

衛研発第 3498 号

平成 15 年 9 月 25 日

厚生労働省医薬食品局長 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] メイアクト小児用細粒

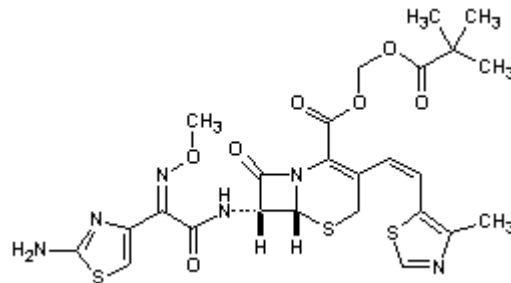
[一般名] セフジトレン ピボキシル

[申請者] 明治製菓(株)

[申請年月日] 平成14年8月13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 : $C_{25}H_{28}N_6O_7S_3$

分子量 : 620.72

[化学名] 日本名 :

2,2-ジメチルプロパノイルオキシメチル (6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-アミノチアゾール-4-yl)-2-メトキシイミノアセチルアミノ]-3-[(*Z*)-2-(4-メトキシチアゾール-5-yl)エチニル]-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ [4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレート-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-テトロン

英名 :

2,2-Dimethylpropanoyloxymethyl(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetylamino]-3-[(*Z*)-2-(4-methylthiazol-5-yl)ethenyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo [4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate -2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrone

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 15 年 9 月 25 日作成

[販 売 名] メイアクト小児用細粒

[一 般 名] セフジトレン ピボキシル

[申 請 者] 明治製菓株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 8 月 13 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[審査結果] 本剤の投与前に排膿処置が実施されており、これが、臨床効果に大きく影響していることは否定できないものの、歯周組織炎や顎炎の治療にあたっては、医療現場では排膿処置が必要となることがほとんどであること、細菌学的効果においても 93.6% (44/47 例) の消失率が得られていることから、本剤の歯性感染症に対する有効性については提出された臨床試験結果から評価することは可能であると判断し、本剤の効能・効果に歯周組織炎、顎炎を追加することを承認して差し支えないと医薬品医療機器審査センターは判断する。

[効能・効果] ブドウ球菌属、レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属、ブランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、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 (プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス)、モルガネラ属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、百日咳菌、バクテロイデス属のうち、本剤感性菌による下記感染症

- ・ 毛嚢炎、癬、癬腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管 (節) 炎、化膿性爪囲 (廓) 炎、癰疽、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症
- ・ 肛門周囲膿瘍、外傷・手術創などの表在性二次感染
- ・ 咽喉頭炎 (咽喉膿瘍)、急性気管支炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、気管支拡張症 (感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症
- ・ 尿路感染症 (腎盂腎炎、膀胱炎)
- ・ 猩紅熱
- ・ 百日咳
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎
- ・ 歯周組織炎、顎炎

(下線部：今回追加)

[用法・用量]

通常、小児にセフトレン ピボキシルとして1回 3mg(力価)/kgを1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

審査報告（1）

平成 15 年 8 月 4 日

1. 申請品目

- [販売名] メイアクト小児用細粒
- [一般名] セフジトレン ピボキシル
- [申請者] 明治製菓株式会社
- [申請年月日] 平成 14 年 8 月 13 日（製造承認事項一部変更申請）
- [剤型・含量] 1g 中にセフジトレン ピボキシル 100mg（力価）を含有する散剤
- [申請時効能・効果]
（下線部：今回追加） ブドウ球菌属、レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属、ブランハマ
ラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、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（プロテウス・ミラビリス、プロテウス・ブルガリス）、モルガネ
ラ属、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、百日咳菌、バクテロイデス
属、プレボテラ属のうち、本剤感性菌による下記感染症
- ・ 毛嚢炎、癬、癬腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、化膿性爪囲（廓）炎、瘰癧、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症
 - ・ 肛門周囲膿瘍、外傷・手術創などの表在性二次感染
 - ・ 咽喉頭炎（咽喉膿瘍）、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症
 - ・ 尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）
 - ・ 猩紅熱
 - ・ 百日咳
 - ・ 中耳炎、副鼻腔炎
 - ・ 歯周組織炎、顎炎
- [申請時用法・用量] 通常、小児にセフジトレン ピボキシルとして 1 回 3mg(力価)/kg を 1 日 3 回食後に経口投与する。
- なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

