

衛研発 第 2689 号  
平成 12 年 7 月 18 日

厚生省医薬安全局長 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等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下記の通り報告する。

記

販売名 クラビット錠、クラビット細粒

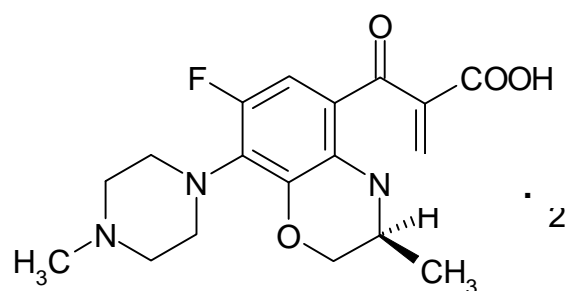
一般名 レボフロキサシン

申請者 第一製薬株式会社

申請年月日 平成 11 年 9 月 30 日

申請区分 1 - ( 4 ) 新効能

化学構造式 分子式  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$   
構造式



化学名 日本名(JAN)  
(-)-(S)-9-フルオロ -2,3-ジヒドロ-3-メチル -10-(4-メチル -1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド [1,2,3-de] [1,4]ベンゾキサジン -6-カルボン酸・  
1/2 水和物

英名(JAN)  
(-)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-  
7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

## 審査結果

平成 12 年 7 月 10 日作成

販売名 クラビット錠、クラビット細粒

一般名 レボフロキサシン

申請者 第一製薬株式会社

申請年月日 平成 11 年 9 月 30 日

### 審査結果

#### 有効性について

腸チフス、パラチフスに対するニューキノロン剤の有効性は医学薬学上の公知であると判断され、ニューキノロン剤である本剤の今回申請の用法・用量での腸チフス、パラチフスに対する有効性は認められると判断される。

#### 安全性について

今回申請の用法・用量の安全性に関して特に問題ないと判断される。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は以下の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

#### 効能・効果

(下線部今回追加)

ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌属、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、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、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、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

・集簇性・瘡、毛囊炎(膿疱性・瘡を含む)、<sup>■</sup>、<sup>■</sup>腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、化膿性爪囲炎(<sup>■</sup>疽を含む)、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤

- ・乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの（表在性）二次感染
- ・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、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、副睪丸炎、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、サルモネラ腸炎、コレラ、腸チフス、パラチフス
- ・子宮付属器炎、子宮内感染、子宮頸管炎、バルトリン腺炎
- ・眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、結膜炎、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

#### 用法・用量

（下線部今回追加）

通常、成人に対して、レボフロキサシンとして1回100mgを1日2～3回経口投与する。なお、感染症の種類および症状により適宜増減するが、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシンとして1回200mgを1日3回経口投与する。腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回100mgを1日4回、14日間経口投与する。

## 審査報告（１）

平成 12 年 3 月 30 日作成

### 1.申請品目

[販 売 名] クラビット錠、クラビット細粒

[一 般 名] レボフロキサシン

[申 請 者] 第一製薬株式会社

[申請年月日] 平成 11 年 9 月 30 日

[申請時の効能・効果] （下線部今回追加）

ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、プランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、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、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、カンピロバクター属、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

- ・集簇性<sup>■</sup>瘡、毛囊炎（膿疱性<sup>■</sup>瘡を含む）、<sup>■</sup>、<sup>■</sup>腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、化膿性爪囲炎（<sup>■</sup>疽を含む）、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤
- ・乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの（表在性）二次感染
- ・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、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、サルモネラ腸炎、コレラ、腸チフス、パラチフス
- ・子宮付属器炎、子宮内感染、子宮頸管炎、バルトリン腺炎
- ・眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、結膜炎、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

[申請時の用法・用量] （下線部今回追加）

通常、成人に対して、レボフロキサシンとして 1 回 100mg を 1 日 2～3 回分割経口投与する。なお、感染症の種類および症状により適宜増減するが、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシンとして 1 回 200mg を 1 日 3 回経口投与する。腸チフス、パラチフスについては、1 回 100mg を 1 日 4 回、14 日間経口投与する。

