

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 日本小児感染症学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 6 要望中)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	レボフロキサシン水和物
	販売名	クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL クラビット点滴静注 500mg/20mL
	会社名	第一三共株式会社
	国内関連学会	日本小児感染症学会 (選定理由)
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)	肺炎
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	10mg/kg、1日2回(6ヶ月以上5歳未満) 10mg/kg、1日1回(5歳以上16歳未満)を目安とし、1日最大量500mg
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性	1. 適応疾病の重篤性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠)	

<p>(該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>肺炎（特に肺炎球菌性肺炎）は、幼児、高齢者および重い病気がある人がかかると、進行が急激で重症化しやすく、生命にかかわる血液の感染症（敗血症）、さらには死亡する場合がある。また、近年、小児肺炎の原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマの耐性化が進んでおり、治療に難渋する症例が増えている¹⁾。レボフロキサシンは、これらの原因菌に対して、良好な抗菌活性を示し、治療効果が期待できる薬剤である。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>2011年8月に発行された米國小児市中肺炎ガイドラインに、標準治療薬として掲載されている。また、国内における肺炎の原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌および肺炎マイコプラズマの耐性化状況ならびにこれら耐性菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性を踏まえると、本剤の有用性が期待できる。</p>
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況</p> <p>(該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等6か国での承認内容]</p>		
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>		
	<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	
		<p>効能・効果</p>	
		<p>用法・用量</p>	
<p>備考</p>			
<p>英国</p>	<p>販売名（企業名）</p>		
	<p>効能・効果</p>		
	<p>用法・用量</p>		
	<p>備考</p>		

	独国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等6か国での標準的使用状況 （欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。）	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等6か国での標準的使用内容〕		
	欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）		
	米国	ガイドライン名	The Management of Community-Acquired Pneumonia in infant and children Older Than 3 Months of Age: Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America ²⁾
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	Community-Acquired Pneumonia caused by pathogen (Haemophilus influenza, typeable (A-F), nontypeable)
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	Pathogen: Haemophilus influenza, typeable (A-F), nontypeable Preferred: intravenous ampicillin (150-200mg/kg/day every 6 hours) if β -lactamase producing, or cefotaxime (150 mg/kg/day every 8 hours); Alternatives: intravenous ciprofloxacin (30mg/kg/day every 12 hours) or <u>intravenous levofloxacin (16-20 mg/kg/day every 12 hours old and 8-10 mg/kg/day one daily for children 5 to 16 years old; maximum daily dose, 750mg)</u>	

		ガイドラインの根拠論文	根拠文献についての記載はないが、記載内容から以下の論文を引用したものと推察される。 Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, Saez-Llorens X, Melkote R, Noel GJ. Comparative Study of Levofloxacin in the Treatment of Children With Community-Acquired Pneumonia. <i>Pediatric Infect Dis J.</i> 2007;10:868-878. ³⁾
		備考	米国では、保険によって償還が可能な場合もあるとの情報はあがるが、本剤に関する公的医療保険の適用についての情報は得られていない。
	英国	ガイドライン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
		ガイドラインの根拠論文	標準的使用なし
		備考	
	独国	ガイドライン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
		ガイドラインの根拠論文	標準的使用なし
		備考	
	仏国	ガイドライン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	標準的使用なし
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	標準的使用なし

		る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	標準的使用なし
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	標準的使用なし
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	標準的使用なし
		ガイドライ ンの根拠論 文	標準的使用なし
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	標準的使用なし
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	標準的使用なし
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	標準的使用なし
		ガイドライ ンの根拠論 文	標準的使用なし
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

レボフロキサシンの国内外の臨床試験について、文献データベース PubMed、臨床試験データベース ClinicalTrials.gov、文献データベース医中誌 web を用いて公表論文などを調査した。検索用語として「levofloxacin」、「child」を含む情報を検索し、その詳細を調査した。

PubMed 検索式 : Levofloxacin AND child AND pneumonia

ClinicalTrials.gov 検索式: Levofloxacin AND child

医中誌 web 検索式:Levofloxacin and child

検索日 : 2011 年 9 月 1 日

<海外における臨床試験等>

レボフロキサシンの小児肺炎に関連した臨床試験論文は、以下の市中肺炎患者を対象とした非盲検並行群間無作為化比較試験 1 試験およびその長期サーベイランス試験 1 試験、薬物動態 (PK) 試験 1 試験が該当した。

