

## 審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] オゼックス細粒小児用 15%  
[一 般 名] トスフロキサシントシル酸塩水和物  
[申 請 者] 富山化学工業株式会社  
[申請年月日] 平成 20 年 10 月 20 日

### [審 議 結 果]

平成 21 年 8 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

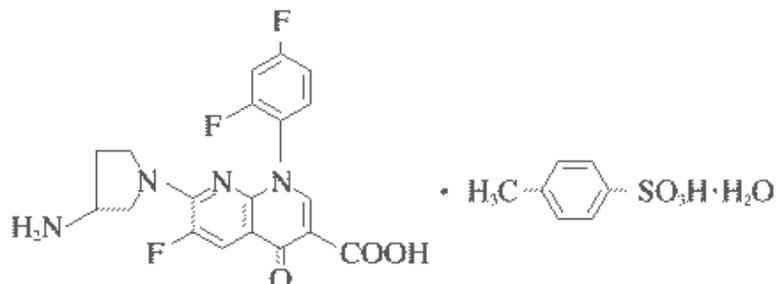
## 審査報告書

平成 21 年 8 月 18 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]   | オゼックス細粒小児用 15%   |
| [一般名]   | トスフロキサシントシル酸塩水和物                                       |
| [申請者名]  | 富山化学工業株式会社   |
| [申請年月日] | 平成 20 年 10 月 20 日                                      |
| [剤型・含量] | 1g 中にトスフロキサシントシル酸塩水和物を 150mg(トスフロキサシンとして 102mg)含有する細粒剤 |
| [申請区分]  | 1-(4) 新効能医薬品、1-(5) 新剤型医薬品、1-(6) 新用量医薬品                 |
| [化学構造]  |  |



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>・C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S・H<sub>2</sub>O

分子量：594.56

化学名：

(日本名)

(±)-7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 *p*-トルエンスルホン酸塩一水和物

(英名)

(±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid *p*-toluenesulfonate hydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 21 年 8 月 18 日作成

- [ 販 売 名 ] オゼックス細粒小児用 15%
- [ 一 般 名 ] トスフロキサシントシル酸塩水和物
- [ 申 請 者 名 ] 富山化学工業株式会社
- [ 申請年月日 ] 平成 20 年 10 月 20 日
- [ 審査結果 ]
- ・ 提出された資料より、本剤の有効性及び安全性は、確認されたと判断した。
  - ・ 本剤の使用に際しては、他のフルオロキノロン系薬で認められている小児の関節毒性をはじめとした安全性上のリスクを十分に考慮した上で、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に、本剤の必要性を判断してから用いるべきであると判断した。
  - ・ 本剤の小児への投与症例数は限られていることから、本剤の安全性については、引き続き情報収集を行い、併せて適正使用に関する注意喚起を行う必要があると判断した。

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 >

トスフロキサシンに感性の肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌

#### < 適応症 >

肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽

### [ 用法・用量 ]

通常、小児に対してはトスフロキサシントシル酸塩水和物として 1 日 12mg/kg (トスフロキサシンとして 8.2mg/kg) を 2 回に分けて経口投与する。ただし、1 回 180mg、1 日 360mg (トスフロキサシンとして 1 回 122.4mg、1 日 244.8mg) を超えないこととする。

## 審査報告(1)

平成21年7月9日

### ・申請品目

- [販売名] オゼックス細粒小児用 10%
- [一般名] トスフロキサシントシル酸塩水和物
- [申請者] 富山化学工業株式会社
- [申請年月日] 平成20年10月20日
- [剤型・含量] 1g中にトスフロキサシントシル酸塩水和物を147.04mg(トスフロキサシンとして100mg)含有する細粒剤
- [申請時効能・効果] <適応菌種>  
トスフロキサシンに感性の肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌
- <適応症>  
肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽
- [申請時用法・用量] 通常、小児に対してはトスフロキサシンとして1日8mg/kgを2回に分けて経口投与する。なお、症状又は感受性から判断して高用量が必要と思われる場合には1日12mg/kgまで増量できる。ただし、1回180mg、1日360mgを上限とする。

### ・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に関する資料

トスフロキサシントシル酸塩水和物(以下、本薬)は、富山化学工業株式会社で開発されたフルオロキノロン系薬である。国内では、錠剤(オゼックス錠、トスキサシン錠:以下、トスフロキサシン(TFLX)錠)が1990年に各種適応菌種及び適応感染症を効能・効果として承認を取得し、成人の感染症に広く使用されている。

近年、小児感染症においてペニシリン中等度耐性*S. pneumoniae*(PISP)、ペニシリン耐性*S. pneumoniae*(PRSP)、 $\beta$ -lactamase非産生アンピシリン耐性*H. influenzae*(BLNAR)等の薬剤耐性菌の分離頻度が高くなってきているため、医療現場からは、特に肺炎及び中耳炎について耐性菌に効果のある経口薬としてフルオロキノロン系薬の使用が要望されている<sup>1</sup>。なお、米国ではシプロフロキサシン(CPEX)が小児における複雑性尿路感染症、腎盂腎炎及び吸入炭疽の適応症を有し、レボフロキサシン(LVFX)が小児吸入炭疽の適

<sup>1</sup> 日本小児科学会より厚生労働大臣に対して平成20年8月25日に「キノロン系抗菌薬の小児への適応拡大に対する要望書」が提出されている。

応を有している。一方、日本においてはフルオロキノロン系薬として唯一小児への適応を有するノルフロキサシン（NFLX）は、肺炎や中耳炎の適応症を有していない。

本剤は、小児の肺炎及び中耳炎の主な原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M.(B)catarrhalis* に強い抗菌活性を有し、フルオロキノロン系薬で問題となっている幼若動物での関節への影響は CPFX や NFLX に比べ弱かったと申請者は説明している。以上から、入院治療に至る前に使用する外来治療薬の新たな選択肢として近年増加傾向にある耐性菌にも効果が期待できると考え本剤の開発を行ったとされている。TFLX 錠（オゼックス錠、トスキサシン錠）については、韓国及びフィリピンの2カ国で承認を取得しているが、本剤は、海外において承認を取得していない。

## 2. 品質に関する資料

### < 提出された資料の概略 >

#### 1. 原薬

原薬であるトスフロキサシントシル酸塩水和物（本薬）は、既承認のオゼックス錠 150 に使用されている原薬と同一である。なお、本薬は、「トスフロキサシントシル酸塩水和物（原薬登録番号： ██████████）」として原薬等登録原簿に登録されているものを用いている。

#### 2. 製剤

##### (1) 製剤及び処方

オゼックス細粒小児用 10%（以下、本剤）は、1g 中にトスフロキサシン 100mg（トスフロキサシントシル酸塩水和物として 147.04mg）を含有する淡赤色の細粒である。本剤の処方を以下に示す。なお、臨床試験に用いた製剤は、申請製剤と同一成分、同一処方の製剤である。

| 成分               | 配合目的       | 配合量 (mg)   |
|------------------|------------|------------|
| トスフロキサシントシル酸塩水和物 | 有効成分       | 147.04     |
| 白糖               | ██████████ | ██████████ |
| アスパルテーム          |            |            |
| ヒドロキシプロピルセルロース   |            |            |
| 含水二酸化ケイ素         |            |            |
| 三二酸化鉄            |            |            |
| 香料               |            |            |
| 合計               |            | 1000       |

##### (2) 製造方法

本剤は、以下の5工程からなる製造方法により製造され、██████まで及び██████の██████・██████から最終製品の保管・試験検査まで、██████では██████の██████及び██████を行う予定とされている。

第一工程：██████、第二工程：██████・██████・██████、第三工程：██████・██████・██████、第四工程：██████、第五工程：充填・装栓（瓶包装または分包包装）

### 1) 重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、第■工程及び第五工程（分包包装）とされた。

### (3) 容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、ポリ瓶包装（■、■）及び分包包装（■）を採用している。

### (4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸収スペクトル）、製剤均一性、溶出性、粒度、含量（定量法）が設定されている。

### (5) 製剤の安定性

申請時に提出された製剤の主要な長期保存試験については、パイロットスケールで製造された3ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間を以下に示す。

| 試験     | 温度 | 湿度    | 光                    | 保存形態   | 保存期間  |
|--------|----|-------|----------------------|--|---|
| 長期保存試験 | 25 | 60%RH | -                    | ポリ瓶<br>アルミ分包   | 開始時、3、6、9、<br>12、18、24 カ月                                 |
| 加速試験   | 40 | 75%RH | -                    |  | 開始時、3、6 カ月  |
| 苛酷試験   | 60 | -     | -                    | ガラス容器<br>（密閉）  | 開始時、1、3 カ月  |
|        | 25 | 85%RH | -                    | ガラス製シャーレ<br>（開放）ポリ瓶、<br>アルミ包装                          | 開始時、1、3 カ月  |
|        | 25 | 60%RH | 2000 lx<br>（D65 ランプ） | ガラス製シャーレ<br>（ポリ塩化ビニリ<br>デンフィルムでカ<br>パーする）ポリ瓶、<br>アルミ包装 | 0、60 万 lx・hr、120 万<br>lx・hr（200W・h/m <sup>2</sup> 以<br>上） |

長期保存試験及び加速試験において、いずれの包装形態においても、すべての試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。なお、長期保存試験は、現在継続中であり、36 カ月まで実施予定である。

苛酷試験（温度）において、■が約■%減少して約■%となり、溶出率が約■%上昇して約■%となったが、その他の試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。苛酷試験（湿度）において、保存1カ月後、■したが、最終包装形態においては、すべての試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。苛酷試験（光）において、120 万 lx・hr では含量が約■%低下して約■%となり、個々の類縁物質が最大で約■%、類縁物質の総量が約■%となった。その他の試験項目において、性状（外観）が「淡黄赤色の細粒」となった他は試験開始時と比較して変化は認められなかった。なお、最終包装形態においては、すべての試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。

加速試験においていずれの包装形態においても6カ月間安定であったことから、「安定性データの評価に関するガイドラインについて(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)」により、本剤の有効期間は、ポリ瓶及びアルミ分包にて室温で保存するとき、長期保存試験結果がカバーする24カ月に12カ月を加えた36カ月と設定されている。

#### < 機構における審査の概略 >

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### (1) 製剤の製造方法

機構は、製剤の製造工程における原薬の[ ]工程について、[ ]の[ ]と本剤の[ ]の関係について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

[ ]の[ ]の[ ]と本剤の[ ]に関する検討は行っていない。[ ]の[ ]は、既承認のTFLX錠<sup>2</sup>(オゼックス錠)における[ ]の[ ]と同条件([ ]rpm)にて実施する予定であり、TFLX錠の製造において[ ]の[ ]は約[ ] $\mu$ m程度で安定して得られていることから、本剤の製造法検討において[ ]の検討は行わなかった。なお、本剤のパイロットプラントスケール4ロットで使用した[ ]の[ ]([ ])は、[ ]~[ ] $\mu$ mである。

機構は、以下のように考える。[ ]の[ ]については、[ ]の[ ]と本剤の[ ]に関する検討を行っていないことから、異なる条件で[ ]を[ ]した場合の製品品質への影響は不明である。申請者は既承認の錠剤と同一の条件にて[ ]を[ ]すると説明しているものの、関連する[ ]は承認申請書に記載されていないことから、[ ]の[ ]を管理するための[ ]は承認申請書に記載する必要がある。したがって、申請者に承認申請書に記載するよう求めたところ、申請者は適切に記載を行った。

#### (2) 有効成分含量の表示について

機構は、本剤の有効成分含量について「トスフロキサシン」換算での含量表示がなされているものの、既承認の錠剤では「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算での含量表示がなされていることから、申請者に両製剤で異なる含量表示を採用した理由を求めたところ、以下のように説明した。

本剤は、小児専用の薬剤であり、投与量は体重あたりの設定となるため調剤時の計算を考慮し、さらに他の抗菌薬における小児用細粒剤の一般的な含量も考慮して、10%細粒剤の含量表示が望ましいと考え、活性本体である「トスフロキサシン」の10%製剤として開発した。

機構は、以下のように考える。本剤については、既に同一の有効成分を含有する製剤

<sup>2</sup> 以下、特に明記しない限り「オゼックス錠」を示す。

が流通していることから、異なる含量表示を採用した同一有効成分の本剤が流通した場合には医療現場で混乱が生じる可能性は否定できない。したがって、異なる製剤間で同一の含量表示を行うべきであり、本剤についても既承認の錠剤と同様に「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算での表示を行う必要がある。ただし、本剤は、「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算ではその含量が 14.7%となることから、調剤操作において過誤が生じ易くなることが予想されるため、申請者に対して過誤が生じ難い適切な有効成分含量の細粒剤を速やかに開発するよう指示した。

申請者は、以上の機構の考えを踏まえて、医療現場での混乱を回避するために、本剤についても錠剤と同様に「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算で表記することとし、また現含量 14.7%よりも調剤過誤の生じ難い 15%製剤へ変更することとする旨、回答した。

機構は、以下のように考える。同一の有効成分を含有する異なる製剤間で含量表示が異なることは医療過誤を引き起こす一因となることから、既存の錠剤と同様に「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算にて含量表示を行う必要があると考える。ただし、現行の含量のままでは、14.7%と端数になってしまうことで調剤時の過誤を招く恐れも否定できないことから、より調剤過誤の生じ難い 15%製剤を選択することは理解できる。なお、両製剤間の含量には 0.3%の相違があるが、臨床的な観点からは有効成分含量を 15%とした製剤を市販予定製剤とすることは受け入れ可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### < 提出された資料の概略 >

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験として 7 試験、安全性薬理試験として 2 試験、参考資料として 41 報の文献が提出された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *in vitro* 抗菌活性

##### 小児由来 *S. pneumoniae* に対する抗菌活性

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法により、20 年 ~ 20 年に分離された小児由来臨床分離 *S. pneumoniae* (108 株) に対する被験薬の抗菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

小児由来臨床分離 *S. pneumoniae* に対する TFLX の抗菌活性

| 試験菌                             | 株数  | 薬剤   | MIC (µg/mL) |   |                   |      |
|---------------------------------|-----|------|-------------|---|-------------------|------|
|                                 |     |      | Range       |   | MIC <sub>90</sub> |      |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 108 | TFLX | 0.0625      | – | 0.25              | 0.25 |
|                                 |     | LVFX | 0.5         | – | 2                 | 1    |
|                                 |     | CPFX | 0.5         | – | 4                 | 2    |
|                                 |     | NFLX | 4           | – | 32                | 8    |
|                                 |     | CDTR | 0.0156      | – | 8                 | 1    |

| 試験菌  | 株数 | 薬剤                     | MIC ( µg/mL ) |   |                   |        |
|--|----|------------------------|---------------|---|-------------------|--------|
|  |    |                        | Range         |   | MIC <sub>90</sub> |        |
|  |    | CFDN                   | 0.0625        | – | 32                | 8      |
|  |    | CFPN                   | 0.0078        | – | 16                | 2      |
|  |    | CVA/AMPC <sup>d)</sup> | 0.0078        | – | 8                 | 2      |
| Penicillin-susceptible <sup>a)</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>( PSSP )  | 30 | TFLX                   | 0.125         | – | 0.25              | 0.25   |
|  |    | LVFX                   | 1             | – | 2                 | 2      |
|  |    | CPFX                   | 0.5           | – | 4                 | 2      |
|  |    | NFLX                   | 4             | – | 32                | 16     |
|  |    | CDTR                   | 0.0156        | – | 1                 | 0.5    |
|  |    | CFDN                   | 0.0625        | – | 2                 | 2      |
|  |    | CFPN                   | 0.0078        | – | 4                 | 1      |
|  |    | CVA/AMPC <sup>d)</sup> | 0.0078        | – | 0.125             | 0.0625 |
| Penicillin-intermediate <sup>b)</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>( PISP ) | 44 | TFLX                   | 0.125         | – | 0.25              | 0.25   |
|  |    | LVFX                   | 1             | – | 2                 | 1      |
|  |    | CPFX                   | 0.5           | – | 2                 | 2      |
|  |    | NFLX                   | 4             | – | 16                | 8      |
|  |    | CDTR                   | 0.125         | – | 8                 | 1      |
|  |    | CFDN                   | 0.25          | – | 32                | 8      |
|  |    | CFPN                   | 0.125         | – | 16                | 2      |
|  |    | CVA/AMPC <sup>d)</sup> | 0.0625        | – | 2                 | 1      |
| Penicillin-resistant <sup>c)</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>( PRSP )    | 34 | TFLX                   | 0.0625        | – | 0.25              | 0.25   |
|  |    | LVFX                   | 0.5           | – | 2                 | 1      |
|  |    | CPFX                   | 0.5           | – | 4                 | 2      |
|  |    | NFLX                   | 4             | – | 16                | 8      |
|  |    | CDTR                   | 0.125         | – | 4                 | 2      |
|  |    | CFDN                   | 0.25          | – | 16                | 16     |
|  |    | CFPN                   | 0.25          | – | 8                 | 2      |
|  |    | CVA/AMPC <sup>d)</sup> | 0.0313        | – | 8                 | 2      |

LVFX : レボフロキサシン、CPFX : シプロフロキサシン、NFLX : ノルフロキサシン、CDTR : セフジトレン、CFDN : セフジニル、CFPN : セフカペン、CVA/AMPC : クララン酸/アモキシシリン

a) PCG MIC: 0.0625µg/mL、 b) PCG MIC: 0.125-1µg/mL、 c) PCG MIC: 2µg/mL

d) CVA/AMPC (1:14)、MIC は AMPC としての数値

### 小児由来 *H. influenzae* に対する抗菌活性

CLSI に準じた微量液体希釈法により、2011年～2019年に分離された小児由来臨床分離 *H. influenzae* ( 120 株 ) に対する被験薬の抗菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

#### 小児由来臨床分離 *H. influenzae* に対する TFLX の抗菌活性

| 菌種   | 株数  | 薬剤                     | MIC ( µg/mL ) |   |                   |        |
|--|-----|------------------------|---------------|---|-------------------|--------|
|  |     |                        | Range         |   | MIC <sub>90</sub> |        |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  | 120 | TFLX                   | 0.002         | – | 0.125             | 0.0078 |
|  |     | LVFX                   | 0.0078        | – | 0.125             | 0.0156 |
|  |     | CPFX                   | 0.0039        | – | 0.125             | 0.0156 |
|  |     | NFLX                   | 0.0313        | – | 2                 | 0.0625 |
|  |     | CDTR                   | 0.0039        | – | 0.5               | 0.25   |
|  |     | CFDN                   | 0.0625        | – | 16                | 8      |
|  |     | CFPN                   | 0.0039        | – | 4                 | 4      |
|  |     | CVA/AMPC <sup>e)</sup> | 0.25          | – | 32                | 8      |
| β-Lactamase-negative,<br>ampicillin-susceptible <sup>a)</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS) | 49  | TFLX                   | 0.0039        | – | 0.125             | 0.0078 |
|  |     | LVFX                   | 0.0078        | – | 0.125             | 0.0156 |
|  |     | CPFX                   | 0.0039        | – | 0.0625            | 0.0156 |
|  |     | NFLX                   | 0.0313        | – | 0.25              | 0.0625 |
|  |     | CDTR                   | 0.0039        | – | 0.25              | 0.125  |
|  |     | CFDN                   | 0.0625        | – | 8                 | 2      |
|  |     | CFPN                   | 0.0039        | – | 2                 | 1      |
|  |     | CVA/AMPC <sup>e)</sup> | 0.25          | – | 2                 | 2      |
| β-Lactamase-negative, ampicillin-resistant <sup>b)</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)      | 57  | TFLX                   | 0.002         | – | 0.0156            | 0.0078 |
|  |     | LVFX                   | 0.0078        | – | 0.0313            | 0.0156 |
|  |     | CPFX                   | 0.0039        | – | 0.0313            | 0.0078 |

| 菌種  | 株数 | 薬剤                     | MIC (µg/mL) |                   |        |
|---|----|------------------------|-------------|-------------------|--------|
|   |    |                        | Range       | MIC <sub>90</sub> |        |
|   |    | NFLX                   | 0.0313      | – 0.0625          | 0.0625 |
|   |    | CDTR                   | 0.0625      | – 0.5             | 0.25   |
|   |    | CFDN                   | 1           | – 16              | 16     |
|   |    | CFPN                   | 0.5         | – 4               | 4      |
|   |    | CVA/AMPC <sup>o)</sup> | 2           | – 32              | 16     |
| β-Lactamase-positive, ampicillin-resistant <sup>c)</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR)                   | 8  | TFLX                   | 0.0039      | – 0.125           | –      |
|   |    | LVFX                   | 0.0156      | – 0.125           | –      |
|   |    | CPFX                   | 0.0078      | – 0.125           | –      |
|   |    | NFLX                   | 0.0313      | – 2               | –      |
|   |    | CDTR                   | 0.0039      | – 0.125           | –      |
|   |    | CFDN                   | 0.125       | – 8               | –      |
|   |    | CFPN                   | 0.0078      | – 1               | –      |
|   |    | CVA/AMPC <sup>o)</sup> | 1           | – 2               | –      |
| β-Lactamase-positive, amoxicillin/clavulanic acid-resistant <sup>d)</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR) | 6  | TFLX                   | 0.0039      | – 0.0156          | –      |
|   |    | LVFX                   | 0.0156      | – 0.0313          | –      |
|   |    | CPFX                   | 0.0039      | – 0.0156          | –      |
|   |    | NFLX                   | 0.0313      | – 0.0625          | –      |
|   |    | CDTR                   | 0.0625      | – 0.25            | –      |
|   |    | CFDN                   | 2           | – 8               | –      |
|   |    | CFPN                   | 1           | – 2               | –      |
|   |    | CVA/AMPC <sup>o)</sup> | 4           | – 16              | –      |

a) ABPC MIC: 1µg/mL、b) ABPC MIC: 2µg/mL、c) CVA/AMPC MIC: 2/4µg/mL  
d) CVA/AMPC MIC: 4/8µg/mL、e) CVA/AMPC (1:14)、MICはAMPCとしての数値

