

審議結果報告書

平成 21 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ①クラビット錠 250mg 及び同錠 500mg

②同細粒 10%

[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] ①平成 19 年 11 月 30 日

②平成 20 年 9 月 9 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 2 月 26 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 4 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。

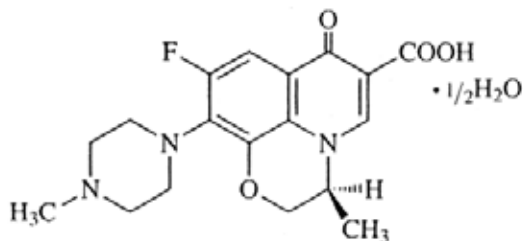
審査報告書

平成 21 年 2 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]	クラビット錠 250mg クラビット錠 500mg
[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 19 年 11 月 30 日
[剤型・含量]	1 錠中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 250mg 含有する錠剤 1 錠中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 500mg 含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(7 の 2) 剤型追加に係る医薬品
[化 学 構 造]	レボフロキサシン水和物



分子式：C₁₈H₂₀FN₃O₄ · 1/2H₂O

分子量：370.38

化学名：

(日本名)

(一)-(S)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-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)

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

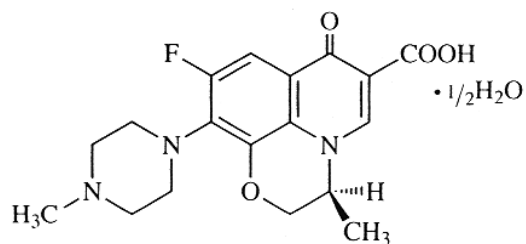
審査報告書

平成 21 年 2 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] クラビット細粒 10%
[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 20 年 9 月 9 日
[剤型・含量] 1g 中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 100mg 含有する散剤（細粒）
[申 請 区 分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（7 の 2）剤型追加に係る医薬品
[化 学 構 造] レボフロキサシン水和物



分子式： $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

分子量：370.38

化学名：

（日本名）

(-)-(S)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-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）

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

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 21 年 2 月 10 日作成

〔販 売 名〕	①クラビット錠 250mg ②クラビット錠 500mg ③クラビット細粒 10%
〔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〕	①②平成 19 年 11 月 30 日 ③平成 20 年 9 月 9 日
〔審 査 結 果〕	・ 提出された資料より、本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。 ・ 安全性については、特段の問題はないものの、既承認の用法・用量に比べて C_{max} が上昇することに伴う副作用発現リスク増大の可能性について否定できないことから、製造販売後にも引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には医療機関に適切に情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、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> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス） <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睪丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、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回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。
腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回14日間経口投与する。

審査報告 (1)

平成 21 年 1 月 9 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①クラビット錠 250mg ②クラビット錠 500mg ③クラビット細粒 10%
[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]	①②平成 19 年 11 月 30 日 ③平成 20 年 9 月 9 日
[剤型・含量]	①1 錠中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 250mg 含有する錠剤 ②1 錠中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 500mg 含有する錠剤 ③1g 中にレボフロキサシン水和物をレボフロキサシンとして 100mg 含有する散剤（細粒）
[申請時効能・効果]	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス） <適応症> 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、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回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。
腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回14日間経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、下記のようなものであった。

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

(i) 本剤の概要

レボフロキサシン（以下、LVFX）は、第一製薬株式会社（現第一三共株式会社）において創製されたフルオロキノロン系薬である。日本ではクラビット錠及びクラビット細粒の販売名で1993年に承認されている。海外では経口剤及び注射剤が同時に開発され、1996年に米国、1997年以降、欧州各国で承認されるなど、2007年3月までに日本を含む124の国又は地域で承認されている。なお、日本における用法・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、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシンとして1回200mgを1日3回経口投与する」とされている。一方、海外における経口剤の用法・用量は、LVFX 500mg 1日1回（QD）投与が中心であると申請者は説明している。

(ii) 開発の経緯等

LVFXは、ペニシリン耐性及びマクロライド耐性肺炎球菌（penicillin-resistant *S. pneumoniae*（以下、PRSP）及びmacrolide-resistant *S. pneumoniae*）をはじめとして、インフルエンザ菌など呼吸器感染症の主要原因菌に強い抗菌力を有し、日本における2004年の感受性調査では、*S. pneumoniae*のうち99.2%がLVFX感性であった。しかしながら、フルオロキノロン系薬の処方機会が多い高齢者で、*S. pneumoniae*のフルオロキノロン系薬への耐性菌が増加しているとの報告がある（Antimicrob Agents Chemother. 2002;46:3311-5）。申請者は、今後、フルオロキノロン系薬に対する耐性菌が増加した場合、LVFXに対する感受性が大幅に低下することを危惧し、将来にわたって有効な抗菌薬として使用していくために耐性化を抑制するための対策を早急に施すことが重要であると説明している。

社団法人日本化学療法学会では、治療効果の向上や、各菌種の抗菌薬に対する耐性化の抑制に向けた適正な抗菌薬療法のあり方を検討してきたとされている。その結果、キノロン系薬の用法・用量の見直しが急務とされ、2005年3月には、社団法人日本化学療法学会より、厚生労働大臣宛に「抗菌薬の適正使用法の確立に関する協力依頼 - 治療効果向上と耐性菌抑制を目指す用法・用量の変更について -」の要望書が提出された。さらに、2005年7月には、国内でその有効性と安全性のバランスから最も汎用されているLVFXに対する耐性化を抑制する対策を例示した「キノロン系薬の適正使用法の開発に関する協力依頼 - 治療効果向上と耐性菌抑制を目指す用法・用量の変更について -」の要望書が提出された。これらを受けて、2005年8月に、厚生労働省医政局研究開発振興課から第一製薬株式会社（当時）に、LVFXの用法・用量変更に関する申請の可能性について検討要請がなされた。

第一製薬株式会社は、LVFXを将来に亘って有効に使用していくために、耐性化を抑制す

ることは重要であると考え、関連学会、関係当局との協議を踏まえ LVFX の用法・用量変更についての検討を行ったとされている。

また、既承認の LVFX 製剤は、1錠中または 1g 中に「1/2 水和物」として 100mg を含有する錠剤及び細粒剤であるが、今回、用法・用量変更の申請にあたり、LVFX の配合量を海外で使用されている製剤と同様に、「無水物」として 1錠中にそれぞれ 500mg 及び 250mg、1g 中に 100mg (LVFX 1/2 水和物として、各々 512.5mg、256.2mg 及び 102.5mg に相当) 含有する 500mg 錠及び 250mg 錠、10%細粒の処方を検討したとされている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬 (LVFX 水和物) は、既承認製剤「クラビット錠、クラビット細粒、クラビット点眼液 0.5%」で用いている原薬と同じである。なお、LVFX 水和物は「レボフロキサシン」(原薬等登録番号：[REDACTED]) として原薬等登録原簿に登録されているものを用いている。

(2) 製剤 (クラビット錠 250mg、同 500mg)

クラビット錠 250mg、同 500mg は LVFX 水和物を LVFX として各々 250mg、500mg 含有するフィルムコーティング錠である。

1) 製剤開発の経緯

LVFX 製剤は、国内では LVFX 水和物として 1錠中又は 1g 中に 100mg 含有する 100mg 錠、10%細粒が上市されているが、海外では LVFX (無水物) として 100mg、250mg、500mg を含有する 100mg 錠、250mg 錠、500mg 錠が上市されている。今回、新製剤を開発するにあたり、[REDACTED] の考え方 (定義) を日本と海外で同一にすべく、これまでの水和物換算から無水物換算に変更し、以下の点を勘案した上で、製剤設計が行われている。

- ・ LVFX 水和物は苦味を呈することから苦みをマスクし、また光による分解等を抑えるため、フィルムコーティング錠とする。
 - ・ 500mg 錠については原薬量が多いため、服用性を考慮し、可能な限り添加剤の添加量を減らし小型化を図る。
 - ・ 250mg [REDACTED] 部分は 500mg [REDACTED] 部分との [REDACTED] とする。
 - ・ 含量違い製剤は、錠剤サイズとフィルムコートの色を変え、識別性を付与する。
 - ・ 疾患、症状に応じた適宜減量に対応するため、分割投与可能な割線入り錠剤とする。
- 以上を踏まえ、処方書は以下の通りとされた。

クラビット錠 250mg 及び 500mg の処方

使用目的	規格	成分	250mg 錠 1 錠中 (mg)	500mg 錠 1 錠中 (mg)
有効成分	別紙規格	レボフロキサシン水和物 (レボフロキサシン)	256.2 (250)	512.5 (500)
賦形剤	日局	結晶セルロース		
	日局	カルメロース		
	日局	ヒドロキシプロピルセルロース		
	薬添規	フマル酸ステアリルナトリウム		
■ 小計				
	日局	ヒプロメロース ■ (粘度 ■ ~ ■ mPa・s)		
	日局	酸化チタン		
	日局	タルク		
	日局	マクロゴール 6000		
	薬添規	黄色三二酸化鉄		
	薬添規	三二酸化鉄		
	日局	カルナウバロウ		
	日局	タルク		
錠剤合計			337	674

250mg 錠と 500mg 錠の生物学的同等性に関しては、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号、平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号）」に準じて生物学的同等性試験が実施され、両者は生物学的に同等であることが確認されている（「4. 臨床に関する資料（i）生物薬剤学的試験成績の概要（1）LVFX 250mg 錠と LVFX 500mg 錠の生物学的同等性」の項参照）。

2) 製造方法

製造工程は以下の通りである。

- 第 1 工程：混合・造粒・乾燥工程
- 第 2 工程：整粒工程
- 第 3 工程：混合工程
- 第 4 工程：打錠工程
- 第 5 工程：コーティング工程
- 第 6 工程：包装工程

第 ■、■ 工程を重要工程と位置付け、第 ■ 工程では ■ 第 ■ 工程では質量、■ に関して工程管理されている。

3) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー、紫外吸収スペクトル）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性、及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

4) 安定性

安定性については、下記の試験が実施された。

- ・ 長期保存試験（25℃/60%RH/PTP 包装及びプラスチックボトル包装/24 カ月）
- ・ 加速試験（40℃/75%RH/ PTP 包装及びプラスチックボトル包装/6 カ月）

- ・ 苛酷試験① (●℃/PTP 包装/● カ月)
- ・ 苛酷試験② (●℃/●%RH/シャーレ開放/● カ月)
- ・ 苛酷試験③ (D65 ランプ/シャーレ開放/120 万 lux・hr、200W・h/m² 以上)

長期保存試験及び加速試験の結果、250mg 錠、500mg 錠共に安定であった。

苛酷試験①の結果、250mg 錠、500mg 錠共に安定であった。

苛酷試験②の結果、250mg 錠では、乾燥減量の増加（試験開始時に比べ●%）及び硬度の低下（試験開始時に比べ●N の低下）が認められた。500mg 錠では、乾燥減量の増加（試験開始時に比べ●%）及び硬度の低下（試験開始時に比べ●N の低下）が認められた。

苛酷試験③の結果、250mg 錠、500mg 錠共に安定であった。

以上の結果から、「安定性データの評価に関するガイドライン（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）」に基づき、PTP 包装及びプラスチックボトル包装で室温保存するとき、有効期間は 3 年とされた。

なお、長期保存試験は、36 カ月まで継続して実施する予定とされており、2009 年 8 月終了予定である。

(3) 製剤（クラビット細粒 10%）

クラビット細粒 10%は、1g 中に LVFX 水和物を LVFX として 100mg 含有する散剤（細粒）である。

1) 製剤開発の経緯

LVFX（無水物）として 250mg 及び 500mg を含有する新たな錠剤を開発するにあたり、細粒剤についても LVFX 水和物として 10%含有する既承認のクラビット細粒から LVFX（無水物）として 10%含有する新たな細粒剤を開発することとされた。なお、既承認細粒と新細粒の相違点は、LVFX の含有量及び●であり、●及び●は既承認の細粒剤と同一である。

生物学的同等性については、新細粒と 500mg 錠を用いて、「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン（平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審第 783 号）」、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）」に従い評価され、その結果、新細粒と 500mg 錠の溶出挙動は非類似であったが、新細粒（5g）と 500mg 錠（1 錠）を用いたヒトにおける生物学的同等性試験の結果、両製剤は生物学的に同等であることが確認されている（「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学的試験成績の概要 (3) LVFX 500mg 錠と LVFX 10%細粒の生物学的同等性」の項参照）。

2) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、含量、性状（外観、味）、確認試験（紫外吸収スペクトル）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、粒度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

3) 安定性

安定性の評価は、新細粒と既承認細粒の相対比較試験により実施されている。

新細粒及び既承認細粒の相対比較試験（40℃/75%RH、3 カ月）の結果、両製剤の品質に経時的変化は認められなかった。よって、新細粒は既承認細粒と同様、分包又はプラスチックボトル包装で室温保存する時、有効期間は3年とされた。

なお、実生産スケールで製造される新細粒3ロットを用いた長期保存試験36カ月、加速試験6カ月が実施予定である。

(4) 標準品

標準品の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、におい、味）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、旋光度、純度試験（光学異性体、類縁物質）、水分及び定量法（電位差滴定法）が設定されている。

<機構における審査の概略>

(1) 規格及び試験方法について

機構は、既承認の錠剤である100mg錠で設定されている規格及び試験方法と、今回申請の250mg錠及び500mg錠の規格及び試験方法が異なっている理由について申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

含量規格に関しては第15改正日本薬局方に準じ、規格値の桁数を小数第1位まで今回新たに規定した。性状については、250mg錠及び500mg錠には割線を入れており、また含量違い製剤との識別化の為、色を変更している。確認試験に関しては、250mg錠及び500mg錠ではより特異性の高い液体クロマトグラフィーを採用した。製剤均一性（質量偏差試験）は日本薬局方の製剤試験に基づき、新たに設定し、溶出性については250mg錠及び500mg錠に適した条件を新たに設定している。定量法に関しても特異性の高い液体クロマトグラフィーを採用している。

機構は同様に、今回申請の新細粒と既承認の細粒の規格及び試験方法の設定の相違について申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

性状、溶出性（標準溶液の調製法を除く）、粒度は同じであるが、それら以外の規格設定項目の試験方法は、現在の科学水準、ガイドライン等にあわせて設定し直した。定量法については、特異性の高い配位子交換法（光学分割法）による液体クロマトグラフィーを設定した。確認試験については、特異性の高い定量法の設定に伴い、呈色反応、沈殿反応、液体クロマトグラフィーの保持時間を削除した。

機構は、以上の回答を踏まえ、提出された資料から今回申請の250mg錠、500mg錠及び細粒剤の品質管理が適切になされていることを確認した。

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要>

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験が6報、参考資料として22

報の文献が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性【参考文献 Jpn J Antibiot. 2000; 53: 387-408、Jpn J Antibiot. 2003; 56: 341-364、Jpn J Antibiot. 2005; 58: 17-44、Jpn J Antibiot. 2006; 59: 428-451】

1998 年～2004 年における国内臨床分離株に対する LVFX の抗菌活性が LVFX サーベイランスグループにより検討されており、結果は以下の通りであった。

菌種	MIC ₉₀ (μg/mL)			
	1998 年	2000 年	2002 年	2004 年
MSSA	0.25	0.25	0.5	0.25
MRSA	>8	>8	>64	>64
MSCNS	4	2	2	1
MRCNS	>8	8	8	8
<i>S. pneumoniae</i>	1	1	1	1
<i>S. pyogenes</i>	1	1	1	1
<i>E. faecalis</i>	>8	16	32	32
<i>E. faecium</i>	>8	>8	64	64
<i>H. influenzae</i>	≤0.06	≤0.06	≤0.015	≤0.01
<i>N. gonorrhoeae</i>	—	—	16	16
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	≤0.06	≤0.06	0.06	0.06
<i>E. coli</i>	0.25	0.5	4	8
<i>K. pneumoniae</i>	0.25	≤0.06	0.125	0.25
<i>Salmonella</i> spp.	≤0.06	≤0.06	≤0.06	0.125
<i>P. mirabilis</i>	1	1	2	4
インドール陽性 <i>Proteus</i> group	0.5	1	0.5	2
<i>S. marcescens</i>	1	1	2	1
<i>Citrobacter</i> spp.	1	1	2	1
<i>Enterobacter</i> spp.	0.5	0.5	0.5	0.5
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.5	0.5	0.5	1
<i>P. aeruginosa</i> UTI	>64	64	64	64
<i>P. aeruginosa</i> RTI	8	8	8	8

日本化学療法学会標準法である微量液体希釈法に基づき最小発育阻止濃度（MIC）が測定された。なお、*N. gonorrhoeae* については寒天平板希釈法により MIC が測定された。

MSSA: methicillin-susceptible *S. aureus*、MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*、

MSCNS: methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci、MRCNS: methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci

2) 殺菌作用及び耐性菌出現の検討

① *S. pneumoniae*（臨床分離株）【CTD 4.2.1.1-1】

S. pneumoniae では、LVFX の有効性のターゲット値は AUC/MIC ≥ 30 であり、耐性発現抑制のターゲット値は C_{max}/MIC ≥ 5 と報告されている（Chemotherapy. 2000; 46 suppl 1: 6-14, Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37: 253-60.）。

2002 年の LVFX サーベイランス（Jpn J Antibiot. 2005; 58: 17-44）により収集した株のうち、標的酵素のキノロン耐性決定領域（QRDR）にアミノ酸変異を有さない臨床

分離株 (*S. pneumoniae* : 6 株) を用いて、LVFX 500mg QD 又は 100mg TID 投与時の健康成人における血中濃度推移を再現したモデルにおける LVFX の殺菌効果が検討された。また、LVFX 作用 24 時間後の菌の薬剤感受性ポピュレーションと LVFX 作用前の菌のポピュレーションを比較し、LVFX 耐性化の指標とした結果、LVFX 100mg TID モデルにおいて、LVFX に対する感受性が 1/8~1/2 に低下した菌のポピュレーションが確認された。しかしながら、LVFX 500mg QD モデルでは、LVFX 感受性低下菌の出現は認められなかった。結果は以下の通りである。

菌株 (LVFX の MIC)	シミュレーションモデル	AUC/MIC	C _{max} /MIC	初期の生菌数 (Log of CFU/mL)	24時間後の生菌数 (Log of CFU/mL)
<i>S. pneumoniae</i> EG0011 (1.1 µg/mL)	100mg TID	19.5	1.41	6.91	6.37
	500mg QD	48.8	7.43	6.85	3.26
<i>S. pneumoniae</i> EG00245 (1.1 µg/mL)	100mg TID	19.5	1.41	6.97	5.20
	500mg QD	48.8	7.43	6.94	3.60
<i>S. pneumoniae</i> EG00289 (1.1 µg/mL)	100mg TID	19.5	1.41	6.74	6.62
	500mg QD	48.8	7.43	6.80	3.37
<i>S. pneumoniae</i> EG00453 (1.3 µg/mL)	100mg TID	16.5	1.19	6.43	7.83
	500mg QD	41.3	6.28	6.39	1.60
<i>S. pneumoniae</i> EG00179 (1.5 µg/mL)	100mg TID	14.3	1.03	6.67	7.37
	500mg QD	35.8	5.45	6.88	5.38
<i>S. pneumoniae</i> EG00471 (1.5 µg/mL)	100mg TID	14.3	1.03	6.32	7.64
	500mg QD	35.8	5.45	6.23	2.73

機構注 : *S. pneumoniae* では、有効性の指標は AUC/MIC ≥ 30 であり、耐性発現抑制の指標は C_{max}/MIC ≥ 5 と報告されている (Chemotherapy. 2000; 46 suppl 1: 6-14. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37: 253-60.)

② *E. coli* (臨床分離株) 【CTD 4.2.1.1-2】

2004 年の LVFX サーベイランスにより (Jpn J Antibiot. 2006; 59: 428-451) 収集した株のうち、*E. coli* (8 株) を用いて、LVFX 500mg QD、250mg QD 又は 100mg TID 投与時の健康成人における血中濃度推移を再現したモデルにおける LVFX の殺菌効果が検討された。結果は以下の通りである。

菌株 (LVFX の詳細MIC)	シミュレーションモデル	AUC/MIC	C _{max} /MIC	初期の生菌数 (Log of CFU/mL)	24時間後の生菌数 (Log of CFU/mL)
<i>E. coli</i> GK00274 (0.35 µg/mL)	100mg TID	61.4	4.6	6.36	1.78
	250mg QD	56.9	8.9	6.40	3.91
	500mg QD	148.6	17.7	6.53	1.85
<i>E. coli</i> GK00750 (0.38 µg/mL)	100mg TID	56.6	4.2	6.42	3.67
	250mg QD	52.4	8.2	6.44	4.88
	500mg QD	136.8	16.3	6.47	2.65
<i>E. coli</i> GK00107 (0.53 µg/mL)	100mg TID	40.6	3.0	6.21	8.98
	250mg QD	37.5	5.8	6.36	5.08
	500mg QD	98.1	11.7	6.23	3.37
<i>E. coli</i> GK00507 (0.72 µg/mL)	100mg TID	29.9	2.2	6.36	9.03
	250mg QD	27.6	4.3	6.29	8.92
	500mg QD	72.2	8.6	6.32	3.49
<i>E. coli</i> GK00459 (0.78 µg/mL)	100mg TID	27.6	2.1	6.37	9.15
	250mg QD	25.5	4.0	6.41	7.74
	500mg QD	66.7	7.9	6.38	3.05
<i>E. coli</i> GK00052 (0.84 µg/mL)	100mg TID	25.6	1.9	6.29	9.20
	250mg QD	23.7	3.7	6.36	9.29
	500mg QD	61.9	7.4	6.42	4.04

菌株 (LVFXの詳細MIC)	シミュレーション モデル	AUC/MIC	C _{max} /MIC	初期の生菌数 (Log of CFU/mL)	24時間後の生菌数 (Log of CFU/mL)
<i>E. coli</i> GK00496 (1.10 µg/mL)	100mg TID	19.5	1.5	6.40	8.25
	250mg QD	18.1	2.8	6.48	8.90
	500mg QD	47.3	5.6	6.41	5.71
<i>E. coli</i> GK00142 (1.52 µg/mL)	100mg TID	14.1	1.1	6.21	9.13
	250mg QD	13.1	2.0	6.25	9.25
	500mg QD	34.2	4.1	6.27	5.49

また、LVFX 作用 24 時間後のポピュレーションと LVFX 作用前の菌のポピュレーションを比較し、LVFX 耐性化の指標とした結果、100mg TID モデルにおいて LVFX に対する感受性が 1/8～1/2 に低下した菌のポピュレーションが確認された。250mg QD モデルでは、一部の菌株で 1/8～1/2 に低下した菌のポピュレーションが確認されたが、LVFX 500mg QD モデルでは、LVFX 感受性低下菌の出現は認められなかった。

3) *in vivo* 抗菌活性

① 免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルにおける治療効果と Pharmacokinetics/Pharmacodynamics パラメータの相関性【CTD 4.2.1.1-3～5】

シクロホスファミド (CPA) を投与したマウスの腓腹筋に、*S. pneumoniae* 2 株、*S. aureus* 1 株、*E. coli* 1 株、及び *P. aeruginosa* 1 株 (接種菌量：約 10⁶ CFU/muscle) が接種された。LVFX 投与 24 時間後の腓腹筋内菌数を指標とし、マウス血清中 LVFX 濃度のデータ (試験) 及び MIC から Pharmacokinetics/Pharmacodynamics (以下、PK/PD) パラメータ (AUC/MIC、C_{max}/MIC 及び Time above MIC) 及び寄与率 (R²) が算出された。

結果は以下の通りである。

菌種	菌株番号	接種菌量 (CFU/muscle)	MIC (μg/mL)	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	各菌株の寄与率 (R ²)			各菌種の寄与率 (R ²) ^{b)}		
					AUC/MIC	C _{max} /MIC	Time above MIC	AUC/MIC	C _{max} /MIC	Time above MIC
<i>S. pneumoniae</i>	ATCC49619	2.3 × 10 ⁶	1	32、64、128、256	0.5485	0.0528	0.7965	0.5739	0.2136	0.4322
	EG00695	1.2 × 10 ⁶	1	32、64、128、256	0.8024	0.4933	0.3356			
<i>S. aureus</i>	ATCC29213	3.4 × 10 ⁶	0.12	4、16、64、256	0.6851	0.3704	0.7482	—		
<i>E. coli</i>	ATCC25922	5.9 × 10 ⁶	0.03	1、4、16、64	0.7745	0.4277	0.7239			
<i>P. aeruginosa</i>	EW00510	3.0 × 10 ⁶	0.25	8、16、32、64	0.7184	0.3496	0.2170			

a) : 感染 2 時間後から所定の用量を、単回、2 分割 (12 時間間隔)、4 分割 (6 時間間隔) 及び 8 分割 (3 時間間隔) の 4 用法を用いて、皮下投与した。

b) : *S. pneumoniae* ATCC49619 及び EG00695 による腓腹筋内菌数と各 PK/PD パラメータから寄与率を算出した。

② 免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルにおける治療効果の発現に要する AUC/MIC 値【CTD 4.2.1.1-3～6】

LVFX 投与 24 時間後の腓腹筋内菌数及びマウス血清中の LVFX 濃度データ (試験) を用いて、AUC/MIC を算出し、CPA を投与したマウスの腓腹筋に、*S. pneumoniae* 4 株、*S. aureus* 2 株、*E. coli* 2 株、*P. aeruginosa* 2 株、*S. marcescens* 1 株 及び *K. pneumoniae* 1 株 (接種菌量：約 10⁶ CFU/muscle) を接種した際の腓腹筋内菌数増殖抑制が検討さ

れた。なお、static AUC/MIC¹は4パラメータロジスティックモデルから逆推定すること
とで算出された。

結果は以下の通りである。

菌種	菌株番号	接種菌量 (CFU/muscle)	MIC (μg/mL)	投与量 ^{a)} (mg/kg/日)	static AUC/MIC		
					個別値	菌種毎の 平均値	グラム陰性菌 としての 平均値
<i>S. pneumoniae</i>	ATCC49619	2.3 × 10 ⁶	1	32、64、128、256	30.99	23.90	—
	EG00695	1.2 × 10 ⁶	1	32、64、128、256	22.46		
	EG00383	3.9 × 10 ⁶	1	32、64、128、256	23.36		
	EG00176	4.4 × 10 ⁶	1	32、64、128、256	18.81		
<i>S. aureus</i>	ATCC29213	3.4 × 10 ⁶	0.12	4、16、64、256	40.44	52.86	—
	EA00088	5.1 × 10 ⁵	0.12	4、16、64、256	65.28		
<i>E. coli</i>	ATCC25922	5.9 × 10 ⁶	0.03	1、4、16、64、	15.03	29.84	43.35
	GK00274	1.2 × 10 ⁶	0.5	4、16、64、256	44.66		
<i>P. aeruginosa</i>	EW00510	3.0 × 10 ⁶	0.25	8、16、32、64	40.72	42.39	
	EW00134	1.1 × 10 ⁶	1	64、128、256、512	44.07		
<i>S. marcescens</i>	EO00096	1.9 × 10 ⁶	1	8、32、128、512	48.19	—	
<i>K. pneumoniae</i>	EJ00586	2.0 × 10 ⁶	0.06	1、4、16、64	67.45	—	

a) : 感染2時間後から所定の用量を、2分割（12時間間隔）及び4分割（6時間間隔）の2用法を用いて皮下投与した。

注 : LVFX 500mg QD の反復経口投与時の健康成人における $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ は、58.02μg・h/mL

③アカゲザル炭疽菌噴霧感染モデルにおける治療効果【参考文献 Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3535-3542】

アカゲザル（2～5歳、雌雄、10匹/群）に、LD₅₀の約49倍の *B. anthracis* (Ames strain) を噴霧感染させ作製された炭疽菌噴霧感染モデルを用いて、LVFX の治療効果が検討された。治療は噴霧約24時間後から開始し、LVFX 500mg QD 時のヒト血漿中 LVFX 濃度推移をアカゲザルの血漿中で再現した用法・用量 [LVFX BID、12時間間隔（1回目：15mg/kg、2回目：4mg/kg 投与）] の LVFX が30日間経口投与された。感染100日後までの生存匹数の推移を観察し、治療効果の指標とされた。

その結果、対照群では感染9日後までに10匹中9匹が死亡した（平均生存日数：4.2日）。LVFX 投与群では投与終了8日後に10匹中1匹が死亡し、残りの9匹は感染100日後まで生存し、対照群に比べて有意に高い効果（Fisher の片側検定; $P = 0.0005$ ）が確認された。また、LVFX 投与群の死亡個体から分離された *B. anthracis* では、LVFX に対する耐性化は確認されなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 国内及び中国臨床試験における臨床分離株に対する LVFX の抗菌活性

