 日未満 1.2% (36/3,008 例)、7 日以上 10 日未満 1.8% (23/1,262 例)、10 日以上 3.1% (13/419 例)] であった。

使用成績調査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、承認時までの臨床試験における副作用の発現割合 25.1% (2,444/9,730 例) を上回ることはなかった。発現した主な副作用のうち、錐体外路障害、胃腸音異常、排尿困難、血尿、尿閉及び熱感 各 1 件は未知の副作用であった。また、重点調査項目に設定された QT 延長及びアナフィラキシーに関連する副作用は、いずれも認められなかった。

また、副作用発現に影響を及ぼす患者背景因子について解析を行い、副作用の発現割合に異なる傾向が認められた性別、体重、先行抗菌薬、肝機能障害及び投与期間について検討を行った。その結果、各因子の部分集団とその補集団における副作用の種類に明らかな偏りは認められず、追加の対応が必要と考えられる事項はなかった。

以上より、使用成績調査における本剤の安全性について、新たな問題点は認められなかったことから、現時点で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、本調査に基づく本剤の安全性について、現時点では、特段の対応は不要と判断した。

## 2-2. 有効性

### 2-2-1. 呼吸器感染症に対する臨床効果及び細菌学的効果

安全性解析対象 5,714 例から 32 例（いずれも調査対象外疾患）を除く 5,682 例が有効性解析対象とされた。なお、臨床効果は主治医により「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」で判定された。また、細菌学的効果は「消失」、「減少」、「不変」、「不明」で判定され、消失率は検査未実施例及び「不明」と判定された症例を除いた症例のうち「消失」と判定された割合（以下、「消失率」）とした。

臨床効果について、「著効」及び「有効」の割合（以下、「有効率」）は 87.3% (4,955/5,678 例、臨床効果未記載 4 例を除く)、細菌学的効果である消失率は 74.8% (104/139 例、検査未実施例及び「不明」と判定された症例 5,543 例を除く) であった。

### 2-2-2. 皮膚科領域感染症に対する臨床効果及び細菌学的効果

安全性解析対象 363 例から 12 例（いずれも調査対象外疾患）を除く 351 例が有効性解析対象とされた。なお、臨床効果及び細菌学的効果は、呼吸器感染症における調査と同様の方法（2-2-1 参照）で評価された。

臨床効果について、有効率は 84.5% (294/348 例、臨床効果未記載 3 例を除く)、細菌学的効果における消失率は 85.7% (18/21 例、検査未実施例及び「不明」と判定された症例 330 例を除く) であった。

### 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、腎機能障害者及び肝機能障害者) については、本調査において収集された症例より、それぞれの安全性及び有効性について検討が行われた。なお、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。

**小児 (15 歳未満)** : 安全性解析対象として 18 例が収集され、副作用は認められなかった。有効性解析対象として 18 例が収集され、有効率は、呼吸器感染症 94.1% (16/17 例)、皮膚科領域感染症 100% (1/1 例) であった。

**高齢者 (65 歳以上)** : 安全性解析対象として 1,987 例が収集され、副作用発現割合は 2.6% (51/1,987 例)、非高齢者では 2.6% (105/4,084 例) であった。有効性解析対象として 1,975 例が収集され、呼吸器感染症及び皮膚科領域感染症での有効率は 86.3% (1,632/1,892 例) 及び 89.2% (74/83 例)、非高齢者では 87.8% (3,319/3,781 例) 及び 83.0% (219/264 例) であった。

**腎機能障害者** : 安全性解析対象として 138 例が収集され、副作用発現割合は 5.1% (7/138 例)、腎機能正常者では 2.5% (148/5,897 例) であったが、腎機能障害者に特異的に認められた副作用はないと考えられた。有効性解析対象として 138 例が収集され、呼吸器感染症及び皮膚科領域感染症での有効率は 83.2% (109/131 例) 及び 85.7% (6/7 例)、腎機能正常者では 87.3% (4,830/5,530 例) 及び 86.4% (273/316 例) であった。

