

衛研発 第 2691 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 オゼックス錠 75、同 150、トスキサシン錠 75mg、同 150mg

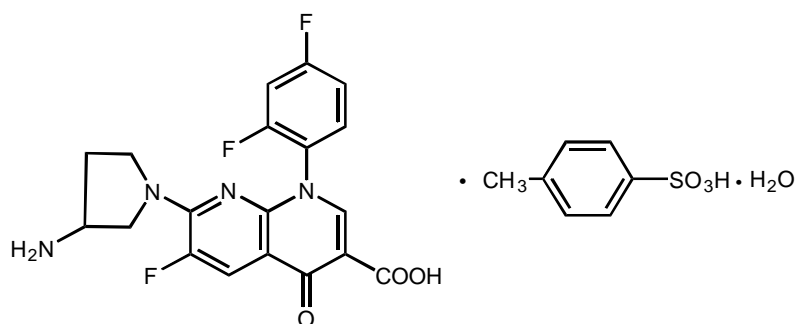
一般名 トシル酸トスフロキサシン

申請者 富山化学工業株式会社、ダイナボット株式会社

申請年月日 平成 11 年 10 月 15 日

申請区分 1 - ( 4 ) 新効能

化学構造式 分子式  $C_{19}H_{15}F_3N_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S \cdot H_2O$   
構造式



化学名 日本名  
(±)-7-(3-アミノ-1-ピロリジン)-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボキシ酸 p-トルエン sulfonate 一水和物  
英名  
(±) -7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid p-toluenesulfonate hydrate

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 オゼックス錠 75、同 150、トスキサシン錠 75mg、同 150mg

一般名 トシル酸トスフロキサシン

申請者 富山化学工業株式会社、ダイナボット株式会社

申請年月日 平成 11 年 10 月 15 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、レンサ球菌属、腸球菌属、肺炎球菌、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、モルガネラ・モルガニー、プロピデンシア属、緑膿菌、シュードモナス・セパシア、キサントモナス・マルトフィリア、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、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

・毛嚢炎(膿疱性 瘡を含む)、<sup>■</sup>、<sup>■</sup>腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、<sup>■</sup>疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性 瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍

- ・乳腺炎、骨髓炎、化膿性関節炎、外傷・手術創等の表在性二次感染
- ・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲膿瘍を含む）、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、びまん性汎細気管支炎、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、腸チフス、パラチフス
- ・子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎
- ・眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、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、トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 300～450mg（トスフロキサシンとして 204～306mg）を 2～3 回に分割して経口投与する。

骨髓炎、化膿性関節炎の場合

通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 450mg（トスフロキサシンとして 306mg）を 3 回に分割して経口投与する。

腸チフス、パラチフスの場合

通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 600mg（トスフロキサシンとして 408mg）を 4 回に分割して 14 日間経口投与する。

なお、腸チフス、パラチフスを除く症例においては、感染症の種類及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トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 600mg（トスフロキサシンとして 408mg）を経口投与する。

## 審査報告(1)

平成 12 年 3 月 30 日作成

### 1.申請品目

[販売名] オゼックス錠 75、同 150、トスキサシン錠 75mg、同 150mg

[一般名] トシル酸トスフロキサシン

[申請者] 富山化学工業株式会社、ダイナボット株式会社

[申請年月日] 平成 11 年 10 月 15 日

[申請時の効能・効果] (下線部今回追加)

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、肺炎球菌、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(チフス菌、パラチフス菌を含む)、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌、シュードモナス・セパシア、キサントモナス・マルトフィリア、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、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

- ・毛嚢炎(膿疱性瘡を含む)、<sup>■</sup>、<sup>■</sup>腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、疔、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍
- ・乳腺炎、骨髄炎、化膿性関節炎、外傷・手術創等の表在性二次感染
- ・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、びまん性汎細気管支炎、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、(腸チフス、パラチフスを含む)
- ・子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎
- ・眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、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、トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 300～450mg(トスフロキサシンとして 204～306mg)を 2～3 回に分割して経口投与する。

骨髄炎、化膿性関節炎の場合

通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして 1 日 450mg(トスフロキサシンとして 306mg)を 3 回に分割して経口投与する。

腸チフス、パラチフスの場合

通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日 600mg(トスフロキサシンとして 408mg)を4回に分割して経口投与する。

なお、感染症の種類及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トシル酸トスフロキサシンとして1日 600mg(トスフロキサシンとして 408mg)を経口投与する。

## 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(Chemotherapy30:1286, 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・効果又は用法若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」にもとづいて本申請を行った。

