

レボフロキサシン水和物  
クラビット<sup>®</sup>錠 250 mg、500 mg

2.5 臨床に関する概括評価

第一三共株式会社

## 目次

2.5 臨床に関する概括評価.....	1
1. 製品開発の根拠.....	1
2. 生物薬剤学に関する概括評価.....	7
3. 臨床薬理に関する概括評価.....	8
4. 有効性の概括評価.....	15
5. 安全性の概括評価.....	37
6. ベネフィットとリスクに関する結論.....	50
7. 参考文献.....	52

## 表の目次

表 2.5.1-1 開発開始時のモンテカルロシミュレーションにより予測した用法・用量別の肺炎球菌に関する PK / PD パラメータ ( $C_{max}$ ) .....	3
表 2.5.1-2 開発開始時のモンテカルロシミュレーションにより予測した用法・用量別の肺炎球菌に関する PK / PD パラメータ ( $AUC_{0-24h}$ ) .....	3
表 2.5.3-1 モンテカルロシミュレーションにより予測した用法・用量別の肺炎球菌に関する PK / PD パラメータ ( $C_{max}$ ) .....	13
表 2.5.3-2 モンテカルロシミュレーションにより予測した用法・用量別の肺炎球菌に関する PK / PD パラメータ ( $AUC_{0-24h}$ ) .....	13
表 2.5.4-1 レボフロキサシンの臨床効果判定に用いた評価法・有効性主要評価項目.....	16
表 2.5.4-2 日本と中国の評価項目の違い (呼吸器感染症：5 群) .....	17
表 2.5.4-3 日本と中国の評価項目の違い (尿路感染症：6 群) .....	17
表 2.5.4-4 病原微生物の検索に用いた検査法.....	18
表 2.5.4-5 感受性測定実施抗菌薬 .....	19
表 2.5.4-6 疾患群別登録被験者数・FAS/PPS 解析対象被験者数.....	21
表 2.5.4-7 疾患別 PPS 解析対象被験者数 (呼吸器感染症：5 群) .....	21
表 2.5.4-8 疾患別 PPS 解析対象被験者数 (尿路感染症：6 群) .....	22
表 2.5.4-9 臨床効果 (呼吸器感染症：5 群) .....	22
表 2.5.4-10 総合臨床効果 (尿路感染症：6 群) .....	22
表 2.5.4-11 細菌学的効果 .....	23
表 2.5.4-12 レボフロキサシンの適応菌種 .....	34
表 2.5.4-13 適応菌種別消失率 (国内臨床試験) .....	35

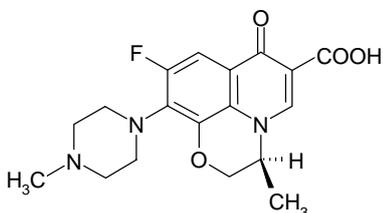
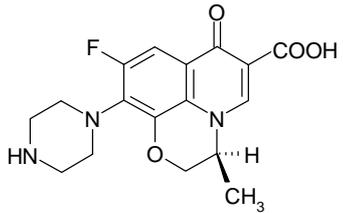
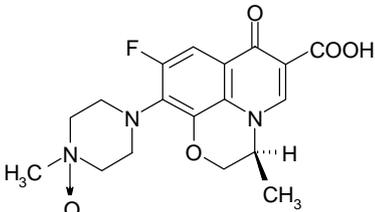
## 略号一覧

略号	名称
ALP	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿（血清）中濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>0-inf</sub>	無限大まで外挿した血漿（血清）中濃度 - 時間曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	投与後 t 時間までの血漿（血清）中濃度 - 時間曲線下面積
C <sub>24h</sub>	投与後 24 時間における血漿（血清）中濃度
CF	Complement Fixation（補体結合反応）
CLcr	クレアチンクリアランス
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
CL <sub>t</sub> /F	経口クリアランス
C <sub>max</sub>	最高血漿（血清）中濃度
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products（欧州医薬品委員会）
CYP	チトクロム P450
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay（酵素免疫測定法）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
ESBL	Extended-spectrum β-lactamase
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
γ-GTP	- グルタミルトランスペプチダーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
ICA	Immunochemistry Assay（イムノクロマト法）
MIC	最小発育阻止濃度
MIF	Micro Immunofluorescence（免疫蛍光抗体）
NSAID	非ステロイド性解熱消炎鎮痛剤
PK / PD	Pharmacokinetics / Pharmacodynamics
PPS	Per Protocol Set
QRDR	Quinolone Resistance-Determining Region（キノロン耐性決定領域）
QTc	Corrected QT
RTI	Respiratory Tract Infection（呼吸器感染症）
t <sub>1/2</sub>	生物学的半減期
t <sub>max</sub>	最高血漿（血清）中濃度到達時間
UTI	Urinary Tract Infection（尿路感染症）
Vd/F	みかけの分布容積
Vd <sub>z</sub>	終末相の消失速度定数より算出した分布容積
Vd <sub>z</sub> /F	経口投与時の Vd <sub>z</sub>
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

## 菌名の略号一覧

略号	名称
<i>A. baumannii</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>A. calcoaceticus</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>
<i>A. lwoffii</i>	<i>Acinetobacter lwoffii</i>
<i>B. cepacia</i>	<i>Burkholderia cepacia</i>
BLNAR	$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i>
BLNAS	$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-susceptible <i>Haemophilus influenzae</i>
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>
<i>C. freundii</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>C. koseri</i>	<i>Citrobacter koseri</i>
CNS	coagulase-negative staphylococci
<i>C. pneumoniae</i>	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>
<i>C. psittaci</i>	<i>Chlamydophila psittaci</i>
<i>E. aerogenes</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>E. avium</i>	<i>Enterococcus avium</i>
<i>E. cloacae</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. durans</i>	<i>Enterococcus durans</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>E. faecium</i>	<i>Enterococcus faecium</i>
<i>E. gallinarum</i>	<i>Enterococcus gallinarum</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>H. parainfluenzae</i>	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
<i>K. oxytoca</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>
<i>M. morganii</i>	<i>Morganella morganii</i>
<i>M. pneumoniae</i>	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
MRSA	Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>
MSCNS	Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci
MSSA	Methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>P. alcalifaciens</i>	<i>Providencia alcalifaciens</i>
PISP	Penicillin-intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
PRSP	Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. agalactiae</i>	<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. capitis</i>	<i>Staphylococcus capitis</i>
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>S. marcescens</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>S. salivarius</i>	<i>Streptococcus salivarius</i>
<i>S. saprophyticus</i>	<i>Staphylococcus saprophyticus</i>

## 化合物一覧

略名 (略号)	化学名	構造式
レボフロキサシン (LVFX)	(-)-(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	
脱メチル体	(-)-(S)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-10-(1-piperazinyl)-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid	
N-オキサイド体	(-)-(S)-4-(6-Carboxy-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-10-yl)-1-methyl-piperazine-1-oxide	

## 化合物略名一覧

略名	一般名
ABPC	アンピシリン
AMK	アミカシン
AMPC	アモキシシリン
AZM	アジスロマイシン
CAM	クラリスロマイシン
CAZ	セフトジジム
CCL	セファクロル
CFPM	セフェピム
CLDM	クリンダマイシン
CPDX	セフボドキシム
CPFX	シプロフロキサシン
CPZ	セフォベラゾン
CTRX	セフトリアキソン
CTX	セフォタキシム
CVA	クラブラン酸
EM	エリスロマイシン
GM	ゲンタマイシン
IPM	イミペネム
MFLX	モキシフロキサシン
MPIPC	オキサシリン
OFLX	オフロキサシン
PC	ペニシリン
PCG	ベンジルペニシリン
PIPC	ピペラシン
SBT	スルバクタム
STFX	シタフロキサシン
TAZ	タゾバクタム
VCM	バンコマイシン

## 2.5 臨床に関する概括評価

### 1. 製品開発の根拠

レボフロキサシンは、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キノロン系抗菌薬である。日本ではクラビット錠およびクラビット細粒の販売名で製造承認され、医療現場で広く使用されている。日本での承認用法・用量は、レボフロキサシン水和物として1回 100 mg、1日 2～3回投与（以下、水和物の記載を略す）で、重症または効果不十分と思われる場合には1回 200 mg、1日 3回まで増量が可能である。一方、海外では2007年3月までに123の国と地域で承認され、用法・用量はレボフロキサシンとして500 mg 1日1回投与が中心である。

