

衛研発第 2459 号

平成 13 年 4 月 24 日

厚生労働省医薬局長 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] バクシダール錠 100mg、同 200mg、小児用バクシダール錠 50mg

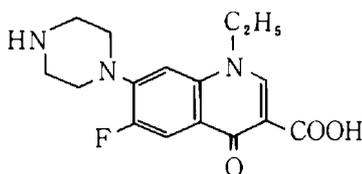
[一般名] ノルフロキサシン

[申請者] 杏林製薬株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 2 月 28 日 (バクシダール錠 100mg、同 200mg)  
平成 13 年 3 月 28 日 (小児用バクシダール錠 50mg)

[申請区分] 1-(4), (6) 新効能、新用量医薬品

[化学構造式]



分子式：C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

分子量：319.34

[化学名] 英名：1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid

日本名：1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸

[特記事項] 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「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能追加申請。

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 13 年 4 月 24 日

- [ 販 売 名 ] バクシダール錠 100mg、同 200mg、小児用バクシダール 50mg
- [ 一 般 名 ] ノルフロキサシン
- [ 申 請 者 ] 杏林製薬株式会社
- [ 申請年月日 ] 平成 12 年 2 月 28 日 (バクシダール錠 100mg、同 200mg)  
平成 13 年 3 月 28 日 (小児用バクシダール錠 50mg)
- [ 審査結果 ] (1) 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。  
(2) 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の審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。
- [ 効能・効果 ] (下線部：今回追加)  
<バクシダール錠 100mg、同 200mg>  
ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、淋菌、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、コレラ菌、腸炎ビブリオ、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症  
咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎  
腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎  
毛のう(包)炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、よう、伝染性膿痂疹、蜂巣炎、皮下膿瘍、感染性粉瘤  
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、コレラ  
中耳炎、副鼻腔炎

<小児用バクシダール 50mg>

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、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、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎

腎盂腎炎、膀胱炎

伝染性膿痂疹、皮下膿瘍

細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス

[用法・用量] (下線部：今回追加)

<バクシダール錠 100mg、同 200mg>

ノルフロキサシンとして、通常成人 1 回 100~200mg を 1 日 3~4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして 1 回 400mg を 1 日 3 回、14 日間経口投与する。

<小児用バクシダール 50mg>

本剤は他の抗菌薬が無効と判断される症例に対してのみ投与する。

ノルフロキサシンとして、通常 1 日体重 1kg 当たり 6~12mg を 3 回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

また、投与期間はできるだけ短期間（原則として 7 日以内）にとどめること。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして 1 日体重 1kg 当たり 15~18mg を 3 回に分けて、14 日間経口投与する。

## 審査報告(1)

平成 13 年 3 月 27 日

### 1. 申請品目

[ 販 売 名 ] バクシダール錠 100mg、同 200mg

[ 一 般 名 ] ノルフロキサシン

[ 申 請 者 ] 杏林製薬株式会社

[ 申請年月日 ] 平成 12 年 2 月 28 日

[ 剤型・含量 ] バクシダール錠 100mg

1 錠中にノルフロキサシン 100mg を含有する錠剤

バクシダール錠 200mg

1 錠中にノルフロキサシン 200mg を含有する錠剤

[ 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、肺炎球菌、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属(パラチフスを除く)、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、コレラ菌、腸炎ビブリオ、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎

腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎

毛のう(包)炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、よう、伝染性膿痂疹、蜂巣炎、皮下膿瘍、感染性粉瘤

胆のう炎、胆管炎

細菌性赤痢、腸炎、コレラ

中耳炎、副鼻腔炎

腸チフス

[ 申請時の用法・用量 ] (下線部今回追加)

ノルフロキサシンとして、通常成人 1 回 100~200mg を 1 日 3~4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

但し、腸チフスの場合には、1 回 400mg を 1 日 3 回経口投与する。

[ 特記事項 ] 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「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく効能追加申請。

### 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、平成 13 年 1 月 25 日付け国立感染症研究所の統計では、1999 年に 40 例からチフス菌及び 12 例からパラチフス菌が分離され、これらの症例のうち、それぞれ 20 例及び 7 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/>)。

従来、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 剤であった。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おり (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、医学薬学上公知であると判断し、平成 11 年 2 月 1 日付 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」に基づいて臨床試験を新たに実施することなく、本申請を行った。

なお、本剤は広域抗菌薬として昭和 59 年 2 月にバクシダール末及びバクシダール錠 100mg、昭和 62 年にバクシダール錠 200mg が承認され、平成 3 年 3 月に小児用バクシダール錠 50mg がニューキノロン系抗菌薬では唯一の小児適応承認を受けている。また、広く海外で販売されており、腸チフスについても、米国メルク社が申請の用法・用量で、腸チフスでの効能を取得している。ただし、海外ではパラチフスの効能は有していない。また、広域抗菌薬としての小児適応は本邦でのみ認められている。今回、バクシダール錠 100mg 及び同 200mg への腸チフス・パラチフスの効能追加が申請された。なお、小児用製剤への腸チフス・パラチフスの効能追加の申請は、平成 13 年 3 月 28 日に承認事項一部変更承認申請がなされる予定である。

#### 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

本薬のチフス菌及びパラチフス菌の保存菌株及び臨床分離菌株に対する MIC については、初回承認時（昭和 59 年）のデータが示された。日本化学療法学会標準法により測定した MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は、保存株 *Salmonella* Typhi T-287、*Salmonella* Typhi 901、*Salmonella* Paratyphi 1015、*Salmonella* Paratyphi A 及び *Salmonella* Paratyphi B において、それぞれ 0.050、0.025、0.025、0.025 及び 0.100 であった。なお、感染性腸炎研究会が 1997 年～1999 年に日本国内で分離したものの中から、ファージ型及び渡航先に偏りが無いよう *Salmonella* Typhi 各年約 20 株、*Salmonella* Paratyphi A 各年約 12 株を選び検討した結果では、本薬、シプロフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシンの MIC<sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は *Salmonella* Typhi に対してそれぞれ、0.8、0.19、0.21、0.21、0.095 及び 0.135 であった（第 74 回日本感染症学会総会要旨集 140,2000）。また、本薬の MIC 範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は、*Salmonella* Typhi 及び *Salmonella* Paratyphi A に対してそれぞれ、0.004～4.0 (n=62)、0.004～4.0 (n=37) であった。

