

衛研発第 2215 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] 点滴静注用ミノマイシン、ミノマイシン錠 50mg、ミノマイシン錠 100mg、ミノマイシンカプセル 50mg、ミノマイシンカプセル 100mg、ミノマイシン顆粒

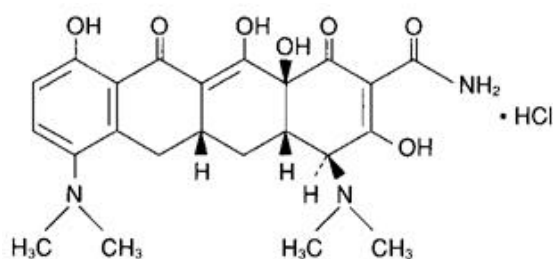
[一般名] 塩酸ミノサイクリン

[申請者] 日本ワイスレダリー株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 11 月 16 日 (製造、輸入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 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_7 \cdot \text{HCl}$

分子量 : 493.94

[化学名] (4*S*,4*aS*,5*aR*,12*aS*)-4,7-Bis(dimethylamino)-1,4,4*a*,5,5*a*,6,11,12*a*-octahydro-3,10,12,12*a*-tetrahydroxy-1,11-dioxonaphthacene-2-carboxamide monohydrochloride

[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 ] 点滴静注用ミノマイシン、ミノマイシン錠 50mg、ミノマイシン錠 100mg、ミノマイシンカプセル 50mg、ミノマイシンカプセル 100mg、ミノマイシン顆粒

[ 一 般 名 ] 塩酸ミノサイクリン

[ 申 請 者 ] 日本ワイスレダリー株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 13 年 11 月 16 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)

<点滴静注用ミノマイシン>

有効菌種

- ・ アシネトバクター、シュードモナス・セパシア、シュードモナス・マルトフィリア、シュードモナス・フルオレッセンス、フラボバクテリウム、クラミジア属、リケッチア属、炭疽菌
- ・ 他の抗生剤に耐性で本剤に感性の次の菌種  
黄色ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌、モラー・アクセンフェルド菌、インフルエンザ菌

適応症

敗血症、菌血症

せつ、蜂か織炎、膿瘍、扁桃炎

気管支炎、気管支拡張症の感染時、肺炎、原発性非定型肺炎、オウム病

腹膜炎

腎盂腎炎、膀胱炎

恙虫病

炭疽

<ミノマイシン錠 50mg、ミノマイシン錠 100mg、ミノマイシンカプセル 50mg、ミノマイシンカプセル 100mg>

ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、淋菌、赤痢菌属、大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、プロテウス属、緑膿菌、梅毒トレポネーマ、クラミジア属、リケッチア属、炭疽菌のうちミノサイクリン感性菌による下記

## 感染症

敗血症、菌血症

浅在性化膿性疾患

毛のう炎、膿皮症、せつ、せつ腫症、癰、蜂か織炎、汗腺炎、ざ瘡、粉瘤、乳頭状皮膚炎、ひょう疽、爪郭炎、膿瘍、鶏眼二次感染、扁桃炎、扁桃周囲炎、咽喉頭炎、涙のう炎、眼瞼縁炎、麦粒腫、歯齦炎、歯冠周囲炎、歯性上顎洞炎、感染上顎のう胞、歯根膜炎、外耳炎、外陰炎、膣炎、創傷感染、術後感染

深在性化膿性疾患

乳腺炎、リンパ管（節）炎、顎下腺炎、骨髄炎、骨炎

急慢性気管支炎、喘息様気管支炎、気管支拡張症、気管支肺炎、肺炎、細菌性肺炎、異型肺炎、オウム病、肺化膿症

赤痢、腸炎、感染型食中毒、胆管炎、胆のう炎

腹膜炎

腎盂腎炎、腎盂炎、腎盂膀胱炎、尿道炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、子宮内感染、淋疾

中耳炎、副鼻腔炎、耳下腺炎

梅毒

恙虫病

炭疽

<ミノマイシン顆粒>

ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、クラミジア属、リケッチア属、炭疽菌のうちミノサイクリン感性菌による下記感染症

