

衛 研 発 第 2542 号  
平 成 16 年 3 月 31 日

厚生労働省医薬食品局長 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] ロセフィン静注用 0.5g、同 1g、ロセフィン点滴静注用 1g バッグ

[一般名] セフトリアキソンナトリウム

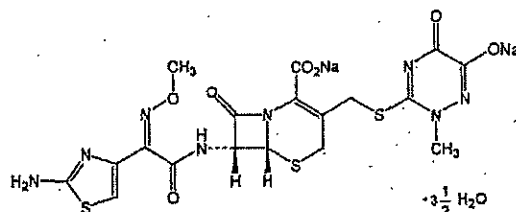
[申請者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 5 月 8 日

[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品

1-(6) 新用量医薬品

[化学構造式]



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

分子量：661.60

[化学名] 英名：

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

日本名：

ジソジウム(6R,7R)-7[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセチルアミノ]-3-(6-ヒドロキシ-2-メチル-5-オキソ-2,5-ジハイドロ-1,2,4-トリアジン-3-イルスルファニルメチル)-8-オキソ-5-チア-1-アザビシクロ[4.2.0]オクト-2-エン-2-カルボキシレート 3½水和物

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 16 年 3 月 31 日作成

[販 売 名] ロセフィン静注用 0.5g、同 1g、ロセフィン点滴静注用 1g バッグ

[一 般 名] セフトリアキソンナトリウム

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 15 年 5 月 8 日

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会で報告されることが妥当と判断した。

[効能・効果] ブドウ球菌属、レンサ球菌属（腸球菌を除く）、肺炎球菌、ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による下記感染症。敗血症、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸、淋菌性咽頭炎、腎盂腎炎、膀胱炎、淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、腹膜炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、骨盤死腔炎、子宮旁結合織炎、淋菌性子宮頸管炎、淋菌性骨盤内炎症性疾患、淋菌性精巣上体炎、淋菌性直腸炎、髄膜炎、角膜潰瘍、中耳炎、副鼻腔炎、顎炎、顎骨周辺の蜂巣炎

[用法・用量]

【バイアル】

通常、成人には 1 日 1～2g（力価）を 1 回又は 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 4g（力価）まで増量し、2 回に分けて投与する。

なお、淋菌感染症については、下記の通り投与する。

① 咽頭炎、尿道炎、子宮頸管炎、直腸炎：

通常、成人には 1g（力価）を単回静脈内注射又は単回点滴静注する。

② 骨盤内炎症性疾患、精巣上体炎：

通常、成人には 1 日 1 回 1g（力価）を静脈内注射又は点滴静注する。

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

通常、未熟児・新生児の生後0~3日齢には1回20mg(力価)/kgを1日1回、また、生後4日齢以降には1回20mg(力価)/kgを1日2回静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて1回量を40mg(力価)/kgまで増量し、1日2回投与する。ただし、生後2週間以内の未熟児・新生児には1日50mg(力価)/kgまでとする。静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

また、点滴静注に際しては補液に溶解して用いる。

#### 【バッグ】

通常、成人には1日1~2g(力価)を1回又は2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて1日量を4g(力価)まで増量し、2回に分けて投与する。

なお、淋菌感染症については、下記の通り投与する。

##### ① 咽頭炎、尿道炎、子宮頸管炎、直腸炎：

通常、成人には1g(力価)を単回静脈内注射又は単回点滴静注する。

##### ② 骨盤内炎症性疾患、精巣上体炎：

通常、成人には1日1回1g(力価)を静脈内注射又は点滴静注する。

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

通常、未熟児・新生児の生後0~3日齢には1回20mg(力価)/kgを1日1回、また、生後4日齢以降には1回20mg(力価)/kgを1日2回静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて1回量を40mg(力価)/kgまで増量し、1日2回投与する。ただし、生後2週間以内の未熟児・新生児には1日50mg(力価)/kgまでとする。静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

また、点滴静注に際しては補液に溶解して用いる。

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

## 審査報告(1)

平成16年2月19日

### 1. 申請品目

- [販売名] ロセフィン静注用 0.5g、同 1g、ロセフィン点滴静注用 1g バッグ
- [一般名] セフトリアキソンナトリウム
- [申請者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成15年5月8日
- [剤型・含量] 1バイアル中にセフトリアキソンナトリウム 0.5g (力価)、又は 1g (力価) 及び 1 バッグ中にセフトリアキソンナトリウム 1g (力価) を含有する注射用製剤
- [申請時効能・効果] ブドウ球菌属、レンサ球菌属 (腸球菌を除く)、肺炎球菌、ペプトコッカス属、ペプトストレプトコッカス属、大腸菌、淋菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、インフルエンザ菌、バクテロイデス属のうち本剤感性菌による下記感染症。敗血症、咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸、淋菌性咽頭炎、腎盂腎炎、膀胱炎、淋菌性尿道炎、胆のう炎、胆管炎、腹膜炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎、骨盤死腔炎、子宮旁結合織炎、淋菌性子宮頸管炎、髄膜炎、角膜炎、中耳炎、副鼻腔炎、顎炎、顎骨周辺の蜂巣炎
- [申請時用法・用量] 【バイアル】  
通常、成人には 1 日 1~2g (力価) を 1 回又は 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。  
なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 4g (力価) まで増量し、2 回に分けて投与する。ただし、淋菌性尿道炎、淋菌性子宮頸管炎及び淋菌性咽頭炎には 0.5~1g (力価) を単回静脈内注射又は点滴静注する。  
通常、小児には 1 日 20~60mg (力価) /kg を 2 回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 日量を 120mg (力価) /kg まで増量し、2 回に分けて投与する。  
通常、未熟児・新生児の生後 0~3 日齢には 1 回 20mg (力価) /kg を 1 日 1 回、また、生後 4 日齢以降には 1 回 20mg (力価) /kg を 1 日 2 回静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて 1 回量を 40mg (力価) /kg まで増量し、1 日 2 回投与する。ただし、生後 2 週間以内の未熟児・新生児には 1 日 50mg (力価) /kg までとする。  
静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

また、点滴静注に際しては補液に溶解して用いること。

#### 【バッグ】

通常、成人には1日1～2g（力価）を1回又は2回に分けて静脈内注射又は点滴静注する。

なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて1日量を4g（力価）まで増量し、2回に分けて投与する。ただし、淋菌性尿道炎、淋菌性子宮頸管炎及び淋菌性咽頭炎には0.5～1g（力価）を単回静脈内注射又は点滴静注する。