### 小児由来 *Moraxella catarrhalis* に対する抗菌活性

CLSI に準じた微量液体希釈法により、2011年に分離された小児由来臨床分離 *Moraxella catarrhalis* (97株) に対する被験薬の抗菌活性が検討された。結果は以下のとおりである。

#### 小児由来臨床分離 *Moraxella catarrhalis* に対する TFLX の抗菌活性

| 試験菌                          | 株数 | 薬剤                     | MIC (µg/mL) |                   |        |
|------------------------------|----|------------------------|-------------|-------------------|--------|
|                              |    |                        | Range       | MIC <sub>90</sub> |        |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | 97 | TFLX                   | 0.0039      | – 0.0625          | 0.0156 |
|                              |    | LVFX                   | 0.0078      | – 1               | 0.0625 |
|                              |    | CPFX                   | 0.0078      | – 0.5             | 0.0313 |
|                              |    | NFLX                   | 0.0625      | – 2               | 0.25   |
|                              |    | CDTR                   | 0.0156      | – 1               | 0.5    |
|                              |    | CFDN                   | 0.0625      | – 1               | 0.5    |
|                              |    | CFPN                   | 0.0156      | – 1               | 1      |
|                              |    | CVA/AMPC <sup>a)</sup> | 0.0156      | – 0.5             | 0.5    |

a) CVA/AMPC (1:14)、MICはAMPCとしての数値

### 生育曲線に及ぼす影響

1/4、1/2、1、2及び4MICのTFLX、LVFX及びCFPNを含む培地にPRSP D-979及びBLNAR I-1053を接種させ、菌液接種後、0、0.5、1、2、4、8及び24時間後の生菌数が測定された。

PRSP D-979に対して、TFLXは、LVFXと同様に1MICで24時間後に、2及び4MICで8時間後に殺菌的作用[菌液接種時より3log CFU/mL (99.9%)以上の減少]を示し、CFPNでは、1、2及び4MICで24時間後に殺菌的作用を示した。

BLNAR I-1053に対して、TFLXは、CFPNと同様に2及び4MICで24時間後に殺菌的作用を示し、LVFXでは、2MICで24時間後に、また4MICで8時間後に殺菌

的作用を示した。

また、TFLX の作用は LVFX と同様に濃度依存的であった。

### 自然耐性菌出現頻度

寒天平板表面塗抹法により、4、8 及び 16 MIC の TFLX 及び LVFX 存在下における *S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 (接種菌量：約  $10^9$  CFU/mL) の自然耐性菌出現頻度 [出現コロニー数 (CFU/mL) を接種菌数 (CFU/mL) で除す] が検討された。結果は以下のとおりである。

自然耐性菌出現頻度

| 菌株                              | 薬剤   | MIC<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | 選択濃度   | 自然耐性菌出現頻度 <sup>a)</sup> |
|---------------------------------|------|-----------------------------|--------|-------------------------|
| <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 | TFLX | 0.1                         | 4 MIC  | $< 9.3 \times 10^{-10}$ |
|                                 |      |                             | 8 MIC  | $< 9.3 \times 10^{-10}$ |
|                                 |      |                             | 16 MIC | $< 9.3 \times 10^{-10}$ |
|                                 | LVFX | 0.78                        | 4 MIC  | $< 9.3 \times 10^{-10}$ |
|                                 |      |                             | 8 MIC  | $< 9.3 \times 10^{-10}$ |
|                                 |      |                             | 16 MIC | $< 9.3 \times 10^{-10}$ |
| <i>H. influenzae</i> ATCC 49247 | TFLX | 0.00625                     | 4 MIC  | $< 8.4 \times 10^{-10}$ |
|                                 |      |                             | 8 MIC  | $< 8.4 \times 10^{-10}$ |
|                                 |      |                             | 16 MIC | $< 8.4 \times 10^{-10}$ |
|                                 | LVFX | 0.0125                      | 4 MIC  | $< 8.4 \times 10^{-10}$ |
|                                 |      |                             | 8 MIC  | $< 8.4 \times 10^{-10}$ |
|                                 |      |                             | 16 MIC | $< 8.4 \times 10^{-10}$ |

a) 3 回実施して得られた自然耐性菌出現頻度の範囲を示す。

### 試験管内耐性獲得

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により、*S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 に対する TFLX 及び LVFX の MIC が測定された。肉眼的に薬物を含まないウェルと同程度の生育を示した最高薬物濃度の培養液を約  $10^7$  CFU/mL になるよう滅菌生理食塩水で希釈し、MIC が測定された。同様の操作を 7 回繰り返した結果、*S. pneumoniae* ATCC 49619 に対する TFLX 及び LVFX の MIC は、各々 2 倍に上昇し、*H. influenzae* ATCC 49247 に対する TFLX 及び LVFX の MIC の上昇は認められなかった。

### Mutant prevention concentration (MPC)

被験薬を含む感受性測定寒天平板に、*S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 (接種菌量：約  $1.14 \sim 1.26 \times 10^{11}$  CFU/mL) を接種し、37 °C で 72 時間培養後の MPC (コロニーが出現しない最小濃度) が測定された。結果は、以下のとおりである。

***S. pneumoniae* ATCC 49619 及び *H. influenzae* ATCC 49247 に対する MPC**

| 菌株                              | MIC <sup>1)</sup> (µg/mL) /MPC (µg/mL) |             |              |             |
|---------------------------------|--|-------------|--------------|-------------|
|                                 | TFLX                                   | LVFX        | GFLX         | MFLX        |
| <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619 | 0.07 / 0.4                             | 0.5 / 1     | 0.2 / 0.4    | 0.07 / 0.3  |
| <i>H. influenzae</i> ATCC 49247 | 0.003 / 0.07                           | 0.008 / 0.1 | 0.004 / 0.08 | 0.008 / 0.2 |

GFLX : ガチフロキサシン MFLX : モキシフロキサシン

1) MIC は日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法を用いた。

**2) *in vivo* 抗菌活性**

**マウス肺炎モデルに対する治療効果**

PRSP D-979 (接種菌量 :  $6.44 \times 10^7$  CFU) をマウスに経鼻的に接種し、被験薬群には、感染 18 時間後より被験薬 5mg/kg が 4 時間間隔で 1 日 3 回 (TID) 2 日間経口投与され、コントロール群には 0.5%メチルセルロース 10mL/kg が経口投与された。最終投与 19 時間後における死亡率及び肺内生菌数は、以下のとおりであった。

**PRSP D-979 によるマウス肺炎モデルに対する治療効果**

| 群                     | MIC (µg/mL) | 死亡率 (%) | 肺内生菌数 (Log <sub>10</sub> CFU/g of lung、平均値 ± 標準偏差) |
|-----------------------|-------------|---------|--|
| コントロール                | -           | 10      | 8.39 ± 0.696                                       |
| TFLX                  | 0.0625      | 0       | < 4.22 ± 1.77                                      |
| LVFX                  | 0.5         | 0       | 7.73 ± 1.85  |
| AZM                   | >128        | 30      | 7.75 ± 0.725                                       |
| CFPN-PI <sup>a)</sup> | 1           | 0       | 8.02 ± 0.884                                       |

a) MIC 及び投与量は CFPN としての数値

**(2) 安全性薬理試験**

**1) 心血管系に及ぼす影響**

**覚醒イヌの血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響**

イヌに本薬 30 及び 100mg/kg (TFLX として 20 及び 68mg/kg) 及び媒体 (空カプセル) を単回経口投与した際の血圧、心拍数、心電図に及ぼす影響がテレメトリー法により検討された。その結果、本薬 100mg/kg 投与まで血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心拍数及び心電図パラメータ (PR、QRS、QT 及び QTc) に影響は認められなかった。

**hERG 電流に及ぼす影響**

hERG 遺伝子 (human ether-a-go-go related gene) を発現させた HEK293 細胞を用い、ホールセルクランプ法により、本薬 (1、3、10、20µmol/L) 及び MFLX (10、30、100µmol/L) の hERG チャンネルの電流に及ぼす影響が検討された。本薬の 1 及び 3µmol/L では hERG 電流への影響は認められず、10 及び 20µmol/L で各々 5.1 及び 4.5% の hERG 電流抑制が認められた。一方、MFLX は、10、30 及び 100µmol/L で各々 7.8、17.9 及び 36.5% の hERG 電流抑制が認められた。

< 機構における審査の概略 >

(1) *S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *H. influenzae* に対する TFLX の効果について

機構は、本剤の小児臨床試験（小児肺炎試験及び小児中耳炎試験）において臨床分離された *S. pneumoniae*、*M. catarrhalis* 及び *H. influenzae* に対する TFLX の抗菌活性について説明するよう申請者に求めたところ、申請者から下表が提出された。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における臨床分離株に対する抗菌活性

| 菌種   | 株数 | 薬剤                               | MIC (µg/mL) |                                 |
|--|----|----------------------------------|-------------|---------------------------------|
|  |    |                                  | Range       | MIC <sub>90</sub> <sup>e)</sup> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>  | 61 | TFLX                             | 0.06 – 0.25 | 0.12                            |
|  | 61 | LVFX                             | 0.5 – 1     | 1                               |
|  | 61 | NFLX                             | 2 – 16      | 8                               |
|  | 61 | CDTR                             | 0.06 – 1    | 0.5                             |
|  | 61 | CFPN                             | 0.06 – 2    | 1                               |
|  | 61 | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 0.06 – 2    | 1                               |
|  | 39 | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 0.06 – 2    | 1                               |
|  | 61 | AZM                              | 0.12 – >16  | > 16                            |
| Penicillin-susceptible <sup>d)</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>(PSSP)                      | 21 | TFLX                             | 0.06 – 0.25 | 0.12                            |
|  | 21 | LVFX                             | 0.5 – 1     | 1                               |
|  | 21 | NFLX                             | 2 – 16      | 8                               |
|  | 21 | CDTR                             | 0.06 – 0.5  | 0.25                            |
|  | 21 | CFPN                             | 0.06 – 1    | 0.5                             |
|  | 21 | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 0.06        | 0.06                            |
|  | 16 | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 0.06        | 0.06                            |
|  | 21 | AZM                              | 0.12 – >16  | > 16                            |
| Penicillin-intermediate <sup>e)</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>(PISP)                     | 31 | TFLX                             | 0.06 – 0.12 | 0.12                            |
|  | 31 | LVFX                             | 0.5 – 1     | 1                               |
|  | 31 | NFLX                             | 2 – 8       | 8                               |
|  | 31 | CDTR                             | 0.06 – 1    | 0.5                             |
|  | 31 | CFPN                             | 0.12 – 2    | 1                               |
|  | 31 | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 0.06 – 1    | 1                               |
|  | 19 | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 0.06 – 1    | 1                               |
|  | 31 | AZM                              | 1 – >16     | >16                             |
| Penicillin-resistant <sup>f)</sup><br><i>Streptococcus pneumoniae</i><br>(PRSP)                        | 9  | TFLX                             | 0.06 – 0.12 | 0.12                            |
|  | 9  | LVFX                             | 0.5 – 1     | 1                               |
|  | 9  | NFLX                             | 4 – 8       | 8                               |
|  | 9  | CDTR                             | 0.25 – 1    | 1                               |
|  | 9  | CFPN                             | 0.5 – 1     | 1                               |
|  | 9  | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 0.5 – 2     | 2                               |
|  | 4  | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 1 – 2       | –                               |
|  | 9  | AZM                              | 1 – >16     | >16                             |
| <i>Haemophilus influenzae</i>  | 71 | TFLX                             | 0.06 – 0.25 | 0.06                            |
|  | 71 | LVFX                             | 0.06 – 0.25 | 0.06                            |
|  | 71 | NFLX                             | 0.06 – 2    | 0.06                            |
|  | 71 | CDTR                             | 0.06 – 0.5  | 0.25                            |
|  | 71 | CFPN                             | 0.06 – 4    | 4                               |
|  | 71 | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 0.25 – 16   | 8                               |
|  | 43 | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 0.12 – 16   | 16                              |
|  | 71 | AZM                              | 0.06 – 16   | 2                               |
| β-Lactamase-negative,<br>ampicillin-susceptible <sup>g)</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS) | 54 | TFLX                             | 0.06 – 0.12 | 0.06                            |
|  | 54 | LVFX                             | 0.06 – 0.12 | 0.06                            |
|  | 54 | NFLX                             | 0.06 – 0.25 | 0.06                            |
|  | 54 | CDTR                             | 0.06 – 0.5  | 0.25                            |
|  | 54 | CFPN                             | 0.06 – 4    | 2                               |
|  | 54 | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 0.25 – 16   | 4                               |
|  | 34 | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 0.12 – 16   | 4                               |
|  | 54 | AZM                              | 0.06 – 4    | 2                               |
| β-Lactamase-negative, ampicillin-resistant <sup>h)</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)      | 12 | TFLX                             | 0.06        | 0.06                            |
|  | 12 | LVFX                             | 0.06        | 0.06                            |

| 菌種  | 株数  | 薬剤                               | MIC ( µg/mL ) |                                 |        |
|---|---|----------------------------------|---------------|---------------------------------|--------|
|   |   |                                  | Range         | MIC <sub>90</sub> <sup>c)</sup> |        |
|   | 12  | NFLX                             | 0.06          |                                 | 0.06   |
|   | 12  | CDTR                             | 0.12          | - 0.5                           | 0.5    |
|   | 12  | CFPN                             | 2             | - 4                             | 4      |
|   | 12  | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 8             | - 16                            | 16     |
|   | 6   | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 8             | - 16                            | 16     |
|   | 12  | AZM                              | 0.5           | - 4                             | 2      |
|   | β-Lactamase-positive, ampicillin-resistant <sup>b)</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR) | 3                                | TFLX          | 0.06                            | - 0.25 |
| 3   |   | LVFX                             | 0.06          | - 0.25                          | -      |
| 3   |   | NFLX                             | 0.06          | - 2                             | -      |
| 3   |   | CDTR                             | 0.06          |                                 | -      |
| 3   |   | CFPN                             | 0.06          |                                 | -      |
| 3   |   | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 1             | - 2                             | -      |
| 1   |   | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 2             |                                 | -      |
| 3   |   | AZM                              | 0.5           | - 16                            | -      |
| β-Lactamase-positive, amoxicillin/clavulanic acid-resistant <sup>i)</sup><br><i>Haemophilus influenzae</i> (BLPACR) | 2   | TFLX                             | 0.06          |                                 | -      |
|   | 2   | LVFX                             | 0.06          |                                 | -      |
|   | 2   | NFLX                             | 0.06          |                                 | -      |
|   | 2   | CDTR                             | 0.25          |                                 | -      |
|   | 2   | CFPN                             | 2             | - 4                             | -      |
|   | 2   | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 8             | - 16                            | -      |
|   | 2   | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 16            |                                 | -      |
|   | 2   | AZM                              | 0.5           | - 4                             | -      |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>  | 14  | TFLX                             | 0.06          |                                 | 0.06   |
|   | 14  | LVFX                             | 0.06          |                                 | 0.06   |
|   | 14  | NFLX                             | 0.12          | - 0.25                          | 0.25   |
|   | 14  | CDTR                             | 0.06          | - 1                             | 1      |
|   | 14  | CFPN                             | 0.06          | - 1                             | 1      |
|   | 14  | CVA/AMPC (1:2) <sup>a)</sup>     | 0.06          | - 0.25                          | 0.25   |
|   | 9   | CVA/AMPC (1:14) <sup>a, b)</sup> | 0.06          | - 0.5                           | 0.5    |
|   | 14  | AZM                              | 0.06          |                                 | 0.06   |

CLSI に準じた微量液体希釈法にて測定。

AZM : アジスロマイシン

a) MIC は AMPC としての数値

b) CVA/AMPC (1:14)の MIC は中耳炎試験での分離菌に対してのみ測定

c) 5 株以下はMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>を算出せず、 - で表示

d) PCG の MIC: 0.06 µg/mL、 e) PCG の MIC: 0.12-1 µg/mL、 f) PCG の MIC: 2 µg/mL

g) ABPC の MIC: 2 µg/mL、 h) ABPC の MIC: 4 µg/mL、 i) CVA/AMPC(1:2)の MIC: 4/8 µg/mL

機構は、提出された資料及び上記の回答を踏まえて、以下のように考える。

申請適応菌種である、*S. pneumoniae*( PRSP 及び PISP を含む )、*H. influenzae*( BLNAR、BLPAR 及び BLPACR を含む ) 及び *M. catarrhalis* に対する TFLX の抗菌活性は期待できると考える。なお、製造販売後には小児臨床分離株に対する TFLX の感受性の推移について引き続き情報収集する必要があると考える。

効能・効果の適切性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 機構における審査の概略 > (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項において、議論したいと考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### < 提出された資料の概略 >

今般の申請に際し、幼若イヌ ( 投与開始時 3 週齢 ) を用いた 1 カ月間反復経口投与時のトキシコキネティクス試験成績が提出され、TFLX の血中薬物濃度について 12 カ月齢

イヌの試験成績（TFLX 錠の承認申請時に提出済み）と比較検討された。

### (1) 12 カ月齢イヌ及び幼若イヌの血中薬物濃度比較

幼若イヌを用いたトキシコキネティクス試験（063-012 試験）成績を用いて、幼若イヌ及び 12 カ月齢イヌ（T5- A2 試験）において本薬 600mg/kg（TFLXとして 408mg/kg）を 1 カ月間反復経口投与した際の、初回投与時及び 28 日間反復投与時の血中薬物濃度が比較された。結果は下表のとおりである。幼若イヌにおける初回投与時及び 28 日間反復投与時の  $C_{max}$  は、12 カ月齢イヌと比較して各々 0.70 倍及び 0.54 倍であり、また幼若イヌにおける 28 日間反復投与時の  $AUC_{0-24}$  は、12 カ月齢イヌと比較して 0.52 倍であった。

幼若イヌ及び 12 カ月齢イヌにおける本薬 600mg/kg（TFLX として 408mg/kg）  
反復経口投与時の薬物動態パラメータ

|            |          | $C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) | $AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) |
|------------|----------|--------------------------------|---|
| 初回投与時      | 幼若イヌ     | 3.44±0.76                      | 26.9±7.7 <sup>a)</sup>                          |
|            | 12 カ月齢イヌ | 4.91±3.10                      | 71.4±49.4                                       |
| 28 日間反復投与時 | 幼若イヌ     | 2.91±0.89                      | 35.5±9.2  |
|            | 12 カ月齢イヌ | 5.43±2.07                      | 68.5±38.3                                       |

平均値±標準偏差 各群 4 匹

幼若イヌでは血漿中薬物濃度、12 カ月イヌでは血清中薬物濃度を測定

a)  $AUC_{0-12}$

### < 機構における審査の概略 >

機構は、幼若イヌにおける TFLX の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  が 12 カ月齢イヌと比較して低値を示した理由について、申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬ではないが、ウアバインの報告例（Circ Res 1976; 39: 407-414）では、成熟イヌと比較して幼若イヌ（7～10 週齢）の血中ウアバイン濃度は約 50% であり、分布容積は約 2 倍、また血漿及び細胞外液容積も約 2 倍であることから、当該報告は年齢差と体液容積比の関連を示唆していると考えられる。したがって、12 カ月齢イヌと比較して幼若イヌにおいて TFLX の血中濃度が低値であった理由について詳細は不明であるが、ウアバインの報告例と同様に、体液容積の年齢差が原因の 1 つとして推察される。また、臨床試験（T3262G10%-P1S 試験、T3262G10%-P3PNE 試験及び T3262G10%-P3OTI 試験）では、小児（本剤 4mg/kg 投与群）と成人（本剤 200mg 投与群）の血中薬物濃度において大きな差異は認められなかったが、体重 10kg 未満の小児において血中薬物濃度が低値を示す傾向が認められており、体重 10kg 未満の小児患者では他の体重区分と比較して分布容積（ $V_d/F$ ）が高値を示すことから、体液容積の年齢差が本薬の血中薬物濃度の低値と関連する可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

幼若イヌにおける TFLX の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  が 12 カ月齢イヌと比較して低値を示した理由については明確にはなっていないと考える。一方で臨床試験（T3262G10%-P1S 試験、T3262G10%-P3PNE 試験及び T3262G10%-P3OTI 試験）において、1 歳児の  $C_{max}$  及び  $AUC$

は他の年齢区分と比較して低値を示す一方、Vd/F及びCL/Fは高値を示したこと、また、体重別の比較においても、体重 10kg未満の小児患者のC<sub>max</sub>及びAUCは他の体重区分と比較して低値を示し、Vd/F及びCL/Fは高値を示したこと（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）も踏まえると、体液容積の年齢差がTFLXの血中薬物濃度の年齢差に関連する可能性があるとする申請者の考察を受け入れ可能と判断した。なお、他の年齢区分・体重区分に比べてC<sub>max</sub>及びAUCが低値を示す傾向にあった、1歳児及び体重 10kg未満の小児患者に対する申請用法・用量の適切性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 機構における審査の概略 > (5) 用法・用量について」の項も踏まえて、判断する必要があると考える。