なお、本剤は、韓国、フィリピン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。

## 八. 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。

## 二．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

薬効・薬理に関しては、公表論文を引用し、チフス菌、パラチフス菌の標準菌株、臨床分離株の薬剤感受性、細胞内感染菌に対する効果の検討が提出されている。

本剤の臨床分離株に対する MIC<sub>90</sub> は、1989 年 1 月～1991 年 5 月に収集されたチフス菌 18 株、パラチフス菌 4 株に対していずれも 0.025 μg/mL であった。

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）、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。

## ヘ．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、1996 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(オフロキサシン、レボフロキサシン、エノキサシン、ノルフロキサシン、シプロフロキサシン、本剤)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 150mg、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。

1996 年から 1998 年までに治療された 117 例中、腸チフス 69 例、パラチフス 48 例であった。腸チフス 69 例中、ニューキノロン剤により治療されたのは 52 例、その他の抗菌剤により治療された症例は 16 例、抗菌薬不明 1 例であった。パラチフス 48 例中、ニューキノロン剤により治療されたのは 37 例、その他の抗菌剤により治療されたのが 11 例であった。腸チフス 69 例中、本剤により治療された症例は 29 例で、すべてに再発は認められなかった。パラチフス 48 例中、本剤により治療された症例は 28 例で、うち 27 例に再発を認めず、1 例は再発の有無が不明であった。これら 57 例のうち 56 例は本剤単独により治療

され、パラチフスの1例は他の薬剤との併用が行われた。本剤の1日投与量600mgにて治療された症例中1例は肝機能異常、1例は肝機能異常と高アミラーゼ血症、及び1例は皮疹のため他剤への投与に変更した。

#### (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.ito/gpv-dvacc/diseases/typhoid\\_fever.htm](http://www.who.ito/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(Infected 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づ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。

##### 【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150mg 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本剤を含めた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 例に再発を認めたと、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。

国内及び海外で本剤や他のニューキノロン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。本剤により治療された 59 例のうち有効性解析対象症例 48 例(腸チフス 25 例、パラチフス 23 例)は投与量、投与期間に関係なく全例に再発を認めなかった。有効性解析対象 48 例中本剤投与開始時に菌が検出された 37 例(腸チフス 18 例、パラチフス 19 例)のうち、本剤 1 回 150mg 1 日 4 回、14 日間投与された症例は腸チフス 10 例、及びパラチフス 8 例であり、それら全ての症例は投与開始 3 日以内に菌の消失を認めた。このように臨床的及び細菌学的効果が優れていることから、本剤の用法・用量を 1 回 150mg 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、開始量のまま 14 日間投与する、または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。本剤が投与された腸チフス 29 例中 1 回 150mg、1 日 4 回、14 日間投与された症例は 15 例で、有熱期間の中央値は 5 日(0~10 日)であった。1 日 600mg にて投与開始し、450mg へ減量された症例は 6 例で、総投与期間の中央値は 18 日(17~20 日)であり、投与量を途中で減量した症例の総投与期間が長くなる傾向にあった。一方、本剤が投与されたパラチフス 29 例中本剤 1 回 150mg、1 日 4 回、14 日間投与された症例は、12 例で有熱期間の中央値は 5 日(0~9 日)であった。1 日 600mg にて投与開始し、450mg へ減量された症例は 8 例で、総投与期間の中央値は 17 日(16~21 日)で、腸チフスと同様に投与量を途中で減量した症例の総投与期間が長くなる傾向にあった。減量や投与期間の妥当性を裏付ける臨床成績はないこと及び減量した症例の総投与期間が長くなる傾向があり減量の設定をすることは好ましくないと判断した。このため、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。チフス菌に対する本剤の MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) の推移は 1988 年以前 0.025 ~ 0.05 (15 株) (Chemother 36:629, 1988(Suppl 9))、1989 ~ 1991 年 0.025 ~ 0.1 (18 株) (総合臨床 42:2571, 1993)、1997 ~ 1999 年 0.004 ~ 0.250 (62 株) (第 39 回感染性腸炎研究会総会、各機関研究報告 演題 9)、1999 年 3 月、東京)であった。一方、パラチフス菌に対する本剤の MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) の推移は 1989 ~ 1991 年 0.025 (4 株) (総合臨床 42:2571, 1993)、1997 ~ 1999 年 0.031 ~ 1.0 (37 株) (第 39 回感染性腸炎研究会総会、各機関研究報告 演題 9)、1999 年 3 月、東京)であった。これらの国内の検討では、本剤に対する耐性菌は認められなかったが、1991 年以前の検討と比較して低感受性の株が認められた。

