

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	第一三共株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-280
	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 500 mg/100 mL クラビット点滴静注 500 mg/20 mL
	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 (要望された効能・効果について記載する。)	肺炎の小児適応
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	10 mg/kg、1日2回(6ヵ月以上5歳未満)、 10 mg/kg、1日1回(5歳以上16歳未満)を目安とし、1日最大量 500 mg
	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)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input type="checkbox"/> あり <input checked="" type="checkbox"/> なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 米国小児市中肺炎ガイドライン ^{要望-1)} において、本剤は、ペニシリン耐性肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ及びクラミジア(トラコーマ・クラミジア、肺炎クラミジア)を原因菌とする小児肺炎に対して第二選択薬として記載されている。これに対して、本邦の小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 ^{要望-2)} において、これらの原因菌による小児肺炎に対しては、	

	<p>本剤の使用は推奨されていない。一方で、既存治療薬（β-ラクタム系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬）による対応が原因微生物不明時の小児初期抗菌薬療法、原因菌判明時の抗菌薬療法及び抗菌薬無効時について詳細に示されており、実地医療での既存療法における不満足度が大きいとするエビデンスがないことから、現時点において本剤開発の必要性は高くないと考える。</p> <p>また、本剤は、非臨床試験で認められた幼若動物の軟骨組織への毒性所見から、本剤の小児投与における潜在的な関節毒性のリスク、及びそのリスクが成長に悪影響を及ぼす懸念があり、本邦では小児は禁忌となっている。第一三共の製造販売後副作用データベースに蓄積された国内副作用情報では、小児にレボフロキサシンの経口剤を投与し多発性関節炎を発現した副作用が1例報告されており、米国の長期サーベイランス試験で得られた成績^{要望-3)}を踏まえると、本剤の潜在的な関節毒性のリスクが完全に払拭されたとは言えないと考える。</p> <p>さらに、小児では、血液脳関門の発達が不十分で、かつ GABA 抑制神経系が十分に発達しておらず、ヒスタミン1抑制神経系の関与が高いなど中枢神経機能も成人と異なり、特に、新生児・乳児では、中枢神経症状に対する懸念がある。また、要望効能である肺炎では高熱を呈する患児も多く、治療上、NSAIDs の使用が必要となると推測されるが、両剤の併用によって痙攣を誘発する可能性も高まると考えられる。</p> <p>このような状況下では、小児に対する本剤の安全性は確立していないと判断しており、リスク・ベネフィットの観点から本剤の小児開発は困難と考える。</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、分類した根拠について記載する。）</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（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠）</p> <p>小児感染症学会の当該要望書では、「肺炎（特に肺炎球菌性肺炎）は、幼児、高齢者及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^{要望-2)}。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。」との根拠から、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）」に該当すると判断し</p>

ている。

これに対して、企業見解は以下のとおりである。

肺炎（特に肺炎球菌性肺炎）は、幼児、高齢者及び重度の合併症を有する人がかかると、進行が急激で重症化しやすく、敗血症まで進展することがあり、死亡する場合もある。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^{要望-2)}。したがって、学会の当該要望書と同様に、適応疾病の重篤性は、「ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米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
- ウ 欧米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

■エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

小児感染症学会の当該要望書では、「2011年8月に発行された米国小児市中肺炎ガイドライン^{要望-1)}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、インフルエンザ菌及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。」との根拠から、「ウ 欧米において標準的療法に位置付けられて、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る」に該当すると判断している。

これに対して、企業見解は以下のとおりである。

米国小児市中肺炎ガイドライン^{要望-1)}では、本剤は、ペニシリン耐性肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ及びクラミジア（トラコーマ・クラミジア、肺炎クラミジア）を原因菌とする小児肺炎に対して第二選択薬として記載されている。しかし、上記原因菌による市中肺炎の治療における本剤の用法・用量について、いずれもそのエビデンスに関する情報は記載されていないことから、一定のエビデンスに基づき設定された用法・用量で広く使用されていることが確認できなかった。

一方、3（1）項に示す長期サーベイランス試験^{要望-3)}において、本剤投与群の筋骨格系障害発現率が対照薬群と比較して有意に高かったことから、本剤の潜在的な関節毒性のリスクが完全に払拭されず、小児に対する安全性はい