審査センターは、感染性腸炎研究会で使用されたニューキノロン剤のうちトスフロキサシンの使用症例が多いことから、本薬とトスフロキサシンの MIC 値の比較を申請者に求めた。1997 年～1999 年にニューキノロン剤が使用された 62 株の MIC<sub>90</sub> 及び MIC 範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) はチフス菌及びパラチフス菌でそれぞれ、本薬 0.7、0.0031～2.0 及び 0.42、0.125～4.0、トスフロキサシン 0.1、0.004～0.25 及び 0.061、0.031～1.0 であったと申請者は回答した。また、CP の感受性についても検討を求めたところ、1997 年～1999 年に臨床で分離された 62 株でのチフス菌及びパラチフス菌に対する CP の MIC<sub>90</sub> 及び MIC 範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) はそれぞれ、>256、2.0～>256 及び 7.8、2.0～>256 であると申請者は回答した。CP に対する感受性が低下していることから、審査センターはノルフロキサシンの感受性変化について、申請者に尋ねた。現在まで、本薬の耐性株は報告されていないが、1975 年から 1999 年までの臨床分離株に対する感受性（最新医学 54:523、1999、第 74 回日本感染症学会総会要旨集 140,2000）を MIC<sub>90</sub> で比較したところ、*Salmonella* Typhi 及び *Salmonella* Paratyphi A それぞれで 1982 年以前で 0.05、0.20、1975～1990 年で 0.10、0.20、1997～1999 年で 0.7、0.42 といずれも低感受性株の増加が認められた。海外ではニューキノロン剤に耐性を持つチフス菌の増加が報告されているため（臨床成績に関する資料の項、【チフス菌のニューキノロン剤に対する耐性について】参照）、耐性株に対しては注意が必要と考えると申請者は回答した。審査センターはこれらの回答を了承し、*Salmonella* Typhi 及び *Salmonella* Paratyphi A の本薬に対する薬剤感受性データは、市販後に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。

審査センターは、本剤の国内と海外における薬物動態パラメータの比較を求めた。申請者から示された薬物動態パラメータは以下のとおりである。

第 相臨床試験 米国メルク社で行われたノルフロキサシン(NFLX)の腸チフスにおける臨床試験の用法・用量は1回400mgで1日3回であり、日本での最大承認用量1日800mgを越えており、参考のため日本で行われた1600mgまでの単回投与試験の結果を示す。

健常成人男子に対し、NFLX 1回100mg、200mg、400mg、800mg、1600mgの単回投与での安全性については、自覚症状、血圧、体温、脈拍数、心電図、血液検査、尿検査等が実施されたが、影響は認められなかった。血中濃度ピークは1~2時間でCmax:0.39~9.7µg/mL、t<sub>1/2</sub>:4~6時間、24時間まで認められた尿中排泄率:33~48%、尿中濃度のピークは投与後1.5~3.5時間で150~2000µg/mLであった。

#### 海外と国内の薬物動態パラメータ(成人単回投与)

実施者 (測定法)	投与量	使用錠剤	人種・例数	Cmax µg/mL	Tmax h	AUC <sub>0-</sub> µg・h/mL
杏林 (bioassay)	400mg	杏林 200mg錠	日本人5	1.37 ± 1.0	1.0 ± 0.0	4.92 ± 0.55
メルク (HPLC)	400mg	杏林 200mg錠	白人15 黒人5	1.56 ± 0.48	1.35 ± 0.48	7.71 ± 2.58
メルク (HPLC)	400mg	メルク社 400mg錠	白人15 黒人5	1.54 ± 0.42	1.07 ± 0.37	6.90 ± 1.73

(平均 ± 標準偏差)

示されたデータから、パクシダール錠100mg承認申請時資料と海外で実施された薬物動態の比較から、日本人と外国人の薬物動態における人種差は少ないと考えるとの申請者の回答を、審査センターは了承した。

#### 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、申請者は米国メルク社で実施された無作為化オープン比較臨床試験 及び公表論文(日本の感染性腸炎, 199, 感染性腸炎研究会, 菜根出版, 1997)を申請資料として提出した。

申請者は、当初、本剤の腸チフスへの効能追加は、平成10年8月医薬審743号「抗菌薬臨床評価のガイドライン」に照らして妥当であるとした。しかしながら、本ガイドラインは、今後、国内開発される広域抗菌薬を考慮して作成されたものであり、効能追加のために本ガイドラインの必要最低症例数を感染症領域ごとに引用することは不適切である。また、ブリッジングにより海外臨床試験成績を読み込むことは、海外と国内での既承認の用法・用量が異なることから、国内でのブリッジングのための臨床試験成績が必要であると

審査センターは判断した。そこで、審査センターは研第 4 号、医薬審第 104 号通知を本剤に適応するためには、通知 2(3)「公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係わる倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合」を適用して、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を調査し、提出するよう求めた。申請者は本剤の効能追加の資料として、感染性腸炎研究会及び米国メルク社のデータを用いることとし、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」を引用したことは不適切であったことを了解した。以下は、感染性腸炎研究会の使用成績を主に、米国メルク社の臨床成績を参考に纏め直したものである。

・感染性腸炎研究会での使用成績一覧（表 1）

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（ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、エノキサシン、シプロフロキサシン、トスフロキサシン、スパルフロキサシン）の 14 日間経口投与を行い、治療効果を検討した。また、ノルフロキサシンの用法・用量は、既承認用量の上限である「1 回 200mg、1 日 4 回、14 日間経口投与」とされた。判断の際には、病院での 1600mg 投与例 2 例に重篤な臨床検査値異常が認められたことを参考にしたとされている。

感染性腸炎研究会でまとめた 1990 年から 1999 年までの本剤の腸チフスに対する臨床使用経験は 7 例（うち 1 例は除外）であり、解熱日数による臨床効果は著効 2 例、有効 2 例であった。また、パラチフスに対する臨床使用経験は 2 例であり、臨床効果は、著効 1 例、不明 1 例であった。なお、小児症例は、腸チフス 2 例、パラチフス 2 例であった。腸チフス及びパラチフスへの有効率は、それぞれ 4/4 及び 1/2 であった。なお、1999 年 4 月以降追加報告された症例はない。

有効性評価対象 6 症例の詳細を以下に示す。

表 1 症例一覧表

性別・年齢（歳）	診断名	分離菌	用法・用量（mg x 日）	解熱日数	臨床効果	再排菌	転帰	推定感染地	前治療薬	併用薬
男・	腸チフス	チフス	10mg/kg x 14 (分3)	3	著効	なし	全治	フィリピン	ABPC (450mg)	なし
女・	腸チフス	チフス	20mg/kg x 14	5	有効	なし	治癒	フィリピン	FOM PAPM VCM LVFX	なし
男・4	腸チフス	チフス	600mg x 14	4	有効	なし	全治	インドネシア		
男・6	腸チフス	チフス	400mg x 14	0	著効	なし	全治	国内		なし

