

再審査報告書

平成 29 年 2 月 16 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	オゼックス細粒小児用 15%
有効成分名	トスフロキサシントシル酸塩水和物
申請者名	富山化学工業株式会社
承認の 効能・効果	<適応菌種> トスフロキサシンに感性の肺炎球菌（ペニシリン耐性肺炎球菌を含む）、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、コレラ菌、インフルエンザ菌 <適応症> 肺炎、コレラ、中耳炎、炭疽
承認の 用法・用量	通常、小児に対してはトスフロキサシントシル酸塩水和物として 1 日 12 mg/kg（トスフロキサシンとして 8.2 mg/kg）を 2 回に分けて経口投与する。ただし、1 回 180 mg、1 日 360 mg（トスフロキサシンとして 1 回 122.4 mg、1 日 244.8 mg）を超えないこととする。
承認年月日	平成 21 年 10 月 16 日
再審査期間	4 年

1. 製造販売後調査全般について

オゼックス細粒小児用 15%（以下、「本剤」）の使用実態下における有効性及び安全性について評価することを目的に、中央登録方式の使用成績調査（目標例数 700 例）が、平成 22 年 3 月 1 日から同 23 年 3 月 31 日に実施され、国内 122 施設から 797 例のデータが収集された。

なお、ペニシリン耐性肺炎球菌や β ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌等の各種細菌に対するトスフロキサシンの感受性の確認を目的とした特定使用成績調査が承認時に計画されていた。しかし、特定使用成績調査実施前に、小児科領域耐性菌研究会が実施する、肺炎球菌やインフルエンザ菌に対する各種抗菌薬の感受性のサーベイランスにおいて、トスフロキサシンが対象薬剤に加えられることになった。したがって、医療実態に即した感受性確認が可能と考えられたため、当該サーベイランスにおける薬剤感受性データが使用され、感受性の確認を目的とした特定使用成績調査は実施されなかった。なお、申請者は、当該サーベイランスの報告（日化療会誌 2014; 62: 118-28）を踏まえ、トスフロキサシンに対する耐性化に変動は認められなかったと説明している。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 副作用の発現状況

収集された 797 例から、計 38 例（初診日以降来院なし 30 例、症例登録情報期間外送信 1 例¹⁾、本剤投与終了日 7 日以内の再投与 6 例²⁾、本剤未投与 1 例）を除外した 759 例が安全

¹⁾ 症例登録は投与開始日の翌日までと計画された。

²⁾ 繰り返し投与例については最終投与から 8 日以上経過した場合に限り採用と計画された。

性解析対象症例とされた。副作用は 2.8% (21/759 例) に認められた。疾患別の副作用発現割合は中耳炎 2.3% (13/557 例)、細菌性肺炎 3.9% (6/154 例)、適応外疾患³⁾ 10.0% (2/20 例) であり、中耳炎又は細菌性肺炎と他疾患との重複例 28 例には副作用は認められなかった。なお、コレラ及び炭疽に対する本剤の使用は報告されなかった。器官別大分類別の主な副作用は、胃腸障害 2.1% (16/759 例)、皮膚および皮下組織障害 0.3% (2/759 例) であり、基本語別では、下痢 10 件、嘔吐 8 件、蕁麻疹 2 件、口腔カンジダ症、眼充血、咳嗽、腹痛、血尿、発熱各 1 件であり、このうち重篤な副作用は発熱 1 件であった。なお、安全性解析対象除外例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす因子を検討するため、患者背景因子 [性別、年齢、体重、入院・外来の区分、使用理由 (対象疾患)、現病歴 (初回感染・繰り返し感染)、基礎疾患・合併症の有無、医薬品副作用歴の有無、アレルギー歴の有無、特記すべき既往歴・手術歴の有無、投与開始時の悪心又は嘔吐の所見、投与開始時の関節の所見、トスフロキサシン製剤の投与歴の有無、最大 1 日投与量、投与期間、総投与量、前投与抗菌薬及び併用薬剤] 別の副作用発現割合について部分集団解析が行われた。その結果、年齢別、投与期間別及び総投与量別における副作用発現割合について、異なる傾向が認められた。また、性別、年齢、対象疾患重症度、現病歴 (初回感染・繰り返し感染)、基礎疾患・合併症の有無、医薬品副作用歴の有無、アレルギー歴の有無、投与開始時の悪心又は嘔吐の所見、投与開始時の関節の所見、トスフロキサシン製剤の投与歴の有無、併用薬剤及び投与期間を説明変数としたロジスティック回帰分析を実施した結果、調整オッズ比の 95%信頼区間に 1 が含まれなかった項目 (オッズ比 [95%信頼区間]) は、年齢 (0.122 [0.039, 0.383]) 及び投与期間 (4 日以下 vs 8 日以上) (0.233 [0.057, 0.955]) であった。