	<p>まだ確立していない状況であり、リスク・ベネフィットの観点から、本剤の有用性は低いと考える。</p> <p>したがって、学会の当該要望書と異なり、医療上の有用性は、「エ 上記の基準に該当しない」に該当すると判断した。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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 (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に下線)</p>	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	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。）

米国 英国 独国 仏国 加国 豪州

要望書に記載された米國小児市中肺炎ガイドライン^{要望-1)}の内容を確認した。その結果、学会が提示したインフルエンザ菌をはじめ、ペニシリン耐性肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ、及びクラミジア（トラコーマ・クラミジア、肺炎クラミジア）を原因菌とする小児市中肺炎の治療に対してレボフロキサシン静注の用法・用量が提示されていた。しかし、いずれもそのエビデンスに関する情報は記載されていなかったことから、一定のエビデンスに基づき設定された用法・用量で広く使用されていることが確認できる情報であるとは判断できなかった。

以下にガイドラインにおける記載状況を纏めた。

【ペニシリン耐性肺炎球菌】

後掲する Table にペニシリン耐性肺炎球菌による市中肺炎の治療における非経口投与の第二選択薬としてレボフロキサシンの用法・用量が記載されている。しかし、本剤の有効性に係るエビデンスに関する記述は確認できなかった。

【インフルエンザ菌】

後掲する Table にインフルエンザ菌（A～F 型又は分類不能）による市中肺炎の治療における非経口投与の第二選択薬としてレボフロキサシンの用法・用量が記載されている。しかし、本剤の有効性に係るエビデンスに関する記述は確認できなかった。

なお、本文には「すべてのβ-ラクタム系薬に重篤なアレルギー症状がある患者を除いて、フルオロキノロンはインフルエンザ菌感染症の治療には必要ではない」と記載されている。

【肺炎マイコプラズマ】

後掲する Table に肺炎マイコプラズマによる市中肺炎の治療における非経口投与の第二選択薬としてレボフロキサシンの用法・用量が記載されている。しかし、本文では Table に示された非定型病原菌に対する治療薬の情報は、推奨度が低く（weak recommendation）、エビデンスレベルは中等度（moderate-quality evidence）であるとされている。

その他、本文にはマイコプラズマに感染した未就学児童に対するレボフロキサシンの効果について、以下の記載がなされている。

「注目すべきことに、マイコプラズマによる下気道感染症と判断された未就学児童では、投与終了後 10 から 17 日後の治癒評価来院時における臨床効果を主要評価項目として評価した結果、アモキシシリン／クラブラン酸の臨床効果がレボフロキサシンと同等であったことが示されている。この結果は、抗菌薬治療が無くとも当該年齢層ではマイコプラズマ感染の自然治癒率が高いことを示唆するが、抗菌薬治療

のベネフィットが認められなかったのは、より早い時点における分析を追加することなく治癒評価来院時点で判定したことが原因だった可能性もある。^{要望-4)}」

【トラコーマクラミジア又は肺炎クラミジア】

後掲する Table にトラコーマクラミジア又は肺炎クラミジアによる市中肺炎の治療における非経口投与の第二選択薬としてレボフロキサシンの用法・用量が記載されている。しかし、本剤の有効性に係るエビデンスに関する記述は確認できなかった。

〔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 Infants and Children Older Than 3 Months of Age: Clinical Practice Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America ^{要望-1)} (米國小児市中肺炎ガイドライン)						
	効能・効果 (又は効能・効果に関連のある記載箇所)	下記の病原菌による市中肺炎 <ul style="list-style-type: none"> ・ペニシリン耐性肺炎球菌 ・インフルエンザ菌 A～F 型又は分類不能 ・肺炎マイコプラズマ ・トラコーマクラミジア又は肺炎クラミジア 						
	用法・用量 (又は用法・用量に関連のある記載箇所)	Table 特定病原菌に対する抗菌療法の選択 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">病原菌</th> <th style="width: 33%;">非経口療法</th> <th style="width: 33%;">経口療法（軽度感染症に対する減量療法）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	病原菌	非経口療法	経口療法（軽度感染症に対する減量療法）			
病原菌	非経口療法	経口療法（軽度感染症に対する減量療法）						