**肝機能障害者** : 安全性解析対象として 234 例が収集され、副作用発現割合は 6.0% (14/234 例)、肝機能正常者では 2.4% (141/5,801 例) であった。肝機能障害の程度別における副作用発現割合は、軽度 6.5% (13/200 例)、中等度 3.1% (1/32 例)、重度 0% (0/2 例) であり、中等度及び重度肝機能障害患者の例数は極めて限られているものの、肝機能障害の程度による副作用発現割合の増加傾向は認められなかった。有効性解析対象として 234 例が収集され、呼吸器感染症及び皮膚科領域感染症での有効率は 86.6% (200/231 例) 及び 66.7% (2/3 例)、肝機能正常者では 87.3% (4,739/5,430 例) 及び 86.6% (277/320 例) であった。

以上より、特別な背景を有する患者について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、特別な背景を有する患者等について、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

#### 3-1. 特定使用成績調査 I (レジオネラ肺炎患者を対象とした調査)

収集された 3 例が安全性及び有効性解析対象とされた。いずれの症例においても副作用は認められなかった。臨床効果は「有効」2 例、「判定不能」1 例であった。

以上より、本特定使用成績調査における本剤の安全性及び有効性について、新たな問題点は認められなかったことから、現時点で添付文書の改訂等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、本調査に基づく本剤の安全性及び有効性について、現時点では、特段の対応は不要と判断した。

#### 3-2. 特定使用成績調査 II (慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした調査)

##### 3-2-2-1. 安全性

収集された 495 例から 11 例（投与後の観察なし 2 例、症例登録の連続性が確認不能 9 例）を除く 484 例が安全性解析対象とされた。副作用は 4.1%（20/484 例、24 件）に認められた。器官別大分類別の主な副作用及びその発現割合は、胃腸障害 1.9%（9 例）であった。基本語別の主な副作用及びその発現件数は、下痢、悪心及び肝機能異常各 3 件であり、重篤な副作用並びに QT 延長及びアナフィラキシーに関連する副作用は認められなかった。発現した副作用のうち、排便回数増加及び口腔内不快感各 1 件は未知の副作用であった。

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の副作用発現割合に関する部分集団解析<sup>2)</sup>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なかった。

申請者は、本調査における本剤の安全性について、特段問題となる事項は認められなかった、と説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査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。

##### 3-2-2-2. 有効性

##### 3-2-2-1. 臨床効果

安全性解析対象 484 例から 36 例（調査対象外疾患 19 例、選択基準逸脱 17 例）を除く 448 例が有効性解析対象とされた。なお、本剤の投与終了時及び投与終了 21～28 日後における臨床効果は主治医により「有効」、「無効」、「判定不能」で判定された。

<sup>2)</sup> 以下の因子について検討された。

年齢、性、体重、入院/外来、飲酒歴、喫煙歴、重症度、基礎疾患、合併症、基礎疾患及び合併症の重症度、アレルギー既往歴、先行抗菌薬使用、前治療からの変更理由、投与期間、平均 1 日投与量、併用薬、併用抗菌薬

臨床効果について、有効率は、投与終了時 92.7% (382/412 例、投与終了時の臨床効果未判定 36 例を除く)、投与終了 21～28 日後 97.9% (141/144 例) であった。また、臨床効果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、副作用発現割合に関する部分集団解析<sup>3)</sup>と同様の因子別の部分集団解析を行った結果、有効率に異なる傾向が認められた因子はなかった。

### 3-2-2-2. 細菌学的効果

投与終了時の細菌学的効果は 74 例 77 株において、菌種別に「消失」、「減少」、「不変」、「菌交代」、「不明」で判定された。

起炎菌別<sup>4)</sup>の消失率は、*E.coli* 及び *K.pneumoniae* を除き 80%以上であり、*E.coli* 及び *K.pneumoniae* では 50 及び 75%であったものの、*E.coli* は 2 株のうち 1 株が消失、1 株が減少、*K.pneumoniae* は 4 株のうち 3 株が消失、1 株が減少であった。

