

## 審議結果報告書

平成 22 年 9 月 2 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL、同点滴静注  
500mg/20mL

[一 般 名] レボフロキサシン水和物

[申 請 者] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 10 月 28 日

### [審 議 結 果]

平成 22 年 8 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

## 審査報告書

平成 22 年 8 月 10 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クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL  
②クラビット点滴静注 500mg/20mL

[一 般 名] レボフロキサシン水和物

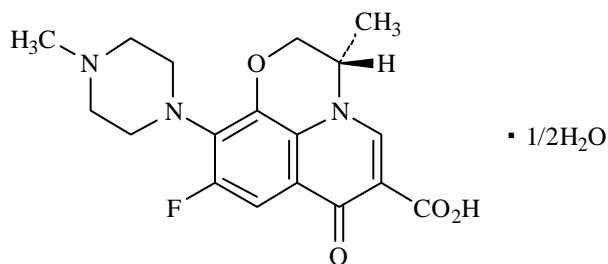
[申 請 者 名] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 21 年 10 月 28 日

[剤型・含量] ①1 バッグ (100mL) 中にレボフロキサシン水和物 512.5mg (レボフロキサシンとして 500mg) 含有する注射剤  
②1 バイアル (20mL) 中にレボフロキサシン水和物 512.5mg (レボフロキサシンとして 500mg) 含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品

[化学構造]



分子式 : C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> • 1/2H<sub>2</sub>O

分子量 : 370.38

化学名 :

(日本名)

(3*S*)-9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-  
2,3-ジヒドロ-7*H*-ピリド[1,2,3-*de*][1,4]ベンゾキサジン-6-カルボン酸  
1/2 水和物

(英名)

(3*S*)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-  
2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

## 審査結果

平成 22 年 8 月 10 日作成

[販 売 名]           ①クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL  
                      ②クラビット点滴静注 500mg/20mL  
[一 般 名]           レボフロキサシン水和物  
[申 請 者 名]        第一三共株式会社  
[申請年月日]        平成 21 年 10 月 28 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

なお、クラミジア肺炎、緑膿菌が起炎菌であった場合の有効性及び注射部位反応等の安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、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>

レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハマセラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、ペスト菌、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、野兔病菌、Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、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>

肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱

### [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、約 60 分間かけて点滴静注する。

## 審査報告 (1)

平成 22 年 6 月 28 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL ②クラビット点滴静注 500mg/20mL
[一 般 名]	レボフロキサシン水和物
[申 請 者]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 28 日
[剤型・含量]	①1 バッグ (100mL) 中にレボフロキサシン水和物 512.5mg (レボフロキサシンとして 500mg) を含有する注射剤 ②1 バイアル (20mL) 中にレボフロキサシン水和物 512.5mg (レボフロキサシンとして 500mg) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌 (ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、ペスト菌、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、野兔病菌、Q 熱リケッチア (コクシエラ・ブルネティ)、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> 肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱
[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 回点滴静注する。点滴静注に際しては、約 60 分間かけて投与する。

### II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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。

#### 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 (LVFX) は、第一製薬株式会社 (現、第一三共株式会社) が創製したフルオロ

キノロン系薬である。本邦では、1993年10月にLVFX経口剤<sup>1</sup>が承認されており、2000年に腸チフス及びパラチフス、2002年に炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、及びQ熱、2006年にレジオネラ属の効能・効果が追加されている。また、2009年4月には、LVFX経口剤において、500mg 1日1回（QD）の用法・用量が承認されている。

欧米では、LVFX経口剤と同時にLVFX注射剤の開発が進められ、1996年には米国において、1997年以降は欧州各国において、LVFX 500mg QDを中心とした用法・用量で経口剤及び注射剤が承認されている。なお、2010年3月現在までに、経口剤が123カ国、注射剤が120カ国又は地域で承認されている。

一方、本邦では、LVFX注射剤の開発は、19■■年から開始されていたが、旧第I相試験（DR3355-51、DR3355-52及びDR3355-53試験）で経口剤では認められなかった軽度の頭重感が低用量から散発したこと、19■■年当時、国内ではフルオロキノロン系薬であるシプロフロキサシン（CPFX）注射剤の開発がショック及び痙攣の発現により中断されており、注射用フルオロキノロン系薬の安全性に懸念が抱かれていたこと等を踏まえ、海外で集積されるLVFX注射剤の安全性情報を見極めるため、開発が中断された。

その後、海外において安全性情報が十分集積されたこと、また国内において注射用フルオロキノロン系薬に対する医療ニーズが高いと考えられた等の理由から、20■■年■月からLVFX注射剤（以下、本剤<sup>2</sup>）の国内開発が再開された。今般、国内臨床試験〔国内第II/III相試験（DR3355-57試験）及び国内第III相比較試験（DR3355-60試験）〕の成績及び国内外のLVFX経口剤の試験成績及び海外でのLVFX注射剤の試験成績などを総合的に判断して、本剤の有効性及び安全性が確認できたことから、承認申請に至ったとされている。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

#### (1) 原薬

原薬であるLVFX水和物は、既承認製剤「クラビット<sup>®</sup>錠、クラビット<sup>®</sup>錠 250mg、クラビット<sup>®</sup>錠 500mg、クラビット<sup>®</sup>細粒、クラビット<sup>®</sup>細粒 10%」で用いられている原薬と同じであり、「レボフロキサシン」（原薬等登録番号：■■■■■■■■■■）として原薬等登録原簿に登録されているものが用いられている。

#### (2) 製剤

##### 1) 製剤及び処方

クラビット<sup>®</sup>点滴静注バッグ 500mg/100mL（以下、LVFXバッグ製剤）は、1袋（100mL）中にLVFXを500mg含有する点滴静注用製剤である。

クラビット<sup>®</sup>点滴静注 500mg/20mL（以下、LVFXバイアル製剤）は、1バイアル容器（20mL）中にLVFXを500mg含有する点滴静注用製剤である。

<sup>1</sup> 承認用法・用量は、「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、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又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。」であった。

<sup>2</sup> 臨床試験では市販予定の製剤以外の注射剤（750mgバッグ等）も使用されている。

LVFX バッグ製剤及び LVFX バイアル製剤の処方は以下のとおりである。

			LVFX バッグ製剤	LVFX バイアル製剤
使用目的	規格	成分	分量 1 容器中	分量 1 容器中
有効成分	日局	LVFX 水和物 (LVFX として)	512.5mg (500mg)	512.5mg (500mg)
等張化剤	日局	塩化ナトリウム	900mg	—
pH 調節剤	日局	■	適量	適量
pH 調節剤	日局	■	適量	適量
溶剤	日局	注射用水	適量	適量

## 2) -1 製造方法 (LVFX バッグ製剤)

LVFX バッグ製剤は、■ (■) にて第一工程：溶解・調製・ろ過、第二工程：充てん・密封、第三工程：滅菌、第四工程：選別、第五工程：包装、第六工程：製品検査・保管の6工程からなる製造方法により製造される。

第一工程：注射用水に塩化ナトリウム、■、LVFX 水和物を加え溶解し、薬液とする。薬液を■フィルターでろ過する。

第二工程：■ (■) の容器に充てんし、ゴム栓で密封する。

第三工程：充てんした容器を■にて滅菌する。

第四工程：液漏検査を行った後、外観及び異物の検査を行う。

第五工程：包装する。

第六工程：製品について検査を行い、保管する。

### ① 重要工程及び重要中間体の管理

LVFX バッグ製剤の製造工程における重要工程は、第二工程及び第■工程とされている。なお、第二工程では充てん量が、第■工程では■が確認されている。

### ② 容器及び施栓系

LVFX バッグ製剤の容器及び施栓系として、■製容器及びゴム栓が採用されている。また、二次包装として■が採用されている。

## 2) -2 製造方法 (LVFX バイアル製剤)

LVFX バイアル製剤は、■ (■) にて第一工程：溶解・調製・ろ過、第二工程：充てん、第三工程：打栓・巻締、第四工程：滅菌、第五工程：選別、第六工程：包装、第七工程：製品検査・保管の7工程からなる製造方法により製造される。

第一工程：注射用水に LVFX 水和物及び■を加える。注射用水を加え薬液を製し、■フィルターでろ過する。

第二工程：薬液をガラス製バイアルに充てんする。

第三工程：薬液を充てんしたバイアルにゴム栓を打栓し、キャップを巻締める。

第四工程：巻締めたバイアルを [ ] にて滅菌する。

第五工程：滅菌済みのバイアルの外観、異物の検査を行う。

第六工程：バイアルを包装する。

第七工程：製品について検査を行い、保管する。

### ① 重要工程及び重要中間体の管理

LVFX バイアル製剤の製造工程における重要工程は、第二工程及び第 [ ] 工程とされている。  
なお、第二工程では充てん量が、第 [ ] 工程では [ ]、[ ] が管理されている。

### ② 容器及び施栓系

LVFX バイアル製剤の容器及び施栓系として、容量 20mL の無色ガラスバイアル、ゴム栓、及びキャップが採用されている。

### 3) -1 製剤の管理 (LVFX バッグ製剤)

LVFX バッグ製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(紫外吸収スペクトル)、浸透圧比、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌( [ ] 法)、含量(定量法)が設定されている。

### 3) -2 製剤の管理 (LVFX バイアル製剤)

LVFX バイアル製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(紫外吸収スペクトル)、pH、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌( [ ] 法)、含量(定量法)が設定されている。

### 4) 製剤の安定性

申請時に提出された LVFX バッグ製剤及び LVFX バイアル製剤の主な安定性試験については、パイロットスケールで製造された 3 ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

LVFX バッグ製剤の安定性試験

試験	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH	プラスチックバッグ+外袋	0、3、6、9、(12、18、24、30、36) カ月 ( ) : 現在継続中	1. 性状 2. 確認試験 3. 浸透圧比 4. pH
加速試験	40°C/75%RH	プラスチックバッグ+外袋	0、1、3、6 カ月	5. 純度試験(類縁物質) 6. エンドトキシン
苛酷試験(温度)	60°C	プラスチックバッグ+外袋	0、1、2 カ月	7. 採取容量 8. 製剤均一性
苛酷試験(光)	3600lux (D65 ランプ) 25°C/60%RH	プラスチックバッグ	0、60、120 万 lux·hr	9. 不溶性異物 10. 不溶性微粒子
		プラスチックバッグ+外袋	0、120 万 lux·hr	11. 無菌 12. 含量 13. 水分損失



### LVFX バイアル製剤の安定性試験

試験	保存条件	包装形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH	ガラスバイアル+紙箱	0、3、6、9、(12、18、24、30、36) カ月 ( ) : 現在継続中	1. 性状 2. 確認試験 3. 浸透圧比 4. pH 5. 純度試験 (類縁物質) 6. エンドトキシン 7. 採取容量 8. 製剤均一性 9. 不溶性異物 10. 不溶性微粒子 11. 無菌 12. 含量 13. 水分損失
加速試験	40°C/75%RH	ガラスバイアル+紙箱	0、1、3、6 カ月	
苛酷試験 (温度)	60°C	ガラスバイアル+紙箱	0、1、2 カ月	
苛酷試験 (光)	3600lux (D65 ランプ) 25°C/60%RH	ガラスバイアル	0、60、120 万 lux·hr	
		ガラスバイアル+紙箱	0、120 万 lux·hr	

### LVFX バイアル製剤の希釈後の安定性試験

試験	保存期間	希釈液	5 倍希釈後の保存期間	測定項目
長期保存試験 (25°C/60%RH) 包装形態: ガラスバイアル+紙箱	0、9、(18、24、30、36) カ月 ( ) : 現在継続中	大塚生食注 大塚糖液 5% ソリター-T1 号輸液 ソリター-T3 号輸液 ラクテック注 ラクテック G 輸液 キドミン輸液	0、24 時間 (遮光・室温)	1. 性状 2. 確認試験 3. 浸透圧比 4. pH 5. 純度試験 (類縁物質) 6. 純度試験 2 (類縁物質) 7. 含量
加速試験 (40°C/75%RH) 包装形態: ガラスバイアル+紙箱	0、6、9 カ月			

#### ① LVFX バッグ製剤

長期保存試験において、9 カ月時点の水分損失を除く試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった。なお、本剤は半透過性の容器に包装された水を基剤とする製剤であるため、水分の損失について「安定性試験ガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）」に基づき評価された。その結果、25°C/40%RH の条件で 9 カ月保存した後の水分損失率は ■■■% であり、水分損失に係る「明確な品質の変化」（■■%の水分損失）は認められなかったとされている。

加速試験において、6 カ月時点の水分損失を除く試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった。なお、本剤は半透過性の容器に包装された水を基剤とする製剤であるため、水分の損失について「安定性試験ガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603001 号）」に基づき評価された。その結果、40°C/25%RH の条件で 6 カ月保存した後の水分損失率は ■■■~■■■% であり、水分損失に係る「明確な品質の変化」（■■%の水分損失）は認められなかったとされている。

苛酷試験（温度）において、類縁物質 A\* が約 ■■■% 増加したが、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について（平成 15 年 6 月 24 日付 医薬審発第 0624001 号）」（以下、ICH Q3B ガイドライン）に定める報告閾値（0.1%）を超えなかった。水分損失については水分損失率が ■■■% であり、明確な品質の変化は認められなかった。■■■■ 及び水分損失を除く試験項目で変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、市販予定の包装形態では、全ての試験項目に変化は認められなかつ

た。一方、直接容器のみの包装形態では、120 万 lux・hr 照射時には $\blacksquare$ が $\blacksquare$ 低下し、 $\blacksquare$ が $\blacksquare$ %低下し、類縁物質B\*が $\blacksquare$ %、類縁物質C\*が $\blacksquare$ %増加した。以上より、直接容器のみの包装形態では品質の変化が認められたが、市販予定の包装形態では安定であることが確認された。上記の結果から、LVFX バッグ製剤の品質を保持するため、使用時まで二次包装内に保存することとされた。

また、LVFX バッグ製剤について、点滴ルート内で接触する可能性のある薬剤の中で汎用性が高いと考えられる薬剤について配合変化試験（外観確認）が実施された。

LVFX バッグ製剤と添付文書に従い調製した薬剤とを 1 対 1 の割合で混合し、24 時間以内に外観変化（混濁・沈殿）が認められた薬剤は、下表のとおりである。

LVFX バッグ製剤との配合変化試験の結果、外観変化が認められた製剤

薬効分類	薬剤名
全身麻酔剤	ラボナール <sup>®</sup> 注射用 0.5g、イソゾール <sup>®</sup> 注射用 0.5g
利尿剤	ラシックス <sup>®</sup> 注 100mg、ソルダクトン <sup>®</sup> 200mg
消化性潰瘍用剤	オメプラール <sup>®</sup> 注用 20、タケブロン <sup>®</sup> 静注用 30mg
その他のホルモン剤（抗ホルモン剤を含む。）	ヒューマリン <sup>®</sup> R 注 100 単位/mL
ビタミンB 剤（ビタミンB1 剤を除く。）	ビスラーゼ <sup>®</sup> 注射液 20mg
血液凝固阻止剤	ノボ・ヘパリン注 1 万単位、フラグミン <sup>®</sup> 静注 5000、ヘパリンNa ロック 100 シリンジ
主としてグラム陽性菌に作用するもの	注射用タゴシッド <sup>®</sup> 200mg
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	スルペラゾン <sup>®</sup> 静注用 1g [バイアル]、セフォペラジン <sup>®</sup> 注射用 1g
主としてカビに作用するもの	ファンガード <sup>®</sup> 点滴用 75mg、ファンギゾン <sup>®</sup> 注射用 50mg

## ② LVFX バイアル製剤

長期保存試験において、全ての試験項目で試験開始時と比較して変化は認められなかった。加速試験では、試験開始時と比較していずれの試験項目でも変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）において、類縁物質として類縁物質A\*が $\blacksquare$ %増加し、類縁物質D\* が $\blacksquare$ %増加したものの、ICH Q3B ガイドラインに定める報告閾値（0.1%）を超えなかった。類縁物質以外の試験項目においては試験開始時と比較して変化はほとんど認められなかった。

苛酷試験（光）において、直接容器のみの包装形態では 120 万 lux・hr 照射時に類縁物質B\*が $\blacksquare$ %、類縁物質C\*が $\blacksquare$ %増加した。市販予定の包装形態（直接容器：ガラスバイアル、二次包装：紙箱）では、これらの変化は認められなかった。また、類縁物質以外の試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった。上記の結果から、LVFX バイアル製剤の品質を保持するため、使用時まで二次包装内に保存することとされた。

希釈後の LVFX バイアル製剤の安定性試験として、0 カ月及び 25°C/60%RH 及び 40°C/75%RH 下で 9 カ月保存した LVFX バイアル製剤を用いて希釈 24 時間後の安定性試験が実施された。汎用されると考えられる 7 種類の希釈液（大塚生食注、大塚糖液 5%、ソリタ<sup>®</sup>-T1 号輸液、ソリタ<sup>®</sup>-T3 号輸液、ラクテック<sup>®</sup>注、ラクテック<sup>®</sup>G 輸液、キドミン<sup>®</sup>輸液）により 5 倍希釈された LVFX バイアル製剤を用いて試験が実施された。いずれの希釈液で希釈した場合でも、また、LVFX バイアル製剤の保存期間が 0 カ月又は 9 カ月いずれにおいても 24 時間後に試験項目で変化は認められなかった。

上記の結果から、LVFX バッグ製剤及び LVFX バイアル剤の有効期間については、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に基づき評価された。両製剤とも、長期保存試験 9 カ月及び加速試験 6 カ月の試験結果が経時的な変化及び変動をほとんど示さなかったことから、有効期間は、室温保存において、長期保存試験データが得られている期間の 2 倍である 18 カ月と設定された。

なお、継続中の長期保存試験結果より、今後、有効期間は適宜延長される予定である。

## <審査の概略>

### (1) 充てん量について

申請者は、製剤の製造工程のうち充てん工程について、充てん量の下限値のみ工程管理値として設定し、管理していた。

機構は、充てん量については、製剤に関する重要な品質特性であり、上限値も含めた適切な幅で管理する必要があると考えることから、工程管理値に上限値を設定するよう求めたところ、申請者は、充てん量の上限値も含めて工程管理値を設定し、適切に管理する旨を回答した。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

### (2) 他剤との配合変化について

申請者は、他剤との配合変化試験の試験結果を考慮し、添付文書の「8. 適用上の注意」において、ヘパリンナトリウムについては配合変化に関する注意喚起を行っている。

機構は、ヘパリンナトリウム以外で LVFX バッグ製剤との混合により外観変化が認められた薬剤に関する具体的な注意喚起の方策について説明するよう求めたところ、申請者は、以下のよう

に回答した。

医療現場では、静脈内カテーテル留置を行う際に、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止（ヘパリンロック）が汎用されている実態を考慮し、添付文書にヘパリンナトリウムとの配合変化が認められていること、及びヘパリンロック実施時の対応方法について記載し注意喚起することとした。また、LVFX バッグ製剤との混合により外観変化が認められた薬剤（ヘパリンナトリウムを除く）に関する具体的な注意喚起の方策としては、添付文書に「同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を連続して投与する場合は、本剤と配合変化（沈殿、混濁等）が認められる薬剤があるため、配合変化試験データを参照すること」と記載し、外観変化の詳細成績を記載したインタビューフォーム及びその他の資料を作成し、医療現場に提供する。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

### (3) LVFX バイアル製剤の光安定性について

LVFX バッグ製剤の苛酷試験（光）の結果に基づき、バッグ製剤では添付文書の【取扱い上の注意】において、バッグを包んでいる外袋は使用時まで開封しないように、注意喚起がなされている。一方で、LVFX バイアル製剤については、LVFX バッグ製剤の苛酷試験（光）の結果を受け、二次包装内に保存する必要性が考察されているにもかかわらず、添付文書では LVFX バッグ製剤

と同様の注意喚起がなされていない。機構は、両製剤の取り扱い上の相違の理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

LVFX バイアル製剤は 1 本毎に紙箱包装され、その形態が販売包装単位となっており、光により類縁物質の増加が確認されているため、紙箱開封後は速やかに使用する必要がある。したがって、LVFX バッグ製剤と LVFX バイアル製剤とで同じ対応を図ることとし、添付文書の【取扱い上の注意<バイアル製剤>】に、「製品の品質を保持するため、バイアルの紙箱は使用時まで開封しないこと。」と追記する。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

### 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>

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験として 7 報告書、安全性薬理試験として 5 報告書、参考資料として 20 報告書<sup>3</sup>が提出された。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) *in vitro* 抗菌活性

##### ① 抗菌スペクトル (4.2.1.1-1)

好気性及び嫌気性の各種実験室株（グラム陽性菌 27 株、グラム陰性菌 46 株）に対して、各被験薬の最小発育阻止濃度（MIC）が、日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法により測定された。結果は以下のとおりであった。

好気性菌及び通性嫌気性菌に対する抗菌活性

菌株		MIC (µg/mL)			
		LVFX	CPFX	PZFX	
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	GTC 286	0.12	0.25	0.25
		JCM 2151	0.5	2	0.5
		ATCC 13709	0.06	0.12	0.12
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	JCM 2414	0.25	0.25	0.25
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	JCM 5674	0.5	0.5	2
	<i>Streptococcus mitis</i>	GTC 495	1	2	4
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	JCM 5671	0.5	0.5	4
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	GTC 261	1	0.5	2
	<i>Enterococcus faecalis</i>	JCM 8726	2	2	4
	<i>Enterococcus faecium</i>	JCM 8727	4	8	8
	<i>Bacillus subtilis</i>	JCM 1465	0.06	0.03	0.06
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i>	JCM 1649	0.06	0.008	0.03
		NBRC 14237	0.008	0.008	0.015
	<i>Shigella flexneri</i>	ATCC 29903	0.015	0.008	0.015
	<i>Shigella boydii</i>	ATCC 8700	0.03	0.015	0.03
	<i>Shigella sonnei</i>	ATCC 29930	0.03	0.008	0.015
	<i>Salmonella choleraesuis</i>	JCM 1651	0.03	0.015	0.015
		JCM 1652	0.015	0.008	0.015
	<i>Hafnia alvei</i>	JCM 1666	≤0.004	≤0.004	0.008
	<i>Citrobacter freundii</i>	JCM 1657	0.015	≤0.004	0.015
	<i>Proteus vulgaris</i>	ATCC 29905	0.008	≤0.004	0.015
	<i>Proteus mirabilis</i>	JCM 1669	0.06	0.015	0.03
	<i>Providencia stuartii</i>	ATCC 29914	0.12	0.03	0.03
	<i>Providencia rettgeri</i>	ATCC 29944	0.12	0.03	0.015

<sup>3</sup> 今回提出された参考資料は、LVFX 経口剤の申請時において、薬理試験資料として提出されたものである。

菌株			MIC (µg/mL)		
			LVFX	CPFx	PZFX
グラム陰性菌	<i>Morganella morganii</i>	JCM 1672	0.008	≤ 0.004	0.008
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	JCM 1662	0.06	0.03	0.03
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	JCM 1665	0.03	0.03	0.015
	<i>Enterobacter cloacae</i>	JCM 1232	0.06	0.03	0.12
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	JCM 1235	0.25	0.12	0.12
	<i>Serratia marcescens</i>	JCM 1239	0.5	0.12	0.5
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	ATCC 9610	0.008	≤ 0.004	0.008
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	JCM 5962	1	0.25	1
	<i>Pseudomonas putida</i>	NBRC 14164	0.25	0.03	0.25
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	JCM 1975	0.03	0.03	0.06
	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>	NBRC 12535	0.5	1	2
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	JCM 6841	0.5	1	1
	<i>Alcaligenes faecalis</i>	JCM 1474	1	1	0.25
	<i>Achromobacter xylosoxydans</i>	JCM 9659	> 8	> 8	8

LVFX ; レボフロキサシン、CPFx ; シプロフロキサシン、PZFX ; パズフロキサシン

#### 偏性嫌気性菌に対する抗菌活性

菌株			MIC (µg/mL)		
			LVFX	CPFx	PZFX
グラム陽性菌	<i>Clostridium symbiosum</i>	JCM 1297	16	8	8
	<i>Clostridium indolis</i>	JCM 1380	16	64	4
	<i>Clostridium ramosum</i>	JCM 1298	8	16	4
	<i>Clostridium difficile</i>	JCM 1296	4	32	4
	<i>Clostridium perfringens</i>	JCM 1290	0.5	0.5	0.25
	<i>Clostridium septicum</i>	JCM 8144	0.25	0.25	0.12
	<i>Eubacterium moniliforme</i>	JCM 9990	0.5	0.5	1
	<i>Eggerthella lenta</i>	JCM 9979	0.25	0.5	1
	<i>Collinsella aerofaciens</i>	JCM 10188	0.25	0.5	1
	<i>Eubacterium limosum</i>	JCM 6421	1	1	2
	<i>Propionibacterium acnes</i>	JCM 6425	0.25	0.5	1
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	JCM 1132	128	64	> 128
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	ATCC 14963	4	1	16
	<i>Anaerococcus Prevotti</i>	JCM 6508	4	1	16
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	ATCC 27337	0.5	1	1
	グラム陰性菌	<i>Streptococcus intermedius</i>	ATCC 27335	1	1
<i>Bacteroides fragilis</i>		JCM 11019	1	4	4
<i>Bacteroides ovatus</i>		JCM 5824	8	16	8
<i>Bacteroides uniformis</i>		JCM 5828	4	8	8
<i>Bacteroides vulgatus</i>		JCM 5826	2	16	2
<i>Bacteroides distasonis</i>		JCM 5825	2	4	8
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>		JCM 5827	4	16	8
<i>Fusobacterium necrophorum</i>		JCM 3718	2	2	4
<i>Fusobacterium nucleatum</i>		JCM 8532	1	2	1
<i>Fusobacterium varium</i>		ATCC 8501	4	8	2
<i>Fusobacterium mortiferum</i>		ATCC 25557	1	1	1
<i>Prevotella bivia</i>		JCM 6331	2	8	4
<i>Prevotella corporis</i>		JCM 8529	1	1	1
<i>Prevotella melaninogenica</i>		JCM 6325	0.5	0.5	1
<i>Prevotella intermedia</i>		ATCC 25611	0.5	0.5	1
<i>Prevotella oris</i>		JCM 8540	0.5	0.5	1
<i>Prevotella oralis</i>		JCM 6330	2	4	2
<i>Porphyromonas gingivalis</i>		JCM 8525	0.25	0.5	1
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>		JCM 6326	0.5	1	0.25
<i>Veillonella parvula</i>		ATCC 10790	0.25	0.12	0.25

#### ② 臨床分離株に対する抗菌活性 (4.2.1.1-2~4.2.1.1-3)

20■~20■年に国内で臨床分離された株（グラム陽性 6 菌種、グラム陰性 8 菌種）に対する各被験薬の抗菌活性が Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法を用いて検討された。結果は、以下のとおりであった。

グラム陽性菌に対する各被験薬の抗菌活性

菌種 (菌株数)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)							
	MIC 範囲 (µg/mL)							
	LVFX	CPFX	PZFX	CTRX	MINO	EM	IPM	MPIPC
Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA) (31)	0.25 0.12-16	1 0.25-16	0.25 0.12-8	4 2-4	0.12 0.12-0.25	>128 0.12->128	≤0.06 ≤0.06	1 0.25-2
Methicillin-susceptible coagulase negative <i>Staphylococci</i> (MSCNS) (27)	2 0.12-16	4 0.12-64	4 0.12-8	2 0.5-4	0.25 ≤0.06-0.25	>128 ≤0.06->128	≤0.06 ≤0.06-0.12	0.25 ≤0.12-0.25
	LVFX	CPFX	PZFX	CTRX	MINO	EM	IPM	PCG
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP) (40)	1 0.5-2	2 0.5-4	4 1-8	0.5 ≤0.06-1	16 ≤0.06-16	>128 ≤0.06->128	≤0.06 ≤0.06	≤0.06 ≤0.06
Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP) (29)	1 0.5-2	1 0.5-8	2 1-4	1 0.12-2	16 ≤0.06-32	>128 2->128	0.25 ≤0.06-0.25	1 0.12-1
Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP) (47)	2 0.5-16	8 0.5-64	4 1-64	4 0.5-8	16 ≤0.06-32	>128 ≤0.06->128	1 0.25-1	4 2-4
Macrolide-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (48)	1 0.5-2	2 0.5-4	4 1-4	1 ≤0.06-2	16 ≤0.06-16	>128 4->128	0.5 ≤0.06-0.5	2 ≤0.06-4
<i>Streptococcus pyogenes</i> (30)	2 0.5-16	2 0.25-16	4 1-32	≤0.06 ≤0.06	8 ≤0.06-8	16 ≤0.06-16	≤0.06 ≤0.06	≤0.06 ≤0.06
<i>Streptococcus milleri</i> ( <i>anginosus</i> ) group (50)	1 0.5-1	1 0.25-2	2 1-2	0.25 ≤0.06-0.5	1 ≤0.06-8	0.12 ≤0.06->128	≤0.06 ≤0.06	≤0.06 ≤0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i> (30)	32 0.5-64	32 0.5-32	128 2-128	≤0.06 ≤0.06-0.12	16 ≤0.06-32	>128 ≤0.06->128	≤0.06 ≤0.06	≤0.06 ≤0.06-0.12

CTRX ; セフトリアキソン、MINO ; ミノサイクリン、EM ; エリスロマイシン、IPM ; イミペネム、MPIPC ; オキサシリン、PCG ; ペニシリン G、CAM ; クラリスロマイシン

2008 年版 CLSI の薬剤感受性基準

MPIPC の MIC ; MSSA : ≤2µg/mL、MSCNS : ≤0.25µg/mL、PCG の MIC ; PSSP : ≤0.06µg/mL、PISP : 0.12~1µg/mL、PRSP : ≥2 µg/mL

Macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* ; CAM : ≥1 µg/mL、EM : ≥1 µg/mL

