

衛研発第 2227 号

平成 14 年 2 月 19 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

[販 売 名] バクシダール錠 200mg、バクシダール錠 100 mg、小児用バクシダール 50 mg

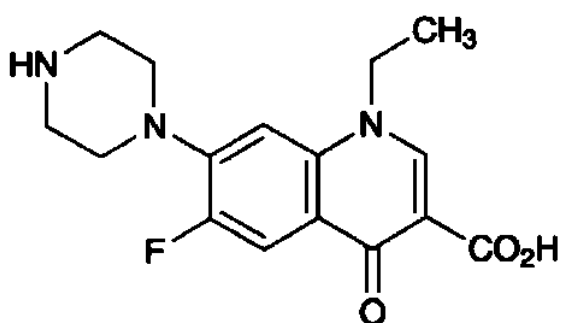
[一 般 名] ノルフロキサシン

[申 請 者] 杏林製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 11 月 5 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品

[化学構造式]



分子式 : C₁₆H₁₈FN₃O₃

分子量 : 319.33

[化 学 名] 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazin-1-yl)quinoline-3-carboxylic acid

[特 記 事 項] テロ対策に伴う迅速審査品目

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 2 月 19 日作成

- [販 売 名] バクシダール錠 200 mg、バクシダール錠 100 mg、小児用バクシダール 50 mg
[一 般 名] ノルフロキサシン
[申 請 者] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 11 月 5 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
[審査結果]

- (1) 抗菌力及び体内動態の検討からは炭疽及び野兔病に対する有効性は期待できる。
(2) 安全性について、すでに承認されている用量の範囲内であることから、大きな問題はないと考える。
(3) 炭疽及び野兔病は国内においては発症症例が著しく少ない疾患であり、国内において有効性・安全性を確認するための臨床試験を実施する事は不可能であると考えられる。

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

- [効能・効果] (下線部：今回追加)

< バクシダール錠 200 mg、同錠 100 mg >

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、淋菌、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、コレラ菌、腸炎ビブリオ、緑膿菌、インフルエンザ菌、野兔病菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・ 咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎
- ・ 毛のう(包)炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、よう、伝染性膿痂疹、蜂巣炎、皮下膿瘍、感染性粉瘤
- ・ 胆のう炎、胆管炎
- ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎
- ・ 炭疽
- ・ 野兔病

< 小児用バクシダール 50 mg >

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、野兔病菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・ 咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎

- ・ 伝染性膿痂疹、皮下膿瘍
- ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス
- ・ 炭疽
- ・ 野兔病

[用法・用量]

< バクシダール錠 200 mg、同錠 100 mg >

ノルフロキサシンとして、通常成人 1 回 100 ~ 200mg を 1 日 3 ~ 4 回経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして 1 回 400mg を 1 日 3 回、14 日間経口投与する。

< 小児用バクシダール 50 mg >

本剤は他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する。

ノルフロキサシンとして、通常 1 日体重 1kg 当たり 6 ~ 12mg を 3 回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

また、投与期間はできるだけ短期間（原則として 7 日以内）にとどめること。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして 1 日体重 1kg 当たり 15 ~ 18mg を 3 回に分けて、14 日間経口投与する。

審査報告(1)

平成 14 年 2 月 19 日

1. 申請品目

[販 売 名] バクシダール錠 200 mg、バクシダール錠 100 mg、小児用バクシダール
50 mg

[一 般 名] ノルフロキサシン

[申 請 者] 杏林製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 11 月 5 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[申請時効能・効果] (下線部：今回追加)

<バクシダール錠 200 mg、同錠 100 mg>

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、淋菌、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、コレラ菌、腸炎ピブリオ、緑膿菌、インフルエンザ菌、野兔病菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・ 咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎
- ・ 毛のう(包)炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、よう、伝染性膿痂疹、蜂巣炎、皮下膿瘍、感染性粉瘤
- ・ 胆のう炎、胆管炎
- ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎

・ 炭疽

・ 野兔病

<小児用バクシダール 50 mg>

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、野兔病菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

- ・ 咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎
- ・ 伝染性膿痂疹、皮下膿瘍
- ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス

・ 炭疽

・ 野兔病

[申請時用法・用量] <バクシダール錠 200 mg、同錠 100 mg>

ノルフロキサシンとして、通常成人 1 回 100～200mg を 1 日 3～4 回経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1回400mgを1日3回、14日間経口投与する。

<小児用バクシダール 50 mg>

本剤は他の抗菌剤が無効と判断される症例に対してのみ投与する。

ノルフロキサシンとして、通常1日体重1kg当たり6~12mgを3回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

また、投与期間はできるだけ短期間(原則として7日以内)にとどめること。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1日体重1kg当たり15~18mgを3回に分けて、14日間経口投与する。

[特記事項] テロ対策に伴う迅速審査品目

2. 審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ノルフロキサシンは杏林製薬株式会社により合成、開発されたニューキノロン系抗菌薬である。本邦では昭和59年承認され、100mg錠、200mg錠が販売されている。平成元年には点眼液、平成3年には小児用製剤として50mg錠が承認されている。また、平成13年には腸チフス、パラチフスの効能・効果、用法・用量が追加承認されている。

今回の申請は、平成13年9月に米国で起こった同時多発テロリズムに関連し、「『米国の同時多発テロ』を契機とする国内におけるテロ事件発生に関する対応について(平成13年10月4日科発第438号等)」及び、厚生労働省医薬局審査管理課からの炭疽等に対する本薬の追加効能取得の可能性についての照会を受け、申請者が検討を行った結果、炭疽、野兔病に対し、有効性が期待できるとして申請されたものである。

本申請に際し、臨床試験などは実施されておらず、既存の文献報告等が申請資料として提出されている。

本薬は世界130カ国で承認されている(平成13年11月現在)。

ホ. 薬理作用に関する資料

1) 炭疽菌 *B.anthraxis* について

本薬の *B.anthraxis* に対する薬理作用に関する資料としては、2報の文献が提出されている。

西野らは、本薬の *in vitro* における抗菌力について ciprofloxacin、enoxacin、ofloxacin、norfloxacin、pipemidic acid と比較した結果について報告をしており、この検討の中で *B.anthraxis* についても測定を行っている(Chemotherapy 38(S-2):55-74, 1990)。日本化学療法学会寒天平板希釈法によるMIC測定の結果、本薬 0.20µg/mL、ciprofloxacin 0.05 µg/mL、enoxacin 0.39µg/mL、ofloxacin 0.10 µg/mL、pipemidic acid 6.25 µg/mL であることが報告されている。

また、Doganay らは、1981~1988年に同一地域において分離された22株の *B.anthraxis* の27種類の抗菌薬に対する感受性について測定を行っている(Scand J Infect Dis 23: 333-335, 1991)。この報告では、本薬については検討がなされていないが、この報告中で検討されている ofloxacin、

ciprofloxacin の MIC が西野らの報告と同様であることから、本薬もこの 22 株について 0.20 µg/mL 程度の MIC を示すであろうと申請者は推測している。

2) 野兎病菌 *F.tularensis* について

本薬の *F.tularensis* に対する薬理作用に関する資料としては、2 報の文献が提出されているが、2 つの論文の著者が一部重複していることから、検討されている菌株についても重複している可能性が否定できない。

Syrjala らは、フィンランドの National Veterinary Institute と National Public Health Institute において分離された 10 株の *F.tularensis* について norfloxacin、ofloxacin、ciprofloxacin、pefloxacin の 4 つのキノロン系抗菌薬に対する感受性を測定している (J Clin Microbiol Infect Dis 10:68-70, 1991)。10 株の *F.tularensis* のうち、3 株は患者由来、7 株は死亡した野ウサギ由来の分離株とされている。抗菌力の測定は、最小殺菌濃度 (MBC) を指標として検討されている。各分離株 10^5 cfu と 10 ~ 0.005 µg/mL の各薬剤を血液培養液中で混合し、1 ~ 24 時間培養し、この培養液をチョコレート寒天培地で培養することにより MBC が測定された。本薬、ofloxacin、ciprofloxacin、pefloxacin の MBC_{90} (MBC range) は、各々 0.60 µg/mL (0.01 ~ 0.60 µg/mL)、5.00 µg/mL (0.02 ~ 5.00 µg/mL)、0.30 µg/mL (0.01 ~ 0.30 µg/mL)、0.04 µg/mL (0.005 ~ 5.00 µg/mL) であったとされている。