男・	パラチ フス	パラチ フスA	15.5mg/kg x 14	3	著効	なし	全治	国内		
男・1	パラチ フス	パラチ フスA (保菌 者)	13.4mg/kg x 14	不明	有効	なし	全治	国内		

\*投与回数は、1行目の症例のみ明らかで1日3回、その他は不明である。

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。本剤は腸チフス2例(うち再発なし)パラチフス使用例なしであった。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及びパラチフスは投与例数それぞれ53例及び33例であり、いずれも再発を認めておらず、本剤投与例は腸チフス2例、パラチフス1例であった。一方、1995年から1998年に都市立伝染病院の5病院においてCP単独使用にて治療された症例は、腸チフス0例及びパラチフス2例(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。

#### ・腸チフスに対する無作為化オープン比較臨床試験

米国メルク社は、クロラムフェニコール(CP)を対照薬としてNFLXの急性腸チフスに対する有効性、安全性及び忍容性を無作為化オープン臨床試験で検討した。

- ・治験期間 カットオフ 1987年3月31日
- ・実施国 チリ、グアテマラ、ペルー、メキシコ
- ・診断法 血液、胆汁、糞便、骨髓培養でのチフス菌、パラチフス菌陽性
- ・評価項目 有効性: 細菌学的評価、感受性試験、臨床効果  
安全性: 有害事象  
忍容性

パラチフスの評価採用症例数は、NFLX、CPとも0例であったことから、以下には腸チフスに対する臨床成績を示す。なお、メルク社のノルフロキサシンの腸チフスに対する用法・用量は海外での既承認用量の3/2である「1回400mgを1日3回経口投与する」である。

用法・用量	急性腸チフス全症例	評価採用症例	細菌学的効果(消失率)	臨床効果(治癒率)	安全性(有害事象例数)	安全性(臨床検査値異常例数)	忍容性(良好でない)
NFLX 400mg錠 1日3回経口、 14日間	108	90	83/90(92%)	88/108 (81%)	10/108(9.3%)  重篤な副作用2例はCPに変更し、回復した。 死亡例なし。	34/108 (31.5%)  投与中止1例	3
CP 50mg/kg/日	108	83	79/83(95%)	95/108 (88%)	10/108(9.3%)	36/108 (33.3%)	0

(但し、3g を 上限)経口、14 日間					重篤な副作用はなし。 死亡例なし。	投与中止 1 例	
----------------------------	--	--	--	--	----------------------	-------------	--

NFLX400mg1 日 3 回 14 日間投与の臨床効果、細菌学的効果及び安全性は、CP50mg/kg/日 14 日間投与の臨床効果、細菌学的効果及び安全性と同程度であることが示された。

・ <参考データ> 日本における NFLX の腸チフスに対する臨床成績について (栗村 統他、Chemotherapy 29: suppl.4 343, 1981; Chemotherapy 30: 1286, 1982; 日本の感染性腸炎 II,199,感染性腸炎研究会,菜根出版,1997)

- ・ 治験期間 昭和 54 年 11 月以降
- ・ 実施国 日本
- ・ 対象 37 例 (含保菌者) うち小児例 6 例
- ・ 診断法 胆汁、糞便、尿でのチフス菌、パラチフス A 菌陽性
- ・ 評価項目 臨床効果、細菌学的効果  
安全性 有害事象
- ・ 用法・用量 1 日量 800mg から開始し、2000mg まで投与した。いずれも 1 日 4 回 (毎食後及び就寝前) の分割投与であった。
- ・ 投与期間 原則 14 日間

以下の臨床効果 (治癒) が明らかな症例についての一覧を示す。評価可能症例では臨床効果が 10 症例中 6 例に、細菌学的効果が 28 例中全例に認められた。

1 日投与量	投 与 期 間 (日)	腸チフス患 者	臨床効果 (治癒)	細菌学的効果(消失率)	CP への 変更
800mg	14	2	0 無効 2		2
1200mg	14	2	0 有効 1 無効 1		2
1600mg	14	6	5	5/5	1
2000mg	14	4	4	4/4	
1600 ~ 2000mg	14	1	1	1/1	

一日投与量	投 与 期 間 (日)	チフス菌保 菌者	再排菌	細菌学的効果(消失率)	
1200mg	14	3		3/3	
1600mg	14	9		9/9 2 例で臨床検査値異常	
1200-1200mg	14+21	1	14 日目にあり	1/1	
1200-1200-1600mg	14+5+21	1		1/1	
2000-200mg	14+21	1		1/1	

\*1600mg 投与群で認められた 2 例はそれぞれ、GPT・GOT の増加及び好酸球増多であった。

- ・ 前回承認時に提出された臨床試験における 1 日投与量別副作用発現率 (国内)

1日投与量 1200mg 未満での安全性評価症例数 2550 症例での副作用症例数は 100 例(副作用発現率 3.8%)、臨床検査値異常変動は 46 例、73 件であった。一方、1日投与量 1200mg 以上 2000mg までの安全性評価症例数 52 症例での副作用症例数は 1 例(副作用発現率 1.9%)、臨床検査値異常変動は 6 例、9 件であった。症例数に違いはあるが、1日 1200mg 以上投与された症例において発現頻度が上昇することはなかった。

・国内市販後の使用成績調査

年齢別 1 日平均投与量別副作用発現率

(成人 昭和 59 年 2 月から平成 2 年 2 月、小児 平成 3 年 3 月から平成 7 年 3 月)

1 日平均投与量(mg/kg)	1 歳未満	1 歳以上 7 歳未満	7 歳以上 15 歳未満			合計
<6.0		2/90 2.2%	6/680 0.9%			8/770 1.0%
6.0 ~ <9.0		2/532 0.4%	6/985 0.6%			8/1517 0.5%
9.0 ~ <12.0	0/3	3/300 1.0%	6/493 1.2%			9/796 1.1%
12.0 ~ <15.0	0/3	1/36 2.8%	0/56 0.0%			1/95 1.1%
15.0 ~ 18.0		0/18 0.0%	0/11 0.0%			0/29 0.0%
18.0<		0/7	0/6 0.0%			0/13 0.0%
1 日平均投与量 (mg)				15 歳以上 65 歳未満	65 歳以上	
150 以下				0/5	0/2	0/7 0.0%
150< ~ 300				16/1487 1.1%	3/693 0.4%	19/2180 0.9%
300< ~ 600				82/7625 1.1%	29/2524 1.1%	111/10149 1.1%
600< ~ 800				1/118 0.8%	2/33 6.1%	3/151 2.0%
800< ~ <1200				0/5	0/1	0/6 0.0%
1200 以上				0/0	0/0	0/0
投与量不明		0/5	0/28	0/3	0/1	小児 0/33 0.0% 成人 0/4