グラム陰性菌に対する各被験薬の抗菌活性

菌種 (菌株数)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)							
	MIC 範囲 (µg/mL)							
	LVFX	CPFX	PZFX	CTRX	CAZ	MINO	MEPM	ABPC
<i>Escherichia coli</i> (28)	32 ≤0.06-64	64 ≤0.06-128	16 ≤0.06-32	0.12 ≤0.06-64	0.5 ≤0.06-128	2 0.25-32	≤0.06 ≤0.06	>128 1->128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (28)	0.5 ≤0.06-2	0.5 ≤0.06-2	0.25 ≤0.06-1	0.25 ≤0.06->128	1 ≤0.06->128	4 1-16	≤0.06 ≤0.06	128 32->128
<i>Serratia marcescens</i> (31)	4 ≤0.06-16	4 ≤0.06-32	2 ≤0.06-8	8 0.12->128	2 0.12->128	4 1-32	0.12 ≤0.06-8	>128 32->128
<i>Enterobacter</i> spp: (29)	1 ≤0.06-4	1 ≤0.06-4	0.5 ≤0.06-2	>128 ≤0.06->128	>128 0.12->128	16 0.5-32	0.5 ≤0.06-2	>128 32->128
<i>Moraxella catarrhalis</i> (29)	0.06 0.03-0.06	0.03 ≤0.015-0.03	0.03 0.03	2 ≤0.06-16	0.12 ≤0.06-0.12	0.5 0.12-0.5	≤0.06 ≤0.06	32 ≤0.06-32
	LVFX	CPFX	PZFX	CTRX	MINO	EM	MEPM	ABPC
β-lactamase-negative ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAS) (23)	0.03 ≤0.015-1	≤0.015 ≤0.015-1	0.03 ≤0.015-4	≤0.06 ≤0.06-0.12	1 0.25-1	8 1-16	0.12 ≤0.06-0.25	1 0.12-1
β-lactamase-negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR) (23)	0.03 ≤0.015-0.03	≤0.015 ≤0.015-0.03	0.03 ≤0.015-0.03	1 0.12-1	1 0.25-1	16 4-16	0.5 ≤0.06-2	16 2-16
β-lactamase-positive ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLPAR) (27)	0.03 ≤0.015-1	0.03 ≤0.015-1	0.03 ≤0.015-1	0.25 ≤0.06-0.5	1 ≤0.06-4	16 1-64	0.5 ≤0.06-4	>128 2->128
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (30)	1 ≤0.06-4	1 ≤0.06-4	2 ≤0.06-8	0.12 ≤0.06-0.5	1 0.25-2	16 1-128	0.12 ≤0.06-0.25	2 0.12-128
	LVFX	CPFX	PZFX	CTRX	CAZ	AMK	IPM	MEPM
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RTI (29)	32 0.5-64	16 0.25-64	32 0.5-64	>128 8->128	32 1->128	16 1->128	32 1->128	16 0.12->128

CAZ ; セフトジジム、AMK ; アミカシン、MEPM ; メロペネム、ABPC ; アンピシリン

2008年版 CLSI の薬剤感受性基準

ABPC の MIC ; BLNAS : ≤1µg/mL、BLNAR : ≥2 µg/mL、BLPAR : ≥2 µg/mL

20■年に環境から分離された *Legionella* 属 (30 株) に対する各被験薬の抗菌活性が猿渡らの方法に準じた寒天平板希釈法 (CHEMOTHERAPY 1984; 32: 718-723.) にて測定された。LVFX の MIC<sub>90</sub> [MIC 範囲] は 0.03 [0.008 - 0.03] µg/mL であり、CPFX、PZFX、MINO、EM の MIC<sub>90</sub> [MIC 範囲] は、各々 0.015 [0.008 - 0.03]、0.03 [0.015 - 0.06]、2 [0.5 - 2] 及び 0.12 [0.03 - 0.12] µg/mL であった。

20■年に臨床分離された *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) (40 株) に対する各被験薬の抗菌活性が Yamaguchi らの方法に準じた微量液体希釈法 (Antimicrob Agents Chemother. 2000; 44: 1381-1382) にて測定された。結果は以下のとおりであった。

**M. pneumoniae に対する各被験薬の抗菌活性**

菌種 (株数)	MIC <sub>90</sub> [MIC 範囲] (μg/mL)				
	LVFX	CPFX	PZFX	MINO	EM
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (40)	0.5 [0.25 - 1]	1 [0.5 - 1]	8 [4 - 8]	0.5 [0.25 - 0.5]	0.004 [0.002 - 0.004]

20■■～20■■年に臨床分離された *Chlamydia (Chlamydomphila) pneumoniae* (*C. pneumoniae*) (3株) に対する各被験薬の抗菌活性が日本化学療法学会標準法に準じた方法 (CHEMOTHERAPY 1992; 40: 303-307) にて、測定された。結果は以下のとおりであった。

**C. pneumoniae に対する各被験薬の抗菌活性**

菌株名	MIC (μg/mL)				
	LVFX	CPFX	PZFX	MINO	EM
1DK20400001	0.25	1	4	0.03	0.12
1DK20400002	0.5	1	4	0.03	0.12
1DK20400003	0.5	1	4	0.03	0.12

**③ 臨床分離された *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) に対する殺菌効果及び感受性変化の検討 (4.2.1.1-5)**

ペニシリン及びマクロライド耐性 *S. pneumoniae* を起炎菌とする感染症に対する LVFX の効果を予測することを目的とし、2004 年 LVFX サーベイランス<sup>4</sup> (Jpn J Antibot. 2006; 59: 428-451) にて収集された *S. pneumoniae* 株 (GE00601、GE00872、GE00122 及び GE00248) を用い、第 I 相単回投与試験 (DR3355-54 試験) における本剤 500mg 単回投与時のヒト血漿中濃度データの平均値 (4. (ii) (2) 1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験の項、参照) を再現した *in vitro* ヒト血漿中濃度シミュレーションモデルにて、日本人血漿中濃度推移を培地中で再現し、LVFX の殺菌作用<sup>5</sup>及び LVFX に対する感受性変化が検討された。結果は以下のとおりであった。

***in vitro* 濃度シミュレーションによる LVFX の殺菌作用の検討**

菌株	MIC (μg/mL)			AUC/MIC	初期の生菌数 (Log CFU/mL)	24 時間後の生菌数 (Log CFU/mL)
	LVFX	CAM	PCG			
<i>S. pneumoniae</i> GE00601	1	> 64 (R <sup>a</sup> )	0.5	46.8	6.49	4.18
<i>S. pneumoniae</i> GE00872	1	1 (R)	1	46.1	6.18	1.30 <sup>b</sup> )
<i>S. pneumoniae</i> GE00122	1	1 (R)	2 (R)	47.0	6.68	3.51
<i>S. pneumoniae</i> GE00248	1	> 64 (R)	2 (R)	47.0	6.62	4.74

a) R; 2008 年版 CLSI 基準により耐性と判定 (Macrolide-resistant *S. pneumoniae*; CAM: ≥ 1 μg/mL, PSSP; PCG: ≤ 0.06 μg/mL, PISP; PCG: 0.12~1 μg/mL, PRSP; PCG: ≥ 2 μg/mL)

b) 検出限界未満

いずれの菌株においても、薬剤作用 8 時間後に初期菌数の約 1/10<sup>3</sup>~1/10<sup>5</sup> まで生菌数が減少した。その後、GE00872 以外の菌株では再増殖が確認されたものの、いずれの菌株においても薬剤作用 24 時間後には、作用開始時の菌数から 2~3log CFU/mL 程度減少し、初期菌数を下回ったことから、殺菌効果が認められたとされている。また、薬剤作用 24 時間後の菌を LVFX 含有培地 (LVFX の最終濃度 0.25~16 μg/mL) にて培養したポピュレーション解析の結果、LVFX

<sup>4</sup> クラビット特定使用成績調査「第 7 回抗菌薬感受性年次別推移の検討」

<sup>5</sup> 対数増殖期の菌 (10<sup>6</sup>~10<sup>7</sup>CFU/mL) に薬剤を作用させ、薬剤作用 24 時間後の菌量が初期菌量を上回らない場合に殺菌作用ありと判定された。



に対する感受性が低下<sup>6</sup>した菌株の出現は認められなかった。

#### ④ 耐性獲得に関する検討 (4.2.1.1-9)

*S. pneumoniae* (EG00218 株、EG00093 株、及び ATCC49619 株) を用いて LVFX と CPFY の自然耐性菌出現頻度 (F) が、式  $F=A/B$  [A : 供試薬剤含有寒天培地に  $1.6\sim 3.9\times 10^{10}$ CFU/mL に調製した菌液を塗布し、35°C 72 時間培養後の発育集落数、B : 同時に計測した薬剤不含有培地上の発育集落数] により算出された。結果は以下のとおりであった。

各被験薬の自然耐性菌出現頻度

薬剤濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ )	自然耐性菌出現頻度					
	EG00218		EG00093		ATCC49619	
	LVFX	CPFY	LVFX	CPFY	LVFX	CPFY
1	$2.5\times 10^{-7}$	$1.0\times 10^{-4}$	$1.2\times 10^{-7}$	$3.1\times 10^{-6}$	$2.2\times 10^{-6}$	$9.9\times 10^{-6}$
2	$<3.3\times 10^{-11}$	$8.0\times 10^{-8}$	$<5.1\times 10^{-11}$	$3.3\times 10^{-8}$	$1.7\times 10^{-10}$	$8.0\times 10^{-8}$
4	$<3.3\times 10^{-11}$	$<3.3\times 10^{-11}$	$<5.1\times 10^{-11}$	$<5.1\times 10^{-11}$	$<2.1\times 10^{-11}$	$1.3\times 10^{-9}$
8	$<3.3\times 10^{-11}$	$<3.3\times 10^{-11}$	$<5.1\times 10^{-11}$	$<5.1\times 10^{-11}$	$<2.1\times 10^{-11}$	$<2.1\times 10^{-11}$

また、 $2.0\sim 4.7\times 10^{10}$ CFU の菌液を供試薬剤含有寒天培地に塗布し、35°C 72 時間培養後にコロニーが出現しない最小濃度として MPC (mutant prevention concentration) が測定された。結果は以下のとおりであり、これらの菌株に対する LVFX の MPC と MIC の比は、CPFY と比較して 1/2 であった。

LVFX と CPFY の MPC 及び MPC/MIC

菌株	薬剤	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	MPC ( $\mu\text{g/mL}$ )	MPC/MIC
<i>S. pneumoniae</i> EG00218	LVFX	1	2	2
	CPFY	1	4	4
<i>S. pneumoniae</i> EG00093	LVFX	1	2	2
	CPFY	1	4	4
<i>S. pneumoniae</i> ATCC49619	LVFX	1	4	4
	CPFY	1	8	8

## 2) *in vivo* 抗菌活性

### ① *S. pneumoniae* によるマウス肺炎モデルにおける治療効果 (4.2.1.1-12)

2004 年 LVFX サーベイランスにて分離されたペニシリン耐性 *S. pneumoniae* (PRSP)<sup>7</sup> [接種菌量 :  $4.1\times 10^5$ CFU/マウス] をマウスに点鼻接種させ、感染 2、8、26、32、50、56 時間後に LVFX 1 回 25 又は 50mg/kg 1 日 2 回 (BID) (LVFX 投与群)、CTRX 1 回 25 又は 50mg/kg BID (CTRX 投与群) 又は生理食塩水 BID (感染対照群) が皮下投与された。感染 14 日後までの生存例が観察された。結果は以下のとおりであり、いずれの LVFX 群及び CTRX 群も感染対照群に対して有意な延命作用が認められた。

<sup>6</sup> 2008 年版 CLSI の定める基準に従い、LVFX 4 $\mu\text{g/mL}$  で増殖するポピュレーションが確認された場合に「低感受性化有り」、LVFX 8 $\mu\text{g/mL}$  以上で増殖するポピュレーションが確認された場合に「耐性化有り」と判定された。

<sup>7</sup> LVFX、CTRX 及び PCG に対する MIC は各々 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、2 $\mu\text{g/mL}$  及び 2 $\mu\text{g/mL}$  であり、2007 年版 CLSI 基準 (PCG の MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) : PSSP ;  $\leq 0.06$ 、PISP ; 0.12-1、PRSP ;  $\geq 2$ ) では、ペニシリン耐性と判断された。

マウス肺炎モデルにおける LVFX と CTRX の生存期間の比較

投与群	投与量 (mg/kg×2回/日)	生存期間の 中央値 <sup>a)</sup> (日)	95%信頼 区間(日)	最終観察日 の生存例数	P 値 <sup>b)</sup> (vs. 感染対照)
感染対照	—	6.0	5.0~7.0	0/10	—
LVFX	25	10.5	8.0~> 14.0	4/10	0.001
	50	> 14.0	10.0~> 14.0	6/10	< 0.001
CTRX	25	11.5	8.0~> 14.0	4/10	0.005
	50	> 14.0	>14.0~> 14.0	9/10	< 0.001

a) Kaplan-Meier 法、b) ログランク検定

## ② 免疫抑制マウス *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) 肺炎モデルにおける治療効果 (4.2.1.1-13)

臨床分離された *L. pneumophila*<sup>8</sup> [接種菌量：3.2×10<sup>6</sup>CFU/マウス] をシクロフォスファミドの腹腔内投与により免疫抑制を惹起したマウスに点鼻接種させ、感染翌日から 7 日後まで LVFX 1 回 20 又は 80mg/kg QD (LVFX 投与群)、CPFEX 1 回 20 又は 80mg/kg QD (CPFEX 投与群)、PZFX 1 回 20 又は 80mg/kg QD (PZFX 投与群) 又は生理食塩水 QD (感染対照群) が皮下投与された。感染 21 日後までの生存例が観察された。結果は以下のとおりであり、いずれの LVFX 群、CPFEX 群及び PZFX 群においても感染対照群に対して有意な延命作用が認められた。

マウス肺炎モデルにおける各被験薬の生存期間の比較

投与群	投与量 (mg/kg×1回/日)	生存期間の 中央値 <sup>a)</sup> (日)	95%信頼 区間(日)	最終観察日 の生存例数	P 値 <sup>b)</sup> (vs. 感染対照)
感染対照	—	6.0	6.0~7.0	0/10	—
LVFX	20	> 21.0	> 21.0~>21.0	10/10	< 0.001
	80	> 21.0	> 21.0~>21.0	10/10	< 0.001
CPFEX	20	> 21.0	21.0~>21.0	7/10	< 0.001
	80	> 21.0	> 21.0~>21.0	10/10	< 0.001
PZFX	20	> 21.0	> 21.0~>21.0	10/10	< 0.001
	80	> 21.0	> 21.0~>21.0	9/10	< 0.001

a) Kaplan-Meier 法、b) ログランク検定

## (2) 副次的薬理試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## (3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-1~4.2.1.3-5)

LVFX の中枢神経系、呼吸器系、心血管系及び腎機能に対する影響が検討された。結果は以下のとおりであった。

評価対象 となる組織	動物種	投与方法	性別/各 群の動 物数	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系 一般症状観察 (Irwin 法)	マウス	静脈内	雄/3	6	影響なし
				20	影響なし
				60	影響なし

<sup>8</sup> LVFX、CPFEX 及び PZFX に対する MIC は各々 0.015µg/mL、0.015µg/mL 及び 0.03µg/mL であった。

評価対象となる組織	動物種	投与方法	性別/各群の動物数	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
中枢神経系 自発運動量 (回転カゴ法)	マウス	静脈内	雄/10	6	影響なし
				20	影響なし
				60	軽微な低下 (投与後 20 分間)
中枢神経系 協調運動 (Rota-rod 法)	マウス	静脈内	雄/10	6	影響なし
				20	影響なし
				60	影響なし
中枢神経系 誘発痙攣 (電流漸増法)	マウス	静脈内	雄/10	6	影響なし
				20	影響なし
				60	影響なし
中枢神経系 誘発痙攣 (PTZ 持続注入法)	マウス	静脈内	雄/10	6	影響なし
				20	影響なし
				60	影響なし
呼吸・心血管系 呼吸数、血液ガス、血 圧、心拍数、心電図、 一般症状、自発運動 量、体温、血漿中ヒス タミン濃度 (テレメトリー法)	カニクイザ ル	静脈内 (1 時間 持続投与)	雄/4	6	影響なし
				20	影響なし
				60	QT 間隔の軽微な延長 (1.8% : 120 分) QTc の軽微な延長 (2.5-4.3% : 120-240 分) 血漿中薬物濃度 (6、20、及び 60mg/kg) : 60 分後 3.9、12.2、及び 40.4µg/mL 120 分後 2.5、8.9、及び 31.0µg/mL
心血管系 心筋活動電位 (微小電極法)	モルモット 右心室乳頭 筋	<i>in vitro</i>	雄/4	10µM	LVFX : 影響なし (-0.6%)
				100µM	LVFX : 影響なし (1.3%)、GFLX : APD <sub>90</sub> の 延長 (10.1%、有意差あり)、MFLX : APD <sub>90</sub> の延長 (14.9%、有意差あり)
				300µM	LVFX : APD <sub>90</sub> の延長傾向 (7.3%、有意差な し)、GFLX : APD <sub>90</sub> の延長 (29.7%、有意差 あり)、MFLX : APD <sub>90</sub> の延長 (44.2%、有意 差あり)
心血管系 hERG 電流 (パッチクランプ法)	hERG 導入 CHO-K1 細 胞	<i>in vitro</i>	4	30µM	影響なし (-4.2%)
				100µM	影響なし (-4.2%)
				300µM	影響なし (-8.4%)
腎機能 尿量及び尿中電解質 排泄 (代謝ケージ採尿法)	ラット	静脈内	雄/8	6	影響なし
				20	影響なし
				60	影響なし

PTZ ; Pentylentetrazole、GFLX ; ガチフロキサシン、MFLX ; モキシフロキサシン

## <審査の概略>

### (1) *M. pneumoniae* 及び *C. pneumoniae* に対する抗菌活性について

機構は、*C. pneumoniae* については、検討された株数が限られているものの、提出された資料から、*M. pneumoniae* 及び *C. pneumoniae* に対して LVFX の抗菌活性は期待できると考える。ただし、製造販売後には、両菌種に対する感受性調査を実施し、情報収集する必要があると考える。

### (2) 臨床分離された PRSP に対する LVFX の *in vitro* 抗菌活性について

機構は、提出された *S. pneumoniae* に対する感受性の検討では、2007 年版の CLSI (M100-S17. CLSI, Wayne, PA, USA; 2007: 126-128) 基準が用いられているが、最新 (2009 年版) の CLSI 基準 (M100-S19. CLSI, Wayne, PA, USA; 2009: 72-75) に基づいてペニシリン感受性に関して再分類するよう求めた。

申請者は、下表を提出するとともに、以下のように回答した。

*S. pneumoniae* に対する各被験薬の抗菌活性

菌種 (菌株数)	薬剤	MIC (μg/mL)	
		MIC 範囲	MIC <sub>90</sub>
Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PSSP) (98)	LVFX	0.5 - 2	1
	CPFX	0.5 - 8	2
	PZFX	1 - 8	4
	CTRX	≤0.06 - 2	1
	PCG	≤0.06 - 2	2
Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PISP) (18)	LVFX	1 - 16	16
	CPFX	1 - 64	32
	PZFX	2 - 64	32
	CTRX	2 - 8	4
	PCG	4	4

2009年版 CLSI の薬剤感受性基準

[PCG の MIC (μg/mL) : PSSP ; ≤2、PISP ; 4、PRSP ; ≥8]

再分類の結果、PSSP が 84.5%、PISP が 15.5%であり、PRSP は認められなかった。また、PISP に対する LVFX の MIC<sub>90</sub> は 16μg/mL であったが、CLSI 基準による LVFX のブレイクポイント (2μg/mL) からは、PISP のうち、約 78%の菌株が、PSSP 及び PISP を合わせた解析では約 97%の菌株が臨床での治療域に含まれると考えられる。

*S. pneumoniae* に対する LVFX の MIC 累積百分率

薬剤	MIC (μg/mL)						株数
	0.5	1	2	4	8	16	
PISP	0	13	1	0	1	3	18
	0	72.2%	77.8%	77.8%	83.3%	100%	
PSSP + PISP	24	83	5	0	1	3	116
	20.7%	92.2%	96.6%	96.6%	97.4%	100%	

上段：株数、下段：累積百分率

機構は、提出された資料より、2007年版の CLSI 基準による PRSP 及び PISP に対する LVFX の抗菌活性は期待できると考えるものの、2009年版の CLSI 基準を用いて再分類した際には、PRSP に該当する株が認められなかったことを確認した。なお、効能・効果に、「ペニシリン耐性菌を含む」との記載を追加することの可否については、国内外の臨床試験成績等も踏まえて判断したいと考える (4. (iii) <審査の概略> (4) 効能・効果について 2) 適応菌種について②ペニシリン耐性肺炎球菌の項、参照) )。

(3) 呼吸器領域から分離された *P. aeruginosa* に対する LVFX の抗菌活性について

機構は、呼吸器領域から分離された *P. aeruginosa* に対する LVFX の MIC<sub>90</sub> は 32μg/mL であった (3. (i) (1) 1) ②臨床分離株に対する抗菌活性の項、参照) ことから、本剤の有効性が期待できると考えた理由について、PK/PD の観点を含めて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルを用いて算出した *P. aeruginosa* 2 株 (MIC : 0.25 及び 1μg/mL) に対する LVFX の static AUC/MIC<sup>9</sup> の平均値は 42.39 であった (クラビット<sup>®</sup>錠 250mg、クラビット<sup>®</sup>錠 500mg 審査報告書 (平成 21 年 2 月 10 日)、参照)。本剤 500mg QD 反復投与時の定常状態のヒト血漿中 AUC<sub>0-24h</sub> は、健康成人で約 54μg・h/mL、呼吸器感染症患者で約 88μg・h/mL であることから (4. (ii) (2) 2) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験及び (3) 1) 市中肺炎又

<sup>9</sup> 治療 24 時間後の菌数を治療開始時の菌数に抑制する AUC/MIC

は慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の項、参照)、PK/PD の観点から考えられる LVFX のブレイクポイントは 1~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  と推察された。この値を、2007 年 LVFX サーベイランス調査にて呼吸器領域から分離された *P. aeruginosa* (673 株) の感受性分布に当てはめると、約 70~80% の菌の発育が阻止されると考えられる。

呼吸器由来 *P. aeruginosa* に対する LVFX の累積百分率

薬剤	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )													株数
	$\leq 0.03$	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	
LVFX	7	7	14	100	251	88	66	43	26	34	25	8	4	673
	1.0%	2.1%	4.2%	19.0%	56.3%	69.4%	79.2%	85.6%	89.5%	94.5%	98.2%	99.4%	100.0%	

上段：株数、下段：累積百分率

また、国内臨床試験 [国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DR3355-57 試験) 及び国内第Ⅲ相比較試験 (DR3355-60 試験)] の併合では、原因菌として *P. aeruginosa* が 6 株分離され、LVFX の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった 4 株はいずれも菌消失が認められたが、LVFX の MIC が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  の 2 株は、菌が存続している。2009 年版 CLSI においても、*P. aeruginosa* に対する LVFX のブレイクポイントは 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  とされていることから、PK/PD のみならず CLSI のブレイクポイントの観点からも呼吸器由来の *P. aeruginosa* の約 80% が治療域に入ると考えられる。したがって、今回申請した本剤の用法・用量において、呼吸器由来の *P. aeruginosa* に対する有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の回答を踏まえると、呼吸器領域から分離された *P. aeruginosa* に対して LVFX の感受性が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であれば、本剤の有効性が期待できるとの考えは理解できる。しかしながら、LVFX の感受性が 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の場合には、本剤の臨床的な有効性が期待できるかどうかは不明であると考える。なお、臨床的な有効性及び *P. aeruginosa* が起炎菌であった場合の注意喚起の方策については、「4. (iii) <審査の概略> (1) 1) ③ i) 緑膿菌について」の項で議論したいと考える。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

ラット及びサルに対し、LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体を静脈内投与した際の薬物動態が検討された。生体試料中放射能濃度の測定には液体シンチレーションカウンター、ラットの一部の組織中放射能の測定にはラジオルミノグラフィ法、血漿、尿、胆汁、糞及び臓器中代謝物の代謝物分析には高速液体クロマトグラフィ (HPLC) が用いられた。

### (1) 吸収 (4.2.2.2-1~4.2.2.2-2)

雄性ラット及び雄性サルに LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体を 10mg/kg 単回静脈内投与時の血漿中放射能の  $\text{AUC}_{\text{inf}}^{10}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、ラットで  $10.7 \pm 3.5 \mu\text{g eq.} \cdot \text{hr}/\text{mL}^{11}$ 、サルで  $23.1 \pm 6.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$  であり、最初の採血時点である投与 0.0833 時間 (5 分) における血漿中濃度 ( $\text{C}_{0.0833\text{h}}$ ) (平均値 $\pm$ 標

<sup>10</sup> 時間 0 から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

<sup>11</sup> 本項では LVFX 当量濃度に換算した値を示した。

準偏差) は、ラットで  $5.25 \pm 0.09 \mu\text{g eq. /mL}$ 、サルで  $8.35 \pm 0.87 \mu\text{g eq. /mL}$  であった。分布相の消失半減期 ( $t_{1/2\alpha}$ )<sup>12</sup> (平均値±標準偏差) はラットで  $1.1 \pm 0.3$  時間、終末相の消失半減期 ( $t_{1/2\beta}$ )<sup>13</sup> (平均値±標準偏差) はラットで  $3.7 \pm 0.1$  時間、サルで  $11 \pm 11$  時間、全身クリアランス (CL) (平均値±標準偏差) はラットで  $16.5 \pm 4.7 \text{mL/min/kg}$ 、サルで  $7.62 \pm 2.14 \text{mL/min/kg}$  であった。

## (2) 分布 (4.2.2.3-1~4.2.2.3-6、4.2.2.2-2)

雄性ラットに LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体を  $10 \text{mg/kg}$  単回静脈内投与した際の組織中放射能濃度は、精巣、前立腺、膀胱、小腸などを除いた多くの組織で最初の測定時点である投与 5 分後に最高濃度を示し、大脳、小脳、眼球、ハーダー腺、脂肪、褐色脂肪、皮膚、大動脈、精巣及び精巣上体を除く組織で血液中濃度を上回った。放射能濃度は、投与 48 時間後には多くの組織で検出限界未満<sup>14</sup>に低下したものの、気管、肝臓、腎臓、脾臓、皮膚、前立腺及び大腸には低濃度の放射能が検出された。また、全身オートラジオグラフィーより、放射能は投与 5 分後に中枢や脂肪を除く全身に広く分布すること、また投与 24 時間後には腸管内容物に高濃度の放射能が認められるものの、体内に分布した放射能の大部分は検出限界未満に低下することが確認された。

雄性サルに LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体を  $10 \text{mg/kg}$  単回静脈内投与後、投与 216 時間後<sup>15</sup>の組織中放射能濃度が測定された。投与 216 時間後の組織中放射能濃度は、多くの組織で検出限界未満又は極めて低濃度であったものの、眼球、皮膚及び毛では各々  $3.77 \pm 0.57 \mu\text{g eq. /g}$ 、 $2.54 \pm 1.47 \mu\text{g eq. /g}$  及び  $1.77 \pm 0.90 \mu\text{g eq. /g}$  と比較的高濃度であった (数値は平均値±標準偏差)。

妊娠ラット (妊娠 13 日目及び妊娠 18 日目) に LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体を  $10 \text{mg/kg}$  単回静脈内投与した際の組織中放射能について、ラジオルミノグラフィーによる測定がなされた。最初の測定時点である投与 5 分後には胎児中への放射能の分布が認められたものの、母体血液に対する胎児組織中放射能の濃度比は  $0.21 \sim 0.57$  と低値であった。また、投与 24 時間後には、すべての組織で定量限界未満に低下することが確認された。

哺育中ラット (出産後 11 日目) に LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体を  $10 \text{mg/kg}$  単回静脈内投与した際の乳汁中放射能濃度は、最初の測定時点である投与 2 時間後に  $1.73 \mu\text{g eq. /mL}$  に達し、投与 8 時間後までの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度を上回ったものの、乳汁中放射能濃度は経時的に減少し、投与 48 時間後には検出限界未満に低下した。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体の *in vitro* 血漿たん白結合率は、検討された濃度範囲 ( $1 \sim 50 \mu\text{g/mL}$ ) で各々  $24.5 \sim 26.2\%$ 、 $30.5 \sim 32.1\%$ 、 $29.4 \sim 38.9\%$ 、 $15.5 \sim 23.0\%$  及び  $26.3 \sim 36.2\%$  であった。また、検討された濃度範囲 ( $1 \sim 50 \mu\text{g/mL}$ ) における *in vitro* 血球移行率は、マウスで  $39.3 \sim 43.8\%$ 、ラットで  $36.1 \sim 43.6\%$ 、イヌで  $41.0 \sim 42.7\%$ 、サルで  $35.2 \sim 37.8\%$ 、ヒトで  $37.0 \sim 39.4\%$  であった。

## (3) 代謝 (4.2.2.4-1~4.2.2.4-2)

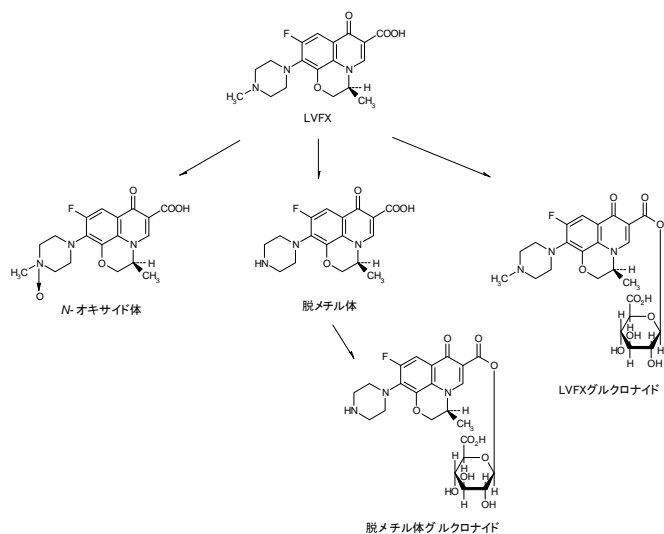
<sup>12</sup> 投与 0.0833 時間後から 4 時間後の血漿中濃度を用いて算出。なお、サルでは算出されていない。

<sup>13</sup> 投与 6~12 時間後又は 6~24 時間後の血漿中濃度を用いて算出 (ラット)、投与 8~24 時間後又は 24~48 時間後の血漿中濃度を用いて算出 (サル)。

<sup>14</sup> いずれの組織も  $0.00 \pm 0.00 \mu\text{g eq. /g or mL}$

<sup>15</sup> 排泄試験を終了した個体 (投与後 216 時間) の組織中放射能濃度が測定された。

雄性ラットに LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体を 10mg/kg 単回静脈内投与した際の胆汁中に新たな代謝物として脱メチル体グルクロナイドが見出された。推定代謝経路は下図のとおりである。



LVFX の推定代謝経路

血漿（5分～2時間）、肺、肝臓及び腎臓中（いずれも30分）の放射能は、その大部分がLVFXの未変化体であり、血漿中の脱メチル体及び*N*-オキサイド体は試料中放射能の1%以下、肝臓、肺及び腎臓中の脱メチル体及び*N*-オキサイド体は試料中放射能の0.6～2.7%と低値であった。LVFXグルクロナイド及び脱メチル体グルクロナイドはいずれの測定時点においても検出されなかった。尿及び糞中（いずれも0～24時間）の放射能もその大部分がLVFXの未変化体であり、尿中に検出されたLVFXの脱メチル体及び*N*-オキサイド体は試料中放射能の0.8～1.6%であったが、LVFXグルクロナイドは試料中放射能の8.3%を占めていた。一方、胆汁中（0～8時間）の放射能はその大部分がLVFXグルクロナイドであり、LVFXの未変化体は試料中放射能の1.8%であった。

雄性サルにLVFXの $^{14}\text{C}$ 標識体を10mg/kg単回静脈内投与した際の血漿中放射能（5分～8時間）は、その大部分がLVFXの未変化体であり、脱メチル体及び*N*-オキサイド体は試料中放射能の0.5～1.4%、LVFXグルクロナイド及び脱メチル体グルクロナイドはいずれの測定時点でも検出されなかった。尿（0～24時間）及び糞中（0～48時間）の放射能もその大部分が未変化体であり、脱メチル体、*N*-オキサイド体及びLVFXグルクロナイドは試料中放射能の0.9～4.1%であった。尿及び糞中には脱メチル体グルクロナイドは検出されなかった。