### 3-2-2-3. 抗菌活性

調査参加医療機関から了承が得られて収集された 62 株の臨床分離株に対する、モキシフロキサシン(以下、「本薬」)の抗菌活性が測定された。本薬の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration、以下、「MIC」) は、表 2 のとおりであった。

表 2 臨床分離株における MIC

菌種	株数	MIC の範囲 (µg/mL)
<i>S.aureus</i> (MRSA)、 <i>Pseudomonas sp</i>	1	4
<i>S.aureus</i> (MSSA)	6	0.12 - 0.25
<i>S.marcescens</i>	1	0.5
<i>S.pneumoniae</i>	7	0.25 - 2
<i>A.xylooxidans</i>	2	2, 16
<i>E.aerogenes</i>	1	0.25
<i>E.cloacae</i>	1	2
<i>E.coli</i>	3	0.12 - 16
<i>H.influenzae</i> β-lactamase(-)	8	0.06 - 0.12
<i>H.parainfluenzae</i>	1	32
<i>K.oxytoca</i>	2	0.06, 2
<i>K.pneumoniae</i>	3	0.12 - 0.25
<i>P.aeruginosa</i>	11	1 - 8
<i>P.aeruginosa</i> (mucoid)	9	1 - 32
<i>Ralsotnia pickettii</i>	2	0.5, 1
<i>M.catarrhalis</i> β-lactamase(+)	3	0.12 - 0.25

<sup>3)</sup> 以下の因子について検討された。

年齢、性、体重、入院/外来、飲酒歴、喫煙歴、感染症名、重症度、基礎疾患、合併症、基礎疾患及び合併症の重症度、アレルギー既往歴、先行抗菌薬使用、前治療からの変更理由、投与期間、平均 1 日投与量、併用薬、併用抗菌薬

<sup>4)</sup> *S.aureus*、*S.pneumoniae*、*PRSP*、*PISP*、*B.catarrhalis*、*Corynebacterium sp.*、*E.coli*、*C.koseri*、*Klebsiella*、*K.pneumoniae*、*E.cloacae*、*S.marcescens*、*Pseudomonas sp.*、*P.aeruginosa*、*H.influenzae*、*H.parahaemolyticus*、*M.catarrhalis*

本調査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た。

本調査で、慢性呼吸器病変の二次感染患者に対する一定の有効性が認められ、臨床効果、細菌学的効果及び抗菌活性について、特に問題となる事項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、本調査に基づく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。

### 3-3. 特定使用成績調査Ⅲ（臨床分離株の感受性に関する調査）

一般細菌<sup>5)</sup>及び非定型菌<sup>6)</sup>の臨床分離株に対する本薬の感受性について調査された。一般細菌は平成17年7月から平成18年2月まで（第1回）、平成20年7月から平成21年2月まで（第2回）、平成23年7月から平成24年2月まで（第3回）に収集されたそれぞれ1,400、1,400及び1,450株、非定型菌は平成17年7月から平成20年12月まで（第1回）、平成21年5月から平成23年11月まで（第2回）、平成23年7月から平成25年1月まで（第3回）に収集されたそれぞれ36、14及び4株が解析対象とされた。

結果について、申請者は以下のとおり説明している。

一般細菌について、*MRSA*、*Proteus sp.*、*Providencia sp.*、*P.aeruginosa* 及び *N.gonorrhoeae* は第1回の収集期間から  $MIC_{90}$  が高値であり、全収集期間における  $MIC_{90}$  はそれぞれ 64、16～32、8～32、4～32 及び 4  $\mu\text{g/mL}$  であった。*Proteus sp.*について、第3回の収集期間における  $MIC$  の分布は 0.12～>128  $\mu\text{g/mL}$  であり、50株中7株の  $MIC$  が 32  $\mu\text{g/mL}$  以上であったが、34株が 1  $\mu\text{g/mL}$  以下であった。また、*E.coli* の  $MIC_{90}$  は上昇傾向が認められ、第1、2及び3回の収集期間においてそれぞれ 0.25、16 及び 32  $\mu\text{g/mL}$  であった。第3回の収集期間では 75株中16株の  $MIC$  が 32  $\mu\text{g/mL}$  以上であったが、49株が 1  $\mu\text{g/mL}$  以下であった。また、その他の菌種の  $MIC_{90}$  は、各収集期間で 2  $\mu\text{g/mL}$  以下であった。

