

オゼックス細粒小児用 15%

2.5 臨床に関する概括評価

富山化学工業株式会社

【目次】

2.5 臨床に関する概括評価	
1. 製品開発の根拠	4
1.1 薬理学的分類の特定	4
1.2 T-3262 細粒の開発を行った科学的背景	4
1.3 肺炎及び中耳炎の疫学と病因・病態，治療	6
1.3.1 患者数	6
1.3.2 病因・病態，日本での治療法	7
1.3.2.1 肺炎	7
1.3.2.2 中耳炎	7
1.3.3 外国での標準治療法	8
1.3.3.1 肺炎	8
1.3.3.2 中耳炎	9
1.4 日本での使用状況	9
1.5 臨床開発計画及び試験方法	10
1.5.1 治験相談	11
1.5.2 小児の組入れ	12
1.5.3 臨床試験方法の概略	14
1.5.3.1 第 I 相試験 (細粒単回投与試験)	16
1.5.3.2 第 III 相試験 (小児肺炎試験)	16
1.5.3.3 第 III 相試験 (小児中耳炎試験)	16
1.5.4 進行中及び計画中の臨床試験	16
1.5.5 開発計画全体における申請のタイミングの妥当性	16
2. 生物薬剤学に関する概括評価	17
2.1 健康成人における細粒剤の薬物動態	17
2.2 服用性	18
3. 臨床薬理に関する概括評価	19
3.1 小児患者の薬物動態	19
3.2 薬物相互作用	20
3.3 投与量の妥当性について	20
4. 有効性の概括評価	26
4.1 患者集団の特性	26
4.2 試験デザイン	26
4.3 有効性	27
4.3.1 各疾患における有効性	27
4.3.1.1 細菌性肺炎	27
4.3.1.2 細菌性中耳炎	27
4.4 部分集団における有効性	28
4.4.1 患者背景による有効性	28
4.4.2 集団保育の有無別臨床効果	28
4.4.3 原因菌別臨床効果	29
4.4.4 菌の消長	29

4.4.5	MIC 別臨床効果及び菌の消長	29
4.4.6	<i>S. pneumoniae</i> 及び <i>H. influenzae</i> の遺伝子解析及び有効性	30
4.4.7	存続菌	30
4.5	観察された効果の大きさの臨床的意義	31
5.	安全性の概括評価	32
5.1	安全性評価計画	32
5.2	非臨床試験の毒性学的情報	32
5.3	比較的良好に見られる重篤でない有害事象	33
5.4	重篤な有害事象	34
5.5	特別な患者集団及び状況下における安全性	34
5.5.1	性別，年齢及び体重	34
5.5.2	投与量	34
5.5.3	T-3262 錠との比較	35
5.6	錠剤再審査申請時の安全性情報の概略	35
5.6.1	市販後調査	35
5.6.1.1	市販後調査における副作用発現状況	35
5.6.1.2	錠剤の市販後調査での小児の使用経験	35
5.7	特定使用成績調査の安全性の概要	35
5.8	関節障害に関するまとめ	36
5.8.1	臨床試験における関節に関連する有害事象	36
5.8.2	因果関係が否定できない関節に関連する有害事象	36
5.8.3	関節に関連する有害事象の考察	38
5.9	下痢に関するまとめ	39
5.10	嘔吐に関するまとめ	39
6.	ベネフィットとリスクに関する結論	41
6.1	ベネフィット（特徴と有用性）	41
6.2	リスクと対応	42
6.3	総合評価	43
7.	参考文献	44

略号表は「2.1 目次」のあとに添付した

本剤の開発及び申請は、他の抗菌薬における小児用細粒剤の一般的な含量・投与量及び調剤時の計算の容易性を考慮し、活性本体である「トスフロキサシン」として10%の細粒（トスフロキサシントシル酸塩水和物として14.7%）として開発した。しかし、本剤と同一原薬で既承認の成人用錠剤が「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算で表示されており、本剤が異なる換算表示にて市場に流通することによる医療現場の混乱が懸念された。

そこで、本剤についても錠剤と同様の「トスフロキサシントシル酸塩水和物」換算の表示とし、さらに含量を14.7%から15%とした販売名「オゼックス細粒小児用15%」に変更した。

CTDでは、開発時の製剤（活性本体である「トスフロキサシン」として10%の細粒（トスフロキサシントシル酸塩水和物として14.7%））の記載であり、市販予定製剤と申請製剤では有効成分の含量が異なる（詳細はCTD 2.3を参照）。

1. 製品開発の根拠

1.1 薬理学的分類の特定

T-3262 10% (free base) 細粒 (T-3262 細粒) は、薬効分類番号 624 に属するピリドンカルボン酸系合成抗菌剤 (フルオロキノロン系抗菌薬) であり、細菌特有の DNA トポイソメラーゼ IV, DNA ジャイレースに作用して DNA の複製を阻害することで選択毒性を示し、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示す。本剤の有効成分と同一の成分であるトスフロキサシントシル酸塩水和物錠 (T-3262 錠) は、1990 年に承認され、成人の感染症に広く使用されている。本剤は、T-3262 錠と同一の有効成分を小児でも服用できるようにした細粒剤で、1 g 中にトスフロキサシンを 100 mg 含有する。

今回、小児感染症のうち、医療現場及び学会から特に強い要望のあった肺炎及び中耳炎を対象に開発を行った¹⁾。また、本申請に際して T-3262 錠がテロ対策に伴い適応症として取得した炭疽、コレラについても小児での有用性を検討した。

申請効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

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

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 180mg ,1 日 360mg (トスフロキサシンとして 1 回 122.4mg , 1 日 244.8mg) を超えないこととする。

1.2 T-3262 細粒の開発を行った科学的背景

日本では小児感染症の治療としてセフェム系及びマクロライド系抗菌薬が主に汎用されているが、近年、β-ラクタム系やマクロライド系抗菌薬に対する耐性菌の増加が大きな問題となっている¹⁾。特にペニシリン中等度耐性 *S. pneumoniae* (PISP) やペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP), 及びマクロライド耐性 *S. pneumoniae* 並びに β-lactamase 非産生アンピシリン耐性 *H. influenzae* (BLNAR) の分離頻度が高くなっている。2002~2003 年の全国小児外来初診の呼吸器感染症患児の *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の検討では、*S. pneumoniae* のうち PSSP が 33%, PISP が 40%, PRSP が 27%, *H. influenzae* のうち β-lactamase 非産生アンピシリン感性 *H. influenzae* (BLNAS) が 60%, β-lactamase 非産生アンピシリン耐性 *H. influenzae* (BLNAR) が 35%, β-lactamase 産生 *H. influenzae* (BLP) が 5% と報告されている²⁾。また、2008 年 1 月から 6 月に実施された耳鼻咽喉科サーベイランスでは、PISP, PRSP は 2003 年に比べやや減少したが、BLNAR は 2003 年に比べ増加したと報告されている³⁾。

S. pneumoniae と *H. influenzae* での耐性菌の増加とともに、β-ラクタム系、マクロライド系抗菌薬の有効性の低下が進行し、今後感染症の治療が難しくなることが予想されている⁴⁾。

特にβ-ラクタム系抗菌薬に対する耐性菌が問題となっている中耳炎及び肺炎の場合，成人ではフルオロキノロン系抗菌薬の処方でも外来治療が可能であるが，小児（特に幼児）では使用可能な経口薬では効果が期待できないため，入院し注射治療となることが多く，1994年に対して2003年には入院治療を要した症例が4倍になったとの報告もある⁵⁾。これらのことから，小児科領域においては，耐性菌感染症の増加に伴いフルオロキノロン系抗菌薬の小児への使用が切望されている⁶⁾。近年，アモキシシリンを増量した配合剤クラブラン酸/アモキシシリン（1:14 製剤）が承認され使用されているものの，小児では成人に比べて抗菌薬の選択肢が狭いことが問題であり，特に，耐性菌感染症に対して使用できる薬剤が求められ，小児感染症学会から小児用キノロン系抗菌薬の開発が要望されていたⁱⁱ⁾。

小児感染症に使用される経口抗菌薬にはβ-ラクタム系，マクロライド系及びテトラサイクリン系抗菌薬などがあるが，成人に比べて承認されている薬剤の選択肢が狭く，既存薬では耐性菌による感染症に対応しきれなくなっており，そのため特定の薬剤を高頻度に使用することにより耐性 *S. pneumoniae*，耐性 *H. influenzae* の増加が懸念される。

小児の上気道及び下気道の感染症では *S. pneumoniae*，*H. influenzae*，*M. (B) catarrhalis* が主な原因菌として，また *C. pneumoniae*，*M. pneumoniae* などが分離されることも多く，エンピリックな治療には広い抗菌スペクトルを持つ抗菌薬を考慮に入れた薬剤の選択が求められる。

外国のフルオロキノロン系抗菌薬の小児での現状は，米国ではシプロフロキサシンが複雑性尿路感染症，腎盂腎炎及び肺炭疽に対する適応を持ち使用されているが，レボフロキサシンは，小児市中肺炎及び急性中耳炎患者を対象とした臨床試験を行ったものの，肺炭疽以外の小児に対する適応は取得していない。フルオロキノロン系抗菌薬は日本国内で発売以来20年以上が経過するが，幼若動物で関節毒性が見られることから，現在小児感染症に対しては，ノルフロキサシン以外は承認されていない。しかし，ノルフロキサシンは，医療現場から特に要望されている肺炎や中耳炎に対する適応を有しておらず，また，錠剤であるため小児の服用性が課題となっている。

トスフロキサシントシル酸塩水和物の成人用錠剤は，平成2年（1990年）に承認後，平成10年（1998年）に再審査結果を受領し，現在までに広く使用され有効性及び安全性が確認されている。

市販後調査で蓄積された25129例のうち，286例が16歳未満の小児患者に使用された。副作用は小児患者で2例（0.7%），成人で192例（0.76%）に発現し，小児患者で発現した副作用2例の内訳は軽度の下痢1例，軽度の両上眼瞼の腫脹及び発赤1例であった。

20■■～20■■年に■■■■病院■■■■科を受診した6歳以下の小児で，T-3262錠（6～12 mg/kg/day）の投与を受けた52例の患者を対象に実施された特定使用成績調査では，関節障害などの副作用は見られなかった。また，投与後最長4年間までの関節の調査が実施され，関節障害は認められていない。

非臨床試験では，幼若動物を用いた毒性試験として，幼若ラット（7日齢）の単回経口投与毒性試験，幼若ラット（7日齢）及び幼若イヌ（3週齢）の1ヵ月間反復経口投与毒性試験を実施した。これらの試験成績及びこれまでに実施した毒性試験成績から，幼若動物で毒性の増強及び特異的な毒性の発現はなかった。また，本剤の幼若動物の関節への影響は，ノルフ

i) 第1回 小児薬物療法検討会議 資料7.厚生労働省 平成18年3月30日。

ii) 佐藤 吉壮。「小児等の特殊患者に対する医薬品の製剤改良その他有効性及び安全性の確保のあり方に関する研究」；H19-医薬-一般-008：291-3。

ロキサシンあるいはシプロフロキサシンに比べ弱かった (2.4.2.5.2 臨床での安全使用に関する考察 参照)。

加えて、学会報告などで100例以上の小児使用例が報告されており、特記すべき安全性の問題も報告されていなかった (2.7.4 の 7(3) 小児使用例に関する文献調査 参照)。

これらのことより、小児患者における耐性 *S. pneumoniae*、耐性 *H. influenzae* の外来治療を可能とする医療経済メリット、子供の付き添い看護が回避でき父母が就労できる社会経済メリットも期待され、外来治療薬の新たな選択肢を提供できると考え細粒剤の開発を行うこととした。なお、開発領域としては、多剤耐性菌や β -lactamase 産生菌などによる感染が多く、医療現場から特に要望が強い肺炎及び中耳炎とした。

1.3 肺炎及び中耳炎の疫学と病因・病態，治療

1.3.1 患者数

2005年10月の厚生労働省の患者調査による推計患者数は、肺炎患者が約42800人、中耳炎患者が約50500人であった (表 2.5.1-1)。そのうち、0～14歳の小児肺炎患者が3900人 (9.1%)、中耳炎患者が25400人 (50.3%) を占め、中耳炎患者の約半分が小児患者であった。小児の入院患者数はそれぞれ1800人、100人であり、小児肺炎患者の約半分が入院治療であった。

また、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* による感染症患者の定点当たりの報告数は13.23、1年間の累積報告数は6233件であった (表 2.5.1-2)。そのうち、0～14歳の小児は4222件であり、1～4歳児が2922件と小児の約70%を占めていた。

表 2.5.1-1 患者調査 (2005年10月)

疾病分類	推計患者数総数 (名)	小児 (0～14歳) 推計患者数 (名)		
		入院	外来	合計
肺炎	42800	1800	2100	3900
中耳炎	50500	100	25300	25400

推計患者数調査は10月に実施 (厚生労働省 平成17年患者調査報告)

表 2.5.1-2 ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* 感染症 (2005 年)

年齢	報告数 (No. of cases)	定点当たり ^{a)} (/sentinel)
0 歳	843	1.79
1～4 歳	2922	6.20
5～9 歳	401	0.85
10～14 歳	56	0.12
小児合計	4222	8.96
15～69 歳	938	1.99
70 歳以上	1073	2.28
合計	6233	13.23

a: 関係医師会などの協力を得て選定した定点 (医療機関) からの報告数 (国立感染症研究所感染症情報センター感染症発生動向調査事業年報 2007)

1.3.2 病因・病態，日本での治療法

1.3.2.1 肺炎

肺炎とは肺実質の急性，慢性の感染性炎症であり，発熱，鼻汁，咽頭痛，咳嗽をはじめとする自覚症状，血沈値の上昇，白血球数の増多，CRP 陽性，核左方移動などの炎症所見及び胸部レントゲン写真上の新しい浸潤影などが診断基準となる。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 によるとⁱⁱⁱ⁾，小児全年齢の市中肺炎では，細菌性肺炎が最も多く，ついでマイコプラズマ性肺炎が多いが，6 歳を境に病因が大きく変化する。すなわち，1 歳未満では細菌性肺炎が 41.1%，ウイルス性肺炎が 23.2%，1 歳では細菌性肺炎が 31.9%，ウイルス性肺炎が 27.5%，2～5 歳では，細菌性肺炎が 28.7%，マイコプラズマ性肺炎が 25.2%と細菌性肺炎の割合が多いが，6 歳以上になるとマイコプラズマ性肺炎が 62.0%，細菌性肺炎が 8%と細菌性肺炎の割合が少なくなる。また，小児細菌性肺炎の代表的な原因菌としては，*S. pneumoniae*，*H. influenzae*，*M. (B) catarrhalis*が挙げられている。

軽症例は外来治療を行うが，脱水を伴う場合は原則入院治療となる。抗菌剤の投与に関しては，*S. pneumoniae*，*H. influenzae*，*M. (B) catarrhalis* の 3 菌種を考慮し投与を開始する。初期治療としてはアンピシリン，アモキシシリンを投与し，初期治療が無効の場合，マクロライド系抗菌薬，β-ラクタム系抗菌薬の静注又は両剤の併用を行う。それでも効果不十分な症例には広域セフェム系抗菌薬又はカルバペネム系抗菌薬の静注をするとされている。また，重症や最重症例では菌血症を伴うことがあるため，*S. aureus*，PRSP を含む耐性 *S. pneumoniae* に対しても確実にカバーできるカルバペネム系抗菌薬とマクロライド系抗菌薬の併用を行い，抗メシチリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 薬，アミノ配糖体系抗菌薬の追加も検討するとされている。