### (iii) 毒性試験成績の概要

#### < 提出された資料の概略 >

TFLX の安全性については、TFLX 錠の申請時に種々の毒性試験が既に行われていたが、今回の申請に際し、幼若動物を用いた単回及び反復投与毒性試験が追加実施されている。また、フルオロキノロン系薬では血糖に及ぼす影響が示唆されていることから、本薬投与が血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響について検討する試験も実施されている。なお、投与量については TFLX 換算量で記載する。

#### (1) 単回投与毒性試験

幼若ラット単回投与毒性試験 (0, 2428, 4856mg/kg) は、7日齢及び6週齢 (比較対照) のラットを用いて経口投与で検討されている。いずれの投与群においても死亡動物は認められておらず、一般状態、体重、剖検所見についても異常は認められていない。なお、高用量群の動物については、四肢の関節の肉眼観察も行われているが、異常は認められていない。本薬の概略の致死量は、7日齢及び6週齢ラット共に 4856mg/kg を上回る量であると判断されている。

#### (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は、幼若ラットおよび幼若イヌを用いて検討されている。

幼若ラット 1 カ月間反復経口投与毒性試験 (0, 204, 680, 2040mg/kg/日、1 カ月回復群あり) は、7日齢の動物を用いて実施され、2040mg/kg/日投与群の雄の 1 例で死亡動物が認められている。全ての本薬投与群で腸内細菌叢の攪乱に伴うと考えられる変化<sup>3</sup>が認められたほか、680mg/kg/日以上以上の投与群では尿中に本薬と考えられる結晶が認められ、腎の尿細管腔においても結晶の存在が確認されている。2040mg/kg/日投与群では、一過性の体重増加抑制が生じたが、投与期間終了時には対照群との体重差は認められていない。また、四肢の関節には、いずれの投与群においても異常は認められていない。なお、認められた変化については 1 カ月の休薬期間において回復性が認められており、無毒性量は 204mg/kg/日と判断されている。

<sup>3</sup> TFLXの薬理作用によるものであり、毒性変化とは判断されていない。

幼若イヌ 1 カ月間反復経口投与毒性試験 (0、102、204、408mg/kg/日、1 カ月回復群あり) は、3 週齢の動物を用いて実施され、比較対照薬として、NFLX (51、102mg/kg/日) および CPFX (51、102mg/kg/日) が同様に投与されている。いずれの投与群においても死亡動物は認められていない。本薬の 204mg/kg/日以上 の投与群では、食欲の低下や体重増加抑制が観察され、これに関連すると考えられる種々の所見(血糖の低値、大腿骨骨髓細胞の減少、肝臓のグリコーゲン減少等)も認められている。408mg/kg/日投与群では、嘔吐が高頻度に生じる動物も認められ、脾臓の白脾髄や胸腺のリンパ球の減少等の所見も認められている。なお、認められた変化については 1 カ月の休薬期間において回復性が認められており、無毒性量は 102mg/kg/日と判断されている。また、四肢の関節には、比較対照薬を含めていずれの投与群においても異常は認められていない。

以上の幼若動物を用いた試験結果と、既存の成熟動物で得られている試験結果を比較したところ、幼若動物において明らかな毒性の増強や新たな毒性の発現はないものと考えられている。

### (3) その他の毒性試験

フルオロキノロン系薬の中には血糖に影響を及ぼすものがあることが知られており、TFLX の成人における使用においても低血糖の発現が副作用として注意喚起されている。TFLX が血糖及び血中インスリン濃度に及ぼす影響を確認するために、イヌ(8~9 カ月齢)を用いた単回経口投与試験(0, 68, 408mg/kg)が実施されている。なお、陽性対照としてトルブタミド(1000mg/body)が用いられている。その結果、本薬ではいずれの投与群でも血糖及び血中インスリン濃度に異常は認められなかったが、トルブタミドでは投与後 1 時間にインスリン濃度の増加が、投与後 1 時間から 12 時間に血糖値の減少が認められている。

本薬の小児への投与に際し、特に注意すべき点としては、関節毒性及び光遺伝毒性(光毒性)の発現が考えられるが、いずれも他のフルオロキノロン系薬と比較して弱い部類に入ることが確認されており(NFLX より弱い)臨床問題となる可能性は低いものと考えられている。またフルオロキノロン系薬にはクラスエフェクトとして関節毒性や光毒性以外にも、中枢神経系、消化管、血糖、心血管系、腎臓、肝臓への影響が知られているが、いずれに関しても臨床使用に際して問題となる所見が生じる可能性は低いものと推察されている。

### < 機構における審査の概略 >

機構は、提出された資料から、本薬の小児における使用に際して、安全性上の観点から特段の問題が生じる可能性は低いものと判断した。しかし、関節毒性の発現に関してはこれまでの臨床試験等で得られた情報も限られていることから、使用に際しては、リスク・ベネフィットを判断した上で使用するとともに、製造販売後に注意深く観察を行っていく必要があるものとする。

#### 4. 臨床に関する資料

以下、本剤及び TFLX 錠の投与量は全て活性本体である TFLX 換算で示す。

##### (i) 生物薬剤学的試験成績の概要

###### < 提出された資料の概略 >

今般の申請に際し、健康成人男性を対象とした第 相単回投与試験 ( T3262G10%-P1S 試験 ) が提出され、本剤と TFLX 錠の薬物動態の比較検討が行われた。

なお、申請製剤と健康成人男性を対象とした第 相単回投与試験 ( T3262G10%-P1S 試験 ) 及び小児を対象とした臨床試験 ( T3262G10%-P3PNE 試験及び T3262G10%-P3OTI 試験 ) で用いた本剤は、同一成分及び同一処方である。

##### (1) 本剤及び TFLX 錠における薬物動態パラメータの比較

健康成人男性 24 例を対象に本剤 100、200 及び 300mg を食直前単回投与した際の薬物動態パラメータが、健康成人 39 例を対象に TFLX 錠 102mg 及び 204mg を投与した際の薬物動態パラメータ ( 化学療法の領域 1990; 6: 1694-1705, ) と比較検討された。1 回投与量 ( TFLX 換算 ) がほぼ同一の場合、本剤及び TFLX 錠投与時の  $C_{max}$  及び AUC はほぼ同様の値を示し、 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  にも大きな差は認められなかった ( 下表参照 )。

本剤及び TFLX 錠における薬物動態パラメータ

| 投与量 <sup>a)</sup> | 症例数 | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) | $AUC_{0-12}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ) | $t_{max}$<br>(hr) | $t_{1/2}$<br>(hr) |
|-------------------|-----|--|---|-------------------|-------------------|
| TFLX 錠 102mg      | 34  | 0.54                                     | 4.95  | 2.0               | 4.85              |
| 本剤 100mg          | 8   | 0.54                                     | 4.41  | 2.4               | 4.8               |
| TFLX 錠 204mg      | 5   | 1.06                                     | 8.97  | 2.16              | 4.44              |
| 本剤 200mg          | 8   | 1.06                                     | 9.12  | 2.5               | 4.8               |
| 本剤 300mg          | 8   | 1.35                                     | 11.64   | 2.6               | 5.1               |

平均値 薬物動態パラメータは投与後 12 時間までの血漿中薬物濃度を用いて算出

a) TFLX 換算

また、本剤 100、200 及び 300mg 及び TFLX 錠 102mg を投与した際の累積尿中排泄率が算出された。TFLX 細粒 100mg と TFLX 錠 102mg の累積尿中排泄率には大きな差は認められなかった ( 下表参照 )。

本剤及び TFLX 錠における累積尿中排泄率 (%)

| 投与量 <sup>a)</sup> | 症例数 | 0~2 hr | 0~4 hr | 0~6 hr | 0~8 hr | 0~12 hr | 0~24 hr |
|-------------------|-----|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| TFLX 錠 102mg      | 6   | 12.1   | 21.5   | 28.1   | 33.0   | 39.4    | 45.8    |
| 本剤 100mg          | 8   | 8.7    | 19.1   | 27.1   | 33.3   | 42.3    | 49.7    |
| 本剤 200mg          | 8   | 7.6    | 16.5   | 23.8   | 29.6   | 36.1    | 43.1    |
| 本剤 300mg          | 8   | 6.6    | 14.9   | 21.3   | 25.8   | 32.4    | 38.9    |

平均値

a) TFLX 換算

###### < 機構における審査の概略 >

機構は、本剤及び TFLX 錠投与時の TFLX の薬物動態について、上記のとおり、健

健康成人を対象に本剤及び TFLX 錠を投与した際の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率の検討から、両製剤の間で差違が認められないことを確認した。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

今般の申請に際し、TFLX の薬物動態を評価した試験として、健康成人男性を対象とした第 Ⅰ 相単回投与試験 (T3262G10%-P1S 試験)、小児肺炎試験 (T3262G10%-P3PNE 試験) 及び小児中耳炎試験 (T3262G10%-P3OTI 試験) が提出された。

(1) 健康成人男性における単回投与試験【試験番号：T3262G10%-P1S、実施期間：20 年 月 評価資料】

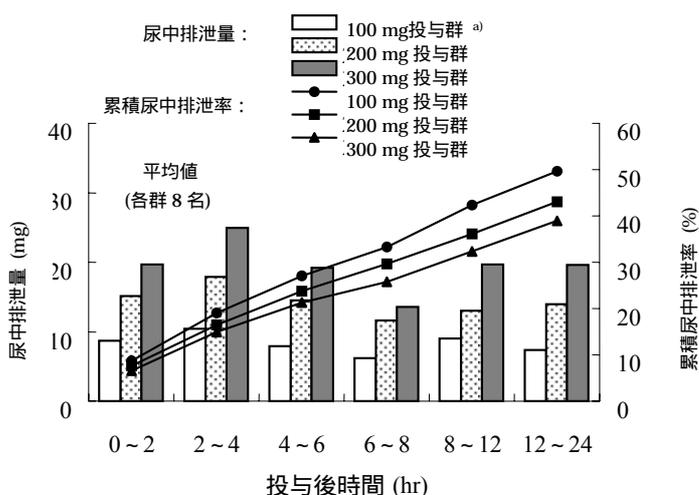
健康成人男性 24 例 (20~34 歳) を対象に、本剤 100、200 及び 300mg を食直前単回投与した際の薬物動態が検討された。TFLX の薬物動態パラメータは下表のとおりであり、 $C_{max}$  及び AUC は投与量に依存して増加し、 $t_{max}$  及び  $t_{1/2}$  は各投与群においてほぼ一定の値であることが確認された。また、尿中排泄量及び累積尿中排泄率の平均推移は下図のとおりであり、本剤 100、200 及び 300mg 投与時の尿中排泄量は、いずれも投与 2~4 時間後に最も高く、各投与群における尿中排泄量の平均値は 10.45、17.86 及び 24.94mg と用量依存的に増加した。

健康成人男性における食直前単回投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 <sup>a)</sup> | $C_{max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{max}$<br>(hr) | AUC<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(hr) | CL/F<br>(L/hr) | CL <sub>r</sub><br>(L/hr) | Vd/F<br>(L)  |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------|---|-------------------|----------------|---------------------------|--------------|
| 100mg             | 0.54±0.12                         | 2.4±1.4           | 4.84±1.11                                 | 6.5±0.5           | 21.58±4.51     | 10.51±1.49                | 202.63±53.73 |
| 200mg             | 1.06±0.29                         | 2.5±1.1           | 9.99±3.19                                 | 6.3±0.6           | 21.83±6.51     | 8.95±1.24                 | 197.00±64.19 |
| 300mg             | 1.35±0.33                         | 2.6±0.7           | 12.69±2.45                                | 6.4±0.6           | 24.46±4.92     | 9.35±1.77                 | 226.63±60.28 |

平均値±標準偏差 各群：8 例

a) TFLX 換算



a) TFLX 換算

尿中排泄量及び累積尿中排泄率の平均推移

また、本剤を1日2回（BID）又はTID反復投与した際の薬物動態のシミュレーションを行った結果、 $C_{max}$ 及び $C_{min}$ は投与3日後以降変化が見られなかったことから、投与3日後の $C_{max}$ 及び $C_{min}$ 推定値（各々 $C_{ss,max}$ 及び $C_{ss,min}$ に相当すると推定）を100%とし、各々のパラメータが95%に到達した時点点を定常状態到達日とした場合、本剤100、200及び300mgをBID及びTID投与した際の血漿中薬物濃度は、いずれも投与2日後に定常状態に達することが推察された。

**(2) 小児患者における PPK 解析【試験番号：T3262G10%-P3PNE、実施期間：20 年 月～20 年 月 試験番号：T3262G10%-P3OTI、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】**

小児肺炎試験（T3262G10%-P3PNE試験）及び小児中耳炎試験（T3262G10%-P3OTI試験）における小児患者222例（416点）[4mg/kg BID群：165例（307点）、6mg/kg BID投与群：57例（109点）]の血漿中TFLX濃度データを用いて、PPK解析により小児の薬物動態について検討された。本剤4mg/kg及び6mg/kgをBID投与した際のTFLXの薬物動態パラメータの結果は下表のとおりである。6mg/kg BID群の $C_{max}$ 及びAUCは、4mg/kg BID群と比較して各々1.54倍及び1.65倍の値を示す一方、両投与群の $t_{max}$ 及び $t_{1/2}$ の値はほぼ同様の値であることが確認された。

**本剤 4mg/kg BID 及び 6mg/kg BID 投与時の薬物動態パラメータ**

| 投与群 <sup>a)</sup> | 症例数 | $C_{min}$ <sup>b)</sup><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $C_{max}$ <sup>b)</sup><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{max}$<br>(hr) | AUC <sup>c)</sup><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(hr) | CL/F<br>(L/hr/kg) | Vd/F<br>(L/kg) |
|-------------------|-----|---|---|-------------------|---|-------------------|-------------------|----------------|
| 4mg/kg BID 群      | 165 | 0.19±0.07                                       | 0.96±0.30                                       | 2.0±0.2           | 7.58±2.38   | 3.8±0.5           | 0.56±0.16         | 3.01±0.74      |
| 6mg/kg BID 群      | 57  | 0.33±0.22                                       | 1.48±0.54                                       | 2.1±0.3           | 12.51±6.24  | 4.0±0.8           | 0.55±0.19         | 3.07±0.86      |

ベイズ法により算出 平均値±標準偏差

a) 投与量は TFLX 換算

b) 初回投与時の $C_{min}$ 及び $C_{max}$

c) 初回投与時のAUC及び定常状態時のAUC<sub>0-12</sub>

また、小児患者における年齢別及び体重別の薬物動態パラメータの結果は下表のとおりである。年齢別では、1歳児の $C_{max}$ 及びAUCが他の年齢区分と比較して低値を示し、4mg/kg BID投与群の1歳児では最大で各々22.6%及び27.4%の低下を示した。この原因について、申請者は1歳児では他の年齢区分と比較して、Vd/Fが高値を示したことから体内水分量が多いこと、またCL/Fの高値及び $t_{1/2}$ の低値が認められたことから肝及び腎クリアランスが急速に成熟する時期であることを推察している。体重別では、 $C_{max}$ 及びAUCは体重増加に伴い上昇し、4mg/kg BID投与群における10kg未満の小児患者の $C_{max}$ 及びAUCは、他の体重区分と比較して最大で各々26.9%及び35.2%の低下を示した。

本剤 4mg/kg BID 及び 6mg/kg BID 投与時の薬物動態パラメータ（年齢別）

| 投与群 <sup>a)</sup> | 年齢<br>(歳) | 症例数 | C <sub>max</sub> <sup>b)</sup><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sup>c)</sup><br>(µg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL/F<br>(L/hr/kg) | Vd/F<br>(L/kg) |
|-------------------|-----------|-----|---|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------|----------------|
| 4mg/kg BID 群      | 1         | 42  | 0.82                                      | 2.0                      | 6.26                            | 3.6                      | 0.68              | 3.52           |
|                   | 2~5       | 84  | 1.00                                      | 2.0                      | 7.81                            | 3.8                      | 0.54              | 2.90           |
|                   | 6~11      | 33  | 1.06                                      | 2.1                      | 8.62                            | 4.0                      | 0.48              | 2.76           |
|                   | 12~       | 6   | 0.97                                      | 2.1                      | 7.79                            | 4.0                      | 0.42              | 2.47           |
| 6mg/kg BID 群      | 1         | 12  | 1.34                                      | 2.0                      | 10.12                           | 3.6                      | 0.66              | 3.34           |
|                   | 2~5       | 37  | 1.55                                      | 2.1                      | 13.28                           | 4.1                      | 0.53              | 2.97           |
|                   | 6~11      | 8   | 1.39                                      | 2.2                      | 12.54                           | 4.3                      | 0.53              | 3.12           |
|                   | 12~       | 0   | -   | -                        | -                               | -                        | -                 | -              |

ベイズ法により算出 平均値

a) 投与量は TFLX 換算

b) 初回投与時の C<sub>max</sub>

c) 初回投与時の AUC 及び定常状態時の AUC<sub>0-12</sub>

本剤 4mg/kg BID 及び 6mg/kg BID 投与時の薬物動態パラメータ（体重別）

| 投与量 <sup>a)</sup> | 体重                 | 症例数 | C <sub>max</sub> <sup>b)</sup><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub><br>(hr) | AUC <sup>c)</sup><br>(µg·hr/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) | CL/F<br>(L/hr/kg) | Vd/F<br>(L/kg) |
|-------------------|--------------------|-----|---|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|-------------------|----------------|
| 4mg/kg BID 群      | 10kg 未満            | 19  | 0.79                                      | 2.0                      | 5.72                            | 3.4                      | 0.73              | 3.63           |
|                   | 10kg 以上<br>20kg 未満 | 104 | 0.96                                      | 2.0                      | 7.49                            | 3.7                      | 0.57              | 3.03           |
|                   | 20kg 以上<br>30kg 未満 | 28  | 1.04                                      | 2.1                      | 8.55                            | 4.0                      | 0.49              | 2.82           |
|                   | 30kg 以上            | 14  | 1.08                                      | 2.1                      | 8.83                            | 4.1                      | 0.41              | 2.46           |
| 6mg/kg BID 群      | 10kg 未満            | 5   | 1.33                                      | 1.9                      | 9.13                            | 3.3                      | 0.71              | 3.39           |
|                   | 10kg 以上<br>20kg 未満 | 44  | 1.49                                      | 2.1                      | 12.66                           | 4.0                      | 0.55              | 3.06           |
|                   | 20kg 以上<br>30kg 未満 | 7   | 1.54                                      | 2.3                      | 14.48                           | 4.6                      | 0.45              | 2.90           |
|                   | 30kg 以上            | 1   | 1.11                                      | 2.0                      | 8.98                            | 3.9                      | 0.55              | 3.10           |

ベイズ法により算出 平均値

a) 投与量は TFLX 換算

b) 初回投与時の C<sub>max</sub>

c) 初回投与時の AUC 及び定常状態時の AUC<sub>0-12</sub>

(3) その他

1) 小児患者と健康成人男性における薬物動態の比較検討

PPK解析で得られた小児患者の薬物動態パラメータと健康成人男性を対象に本剤を投与した際の薬物動態パラメータが比較検討された。結果は下表のとおりであり、本剤投与時の TFLX の C<sub>max</sub> 及び AUC は、小児患者に 1 回 4mg/kg 投与時と健康成人男性に 1 回 200mg 投与時、小児患者に 1 回 6mg/kg 投与時と健康成人男性に 1 回 300mg 投与時で各々類似していた。

小児患者及び健康成人男性における本剤投与時の薬物動態パラメータ

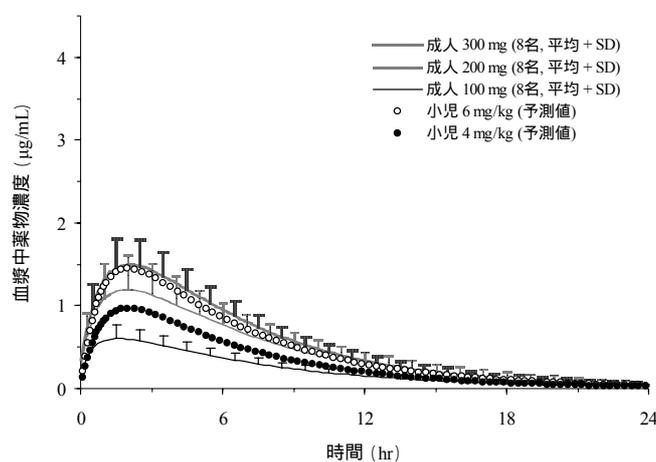
| 1 回投与量 <sup>a)</sup> | 対象     | 症例数 | C <sub>max</sub><br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | AUC <sub>0-12</sub><br>( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ) | t <sub>max</sub><br>(hr) | t <sub>1/2</sub><br>(hr) |
|----------------------|--------|-----|--|---|--------------------------|--------------------------|
| 100mg                | 健康成人男性 | 8   | 0.54±0.12                                | 4.41±1.12   | 2.4±1.4                  | 4.8±0.5                  |
| 200mg                | 健康成人男性 | 8   | 1.06±0.29                                | 9.12±2.92   | 2.5±1.1                  | 4.8±0.4                  |
| 4mg/kg               | 小児     | 165 | 0.96±0.30                                | 7.58±2.38   | 2.0±0.2                  | 3.8±0.5                  |
| 300mg                | 健康成人男性 | 8   | 1.35±0.33                                | 11.64±2.29  | 2.6±0.7                  | 5.1±0.4                  |
| 6mg/kg               | 小児     | 57  | 1.48±0.54                                | 12.51±6.24  | 2.1±0.3                  | 4.0±0.8                  |

