

衛研発第 2213 号

平成 14 年 2 月 15 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

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

記

[販 売 名] オゼックス錠 75、同錠 150
トスキサシン錠 75、同錠 150

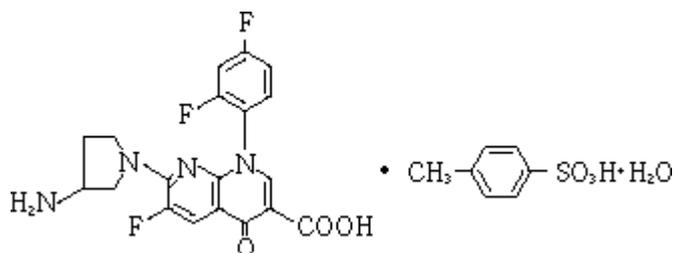
[一 般 名] トシル酸トスフロキサシン

[申 請 者] 富山化学工業株式会社
ダイナボット株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 11 月 2 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
平成 13 年 11 月 6 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品

[化学構造式]



分子式 : $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$

分子量 : 594.56

[化 学 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] テロ対策に伴う迅速審査品目

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 2 月 15 日作成

- [販 売 名] オゼックス錠 75、同錠 150
トスキサシン錠 75、同錠 150
- [一 般 名] トシル酸トスフロキサシン
- [申 請 者] 富山化学工業株式会社
ダイナボット株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 11 月 2 日（製造承認事項一部変更承認申請）
平成 13 年 11 月 6 日（製造承認事項一部変更承認申請）
- [審査結果] (1) 抗菌力及び体内動態の検討からは炭疽、コレラ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、コレラ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）
ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、ブランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、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、プロビデンシア属、コレラ菌、緑膿菌、シュードモナス・セパシア、キサントモナス・マルトフィリア、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、クラミジア・トラコマティスのうち本剤感性菌による下記感染症
- ・ 毛囊炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍
 - ・ 乳腺炎、骨髄炎、化膿性関節炎、外傷・手術創等の表在性二次感染
 - ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
 - ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎
 - ・ 胆のう炎、胆管炎
 - ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、コレラ、腸チフス、パラチフス
 - ・ 子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎

- ・ 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎
- ・ 外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
- ・ 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
- ・ 炭疽

[用法・用量] 通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日300～450mg(トスフロキサシンとして204～306mg)を2～3回に分割して経口投与する。

- ・ 骨髄炎、化膿性関節炎の場合

通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日450mg(トスフロキサシンとして306mg)を3回に分割して経口投与する。

- ・ 腸チフス、パラチフスの場合

通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日600mg(トスフロキサシンとして408mg)を4回に分割して14日間経口投与する。

なお、腸チフス、パラチフスを除く症例においては、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例にはトシル酸トスフロキサシンとして1日600mg(トスフロキサシンとして408mg)を経口投与する。

審査報告(1)

平成 14 年 2 月 15 日

1. 申請品目

- [販 売 名] オゼックス錠 75、同錠 150
トスキサシン錠 75、同錠 150
- [一 般 名] トシル酸トスフロキサシン
- [申 請 者] 富山化学工業株式会社
ダイナボット株式会社
- [申請年月日] 平成 13 年 11 月 2 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
平成 13 年 11 月 6 日 (製造承認事項一部変更承認申請)
- [申請時効能・効果] (下線部：今回追加)
ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、肺炎球菌、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、ブランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、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、プロビデンシア属、コレラ菌、緑膿菌、シュードモナス・セパシア、キサントモナス・マルトフィリア、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、クラミジア・トラコマティスのうち本剤感性菌による下記感染症
- ・ 毛嚢炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性ざ瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍
 - ・ 乳腺炎、骨髄炎、化膿性関節炎、外傷・手術創等の表在性二次感染
 - ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
 - ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎
 - ・ 胆のう炎、胆管炎
 - ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、コレラ、腸チフス、パラチフス
 - ・ 子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎
 - ・ 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、瞼板腺炎
 - ・ 外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
 - ・ 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
 - ・ 炭疽症
- [申請時用法・用量] 通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 300～450mg (トスフロキサシンとして 204～306mg) を 2～3 回に分割して経口投与する。
- ・ 骨髄炎、化膿性関節炎の場合

通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 450mg(トスフロキサシンとして 306mg) を 3 回に分割して経口投与する。

・腸チフス、パラチフスの場合

通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 600mg(トスフロキサシンとして 408mg) を 4 回に分割して 14 日間経口投与する。
なお、腸チフス、パラチフスを除く症例においては、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例にはトシル酸トスフロキサシンとして 1 日 600mg(トスフロキサシンとして 408mg) を経口投与する。