本調査対象症例中に腸チフス・パラチフスの症例はなかった。

VI. 海外市販後の市販後調査 (有害事象報告例)

メルク社に報告された市販後の治験、医学文献、自発報告などの有害事象データベース (WAES) に登録された 3692 例の内訳を以下に示す (1982 年から 2000 年)。なお、WAES では母数となる対象患者数は不明のため発現頻度は計算できない。

1 日平均投与量 (mg)	2 歳未満	2 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 17 歳未満	17 歳以上 65 歳未満	65 歳以上	年齢不明	合計	重篤な有害事象
800 以下	10	11	20	1588	776	308	2713	875/2713 32.3%
1200	0	0	0	20	5	2	27	13/27 48.1%

1200<	0	0	0	15	2	5	22	13/22 59.1%
用量不明	6	1	6	262	150	505	930	192/930 20.6%
合計	16	12	26	1885	933	820	3692	1093/3692 29.6%

なお、アストラゼネカ社に 1998 年 10 月から 1999 年 9 月に報告された有害事象は 14 症例である。

### (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。

#### 【腸チフスの標準的治療について】

腸チフスに対する標準的治療法は、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。WHO (World Health Organization) では、腸チフスに対して従来第一選択薬である 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に対して重要な薬剤と位置づけられている。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, 210 Salmonella Species, Including Salmonella Typhi, 2344-2363, 5<sup>th</sup> ed, Churchill Livingstone, 2000 等の教科書では腸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。なお、本剤は海外では腸チフスの効能を有しているが、パラチフスの効能は有していない。

### 【本剤の腸チフス・パラチフス治療における臨床的な意義について】

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、トスフロキサシン及び本剤による治療例（単剤による）は、それぞれ77例及び40例並びに4例及び2例で、トスフロキサシンの使用が主であった。このため、審査センターは腸チフスに対するそれぞれの薬物の臨床効果等について尋ねた。感染性腸炎研究会が調査した都市立伝染病院5病院において治療を受けた本剤単独使用例（1995～1999年）及びトスフロキサシン単独使用例（1995～1998年）における臨床効果、細菌学的効果はそれぞれ、腸チフスに対して、本剤 2/2、2/2、トスフロキサシン 25/37、25/37、パラチフスに対して、本剤 1/2、2/2、トスフロキサシン 26/35、26/35であったと申請者は回答した。

ノルフロキサシンとトスフロキサシンのMICと薬物動態パラメータの一覧を以下に示す。

	用法・用量	MIC (µg/mL)	Cmax	臨床効果
NFLX (国内)	200mg x 4 または 400mg x 3	<i>Salmonella</i> Typhi 0.05 <i>Salmonella</i> Paratyphi A 0.1	200mg 単回投与で 0.97	腸チフス 4/4 パラチフス 1/2
NFLX (海外)	400mg x 3	<i>Salmonella</i> Typhi 0.05 <i>Salmonella</i> Paratyphi A 0.1	1.51	腸チフス 76/77 パラチフス 0/0
TFLX (国内)	150mg x 4	<i>Salmonella</i> Typhi 0.05 <i>Salmonella</i> Paratyphi A 0.05	0.37	腸チフス 25/37 パラチフス 26/35

承認されたトスフロキサシンの用法・用量は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の検討では、Cmax(µg/mL)は、本剤200mgで0.97、400mgで1.51及びトスフロキサシン150mgで0.37であった。これらの検討より、本剤はトス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。審査センターは本剤の*Salmonella* Typhi及び*Salmonella* Paratyphi Aに対するMICは、トスフロキサシンに比してやや高いが、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と考えている。

### 【本剤の追加される効能・効果について】

審査センターは、今回の申請でパラチフスを申請しない理由について尋ねた。申請者は、科学的な試験成績がないことから申請しなかったが、追加提出した感染性腸炎研究会の症例中に2症例のパラチフス症例（小児2例）があり、臨床においてパラチフスに対してノルフロキサシンが有効であると推察し、本申請の効能・効果を「腸チフス」から「腸チフ

ス・パラチフス」に変更すると回答した。審査センターは、この回答を妥当と判断した。

### 【本剤の追加される用法・用量について】

審査センターは、追加される用法・用量の妥当性について申請者に尋ねた。申請者の見解は以下のとおりである。感染性腸炎研究会に報告されている 1990～1999 年の症例のうちノルフロキサシンが投与されかつ評価可能な症例は、表 1 に示すように腸チフスが 4 症例（うち小児 2 症例）、パラチフスが 2 症例（共に小児症例、1 症例は保菌者）であった。また、文献調査により小児の腸チフス 1 例に本剤が投与されていた（小児科臨床 46:949,1993）。これらの症例は全て臨床効果あるいは細菌学的効果が得られており、症例が少ない上に用法・用量も一定ではないが、これらの症例は全て臨床効果あるいは細菌学的効果において有効性が認められた。一方、メルク社が実施した臨床試験は、 病院の結果（「日本の感染性腸炎 II」,199,感染性腸炎研究会,菜根出版,1997）から 1 日用量を 1200mg（分 3）と設定し、評価しうる試験計画に基づいた実薬（クロラムフェニコール）を対照とした 100 症例にも及ぶ臨床試験成績であり、ノルフロキサシンの有効性をより、科学的に示していると考えられる。

また、バクシダール錠 100mg 承認申請時資料と海外で実施された薬物動態の比較から、日本人と外国人の薬物動態における人種差は少ないものと考えられる（吸排の項参照）。更に、バクシダール錠はチフスの効能・効果追加で申請している 1 日用量 1200mg を超えた用量でも本邦において副作用発現頻度が増加する傾向は認められず、海外の市販後調査でも 1 日用量 1200mg 以上で副作用のプロファイルに大きな違いは見られない。

したがって、科学的かつ客観的な試験成績としてメルク社の用法・用量（1 日 1200mg（分 3）、14 日間）が日本人に対しても外挿可能であり、また、安全性は予測可能な範囲と判断し、成人に対する申請用法・用量として妥当と考えたと回答した。

審査センターは、感染性腸炎研究会のデータでは 400mg と 600mg の 1 日投与量で全例治癒したにもかかわらず、 病院のデータでは、1 日 800mg 投与の 2 例は無効、900mg でも再排菌を認め、1 日 1200mg でも治癒 2 例、不明 1 例、チフス菌保菌者 2 例、再排菌 1 例と十分な臨床効果が認められていない理由について、申請者に考察を求めた。