健康成人のパラメータは投与後 12 時間までの血漿中薬物濃度を用いて算出

小児のパラメータはベイズ法により算出 平均値 ± 標準偏差

a) TFLX 換算

また、小児患者と健康成人男性における血漿中濃度推定曲線は、下図のとおりである。小児患者における本剤 1 回 6mg/kg 投与群の血漿中濃度は、健康成人男性における本剤 1 回 200mg 投与群の平均血漿中濃度を上回る推移を示したが、その標準偏差以上に上回ることにはなかったとされている。



投与量：TFLX 換算

小児患者と健康成人男性における血漿中濃度推定曲線

## 2) 小児患者における PK-PD 解析

小児肺炎試験 (T3262G10%-P3PNE試験) 及び小児中耳炎試験 (T3262G10%-P3OTI試験) における小児患者 (PK-PD対象集団) 119 例について、freeAUC/MICと有効性の関係が検討された。その結果、原因菌 150 株における本剤 4mg/kg BID投与群及び 6mg/kg BID投与群のfreeAUC/MIC (平均値 ± 標準偏差) は、各々 125.4 ± 51.1 及び 223.1 ± 170.8 であり、両投与群において 100<sup>4</sup>を超えていた。また、各原因菌における本剤 4mg/kg BID投与群及び 6mg/kg BID投与群のfreeAUC/MIC<sub>90</sub> (平均値) は、*S.pneumoniae*では各々 79.1 及び 130.5、*M.(B)catarrhalis*では各々 158.2 及び 261.0、*H.influenzae*では各々 158.2 及び 261.0 であった。また、各原因菌におけるfreeAUC/MIC区分別の菌消失率の検討が行われ、結果は下表のとおりである。

<sup>4</sup> フルオロキノロン系薬の臨床効果はfreeAUC/MICに相関し、*S. pneumoniae*ではfreeAUC/MICが 25 ~ 30 以上で、グラム陰性菌では 100 ~ 125 以上で有効性が期待できると報告されている (Antimicrob Agents Chemother 1997; 40: 45-57, Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2793-2797)。

各原因菌における freeAUC/MIC 区分別の菌消失率

| 原因菌                     | freeAUC/MIC区分別の菌消失率 (%) <sup>a)</sup> |                |
|-------------------------|---------------------------------------|----------------|
|                         | 30 以下                                 | 30 超           |
| 好気性グラム陽性菌               | 100 ( 1/1 )                           | 79.7 ( 51/64 ) |
| <i>S.aureus</i>         |                                       | 100 ( 1/1 )    |
| MSSA                    |                                       | 100 ( 1/1 )    |
| <i>S.pyogenes</i>       | 100 ( 1/1 )                           | 66.7 ( 2/3 )   |
| <i>S.pneumoniae</i>     |                                       | 80.0 ( 48/60 ) |
| PSSP                    |                                       | 90.5 ( 19/21 ) |
| PISP                    |                                       | 73.3 ( 22/30 ) |
| PRSP                    |                                       | 77.8 ( 7/9 )   |
| 原因菌                     | freeAUC/MIC 区分別の菌消失率 (%)              |                |
|                         | 100 以下                                | 100 超          |
| 好気性グラム陰性菌               | 75.0 ( 3/4 )                          | 96.3 ( 77/80 ) |
| <i>M.(B)catarrhalis</i> |                                       | 100 ( 14/14 )  |
| <i>H.influenzae</i>     | 66.7 ( 2/3 )                          | 95.5 ( 63/66 ) |
| BLNAS                   | 50.0 ( 1/2 )                          | 96.0 ( 48/50 ) |
| BLNAR                   |                                       | 91.7 ( 11/12 ) |
| BLPAR                   | 100 ( 1/1 )                           | 100 ( 2/2 )    |
| BLPACR                  |                                       | 100 ( 2/2 )    |
| <i>Paeruginosa</i>      | 100 ( 1/1 )                           |                |

a) 菌消失率 (%) = 菌消失患者数/起炎菌検出患者数×100

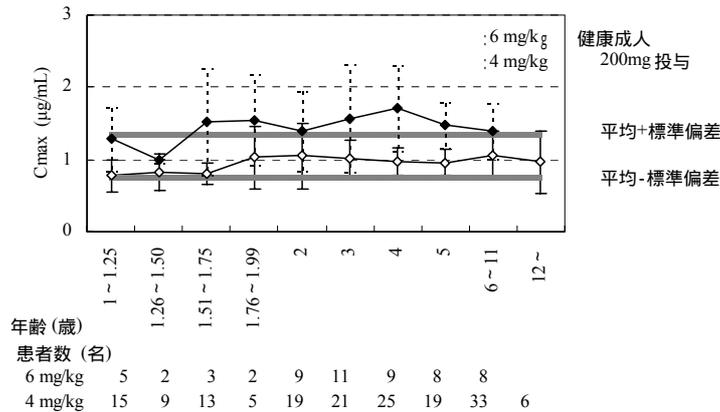
また、小児患者（薬物動態解析対象集団）222 例について、AUC及びC<sub>max</sub>と有害事象の関係が検討された結果、有害事象の発現率とAUC及びC<sub>max</sub>との間に関連を認められなかったが、副作用の発現率はC<sub>max</sub>が大きくなるほど上昇する傾向が認められた。

#### < 機構における審査の概略 >

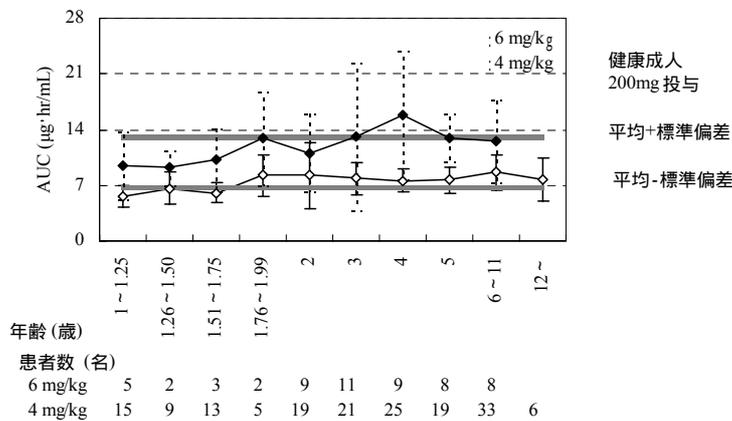
##### (1) 年齢と曝露量の関係について

小児患者を対象としたPPK解析における本剤 4mg/kg BID及び 6mg/kg BID投与時の薬物動態パラメータ（「1 歳、2~5 歳、6~11 歳、12 歳以上」に年齢を区分して比較評価した結果）について、1 歳児のC<sub>max</sub>及びAUCは他の年齢区分と比較して低値を示したとされている。機構は、1~3 歳では肝臓重量が体重当たりでは6~8%であり、成人の3%と比較して2倍以上を占めているため、体重当たりの薬物クリアランスが大きいことが報告されている（小児科 2006; 47: 583-588）ことを踏まえ、低年齢の小児を「1 歳、2~5 歳」と区分して比較評価したことについて、申請者に説明を求めたところ以下のように回答した。

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて」（平成 12 年 12 月 15 日 医薬局審第 1334 号）を参考に、乳幼児として「1 歳~23 カ月」、児童として「2~11 歳」及び青少年として「12 歳以上」に区分した。さらに児童については、集団保育及び学童の耐性菌感染などの問題のある年齢層を区分するため、「2~5 歳」及び「6~11 歳」に区分した。また、1~5 歳のAUC及びC<sub>max</sub>を詳細に検討した結果は下図のとおりである。年齢によってばらつきはあるものの、1.75 歳まではC<sub>max</sub>及びAUCともに低値を示し、2 歳以降は例数によりばらつきはあるが、ほぼ一定の値を示した。したがって、TFLXの薬物動態パラメータについて、乳幼児に分類される 1 歳を区分して比較評価することは、小児の薬物動態の特性を把握するために適切であると考えられる。



各年齢区分におけるC<sub>max</sub>の平均値±標準偏差



各年齢区分におけるAUCの平均値±標準偏差

機構は、1歳から3歳までの小児患者において、成人と比較して体重当たりの薬物クリアランスが大きいことが報告されているものの（小児科 2006; 47: 583-588）本剤を投与した際のTFLXの薬物動態は、1歳の小児患者において2歳以上の小児患者と比較してC<sub>max</sub>及びAUCともに低値を示したことから、1歳児のC<sub>max</sub>及びAUCが他の年齢区分と比較して低値を示したと判断した申請者の考えは受け入れ可能であると考えます。

## (2) 用法・用量について

機構は、小児肺炎試験（T3262G10%-P3PNE試験）及び小児中耳炎試験（T3262G10%-P3OTI試験）におけるPK-PD解析の結果から、本剤4mg/kg BID及び6mg/kg BIDのいずれの用量においても同様の有効性が期待できると理解しているものの、小児患者における6mg/kg投与群の血漿中濃度は、健康成人男性における200mg投与群の平均血漿中濃度を上回る推移を示していることから、小児患者に対して本剤6mg/kg BIDを投与する際の安全性には十分注意が必要であると考えます。なお、1歳児及び体重10kg未満の小児患者のC<sub>max</sub>及びAUCは他の年齢区分・体重区分に比べて低値を示したことが

ら、特にこれらの患者における申請用法・用量の適切性については、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略> (5) 用法・用量について」の項で議論したいと考える。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、成人第 相臨床試験 1 試験 ( T3262G10%-P1S 試験 )、小児臨床第 相試験 2 試験 ( T3262G10%-P3PNE、T3262G10%-P3OTI 試験 ) の成績が提出された。提出された臨床試験概要を以下に示す。

臨床試験一覧

| 相 | 試験番号            | 対象           | 用法・用量                               | 登録例数  | 主要評価項目                |
|---|-----------------|--------------|-------------------------------------|-------|-----------------------|
|   | T3262G10%-P1S   | 健康成人男性       | 本剤 100mg、200mg 又は 300mg 単回          | 24 例  | 薬物動態、安全性              |
|   | T3262G10%-P3PNE | 小児細菌性肺炎患者    | 本剤 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID、3～14 日間 | 65 例  | 有効性 (投与終了時又は中止時の臨床効果) |
|   | T3262G10%-P3OTI | 小児急性細菌性中耳炎患者 | 本剤 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID、3～14 日間 | 177 例 | 有効性 (投与終了時又は中止時の臨床効果) |

#### (1) 第 相臨床試験

##### 1) 健康成人男性を対象とした臨床薬理試験【試験番号：T3262G10%-P1S、実施期間：20 年 月、公表文献：無し】

健康成人男性 ( 目標症例数：24 例 ) を対象に、本剤を TFLX として 100、200 又は 300mg 食直前単回経口投与時の安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

本試験に組み入れられた全例 ( 24 例 ) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、200mg 群のみに 16.7% ( 4/24 例 ) [ 白血球数減少、好酸球百分率増加、血中乳酸脱水素酵素 ( 以下、LDH ) 増加、血中アルカリホスファターゼ ( 以下、ALP ) 増加、各 1 件、血中クレアチンホスホキナーゼ ( 以下、CK ) 増加 2 件 ] が認められた。被験薬と因果関係が否定できない有害事象 ( 以下、副作用 ) は、白血球数減少のみであった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本治験を通して、臨床検査値、バイタルサイン及び十二誘導心電図検査では顕著な変動は認められなかった。

#### (2) 第 相臨床試験

##### 1) 小児細菌性肺炎を対象とした第 相試験【試験番号：T3262G10%-P3PNE、実施期間：20 年 月～20 年 月、公表文献：無し】

小児の細菌性肺炎患者 ( 目標症例数 60 例 ) を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬

物動態の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 29 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID、投与期間は 3～14 日とされた。

本試験に組み入れられた 65 例のうち、服用前同意撤回の 2 例を除く 63 例が安全性解析対象集団とされ、対象外疾患 8 例 [ マイコプラズマ肺炎 3 例、ウイルス性肺炎 3 例、クラジミア肺炎 2 例 ] を除く 55 例が Full Analysis set (以下、FAS) と定義された。また、FAS から 7 例 [ 用法・用量違反 4 例、除外基準違反 1 例、投与期間不足 1 例、観察・検査項目の未実施及び実施時期の逸脱 1 例 ] を除く 48 例が Per Protocol Set (以下、PPS) と定義され、FAS 及び PPS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了時又は中止時の臨床効果<sup>5</sup>とされた。有効率は 100% (48/48 例) であった (下表参照)。

投与終了時又は中止時の臨床効果 (PPS)

| 対象患者数        |    | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 判定不能 | 有効率 <sup>a)</sup><br>(%) | 有効率の<br>95%信頼区間 (%) |
|--------------|----|----|----|------|----|------|--------------------------|---------------------|
| 4mg/kg BID 群 | 30 | 16 | 14 | 0    | 0  |      | 100                      |                     |
| 6mg/kg BID 群 | 18 | 14 | 4  | 0    | 0  |      | 100                      |                     |
| 合計           | 48 | 30 | 18 | 0    | 0  |      | 100                      | 92.6～100            |

a) 有効率 = 著効及び有効患者数/対象患者数×100

PPS における投与終了時又は中止時の菌消失率は、全体で 70.9% (39/55 株) であり、*S. pneumoniae* では 45.5% (10/22 株)、*M. (B) catarrhalis* では 100% (5/5 株)、*H. influenzae* では 85.2% (23/27 株) であった (下表参照)。

投与終了時又は中止時の菌の消長

| 原因菌                       | 検出<br>株数 | 消失 | 存続 | 不明 | 菌消失率 <sup>a)</sup><br>(%) | 菌消失率の<br>95%信頼区間 (%) |
|---------------------------|----------|----|----|----|---------------------------|----------------------|
| 全体                        | 56       | 39 | 16 | 1  | 70.9                      | 57.1～82.4            |
| 好気性グラム陽性菌                 | 23       | 11 | 12 | 0  | 47.8                      | 26.8～69.4            |
| <i>S. aureus</i>          | 1        | 1  | 0  | 0  | [1/1]                     | —                    |
| MSSA                      | 1        | 1  | 0  | 0  | [1/1]                     | —                    |
| <i>S. pneumoniae</i>      | 22       | 10 | 12 | 0  | 45.5                      | 24.4～67.8            |
| PSSP                      | 5        | 3  | 2  | 0  | [3/5]                     | —                    |
| PISP                      | 12       | 4  | 8  | 0  | 33.3                      | 9.9～65.1             |
| PRSP                      | 5        | 3  | 2  | 0  | [3/5]                     | —                    |
| 好気性グラム陰性菌                 | 33       | 28 | 4  | 1  | 87.5                      | 71.0～96.5            |
| <i>M. (B) catarrhalis</i> | 5        | 5  | 0  | 0  | [5/5]                     | —                    |
| <i>H. influenzae</i>      | 28       | 23 | 4  | 1  | 85.2                      | 66.3～95.8            |
| BLNAS                     | 20       | 16 | 3  | 1  | 84.2                      | 60.4～96.6            |
| BLNAR                     | 6        | 5  | 1  | 0  | 83.3                      | 35.9～99.6            |
| BLPAR                     | 2        | 2  | 0  | 0  | [2/2]                     | —                    |

a) 菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数×100

ただし、分母が 5 以下の場合には分数表示とされた。

安全性について、3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、以下のとおり

<sup>5</sup> 「日本化学療法学会雑誌 2003; 51(3): 144-151」に基づき、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」のうち、「著効」又は「有効」と判定された症例割合：有効率)

であった。

3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

| 器官別大分類            | 基本語       | 有害事象                  |                        | 副作用                   |                        |
|-------------------|-----------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
|                   |           | 4mg/kg BID 群<br>(38例) | 6mg/kg BID 群<br>(25例)  | 4mg/kg BID 群<br>(38例) | 6mg/kg BID 群<br>(25例)  |
|                   |           | 発現例数 (%)              | 発現例数 (%)               | 発現例数 (%)              | 発現例数 (%)               |
| 全体                |           | 25 (65.8)             | 20 (80.0)              | 14 (36.8)             | 14 (56.0)              |
| 胃腸障害              | 下痢        | 7 (18.4)              | 7 (28.0)               | 4 (10.5)              | 3 (12.0)               |
|                   | 嘔吐        | 7 (18.4)              | 6 (24.0)               | 3 (7.9)               | 3 (12.0)               |
|                   | 腹痛        | 3 (7.9)               | 1 (4.0)                | 2 (5.3)               | -                      |
|                   | 悪心        | 1 (2.6)               | 1 (4.0)                | -                     | 1 (4.0)                |
|                   | 便秘        | -                     | 1 (4.0)                | -                     | 1 (4.0)                |
|                   | 裂肛        | -                     | 1 (4.0)                | -                     | -                      |
| 全身障害及び<br>投与局所様態  | 上腹部痛      | -                     | 1 (4.0)                | -                     | 1 (4.0)                |
|                   | 注入部位腫脹    | -                     | 2 (8.0)                | -                     | -                      |
| 感染症及び<br>寄生虫症     | 気管支炎      | 4 (10.5)              | -                      | -                     | -                      |
|                   | レンサ球菌感染   | -                     | 1 (4.0)                | -                     | -                      |
|                   | 副鼻腔炎      | -                     | 1 (4.0)                | -                     | -                      |
| 筋骨格系及び結<br>合組織障害  | 関節痛       | 1 (2.6)               | 1 (4.0)                | 1 (2.6)               | 1 (4.0)                |
| 神経系障害             | 傾眠        | -                     | 1 (4.0)                | -                     | 1 (4.0)                |
| 生殖系及び<br>乳房障害     | 亀頭包皮炎     | -                     | 1 (4.0)                | -                     | 1 (4.0)                |
| 呼吸器、胸郭及び<br>縦隔障害  | 上気道の炎症    | 3 (7.9)               | 3 (12.0)               | -                     | -                      |
|                   | 鼻漏        | -                     | 1 (4.0)                | -                     | -                      |
| 皮膚及び皮下組<br>織障害    | 湿疹        | 2 (5.3)               | -                      | 1 (2.6)               | -                      |
|                   | 紅斑        | 1 (2.6)               | 1 (4.0)                | 1 (2.6)               | 1 (4.0)                |
|                   | 発疹        | -                     | 1 (4.0)                | -                     | 1 (4.0)                |
|                   | 紅色汗疹      | 1 (2.6)               | 1 (4.0)                | -                     | -                      |
|                   | 接触性皮炎     | 2 (5.3)               | -                      | -                     | -                      |
| 血管障害              | 蒼白        | -                     | 1 (4.0)                | -                     | 1 (4.0)                |
|                   | 潮紅        | -                     | 1 (4.0)                | -                     | 1 (4.0)                |
| 血液学的検査            | 好酸球数増加    | 3 (8.1) <sup>a)</sup> | 3 (12.5) <sup>b)</sup> | 1 (2.7) <sup>a)</sup> | 2 (8.3) <sup>b)</sup>  |
|                   | 血小板数増加    | -                     | 2 (8.7) <sup>c)</sup>  | -                     | -                      |
|                   | 白血球数減少    | 3 (8.1) <sup>a)</sup> | -                      | 2 (5.4) <sup>a)</sup> | -                      |
| 肝胆道系検査            | ALP       | -                     | 1 (4.2) <sup>b)</sup>  | -                     | 1 (4.2) <sup>b)</sup>  |
|                   | ASP       | -                     | 1 (4.2) <sup>b)</sup>  | -                     | 1 (4.2) <sup>b)</sup>  |
| 腎尿路系検査及<br>び尿検査   | 尿円柱       | -                     | 2 (16.7) <sup>d)</sup> | -                     | 2 (16.7) <sup>d)</sup> |
| 水分、電解質及び<br>無機質検査 | 血中ナトリウム増加 | -                     | 2 (8.3) <sup>b)</sup>  | -                     | -                      |

発現率 (%): 発現例数 / 対象例数 × 100

臨床検査値の各 PT の分母は、該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数

a) 症例数 37 b) 症例数 24 c) 症例数 23 d) 症例数 12

重篤な有害事象は 1 例 1 件 (上気道の炎症) 認められたが、因果関係は否定されてい  
る。

死亡及び投与の中止に至った有害事象は認められなかった。

## 2) 小児急性細菌性中耳炎を対象とした第 相試験【試験番号: T3262G10%-P30TI、実 施期間: 20 年 月 ~ 20 年 月、公表文献: 無し】

小児の中等症及び重症の急性細菌性中耳炎患者 (目標症例数 180 例) を対象に、本剤  
の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国

内 38 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を 4mg/kg BID 又は 6mg/kg BID、投与期間は 3～14 日とされた。

本治験に組み入れられた 177 例のうち、服用前同意撤回 3 例及び服用前に対象として不適切であることが判明した 2 例を除く 172 例が安全性解析対象集団とされ、経過観察未実施 2 例を除く 170 例が FAS と定義された。また、FAS から 8 例 [ 投与期間不足 4 例、除外基準違反 2 例、服薬率 80%未満 1 例、主要効果判定不能 1 例 ] を除く 162 例が PPS と定義され、FAS 及び PPS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了時又は中止時の臨床効果とされた。有効率は全体で 96.9% ( 157/162 例 ) であり、各投与群では 4mg/kg BID 群 97.7% ( 125/128 例 )、6mg/kg BID 群 94.1% ( 32/34 例 ) であった ( 下表参照 )。

