

衛研発第 2214 号

平成 14 年 2 月 15 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] ビブラマイシン錠

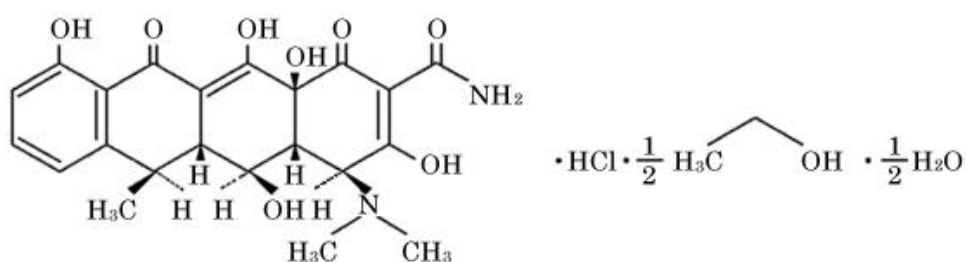
[一般名] 塩酸ドキシサイクリン

[申請者] ファイザー製薬株式会社

[申請年月日] 平成13年11月9日(製造承認事項一部変更承認申請)

[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品

[化学構造式]



分子式： $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2} \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$

分子量：512.94

[化学名] (4*S*,4*aR*,5*S*,5*aR*,6*R*,12*aS*)-4-Dimethylamino-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydro-3,5,10,12,12*a*-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide monohydrochloride hemiethanolate hemihydrate

[特記事項] テロ対策に伴う迅速審査品目

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 2 月 15 日作成

[販 売 名] ビブラマイシン錠

[一 般 名] 塩酸ドキシサイクリン

[申 請 者] ファイザー製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 11 月 9 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

- [審 査 結 果]
- (1) 抗菌力及び体内動態の検討からは炭疽、コレラ、ペスト、ブルセラ症、Q 熱に対する有効性は期待できる。
 - (2) 安全性について、すでに承認されている用量の範囲内であることから、大きな問題はないと考える。
 - (3) CDC ガイドライン等において、本薬の使用が推奨されており、有用性が高いと考えられる。

以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果] (下線部：今回追加)

ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、炭疽菌、淋菌、肺炎桿菌、大腸菌、赤痢菌、コレラ菌、ペスト菌、ブルセラ属、クラミジア属、Q 熱リケッチアのうちドキシサイクリン感受性菌株による下記感染症

・浅在性化膿性疾患

扁桃炎、咽頭炎、智歯周囲炎、膿痂疹、膿瘍、フルンケル、カルブンケル、ざ瘡、フレグモーネ、ひょう疽、毛囊炎、麦粒腫、眼瞼膿瘍、涙囊炎、創傷並びに火傷感染、術後感染症

・深在性化膿性疾患

乳腺炎、リンパ節炎、骨髄炎

・気管支炎、気管支肺炎、肺炎、気管支拡張症

・赤痢、コレラ、ペスト

・胆管炎、胆嚢炎

・尿路感染症

腎盂炎、腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎

・前立腺炎

・子宮付属器炎、子宮内感染

・淋疾

・猩紅熱

・結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍

・中耳炎、副鼻腔炎、唾液腺炎

- ・オウム病
- ・炭疽
- ・ブルセラ症
- ・Q熱

[用法・用量] 通常成人は初日塩酸ドキシサイクリンとして1日量200mg(力価)を1回又は2回に分けて経口投与し、2日目より塩酸ドキシサイクリンとして1日量100mg(力価)を1回に経口投与する。
なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。

審査報告(1)

