

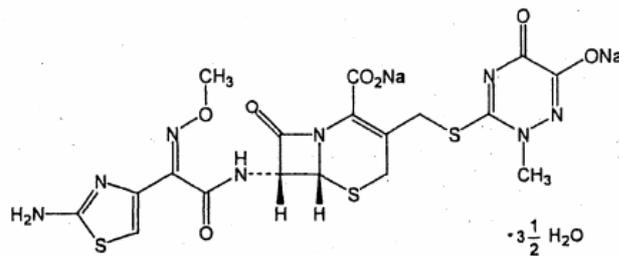
## 審査報告書

平成 19 年 10 月 16 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

- [販売名]                   ロセフィン静注用 0.5g  
                              ロセフィン静注用 1g  
                              ロセフィン点滴静注用 1g バッグ
- [一般名]                   セフトリアキソンナトリウム水和物
- [申請者名]                中外製薬株式会社
- [申請年月日]             平成 18 年 8 月 2 日
- [剤型・含量]             1 バイアル中に日局セフトリアキソンナトリウム水和物 0.5g (力価) を含有する注射剤  
                              1 バイアル中に日局セフトリアキソンナトリウム水和物 1g (力価) を含有する注射剤  
                              1 バッグ中に日局セフトリアキソンナトリウム水和物 1g (力価) を含有する点滴静注用バッグ
- [申請区分]                1-(6) 新用量医薬品
- [化学構造]                <セフトリアキソンナトリウム水和物>



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>8</sub>N<sub>a2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub>·3½H<sub>2</sub>O

分子量：661.60

化学名：

(日本名)

ジソジウム (6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチルアミノ]-3-(6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-2,5-ジハイドロ-1,2,4-トリア

ジン-3-イルスルファニルメチル)-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 3½水和物

(英名)

Disodium(6*R*,7*R*)-7-[(*Z*)-2-(aminothiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetylamino]-3-(6-hydroxy-2-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-triazin-3-ylsulfanylmethyl)-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxylate hemiheptahydrate

[特記事項] 平成11年2月1日付 研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく用法・用量の追加申請

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 19 年 10 月 16 日作成

- [販 売 名]                   ロセフィン静注用 0.5g  
                                  ロセフィン静注用 1g  
                                  ロセフィン点滴静注用 1g バッグ
- [一 般 名]                   セフトリアキソンナトリウム水和物
- [申 請 者]                   中外製薬株式会社
- [申請年月日]               平成 18 年 8 月 2 日
- [審査結果]                ・ 小児に対する 1 日 1 回投与の安全性・有効性は確認できたと判断した。  
                              ・ 1 日 1 回投与の投与対象については、適切に情報提供するとともに、安全性・有効性に関する 1 日 2 回投与との異同等については引き続き情報収集することが重要である。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果]               適応菌種  
                                  セフトリアキソンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、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、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属（プレボテラ・ビビアを除く）
- 適応症  
                                  敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、精巣上体炎（副睪丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、直腸炎、腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
- [用法・用量]               成人
1. 通常、1 日 1～2g（力価）を 1 回又は 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。
  2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 4g（力価）まで増量し、2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。
  3. 淋菌感染症については、下記の通り投与する。  
      (1) 咽頭・喉頭炎、尿道炎、子宮頸管炎、直腸炎：  
          通常、1g（力価）を単回静脈内注射又は単回点滴静注する。

(2) 精巣上体炎(副睪丸炎)、骨盤内炎症性疾患:

通常、1日1回1g(力価)を静脈内注射又は点滴静注する。

小児

1. 通常、1日20~60mg(力価)/kgを1回又は2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。
2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて1日量を120mg(力価)/kgまで増量し、2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。

未熟児・新生児

1. 通常、生後0~3日齢には1回20mg(力価)/kgを1日1回、また、生後4日齢以降には1回20mg(力価)/kgを1日2回静脈内注射又は点滴静注する。
2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて1回量を40mg(力価)/kgまで増量し、1日2回静脈内注射又は点滴静注する。ただし、生後2週間以内の未熟児・新生児には1日50mg(力価)/kgまでとする。

[ 静脈内注射 ]

静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

[ 点滴静注 ]

点滴静注に際しては補液に溶解して用いる。

[ バッグ品 ]

バッグ品の投与に際しては、用時、添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注射する。

## 審査報告(1)

平成 19 年 9 月 14 日

### ・申請品目

- [販売名]                   ロセフィン静注用 0.5g  
                              ロセフィン静注用 1g  
                              ロセフィン点滴静注用 1g バッグ
- [一般名]                   セフトリアキソンナトリウム水和物
- [申請者]                   中外製薬株式会社
- [申請年月日]               平成 18 年 8 月 2 日
- [剤型・含量]               1 バイアル中にセフトリアキソンナトリウム水和物 0.5g (力価)  
                              を含有する注射剤  
                              1 バイアル中にセフトリアキソンナトリウム水和物 1g (力価) を  
                              含有する注射剤  
                              1 バッグ中にセフトリアキソンナトリウム水和物 1g (力価) を含  
                              有する点滴静注用バッグ
- [申請時効能・効果]       適応菌種  
                              セフトリアキソンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、  
                              淋菌、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、プ  
                              ロピデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、  
                              バクテロイデス属、プレボテラ属 (プレボテラ・ビビアを除く)  
                              適応症  
                              敗血症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、膿  
                              胸、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、精巣上体炎 (副  
                              睾丸炎)、尿道炎、子宮頸管炎、骨盤内炎症性疾患、直腸炎、腹膜炎、  
                              腹腔内膿瘍、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮  
                              付属器炎、子宮旁結合織炎、化膿性髄膜炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含  
                              む)、中耳炎、副鼻腔炎、顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎
- [申請時用法・用量]       成人  
                              1. 通常、1 日 1~2g (力価) を 1 回又は 2 回に分けて静脈内注射又  
                              は点滴静注する。  
                              2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 4g (力価) ま  
                              で増量し、2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。  
                              3. 淋菌感染症については、下記の通り投与する。  
                              (1) 咽頭・喉頭炎、尿道炎、子宮頸管炎、直腸炎：  
                                  通常、1g (力価) を単回静脈内注射又は単回点滴静注する。  
                              (2) 精巣上体炎 (副睾丸炎)、骨盤内炎症性疾患：  
                                  通常、1 日 1 回 1g (力価) を静脈内注射又は点滴静注する。
- 小児

1. 通常、(1)又は(2)の用法・用量で静脈内注射又は点滴静注する。  
(1) 1日 20～60mg(力価)/kg を2回に分けて投与する。  
(2) 1回 50～75mg(力価)/kg を1日1回投与する。
2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて、(1)又は(2)の用法・用量で静脈内注射又は点滴静注する。  
(1) 1日量を 120mg(力価)/kg まで増量し2回に分けて投与する。  
(2) 1回量を 100mg(力価)/kg まで増量し1日1回投与する。

未熟児・新生児

1. 通常、下記の通り静脈内注射又は点滴静注する。  
生後0～3日齢：1回 20mg(力価)/kg を1日1回投与する。  
生後4日齢以降：(1)又は(2)の用法・用量を用いる。  
(1) 1回 20mg(力価)/kg を1日2回投与する。  
(2) 1回 40mg(力価)/kg を1日1回投与する。
2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて、(1)又は(2)の用法・用量を用いる。ただし、生後2週間以内の未熟児・新生児には1日 50mg(力価)/kg までとする。  
(1) 1回量を 40mg(力価)/kg まで増量し1日2回投与する。  
(2) 1回量を 80mg(力価)/kg まで増量し1日1回投与する。

[ 静脈内注射 ]

静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

[ 点滴静注 ]

点滴静注に際しては補液に溶解して用いる。

[ バッグ品 ]

バッグ品の投与に際しては、用時、添付の溶解液にて溶解し、静脈内に点滴注射する。

( 下線部が今回の申請箇所 )

・ 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

セフトリアキソンナトリウム（CTRX）は、F.Hoffmann-La Roche 社（スイス）によって合成されたセフェム系注射剤であり、1982年にスイスで承認を取得して以来、世界124カ国で承認・販売されている。CTRXは、消失半減期が長いという特徴を有することから、海外においてはCTRX 1日1回投与（QD）又は1日2回投与（BID）の投与法にて承認されている。国内では開発段階において、小児科領域の医学専門家の意見を踏まえ「セフェム系注射薬において、QDはあり得ない」との判断に至り、CTRX BIDの開発が進められたことから、CTRX QDは承認されておらず、CTRX BIDのみが承認されている。しかし、小児細菌感染症における起炎菌の耐性菌分離頻度の変化や各種学会による感染症治療ガイドラインなどを基に、医

療現場において CTRX QD が適応外で使用されていること、日本化学療法学会から小児に対する CTRX QD に関する要望書（平成 17 年 7 月 27 日付、平成 18 年 5 月 17 日付）が提出されたことを踏まえて、開発の可能性について検討がなされた。これまでに実施された国内外の臨床試験成績に関する公表論文等から、小児に対する CTRX QD における臨床的有用性は医学薬学上公知であると申請者が判断したことより、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号 医薬審第 104 号）に基づいて国内で臨床試験を新たに実施することなく、今般承認申請されたものである。

なお、欧米における用法・用量の要約は、以下に示す通りである。

承認国	用法・用量
英国	以下の指示に従い、筋注（深部）、静注又は点滴静注する 成人・小児（12歳以上）：CTR <sub>X</sub> 1g QD 重症感染症：1日 2～4g、24時間毎 急性・単純性淋病：1回 250mg、単回筋注 術後感染予防：1g を単回筋注又は緩徐に静注（大腸手術時には 2g を筋注又は点滴静注） 新生児：1日 20～50mg/kg、60分以上かけて点滴静注 小児（12歳まで）：CTR <sub>X</sub> 20～50mg/kg QD（体重 50kg 以上の小児は成人用量を適用） 重症感染症：1日 80mg/kg まで（50mg/kg 以上を投与する場合は 30分以上かけて点滴静注）
スイス	成人・小児（12歳以上）：CTR <sub>X</sub> 1～2g QD、最大 4g まで 新生児（日齢 14 日まで）：1日 20～50mg/kg 小児（日齢 15 日～12歳まで）：1日 20～80mg/kg（体重 50kg 以上の小児は成人用量を適用） 50mg/kg 以上を投与する場合は 30分以上かけて点滴静注 細菌性髄膜炎（小児）：CTR <sub>X</sub> 100mg/kg QD、最大 4g まで ライムボレリア症（大人及び小児）：CTR <sub>X</sub> 50mg/kg QD、最大 2g まで、14日間継続投与 淋病（ペニシリナーゼ産生及び非産生株）：1回 0.25g、単回筋注 術後感染予防：1回 1～2g
米国	成人：1日 1～2g、1～2回分割、最大 4g まで 単純性淋病：1回 250mg、筋肉内注射 術後感染予防：1回 1g、術前 30分～2時間前に静脈内注射 小児： 皮膚及び皮膚組織感染：1日 50～75mg/kg、1～2回分割、1日最大 2g まで 急性細菌性中耳炎：1回 50mg/kg、筋肉内注射、最大 1g まで 髄膜炎以外の重症感染症：1日 50～75mg/kg、12時間毎、1日最大 2g まで 髄膜炎：初回 100mg/kg（最大 4g まで）、その後 1日 100mg/kg、CTR <sub>X</sub> QD 又は 12時間毎、1日最大 4g まで

## 2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていないものの、参考資料として、国内外の臨床分離株の CTRX 感受性（*in vitro*）、臨床的ブレイクポイント（BP-MIC）及び耐性菌出現抑制濃度（MPC）等に関する文献データが提出されている。機構は、提出された成績における国内の CTRX 感受性について、以下の通り確認した。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 文献報告による国内の臨床分離株に対する CTRX の感受性

国内の主な文献報告による各菌種の CTRX 感受性については、以下の通りである。

分離菌	分離年	菌株数	MIC <sub>90</sub> ( µg/mL )	MIC分布( µg/mL )
<i>S.aureus</i>	初回承認時 ( 1978-1982 )	574	6.25	0.1 ~ >100
	1990	50	>100	0.39 ~ >100
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	50	3.13	1.56 ~ 6.25
	2004	-	-	-
<i>S.epidermidis</i>	初回承認時 ( 1978-1982 )	223	50	0.1 ~ >100
	1990	25	>100 <sup>1)</sup>	0.39 ~ >100
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	25	12.5	0.39 ~ >100
	2004	-	-	-
<i>S.agalactiae</i>	初回承認時	-	-	-
	1990	-	-	-
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	-	-	-
	2004	50	0.06	0.06 ~ 0.5
<i>S.pyogenes</i>	初回承認時 ( 1978-1982 )	45	50 <sup>2)</sup>	0.1 ~ >100
	1990	25	0.05	0.025 ~ 0.05
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	25	0.025	0.025
	2004	-	-	-
<i>S.pneumoniae</i> ( 多剤耐性菌を含む )	初回承認時 ( 1978-1982 )	202	0.1	0.1 ~ 0.2
	1990	25	0.20	0.025 ~ 3.13
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	50	0.78	0.025 ~ 1.56
	2004	-	-	-
<i>S.pneumoniae</i> (PSSP)	初回承認時	-	-	-
	1990	-	-	-
	1994-1996	50	0.12	0.06 ~ 0.25
	2000-2001	24	0.10	0.025 ~ 0.78
	2004	50	0.25	0.06 ~ 0.5
<i>S.pneumoniae</i> (PISP)	初回承認時	-	-	-
	1990	-	-	-
	1994-1996	23	1.0	0.06 ~ 1.0
	2000-2001	-	-	-
	2004	29	1.0	0.06 ~ 2.0
<i>S.pneumoniae</i> (PRSP)	初回承認時	-	-	-
	1990	-	-	-
	1994-1996	27	1.0	0.5 ~ 1.0
	2000-2001	-	-	-
	2004	21	1.0	0.5 ~ 4.0
<i>S.pneumoniae</i> (PISP / PRSP)	初回承認時	-	-	-
	1990	-	-	-
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	26	0.78	0.2 ~ 1.56
	2004	-	-	-
<i>E.coli</i>	初回承認時 ( 1978-1982 )	1156	0.2	0.1 ~ >100
	1990	50	1.56	0.025 ~ 3.13
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	50	0.05	0.025 ~ 50
	2004	50	0.06	0.06 ~ >128
<i>H.influenzae</i>	初回承認時 ( 1978-1982 )	186	0.1	0.1 ~ 3.12
	1990	50	0.10	0.025 ~ 0.39
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	50	0.20	0.025 ~ 0.39
	2004	-	-	-
<i>H.influenzae</i>	初回承認時	-	-	-