セフジトレン ピボキシル（CDTR-PI）は、明治製菓（株）により開発された経口セフェム系抗生物質であり、成人用として「メイアクト錠 100」、小児用として「メイアクト小児用顆粒」が 1994 年 4 月に承認されている。また、小児用製剤はその後処方変更と粒度の変更が行われ、1998 年に「メイアクト小児用細粒」への代替新規申請が承認されている。

本申請は、メイアクト小児用細粒について、小児歯科・口腔外科領域における臨床試験結果に基づき、効能・効果を追加する申請がなされたものである。

ホ．薬理作用に関する資料

歯科・口腔外科由来の臨床分離保存株の薬剤感受性分布

全国の歯科・口腔外科領域で、 年 月から 月に分離された菌株について、CDTR の試験管内試験での感受性分布が β -ラクタム薬 5 成分と比較検討された。CDTR の口腔レンサ球菌に対する MIC₈₀ は、*S. milleri* group 0.20 μ g/mL、*S. oralis* 0.10 μ g/mL、*S. mitis* 0.20 μ g/mL であり、セフカペン (CFPN) とほぼ同程度で類薬の中で最も強い抗菌力を示した。一方、嫌気性菌に対する MIC₈₀ は、*Porphyromonas* 属では 0.10 μ g/mL と類薬と同様に抗菌力を示したが、*Prevotella* 属では 25 μ g/mL、*Peptostreptococcus* 属では 3.13 μ g/mL と感受性が低かった。

今回の臨床試験において分離された起炎菌の薬剤感受性分布

年 月から 年 月に実施された小児歯科・口腔外科領域の臨床試験において分離された起炎菌について、試験管内試験での感受性分布が同様に比較検討された。CDTR は口腔レンサ球菌に対し、CFPN とほぼ同程度で類薬の中で最も強い抗菌力を示した。

審査センターは、*Prevotella* 属に対する抗菌活性が低い、その点について情報提供する必要がないかどうか、申請者の見解を求めた。

これに対し申請者より、確かに MIC は高いものの他剤と同程度であり、一方、臨床試験における菌消失率は 95% (19/20 株) と十分な有効性が期待できることから、*in vitro* で抗菌活性が低いことを特に注意喚起するような情報を提供する必要はないと考えるものの、現在医療機関向けに配布しているインタビューフォームにおいては MIC のデータを掲載し情報提供している、との回答を得、審査センターはこれを了承した。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請では、薬物動態に関する新たな資料は提出されていない。

審査センターは、本薬の唾液・口腔組織中への移行についての成績がないか、あればその結果と *Prevotella* 属に対する MIC を考慮したうえで、*Prevotella* 属に対する有効性についての考察をすよう求めた。

これに対し申請者より、本薬の唾液への移行については検討を行っていないが、抜歯創への移行については、初回承認時に成人で検討を行っており、抜歯を行う患者 169 例に CDTR-PI 200mg(力価)を経口投与し、抜歯後の創内に貯留した血液の CDTR 濃度を測定したところ、投与後 1~5 時間に抜歯を行った 160 例中、個人差は認められるものの、120 例で 0.20 μ g/mL 以上の CDTR が認められ、CDTR 濃度が 0.39 μ g/mL 以上 0.78 μ g/mL 未満であった患者は 58 例、0.78 μ g/mL 以上 1.56 μ g/mL 未満であった患者は 15 例であった、と回答された。