1) 小児市中肺炎患者を対象とした非盲検並行群間無作為化比較試験の概要³⁾

6 か月～16 歳の市中肺炎患者 738 例を対象に、レボフロキサシン無作為化オープンラベル多施設比較試験を実施し、レボフロキサシン (6 ヶ月以上 5 歳未満の小児では 10mg/kg 1 日 2 回、5 歳以上 16 歳未満の小児では 10mg/kg 1 日 1 回) を 10 日間注射あるいは経口投与する群 (405 例) とクラリスロマイシン、クラリスロマイシン/セフトリアキソンあるいはテトラサイクリン/セフトリアキソンの対照薬を投与する群 (134 例) に無作為に割付け、その有効性および安全性を検討した。有効性については、投与終了後 10～17 日の治癒率を主要評価項目とした。有効性評価対照症例数は 539 例 (レボフロキサシン投与群 : 405 例、対照薬投与群 : 134 例)、安全性評価対象症例数は 712 例 (レボフロキサシン投与群 : 533 例、対照薬投与群 : 179 例) であった。その結果、比較対照群の治癒率が 94.0% (134 例中 126 例) に対し、レボフロキサシン投与群のそれは 94.3% (405 例中 382 例) と両群とも効果は同程度であった。また、年齢層で層別解析しても両群の効果は同程度であった (6 ヶ月以上 5 歳未満 : レボフロキサシン投与群 96.5%、対照薬投与群 : 97.1%、5 歳以上 16 歳未満 : レボフロキサシン投与群 92.2%、対照薬投与群 : 90.8%)。副作用の発現率は、レボフロキサシン投与群 52% (275 例中 533 例)、対照薬投与群 52% (275 例中 533 例) と同等の忍容性を示した。なお、筋骨格系有害事象はレボフロキサシン投与群で 4% (533 例中 19 例)、対照薬投与群の 3% (179 例中 6 例) に認められた。

2) 長期サーベイランス試験の概要⁴⁾

米国における小児を対象としたレボフロキサシンの臨床試験 (市中肺炎 : 1 試験、中

耳炎：2 試験)において、計 2523 例の患者に被験薬が投与された (レボフロキサシン投与群：1534 例、比較対照薬：989 例)。これらの患者のうち 2233 例 (レボフロキサシン投与群：1340 例、比較対照薬：893 例) が長期サーベイランス試験に組み込まれ、筋骨格系の有害事象 (関節痛、関節炎、腱障害、歩行異常、成長障害) の有無を投与開始から 1 年間調査し、筋骨格系有害事象発現症例について 1 年後まで追跡調査が実施された。その結果、レボフロキサシン投与群における筋骨格系有害事象の発現率 (投与開始後 60 日以内の発現率、および投与開始後 1 年以内の発現率) は、対照薬投与群に比較して、統計学上有意に高かった (60 日以内：2.1% vs. 0.9%; $p=0.04$ 、1 年以内：3.4% vs. 1.8%; $p=0.03$)。

3) PK 試験の概要⁵⁾

レボフロキサシン経口剤および注射剤の小児に対する用法・用量を検討するために、年齢別に 5 つの群 (6 か月～2 歳未満、2～5 歳未満、5～10 歳未満、10～12 歳未満、12～16 歳) に群分けした小児 85 例を対象に薬物動態試験を実施した。被験者には、レボフロキサシンを注射剤または経口剤で単回投与 (7 mg/kg、1 日最大量 500 mg) し、その PK パラメータを検討した。その結果、小児におけるレボフロキサシンの最高血中濃度 (C_{max}) は年齢に依存せず成人と同等であったが、半減期およびクリアランスは、年齢に依存した。また、5 歳未満の小児では、成人に比べてほぼ 2 倍のクリアランスを示し、その全身暴露量 (血漿中薬物濃度-時間曲線下面積：AUC) は、成人のほぼ 1/2 であった。なお、レボフロキサシンの経口剤と注射剤を単回投与した AUC は同等であった。以上の成績および 3 条件 (①成人で忍容性が認められている C_{max} あるいは AUC を超えないこと、②成人において有効性を示す C_{max}/MIC を達成すること、③成人において有効性を示す AUC/MIC の約 70 から 130% の範囲であること) を踏まえ、小児におけるレボフロキサシンの用法・用量として、5 歳以上の小児では 10 mg/kg/日 (10mg/kg 1 日 1 回)、6 か月～5 歳未満の小児では 10 mg/kg/12 時間 (10mg/kg 1 日 2 回) が至適用量・用量であると判断した。