平成14年2月15日

1. 申請品目

- [販売名] ビブラマイシン錠
- [一般名] 塩酸ドキシサイクリン
- [申請者] ファイザー製薬株式会社
- [申請年月日] 平成13年11月9日(製造承認事項一部変更承認申請)
- [申請時効能・効果] (下線部:今回追加)
- ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、炭疽菌、淋菌、肺炎桿菌、大腸菌、赤痢菌、コレラ菌、ペスト菌、ブルセラ属、クラミジア属、リケッチアのうちドキシサイクリン感受性菌株による下記感染症
- ・浅在性化膿性疾患
扁桃炎、咽頭炎、智歯周囲炎、膿痂疹、膿瘍、フルンケル、カルブ
ンケル、ざ瘡、フレグモーネ、ひょう疽、毛囊炎、麦粒腫、眼瞼膿
瘍、涙嚢炎、創傷並びに火傷感染、術後感染症
 - ・深在性化膿性疾患
乳腺炎、リンパ節炎、骨髄炎
 - ・気管支炎、気管支肺炎、肺炎、気管支拡張症
 - ・赤痢、コレラ、ペスト
 - ・胆管炎、胆嚢炎
 - ・尿路感染症
腎盂炎、腎盂腎炎、膀胱炎、尿道炎
 - ・前立腺炎
 - ・子宮付属器炎、子宮内感染
 - ・淋疾
 - ・猩紅熱
 - ・結膜炎、角膜炎、角膜潰瘍
 - ・中耳炎、副鼻腔炎、唾液腺炎
 - ・オウム病
 - ・炭疽(吸入を含めた全ての経路による炭疽菌の曝露を含む)
 - ・ブルセラ症
 - ・Q熱
- [申請時用法・用量] 通常成人は初日塩酸ドキシサイクリンとして1日量200mg(力価)を1
回又は2回に分けて経口投与し、2日目より塩酸ドキシサイクリンとし
て1日量100mg(力価)を1回に経口投与する。
なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する。
- [特記事項] テロ対策に伴う迅速審査品目

2. 審査センターにおける審査の概要

1) 申請の経緯について

ドキシサイクリン（以下、本薬）は主として米国ファイザー社で基礎研究が実施され、1967年に米国FDAより承認されたテトラサイクリン系抗生物質である。国内においては、カプセル剤及びシロップ剤（1969年）、ドライシロップ剤（1974年）、錠剤（1975年）、細粒剤（1978年）、静注液（1979年）等が承認されたものの、現在使用されているのは経口剤の50mg錠及び100mg錠のみであり、その他の製剤については承認整理されている。

米国において、2001年9月11日に発生した同時多発テロ事件を契機に急激に炭疽菌感染者が出現しており、細菌を用いた生物兵器テロの拡大が危惧されている。これに対し国内では、厚生労働省より「『米国の同時多発テロ』を契機とする国内におけるテロ事件発生に関する対応について」（平成13年10月4日科発第438号等）が通知され、その中の「感染症に関する危機管理の対応について」により感染症の発生情報について正確な把握・分析の再確認及び異常な動向の早期把握の徹底がなされた。また、2001年10月16日には日本感染症学会より厚生労働省健康危機管理担当課宛に炭疽の抗菌薬治療等に関して「炭疽に関する意見書」が提出された。このような状況をふまえ、生物兵器テロに使用される可能性のある炭疽菌等に対する治療薬について、厚生労働省医薬局審査管理課より関係企業に文献調査及び効能追加申請の依頼がなされた。

本申請は、その依頼に応じて炭疽、ペスト、コレラ、ブルセラ症、Q熱の効能追加について申請がなされたものである。

これらの疾患は極めてまれな疾患であるため、ヒトにおいて臨床試験を実施することは困難である。したがって医薬品医療機器審査センター（以下、審査センター）では、*in vitro* 及び *in vivo* 試験結果とヒトにおける薬物動態試験の結果から用法・用量の妥当性を評価し、総説論文や米国のガイドライン等の結果も踏まえて有効性に関する評価を行い、併せて国内におけるこれまでの市販後調査結果等から本薬の安全性の評価を行うこととした。