申請者の回答は以下のとおりである。感染性腸炎研究会ではニューキノロンを 14 日間投与することとなっており、1 日 400mg の症例は 15 日間、1 日 600mg の症例は 10 日間、本剤が投与され、再排菌はなく全治した。 病院では用量設定試験として 1979 年に本剤が投与され、投与期間は 4 日あるいは 5 日とされ経過観察後、効果の有無にかかわらず、CP に変更されるプロトコールであった。よって、投与期間の違いが臨床効果に違いがでた理由の一つと考えられる。 病院で 800mg が投与された 2 症例はいずれも解熱せず 4 日後に CP に切り替えられ全治している。なお、感染性腸炎研究会の 2 症例と、 病院で 800mg が投与された症例の臨床症状が確認できる共通点は体温のみであり、重篤度の違いは明確ではなく、臨床効果への影響は不明であった。

また、 病院で 1 日 1200mg を投与された症例について下表にまとめた。投与期間が短く CP へ変更した症例、4 日間投与後 1 日 1600mg に増量した症例及び他剤併用症例は、本剤の 1 日 1200mg の臨床効果を判定することができず、判定不能とした。したがって、腸チフス・パラチフスの評価可能対象症例は腸チフス 1 例、腸チフス菌保菌者 4 例、パラチフス菌保菌者 1 例の計 6 症例と考える。これらの症例において、腸チフスの 1 例で臨床効果が無効であったが、本症例及び保菌症例の全ての症例で細菌学的効果の有効性が認められており、海外の腸チフス患者と同様、本邦の腸チフス症例に対しても有効性が期待できると考えられる。

症例番号	診断	投与量	投与期間	他剤	備考
	腸チフス	1200mg	4 日間	CP に切り替え	判定不能
	腸チフス	1200mg	5 日間	CP に切り替え	判定不能
	腸チフス菌保菌者	1200mg	14 日間	なし	再排菌なし
	腸チフス菌保菌者	1200mg 1200mg	14 日間 21 日間	なし	1 カ月後再排菌 再排菌なし (15 カ月)
	腸チフス菌保菌者	1200mg	14 日間	なし	再排菌なし (13 カ月)
	パラチフス菌保菌者	1200mg	21 日間	前投薬無効	再排菌なし (6 カ月)
	腸チフス菌保菌者	1200mg	14 日間	なし	再排菌なし (6 カ月)
	腸チフス菌保菌者	1200mg 1600mg	4 日間 20 日間	前投薬無効	増量のため判定不能
	腸チフス	1200mg	21 日間	前投薬として CP、ABPC が投与されたが再発したため、本剤を投与	本剤投与 9 日目に解熱のため、無効判定とされた。 本剤 21 日間投与後は再発、再排菌なし (6 カ月)
	腸チフス	1200mg	26 日間	ABPC 併用	他剤併用のため判定不能
	腸チフス	900mg 1200mg	14 日間 14 日間	ABPC 併用	900mg で再発したため、1200mg に増量された。 他剤併用のため判定不能

審査センターは、米国メルク社のデータが国内に外挿可能であるのかを検討した。初回申請時の臨床第 Ⅲ 相試験において、健常成人男子に対する本剤の 1600mg (単回投与) までの忍容性は確認されている。メルク社の用量設定の根拠となった 病院での投与は、1 日 4 回投与で規定されており、メルク社の 1 日 3 回投与とは異なっていた。よって、国内には、1 回 400mg 1 日 3 回の投与例は、感染性腸炎研究会の症例、 病院の症例ともに存在しなかった。また、市販後調査の結果から、国内では 1200mg 以上 (1200mg を含む) の症例は集積されていなかった。なお、海外の有害事象報告において、有害事象に占める重篤な有害事象の割合は、1 日投与量の増加に応じて上昇し、1 日 1200mg で 13/27 (48.1%)、1200mg を超える用量で 13/22 (59.1%) であった。

感染性腸炎研究会の有効性評価対象症例 6 例の 1 日投与量は成人では 400mg 及び 600mg が、各 1 例であったが、これらの用量は、感染性腸炎研究会が定めたプロトコールよりも低用量であった。小児では 1 日投与量として、10、13.4、15.5 及び 20mg/kg で、著効 3 例、

不明 1 例であった。臨床効果が不明であった 1 例も細菌学的効果は有効(投与中に菌消失、以降陰性)であった。本薬の既承認の小児用量は、「1 日 6~12mg/kg を 3 回に分服」とされているが、申請者は成人用量と成人と小児の薬物動態パラメータの比較から小児用量を「1 日 15~18mg を 3 回に分服」することが適当と推測した(【小児の腸チフス症例に対する本剤の使用について】参照)。しかし、この用量の範囲内であったのは 1 例のみである。

病院の症例でノルフロキサシンが投与された小児腸チフスの 6 症例(うち 1 例は保菌者)では、1 日 21.3~40mg/kg が投与されており、申請者が設定した小児用量が投与された症例はなかった。

海外では本剤の腸チフスに対するプロスペクティブな用法・用量の検討が実施され、臨床推奨用量は、1 回 400mg 1 日 3 回とされている。しかし、国内では 1 日 1200mg 以上を投与された腸チフス患者において、2 例重篤な副作用(GPT・GOT の増加、好酸球増多)が発現したことから、感染性腸炎研究会は本剤 800mg を 1 日投与量としたプロトコルでの研究を実施した。感染性腸炎研究会が推奨する用法・用量での使用経験はないものの、より低用量の症例であっても、臨床効果及び細菌学的効果も認められていた。

本疾患が重篤で再発を繰り返す病態であること及び感染性腸炎研究会での使用例が 2 例と少ないことから、感染性腸炎研究会のプロトコルに準じて、本剤の用法・用量を 1 回 200mg 1 日 4 回、14 日間と設定し、海外の承認用量である 1 日 1200mg まで使用することが可能な用法・用量とすることも可能ではないかと審査センターは判断している。申請者もノルフロキサシンに関して短期治療法に関する臨床試験の報告はなく、メルク社の臨床試験での投与期間は 14 日であり、これをさらに短くするだけの科学的根拠は現在得られていないことから、チフス・パラチフスでの投与期間を 14 日間と明記すると回答し、審査センターは、この回答を了承した。

さらに、パラチフスは腸チフスと共にチフス性疾患として扱われ腸チフスと同様の治療が施行されていること(Cecil: Text Book of Medicine:XXII Infectious disease, 1681 - 1685, 21<sup>st</sup> ed,W.B. Saunders Company, 2000)より、今回パラチフスに対する本剤の用法・用量を腸チフスと同一とするのは妥当ではないかと審査センターは考えている。

