

審査報告書

平成 24 年 5 月 15 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]	メリアクト MS 小児用細粒 10%
[一 般 名]	セフジトレン ピボキシル
[申 請 者 名]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 23 年 8 月 22 日
[剤 形 ・ 含 量]	1g 中にセフジトレン ピボキシル 100mg (力価) を含有する細粒剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審 査 担 当 部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 24 年 5 月 15 日

[販 売 名] メイアクト MS 小児用細粒 10%
[一 般 名] セフジトレン ピボキシル
[申 請 者 名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 8 月 22 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎に対する 1 回 6mg（力価）/kg 投与の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

(1) 小児

<適応菌種>

セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、百日咳菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、顎炎、猩紅熱、百日咳

(2) 成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）

<適応菌種>

セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン

腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

[用法・用量]

(1) 小児

<肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の場合>

通常、小児にはセフトレン ピボキシルとして1回 3mg (力価) /kgを1日3回食後に経口投与する。

なお、必要に応じて1回 6mg (力価) /kgまで投与できるが、成人での上限用量の1回 200mg (力価) 1日3回 (1日 600mg (力価)) を超えないこととする。

<上記以外の疾患の場合>

通常、小児にはセフトレン ピボキシルとして1回 3mg (力価) /kg を1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、成人での上限用量の1回 200mg (力価) 1日3回 (1日 600mg (力価)) を超えないこととする。

(2) 成人 (嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)

通常、成人にはセフトレン ピボキシルとして1回 100mg (力価) を1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる場合は、1回 200mg (力価) を1日3回食後に経口投与する。

(下線部変更)

審査報告 (1)

平成 24 年 3 月 9 日

I. 申請品目

- [販 売 名] メイアクト MS 小児用細粒 10%
- [一 般 名] セフジトレン ピボキシル
- [申 請 者 名] Meiji Seika ファルマ株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 23 年 8 月 22 日
- [剤 形 ・ 含 量] 1g 中にセフジトレン ピボキシル 100mg (力価) を含有する細粒剤
- [申 請 時 効 能 ・ 効 果] (1) 小児
- <適応菌種>
- セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブ
ランハメラ) ・カタラーリス、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、モルガネラ・モルガニー、
プロビデンシア属、インフルエンザ菌、百日咳菌、ペプトストレプトコッカス
属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌
- <適応症>
- 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁
桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器
病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、顎炎、
猩紅熱、百日咳
- (2) 成人 (嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合)
- <適応菌種>
- セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブ
ランハメラ) ・カタラーリス、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、モルガネラ・モルガニー、
プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテ
ロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌
- <適応症>
- 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、
扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、
慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリ
ン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中
耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
- [申 請 時 用 法 ・ 用 量] (1) 小児
- 通常、小児にセフジトレン ピボキシルとして 1 回 3mg (力価) /kg を 1 日 3 回
食後に経口投与する。肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の場合は、1 回 6mg (力価) /kg

を投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、成人での上限用量の1回 200mg（力価）1日3回（1日 600mg（力価））を超えないこととする。

（2）成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）

通常、成人にはセフジトレン ピボキシルとして1回 100mg（力価）を1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる場合は、1回 200mg（力価）を1日3回食後に経口投与する。

（下線部変更）

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

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

セフジトレン ピボキシル（CDTR-PI）は、明治製菓株式会社（現 Meiji Seika ファルマ株式会社）で合成された経口用セフェム系抗生物質であり、活性本体であるセフジトレン（CDTR：以下、本薬）は、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有する。本邦では、CDTR-PI 製剤として、小児用細粒（以下、本剤）の他、成人用の錠剤が承認されている。また、本剤については、成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）に対する適応が2009年11月に追加承認されている。

本薬は、既存の経口抗菌薬の中でペニシリン及びマクロライド耐性の *Streptococcus pneumoniae*、アンピシリン耐性の *Haemophilus influenzae* のいずれにも強い抗菌力を示すが、原因菌の薬剤耐性化が懸念されることから、小児の急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎及び肺炎に対する本剤の高用量投与が各種ガイドラインで推奨されている。しかし、既承認用量では適宜増減として具体的な投与量の目安が示されていないことから、薬剤耐性菌による感染症の患児に十分量が投与されず、期待される臨床効果が得られないことが危惧されている。

今般、薬剤耐性菌の関与が大きいと考えられる小児の細菌性肺炎、急性中耳炎及び急性鼻副鼻腔炎を対象に、本剤高用量として1回 6mg/kg 1日3回投与における有効性、安全性及び薬物動態を確認する国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）が実施され、薬剤耐性菌の関与が大きい小児の細菌性肺炎、急性中耳炎及び急性鼻副鼻腔炎に対して高い有効性と安全性を示すことが確認されたことから、一部変更承認申請が行われた。

なお、2012年2月現在、海外ではCDTR-PI 製剤として、25カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

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>

本申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験 1 試験が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 各種臨床分離株に対する抗菌活性 (4.2.1.1-01)

2010 年に分離された小児の上気道・下気道由来 *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*)、*Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*)、メチシリン感性 *Staphylococcus aureus* (MSSA)、*Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)、*Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) 各 40 株に対する各薬剤の抗菌活性 (最小発育阻止濃度 : MIC) が Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法を用いて測定され、その結果は下表のとおりであった。

表 各種臨床分離株に対する各薬剤の抗菌活性

菌株 (株数)	薬物	MIC range (µg/mL)		MIC ₉₀ (µg/mL)
ペニシリン感性 <i>S. pneumoniae</i> (PSSP) (19)	本薬	≤0.015	- 0.25	0.25
	CFDN	0.06	- 0.5	0.5
	CFPN	≤0.015	- 0.5	0.5
	TBPM	≤0.015		≤0.015
	CAM	1	- >32	>32
	CVA/AMPC	≤0.015	- 0.06	0.06
	PCG	≤0.015	- 0.06	0.06
ペニシリン中等度耐性 <i>S. pneumoniae</i> (PISP) (13)	本薬	0.06	- 0.5	0.5
	CFDN	0.25	- 4	2
	CFPN	0.12	- 1	1
	TBPM	≤0.015	- 0.06	0.03
	CAM	0.03	- >32	>32
	CVA/AMPC	0.06	- 1	1
	PCG	0.12	- 1	1
ペニシリン耐性 <i>S. pneumoniae</i> (PRSP) (8)	本薬	0.5	- 1	-
	CFDN	4	- 8	-
	CFPN	0.5	- 1	-
	TBPM	0.03	- 0.12	-
	CAM	2	- >32	-
	CVA/AMPC	1	- 2	-
	PCG	-	2	-
β-ラクタマーゼ非産生 アンピシリン感性 (BLNAS) <i>H. influenzae</i> (20)	本薬	≤0.015	- 0.03	0.03
	CFDN	0.25	- 1	0.5
	CFPN	≤0.015	- 0.06	0.03
	TBPM	0.06	- 0.5	0.12
	CAM	4	- 16	16
	CVA/AMPC	0.25	- 1	0.5
	ABPC	0.12	- 1	0.5
β-ラクタマーゼ非産生 アンピシリン高度耐性 (BLNAR) <i>H. influenzae</i> (17)	本薬	0.06	- 0.5	0.25
	CFDN	1	- 8	8
	CFPN	0.12	- 2	2
	TBPM	0.12	- 2	1
	CAM	4	- 16	16
	CVA/AMPC	2	- 8	8
	ABPC	2	- 8	8
AZM	0.5	- 4	2	

菌株 (株数)	薬物	MIC range (µg/mL)		MIC ₉₀ (µg/mL)
β-ラクタマーゼ産生 <i>H. influenzae</i> (3)	本薬	≤0.015	- 0.25	-
	CFDN	0.25	- 4	-
	CFPN	≤0.015	- 2	-
	TBPM	0.06	- 0.25	-
	CAM	4	- 8	-
	CVA/AMPC	1	- 8	-
	ABPC	32	- >32	-
MSSA (40)	本薬	0.5	- 1	1
	CFDN	0.25	- 0.5	0.5
	CFPN	1	- 2	2
	TBPM	≤0.015	- 0.03	≤0.015
	CAM	0.25	- >32	>32
	CVA/AMPC	0.12	- 1	1
	ABPC	0.06	- 8	4
<i>S. pyogenes</i> (40)	本薬	≤0.015		≤0.015
	CFDN	≤0.015		≤0.015
	CFPN	≤0.015		≤0.015
	TBPM	≤0.015		≤0.015
	CAM	0.03	- >32	>32
	CVA/AMPC	≤0.015		≤0.015
	PCG	≤0.015		≤0.015
<i>M. catarrhalis</i> (40)	本薬	0.03	- 1	1
	CFDN	0.06	- 0.5	0.5
	CFPN	0.03	- 1	1
	TBPM	≤0.015	- 0.03	0.03
	CAM	0.06	- 0.5	0.25
	CVA/AMPC	0.03	- 0.5	0.25
	AMPC	0.25	- 16	8