上記使用成績調査結果における本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

本調査における副作用発現割合は、承認時までの国内臨床試験⁴⁾の副作用発現割合 [26.4% (62/235 例)] を上回ることはなかった。添付文書の使用上の注意から予測できない (以下、「未知」) 副作用は、口腔カンジダ症、咳嗽、発熱各 1 例であった。口腔カンジダ症及び咳嗽は非重篤であり、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。発熱については、添付文書の使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載しているが、当該症例は不明熱により入院したため重篤と評価され、未知として報告したが、投与中止 5 日後に回復したため、現時点で新たな対応は必要ないと考えた。

年齢別の副作用発現割合は、1 歳未満が 14.0% (6/43 例)、1 歳以上 6 歳未満が 2.4% (15/617 例) であり、6 歳以上 15 歳未満 (99 例) では副作用は認められなかった。1 歳未満の小児において副作用発現割合が高く、発現した主な副作用は下痢 (9.3% < 4/43 例 >) であった

³⁾ マイコプラズマ性肺炎 10 例、副鼻腔炎 6 例、マイコプラズマ感染 3 例、川崎病 1 例

⁴⁾ 小児細菌性肺炎を対象とした臨床試験 (T3262G10%-P3PNE 試験) 及び小児急性細菌性中耳炎を対象とした臨床試験 (T3262G10%-P3OTI 試験)

が、いずれも非重篤で、転帰は回復又は軽快であった。投与期間別の副作用発現割合は、2～4日 7.7% (9/117例)、5～7日 1.8% (8/447例)、8～14日 2.1% (4/189例)であり、15日以上 (5例) では副作用は認められなかった。投与期間別の副作用発現割合について、異なる傾向が認められた要因として、副作用の発現による投与中止により投与期間が短くなったためと考えた。なお、いずれの投与期間でも、主に嘔吐及び下痢が認められており、各投与期間別に発現した副作用についてもほぼ同様であった。

また、承認用量の上限以上の過量での本剤投与時の安全性、及び感染を繰り返す症例等に本剤が繰り返し投与された時の安全性について検討した。

承認用量の上限以上の過量における本剤投与⁵⁾については、最大1日投与量 [mg/kg] × 体重[kg]が 360 mg を超える症例(5例、いずれも体重 30 kg を超える症例)及び1日 12 mg/kg を超える症例 (3例) を対象とした。対象疾患の内訳は、中耳炎 4例、細菌性肺炎 2例、中耳炎・急性鼻副鼻腔炎 1例、細菌性肺炎・胸膜炎 1例であった。このうち1日 12 mg/kg を超える症例 (中耳炎、1例) において下痢が認められたが、非重篤であり、転帰は軽快であった。

感染を繰り返す症例は 340例であり、副作用発現割合は 2.6% (9/340例) であった。疾患別では、中耳炎 2.0% (6/307例)、細菌性肺炎 11.1% (2/18例)、その他 20.0% (1/5例) であり、中耳炎又は細菌性肺炎と他疾患との重複例 (10例) では副作用は認められなかった。初回感染例における副作用発現割合は 2.9% (12/419例) であり、感染を繰り返す症例における副作用発現割合と同程度であった。また、前治療薬としてトスフロキサシン製剤の投与歴がある 110例については副作用の発現は認められず、本剤の投与期間 (回数) 別、総投与量別の副作用発現割合については、投与期間の長期化 (又は投与回数の増加) や総投与量の増加に伴い副作用発現割合が増加する傾向は認められなかった。以上より、感染を繰り返す症例において、本剤が繰り返し投与された時の安全性に大きな問題はないと考えた。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-1-2 重点調査項目

本調査において関節症状及び悪心又は嘔吐が重点調査項目に設定されており、検討結果について申請者は以下のとおり説明している。

関節症状：非臨床試験及び海外臨床試験の成績より、キノロン系抗菌薬について、小児における関節毒性の発現が懸念されているが、本剤の承認申請時に提出した臨床試験成績

⁵⁾ トスフロキサシントシル酸塩水和物の成人における承認用量の上限は1日 600 mg である。本剤の国内臨床試験において、1日 360 mg 以上投与され、安全性が確認されたのは2例のみであったため、製造販売後にも引き続き情報収集を行う必要があるとされていた。