#### (4) 排泄 (4.2.2.5-1～4.2.2.5-3、4.2.2.2-2)

雄性ラットにLVFXの $^{14}\text{C}$ 標識体を10mg/kg単回静脈内投与した際の放射能の累積尿及び糞中排泄率（0～168時間）は、投与量の各々55.5%及び45.4%であった。また、雄性サルにLVFXの $^{14}\text{C}$ 標識体を10mg/kg単回静脈内投与した際の放射能の累積尿及び糞中排泄率（0～216時間）は各々80.7%及び7.7%であった。

胆管カニューレーション手術を施した雄性ラットにLVFXの $^{14}\text{C}$ 標識体を10mg/kg単回静脈内投与した際の投与48時間後までの胆汁中及び尿中放射能の累積排泄率は、投与量の各々51.3%及び

47.5%であった。当該ラットから投与 8 時間後までに採取された胆汁の一部を別の胆管カニューレションを施したラットの十二指腸に投与した結果、投与 48 時間後までの胆汁中及び尿中の累積排泄率は投与量の各々 37.9%及び 20.1%であったことから、胆汁中に排泄された放射能の 50%以上は消化管で再吸収され、腸管循環するものと考察されている。

#### (5) 薬物動態学的薬物相互作用 (4.2.2.6-1)

ヒト肝ミクロソームを用いて、LVFX のヒト肝 cytochrome P450 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する影響が検討された。その結果、各 CYP 分子種に対する IC<sub>50</sub>はいずれも 100µM を上回り、LVFX の CYP に対する阻害作用は極めて弱いことが確認された。

### <審査の概略>

#### (1) LVFX のメラニン親和性と安全性との関連について

雄性サルに対する LVFX の <sup>14</sup>C 標識体 10mg/kg 単回静脈内投与において、眼球や皮膚には投与 216 時間後においても比較的高濃度で放射能の残存が認められたとされている。

機構は、LVFX のメラニン親和性が、ヒトにおける申請用法・用量での安全性に影響を及ぼす可能性について説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ヒトのメラニン含有組織における LVFX の薬物動態は明らかになっていないものの、有色ラットのブドウ膜における生物学的半減期 (468 時間 ; クラビット<sup>®</sup>錠の初回承認申請時提出資料) が本剤の申請用法 (QD) での投与間隔より長いことを考慮すると、眼球などのメラニン含有組織中濃度はヒトにおいても投与回数増加に伴って増大する可能性が高いと予想される。しかし、メラニン含有組織中 LVFX 濃度は投与終了後経時的に低下することが有色ラットで確認されていることから (クラビット<sup>®</sup>錠の初回承認申請時提出資料)、ヒトにおいてもメラニン含有組織中 LVFX 濃度は反復投与終了後には経時的に低下するものと推測される。また、毒性試験では、サルに申請用法・用量 (500mg QD : 体重 50kg の場合、10mg/kg/日) の約 6 倍量である 61.5mg/kg/日を 4 週間反復静脈内投与し、メラニン含有組織の眼 (眼科学的検査を含む) 及び皮膚の組織検査を実施しており、毒性的に問題となる組織変化の無いことを確認している (3. (iii) (2) 3) サルにおける 4 週間静脈内投与試験の項、参照)。さらに、光毒性の発現について、雌性 SKH1-hr マウスを用いて、7 種類のフルオロキノロン系薬 (スパルフロキサシン (SPFX)、ロメフロキサシン (LFLX)、シタフロキサシン (STFX)、ゲミフロキサシン (GMFX)、エノキサシン (ENX)、ノルフロキサシン (NFLX) 及びシプロフロキサシン (CPF)) と同一用量での比較検討を行っており、LVFX の単回静脈内投与による光毒性の程度は他のフルオロキノロン系薬に比べて明らかに弱いことを確認している (3. (iii) (6) 4) ①マウスにおける単回静脈内投与光毒性試験の項、参照)。一方、国内臨床試験 [国内第 II/III 相試験 (DR3355-57 試験) 及び国内第 III 相比較試験 (DR3355-60 試験)] では、本剤が投与された呼吸器感染症患者 342 例中 5 例に眼障害 (結膜出血、眼乾燥、眼痛、羞明、光視症) が認められたものの、いずれも本剤との因果関係もしくは関連は否定されており、その他の皮膚及び皮下組織障害で高頻度 (1.0%以上) に認められた副作用はなかった。

以上より、申請用法・用量において、光毒性など LVFX のメラニン親和性による副作用のリス



クが LVFX 経口剤投与時よりも高くなる可能性は低いものとする。

機構は、以下のとおり判断した。LVFX のメラニン含有組織中濃度は投与回数の増加に伴って増大する可能性があるものの毒性試験では眼及び皮膚において毒性的に問題がないことが確認されており、反復投与終了後には組織中 LVFX 濃度の経時的な低下が確認されていること、国内臨床試験において、光線過敏症等の LVFX のメラニン親和性に関連する有害事象は認められていないことから、LVFX のメラニン親和性は、臨床的に安全性上の問題となるものではないと考える。

## (2) LVFX の代謝物について

機構は、ラットへの単回静脈内投与時に胆汁中に新たな代謝物として脱メチル体グルクロナイドが検出されたことを踏まえ、静脈内投与と経口投与で LVFX の代謝経路が異なる可能性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

LVFX をラットに経口投与後の胆汁中代謝物パターンを検討した試験（クラビット<sup>®</sup>錠の初回承認申請時提出資料）では、脱メチル体グルクロナイドの存在を示唆するデータは見出されなかった。一般的には、静脈内投与よりもむしろ経口投与のほうがより多種の代謝物が生成される投与経路であると考えられ、経口投与時に認められない代謝物が静脈内投与時に新たに見出される可能性は低いと考える。今回静脈内投与時の分析では HPLC を使用していたが、LVFX 経口投与時の胆汁試料の分析には薄層クロマトグラフィー（TLC）を用いていたことから、静脈内投与時に新たに検出された脱メチル体グルクロナイドは、経口投与時の試験で採用された分析方法では検出できなかった可能性が高いと考えられる。

機構は、LVFX の静脈内投与と経口投与の各々の試験で用いられた分析方法の違いが結果的に代謝物の測定結果に違いを生じた可能性があるとする上記の申請者の回答を了承した。

## (iii) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

今回の申請に際して、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験<sup>16</sup>、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（腎毒性試験、関節毒性試験、光毒性試験<sup>17</sup>）が実施されている。なお、本項では、各試験における投与量は LVFX については無水物、CPF<sub>2</sub>についてはフリー体で記載する。

## (1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1～4.2.3.1-2）

単回投与毒性試験については、雌性のイヌ（0、97.6、195mg/kg）及びサル（LVFX：0、97.6、195mg/kg）における静脈内投与試験が実施された。概略の致死量は、イヌで 195mg/kg、サルで 195mg/kg を超える量と判断されている。

イヌでは 97.6mg/kg 以上の投与群で流涎、横臥、腹臥、嘔吐、自発運動低下、振戦等が認められ、

<sup>16</sup> がん原性試験は参考資料として提出されている。

<sup>17</sup> 光毒性試験は参考資料として提出されている。

195mg/kg 投与群では、さらに発赤、脱力、痙攣、嗜眠、赤血球数の増加、血清 ALT の上昇及びビリリンの低下が認められた。死亡例は、195mg/kg 投与群で 1/2 例認められ、呼吸困難、間代性及び強直性痙攣、脾の虚血と萎縮、腎の鬱血と近位尿管上皮の空胞化、肝の鬱血、胸腺の点状出血、胃粘膜固有層の水腫、肺の炎症巣及び心内膜下の出血巣等が認められた。

サルでは、97.6mg/kg 以上の投与群で眼瞼下垂、嘔吐、尿潜血陽性等が認められ、さらに 195mg/kg 投与群では自発運動低下、横臥、食欲不振、尿蛋白及びケトン体陽性及び血清グルコース減少が認められた。死亡例は認められなかった。

## (2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験については、ラット（4 及び 13 週間）及びサル（4 週間）における静脈内投与試験が実施された。LVFX 投与に関連する主な所見として、ラットでは、大腿骨顆の骨軟骨症病変及び投与局所傷害性の変化、サルでは、中枢抑制様の症状（鎮静及び閉眼）等が認められた。日本人健康成人に対する LVFX の予定臨床用量 500mg/日、単回静脈内投与時 [第 I 相単回投与試験 (DR3355-54 試験)] の  $AUC_{0-24h}$  と反復静脈内投与試験の無毒性量 (ラット 4 週間試験: 19.5mg/kg/日、サル 9.76mg/kg/日) の  $AUC_{0-24h}$ <sup>18</sup> の比較では、ラット 4 週間試験で約 0.15 倍、サルで約 0.52 倍、また  $C_{max}$ <sup>19</sup> の比較では、ラット 4 週間試験で約 0.76 倍、サルで約 0.61 倍とされている。

### 1) ラットにおける 4 週間反復静脈内投与試験 (4.2.3.2-3)

雌雄 SD ラット (5 週齢) に LVFX を 0 (生理食塩水)、19.5、58.5 及び 176mg/kg/日の用量で、4 週間静脈内投与された。19.5 mg/kg/日以上 の投与群で尿中結晶の析出<sup>20</sup>、58.5mg/kg/日以上 の投与群で、尿比重の増加、及び大腿骨顆における骨軟骨症病変の増悪が認められた。176mg/kg/日投与群では、体重の低値及び摂餌量の減少、自発運動低下、眼瞼下垂、軟便、血便、尿蛋白及び尿 pH の低下、盲腸重量の増加<sup>21</sup>、盲腸及び下垂体を除く臓器の相対重量の減少が認められ、血液生化学的検査では総蛋白、アルブミン及び A/ G 比の減少等が認められた。尿蛋白の低下、臓器重量の減少及び血液生化学的検査値の変化は、摂餌量減少と体重の低値に関連する変化であると考察されている。血液学的検査では赤血球数の減少、網赤血球及び白血球数の増加、フィブリノーゲンの増加、尾及び足 (投与部位) の腫脹及び痂皮形成並びに組織学的変化 (水腫、出血及び細胞浸潤等) 及びリンパ節の大食細胞の増加及び大型化等が認められ、投与局所傷害性に起因する変化と考察されている。本試験の無毒性量は 19.5mg/kg/日と判断されている。

### 2) ラットにおける 13 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-4)

雌雄 SD ラット (6 週齢) に LVFX を 0 (生理食塩水)、9.76、29.3 及び 87.8mg/kg/日の用量で、13 週間静脈内投与された。全ての LVFX 投与群の雄で大腿骨の骨軟骨症病変 (深層軟骨細胞変性、軟骨・骨境界の不規則化及び骨髓線維化) が認められた。9.76 及び 29.3 mg/kg/日投与群につ

<sup>18</sup> ラット及びサルのトキシコキネティクス評価は反復投与毒性試験実施後に単回静脈内投与での TK 試験として追加実施された。

<sup>19</sup> 動物は  $C_{5min}$  の値を比較に用いている。

<sup>20</sup> ラットにおける試験において認められた尿中結晶の析出については、腎及び膀胱に組織学的変化を伴わないことから、毒性的な意義はないと判断されている (以下同様)。

<sup>21</sup> ラットにおける試験において認められた盲腸の重量の増加、盲腸の拡張、軟便及び摂水量の増加については、LVFX の抗菌作用による腸内細菌叢の変化に起因する所見と判断されている (以下同様)。

いては自然発生病変の発生率の範囲内であることから、87.8mg/kg/日投与群についてのみ LVFX の投与によって自然発生病変が増強されたものと判断されている。本試験における無毒性量は 29.3mg/kg/日と判断されている。

なお、本試験で投与部位の変化が認められなかった原因について、最高用量の投与濃度 (0.59%) が 4 週間試験 (3. (iii) (2) 1) ラットにおける 4 週間反復静脈内投与試験の項、参照) における濃度 (1.76%) よりも低かったことに起因すると考察されている。29.3mg/kg/日以上投与群では、尿中結晶析出<sup>20</sup>及び盲腸の重量増加<sup>21</sup>などが認められている。また 87.8mg/kg/日投与群の雄で骨髄有核細胞数の減少が認められたが、血液学的検査及び骨髄細胞分類において対照群との間に有意差がないことから、毒性学的意義のある造血機能の低下ではないと判断されている。

### 3) サルにおける 4 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2-5)

雌雄カニクイザル (2~4 歳) に LVFX を 0 (生理食塩水)、9.76、24.4 及び 61.5 mg/kg/日の用量で、また比較対照群には CPFX を 54.1mg/kg/日の用量で 4 週間静脈内投与された。LVFX 24.4mg/kg/日以上投与群で、鎮静、軟便又は水様便及び摂水量の軽度減少が認められ、61.5mg/kg/日投与群では、摂餌量の減少、閉眼等が認められた。また全ての LVFX 投与群及び CPFX 投与群において、骨髄検査で前骨髄球の減少が認められたが、他の骨髄球及び血液検査に変化が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断されている。なお、投与部位の変化が認められなかった原因について、最高用量の投与濃度 (0.976%) がラットにおける 4 週間試験 (3. (iii) (2) 1) ラットにおける 4 週間反復静脈内投与試験の項、参照) における濃度 (1.76%) よりも低かったことに起因すると考察されている。本試験における無毒性量は 9.76mg/kg/日と判断されている。

### (3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3-1)

遺伝毒性試験については、ラット静脈内投与小核試験が実施された。LVFX 投与群において小核の誘発は認められず、LVFX の遺伝毒性は示されなかった。

### (4) がん原性試験 (参考資料 : 4.2.3.4-2)

静脈内投与によるがん原性試験は実施されていないが、経口投与によるラットにおける 2 年間のがん原性試験が実施され、発がん性は陰性であった。

### (5) 生殖発生毒性試験

ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施され、LVFX 投与に関連する主な所見として、ラットで胎児の発育遅延及び出生児の行動発達遅延が認められた。

### 1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5-3)

雌雄 SD ラットに LVFX を 0 (生理食塩水)、9.76、29.3 及び 97.6mg/kg/日の用量で、雄には交配前 9 週間及び交配期間、雌には交配前 2 週間から妊娠 7 日まで静脈内投与された。29.3mg/kg/

日以上の投与群で盲腸拡張<sup>21</sup>、97.6mg/kg/日投与群で摂餌量及び体重の低値、摂水量の増加<sup>21</sup>、軟便<sup>21</sup>、尾（投与部位）の腫脹及び尿失禁等が認められた。親動物の生殖能及び胚の初期発生については、LVFX 投与による影響は認められなかった。本試験における無毒性量は雌雄親動物の一般毒性に対して 29.3mg/kg/日、親動物の生殖能及び胎児に対して 97.6mg/kg/日と判断されている。

## 2) 胚・胎児発生に関する試験

### ① ラットにおける試験 (4.2.3.5-4)

妊娠 SD ラットに LVFX を 0（生理食塩水）、9.76、39.0 及び 156mg/kg/日の用量で、妊娠 7 日から 17 日まで静脈内投与された。母動物では 39.0mg/kg/日以上投与群で摂餌量の減少が認められたが、体重に影響を及ぼさないため毒性学的意義はないと判断されている。156mg/kg/日投与群では、摂水量の増加<sup>21</sup>、盲腸膨大<sup>21</sup> 及び尾（投与部位）の腫脹が認められた。F1 胎児では 156mg/kg/日投与群で、骨化遅延（尾椎骨及び胸骨核）が認められた。なお、156mg/kg/日投与群で腎盂拡張を有する胎児の発現頻度の増加が認められたが、統計学的に有意ではないこと、腎盂拡張は SD 系ラットでは自然発生的な変化として散見される所見であること（Cong Anom 1997; 37:47-138）及び腎盂拡張を示す胎児を有した母体は 2/24 例のみであったことから、LVFX 投与による影響とは判断されなかった。F1 出生児（雄）では 156mg/kg/日投与群で、立ち上がり数の有意な減少が認められた。F2 胎児には LVFX の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性、F1 胎児及び出生児に対して 39.0mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 156mg/kg/日と判断されている。

### ② ウサギにおける試験 (4.2.3.5-5)

妊娠 NZW ウサギに LVFX を 0（生理食塩水）、6.10、12.2 及び 24.4 mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から 18 日まで、静脈内投与された。母動物では、24.4mg/kg/日投与群で耳介（投与部位）の腫脹及び痂皮を伴う発赤、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。胎児には LVFX 投与による影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性に対して 12.2mg/kg/日、母動物の生殖能及び胎児に対して 24.4mg/kg/日と判断されている。

### 3) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5-6)

妊娠 SD ラットに LVFX を 0（生理食塩水）、9.76、29.3 及び 97.6mg/kg/日の用量で、妊娠 17 日から分娩後 21 日まで静脈内投与された。母動物では、97.6mg/kg/日投与群で、摂餌量の減少、尾（投与部位）の腫脹が認められた。F1 出生児の離乳後の雄では、情動性の検査において 97.6mg/kg/日投与群で立ち上り回数減少及び反応潜時延長が認められた。F2 胎児では LVFX の影響は認められなかった。本試験における無毒性量は、母動物の一般毒性及び F1 出生児に対して 29.3mg/kg/日、母動物の生殖能に対して 97.6mg/kg/日と判断されている。

## (6) その他の毒性試験

### 1) 局所刺激性試験

ヒト血液を用いた *in vitro* 溶血性試験、ウサギにおける血管内及び血管周囲単回投与局所刺激性試験が実施された。

#### ① *in vitro* 溶血性試験（参考資料：4.2.3.6-1）

本剤の国内予定処方（0.5%製剤）とほぼ同じ成分である LVFX の 0.5%注射製剤 LVFX注射剤 A\*（XXXXXXXXXX）を用いて、ヒト血液における *in vitro* 溶血性を検討した結果、溶血性は認められなかった。なお、比較のために用いた LVFX の注射剤 LVFX注射剤B\*（XXXXXXXXXX）0.5%製剤（溶媒：5% glucose）は溶血性を示したが、LVFX注射剤B\* 2.5%（溶媒：注射用水）を生理食塩水で 0.5%に希釈した溶液には溶血性は認められなかった。LVFX注射剤B\* 0.5%（溶媒：5% glucose）は、米国で承認されており、臨床では溶血性に関連する有害事象が報告されていないことから、本試験で認められた溶血性は毒性学的には重大な意義はないと判断されている。

#### ② ウサギにおける動脈内、静脈内、及び血管周囲単回投与局所刺激性試験（4.2.3.6-2）

雌性 NZW ウサギに LVFX の注射剤 0.5%を耳動脈内及び耳静脈内には各々0.5mL、耳静脈周囲には0.1mL 単回投与され、投与1日及び5日後に、投与部位の肉眼的及び組織学的検査が行なわれ、局所傷害性が検討された。対照群（生理食塩水投与）及びLVFX投与群で出血、細胞浸潤、壊死及び浸出液貯留が認められた。LVFX 動脈内投与群では5日後に対照群よりも強い食食反応及び血管新生が認められた。LVFX 静脈内投与群では対照群と同様の所見が認められた。LVFX 静脈周囲投与群では1/2例に5日後に対照群では認められなかった皮下組織細胞反応及び血管新生が認められたが、静脈周囲への注射針の刺入による物理的傷害による偶発的な器質的変化と判断されている。LVFX の注射剤 0.5%は、動脈内投与で軽度の傷害性があるが、静脈内投与及び静脈周囲投与では傷害性はないと判断された。

### 2) 腎毒性試験

他のフルオロキノロン系薬では腎毒性が認められることから、既承認の LVFX 経口剤の腎毒性試験と同様に、ウサギにおける10日間反復投与による腎毒性試験が実施された。

#### ① ウサギにおける10日間反復静脈内投与腎毒性試験（4.2.3.7.7-1）

雄性 NZW ウサギに LVFX を0（生理食塩水）、9.76及び48.8mg/kg/日の用量で、また比較対照群には CPFX を8.59及び42.9mg/kg/日の用量で、10日間耳静脈内に投与され、腎毒性が検討された。LVFX 投与群では腎毒性は認められなかったが、CPFX 投与群では腎毒性が認められた。LVFX 48.8mg/kg/日投与群及び CPFX 42.9mg/kg/日投与群で、耳介の壊死巣と耳介及び頸部皮下の浮腫、組織学的検査で耳介の血管壁の変性及び巣状壊死、耳介及び頸部の皮下組織の水腫及び細胞浸潤が観察され、薬物の投与局所傷害性による変化と判断されている。本試験の腎毒性に対する無毒性量は48.8mg/kg/日と判断されている。

### 3) 関節及び主要臓器に対する毒性試験

幼若ラット（2週間）、幼若イヌ（2週間）、未成熟イヌ（4週間）及び成熟イヌ（2週間）における反復静脈内投与試験が実施された。幼若ラット及び成熟イヌでは、LVFX 投与による関節及び主要臓器に対する毒性は認められなかったが、幼若イヌ及び未成熟イヌでは、LVFX 投与による関節毒性が認められた。

#### ① 幼若ラットにおける2週間静脈内投与試験（4.2.3.7.7-2）

雄性CDラット（4週齢）にLVFXを0（生理食塩水）、9.76、39.0及び156mg/kg/日の用量で、また比較対照群にはCPFXを8.59、34.4及び137mg/kg/日の用量で2週間静脈内投与された。LVFX投与群では関節毒性及び主要臓器に対する毒性は認められなかったが、CPFX最高用量投与群では腎毒性が認められた。LVFX 156mg/kg/日投与群で、尿検査で薬物様結晶析出<sup>20</sup>盲腸重量の増加<sup>21</sup>及び腎の相対重量の減少が認められた。腎の相対重量の減少に関しては、組織学的な変化を伴わないことから、毒性学的意義は低いと判断されている。また、投与部位（尾）の刺激性変化として尾静脈壁の細胞増加が認められたが、尾の肉眼的観察では検出できない変化であり、他試験の対照群において認められた血管内膜増生に類似し、軽度であることから毒性学的意義は低いと判断されている。なお、本試験における最高用量の投与濃度（0.976%）は、投与部位の傷害性が認められたラット4週間試験（3. (iii) (2) 1）ラットにおける4週間反復静脈内投与試験の項、参照）における濃度（1.76%）よりも低かった。本試験における無毒性量は156mg/kg/日と判断されている。

#### ② 幼若イヌにおける2週間静脈内投与試験（4.2.3.7.7-3）

雄性ビーグル犬（4～5カ月齢）にLVFXを0（生理食塩水）、2.0、3.9、14.6及び58.5mg/kg/日の用量で、2週間静脈内投与された。本試験では、3.9mg/kg/日以上投与群では組織学的検査で関節軟骨の空洞形成及び糜爛など、14.6mg/kg/日以上投与群では歩行異常、起立不能、関節軟骨の水疱及び糜爛、並びに滑膜の肥厚などの関節毒性が認められた。また、14.6mg/kg/日以上投与群では、投与後発赤及び腫脹（耳介、顔）、自発運動低下及び腹臥などが認められた。さらに58.5mg/kg/日投与群では、摂餌量の減少を伴う体重増加抑制、血漿フィブリノーゲン濃度の増加及び投与血管の血栓形成が認められた。本試験における無毒性量は2.0mg/kg/日と判断されている。

なお、全てのLVFX投与群で精巣の成熟遅延が認められているが、同一試験実施施設において他試験で用いた同様の月齢の対照動物群においても精巣の成熟遅延が認められたこと、正常な精巣の発達過程としての組織変化であったこと及び8カ月齢のイヌでは精巣の成熟遅延が7%の頻度で認められること（Toxicologic Pathology 1997; 25(4): 414-417）から、LVFX投与による影響とは判断されなかった。

#### ③ 未成熟イヌにおける4週間静脈内投与試験（4.2.3.7.7-4）

雌雄ビーグル犬（7～8カ月齢）にLVFXを0（生理食塩水）、2.9、9.76及び29.3mg/kg/日の用量で、4週間静脈内投与された。本試験においては9.76mg/kg/日以上投与群で、歩行異常、肩及び股関節の疼痛、関節軟骨の水疱、糜爛、及び組織学的検査で関節滑膜の過形成を伴

う関節軟骨の巣状変性及び糜爛などの関節毒性が認められた。また、2.9mg/kg/日の投与群でのみ耳介、鼻口部及び腹部の血管拡張の発現頻度の増加、2.9mg/kg/日以上投与群で、顔の腫脹、耳介肥厚が認められたが、LVFX のヒスタミン遊離作用 (Arzneimittelforschung 1992; 43: 408-418、J Pharm Pharmacol 2000; 52: 577-584) に起因すると考えられ、イヌに特異的であり、一過性であることから、LVFX の毒性とは判断されなかった。さらに 29.3mg/kg/日投与群では腎重量の増加が認められた。本試験における無毒性量は 2.9mg/kg/日と判断されている。

#### ④ 成熟イヌにおける 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.7.7-5)

雄性ビーグル犬 (18 カ月齢) に LVFX を 0 (生理食塩水)、9.76 及び 29.3mg/kg/日の用量で、2 週間静脈内投与された。本試験では、関節及び主要臓器に対する毒性は認められていない。9.76mg/kg/日以上投与群で、耳介及び顔の発赤、流涎、流涙、自発運動低下、横臥、腹臥及び呼吸抑制が認められ、さらに 29.3mg/kg/日投与群では、嘔吐、よろめき歩行、腹臥及び散瞳が認められた。これらの症状はイヌに特異的かつ一過性であること、また流涎及び嘔吐以外の症状は LVFX のヒスタミン遊離作用 (Arzneimittelforschung 1992 ; 43: 408-418、J Pharm Pharmacol 2000; 52: 577-584) による末梢血管拡張及び血圧低下に起因する症状であることから、毒性学的意義は低いと考えられた。本試験における無毒性量は 29.3mg/kg/日と判断されている。

### 4) 光毒性試験

#### ① マウスにおける単回静脈内投与光毒性試験 (参考資料 : 4.2.3.7.7-6)

雌性 SKH1-hr マウスに LVFX 及び他のフルオロキノロン系薬を 0、50 及び 100mg/kg/日の用量で単回静脈内投与後に太陽類似光を 4 時間照射し、4 日目に屠殺して、肉眼及び組織変化のスコアをもとに LVFX の光毒性の強さが他のフルオロキノロン系薬と比較された。その結果、光毒性の強さは、重度 (SPFX 及び LFLX)、中等度～重度 (STFX)、軽度～中等度 (CPFX 及び ENX)、軽度 (NFLX 及び GMFX)、非常に軽度 (LVFX) であった。

### <審査の概略>

#### (1) LVFX 経口投与時と静脈内投与時の毒性学的プロファイルの相違について

機構は、LVFX 経口投与時と静脈内投与時の毒性学的プロファイルの相違 (注射部位反応を除く) について、申請者に説明するように求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ラット及びサルにおける 4 週間反復投与試験の LVFX 経口投与と静脈内投与の毒性試験成績を比較したところ、発現した毒性プロファイルの違いは、ラット及びサルともに静脈内投与で認められた中枢抑制様症状であり、関節毒性などのフルオロキノロン系薬に特有な毒性については質的な違いはないと考える。

中枢抑制様症状に関しては、静脈内投与により経口投与時に比べて  $C_{max}$  が高くなることに起因していると考えられるが、臨床では本剤 (注射剤) と LVFX 経口剤 (500mg QD) で  $C_{max}$  に大きな差がない (4. (ii) (6) 2) 本剤と LVFX 経口剤との薬物動態比較の項、参照) こと、及び症状が軽度あるいは一過性であることから、安全性に関する懸念は少ないと考える。

関節毒性については、LVFX の静脈内投与と経口投与では発現した毒性に質的な差がないため、

添付文書において、LVFX 経口剤と同様に小児は投与禁忌とし、非臨床試験で認められた関節異常について注意喚起をする。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。既承認の LVFX 500mg 単回経口投与時と LVFX 500mg 単回静脈内投与時のヒトでの曝露量は同程度である（4. (ii) (6) 2) 本剤と LVFX 経口剤との薬物動態比較の項、参照）ことを踏まえ、提出された非臨床毒性試験成績に基づき、LVFX 経口剤と比較して、本剤の安全性上の懸念が増大することはないと考える。

## (2) 注射部位の局所傷害性について

機構は、LVFX の注射部位の局所傷害性について、非臨床毒性試験における検討結果に基づき、臨床での安全性を申請者に説明するように求めたところ、申請者は以下のように回答した。

注射部位の局所傷害性については、ラット、サル、イヌ及びウサギを用いた複数の非臨床毒性試験成績から、投与薬液の濃度に依存し、1.63%以上の濃度で発現するが、0.976%以下では発現しなかった。臨床で用いられる市販予定製剤の濃度は 0.5%であり、非臨床毒性試験において投与部位の局所傷害性が認められなかった最高濃度（0.976%）の約 1/2 倍であることから、安全性に関する懸念は少ないと考える。

また、幼若イヌにおける 2 週間反復静脈内投与試験では投与部位の組織所見として血栓及び血液学的検査でフィブリノーゲン増加が認められている。血栓形成については、肥満細胞からのヒスタミン分泌による血管透過性亢進（Int J Tissue React 1994; 16(3): 105-112）によって、血管外に漏出した血漿成分により炎症が惹起され、凝固系が活性化されて血栓が形成された可能性、又は血管透過性亢進に伴って血管内皮細胞から放出された組織因子が凝固系を活性化した可能性が考えられている。血漿フィブリノーゲンの増加は、血栓形成に必要なフィブリンを供給するための肝での合成促進によるものと考えている。臨床試験においても血栓等の副作用報告はないが、投与部位に一致した注射部位反応が認められたことから、添付文書にも「その他の副作用」の項に「注射部位反応」を記載し、注意喚起する。

機構は、非臨床毒性試験結果からの考察として、上記の申請者の回答を了承した。ただし、臨床試験においては注射部位反応が認められており、完全な回避策を見出すには至っていないとされていることから（4. (iii) <審査の概略> (2) 1) ①注射部位反応についての項、参照）、臨床使用に際しては、注射部位反応について十分に観察し、注意する必要があると考える。

## 4. 臨床に関する資料

本剤の投与量は活性本体である LVFX 換算量として記載した。

### (i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

#### <提出された資料の概略>

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。なお、臨床薬理試験において、ヒト



生体試料（血漿、尿、唾液及び喀痰）における LVFX 濃度の測定には、HPLC 法又は LC/MS/MS 法が用いられた。

## (ii) 臨床薬理試験の概要

### <提出された資料の概略>

今回の申請に際し、本剤の薬物動態を評価した試験として、健康成人を対象とした第 I 相試験が 3 試験、第 II 相試験が 2 試験実施された。また、日本人の成人市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした国内第 II/III 相試験において母集団薬物動態解析（PPK 解析）がなされ、感染症患者における本剤の薬物動態が検討された。

### (1) ヒト生体試料を用いた試験（4.2.2.3-3、4.2.2.3-6、4.2.2.6-1）

ヒト生体試料を用いた試験として、LVFX の  $^{14}\text{C}$  標識体を用いたヒト血漿蛋白結合率及びヒト血球移行率の検討試験、ヒト肝ミクロソームを用いた LVFX の CYP 代謝活性に及ぼす影響を検討する試験が実施された。結果の概要は「3. (ii) (2) 分布及び (5) 薬物動態学的薬物相互作用」の項、参照。