また、有効性については、今回の臨床試験において分離された *Prevotella* 属の CDTR に対する感受性分布は、MIC range が 0.05~100 μ g/mL、MIC₅₀ が 3.13 μ g/mL、MIC₈₀ が 50 μ g/mL であり、成人における抜歯創移行の検討結果を勘案すると、口腔組織における CDTR 濃度が MIC₅₀ あるいは MIC₈₀ を上回らない場合も少なからずあると推察されるが、臨床試験における菌消失率をみると、今回の臨床試験での *Prevotella* 属の菌消失率は 95% (20 株中 19 株が消失) であり、本薬の初回承認時の臨床試験において、当時 *Bacteroides* 属として取り扱った菌のうち、現在の菌分類では

Prevotella 属とされる菌が 4 菌種 (*P. buccae*、*P. melaninogenica*、*P. bivia*、*P. intermedia*) 20 株検出されており、その菌消失率は 95% (20 株中 19 株消失) で、今回の臨床試験での *Prevotella* 属の菌消失率は初回承認時の成績を再現しており、ともに高い有効性が示されていることから、本薬は *Prevotella* 属に対して有効であると考え、との回答がなされ、審査センターはこれを了承した。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

< 提出された資料の概要 >

年 月から 年 月に小児歯科・口腔外科領域における一般臨床試験が実施され、メイアクト小児用細粒の臨床の有効性及び安全性が検討された。対象疾患は歯周組織炎及び顎炎とし、感染症重症度が軽症あるいは中等症の患者が対象とされた。用法・用量は、既承認の用法・用量に基づき、1 回 3mg(力価)/kg (年齢、症状に応じて最大 1 回 6mg(力価)/kg まで増量可) を 1 日 3 回食後経口投与とし、投与期間は最低 3 日間で 7 日間を越えないものとされた。

有効性評価については、「歯科・口腔外科領域における抗菌薬の臨床評価基準の提案」(歯科薬物療法 17(3): 95-122, 1998) に従って、投与開始 3 日後の評点比による判定が主要評価項目とされた。まず、投与開始日及び投与開始 3 日後の自覚症状、他覚所見を観察し、「自覚症状・他覚所見の評価基準」に従って採点し、各症状の評点合計が算出され、次に、投与開始日及び投与開始 3 日後の評点合計について、評点比を求め、「投与開始 3 日後の評点比による判定基準」に従い、「著効」、「有効」、「無効」の 3 段階で評価された。最後に「判定不能」を除いた症例数に占める「著効」及び「有効」の割合が有効率とされた。

有害事象の指標は、自覚症状の発現又は悪化、基礎疾患・合併症の悪化、偶発症の発現並びに臨床検査値とされた。安全性の指標は、薬剤との因果関係が否定できない有害事象の症状、程度及び発現頻度とされた。被験者の状態、既往歴、併用薬、本剤投与と発症の時間的關係などを勘案し、薬剤との因果関係を「関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係なし」の 3 段階で判定し、「関係なし」以外のものが副作用及び臨床検査値異常変動として扱われた。

CDTR-PI の歯科・口腔外科領域感染症を対象にした成人での臨床試験において、歯周組織炎の臨床効果は 82.1% (55/67 例、95%信頼区間 70.8% ~ 90.4%)、顎炎の臨床効果は 91.5% (43/47 例、95%信頼区間 79.6% ~ 97.6%) であった。このデータ等から、小児における各疾患毎の投与 3 日後の評点比による臨床効果を 90.0% と推定し、許容でき得る有効率の下限値を 70.0% とした。このとき、有意水準 5% (両側)、検出力 80% において本薬剤の期待される有効率と許容できる最低限の有効率との差を、有意水準 5% (両側)、検出力 80% で検出するために必要な例数は、34 例であった。さらに、不完全症例の発生を 10% と考え、歯周組織炎、顎炎の各疾患毎の目標症例数は 38 例とされた。本試験には 82 例 (歯周組織炎 45 例、顎炎 37 例) が登録され、未投与等の 19 例を除いた 63 例が治験実施計画書に適合した有効性解析の対象とされた。