敗血症

浅在性化膿性疾患

せつ、膿痂疹、蜂か織炎、膿瘍、扁桃炎、咽喉頭炎、上気道炎、涙のう炎、麦粒腫、眼瞼縁炎、口内炎、歯根膜炎、歯周炎

深在性化膿性疾患

リンパ管（節）炎、骨炎、骨周囲炎

気管支炎、喘息様気管支炎、気管支肺炎、肺炎、異型肺炎、オウム病

猩紅熱

中耳炎、副鼻腔炎、耳下腺炎

恙虫病

炭疽

[ 用法・用量 ] <点滴静注用ミノマイシン>

点滴静脈内注射は、経口投与不能の患者及び救急の場合に行い、経口投与が可能になれば経口用剤に切り替える。

通常成人には、初回塩酸ミノサイクリン 100～200mg（力価）以後 12 時間ないし 24 時間ごとに 100mg（力価）を補液に溶かし、30 分～2 時間かけて点滴

静脈内注射する。

<ミノマイシン錠 50mg、ミノマイシン錠 100mg、ミノマイシンカプセル 50mg、  
ミノマイシンカプセル 100mg>

通常成人は初回投与量をミノサイクリンとして、100～200mg（力価）とし、以後 12 時間ごとあるいは 24 時間ごとにミノサイクリンとして 100mg（力価）を経口投与する。

なお、患者の年齢、体重、症状などに応じて適宜増減する。

<ミノマイシン顆粒>

通常、小児には体重 1kg あたり、本剤 0.1～0.2g〔塩酸ミノサイクリンとして 2～4mg（力価）〕を 1 日量として、12 あるいは 24 時間ごとに粉末のまま経口投与する。なお、患者の年齢、症状などに応じて適宜増減する。

本剤は、用時水を加えてシロップ状にして用いることもできる。

## 審査報告(1)

平成 14 年 2 月 15 日

### 1. 申請品目

[ 販 売 名 ] 点滴静注用ミノマイシン、ミノマイシン錠 50mg、ミノマイシン錠 100mg、  
ミノマイシンカプセル 50mg、ミノマイシンカプセル 100mg、ミノマイシン  
顆粒

[ 一 般 名 ] 塩酸ミノサイクリン

[ 申 請 者 ] 日本ワイスレダリー株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 13 年 11 月 16 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 )  
< 点滴静注用ミノマイシン >

#### 有効菌種

- 1) アシネトバクター、シュードモナス・セパシア、シュードモナス・マルトフィリア、シュードモナス・フルオレッセンス、フラボバクテリウム、リケッチア属、クラミジア属
- 2) 他の抗生剤に耐性で本剤に感性的の次の菌種  
黄色ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌、肺炎球菌、大腸菌、クレブシエラ、エンテロバクター、緑膿菌、モラー・アクセンフェルド菌、インフルエンザ菌、炭疽菌

#### 適応症

敗血症、菌血症

せつ、蜂か織炎、膿瘍、扁桃炎

気管支炎、気管支拡張症の感染時、肺炎、原発性非定型肺炎、オウム病

恙虫病

腹膜炎

腎盂腎炎、膀胱炎

#### 炭疽

< ミノマイシン錠 50mg、ミノマイシン錠 100mg、ミノマイシンカプセル 50mg、ミノマイシンカプセル 100mg >

ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、淋菌、赤痢菌属、大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、プロテウス属、緑膿菌、梅毒トレポネーマ、リケッチア属、クラミジア属、炭疽菌のうちミノサイクリン感性菌による下記感染症

敗血症、菌血症

浅在性化膿性疾患

毛のう炎、膿皮症、せつ、せつ腫症、癰、蜂か織炎、汗腺炎、ざ瘡、粉瘤、乳頭状皮膚炎、ひょう疽、爪郭炎、膿瘍、鶏眼二次感染、扁桃炎、扁桃周囲炎、咽喉頭炎、涙のう炎、眼瞼縁炎、麦粒腫、歯齦炎、

歯冠周囲炎、歯性上顎洞炎、感染上顎のう胞、歯根膜炎、外耳炎、外陰炎、膣炎、創傷感染、術後感染

深在性化膿性疾患

乳腺炎、リンパ管（節）炎、顎下腺炎、骨髓炎、骨炎

急慢性気管支炎、喘息様気管支炎、気管支拡張症、気管支肺炎、肺炎、細菌性肺炎、異型肺炎、オウム病、肺化膿症

赤痢、腸炎、感染型食中毒、胆管炎、胆のう炎

腹膜炎

腎盂腎炎、腎盂炎、腎盂膀胱炎、尿道炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、子宮内感染、淋疾

中耳炎、副鼻腔炎、耳下腺炎

梅毒

恙虫病

炭疽

<ミノマイシン顆粒>

ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、大腸菌、シトロバクター、クレブシエラ、エンテロバクター、リケッチア属、クラミジア属、炭疽菌のうちミノサイクリン感性菌による下記感染症