1.3.2.2 中耳炎

中耳炎とは上気道炎症の耳管経由による中耳腔粘膜感染性炎症であり，耳痛，発熱，鼓膜発赤，膨隆，光錐減弱，肥厚，水疱形成，混濁，穿孔，中耳腔の貯留液，耳漏，中耳粘膜浮腫などの所見が認められるとき中耳炎と診断される⁷⁾。乳児の場合は耳痛の有無を正確に把握するのは容易ではないため，啼泣・不機嫌として判断する。中耳炎は病態から急性と慢性に

iii) 江口 博之，尾内 一信，岡田 賢司，黒崎 知道，鈴木 宏，堤 裕幸，ほか。小児呼吸器感染症診療ガイド

分けられ、鼻咽喉に存在する起炎菌が経耳管的に中耳腔に感染し発症すると考えられる。急性炎症から慢性炎症へ移行する慢性中耳炎の場合、耳漏、難聴、耳鳴りの症状、鼓膜の中心性穿孔、中耳腔粘膜の充血、肥厚の所見を呈する。

小児細菌性中耳炎の代表的な菌種は、非鼓膜穿孔例では*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*M. (B) catarrhalis*であり、鼓膜穿孔例では*H. influenzae*、*S. aureus*、*S. pneumoniae*である¹⁾。

治療法は小児急性中耳炎診療ガイドラインで軽症、中等症、重症に応じて以下のように定められている。

軽 症：抗菌薬を使用せず3日間経過観察し、改善しない場合はアモキシシリンの常用量を5日間投与する。改善がない場合はアモキシシリンの高用量あるいはクラブラン酸/アモキシシリンあるいはセフトレンピボキシルを5日間投与する。

中等症：アモキシシリンの常用量を5日間投与し、高度の鼓膜所見があれば切開する。改善がない場合はAMPC高用量、クラブラン酸/アモキシシリン、セフトレンピボキシル高用量、鼓膜切開+アモキシシリンの常用量のいずれかを5日間、改善がない場合は、鼓膜切開+アモキシシリン高用量、鼓膜切開+クラブラン酸/アモキシシリンの5日間あるいは、入院させアンピシリン 150 mg/kg/day、セフトリアキソン 60 mg/kg/day のいずれかを3日間投与する。

重 症：鼓膜切開+アモキシシリンの高用量、鼓膜切開+クラブラン酸/アモキシシリン、鼓膜切開+セフトレンピボキシル高用量のいずれかを5日間、改善しない場合は菌の薬剤感受性を考慮して鼓膜切開+アモキシシリン、鼓膜切開+クラブラン酸/アモキシシリン、鼓膜切開+セフトレンピボキシルのいずれかを高用量投与で5日間、改善しない場合は、入院させアンピシリン 150 mg/kg/day、セフトリアキソン 60 mg/kg/day のいずれかを3日間投与する。

1.3.3 外国での標準治療法

ネルソン小児科学原著第17版から小児の肺炎及び中耳炎の治療の概略を記載する^{iv)}。

1.3.3.1 肺炎

細菌性と思われる肺炎の治療は、予想される原因と臨床所見によって行う。入院を必要としない軽症の小児にはアモキシシリンの投与が推奨される。ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* の割合の高い地域では、高用量 (80–90 mg/kg/day) のアモキシシリンの投与が望ましい。代替品としては、セフロキシムアキセチル、クラブラン酸/アモキシシリンがある。学齢期でマイコプラズマ肺炎と思われる小児に対しては、アジスロマイシンのようなマクロライド系抗菌薬が適当である。

細菌性肺炎が疑われ入院した小児への経験的治療は、入院時の臨床症状をもとに行う。細菌性肺炎と思われる場合は、セフロキシムアキセチル (75–150 mg/kg/day) 経静脈投与を治療の根本とする。ブドウ球菌性肺炎 (肺のう胞、気腫) と思われる特徴がある場合は、初期治療としてバンコマイシン、クリンダマイシンを含めることが推奨されている。

ライン 2007. 上原 すゞ子, 砂川 慶介, 監修. 東京: 株式会社 協和企画; 2007.

iv) 五十嵐 隆, 大澤 真木子, 河野 陽一, 森川 昭廣, 山城 雄一郎, 編集. 衛藤 義勝, 監修. ネルソン小児科学 原著第 17 版. 東京: エルゼビア・ジャパン株式会社; 2005.

1.3.3.2 中耳炎

合併症のない急性中耳炎に対しては、現在もほとんどの場合アモキシシリンが第一選択薬である。特にアモキシシリンは、入手可能な経口抗菌薬の中では *S. pneumoniae* のペニシリン感受性株とペニシリン非感受性株の両方に対して最も有効である。用量を従来の 40 mg/kg/day から 80–100 mg/kg/day に増量することで、多くの場合 *S. pneumoniae* のペニシリン中等度耐性及び一部のペニシリン高度耐性株に対する効果が得られる。アモキシシリンの限界は、非定型 *H. influenzae* の多くの株と *M. (B) catarrhalis* のほとんどの株が産生する β -lactamase によって不活化されてしまう可能性があることである。 β -ラクタムにアレルギーを持つ小児や、味覚上や投与上の便宜が問題となる者に対しては、非常に安全性の高いアジスロマイシンが代替薬の第一選択薬となる。

一次選択薬による治療が不成功と判明した場合は、多くの二次的な代替法の実施が可能である。二次治療に選択する薬剤は、*H. influenzae* と *M. (B) catarrhalis* の β -lactamase 産生株、*S. pneumoniae* の感受性株・非感受性株に有効である必要がある。Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の薬剤耐性 *S. pneumoniae* 治療研究グループはクラバン酸/アモキシシリン、セフロキシムアキセチル、セフトリアキソンの筋肉内投与を推奨している。特に二次薬剤として増量投与のクラバン酸/アモキシシリンが適している。

1.4 日本での使用状況

2007年度IMSの医薬品市場統計によると日本の経口小児用抗菌薬の市場は475億円であり、セフェム系が62.94%、マクロライド系が31.15%を占めており、外国で標準的に使用されるペニシリン系は5.47%と少ない(図2.5.1-1)。

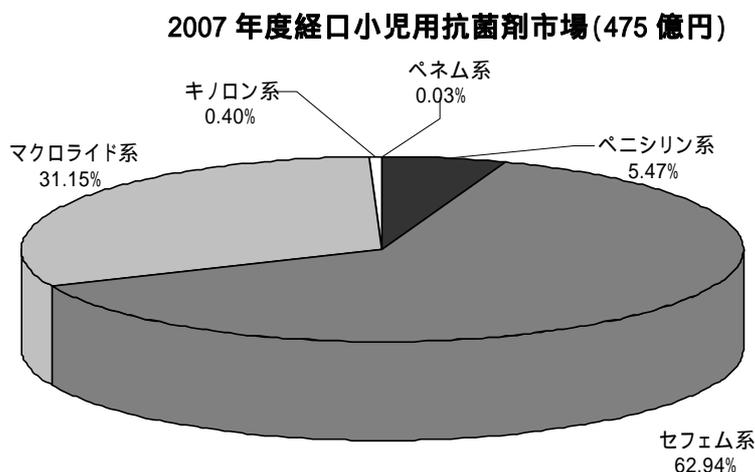


図 2.5.1-1 2007年度経口小児抗菌薬の使用状況

(Copyright IMS Japan KK, 2008 出典:IMS 医薬品市場統計より集計 2008年3月 MAT)

主な薬剤のうちセフェム系はセフジトレンピボキシル、セフカペンピボキシル、セフジニルで、マクロライド系はクラリスロマイシン、エリスロマイシン、アジスロマイシンが使用されており、これらの薬剤で経口小児用抗菌薬の94.09%を占める。

1.5 臨床開発計画及び試験方法

T-3262 細粒の臨床試験は「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）」、「薬事法第14条第3項及び第80条の2」に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」[平成9年（1997年）3月27日 厚生省令第28号]に準拠し、第I相試験、第III相試験を実施した。開発に際し、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」[平成10年（1998年）8月25日 医薬審発第743号]、「抗菌薬の適応のガイドライン（改正）（案）」[昭和62年9月25日 事務連絡]、「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」[平成12年12月15日 医薬審発第1334号]を参考にした。また、評価方法などは、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（1997年6月）、日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準2003」⁸⁾、日本小児呼吸器疾患学会「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004」^{v)}、日本小児呼吸器疾患学会「小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007」^{vi)}、日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会「小児急性中耳炎診療ガイドライン2006」^{v)}を参考にした。

T-3262 細粒の開発に際して、[]及び[]に治験相談を実施し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（総合機構）の助言を受け臨床試験を進めた。また、小児を対象とした開発であったため、臨床試験の進行に合わせて段階的に対象患者の年齢の引き下げ及び投与量の増加をはかった（表 2.5.1.-3）。したがって、本項ではまず、実施した治験相談の内容及び小児の治験への組入れ手順を記載し、次いで、各治験の試験方法の概略を記載した。また開発の経緯図を図 2.5.1-2 に示した。

試験名	平成 [] 年 (20 [] 年) ~ 平成 [] 年 * (20 [] 年)
細粒単回投与試験	[]
小児肺炎試験	[]
小児中耳炎試験	[]

図 2.5.1-2 開発の経緯図

v) 江口 博之, 尾内 一信, 岡田 賢司, 黒崎 知道, 春田 恒和, 満田 年宏, ほか. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2004. 上原 すゞ子, 砂川 慶介, 監修. 東京: 株式会社 協和企画; 2004.

vi) 江口 博之, 尾内 一信, 岡田 賢司, 黒崎 知道, 鈴木 宏, 堤 裕幸, ほか. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン2007. 上原 すゞ子, 砂川 慶介, 監修. 東京: 株式会社 協和企画; 2007.

* 新薬承認情報提供時に置き換え

[Redacted]

(2) [Redacted] 相談 (20[Redacted]年[Redacted]月[Redacted]日)

[Redacted] 相談を実施した。総合機構の助言は下記の通り。

1) [Redacted]

[Redacted]

2) [Redacted]

3) [Redacted]

1.5.2 小児の組入れ

小児を対象とした臨床試験のため、総合機構から「[Redacted]」との助言を受け、以下のような試験計画で ステップアップの手続きを定め、治験を実施した (表 2.5.1-3)。

Step 1 : [Redacted]

Step 2 : [Redacted]

Step 3 : [Redacted]

表 2.5.1-3 各ステップの対象年齢及び投与群

	低用量群 (1回 4 mg/kg)	高用量群 (1回 6 mg/kg)
Step 1	[Redacted]	[Redacted]
Step 2	[Redacted]	[Redacted]
Step 3	[Redacted]	[Redacted]

: 投与可 x : 投与不可

(1) 中間検討 (Step 1)

(添付資料 5.3.5.2.1 の 11.4.2.3 及び 5.3.5.2.2 の 11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング参照)

1) 緊急安全性研究会 (20■■年■■月■■日)

第 1 回目の血漿中薬物濃度測定結果を受け、予想していた血漿中薬物濃度を大幅に上回った症例が認められたことより、緊急安全性研究会を開催した。

33 名での 1 回 4 mg/kg 群の安全性及び 17 例の血漿中薬物濃度を検討し、30 kg 以上の小児患者で薬物濃度が高い症例が見られることから、十分注意しながら試験を実施するとともに、現在未測定 of 血漿中薬物濃度測定を実施し、血漿中薬物濃度の傾向が予想できるまで 30 kg 以上の小児患者の組み入れを一次中断した。また、患者の治験期間中に血漿中薬物濃度データを得ることで、血漿中薬物濃度が高くなった患者を確実にフォローアップできるように、血漿中薬物濃度測定の頻度を「毎月」から「毎週」へ増加した。

33 例に重篤な副作用及び本剤に特有の有害事象は見られなかったが、嘔気・嘔吐の頻度が高かったため、嘔気・嘔吐に関する有害事象について、詳細調査を実施することとした。

2) 小児感染症研究会：ステップアップ研究会 (20■■年■■月■■日)

安全性の検討可能な症例数が集積できたことよりステップアップの研究会を開催した。56 例の小児患者に対する 1 回 4 mg/kg 群の有害事象を検討し、重篤な副作用及び本剤に特有の有害事象は見られなかった。

30 kg 以上の小児患者で血漿中薬物濃度が高い傾向があったため、1 回の投与量の上限を 204 mg から 1 回 4 mg/kg 群では 120 mg、1 回 6 mg/kg 群では 180 mg に変更し[2.5.3.3(2)上限の用量 参照]、30 kg 以上の小児患者の組み入れを再開した。

1 回 4 mg/kg 群で十分な血漿中薬物濃度が得られると考えられたため、重症例及び前化療無効例に対しても有効性が期待できると考え、1 回 4 mg/kg 群に組み入れることを可能とした。しかし、■■歳の 1 回 4 mg/kg 投与で十分な血漿中薬物濃度が得られない場合や、重症例や前投薬無効例の組み入れを考慮すると、1 回 6 mg/kg 投与の■■歳以上の検討が必要とされ

た。

これらのことより、 \blacksquare 歳以上の1回6 mg/kgの組み入れと、 \blacksquare 歳の1回4 mg/kgの組み入れを可能とした。

(2) 中間検討 (Step 2) :

(添付資料 5.3.5.2.1 の 11.4.2.3 及び 5.3.5.2.2 の 11.4.2.3 中間解析及びデータモニタリング参照)

1) 小児感染症研究会：ステップアップ研究会 (20 \blacksquare 年 \blacksquare 月 \blacksquare 日)

高投与量群の症例が安全性検討可能な症例数を集積できたことよりステップアップの研究会を開催した。1回4 mg/kg投与及び6 mg/kg投与の156例の小児患者において、重篤な副作用は見られなかった。予測より高い血漿中薬物濃度を示した症例があったが、低体重患者では C_{max} が低くなる傾向があり、 \blacksquare 歳の患者の組み入れ、重症例及び前投薬無効例の組み入れを考慮すると、1回6 mg/kg投与も必要と判断された。 \blacksquare 歳児の1回6 mg/kgの組み入れへ移行することとし、有害事象、血漿中薬物濃度の推移に注意しつつ治験を実施した。

2) 血糖値低下による中断及び再開

血糖値低下が2名の患者に認められたことから、新たな組み入れを見合わせた。詳細に調査した結果、当該症例の血糖値低下は症状を伴うものではなく、正常下限の50 mg/dL近くであった。また、採血後の血液の処理の不備による血糖値低下も考えられたことから、「治験を再開することには問題ないが、低血糖発現に対しては更なる配慮が必要であり、それに伴う症状(発汗、頻脈、不安げな表情など)の観察などに十分注意して進めるべき」との条件のもと、治験を再開した。組み入れ再開に当たっては、出生時の体重が1500 g未満の極低出生体重児及び成長曲線の $-2SD$ を下回る患者の組み入れを見合わせ、可能な限り正確な方法で血糖値を測定し、10名程度(実際は12名)の患者が集積した時点で検討した。その結果、血糖値に異常変動は見られなかったため、組み入れ制限を解除し、治験を進めた。