## 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略

### 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

腸チフス、パラチフスはチフス菌 *Salmonella typhi*、パラチフス菌 *Salmonella paratyphi* A により引き起こされる急性熱性全身性感染症である。国内での発症例数は、国立感染症研究所の統計では、1998年に29例のチフス菌、及び30例のパラチフス菌が分離され、これらの症例のうち、それぞれ10例及び5例が海外での感染例であったと報告されている (<http://idsc.nih.go.jp/iasr/>)。

現在、腸チフス、パラチフスに対して国内で承認されている抗菌剤はクロラムフェニコール(CP)とスルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST合剤)の2剤である。最近では、国内発症例よりCPやST合剤に耐性の多剤耐性チフス菌の報告がなされ問題となっている(日本の感染性腸炎 II:121, 菜根出版, 1997)。従来の治療薬に代わる薬剤としてニューキノロン剤の治療成績が国内でも報告されるようになった(*Chemotherapy*30:1286, 1982、*感染症学雑誌* 63:623, 1989、*感染症学雑誌* 66:794, 1992、日本の感染性腸炎 II:199, 菜根出版, 1997)。

平成10年10月2日「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」が公布され、翌年4月1日より施行された。本法令の施行に先立ち、平成11年3月厚生省健康政策局研究開発振興課は、本剤の腸チフス及びパラチフスに対する効能・効果又は用法もしくは用量の追加等について検討するよう申請者に要請を行った。申請者は、今回申請された効能又は効果等については、臨床試験を新たに実施することなく、医学薬学上公知であると判断し、平成11年2月1日付け課長通知(研 第4号、医薬審 第104号)「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて本申請を行った。

なお、本剤は、広域抗菌薬として海外で販売されているが、腸チフス、パラチフスに対して効能を取得している国はない。

### ロ. 物理化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

### ハ. 安定性に関する資料

今回の申請に当たって、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

今回の申請に当たって、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

本剤のチフス菌及びパラチフス菌の標準菌株のMICについては既承認時の、臨床分離菌

株に対する MIC については、公表論文のデータが示されていた。

感染性腸炎研究会より報告されている使用成績では、腸チフス、パラチフスに対しては、本剤よりもトスフロキサシン使用例が多いため、審査センターでは本剤のチフス菌及びパラチフス菌に対する本剤とトスフロキサシンの MIC を比較するよう求めた。本剤とトスフロキサシンを同時に比較したデータはなかったが、チフス菌臨床分離株 18 株について、本剤のラセミ体であるオフロキサシンとトスフロキサシンの比較をすると、オフロキサシンの MIC は 0.1 ~ 0.78  $\mu\text{g/mL}$  に分布するのに対し、トスフロキサシンの MIC は 0.025 ~ 0.1  $\mu\text{g/mL}$  であった、と申請者は回答した。

ニューキノロン剤に耐性を持つチフス菌の増加が海外で報告されているため（臨床試験の項、10 ~ 11 頁参照）、審査センターはチフス菌、パラチフス菌の本剤に対する薬剤感受性の調査を継続する必要があると判断している。

#### へ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

今回の申請に当たって、新たな資料は提出されていない。

#### ト．臨床試験の試験成績に関する資料

今回の申請に当たって、新たな治験は行われておらず、感染性腸炎研究会（1962 年度の厚生省 医療研究助成補助金による「薬剤耐性赤痢の治療に関する研究」の名称で発足、1970 年に名称を感染性腸炎研究会と改称した。1998 年現在、国内の政令指定都市立病院感染症科、国立感染症研究所、都予防医学協会、東京医科歯科大学等の施設、及び個人会員より構成される学術的研究会である）による本剤の使用成績が申請資料として提出されている。

感染性腸炎研究会では、1985 年より、国内での腸チフス及びパラチフスの発症例に対し、ニューキノロン剤(本剤、オフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン)の 14 日間経口投与を行い、治療効果を検討した。試験実施計画書で定められた本剤の用量・用法は、1 回 100mg、1 日 4 回を 14 日間経口投与であった。また、症状にあわせて適宜投与量を減量した。症例の追跡期間は 6 ヶ月であった。