CFDN : セフジニル、CFPN : セフカペン、TBPM : テビペネム、CAM : クラリスロマイシン、PCG : ベンジルペニシリン、CVA/AMPC : クラブラン酸/アモキシシリン、ABPC : アンピシリン、AZM : アジスロマイシン、AMPC : アモキシシリン、PSSP : ペニシリンの MIC ≤ 0.06µg/mL、PISP : ペニシリンの MIC = 0.12 - 1µg/mL、PRSP : ペニシリンの MIC ≥ 2µg/mL、BLNAS : ABPC の MIC ≤ 1µg/mL、BLNAR : ABPC の MIC ≥ 2µg/mL

また、本剤の初回治験実施時から今回の治験実施時（2010年）までの間に臨床分離された菌株に対する本薬の感受性が文献的に調査された¹⁾。結果は、下表のとおりであった。

表 本薬の経年的な感受性変化

菌株	分離期間 (株数)	MIC range (µg/mL)		MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>S. pneumoniae</i>	1988.10-1992.03 (90)	≤0.025	- 0.78	0.20
	-1991 (243)	≤0.05	- 6.25	0.1
	1994.10-1996.09 (183)	≤0.06	- 8	0.5
	1996.10-2001.09 (448)	≤0.06	- 2	1
	2001.10-2006.09 (420)	≤0.06	- 2	0.5
	2005.05-2008.01 (152)	≤0.06	- 8	1
	2010.04-2010.12 (40)	≤0.015	- 1	0.5
<i>H. influenzae</i>	1988.10-1992.03 (139)	≤0.025	- 0.20	0.05
	-1991 (284)	≤0.05	- 0.1	≤0.05
	1994.10-1996.09 (196)	≤0.06	- 0.5	≤0.06
	1996.10-2001.09 (468)	≤0.06	- 0.5	0.12
	2001.10-2006.09 (419)	≤0.06	- 1	0.25
	2005.05-2008.01 (157)	≤0.06	- 1	0.25
	2010.04-2010.12 (40)	≤0.015	- 0.5	0.25
MSSA	1986. -1989. (44)	0.39	- 1.56	0.78
	1996.01-1996.12 (95)	0.25	- 4	1
	2000.06-2001.03 (74)	0.25	- 2	1
	2007.01-2007.06 (96)	0.5	- 2	1
	2010.04-2010.12 (40)	0.5	- 1	1

¹⁾ CTD4.3-01~25、CDTR-PI 初回申請資料概要 [ホ項 (1) 抗菌スペクトル]、五島瑛子, 第39回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (II), ME1207,23-39, 1991

菌株	分離期間 (株数)	MIC range (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>S. pyogenes</i>	1988.10-1992.03 (94)	≤0.025 - 0.20	≤0.025
	-1991 (269)	≤0.05 - 6.25	≤0.05
	1996.01-1996.12 (74)	≤0.063 - 0.125	≤0.063
	2000.06-2001.03 (65)	≤0.008 - 0.03	0.016
	2005.05-2008.01 (13)	0.004 - 0.015	0.015
	2010.04-2010.12 (40)	≤0.015	≤0.015
<i>M. catarrhalis</i>	1988.10-1992.03 (31)	≤0.025 - 0.78	0.39
	-1991 (126)	≤0.05 - 1.56	0.78
	1994.10-1996.09 (100)	≤0.06 - 1	0.5
	1996.10-2001.09 (164)	≤0.06 - 8	0.5
	2001.10-2006.09 (155)	≤0.06 - 2	0.5
	2005.05-2008.01 (15)	0.015 - 0.5	0.5
	2010.04-2010.12 (40)	0.03 - 1	1

1988-1992年分離の *S. pneumoniae*、*H. influenzae* 及び *M. catarrhalis* の MIC₉₀ 値は、本剤の初回申請時において申請概要に記載されているグラフより読み取った推定値。

<審査の概略>

(1) 臨床分離された *S. pneumoniae* に対する本薬の *in vitro* 活性について

機構は、提出された *S. pneumoniae* に対する感受性の検討 [「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) 各種臨床分離株に対する抗菌活性の項」参照] では、経口ペニシリン V の CLSI 基準に基づき PSSP、PISP 及び PRSP に分類され、その感受性が検討されているが、注射用ペニシリン (非髄膜炎) の CLSI 基準に基づき再分類し、感受性データ、臨床効果及び細菌学的効果を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

注射用ペニシリン (非髄膜炎) の CLSI 基準²⁾ で再分類した結果は下表のとおりであり、当該基準では全ての臨床分離株が PSSP に分類された。

表 注射用ペニシリン (非髄膜炎) の CLSI 基準に基づく再分類 (2010 年小児臨床分離株)

菌株 (株数)	薬物	MIC range (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
PSSP (40)	本薬	≤0.015 - 1	0.5
	CFDN	0.06 - 8	8
	CFPN	≤0.015 - 1	1
	TBPM	≤0.015 - 0.12	0.06
	CAM	0.03 - >32	>32
	CVA/AMPC	≤0.015 - 2	2
	PCG	≤0.015 - 2	2
	AZM	0.12 - >16	>16

表 注射用ペニシリン (非髄膜炎) の CLSI 基準に基づく国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) の細菌学的効果

原因菌	終了時 (中止時)				治癒判定時				
	肺炎	中耳炎	副鼻腔炎	計	肺炎	中耳炎	副鼻腔炎	計	
<i>S. pneumoniae</i>	-	90.0% (9/10)	50.0% (1/2)	83.3% (10/12)	-	100% (7/7)	0% (0/2)	77.8% (7/9)	
CLSI	S	-	90.0% (9/10)	50.0% (1/2)	83.3% (10/12)	-	100% (7/7)	0% (0/2)	77.8% (7/9)
	I	-	-	-	-	-	-	-	-
	R	-	-	-	-	-	-	-	-

消失率 (%) : (陰性化) / (陰性化+存続) × 100

S : 感性菌、I : 中等度耐性菌、R : 耐性菌

機構は、経口ペニシリン V の CLSI 基準で分類した場合には、PRSP 及び PISP に該当する菌に対する本薬の抗菌活性が認められるものの、注射用ペニシリン (非髄膜炎) の CLSI 基準で再分類した場合には、PRSP 及び PISP に分類される菌は認められなかったことを確認した。

²⁾ PSSP : ペニシリンの MIC ≤ 2µg/mL、PISP : ペニシリンの MIC = 4µg/mL、PRSP : ペニシリンの MIC ≥ 8µg/mL

(2) 本薬の経年的な感受性変化について

機構は、本剤の初回治験実施当時（19■■～19■■年：一部 19■■～19■■年）から本申請に係る国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）までに臨床分離された *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の本薬に対する感受性について、*S. pneumoniae* で 2.5 倍、*H. influenzae* で 5 倍に上昇しているものの〔「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) 各種臨床分離株に対する抗菌活性の項」参照〕、MIC₉₀ は低値（*S. pneumoniae* : 0.20µg/mL→0.5µg/mL、*H. influenzae* : 0.05µg/mL→0.25µg/mL）が保たれていることから、現時点においても、本剤の抗菌活性は期待できるものと考ええる。

なお、MSSA、*S. pyogenes* 及び *M. catarrhalis* についても、本薬に対する特段の感受性の変化は認められていないことを確認した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概略

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、セフジトレン（以下、本薬）の薬物動態を評価した試験として、小児の細菌性肺炎、急性中耳炎及び急性鼻副鼻腔炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験（CDTR-PI-1 試験）が提出された。なお、本薬の血漿中濃度の測定には、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法³⁾による定量法が用いられた。

(1) 小児の細菌性肺炎、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-01 : CDTR-PI-1 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

小児患者 75 例（77 点）の血漿中本薬濃度データを用いて、母集団薬物動態（PPK）解析⁴⁾により小児の薬物動態について検討された。ベイズ法により推定した各症例の薬物動態パラメータを用いて、本剤 6mg/kg 1 日 3 回（TID）投与した際の薬物動態パラメータが算出された結果は、下表のとおりであり、年齢により薬物動態に大きな差は認められなかった。なお、小児患者 19 例に本剤 3mg/kg が 1 回投与された際の本薬の薬物動態パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）1.45µg/mL、血漿中薬物消失半減期（t_{1/2}）2.25 時間及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-∞}）7.16µg・hr/mLであった⁵⁾。

³⁾ 定量限界：0.01000µg/mL

⁴⁾ 1 次吸収を伴う 1-コンパートメントモデルを構造モデルとして PPK 解析 [NONMEM Ver.6] を行った。

⁵⁾ 既承認時資料ト-107、藤井良知他, *Jpn J Antibiot.*, 46(1): 95-114, 1993

表 本剤 6mg/kg TID 投与時の薬物動態パラメータ (全体及び年齢別)