機構は、今回の申請に際して実施された国内及び中国臨床試験において分離された臨床分離株に対する LVFX の抗菌活性について、説明するよう求めたところ、申請者は下表を提出した。

¹ 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

国内第Ⅲ相試験 (RTI 試験及び UTI 試験)

菌種		菌株数	MIC ^{a)} (μg/mL)		菌種	菌株数	MIC ^{a)} (μg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀ ^{b)}			範囲	MIC ₉₀ ^{b)}
グラム陽性菌					グラム陰性菌			
	CNS	13	0.12～64	32	<i>M.(B.) catarrhalis</i>	8	≤0.06	－
	<i>S. aureus</i>	13	0.12～>128	>128	<i>A. calcoaceticus</i>	1	≤0.06	－
	<i>S. capitis</i>	3	0.25～4	－	<i>A. lwoffii</i>	1	16	－
	<i>S. epidermidis</i>	5	0.12～4	－	<i>Enterobacteriaceae</i>	1	0.5	－
	<i>S. saprophyticus</i>	1	0.5	－	<i>E. coli</i>	76	≤0.06～64	16
	<i>S. agalactiae</i>	12	0.5～32	32	<i>C. freundii</i>	1	≤0.06	－
	<i>S. pneumoniae</i>	20	0.5～1	1	<i>C. koseri</i>	2	≤0.06	－
	<i>S. salivarius</i>	1	1	－	<i>K. pneumoniae</i>	17	≤0.06～0.5	0.25
	<i>E. faecalis</i>	60	0.5～64	32	<i>K. oxytoca</i>	2	≤0.06	－
	<i>E. faecium</i>	3	1～32	－	<i>E. cloacae</i>	4	≤0.06～16	－
	<i>E. avium</i>	2	1	－	<i>E. aerogenes</i>	2	≤0.06	－
	<i>E. durans</i>	1	64	－	<i>S. marcescens</i>	4	0.12～64	－
	<i>E. gallinarum</i>	1	1	－	<i>P. mirabilis</i>	4	≤0.06～2	－
					<i>M. morganii</i>	6	≤0.06～32	－
					<i>P. alcalifaciens</i>	1	≤0.06	－
				<i>H. influenzae</i>	23	≤0.06	≤0.06	
				<i>P. aeruginosa</i>	9	0.5～8	－	
				<i>B. cepacia</i>	1	2	－	

a) : CLSI 法 b) : 菌株数 10 株以上の原因菌について算出した。

中国第Ⅲ相試験 (RTI 試験及び UTI 試験)

菌種		菌株数	MIC ^{a)} (μg/mL)		菌種	菌株数	MIC ^{a)} (μg/mL)	
			範囲	MIC ₉₀ ^{b)}			範囲	MIC ₉₀ ^{b)}
グラム陽性菌					グラム陰性菌			
	<i>S. aureus</i>	24	0.12～8	4	<i>M.(B.) catarrhalis</i>	7	≤0.015～0.06	－
	<i>S. epidermidis</i>	4	0.12～8	－	<i>A. baumannii</i>	15	≤0.06～8	0.25
	<i>S. haemolyticus</i>	1	4	－	<i>A. lwoffii</i>	3	≤0.06～0.5	－
	<i>S. hominis</i>	1	0.12	－	<i>A. junii</i>	2	≤0.06	－
	<i>S. saprophyticus</i>	6	0.5	－	<i>A. johnsonii</i>	1	≤0.06	－
	<i>S. agalactiae</i>	2	0.5	－	<i>E. coli</i>	104	≤0.06～>128	16
	<i>S. anginosus</i>	2	0.12,8	－	<i>C. freundii</i>	1	≤0.06	－
	<i>S. pneumoniae</i>	26	0.5～4	2	<i>K. pneumoniae</i>	75	≤0.06～128	1
	<i>S. mitis</i>	2	0.5	－	<i>K. ozaenae</i>	2	≤0.06,0.25	－
	<i>S. sanguis</i>	1	1	－	<i>K. oxytoca</i>	4	≤0.06～64	－
	β-hemolytic <i>Streptococcus</i>	6	0.25～0.5	－	<i>P. agglomerans</i>	1	≤0.06	－
	<i>E. faecalis</i>	2	1	－	<i>E. cloacae</i>	3	≤0.06	－
	<i>E. faecium</i>	2	1,16	－	<i>E. aerogenes</i>	3	≤0.06	－
	<i>Leuconostoc</i> sp.	1	0.5	－	<i>S. marcescens</i>	3	0.12	－
	<i>G. morbillorum</i>	1	0.25	－	<i>P. mirabilis</i>	19	≤0.06～32	4
					<i>P. vulgaris</i>	3	0.25～8	－

菌種	菌株数	MIC ^{a)} (μg/mL)		菌種	菌株数	MIC ^{a)} (μg/mL)	
		範囲	MIC ₉₀ ^{b)}			範囲	MIC ₉₀ ^{b)}
グラム陽性菌				グラム陰性菌			
				<i>P. rettgeri</i>	1	≤0.06	－
				<i>H. influenzae</i>	36	≤0.015～2	0.5
				<i>H. parainfluenzae</i>	77	≤0.015～16	2
				<i>P. aeruginosa</i>	14	≤0.06～32	16
				<i>S. maltophilia</i>	2	0.5,1	－

a) : CLSI 法 b) : 菌株数 10 株以上の原因菌について算出した。

機構は、上記の申請者の回答及び感受性サーベイランスの結果から、CNS、*S. aureus*、*S. agalactiae*、*E. faecalis* 及び *E. coli* など、LVFX に対する耐性化が進行している菌種も認められることから、製造販売後に、LVFX 感受性について、引き続き調査する必要があると考える。

(2) 抗菌活性及び耐性化出現抑制に対する効果について

機構は、申請された菌種 (*S. pneumoniae* 以外) に対する LVFX の有効性及び耐性抑制のターゲット値について公表文献等を示し、また、各菌種での LVFX 500mg QD と LVFX 100mg TID 及び LVFX 200mg TID のターゲット値を比較して説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

S. pneumoniae 以外の菌種に関しては、LVFX についての検討報告が少ないため、他のフルオロキノロン系薬を含めた公表文献に基づき、下表に示す。

フルオロキノロン系薬の有効性及び耐性菌出現抑制に必要とされる
AUC/MIC 及び C_{max}/MIC のターゲット値

試験系	感染症	薬剤	菌種	ターゲット値		参考文献 ^{注)}
				AUC/MIC	C _{max} /MIC	
臨床	肺炎、皮膚感染症、尿路感染症	LVFX	<i>S. pneumoniae</i> (16%)、 <i>S. aureus</i> (11%)、他菌種		≥12 有効性 除菌効果	1
	院内肺炎	LVFX	<i>S. aureus</i> 、 <i>P. aeruginosa</i> 、腸内細菌、 <i>H. influenzae</i>	≥87 有効性 除菌効果		2
臨床	下気道感染症	Ciprofloxacin	グラム陰性菌 <i>S. aureus</i>	≥125 有効性 除菌効果		3
	緑膿菌血症	Ciprofloxacin	<i>P. aeruginosa</i>		≥8 有効性 除菌効果	4
	下気道感染症	Ciprofloxacin	グラム陰性菌	≥100 耐性抑制		5

試験系	感染症	薬剤	菌種	ターゲット値		参考文献 ^{注)}
				AUC/MIC	C _{max} /MIC	
非臨床 (<i>In vitro</i> シミュレーション モデル)		Ofloxacin, Ciprofloxacin	<i>P. aeruginosa</i>	≥100 有効性		6
		Enoxacin	<i>P. aeruginosa</i> 、 <i>K. pneumoniae</i> 、 <i>E. coli</i> 、 <i>S. aureus</i>		≥8 耐性抑制	7
		Ciprofloxacin	<i>P. aeruginosa</i>		≥8 耐性抑制	8
		LVFX	<i>S. aureus</i>	≥98 耐性抑制	≥10 耐性抑制	9

注) : 1. J Am Med Assoc. 1998; 279: 125-129 2. J Infect Dis. 2004;189:1590-1597
3. Antimicrob Agents Chemother. 1993;37:1073-1081 4. J Antimicrob Chemother. 2003;52:668-674
5. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:521-527 6. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40:627-632
7. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31:1054-1060 8. J Infect Dis. 1991;164:499-506
9. J Antimicrob Chemother. 2007;60:1030-1037

また、LVFX の各用法・用量を用いた際の各菌種の AUC/MIC₉₀、C_{max}/MIC₉₀ は以下の通りであった。

LVFX 各用法・用量投与時の AUC/MIC₉₀ 及び C_{max}/MIC₉₀^{a)}

用法・用量	500mg QD		100mg TID		200mg TID	
	AUC/MIC ₉₀	C _{max} /MIC ₉₀	AUC/MIC ₉₀	C _{max} /MIC ₉₀	AUC/MIC ₉₀	C _{max} /MIC ₉₀
菌種						
MSSA	346	29	208	10	415	21
MSCNS	87	7	52	3	104	5
<i>S. pyogenes</i>	87	7	52	3	104	5
<i>E. faecalis</i>	3	0.2	2	0.1	3	0.2
<i>H. influenzae</i>	≥5769	≥475	≥3461	≥175	≥6923	≥350
<i>M. catarrhalis</i>	1442	119	865	44	1731	88
<i>E. coli</i>	11	1	6	0.3	13	1
<i>K. pneumoniae</i>	346	29	208	10	415	21
<i>Salmonella</i> spp.	721	59	433	22	865	44
<i>P. mirabilis</i>	22	2	13	1	26	1
I(+) <i>Proteus</i> group	43	4	26	1	52	3
<i>S. marcescens</i>	87	7	52	3	104	5
<i>Citrobacter</i> spp.	87	7	52	3	104	5
<i>Enterobacter</i> spp.	173	14	104	5	208	11
<i>Acinetobacter</i> spp.	87	7	52	3	104	0.01
<i>P. aeruginosa</i> UTI	1	0.1	1	0.04	2	0.1
<i>P. aeruginosa</i> RTI	11	1	6	0.3	13	0.1

a) モンテカルロシミュレーションによる LVFX 投与時の薬物動態パラメータ (AUC 及び C_{max}) の中央値 (CTD2.7.2) 及び 2004 年の本邦における疫学調査 (Jpn J Antibiotics. 2006;59:428-451) における LVFX の MIC₉₀ 値を用いて算出した。

機構は、申請用法・用量における本剤の有効性及び耐性菌出現抑制に対する効果について、提出された資料及び申請者の回答を踏まえて、以下のように考える。

①200mg TID 以外の用法・用量を用いる場合

LVFX 500mg QD では、LVFX 100mg BID、100mg TID、200mg BID の曝露量 (AUC_{0-24h} 及び C_{max}) を上回ることから、LVFX 500mg QD の有効性は LVFX 100mg TID と同程度以上であると考ええる。また、*S. pneumoniae* に対する耐性菌出現のターゲット値は C_{max}/MIC ≥ 5 との報告があること、今般提出された資料においても 100mg TID と 500mg QD との間で耐性菌選択抑制について差異が認められていることから、500mg QD の方が 100mg TID に比して耐性菌を選択し難いと考えられる。*E. coli* についても同様の傾向が認められているが、本剤の投与対象となる *E. coli* 感染症としては尿路感染症が多くを占めると考えられ、本剤の主たる排泄経路が腎臓であることを考えると、血中濃度のシミュレーションが実際の臨床使用の状況をどれほど反映

しているかについては、疑問が残る。尿中濃度については、100mg TID においても耐性菌が選択され難い濃度域まで達している可能性も否定できないと考える。よって、*S. pn eumoniae* を除く、菌種に対するターゲット値については、十分な情報が得られていないことから、*S. pn eumoniae* 以外の菌種における耐性菌抑制に対する効果は明確には判断できないと考える。

②200mg TID の用法・用量を用いる場合

200mg TID の曝露量と比較した場合、LVFX 500mg QD では、 C_{max} は上回るものの、 AUC_{0-24h} は下回る（LVFX 500mg QD の AUC_{0-24h} : 68.41 μ g・h/mL、200mg TID の AUC_{0-24h} : 82.09 μ g・h/mL（中央値））こと及び LVFX の薬効と最も相関する PK/PD パラメータは AUC/MIC であり、比較的 MIC 値の高い *S. pneumoniae* において、有効性のターゲット値とされている AUC/MIC>30 を上回っているものの、その他の菌種に対する有効性のターゲット値については得られている情報が少ないことから引き続きの検討が必要であると考え。しかしながら、500mg QD は海外で長年に亘り使用されている用法・用量であり、本邦と類似の LVFX 感受性分布を有する国々においても有効性に関する問題点は指摘されていないことから、他の菌種に対しても有効性は期待出来ると考える。

なお、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱の適応症については、『米国の同時多発テロ』を契機とする国内におけるテロ事件発生に関する対応について（平成 13 年 10 月 4 日科発第 438 号等）の通知に基づき、平成 13 年 10 月 31 日に承認申請されたものであり、提出された多くの資料が 500mg QD の成績に基づくものであったことから、500mg QD の有効性については問題ないとする（クラビット錠、同細粒の審査報告書（衛研発第 2211 号 平成 14 年 2 月 15 日））。

③100mg QID の用法・用量を用いる場合

腸チフス及びパラチフスに対する既承認の用法・用量は LVFX 100mg QID であり、LVFX 100mg QID の曝露量と比較した場合、500mg QD での曝露量（ AUC_{0-24h} 及び C_{max} ）は 100mg QID での曝露量を上回ることから、LVFX 500mg QD の有効性は LVFX 100mg QID と同程度以上であると考え。なお、チフス菌、パラチフス菌に対する耐性菌出現抑制のターゲット値については十分な情報が得られていない。

以上から、LVFX500mg QD のこれらの菌種に対する有効性は期待できると考える。また、炭疽菌、ブルセラ属、ペスト菌、野兔病菌、Q 熱リケッチアに対する耐性菌出現抑制のターゲット値に対する十分な情報は得られていない。

（効能・効果及び用法・用量の適切性については、「4. 臨床に関する資料、＜機構における審査の概略＞、（3）臨床的位置づけ及び効能・効果について、及び（4）用法・用量について」の項を参照）

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学的試験成績の概要

<提出された試験成績の概要>

今回の申請に際し、錠剤については、国内で市販予定の LVFX 250mg 錠と LVFX 500mg 錠、また LVFX 500mg 錠と中国市販製剤 500mg 錠の間で生物学的同等性が確認されている。細粒については、LVFX 500mg 錠と LVFX 10%細粒の間で生物学的同等性が確認されている。

なお、錠剤間の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号審査管理課長通知)」に準じて、また、錠剤と細粒の間の生物学的同等性は、「剤型が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン(平成 13 年 5 月 31 日付医薬審査第 783 号審査管理課長通知)」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について(平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号審査管理課長通知)」に準じて評価がなされている。

(1) LVFX 250mg 錠と LVFX 500mg 錠の生物学的同等性

1) 生物学的同等性試験【試験番号：DR3355-33、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

日本人健康成人男性 40 例(20～37 歳)を対象に、LVFX 250mg 錠 2 錠及び LVFX 500mg 錠 1 錠を、7 日以上以上の休薬期間でクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した際の薬物動態が比較検討された。結果は下表の通りである。LVFX 250mg 錠及び 500mg 錠の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-72h}) の幾何平均値の比の 90%信頼区間は、各々 0.95～1.11 及び 0.99～1.02 と、生物学的同等性の範囲内 (0.80～1.25) にあったとされている。

LVFX 250mg 錠及び LVFX 500mg 錠の単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		LVFX 250mg 錠	LVFX 500mg 錠	幾何平均値の比 ^{a)} (90%信頼区間)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	8.05	7.81	1.03
	幾何 CV (%)	25.6	24.7	(0.95～1.11)
AUC_{0-72h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	50.65	50.46	1.00
	幾何 CV (%)	12.7	12.8	(0.99～1.02)
t_{max} (h)	算術平均値	0.988	0.988	0.00 ^{b)}
	CV (%)	63.6	54.7	(-0.21～0.21)
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均値	8.368	7.825	-
	幾何 CV (%)	12.9	13.2	-

症例数：各群 40 例 CV：変動係数

a) LVFX 250mg 錠投与群 / 500mg 錠投与群

b) 平均値の差の比率 [(LVFX 250mg 錠投与群 - LVFX 500mg 錠投与群) / LVFX 500mg 錠投与群]

2) *in vitro* 溶出試験【試験番号：ZC07-H0372-R01、実施期間：20 年 月～20 年 月、 評価資料 試験番号：ZC07-H0428-R01、実施期間：20 年 月～20 年 月、 参考資料】

LVFX 250mg 錠 2 錠と LVFX 500mg 錠 1 錠の溶出挙動は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 9 年 12 月 22 日付医薬審査第 487 号審査管理課長通知、平

成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号審査管理課長通知)」及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号審査管理課長通知）」に基づく判定基準により評価されている。その結果、両製剤の溶出挙動は類似と判定された。

(2) LVFX 500mg 錠と中国市販製剤 500mg 錠の生物学的同等性【試験番号 ZC07-H0416-R01、実施期間：20 年 月～20 年 月、評価資料 試験番号：ZC07-H0431-R01、実施期間：20 年 月～20 年 月、参考資料】

LVFX 500mg 錠と中国市販製剤 500mg 錠の生物学的同等性は、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日付医薬審第 67 号審査管理課長通知、平成 13 年 5 月 31 日付医薬審発第 786 号審査管理課長通知）」及び当該ガイドラインの改正（平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号審査管理課長通知）に基づく判定基準により評価されている。その結果、両製剤の溶出挙動は同等と判定された。

(3) LVFX 500mg 錠と LVFX 10% 細粒の生物学的同等性【試験番号：DR3355-34、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

国内健康成人男性 50 例（20～31 歳）を対象に、LVFX 500mg 錠及び LVFX 10% 細粒 5g をクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した際の薬物動態が比較検討された。結果は下表の通りである。LVFX 500mg 錠及び LVFX 10% 細粒の薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC_{0-48h} ）の幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、各々 0.97～1.09 及び 1.01～1.03 と、生物学的同等性の範囲内（0.80～1.25）にあったとされている。

LVFX 500 mg 錠及び LVFX 10% 細粒の単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		LVFX 500mg 錠	LVFX 10% 細粒	幾何平均値の比 ^{a)} (90% 信頼区間)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	幾何平均値	6.86	7.04	1.03 (0.97～1.09)
	幾何 CV (%)	23.9	23.8	
AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	幾何平均値	47.71	48.61	1.02 (1.01～1.03)
	幾何 CV (%)	15.0	15.6	
t_{max} (h)	算術平均値	1.450	0.970	-0.33 ^{b)} (-0.48～-0.18)
	CV (%)	55.1	50.9	
$t_{1/2}$ (h)	幾何平均値	6.81	6.85	-
	幾何 CV (%)	8.8	8.7	

症例数：各群 50 例 CV：変動係数

a) LVFX 10% 細粒投与群 / LVFX 500mg 錠投与群

b) 平均値の差の比率 [(LVFX 10% 細粒投与群 - LVFX 500mg 錠投与群) / LVFX 500mg 錠投与群]

<機構における審査の概略>

(1) 生物学的同等性について

機構は、開発段階の試験製剤（第 I 相試験製剤 250mg 錠、第 I 相試験製剤 500mg 錠、中国市販製剤 100mg 錠など）の製剤間の生物学的同等性を、今回の申請に際して検討していない理由を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。

第 I 相試験製剤間（250mg 錠と 500mg 錠）及び中国市販製剤間（100mg 錠と 500mg 錠）については、LVFX 未変化体の尿中への累積排泄率が約 80% と高く、絶対バイオアベイラビリティが 99% 以上との報告（Antimicrob Agents Chemother.1997;41:2256-60）がある。各

製剤のバイオアベイラビリティは十分に高いと考えられること、各製剤が *in vitro* 溶出試験において速やかな溶出挙動を示したことを考慮すると、生物学的同等性試験ガイドラインに基づいた生物学的同等性の検討を実施せずとも、製剤間に問題となるようなバイオアベイラビリティの差はないと考えられた。また、第Ⅰ相試験製剤 500mg 錠と LVFX 500mg 錠については、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 4 日付医薬審第 67 号審査管理課長通知、平成 18 年 11 月 24 日付薬食審査発第 1124004 号審査管理課長通知）」を参考として溶出試験を実施し、同様の溶出挙動を示すことが確認され、両製剤間に問題となるようなバイオアベイラビリティの差はないと考えた。

機構は、以下のように考える。今回の申請に際して、含量の異なる第Ⅰ相試験製剤間（250mg 錠と 500mg 錠）及び中国市販製剤間（100mg 錠と 500mg 錠）の生物学的同等性は確認されていないが、製剤間で LVFX のバイオアベイラビリティが大きく異なる可能性は低いと考えられることから、薬物動態に関する情報提供として、これらの製剤での試験成績を利用することは可能と考える。また、①申請製剤のうち LVFX 250mg 錠と LVFX 500mg 錠は製剤間の生物学的同等性が確認されており、国内第Ⅲ相試験で使用された製剤と同一処方・同一製法であること、②LVFX 500mg 錠と LVFX 10%細粒の間の生物学的同等性も現行のガイドラインに基づき確認されていることから、申請製剤においても、国内第Ⅲ相試験で確認された有効性及び安全性が期待できると考える。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、LVFX の薬物動態を評価した臨床薬理試験として、日本人健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験 1 試験、中国人健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験 1 試験、日本人腎機能低下者を対象とした薬物動態試験 1 試験、及び LVFX と他剤の薬物相互作用の検討試験 6 試験の成績が提出された。

(1) 国内試験

1) 健康成人男性の薬物動態試験【試験番号：DR3355-29、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

①単回投与時の薬物動態

日本人健康成人男性 36 例（20～37 歳）を対象に、LVFX 250、500、750 及び 1000mg を錠剤として空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は下表の通りである。LVFX の C_{max} は用量増加に比例して上昇したのに対し、 AUC_{0-72h} は用量比例性から予測されるよりも高値を示すことが確認された。LVFX 500mg 単回経口投与 0～24 時間後の尿中 LVFX 濃度は 138.8～877.7 μ g/mL（平均値）、また、投与 1～24 時間後の唾液中 LVFX 濃度は 0.37～5.26 μ g/mL（平均値）、唾液中濃度／血漿中濃度の比は 0.59～0.97 であったとされている。

日本人健康成人男性における LVFX 250～1000mg 空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-72h} (μg·h/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	Vd _z /F (L)	CL _r /F (L/h)	累積尿中 排泄率 ^{b)} (%)
250	3.72±0.93	21.77±2.91	21.85±2.94	7.4±1.7	120.7±16.6	11.64±1.64	77.49±6.65
500	7.35±2.21	57.86±9.70	58.02±9.68	9.6±2.1	123.6±36.0	8.81±1.30	83.76±3.44
750	10.53±3.32	83.15±9.25	83.34±9.26	8.8±1.5	116.0±26.2	9.09±0.97	78.90±2.58
1000	15.37±2.63	111.61±14.18	111.83±14.16	7.5±0.4	98.4±14.5	9.07±1.13	77.88±4.41

平均値±標準偏差 症例数：各群 9 例

a) 終末相の消失半減期 b) 0～72 時間の累積尿中排泄率

また、本試験では、LVFX の薬物動態の人種差を検討する目的で、白人健康成人男性 9 例（24～39 歳）を対象に、LVFX 500mg を錠剤として空腹時に単回経口投与した際の薬物動態も検討されており、結果は下表の通りであった。白人健康成人男性と比較し、日本人健康成人男性における C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、各々 1.59 倍及び 1.23 倍高値を示したが、体重補正後の比率は、各々 1.23 倍及び 0.97 倍であったとされている。

白人及び日本人の健康成人男性における LVFX 500mg 空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ

	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-72h} (μg·h/mL)	AUC _{0-inf} (μg·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	Vd _z /F (L)	CL _r /F (L/h)	累積尿中 排泄率 ^{b)} (%)
白人	4.61±1.10	47.03±4.30	47.21±4.38	8.4±0.6	129.2±6.9	10.67±1.01	78.98±6.81
日本人	7.35±2.21	57.86±9.70	58.02±9.68	9.6±2.1	123.6±36.0	8.81±1.30	83.76±3.44

平均値±標準偏差 症例数：各群 9 例

a) 終末相の消失半減期 b) 0～72 時間の累積尿中排泄率

②反復投与時の薬物動態

日本人健康成人男性 9 例（20～27 歳）を対象に、LVFX 500mg を錠剤として QD 7 日間食後反復投与した際の薬物動態が検討された。下表の通り、投与 1 日目と投与 7 日目の薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{24h}、AUC_{0-24h}、t_{max}）に大きな違いは認められず、また、最終投与後の t_{1/2} は LVFX 500mg 空腹時単回投与時の値（9.6±2.1h、平均値±標準偏差）と大きく異ならなかったとされている。また、LVFX 500mg 食後反復投与時の薬物動態パラメータを空腹時単回経口投与時と比較した結果、C_{max} は空腹時及び食後 30 分で各々 7.35μg/mL 及び 6.02μg/mL（平均値）、AUC_{0-24h} は各々 52.03μg·h/mL 及び 43.36μg/mL（平均値）と、LVFX の薬物動態に食事による大きな影響はなかったとされている。

日本人健康成人男性における LVFX 500mg 食後反復投与時の薬物動態パラメータ

Day	C _{max} (μg/mL)	C _{24h} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	Vd _z /F (L)	CL _{ss} /F (L/h)	累積尿中 排泄率 ^{b)} (%)
1	6.02±1.04	0.37±0.08	43.36±3.76	1.7±0.8	—	—	—	69.62±5.95
7	6.32±1.15	0.47±0.15	49.67±6.68	1.9±0.9	9.4±2.9	136.6±36.4	10.24±1.51	76.73±7.66

平均値±標準偏差 症例数：各群 9 例

a) 終末相の消失半減期 b) 0～24 時間の累積尿中排泄率

また、日本人健康高齢男性 9 例（67～73 歳）を対象に、LVFX 500mg を錠剤として QD 7 日間食後反復投与した際の LVFX の薬物動態は下表に示す通りであり、日本人健康成人男性（20～27 歳）の薬物動態パラメータと比較した結果、日本人健康高齢男性は、CL_{ss}/F の低下及び AUC_{0-24h} の上昇が認められたが、C_{max} においては大きな差異は

認められなかったとされている。

日本人健康高齢男性における LVFX 500mg 食後反復投与時の薬物動態パラメータ

Day	C _{max} (μg/mL)	C _{24h} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	V _d /F (L)	CL _{ss} /F (L/h)	累積尿中 排泄率 ^{b)} (%)
1	6.49±0.90	0.71±0.20	58.75±8.91	3.3±0.7	—	—	—	62.30±10.58
7	7.14±2.09	0.91±0.30	67.49±10.70	4.1±2.5	9.5±1.8	103.98±28.55	7.56±1.13	72.37±10.34

平均値±標準偏差 症例数：各群 9 例

a) 終末相の消失半減期 b) 0～24 時間の累積尿中排泄率

2) 腎機能低下者の薬物動態試験【試験番号：DR3355-32、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

腎機能の異なる被験者（Ⅰ群：Cockcroft 法による CL_{cr} 50mL/min 以上、Ⅱ群：Cockcroft 法による CL_{cr} 50mL/min 未満）22 例（各群 11 例、49～87 歳）を対象に、LVFX 500mg を錠剤として空腹時単回投与した際の薬物動態が検討された。結果は、下表の通りである。

腎機能の異なる被験者における LVFX 500mg 空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ

群	CL _{cr} (mL/min)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	AUC _{0-72h} (μg・h/mL)	AUC _{0-inf} (μg・h/mL)	V _d /F (L)	CL _r /F (L/h)	CL _r (L/h)	累積尿 中排泄 率 ^{b)} (%)
Ⅰ	80 以上	5	6.47±1.02	1.6±0.9	8.3±0.5	62.90 ±13.78	63.10 ±13.85	98.40 ±19.99	8.24 ±1.80	6.49 ±1.82	76.96 ±8.25
	50 以上 80 未満	6	7.65±1.44	1.2±0.4	9.9±1.3	97.44 ±7.80	98.18 ±8.14	72.60 ±8.44	5.12 ±0.40	4.40 ±0.31	82.57 ±1.51
	計	11	7.12±1.35	1.4±0.7	9.2±1.3	81.74 ±20.78	82.24 ±21.11	84.33 ±19.42	6.54 ±2.01	5.35 ±1.60	80.02 ±6.08
Ⅱ	20 以上 50 未満	7	9.17±1.68	1.3±0.5	15.9±3.8	150.96 ±18.03	158.37 ±20.26	72.30 ±14.52	3.20 ±0.45	2.09 ±0.63	56.39 ±13.51
	20 未満	4	8.03±0.59	1.8±1.0	33.7±14.6	250.66 ±58.30	333.77 ±119.16	72.35 ±11.79	1.67 ±0.64	0.70 ±0.32	28.28 ±11.83
	計	11	8.76±1.46	1.5±0.7	22.4±12.4	187.22 ±61.19	222.15 ±111.07	72.32 ±12.97	2.65 ±0.92	1.59 ±0.87	46.16 ±18.78