### (2) 健康成人における検討

#### 1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-1：DR3355-54 試験<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性 40 例（薬物動態解析目標例数）を対象に、本剤 250mg、500mg、750mg、1000mg を単回点滴静注（250mg、500mg は 60 分間点滴、750mg は 60 分間又は 90 分間点滴、1000mg は 120 分間点滴）、また欧米人健康成人男性 8 例を対象に、本剤 500mg を単回点滴静注（60 分間点滴）した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりである。

本剤 250mg、500mg、750mg、1000mg 単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

対象	投与量 (点滴時間)	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-72\text{h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	$t_{1/2}^{\text{a}}$ (h)	$CL_{\text{t}}$ (L/h)	$Fe_{0-72\text{h}}$ (%)
日本人	250mg (60 分)	5.09±0.80	1.00±0.00	23.36±2.91	8.24±2.56	10.80±1.30	96.65±16.91
	500mg (60 分)	9.79±1.05	1.00±0.00	51.96±4.96	8.05±1.54	9.69±1.09	93.93±6.82
	750mg (60 分)	16.45±1.88	1.00±0.00	92.95±4.31	8.83±2.54	8.07±0.37	89.08±7.31
	750mg (90 分)	12.03±2.06	1.43±0.19	90.93±13.75	7.70±0.66	8.41±1.36	83.50±2.87
	1000mg (120 分)	14.85±1.73	2.00±0.00	127.63±12.00	7.87±1.04	7.88±0.76	94.54±10.34
欧米人 <sup>b</sup>	500mg (60 分)	6.84±1.08	1.00±0.00	51.69±7.30	9.99±1.90	9.80±1.43	81.80±3.66

算術平均値±標準偏差 各群 8 例（ただし 750mg（90 分）は 7 例）

a: 終末相の消失半減期 b: 白人

$C_{\max}$ : 最高血漿中濃度  $t_{\max}$ : 最高血漿中濃度到達時間  $AUC_{0-72\text{h}}$ : 投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積

$t_{1/2}$ : 生物学的半減期  $CL_{\text{t}}$ : 全身クリアランス  $Fe_{0-72\text{h}}$ : 投与後 72 時間までの累積尿中排泄率

$C_{\max}$  は投与量に比例して上昇したが、 $AUC_{0-72\text{h}}$  は用量比例性から予測されるよりも高値を示した。また、本剤 500mg 単回点滴静注時の日本人と欧米人の薬物動態について、 $C_{\max}$ （平均値±標準

準偏差)は欧米人(6.84±1.08µg/mL)に比べて日本人(9.79±1.05µg/mL)で高値を示した。本剤500mg単回点滴静注後1~12時間の*ex vivo*血漿蛋白結合率は日本人で29.1~32.8%、欧米人で18.4~25.6%であった。なお、点滴開始1時間後のLVFXの平均唾液中濃度(日本人6.99µg/mL、欧米人6.49µg/mL)及び点滴開始1~24時間後の平均唾液中濃度/血漿中濃度比(日本人0.72~1.03、欧米人0.68~0.95)はいずれも日本人と欧米人で類似していた。

## 2) 日本人健康成人男性を対象とした第I相反復投与試験(5.3.3.1-2: DR3355-55 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性18例(薬物動態解析目標例数)を対象に、本剤500mg又は750mgを1日1回7日間反復点滴静注(500mgは60分間点滴、750mgは90分間点滴)した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりである。

本剤500mg、750mg QD 7日間反復点滴静注時の薬物動態パラメータ

投与量 (点滴時間)	検討日	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>24h</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (h)	Fe <sub>0-24h</sub> (%)
500mg (60分)	1日目	10.00±1.51	1.00±0.00	0.39±0.10	48.14±5.53	-	74.66±3.16
	7日目	9.97±1.88	1.00±0.00	0.52±0.14	54.11±6.41	9.03±1.12	79.26±4.23
	7日目/1日目 <sup>a</sup>	1.00 [0.90, 1.09]	-	1.32 [1.24, 1.40]	1.12 [1.08, 1.17]	-	-
750mg (90分)	1日目	11.72±1.27	1.50±0.00	0.80±0.18	77.69±8.78	-	70.28±2.31
	7日目	12.53±1.35	1.50±0.00	1.08±0.28	93.25±10.88	8.49±1.39	84.83±4.56
	7日目/1日目 <sup>a</sup>	1.07 [1.01, 1.14]	-	1.34 [1.22, 1.46]	1.20 [1.17, 1.23]	-	-

算術平均値±標準偏差 - : 算出せず。

500mg群8例、750mg群9例

a: 平均値 [95%信頼区間下限, 上限] b: 終末相の消失半減期

C<sub>24h</sub>: 投与後24時間における血漿中濃度 Fe<sub>0-24h</sub>: 投与後24時間までの累積尿中排泄率

また、投与7日目におけるLVFXの代謝物(脱メチル体及びN-オキサイド体)の血漿中濃度はいずれの用量においても未変化体の血漿中濃度と比較して極めて低値であり、7日目投与24時間後までの各代謝物の尿中排泄率は投与量の1%未満であったとされている。

## (3) 患者における検討

### 1) 市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした国内第II/III相試験(5.3.5.2-1: DR3355-57 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人の市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした国内第II/III相試験において、慢性呼吸器病変の二次感染の被験者6例を対象にLVFXの喀痰中濃度が測定された。最高喀痰中濃度と最高血漿中濃度の比は点滴終了時の血漿中濃度が不採用であった1例を除く5例で評価された。その結果、喀痰中濃度は点滴開始後0.5時間から3.75時間の間に最高値を示し、最高喀痰中濃度の平均値(範囲)は14.17µg/mL(9.76~26.02)、最高喀痰中濃度と最高血漿中濃度の比の平均値(範囲)は0.99(0.45~1.54)であったとされている。

また、本試験ではすべての被験者を対象に本剤投与中に原則3回の採血(採血時点:トラフ<sup>22</sup>、

<sup>22</sup> 点滴開始後18時間~24時間まで(次回点滴開始直前)。最終投薬後の場合は点滴開始後36時間まで可。

$C_{max}$ <sup>23</sup>、消失相<sup>24</sup>)が行われ、本試験の PK/PD 解析対象集団 (安全性解析対象集団) 195 例 (581 点)、第 I 相単回投与試験 (DR3355-54 試験) の 500mg 群 8 例 (80 点)、第 I 相反復投与試験 (DR3355-55 試験) の 500mg 群 8 例 (240 点) 及び QT 検討試験 (DR3355-58 試験) の 48 例 (480 点) の計 259 例から得られた 1381 点の血漿中薬物濃度データを用いて PPK 解析が行われた。

PPK 解析では 2-コンパートメントモデル<sup>25</sup>が用いられ、LVFX の薬物動態に影響を及ぼす変動要因の検討の結果、最終モデルには全身クリアランス ( $CL_{tot}$ ) に対する  $CL_{Cr}$ <sup>26</sup>及び分布容積 (V) に対する体重の影響が組み込まれた<sup>27</sup>。なお、当該 PPK モデルに基づき、ベイズ推定により算出した定常状態における呼吸器感染症患者における薬物動態パラメータの推定値は下表のとおりである。

呼吸器感染症患者における薬物動態パラメータの推定値

	全体 (症例数 195 例)	市中肺炎 (症例数 154 例)	慢性呼吸器病変の二次感染 (症例数 41 例)
$C_{max}$ (µg/mL)	12.24 (3.57)	11.87 (3.55)	13.61 (3.33)
$C_{24h}$ (µg/mL)	1.16 (1.54)	1.04 (1.49)	1.59 (1.65)
$AUC_{0-24h}$ (µg·h/mL)	87.65 (51.24)	82.69 (49.56)	106.30 (53.72)

平均値 (標準偏差)

また、当該 PPK モデルに基づき、定常状態 (本剤 500mg QD 点滴静注時) における血漿中 LVFX 濃度に及ぼす  $CL_{Cr}$  と体重の影響について、 $CL_{Cr}$  別<sup>28</sup> ( $CL_{Cr}$  20mL/min、 $CL_{Cr}$  50mL/min、 $CL_{Cr}$  80mL/min、) 及び体重別<sup>29</sup> (体重 40kg、体重 60kg、体重 80kg) の血漿中濃度推移についてシミュレーションが行われた。その結果、 $CL_{Cr}$  が低値であるほど血漿中 LVFX 濃度は高値を示した。また、体重が低値であるほど血漿中 LVFX 濃度は  $t_{max}$  付近では高値を示し、トラフ付近では低値を示した。

#### (4) 薬物相互作用の検討

##### 1) 日本人健康成人男性を対象とした本剤とシメチジン及びプロベネシドとの DDI 試験 (5.3.3.4-1: DR3355-59 試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性 24 例 (薬物動態解析目標例数) を対象に、本剤 500mg 単回点滴静注 (60 分間点滴) 時の薬物動態に対するシメチジン又はプロベネシドの影響について、2 群 2 期のクロスオーバー法による検討がなされた。シメチジンとの併用では、シメチジン 400mg BID で Day1~3 の 3 日間経口投与され、本剤 500mg は Day1 (シメチジン投与 30 分後) に単回点滴静注された。また、プロベネシドとの併用では、プロベネシド 500mg QID で Day1~5 の 5 日間経口投与され、本剤 500mg は Day3 (プロベネシド投与 30 分後) に単回点滴静注された。結果は下表のと

<sup>23</sup> 点滴終了前 10 分~点滴終了時まで。

<sup>24</sup> 点滴開始後 2 時間~12 時間

<sup>25</sup> モデルバリデーションはノンパラメトリックブートストラップ法による被験者単位の 1000 回のリサンプリング、各被験者/時点について 100 回の血漿中薬物濃度シミュレーションの実施と 95%予測区間の算出、血漿中薬物濃度実測値と 95%予測区間の比較等により行われた。95%予測区間に含まれる実測値の割合は 94% (合計 519 点中 488 点) であった。

<sup>26</sup> Cockcroft-Gault 式により算出。

<sup>27</sup> 共変量の影響に関する検討の結果、 $CL_{Cr}$  に対する感染の有無は有意であったものの、感染有に対する感染無の比の推定値は 0.908 であり、その影響の程度は小さかったため、共変量としては選択しないこととしたとされている。

<sup>28</sup> 体重は 60kg と仮定。

<sup>29</sup>  $CL_{Cr}$  は 80mL/min と仮定。

おりである。

本剤 500mg をシメチジン又はプロベネシドと併用時の薬物動態パラメータ

		C <sub>max</sub> (µg/mL)	AUC <sub>0-72h</sub> (µg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>b</sup> (h)	CL <sub>r</sub> (L/h)	Fe <sub>0-72h</sub> (%)
シメチジン 試験	本剤単独	10.26 (16.4)	48.22 (11.6)	7.55 (27.8)	8.85 (11.6)	85.32 (5.5)
	シメチジン併用	10.35 (13.6)	61.05 (11.4)	11.69 (12.5)	6.78 (13.3)	82.72 (7.4)
	幾何平均比 <sup>a</sup> [90%信頼区間]	1.01 [0.96, 1.06]	1.27 [1.23, 1.30]	-	0.77 [0.75, 0.79]	0.97 [0.94, 1.00]
プロベネシド 試験	本剤単独	9.55 (15.3)	49.30 (7.1)	7.56 (19.2)	8.16 (11.5)	80.41 (12.2)
	プロベネシド併用	10.60 (12.9)	74.59 (12.0)	12.41 (9.5)	5.16 (19.5)	76.96 (11.1)
	幾何平均比 <sup>a</sup> [90%信頼区間]	1.11 [1.04, 1.18]	1.51 [1.48, 1.55]	-	0.63 [0.60, 0.67]	0.96 [0.90, 1.02]

幾何平均値 (幾何変動係数 (%)) シメチジン試験、プロベネシド試験ともに症例数 12 例

a: ANOVA モデル (投与順序、薬剤群、時期、被験者) の最小二乗平均

b: 終末相の消失半減期

シメチジン又はプロベネシドとの併用により、LVFX の C<sub>max</sub> 及び Fe<sub>0-72h</sub> には大きな変動は見られなかったものの、本剤単独投与時と比較して、AUC<sub>0-72h</sub> の上昇、終末相の消失半減期 (t<sub>1/2</sub>) の延長及び腎クリアランス (CL<sub>r</sub>) の低下が認められた。

#### (5) 薬力学試験

##### 1) 日本人健康成人男女を対象とした QT 検討試験 (5.3.4.1-2 : DR3355-58 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人 48 例 (薬物動態解析目標例数 : 20~45 歳の若年男性、若年女性、65~79 歳の高齢男性、高齢女性、各 12 例) を対象に、本剤 500mg を単回点滴静注 (60 分間点滴) した際の薬物動態が検討された。結果は下表のとおりであり、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24h</sub> はいずれも若年者に比べて高齢者で、男性に比べて女性で高値を示した。

本剤 500mg 単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

		若年者 (20~45 歳)	高齢者 (65~79 歳)	全体
C <sub>max</sub> (µg/mL)	男性	7.72±1.37	9.60±1.41	8.66±1.66
	女性	10.79±0.93	12.79±1.78	11.79±1.73
	全体	9.25±1.94	11.19±2.26	10.22±2.30
t <sub>max</sub> (h)	男性	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
	女性	1.00±0.01	1.00±0.00	1.00±0.00
	全体	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL)	男性	49.63±9.16	68.56±9.20	59.09±13.19
	女性	63.64±7.56	83.41±8.50	73.52±12.80
	全体	56.63±10.89	75.98±11.51	66.31±14.78

算術平均値±標準偏差

各群 (若年男性、若年女性、高齢男性、高齢女性) 12 例

#### (6) その他

##### 1) 日本人健康成人男性を対象とした注射部位反応検討試験 (5.3.4.1-1 : DR3355-56 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人男性 36 例 (薬物動態解析目標例数) を対象に、本剤 500mg QD 3 日間点滴静注

した際の薬物動態に対する溶解液、薬液濃度、点滴時間の影響について検討がなされた。結果は下表のとおりである。

本剤 500mg QD 3 日間点滴静注時の薬物動態パラメータ

投与量 点滴時間 溶解液	500 mg/100 mL 60 分 5%ブドウ糖注射液	500 mg/100 mL 60 分 生理食塩液	500 mg/200 mL 60 分 生理食塩液	500 mg/200 mL 120 分 生理食塩液
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	10.00 $\pm$ 2.61	9.30 $\pm$ 2.12	9.59 $\pm$ 1.21	6.69 $\pm$ 0.99
$C_{24h}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	0.36 $\pm$ 0.10	0.42 $\pm$ 0.13	0.39 $\pm$ 0.11	0.38 $\pm$ 0.10
$t_{max}$ (h)	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.00 $\pm$ 0.00	1.94 $\pm$ 0.17
$AUC_{0-24h}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	47.24 $\pm$ 4.81	48.34 $\pm$ 9.63	44.83 $\pm$ 5.49	44.13 $\pm$ 6.37

算術平均値 $\pm$ 標準偏差、いずれの群も 3 日目投与時の薬物動態パラメータ  
各群 9 例

$C_{max}$  の平均値は、点滴時間 60 分の群で 9.30~10.00 $\mu\text{g/mL}$  と溶解液及び薬液濃度にかかわらず同様であったが、点滴時間 120 分の群 (6.69 $\mu\text{g/mL}$ ) と比較して高値を示した。一方、 $AUC_{0-24h}$  及び  $C_{24h}$  は溶解液、薬液濃度、点滴時間によらず同様であった。

## 2) 本剤と LVFX 経口剤<sup>30</sup>との薬物動態比較

日本人健康成人男性に LVFX 500 mg を単回点滴静注 (DR3355-54 試験、8 例) 又は単回経口投与 (生物学的同等性試験<sup>31</sup>、40 例) した際の薬物動態パラメータを比較した結果、 $C_{max}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) は点滴静注時にやや高値を示したものの (点滴静注時: 9.79 $\pm$ 1.05 $\mu\text{g/mL}$ 、経口投与時: 8.04 $\pm$ 1.98 $\mu\text{g/mL}$ )、 $AUC_{0-72h}$  (平均値 $\pm$ 標準偏差) は同程度 (点滴静注時: 51.96 $\pm$ 4.96 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、経口投与時: 50.86 $\pm$ 6.46 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) であった。

### <審査の概略>

#### (1) 本剤の薬物動態及び安全性に対する性別の影響について

機構は、QT 検討試験において、本剤 500mg 単回点滴静注時の曝露量 ( $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$ ) は、女性が男性に比べて高値を示していることから、安全性に対する性別の影響について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

PPK 解析において、 $CL_{tot}$  に対する  $CL_{cr}$  及び分布容積 (V) に対する体重の影響が確認されており、 $CL_{cr}$  低下時には  $AUC_{0-24h}$  の上昇、体重低下時には  $C_{max}$  の上昇が予想された。また、QT 検討試験の結果、 $C_{max}$  は体重と、 $AUC_{0-24h}$  は  $CL_{cr}$  及び体重との相関が認められ、体重又は  $CL_{cr}$  の低下に伴う  $C_{max}$  又は  $AUC_{0-24h}$  の上昇が予想された。QT 試験では女性は男性に比べて体重が軽い傾向があったため (若年女性: 55.09 $\pm$ 5.14kg、若年男性: 61.38 $\pm$ 6.88kg、高齢女性: 51.54 $\pm$ 5.93kg、高齢男性 62.97 $\pm$ 6.59kg、平均値 $\pm$ 標準偏差)、男性に比べて女性で  $C_{max}$  が高い原因は体重の違いによるものと考えられる。一方、 $AUC_{0-24h}$  は  $CL_{tot}$  を反映するパラメータであること、LVFX は主に未変化体として尿中に排泄されることから、その主な変動要因は腎機能であると考えている。 $CL_{cr}$  には男女間に明らかな差は認められていないが (若年女性: 123.4 $\pm$ 21.5mL/min、若年男性: 123.0

<sup>30</sup> 500mg QD 投与

<sup>31</sup> 「クラビット®錠 250mg」と「クラビット®錠 500mg」の生物学的同等性試験 (DR3355-33 試験: 既承認申請時提出資料)

±21.3mL/min、高齢女性：98.7±15.0mL/min、高齢男性 103.7±21.8mL/min、平均値±標準偏差）、CLcr が同程度の男女で比較すると、AUC<sub>0-24h</sub> は男性に比べて女性で高値を示す傾向が認められた。しかしながら、その差は CLcr の変動に伴う AUC<sub>0-24h</sub> の差に比べて小さいことから、CLcr が同程度の場合は男女間の AUC<sub>0-24h</sub> の差は大きなものではないと考えている。

また、安全性について、女性は QT 間隔延長薬剤に対する感受性が高く、過度の QT 間隔の延長が起こりやすいことが知られているため、国内外の臨床試験での心血管系の有害事象を性別に検討した。国内臨床試験〔国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（DR3355-57 試験）及び国内第Ⅲ相比較試験（DR3355-60 試験）〕では、2/342 例に心臓障害（うっ血性心不全、心室性期外収縮、動悸）が発現したものの、いずれも男性であり、すべて因果関係が否定されている。また、米国臨床試験（「レボフロキサシン統合安全性概要（米国申請資料：2006 年 ISS）」参照）では「心拍数・心リズム障害」の有害事象は、男性が 1.7%（63/3779 例）、女性が 1.2%（44/3758 例）と、有害事象発現率及び発現状況は性別で同様であった。また、LVFX の市販後使用経験では、Torsades de Pointes（TdP）関連事象が 151 例（男性 53 例、女性 80 例、性別不明 18 例）に発現し、女性の報告数が多い傾向が認められたものの、市販後使用経験の TdP 関連事象の報告はほとんどが自発報告であること、男女別の曝露状況が不明であること、推定処方患者あたりの報告数が極めてまれであることから、市販後使用経験の報告数から性別の発現率を定量化するには限界があり、男性と女性で TdP 関連事象の発現率に違いがあるかは不明であった。以上より、現時点で得られている情報からは、LVFX の心血管系の安全性において、性別が臨床上重大な影響を及ぼすという結論には至らないものと考えている。

機構は、以下のように考える。

QT 検討試験において、C<sub>max</sub> は体重と、AUC<sub>0-24h</sub> は CLcr 及び体重との相関が認められていること、PPK 解析では、最終モデルに組み入れられた CL<sub>tot</sub> 及び分布容積（V）に対する共変量として性別は選択されていないことを踏まえると、性別以外の背景因子が QT 検討試験における LVFX の薬物動態パラメータに影響を与えた可能性があるとの申請者の説明は理解可能と考える。また、提出された試験成績から、一般に体重が軽い女性は男性に比べて本剤の曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC）が高値を示す可能性が考えられるものの、予想される薬物動態の差が安全性に影響を及ぼす可能性については、現在までに得られているデータからは特段の懸念は認められていないことから、LVFX と心血管系の安全性に対して性別が臨床上重大な影響を及ぼすことはないとする申請者の回答は了承可能と考える。

## （2）呼吸器感染症患者の薬物動態について

機構は、呼吸器感染症患者（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験：DR3355-57 試験）の薬物動態パラメータ（C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>）のベイズ推定値が、健康成人（第Ⅰ相反復投与試験：DR3355-55 試験）と比較して高値を示す傾向が認められた原因について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

PPK 解析の結果、LVFX の薬物動態に影響を及ぼす変動要因として、CL<sub>tot</sub> に対する CLcr 及び分布容積（V）に対する体重の影響が認められている。また、被験者背景を比較すると、両者で体重

に差は認められなかったものの（健康成人：60.8kg、呼吸器感染症患者：55.9kg）、呼吸器感染症患者の方が健康成人と比較して高齢であり（健康成人：23.8歳、呼吸器感染症患者：61.0歳）、CLcrの平均値は健康成人（129.7mL/min）に比べて呼吸器感染症患者（78.64mL/min）で低値を示した。以上より、呼吸器感染症患者の薬物動態パラメータが高値を示した理由としては、呼吸器感染症患者でCLcrが低値を示したことが主な原因であると考えられる。

機構は、呼吸器感染症患者は健康成人に比べて高齢者が多くCLcrが低値を示したこと、及び体重は呼吸器感染症患者の方がやや低値を示す傾向が認められていることから、これらの背景因子の違いが薬物動態パラメータ（C<sub>max</sub>、AUC<sub>0-24h</sub>）の変動要因となった可能性は否定できないと考え、上記の申請者の回答を了承した。

### (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>

有効性及び安全性の評価資料として、第I相試験3試験（単回投与試験、反復投与試験、注射部位反応検討試験）、第II相試験2試験（DDI試験、QT検討試験）、第II/III相試験1試験、第III相試験1試験の成績が提出された。また、参考資料として国内外5試験の成績が提出された。臨床試験概要を以下に示す。

臨床試験一覧

資料区分	試験名	被験者	用法・用量 (点滴時間・投与期間)	登録例数	主要評価項目
評価資料	第I相単回投与試験	日本人健康成人男性 白人健康成人男性	ステップ1：本剤 250mg 単回（60分間） ステップ2：本剤 500mg 単回（60分間） ステップ3：本剤 750mg 単回（90分間） ステップ4：本剤 750mg 単回（60分間） ステップ5：本剤 1000mg 単回（120分間）	72例（ステップ1、3～5：12例、ステップ2：24例）	安全性、薬物動態
	第I相反復投与試験		ステップ1：本剤 500mg QD（60分間・7日間） ステップ2：本剤 750mg QD（90分間・7日間）		
	注射部位反応検討試験	日本人健康成人男性	ステップ1：本剤 500mg（100mL） ＋5%ブドウ糖注射液 QD（60分間・3日間） ステップ2：本剤 500mg（100mL） ＋生理食塩液 QD（60分間・3日間） ステップ3：本剤 500mg（200mL） ＋生理食塩液 QD（60分間・3日間） ステップ4：本剤 500mg（200mL） ＋生理食塩液 QD（120分間・3日間）	48例（各ステップ12例）	安全性、薬物動態
	DDI試験	日本人健康成人男性	シメチジン 400mg BID 3日間＋本剤 500mg 単回（60分間） プロベネシド 500mg QID 5日間＋	24例（シメチジン試験：12例、 プロベネシド試験：12例）	安全性、薬物動態

資料区分	試験名	被験者	用法・用量 (点滴時間・投与期間)	登録例数	主要評価項目
			本剤 500mg 単回 (60 分間)		
	QT 検討試験	日本人健康成人男女	ステップ 1 : 20~45 歳、男性 ステップ 2 : 65~79 歳、男性 ステップ 3 : 20~45 歳、女性 ステップ 4 : 65~79 歳、女性 本剤 500mg (100mL) 単回 (60 分間)	48 例 (各ステップ 12 例)	薬力学、安全性、薬物動態
	国内第Ⅱ/Ⅲ相試験	日本人市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染患者	本剤 500 mg QD (約 60 分間・7~14 日間)	206 例	有効性、安全性、薬物動態
	国内第Ⅲ相比較試験	日本人市中肺炎患者	本剤群 : 本剤 500 mg QD (約 60 分間・7~14 日間) CTRX 群 : CTRX 1 g (力価) BID (約 30 分間・7~14 日間)	260 例 (本剤群 : 136 例、CTRX 群 : 124 例)	有効性、安全性
	国内第Ⅰ相試験 (ステップ 1~7)	日本人健康成人男性	ステップ 1~5 : 本剤 25、50、100、150、200mg 単回 (30 分間) ステップ 6 : 本剤 200mg BID (30 分間・5 日間) ステップ 7 : 本剤 200mg 単回 (60 分間)	33 例	安全性、薬物動態
参考資料	国内第Ⅰ相試験 (ステップ 8~9)	日本人健康成人男性	ステップ 8 : 本剤 200mg 単回 (60 分間) ステップ 9 : 本剤 200mg BID (30 分間・5 日間)	12 例 (各ステップ 6 例)	安全性、薬物動態
	国内第Ⅰ相試験 (ステップ 10~12)	日本人健康成人男性	ステップ 10 : 本剤 300mg 単回 (30 分間) ステップ 11 : 本剤 400mg 単回 (60 分間) ステップ 12 : 本剤 100mg 単回 (30 分間)	17 例	安全性、薬物動態
	米国第Ⅲ相比較試験	外国人重症市中肺炎患者	LVFX 750mg 群 : LVFX (i.v.又は p.o.) 750mg QD (5 日間) LVFX 500mg 群 : LVFX (i.v.又は p.o.) 500mg QD (10 日間)	530 例	有効性、安全性
	米国一般臨床試験	外国人市中肺炎患者	LVFX (i.v.又は p.o.) 500mg QD (7~14 日間)	655 例	有効性、安全性

QD : 1 日 1 回、 BID : 1 日 2 回 QID : 1 日 4 回 i.v. : 静脈内投与 p.o. : 経口投与

## (1) 評価資料

### 1) 臨床薬理試験

#### ① 日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相単回投与試験 (5.3.3.1.1 : DR3355-54 試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人及び白人健康成人男性 (目標症例数 : 72 例) を対象に、本剤を単回点滴静注した際の薬物動態及び安全性を検討することを目的としたプラセボ<sup>32</sup>対照単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおり投与することとされた。

<sup>32</sup> 5%ブドウ糖注射液



ステップ	対象	用法・用量	点滴量	点滴時間	投与被験者数
1	日本人	本剤 250mg 又はプラセボ単回点滴静注	50mL	60 分間	本剤：各 8 例 プラセボ：各 4 例
2	日本人	本剤 500 mg 又はプラセボ単回点滴静注	100mL	60 分間	
	白人				
3	日本人	本剤 750mg 又はプラセボ単回点滴静注	150mL	90 分間	
4	日本人	本剤 750mg 又はプラセボ単回点滴静注	150mL	60 分間	
5	日本人	本剤 1000mg 又はプラセボ単回点滴静注	200mL	120 分間	

治験薬が投与された被験者 72 例 [各ステップ、本剤群：8 例（ステップ 2 は白人 8 例を含む計 16 例）、プラセボ群：4 例（ステップ 2 は白人 4 例を含む計 8 例）] 全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、日本人被験者では、本剤 250mg 群に 1/8 例 2 件 [発熱、C 反応性蛋白（以下、CRP）増加]、本剤 750mg 群（60 分間点滴）に 1/8 例 1 件（血中インスリン増加）、プラセボ群（90 分間点滴）に 1/4 例 1 件（頭痛）、プラセボ群（120 分間点滴）に 1/4 例 1 件（血中ブドウ糖減少）に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった<sup>33</sup>。白人被験者では有害事象は認められなかった。

本試験において、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン（有害事象と判定された事象を除く）に影響を及ぼす所見は認められなかった。

十二誘導心電図（Electrocardiogram、以下、ECG）検査において、QT 間隔のベースラインからの差が 30msec 以上となった時点を認めた被験者は、本剤 500mg 群で 3 例（日本人 1 例、白人 2 例）、プラセボ群（500mg）で白人 2 例、本剤 750mg 群（90 分間点滴）及びそのプラセボ群で日本人各 1 例、本剤 750mg 群（60 分間点滴）及びそのプラセボ群で日本人各 1 例であり、60msec 以上となった被験者は認められなかった（Fridericia 法）。

## ② 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験（5.3.3.1.2：DR3355-55 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人男性（目標症例数：24 例）を対象に、本剤を反復点滴静注した際の薬物動態及び安全性を検討することを目的としたプラセボ<sup>34</sup>対照単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 500mg（100mL）又はプラセボ、本剤 750mg（150mL）又はプラセボを 24 時間間隔で QD 7 日間反復点滴静注することとされ、点滴時間は 500mg 群では 60 分間、750mg 群では 90 分間とされた。

治験薬が投与された被験者 24 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、本剤 500mg 群で 4 例 9 件（注射部位紅斑、注射部位そう痒感、各 4 件、注射部位疼痛 1 件）、本剤 750mg 群で 5 例 20 件（注射部位紅斑 10 件、注射部位そう痒感 7 件、急性扁桃炎、下痢、蕁麻疹、各 1 件）に認められ、本剤 750mg 群の急性扁

<sup>33</sup> 有害事象のうち、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「ほとんど関連なし」あるいは「関連不明」と判定されたもの

<sup>34</sup> 5%ブドウ糖注射液

肺炎以外はいずれの事象も治験薬との因果関係が否定されなかった。プラセボ群では有害事象は認められなかった。

本試験において、投与中止に至った有害事象は、本剤 500mg 群の 1 例に中等度の注射部位そう痒感及び軽度の注射部位紅斑が発現し、投与開始後 28 分に投与中止された。重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。注射部位反応は、本剤 500mg 群では 4 例 9 件、本剤 750mg 群では 4 例 15 件認められたが、重症度は 1 例（注射部位そう痒感）が中等度であった以外はすべて軽度であり、いずれの事象も無処置で回復した。

ECG 検査において、QT 間隔の絶対値が 450 msec を超えた被験者は本剤 500 mg 群の 2 例に認められた。また、QT 間隔のベースラインからの差が 30msec 以上となった時点を認めた被験者は、本剤 500mg 群で 1 例、本剤 750mg 群で 3 例、プラセボ群で 2 例であり、60msec 以上となった被験者は認められなかった（Fridericia 補正、ベースライン法 3）。