その後、血糖値低下の2例については、採血後の血液処理の不備によるものと判断され、薬剤との因果関係は否定された。

1.5.3 臨床試験方法の概略

本剤(T-3262 細粒)と同一有効成分であるトスフロキサシントシル酸塩水和物の錠剤(T-3262 錠)は、成人に対する呼吸器感染症、耳鼻科領域感染症などの適応を取得している。本剤はこの有効成分を小児に対して使用することを目指し服用性を考慮した細粒剤である。そのため、T-3262 錠で既に有効性や安全性が確認されている血漿中薬物濃度内での開発を計画した。

まず、第I相試験で健康成人を対象にT-3262 細粒の薬物動態及び安全性を検討し、T-3262 錠と薬物動態が大きく異なることを確認した。

第I相試験の結果を踏まえ小児の用法・用量は、成人の薬物動態パラメータから予定している適応菌種である肺炎球菌の MIC_{90} 0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を指標として、 $fAUC/MIC_{90}$ が30を超える成人への100 mgの3回投与、200 mgの2回投与、300 mgの2回投与に相当する用法・用量が必要と考えた。T-3262の投与において成熟動物に対して幼若動物では血漿中薬物濃度が半分程度と低かったこと及び海外でのフルオロキノロン薬の小児の使用量を参考に、成人への200 mgの2回投与及び300 mgの2回投与に相当する用法・用量を選択した。小児への用量は体

重換算で 4 mg/kg及び 6 mg/kgの 2 回投与とした。4 mg/kgは成人最大承認用量に該当し、6 mg/kgは承認用量を超えるものであったが、幼若動物の血漿中薬物濃度、海外での小児使用量、一般的にも体重あたりでは小児の方が成人より多くの投与量が必要なが知られており、4 mg/kgは成人の 100 mg投与の血漿中薬物濃度と同程度に、6 mg/kgは 200 mg投与の血漿中薬物濃度を下回ると予想した。

これらの予想より既承認の T-3262 錠と同等の有効性が期待でき、かつ T-3262 錠の最大承認用量の血漿中薬物濃度を超えないと推定される 1 回 4 mg/kg 又は 6 mg/kg を 1 日 2 回投与とし、投与期間は 14 日間と設定し、有効性、安全性を確認するため第 III 相試験を実施した。

第 III 相試験では、1 歳以上 15 歳以下の小児の細菌性肺炎患者及び小児の急性細菌性中耳炎患者を対象に有効性及び安全性を確認した。また、薬物動態用の採血を行い、2 試験を併合してポピュレーション PK 解析を行い、個々の患者パラメータの算出、PK パラメータと有効性及び安全性の関係を検討した。両試験では、投与開始前、投与中及び投与終了 2 週間後に関節所見の観察に加え、経過観察として投薬された症例に対して投与終了 1 年後の関節所見の観察を行っている（申請時点では継続中）。また、小児では重要である服用性を評価した。

なお、T-3262 錠での市販後調査及び特定使用成績調査で収集した小児への使用経験、並びに学会などで報告された小児使用例についても安全性を中心に検討した。

本剤の検討に使用したデータの一覧表を表 2.5.1-4 に示す。

表 2.5.1-4 本剤の検討に使用したデータ一覧表

剤型	治験名	対象	薬物動態	有効性	安全性	資料添付先
細粒剤	細粒単回投与試験	健康成人男子	評価資料 24 例		評価資料 24 例	CTD 5.3.3.1.1 (E3)
	細菌性肺炎試験	小児細菌性肺炎患者	評価資料 60 例	評価資料 48 例	評価資料 63 例	CTD 5.3.5.2.1 (E4)
	急性細菌性中耳炎試験	小児急性細菌性中耳炎患者	評価資料 162 例	評価資料 162 例	評価資料 172 例	CTD 5.3.5.2.2 (E5)
錠剤	申請時	健康成人男子	参考資料 39 例			T-3262 錠承認時概要
		肺炎患者		参考資料 166 例	参考資料 全疾患 4424 例	T-3262 錠承認時概要
		中耳炎患者		参考資料 58 例		T-3262 錠承認時概要
	市販後調査	肺炎患者		参考資料 204 例	参考資料 25129 例 (小児 258 例)	CTD 5.3.6.1 (E8)
		中耳炎患者		参考資料 577 例		CTD 5.3.6.1 (E8)
		小児感染症患者		参考資料 286 例	参考資料 286 例 ^{d)}	CTD 5.3.6.1 (E8)
	特定使用成績調査 ^{a)}	■病院の小児感染症患者 (6 歳以下)		参考資料 50 例 ^{b)}	参考資料 52 例 ^{b)}	CTD 5.3.6.2 (E9)
文献調査	小児感染症患者			参考資料 110 例 ^{c)}	CTD 5.3.6.3 (E10)	

a) ほとんどの患者では、錠剤を粉砕して投薬している。b) 複数回来院している患者は 1 例と数え集計した。

c) 20■■年■■月■■日検索結果による。d) 使用成績調査の 258 例含む

1.5.3.1 第 I 相試験 (細粒単回投与試験)

健康成人男子 24 名を対象に、本剤単回投与時の薬物動態及び安全性を検討し、併せて細粒剤と既存の錠剤開発時のデータとの薬物動態比較を行った。ステップ 1 では 1 回 100 mg 及び 200 mg (トスフロキサシン換算) を、ステップ 2 では 1 回 300 mg (トスフロキサシン換算) を単回経口投与した。ステップ 1 の投与量は T-3262 錠の承認用法・用量である 102 mg 及び 204 mg (トスフロキサシン換算) に相当する投与量とした。また、小児では細胞外液量が多く薬剤の分布容積が多いことや、一般的に成人に比べ腸管からの吸収が悪く、成人より多く投与されていること⁹⁾より、成人より血漿薬物濃度が低くなることが予想され、トスフロキサシントシル酸塩水和物錠の承認用量以上の用量の投与が必要とされる可能性があるため、ステップ 2 として、1 回 300 mg (トスフロキサシン換算) 投与を設定した。

1.5.3.2 第 III 相試験 (小児肺炎試験)

小児細菌性肺炎患者 60 名を対象に、有効性及び安全性の確認並びに薬物動態を検討することを計画した。投与量は 1 回 4 mg/kg、1 日 2 回及び 1 回 6 mg/kg、1 日 2 回の 2 群を設定し、有効性の主要評価項目は臨床効果 (投与終了時又は中止時の有効率及びその 95% 信頼区間) とし、薬物動態の解析は小児中耳炎試験と併せて実施することとした。なお、小児患者の組入れは 2.5.1.5.2 小児の組入れに示した通りである。

1.5.3.3 第 III 相試験 (小児中耳炎試験)

小児中耳炎患者 180 名を対象に、有効性及び安全性の確認並びに薬物動態を検討することを計画した。投与量は 1 回 4 mg/kg 及び 1 回 6 mg/kg、1 日 2 回の 2 用量を設定し、有効性の主要評価項目は臨床効果 (投与終了時又は中止時の有効率及びその 95% 信頼区間) とし、薬物動態の解析は小児肺炎試験と併せて実施することとした。なお、小児患者の組入れは 2.5.1.5.2 小児の組入れに示した通りである。

1.5.4 進行中及び計画中の臨床試験

小児感染症患者を対象とした第 III 相の 2 試験では投与終了 1 年後に関節所見の経過観察を計画しており、申請時には継続中である。この関節所見の結果は、申請時に中間結果を提出し、その後経過観察が終了後に残りの症例を含めたすべての結果を提出予定である。これ以外に進行中及び計画中の臨床試験はない。

1.5.5 開発計画全体における申請のタイミングの妥当性

小児の細菌性肺炎患者及び小児の急性細菌性中耳炎患者に対する T-3262 細粒の有効性及び安全性などの評価が確実に行われ、T-3262 錠の申請資料、再審査報告資料の成績などを勘案した結果、効能・効果、用法・用量及び添付文書の内容を支持する結論を得たことから本申請に至った。

2. 生物薬剤学に関する概括評価

2.1 健康成人における細粒剤の薬物動態

健康成人男子を対象とした T-3262 細粒 100, 200, 300 mg (トスフロキサシン換算) 単回投与と T-3262 錠申請時の薬物動態を検討した。

T-3262 細粒 100, 200, 300 mg 投与群の血漿中トスフロキサシンの C_{max} は 0.54, 1.06, 1.35 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC は 4.84, 9.99, 12.69 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり, 用量に依存して増加した。 t_{max} は, 100, 200, 300 mg 投与群で 2.4, 2.5, 2.6 hr, $t_{1/2}$ はそれぞれ 6.5, 6.3, 6.4 hr であった (2.7.1.2.1 細粒単回投与試験 参照)。

T-3262 細粒と市販の T-3262 錠 (申請時) の薬物動態パラメータを表 2.5.2-1 に示した。なお, 薬物動態パラメータは 0~12 時間値で算出した。

T-3262 細粒 100 mg と T-3262 錠 102 mg (トスフロキサシントシル酸塩水和物 150 mg 錠), 並びに T-3262 細粒 200 mg と T-3262 錠 204 mg (トスフロキサシントシル酸塩水和物 150 mg 錠 2 錠) において, 細粒剤と錠剤をトスフロキサシンのほぼ同じ投与量で比較した場合の C_{max} , AUC 及び $t_{1/2}$ はそれぞれほぼ同じであったことから, トスフロキサシントシル酸塩水和物の細粒剤と錠剤は, 健康成人では同様の薬物動態を示すことが示唆された。

表 2.5.2-1 T-3262 錠及び T-3262 細粒の薬物動態パラメータ

1 回投与量 ^{a)}	被験者数 (名)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
102 mg (150 mg 錠 1 錠)	34	0.54	4.95	2.0	4.85
100 mg (細粒)	8	0.54	4.41	2.4	4.8
204 mg (150 mg 錠 2 錠)	5	1.06	8.97	2.16	4.44
200 mg (細粒)	8	1.06	9.12	2.5	4.8
300 mg (細粒)	8	1.35	11.64	2.6	5.1

0~12 時値で算出

(2.7.1 の表 2.7.1.2-1 より抜粋, 改変)

a) トスフロキサシン換算 (150 mg 錠: トスフロキサシントシル酸塩水和物量)

2.2 服用性

本剤は小児の服薬コンプライアンスを考慮し、苦味を抑え、味・香りのよい細粒剤を目指して開発した。その結果、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の本剤の服用性は6歳未満の低年齢層が約80%を占めているにもかかわらず、「非常に飲みやすい」が46.4% (109/235)、「飲みやすい」が51.1% (120/235)と高い服用性を示した。また、同様の評価法で服用性が判定された他の薬剤と比べても服用性は高く、小児に対する経口薬として有用であると推察された。

服用性が「飲めない」と判定された患者は2名で5歳と1歳の患者であった。5歳の患者は、治験薬を1回服用し、服薬状況は「ほぼ全部」であったが、それ以降の治験薬の服用を嫌がったために、「同意撤回、中止の申し出」により中止となった。また、1歳の患者は、治験薬を4回服用後、有害事象により中止した患者で、服薬状況は1回目が「ほぼ全部」、2回目が「全く飲めない」、3回目が「ほぼ飲めない」、4回目が「半分くらい」であった。

「飲みにくい」と判定された患者は1名で3歳の患者であった。治験薬を1回服用後に「同意撤回、中止の申し出」により中止した患者で、服薬状況は「半分くらい」であった [2.7.3.2.1 小児肺炎試験 (3) 服用性の評価, 2.7.3.2.2 小児中耳炎試験 (3) 服用性の評価 参照]。

表 2.5.2-2 他剤との服用性比較

服用性	T-3262 細粒		CFPN-PI ^{vii)}		CDTR-PI ^{viii)}		FRPM ^{ix)}	
非常に飲みやすい	109	(46.4)	5	(0.9)	5	(1.1)	70	(11.6)
飲みやすい	120	(51.1)	125	(21.7)	60	(13.1)	267	(44.4)
ふつう	3	(1.3)	399	(69.2)	351	(76.6)	237	(39.4)
飲みにくい	1	(0.4)	32	(5.5)	39	(8.5)	4	(0.7)
飲めない	2	(0.9)	6	(1.0)	1	(0.2)	0	(0)
合計	235名		577名		458名		602名	
判定不能	0		10		2		24	

CFPN-PI：セフカペンピボキシル，CDTR-PI：セフジトレンピボキシル，FRPM：ファロペネム
(2.7.3の表2.7.3.2-7，表2.7.3.2-16，添付資料5.3.5.2.1の表13bより抜粋，改変)

vii) 藤井 良知, 阿部 敏明, 田島 剛, 寺嶋 周, 目黒 英典, 森 淳夫, ほか. 小児科領域における S-1108 細粒剤の基礎的・臨床的総合評価. Jpn J Antibiot 1995; 48: 921-41.

viii) 藤井 良知, 吉岡 一, 奥野 晃正, 藤田 晃三, 室野 晃一, 丸山 静男, ほか. 小児科領域における Cefditoren pivoxil 粒剤の総合評価. Jpn J Antibiot 1993; 46: 95-114.

ix) 藤井 良知, 阿部 敏明, 田島 剛, 寺嶋 周, 目黒 英典, 佐藤 肇, ほか. 小児科領域における SY5555 の総合評価. Jpn J Antibiot 1994; 47: 383-408.