非定型菌について、収集菌株数が限られているものの、各菌種における  $MIC$  は *Legionella pneumophila* は各収集期間において 0.015、*Chlamydia pneumoniae* は 0.06（第1回のみ収集）、*Chlamydia trachomatis* は第1及び2回でそれぞれ 0.03 及び 0.015～0.03、*Mycoplasma pneumoniae* は第1及び2回でそれぞれ 0.03～0.12 及び 0.03～0.06  $\mu\text{g/mL}$  であった。収集した非定型菌に対する  $MIC$  に経時的な変化は認められなかった。

以上より、本薬に対する適応菌種の感受性には特段の変化が認められないことから、新たな対応は必要ないものとする。

<sup>5)</sup> Staphylococcus 属 (*MSSA*、*MRSA*、*S.epidermidis*、*CNS*)、Streptococcus 属 (*S.pyogenes*、*S.pneumoniae*、*streptococcus sp.*)、Enterobacteriaceae 属 (*E.coli*、*Klebsiella sp.*、*Citrobacter sp.*、*Enterobacter sp.*、*Proteus sp.*、*Providencia sp.*、*M.morganii*)、*P.aeruginosa*、*M.(B.)catarrhalis*、*H.influenzae*、*N.gonorrhoeae*、*Peptostreptococcus sp.*、*P.acnes*

<sup>6)</sup> *Legionella pneumophila*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia (chlamydophilia) pneumoniae*、*Chlamydia trachomatis*

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. 適応疾患毎の投与期間について

本剤の現行添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、以下の内容が注意喚起されている。

「本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。更に、本剤の投与期間は、原則として皮膚科領域感染症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染に対しては7日間以内、肺炎及び副鼻腔炎に対しては10日間以内とすること。」

申請者は、本剤の投与期間について以下のように説明している。

使用成績調査の有効性解析対象における本剤の投与期間は表3のとおりであり、また慢性呼吸器病変の二次感染に関する特定使用成績調査の有効性解析対象における7日以上投与例は290/412例（70.4%）であった。

使用成績調査で本剤を10日以上投与された症例において16件の副作用が発現し、その内訳は、悪心、肝機能異常、上腹部痛、及び腹部不快感各2件、下痢、上室性期外収縮、心室性期外収縮、振戦、全身紅斑、不眠症、味覚異常、及び蕁麻疹各1件であり、いずれも非重篤であった。呼吸器感染症及び皮膚科領域感染症における有効率を投与期間毎<sup>7)</sup>で比較した結果、「5日以上7日未満」、「7日以上10日未満」及び「10日以上」で顕著な差異は認められなかった。

慢性呼吸器病変の二次感染に関する特定使用成績調査で本剤を10日以上投与された症例において5件の副作用が発現し、その内訳は、食欲減退、上腹部痛、傾眠、下痢、及びそう痒性皮疹各1件であり、いずれも非重篤であった。慢性呼吸器病変の二次感染における有効率を投与期間毎で比較した結果、「5日以上7日未満」、「7日以上10日未満」及び「10日以上」で顕著な差異は認められなかった。

表3 使用成績調査において本剤を7又は10日以上投与された例数及び割合

	皮膚科領域感染症	咽頭・喉頭炎	扁桃炎	急性気管支炎	慢性呼吸器疾患
7日以上投与された例数（割合%）	205/356 (57.6%)	196/1313 (14.9%)	85/560 (15.2%)	409/2321 (17.6%)	112/260 (43.1%)
	副鼻腔炎	市中肺炎	他の肺炎		
10日以上投与された例数（割合%）	88/583 (15.1%)	133/615 (21.6%)	11/52 (21.2%)		