	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-24h} (µg·hr/mL)
全体 (75 例)	2.18 ± 0.94	2.02 ± 0.86	2.77 ± 6.93	33.55 ± 8.87
6 カ月～<3 歳 (28 例)	2.21 ± 1.01	2.13 ± 0.95	3.25 ± 7.92	35.40 ± 9.75
3 歳～<6 歳 (32 例)	2.25 ± 0.96	1.94 ± 0.87	2.74 ± 7.65	33.25 ± 9.37
6 歳～<16 歳 (15 例)	1.99 ± 0.77	2.00 ± 0.69	1.94 ± 1.44	30.72 ± 4.77

平均値 ± 標準偏差 (ベイズ法により算出)

また、有効性 PPS (per protocol set、薬物動態解析対象 69 例) のうち、本剤投与前の原因菌 (推定原因菌を含む) が特定され、かつ最小発育阻止濃度 (MIC) 値及び血漿中本薬濃度が測定された 40 例 47 株について、PK-PD (pharmacokinetic-pharmacodynamic) 解析を行った。その結果、原因菌 (推定原因菌を含む) に対する MIC が高くなるにつれ、血漿中濃度が MIC を上回っている時間 (Time above MIC : T>MIC) に減少傾向が認められた。なお、投与終了後 (中止時) の細菌学的効果及び臨床効果に対する本薬の T>MIC のターゲット値は見出せなかったとされているが、申請者は、本剤 6mg/kg TID 投与により、高い血漿中本薬濃度推移が得られ、ほとんどの原因菌に対して十分な T>MIC が達成されたことによると考察している。

<審査の概略>

(1) 小児患者における薬物動態の暴露差について

機構は、小児患者に対する本剤 6mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度について、被験者間で差異が認められているが、この差異が有効性及び安全性に及ぼす影響について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) において有効性 PPS の対象となった 69 例のうち、臨床効果が無効⁶⁾であった 7 例の血漿中本薬濃度は、臨床効果が有効⁶⁾であった症例の血漿中本薬濃度の範囲内にあったことから、被験者間での血漿中本薬濃度の差異が有効性に及ぼす影響は小さいと考える。また、血漿中本薬濃度が測定された 75 例について、副作用 (自覚症状・他覚所見) 発現の有無に基づき 2 群に分けた C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は、副作用発現「無」でそれぞれ 2.13 ± 0.89 µg/mL 及び 32.96 ± 8.11 µg·hr/mL、副作用発現「有」でそれぞれ 2.32 ± 1.06 µg/mL 及び 35.07 ± 10.67 µg·hr/mL であり、副作用の有無によらず同程度であったことから、被験者間での血漿中本薬濃度の差異が安全性に及ぼす影響は小さいと考える。さらに、当該試験において算出された C_{max} が、成人既承認用法・用量にて安全性が確認されている 200mg 経口投与時の C_{max} の平均値 (3.44 µg/mL) を上回った被験者数は 6/75 例であり、そのうち 5 例 6 件の有害事象が認められたものの、いずれの事象 (無形軟便、血小板数増加、水様便、発疹、上気道の炎症及び泥状便) も既知であり、軽度～中等度であった。

機構は、小児患者における本剤 6mg/kg 投与時の血漿中本薬濃度に被験者間で差異が認められているものの、血漿中本薬濃度の違いに起因すると考えられる有効性及び安全性への影響は認められていないこと、成人に対して既承認用量 (200mg) を投与した際の C_{max} を上回る小児患者において、臨床特に大きな問題となる有害事象は認められていないことから、血漿中本薬濃度の差異が有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいとする申請者の説明を了承した。

(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>

本申請に際して、有効性及び安全性の評価資料として、日本人の小児細菌性肺炎、急性中耳炎及び急

⁶⁾ 著効、有効、やや有効、無効及び判定不能で評価し、有効 (著効及び有効) 及び無効 (やや有効、無効及び判定不能) と判断した。

性鼻副鼻腔炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）1 試験の成績が評価資料として提出された。また、参考資料として、テビペネム ピボキシル（TBPM-PI）の申請時に実施した日本人の小児急性中耳炎を対象とした第Ⅲ相試験（ME1211-15 試験）の成績等が提出された。

(1) 第Ⅲ相試験

1) 小児細菌性肺炎、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（5.3.5.2-01：CDTR-PI-1 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

一般細菌によると推定される小児（6 カ月以上 16 歳未満）の細菌性肺炎、急性中耳炎及び急性鼻副鼻腔炎患児〔目標症例数：本剤群 100 例（各疾患 10 例以上、細菌性肺炎 20 例）〕を対象に、本剤高用量投与時の有効性及び安全性を検討することを目的に、非盲検非対照一般臨床試験が、国内 30 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 6mg/kg（5.0mg/kg 以上 7.0mg/kg 未満）の TID 経口投与とされ、投与期間は、7 日間（又は延べ 8 日間、服用回数として 21 回まで）とされた。

総投与症例 115 例⁷⁾（細菌性肺炎 16 例、急性中耳炎 86 例及び急性鼻副鼻腔炎 13 例）が FAS（Full Analysis Set）とされ、安全性解析対象集団とされた。FASのうち、9 例〔細菌性肺炎 2 例（除外基準違反 2 例）、急性中耳炎 7 例（除外基準違反 3 例、使用禁止薬違反 2 例、服薬回数未達及び服薬規定不遵守各 1 例）〕を除く 106 例（細菌性肺炎 14 例、急性中耳炎 79 例及び急性鼻副鼻腔炎 13 例）が PPS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時（中止時）の臨床効果の有効率は、下表のとおりであった。

表 投与終了時（中止時）の臨床効果（PPS）

投与群（例数）	著効	有効	やや有効	無効	判定不能	有効率 ^{a)} (%) [95%信頼区間]
細菌性肺炎（14）	6（42.9）	8（57.1）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）	100.0 [76.8, 100.0]
急性中耳炎（79）	36（45.6）	35（44.3）	6（7.6）	2（2.5）	0（0.0）	89.9 [81.0, 95.5]
急性鼻副鼻腔炎（13）	1（7.7）	11（84.6）	1（7.7）	0（0.0）	0（0.0）	92.3 [64.0, 99.8]

例数 (%)

a) 有効率 (%) : (著効+有効) / (著効+有効+やや有効+無効+判定不能) × 100

また、検出された原因菌の各種抗菌薬に対する感受性及び細菌学的効果（菌消失率）は、下表のとおりであった。

表 原因菌（推定原因菌含む）に対する各種抗菌薬の MIC の範囲及び MIC₉₀

原因菌（株数）		MIC range (µg/mL)			MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>S. pneumoniae</i> (15)	本薬	≤0.06	-	1	1
	TBPM	≤0.06	-	1	≤0.06
	PCG	≤0.06	-	2	2
	AMPC	≤0.06	-	2	1
	CFDN	0.25	-	8	8
	CFPN	≤0.06	-	1	1
	CAM	2	-	>64	>64
<i>H. influenzae</i> (42)	本薬	≤0.06	-	0.5	0.5
	TBPM	≤0.06	-	2	2
	AMPC	0.25	-	>64	16
	ABPC	0.12	-	>128	8
	CFDN	0.12	-	16	16
	CFPN	≤0.06	-	8	4
	CAM	2	-	16	16

⁷⁾ 組み入れられた小児の年齢（中央値）及びその範囲は 3.67 歳（0.50～10.25 歳）であった。

原因菌 (株数)		MIC range (µg/mL)		MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>M. catarrhalis</i> (4)	本薬	≤0.06	- 2	-
	TBPM	≤0.06		-
	AMPC	1	- 16	-
	CFDN	0.12	- 0.5	-
	CFPN	0.12	- 2	-
	CAM	≤0.06	- >64	-
<i>S. pyogenes</i> (4)	本薬	≤0.06		-
	TBPM	≤0.06		-
	AMPC	≤0.06		-
	CFDN	≤0.06		-
	CFPN	≤0.06		-
	CAM	≤0.06	- 8	-

TBPM : テビペネム、PCG : ペンジルペニシリン、AMPC : アモキシシリン、CFDN : セフジニル、CFPN : セフカペン、CAM : クラリスロマイシン、ABPC : アンピシリン

表 投与終了時 (中止時) の細菌学的効果

菌種 (株数)	陰性化	存続	消失率 ^{a)} (%) [95%信頼区間]
<i>S. pyogenes</i> (4)	4 (100%)	0 (0%)	100% [39.8, 100.0]
<i>S. pneumoniae</i> (12)	10 (83.3%)	2 (16.7%)	83.3% [51.6, 97.9]
<i>M. catarrhalis</i> (4)	4 (100%)	0 (0%)	100% [39.8, 100.0]
<i>H. influenzae</i> (32)	28 (87.5%)	4 (12.5%)	87.5% [71.0, 96.5]
計	46 (88.5%)	6 (11.5%)	88.5% [76.6, 95.6]