			<p><i>Streptococcus pneumoniae</i> resistant to penicillin, with MICs $\geq 4.0 \mu\text{g/mL}$</p>	<p>Preferred: ceftriaxone (100 mg/kg/day every 12–24 hours);</p> <p><u>Alternatives:</u> ampicillin (300–400 mg/kg/day every 6 hours), <u>levofloxacin (16–20 mg/kg/day every 12 hours for children 6 months to 5 years old and 8–10 mg/kg/day once daily for children 5–16 years old; maximum daily dose, 750 mg), or</u> linezolid (30 mg/kg/day every 8 hours for children < 12 years old and 20 mg/kg/day every 12 hours for children ≥ 12 years old); may also be effective: clindamycin (40 mg/kg/day every 6–8 hours) or vancomycin (40–60 mg/kg/day every 6–8 hours)</p>	<p>Preferred: oral levofloxacin (16–20 mg/kg/day in 2 doses for children 6 months to 5 years and 8–10 mg/kg/day once daily for children 5–16 years, maximum daily dose, 750 mg), if susceptible, or oral linezolid (30 mg/kg/day in 3 doses for children < 12 years and 20 mg/kg/day in 2 doses for children ≥ 12 years);</p> <p>Alternative: oral clindamycin (30–40 mg/kg/day in 3 doses)</p>
			<p><i>Haemophilus influenzae</i>, typeable (A-F) or nontypeable</p>	<p>Preferred: intravenous ampicillin (150–200 mg/kg/day every 6 hours) if β-lactamase negative, ceftriaxone (50–100 mg/kg/day every 12–24 hours) if β-lactamase producing, or cefotaxime (150 mg/kg/day every 8 hours);</p> <p><u>Alternatives:</u> intravenous ciprofloxacin (30 mg/kg/day every 12 hours) or <u>intravenous levofloxacin (16–20 mg/kg/day every 12 hours for children 6 months to 5 years old and 8–10 mg/kg/day once daily for children 5 to 16 years old; maximum daily dose, 750 mg)</u></p>	<p>Preferred: amoxicillin (75–100 mg/kg/day in 3 doses) if β-lactamase negative) or amoxicillin clavulanate (amoxicillin component, 45 mg/kg/day in 3 doses or 90 mg/kg/day in 2 doses) if β-lactamase producing;</p> <p>Alternatives: cefdinir, cefixime, cefpodoxime, or ceftibuten</p>

		<p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>	<p>Preferred: intravenous azithromycin (10 mg/kg on days 1 and 2 of therapy; transition to oral therapy if possible);</p> <p><u>Alternatives:</u> intravenous erythromycin lactobionate (20 mg/kg/day every 6 hours) or <u>levofloxacin (16-20 mg/kg/day every 12 hours; maximum daily dose, 750 mg)</u></p>	<p>Preferred: azithromycin (10 mg/kg on day 1, followed by 5 mg/kg/day once daily on days 2-5);</p> <p>Alternatives: clarithromycin (15 mg/kg/day in 2 doses) or oral erythromycin (40 mg/kg/day in 4 doses); for children > 7 years old, doxycycline (2-4 mg/kg/day in 2 doses; for adolescents with skeletal maturity, levofloxacin (500 mg once daily) or moxifloxacin (400 mg once daily)</p>
		<p><i>Chlamydia trachomatis</i> or <i>Chlamydia pneumoniae</i></p>	<p>Preferred: intravenous azithromycin (10 mg/kg on days 1 and 2 of therapy; transition to oral therapy if possible);</p> <p><u>Alternatives:</u> intravenous erythromycin lactobionate (20 mg/kg/day every 6 hours) or <u>levofloxacin (16-20 mg/kg/day in 2 doses for children 6 months to 5 years old and 8-10 mg/kg/day once daily for children 5 to 16 years old; maximum daily dose, 750 mg)</u></p>	<p>Preferred: azithromycin (10 mg/kg on day 1, followed by 5 mg/kg/day once daily days 2-5);</p> <p>Alternatives: clarithromycin (15 mg/kg/day in 2 doses) or oral erythromycin (40 mg/kg/day in 4 doses); for children > 7 years old, doxycycline (2-4 mg/kg/day in 2 doses); for adolescents with skeletal maturity, levofloxacin (500 mg once daily) or moxifloxacin (400 mg once daily)</p>
	<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>インフルエンザ菌による市中肺炎治療に関する根拠論文として要望書の記載は以下のとおりである。</p> <p>「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。</p> <p>Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, Saez-Llorens X, Melkote R, Noel GJ. Comparative Study of</p>		