平均値±標準偏差

a) 終末相の消失半減期 b) 0～48 時間の累積尿中排泄率

また、腎機能低下者における LVFX の適切な用法・用量の調節について検討することを目的として、血漿中 LVFX 濃度のシミュレーションが行われた。その結果、LVFX 500mg 7 日間反復投与後の血漿中 LVFX 濃度は、Ⅱ群では投与開始日以降、投与 7 日目まで上昇し、投与 7 日目における薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{min} 及び AUC_{0-24h}）は下表の通り、いずれもⅠ群に比べて高値を示す結果であった。

LVFX 500mg QD 7 日間反復投与シミュレーション時の薬物動態パラメータ（投与 7 日目）

用法・用量	群	CL _{cr} (mL/min)	例数	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL)
500mg QD 7 日間投与	Ⅰ	80 以上	5	7.14±0.95	0.72±0.33	63.11±13.84
		50 以上 80 未満	6	9.09±1.14	1.50±0.43	98.18±8.15
		計	11	8.20±1.43	1.14±0.55	82.24±21.10
	Ⅱ	20 以上 50 未満	7	12.65±1.32	3.61±0.91	158.47±20.27
		20 未満	4	17.52±3.20	9.80±3.85	333.93±119.44
		計	11	14.42±3.19	5.86±3.83	222.27±111.19

平均値±標準偏差

CLcr による部分集団のうち、CLcr 50mL/min 以上の集団に比べて投与 7 日目における薬物動態パラメータが高値を示した II 群における用法・用量調節に関する検討の結果は下表の通りである。

各種用法・用量によるシミュレーション時の薬物動態パラメータ

用法・用量	CLcr (mL/min)	例数	C _{max} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	AUC _{0-24h} ^{a)} (µg·h/mL)
初回 500 mg 投与後 250mg QD 6 日間投与	20 以上 50 未満	7	6.33±0.66	1.81±0.46	79.24±10.14
	20 未満	4	8.95±1.76	5.10±2.10	166.96±59.72
	計	11	7.28±1.71	3.01±2.05	111.14±55.59
初回 500 mg 投与後 250mg 隔日 3 回投与	20 以上 50 未満	7	5.05±0.72	0.48±0.21	39.62±5.07
	20 未満	4	5.98±0.81	2.03±1.11	83.48±29.86
	計	11	5.39±0.85	1.04±1.01	55.57±27.80
初回 500 mg 投与後 125mg QD 6 日間投与	20 以上 50 未満	7	3.17±0.33	0.91±0.23	39.62±5.07
	20 未満	4	4.66±1.04	2.71±1.22	83.48±29.86
	計	11	3.72±0.98	1.57±1.14	55.57±27.80

平均値±標準偏差 a) 隔日投与では AUC_{0-48h}×1/2

上記のシミュレーション結果から、CLcr 20 以上 50mL/min 未満の集団においては、初回 500mg 投与後 250mg QD 6 日間投与、一方、CLcr 20mL/min 未満の集団においては、初回 500mg 投与後 250mg の隔日 3 回投与または初回 500mg 投与後 125mg QD 6 日間投与によって、血漿中 LVFX 濃度は投与 1 日目と投与 7 日目ではほぼ同程度となることが推測されている。

(2) 海外試験

1) 中国人健康成人男性の薬物動態試験【試験番号：DR3355-C01、実施期間：20 年 月～20 年 月 評価資料】

①単回投与時の薬物動態

中国人健康成人男性 27 例（20～29 歳）を対象に、LVFX 200、500 及び 700mg を錠剤として空腹時単回投与した際の薬物動態が検討された。結果は下表の通りである。C_{max} は用量増加に比例して上昇したのに対し、AUC_{0-72h} は用量比例性から予測されるよりも高値を示すことが確認された。

中国人健康成人男性における LVFX 200～700mg 空腹時単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-72h} (µg·h/mL)	AUC _{0-inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	Vd _z /F (L)	CL _r /F (L/h)	累積尿中 排泄率 ^{b)} (%)
200	2.43±0.63	17.00±1.51	17.07±1.52	7.5±1.7	126.9±21.1	11.80±1.07	87.38±3.09
500	7.02±2.47	54.52±8.66	54.76±8.74	9.4±2.0	124.3±25.6	9.38±1.76	83.04±5.01
700	8.96±1.95	85.32±9.09	85.54±9.12	8.4±1.9	100.2±26.0	8.27±0.86	85.58±2.30

平均値±標準偏差 症例数：各群 9 例

a) 終末相の消失半減期 b) 0～72 時間の累積尿中排泄率

②反復投与時の薬物動態

中国人健康成人男性 8 例（24～31 歳）を対象に、LVFX 500mg を錠剤として QD 7 日間食後反復投与時の薬物動態が検討された。結果は下表の通りである。投与 1 日目と投与 7 日目の薬物動態パラメータ（C_{max}、C_{24h}、AUC_{0-24h}、t_{max}）に大きな違いは認められなかったとされている。

中国人健康成人男性における LVFX 500mg 食後反復投与時の薬物動態パラメータ

Day	C _{max} (μg/mL)	C _{24h} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} ^{a)} (h)	V _d /F (L)	CL _{ss} /F (L/h)	累積尿中 排泄率 ^{b)} (%)
1	5.41±1.06	0.46±0.14	43.88±4.52	1.6±0.8	—	—	—	76.03±4.72
7	5.50±1.03	0.47±0.14	49.34±5.85	1.4±0.5	7.3±0.8	107.90±11.07	10.26±1.21	86.56±3.88

平均値±標準偏差 症例数：各群 8 例

a) 終末相の消失半減期 b) 0～24 時間の累積尿中排泄率

2) シメチジン及びプロベネシドとの薬物相互作用試験【試験番号：HR335/1/GB/101/-、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月 参考資料】

白人健康成人男性 12 例（24～53 歳）を対象に、シメチジン 400mg 1 日 2 回（BID）を 7 日間反復経口投与又はプロベネシド 500mg QID 7 日間反復経口投与し、シメチジン又はプロベネシド投与 4 日目に LVFX 500mg を錠剤として空腹時単回投与した際の薬物動態が検討された。シメチジン及びプロベネシドとの併用において、LVFX の C_{max} には影響は認められなかったが、AUC_{0-72h} は各々 66.98±7.55μg·h/mL 及び 72.64±6.97μg·h/mL（平均値±標準偏差）と、LVFX 単独投与時（52.79±6.05μg·h/mL）に比べて上昇した。また、シメチジン及びプロベネシドとの併用投与時の LVFX の CL_r は各々 90.6±17.8mL/min 及び 76.8±12.8mL/min であり、LVFX 単独投与時（119.2±21.4mL/min）と比較し、各々 76.0%及び 64.4%に低下した。t_{1/2} は単独投与時の 8.32 時間からシメチジンとの併用により 10.85 時間に延長し、またプロベネシドとの併用により 10.96 時間に延長した。一方、LVFX 累積尿中排泄率（投与後 0～72 時間）は、LVFX 単独投与で 74.40%、シメチジンとの併用投与で 71.70%、プロベネシドとの併用投与で 66.04%と、大きな差異は認められなかったとされている。

3) フェンブフェンとの薬物相互作用試験【試験番号：HR355/1010、実施期間：19■■年■■月～19■■年■■月 参考資料】

白人健康成人男性 24 例（29～49 歳）を対象に、フェンブフェン 600mg と LVFX 125mg 又は 500mg を錠剤として単回経口併用投与した際の薬物動態が検討された。結果は下表の通りである。フェンブフェンとの併用により、LVFX のいずれの用量においても投与 4.5 時間及び 6.5 時間の血清中 LVFX 濃度は上昇した。また、AUC_{0-6.5h} は統計学的に有意に増加した [Student t 検定、p<0.03（LVFX 125mg）、p<0.001（LVFX 500mg）]。なお、薬力学的効果について、安静覚醒閉眼時脳波（α 波）、行動測定（視覚情報-選択反応の測定）、主観的感情（Basle well-being scale）、血圧及び心拍数への影響は認められなかったとされている。

フェンブフェン併用時の血清中 LVFX 濃度及び薬物動態パラメータ（AUC_{0-24h}）

投与量 (mg)		血清中 LVFX 濃度 (μg/mL)				AUC _{0-6.5h} (μg·h/mL)
LVFX	フェンブフェン	1.5 時間	3 時間	4.5 時間	6.5 時間	
125	600	0.94±0.18	0.65±0.08	0.51±0.07	0.40±0.06	3.68±0.50
	プラセボ	0.88±0.12	0.60±0.07	0.46±0.07	0.35±0.06	3.39±0.39
500	600	4.34±0.87	3.13±0.33	2.55±0.30	2.06±0.30	17.54±2.30
	プラセボ	4.18±0.45	2.98±0.34	2.36±0.31	1.83±0.25	16.70±1.81

平均値±標準偏差 症例数：各群 24 例

4) その他の薬物相互作用試験

その他の薬物相互作用試験として、スクラルファート (HR 355/1/USA/105/-)、ワルファリン (LOFBO-PHI0-098) 及びグリベンクラミド (HR355/1/GB/102/-) との薬物相互作用試験が実施されている。いずれの試験においても、薬物動態又は薬力学の評価項目として挙げられていた血漿中 LVFX 濃度、血漿中ワルファリン濃度、プロトロンビン時間 (PT)、血清中グリベンクラミド濃度、血漿中グルコース濃度及び血清中インスリン濃度等に併用投与による影響は認められなかったとされている。

なお、スクラルファートとの薬物相互作用試験 (HR 355/1/USA/105/-) においては、LVFX の薬物動態に対する食事の影響の検討も行われているが、空腹時投与と比較し食後投与で LVFX の薬物動態が大きく変動する傾向は認められなかったとされている。

(3) その他

1) 日本人における母集団薬物動態 (PPK) 解析

国内第 I 相試験 (DR3355-29 試験)、国内呼吸器感染症 (Respiratory Tract Infection、以下、RTI) 第Ⅲ相試験 (DR3355-30 試験) 及び国内腎機能低下者を対象とした薬物動態試験 (DR3355-32 試験) における血漿中濃度データを用いて、1 次吸収 (ラグタイム有り) を伴う 2-コンパートメントモデルによる PPK 解析が実施された。PPK 解析には、国内 RTI 第Ⅲ相試験 (DR3355-30 試験) から 401 点 (151 例)、国内第 I 相試験 (DR3355-29 試験) から 720 点 (27 例) 及び国内腎機能低下者を対象とした薬物動態試験 (DR3355-32 試験) から 241 点 (22 例) の血漿中濃度データが用いられた。最終モデルには、 CL_r/F に影響を及ぼす因子として CL_{cr} 、 V_d/F に影響を及ぼす因子として体重及び年齢、 k_a に影響を及ぼす因子として食事の有無が組み入れられた。最終モデルを用いて、これらの共変量が増加した場合の LVFX 500mg QD 反復経口投与時の血漿中 LVFX 濃度を推定した結果、血漿中 LVFX 濃度は CL_{cr} の低下により上昇し、体重の低下により C_{max} 付近の血漿中濃度が軽微ではあるものの上昇することが明らかとなった。年齢及び食事の影響は小さかった。

また、国内 RTI 第Ⅲ相試験 (DR3355-30 試験) における呼吸器感染症患者 151 例を対象に、LVFX 500mg QD 反復投与した際の定常状態における薬物動態パラメータがベイズ推定により算出された。結果は下表の通りである。

LVFX 500mg QD 反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータ

疾患	被験者	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{24h} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
全体	151	6.35 ± 2.04	1.05 ± 0.95	75.85 ± 33.56
市中肺炎	106	6.35 ± 1.93	0.95 ± 0.79	73.51 ± 30.34
慢性呼吸器病変の二次感染	31	6.66 ± 2.15	1.22 ± 1.01	82.56 ± 34.86
急性気管支炎	14	5.60 ± 2.53	1.44 ± 1.66	78.66 ± 50.94

平均値±標準偏差

さらに、国内 RTI 第Ⅲ相試験 (DR3355-30 試験) における呼吸器感染症患者 151 例のうち微生物学的効果判定が可能であった 45 例について、PK/PD パラメータが算出された。呼吸器感染症全体の C_{max}/MIC 及び AUC_{0-24h}/MIC は、各々 56.24 及び 660.59 であり、*S. pneumoniae* が原因菌とされた患者 19 例のうち、ターゲット値である C_{max}/MIC が 5 以上、 AUC_{0-24h}/MIC が 30 以上を満たす割合は各々 78.9%、100.0%であった。

2) 中国人における PPK 解析

中国第Ⅰ相試験（DR3355-C01 試験）及び呼吸器感染症（下気道感染症）患者を対象とした中国第Ⅲ相試験（DR3355-C02 試験）における血漿中濃度データを用いて、1 次吸収（ラグタイム無し）を伴う 2-コンパートメントモデルによる PPK 解析が実施された。PPK 解析には、中国第Ⅲ相試験（DR3355-C02 試験）から 630 点（164 例）、中国第Ⅰ相試験（DR3355-C01 試験）から 422 点（18 例）の血漿中濃度データが用いられた。最終モデルには、CL_L/F に影響を及ぼす因子として CL_{Cr}、また Vd/F に影響を及ぼす因子として体重が組み入れられた。

また、中国第Ⅲ相試験（DR3355-C02 試験）における呼吸器感染症患者 164 例を対象に、LVFX 500mg QD 反復投与した際の薬物動態パラメータがベイズ推定により算出された。結果は下表の通りである。

LVFX 500mg QD 反復投与時の薬物動態パラメータ

疾患	被験者	C _{max} (μg/mL)	C _{24h} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
全体	164	5.13±1.03	0.75±0.59	58.98±16.35
市中肺炎	99	5.10±1.09	0.64±0.44	56.33±15.67
慢性気管支炎の急性増悪	65	5.18±0.92	0.92±0.74	63.02±16.66

平均値±標準偏差

3) モンテカルロシミュレーションによる用法・用量別の PK/PD パラメータ予測

①開発開始時におけるシミュレーション

申請者が呼吸器感染症患者を対象に実施したシタフロキサシン第Ⅲ相比較試験²の被験者背景情報を用いて発生させた呼吸器感染症患者 10,000 例の仮想集団に対し、LVFX の PPK パラメータを用いて LVFX を反復経口投与（100mg TID、200mg TID、200mg BID 又は 500mg QD）した際の定常状態における各被験者の薬物動態パラメータ（C_{max} 及び AUC_{0-24h}）が算出された。また、C_{max} 及び AUC_{0-24h} の推定値と、*S. pneumoniae* の MIC 分布データに基づく各被験者の MIC 値を用いて、各患者の C_{max}/MIC 及び AUC_{0-24h}/MIC が算出された。結果は下表の通りである。

モンテカルロシミュレーションによる用法・用量別の PK/PD パラメータの推定値

用法・用量	C _{max} (μg/mL) 中央値 (5%~95%)	C _{max} / MIC 中央値 (5%~95%)	C _{max} / MIC ≥ 5 の割合(%)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL) 中央値 (5%~95%)	AUC _{0-24h} / MIC 中央値 (5%~95%)	AUC _{0-24h} / MIC ≥ 30 の割合 (%)
100mg TID	2.62 (1.22~9.00)	5.07 (1.67~23.05)	50.9	51.92 (20.21~204.73)	100.17 (29.22~494.07)	94.6
200mg TID	5.25 (2.44~18.00)	10.15 (3.33~46.10)	86.8	103.84 (40.41~409.46)	200.33 (58.44~988.14)	99.0
200mg BID	3.98 (1.97~12.51)	7.69 (2.61~32.87)	77.0	69.22 (26.94~272.97)	133.55 (38.96~658.76)	97.3
500mg QD	7.13 (3.85~17.66)	13.69 (5.00~48.26)	95.0	86.53 (33.68~341.22)	166.94 (48.70~823.45)	98.5

² グレースピット錠 50mg 及び細粒 10% 申請資料：DU-6859a 第Ⅲ相臨床試験 肺炎・慢性肺疾患の感染症増悪（慢性気道感染症の感染性増悪、慢性呼吸器疾患の二次感染）を対象とした二重盲検比較試験（治験計画番号 DU6859a-30）＜添付資料番号 5.3.5.1（5 群）-1＞

②国内 RTI 第Ⅲ相試験（DR3355-30 試験）終了後におけるシミュレーション

国内 RTI 第Ⅲ相試験（DR3355-30 試験）における被験者 151 例の被験者背景情報を用いて発生させた呼吸器感染症患者 10,000 例の仮想集団に対し、PPK パラメータ [1] 日本人における母集団薬物動態（PPK）解析の項、参照] を用いて各被験者の LVFX を反復経口投与（100mg TID、200mg TID、200mg BID 又は 500mg QD）した際の定常状態における薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC_{0-24h} ）が算出された。また、得られた C_{max} 及び AUC_{0-24h} と、*S. pneumoniae* の MIC 分布データに基づく各被験者の MIC 値を用いて、各患者の C_{max}/MIC 及び AUC_{0-24h}/MIC が算出された。結果は、下表の通りである。

モンテカルロシミュレーションによる LVFX の用法・用量別の PK/PD パラメータの推定値

用法・用量	C_{max} (µg/mL) 中央値 (5%~95%)	C_{max}/MIC 中央値 (5%~95%)	$C_{max}/MIC \geq 5$ の割合(%)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL) 中央値 (5%~95%)	AUC_{0-24h}/MIC 中央値 (5%~95%)	$AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$ の割合 (%)
100mg TID	2.11 (1.23~3.89)	3.93 (1.60~10.94)	31.4	41.04 (23.17~79.40)	76.23 (30.10~222.43)	95.1
200mg TID	4.22 (2.46~7.77)	7.86 (3.19~21.87)	82.9	82.09 (46.34~158.80)	152.46 (60.20~444.86)	98.9
200mg BID	3.25 (1.89~5.79)	6.05 (2.48~16.52)	65.8	54.73 (30.90~105.87)	101.64 (40.14~296.57)	97.7
500mg QD	6.09 (3.34~10.15)	11.31 (4.58~29.43)	93.5	68.41 (38.62~132.34)	127.05 (50.17~370.72)	98.5

<機構における審査の概略>

(1) LVFX の曝露量について

機構は、モンテカルロシミュレーションによる用法・用量別の薬物動態パラメータ（ C_{max} 及び AUC_{0-24h} ）及び PK/PD パラメータ（ C_{max}/MIC 及び AUC_{0-24h}/MIC ）の予測において、既承認の用法・用量で投与した場合の推定値についても算出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。

LVFX 100mg BID 及び LVFX 100mg QID の用法・用量で投与した場合の薬物動態パラメータ及び PK/PD パラメータを、既提出の 100mg TID、200mg BID、200mg TID 及び 500mg QD のデータと共に示した結果は下表の通りである。

モンテカルロシミュレーションによる LVFX の用法・用量別の PK/PD パラメータの推定値

用法・用量	C_{max} (µg/mL) 中央値 (5%~95%)	C_{max}/MIC 中央値 (5%~95%)	$C_{max}/MIC \geq 5$ の割合 (%)	AUC_{0-24h} (µg·h/mL) 中央値 (5%~95%)	AUC_{0-24h}/MIC 中央値 (5%~95%)	$AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$ の割合 (%)
100mg BID	1.62 (0.95~2.89)	3.03 (1.24~8.26)	15.8	27.36 (15.45~52.93)	50.82 (20.07~148.29)	85.5
100mg TID	2.11 (1.23~3.89)	3.93 (1.60~10.94)	31.4	41.04 (23.17~79.40)	76.23 (30.10~222.43)	95.1
100mg QID	2.63 (1.53~4.92)	4.89 (1.97~13.84)	48.0	54.73 (30.90~105.87)	101.64 (40.14~296.57)	97.7
200mg TID	4.22 (2.46~7.77)	7.86 (3.19~21.87)	82.9	82.09 (46.34~158.80)	152.46 (60.20~444.86)	98.9
200mg BID	3.25 (1.89~5.79)	6.05 (2.48~16.52)	65.8	54.73 (30.90~105.87)	101.64 (40.14~296.57)	97.7
500mg QD	6.09 (3.34~10.15)	11.31 (4.58~29.43)	93.5	68.41 (38.62~132.34)	127.05 (50.17~370.72)	98.5

S. pneumoniae の MIC には「第一製薬株式会社 第 7 回抗菌剤感受性年次推移の検討 2005 年 11 月 19 日」が用いられた。

C_{max}/MIC が 5 以上を満たす割合は、LVFX 100mg BID では 15.8%、LVFX 100mg QID では 48.0%であったのに対し、LVFX 500mg QD では 93.5%であった。 AUC_{0-24h}/MIC が 30 以上を満たす割合は、LVFX 100mg BID では 85.5%、LVFX 100mg QID では 97.7%、LVFX 500mg QD では 98.5%であった。

機構は、以下のように考える。今般の申請用法・用量である LVFX 500mg QD 投与における LVFX の曝露量 (AUC_{0-24h}) は、LVFX の既承認の全ての適応症に対する用法・用量のうち LVFX 200mg TID 投与に比べて下回ることから、LVFX の薬効と相関するとされている AUC_{0-24h}/MIC が LVFX 200mg TID 投与と比較して低値を示すことが懸念される。LVFX 200mg TID 投与が必要とされる疾患のうち、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病及び Q 熱に対する申請用法・用量の有効性については、平成 13 年 10 月 31 日の承認申請時に提出された多くの資料が 500mg QD の成績に基づくものであり、期待できると考えられるものの(クラビット錠、同細粒の審査報告書(衛研発第 2211 号 平成 14 年 2 月 15 日))、これら 200mg TID が必要とされる疾患に対する申請用法・用量の適切性については、臨床の項における審査を踏まえて、最終的に判断する必要があると考える(詳細は、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜機構における審査の概略＞、(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果について」の項、参照)。

(2) 腎機能低下者における LVFX の用法・用量調節について

機構は、腎機能低下者における反復投与時の血漿中 LVFX 濃度のシミュレーションにて検討された用法・用量の設定根拠について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎機能低下者を対象とした薬物動態試験 (DR3355-32) での結果を踏まえて、申請用法・用量の LVFX 500mg QD に、その半量の LVFX 250mg QD 7 日間投与と、LVFX 250mg の隔日 4 日投与を加え、さらに、米国及び英国において推奨されている下記の用量調節法に従い、初回 500mg 投与後 250mg QD 6 日間投与、初回 500mg 投与後 250mg の隔日 3 回投与及び初回 500mg 投与後 125mg QD 6 日間投与について、血漿中 LVFX 濃度のシミュレーションを行った。

米国における用量調節法 ($CL_{cr} < 50 \text{ mL/min}$)

CL_{cr}	初回投与量	2 回日以降
20~49mL/min	500mg	2 回日以降：24 時間毎 250mg
10~19mL/min	500mg	2 回日以降：48 時間毎 250mg
血液透析又は持続的携帯式腹膜透析 (CAPD)	500mg	2 回日以降：48 時間毎 250mg

英国における用量調節法 ($CL_{cr} \leq 50 \text{ mL/min}$)

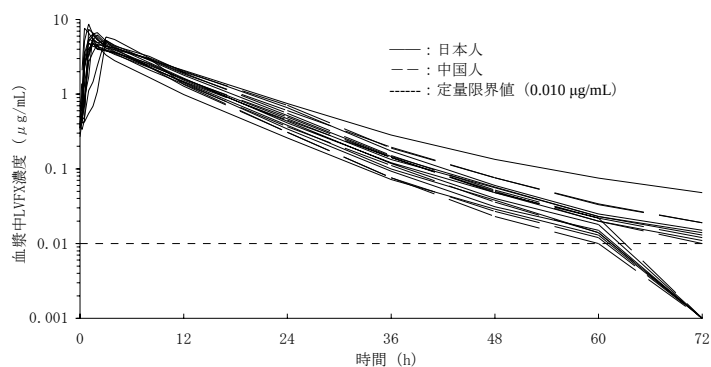
CL_{cr}	初回投与量	2 回日以降
20~50 mL/min	500mg	2 回日以降：24 時間毎 250 mg
10~19 mL/min	500mg	2 回日以降：24 時間毎 125mg
< 10 mL/min (血液透析又は CAPD を含む)	500mg	2 回日以降：24 時間毎 125mg

機構は、腎機能低下者において検討された用法・用量の設定根拠を確認するとともに、提出された資料におけるシミュレーション結果から、CLcr 20 以上 50mL/min 未満及び CLcr 20mL/min 未満の患者においては、反復投与により血漿中 LVFX 濃度が上昇することのないよう用法・用量の調節が必要であることを確認した（用法・用量調節の適切性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜機構における審査の概略＞、(4) 用法・用量について、4) 腎機能障害時の減量について」の項、参照）

(3) 健康成人男性に認められた LVFX の薬物動態パラメータの国内外差について

機構は、日本人（DR3355-29 試験）と中国人（DR3355-C01 試験）において認められた薬物動態パラメータ（ $t_{1/2}$ 、 Vd_z/F 、累積尿中排泄率など）の相違の原因とこれらの相違が本剤の有効性及び安全性に与える影響について、申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

日本人及び中国人（いずれも健康成人男性）に LVFX 500mg を QD 7 日間反復投与した場合、 $t_{1/2}$ は各々 9.38 ± 2.92 h 及び 7.34 ± 0.78 h、 Vd_z/F は各々 136.6 ± 36.4 L 及び 107.9 ± 11.1 L、累積尿中排泄率（1 日目）は各々 $69.6 \pm 5.95\%$ 及び $76.03 \pm 4.72\%$ 、累積尿中排泄率（7 日目）は各々 $76.73 \pm 7.66\%$ 及び $86.56 \pm 3.88\%$ と若干の相違が認められている（数値は平均値±標準偏差、以下、同様）。しかしながら、 CL_{ss}/F は 10.24 ± 1.51 L/h 及び 10.26 ± 1.21 L/h であり、差異は認められていないことから、両者における LVFX の消失過程に本質的な相違はないと考える。また、下図の通り、LVFX の消失過程において、多相性を示す被験者もいることから、 $t_{1/2}$ 及び Vd_z/F の算出に用いた「終末相」における消失速度定数（ λ_z ）について、その算出に使用した時点数及び時間範囲を両者で比較したところ、時点数は、日本人（3～9 点）では中国人（9～12 点）に比べて少なく、時間範囲は、日本人では半数以上の被験者で LVFX 投与後 36 時間以降の時点を使用しているのに対し、中国人では全ての被験者で LVFX 投与後 1.0～3.0 時間以降の時点を使用し、「分布相」に該当すると考えられる時点が含まれていた。その結果、日本人に比べて中国人の $t_{1/2}$ が短く、 Vd_z/F が小さい結果となったと考えられ、両者の $t_{1/2}$ 及び Vd_z/F に認められた差異は、 λ_z の算出に使用した時点数及び時間範囲の差が影響している可能性が高いと考える。



日本人及び中国人における被験者ごとの血漿中薬物濃度推移（7 日目）

一方、両者における累積尿中排泄率の差異の原因は不明であるが、日本人の被験者ごとの累積尿中排泄率の分布は 60～80%と比較的高いことから、認められた差異が臨床上有効性及び安全性に大きく影響することはないと考える。

機構は、日本人と中国人に認められた累積尿中排泄率の差異が本剤の有効性及び安全性に大きく影響することはないと申請者が考える理由について、累積尿中排泄率と AUC との関連性を示すとともに、得られている有効性及び安全性の試験成績も踏まえた上で、再度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。