例数 (%)

a) 消失率 (%) : (陰性化) / (陰性化+存続) × 100

安全性について、自他覚症状に関する2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、下表のとおりであった。また、死亡及び重篤な有害事象は認められず、投与中止に至った有害事象として気管支炎 (1例1件) が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

表 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用の一覧 (自覚症状、他覚所見)

事象名	有害事象 (115例)	副作用 (115例)
発現例数	56 (48.7)	36 (31.3)
無形軟便	15 (13.0)	14 (12.2)
泥状便	9 (7.8)	7 (6.1)
水様便	7 (6.1)	7 (6.1)
胃腸炎	6 (5.2)	-
鼻咽頭炎	5 (4.3)	-
咽頭炎	4 (3.5)	-
発疹	3 (2.6)	2 (1.7)
喘息	3 (2.6)	1 (0.9)
嘔吐	3 (2.6)	1 (0.9)

例数 (発現率 (%))、- : 発現なし

副作用用語 : MedDRA/J ver.14.0

(下痢については、基本語を加工し、泥状便、無形軟便又は水様便として集計)

臨床検査値に関する有害事象は、7/113例 (6.2%) に認められ、いずれも因果関係は否定されなかった。2%以上の発現が認められた事象は、血小板増加 [4例 (3.5%)] であった。

2) 小児の急性中耳炎を対象とした検証的試験 (5.4-10 (参考資料) : ME1211-15 試験<20 年 月 ~20 年 月>)

一般細菌によると推定される小児 (6カ月以上16歳未満) の急性中耳炎を対象 [目標症例数 : 200例 (TBPM-PI群100例、本剤高用量群100例)] に、TBPM-PIの本剤高用量に対する臨床効果の非劣性の検証を目的とした本剤対照無作為化二重盲検比較試験が、国内42施設で実施された。

用法・用量として、TBPM-PI群は1回4mg/kg (3.5mg/kg以上5.0mg/kg未満) 1日2回 (BID) 経口投与、本剤群は1回4.2mg/kg以上6.0mg/kg未満のTID経口投与とされた。投与期間は7日間 (又

は延べ8日間、服薬回数として21回まで)とされた。

本試験では、総投与症例213例(TBPM-PI群111例及び本剤群102例)のうち、服薬規定不遵守の1例(本剤群)を除く212例⁸⁾(TBPM-PI群111例及び本剤群101例)がFASと定義され、安全性解析対象集団とされた。FASのうち、8例[対象外疾患2例(TBPM-PI群及び本剤群各1例)、終了/中止時観察評価不能3例(本剤群)、除外基準抵触2例(本剤群)及び併用禁止薬違反1例(本剤群)]を除く204例がPPS(TBPM-PI群110例及び本剤群94例)とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、投与終了時(中止時)の臨床効果の有効率⁹⁾は、TBPM-PI群98.2%(108/110例)、本剤群92.6%(87/94例)であった。TBPM-PI群と本剤群の有効率の差とその95%信頼区間は5.6%[-0.2%, 11.5%]であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値の-10%を下回らなかったことから、投与終了時(中止時)の臨床効果において、TBPM-PIの本剤高用量に対する非劣性が検証された。

安全性について、いずれかの投与群で2%以上の発現が認められた自他覚症状に関する有害事象及び副作用は、下表のとおりであった。また、死亡例は認められず、重篤な有害事象は、本剤群に喘息(1例)が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、TBPM-PI群では水様便(1例)、本剤群では蕁麻疹、ウイルス性胃腸炎(各1例)であり、このうち、水様便、蕁麻疹は被験薬との因果関係が否定されなかった。

表 いずれかの群で2%以上の発現が認められた自他覚症状に関する有害事象及び副作用(FAS)

基本語	有害事象		副作用	
	TBPM-PI群 (111例)	本剤群 (101例)	TBPM-PI群 (111例)	本剤群 (101例)
発現例数	43 (38.7)	43 (42.6)	17 (15.3)	14 (13.9)
鼻咽頭炎	8 (7.2)	13 (12.9)	-	-
泥状便	6 (5.4)	9 (8.9)	5 (4.5)	9 (8.9)
無形軟便	6 (5.4)	3 (3.0)	5 (4.5)	2 (2.0)
嘔吐	6 (5.4)	5 (5.0)	4 (3.6)	-
水様便	3 (2.7)	1 (1.0)	1 (0.9)	-
急性中耳炎	3 (2.7)	2 (2.0)	-	-
咳嗽	3 (2.7)	-	1 (0.9)	-
鼻出血	3 (2.7)	-	1 (0.9)	-
ウイルス性胃腸炎	1 (0.9)	2 (2.0)	-	-
耳痛	-	2 (2.0)	-	-

例数(発現率(%))

-: 発現なし

副作用用語: MedDRA/J ver10.0(下痢、異常便は基本語を加工し、無形軟便、泥状便、水様便として集計)

臨床検査値に関する有害事象及び副作用は、FASから9例[臨床検査の未実施5例(TBPM-PI群1例、本剤群4例)、規定範囲外での実施1例(本剤群)、採血量不足又は血液凝固・溶血3例(TBPM-PI群1例、本剤群2例)]を除いた203例(TBPM-PI群109例、本剤群94例)で検討され、いずれかの群で2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、下表のとおりであった。

⁸⁾ 組み入れられた小児の年齢(中央値)及びその範囲は3.92歳(0.58~10.42歳)であった。

⁹⁾ 有効率(%): (「著効」+「有効」)/(「著効」+「有効」+「やや有効」+「無効」+「判定不能」)×100

表 いずれかの群で2%以上の発現が認められた臨床検査値に関する有害事象及び副作用 (FAS)

基本語	有害事象		副作用	
	TBPM-PI 群 (109 例)	本剤群 (94 例)	TBPM-PI 群 (109 例)	本剤群 (94 例)
発現例数	3 (2.8)	7 (7.4)	2 (1.8)	7 (7.4)
白血球数増加	-	2 (2.2) ^{a)}	-	2 (2.2) ^{a)}
血小板数増加	-	3 (3.2) ^{a)}	-	3 (3.2) ^{a)}

例数 (発現率 (%))

- : 発現なし

副作用用語 : MedDRA/J ver10.0

a) 解析対象測定例数は 93 例であった。

以上の臨床試験成績より申請者は、小児の細菌性肺炎、急性中耳炎及び急性鼻副鼻腔炎に対する本剤 6mg/kg TID 投与の有効性が示され、安全性も特段問題はないと考えることを説明した。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、実施された国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) は非盲検非対照試験であったが、以下の審査を行った結果、中耳炎、肺炎及び副鼻腔炎に対する本剤高用量の有効性は確認できたと判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 中耳炎における臨床効果について

国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) における本剤高用量 (1 回 6mg/kg、TID) の中耳炎に対する有効性について、主要評価項目である投与終了時 (中止時) の臨床効果の有効率は、89.9% (71/79 例) であった。また、TBPM-PI 比較試験 (ME1211-15 試験) における本剤高用量 (1 回 4.2mg/kg 以上 6.0mg/kg 未満、TID) の中耳炎に対する有効率は、TBPM-PI 群 98.2% (108/110 例)、本剤群 92.6% (87/94 例) であり、TBPM-PI の本剤高用量に対する非劣性が検証された。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) における中耳炎患者は、中等症から重症の患者であるものの、投与終了時 (又は中止時) において高い有効性が認められたこと、本剤は中耳炎に対する効能・効果を既に有しており、高用量投与により、既承認用量と比較して血漿中本薬濃度が上昇することから (「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 小児の細菌性肺炎、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照)、本剤高用量の中耳炎に対する有効性は認められると判断した。なお、TBPM-PI 比較試験 (ME1211-15 試験) における中耳炎患者は、国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) と同様の中等症から重症であり、比較試験での本剤投与量は、1 回 4.2mg/kg 以上 6.0mg/kg 未満と国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) と比較して若干少ないものの、主要評価項目及び評価時期等の試験デザインも大きく異なるものではないこと、主要評価項目である投与終了時 (中止時) における臨床効果は、TBPM-PI と同等の有効性が認められていることから、本剤高用量の中耳炎に対する有効性を支持するものと考えた。

2) 中耳炎以外の疾患別の臨床効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) における細菌性肺炎の症例数について、目標症例数が 20 例と設定されているが、有効性解析対象集団として集積された症例が 14 例であった理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本試験では、細菌性肺炎の期待有効率を90%と仮定し、95%信頼区間の幅を15%程度で推定した場合、必要症例数が16例となることから除外・脱落を考慮し、細菌性肺炎の目標症例数を20例と設定したが、試験期間中に認められた症例は、マイコプラズマ肺炎例が多く、細菌性肺炎例は少なかった。細菌性肺炎は季節性の疾患であり、20■年■月～20■年■月まで■カ月ごとに集積された症例数は、■例、■例、■例、■例、■例及び■例であり、■月にピークを迎えた後、集積が困難となった。20■年■月時点において集積された症例数は必要症例数の16例であったこと、逸脱による脱落例は認められず、本剤の有効率は100%であったことから、細菌性肺炎に対する本剤高用量の有効性評価は十分可能であると判断した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）における急性鼻副鼻腔炎について、試験計画時にどの程度の有効率を想定していたのか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