1985 年 ~ 1994 年にニューキノロン剤で治療された腸チフスは 72 例(うち再発 2 例)、及びパラチフスは 25 例(うち再発なし)であった。このうち、本剤単独による治療例は、腸チフス 3 例(うち再発なし)であった。一方、同時期に CP にて治療された症例は、腸チフス 48 例(うち再発 9 例)、及びパラチフス 15 例(うち再発 1 例)であった。1995 年 ~ 1997 年にニューキノロン剤で治療された腸チフスは 53 例(うち再発なし)、及びパラチフスは 33 例(うち再発なし)であり、うち本剤単独による治療例は、腸チフス 4 例(うち再発なし)、及びパラチフス 1 例(再発なし)であった。一方、同時期に CP にて治療された症例は、腸チフス 1 例(再発なし)、及びパラチフス 3 例(うち再発なし)であり、最近ではこれらの疾患に対する CP の使用頻度は減少していた。なお、これらの試験において本剤の投与に伴う重篤な副作用

用は認められなかった。

#### (1) 審査センターにおける審査内容

審査センターは、主として以下の検討を行った。

##### 【腸チフス、パラチフスの標準的治療について】

審査センターは、腸チフス、パラチフスに対する標準的治療法について申請者に尋ねた。米国の CDC(Centers for Disease Control and Prevention)では、腸チフスに対する標準的治療薬として、アンピシリン、ST 合剤、シプロフロキサシンの 3 剤を推奨している。用法・用量に規定はなく、チフス菌が検出されなくなるまで抗菌剤の服用を継続すべきとされている (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/bacter/typhoid.htm>)。WHO(World Health Organization, [http://www.who.int/gpv-dvacc/diseases/typhoid\\_fever.htm](http://www.who.int/gpv-dvacc/diseases/typhoid_fever.htm))では、腸チフス、パラチフスに対して従来の第一選択薬である CP、アンピシリン、ST 合剤に対する多剤耐性菌が 1989 年から報告(*Infect Dis* 24:106, 1997(suppl))されるようになったため、シプロフロキサシンをはじめとするニューキノロン剤、及びセフトリアキソン、セフォタキシム等の第 3 世代セフェム剤が有効であるとしている。特に、シプロフロキサシンの 7 日間投与(1 回 500mg、1 日 2 回)の有効性が高いと報告されている(*Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12:907, 1993)。しかし、シプロフロキサシンの耐性株が報告されていること(*Communicable Disease Report* 2:139, 1992)も記載されている。米国の AHFS(American Hospital Formulary Service)の drug information には、確立された治療法ではないとの断り書き付きで、オフロキサシンは成人の腸チフスに対して 1 回 200~400mg、1 日 2 回、7~14 日間投与で有効であると記載されている(AHFS Drug Information:710, 1999)。しかし、いずれのガイドラインもニューキノロン剤の用法・用量については明確に規定していない。このように海外においてニューキノロン剤は腸チフス、パラチフスに対して重要な薬剤と位置付けられているものの標準的治療法は未だ確立されていないとの回答を申請者より得た。国内では内科学:15 感染症および寄生虫疾患、352 354、第六版、朝倉書店、1997、海外では Cecil: Text Book of Medicine:XXII Infectious disease、1681 1685、21<sup>st</sup> ed、W.B. Saunders Company、2000、Harrison's Principles of Internal Medicine: part seven Infectious disease、950 956、14<sup>th</sup> ed、Mc Graw・Hill Companies、1998、及び Principles and Practice of Infectious disease: part III Infectious disease and their etiologic agents、2344-2363、5<sup>th</sup> ed、Churchill Livingstone、2000 等の教科書では腸チフス、パラチフスの治療薬として CP、ST 合剤、アンピシリン及び第 3 世代セフェム剤とともにニューキノロン剤を取り上げており、審査センターではこれらの疾患に対してニューキノロン剤は標準薬の一つであると判断した。