抗菌薬の広汎な使用に伴い耐性菌が出現し、抗菌薬の選択肢が狭まりつつある。したがって、治療効果の向上と耐性化抑制に関する Pharmacokinetics / Pharmacodynamics（PK / PD）理論に基づき、より高用量での治療が望ましいと考え、国内におけるレボフロキサシンの用法・用量を変更することにした。

以下に製品開発の根拠を述べる。

#### 1.1 レボフロキサシンの医療上の位置付けと耐性菌の状況

レボフロキサシンは、呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとする各科領域感染症に対して有効である。特に、レボフロキサシンは、ペニシリン耐性およびマクロライド耐性肺炎球菌をはじめとして、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、呼吸器感染症の治療における有効な抗菌薬として位置付けられている。日本における2004年の抗菌薬感受性調査では、レボフロキサシンに対する肺炎球菌の感受性率は99.2%であった。しかしながら、キノロン系抗菌薬の処方機会が多い高齢者で、肺炎球菌のキノロン系抗菌薬に対する耐性菌が増加しているとの報告がある<sup>1)</sup>。今後、他の領域の感染症を含め、キノロン系抗菌薬に対する耐性菌が増加した場合、レボフロキサシンに対する感受性が大幅に低下することが危惧されている。レボフロキサシンを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。

#### 1.2 キノロン系抗菌薬の治療効果と耐性化抑制に関する PK / PD 理論

ヒト血中濃度をシミュレートした試験管内および動物感染モデルにおける抗菌薬の PK / PD に関する研究の進歩により、キノロン系抗菌薬の治療効果および抗菌薬に対する耐性化は、その薬物動態と密接に関連していることが解明されてきた。濃度依存的な殺菌作用を示すキノロン系抗菌薬は、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、治療効果の向上および耐性化の抑制に効果的であると考えられている<sup>2)</sup>。また、キノロン系抗菌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<sup>3-6)</sup>、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<sup>7-10)</sup>。例えば、肺炎球菌に対するレボフロキサシンの治療効果は、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  が 30 以上必要であると報告されており<sup>11)</sup>、また、*in vitro* での研究で、レボフロキサシンに対する肺炎球菌の耐性化は、 $C_{\max}/\text{MIC}$  が 5 以上では認められなかったと報告されている<sup>7)</sup>。

### 1.3 開発開始時におけるレボフロキサシンの推奨用法・用量の検討

開発開始時に、国内での現行の用法・用量である 100 mg 1 日 3 回および 200 mg 1 日 3 回と、海外での主な用法・用量である 500 mg 1 日 1 回について、モンテカルロシミュレーションを行い、PK/PD の観点から推奨用法・用量を検討した。

呼吸器感染症を対象に実施した第 1 相比較試験(シタフロキサシン: 第一製薬株式会社)の被験者背景を使用し、肺炎球菌による呼吸器感染症患者 1 万例の仮想集団を発生させた(5.3.5.3-1 参照)。次に、100 mg または 200 mg 単回投与の母集団薬物動態パラメータ<sup>7)</sup>を用いて、その仮想集団の薬物動態パラメータを算出した。さらに、肺炎球菌の MIC 分布<sup>8)</sup>を用いて、各症例の原因菌の MIC を発生させた。これら 1 万例分の薬物動態パラメータと MIC 値をもとに用法・用量別の PK/PD パラメータ ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 、 $C_{\max}/\text{MIC}$ ) を予測した。

表 2.5.1-1 および表 2.5.1-2 にモンテカルロシミュレーションにより予測したレボフロキサシンの用法・用量別の PK/PD パラメータを示した。100 mg 1 日 3 回、200 mg 1 日 3 回および 500 mg 1 日 1 回の用法・用量で、 $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  が 30 以上を満たす割合は、それぞれ 94.6%、99.0%、98.5%であり、大きく異ならなかった。一方、それぞれの用法・用量で、 $C_{\max}$  の中央値は、2.62  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、5.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、7.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、また、 $C_{\max}/\text{MIC}$  が 5 以上を満たす割合は、50.9%、86.8%、95.0%であり、500 mg 1 日 1 回は、100 mg 1 日 3 回あるいは 200 mg 1 日 3 回に比べて、耐性化を起こしにくい用法・用量であることが示唆された。

表 2.5.1-1 開発開始時のモンテカルロシミュレーションにより予測した  
用法・用量別の肺炎球菌に関する PK / PD パラメータ ( $C_{max}$ )

用法・用量	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) 中央値 (5% ~ 95%)	$C_{max}/\text{MIC}$ 中央値 (5% ~ 95%)	$C_{max}/\text{MIC} \geq 5$ の割合 (%)
100 mg × 3 回/日	2.62 (1.22 ~ 9.00)	5.07 (1.67 ~ 23.05)	50.9
200 mg × 3 回/日	5.25 (2.44 ~ 18.00)	10.15 (3.33 ~ 46.10)	86.8
500 mg × 1 回/日	7.13 (3.85 ~ 17.66)	13.69 (5.00 ~ 48.26)	95.0

表 2.5.1-2 開発開始時のモンテカルロシミュレーションにより予測した  
用法・用量別の肺炎球菌に関する PK / PD パラメータ ( $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ )

用法・用量	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ) 中央値 (5% ~ 95%)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 中央値 (5% ~ 95%)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC} \geq 30$ の割合 (%)
100 mg × 3 回/日	51.9 (20.2 ~ 204.7)	100.2 (29.2 ~ 494.1)	94.6
200 mg × 3 回/日	103.8 (40.4 ~ 409.5)	200.3 (58.4 ~ 988.1)	99.0
500 mg × 1 回/日	86.5 (33.7 ~ 341.2)	166.9 (48.7 ~ 823.5)	98.5

#### 1.4 臨床試験計画

臨床試験データパッケージについて総合機構に相談した結果(5.4.3-1 参照)を踏まえ、耐性菌出現を抑制することの根拠には、*in vitro* 血中濃度シミュレーションモデルによる PK / PD 解析データを用いることとし、臨床試験では、主に 500 mg 1 日 1 回の安全性および薬物動態を検討することとした。

有効性については、500 mg 1 日 1 回の 1 回投与量および 1 日投与量が 100 mg 1 日 3 回に比べて多いことを踏まえ、薬物動態の面から 500 mg 1 日 1 回投与の有効性を相対的に推定し、また、各疾患の主要原因菌のレボフロキサシンに対する感受性推移を踏まえて検討することとした。加えて、代表的疾患として呼吸器感染症および尿路感染症について、感染症患者を対象とした臨床試験で臨床効果および細菌学的効果を検討した。

薬物相互作用については、米国および欧州申請資料において、シメチジンおよびプロベネシドとの併用、スクラルファートとの併用、フェンブフェンとの併用、ワルファリンとの併用、グリベンクラミドとの併用について臨床試験成績が得られていたため、国内において新たな臨床試験は計画しなかった。

なお、注射剤を用いて QT / QTc 間隔への影響を検討した国内臨床薬理試験、注射剤を用いてシメチジンおよびプロベネシドとの薬物相互作用を検討した国内臨床薬理試験、米国および欧州の申請資料を参考資料とした。

#### 1.4.1 有効性評価のための臨床試験計画

国内および中国において、いずれも呼吸器感染症患者および尿路感染症患者を対象として、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の 1 用量オープン試験で、臨床効果および細菌学的効果を検討した。

##### 1.4.1.1 呼吸器感染症（5 群）

###### 【日本 RTI 第 III 相試験】

国内において、市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染あるいは急性気管支炎と診断された患者（目標被験者数 150 名）を対象として、レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回、7 日間投与し、臨床効果および細菌学的効果を検討した。

###### 【中国第 III 相試験】

中国において、市中肺炎あるいは慢性気管支炎の急性増悪と診断された患者（目標被験者数 900 名）を対象として、レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 7～14 日間投与し、臨床効果および細菌学的効果を検討した。

##### 1.4.1.2 尿路感染症（6 群）

###### 【日本 UTI 第 III 相試験】

国内において、複雑性尿路感染症と診断された患者を対象（目標被験者数 180 名）として、レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 7～14 日間投与し、臨床効果および細菌学的効果を検討した。

###### 【中国第 III 相試験】

中国において、急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症あるいは複雑性尿路感染症と診断された患者（目標被験者数 300 名）を対象として、レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 3～14 日間投与し、臨床効果および細菌学的効果を検討した。