(ABPC 感性)	1990	-	-	-
	1994-1996	50	0.06	0.06
	2000-2001	23	0.025	0.025
	2004	50	0.06	0.06
<i>H.influenzae</i> (BLNAR)	初回承認時	-	-	-
	1990	-	-	-
	1994-1996	42	0.12	0.06 ~ 0.25
	2000-2001	17	0.39	0.025 ~ 0.39
<i>H.influenzae</i> (β-lactamase +)	初回承認時	-	-	-
	1990	-	-	-
	1994-1996	10	0.06	0.06
	2000-2001	10	0.025	0.025 ~ 0.05
<i>K.pneumoniae</i>	2004	10	0.12	0.06 ~ 0.25
	初回承認時 (1978-1982)	729	0.78	0.1 ~ >100
	1990	50	0.20	0.025 ~ 1.56
	1994-1996	-	-	-
<i>Enterobacter spp.</i>	2000-2001	50	0.05	0.025 ~ 3.13
	2004	50	0.06	0.06 ~ 0.25
	初回承認時 (1978-1982)	101	50	0.1 ~ >100
	1990	50	>100	0.025 ~ >100
<i>Citrobacter spp.</i>	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	50	25	0.025 ~ >100
	2004	-	-	-
	初回承認時 (1978-1982)	200	100 <sup>73</sup>	0.1 ~ >100
<i>P.mirabilis</i>	1990	50	>100	0.025 ~ >100
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	25	0.025	0.025 ~ 0.20
	2004	-	-	-
<i>P.vulgaris</i>	初回承認時 (1978-1982)	611	0.2	0.1 ~ >100
	1990	25	0.025	0.025 ~ 0.20
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	25	0.025	0.025 ~ 25
<i>Providencia spp.</i>	2004	-	-	-
	初回承認時 (1978-1982)	278	25	0.1 ~ >100
	1990	25	>100	0.025 ~ >100
	1994-1996	-	-	-
<i>M.morganii</i>	2000-2001	25	0.20	0.025 ~ 3.13
	2004	-	-	-
	初回承認時 (1978-1982)	94	0.2 <sup>74</sup>	0.1 ~ >100
	1990	50	6.25	0.025 ~ >100
<i>S.marcescens</i>	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	20	0.025	0.025 ~ 0.05
	2004	-	-	-
	初回承認時 (1978-1982)	166	0.39 <sup>75</sup>	0.1 ~ >100
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	1990	25	25	0.025 ~ 50
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	25	0.39	0.025 ~ 0.78
	2004	-	-	-
<i>B.fragilis</i>	初回承認時 (1978-1982)	617	25	0.1 ~ >100
	1990	50	>100	0.05 ~ >100
	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	40	0.78	0.025 ~ >100
<i>N.gonorrhoeae</i>	2004	-	-	-
	初回承認時 (1978-1982)	26	3.12	0.1 ~ 12.5
	1990	25	0.39	0.025 ~ 0.78
	1994-1996	-	-	-
<i>B.fragilis</i>	2000-2001	25	12.5	0.025 ~ >100
	2004	-	-	-
	初回承認時 (1978-1982)	137	>100	0.2 ~ >100
	1990	30	>100	1.56 ~ >100
<i>N.gonorrhoeae</i>	1994-1996	-	-	-
	2000-2001	30	>100	1.56 ~ >100
	2004	-	-	-
	初回承認時 (1978-1982)	-	-	-

	1994-1996	50	0.03	0.001 ~ 0.06
	1995	55	0.015	0.001 ~ 0.03
	2000	100	0.06	0.002 ~ 0.5
	2004	50	0.06	0.002 ~ 0.12

\*1 : Coagulase-negative *Staphylococci* \*2 : *Streptococcus spp.* \*3 : *C. freundii* \*4 : *P. rettgeri* \*5 : *P. morganii*

BLNAS :  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-sensitive *H.influenzae*

BLNAR :  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *H.influenzae*

PISP : Penicillin-intermediate *S.pneumoniae*

PRSP : Penicillin-resistant *S.pneumoniae*

初回承認時 (1978-1992) : 初回申請資料に用いられた成績

1990年 : 出口浩一ら. Jpn. J. Antibiotics 45(7): 774-798, 1992年.

2000-2001年 : 鈴木由美子ら. 新薬と臨床 51(8): 755-766, 2002、鈴木由美子ら. 新薬と臨床 51(10): 971-981, 2002.

1994-1996年及び2004年 : 松崎薫ら. Jpn. J. Antibiotics 58(3): 283-289, 2005.

1995年及び2000年 : Tanaka, M et al. J. Infect. Chemother. 8(1): 81-86, 2002.

## 2) 臨床的ブレイクポイント MIC (BP-MIC)

米国臨床検査法標準化機構 (CLSI) において公表されている CTRX の BP-MIC 及び日本化学療法学会の公表計算式 (Chemotherapy 42(8): 906-914, 1994.、日本化学療法学会雑誌 45(8): 711-726, 1997.、日本化学療法学会雑誌 53(9): 557-559 2005.) に基づき算出された CTRX の BP-MIC【機構注：日本化学療法学会に公表されている BP-MIC では、CTRX の BP-MIC は示されていないため、申請者が日本化学療法学会の公表計算式に基づき算出した値】は、以下の通りである。

対象疾患又は原因菌	1回投与量、投与経路	BP-MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			解釈基準
慢性気道感染症	2g, di	8			日本化学療法学会公表計算式に基づく算出値
肺炎	2g, di	16			
敗血症	2g, di	8			
複雑性膀胱炎	2g or 1g, iv or di	72			
	20mg/kg or 10mg/kg, iv or di	18			
複雑性腎盂腎炎	2g or 1g, iv or di	36			
	20mg/kg or 10mg/kg, iv or di	9			
対象疾患又は原因菌	Disk 濃度 ( $\mu\text{g}$ )	BP-MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
		S	I	R	
<i>Enterobacteriaceae</i>	30	8		64	CLSI <sup>1)</sup>
<i>Paeruginosa</i>	30	8		64	CLSI <sup>1)</sup>
<i>Acinetobacter spp.</i>	30	8		64	CLSI <sup>1)</sup>
<i>Staphylococcus spp.</i>	30	8		64	CLSI <sup>1)</sup>
<i>H.influenzae</i> & <i>H.parainfluenzae</i>	30	2		- *	CLSI <sup>1)</sup>
<i>N.gonorrhoeae</i>	30	0.25		- *	CLSI <sup>1)</sup>
<i>Streptococcus spp.</i> ( $\beta$ -hemolytic group )	30	0.5		- *	CLSI <sup>1)</sup>
<i>Streptococcus spp.</i> ( viridans group )	30	1		4	CLSI <sup>1)</sup>

<i>N.meningitidis</i>	30	0.12		- *	CLSI <sup>1)</sup>
嫌気性菌	-	16	32	64	CLSI <sup>2)</sup>

CLSI 基準は、「S : Susceptible」、「I : Intermediate」、「R : Resistant」の値を示す。

di : 点滴静脈内投与、iv : 急速静脈内投与

\* : The absence or rare occurrence of resistant strains precludes defining any results categories other than “susceptible”.

1) CLSI : Performance Standard for Antimicrobial Susceptibility Testing ; 17<sup>th</sup> Informational Supplement, M100-S17. 27(1): 32-71, 2007.

2) Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. 5<sup>th</sup> informational Supplement Document .M100-S5, 1994.  
【機構注：嫌気性菌については、CLSI M100-S17 では報告されていない。】

### 3) 耐性菌発現抑制濃度 (MPC)

MPC に関して、1 報(L. B. Hovde et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 45: 265-267, 2003.) の文献が提出されており、マクロライド及びペニシリン感性～耐性を示す *S.pneumoniae* 臨床分離株 (分離年不明) で MIC、MBC、MPC を計測した結果、β-ラクタム系抗菌薬の MIC、MBC 及び MPC は約 1 管差の範囲にあることが報告されている。

#### < 機構における審査の概略 >

申請者は、CLSI 基準及び日本化学療法学会の公表計算式に基づき算出した BP-MIC が、ほとんどの起炎菌の MIC<sub>90</sub> 値より低値であり、特にグラム陰性菌に対する MIC<sub>90</sub> 値は BP-MIC を大きく下回っていることから、CTRX は BP-MIC の観点からも各種感染症の起炎菌に有効であると考察している。

機構は、CLSI 基準による CTRX の BP-MIC は外国人の曝露量に基づき算出された値であることから、日本人小児の曝露量と外国人の曝露量の異同が確認されていない現段階で、CLSI 基準による CTRX の BP-MIC から日本人の有効性を考察することは適切ではないと考える。また、日本化学療法学会の公表計算式に基づき算出した CTRX の BP-MIC は、成人での喀痰中濃度を用いて算出されていることから、今般申請された小児に対するすべての適応症における CTRX の有効性を適切に反映しているかとの点については疑問が残ると考える。

申請者は、セフェム系薬では、治療薬物モニタリング (TDM) が耐性菌発現阻止に大きく影響するとは考え難いことから、MIC<sub>90</sub> 及び MBC から MPC を概想することが適切であるとし、検討の結果、CTRX は MPC の観点からも多くの起炎菌に十分な抗菌効果を発揮できると考察している。

機構は、セフェム系薬については、MPC に関する情報が少ないことは理解しているものの、TDM が耐性菌発現阻止に大きく影響するとは考え難いことから、MIC<sub>90</sub> 及び MBC から MPC を外挿するという申請者の主張は理解できない。また、MPC は、耐性菌発現抑制に関する指標であることから、MPC の観点から、十分な抗菌効果が得られるとする申請者の主張は適切ではないと考える。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### 4. 臨床に関する資料

##### (i) 生物薬剤学的試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

##### (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、日本人小児感染症患者を対象とした公表論文3報の結果から、総 CTRX 濃度の線形性を仮定した上で、CTRX 50mg/kg QD における血中濃度推移が予測された。また、初回申請時提出資料等の 8 試験の薬物動態データを基に母集団薬物動態解析が実施され、CTRX 10mg/kg ~ 60mg/kg QD における血中濃度推移の予測が行われた。さらに、海外での承認申請に使用された小児感染症患者における CTRX QD の薬物動態に関する臨床試験成績報告 2 報が提出された。

##### (1) 藤田晃三ら . The Japanese Journal of Antibiotics 37(12): 2271-2282, 1984. (添付資料番号 5.3.3.2-1)

小児感染症患者 11 例 (5 ~ 13 歳) を対象に、CTRX を 10mg/kg、16.9mg/kg、18.1mg/kg 及び 20mg/kg の用量で 5 分間急速静脈内投与時の薬物動態が検討された。各投与量における投与 6 時間後の血清中濃度は、各々  $13.4 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ 、 $23.4 \mu\text{g/mL}$ 、 $23.4 \mu\text{g/mL}$  及び  $19.2 \pm 0.7 \mu\text{g/mL}$  であり、 $t_{1/2}$  は、各々  $6.16 \pm 1.10$  時間、4.76 時間、3.23 時間及び  $5.13 \pm 0.55$  時間(平均値  $\pm$  標準誤差)であったとされている。

##### (2) 蓮井正史ら . The Japanese Journal of Antibiotics 54(10): 532-539, 2001. (添付資料番号 5.3.5.4-3)

小児細菌性呼吸器感染症患者 12 例 (2 カ月齢 ~ 17 歳) を対象に、CTRX を 40mg/kg の用量で 1 時間点滴静脈内投与時の薬物動態が検討された。投与 24 時間後の血中濃度は  $9.4 \pm 2.8 \mu\text{g/mL}$  であり、検出された主な菌種 (*H.influenzae*、*S.pneumoniae*、*M.catarrhalis*) の MIC<sub>90</sub> を十分上回る値であったとされている。

##### (3) 豊永義清ら . The Japanese Journal of Antibiotics 52(4): 322-332, 1999. (添付資料番号 5.3.5.4-4)

小児感染症患者 3 例 (7 ~ 9 歳) を対象に、CTRX 50mg/kg を 1 時間点滴静脈内投与時の薬物動態が検討された。投与 24 時間後の血中濃度は  $6.6 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$  であった。なお、本検討では薬物動態が検討された 3 例の他に、CTRX 50mg/kg QD の投与を受けた小児市中肺炎患者 48 例を対象とした上咽頭からの検出菌の同定及び MIC 測定が行われており、前述した CTRX 投与 24 時間後の血中濃度は、検出菌 (*H.influenzae*、*S.pneumoniae*) の MIC<sub>90</sub> を十分に上回っていたとされている。

##### (4) 統合薬物動態解析 (添付資料番号 5.3.3.2-4)

総 CTRX 濃度の線形性を仮定して、前述した藤田らの報告 (The Japanese Journal of

Antibiotics 37: 2271-2282, 1984.) 及び蓮井らの報告 (The Japanese Journal of Antibiotics 54: 532-539, 2001.) における CTRX の各投与量と 50mg/kg との比を求め、この比から 50mg/kg 投与時の血中濃度が推定された。さらに、推定された血中濃度を対数化し、終末相の 3 点から傾き (消失速度定数) を求めることにより、24 時間後の血中濃度が推定された。藤田らの報告に基づく血中濃度の推定においては、MIC=10 $\mu$ g/mL との仮定の下、先に求められた消失速度定数と 24 時間後の予測血中濃度から症例毎に Time above MIC が算出された。その結果、藤田らの報告に基づく CTRX 投与 24 時間後の血中濃度は 6.25 $\mu$ g/mL (範囲: 0.83-10.40 $\mu$ g/mL) であり、CTRX の有効性が認められる適応菌種に対し 90% 以上の阻害効果を示す (日本化学療法雑誌 51(4), 179-232) とされる MIC=10 $\mu$ g/mL における Time above MIC (TAM) は、20.07 時間 (範囲: 13.33-24.44 時間) と推定された。また、蓮井らの報告を基に推定された CTRX 投与 24 時間後の血中濃度は 11.8 $\mu$ g/mL (範囲: 4.1-16.6 $\mu$ g/mL) であり、この場合、TAM (MIC=10 $\mu$ g/mL) は 24 時間を超えているものと推定されたと申請者は考察している。