今回申請時の感染性腸炎研究会による報告では、1985 年~1997 年にニューキノロン剤で治療された腸チフス 125 例、及びパラチフス 58 例中、トスフロキサシン、オフロキサシン、本剤による治療例(単剤による)は、それぞれ 77 例及び 40 例、21 例及び 6 例、7 例及び 2 例であり、本剤による治療例が少なかった。このため、審査センターは腸チフス、パラチ



フスに対してそれぞれの薬剤の治療効果について、申請者に尋ねた。同一の標準株に対して「異なる時期に検討されたそれぞれの薬剤の MIC( $\mu\text{g/mL}$ )は、*Salmonella typhi* T-287 及び O-901 では、それぞれトスフロキサシン 両株共に 0.006、オフロキサシン 0.025 及び 0.012、本剤 0.012 及び 0.006、また *Salmonella paratyphi* A 及び B では、それぞれトスフロキサシン 0.006 及び 0.012、オフロキサシン 0.025 及び 0.05、本剤 0.012 及び 0.025 であり(Chemother 36:68, 1988(suppl 9)、Chemother 40:36, 1992(suppl 3))、本剤の MIC はトスフロキサシンより高かったが、オフロキサシンより低かった。チフス菌臨床分離株 18 株での検討では、オフロキサシンの MIC は 0.1 ~ 0.78  $\mu\text{g/mL}$  に分布し、一方トスフロキサシンの MIC は 0.025 ~ 0.1  $\mu\text{g/mL}$  に分布した(感染症学雑誌 66:1295, 1992)。感染性腸炎研究会が推奨する用法・用量の 1 回投与量はオフロキサシンが 200mg、トスフロキサシンが 1 回 150mg であり、これらの単回投与における薬物動態学的パラメーターの検討では、Cmax( $\mu\text{g/mL}$ )は、オフロキサシン 2.23、及びトスフロキサシン 0.6 であった(Chemother 36:158, 1988(suppl 9)、Jpn J Clin Pharmacol Ther 23:515, 1992)。

また、海外で腸チフス、パラチフスに対してシプロフロキサシンが広く用いられており、チフス菌臨床分離株の MIC<sub>90</sub>( $\mu\text{g/mL}$ )の検討では、オフロキサシン 0.1 ~ 1.0、及びシプロフロキサシン 0.015 ~ 0.39 であった(日本の感染性腸炎 II:199、菜根出版, 1997、Lancet 351:1289, 1998、Indian J Med Res 107:247, 1998、Eur J Epidemiol 10:345, 1994)。オフロキサシンとシプロフロキサシンの 200mg 単回投与における薬物動態学的パラメーターの検討では、Cmax( $\mu\text{g/mL}$ )は、それぞれ 2.23 及び 0.75 であった(Chemother 33:140, 1985(suppl7)、Jpn J Clin Pharmacol Ther 23:515, 1992)。また、オフロキサシンとシプロフロキサシンの胆汁移行性を検討したところ、両薬剤はほぼ同じ移行性を示した(Chemother 33:892, 1985(suppl7))。これらの検討より、オフロキサシンはトスフロキサシン、シプロフロキサシンと同様に腸チフス及びパラチフスに対して治療効果を示すことが考えられる。さらに、本剤はラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性 S(-)体であり、体内動態はオフロキサシンに近似しているため、腸チフス及びパラチフスに対して有効であると考えられるとの回答を得た。審査センターは本剤のチフス菌、パラチフス菌に対する MIC は、トスフロキサシンやシプロフロキサシンに比して高いが、感染巣で予想される薬物濃度から適切な投与量を設定すれば *in vitro* の結果から本剤の治療効果は示唆されることが考え、これらの回答を了承した。

#### 【本剤の用法・用量について】

審査センターは、腸チフス及びパラチフスに対する本剤の用法・用量を 1 回 100mg 1 日 4 回、14 日間と設定した根拠を申請者に尋ねた。国内の腸チフスに対してニューキノロン剤を投与した最初の報告では、ノルフロキサシン(1 日投与量 800 ~ 2,000mg、投与期間 4 ~ 35 日)、次いでオフロキサシン(1 日投与量 600 ~ 1,200mg、投与期間 9 ~ 21 日)での成績を報告した(日本の感染性腸炎 II:199、菜根出版, 1997)。これらの検討では、いずれの薬剤も腸チフスに対しては既存の臨床用量よりも多量の投与が必要であること、また投与期間