#### 【小児の腸チフス症例に対する本剤の使用について】

審査センターは、腸チフス、パラチフスが小児でも多いことを踏まえ、小児への適応について申請者の見解を示すように求めた。ノルフロキサシンは海外においては小児適応を取得しておらず、ニューキノロン系薬剤として本邦においてのみ小児用製剤を持つ薬剤である。小児も成人同様に腸チフス・パラチフスに罹患し、かつ、ニューキノロン系抗菌薬は小児腸チフス・パラチフス症に対し適応外使用により有効性が認められるとの報告がある。しかし、小児腸チフス・パラチフス症に対する治療にはノルフロキサシンの小児に対する承認用量(1 日 6~12mg/kg を分 3)より高い用量が必要と考えられる。したがって、推定有効用量における安全性がある程度予測可能であるなら、チフス性疾患という重症感

感染症の治療というリスク/ベネフィットを勘案し、小児適応を考えるのが適切であろうと申請者は回答した。

さらに、審査センターは本剤の小児用量について考察を求めた。申請者は成人の用法・用量を基に小児用量を以下のとおり設定した。小児における薬物動態パラメータは 2.2～4.0mg/mL 単回投与でほぼ成人の 100mg 投与に匹敵した。

	Cmax μg/mL	Tmax h	AUC <sub>0-</sub> μg·h/mL	t <sub>1/2</sub> h
小児 2.2 ~ 4.0mg/kg (n=11)	0.42 ± 0.17	2.3 ± 1.4	2.09 ± 0.95	2.3 ± 0.6
成人 100mg (n=20)	0.53 ± 0.16	1.2 ± 0.5	2.11 ± 0.46	3.0 ± 0.8

キノロンの臨床効果は AUC/MIC に依存すると報告されていることから、成人用量（1回投与量 400mg）の AUC と類似した AUC 値が 5.1mg～6.1mg/kg 投与で得られることを明らかにした。この小児の投与量を基に 1日3回の用法から、1日 15～18mg/kg の用量を設定し、小児においても成人と同様の効果が期待されると判断した。また、安全性の観点では、体重別及び投与量別に層別解析した場合にも、承認用量（6～12mg/kg 以下）と副作用発現率に違いが認められないことから、安全性も予測可能な範囲と判断した。しかし、18mg/kg を超える症例は 13 例であり、これ以上の用量に関する安全性を予測することは困難である。国内で 1日 30mg/kg 以上が投与された腸チフス・パラチフス患者 6 症例中、38mg/kg 及び 38.6mg/kg が投与された 2 症例で臨床検査値異常変動（GPT・GOT の増加、好酸球増多）が認められており、設定した小児用量の 2 倍をこえる用量での安全性を担保することは困難であると考えられる。腸チフス・パラチフスは不十分な治療では再発や合併症を引き起こす可能性を有する疾患であり、耐性化を招く可能性もある。したがって、安全性の予測が可能な範囲の最高用量で治療することが必要と考えた。

なお、海外使用症例に関する文献調査により、以下の報告があることが明らかとなったが、個々の症例背景は不明である。ペルーで実施された小児を含む 12 例の保菌者（うち 8 例は胆石を有する）への 400mg 1日 2 回、28 日間投与（二重盲検プラセボ対照）での除菌率は 92% であり、副作用は認められなかった（J Inf Dis 157:1221, 1988）。フィリピンで実施された年齢不詳 12 例への 400mg 1日 2 回 14 日間投与（オープン非比較対照）での除菌率は 83% であり、92% が 1 週間以内に解熱し、副作用は認められなかった（Scand J Inf Dis 56: Suppl. 46, 1988）。インドで実施された 20 例（うち 2 例はパラチフス）への 400mg 1日 2 回 7 日間投与（CP との比較）で解熱時間、血液からの除菌時間は CP よりも短かく、副作用として嘔吐、嘔気、頭痛が認められた（Trans Roy Soc Trop Med Hyg 85: 671, 1991）。

これに対する審査センターの判断は以下のとおりである。医学専門家によれば、国内での腸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 10mg/kg、シプロフロキサシン 30mg/kg 及びトスフロキサシン 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い。また、本薬の既承認小児用量 6~12mg/kg/day 分3における Cmax は 0.42µg/mL、AUC は 2.09µg・h/mL であり、幼若動物での最小関節障害発現量における値（最も感受性の高い幼若ビーグル犬: Cmax 5.11µg/mL、AUC 2.62µg・h/mL）と比較すると、感受性が同程度と仮定した場合の安全域は10倍以上である。幼若カニクイザルではビーグル犬より感受性が低く、ナリジクス酸のデータからもヒトの感受性はウサギ及びビーグル犬よりも低いと審査センターは予測した。

以上、他のニューキノロン製剤の小児に対する投与は現在禁忌となっていること、本剤では市販後のデータとして、小児に対する投与量別、投与期間別の安全性が蓄積されていると考えられることより、審査センターは、申請者に小児製剤の効能追加について、再度尋ねた。申請者は、今後申請の予定であると回答したことから、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。本剤の初回申請時及び再審査時の資料から、国内 1200mg 未満と以上の使用例で、副作用発現率、臨床検査異常変動は認められない。また海外の市販後の有害事象報告では、有害事象にしめる重篤な有害事象の割合が1日投与量が増加するに従い上昇する傾向が認められている。国内市販後の年齢別の解析では、副作用発現率は15歳未満 0.80% (27/3,384) と15歳以上 1.06% (134/12,627) で副作用発現率に有意差は認められていない。また、国内市販後調査では投与期間の増加と副作用発現率の増大に関連性は認められなかった(7日以下 1.23% (61/4,965) 8~14日 0.67% (29/4,335) 15日以上 1.31% (44/3,365) 全体 1.06% (134/12,666))。成人と小児で総投与量別の副作用発現率を比較したが、検討した範囲内において総投与量の増加と副作用発現率には関連性はなかった。

腸チフス・パラチフス患者を対象とした感染性腸炎研究会報告では特段の副作用は報告されていない。しかしながら、病院の症例では、副作用は認められなかったが、臨床検査値異常変動が6症例(1200mg、小児1例(38mg/kg) 1600mg; 成人3例、小児1例(38.6mg/kg) 2000mg; 成人1例)に認められていると申請者は回答した。

なお、本剤の用法・用量における「適宜増減」について申請者に尋ねたところ、1日投与量を1200mgとすることを前提として、症状が改善された場合でも、もう一つの治療効果である除菌を達成するため、並びに、耐性菌を出現させないためにも、本剤を減量するべきではないと考える、さらに、副作用が発現した場合は、感受性試験に基づいた適切な治療薬に切り替えることが、耐性菌の出現を招かず、かつ患者の早期の治癒につながると考える、起炎菌が本剤耐性である場合、増量が必要となるが、安全性について予測可能な範囲から逸脱するため、治療対象症例に含めることはできない、また増量された場合、臨床検査値異常変動につながる可能性が考えられると申請者は回答した。審査センターはこの回答を了承した。