#### (5) CTRX 小児における母集団薬物動態解析 (添付資料 5.3.3.2-5)

小児に CTRX 10~60mg/kg QD における薬物動態について、蛋白結合率の変化を考慮した 2-compartment 静脈内投与モデルによる母集団薬物動態解析が実施された。当該解析に使用された試験報告は、下表の通りである。なお、本解析では報告論文中に掲載されているすべての血清中濃度 (計 531 点) を対象とし、外れ値の検討は行われなかった。また、報告論文中で血清中濃度プロファイルの解析を目的としなかった症例についても、血清中濃度、投与量、体重、年齢についての情報が確認できるものについては、解析の対象としたとされている。

著者	論文名 (掲載誌)	例数
藤田晃三ら	小児における Ceftriaxone の臨床投与成績と薬物動態について ( Jpn J Antibiot 1984; 37(12): 2271-2282. )	11
永松一明ら	小児感染症のセフトリアキソン治療 ( Jpn J Antibiot 1984; 37(11): 2003-2011. )	5
佐藤吉壮ら	小児科領域におけるセフトリアキソンの基礎的・臨床的検討 ( Jpn J Antibiot 1984; 37(11): 2034-48. )	22
南谷幹夫ら	小児科領域における Ceftriaxone の臨床的検討 ( Jpn J Antibiot 1984; 37(12): 2283-2297. )	2
目黒英典ら	小児科領域におけるセフトリアキソンの臨床的検討 ( Jpn J Antibiot 1984; 37(11): 2049-2059. )	13
豊永義清ら	小児科領域におけるセフトリアキソンの基礎的・臨床的検討 ( Jpn J Antibiot 1984; 37(11): 2060-2082. )	7
中澤進ら	小児科領域におけるセフトリアキソンに関する 2,3 の検討 ( Jpn J Antibiot 1984; 37(11): 2083-2101. )	10
本廣孝ら	小児科領域におけるセフトリアキソンの基礎的・臨床的検討 ( Jpn J Antibiot 1984; 37(11): 2152-2168. )	8
計		78

母集団薬物動態解析に際しては、投与量を体重あたりとし、共変量の探索として体重及び年齢についての検討がなされているが、結果的に体重及び年齢のいずれも目的関数が有意 ( $P < 0.05$ ) に減少しなかったことから、これらは CTRX の薬物動態パラメータに影響する共変量としては認められなかったとされている。また、母集団薬物動態解析の結果から

得られたパラメータを利用したモンテカルロシミュレーション [ 10 ~ 60mg/kg の投与量を 1 回静脈内急速投与又は 1 時間の持続点滴静注時の総血清中濃度 ( 蛋白結合型 + 遊離型濃度の和 ) について、各々 500 回のシミュレーションを実施 ] により、CTR を 10 ~ 60mg/kg の用量で急速静脈内投与又は 1 時間の持続静脈内投与した場合の TAM 及び 24 時間に対する TAM の割合 ( %T>MIC ) が推定された。その結果、MIC が 3.13µg/mL 以下の起炎菌に対する TAM の中央値は、20mg/kg の用量で 23.5 時間、MIC が 12.5µg/mL の起炎菌に対する TAM の中央値は、60mg/kg の用量で 19.6 時間であることが示された。報告されている各種起炎菌の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> と前述のシミュレーションにより算出された血清中濃度の維持時間から、各々の起炎菌の %T>MIC について、CTR を 20、40 及び 60mg/kg の用量で急速静脈内投与又は 1 時間の持続静脈内投与した場合の値が推定された。結果は以下の通りである。

CTR の急速静脈内投与時の各種起炎菌に対する %T>MIC

Bacteria	MIC <sub>50</sub> ~ MIC <sub>90</sub>	%T>MIC					
		20 mg/kg		40 mg/kg		60 mg/kg	
		MIC <sub>50</sub> ~ MIC <sub>90</sub>					
<i>S. aureus</i> <sup>*1</sup>	3.13 ~ 3.13	98 ~ 98	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100		
<i>S. epidermidis</i>	1.56 ~ 12.5	100 ~ 45	100 ~ 69	100 ~ 82			
<i>S. pyogenes</i>	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100			
<i>S. pneumoniae</i> (多剤耐性菌を含む)	0.20 ~ 0.78	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100			
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	0.025 ~ 0.10	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>S. pneumoniae</i> (PISP / PRSP)	0.78 ~ 0.78	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100			
<i>E. coli</i>	0.025 ~ 0.05	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>H. influenzae</i>	0.025 ~ 0.20	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>H. influenzae</i> (ABPC 感性)	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>H. influenzae</i> (β-lactamase +)	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	0.2 ~ 0.39	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100			
<i>K. pneumoniae</i>	0.025 ~ 0.05	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>Enterobacter spp.</i>	0.10 ~ 25	100 ~ 22	100 ~ 43	100 ~ 55			
<i>Citrobacter spp.</i>	0.10 ~ 6.25	100 ~ 72	100 ~ 95	100 ~ 100			
<i>P. mirabilis</i>	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100			
<i>P. vulgaris</i>	0.025 ~ 0.20	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>Providencia spp.</i>	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100			
<i>M. morgani</i>	0.025 ~ 0.39	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>S. marcescens</i>	0.20 ~ 0.78	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100			
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0.39 ~ 12.5	100 ~ 45	100 ~ 69	100 ~ 82			
<i>B. fragilis</i>	25 ~ >100	22 ~ < 2	43 ~ < 5	55 ~ < 10			
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.015 ~ 0.06	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100			

\*1 : メチシリン (DMPPC) に対する MIC が < 6.26µg/mL

CTR の 1 時間持続静脈内投与時の各種起炎菌に対する %T>MIC

Bacteria	MIC <sub>50</sub> ~ MIC <sub>90</sub>	%T>MIC					
		20 mg/kg		40 mg/kg		60 mg/kg	
		MIC <sub>50</sub> ~ MIC <sub>90</sub>					
<i>S. aureus</i> <sup>*1</sup>	3.13 ~ 3.13	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100			
<i>S. epidermidis</i>	1.56 ~ 12.5	100 ~ 47	100 ~ 71	100 ~ 84			
<i>S. pyogenes</i>	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100			
<i>S. pneumoniae</i> (多剤耐性菌を含む)	0.20 ~ 0.78	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100			
<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	0.025 ~ 0.10	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100			
<i>S. pneumoniae</i> (PISP / PRSP)	0.78 ~ 0.78	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100			

<i>E. coli</i>	0.025 ~ 0.05	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100
<i>H. influenzae</i>	0.025 ~ 0.20	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100
<i>H. influenzae</i> (ABPC sensitive)	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100
<i>H. influenzae</i> ( $\beta$ -lactamase +)	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100
<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	0.2 ~ 0.39	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100
<i>K. pneumoniae</i>	0.025 ~ 0.05	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100
<i>Enterobacter spp.</i>	0.10 ~ 25	100 ~ 24	100 ~ 45	100 ~ 57
<i>Citrobacter spp.</i>	0.10 ~ 6.25	100 ~ 74	100 ~ 97	100 ~ 100
<i>P. mirabilis</i>	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100
<i>P. vulgaris</i>	0.025 ~ 0.20	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100
<i>Providencia spp.</i>	0.025 ~ 0.025	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100	> 100 ~ > 100
<i>M. morgani</i>	0.025 ~ 0.39	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100	> 100 ~ 100
<i>S. marcescens</i>	0.20 ~ 0.78	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0.39 ~ 12.5	100 ~ 47	100 ~ 71	100 ~ 84
<i>B. fragilis</i>	25 ~ >100	24 ~ < 5	45 ~ < 8	57 ~ < 11
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.015 ~ 0.06	100 ~ 100	100 ~ 100	100 ~ 100

\*1: メチシリン (DMPPC) に対する MIC が < 6.26 $\mu$ g/mL

以上の結果より、いずれの投与方法においても、多くの適応菌種に対して %T>MIC は 100% を示すことが示唆された。セフェム系抗菌薬は、%T>MIC が 40% 以上で細菌学的効果が認められ、60~70% 以上であれば最大殺菌作用が得られるとの Craig らの報告 (Diagn Microbiol Infect Dis 22:89-96:1995.) から、申請者は、*S. epidermidis* 及び *Peptostreptococcus spp* については、投与量 20mg/kg では %T>MIC が MIC<sub>90</sub> において低く、有効性が認められない可能性があるものの、60mg/kg まで増量することにより、いずれの投与方法でも %T>MIC が 80% 以上となり、有効性は認められるものと考察されている。

#### (6) 幼児及び若齢小児対象薬物動態試験 (添付資料番号 5.3.3.2-6)

幼児 5 例 (7~15 カ月齢) 及び若齢小児 5 例 (2~5 歳) の小児患者において、CTRX 50mg/kg を 5 分間急速静脈内単回投与時の薬物動態が検討された。結果は以下の通りである。

小児患者における CTRX 50 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ

	症例番号	投与量 (mg)	t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (h)	V <sub>D<math>\beta</math></sub> (mL/kg)	総 CL (mL/min/kg)	腎 CL <sub>0-12</sub> (mL/min/kg)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> ( $\mu$ g $\cdot$ h/mL)
幼児	1	405	7.2	370	0.595	0.381	1399.5
	2	425	7.7	372.7	0.560	0.263	1487.3
	3	505	4.1	302.1	0.851	-	979.2
	4	460	5.9	487.9	0.952	0.523	875.8
	5	515	7.6	397.3	0.605	0.361	1377.7
若齢小児	1	560	7.4	312.1	0.484	-	1720.9
	2	550	6.8	508.8	0.863	0.579	965.1
	3	465	6.4	433.6	0.787	0.495	1059.1
	4	940	6.0	413.9	0.794	0.454	1050.1
	5	980	6.2	338.2	0.626	0.387	1330.2

幼児、若齢小児及び健康成人における薬物動態パラメータの比較

	t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (h)		V <sub>D<math>\beta</math></sub> (mL/kg)		総 CL (mL/min/kg)		腎 CL <sub>0-12</sub> (mL/min/kg)	
	平均値 $\pm$ 標準偏差	範囲	平均値 $\pm$ 標準偏差	範囲	平均値 $\pm$ 標準偏差	範囲	平均値 $\pm$ 標準偏差	範囲
幼児	6.5 $\pm$ 1.5	4.1-7.7	386 $\pm$ 67	302-488	0.71 $\pm$ 0.18	0.56-0.95	0.38 $\pm$ 0.1	0.26-0.52
若齢小児	6.6 $\pm$ 0.6	6.0-7.4	401 $\pm$ 79	312-509	0.71 $\pm$ 0.15	0.48-0.86	0.45 $\pm$ 0.1	0.35-0.58

健康成人 <sup>*1</sup>	7.8 ± 1.0	6.6-9.2	125 ± 6	118-132	0.19 ± 0.03	0.15-0.23	0.13 ± 0.04	0.05-0.23
--------------------	-----------	---------	---------	---------	-------------	-----------	-------------	-----------

\*1: 1500 mg 静注時のデータ

### 幼児、若齢小児及び健康成人における蛋白結合性の比較

	症例番号	CTRX 総濃度 (µg/mL)	測定回数	非結合型 CTRX (%) (平均値 ± 標準偏差)	アルブミン濃度 (mg/mL)	総蛋白濃度 (mg/mL)
幼児	1	146.7	3	13.4 ± 1.2	-	-
	2	161	2	15.9 ± 0.1	29.2	44.1
	3	147	1	13.6	32.9	48.0
	4	154	1	20.1	26.0	42.7
若齢小児	1	177.2	5	21.6 ± 0.6	-	-
	2	118.3	3	14.9 ± 0.7	31.9	46.2
	3	165	2	14.5 ± 0.9	-	-
	4	146	3	13.8 ± 1.0	33.8	51.0
	5	202	2	17.2 ± 1.3	34.6	52.7
成人	4例のプール血漿	166.6	5	10 ± 1.3	46.0	70.7

### (7) 細菌性髄膜炎患者対象試験 (添付資料番号 5.3.3.2-7)

生後 6 日 ~ 83 歳までの細菌性髄膜炎患者 131 例を対象に、CTRX 16 ~ 200mg/kg/日 QD (108 例) 又は BID (23 例) における CTRX の血清中濃度及び脳脊髄液 (CSF) 中濃度が測定された。なお、CTRX QD 投与の患者 108 例中 84 例が 15 歳未満の小児であったとされている (平均年齢 2.0 歳)。結果は以下の通りである。ほとんどの患者において、投与 24 時間後の CSF 中濃度は感染菌の MIC を十分上回る濃度であったと考察されている。

#### CTRX 投与患者における CSF 中濃度の推移

CSF 中濃度 (µg/mL)		時間	2	6	12	24
小児 (<15 歳)	QD	例数	14	30	7	21
		平均値 ± 標準偏差	4.6 ± 4.9	5.4 ± 3.9	5.6 ± 5.4	3.1 ± 3.6
	BID	例数	14	12	4	0
		平均値 ± 標準偏差	5.0 ± 4.1	5.0 ± 4.5	2.4 ± 1.4	-
成人 (15 歳)	QD	例数	7	7	3	10
		平均値 ± 標準偏差	5.0 ± 3.2	3.4 ± 3.9	3.0 ± 3.9	3.5 ± 3.4
	BID	例数	4	3	1	0
		平均値 ± 標準偏差	1.5 ± 1.1	3.4 ± 2.3	1.3	-