日本人及び中国人ともに、症例数が 9 例及び 8 例と少ないこともあり、累積尿中排泄率と AUC_{0-24h}との間に明確な相関は認められなかった。また、国内 RTI 第Ⅲ相試験 (DR3355-30 試験)、国内 UTI 第Ⅲ相試験 (DR3355-31 試験) 及び中国第Ⅲ相試験 (DR3355-C02 試験) の 3 試験を用いて、日本人及び中国人の呼吸器感染症 (市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染) 及び尿路感染症 (複雑性尿路感染症) における有効性及び安全性を比較したところ、日本人及び中国人における有効率は、市中肺炎で各々 93.1% 及び 97.5%、慢性呼吸器病変の二次感染で各々 100% 及び 97.1%、複雑性尿路感染症で各々 83.4% 及び 66.7% であった。複雑性尿路感染症の中国人における有効率が日本人に比べて低い要因として、起炎菌の感受性や有効性評価規準の違いなどの影響が考えられた。日本人及び中国人における副作用発現頻度³は、市中肺炎で各々 36.4% (39/107 例) 及び 32.4% (137/423 例)、慢性呼吸器病変の二次感染では各々 48.4% (15/31 例) 及び 30.4% (140/460 例)、複雑性尿路感染症では 17.8% (33/185 例) 及び 27.3% (9/33 例) に認められ、大きな差はないと考えられた。以上のことから、日本人及び中国人の累積尿中排泄率に若干の相違が認められたものの、有効性及び副作用発現率に大きな差は認められていないことから、日本人及び中国人における累積尿中排泄率の若干の相違が有効性及び安全性に与える影響は小さいと考える。

機構は、日本人及び中国人における累積尿中排泄率の差異が認められた原因は明らかではないものの、得られているデータから累積尿中排泄率と AUC_{0-24h}との間に明確な相関関係は認められておらず、日本人と中国人の AUC_{0-24h}にも差異はないと考えられること、国内外の第Ⅲ相試験における本剤の有効率及び副作用発現頻度に大きな差は認められていないことから、日本人及び中国人における累積尿中排泄率の相違が、本剤の有効性及び安全性に与える影響は小さいとする申請者の見解を了承した。

(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国内外 8 試験 (国内第Ⅰ相試験：1 試験、中国第Ⅰ相試験：1 試験、国内第Ⅲ相試験：5 試験、中国第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 9 試験の成績が提出された。以下に臨床試験の概要を示す。

³ 「ほとんど関連なし」を副作用として含まない数字で比較した結果である。

臨床試験一覧

資料区分	相	剤型	試験番号 (項目)	対象	登録 例数	用法・用量 (投与期間)
評価資料	I	錠剤	DR3355-29	日本人又は白人健康成人男性及び日本人健康高齢男性	84 例	LVFX 250mg QD、500 mg QD、750mg QD、1000mg QD (単回)、500mg QD (7 日間)
	I		DR3355-C01	中国人健康成人男性	36 例	LVFX 200mg QD、500mg QD、700mg QD (単回)、500mg QD (7 日間)
	III		DR3355-33	日本人健康成人男性	41 例	LVFX 500mg (500mg 錠×1) QD、500mg (250mg 錠×2) QD、単回
	III		DR3355-32	日本人腎機能低下者	23 例	LVFX 500mg QD、単回
	III		DR3355-30	日本人呼吸器感染症患者	152 例	LVFX 500mg QD、7 日間
	III		DR3355-31	日本人複雑性尿路感染症患者	187 例	LVFX 500mg QD、7～14 日間
	III		DR3355-C02R 及び DR3355-C02U	中国人下気道感染症患者及び尿路感染症患者	1266 例 (下気道感染症患者：899 例、 尿路感染症患者：367 例)	LVFX 500mg QD、3～14 日間
	III	錠剤 細粒	DR3355-34	日本人健康成人男性	52 例	LVFX 500mg (500mg 錠×1、10%細粒 5g) QD、単回
参考資料	I	錠剤	HR 355/1/USA/105/- -	外国人健康成人男女	24 例	LVFX 500mg QD (単回)、スクラルファート 1g QD (単回) 併用
	I		HR 355/1/GB/101/--	外国人健康成人男性	13 例	LVFX 500mg QD (単回)、シメチジン 400mg BID 又はプロベネシド 500mg QID (7 日間) 併用
	I		HR 355/1010	外国人健康成人男性	24 例	LVFX 500mg QD、125mg QD (単回)、フェンブフェン 600mg QD (単回) 併用
	I		LOFBO-PHI0-098	外国人健康成人男性	16 例	LVFX 500mg BID (9 日間)、ワルファリン 30mg QD (単回・4 日目) 併用
	I		HR 355/1/GB/102/--	外国人健康成人男性	24 例	LVFX 500mg QD (単回)、グリベンクラミド 3.5mg QD (単回) 併用
	I	カプセル	LOFBO-PHI-111	外国人健康成人男女	50 例	LVFX 500mg QD、1000mg QD、1500mg QD、単回
	I		LOFBO-PHI-112	外国人健康成人男女	48 例	LVFX 1000mg QD、モキシフロキサシン 800mg QD、シプロフロキサシン 1500mg QD、単回
	II	注射	DR3355-59	日本人健康成人男性	24 例	LVFX 500mg IV (単回)、シメチジン 400mg BID (3 日間) 又はプロベネシド 500mg QID (5 日間) 併用
	II		DR3355-58	日本人健康成人男女	48 例	LVFX 500mg IV (単回)

(1) 評価資料

1) 第 I 相臨床試験

①健康成人男性、健康高齢男性を対象とした単回投与試験及び反復投与試験【試験番号：DR3355-29、実施期間：2019年11月～2020年12月、公表文献：なし】

日本人健康成人男性及び健康高齢（65歳以上、75歳未満）男性（目標症例数：各試験12例〔本剤群9例、プラセボ群3例〕、合計84例）を対象に、LVFX 250、500、750、1000mg 空腹時単回投与時、及びLVFX 500mg QD 7日間食後反復投与時の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的とした二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、下表の通り設定された。

試験名		対象	投与量	試験の種類
試験Ⅰ	ステップ1	日本人健康成人男性	750mg 又は プラセボ	単回投与試験
	ステップ2	日本人健康成人男性	500mg QD 又はプラセボ	反復投与試験
	ステップ3	日本人健康高齢男性	500mg QD 又はプラセボ	反復投与試験
試験Ⅱ		日本人健康成人男性	250mg 又は プラセボ	単回投与試験
		日本人健康成人男性	500mg 又は プラセボ	単回投与試験
		白人健康成人男性	500mg 又は プラセボ	単回投与試験
試験Ⅲ		日本人健康成人男性	1000mg 又は プラセボ	単回投与試験

本試験に組み入れられた全例（84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、日本人健康成人男性を対象とした単回投与試験の250mg群、500mg群、750mg群、1000mg群（試験Ⅰステップ1、試験Ⅱの2群、試験Ⅲ）のいずれの投与群においても認められなかった。また、日本人健康高齢男性を対象とした500mg QD 7日間反復投与群（試験Ⅰステップ3）においても、有害事象は認められなかった。白人健康成人男性を対象とした500mg単回投与試験では、プラセボ群のみに1/3例1件（頭痛）が、日本人健康成人男性を対象とした500mg QD 7日間反復投与群（試験Ⅰステップ2）では、500mg QD群のみに3/9例4件〔歯膿瘍、大腸炎、下痢、歯周炎、各1件〕が認められた。

被験薬と因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用⁴）は、白人健康成人男性を対象とした500mg単回投与試験のプラセボ群で、頭痛1例1件が、日本人健康成人男性を対象とした500mg QD 7日間反復投与試験の500mg QD群で下痢1例1件が認められた。

臨床検査値及び生理学的検査に関連する有害事象及び副作用は認められなかった。

心電図検査において、QT/QTc 間隔及びベースラインからの差が基準値を超えた症例は、下表の通りであった。

⁴ 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」、「関連不明」と判定されたもの

QT/QTc 間隔及びベースラインからの差が基準値を超えた被験者数

			日本人健康成人男性		日本人健康成人男性		日本人健康成人男性		日本人健康成人男性		白人健康成人男性		日本人健康成人男性		日本人健康高齢男性	
			250mg 単回投与		500mg 単回投与		750mg 単回投与		1000mg 単回投与		500mg 単回投与		500mg QD 7日間反復投与		500mg QD 7日間反復投与	
			基準値													
QT	間隔	>450 msec	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
		>480 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ベースラインからの差°	>30 msec	2	1	1	1	1	2	0	1	1	0	1	0	1	0
		>60 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
QTc ^a	間隔	>450 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		>480 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ベースラインからの差°	>30 msec	0	0	0	0	0	2	2	0	4	1	1	1	1	0
		>60 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
QTcF ^b	間隔	>450 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		>480 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ベースラインからの差°	>30 msec	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0
		>60 msec	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a : Bazett 法

b : Fridericia 法

c : 治験薬投与前日の同一時刻の値をベースラインとした場合

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

②中国人健康成人男性を対象とした LVFX 錠の単回及び反復経口投与試験【試験番号：DR3355-C01、実施期間：2017年12月～2018年12月、公表文献：なし】

中国人健康成人男性（目標症例数：各群9例、合計36例）を対象に、LVFX 200mg、500mg 及び 700mg を錠剤として空腹時単回投与、及びLVFX 500mg を錠剤としてQD 7日間食後反復投与時の安全性及び薬物動態の検討を目的とした非盲検非対照試験が中国1施設で実施された。

本試験に登録された全例（36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、単回投与では、200mg 群 0/9 例、500mg 群 1/9 例 2件〔血中クレアチンキナーゼ（CK）増加、白血球数減少、各1件〕及び 700mg 群で 2/9 例 2件〔悪心、血中尿素増加、各1件〕、また反復投与では、500mg QD 群 1/9 例 1件〔単純ヘルペス〕であり、全て副作用であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験期間中の臨床検査値、バイタルサイン及び十二誘導心電図検査では顕著な変動

は認められなかった。

2) 第Ⅲ相臨床試験

①日本人健康成人男性を対象とした LVFX 錠の生物学的同等性試験【試験番号：DR3355-33、実施期間：20 年 月～20 年 月、公表文献：なし】

日本人健康成人男性（目標症例数：各群 20 例、合計 40 例）を対象に、LVFX 500mg 錠 1 錠と 250mg 錠 2 錠の生物学的同等性の検討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（休薬期間 7 日以上）。

本試験に登録された 41 例全例が安全性解析対象集団とされたが、うち 1 例は第 2 期開始時に有害事象以外の理由（被験者の都合）により、第 2 期の治験薬が投与されず、試験が中止された。

安全性について、有害事象は、LVFX 500mg 錠投与群で 2.4%（1/41 例）1 件〔単純ヘルペス〕、LVFX 250mg 錠投与群では 2.5%（1/40 例）2 件〔アラニン・アミノトランスフェラーゼ（以下、ALT）増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、AST）増加〕であった。

副作用は、LVFX 250mg 錠投与群で ALT 増加及び AST 増加 1 例 2 件であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験期間中の臨床検査値、バイタルサイン及び十二誘導心電図検査では顕著な変動は認められなかった。

②日本人腎機能低下者を対象とした LVFX 錠 500mg の薬物動態試験【試験番号：DR3355-32、実施期間：20 年 月～20 年 月、公表論文：なし】

腎機能の異なる日本人被験者（Ⅰ群：Cockcroft 法による CL_{cr} 換算値が 50mL/min 未満、Ⅱ群：CL_{cr} 換算値が 50mL/min 以上、目標症例数：各群 10 例、合計 20 例）を対象に、LVFX 錠 500mg 単回投与時の CL_{cr} と LVFX の薬物動態との関係及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照単回投与試験が国内 2 施設で実施された。

本試験に登録された 23 例〔Ⅰ群：12 例、Ⅱ群：11 例〕全例が試験を完了し、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、Ⅰ群で 8.3%（1/12 例）1 件（尿中蛋白陽性）、Ⅱ群で 18.2%（2/11 例）3 件〔血中インスリン増加、血圧低下、尿中ブドウ糖陽性、各 1 件〕であり、すべての事象が副作用とされた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験期間中の臨床検査値、バイタルサイン及び十二誘導心電図検査では顕著な変動は認められなかった。

③下気道感染症及び尿路感染症を対象とした中国第Ⅲ相臨床試験【試験番号：DR3355-C02R（下気道感染症）DR3355-C02U（尿路感染症）、実施期間：20 年 月～20 年 月、公表文献：なし】

中国人の下気道感染症（目標症例数：900 例）及び尿路感染症（目標症例数：300 例）を対象に、本剤の有効性、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が中国 33 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 500mg QD とされ、投与期間は、市中肺炎：7～14 日、慢性気

管支炎の急性増悪：7～10 日、急性単純性下部尿路感染症：3～5 日、急性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症：10～14 日、反復性尿路感染症：7～14 日とされた。

本試験に組み入れられた症例 1266 例〔下気道感染症患者 899 例、尿路感染症患者 367 例〕のうち、未服用 21 例を除く 1245 例〔下気道感染症患者 883 例、尿路感染症患者 362 例〕が Full Analysis Set（以下、FAS）と定義され、安全性解析対象集団とされた。FAS から 163 例〔主要な検査が欠測 105 例、除外基準違反 51 例、選択基準に適合せず 24 例、治験薬の服用期間が 3 日未満 21 例、併用薬違反 5 例（重複あり）〕を除く 1082 例〔下気道感染症患者 775 例、尿路感染症患者 307 例〕が Per Protocol Set（以下、PPS）と定義され、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は治療後（Visit4：投与終了／中止日の 7～14 日後）の総合薬効有効率⁵とされた。総合薬効評価の評価項目及び判定基準は「抗菌薬物臨床研究指導原則（中国衛生部 1993 年発布）」から引用された。なお、「抗菌薬物臨床研究指導原則」は、中国衛生部が 1993 年に発布した重要な原則であり、抗菌剤の有効性を臨床効果及び細菌学的効果から総合的に評価し、中国国内の抗菌薬の臨床評価に広く用いられている、と申請者は説明している。

治療後（Visit4）の総合薬効評価が欠測している症例は、治療終了時（Visit3：投与終了/中止日の 2 日以内）の総合薬効評価が無効の場合に限り、無効例として取り扱われた。治療後（Visit4）の総合薬効評価が欠測している症例で、治療終了時（Visit3）の総合薬効評価が無効以外であった 112 例〔治療終了時（Visit3）の総合薬効評価結果：全快 27 例、顕著な改善 43 例、改善 28 例、判定不能 14 例〕を判定不能とし、治療後（Visit4）の総合薬効有効率を算出した結果は、以下の通りであった。

治療後（Visit4）の総合薬効評価及び有効率（PPS）

	例数	全快	顕著な改善	改善	無効	判定不能	総合薬効有効率* [95%CI]
全体	1082	629	233	62	46	112	79.7% [77.3, 82.1]
下気道感染症	775	420	197	44	30	84	79.6% [76.8, 82.4]
市中肺炎	359	210	79	14	12	44	80.5% [76.4, 84.6]
慢性気管支炎の急性増悪	416	210	118	30	18	40	78.8% [74.9, 82.8]
尿路感染症	307	209	36	18	16	28	79.8% [75.3, 84.3]
急性単純性下部尿路感染症	89	63	9	2	3	12	80.9% [72.7, 89.1]
急性腎盂腎炎	84	63	7	4	4	6	83.3% [75.4, 91.3]
反復性尿路感染症	107	71	14	7	6	9	79.4% [71.8, 87.1]
複雑性尿路感染症	27	12	6	5	3	1	66.7% [48.9, 84.4]

*：（全快+顕著な改善）/全症例数×100

判定不能の 112 例〔下気道感染症患者 84 例、尿路感染症患者 28 例〕を PPS から除外した 970 例を解析対象集団として、治療後（Visit4）の総合薬効有効率を算出した結果は、以下のとおりであった。

判定不能例を PPS から除外した治療後（Visit4）の総合薬効評価及び有効率

	例数	全快	顕著な改善	改善	無効	総合薬効有効率* [95%CI]
全体	970	629 (64.8%)	233 (24.0%)	62 (6.4%)	46 (4.7%)	88.9% [86.9, 90.8]
下気道感染症	691	420 (60.8%)	197 (28.5%)	44 (6.4%)	30 (4.3%)	89.3% [87.0, 91.6]
市中肺炎	315	210 (66.7%)	79 (25.1%)	14 (4.4%)	12 (3.8%)	91.7% [88.7, 94.8]

⁵ 総合薬効有効率＝〔（全快＋顕著な改善）症例数／総症例数 ×100（％）〕

	例数	全快	顕著な改善	改善	無効	総合薬効有効率* [95%CI]
慢性気管支炎の急性増悪	376	210 (55.9%)	118 (31.4%)	30 (8.0%)	18 (4.8%)	87.2% [83.9, 90.6]
尿路感染症	279	209 (74.9%)	36 (12.9%)	18 (6.5%)	16 (5.7%)	87.8% [84.0, 91.7]
急性単純性下部尿路感染症	77	63 (81.8%)	9 (11.7%)	2 (2.6%)	3 (3.9%)	93.5% [88.0, 99.0]
急性腎盂腎炎	78	63 (80.8%)	7 (9.0%)	4 (5.1%)	4 (5.1%)	89.7% [83.0, 96.5]
反復性尿路感染症	98	71 (72.4%)	14 (14.3%)	7 (7.1%)	6 (6.1%)	86.7% [80.0, 93.5]
複雑性尿路感染症	26	12 (46.2%)	6 (23.1%)	5 (19.2%)	3 (11.5%)	69.2% [51.5, 87.0]

*：（全快+顕著な改善）/全症例数×100

安全性について、有害事象は、34.1% (425/1245 例) 728 件 [下気道感染症では 36.5% (322/883 例) 554 件、尿路感染症では 28.5% (103/362 例) 174 件] に認められた。2% 以上の症例に認められた有害事象は、全体では浮動性めまい 4.7% (58/1245 例)、白血球数減少 4.3% (53/1245 例)、悪心 3.4% (42/1245 例)、不眠症 2.8% (35/1245 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 2.1% (26/1245 例) であった。下気道感染症では、浮動性めまい、白血球数減少が各 4.8% (42/883 例)、不眠症 3.5% (31/883 例)、悪心 3.1% (27/883 例)、尿路感染症では、浮動性めまい 4.4% (16/362 例)、悪心 4.1% (15/362 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 3.9% (14/362 例)、白血球数減少 3.0% (11/362 例) であった。

副作用は、全体では 32.9% (409/1245 例) 693 件、下気道感染症では 34.8% (307/883 例) 523 件、尿路感染症では 28.2% (102/362 例) 170 件に認められた。2%以上の症例に認められた副作用は、全体では浮動性めまい 4.6% (57/1245 例)、白血球数減少 4.3% (53/1245 例)、悪心 3.4% (42/1245 例)、不眠症 2.8% (35/1245 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 2.1% (26/1245 例) であった。下気道感染症では、白血球数減少 4.8% (42/883 例)、浮動性めまい 4.6% (41/883 例)、不眠症 3.5% (31/883 例)、悪心 3.1% (27/883 例) であった。尿路感染症では、浮動性めまい 4.4% (16/362 例)、悪心 4.1% (15/362 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 3.9% (14/362 例)、白血球数減少 3.0% (11/362 例) であった。

重篤な有害事象は、いずれも下気道感染症患者において、7 例 8 件 [肺の悪性新生物 2 例 2 件、顔面骨骨折及び軟部組織損傷、手骨折、結核性胸膜炎、肺結核、大腿骨骨折] に認められ、うち、結核性胸膜炎、大腿骨骨折及び肺の悪性新生物の 3 例 3 件が治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象を除く、治験中止に至った有害事象は、36/1245 例 76 件 [下気道感染症で 3.6% (32/883 例) 66 件、尿路感染症で 1.1% (4/362 例) 10 件] が認められた。うち、副作用は、2.8% (35/1245 例) 75 件 [下気道感染症で 3.5% (32/883 例) 65 件、尿路感染症で 1.1% (4/362 例) 10 件] であった。

治験中止に至った副作用は、浮動性めまい 10 件、不眠症、嘔吐、各 9 件、悪心 7 件、頭痛 5 件、腹痛 4 件、発疹、胸部不快感、各 3 件、振戦、動悸、薬疹、四肢痛、各 2 件、肺結核、白血球減少症、食欲不振、眼部腫脹、息詰まり感、鼻出血、腹部不快感、腹部膨満、下痢、口内乾燥、胃不快感、肝機能異常、全身性皮疹、アルブミン尿、倦怠感、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、各 1 件であった。不眠症 2 件、肝機能障害、嘔吐、腹痛、浮動性めまい、胸部不快感、頭痛、各 1 件では被験者の追跡が不能のため転帰が不明であったが、その他の副作用はすべて回復又は軽快したことが確認された。死亡例は認められなかった。

④呼吸器感染症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験【試験番号：DR3355-30、実施期間：2011年11月～2012年12月、公表文献：なし】

日本人の成人呼吸器感染症（市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染又は急性気管支炎）患者（目標症例数：150例）を対象に、本剤の有効性、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が国内31施設で実施された。

用法・用量は、本剤500mg QDとされ、投与期間は7日間とされた。ただし、投与開始日から3日連続投与した後に治療目的が達成された場合、もしくは投与中止の必要がある場合には7日未満での終了・中止が可能とされた。

本試験に組み入れられた152例〔市中肺炎107例、慢性呼吸器病変の二次感染31例、急性気管支炎14例〕全例が安全性解析対象とされた。安全性解析対象集団から、対象外疾患とされた3例〔器質性肺炎1例、肺炎+ bulla 内感染1例、びまん性汎細気管支炎+感染1例〕を除いた149例〔市中肺炎105例、慢性呼吸器病変の二次感染30例、急性気管支炎14例〕がFASと定義され、FASから5例〔直前化学療法違反1例、投薬期間不足1例、併用禁止薬（他の抗菌薬）投与1例、症状・所見基準違反（選択基準違反）1例、併用禁止薬投与1例〕を除いた144例〔市中肺炎102例〔細菌性肺炎86例、マイコプラズマ肺炎11例、クラミジア肺炎1例、細菌+マイコプラズマ肺炎4例〕、慢性呼吸器病変の二次感染28例〔慢性気管支炎6例、気管支拡張症7例、肺気腫5例、気管支喘息8例、陈旧性肺結核及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）、各1例〕、急性気管支炎が14例〕がPPSと定義され、有効性解析対象集団とされた。

有効性の評価項目と判定基準は、日本化学療法学会 抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）（日本化学療法学会雑誌1997；45：762-778）」を参考に設定された。

有効性について、投与終了時/中止時の臨床効果は、以下のとおりであった。

投与終了/中止時の臨床効果（PPS）

疾患名		症例数	有効	無効	判定不能	有効率* [95%CI]
合計		144	136	7	1**	95.1% [91.6, 98.6]
	市中肺炎	102	94	7	1**	93.1% [88.1, 98.0]
	慢性呼吸器病変の二次感染	28	28	0	0	100.0% [100.0, 100.0]
	急性気管支炎	14	14	0	0	100.0% [100.0, 100.0]

*：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）×100

**：治験薬投与開始後4日後に併用禁止薬を使用

安全性について、有害事象は59.2%（90/152例）〔市中肺炎58.9%（63/107例）、慢性呼吸器病変の二次感染54.8%（17/31例）、急性気管支炎71.4%（10/14例）〕に認められた。なお、2%以上の症例に認められた有害事象は、全体では、不眠症2.0%（3/152例）、浮動性めまい2.6%（4/152例）、味覚異常2.0%（3/152例）、頭痛6.6%（10/152例）、下痢5.9%（9/152例）、悪心9.2%（14/152例）、胃不快感3.3%（5/152例）、嘔吐5.9%（9/152例）、ALT増加5.3%（8/152例）、AST増加4.6%（7/152例）、好酸球数増加10.5%（16/152例）、γ-GTP増加2.6%（4/152例）、白血球数減少2.6%（4/152例）であった。

副作用は、全体では50.7%（77/152例）〔市中肺炎48.6%（52/107例）、慢性呼吸器病変の二次感染51.6%（16/31例）、急性気管支炎64.3%（9/14例）〕であった。なお、

2%以上の症例に認められた副作用は、全体では、不眠症 2.0% (3/152 例)、浮動性めまい 2.0% (3/152 例)、味覚異常 2.0% (3/152 例)、頭痛 5.9% (9/152 例)、下痢 5.9% (9/152 例)、悪心 7.9% (12/152 例)、胃不快感 3.4% (5/152 例)、嘔吐 5.3% (8/152 例)、発疹 2.0% (3/152 例)、ALT 増加 3.9% (6/152 例)、AST 増加 2.6% (4/152 例)、好酸球数増加 9.9% (15/152 例)、 γ -GTP 増加 2.0% (3/152 例)、白血球数減少 2.0% (3/152 例) であった。

重篤な有害事象は、市中肺炎患者において 1 例 1 件（肝障害）認められ、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。

重篤な有害事象を除く投与中止に至った有害事象は、2 例 5 件〔市中肺炎で 1 例に嘔吐、悪心、頭痛、各 1 件、急性気管支炎で 1 例に嘔吐、悪心、各 1 件〕に認められた。

死亡例は認められなかった。

⑤複雑性尿路感染症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験【試験番号：DR3355-31、実施期間：20 年 月～20 年 月、公表文献：なし】

日本人の複雑性尿路感染症（尿路に基礎疾患を有する腎盂腎炎、膀胱炎）患者（目標症例数：150 例）を対象に、LVFX500 mg QD の有効性及び安全性を目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、LVFX 500mg QD とされた。また、投与期間は治験開始時には 7 日間とされたが、治験開始から最終観察までの評価が完了した 51 例で中間評価を行い、治験薬の 7 日間投与の安全性及び有効性を検討したところ、投与期間を最大 14 日間に延長することは可能と判断されことから、7～14 日間と変更された。

なお、51 例の中間評価を行った時点で 88 例の被験者が登録され、当初の目標被験者数の約 6 割が 7 日間投与されたことになったため、長期間投与被験者を確保し、有効性及び安全性を検討するために、目標症例数が 180 例に変更された。

本試験に組み入れられた 187 例のうち、治験薬投与開始前に同意を撤回したため、治験薬が投与されなかった 2 例を除いた 185 例〔7 日投与被験者 96 例、14 日投与被験者 89 例〕が FAS と定義され、安全性解析対象集団とされた。FAS から、28 例〔投与開始前菌数不足 17 例、投与期間不足 7 例、真菌感染症 2 例、腎機能障害 1 例、過去 365 日以内に前立腺炎の既往歴あり 1 例〕を除く 157 例〔7 日投与被験者は 77 例、14 日投与被験者は 80 例〕が PPS と定義され、有効性解析対象集団とされた。PPS の疾患別患者背景は下表の通りであった。

疾患別患者背景 (PPS)

	症例数	複雑性腎盂腎炎	複雑性膀胱炎
	157	15	142
第 3 群（単菌感染・その他の上部尿路感染症）	8 (5.1%)	8 (53.3%)	0 (0%)
第 4 群（単菌感染・その他の下部尿路感染症）	84 (53.5%)	0 (0.0%)	84 (59.2%)
第 6 群（複数菌感染・カテーテル非留置）	65 (41.4%)	7 (46.7%)	58 (40.8%)

有効性の主要評価項目は、日本化学療法学会臨床評価法制定委員会「UTI 薬効評価基準（第 4 版暫定案）（日本化学療法学会雑誌 1997; 45: 203-247）」に準じて、1) 早期薬効判定（治験薬投与終了時）における総合臨床効果の有効率（著効又は有効被験者

数／解析対象被験者数（判定不能は分母から除く）、2）後期薬効判定（投薬終了5日後～9日後）における Clinical outcome（Cure 率：Cure 被験者数／解析対象被験者数）及び Microbiological outcome（Eradication 率：Eradication 被験者数／解析対象被験者数）とされた。

Clinical outcome の判定基準

判定	判定基準
Cure	全ての自覚症状が消失の場合
Failure	いずれかの自覚症状が残存している場合 早期薬効判定の総合臨床効果が「無効」の場合

Microbiological outcome の判定基準

判定	判定基準
Eradication	総菌数が $<10^4$ CFU/mL の場合
Failure	総菌数が $\geq 10^4$ CFU/mL の場合 早期薬効判定の総合臨床効果が「無効」の場合

有効性について、早期薬効判定における総合臨床効果の有効率は、83.4%（131/157 例〔複雑性腎盂腎炎 73.3%（11/15 例）、複雑性膀胱炎 84.5%（120/142 例）〕であった。

早期薬効判定における総合臨床効果の有効率（PPS）

疾患名	症例数	著効	有効	無効	判定不能	有効率* [95%CI]
合計	157	90 (57.3%)	41 (26.1%)	26 (16.6%)	0	83.4% [77.6, 89.3]
複雑性腎盂腎炎	15	9 (60.0%)	2 (13.3%)	4 (26.7%)	0	73.3% [51.0, 95.7]
複雑性膀胱炎	142	81 (57.0%)	39 (27.5%)	22 (15.5%)	0	84.5% [78.6, 90.5]