において問題となる症例は認められなかった。しかし、本剤の承認申請時に提出した臨床試験は、比較試験として実施しておらず、本剤の投与例も限られていたことから、本剤投与後の関節症状を重点調査項目として設定した。本調査では、関節症状の副作用は認められず、自発報告では、19例（関節痛15例、関節障害3例、筋骨格不快感1例）が報告されたが、いずれも非重篤であった。

また、使用成績調査において本剤投与後に再来院した患者の保護者を対象としたアンケート調査⁶⁾には、245例が登録され、再来院の2週間後に実施したアンケート（1回目）では237例、約1年後に実施したアンケート（2回目）では168例から回答を得た。1回目のアンケートで関節症状「あり」と回答された3例のうち、発現部位「耳」1例は中耳炎の反復例と推察され、また、「膝下近くのすね」及び「足首」各1例は当日のみの発現で特段の処置なく消失したとの回答であったことから、3例とも本剤との因果関係はないと考えた。2回目のアンケートで関節症状「あり」と回答された5例のうち4例で転帰の情報が得られ、このうち、発現部位「足首」1例は当日のみの発現で特段の処置なく消失したことから、本剤との因果関係はないと考えた。また、「ひざ」2例及び「足首」1例は、本剤との因果関係は否定できなかったが、特段の処置なく症状が消失したため、臨床上大きな問題はないと考えた。

悪心又は嘔吐：トスフロキサシンの成人の臨床試験成績と比較し、小児対象の臨床試験において本剤投与時の嘔吐の発現頻度は高く、また、用量依存的に悪心の発現割合が高くなる傾向が認められた。以上を踏まえて、悪心又は嘔吐の発現割合及び中枢神経系に起因する事象か否かについて評価するため、重点調査項目として設定した。本調査で悪心又は嘔吐と関連する可能性が考えられる副作用は、嘔吐1.1%（8/759例）、腹痛0.1%（1/759例）が認められ、悪心は認められなかった。疾患別では、中耳炎で嘔吐6例、腹痛1例、細菌性肺炎で嘔吐2例であった。いずれの事象も非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。いずれの症例においても中枢神経系の副作用及び疲労感、不眠、頭痛、ふるえ等の中枢神経系に関連する副作用は認められなかったことから、本調査で認められた本剤による悪心又は嘔吐が中枢神経系に起因する可能性は低いと考えた。なお、自発報告では嘔吐が18例報告され、悪心は報告されなかった。いずれの事象も非重篤であり、転帰は回復又は軽快が12例、不明が6例であった。また、いずれの症例においても中枢神経系の副作用の発現は認められなかった。以上のことから、現時点で新たな対応の必要はないと考えた。

以上より、重点調査項目について、現時点で新たな対応は必要ないと考え、今後も引き続き関連情報の収集に努める。

⁶⁾ 使用成績調査で契約した医師を介さず実施するものであるため、医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成16年12月20日付け厚生労働省令第171号）等に準拠した調査と捉えることが困難と判断され、別途実施された。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目について、現段階で特段の対応は必要ないと判断した。

2-2 有効性

安全性解析対象症例（759例）から計71例（適応外疾患20例、用法・用量外使用17例、臨床効果判定不能21例、投与開始時又は投与終了時の観察・検査未実施13例）を除く688例が有効性解析対象症例とされた。このうち、臨床効果について、688例全例が臨床効果評価対象症例とされた。また、細菌学的効果については、計668例（投与直前の迅速診断、血清抗体価検査等及び細菌学的検査未実施485例、投与直前の検体が不適切18例、投与直前の迅速診断、血清抗体価検査等及び細菌学的検査で本剤の適応菌種未検出85例、投与終了・中止日の細菌学的検査未実施80例）を除く20例が細菌学的効果評価対象症例とされた。

臨床効果は、担当医師により自他覚所見及び臨床検査値の推移から本剤の投与終了・中止時に「有効」、「無効」、及び「判定不能」の3段階で評価され、臨床効果評価対象症例に対する「有効」症例の割合が有効率として算出された。