敗血症

浅在性化膿性疾患

せつ、膿痂疹、蜂か織炎、膿瘍、扁桃炎、咽喉頭炎、上気道炎、涙のう炎、麦粒腫、眼瞼縁炎、口内炎、歯根膜炎、歯周炎

深在性化膿性疾患

リンパ管（節）炎、骨炎、骨周囲炎

気管支炎、喘息様気管支炎、気管支肺炎、肺炎、異型肺炎、オウム病

恙虫病

猩紅熱

中耳炎、副鼻腔炎、耳下腺炎

炭疽

[ 申請時用法・用量 ] <点滴静注用ミノマイシン>

点滴静脈内注射は、経口投与不能の患者及び救急の場合に行い、経口投与が可能になれば経口用剤に切り替える。

通常成人には、初回塩酸ミノサイクリン 100～200mg（力価）、以後 12 時間ないし 24 時間ごとに 100mg（力価）を補液に溶かして点滴静脈内注射する。

〔注射液調整法〕

本剤 1 バイアル（塩酸ミノサイクリン 100mg（力価））に注射用蒸留水（日局）5ml を加えて溶解する。

注射前にこの溶液を 100ml ないし 500ml の 5%ブドウ糖液（日局）、生理食塩液（日局）、リンゲル液（日局）、果糖注射液（日局）、15%マ

ンニトール液、アミノ酸注射液等の補液のいずれかで希釈する。調整した注射液は 4 時間以内に使用し終えること。

〔注射方法〕

本剤の点滴静脈内注射の速度は、1 分間に 20ml をこえないようにする。

<ミノマイシン錠 50mg、ミノマイシン錠 100mg、ミノマイシンカプセル 50mg、ミノマイシンカプセル 100mg>

通常成人は初回投与量をミノサイクリンとして、100～200mg（力価）とし、以後 12 時間ごとあるいは 24 時間ごとにミノサイクリンとして 100mg（力価）を経口投与する。

なお、患者の年齢、体重、症状などに応じて適宜増減する。

<ミノマイシン顆粒>

通常、小児には体重 1kg あたり、本剤 0.1～0.2g〔塩酸ミノサイクリンとして 2～4mg（力価）〕を 1 日量として、12 あるいは 24 時間ごとに粉末のまま経口投与する。なお、患者の年齢、症状などに応じて適宜増減する。

本剤は、用時水を加えてシロップ状にして用いることもできる。

〔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

本薬は、1961 年に米国レダリー研究所において合成された抗生物質であり、ドキシサイクリンとともに、第二世代のテトラサイクリン（TC）系抗生物質に分類されている。本薬の特徴としては、グラム陽性菌に対し強い抗菌作用を有すること、第一世代の TC 系抗生物質に比べ、殺菌作用が強いこと、有効血中濃度の維持時間が長いこと、髄液中、胆汁中移行がよいこと、組織移行が良好で組織内濃度は TC の数倍に達すること等が挙げられ、世界各国において使用されている。

本邦では、1971 年に 100mg カプセル製剤が承認されたのをはじめに、顆粒製剤、点滴静注用製剤、50mg カプセル製剤、50mg および 100mg 錠剤と計 6 種の製剤が承認、販売されている。

米国において、2001 年 9 月 11 日に発生した同時多発テロ事件を契機に急激に炭疽菌感染者が出現しており、細菌を用いた生物兵器テロの拡大が危惧されている。これに対し国内では、厚生労働省より「『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）が通知され、その中の「感染症に関する危機管理の対応について」により感染症の発生情報について正確な把握・分析の再確認及び異常な動向の早期把握の徹底がなされた。また、2001 年 10 月 16 日には日本感染症学会より厚生労働省健康危機管理担当課宛に炭疽の抗菌薬治療等に関して「炭疽に関する意見書」が提出された。このような状況をふまえ、生物兵器テロに使用される可能性のある炭疽菌等に対する治療薬について、厚生労働省医薬局審査管理課より関係企業に文献調査及び効能追加申請の依頼がなされた。

本申請は、その依頼に応じて炭疽の効能追加について申請がなされたものである。

炭疽は極めてまれな疾患であるため、ヒトにおいて臨床試験を実施することは困難であること



から、医薬品医療機器審査センター(審査センター)では、本薬の薬物動態や炭疽菌に対する in vitro 抗菌力等の資料をもとに用法・用量の妥当性を検討し、総説論文や米国のガイドライン等の結果も踏まえて有効性に関する評価を行い、併せて国内におけるこれまでの市販後調査結果等から本薬の安全性の評価を行うこととした。