投与終了時又は中止時の臨床効果 ( PPS )

| 対象患者数        |     | 著効  | 有効 | やや有効 | 無効 | 判定不能 | 有効率 <sup>b)</sup><br>(%) | 有効率の<br>95%信頼区間 (%) |
|--------------|-----|-----|----|------|----|------|--------------------------|---------------------|
| 4mg/kg BID 群 | 128 | 98  | 27 | 3    | 0  |      | 97.7                     |                     |
| 6mg/kg BID 群 | 34  | 26  | 6  | 2    | 0  |      | 94.1                     |                     |
| 合計           | 162 | 124 | 33 | 5    | 0  |      | 96.9                     | 92.9～99.0           |

a) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 対象患者数 × 100

PPS における投与終了時又は中止時の菌消失率は、全体で 99.0% ( 97/98 株 ) であり、好気性グラム陽性菌は 97.8% ( 44/45 株 )、好気性グラム陰性菌は 100% ( 53/53 株 ) であった ( 下表参照 )。

投与終了時又は中止時の菌の消失率

| 原因菌                                     | 検出株数 | 消失 | 存続 | 不明 | 菌消失率 <sup>a)</sup><br>(%) | 菌消失率の<br>95%信頼区間 (%) |
|---|------|----|----|----|---------------------------|----------------------|
| 全体                                      | 98   | 97 | 1  | 0  | 99.0                      | 94.4～100             |
| 好気性グラム陽性菌                               | 45   | 44 | 1  | 0  | 97.8                      | 88.2～99.9            |
| <i>S. aureus</i>                        | 1    | 1  | 0  | 0  | [1/1]                     | -                    |
| MSSA                                    | 1    | 1  | 0  | 0  | [1/1]                     | -                    |
| <i>S. pyogenes</i>                      | 5    | 4  | 1  | 0  | [4/5]                     | -                    |
| <i>S. pneumoniae</i>                    | 39   | 39 | 0  | 0  | 100                       | 91.0～100             |
| PSSP                                    | 16   | 16 | 0  | 0  | 100                       | 79.4～100             |
| PISP                                    | 19   | 19 | 0  | 0  | 100                       | 82.4～100             |
| PRSP                                    | 4    | 4  | 0  | 0  | [4/4]                     | -                    |
| 好気性グラム陰性菌                               | 53   | 53 | 0  | 0  | 100                       | 93.3～100             |
| <i>M. (B) catarrhalis</i> <sup>b)</sup> | 9    | 9  | 0  | 0  | 100                       | 66.4～100             |
| <i>H. influenzae</i>                    | 43   | 43 | 0  | 0  | 100                       | 91.8～100             |
| BLNAS                                   | 34   | 34 | 0  | 0  | 100                       | 89.7～100             |
| BLNAR                                   | 6    | 6  | 0  | 0  | 100                       | 54.1～100             |
| BLPAR                                   | 1    | 1  | 0  | 0  | [1/1]                     | -                    |
| BLPACR                                  | 2    | 2  | 0  | 0  | [2/2]                     | -                    |
| <i>P. aeruginosa</i>                    | 1    | 1  | 0  | 0  | [1/1]                     | -                    |

a) 菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100  
ただし、分母が 5 以下の場合は分数表示とされた。

b) すべて β-lactamase 産生菌

安全性について、3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、以下のとおりであった。

3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

| 器官別大分類              | 基本語       | 有害事象                    |                        | 副作用                     |                        |
|---------------------|-----------|-------------------------|------------------------|-------------------------|------------------------|
|                     |           | 4mg/kg BID 群<br>(134 例) | 6mg/kg BID 群<br>(38 例) | 4mg/kg BID 群<br>(134 例) | 6mg/kg BID 群<br>(38 例) |
|                     |           | 発現例数 (%)                | 発現例数 (%)               | 発現例数 (%)                | 発現例数 (%)               |
| 全体                  |           | 78 (58.2)               | 24 (63.2)              | 24 (17.9)               | 10 (26.3)              |
| 胃腸障害                | 下痢        | 12 (9.0)                | 2 (5.3)                | 5 (3.7)                 | 1 (2.6)                |
|                     | 嘔吐        | 9 (6.7)                 | 2 (5.3)                | 4 (3.0)                 | -                      |
| 全身障害及び<br>投与局所様態    | 発熱        | 5 (3.7)                 | 2 (5.3)                | 4 (3.0)                 | 1 (2.6)                |
|                     | 口渴        | 2 (1.5)                 | 3 (7.9)                | 1 (0.7)                 | 3 (7.9)                |
| 感染症及び<br>寄生虫症       | 鼻咽頭炎      | 10 (7.5)                | -                      | -                       | -                      |
|                     | 急性中耳炎     | 5 (3.7)                 | -                      | -                       | -                      |
| 傷害、中毒及び処<br>置合併症    | 節足動物刺傷    | 2 (1.5)                 | 2 (5.3)                | -                       | -                      |
| 代謝及び栄養障<br>害        | 食欲不振      | 5 (3.7)                 | 1 (2.6)                | 4 (3.0)                 | 1 (2.6)                |
| 筋骨格系及び結<br>合組織障害    | 関節痛       | -                       | 2 (5.3)                | -                       | -                      |
| 神経系障害               | 傾眠        | 4 (3.0)                 | 1 (2.6)                | 4 (3.0)                 | -                      |
| 血管障害                | 蒼白        | -                       | 2 (5.3)                | -                       | 1 (2.6)                |
| 血液学的検査              | 好酸球数増加    | 5 (4.0) <sup>a)</sup>   | 1 (2.9) <sup>b)</sup>  | 1 (0.8)                 | -                      |
|                     | 血小板数増加    | -                       | 3 (8.6) <sup>b)</sup>  | -                       | -                      |
| 代謝、栄養学的及<br>び血液ガス検査 | 血中ブドウ糖減少  | 1 (1.6) <sup>d)</sup>   | 1 (4.3) <sup>e)</sup>  | -                       | -                      |
| 水分、電解質及び<br>無機質検査   | 血中クロール減少  | 3 (2.3) <sup>d)</sup>   | 2 (6.1) <sup>e)</sup>  | 2 (1.6)                 | -                      |
|                     | 血中ナトリウム減少 | -                       | 2 (6.1) <sup>e)</sup>  | -                       | -                      |

発現率 (%): 発現例数 / 対象例数 × 100

臨床検査値の各 PT の分母は、該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数

a) 症例数 124 b) 症例数 35 c) 症例数 23 d) 症例数 128 e) 症例数 33 f) 症例数 62

重篤な有害事象は 3 例 (肝機能異常、気管支肺炎、敗血症) に認められ、投与の中止に至ったが、因果関係は否定されている。

投与の中止に至った有害事象は、6 例 7 件 (発疹 2 件、腹部膨満、食欲不振、マイコプラズマ性肺炎、急性副鼻腔炎、関節痛各 1 件) 発現した。

死亡は認められなかった。

#### < 機構における審査の概略 >

本申請においては、有効性及び安全性の評価資料として、小児第 相臨床試験 2 試験及び成人第 相臨床試験 1 試験が提出された。機構は、本剤の有効性及び安全性については小児第 相臨床試験 (以下、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験) を中心に評価を行い、本剤の忍容性及び安全性を確認する目的で成人第 相臨床試験成績を確認した。

#### (1) 申請臨床データパッケージ (試験デザイン) について

申請者は、本剤の開発に際して比較臨床試験を実施しなかった理由について、以下のよう説明している。

TFLX 錠は、初回承認申請時の成人の肺炎及び中耳炎を対象とした二重盲検比較試

験により、その有効性は示されていることから、小児を対象とした本剤の臨床試験では、PPK 解析にて血漿中 TFLX 濃度が成人と同様であれば成人の有効性を小児に外挿でき、起炎菌に対する有効性も AUC/MIC 等から証明できると考えること、安全性評価を目的とした比較臨床試験を実施する場合、膨大な症例数が必要であり、比較臨床試験は現実的に実施困難であると考えことから、本剤の小児に対する開発に際しては比較臨床試験ではなく、非盲検非対照試験において評価することとした。なお、関節毒性の評価については、症例数や追跡期間を勘案すると臨床試験ではなく、製造販売後調査にて実施することが有用と考える。

機構は、以下のように考える。本剤の投与対象として比較的難治な症例が想定されており、以下の理由より、今般実施された臨床試験成績を以て小児肺炎及び中耳炎に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは適切であると考ええる。

PK-PD 解析の結果より、本剤の有効性は予測可能であると考えられること

オゼックス錠及びトスキサシン錠 (TFLX 錠) の使用成績調査及び特別調査「小児に対する調査」等、小児使用例の情報も収集されている中で、現時点では重大な安全性上の問題も認められていないこと

TFLX 錠の成人における有効性及び安全性のデータが得られていること

本剤の開発において、他剤との比較検討が必要である事項は関節毒性を主とする本剤に特徴的な安全性の懸念事項であるが、これらの発現率は元来低く、比較臨床試験の実施は困難であること

なお、関節毒性の評価については、臨床試験で得られる情報は限られることから慎重に評価を行い、製造販売後にも引き続き調査する必要があると考える。

## (2) 有効性について

機構は、実施された本剤の臨床試験は非盲検非対照試験ではあったものの、以下のように小児肺炎試験及び小児中耳炎試験を評価した結果、小児の中耳炎及び肺炎に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。

### 1) 小児細菌性肺炎に対する有効性について

機構は、投与終了時又は中止時の臨床効果について、以下のとおり確認した(下表参照)。また、PPS の結果とほぼ同様に FAS の有効率は 98.2% (54/55 例)であった。FAS で無効の症例は 1 例であった。

投与終了時又は中止時の臨床効果

| 対象集団 | 対象患者数        | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 | 判定不能 | 著効率 <sup>a)</sup> (%) | 有効率 <sup>b)</sup> (%) | 有効率の95%信頼区間(%) |
|------|--------------|----|----|------|----|------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| PPS  | 4mg/kg BID 群 | 30 | 16 | 14   | 0  | 0    | 53.3                  | 100                   |                |
|      | 6mg/kg BID 群 | 18 | 14 | 4    | 0  | 0    | 77.8                  | 100                   |                |
|      | 合計           | 48 | 30 | 18   | 0  | 0    | 62.5                  | 100                   | 92.6 ~ 100     |
| FAS  | 55           | 34 | 20 | 0    | 1  | 0    | 98.2                  |                       | 90.3 ~ 100     |

a) 著効率 = 著効患者数 / 対象患者数 × 100

b) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 対象患者数 × 100

なお、重症度別の臨床効果についても確認を行い、軽症・中等症の症例についての有効率はいずれも 100%であった（下表参照）。

**投与終了時又は中止時の臨床効果（PPS） 重症度別有効率（％）**

| 項目     | 小児肺炎試験       |              |             |             |
|--------|--------------|--------------|-------------|-------------|
|        | 4mg/kg BID 群 | 6mg/kg BID 群 | 合計          |             |
| 感染症重症度 | 軽症           | 100 (10/10)  | (2/2)       | 100 (12/12) |
|        | 中等症          | 100 (20/20)  | 100 (16/16) | 100 (36/36) |

以上より機構は、小児細菌性肺炎患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

## 2) 小児細菌性中耳炎に対する有効性について

小児中耳炎試験の対象患者は、重症度が中等症以上とされている。

機構は、投与終了時又は中止時の臨床効果について、以下のとおり確認した（下表参照）。また、PPS の結果とほぼ同様に FAS の有効率は 92.9% (158/170 例)、その 95% 信頼区間は 88.0 ~ 96.3% であった。FAS で無効の症例は 2 例であった。

**投与終了時又は中止時の臨床効果**

| 対象集団 | 対象患者数        |     | 著効  | 有効 | やや有効 | 無効 | 判定不能 | 著効率 <sup>a)</sup><br>(%) | 有効率 <sup>b)</sup><br>(%) | 有効率の<br>95%信頼区間 (%) |
|------|--------------|-----|-----|----|------|----|------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
|      |              |     |     |    |      |    |      |                          |                          |                     |
| PPS  | 4mg/kg BID 群 | 128 | 98  | 27 | 3    | 0  |      | 76.6                     | 97.7                     |                     |
|      | 6mg/kg BID 群 | 34  | 26  | 6  | 2    | 0  |      | 76.5                     | 94.1                     |                     |
|      | 合計           | 162 | 124 | 33 | 5    | 0  |      | 76.5                     | 96.9                     | 92.9 ~ 99.0         |
| FAS  | 170          |     | 125 | 33 | 7    | 2  | 3    |                          | 92.9                     | 88.0 ~ 96.3         |

a) 著効率 = 著効患者数 / 対象患者数 × 100

b) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 対象患者数 × 100

なお、重症度別の臨床効果についても確認を行い、中等症では 98.8% (80/81 例)、重症では 95.1% (77/81 例) の有効率であった。

**投与終了時又は中止時の臨床効果（PPS） 重症度別有効率（％）**

| 項目     | 小児中耳炎試験 |              |              |              |
|--------|---------|--------------|--------------|--------------|
|        |         | 4mg/kg BID 群 | 6mg/kg BID 群 | 合計           |
| 感染症重症度 | 中等症     | 98.8 (79/80) | (1/1)        | 98.8 (80/81) |
|        | 重症      | 95.8 (46/48) | 93.9 (31/33) | 95.1 (77/81) |

以上より機構は、中等症以上の小児細菌性中耳炎患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

## 3) 菌種別の有効性について

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の投与終了時又は中止時の菌の消失率は下表のとおりであった。

両試験で分離された原因菌は 154 株（好気性グラム陽性菌：68 株、好気性グラム

陰性菌：86 株）であり、全体の菌消失率は 88.9%（136/153 株）好気性グラム陽性菌では 80.9%（55/68 株）好気性グラム陰性菌では 95.3%（81/85 株）であった。なお、存続と判定された原因菌は、小児肺炎試験では *S. pneumoniae* 12 株（PSSP 2 株、PISP 8 株、PRSP 2 株）及び *H. influenzae* 4 株（BLNAS 3 株、BLNAR1 株）小児中耳炎試験では *S. pyogenes* 1 株であった。

投与終了時又は中止時の菌の消失率

| 原因菌                       | 消失  |        |         | 存続  |        |         | 不明  |        |         | 全体  | 菌消失率 <sup>a)</sup><br>(%) |
|---------------------------|-----|--------|---------|-----|--------|---------|-----|--------|---------|-----|---------------------------|
|                           | 菌株数 | 小児肺炎試験 | 小児中耳炎試験 | 菌株数 | 小児肺炎試験 | 小児中耳炎試験 | 菌株数 | 小児肺炎試験 | 小児中耳炎試験 |     |                           |
| 全体                        | 136 | 39     | 97      | 17  | 16     | 1       | 1   | 1      | 0       | 154 | 88.9                      |
| 好気性グラム陽性菌                 | 55  | 11     | 44      | 13  | 12     | 1       | 0   | 0      | 0       | 68  | 80.9                      |
| <i>S. aureus</i>          | 2   | 1      | 1       | 0   | 0      | 0       | 0   | 0      | 0       | 2   | [2/2]                     |
| MSSA                      | 2   | 1      | 1       | 0   | 0      | 0       | 0   | 0      | 0       | 2   | [2/2]                     |
| <i>S. pyogenes</i>        | 4   | 0      | 4       | 1   | 0      | 1       | 0   | 0      | 0       | 5   | [4/5]                     |
| <i>S. pneumoniae</i>      | 49  | 10     | 39      | 12  | 12     | 0       | 0   | 0      | 0       | 61  | 80.3                      |
| PSSP                      | 19  | 3      | 16      | 2   | 2      | 0       | 0   | 0      | 0       | 21  | 90.5                      |
| PISP                      | 23  | 4      | 19      | 8   | 8      | 0       | 0   | 0      | 0       | 31  | 74.2                      |
| PRSP                      | 7   | 3      | 4       | 2   | 2      | 0       | 0   | 0      | 0       | 9   | 77.8                      |
| 好気性グラム陰性菌                 | 81  | 28     | 53      | 4   | 4      | 0       | 1   | 1      | 0       | 86  | 95.3                      |
| <i>M. (B) catarrhalis</i> | 14  | 5      | 9       | 0   | 0      | 0       | 0   | 0      | 0       | 14  | 100                       |
| <i>H. influenzae</i>      | 66  | 23     | 43      | 4   | 4      | 0       | 1   | 1      | 0       | 71  | 94.3                      |
| BLNAS                     | 50  | 16     | 34      | 3   | 3      | 0       | 1   | 1      | 0       | 54  | 94.3                      |
| BLNAR                     | 11  | 5      | 6       | 1   | 1      | 0       | 0   | 0      | 0       | 12  | 91.7                      |
| BLPAR                     | 3   | 2      | 1       | 0   | 0      | 0       | 0   | 0      | 0       | 3   | [3/3]                     |
| BLPACR                    | 2   | 0      | 2       | 0   | 0      | 0       | 0   | 0      | 0       | 2   | [2/2]                     |
| <i>P. aeruginosa</i>      | 1   | 0      | 1       | 0   | 0      | 0       | 0   | 0      | 0       | 1   | [1/1]                     |

a) 菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100  
ただし、分母が 5 以下の場合は分数表示とされた。

小児肺炎試験では投与終了時又は中止時の菌消失率は 70.9%（39/55 株）であり、有効率 100%（48/48 例）との乖離がみられたが、小児中耳炎試験では菌消失率 99.0%（97/98 株）と有効率 96.9%（157/162 例）に乖離は見られなかった。その要因について、申請者は、以下のように説明している。

細菌学的検査に用いられた検査材料について、小児では喀痰を採取することは技術的に難しいため、小児肺炎試験では喀痰の他に鼻咽頭ぬぐい液も設定していた。その場合、検査材料に気道の常在菌が混入することが知られており（小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007、臨床と微生物 2004; 31: 687-695）*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* 等が小児上気道の常在細菌叢を形成する菌種として混入した可能性がある。なお、小児肺炎試験の投与終了時又は中止時の検査材料別菌消失率は、喀痰で 100%（7/7 株）、鼻咽頭ぬぐい液で 66.7%（32/48 株）であり、菌消失率と有効率の乖離は上気道由来の常在菌の混入が原因である可能性を示唆しているものとする。

さらに、申請者は、原因菌が存続した患者の背景について以下のとおり説明した。

小児中耳炎試験で原因菌が存続したのは *S. pyogenes* 1 株（MIC：0.5µg/mL）のみで

あり、本患者の臨床効果はやや有効であった。その他の存続菌は小児肺炎試験の 13 例から分離されたが、これらの患者の臨床効果はすべて著効又は有効であった。原因菌が存続した 13 例の患者背景は、年齢別では 1 歳が 7 例、2 歳以上 5 歳以下が 6 例、投与量別では 4mg/kg BID 投与が 6 例、6mg/kg BID 投与が 7 例であり、感染症重症度の内訳は、軽症が 4 例、中等症が 9 例であった。

治験薬投与終了から投与終了 2 週間後までに、対象疾患に関連する症状と考えられる有害事象が原因菌存続症例 13 例中 6 例 8 件発現した。有害事象の内訳は、上気道の炎症が 3 例 3 件（投与終了 5、8、10 日後）、発熱が 1 例 2 件（投与終了 2、7 日後）及び扁桃炎（投与終了 11 日後）が 1 例 1 件、鼻咽頭炎（投与終了 10 日後）が 1 例 1 件、気管支炎（投与終了 6 日後）が 1 例 1 件であり、これら 6 例の存続菌内訳は PISP 5 例、PRSP 1 例、BLNAS 1 例であった（重複感染を含む）。一方、有害事象が発現しなかった 7 例は、投与終了時に原因菌は存続していたものの、治療効果は十分であったと考えられた。

機構は、以下のように考える。小児中耳炎試験における、参考データとして提出された鼻咽腔ぬぐい液を検体とした菌消失率は 77.4%（205/265 例）であり中耳分泌物（99.0%）と比べて低値を示し、小児肺炎試験と同様に鼻咽頭ぬぐい液を検体とした場合には菌消失率が低下する傾向が示されていることから、鼻咽頭ぬぐい液からは、必ずしも起炎菌のみ検出されるものでなく常在菌も混入するという上記の申請者の回答を了承可能と判断した。また、小児肺炎試験において、鼻咽頭ぬぐい液から起炎菌のみならず常在菌が検出され本剤加療後も残存したことから、存続菌として扱われた症例が生じた可能性については理解できるものと判断した。原因菌存続例の臨床効果については 14 例中 1 例を除き、投与終了又は中止時の臨床効果は著効又は有効であったが、投与終了後 2 週間以内に 42.9%（6/14 例）の症例で原疾患に関連する臨床症状を認めていることから、存続菌が、常在菌でなく起炎菌として存在している症例がある可能性も否定できない。しかしながら、臨床効果において有効性が認められていること、薬理試験成績から TFLX は PISP 及び PRSP に対しても PSSP と同様に高い抗菌活性が示されていること（「3 (i) 薬理試験成績の概要」の項、参照）、菌消失率については、PISP 及び PRSP の菌消失率は各々 74.2%及び 77.8%と PSSP の 90.5%には劣るものの、有用な経口抗菌剤が限られている現状を踏まえると、本剤の適応菌種として承認する意義は高い。よって、本剤の適応菌種としては、PRSP 及び PISP を含む *S. pneumoniae* とすることが適切であると判断した。

