

衛研発第 2211 号

平成 14 年 2 月 15 日

厚生労働省医薬局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] クラビット錠、同細粒

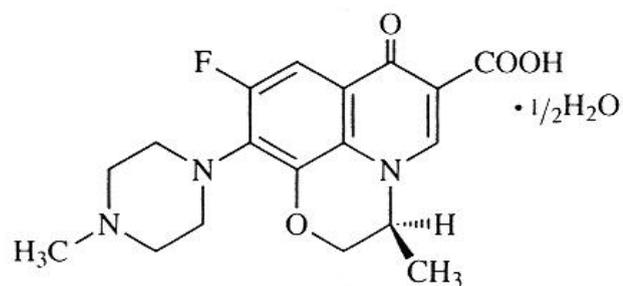
[一般名] レボフロキサシン

[申請者] 第一製薬株式会社

[申請年月日] 平成 13 年 10 月 31 日 (製造承認事項一部変更承認申請)

[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品

[化学構造式]



分子式 :  $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2 H_2O$

分子量 : 370.38

[化学名] (-)-(*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido  
[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

[特記事項] テロ対策に伴う迅速審査品目

[審査担当部] 審査第一部

## 審査結果

平成 14 年 2 月 15 日作成

- [ 販 売 名 ] クラビット錠、同細粒  
[ 一 般 名 ] レボフロキサシン  
[ 申 請 者 ] 第一製薬株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 13 年 10 月 31 日（製造承認事項一部変更承認申請）  
[ 審査結果 ] (1) 抗菌力及び体内動態の検討からは炭疽、ペスト、ブルセラ、野兔病、Q 熱に対する有効性は期待できる。  
(2) 安全性について、すでに承認されている用量の範囲内であることから、大きな問題はないと考える。  
(3) 炭疽、ペスト、ブルセラ、野兔病、Q 熱は国内においては発症症例が著しく少ない疾患であり、国内において有効性・安全性を確認するための臨床試験を実施する事は不可能であると考えられる。
- 以上、医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目は下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

- [ 効能・効果 ] (下線部：今回追加)
- ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、プランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、ペスト菌、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、Q 熱リケッチア、クラミジア・トラコマティスのうち本剤感性菌による下記感染症
- ・ 集簇性ざ瘡、毛囊炎（膿疱性ざ瘡を含む）、せつ、せつ腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、化膿性爪囲炎（ひょう疽を含む）、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤
  - ・ 乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの（表在性）二次感染
  - ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
  - ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎
  - ・ 胆のう炎、胆管炎
  - ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎、コレラ、腸チフス、パラチフス
  - ・ 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮頸管炎、バルトリン腺炎
  - ・ 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、結膜炎、瞼板腺炎
  - ・ 外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
  - ・ 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
  - ・ 炭疽、ペスト、野兔病

[ 用法・用量 ]

・ ブルセラ症、Q 熱

( 下線部：今回追加 )

通常、成人に対して、レボフロキサシンとして 1 回 100mg を 1 日 2~3 回経口投与する。なお、感染症の種類および症状により適宜増減するが、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシンとして 1 回 200mg を 1 日 3 回経口投与する。

腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして 1 回 100mg を 1 日 4 回、14 日間経口投与する。

炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q 熱については、レボフロキサシンとして 1 回 200mg を 1 日 2~3 回経口投与する。

## 審査報告(1)

平成 14 年 2 月 15 日

### 1. 申請品目

- [ 販 売 名 ] クラビット錠、同細粒  
[ 一 般 名 ] レボフロキサシン  
[ 申 請 者 ] 第一製薬株式会社  
[ 申請年月日 ] 平成 13 年 10 月 31 日 ( 製造承認事項一部変更承認申請 )  
[ 申請時効能・効果 ] ( 下線部：今回追加 )

ブドウ球菌属、肺炎球菌、化膿レンサ球菌、溶血レンサ球菌、腸球菌属、ペプトストレプトコッカス属、淋菌、プランハメラ・カタラーリス、プロピオニバクテリウム・アクネス、炭疽菌、大腸菌、シトロバクター属、サルモネラ属、シゲラ属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、ペスト菌、コレラ菌、緑膿菌、インフルエンザ菌、アシネトバクター属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、Q 熱リケッチア、クラミジア・トラコマティスのうち本剤感性菌による下記感染症