Ikaheimo らは、ヒト由来株 20 株と死亡した動物由来株 18 株 (野ウサギ由来 : 16 株、ジャコウネズミ : 2 株) の計 38 株について、2%ヘモグロビン含有 Bacto cycteine heart 寒天培地を用いた Etest 法により 18 種類の抗菌薬に対する感受性測定を実施している (J Antimicrob Chemother 46:287-290, 2000)。この報告においては、本薬の感受性は測定されていないが、ciprofloxacin の感受性について測定がなされており、その MIC_{90} は 0.016 µg/mL、MIC range は 0.008 ~ 0.023 µg/mL であったとされている。

申請者は、Syrjala らの報告において、本薬が ciprofloxacin の 2 倍の MBC 値を示していることを根拠に、Ikaheimo らの検討に用いられた分離株に対しても、ciprofloxacin に対する MIC 値の 2 倍程度の値が得られるものと推察している。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料としては、初回申請時の資料が提出されている。参考としてその概略を以下に記載する。

本薬 100mg (n=10) 及び 200mg (n=75) を健康成人及び患者に単回投与した際の最高血中濃度 (C_{max}) は各々 0.52 ± 0.05 µg/mL、 0.86 ± 0.05 µg/mL であったとされている。

健康成人に本薬 1 回 200mg を 1 日 3 回 7 日間反復経口投与した際の血中動態について検討した結果が提出されている。初回、2 回、10 回、22 回服用 2 時間後の平均血漿中濃度は 0.78、0.91、0.85、1.05 µg/mL であり、服用回数の増加により増加する傾向にあるものの有意な変化は見られなかったと述べられている。

分布に関する資料としては、肝、胆嚢壁、喀痰、乳汁、臍帯血清、羊水、新生児血液への移行に関する資料が提出されている。

胆石症患者 11 名に本薬 200mg を単回経口投与し、2 ~ 2.5 時間後の肝組織中濃度、胆嚢壁内濃度について検討されている。肝組織内濃度は 2 例について検討されており、各々 1.66 µg/g、3.4 µg/g であった。胆嚢壁内濃度は 11 例について検討されており、うち 1 例では検出されておらず、残り

10 例は 0.48 ~ 2.22 $\mu\text{g/g}$ であった。

喀痰中濃度については、200mg 単回服用時及び 200mg 反復投与時について検討されている。本薬 1 回 200mg 単回投与による検討は慢性呼吸器疾患患者 6 例（慢性気道感染症 4 例、慢性気管支炎 2 例）を対象に実施され、慢性気道感染症患者 4 例のうち、1 例については投与 1 時間後 0.16 $\mu\text{g/mL}$ 、投与 2 時間後 < 0.1 $\mu\text{g/mL}$ であったが、他の 3 例については検出限界以下であり、慢性気管支炎の 2 例については投与 3 ~ 4 時間後まで喀痰中濃度は漸増し、各々ピーク濃度 0.56 $\mu\text{g/mL}$ 、0.97 $\mu\text{g/mL}$ であったとされている（Chemotherapy 29(S-4):220-34, 359-369, 1981）。また、反復投与の検討は慢性細気管支炎患者、慢性肺気腫患者各 1 例に実施されている。各々の患者に本薬 200mg を 1 日 3 回連続経口投与した際の喀痰中濃度について測定が行われている。なお、喀痰の採取ポイントは定められておらず、喀出された全ての喀痰について本薬濃度の測定が行われている。慢性細気管支炎患者に 6 日間、慢性肺気腫患者に 9 日間の投与がなされ、喀痰中ピーク濃度は慢性細気管支炎患者では 0.37 $\mu\text{g/mL}$ （投与 5 日目）、慢性肺気腫患者では 0.32 $\mu\text{g/mL}$ （投与 3 日目）であった。各症例とも、1 日のうち第 3 回服用後に喀痰中濃度が高くなる傾向を示したが、同時刻の喀痰内濃度において最大 0.25 $\mu\text{g/mL}$ の差が認められていることから、病巣における本薬移行濃度も異なることが示唆されたとされている（Chemotherapy 29(S-4):370-379, 1981）。