#### 4) 臨床試験を実施しなかった疾患について

機構は、本剤のコレラ・炭疽に対する有効性については、後述する（「(4) 臨床的位置付け及び効果効果について」の項、参照）。

以上、本剤の有効性に関する機構の判断については、専門協議で議論したい。

### (3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、主に以下のような点について審査を行った。

#### 1) 関節障害について

申請者は、本剤による関節障害について下記 から のとおり説明した。

##### 本剤の臨床試験での関節障害について

フルオロキノロン系薬による関節障害の発生機序は明らかにされておらず、関節障害に関連する有害事象の評価方法も確立されていない。このため、小児を対象としたフルオロキノロン系薬の臨床試験では、関節の疼痛及び腫脹などの臨床症状が詳細に観察されている(Indian Pediatr 1996; 33: 910-916、Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 879-891)。本剤の小児臨床試験では、臨床症状(関節所見)、臨床検査マーカー及び画像診断によって、関節に関連する有害事象を評価することとした。

関節所見は、フルオロキノロン系薬の外国での小児使用成績によると、服用終了後にも関節に関連する有害事象が発現しているとの報告があることから、治験終了1年後まで関節に関連する有害事象を調査することとした。臨床検査マーカーとして、MMP-3 は関節軟骨障害時にも上昇する可能性が考えられたことから、投与開始時及び終了時に測定することとした。更に、関節に関連する有害事象が発生した場合には、患者の協力が得られる範囲内でMRI 検査を実施することとした。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における関節に関連する有害事象の発現率は3.4%(8/235例)、因果関係が否定できないものは0.9%(2/235例)であった(下表参照)。また、発現率は投与量(4mg/kg BID又は6mg/kg BID)により変わらなかった。さらに、MMP-3の変動は認められず、MRI 検査を実施した2例も異常所見は認められなかった。

関節に関連する有害事象一覧

| 有害事象名 |       | 性別 | 年齢 | 投与量<br>(mg/kg) | 原疾患 | 発現日          | 程度 | 転帰 | 転帰確認まで | 因果関係 | 画像診断 |
|-------|-------|----|----|----------------|-----|--------------|----|----|--------|------|------|
| PT    | 症例報告書 |    |    |                |     |              |    |    |        |      |      |
|       | 頸部痛   | 女  | 7  | 4              | 肺炎  | 服薬終了<br>12日後 | 軽度 | 消失 | 4日     | 4    | X-P  |
|       | 四肢痛   | 女  | 4  | 4              | 肺炎  | 投与6日後        | 軽度 | 消失 | 4日     | 4    | なし   |
|       | 疼痛    | 男  | 4  | 4              | 肺炎  | 投与5日後        | 軽度 | 消失 | 0日     | 4    | なし   |
|       | 関節痛   | 女  | 4  | 6              | 肺炎  | 服薬終了<br>3日後  | 軽度 | 消失 | 1日     | 3    | なし   |
|       | 関節痛   | 男  | 6  | 4              | 肺炎  | 服薬終了<br>13日後 | 軽度 | 消失 | 1日     | 3    | MRI  |
|       | 関節痛   | 女  | 6  | 6              | 中耳炎 | 投与6日後        | 軽度 | 消失 | 7日     | 4    | MRI  |
|       | 挫傷    | 男  | 3  | 4              | 中耳炎 | 投与5日後        | 軽度 | 消失 | 7日     | 4    | X-P  |
|       | 関節痛   | 女  | 1  | 6              | 中耳炎 | 服薬終了<br>1日後  | 軽度 | 消失 | 14日    | 4    | なし   |

因果関係：1. 明らかに関係あり、2. 多分関係あり、3. 関係あるかもしれない、4. 関係なし

また、投与終了後2週から1年後までの長期的な追跡調査における関節に関する有害事象の発現率は9.6%(22/230例)であり、その内訳は小児肺炎試験11.3%(7/62例)

小児中耳炎試験 8.9% (15/168 例)であった。有害事象では、関節痛が最も多く 7.0% (16/230 例)、その他に四肢痛、異常感が各 2 例、頸部痛、挫傷、関節脱臼、歩行障害及び骨亀裂が各 1 例に認められた。このうち、因果関係が否定できない関節に関連する有害事象は 1 例に認められ、関節痛及び四肢痛がそれぞれ 2 件発現したが、いずれも短期間 (3 日) で消失している。なお、すべての事象について医学専門家の判定を行い、臨床上問題となる関節の有害事象は認められなかったとされている。

### **オゼックス錠及びトスキサシン錠 (TFLX 錠) による市販後調査等での関節障害発生頻度について**

TFLX 錠の使用成績調査及び特別調査「小児に対する調査」で収集した小児使用例 286 例では関節に関連する副作用は認められなかった。

### **他のフルオロキノロン系薬による関節障害について**

フルオロキノロン系薬で小児の用法・用量が記載されている薬剤は、日本では NFLX、米国では CPFX 及び LVFX である。

国内で実施された小児 406 例を対象とした NFLX の小児臨床試験では、関節障害発生の有無を確認するため、血清中のカテプシン D、血清ムコ多糖、ALP 活性及び尿中ムコ多糖が測定されたが、関節障害を示唆する臨床検査値の変動は認められず、406 例中に関節痛の発現もなかった (Jpn J Antibiot 1990; 43: 181-212)。その後、4 年間の市販後調査では、関節痛の発現は 0.06% (2/3383 例)であった (化学療法の領域 1998; 14: 1799-1804)。

海外で実施された CPFX の小児臨床試験では、投与 6 週間後までに、CPFX では 9.3% (31/335 例) に、比較対照薬 (セファロスポリン系薬) では 6.0% (21/349 例) に関節障害が発現した。発現した関節障害はすべて一過性で、ほとんどが 30 日以内に消失している (CPFX 米国添付文書; R.5. 2008.1.)。なお、CPFX における長期フォローアップ調査 (2 年) では、関節障害は一過性の可逆的なものであることが報告されている (Indian Pediatr 1996; 33: 910)。なお、市販後報告 (1 年) では 4 例の筋骨格障害が報告されている (1-Year Post Pediatric Exclusivity Postmarketing Adverse Events Review - Ciprofloxacin. FDA Pediatric Advisory Committee 2005; 29. Briefing Information)。

海外で実施された LVFX の小児臨床試験では、1 年間の長期追跡試験が実施されており、LVFX 及び対照薬 (フルオロキノロン系でない抗菌薬) の筋骨格障害の発現率は、各々 3.4% (46/1340 例) 及び 1.8% (16/893 例) であった。筋骨格障害の発現はすべて一過性であり、重症度は軽度もしくは中等度であった。また、筋骨格障害の年齢別の発現率は 2 歳未満 1.4%、2~6 歳未満 4.4%、6~12 歳未満 2.0%、12~17 歳で 4.3% であり、年齢による発現率の差はなかった (Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 879-891)。

以上 ~ より、申請者は、フルオロキノロン系薬による幼若動物の関節障害の発現機序は明らかになっていないこと、海外で小児を対象として比較臨床試験が実施された LVFX 及び CPFX では、関節障害に関してリスクがある可能性が示唆されたこと

から、本剤の臨床使用にあたっては関節障害の発現を考慮する必要があると考える。

機構は、以下のとおり考える。フルオロキノロン系薬における小児の関節毒性は、非臨床試験及び海外臨床試験では発現が示唆されているが、本剤では現在までに臨床的に問題となる症例は報告されていない。しかしながら、これまでの本剤の投与症例数は少ないことから、本剤の使用により関節障害が発現する可能性は否定できない。したがって、小児に対する本剤の使用に際しては、医師が関節毒性のリスクを十分に認識した上で、症例毎にリスク・ベネフィットを十分に検討すべきであり、患者及びその家族に対しても、関節障害のリスクについて適切に情報提供されるべきである。

また、本剤の小児臨床試験における関節症状評価方法について、MMP-3 は関節リウマチなどでの関節破壊の目安として用いられることもあるマーカーである。しかしながら、フルオロキノロン系薬による関節障害を評価するための血液生化学検査項目として確立されていないことから、MMP-3 の異常変動の有無のみで評価を行うことは適切ではなく、臨床症状、画像診断及びその他の臨床検査項目なども確認し、総合的に判断することが重要である。なお、TFLX の関節障害に関する安全性情報は現時点で十分に得られていないことから、製造販売後調査において、本剤投与後の長期的な観察も含め、関節症状に関する安全性情報を引き続き積極的に収集していく必要がある。

## 2) 嘔吐について

機構は、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験において因果関係が否定できない嘔吐が 4.3% (10/235 例) に認められており、他の抗菌薬と比べて高い頻度で発現していることから、嘔吐の発現状況について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

嘔吐と関連する有害事象<sup>6</sup>の発現率は、嘔吐 10.2% (24/235 例)、食欲不振 2.6% (6/235 例)、腹痛 2.6% (6/235 例)、悪心 2.1% (5/235 例)、胃腸炎 0.9% (2/235 例) 及び上腹部痛 0.4% (1/235 例) であった。重症度は軽度 32 例、中等度 3 例で、重度有害事象の発現は認められなかった。なお、小児肺炎試験では 30.2% (19/63 例)、小児中耳炎試験では 9.3% (16/172 例) であり、小児肺炎試験での発現率が高かった。因果関係が否定できない嘔吐とその関連事象の発現率は嘔吐 4.3% (10/235 例)、食欲不振 2.1% (5/235 例)、腹痛 1.7% (4/235 例)、悪心 0.9% (2/235 例) 及び上腹部痛 0.4% (1/235 例) であった。嘔吐と関連する有害事象の発現は投与 1 日後に最も多く 31.4% (11/35 例)、投与初期に発現している症例が多かったが、投与 5 日後以降でも 45.7% (16/35 例) に認められている。嘔吐と関連する有害事象発現率は 4mg/kg BID 投与で 12.2% (21/172 例)、6mg/kg BID 投与で 22.2% (14/63 例) であり、6mg/kg BID 投与での発現率が高かった。また小児肺炎試験での嘔吐の発現率は小児中耳炎試験より高かったが、小児肺炎試験で因果関係が否定できない嘔吐を発現した 6 例中 4 例は咳嗽に伴うものであったことから、小児の肺炎での主要症状の一つである咳嗽が一因であったと考える。

<sup>6</sup> 嘔吐、腹痛、胃腸炎、上腹部痛、食欲不振、悪心

一方、成人では TFLX 錠の臨床試験での副作用発現率は、嘔気 0.24% (11/4424 例)、嘔吐 0.11% (5/4424 例)、悪心 0.16% (7/4424 例)、吐き気 0.05% (2/4424 例)、食欲不振 0.2% (9/4424 例)、腹痛 0.07% (3/4424 例)、胃痛 0.18% (8/4424 例)、心窩部痛 0.09% (4/4424 例)、胃部不快感 0.43% (19/4424 例) 及び腹部不快感 0.02% (1/4424 例) であり、小児の方が発現率は高い傾向を示した。

機構は、以下のとおり考える。小児臨床試験において、重度の嘔吐は認められなかったものの、成人にて実施された TFLX 錠の過去の臨床試験成績と比べると高い頻度で認められ、また 4mg/kg BID 投与に比べて 6mg/kg BID 投与での発現率が高く用量依存的に発現率が高くなる傾向が認められていることから、申請者が述べているように小児では咳嗽に伴う嘔吐の発現の可能性もあると考えられるものの、本剤により嘔吐が誘発されている可能性も否定できず、本剤投与に伴う嘔吐については注意が必要であると考え。したがって、本剤の小児使用において嘔吐の発現率が高いことについては、医師及び患者に対して適切に情報提供を行うとともに、製造販売後においては、これら症状の発現について引き続き情報収集を行い、必要に応じ適切な措置を講じるべきであると考え。

### 3) 下痢について

機構は、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における下痢の発現状況について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における下痢の発現率は 11.9% (28/235 例) [軽度 10.6% (25/235 例)、中等度 1.3% (3/235 例)] であった。なお、小児肺炎試験での下痢の発現率は 22.2% (14/63 例)、小児中耳炎試験では 8.1% (14/172 例) であった。因果関係が否定できない下痢の発現率は小児肺炎試験で 11.1% (7/63 例)、小児中耳炎試験で 3.5% (6/172 例) であった。処置を必要とした下痢は 12 例に発現しているが、すべて整腸剤などの経口投与で軽快・消失しており、輸液治療が必要な重度の下痢は認められなかった。因果関係が否定できない下痢は投与 3 日後までに 76.9% (10/13 例) が発現し、薬物動態パラメータ ( $C_{max}$  及び AUC) と下痢の発現に関連性は認められなかった。なお、下痢の有害事象発現率は 4mg/kg BID 投与では 11.0% (19/172 例)、6mg/kg BID 投与では 14.3% (9/63 例) であった。

一方、成人を対象とした TFLX 錠の臨床試験における下痢の副作用発現率は 0.45%、軟便の発現率は 0.09% であり、小児の方が下痢・軟便の発現率は高かった。

機構は、以下のとおり考える。下痢・軟便などの胃腸障害の有害事象については、抗菌薬投与時に一般的に認められるものであり、本剤においても同様の傾向が認められた。なお、小児における下痢の発現率は成人と比較して高かったものの、ほとんどが軽度であったことから、特段の問題はないと考える。

### 4) 臍障害について

機構は、2008年7月に米国食品医薬品庁局（FDA）より、フルオロキノロン系薬の腱炎及び腱断裂リスクの増加に関する情報について更なる情報提供を図ることとされたこと（<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHeathcareProfessionals/ucm084316.htm><available 2009/6/17>）を踏まえ、現時点でのTFLX製剤（オゼックス錠、トスキサシン錠）での腱炎及び腱断裂等の腱障害に関する国内外の安全性集積情報を踏まえ、TFLX製剤の腱炎及び腱断裂に対する申請者の見解を示すよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

国内でTFLX製剤（オゼックス錠、トスキサシン錠）の腱炎及び腱断裂は、4例（重篤例1例、非重篤例3例）報告されている（下表参照）。なお、TFLX製剤は国外では韓国のみで販売されているが、これまでに韓国での腱炎及び腱断裂の報告はない。

なお、ラットにTFLXを300mg/kg又は900mg/kg単回経口投与した実験においては、アキレス腱障害の発現は認められていない（Antimicrob Agents Chemother 1997; 41(11): 2389-2393）。

腱炎・腱断裂に関する副作用一覧

| 副作用名                 | 発現部位      | 性別<br>年齢 | 使用理由   | 原疾患・合併症                                      | 重篤性 | 転帰             |
|----------------------|-----------|----------|--------|--|-----|----------------|
| 腱痛                   | 左膝裏の腱     | 女<br>61  | 咽頭炎    | なし   | 非重篤 | 軽快             |
| 腱炎                   | 両側アキレス腱周囲 | 男<br>83  | 細気管支炎  | 喘息、プリンツメタル狭心症、<br>高血圧、心房細動、背部痛、<br>関節周囲炎、関節痛 | 重篤  | 未回復            |
| 腱炎                   | 左アキレス腱    | 男<br>32  | 急性副鼻腔炎 | アレルギー性鼻炎                                     | 非重篤 | 回復             |
| 腱痛<br>リンパ節症<br>末梢性浮腫 | 左手の腱      | 男<br>54  | 骨髄炎    | 関節リウマチ                                       | 非重篤 | 回復<br>回復<br>回復 |

MedDRA PT (ver.11.1) 副作用自発報告 2009年1月8日現在

現在、TFLX製剤では、添付文書の使用上の注意「重大な副作用（類薬）」の項に「アキレス腱、腱断裂等の腱障害」を記載しているが、現時点では集積例数も少なく、関連の低い症例及び非重篤症例の集積であることから、2008年9月30日のFDA通告後も新たな処置を講じる必要はないと判断しており、本剤においても既承認のTFLX製剤と同様の対応で問題ないと考えている。

機構は、TFLX製剤における腱障害の発現が少ないことは理解するものの、小児への投与例は限られていることから、現時点では、小児患者において腱障害の発現が増加するリスクは明らかではないと考える。したがって、製造販売後には、引き続き注意深く情報収集する必要があると考える。

##### 5)他のフルオロキノロン系薬で報告されている特徴的な有害事象について（血糖異常・痙攣・光線過敏症、QT延長について）

機構は、他のフルオロキノロン系薬での副作用として懸念されている血糖異常・痙

攣・光線過敏症・QT 延長の発現状況について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験において、痙攣及び光線過敏症の症例は認められなかったが、小児肺炎試験で低血糖が 0.9% (2/235 例) に認められた。当該 2 例については、採血時に専用の採血管 (解糖防止剤入り) を使用していないこと及び採血後に遠心分離せず全血のまま室温放置していたこと、また、いずれの症例とも低血糖の臨床症状は認められなかったことから、技術上の問題であった可能性が高いと考えている。なお、両試験において、心電図は測定していない。

機構は、小児における本剤の投与例は少ないため、他のフルオロキノロン系薬で報告されている特徴的な有害事象については、製造販売後には、引き続き情報収集する必要があると考える。なお、本剤の小児臨床試験で心電図の測定は行われていないが、成人における TFLX錠においても QT 延長に対する注意喚起は必要と判断されておらず、特段の懸念はないものとする。

#### 6) 年齢別及び体重別の安全性について

本剤投与における有害事象発現率を年齢及び体重区分別で比較した結果、各区分での発現率は以下のとおりであった (下表参照)。

年齢及び体重区分別の有害事象発現率の比較 (小児肺炎試験 + 小児中耳炎試験)

| 項目      | 有害事象            | 副作用            |
|---------|-----------------|----------------|
| 全体      | 62.6% (147/235) | 26.4% (62/235) |
| 年齢      | 1 以下            | 22.0% (13/59)  |
|         | 2 以上 5 以下       | 29.7% (38/128) |
|         | 6 以上 11 以下      | 23.8% (10/42)  |
|         | 12 以上           | 16.7% (1/6)    |
| 体重 (kg) | 10 未満           | 18.5% (5/27)   |
|         | 10 以上 20 未満     | 29.9% (47/157) |
|         | 20 以上 30 未満     | 16.7% (6/36)   |
|         | 30 以上           | 26.7% (4/15)   |

機構は、安全性について各区分で有害事象の発現率に若干の差は認めるものの特徴的な傾向は認められないことから、特段の問題は生じないと考え、いずれの区分においても忍容性は認められると判断した。

機構は、以上の審査を行った結果、提出された小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で認められた有害事象は、いずれも忍容可能であると判断した。しかしながら、幼若動物を用いた非臨床試験において関節障害が認められていること、他のフルオロキノロン系薬を用いた海外小児臨床試験において、他の抗菌薬より筋骨格系有害事象の発現リスクが高い傾向が認められていることから、関節障害については十分に注意喚起・情報提供を行い、症例毎にリスク・ベネフィットを勘案して本剤投与の可否を判断する必要があると考える。

上記の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

##### 1) 臨床的位置付け及び適応症について

機構は、本剤の適応症については、以下のような点を中心に審査を行った。

##### 肺炎及び中耳炎の治療における本剤の臨床的位置付けについて

機構は、小児の肺炎及び中耳炎における本剤の臨床的位置付けについて申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

小児の肺炎及び中耳炎における本剤の臨床的位置付けは、他剤無効例並びに耐性菌が強く疑われ、既存薬で効果が期待できない場合に使用される薬剤であり、また、耐性菌のために入院治療が必要となる患児に対して、外来治療の選択肢を増やすことができる薬剤であるとする。

機構は、他剤無効例並びに耐性菌が強く疑われ、既存薬で効果が期待できない場合に本剤の使用を推奨する根拠について、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験成績を基に説明するよう申請者に説明を求めたところ、申請者は、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無による有効率に差異は認めない旨を回答した(下表参照)。

治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無別の臨床効果

|                   |    | 小児肺炎試験       |              |                | 小児中耳炎試験      |              |                   |
|-------------------|----|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|-------------------|
|                   |    | 4mg/kg BID 群 | 6mg/kg BID 群 | 合計             | 4mg/kg BID 群 | 6mg/kg BID 群 | 合計                |
| 治験薬投与直前の<br>抗菌薬投与 | なし | 100(21/21)   | 100(9/9)     | 100<br>(30/30) | 97.7(86/88)  | 93.8(15/16)  | 97.1<br>(101/104) |
|                   | あり | 100(9/9)     | 100(9/9)     | 100<br>(18/18) | 97.5(39/40)  | 94.4(17/18)  | 96.6<br>(56/58)   |

有効率(著効及び有効患者数/該当患者数)

機構は、以下のとおり考える。ア)他のフルオロキノロン系薬では小児使用において関節障害が報告されていること、イ)腱障害、血糖異常、痙攣、QT 間隔延長などのフルオロキノロン系薬に発現しうる潜在的なリスクがあること、ウ)フルオロキノロン系薬の小児投与経験は極めて限られており、現時点では十分な安全性情報が得られていないことを踏まえると本剤は安易に使用すべきではないと考える。また、本剤はペニシリン耐性肺炎球菌などの耐性菌に有効性を示す重要な抗菌薬の一つである。耐性菌の発現を極力抑制し、長く臨床現場において有効な抗菌薬として使用できるようにするためにも、本剤は、他の抗菌薬が無効な症例を対象とし、かつ関節障害等のリスクを上回るベネフィットが得られると考えられる症例にのみ使用されるべきであるとする。したがって機構は、その旨を添付文書の「効能又は効果に関連する使用上の注意」に明確に記載するよう指示したところ、申請者は以下のとおり記載すると回答した。