*：著効または有効被験者数/解析対象被験者数（判定不能は分母から除く）×100

また、後期薬効判定（投薬終了5日後～9日後）における Clinical outcome は、PPS から 21 例（後期薬効判定における Clinical outcome が欠測又は投与開始前の自覚症状が「なし」）を除いた 136 例が解析対象集団とされ、結果は下表の通りであった。

後期薬効判定（投薬終了5日後～9日後）における Clinical outcome

	合計	Cure	Failure*			Cure 率 [95%CI]
			+以上の自覚症状 が残存	早期薬効判定無効**	抗菌化学療法又は 処置施行***	
合計	136	81 (59.6%)	32 (23.5%)	21 (15.4%)	2 (1.5%)	59.6% [51.3, 67.8]
複雑性腎盂腎炎	13	7 (53.8%)	2 (15.4%)	4 (30.8%)	0	53.8% [26.7, 80.9]
複雑性膀胱炎	123	74 (60.2%)	30 (24.4%)	17 (13.8%)	2 (1.6%)	60.2% [51.5, 68.8]

*：複数に該当した場合、「早期薬効判定無効被験者」、「抗菌化学療法又は処置施行被験者」、「+以上の自覚症状が残存」の順に優先して集計

**：早期薬効判定の総合臨床効果が「無効」と判定された被験者

***：投与終了・中止時から後期薬効判定時までに尿路感染症の治療を目的とした抗菌化学療法又は処置が施行された被験者

後期薬効判定における Microbiological outcome は、PPS から 1 例（後期薬効判定における Microbiological outcome の評価が欠測）を除いた 156 例が解析対象集団とされ、結果は下表の通りであった。

後期薬効判定（投薬終了5日後～9日後）における Microbiological outcome

		合計	Eradication	Failure*				Eradication 率 [95%CI]
				総菌数 $\geq 10^4$ CFU/mL		早期薬効判 定無効**	抗菌化学療法又 は処置施行***	
				Relapse****	Reinfection*****			
合計		156	95 (60.9%)	16 (10.3%)	17 (10.9%)	26 (16.7%)	2 (1.3%)	60.9% [53.2, 68.6]
	複雑性腎盂腎炎	15	9 (60.0%)	0	2 (13.3%)	4 (26.7%)	0	60.0% [35.2, 84.8]
	複雑性膀胱炎	141	86 (61.0%)	16 (11.3%)	15 (10.6%)	22 (15.6%)	2 (1.4%)	61.0% [52.9, 69.0]
	7 日投与被験者	76	40 (52.6%)	8 (10.5%)	12 (15.8%)	15 (19.7%)	1 (1.3%)	52.6% [41.4, 63.9]
	14 日投与被験者	80	55 (68.8%)	8 (10.0%)	5 (6.3%)	11 (13.8%)	1 (1.3%)	68.8% [58.6, 78.9]

*：複雑性に該当した場合、「早期薬効判定無効被験者」、「抗菌化学療法又は処置施行被験者」、「総菌数 $\geq 10^4$ CFU/mL」の順で優先して集計

**：早期薬効判定の総合臨床効果が「無効」と判定された被験者

***：投与終了・中止時から後期薬効判定時までには尿路感染症の治療を目的とした抗菌化学療法又は処置が施行された被験者

****：投与開始前の起炎菌が単独又は起炎菌を含む複数菌として再度出現した場合

*****：投与開始前の起炎菌とは別の菌種のみが出現した場合

安全性について、有害事象は 33.0% (61/185 例) [複雑性腎盂腎炎で 26.3% (5/19 例)、複雑性膀胱炎で 33.7% (56/166 例)] に認められた。

2%以上の症例に認められた有害事象は、下表の通りであった。

2%以上の症例に発現した有害事象（臨床検査値異常含む）（安全性解析対象集団）

事象	合計 (N=185)	複雑性腎盂腎炎 (N=19)	複雑性膀胱炎 (N=166)
下痢	9 (4.9%)	0	9 (5.4%)
鼻咽頭炎	5 (2.7%)	1 (5.3%)	4 (2.4%)
浮動性めまい	5 (2.7%)	0	5 (3.0%)
CK 増加	5 (2.7%)	0	5 (3.0%)
消化不良	4 (2.2%)	0	4 (2.4%)
好酸球数増加	4 (2.2%)	1 (5.3%)	3 (1.8%)
尿中ブドウ糖陽性	4 (2.2%)	0	4 (2.4%)

副作用は全体で 20.0% (37/185 例) [複雑性腎盂腎炎 15.8% (3/19 例)、複雑性膀胱炎 20.5% (34/166 例)] であった。なお、2%以上の症例に認められた副作用は、浮動性めまい 2.2% (4/185 例)、下痢 3.8% (7/185 例)、消化不良 2.2% (4/185 例) であった。

重篤な有害事象は、3 例 [帯状疱疹、再発膀胱癌、イレウス、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た。

投与中止に至った有害事象は、10 例 15 件 [浮動性めまい 3 件、下痢及び異常感が各 2 件、眼瞼浮腫、胃腸炎、消化不良、悪心、嘔吐、食欲不振、食欲減退、感覚鈍麻、各 1 件] に認められ、胃腸炎 1 件を除いて因果関係は否定されなかった。死亡例は認められなかった。

⑥日本人健康成人男性を対象とした LVFX 錠と LVFX 10%細粒の生物学的同等性試験

【試験番号：DR3355-34、実施期間：2019 年 1 月～2019 年 12 月、公表論文：なし】

日本人健康成人男性（目標症例数：各群 25 例、合計 50 例）を対象に、LVFX 錠 500mg と LVFX 10%細粒 5g を空腹時単回経口投与時の生物学的同等性の検討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。

本試験に登録された 52 例全例が安全性解析対象集団とされたが、うち第 1 期に

LVFX500mg 錠を投与された 2 例は有害事象により、第 2 期の治験薬を投与せずに、試験中止とされた。

安全性について、有害事象は、LVFX 500mg 錠投与群で 9.6% (5/52 例) 5 件 [口腔ヘルペス、下痢、四肢痛、各 1 件、白血球数増加 2 件]、LVFX 10%細粒投与群では 0/50 例であった。

副作用は、LVFX 500mg 錠投与群の下痢、四肢痛、各 1 例 1 件であった。

死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

治験期間中の臨床検査値、バイタルサイン及び十二誘導心電図検査では顕著な変動は認められなかった。

(2) 参考資料

1) 第 I 相臨床試験

①外国人健康成人男女を対象とした LVFX 錠投与時の食事及びスクラルファートの影響試験【試験番号：HR355/1/USA/105、実施期間：1997 年 1 月、公表論文：Antimicrob Agents Chemother. 1997; 41: 2196-200】

外国人健康成人男女（目標症例数：男女各 12 例、合計 24 例）を対象に、LVFX 錠 500mg 単回投与時の LVFX の薬物動態に対する食事及びスクラルファートの影響の検討を目的とした無作為化非盲検 6 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 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、25.0% (6/24 例) 9 件 [皮下血腫、月経障害、浮動性めまい、無力症、四肢痛、各 1 例 1 件、その他同一被験者 1 例に悪心、浮動性めまい、頭痛及び事故による外傷、各 1 件] に認められた。

副作用は、絶食群で浮動性めまい、月経障害、各 1 例 1 件であり、食後群で悪心、浮動性めまい、頭痛、各 1 例 1 件であり、スクラルファート併用群で悪心、無力症、各 1 例 1 件であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験期間中の臨床検査値、バイタルサイン及び十二誘導心電図検査では顕著な変動は認めなかった。

②外国人健康成人男性を対象とした LVFX 錠投与時のシメチジン及びプロベネシドの影響試験【試験番号：HR355/1/GB/101、実施期間：1997 年 1 月～1997 年 12 月、公表論文：なし】

外国人健康成人男性（目標症例数：12 例）を対象に、LVFX 錠 500mg 単回投与時の LVFX の薬物動態に対するシメチジン及びプロベネシドの影響の検討を目的とした無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本試験に登録された 13 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、69.2% (9/13 例) 16 件 [プロベネシド併用で 7 例 8 件 [頭痛 3 件、錯感覚、顕微鏡的血尿、蛋白尿、消化不良、発疹、各 1 件]、シメチジン併用で 1 例 2 件 [頭痛 2 件]、LVFX 単独投与で 6 例 6 件 [下痢 2 件、鼻炎、上気道感染、腹痛及び頭痛、各 1 件]] であった。

副作用は、プロベネシド併用の錯感覚、消化不良の各 1 例 1 件、LVFX 単独投与の

下痢 1 例 1 件であった。

死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

治験期間中の臨床検査では、1 例に認められた顕微鏡的血尿を除いて治験責任医師により臨床的に意義があると判断された変動は認められなかった。

③外国人健康成人を対象とした本剤 125mg 及び 500mg とフェンブフェン 600mg の併用単回投与の相互作用の検討【試験番号：HR355-1010、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表論文：なし】

健康成人男性（目標症例数：24 例）を対象に、本剤とフェンブフェンを併用した際の中枢神経系に及ぼす影響の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照 6 群 6 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 500mg QD、本剤 125mg QD、本剤 500mg QD+フェンブフェン 600mg QD、本剤 125mg QD+フェンブフェン 600mg QD、フェンブフェン 600mg QD 又はプラセボとされ、すべての被験者に、各期にいずれかの治験薬が投与された。

本試験に、組み入れられた 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、フェンブフェン 600mg 投与群で 3 例 3 件〔下痢、傾眠、頭痛、各 1 件〕、本剤 125mg 投与群で 3 例 3 件〔悪寒、傾眠、頭痛、各 1 件〕、本剤 500mg 投与群で 2 例 2 件〔頭痛 2 件〕、本剤 125mg+フェンブフェン 600mg 投与群で 2 例 2 件〔頭痛 2 件〕、本剤 500mg+フェンブフェン 600mg 投与群で 2 例 3 件〔下痢、鼻炎、多汗、各 1 件〕、プラセボ投与群で 1 例 1 件〔傾眠〕が認められた。いずれの事象も副作用とされた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

④ワルファリンの体内動態及び抗凝固能に及ぼす LVFX の影響の検討【試験番号：LOFBO-PHI0-098、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表論文：J Clin Pharmacol. 1996; 36: 1072-7】

健康成人男性（目標症例数：16 例）を対象に、本剤とワルファリンを併用した際の血漿中ワルファリン濃度及びプロトロンビン時間に及ぼす影響の検討を目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照 2 群 2 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 500mg BID 又はプラセボ BID を 9 日間反復経口投与し、投与 4 日目にワルファリンナトリウム 30mg を単回経口投与することとされた。

本試験に、組み入れられた 16 例全例が安全性解析対象集団とされた。うち 1 例（初回ワルファリン投与直前のウイルス感染症のため投与を中止）を除く 15 例が治験を完了した。

安全性について、有害事象は、本剤群で 37.5%（6/16 例）14 件、プラセボ群で 33.3%（5/15 例）8 件に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、本剤群では、頭痛 3 例 3 件、浮動性めまい及びウイルス感染が各 2 例 2 件、プラセボ群では、頭痛 2 例 3 件であった。

副作用は、本剤群で頭痛、嘔気、ウイルス感染、肝酵素上昇、各 1 例 1 件、発熱 1 例 2 件、浮動性めまい 2 例 2 件、プラセボ群で肝酵素上昇 1 例 1 件であった。

死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

⑤グリベンクラミド単回経口投与の薬物動態及び薬力学に及ぼす本剤の影響の検討

【試験番号：HR355 1 GB 102、試験期間：19■■年■■月～19■■年■■月、公表論文：なし】

健康成人男性（目標症例数：24例）を対象に、本剤とグリベンクラミドを併用した際のグリベンクラミドの薬物動態及び薬力学に及ぼす本剤の影響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英国1施設で実施された。

用法・用量は、本剤500mg QD＋グリベンクラミド3.5mg QD、プラセボ QD＋グリベンクラミド3.5mg QD とされた。

本試験に組み入れられた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、87.5%（21/24例）58件に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、本剤群では、頭痛、浮動性めまい各6例、多汗症10例、食欲亢進2例、プラセボ群では、頭痛、多汗症各6例、浮動性めまい5例であった。

副作用は、本剤群で白血球減少症、激越、錯乱状態、悪寒、頭痛、各1例1件、食欲亢進2例2件、浮動性めまい6例6件、多汗症10例11件、プラセボ群で血管拡張、錯乱状態、悪寒、低血糖症、各1例1件、頭痛4例4件、浮動性めまい4例4件、多汗症6例6件であった。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った事象は認められなかった。

⑥健康成人を対象としたQTc間隔に関するLVFXの用量反応関係を検討する二重盲検

プラセボ対照試験【試験番号：LOFBO-PHI-111、試験期間：20■■年■■月～20■■年■■月、公表論文：J Clin Pharmacol. 2004; 44: 464-73】

健康成人男性及び女性（目標症例数：各治療群12例、計48例）を対象に、LVFXカプセル剤500mg、1000mg、1500mg QDのQT/QTc間隔に関するLVFXの安全性及び用量反応関係を検討することを目的とした無作為化二重盲検4群4期クロスオーバー試験が米国1施設で実施された。

本試験に組み入れられた50例全例が安全性解析対象集団とされた。うち、2例〔プラセボ投与による有害事象（心室性二段脈、因果関係は「doubtfully related」）1例、同意撤回1例〕を除く48例が治験を完了した。

用法・用量は、LVFXカプセル剤500mg QD、1000mg QD、1500mg QD又はプラセボ QD とされた（休薬期間は96時間）。

安全性について、有害事象は、54.0%（27/50例）に認められた。投与量別では、プラセボ群で8.0%（4/50例）、LVFXカプセル剤500mg群で20.8%（10/48例）、LVFXカプセル剤1000mg群で20.8%（10/48例）、LVFXカプセル剤1500mg群で32.7%（16/49例）に認められた。5%以上の症例に認められた有害事象は、LVFXカプセル剤500mg群悪心6.3%（3/48例）、LVFXカプセル剤1000mg群で悪心10.4%（5/48例）、LVFXカプセル剤1500mg群で悪心26.5%（13/49例）、浮動性めまい10.0%（5/50例）であった。なお、プラセボ群では、5%以上の症例に認められた有害事象はなかった。

副作用は、LVFX500mg群で14.6%（7/48例）12件〔悪心6.3%（3/48例）3件、動悸4.2%（2/48例）2件、体温変動感、浮動性めまい、頭痛、錯感覚、腹痛、呼吸困難、そう痒症各2.1%（1/48例）1件〕、LVFX1000mg群で14.6%（7/48例）14件〔悪心10.4%（5/48例）5件、体温変動感4.2%（2/48例）2件、浮動性めまい、頭痛、振戦、腹痛、

唾液増加、筋肉痛、神経過敏各 2.1% (1/48 例) 1 件]、LVFX 1500mg 群で 26.5% (13/49 例) 29 件 [悪心 24.5% (12/49 例) 12 件、浮動性めまい 10.2% (5/49 例) 5 件、振戦、消化不良各 4.1% (2/49 例) 2 件、ほてり、頭痛、感覚鈍麻、不随意性筋収縮、嘔吐、動悸、神経過敏、呼吸困難各 2.0% (1/49 例) 1 件]、プラセボ群で 2.0% (1/50 例) 1 件 [期外収縮 2% (1/50 例) 1 件] であった。

遅発性心室再分極及び不整脈に関連する可能性のある有害事象は、プラセボ群で 1 例に期外収縮 (心室性二段脈)、LVFX (カプセル剤) 500mg 群 3 例 (動悸: 2 例、浮動性めまい: 1 例)、LVFX (カプセル剤) 1000mg 群 3 例 (浮動性めまい: 2 例、失神: 1 例)、LVFX (カプセル剤) 1500mg 群 5 例 [浮動性めまい 5 例、動悸 1 例] に認められた。いずれの事象も軽度であったが、LVFX (カプセル剤) 1000mg 群に認められた失神 1 例と浮動性めまい 1 例の 2 件以外は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

⑦健康成人を対象とした QT/QTc 間隔に及ぼす LVFX、モキシフロキサシン (MFLX) 及びシプロフロキサシン (CPFX) の影響を検討するプラセボ対照二重盲検試験【試験番号: LOFBO-PHI-112、試験期間: 20 年 月～20 年 月、公表論文: Clin Pharmacol Ther. 2003; 73: 292-303】

健康成人男性及び女性 (目標症例数: 各治療群 12 例、計 48 例) を対象に、QT/QTc 間隔に及ぼす LVFX カプセル剤 1000mg、MFLX 800mg、及び CPFX 1500mg QD の影響を比較検討することを目的として無作為化二重盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本試験に組み入れられた 48 例全例が安全性解析対象集団とされた。うち、1 例 (LVFX のみ投与された後、アレルギー反応 (背部の発疹、治験薬との因果関係は「very likely related」) の有害事象を理由に治験が中止された) を除く 47 例が試験を完了した。

用法・用量は、LVFX カプセル剤 1000mg QD、MFLX 800mg QD、及び CPFX 1500mg QD、プラセボ QD とされた (休薬期間は 7 日間)。

安全性について、有害事象は、43.8% (21/48 例) に認められた。投与群別では、プラセボ群 6.4% (3/47 例)、LVFX カプセル剤群 16.7% (8/48 例)、MFLX 群 27.7% (13/47 例)、CPFX 群 23.4% (11/47 例) であった。5%以上の症例に認められた有害事象は、LVFX カプセル剤群では悪心 12.5% (6/48 例)、MFLX 群では悪心 17.0% (8/47 例)、浮動性めまい 12.8% (6/47 例)、CPFX 群では悪心 10.6% (5/47 例)、浮動性めまい 6.4% (3/47 例) であった。なお、プラセボ群では、5%以上の症例に認められた有害事象はなかった。

副作用は、LVFX 群で 16.7% (8/48 例) 11 件 [悪心 12.5% (6/48 例) 6 件、浮動性めまい 4.2% (2/48 例) 2 件、嘔吐、頭痛、アレルギー反応各 2.1% (1/48 例) 1 件]、MFLX 群で 27.7% (13/47 例) 19 件 [悪心 17.0% (8/47 例) 8 件、浮動性めまい 12.7% (6/47 例) 6 件、消化不良、頭痛、傾眠、激越、無力症各 2.1% (1/47 例) 1 件]、CPFX 群で、19.1% (9/47 例) 14 件 [悪心 10.6% (5/47 例) 5 件、浮動性めまい 6.4% (3/47 例) 4 件、白帯下、腹痛、舌障害、傾眠、食欲亢進各 2.1% (1/47 例) 1 件]、プラセボ群で、2.1% (1/47 例) 1 件 [悪寒 2.1% (1/47 例) 1 件] であった。

遅発性心室再分極及び不整脈に関連する可能性のある有害事象は、プラセボ群で 1 件 [浮動性めまい]、LVFX (カプセル剤) 群で 2 件 [浮動性めまい]、MFLX 群で 6

件〔浮動性めまい〕、CPFX 群で 4 件〔浮動性めまい：3 件、体位性低血圧：1 件〕であった。いずれの事象も軽度であったが、プラセボ群の浮動性めまい及び CPFX 群の体位性低血圧の 2 件以外は治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

2) 第Ⅱ相臨床試験

①健康成人男性を対象とした LVFX（注射剤）の薬物動態に及ぼすシメチジン及びプロベネシドの影響を検討する臨床薬理試験【試験番号：DR3355-59、試験期間：20 年 月～20 年 月、公表論文：なし】

日本人健康成人男性（目標症例数：各グループ 6 例、計 24 例）を対象に、LVFX 注射剤 500mg を単回静脈内投与した際の薬物動態に及ぼすシメチジン 400mg BID 3 日間又はプロベネシド 500mg QID 5 日間併用の影響、及び併用時の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、以下の通りであった（休薬期間は 7 日間）。

試験名	グループ	使用薬剤	
		第 1 期	第 2 期
シメチジン試験	A	LVFX（注射剤）500mg QD 単回	シメチジン 400mg BID 3 日間+ LVFX（注射剤）500mg QD 単回
	B	シメチジン 400mg BID 3 日間+ LVFX（注射剤）500mg QD 単回	LVFX（注射剤）500mg QD 単回
プロベネシド試験	C	LVFX（注射剤）500mg QD 単回	プロベネシド 500mg QID 5 日間+ LVFX（注射剤）500mg QD 単回
	D	プロベネシド 500mg QID 5 日間+ LVFX（注射剤）500mg QD 単回	LVFX（注射剤）500mg QD 単回

本試験に組み入れられた 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、シメチジン試験の LVFX 単独群で 1/12 例 1 件〔C-反応性蛋白増加〕、シメチジン試験の LVFX+シメチジン併用群で 0/12 例、プロベネシド試験の LVFX 単独群で 2/12 例 3 件〔注射部位紅斑、注射部位そう痒感、C-反応性蛋白増加、各 1 件〕、プロベネシド試験の LVFX+プロベネシド併用群 2/12 例 3 件〔注射部位紅斑、注射部位そう痒感、白血球数増加、各 1 件〕に認められた。D 群で認められた白血球数増加 1 例 1 件以外は、すべて副作用とされた。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認めなかった。

②LVFX 注射剤の健康成人を対象としたクロスオーバー法による QT/QTc 間隔を検討する臨床薬理試験【試験番号：DR3355-58、試験期間：20 年 月～20 年 月、公表論文：なし】

日本人健康成人男性及び女性（目標症例数：各ステップ 12 例、計 48 例）を対象に、LVFX 500mg 単回静脈内投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討することを目的とした無作為化単盲検クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

各ステップの詳細及び用法・用量は、以下の通り設定された。

<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

<用法・用量群>

群	第1期	第2期
A 群	LVFX 500mg (注射剤)	プラセボ
B 群	プラセボ	LVFX 500mg (注射剤)

休業期間は7日間

本試験に組み入れられた48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、LVFX 群で 77.1% (37/48 例) 76 件、プラセボ群で 35.4% (17/48 例) 28 件に認められた。5%以上の症例に認められた有害事象は、LVFX 群で注射部位紅斑 62.5% (30/48 例)、注射部位そう痒感 33.3% (16/48 例)、鼻咽頭炎 6.3% (3/48 例)、そう痒症 6.3% (3/48 例)、プラセボ群で注射部位疼痛 8.3% (4/48 例)、下痢及びそう痒症が各 6.3% (3/48 例) であった。

副作用は、LVFX 群で 72.9% (35/48 例) 68 件、プラセボ群で 27.1% (13/48 例) 18 件とされた。5%以上の症例に認められた副作用は、LVFX 群で、注射部位紅斑 62.5% (30/48 例)、注射部位そう痒感 33.3% (16/48 例) であり、プラセボ群では、注射部位疼痛 8.3% (4/48 例)、下痢 6.3% (3/48 例) であった。

QT/QTc 関連有害事象として、LVFX 群で浮動性めまいが1例1件に認められた。当該症例では、投与1日目に浮動性めまいが認められた前後で、悪心、倦怠感、頭痛が認められたが、いずれの事象も軽度であり、処置なく翌日消失した。LVFX との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。

治験責任医師による心電図の評価では、臨床的に有意でない異常が、LVFX 群で 14 例 66 件、プラセボ群で 16 例 91 件に認められ、臨床的に有意な異常が、LVFX 群で 3 例 22 件、プラセボ群で 4 例 13 件に認められた。心電図の臨床的に有意な異常の内訳は、QT 間隔延長が LVFX 群で 1 例 1 件、プラセボ群で 3 例 3 件、上室性頻脈が LVFX 群で 1 例 1 件、T 波平低下が LVFX 群で 1 例 20 件、プラセボ群で 1 例 9 件、心室性期外収縮がプラセボ群で 1 例 1 件認められた。臨床的に有意な異常のうち、治験責任医師により有害事象とされたものは LVFX 群の 1 例 1 件であった。当該症例は、72 歳女性であり、軽度の上室性頻脈を発現し、処置なく停止した。治験責任医師は、LVFX の投与時刻と上室性頻脈発現時刻の関係から、因果関係は否定できないとして、「関連あるかもしれない」と判断した。

死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、フルオロキノロン系薬は、1日量を分割投与するよりも、1日1回投与とした方がより優れた効果が得られるということは、以下の公表論文や成書等における記載より、既に周知されている投与方法であると考える。

AUC/MIC や C_{max}/MIC と薬効が相関するフルオロキノロン系薬は、同じ1日用量で1日の投与回数を複数とするよりも、投与回数を1回とし1回の投与量を増量する方が、治療効果の向上及び耐性化の抑制に効果的であると考えられている（日本呼吸器学会編 成人市中肺炎診療ガイドライン (株)杏林舎; 2005. p. 24-5)。フルオロキノロン系薬の治療効果には血中24時間 AUC と MIC の比 (AUC_{0-24h}/MIC) が相関し (Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 672-677、Clin Infect Dis. 1998; 26: 1-12 ほか)、耐性化の抑制には最高

血中濃度と MIC の比 ($C_{\max}/\text{MIC}$) が相関することが報告されている (Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37: 253-260、Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 433-438、Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 1054-1060 ほか)。また、フルオロキノロン系薬においては、① AUC/MIC に次いで $C_{\max}/\text{MIC}$ も薬効と相関するとされていること、②耐性菌発現抑制のためにはより高い $C_{\max}/\text{MIC}$ を得ることが必要であり、まだ明確には証明されていないが Mutant Selection Window と呼ばれる MIC より若干高い濃度領域にある時間を短くすることがよいとされていることから (J Antimicrob Chemother 2005; 55: 601-607)、安全上の問題がない限り、分割投与よりは 1 日量を 1 回で投与することが望ましいと考える。

以上から、機構は、PK/PD パラメータを基に、既承認の用法・用量 (1 回 100~200mg、1 日 2~3 回) と申請用法・用量である LVFX 500mg QD との有効性及び安全性の比較検討を行い、今般実施された臨床試験成績については、それらを補完するものとして評価することとした。

(1) 有効性について

機構は、DR3355-30 試験 (以下、日本 RTI 試験) 成績に基づいた用法・用量別の PK/PD パラメータのモンテカルロシミュレーションによる予測結果により、LVFX 500mg QD については、100mg BID もしくは TID、200mg BID などの既承認用法・用量における有効性と同等以上の有効性が期待できること、日本 RTI 試験、DR3355-31 試験 (以下、日本 UTI 試験) 及び DR3355-C02 試験 (以下、中国第Ⅲ相試験) の結果から、呼吸器感染症及び尿路感染症に対する LVFX 500mg QD の有効性の結果は、PK/PD パラメータの結果を補完するものとして矛盾せず、有効性は示されたと判断した。ただし、既承認の用法・用量のうち、200mg TID については、500mg QD の方が有効性の指標とされている $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ が低値を示す懸念があることから、その有効性については慎重に評価する必要があると考える。 (「(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果について」の項、参照)。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

以下に、有効性についての検討の詳細を記載する。

1) 薬物動態学的観点から

日本 RTI 試験の安全性解析対象被験者 152 例及び中国第Ⅲ相試験の呼吸器感染症を対象とした臨床試験における安全性解析対象被験者 883 例のうち、薬物動態の評価が可能な被験者各 151 例及び 164 例が薬物動態解析対象集団とされ、母集団薬物動態解析が実施された。結果は下表のとおりである。

主な薬物動態パラメータ＜薬物動態解析対象集団 (安全性)＞

	日本 (n=151)	中国 (n=164)	合計 (n=315)
$C_{\max}$ (平均値±標準偏差) (μg/mL)	6.35±2.04	5.13±1.03	5.71±1.70
$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (平均値±標準偏差) (μg・h/mL)	75.8±33.6	59.0±16.4	67.1±27.3

平均値±標準偏差

日本 RTI 試験において、MIC が測定された起炎菌 56 株のうち、起炎菌の消長が判定不能である 6 株を除いた 50 株に対する LVFX の MIC は、すべて 1μg/mL 以下で、薬効

と相関する PK/PD パラメータ (AUC_{0-24h}/MIC または C_{max}/MIC) と消失率の関係は下表のとおりとされた。

PK/PD パラメータと消失率 (日本 RTI 試験)

		呼吸器感染症全菌種		
		評価株数	消失株数	消失率
AUC_{0-24h}/MIC	～50	2	2	100%
	50～100	4	4	100%
	100～250	13	13	100%
	250～500	2	2	100%
	500～1000	14	14	100%
	1000～	15	15	100%
C_{max}/MIC	～5	4	4	100%
	5～10	8	8	100%
	10～25	8	8	100%
	25～50	3	3	100%
	50～100	14	14	100%
	100～	13	13	100%

日本 RTI 試験での、菌検出例である 45 例を対象とした被験者別の AUC_{0-24h}/MIC は 660.6 ± 551.7 (平均値 $\pm$ 標準偏差)、 C_{max}/MIC は 56.2 ± 46.9 (平均値 $\pm$ 標準偏差) で、 AUC_{0-24h}/MIC の最低値は 42.7 であった。