申請された各種感染症の効能について、米国では治療効能に対して承認されており、さらに2001年10月18日には「炭疽菌曝露後における肺炭疽の発症及び進展抑制」の効能に対する承認も得ている。

ホ．薬理作用に関する資料

1) 炭疽について

本薬の炭疽菌 *Bacillus anthracis* 11株に対する *in vitro* 抗菌活性は、MIC range 0.03µg/mLであった（MMWR. 50(42):909-919, 2001）。

また、アカゲザルを用いた炭疽菌吸入曝露モデルを用いた発症抑制効果の検討の結果がFriedlanderらにより報告されている（J Infect Dis. 167:1239-1242, 1993）。雌雄アカゲザル（体重5.8～13.0kg）に $4.0 \pm 1.6 \times 10^5$ spore（～8 LD₅₀）の *B.anthraxis* の吸入を行い、生存したアカゲザルに $2.6 \pm 1.4 \times 10^6$ spore（50 LD₅₀）の吸入が行われている。10例のアカゲザルに炭疽菌曝露1日後から本薬30mgが12時間ごとに計30日間経口投与された。対照群の80%が死亡するまでは1日おき、その後30日までは週2回、31日より60日までは1日おき、その後、再曝露までは週1回の血液培養が実施された。対照群には生理食塩水が筋注されている。本検討に用いた *B.anthraxis* のMICはMueller-Hinton broth dilution法により、inoculum size 2.5～3.0×10⁵/mLに

て測定され、本薬の MIC は 0.02 μ g/mL であることが示されている。対照群では 10 例のうち 9 例が 8LD₅₀ の *B.anthraxis* 吸入により 3~8 日目の間に死亡し、これらは死亡 1~4 日前までに炭疽を発症した。9 例のうち、1 例は死亡日に痙攣を起こし、解剖の結果、髄膜炎を起こしていたことが明らかとなっている。対照群における血中の *B.anthraxis* の菌量は死亡前 (1.8 \pm 0.9 日) においては 10~10⁵CFU/mL であったが、死亡時には 8 例は 10⁴~10⁹CFU/mL、髄膜炎を起こした 1 例においては血液中は 2 \times 10²CFU/mL であったが、脳内は 2 \times 10⁷CFU/g であった。死亡した 9 例中 5 例に縦隔炎と拡張型出血性胸腔リンパ炎の発症が認められた。また、死亡 9 例中 5 例に髄膜炎の所見が認められた。生存した 1 例は血液培養陰性であった。本薬単独投与群では、投与期間中の死亡例はなく、感染 70 日後の生存率は 90% (9/10 例) であった。

本試験においては、炭疽による死亡率について本薬単独投与群 (1/10 例) と対照群 (9/10 例) との間に有意差が認められた ($p < 0.002$)。

2) コレラについて

相楽らは、本薬のコレラ菌 *Vibrio cholerae* 173 株に対する *in vitro* 抗菌活性を報告しており、MIC range 0.12~2 μ g/mL、MIC₉₀ 0.25 μ g/mL であった(日本内科学会雑誌. 86(11):2052-2057, 1997)。

3) ペストについて

Smith らは、本薬のペスト菌 *Yersinia pestis* 78 株に対する *in vitro* 抗菌活性を報告しており、MIC range 0.25~1 μ g/mL、MIC₉₀ 1 μ g/mL であった(Antimicrob Agents Chemother. 39(9):2153-2154, 1995)。

Bonacorsi らは、マウスを用いた全身感染モデルによる感染防御効果について報告している (Antimicrob Agents Chemother. 38(3):481-486, 1994) 。マウス (OF1) に *Y.pestis* 6/69M を静脈内接種し、脾臓内生菌数から感染防御効果を評価した結果、無処置対照群では感染 48 時間後に約 10⁷CFU/脾臓であり、感染 8 時間後の約 10⁶ 倍まで増加した。一方、感染 24 時間後に本薬 50mg/kg を単回腹腔内投与した群では、感染 32 時間後の生菌数は対照群の約 1/1000 まで減少しており、感染 48 時間後においても菌の再増殖は認められなかった。また、本薬 50mg/kg 1 日 2 回 2 日間腹腔内投与群では、感染 80 時間後の脾臓内生菌数は、10CFU/脾臓程度まで減少していた。なお、本試験に用いられた *Y.pestis* 6/69M に対する本薬の MIC は 0.5 μ g/mL であった。