- ・ 集簇性ざ瘡、毛囊炎 ( 膿疱性ざ瘡を含む )、せつ、せつ腫症、よう、伝染性膿痂疹、丹毒、蜂巣炎、リンパ管 ( 節 ) 炎、化膿性爪囲炎 ( ひょう疽を含む )、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤
- ・ 乳腺炎、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの ( 表在性 ) 二次感染
- ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎 ( 扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍 )、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症 ( 感染時 )、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎
- ・ 腎盂腎炎、膀胱炎、前立腺炎、副睾丸炎、淋菌性尿道炎、非淋菌性尿道炎
- ・ 胆のう炎、胆管炎
- ・ 細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎、コレラ、腸チフス、パラチフス
- ・ 子宮付属器炎、子宮内感染、子宮頸管炎、バルトリン腺炎
- ・ 眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、結膜炎、瞼板腺炎
- ・ 外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎
- ・ 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
- ・ 炭疽、ペスト、野兔病
- ・ ブルセラ症、Q 熱

- [ 申請時用法・用量 ] 通常、成人に対して、レボフロキサシンとして 1 回 100mg を 1 日 2~3 回経口投与する。なお、感染症の種類および症状により適宜増減するが、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシンとして 1 回 200mg を 1 日 3 回経口投与する。  
腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして 1 回 100mg

を1日4回、14日間経口投与する。

炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q熱については、レボフロキサシンとして1回200mgを1日2~3回経口投与する。

[ 特記事項 ] テロ対策に伴う迅速審査品目

## 2. 審査センターにおける審査の概要

### イ. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

レボフロキサシン (LVFX) は、第一製薬 (株) により開発されたニューキノロン系合成抗菌薬であり、ラセミ体であるオフロキサシンの活性本体である一方の光学活性 S(-) 体である。国内では、1993年10月に承認されている。

今回の申請は、平成13年9月に米国で起こった同時多発テロリズムに関連し、「『米国の同時多発テロ』を契機とする国内におけるテロ事件発生に関する対応について (平成13年10月4日科発第438号等)」及び、厚生労働省医薬局審査管理課からの炭疽、コレラ等に対するLVFXの追加効能取得の可能性についての照会を受け、申請者が検討を行った結果、炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及びQ熱に対し、有効性が期待できるとして申請されたものである。

本申請に際し、臨床試験などは実施されておらず、既存の文献報告等が申請資料として提出されている。

本薬は2001年10月現在、53カ国で販売されているが、炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及びQ熱に対して適応を取得している国はない。

### ホ. 薬理作用に関する資料

#### 1) 炭疽菌について

本薬の炭疽菌 *Bacillus anthracis* に対する薬理作用に関する資料としては、2報の文献が提出されている。

西野らは、本薬の *in vitro* における抗菌力について ofloxacin (OFLX)、ciprofloxacin (CPFX) と比較した結果について報告をしている (Chemotherapy 40:36-50, 1992)。この検討の中で *B.anthraxis* についても測定を行っており、日本化学療法学会寒天平板希釈法により測定した接種菌量  $10^6$  CFU/mL の際の MIC は、本薬 0.05 µg/mL、OFLX 0.10 µg/mL、CPFX 0.05 µg/mL であることが報告されている。

また、Doganay らは、1981~1988年にトルコにて分離された臨床分離 *B.anthraxis* 22株に対する OFLX 他30種類の抗菌薬の抗菌力の比較結果について報告している (Scand J Infect Dis 23:333-335, 1991)。ニューキノロン系抗菌薬では、OFLX と CPFX について検討されており、OFLX については MIC range 0.03~0.06、MIC<sub>50</sub> 0.06、MIC<sub>90</sub> 0.06、CPFX については MIC range 0.03~0.06、MIC<sub>50</sub> 0.03、MIC<sub>90</sub> 0.06 という結果が示されている。

#### 2) ペスト菌について

本薬のペスト菌 *Yersinia pestis* に対する薬理作用に関する資料としては、*in vitro* 抗菌力について2報、*in vivo* 抗菌力について2報の文献が提出されている。

*In vitro* 抗菌力について、Freaan らは、1982~1991年にアフリカ・北ナミビアにて分離された臨床分離 *Y.pestis* 100株に対する本薬及び OFLX の MIC 測定結果を報告しており、MIC<sub>90</sub> はいずれも <0.03 µg/mL であった (Antimicrob Agents Chemother 40:2646-2647, 1996)。また、Goto らは、国

立感染症研究所保存の *Y.pestis* 22 株に対する OFLX 及び CPFY の MIC 測定結果を報告しており、MIC<sub>90</sub> はいずれも 0.125µg/mL であった (J Infect Chemother 1:133-134, 1995)。