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

通常、未熟児・新生児の生後0～3日齢には1回20mg（力価）/kgを1日1回、また、生後4日齢以降には1回20mg（力価）/kgを1日2回静脈内注射又は点滴静注する。なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて1回量を40mg（力価）/kgまで増量し、1日2回投与する。ただし、生後2週間以内の未熟児・新生児には1日50mg（力価）/kgまでとする。静脈内注射に際しては、日局注射用水、日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し、緩徐に投与する。

また、点滴静注に際しては補液に溶解して用いること。

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

（下線部今回申請時追加）

## 2. 提出された資料の概略及び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外国における使用状況等に関する資料

セフトリアキソン（CTRX）ナトリウムは、1978年、F.Hoffmann-La Roche社（スイス）のR.Reinerらによって合成されたセファロスポリン系の注射剤である。

本邦では、1984年5月に輸入承認の申請が行われ、1986年3月に承認されている。今回の申請は、「淋菌」、「淋菌性尿道炎」、「淋菌性子宮頸管炎」及び「淋菌性咽頭炎」の効能・効果を追加するものである。今回申請された効能・効果のうち、淋菌性尿道炎については、初回承認申請の治験時にも治験が実施されていたが、他の適応症と用法・用量が異なっていたこと、治験実施医療機関が1施設のみであったこと等の理由から、申請者は、適応菌種並びに適応症取得には十分なデータは得られていないと判断し、淋菌、淋菌性尿道炎は「効能・効果」としては申請されなかったとされている。

今回の申請は、日本感染症学会から「淋菌感染症に対する抗菌薬の効能・効果追加についての要望書」（平成14年8月5日付け）が提出されたことを受けたものである。申請者は、本剤の淋菌感染症に対する臨床的有用性について、これまでに公表されている国内外の臨床試験成績及び抗菌力に関する公表論文等について検討した結果、本剤の淋菌感染症に対する有用性は医学薬学

上、公知であると判断し、「適応外使用に係わる医療用医薬品の取り扱いについて」（平成11年2月1日 研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 医薬安全局審査管理課長通知）に基づいて国内で臨床試験を新たに実施することなく、承認申請を行っている。

海外の承認状況としては、1982年スイスにおいて承認された以降、ドイツ、アメリカ等50カ国で承認・販売されており、本邦以外の国においては、いずれも淋菌感染症の適応を取得している。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ホ. 薬理作用に関する資料

国内における報告として7報、海外における報告として22報の論文が提出された。

国内における報告

提出された文献では、1981年～2001年までに福岡、札幌、京浜地区などの地域において男性尿道炎、子宮頸管炎から分離された *N.gonorrhoeae* 臨床分離株総計1960株の本剤感受性が報告されていた。これらの文献において報告されている *N.gonorrhoeae* に対する本剤の MIC<sub>90</sub> は 0.0125-0.1μg/mL であった。

最も古い報告は九州地区の性感染症クリニックにおいて1981年～1984年に男性尿道炎患者から分離された27株についての報告 (Tanaka et al., Genitourin Med 70: 90-93, 1994) であり、本剤の MIC<sub>90</sub> は 0.063μg/mL (MIC range 0.002 -0.063μg/mL) であったとされている。また、同じクリニックにおける最新の報告として、2000年に男性尿道炎患者から分離された臨床分離株に対する本剤の MIC<sub>90</sub> は 0.06μg/mL (MIC range 0.002-0.5μg/mL) であったとされている (Tanaka et al., J Infect Chemother 8: 81-86, 2002)。

他の地域からの報告としては、京浜地区において、総合病院、皮膚・泌尿器科、性病科などの医療機関で分離された *N.gonorrhoeae* 臨床分離株について1976年～1998年に経年的に感受性測定が実施された結果について、報告されている。結果は下記の通りであった (渡辺ら 日性感染症学会誌 10: 115-121, 1999)。

表 1. 京浜地区における CTRX の *N.gonorrhoeae* 臨床分離株に対する抗菌力

期間(年)	株数	MIC range	MIC <sub>90</sub>
1986-1989	490	≤0.004-0.125	0.016
1990-1994	364	≤0.004-0.125	0.031
1995-1998	210	≤0.004-0.125	0.031

以上より、国内において本剤は *N.gonorrhoeae* に対し抗菌力を有し、また、その感受性は本剤上市から今日に至るまで大きな変化はないとされている。

また、国内においては咽頭炎、精巣上体炎、骨盤内炎症性疾患より分離された *N.gonorrhoeae* の感受性に関する報告はなかったとされている。

#### 海外における報告

提出された文献では、1986年～2001年までに米国等において尿道、子宮頸部、咽頭、直腸等から分離された *N.gonorrhoeae* 臨床分離株総計 43,302 株の本剤感受性が報告されていた。これらの文献において報告されている *N.gonorrhoeae* に対する本剤の MIC<sub>90</sub> は 0.0037-0.06μg/mL であった。

国内では報告がなかった骨盤内炎症性疾患患者及び卵管炎患者から分離された *N.gonorrhoeae* に対する本剤感受性試験の結果が 1 報報告されている。2001年に米国において分離された臨床分離株について測定されたものであり、その MIC<sub>90</sub> は 0.008μg/mL (MIC range 0.002-0.015μg/mL) であったとされている。

以上より、海外においても本剤は *N.gonorrhoeae* に対し抗菌力を有し、また、その感受性は本剤上市から今日に至るまで大きな変化はないとされている。

また、海外においても精巣上体炎より分離された *N.gonorrhoeae* の感受性に関する報告はなかったとされている。

#### 審査センターにおける審査の概要

国内外では抗菌薬使用状況が異なり、その結果として薬剤感受性も異なるとされていることから、審査センターは本剤の感受性について、国内の報告を中心として審査を行った。その結果、提出された資料より、本剤は *N.gonorrhoeae* に対し、抗菌力を有するものと審査センターは判断する。

#### へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

##### 1. 提出された資料の概要

本申請においては、新たな評価資料は提出されておらず、以下の 7 報の文献報告が参考資料として提出されている。

- ① Ceftriaxone(Ro13-9904)の臨床第一相試験(参へ-1、Chemotherapy 32(Suppl.7):178-196、1984.)
- ② 新セファロスポリン系抗生物質 Ceftriaxone(Ro13-9904)の抗菌力、吸収、排泄、代謝、およ



び臓器移行性について。(参へ-2、Chemotherapy 32(Suppl.7):98-125、1984.)