授乳婦 4 例に本薬 200mg を単回経口投与した際、投与 1 ~ 6 時間の間に乳汁中に本薬は検出されなかったとされている。また、本薬 200mg 経口投与時の臍帯血清中濃度は母体血清中濃度の 1/2 以下であり、羊水中濃度は母体血清濃度以下であったとされている。

新生児血中濃度の検討として、本薬を服用した母体から新生児への本薬の移行が検討されている。3 例の妊婦に本薬 200mg を投与し、投与後 1 時間 45 分 ~ 3 時間 10 分の間に分娩された新生児 3 例について、分娩後 3、6、9、12、24 時間の新生児血中濃度が測定されたが、いずれのポイントにおいても本薬は検出されなかったとされている。

その他、ヒトにおいて、耳漏、口蓋扁桃、上顎への分布について検討されている。

また、ラットにおける検討として、50mg/kg 経口投与時の各組織内濃度が呈示されている。Tmax である投与 0.25 時間後における各組織内濃度は、血漿 2.4 \pm 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 、肺 2.3 \pm 0.3 $\mu\text{g/g}$ 、肝臓 19.9 \pm 1.0 $\mu\text{g/g}$ 、脾臓 7.3 \pm 0.9 $\mu\text{g/g}$ 、組織内濃度 / 血漿中濃度の比は、1.0、8.3、3.0 であった。皮膚、肺においては、投与 0.5 時間後における濃度は、各々 0.43 \pm 0.09 $\mu\text{g/g}$ 、0.7 \pm 0.2 $\mu\text{g/g}$ であることが示されている。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

【有効性】

1) 炭疽について

炭疽に対する臨床成績は提出されていない。

申請者は、承認時申請資料及び 1 回目効能追加申請時概要（昭和 63 年承認分）より、炭疽の初期感染病巣となる皮膚、腸管及び呼吸器の感染症における本薬の臨床効果、呼吸器感染症の主な起炎菌である肺炎球菌とヘモフィルス属の細菌学的効果、これらの菌種の MIC₉₀ を提示し、炭疽に対する本薬の有効性を推察している。すなわち、皮膚、腸管、呼吸器を初期感染病巣とする感染症において、高い臨床効果、細菌学的効果が得られていること、呼吸器感染症の主たる起炎菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌の MIC₉₀ が各々 25 $\mu\text{g/mL}$ 、0.10 $\mu\text{g/mL}$ であることから、MIC 0.20 $\mu\text{g/mL}$ 程度を示す炭疽菌についても効果が期待されることを述べている。

2) 野兎病について

野兎病に対する本薬の臨床成績としては、海外で潰瘍腺型患者に使用された 1 例が報告されている(Syrjala,H., et.al, J. Clin. Microbiol. Dis. 10, 68-70, 1991)。本薬 400mg、1 日 2 回の投与により、投与開始前 39 前後であった発熱が、投与開始 24 時間以内に解熱し、1 週間以内に職場復帰が可能となり、6 ヶ月間に再発は見られなかったとされている。

野兎病は経皮感染後、リンパ節に増殖する潰瘍腺型と、潰瘍を形成しない腺型、腸チフス型に分類され、菌が肺に達すれば、肺炎も起こりうるとされている。このことから、申請者は本薬の野兎病に対する有効性は、野兎病菌の本薬に対する推定感受性と同様な感受性を有する他菌種により引き起こされる浅在性皮膚疾患、腸管感染症、呼吸器感染症に対する臨床効果から推測できると延べ、以下のデータを呈示している。