*In vivo* 抗菌力について、Goto らは、国立感染症研究所保存の *Y.pestis* No.22 株を用いたマウス全身感染モデルに本薬、OFLX 及び CPFY を感染 1 時間後及び 24 時間後に経口投与することにより治療効果を検討しており、その結果、本薬では 0.08mg/mouse 2 回投与により 6 例全例が生存した (J Infect Chemother 4:16-19, 1998)。

また、Byrne らは、1992 年に肺ペスト患者より分離された *Y.pestis* CO92 株を用いたマウス実験的肺ペストモデルにおける OFLX または CPFY 1日 4 回 5 日間反復腹腔内投与の治療効果を検討しており、感染 24 時間後から治療を開始した場合には生存率 100% (20/20 例)、感染 42 時間後から治療を開始した場合には 60% (12/20 例) であり、CPFY の結果 (100% (35/35 例)、62% (28/45 例)) と同程度であった (Antimicrob Agents Chemother 42:675-681, 1998)。

### 3) 野兎病菌

本薬の野兎病菌 *Francisella tularensis* に対する薬理作用に関する資料として、1 報の文献が提出されている。

Ikäheimo らは、臨床分離 *F.tularensis* 38 株 (ヒト由来 20 株及び動物由来 18 株) に対する本薬及び CPFY の MIC 測定結果を報告しており、MIC<sub>90</sub> はいずれも 0.016µg/mL であった (J Antimicrob Chemother 46:287-290, 2000)。

### 4) ブルセラ菌

本薬のブルセラ菌 *Brucella* spp. に対する薬理作用に関する資料として、1 報の文献が提出されている。

Trujillano-Martín らは、1997 年にスペインにて分離された臨床分離 *B.melitensis* 160 株に対する本薬、OFLX 及び CPFY の MIC 測定結果を報告しており、本薬の MIC<sub>90</sub> は 0.5µg/mL であった (Antimicrob Agents Chemother 43:194-195, 1999)。

### 5) Q 熱リケッチア

本薬の Q 熱リケッチア *Coxiella burnetii* に対する薬理作用に関する資料として、1 報の文献が提出されている。

Maurin らは、臨床分離 *C.burnetii* 3 株に対する本薬及び OFLX の抗菌活性の測定結果を報告しており、本薬の増殖阻害濃度は 0.5、1 及び 2µg/mL であった (J Antimicrob Chemother 39:725-730, 1997)。

## へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

吸収・分布・代謝・排泄に関する資料は提出されていない。

本薬の初回申請時に提出された資料より、申請用量における本剤の反復投与時の薬物動態パラメータは、200mg × 2/日投与時は C<sub>max</sub> : 2.72µg/mL、C<sub>min</sub> : 0.73µg/mL、1 日あたりの AUC : 38.0µg·h/mL、200mg × 3/日投与時は C<sub>max</sub> : 3.39µg/mL、C<sub>min</sub> : 1.46µg/mL、1 日あたりの AUC : 57.1µg·h/mL であった。

体内分布については、本薬 100mg または 200mg を単回投与した際、各組織における対血清濃度比は、皮膚 (投与後 0.8~4 時間で平均 1.1)、唾液 (約 0.7)、口蓋扁桃 (約 2)、喀痰 (0.8~1.1)

等であり、良好な組織移行性が示された。

## ト．臨床試験の試験成績に関する資料

### 1) 提出された資料について

臨床成績に関する資料として、本薬または OFLX の臨床使用経験に関する論文として野兔病について 1 報、ブルセラ症について 4 報、Q 熱について 6 報が申請資料に添付されている。ペストに対して本薬が投与された報告は、平成 14 年 2 月 14 日現在、報告されていない。

#### (1) 炭疽について

2001 年 9 月以降に発生した米国における一連のテロリズムによる炭疽の発症例は、これまでに肺炭疽 11 例、皮膚炭疽 11 例（確定診断：7 例、疑診症例：4 例）が報告されており（MMWR 50(48):1077-1079, 2001）、このうち肺炭疽については、10 例の詳細が報告され、うち 6 例に対して本薬が投与されている（Jernigan JA *et al.*, *Emerging Infect Dis* 7(6):933-944, 2001、うち 2 例については JAMA 286(20):2549-2553, 2001、1 例については N Engl J Med 345(22):1607-1610, 2001 においても報告されている）。1 例については抗菌薬としては本剤のみが投与されたものの死亡した。また、他の 5 例については他の抗菌薬との併用または他の抗菌薬への切り替えが行われたものの、5 例中 3 例は死亡した。