#### 1.4.2 安全性評価のための臨床試験計画

国内および中国において、いずれも呼吸器感染症患者および尿路感染症患者を対象として、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の 1 用量オープン試験で、安全性を検討した。

国内で実施した試験では、発現率 1%の有害事象を少なくとも 1 件、95%の確率で検出するための被験者数として、呼吸器感染症および尿路感染症を合わせて 300 名を目標被験者数とした。中国で実施した試験では、発現率 0.3%のまれな有害事象を少なくとも 1 件、95%の確率で検出するための被験者数として、呼吸器感染症および尿

路感染症を合わせて 1200 名を目標被験者数とした。

QT/QTc 間隔に対する影響を、国内の第 I 相試験で検討するとともに、米国での申請資料に含まれる臨床薬理試験成績、注射剤を用いて国内で実施した臨床薬理試験成績を合わせて検討した。

#### 1.4.3 薬物動態を評価するための臨床試験計画

健康成人被験者における薬物動態を、日本第 I 相試験および中国第 I 相試験で検討した。高齢者における薬物動態、食事による影響、日本人と白人での薬物動態の相同性を、日本第 I 相試験で検討し、腎機能低下者での薬物動態を臨床薬理試験で検討した。

日本 RTI 第 III 相試験で血漿中薬物濃度が測定された被験者、日本第 I 相試験において 500 mg 単回投与あるいは 500 mg を 1 日 1 回反復投与した日本人被験者、および日本腎機能 PK 試験の被験者を対象として、母集団薬物動態解析を実施した。また、ベイズ推定を用いて日本人呼吸器感染症患者の薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した。算出された薬物動態パラメータを用いて、微生物学的効果判定が可能であった被験者について、PK/PD パラメータを算出した。

中国で実施したレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の 1 用量オープン試験で、血漿中薬物濃度が測定された被験者、および中国第 I 相試験において 500 mg 単回投与あるいは 500 mg を 1 日 1 回反復投与した被験者を対象として、母集団薬物動態解析を実施した。また、ベイズ推定を用いて中国人呼吸器感染症患者の薬物動態パラメータを被験者ごとに算出した。

##### 1.4.3.1 日本第 I 相試験

日本人健康成人男性に、レボフロキサシン 250 mg、500 mg、750 mg あるいは 1000 mg を単回投与し、安全性および薬物動態を検討した。また、500 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、安全性および薬物動態を検討した。さらに、高齢者についても 500 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、安全性および薬物動態を検討した。

500 mg を空腹時単回投与した時の薬物動態と 500 mg を 1 日 1 回、7 日間食後反復投与した時の初回投与後の薬物動態を比較することで食事による影響を検討した。また、500 mg 単回投与時の日本人と白人での薬物動態を比較検討した。

##### 1.4.3.2 中国第 I 相試験

中国人健康成人男性に、レボフロキサシン 200 mg、500 mg あるいは 700 mg を単回投与した時の安全性および薬物動態、500 mg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与した時の安全性および薬物動態を検討した。

#### 1.4.3.3 腎機能低下者の薬物動態を検討した臨床薬理試験（日本腎機能 PK 試験）

日本人の腎機能低下者および腎機能正常者を対象として、レボフロキサシン 500 mg を単回経口投与し、クレアチニンクリアランス (CL<sub>cr</sub>) と薬物動態との関係および安全性を検討した。

#### 1.4.3.4 母集団薬物動態解析

日本人呼吸器感染症患者にレボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与した第 III 相試験で血漿中薬物濃度が測定された 151 名、日本第 Ⅲ 相試験において 500 mg を単回または 1 日 1 回 7 日間投与した日本人被験者 27 名、および日本腎機能 PK 試験の被験者 22 名の合計 200 名を対象として母集団薬物動態解析を実施した。薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量を検討し、共変量を組み込んだ最終モデルを用い、呼吸器感染症患者 151 名にレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回反復投与した時の薬物動態パラメータをベイズ推定により算出した。薬物動態の評価が可能な 151 名のうち、微生物学的効果判定が可能であった被験者について、PK/PD パラメータ ( $C_{max}$  / MIC および  $AUC_{0-24h}$  / MIC) を算出した。

中国人呼吸器感染症患者にレボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 7~14 日間経口投与した第 III 相試験で血漿中薬物濃度が測定された 164 名、および中国第 Ⅲ 相試験において 500 mg を単回または 1 日 1 回 7 日間投与した被験者 18 名の合計 182 名を対象として母集団薬物動態解析を実施した。薬物動態パラメータに影響を及ぼす共変量を検討し、共変量を組み込んだ最終モデルを用い、呼吸器感染症患者 164 名にレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回食後反復投与した時の薬物動態パラメータをベイズ推定により算出した。

以上、本項に示した臨床試験計画にて、レボフロキサシンの用法・用量を 500 mg 1 日 1 回に変更するための、安全性および薬物動態を評価することが可能であり、有効性については、初回承認時の臨床試験成績、各疾患の主要原因菌のレボフロキサシンに対する感受性推移を含めて検討することで評価可能と判断した。

## 2. 生物薬剤学に関する概括評価

### 2.1 製剤の概要

日本の市販予定製剤は、1錠中にレボフロキサシンを 250 mg または 500 mg 含有する 2 製剤である。

日本第 I 相試験では、第 I 相臨床試験製剤 250 mg 錠および 500 mg 錠、日本の第 III 相試験では、第 III 相臨床試験製剤 500 mg 錠を用いた。また、中国第 I 相試験では、中国市販製剤 100 mg 錠および 500 mg 錠、中国第 III 相試験では、中国市販製剤 500 mg 錠を用いた。

日本腎機能 PK 試験では、第 III 相臨床試験製剤 500 mg 錠、含量の異なる製剤間の生物学的同等性試験では、第 III 相臨床試験製剤 250 mg 錠および 500 mg 錠を用いて検討した。

なお、日本の市販予定製剤は、第 III 相臨床試験製剤と同一処方、同一製法で製造し、割線を付与したものである。

### 2.2 製剤間の溶出挙動および生物学的同等性試験

崩壊試験第 1 液 (pH 1.2) および崩壊試験第 2 液 (pH 6.8) パドル法 50 回転の条件下で実施した溶出試験の結果、30 分間の溶出率は第 I 相臨床試験製剤 250 mg 錠、第 III 相臨床試験製剤 250 mg 錠、第 I 相臨床試験製剤 500 mg 錠、第 III 相臨床試験製剤 500 mg 錠および中国市販製剤 500 mg 錠のすべての製剤で 95% 以上であった (2.7.1.1.2 参照)。

第 III 相臨床試験製剤 (申請製剤) 250 mg 錠 2 錠と 500 mg 錠 1 錠について「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、平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」および「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 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に準じて溶出試験および生物学的同等性試験を実施し、両製剤が生物学的に同等であることを確認した (2.7.1.2.1 参照)。

第 III 相臨床試験製剤 (申請製剤) 500 mg 錠と中国市販製剤 500 mg 錠について、「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、平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号)」に準じて溶出試験を実施したところ、溶出挙動は同等と判定され、両製剤は生物学的に同等であることを確認した (2.7.1.2.2 参照)。

以上より、各臨床試験の評価において製剤処方の相違による影響を考慮する必要はないと判断され、本申請資料中の臨床試験成績は市販予定製剤に適用できるものと判断した。

### 3. 臨床薬理に関する概括評価

#### 3.1 薬物動態

##### 3.1.1 薬物動態学的評価の概観

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験では、各 CYP 分子種の代謝酵素活性に及ぼす影響、蛋白結合率、血球への分布について検討した。

レボフロキサシンを単回および反復投与した時の薬物動態を、健康成人男性を対象とし、日本および中国で実施した第 I 相臨床試験にて検討した。特別な集団として、高齢者および腎機能低下者における薬物動態を検討した。

薬物相互作用については、米国、欧州および日本（注射剤）で実施した薬物相互作用試験で、スクラルファート、シメチジン、プロベネシド、フェンブフェン、ワルファリンおよびグリベンクラミドについて検討した。また、米国申請資料（1995 年）より、シクロスポリン、ジゴキシン、ジドブジンおよびテオフィリンの成績を引用した。なお、既提出の日本申請資料（1993 年）に記載した、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、硫酸鉄、塩酸ラニチジンおよびテオフィリンについては略した。