主要評価項目である投与開始 3 日後の評点比による判定基準に従って算出された有効率は、歯周組織炎で 96.9% (31/32 例)、顎炎で 100% (31/31 例) であり、全体では 98.4% (62/63 例) であった。また、投与開始 3 日後の評点比による判定を 1 日投与量で層別解析した場合、各層別群間で特に大きな差は認められなかった。

副次的評価項目である細菌学的効果については、菌消失率は歯周組織炎で 96.3% (26/27 例)、顎炎で 90.0% (18/20 例)、全体では 93.6% (44/47 例) であった。

検出された各起炎菌について菌の消長を調べた結果、菌の消失率は全体で 98.3% (113/115 株)

であり、存続したのは口腔レンサ球菌及びプレボテラ属であった。

自覚症状・他覚所見に関連した有害事象の発現率は 29.2% (21/72 例) で、そのうち治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、水様便の 1 例のみであり、発現率は 1.4% (1/72 例) であった。重篤な有害事象は、流行性耳下腺炎を発症した 1 例のみであり、症状の程度は中等度で、入院を要したことから重篤と判断されたが、因果関係は否定された。その他の有害事象については、症状の程度は蕁麻疹 (1 件) が中等度であった以外はすべて軽度であり、有害事象による治験中止例はなかった。いずれの有害事象も治験薬投与中又は治験薬投与終了後に消失したことが確認された。

治験薬との因果関係が否定できない臨床検査値の有意変動として、好酸球増多が 7 件 (10.8%) 認められた。そのうち、アレルギー疾患合併例を除外して集計した異常変動は 4 件 (6.9%) であった。いずれも軽度で重篤なものはなく、その他の臨床検査値の有意変動はみられなかった。

なお、初回承認時の小児科領域における副作用発現率は 4.2% (19/456 例) であり、17 件が消化器症状の下痢であった。臨床検査値異常変動は 278 例中 10 例 (10 件) に認められ、そのうち好酸球増多が 5 件と最も多く、発現率は 2.0% (5/254 件) であった。今回の臨床試験では、好酸球増多の発現率がやや高かったが、全体の安全性及び発現した症状の内容について、初回承認時の小児科領域での臨床試験との間に大きな差は認められなかった。

< 審査センターでの審査の概要 >

1) 本薬の臨床的位置付け

本薬の成人用製剤であるメイアクト錠 100 は、歯科・口腔外科領域感染症の効能 (歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎) が承認されている。一方、本剤は、メイアクト錠 100 と生物学的同等性は確認されたものの、承認申請時に小児での歯科・口腔外科領域感染症の症例がなかったことから、その効能を取得しなかった。

本申請の経緯について申請者に説明を求めたところ、本剤の承認当時、小児用に工夫された剤型 (細粒、シロップ等) で小児歯科・口腔外科領域感染症の効能を有する抗菌薬は、セフェム系、マクロライド系等があったものの、臨床において多用されているのはセフェム系抗菌薬であり、セファレキシン (CEX) 及びセファクロル (CCL) の 2 剤があった。しかしながらこれらの抗菌薬は、承認されてから 10 年以上経過し、耐性化が懸念されていることから本申請に至った、とのことであった。