は 14 日間投与が臨床的、細菌学的に有効であることを考察している。感染性腸炎研究会では、腸チフス、パラチフスに対してニューキノロン剤の 1 日投与量を一般の細菌感染症に対する最高用量の 4/3 倍、投与期間を 14 日に設定した。本用法・用量にて 1985 年～1997 年にニューキノロン剤で治療された腸チフス 125 例中 2 例に再発を認め、またパラチフス 58 例には再発を認めておらず、本用法・用量は高い治療効果を示した。

一方、海外での腸チフスに対するオフロキサシンの用法・用量に関する報告では、1 日投与量 600mg(10～15mg/kg)以上、投与期間が 7 日間以上ではほぼ 100%の臨床効果と細菌学的効果が得られ、再発も認めないが、1 日投与量が 600mg 以上でも投与期間が 5 日未満であると臨床効果は十分ではなく、また再発例も認められた(Clin Infect Dis 20:917, 1995、Rev Infect Dis 11:1193, 1989(suppl 5)、J Antimicrob Chemother 23:785, 1989、J Antimicrob Chemother 21:681, 1988、Antimicrob Agents Chemother 38:1716, 1994)。これらの報告より、腸チフスに対してオフロキサシンは 1 日 600mg 以上(既存の臨床用量は 1 日 300～600mg)、投与期間 7 日以上が必要であることが推察された。

国内、及び海外でオフロキサシンや本剤の腸チフスに対するプロスペクティブな用法・用量の検討は実施されていないため、これらの疾患に対する臨床推奨用法・用量は明確に定まっていないと考えられる。しかし、腸チフス、パラチフスが急性熱性全身感染症であり、伝染性疾患であることを考慮すると、感染性腸炎研究会が推奨する用法・用量で現在までのところ重篤な副作用は認められておらず、また細菌学的効果も優れていることから、本剤の用法・用量を 1 回 100mg 1 日 4 回、14 日間と設定することは妥当であると判断しているとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

一方、感染性腸炎研究会の試験実施計画書では、腸チフス、パラチフスに対し、一般に有熱期はニューキノロン剤を 1 日 4 回投与とし、解熱後は 1 日 3 回投与に減量すると設定していた。このため、今回申請の本剤の用法・用量において、用量の適宜増減、投与期間の変更等の設定の必要性について審査センターは申請者に尋ねた。感染性腸炎研究会での報告で、腸チフスに対して本剤が単剤で投与された 7 例及びパラチフスに対する 1 例の全ては、1 回 100mg、1 日 4 回、14 日間投与されており、解熱期間は 2.5 日から 7 日であった。減量や投与期間の妥当性を裏付ける臨床成績はないため、用法・用量変更の設定をする必要がないとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

#### 【チフス菌のニューキノロン剤に対する耐性について】

最近のチフス菌に対するニューキノロン剤の耐性状況について審査センターは、申請者に尋ねた。インドにおけるシプロフロキサシンのチフス菌に対する MIC( $\mu\text{g/mL}$ )の検討では、1991 年 3 月の 17 株全株の MIC が 0.0039 以下であったが、1993 年 1 月には MIC 0.125 の耐性株が出現し、1994 年 1 月には MIC 0.25 まで耐性化が進んだことが報告されている(Indian J Med Res 103:247, 1996)。また、英国におけるシプロフロキサシンの MIC が 0.25  $\mu\text{g/mL}$  以上のチフス菌の分離頻度の変遷の検討では、1991 年の出現率は 0.9%であったが、1999 年には 33.3%へ上昇していた。さらに、シプロフロキサシン耐性菌の 1/2 以

上でアンピシリン、CP、ST 合剤にも同時に耐性を示すことが報告されている(Lancet 353:1590, 1999)との回答を申請者から得、審査センターはこれを了承した。