リンパ管(節)炎を含む浅在性化膿性疾患については、ブドウ球菌属、シュードモナス属による感染症例において 5/5 例の有効性が認められていることから、これらの菌種の MIC(3.13 μ g/mL)と本薬の MIC(推定 MIC 0.05 μ g/mL)を比較し、本薬は腺型野兎病に対して有効性を示す可能性が高いと推察している。

【安全性】

炭疽では、長期にわたる投与が行われることから、本薬の長期投与時の安全性について申請者に見解を求めた。

申請者は毒性試験、使用成績調査結果より以下の回答をした。

ラット 6 ヶ月経口投与試験(125、250、500mg/kg/day)及びイヌ 13 ヶ月経口投与試験(25、50、100、200mg/kg/day)が実施され、最大無作用量は、ラット 6 ヶ月経口投与試験では 500mg/kg/day、イヌ 13 ヶ月経口投与試験では 100mg/kg/day であり、臨床一日最大投与量(200mg \times 4 回:800mg/body(60kg)/day 13mg/kg/day)と比較し、十分な安全域(ラット:約 38 倍、イヌ:約 7.7 倍)が確保されていると考えられるとされている。

バクシダール錠 100mg、同 200mg の使用成績調査における使用期間と副作用発現率について解析し、使用期間の増加と副作用発現率に関連は認められなかったが、肝臓・胆道系障害については投与 16 日目以降に発現しているものがその約 4 割を占めており、他の副作用と比較して高い傾向があることから長期投与時には注意が必要であると報告している。また、60 日を超えて投与された症例は 454 例収集されたが、61 日以降に副作用が発現した症例はなかったとされている。

炭疽、野兎病に対する本薬の臨床成績は提出されていないが、*in vitro* における感受性試験結果や、ADME データより、これらの疾患の病巣において本薬がこれらの疾患の原因となる *B.anthraxis*、*F.tularensis* の発育を阻止すると推測された。しかし、実際の臨床成績はないこと、検討されている菌株数が少ないこと、検討例数は少ないが喀痰中濃度についてはばらつきが大きく十分な濃度が検出されていない症例もあることから、その投与に際しては、感受性試験を行い、投与中は臨床経過を慎重に観察し、効果不十分の場合には他剤への変更を考慮するなど十分な注意が必要と考えられる。

安全性については、炭疽、野兎病に対する本薬の効能追加申請は、1 日用量については既存の効能・効果と同様であり、既承認の効能・効果等に対し使用された市販後調査のデータについて検

討を行うことで審査可能であると判断した。市販後調査の結果において、安全性について問題となる結果は得られておらず、また、長期投与における安全性についても特段の問題点は抽出されていないことから、リスクとベネフィットを考慮した上で、炭疽、野兔病に対し、本薬を投与することは安全性上、特段の問題はないと審査センターは判断した。

また、本薬は本邦で唯一小児に適応を有する薬剤であるが、炭疽への投与は長期に及ぶことが予測されることから、小児に対する長期投与の安全性について申請者に考えを求めた。

小児用バクシダール錠 50mg の使用成績調査において 3383 例が収集され、27 例 37 件の副作用が報告されている。主な副作用は発疹等の皮膚・皮膚附属器障害、下痢などの消化管障害、AST・ALT 上昇等の肝臓・胆管系障害であり重篤な副作用はなかった。5 歳未満の幼児に対しては 324 例に投与され、4 例に副作用が認められており、1 歳未満の症例に対しては 7 例に投与され、副作用は認められていない。また、バクシダール錠 100mg、同 200mg の使用成績調査においては、15 歳以下への投与症例は 189 例収集され、1 例に軽度の発疹・掻痒の副作用が認められている。副作用自発報告においては、小児の症例は 44 例 63 件が報告されており、主な副作用は皮膚・皮膚附属器障害、一般全身症状、中枢・末梢神経障害であり、44 例中 13 例が重篤とされている。重篤とされた副作用は、スティーブンス・ジョンソン症候群（1 件）、多形滲出性紅斑（2 件）、蕁麻疹・発疹（5 件）など皮膚・皮膚付属器障害が 8 例 8 件、アナフィラキシー様反応（2 件）、発熱（2 件）などの一般的全身障害が 4 例 4 件、嘔気、腹痛、出血性大腸炎、メレナ（各 1 件）などの消化管障害が 3 例 4 件、痙攣、眩暈各 1 例 1 件、異常興奮 1 例 1 件、肝障害 1 例 1 件などであった。痙攣の 1 例を除く 13 例はいずれも軽快または回復したとされている。