		<p>Levofloxacin in the Treatment of Children With Community-Acquired Pneumonia. <i>Pediatric Infect Dis J.</i> 2007;10:868-878.^{要望-4)}</p> <p>しかし、ガイドラインの該当箇所では引用されていないこと、また、上記論文の用法・用量（6ヵ月～5歳未満; 10 mg/kg を1日2回、5歳～16歳; 10 mg/kg を1日1回）はガイドラインに記載された用法・用量と完全には同一ではないことから、提示された論文が根拠論文か否かは判断できない。</p>
	備考	<p>要望学会は、「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」と述べている。</p> <p>当社は、米国において保険償還の判断に利用されると考えられる Medscape における記載状況を確認した。しかし、要望効能・効果に対する小児への使用については言及されていなかった。</p>
英国	ガイドライン名	
	効能・効果 （又は効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量 （又は用法・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 （又は効能・効果に関連のある記載箇所）	
	用法・用量 （又は用法・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 (又は効能・効 果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (又は用法・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 (又は効能・ 効果に関連の ある記載箇 所)	
		用法・用量 (又は用法・ 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	
豪州		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (又は効能・ 効果に関連の ある記載箇 所)	
		用法・用量 (又は用法・ 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>

企業側でも、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、臨床試験結果データベース 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。検索式は、薬物動態試験（PK 試験）を含めて検索する目的で、要望書に記載された検索式に、「pharmacokinetics」を追加した。

1. PubMed

【検索語】

levofloxacin AND child AND (pneumonia OR pharmacokinetics)

【Limits】

Clinical Trial

検索日：2011年12月7日

2. ClinicalTrials.gov

【検索語】

levofloxacin AND child

検索日：2011年12月7日

3. 医中誌 web

【検索語】

levofloxacin AND child

検索日：2011年12月7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試験及びその長期サーベイランス試験1試験、PK試験1試験が該当した。これらは要望書に記載された臨床試験と同じであり、この他には

該当するものはなかった。上記 3 試験について、要望書に記載された内容に企業側で情報を補足して記載した。

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^{要望-4)}

2002年8月～2004年6月に、米国、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コスタリカ、メキシコ、及びパナマの43施設で、6ヵ月～16歳の市中肺炎患者を対象とした多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験を実施した。投与群は、6ヵ月以上5歳未満では、レボフロキサシンを経口投与又は静脈内投与する群と、アモキシシリン／クラブラン酸を経口投与又はセフトリアキソンを静脈内投与する対照薬群とした。5歳以上16歳未満では、レボフロキサシンを経口投与又は静脈内投与する群と、セフトリアキソン静脈内投与とクラリスロマイシン経口投与を併用、セフトリアキソン静脈内投与とエリスロマイシン静脈内投与を併用、又はクラリスロマイシンを経口投与する対照薬群とした。有効性の主要評価項目は、投与終了後10～17日の治癒率とし、すべての年齢層及び年齢層別にレボフロキサシン群と対照薬群で比較した。用法・用量は以下のとおりとした。

1. 6ヵ月以上5歳未満の小児

- ・レボフロキサシン : 10 mg/kg、1日2回 (最大 500 mg/日)、経口又は静脈内投与
- ・アモキシシリン／クラブラン酸 : アモキシシリンとして 22.5 mg/kg、1日2回 (最大 875 mg/日) を経口投与、アモキシシリン : クラブラン酸 = 7 : 1
- ・セフトリアキソン : 25 mg/kg (最大 4 g/日) を静脈内投与