<sup>7)</sup> 「3日未満」、「3日以上5日未満」、「5日以上7日未満」、「7日以上10日未満」及び「10日以上」で有効率を比較した。



以上より、投与期間が延長された症例において有効性及び安全性に特段の問題は認められなかったことから、現行添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において投与日数を明示する必要性は低いと考え、記載内容の変更を検討している。

機構は、以下のように考える。

使用成績調査及び特定使用成績調査の結果より、国内の日常診療においては 7 日間又は 10 日間を超えて本剤が継続投与された症例が一定数存在し、投与期間の延長に伴う新たな有効性及び安全性上の懸念は認められていないことを確認した。しかしながら、今回提示された調査結果のみに基づき投与期間の延長に伴う有効性及び安全性上の懸念が完全に払拭されたと判断することは困難であること、また、投与期間の延長は、現行の注意喚起に留意した上で本剤の治療を継続する必要があると医師が判断した症例に限って行われるべきものであることから、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項の内容を変更することは適切ではない。

## 5. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構へ報告された重篤な副作用は 438 例 609 件〔使用成績調査 3 例 3 件、特定使用成績調査（他製剤の調査）1 例 1 件、自発報告 419 例 586 件、文献・学会情報 4 例 5 件、治験 11 例 14 件〕であり、感染症に係る報告はなかった。再審査期間中に収集された未知の副作用は 222 例 291 件で、そのうち未知・重篤な副作用は 196 件であり、器官別大分類別では、胃腸障害 40 件、呼吸器、胸郭および縦隔障害 31 件、一般・全身障害および投与部位の状態 26 件、心臓障害 22 件、神経系障害 20 件、臨床検査 19 件、筋骨格系および結合組織障害 8 件、腎および尿路障害 6 件、代謝および栄養障害、血液およびリンパ系障害、皮膚および皮下組織障害各 5 件、眼障害 3 件、肝胆道系障害、感染症および寄生虫症各 2 件、生殖系および乳房障害、傷害、中毒および処置合併症各 1 件であった。転帰が死亡の症例は 9 例 11 件（死亡（原因不明）3 件、肝不全 2 件、多臓器不全、腎不全、腎機能障害、痙攣、心電図 QT 延長、間質性肺疾患各 1 件）であった。

また、再審査期間終了以降（平成 25 年 10 月 11 日～平成 29 年 10 月 31 日）に報告された重篤な副作用（報告要件を満たさない症例における副作用を含む）は、未知の副作用 25 例 32 件、既知の副作用 54 例 64 件であった。未知の副作用は、片側感覚消失、間質性肺疾患、急性腎不全及び播種性血管内凝固が各 2 件、その他は各 1 件の報告であった。転帰が死亡の症例は 2 例認められ、薬物性肝障害、急性心不全、急性腎障害を発現した症例とアナフィラキシーショックによる死亡が疑われた症例であった。

申請者は、副作用の集積状況を踏まえ、本剤の安全対策について以下のように説明した。

意識消失、低血糖、重症筋無力症の悪化、中毒性皮膚壊死融解症、劇症肝炎、横紋筋融解症について、表 4 のとおり添付文書の改訂を行い、既に注意喚起を行っている。

表 4 添付文書の改訂内容

改訂時期	改訂した項目	改訂理由及び内容
平成 18 年 9 月	重要な基本的注意	症例の集積に伴い、「重大な副作用」の項に「意識消失」を追記するとともに、「重要な基本的注意」の項に自動車の運転等危険を伴う操作に関する注意を追記。
	重大な副作用	
平成 20 年 2 月	重大な副作用	症例の集積に伴い、「低血糖」を追記。
平成 21 年 7 月	慎重投与	動物試験報告及び症例の集積に伴い、「慎重投与」の項に「重症筋無力症の患者」、「重大な副作用」の項に「重症筋無力症の悪化」を追記。
	重大な副作用	
	重大な副作用	
平成 24 年 4 月	重大な副作用	症例の集積に伴い、「劇症肝炎」を追記。
平成 29 年 10 月	重大な副作用	症例の集積に伴い、「横紋筋融解症」を追記。

