## 審查報告書

平成 27 年 7 月 15 日 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ①クラビット錠 250mg、②同錠 500mg、③同細粒 10%

④レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、⑤同錠 500mg「DSEP」、⑥同細粒 10%「DSEP」

[一般名] レボフロキサシン水和物

[申請者名] ①②③第一三共株式会社、④⑤⑥第一三共エスファ株式会社

[申請年月日] 平成26年9月30日

[剤形・含量] ①②④⑤1 錠中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 250mg 又は 500mg 含有する錠剤

③⑥1g 中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 100mg 含有する細粒剤

[申請区分] 医療用医薬品(4)新効能医薬品及び(6)新用量医薬品

[特記事項] なし

[審查担当部] 新薬審查第四部

## 審査結果

平成 27 年 7 月 15 日

[販 売 名] ①クラビット錠 250mg、②同錠 500mg、③同細粒 10%

④レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、⑤同錠 500mg「DSEP」、⑥同細粒 10%「DSEP」

「一般名] レボフロキサシン水和物

[申請者名] ①②③第一三共株式会社、④⑤⑥第一三共エスファ株式会社

「申請年月日」 平成 26 年 9 月 30 日

「審査結果]

提出された資料から、本品目の肺結核及びその他の結核症に対する有効性は期待でき、安全性は既知の 安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・ 用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能・効果] <適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、<u>結核菌、</u>大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

# <適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、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、ブルセラ症、ペスト、野兎病、肺結核及びその他の結核症、Q熱

(下線部追加)

[用法・用量] 通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。

肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。

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 500mg を1日1回 14日間経口投与する。

(下線部追加)

## 審査報告(1)

平成27年6月5日

### I. 申請品目

[販売名] ①クラビット錠 250mg、②同錠 500mg、③同細粒 10%

④レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、⑤同錠 500mg「DSEP」、⑥同細粒

10% 「DSEP ∣

[一般名] レボフロキサシン水和物

[申請者名] ①②③第一三共株式会社、④⑤⑥第一三共エスファ株式会社

「申請年月日 平成26年9月30日

[剤形・含量] ①②④⑤1 錠中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 250mg

又は 500mg 含有する錠剤

③⑥1g 中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 100mg 含有

する細粒剤

「申請時効能・効果」 <適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、<u>結核菌、</u>大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、尿道炎、子宮頸管炎、胆囊炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、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、ブルセラ症、ペスト、野兎病、肺結核及びその他の結核症(多剤耐性結核症又は副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合)、O熱

(下線部追加)

[申請時用法・用量] 通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。

<u>肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用する</u> <u>こと。</u>

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 500mg を1日1回14日間経口投与する。

(下線部追加)

## Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査 の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能及び新用量に関するものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績は提出されていない。

# 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

レボフロキサシン水和物(以下、「LVFX」)は、第一製薬株式会社(現 第一三共株式会社)において創製されたフルオロキノロン系抗菌薬である。本邦では、LVFXを有効成分として含有するクラビット錠及びクラビット細粒が1993年に、クラビット錠250mg、クラビット錠500mg及びクラビット細粒10%が2009年に承認された<sup>1)</sup>。また、2014年に、レボフロキサシン錠250mg「DSEP」、レボフロキサシン錠500mg「DSEP」、及びレボフロキサシン細粒10%「DSEP」が承認された。

結核症の治療について、本邦の結核診療ガイドラインでは、初回治療患者に対しては、通常、リファンピシン、イソニアジド及びピラジナミドに加え、ストレプトマイシン又はエタンブトールの4剤を2カ月間併用し、その後リファンピシン及びイソニアジドを4カ月間併用投与(以下、「初回療法」)することとされている $^{2)}$ 。この初回療法は、国際的にも、初回治療患者に対する標準的治療と位置付けられており、薬剤感受性結核症患者での治癒率は90% とされている。しかしながら、世界的に薬剤耐性結核症患者の増加が報告されており、リファンピシン及びイソニアジドの両剤に耐性を示すM. tuberculosis(以下、「結核菌」)による「多剤耐性結核」や、これら2剤に加えてフルオロキノロン系抗菌薬及び初回療法に用いる薬剤以外の抗結核薬注射剤 [カナマイシン、アミカシン又はカプレオマイシン]の少なくとも一つに耐性を示す「超多剤耐性結核」も報告されている $^{4}$ 。多剤耐性結核症は、初回療法の主軸となるリファンピシン及びイソニアジドを使用できないことから、極めて治療困難であり、予後不良なため、死亡率も高い $^{5}$ )。このような多剤耐性結核症の場合には、使用可能な初回療法に用いる薬剤に加え、LVFX、カナマイシン、エチオナミド等を選択することとされている $^{6}$  。

以上の背景から、一般社団法人 日本結核病学会及び一般社団法人 日本呼吸器学会より、LVFX 経口剤の「難治性結核(薬剤耐性、とりわけ多剤耐性結核の治療。副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合の結核の治療)」の適応追加について開発の要望書が提出され、厚生労働省の第6回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえて、厚生労働省より第一三共株

<sup>1) 1993</sup>年に承認されたクラビット錠及びクラビット細粒は、1錠中又は細粒1g中にレボフロキサシン1/2水和物として100mgを含有する 錠剤及び細粒剤であり、その後、2009年に承認されたクラビット錠250mg、クラビット錠500mg及びクラビット細粒10%は、レボフロ キサシン1/2水和物として1錠中に256.2mg及び512.5mg並びに細粒1g中に102.5mg(それぞれレボフロキサシン無水物として250mg、 500mg及び100mg)を含有する。

<sup>2)</sup> 日本結核病学会 編 結核診療ガイドライン改訂第2版,2013

<sup>&</sup>lt;sup>3)</sup> World Health Organization (WHO), *Global Tuberculosis Report 2013*, 2013

<sup>4)</sup> 露口一成, 最新医学, 68: 2530-2535, 2013

<sup>5)</sup> 四元秀毅 他 編, 結核 Up to Date, 90-96, 2010

<sup>6)</sup> 日本結核病学会治療委員会 編, 結核, 89: 683-690, 2014

式会社に対し開発要請がなされた (平成 22 年 12 月 13 日付け医政研発 1213 第 1 号・薬食審査発 1213 第 1 号)。

その後、国内外の診療ガイドライン<sup>7,8)</sup> において、LVFX 経口剤は初回療法に用いる薬剤が使用できない場合の抗結核薬として位置付けられている状況等を踏まえ、第13回「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において結核症患者を対象とした臨床研究及び LVFX 経口剤の使用実態調査の結果を基に製造販売承認申請されることが了承され、今般、申請者は、結核症の効能追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、海外では、2014 年 9 月時点で、LVFX の経口剤及び注射剤は、米国及び欧州を含む 110 の国 又は地域で承認されており、結核症については、ロシアで LVFX 経口剤が「多剤耐性結核」を効能・効 果として承認されている。

## 2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

### 3. 非臨床に関する資料

# (i) 薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験として、結核菌の国内臨床分離株に対するレボフロキサシン水和物(以下、「LVFX」)の *in vitro* 抗菌活性が検討された。

## 効力を裏付ける試験

### in vitro 抗菌活性(4.2.1.1-1)

国内で2007~2010年に臨床分離された結核菌に対する *in vitro* 抗結核菌活性として、各被験薬の最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration。以下、「MIC」)が微量液体希釈法により検討された。結果は表1のとおりであった。

八郎片	4年 小牛	+4- *4-	AT EQ JE	MCME ( / I)	MIC ( / I)
分離年	種/株	株数	被験薬	MIC 範囲(μg/mL)	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)
2007~2010年	多剤耐性結核菌 a)		LVFX	0.25 - 16	8
			CPFX	0.25 - 32	16
			SM	1 ->128	>128
		31	EB	1 - 32	16
		31	KM	1 ->128	>128
			INH	2 ->32	>32
			RFP	4 ->32	>32
			RBT	0.03 ->8	>8
2008~2010年	非多剤耐性結核菌		LVFX	0 25 - 0.5	0.5
	(LVFX 感受性 b) )		CPFX	0.25 - 0.5	0.5
			SM	0.5 - >128	2
		24	EB	0.5 - 2	2
		24	KM	1 - 4	2
			INH	0.06 - 0.5	0.125
			RFP	≤0.03	≤0.03
			RBT	≤0.004 - 0.008	0.008

表1 各被験薬の抗結核菌活性

<sup>7)</sup> 日本結核病学会 編 結核診療ガイドライン,2009

<sup>&</sup>lt;sup>8)</sup> Falzon D et al, WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Eur Respir J., 38: 516-528, 2011

分離年	種/株	株数	被験薬	MIC 範囲(μg/mL)	MIC <sub>90</sub> (μg/mL)
2010年	非多剤耐性結核菌		LVFX	2 - 8	_
	(LVFX 耐性 c) )		CPFX	2 - 8	_
			SM	1 - 8	_
		7	EB	0.5 - 2	_
		/	KM	1 - 4	_
			INH	0.06 ->32	_
			RFP	≤0.03	_
			RBT	≤0.004 - 0.008	_