#### CTRX 投与患者における治療指数 $\theta^1$ の推移

治療指数 $\theta^1$		時間	2	6	12	24
小児 (<15 歳)	QD	例数	8	24	5	13
		中央値	52	145	53	46
		四分位範囲	74	374	117	98
	BID	例数	12	11	3	0
		中央値	183	150	50	-
		四分位範囲	262	510	1110	-
成人 (15 歳)	QD	例数	6	4	2	5
		中央値	100	1093	161	153
		四分位範囲	209	5993	179	78
	BID	例数	3	2	0	0
		中央値	50	860	-	-

		四分位範囲	424	1708	-	-
--	--	-------	-----	------	---	---

\*1:  $\theta$  = 感染部位の CTRX 濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ ) / 感染菌の MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) として算出。

CSF 中濃度が感染菌の MIC の何倍の濃度に達しているかを示す。

### < 機構における審査の概略 >

機構は、上記(4) 統合薬物動態解析書における薬物動態解析方法について、小児患者における CTRX の体内動態の線形性を仮定した理由について説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

小児患者に CTRX を 10mg/kg 又は 20mg/kg の用量で投与した際の血清中総 CTRX 濃度 (蛋白結合型 + 遊離型濃度の和) は、投与 15 分後で各々  $75.0 \pm 8.3 \mu\text{g/mL}$  及び  $139.1 \pm 9.0 \mu\text{g/mL}$ 、投与 12 時間後で各々  $6.6 \pm 0.9 \mu\text{g/mL}$  及び  $10.2 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$  であったことから、CTRX を 20mg/kg 投与時の血清中総 CTRX 濃度は 10mg/kg 投与時と比較して約 2 倍高値を示すことが示唆された。また、 $t_{1/2}$  は各々  $6.16 \pm 1.10$  時間及び  $5.13 \pm 0.55$  時間であり、10 ~ 20mg/kg の用量範囲においては、CTRX の体内動態は線形性を示すと考えられた。さらに、CTRX を 50mg/kg 又は 75mg/kg の用量で投与した場合の血漿中総 CTRX 濃度から算出された薬物動態パラメータ (クリアランス、 $\beta$  相の消失半減期、分布容積) は、いずれも 50mg/kg 投与時と 75mg/kg 投与時でほぼ同様の値を示すという結果 (Antimicrob Agents Chemother. 1983;23:191-194) が得られており、CTRX は 50 ~ 75mg/kg の用量範囲においても体内動態は線形であると考えられた。以上より、小児患者において、CTRX は 20 ~ 60mg/kg までの用量範囲で線形性を示すという直接的な根拠データはないものの、10 ~ 75mg/kg の投与量の範囲では、蛋白結合の飽和による血清中濃度への影響は大きくないと考えられ、CTRX の体内動態の線形性を仮定して倍率計算による解析を行った。しかしながら、母集団薬物動態解析のためのモデル構築において、小児患者での CTRX の体内動態は蛋白結合の飽和過程を組み込んだ非線形モデル (2-compartment モデル) により解析可能と考えられたことから、非線形モデルを用いた母集団薬物動態解析を行ったところ、総血清中濃度は非線形動態を示すものの、遊離型濃度は線形であることが明らかとなった。

機構は、上記の参考として用いられたデータを踏まえ、申請者が CTRX は 20 ~ 60mg/kg までの用量範囲で体内動態が線形であると仮定した点については理解し得るものの、その後の母集団薬物動態解析の結果から、総 CTRX 濃度は非線形の体内動態を示すとされており、また、CTRX の蛋白結合率が 83.3 ~ 96.3% と高いことを踏まえると、上記総 CTRX 濃度の線形性を仮定した解析結果より CTRX 50mg/kg 投与時の有効性について考察し言及することは困難であるとする。

機構は、母集団薬物動態解析結果を利用したモンテカルロシミュレーションにおいて、CTRX の遊離型濃度ではなく、総血清中濃度を用いた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

母集団薬物動態解析に用いた濃度は機器分析法ではなく、バイオアッセイ法により測定されていることから、測定された濃度が総血清中濃度であるのか、遊離型濃度であるのかについて言及することは出来ないが、バイオアッセイ法で測定された濃度は生物学的に活

性のある濃度であるという特徴がある。薬物動態モデルの構築においては、蛋白結合による分布の影響を組み入れ、バイオアッセイ法により求められた濃度を総血清中濃度（蛋白結合型 + 遊離型）、クリアランスは遊離型のクリアランスとしたことから、本モデルにより、生物学的に活性のある薬物濃度が推定され、推定された濃度は有効性に関与するものと考えた。今回解析対象とした試験はいずれもバイオアッセイ法で測定されたものであることから、機器分析法による測定結果と直接比較することは出来ないが、バイオアッセイ法により得られる濃度の生物学的な活性という観点から、本モデルを用いて CTRX の有効性を予測することは可能であると判断し、総血清中濃度としてシミュレーションを行った。機構は、以下のように考える。

薬効を発揮するのは遊離型濃度であることから、CTRX の各種適応菌種に対する CTRX QD での有効性については、CTRX の遊離型濃度より得られた TAM と関連づけて考察することが適切であると考え。申請者は、今回の検討においては、バイオアッセイ法を用いていることから、得られている濃度は生物学的に活性がある濃度であると述べているが、バイオアッセイ法の測定系においても生体内と同じ蛋白結合率が維持されており、かつ、生体内における効果を反映しているか否かは不明である。よって、今回のシミュレーション結果が過大評価をされている可能性は否定できないが、CTRX QD の有効性は、提出された国内外の臨床成績において確認されているものと考え（(iii) <機構における審査の概略> (3) 有効性についての項、参照）。

また、細菌性髄膜炎においては、髄液中に存在する細菌を標的として CTRX が作用することになる。細菌性髄膜炎患者においては、髄液中の蛋白量が正常の数十倍にも増加することが知られているが、その場合でも髄液中の蛋白濃度は血中の蛋白濃度よりは著しく低いことから、今回提示された髄液中濃度と起炎菌の MIC の関係の解釈には十分なデータがあるとは言い難い。しかしながら、細菌性髄膜炎患者を対象とした試験における有効率は 67%（79/118 例）であり効果が認められたことから、CTRX QD の有効性は、期待できると考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

機構は、提出された資料からは、国内における使用実績も著しく限られていること、海外の申請資料も添付されていないこと等の理由から、今般申請された用法・用量は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号医薬審第 104 号）における「医学薬学上公知」には該当しないと判断した。

申請者は、上記の機構の指摘を受け、検討を行った結果、海外承認申請資料及び国内の使用実態調査の成績等を新たに追加提出することにより、小児に対する CTRX QD は上記通知の医学薬学上公知に該当すると判断している。

機構は、追加提出された資料も含め、審査を行った。

### <提出された資料の概略>

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていないが、ガイドライン、教科書及び国内外における公表論文、国内使用実態調査等が参考資料として提出された。

機構は、提出された資料に基づき、申請された用法・用量における CTRX の有効性、

安全性、及び公知性について審査を行った。提出された資料における小児に対する CTRX QD についての概略を以下に記載する。

#### (1) ガイドライン及び成書等における記載

##### 1) 小児上気道炎及び関連疾患に対する抗菌薬使用ガイドライン (日本外来小児科学会) (外来小児科. 2005; 8(2): 146-173)

本ガイドラインにおいて、CTRX は急性中耳炎に対する外来治療での非経口抗菌薬の第一選択薬として推奨されている。また、フォーカス不明の発熱に対しても「半減期が約 7.5 時間と長く、投与 24 時間後も有効血中濃度が持続でき、外来で患者を治療する場合に頻回の投与を必要としない。」と記され、使用が推奨されている。用法・用量は以下に示す通りである。

【急性中耳炎】CTRX 50mg/kg QD 点滴静注 1~3 日間

【急性副鼻腔炎】急性中耳炎の治療に準じる。

【フォーカス不明の発熱】CTRX 50mg/kg QD 点滴静注【機構注：投与期間の記載なし】

##### 2) 小児急性中耳炎診療ガイドライン (日本耳科学会、日本耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会) (日本小児耳鼻咽喉科学会誌. 2006; 27(1): 71-107)

本ガイドラインにおいて、CTRX はアモキシシリン (AMPC)、クラブラン酸/アモキシシリン (CVA/AMPC) 1:14 製剤、セフトロピドピボキシル (CDTR-PI) で非改善の急性中耳炎に対する注射薬として推奨度 A (強い推奨度; 強いエビデンスがあり、利益は害よりはるかに大きい) とされている。用法・用量は以下に示す通りである。

【中等度および重症の急性中耳炎】CTRX 60mg/kg/day BID (未熟児・新生児は 50mg/kg/日以下) 点滴静注 3 日間

また、本ガイドラインの中には CTRX に関し次のような記述がある。

“Leibovitz (2000) らは、急性中耳炎の治療無効例に「CTRX 50mg/kg QD 3 日間筋注が有効」であり、特に PISP、PRSP に有効としているが、本邦での CTRX 筋注投与は認められていない。”

##### 3) 急性中耳炎：肺炎球菌耐性の時代における管理とサーベイランス (米国疾病管理センター (CDC)) (The Pediatric Infectious Disease Journal. 1999; 18(1): 1-9)

本報告において、急性中耳炎の第一選択薬である AMPC の経口投与が無効であった場合の有用な代替薬として CTRX は推奨されており、CTRX 50mg/kg QD で高い中耳滲出液中濃度を維持できると述べられている。用法・用量は次の通りである。

【急性中耳炎】CTRX 50mg/kg QD

##### 4) 急性中耳炎の診断と治療ガイドライン (米小児科学会 (AAP)、米国家庭医学会 (AAFP)) (Diagnosis and management of acute otitis media. 2004)

本ガイドラインにおいて、急性中耳炎に対する CTRX の使用が推奨されている。用法・用量は次の通りである。

【急性中耳炎】CTRX 50mg/kg QD

**5) 新生児及び小児 (0~36 カ月) におけるフォーカス不明の発熱の治療ガイドライン (米国救急医学会雑誌) (Annals of emergency medicine. 1993; 22(7): 1198-1210)**

本ガイドラインにおいて、フォーカス不明の発熱に対する CTRX の使用が推奨されている。用法・用量は次の通りである。CTRX は消失半減期が 5~6 時間であり、また、小児における重篤な細菌性感染症の多くの起因菌に対して有効であることから、最も頻繁に使用されている抗菌薬であると記載されている。

【フォーカス不明の発熱】 CTRX 50mg/kg QD

**6) 細菌性髄膜炎の治療ガイドライン (米国感染症学会 (IDSA)) (Clinical Infectious Diseases. 2004; 39: 1267-1284)**

本ガイドラインにおいて、細菌性髄膜炎に対する CTRX の使用が推奨されている。用法・用量は以下に示す通りである

【細菌性髄膜炎】 CTRX 80~100mg/kg/day QD 又は BID

**7) 小児における侵襲性肺炎球菌感染症に対する治療ガイドライン (AAP) (Pediatrics. 1997; 99(2): 289-299)**

本ガイドラインにおいて、CTRX は PSSP 性髄膜炎に対して有効であるとして使用が推奨されている。用法・用量は次の通りである。

【ペニシリン感受性肺炎球菌性髄膜炎】 CTRX 100mg/kg QD

**8) 成書等における記載**

**i) Nelson textbook of pediatrics 17<sup>th</sup> ed. (Saunders 2004; 840-847)**

「Infectious Diseases」の項において、CTRX は「フォーカス不明の発熱に対する効果的な初期の抗菌薬」と記載され、CTRX 50mg/kg QD の用法・用量が推奨されている。

【フォーカス不明の発熱】 CTRX 50mg/kg 又は 80mg/kg QD (脳脊髄液細胞増加症)

**ii) Red Book 27<sup>th</sup> ed. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (American Academy of Pediatrics 2006 : 750-755.)**

CTRX は各種感染症に以下の用法・用量での使用が推奨されている。

【通常の感染症；1 週以上の乳児で体重 2,000g 超】

CTRX 50~75mg/kg QD iv 又は im

【乳児・新生児；軽度~中等度感染症】

CTRX 50~75mg/kg/day QD 又は BID iv 又は im

高用量はペニシリン耐性肺炎球菌に用いる。

重症感染症などにも以下の用法・用量での使用が推奨されている。

【通常の感染症；1 週未満の乳児、1 週以上の乳児で体重 1,200~2,000g、0~4 週の乳児で体重 1,200g 未満】

CTRX 50mg/kg QD iv 又は im

【乳児・新生児；重症感染症】

CTR<sub>X</sub> 80 ~ 100mg/kg/day QD 又は BID iv 又は im  
 高用量はペニシリン耐性肺炎球菌に用いる。

【小児の侵襲性の肺炎球菌性感染症（非髄膜炎）】

CTR<sub>X</sub> 50 ~ 75mg/kg/day QD 又は BID

【小児の侵襲性肺炎球菌性髄膜炎】

CTR<sub>X</sub> 100mg/kg/day QD 又は BID

(2) 公表論文等における記載

申請者から、小児に対する CTR<sub>X</sub> QD について、以下の国内公表文献 6 報、海外公表文献 3 報が提出された。その概略を以下に示す。

1) 国内公表文献

藤田晃三ら . The Japanese Journal of Antibiotics 37: 2271-2282, 1984. (添付資料番号 5.3.3.2.1)

項目	試験の内容(概略)
目的	CTR <sub>X</sub> の薬物動態、有効性および安全性の検討
タイトル	小児における Ceftriaxone の臨床投与成績と薬物動態について
試験の種類	記載なし
試験期間	記載なし
施設(実施国)	2 施設(日本)
対象 年齢・体重	抗菌薬投与が必要と考えられた腎機能障害のない小児感染症患者 年齢 1 カ月齢 ~ 12 歳(平均 5 歳) 体重 4.5 ~ 38.0kg (平均 17.0kg)
症例数	【薬物動態】11 例、【臨床効果】28 例(うち 7 例は適応外と判断され除外)
解析対象集団	【薬物動態】11 例、【有効性】21 例、【安全性】28 例
用法・用量	【薬物動態】CTR <sub>X</sub> 10 ~ 20mg/kg 1 回、5 分間で急速静脈内投与 【臨床効果】CTR <sub>X</sub> 8.75 ~ 25mg/kg BID (安全性を評価した 1 例は 40mg/kg TID)
評価項目	【有効性】臨床効果：有効率、細菌学的効果：菌消失率 【安全性】副作用発現率
成績	【有効性】肺炎 12 例、肺炎以外の気道疾患 4 例及び尿路感染症 5 例の合計 21 例において、 著効 9 例(42.9%)、有効 11 例(52.4%)、やや有効 1 例(4.8%)であった。細菌学的に判定した起炎菌は CTR <sub>X</sub> 投与後に全て減少又は消失した。 【安全性】副作用として下痢 2 例。臨床検査値については、AST 及び ALT の軽度上昇が 3 例(10.7%)、好酸球増多が 2 例(7.1%)