「本剤の使用に際しては、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例などに使用すること。」

機構は、上記申請者の回答を了承するとともに、「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略> (2) 有効性について及び(3) 安全性について」の項における審査の結果、「肺炎、中耳炎」を本剤の効能・効果における適応症とすることが適当であると判断した。なお、現時点では、小児領域の抗菌薬として国内では肺炎及び中耳炎を適応症として承認を取得しているフルオロキノロン系薬はないことから、製造販売後において、本剤が安易に使用されないように適正使用を推進することが重要であると考え。したがって、本剤の適正使用推進の観点から、早急に関連学会などと協力し、国内の医療状況の中で本剤の臨床的な位置づけを明確にするためにも当該疾患に対する治療ガイドラインなどの整備を行うとともに、情報提供のための資料作成を適宜行い、医療機関に対して本剤の適正使用を周知することが重要であると考え。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### **炭疽及びコレラの治療における本剤の臨床的位置付けについて**

機構は、下記のとおり代表的な成書での炭疽及びコレラの治療の概略を確認し、類薬である他のフルオロキノロン系薬が推奨されていることを確認した。

##### **i) Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition (Saunders, 2007)**

炭疽に対しては初期治療として CPEX の静注、予防投与として CPEX の経口投与が推奨薬の一つとされている。

##### **ii) RED BOOK : 2006 Report of the Committee on Infectious Disease 27th edition (American Academy of Pediatrics, 2006)**

炭疽に対しては CPEX が推奨薬の一つとされ、コレラに対してはテトラサイクリンに耐性である場合に、CPEX は代替治療薬の一つとなる旨が記載されている。

機構は、上述した i) 及び ii) を踏まえ、本剤のコレラ及び炭疽の治療における臨床的位置付けについて説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

フルオロキノロン系薬では、本来禁忌である妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児については、TFLX 錠でのコレラ及び炭疽の適応追加の審査の過程で、バイオテロ発生時のような緊急時に使用できるようベネフィットがリスクを上回ると判断される状況に限り使用可能としたものであり、この考えは小児用 TFLX 製剤である本剤でも変わらない。したがって、コレラ及び炭疽を肺炎及び中耳炎と同じ効能・効果に記載しているものの、その位置付けは、肺炎及び中耳炎（二次的治療薬としての位置付け）とコレラ及び炭疽（バイオテロ発生時のような医療上の有益性がリスクを上回る際に使用される位置付け）では異なるものである。また、バイオテロ関連の適応症のうち、特に炭疽は長期間の服用になり小児での長期間服用の安全性は確認されていないことから、代替となる他の抗菌薬が使用可能であれば本剤の使用を推奨す

るものではない。

機構は、オゼックス錠 75、同錠 150 の審査において、TFLXは「コレラ菌に対して抗菌活性を有する」と判断されているが、「炭疽に対しては、薬理試験は十分とは言い難いが炭疽菌に関しても有効性が推測されうること及びテロ発生時には炭疽に有効な数少ない抗菌薬を入手できない事態の発生も想定されることから、本剤を承認する意義はある」と判断されている [オゼックス錠 75、同錠 150 の審査報告書<sup>7</sup> 3. 審査センターとしての総合評価、参照] ことを確認した。

以上を踏まえて、コレラに対しては、成人の承認用量のうち 1 回最大用量に相当する TFLX 細粒 1 回 200mg と小児の申請用法・用量である 1 回 4mg/kg において血漿中 TFLX の曝露量を比較した結果、小児と成人で同程度であること (4 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要の項、参照) 及びオゼックス錠 75、同錠 150 の審査において、コレラ菌に対する TFLX の抗菌活性は認められていることから、小児におけるコレラに対しても本剤の有効性は期待できると考える。また、炭疽に対しては、新たな薬理試験の成績及び公表文献等は得られていないものの、成人と小児の曝露量は同程度 (4 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要の項、参照) であること及び「『米国同時多発テロ』を契機とする国内におけるテロ事件に関する対応について (平成 13 年 10 月 4 日 科発第 438 号)」の通知を踏まえると、オゼックス錠 75、同錠 150 と同様に本剤についても、炭疽に対する承認を取得することは意義があると考え。ただし、本剤の長期間投与時の安全性は確認されていないことから、本剤の使用は、緊急時の内服が必要とされ、かつ代替となる薬剤が利用できない場合に限られるべきと考える。また、この点については、添付文書などに記載し周知徹底すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 2) 適応菌種について

機構は、本剤の適応菌種については「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 機構における審査の概略 > (2) 有効性について」の項における機構の審査を踏まえて、以下のように考える。申請適応菌種のうち「ペニシリン耐性肺炎球菌」については、菌消失率が低値を示したことから本剤の有効性を明らかに示すことはできなかった症例も存在したと考えるものの、臨床試験における臨床効果では高い有効性が得られていること、及び薬理試験において TFLX の PISP 及び PRSP に対する抗菌活性は PSSP と同様であったこと (3 (i) 薬理試験成績の概要 < 機構における審査の概略 > の項、参照) を踏まえると、その有効性は期待できると考える。したがって、本剤においては、小児感染症において問題となっているペニシリン耐性 *S. pneumoniae* による感染症に対する本剤の有効性を評価することを目的の一つとして開発が進められ、その結果、有

<sup>7</sup> 衛研発第 2213 号 平成 14 年 2 月 15 日

効性が確認されたことから、*S. pneumoniae* (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)を適応菌種として差し支えないと考える。また、「ペニシリン耐性肺炎球菌」については、TFLX錠では適応菌種とされていないが、今回提出された資料より TFLX錠についても適応菌種として期待されること、同一有効成分を含有する異なる製剤間で耐性菌に対する適応が異なることは望ましくないことから、錠剤についても PK-PD の観点から理論構築を行った上で「ペニシリン耐性肺炎球菌」の効能追加を行うことが適切であると判断した。

なお、「ペニシリン耐性肺炎球菌」に対する薬剤感受性の CLSI 基準については、2008年1月に改訂されている。それまでの2007年版(以下、旧基準)では、ペニシリンに対する感受性は(S) 0.06、中等度耐性(I) 0.12-1、高度耐性(R) 2と定義されていたが、改訂後の2008年1月版では、ペニシリンの項は3つに分けられ注射用ペニシリン(非髄膜炎)(Penicillin parenteral (nonmeningitis))、注射用ペニシリン(髄膜炎)(Penicillin parenteral (meningitis))、ペニシリン(経口ペニシリン V)(Penicillin (oral penicillin V))となった。なお、2008年1月版における、それぞれの定義は下表のとおりである。

MIC Interpretive Standard

| Antimicrobial Agent                   | MIC (µg/mL)<br>Interpretive Standard |        |      |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------|------|
|                                       | S                                    | I      | R    |
| Penicillin parenteral (nonmeningitis) | 2                                    | 4      | 8    |
| Penicillin parenteral (meningitis)    | 0.06                                 | -      | 0.12 |
| Penicillin (oral penicillin V)        | 0.06                                 | 0.12-1 | 2    |

本剤の小児臨床試験においては、2007年版の旧基準を用いて分類しているものの、今後、臨床現場では新たな基準に基づいた薬剤感受性の判定が用いられることも想定されることから、申請適応菌種のうちペニシリン耐性肺炎球菌に対してどのように医療現場に情報提供を行う予定であるのか申請者に説明を求めたところ、以下のとおり回答した。

本剤の小児肺炎試験及び中耳炎試験で分離された肺炎球菌に対する感受性を2008年版のCLSIの注射用ペニシリン(非髄膜炎)の定義で再度分類すると、全ての肺炎球菌が感性(PSSP)となる。

本剤は、他系統の経口抗菌薬で効果が期待できない場合の二次選択薬的な位置付けであり、耐性化が進み難治化している中耳炎及び肺炎に対して既存の注射薬による入院治療の代替となりうる経口剤と考えている。本剤の申請適応菌種には「肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)」の記載があるが、医療現場に情報提供を行う場合は、本剤はCLSIの経口ペニシリンの定義での「ペニシリン耐性肺炎球菌」を意図しており、このような他の経口抗菌剤の効果が期待できない場合などが主なターゲットであることを具体的に示し、安易に一次選択薬的に広く使用しないよう適正使用を説明したいと考える。

なお、現時点では新基準の注射用ペニシリン(非髄膜炎)の定義での運用は、施設や

医師に普及・浸透していないが、今後、徐々にこれらの基準が普及することが予測される。抗菌薬に関する新しい情報を常に医療現場に提供していくことは重要なことであり、本剤の発売とともに改めて CLSI の基準及び本剤の添付文書に記載しているペニシリン耐性の考え方について、説明会等を利用し情報を提供していく予定である。また、本剤の添付文書「効能又は効果」欄下に「・耐性菌を含む適応菌種の詳細は、「臨床成績」、「薬効薬理」の項を参照すること」と記載し申請しているが、「臨床成績、2. 菌種別菌消失率」の項へ、「CLSI の Penicillin (oral penicillin V)より、PISP : 0.12-1µg/mL、PRSP : 2µg/mL である」を追加記載する予定である。

機構は、以下のように考える。上記申請者の回答を概ね了解するものの、現状においては、CLSI 旧基準と改訂 CLSI 基準の両者が医療現場において採用されている状況が想定されることから、効能・効果において「ペニシリン耐性肺炎球菌」と記載した場合に、「ペニシリン耐性」に対する解釈が施設毎に異なる可能性もある。したがって、臨床試験で検討された肺炎球菌の薬剤感受性を明確にするために、効能・効果に関連する使用上の注意の項においては、「肺炎球菌（ペニシリン G に対する MIC 4µg/mL）に対する本剤の有効性は確立されていない（CLSI 法）」との旨を記載し、本剤の耐性肺炎球菌に対する薬剤感受性について適切な情報提供を行うことが望ましい。

以上より、製造販売後に本剤に対する感受性に関する情報や有効性及び安全性に関しては引き続き情報収集を行い、医療現場に適切に情報提供する必要があると考えるものの、適応菌種を以下のとおりとすることが適切であると考えます。

< 適応菌種 >

トスフロキサシンに感性的肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 3) 他の適応菌種及び適応症の開発について

機構は、TFLX 錠が「効能・効果」として有する適応菌種及び適応症のうち、今回の申請適応菌種及び申請適応症以外の菌種及び疾患に対する本剤の開発予定について、また、本剤がそれら適応菌種及び適応症に用いられることを回避する方策について申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

本剤では、現在小児患者に使用されている薬剤に対して耐性化が進んでいる *S. pneumoniae* や *H. influenzae*、及びこれらの菌種が主な原因菌となる疾患のうち、関節障害等のベネフィットがリスクを上回ることが予想される肺炎と中耳炎の適応を申請した。本剤の他の適応を取得するに当たっても、ベネフィットがリスクを上回る菌種や疾患に限定すべきと考えており、製造販売後での安全性を確認した上で検討したいと考えている。

なお、本剤の適正使用を促進するために、医療現場に対して、本剤と TFLX 錠は適応菌種及び適応症が異なること、本剤の適応菌種及び適応症はベネフィットがリスクを上回るものを考慮したこと、本剤は、初めて国内で小児の肺炎及び中耳炎に対して使用可能となったフルオロキノロン系薬であり、その安全性は十分に確認されていないことなどを説明したいと考えている。

機構は、以下のとおり考える。上記の申請者の適正使用の方策については了承するものの、安全性の観点から効能・効果以外の適応症、適応菌種に対する不適切な使用の防止について注意喚起すべきである。また、今般申請された以外の効能・効果については、リスク・ベネフィットバランスを十分考慮した上で、必要に応じ、開発を検討していくことが望ましいと考える。

#### (5) 用法・用量について

機構は、1) 及び 2) に示す申請者の説明を踏まえて、用法・用量について検討した。

##### 1) 用法について

申請者は、本剤の用法の設定根拠について以下のように説明している。

TFLX錠の1日投与回数は2~3回であるが、本剤投与後の血漿中TFLX濃度推移の予測値は、申請適応菌種のMIC<sub>90</sub>を12時間以上にわたり上回ったため、安全性及び有効性の観点から成人で安全性が確認された血漿中薬物濃度範囲内で最大のAUC及びC<sub>max</sub>を確保することに加え、低感受性菌への対応や低年齢児への服用コンプライアンスも考慮してBIDとした。投与時期については、食後投与は空腹時投与に比べ血中濃度が高くなることが報告されている一方で(Chemotherapy 1988; 36: 158-80)、幼児は満腹時に薬の服用を嫌がる傾向があることから、食直前(食事直前)投与が望ましいと考えており、本剤の小児臨床試験では、食直前又は食後に服薬するよう指導を行った。したがって、用法・用量の使用上の注意において「本剤は、食直前又は食後に投与することが望ましい。」の記載を行う予定である。

##### 2) 用量について

申請者は、本剤の申請用量である1回4mg/kg及び1回6mg/kgの各用量の適切性について、有効性及び安全性の観点から以下のように説明している。

TFLX錠の承認用量は、成人通常量としては、1日300~450mg(TFLXとして204~306mg)を2~3回に分割して投与し、重症又は効果不十分な症例には600mg(TFLXとして408mg)を投与できていることになっている。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験を実施するにあたり、小児の投与量1回4mg/kgは、健康成人の投与量(TFLXとして1回200mg)を健康成人の体重を50kgとして体重換算した値であり、成人での承認用量内に収まり、有効性も期待できることから設定した。また、幼若犬では成犬に比べ血中薬物濃度が半分程度となる結果が得られていること(「3.(ii)薬物動態試験成績の概要」の項、参照)及び小児では体内水分量が成人

に比べて多いとの報告（小児科 2006; 47: 583-588）を基に、高用量 1 回 6mg/kg を設定した。

### 有効性の観点からの検討

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における投与量別有効率は、小児肺炎試験では 4mg/kg BID 群及び 6mg/kg BID 群ともに 100%（各々 30/30 例及び 18/18 例）であり、小児中耳炎試験では 4mg/kg BID 群で 97.7%（125/128 例）、6mg/kg BID 群で 94.1%（32/34 例）であった。

また、患者の背景別では、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験ともに年齢（1 歳、2 歳以上 5 歳以下、6 歳以上 11 歳以下、12 歳以上 15 歳以下）又は体重（10kg 未満、10kg 以上 20kg 未満、20kg 以上 30kg 未満、30kg 以上）に関係なく 89%以上の高い有効率を示し、小児肺炎試験で投与された入院患者 27 名の有効率は 100%（27/27 例）であった。

### 安全性の観点からの検討

投与量別の有害事象発現率は、4mg/kg BID 群及び 6mg/kg BID 群で各々 59.9%（103/172 例）及び 69.8%（44/63 例）、副作用発現率は、各々 22.1%（38/172 例）及び 38.1%（24/63 例）であり、6mg/kg BID 群の方が高値を示した（下表参照）。

用量群別の有害事象発現率

| 用量群          | 有害事象             |                    |                    | 副作用              |                   |                   |
|--------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|-------------------|-------------------|
|              | 小児肺炎試験           | 小児中耳炎試験            | 合計                 | 小児肺炎試験           | 小児中耳炎試験           | 合計                |
| 全体           | 71.4%<br>(45/63) | 59.3%<br>(102/172) | 62.6%<br>(147/235) | 44.4%<br>(28/63) | 19.8%<br>(34/172) | 26.4%<br>(62/235) |
| 4mg/kg BID 群 | 65.8%<br>(25/38) | 58.2%<br>(78/134)  | 59.9%<br>(103/172) | 36.8%<br>(14/38) | 17.9%<br>(24/134) | 22.1%<br>(38/172) |
| 6mg/kg BID 群 | 80.0%<br>(20/25) | 63.2%<br>(24/38)   | 69.8%<br>(44/63)   | 56.0%<br>(14/25) | 26.3%<br>(10/38)  | 38.1%<br>(24/63)  |

副作用の発現率はC<sub>max</sub>の上昇に伴い高くなった

以上より、小児の肺炎及び中耳炎に対する本剤 4mg/kg BID 投与又は 6mg/kg BID 投与の有効性及び安全性は確認できたと考え、通常の感染症に対しては 4mg/kg BID 投与で十分対応可能なことから通常量を「トスフロキサシンとして 1 日 8mg/kg（1 回 4mg/kg×2）」と設定した。

### 6mg/kg BID 投与が必要な症例について

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の PPK 解析からグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対する freeAUC/MIC のターゲット値（グラム陽性菌 30、グラム陰性菌 100）への到達確率を求めた（下表参照）。

MIC 別 freeAUC/MIC のターゲット値 (30、100) への到達確率

| free AUC/MIC | 用量群        | MIC (µg/mL) |      |      |      |
|--------------|------------|-------------|------|------|------|
|              |            | 0.06        | 0.12 | 0.25 | 0.5  |
| 30           | 4mg/kg BID | 100         | 99.5 | 71.7 | 14.2 |
|              | 6mg/kg BID | 100         | 100  | 94.7 | 44.9 |
| 100          | 4mg/kg BID | 87.1        | 28.4 | 0.8  | 0    |
|              | 6mg/kg BID | 98.7        | 65.5 | 8.8  | 0.2  |

以上の結果から、4mg/kg BID 投与では MIC が 0.12µg/mL 以下のグラム陽性菌及び MIC が 0.06µg/mL 以下のグラム陰性菌に、6mg/kg BID 投与が必要な症例は、MIC が 0.25µg/mL 以下のグラム陽性菌及び MIC が 0.06µg/mL 以下のグラム陰性菌が起炎菌となる症例と考えられる。今回実施した小児肺炎試験における有効率は、4mg/kg BID 群及び 6mg/kg BID 群ともに 100%であったが、著効率は 6mg/kg BID 群で 77.8%(14/18 例)であり、4mg/kg BID 群の 53.3% (16/30 例) より約 25%高かった。また、小児中耳炎試験における投与 3 日後の有効率では 4mg/kg BID 群及び 6mg/kg BID 群で各々 46.1% (59/128 例) 及び 55.9% (19/34 例) であり、6mg/kg BID 群の方が高かった。

#### 投与量の上限について

小児患者での本剤の薬物動態は、健康成人の薬物動態と類似しており、年齢による影響は大きくなかった。当初は、健康成人での TFLX としての上限量を超えないよう、「1 回 204mg、1 日 408mg を超えないこと」と、投与量の上限を設定して試験を実施したが、体重が 30kg 以上の小児では、血漿中 TFLX 濃度が高くなる例が散見されたため、30kg 以上の患者に対し、1 回用量の上限を 4mg/kg 投与では 120mg (4mg/kg×30kg)、6mg/kg 投与では 180mg (6mg/kg×30kg) に変更した。本試験の PPK 解析では  $C_{max}$  及び AUC は体重増加に伴い増加したが、1 回 4mg/kg 投与の患者では体重が「30kg 以上」の区分の  $C_{max}$  及び AUC は体重が「20kg 以上 30kg 未満」の区分とほぼ同じであったが、体重 30kg 以上では投与量の上限值を設けたため  $C_{max}$  及び AUC の上昇を防げたものと考えられた。なお、上限以上の投与量での安全性は確認していない。

機構は、以上 1) 用法について及び 2) 用量についての項における申請者の説明を踏まえて以下のとおり考える。本剤の投与量別の有効性について、実施された小児臨床試験の結果から 4mg/kg BID 及び 6mg/kg BID の両投与群ともに主要評価項目である臨床効果において高い有効率を示していること(「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 機構における審査の概略 > (2) 有効性について」の項、参照)から、本剤は 4mg/kg BID 投与においても十分な有効性を示すことを示唆している。なお、1 歳児及び体重 10kg 未満の小児患者の  $C_{max}$  及び AUC は、他の年齢区分・体重区分に比べて低値を示したものの(「4. (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬理学試験成績の概要、 < 機構における審査の概略 > (2) 用法・用量について」、参照)、1 歳児及び体重 10kg 未満の小児患者における有効率はそれ以外の年齢又は体重区分における有効率と大きく変わらないことを確認している。

安全性については、有害事象及び副作用の発現率が、いずれも 6mg/kg BID 投与時

の方が4mg/kg BID投与時よりも高いこと、薬物動態の観点から小児に対する6mg/kg BID投与時の血漿中薬物濃度は成人に対する既承認用法・用量での平均血漿中薬物濃度を上回っていること（「4(ii)臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項、参照）から、6mg/kg BID投与は成人においても十分な安全性が確認されていないことに留意すべきである。

したがって、本剤4mg/kg BID投与と6mg/kg BID投与で有効性が期待できるMIC rangeは1管差のみであること、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の結果から6mg/kg BID投与では、4mg/kg BID投与に比べて高い副作用発現率が認められていること、4mg/kg BID投与と6mg/kg BID投与における有効性には大きな差異は認められなかったことを勘案し、本剤の用量については4mg/kg BIDのみを設定することが適切であると判断した。また、投与量の上限については、小児臨床試験において、体重30kg以上の患者に本剤4mg/kgを投与した際の曝露量は、体重20kg以上30kg未満の区分の患者における曝露量とほぼ同様であったこと、設定された上限(1回180mg)以上の投与量での安全性が確認された症例は2例のみであることを踏まえると、投与量の上限は小児臨床試験で設定された1回120mg、1日240mgと設定することが適切であると判断した。なお、上限用量における投与経験は不足していることから、製造販売後にも引き続き情報収集を行う必要があると考える。(炭疽及びコレラについては、「4(iii)有効性及び安全性試験成績の概要<機構における審査の概略>(4)1)炭疽及びコレラの治療における本剤の臨床的位置付けについて」の項、参照)。

### 3) 投与期間について

臨床試験における本剤の投与回数について、申請者は以下のように説明している。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における投与量及び投与回数別の患者数は、下表のとおりである。1回4mg/kg投与及び1回6mg/kg投与ともに80%以上の患者は投与回数が10回以上であった。そのうち、10~14回投与された患者が最も多く、1回4mg/kg投与で47.7%(82/172例)、1回6mg/kg投与で44.4%(28/63例)であった。