-:未検討

CPFX:シプロフロキサシン、SM:ストレプトマイシン、EB:エタンブトール、KM:カナマイシン、

INH: イソニアジド、RFP: リファンピシン、RBT: リファブチン

MIC90: 試験菌株の90%の菌株の発育を阻止する最小濃度

MIC 範囲:各菌株における最小値-最大値(同一の MIC の場合は1点のみ記載)

a) INH 及び RFP の MIC が、それぞれ≥2 及び≥4μg/mL

b) LVFX の MIC が≤0.5μg/mL、c) LVFX の MIC が≥2μg/mL

### <審査の概略>

## (1) LVFX の抗結核菌活性について

機構は、提出された資料から、LVFX の抗結核菌活性は期待できると考える。なお、肺結核及びその他の結核症における本剤投与時の有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(1) 有効性について」の項で議論する。

### (2) LVFX に対する耐性の発現について

機構は、LVFX と他のキノロン系抗菌薬又は他系統の抗結核薬との交差耐性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

キノロン系抗菌薬の耐性機序は、標的部位である DNA ジャイレースのアミノ酸置換であり $^{9}$ 、DNA ジャイレースをコードする遺伝子 gyrA 及び gyrB におけるキノロン耐性決定領域の変異により耐性が発現する。LVFX と他のキノロン系抗菌薬は、結核菌に対して交差耐性を示し、他系統の抗結核薬との交差耐性は示さないことが報告されている $^{10}$ 。一方で、他系統の抗結核薬に対する耐性機序として確認された efflux 型は、LVFX に対する耐性機序の一つとして関与するとの報告があることから $^{11}$ 、今後の最新の知見に注視する必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

LVFX と他系統の抗結核薬との交差耐性が認められたという報告はないものの、他系統の抗結核薬及び LVFX に共通する耐性機序の報告があることから、今後も LVFX に対する耐性及び交差耐性に関する情報を引き続き収集し、新たな知見が得られた場合、医療現場に情報提供することが重要と考える。

#### (ii)薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<sup>9)</sup> Maruri F et al, J Antimicrob Chemother, 67: 819-831, 2012, Nosova EY et al, J Med Microbiol, 62: 108-113, 2013

<sup>10)</sup> 河原伸及び永礼旬, *結核*, 67: 679-682, 1992、河原伸 他, *結核*, 74: 71-75, 1999、Alangaden GJ and Lerner SA, *Clin Infect Dis*, 25: 1213-1221, 1997

Rey-Juradoa E et al, Int J Antimicrob Agents, 42: 524-530, 2013 Lu J et al, FEMS Microbiol Lett, 353: 40-48, 2014

## (iii) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、LVFXのがん原性評価に関する試験成績が提出された。

なお、過去に実施されている LVFX 反復経口投与毒性試験の最大投与期間は、ラット 26 週間、カニクイザル 6 カ月間である。本申請効能において臨床投与期間が 6 カ月を超えることが想定されるため、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」(平成 22 年 2 月 19 日付け 薬食審査発 0219 第 4 号)を踏まえると、非げっ歯類の 9 カ月間反復投与毒性試験の成績が必要となる。しかしながら、カニクイザルに LVFX を 4 週間又は 6 カ月間反復経口投与した場合及び LVFX のラセミ体<sup>12)</sup> であるオフロキサシンをカニクイザルに 4 週間又は 1 年間反復経口投与した場合において、投与期間の延長による新たな毒性所見の発現及び増悪は認められておらず、ヒトにおける長期投与時の安全性に大きな懸念はないと判断<sup>13)</sup> されたことから、新たな反復投与毒性試験成績は提出されていない。

また、LVFXの用量は無水物量として記載する。

## がん原性試験

ラット2年間混餌投与によるがん原性試験が実施され、腫瘍性病変は認められなかった。また、ラット多臓器発がんモデルによるがん原性評価試験において発がん促進作用は認められなかった。以上より、LVFX はがん原性を有する可能性は低いと判断された。

## 1) ラット 13 週間混餌投与がん原性用量設定試験 (4.2.3.4.1-1)

F344 ラット(各群雌雄各 10 例)に LVFX 0(粉末飼料)、97.6、195、390 及び 781mg/kg/日<sup>14)</sup>が 13 週間混餌投与された。97.6mg/kg 以上の群で血清中グロブリンの低値、アルブミン/グロブリン比の高値、盲腸重量の増加、盲腸の拡張及びうっ血、195mg/kg 以上の群で血清中総タンパクの低値、390mg/kg 以上の群で体重増加抑制、着色尿の発現頻度増加、781mg/kg 群で血清中トリグリセリドの低値及び血清中アルカリホスファターゼの高値が認められた。以上より、無毒性量は 97.6mg/kg/日未満と判断された。

# 2) ラット2年間混餌投与によるがん原性試験(4.2.3.4.1-2)

F344 ラット(各群雌雄各 50 例)に LVFX 0(粉末飼料)、9.76、29.3 及び 97.6mg/kg/日  $^{14}$ )が 104 週間混餌投与された。生存率及び体重への影響は認められず、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変は認められなかった。無発がん量(97.6mg/kg/日)における推定血漿中暴露量[投与開始から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC $_{0.24}$ ):55.2 $\mu$ g·h/mL(雄)及び 69.1 $\mu$ g·h/mL(雌)]は臨床推奨用量(500mg/日)における暴露 $^{15}$ と同程度であった。

S体と R体の 1:1 混合物であり、LVFX は S体のみである。

<sup>&</sup>lt;sup>13)</sup> LVFX 6 カ月間反復投与時の無毒性量におけるカニクイザルの推定血漿中暴露量 [最高血漿中濃度( $C_{max}$ ): 23.4 $\mu$ g/mL 及び投与開始 から 24 時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積( $AUC_{0.24}$ ): 240.6 $\mu$ g·h/mL] 及びオフロキサシン 1 年間反復投与時の無毒性量における LVFX(オフロキサシン S 体)のカニクイザルの推定血漿中暴露量( $C_{max}$ : 11.3 $\mu$ g/mL 及び  $AUC_{0.24}$ : 83.2 $\mu$ g·h/mL)は、LVFX の 臨床推奨用量(500mg/日)投与時における LVFX のヒト血漿中暴露量 [DR3355-28 試験  $C_{max}$ : 9.4 $1\mu$ g/mL 及び投与開始から 48 時間までの血漿中濃度一時間曲線下面積( $AUC_{0.48}$ ): 59.68 $\mu$ g·h/mL] と比較して同程度以上であった。

<sup>14)</sup> 混餌投与であるため、目標暴露量としての用量を記載。

<sup>&</sup>lt;sup>15)</sup> 臨床薬理試験 (DR3355-28 試験) における  $AUC_{0-48}$  は 59.68 μg·h/mL であり、本試験では  $AUC_{0-24}$  は算出されていないものの、 $AUC_{0-48}$  以下と考えられるため、ラットの  $AUC_{0-24}$  はヒトの  $AUC_{0-24}$  の同程度以上と考えられると申請者は説明している。

## 3) ラット多臓器発がんモデルによるがん原性評価試験(参考:4.2.3.4.2-1)

F344 ラット(各群雄性 15 又は 16 例)のイニシエーション処理 $^{16}$  /未処理群に、それぞれ LVFX 0 (粉末飼料)及び 585mg/kg/日 $^{14}$  が 16 週間混餌投与された。イニシエーション処理の有無にかかわらず、LVFX 群では摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。腫瘍性病変の発生頻度及び前がん病変の増加は認められず、LVFX は発がん促進作用を有さないと判断された。

### <審査の概略>

機構は提出された資料を踏まえ、LVFX の長期投与時の毒性学的観点から、ヒトにおける安全性の懸念はないと判断した。

### 4. 臨床に関する資料

# (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

## <提出された資料の概略>

本申請に際し、国内で実施された臨床研究の公表論文及び使用実態調査並びに国内外における診療ガイドライン、成書、公表論文等が提出された。使用実態調査については、「クラビット錠 250mg、同錠 500mg 及び同細粒 10%」(以下、「本剤」)に加え、レボフロキサシン水和物(以下、「LVFX」)の後発医薬品が投与された患者も調査対象とされたが、本報告書においては、本剤投与時の有効性及び安全性について検討を行った。

## (1) 国内臨床研究(参考 5.3.5.2-1 < 2010 年 7 月 ~ 2013 年 9 月 (被験者の最終登録時) >) 17)

日本人肺結核患者<sup>18)</sup> (目標例数 200 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的 として、前向き観察研究が国内 18 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 500mg を 1 日 1 回経口投与することと設定され、各被験者に適切と判断された他の抗結核薬を併用投与することと設定された。なお、体重 40kg 未満の患者に対しては、本剤 1 回 375mg を 1 日 1 回経口投与することと設定され、その他の用量調節については、本剤の添付文書に従うこととされた。

登録被験者は、肺結核のみの患者 87 例、及び肺とその他部位の結核症(脳結核1例、リンパ節結核1例及び結核性胸膜炎2例)を合併した患者4例であった。本剤の投与理由(重複含む)は、薬剤耐性55 例(うち多剤耐性14例)、先行薬の副作用28例、その他1912例であった。本剤の1日投与量