なお、原因菌別消失率の判定が行われた *S. pn eumoniae* (19 株) のうち、PRSP は 2 株、Penicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* (以下、PISP) は 12 株であり、マクロライド耐性は 18 株であった。また、起炎菌別消失率の判定が行われた *H. in fluenzae* (21 株) のうち、 β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (以下、BLNAR) は 5 株含まれていたが、 β -lactamase-positive ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (以下、BLPAR) は認められていない。

日本 RTI 試験終了後のモンテカルロシミュレーションにより予測した薬物動態パラメータにおいて、500mg QD の AUC_{0-24h} 及び C_{max} は、200mg TID を除く既承認の用法・用量の AUC_{0-24h} 及び C_{max} を上回っていたことから (下表)、呼吸器感染症以外の既承認の適応症に対しても、有効性が期待できると考えた。

呼吸器感染症におけるモンテカルロシミュレーションにより予測した用法・用量別の薬物動態パラメータ

用法・用量	C_{max} 中央値 [5%点、95%点] ($\mu\text{g/mL}$)	AUC_{0-24h} 中央値 [5%点、95%点] ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
100mg BID	1.62 [0.95, 2.89]	27.36 [15.45, 52.93]
100mg TID	2.11 [1.23, 3.89]	41.04 [23.17, 79.40]
100mg QID	2.63 [1.53, 4.92]	54.73 [30.90, 105.87]
200mg BID	3.25 [1.89, 5.79]	54.73 [30.90, 105.87]
200mg TID	4.22 [2.46, 7.77]	82.09 [46.34, 158.80]
500mg QD	6.09 [3.34, 10.15]	68.41 [38.62, 132.34]

また、日本 UTI 試験において、すべての起炎菌 242 株に対する LVFX の MIC_{90} は $32 \mu\text{g/mL}$ とされ、尿路感染症の主要な起炎菌である *E. coli* に対する LVFX の MIC_{90} は $16 \mu\text{g/mL}$ (MIC range ; $\leq 0.06 \sim 64 \mu\text{g/mL}$) とされた。日本人健康成人男性に LVFX 500mg

を空腹時単回経口投与したときの投与後 24 時間までの各蓄尿期間⁶ごとの被験者別の尿中薬物濃度が 138.8～877.7μg/mLであった（「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、(1) 国内試験、1) 健康成人男性の薬物動態試験」の項、参照）ことを踏まえると、*E. coli* を始めとしてLVFX耐性率の高い菌種が多い尿路感染症においても、有効性は期待できるものとする。

以上から、200mg TID を除く LVFX の既承認の用法・用量において承認されている適応症については、500mg QD における曝露が既承認の用法・用量における曝露を上回ることが推測されることから、500mg QD においてもその有効性は期待できるものとする。

ただし、既承認の適応症のうち、薬物動態パラメータの観点から、500mg QD と比較して有効性の指標とされている AUC_{0-24h}/MIC が低値を示す懸念がある 200mg TID（重症または効果不十分と思われる症例及びレジオネラ肺炎）については、その有効性については慎重に評価する必要があると考える。また、腸チフス及びパラチフス（100mg QID）、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、及び Q 熱（200mg BID 又は TID）については後述する（「(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果について」の項、参照）。

2) 臨床試験成績の観点から

①臨床試験成績の評価方法について

非盲検非対照試験として実施された日本 RTI 試験、日本 UTI 試験及び中国第Ⅲ相試験の主要評価項目及び臨床効果判定基準は以下のとおりであり、両国で異なる評価時期、評価項目、判定基準が設定されていた。

主要各試験の主要評価項目及び臨床効果判定基準

領域	地域	主要評価項目	臨床効果判定基準
呼吸器感染症	日本	投与終了／中止時の「臨床効果」	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）（日本化学療法学会雑誌. 1997; 45: 762-78）」
	中国	投与終了／中止日の 7-14 日後の「総合薬効評価」	中国の抗菌薬臨床研究指導原則（中国衛生部 1993 年発布）
尿路感染症	日本	投与終了／中止時の早期薬効判定における「総合臨床効果」及び投与終了 5～9 日後の後期薬効判定における「Clinical outcome」、 「Microbiological outcome」	UTI 薬効評価基準（第 4 版暫定案）（日本化学療法学会雑誌. 1997; 45: 203-47）
	中国	投与終了／中止日の 7-14 日後の「総合薬効評価」	中国の抗菌薬臨床研究指導原則（中国衛生部 1993 年発布）

日本 RTI 試験における臨床効果判定基準の観察項目には、胸部 X 線点数（市中肺炎）、咳嗽・喀痰（慢性呼吸器病変の二次感染）、臨床症状の改善（急性気管支炎）など、主治医の主観に基づいたものが含まれていた。また、日本 UTI 試験における臨床効果判定基準の観察項目にも、clinical outcome の自覚症状など、客観性に乏しい項目が含まれていた。中国第Ⅲ相試験における有効性の主要評価項目は「抗菌薬臨床研究指導原則（中国衛生部 1993 年発布）」の判定基準に基づいて判定されたが、日本 RTI 試

⁶ 採尿時点：治験薬投与 0～2、2～4、4～8、8～12、12～24 時間

験と同様に、主治医の主観に基づいた項目を設定している等、客観性に乏しい項目がある。

機構は、非盲検非対照試験として実施されたいずれの試験における臨床効果判定基準も、有効性の指標としては客観性に乏しく、十分でないと考えことから、得られた試験成績は参考程度に留め、薬物動態学的観点からの有効性評価を補完する情報として評価を行うこととした。

②有効性の結果について

日本 RTI 試験及び日本 UTI 試験の主要評価時期である投与終了／中止時の主要評価項目の結果は、下表のとおりであった。

主要各試験の投与終了／中止時の主要評価項目の結果

		日本	中国
呼吸器感染症全体		95.1% (136/143 例)	74.5% (546/733 例)
	市中肺炎	93.1% (94/101 例)	72.3% (248/343 例)
	慢性呼吸器病変の二次感染 (中国では慢性気管支炎の急性増悪)	100% (28/28 例)	76.4% (298/390 例)
	急性気管支炎	100% (14/14 例)	—
尿路感染症全体		83.4% (131/157 例)	86.1% (253/294 例)
	複雑性尿路感染症	83.4% (131/157 例)	66.7% (16/24 例)
	複雑性膀胱炎	84.5% (120/142 例)	—
	複雑性腎盂腎炎	73.3% (11/15 例)	—
	単純性尿路感染症	—	87.8% (237/270 例)
	急性単純性下部尿路感染症	—	88.4% (76/86 例)
	急性腎盂腎炎	—	89.7% (70/78 例)
	反復性尿路感染症	—	85.8% (91/106 例)

機構は、複雑性腎盂腎炎においては、他の尿路感染症に比し、総合臨床効果が低い傾向が認められるものの、既承認のクラビット錠・クラビット細粒の添付文書（第 13 版、2008 年 2 月改訂）においても、複雑性腎盂腎炎の臨床成績は尿路・性器感染症の中で最も効果が低く（有効率 66.7%、22/33 例）、難治性の疾患であることから、特段の問題はないと考える。

また、日本 RTI 試験及び日本 UTI 試験の主要評価時期である投与終了／中止時の細菌学的効果の結果は下表のとおりであった。なお、細菌学的効果についても、判定基準は各試験で異なることに注意が必要である。

主要各試験の投与終了／中止時の細菌学的効果

		日本	中国
呼吸器感染症全体		100% (45/45 例)	92.6% (276/298 例)
	市中肺炎	100% (31/31 例)	97.0% (130/134 例)
	慢性呼吸器病変の二次感染 (中国では慢性気管支炎の急性増悪)	100% (9/9 例)	89.0% (146/164 例)
	急性気管支炎	100% (5/5 例)	—

			日本	中国
尿路感染症全体			78.3% (123/157 例)	94.6% (139/147 例)
	複雑性尿路感染症		78.3% (123/157 例)	71.4% (10/14 例)
		複雑性膀胱炎	79.6% (113/142 例)	—
		複雑性腎盂腎炎	66.7% (10/15 例)	—
	単純性尿路感染症		—	97.0% (129/133 例)
		急性単純性下部尿路感染症	—	100% (48/48 例)
		急性腎盂腎炎	—	96.2% (50/52 例)
		反復性尿路感染症	—	93.9% (31/33 例)

機構は、投与終了・中止時において、一定の有効性は認められているものの、投与終了／中止時に有効性評価を行った場合、抗菌薬による曝露が維持されたままの状態では評価が行われることとなり、結果として、感染症が治癒に至っていなくとも、高濃度の抗菌薬により、起炎菌が存在しているのに検出出来ないことがあることから、有効性の主要評価時点は、中止又は投与終了後一定期間が経過した時点で行うことが適切であったと考える。

日本 RTI 試験における副次評価項目の一つである最終観察時（投与終了／中止日の 7～14 日後）の臨床効果（有効率）は 89.3%（125/140 例）であった（下表）。なお、最終観察時の微生物学的効果は検討されておらず、治験実施時に計画をしておくべきであったと考える。

最終観察時の臨床効果：日本 RTI 第Ⅲ相試験

疾患名	症例数	有効	無効	判定不能	有効率* [95%CI]
合計	141	125 (88.7%)	15 (10.6%)	1 (0.7%)	89.3% [84.2, 94.4]
市中肺炎	99	86 (86.9%)	12 (12.1%)	1 (1.0%)	87.8% [81.3, 94.2]
慢性呼吸器病変の二次感染	28	25 (89.3%)	3 (10.7%)	0	89.3% [77.8, 100.0]
急性気管支炎	14	14 (100%)	0	0	100.0% [100.0, 100.0]

*：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）×100

一方、国内 UTI 試験における有効性の主要評価項目の一つである、「後期薬効判定（投薬終了 5～9 日後）における Clinical outcome 及び Microbiological outcome」については、後期薬効判定が欠測であった症例または、Clinical outcome の場合のみ投与開始前に自覚症状がすべて（－）であった症例を「Not evaluation」とし、「Not evaluation」と判定された症例を分母に含めた Cure 率と Eradication 率を算出するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本申請時に Clinical outcome または Microbiological outcome の評価から除外した 21 例（規定観察時期に来院しなかった 1 例、投与開始前に自覚症状がすべて（－）であった 20 例）を「Not evaluation」とし、Cure 率あるいは Eradication 率を追加解析した結果、追加解析により Clinical outcome の Cure 率は申請時に比べて 10%程度低下した。

後期薬効判定の Clinical outcome

	疾患名	例数	Cure (%)	Failure (%)			Not evaluation (%)
				+以上の症状 残存	無効被験者	抗菌化学療法 施行	
申請時	合計	136	81 (59.6)	32 (23.5)	21 (15.4)	2 (1.5)	
	複雑性腎盂腎炎	13	7 (53.8)	2 (15.4)	4 (30.8)	0	
	複雑性膀胱炎	123	74 (60.2)	30 (24.4)	17 (13.8)	2 (1.6)	
追加解析	合計	157	81 (51.6)	32 (20.4)	21 (13.4)	2 (1.3)	21 (13.4)
	複雑性腎盂腎炎	15	7 (46.7)	2 (13.3)	4 (26.7)	0	2 (13.3)
	複雑性膀胱炎	142	74 (52.1)	30 (21.1)	17 (12.0)	2 (1.4)	19 (13.4)

後期薬効判定の Microbiological outcome

	疾患名	例数	Eradication (%)	Failure (%)			Not evaluation (%)
				総菌数 $\geq 10^4$ CFU/mL	無効被験者	抗菌化学療法 施行	
申請時	合計	156	95 (60.9%)	33 (21.2)	26 (16.7)	2 (1.3)	
	複雑性腎盂腎炎	15	9 (60.0%)	2 (13.3)	4 (26.7)	0	
	複雑性膀胱炎	141	86 (61.0%)	31 (21.9)	22 (15.6)	2 (1.4)	
追加解析	合計	157	95 (60.5%)	33 (21.0)	26 (16.6)	2 (1.3)	1 (0.6)
	複雑性腎盂腎炎	15	9 (60.0%)	2 (13.3)	4 (26.7)	0	0
	複雑性膀胱炎	142	86 (60.6%)	31 (21.8)	22 (15.5)	2 (1.4)	1 (0.7)

また、機構は、中国第Ⅲ相試験における投与終了／中止時の 7-14 日後（治療後（Visit4））の臨床効果、総合薬効評価、及び細菌学的効果の有効率について、下表のとおり確認した。

治療後（Visit4）の 7～14 日後の臨床効果、総合薬効評価、及び細菌学的効果の有効率（中国第Ⅲ相試験）

	臨床効果	総合薬効評価	細菌学的効果
呼吸器感染症全体	96.4% (666/691 例)	89.3% (617/691 例)	96.6% (256/265 例)
市中肺炎	96.8% (306/316 例)	91.7% (289/315 例)	98.4% (120/122 例)
慢性気管支炎の急性増悪	96.0% (360/375 例)	87.2% (328/376 例)	95.1% (136/143 例)
尿路感染症全体	95.7% (267/279 例)	87.8% (245/279 例)	93.3% (126/135 例)
複雑性尿路感染症	96.0% (24/25 例)	69.2% (18/26 例)	81.3% (13/16 例)
急性単純性下部尿路感染症	93.7% (74/79 例)	93.5% (72/77 例)	97.6% (41/42 例)
急性腎盂腎炎	98.7% (76/77 例)	89.7% (70/78 例)	94.1% (48/51 例)
反復性尿路感染症	94.9% (93/98 例)	86.7% (85/98 例)	92.3% (24/26 例)

以上の中国第Ⅲ相臨床試験を含めた LVFX 500mg QD の有効性を検討する臨床試験の結果は、「1) 薬物動態学的観点から」の項における本剤の有効性評価を補完する臨床試験成績として矛盾せず、LVFX 500mg QD について一定の有効性が示されたと機構は判断した。

(2) 安全性について

1) 薬物動態の観点からの安全性について

機構は、フルオロキノロン系薬においては、①AUC/MIC に次いで C_{max}/MIC も薬効と相関するとされていること、②耐性菌発現抑制のためには Mutant Selection Window と呼ばれる MIC より若干高い濃度領域にある時間を短くすることがよいとされていること

から (Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) 55, 601–607)、安全性上の問題がない限り、分割投与よりは 1 日量を 1 回で投与することが望ましいと考える。

申請用法・用量である 500mg QD は、既承認の用法・用量と比べて 1 回投与量が増える (100mg あるいは 200mg から 500mg) ことから、既承認の用法・用量に比べ $C_{\max}$ が上昇することに伴う副作用の発現頻度等が上昇する可能性が懸念される。モンテカルロシミュレーションにより予測される両者の $C_{\max}$ 及び AUC を比較すると、500mg QD の AUC は、既承認の用法・用量のうち最も高い値を示した 200mg TID の AUC と比べて低値を示すものの、500mg QD の $C_{\max}$ については、既承認の用法・用量よりもいずれも高値を示している (「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜提出された試験の概要＞、(3) その他、3) モンテカルロシミュレーションによる用法・用量別の PK/PD パラメータ予測」の項、参照)。したがって、安全性については、主に $C_{\max}$ との関係について、検討を行った。

日本 RTI 試験及び中国第 III 相試験の呼吸器感染症を対象とした臨床試験における安全性解析対象被験者のうち、薬物動態の評価が可能な被験者が薬物動態解析対象集団 (安全性) とされている。機構は、当該集団における薬物動態パラメータ別有害事象発現状況 (下表) からは、 $C_{\max}$ あるいは AUC_{0-24h} との関係は明確ではないことを確認した。

$C_{\max}$ *別有害事象発現率＜薬物動態解析対象集団 (安全性) ＞

$C_{\max}$: 5 μ g/mL 未満			$C_{\max}$: 5 μ g/mL 以上 10 μ g/mL 未満			$C_{\max}$: 10 μ g/mL 以上		
日本	中国	合計	日本	中国	合計	日本	中国	合計
51.3% (20/39 例)	48.6% (35/72 例)	49.5% (55/111 例)	61.5% (64/104 例)	46.7% (43/92 例)	54.6% (107/196 例)	62.5% (5/8 例)	—	62.5% (5/8 例)

* : $C_{\max}$ はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

AUC_{0-24h} *別有害事象発現率＜薬物動態解析対象集団 (安全性) ＞

AUC_{0-24h} : 50 μ g·h/mL 未満			AUC_{0-24h} : 50 μ g·h/mL 以上 100 未満 μ g·h/mL			AUC_{0-24h} : 100 μ g·h/mL 以上		
日本	中国	合計	日本	中国	合計	日本	中国	合計
69.6% (16/23 例)	46.4% (26/56 例)	53.2% (42/79 例)	55.9% (57/102 例)	48.1% (50/104 例)	51.9% (107/206 例)	61.5% (16/26 例)	50.0% (2/4 例)	60.0% (18/30 例)

* : AUC_{0-24h} はベイズ推定を用いて被験者ごとに推定

機構は、500mg QD における安全性について、 $C_{\max}$ 依存性の副作用発現リスクの増加の有無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。

＜QTc に対するリスク＞

非感染症被験者を対象とした臨床薬理試験の 154 例 (LVFX200～1000mg 単回投与、500mg QD 7 日間反復投与：白人被験者を除く) において、QT / QTc 間隔延長及び QT / QTc に関連すると考えられる事象は認められなかった。また、日本及び中国の第 III 相試験の 1540 例 (500mg QD) では、中国で実施した試験で失神が 1 例に 1 件 (62 歳女性、45 kg、市中肺炎、病歴なし、投与 12 日目に発現、軽度、特別な処置なく回復) 認められたのみで、その他の QT / QTc に関連すると考えられる事象は認められなかった。なお、当該症例に認められた失神については QT / QTc 間隔延長に関連したものであるかは不明であった。日本第 I 相試験では、LVFX 250～1000mg 単回投与の用量範囲において臨床問題となる QT / QTc 間隔の延長作用は検出されなかった。日本注射剤 QT 試

験、海外 QT 用量反応性試験においても、C_{max} と ΔQTc との相関は認められなかった。

<痙攣に対するリスク>

非臨床試験成績について、LVFX は経口単独投与では 800mg/kg まで痙攣誘発を示さず、静脈内持続投与、あるいは NSAIDs との併用（経口）により痙攣が認められる投与量・血中濃度と、臨床における用量・血中濃度との間には大きな乖離があり、既承認の用法・用量（100mg BID～TID、最大 200mg TID）と同様、500mg QD においても痙攣の副作用発現リスクが問題となる可能性は低いと考える。

臨床試験成績について、500mg QD の安全性解析対象集団 1540 例（日本：295 例、中国 1245 例）において、痙攣の副作用は認められなかった。また、参考資料として用いた米国安全性解析対象集団 6994 例（250mg QD：940 例、500mg QD～BID：4428 例、750mg QD：1626 例）においても、治験薬に関連した有害事象として、痙攣は認められなかった。

以上から、500mg QD で痙攣の副作用発現リスクが特に高くなる可能性は低いと考える。

<既承認の用法・用量に比較して 500mg QD で重篤度・発現頻度が上昇する可能性>

LVFX 100mg TID を対照とした比較試験のうち、本申請データと同様に MedDRA 用語集を用いて副作用名が表記されている試験として、シタフロキサシン（グレースビット錠 50 mg、同細粒 10% 承認申請資料）及びガレノキサシン（日本化学療法学会雑誌. 2007; 55 (S-1): 127-143）の第 III 相比較試験における LVFX の副作用発現状況について本申請データとの比較検討を行った。

同一試験ではなく、実施時期も異なる別試験の結果の比較ではあるが、100mg TID に比べて 500mg QD で発現頻度が 1%以上高かった事象は、悪心、白血球数減少、不眠症、血中乳酸脱水素酵素増加、血小板数減少、肝機能異常、浮動性めまいであった。これらの副作用について、本申請データにおける 500mg QD での重症度別発現状況の検討したところ（下表）、大部分が軽度の事象であり、また、重度の事象についてはすべて軽快または回復が確認された。

以上から、100mg TID に比べて 500mg QD において、非重篤な副作用の発現頻度が上昇する可能性は否定できないと考える。

100mg TID に比べて 500mg QD で発現頻度が上昇する可能性がある副作用の重症度別発現状況

基本語（MedDRA/J V.10.0）	本申請データ（500mg QD）			
	安全性解析対象集団（1540 例）			
	軽度	中等度	重度	計
	副作用 発現率（発現例数）	副作用 発現率（発現例数）	副作用 発現率（発現例数）	副作用 発現率（発現例数）
浮動性めまい	3.1%（47 例）	0.6%（10 例）	0.1%（1 例）	3.8%（58 例）
悪心	2.9%（44 例）	0.6%（9 例）	0.1%（2 例）	3.6%（55 例）
白血球数減少	3.1%（47 例）	0.2%（3 例）	0	3.2%（50 例）
不眠症	1.8%（27 例）	0.5%（7 例）	0.2%（3 例）	2.4%（37 例）
血中乳酸脱水素酵素増加	1.7%（26 例）	0	0	1.7%（26 例）
血小板数減少	1.0%（16 例）	0.1%（2 例）	0	1.2%（18 例）
肝機能異常	0.8%（13 例）	0.1%（2 例）	0	1.0%（15 例）

同一被験者において複数の重症度で同一基本語の有害事象が認められた場合には、最も重症度の高いカテゴリーにカウントされた。

さらに、500mg QD で実施した日本 RTI 試験及び中国第 III 相試験の安全性解析対象被験者のうち、薬物動態の評価が可能な薬物動態解析対象集団（151 例と 164 例）をもとに、日本と中国合計で 5 例以上が発現した副作用（浮動性めまい、悪心、白血球数減少、不眠症）について、薬物動態パラメータ（ C_{max} 、 C_{24h} 、 AUC_{0-24h} ）を説明変数としたロジスティック回帰分析を行った。その結果、有意な濃度反応関係は認められなかった。

機構は以下のように考える。日本及び中国の全臨床試験を通じ、治験薬投与中に死亡した被験者は認められなかった。また、重篤な有害事象は、日本の臨床試験では 4 例に発現した。うち、日本 RTI 試験で 1 例 1 件に認められた肝障害は、投与 4 日目に血液検査にて肝障害（AST 80IU/L、ALT 77IU/L、ALP 1183IU/L、 γ -GTP 437IU/L、LDH 445IU/L、総ビリルビン 0.51mg/dL）が認められたため、同日、治験薬投与が中止された。薬物療法（グリチルリチン酸モノアンモニウム投与）が行われ、発現から 25 日後には回復が確認された。重症度は中等度と判断され、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」とされた。日本 UTI 試験では、重篤な有害事象は 3 件（帯状疱疹、再発膀胱癌、イレウス、各 1 例 1 件）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。中国第 III 相試験では、7 例 8 件（肺の悪性新生物が 2 例 2 件、顔面骨骨折及び軟部組織損傷、手骨折、結核性胸膜炎、肺結核、大腿骨骨折）認められ、うち、結核性胸膜炎、大腿骨骨折及び肺の悪性新生物の 3 例 3 件については、治験薬との因果関係を否定された。

以上のように、500mg QD の臨床試験において、因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現していることを踏まえると、既承認の用法・用量と比較して C_{max} 上昇が認められる 500mg QD では、 C_{max} が上昇することに伴う副作用発現リスクの増大が否定できない。また、中国第 III 相試験において、規定に反して 1 日に 1000mg を服用した被験者が 3 例、1 日に 750mg を服用した被験者が 1 例認められ、これらの症例において、過量投与後に発現した有害事象は、痛風、浮動性めまい、悪心、筋力低下、好中球数減少、耳鳴、嘔吐、血中クレアチニン増加が報告されている。これらの事象が濃度依存性であるか否か不明であるものの、濃度依存性である可能性も否定できないことから、 C_{max} の上昇に伴う有害事象の発現には注意が必要と考える。

したがって、製造販売後においては、安全性情報を収集の上、適切に医療現場に情報提供を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

2) 腱障害について

米国食品医薬局（FDA）は、医学文献や有害事象報告システム（Adverse Events Reporting System : AERS）に提出された市販後有害事象報告の評価を行い、フルオロキノロン系薬の使用に伴う腱炎及び腱断裂の重篤症例が継続的に報告されていると判断した。その結果、FDAは、フルオロキノロン系薬の腱炎及び腱断裂のリスク上昇に関連して、2008 年 7 月 8 日に、フルオロキノロン系薬の製造企業に対して、全身用フルオロキノロン系薬を使用している患者における腱炎及び腱断裂のリスク上昇及びそのリスクを更に上昇させる因子（①60 歳以上、②コルチコステロイドの併用、③腎臓、心臓、肺の移植レシピエント）に関する情報を「Boxed Warning」として添付文書に追

加するとともに、患者向け医薬品ガイドを作成する必要性について通告している（<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01858.html>、<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/fluoroquinolonesHCP.htm> <available on 2008 /12>）。

申請者は、LVFX における腱障害の発現に対する現時点での知見、及びその発現状況について、以下のように説明している。

フルオロキノロン系薬投与による腱障害発現リスクの上昇が報告されたケースコントロールスタディー（Arch Intern Med 2003; 163: 1801-7、Drug Safety 2006; 29: 889-96）や、フルオロキノロン系薬による腱障害発現リスクを上昇させる危険因子として、高齢者、コルチコステロイド剤の併用等を示唆する報告（BMJ 2002; 324: 1306-7、Clin Infect Dis 2003; 36: 1404-10 等）、腎移植患者（Transplantation 1994; 58: 736-7）、心移植患者（J Heart Lung Transplant 2008; 27: 46-51）及び肺移植患者（Eur Respir J 2002; 19: 469-71）において、フルオロキノロン系薬投与に関連した腱障害発現頻度が高いとの報告がある。

また、LVFX による腱関連副作用発現の国内症例数の過去 4 年間の推移について確認したところ（下表）、国内症例に関して、腱関連副作用症例数の増加傾向は認められなかった。

クラビットの腱関連副作用の国内症例数の推移

腱関連副作用（PT）	2004 年 10 月 1 日～ 2005 年 9 月 30 日		2005 年 10 月 1 日～ 2006 年 9 月 30 日		2006 年 10 月 1 日～ 2007 年 9 月 30 日		2007 年 10 月 1 日～ 2008 年 9 月 30 日	
	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤	非重篤	重篤
腱障害	1	0	0	0	0	0	0	0
腱痛	1	0	2	0	2	0	0	0
腱炎	9	0	5	0	2	1	5	1
腱断裂	0	2	0	0	0	1	0	1
合計	13		7		6		7	
推定処方数（千件）	23867		24120		18601		18396	

上記の結果も踏まえ、添付文書の「3. 副作用、(1) 重大な副作用」の項に、「(12) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害（頻度不明）：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫等の症状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。60 歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であられやすい。」と記載する。

機構は、以下のように考える。フルオロキノロン系薬による腱障害の発現について、用量依存性が示唆されたとの報告（Arch Intern Med 2003; 163: 1801-7）もあれば、用量との関連はない（J Heart Lung Transplant 2008; 27: 46-51、Eur Respir J 2002; 19: 469-71）との報告もあり、現時点においては、用量が増加することによる腱障害の発現リスクの増大は明確ではないため、既承認の用法・用量に比べて高用量となる 500mg QD について、腱障害の発現が増加するリスクは確実とは言えないものの引き続き注意深く情報収集する必要がある。ただし、本剤の使用は、必要最低限の期間にとどめ、特に 60 歳以上の患者、ステロイド剤（副腎皮質ステロイド剤）の使用患者、あるいは腎臓、心臓または肺の移植患者などの、高危険群においては、腱障害発現に対しての注意が

必要であること、また、痙攣、幻覚、うつ、QT 延長、*torsade de pointes* 等とともに、腱障害の重篤な有害事象が発現するリスクを念頭においた上で、リスクベネフィットの比較考量の上、必要な患者にのみに処方されるべきであることを徹底することが必要である。

なお、米国における対応を踏まえ、機構は、本邦で集積された情報について評価を行ったが、本邦においては報告数も少なく、現状の対策で問題ないと考えられることから、現段階で添付文書改訂の必要はないと判断している。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本申請は、LVFX の用法・用量の変更であり、臨床的位置付け及び効能・効果については、既承認の用法・用量と同様であると機構は考える。なお、申請効能・効果については、既承認のクラビット錠、及び同細粒の効能・効果と同一とされており、有効性及び安全性について上記の審査の通り、既承認の効能・効果と同一と設定することで差し支えないと考える。ただし、500mg QD に比べて AUC が上回る 200mg TID の用法・用量を有する疾患及び既承認の適応症のうち臨床試験成績に基づかず承認された疾患については、以下のような検討を行った。