[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

トシル酸トスフロキサシンは富山化学工業株式会社及びダイナボット株式会社により共同開発されたピリドンカルボン酸系の合成抗菌剤である。本邦では 75mg 錠、150mg 錠について、平成 2 年 1 月に細菌性肺炎、慢性気道感染症、浅在性化膿性疾患、化膿性中耳炎、複雑性尿路感染症、子宮内感染、子宮附属器炎、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍、歯周組織炎、顎炎等、平成 6 年 3 月に非淋菌性尿道炎、整形外科領域感染症、平成 12 年 8 月に腸チフス、パラチフスについて承認を取得している。

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、コレラ等に対する追加効能取得の可能性についての照会を受け、申請者らが検討を行った結果、炭疽、コレラに対し、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。

本薬は平成 2 年に本邦で承認されて以来、韓国、フィリピンの計 3 カ国で承認されている(平成 13 年 10 月現在)。

ホ . 薬理作用に関する資料

1) コレラ菌 *V.cholerae* について

本薬の *V.cholerae* に対する薬理作用に関する資料としては、4 報の文献が提出されている。

入交らは、感染性腸炎に対するニューキノロン剤の有効性の確認を目的に、平成 5 年 6 月から平成 6 年 11 月までに全国 15 医療機関において感染性腸炎患者または保菌者より分離された臨床分離株について検討を行っている。*V.cholerae* については、9 株が分離され、日本化学療法学会寒天平板希釈法により MIC 測定を行った結果、MIC range は 0.006 ~ 0.05 g/mL であり、MIC₅₀、MIC₉₀ は各々 0.006 g/mL、0.05 g/mL であることが示されている(感染症学雑誌 70(7):727-745, 1996)。

Yamamoto らは、*V.cholerae* 01 及び同 0139 に対する抗菌薬の感受性をサーベイすることを目的

に 1960 年から 1994 年までの間に東南アジア等より分離された臨床分離株について日本化学療法学会寒天平板希釈法に準じ、感受性測定を行った結果について報告している (Antimicrobial Agents and Chemoterapy 39(1):241-244, 1995)。39 種類の抗菌剤に対する *V.cholerae* 01 173 株、*V.cholerae* 0139 221 株の感受性が測定されている。*V.cholerae* 0139 に対するニューキノロン系薬の MIC はいずれも 0.06 g/mL であることが示され、また、*V.cholerae* 01 に対しても優れた抗菌力が認められたと報告されている。

Bryan らは、世界各地の腸炎患者から分離された臨床分離株に対する本薬を含む数種のニューキノロン系薬の感受性測定結果について報告している (Antimicrobial Agents and Chemoterapy 34(2):368-370, 1990)。感受性試験結果は、*Vivrio* 属 (non-serogroup 01 *V.cholerae* 5 株、*V.cholerae* 01 5 株、*V.parohaemoliticus* 10 株、計 20 株) に対する値として MIC range、MIC₅₀、MIC₉₀ のいずれもが 0.015 g/mL であることが示されている。

福山らにより平成 5 年 9 月から平成 7 年 6 月の間に全国の指定都市伝染病院を中心とした 16 の国公立病院において感染性腸炎および保菌者より分離された *V.cholerae* に対する本薬の感受性試験の結果について報告されている (感染症学雑誌 70(1):51-59, 1996)。しかし、福山らは前出の入交らの論文の共同発表者であり、期間が入交らの報告と重複していることから、審査センターは、評価菌数の多い、入交らの報告について評価を行い、本論文については評価を行わないこととした。

以上より、本薬は *V.cholerae* に対し、抗菌活性を有すると審査センターは判断した。

2) 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、norfloxacin、ofloxacin と比較した結果について報告をしている (Chemotherapy 36(S-9):68-88, 1988)。この検討の中で *B.anthraxis* についても測定を行っており、日本化学療法学会寒天平板希釈法に接種菌量 10⁶cfu/mL の際の MIC は、本薬 0.012 g/mL、CPFX 0.05 g/mL、NFLX 0.2 g/mL、OFLX 0.2 g/mL、接種菌量 10⁸cfu/mL の際は、本薬 0.05 g/mL、CPFX 0.10 g/mL、NFLX 0.78 g/mL、OFLX 0.39 g/mL であることが報告されている。