レボフロキサシンの組織移行については、米国および欧州申請資料より、炎症性浸出液、骨組織、皮膚組織、気管支粘膜、肺マクロファージ、気管支肺胞洗浄液、肺組織および前立腺組織への移行性に関する成績を引用した。なお、既提出の日本申請資料（1993 年）に記載した、唾液、喀痰、気管支肺胞洗浄液、胆嚢組織、胆汁、糞便、前立腺組織、前立腺液、男性性器、精液、女性性器、皮膚組織、口蓋扁桃、唾液腺、上顎洞粘膜、耳漏、涙液、房水、髄液および好中球については略した。

感染症患者における薬物動態を検討するため、日本および中国にてそれぞれ母集団薬物動態解析を実施し、得られた母集団薬物動態パラメータを用いて、ベイズ推定により、感染症被験者の薬物動態パラメータを算出した。日本では、日本人呼吸器感染症患者を対象とした第 III 相試験、日本人健康成人を対象とした第 I 相試験および日本人腎機能低下者を対象とした臨床試験の結果を用い、中国では、中国人呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験および中国人健康成人を対象とした第 I 相試験のデータを用いた。また、日本では微生物学的効果判定が可能であった感染症被験者の PK/PD パラメータを算出した。

##### 3.1.2 吸収

日本人健康成人男性にレボフロキサシン 250 mg、500 mg、750 mg および 1000 mg を空腹時単回経口投与した。各投与群での  $t_{max}$  は 1.0～1.4 時間であり、 $t_{1/2}$  は 7.4～9.6 時間であった。レボフロキサシンのバイオアベイラビリティは、未変化体の累積尿中排泄率が約 80% であることから、良好であると考えた。250～750 mg の投与量の範囲では、 $C_{max}$  は投与量の増加に比例して上昇し、 $AUC_{0-72h}$  は投与量の増加以上に上昇した（2.7.2.2.2.1.1 参照）。

日本人健康成人男性にレボフロキサシンを1日1回7日間反復投与した。反復投与時の  $AUC_{0-24h}$  と単回投与時の  $AUC_{0-inf}$  に大きな差は無く、レボフロキサシンの薬物動態は反復投与により変化しないと考えた (2.7.2.2.2.2.1 参照)。

### 3.1.3 分布

*in vitro* 試験で評価したレボフロキサシンのヒト血漿蛋白に対する結合率は26.3～36.2%であり、検討した濃度範囲(1～50 µg/mL)においてほぼ一定であった。また、ヒト血球への移行率は37.0～39.4% (濃度範囲: 1～50 µg/mL) であり、レボフロキサシンは血球へ移行すると考えられた (2.7.2.2.1.2、2.7.2.2.1.3 参照)。

日本人健康成人男性にレボフロキサシン 250～1000 mg を空腹時単回経口投与時の  $V_d/F$  は98.4～123.6 Lであった (2.7.2.2.2.1.1 参照)。

日本人健康成人男性および患者にレボフロキサシン水和物として100 mg または200 mg を単回経口投与した場合、皮膚、唾液、口蓋扁桃、喀痰、前立腺、前立腺液、胆嚢、房水、涙液、耳漏、上顎洞粘膜、女性性器等への移行性が認められている〔既提出：日本申請資料(1993年)〕。米国および欧州申請資料に示された、炎症性浸出液、骨組織、皮膚組織、気管支粘膜、肺マクロファージ、気管支肺胞洗浄液、肺組織、前立腺組織に対するレボフロキサシンの移行性もおおむね良好であった (2.7.2.3.2 参照)。

### 3.1.4 代謝

健康成人男性にレボフロキサシン水和物として100 mg を空腹時単回経口投与した。血漿中の未変化体、脱メチル体およびN-オキサイド体の  $C_{max}$  は、それぞれ1.93 µg/mL、0.03 µg/mL、0.02 µg/mL であった。投与後24時間までの未変化体、脱メチル体およびN-オキサイド体の累積尿中排泄率は、それぞれ79.6%、1.75%、1.63%であった。脱メチル体およびN-オキサイド体の血清中濃度および尿中排泄率はいずれも低値であり、レボフロキサシンは体内において代謝を受けにくいと考えた〔既提出：日本申請資料(1993年)〕。

胆道疾患患者にレボフロキサシン水和物として100 mg を単回経口投与した。投与後2～3.5時間の胆嚢胆汁中のグルクロン酸抱合体は0.05～0.44 µg/mL であり、未変化体に対する割合は3.9～25.8%であった。また、胆管胆汁中にもほぼ同程度のグルクロン酸抱合体が認められた〔既提出：日本申請資料(1993年)〕。

### 3.1.5 排泄

日本人健康成人男性にレボフロキサシン 250～1000 mg を空腹時単回経口投与したとき、投与後72時間までの未変化体の累積尿中排泄率は約80%であった。レボフロキサシンの体内からの消失は、主に未変化体の尿中排泄によることが示された (2.7.2.2.2.1.1 参照)。

日本人健康成人男性にレボフロキサシン 500 mg 空腹時単回経口投与したとき、投与後 0～24 時間の尿中薬物濃度は 138.8～877.7  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった (2.7.2.2.2.1.1 参照)。

健康成人男性にレボフロキサシン水和物として 100 mg を空腹時単回経口投与し、腎排泄挙動を検討した。その結果、尿細管最大分泌速度は 0.42  $\mu\text{mol}/\text{min}$ 、Michaelis 定数は 0.52  $\mu\text{M}$ 、尿細管再吸収率は 0.15 となり、レボフロキサシンは糸球体ろ過および能動的尿細管分泌過程により排泄されるとともに一部は尿細管より再吸収されることが示された〔既提出：日本申請資料 (1993 年)〕。

健康成人男性にレボフロキサシン水和物として 200 mg を食後単回経口投与した。投与後 72 時間までの未変化体の糞中排泄率は 3.86% であった〔既提出：日本申請資料 (1993 年)〕。

### 3.1.6 内因性要因の影響

#### 3.1.6.1 腎機能

Cockcroft 法による  $\text{CL}_{\text{Cr}}$  6.68～128.10  $\text{mL}/\text{min}$  の被験者にレボフロキサシン 500 mg を単回経口投与した。 $\text{CL}_{\text{Cr}}$  50  $\text{mL}/\text{min}$  未満の被験者では、 $\text{CL}_{\text{Cr}}$  50  $\text{mL}/\text{min}$  以上の被験者に比べレボフロキサシンの排泄の遅延、 $t_{1/2}$  の延長および  $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$  の上昇が認められた。反復投与のシミュレーションの結果、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回 7 日間投与時の血漿中薬物濃度推移は、 $\text{CL}_{\text{Cr}}$  50  $\text{mL}/\text{min}$  以上の被験者では投与 7 日目にかけた血漿中薬物濃度の上昇は認められなかったが、 $\text{CL}_{\text{Cr}}$  50  $\text{mL}/\text{min}$  未満の被験者では投与 1 日目に比べ投与 7 日目の血漿中薬物濃度は高値を示した。 $\text{CL}_{\text{Cr}}$  が 20  $\text{mL}/\text{min}$  以上 50  $\text{mL}/\text{min}$  未満の被験者では、初回 500 mg 投与後 250 mg 1 日 1 回 6 日間投与した場合、1 日目と 7 日目でほぼ同程度の血漿中薬物濃度となった。また、 $\text{CL}_{\text{Cr}}$  が 20  $\text{mL}/\text{min}$  未満の被験者では、初回 500 mg 投与後 250 mg の隔日 3 回投与あるいは初回 500 mg 投与後 125 mg 1 日 1 回 6 日間投与した場合、1 日目と 7 日目でほぼ同程度の血漿中薬物濃度となった。以上より、腎機能障害の程度に応じて、用法・用量を変更することで、血漿中薬物濃度推移を調節できると考えた (2.7.2.2.3.2 参照)。

#### 3.1.6.2 年齢 (高齢者の薬物動態)

日本人健康高齢男性および日本人健康成人男性にレボフロキサシン 500 mg を反復経口投与した。投与 7 日目の薬物動態パラメータに顕著な差は認められず、レボフロキサシンの薬物動態が加齢により大きく変化することはないと考えた (2.7.2.2.3.1 参照)。しかし、加齢に伴い腎機能が低下している患者では血漿中濃度が上昇する可能性があることから、投与量を調整するなど慎重に投与する必要がある。