そこで審査センターは、歯科・口腔外科領域感染症で汎用されている抗菌薬に対する薬剤耐性について説明するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、小児歯科・口腔外科領域感染症で使用されている経口抗菌薬のなかで最も使用頻度が高いのは CCL であり、CCL の薬剤耐性に関しては、塩野義製薬 (株) が実施した 1994 年、1996 年及び 1998 年の感受性サーベイランスの報告によると、口腔レンサ球菌群 (*S. mitis*, *S. millieri* group) に対する CCL の MIC range、MIC₅₀ 及び MIC₉₀ に年次による顕著な変化は認められないものの、いずれの年度でも、MIC₉₀ は *S. mitis* で 3.13µg/mL、*S. millieri* group で 100µg/mL 以上と比較的高値を示している、と回答された。また、抜歯後菌血症より分離されたレンサ球菌 32 株を用いて検討した結果、分離菌の約 20% が CCL に対し高度耐性を示す口腔レンサ球菌だったとの報告もあり、CCL の薬剤耐性化が進行していることを明確に示した文献等はないものの、実際に CCL に対して耐性を示す菌の出現が認められ、医療現場において、十分な治療効果が得られな

い場合があるのが現状である、との回答が提出された。

さらに審査センターは、小児歯科・口腔外科領域感染症においてファロペナム（FRPM）が1999年に承認されているものの、現在においても依然としてセフェム系抗菌薬の使用状況が高い理由を説明するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、FRPMの小児用製剤であるが1999年9月に承認を受けてから約3年を経過しているが、その使用頻度は低く、従来から使用されているセフェム系抗菌薬の使用頻度が高いのが現状であり、その理由としては、小児歯科・口腔外科領域の医療現場、特に開業医においてはその認知度が未だ低いこと、また、下痢をはじめとする副作用の発現率が高いとされていること等が推測される、との回答が提出された。

2) 有効性について

審査センターは、前処置の内容別に有効性評価結果（評点比及び判定）を集計したうえで、前処置が本薬の有効性評価結果に影響することがないか考察するよう申請者に求めたところ、申請者より以下のような回答が提出された。

今回の臨床試験では、評点比PPS解析対象例63例の全例で前処置が行われており、その内訳は、切開28例、穿刺30例、根管開放が5例であった。切開を実施した症例では、著効14例、有効14例であり、穿刺を実施した症例では、著効20例、有効10例で、有効率はどちらの場合も100%であった。根管開放を実施した5例については、4例が著効であった。前処置のうちでは切開が最も排膿効果が高いとされているが、今回の臨床試験では、前処置が切開の場合と穿刺の場合で、同様の効果が示されたことから、今回の臨床試験において前処置の種類は臨床効果に影響していない。

また、前処置の有無については、文献的には1982年に日本歯科薬物療法学会の前身である歯科薬物療法研究会において「抗生物質効果判定基準（点数評点法）」が作成された当時、歯性感染症362例を対象として投与開始時の切開実施群と非実施群とに層別して解析された結果、切開実施群の有効率が有意に高かったと報告されている（歯薬療法1(1): 122-160, 1982）。しかし、今回の臨床試験で用いた判定基準は「抗菌薬効果判定基準（新評点法）」（歯薬療法17(3): 95-122, 1998）によるものであり、前処置が有効性評価に影響を及ぼすことを考慮した上で投与開始時に切開を実施した症例に対する有効性を評価する基準として作成されていることから、問題はなかったと考える。

以上の回答をふまえ審査センターは、前処置の種類による差はないと思われるものの、臨床効果の判定において前処置の実施が大きく影響していることは否定できないと考える。しかし、歯周組織炎や顎炎の治療にあたっては、医療現場では排膿処置が必要となることがほとんどであること、今回の臨床試験において、細菌学的効果においても93.6%（44/47例）の消失率が得られていることから、本薬の歯性感染症に対する有効性については本臨床試験結果から評価することは可能であると判断し、回答を了承した。

審査センターは、有効性の評価時期に関して、投与開始3日後に有効性を評価することの妥当性について臨床経過を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、「投与開始3日後の評点比による判定」は、日本歯科薬物療法学会において承認された薬効評価基準によるものであり、1982年に日本歯科薬物療法学会の前身である歯