海外でニューキノロン剤に耐性を持つ多剤耐性チフス菌の感染が問題となっていることから、分離菌株の薬剤感受性を確認してから治療を開始することが必要と考えられるが、腸チフス、パラチフスは急性疾患であり早急な治療開始が必要である。このため、審査センターは申請者にニューキノロン剤による腸チフスの治療に対する見解を尋ねた。腸チフスに対する治療もまず分離菌株の薬剤感受性を確認してから抗菌剤を選択し、治療を開始すべきと考えるが、多くの場合は発熱で発症し、診断の結果、腸チフスが疑われた場合に直ちに抗菌剤の投与が開始されることが予想される。海外では、インド(Lancet 354:514, 1999)、ベトナム(Lancet 351:1289, 1998)、タジキスタン(Lancet 351:339, 1998)において、ニューキノロン剤を含む多剤耐性チフス菌分離の報告がなされている。英国では、インド亜大陸からの帰国者からシプロフロキサシン耐性チフス菌が分離されたことが問題となっている(Lancet 353:1590, 1999)。国内では現時点でニューキノロン剤に耐性の多剤耐性チフス菌の分離の報告はなされていない。今後、上述した国々への旅行者を通じて輸入感染症として多剤耐性チフス菌が国内に持ち込まれる可能性は否定できないが、現時点では、国内において本剤はチフス性疾患に有効な薬剤であると考えられる。また、上述した国々においてニューキノロン剤耐性チフス菌が出現し、蔓延している理由の一つに、治療期間の短い不十分な薬物治療が挙げられる。このため、確実な除菌を達成するために本剤の用法・用量の遵守に関する情報提供を第 1、2 種感染症指定医療機関へ行う予定であると申請者は回答した。審査センターは、これを了承した。

今回の申請の用法・用量での使用成績及び臨床分離株での MIC 推移のデータが集積されていないため、審査センターは本剤の腸チフス及びパラチフスに対する効能取得後の対応について申請者に尋ねた。感染性腸炎研究会は現在、腸チフス、パラチフスの臨床調査を実施しており、さらに参加医療機関にてチフス症例から分離されたチフス菌、パラチフス菌は地方衛生研究所を通じて国立感染症研究所に送付し、これらの細菌の薬物感受性検査及び保存を行っている。同研究所では 2~3 年に 1 回 MIC 測定が行われる。申請者は、感染性腸炎研究会に情報収集の協力を依頼し、市販後調査を計画し、また国立感染症研究所より MIC 測定が実施されるごとに本剤に関する成績を入手し、報告書として提出する予定であるとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

#### 【今回申請の用法・用量での本剤の安全性について】

今回申請の用法・用量は、高用量を長期間投与するため、審査センターはその安全性について申請者に尋ねた。本剤の申請時の国内臨床試験

によれば、副作用解析採用例中 3,649 例中、101 例、135 件の副作用が認められた。副作用の発現は、投与開始 7 日目までに 125 件の副作用が認められた。投与量別の副作用発現率は、1 日投与量 100mg x 3 回が 2.62%(72/2,750)、200mg x 3 回が 5.58%(12/215)であり、高用量で副作用発現率が高くなる傾向にあった。

国内使用成績(調査期間 1994年1月～1996年12月)16,117例中、203例(1.26%)に副作用が認められた。1日投与量が400mg以上600mg未満の投与期間別の副作用発現率は、7日以下1.14%(1/88)、8～14日1.72%(1/58)、及び15日以上4.35%(1/23)であった。また、1日投与量400mgで認められた副作用は、5日間投与例の不快感、10日間投与例の腹部不快感、16日間投与例の好酸球増多であった。国内自発報告において、1日投与量が400mg以上の投与例から55件の副作用が報告されている。投与量別には、1日投与量400mg以上600mg未満が18例、600mgが37例であり、そのうち投与期間が判明している54例中、投与期間が8日以上症例は13例であった。1日投与量400mgにおいて、19日間投与で顆粒球減少1例(回復)、38日間投与で頭痛1例(回復)を認めた。また、高用量、長期投与にて認められた重篤な副作用は、1日投与量600mg16日間投与で急性腎不全による死亡1例、20日間投与で間質性肺炎による死亡1例が認められている。国内の報告では、1日投与量400mg14日間投与で、副作用の発現率が低用量と比較して高くなる傾向が示唆されたが、特に重篤な副作用は認められておらず、本剤投与中の患者の全身状態等に十分に留意すれば、今回の用法・用量の安全性について特に問題がないと判断していると申請者は回答し、本剤治療に伴うリスク/ベネフィットを考慮して審査センターはこれを了承した。