有効率は98.1%（675/688例）であり、疾患別の有効率は、中耳炎97.7%（506/518例）、細菌性肺炎100%（145/145例）、中耳炎又は細菌性肺炎と他疾患との重複例96.0%（24/25例）であった。原因菌種別の有効率（原因菌種別の臨床効果解析対象症例100例）は、*S. pneumoniae* 94.7%（18/19例）、*H. influenzae* 100%（47/47例）及び複数菌感染97.1%（33/34例）であった。*M. (B.) catarrhalis* は複数菌感染として収集され、いずれの原因菌も90%以上の有効率を示した。*V. cholerae*、*B. anthracis* は収集されなかった。

細菌学的効果について、評価対象症例20例のうち、19例で菌消失（推定消失又は菌交代含む）が認められた。菌の消長については、原因菌ごとに「消失」及び「存続」の2段階で評価され、評価対象症例に対する「消失」の割合が「菌消失率」として算出された。菌消失率は91.3%（21/23株）であり、原因菌別では、*S. pneumoniae* 87.5%（7/8株）、*H. influenzae* 93.3%（14/15株）であった。

以上の結果について、申請者は以下のとおり説明している。

承認時までの国内臨床試験における有効率⁷⁾は、小児の肺炎患者対象の試験で100%（48/48例）、小児の中耳炎患者対象の試験で96.9%（157/162例）であり、本調査における有効率は、臨床試験における有効率を大きく下回ることはなかった。また、承認時までの国内臨床試験における菌消失率は、小児の肺炎患者対象の試験で70.9%（39/55株）、小児の中耳炎患者対象の試験において99.0%（97/98株）であり、本調査で収集された株数は承認時までの国内臨床試験における株数よりも少ないものの、菌消失率は90%以上を維持していることか

⁷⁾ 臨床効果については、「著効」、「有効」、「やや有効」、及び「無効」の4段階で評価され、臨床効果評価対象症例に対する「著効」又は「有効」症例の割合（%）が有効率とされた。

ら、本剤の有効性に問題はないと考えた。

また、感染を繰り返す症例等に本剤が繰り返し投与された症例の有効性についても検討した。その結果、感染を繰り返した症例における有効率は96.4% (297/308例)、中耳炎96.1% (269/280例)、細菌性肺炎100% (18/18例)、中耳炎又は細菌性肺炎と他疾患との重複例100% (10/10例)であった。また、初回感染の症例における有効率は99.5% (378/380例)であり、中耳炎99.6% (237/238例)、細菌性肺炎100% (127/127例)、中耳炎又は細菌性肺炎と他疾患との重複例93.3% (14/15例)であった。また、前治療薬(トスフロキサシン製剤投与)の有無別(不明7例を除く)の有効率は、有96.9% (93/96例)、無98.3% (575/585例)であった。また、投与期間(回数)別や総投与量別の有効性についても大きな差異は認められなかった。

以上より、本剤が繰り返し投与された症例の有効性について特段の問題はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応は必要ないと判断した。なお、耐性菌の発現を防ぐためにも、漫然とした投与がされないよう投与期間は最小限にとどめるべきであり、引き続き適正使用の推進に努めるべきと考える。

2-3 特別な背景を有する患者

本調査で収集された症例のうち、特別な背景を有する患者(15日以上)の投与症例)における本剤の安全性及び有効性について検討された。なお、腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者の情報は収集されなかった。

15日以上の投与症例⁸⁾ : 安全性解析対象症例は5例であり、有効性解析対象症例として4例が収集された。いずれの症例にも副作用は認められなかった。また、臨床効果はいずれも「有効」と判定された。

申請者は、本剤投与時(15日以上)の安全性及び有効性に特段問題はないと説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者(15日以上)の投与症例)について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に機構に報告された重篤な副作用は、使用成績調査1例1件、自発報告34例37件が報告され、感染症の発現症例は報告されなかった。このうち、添付文書の使用上の注意から予測可能な重篤な副作用は31例34件であり、主な事象はアナフィラキシー反応8件、横紋筋融解症4件、アナフィラキシーショック、肝機能異常各2件であった。転帰は不明3件(そう痒症、アナフィラキシーショック、痙攣各1件)を除き、いずれも回

⁸⁾ 製造販売承認前の臨床試験における本剤の最長投与期間は14日間

復又は軽快であった。また、未知の重篤な副作用は4例4件であり、下痢、胃潰瘍、発熱及び口渇が各1件⁹⁾で、転帰はいずれも回復又は軽快であった。未知の副作用（非重篤例を含む）は50例55件であり、5件以上集積された副作用は四肢痛6件、頻尿又は夜間頻尿8件であり、いずれも非重篤であった。四肢痛のうち1件は本剤との関連が疑われたが回復したこと、及びその他の四肢痛及び頻尿、夜間頻尿の症例は本剤との関連を強く示唆するものではないことから、今後も情報収集に努めることとし、現時点で新たな対応は不要と考えると申請者は説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成28年10月21日時点で海外では承認されていない。再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置は行われなかったが、キノロン系抗菌薬に関する海外措置報告として機構に4件報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