科薬物療法研究会において「抗生物質効果判定基準（点数評点法）」として作成され、歯性感染症 362 症例を対象として臨床経過を解析し、「著効例では 3 日目までに急激に症状が改善しているのに対し、無効例では 2 日目まではかえって症状が増悪している様子がうかがえる」ことから 3 日目で判定することで問題ないとされたこと、また、その基準を用いて過去に実施された臨床試験データを統計学的に処理した結果に基づき、評価項目、評点の配点法等が見直された結果、1998 年に改訂された基準においても 3 日目での判定は踏襲されていることから、本判定法に基づいて評価したことは妥当であったと考える、との回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

審査センターは、有効性評価判定を評点合計の「差」でなく「比」で行うことの妥当性について、申請者に見解を求めた。

これに対し申請者より、評点合計の「比」で有効性評価を行うことの妥当性については、1998 年に「抗菌薬効果判定基準（新評点法）」が公表された際の報告において、評点合計の「比」で行う本基準による有効性評価と主治医判定による改善度の間に良好な相関性が認められるとされている、との回答が提出された。また、投与開始日と評価判定日の評点差による評価法については、調査した限りでは、臨床的な妥当性を判断するための根拠となるデータが存在しない、との回答も併せて提出され、審査センターはこれを了承した。

また、審査センターは、評点の初期値（合計）の大きさにより、効果が異なっている可能性がないか検討するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、評点比 PPS 解析対象例 63 例の臨床効果を、投与開始時の評点合計で層別集計した結果をみると、投与開始時評点と臨床効果の間に一定の傾向は認められず、本臨床試験の対象となった重症度の範囲では、投与開始時の評点は結果に影響を及ぼしていないと考えられる、との回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

3) 効能・効果の設定について

本臨床試験の対象患者としては、軽症又は中等症の歯周組織炎並びに顎炎が選択されている。そこで審査センターは、重症例を対象としなかった理由を説明するよう申請者に求めたところ、以下のような回答が提出された。

小児における歯科・口腔外科領域感染症は、成人と同様の感染形態をとり、齶蝕又は外傷等が原因となって細菌により引き起こされ、閉塞膿瘍を形成し、発熱、口腔内外の腫脹及び疼痛を伴う疾患である。これらの疾患に対しては、排膿処置及び抗菌薬投与による化学療法が必要である。通常、中等症以下では経口剤が、発赤・腫脹が顕著であり閉塞膿瘍が顎骨周辺から頸部にかけて形成され感染巣が広範囲に及ぶ重症では、注射用抗菌薬による治療となる（ただし中等症でも、嚥下痛や開口傷害が著しく、実際に経口剤の服用が不可能であるために注射剤を使用せざるをえない場合がある。）。そこで、本薬の臨床的位置づけとしては、歯科・口腔外科領域感染症患者のうち、中等症以下の患者を対象とした。

以上の回答をふまえ、審査センターはこれを了承した。

適応菌種として追加されているプレボテラ属については、初回承認時点では「バクテロイデス属」として取り扱った菌種の一部であったものが現在は「プレボテラ属」として独立しているため、記載の追加がされているものである。これについて審査センターは、錠剤の効能・効果の記

載では「バクテロイデス属」のみとなっていること、錠剤の効能効果の記載変更は、現在作業が進められている抗菌薬の効能・効果の記載整備に関する再評価の時に行うことを予定していることをふまえ、それに先行して細粒剤のみでプレボテラ属を記載すると両剤での整合性が取れなくなるため、申請された細粒剤の効能・効果は現行どおりとし、再評価時に両剤併せてプレボテラ属の記載を追加するよう求め、申請者はこれを了解した。