#### 3.1.6.3 人種

レボフロキサシン 500 mg を空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータを、日本

人健康成人男性と中国人健康成人男性で比較した。日本人と中国人においてレボフロキサシンの薬物動態に大きな差はみられなかった(2.7.2.2.2.1.2 参照)。

レボフロキサシン 500 mg を単回経口投与し、日本人健康成人男性と白人健康成人男性の薬物動態パラメータを比較した。 $C_{max}$  および  $AUC_{0-72h}$  はいずれも日本人で高い値を示したが、体重による補正により、日本人と白人の薬物動態パラメータの差が減少することから、日本人と白人の体格差がレボフロキサシンの薬物動態の差の原因のひとつであると考えられた(2.7.2.2.2.1.3 参照)。

### 3.1.7 外因性要因の影響

#### 3.1.7.1 食事の影響

日本において、レボフロキサシン 500 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ(空腹時)と、レボフロキサシン 500 mg 反復投与 1 日目の薬物動態パラメータ(食後 30 分)を比較した。その結果、空腹時および食後の  $C_{max}$  はそれぞれ 7.35  $\mu\text{g/mL}$ 、6.02  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24h}$  はそれぞれ 52.03  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、43.36  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、食事による大きな影響は認められなかった(2.7.2.3.6 参照)。

なお、米国にて 500 mg 単回経口投与時の食事の影響を検討した結果、空腹時および食後の  $C_{max}$  はそれぞれ 5.93  $\mu\text{g/mL}$ 、5.09  $\mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-inf}$  はそれぞれ 50.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、45.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であり、食事による大きな影響は認められなかった(2.7.2.3.6 参照)。

### 3.1.8 薬物相互作用

CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 および CYP3A4 の薬物代謝酵素活性に対するレボフロキサシンの影響を検討した。その結果、いずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった(2.7.2.2.1.1 参照)。

レボフロキサシンとフェンブフェン、ジドブジン、シクロスポリンを併用投与した場合およびレボフロキサシン投与後 2 時間にスクラルファートを投与した場合、レボフロキサシンの薬物動態に大きな変動はみられなかった(2.7.2.2.4.1、2.7.2.2.4.4、表 2.7.2-35 参照)。一方、シメチジンおよびプロベネシドとの併用投与によりレボフロキサシンの尿中排泄の遅延、 $t_{1/2}$  の延長および  $AUC_{0-72h}$  の上昇が認められた(2.7.2.2.4.2、2.7.2.2.4.3 参照)。

レボフロキサシンは、ワルファリン、グリベンクラミド、シクロスポリン、ジゴキシン、テオフィリンの薬物動態に大きな影響を及ぼさなかった(2.7.2.2.4.5~6、表 2.7.2-36 参照)。

レボフロキサシンとフェンブフェン、ワルファリン、グリベンクラミドを併用投与した場合、薬力学的な相互作用は認められなかった(2.7.2.2.4.4~6 参照)。

### 3.1.9 母集団薬物動態解析

#### 3.1.9.1 薬物動態パラメータに及ぼす共変量の影響

日本人において母集団薬物動態解析を行った。薬物動態パラメータに及ぼす共変量の影響を検討した結果、選択された共変量は  $CL_t/F$  に対する  $CL_{cr}$ 、 $Vd/F$  に対する体重、 $Vd/F$  に対する年齢、 $k_a$  に対する食事の有無であった (2.7.2.4.1.1.1 参照)。また、定常状態における血漿中薬物濃度推移に及ぼす共変量の影響を検討した結果、 $CL_{cr}$  が低下した場合には血漿中薬物濃度の上昇が認められた。体重が低下した場合には  $C_{max}$  付近の血漿中薬物濃度の上昇が認められるものの、その程度は  $CL_{cr}$  の影響と比較して軽微であった。年齢および食事の影響は小さかった (2.7.2.4.1.1.2 参照)。

中国人において母集団薬物動態解析を行った。薬物動態パラメータに及ぼす共変量の影響を検討した結果、選択された共変量は  $CL_t/F$  に対する  $CL_{cr}$ 、 $Vd/F$  に対する体重であった (2.7.2.4.1.2.1 参照)。

#### 3.1.9.2 呼吸器感染症患者の薬物動態パラメータ

日本人呼吸器感染症患者におけるレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータをベイズ推定により算出した。日本人呼吸器感染症患者 151 名における  $C_{max}$ 、 $C_{24h}$  および  $AUC_{0-24h}$  (mean  $\pm$  SD) はそれぞれ  $6.35 \pm 2.04$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $1.05 \pm 0.95$   $\mu\text{g/mL}$  および  $75.85 \pm 33.56$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった (2.7.2.4.1.1.3 参照)。

中国人呼吸器感染症患者におけるレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回食後反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータをベイズ推定により算出した。中国人呼吸器感染症患者 164 名における  $C_{max}$ 、 $C_{24h}$  および  $AUC_{0-24h}$  (mean  $\pm$  SD) はそれぞれ  $5.13 \pm 1.03$   $\mu\text{g/mL}$ 、 $0.75 \pm 0.59$   $\mu\text{g/mL}$  および  $58.98 \pm 16.35$   $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった (2.7.2.4.1.2.2 参照)。

#### 3.1.9.3 呼吸器感染症患者の PK/PD パラメータ

微生物学的効果判定が可能な日本人呼吸器感染症患者におけるレボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回反復投与時の PK/PD パラメータを算出した。 $C_{max}/MIC$  (mean) および  $AUC_{0-24h}/MIC$  (mean) はそれぞれ 56.24 および 660.59 であった。また、肺炎球菌が原因菌とされた呼吸器感染症患者のうち、 $C_{max}/MIC$  が 5 以上を満たす割合は 78.9% (15/19)、 $AUC_{0-24h}/MIC$  が 30 以上を満たす割合は 100.0% (19/19) であった (2.7.2.4.1.1.4 参照)。

### 3.1.10 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 パラメータの予測

日本 RTI 第 III 相試験終了後に、日本 RTI 第 III 相試験の被験者背景ならびに新たに算出した母集団薬物動態パラメータ (2.7.2.4.1.1.1 参照) を用いて、開発開始時と同様にモンテカルロシミュレーションを行い、改めて用法・用量別の PK/PD パラメ

ータを予測した。

日本 RTI 第 III 相試験における安全性解析対象被験者 152 名のうち、薬物動態の評価が可能な被験者 151 名の被験者背景情報を使用し、呼吸器感染症患者 1 万名の仮想集団を発生させた。この仮想集団に対し、「2.7.2.4.1.1.1 母集団薬物動態解析(日本)」の項に示した母集団薬物動態パラメータを用いて、各被験者の薬物動態パラメータを発生させた。次に、肺炎球菌の MIC 分布<sup>2)</sup>を用い、各被験者の MIC を発生させた。これら 1 万名分の薬物動態パラメータと MIC 値を基にそれぞれの被験者における  $C_{max}$  / MIC および  $AUC_{0-24h}$  / MIC 値を算出した。用法・用量別の PK / PD パラメータのシミュレーション結果を表 2.5.3-1 および表 2.5.3-2 に示す。

100 mg 1 日 3 回、200 mg 1 日 3 回および 500 mg 1 日 1 回の用法・用量で、 $C_{max}$  / MIC が 5 以上を満たす割合は、それぞれ 31.4%、82.9%および 93.5%であり、 $AUC_{0-24h}$  / MIC が 30 以上を満たす割合は、それぞれ 95.1%、98.9%および 98.5%であった。日本 RTI 第 III 相試験終了後のモンテカルロシミュレーションにおいても、開発開始時に実施したモンテカルロシミュレーションと同様の結果が得られた。

表 2.5.3-1 モンテカルロシミュレーションにより予測した用法・用量別の肺炎球菌に関する PK / PD パラメータ ( $C_{max}$ )

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 (%)
100 mg × 3 回/日	2.11 (1.23 ~ 3.89)	3.93 (1.60 ~ 10.94)	31.4
200 mg × 3 回/日	4.22 (2.46 ~ 7.77)	7.86 (3.19 ~ 21.87)	82.9
500 mg × 1 回/日	6.09 (3.34 ~ 10.15)	11.31 (4.58 ~ 29.43)	93.5