- ③ Ceftriaxone(Ro13-9904)の基礎的臨床的研究(参へ-3、Chemotherapy 32(Suppl.7):197-211、1984.)
- ④ Ceftriaxone(Ro13-9904)の基礎的・臨床的研究(参へ-4、Chemotherapy 32(Suppl.7):371-379、1984.)
- ⑤ Pharmacokinetics of ceftriaxone after intravenous infusion and intramuscular injection.(参へ-5、Am J Med 77(4C):112-116、1984.)
- ⑥ Pharmacokinetics of ceftriaxone in human.(参へ-6、Chemotherapy 20:634-641、1981.)
- ⑦ Ceftriaxone Pharmacokinetics in elderly Subjects and Penetration into Epididymis.(参へ-7、Biopharmaceutics&Drug Disposition 14:161-169、1993.)

## 1) 血中濃度

### (1)国内臨床試験成績(参考へ-1~4)

健康成人男性に本剤0.5g (n=4)及び1g (n=5)の単回静脈内注射した時、 $C_{max}$ は106.3及び172.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCは683.5及び1164.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ の平均は6.01及び6.56hrであった。

本剤1gの単回点滴静注(n=5)では、1時間かけて投与した結果、 $C_{max}$ は149.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCは965.6 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ の平均は7.08hrであった。

各文献から示された健康成人男性におけるCTR<sub>X</sub>の $T_{1/2}$ は、0.5g単回投与において6.0~8.29hr、1g単回投与において7.24~7.87hrであった。

### (2)海外臨床試験成績

#### ①参考へ-5

健康成人(n=8)に本剤1gを30分かけて点滴静注した時、 $C_{max}$ は168.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCは1146.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ は7.6hrであった。健康成人(各n=8)に0.5g及び1gを単回筋肉内注射した時、 $C_{max}$ は45.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び81.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCは670.0及び1193.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ の平均はいずれも8.3hrであった。

#### ②参考へ-6

健康成人(各n=12)に、CTR<sub>X</sub>0.5g及び1gを単回点滴静注投与した時、 $C_{max}$ は82.0及び150.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUCは551及び1006 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、 $T_{1/2}$ の平均は6.30及び6.13hrであった。

## 2) 尿中濃度

### (1)国内臨床試験(参考へ-1)

健康成人男性に、本剤0.5g (n=4)及び1g (n=5)を単回静脈内注射した時、平均尿中薬物濃度は0~2時間尿で795及び1243 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高い濃度を示し、12~24時間尿で99及び199 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、さらに36~48時間尿で12及び32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。1g単回点滴静注(n=5)では、1時間かけて投与したとき、平均尿中薬物濃度は2~4時間尿で1087 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高い濃度を示し、12~24時間尿で130 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、36~48時間尿で25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

### (2)海外臨床試験

### ①参考へ-5

健康成人 (n=8) に、本剤1g を点滴静注した時の平均尿中薬物濃度は、2~4時間尿で900.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$  と高い濃度を示し、12~24時間尿で151.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

健康成人 (各 n=8) に、0.5g 及び1g を単回筋肉内注射した時の平均尿中薬物濃度は、0.5g では2~4時間尿で435.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12~24時間尿で87.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、1g では4~8時間尿で743.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、12~24時間尿で202.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

### ②参考へ-6

健康成人 (各 n=12) に、本剤0.5g 及び1g を単回点滴静注した時の平均尿中薬物濃度は、0~2時間尿で526及び995 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、12~24時間尿で70及び132 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、24~48時間尿で15及び32 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

### 3) 精巣上体への移行性 (参考へ-7)

前立腺アデノーマあるいは前立腺癌治療のため手術を予定している男性患者15例を対象とした、本剤1g を静脈内注射後の精巣上体への移行に関する検討では、右精巣上体は投与後0.65hr に、左精巣上体は投与後0.80hr において、それぞれ約300mg 摘出した検体について、CTR<sub>X</sub> の濃度が測定された。その結果、精巣上体の CTR<sub>X</sub> 濃度は15.9~42.9 $\mu\text{g}/\text{g}$  の範囲であった (CTR<sub>X</sub> の平均濃度: 右精巣上体27.2 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、左精巣上体25.4 $\mu\text{g}/\text{g}$ )。組織摘出と同時に測定した血中薬物濃度は、それぞれ平均89.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び93.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、 $T_{1/2}$  の平均は6.92hr であった。

### 4) 投与経路による薬物動態パラメータの比較 (参考へ-1、5、6)

国内臨床試験成績及び海外臨床試験成績から、投与経路の違いによる薬物動態パラメータの比較をした結果、本剤 0.5g を静脈内注射投与したときの  $C_{\text{max}}$ 、AUC 及び  $T_{1/2}$  の平均は、静脈内注射 (国内) で106.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、683.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  及び6.01hr、点滴静注 (米国) では82.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、551 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  及び6.3hr、筋肉内注射 (米国) では45.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、670.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  及び8.3hr であり、筋肉内注射に比べ静脈内注射の  $C_{\text{max}}$  が高く、 $T_{1/2}$  及び AUC はいずれの投与経路でも同程度であった。投与24時間後の血中濃度及び投与後12-24時間の尿中平均薬物濃度は、静脈内注射 (国内) では7.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び99 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、点滴静注 (米国) で5.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び70 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、筋肉内注射 (米国) で8.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び87.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、いずれの投与経路でも同程度であった。

本剤 1g を静脈内注射時 (国内) の  $C_{\text{max}}$ 、AUC 及び  $T_{1/2}$  はそれぞれ172.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1164.9 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  及び6.56hr、点滴静注 (国内、米国) では149.3~168.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、965.6~1146.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  及び6.13~7.6hr、筋肉内注射 (米国) では81.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1193.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  及び8.3hr であった。これらの成績から、筋肉内注射に比べ、静脈内注射及び点滴静注で  $C_{\text{max}}$  が高く、 $T_{1/2}$  及び AUC は、いずれの投与経路でも同程度であった。投与24時間後の血中及び投与後12-24時間尿中の平均薬物濃度は、いずれの投与経路においても、それぞれ9.3~14.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び130~202.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲であった。

## 2. 審査センターにおける審査の概要

審査センターは、本邦で申請された用量は 0.5g~1g であるが、さらに低用量で効果が期待できる可能性について説明を求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

本剤の *N.gonorrhoeae* に対する抗菌力、体内動態、海外の臨床試験結果などを総合的に勘案すると、本邦においても低用量で効果が期待できる可能性は否定できないが、国内で制定されたガイドライン（性感染症診断・治療ガイドライン 1999）が設定された当時から現在に至るまで、本剤は保険適応外にも拘らず臨床現場にて使用されてきており、聞き取り調査の結果、淋菌性尿道炎に対しては本剤 1g の単回投与が行われている。また、淋菌感染症の症状自体が軽症であることから、再来診療を継続することは困難であることを考慮し、感染の拡大防止を 1 回の投薬で確実なものにするための用量として、ガイドラインに合わせて 0.5~1g とする投与量を設定することは妥当と考えた。安全性の観点からは、本剤の投与量 1 回 0.5~1g は、成人に対する本邦での既承認用量 1 日 1~2g の 2 分の 1 用量でもある。したがって、これまでに集積されている本邦における安全性データは当該用量に適応できることから、新たな安全性の問題はないと考えられた。以上の理由により、有効性及び安全性の両面から、本剤の淋菌性尿道炎、淋菌性子宮頸管炎及び淋菌性咽頭炎に対する用量は 1 回 0.5~1g（静脈内注射又は点滴静注）が妥当と考えた。

審査センターはこの回答を受け、米国の承認投与経路とは異なる点について、以下の確認を行った。

審査センターは、海外の投与経路の設定根拠を踏まえ、本邦での投与経路の妥当性について説明を求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

アメリカの添付文書では、単純性淋菌感染症に対する本剤の投与経路は筋肉内注射を推奨している。一方、本剤の国内での臨床開発は静脈内注射又は点滴静注で実施されており、承認用法も静脈内注射又は点滴静注である。これは、国内開発当初から海外で多くの症例で筋肉内注射時の痛みの訴えがあり、リドカインに溶解して筋肉内注射した場合でも完全に痛みは消失しないとの報告を考慮し、国内では静脈内注射及び点滴静注にて臨床試験を進めた結果であり、国内では本剤の淋菌感染症に対する投与経路は既承認と同様の静脈内注射又は点滴静注が妥当と判断した。なお、国内外の静脈内注射、点滴静注及び筋肉内注射に関する薬物動態的パラメータを比較検討した結果、いずれの投与経路においても同じ投与量を投与した場合、 $T_{1/2}$  及び AUC は同程度であり、 $C_{max}$  は静脈内注射あるいは点滴静注の方が筋肉内注射よりも高い結果が得られている。これら薬物動態の観点からも、海外で承認されている単純性淋菌感染症に対する本剤の用法である筋肉内注射を、国内では静脈内注射又は点滴静注としても、淋菌感染症に対する細菌学的及び臨床的効果の減弱を憂慮するには至らないと考えられた。

審査センターは、投与経路の違いにより薬物動態が大きく変わらないのであれば、QOL の観点から静脈内投与を選択することについては理解する。

また、審査センターは、投与経路毎の比較で半減期は同程度としているが、筋注の方がやや長く、また、経時的尿中濃度推移から持続性が示唆されていないか、説明を求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

淋菌感染症に対する抗菌薬の単回投与時の臨床的有効性を推察する上で Therapeutic time が指標となる。淋菌感染症に対し one-shot（単回投与）療法で 95% 以上の有効性を得るためには、10 時間以上の Therapeutic time を示す regimen が必要であると報告されている。

$$\text{Therapeutic time} = \frac{T_{1/2}}{\ln 2} \times \ln \frac{C_{\max}}{4 \times \text{MIC}}$$

静脈内注射は筋肉内注射と比較して半減期はやや短い、静注の Therapeutic time は 52.8～62.2 時間であり、十分な Therapeutic time を示していることから、淋菌感染症の治療上は大きな差異はないと考える。同様に、経時的尿中濃度推移からは、8-12 時間および 12-24 時間において、点滴静注は筋肉内注射と比較して尿中濃度はやや低値を示しているが、十分な Therapeutic time を示していることから、淋菌感染症の治療上は大きな差異はないと考える。

審査センターは、淋菌感染症に対する抗菌薬単回投与時の臨床的有効性を推察する上では Therapeutic time が指標となるとしているが、Time above MIC ではなく、Therapeutic time が指標となる判断とした根拠、及び、Therapeutic time という指標において必要濃度を 4 倍以上とした根拠について、また Time above MIC で検討した場合について、説明を求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

Time above MIC は、特に β-ラクタム系薬の血中濃度が標的起炎菌の MIC を上回る時間をもとに、投与間隔を決定づける指標として用いられている一方、Therapeutic time は、淋菌感染症に対する抗菌薬の単回投与時の臨床的有効性を推定する指標であるとの文献的考察がある。今回申請した本剤の用法・用量は単回投与であることから、Therapeutic time が本剤の単回投与時の臨床的有効性を裏付ける指標となりうると判断した。

Therapeutic time を提唱した Moran らは、Jaffe らが淋菌のペニシリン治療における薬物動態的決定要素の検討において、*N.gonorrhoeae* の治療に関するペニシリンの有効血中濃度は、MIC の 3～4 倍で、MIC を上回る持続時間は 7～10 時間必要であると示したことに注目し、淋菌感染症の治療に使用されている各種薬剤において文献から検証している。その結果、淋菌感染症の治療においては血中濃度が  $C_{\max}$  を示した後、少なくとも 10 時間は 90% の最小発育阻止濃度  $\text{MIC}_{90}$  の 4 倍の濃度が必要であると結論づけ、必要濃度を 4 倍以上とした。

本剤の Time above MIC を算出した結果、*N.gonorrhoeae* に対する本剤の  $\text{MIC}_{90}$  を上回る時間は、64.9 (0.5g 静注時) ～75.3 (1g 静注時) 時間であり、1 日 1 回投与で十分な臨床効果が期待できると考える。