1) 重症又は効果不十分と思われる症例及びレジオネラ肺炎について

重症又は効果不十分と思われる症例及びレジオネラ肺炎については、200mg TID が承認されている。PK/PD の観点からは、*S. pn eumoniae* を対象に検討したモンテカルロシミュレーションの結果、500mg QD の C_{max} は、既承認の用法・用量よりもいずれも高値を示していることから、500mg QD の適応症として差し支えないと考える。ただし、500mg QD の AUC は 200mg TID の AUC を下回っており（「(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜提出された試験の概要＞、(3) その他、3) モンテカルロシミュレーションによる用法・用量別の PK/PD パラメータ予測」の項、参照）、200mg TID と比較すると、500mg QD での有効性は劣る可能性があるため、当該疾患については 500mg QD で無効と判断した場合には、他の抗菌薬への変更を検討する必要があると考える。

2) 炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及び Q 熱について

炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及び Q 熱については、以下のような検討を行った。

炭疽の治療については、臨床経験は極めて乏しいうえに、炭疽吸入後の経過が早いいため、抗菌薬治療開始の遅れは生存の可能性を低下させる（JAMA 2002; 287: 2236-2252、Vaccine. 2001;20:635 等）とされており、従来、ペニシリンが第一選択薬として使用されてきた（N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1621-1626）。ドキシサイクリン（以下、DOXY）については、サルでの有効性が示されている（JAMA. 1999;281:1735-1745、JAMA. 1997;278: 399-411）ため代替薬として好ましいとされており、CPFX については、臨床試験成績はないが、非臨床成績から有効性が示唆されている（J Infect Dis. 1993;167:1239-1242, JAMA. 1997;278: 399-411, J Infect Dis. 1992;166:1184-1187）。

米国感染症学会（Infectious Disease Society of America : IDSA）では、成人の炭疽に対する治療として、成人に対しては、CPFX 400mg BID あるいは DOXY 100mg BID の静

注を他の 1-2 剤の抗菌薬（リファンピン、バンコマイシン、ペニシリン、アンピシリン、イミペネム等の中から選択）とともに投与することを初期治療として推奨しており、その後、臨床支障がなければ、CPFX 500mg BID あるいは DOXY 100mg BID の経口投与に切替え、静注及び経口投与をあわせて 60 日間の治療を推奨している。また、皮膚炭疽の場合には、CPFX 500mg BID あるいは DOXY 100mg BID の 60 日間経口投与が推奨されている（<http://www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html> <2009 年 1 月>）。また、ペニシリンやテトラサイクリン耐性のテロリズムを想定して、CPFX あるいは他のフルオロキノロン系薬が推奨されているとの文献（JAMA. 1999;281:1735-1745）や、CPFX400mg BID の静注の代替薬の一つとして、LVFX 500mg QD の静注が挙げられているとの文献（N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1621-1626）を機構は確認した。

炭疽菌の曝露後の発症予防のために、米国疾病管理センター（CDC）では、成人に対して、CPFX 500mg BID あるいは DOXY 100mg BID の 60 日間投与が推奨されている〔MMWR 2001;50（41）:889-893.（<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5041a1.htm> <2009 年 1 月>）〕が、ペニシリンや DOXY、マクロライドやリファンピンに対する耐性菌の増加のため、CPFX が第一選択薬として推奨されるとの報告（N. Engl. J. Med. 2001; 345: 1621-1626）もあり、IDSA では、それらに加えて、長期投与の情報に限定的であるために二次治療薬としてではあるが、LVFX 500mg QD が推奨されている（<http://www.cidrap.umn.edu/idsa/bt/anthrax/biofacts/anthraxfactsheet.html> <2009 年 1 月>）。

申請者は、国内文献検索のデータベース（ （19 年～20 年 月）及び （19 年～20 年 月））及び海外文献検索のデータベース（ （19 年～20 年 月）、 （19 年～20 年 月）、 （19 年～20 年 月））を用いて検索した結果、LVFX の炭疽に関する総説 3 報及び症例報告 9 報（炭疽 2 報、野兎病 1 報、ブルセラ症 1 報、Q 熱 5 報）を採択の上、これらの総説及び症例報告の内容について、以下の表を提出した。

総説及び症例報告の内容一覧

	著者 発行年	題名／書誌名	用法・用量	内容
炭疽				
総 説	Inglesby TV et al. 2002	Anthrax as a biological weapon, 2002: Updated recommendations for management. JAMA	500mg QD	肺炭疽の大規模感染または曝露後の発症予防として、第一選択薬として CPFX1 回 500mg、12 時間毎の経口投与（投与期間：60 日）を推奨する。また、第一選択治療として、OFLX 1 回 400 mg、12 時間毎の経口投与または LVFX1 回 500mg、24 時間毎の経口投与が代替になりうる。
	Swartz MN. 2001	Recognition and management of anthrax -an update. N Engl J Med	500mg QD	肺炭疽発症時の初期治療として、CPFX 1 回 400 mg、12 時間毎の静脈内投与、及びその代替治療として、OFLX 1 回 400 mg、12 時間毎の静脈内投与、または LVFX1 回 500 mg、24 時間毎の静脈内投与を推奨する。
	楽得康之 他 2001	炭疽及び天然痘に関わる生物学的兵器の脅威への対処。熱帯	500mg QD	炭疽菌曝露後の発症予防薬投与方法として、成人に対し、CPFX 1 回 500mg を 1 日 2 回服用、LVFX1 回 500 mg を 1 日 1 回服用、または OFLX 1 回 400 mg を 1 日 2 回服用する。

症 例 報 告	Mina B et al. 2002	Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City. JAMA	500mg QD→ 500mg BID	61 歳、女性。入院 3 日前から脱力感、胸の重苦しさ、呼吸困難、倦怠感、咳、寒気を訴え、入院後まもなく呼吸困難、敗血症性ショックを起こした。当初は、うっ血性心不全、市中肺炎、肺炎炭疽が疑われ、フロセミド 20mg 及び LVFX500mg が 1 日 1 回静注されたが、その後、RFP 300mg 及び CLDM 800 mg がそれぞれ 8 時間毎に静注され、LVFX も 1 回 500mg、12 時間毎の静注に増量された。血液、気管支洗浄物、胸水などから <i>Bacillus anthracis</i> 陽性反応が検出され、LVFX から CPEX 400mg 12 時間毎の静注に切り替えられたものの、肺炎炭疽により入院 4 日目に死亡した。
	Borio L et al. 2001	Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax: Report of 2 patients. JAMA	500mg QD 500mg QD	47 歳、男性。嘔気、嘔吐、軽度の頭痛、呼吸困難、発汗により来院。炭疽菌の曝露が疑われ、LVFX500mg、CTRX 2g 及び RFP 600mg をそれぞれ 1 回、ならびにペニシリン G 300 万単位が 4 時間毎に投与された。しかし、進行性の低酸素性呼吸不全、著しい血圧低下を起こし、来院 5 時間後に心室性頻脈、その後の難治性徐脈、不全収縮により死亡した。 55 歳、男性。重度の呼吸困難、筋肉痛、脱力感、胸部圧迫感、高熱、寒気、嘔気、嘔吐、緑色の痰を伴う咳を訴え来院。炭疽菌の吸入曝露（肺炎炭疽）が疑われ、LVFX500mg が 1 回静注された。来院後 13 時間以内に、著しい血圧低下、低酸素性呼吸不全を起こし、その後間もなく徐脈、不全収縮により死亡した。
野兎病				
症 例 報 告	Aranda EA. 2001	Treatment of tularemia with levofloxacin. Clin Microbiol Infect	500mg QD → 500mg QD	66 歳、男性。2 日前からの発熱、左顔面腫脹、左眼瞼痛及び腫脹のため入院。直前に野兎を捕獲し、手袋を使つての剥皮の経験があった。野兎病菌に対する血清抗体価は 20 であったことから野兎病を疑い、LVFX1 日 500 mg の静注を開始し、48 時間後、解熱した。静注を 500 mg 1 日 1 回経口投与に切り替え、入院 8 日後に退院。計 14 日間経口剤を投与した。回復期に野兎病菌に対する血清抗体価の上昇（20→640）が認められた。4 ヶ月後の追跡調査においても、患者の状態は良好で、再発は認められなかった。
ブルセラ症				
症 例 報 告	Iwakami E et al. 2005	Treatment of chronic fatigue syndrome with antibiotics: Pilot study assessing the involvement of <i>Coxiella burnetii</i> Infection. Internal Medicine	500 mg QD	74 歳、女性。人工関節による敗血症と判断し、人工関節及び壊死組織を除去した。検体から <i>Brucella melitensis</i> が同定されたため、SM 1 日 1g の筋注及び DOXY 1 回 100mg、1 日 2 回の経口投与による治療を開始した。30 日後に血清検査が陰性となり退院したが、翌月に膝蓋下に痛みを伴う浮腫を認めたため、持続洗浄療法を行い、DOXY 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与ならびに RFP 1 日 900mg 及び LVFX1 日 500mg を静脈内投与した。7 日後に退院。退院後も抗菌薬治療を 6 ヶ月継続し、人工関節の再移植が可能となった。
Q 熱				
症 例 報 告	岸澤有華他 2006	非常に高力価の血清抗体価を呈し肝生検が診断の契機となった急性 Q 熱症例. 感染症学雑誌	600mg QD	76 歳、男性（日本人）。発熱が持続し、血清の浸出性胸水が出現したため、MINO を使用したところ、当初効果を認めていたが、経過中に薬疹が出現し投与を中止した。肝・胆道系酵素の高値が遷延したため、肝生検を施行したところ、Q 熱に酷似した所見を認めた。臨床経過も Q 熱の経過として矛盾なく、LVFX 水和物 1 日 600mg の投与を行ったところ、炎症反応、肝・胆道系酵素ともに改善し、胸水も著明に減少した。
	Chen TC et al. 2006	Acute Q fever with hemophagocytic syndrome: Case report and literature review. Scand J Infect Dis	500mg QD	26 歳、男性。7 日間の治療にも関わらず、熱、悪寒戦慄、頭痛、心窩部痛、乾性咳が持続し来院。非定型肺炎を疑い、DOXY 1 回 100mg を 1 日 2 回 3 日間投与した。熱及び頭痛が持続したため、CTRX を併用し 10 日間治療を続けたが、最終的に間接蛍光抗体法により急性 Q 熱と診断し、LVFX1 日 500mg の投与に切り替えたところ、投与 5 日後には熱及び頭痛は寛解し、臨床検査値は改善した。LVFX2 週間投与により症状は安定した。
	Chang K et al. 2005	Diffuse abdominal uptake mimicking peritonitis in gallium inflammatory scan: an unusual feature of acute Q fever. Kaohsiung J Med Sci	500mg QD	55 歳、男性。熱、悪寒、腹部膨満感が 20 日間持続し来院。持続性の熱、動物との接触経験から、Q 熱を疑い、DOXY による治療を開始し、2 週間治療を続けたが、熱が下がらなかったため、LVFX500mg を 1 日 1 回経口投与した。LVFX 投与 14 日後に続発症なく、症状が完治した。

Iwakami E et al. 2005	Treatment of chronic fatigue syndrome with antibiotics: Pilot study assessing the involvement of <i>Coxiella burnetii</i> Infection. Internal Medicine	200mg QD	<i>C.burnetii</i> の感染が認められた慢性疲労症候群または Q 熱感染後疲労症候群で、MINO に対し過敏症の既往歴のある患者 1 名及び MINO 1 日 100mg または DOXY 1 日 100mg 投与で不耐性の副作用を生じた患者 2 名に対し、LVFX 1 日 200mg を 3 ヶ月間投与した。投与後はすべての患者において、 <i>C.burnetii</i> は検出されなかった。
Arashima Y et al. 2004	Improvement of chronic nonspecific symptoms by long-term minocycline treatment in Japanese patients with <i>Coxiella burnetii</i> infection considered to have post-Q fever fatigue syndrome. Internal Medicine	200mg QD	倦怠感、微熱、筋肉痛、関節痛を訴え、 <i>C.burnetii</i> の感染が疑われた患者のうち MINO 1 日 100mg の投与で頭痛、嘔気、眩暈の副作用を生じた患者 1 名（日本人、年齢・性別不詳）に対しては、LVFX 水和物 1 日 200mg を 3 ヶ月間投与した。その結果、臨床症状の改善が認められた。

OFLX：オフロキサシン、RFP：リファンピシン、CLDM：クリンダマイシン、CTRX：セフトリアキソン、SM：ストレプトマイシン、MINO：ミノマイシン

また、申請者は、ペストに関する総説及び症例報告は抽出されなかったが、EMEA/CPMP のガイドライン〔CPMP/4048/01 (<http://www3.unict.it/fpc/emea.pdf><2009 年 1 月>)] には LVFX 500mg QD（静脈内投与及び経口投与）が推奨されていること、本ガイドラインには炭疽、野兔病、Q 熱についても同様に LVFX 500mg QD が推奨されていることを説明した。

機構は以下のように考える。炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及び Q 熱については、LVFX の臨床試験は実施されていないものの、200mg BID 又は 200mg TID の用法・用量で承認されていること〔クラビット錠・同細粒の審査報告書（衛研発第 2211 号 平成 14 年 2 月 15 日）〕、及び上記の各種成書や文献報告等の記載を踏まえると、炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症及び Q 熱に対する LVFX 500mg QD の有効性は既承認の用法・用量と同様に期待できるものと考え。また、*S. pn eumoniae* を対象に検討したモンテカルロシミュレーションでは、200mg TID と比較すると、500mg QD での AUC は劣るものの、 C_{max} では上回ること、200mg BID と比較すると AUC、 C_{max} ともに上回ることから、申請用法・用量である 500mg QD においても、これらの疾患を効能・効果とすることについては差し支えないものと考え。ただし、200mg TID と比較して AUC は低値を示すと考えられ、500mg QD での有効性は 200mg TID と比べて劣る可能性があるため、500mg QD で無効と判断した場合には、他の抗菌薬への変更を検討する必要があると考える。

3) 腸チフス、パラチフスについて

国立感染症研究所の疫学的調査報告（病原微生物検出情報. 2005;26:89-90）によると、2004 年に本邦で分離された *S. typhi*（56 株）及び *S. paratyphi A*（65 株）に対する LVFX の MIC₉₀ は、それぞれ 0.5 及び 1 µg/mL であり、LVFX 耐性菌（MIC 8 µg/mL 以上）は検出されていない。

申請者は、*S. typhi* に対するフルオロキノロン系薬の治療効果に関しては、ガチフロキサシンを用いた *in vitro* シミュレーションモデルの結果から、AUC/MIC が最も相関し、次に C_{max}/MIC が良く相関することが報告されている（Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 1775-1781）ことを踏まえると、有効性の観点から 500mg QD が 100mg QID に劣ることはないと考えたと説明した。

機構は、上記説明を了承した。

(4) 用法・用量について

1) 申請用法・用量の設定根拠について

米国、英国及びフランスで承認されている用法・用量は下表の通りである。

米国、英国あるいはフランスで承認されている用法・用量

適応症	米国	英国	フランス
市中肺炎	750mg QD ^{a)}	—	—
	500mg QD ^{b)}	500mg QD 又は BID	500mg QD 又は BID
院内肺炎	750mg QD	—	—
慢性気管支炎の急性増悪	500mg QD	500mg QD	500mg QD
	—	250mg QD	—
複雑性尿路感染症及び急性腎盂腎炎	750mg QD ^{c)}	—	500mg QD ^{e)}
	250mg QD ^{d)}	250mg QD	—
単純性尿路感染症	250mg QD	250mg QD	—
慢性細菌性前立腺炎	500mg QD	500mg QD	500mg QD
急性細菌性副鼻腔炎	750mg QD	—	—
	500mg QD	500mg QD	500mg QD
皮膚・軟部組織感染症	—	500mg QD 又は BID	—
		250mg QD	
複雑性皮膚・皮膚組織感染症	750mg QD	—	—
単純性皮膚・皮膚組織感染症	500mg QD	—	—
胆嚢炎	—	—	500mg QD
感染性腸炎	—	—	500mg QD
肺炭疽	500mg QD	—	500mg QD

a : *S. pneumoniae* [多剤耐性菌 (MDRSP) を除く]、*H. influenzae*、*H. parainfluenzae*、*Mycoplasma pneumoniae*、または *Chlamydia pneumoniae* による市中肺炎

b : メチシリン感受性 *S. aureus*、*S. pneumoniae* [多剤耐性菌 (MDRSP) を含む]、*H. influenzae*、*H. parainfluenzae*、*K. pneumoniae*、*M. catarrhalis*、*C. pneumoniae*、*L. pneumophila*、*M. pneumoniae* による市中肺炎

c : *E. coli*、*K. pneumoniae*、または *P. mirabilis* による複雑性尿路感染症及び菌血症の併発を含む *E. coli* による急性腎盂腎炎

d : *E. faecalis*、*E. cloacae*、*E. coli*、*K. pneumoniae*、*P. mirabilis* または *P. aeruginosa* による複雑性尿路感染症及び *E. coli* による急性腎盂腎炎

e : 急性腎盂腎炎のみ

機構は、申請用法・用量の設定根拠について、申請効能・効果の各疾患別に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。

フルオロキノロン系薬の有効性及び耐性化抑制に関しては、 AUC_{0-24h}/MIC 及び C_{max}/MIC が相関するとされている。モンテカルロシミュレーションを行い、*S. pneumoniae* を対象として、用法・用量別の PK/PD パラメータについて検討したところ (下表)、500mg QD は、100mg TID 及び 200mg TID に比べて、治療効果も期待できかつ耐性化を起こしにくい用法・用量であると考ええる。

モンテカルロシミュレーションによる用法・用量別の PK/PD パラメータ予測

用法・用量	C _{max} (μg/mL) 中央値 (5%~95%)	C _{max} /MIC 中央値 (5%~95%)	C _{max} /MIC ≥ 5 の割合(%)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL) 中央値 (5%~95%)	AUC _{0-24h} /MIC 中央値 (5%~95%)	AUC _{0-24h} /MIC ≥ 30 の割合 (%)
100mg TID	2.11 (1.23~3.89)	3.93 (1.60~10.94)	31.4	41.04 (23.17~79.40)	76.23 (30.10~222.43)	95.1
200mg TID	4.22 (2.46~7.77)	7.86 (3.19~21.87)	82.9	82.09 (46.34~158.80)	152.46 (60.20~444.86)	98.9
500mg QD	6.09 (3.34~10.15)	11.31 (4.58~29.43)	93.5	68.41 (38.62~132.34)	127.05 (50.17~370.72)	98.5

また、2004 年の本邦における疫学調査（Jpn J Antibiot. 2006;59:428-451）での対象菌種では、LVFX は MSSA、MSCNS、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis* 並びに腸内細菌科の細菌（*E. coli*、*P. mirabilis* を除く）で、90.5~100%の高い感受性率を維持しており、*E. coli* 及び *P. mirabilis* の感受性率は 81.2%及び 88.8%であった。

なお、*S. pneumoniae* を除く菌種に対しても、500mg QD は、100mg TID よりも AUC/MIC、C_{max}/MIC を高く、また 200mg TID と比較しても、C_{max}/MIC を高く保つことが可能であり、PK/PD の観点から、高い有効性及び耐性化抑制が期待できると考える。

2004 年の本邦における疫学調査の調査対象菌種と感染症領域

菌種		(群) 感染症領域										サーベイランス (2004 年)				
		2	3	5	6	7	8	12	14	15	16	株数	感受性率 (%)	MIC (μg/mL)		
		皮膚科領域	外科領域	呼吸器	尿路	胆道	感染性腸炎	産婦人科領域	眼科領域	耳鼻科領域	歯科・口腔外科領域			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
グラム陽性菌	MSSA	○	○	○	○			○	○	○		1126	94.5	≤0.06~>64	0.12	0.25
	MRSA	○	○	○	○			○	○	○		1169	8.3	≤0.06~>64	8	>64
	MSCNS	○	○	○	○			○	○	○		719	90.5	≤0.06~>64	0.12	1
	MRCNS	○	○	○	○			○	○	○		1029	31.9	≤0.06~>64	2	8
	<i>S. pyogenes</i>										○	676	99.4	≤0.06~16	0.5	1
	<i>S. pneumoniae</i>			○								1010	99.2	≤0.06~16	0.5	1
	<i>E. faecalis</i>				○							987	69.9	0.25~>64	1	32
	<i>E. faecium</i>				○							663	11.3	0.25~>64	32	64
グラム陰性菌	<i>N. gonorrhoeae</i>				○							222	15.3	≤0.01~32	8	16
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>			○								762	100	≤0.01~2.0	0.03	0.06
	<i>E. coli</i>				○			○				1105	81.2	≤0.06~>64	≤0.06	8
	<i>Salmonella</i> spp.						○					320	99.1	≤0.06~8.0	≤0.06	0.125
	<i>Citrobacter</i> spp.				○							791	92.7	≤0.06~>64	0.125	1
	<i>K. pneumoniae</i>			○	○	○						1010	98.8	≤0.06~64	≤0.06	0.25
	<i>Enterobacter</i> spp.				○							1029	96.9	≤0.06~>64	≤0.06	0.5
	<i>S. marcescens</i>				○							811	96.5	≤0.06~64	0.125	1
	<i>P. mirabilis</i>				○							677	88.8	≤0.06~>64	≤0.06	4
	Indole-positive <i>Proteus</i> group				○							764	92.3	≤0.06~>64	≤0.06	2
	<i>H. influenzae</i>			○								1051	99.9	≤0.01~4.0	≤0.01	≤0.01
	<i>P. aeruginosa</i> RTI			○		○				○		1049	81.4	≤0.06~>64	0.5	8
	<i>P. aeruginosa</i> UTI				○	○						835	65.7	≤0.06~>64	1	64
	<i>Acinetobacter</i> spp.											834	92.3	≤0.06~>64	≤0.06	1

○：クラビット錠・細粒の添付文書の臨床成績の項に、各領域ごとに記載されている菌種

RTI: respiratory tract infection、UTI: urinary tract infection

さらに、日本及び中国で実施した臨床試験における安全性解析対象集団 1540 例（日本：295 例、中国：1245 例）にて報告された主な副作用を検討した結果、重篤度が上昇することは認められておらず、安全性について特段の問題は認められていない。

以上から、既存の用法・用量が取得している「効能・効果」を、500mg QD の「効能・効果」とすることが可能と判断した。

申請者は、適応症として申請されている疾患すべてにおいて、500mg QD が適切な用法・用量であると考え理由を説明している。しかし、欧米では、「膀胱炎・腎盂腎炎」に対しては低用量（複雑性尿路感染症及び急性腎盂腎炎、単純性尿路感染症では 250mg QD）が設定されている。機構は、日本における本剤の開発に際し、「膀胱炎・腎盂腎炎」に対する用法・用量として 250mg QD を選択しなかっ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。

今回の用法・用量の見直しの目的は耐性化の進展抑制にあり、PK/PD 理論に基づくと、菌の耐性化の抑制には C_{max}/MIC を高くすることが適していることから、250mg QD よりも呼吸器感染症等と同様に 500mg QD の方が適切と判断した。なお、米国においても、尿路感染症に対する使用実績の約 60% が 500mg QD である（下表；IMS Health MIDAS 2006）。また、単純性尿路感染症についても、単純性尿路感染症患者を対象に実施した中国第Ⅲ相試験において 500mg QD の安全性成績として重篤な有害事象は認められなかったこと、耐性化抑制のためにも 250mg QD よりも高い C_{max}/MIC が得られる 500mg QD は、適切な用法・用量であると考え。

尿路性器系疾患に対する LVFX の使用実績（申請者回答から）

IMS Health MIDAS				
診断名 ^{a)}	No.	錠剤含有量 処方頻度	分服数 1 回服用量	処方回数
N00-N99 尿路性器系の疾患	(1)	250mg DAILY DOSAGE	QD 1 UNIT DOSES	636 (23.6%)
	(2)	500mg DAILY DOSAGE	QD 1 UNIT DOSES	1629 (60.5%)
	(3)	750mg DAILY DOSAGE	QD 1 UNIT DOSES	227 (8.4%)
	その他			199 ^{b)} (7.5%)
	合計			2691 (100%)
N30 膀胱炎	(1)	250mg DAILY DOSAGE	QD 1 UNIT DOSES	86 (33.6%)
	(2)	500mg DAILY DOSAGE	QD 1 UNIT DOSES	126 (49.2%)
	(3)	750mg DAILY DOSAGE	QD 1 UNIT DOSES	30 (11.7%)
	その他			14 ^{b)} (5.5%)
	合計			256 (100%)

a：ICD10 コード 国際疾病分類第 10 版

b：（合計）－ {（1）＋（2）＋（3）}

さらに、欧米では、500mg QD を超える投与量として、750mg QD（米国では、院内肺炎：7～14 日間、市中肺炎：5 日間、急性細菌性副鼻腔炎：5 日間、複雑性皮膚・皮

膚組織感染症：7～14 日間、複雑性尿路感染症または急性腎盂腎炎：5 日間）あるいは 500mg BID（英国では、市中肺炎：7～14 日間、皮膚・軟部組織感染症：7～14 日間）等が承認されている。機構は、重症または効果不十分と思われる症例に対する処置として、高用量の検討を行う必要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。
日本においても 500mg QD を超える高用量の必要性を検討する意義はあるものと考ええる。しかし、500mg QD を超える高用量での有効性及び安全性の検討を国内では行っていないため、用法・用量において「適宜増量」と規定する等、500mg QD を超える高用量は、現時点では、安全性の観点から推奨できない。したがって、500mg QD の用法・用量では効果不十分と思われる症例あるいは重症例に対しては、LVFX よりもキノロン耐性菌に対して抗菌活性の優れた抗菌薬や他系統注射用抗菌薬等を用いて治療することが、推奨される治療法である。

機構は以下のように考える。

薬物動態学的観点から、500mg QD は、既承認の用法・用量よりも高い C_{max} が得られること、200mg TID を除いた既承認の用法・用量よりも高い AUC が得られることが期待されること及び忍容性についても許容可能であることから、申請者の回答は概ね了承可能と考える（「(2) 安全性について」の項、参照）。しかしながら、肺炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、膀胱炎、腎盂腎炎及び尿道炎に対する日本の申請用法・用量と米国、英国、フランスの承認用法・用量は異なっていること、重症または効果不十分と思われる症例においては用量不足となること等についても十分に考慮した上で、さらなる適切な用量の検討のために製造販売後に十分な情報収集を行い、必要に応じて臨床試験の実施を検討すべきと考える。

2) 投与期間について

国内 RTI 第Ⅲ相試験では、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）（日本化学療法学会雑誌 1997; 45: 762-778）」を参考に「市中肺炎」、「慢性呼吸器病変の二次感染」及び「急性気管支炎」とともに、投与期間が 7 日間と設定され、中国 RTI 第Ⅲ相試験では、「抗菌薬物臨床応用指導原則」を参考に、治験調整医師と協議の上で、「市中肺炎」では 7～14 日間、「慢性気管支炎の急性増悪」では 7～10 日間と設定された。

機構は、以下のように考える。投与期間については、原則として、臨床試験で設定された投与期間を目安に、必要最低限の期間とする必要があるが、既承認のクラビット錠及び同細粒の添付文書では、14 日間と明記されている腸チフス及びパラチフス以外の適応症については、投与期間が明記されておらず、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、「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。」、「炭疽の発症及び進展の抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター (CDC) が、60 日間の投与を推奨している。」、「長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。」が記載されており、本記載を変更する特段の理由はないものと考ええる。

申請者は、本剤の投与期間について、以下のように説明した。既承認のクラビット錠及び同細粒の投与期間の国内使用実態を調査した結果、約 9 割の患者における投与期間は 7 日以内であったこと⁷、疾患領域別に検討しても同様の結果であったことを踏まえ、漫然と投与し続けることはきわめて少ないと考える。一方、今回の用法・用量の変更の目的は細菌のフルオロキノロン系薬に対する耐性化を抑制することであることも踏まえ、漫然と投与し続けることによる耐性菌の増加を防止するために、適正使用の徹底に注力する。

機構は、既承認の用法・用量と同様に、本剤の投与に際しては必要最小限の投与期間とすることは必要であり、申請者の適正使用を推進するための啓発活動を行うとの回答は適切と判断した。

3) 用量調節について

機構は、感染症の種類及び症状により適宜増減する必要性についての見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