4) ブルセラ症について

Trujillano-Martin らは、本薬のブルセラ属 *Brucella melitensis* 160 株に対する *in vitro* 抗菌活性を報告しており、MIC range 0.12~0.25 μ g/mL、MIC₉₀ 0.25 μ g/mL であった (Antimicrob Agents Chemother. 43(1):194-195, 1999) 。また Hall らは、*Brucella* spp. 27 株に対する *in vitro* 抗菌活性を報告しており、MIC range 0.02~0.3 μ g/mL、MIC₉₀ 0.3 μ g/mL であった(Appl Microbiol. 20(4):600-604, 1970) 。

Shasha らは、マウスを用いた *Brucella* 感染モデルによる感染防御効果について報告している(J Antimicrob Chemother. 33(3):545-551, 1994) 。マウス (ICR) に *B. melitensis* 16M を腹腔内接種し、感染率及び脾臓内生菌数から評価した結果、無処置対照群の感染率が 100% (20/20 例) であったのに対して、本薬を 20mg/kg/day 以上経口投与した群の感染率は 0% (0/10 例) であった。また、脾臓内生菌数については、無処置対照群では 5.3log₁₀CFU/脾臓であったのに対し、本薬

3mg/kg/day 経口投与群では $4.6 \log_{10}$ CFU/脾臓、本薬 6mg/kg/day 経口投与群では $3.6 \log_{10}$ CFU/脾臓であった。本薬 3mg/kg/day 以上経口投与群では無処置対照群と比較して有意な脾臓内生菌数の減少が認められた (F 検定、 $p = 0.05$)。

5) Q 熱について

Gikas らは、本薬の Q 熱リケッチア *Coxiella burnetii* 11 株に対する、*in vitro* 抗菌活性を報告しており、MIC range 1 ~ 2 μ g/mL、MIC₉₀ 2 μ g/mL であった (Antimicrob Agents Chemother. 45(11):3276-3278, 2001)。

へ. 吸収・代謝・分布・排泄に関する資料

上述のアカゲザルを用いた炭疽菌吸入曝露モデルを用いた発症抑制効果の検討において、本薬の血中濃度についても検討が行われている。アカゲザルに 30mg を 1 日 2 回経口投与したときの血中濃度の幾何平均値はピーク値で 0.81 ~ 1.96 μ g/mL、トラフ値で 0.20 ~ 0.36 μ g/mL と MIC の 10 倍程度であり、また、投与 3 日目と 30 日目の比較を行い、蓄積性は認められなかったと報告されている (Kelly DJ *et al.*, J Infect Dis. 166:1184-1187, 1992)。

徳田らは、女性患者 3 名に本薬 100mg を単回経口投与したときの平均血漿中濃度を報告しており (Chemother. 17(2):339-344, 1969) この成績をもとに反復投与時の血漿中濃度のシミュレーション結果が提出された。その結果、初日 200mg \times 1/日、2 日目以降 100mg \times 2/日、あるいは 100mg \times 2/日の反復投与時の定常状態における本薬の薬物動態パラメータは、Cmax 2.3 μ g/mL、Cmin (トラフ値) 1.4 μ g/mL であり、いずれの投与方法においても同様の血漿中濃度推移を示すことが予測された。