申請者は Therapeutic time という概念を用い、本剤の有効性について説明している。しかし、Therapeutic time という概念は 1979 年に Antimicrobial Agents and Chemotherapy に掲載されているものの、浸透度が低く、この概念の有効性指標が、どの程度本剤の有効性と相関するものであるかは判断しかねるが、通常 β-ラクタム系薬の有効性評価の指標となる Time above MIC においても 0.5～1g の投与量において十分な有効性が示唆されることから、審査センターは本回答を概ね了承した。また、本剤 1g 静脈内投与並びに 0.5g 及び 1g 筋肉内投与時の血漿中濃度シミュレーションでは *N.gonorrhoeae* に対する本剤の  $\text{MIC}_{90}$  を上回る時間が 72 時間以上であったことも踏まえ、どちらの投与経路においても十分な有効性が得られるものと判断する。

以上の結果から、審査センターは、投与経路の違いによる薬物動態の影響に関し、静脈内投与では筋肉内投与時に比べ  $C_{\max}$  が高く、その後の消失がやや早い傾向があるが、AUC 値に大きな差はなく、1g 投与においては、どちらの投与経路においても十分な暴露量はあるものと推察されることから、投与経路の相違に伴う問題はないと考える。なお、投与量については、専門委員の

意見を踏まえた上で検討したいと考える。

## ト. 臨床試験に関する資料

### (1) 提出された資料の概要

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、以下のような公表論文、ガイドライン等が参考資料として提出された。

#### 国内治療ガイドライン

- 参考資料イ-1: 性感染症診断・治療 guide line 2001 年度版. 淋菌感染症. 日性感染症会誌 12: 26-30, 2001.
- 参考資料イ-2: 性感染症診断・治療 guide line 1999 年度版. 淋菌感染症. 日性感染症会誌 10: 17-20, 1999.

#### 海外治療ガイドライン及び国際的に標準と考えられる教科書

- 参考資料イ-3: Sexually Transmitted Disease Treatment Guidelines 2002. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 51 (No.RR-6).
- 参考資料イ-4: Cecil: Textbook of Medicine 21<sup>st</sup> edition. 1742-1745, W.B. Saunders Company, 2000.
- 参考資料イ-5: Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections. (WHO)

#### 国内の臨床試験

- 参考資料ト-1: 占部楨二. 他. Jpn. J. Antibiot 37: 2169-2173, 1984.
- 参考資料ト-2: 市木康久. 他. Chemotherapy 38: 68-73, 1990

#### 海外の臨床試験

- 参考資料ト-3: アメリカ [redacted] 社内資料.
- 参考資料ト-4: アメリカ [redacted] 社内資料.
- 参考資料ト-5: アメリカ [redacted] 社内資料.
- 参考資料ト-6: アメリカ [redacted] 社内資料.
- 参考資料ト-7: アメリカ [redacted] 社内資料.
- 参考資料ト-8: [redacted] アメリカ [redacted] 社内資料.
- 参考資料ト-9: Moran JS. and Levine WC. Clin. Infect Dis. 1995 (Suppl 1): S47-65.
- 参考資料ト-10: Ramus RM. 他. Am. J. Obstet. Gynecol. 185: 629-632, 2001.

#### 【有効性】

国内では、男子淋菌性尿道炎に対する本剤の有効性及び安全性は、一般臨床試験（ト-1、2）で検討されており、臨床成績は以下の通りであった。

表 2. 本剤の淋菌性尿道炎に対する臨床効果（単回静脈内投与）

用量	評価可能 例数	有効率	資料 No.
1g	14	13/14 例 (92.9%)	ト-1
1g	23	23/23 例 (100%)	ト-2
合計	37	36/37 例 (97.3%)	

また、海外資料としては、米国ロシュ社が FDA（米国食品医薬品局）に承認申請資料として提出した、本剤の淋菌感染症に対する 6 報の臨床試験総括報告書が提出されている。これらの臨床試験における細菌学的効果は以下の通りであった。

表 3. 本剤の淋菌感染症に対する細菌学的効果

性別/対象疾患	用量	投与期間	治癒率	資料 No.
男女/ 単純性肛門性器 淋菌感染症	CTR:125mg	単回	14/14 例 (100%)	ト-3
	CTR:250mg		12/12 例 (100%)	
	CTR:500mg		14/14 例 (100%)	
男女/ 単純性肛門性器 淋菌感染症	CTR:125mg	単回	14/14 例 (100%)	ト-4
	CTR:250mg		15/15 例 (100%)	
	SPCM:2g		30/32 例 (94%)	
男性/ 単純性肛門性器感染症	CTR:250mg	単回	12/12 例 (100%)	ト-5
	CFX:2g		33/34 例 (97%)	
男性/ 単純性淋菌感染症	CTR:250mg	単回	14/14 例 (100%)	ト-6
	PCG:4.8×10 <sup>6</sup> U		16/17 例 (94%)	
女性/ 単純性淋菌感染症	CTR:250mg	単回	64/65 例 (98%)	ト-7
	PCG:4.8×10 <sup>6</sup> U		73/75 例 (97%)	
女性/ 骨盤内炎症性疾患又は術 後婦人科感染症	CTR:1~2g/日	連投	5/5 例 (100%)	ト-8
	CFX:1~8g/日		4/4 例 (100%)	

SPCM：スペクチノマイシン、CFX：セフォキチン、PCG：ペニシリン G

また、海外において 1981 年から 1993 年までに公表された単純性淋菌感染症に対する本剤単回筋肉内注射の有効性評価の成績を報告している論文 37 報、症例数 3657 例での治癒例は 3603 例 (98.5%) であり、本剤の投与量別治癒率は以下の通りであった（参考資料ト-9）。

表4. 海外臨床試験：本剤の淋菌感染症に対する投与量別治癒率

投与量 (単回筋肉内注射)	感染 部位	効果判定 可能例数	治癒例数	治癒率 (%)	95%信頼区間 (%)	論文数**
25mg	SS	5	3	60.0	14.7-94.7	1
32.5mg*	SS	54	53	98.1	90.1-100	1
50mg	SS	55	48	87.3	75.5-94.7	2
62.5mg	SS	56	56	100	93.6-100	1
62.5mg*	SS	80	78	97.5	91.3-99.7	1
75mg	SS	15	13	86.7	59.5-98.3	1
125mg	SS	442	438	99.1	98.7-99.8	8
125mg	PH	63	59	93.7	84.5-98.2	5
125mg	MU	26	26	100	86.8-100	1
125mg*	SS	54	54	100	93.4-100	1
250mg	SS	2267	2248	99.2	98.8-99.5	25
250mg	PH	94	93	98.9	94.2-100	15
250mg	MU	446	434	97.3	95.8-98.8	5