表 2.5.3-2 モンテカルロシミュレーションにより予測した用法・用量別の肺炎球菌に関する PK / PD パラメータ ( $AUC_{0-24h}$ )

用法・用量	$AUC_{0-24h}$ (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 (%)
100 mg × 3 回/日	41.04 (23.17 ~ 79.40)	76.23 (30.10 ~ 222.43)	95.1
200 mg × 3 回/日	82.09 (46.34 ~ 158.80)	152.46 (60.20 ~ 444.86)	98.9
500 mg × 1 回/日	68.41 (38.62 ~ 132.34)	127.05 (50.17 ~ 370.72)	98.5

### 3.2 臨床微生物学的試験

#### 3.2.1 国内における感受性サーベイランス成績

国内臨床分離株のレボフロキサシンに対する感受性率は、1998年から2004年まで、*Escherichia coli* および *Proteus mirabilis* を除き、大きな変動はなかった。メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*、メチシリン感受性コアグラーゼ陰性 staphylococci、*Streptococcus pneumoniae* を含む主要な呼吸器感染症原因菌、および腸内細菌科の細菌（*E. coli* および *P. mirabilis* を除く）では、2004年分離株で90.5～100%の高い感受性率を維持していた（2.7.2.4.3 参照）。

#### 4. 有効性の概括評価

##### 4.1 有効性評価の概観

クラビット錠・細粒は、皮膚科領域感染症（2群）、外科領域感染症（3群）、呼吸器感染症（5群）、尿路感染症（6群）、胆道感染症（7群）、感染性腸炎（8群）、産婦人科領域感染症（12群）、眼科領域感染症（14群）、耳鼻科領域感染症（15群）、歯科・口腔外科領域感染症（16群）およびその他の感染症に対して適応症を有している。レボフロキサシンは、治療効果が濃度依存的な薬剤であることから、500 mg 投与時と 100 mg あるいは 200 mg 投与時の薬物動態から 500 mg 1 日 1 回投与の有効性を相対的に推定し、また、レボフロキサシンに対する各菌種の感受性推移を踏まえ、各疾患での 500 mg 1 日 1 回投与の有効性を検討した。加えて、「抗菌薬臨床評価ガイドライン」<sup>12)</sup>の呼吸器感染症（5群）および尿路感染症（6群）に分類される各種感染症を対象に 500 mg 1 日 1 回の 1 用量オープン試験を実施し、各科領域の判定基準により評価した。なお、同じアジア人である中国人を対象に、呼吸器感染症（5群）および尿路感染症（6群）の 2 領域において、500 mg 1 日 1 回の 1 用量オープン試験で検討した有効性成績を示した。また、米国および欧州で実施した主要な臨床試験成績を参考資料として用いた。

##### 4.1.1 主要評価

日本および中国で実施した臨床試験において、主要評価項目および臨床効果判定基準の設定にあたり参考とした資料を表 2.5.4-1 に示す。

主要評価項目は、呼吸器感染症を対象とした試験では、日本では投与終了 / 中止時の「臨床効果」、中国では治療後（最終投与後 7～14 日以内）の「総合薬効評価」とした。一方、尿路感染症を対象とした試験では、日本では投与終了 / 中止時（早期薬効判定）の「総合臨床効果」ならびに投与終了 5～9 日後（後期薬効判定）の「Clinical outcome」、<sup>13)</sup>「Microbiological outcome」とし、中国では治療後（最終投与後 7～14 日以内）の「総合薬効評価」とした。

表 2.5.4-1 レボフロキサシンの臨床効果判定に用いた評価法・有効性主要評価項目

疾患群	地域	主要評価項目	臨床効果判定基準
5 群	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)」 <sup>13)</sup>
	中国	治療後(最終投与後 7~14 日以内)の「総合薬効評価」	中国の抗菌薬物臨床研究指導原則 <sup>14)</sup>
6 群	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」および投与終了 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) <sup>15)</sup>
	中国	治療後(最終投与後 7~14 日以内)の「総合薬効評価」	中国の抗菌薬物臨床研究指導原則 <sup>14)</sup>

5 群：呼吸器感染症 6 群：尿路感染症

臨床効果の評価区分は、日本の呼吸器感染症を対象とした臨床試験では「有効」・「無効」・「判定不能」のいずれかで判定し、「有効」と判定された被験者の割合を有効率とした。

また、日本の尿路感染症を対象とした臨床試験では、早期薬効判定の総合臨床効果(主要評価項目-1)は、膿尿と細菌尿を指標として「著効」・「有効」・「無効」のいずれかで判定し、「著効」および「有効」と判定された被験者の割合を有効率とした。後期薬効判定の Clinical outcome(主要評価項目-2)は、投与終了 / 中止時の総合臨床効果が「著効」または「有効」と判定された症例を対象に、投与終了 5~9 日後の自覚症状の有無より「Cure」・「Failure」で判定した。さらに、投与終了 / 中止時の総合臨床効果が「無効」と判定された被験者を「Failure」とし、「Cure」と判定された被験者の割合を Cure 率とした。また、後期薬効判定の Microbiological outcome(主要評価項目-3)は、投与終了 / 中止時の総合臨床効果が「著効」または「有効」と判定された症例を対象に、投与終了 5~9 日後に尿培養を実施し、ウリカルト菌数より「Eradication」・「Failure」で判定した。さらに、投与終了 / 中止時の総合臨床効果が「無効」と判定された被験者を「Failure」とし、「Eradication」と判定された被験者の割合を Eradication 率とした。なお、投与終了 / 中止時から投与終了 5~9 日後までに尿路感染症の治療を目的とした抗菌化学療法および処置が施行された被験者は、Clinical outcome、Microbiological outcome とともに、「Failure」として扱った。

一方、中国の呼吸器感染症と尿路感染症を対象にした臨床試験では、総合薬効評価を、症状、所見、臨床検査、細菌学的検査の 4 項目に基づき「全快」・「顕著な改善」・「改善」・「無効」のいずれかで判定し、「全快」および「顕著な改善」と判定された被験者の割合を総合薬効有効率とした。

呼吸器感染症を対象にした日本と中国の臨床試験における評価項目を表 2.5.4-2 に示す。日本と中国の臨床試験成績を比較する上で、中国の臨床試験は主要評価項目である治療後（最終投与後 7～14 日以内）の総合薬効評価ではなく、日本での主要評価項目の判定時期にあわせて、治療終了時（最終投与後 2 日以内）における臨床効果を用いて検討した。なお、臨床効果は「治癒」・「改善」・「無効」のいずれかで判定し、「治癒」および「改善」と判定された被験者の割合を臨床的有效率とした。

表 2.5.4-2 日本と中国の評価項目の違い（呼吸器感染症：5 群）

日本	評価項目	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
		投与開始前	投与開始 3 日後	投与終了 / 中止時	投与終了 7～14 日後
	臨床効果				
	細菌学的効果				
中国	評価項目	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4
		治療前観察 初回投与前 2 日以内	治療中 投与開始後 3～5 日目	治療終了 最終投与後 2 日以内	治療後 最終投与後 7～14 日以内
	臨床効果				
	細菌学的効果				
	総合薬効評価				

：主要評価項目、：副次評価項目、網掛け：日本と中国の有効性の比較対象

また、尿路感染症を対象にした日本と中国の臨床試験における評価項目を表 2.5.4-3 に示す。日本と中国の臨床試験成績を比較する上で、中国の臨床試験は主要評価項目である治療後（最終投与後 7～14 日以内）の総合薬効評価ではなく、日本の主要評価項目の判定時期にあわせて、治療終了時（最終投与後 2 日以内）における総合薬効評価を用いて検討した。

表 2.5.4-3 日本と中国の評価項目の違い（尿路感染症：6 群）

日本	評価項目	Visit 1	Visit 2	Visit 2	Visit 3	Visit 4
		投与開始前		投与終了 / 中止時	投与終了 5～9 日後	投与終了 4～6 週後
	総合臨床効果 〔膿尿〕 〔細菌尿〕			〔 〕		
	Clinical outcome					
	Microbiological outcome					
中国	評価項目	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	
		治療前観察 初回投与前 2 日以内	治療中 投与開始後 3～5 日目	治療終了 最終投与後 2 日以内	治療後 最終投与後 7～14 日以内	
	臨床効果					
	細菌学的効果					
	総合薬効評価					