心電図 QT 延長：欧州医薬品庁（以下、「EMA」）は、キノロン系抗菌薬による QT 間隔延長リスクについて、添付文書等で注意喚起するよう指示した（平成23年1月）。再審査期間中に国内において本剤投与時に QT 間隔延長関連の副作用の報告はなく、トスフロキサシンの錠剤では3件報告されたが、合併症の心臓障害や併用薬の影響も考えられていたため、トスフロキサシンとの関連は低いと考えた。また、非臨床試験における検討において、トスフロキサシンの hERG 電流に対する影響は軽度であり、動物実験では QTc に対する影響は認められなかったことから、現時点で特段の対応は不要と判断し、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

重症筋無力症の悪化：米国食品医薬品局（以下、「FDA」）は、キノロン系抗菌薬による重症筋無力症の悪化について、注意喚起を強化（添付文書等での注意喚起、注意喚起レベルの強化等）するよう指示した（平成23年2月）。再審査期間中に国内において本剤投与時の重症筋無力症の悪化の報告は確認されていない。また、平成22年8月10日付け厚生労働省医薬食品局安全対策課の事務連絡に従い、重症筋無力症の患者への投与について添付

⁹⁾ 下痢、発熱及び口渇については、添付文書の使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載されているが、重篤なため未知と判断した。

文書の使用上の注意の「慎重投与」及び「重大な副作用（類薬）」の項に追記したことから、現時点で追加の対応は不要と判断し、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

頭蓋内圧亢進：FDA は、キノロン系抗菌薬による頭蓋内圧亢進（偽性脳腫瘍を含む）について、注意喚起を強化（添付文書等での注意喚起、注意喚起レベルの強化等）するよう指示した（平成 23 年 10 月）。再審査期間中に国内において本剤投与時の頭蓋内圧亢進及び偽性脳腫瘍の報告は確認されていないことから、現時点で特段の対応は不要と判断し、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

末梢性ニューロパチー：FDA は、キノロン系抗菌薬による重篤な末梢性ニューロパチーについて、注意喚起を強化（添付文書等での注意喚起、注意喚起レベルの強化等）するよう指示した（平成 25 年 8 月）。再審査期間中に国内において本剤投与時の末梢性ニューロパチーの報告は確認されていないことから、現時点で特段の対応は不要と判断し、今後も関連情報の収集に努め、適宜対応する。

機構は、本剤の措置について現時点で新たな注意喚起を必要とする安全性の懸念は認められていないと判断し、申請者の説明を了承した。なお、再審査期間満了後、キノロン系抗菌薬に関する海外措置報告として機構に 2 件¹⁰⁾ 報告されているが、現時点で追加の対応は不要と判断している。

6. 研究報告

再審査期間中に該当するものはなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

¹⁰⁾ 1 件は EMA により、キノロン系抗菌薬と網膜剥離との関連について現時点で結論が出ていないものの、網膜剥離の転帰が重篤であることを考慮し、全てのキノロン系抗菌薬の添付文書で視覚障害や眼の異常に対する注意喚起を行うよう指示がなされた（平成 26 年 6 月）。国内においては、平成 29 年 1 月 16 日時点までに眼障害の副作用として 9 例 10 件（羞明 4 件、眼瞼浮腫 2 件、眼充血、眼球浮腫、眼瞼紅斑、眼の隈各 1 件）が報告されている。

もう 1 件は FDA により、キノロン系抗菌薬により腱、筋肉、関節、神経及び中枢神経系に重篤かつ不可逆的な副作用が発現する可能性があることから、他の治療選択肢がない場合のみキノロン系抗菌薬を用いるべきであるという内容を添付文書に追記する指示がなされた（平成 28 年 7 月 26 日）。国内においては、平成 29 年 1 月 19 日時点までに、腱、筋肉及び関節と関連しうる副作用として 53 例 60 件（関節痛 29 件、四肢痛 9 件、横紋筋融解症 9 件等）、神経及び中枢神経系と関連しうる副作用として 44 例 45 件（傾眠 14 件、痙攣発作 7 件、頭痛 6 件、振戦 5 件等）が報告されている。