投与量別、投与回数別の患者数

| 投与回数(回) |          | 全体  | 0~4     | 5~9     | 10~14     | 15~19    | 20~28    |
|---------|----------|-----|---------|---------|-----------|----------|----------|
| 患者数(例)  |          | 235 | 10(4.3) | 19(8.1) | 110(46.8) | 56(23.8) | 40(17.0) |
| 小児肺炎試験  | 1回4mg/kg | 38  | 0(0.0)  | 9(23.7) | 21(55.3)  | 6(15.8)  | 2(5.3)   |
|         | 1回6mg/kg | 25  | 2(8.0)  | 0(0.0)  | 11(44.0)  | 11(44.0) | 1(4.0)   |
| 小児中耳炎試験 | 1回4mg/kg | 134 | 4(3.0)  | 6(4.5)  | 61(45.5)  | 32(23.9) | 31(23.1) |
|         | 1回6mg/kg | 38  | 4(10.5) | 4(10.5) | 17(44.7)  | 7(18.4)  | 6(15.8)  |
| 全体      | 1回4mg/kg | 172 | 4(2.3)  | 15(8.7) | 82(47.7)  | 38(22.1) | 33(19.2) |
|         | 1回6mg/kg | 63  | 6(9.5)  | 4(6.3)  | 28(44.4)  | 18(28.6) | 7(11.1)  |

服薬状況が1回投与のみで半分以下の患者を投与回数0回とした。

( )は構成割合%

機構は、以下のとおり考える。本剤の投与回数について、全体の46.8%は10~14回(5~7日間投与)となっており、全体の17.0%は20~28回(10~14日間投与)とほぼ最大治療期間(14日まで)の投与であった。ただし、14日間以上の長期に及ぶ投与は

検討されていない。患者の状態（原因菌あるいは患者の免疫状態など）により感染を繰り返す症例が存在し、短期間ではあるが繰り返し投与される症例は予測されるため、関節障害に関する追跡調査と併せて本剤の投与状況とその有効性及び安全性についても情報収集を行うことが望ましいと考える。なお、耐性菌の発現等を防ぐためにも、漫然とした長期間投与がされないよう投与期間は最小限にとどめる旨を、添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項に記載し注意喚起する必要があると考える。

以上のような審査の結果、本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが適切であると判断した。

通常、小児に対してはトスフロキサシンとして 1 日 8mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。ただし、1 回 120mg、1 日 240mg を超えないこととする。

なお、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞の項にて、「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。」の旨の記載し、適正使用を推進することが適切と判断した。なお、申請用法・用量のうち、1 日 12mg/kg（6mg/kg BID）の用法・用量については、投与量増加にともなう副作用発現リスクが上昇する等、安全性上のリスクを上回る優れた有効性が期待できないため、承認しないことが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## （6）製造販売後の検討事項について

### 1）製造販売後調査について

申請者は、製造販売後調査について、以下のとおり検討内容について以下のとおり説明している。

使用成績調査として、使用実態下での有効性と有害事象の発現状況を確認する。重点調査項目としては、重要な特定されたりスクとして、関節障害及び悪心又は嘔吐を挙げ、本剤の関節に関連する有害事象の発現状況と、悪心又は嘔吐が中枢神経系に起因する有害事象か否かを確認することとした。なお、調査期間は 1 年、目標症例数は、安全性解析対象集団として合計 350 例〔幼児（1～6 歳）250 例、小児（7～15 歳）100 例〕とし、調査終了 1 年後にアンケート調査を実施し、歩行異常の発現の有無等の関節障害に関する状況について確認する予定である。

機構は、症例数の設定根拠及び調査期間についてさらに説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤は、小児の肺炎及び中耳炎を適応症とする国内初めてのフルオロキノロン系薬であり、安易な使用がなされる可能性が否定できない。しかしながら、フルオロキノロン系薬で懸念される関節障害について、早期に製造販売後の結果を纏めて医療現場

にフィードバックする必要があると考えること、小児臨床試験の結果から重要な特定されたリスクとして関節障害、悪心及び嘔吐が確認されており、製造販売後においては関節障害、悪心及び嘔吐を重点的に調査する必要があると考えたことから、これらの副作用の治験時の発現率 [嘔吐 4.3% (10/235 例)、関節障害 0.9% (2/235 例)、悪心 0.9% (2/235 例)] を大きく上回らないことを早期に確認する目的で、これら 3 つの副作用の中で頻度が低かった 0.9% を指標とすることとした。また、その他の副作用に関しても 0.9% を指標とし、0.9% 以上の頻度で発現した副作用を本剤の特定されたリスクとしてその重要性を検討していく予定である。なお、0.9% に満たない副作用であっても、TFLX 錠で認められていない副作用等が認められた場合には、その重要性を検討し、特定使用成績調査の実施を検討する予定である。以上を踏まえ、0.9% の副作用を 95% の確率で少なくとも 1 件以上検出できる例数は 325 例であり、再審査期間を 4 年と想定し収集可能な例数として目標症例数を 350 例とした。

調査期間については、製造販売後の有効性及び安全性の結果を早期に収集しフィードバックするため、調査は製造販売後速やかに開始する予定である。症例の収集は、調査開始から 1 年間で 350 例を登録する。また、最終症例 (350 例目) の投薬終了から 1 年後に全症例に対して一斉のアンケート調査を行い、歩行異常等の関節障害の有無を確認する予定である。期間を限定した一斉アンケートを行うことで、投薬 1~2 年後の関節障害における安全性を確認することができ、かつ早期に結果を得ることができると考えた。なお、結果は半年に 1 回中間集計を行い、医療現場へフィードバックする予定である。

機構は以下のとおり考える。本剤は小児の肺炎及び中耳炎を適応症とする国内初のフルオロキノロン系薬であることから、製造販売後の早期に本剤の有効性及び安全性情報を取得し、得られた情報を医療現場へフィードバックすることが重要である。なお、症例数について、申請者は小児臨床試験において認められた主な副作用の検出を目的として設定としているが、本剤で懸念される副作用は関節障害、悪心、嘔吐、下痢等が挙げられ、これら副作用について検出できることが望ましいと考えるが、その症例数については専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。さらに、これら調査項目の他に、以下の項目についても情報収集を行う必要があると判断した。

- ・ 本剤に対する感受性、有効性及び安全性に関する情報について
- ・ 感染を繰り返す反復例などについて、前治療薬の投与状況と本剤の有効性及び安全性について

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## ・ 資料適合性調査結果及び機構の判断

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、

その結果、特に問題はなく、提出された承認申請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機構は判断した。

## 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.2.1、5.3.5.2.2）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、提出された承認申請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機構は判断した。

### ・総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、本剤の小児における有効性及び安全性は確認できたと考える。本剤は、本邦においてフルオロキノロン系薬として初めて小児の肺炎及び中耳炎等の効能・効果を取得するものであり、従来、注射剤でなければ治療が困難であった症例が経口薬による治療を受けられる可能性がある。ただし、本剤の使用に際しては、海外で承認されている他のフルオロキノロン系薬と同様に小児の関節障害をはじめとした同系統薬の安全性上のリスクを十分に考慮した上で、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限定し、本剤の必要性を判断してから用いるべきである。また、開発段階での臨床試験における小児への投与例数は限られていることから、本剤の安全性及び有効性については引き続き情報収集を行い、併せて適正使用に関する注意喚起及を行う必要があると考える。

なお、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。

- ・ 本剤の有効性及び安全性について
- ・ 本剤の効能・効果について
- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討内容について

## 審査報告(2)

平成 21 年 8 月 18 日

### ・申請品目

[ 販 売 名 ]           オゼックス細粒小児用 15%  
[ 一 般 名 ]           トスフロキサシントシル酸塩水和物  
[ 申 請 者 ]           富山化学工業株式会社  
[ 申請年月日 ]       平成 20 年 10 月 20 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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付 20達第8号)の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、実施された本剤の臨床試験は非盲検非対照試験ではあったものの、成人の承認用量のうち1回最大用量に相当する300mg(「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算。なお、TFLX換算では1回204mgに相当する。)投与と小児の1回4mg/kg(TFLX換算)投与における曝露量は同程度であることから、PK/PDを考慮した上でも成人同様に有効性が期待できると考えられること、また、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験のいずれの試験においても主要評価項目とされた臨床効果について、一定の有効性が得られたことから、小児における中耳炎及び肺炎に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。

専門委員からは、小児臨床試験に組み入れられた症例について、治験薬投与前に他剤が投与されなかった症例が多く、臨床現場で本剤が必要とされる他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例の組み入れが少なかったのではないかという懸念はあるものの、本邦においては小児を対象とした臨床試験の実施が困難である現状を踏まえると今回実施された本剤の小児臨床試験の結果を踏まえて有効性は確認できるとした機構の判断は理解できるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、小児臨床試験に組み入れられた症例のうち、治験薬投与前の抗菌薬投与前の割合は小児肺炎試験37.5%(18/48例)、小児中耳炎試験35.8%(58/162例)ではあったが、これら症例における臨床効果(有効率)は小児肺炎試験100%(18/18例)、小児中耳炎試験96.6%(56/58例)と高く、治験薬投与前の抗菌薬投与前の無い症例における臨床効果と同様の傾向であることを確認した。

以上、本剤の有効性は確認できたとする機構の判断は専門委員から支持された。

また、専門委員より、本剤投与時の1歳児におけるTFLXの血漿中濃度が低い点について、有効性に影響するのではないかと懸念があるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、製造販売後には1歳児及び2歳以上の小児における本剤の有効性の相違について検討する必要があると考え、申請者に指示したところ、申請者は了解した。

## (2) 安全性について

### 1) 安全性全般について

機構は、提出された臨床試験の結果を基に本剤の安全性について評価を行った結果、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で認められた有害事象はいずれも忍容可能であると考えられるものの、嘔吐については、以下の点を踏まえると、本剤により嘔吐が誘発されている可能性も否定できないことから注意が必要であり、製造販売後に引き続き情報収集を行う必要があると判断した。

重度症例は認められなかったものの成人にて実施された過去の臨床試験成績に比べると高い頻度で認められたこと

用量依存的に発現頻度が高くなる傾向が認められたこと

上記の機構の判断は、専門委員より支持され、嘔吐については本剤により誘発されている可能性が否定できないことから、製造販売後には発現機序の観点からも検討を行うなど、引き続き注意する必要があるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、製造販売後には嘔吐について検討する必要があると考え、申請者に指示したところ、申請者は了解した。

### 2) 関節障害のリスクについて

機構は、関節障害のリスクについて以下のとおり考える。他のフルオロキノロン系薬では、小児における関節毒性が、非臨床試験及び海外臨床試験において認められている。一方、本剤では、他のフルオロキノロン系薬のような比較臨床試験は実施されておらず、本剤の投与症例数は限られていることを踏まえると、今後本剤の使用により関節障害が発現する可能性は否定できない。したがって、小児に対する本剤の使用に際しては、関節毒性のリスクを医師が十分に認識した上で、症例毎にリスクとベネフィットを十分に検討すべきであり、患者及びその家族に対しても、関節障害のリスクについて適切に情報提供されるべきである。なお、製造販売後には、本剤投与後の長期的な観察を行い、関節症状に関する安全性情報を引き続き積極的に収集していく必要がある。

専門委員からは、本剤は本邦のみで市販されることもあり、製造販売後には関節障害について引き続き情報収集することが必要であるとの意見が出され、上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

### (3) 効能・効果について

#### 1) 適応症について

機構は、本剤の適応症として、本剤の有効性及び安全性に関する審査を踏まえ、「肺炎、中耳炎」とすることが適切であると判断した。

ただし、他のフルオロキノロン系薬では小児使用において関節障害が報告されていること、本剤は PRSP に効果が期待できる数少ない薬剤であり、耐性菌の発現を極力抑制し臨床現場において有効な抗菌薬として長く使用できるようにすべきであることから、本剤は、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用し、かつ関節障害が発現するおそれがあることから、リスクとベネフィットを考慮すべきと判断した。

なお、コレラ、炭疽については、成人における TFLX 錠と同様にその有効性が期待できると判断し、治療上の有益性が危険性を上回ると医師が判断する場合にのみ投与することとし本剤を承認しても差し支えないと判断した。

専門委員からは、小児臨床試験には、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例が必ずしも組み入れられていないものの（「審査報告(2)」.(1)有効性について」の項、参照）本剤の使用にあたってはリスクとベネフィットを考慮する必要があること、及び本剤の適正使用について周知・徹底すべきであり、また治療ガイドラインなどの整備も必要であるとの意見が出され、上記機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、本剤の適正使用を推進するために医療現場に適切な情報提供を実施するよう申請者に指示したところ、申請者は適正使用に係る資料を作成して情報提供を行うこと及び関連学会と協力して対応する旨を回答した。

#### 2) 適応菌種について

本剤においては、小児感染症において問題となっている PRSP に対する本剤の有効性を評価することを目的の一つとして、臨床試験が実施された。機構は、PRSP については、臨床試験において菌消失率が低値を示したものの存続菌は常在菌であった可能性もあること、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験における臨床効果では高い有効性が得られていること、薬理試験において TFLX の PISP 及び PRSP に対する抗菌活性は PSSP と同様であったことから、その有効性は期待できると考えた。したがって、PISP 及び PRSP を含む *S. pneumoniae* を適応菌種として差し支えないと判断した。

また、TFLX 錠（オゼックス錠）では *S. pneumoniae* は適応菌種である一方、「ペニシリン耐性肺炎球菌」は適応菌種として明記されていないが、同一有効成分を含有する異なる製剤間で *S. pneumoniae* における耐性菌の記載が異なることは望ましくないこと、高齢者においても PRSP による感染症が増加しつつあるとの報告があることから、TFLX 錠についても PK/PD の観点から評価を行った上で「ペニシリン耐性肺炎球菌」の記載追加を行うことが適切であると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

「ペニシリン耐性肺炎球菌」に対する薬剤感受性の CLSI 基準について、機構は、現状においては、CLSI 旧基準と改訂 CLSI 基準の両者が医療現場において採用されている状況が想定されることから、効能・効果において「ペニシリン耐性肺炎球菌」と記載した場合に、「ペニシリン耐性」に対する解釈が施設毎に異なり、医療現場に混乱を招くことを懸念した。現時点では、日本の医療現場において「ペニシリン耐性肺炎球菌」の基準を明示することは難しいと考えられるため、機構は、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、臨床試験で検討された肺炎球菌のペニシリン G に対する薬剤感受性の範囲を明確にすることが適切であると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より支持され、効能・効果を以下のとおりとするとともに、効能・効果に関連する使用上の注意において、本剤は他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に使用し、かつ関節障害が発現するおそれがあることから、リスクとベネフィットを考慮すべきとの旨を注意喚起すること、臨床試験で検討された肺炎球菌の薬剤感受性の範囲を明確にすることを申請者に指示した。

**【効能・効果】**

< 適応菌種 >

トスフロキサシンに感性的肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌

< 適応症 >

肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽

また、TFLX 錠についても PK/PD の観点から評価を行った上で「ペニシリン耐性肺炎球菌」の追加を行うことを申請者に指示したところ、申請者は了解した。

#### (4) 用法・用量について

機構は、4mg/kg BID 投与と 6mg/kg BID 投与で有効性が期待できる MIC range は 1 管差のみであること、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の結果から 6mg/kg BID 投与群において、より高い副作用発現率が認められていること、小児に対する 6mg/kg BID 投与時の血漿中薬物濃度は成人における用法・用量での平均血漿中薬物濃度を上回っており、6mg/kg 投与時に得られる曝露量は成人においても十分な安全性が確認されていないこと、

4mg/kg BID 投与群と 6mg/kg BID 投与群の有効性に大きな差異は認められなかったことから、本剤の用量については 4mg/kg BID のみを設定することが適切であると判断した。

また、機構は、試験中に投与量の上限が変更されたものの、体重 30kg 以上の患者に本剤 1 回 120mg、1 日 240mg を投与した際の曝露量は、体重 20kg 以上 30kg 未満の区分の患者に 4mg/kg BID 投与したときの曝露量とほぼ同様であったこと、設定された上限以上の投与量での安全性が確認されていないことを踏まえると、投与量の上限は小児臨床試験で設定された 1 回 120mg、1 日 240mg とすることが適切であると判断した。なお、上限用量における投与経験は不足していることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。機構は、申請製剤から市販予定製剤

への切り替え（「(6) その他、1) 本剤の有効成分含量表示について」の項、参照）も踏まえて、用法・用量を「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算として以下のとおりとすることを申請者に指示した。

**【用法・用量】**

通常、小児に対してはトスフロキサシントシル酸塩水和物として1日12mg/kg（トスフロキサシンとして8.2mg/kg）を2回に分けて経口投与する。ただし、1回180mg、1日360mg（トスフロキサシンとして1回122.4mg、1日244.8mg）を超えないこととする。

**(5) 製造販売後の検討内容について**

申請者は、使用実態下での有効性と有害事象の発現状況を確認することを目的として、調査期間1年、目標症例数は、安全性解析対象集団として合計350例〔幼児（1～6歳）250例、小児（7～15歳）100例〕とした使用成績調査を実施することを計画している。なお、調査終了1年後にアンケート調査を実施し、歩行異常の発現の有無等の関節障害に関する状況について確認する予定であるとされている。

機構は、本剤は小児の肺炎及び中耳炎を適応症とする国内初のフルオロキノロン系薬であることから、製造販売後の早期に本剤の有効性及び安全性情報を取得し、得られた情報を医療現場へフィードバックすることが重要であると考え。なお、症例数については、申請者は小児臨床試験において認められた主な副作用として悪心、嘔吐、下痢を挙げており、これら副作用について一定の精度で検出できることを目的に設定しているが、これら調査項目の他に、以下の項目についても情報収集を行う必要があると判断した。

- ・ 本剤に対する感受性、有効性及び安全性に関する情報について
- ・ 感染を繰り返す反復例などについて、前治療薬の投与状況と本剤の有効性及び安全性について
- ・ 上限用量を投与した患者における有効性及び安全性に関する情報について

上記の機構の意見は、専門委員より支持され、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえて、以上の調査項目に加えて、1歳児及び2歳以上の小児における本剤の有効性の相違、及び嘔吐についても情報収集を行うことを申請者に指示したところ、申請者は、了解するとともに以下のように回答した。

製造販売後調査として、使用成績調査及び特定使用成績調査（感受性調査）を計画する。使用成績調査については、本剤の繰り返し投与例も含めて700例の症例を集積し、調査にあたっては、患者背景、本剤の投薬量、有効性、安全性（重点調査項目を含む）に加え、前治療抗菌薬や細菌学的検査結果等を併せて調査する。特定使用成績調査（感受性調査）については、PRSPやBLNAR等の耐性菌を含めて収集し本剤の感受性を確認する。

機構は、上記回答を了承した。

**(6) その他**

## 1) 本剤の有効成分含量表示について

本剤の有効成分含量について「トスフロキサシン」換算での含量表示がなされている。一方、既承認の TFLX 錠では「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算での含量表示がなされている。

機構は、同一の有効成分を含有する異なる製剤間の含量表示は統一すべきと考え対応を求めたところ、申請者は換算含量の調整を行い 15%製剤へ変更する旨回答した。機構は、有効成分含量を 15%とした製剤を市販予定製剤とするとの申請者の対応は臨床的な観点から受け入れ可能と判断した。

上記の機構の判断は、専門委員より支持された。

申請者は、新たに 15%製剤（「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算として）を市販予定製剤として開発し、申請製剤（10%製剤：「トスフロキサシン」換算として）との同等性に関して溶出試験及び安定性試験（両製剤間の相対比較試験）の結果が提出された。

機構は、提出された結果に基づき、両製剤は同等であると判断した。なお、市販予定製剤の 3 ロットについて申請製剤と同様の試験条件で加速試験及び長期保存試験を実施中である。

## ・総合評価

機構は、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、本剤の有効性及び安全性は確認できたことから、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。本剤は、本邦においてフルオロキノロン系薬として初めて小児の中耳炎及び肺炎等の効能・効果を取得するものであり、従来、注射剤でなければ治療が困難であった症例についても経口剤による治療の選択肢を提供するものである。ただし、本剤の使用に際しては、他のフルオロキノロン系薬で認められている小児の関節毒性をはじめとした安全性上のリスクを十分に考慮した上で、他の経口抗菌薬による治療効果が期待できない症例に、本剤の必要性を判断してから用いるべきである。また、小児への投与症例数は限られていることから、本剤の安全性については、引き続き情報収集を行い、併せて適正使用に関する注意喚起を行う必要があると考える。

なお、再審査期間は 4 年とすることが適切であると判断する。

### [ 効能・効果 ]

#### < 適応菌種 >

トスフロキサシンに感性的肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌

#### < 適応症 >

肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽

### [ 用法・用量 ]

通常、小児に対してはトスフロキサシントシル酸塩水和物として 1 日 12mg/kg (トスフロキサシンとして 8.2mg/kg) を 2 回に分けて経口投与する。ただし、1 回 180mg、1 日 360mg (トスフロキサシンとして 1 回 122.4mg、1 日 244.8mg) を超えないこととする。

#### ・審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正によっても、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)<br>該当箇所  | 現行                                       | 訂正後   |
|--|--|---|
| 3.(i) 薬理試験成績の概要(1)1)<br>Mutant prevention concentration<br>(MPC)、11 頁、接種菌量 | 約 $1.14 \sim 1.26 \times 10^{11}$ CFU/mL | 約 $1.14 \sim 1.26 \times 10^{10}$ CFU/plate |