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)。海外でニューキノロン剤耐性チフス菌が増加している背景に、海外では安価なキノロン剤を食用動物生産性の向上の理由で飼料に混ぜて投与していることを WHO は指摘している (<http://www.who.int/emc-documents/zoonoses/docs/whoemczdi9810>)。また、ニューキノロン剤がアンピシリン、CP、及び ST 合剤に多剤耐性チフス菌に有効である (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 12:907, 1993) と報告されていることより使用頻度が増加したこともニューキノロン剤耐性菌が出現した理由として考えられる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本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、細菌検査の結果、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、1993 年のベトナムでの検討では 150 例中 18 例でナリジクス酸耐性菌の分離が報告され (Clin Infect Dis 25:1404, 1997)、またタジキスタンの調査では多剤耐性菌 34 株中 28 株 (82%) がシプロキサシン耐性 (MIC 0.5 ~ 1.0  $\mu\text{g/mL}$ ) であったと報告されている (Am J Trop Hyg 61:163, 1999)。チフス菌におけるキノロン剤の耐性機序として gyrA の変異 (87 アスパラギン酸 グリシンまたはチロシン、83 セリン フェニルアラニン) が知られており、薬剤透過性の変異の可能性も報告されている (Clin Infect Dis 25:1404, 1997、J Antimicrob Chemother 37:891, 1996) が、キノロン耐性は菌株間での伝播はないと考えられている (Lancet 353:1590, 1999)。

本剤はニューキノロン剤の中でもチフス菌、及びパラチフス菌に対して強い抗菌活性を有しており、臨床分離株に対する活性はシプロフロキサシンの 4 倍以上、オフロキサシンの 8 倍以上である (総合臨床 42:2571, 1993)。現在、キノロン耐性菌として報告されている

チフス菌、パラチフス菌に対するシプロフロキサシンの MIC は高いものでも  $1.0 \mu\text{g/mL}$  であり (Am J Trop Hyg 61:163, 1999、Lancet 353:1590, 1999)、キノロン耐性菌に対する本剤の MIC の上限は  $0.25 \mu\text{g/mL}$  程度となるものと予想される。本剤 150mg 経口投与時の最高血中濃度は  $0.60 \mu\text{g/mL}$ 、胆汁中では  $1.32 \mu\text{g/mL}$ 、の最高濃度が得られており、300mg 経口投与時の糞中濃度は  $317 \mu\text{g/mL}$  の平均濃度が得られており (Chemother 36:158, 1988(Suppl 9)、Chemother 36:779, 1988(Suppl 9))、いずれもキノロン耐性菌で予想される本剤の MIC を上回る濃度を示していた。これらより、キノロン耐性菌に対しても本剤の有効性は期待できると考えられる。耐性菌出現を防ぐために、添付文書の用法及び用量に関する使用上の注意に「腸チフス、パラチフスへの本剤の使用に関しては再発や再排菌を防ぐために 14 日間を目安として投薬を行う。」の記載を行う予定である。

今後、キノロン剤が使用されることによって耐性化が進行することも予想されるため、腸チフス及びパラチフスへの本剤の使用にあたって公表されている治療指針を参考に「問診、診察により腸チフス、パラチフスの診断を行って使用すること」、「菌検索を確実にを行うこと」等の情報提供を行う予定であるとの回答を申請者より得、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。感染性腸炎研究会の試験実施計画に基づき本剤が投与された 59 例中 9 例に副作用または臨床検査値の異常変動を認めた。うち 8 例の 1 日投与量は 600mg であった。その内訳は、アミラーゼ上昇 4 件、肝機能異常 5 件、皮疹 2 件であった。4 例は継続投与され、1 日投与量 600mg の症例で皮疹及び肝障害(投与開始 7 日目に出現)、アミラーゼ上昇(投与開始 6 日目に出現)、アミラーゼ上昇及び肝障害(投与開始 8 日目に出現)の各 1 例で本剤の投与を中止した。また、1 日投与量 150mg の 1 例が開始直後の皮疹出現のため投与を中止した。4 例は本剤が継続投与され、投与継続の有無について 1 例が不明であった。転機が判明した 7 例中 6 例が回復し、軽度のアミラーゼ上昇が認められ、本剤 1 日投与量 600mg を 14 日間投与継続した 1 例が未回復であった。