：主要評価項目、：副次評価項目、網掛け：日本と中国の有効性の比較対象

有効性の主たる解析対象集団は治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）とし、最大の解析対象集団（FAS）を対象とした解析も行い、結果の頑健性について検討した。なお、有効性の概括評価は PPS での結果を用いて記述した。

#### 4.1.2 細菌学的評価

##### 4.1.2.1 原因菌の検索、評価および各種抗菌薬に対する感受性測定

細菌学的効果については副次評価項目としたが、臨床効果を裏付ける効果として重要な評価と位置付け、可能な限り分離・同定による原因菌の検索に努めた。さらに呼吸器感染症では非定型病原体の検索を中心に表 2.5.4-4 に示した検査を実施した。

表 2.5.4-4 病原微生物の検索に用いた検査法

疾患群	地域	原因微生物検索に用いた検査法	
5 群 (呼吸器感染症)	日本	<i>M. pneumoniae</i> 抗体	補体結合反応 (CF) 法
		<i>C. pneumoniae</i> IgG、IgM	免疫蛍光抗体 (MIF) 法
		<i>C. psittaci</i> 抗体、IgG、IgM	CF 法、MIF 法
		<i>L. pneumophila</i> IgG	MIF 法
		<i>L. pneumophila</i> 尿中抗原	ICA 法など
		<i>S. pneumoniae</i> 尿中抗原	ICA 法など
	中国	<i>M. pneumoniae</i> IgG	ELISA 法
		<i>C. pneumoniae</i> IgG	ELISA 法
		<i>L. pneumophila</i> IgG	ELISA 法
		<i>L. pneumophila</i> 尿中抗原	ICA 法

細菌学的効果は、日本では陰性化率および消失率を評価した。陰性化率は、被験者ごとの細菌学的効果を示すものであり、すべての原因菌が消失または適切な分離材料が採取できなくなった被験者の割合とした。消失率は、菌株ごとの細菌学的効果を示すものであり、原因菌と判定された菌株のうち、消失した菌株の割合とした。なお、中国でも同様に評価を行ったが、中国では陰性化率を細菌学的有効率と称した。

さらに、分離・同定された原因菌については、集中検査機関にて統一的に各種抗菌薬に対する感受性を測定した。感受性測定を行った抗菌薬は、原因菌の種類や各種抗菌薬の感受性動向を踏まえて表 2.5.4-5 のとおり設定した。

なお、感受性測定は CLSI 法に従った。

表 2.5.4-5 感受性測定実施抗菌薬

疾患群	地域	対象細菌	薬剤名
5 群 (呼吸器感染症)	日本	全菌株 <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>S. aureus</i>	LVFX ABPC (β-ラクタム - ゼテストを実施) <sup>a)</sup> PCG、CAM MIPIC
	中国	全菌株	LVFX、MFLX、CPFX、AMPC/CVA、CTX、PC、MIPIC、CCL、CTR、CPDX、GM、AMK、EM、AZM、CLDM、VCM、CAZ、CFPM、IPM、CPZ/SBT、PIPC/TAZ、ABPC
6 群 (尿路感染症)	日本	全菌株 <i>S. aureus</i> Enterococci Streptococci Enterobacteriaceae	LVFX、CPFX、STFX MIPIC ABPC CPDX
	中国	全菌株	LVFX、MFLX、CPFX、AMPC/CVA、CTX、PC、MIPIC、CCL、CTR、CPDX、GM、AMK、EM、AZM、CLDM、VCM、CAZ、CFPM、IPM、CPZ/SBT、PIPC/TAZ、ABPC

a: β-ラクタム - ゼ非産生株のうち、ABPC に対する MIC が 1.0 µg/mL 以下を BLNAS、2.0 µg/mL 以上を BLNAR とした (CLSI (M100-S17) では、ABPC に対する MIC が 2.0 µg/mL の株は intermediate としているが、今回は BLNAR に含めた)。

#### 4.1.3 有効性に関する PK/PD 解析

近年、呼吸器感染症を中心に各種抗菌薬の抗菌力と薬物動態パラメータに基づく PK/PD 解析が重視され、日本化学療法学会が「PK/PD ガイダンス」の作成を進めている。レボフロキサシンなどのキノロン系抗菌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<sup>3-6)</sup>、耐性化の抑制には最高血中濃度と MIC の比 ( $C_{max} / MIC$ ) が相関することが報告されている<sup>7-10)</sup>。また、免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルを用いた検討において、レボフロキサシンの治療効果は AUC/MIC と高い相関性を示した (2.6.2.2.4 参照)。このような背景から、日本で実施した呼吸器感染症を対象とした臨床試験において母集団薬物動態解析を実施し、各被験者の薬物動態パラメータを推定するとともに、PK/PD パラメータを算出して (2.7.2.4.1.1 参照)、細菌学的効果との関係を検討した (2.7.3.2.1.3 (5 群) 参照)。

また、中国で実施した呼吸器感染症を対象とした臨床試験においても、母集団薬物動態解析を実施し、各被験者の薬物動態パラメータを推定した (2.7.2.4.1.2 参照)。

#### 4.2 選択基準・除外基準

呼吸器感染症（5群）では、日本で市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎を、中国で市中肺炎と慢性気管支炎の急性増悪を対象とした。

また、尿路感染症（6群）では、日本で複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎の複雑性尿路感染症を、中国で複雑性尿路感染症、急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症を対象とした。

##### < 日本 >

感染症治療においては診断後直ちに治療が開始されるため、代諾者による同意取得を必要とする20歳未満の患者を対象外とした。また、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」<sup>12)</sup>に基づき年齢の上限を設けなかった。

対象疾患に関わる症状・所見などの選択基準は、それぞれの領域で適用した臨床評価法（表2.5.4-1参照）および「成人市中肺炎診療ガイドライン」<sup>2)</sup>に基づき設定した。除外基準は、本薬および類薬の添付文書を参考に、被験者の安全性確保に関する事項、肝臓、腎臓あるいは心臓に基礎疾患を有する被験者で特に安全性確保が必要と判断された事項、重症または進行性の基礎疾患・合併症や直前の治療状況など有効性や安全性評価に影響を与える可能性がある事項および倫理的配慮に関する事項を設定した。併用禁止薬の規定では、一般に抗菌薬の臨床試験で規定されている事項に加えて、レボフロキサシンの吸収に影響を及ぼすと考えられる薬剤の使用を制限した。また、フルルビプロフェンアキセチル静注は単独投与で痙攣を起こすリスクが考えられるため、治験薬の安全性評価への影響を考慮し併用禁止とした。

##### < 中国 >

「抗菌薬臨床研究指導原則」<sup>14)</sup>では、18～65歳の被験者を対象にすると規定されているが、中国においては既にレボフロキサシン500mg1日1回の用法・用量で承認されており、65歳以上での安全性が確認されていることから、18～70歳の被験者を対象とした。

対象疾患に関わる症状・所見などの選択基準は、細菌感染症患者を適切に選択するため、中国で一般的に用いられている診断基準を参考に設定した。除外基準は、本薬および類薬の添付文書を参考に、被験者の安全性確保に関する事項、肝臓、腎臓あるいは心臓に基礎疾患を有する被験者で特に安全性確保が必要と判断された事項、重症または進行性の基礎疾患・合併症や直前の治療状況など有効性や安全性評価に影響を与える可能性がある事項および倫理的配慮に関する事項を設定した。併用禁止薬の規定では、全身投与で使用する抗菌剤、感染部位と関係のある局所抗菌剤、感染治療と関係のある清熱解毒作用をもつ漢方草薬および漢方製剤の使用を制限した。

## 4.3 有効性を検討した各臨床試験での被験者構成

疾患群別の登録被験者数および FAS/PPS 解析対象被験者数を、表 2.5.4-6 に示す。

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の有効性評価を目的とした呼吸器感染症の臨床試験の登録被験者数は、日本 152 名、中国 899 名であり、このうち FAS 解析対象被験者数は、日本 149 名、中国 883 名、PPS 解析対象被験者数は日本 144 名、中国 775 名であった。一方、尿路感染症の臨床試験における登録被験者数は、日本 187 名、中国 367 名であり、このうち FAS 解析対象被験者数は、日本 185 名、中国 362 名、PPS 解析対象被験者数は日本 157 名、中国 307 名であった。