<日本における臨床試験等>

報告なし

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

以下に示す総説等の報告状況を調査したが、小児肺炎に対する標準治療としてレボフロキサシン点滴静注の記載はなかった。

- 1) Pharmacotherapy of childhood pneumonia.⁶⁾
- 2) The Use of Systemic Fluoroquinolones.⁷⁾
- 3) Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children.⁸⁾
- 4) Community-Acquired Pneumonia in Children.⁹⁾

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

以下に示す教科書等の記載状況を調査したが、小児肺炎に対する標準治療としてレボフロキサシン点滴静注の記載はなかった。

- 1) Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed.¹⁰⁾
- 2) Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases.¹¹⁾
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. (日本語版).¹²⁾
- 4) Cecil Medicine 23rd ed.¹³⁾
- 5) Mandell, Douglas, and Bennett's Principle's and Practice of Infectious Diseases. 7th ed.¹⁴⁾

<日本における教科書等>

以下に示す教科書等の記載状況を調査したが、小児肺炎に対する標準治療としてレボフロキサシン点滴静注の記載はなかった。

- 1) 小児科学 改訂第10版¹⁵⁾
- 2) 小児科学 第3版. 医学書院¹⁶⁾
- 3) 小児感染症学 改訂第2版¹⁷⁾

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

以下に示した海外のガイドライン等の記載状況を調査した。1) のガイドラインには前述の通り、一部の原因菌[Haemophilus influenza, typeable (A-F), nontypeable]による小児肺炎に対してレボフロキサシン静注が治療の選択肢となることが記載されていた。また、2) のガイドには、免疫機能正常な2~18歳の小児肺炎入院患者で、原因菌としてアジスロマイシンとセフトリアキソンに耐性の肺炎球菌が同定された場合（または、重度のセフトリアキソンアレルギーの場合）に、バンコマイシン静注、リネズリド静注あるいは、適応外使用であるがレスピラトリーフルオロキノロン静注が治療の選択肢となりうるということが補足的な診断・治療法およびコメントの欄に記載されていた。一方、3) のガイドラインには小児肺炎に対する標準治療としてレボフロキサシン点滴静注の記載はなかった。

- 1) The Management of Community-Acquired Pneumonia in infant and children Older Than 3 Months of Age: Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America.²⁾
- 2) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011 41st ed.¹⁸⁾
- 3) Community Acquire Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-Based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age. Evidence-Based Care for Children with Community Acquired Pneumonia, 2005.¹⁹⁾

＜日本におけるガイドライン等＞

以下に示す日本のガイドライン等の記載状況を調査したが、小児肺炎に対する標準治療としてレボフロキサシン点滴静注の記載はなかった。

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011¹⁾
- 2) 今日の治療指針 2011 年版²⁰⁾
- 3) 今日の診療指針 第6版²¹⁾
- 4) 抗菌薬使用のガイドライン²²⁾

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

本邦では臨床試験は実施されていない。レボフロキサシン点滴静注は、成人の呼吸器感染症を中心とした適応症で2011年1月に発売されたばかりであり、本邦において小児に投与された報告はない。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

＜要望効能・効果について＞

米國小児感染症ガイドラインへの記載および肺炎の原因菌（耐性菌を含む）に対する良好な抗菌活性を踏まえ、肺炎は要望効能・効果として妥当であると考えます。

＜要望用法・用量について＞

米国における小児肺炎を対象としたレボフロキサシン点滴静注の臨床試験の有効性を踏まえ、要望した用法・用量は妥当と考える。ただし、日本人小児に対するレボフロキサシンの薬物動態に関するデータがないことから、臨床試験等で検討する必要がある。

＜臨床的位置づけについて＞

米國小児感染症ガイドラインでは、一部の原因菌[Haemophilus influenzae, typeable (A-F), nontypeable]による小児肺炎に対してレボフロキサシン静注が第二選択薬として記載されている²⁾。一方、国内では、①フルオロキノロン注射剤として、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、及びパズフロキサシンの3剤が承認されているが、いずれも小児肺炎の適応を有していないこと、②トスフロキサシンが小児肺炎の適応症を有しているが経口剤のみであること、③シプロフロキサシンが本検討会議において開発要請済みであるが、適応症は小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症（複雑性膀胱炎、腎盂腎炎）及び嚢胞性線維症であり肺炎が対象となっていないこと、④肺炎の原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、及び肺炎マイコプラズマの耐性化が進んでいるが¹⁾、レボフロキサシンはいずれの耐性菌に対しても良好な抗菌活性を示すことを踏まえ、小児肺炎の治療薬としてレボフロキサシン静注の臨床的位置付けは妥当と考える。ただし、米国と同様に、国内におけるレボフロキサシン点滴静注は、適正使用の観点から、肺炎に対する既存療法に耐性の原因菌が同定された場合（ま