また、Barry らは、本薬他 6 種類のニューキノロン系抗菌薬の抗菌力の比較結果について報告している (Journal of Antimicrobial Chemotherapy 23:527-535, 1989)。Bacillus 属 10 株に対し、本薬については MIC range 0.03~0.12、MIC₅₀ 0.03、MIC₉₀ 0.06、CPFX については MIC range 0.06~0.5 g/mL、MIC₅₀ 0.12 g/mL、MIC₉₀ 0.25 g/mL、difloxacin については MIC range 0.12~0.5 g/mL、MIC₅₀ 0.25 g/mL、MIC₉₀ 0.5 g/mL、temafloxacin、OFLX については MIC range 0.12~0.5 g/mL、MIC₅₀ 0.25 g/mL、MIC₉₀ 0.5 g/mL、fleroxacin については MIC range 0.25~1.0 g/mL、MIC₅₀ 0.5 g/mL、MIC₉₀ 0.5 g/mL、enoxacin については MIC range 0.25~1.0 g/mL、MIC₅₀ 0.5 g/mL、MIC₉₀ 1.0 g/mL という結果が示されている。菌種など菌株の詳細については呈示されていない。

本薬の *B.anthraxis* に対する薬理作用に関する情報は以上であり、*B.anthraxis* に対する本薬の有効性を確認するために十分であるとは言い難いと審査センターは考えている。

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、9報の報告等が提出されている。

本薬 150mg、300mg を日本人健康成人男子に食後単回投与した際の最高血中濃度（C_{max}）は各々 0.54 g/mL、1.06 g/mL であり、AUC は各々 4.95 g・hr/mL、8.97 g・hr/mL であった。

健康成人男子に本薬 450mg / 日分 3、7 日間食後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。投与第 1 日目に比べ投与第 4 日目の血中濃度推移は上昇傾向を示したが、投与第 4 日目と投与第 7 日目では同様な推移を示したとされている。投与第 7 日目におけるピーク値は 0.72 ± 0.06 g/mL、トラフ値は 0.34 ± 0.05 g/mL であり、蓄積性は認められていない。

分布に関する検討としては、ヒトに本薬 150mg 単回経口投与した際の種々組織内濃度について検討がなされている。喀痰、扁桃組織、胆嚢組織、胆管胆汁における C_{max} は各々 1.13 g/mL、1.08 g/g、2.8 g/g、4.47 g/mL、であった。また、150mg 単回経口投与時の皮膚組織内濃度は検出限界以下～1.6 g/g であるが、7 日間投与後 135 分で 2.50 g/g（対血清比 3.13）、10 日間投与後 225 分で 1.43 g/g（対血清比 1.59）と血清中濃度に比べ、皮膚組織内濃度の方が高いことが示されている。（化学療法の領域 6(8):1694-1705, 1990）

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

臨床成績に関する資料として、国内でコレラに対して本薬を処方された 2 例のケースレポートが申請資料に添付されている。炭疽に対し、本薬が投与された症例は平成 13 年 12 月 3 日現在、報告されていない。

【有効性】

2 歳男性に第 5 病日より第 8 病日までの 4 日間 1 回 150mg を 1 日 4 回投与し、著明改善した症例が報告されている。

また、2 歳女性に第 5 病日より 1 回 150mg を 1 日 3 回投与し、改善した症例が報告されている。

【安全性】

1) 承認時までの臨床試験

承認時までの臨床試験全解析対象症例 4424 例中 143 例（3.2%）に 173 件の副作用が認められ、その主なものは、下痢 20 件（0.5%）、胃部不快感 19 件（0.4%）、発疹 15 件（0.3%）であった。また、1 日投与量別にみた副作用発現頻度は、150mg 投与 327 例中 14 例（4.3%）、225mg 投与 95 例中 1 例（1.1%）、300mg 投与 951 例中 25 例（2.6%）、450mg 投与 2,506 例中 80 例（3.2%）、600mg 投与 298 例中 13 例（4.4%）、900mg 投与 34 例中 1 例（2.9%）であった。

2) 市販後調査

市販後調査においては、全解析対象症例 25,129 例中 192 例（0.8%）に 227 件の副作用が報告され、その主なものは胃部不快感 26 件（0.1%）、発疹 20 件（0.1%）、下痢 17 件（0.1%）であり、承認までの臨床試験と同様の傾向であった。市販後調査における 1 日投与量別の解析は投与量の区分が異なるため、品目ごとに呈示されている。オゼックス錠では、150mg 投与 58 例中 7 例（12.1%）、300mg 投与 1,334 例中 5 例（0.4%）、450mg 投与 10,913 例中 61 例（0.6%）、600mg 投与 520 例中 8

例(1.5%)、600mg 投与 31 例中 0 例であった。トスキサシン錠では、150mg 投与 23 例中 1 例(4.3%)、150mg ~ < 300mg 投与 89 例中 1 例(1.1%)、300mg ~ 450mg 投与 11,847 例中 87 例(0.7%)、450mg < ~ 600mg 投与 271 例中 3 例(1.1%)、600mg < 投与 25 例中 2 例(8.0%)であった。