急性鼻副鼻腔炎については、本剤高用量における有効性データが存在しなかったことから、TBPM-PIの第Ⅲ相一般臨床試験（ME1211-14 試験）でのTBPM-PIにおける有効率[79.2% (19/24 例)]を参考に、期待有効率を80%と設定したこと、国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）における急性鼻副鼻腔炎での有効性は92.3% (12/13 例)であったことから、本剤の有効性は認められたと判断した。

機構は、国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）における本剤高用量の肺炎¹⁰⁾及び急性鼻副鼻腔炎¹¹⁾に対する有効性について、本試験は非盲検非対照試験であり、特に肺炎に対する症例数は少数例であり、本剤の有効性を確認するためには、より多くの症例を組み入れることが望ましかったと考える。しかしながら機構は、投与終了時（又は中止時）の臨床効果は、肺炎で100% (14/14 例)、急性鼻副鼻腔炎で92.3% (12/13 例)と高い有効率を示したこと、中耳炎と同様に、本剤は既承認用法・用量で、肺炎及び副鼻腔炎に対する効能・効果を有しており、高用量投与により血漿中本薬濃度が上昇することから、本剤の有効性は期待できると判断した。

3) 細菌学的効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）において検出菌消失率の検討例数が限られていることから、厳密な検討は困難であるが、高い陰性化率を示していること[「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相試験、1) 小児細菌性肺炎、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照]、初回承認申請時から現在までの各種臨床分離株における経年的な感受性変化において、特段の感受性低下が認められていないことから[「3.非臨床試験に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験、1) 各種臨床分離株に対する抗菌活性」の項参照]、本剤高用量での細菌学的効果を否定する結果は得られていないと判断した。

(2) 安全性について

機構は、以下の審査の結果、小児を対象として実施された国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）において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、下痢・軟便等の胃腸障害については、特に低年齢で増加する傾向にあることから、適切な注意喚起並びに情報提供をすべきと考える。

¹⁰⁾ 一般細菌によると推定される軽症又は中等症症例

¹¹⁾ 一般細菌によると推定される中等症又は重症症例

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したい。

1) 用法・用量別の安全性について

機構は、本剤の用法・用量別の安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

初回承認申請時に提出した、小児科において実施した一般臨床試験（19■■年■■月～19■■年■■月）は、肺炎、咽喉頭炎、急性中耳炎及び副鼻腔炎等の小児で一般的な細菌感染症を対象疾患とし、用法・用量を1回3～6mg/kg、TID食後経口投与、投与期間を3～14日間とした（初回申請資料:ト-107）。当該臨床試験における自覚症状・他覚所見及び臨床検査値異常に関する副作用の発現状況は、下表のとおりであり、自覚症状・他覚所見の発現率は、1日量が11mg/kg¹²⁾未満では4.0%（10/249例）、11mg/kg以上では4.5%（9/202例）と大きな差異は認められず、主な事象はいずれも下痢であった。臨床検査値異常の発現率は1日量が11mg/kg未満では1.3%、11mg/kg以上では6.5%と高用量で多かった。

表 小児一般臨床試験（初回申請時）の自覚症状及び他覚所見に関する副作用

1日投与量	発現率 (%) (発現例数/投与例数)	事象名	重症度		
			軽度	中等度	重度
11mg/kg 未満	4.0% (10/249)	下痢	8	2	0
11mg/kg 以上	4.5% (9/202)	下痢	5	2	0
		発疹	1	0	0
		発赤	1	0	0

副作用用語：医薬品副作用用語集（J-ART）

表 小児一般臨床試験（初回申請時）の臨床検査値に関する副作用

1日投与量	発現率 (%) (発現例数/投与例数)	事象名	発現例数
11mg/kg 未満	1.3% (2/152)	S-GPT 増加	1
		好酸球増加	1
11mg/kg 以上	6.5% (8/123)	好酸球数増加	4
		S-GOT 増加	1
		S-GPT 増加	1
		血小板数増加	1
		Al-P 増加	1

副作用用語：医薬品副作用用語集（J-ART）

国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）では、1回6mg/kg（5.0mg/kg以上7.0mg/kg未満）、TID経口投与された。自覚症状に関する有害事象発現率は48.7%（56/115例）、副作用発現率は31.3%（36/115例）であり、主な事象は胃腸障害（無形軟便、泥状便及び水様便等）で、無形軟便、泥状便及び水様便の合計の有害事象発現率は26.1%（30/115例）、副作用発現率は24.3%（28/115例）であった。また、臨床検査値に関する有害事象発現率及び副作用発現率はいずれも6.2%（7/113例）であり、主な事象は、血小板数増加で、有害事象発現率及び副作用発現率のいずれも3.5%（4/113例）であった。[「<提出された資料の概略>（1）第Ⅲ相試験、1）小児細菌性肺炎、急性中耳炎、急性鼻副鼻腔炎を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照]。

初回承認申請時における小児一般臨床試験と国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）では、臨床試験の実施時期、安全性情報の集計方法等に違いがあることから、厳密な比較は困難であるが、両試験ともに認められた主な事象は胃腸障害（下痢、軟便）であり、国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）では新たに問題となる有害事象の発現は認められなかったことから、本剤高用量投与による安全性プロファイルに特段の変化はないと考えられた。

¹²⁾ 1日投与量の分布により、7.5～10.5mg/kgの投与被験者数が最も多かったことから、11mg/kgが1日常用量の上限とされた。

また、本剤の製造販売後使用成績調査¹³⁾における用量別の副作用発現状況及び重症度は、下表のとおりであった。使用成績調査及び特定使用成績調査では、1回4mg/kg以上を投与された患者は少数例であったことから、単純に用量別で比較することは困難であるが、いずれの用量においても主な副作用は下痢であり、認められた事象は軽度又は中等度であり、重篤な事象は認められなかったことから、高用量投与による安全性プロファイルに大きな問題はないと考えられた。

表 使用成績調査（再審査）における副作用（自覚症状・他覚所見）

1回投与量 (例数)	事象名	重症度			発現件数	発現率 (%)
		軽度	中等度	重度		
3mg/kg 未満 (1854 例)	下痢	16	4	0	20	1.08
	軟便	4	0	0	4	0.22
	水様便	0	1	0	1	0.05
	嘔吐	4	1	0	5	0.27
	発疹	2	0	0	2	0.11
	蕁麻疹	0	1	0	1	0.05
	口内炎	0	1	0	1	0.05
	眼瞼浮腫	1	0	0	1	0.05
	貧血	1	0	0	1	0.05
	肝機能障害	1	0	0	1	0.05
	3mg/kg 以上 4mg/kg 未満 (3564 例)	下痢	49	15	0	64
軟便		9	0	0	9	0.25
水様便		0	1	0	1	0.03
嘔吐		2	0	0	2	0.06
吐き気		0	1	0	1	0.03
胃痛		0	1	0	1	0.03
腹痛		2	0	0	2	0.06
消化不良		1	0	0	1	0.03
食思不振		0	1	0	1	0.03
発疹		3	0	0	3	0.08
蕁麻疹		0	1	0	1	0.03
口内炎		2	1	0	3	0.08
アフタ性口内炎		1	0	0	1	0.03
口唇炎		0	1	0	1	0.03
舌炎	2	0	0	2	0.06	
4mg/kg 以上 5mg/kg 未満 (197 例)	下痢	3	0	0	3	1.52
	発疹	2	0	0	2	1.02
	肝障害	1	0	0	1	0.51
5mg/kg 以上 6mg/kg 未満 (71 例)	事象なし					
6mg/kg 以上 (47 例)	下痢	1	0	0	1	2.13
	発疹	1	0	0	1	2.13
投与量不明 (88 例)	下痢	2	1	0	3	3.41

調査実施期間 1994年6月～1997年5月、副作用用語：医薬品副作用用語集（J-ART）

¹³⁾ 使用成績調査（再審査時）及び特定使用成績調査（中耳炎及び溶連菌）に対する調査が行われたが、1回投与量が4mg/kg以上となる副作用症例が収集されたのは、使用成績調査（再審査）及び特定使用成績調査（中耳炎）のみであった。

