

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（1）（2））

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 type="checkbox"/> 学会 (学会名 ;) <input checked="" type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	成分名 (一般名)	lefamulin acetate
	販売名	XENLETA
	会社名	Nabriva Therapeutics plc
	国内関連学会	日本感染症学会、日本呼吸器学会 (選定理由) 対象疾患に関連する領域の学会のため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input 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。)	細菌性の市中肺炎（CABP）の治療
	用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)	12時間ごとに 150 mg を 60 分かけて点滴静注にて投与（5-7 日間） または、12 時間ごとに 600 mg を経口投与（5 日間）
	備考	(特記事項等) 錠剤および注射剤の 2 剤型 <input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病用医薬品	年間 ___ 人 <推定方法>	

<p>の該当性 (推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p>
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (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。複数の項目に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>肺炎の症状は、咳や発熱、倦怠感等の外来での対応が可能な軽症なものから、臓器不全や呼吸不全等の集中治療が必要な重度のものまでである。国内では年間約 74,000 人が市中肺炎により病院で死亡していると推定されており、致死率は 6.3%となっている。¹⁰⁾</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><input checked="" type="checkbox"/> 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>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>プレウロムチリン系の抗菌薬であり、グラム陽性菌、インフルエンザ桿菌などのグラム陰性桿菌、マイコプラズマ・ニューモニエなどの非定型肺炎の原因菌に対して優れた効果を示す⁷⁾。既存薬である moxifloxacin に対して非劣性であることが示されており、高齢者や糖尿病、心疾患の既往歴がある患者に対しても高い有効性が示されている⁴⁾。現在日本で既承認の抗菌薬のいずれとも作用機序が異なり、既存薬で効果が乏しい場合や耐性菌に対する効果が期待できる。</p>

追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	<input type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備 考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	〔欧米等 6 か国での承認内容〕		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所の下線)		
	米国	販売名 (企業名)	XENLETA (lefamulin) injection XENLETA (lefamulin) tablets (Nabriva Therapeutics US, Inc.)
		効能・効果	成人の細菌性の市中肺炎 (CABP) の治療
		用法・用量	12 時間ごとに 150 mg を 60 分かけて点滴静注にて投与 (5-7 日間) または、12 時間ごとに 600 mg を経口投与 (5 日間)
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	Xenleta 150 mg concentrate and solvent for solution for infusion Xenleta 600 mg film-coated tablets (Nabriva Therapeutics Ireland DAC)
		効能・効果	成人の市中性肺炎の治療 (他の抗生物質が効果を示さない場合に使用)
		用法・用量	・錠剤の場合は、600 mg を 12 時間ごとに 5 日間服用 (食時 1 時間前または 2 時間後)。 ・点滴の場合は、150 mg を 12 時間ごとに 1 時間かけて投与する。途中で錠剤への切り替えが可能であり、総治療期間は 7 日間である。
備考		MHRA では 18 歳未満の使用を推奨しない。	

			(EMA ではデータがない)
	独国	販売名（企業名）	英国に同じ
		効能・効果	英国に同じ
		用法・用量	英国に同じ
		備考	BfArM として承認があるが添付文書はない
	仏国	販売名（企業名）	英国に同じ
		効能・効果	英国に同じ
		用法・用量	英国に同じ
		備考	ANSM での承認情報はない
	加国	販売名（企業名）	承認情報なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	一度承認されたが、販売前に取消
	豪州	販売名（企業名）	承認情報なし
		効能・効果	
		用法・用量	
備考			
<p>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。）</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		
	〔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の下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 （または効能・ 効果に関連の ある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・ 用量に関連の ある記載箇所）	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)			

		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		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>

PubMedにて「XENLETA community-acquired pneumonia」をKeywordに検索(2025.01.20)し、無作為化比較試験に該当する文献に絞り込んだ。

<海外における臨床試験等>

- 1) Tang HJ, Wang JH, Lai CC. 2020. 'Lefamulin vs moxifloxacin for community-acquired bacterial pneumonia', *Medicine (Baltimore)*, 99(29):e21223. doi: 10.1097/MD.00000000000021223.¹⁾