<sup>50</sup> ジエチルニトロソアミン 100mg/kg を単回で腹腔内投与した後、10N-メチルニトロソウレア 100mg/kg を 100 日ごとに 101 回腹腔内投与し、101 回りた 101 に 102 に 103 回りた 104 回腹腔内投与した。

<sup>17)</sup> 結核療法研究協議会内科会, 結核, 89: 643-647, 2014

<sup>18)</sup> LVFX を含む治療が最低 6 カ月以上必要と診察された難治性肺結核患者(多剤耐性結核菌が強く疑われる患者、耐性又は副作用のため、イソニアジド及びリファンピシンのいずれか一方又は両者が使用できない患者)が対象とされた。

<sup>19)</sup> その他とされた主な投与理由は、合併症で使用できない薬剤があったこと、及び標準治療では治療効果不十分と考えられたことであった。

は、500mg/日が89.0%(81/91 例)、375mg/日が7.7%(7/91 例)、250mg/日が3.3%(3/91 例)であった。

有効性について、本剤投与開始時における喀痰中の結核菌の培養結果は、陽性 49 例、陰性 40 例及 び不明 2 例であり、培養陽性であった被験者のうち、47 例<sup>20)</sup> で投与開始後 6 カ月以内に培養陰性化 が認められた。また、本剤の1日投与量別の陰性化率は、表2のとおりであった。

文·女子里的少和孩因少居住心中						
1日投与量	例数	喀痰培養			陰性化率 (%) a)	
(mg)	77月 安义	陰性化	存続	評価不能	层性化学(70)	
500	44	42	0	2	100	
375	4	4	0	0	100	
250	1	1	0	0	100	

表 2 投与量別の結核菌の陰性化率

本剤を含む治療法での副作用<sup>21)</sup> は 34.1% (31/91 例) に認められた。その内訳は、肝障害 18.7% (17/91 例)、皮疹及び関節痛各 4.4% (4/91 例)、血小板減少症及び光学神経障害各 2.2% (2/91 例)、下痢、食思不振、腎機能異常、筋痛、足感覚異常、痛風、白血球減少症及び貧血各 1.1% (1/91 例) (重複含む)であった。このうち、本剤の副作用の報告例は 7 例 (関節痛 4 例、筋肉痛、下痢及び皮疹各 1 例)であった。

本剤投与中に、死亡は4例(転移性肝腫瘍、大動脈瘤、自殺、詳細不明各1例)に認められ、全例、 本剤との因果関係は否定された。また、重篤な副作用は認められなかった。

本剤の投与中止に至った副作用は、関節痛 2 例であり、本剤との因果関係は否定されなかった。転帰は、回復又は軽快であった。

### (2) 国内使用実態調査(参考5.3.6-1<2009年7月~2011年7月>)

多剤耐性結核症又は副作用等のため他の抗結核薬が使用できない結核症患者に対する LVFX の使用実態を後ろ向きに調査することを目的として、使用実態調査が国内 286 施設において実施された。調査対象は、活動性結核<sup>22)</sup>のため 2009 年 7 月から 2011 年 7 月に入院し、LVFX が投与された 1,458 例のうち、本剤が投与された 1,316 例から、結核症以外の患者及び本剤の 1 日投与量又は投与期間が不明の 126 例を除く 1,190 例 [肺結核 1,052 例、肺外結核(肺結核との合併を含む)117 例、肺結核又は肺外結核か不明 21 例] とされた。

結核治療歴は、初発 78.8%(938/1,190 例)及び再燃 17.0%(202/1,190 例)であり、本剤投与直前に抗結核化学療法が 88.3%(1,051/1,190 例)に施行され、そのうち本邦の結核診療ガイドライン $^{23}$ )で推奨されている初回療法 $^{24}$ )(以下、「初回療法」)は 74.3%(884/1,190 例)に施行されていた。本剤の投与理由は、「薬剤耐性のため」が 25.8%(307/1,190 例)、「先行薬の副作用のため」が 59.1%(703/1,190 例)等であり、耐性薬剤としてリファンピシン(以下、「RFP」)及びイソニアジド(以下、「INH」)が挙げられている「多剤耐性」は 5.2%(62/1,190 例)であった。本剤の 1 日投与量は、600mg が 0.1%(1/1,190 例)、500mg が 59.2%(704/1,190 例)、400mg が 5.0%(59/1,190 例)、375mg が 6.6%(78/1,190 例)、300mg が 10.3%(123/1,190 例)、250mg が 15.6%(186/1,190 例)、200mg が 1.3%(15/1,190

a) 陰性化と判定された被験者数の評価不能の被験者を除いた評価対象例数に対する割合(百分率%)

<sup>&</sup>lt;sup>20)</sup> 治療開始1カ月後に転移性肝腫瘍で死亡1例、及び菌検査を行っていないが画像上は改善した1例は評価不能とされた。

<sup>21)</sup> 本剤を含む抗結核薬との因果関係が否定できない事象。

<sup>22)</sup> 治療を要する結核症

<sup>23)</sup> 日本結核病学会 編 結核診療ガイドライン改訂第2版,2013

<sup>&</sup>lt;sup>24)</sup> 初回療法は、以下のいずれかであった。 リファンピシン、イソニアジド及びピラジナミドに加え、ストレプトマイシン又はエタンブトールの4剤を併用する療法 リファンピシン及びイソニアジドに加え、ストレプトマイシン又はエタンブトールの3剤を併用する療法

例)、その他 2.0%(24/1,190 例)であり、投与期間は 1 カ月未満が 10.3%(122/1,190 例)、1 カ月以上 3 カ月未満が 31.5%(375/1,190 例)、3 カ月以上 6 カ月未満が 20.1%(239/1,190 例)、6 カ月以上 12 カ月未満が 24.4%(290/1,190 例)、12 カ月以上が 13.8%(164/1,190 例)であった。本剤投与開始 時に併用された主な抗結核薬は RFP(620 例)、INH(532 例)、ピラジナミド(以下、「PZA」)(324 例)、ストレプトマイシン(以下、「SM」)(312 例)、エタンブトール(以下、「EB」)(696 例)であった。また、本剤単剤投与例は 35 例であった。

有効性について、臨床効果の有効例及び結核菌の陰性例は、それぞれ表3及び表4のとおりであった。また、本剤の1日投与量別の陰性例は、表5のとおりであった。

表 3 臨床効果

		.,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,		
	有効	無効	判定不能	不明
全体	879	15	290	6
肺結核	781	15	251	5
肺外結核 a)	84	0	32	1
多剤耐性結核症 b)	50	6	6	0

- a) 肺結核と肺外結核を合併している症例を含む
- b) 肺結核及び肺外結核との重複あり

表 4 結核菌の陰性例

	陰性	存続	判定不能	不明
全体	928	84	171	7
肺結核	839	79	127	7
肺外結核 a)	75	5	37	0
多剤耐性結核症 b)	49	8	4	1

- a) 肺結核と肺外結核を合併している症例を含む
- b) 肺結核及び肺外結核との重複あり

表 5 投与量別の結核菌の陰性化

1 日投与量 (mg)	例数	陰性	存続	判定不能	不明
全体	1,190	928	84	171	7
600	1	0	0	1	0
500	704	554	52	96	2
400	59	54	2	3	0
375	78	55	5	18	0
300	123	98	9	16	0
250	186	137	12	32	5
200	15	12	2	1	0
その他	24	18	2	4	0

安全性について、1,190 例のうち副作用(臨床検査値異常変動を含む)<sup>25)</sup> の有無が不明であった 14 例を除く集団における副作用の発現割合は 5.2% (61/1,176 例) であった。

3 例以上に認められた副作用は、関節痛 10 例、腎機能障害 7 例、発疹及び発熱各 6 例、肝機能異常、肝障害及び偽膜性大腸炎各 5 例、下痢 3 例であり、発疹、発熱、肝機能異常、肝障害、偽膜性大腸炎及び下痢を発現した全ての患者で本剤の投与が中止され、転帰は、肝障害 1 例が死亡<sup>26)</sup>、肝機能異常 1 例が不変であった以外は消失又は軽快であった。

重篤な副作用は9例[肝機能異常4例、腎機能障害2例、肝障害、痙攣、腎障害、汎血球減少症及び急性腎不全各1例(重複含む)]に認められ、転帰は、肝障害1例が死亡<sup>26)</sup>、腎障害、腎機能障害及び肝機能異常各1例が不変であった以外は消失又は軽快であった。

なお、LVFX 後発医薬品が投与された 114 例における有効性及び安全性についても日本結核病学会

<sup>25)</sup> 担当医師によって本剤との因果関係が「関連なし」又は他の抗結核薬の副作用と判定された場合、副作用「なし」とされ、本剤との 因果関係が「関連あり(関連性が否定できない場合を含む)」の場合、副作用「あり」とされた。

<sup>&</sup>lt;sup>26)</sup> 肝障害は RFP、INH 及びシプロフロキサシンの投与後に出現し、その後 LVFX 及び EB の投与で悪化が認められ、いずれの薬剤も原 因と考えられるが、原疾患 (肺結核) が重症であったことから、肝障害と死亡との関連はないと担当医師により判断されている。