審査センターは、海外データが1987年までに組み込まれたデータであり、海外において多剤耐性チフス菌が増加していることから、当時と現在の菌感受性を比較し、低感受性菌は増加しているものの、臨床における本剤の意義は依然として高く、本剤の海外での有効性は明らかであると考えられるものの、海外の承認用量の国内への外挿の可能性を議論するためには、国内での高用量、14日間投与のデータは多くはない。そのため、申請の用法・用量での安全性に関しては十分に明らかにはされていないと考える。チフス性疾患という重症感染症の治療、特に小児科領域においては、本剤の必要性は高いと判断し、添付文書等への注意喚起について審査中である。

#### 【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は、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)。

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）。また、デンマークではデンマーク産の豚肉による地域的な流行例が報告されている（WER/WHO No.42:327,1998）。特に、インドやパキスタンではシプロフロキサシンへの感受性が低下した菌が増えつつあり、タジキスタンにおいてはシプロフロキサシン耐性株による流行も報告されている。ノルフロキサシンの抗菌力はシプロフロキサシンの 1/4～1/8 であり、体内動態を考慮しても、本剤にニューキノロン耐性株による腸チフスに対してシプロフロキサシン以上の効果を期待することは難しいと考える。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。

ニューキノロン系薬剤による腸チフス治療の問題点について尋ねたところ、申請者は明確な根拠に基づかない不適切な抗菌剤の長期投与は耐性化を招くことにもなり、感受性を確認せずに治療を開始することは患者にとって必ずしも有利にならないと回答した。その理由として、一般に腸チフス、パラチフスでは患者の全身状態・自覚症状はそれほど侵されず、むしろ低感受性あるいは耐性菌による症例であった場合、あるいは不適切な抗菌剤が用いられた場合、治療が長期化すると腸出血や腸せん孔などの重篤な合併症が出現する可能性がある。審査センターは、この回答を了承し、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、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。感染性腸炎研究会では腸チフス及びパラチフスの臨床調査を実施しており、本邦で分離された起炎菌の情報が同研究会に集められる。各種抗菌薬に対する感受性は、国立感染症研究所と感染性腸炎研究会が協力して測定を実施する。仮に本剤が承認された際には、申請者は感染性腸炎研究会に本剤の感受性に関する情報収集の協力を依頼し、入手した本剤に関するチフス菌及びパラチフス A 菌の感受性の成績を書面にて当局へ提出する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。

#### 【東南アジア・東アジアにおける本剤の使用状況及びその用法・用量について】

審査センターは、東南アジア・東アジアにおける本剤の腸チフスへの適応の有無及び用法・用量を申請者に尋ねた。

東南アジア・東アジアにおいて、パキスタンとトルコが腸チフス（400mg、1日3回、14日）（販売会社 メルク）の適応を有している。その他、韓国（鍾根堂）、台湾（新生杏林）、インドネシア、シンガポール、フィリピン、マレーシア、中国（含む香港）、ブルネ

イ（以上アストラゼネカ）、スリランカ、ベトナム、西アジア、ロシア（以上メルク）の各国ではいずれも腸チフスの適応は有していない。

審査センターは、さらに各国で承認されている用法・用量を尋ねたところ、アストラゼネカ社が販売しているレキシノールの各国での用法・用量はメルク社と同一、鍾根堂（韓国）新生杏林（台湾）が販売しているバクシダールの用法・用量は杏林製薬と同一であると回答された。審査センターは、これらの東南アジア・東アジアのほとんどの国で、本薬が腸チフスの適応を有していないこと及び韓国と台湾での用法・用量は国内と同一であることを確認した。

### 【効能追加に伴う添付文書の改訂について】

申請者は腸チフス・パラチフスの効能追加に伴い、添付文書の臨床成績の項に、群別腸管感染症、疾患名 腸チフス（海外症例）、有効率 87.8%（79/90）と記載したいとしているが、海外データは参考資料であることから、添付文書に記載することは不適切ではないか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。

### 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。

## 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、申請された用法・用量での国内での使用例が少なく、本用量での本剤の安全性に関するデータは十分ではないものの、申請者の「腸チフスに対する本剤の有効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から、新たな臨床試験を課することなく、本剤を審査することは可能と判断した。

さらに、本剤の効能・効果、用法・用量については、国際的なハーモナイゼーションや、日本人における忍容性を考慮して審査する必要があるのではないかと考える。海外では、本剤はパラチフスの効能を取得していないこと、今回申請者はパラチフスの効能を追加してきたことから、仮に用法・用量をメルク社と同一としたとしても、効能・効果に矛盾が

生じる。感染性腸炎研究会の症例では、1日400mg～600mgでも効果が認められていることから、国内における用法・用量を日本人での忍容性も考慮し、「ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、1回200mgを1日4回経口投与する。なお、症状により適宜増量するが、1日最大使用量は1200mgとする。」もしくは「ただし、腸チフス、パラチフスの場合は1回200から400mgを1日3～4回経口投与する。なお、1日最大使用量は1200mgとする。」との用法・用量を設定することも可能ではないかと審査センターは考えている。

なお、従来の「腸炎」の効能は、「抗菌薬適応のガイドライン案」(改正、1987年)の抗菌薬の適応症の記載例において「感染性腸炎」とされていることから、「感染性腸炎」に修正するよう審査センターは申請者を指導し、提出された修正案を了承した。

また、審査センターは、成人及び小児における本剤の用法・用量の設定の妥当性について専門委員の意見を求め、本剤の承認が可能であるのか判断したいと考える。

[申請時の効能・効果、用法・用量]を次のように変更する。

【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、肺炎球菌、淋菌、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、コレラ菌、腸炎ピブリオ、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎

腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、淋菌性尿道炎

毛のう(包)炎(膿疱性ざ瘡を含む)、せつ、よう、伝染性膿痂疹、蜂巣炎、皮下膿瘍、感染性粉瘤

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、コレラ

中耳炎、副鼻腔炎

【申請者が提示した用量・用量案】(下線部今回変更)

ノルフロキサシンとして、通常成人1回100～200mgを1日3～4回経口投与する。  
なお、症状により適宜増減する。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1回400mgを1日3回、14日間経口投与する。

【審査センターが提案する用法・用量案】(下線部今回変更)

ノルフロキサシンとして、通常成人1回100～200mgを1日3～4回経口投与する。  
なお、症状により適宜増減する。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1回200mgを1日4回経口、14日間経口投与する。なお、症状により適宜増量するが、1日最大使用量は1200mgとする。