炭疽は、グラム陽性芽胞形成桿菌の炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) によって引き起こされる急性細菌性感染症であり、人畜共通感染症である。国内では家畜の法定伝染病に指定されており、ヒトでは「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」において四類感染症に指定されている。病型は、皮膚炭疽、肺炭疽、腸炭疽の3つに区別され、皮膚から感染して発症する皮膚炭疽が最も多く95%を占める。また、肺炭疽は炭疽菌による感染症の中で最も重症であり、無治療では90%以上の致死率である。腸炭疽は、感染した動物の肉を十分に調理せずに摂食した場合に起こるが、まれである。

炭疽菌は、生物兵器として用いられる可能性が懸念されており、米国疾病管理センター(Centers for Disease Control and Prevention: CDC)において最も危険性の高いCategory Aの菌種として分類されている(MMWR. 49(RR-4), 2000)。生物兵器として用いられた場合には、炭疽菌芽胞の空中散布等による肺炭疽が最も懸念される。

本邦では、炭疽の効能・効果を有している薬剤は、ベンジルペニシリン(ペニシリン G)、アンピシリン、塩酸テトラサイクリン及び塩酸デメチルクロルテトラサイクリンの4剤に、シプロフロキサシン(2001年12月承認)が加わり5剤となっている。本薬は、米国においてはペニシリン、テトラサイクリン、ドキシサイクリンとともに炭疽の治療効能を有しており、それに加え2000年8月30日にシプロフロキサシン、2001年10月18日にドキシサイクリンが米国食品医薬品庁(Food and Drug Administration)より「炭疽菌曝露後における肺炭疽の発症及び進展抑制」の効能に対する承認を得ている。

炭疽に対する抗菌薬の使用についてはCDCからガイドラインが出されており、炭疽菌の吸入曝露による肺炭疽の発症抑制、ならびに肺炭疽、腸炭疽及び皮膚炭疽の治療については、シプロフロキサシンまたはドキシサイクリンが第一選択薬として推奨されている(MMWR. 50(41):889-892, 2001、MMWR. 50(42):909-918, 2001)。

#### ホ．薬理作用に関する資料

国内における *Bacillus anthracis* 保存株に対する本薬の抗菌力に関する資料として、西野らの報告(Chemotherapy. 41(S-2):62-77, 1993)が提出されている。日本化学療法学会寒天平板標準法により *B.anthraxis* の1株について感受性が測定され、MIC 0.05µg/mL であることが示されている。

また、Pomerantsevらによって、テトラサイクリン系抗生物質耐性プラスミド pBC16 有無による *B.anthraxis* のテトラサイクリン系抗生物質感受性試験の結果が報告されている。本報告は、CO<sub>2</sub> 非存在下(夾膜形成できない条件下)、CO<sub>2</sub>10%存在下(夾膜形成条件下)の2条件下において、最小発育阻止濃度ではなく、最大発育許容濃度として検討がなされている(Antibiot Khimioter 37(4):31-34, 1992 [Article in Russian])。本薬の *B.anthraxis* に対する最大発育許容濃度は、テトラサイクリン系抗生物質感受性株(耐性プラスミド pBC16 非保有株)では、CO<sub>2</sub> 非存在下、CO<sub>2</sub> 存在下

で各々0.025、0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、テトラサイクリン系抗生物質耐性株（耐性プラスミド pBC16 保有株）では  $\text{CO}_2$  非存在下、 $\text{CO}_2$  存在下で各々2、8 $\mu\text{g}/\text{mL}$  とされており、これらの値は同系薬であるテトラサイクリンやドキシサイクリンよりも低値であったとされている。ハムスター炭疽感染モデルを用いた検討が行われている。テトラサイクリン系抗生物質感性（耐性プラスミド pBC16 非保有）*B.anthraxis*  $10^3/\text{mL}$  を付加した際、テトラサイクリン、ドキシサイクリンでは各々2.0mg 投与においても10匹中4匹、10匹中6匹が死亡しているが、ミノサイクリンでは0.25mg 投与においても10匹全例が生存している。テトラサイクリン系抗生物質耐性株（耐性プラスミド pBC16 保有）*B.anthraxis* 量においては、テトラサイクリン、ドキシサイクリンでは2.0mg までの投与では各々10匹全例が死亡しているが、ミノサイクリンでは1.0mg の投与で10匹中8匹が生存、2.0mg の投与で10匹全例が生存することが示されている。