表 特定使用成績調査（中耳炎）における副作用（自覚症状・他覚所見）

1回投与量 (例数)	事象名	重症度		発現件数	発現率 (%)
		非重篤	重篤		
3mg/kg 未満 (243 例)	下痢	1	0	1	0.41
	嘔吐	1	0	1	0.41
	発疹	1	0	1	0.41
	薬疹	1	0	1	0.41
3mg/kg 以上 4mg/kg 未満 (1153 例)	下痢	12	0	12	1.04
	腹痛	2	0	2	0.17
	消化管運動障害	1	0	1	0.09
4mg/kg 以上 5mg/kg 未満 (275 例)	下痢	5	0	5	1.82
	嘔吐	2	0	2	0.73
	丘疹	1	0	1	0.36
	口腔カンジダ症	1	0	1	0.36
5mg/kg 以上 6mg/kg 未満 (215 例)	下痢	6	0	6	2.79
	発疹	2	0	2	0.93
6mg/kg 以上 (112 例)	下痢	2	0	2	1.79
投与量不明 (8 例)	事象なし				

調査実施期間 2006 年 7 月～2008 年 6 月、副作用用語：MedDRA/J ver11.1

1 回投与量：1 日投与回数を 3 回と推定

以上より申請者は、本剤高用量投与において、これまでの安全性プロファイルに変化はなく、リスクの上昇もないものと考えられることを説明した。

機構は、国内臨床試験及び本剤の製造販売後調査において、本剤高用量投与時の安全性プロファイルは、低用量投与時と大きな差異は認められず、概ね忍容可能であると考えられる。ただし、臨床試験において高頻度に認められている下痢・軟便（無形軟便、泥状便及び水様便）及び血小板数増加並びにピボキシル基を有する薬剤により血清中カルニチン濃度が低下するとの報告¹⁴⁾があることから、これらの事象については、以下の項で議論したいと考える。

2) 下痢・軟便の有害事象について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）における下痢・軟便の発現状況について以下のとおり説明している。

他の抗菌薬での知見として、小児では下痢の発現頻度が 3 歳前後で大きく変化することが報告されている¹⁵⁾。小児の無形軟便、泥状便及び水様便の有害事象の発現率は 26.1% (30/115 例) であり、年齢別の発現状況は、下表のとおりであった。

表 下痢・軟便に関する年齢別発現率

年齢区分	有害事象発現率 ^{a)} (例数)	無形軟便 ^{b)}	泥状便 ^{b)}	水様便 ^{b)}
6 カ月～<3 歳	38.3% (18/47)	8	3	7
3 歳～<6 歳	19.6% (9/46)	4	6	0
6 歳～<16 歳	13.6% (3/22)	3	0	0

a) 発現率 (%) = (発現被験者数) / (評価対象被験者数) × 100、b) 件数

水様便は 3 歳未満でのみ認められ、泥状便及び水様便についても、低年齢で多く認められた。発現時期は、投与開始から投与 3 日目までの有害事象発現率が 3 歳未満で 88.9% (16/18 件) 及び 3 歳以上で 53.8% (7/13 件) と 3 歳未満では投与早期より発現する傾向が認められ、回復時期については、3 歳未満で 55.6% (10/18 件) 及び 3 歳以上で 69.2% (9/13 件) に投与期間中の回復が認められた。な

¹⁴⁾ 藤井良和他, *Jpn J Antibiot*, 46:926-937, 1993、藤井良和他, *CHEMOTHERAPY*, 40:655-665, 1993

¹⁵⁾ 砂川慶介他, *化学療法の領域*, 14(6):72-79, 1998

お、整腸剤の予防投与の有無による下痢・軟便の発現率に大きな差異は認められなかった。

下痢・軟便発現の有無別の C_{max} 及び AUC_{0-24h} (平均値 \pm 標準偏差) は、下痢・軟便 (有害事象) の発現が認められた症例でそれぞれ $2.28 \pm 1.18 \mu\text{g/mL}$ 及び $36.42 \pm 11.51 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、認められなかった症例でそれぞれ $2.16 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ 及び $32.83 \pm 8.04 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、下痢・軟便の有無により C_{max} 及び AUC_{0-24h} に差異は認められず、下痢・軟便の発現と血漿中薬物濃度の相関性は認められなかった。

なお、国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) において、3歳以上と比較して3歳未満で下痢・軟便の発現率が高かったことから、その旨を添付文書で注意喚起する予定である。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) におけるクロストリジウム・ディフィシルの発現について申請者に説明を求めた。

申請者は、本試験では便中クロストリジウム抗原検査は実施していないが、下痢・軟便の有害事象を発現した症例のうち、培養検査を実施した症例は5例であり、重度の水様便を発現した1例でクロストリジウム・ディフィシル陽性であり、本事象と治験薬との因果関係は否定されなかったが、本剤の投与を中止することなく、転帰は回復していることを説明した。

機構は、下痢・軟便等の発現率が3歳未満で高く、ほとんどの症例が6歳未満で発現していることから、この事実について情報提供し、本剤を低年齢の患者に投与する場合には、下痢・軟便等の発現に注意すべきと考える。

3) 血小板数増加について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) において、血小板数増加が4例4件に認められているが、初回承認時で1件及び使用成績調査では0件であったことから、本試験で血小板数増加が認められた理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) では投与前後において、臨床検査のための採血を確実に行ったことから、溶血等による検体不良を除き、血小板数の異常変動判定は110/115例 (95.7%) で実施されたが、初回承認申請時に提出した小児一般臨床試験の実施当時は、採血を嫌がる小児からの検体採取が困難であったことから、投与前後で採血が行われ血小板数の異常変動の判定が可能であった症例は247/459例 (53.8%) であったため、血小板数を含めた臨床検査値の異常変動を十分に抽出できなかった可能性があった。また、国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) における血小板数に関する有害事象の因果関係の判定を「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁶⁾ に従い判定したが、初回承認申請時に提出した小児一般臨床試験実施時及び製造販売後の使用成績調査では、因果関係を判定するための指標となる基準は用いられておらず、因果関係の判断は医師の裁量であった。

以上のことから、初回承認申請時に提出した小児一般臨床試験実施時及び使用成績調査と国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) とでは、小児からの採血に関する状況及び因果関係判定法が大きく異なっており、臨床検査値異常変動を抽出する精度に差があったことにより、血小板数減少の発現率に差異が認められたと考える。

なお、血小板数は感染症治癒過程において上昇することが知られている¹⁷⁾。国内第Ⅲ相試験

¹⁶⁾ 砂川慶介他, 日本化学療法学会雑誌, 51(3): 144-151, 2003

¹⁷⁾ 水島裕他, 炎症と抗炎症療法 医歯薬出版株式会社, 57-63, 1982

(CDTR-PI-1 試験)において、血小板数の増加が認められた症例は中耳炎 3 例及び肺炎 1 例の計 4 例であり、いずれの症例においても投与開始時の体温が 37.5 度以上 (中耳炎 3 例 (それぞれ 39.4、38.6 及び 37.6℃) 及び肺炎 40.4℃) であり、いずれも全身性の症状が認められた症例であったが、投与終了後に回復が認められていることから、血小板増加は感染症の治癒過程における一過性の事象であると考えられた。

機構は、国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) で認められた血小板増加は、治療・処置等を要さずに回復が認められていることから、臨床的に特に問題となるものではないと判断した。

4) 血清中カルニチン濃度について

申請者は、本剤投与による血清中カルニチン濃度の変動について、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) における投与開始前、投与終了時 (又は中止時) 及び治癒判定時の 3 時点において、血清中カルニチン濃度が測定された 87 例の血清中遊離カルニチン濃度を検討した結果、本剤投与開始前 ($35.69 \pm 8.60\mu\text{mol/L}$) と比較して、投与開始 7 日後 (投与終了時) には低下 ($11.70 \pm 4.34\mu\text{mol/L}$) したが、治癒判定時 (投与終了 5~10 日後) では、投与開始前と同程度まで回復 ($31.57 \pm 8.56\mu\text{mol/L}$) していることを確認した。なお、痙攣や意識障害等の血清中遊離カルニチン濃度の低下によると考えられる有害事象は認められていない。

以上より、本剤投与により血清中カルニチン濃度は低下するものの、投与終了後 5~10 日間で血清中カルニチン濃度の回復が認められており、血清中カルニチン濃度の低下に伴う有害事象は認められていないことから、臨床的に特に問題はないと考えられた。

ただし、小児において、ピボキシル基を有する抗菌薬を単独又は切り替えながら長期投与することにより、低カルニチン血症に伴う低血糖の発現が報告されており¹⁸⁾、本剤も他のピボキシル基を有する抗菌薬と同様に、血清中カルニチン濃度の低下に注意が必要と考える (血清中カルニチン濃度の低下については、既に添付文書で注意喚起されている)。

機構は、低カルニチン血症に至る機序並びに製造販売後における血清中カルニチン濃度の低下に伴う痙攣等の低血糖症状の副作用の発現状況を踏まえ、本剤の用法・用量として 6mg/kg を設定することで、低カルニチン血症に関するさらなる注意喚起を行う必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