3. 臨床薬理に関する概括評価

3.1 小児患者の薬物動態

T-3262 細粒及びT-3262 錠において、トスフロキサシンの投与量をほぼ同じ量投与した際の健康成人の C_{max} 及びAUCはともに同様の値であった(2.7.1の2.1細粒単回投与試験 参照)。

また、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験において、222名416ポイントを解析対象としてPPK解析を行い、PPK解析により得られた小児患者の薬物動態パラメータと健康成人の単回投与薬物動態パラメータを比較した。T-3262 細粒投与では、小児患者の4 mg/kg投与と健康成人の200 mg投与、小児患者の6 mg/kg投与と健康成人の300 mg投与の C_{max} 及びAUCはそれぞれ類似していた(表2.5.3-1)。

また、PPK解析から小児患者の定常状態における血漿中濃度推定曲線とT-3262 細粒を単回投与した際の健康成人のデータを基に、定常状態における血漿中濃度推定曲線を作成し比較した。その結果、小児患者の血漿中濃度推定曲線は、4 mg/kg 投与では健康成人の100 mg 及び200 mg の平均血漿中濃度の間で推移した。また、小児患者の6 mg/kg 投与では200 mg 投与の平均血漿中濃度を上回って推移したが、その標準偏差以上に上回ることにはなかった(図2.5.3-1 参照)。

以上のことから、小児患者に今回の臨床試験用量を投与することにより、成人の患者と同様の有効性及び安全性が期待できると考えた。

表 2.5.3-1 成人と小児患者の薬物動態パラメータの比較

1回投与量 ^{a)}	剤型	対象	被験者数 (名)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-12} ^{b)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
102 mg (150 mg 錠, 1 錠)	錠剤	成人	34	0.54	4.95	2.0	4.85
100 mg	細粒	成人	8	0.54±0.12	4.41±1.12	2.4±1.4	4.8±0.5
204 mg (150 mg 錠, 2 錠)	錠剤	成人	5	1.06	8.97	2.16	4.44
200 mg	細粒	成人	8	1.06±0.29	9.12±2.92	2.5±1.1	4.8±0.4
4 mg/kg	細粒	小児	165	0.96±0.30	7.58±2.38	2.0±0.2	3.8±0.5
300 mg	細粒	成人	8	1.35±0.33	11.64±2.29	2.6±0.7	5.1±0.4
6 mg/kg	細粒	小児	57	1.48±0.54	12.51±6.24	2.1±0.3	4.0±0.8

平均値又は平均値±SD

(2.7.2の表2.7.2.3-1より抜粋, 改変)

a) トスフロキサシン換算

b) 初回投与時パラメータ：成人対象のパラメータは0～12時間で計算，小児対象のパラメータはベイズ推定値で計算

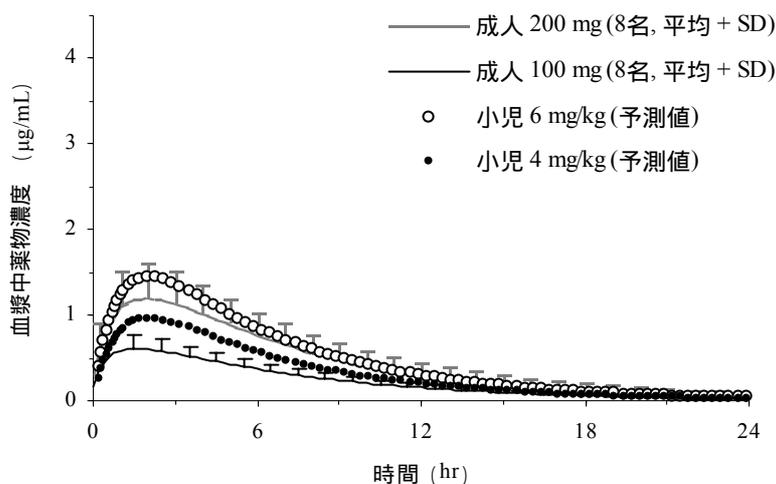


図 2.5.3-1 成人の血漿中薬物濃度推移曲線との比較

(2.7.2 の図 2.7.2.3-1 より抜粋，改変)

3.2 薬物相互作用

今回の臨床試験で薬物相互作用は検討しなかった。

しかし，T-3262 錠はテオフィリンの肝臓での代謝を抑制してテオフィリンの血中濃度を上昇させると報告されている^{10,11)}ため，臨床第III相試験ではテオフィリンを併用注意薬とした。また，牛乳との同時摂取でトスフロキサシントシル酸塩水和物の吸収が低下すること¹²⁾，金属カチオンと難溶性の錯塩を形成してトスフロキサシンの消化管からの吸収が低下することが報告されている^{13,14)}ため，乳製品及び金属カチオン含有製剤との同時服薬を避けることとした。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験ではテオフィリン併用患者が6名存在し，5名に8件の有害事象が認められた。テオフィリンの中毒症状（消化器障害，頭痛，不整脈，痙攣など）との関係が疑われる有害事象が2件（下痢：症例番号 1660403，胃腸炎：症例番号 1660404）発現した。いずれも軽度であり，下痢は本剤とテオフィリンの併用中に消失したことから，テオフィリンの中毒症状とは異なると考えられた。

また，金属イオン製剤併用患者が6名存在した。臨床第III相試験では，ミルクや金属イオン製剤と本剤の同時服用を制限しており，併用患者数も少ないため，本剤とアルミニウム製剤並びに本剤と鉄製剤との併用と薬物濃度の関係は明確にならなかった。臨床効果はすべて「有効以上」，細菌学的効果は「消失」3名，「判定不能」3名であり，金属イオン製剤との併用が無かった患者と有効性は同様であると考えられた（2.7.4.5.3 薬物相互作用参照）。

3.3 投与量の妥当性について

(1) 1回投与量

フリー体換算の AUC/MIC (fAUC/MIC) の分布を表 2.5.3-2 に示した。

フルオロキノロン系抗菌薬の臨床効果はfAUC/MICに相関し，*S. pneumoniae*ではfAUC/MIC

が30以上で、グラム陰性菌では100以上で有効性が期待できると報告されている^{15,16)}。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験のPK/PD対象集団119名から分離された原因菌150株の投与量別 fAUC/MIC の平均±標準偏差は 4 mg/kg 投与では 125.4±51.1, 6 mg/kg 投与では 223.1±170.8 であり, 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与ともに fAUC/MIC の平均が 100 を超えていた。fAUC/MIC が 30 及び 100 を超えた割合は 4 mg/kg 投与ではそれぞれ 98.1%及び 72.0%, 6 mg/kg 投与ではそれぞれ 100%及び 90.7%であった。このことは, 本剤 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与により効果が期待されることを裏付ける結果であった。

今回の臨床試験では, 小児肺炎患者の有効率が 100%, 小児中耳炎患者の有効率が 97.6%であり, 臨床効果が「有効以上」でなかった患者は, 小児肺炎試験 37 名では該当患者がなく, 小児中耳炎試験では 82 名中 2 名と少数であり, PK/PD 解析集団での本剤の有効性が確認された (表 2.5.3-2)。

次に原因菌別 fAUC/MIC 別菌消失率を検討した (表 2.5.3-3)。

グラム陽性菌では *S. pneumoniae* の fAUC/MIC は全例で 30 を超えており, 菌消失率は 80.0% (48/60 株) であった。fAUC/MIC が 30 超の場合, PSSP, PISP 及び PRSP の菌消失率はそれぞれ 90.5% (19/21 株), 73.3% (22/30 株) 及び 77.8% (7/9 株) であり, グラム陽性菌での有効性を期待できる fAUC/MIC 30 超での有効性が本剤においても確認された。また, 同様にグラム陰性菌での有効性が期待できる fAUC/MIC が 100 を超える割合は *M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* でそれぞれ 14/14 株及び 66/69 株であり, fAUC/MIC が 100 を超える場合の菌消失率はそれぞれ 100% (14/14 株) 及び 95.5% (63/66 株) であった。BLNAS, BLNAR, BLPAR 及び BLPACR の菌消失率はそれぞれ 96.0% (48/50 株), 91.7% (11/12 株), 2/2 株及び 2/2 株であり, 本剤においても fAUC/MIC が 100 超での有効性が確認された。

表 2.5.3-2 fAUC/MIC の分布

	4 mg/kg 投与	6 mg/kg 投与	全体
fAUC/MIC 統計量			
原因菌株数	107	43	150
平均±標準偏差	125.4±51.1	223.1±170.8	156.3±111.6
中央値	128.7	182.2	135.0
25%点-75%点	87.7-160.4	134.2-296.2	103.7-175.4
最小値-最大値	2.8-246.7	54.8-812.8	2.8-812.8
fAUC/MIC 構成割合			
30 以下	1.9% (2/107)	0% (0/43)	1.3% (2/150)
30 超	98.1% (105/107)	100% (43/43)	98.7% (148/150)
100 以下	28.0% (30/107)	9.3% (4/43)	22.7% (34/150)
100 超	72.0% (77/107)	90.7% (39/43)	77.3% (116/150)

PK/PD 解析対象集団 (2.7.2 の表 2.7.2.3-2 より抜粋, 改変)
fAUC/MICは定常状態における1日用量(1日2回投与)のAUC(AUC₀₋₁₂の2回分に相当)を用いた。

表 2.5.3-3 原因菌別 fAUC/MIC 別消失率

原因菌	fAUC/MIC 区分別消失率 ^{a)}	
	30 以下	30 超
好気性グラム陽性菌	1/1	51/64 (79.7)
<i>S. aureus</i>		1/1
MSSA		1/1
<i>S. pyogenes</i>	1/1	2/3
<i>S. pneumoniae</i>		48/60 (80.0)
PSSP		19/21 (90.5)
PISP		22/30 (73.3)
PRSP		7/9 (77.8)
原因菌	fAUC/MIC 区分別消失率 ^{a)}	
	100 以下	100 超
好気性グラム陰性菌	3/4	77/80 (96.3)
<i>M. (B) catarrhalis</i>		14/14 (100)
<i>H. influenzae</i>	2/3	63/66 (95.5)
BLNAS	1/2	48/50 (96.0)
BLNAR		11/12 (91.7)
BLPAR	1/1	2/2
BLPACR		2/2
<i>P. aeruginosa</i>	1/1	

PK/PD 解析対象集団 (2.7.2 の表 2.7.2.3-3 より抜粋, 改変)

fAUC/MIC は定常状態における 1 日用量 (1 日 2 回投与) の

AUC (AUC₀₋₁₂ の 2 回分に相当) を用いた。

a) 消失率 = 消失患者数 / 起炎菌検出患者数

AUC及びC_{max}の算出可能な患者数が均等になるように薬物動態解析対象集団 222 名を 4 分割し, 各区分の有害事象及び副作用の発現率を算出した。副作用の発現率はC_{max}値に依存する傾向が認められ, C_{max}が大きくなるほど発現率が上昇する傾向を示した (表 2.5.3-4)。

細粒単回投与と試験のデータを基に, T-3262 細粒 200 mgを健康成人に反復投与し定常状態に到達した後の最大血漿中薬物濃度推移曲線を算出した。この推移曲線を超える血漿中薬物濃度を示した小児患者 34 名で発現した副作用は 12 名に 20 件であった。しかし, 高度の有害事象の発現がAUC及びC_{max}値に依存する傾向はなく, また血漿中薬物濃度が高いことによって副作用の程度が高くなることもなかった (2.7.2 の 3.2.2 安全性のPK/PD解析 参照)。

表 2.5.3-4 AUC及びC_{max}別有害事象の発現率

	用量群	対象患者数	AUC (µg·hr/mL)				C _{max} (µg/mL)			
			6.41 未満	6.41 以上 7.72 未満	7.72 以上 9.60 未満	9.60 以上	0.811 未満	0.811 以上 0.984 未満	0.984 以上 1.222 未満	1.222 以上
有害事象 (因果関係 ^{a)} : 1-4)	L 群	98/165	26/53	37/50	22/41	13/21	31/54	30/50	20/36	17/25
	4 mg/kg	(59.4)	(49.1)	(74.0)	(53.7)	(61.9)	(57.4)	(60.0)	(55.6)	(68.0)
	H 群	40/57	1/3	4/5	13/15	22/34	1/2	3/5	16/19	20/31
	6 mg/kg	(70.2)			(86.7)	(64.7)			(84.2)	(64.5)
	全体	138/222	27/56	41/55	35/56	35/55	32/56	33/55	36/55	37/56
		(62.2)	(48.2)	(74.5)	(62.5)	(63.6)	(57.1)	(60.0)	(65.5)	(66.1)
副作用 (因果関係 ^{a)} : 1-3)	L 群	34/165	6/53	15/50	9/41	4/21	10/54	10/50	6/36	8/25
	4 mg/kg	(20.6)	(11.3)	(30.0)	(22.0)	(19.0)	(18.5)	(20.0)	(16.7)	(32.0)
	H 群	23/57	1/3	1/5	7/15	14/34	1/2	0/5	10/19	12/31
	6 mg/kg	(40.4)			(46.7)	(41.2)			(52.6)	(38.7)
	全体	57/222	7/56	16/55	16/56	18/55	11/56	10/55	16/55	20/56
		(25.7)	(12.5)	(29.1)	(28.6)	(32.7)	(19.6)	(18.2)	(29.1)	(35.7)

薬物動態解析対象集団

(2.7.2 の表 2.7.2.3-4 より抜粋, 改変)

a) 因果関係: 1 明らかに関係あり, 2 多分関係あり, 3 関係あるかもしれない, 4 関係なし

有害事象の発現率: 発現率 (%) = 発現患者数 / 対象患者数 × 100

本試験で分離された原因菌のMIC₉₀と小児の血漿中薬物濃度との関係を検討したところ、本剤 4 mg/kg 及び 6 mg/kg 投与ともに血漿中薬物濃度推移の予測値は、*S. pneumoniae*、*M. (B) catarrhalis* 及び *H. influenzae* の MIC₉₀ を 12 時間以上にわたり上回っていた (2.7.2 の図 2.7.2.3-3 参照)。

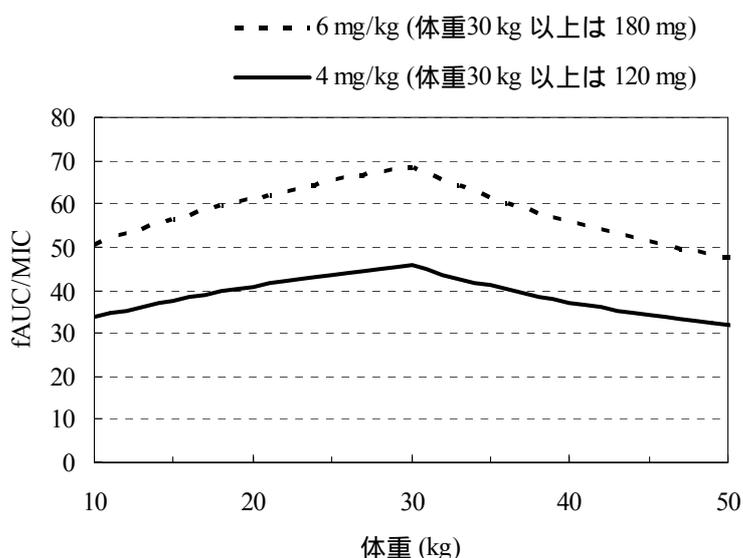
以上、本剤 4 mg/kg 投与時の fAUC/MIC の平均が一般的なフルオロキノロン系抗菌薬のターゲット値 (*S. pneumoniae* は 30、好気性グラム陰性菌は 100) を大きく上回っていたこと、血漿中薬物濃度推移の予測値が原因菌の MIC₉₀ を 12 時間以上にわたり上回っていたことから、小児患者に本剤を 1 回 4 mg/kg を投与することにより、成人の患者と同様に良好な臨床効果が期待できると考えられた。また、有害事象及び副作用の発現率はともに 4 mg/kg 投与に比べ 6 mg/kg 投与で高かったことを考慮すれば、常用量は 1 回 4 mg/kg が妥当と考えた。

(2) 上限用量

上限の用量については、治験中に 30 kg 以上の患者で血漿中薬物濃度が高く有害事象が多い傾向にあったため、有効性と安全性を考慮し投与量を設定した。

血漿中薬物濃度が高くなる 30 kg の患者の投与量を上限とし、その投与量での有効性の推測を行った (図 2.5.3-3)。すなわち、適応予定菌種の *S. pneumoniae* の MIC₉₀ を 0.25 µg/mL と仮定し、fAUC/MIC が 30 を超えることを予測した。また、*H. influenzae*、*M. (B) catarrhalis* は、MIC₉₀ が 0.0078 µg/mL、0.0156 µg/mL であり、*S. pneumoniae* の MIC₉₀ に比べ 1/16 以下であり、*S. pneumoniae* の fAUC/MIC が 30 を超えれば、*H. influenzae*、*M. (B) catarrhalis* の fAUC/MIC が 100 を超えるため問題としなかった。

組み入れが予想される 10 ~ 50 kg の患者で、30 kg での投与量を上限とした場合の fAUC/MIC を算出したところ、すべての体重で *S. pneumoniae* に効果が期待できる fAUC/MIC 30 を超えていたことから、「30 kg での投与量を上限とし、1 回投与量を 4 mg/kg 投与では 120 mg、6 mg/kg 投与では 180 mg とする」ことを妥当と考えた。



AUC/MIC は 1 日用量の Free 体換算 AUC と MIC 0.25 µg/mL を用いて計算

図 2.5.3-3 体重別 fAUC/MIC の分布

(添付資料 5.3.4.2 の図 12 より抜粋，改変)