テトラサイクリン系抗生物質は体液及び肝、腎、肺等への臓器移行性は良好であることから、この薬物動態パラメータの推測値と、上述の各菌種に対する MIC 値から本薬の有効性を推測すると、炭疽菌 (MIC range 0.03 μ g/mL) ペスト菌 (MIC range 0.25 ~ 1 μ g/mL、MIC₉₀ 1 μ g/mL) ブルセラ属 (MIC range 0.12 ~ 0.25 μ g/mL、0.02 ~ 0.3 μ g/mL、MIC₉₀ 0.25 μ g/mL、0.3 μ g/mL) では、反復投与時のトラフ値が MIC 値を上回ることから、有効性が期待されと考えられる。

コレラ菌 (MIC range 0.12 ~ 2 μ g/mL、MIC₉₀ 0.25 μ g/mL) 及び Q 熱リケッチア (MIC range 1 ~ 2 μ g/mL、MIC₉₀ 2 μ g/mL) では、反復投与時のトラフ値が MIC 値を下回っていた。このうち、コレラ菌ではトラフ値が MIC₉₀ を上回ることから、有効性は期待できると考えられる。一方、Q 熱リケッチアについては、Cmax は MIC 値を上回るものの、薬物動態パラメータのみから本薬の有効性を推測することは困難であると考えられる。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

1) 有効性について

(1) 炭疽について

Wylock らは、細菌学研究所の技師が誤って *B.anthraxis* を自分に接種してしまい、皮膚炭疽を発症した症例を報告している (J Hand Surgery. 8(5):576, 1983)。*B.anthraxis* 接種 3 日 ~ 1 週間後にかけて皮疹、浮腫、発熱等が発現し、trimethoprom 及び sulfamethoxazole の投与を 1 日受け、その後、患者がペニシリンアレルギーであったため本薬が投与された (剤型、用法・用量は不明)。その結果、感染はコントロールされ、4 週間後に指のかさぶたが取れ、皮膚移植にて治癒してい

る。

(2) コレラについて

Alam らは、246 例のコレラ患者に対し本薬 200mg 単回経口投与、300mg 単回経口投与及びテトラサイクリン 500mg × 4/日 × 2 日経口投与の有効性を比較した結果を報告している (BMJ 300:1619, 1990)。その結果、テトラサイクリン標準療法である 500mg × 4/日 × 2 日と比較して本薬 300mg 単回投与は同程度の有効性を示すとされている。

また、Davitt らは、コレラ発症患者に対し本薬 100mg × 2/日 × 5 日を経口投与し、下痢が収まった症例を報告している (Med J Australia 157(1):68, 1992)。

(3) ブルセラ症について

Kalo らは、急性ブルセラ症患者 24 症例を対象に、本薬 200mg/日とシプロフロキサシン 1000mg/日の併用群と、本薬 200mg/日とリファンピシン 900mg/日の併用群の 6 週間経口投与の有効性の比較について報告している (Méd Mal Infect 26:587, 1996)。全例が投与 1 週間以内に解熱し、無症状となっている。再発は、6 カ月後に各群 1 例ずつみられ、有効性はいずれの群も 91.7%であった。副作用は軽度のもの (頭痛、心窩部痛) が 2 例に認められた。

2) 安全性について

日本人における本薬の安全性について、再評価調査報告書 (1984 年提出) では、1 日投与量 200 ~ 300mg での副作用発現率は、10.2% (160/1564 例) であり、1 日投与量 300mg 以上ではそれ以下の投与量群と比較して副作用発現頻度が高かった。

また、Solera らは、ブルセラ症患者 52 例に対し、本薬 100mg × 2/日を 30 日間あるいは 45 日間経口投与し、はじめの 7 日間はゲンタマイシン筋注 240mg × 1/日を併用した結果を報告している (Antimicrob Agents Chemother 41(1):80, 1997)。副作用として、光過敏症発疹 7 例、心窩部不快感 5 例、吐気 6 例、嘔吐 2 例、胸焼け 2 例、食欲不振 1 例、手のひらの紅斑性発疹 1 例が報告されている。これらのほとんどの症状は軽度と判定され、投与中止に至る副作用はなかった。また、投与期間別の副作用発現率は、30 日間投与群 40% (14/35 例)、45 日間投与群 29% (5/17 例) であり、発現頻度に大きな差はなかった。