\* : plus probenecid

\*\* : Moran らが引用した論文数で、重複を含んでいる

SS : single urogenital or rectal site, PH : pharynx site, MU : multiple or unspecified site(s)

#### 【安全性】

申請時に FDA へ提出された 6 試験において、明らかに感染症状と思われるものを除いた有害事象は 161 例中 13 例 (8.7%) 16 件報告された。その内訳は以下の通りである。このうち、本剤との因果関係が否定できなかった症状は、注射部位の疼痛 1 件、及び注射部位の静脈炎 1 件とされた。死亡を含む重篤な有害事象は見られなかった。

表 5. 海外臨床試験：有害事象のまとめ

資料番号	ト-3			ト-4			ト-8	
試験区分	[REDACTED]			[REDACTED]			[REDACTED]	
投与量	CTR	CTR	CTR	CTR	CTR	SPCM	CTR	CFX
	125mg	250mg	500mg	125mg	250mg	2g	1~2g/日	1~8g/日
解析対象例数	18	18	18	39	43	69	25	21
有害事象発現例数(%)	3 (16.7)	2 (11.1)	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (7.0)	2 (2.9)	3 (12.0)	0 (0.0)
有害事象発現件数	3	3	3	0	3	2	4	0
めまい	1	1	-	-	1	-	-	-
筋肉痛	1	1	-	-	-	-	-	-
インフルエンザ様症状	1	-	1	-	-	-	-	-
注射部位の疼痛	-	-	1	-	-	-	1	-
注射部位の静脈炎	-	-	-	-	-	-	1	-
注射部位の腫れ	-	-	-	-	1	-	-	-
注射部位の局所反応	-	-	-	-	-	1	-	-
悪心	-	1	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	-	1	-	-	-
夜間発汗	-	-	1	-	-	-	-	-
夜間頻尿	-	-	-	-	-	1	-	-
頸部腫脹	-	-	-	-	-	-	1	-
舌腫脹	-	-	-	-	-	-	1	-

#### 臨床検査値異常

臨床検査値異常は全報告の解析対象 379 例中 117 例(30.9%)174 件であった。臨床検査値異常の主な項目は、尿中細菌、尿中白血球、尿中赤血球、好酸球増多、ヘモグロビン減少、及びヘマトクリット減少であった。なお、これらの臨床検査値異常のうち、本剤との因果関係が否定出来なかった臨床検査値異常は、白血球減少 4 件、GPT 上昇 4 件、好酸球増多 3 件、血小板増多 2 件、GOT 上昇 1 件及び Al-p 上昇 1 件とされた。

#### (2) 審査センターにおける審査の概略

審査センターは主に以下の点を中心に審査した。

##### 1) 単純性淋菌感染症に関する本剤の海外における承認状況および成書、文献等による推奨治療方法

本剤は、本邦以外ではいずれの国においても淋菌感染症の適応を取得している。イギリス、アメリカでは単純性淋菌感染症に対して本剤 250mg の単回筋注が推奨されている。

また、申請者が提出した成書、文献等による淋菌感染症における治療方法は、以下の通りで



ある。

<国内治療ガイドライン（参考資料イ-1、2）>

「性感染症診断・治療 guideline」の2002年度版では、各淋菌感染症に対し、下記の治療が推奨されている。

疾患名	本剤以外に推奨される薬剤	本剤の用法・用量
淋菌性尿道炎	SPCM、AZT、CFIX	0.5g 単回静注
淋菌性精巣上体炎	SPCM、AZT	1.0g 静注 1回/日 7日間
淋菌性子宮頸管炎	SPCM、CFIX	0.5g 単回静注 妊婦に対しても使用可能
淋菌性骨盤内炎症性疾患	SPCM、AZT	1.0g 静注 1回/日 14日間
淋菌性咽頭炎	CFIX CDZM	200mg 経口 2回/日 1.0g 単回静注

AZT：アズトレオナム、CDZM：セフォジジム、CFIX：セフィキシム

同ガイドラインの2001年度版においては、「セフトリアキソンは *N.gonorrhoeae* に対する抗菌力が最も強く淋菌性尿道炎と頸管炎については単回投与の有用性が明確であり、CDC（Centers for Disease Control and Prevention、米国疾病管理センター）ガイドラインで推奨されているが、わが国では淋菌感染症には保険未適応である。」と記述されている。

<海外治療ガイドライン及び国際的に標準と考えられる教科書（参考資料イ-3、4、5）>

① CDC の性感染症の治療ガイドラインでは、1989年より、本剤は合併症のないあらゆる部位の淋菌感染症治療の第一選択薬に推奨されており、その用法・用量の概略は以下の通りである。

単純性淋菌感染症 （尿道、子宮頸管、直腸）	125mg 筋注単回投与
淋菌性咽頭炎	125mg 筋注単回投与
淋菌性結膜炎	1g 筋注単回投与
播種性淋菌感染症	1g 筋注/静注 24時間毎
髄膜炎、心内膜炎	1～2g 静注 12時間毎
淋菌性骨盤内炎症性疾患	250mg 筋注単回 + Doxycycline 100mg 経口 1日2回 14日間
淋菌性精巣上体炎	250mg 筋注単回 + Doxycycline 100mg 経口 1日2回 10日間

② Textbook of Medicine (21ed, Cecil, W.B. Saunders Company, 2000) では、下記の用法・用量が推奨されている。

疾患	用法・用量
単純性淋菌感染症	125mg 単回筋注+ドキシサイクリン 100mg 1日 2回経口7日間
播種性淋菌感染症	1g 筋注 24時間毎

③ Guidelines for the Management of Sexually Transmitted Infections. (WHO 2001) では、下記の用法・用量が推奨されている。

疾患	用法・用量
単純性性器淋菌感染症	125mg 単回筋注
播種性淋菌感染症	1g 筋注または静注 1日 1回 7日間

審査センターは、これらの文献、成書等から本剤の淋菌感染症に対する有効性は、医学的に公知であることは了承し、以下の検討を行った。

## 2) 適応疾患の選択について

審査センターは、咽頭炎については申請するに十分なエビデンスがあると判断したにもかかわらず、精巣上体炎、骨盤内炎症性疾患、直腸炎についてはエビデンスが不十分と判断した理由について、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。