(3) 用量調節の必要性

1) 患者背景

小児患者では1回4 mg/kg投与により成人と同様に良好な臨床効果が期待できると考えた
が、年齢及び体重などによって用量調節が必要か否かを検討した。

年齢別では、1歳児のAUC及びC_{max}は他の年齢区分と比較して低値を示した(2.7.2の表
2.7.2.2-5参照)。また、本剤の投与量は体重あたりで決定しているが、AUC及びC_{max}は体重増
加に伴い増加し、体重が10 kg未満の患者では他の体重区分と比較して低値を示した(2.7.2
の表2.7.2.2-6参照)。

しかし、小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の年齢区分ごとの有効率は91.2%~100%、体重
区分ごとの有効率は89.7%~100%であり、1歳児及び体重が10 kg未満の患者で有効率が低
くなることはなかった(2.7.3の表2.7.3.3-7参照)ことから、1歳児及び体重が10 kg未満の
患者でも投与量を増量する必要はないと考えた。

2) 耐性菌防止の観点から

トスフロキサシンの*S. pneumoniae* ATCC 49619及び*H. influenzae* ATCC 49247に対する
MPCはそれぞれ、0.4 µg/mL及び0.07 µg/mLであり、既存のフルオロキノロン系抗菌薬と同
程度若しくは低かった(2.6の表2.6.2-23参照)。

本剤4 mg/kg投与の*S. pneumoniae*におけるfAUC/MPC及びfC_{max}/MPCはそれぞれ、23.7及び
1.50であり、Hommaら¹⁷⁾の報告で耐性菌を出現させないとするfAUC/MPCの13.4及び
fC_{max}/MPCの1.2より大きかった(表2.5.4-7)。

更に、今回の臨床試験における*S. pneumoniae*に対するTFLXのMIC₉₀値は0.125 µg/mLであり、
推定MPCを算出すると0.714 µg/mLとなった。推定MPCからfAUC/MPC及びfC_{max}/MPCを算出
すると、4 mg/kg投与で13.3及び0.842、6 mg/kg投与で21.9及び1.30となった(表2.5.4-7)。
すなわち、4 mg/kg投与時のfAUC/MPC及びfC_{max}/MPCはHommaらの値よりやや小さく、
6 mg/kg投与ではこれを上回っていた。

S. pneumoniae ATCC 49619及び*H. influenzae* ATCC 49247の成績及び既存の報告から本剤投
与による耐性菌出現の可能性は低かったが、今回の臨床試験で分離された*S. pneumoniae*の一
部の菌株については、6 mg/kg、1日2回投与が必要と考えられた。

表 2.5.4-7 各投与量における*S. pneumoniae* 及び*H. influenzae* に対する
fAUC/MPC及びfC_{max}/MPC

	fAUC ₀₋₂₄ [*] (µg·hr/mL)		fC _{max} [*] (µg/mL)		fAUC/MPC		fC _{max} /MPC	
	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg	4 mg/kg	6 mg/kg
<i>S. pneumoniae</i>	9.49	15.66	0.601	0.926	23.7 ^{a)} (13.3) ^{b)}	39.2 ^{a)} (21.9) ^{b)}	1.50 ^{a)} (0.842) ^{b)}	2.32 ^{a)} (1.30) ^{b)}
<i>H. influenzae</i>					136 ^{a)}	224 ^{a)}	8.59 ^{a)}	13.2 ^{a)}

a) *S. pneumoniae* ATCC 49619 並びに *H. influenzae* ATCC 49247 の MPC から算出

b) *S. pneumoniae* の推定 MPC_{0.125} × 5.71 (MPC/MIC の比) = 0.714 µg/mL から算出

*TFLX の蛋白結合率 37.4%より算出

(4) 投与量に関するまとめ

以上、有効性の観点からは、臨床推奨用量は1回4 mg/kg が妥当と考えるが、耐性菌防止の観点、耐性菌や集団保育患者に使用されること、1回6 mg/kg 投与で問題となる有害事象も認められていないことから、1回6 mg/kg 投与も考慮すべきと判断し、小児における臨床推奨用量を1回4 mg/kg とし6 mg/kg まで増量することは妥当と考えた。

4. 有効性の概括評価

4.1 患者集団の特性

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の有効性解析対象集団の男女比は男性が 62.4% (131/210 名)、女性が 37.6% (79/210 名) であった。年齢は、1 歳が 23.3% (49/210 名)、2 歳以上 5 歳以下が 55.7% (117/210 名) であり、1～5 歳で約 80%を占めた。体重では、10 kg 未満が 11.4% (24/210 名)、10 kg 以上 20 kg 未満が 66.2% (139/210 名)、20 kg 以上 30 kg 未満が 16.7% (35/210 名)、30 kg 以上が 5.7% (12/210 名) であった。また、小児肺炎試験では入院が 56.3% (27/48 名)、外来が 43.8% (21/48 名) であり、小児中耳炎試験ではすべての患者 (162 名) が外来であった。

2005 年 10 月の厚生労働省の患者調査では、0～14 歳の小児肺炎患者及び小児中耳炎患者の推計患者数 3900 名及び 25400 名中、入院の割合はそれぞれ 48.7% (1900/3900 名) 及び 0.4% (100/25400 名) であり、小児肺炎患者の約半数が入院、小児中耳炎患者のほとんどが外来であったと報告されている。今回の臨床試験の患者背景 (入院、外来) はこの結果と類似していた。また、ペニシリン耐性 *S. pneumoniae* による感染症患者の 1 年間の累積報告数は、0～14 歳の小児患者のうち 1～4 歳が 69.2% (2922/4222 例) で最も多く、今回の臨床試験も同様に低年齢層が多かった (表 2.5.1-1 及び表 2.5.1-2 参照)。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007 では、2005 年の小児気管支肺感染症の原因菌の調査で、*H. influenzae* が 55%、*S. pneumoniae* が 24%、*H. influenzae* 及び *S. pneumoniae* の複数菌感染が 18%であったことが報告されている^{x)}。更に、第 4 回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告では、急性化膿性中耳炎についての年齢区分別の原因微生物分布調査 (2008 年) の結果、0～5 歳で *H. influenzae* が 36.2%、*S. pneumoniae* が 29.3%であったことが示されている³⁾。原因菌として *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* が多かった。

以上、今回の臨床試験の患者背景は臨床現場における患者背景と類似するため、治験結果から有効性、安全性を類推できるもの考えた。(2.7.3 の 3.1 試験対象集団 参照)。

4.2 試験デザイン

T-3262 錠では肺炎、中耳炎ともに承認を取得しており、有効性及び安全性データが十分得られていること、市販後調査で収集された小児への使用経験から安全性で重大な有害事象は認められていないこと、小児では成人と同様の血漿中薬物濃度推移が維持できる用法・用量を設定することで有効性が期待できることから小児肺炎試験及び小児中耳炎試験はオープンラベル試験で実施することとした。また、治験薬の試験結果の普遍性を考慮して多施設共同試験とした。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験ともに有効性の主要評価項目は臨床効果 (投与終了時又は中止時の有効率及びその 95%信頼区間) とし、対象年齢は 1 歳以上 15 歳以下とした。幼若動物では関節毒性がみられるため、関節症状 (関節痛、関節の腫脹など) を有する患者は除外し、関節所見を投与前、投与中、投与終了時、投与終了 2 週間後に観察、加えて投与終了 1 年後にも観察する計画とした。また、飲みやすさも小児にとっては重要な要素の 1 つであるため服用性も併せて評価した。更に、小児の薬物濃度の測定を行った。

x)江口 博之, 尾内 一信, 岡田 賢司, 黒崎 知道, 鈴木 宏, 堤 裕幸, ほか. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 上原 すゞ子, 砂川 慶介, 監修. 東京: 株式会社 協和企画; 2007.

小児試験の1回投与量は、トスフロキサシンとして4 mg/kg、6 mg/kgと設定した。4 mg/kgは、既承認のT-3262錠の承認用量から成人を50 kgとし体重換算して設定した。また、6 mg/kgは、一般的に小児では体内水分量が多いこと及び成人に比べ腸管からの吸収が悪いことから成人より体重あたりでは多く投与されていることが知られていること⁹⁾、並びに海外でのシプロフロキサシン^{xi)}及びレボフロキサシン¹⁸⁾の投与量を考慮して設定した。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験は同時期に開始し、 \blacksquare 歳以上4 mg/kg投与から安全性を確認しながら \blacksquare 歳の6 mg/kgまで段階的に年齢を下げ、投与量を増加した(2.5.1.5.2 小児の組入れ 参照)。

投与期間は有効性の判定が可能になる3日間を最低限の投与期間とし、治療上長期の投与も必要になることも考えられたため最長14日間とした。

4.3 有効性

4.3.1 各疾患における有効性

4.3.1.1 細菌性肺炎

小児の細菌性肺炎に対する本剤の有効性は、48名を対象に評価した。48名のうち4 mg/kg投与は30名、6 mg/kg投与は18名であり、いずれの群においても有効率は100%であった。この結果はT-3262錠初回申請時の成人の肺炎を対象とした一般臨床試験の有効率90.2% (111/123名)を上回るものであった。

細菌学的効果の菌消失率は、4 mg/kg投与で75.8% (25/33株)、6 mg/kg投与で63.6% (14/22株)であり、いずれも成人の呼吸器感染症比較試験の菌消失率の78.6% (66/84名)を下回った(2.7.3の表2.7.3.3.5及び参考資料5.3.5.3.1の表1参照)。小児試験では菌検査材料として喀痰の採取が難しく、鼻咽腔ぬぐい液を検査材料としたことが原因と考えられた(2.5.4.4.7 存続菌 参照)。

4.3.1.2 細菌性中耳炎

小児の急性細菌性中耳炎に対する本剤の有効率は、162名を対象に評価した。162名のうち4 mg/kg投与は128名、6 mg/kg投与は34名であり、有効率はそれぞれ97.7% (125/128名)、94.1% (32/34名)であった。この結果はいずれもT-3262錠申請時の成人の中耳炎に対する比較試験の有効率82.9% (29/35名)及び一般臨床試験の有効率73.9% (17/23名)を上回った。6 mg/kg投与で「有効以上」でなかった2症例はともに中耳炎が重症であり、それぞれ急性副鼻腔炎の中等症又は溶連菌感染症の中等症を合併していた(2.7.3の3.2.2 T-3262錠との比較(2) 中耳炎及び2.7.3の3.5 臨床効果が有効でなかった症例 参照)。

細菌学的効果は、鼓膜切開により中耳から検体が得られた患者を対象に評価し、細菌学的効果の菌消失率は98.8% (84/85名)であった。

xi) Bayer HealthCare. CIPRO TABLETS (ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO (ciprofloxacin*)ORAL SUSPENSION Package Insert Text/08935877,R.5. 2008.1

4.4 部分集団における有効性

4.4.1 患者背景による有効性

(1) 年齢

小児肺炎試験では、いずれの年齢区分でも有効率は 100%であった。小児中耳炎試験の年齢別有効率は、1 歳では 97.1% (33/34 名)、2 歳以上 5 歳以下では 98.9% (88/89 名)、6 歳以上 11 歳以下では 91.2% (31/34 名)、12 歳以上 15 歳以下では 5/5 であった。小児肺炎試験、小児中耳炎試験とも、年齢による有効率の違いはなかった (2.7.3 の 3.3.1 背景因子別臨床効果 参照)。

(2) 体重

小児肺炎試験では、いずれの体重区分でも有効率は 100%であり、体重による有効率の違いはなかった。小児中耳炎試験の体重別有効率は、10 kg 未満では 92.9% (13/14 名)、10 kg 以上 20 kg 未満では 99.1% (107/108 名)、20 kg 以上 30 kg 未満では 89.7% (26/29 名)、30 kg 以上では 100% (11/11 名) であり、体重による大きな違いはみられなかった (2.7.3 の 3.3.1 背景因子別臨床効果 参照)。

(3) 入院・外来

小児肺炎試験では、投与開始時が入院、外来の患者の有効率はいずれも 100%であり、入院・外来による有効率の違いはなかった。小児中耳炎試験ではすべての患者が投与開始時に外来であり、有効率は 96.9% (157/162 名) であった (2.7.3 の 3.3.1 背景因子別臨床効果 参照)。

(4) 感染症重症度

小児肺炎試験では感染症重症度によらず有効率は 100%であった。小児中耳炎試験の感染症重症度別有効率は、中等症では 98.8% (80/81 名)、重症では 95.1% (77/81 名) であった。小児肺炎試験、小児中耳炎試験とも、感染症重症度による有効率の違いはなく、感染症が重症の患者でも有効性が期待された (2.7.3 の 3.3.1 背景因子別臨床効果 参照)。

(5) 治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無

小児肺炎試験では、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無によらず有効率は 100%であった。治験薬投与直前の抗菌薬ではマクロライド系抗菌薬が投与された患者が最も多かった。

小児中耳炎試験では、治験薬投与直前の抗菌薬投与が「あり」の患者の有効率は 96.6% (56/58 名)、「なし」では 97.1% (101/104 名) であった。治験薬投与直前の抗菌薬投与では、2 剤以上が最も多く、単剤投与ではセフェム系抗菌薬が投与された患者が最も多かった。

小児肺炎試験、小児中耳炎試験とも、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無による有効率の違いはなく、他剤投与で治療できなかった患者でも有効性が期待された (2.7.3 の 3.3.1 背景因子別臨床効果 参照)。

4.4.2 集団保育の有無別臨床効果

小児の急性細菌性中耳炎では、集団保育により感染が広まることが問題となっており、通園により他の子供に接触感染し、感染が拡大する。難治性の中耳炎の原因となるような病原性が高いと考えられる菌株の伝播や中耳炎の集団発生を防ぐため休園指導を行うとされている¹⁹⁾。

小児中耳炎試験では集団保育の有無別に有効性を検討した結果、集団保育患者の割合が多

かったが、臨床効果は98.1% (103/105名)であった。耐性菌を含む菌消失率も小学生未満では100%であった (表 2.5.4-1 及び表 2.5.4-2 参照)。

表 2.5.4-1 小児中耳炎試験の集団保育の有無別臨床効果

水準		該当患者数	著効	有効	やや有効	無効	有効率 ^{a)} (%)
小学生未満	集団保育なし	26	19	6	1	0	96.2
	集団保育あり	105	84	19	2	0	98.1
小学生以上		31	21	8	2	0	93.5

a) 有効率 = 著効及び有効患者数 / 該当患者数 × 100

(2.7.3 の表 2.7.3.2-15 より抜粋, 改変)

表 2.5.4-2 小児中耳炎試験の集団保育の有無別細菌学的効果の消失率

水準		該当患者数	消失	減少又は一部消失	存続	判定不能	消失率 ^{a)} (%)
小学生未満	集団保育なし	26	18	0	0	8	100
	集団保育あり	105	59	0	0	46	100
小学生以上		31	7	0	1	23	87.5

a) 消失率 = 消失患者数 / 消失, 減少又は一部消失並びに存続患者数 × 100

(添付資料 5.3.5.3.1 の表 2 より抜粋, 改変)

4.4.3 原因菌別臨床効果

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の投与終了時又は中止時の原因菌別の有効率は、単独菌感染で98.9% (93/94名)、複数菌感染で96.4% (27/28名)であった。