本剤の市販後使用成績調査(1990 年 1 月~1996 年 1 月)で収集された 25,129 例中の投与

期間別副作用発現率を、投与期間不明 261 例、及び副作用発現までの投与期間不明 12 例を除く 24,856 例を検討した。投与期間が 1～14 日の症例は 20,849 例あり、副作用は 166 例 (199 件) 0.8%に認められた。その主なものは消化管障害 97 件 0.47%、一般的全身障害 15 件 0.07%、中枢・末梢神経障害 14 件 0.07%等であった。また、投与期間が 15 日以上 of 症例は 4,007 例あり、副作用は 13 例(15 件) 0.32%に認められた。その主なものは消化管障害 8 件 0.2%、肝臓・胆道系障害 4 件 0.1%であり、投与期間が 1～14 日と比較して副作用の発現頻度が特に高くなる傾向は認められなかった。副作用の程度は、軽度 10 例、及び中等度 3 例であった。また、投与期間が 15 日以上での副作用発現症例の平均 1 日投与量は、450mg 以下が 11 例、> 450～600mg が 2 例であり、副作用発現症例の 1 日投与量が通常用量より特に多い傾向は認められなかった。このため、本剤の 1 日投与量 600mg 14 日間投与の安全性は特に問題ないと考えられると申請者は回答した。

感染性腸炎研究会の試験実施計画書に基づき、本剤の 1 日投与量 600mg で投与を開始された 49 例中、3 例で副作用発現(皮疹及び肝障害、アミラーゼ上昇、肝障害及びアミラーゼ上昇)のため本薬の継続投与を中止していた。特に重篤な副作用は認められなかったが、今回の用法・用量で本剤を投与する際には、本剤投与中の患者の全身状態や臨床検査値の変動等に十分に留意する必要があると審査センターは判断している。

#### 【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レボフロキサシン 10mg/kg、シプロフロキサシン 30mg/kg、本剤 50mg/kg と推定されている(関節への影響: 344、ライフ・サイエンス, 1991)。

本剤の小児用量について想定すると、ニューキノロン系抗菌薬で唯一適応を有するノルフロキサシンの小児用量は「1 日 6～12mg/kg を 3 回に分けて経口投与する」であり、同剤の成人用量は「1 回 100～200mg を 1 日 3～4 回経口投与」であり、体重換算(50kg と仮定)にて 1 回 2～4mg/kg となり、小児の 1 回投与量と同一である。本剤の成人における薬物動態はノルフロキサシンとほぼ類似しており(Chemother 36:158, 1988(Suppl 9)、化療の領域

7:83, 1991)、本剤の腸チフス、パラチフスの小児に対する用法・用量は1日12mg/kgを4回に分割して14日間投与と想定した。

本剤の市販後使用成績調査(1990年1月～1996年1月)では、小児症例は299例集積され、287例解析された(0～5歳8例、6～10歳37例、11～15歳242例)。1日投与量は、150mg以下4例、225mg18例、300mg56例、450mg200例、600mg5例、その他4例であった。投与期間は～3日間34例、4～7日間152例、8～14日間71例、15～21日間13例、22～28日間5例、29日以上9例、及び不明3例であった。これらの症例のうち1日最高投与量は750mg、最長投与期間は48日であった。副作用は2例に認められ、下痢1例(15歳、1日450mg3日間投与)、軽度の両上眼瞼の腫脹及び発赤(14歳、1日450mg3日間投与)であり、共に投与中止翌日に消失した。

申請者は腸チフス及びパラチフスは小児に多い疾患であるが、適応を有する薬剤に限られているため、既存の薬剤以外の作用機序を有する薬剤である本剤が、本疾患に対して小児で適応を持つことは意義があると考えている。このため、本剤の小児への使用を原則禁忌とし、「腸チフス、パラチフスに限って、医師の判断のもと本剤を使用できる。」との記載を使用上の注意へ行いたいと回答した。しかしながら、腸チフス及びパラチフス罹患の小児に本剤が投与された症例は、15歳パラチフス罹患患者600mg14日間(治療効果、細菌学的効果のいずれも不明)の1例のみであった。そこで、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トキシム等の第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、現時点では小児の腸チフス、パラチフスに対しても本剤の投与は禁忌とすべきと審査センターは判断している。

### 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る」という主張は妥当であると判断したこと。

有効性の面からみて、今回申請の用法・用量の設定は妥当であると判断したこと。

また、感染性腸炎研究会による試験で 49 例中 3 例に副作用による中止例を認めたため、今回の用法・用量の安全性についてさらに検討する必要があると判断している。

なお、[申請時の効能・効果]を次のように変更するのが適切であると判断している。

[変更後の効能・効果] (下線部今回変更)

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌属、肺炎球菌、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、クレブシェラ属、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、緑膿菌、シュードモナス・セパシア、キサントモナス・マルトフィリア、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、バクテロイデス属、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