申請に際し、エビデンスが充足していると判断した基準は、対象とする感染症に対する本剤の組織移行、本邦における感染部位から分離された *N.gonorrhoeae* に対する抗菌力、及び臨床成績の存在を基本とし、各疾患については次のように判断した。

### 淋菌性精巣上体炎

本剤の組織移行に関するデータはあるが、感染部位からの臨床分離株に対する抗菌力のデータ、及び臨床効果を裏付ける臨床データは確認できず、適応症として申請するにはエビデンスが不十分と判断した。

### 淋菌性骨盤内炎症性疾患

骨盤死腔浸出液中への組織移行、海外における臨床分離株に対する抗菌力、及び臨床試験成績 (ト-8) があり、本剤の有効性について否定するものではないが、本邦での臨床分離株に対する本剤の抗菌力のデータがないことから、エビデンスが不十分と判断した。

### 淋菌性直腸炎

海外での臨床試験成績 (ト-3、4、6、10) 及び臨床分離株に対する抗菌力のデータ (ホ-14) があり、本剤の有効性について否定するものではないが、直腸に対する組織移行の成績がないこと、本邦での臨床分離株に対する抗菌力のデータがないことから適応症として申請に含めていない。

### 淋菌性咽頭炎

組織移行はその近辺組織として扁桃組織内移行の成績があり、本剤 1g を静脈内投与後の扁桃組織内濃度は投与 30 分後、1、2、6 時間後でそれぞれ平均 13.3、11.4、9.83、3.33 $\mu\text{g/g}$ であった。抗菌力は、国内にて咽頭を含む臨床分離株 141 株に対し本剤の感受性を測定した結果によると、MIC<sub>90</sub>は 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であり、NCCLS(National Committee for Clinical Laboratory Standard)基準から全株感受性を示した(伊与田 他. 感染症学雑誌. 77: 103-108, 2003.)。臨床成績に関しては、咽頭炎を含む淋菌感染症において、各種論文によると、98%から 100%の有効率を示している(ト-3、4、7)。さらに、最近では、淋菌性咽頭炎を含む淋菌感染症 12 例中 11 例は、本剤 1g の単回投与により完治したとの報告がある(荒木徹: 日本臨床泌尿器科医会. 第 1 回臨床検討会集: 29-31, 2003. (平成 15 年 7 月 26 日-27 日))。以上より、咽頭炎に関しては、本剤の臨床分離株に対する抗菌力、ならびに本剤の近辺組織への体内動態、そして臨床試験結果より本剤は淋菌性咽頭炎にも有効であると判断し申請した。

審査センターは、この回答に対し、下記のように考える。

申請者は、精巣上体炎、骨盤内炎症性疾患については、これらの病巣への本剤の組織移行性は確認されているものの当該疾患からの臨床分離株に対する感受性試験結果が得られていないこと、直腸炎については臨床分離株のみならず組織移行も確認されていないことから、これらの疾患を申請しなかったとしている。しかし、これらの淋菌感染症は、例えば、淋菌性尿道炎患者と性交渉を持ち、子宮頸管炎を発症するというような事例も多く、いずれの組織から分離された臨床分離株であるかという因子が、本剤の有効性に与える影響は少ないものと考え。本剤の移行性は、直腸については確認されていないものの、精巣上体で 15.9~42.9 $\mu\text{g/g}$ (本剤 1g 静注 0.65~0.80 時間後)、骨盤内で C<sub>max</sub> 88 $\mu\text{g/mL}$ (1g 静注 4 時間後)であり、臨床分離株の MIC を上回っていた。以上のデータおよび CDC や WHO のガイドラインより、*N.gonorrhoeae* による精巣上体炎、骨盤内炎症性疾患、直腸炎に対し、本剤の有効性は示唆されるものの、これらの疾患を本剤の適応とすべきか否かについては、専門委員の意見を踏まえて判断したいと考える。

### 3) 用法、用量の設定根拠について

審査センターは、CDC のガイドライン(2002 年)における推奨用量(単純性の淋菌性性器肛門感染症及び淋菌性咽頭炎; 125mg 筋注単回投与)と日本性感染症学会のガイドライン(1999 年版)における推奨用量(淋菌性尿道炎及び淋菌性子宮頸管炎; 0.5g 静注単回投与、淋菌性咽頭炎; 1g 静注単回投与)は異なっており、申請者が日本性感染症学会の推奨用量を採用した理由について説明を求めた。これに対し、申請者は以下のように回答した。

国内で制定されたガイドラインの方が、国内における臨床での実態により即していると考えた。つまり、当該のガイドラインが設定された当時から現在に至るまで、本剤は保険適応外にもかかわらず臨床現場にて使用されてきている。実際に 4 医療機関に対し、聞き取り調査を行った結果、淋菌性尿道炎に対しては本剤 1g の単回投与が行われていた。また、淋菌感染症の症状自体が軽症であることから、再来診療を継続することは困難であることを考慮し、感染の拡大防止を 1 回の投薬で確実なものにするための用量として、ガイドラインに合わせて 0.5~1g とする投与量を設定することは妥当と考えた。

また、安全性の観点からは、本剤の投与量 1 回 0.5~1g は、成人に対する本邦での既承認用量

1日1~2gの2分の1用量でもある。したがって、これまでに集積されている本邦における安全性データは当該用量に適応できることから、新たな安全性の問題はないと考えられた。

以上の理由により、有効性及び安全性の両面から、及び本邦で使用可能な剤形（1バイアル中本剤0.5g又は1.0g含有）の観点からも、本剤の淋菌性尿道炎、淋菌性子宮頸管炎及び淋菌性咽頭炎に対する用量は、1回0.5~1g（静注又は点滴静注）が妥当と考えた。

審査センターは今回の申請における用法、用量は既に承認されたものであり、安全性において使用経験は十分に蓄積されていると考える。しかし、組織移行性について検討がなされているのは、いずれも1g投与時のみであり、対血中濃度比を考慮すると0.5g投与時においても有効性が推測されるものの、十分なデータは提示されていないものとする。