原因菌として最も多かったのは *H. influenzae*, ついで *S. pneumoniae* であり、複数菌感染で最も多い組み合わせは *H. influenzae* と *S. pneumoniae* の組み合わせであった。「やや有効」であった *S. pyogenes* の単独菌感染患者1名及び PSSP + BLNAS の複数菌感染患者1名を除きすべて有効であったことから、小児肺炎及び小児中耳炎に対し、十分有効性が期待できると考えた (2.7.3 の表 2.7.3.3-10 参照)。

4.4.4 菌の消長

小児肺炎試験、小児中耳炎試験から分離された原因菌は154株 (好気性グラム陽性菌: 68株, 好気性グラム陰性菌: 86株)であった。菌消失率は全体では88.9% (136/153株)、好気性グラム陽性菌では80.9% (55/68株)、好気性グラム陰性菌では95.3% (81/85株)であった。また、*S. pneumoniae* の菌消失率は80.3% (49/61株)、*H. influenzae* は94.3% (66/70株)、*M. (B) catarrhalis* は100% (14/14)であり、良好な消失率であった [2.7.3 の3.3.3 (1) 菌の消長参照]。なお、*M. (B) catarrhalis* はすべてβ-lactamase産生菌であった。

4.4.5 MIC 別臨床効果及び菌の消長

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の両試験で分離された原因菌のうち MIC が 0.12 µg/mL 以下のものが95.5% (147/154株)を占めており、MIC が 0.12 µg/mL 以下の累積菌消失率は85.6% (131/153株)であった (表 2.5.4-3 参照)。消失しなかった17株のうち小児中耳炎試験の *S. pyogenes* 1株を除く16株は小児肺炎試験で上咽頭から採取されたものであった [2.7.3 の3.3.3 (2) MIC 別菌の消長 参照]。

表 2.5.4-3 原因菌の MIC 別菌の消長

	MIC (µg/mL)									
	≤0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	不明
原因菌株数 (154 株) ^{a)}	107 ^{a)}	40	3	3		1				
累積分布 (%)	69.5	95.5	97.4	99.4		100				
菌の消長 (消失)	99	32	2	2		1				
消失株数 / 消失及び存続株数	99/106	32/40	2/3	2/3		1/1				
菌消失率 (%)	93.4	80.0	2/3	2/3		1/1				
累積菌消失率 (%)	64.7	85.6	86.9	88.2	88.2	88.9	88.9	88.9	88.9	

菌消失率 = 消失株数 / 消失及び存続株数 × 100

(2.7.3 の表 2.7.3.3-13 より抜粋 改変)

累積菌消失率 = 該当する MIC 以下の消失株数 / 消失及び存続株数 (MIC 不明を除く) × 100

ただし、分母が 5 以下の場合には分数表示とした。空欄は該当データなし

a) 消長不明の菌 1 株を含む

4.4.6 *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の遺伝子解析及び有効性

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験の両試験で検出された *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の遺伝子変異型別有効率は、*S. pneumoniae* の *pbp* 遺伝子変異株で 92.3 ~ 100%、マクロライド遺伝子変異株で 93.8 ~ 100% であり、*H. influenzae* の *pbp* 遺伝子変異株で 97.0 ~ 100% であった。今回分離された *S. pneumoniae* では 93.4% (57/61 株) がマクロライド耐性遺伝子であり、*H. influenzae* の 64.8% (46/71 株) が *pbp* 遺伝子変異株であった。本剤は遺伝子変異の *S. pneumoniae*、*H. influenzae* に対しても通常株と変わることなく有効性を示した (2.7.3 の 3.3.4 *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* の遺伝子解析及び有効性 参照)。

4.4.7 存続菌

原因菌が存続した症例の一覧は 2.7.3 の表 2.7.3.6-4 に示した。

PSSP 2 株、PISP 8 株、PRSP 2 株、BLNAS 3 株、BLNAR 1 株、*S. pyogenes* 1 株の計 17 株が存続した。小児中耳炎試験の *S. pyogenes* 1 株を除き、16 株が小児肺炎試験の存続菌であった。

小児肺炎試験の存続菌 16 株のうち、PSSP 1 株が投与前に比べて投与後で MIC が高くなった (投与前: 0.25 µg/mL 投与終了時: 8 µg/mL) もの、臨床効果は有効であった。

小児肺炎試験では、投与終了時又は中止時の菌消失率は 70.9% (39/55 株) であり、有効率 100% (48/48 名) との乖離が見られた。一方、小児中耳炎試験では、投与終了時又は中止時の菌消失率は 99.0% (97/98 株) であり、有効率 96.9% (157/162 名) との乖離はなかった。

小児肺炎試験で菌消失率と有効率の乖離が見られた要因として、細菌学的検査に用いた検査材料が考えられる。成人の肺炎を対象とした試験では喀痰を細菌学的検査の検査材料とすることが可能であるが、小児で喀痰を採取することは技術的に難しいため、小児肺炎試験では、喀痰の他に鼻咽頭ぬぐい液も検査材料とした。

鼻咽腔粘液を検査材料とした場合に気道の常在菌が混入することが知られている^{xii)}こと、小児の細菌性肺炎の主要原因菌である *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* は小児上気道の常在細菌叢を形成する菌種でもある^{xii)}ことから、今回の小児肺炎試験でも鼻咽頭ぬぐい液を検査材料として採取した際に、上気道の常在菌が混入した可能性があると考えた。他の小児用抗菌薬の臨床試験においても菌消失率と有効率の乖離が見られており、下気道感染症に対して臨床効果を認めても、上咽頭由来の菌の除菌は薬剤感受性や菌量にかかわらず容易ではないと報告されている²⁰⁾。また、今回の小児肺炎試験においても喀痰が採取できた症例においては、

xii) 江口 博之, 尾内 一信, 岡田 賢司, 黒崎 知道, 鈴木 宏, 堤 裕幸, ほか. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2007. 上原 すゞ子, 砂川 慶介, 監修. 東京: 株式会社 協和企画; 2007.

有効性と菌消失率の間に乖離は生じていない (2.7.2 の表 2.7.3.3-16 参照)。

4.5 観察された効果の大きさの臨床的意義

本剤はフルオロキノロン系抗菌薬として、1歳～6歳の低年齢層に対して初めて小児患者を対象に肺炎及び中耳炎に対する臨床試験を実施し有効性を確認した薬剤であり、服用性も良好であり、低年齢層に対する新たな選択肢となることが期待される。

また、本剤 4 mg/kg 投与及び 6 mg/kg 投与により、小児肺炎試験では臨床効果の有効率がともに 100%、小児中耳炎試験ではそれぞれ 97.7%及び 94.1%と小児患者に対する良好な臨床効果が得られ (2.5 の 4.3.1 各疾患における有効性 参照)、感染症が重症の患者にも十分な有効性を示した (2.5 の 4.4.1(4) 感染症重症度 参照)ことから、急速に症状が重症化する小児の肺炎や中耳炎に対しての新たな治療薬となることが期待される。

小児感染症では、耐性 *S. pneumoniae*、耐性 *H. influenzae* が年々増加傾向にあり、本剤はこのような耐性菌にも有効である。小児で問題となっているペニシリン耐性菌やアンピシリン耐性菌においても本剤は強い抗菌活性を示した。耐性菌に対する臨床効果は耐性 *S. pneumoniae*、耐性 *H. influenzae* が原因菌であった小児肺炎患者に対する有効率はともに 100%、小児中耳炎患者に対しては *S. pyogenes* の単独感染及び PSSP + BLNAS の複数菌感染の各 1 名が「やや有効」であった以外はすべて有効であった (2.5 の 4.4.3 原因菌別臨床効果 参照)。また、投与直前の抗菌薬無効例における臨床効果も投与前の抗菌剤の種類に関わらず肺炎 100%、中耳炎 96.6%と十分な有効性を示した (2.5 の 4.4.1 (5) 治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無 参照) ことより、本剤は小児の肺炎、中耳炎に対する経口で使用できる二次選択薬として、注射用抗菌薬使用が回避でき治療費の軽減が期待できる。

小児では成人に比べて抗菌薬の選択肢が狭いことが問題となっているが、これらの結果から、本剤が小児 (特に幼児) の耐性菌を含む原因菌に起因する肺炎及び中耳炎に対して使用可能な新たな系統の経口抗菌薬の選択肢となることが期待された。

更に、小児感染症で主に使用されているセフェム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬及びペニシリン系配合剤に対する耐性菌が問題となっている中耳炎患者の入院治療の回避や集団保育による耐性菌の蔓延の防止のための新たな選択肢となることが期待される。

また、治療現場からは、1歳の副鼻腔気管支症候群患者において、クラリスロマイシンの少量長期療法開始後にトスフロキサシントシル酸塩水和物の併用療法により頻回入院を回避できたことや外来でセフトリアキソンを投与しトスフロキサシントシル酸塩水和物錠 (つぶし製剤) で自宅療養し、入院治療が避けられたケースが報告されている²¹⁾。これらのことより、経済的にも大きな効果が期待できる。

5. 安全性の概括評価

5.1 安全性評価計画

安全性の検討には、T-3262 錠での市販後の安全性及び小児へ適応外使用された症例での安全性並びに文献での症例報告を参考に検討した。安全性の評価対象とした試験の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

小児の安全性の評価については、十分注意して治験を実施し、ほぼ自覚症状が訴えられる 1 歳以上の 4 mg/kg 投与から投与を開始し、安全性を確認しながら 2 歳児の 6 mg/kg 投与を可能とした (2.5.1.5.2 小児の組入れ 参照)。安全性の評価に関しては、医学専門家 1 名、調整医師 8 名の他に安全性医学専門家 1 名を中心に評価を行った。また、安全性医学専門家は、有害事象に応じた専門家からの意見を聴取することとした。関節障害に関しては 1 年後のフォローアップを実施している。

表 2.5.5-1 安全性評価の対象とした試験の一覧表

区分	試験の種類	対象	患者数 (例)	試験名
安全性を 評価した資料	臨床試験	小児	235	小児肺炎試験，小児中耳炎試験
	臨床薬理試験	成人	24	細粒単回投与試験
安全性の評価 のため参考 とした資料	臨床試験	成人	4424	T-3262 錠申請用試験
	市販後	成人，小児	25129	使用成績調査（うち小児 258 例）
		小児	286	特別調査（使用成績調査の 258 例含）
		小児	52	特定使用成績調査
	小児	110	文献調査	

5.2 非臨床試験の毒性学的情報

幼若ラット及び幼若イヌを用いて実施した単回及び反復投与毒性試験の結果、成熟動物に比べ明らかな毒性の増強及び新たな毒性変化はなかった。また、関節軟骨に対する影響もみられなかった。関節障害に関しては、キノロン薬の関節軟骨障害に対する感受性が最も高いと言われている 3 ヶ月齢前後のイヌを用いて評価し、トスフロキサシントシル酸塩水和物 50 mg/kg の 2 週間投与で 1/4 例 (25.0%) に肩関節にのみ関節軟骨障害が観察された。

ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンを幼若ビーグル (2~3 ヶ月齢) に 50 mg/kg の用量で 1 週間反復経口投与することによっても、それぞれ 4/6 例 (66.7%) 及び 6/6 例 (100%) に関節軟骨障害が誘発され、各関節の関節軟骨障害の発現例数も、トスフロキサシントシル酸塩水和物に比べ高いことが報告されている。

これらの結果より、本薬の関節毒性は、ノルフロキサシン及びシプロフロキサシンに比べ弱いものと考えられた (2.4.5.2 臨床での安全使用に関する考察 参照)。

5.3 比較的良好に見られる重篤でない有害事象

小児の肺炎試験，中耳炎試験で発現した有害事象発現頻度を表 2.5.5-2 に，因果関係別・程度別有害事象発現頻度を表 2.5.5-3 に示した。

有害事象の発現率は 62.6% (147/235 名) で，薬剤との因果関係が否定できなかった有害事象の発現率は 26.4% (62/235 名) であった。発現頻度の高い有害事象は下痢，嘔吐などの胃腸障害であった。

程度別では高度な有害事象は発疹が 2 名，肝機能異常，気管支肺炎及び敗血症が各 1 名に発現した。そのうち高度な副作用は発疹が 2 名に発現した (2.7.4 の 2.1.5.2 程度が高度の有害事象 参照)。

有害事象の発現頻度は小児の方が成人と比べて高かったが，種類は成人の T-3262 錠の開発時及び使用成績調査で認められたものと変わらず，臨床上問題となるものはなかった (2.7.4 付録 下痢・軟便に関する報告書，及び嘔気・嘔吐に関する報告書 参照)。

また，関節に関連する有害事象は「2.5 の 5.8 関節障害に関するまとめ」に記載した。

表 2.5.5-2 試験別の因果関係別有害事象発現頻度

試験名	対象患者数	因果関係 ^{a)}	
		1～4	1～3
小児肺炎試験	63	45 (71.4)	28 (44.4)
小児中耳炎試験	172	102 (59.3)	34 (19.8)
合計	235	147 (62.6)	62 (26.4)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし

発現頻度：発現患者数 (発現率)

発現率 (%) = 発現患者数 / 対象患者数 × 100

(2.7.4 の表 2.7.4.2-3 より抜粋，改変)

表 2.5.5-3 因果関係別・程度別有害事象の発現頻度 (3%以上)

SOC, HLGT	対象患者数	因果関係 ^{a)} 1～4				因果関係 ^{a)} 1～3			
		程度				程度			
		軽度	中等度	高度	全体	軽度	中等度	高度	全体
PT	235	142	21	5	147 (62.6)	59	5	2	62 (26.4)
胃腸障害									
下痢	235	25	3		28 (11.9)	11	2		13 (5.5)
嘔吐	235	23	1		24 (10.2)	10			10 (4.3)
全身障害及び投与局所様態									
発熱	235	5	3		8 (3.4)	3	2		5 (2.1)
感染症及び寄生虫症									
鼻咽頭炎	235	9	2		11 (4.7)				
呼吸器，胸郭及び縦隔障害									
上気道の炎症	235	7			7 (3.0)				
臨床検査									
血液学的検査 (血液型検査を含む)									
好酸球数増加	220	12			12 (5.5)	4			4 (1.8)

a) 1 明らかに関係あり，2 多分関係あり，3 関係あるかもしれない，4 関係なし

発現頻度：発現患者数 (発現率) 発現率 (%) = 発現患者数 / 対象患者数 × 100

(ただし，臨床検査値の各 PT の分母は該当する臨床検査項目の異常変動の有無が判定されている患者数)

(2.7.4 の表 2.7.4.2-4 より抜粋，改変)

5.4 重篤な有害事象

本治験で死亡はなかった。その他の重篤な有害事象は4名4件に発現し、すべて因果関係は否定された。内容は、「上気道の炎症：入院」「肝機能異常：入院」「気管支肺炎：入院」「敗血症：入院」ですべて1歳の患者であった。これらの重篤な有害事象については、「2.7.4の2.1.4 その他の重篤な有害事象」に叙述した。