が公表した成績<sup>27)</sup>を基に検討され、本剤と同様であることが説明されている。

# (3) 国内外の診療ガイドライン及び成書

国内外の結核診療ガイドライン及び成書にて、LVFX の用法・用量に関して、表 6 のとおり記載さ れている。国内の診療ガイドラインでは1日1回500mg投与が推奨されており、WHO(World Health Organization) 及び米国の診療ガイドラインでは 750mg/日の用量が推奨されている。

表 6 国内外のIVEYの堆将田注・田島

表 6 国内外の LVFX の推奨用法・用量					
出典	用法・用量				
日本結核病学会治療委員会 編, 結核, 89: 38-44, 2014	8mg/kg (最大量 500mg) 1日1回を原則とする。胃腸障害等のため服薬困難であれば分割投与可能。 体重 40kg 未満では1回 375mg。 多剤耐性結核症の治療において必要な場合には適宜増量する(米国胸部学会の指針では LVFX の用量は 500mg~1,000mg となっていることを参考に使用する)。				
日本結核病学会編 結核診療ガイ	500mg 1 日 1 回。 休養 40kg 大港では 1 回 275 mg か日 ウレナス				
ドライン改訂第2版, 2013	体重 40kg 未満では 1 回 375mg を目安とする。				
World Health Organization 2008 Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis EMERGENCY UPDATE 2008	750~1,000mg 1 日 1 回。 体重 33kg 未満は 7.5~10mg/kg、70kg 以下は 750mg、70kg 超は 750~ 1,000mg				
Falzon D et al, <i>Eur Respir J</i> , 38: 516-528, 2011	750mg/日又はそれ以上。				
Blumberg HM et al, Am J Respir Crit Care Med., 167: 603-662, 2003	500~1,000mg/日。 クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満は 1 回 750~1,000mg 週 3 回。				
Gilbert DN et al, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2015 45th Edition. Antimicrobial Therapy, 129-142, 2015	750mg 24 時間ごと(週 5 回)。				
Raviglione MC et al, Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. 1340-1359, 1371-1379, 2013	LVFX の用法・用量に関する記載はないが、キノロン系抗菌薬に関連し、以下の記載がある。 多剤耐性結核症の治療レジメンとして、一般的に、キノロン系抗菌薬と他の抗結核薬(例えば、カプレオマイシン、アミカシン及びカナマイシン)が含まれる。少なくとも5剤による治療レジメンが推奨される。				
Fitzgerald DW et al, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th ed. 3129-3163, 2010	キノロン系抗菌薬は、他の薬剤との併用で多剤耐性結核症の治療法に 組み込まれており、LVFXの用量は1日500~1,000mgである。				
Maroushek SR, Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed. 1235-1254, 2007	LVFX は多剤耐性結核症の治療における重要な抗結核薬である。 キノロン系抗菌薬は 18 歳未満の小児に対しては適応を有さないが、 LVFX の小児に対する用法・用量は 5~10mg/kg/日、1 日 1 回投与(経 口又は静注)であり、1,000mg/日を超えない。				

## (4) 国内外の公表文献

公表文献 $^{28)}$  として、国内外の無作為化比較試験 7 報(No.1 $\sim$ 7)、ロシアにおける臨床試験及び臨 床研究4報(No.8~11)、並びに国内の公表文献等10報(No.12~21)が提出された(表7)。

<sup>27)</sup> 日本結核病学会治療委員会, 結核, 87: 599-608, 2012

<sup>&</sup>lt;sup>28)</sup> PubMed、ClinicalTrials.gov 又は医中誌 web より「levofloxacin 又は ofloxacin」及び「結核」をキーワードとして検索・抽出された。

## 表 7 国内及び海外における臨床試験及び臨床研究の公表文献

			おりる臨床試験及び臨床研究の公衣又骸	5.71
No.	出典 外の無作為化比較試験	対象疾患 (例数)	用法・用量	成績
国内:		夕如西州中外北	IVEV # IVEV (750 )	古吟州小本
1	Koh WJ et al, Am J Respir Crit Care Med,	多剤耐性肺結核	LVFX 群: LVFX (750mg)	菌陰性化率
	188: 858-864, 2013	LVFX 群 90 例	MFLX 群:MFLX(400mg)	LVFX 群 88.3%(68/77 例)
	·	MFLX 群 92 例	を毎日3カ月間	MFLX 群 90.5%(67/74 例)
2	Katiyar SK et al, <i>Int J</i>	多剤耐性結核症	KM、LVFX(7.5~15mg/kg)、PTH、CS 及び	菌陰性化率
	Tuberc Lung Dis, 12:	高用量 INH 群 42 例	PAS に、以下のいずれかを併用	高用量 INH 群 85.7%(36/42
	139-145, 2008	通常量 INH 群 40 例	(1) 高用量 INH(16~18mg/kg)	例)
		プラセボ群 41 例	(2)通常量 INH(5mg/kg)	通常量 INH 群 75.0%(30/40
			(3) プラセボ	例)
				プラセボ群 68 3%(28/41 例)
3	Lu Y et al, Zhonghua	初回治療又は再治療の浸潤	被験薬群	菌陰性化率
	Jie He He Hu Xi Za	型肺結核	初回治療(I): INH、RPT 及び LVFX	I 群 97.3%(36/37 例)
	Zhi, 23: 50-54, 2000	I 群 40 例	(300mg)を毎日 2 カ月間→INH 及び RPT	Ⅲ群 82.4%(28/34 例)
		Ⅲ群 35 例	を週2回4カ月間	Ⅱ群 97.1%(34/35 例)
		Ⅱ 群 36 例	再治療(Ⅲ):INH、RPT 及び PZA 又は PTH、	IV群 84.4%(27/32 例)
		IV群 33 例	EB 及び LVFX (300mg) を毎日 3 カ月間	
			→INH、RPT 及び EB を週 2 回 4 カ月間	
			対照群	
			初回治療(Ⅱ): INH、RPT 及び OFLX	
			(600mg)を毎日 2 カ月間→INH 及び RPT	
			を週2回4カ月間	
			再治療(IV):INH、RPT 及びPZA 又はPTH、	
			EB 及び OFLX (600mg) を毎日 3 カ月間	
			→INH、RPT 及び EB を週 2 回 4 カ月間	
4	el-Sadr WM et al,	INH と RFP に感受性の肺結	【導入フェーズ】	導入フェーズ後の菌陰性化
	Clin Infect Dis, 26:	核(HIV 感染合併)	4 剤群:INH、ビタミン B6、RFP、PZA 及	率
	1148-1158, 1998	感受性株流行地域	び EB を毎日 2 週間→INH、ビタミン B6、	感受性株流行地域
		4 剤群 53 例	RFP、PZA 及び EB を週 3 回 6 週間	4 剤群 96.6%(28/29 例)
		耐性株流行地域	5 剤群:INH、ビタミン B6、RFP、PZA、EB	
		4 剤群 87 例	及び LVFX(500mg)を毎日 2 週間→INH、	耐性株流行地域
		5 剤群 87 例	ビタミン B6、RFP、PZA、EB 及び LVFX	4 剤群 97.3%(36/37 例)
			(750mg)を週3回6週間	5 剤群 95.8%(46/48 例)
			【継続フェーズ】	
			導入フェーズ完了者 : INH、ビタミン B6 及	
			び RFP を週 2 回 (1) 6 カ月間又は (2) 9 カ	
			月間	
5	Rustomjee R et al, Int	肺結核	INH、PZA 及び RFP に加え EB、GFLX、	2カ月後の菌陰性化率
	J Tuberc Lung Dis.,	OFLX 群 55 例	MFLX、又は OFLX(800mg)を 2 カ月間併	EB 群 64.0%(32/50 例)
	12: 128-138, 2008	GFLX 群 55 例	用→RFP 及び INH を 4 カ月間	OFLX 群 52.8%(28/53 例)
		MFLX 群 53 例		GFLX 群 76.9%(40/52 例)
		EB 群 54 例		MFLX 群 81.8%(36/44 例)
6	Saigal S et al, J	慢性肝疾患を有する結核症	RFP 群: INH、RFP 及び EB を 2 カ月間→INH	_
	Gastroenterol	RFP 群 15 例	及び RFP を 7 カ月間	
	Hepatol, 16: 1028- 1032, 2001	OFLX 群 16 例	OFLX 群: INH、PZA、EB 及びOFLX (400mg)	
	1032, 2001		を 2 カ月間→INH、EB 及び OFLX を 10 カ	
			月間	
7	Kohno S et al, Chest,	肺結核	OFLX 群:OFLX (600mg)、RFP 及び INH	3 カ月後の菌陰性化率
	102: 1815-1818, 1992	OFLX 群 70 例	を 2 カ月間→OFLX を減量 (300mg) して 7	OFLX 群 100%(62/62 例)
		EB 群 68 例	カ月間	EB 群 100%(62/62 例)
			EB 群:EB、RFP 及び INH を 9 カ月間	
	アにおける臨床試験及び			
8	Sanofi-aventis. 2008	INH 及び RFP に耐性の結核	LVFX 500mg を体重 90kg 未満の患者では 1	3 カ月後の菌陰性化率
	Aug 25. In: PhRMA	症	日1回、体重90kg超の患者では1日2回、	76.6%(72/94 例)
	Clinical Study		3 カ月間経口投与することとされた多剤併	
	Results Database. The Pharmaceutical		用療法	
	Research and			
	Manufacturers of			
	America. c2010.			
	(CTD 5.4.2-8)			
9	Sokolova GB et al,	キノロン系抗菌薬投与経験	INH、PZA、EB、KM 及び LVFX(250~	3 カ月後までの菌陰性化率
	Antibiot Khimioter,	のない薬剤耐性肺結核	1,500mg) 3 カ月間	多剤耐性例:71.8%(33/46例)
	54(1-2): 31-37, 2009	多剤耐性結核症 46 例	又は、INH、KM(又はカプレオマイシン)、	超多剤耐性例: 88.7% (94/106
		主要な抗結核薬にも耐性の	PZA、PTH、RBT 及び LVFX (250~1,500mg)	例)
		超多剤耐性結核症 106 例	3 カ月間	
$\Box$		> \\ \\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	= x : x x 104	I .