市中発症細菌性肺炎(CABP)治療における lefamulin と moxifloxacin の有効性及び安全性を調査する第 III 相試験である。成人患者を対象としており、lefamulin 投与群(646人)と moxifloxacin 投与群(643人)に分けられた。lefamulin 投与群では 150 mg を 12 時間ごとに 3 日間静脈投与した後、経口で 600 mg を 12 時間毎に投与し、5-10 日間治療を実施した。moxifloxacin 投与群では 400 mg を 24 時間ごとに 3 日間静脈投与した後、経口で 400 mg を 24 時間毎に投与し、5-10 日間治療を実施した。早期臨床反応率は lefamulin 投与群で 89.3%、moxifloxacin 投与群で 90.5%となり非劣性である結果が得られた。劣らなかった。治癒確認時の臨床反応については、lefamulin 投与と moxifloxacin 投与群に有意差はみられなかった。

- 2) LoVecchio F, Schranz J, Alexander E, Mariano D, Meads A, Sandrock C, Moran GJ, Giordano PA. 2021. Oral 5-Day ‘Lefamulin for Outpatient Management of Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Post-hoc Analysis of the Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP) 2 Trial’, *J Emerg Med.*, 60(6):781-792. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.02.001.²⁾

外来治療を受けた中等度から重度の市中肺炎成人患者に対して経口 lefamulin または経口 moxifloxacin を投与したときの有効性及び安全性の比較を実施した。Lefamulin 投与群 (151 名) には 600 mg を 12 時間毎に 5 日間投与し、moxifloxacin 投与群 (159 名) には 400 mg を 24 時間ごとに 7 日間投与した。両群の早期臨床反応と治癒確認時の臨床反応成功率は高く、類似していた。また治療に関連した有害事象により治験中止率は lefamulin 群で 2.6%, moxifloxacin 投与群で 2.5%であった。Lefamulin 投与した外来患者のうち入院した例はなく、moxifloxacin 投与群では 5 人 (3%, うち 2 名死亡) が入院した。

- 3) File TM, Goldberg L, Das A, Sweeney C, Saviski J, Gelone SP, Seltzer E, Paukner S, Wicha WW, Talbot GH, Gasink LB. 2019, ‘Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial’, *Clin Infect Dis.*, doi: 10.1093/cid/ciz090.³⁾

18 歳以上の市中肺炎患者に対して lefamulin 静注 (276 名) または moxifloxacin 静注 (275 名) したときの有効性及び安全性の比較を実施した。Lefamulin 投与群では 150 mg を 12 時間ごとに 3 日間静注した後、600 mg の経口投与への切り替えを行った。また、moxifloxacin 投与群では 400 mg を 24 時間ごとに 3 日間静注した後、600 mg の経口投与に切り替えられた。lefamulin 静注群の早期臨床反応は moxifloxacin 静注群に非劣性であった (87.3% vs 90.2%)。また治療に関連した有害事象による治験中止率は lefamulin 静注群で 2.9%, moxifloxacin 静注群で 4.4%であった。

- 4) File TM Jr, Alexander E, Goldberg L, Das AF, Sandrock C, Paukner S, Moran GJ. 2021, ‘Lefamulin efficacy and safety in a pooled phase 3 clinical trial population with community-acquired bacterial pneumonia and common clinical comorbidities’, *BMC Pulm Med.*, doi: 10.1186/s12890-021-01472-z.⁴⁾

2つの第Ⅲ相試験（LEAP 1：lefamulin 静注，LEAP 2：lefamulin 経口投与）のプールデータで、lefamulin の有効性と安全性を検討した。成人の市中肺炎患者に対して、LEAP1 試験では lefamulin を静脈投与（150mg を 12 時間ごとに 5～7 日間）、に対して moxifloxacin を静脈投与（400 mg を 24 時間ごとに 7 日間）した。LEAP2 試験では、経口 lefamulin（600mg を 12 時間ごとに 5 日間）またはモキシフロキサシン（400mg を 24 時間ごとに 7 日間）を投与するようランダム化された。lefamulin（n=646）は moxifloxacin（n=643）に対して非劣性であることが示された。また、高齢者や糖尿病や心疾患の既往、腎臓機能障害をもつ患者に対しても高い有効性が示された。