5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.5.1 性別、年齢及び体重

性、年齢及び体重別の有害事象発現頻度を表2.5.5-4に示した。

有害事象及び因果関係が否定されなかった有害事象ともに性別、年齢区分、体重区分で発現率に差はなかった。

表 2.5.5-4 性、年齢及び体重別の有害事象発現頻度

項目	因果関係 ^{a)} 1~4						因果関係 ^{a)} 1~3					
	小児 肺炎試験		小児 中耳炎試験		合計		小児 肺炎試験		小児 中耳炎試験		合計	
全体	63	45 (71.4)	172	102 (59.3)	235	147 (62.6)	63	28 (44.4)	172	34 (19.8)	235	62 (26.4)
性別												
男	36	26 (72.2)	109	61 (56.0)	145	87 (60.0)	36	15 (41.7)	109	22 (20.2)	145	37 (25.5)
女	27	19 (70.4)	63	41 (65.1)	90	60 (66.7)	27	13 (48.1)	63	12 (19.0)	90	25 (27.8)
年齢 (歳)												
1 以下	20	15 (75.0)	39	25 (64.1)	59	40 (67.8)	20	7 (35.0)	39	6 (15.4)	59	13 (22.0)
2 以上 5 以下	35	24 (68.6)	93	51 (54.8)	128	75 (58.6)	35	17 (48.6)	93	21 (22.6)	128	38 (29.7)
6 以上 11 以下	7	6 (85.7)	35	22 (62.9)	42	28 (66.7)	7	4 (57.1)	35	6 (17.1)	42	10 (23.8)
12 以上	1	0	5	4	6	4 (66.7)	1	0	5	1	6	1 (16.7)
体重 (kg)												
10 未満	10	5 (50.0)	17	10 (58.8)	27	15 (55.6)	10	2 (20.0)	17	3 (17.6)	27	5 (18.5)
10 以上 20 未満	43	34 (79.1)	114	69 (60.5)	157	103 (65.6)	43	22 (51.2)	114	25 (21.9)	157	47 (29.9)
20 以上 30 未満	6	4 (66.7)	30	14 (46.7)	36	18 (50.0)	6	3 (50.0)	30	3 (10.0)	36	6 (16.7)
30 以上	4	2	11	9 (81.8)	15	11 (73.3)	4	1	11	3 (27.3)	15	4 (26.7)

a) 1 明らかに関係あり, 2 多分関係あり, 3 関係あるかもしれない, 4 関係なし
(2.7.4の表2.7.4.5-1より抜粋, 改変)

5.5.2 投与量

用量群別の有害事象発現頻度を表2.5.5-5に示した。

有害事象発現率は4 mg/kg 投与 59.9% (103/172 名), 6 mg/kg 投与 69.8% (44/63 名) であり, 大きな差はなかったが, 副作用発現率は4 mg/kg 投与 22.1% (38/172 名), 6 mg/kg 投与 38.1% (24/63 名) であり, 6 mg/kg 投与の方が高かった。また, 「投与中止の理由となった有害事象」及び「程度が高度の有害事象」の発現率は4 mg/kg 投与と6 mg/kg 投与で変わらなかった (2.7.4の5.2.1 投与量 参照)。

表 2.5.5-5 用量群別の有害事象発現頻度

用量群	因果関係 ^{a)} 1～4						因果関係 ^{a)} 1～3					
	小児肺炎試験		小児中耳炎試験		合計		小児肺炎試験		小児中耳炎試験		合計	
全体	63	45 (71.4)	172	102 (59.3)	235	147 (62.6)	63	28 (44.4)	172	34 (19.8)	235	62 (26.4)
4 mg/kg	38	25 (65.8)	134	78 (58.2)	172	103 (59.9)	38	14 (36.8)	134	24 (17.9)	172	38 (22.1)
6 mg/kg	25	20 (80.0)	38	24 (63.2)	63	44 (69.8)	25	14 (56.0)	38	10 (26.3)	63	24 (38.1)

a) 1 明らかに関係あり, 2 多分関係あり, 3 関係あるかもしれない, 4 関係なし

(2.7.4 の表 2.7.4.5-3 より抜粋, 改変)

5.5.3 T-3262 錠との比較

T-3262 錠 (成人) で発現率が高い副作用 (随伴症状) は, 「発疹, 皮膚の発赤, 薬疹, 蕁麻疹」が 0.61% (27/4424 例), 次いで「胃部・腹部不快感, 胃部重圧感, 腹満感」及び「悪心, 嘔気, 嘔吐, 胃のむかつき」0.57% (25/4424 例), 「下痢, 軟便」0.54% (24/4424 例) であった。

同様に小児肺炎試験及び小児中耳炎試験では, 下痢が 5.5% (13/235 名), 嘔吐が 4.3% (10/235 名), 発熱, 食欲不振及び傾眠が各 2.1% (5/235 名), 腹痛, 口渴及び発疹が各 1.7% (4/235 名) であった。小児では成人と比較して副作用発現率は高かったが, 副作用の種類は成人で見られたものと異なるものではなかった (2.7.4 の 6 T-3262 錠との比較 参照)。

5.6 錠剤再審査申請時の安全性情報の概略

T-3262 錠 (75 mg 錠, 150 mg 錠) の市販後調査は, 1990～1996 年に使用成績調査, 特別調査を実施し, オゼックス錠 (富山化学工業株式会社) 及びトスキサシン錠 (現 アボット ジャパン株式会社) としてそれぞれ市販後調査を実施しており, 1998 年には再審査も終了している。

5.6.1 市販後調査

5.6.1.1 市販後調査における副作用発現状況

1990 年 1 月～1996 年 1 月に実施されたオゼックス錠及びトスキサシン錠の使用成績調査では 25129 例 (うち小児患者 258 例含む) を収集した。副作用発現状況に本剤に特有のものは認められなかった。また, オゼックス錠及びトスキサシン錠ともに小児 (16 歳未満) の副作用発現状況は使用成績調査と同様であった (2.7.4 の 7 市販後データ 参照)。

5.6.1.2 錠剤の市販後調査での小児の使用経験

使用成績調査及び特別調査「小児に対する調査」で収集した小児使用例 286 例 (オゼックス錠 167 例, トスキサシン錠 119 例) において副作用は 2 例, 3 件に発現した。その内訳は 1 例に下痢が 1 件, 1 例に両上眼瞼の腫脹及び発赤が各 1 件であった (2.7.4 の 7 市販後データ 参照)。

5.7 特定使用成績調査の安全性の概要

特定使用成績調査で収集した安全性解析対象 52 例に, 副作用は 3.85% (2/52 例), 4 件発現し, いずれの症例もアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニン・アミノト

ランスフェラーゼ増加であった。

関節所見はオゼックス錠投与開始前，調査票記載時までの再来院時に関節外観上の異常の有無を確認した。関節所見を1年以上観察された症例は18例，そのうち3年以上観察されたのは4例であった。解析対象52例のうち，投与開始前には45例の関節所見が確認され，すべての症例で異常がなかった。再来院時には47例の関節所見が確認され，すべての症例で異常がなかった(2.7.4の7市販後データ参照)。

5.8 関節障害に関するまとめ

5.8.1 臨床試験における関節に関連する有害事象

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験での関節に関連する有害事象の発現率は3.4%(8/235名)であり，そのうち，因果関係が否定できないものは0.9%(2/235名)であった(2.7.4の8付録関節に関する報告書参照)。

表 2.5.5-7 関節に関連する有害事象一覧

症例番号	有害事象名		性別	年齢(歳)	投与量(mg/kg)	原疾患	発現日	程度	転帰	転帰確認まで	因果関係	画像診断
	PT	症例報告書										
1660101	頸部痛	頸部痛	女	7	4	肺炎	服薬終了12日後	軽度	消失	4日	4	X-P
1660401	四肢痛	右下肢痛	女	4	4	肺炎	投与6日後	軽度	消失	4日	4	なし
1661003	疼痛	足背疼痛	男	4	4	肺炎	投与5日後	軽度	消失	0日	4	なし
1661005	関節痛	右外踝関節痛	女	4	6	肺炎	服薬終了3日後	軽度	消失	1日	3	なし
1662002	関節痛	両肩関節痛	男	6	4	肺炎	服薬終了13日後	軽度	消失	1日	3	MRI
1771309	関節痛	右足首痛	女	6	6	中耳炎	投与6日後	軽度	消失	7日	4	MRI
1773401	挫傷	右肘打撲	男	3	4	中耳炎	投与5日後	軽度	消失	7日	4	X-P
1773609	関節痛	両膝関節痛	女	1	6	中耳炎	服薬終了1日後	軽度	消失	14日	4	なし

因果関係：1.明らかに関係あり，2.多分関係あり，3.関係あるかもしれない，4.関係なし

(2.7.4の8付録(3)関節に関する報告書の表5-1より抜粋，改変)

5.8.2 因果関係が否定できない関節に関連する有害事象

因果関係が否定できない関節に関連する有害事象2名の詳細を以下に示した。両事象とも軽度で因果関係は「関係あるかもしれない」と判断されている(2.7.4の8付録関節に関する報告書参照)。

(1) 関節痛(右外踝関節痛)(症例番号：1661005)

[患者背景]

年齢：4才，性別：女，体重：18.0 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：8日間(14回服薬)，投与量：1回6 mg/kgを1日2回

併用薬剤：ホクナリンテープ，ムコダイン，ムコサル，ベネトリン，ピソルボン，ソルデム3A，ブドウ糖

画像：診断なし

[経過]

20	年 9 月 24 日	咳嗽出現。
20	年 9 月 26 日	38 台の発熱，咳嗽増強。
20	年 9 月 27 日	39 台の発熱，食欲不振あり全身状態不良となる。 治験薬服薬開始。
20	年 10 月 4 日	肺炎治癒し，治験薬服薬終了。
20	年 10 月 7 日	夜間に右外踝関節痛発現。シップ使用。
20	年 10 月 8 日	朝には症状消失。

[主な臨床検査値の推移]

	9 月 27 日 (投与開始日)	10 月 4 日 (投与終了時)
MMP-3 (ng/mL)	71.1	22.7

[関節所見]

歩行障害，腫脹，疼痛，熱感，可動制限に異常は認められなかった。

[担当医のコメント]

9/27～10/4 治験薬内服した後に，10/7 夜間に右外踝関節痛を認めたが，シップを貼った後，翌朝には症状消失した。内服後の観察期間中の事象であるため，因果関係については否定できない。

[安全性医学専門家のコメント]

一過性の関節痛であると考えられる。翌日には消失しており，問題となる有害事象ではない。

(2) 関節痛 (両肩関節痛) (症例番号：1662002)

[患者背景]

年齢：6 才，性別：男，体重：21 kg，原疾患：肺炎

治験薬服薬期間：5 日間 (8 回服薬)，投与量：1 回 4 mg/kg を 1 日 2 回

併用薬剤：シングレアチュアブル，テオドール，アストミン，ムコソルバン，
ホクナリンテープ，ソリタ-T3 号，ムコフィリン，ベネトリン，
インターール吸入液

画像：MRI 画像診断あり

[経過]

20	年 5 月 26 日	発熱，咳嗽あり。クラリス処方。
20	年 5 月 28 日	症状改善せず，胸部 X 線にて肺炎像を認め，入院。治験薬服薬開始。
20	年 6 月 1 日	肺炎治癒し，治験薬服薬終了。退院。
20	年 6 月 12 日	気管支炎発現し，クラリス内服開始。
20	年 6 月 14 日	発熱と関節痛あり。クラリス中止し，メイアクト内服開始。MRI 実施。
20	年 6 月 15 日	関節痛消失。
20	年 6 月 18 日	気管支炎消失。

[主な臨床検査値の推移]

	5月28日 (投与開始日)	5月31日 (投与終了時)	6月14日 (投与終了13日後)	6月15日 (投与終了14日後)
MMP-3 (ng/mL)	39.0	13.0	19.9	測定なし
WBC (/mm ³)	19540	6620	13690	15490
CRP (mg/dL)	1.93	0.59	0.21	3.83

[関節所見]

	5月28日 (投与開始日)	6月1日 (投与終了時)	6月14日 (投与終了13日後)	6月15日 (投与終了14日後)
歩行障害	なし	なし	なし	なし
腫脹	なし	なし	なし	なし
疼痛	なし	なし	あり (両肩)	なし
熱感	なし	なし	なし	なし
可動制限	なし	なし	あり (両肩)	なし

[担当医のコメント]

発熱と関節痛 (肩) を認めた。ただし肩関節の可動制限は痛みによるものと思われる。輸液と抗生剤投与後次の日には改善した。また、6/14 に実施した MRI 所見はなし。因果関係は感染症によるものかもしれないし、今回の治験薬の影響も否定しえない。

[安全性医学専門家のコメント]

関節痛は感染症による発熱の影響が強いと考えられる。また、関節痛は翌日には消失しており、問題となる有害事象ではない。なお、MRI 画像上肩関節に異常所見は認められない。

5.8.3 関節に関連する有害事象の考察

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験において、関節に関連する有害事象の発現率は 3.4% (8/235 名) であり、そのうち因果関係が否定できない関節に関連する有害事象の発現率は 0.9% (2/235 名) であった。

海外で小児を対象として実施されたシプロフロキサシンの臨床試験では、シプロフロキサシン群での関節関連の有害事象発現率は 9.3% (31/335 例)、対照薬 (cephalosporin) では 6.0% (21/349 名) であった^{xiii})。また、レボフロキサシンでも海外で小児を対象とした臨床試験が実施されており、レボフロキサシン群での関節関連の有害事象の発現率は 1.7% (23/1340 例)、対照薬 (non-fluoroquinolon) では 0.8% (7/893 例) であった²²⁾。関節に関連する有害事象の評価方法や評価期間が異なるため、薬剤間で発現率を単純に比較することは難しいが、海外で実施されたレボフロキサシン及びシプロフロキサシンの臨床試験では、両薬剤とも対照薬より関節関連の有害事象の発現率が高かったことが示されている。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験に発現した関節に関連する有害事象は、すべて軽度で短期間で回復しており、MMP-3 の変動も認められなかった。更に、MRI 検査を行った 2 例に異常所見は認められなかった。したがって、非臨床試験で幼若犬に認められたような関節毒性は臨床試験では発現しなかったと考えられる。また、非臨床試験で本剤より関節毒性の強

xiii) Bayer HealthCare. CIPRO TABLETS (ciprofloxacin hydrochloride), CIPRO (ciprofloxacin*)ORAL SUSPENSION Package Insert Text/08935877,R.5. 2008.1

いノルフロキサシンは、1991年より広く小児に使用されているが、重度の関節障害が発生したとの報告はない。このため、本剤による関節障害の発生は極めて少ないと推測される。

しかし、フルオロキノロン系抗菌薬による幼若動物の関節障害の発現機序は明らかになっておらず、海外で小児を対象として比較臨床試験を行ったレボフロキサシンでは、関節障害に関してリスクがあることが示唆されており²²⁾、臨床使用にあたっては、関節障害への配慮が必要と考え、添付文書において注意喚起を行う予定である(2.7.4の8付録 関節に関する報告書 参照)。

5.9 下痢に関するまとめ

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で、因果関係が否定できない下痢の発現率は5.5% (13/235名)であった。成人では、T-3262錠承認時までの臨床試験での下痢の発現率は0.45%、軟便の発現率は0.09%であり、小児の方が下痢の発現率は高かった。

下痢は投与3日後までに76.9% (10/13名)が発現していた。セフェム系抗菌薬の下痢は投与3日後までに約80%が発現し、投与1日後及び投与2日後に多いことが報告されており²³⁾、セフェム系抗菌薬での下痢の発生と同様な傾向と考えられた。