### ③ 日本人健康成人男性を対象とした本剤とシメチジン及びプロベネシドとの DDI 試験 (5.3.3.4.1 : DR3355-59 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性（目標症例数：24 例）を対象に、本剤を単独点滴静注又はシメチジン及びプロベネシドと併用投与した際の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、被験者はシメチジン試験（グループ A：本剤単独群→シメチジン併用群、グループ B：シメチジン併用群→本剤単独群）、プロベネシド試験（グループ C：本剤単独群→プロベネシド併用群、グループ D：プロベネシド併用群→本剤単独群）の 4 グループに 6 例ずつ無作為に分けられた。シメチジン試験では、両投与群で試験 1 日目（シメチジン併用群ではシメチジン投与 30 分後）に本剤 500mg を単回点滴静注（60 分間点滴）され、シメチジン併用投与では、試験 1~3 日目までシメチジンが 400 mg BID 3 日間経口投与された。プロベネシド試験では、両投与群で、試験 3 日目（プロベネシド併用群ではプロベネシド投与 30 分後）に本剤 500mg を単回点滴静注（60 分間点滴）され、プロベネシド併用群では、試験 1~5 日目までプロベネシドが 500 mg QID 5 日間経口投与された。

治験薬を投与された被験者 24 例（シメチジン試験、プロベネシド試験、各 12 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、シメチジン試験の本剤単独群で 1 例 1 件（CRP 増加）に認められ、シメチジン併用群では認められなかった。プロベネシド試験では、本剤単独群で 2 例 3 件（CRP 増加、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感）、プロベネシド併用群で 2 例 3 件（白血球数増加、注射部位紅斑及び注射部位そう痒感）に認められた。プロベネシド併用群の 1 件（白血球数増加）以外のいずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。

本試験において、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン及び ECG に影響を及ぼす所見は認められなかった。

### ④ 日本人健康成人男性を対象とした注射部位反応検討試験 (5.3.4.1.1 : DR3355-56 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人健康成人男性を対象（目標症例数：48 例）に、本剤の溶解液、薬液濃度及び点滴時間を変え、本剤を 500mg QD 3 日間反復点滴静注した際の安全性、薬物動態及び注射部位反応の軽減策の検討を目的としたプラセボ<sup>35</sup>対照無作為化単盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、ステップ 1 では本剤 500mg（5%ブドウ糖注射液 100mL で溶解）又はプラセボ（5%ブドウ糖注射液 100mL）、ステップ 2 では本剤 500mg（生理食塩液 100mL で溶解）又はプラセボ（生理食塩液 100mL）、ステップ 3 では本剤 500mg（生理食塩液 200mL で溶解）又はプラセボ（生理食塩液 200mL）、ステップ 4 では本剤 500mg（生理食塩液 200mL で溶解）又はプラセボ（生理食塩液 200mL）を点滴静注することとされ、各ステップとも 24 時間間隔で QD 3 日間反復静脈内投与することとされた。点滴時間はステップ 1～3 では 60 分間、ステップ 4 では 120 分間とされた。

本試験に登録された被験者 48 例（各ステップ、本剤群：9 例、プラセボ群：3 例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は本剤群に 30/36 例 94 件に認められ、いずれも注射部位関連事象であった。ステップ 1 では本剤群の 8/9 例に、注射部位紅斑 8 例 21 件、注射部位そう痒感 4 例 7 件、注射部位疼痛 1 例 2 件及び注射部位熱感 1 例 1 件、ステップ 2 では本剤群の 9/9 例に、注射部位紅斑 9 例 24 件及び注射部位そう痒感 3 例 5 件、ステップ 3 では本剤群の 7/9 例に、注射部位紅斑 7 例 18 件及び注射部位そう痒感 2 例 2 件、ステップ 4 では本剤群の 6/9 例に、注射部位紅斑 5 例 12 件、注射部位疼痛 1 例 1 件及び注射部位知覚消失<sup>36</sup>1 例 1 件が認められた。プラセボ群 12 例では、ステップ 3 で 1 例 1 件（注射部位紅斑）が認められた。本剤群及びプラセボ群に認められた事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

本試験において、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。また、臨床検査値、バイタルサイン、ECG に影響を及ぼす所見は認められなかった。

#### ⑤ 日本人健康成人男女を対象とした QT 検討試験（5.3.4.1.2：DR3355-58 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

日本人健康成人〔目標症例数：48 例（各ステップ 12 例）〕を対象に、本剤を 500mg 単回点滴静注した際の QT/QTc 間隔に対する影響を検討することを目的としたプラセボ<sup>37</sup>対照単盲検無作為化クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

各ステップ（ステップ 1：20 歳以上 45 歳以下の男性、ステップ 2：65 歳以上 79 歳以下の男性、ステップ 3：20 歳以上 45 歳以下の女性、ステップ 4：65 歳以上 79 歳以下の女性）の用法・用量は、以下のとおりとされた。

群	第 I 期	第 II 期
A 群	本剤 500mg 単回静脈内投与（60 分間点滴）	プラセボ単回静脈内投与（60 分間点滴）
B 群	プラセボ単回静脈内投与（60 分間点滴）	本剤 500mg 単回静脈内投与（60 分間点滴）

<sup>35</sup> 5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液

<sup>36</sup> 発現部位が前腕及び上腕ではなく点滴肢の親指付近であり、ヒスタミン遊離作用によるものでないと考えられたことから、注射部位反応として扱われていない。

<sup>37</sup> 生理食塩液

本剤 750mg/150mL（生理食塩注射液に溶解）を 100mL 投与、プラセボとして生理食塩注射液 100mL 投与

本試験に登録された被験者 48 例（各ステップ 12 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

QT/QTc 間隔に対する影響<sup>38</sup>について、主要解析項目である  $t_{max}$  時の  $\Delta QT/QTc$ <sup>39</sup>の最小二乗平均値とその差を表に示す。

$t_{max}$  時の  $\Delta QT/QTc$  の最小二乗平均値とその差

項目		本剤群	プラセボ群	平均値の差
QTcF 間隔	最小二乗平均推定値	2.1	-1.3	3.4
	片側 95%信頼区間上限	4.1	0.6	5.2
QT 間隔	最小二乗平均推定値	-8.8	-4.6	-4.2
	片側 95%信頼区間上限	-5.6	-1.4	-0.9
QTcB 間隔	最小二乗平均推定値	7.6	0.3	7.2
	片側 95%信頼区間上限	9.7	2.5	8.9
QTcP 間隔	最小二乗平均推定値	4.6	-0.5	5.2
	片側 95%信頼区間上限	6.6	1.4	6.8

年齢別に検討した結果、若年者、高齢者のいずれの年齢層でもプラセボ群と比較して本剤群で  $\Delta QTcF$  が大きく、プラセボ群との差は若年者よりも高齢者の方で大きい傾向がみられた。また、QTcB 間隔と QTcP 間隔でも同様に、プラセボ群との差は高齢者の方で大きい傾向が見られた。性別で検討した結果、男性及び女性のいずれにおいても、プラセボ群と比較して本剤群で  $\Delta QTcF$  が大きく、プラセボ群と本剤群との群間差は男性よりも女性の方で大きい傾向がみられた。

$t_{max}$  時の QT/QTc 間隔 ( $\Delta QTcF$ ) のベースラインからの変化量及び群間差 (年齢別、性別)

サブグループ	被験者数	本剤		プラセボ		群間差 (本剤投与時-プラセボ投与時)	
		最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	片側 95%信頼区間上限 <sup>a)</sup>	最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	片側 95%信頼区間上限 <sup>a)</sup>	最小二乗平均値 <sup>a)</sup>	片側 95%信頼区間上限 <sup>a)</sup>
全体	48	2.1	4.1	-1.3	0.6	3.4	5.2
若年者	24	2.5	5.6	0.2	3.3	2.3	4.6
高齢者	24	1.7	4.1	-2.8	-0.4	4.5	7.1
男性	24	0.4	2.8	-2.2	0.2	2.6	5.2
女性	24	3.8	7.1	-0.4	2.9	4.2	6.8

(msec) a) ANCOVA モデル (投与順序、薬剤群、時間、被験者、年齢、性別、QT/QTc 間隔のベースライン値)

QT 間隔の絶対値が 450msec を超えた被験者は、プラセボ群 14.6% (7/48 例)、本剤群 12.5% (6/48 例) で、480 msec を超えた被験者は認められなかった。QTcF 間隔の絶対値が 450msec を超えた被験者は認められなかった。QT 間隔のベースラインからの変化量が 30msec を超えた被験者はプラセボ群 4.2% (2/48 例)、本剤群 2.1% (1/48 例) であり、60msec を超えた被験者は認められなかった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30msec を超えた被験者は認められなかった。

安全性について、いずれかの群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用<sup>40</sup>発現率

<sup>38</sup> 治験薬投与前日の投与予定時間から 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、8 及び 12 時間後、各投与日の 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、8、12 及び 24 時間後に安静時 12 誘導 ECG が 3 回連続測定された。

<sup>39</sup> ベースラインからの QTcF 間隔の変化量

<sup>40</sup> 有害事象のうち、治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「ほとんど関連なし」あるいは「関連不明」と判定されたもの

は下表のとおりであった。

いずれかの群で5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	本剤群 (N=48)		プラセボ群 (N=48)	
	有害事象	副作用 <sup>a)</sup>	有害事象	副作用 <sup>a)</sup>
全ての事象	37 (77.1)	35 (72.9)	17 (35.4)	13 (27.1)
鼻咽頭炎	3 (6.3)	-	0 (0.0)	-
そう痒症	3 (6.3)	-	3 (6.3)	-
注射部位紅斑	30 (62.5)	30 (62.5)	1 (2.1)	1 (2.1)
注射部位そう痒感	16 (33.3)	16 (33.3)	0 (0.0)	-
注射部位疼痛	1 (2.1)	1 (2.1)	4 (8.3)	4 (8.3)
下痢	2 (4.2)	2 (4.2)	3 (6.3)	3 (6.3)

発現例数 (発現割合%)

a) 治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「ほとんど関連なし」あるいは「関連不明」と判定された有害事象

注射部位反応はいずれも一過性で軽度であり、無処置で消失が確認された。QT/QTc 関連有害事象<sup>41</sup>として、浮動性めまいが1例に1件認められたが、本剤投与日 (発現時) の心電図、血圧・脈拍に異常は認められなかったことから、本剤がQT/QTc 間隔に影響したことによる症状ではないと考えられた。

本試験において、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

## 2) 第II/III相試験

### ① 市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした国内第II/III相試験 (5.3.5.2.1 : DR3355-57 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

日本人市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染患者 (目標症例数: 200例) に対象に、本剤の有効性と安全性及び薬物動態の検討を目的としたオープンラベル多施設共同一般臨床試験が国内44施設で実施された。

用法・用量は、本剤500mg QDを7~14日間点滴静注 (約60分間点滴) とされた。

本剤が投与された206例 (市中肺炎: 165例、慢性呼吸器病変の二次感染: 41例) が安全性解析対象集団とされ、対象外疾患であった12例を除く194例 (市中肺炎: 155例、慢性呼吸器病変の二次感染: 39例) がFull Analysis Set (以下、FAS) とされた。FASのうち、市中肺炎9例 [重度又は進行性の基礎疾患・合併症の保有4例、直前化学療法の違反1例、投与期間の不足4例、及び併用禁止薬 (非ステロイド性消炎鎮痛剤/解熱鎮痛剤) の投与1例 (重複あり)]、及び慢性呼吸器病変の二次感染4例 [症状・所見基準を満たさず1例、重度又は進行性の基礎疾患・合併症の保有2例、及び併用禁止薬 (副腎皮質ステロイド) の投与1例 (重複あり)] を除く、181例 (市中肺炎: 146例、慢性呼吸器病変の二次感染: 35例) が有効性解析対象集団 (Per Protocol Set、以下、PPS) とされた。

有効性について、主要評価項目は、投与終了/中止時の臨床効果 (有効率)<sup>42</sup>とされ、結果

<sup>41</sup> TdP、突然死、心室性不整脈、心室細動及び心室粗動、失神、めまい、てんかん発作がQT/QTc 関連有害事象と定義された。

<sup>42</sup> 有効率=有効被験者数/解析対象被験者数 (判定不能は分母から除く)

(社) 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案) の臨床効果判定」を参考に、投与終了/中止時

は以下のとおりであった。

投与終了/中止時の臨床効果（有効率）（解析対象集団：PPS）

疾患名	有効	無効	判定不能	有効率（%） （95%信頼区間） <sup>a)</sup>
全体	173 (95.6)	8 (4.4)	0 (0.0)	95.6 (92.6、98.6)
市中肺炎	140 (95.9)	6 (4.1)	0 (0.0)	95.9 (92.7、99.1)
慢性呼吸器病変の二次感染	33 (94.3)	2 (5.7)	0 (0.0)	94.3 (86.6、100.0)

a) 正規近似による信頼区間

安全性について、有害事象の発現率は、全体で72.8%（150/206例）386件〔市中肺炎で73.9%（122/165例）319件、慢性呼吸器病変の二次感染で68.3%（28/41例）67件〕であった。被験者全体で3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は以下のとおりであった。

被験者全体で3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	全体		市中肺炎		慢性呼吸器病変の二次感染	
	発現例数 （発現率%）		発現例数 （発現率%）		発現例数 （発現率%）	
対象例数	206		165		41	
	有害事象	副作用 <sup>a)</sup>	有害事象	副作用 <sup>a)</sup>	有害事象	副作用 <sup>a)</sup>
全ての事象	150 (72.8)	126 (61.2)	122 (73.9)	102 (61.8)	28 (68.3)	24 (58.5)
精神障害	20 (9.7)	12 (5.8)	14 (8.5)	7 (4.2)	6 (14.6)	5 (12.2)
不眠症	19 (9.2)	12 (5.8)	13 (7.9)	7 (4.2)	6 (14.6)	5 (12.2)
神経系障害	13 (6.3)	7 (3.4)	11 (6.7)	7 (4.2)	2 (4.9)	0 (0.0)
頭痛	8 (3.9)	5 (2.4)	6 (3.6)	5 (3.0)	2 (4.9)	0 (0.0)
胃腸障害	50 (24.3)	37 (18.0)	39 (23.6)	28 (17.0)	11 (26.8)	9 (22.0)
下痢	24 (11.7)	22 (10.7)	18 (10.9)	17 (10.3)	6 (14.6)	5 (12.2)
便秘	16 (7.8)	7 (3.4)	12 (7.3)	4 (2.4)	4 (9.8)	3 (7.3)
全身障害および投与局所様態	52 (25.2)	45 (21.8)	49 (29.7)	42 (25.5)	3 (7.3)	3 (7.3)
注射部位紅斑	35 (17.0)	32 (15.5)	32 (19.4)	29 (17.6)	3 (7.3)	3 (7.3)
注射部位疼痛	10 (4.9)	9 (4.4)	9 (5.5)	8 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)
注射部位そう痒感	10 (4.9)	9 (4.4)	9 (5.5)	8 (4.8)	1 (2.4)	1 (2.4)
臨床検査	69 (33.5)	60 (29.1)	58 (35.2)	51 (30.9)	11 (26.8)	9 (22.0)
ALT増加	28 (13.6)	26 (12.6)	27 (16.4)	25 (15.2)	1 (2.4)	1 (2.4)
AST増加	28 (13.6)	26 (12.6)	26 (15.8)	24 (14.5)	2 (4.9)	2 (4.9)
好酸球数増加	15 (7.3)	11 (5.3)	9 (5.5)	7 (4.2)	6 (14.6)	4 (9.8)
γ-GTP増加	12 (5.8)	10 (4.9)	11 (6.7)	9 (5.5)	1 (2.4)	1 (2.4)

a) 治験薬との因果関係が「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「ほとんど関連なし」あるいは「関連不明」と判定された有害事象

死亡例は、市中肺炎患者で3例3件（間質性肺疾患、脳梗塞、及び肝新生物が各1件）報告された。間質性肺疾患の1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象（死亡例を除く）は、4例5件認められ、内訳は、市中肺炎患者で3例4件（好酸球性肺炎、播種性血管内凝固、心室性期外収縮及びうっ血性心不全が各1件）、慢性呼吸器病変の二次感染患

の臨床効果を「有効」、「無効」、又は「判定不能」に分類し、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染ごとに有効率で評価された。市中肺炎の判定基準（PPS）は、体温：<37℃に低下、胸部X線点数：前値の70%以下に低下、白血球数：<9000/mm<sup>3</sup>に低下、CRP：前値の30%以下に低下のうち、3項目以上を満たす場合、又は3項目を満たし残りの1項目も増悪を認めない場合を「有効」、有効の判定基準を満たさない場合を「無効」、各項目の判定が不可能な場合を「判定不能」とされた。慢性呼吸器病変の二次感染の判定基準（PPS）は、咳嗽・喀痰：痰膿性度の改善、痰量の減少、咳嗽の減少、体温：<37℃に低下、白血球数：<8000/mm<sup>3</sup>に低下、CRP：前値の50%以下に低下又は陰性化のうち、咳嗽・喀痰の改善は必須とし、かつ、他の3項目中2項目を満たし、残りの1項目も増悪を認めない場合を「有効」、有効の判定基準を満たさない場合を「無効」、各項目の判定が不可能な場合を「判定不能」とされた。

者で1例1件（肺臓炎）であった。肺臓炎及び好酸球性肺炎の1例は、治験薬との因果関係が否定されなかった。死亡及び重篤な有害事象以外で投与中止に至った有害事象は8例12件認められ、内訳は、市中肺炎患者で6例10件〔アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加3例3件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加2例2件、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、 $\gamma$ -GTP）増加、血中アルカリホスファターゼ（以下、ALP）増加、顆粒球数減少、発熱、及び感覚鈍麻が各1例1件）、慢性呼吸器病変の二次感染患者で2例2件（インフルエンザ、下痢、各1例1件）であり、転帰は全て回復であった。

### 3) 第Ⅲ相試験

#### ① 市中肺炎を対象とした国内第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1.1：DR3355-60 試験<20■年■月～20■年■月>）

日本人市中肺炎患者〔目標症例数：240例（本剤群：120例、CTRX群：120例）〕を対象に、本剤の有効性及び安全性を検証することを目的とした実薬対照多施設共同無作為化オープンラベル比較試験が国内86施設で実施された。

用法・用量は、本剤500mg QDを点滴静注（約60分間点滴）及びCTRX 1g BIDを点滴静注（約30分間点滴）することとされた。

治験薬が投与された259例（本剤群：136例、CTRX群：123例）が、安全性解析対象集団とされ、そのうち対象外疾患であった40例（本剤群：18例、CTRX群：22例）を除く219例（本剤群：118例、CTRX群：101例）がFASとされた。FASのうち19例〔本剤群：10例（副腎皮質ステロイド投与<sup>43</sup>及び投与期間不足が各3例、重度／進行性の基礎疾患・合併症、 $\beta$ -ラクタム系アレルギー歴あり、原因菌（緑膿菌）及び副腎皮質ステロイド剤<sup>44</sup>が各1例）、CTRX群：9例（投与期間不足、副腎皮質ステロイド剤<sup>45</sup>及び併用禁止輸液投与が各2例、服薬用法違反、投与回数不足及び併用禁止注射剤投与が各1例）〕を除く120例（本剤群108例、CTRX群92例）が有効性解析集団（PPS）とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了／中止時の臨床効果（有効率）<sup>45</sup>は、以下のとおりであった。群間差（本剤群-CTRX群）は-0.3%（95%信頼区間：-9.3～8.7）であり、群間差の95%信頼区間の下限値が事前に設定していた非劣性限界値-10%を上回ったことから、本剤群のCTRX群に対する非劣性が検証された。

評価判定委員会判定による投与終了／中止時の臨床効果（有効率）（PPS）

投与群	有効	無効	判定不能	有効率（%） （95%信頼区間） <sup>b)</sup>	有効率の差（%） <sup>a)</sup> （95%信頼区間） <sup>b)</sup>
本剤群	92 (85.2)	12 (11.1)	4 (3.7)	88.5 (82.3, 94.6)	-0.3 (-9.3, 8.7)
CTRX群	79 (85.9)	10 (10.9)	3 (3.3)	88.8 (82.2, 95.3)	

括弧内の数値は%

<sup>43</sup> 除外基準違反の症例

<sup>44</sup> 併用薬違反の症例

<sup>45</sup> 有効率＝有効被験者数／解析対象被験者数（判定不能は分母から除く）

（社）日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）の臨床効果判定」を参考に、投与終了／中止時の臨床効果を「有効」、「無効」、又は「判定不能」に分類し、評価された。市中肺炎の判定基準（PPS）は、体温：<37℃に低下、胸部X線点数：前値の70%以下に低下、白血球数：<9000/mm<sup>3</sup>に低下、CRP：前値の30%以下に低下のうち、3項目以上を満たす場合、又は3項目を満たし残りの1項目も増悪を認めない場合を「有効」、有効の判定基準を満たさない場合を「無効」、各項目の判定が不可能な場合を「判定不能」とされた。

- a) 本剤群の有効率 - CTRX 群の有効率  
 b) 正規近似による信頼区間

安全性について、有害事象の発現率は、本剤群で 72.8% (99/136 例) 340 件、CTRX 群で 71.5% (88/123 例) 275 件であった。いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりである。

いずれかの群で 3%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	本剤 500 mg QD 発現例数 (%)		CTRX 1g BID 発現例数 (%)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
評価被験者数	136		123	
全ての事象	99 (72.8)	73 (53.7)	88 (71.5)	70 (56.9)
精神障害	18 (13.2)	7 (5.1)	11 (8.9)	4 (3.3)
不眠症	13 (9.6)	6 (4.4)	9 (7.3)	3 (2.4)
神経系障害	7 (5.1)	5 (3.7)	13 (10.6)	8 (6.5)
頭痛	4 (2.9)	3 (2.2)	5 (4.1)	5 (4.1)
浮動性めまい	1 (0.7)	1 (0.7)	4 (3.3)	2 (1.6)
胃腸障害	24 (17.6)	14 (10.3)	36 (29.3)	25 (20.3)
便秘	9 (6.6)	5 (3.7)	9 (7.3)	4 (3.3)
下痢	8 (5.9)	8 (5.9)	17 (13.8)	15 (12.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (5.9)	1 (0.7)	5 (4.1)	0 (0.0)
背部痛	3 (2.2)	1 (0.7)	4 (3.3)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	44 (32.4)	32 (23.5)	26 (21.1)	16 (13.0)
注射部位紅斑	28 (20.6)	24 (17.6)	11 (8.9)	6 (4.9)
注射部位疼痛	7 (5.1)	2 (1.5)	9 (7.3)	4 (3.3)
注射部位そう痒感	15 (11.0)	15 (11.0)	2 (1.6)	0 (0.0)
注射部位腫脹	11 (8.1)	7 (5.1)	7 (5.7)	3 (2.4)
発熱	1 (0.7)	0 (0.0)	4 (3.3)	2 (1.6)
臨床検査	51 (37.5)	34 (25.0)	57 (46.3)	44 (35.8)
ALT 増加	18 (13.2)	15 (11.0)	17 (13.8)	15 (12.2)
AST 増加	14 (10.3)	11 (8.1)	15 (12.2)	13 (10.6)
血中 CK 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (4.9)	5 (4.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (1.5)	2 (1.5)	8 (6.5)	6 (4.9)
好酸球数増加	13 (9.6)	7 (5.1)	15 (12.2)	10 (8.1)
γ-GTP 増加	11 (8.1)	9 (6.6)	2 (1.6)	2 (1.6)
尿中ブドウ糖陽性	6 (4.4)	5 (3.7)	3 (2.4)	3 (2.4)
尿中血陽性	2 (1.5)	1 (0.7)	5 (4.1)	2 (1.6)
好中球数減少	3 (2.2)	1 (0.7)	5 (4.1)	2 (1.6)
白血球数減少	2 (1.5)	2 (1.5)	4 (3.3)	2 (1.6)
白血球数増加	4 (2.9)	1 (0.7)	5 (4.1)	2 (1.6)
血中 ALP 増加	8 (5.9)	6 (4.4)	5 (4.1)	4 (3.3)
血小板数増加	5 (3.7)	1 (0.7)	4 (3.3)	1 (0.8)

死亡例は、本剤群で 2 例 2 件（肺炎）、CTRX 群で 2 例 2 件（咽頭癌・病期不明、肺の悪性新生物が各 1 例）が報告され、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を除く）は、本剤群で 5 例 6 件（肺小細胞癌・病期不明、肺炎、肺扁平上皮癌・病期不明及び声門癌、肺腺癌、うつ病が各 1 例）、CTRX 群で 2 例 2 件（肺非小細胞癌、胸腺腫が各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象（死亡例及び重篤な有害事象を除く）は、本剤群で 7 例 11 件（譫妄、幻覚、頭痛、紅斑、そう痒症、背部痛、注射部位紅斑、口渇、ALT 増加、AST 増加、血中ビリルビン増加が各 1 件）、CTRX 群で 2 例 2 件（薬疹、発熱が各 1 件）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。



## (2) 参考資料

### 1) 臨床薬理試験

#### ① 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ステップ 1~7) (5.3.3.1-3 : DR3355-51 試験 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 : 33 例) を対象に、本剤又はプラセボ<sup>46</sup>を単回又は反復点滴静注した際の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした比較試験 (ステップ 4 のみプラセボ<sup>47</sup>対照単盲検) が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、以下のとおりとされた。

ステップ	例	用法・用量	点滴時間
1	2	本剤 25mg 単回点滴静注	30 分間
2	5	本剤 50mg 単回点滴静注	30 分間
3	5	本剤 100mg 単回点滴静注	30 分間
4	各 3	本剤 150mg 又はプラセボ単回点滴静注	30 分間
5	5	本剤 200mg 単回点滴静注	30 分間
6	4	本剤 200mg BID 5 日間反復点滴静注	30 分間
7	6	本剤 200mg 単回点滴静注	60 分間

本試験に登録された被験者 33 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、本剤 100mg 群 3 例 3 件、本剤 150mg 群 1 例 1 件、本剤 200mg 群 (30 分間点滴) 2 例 2 件、本剤 200mg 群 (60 分間点滴) 2 例 2 件、本剤 200mg 反復投与群では、1 例 4 件認められた。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、軽度であり、無処置にて消失した。

本試験において、投与中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。また、臨床検査値及びバイタルサインに臨床上有意な異常変動は認められなかった。

#### ② 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ステップ 8、9) (5.3.3.1-4 : DR3355-52 試験 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

日本人健康成人男性 [目標症例数 : 12 例 (各ステップ 6 例)] を対象に、本剤を単回点滴静注した際の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、ステップ 8 では、本剤 200mg を単回点滴静注 (60 分間点滴)、ステップ 9 では、本剤 200mg BID を 5 日間反復点滴静注 (30 分間点滴) とされた。

本試験に登録された被験者 12 例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は認められず、治験期間中の臨床検査値及びバイタルサインに臨床上有意な異常変動は認められなかった。

#### ③ 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (ステップ 10~12) (5.3.3.1-5 : DR3355-53 試験 <19■■年■■月~19■■年■■月>)

<sup>46</sup> 活性型ビタミン B2 製剤 (フラビタン<sup>®</sup>注) を添加した生理食塩液

日本人健康成人男性（目標症例数：17例<sup>47)</sup>を対象に、本剤を単回又は反復点滴静注した際の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした比較試験が、国内1施設で実施された。

用法・用量は、ステップ10では、本剤300mgを単回点滴静注（30分間点滴）、ステップ11では、本剤400mgを単回点滴静注（60分間点滴）、ステップ12では、本剤100mgを単回静注（30分間点滴）することとされた。

本試験に登録された被験者17例全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は本剤100mg群で2例2件（頭重感、頻脈が各1件）及び本剤300mg群で1例1件（頭重感）が認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。投与中止に至った有害事象は、本剤100mg群で1例1件（頻脈）認められたが、軽度であり無処置にて消失した。

本試験において、重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。また、治験期間中の臨床検査値及びバイタルサインに有意な変動は認められなかった。

## 2) 第Ⅲ相試験

### ① 市中肺炎患者を対象とした米国第Ⅲ相比較試験（5.3.5.1-2：CAPSS-150試験<20■年■月～20■年■月>）

市中肺炎患者（目標症例数：344例）を対象に、LVFX 750mg QD 5日間とLVFX 500mg QD 10日間の反復点滴静注又は経口投与における有効性及び安全性の比較検討を目的とした、多施設共同無作為化二重盲検非劣性検証試験が米国70施設で実施された。

用法・用量は、LVFX 750mg QD 5日間又は500mg QD 10日間反復点滴静注あるいは経口投与とされた。

治験薬が投与された528例（LVFX 750mg群：256例、LVFX 500mg群：272例）全例がIntent-to-Treat (ITT) 集団とされ、治験期間中の安全性情報が収集されなかった7例（LVFX 500mg群）を除く521例（LVFX 750mg群：256例、LVFX 500mg群：265例）が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、LVFX投与開始後14日目までに発現した有害事象発現率は、LVFX 750mg群で57.8%（148/256例）、LVFX 500mg群で59.6%（158/265例）であり、いずれかの群で5%以上の発現が認められた事象は頭痛 [LVFX 750mg群で8.6%（22/256例）、LVFX 500mg群で5.7%（15/265例）] 〈以下、同順〉、便秘 [5.1%（13/256例）、4.5%（12/265例）]、下痢 [3.1%（8/256例）、6.0%（16/265例）]、悪心 [8.6%（22/256例）、5.7%（15/265例）]、嘔吐 [5.1%（13/256例）、2.6%（7/265例）]、不眠症 [7.0%（18/256例）、10.6%（28/265例）]であった。重篤な有害事象（死亡例を含む）発現率は、LVFX 750mg群9.8%（25/256例）、LVFX 500mg群14.0%（37/265例）であり、投与中止に至った有害事象発現率はLVFX 750mg群7.0%（18/256例）、LVFX 500mg群8.3%（22/265例）であった。

死亡例は、LVFX 750mg群で1.9%（5/256例）、LVFX 500mg群で3.4%（9/265例）に認められ、LVFX 500mg群の1例以外は治験薬との因果関係は否定されている。

<sup>47)</sup> ステップ10、11では、各6例、ステップ12では5例。

② 市中肺炎患者を対象とした米国一般臨床試験（5.3.5.2-4：LOFBIV-PCAP-001 試験<19■■年■■月～19■■年■■月>）

ペニシリン又はマクロライド耐性の *S.pneumoniae* を起炎菌とする市中肺炎患者（目標症例数：600例<sup>48</sup>）を対象に、LVFX 500mg QD 7～14日間反復点滴静注又は経口投与した際の安全性及び有効性を検討することを主目的とした多施設共同非盲検非対照試験が米国及びカナダの33施設で実施された。

用法・用量は、LVFX 500mg QD 7～14日間反復点滴静注（60分間点滴）又は経口投与とされた。

本試験に登録された被験者655例のうち、フォローアップ時の安全性情報が得られなかった5例を除く650例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は53.4%（347/650例）に認められ、そのうち発現率が5%以上の事象は、悪心8.6%（56/650例）、頭痛7.2%（47/650例）、不眠6.9%（45/650例）、下痢6.5%（42/650例）であった。治験中止に至った有害事象は37例に認められた。

死亡例は試験期間中又は治験薬投与終了後30日以内に17例（試験期間中に11例、治験薬投与終了から30日以内に6例）、30日以降に3例認められ、うち5例は治験薬との因果関係は否定されなかった。治験薬投与開始から治験薬投与終了後30日以内に重篤な有害事象（死亡例を含む）は11.8%（77/650例）に認められた。