感受性試験の結果は1株のみであること、感染モデルを用いた報告においては接種菌量が明確でないことなどから、提出されている資料では、*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

本薬は、脂溶性が高く、様々な組織に分布することが知られている（Fourtillan JB *et al.* *Revue de l'Association pour le Développement de la Pharmacie Hospitalière du Sud-Ouest* 2: 23-39, 1977、Jonas M *et al.* *Therapeutic Drug Monitoring* 4:137-145, 1982）。

100mg 経口投与時の血中薬物動態パラメータは  $C_{\text{max}}$  1.6mg/L、 $t_{\text{max}}$  1.9hr、 $\text{AUC}$  31.6  $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$  であり（Fourtillan JB *et al.* *Gazette Médicale de France* 45-52, 1983）肺、胆汁、肝臓、胆嚢における組織/血液中濃度比は各々3~4、38、12、6.5 であり、肺、消化管への移行も良好であることが示されている（Fourtillan JB *et al.* *Revue de l'Association pour le Développement de la Pharmacie Hospitalière du Sud-Ouest* 2:23-39, 1977、Jonas M *et al.* *Therapeutic Drug Monitoring* 4:137-145, 1982）。また、中枢への移行も良好であり、同系統のドキシサイクリンでは血中濃度の11~56%が脳脊髄液中に移行することが報告されているが、本薬はその2倍の濃度が脳脊髄液中に移行するとされている（Jonas M *et al.* *Therapeutic Drug Monitoring* 4:137-145, 1982、Macdonald *et al.* *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 14:852-861, 1973）。

Watanabe らは肺の手術を受ける患者に本薬100mgを30分以上かけて点滴静注し、投与終了0.25~5.0時間後の肺組織内濃度を測定している。14人16検体より得られた肺組織内濃度の平均値は  $2.92 \pm 1.43 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、前出のFourtillanらの報告同様、組織/血液濃度比は約3倍であることが示されている（*Chemotherapy* 47:1-9, 2001）。

薬理の項に示した報告によれば、*B.anthraxis* に対する本薬のMICは0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されている。本薬100mg経口投与時のAUCは31.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、AUC/MICは632と著しく大きい値であり、有効性が期待できる可能性は否定できないが株数が少なく本薬の有効性を確認するには不十分であると審査センターは判断した。

#### ト．臨床試験の試験成績に関する資料

MEDLINE(1966年~現在)、Embase(1974年~現在)等を用いた文献検索の結果、本薬の炭疽の

治療成績に関する報告は見当たらなかったと申請者は述べており、参考として 1977 年に山口県で発生した炭疽菌による化膿性膝関節炎の症例にテトラサイクリンを投与した報告が提出されているが、投与量、投与期間などは不明である（安藤, 農村医学 26:172, 1977）。

また、安全性については、新たに特段の問題となる点は指摘されていない。

炭疽に対する本薬の治療効果については本薬と同系薬であるテトラサイクリンを使用した 1 例についてのみ報告されているが、用量などに関する情報が不十分であり、評価不可能であると審査センターは判断した。

#### 用法・用量の記載について

点滴静注剤の用法・用量の記載について、記載の整備を行い、以下のように変更することとした。

##### <用法・用量>

点滴静脈内注射は、経口投与不能の患者及び救急の場合に行い、経口投与が可能になれば経口用剤に切り替える。

通常成人には、初回塩酸ミノサイクリン 100～200mg（力価）以後 12 時間ないし 24 時間ごとに 100mg（力価）を補液に溶かし、30 分～2 時間かけて点滴静脈内注射する。

##### <使用上の注意>

###### 〔注射液調整法〕

本剤 100mg（力価）及び 200mg（力価）当たり 100～500mL の糖液、電解質液又はアミノ酸製剤などに溶解する。ただし、注射用水は等張とならないので使用しないこと。

#### 9. 適用上の注意

##### (3) 溶解後

溶解後は速やかに使用すること。なお、やむを得ず保存を必要とする場合でも、12 時間以内に点滴静脈内注射を終了すること。

#### 4. 審査センターとしての総合評価

今回申請された炭疽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。数少ないデータではあるが、本薬の抗菌力、体内動態からは炭疽に対する有効性は推測されうること、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、炭疽菌に適応を有する抗菌薬を入手できない事態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、炭疽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。