なお、報告されている 10 例では炭疽菌曝露後に抗菌薬の予防投与を受けていたかどうかは明記されていない。

#### (2) 野兔病について

発病後 3 日目から入院した 50 歳男性に対し、入院 72 時間後から本薬 500mg/日を静注投与し、入院 5 日目に同量の経口投与に切り替え、計 14 日間の経口投与、さらに 21 日間の継続投与を行った結果、再発は認められなかった。

また、33 歳男性に対し本薬 500mg/日を静注投与し、その後 10 日間の本薬 500mg/日の経口投与を行ったところ、再発は認められなかった。（*Clin Infect Dis* 29:922-924, 1999）

#### (3) ブルセラ症について

ブルセラ症に対する OR 群：OFLX（400mg/日）＋リファンピシン（600mg/日）と DR 群：ドキシサイクリン（200mg/日）＋リファンピシン（600mg/日）の有用性について、無作為化臨床試験が実施されている。OR 群 30 例及び DR 群 31 例に 6 週間投与され、うち OR 群 26 例及び DR 群 23 例が *B.melitensis* 陽性例であった。解熱までの時間は OR 群 6.3 日（範囲 2～18 日）、DR 群 5.1 日（2～10 日）であり、治療失敗例は OR 群に 1 例、再発は両群に 1 例ずつであったことから、両群は同様の効果を示したとされている（*Antimicrob Agents Chemother* 37:1831-1834, 1993）。

臨床使用経験に関する報告としては、80 歳女性に対し OFLX（投与量不明）を 6 週間投与した結果、症状は改善したものの投与開始 8 カ月後に再発がみられた（*Neuroradiology* 31:282-283, 1989）。

ブルセラ症と診断された患者 5 例に対し、OFLX 200mg × 2/日を 21 日間投与した結果、投与後 3～5 日間は全例とも解熱及び症状の改善傾向が認められたが、その後 3 例の患者に発熱及び関節炎の再発が認められた（*J Infect* 22:302-303, 1989）。

また、ブルセラ症と診断された患者 2 例に対し、OFLX 200mg × 2/日を 8 日間投与した結果、2 例とも臨床症状（発熱、頭痛、関節痛）は軽快せず、投与後も *Brucella* が検出された（*Rev Infect Dis*

13:523-524, 1991 )

#### (4) Q 熱について

30 歳男性で、本薬 5 日間、スルタミシリン 3 日間、クラリスロマイシン 2 日間の服用にもかかわらず発熱、頭痛、疲労感が 39 日間持続した患者では、phase II *C.burnetii* に対する血清抗体が陽性であったものの、ミノサイクリン、その後クロラムフェニコール 2,000mg/日及び本薬 300mg/日が 14 日間投与され、再発はみられなかった (感染症学雑誌 73:1236-1240, 1999 )

36 歳女性の Q 熱抗体陽性患者では、ドキシサイクリン ( 200mg/日 ) 及びヒドロキシクロロキン ( 600mg/日 ) の 3 カ月投与後、OFLX ( 100mg/週 2 回 ) が 30 カ月投与され、症状の再発はみられなかった。また、67 歳男性の慢性 Q 熱患者に対してドキシサイクリン 200mg/日及び OFLX 50mg/週が 33 カ月投与され、抗体価が低下した ( Nephron 67:231-233, 1994 )

42 歳女性の *C.burnetii* 抗体陽性患者に対し、OFLX 200mg × 2/日が 1 カ月投与され、2 週間で症状の改善がみられ、6 カ月後には抗体価が減少した ( Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13:658-659, 1994 )

67 歳男性の慢性 Q 熱患者に対し、ドキシサイクリン 200mg/日及び OFLX 600mg/日が 3 週間投与された後、偽動脈瘤のバイパス手術が実施されたところ、病変部位から *C.burnetii* が検出された。その後 6 週間同様の抗菌薬投与が実施され、その後 3 年間、健康状態が維持されている ( J Vasc Surg 19:165-168, 1994 )

1987 年 1 月から 1997 年 12 月の間に、Q 熱による心内膜炎患者 35 例のうち 14 例に対しドキシサイクリン ( 100mg × 2/日 ) 及び OFLX ( 200mg × 3/日 ) の投与が行われ、死亡が 1 例、再発が 7 例、治癒が 5 例、治療継続中 ( 1998 年論文提出時 ) が 1 例であった ( Arch Intern Med 159:167-173, 1999 )