## <審査の概略>

### (1) 有効性について

機構は、本剤の有効性について、以下のとおり考える。

日本人健康成人男性にLVFX 500mgを単回点滴静注又は単回経口投与した際の曝露量は、 $C_{max}$ は点滴静注時にやや高値を示すが、 $AUC_{0-72h}$ は同程度であった（4. (ii) (6) 2) 本剤とLVFX経口剤との薬物動態比較の項、参照）ことから、薬物動態の観点からは、本剤は既承認のLVFX経口剤（500mg QD）と同程度の有効性が期待できると考える。その上で、今回実施された国内臨床試験〔国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（DR3355-57試験）（以下、「国内第Ⅱ/Ⅲ相試験」と記載）及び国内第Ⅲ相比較試験（DR3355-60試験）（以下、「国内第Ⅲ相比較試験」と記載）〕の成績について以下のとおり審査を行った結果、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。また、今回臨床試験が実施されなかった腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病及びQ熱についても、本剤の有効性が期待できると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

### 1) 臨床試験成績における有効性について

#### ① 国内第Ⅲ相比較試験の対照薬の選択について

国内第Ⅲ相比較試験の対照薬の選択について、申請者は以下のように説明している。

本剤はフルオロキノロン系注射剤であるが、既存のフルオロキノロン系注射剤は肺炎の主要

<sup>48</sup> PRSP、マクロライド耐性の *S.pneumoniae* を起炎菌とする症例各15例の収集が見込まれる例数として目標症例数600例と設定された。収集されたPRSP症例は5例であったが、臨床効果（有効率）及び菌消失率はいずれも100.0%（5/5例）であった。なお、PISP症例は26例であり、臨床効果（有効率）及び菌消失率はいずれも100.0%（26/26例）であった。

な原因菌である *S. pneumoniae* (以下、「肺炎球菌」と記載) の適応を取得しておらず、有効性評価における対照薬として好ましくないと考えた。本剤の治療対象は、「抗菌薬使用のガイドライン (2005)」(日本感染症学会/日本化学療法学会. 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画; 2005) での市中肺炎の患者状態分類「入院を必要とするが、重篤でない患者」(IV 群) を想定している。同ガイドラインにおいて注射用抗菌剤の第一選択薬として推奨されている  $\beta$ -ラクタム系薬のうち、国内外で最も使用実績がある CTRX を選択した。CTRX の用法・用量は、承認用法・用量である「1 日 1~2g を 1 回又は 2 回に分けて」のうち、time above MIC (以下、TAM) の増大を考慮し、1 回 1g BID と設定した。また、呼吸器感染症を対象としたセフォタキシムと CTRX との比較試験でも 1 回 1g BID が用いられている (感染症学雑誌.1986; 60(2): 102-124)。

なお、軽症から中等症の肺炎球菌性肺炎の外来患者を対象に両投与方法の臨床効果及び細菌学的効果を検討した研究報告 (化学療法の領域. 2009; 25(9): 130-140) では、臨床効果及び細菌学的効果は、CTRX 1 回 2g QD では各々 69.2% (72/104 例) 及び 68.4% (65/95 例)、1 回 1g BID では各々 79.2% (84/106 例) 及び 73.4% (69/94 例) であり、理論的に TAM が大きくなる 1 回 1g BID の方が 1 回 2g QD より高い効果が得られることが示唆されている。

以上より、国内第Ⅲ相比較試験での CTRX の用法・用量を 1 回 1g BID に設定した。

機構は、上記の申請者の説明を了承した。

## ② 疾患別の有効性について

### i) 市中肺炎に対する有効性について

機構は、①市中肺炎に対する有効性について、国内第Ⅲ相比較試験の主要評価項目である投与終了/中止時の臨床効果 (有効率) は、本剤群で 88.5% (92/104 例、95%信頼区間: 82.3~94.6)、CTRX 群で 88.8% (79/89 例、95%信頼区間: 82.2~95.3) であり、群間差は-0.3% (95%信頼区間: -9.3~8.7) で、群間差の 95%信頼区間の下限値が-10%を上回ったことから、本剤の CTRX に対する非劣性が検証されたこと、②国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の市中肺炎患者における投与終了/中止時の臨床効果 (有効率) は 95.9% (140/146 例) であったことから、市中肺炎に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。

また、国内第Ⅲ相比較試験における感染症重症度別の投与終了/中止時の臨床効果 (有効率) は、下表のとおりであり、CTRX 群と比較して特段の差異はみられず、重症度の違いによる大きな影響は認められないことを確認した。

感染症重症度別の投与終了/中止時の臨床効果 (有効率)  
(国内第Ⅲ相比較試験)

主要評価項目	軽症	中等症	重症	判定不能
本剤群	85.0 (17/20 例)	90.7 (68/75 例)	77.8 (7/9 例)	100.0 (3/3 例)
CTRX 群	93.3 (14/15 例)	86.4 (57/66 例)	100.0 (8/8 例)	100.0 (3/3 例)

有効率% (有効被験者数/解析対象被験者数)

### ii) 慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の慢性呼吸器病変の二次感染における主要評価項目である投与

終了／中止時の臨床効果（有効率）は 94.3%（33/35 例）であったことから、本剤の有効性は期待できると考える。

### ③ 菌種別の有効性について

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析での原因菌別の菌消失率は下表のとおりであった。

原因菌別の菌消失率  
[国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析（疾患別）]

原因菌	市中肺炎				慢性呼吸器病変の二次感染				全体			
	菌株数 <sup>a)</sup>	消失	存続	菌消失率(%) <sup>b)</sup>	菌株数 <sup>a)</sup>	消失	存続	菌消失率(%) <sup>b)</sup>	菌株数 <sup>a)</sup>	消失	存続	菌消失率(%) <sup>b)</sup>
グラム陽性菌	71	69	2	97.2	7	7	0	100.0	78	76	2	97.4
<i>S. aureus</i>	15	14	1	93.3	0	0	0	-	15	14	1	93.3
MSSA	10	10	0	100.0	0	0	0	-	10	10	0	100.0
<i>S. pyogenes</i>	1	1	0	100.0	0	0	0	-	1	1	0	100.0
<i>S. pneumoniae</i>	54	53	1	98.1	6	6	0	100.0	60	59	1	98.3
PRSP	5	5	0	100.0	0	0	0	-	5	5	0	100.0
PISP	11	11	0	100.0	3	3	0	100.0	14	14	0	100.0
PSSP	36	35	1	97.2	3	3	0	100.0	39	38	1	97.4
マクロライド耐性	42	41	1	97.6	4	4	0	100.0	46	45	1	97.8
マクロライド感受性	10	10	0	100.0	2	2	0	100.0	12	12	0	100.0
<i>S. constellatus</i>	1	1	0	100.0	0	0	0	-	1	1	0	100.0
<i>Corynebacterium sp.</i>	0	0	0	-	1	1	0	100.0	1	1	0	100.0
グラム陰性菌	68	68	0	100.0	18	16	2	88.9	86	84	2	97.7
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	5	5	0	100.0	6	6	0	100.0	11	11	0	100.0
<i>K. pneumoniae</i>	6	6	0	100.0	0	0	0	-	6	6	0	100.0
<i>K. oxytoca</i>	3	3	0	100.0	0	0	0	-	3	3	0	100.0
<i>E. cloacae</i>	1	1	0	100.0	0	0	0	-	1	1	0	100.0
<i>E. aerogenes</i>	1	1	0	100.0	0	0	0	-	1	1	0	100.0
<i>H. influenzae</i>	48	48	0	100.0	9	9	0	100.0	57	57	0	100.0
BLNAR	20	20	0	100.0	3	3	0	100.0	23	23	0	100.0
BLNAS	24	24	0	100.0	6	6	0	100.0	30	30	0	100.0
BLPAR	1	1	0	100.0	0	0	0	-	1	1	0	100.0
<i>P. aeruginosa</i>	3	3	0	100.0	3	1	2	33.3	6	4	2	66.7
<i>L. pneumophila</i>	1	1	0	100.0	0	0	0	-	1	1	0	100.0
合計	139	137	2	98.6	25	23	2	92.0	164	160	4	97.6

a) 判定不能を除く

b) 消失菌株数／菌株数

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析において、臨床分離株に対する菌消失率は、*P. aeruginosa*（以下、「緑膿菌」と記載）を除き、いずれも 93.3%～100%であったことから、特段の問題はないと考える。また、菌消失率が低かった緑膿菌及びLVFX経口剤が適応菌種として取得していないペニシリン耐性肺炎球菌、非定型菌 [*C. pneumoniae*（以

下、「肺炎クラミジア」と記載）、*M. pneumoniae*（以下、「肺炎マイコプラズマ」と記載）] に対する本剤の有効性について、以下の i) ～iii) のとおり、機構は考える。

#### i) 緑膿菌について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析において、原因菌が緑膿菌であった症例における菌消失率は66.7%（4/6例）であったことから、呼吸器領域から臨床分離された緑膿菌に対する本剤の有効性が期待できると考えた理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析並びに中国第Ⅲ相試験（DR3355-C02R 試験）<sup>49</sup>における緑膿菌の菌消失率は、各々66.7%（4/6株）並びに57.1%（8/14株）であった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験において存続した緑膿菌2株は慢性呼吸器病変の二次感染2例由来であり、2例の臨床効果は、1例が有効、1例が無効であった。菌消失が確認された4株は市中肺炎2例、慢性呼吸器病変の二次感染1例由来であり、3例の臨床効果はいずれも有効であった。中国第Ⅲ相試験（DR3355-C02R 試験）での臨床効果<sup>50</sup>は、100%（15/15例）〔市中肺炎では2/2例、慢性呼吸器病変の二次感染では100%（13/13例）〕であった。以上のように、慢性呼吸器病変の二次感染では菌の消長と臨床効果が一致しない被験者が認められた。下気道の器質的機能的障害を有する症例では、しばしば緑膿菌が常在菌として定着し持続感染していることが、臨床効果が認められても微生物学的効果では「存続」である例が認められた原因と考えられる。また、非臨床における検討結果から、PK/PDの観点から考えられるLVFXのブレイクポイントは、1～2μg/mLであると推察され、2007年1月から2007年12月にかけて日本全国72施設から分離された呼吸器由来の緑膿菌673株に対する感受性サーベイランスの成績（第8回抗菌薬感受性年次別推移の検討. 2008 Nov. 29; 東京. 第一三共株式会社）に当てはめると、約70～80%の菌の発育が阻止されると考えられる（3. (i) <審査の概略> (3) 呼吸器領域から分離された*P.aeruginosa*に対するLVFXの抗菌活性についての項、参照）。また、2009年版のCLSIにおいても緑膿菌に対するLVFXのブレイクポイントは2μg/mLと規定されており、本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験においても、MICが2μg/mL以下の緑膿菌（4株）は全て消失しているものの、MICが4μg/mLであった2株はいずれも菌が存続していた。

緑膿菌を適応菌種とする他の注射用抗菌薬について、呼吸器感染症領域の臨床試験における微生物学的効果及び臨床効果は、以下のとおりであり、本剤とほぼ同程度と考えられた。

<sup>49</sup> 中国人下気道感染症（市中肺炎及び慢性気管支炎の急性増悪）患者を対象にLVFX 500mg QD 経口投与の有効性、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

<sup>50</sup> 菌の消長不明であった1例を含む。

緑膿菌に対する各種抗菌薬の微生物学的効果及び臨床効果（呼吸器感染症）

	LVFX	CPFX <sup>a)</sup>	PZFX <sup>b)</sup>	MEPM <sup>c)</sup>	CZOP <sup>d)</sup>	CPR <sup>e)</sup>	PAPM/BP <sup>f)</sup>
菌消失率 (%)	4/6 (66.7)	7/12 (58.3)	17/44 (38.6)	22/50 (44.0)	31/59 (52.5)	9/23 (39.1)	12/40 (30.0)
有効率 (%)	4/5 (80.0)	10/12 (83.3)	22/35 (62.9)	43/57 (75.4)	37/48 (77.1)	10/18 (55.6)	25/40 (62.5)

a) シプロキサン<sup>®</sup>注 申請資料

b) パシル<sup>®</sup>点滴静注液 申請資料

c) 第 39 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム I Meropenem (SM-7338)、東京 (1991)

d) 第 40 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム Cefozopran、岡山 (1992)

e) 第 38 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム HR810 (Cefpirome : CPR)、長崎 (1990)

f) 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会、新薬シンポジウム (1) CS-976、岐阜 (1990)

なお、本剤の有効性について、①添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に「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」を記載し、注意喚起すること、②医療現場に、LVFX に対する感性基準が 2 $\mu$ g/mL であることを情報提供すること、③1992 年以降経年的に実施している LVFX を含む抗菌薬感受性サーベイランスの結果を逐次提供し、LVFX の緑膿菌に対する感受性状況を情報提供することを予定している。

機構は、以下のように考える。

緑膿菌は既承認の LVFX 経口剤の適応菌種であること、本剤の臨床効果は 80% (4/5 例) であり、他の抗菌薬における呼吸器領域から分離された緑膿菌に対する臨床効果と大きく異なること、及び成人市中肺炎診療ガイドライン (日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会編. 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007) において、緑膿菌が原因菌である場合にはフルオロキノロン系薬が推奨薬とされていること等を踏まえると、本剤の呼吸器領域から分離された緑膿菌に対する一定の有効性は期待できると考える。

ただし、慢性呼吸器病変を有する患者では、しばしば緑膿菌による持続感染が生じ、当該患者に対しては感染増悪の際に LVFX を含めた抗菌薬の使用頻度が高いと想定される。したがって、慢性呼吸器病変の二次感染等においては、LVFX に対する緑膿菌の感受性低下が懸念されることから、製造販売後に本剤の呼吸器領域から分離された緑膿菌に対する有効性に関する情報及び LVFX の緑膿菌に対する感受性について、引き続き情報収集するとともに、LVFX の感受性基準を医療現場に提供する必要があると考える。

## ii) ペニシリン耐性肺炎球菌について

肺炎球菌を原因菌とする呼吸器疾患に対するペニシリン感受性別の臨床効果及び微生物学的効果について、LVFX 注射剤の国内外臨床試験での成績は以下のとおりである。

**肺炎球菌の薬剤感受性別の臨床効果及び微生物学的効果  
(LVFX 注射剤の国内臨床試験<sup>1)</sup> 及び米国臨床試験<sup>2)</sup>)**

		臨床効果			微生物学的効果		
		被験者数	有効 <sup>a)</sup> (%)	無効 (%)	株数	消失 <sup>b)</sup> (%)	存続 (%)
PSSP*	国内	41	38 (92.7)	3 (7.3)	39	38 (97.4)	1 (2.6)
	米国	160	155 (96.9)	5 (3.1)	160	155 (96.9)	5 (3.1)
PISP*	国内	14	13 (92.9)	1 (7.1)	14	14 (100.0)	0 (0.0)
	米国	35	35 (100.0)	0 (0.0)	35	35 (100.0)	0 (0.0)
PRSP*	国内	5	5 (100.0)	0 (0.0)	5	5 (100.0)	0 (0.0)
	米国	12	12 (100.0)	0 (0.0)	12	12 (100.0)	0 (0.0)

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

2) 米国一般臨床試験 (LOFBIV-PCAP-001 試験) 及び米国比較試験 (CAPSS-150 試験)

\*2006年版の CLSI 基準 [PCG の MIC (µg/mL) : PSSP ≤0.06、PISP 0.12 ≤ PCG < 1、PRSP ≥ 2]

a) 米国の臨床効果「有効」は、治癒及び改善が含まれる

b) 米国の微生物学的効果「消失」には消失及び推定消失が含まれる

上記の国内外臨床試験における肺炎球菌の感受性分類は、2006年版の CLSI 基準 (CLSI, Wayne, PA, USA, 2006: 134-136) に基づき判定されている。機構は、2009年版の CLSI 基準 (CLSI, Wayne, PA, USA, 2009: 72-75) に基づき、再分類した上で、結果を示すよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

2009年版の CLSI 基準に基づき再分類した場合、PRSP に該当する菌株は認められなかった (下表参照)。

**2009年版の CLSI 基準を用いた肺炎球菌の薬剤感受性別の臨床効果及び微生物学的効果  
(LVFX 注射剤の国内臨床試験<sup>1)</sup> 及び米国臨床試験<sup>2)</sup>)**

		臨床効果			微生物学的効果		
		被験者数	有効 <sup>a)</sup> (%)	無効 (%)	株数	消失 <sup>b)</sup> (%)	存続 (%)
PSSP*	国内	59	55 (93.2)	4 (6.8)	57	56 (98.2)	1 (1.8)
	米国	206	201 (97.6)	5 (2.4)	206	201 (97.6)	5 (2.4)
PISP*	国内	1	1 (100.0)	0 (0.0)	1	1 (100.0)	0 (0.0)
	米国	1	1 (100.0)	0 (0.0)	1	1 (100.0)	0 (0.0)
PRSP*	国内	0	0	0	0	0	0
	米国	0	0	0	0	0	0

1) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験

2) 米国一般臨床試験 (LOFBIV-PCAP-001 試験) 及び米国比較試験 (CAPSS-150 試験)

\*2009年版の CLSI 基準 [PCG の MIC (µg/mL) : PSSP ≤ 2、PISP 4、PRSP ≥ 8]

a) 米国の臨床効果「有効」は、治癒及び改善が含まれる

b) 米国の微生物学的効果「消失」には消失及び推定消失が含まれる

また、2009年版の CLSI 基準の肺炎球菌の Penicillin parenteral (nonmeningitis) では、正常な腎機能を有する成人における PCG の用法・用量は、PSSP による非髄膜炎性感染症に対しては少なくとも 1200 万単位/日、MIC が 4 µg/mL の PISP には 1800~2400 万単位/日が必要とされ、本邦の 1 日最大投与量 (240 万単位/日) の 5 倍量、PISP に対しては 7.5~10 倍量と大きく異なっている。関連学会などからは改訂後の基準に対する統一見解は示されておらず、医療現場でも改訂前と改訂後の両者が採用されていると想定される。2009年の日本化学療法学会の抗菌薬感受性サーベイランス委員会報告においても、改訂前の 2007年版の CLSI 基準をもとに判断されている。



機構は、以下のように考える。

2006年版のCLSI基準を用いた場合のペニシリン耐性肺炎球菌（PISP、PRSP）に対する有効性は期待できると考えるものの、2009年版のCLSI基準を用いた場合、PRSPに該当する症例が認められないことを確認した。なお、「ペニシリン耐性肺炎球菌」を適応菌種として明記するか否かについては、「(4) 効能・効果2) ②ペニシリン耐性肺炎球菌」の項にて議論したいと考える。

### iii) 非定型菌（肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ）について

申請者は、以下のように説明している。

非定型肺炎（肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマ）は、すべて免疫学的検査により判定された。本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析における投与終了／中止時の臨床効果は下表のとおりであった。

非定型肺炎での臨床効果（国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析）

疾患	原因菌	例数 <sup>a)</sup>	有効	無効	有効率(%) <sup>b)</sup>
クラミジア肺炎 <sup>c)</sup>	肺炎クラミジア	4	4	0	100.0
マイコプラズマ肺炎	肺炎マイコプラズマ	17	17	0	100.0

a) 一般細菌との混合感染を含む

b) 有効被験者数／解析対象被験者数

c) クラミジア肺炎の4例中2例が、クラミジア属によるクラミジア肺炎

また、LVFX 経口剤及び注射剤の国内外臨床試験（国内、米国、中国臨床試験<sup>51)</sup>）における非定型肺炎の臨床効果は、下表のとおりであった。

非定型肺炎に対する臨床効果（LVFX 経口剤及び注射剤の国内外臨床試験）

疾患	原因菌	投与経路	試験名	例数 <sup>a)</sup>	有効	無効	有効率(%)
クラミジア肺炎	肺炎クラミジア	経口剤	国内第Ⅲ相試験 <sup>b)</sup>	1	1	0	100.0
			中国第Ⅲ相試験 <sup>c)</sup>	3	3	0	100.0
		注射剤	米国比較試験	16	16	0	100.0
			米国一般臨床試験	84	82	2	97.6
マイコプラズマ肺炎	肺炎マイコプラズマ	経口剤	国内第Ⅲ相試験 <sup>b)</sup>	15	15	0	100.0
			中国第Ⅲ相試験 <sup>c)</sup>	48	48	0	100.0
		注射剤	米国比較試験	36	34	2	94.4
			米国一般臨床試験	182	179	3	98.4

a) 一般細菌との混合感染を含む b) 国内第Ⅲ相試験（DR3355-30 試験） c) 中国第Ⅲ相試験（DR3355-C02R 試験）

臨床効果の評価実施時期は、国内第Ⅲ相試験が投与終了／中止時、中国第Ⅲ相試験が最終投与後 7～14 日以内、米国比較試験（CAPSS-150 試験）が投与終了後 7～14 日、米国一般臨床試験（LOFBIV-PCAP-001 試験）が投与終了後 5～7 日

今回の申請資料以外の国内で実施された臨床試験は、テリスロマイシン（TEL）（日本化学療法学会雑誌, 2003; 51(S-1): 255-278.）及びモキシフロキサシン（MFLX）（承認申請資料）の

<sup>51)</sup> LVFX 経口剤 500mg を空腹時単回経口投与した際の薬物動態について、日本人健康成人男性（生物学的同等性試験：40 例）と中国人健康成人男性（DR3355-C01 試験：9 例）における薬物動態パラメータを比較した結果、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-72h}$ （平均値±標準偏差）は、日本人で  $8.04 \pm 1.98 \mu\text{g/mL}$  及び  $50.86 \pm 6.46 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、中国人で  $7.02 \pm 2.47 \mu\text{g/mL}$  及び  $54.52 \pm 8.66 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であり、大きな違いは認められなかったとされている。

第Ⅲ相比較試験においてクラミジア肺炎（複合感染除く）患者に対し、対照薬として LVFX 経口剤 [100mg 1日3回 (TID)] の単独投与が検討された国内臨床試験があり、当該試験の成績は下表のとおりである。少数例の検討であるが、クラミジア肺炎に対する LVFX 経口剤の臨床効果はいずれも有効であった。

クラミジア肺炎に対する LVFX 経口剤の臨床効果  
(対照薬として LVFX 経口剤が用いられた国内臨床試験)

臨床試験	LVFX 用法・用量		臨床効果(%)
第Ⅲ相比較試験 (TEL)	100mg TID	7日間	6/6例 (100.0)
第Ⅲ相比較試験 (MFLX)	100mg TID	10日間	1/1例 (100.0)

以上より、肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマを原因菌とする呼吸器感染症に対して、LVFX 経口剤の臨床効果が期待できること、本剤の曝露量は、LVFX 経口剤 (500mg QD) と同程度であることから、これらの菌種に対する本剤の臨床的有効性は十分に期待できると考える。しかし、臨床試験での症例数が限られていることから、製造販売後調査として、これらの菌種に対する LVFX の感受性調査を計画している。

機構は、以下のように考える。

i) 国内試験において、クラミジア肺炎及びマイコプラズマ肺炎に対する臨床効果はいずれも 100%であったこと、ii) 海外臨床試験でも、これらの疾患でいずれも 90%以上の臨床効果が得られていること、iii) 本剤と曝露量が同程度である LVFX 経口剤 (500mg QD) においても臨床効果が期待できること、iv) 肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマに対する LVFX の抗菌活性が期待できること (3. (i) (1) 1) ②臨床分離株に対する抗菌活性の項、参照) から、肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマに対する本剤の有効性は期待できると考える。

ただし、クラミジア肺炎については、限られた症例数での検討であることから、製造販売後調査において有効性に関する情報を収集することが適切と考える。

#### ④ 腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱について

申請者は、今回臨床試験で検討されなかった腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

腸チフス及びパラチフスについて、国内の LVFX 経口剤が投与された症例報告 3 報 [腸チフスに関する報告 2 報 (日本臨床微生物学雑誌 2008; 18(3): 189-192、トヨタ医報 2008; 18: 143-146)、パラチフスに関する報告 1 報 (胃と腸 2008; 43(11): 1680-1688)] における LVFX の 1 日投与量は 300~500mg であった。腸チフスに関する報告のうち 1 報 (日本臨床微生物学雑誌 2008; 18(3): 189-192) では、LVFX 4 日間投与 (100mg TID 1 日間、400mg QD 3 日間) で効果が認められず、LVFX 耐性菌による腸チフスと診断され、スルファメトキサゾール (SMX) /トリメトプリム (TMP) 及び CTRX に変更された。LVFX 経口剤は 2000 年 8 月に腸チフス、パラチフスの適応を取得し、2009 年 4 月に 500mg QD 14 日間経口投与の用法・用量で承認を取得している。近年、腸チフス及びパラチフスにおいて、フルオロキノロン系薬に対する低感

受性菌の増加が報告されていることから（病原微生物検出情報.2005; 26: 89-90）、確実な除菌を達成する必要がある、LVFX 500mg QD 14 日間経口投与の有効性が期待されている。さらに、腸チフス及びパラチフスは、細網内皮系での増殖に続く菌血症と腸管局所の潰瘍性病変を特徴とする全身感染症であることから、経口摂取ができない場合でも有効な血中濃度を確保できる点滴静注投与が治療手段に加わることは有用であると考ええる。

炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病及び Q 熱については、2002 年 3 月に LVFX 経口剤の適応症を取得し、2009 年 4 月に LVFX 500mg QD 経口投与の用法・用量で承認を取得している。近年、Q 熱に関する症例報告が国内外で各 1 報あり、国内の LVFX 経口剤の報告（日本呼吸器学会雑誌 2008; 46(12): 967-971）では、LVFX 100mg TID を 3 日間行っても治療効果が認められなかったが、海外の LVFX 注射剤の報告（Heart & Lung. 2007; 36(4): 300-303）では、LVFX 500mg QD を 4 週間投与し、治療効果が認められた。また、EMEA/CPMP ガイダンスにおいて、肺炭疽／腸炭疽、ペスト、野兎病及び Q 熱の治療には、LVFX 500mg QD 点滴静注後、LVFX 500mg QD 経口投与に切り替えることが推奨されている。ブルセラ症については、Harrison's Principles of Internal Medicine（2008 年）（Harrison's Principles of Internal Medicine.17th ed. New York: McGraw-Hill press; 2008: 975-976）に、LVFX のラセミ体であるオフロキサシン (OFLX) 400mg BID と RFP との併用療法の有用性に関する記載がある。また、これらの疾患は、急性期に短時間で敗血症に移行したり、重症化したりする危険があるため、治療手段として LVFX 500mg QD の点滴静注が加わることは有用であると考ええる。

以上より、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病及び Q 熱において、LVFX 500mg QD 点滴静注は有効な治療手段になり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病及び Q 熱については、国内で臨床試験は実施されていないものの、本剤と曝露量が同程度である LVFX 経口剤（500mg QD）の適応症であることから、本剤の有効性も期待できると考える。ただし、腸チフスについて、LVFX 耐性菌が出現した報告（日本臨床微生物学雑誌 2008; 18(3): 189-192）及び腸チフス並びにパラチフスについて、フルオロキノロン系薬に対する低感受性菌の増加の報告（病原微生物検出情報.2005; 26: 89-90）があることから、本剤で無効と判断された場合には、他の抗菌薬への変更を検討する必要があると考える。

## (2) 安全性について

### 1) 投与経路別（点滴静注及び経口投与）の安全性について

機構は、本剤（注射剤）と LVFX 経口剤を 500mg QD 投与した際の安全性に相違がないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

呼吸器感染症患者を対象にした国内臨床試験 [本剤（注射剤）：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験、LVFX 経口剤：国内第Ⅲ相試験（DR3355-30 試験）] における投与経路別の有害事象及び副作用について、いずれかの投与経路で 1%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりである。

本剤（注射剤）及びLVFX 経口剤を 500mg QD 投与した際にいずれかの投与経路で 1%以上の発現が認められた有害事象及び副作用<日本人呼吸器感染症患者>

器官別大分類 <sup>a)</sup> /基本語 <sup>a)</sup>	本剤（注射剤） <sup>b)</sup>		経口剤 <sup>c)</sup>	
評価被験者数	342		152	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
発現被験者数(%)	249(72.8)	199(58.2)	90(59.2)	77(50.7)
感染症および寄生虫症	23(6.7)	6(1.8)	5(3.3)	2(1.3)
鼻咽頭炎	1(0.3)	-	2(1.3)	1(0.7)
口腔ヘルペス	4(1.2)	1(0.3)	1(0.7)	1(0.7)
精神障害	38(11.1)	19(5.6)	6(3.9)	5(3.3)
不眠症	32(9.4)	18(5.3)	3(2.0)	3(2.0)
神経系障害	20(5.8)	12(3.5)	21(13.8)	17(11.2)
浮動性めまい	3(0.9)	2(0.6)	4(2.6)	3(2.0)
味覚異常	-	-	3(2.0)	3(2.0)
頭痛	12(3.5)	8(2.3)	10(6.6)	9(5.9)
振戦	-	-	2(1.3)	1(0.7)
心臓障害	2(0.6)	-	2(1.3)	2(1.3)
動悸	1(0.3)	-	2(1.3)	2(1.3)
胃腸障害	74(21.6)	51(14.9)	30(19.7)	27(17.8)
腹部不快感	5(1.5)	3(0.9)	5(3.3)	5(3.3)
腹部膨満	3(0.9)	3(0.9)	2(1.3)	2(1.3)
腹痛	4(1.2)	2(0.6)	1(0.7)	1(0.7)
上腹部痛	3(0.9)	2(0.6)	2(1.3)	2(1.3)
便秘	25(7.3)	12(3.5)	2(1.3)	1(0.7)
下痢	32(9.4)	30(8.8)	9(5.9)	9(5.9)
消化不良	-	-	2(1.3)	2(1.3)
悪心	6(1.8)	3(0.9)	14(9.2)	12(7.9)
嘔吐	8(2.3)	4(1.2)	9(5.9)	8(5.3)
皮膚および皮下組織障害	20(5.8)	7(2.0)	5(3.3)	5(3.3)
そう痒症	7(2.0)	2(0.6)	1(0.7)	1(0.7)
発疹	5(1.5)	2(0.6)	3(2.0)	3(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	19(5.6)	5(1.5)	2(1.3)	1(0.7)
背部痛	9(2.6)	2(0.6)	-	-
全身障害および投与局所様態	96(28.1)	77(22.5)	5(3.3)	5(3.3)
悪寒	-	-	2(1.3)	2(1.3)
注射部位紅斑	63(18.4)	56(16.4)	-	-
注射部位疼痛	17(5.0)	11(3.2)	-	-
注射部位そう痒感	25(7.3)	24(7.0)	-	-
注射部位腫脹	17(5.0)	13(3.8)	-	-
臨床検査	120(35.1)	94(27.5)	41(27.0)	33(21.7)
ALT 増加	46(13.5)	41(12.0)	8(5.3)	6(3.9)
AST 増加	42(12.3)	37(10.8)	7(4.6)	4(2.6)
血中ビリルビン増加	3(0.9)	3(0.9)	2(1.3)	2(1.3)
血中カリウム増加	6(1.8)	4(1.2)	2(1.3)	2(1.3)
好酸球数増加	28(8.2)	18(5.3)	16(10.5)	15(9.9)
γ-GTP 増加	23(6.7)	19(5.6)	4(2.6)	3(2.0)
尿中ブドウ糖陽性	7(2.0)	5(1.5)	-	-
尿中血陽性	5(1.5)	3(0.9)	2(1.3)	1(0.7)
白血球数減少	2(0.6)	2(0.6)	4(2.6)	3(2.0)
白血球数増加	5(1.5)	2(0.6)	1(0.7)	-
血小板数増加	9(2.6)	2(0.6)	1(0.7)	1(0.7)
血中 ALP 増加	12(3.5)	10(2.9)	1(0.7)	1(0.7)

a) MedDRA/J Ver.12.0（経口剤は申請時の Ver.9.1 を読み替え）

b) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析における本剤群の被験者

c) 国内第Ⅲ相試験（DR3355-30 試験）の被験者

機構は、投与経路に関連して発現すると考えられる注射部位反応及び便秘、下痢などの胃腸障害、投与経路間で発現率に差異が認められた肝機能値検査異常について、以下の検討を行った。