No.	出典	対象疾患 (例数)	用法・用量	成績
10	Chukanov VI et al,		用伝・用量 第1群:INH、RFP、PZA、EB 及びキノロ	,,,,,,
10	Probl Tuberk Bolezn	再発肺結核		6カ月後の菌陰性化率
	Legk, (8): 9-13, 2006	第1群29例	ン系抗菌薬 a) 又はアミノグリコシド系抗菌	第 1 群 100%(29/29 例)
	Legk, (6). 9-13, 2000	第2群24例	薬(KM 又は AMK)	第 2 群 83.3%(20/24 例)
			第2群: INH、RFP、PZA、EB 又はSM を	
			含む併用療法	
11	Mishin VIu and	超多剤耐性肺結核	第1群:OFLX (400mg 1日2回)、PZA、	6 カ月後の菌陰性化率
	Vasil'eva IA, Antibiot	第1群35例	EB、KM(又は AMK)及び PTH、又は OFLX、	第1群85.7% (30/35例)
	Khimioter, 48: 7-10,	第 2 群 33 例	PZA、EB、PTH 及び CS	第 2 群 72.7%(24/33 例)
	2003		第2群: PZA、EB、KM(又はAMK)及び	
			CS	
国内	公表文献等	l		
12	中島誠 他, 日病薬	結核症 257 例	LVFX:500mg(18例)、400mg(5例)、	菌陰性化による退院
	誌, 48: 869-871, 2012	100000000000000000000000000000000000000	300mg (11 例) 及び 250mg (9 例)	83.7%(36/43 例)
13	高柳晋 他, 結核,	肺結核 25 例	LVFX 用量記載なし	菌陰性化率
1.5	同別日 他, <i>和水</i> , 87: 303, 2012	カキルロイタ 4.3 [7]	LVIA 川 里心戦 なし	100%(24/24 例)
14	久能木真喜子 他,	結核症 331 例	LVFX 用量記載なし	100% (24/24 例) LVFX を使用した患者の菌陰
14		結核症 331 例	LVFA 用重記載なし	
	<i>結核</i> , 86: 773-779,			性化率
	2011			100%(26/26 例)
15	堀尾雄甲 他, <i>結核</i> ,	肺結核 173 例	LVFX 用量記載なし	LVFX を使用した患者の菌陰
	85: 376, 2010			性化率
				100%(30/30 例)
16	石塚全 他, 第48 回	結核症 52 例	LVFX: 600mg (4例)、400mg (7例) 及び	記載なし
	日本呼吸器学会学		400mg 超(3 例)	
	術講演会プログラ			
	ム. 日本呼吸器学会			
	雜誌, 46: 236,2008			
17	多田敦彦 他, <i>結核</i> ,	多剤耐性結核症 45 例	OFLX:600mg(17例)	LVFX・OFLX に感受性の患
'	81: 337-344, 2006	> 보이에 1구세리〉/IF 45 1/3	LVFX: 300mg (17 例)	者の菌陰性化率
	01. <i>33   -3</i> -7, 2000		LVIA. 500mg (1/ [7])	87.5%(28/32例)
18	永井崇之 他, 結核,	INH 及び RFP 耐性肺結核 32	LVFX 用量記載なし	2 カ月後までの菌陰性化率
10			LVFA 川 重記戦 なし	
10	79: 676-678, 2004;	例 ## * * * * * * * * * * * * * * * * * *	07777 600 (15 FT) 100 (15 FT)	3 剤使用 90.9%(10/11 例)
19	近畿地区国療胸部	難治性肺結核	OFLX:600mg (42 例) 、400mg (42 例) 、	菌陰性化率
	疾患研究会, 結核,	118 例	300mg(32例)、200→300mg(1例)及び	19.5%(23/118 例)
	66: 299-307, 1991		不明 (1 例)	
20	西野聡 他, 高山赤	多剤耐性肺結核 13 例	OFLX:600mg (10例) 及び300mg (3例)	菌陰性化率
	十字病院紀要, 15: 3-			46.2%(6/13 例)
	7, 1991			
21	佐々木智康 他, 結	肺結核 40 例	OFLX:600mg (23 例) 、400mg (2 例) 及	有効 44.4%(12/27 例)
	核, 66: 229-230, 1991		び 300mg (2 例)	

MFLX:モキシフロキサシン、KM:カナマイシン、PTH:プロチオナミド、CS:サイクロセリン、PAS:パラアミノサリチル酸、RPT:リファペンチン、GFLX:ガチフロキサシン、OFLX:オフロキサシン、AMK:アミカシンa)第1群のキノロン系抗菌薬はOFLX 600~800mg、CPFX 759~1,000mg 又は LVFX 500mg

# <審査の概略>

# (1) 有効性について

申請者は、結核症治療における本剤の開発の経緯、国内臨床研究及び使用実態調査の結果を基に製造販売承認申請することの適切性並びにこれらの成績を踏まえた本剤の有効性について、以下のように説明している。

## 1) 開発の経緯及び臨床データパッケージについて

国内外で結核症の初回治療患者に対しては、通常、RFP、INH 及び PZA に加え、SM 又は EB の 4 剤を 2 カ月間併用し、その後 RFP 及び INH を 4 カ月間併用投与する初回療法が用いられており  $^{23}$ 、薬剤感受性結核症患者での治癒率は  $90\%^{29}$  とされている。

しかしながら、世界的に薬剤耐性結核症患者の増加が報告されており、RFP 及び INH のいずれに も耐性を示す多剤耐性結核症の発生が報告されている<sup>30)</sup>。多剤耐性結核症では、RFP 及び INH が使

14

.

<sup>&</sup>lt;sup>29)</sup> World Health Organization (WHO), Global Tuberculosis Report 2013, 2013

<sup>&</sup>lt;sup>30)</sup> 露口一成,*最新医学*, 68: 2530-2535, 2013

用できないため、内科的治療成功率は  $50\%\sim75\%$ とされており、死亡率も高く、治療困難で予後不良となる症例が多い。また、1995年に推奨された「活動性肺結核初回標準治療法としての INH、RFP、PZA、SM(又は EB)からなる 4 剤治療」 $^{31)}$  のうち、RFP、INH 及び PZA はいずれも肝障害を引き起こすこと等から、本邦の結核診療ガイドライン  $^{23)}$  でも、標準治療を行う際の最大の障害は薬剤による副作用であり、副作用への対応を誤れば死亡につながる可能性もあるとされている。

以上の状況より、多剤耐性結核症又は副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合に安全で効果的な治療薬が必要とされている。

海外では、ATS (American Thoracic Society) /CDC (Centers for Disease Control and Prevention) /IDSA (Infectious Disease Society of America) の結核治療の共同声明 2003<sup>32)</sup> において、初期に投与される抗結核薬による治療失敗時の選択肢としてキノロン系抗菌薬が推奨されており、その中でも長期使用時の安全性が確認されていることを理由に、薬剤耐性結核症又は副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合の推奨薬剤として LVFX 500~1,000mg/日が挙げられている。また、2004 年にロシアでLVFX 500~1,000mg/日が「多剤耐性結核」を効能・効果として承認された。

本邦では、2003 年に「「結核医療の基準」の見直し一第 2 報一」<sup>33)</sup> において、RFP 及び INH が投与できない場合の治療法が提案されており、LVFX(標準量として 8mg/kg/日、最大量 600mg/日)が結核症治療に必要な薬剤として初めて記載された。一般社団法人 日本結核病学会の「抗結核薬使用中の肝障害への対応について」<sup>34)</sup> では、治療開始前に肝機能異常が認められる場合、患者の状況により PZA、さらに INH の使用を避け、SM、EB、LVFX 等による治療が提言されている。また、2009年には、本剤の 500mg 1 日 1 回投与を基本とする用法・用量が本邦で承認された<sup>35)</sup> ことを踏まえ、「「結核医療の基準」の見直しー2008年への追補(2)」<sup>36)</sup> において、LVFX の推奨用量は、500mg 1 日 1 回投与を基本とする用法・用量に変更された。