2. 5歳以上16歳未満の小児

- ・レボフロキサシン : 10 mg/kg、1日1回 (最大 500 mg/日)、経口投与
250 mg、1日1回、経口投与 (体重 22.5～27.5 kg)
500 mg、1日1回、経口投与 (体重 45.5 kg 超過)
10 mg/kg、1日1回 (最大 500 mg/日)、静脈内投与
- ・クラリスロマイシン : 7.5 mg/kg、1日2回 (最大 250 mg/日)、経口投与
- ・セフトリアキソン/クラリスロマイシン併用、セフトリアキソン/エリスロマイシン併用 :
 - ・セフトリアキソン : 25 mg/kg、1日2回 (最大 4 g/日)、静脈内投与
 - ・クラリスロマイシン : 7.5 mg/kg、1日2回 (最大 250 mg/日)、経口投与
 - ・エリスロマイシン : 10 mg/kg、1日4回 (最大 4 g/日)、静脈内投与

登録された738名のうち728名(レボフロキサシン群546名、対照薬群182名)が無作為化された。有効性評価対象は539名(レボフロキサシン群405名、対照薬群134名)、安全性評価対象は712名(レボフロキサシン群533名、対照薬群179名)であった。主要評価項目である治癒率は、レボフロキサシン群で94.3%(382/405)、対照群で94.0%(126/134)であり、両群で同程度であった。年齢層別の治癒率は、6ヵ月以上5歳未満では、レボフロキサシン群で92.2%(189/205)、対照薬群で90.8%(59/65)、5歳以上16歳未満では、レボフロキサシン群で96.5%(193/200)、対照薬群で97.1%(67/69)であり、いずれの年齢層でも両群で同程度であった。有害事象の発現率は、レボフロキサシ

ン群で 52%(275/533)、対照薬群で 53%(94/179)であり、両群で同程度であった。主な有害事象（発現率 5%以上）は、下痢、嘔吐、腹痛、上気道炎、鼻炎、気管支攣縮、発熱であった。関節痛はレボフロキサシン群で 2% (9/533)、対照薬群で 1% (1/179) に発現した。死亡はレボフロキサシン群に 2 名認められた。1 名は気管支鏡検査中の死亡であり、他の 1 名は重度の気管支攣縮による死亡であった。重篤な有害事象の発現率は、レボフロキサシン群で 6% (33/533)、対照薬群で 4% (8/179) であった。

2) 長期サーベイランス試験の概要^{要望-3)}

小児でのレボフロキサシンの治療後の長期安全性を検討する目的で、多施設共同、非盲検、観察研究、1 年間サーベイランス試験を実施した。対象は以下のレボフロキサシンの臨床試験のいずれかに参加した小児とした。

- 2002 年 8 月～2004 年 6 月に米国、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コスタリカ、メキシコ、及びパナマで、6 ヶ月～16 歳の市中肺炎患者を対象として実施した多施設共同、非盲検、無作為化、並行群間比較試験
- 2002 年 10 月～2005 年 5 月に米国、アルゼンチン、ブラジル、チリ、コスタリカ、及びパナマで、6 ヶ月～5 歳未満の急性中耳炎患者を対象として実施した多施設共同、評価者盲検、無作為化、並行群間比較試験
- 2002 年 11 月～2003 年 7 月に米国、アルゼンチン、コスタリカ、及びイスラエルで、6 か月～5 歳未満の急性中耳炎患者を対象として実施した多施設共同、非盲検、非無作為化、非対照試験

これらの臨床試験で、レボフロキサシンは、5 歳未満には 10 mg/kg、1 日 2 回(最大 500 mg/日)、経口又は静脈内投与され、5 歳以上には 10 mg/kg、1 日 1 回 (最大 500 mg/日)、経口又は静脈内投与された。対照薬群は、市中肺炎では、5 歳未満でアモキシシリン/クラバン酸又はセフトリアキソン、5 歳以上でセフトリアキソンとクラリスロマイシン併用、セフトリアキソンとエリスロマイシン併用、又はクラリスロマイシンであった。急性中耳炎では、オーグメンチン (アモキシシリン/クラバン酸) が対照薬群であった。安全性は、各臨床試験の治療完了後 1 年までの筋骨格系障害 (関節痛、関節炎、歩行異常、腱障害) の発現率を評価した。