審査センターは、男子淋菌性尿道炎について、国内臨床試験では本剤1g単回静注にて高い有効率を示しているが、この試験結果は約20年前のものであり、各種抗菌薬に対する耐性菌が増加している現在でもこれだけの効果が期待できると考える根拠を示すよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内における男性尿道炎由来 *N.gonorrhoeae* の本剤に対する感受性を、福岡市で分離された965株の男性尿道炎由来 *N.gonorrhoeae* に対して測定した。1981~1984年分離27株、1993~1994年分離151株、1995~1996年分離154株、1997~1998年分離197株、1999年分離246株及び2000年分離190株に対する本剤のMIC<sub>90</sub>値は、それぞれ0.06µg/mL、0.06µg/mL、0.12µg/mL、0.12µg/mL、0.06µg/mL及び0.06µg/mLであった（田中ら 西日本泌尿器。64:324-337, 2002）。このように本剤の *N.gonorrhoeae* に対する感受性において、全く耐性化の傾向は認められなかった。

また、淋菌感染症に対する抗菌薬単回投与時の臨床効果を推定する上での指標とされる Therapeutic time（治療時間）において、淋菌感染症に対し単回療法ではほぼ95%以上の有効率を得るためには、10時間以上の治療時間が必要であると述べているが、本剤の2000年分離株に対するMIC<sub>90</sub>値を用いて計算した場合は76.9時間と、他の薬剤で10時間以上の治療時間を示したセフォジジム（21.8時間）と較べても長かった。以上より、本剤は現在においても淋菌感染症に対して、効果が期待できる薬剤であるとする。

審査センターは、この回答について以下のように考える。

*N.gonorrhoeae* に対する本剤の感受性が大きく変化していないという申請者の回答については、了承できると考える。しかし、申請者が今回の回答に用いた Therapeutic time という概念は血中濃度がMIC<sub>90</sub>の4倍以上を維持する時間を示した指標であり、抗菌化学療法領域におけるその浸透度は低く、また、MIC<sub>90</sub>の4倍以上と設定した根拠も1報の文献のみであり、その根拠性は乏しいと考える。しかし、Time above MICから検討した場合においても本剤の有効性が示唆されることから *N.gonorrhoeae* を本剤の適応菌種として承認して差し支えないと考える。

#### 4) 本剤に対する *N.gonorrhoeae* の耐性化について

審査センターは、臨床における分離株のMIC<sub>90</sub>が、米国では0.06µg/mLを超えるのは数万例に対して300例程度だが、国内では2000例前後に対して300例近いという差が生じた理由の説明を申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

*N.gonorrhoeae* の臨床分離株に対する薬剤感受性は、それぞれの国（地域）あるいは医療機関

における使用薬剤、薬剤の使用量及び使用期間などにより異なると考えられる。例えば、米国では *N.gonorrhoeae* 以外の感染症に対するセフェム系薬剤の使用量は日本の 1/3 程度といわれており、セフェム系薬剤がより使用されている国内では、セフェム系薬剤に対する耐性が *N.gonorrhoeae* にも影響を及ぼした可能性が推察される。また、*N.gonorrhoeae* に対して米国の CDC では、耐性化を来たさないためには単回投与が最適な治療法であるとの見地から、本剤やニューキノロン製剤の単回投与を推奨しており、*N.gonorrhoeae* 自体の耐性化もそれほど進んでいないと推測される。一方、本邦では *N.gonorrhoeae* のニューキノロン耐性が出現後、セフェム剤の使用が増加し、その使用方法が分割投与又は長期使用であったため、新たなセフェム系薬剤に対する抗菌力が右にシフトしている（＝低感受性株が増加している：審査センター注）と考えられる。したがって指摘の通り、本邦の *N.gonorrhoeae* に対する MIC<sub>90</sub> は米国と比較しても高いと推測されるが、この差が生じた明確な理由は不明である。

審査センターは、本邦の申請において、海外のガイドライン等で推奨されている用量より、高用量を設定した根拠について申請者に説明するように求めたところ、申請者は以下のように説明した。

本剤の体内動態より勘案すると、米国の用量でも効果が期待できると予想される。本邦では特に淋菌性咽頭炎が増加し、その治療に苦慮しているのが現状である。咽頭感染はコロニゼーションであるため陰性化しにくいとも考えられ、咽頭 *N.gonorrhoeae* は SPCM（スペクチノマイシン）筋注でも 50%以上の症例で残存する。本邦では、1990 年代急増したニューキノロン耐性 *N.gonorrhoeae* に加えて、2000 年以降セフェム耐性 *N.gonorrhoeae* が急増し咽頭 *N.gonorrhoeae* の陰性化の困難性が増加しており、本剤にて *N.gonorrhoeae* の消失を十分にするためにも、本剤の用量は 1 回 0.5～1g 投与が妥当であると判断した。

審査センターは、咽頭感染はコロニゼーションであるという申請者の回答は誤りであると考ええる。感染とは、微生物の宿主組織への侵襲に対する炎症反応によって特徴付けられる反応であり、コロニゼーションは単なる定着である。咽頭は無菌臓器でもなく、コロニゼーションである *N.gonorrhoeae* に対し本剤を使用し、除菌する必要はないと審査センターは考える。

*N.gonorrhoeae* の本剤に対する感受性については、提出されているデータから著しい耐性化傾向は認められないものの、継続的に注意して観察していく必要があると考える。

### 3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 同一性調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構による調査を実施した結果、一部を除き、既承認品目と同一性を有すると認められたことから、提出された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審査センターは判断した。

#### 2) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

#### 3) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

本申請については、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### 3. 総合評価

提出された資料より、本剤の淋菌、淋菌性尿道炎、淋菌性子宮頸管炎、淋菌性咽頭炎に対する有効性は認められると判断されるが、用量について検討が必要であると考え。申請者は 0.5g～1g という幅を申請してきているが、0.5g とする根拠は乏しいこと、また、本剤は 1～2g という承認用量でこれまで使用されてきており、その用量において安全性上、特段の問題は検出されていないこと、1g の用量については PK/PD の観点からも本剤の有効性が説明できること、耐性菌発現防止等の観点から抗菌化学療法は治療当初より必要十分な用量を用いるべきであることから、1g とすることが妥当であると審査センターは考える。最終的には、用法・用量や他の淋菌感染症（直腸炎や精巣上体炎、骨盤内炎症性疾患）については、専門委員の意見を踏まえて判断したいと審査センターは考える。なお、疾患名の記載方法については、現在行われている抗菌薬適応症・適応菌種の見直し結果を踏まえて、必要に応じ変更する必要があると考える。