たは、既存療法の薬剤に対して重度のアレルギーを示した場合)の第二選択薬が妥当と考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

実施すべき試験の種類：

小児の市中肺炎患者を対象に、レボフロキサシン注射剤の有効性、安全性及び薬物動態の検討を目的とした多施設共同非盲検非対照試験

方法案：

- ・ PPK 解析にて血漿中レボフロキサシン濃度が成人と同様であることを確認し、成人の有効性を小児に外挿し、原因菌に対する有効性も PK パラメータ (AUC/MIC、Cmax) から証明する。
- ・ 至適用法・用量は、PPK 解析および米国における小児市中肺炎を対象とした臨床試験の成績を踏まえ検討する。
- ・ 安全性評価を目的とした比較臨床試験を実施する場合、膨大な症例数が必要であり、比較臨床試験は現実的に実施困難であることから、レボフロキサシンの小児に対する開発に際しては比較臨床試験ではなく、非盲検非対照試験において評価する。
- ・ なお、関節毒性の評価については、臨床試験で得られる情報は限られることから慎重に評価を行い、製造販売後にも引き続き調査する必要がある。

5. 備考

<その他>

小児肺炎の対象となる国内の患者数は、約 23,000 人と推定される (平成 20 年厚生労働省患者調査の「64. 総患者数、性・年齢階級×疾病小分類別」²³⁾ から算出)

6. 参考文献一覧

- 1) 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011. 協和企画. 2011 年 p29-49.
- 2) Bradley JS, et al. The Management of Community-Acquired Pneumonia in infant and children Older Than 3 Months of Age: Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2011.
- 3) Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, Saez-Llorens X, Melkote R, Noel GJ. Comparative Study of Levofloxacin in the Treatment of Children With Community-Acquired Pneumonia. Pediatrics Infect Dis J. 2007;10:868-878.
- 4) Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, Duffy CM, Gerbino PG, Arguedas A, Bagchi P, Balis DA, Blumer JL. Comparative Safety Profile of Levofloxacin in 2523 Children With a Focus on Four Specific Musculoskeletal Disorders. Pediatrics Infect Dis J. 2007;10:879-891.

- 5) Chien Shuchean, Wells TG, Blumer JL, Kearns GL, Bradley JS, Bocchini JA, Natarajan J, Maldonado S, Noel GJ. Levofloxacin Pharmacokinetics in Children. *J Clin Pharmacol* 2005;45:153-160.
- 6) Nascimento-Carvalho CM. Pharmacotherapy of childhood pneumonia. *Expert Opin. Pharmacother.* 2010; 11(2):225-231.
- 7) Committee on Infectious Diseases. The Use of Systemic Fluoroquinolones. *Pediatrics*, 2006; 118(3):1287-1292.
- 8) Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. *Am Fam Physician*, 2004; 70(5):899-908.
- 9) McIntosh K. Community-Acquired Pneumonia in Children. *N Engl J Med*, 2002; 346(6):429-437.
- 10) Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB et al. editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Saunders Elsevier; 2007. p.1110-1122.
- 11) *Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases*. Baker CJ. Eds. American Academy of Pediatrics, 2007. p198-201.
- 12) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th ed. McGraw Hill; 2008(日本語版). p.1680-1686. Goldman L, Ausiello D. editors.
- 13) *Cecil Medicine* 23rd ed. Saunders Elsevier; 2007. p.674-685, 2172-2176.
- 14) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.487-510, 891-915, 2623-2642, 2481-2489.
- 15) 五十嵐隆. 小児科学 改訂第10版. 文光堂. 2011. p651-657.
- 16) 大関武彦、近藤直実. 小児科学 第3版. 医学書院. 2008. p1009-1012.
- 17) 岡部信彦. 小児感染症学 改訂第2版. 診療と治療社. 2011. p55-57.
- 18) *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* 2011 41st ed. (日本語版)
- 19) Community Acquire Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Evidence-Based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age. *Evidence-Based Care for Children with Community Acquired Pneumonia*, 2005.
- 20) 山口徹、北原光夫、福井次矢. 今日の治療指針 2011年版. 医学書院. 2011. p1168-1169
- 21) 金澤一郎、永井良三. 今日の診療指針 第6版. 医学書院. 2010. p1826-1829.
- 22) 日本化学療法学会/日本感染症学会. 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画. 2005. p141-145.
- 23) 平成20年厚生労働省患者調査「64.総患者数、性・年齢階級×疾病小分類別」