豊永義清 . 化学療法の領域 23: 89-97, 2007. (添付資料番号 5.3.5.4-1)

項目	試験の内容(概略)
目的	呼吸器感染症を中心とした各種小児細菌感染症に対する CTR <sub>X</sub> の有効性、安全性の検討
タイトル	小児細菌感染症に対する ceftriaxone 1 日 1 回投与による外来抗菌薬静注療法(OPAT)の有効性の検討
試験の種類	記載なし
試験期間	2006 年 5 月 ~ 2006 年 11 月
施設(実施国)	1 施設(日本)
対象 年齢・体重	外来抗菌薬静注療法(Outpatient parenteral antimicrobial therapy: OPAT)による治療が適切と考えられた小児の呼吸器感染症を中心とした細菌感染症患者 呼吸器感染症(扁桃炎・気管支炎・肺炎) 36 例(72%)、化膿性中耳炎 8 例(16%)、リンパ節炎及び蜂窩織炎が各々 3 例(6.0%) 平均年齢 33.9±22.6 カ月(6 ~ 92 カ月) 体重 13.4±3.91kg (8.0 ~ 25.0kg)
症例数	50 例
解析対象集団	【有効性】50 例、【安全性】50 例
用法・用量	CTR <sub>X</sub> 50mg/kg QD、30 分間点滴静脈内投与
評価項目	【有効性】臨床効果：「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づく有効率(著効、有効、やや有効、無効の 4 段階評価) 【安全性】有害事象(臨床検査値の異常変動を含む)発現率

成績	<p>【有効性】著効 19/50 例 (38.0%)、有効以上 48/50 例 (96.0%)、やや有効 2/50 例 (4.0%) で、無効の症例はみられなかった。</p> <p>【安全性】副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 17 例 (34.0%)。このうち 14 例 (28.0%) は水様便又は下痢で、CTRX 投与期間中のみ発現。3 例 (6.0%) で ALT 及び AST 上昇を認めしたが、回復を確認。</p>
----	--

### 大石智洋ら . In press (添付資料番号 5.3.5.4-2)

項目	試験の内容 (概略)
目的	各種呼吸器感染症に対する外来での CTRX QD 及びその後の経口抗菌薬投与によるスイッチ療法を実施した時の CTRX の有効性、安全性の検討、及び小児 OPAT に関するアンケート調査
タイトル	小児呼吸器感染症に対するセフトリアキソン 1 日 1 回投与を用いた外来抗菌薬静注療法 (OPAT) からのスイッチ療法、および小児 OPAT に関するアンケート調査
試験の種類	記載なし
試験期間	2005 年 6 月 ~ 2007 年 2 月
施設 (実施国)	1 施設 (日本)
対象 年齢・体重	「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004」における小児市中肺炎の重症度判定のうち、CRP が 3.0mg/dL 以上、または好中球数が乳児 8000、幼児 5500、学童 5000 以上を示す中等症以上の検査所見を呈する患者。 急性気管支炎 13 例 (59.1%)、市中肺炎 5 例 (22.7%)、うち中耳炎合併症例は、急性気管支炎 4 例 (18.2%)、市中肺炎 1 例 (4.5%)。 年齢 4 カ月 ~ 10 歳 (平均 27.8±31.99 カ月)、体重 7.5kg ~ 28.0kg (平均 12.5±5.26kg)
症例数	22 例
解析対象集団	【有効性】22 例、【安全性】22 例
用法・用量	CTRX 50mg/kg QD、1 時間点滴静脈内投与
評価項目	【有効性】臨床効果：解熱、臨床所見、臨床検査値を基にした有効率 CTRX 投与後 1 日で解熱がみられた場合を「著効」、3 日後までに解熱がみられた場合を「有効」、それ以外を「やや有効」、「無効」と判定 【安全性】副作用及び臨床検査値異常の発現率
成績	【有効性】有効率 (有効以上/症例数) は 100% (22/22 例) 【安全性】副作用及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

### 蓮井正史ら . The Japanese Journal of Antibiotics 54: 532-539, 2001. (添付資料番号 5.3.5.4-3)

項目	試験の内容 (概略)
目的	小児科領域における各種呼吸器感染症に対する CTRX の薬物動態、有効性及び安全性の検討
タイトル	小児呼吸器感染症に対する Ceftriaxone (CTRX) 1 日 1 回投与 (40mg/kg/日) の検討
試験の種類	記載なし
試験期間	1999 年 11 月 ~ 2000 年 7 月
施設 (実施国)	6 施設 (日本)
対象 年齢・体重	CTRX 投与前の細菌学的検査により起炎菌が判明し、外来治療が可能と判断された細菌性呼吸器感染症の小児患者 年齢 2 カ月 ~ 17 歳 1 カ月 (平均 41.7 カ月)、体重 5.7 ~ 46kg (平均 14.1kg)
症例数	56 例 (このうち 12 例について CTRX 投与 24 時間後の血中濃度を測定)
解析対象集団	【薬物動態】12 例、 【有効性】45 例 (56 例のうち 10 例は 1 日投与量が 40mg/kg を超え、他の 1 例は尿路感染症であったため、有効性評価対象から除外) 【安全性】56 例
用法・用量	CTRX 40mg/kg QD、1 時間点滴静脈内投与、投与期間：3 日間
評価項目	【有効性】臨床効果：「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づく有効率 (著効、有効、やや有効、無効の 4 段階評価)、細菌学的効果：菌消失率 【安全性】副作用発現件数及び臨床検査値異常変動
成績	【有効性】肺炎 21 例、気管支炎 10 例、扁桃炎 14 例に対する有効率 95.6% (43/45 例)、起炎菌別菌消失率 (消失以上/菌株数) は、BLNAS 90.9% (10/11 株)、BLNAR 100% (3/3 株)、 <i>M.cattarrhalis</i> 100% (5/5 株)、PSSP 100% (5/5 株)、PISP 66.7% (2/3 株)、 <i>S.aureus</i> 0% (0/1 株)、 <i>S.pyogenes</i> 100% (2/2 株) 【安全性】副作用及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

豊永義清ら . The Japanese Journal of Antibiotics 52: 322-332, 1999. (添付資料番号 5.3.5.4-4)

項目	試験の内容(概略)
目的	小児市中肺炎に対する CTRX 50mg/kg QD における薬物動態、有効性及び安全性の検討
タイトル	小児市中肺炎に対する Ceftriaxone (CTRX) 1日1回投与の臨床的・細菌学的検討
試験の種類	記載なし
試験期間	1998年2月～1998年6月
施設(実施国)	2施設(日本)
対象 年齢・体重	CTRX 投与前の細菌学的検査により起炎菌が判明した小児市中肺炎患者 年齢 38.6±20.1カ月、体重 13.4±4.1kg
症例数	48例(この他に薬物動態の評価3例): 外来27例、入院21例
解析対象集団	【薬物動態】3例、【有効性】48例、【安全性】48例
用法・用量	CTRX 50mg/kg QD、1時間点滴静脈内投与 投与期間: 原則として7日間以内
評価項目	【有効性】臨床効果: 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」に基づく有効率(著効、有効、やや有効、無効の4段階評価)、細菌学的効果: 菌消失率 【安全性】副作用及び臨床検査値異常変動
成績	【有効性】著効36例(75.0%)、有効9例(18.8%)、やや有効2例(4.2%)、無効1例(2.1%) で、有効率(著効及び有効の占める割合)は93.8%(45/48例)、後鼻腔(上咽頭)ぬぐい液の細菌培養検査では44/48例、91.7%で菌消失が認められ、他の4例(8.3%)では菌交代が生じた。 【安全性】副作用及び臨床検査値の異常変動は認められなかった。

小堀勝充ら . 埼玉県医学会雑誌 ; 32: 1153, 1998. (添付資料番号 5.3.5.4-5)

項目	試験の内容(概略)
目的	小児の細菌性肺炎患者に対する CTRX の有効性及び安全性の検討
タイトル	外来での CTRX 一日一回投与による肺炎治療
試験の種類	記載なし
試験期間	1996年8月～1996年11月
施設(実施国)	1施設(日本)
対象 年齢・体重	臨床症状及び胸部レントゲン検査などで細菌性肺炎が疑われ、皮内テスト陰性の小児患者
症例数	24例、全例外来治療
解析対象集団	【有効性】24例、【安全性】24例
用法・用量	CTRX 30～40mg/kg QD を急速静脈内投与 投与期間は1日が16例、2日が4例、3日が3例、4日が1例であり、CTRX の投与翌日から経口抗菌薬を開始した。
評価項目	【有効性】臨床効果: 解熱までの日数を基に、2日までに解熱した場合を「有効」、3日以上解熱しなかった場合を無効とした。 【安全性】副作用発現率
成績	【有効性】解熱までの日数は1日が21例、2日が1例、3日以上が2例で、有効率は91.7%(22/24例)であった。鼻汁または後鼻腔培養で認められた起炎菌は、肺炎球菌11例、インフルエンザ桿菌3例、混合感染4例で、CTRX の感受性試験では全株が耐性を認めなかった。 【安全性】副作用は認められなかった。

## 2) 海外公表文献

以下の公表文献が提出されている。

Clinical Pediatrics, 29(11) : 634-639, 1990. (添付資料番号 5.3.5.4-6)

Pediatr Infect Dis J, 18(5) : 403-409, 1999. (添付資料番号 5.3.5.4-7)

Pediatr Infect Dis J, 6(12) : 1080-1084, 1987. (添付資料番号 5.3.5.4-8)

## 3) 海外の承認申請で提出された小児領域における CTRX QD の試験成績

海外での承認申請に提出された小児(15歳未満)を対象とした CTRX QD の主な臨床試験成績の概要を表に示す。

海外での承認申請に提出された小児の主な臨床試験成績（CTRQD）

試験期間	試験の種類	対象疾患	年齢 (平均年齢)	CTRQD の小児症例に 対する投与量	CTRQD の小児 患者数	CTRQD の 小児患者の成績		
						臨床的 効果	細菌学 的効果	安全性
1980.5 ～1981.5	多施設非盲 検非対照試 験	敗血症	日齢 3～15 歳 (2.4 歳)	CTRQD 15～42 mg/kg <sup>*1</sup>	11	90.9% (10/11)	100% (6/6)	81.8% (9/11)
1980.3 ～1981.5	非盲検非対 照試験	細菌性 髄膜炎	日齢 6～15 歳 (2.0 歳)	CTRQD 19～63 mg/kg <sup>*1</sup>	84	69.9% (51/73)	98.2% (54/55)	95.2% (80/84)
1980.9 ～1981.4	多施設非盲 検非対照試 験	細菌性 髄膜炎	日齢 1～15 歳 (1.8 歳)	CTRQD 25～66mg/kg <sup>*1</sup>	9	66.7% (4/6)	100% (8/8)	66.7% (6/9)
1980.12 ～1981.3	多施設非盲 検無作為化 比較試験	急性胃腸炎	日齢 7～4 カ月	CTRQD 29～76 mg/kg <sup>*1</sup>	14	100% (14/14)	75.0% <sup>*2</sup> (3/4)	100% (14/14)
			日齢 8～9 カ月	AMPC 60 ～ 800 mg/kg 又は GNT 5～20 mg/kg	17	100% (16/16)	100% (6/6)	100% (17/17)
1980.11 ～1981.3	多施設非盲 検非対照試 験	急性胃腸炎, 細菌性赤痢, コレラ	日齢 7～5 歳	CTRQD 23～58 mg/kg <sup>*1</sup>	26	83.3% (20/24)	86.7% (13/15)	96.2% (25/26)

<臨床的効果>：臨床的治癒率 <細菌学的効果>：菌消失率 <安全性>：副作用非発現率

\*1：CTRQD の投与量は個別表におけるデータに基づく。

\*2：1 例は起炎菌の菌消失はみられたものの、治療後に菌交代が認められた。

(3) 国内使用実態調査等

国内で小児感染症を診療している医師を対象に実施された使用実態調査（関連学会、申請者共催研究会、外部調査機関によるアンケート調査）の概要を表に示す。

実施・報告されたアンケート調査結果の概要

調査母体	関連学会		申請者共催研究会		外部調査機関
	日本化学療法学会	小児感染症治療薬適 正使用研究会	小児科領域 耐性菌研究会	上気道感染症 専門医研究 <sup>*1</sup>	■■■■■
調査主題	使用現状と医療上の 期待	使用現状と医療上の 期待	使用現状と医療上 の期待	OPAT の使用 実態	使用現状と医療 上の期待
調査対象薬の範囲	CTRQD	抗菌薬	注射用抗菌薬	注射用抗菌薬	注射用抗菌薬
対象	小児診療の学会員	全国小児科施設： 全 100 病床 第 1 標榜の ≤ 19 床	標記研究会員	標記研究会員	100 病床以上のパ ネル登録病院
対象医師所属科	小児科，耳鼻咽喉科， 内科，救急集中治療科	小児科	小児科	耳鼻咽喉科， 小児科	小児科，内科， 救命救急/ICU
標本数	179	4,353	27	72	2,883
回収数（回収率）	55（30.7%）	206（4.7%）	12（44.4%）	29（40.3%）	170（5.9%）
調査期間	2006 年 12 月～ 2007 年 1 月	2006 年 12 月～ 2007 年 1 月	2006 年 12 月	2006 年 8～9 月	2005 年 10 月
CTRQD の 最頻使用抗菌薬	.. <sup>*2</sup> （対象抗菌薬が CTRQD）	入院：CTRQD 外来：CTRQD	入院：CTRQD 外来：CTRQD	CTRQD	入院：CTM 外来：CTRQD
CTRQD の 使用経験率	68%	85%	90%	71.4%（10/14）	入院：平均 38% 外来：平均 35%
CTRQD の 1 回投与量 （mg/kg）	入院：平均 38～50 外来：平均 39～48	入院：主に 50～69 外来：主に 50～59	入院：30～60 外来：40～59	主に 30～60 （中央値：50）	主に 20～59
CTRQD の投与期間 （日）	入院：5 日 or 3 日 外来：3 日 or 1 日	入院：主に 3～5 日 外来：主に 1～3 日	入院：平均 3.7～4.7 外来：平均 2.0～3.1	1～5	.. <sup>*2</sup>