臨床試験に登録された 2523 名中 2233 名 (レボフロキサシン群 1340 名、対照薬群 893 名) がサーベイランス試験に組み入れられた。筋骨格系障害の発現率は、治療後 60 日以内でレボフロキサシン群 2.1% (28/1340)、対照薬群 0.9% (8/893)、治療後 1 年以内でレボフロキサシン群 3.4% (46/1340)、対照薬群 1.8% (16/893) であり、対照薬群に比べてレボフロキサシン群で有意に高かった (Fisher の正確検定 : $p=0.04$ [治療後 60 日以内]、 $p=0.03$ [治療後 1 年以内])。

3) PK 試験の概要^{要望-5)}

レボフロキサシン経口剤及び注射剤の小児に対する用法・用量を検討するために、6 ヶ月～16 歳までの被験者を対象に実施された 3 つの臨床薬理試験のデータを併合して解析した (総被験者数 85 名)。解析に含めた 3 試験の概要は以下のとおりであった。なお、

投与量は最大で 500 mg とした。

試験 1: 6 ヶ月～12 歳までの 20 名の被験者を対象とし、7 mg/kg のレボフロキサシンを単回静注投与した。

試験 2: 8～16 歳の 24 名の被験者を対象とし、7 mg/kg のレボフロキサシンを単回静注投与した。

試験 3: 6 ヶ月～16 歳までの 41 名の被験者を対象とし、7 mg/kg のレボフロキサシンを液剤にて単回経口投与した。

併合した解析では、5 つの年齢層（6 ヶ月～2 歳未満、2～5 歳未満、5～10 歳未満、10～12 歳未満、12～16 歳）に分けてそれぞれの年齢層間で薬物動態パラメータを比較した。その結果、小児におけるレボフロキサシンの最高血漿中濃度（ C_{max} ）及び最高血漿中濃度到達時間（ t_{max} ）は年齢によらず成人と同程度であったが、年齢の増加とともに消失半減期は長くなり、クリアランスは低下する傾向であった。また、5 歳未満の小児では、成人に比べて約 2 倍のクリアランスを示し（2～5 歳未満静注: 0.32 ± 0.08 L/h/kg、2～5 歳未満経口: 0.28 ± 0.05 L/h/kg、成人静注: 0.15 ± 0.02 L/h/kg、成人経口: 0.14 ± 0.03 L/h/kg）、血漿中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）は、成人の約 1/2 であった（2～5 歳未満静注: 22.7 ± 4.7 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、2～5 歳未満経口: 25.9 ± 4.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、成人静注: 48.3 ± 5.40 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、成人経口: 49.3 ± 12.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）。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。3 試験のデータを用いて PK/PD モデルにより投与量のシミュレーションをしたところ、成人で 500 mg のレボフロキサシンを単回投与した場合と同様の有効性及び安全性を達成するためには、5 歳以上の小児で 1 日当たり 10 mg/kg、6 ヶ月～5 歳未満の小児では 12 時間ごとに 10 mg/kg の投与が必要であると考えられた。

<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

要望書に記載されたとおり、以下に示す総説等に、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.^{要望-6)}
- 2) The Use of Systemic Fluoroquinolones.^{要望-7)}
- 3) Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children.^{要望-8)}
- 4) Community-Acquired Pneumonia in Children.^{要望-9)}

また、レボフロキサシンの小児治療に関する総説及びメタ・アナリシスについて、文献データベース PubMed、医中誌 web を用いて調査した。29 報が該当し、そのうち肺炎治療に関するものは 1 報であった。この 1 報は、要望書には記載されていない、小児市中肺炎に対する抗菌療法に関する Cochrane レビュー（Kabra ら^{企業-1)}）であった。

1. PubMed

【検索語】

levofloxacin AND child

【Limits】

review AND metaanalysis

検索日：2011年12月7日

2. 医中誌 web

【検索語】

levofloxacin AND child

検索日：2011年12月7日

1) 小児市中肺炎に対する抗菌療法に関する Cochrane レビュー (Kabra ら) 企業-1)