4) 用法・用量の設定について

審査センターは、「体重により投与量過量と判断」とされた症例があることを踏まえ、用量に上限を設定する必要があるか検討するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、小児に対する用量は「1回 3mg(力価)/kg 1日3回、年齢及び症状に応じて適宜増減」として承認されている。年長児に対して適宜増減の範囲で通常よりも増量投与する場合、例えば、体重 35kg の小児に対し 1回 6mg(力価)/kg を投与しようとする、1回用量は 210mg(力価)となり、成人で承認されている用量の上限である 1回 200mg(力価)を超えてしまう。しかし、成人で承認されている用量の上限である 1回 200mg(力価) 1日3回、すなわち 1日用量 600mg(力価)を超える用量を投与した場合の安全性は確保されていない。したがって、小児に対し、安全性が確保されている用量を超えて投与されることがないように注意喚起することが望ましい、との回答が提出された。

このことから、ファロムドライシロップ小児用での記載を参考に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「年長児への投薬にあたっては、成人での上限用量の 1回 200mg(力価) 1日3回(1日 600mg(力価))を超えないよう留意すること。」と記載する、との回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

5) 安全性に関する評価

審査センターは、初回承認時と比較して好酸球増多の発現頻度が高かったこと、リンパ球においても増多の傾向が認められているものの、投与前後それぞれの白血球分率で比較されていることから、好酸球及びリンパ球それぞれについて、割合(%)ではなく絶対値に換算し、その変動を再検証するよう申請者に求めた。

これに対し申請者より、今回の臨床試験の解析対象 65 例について、本薬投与前後の白血球分画に占める好酸球の割合(%)、好酸球数(個/ μ L)、初回承認時臨床試験における小児の好酸球数の変動について散布図を作成したところ、今回の臨床試験の症例における好酸球の絶対数は、初回承認時の症例での分布の範囲内に含まれ、著しく高い数値を示した症例はなかった、との回答が提出された。

また、今回の臨床試験で好酸球増多が認められた 7 例の好酸球、リンパ球、単球について、本薬投与前後の白血球分画に占める割合と絶対数(白血球数 \times 割合)を検討したところ、これら 7 症例については、好酸球数の増加とともに、リンパ球数の増加傾向及び単球数の減少傾向がうかがえること、また、感染症の経過においては白血球分画の構成比が変動し、治癒期には好酸球の増加、リンパ球の増加、単球の減少がみられることが知られていることから、これらの症例では感染症の治癒期を示しているとも考えられ、その影響によって好酸球の増多がみられた可能性が考えられる、との回答が提出され、審査センターはこれを了承した。

3．医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、臨床検査一部未実施や服薬不良等、治験実施計画書から逸脱している症例が認められたが、その内容は軽微であり、評価に大きく影響するものではないと判断されることから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により GCP 実地調査を行った結果、特に大きな問題は認められなかったことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと審査センターは判断した。

4．総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような審査を行った結果、歯周組織炎及び顎炎の効能追加に係る本申請について、承認することは問題ないと考え。なお、効能・効果における「プレボテラ属」の記載については、再評価時に錠剤と併せて行うことが適切であると考え。

審査報告（２）

平成 15 年 9 月 25 日作成

1．申請品目

[販 売 名] メイアクト小児用細粒
[一 般 名] セフジトレン ピボキシル
[申 請 者] 明治製菓株式会社
[申請年月日] 平成 14 年 8 月 13 日

2．審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門に係る委員へ意見を求めた。委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

本剤の審査における審査センターの考えは専門委員に支持された。

安全性について専門委員より、好酸球数の増大が7件あり、アレルギー性疾患合併例の3件を除いた4件について、いずれも重篤なものではなかったと記されているが、投与前後の好酸球の数を比較した場合、明らかな増大が見られていることから、長期（一週間以上）の投与、あるいは投与量を増加した場合には、注意が必要であるとの意見が出された。

投与期間が長期に及ぶ場合等においては、好酸球数を確認しながら使用する必要があると審査センターは考えている。

3．総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、本剤は小児においても歯科領域感染症に対し有用であると考えられることから、本剤に対し、効能・効果として歯周組織炎、顎炎を追加することを承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において報告されることが妥当であると判断した。