主なメリット	<ul style="list-style-type: none"> <li>外来治療可能</li> <li>無入院施設でも感染症治療の容易性</li> <li>医療費軽減</li> <li>患者・家族の QOL 維持</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>外来治療可能</li> <li>患者・家族の QOL 維持</li> <li>医療費軽減</li> <li>無入院施設でも感染症治療の容易性</li> <li>入院による患者の精神的不安軽減</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>外来治療可能</li> <li>医療費軽減</li> <li>患者・家族の QOL 維持</li> <li>入院病床の効率的利用</li> </ul>	_*2	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者・家族の QOL 維持</li> <li>医療費軽減</li> <li>無入院施設でも感染症治療の容易性</li> </ul>
主なデメリット / 主な問題点 <sup>*3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗菌薬投与に実地医家未熟</li> <li>緊急時の対応困難</li> <li>薬物アレルギーへの対応リスク</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>緊急時の対応困難</li> <li>薬物アレルギーへの対応リスク</li> <li>抗菌薬投与に実地医家未熟</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗菌薬投与に実地医家未熟</li> <li>緊急時の対応困難</li> <li>薬物アレルギーへの対応リスク</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>乳幼児には持続投与日数の制限がある</li> <li>OPAT 単独での評価の困難性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>抗菌薬投与に実地医家未熟</li> <li>医療経営上マイナス</li> </ul>
CTRX QD の承認後の使用意向有	入院：51% 外来：80%	45%	11/12 医師	_*2	61%
小児感染症治療の選択肢の広がり有	82%	66%	75%	_*2	_*2
CTRX の使用拡大疾患予測	_*2	_*2	_*2	_*2	上気道炎・ 下気道炎・肺炎

\*1： <15 歳の対象部分を記載 \*2： 該当設問なし \*3： 上気道感染症専門医研究会の調査は「問題点」としての記載

### < 機構における審査の概略 >

機構は、申請者により見直された小児における CTRX QD の有効性、安全性及び公知申請への該当性について、以下の点を中心に審査を行った。

#### (1) 公知申請の該当性について

機構は、提出された資料において、海外での承認申請の際に提出された臨床試験成績、並びに成書の記載状況及び外国における承認状況等から、小児に対する CTRX QD による有効性及び安全性が確認でき、さらに、公表論文等の国内報告や使用実態調査より申請された用法・用量における国内使用実績が確認でき、さらに、海外での承認申請の際に提出された臨床試験成績、並びに成書の記載状況及び外国における承認状況等から、小児に対する CTRX QD による有効性及び安全性が確認できたと考える。したがって、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日付、研第 4 号 医薬審第 104 号）」の記、2(1)の条件（「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合」）に該当し、医学薬学上公知であると判断した。

#### (2) 海外データにおける CTRX QD と CTRX BID の比較

機構は、海外承認申請資料等を用いて、CTRX QD と CTRX BID の有効性及び安全性を比較するよう申請者に求めた。

申請者は以下の通り回答した。

海外での承認申請に提出された CTRX の試験成績は 48 報あるが、小児のみの試験成績は 1 報のみであり、その他は成人及び小児の混合試験となっている。また、小児の CTRX QD についても、BID と混在した状態で評価が行われており、同一の試験内で投与回数別の有効性及び安全性の比較を行ったものはない。海外の承認申請に提出された小児を含む試験成績について、CTRX の有効性および安全性に関して QD と BID に分け下表に示す。検討

された小児患者数は QD 例が BID 例の約 3 倍と多かったが、CTRX の臨床的効果、細菌学的効果、安全性は、投与回数の違いによっても類似していることから、CTRX は QD と BID で有効性及び安全性は変わらないものと考えられる。

CTRX の投与回数別比較

投与回数	対象疾患	投与量	小児患者数	小児患者の成績		
				臨床的効果	細菌学的効果	安全性
QD	尿路感染症、敗血症、細菌性髄膜炎、急性胃腸炎、細菌性赤痢、コレラ、耳鼻咽喉科感染症	15～76mg/kg	147	77.9% (102/131)	95.6% (87/91)	93.2% (137/147)
BID	重症尿路感染症、下気道感染症、敗血症、細菌性髄膜炎、耳鼻咽喉科感染症	29～200mg/kg/day	50	76.6% (36/47)	96.3% (26/27)	96.0% (48/50)

<臨床的効果>：臨床的治癒率 <細菌学的効果>：菌消失率 <安全性>：副作用非発現率

機構は、以下のように考える。申請者の回答に用いられたデータは、CTRX QD と BID の間で、対象疾患、患者数等が異なることから、厳密な比較は困難であるものの、CTRX の有効性・安全性について、大きな差異は認められていないと考える。

### (3) 有効性について

CTRX の有効性について、PK/PD の観点から申請者は以下のように述べている。

CTRX の臨床分離菌に対する MIC<sub>90</sub> は、*Staphylococcus* 属の一部、*Bacteroides* 属、*Citrobacter* 属、*Enterobacter* 属を除くグラム陽性菌、グラム陰性菌の菌種に対する MIC<sub>90</sub> は、3.13μg/mL 以下であり、日本人小児に CTRX QD において予測される血中濃度推移と、2000～2001 年に測定された臨床分離株の MIC から CTRX の %T>MIC を算出した結果、*B.fragilis*、*Enterobacter* 属を除いて 60mg/kg 投与で %T>MIC<sub>90</sub> が 60% 以上を満たしていることから、最大殺菌作用が得られるとともに十分な臨床効果が期待できると考えられる。((ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要 (5) CTRX 小児における母集団薬物動態解析の項、参照)

機構は、以下のように考える。CTRX は血中からの消失半減期が既存の他のセフェム系薬に比べて長いことから、60mg/kg QD で %T>MIC<sub>90</sub> が 60% 以上を満たしている菌種に対しては、QD で有効性が期待できると考える。しかしながら、申請者が PK/PD 解析に用いている PK データは、遊離型とタンパク結合型を合わせた総 CTRX 濃度であり、有効性について過大評価している可能性が否定できない ((ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要 <機構における審査の概略> の項、参照)。しかしながら、CTRX QD は海外においても承認されている投与方法であり、その有効性は確認されていること、今般申請された用量は海外と同様であり、国内において小児感染症患者から分離された起炎菌の CTRX 感受性は海外と変わらないことから、CTRX QD の有効性は期待できると考える。

機構の上記の見解については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

### (4) 安全性について

機構は、CTRX の 1 回投与量が増加することによる薬物動態の相違と安全性の関係につ

いて、PK/PD を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。一般的に薬物の安全性に関係する薬物動態パラメータは  $C_{max}$  及び AUC であると考えられる。CTRX の  $C_{max}$ 、AUC は、投与量に比例した増加より低値を示すことから、CTRX の安全性と薬物動態に正の相関はないと推測されるものの、CTRX の曝露量と安全性の関連性は現在まで検討されてはいない。使用成績調査における副作用発現症例数を 1 回投与量別に比較した結果、1 回投与量が増加した場合でも副作用発現症例率に特別な傾向は認められなかった。

1 日投与回数別 1 回投与量別副作用発現状況（使用成績調査）

1 回投与量 (mg/kg)	CTRX QD		
	症例数	副作用発現症例数	副作用発現症例率 (%)
不明	8	0	0.00
0 < 10	1	0	0.00
10 < < 20	9	1	11.11
20	3	1	33.33
20 < 30	36	0	0.00
30 < 40	48	0	0.00
40 < 50	47	1	2.13
50 < 60	14	0	0.00
60 < 70	8	0	0.00
70 < 80	4	0	0.00
80 < 90	8	0	0.00
90 < 100	3	0	0.00
100 <	5	0	0.00
途中変更あり	5	1	20.00
計	199	4	2.01

さらに、これらの副作用発現症例率について、1 回投与量 60mg/kg で区切って比較したところ、15 歳未満症例の 1 回投与量別副作用発現症例率は、「60mg/kg 以下」4.2% (33/781 例)、「60mg/kg 超」5.6% (4/71 例) であり、60mg/kg を超えた投与量においても、60mg/kg 以下と比較して副作用発現症例率に大きな差は認められなかった。以上より、1 回投与量が増加しても副作用の発現率には特別な傾向が認められなかったことから、1 回投与量の増加により  $C_{max}$  及び AUC が増加した場合も安全性に大きく影響するものとは考えられなかった。

機構は、さらに、CTRX の安全性データベースに登録された年齢別副作用発現件数において、小児症例では胆石症が 40 件と最も報告件数が多い副作用であったこと、及び CTRX 投与時に胆石症が認められる一因として、CTRX を成分とする胆石の発生が挙げられていることから、CTRX を成分とする胆石の発生機序を説明した上で、CTRX QD と BID の胆石症発症に関するリスクを比較考察するよう申請者に求めた。

申請者は以下の通り回答した。

1) CTRX を成分とする胆石症の発生機序

CTRX の初回申請時に、CTRX を成分とする胆石症の発生機序について検討している。イヌ 4.5 週間連続投与試験において、イヌ胆嚢内析出物を分析した結果、析出物として、

胆汁成分以外にセフトリアキソンカルシウム塩が含まれていることが判明した（初回申請時資料ニ-2-⑧）。物理化学的には溶液中での2つの成分（イオン）が存在する場合、2つの成分のイオン濃度積の値が溶解度積（溶解度積は飽和溶液中のその2つの成分のイオン濃度の積で表わされる）より小さければこの2成分は溶解しているが、イオン濃度積の値が溶解度積より大きければこの2成分はもはや溶液中に溶解していることはできず、2成分は塩を形成して沈殿することが知られている。田原らは、健康成人より得た胆嚢胆汁（投与前に採取）を用いてセフトリアキソン及びカルシウムの種々の濃度におけるセフトリアキソンカルシウム塩の形成を *in vitro* で検討したところ、カルシウム濃度が 0.8mg/mL

（20mM）の場合にはセフトリアキシソンの濃度が約 17mg/mL（30mM）以上で、また、カルシウム濃度が 1.2mg/mL（30mM）の場合にはセフトリアキシソンの濃度が約 11mg/mL

（19.8mM）以上でセフトリアキソンカルシウム塩の沈殿物が形成されることを示し、ヒト胆汁中でのセフトリアキソンカルシウム塩の溶解度積は  $6.0 \times 10^{-4} \text{ mol}^2 \cdot \text{L}^{-2}$  と算出した

（初回申請時資料ニ-4-1）。さらに、田原らは、健康成人（5名）に CTRX 1g を 12 時間間隔で 5 日間（計 9 回）静脈内投与し、最終投与後約 3～4 時間に十二指腸ゾンデを通して採取した胆汁中のセフトリアキソンとカルシウムの濃度を測定した（胆汁中に析出物は認められていない）。その結果、セフトリアキソン濃度は 0.17～4.35mg/mL、カルシウムの濃度は 0.01～0.20mg/mL で、これらの濃度の最高値を用いて求めた溶解度積は  $0.39 \times 10^{-4} \text{ mol}^2 \cdot \text{L}^{-2}$  で、上述した溶解度積の約 1/15 であったことを報告している（初回申請時資料ニ-4-1）。また、Stöckel らは、イヌ、ヒヒ及びヒトの胆嚢胆汁を用いて同様にセフトリアキソンカルシウム塩の生成について検討し、ヒトの胆汁中よりヒヒ及びイヌの胆汁中でセフトリアキソンカルシウム塩が形成されやすく、ヒトの胆汁中で生成され難いことを報告している（初回申請時資料ニ-4-①）。

以上より、胆嚢胆汁中でのセフトリアキソンカルシウム塩の形成は、①胆汁中セフトリアキソン濃度、②胆汁中カルシウム濃度、及び③その動物種の胆汁中におけるセフトリアキソンカルシウム塩の溶解度積の値に依存していると思われ、CTR X による胆石症発症の主要因と考えられる。

## 2) 小児における CTR X QD と BID の胆石症発症頻度の比較

CTR X の発売から、国内安全性データベース（登録期間19■■年■■月■■日～ \*約20年間）に登録された副作用症例のうち、胆石症（PT 名称）は40件であったが、報告された症例のうち28例は非重篤症例であるため、詳細な症例情報を入手していない。さらに、これらの症例を検討した結果、1例（1日のみの投与）以外は CTR X BID であり、12例中7例で既承認の「難治性又は重症感染症」に対する1日投与量としての上限用量120mg/kg に近い用量が用いられていた。一方、海外ロシュ社の安全性データベース（登録期間19■■年■■月■■日～ \*約25年間）において、登録された18歳未満の有害事象のうち、投与回数が確認されている有害事象は、CTR X QD が992件、CTR X BID が353件（集計は自発報告によるものであるため、各投与範囲における実際の総投与患者数は不明である）であった。本申請用法・用量「1日 20～60mg/kg を1日1～2回投与」に該当する1回投与量範囲である「 $\leq 60 \text{ mg/kg}$ 」における胆石症が含まれる肝胆道系障害の件数分布率は、CTR X QD 10.1%（33/327件）、CTR X BID 20.3%（36/177件）であった。なお、胆石症について、報告件数の分布率を1回の投与量ごとに下表に示すが、自発報告からは CTR X の投与回数と胆石症

の発症の間には一定の傾向を認めなかった。

1回投与量別胆石症報告件数および件数分布率（分布率は計算不能を除外して算出）

	胆石症 報告件数	≤30mg/kg		30<≤60mg/kg		60<≤120mg/kg		120mg/kg<	
		件数	割合	件数	割合	件数	割合	件数	割合
CTRX QD	98	0	0.0%	27	27.6%	68	69.4%	3	3.1%
CTRX BID	25	2	8.0%	18	72.0%	5	20.0%	0	-