### ① 注射部位反応について

申請者は、注射部位反応について以下のように説明している。

本剤投与時の注射部位反応は、フルオロキノロン系薬が共通して有するヒスタミン遊離作用に起因する局所刺激反応と考えられている (J Pharm Pharmacol. 2000; 52(5): 577-584)。日本人健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験 (DR3355-55 試験) において、本剤 500mg (60 分間点滴) 又は 750mg (90 分間点滴) 7 日間反復点滴静注時の注射部位反応の発現率は、両用量群とも 44.4% (4/9 例) であった。健康成人男性を対象とした注射部位反応検討試験 (DR3355-56 試験) において、生理食塩液で LVFX 濃度を 2 倍希釈し 60 分間点滴静注した場合及び 2 倍希釈の注射液を 120 分間点滴静注した場合の発現率は、各々 77.8% (7/9 例) 及び 66.7% (6/9 例) であり、LVFX 濃度 5mg/mL (500mg/100mL) で 60 分間点滴静注した場合の発現率 100.0% (9/9 例) に比べて低かったが、点滴時間の延長及び薬液濃度の希釈は完全な回避策にはならないと考えられた。また、いずれの投与方法でも、ほとんどの注射部位反応は点滴開始後約 10 分で発現し、点滴終了時又は終了後 30 分までにほぼ消失していることから、LVFX 濃度 5mg/mL (500mg/100mL) 60 分間点滴静注を選択した。

国内第 II/III 相試験及び国内第 III 相比較試験の併合解析における本剤群の注射部位反応の有害事象発現率は、26.0% (89/342 例) 224 件であり、国内第 III 相比較試験では、本剤群 31.6% (43/136 例) 120 件、CTRX 群 13.8% (17/123 例) 40 件であった。国内第 III 相比較試験において 1% 以上に発現した注射部位反応の事象は、本剤群では、注射部位紅斑 20.6% (28/136 例) 53 件、注射部位そう痒感 11.0% (15/136 例) 36 件、注射部位腫脹 8.1% (11/136 例) 11 件、注射部位疼痛 5.0% (7/136 例) 8 件、注射部位硬結 1.5% (2/136 例)、CTRX 群では、注射部位紅斑 8.9% (11/123 例) 17 件、注射部位疼痛 7.3% (9/123 例) 10 件、注射部位腫脹 5.7% (7/123 例) 8 件、注射部位そう痒感 1.6% (2/123 例) 2 件であり、投与中止に至った注射部位反応は本剤群のみに 2 例 3 件 (紅斑/そう痒感 1 例、注射部位紅斑 1 例) 認められた。

以下に、国内第 II/III 相試験及び国内第 III 相比較試験の併合解析での本剤群における注射部位反応の詳細な発現状況を示す。

注射部位反応の初回発現までの日数別の被験者割合は、投与 1 日目が 36.0% (32/89 例)、2 日目が 15.7% (14/89 例)、3 日目が 12.4% (11/89 例)、4 日目が 10.1% (9/89 例)、5 日目が 9.0% (8/89 例)、6、7 日目が各 5.6% (5/89 例)、8 日目が 2.2% (2/89 例)、9、10、15 日目が各 1.1% (1/89 例) であった。各事象の重症度は、軽度 97.3% (218/224 件)、中等度 2.7% (6/224 件)、重度 0.0% (0/224 件) で、処置を必要とした事象は 7 件 (注射部位紅斑 2 件、静脈炎 1 件、注射部位腫脹 3 件、注射部位炎症 1 件) であった。回復までの期間は、1 日が 88.4% (198/224 件)、2 日が 4.9% (11/224 件)、3 日が 1.8% (4/224 件)、4 日が 1.3% (3/224 件)、5 日及び 10 日が 0.9% (2/224 件)、8 日、9 日、11 日、31 日 (注射部位紅斑) が 0.4% (1/224 件) であった。注射部位反応の発現により 9 例 12 件で注射方法の変更 (針の刺し替え 8 例、点滴速度低下 (60 分以上で点滴) 1 例) が行われた。針の差し替えが行われた 8 例では、注射部位反応が

新たに発現した被験者が2例、発現しなかった被験者が4例、注射部位疼痛が改善した被験者が1例、不明1例であった。点滴速度低下の1例での注射部位反応への影響は不明であった。

海外臨床試験では、米国健康成人を対象とした第I相試験（L91-053、L91-054、LOFVIB-PHI-056、LOFBO-PHI0-097及びLOFBO-PHI-108試験）において、本剤500mg（60分間点滴）又は750mg（90分間点滴）を単回又は反復点滴静注した結果、軽度から中等度の注射部位反応の発現率は44.4%（36/81例）であり、国内第I相反復投与試験（DR3355-55試験）での本剤500mg（60分間点滴）又は750mg（90分間点滴）7日間反復点滴静注時の発現率〔両投与群で44.4%（4/9例）〕と同程度であった。一方、感染症被験者を対象とした米国臨床試験（「レボフロキサシン統合安全性概要（米国申請資料：2006年ISS）」参照）では、器官別分類「投与部位障害」の有害事象発現率は1.1%（85/7537例）であり、国内第II/III相試験及び国内第III相比較試験での発現率と比べて低かった。その理由として、米国では注射剤及び経口剤の治療途中での切り替えを可とした臨床試験が多数含まれているため、試験期間中に注射剤を使用した被験者数が不明であること、投与部位反応の観察方法が異なることが考えられる。一方、注射剤の投与が明確な症例を対象に集計した海外市販後データ〔1993年10月1日～2009年3月31日：LVFX注射剤の推定処方患者（延べ人数）3000万人〕では、重篤な注射部位反応に関連する副作用（HLGT「投与部位局所反応」又はSOC「血管障害」のうちLLTが「静脈炎」、「血栓性静脈炎」、「深部静脈血栓症」）が33例報告されており、海外の企業中核データシート（Company Core Data Sheet；CCDS）で注意喚起が行われている。

機構は、本剤投与時の注射部位反応を回避する為の方策について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

注射部位反応試験（DR3355-56試験）の結果、点滴時間を60分以上に設定しても発現率が大きく低下しなかったこと、国内第II/III相試験及び国内第III相比較試験において、点滴針の刺し替え後にも再発例がみられたことから、注射部位反応に対する完全な回避策を見出すには至っていない。国内第II/III相試験及び国内第III相比較試験の併合解析における本剤群の注射部位反応の有害事象発現率は、抗ヒスタミン薬併用無しの被験者の26.9%（87/323例）に比べて、併用有りの被験者では10.5%（2/19例）と低かったことから、抗ヒスタミン薬の併用投与により発現が抑制される可能性が考えられる。しかし、ほとんどの注射部位反応は軽度で一過性であることから、臨床使用上重大な問題となる可能性は低いと考える。したがって、添付文書に「その他の副作用：注射部位反応」と記載することで注意喚起を行い、十分な観察下で投与することで、問題なく安全性が確保できると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤による投与部位反応は、フルオロキノロン系薬の有する局所ヒスタミン遊離作用によるものとする申請者の回答について、国内第II/III相試験及び国内第III相比較試験の併合解析では、抗ヒスタミン薬併用有りの本剤群の被験者においても注射部位反応の発現が認められていることから、局所ヒスタミン遊離作用のみが原因であるかどうかは不明であると考え。また、国内第III相比較試験において、CTRX群に比べ本剤群で注射部位反応の発現率が高いこと、発

現した事象の多くは重症度が軽度であるものの、回復に時間を要した事象、処置を必要とした事象や治験中止に至った事象、同一例で複数回発現している事象が報告されており、本事象の発現を事前に予想することは困難であることから、注射部位反応の発現については十分注意する必要があると考える。また、添付文書において、注射部位反応の発現について注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において注射部位反応の発現状況について情報収集を行う必要があると考える。

## ② 胃腸障害について

申請者は、胃腸障害に関する有害事象について以下のように説明している。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析において、本剤群での胃腸障害の有害事象発現率は21.6% (74/342例)であった。国内第Ⅲ相比較試験では、本剤群での胃腸障害の有害事象発現率は17.6% (24/136例)であり、発現率が1%以上の有害事象は、便秘6.6% (9/136例)、下痢5.9% (8/136例)、嘔吐2.2% (3/136例)、悪心2.2% (3/136例)、口唇炎2.2% (3/136例)、腹痛1.5% (2/136例)であった。CTRX群では、胃腸障害の有害事象が29.3% (36/123例)に認められ、発現率が1%以上の有害事象は下痢13.8% (17/123例)、便秘7.3% (9/123例)、口唇炎2.4% (3/123例)、腹部不快感2.4% (3/123例)、腹痛2.4% (3/123例)であった。重症度については、いずれの投与群でも重度の事象はみられなかった。以上より、本剤群とCTRX群で同様の事象が認められていたが、下痢及び便秘の発現率は本剤群よりCTRX群で高かった。

LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup>の添付文書では、下痢、便秘などの胃腸障害について記載しており、本剤についてもこれらの事象について注意喚起を行う予定である。

機構は、胃腸障害の有害事象について、本剤投与時では経口剤投与時と比べて下痢、便秘の有害事象の発現率が高かったものの ( (2) 1) 投与経路別 (点滴静注及び経口投与) の安全性についての表「本剤 (注射剤) 及びLVFX 経口剤を500mg QD投与した際にいずれかの投与経路で発現率が1%以上であった有害事象及び副作用<日本人呼吸器感染症患者>」参照)、国内第Ⅲ相比較試験における本剤群とCTRX群で大きく発現状況が変わらないことから特段の問題はないと考え、本剤の添付文書において、LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup>と同様の注意喚起を行うとする申請者の見解を了承した。

## ③ 肝機能検査値異常について

機構は、LVFX 経口剤 (500mg QD) に比べて、本剤投与時にトランスアミナーゼ上昇等の肝機能検査値異常が多く認められることから (「(2) 安全性について 1) 投与経路別 (経口投与及び点滴静注) の安全性について」の項、参照)、本剤投与時の肝機能に対する安全性について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

国内第Ⅲ相比較試験における本剤群及びCTRX群の肝機能検査値に関連する臨床検査値 (以下、肝機能検査値: ALT、AST、総ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -GTP、LDH) のグレード別の有害事

<sup>52</sup> クラビット®錠 250mg、同錠 500mg、同細粒 10%

象の発現状況は、下表のとおりである。グレードの分布は両投与群で同様であり、グレード3の事象は認められなかった。

肝機能検査値異常のグレード別の有害事象の発現状況（国内臨床試験\*）

	国内第Ⅲ相比較試験						国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析		
	本剤群			CTR群			本剤群		
	136例			123例			342例		
グレード <sup>a)</sup>	1	2以上 <sup>f)</sup>	計	1	2以上 <sup>f)</sup>	計	1	2以上 <sup>f)</sup>	計
肝機能検査値全体	27 (19.9)	8 (5.9)	29 (21.3)	26 (21.1)	6 (4.9)	26 (21.1)	67 (19.6)	19 (5.6)	74 (21.6)
ALT <sup>b)</sup>	13 (9.6)	5 (3.7)	18 (13.2)	14 (11.4)	3 (2.4)	17 (13.8)	32 (9.4)	14 (4.1)	46 (13.5)
AST <sup>b)</sup>	10 (7.4)	4 (2.9)	14 (10.3)	13 (10.6)	2 (1.6)	15 (12.2)	32 (9.4)	10 (2.9)	42 (12.3)
総ビリルビン <sup>c)</sup>	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (0.6)	1 (0.3)	3 (0.9)
ALP <sup>d)</sup>	7 (5.1)	1 (0.7)	8 (5.9)	4 (3.3)	1 (0.8)	5 (4.1)	11 (3.2)	1 (0.3)	12 (3.5)
γ-GTP <sup>e)</sup>	11 (8.1)	0 (0.0)	11 (8.1)	2 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.6)	23 (6.7)	0 (0.0)	23 (6.7)
LDH <sup>e)</sup>	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.5)	8 (6.5)	0 (0.0)	8 (6.5)	3 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.9)

発現例数（発現割合%） \*：国内第Ⅲ相比較試験、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析

a) 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」平成4年6月29日薬安第80号

b) グレード1:正常値上限の1.25倍以上2.5倍未満又は実測値が100未満、グレード2:2.5倍以上12倍未満又は100以上500未満、グレード3:12倍以上又は500以上

c) グレード1:実測値が1.6以上3.0未満、グレード2:3.0以上10未満、グレード3:10以上

d) グレード1:正常値上限の1.25倍以上2.5倍未満、グレード2:2.5倍以上5倍未満、グレード3:5倍以上

e) グレード1:正常値上限の1.5倍以上、グレード2、3の規定なし

ただし、上記のb, c, d, eのグレード分類に該当しない場合は、グレード1として集計する

f) グレード3の有害事象は認められなかった

両投与経路（点滴静注と経口投与）間で、肝機能検査値異常の発現率に差異が認められたが、LVFX点滴静注時と経口投与時の薬物動態が類似しており、曝露量はほぼ同程度と考えられることから、安全性プロファイルの本質的な違いに起因する可能性は低いと考える。LVFX点滴静注時に経口投与時より肝機能検査値異常の発現率が高かった原因として、点滴静注では経口投与に比べて感染症の重症度が高い被験者が多かったこと、投与期間が経口投与（7日間）に比べて点滴静注では8～14日間と長く、臨床検査回数についても、経口投与（3回）に比べて点滴静注では4回と多かったことが考えられる。LVFX経口剤（500mg QD）<sup>52</sup>の添付文書では、重大な副作用として劇症肝炎、肝機能障害及び黄疸、また、その他の副作用としてALT上昇、AST上昇などについて記載しており、本剤についても同様の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。国内第Ⅲ相比較試験の結果、本剤群とCTR群の肝機能検査値異常の有害事象発現率は大きく異なることから、特段の問題はないと考える。ただし、肝機能検査値異常の有害事象発現率がLVFX経口投与時と比べて高かったことについて、被験者の背景因子の相違、肝機能検査値の収集方法の相違、治験薬投与期間の相違が一部関係しているとの申請者の説明は理解可能と考えるものの、LVFX経口剤（500mg QD）<sup>52</sup>と同様に添付文書等において肝機能障害についての注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、患者の背景因子等を加味して投与経路別の肝機能障害の発現状況が検討できるよう情報収集を行うことが適切と考える。



## 2) 中枢神経系障害について

申請者は、中枢神経系障害（精神障害及び神経系障害）の有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

中枢神経系の有害事象として、精神障害及び神経系障害の有害事象の発現率は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析では、本剤群で各々11.1%（38/342例）及び5.8%（20/342例）であった。国内第Ⅲ相比較試験では、本剤群で各々13.2%（18/136例）及び5.1%（7/136例）、CTR群で各々8.9%（11/123例）及び10.6%（13/123例）であった。本剤群〔532例（健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を含む）〕で痙攣は認められなかった。国内第Ⅲ相比較試験における精神障害の有害事象の内訳は、本剤群では不眠症が9.6%（13/136例）、譫妄、幻覚、うつ病、失見当識、睡眠障害、感情不安定が各0.7%（1/136例）に認められた。このうち譫妄及び幻覚の各1例は投与中止に至った。CTR群では、不眠症が7.3%（9/123例）、譫妄が1.6%（2/123例）に認められた。重症度については、両群で重度の事象はみられなかった。

国内第Ⅲ相比較試験における神経系障害の有害事象の内訳は、本剤群では、頭痛が2.9%（4/136例）、浮動性めまい、錯感覚、傾眠が各0.7%（1/136例）に認められた。CTR群では、頭痛が4.1%（5/123例）、浮動性めまいが3.3%（4/123例）、感覚鈍麻、片頭痛、傾眠、後頭神経痛が各0.8%（1/123例）に認められた。重症度については、両群で重度の事象はみられなかった。

日本人健康成人を対象とした国内臨床試験（DR3355-54、DR-3355-55、DR-3355-56、DR3355-58及びDR-3355-59試験）では、精神障害の有害事象は認められず、神経系障害の有害事象は、LVFX投与群（190例）では鎮静、頭痛、浮動性めまいが各1例、プラセボ群（86例）では頭痛が2例、傾眠が1例に認められた。

機構は、以下のように考える。

本剤投与時の精神障害及び神経系障害の有害事象の発現状況については、痙攣は認められず、本剤群とCTR群で発現状況に大きな差はみられないことを確認した。

一方、国内外の市販後データ<sup>53</sup>において、重篤な神経系障害が海外で1277例（うち痙攣289例）、国内で188例（うち痙攣107例）、重篤な精神障害が海外で656例（うち錯乱状態155例）、国内で18例（うち錯乱状態7例）報告されていることから、本剤においても中枢神経系障害の発現については注意すべきと考える。したがって、本剤による中枢神経系障害の発現については、LVFX経口剤（500mg QD）<sup>52</sup>と同様の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、引き続き情報収集する必要があると考える。

## 3) 間質性肺炎について

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析において、薬剤性肺障害に関連した有害事象は、本剤群のみに0.6%（2/342例）〔間質性肺疾患による死亡（男性、70歳）及び重篤な有害事象（肺臓炎：男性、75歳）〕が認められている。死亡例は、合併症として肺癌術後及びアスベスト肺を有しており、細菌性肺炎に対して本剤投与が開始された。投与5日目に間質性肺疾患

<sup>53</sup> 調査期間：1993年10月1日から2009年3月31日。推定処方患者数：国内2.8億人、海外4.0億人。用法・用量：国内では100mg BIDまたはTID（最高用法・用量として200mg TID）、海外では250mg～750mg QD（欧州では500mg BIDも承認）。国内はLVFX経口剤のみ、海外ではLVFX経口剤及びLVFX注射剤のデータ。重症度：国内は重篤、非重篤例の両方、海外は重篤例のみ収集。

(症例報告書表記:急性間質性肺炎)が発現したため、本剤投与を中止されたが状態が改善せず、発現後8日目に死亡した。治験担当医師により、本剤との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。重篤な有害事象(肺臓炎)の発現例は、合併症として気管支喘息、陳旧性肺結核、高血圧、糖尿病を有しており、好酸球性肺炎の既往歴があった。当該症例は、慢性気管支炎の二次感染に対して、本剤投与14日前からセフピロム(CPR)を7日間投与されたが症状が持続しており、本剤投与が開始された。本剤投与4日目から体温の上昇などの症状が発現し、5日目に本剤投与を中止された。重症度は重度であったが、ビアペネム(BIPM)などによる治療を行い回復した。薬剤リンパ球刺激試験でCPR、LVFX、BIPMの3剤が陽性反応を示したことから、治験担当医師により、本剤との因果関係は「多分関連あり」と判断された。

機構は、海外臨床試験及び国内外の市販後データに基づいて、間質性肺疾患等の薬剤性肺障害に関連する有害事象の発現状況を示すよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

米国臨床試験(「レボフロキサシン統合安全性概要(米国申請資料:2006年ISS)」参照)では、薬剤性肺障害に関連する有害事象の発現率は0.1%(8/7537例)であった。内訳は肺臓炎が7例、肺線維症が1例で、3例の肺臓炎は重篤な有害事象であった。重症度については、肺臓炎の7例では軽度が2例、中等度が4例、重症度不明が1例で、肺線維症の1例は重度であった。肺線維症の1例以外はいずれも因果関係が否定された。

国内外の市販後データ[1993年10月~2010年1月、推定処方患者数:国内3.0億人(LVFX経口剤)、海外4.3~4.4億人(LVFX経口剤及び注射剤)]において、薬剤性肺障害(間質性肺疾患、肺障害、肺線維症、肺臓炎の副作用)の報告は下表のとおりであり、うち死亡例は、国内では間質性肺疾患が6例、海外では間質性肺疾患及び肺臓炎が各1例であった。

市販後データ(1993年10月~2010年1月)における国内外でのLVFX投与時の薬剤性肺障害の報告

器官別大分類 <sup>a)</sup>	基本語 <sup>a)</sup>	海外 (LVFX経口剤及び 注射剤)	国内(LVFX経口剤)			総計
		重篤	重篤	非重篤	合計	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	間質性肺疾患	4	76	7	83	87
	肺障害	4	1	0	1	5
	肺線維症	4	0	0	0	4
	肺臓炎	5	5	0	5	10

a) MedDRA/J version12.0

間質性肺疾患及び肺臓炎については、LVFX経口剤(500mg QD)<sup>52</sup>の添付文書の「重大な副作用」の項に間質性肺炎として記載されていることから、本剤投与においても十分な観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うように注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

国内第II/III相試験及び国内第III相比較試験の併合解析において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎による死亡例及び重篤な有害事象発現例が認められていることを確認した。また、LVFX経口剤の国内臨床試験では間質性肺炎による死亡例は報告されていないものの、国内外の

市販後データにおいて、国内では海外より間質性肺疾患が多く報告されていること及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎による死亡例が認められたことを踏まえると、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、引き続き間質性肺疾患の発現状況について情報収集し、得られた情報を速やかに医療現場へ情報提供する必要があると考える。

#### 4) 他のフルオロキノロン系薬に特徴的な有害事象について

申請者は、他のフルオロキノロン系薬で特徴的に認められる有害事象である QTc 延長、血糖値異常、光線過敏症、関節障害・腱炎の発現リスクについて、以下のように説明している。

##### ① QTc 延長について

LVFX の QT/QTc 間隔に及ぼす影響について、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相単回投与試験 (DR3355-54 試験)、第Ⅰ相反復投与試験 (DR3355-55 試験) 及び QT 検討試験 (DR3355-58 試験) では、QTc 間隔の絶対値が 450msec を超えた被験者は認められなかった。

QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30msec を超えた被験者は、QT 検討試験 (DR3355-58 試験) では認められず、第Ⅰ相単回投与試験 (DR3355-54 試験) では本剤 500 mg 群で 8 例中 1 例、本剤 750 mg 群で 15 例中 2 例に認められ、本剤 250 mg 群の 8 例及び本剤 1000 mg 群の 8 例では認められず、プラセボ群では 20 例中 2 例に認められた。第Ⅰ相反復投与試験 (DR3355-55 試験) では本剤 500 mg 群で 8 例中 1 例、本剤 750 mg 群で 9 例中 3 例、プラセボ群で 6 例中 2 例に認められた。QTc 間隔のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はいずれの試験でも認められなかった。

「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について (平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)」では、QT/QTc 評価試験で  $\Delta\Delta$ QT/QTc 間隔延長の片側 95%CI 上限が 10msec 未満であれば、作用は陰性であると定義されている。QT 検討試験 (DR3355-58 試験) の結果、 $t_{max}$  時の QTc 間隔のベースラインからの変化量の群間差 (LVFX-プラセボ) は 3.4 msec (片側 95%CI 上限 = 5.2 msec) と、片側 95%CI 上限は 10 msec を下回っており、年齢別、性別のサブグループで検討しても同様の結果であった。

他のフルオロキノロン系薬との比較については、米国での QT 他剤比較試験 (既承認申請時提出資料) において、プラセボと比較して MFLX 群に  $t_{max}$  時でのベースラインからの QTc 間隔の延長が認められたが、LVFX 又は CPFX 群では有意な延長は認められなかった。

$t_{max}$  時のベースラインからの QTc 間隔の変化量 (米国 QT 他剤比較試験)

投与群	プラセボ	LVFX	MFLX	CPFV
評価被験者数	47	47	47	47
ベースラインからの QTc 間隔の変化量	-0.29 (14.04)	4.16 (16.47)	18.12 <sup>a</sup> (12.93)	1.26 (15.33)

平均値 (標準偏差) (msec)

a)  $p \leq 0.001$  (プラセボと比較。ANCOVA (薬剤群、時期、被験者、年齢、性別、年齢と性別の交互作用、QTc 間隔のベースライン値))

QTc 延長による臨床的な問題は、致死性心室不整脈である TdP の発生であるが、国内第Ⅱ/

Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析では、QT/QTc 間隔延長に関連した副作用（TdP、突然死、心室性頻脈、心室細動、心室粗動、失神など）は報告されず、QT 間隔延長に関連する可能性がある有害事象として、浮動性めまいが 3/342 例、体位性めまいが 1/342 例に認められた。一方、国内外の市販後データ<sup>53</sup>の結果は下表のとおりであり、国内では海外より報告数が少ないもの、重篤な副作用として TdP を含む QT 延長に関連する副作用が報告されている。

国内外の市販後データにおける LVFX 投与時の QT 延長に関連する副作用の報告  
(1993年10月1日～2009年3月31日)

器官別大分類 <sup>a)</sup>	基本語 <sup>a)</sup>	海外 (LVFX 経口剤及び注射剤)	国内 (LVFX 経口剤)			総計
		重篤	重篤	非重篤	合計	
心臓障害	TdP	91	2	0	2	93
	QT 延長症候群	5	1	0	1	6
	心室性頻脈	1	1	0	1	2
臨床検査	心電図 QT 延長	68	1	1	2	70
	心電図 QT 間隔	2	0	0	0	2
	心電図 QT 間隔異常	1	0	0	0	1
総症例数	142	4	1	5	147	
推定処方患者 1 千万人あたりの報告例数	3.6	0.1	0.04	0.2	2.2	

a) MedDRA/J version12.1

したがって、本剤の添付文書には、既承認の LVFX 経口剤と同様に「慎重投与」の項に「重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者 [QT 延長を起こすことがある。]」、「重大な副作用」の項に「QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。」と記載することで、QT 間隔の延長に及ぼすリスクについての注意喚起を行う予定である。

## ② 血糖値異常について

血糖値異常に関連した有害事象発現率は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析において、本剤群では糖尿病<sup>54</sup>0.3%（1/342 例）、血中ブドウ糖増加 0.9%（3/342 例）、尿中ブドウ糖陽性 2.0%（7/342 例）が認められた。糖尿病の重症度は中等度で、インスリン投与によって回復した。国内第Ⅲ相比較試験では、本剤群で糖尿病 0.7%（1/136 例）、尿中ブドウ糖陽性 4.4%（6/136 例）、CTR<sub>X</sub> 群で血中ブドウ糖増加 0.8%（1/123 例）、低血糖症 0.8%（1/123 例）、尿中ブドウ糖陽性 2.4%（3/123 例）が認められた。日本人健康成人を対象とした国内臨床試験（DR3355-54、DR-3355-55、DR-3355-56、DR3355-58 及び DR-3355-59 試験）では、本剤 750 mg 単回投与群に血中インスリン増加が 1 例認められ、プラセボ群では血中ブドウ糖減少が 1 例認められた。国内外の市販後データ<sup>53</sup>において、高血糖に関連する副作用は、海外では 37 例（推定処方患者 1 千万人あたり 0.9 人）報告された。そのうち糖尿病患者は 24 例で、経口血糖降下薬又はインスリン投与中の患者は 12 例であった。国内では 16 例（重篤例 4 例、非重篤例 12 例：推定処方患者 1 千万人あたり各々 0.1 人、0.4 人）報告され、そのうち糖尿病患者は 9 例（重篤 3 例、非重篤 6 例）で、経口血糖降下薬又はインスリン投与中の患者は 6 例（重篤 1 例、非重篤 5 例）であった。低血糖に関連する副作用は、海外では 137 例（推定処方

<sup>54</sup> 当該症例は、糖尿病を合併しており、スルホニルウレア系薬剤を併用していた。症例報告書表記は糖尿病の悪化。

患者 1 千万人あたり 3.4 人) が報告され、うち糖尿病患者は 75 例で、経口血糖降下薬又はインスリン投与中の患者は 37 例であった。国内では 119 例 (重篤例 72 例、非重篤例 48 例 : 推定処方患者 1 千万人あたり各々 2.6 人、1.7 人) が報告され、そのうち糖尿病患者は 79 例 (重篤 46 例、非重篤 33 例) で、経口血糖降下薬又はインスリン投与中の患者は 70 例 (重篤 44 例、非重篤 26 例) であった。

以上より、高血糖については報告数が少なく、現時点で LVFX 投与により発現リスクが高まる可能性は示唆されていない。一方、低血糖については、国内外で糖尿病患者、特に経口血糖降下薬又はインスリン投与中の患者が多くみられた。したがって、LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup>と同様に、添付文書に「重大な副作用」として記載し、糖尿病患者 (特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者) 等で現れやすい旨の注意喚起を行う予定である。

### ③ 光線過敏症、関節障害及び腱障害について

日本人健康成人を対象とした国内臨床試験 (DR3355-54、DR-3355-55、DR-3355-56、DR3355-58 及び DR-3355-59 試験) 及び日本人呼吸器感染症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析において、本剤群では、光線過敏症を疑う有害事象は認められなかった。国内外の市販後データ<sup>53</sup>では、光線過敏症に関連する副作用として、SOC「皮膚および皮下組織障害」の「光過敏状態」の副作用が、海外で 20 例 (推定処方患者 1 千万人あたり 0.5 人)、国内で 73 例 (重篤例 6 例、非重篤 67 例 : 推定処方患者 1 千万人あたり各々 0.2 人、2.4 人) 報告されている。

関節障害・腱障害に関連する有害事象として、筋骨格系及び結合組織障害の有害事象発現率は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験の併合解析において、本剤群 5.6% (19/342 例)、国内第Ⅲ相試験では本剤群 5.9% (8/136 例)、CTR 群 4.1% (5/123 例) であり、アキレス腱炎及び腱断裂は報告されなかった。日本人健康成人を対象とした国内臨床試験 (DR3355-54、DR-3355-55、DR-3355-56、DR3355-58 及び DR-3355-59 試験) では、本剤投与群 190 例中 1 例に軽度の四肢痛が認められた。国内外の市販後データ<sup>53</sup>では、腱障害に関連する副作用 (SOC「筋骨格系および結合組織障害」の「腱炎」、「腱障害」、「腱痛」、「腱鞘炎」、SOC「傷害、中毒および処置合併症」の「腱断裂」、「腱損傷」) は海外で 2568 例 (推定処方患者 1 千万人あたり 64.6 人)、国内で 67 例 (重篤例 17 例、非重篤例 50 例 : 推定処方患者 1 千万人あたり各々 0.6 人、1.8 人) 報告されている。

LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup>の添付文書において、アキレス腱炎、腱断裂などの腱障害を「重大な副作用」、光線過敏症、関節痛、四肢痛などを「その他の副作用」として注意喚起している。本剤は LVFX 経口剤 (500mg QD) と曝露量が同程度であることから、LVFX 経口剤と同様の注意喚起を行う予定である。さらに製造販売後調査において、腱障害の発現状況を重点調査項目として確認する予定である。