<日本における臨床試験等*>

1) なし

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

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

PubMed にて「XENLETA community-acquired pneumonia」を Keyword に検索（2025.01.23 時点）し、Peer-reviewed journal の総説に該当する文献に絞り込んだ。

1) Eraikhuemen N, Julien D, Kelly A, Lindsay T, Lazaridis D. 2021, 'Treatment of Community-Acquired Pneumonia: A Focus on Lefamulin', Infect Dis Ther. doi: 10.1007/s40121-020-00378-3.⁵⁾

PubMed 及び EMBASE により「lefamulin」及び「BC-3781」で検索した際の 2005 年から 2019 年までに発表された研究データを分析した結果、lefamulin は既存療法である moxifloxacin と同等の有効性が報告された。Lefamulin 群の早期臨床反応(治療開始 96±24 時間後の症状の改善度)は 87.3%, moxifloxacin 群は 90.2%であり有意差はなかった。

2) Amalakuhan B, Echevarria K. L., Restrepo M. I., 2017, 'Managing community acquired pneumonia in the elderly - the next generation of pharmacotherapy on the horizon', Expert Opin Pharmacother., doi: 10.1080/14656566.2017.1340937.⁶⁾

lefamulin の市中肺炎患者に対する有効性は複数施設で実施された第 III 相二重盲検無作為化試験(LEAP 1/2; Lefamulin Evaluation Against

Pneumonia)により評価された。LEAP 1 では成人の中-重度の市中肺炎患者に対して静脈投与から経口投与の有効性が moxifloxacin ± linezolid と比較して確認された。LEAP 2 では中等度の成人患者に対して 1 日 2 回 5 日間の lefamulin 経口投与と、1 日 1 回 7 日間の moxifloxacin 経口投与の安全性と有効性が比較され、両者の間が非劣性であることが示された。

- 3) Adhikary S, Duggal MK, Nagendran S, Chintamaneni M, Tuli HS, Kaur G., 2022, 'Lefamulin: a New Hope in the Field of Community-Acquired Bacterial Pneumonia.', *Curr Pharmacol Rep.*, doi: 10.1007/s40495-022-00297-6.⁷⁾

lefamulin は新たなプレウロムチリン系抗生物質であり、市中肺炎等の呼吸器感染症の原因となるを含むグラム陽性菌及びモラキセラやインフルエンザ桿菌、マイコプラズマやクラミジア、レジオネラなどに対して優れた効果を示す薬剤である。Lefamulin は経口と静脈注射の 2 つの投与方法があり、フルオロキノロン等の抗菌薬に代わる選択肢となる。

(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>

- 1) なし

<日本における教科書等>

- 1) なし

(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>

- 1) Joshua P. Metlay*, Grant W. Waterer*, Ann C. Long, Antonio Anzueto, Jan Brozek, Kristina Crothers, Laura A. Cooley, Nathan C. Dean, Michael J. Fine, Scott A. Flanders, Marie R. Griffin, Mark L. Metersky, Daniel M. Musher, Marcos I. Restrepo, and Cynthia G. Whitney. 2019, *Infectious Diseases Society of America Guideline*,⁸⁾

マクロライド系の薬剤耐性の増加や、安全性に対する懸念があるため、成人の市中肺炎 (CAP) に対する新しい治療薬、例えばオマダサイクリン (前述) や新しいプレウロムチリン系抗生物質である lefamulin についての研究が必要である。最近の研究では、lefamulin は CAP の入院成人患者において moxifloxacin に対して非劣性であることが示されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 日本語版サンフォード感染症治療ガイド⁹⁾

Lefamulin はプレウロムチリン系抗菌薬であり、*S. pneumoniae*, *S. aureus* (MRSA), *H. influenzae*, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* の感受性株による成人の市中肺炎 (CAP) に対し、静注および経口治療が承認されている。

in vitro で活性はあるものの臨床データが乏しいため、Lefamulin は耐性 *S. aureus* (MRSA) による CAP には承認されていない。