または

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は1回200～400mgを1日3～4回経口投与する。なお、1日最大使用量は1200mgとする。

<参考> 小児用バクシダール錠 50mg の効能・効果、用法・用量（案）

【申請予定の効能・効果（案）】（下線部今回変更）

ブドウ球菌属、レンサ球菌属、腸球菌、肺炎球菌、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、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎

腎盂腎炎、膀胱炎

伝染性膿痂疹、皮下膿瘍

細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス

【申請予定の用量・用量（案）】

本剤は他の抗菌薬が無効と判断される症例に対してのみ投与する。

ノルフロキサシンとして、通常1日体重1kg当たり6～12mgを3回に分けて経口投与する。

なお、症状により適宜増減する。

また、投与期間はできるだけ短期間（原則として7日以内）にとどめること。

ただし、腸チフス及びパラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして1日体重1kg当たり15～18mgを3回に分けて、14日間経口投与する。

## 審査報告(2)

平成 13 年 4 月 24 日

### 1. 申請品目

[販売名] バクシダール錠 100mg、同 200mg、小児用バクシダール錠 50mg

[一般名] ノルフロキサシン

[申請者] 杏林製薬株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 2 月 28 日 (バクシダール錠 100mg、同 200mg)

平成 13 年 3 月 28 日 (小児用バクシダール錠 50mg)

### 2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに、本剤の有効性・安全性について専門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本剤の有効性について

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できることから、ニューキノロン剤である本剤の腸チフス、パラチフスに対する有効性は認められるとした審査センターの判断は、専門委員からも支持された。

#### 2) 腸チフス、パラチフスに対する本剤の用法・用量の設定について

腸チフス、パラチフスに対する本剤の用法・用量の設定について、専門委員より、これらの疾患を治療する場合に最も重要なことは、適切な治療を行うことにより確実に除菌し、中途半端な治療による耐性菌や保菌者の出現を防ぐことであり、確実な臨床効果が優先されるべきである、との意見が出された。したがって、ノルフロキサシンの申請菌種に対する MIC が若干高めであること、日本人と外国人の薬物動態に差がないこと等も考慮して、用法・用量としては申請者が提示した「1回 400mg を 1日 3回、14日間」とするのが妥当ではないか、との意見が専門委員より出された。審査センターは、提出された資料では評価対象症例数が少ないため十分な評価とは言い難いが、1日投与量 1200mg を超える用量と 1200mg との比較では、投与量の増加に応じて重篤な有害事象発現率の増加が認められている (>1200mg : 59.1% (13/22) 1200mg : 48.1% (13/27)) もの、1日投与量 1200mg と 1200mg 未満との比較では副作用発現率に差がみられないこと、腸チフス、パラチフスは「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」の第 2 類感染症に分類され、治療できる機関が指定されていることも考慮して、これに同意した。

なお、「1回 400mg を 1日 3回」(1日投与量 1200mg)の投与経験が国内では乏しいことから、副作用の発現について注意喚起を促すよう申請者を指導した。

### 3) 小児適応について

本薬の小児用製剤である小児用バクシダール錠 50mg について、平成 13 年 3 月 28 日に申請がなされた。申請内容は下記のとおりである。

#### 【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、肺炎球菌、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、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、緑膿菌、インフルエンザ菌、カンピロバクター属のうち本剤感性菌による下記感染症

咽喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎

腎盂腎炎、膀胱炎

伝染性膿痂疹、皮下膿瘍

細菌性赤痢、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス

#### 【用量・用量】(下線部：今回追加)

本剤は他の抗菌薬が無効と判断される症例に対してのみ投与する。

ノルフロキサシンとして、通常 1 日体重 1kg 当たり 6～12mg を 3 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

また、投与期間はできるだけ短期間（原則として 7 日以内）にとどめること。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして 1 日体重 1kg 当たり 15～18mg を 3 回に分けて、14 日間経口投与する。

提出された資料は、審査報告(1)に記載した内容であり、効能・効果、用法・用量についても予定されていたものと同じであった。

審査センターは、小児適用における用法・用量の設定について、

- ・ 腸チフス、パラチフスが小児においてもみられる疾患であること
- ・ ニューキノロン剤のうち小児適用が承認されているのは本剤のみであること
- ・ 国内における市販後使用成績調査から、投与量別、投与期間別での安全性の予測が可能であること

から、適切であると考え、この判断は専門委員からも支持された。

### 3. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、成人に対する用法・用量を下記のようにした上で、本剤を承認して差し支えないと判断した。

#### 【用法・用量】(下線部：今回追加)

ノルフロキサシンとして、通常成人 1 回 100 ~ 200mg を 1 日 3 ~ 4 回経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

ただし、腸チフス、パラチフスの場合は、ノルフロキサシンとして 1 回 400mg を 1 日 3 回、14 日間経口投与する。

#### 4 . 審査報告 ( 1 ) の訂正

- ・ p.7、15 行目、「0.004 ~ 4.0 ( n=62 )、0.004 ~ 4.0 ( n=37 )」を「0.031 ~ 2.0 ( n=62 )、0.125 ~ 4.0 ( n=37 )」と訂正する。
- ・ p.7、8 行目、「62 株の MIC<sub>90</sub> 及び MIC 範囲 ( µg/mL ) はチフス菌及びパラチフス菌でそれぞれ、」を「62 株のチフス菌及び 37 株のパラチフス菌それぞれの MIC<sub>90</sub> 及び MIC 範囲 ( µg/mL ) は、」
- ・ p.8、表中の「実施者：メルク ( HPLC )、使用錠剤：杏林 200mg 錠」の T<sub>max</sub> について、「1.35 ± 0.48」を「1.35 ± 0.43」と訂正する。
- ・ p.14、9 行目、「本剤 2/2、2/2、トスフロキサシン 25/37、25/37、パラチフスに対して、本剤 1/2、2/2、トスフロキサシン 26/35、26/35」を「本剤 2/2、2/2、トスフロキサシン 24/28、25/25、パラチフスに対して、本剤 1/1、2/2、トスフロキサシン 26/28、26/26」と訂正する。
- ・ p.14、表中の臨床効果の「NFLX ( 国内 ) : 腸チフス 4/4、パラチフス 1/2、NFLX ( 海外 ) : 腸チフス 76/77、パラチフス 0/0、TFLX ( 国内 ) : 腸チフス 25/37、パラチフス 26/35」を「NFLX ( 国内 ) : 腸チフス 2/2、パラチフス 1/1、NFLX ( 海外 ) : 腸チフス 79/90、パラチフス 0/0、TFLX ( 国内 ) : 腸チフス 24/28、パラチフス 26/28」と訂正する。