以上の背景から、2009 年に関係学会より、LVFX 経口剤の多剤耐性結核症等の適応追加について 開発の要望書が提出され、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において医療上の 必要性が高いと判断され、厚生労働省より第一三共株式会社に対し開発要請がなされた。

本剤の開発について検討したところ、本剤が1日1回500mgの用法・用量で承認されたのは2009年4月であり、国内外の診療ガイドライン等で記載されているLVFXの用法・用量には差異があった。また、海外でLVFXを含む多剤併用療法が有効であったことを報告した公表文献(表7のNo.2、3、4、8、9)での1日用量は、概して本邦での公表文献(表7のNo.16、17、19、20、21)に比べて高く、開発要請された当時に本邦の結核症治療におけるLVFX 500mg1日1回投与での多剤併用長期療法に関する報告や長期投与時の安全性情報は限られていた。ただし、本邦の公表文献では、LVFX (300mg/日)又はオフロキサシン(以下、「OFLX」)(600mg/日)を含む多剤併用療法が多剤耐性結核症に対して有効であったとされ(表7のNo.17)、海外の公表文献では、LVFX(500mg/日)を含む複数の用量における本剤の有効性について、大きな差異は認められなかった(表7のNo.3、4、

<sup>31)</sup> 日本結核病学会治療委員会, 結核, 70: 705-707, 1995

<sup>32)</sup> Blumberg HM et al, Am J Respir Crit Care Med., 167: 603-662, 2003

<sup>33)</sup> 日本結核病学会治療委員会 編, 結核, 78: 497-499, 2003

<sup>&</sup>lt;sup>34)</sup> 日本結核病学会治療委員会 編, *結核*, 82: 115-118, 2007

<sup>35) 1993</sup> 年に本邦で承認された用法・用量は、「通常、1回 100mg を 1日 2~3 回。症状に応じて、1回 200mg を 1日 3 回まで増量可」であったが、本邦でのキノロン系抗菌薬への耐性菌の増加の報告や治療効果の向上のため、日本化学療法学会より、厚生労働大臣宛てに「抗菌薬の適正使用の確立に関する協力依頼 - 治療効果向上と耐性菌抑制を目指す用法・用量の変更について - 」の要望書が提出され、海外でも用いられており、PK/PD の観点から高い有効性及び耐性化抑制が期待できると考えられた「1回 500mg、1日 1回」の用法・用量が承認された。

<sup>&</sup>lt;sup>36)</sup> 日本結核病学会治療委員会 編, *結核*, 85: 7, 2010

8、9)。すなわち、LVFXを抗結核薬として使用する際、国内外で用法・用量に違いはあるが、LVFX 500mg 投与時の薬物動態は国内外で同程度であったこと $^{37}$ 、海外の推奨用量( $500\sim1.000mg$ /日)と 日本で使用されてきた用法・用量(200~600mg/日)の両方の成績から、LVFXに感性の結核菌によ る結核症に対する LVFX (500mg/日) を含む多剤併用療法の有効性は示唆されていると考えられた。 また、海外における推奨用量は、申請用法・用量における投与量より多く、海外での長期投与時の安 全性成績から、本剤の長期投与に関して大きな問題はないと考えた。

さらに、LVFX 500mg 1 日 1 回投与での多剤併用長期療法に関する動向として、結核療法研究協議 会において難治性肺結核に対するLVFXを含む多剤併用療法の臨床研究が開始されていたことから、 臨床研究の有効性及び安全性に関する情報に加え、結核症に対するLVFXの使用実態調査を実施し、 既存の情報を精査することで、本剤の結核症に対する有効性及び安全性は説明可能と考えた。

以上より、国内外で推奨されている状況に加え、公表文献、臨床研究及び使用実態の情報から本剤 の結核症に対する有効性及び安全性は示されたと判断したため、これらを臨床データパッケージと することで製造販売承認申請することは適切と考えた。

## 2) 結核症に対する本剤の有効性について

「1)開発の経緯及び臨床データパッケージについて」の項で記載したとおり、本剤の投与状況を 調査した結果、本剤 500mg/日投与例は、臨床研究では 81/91 例、使用実熊調査では 704/1.190 例であ り、LVFX 投与患者に対する本剤投与量のほとんどは、500mg/日であった。

臨床研究において、本剤 500mg/日が投与され、投与開始時の喀痰培養が陽性であった 44 例のう ち、42 例 <sup>20)</sup> において結核菌の陰性化が認められた。また、本剤の投与理由別の陰性化状況は表 8 の とおりであった38)。検討例数が限られているものの、本剤の使用理由が薬剤耐性であった被験者の 結核菌の陰性化までの期間は、薬剤耐性プロファイルごとに大きな差異は認められず、3カ月以内に 全ての患者で結核菌の陰性化が認められた。

使用理由 a) 例数		陰性化時期						
<b>大</b> 用 <del>生</del> 由	かり多く	<2 週	2~4 週	4~6週	6~8 週	2~3 カ月	3~6 カ月	≥6 カ月
薬剤耐性								
INH 及び RFP 耐性	11	2	2	3	0	4	0	0
INH のみ耐性	21	6	1	7	4	3	0	0
RFP のみ耐性	1	1	0	0	0	0	0	0
その他の薬剤耐性	2	0	1	1	0	0	0	0
有害事象	8	1	2	1	3	0	0	1
その他の理由	3	0	1	0	0	1	0	1
・) 佐田珊市の海粉選切む会は、(英知副姓氏が左宇東島)								

表 8 投与理由別の結核菌の陰性化状況

使用実態調査において、本剤 500mg/日が投与された患者における臨床効果の有効性及び結核菌の 陰性例が確認された(表3及び表4)。本剤の投与理由別では、他の抗結核薬に対する耐性の有無及 び前治療に対する副作用の有無にかかわらず、臨床効果の有効性及び結核菌の陰性例が認められ、 本剤を含む抗結核治療は良好な有効性を示すことを確認した。

また、公表文献における有効性について、国内外では用法・用量が異なり、実施地域及び実施時期 ごとの結核菌の LVFX 又は OFLX に対する感受性分布が不明であること、国内外で入院措置や直接 観察下短期化学療法 (directly observed treatment, short-course : DOTS) 実施などの医療環境の違いが考 えられること等により評価に限界はあるものの、以下の点より、公表文献において、結核症に対する

a) 使用理由の複数選択を含む(薬剤耐性及び有害事象)

<sup>37)</sup> クラビット錠、同細粒 審査報告書 平成18年1月16日

<sup>&</sup>lt;sup>38)</sup> 難治性結核に対する LVFX を含む多剤併用療法の臨床的研究, <a href="http://www.jata.or.jp/rit/rj/ryoken\_2015.3.21.pdf">http://www.jata.or.jp/rit/rj/ryoken\_2015.3.21.pdf</a> < 2015 年 6 月 >

LVFX の治療効果は示されていると考える。

- LVFX 又は OFLX を含む抗結核治療に関する国内外の無作為化比較試験(表 7 の No.1~7)では、LVFX 又は OFLX を含む抗結核治療による結核菌の陰性化率は、52~100%であり、各試験の対照群と同程度であったこと。
- ロシアで実施された非対照試験 2 件 (表 7 の No.8、9) 及び臨床研究 2 件 (表 7 の No.10、11) のうち、薬剤耐性結核症患者を対象とした非対照試験では、LVFX を含む抗結核治療による結核菌の陰性化率は約 70~100%であったこと。
- 本邦での後ろ向き研究における結核菌の陰性化率は、10 報中3 報(表7の No.19~21)で50% 以下であったが、この3 報は、難治性結核等に対して、OFLX と耐性が獲得された抗結核薬 を併用投与したこと等が原因と考えられるものであり、残りの7報(表7の No.12~18)での 陰性化率は約80~100%であったこと。

機構は、以下のように考える。

LVFX は、国内外の診療ガイドラインで、薬剤耐性結核症(多剤耐性を含む)、又は肝障害等の副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合の選択肢として推奨されてきた経緯があり、海外における推奨用量と国内における推奨用量は異なるものの、過去に 500mg よりも低用量で使用され、有効性が確認されていた状況、海外で使用されている LVFX の用量等を踏まえると、LVFX 500mg 1 日 1 回投与を含む多剤併用療法は結核症治療の選択肢の一つとして本邦において広く認識され医療現場で使用されているものと考える。したがって、本剤 500mg 1 日 1 回投与時の有効性及び安全性を検討した臨床研究及び使用実態調査に加え、国内外における公表文献等の成績を基に本剤の結核症に対する評価を行うことは可能と考える。

臨床研究及び使用実態調査において、多剤耐性を含む薬剤耐性肺結核及び肺外結核に対して本剤を含む抗結核治療の有効性が示されていること、並びに医療環境の違いが考えられること等により評価に限界はあるものの、公表文献において肺結核及び薬剤耐性結核症(多剤耐性を含む)に対してLVFXを含む抗結核治療の一定の有効性が示されていることを踏まえると、肺結核及びその他の結核症に対する本剤 500mg 1 日 1 回投与での有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### (2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下の1)~3)の項での検討を行った結果、日本人結核症患者に対する本剤の安全性は、許容可能と判断した。ただし、製造販売後において本剤を結核症に用いた際の安全性について新たな情報が得られた場合は、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 1) 長期投与時の安全性について