腎機能低下患者など、患者の有する基礎疾患やその症状に応じて用法・用量の調節が必要な場合がある。ただし、今回の用法・用量の変更は、PK/PD 理論に基づき C_{max}/MIC を高くすることで菌の耐性化進展を抑制することにある。したがって、 C_{max} の低下に繋がる減量は原則として避けるべきと判断しているため、感染症などの種類に応じて用法・用量を変更することは考えていない。また、今回の申請にあたって有効性及び安全性を検討した用法・用量は 500mg QD の 1 用量であり、欧米で適用されている 750mg QD あるいは 500mg BID 等のさらなる高用量での有効性及び安全性の検討を国内では行っていない。したがって、「適宜増量」は、現時点では、特に安全性の観点から推奨できないと判断している。

機構は、上記申請者の回答を了承するが、増量については、製造販売後の情報を収集の上、必要に応じて、開発の検討を行う必要があると考える。

4) 腎機能障害時の減量について

腎機能低下時の薬物動態及び用法・用量については、DR3355-32 試験にて、腎機能の異なる被験者（I 群：Cockcroft 法による CLCr 50mL/min 以上、II 群：Cockcroft 法による CLCr 50mL/min 未満）に、LVFX500mg を空腹時単回経口投与した結果を踏まえて検討された。

申請者は、以下のように説明している。単回投与により得られた結果を基に、LVFX 500mg QD 7 日間経口投与時の血漿中薬物濃度のシミュレーションを行った。その結果、投与 1 日目の C_{max} については I 群と II 群で大きな差は認められなかった一方で、反復投与時の血漿中薬物濃度推移は、I 群では投与開始日以降ほとんど上昇しなかったのに対し、II 群では投与 7 日目まで上昇し、投与 7 日目における C_{max} 、 C_{min} 及び AUC_{0-24h} はいずれも I 群に比べ II 群で高い値を示した。

⁷ IMS データより

LVFX 500mg QD 7日間投与シミュレーション時の薬物動態パラメータ（投与7日目）

用法・用量	群	CLcr (mL/min)	被験者数 (例)	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
500mg QD 7日間投与	I	80 以上	5	7.14±0.95	0.72±0.33	63.11±13.84
		50 以上 80 未満	6	9.09±1.14	1.50±0.43	98.18±8.15
		計	11	8.20±1.43	1.14±0.55	82.24±21.10
	II	20 以上 50 未満	7	12.65±1.32	3.61±0.91	158.47±20.27
		20 未満	4	17.52±3.20	9.80±3.85	333.93±119.44
		計	11	14.42±3.19	5.86±3.83	222.27±111.19

平均値±標準偏差

以上の結果から、I 群については用法・用量の調節の必要はないと考える。一方、II 群については、初回投与以降において血漿中薬物濃度の上昇が認められたことから、各種用法・用量におけるシミュレーションを行った（下表）。

各種用法用量におけるシミュレーション時の薬物動態パラメータ（7日目）

CLcr (mL/min)	被験者数 (例)	用法・用量	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC _{0-24h} ^{a)} (μg·h/mL)
			平均値±標準偏差 (最小, 最大)	平均値±標準偏差 (最小, 最大)	平均値±標準偏差 (最小, 最大)
20 以上 50 未満	7	250mg QD 7日間投与	6.32±0.66 (5.35, 7.40)	1.81±0.45 (1.01, 2.39)	79.24±10.14 (61.28, 90.58)
		250mg 隔日 4回投与	5.04±0.73 (4.05, 5.94)	0.47±0.20 (0.14, 0.75)	39.62±5.07 (30.64, 45.29)
		初回 500mg 投与後 250mg QD 6日間投与	6.33±0.66 (5.36, 7.40)	1.81±0.46 (1.01, 2.41)	79.24±10.14 (61.28, 90.58)
		初回 500mg 投与後 250mg 隔日 3回投与	5.05±0.72 (4.06, 5.95)	0.48±0.21 (0.14, 0.77)	39.62±5.07 (30.64, 45.29)
		初回 500mg 投与後 125mg QD 6日間投与	3.17±0.33 (2.69, 3.71)	0.91±0.23 (0.50, 1.22)	39.62±5.07 (30.64, 45.29)
20 未満	4	250mg QD 7日間投与	8.76±1.60 (6.86, 10.22)	4.90±1.93 (2.59, 6.84)	166.96±59.72 (100.00, 233.65)
		250mg 隔日 4回投与	5.79±0.64 (5.03, 6.40)	1.83±0.94 (0.71, 2.88)	83.48±29.86 (50.00, 116.82)
		初回 500mg 投与後 250mg QD 6日間投与	8.95±1.76 (6.88, 10.66)	5.10±2.10 (2.61, 7.30)	166.96±59.72 (100.00, 233.65)
		初回 500mg 投与後 250mg 隔日 3回投与	5.98±0.81 (5.05, 6.85)	2.03±1.11 (0.73, 3.34)	83.48±29.86 (50.00, 116.82)
		初回 500mg 投与後 125mg QD 6日間投与	4.66±1.04 (3.46, 5.77)	2.71±1.22 (1.31, 4.10)	83.48±29.86 (50.00, 116.82)

平均値±標準偏差、a：隔日投与では AUC_{0-48h} × 1/2

CLcr 20mL/min 以上 50mL/min 未満の集団及び CLcr 20mL/min 未満の集団での用量・用量の調節について検討した結果、前者では初回 500mg 投与後 250mg QD 6日間投与、後者では初回 500mg 投与後 250mg 隔日 3回投与が適切であると判断した。また、シミュレーションにより得られた用法・用量の調節方法が有効性、安全性及び耐性化に与える影響を検討するため、Cockcroft 法の CLcr による部分集団に、LVFX をそれぞれ推奨する用法・用量にて投与した場合の、薬物動態パラメータ（投与7日目における C_{max} 及び AUC_{0-24h}）を比較（下表）したところ、用法・用量を調節した場合に有効性が大幅に低下したり、安全性上のリスクが増加するならびに耐性化が著しく進行する可能性は低いと考える。

**Cockcroft 法の CLcr による部分集団に、LVFX を各推奨用法・用量にて投与したときの
薬物動態パラメータ：投与 7 日目**

Cockcroft 法による CLcr	LVFX の用法・用量	被験者数 (例)	C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg・h/mL)
			平均値±標準偏差 (最小, 最大)	平均値±標準偏差 (最小, 最大)
50mL/min 以上	500mg QD 7 日間	11	8.20±1.43 (6.179, 10.896)	82.24±21.10 (47.125, 112.613)
20mL/min 以上 50mL/min 未満	初回 500mg 投与後 250mg QD 6 日間	7	6.33±0.66 (5.361, 7.400)	79.24±10.14 (61.275, 90.580)
20mL/min 未満	初回 500mg 投与後 250mg 隔日 3 回	4	5.98±0.81 (5.046, 6.845)	83.48±29.86 (50.000, 116.822)

機構は、申請者の回答は了承可能と考える。しかしながら、腎機能障害患者における申請用法・用量の投与経験がないことから、製造販売後に情報収集を行い、適切な情報提供を行う必要があると考える。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下に示す内容の製造販売後調査を実施すると説明している。

本剤の開発に際して実施された臨床試験は、呼吸器感染症と尿路感染症の 2 領域での検討であり、かつ、日本人の臨床データは 300 例程度、中国人の臨床データを含めても 1540 例（安全性解析対象集団）であることから、上記 2 領域以外の患者及び特別な背景を有する患者（心疾患、肝障害、糖尿病等）での 500mg QD の有効性・安全性情報の収集、使用実態下でのリスク因子の詳細な分析等が必要と考える。したがって、上記情報を補完するためにも、以下の使用成績調査及び製造販売後臨床試験を計画している。

製造販売後調査については、副作用発現頻度のみならず、高齢者、腎機能低下患者、心疾患患者、併用薬の有無、各種感染症領域別等により層別可能な規模の症例を集積し、副作用発現のリスク因子等の早期把握を目的として、30,000 例を連続調査方式で収集する調査を、1 年間で実施することを計画している。30,000 例の収集により、高齢者 10,000 例、腎機能障害患者 1,000 例、肝機能障害患者 1,300 例、心疾患患者 1,700 例、糖尿病患者 1,500 例、てんかん等の痙攣性疾患患者 150 例、NSAIDs 併用例 8,000 例の症例が検討可能であるとする。また、1994 年より継続的に実施している感受性調査を特定使用成績調査として引き続き実施することにより、用法・用量変更後の耐性菌動向についても検討する予定である。なお、調査予定菌株数は 15,000 株（主な適応菌種 22 菌種）とする。

製造販売後臨床試験については、本剤の開発に際して臨床試験が未実施であった疾患領域における有効性・安全性情報の収集を目的とし、申請効能・効果における適応症のうち、日本、中国または欧米にて 500 mg QD による臨床試験を行っておらず、かつ、既承認のクラビット錠・同細粒の処方件数の多い領域〔耳鼻科領域感染症（予定被験者数 120 例、以下同じ）、尿路感染症（150 例）、婦人科領域感染症（30 例）〕を中心に、販売開始後より 2 年間を実施予定期間として、多施設共同非盲検非対照臨床試験を計画している。

機構は、申請用法・用量である 500mg QD の製造販売後においては、腱障害を始めとした安全性及び耐性菌動向の情報に加え、投与期間、投与量（用量調節）と有効性及び安全性との関係についても情報収集を行い、解析の上、必要に応じて新たな用法・用量の開発について検討すべきと考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

(6) その他

1) 既承認のクラビット錠・同細粒の今後の対応について

既承認製剤であるクラビット錠・同細粒については、申請製剤である LVFX 250mg 錠、500mg 錠、同 10%細粒の承認後、速やかに申請製剤と切り換えを行う予定とされている。

機構は、錠剤については、移行期には既承認の用法・用量と申請用法・用量が併存することが予想されることから、医療過誤の観点から臨床現場に対する移行期の情報提供・注意喚起の具体的な方法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。

上市后、製剤の切り換えは速やかに実施する予定であるが、すべて切り換わるには $\blacksquare$ から $\blacksquare$ 程度を要するものと見込んでいる。この移行期における臨床現場の既承認製剤と申請製剤の混在による医療過誤を考えた場合、開業医では在庫を極力少なくしてから申請製剤を納入すること、大学や大病院では採用製剤の入れ換え（並存期間をなくす）となることから、その可能性は少ないものと推測される。調剤薬局では一部混在する可能性があるものの、既承認の 100mg 錠と申請製剤である 250mg 錠、500mg 錠は医療過誤防止対策として製剤そのものの形状、色を変えるとともに、包材の表示・デザインも変更するため、薬剤師が 250mg 錠又は 500mg 錠を 1 日 3 回服用するものとして調剤する可能性は低いものとする。

なお、全国の医療機関、医師に対し、関連学会、専門家とも連携のうえ耐性菌発現抑制対策のために用法・用量を変更する意義について、PK/PD の観点から製品情報概要、インタビューフォーム等を用い徹底した情報提供を行い、用法・用量をはじめとする既承認製剤と申請製剤の相違点をまとめた対照表、「使用上の注意」の解説などを用い、用法・用量及びその調節方法、安全に使用するための適正使用情報を的確に説明し、医師、薬剤師の啓発に努める。

機構は、上記回答を了承した。

Ⅲ. 資料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が実施され、その結果、特に問題はなく、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日、報告。

Ⅳ. 総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような検討を行った結果、以下のように考える。申請用法・用量である 500mg QD 投与における本剤の有効性については、PK/PD 理論の観点

から、また日本及び中国で実施された臨床試験成績から、確認できたと判断する。なお、非臨床試験成績等から *S. pneumoniae* に対しては 500mg QD 投与における耐性菌出現を抑制する効果は期待できることを確認した。その他の菌種については、十分な検討がなされているとは言えず、耐性菌出現を抑制する効果については引き続き検討する必要があると考える。

安全性については、既承認の用法・用量に比べて $C_{\max}$ の上昇が認められること、臨床試験における投与症例数は少なく安全性情報が限られていることから、 $C_{\max}$ が上昇することに伴う副作用発現リスクの増大については否定できないが、本剤の臨床試験結果や上述の有効性や耐性菌出現を抑制する効果等と比較考慮すると、特段の問題はないと考える。なお、製造販売後には、500mg QD 投与における安全性情報を収集していくことは必要であると考ええる。

以上の機構の判断、及び下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- 本剤の有効性及び安全性について
- 本剤の効能・効果について
- 本剤の用法・用量について
- 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 21 年 2 月 10 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	①クラビット錠 250mg ②クラビット錠 500mg ③クラビット細粒 10%
〔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〕	①②平成 19 年 11 月 30 日 ③平成 20 年 9 月 9 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

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、平成20年12月25日付 20 達第8号「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」の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、LVFX500mg QD 投与の有効性については、薬物動態パラメータに基づいた既承認の用法・用量との比較検討を行い、また、今般実施された臨床試験成績については、それらを補完するものとして評価を行った。

その結果、申請用法・用量である 500mg QD においては、100mg BID、同 TID 及び 200mg BID などの既承認の用法・用量における曝露量を上回ることが推測されることから、同程度以上の有効性が期待でき、また、呼吸器感染症、尿路感染症を対象に中国及び日本で実施した非盲検非対照試験のいずれにおいても一定の有効性が確認できたと判断した。

以上の機構の判断は概ね専門委員から支持されたが、以下のような意見が出された。

- ・ 国内第Ⅲ相臨床試験は20 年 月～20 年 月に施行されており、この時点では、有効性の主要評価は投与終了時点（End of Therapy）ではなく、これより7日以降の時点（肺炎では多くは7日後）（Test of Cure）で行うことが、欧米では一般的となっていたことから、本邦でも主要評価時期としては、最終観察時（投与終了／中止日の7～14日後）とすべきであった。
- ・ 起炎菌は消失したが、臨床効果が得られなかった症例については、重要な症例と考えられるので、治験者（主治医）が検討した意見や申請者の調べた一般的な考え方などを是非報告させるべきである。
- ・ 審査報告 (1) の 3. 非臨床に関する資料 (i) 2) 殺菌作用及び耐性菌出現の検討において、*S.pneumoniae* の MIC が 1.3～1.5 以上の 3 菌株において、100mg TID シミュレーションで菌数増加が見られているが、500mg QD ではこのような現象は見られ

ない。一般には、MIC が高い程、耐性菌が出現しやすいと言われており、今回のシミュレーション結果は矛盾しないと思われるが、感受性が 1/8～1/2 に低下したものは、QRDR にアミノ酸変異の有無などについても検討して欲しい。

機構は、審査報告 (1) でも記載したように、国内臨床試験における有効性の主要評価時期は、中止又は投与終了後一定期間が経過した時点で行うことが適切であったと考えるが、主要評価時期を投与終了／中止時の 7-14 日後（治療後（Visit4））と設定した評価資料として提出された中国第Ⅲ相試験の成績を含め、LVFX 500mg QD の有効性を検討する臨床試験の結果は、「1）薬物動態学的観点から」の項における本剤の有効性評価を補完する臨床試験成績として矛盾せず、LVFX 500mg QD について一定の有効性が示されたと判断した。

また、国内臨床試験において、起炎菌は消失したが、臨床効果が得られなかった症例について、申請者は以下のように説明した。

日本の第Ⅲ相試験において、PPS（呼吸器感染症 144 例、尿路感染症 157 例）のうち、起炎菌（効果判定可能例）は、投与開始時にそれぞれ 45 例、157 例に検出され、投与終了／中止時の菌消失例（含む推定消失）はそれぞれ 45 例、123 例であった。この菌消失例のうち、臨床効果が無効（呼吸器感染症）、総合臨床効果が無効（尿路感染症）であった症例は、呼吸器感染症の 2 例であり、いずれも市中肺炎の症例であった。

いずれの症例も、「有効」と判定される基準（「4 項目中 3 項目以上を満たすもので、3 項目のみを満たす場合は残る 1 つも増悪を認めないもの」）に合致しないことから、「無効」と判定された。1 例は、開始時の起炎菌の菌数は 1+ と少ないものの、喀痰性状は膿性痰であり、塗抹検査でも Geckler 分類の 5 群（扁平上皮 <10/視野、好中球 >25/視野）で、グラム陰性桿菌、貪食像が報告されていた。さらに、血清抗体価および尿中抗原検査から非定型肺炎は除外されており、また、*H. influenzae* の消失とともに症状・所見は全体的に改善し、菌の消失と症状の改善が相関していることから、当該症例について *H. influenzae* を起炎菌とする判断は妥当であるとする。もう 1 例は、開始時の起炎菌の菌数は *S. pneumoniae*、*H. influenzae* とともに 3+ と多数認められ、塗抹鏡検では貪食像に関する報告がないものの、グラム陽性球菌とグラム陰性桿菌がそれぞれ報告されていた。血清抗体価および尿中抗原検査から非定型肺炎は除外されており、また、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* の消失とともに症状・所見は全体的に改善し、菌の消失と症状の改善が相関していることから、当該症例について *S. pneumoniae*、*H. influenzae* を起炎菌とする判断は妥当であるとする。

当該症例の症状の推移は下表のとおりである。

国内第Ⅲ相臨床試験における菌消失例のうち、臨床効果が無効であった症例 1

		Visit 1（開始前）	Visit 2（3 日後）	Visit 3（終了/中止時）	Visit 4（最終観察）
起炎菌		<i>H. influenzae</i> (1+)	(－)	(－)	(－)
判定基準 4 項目	最高体温(℃)	37.7	37.0	36.7	36.7
	胸部 X 線点数	1	2	2	1
	白血球数(/mm ³)	8790	7520	5980	5260
	CRP (mg/dL)	20.0	16.0	4.2	0.3
臨床効果		－	無効	無効	有効

国内第Ⅲ相臨床試験における菌消失例のうち、臨床効果が無効であった症例 2

		Visit 1 (開始前)	Visit 2 (3 日後)	Visit 3 (終了/中止時)	Visit 4 (最終観察)
起炎菌		<i>S. pneumoniae</i> (3+) <i>H. influenzae</i> (3+)	(-)	(-)	(-)
判定基準 4 項目	最高体温(℃)	38.3	37.4	37.1	37.0
	胸部 X 線点数	4	3	3	1
	白血球数(/mm ³)	12020	3340	4670	—
	CRP (mg/dL)	4.81	1.69	0.23	—
臨床効果		—	無効	無効	有効

機構は、これらの症例を除いた場合の有効性を示すように求めたところ、投与終了・中止時の臨床効果(有効率)は、呼吸器感染症で 95.8% (136/142 例)、市中肺炎で 94.0% (94/100 例)であることを確認したが、薬物動態パラメータに基づいた既承認の用法・用量との比較検討を補完するための臨床試験成績として、大きな影響はないと判断し、有効性は示されたとの機構見解に影響はないものと判断した。

(2) 安全性について

申請用法・用量である 500mg QD は、既承認の用法・用量と比べて 1 回投与量が増えることから、既承認の用法・用量に比べ C_{max} が上昇することに伴う副作用発現リスクの増大が懸念された。モンテカルロシミュレーションにより予測される両者の C_{max} 及び AUC を比較すると、500mg QD の AUC は、既承認の用法・用量のうち最も高い値を示した 200mg TID と比べて低値を示すものの、500mg QD の C_{max} については、既承認のいずれの用法・用量よりも高値を示していることから、安全性については、主に C_{max} との関係について、検討を行ったが、薬物動態パラメータと有害事象発現に明確な関係性は認められなかった。したがって、提出された資料からは忍容は可能と判断したが、500mg QD 投与の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象が発現していることから、製造販売後には、安全性情報を収集の上、適切に医療現場に情報提供を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

なお、既承認のクラビット錠・細粒の市販後に、「抑うつ」について、海外で重篤例が 67 例報告されており、日本でも非重篤ではあるものの 5 例報告されていることを踏まえ、添付文書中の重大な副作用の項に記載して注意喚起すると申請者の説明を機構は了承した。

(3) 効能・効果について

機構は、本申請は用法・用量の変更であり、臨床的位置付け及び効能・効果については、既承認の用法・用量と同様であると判断した。ただし、500mg QD に比べて AUC が上回ると推測される 200mg TID が推奨される疾患(重症又は効果不十分と思われる症例、レジオネラ肺炎、炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q 熱)については、PK/PD パラメータの観点から 200mg TID と比べて 500mg QD の有効性が劣る可能性があると考えた。したがって、これら疾患については 500mg QD 投与で無効と判断した場合には、遅滞なく他の抗菌薬への変更を検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断は概ね支持されたが、専門委員から、淋菌性尿道炎のフルオロキノロン系薬に対する耐性化が進んでいる状況において、淋菌性尿道炎を本剤の投与対象とする

ことには疑問が残るとの意見が出された。

機構は、淋菌性尿道炎については、淋菌に対するペニシリン系薬やフルオロキノロン系薬への耐性化が、国内外で大きな問題になっていることは、国内外のガイドライン及び各種成書（日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン 2006. 日本性感染症学会誌, 2006; 17 (1): 35-39、Handsfield HH, Sparling FP; *Neisseria gonorrhoeae*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition, Elsevir, Pennsylvania, 2514-2529, 2004 等）に記載されており、特に淋菌性尿道炎の男性においては、クラミジア感染症の混合感染が多く認められるため、セファロスポリン系又はフルオロキノロン系薬による治療後にドキシサイクリン又は AZM (1.0g) の投与が、単純性淋菌性尿道炎の治療として挙げられている [*Neisseria gonorrhoeae*. In: Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition (Elsevir, Pennsylvania, 2004)] ことは理解している。

しかしながら、機構は、今般の申請においては、既承認効能・効果の評価を行ってはいないものの、本申請は、用法・用量の変更であって、薬物動態学的観点からは、既承認用法・用量と比べて有効性が特段劣ることは考え難く、また、先行抗菌薬に治療抵抗性の症例を含め、本剤の投与対象は LVFX に感性の淋菌による感染症とされていることから、治療選択肢の 1 つとして、従来どおり淋菌性尿道炎を本剤の適応症に含めることは、臨床的にも意義があるものと判断した。

以上から、効能・効果は、既承認と同様に、以下のようにすることが適切と判断した。

【効能・効果】

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q 熱リケッチア（コキシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）

〈適応症〉

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱

(4) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性のいずれの観点からも、申請用法・用量である 500mg QD は、特段の問題はないと判断した。

ただし、肺炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、膀胱炎、腎盂腎炎及び尿道炎に

対する日本の申請用法・用量と米国、英国、フランスの承認用法・用量（250mg QD、750mg QD）が異なっていること、重症または効果不十分と思われる症例においては、既承認の用法・用量（200mgTID）に比べて用量不足となること等についても十分に考慮し、これら疾患におけるより適切な用量の検討のためにも、製造販売後に十分な情報収集を行い、必要に応じて臨床試験の実施を検討すべきと考えた。

以上の機構見解は、専門委員から支持された。したがって、用法・用量は、以下のよう
にすることが適切と判断した。

【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回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。

腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回14日間経口投与する。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集・評価することを目的とした使用成績調査〔調査予定症例数30,000例（高齢者10,000例、腎機能障害患者1,000例、肝機能障害患者1,300例、心疾患患者1,700例、糖尿病患者1,500例、てんかん等の痙攣性疾患患者150例、NSAIDs併用例8,000例）、調査予定期間1年間〕、感受性調査（調査予定菌株数15,000株）及び本剤の開発に際して臨床試験が未実施であった疾患領域における有効性及び安全性情報の収集を目的とした製造販売後臨床試験〔目標被験者数300例〔耳鼻科領域感染症（予定被験者数120例、以下同じ）、尿路感染症（150例）、婦人科領域感染症（30例）〕〕を実施すると説明した。機構は、その他必要な調査項目として、下記の項目についても調査をする必要があると考えた。

- ・ 投与期間、投与量（用量調節を含む）と有効性及び安全性との関係について
- ・ 腱障害について

これらの調査項目を含め、日本の申請用法・用量と米国、英国、フランスの承認用法・用量（250mg QD、750mg QD）が異なっている「肺炎、表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、膀胱炎、腎盂腎炎及び尿道炎」及び既承認の用法・用量（200mg TID）に比べて用量不足となる「重症または効果不十分と思われる症例」における増量の必要性については、製造販売後に十分な情報収集を行い、必要に応じて用量適正化のための臨床試験の実施が必要と判断した。また、腎機能障害患者における申請用法・用量の投与経験がないことから、製造販売後に一定例数以上の情報収集を行い、適切な情報提供を行う必要があると考えた。

以上の点は、専門委員より支持され、機構は、これらの情報を収集するよう申請者に指示したところ、申請者は適切に収集する旨、回答した。

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判断

1 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：5.3.3.1-1、5.3.5.2（5群）-2、5.3.5.2（6群）-1、5.3.3.3-1、5.3.1.2-1、5.3.3.1-2、5.3.5.2（5群）-1、5.3.1.2-5）に対してGCP

実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書からの逸脱（選択基準及び除外基準に抵触する被験者の組み入れ）、一部の原資料が保存されていない事例がみとめられたが、大きな問題は認められないことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、本剤 500mg QD 投与における有効性及び安全性は確認できたことから、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断した。本剤は、各種ガイドライン等の記載より、種々の疾患に対し、標準的に使用されている抗菌薬であり、耐性菌出現のリスクを最小限に留め、有効性を維持することは感染症治療において重要であると考ええる。なお、安全性については、既承認の用法・用量に比べて C_{max} が上昇することに伴う副作用発現リスクが増大する可能性については否定できないが、提出された資料において評価した結果、特段の問題はないと考える。ただし、製造販売後には 500mg QD 投与における安全性情報を収集し、新たな情報が得られた場合には医療機関に適切に情報提供する必要があると考える

再審査期間は 4 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトロリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、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 回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。

腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mg
を1日1回14日間経口投与する。

V. 審査報告（1）の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
3. (i) 薬理試験成績の概要、＜機構における審査の概略＞、（2）2） ②200mg TID の用法・用量を用いる場合、17 頁、11 行目	AUC/MIC>30	AUC/MIC $\geq$ 30
4. (i) 生物薬剤学的試験成績の概要、 （2）LVFX 500mg 錠と中国市販製剤 500mg 錠の生物学的同等性、19 頁、13 行目	両製剤の溶出挙動は同等と判定された。	両製剤は <u>生物学的に</u> 同等と判定された。
4. (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、（2）3）フェンブフェンとの薬物相互作用、25 頁、表「フェンブフェン併用時の血清中 LVFX 濃度及び薬物動態パラメータ（AUC _{0-24h} ）」のタイトル	AUC _{0-24h}	AUC _{0-6.5h}
4. (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、（3）3）①開発開始時におけるシミュレーション、26 頁、20 行目	LVFX を反復経口投与（100mg TID、200mg TID、200mg BID 又は 500mg QD）	LVFX を反復経口投与（100mg TID、200mg TID、200mg BID 又は 500mg QD*） 脚注に以下を追記 * いずれも LVFX（無水物）としての投与量である。
4. (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要、＜機構における審査の概略＞、（3）健康成人男性に認められた LVFX の薬物動態パラメータの国内外差について、29 頁、17 行目	69.6±5.95%	<u>69.62±5.95%</u>
4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、（1）1）①健康成人男性、健康高齢男性を対象とした単回投与試験及び反復投与試験、32 頁、13 行目	100mg 群	<u>1000mg</u> 群
4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、（1）2）②日本人腎機能低下者を対象とした LVFX 錠 500mg の薬物動態試験、34 頁、24 行目	I 群：Cockcroft 法による CLcr 換算値が 50mL/min 未満 II 群：CLcr 換算値が 50mL/min 以上	I 群：Cockcroft 法による CLcr 換算値が 50mL/min <u>以上</u> II 群：CLcr 換算値が 50mL/min <u>未満</u>
4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、（1）2）③下気道感染症及び尿路感染症を対象とした中国第 III 相臨床試験、36 頁、24 行目	36/1245 例	<u>2.9% (36/1245 例)</u>
4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、（1）2）③下気道感染症及び尿路感染症を対象とした中国第 III 相臨床試験、36 頁、26 行目	3.5% (32/883 例)	3.5% (<u>31</u> /883 例)

審査報告（１） 該当箇所	現行	訂正後
4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、（１）２）④呼吸器感染症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験、37 頁、34 行目	嘔吐 5.9% (9/152 例)、ALT 増加 5.3% (8/152 例)	嘔吐 5.9% (9/152 例)、 <u>発疹 2.0% (3/152 例)</u> 、ALT 増加 5.3% (8/152 例)
4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、（１）２）④呼吸器感染症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験、38 頁、3 行目	胃不快感 3.4% (5/152 例)	胃不快感 <u>3.3%</u> (5/152 例)
4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、（２）１）⑥健康成人を対象とした QTc 間隔に関する LVFX の用量反応関係を検討する二重盲検プラセボ対照試験、43 頁、37 行目	浮動性めまい 10.0% (5/50 例)	浮動性めまい <u>10.2%</u> (5/49 例)