腸内細菌科または *P. aeruginosa* に対して *in vitro* で活性がない。

細菌性市中肺炎を対象とした比較試験で、moxifloxacin と同等の有効性が示された。

(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

1) 情報なし

(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>

本邦では抗菌薬開発が乏しい状況であり、既存薬と作用機序が異なる薬剤が治療選択肢として増えることは重要である。欧米および中国でも承認されていることを踏まえた開発の要望は妥当と考えられ、同一の効能・効果とすることが適切と考えられる。

<要望用法・用量について>

承認国の用法・用量は同一であり、本邦における用法・用量は欧米と同様とすることが妥当と考えられる。

<臨床的位置づけについて>

プレウロムチリン系の抗菌薬であり、既存の抗生薬とは異なる作用機序を有し、現時点で耐性や交差耐性の可能性が低いと考えられることから、市中肺炎に対する新たな治療薬として開発の要望は妥当であると考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

5. 備考

<担当者氏名及び連絡先>

<その他>

1) 推定患者数：年間 1,880,000 人

推定方法：日本感染症学会の情報より、15 歳以上の市中肺炎患者数が示されていた¹⁰⁾。

6. 参考文献一覽

- 1) Tang HJ, Wang JH, Lai CC. Lefamulin vs moxifloxacin for community-acquired bacterial pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 17;99(29):e21223. doi: 10.1097/MD.00000000000021223. PMID:32702892 PMCID:PMC7373590.
- 2) Frank LV, Jennifer S, Elizabeth A, et al., Oral 5-Day Lefamulin for Outpatient Management of Community-Acquired Bacterial Pneumonia: Post-hoc Analysis of the Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP) 2 Trial. *J Emerg Med*. 2021 Jun;60(6):781-792. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.02.001. Epub 2021 Mar 14. PMID:33731270.
- 3) Thomas MF, Lisa G, Anita D, et al., Efficacy and Safety of Intravenous-to-oral Lefamulin, a Pleuromutilin Antibiotic, for the Treatment of Community-acquired Bacterial Pneumonia: The Phase III Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP 1) Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;69(11):1856-1867. doi: 10.1093/cid/ciz090. PMID:30722059 PMCID:PMC6853694.
- 4) Thomas MFJ, Elizabeth A, Lisa G, et al., Lefamulin efficacy and safety in a pooled phase 3 clinical trial population with community-acquired bacterial pneumonia and common clinical comorbidities. *BMC Pulm Med*. 2021 May 8;21(1):154. doi: 10.1186/s12890-021-01472-z. PMID:33964925 PMCID:PMC8105923.
- 5) Nathaniel E, Daniel J, Alandra K, et al., Treatment of Community-Acquired Pneumonia: A Focus on Lefamulin. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar;10(1):149-163. doi: 10.1007/s40121-020-00378-3. Epub 2021 Feb 2. PMID:33528794 PMCID:PMC7851634.
- 6) Amalakuhan B, Echevarria KL, Restrepo MI., Managing community acquired pneumonia in the elderly - the next generation of pharmacotherapy on the horizon. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Aug 18(11):1039-1048. doi: 10.1080/14656566.2017.1340937. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28598693 PMCID: PMC6092187.
- 7) Shubham Adhikary, Meher Kaur Duggal, et al., Lefamulin: a New Hope in the Field of Community-Acquired Bacterial Pneumonia. *Curr Pharmacol Rep*. 2022;8(6):418-426. doi: 10.1007/s40495-022-00297-6. Epub 2022 Jul 6. PMID:35811574 PMCID:PMC9257118.
- 8) Joshua P Metlay, Grant W Waterer, Ann C Long, et al., Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med*.

2019 Oct 1;200(7):e45-e67. doi: 10.1164/rccm.201908-1581ST.
PMID:31573350 PMCID:PMC6812437.

- 9) 日本語版 サンフォード感染症治療ガイド アップデート版
<https://lsp-sanford.jp/sguide/index.php>. [accessed 2025 Feb 07]: ライフ
サイエンス出版株式会社および Antimicrobial Therapy, Inc.; 2011
- 10) 症状からアプローチする インバウンド感染症への対応 感染症クイック・リファレンス細菌性肺炎 (bacterial pneumonia) :一般社団法人 日本感染症学会.; 1926: <https://www.kansensho.or.jp/ref/d21.html> [accessed 2025 Feb 07]