なお、CTRX QD と CTRX BID における偽胆石症について、感染症のために入院した小児 156 例（平均 4.5 歳；0.5～16 歳）に CTRX を 7～10 日間投与（50～100mg/kg QD 又は BID、Bolus 静注）した際の検討が行われており（Biner B, et al. J Clin Ultrasound 2006; 34: 217-22）、17.3%（27/156 例）に腹部超音波検査で偽胆石症がみられている。CTRX 50mg/kg QD の小児患者（50 mg/kg/day）における偽胆石症の発現頻度は 11.4%（4/35 例）、CTRX 37.5mg/kg BID の小児患者（75mg/kg/day）では 14.2%（13/91 例）、CTRX 50 mg/kg BID の小児患者（100mg/kg/day）では 33.3%（10/30 例）であった。1 日投与量が異なることから単純に比較はできないが、CTRX 37.5mg/kg BID と CTRX 50mg/kg QD の偽胆石症の発現頻度（各々 14.2%、11.4%）に大きな違いがないことから、CTRX 60mg/kg/day QD と BID での偽胆石症の発現頻度に大きな差は生じないものと推察される。

以上 1)、2) より、CTRX の投与回数又は投与量の相違と胆石症発症の関係は明確にできないものの、胆石症は国内での自発報告で小児症例において報告件数が最も多い副作用であり、発生機序の検討考察からは「セフトリアキソンカルシウム塩の胆嚢内蓄積が胆石症発症の可能性に関与する」ことが考えられた。

CTRX の投与量が多くなるに連れて、胆石症発症のリスクもあがると考えることから、現行の添付文書の記載内容「8）胆石症，胆嚢内沈殿物（以上、頻度不明）：セフトリアキソンを成分とする胆石、胆嚢内沈殿物が投与中あるいは投与後にあらわれ、胆嚢炎、胆管炎、膵炎等を起こすことがあるので、腹痛等の症状があらわれた場合には投与を中止し、速やかに腹部超音波検査等を行い、適切な処置を行うこと。なお、多くの症例は小児の重症感染症への大量投与例でみられている。」を、さらに医療従事者へ情報提供し、注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。セフェム系薬では、濃度依存的に発現する副作用として痙攣が知られており、CTRX BID よりも  $C_{max}$  が高値となる QD において発現頻度が高くなる懸念される。提出された国内公表文献では副作用としての痙攣は報告されていないが、国内安全性データベース（登録期間 19■■年■■月■■日～ \*約20年間）に登録された副作用症例においては痙攣又は類似の症状として 6 例（成人 4 例、年齢不明 2 例）が報告されており、さらに海外ロシュ社の安全性データベース（登録期間 19■■年■■月■■日～ \*約25年間）では、小児の CTRX QD において 12 件の報告があることを踏まえ、適切な注意喚起及び CTRX 投与時の十分な観察が必要と考える。しかしながら、既承認の用法・用量において難治性又は重症感染症に対する用量は CTRX 120mg/kg/day BID であり、1 回投与量については、今般申請された 60mg/kg と同量である。この 1 回投与量において、現在までに痙攣も含めて CTRX の安全性に関する問題は示唆されていない。ま

た、使用成績調査の例数は限られているものの、CTRX の 1 回投与量と副作用発現率に相関は認められていない。なお、小児症例で最も報告件数が多かった胆石症については、QD により、1 日量は変わらないものの 1 回投与量の増加に伴い  $C_{max}$  が増加することから、胆汁中セフトリアキソン濃度が上昇し、胆嚢胆汁中でのセフトリアキソンカルシウム塩の形成が促進される可能性は否定できない。したがって、胆石症の発症について、医療従事者に対する適切な注意喚起が必要であるという申請者の見解は適切な判断である。胆石症に関する注意喚起の具体的な方策については、専門協議の議論を踏まえて判断したい。

#### (5) CTRX の臨床的位置付けについて

機構は、小児に対する CTRX QD の臨床的位置付け、及び既存の抗菌薬との使い分けについて、申請者の見解を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

##### 1) CTRX QD の臨床的位置付けについて

CTRX QD は、外来抗菌薬静注療法 ( Outpatient parenteral antimicrobial therapy : OPAT ) の実施可能性を高めると考える。OPAT が推奨される患者は、「入院するまでではないが経口抗菌薬では治療が困難な患者」であり、CTRX QD は適応疾患のうち、軽・中等症、基礎疾患が軽微、合併症がない、摂食が可能、通院が可能といった条件を満たす患者に OPAT の可能性を広げると考える。また、小児肺炎における入院の目安は「重症度分類で中等症以上、脱水が認められる、内服ができない、経口抗菌薬で改善が認められない、基礎疾患を有する、1 歳未満、軽症でも主治医が必要と考えた場合」などされている ( 小児呼吸器感染症ガイドライン 2007、小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会、協和企画、東京、2007 ) が、CYRX QD の注射用抗菌薬が使用可能となれば、経口抗菌薬の使用が不向きな患者に対し、必ずしも入院を選択せず、外来治療選択の可能性も高めることが出来ると考える。

なお、CTRX QD と BID について、明確な選択基準はないが、TAM の観点からみると、セフェム系抗菌薬の最大殺菌効果は 70% 以上の %TAM が必要であることが報告されている ( W. A. Craig. Diagn. Microbial. Infect. Dis. 22 : 89-96, 1995. 他 2 報 )。耐性菌の発現を考慮した場合、 $MIC_{90}$  値が  $6.25\mu\text{g/mL}$  までの起炎菌には CTRX QD でほぼ 100% の TAM が得られることから、*S.epidermidis*、*Peptostreptococcus* 属、*Citrobacter* 属、*S.aureus*、*B.fragilis*、*Enterobacter* 属を除く  $MIC_{90}$  値が  $1.56\mu\text{g/mL}$  以下の低い起炎菌に対しては CTRX QD で十分な臨床効果が期待できる。しかしながら、 $MIC_{90}$  値が  $12.5\mu\text{g/mL}$  を示すような高い起炎菌 ( *S.epidermidis*、*Peptostreptococcus* 属 ) においては  $60\text{mg/kg}$  QD 又は  $20\text{mg/kg}$  超量の BID とすることで臨床効果が期待できると考えられる。

##### 2) 既存の抗菌薬との使い分けについて

注射用抗菌薬又は経口抗菌薬の使用方法に関し、「小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007」や「小児急性中耳炎診療ガイドライン」( 日本耳科学会、日本小児耳鼻咽喉科学会、日本耳鼻咽喉科感染症研究会、日本小児耳鼻咽喉科学会誌 27(1): 71-107, 2006 ) では、疾患及び重症度により推奨される抗菌薬は異なっている。例えば急性中耳炎では、重症であっても初期治療の第一次選択薬は経口薬と記載されており、経口抗菌薬による治療難渋例の中等症以上に対し、第二次選択薬として注射用抗菌薬 ( ABPC 又は CTRX )

が推奨されている。軽度の細菌感染症に対する初期治療は経口抗菌薬の処方が中心となり、中等症以上の症例に対する初期治療は、注射用抗菌薬が第一選択薬となるが、軽度の細菌感染症においても、経口薬の服用が困難な小児患者では、初期治療に注射用抗菌薬が選択され则认为。

また、PK/PD の観点から、経口セフェム系抗菌薬において、ペニシリン低感受性肺炎球菌 (PISP) に対する  $MIC_{80}$  は、Cefdinir (CFDN) で  $3.13\mu\text{g/mL}$ 、Cefcapene (CFPN) で  $0.78\mu\text{g/mL}$  を示す。CFDN  $6\text{mg/kg}$  投与時の血中濃度は最高  $1.19\mu\text{g/mL}$  であり、Cefcapene pivoxil (CFPN-PI)  $3\text{mg/kg}$  投与時の  $C_{\text{max}}$  は  $0.95\mu\text{g/mL}$  であるが TAM は2時間を満たさない。したがって、上記経口抗菌薬は初期治療には適していない。したがって、TAM を考慮した場合、初期治療には注射用抗菌薬が選択され、その効果が期待され则认为 (医薬ジャーナル37(11),122-131,2001)。CTM (パンスポリン®静注用添付文書、武田薬品工業株式会社, 2006年12月改定 (第16版))、CAZ (モダシン®静注用添付文書、グラクソ・スミスクライン株式会社, 2006年11月改定 (第12版))、FMOX (フルマリン®静注用添付文書、塩野義製薬株式会社, 2005年4月改定 (第8版))、CPR (ケイテン®静注用添付文書、サノフィ・アベンティス株式会社, 2006年10月改定 (第11版))、CZOP (ファーストシン®静注用添付文書、武田薬品工業株式会社, 2006年12月改定 (第11版)) 等小児に適応を有する既存の注射用  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬の血中消失半減期は、最長で CZOP の2.3時間であり、血中濃度推移は6~8時間で  $4\mu\text{g/mL}$  未満と読み取れることから、CTRX と抗菌活性が同等であると仮定しても、血中消失半減期の面から投与24時間後の血中濃度では起炎菌の MIC を超えることは困難であり、CZOP QD による臨床効果は期待しにくい。一方、CTRX の血中消失半減期は小児で約5~6時間、成人で7~8時間と、既存の注射用セフェム系抗菌薬に比べて非常に長く、また組織移行性も優れている (石岡伸一ら、JJA (44):605-613,1991.を含む7報)。シミュレーション解析では、小児に CTRX を投与したときの5~7時間後の血中濃度は、概ね  $12.5\sim 50\mu\text{g/mL}$  であったことから、CTRX QD で十分な臨床効果が期待できる。

機構は、以下のように考える。現在、国内においては、QD の用法を使用可能である注射用抗菌薬は成人においても CTRX のみであることから、CTRX QD を小児へも適応することは、OPAT の可能性を高めるものと判断する。しかしながら、菌種によっては、CTRX QD では効果が期待出来ない可能性が示唆されており、これらの菌種が起炎菌である可能性が否定出来ない場合には、CTRX QD は推奨出来ない。どのような患者が CTRX QD の対象となるのかという点については、十分な情報提供を行う必要がある。どのような情報提供を行うべきかという点については専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

## (6) 用法・用量について

機構は、提出された国内公表文献における1回投与量の最大量は  $50\text{mg/kg}$  であるにも関わらず、推奨用法・用量を  $20\sim 60\text{mg/kg/day}$  QD 又は BID とした根拠について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は以下の通り回答した。市中肺炎などの呼吸器感染症においては、起炎菌として *S.pneumoniae*、*H.influenzae* が多く、これらの菌種を対象とした臨床試験 (国内公表文献と

して既出)では、CTRX 30～50mg/kg QD で実施されている。一方、%TAM 及び平均血中濃度保持時間の観点からは、*S.epidermidis*、*Peptostreptococcus* 属に対しては CTRX 60mg/kg 点滴静脈内 QD 又は 20mg/kg 超量 BID で、これらの菌種の増殖を理論的にほぼ完全に抑制する血中濃度が 24 時間得られ、%TAM は 82%となることから((ii)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要(5)CTRX 小児における母集団薬物動態解析の項、参照)、耐性菌抑制の点からも有効性が認められると考えた。したがって、起炎菌に対する CTRX の抗菌力及び PK/PD の観点から、CTRX の投与量としては 1 日 60mg/kg までの用量を起炎菌に応じて QD 又は BID とすることが必要と考えた。

また、CTRX の日本人小児に対する 1 回投与時の安全性について使用成績調査結果に基づき検討した結果、60mg/kg までの安全性が確認された。なお、1 回投与量 60mg/kg が投与された症例には BID(120mg/kg/day)が実施された難治性又は重症感染症症例を含んでいたが、1 日投与回数別副作用の発現に違いは見出せなかった。したがって、CTRX 60mg/kg QD では CTRX 120mg/kg/day BID と同程度以下の副作用発現の可能性があるものの、許容範囲内であると考えられる。

以上より、期待臨床効果及び安全性の許容範囲の観点から、CTRX QD の投与量として 60mg/kg が必要であると考えられる。また、QD の投与量を 20～50mg/kg とした場合、既承認の通常用法・用量(20～60mg/kg/day BID)と 1 日投与量の上限が異なることとなり、医療現場において CTRX を使用する際の煩雑性と誤用の可能性を招くことも懸念されることから、既承認の通常用量と同じ 20～60mg/kg とすべきと考えられる。

機構は、申請者の回答を了承する。起炎菌に対する抗菌力と PK/PD の観点から CTRX 60mg/kg/day までの用量の有効性が示されていること、安全性の観点から、既承認の難治性又は重症感染症に対する用法・用量が CTRX 120mg/kg/day BID である。また、1 回投与量が 60mg/kg に相当することも踏まえて、使用成績調査では特段の問題は見いだされず忍容可能であること、及び医療現場における混乱、誤用を避けるという目的から、CTRX の用法・用量を 20～60mg/kg/day QD 又は BID とすることは妥当であると判断する。なお、MIC<sub>90</sub> が高値を示す *S.epidermidis*、*Peptostreptococcus* 属に対しては、CTRX QD の投与量を 20～50mg/kg とした場合には、十分な臨床効果が得られないことが懸念されることから、これらの菌種が起炎菌として疑われる場合には CTRX 60mg/kg QD 又は 20mg/kg を超える量での BID が必要であり、さらに *Enterobacter* 属、*B.fragilis* に対しては、投与量を 60mg/kg まで増量しても QD では臨床効果は認められないと考えられ、BID を選択することが必要である。しかしながら臨床現場において、抗菌薬の投与開始時に起炎菌が同定されていることは稀であることから、このような投与方法の選択は非常に困難であると考えられる。これら 4 菌種に対する用法・用量については、QD の適応菌種とするか否かも含めて、専門協議での議論を踏まえて判断したい。