- ・毛嚢炎(膿疱性瘡を含む)、<sup>■</sup>、<sup>■</sup>腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、疔、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性瘡、感染性粉瘤、肛門周囲膿瘍
- ・乳腺炎、骨髄炎、化膿性関節炎、外傷・手術創等の表在性二次感染
- ・咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲膿瘍を含む)、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、びまん性汎細気管支炎、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、腸チフス、パラチフス
- ・子宮付属器炎、子宮内感染、バルトリン腺炎
- ・眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、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

## 審査報告(2)

平成 12 年 7 月 10 日作成

[販売名] オゼックス錠 75、同 150、トスキサシン錠 75mg、同 150mg  
[一般名] トシル酸トスフロキサシン  
[申請者] 富山化学工業株式会社、ダイナボット株式会社  
[申請年月日] 平成 11 年 10 月 15 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 150mg、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(1996年～1998年に本剤単独で治療された症例：腸チフス29例、パラチフス28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、開始量のまま14日間投与する、または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。本剤1日600mgで治療開始し、450mgへ減量した症例は、腸チフス6例(投与期間中央値(範囲):18日(17～20))、パラチフス8例(17日(16～21))であった。1日投与量を減量した症例は投与期間が長くなる傾向が認められたこと、及び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懸念された。本剤の腸チフス、パラチフスに対する今回申請された用法・用量では、投与日数が規定されておらず、また適宜増減可能であることが記載されていたため、腸チフス、パラチフスに対して本剤は原則的に14日間投与で、増量、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。審査センターは、腸チフス、パラチフスに対して本剤が不適切に減量された場合の耐性化が懸念されると判断した。この

ため、本剤の腸チフス、パラチフスに対する用法・用量において原則的に投与期間を14日間とし、増量、減量を認めないとする必要性、及び感染性腸炎研究会での本剤による治療例のうち減量が行われた症例について添付文書に記載し、情報提供をはかることについて審査センターは申請者に検討を求めた。

チフス菌、パラチフス菌を完全に除菌するには、本剤投与を開始し、解熱後に減量するよりも投与開始時の用法・用量(1回150mg、1日4回)を14日間継続投与する方がより確実であると考えられること、及び当該用法・用量で安全上特に問題となる副作用が認められる可能性は低いと考えられることより、本剤の腸チフス、パラチフスに対する用法・用量について“通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日600mg(トスフロキサシンとして408mg)を4回に分割して経口投与する。”を“通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日600mg(トスフロキサシンとして408mg)を4回に分割して14日間経口投与する。”へ変更し、“なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する”を“なお、感染症の種類及び症状により適宜増減する(腸チフス、パラチフスを除く)”へ変更する。また、感染性腸炎研究会での本剤による治療例のうち減量が行われた症例のデータを添付文書へ記載することに関して、これらのデータを明記することは減量を推奨するような誤解を招くおそれがあると考えられるため、減量例のデータは添付文書に記載しないとの回答が申請者よりなされた。審査センターはこれを了承した。

### 3) 今回申請の用法・用量での本剤の安全性について

感染性腸炎研究会の試験実施計画に基づき、本剤の1日投与量600mgで投与を開始された49例中3例で副作用発現(皮疹及び肝障害、アミラーゼ上昇、肝障害及びアミラーゼ上昇、各1例づつ)のため、本剤の継続投与を中止していた。今回申請の腸チフス、パラチフスに対する用法・用量で本剤を投与する際には、投与中の臨床検査値異常等の発現に対する注意喚起が必要であるとの見解で専門委員は一致した。審査センターは、今回の用法・用量は高用量、長期間投与であるため、本剤投与中の臨床検査値異常等の発現に対する注意喚起を添付文書に記載する必要性について申請者に尋ねた。

用法及び用量に関連する使用上の注意に“腸チフス、パラチフスには、除菌を確実にするため14日間投与する。なお、投与中は臨床検査値の異常変動等の発現に注意すること。”の記載を追加すると申請者は回答した。審査センターは、これを了承した。

### 4) 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



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。

#### 5) 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、審査報告(1)の「申請時の用法・用量」を次のように一部変更の上、本剤を承認して差し支えないと判断した。

#### 腸チフス、パラチフスの場合

「通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日600mg(トスフロキサシンとして408mg)を4回に分割して経口投与する。なお、感染症の種類及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トシル酸トスフロキサシンとして1日600mg(トスフロキサシンとして408mg)を経口投与する。」を「通常、成人に対して、トシル酸トスフロキサシンとして1日600mg(トスフロキサシンとして408mg)を4回に分割して14日間経口投与する。なお、腸チフス、パラチフスを除く症例においては、感染症の種類及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トシル酸トスフロキサシンとして1日600mg(トスフロキサシンとして408mg)を経口投与する。」へ変更する。