本レビューには、重度又は極めて重度の肺炎患者に対する二次選択薬として、レボフロキサシンが、セフトリアキソン、アモキシシリン/クラブラン酸、及びセフロキシムとともに記載されている。しかし、1 試験 (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 [3. (1) 1)に記載]) のみの評価であること、当該試験の治験薬割付方法及び割付内容の隠蔽化方法が明確にされていないことが付記されている。

(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>

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。企業も記載がないことを確認した。

- 1) Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. 要望-10)
- 2) Red Book Atlas of Pediatric Infectious Diseases. 要望-11)
- 3) Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. (日本語版). 要望-12)
- 4) Cecil Medicine 23rd ed. 要望-13)
- 5) Mandell, Douglas, and Bennett's Principle's and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. 要望-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。企業も記載がないことを確認した。

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

のとおり、ペニシリン耐性肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ及びクラミジア（トラコーマ・クラミジア、肺炎クラミジア）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) のガイドラインには、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（又は、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・治療法及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。企業も学会の調査に相違がないことを確認した。また、4) のガイドラインにレボフロキサシン点滴静注の記載がないことを確認した。

- 1) The Management of Community-Acquired Pneumonia in infants and children Older Than 3 Months of Age: Guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. ^{要望-1)}
- 2) The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2011 41st ed. ^{要望-18)}
- 3) Community Acquired 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. ^{要望-19)}
- 4) Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 Thorax: British Thoracic Society Community Acquired Pneumonia in Children Guideline Group ^{企業-2)}

<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。企業も記載がないことを確認した。

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011 ^{要望-2)}
- 2) 今日の治療指針 2011 年版 ^{要望-20)}
- 3) 今日の診療指針 第6版 ^{要望-21)}
- 4) 抗菌薬使用のガイドライン ^{要望-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。医中誌で文献を検索したが、臨床使用実態は確認できなかった。

1. 医中誌 Web

【検索語】

levofloxacin AND child

検索日：2011年12月7日

なお、非臨床試験における幼若動物の軟骨組織への毒性所見から、ヒト小児でも関節毒性が懸念され、第一三共の製造販売後副作用データベースに蓄積された情報においても小児への経口剤投与例で多発性関節炎の副作用が1例報告されている。

(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>

米国小児市中肺炎ガイドライン^{要望-1)}への記載及び肺炎の原因菌(耐性菌を含む)に対する良好な抗菌活性を勘案すると、要望効能・効果の適応症の記載として妥当であると考えられる。しかし、本邦では小児肺炎に対する既存治療薬(β-ラクタム系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬)による対応が原因微生物不明時の小児初期抗菌薬療法、原因菌判明時の抗菌薬療法及び抗菌薬無効時について小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011^{要望-2)}に詳細に示されており、既存薬で小児肺炎は十分治療可能であり、本剤開発の必要性は高くないと考える。

<要望用法・用量について>

当該要望用法・用量(6ヵ月以上5歳未満の小児で10 mg/kg 1日2回、5歳以上16歳未満の小児で10 mg/kg 1日1回である[最大量500 mgまで])は、本剤の唯一のエビデンスとなる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^{要望-4)}に基づいている。しかし、レボフロキサシン単回点滴静注時の薬物動態パラメータを成人の日本人と白人で比較した場合、AUCは同程度であるが日本人の C_{max} が高い傾向にある^{企業-3)}。したがって、小児においても、白人と比較し日本人の C_{max} が高くなる可能性があり、日本人小児に対するレボフロキサシンの薬物動態試験を実施し、白人の小児及び成人の日本人と比較検討した上で、小児の用法・用量を設定する必要があると考える。

このような状況から、現時点で、要望された用法・用量の妥当性については判断できない。

<臨床的位置づけについて>

米国小児市中肺炎ガイドライン^{要望-1)}において、本剤は、ペニシリン耐性肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ及びクラミジア(トラコーマ・クラミジア、肺炎クラミジア)を原因菌とする小児肺炎に対して第二選択薬として記載されている。一方、本邦の小児呼吸器感染症診療ガイドライン2011^{要望-2)}には、小児肺炎に対する既存治療薬(β-ラクタム系薬、マクロライド系薬、テトラサイクリン系薬)による対応が原因微生物不明時の小児初期抗菌薬療法、原因菌判明時の抗菌薬療法及び抗菌薬無効時について詳細に示されているが、実地医療での既存療法における不満足度が大きいとするエビデンスはない。したがって、本剤の潜在的な関節毒性のリスクが完全に払拭されず、小児に対する安全性がまだ確立していない状況では、臨床上リスク・ベネフィットを踏まえた上で本剤の投与対象となる患者集団は不明確であり、医療上の有用性があると判断できない。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