その他に、1985 年 1 月から 1989 年 12 月の間に、Q 熱による心内膜炎患者 32 例のうち 9 例に対しドキシサイクリン ( 200mg/日 ) 及び OFLX ( 400mg/日 ) 7 例に対しドキシサイクリン ( 200mg/日 ) 及びペフロキサシン ( 400mg/日 ) が投与され、これらのニューキノロン系抗菌薬併用群では 16 例中 1 例が死亡したものの、ドキシサイクリン単独群に比べ死亡率が低かった ( Antimicrob Agents Chemother 35:533-537, 1991 )

## 2 ) 安全性について

長期間投与 ( 60 日間投与 ) の安全性について、申請者に考察を求めた。

毒性試験の結果からは、ラット及びサルで 4 週間及び 26 週間投与試験が実施されており、4 週間投与に比べ 26 週間投与で毒性の増強は認められていない。

市販後調査においては、使用成績調査における投与期間別の副作用発現率は、14 日間以内が 1.1% ( 181/16,097 例 ) 15 ~ 28 日間が 0.7% ( 14/2,021 例 ) 29 ~ 42 日間が 0.2% ( 1/421 例 ) 43 日間以上が 0.0% ( 0/144 ) であった。また、今回の申請用量である 400 ~ 600mg/日では 28 日間以内が 0.7% ( 4/565 例 ) 29 日間以上が 0.0% ( 0/22 例 ) であった。

市販後の自発報告では、投与症例の総数が不明であるものの、30 日以上長期投与の症例では、30 日未満の症例と比較して、副作用構成比において神経系障害、血液及びリンパ系障害の占める割合が高かった。

以上の結果から、申請用量では、60 日間投与により副作用発現が高まる可能性は低いものの、副作用発現に対する観察は必要であると考えられている。

これについて審査センターは、長期間投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うよう注意喚起する旨を添付文書に記載するよう申請者を指導した。

また、本薬はこれまで妊婦、小児は投与禁忌とされてきたが、炭疽、ペスト等においてはその疾患の重篤性から本薬の投与も考慮される場合があると考えられることから、本薬の妊婦、小児に対する安全性について申請者の考察を求めた。

これに対し申請者より、妊婦については使用成績調査において5例及び特別調査として7例の計12例の症例が収集されたものの、本薬の使用経験が少ないことから妊婦に対する安全性は未だ確立していないと判断する、と回答された。また、小児については、毒性試験において幼若イヌに10mg/kg/day以上を投与した際に関節毒性が認められていること、使用成績調査及び自発報告では大きな問題点は認められていないものの、症例数が限られていることから胎児及び小児に対する安全性は未だ確立していないと判断する、と回答された。

以上の回答から審査センターは、本薬の小児、妊産婦への投与を否定するような情報は得られていないが、小児・妊産婦における有効性に関する情報はないこと、炭疽等の重篤な疾患においては投与期間が長期に及ぶこと、などの理由から、リスクとベネフィットを考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると主治医が判断する場合のみ投与することを条件に本薬を投与しても差し支えないと判断した。

### 3. 審査センターとしての総合評価

今回申請された炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及びQ熱は本邦においては発症症例が著しく少ない疾患であり、国内において有効性・安全性を確認するための臨床試験を実施する事は不可能であると考えられる。また、これらの疾患は重篤であり、発症後早い時期の治療が重要であると判断される。

また、炭疽に対する抗菌薬の使用についてはCDCからガイドラインが出されており(MMWR 50(41):889-892, 2001)、炭疽菌の吸入曝露による肺炭疽の発症抑制については、シプロフロキサシンまたはドキシサイクリンが第一選択薬として推奨されている。しかし、1999年に出されたガイドライン(MMWR 48(4):69-74, 1999)ではシプロフロキサシンと同様にレボフロキサシン(500mg×1/日)またはオフロキサシン(400mg×2/日)の使用も推奨されていること、*in vitro*の成績から他のニューキノロン系抗菌薬もシプロフロキサシンと同様に有効性が期待されたとの報告があること(JAMA 281(18):1735-1745, 1999)から、本薬についても炭疽に対する有効性は期待できるものと想定される。

以下の理由により本薬の効能として炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及びQ熱を追加承認して差し支えないと判断した。即ち、炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及びQ熱に関して本薬の抗菌力、体内動態から有効性は期待できる。また、既にこれらの効能・効果を有する薬剤はいくつか存在するが、テロ発生時にはそれらを手に入れない事態の発生も想定されることから、有効性・安全性が期待できる本薬を承認することは意義があると考えられる。