また、再審査期間中に未知・重篤な副作用のうち、上記の注意喚起を行った副作用以外で3件以上集積された事象（悪心、下痢、腹痛、嘔吐、出血性腸炎、間質性肺疾患、呼吸困難、無力症、顔面浮腫、発熱、動悸、徐脈、心房細動、振戦、感覚鈍麻、白血球数減少、血圧低下、血小板数減少）に関して添付文書の改訂等の追加の対応の要否について検討を行った。その結果、情報不足又は併用薬や原疾患の影響等の理由から本剤以外の要因の関与が考えられたため、現時点で特段の対応は不要と考えた。今後も情報収集に努め、必要に応じて対応する。

再審査期間中に報告された転帰が死亡に至った重篤な副作用は、いずれも本剤との関連性を示唆する症例ではないことから、現時点では使用上の注意の改訂等の新たな対応は不要と考えるが、今後も引き続き情報の収集に努める。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 薬物相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 25 年 10 月 11 日～平成 29 年 10 月 31 日）に、他剤との相互作用が疑われたものは 13 件であった。併用薬剤は、ワルファリンカリウム製剤、ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤各 5 件、ロキソプロフェンナトリウム水和物製剤及びレボフロキサシン水和物製剤 2 件、フロセミド製剤 1 件、であった。

申請者は、これらについて、以下のとおり説明している。

本剤とワルファリンカリウム製剤との併用によるプロトロンビン時間の延長の症例が集積したことから、「併用注意」の項における記載内容を類薬から本薬に変更するとともに、併用の際の注意を追記する添付文書改訂を行った。

その他、相互作用の可能性のある副作用の報告はあったものの、既に添付文書において注意喚起しているもの、相互作用以外が原因の可能性が考えられるもの、情報が不足しているものであったことから、現時点で特段の対応は不要と考えた。今後も関連の情報収集を行い適切に対応する。

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 7 月時点、世界 127 カ国で承認され 116 カ国で販売されている。本邦を含め、再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 25 年 10 月 11 日～平成 29 年 10 月 31 日）に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置がとられた国はなかったが、海外における措置報告として機構に 9 件報告されている。申請者は、これらの措置報告について、以下のとおり説明している（報告内容に重複あり）。

- 米国添付文書において、**Hypersensitivity reactions** 関連事象の追記及び偽膜性大腸炎をクロストリジウム・ディフィシレ性下痢に記載変更を行う改訂の報告であった。国内添付文書においては「使用上の注意」の項に中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、関節痛、筋痛、劇症肝炎、肝炎（主に胆汁うっ滞性）、黄疸、貧血、血小板減少、白血球減少及び偽膜性大腸炎について注意喚起を行っているため、現時点で追加の対応は不要と考える。
- 劇症肝炎の発症リスク及び皮膚粘膜眼症候群又は中毒性表皮壊死融解症等の水疱性皮膚反応発症リスクについて、欧州における重篤な有害事象及び安全対策に関する重要な情報（**Direct HealthCare Professional Communication**）の配布の報告であった。国内添付文書においては「禁忌」の項に重度の肝障害のある患者、「重大な副作用」の項に中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、劇症肝炎について注意喚起を行っているため、現時点で追加の対応は不要と考える。
- 本剤の適応症から急性副鼻腔炎及び慢性気管支炎の急性増悪に対しては、一般的に第一選択薬として推奨されている抗菌薬の使用が適さない又はそれらが無効の場合にのみ使用し、市中肺炎については一般的に第一選択薬として推奨されている抗菌薬の使用が適さない場合にのみ使用するよう限定する、肝毒性発症及び QT 間隔延長のリスクファクターについて記載する、並びにクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎及び皮膚粘膜眼症候群又は中毒性表皮壊死融解症等の水疱性皮膚反応についての警告を強化することについて、**Summary of Product characteristics** に反映するよう欧州委員会が勧告した旨の報告であった。使用制限については、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果から、製造販売後の本剤の安全性及び有効性について追加の対応が必要な事項はなく、安全性関連事項については、国内添付文書において注意喚起を行っているため、現時点で本邦での対応は不要と考える。
- 2 件は、腱炎及び腱断裂について、米国添付文書の改訂及び米国における **Dear Health Care Professional Letter** の配布の報告であった。当時の国内添付文書においては「重大な副作用」の項に、腱炎及び腱断裂等の腱傷害について注意喚起を行っており、2011 年 11 月には「なお、外国において、投与終了数カ月後にこれらの症状を発現した症例も報告されている」と追記しており、現時点で追加の対応は不要と考える。
- 錠剤と同様に本薬の注射剤が市中肺炎及び複雑性皮膚・軟部組織感染の適応に関して第二選択薬として使用されるべきである旨の **Referral procedure**（付託手続き）の報告