#### 【小児の腸チフス、パラチフス症例に対する本剤の使用について】

腸チフス、パラチフスは小児においても認められる感染症であるため、審査センターは本剤をはじめとするニューキノロン剤のチフス罹患小児への使用について申請者に尋ねた。医学専門家によれば、国内での腸チフス、パラチフスに罹患した小児の治療には、CP、アンピシリン、ST合剤に対する耐性菌を考慮し、細菌性赤痢、腸炎に効能を有し、小児も使用可能なノルフロキサシンが一般に投与されている。その投与に際して、親権者に関節毒性のリスクを説明し、了承を得た上で投与を行っている。また、小学校就学後の小児に対しても親権者の了解を得た上で、その他のニューキノロン剤を投与する場合もあり得る。

ニューキノロン剤が幼若動物、特に幼若犬において関節軟骨を障害するが、犬における感受性は3～4ヶ月齢で最も高く、12ヶ月齢以上になると感受性を示さなくなる。薬剤の体内動態の相違や試験動物の月齢が統一されていないことから関節軟骨障害の強さを厳密に比較することは困難であるが、経口投与による反復投与毒性試験の成績より、幼若犬に関節障害を惹起する1日用量は、ノルフロキサシン180mg/kg、オフロキサシン及び本剤10mg/kg、シプロフロキサシン30mg/kg、トスフロキサシン50mg/kgと推定されている(関節への影響:キノロン薬; 344、ライフ・サイエンス, 1991、

)。幼若犬に対する関節障害を惹起する用量を考慮すると、本剤は他のニューキノロン剤と比較して関節軟骨障害性は低くない。このため、現在のところ腸チフス、パラチフスの小児症例に対する本剤の適応は考えていないと申請者は回答した。本剤の小児に対する投与は現在禁忌となっていること、腸チフス、パラチフスに投与される場合には投与期間が14日間と長期となり関節障害が引き起こされることが懸念されること、及び多剤耐性チフス菌感染が疑われる小児例に対しては薬剤感受

性検査の結果が判明するまではセフォタキシム等の第 3 世代セフェム剤の投与を行い、ニューキノロン剤を投与する際には短期間(数日)とすることが海外の成書には記載されていること(Nelson Textbook of Pediatrics、845、16<sup>th</sup> ed、W.B. Saunders Company、2000)より、審査センターは申請者の回答を了承した。

本剤の市販後使用成績調査(調査期間 1994 年 1 月～1996 年 12 月)では、小児症例は 134 例(8～10 歳 13 例、11～15 歳 121 例)集積された。1 日投与量は 200mg 37 例、300mg 93 例、400mg 2 例、600mg 2 例であり、14 日を越えての投与例は、15～29 日が 8 例、30 日以上が 3 例であった。なお、これらの症例中 3 例に副作用が認められ、軽微であった胃炎及び好酸球増多(症)には本剤の投与が継続されたが、中等度であった下痢には本剤の投与が中止され、転帰は軽快であり、因果関係は「可能性大」とされた。

なお、チフス罹患小児に本剤が使用された症例は国内では報告されていないことから、その旨を使用上の注意(案)で臨床現場に情報提供する必要があると審査センターは考えている。