投与期間別副作用発現率については 1~13 日、14~29 日、30~59 日、60 日以上の区分に分けた検討がなされており、1 日投与量 300mg では各々 0.7% (20/2,757 例) 0.3% (2/775 例) 0% (0/169 例) 0% (0/76 例) 1 日投与量 450mg では各々 0.6% (108/18,538 例) 0.6% (25/4,211 例) 0.1% (1/811 例) 0% (0/408 例) 1 日投与量 600mg では各々 1.2% (8/688 例) 0.5% (1/209 例) 0% (0/54 例) 0% (0/30 例) であった。各用量とも副作用発現は投与初期に多く発現していることが示されており、60 日以上投与においては副作用発現症例はなく、30 日以上投与症例では 450mg 投与の 1 例に肝機能障害が発現している。7 歳の女性の褥瘡に対し、piperacillin 投与により副作用(副作用名不明)が発現したために本薬が投与されている。本薬投与開始時には既に軽度の肝機能障害及び血液障害が存在していたが、本薬投与開始 54 日目に肝機能障害の悪化が始まり、投与開始 124 日目まで悪化が認められたが、障害の程度は軽度であると主治医により判断されたことから本薬の投与は 158 日間継続された。投与終了 80 日後の時点では、肝機能が正常化していないことが報告されているが、それ以降の情報は提出されていない。本症例を踏まえ、申請者は肝機能障害等の特殊背景を有する患者では、投与期間の延長により副作用を発現する場合もあるため、注意を喚起するよう、臨床検査値の異常変動などの発現に注意するよう添付文書中に記載を行っている。

以上の情報より、審査センターは本薬の安全性について下記のように考えた。

コレラ、炭疽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・効果と同様であることから、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い、承認時の安全性を否定する結果は得られていないことから、安全性上、特段の問題はないと判断した。しかし、炭疽においては、炭疽菌芽胞吸入による炭疽発症予防など長期に及ぶ投与が推測されることから、長期投与における本薬の安全性が問題となる。再審査時までの市販後調査において、1 日用量 300mg、450mg、600mg の症例の合計として、30 日以上投与症例 1034 例、60 日以上投与症例 514 例について安全性の検討がなされたが、長期投与による副作用発現率の上昇や固有の副作用の発現は検出されておらず、長期投与についても特段の問題はないものと判断した。

また、本薬はこれまで妊婦、小児は投与禁忌とされて来たが、コレラ、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場合もあると考えられることから、本薬の妊婦、小児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。

- ・ ラットを用いた毒性試験において Seg. 及び Seg. 試験の胎児・出生児観察において 13 肋骨短小及び骨化遅延が認められているが、脛骨変形は骨の発育過程における一時的な変化であり、成長後の骨格及び歩行状態に異常を認めず、成長後に回復する変化であったこと。
- ・ ウサギ Seg. 試験において低用量から母体死亡及び流産数増加が認められているが、抗菌剤のウサギに対する毒性は腸内細菌叢への影響と関連して強く現れることが知られており、他のニューキノロン系抗菌剤でも認められていること。

- ・ 国内の市販後調査において妊婦への使用経験（投与時の妊娠週数 0～38 週）が 20 例報告されているが、妊婦に対する副作用は認められていない。
- ・ 新生児については 20 児中 16 児の体重及び Apgar Score が確認され、1 例において右副耳が報告されているが、担当医師により本薬との因果関係は否定されている。
- ・ 幼若イヌに本薬を 50mg/kg/day 又は 500mg/kg/day、1 日 1 回 14 日間投与したところ、50mg/kg/day 投与では 4 例中 1 例に、500mg/kg/day 投与では 4 例中 3 例に関節障害が観察されている。50mg/kg 投与における AUC (49 g·hr/mL) は成人 300mg 単回投与 (6mg/kg/day) における曝露量 (AUC 8.1 g·hr/mL) より大きいことが示されている。
- ・ 市販後調査において 299 例の小児への投与 (8 ヶ月～15 歳) が報告され、軽度の下痢 1 例、両上眼瞼腫脹及び発赤 1 例の計 2 例が報告されている。関節痛や関節炎などの関節毒性については報告されていない。

以上のデータからは、本薬の小児、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・コレラとも小児・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コレラは本邦においては発症症例が著しく少ない疾患であり、国内において有効性・安全性を確認するための臨床試験を実施する事は不可能であると考えられる。また、これらの疾患は重篤であり、発症後早い時期の治療が重要であると判断される。

以下の理由により本薬の効能としてコレラ及び炭疽を追加承認して差し支えないと判断した。即ち、コレラに関しては本薬の抗菌力、体内動態から有効性は期待できる。また、既にコレラの効能・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本薬を承認することは意義があると考えられる。一方、炭疽に対しては薬理試験は十分とはいえないが、炭疽菌につい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薬を承認する意義があると考えられる。