であった。本邦においては本薬の注射剤は未承認のため、対応は不要と考える。

- 重度の肝障害についてカナダの添付文書の改訂の報告であった。国内添付文書においては「重大な副作用」の項に、劇症肝炎、肝炎（主に胆汁うっ滞性）、肝機能障害、黄疸について注意喚起を行っているため、現時点で追加の対応は不要と考える。
- 重症筋無力症の悪化について、米国添付文書の改訂及び米国における Dear Health Care Professional Letter の配布の報告であった。国内添付文書においては「重大な副作用」及び「慎重投与」の項に、重症筋無力症の悪化について注意喚起を行っているため、現時点で追加の対応は不要と考える。
- 腱炎、腱断裂、末梢神経障害、中枢神経障害を含む重篤な有害事象が不可逆的である可能性及び他の治療選択肢がある副鼻腔炎、気管支炎、単純性尿路感染症の患者では、通常、フルオロキノロン系抗菌薬の重篤な副作用のリスクはベネフィットを上回るため、代替治療がない場合にのみフルオロキノロン系抗菌薬を使用すべきとする使用制限についての米国添付文書の改訂の報告であった。国内添付文書においては「重大な副作用」の項に腱炎、腱断裂等の腱障害、錯乱、幻覚等の精神症状、失神、意識消失、痙攣、重症筋無力症の悪化について注意喚起を行っており、また、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果から、製造販売後の本剤の安全性及び有効性について追加の対応が必要な事項はなかったため、使用制限について現時点で本邦で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、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断する。

## 8. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了以降（平成 25 年 10 月 11 日～平成 29 年 10 月 31 日）に、機構に報告された研究報告は 4 件であり、3 件が安全性について、1 件が有効性についての報告であった。

申請者は、これらの研究報告について、以下のとおり説明している。

- アナフィラキシー症状の報告頻度に関するものであったが、本報告を踏まえても本剤のリスクベネフィット評価に影響はなく、国内添付文書においても「重大な副作用」の項にアナフィラキシー様症状について注意喚起を行っているため、現時点で追加の対応は不要と考える。
- フルオロキノロン系抗菌薬による網膜剥離に関する報告であったが、外傷等の交絡因子の存在も考えられること等から、現時点で追加の対応は不要と考えるものの、今後とも関連の情報収集を行い、適切に対応する。

- ・ 急性肝障害リスクに関する報告であったが、国内添付文書の「重大な副作用」の項に、劇症肝炎、肝炎、肝機能障害、黄疸について注意喚起を行っているため、現時点で追加の対応は不要と考える。
- ・ 比較試験において急性細菌性副鼻腔炎に対する本剤5日間投与の有効性は示されなかった旨の報告であったが、併用薬投与状況等が本剤群とプラセボ群で異なっていたことが結果に影響したと考えられ、また、安全性について新たな問題は認められていないため、追加の対応は不要と考える。

### 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