薬物動態パラメータ (C_{max} 及びAUC)と下痢の発現に関連性は認められなかった。また、下痢の発現率は1回4 mg/kg投与では11.0% (19/172名)、6 mg/kg投与では14.3% (9/63名)であり、違いはなかった。臨床試験で処置を必要とした下痢は12名に発現しているが、すべて整腸剤などの経口投与で軽快・消失しており、輸液治療が必要な重度の下痢は認められず、臨床的に問題となる有害事象は4 mg/kg投与及び6 mg/kg投与ともに認められなかった。

抗菌薬起因性の下痢の多くは、抗菌薬による腸内細菌叢の変動・攪乱が胆汁酸代謝などの腸管内の物質代謝に影響を及ぼすことにより誘発される非特異的な下痢症と考えられており、消化管が未熟な低年齢児(3歳未満)ほど腸内細菌叢の変換などに伴い下痢が発現しやすいと報告されている²⁴⁾。本剤による下痢の発現率は成人に比べて小児で高く、臨床試験でも年齢が低くなるにつれて、下痢の発現率が高くなる傾向があったが、重度の下痢は認められず、臨床上問題となるものではないと考えた(2.7.4の8付録 下痢に関する報告書 参照)。

5.10 嘔吐に関するまとめ

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で因果関係が否定できない嘔吐の発現率は4.3% (10/235名)であった。

因果関係が否定できない嘔吐に関連する有害事象(悪心、嘔吐、腹痛、上腹部痛及び食欲不振)の発現率は4 mg/kg投与で6.4% (11/172名)、6 mg/kg投与で11.1% (7/63名)と用量が高くなると発現率も高くなった。しかし、因果関係を否定できない嘔吐の発現率は4 mg/kg投与で4.1% (7/172名)、6 mg/kg投与では4.8% (3/63名)であり、ほぼ同じであった。

因果関係が否定できない嘔吐は10名に発現しているが、投与開始日に3名、投与1日後に2名、投与3日後に2名、投与5日以降に3名発現しており、嘔吐の発生日に特徴的な傾向はなかった。また、食欲不振は投与初期(投与開始日及び投与1日後)には発現しておらず、投与期間が長くなると発生する傾向があった。

本剤の髄液移行は他のフルオロキノロン薬と比べ低く²⁵⁾、また、因果関係を否定できない嘔吐に関連する有害事象を発現した症例に、疲労感、不眠、頭痛及びふるえなどの中枢神経系の副作用を併発した症例は認められておらず、中枢神経刺激が原因となり、嘔吐を誘発し

た可能性は低いと考えられた。

本治験で発現した嘔吐に関連する有害事象は、食欲不振と悪心を併発し中等度と判定された 1 名を除き、すべて軽度で回復しており、臨床上問題となるものではないと考えた (2.7.4 の 8 付録 嘔吐に関する報告書 参照)。

6. ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィット（特徴と有用性）

(1) 優れた臨床効果及び菌消失率

小児の肺炎，中耳炎に対する有効率はそれぞれ 100%，96.9%であった。中耳炎の有効率は小児急性中耳炎診療ガイドラインで推奨されているクラバン酸/アモキシシリン（1：14 製剤）の有効率 94%（72/77 名）を上回るものであった^{xiv}）。

中耳炎の菌消失率は，99.0%（97/98 株）であった。消失しなかった 1 株は今回の申請菌種ではない *S. pyogenes* であった。また，クラバン酸/アモキシシリン（1：14 製剤）の菌消失率 96.4%（53/55 名）を上回るものであった^{xiv}）。

投与終了 2 週間後での再発率は 7.0%（10/142）であり，クラバン酸/アモキシシリンの再発率 14.2%（21/148 名）より再発率が低く，治療効果の高さを示している^{xv}）。

なお，肺炎の有効率は，フルオロキノロン系で小児に承認のあるノルフロキサシンの呼吸器感染症（咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎）の有効率 81.0%（34/42 名）に比べ高いものとする^{xvi}）。

(2) 耐性菌に対する効果

トスフロキサシンの非臨床試験の PSSP，PISP，PRSP に対する MIC₉₀ はいずれも 0.25 µg/mL であり，BLNAS，BLNAR に対する MIC₉₀ は 0.0078 µg/mL であった。

小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で分離された耐性菌を含めた *S. pneumoniae* の MIC₉₀ は 0.125 µg/mL，*H. influenzae* 及び *M. (B) catarrhalis* の MIC₉₀ は 0.06 µg/mL であった（0.06 µg/mL 以下は測定をしていない）。

PK/PD の観点から，小児肺炎試験及び小児中耳炎試験で分離された菌は，MIC が 0.06 µg/mL の菌で 93.4%，MIC が 0.12 µg/mL の菌で 80.0% が消失しており，fAUC/MIC が 30 をターゲット値とし，1 回 4 mg/kg 投与で MIC₉₀ が 0.12 µg/mL，1 回 6 mg/kg 投与で MIC₉₀ が 0.25 µg/mL までの *S. pneumoniae* に効果が期待できる。また，fAUC/MIC が 100 をターゲット値とし，1 回 4 mg/kg 投与で MIC₉₀ が 0.06 µg/mL，1 回 6 mg/kg 投与で MIC₉₀ が 0.12 µg/mL までの *H. influenzae* 及び *M. (B) catarrhalis* に効果が期待できる。

小児の肺炎及び中耳炎試験で，耐性 *S. pneumoniae*（PISP，PRSP）及び耐性 *H. influenzae*（BLNAR，BLPAR，BLPACR）が原因菌と判定された患者に対する臨床効果は，それぞれ 100%（39/39 名），100%（17/17 名）であった。そのうち，PISP，PRSP，BLNAR が 2 種以上同時に感染している症例が 3 名あったがいずれも著効であった（2.7.3 の表 2.7.3.3-10 参照）。

これらのことより，耐性 *S. pneumoniae*，耐性 *H. influenzae* の同時感染例でも臨床効果が高く，集団保育児などの耐性菌感染が疑われる患者における有効性が期待できると推察される。

xiv) グラクソ・スミスクライン（株）. クラバモックス小児用ドライシロップ（シロップ用クラバン酸カリウム・アモキシシリン水和物）添付文書. 2007 年 9 月改訂（第 4 版）.

xv) オーグメンチン ES 小児用ドライシロップ（現クラバモックス小児用ドライシロップ）申請資料概要. 新薬の承認審査に関する情報. 平成 17 年 10 月.

xvi) 杏林製薬（株）. 小児用バクシダール錠 50mg インタビューフォーム. 2007 年 10 月（改訂第 4 版）.

(3) 前抗菌薬無効症例に対する効果

小児の肺炎及び中耳炎試験で、治験薬投与直前7日間に抗菌薬を投与された患者に対する本薬の臨床効果は、100% (18/18名) 及び96.6% (56/58名) であった。小児肺炎試験では、治験薬投与直前に抗菌薬が投与された18名のうち、マクロライド系抗菌薬が11名と最も多く、小児中耳炎試験では治験薬投与直前に抗菌薬が投与された58名のうち、2剤以上投与された23名、セフェム系抗菌薬16名、ペニシリン系抗菌薬11名の順に多かった。

小児肺炎試験、小児中耳炎試験とも、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無による有効率の違いはなく、有効でなかった症例は中耳炎試験で2剤以上の投与直前抗菌薬が投与された2名のみであった。このことから、前抗菌薬無効症例に対しても効果が期待できると考える。

(4) 患者及び父母の負担軽減

小児の耐性 *S. pneumoniae*、耐性 *H. influenzae* の感染患者で重度な症状が伴わず、経口抗菌剤では効果が期待できない入院対象患者では、外来治療で対応できる可能性が高く、経済的・精神的メリットが期待できる。

(5) 服用性

肺炎及び中耳炎試験で服用性は、「飲みやすい」以上と判定された患者が95%以上であり、同様の評価法にて服用性が判定された他の薬剤と比べても高い結果であった。服用性が高いことにより、服薬を嫌がったり、服用時に吐き出したりすることが少なく、期待する血漿中薬物濃度及び有効性が得られる。

(6) 新たな選択肢の提供

小児のフルオロキノロン薬として初めて肺炎と中耳炎の両疾患への投与を可能とし、更に、小児で問題となる耐性 *S. pneumoniae*、耐性 *H. influenzae* に感染した患者における有効率が100%であり、小児の外来治療の選択肢として有用であると考えられる。

6.2 リスクと対応

(1) 関節障害

本薬はフルオロキノロン系抗菌薬であり、小児に対する関節障害がクラスエフェクトとして上げられる。今回実施した肺炎試験、中耳炎試験の患者235名中で関節に関する有害事象は8名であった。そのうち、因果関係が否定できなかった患者は2名であったが、軽度であり1日程度で痛みは消失し、関節障害の指標であるMMP-3に優位な変動はなく、協力が得られた1名では関節のMRI所見にも異常はなかった。

本薬の関節毒性に関しては、小児に対して既承認のノルフロキサシン、米国で承認されているシプロフロキサシンより毒性が少ないことが幼若犬で確認されている。

レボフロキサシンは米国において小児の試験で関節障害について検討されている。投与開始後60日目及び1年目では、LVFX投与群は対照薬と比較して有意に発現率が高かったが、高度な関節障害はなかったとの報告がある²²⁾ (2.7.4の8付録(3)関節に関する報告書参照)。

しかし、本剤でも関節障害を完全に否定することができなかったため、添付文書の使用上の注意に記載し、注意喚起を行うこととした。

6.3 総合評価

本剤は、フルオロキノロン系抗菌薬の中で初めて、小児感染症の特に要望の多い疾患である肺炎及び中耳炎への有効性及び安全性を確認した薬剤であり、前抗菌薬無効例に対しても高い有効性を示し、主要起炎菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. (B) catarrhalis* に対して耐性菌も含めて有効性が確認された。更に服用性も現在小児で使用されている抗菌薬より高く、期待する血漿中薬物濃度及び有効性が得やすい。

トスフロキサシンは発売から 18 年を経過し、小児に対する使用経験も 400 名以上が集積されている。関節障害に対する調査も 1 年以上の調査が 100 名以上終了しており、特定調査では 3 年以上の関節障害の確認ができた症例もあり、これまでに問題となる関節障害は発現していない。

これらのことより小児患者における耐性 *S. pneumoniae*、耐性 *H. influenzae* の外来治療による経済的・精神的メリットが期待され、入院治療に至る直前の外来治療の新たな選択肢を提供できると考えられる。

7. 参考文献

- 1) 岩田 敏. 小児感染症の治療～最近の考え方～. 日本化学療法学会総会プログラム講演抄録 2006; 54: 81.
- 2) 砂川 慶介. 全国小児科外来初診の呼吸器感染症患児より分離された *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* の検討 (2002～2003 年) - 耐性株の割合および経口抗菌薬に対する薬剤感受性について -. 感染症学雑誌 2005; 79: 887-94.
- 3) 鈴木 賢二, 黒野 祐一, 小林 俊光, 西村 忠郎, 馬場 駿吉, 原淵 保明, ほか. 第4回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2008; 26: 15-26.
- 4) 賀来 満夫, 金光 敬二, 國島 広之, 井上 松久, 小松 眞由美, 北川 美穂. 肺炎球菌およびインフルエンザ菌における薬剤耐性の検討 - 開業医および大学病院臨床分離株での比較 -. 化学療法の領域 2007; 23: 1318-26.
- 5) 矢野 寿一. 小児急性中耳炎の現状と対策. 日本化学療法学会総会プログラム講演抄録 2006; 54: 84.
- 6) 佐藤 淳子, 砂川 慶介, 秋田 博伸, 岩田 敏, 佐藤 吉壮. 小児に対するニューキノロン系抗菌薬の使用について. 日本化学療法学会総会プログラム講演抄録 2006; 54: 161.
- 7) 日本耳科学会・日本小児耳鼻咽喉科学会・日本耳鼻咽喉科感染症研究会. 小児急性中耳炎診療ガイドライン. 小児耳鼻咽喉科 2006; 27: 71-107.
- 8) 砂川 慶介, 岩井 直一, 豊永 義清, 阪田 保隆, 春田 恒和, 佐藤 吉壮, ほか. 日本化学療法学会 小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準. 日本化学療法学会雑誌 2003; 51: 144-51.
- 9) 砂川 慶介. 小児と抗菌薬. 日本小児科学会雑誌 2000; 104: 903-6.
- 10) 山木 健市, 高木 健三, 佐々木 智康, 笹本 基秀, 野田 康信, 長谷川 高明, ほか. 気道感染症に対する T-3262 の臨床的検討および血中テオフィリン濃度におよぼす影響の検討. *Chemotherapy* 1988; 36:567-74.
- 11) 二木 芳人, 角 優, 築山 邦規, 守屋 修, 梅木 茂宣, 副島 林造. T-3262 の経口テオフィリン血中濃度におよぼす影響. *Chemotherapy* 1988; 36:201-7.
- 12) 本屋 敏郎, 下園 拓郎, 山口 辰哉, 新川 輝俊, 中村 和男, 下堂 権洋, ほか. ニューキノロン系抗菌剤の吸収に及ぼす牛乳の影響. *TDM研究* 1995; 12: 263-4.
- 13) 川上 純一, 澤田 康文, 木原 英子, 中村 幸一, 山田 安彦, 櫻井 和子, ほか. ニューキノロン剤吸収に対する金属カチオン含有の制酸剤・消化性潰瘍用剤による時間依存的阻害と服薬のための設計. *Jpn J Hosp Pharm* 1992; 18: 1-21.
- 14) 柴 孝也, 坂本 光男, 中沢 靖, 進藤 奈邦子, 前澤 浩美, 吉田 正樹, ほか. トシル酸トスフロキサシンのヒト体内動態におよぼす金属イオン製剤の影響. 日本化学療法学会雑誌 1996; 44: 429-36.
- 15) Forrest A, Chodosh S, Amantea MA, Collins DA, Schentag JJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral grepafloxacin in patients with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 45-57.
- 16) Ambrose PG, Grasela DM, Grasela TH, Passarell J, Mayer HB, Pierce PF. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2793-7.

-
- 17) Homma T, Hori T, Sugimori G, Yamano Y. Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutant of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 3810-5.
 - 18) Chien S, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini JA Jr, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 153-60.
 - 19) 伊藤 真人, 古川 侑. 保育園と耐性菌感染. *小児感染免疫* 2003; 15: 117-23.
 - 20) 成相 昭吉, 横田 俊平, 井上 松久. 外来小児下気道感染症に対するazithromycin (AZM) および ラクタム薬の臨床効果と細菌学的効果. *小児感染免疫* 2003; 15: 227-34.
 - 21) 星野 直. 難治性小児下気道感染症における経口フルオロキノロン薬の有効性に関する検討. *化学療法の領域* 2007; 23: 819-21 .
 - 22) Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 879-91.
 - 23) くすりの適正使用協議会 薬剤疫学部会・PE 研究会 . 経口抗菌剤の使用成績調査 データベースの構築 最終報告書 . *Jpn J Antibiot* 2007; 60:265-307.
 - 24) 砂川 慶介, 岩田 敏. 小児における抗菌薬投与時の下痢. *化学療法の領域* 1998; 14: 1000-7.
 - 25) 稲土 博右, 増田 愛一郎, 在原 和夫, 岡田 敬司, 河村 信夫. ニューキノロン剤の中樞神経系副作用とヒト髄液内移行性の検討. *Chemotherapy* 1993; 41: 649-53 .