なお、本薬はテトラサイクリン系抗生物質であり、歯牙の着色や骨発育不全等のリスクがあることから、妊婦に対する投与は慎重に行うべきであるとされている (MMWR. 50(43):960, 2001)。

3) 用法・用量について

本薬の国内で承認されている用法・用量は、初日 200mg (1 回または 2 回に分ける)、2 日目以降 100mg、1 日 1 回の経口投与で、感染症の種類及び症状により適宜増減とされている。一方、米国における承認用量は、申請された適応症を含む重症感染症に対し 100mg、1 日 2 回投与とされている。

海外におけるガイドライン等では、以下のような用量が推奨されている。

炭疽については、炭疽菌吸入曝露後の発症抑制投与について、本薬 100mg × 2/日経口投与またはシプロフロキサシンの経口投与が推奨されており、小児に対して本薬を用いる場合には、8 歳超かつ体重 45kg 超では 100mg × 2 日、8 歳超かつ体重 45kg 以下または 8 歳以下では 2.2mg/kg × 2

日が推奨されている (MMWR. 50(41):889-893, 2001)。また、肺炭疽、腸炭疽及び皮膚炭疽の治療については本薬またはシプロフロキサシン (肺炭疽及び腸炭疽の場合にはさらに 1~2 剤の抗菌薬を追加) が推奨されており、本薬については発症抑制投与と同用量の投与が推奨されている。(MMWR. 50(42):909-919, 2001)。

コレラについては、成人に対する治療として、本薬 300mg × 1/日投与が推奨されている (MMWR. 40(32):562-565, 1991)。

ペストについては、予防投与として本薬、テトラサイクリンまたはトリメトプリム - スルファメトキサゾールの投与が推奨され、本薬の用量は、成人では 50~100mg × 2/日、小児では 1~2mg/kg × 2/日が推奨されている (MMWR. 45(RR14), 1996)。また、米国医学会は、生物兵器としてペスト菌が使用された場合の治療指針を報告している (JAMA. 283(17):2281, 2000)。ペスト菌に対するテトラサイクリン系抗生物質の *in vitro* 抗菌力はストレプトマイシンと同程度であり、マウスを用いた感染実験において有効性が示され、臨床報告もあることからアミノグリコシド系抗生物質が使用できない場合にテトラサイクリン系抗生物質の使用を推奨している。また、被災者数が大規模となり注射剤で対応できない場合や曝露後の発症抑制において、本薬経口剤は第一選択薬とされ、その用法は 100mg × 2/日とされている。

ブルセラ症について、WHO は本薬 100mg × 2/日 + リファンピンを治療投与として推奨している (MMWR. 43(7):113-116, 1994)。

Q 熱については、テトラサイクリン系抗生物質が治療薬の選択として挙げられており、本薬 100mg × 2/日の用量が推奨されている (MMWR. 46(2):29-32, 1997)。

3 . 総合評価

今回申請された炭疽、コレラ、ペスト、ブルセラ症及び Q 熱は本邦においては発症症例が著しく少ない疾患であり、国内において有効性・安全性を確認するための臨床試験を実施する事は不可能であると考えられる。また、これらの疾患は重篤であり、発症後早い時期の治療が重要であると判断される。

また、これらの疾患に対する抗菌薬の使用については CDC 等からガイドラインが出されており本薬についてはそれぞれの疾患に対して使用が推奨されていることから、炭疽に対する有効性は期待できるものと想定される。

以上の理由により、本薬の効能として炭疽、コレラ、ペスト、ブルセラ症及び Q 熱を追加承認して差し支えないと判断した。