機構は、臨床研究及び使用実態調査における本剤の投与期間別の副作用の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床研究における本剤の投与期間別の副作用の発現状況は、表9のとおりであり<sup>38)</sup>、本剤の投与

期間の長期化に伴い副作用の発現が増加する傾向は認められなかった。また、副作用の発現時期は、本剤投与開始後2週未満1例(下痢)、2カ月未満2例(筋肉痛及び関節痛各1例)、6カ月未満4例(関節痛3例及び皮疹1例)であり、全ての副作用は、6カ月以内に発現していた。

表 9 臨床研究で認められた投与期間別の副作用の発現状況

投与期間	発現例数	発現割合(%)
合計	7/91	7.7
3 カ月未満	2/10	20.0
3 カ月以上 6 カ月未満	2/16	12.5
6カ月以上9カ月未満	1/27	3.7
9カ月以上12カ月未満	1/14	7.1
12 カ月以上 18 カ月未満	1/10	10.0
18 カ月以上	0/14	0

使用実態調査における本剤の投与期間別の副作用の発現割合は、表 10 のとおりであり、1 カ月未満で発現割合は高く、本剤の投与期間に伴い副作用の発現が増加する傾向は認められなかった。重篤な副作用が認められた9例の発現時期について、本剤投与開始後1週間以内4例[肝障害、痙攣、腎障害、肝機能障害及び腎機能障害各1例(重複含む)]、1カ月以内2例(急性腎不全及び肝機能異常各1例)、3カ月以内1例(肝機能異常)及び6カ月以内2例[汎血球減少症、肝機能異常及び腎機能障害各1例(重複含む)]であり、本剤の投与期間の長期化に伴い副作用の発現が増加する傾向は認められなかった。

表 10 使用実態調査で認められた投与期間別の副作用の発現状況

投与期間	発現例数	発現割合(%)
合計	61/1,176	5.2
1カ月未満	22/120	18.3
1カ月以上3カ月未満	20/370	5.4
3カ月以上6カ月未満	13/234	5.6
6カ月以上9カ月未満	3/159	1.9
9カ月以上12カ月未満	2/130	1.5
12 カ月以上	1/163	0.6

以上より、臨床研究及び使用実態調査において認められた事象は、いずれも本剤の既知の事象であり(「<提出された資料の概略>(1)国内臨床研究、(2)国内使用実態調査」の項参照)、長期投与時も含め、結核症患者に対する本剤の投与により新たな安全性の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤の既承認の効能・効果と異なり、結核症に対しては、長期投与が想定されるが、臨床研究及び 使用実態調査における長期投与時の安全性も含め、結核症患者に対する本剤の投与により新たな安 全性の懸念は認められておらず、本剤の長期投与は許容可能と判断した。

### 2) 関節痛について

申請者は、臨床研究及び使用実態調査において認められた関節痛について、以下のように説明している。

臨床研究で 4.4% (4/91 例)、使用実態調査で 0.8% (10/1,176 例) に関節痛が認められたが、全て 非重篤であり、転帰は全て消失又は軽快であった。また、臨床研究及び使用実態調査での関節痛の初 発日は 7~212 日と広範囲に分布しており、投与期間が長くなることで発現割合が上昇する傾向は認 められなかった。

本邦での本剤の副作用報告(臨床研究及び使用実態調査の関節痛を含む)10.856 例のうち、関節痛

を含む関節障害<sup>39)</sup>の副作用は 106 例(結核患者 18 例、一般細菌感染症患者 88 例)収集された。関 節障害の発現部位は、一般細菌感染症患者と結核症患者との間に違いはなく、手・手首・指、足、膝、 肩、股関節等の局所に認められた。発現時期は一般細菌感染症における関節痛の約 8 割が投与開始 14 日以内に発現したのに対し、結核症患者では 15 日以降の発現が多かった。本剤の投与中止又は終 了から軽快又は消失までの期間は、一般細菌感染症に比べて結核症で 15 日以上を要する患者が多 かった。

臨床研究及び使用実態調査において結核症患者で発現した関節痛は、長期間持続する傾向があるものの、重篤な事象は認められておらず、回復性が認められていること、並びに関節痛の発現は本剤に特徴的な事象であり既に注意喚起されていることから、結核治療における日常の観察、問診及び通常実施される定期的な検査を確実に行うことにより対処することは可能と考えた。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

### 3) 肝機能障害について

申請者は、本剤投与時における肝機能障害について、以下のように説明している。

臨床研究において、肝障害は 18.7%(17/91 例)に認められ、転移性肝腫瘍のため死亡した被験者 1 例以外の転帰は、回復又は軽快であった。また、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(以下、「AST」)又はアラニンアミノトランスフェラーゼ(以下、「ALT」)が 200 IU/L 以上 $^{40)}$  であった被験者 10 例のうち、9 例の被験者では、他の抗結核薬の投与が中止され、本剤投与が継続された上で AST、ALT 値が回復又は軽快した。残る 1 例は、上記の転移性肝腫瘍のため死亡した被験者で、腫瘍が肝障害の要因と推定された。

以上より、本剤投与時における肝機能障害について特段の懸念はないと考える。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

## (3) 臨床的位置付けについて

申請者は、結核症治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

結核症治療について、初期 2 カ月間は、RFP、INH 及び PZA に SM 又は EB を加えた 4 剤、それ以降の 4 カ月間は、RFP と INH を使用する治療が原則であり、PZA が投与できない場合には、例外的に初期 2 カ月間は PZA 以外の 3 剤、それ以降の 7 カ月間は RFP 及び INH を使用する治療が推奨されている  $^{23)}$  。結核症は、これらの標準治療を行うことができれば、再発率は約  $1\sim2\%$ であるが、薬剤耐性の患者又は副作用のため標準治療を継続できない患者が多いことが問題であり、初回療法を行う際の最大の障害は薬剤による副作用であり、副作用への対応を誤れば死亡につながる可能性もある  $^{23)}$  。

「「結核医療の基準」の見直し-2014年」<sup>41)</sup> には、本邦で使用可能な抗結核薬については、表 11 のとおり分類され、RFP 又は INH が使用できない場合の推奨治療は、表 12 のとおりとされている。このように、キノロン系抗菌薬は、薬剤耐性の場合又は副作用のために他の薬剤が使用困難な場合に有用性が高く、結核菌に対する抗菌力及び長期使用の安全性の観点から、LVFX が初回療法に用いる薬剤以外の抗結核薬における第一選択薬とされている。

19

<sup>&</sup>lt;sup>39)</sup> MedDRA/J version 14.1 が用いられ、高位グループ用語が「関節障害」である副作用について収集された。

<sup>40)</sup> 臨床研究では、血清中の AST 及び ALT が 200 IU/L 以上であることが臨床検査値の異常変動の判断基準とされている。

<sup>41)</sup> 日本結核病学会治療委員会 編, 結核, 89: 683-690, 2014

#### 表 11 抗結核薬の推奨薬剤

First-line	最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤	RFP
drugs (a)	RFP、リファブチン、PZA は滅菌的、INH は殺菌的に作	リファブチン <sup>a)</sup>
	用。	INH
		PZA
First-line	First-line drugs (a) との併用で効果が期待される薬剤	SM <sup>b)</sup>
drugs (b)	SM は殺菌的、EB は主に静菌的に作用する	EB
Second-line	First-line drugs に比べて抗菌力は劣るが、多剤併用で効果	LVFX c)
drugs	が期待される薬剤	カナマイシン <sup>b)</sup>
		エチオナミド
		エンビオマイシン b)
		パラアミノサリチル酸
		サイクロセリン
新薬	使用対象は多剤耐性結核のみ	デラマニド

表は上から下に優先選択すべき薬剤の順に記載されている。

- a) リファブチンは RFP が使用できない場合に選択する。特に HIV 感染者で抗ウイルス剤投与を必要とする場合に RFP は薬物相互作用のために使用できない場合がある。
- b) アミノ配糖体系抗菌薬は同時併用できない。抗菌力や交差耐性等から SM、カナマイシン、エンビオマイシンの順 に選択する。
- c) LVFX はモキシフロキサシンと換えることができる。

表 12 標準治療が行えない場合の治療法

標準治療が行えない原因		治療法
INH が使用できない	PZA が投与可能	RFP、PZA の 2 剤に LVFX、SM(又はカナマイシン、エンビオマイ
(RFP は使用できる)		シン)、EBの中から使用できる2剤以上を選び合計4~5剤を使用。
	PZA が投与できない	RFPにLVFX、SM(又はカナマイシン、エンビオマイシン)、EBの
		合計4剤で6カ月使用。その後、RFP、EBの2剤で治療。
RFP が使用できない	PZA が投与可能	INH、PZA の2剤にLVFX、SM(又はカナマイシン、エンビオマイ
(INH は使用できる)		シン)、EBの中から使用できる2剤以上を選び合計 4~5 剤を6カ
		月使用。その後、LVFX、INH、EB の中の 2~3 剤で治療。
	PZA が投与できない	INHに LVFX、SM(又はカナマイシン、エンビオマイシン)、EBの
		合計4剤で6カ月、その後INH、LVFX、EBの3剤で治療。
RFP と INH の両剤が使用できない		RFPと INH のみに耐性である場合には、PZA、LVFX、EB、SM(又
		はカナマイシン、エンビオマイシン)、エチオナミドのうちの 4~5
		剤を選択。多剤耐性で使用できる薬剤数が不足する場合、デラマニ
		ドも選択できる。