現時点で、試験の実施を予定していない。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

<企業見解書で引用した要望書に記載された文献>

- 要望-1) Bradley JS, Byington CL, Shah SS, et al. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;53(7):e25-76.
- 要望-2) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2011. 協和企画; 2011. p.29-49.
- 要望-3) Noel GJ, Bradley JS, Kauffman RE, et al. Comparative safety profile of levofloxacin in 2523 children with a focus on four specific musculoskeletal disorders. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(10):879-91.
- 要望-4) Bradley JS, Arguedas A, Blumer JL, et al. Comparative study of levofloxacin in the treatment of children with community-acquired pneumonia. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(10):868-78.
- 要望-5) Chien S, Wells TG, Blumer JL, et al. Levofloxacin pharmacokinetics in children. *J Clin Pharmacol*. 2005;45(2):153-60.
- 要望-6) Nascimento-Carvalho CM. Pharmacotherapy of childhood pneumonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(2):225-31.
- 要望-7) Committee on Infectious Diseases. The use of systemic fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2006;118(3):1287-92.
- 要望-8) Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children. *Am Fam Physician*, 2004; 70(5):899-908.
- 要望-9) McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med*. 2002;346(6):429-37.
- 要望-10) Schleis MR. Principles of antibacterial therapy. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Saunders Elsevier; 2007. p.1110-22.
- 要望-11) Pneumococcal infections. Baker CJ, editor. *Red book atlas of pediatric infectious diseases*. American academy of pediatrics; 2007. p.198-201.
- 要望-12) 伊藤穰. 肺炎. 福井次矢, 黒川清 編. *ハリソン内科学 第3版(原著第17版)*. メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2008. p.1680-90.
- 要望-13) Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23rd ed. Saunders Elsevier; 2007.

p.674-85, 2172-6.

- 要望-14) Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principle's and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p.487-510, 891-915, 2623-42, 2481-9.
- 要望-15) 肺炎. 五十嵐隆 編著. 小児科学 改訂第 10 版. 文光堂; 2011. p.651-7.
- 要望-16) 近藤信哉. 肺炎. 大関武彦, 近藤直実 編. 小児科学 第 3 版. 医学書院; 2008. p.1009-12.
- 要望-17) 岡部信彦. 小児感染症学 改訂第 2 版. 診療と治療社; 2011. p.55-7.
- 要望-18) 戸塚恭一, 橋本正良, 監修. 日本語版: サンフォード 感染症治療ガイド 2011 (第 41 版). ライフ・サイエンス出版; 2011. p.64-5.
- 要望-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. 2005.
- 要望-20) 濱崎雄平. 小児の肺炎. 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 編. 今日の治療指針 2011 年版. 医学書院; 2011. p.1168-9.
- 要望-21) 尾内一信. 小児の肺炎. 金澤一郎, 永井良三 編. 今日の診療指針 第 6 版. 医学書院; 2010. p.1826-9.
- 要望-22) 小児感染症. 日本化学療法学会・日本感染症学会, 監修. 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画; 2005. p.141-5.

<企業見解書で引用した企業が追加した文献>

- 企業-1) Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(3):CD004874.
- 企業-2) Harris M, Clark J, Coote N, et al. British thoracic society community acquired pneumonia in children guideline group. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. Thorax. 2011;66 (suppl 2):ii1-ii23.
- 企業-3) 柴孝也, 深瀬広幸. 健康成人男性を対象とした levofloxacin 注射剤の第 I 相臨床試験. 日化療会誌. 2011;59 S-1:1-9.

<企業見解書で引用しなかった要望書に記載された文献>

- 要望-23) 表 9-1 総患者数、性・年齢階級×疾病小分類別. 平成 20 年患者調査 上巻 [Internet]. 東京: 厚生労働省. 2008 [cited 2008]. Available from: <http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001060228>.