血清中カルニチン濃度の低下は、ピボキシル基の代謝により生成するピバリン酸が体内でカルニチン抱合を受け、ピバロイルカルニチンとして尿中に排泄されることにより生じる事象であり、カルニチン抱合がピバリン酸の主代謝経路であることから、生体内カルニチン量が大きく低下した場合に、栄養不良等でグルコースが不足すると、脂肪酸の代謝障害が生じ、糖新生が行われないことから、低血糖等が発現する可能性がある。また、生体内カルニチンの 98% は骨格筋及び心筋に存在し、細胞外液 (血液を含む) への存在比は 0.6% に過ぎないことが報告されていること¹⁹⁾、ピバリン酸を数日摂取することで血清中カルニチン濃度は低下するが、骨格筋及び心筋のカルニチン量は低下しにくいことが報告されている²⁰⁾。国内第Ⅲ相試験 (CDTR-PI-1 試験) において、血清遊離カルニチン濃度

¹⁸⁾ 平成 17 年 12 月 2 日厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡「使用上の注意」の改訂について

¹⁹⁾ 大浦 敏博, *小児科*. 34(11):1377-1385, 1993

²⁰⁾ N. Okudaira et al, *Pharm. Res.* 18(4):439-445, 2001

は本剤投与終了時に投与前の 1/3 程度に低下したものの、投与終了 5～10 日後の治癒判定時には投与開始前とほぼ同程度であり、低血糖及び痙攣等の有害事象も認められなかったことから、直ちに生体全体のカルニチン低下が惹起されることはなく、低血糖及び痙攣の発現に至らなかったと推察された。

また、初回申請時の小児科において実施した臨床試験の高用量投与症例、特定使用成績調査（中耳炎）において比較的高用量が投与された症例及び国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）では、低カルニチン血症に伴う痙攣等の低血糖症状の有害事象は認められていない。1994 年 4 月の承認以降で、本剤服用後に有害事象が発現したことから低カルニチン血症が判明した 18 例（うち重篤例 17 例）、及び低血糖症 1 例（重篤）が報告されているが、ピボキシル基含有製剤の切り替え投与、またそれらの薬剤の長期投与以外のリスク要因は検出されず、高用量が投与されていた症例は 19 例中 2 例のみであった。

以上より、現時点では収集症例数が少数例ではあるが、製造販売後に認められた症例報告の検討において、本剤 6mg/kg 投与が 3mg/kg と比較して低カルニチン血症に伴う痙攣等の低血糖症状の発現リスクを増大させるデータは得られておらず、血清中カルニチン濃度の低下に関連した有害事象の発現頻度の増加又は症状の増悪が生じる可能性は低いと考えられた。

したがって、本剤の用法・用量に 6mg/kg を設定することでさらなる注意喚起は行う必要はなく、ピボキシル基を有する本剤の投与による血清中カルニチン濃度の低下及びそれに伴う有害事象の発現リスクを引き続き医療関係者に注意喚起するとともに、情報収集することを考えている。

機構は、現時点までに本剤 6mg/kg 投与が 3mg/kg と比較して低カルニチン血症に伴う痙攣等の低血糖症状の発現リスクを増大させるデータが得られていないが、本剤の高用量投与により、ピバリン酸の生成量も増加し、カルニチン抱合も増加すると考えられることから、より早期から血清カルニチン濃度が低下する可能性は否定できないこと、製造販売後の症例報告では、本剤の高用量が投与されていた症例において、比較的短期間（7 日間）の投与で血糖値の低下及び意識障害の発現等が認められていることも踏まえると、本剤の高用量投与によって痙攣等の低血糖症状の副作用が発現する可能性は否定できないと考える。そのため機構は、小児に対し本剤を高用量投与する場合には、患者の状態を慎重に観察しながら投与することが必要と考える。また機構は、本剤の高用量投与による低血糖及び痙攣等の血清カルニチン濃度の低下に伴う事象については、引き続き情報収集を行う必要があると考える。

(3) 臨床的位置付け及び用法・用量について

機構は、肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎の各重症度に対する本剤の推奨用量について、起炎菌や各種ガイドラインの情報及び臨床試験成績を踏まえて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

本剤の主な適応疾患における原因菌、薬剤耐性化の現状及び診療ガイドラインでの CDTR-PI の推奨状況については、下表のとおりであった。

表 本剤の主な適応疾患、原因菌及びその薬剤耐性化と対応する診療ガイドラインにおけるCDTR-PIの推奨状況

疾患	代表的な原因菌	原因菌の耐性化	診療ガイドラインとCDTR-PI推奨投与量	
肺炎	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	<i>S. pneumoniae</i> 、 <i>H. influenzae</i> の耐性化 (耐性化が問題)	<小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 ²¹⁾ > 外来軽症(2カ月~5歳): 常用量 耐性菌感染が疑われる場合: 高用量	
中耳炎	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pyogenes</i>	BLNAR <i>H. influenzae</i> 50%程度、 薬剤耐性 <i>S. pneumoniae</i> (PISP、 PRSP) 約50%	<小児急性中耳炎診療ガイドライン2009 年版 ²²⁾ > 軽症: 常用量 中等症、重症: 高用量 (耳鼻咽喉科医向けのガイドライン)	
副鼻腔炎	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i> <i>M. catarrhalis</i>	BLNAR <i>H. influenzae</i> 50%程度、 薬剤耐性 <i>S. pneumoniae</i> (PISP、 PRSP) 約50%	<急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010 年版 ²³⁾ > 軽症、中等症、重症: 高用量	
3疾患以外	急性気管支炎	ウイルス性 肺炎マイコプラズマ 肺炎クラミジア <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	ウイルス性や肺炎マイコプラズマ、 肺炎クラミジアの関与が多い。 細菌性については、肺炎と同じ状 況。	<小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011> 細菌性が強く疑われる場合には常用量を 推奨
	咽頭・喉頭炎 扁桃炎	ウイルス性 <i>S. pyogenes</i>	<i>S. pyogenes</i> に対する感受性良好 (MIC ₉₀ ≤ 0.06µg/mL)	<小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011> 常用量を推奨
	皮膚科領域 感染症	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	感受性に变化なし	—
	尿路感染症	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. coli</i>	ESBL 産生菌を除き、感受性に变化 なし	—

PISP: ペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae*、PRSP: ペニシリン耐性 *S. pneumoniae*、ESBL: 基質特異性拡張型βラクタマーゼ
BLNAR: βラクタマーゼ非産生アンピシリン高度耐性

現在の小児に対する用法・用量は、「通常、小児にセフジトレン ピボキシルとして1回3mg(力価)/kgを1日3回食後に経口投与する。なお、年齢及び症状に応じて適宜増減する。」であり、薬剤耐性菌の出現を考慮した高用量投与に関する明確な記載や、具体的な用量の記載はないことから、薬剤耐性菌が関与する小児感染症治療に対し、本剤の有効性を十分に発揮させるためには、薬剤耐性菌が関与する疾患に対する本剤の高用量投与を適正に推進することが重要と考え、「肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎には1回6mg/kgを経口投与する」という記載を用法・用量に反映するため、これらの疾患を対象に国内第Ⅲ相試験(CDTR-PI-1試験)を実施した。

国内第Ⅲ相試験(CDTR-PI-1試験)では、小児115例(肺炎16例、中耳炎86例及び急性鼻副鼻腔炎13例)に本剤6mg/kgが投与され、投与終了時(又は中止時)の有効性は、肺炎100%、中耳炎89.9%及び副鼻腔炎92.3%と高い臨床効果を示した。また、分離された原因菌は、*S. pneumoniae*又は、*H. influenzae*が85%以上であり、両菌種ともにペニシリン耐性菌が60%以上を占めた(CLSI基準²⁴⁾による)が、臨床分離株に対する薬剤感受性では、本薬が他の経口抗菌薬に比して強い抗菌力を示し、耐性の*S. pneumoniae*、*H. influenzae*が多くを占める原因菌に対して88.5%と高い菌消失率を示した。特に、治療に難渋する反復例、前治療無効例及び薬剤耐性菌が関与する症例においても高い臨床効果を示しており、本剤1回6mg/kgの投与により、1回3mg/kgの投与と比較して高い血漿中本薬濃度が得られ、薬剤耐性菌を含むいずれの原因菌に対しても高いT>MICが確保できたことから、高い臨床効果と細菌学的効果が得られたと考えられた。また、国内第Ⅲ相試験(CDTR-PI-1試験)において認められた主な有害事象は下痢・軟便で、多くは軽度~中等度であり、本剤の高用量投与により特異的な有害

²¹⁾ 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011., 29-49, 2011

²²⁾ 日本耳科学会他, 小児急性中耳炎診療ガイドライン2009年版., 28-55, 2009

²³⁾ 日本鼻科学会 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン作成委員会, 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン2010年版 [日本鼻科学会会誌, 49 (2): 99-104, 2010]