海外では、WHO の薬剤耐性結核ガイドライン 201142) 及び ATS/CDC/IDSA 結核治療の共同声明 2003<sup>32)</sup> においても、薬剤耐性結核症又は副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合に、LVFX が 推奨されている。

以上より、LVFXは、多剤耐性結核症又は副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合の選択肢 の一つとして位置付けられると考える。

機構は、以上の申請者の説明、並びに「(1)有効性について」及び「(2)安全性について」の項 における検討を踏まえると、本剤は、多剤耐性結核症又は副作用のため他の抗結核薬が使用できない 場合における選択肢の一つになると考える。

# (4) 効能・効果について

申請効能・効果は「肺結核及びその他の結核症」の中で「多剤耐性結核症又は副作用のため他の抗 菌薬が使用できない場合」に限定されている。

機構は、初回療法に用いる薬剤以外の他の抗結核薬(カナマイシン、エチオナミド、エンビオマイ シン、パラアミノサリチル酸及びサイクロセリン)では投与対象に限定がない中で、本剤に関して投 与対象を限定する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

<sup>42)</sup> Falzon D et al, Eur Respir J, 38: 516-528, 2011

本邦では、11 種類の抗結核薬が承認されており、多剤耐性結核症又は副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合に LVFX が投与されている実態があると認識している。一方、超多剤耐性結核<sup>43)</sup> の発症と治療が国内外で喫緊の課題となっている<sup>44)</sup> こと等を踏まえると、安易な投与による LVFX 耐性菌の発現を防止することは今後の結核治療における治療選択肢を減らさないために重要と考える。耐性化を抑制するためには、LVFX の投与対象をより具体的に規定することが適切と考え、「多剤耐性結核症や副作用のために他の抗結核薬が使用できない場合」と表記した。

しかしながら、本邦の結核診療ガイドライン <sup>23)</sup> で推奨されている、初回療法に用いる薬剤以外の 他の抗結核薬と比較して、本剤だけ投与対象を限定する理由はないため、この記載は削除する。ただ し、耐性化抑制を目的とした、本剤の適正使用を推進することは必要と考える。

機構は、以下のように考える。

「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」及び「(3) 臨床的位置付けについて」の項の検討に加え、本剤と、初回療法に用いる薬剤以外の他の抗結核薬との位置付けに差異はないとの申請者の説明を踏まえると、本申請の効能・効果は「肺結核及びその他の結核症」とすることが適切と考える。

また、申請者の説明のとおり、初回療法が継続可能であるにもかかわらず、本剤に安易に切り替えられることがないよう、医療現場において適正使用を推進することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### (5) 用法・用量について

機構は、「(1)有効性について」及び「(2)安全性について」の項における検討、並びに以下の検討を踏まえ、本申請効能・効果に対する用法・用量は、申請のとおり、既承認用法・用量である「通常、成人には、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。」とし、「肺結核及びその他の結核症」の効能・効果をもつ類薬の用法・用量の記載と同様に、「肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。」とすることが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

## 投与期間について

機構は、WHO の薬剤耐性結核ガイドライン 2011<sup>42)</sup> では、本剤を含む、初回療法に用いる薬剤以外の抗結核薬の投与期間について、大部分の患者で強化療法期間は8カ月、総治療期間は20カ月程度が推奨されていること、及び「「結核医療の基準」の見直し-2014年」<sup>41)</sup> で、RFP 又はINH が使用できない場合の治療期間は菌陰性化後6~18カ月が推奨されていることを踏まえ、結核症に対する本剤の投与期間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内外の診療ガイドラインには、最新の知見に基づき多剤耐性結核症や RFP 又は INH が使用でき

<sup>43)</sup> 第一選択薬である INH 及び RFP に加えて KM 等の注射用抗結核薬及びフルオロキノロン系抗菌薬に対しても耐性を示す結核。

<sup>&</sup>lt;sup>44)</sup> 吉山崇, *化学療法の領域*, 25: 621-626, 2009、長谷川直樹, *感染症*, 43: 201-209, 2013

ない場合に推奨する治療期間が記載されているが、新規抗結核薬の開発・承認や、結核症治療に関するエビデンスの蓄積により、推奨される薬剤の組み合わせや投与期間が変化する可能性があること、及び投与期間は併用薬の種類や個々の患者の病態等をもとに判断されるものと考えるため、本剤の投与期間を具体的に規定することは困難と考える。

機構は、本剤は結核治療の知識と経験を有する医師により患者の状態に応じて適切な投与期間が 判断されるものであることから、申請者の説明は受け入れ可能と考える。

## (6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請における製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

臨床研究及び使用実態調査で得られたデータを詳細に検討した結果、関節痛は本剤投与初期から概ね一定の割合で発現しており、投与期間が長くなることで発現割合が増加する傾向は認められなかった。また、肝機能障害及び腎機能障害が認められたものの、患者の基礎疾患や併用薬剤の影響が大きいと考えられた。臨床研究及び使用実態調査において報告されたその他の副作用は、これまで知られている本剤の安全性プロファイルの範囲内であると判断し、現時点では本剤が申請効能・効果に用いられたときの安全性に関しては、通常の医薬品安全性監視活動として情報収集を行うこととし、製造販売後調査等による新たな情報収集は必要ないと考える。

また、結核菌のLVFXに対する感受性動向については、通常の医薬品安全性監視活動の中で、結核療法研究協議会で定期的に実施されているサーベイランスデータ、結核登録患者情報調査年報における薬剤感受性検査結果、学会・文献報告等を基に把握し、耐性化が認められた場合には、必要に応じて医療現場に情報提供する等、本剤の適正使用を推進していく。

機構は、申請者の説明は受け入れ可能であり、製造販売後において新たな調査等を直ちに実施する 必要性は低く、医薬品リスク管理計画に基づく、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時 点で不要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

# Ⅲ.機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、 提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、結核症に対する本剤の有効性は期待でき、現時点では、安全性は既知の安全性 プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し 支えないと考える。

## 審査報告(2)

平成 27 年 7 月 15 日

### I. 申請品目

[販 売 名] ①クラビット錠 250mg、②同錠 500mg、③同細粒 10%

④レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、⑤同錠 500mg「DSEP」、⑥同細粒 10%「DSEP」

「一般名] レボフロキサシン水和物

「申請者名」 ①②③第一三共株式会社、④⑤⑥第一三共エスファ株式会社

[申請年月日] 平成26年9月30日

## Ⅱ.審查内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した有効性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項についてに関する機構の判断は支持され、以下の点については、追加で検討し、必要な対応を行った。

### (1) 安全性について

安全性に関する機構の判断(「審査報告(1) Ⅱ.4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(2) 安全性について」の項参照)について、専門協議では、機構の判断を支持するという意見に加えて、専門委員から以下のような意見が出された。

◆ 本品目の長期投与は許容されると考えるが、肝機能検査を含む臨床検査値の定期的な確認の必要性について検討した上で、医療現場に周知する必要があると考える。

機構は、肝機能障害に対する検査について、他の抗菌薬と同様、添付文書の重要な基本的注意の項で、「他の抗結核薬との併用により、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。」と注意喚起するとともに、適切に医療現場に情報提供を行うよう申請者に指示し、申請者は了解した。

### (2) 用法・用量について

用法・用量に関する機構の判断(「審査報告(1) Ⅱ.4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>(5) 用法・用量について」の項参照)について、専門委員から以下のような意見が出された。

- 結核治療における本品目の投与期間の上限を設定しておくことが適切と考える。
- 本品目の投与期間は結核治療の知識と経験を有する医師により、併用薬の種類や個々の患者の 病態等をもとに判断されるものであり、具体的に規定することは困難と考える。

機構は、上記の専門協議の議論について、以下のように考える。

初回療法に用いる薬剤以外の抗結核薬注射剤であるカナマイシン、エチオナミド等も特に投与期間の上限は規定されておらず、本品目についても、他の抗結核薬と同様、結核治療の知識と経験をもつ医師により、個々の患者の状態等に応じて、適切な投与期間が判断され、使用されるものと理解している。なお、添付文書の<用法・用量に関連する使用上の注意>に、「本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。」と記載されており、漫然と投与が継続されることのないよう医療現場に対し注意喚起されている。

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと 判断する。

# [効能・効果] <適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、<u>結核菌、</u>大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、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、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア (コクシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

#### <適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、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、ブルセラ症、ペスト、野兎病、肺結核及びその他の結核症、Q熱

(下線部追加)

[用法・用量] 通常、成人にはレボフロキサシンとして1回 500mg を1日1回経口投与する。なお、 疾患・症状に応じて適宜減量する。

肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。 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 500mg を1日1回 14日間経口投与する。

(下線部追加)