非臨床試験においては、幼若イヌを対象とした 99 日間経口投与試験（200mg/kg/day、腸チフス・パラチフスを除く小児用量の 16.7 倍、腸チフス・パラチフスの小児用量の 11.1 倍）においては、1 週間投与でも関節障害が認められている。

小児における副作用はいずれも投与 15 日目までに発現しており、15 日を超えて投与された 99 例（うち 16 例が 60 日間を超えて投与）については副作用は認められていないが、バクシダール錠 100mg、同 200mg の使用成績調査結果を受け、長期投与時には肝臓・胆道系副作用の発現について注意する必要があるとされている。

以上の情報より、小児に対する安全性について、審査センターは以下のように考えた。

炭疽、野兔病の小児に対する本薬投与経験は報告されていないが、既承認の効能・効果を対象として実施された使用成績調査結果等により推測可能であると判断した。使用成績調査においては大きな問題点は見受けられていないものの、自発報告においては重篤とされた副作用が 13 件認められていること、炭疽においては投与期間が長期に及ぶことが想定されるが、幼若イヌ毒性試験において臨床用量の 11～16 倍量にて 1 週間程度で関節障害が観察されていることから、リスクとベネフィットを考慮した上で、ベネフィットがリスクを上回ると判断された場合に限り投与すべきである。

また、これまで本薬は妊婦に対して投与禁忌とされて来たが、野兔病、炭疽においてはその疾患の重篤性から本薬の投与も考慮されるべきであると考えられることから、本薬の妊婦に対する安全性について申請者の考えを求めた。

これに対し、申請者より以下の回答が得られた。

生殖試験としては、マウス妊娠前・妊娠初期投与試験、マウス、ラット（経口 125、250、500mg/kg/day）及びウサギ（経口 25、50、100mg/kg/day）における器官形成期投与試験、マウス周産期・授乳期投与試験（経口 125、250、500mg/kg/day）が実施され、いずれの試験においても本薬に起因した親の生殖能力、胎仔、新生仔への影響、催奇形性は認められていない。各動物における最大無作用量はマウス、ラットでは 500mg/kg/day、ウサギでは 100mg/kg/day と考えられ、臨床一日最大投与量（200mg×4回：800mg/body(60kg)/day 13mg/kg/day）と比較しても、十分な安全域（マウス、ラット：約 38 倍、ウサギ：約 7.7 倍）を確保しているとされている。

バクシダール錠の使用成績調査において、妊産婦への投与のうち新生児のフォローまで調査できた症例は 11 例であり、これらの症例において母体及び新生児への影響はなかったとされている。なお、11 例の 1 日投与量は 300～600mg、投与期間は 3～14 日間であったとされている。

以上のデータからは、本薬の妊産婦への投与を否定するような情報は得られていないが、炭疽・野兎病とも妊産婦における有効性に関する情報はないこと、炭疽においては投与期間が長期に及ぶこと、などの理由から、リスクとベネフィットを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると主治医が判断する場合のみ投与することを条件に本薬を投与しても差し支えないと判断した。

3．審査センターとしての総合評価

今回申請された炭疽及び野兎病は本邦においては発症症例が著しく少ない疾患であり、国内において有効性・安全性を確認するための臨床試験を実施する事は不可能であると考えられる。しかし、これらの疾患は重篤であり、発症後早い時期の治療が重要であると判断される。本薬の抗菌力、体内動態からは炭疽、野兎病に対する有効性は期待できること、野兎病を効能・効果に有する薬剤はないこと、既に炭疽の効能・効果を有する薬剤はいくつか存在するが、テロ発生時にはそれらを入手できない事態の発生も想定されることから、有効性・安全性が期待できる薬剤を承認することは意義があると考えられる。よって、炭疽及び野兎病を追加承認して差し支えないと審査センターは判断した。