### 3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

本剤については、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。

#### 2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

本剤については、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。

### 4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、以下の点より新たなる臨床試験を課することなく、本剤を承認して差し支えないと判断している。

申請者の「申請者の腸チフス、パラチフスに対するニューキノロン剤の有効性及び安全性は医学薬学上の公知であると考え」という主張は妥当であると判断したこと。

今回申請の用法・用量の設定は妥当であり、またその安全性に特に問題がないと判断したこと。

## 審査報告（２）

平成 12 年 7 月 10 日作成

[ 販 売 名 ] クラビット錠、クラビット細粒  
[ 一 般 名 ] レボフロキサシン  
[ 申 請 者 ] 第一製薬株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 11 年 9 月 30 日

### 1. 審査内容

審査センターは審査報告（１）をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

#### 1) 腸チフス、パラチフスに対するニューキノロン剤の有効性について

海外でのシプロフロキサシンの腸チフスに対する有効性の報告、*in vitro* での本剤等のニューキノロン剤の腸チフス菌、及びパラチフス菌に対する抗菌効果、最近問題となっているクロラムフェニコール耐性腸チフス菌に対する抗菌薬としての重要性、感染性腸炎研究会の国内腸チフス、パラチフス発症例に対するニューキノロン剤による治療報告、より腸チフス、パラチフスに対するニューキノロン剤の有効性は認められるとの見解で専門委員は一致した。

#### 2) 腸チフス、パラチフスに対する本剤の用法・用量の妥当性について

国内の感染性腸炎研究会による腸チフス、パラチフス発症例に対する本剤“1回 100mg、1日4回を14日間経口投与”の用法・用量での治療例は少ない(1985年～1997年に本剤単独で治療された症例：腸チフス7例、パラチフス2例)が、有効性及び安全性は認められるとの見解で専門委員は一致した。今回の感染性腸炎研究会による腸チフス、パラチフスに対する治療計画では、一般に有熱期にニューキノロン剤を1日4回投与とし、解熱後は1日3回投与に減量すると設定されていたが、本剤単剤投与例では、減量が行われた症例は認められなかった。減量が不適切に行われた際に薬剤耐性が出現する可能性が予想されることより、腸チフス、パラチフスに対して本剤は原則的に減量を認めない用法・用量とする必要があるとの意見が専門委員より出された。今回設定された腸チフス、パラチフスに対する本剤の用法・用量において減量について記載されていないため、審査センターは本剤の腸チフス、パラチフスに対する申請時の用法・用量を変更する必要はないと判断した。

#### 3) チフス菌、パラチフス菌のニューキノロン剤に対する耐性化の問題について

海外でニューキノロン剤耐性チフス菌の最近の報告(Lancet 354:514, 1999、Lancet

353:1590, 1999)より、国内でもニューキノロン剤耐性のチフス菌、パラチフス菌の出現が懸念されることに関して、国内において本剤の用法・用量を遵守することによりある程度耐性化を防止可能と考えられるが、輸入感染症を考慮すると耐性化に対する注意が必要であるとの意見が専門委員より出された。審査センターは、海外で最近、チフス菌のニューキノロン剤に対する耐性化が報告されていることに対する注意喚起について申請者に尋ねた。

これについて、実際に治療が行われる第1、2種感染症指定医療機関へ本剤の用法・用量の遵守、及び市販後調査で行われるチフス菌、パラチフス菌のMIC測定等の結果を情報提供する予定であると申請者は回答し、審査センターはこれを了承した。

#### 4) 腸チフス、パラチフスに限定した本剤の小児に対する適応について

現時点で、小児の腸チフス、パラチフスに対する本剤の適応について、本剤の小児に対する安全性は確立されていないこと、クロラムフェニコール(CP)やスルファメトキサゾール・トリメトプリム(ST合剤)耐性菌に対してはセフトリアキソンやセフォタキシム等の第3世代セフェム剤を選択することが海外の教科書(Nelson Textbook of Pediatrics, 845, 16<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders Company, 2000)には記載されていること、より現時点で小児の腸チフス、パラチフスに対する本剤の適応を認めることはできないとの見解で専門委員は一致し、審査センターの判断に同意した。

## 2. 総合評価

審査センターは、提出された申請内容について、本剤を承認して差し支えないと判断した。