機構は、フルオロキノロン系薬で特徴的に認められる有害事象である QTc 延長、血糖値異常、光線過敏症、関節障害及び腱炎の発現状況について確認し、現時点では、日本人で、外国

人に比べて特にリスクが高くなる可能性を示唆する傾向は認められていないと考える。また、既承認の LVFX 経口剤（500mg QD）<sup>52</sup> の添付文書と同様の記載で注意喚起を行い、製造販売後調査において安全性情報を収集するとする申請者の見解を了承した。

### (3) 臨床的位置付けについて

申請者は、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。

成人市中肺炎診療ガイドラインでは、入院を要する呼吸器感染症の治療薬として注射用 β-ラクタム系薬が推奨されているが、非定型肺炎の原因菌に対する抗菌作用を有していないこと、呼吸器感染症の原因菌において β-ラクタム耐性菌が増加していることが問題となっており、作用機序の異なる呼吸器感染症治療薬の必要性は高いと考えられる。また、抗菌薬使用のガイドライン（2005 年）及び成人市中肺炎診療ガイドラインにおいて、LVFX 経口剤は肺炎球菌に適応を有するフルオロキノロン系経口剤の一つと記載されている。フルオロキノロン系注射剤として、国内では CFX 及び PZFX が使用可能であるが、いずれも呼吸器感染症の主要な原因菌である肺炎球菌に対する適応を有していない。注射剤である本剤が使用可能になることで、個々の患者の経口吸収性等を考慮する必要がなく、確実に有効血中濃度が得られる薬剤として、経口摂取不能などで経口剤が服用できない患者等、多様な状態に対応した治療が期待できる。さらに、本剤は QD 投与であることから、主として BID 投与である既存のフルオロキノロン系注射剤より治療上の利便性が高いと考えられる。

機構は、本剤は呼吸器感染症の主な起炎菌に対して効果が期待できることから、呼吸器感染症の治療薬の選択肢の一つであり、全身状態不良等により経口投与が困難と考えられる場合などにおいて有用であるとの申請者の見解は了承可能と考える。ただし、本剤の使用に際しては、注射部位反応の発現に注意する必要があると考える（「(2) 安全性について」の項参照）。

### (4) 効能・効果について

「(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」の議論を踏まえ、機構は、本剤の適応症及び適応菌種について、以下のとおり考える。以下の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 1) 適応症について

##### ① 肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染について

機構は、①国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の成績から、市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染に対する本剤の有効性は期待できること、②本剤と曝露量が同程度である既承認の LVFX 経口剤（500mg QD）<sup>52</sup> の適応症であることを踏まえると、肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染を本剤の適応症に含めて差し支えないと考える。

##### ② 腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱について

機構は、腸チフス、パラチフス、炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及び Q 熱については、

本剤と曝露量が同程度である既承認の LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup> の適応症であること、また、これらの疾患は非常に稀であり臨床試験での検討が困難であることから、本剤の適応症に含めて差し支えないと考える。

## 2) 適応菌種について

機構は、「(1) 有効性について ③菌種別の有効性について」の項の議論及び本剤と LVFX 経口剤 (500mg QD) の曝露量が同程度であることを踏まえると、既承認の LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup> と同一の適応菌種を本剤の適応菌種に含めて差し支えないと考える。ただし、本剤の国内臨床試験で臨床分離された株数が少ない菌種があること、また緑膿菌など、LVFX の MIC<sub>90</sub> が高値を示す菌種が認められることから、LVFX の各菌種に対する感受性情報を収集すること及び LVFX の感受性基準を情報提供する必要があると考える。

また、LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup> が適応を有していない肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ及びペニシリン耐性肺炎球菌については、下記の①及び②のとおり考える。

### ① 肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマについて

機構は、i) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験において、クラミジア肺炎及びマイコプラズマ肺炎に対する臨床効果はいずれも 100% (4/4 例及び 17/17 例) であり、有効性は期待できること、ii) 海外臨床試験成績においても同程度の臨床効果が期待できること、iii) 非臨床での検討から、LVFX の肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマに対する抗菌活性が期待できること (3. (i) (1) 1) ②臨床分離株に対する抗菌活性の項、参照) から、本剤の適応菌種に含めて差し支えないと考える。ただし、国内臨床試験において組み入れられたクラミジア肺炎の症例は限られていることから、製造販売後調査において、有効性に関する情報収集を行う必要があると考える。

### ② ペニシリン耐性肺炎球菌について

機構は、以下のように考える。

i) ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) に対する有効性の検討を目的とした臨床試験は国内では行われておらず、米国一般臨床試験 (LOFBIV-PCAP-001 試験) では、PRSP に対する有効性の検討が目的の一つとされていたが、有効性の検討に必要な PRSP の症例数が収集されなかったこと (「4. (iii) <提出された資料の概略> (2) 2) ②市中肺炎患者を対象とした米国一般臨床試験」の項、参照)、ii) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験で臨床分離された PRSP の症例は限られており、2009 年版の CLSI 基準で PRSP に該当する症例が認められないこと (「(1) 有効性について ③菌種別の有効性について イ) ペニシリン耐性肺炎球菌について」の項、参照) を踏まえると、適応菌種として、「ペニシリン耐性肺炎球菌を含む」を明記することは適切ではなく、「本剤に感性的肺炎球菌」との表現に含まれているものとする。

## (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」の項の議論並びに下記の 1) ~

4) を踏まえて、本剤の用法・用量として、1回 500mg を1日1回、約 60 分かけて点滴静注することは、了承可能と考える。

### 1) 投与速度について

申請者は、本剤の投与速度について、以下のように説明している。

非臨床試験成績から、LVFX の静脈内急速投与時には、フルオロキノロン系薬が共通して有するヒスタミン遊離作用によって低血圧を引き起こす可能性が否定できないと考えられているが、臨床試験では静脈内急速投与時の安全性は検討されていない。日本人健康成人男性を対象とした注射部位反応検討試験 (DR3355-56 試験) においては、「(2) 安全性について ①注射部位反応について」の項で議論したように、本剤の点滴時間について注射部位反応の軽減の観点から検討した結果、120 分間点滴静注した場合には、60 分間点滴静注に比べて注射部位反応の発現率が低い、完全な回避策にはならなかった。また、本剤による注射部位反応は、ほとんどが軽度で一過性の症状であり投与中止あるいは何らかの処置を要しなかった。海外での臨床使用においても約 60 分間点滴静注で重大な問題は報告されていない。一方、薬物動態パラメータについて検討した結果、120 分間点滴静注時には  $C_{max}$  (平均値) は  $6.69\mu\text{g/mL}$  であり、60 分間点滴静注時 ( $9.59\mu\text{g/mL}$ ) に比べて低かった。AUC は点滴時間 120 分と 60 分で差異はなかったものの、耐性菌の発現抑制において  $C_{max}/\text{MIC}$  が重要なパラメータであることから、高い  $C_{max}$  を確保することは有効性の点で重要であると考えられる。

以上、安全性と有効性のバランスを考慮し、点滴時間として約 60 分間かけて投与することが適切であると判断した。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

### 2) 腸チフス・パラチフスにおける投与期間について

機構は、腸チフス・パラチフス患者での投与期間について、LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup> では用法・用量の項に記載されているが、本剤では添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意の項」に記載することが適切であると考えた理由について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

抗菌薬使用のガイドライン (2005 年) において、腸チフス、パラチフスに対しフルオロキノロン系薬の投与期間として 14 日間推奨されていることから、治療期間の不十分な薬物治療は避けることが重要であり、本剤の投与期間として 14 日間は必要と考えている。一方、腸チフス、パラチフスの治療方法として、症状が改善傾向を示した場合には、本剤から LVFX 経口剤 (500mg QD)<sup>52</sup> への切り替えがなされることが想定されるため、本剤の添付文書の「用法・用量」の項ではなく、「用法・用量に関する使用上の注意」の項において投与期間を記載することが適切と考えた。

機構は、注射剤である本剤と LVFX 経口剤 (500mg)<sup>53</sup> のスイッチ療法が予想されることから、本剤の投与期間を用法・用量に記載しないとする申請者の回答を了承した。また、LVFX 経口剤



(500mg QD)<sup>52</sup>の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において本剤からLVFX経口剤(500mg QD)<sup>52</sup>に切り替えられた場合であっても、LVFXの総投与期間として14日間であることが明確となるよう、情報提供することが適切であると機構は考える。

### 3) 投与量の減量について

機構は、LVFX経口剤(500mg QD)<sup>52</sup>の用法・用量には、「疾患・症状に応じて適宜減量する」との記載がなされているが、本剤においては当該記載が不要であると考えた理由について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

LVFXは、濃度依存的な効果及び $C_{max}/MIC$ を高くすることによる耐性菌出現抑制を示すとされていることから、投与経路に係わらず安易な減量は避けるべきと考える。LVFX経口剤は、40種類以上の適応症を有することから、幅広い患者に使用されるため、基礎疾患やその症状に応じて用法・用量の調整が必要と考えることから、用法・用量の項で「疾患・症状に応じて適宜減量する」と記載した。一方、本剤は、LVFX経口剤(500mg QD)<sup>52</sup>に比べて点滴の中断等により投与量の調節が容易であることから、安易な減量を避けるために、用法・用量に「疾患・症状に応じて適宜減量する。」旨を記載しなかった。なお、腎機能低下患者については、LVFX経口剤(500mg QD)<sup>52</sup>と同様に添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に投与量並びに投与間隔の調節の目安を記載している。また、高齢者への投与については、添付文書の「高齢者への投与」の項に、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、投与量並びに投与間隔に留意し、慎重に投与する旨を注意喚起している。

機構は、本剤は注射剤であり、経口摂取不能など、経口剤が服用できないような患者に使用されることが想定されること、本剤を減量した際の有効性等のエビデンスは得られていないこと、耐性菌出現抑制の観点を踏まえると、安易な減量は避けるべきであることから、申請者の回答を了承した。

### 4) 腎機能障害患者に対する用量調整について

申請者は、以下のように説明している。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の本剤群において、 $CL_{Cr}$ 別の有害事象発現率は、20mL/min未満で100%(1/1例)、20mL/min以上50mL/min未満で68.8%(33/48例)、50mL/min以上80mL/min未満で72.2%(104/144例)、80mL/min以上で74.5%(111/149例)と、 $CL_{Cr}$ による差異は認められなかった。しかしながら、日本人腎機能障害患者を対象にLVFX経口剤500mg投与時の薬物動態を検討した腎機能PK試験(DR3355-32試験)の結果、 $CL_{Cr}$ が50mL/min未満の被験者は、 $CL_{Cr}$ が50mL/min以上の被験者と比較してLVFXの排泄の遅延、 $t_{1/2}$ の延長及び $AUC_{0-72h}$ の上昇が認められたことから、腎機能障害患者には腎機能に応じた用量調節を行うこととした。腎機能障害患者における推奨用法・用量で反復投与後7日目の薬物動態パラメータは下表のとおりである。

**本剤を腎機能障害患者における推奨用法・用量で反復投与後 7 日目の薬物動態パラメータ (60 分間点滴)**

	腎機能障害患者に推奨される用法・用量						通常の用法・用量		
	20 ≤ CLcr < 50 mL/min			CLcr < 20 mL/min			500 mg QD		
	初日 500 mg を 1 回、2 日目以降 250 mg を 1 日に 1 回投与			初日 500 mg を 1 回、3 日目以降 250 mg を 2 日に 1 回投与					
CLcr (mL/min)	50	35	20	20	15	10	120	80	50
C <sub>max</sub> (µg/mL)	6.13	6.82	8.15	6.24	6.61	7.15	9.97	10.87	12.26
C <sub>min</sub> (µg/mL)	1.00	1.62	2.89	0.92	1.26	1.78	0.34	0.88	2.00
AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL) <sup>a)</sup>	55.87	73.26	106.36	53.18	62.61	76.11	53.02	75.78	111.75

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DR3355-57 試験) における PPK 解析で得られた PPK パラメータを用いて推定。体重は 60 kg と仮定。

a: 隔日投与では AUC<sub>0-48h</sub>×1/2

機構は、PPK 解析の結果、LVFX の薬物動態に影響を及ぼす変動要因として CLcr の他に体重が挙げられており、低体重であるほど C<sub>max</sub> は高値を示すことが推測されていること (4. (ii) (3) 1) 市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の項、参照)、本剤は LVFX 経口剤 (500mg QD) に比べて C<sub>max</sub> が高値を示す傾向があることから (4. (ii) (6) 2) 本剤と LVFX 経口剤との薬物動態比較の項、参照)、低体重の腎機能障害患者では体重を考慮した用量調節 [LVFX 経口剤 (500mg QD) とは異なる用量調節] を行う必要がないか説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎機能障害患者に対して CLcr に基づく用量調節<sup>55</sup>を行った場合、腎機能障害患者の AUC は腎機能正常者とほぼ等しくなり、C<sub>max</sub> は低下、C<sub>min</sub> は上昇すると考えられる (上記の表「本剤を腎機能障害患者における推奨用法・用量で反復投与後 7 日目の薬物動態パラメータ (点滴時間 60 分)」参照)。耐性菌の発現抑制<sup>56</sup>のためには高い C<sub>max</sub> を確保することが重要であるものの、CLcr が 20 mL/min の患者においても、上記の推奨用法・用量で反復投与後 7 日目の C<sub>max</sub> (平均値) は 6.24 µg/mL、AUC<sub>0-24h</sub> (平均値) は 53.18 µg·h/mL となり、LVFX の MIC が 1.0 µg/mL 以下の肺炎球菌に対しては、抗菌効果及び耐性菌発現抑制は期待できる。したがって、腎機能障害患者においても経口剤と同様の用量調節は適切であると考えられる。

同様に、低体重の腎機能障害患者に対して CLcr に基づく用量調節を行った場合の血漿中薬物動態パラメータを推定した結果は下表のとおりである。

**本剤を低体重の腎機能障害患者に推奨用法・用量で反復投与後 7 日目の薬物動態パラメータ (60 分間点滴)**

	腎機能障害患者に推奨される用法・用量					
	20 ≤ CLcr < 50 mL/min			CLcr < 20 mL/min		
	初日 500 mg を 1 回、2 日目以降 250 mg を 1 日に 1 回投与			初日 500 mg を 1 回、3 日目以降 250 mg を 2 日に 1 回投与		
CLcr (mL/min)	50	35	20	20	15	10
C <sub>max</sub> (µg/mL)	7.44	8.10	9.38	7.68	8.00	8.49
C <sub>min</sub> (µg/mL)	0.65	1.19	2.35	0.56	0.84	1.29
AUC <sub>0-24h</sub> (µg·h/mL) <sup>a)</sup>	55.87	73.26	106.36	53.18	62.61	76.11

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (DR3355-57 試験) における PPK 解析で得られた PPK パラメータを用いて推定。

体重は 40 kg と仮定。 a: 隔日投与では AUC<sub>0-48h</sub>×1/2

いずれの CLcr においても、通常体重の患者に比べ低体重患者 (体重 40kg と仮定) の C<sub>max</sub> は

<sup>55</sup> LVFX 経口剤で推奨されている用量調節方法

<sup>56</sup> 耐性菌発現抑制に必要な C<sub>max</sub> について、申請者は、呼吸器感染症の主たる原因菌である肺炎球菌の耐性化発現抑制のためには 5.0µg/mL 以上 (LVFX の MIC が 1.0µg/mL 以下の菌種) が目安となると説明している (Diagn Microbiol Infect Dis 2000; 37: 253-260、jpn J Antibiot. 2009; 62: 346-370)。また、肺炎球菌に対する抗菌効果には AUC<sub>max</sub>≥30 が目安となると説明している (Chemotherapy. 2000; 46(suppl 1): 6-14)。

高値を示すと推定されるものの、 $C_{max}$  が最も高い値を示した体重 40 kg 及び CLcr 20 mL/min における推定値は 9.38  $\mu\text{g/mL}$  であり、腎機能正常者の  $C_{max}$  (10.87  $\mu\text{g/mL}$ ) より低値であると考えられる。したがって、腎機能障害の程度に応じて適切な用量調節が行われていれば、体重が低い場合であっても、腎機能正常者の曝露量を大きく上回る可能性は低いと考えられる。また、感染症被験者全体における有害事象及び副作用発現率に、体重の影響は認められていないことから、腎機能障害患者でも有害事象及び副作用発現率に体重の影響はないものと考えられ、低体重の腎機能障害患者で安全性上のリスクが増大する可能性はないものとする。

機構は、以下のように考える。上記の申請者の説明より、低体重の腎機能障害患者においても腎機能 (CLcr) に応じた用量調節を行うことで曝露量の増大に伴う安全性上のリスクを回避することは可能であると考えられることから、体重にかかわらず腎機能障害患者に対して、本剤と LVFX 経口剤で同様の用量調節を行うことについて了承可能と考える。ただし、国内第 II/III 相試験及び国内第 III 相比較試験における腎機能障害患者の検討例数は限られていることから、製造販売後において腎機能障害患者における安全性及び有効性を確認し、情報提供を行うことが適切と考える。

## 5) 高用量の必要性について

機構は、本剤の呼吸器感染症に対する海外での用法・用量は、米国では 750mg QD (院内肺炎：7~14 日間、市中肺炎：5 日間)、英国では 500mg BID (市中肺炎) と、500mg QD よりも高用量の用法・用量が承認されていることから、国内においても高用量投与の必要性がないか説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

国内では、本剤の用法・用量を 500mg QD として呼吸器感染症患者を対象に臨床試験を実施し、臨床効果及び PK/PD の観点から用法・用量の適切性を確認している。現時点では本剤 500mg QD 投与時の安全性は限られた被験者集団でしか検討されていないことから、心疾患や肝機能障害を有する患者等、特別な背景因子を有する患者での安全性や、使用実態下でのリスク因子の詳細な分析を製造販売後調査等において検討することが最優先であると判断した。海外では、治療期間の短縮による医療経済性面での有用性向上を目的として 750mg QD が追加されていることから、感受性基準上限の原因菌に対する効果を高めるために、500mg QD を超える高用量の必要性について引き続き検討していく予定である。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。ただし、高用量 (500mg QD を超える用量) の開発については、製造販売後調査等における本剤の安全性情報及び LVFX に対する原因菌の感受性推移を慎重に確認し、引き続き検討する必要があると機構は考える。

## (6) 製造販売後の検討事項について

### 1) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のように説明している。

使用実態下における副作用の発現状況及び安全性・有効性に関する問題点を早期に把握するた

め、重点調査項目として、①有効性及び安全性に影響を与えると考えられる因子、②特別な背景を有する患者における安全性及び有効性、③非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）併用時の安全性、④肝機能障害、QT 延長、低血糖及び痙攣等の中枢神経系副作用並びに腱障害の発現状況の把握を設定した使用成績調査（調査予定症例数 1000 例、中央登録方式、調査期間 2 年）を実施する。

また、特定使用成績調査として、①LVFX 経口剤の再審査申請データとして 2010 年株を対象とした感受性調査を実施しているが、本調査を継続実施し、LVFX の主な適応菌種 22 種（目標収集株数 12300 株）を対象に経年的な耐性菌動向を検討すること、②菌株の収集が困難である非定型菌 3 菌種（レジオネラ属、肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ）、チフス菌及びパラチフス菌（調査予定株数各 5 株）に対する LVFX の感受性を調査することを計画している。

機構は、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・緑膿菌が起炎菌であった場合の有効性に関する情報
- ・クラミジア肺炎の有効性に関する情報
- ・注射部位反応の発現状況
- ・投与経路別の肝機能障害の発現状況
- ・間質性肺疾患の発現状況

以上の機構の判断及びその他必要な検討事項については、専門協議で議論したい。

### 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

#### 1. 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、その結果、特に問題は認められなかったことから、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ないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地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（CTD：5.3.5.1-1 及び 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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ないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

機構は、提出された資料に基づき審査を行った結果、本剤の市中肺炎及び慢性呼吸気病変の二次感染に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、呼吸器感染症の主な起炎菌に対して効果が期待できることから、呼吸器感染症の治療の選択肢の一つとなるもので、臨床的意義があると考えられる。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、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。

[専門協議での論点]

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討内容について

## 審査報告 (2)

平成 22 年 8 月 10 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL ②クラビット点滴静注 500mg/20mL
[一 般 名]	レボフロキサシン水和物
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 10 月 28 日

### II. 審査内容

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 20 達第8号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

##### 1) 有効性について

機構は、本剤の有効性について以下のとおり判断した。

既承認の LVFX 経口剤（500mg QD）と本剤の薬物動態パラメータを比較した結果、 $C_{max}$  は点滴静注時にやや高値を示すものの、 $AUC_{0-72h}$  は同程度であったこと（「審査報告 (1) 4. (ii) (6) 2) 本剤と LVFX 経口剤との薬物動態比較」の項、参照）から、薬物動態の観点からは、LVFX 経口剤（500mg QD）と同程度の有効性が期待できると考える。

また、市中肺炎については、①国内第Ⅲ相比較試験において、対照薬である CTRX 及び本剤の有効率は各々 88.8%（79/89 例）及び 88.5%（92/104 例）であり、CTRX に対する本剤の非劣性が検証されたこと、②国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、市中肺炎に対する有効率は 95.9%（140/146 例）であったことから、本剤の市中肺炎に対する有効性は期待できると考える。

慢性呼吸器病変の二次感染については、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験における慢性呼吸器病変の二次感染に対する本剤の有効率は 94.3%（33/35 例）であったことから、本剤の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

##### 2) 菌種別の有効性について

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験で菌消失率が低かった緑膿菌、LVFX 経口剤（500mg）が適応菌種として取得していない肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ及びペニシリン耐性肺炎球菌に対する本剤の有効性について、以下のとおり判断した。

### ① 緑膿菌について

機構は、i) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析において菌消失率が低かったものの、臨床効果は他の抗菌薬における臨床効果と大きく異なること、ii) 既承認の LVFX 経口剤（500mg QD）の適応菌種であること、iii) 成人市中肺炎診療ガイドラインにおいて、緑膿菌が原因菌である場合にはフルオロキノロン系薬が推奨薬とされていることを踏まえると、緑膿菌に対する本剤の一定の有効性は期待できると考える。ただし、非臨床での検討において LVFX の MIC<sub>90</sub> が高値を示す菌株が認められており、特に本剤の使用頻度が高くなると想定される慢性呼吸器病変の二次感染等においては、LVFX に対する緑膿菌の感受性低下が懸念されることから、医療現場に LVFX の感受性基準の情報を提供するとともに、製造販売後には、呼吸器から臨床分離された緑膿菌に対する本剤の有効性に関する情報及び緑膿菌に対する LVFX の感受性情報を収集する必要があると考える。

### ② 肺炎クラミジア及び肺炎マイコプラズマについて

機構は、非臨床の検討において LVFX の抗菌活性が認められること、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験において、クラミジア肺炎及びマイコプラズマ肺炎に対する臨床効果はいずれも 100%であり、海外臨床試験においても 90%以上の臨床効果が得られていることから、有効性は期待できると考える。

### ③ ペニシリン耐性肺炎球菌について

機構は、2006年版の CLSI 基準を用いて分類した場合のペニシリン耐性肺炎球菌（PISP、PRSP）に対する国内外臨床試験における臨床効果は 92.9～100%、細菌学的効果は 100%であったことから有効性は期待できると考える。ただし、最新（2009年版）の CLSI 基準を用いた場合には PRSP に該当する症例は含まれていないことから、適応菌種に「ペニシリン耐性肺炎球菌を含む」と記載することは適切ではないと考える。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## (2) 安全性について

### 1) 注射部位反応について

機構は、国内第Ⅲ相比較試験の本剤群の注射部位反応の有害事象発現率は CTRX 群に比べ高かった [本剤群 31.6%（43/136例）120件、CTRX 群 13.8%（17/123例）40件] ことから、添付文書の「その他の副作用」の項において、注射部位反応として実際に認められた事象を具体的に記載し、注意喚起を行うことが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により概ね支持された。また、専門委員からは、注射部位反応に該当する事象の重症度及び対応方法についても情報提供すべきとの意見が述べられた。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、注射部位反応に関する詳細な情報（発現率、重症度、対処方法等）について、資材で情報提供するよう申請者に指示したところ、申請者は了解した。

## 2) 間質性肺疾患について

機構は、①LVFX 経口剤の市販後データにおいて、国内では海外より間質性肺疾患が多く報告されていること、②国内第Ⅱ/Ⅲ相試験において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺炎による死亡例及び重篤な有害事象発現例が各 1 例に認められたことを踏まえ、添付文書において間質性肺疾患に関する注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、引き続き間質性肺疾患の発現状況について情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## 3) 中枢神経系障害について

機構は、本剤投与時の中枢神経系障害（精神障害及び神経系障害）の有害事象の発現状況については、CTRX 投与時と大きな差はみられないが、国内外の市販後データにおいて、重篤な神経系障害が報告されていることから、本剤による中枢神経系障害の発現に対しては、LVFX 経口剤（500mg QD）と同様の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査において、引き続き情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員から、低体重の患者、腎機能障害を有する患者及び NSAIDs を併用している患者において、中枢神経系の有害事象の発現率が高くなる可能性がないか確認しておくべきとの意見が述べられた。

機構は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析において、本剤投与時の中枢神経系障害の有害事象の発現状況について、体重別、腎機能障害の程度別及び NSAIDs 併用有無別に加え、年齢別についても検討したところ（下表参照）、いずれの層においても大きな差異は認められていないことを確認した。また、低体重の患者、高齢者、腎機能障害を有する患者、NSAIDs を併用している患者における安全性については、製造販売後調査において引き続き情報収集する必要があると考える。



本剤投与時の中枢神経系障害の有害事象の発現状況

(体重別、年齢別、腎機能障害の程度別及びNSAIDs併用有無別：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験の併合解析)

		本剤群	
		評価被験者数	発現被験者数 (発現率%)
年齢 (歳)	65 未満	167	19 (11.4)
	65 以上 75 未満	106	17 (16.0)
	75 以上 80 未満	53	13 (24.5)
	80 以上	16	3 (18.8)
体重 (kg)	40 未満	15	2 (13.3)
	40 以上 60 未満	214	33 (15.4)
	60 以上 80 未満	102	16 (15.7)
	80 以上	11	1 (9.1)
CLcr (mL/min)	20 未満	1	0 (0.0)
	20 以上 50 未満	48	10 (20.8)
	50 以上 80 未満	144	22 (15.3)
	80 以上	149	20 (13.4)
NSAIDs <sup>a)</sup> 併用	無	271	39 (14.4)
	有	71	13 (18.3)

a) プロピオン酸系及びフェニル酢酸系 (外用を除く)

#### 4) 肝機能検査値異常について

機構は、国内第Ⅲ相比較試験の結果、本剤群は CTRX 群と比べて肝機能検査値異常の有害事象発現率は大きく異なるものの、LVFX 経口剤 (500mg QD) 投与時と比較して高かったことから、LVFX 経口剤 (500mg QD) と同様の注意喚起を行うとともに、製造販売後調査では、患者の背景因子等を加味して投与経路別の肝機能障害の発現状況が検討できるように情報収集を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

### (3) 効能・効果について

#### 1) 適応症について

機構は、適応症について、以下のとおり判断した。

「(1) 有効性について」の項の議論より、肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染を本剤の適応症とすることは適切である。また、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱については、本剤と曝露量が同程度である既承認の LVFX 経口剤 (500mg QD) の適応症であること、これらの疾患は非常に稀であり臨床試験での検討が困難であること<sup>57</sup>から、本剤の適応症に含めて差し支えないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### 2) 適応菌種について

<sup>57</sup> LVFX 経口剤では、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱に対しては、臨床試験が実施されておらず、*in vitro* の成績、ガイドライン及び成書等の記載、症例報告などの限られたデータにおいて、承認を取得している。

機構は、「審査報告(1) <審査の概略> (1) 有効性について ③菌種別の有効性について」の項の議論及び本剤とLVFX経口剤(500mg QD)の曝露量が同程度であることから、既承認のLVFX経口剤(500mg QD)と同一の適応菌種を本剤の適応菌種に含めることは適切と判断した。一方、LVFX経口剤(500mg QD)が適応を有していない肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマ、ペニシリン耐性肺炎球菌については、以下のように判断した。

#### ① 肺炎クラミジア、肺炎マイコプラズマについて

機構は、i) 非臨床の検討においてLVFXの抗菌活性が認められること、ii) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験において、クラミジア肺炎及びマイコプラズマ肺炎に対する臨床効果はいずれも100%であり、海外臨床試験においても90%以上の臨床効果が得られていることから、本剤の適応菌種に含めることは差し支えないと判断した。ただし、本剤の国内臨床試験において組み入れられたクラミジア肺炎の例数は限られていることから、製造販売後には有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

#### ② ペニシリン耐性肺炎球菌について

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相比較試験で臨床分離されたペニシリン耐性肺炎球菌の症例は、PISP 14例、PRSP 5例(2006年版のCLSI基準)であり、最新(2009年版)のCLSI基準を用いた場合、PRSPに該当する症例が認められない。また、海外では、米国一般臨床試験(LOFBIV-PCAP-001試験)を含め、19■■～19■■年に実施された7つの臨床試験の併合解析により1997年に申請がなされ、PRSPに対する適応を取得しているが、2009年版のCLSI基準を用いた場合、PISPは1例、PRSPに該当する症例は含まれていない。したがって、機構は、適応菌種に「肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む)」と記載することは適切ではなく、ペニシリン耐性肺炎球菌については、「本剤に感性の肺炎球菌」に含まれているものとする。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

また、機構は、適応菌種として、「ペニシリン耐性肺炎球菌を含む」の記載を削除し、「肺炎球菌」とするよう申請者に指示した。

#### (4) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について、以下のとおり記載整備するよう申請者に指示した。

〈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、約60分間かけて点滴静注する。

#### (5) 製造販売後の検討内容について

機構は、申請者が提示した使用成績調査及び特定使用成績調査の内容(「審査報告(1) <審査の概略> (6) 製造販売後の検討事項について 1) 製造販売後調査について」の項、参照)に加えて、その他の必要な調査項目として、下記の項目についても情報収集調査をする必要があると判断した。

- ・ 緑膿菌が起炎菌であった場合の有効性に関する情報
- ・ クラミジア肺炎の有効性に関する情報
- ・ 注射部位反応の発現状況（重症度、症状消失までの時間、注射部位の情報等）
- ・ 投与経路別の肝機能障害の発現状況
- ・ 間質性肺疾患の発現状況

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員からは、緑膿菌に対する感受性の推移については、適宜、臨床現場に情報提供することが必要との意見が述べられた。

機構は、上記の情報を収集すること、及び感受性調査の結果については適切に医療現場に情報提供することを申請者に指示したところ、申請者は了解した。

### Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
24	33	雌性のイヌ (0、97.6、195mg/kg)	雌性のイヌ (97.6、195mg/kg)
24	33	サル (0、97.6、195mg/kg)	サル (97.6、195mg/kg)

### Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえて、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

なお、本剤の再審査期間は6年と判断する。また、本剤については、毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、ペスト菌、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、野兔病菌、Q熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、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>

肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱

[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、約60分間かけて点滴静注する。

(下線部は申請時からの変更箇所)