²⁴⁾ CLSI 基準: M100-S20, 2010

事象は認められなかった。

以上より、本剤 6mg/kg 投与は、3mg/kg と比較して高い血漿中本薬濃度が得られ、薬剤耐性菌の増加により治療に難渋する肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎に対する高い有効性及び安全性が確認されたことから、原因菌として耐性菌が多くを占めている現状では、肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎に対しては、本剤の用量として 1 回 6mg/kg を推奨することが適切と考えるが、本剤を一次選択薬としてより適切に使用するには、症状・程度や薬剤感性菌の存在も踏まえた 1 回 3mg/kg 投与の位置付けも考慮すべきと考える。

一方、国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）の対象に含めなかった上気道感染症、皮膚科領域感染症、急性気管支炎及び尿路感染症については、高度耐性化した一部の菌種を除き、主要な原因菌では本薬の感受性が維持されている感染症と考えられたことから、従来の用法・用量の範囲で十分と判断した。

また申請者は、現在の本邦における本剤高用量の使用実態について、以下のとおり説明した。

小児急性中耳炎患者を対象に本剤の特定使用成績調査を実施して、小児急性中耳炎診療ガイドライン公表後の医療現場での本剤の使用実態を調査²⁵⁾した結果は、下表のとおりであり、急性中耳炎の疾患重症度は、小児急性中耳炎診療ガイドラインでCDTR-PIの高用量投与が推奨される中等症以上の患児が多くを占めていた。一方で本剤の用量は、軽症例よりも中等症及び重症例で、本剤の高用量が投与される傾向は認められたものの、通常用量の 1.5 倍量未満にあたる 1 日 9～13.5mg/kg（1 回 3～4.5mg/kg TID）投与までが多くを占めており、1 日 13.5mg/kg（1 回 4.5mg/kg TID）以上の高用量が投与された割合は中等症例で 19.1%（158/830 例）、重症例で 27.5%（260/948 例）であった。

表 本剤特定使用成績調査における重症度別の平均 1 日投与量

急性中耳炎重症度	被験者数	平均 1 日投与量 (mg/kg) 別の被験者数			
		<9	9 ≤, <13.5	13.5 ≤, <18	18 ≤
軽症	209	47 (22.5%)	148 (70.8%)	11 (5.3%)	3 (1.4%)
中等症	830	136 (16.4%)	536 (64.6%)	121 (14.6%)	37 (4.5%)
重症	948	116 (12.2%)	572 (60.3%)	196 (20.7%)	64 (6.8%)

以上を踏まえ申請者は、本剤の用法・用量として、具体的に高用量を記載する必要があると考えたことを説明した。

機構は、以下のとおり考える。

肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（CDTR-PI-1 試験）において、本剤 6mg/kg の有効性が確認され、安全性にも大きな懸念は認められなかったことから、肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎に対し本剤 6mg/kg を選択肢として明記することについて異論はないが、既承認の通常用法・用量である 3mg/kg も一定の有効性が期待できることや、各疾患のガイドラインにおいても疾患の重症度によって、通常用法・用量が推奨されているものもあることから、本剤の 6mg/kg 投与が必要となる症例については慎重に選択する必要があると考える。そのため、承認申請時には、肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎に対して通常用法・用量として一律 6mg/kg が設定されているが、本剤 3mg/kg の用法・用量で治療可能な症例では過量投与となる懸念もあり、高用量投与における忍容性は良好であるものの、低年齢では下痢等の有害事象の発現が増加する傾向も認められていることから、安易に高用量が投与されることは適切ではないと考える。したがって、通常用量は 3mg/kg とし、疾患の重症度及び菌感受性情報等を踏まえ、6mg/kg の投与が必要と判断された場合に投与可能である旨を記載することが適

²⁵⁾ 2006 年 7 月から 2008 年 6 月までの間に全国 305 医療機関の協力の下、2144 例の調査票を回収した。

切と考える。また、各適応症における用法・用量の選択について、どのような症例が 6mg/kg の投与対象になるのかについて、各種教育資料を用いて情報提供を行うべきであると考えます。

一方、肺炎、中耳炎及び副鼻腔炎以外の疾患について、本来であれば、本開発の中でこれらの疾患に対する具体的な上限用量の設定を検討すべきであったと考えられるものの、主要な原因菌に本薬の感受性が維持している感染症であること及びガイドライン等においても本剤の高用量投与が推奨されていない現状であることから、従来の用法・用量の範囲で十分と判断したとする申請者の説明は理解できるものと考えます。

以上を踏まえ、機構は、本剤の小児に対する用法・用量を以下のように設定することが適切と判断した。

【用法・用量】

(1) 小児

＜肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の場合＞

通常、小児にはセフトレキシム ピボキシルとして 1 回 3mg (力価) /kg を 1 日 3 回食後に経口投与する。

なお、必要に応じて 1 回 6mg (力価) /kg まで投与できるが、成人での上限用量の 1 回 200mg (力価) 1 日 3 回 (1 日 600mg (力価)) を超えないこととする。

＜上記以外の疾患の場合＞

通常、小児にはセフトレキシム ピボキシルとして 1 回 3mg (力価) /kg を 1 日 3 回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、成人での上限用量の 1 回 200mg (力価) 1 日 3 回 (1 日 600mg (力価)) を超えないこととする。

以上の機構の判断については、専門協議にて議論したい。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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(5.3.5.2-01)に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査の結果、本剤の安全性及び有効性は確認できたと考えるが、本剤の高用量が必要となる症例については安易な処方とは避けるべきであり、対象を適切に選択する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
- 本剤の用法・用量について

審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	メイアクト MS 小児用細粒 10%
[一 般 名]	セフジトレン ピボキシル
[申 請 者 名]	Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した有効性及び安全性に関する機構の判断は支持されたが、下記の点については追加で検討を行った。

(1) 用法・用量について

機構は、「審査報告 (1) 、4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞ (3) 臨床的位置付け及び用法・用量について」の項における検討の結果、本剤の通常用量は 3mg/kg とし、疾患の重症度及び菌感受性情報等を踏まえ、6mg/kg の投与が必要と判断された場合に投与可能である旨を記載することが適切であり、各適応症において、どのような症例が 6mg/kg の投与対象になるのかについて、情報提供を行うべきであると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員に概ね支持された。

また、専門委員からは以下のような意見が述べられた。

- 肺炎、中耳炎又は副鼻腔炎に対して「必要に応じて 1 回 6mg (力価) /kg まで投与できる」とした場合、不十分な投与量となる恐れがあることから、高用量が 6mg/kg であることを明確に規定することが適切ではないかと考える。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、以下のように判断した。

上記専門委員からの指摘は理解できるものの、本剤の投与量は疾患及び症状に応じて柔軟に選択されるべきと考えることから、肺炎、中耳炎又は副鼻腔炎に対する投与量として 1 回 3mg/kg 又は 6mg/kg のみとするのではなく、1 回投与量の上限として 6mg/kg を設定することが適切と考える。一方で、各適応症において 6mg/kg の投与が必要となる症例について、各種教育資材を用いて臨床現場に情報提供を行うことが重要と考える。

以上を踏まえ機構は、本剤の小児に対する用法・用量を以下のように設定することが適切であると判断した。

(1) 小児

＜肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の場合＞

通常、小児にはセフジトレン ピボキシルとして1回3mg（力価）/kgを1日3回食後に経口投与する。
なお、必要に応じて1回6mg（力価）/kgまで投与できるが、成人での上限用量の1回200mg（力価）1
日3回（1日600mg（力価））を超えないこととする。

＜上記以外の疾患の場合＞

通常、小児にはセフジトレン ピボキシルとして1回3mg（力価）/kgを1日3回食後に経口投与する。
なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、成人での上限用量の1回200mg（力価）1日3回（1日
600mg（力価））を超えないこととする。

（下線部変更）

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前（誤）	修正後（正）
15	27	高い陰性化率	高い菌消失率

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

(1) 小児

＜適応菌種＞

セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、百日咳菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌

＜適応症＞

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、顎炎、猩紅熱、百日咳

(2) 成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）

＜適応菌種＞

セフジトレンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、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、モルガネラ・モルガニー、

プロピデンシア属、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、アクネ菌

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、胆嚢炎、胆管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、眼瞼膿瘍、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

[用法・用量]

(1) 小児

<肺炎、中耳炎、副鼻腔炎の場合>

通常、小児にはセフジトレン ピボキシルとして1回 3mg（力価）/kgを1日3回食後に経口投与する。

なお、必要に応じて1回 6mg（力価）/kgまで投与できるが、成人での上限用量の1回 200mg（力価）1日3回（1日 600mg（力価））を超えないこととする。

<上記以外の疾患の場合>

通常、小児にはセフジトレン ピボキシルとして1回 3mg（力価）/kgを1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、成人での上限用量の1回 200mg（力価）1日3回（1日 600mg（力価））を超えないこととする。

(2) 成人（嚥下困難等により錠剤の使用が困難な場合）

通常、成人にはセフジトレン ピボキシルとして1回 100mg（力価）を1日3回食後に経口投与する。

なお、年齢及び症状に応じて適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる場合は、1回 200mg（力価）を1日3回食後に経口投与する。

（下線部変更）