## (7) 製造販売後調査等

申請者からは、現在、小児科領域耐性菌研究会(小児感染症専門医及び本研究会の目的に賛同し研究会に参加する医師が所属する全国の約 27 施設の小児科医を会員とする)と協力して、3 年毎に、調査年の約 6 カ月間を目安として菌株の収集を行い、主に小児呼吸器由来の臨床分離株(肺炎球菌及びインフルエンザ菌等)に対する抗菌薬(ペニシリン系、セ

フェム系、カルバペネム・ペネム系、マクロライド・ケトライド系、キノロン系を基本とした、経口・注射用抗菌薬合計 20 薬剤程度) の感受性調査を実施している。本感受性調査を継続的に実施し、小児に対する CTRX QD の用法・用量が追加承認された後も耐性菌の動向について学会発表及び専門誌への投稿することにより情報提供を行う旨が説明されている。

機構は以下のように考える。申請者の提示した調査は、呼吸器感染症分離菌の感受性試験のみであり、感受性試験については、呼吸器感染症のみならず敗血症、化膿性髄膜炎、尿路感染等、CTRX が有する適応症を網羅することが必要である。さらに、CTRX QD については、 $C_{max}$  の増加に伴う濃度依存性副作用発現の増加が危惧されることから、CTRX QD と CTRX BID の安全性が比較できるような情報を収集する必要がある。

したがって、機構は、製造販売後調査に関しては、計画の目的を明確にした上で、調査内容について引き続き検討を行う必要があり、詳細については、専門委員の意見も踏まえた上で検討したい。

#### ・総合評価

機構は、以上のような審査の結果、CTRX QD の有効性及び安全性について確認できたと判断する。しかしながら、一部の起炎菌については、MIC 値が高く、QD では十分な効果が期待出来ない可能性があることから、BID が必要であると考え。その具体的な注意喚起の方法については、専門委員の意見も踏まえた上で判断したい。また、国内における CTRX QD の経験は限られていることから、製造販売後において有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると考える。以上の機構の見解、及び下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

- ・ CTRX QD の安全性・有効性評価について
- ・ 胆石症の発症に関する医療従事者への適切な注意喚起の必要性及びその具体的な方策について
- ・ CTRX QD の対象患者に関する情報提供の実施について
- ・ MIC<sub>90</sub> が高値を示す菌種による感染症を CTRX QD の対象とするか否か及びその効果的な情報提供方法について
- ・ CTRX QD と CTRX BID の安全性・有効性を比較する製造販売後調査等の実施について

## 審査報告(2)

平成 19 年 10 月 16 日

### ・申請品目

[販売名]	ロセフィン静注用 0.5g ロセフィン静注用 1g ロセフィン点滴静注用 1g バッグ
[一般名]	セフトリアキソンナトリウム水和物
[申請者]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 8 月 2 日

### ・審査内容

医薬品医療機器総合機構(以下、機構)は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について(平成 19 年 5 月 8 日付)」1 及び 2(1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

#### (1) 有効性について

機構は、CTR<sub>X</sub> は血中からの消失半減期が既存の他のセフェム系薬に比べて長いことから、60mg/kg QD で %T>MIC<sub>90</sub> が 60% 以上を満たしている菌種に対しては、QD で有効性が期待できると考える。しかしながら、申請者が PK/PD 解析に用いている PK データは、遊離型と蛋白結合型を合わせた「総 CTR<sub>X</sub> 濃度」であり、薬効を発揮するのは「遊離型濃度」であることを考慮すると、有効性について過大評価している可能性が否定できないと判断した。一方、CTR<sub>X</sub> QD は海外においても承認されている投与方法であり、その有効性は確認されていること、今般申請された用量は海外と同様であり、国内において小児感染症患者から分離された起炎菌の CTR<sub>X</sub> 感受性は海外と変わらないことから、CTR<sub>X</sub> QD の有効性は期待できると判断した。

この機構の見解は、専門委員により支持された。

#### (2) 胆石症について

CTR<sub>X</sub> の安全性データベースに登録された年齢別副作用発現件数において、胆石症が小児症例で 40 件と最も多く報告されている副作用であったことに対し、申請者は、CTR<sub>X</sub> の投与回数又は投与量の相違と胆石症発症の関係は明確にできないものの、発生機序の検討考察からは「セフトリアキソンカルシウム塩の胆嚢内蓄積が胆石症発症の可能性に関与する」ことが考えられると説明した。

機構は、CTR<sub>X</sub> QD により、C<sub>max</sub> が増加することにより、胆汁中セフトリアキソン濃度が上昇し、胆嚢胆汁中でのセフトリアキソンカルシウム塩の形成が促進される可能性は否定できないと考えており、胆石症の発症について、医療従事者に対する適切な注意喚起が必

要であるという申請者の見解は適切であると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。さらに、胆石症に関する注意喚起の具体的な方策について、専門委員からは、胆石症を疑わせる症状を訴える症例については、腹部超音波検査等の精査を行う必要がある旨が周知されるよう情報提供を行う必要があるとの意見が述べられた。

機構は、以下のように考える。胆石症発症の機序を考慮すると、CTRQDにおいて胆石症発症のリスクが高くなる可能性は否定できないことから、医療従事者に対し、添付文書等の情報提供用資材による注意喚起は必須であると考ええる。

なお、米国における添付文書の改訂に伴い、CTRQD とカルシウムに関連した記載として、本年9月21日付にて、下記が添付文書に追記されている。

【使用上の注意】「重要な基本的注意」

(2) 本剤を投与する場合は、カルシウムを含有する注射剤又は輸液と同時に投与しないこと。[ 国外において、新生児に本剤とカルシウムを含有する注射剤又は輸液を同一経路から同時に投与した場合に、肺、腎臓等に生じたセフトリアキソンを成分とする結晶により、死亡に至った症例が報告されている(「適用上の注意」の項参照)。]

【使用上の注意】「適用上の注意」

(3)2) カルシウムを含有する注射剤又は輸液との配合により混濁等の変化が認められたとの報告があるので、配合しないこと。

**(3) CTRQD の対象患者について (MIC<sub>90</sub> が高値を示す菌種を CTRQD の投与対象とするか否かについて)**

機構は、今般申請された小児への CTRQD は、外来抗菌薬静注療法 (Outpatient parenteral antimicrobial therapy : OPAT) の可能性を高めるなどのメリットが期待されるものの、菌種によっては、CTRQD では効果が期待出来ない可能性や CTR60mg QD でないと効果が期待できない可能性が示唆されていることから、*S.epidermidis*、*Peptostreptococcus* 属、*B.fragilis*、*Enterobacter* 属などの MIC<sub>90</sub> が高値を示す 4 菌種が起炎菌である可能性が否定出来ない場合には、CTRQD は推奨出来ないと考えており、CTRQD の対象患者については、十分な情報提供を行う必要があると判断した。

以上の機構の見解について専門委員に意見を求めたところ、以下のような意見が述べられた。これら MIC<sub>90</sub> が高値を示す 4 菌種については、QD の対象とするべきではない。しかしながら、臨床現場では、原因不明の発熱時や、起炎菌同定までの間に経験的に CTRQD が使用されることが多いことから、菌種による注意喚起ではなく、臨床症状など具体的にどのような患者は CTRQD の対象となりにくいのかという点について情報提供を行うことが大切である。また、製造販売後に、CTRQD がどのような患者 (感染症の種類、背景因子など) に使用されたか等の情報の収集を行い、その結果を情報提供していく必要がある。

機構は、以下のように考える。CTRQD では効果が期待できないと考える根拠は、MIC<sub>90</sub> 値にあることから、これらの菌種についても MIC 値が低い株については効果が期待できる可能性は否定できない。しかしながら、感染症治療においては、投与開始時から十分な量の

抗菌薬投与を行うことが重要であることから、これら 4 菌種による感染症が否定できない場合は、CTRX QD は推奨できないと考える。また、注射用抗菌薬は起炎菌が特定される前に投与開始されることも多いことから、起炎菌による情報提供は効果的とは考えられず、これらの菌種が起炎菌となることが多い感染症名や所見等、臨床現場に分かりやすい情報提供を行うとともに、これらの菌種が起炎菌であることが判明した場合には、速やかな薬剤、又は用法・用量の変更が必要であることについても情報提供するよう申請者に指示をした。

申請者はこれを了承し、「上記 4 菌種が起炎菌と考えられる場合には、MIC<sub>90</sub> と PK シミュレーションから計算された%TAM を基に考えると、CTRX QD では臨床効果が十分に期待し難い」旨を医療関係者に周知すると回答した。具体的には、「上記 4 菌種が起炎菌と想定される疾患に対して CTRX で治療を開始する場合は、QD による治療は推奨できない。」旨を注意喚起する情報提供用資材の配布、感染症専門誌をはじめとする各種医療関係の雑誌への掲載を予定していると説明した。

機構はこれを了承した。

#### (4) 製造販売後調査等について

申請者は、現在、下記のような研究会を組織し、感受性調査を実施中であることから、これを継続的に実施し、その結果について学会発表及び専門誌への投稿により情報提供を行うと説明している。

<小児科領域耐性菌研究会>

- ・ 小児感染症専門医及び本研究会の目的に賛同し研究会に参加する医師が所属する全国の約 27 施設の小児科医を会員とする
- ・ 3 年毎に菌株の収集
- ・ 主に小児呼吸器由来の臨床分離株（肺炎球菌及びインフルエンザ菌等）を対象
- ・ 検討抗菌薬（ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム・ペネム系、マクロライド・ケトライド系、キノロン系など、経口・注射用抗菌薬合計 20 薬剤程度）

機構は、申請者の提示した調査は、呼吸器感染症分離菌の感受性試験のみであることから、感受性試験については、呼吸器感染症のみならず敗血症、化膿性髄膜炎、尿路感染等、CTRX が有する適応症を網羅することが必要であると考え。さらに、CTRX QD については、C<sub>max</sub> の増加に伴う胆石症等の副作用発現の増加が懸念されること、国内における使用経験が限られていることから、CTRX QD と CTRX BID の安全性・有効性が比較できるような情報を収集する必要があると考える。

上記の機構の見解は、専門委員により支持された。さらに、小児においては上咽頭拭い液を検体として培養検査を行った場合は、呼吸器感染症の起炎菌の判定は困難であることから、その判断がより確実となる他の疾患の分離菌について調査を行うことは重要であるとの意見、CTRX QD と CTRX BID のいずれもが選択されるという現状は今後も変わらないと考えられることから、これらの安全性（特に QD の場合の C<sub>max</sub> 増加による副作用の発現）・有効性の比較考察ができるような情報収集が必要であるとの意見、さらに、CTRX とカルシウム製剤との併用についてのデータ（CTRX とカルシウム製剤併用時における、両製剤の用法・用量、投与時間及び投与経路の違いによる胆石症の発現頻度等）も必要であるとの意見が述べられた。

機構は、CTRX QD と CTRX BID の有効性・安全性が比較できるような製造販売後調査を実施するよう、申請者に求め、申請者はこれを了承した。

## ・総合評価

機構は、以上のような審査を行った結果、小児に対する CTRX QD の安全性・有効性は確認できたと判断し、下記の用法・用量を承認して差し支えないと判断した。CTRX QD の投与対象については、適切に情報提供するとともに、安全性・有効性に関する BID との異同等については引き続き情報収集することが重要であると考えます。

### [用法・用量]

#### 成人

1. 通常、1日 1～2g (力価) を 1 回又は 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。
2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 4g (力価) まで増量し、2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。
3. 淋菌感染症については、下記の通り投与する。
  - (1) 咽頭・喉頭炎、尿道炎、子宮頸管炎、直腸炎：  
通常、1g (力価) を単回静脈内注射又は単回点滴静注する。
  - (2) 精巣上体炎 (副睾丸炎)、骨盤内炎症性疾患：  
通常、1日 1 回 1g (力価) を静脈内注射又は点滴静注する。

#### 小児

1. 通常、1日 20～60mg (力価) /kg を 1 回又は 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。
2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 120mg (力価) /kg まで増量し、2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。

#### 未熟児・新生児

1. 通常、生後 0～3 日齢には 1 回 20mg (力価) /kg を 1 日 1 回、また、生後 4 日齢以降には 1 回 20mg (力価) /kg を 1 日 2 回静脈内注射又は点滴静注する。
2. 難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 回量を 40mg (力価) /kg まで増量し、1 日 2 回静脈内注射又は点滴静注する。ただし、生後 2 週間以内の未熟児・新生児には 1 日 50mg (力価) /kg までとする。

#### [静脈内注射]

静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

#### [点滴静注]

点滴静注に際しては補液に溶解して用いる。

#### [バッグ品]

バッグ品の投与に際しては、用時、添付の溶解液にて溶解し、静脈

内に点滴注射する。

(下線部が申請時からの変更箇所)

・審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正(記載ミス)によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告(1) 該当箇所	現行	訂正後
・申請品目[剤型・含量]	セフトリアキソンナトリウム	日局セフトリアキソンナトリウム
3.(i)(1)1)文献報告による国内臨床分離株に対するCTRXの感受性	初回申請時(1978- <u>1992</u> ):初回申請資料に用いられた成績	初回申請時(1978- <u>1982</u> ):初回申請資料に用いられた成績
3.(i)(1)1)文献報告による国内臨床分離株に対するCTRXの感受性	Jpn.J.Antibiotics 45(7):774- <u>798</u> ,1992年.	Jpn.J.Antibiotics 45(7):774- <u>798</u> ,1992.
4.(ii)<機構における審査の概略>	約2倍高値を示す	約2倍を示す
4.(iii)(2)1) 藤田晃三ら	添付資料番号 <u>5.3.3.2.1</u>	添付資料番号 <u>5.3.3.2-1</u>
4.(iii)(2)1) 豊永義清. 「タイトル」	外来抗菌薬静注療法(OPAT)の有用性の検討	抗菌薬静注療法の有用性の検討
4.(iii)(2)1) 豊永義清. 「対象」	外来抗菌薬静注療法(Outpatient parenteral antimicrobial therapy: OPAT)による治療が・・・	抗菌薬静注療法による治療が・・・
4.(iii)<機構における審査の概略>(1)公知申請の該当性について	、さらに、海外での承認申請の際に提出された臨床試験成績、並びに成書の記載状況及び外国における承認状況等から、小児に対するCTRX ODに有効性及び安全性を確認でき	削除