表 2.5.4-6 疾患群別登録被験者数・FAS/PPS 解析対象被験者数

疾患群	地域	登録被験者数	FAS 解析対象被験者数	PPS 解析対象被験者数
5 群 (呼吸器感染症)	日本	152	149	144
	中国	899	883	775
6 群 (尿路感染症)	日本	187	185	157
	中国	367	362	307

呼吸器感染症(5群)の疾患別の PPS 解析対象被験者数の内訳を表 2.5.4-7 に示す。市中肺炎患者の割合は、日本では 70.8% (102/144)、中国では 46.3% (359/775) であった。

表 2.5.4-7 疾患別 PPS 解析対象被験者数 (呼吸器感染症: 5 群)

地域	PPS 解析対象被験者数	疾患名		
		市中肺炎	慢性呼吸器病変の二次感染 <sup>a)</sup>	急性気管支炎
日本	144	102 (70.8)	28 (19.4)	14 (9.7)
中国	775	359 (46.3)	416 (53.7)	-

括弧内の数値は%

a: 中国では慢性気管支炎の急性増悪

尿路感染症(6群)の疾患別の PPS 解析対象被験者数の内訳を表 2.5.4-8 に示す。日本では複雑性尿路感染症を対象としたが、中国では単純性尿路感染症(急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症)も対象としたため、PPS 解析対象被験者のうち複雑性尿路感染症患者の割合は、8.8% (27/307) であった。

表 2.5.4-8 疾患別 PPS 解析対象被験者数（尿路感染症：6 群）

地域	PPS 解析対象 被験者数	疾患名			
		複雑性 尿路感染症	急性単純性下部 尿路感染症	急性腎盂腎炎	反復性 尿路感染症
日本	157	157 (100.0)	–	–	–
中国	307	27 (8.8)	89 (29.0)	84 (27.4)	107 (34.9)

括弧内の数値は%

## 4.4 有効性評価

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の呼吸器感染症（5 群）における臨床効果を表 2.5.4-9 に、尿路感染症（6 群）における総合臨床効果（中国においては総合薬効評価）の有効率を表 2.5.4-10 にそれぞれ示す。

呼吸器感染症（5 群）全体の有効率は、日本で 95.1%（136/143）、中国で 97.3%（747/768）と、ともに 95%以上であった。また、尿路感染症（6 群）では日本の総合臨床効果の有効率は 83.4%（131/157）、中国の総合薬効評価の有効率は 86.1%（253/294）であった。

表 2.5.4-9 臨床効果（呼吸器感染症：5 群）

疾患名	日本 (有効率：%)		中国 (有効率：%)	
	5 群（呼吸器感染症）全体	136/143	95.1	747/768
市中肺炎	94/101	93.1	348/357	97.5
慢性呼吸器病変の二次感染 <sup>a)</sup>	28/28	100.0	399/411	97.1
急性気管支炎	14/14	100.0	–	–

a：中国では慢性気管支炎の急性増悪

表 2.5.4-10 総合臨床効果（尿路感染症：6 群）

疾患名	日本 (有効率：%)		中国 <sup>a)</sup> (有効率：%)	
	6 群（尿路感染症）全体	131/157	83.4	253/294
複雑性尿路感染症	131/157	83.4	16/24	66.7
複雑性膀胱炎	120/142	84.5	–	–
複雑性腎盂腎炎	11/15	73.3	–	–
単純性尿路感染症	–	–	237/270	87.8
急性単純性下部尿路感染症	–	–	76/86	88.4
急性腎盂腎炎	–	–	70/78	89.7
反復性尿路感染症	–	–	91/106	85.8

a：総合薬効評価の有効率

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の細菌学的効果を表 2.5.4-11 に示す。

呼吸器感染症（5 群）全体での日本の陰性化率は 100.0%（45/45）、中国の細菌学的有効率は 92.6%（276/298）と、日本、中国ともに 90%以上の細菌学的効果を認めた。また、尿路感染症（6 群）全体での日本の陰性化率は 78.3%（123/157）、中国の細菌学的有効率は 94.6%（139/147）と日本の陰性化率は中国に比べ低値を示したが、複雑性尿路感染症で比較すると日本の 78.3%（123/157）に対し、中国で 71.4%（10/14）とほぼ同様であった。

表 2.5.4-11 細菌学的効果

疾患名	日本 (陰性化率：%)		中国 (有効率：%)	
	患者数	割合	患者数	割合
5 群（呼吸器感染症）全体	45/45	100.0	276/298	92.6
市中肺炎	31/31	100.0	130/134	97.0
慢性呼吸器病変の二次感染 <sup>a)</sup>	9/9	100.0	146/164	89.0
急性気管支炎	5/5	100.0	—	—
6 群（尿路感染症）全体	123/157	78.3	139/147	94.6
複雑性尿路感染症	123/157	78.3	10/14	71.4
複雑性膀胱炎	113/142	79.6	—	—
複雑性腎盂腎炎	10/15	66.7	—	—
単純性尿路感染症	—	—	129/133	97.0
急性単純性下部尿路感染症	—	—	48/48	100.0
急性腎盂腎炎	—	—	50/52	96.2
反復性尿路感染症	—	—	31/33	93.9

a：中国では慢性気管支炎の急性増悪

#### 4.4.1 呼吸器感染症（5群）

##### 4.4.1.1 有効性評価に重要と考えた原因菌の背景

日本の臨床試験で確認された呼吸器感染症（5群）における主要原因菌は、*Haemophilus influenzae*（23株）が最も多く、次いで *S. pneumoniae*（20株）、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*（8株）の順であり、これらの3菌種で全体の91.1%（51/56）を占めた。

*H. influenzae* 23株に対するレボフロキサシンのMICはすべて $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であり、レボフロキサシンに対する耐性化は認められなかった。なお、これらの菌株の中に $\beta$ -ラクタム系薬の感受性低下に影響する $\beta$ -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性株（ $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*）が5株含まれていた。*S. pneumoniae* 20株に対するレボフロキサシンのMICは $0.5 \sim 1 \mu\text{g/mL}$ の範囲にあり、今回実施した日本の臨床試験の分離株からはキノロン耐性の *S. pneumoniae* は認められなかった。また、標的酵素のQRDRにキノロン耐性化への関与が大きいとされているアミノ酸置換（GyrA：Ser81 Phe、ParE：Asp435 AsnあるいはParC：Ser79 Phe）<sup>16)</sup>を有する株は認められなかった。なお、これらの菌株の中には、Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* が10.0%（2/20）およびPenicillin-intermediate *Streptococcus pneumoniae* が60.0%（12/20）、マクロライド（クラリスロマイシン）耐性株が95.0%（19/20）含まれていた。

一方、中国の臨床試験で分離された主な原因菌は、*Haemophilus parainfluenzae*（85株）が最も多く、次いで *Klebsiella pneumoniae*（69株）、*H. influenzae*（42株）、*S. pneumoniae*（32株）、*S. aureus*（21株）、*Acinetobacter baumannii*（15株）、*Pseudomonas aeruginosa*（15株）の順であった。

##### 4.4.1.2 細菌学的効果および臨床効果

日本の臨床試験において、細菌学的効果の陰性化率は5群全体で100.0%（45/45）であった。細菌学的効果の判定が可能であった原因菌に対するレボフロキサシンのMICは全て $1 \mu\text{g/mL}$ 以下であり、原因菌の消失率は100.0%（50/50）であった。その内訳は、*H. influenzae* が21株、*S. pneumoniae* が19株、*M. (B.) catarrhalis* が7株、*S. aureus* が2株、*K. pneumoniae* が1株であった。

臨床効果の有効率は5群全体で95.1%（136/143）であった。疾患別には、市中肺炎で93.1%（94/101）、慢性呼吸器病変の二次感染で100.0%（28/28）、急性気管支炎で100.0%（14/14）であり、いずれの疾患に対しても細菌学的効果と同様に高い有効率を示した。市中肺炎患者のうち、マイコプラズマ肺炎と診断された15名およびクラミジア肺炎と診断された1名の臨床効果は全例「有効」であった（表2.7.3.3.2（5群）-3参照）。

一方、中国の臨床試験において、細菌学的効果の細菌学的有効率（治療終了時）は、5群全体で92.6%（276/298）であり、疾患別には、市中肺炎で97.0%（130/134）、慢

性気管支炎の急性増悪で 89.0% (146/164) であった。主な原因菌の消失率 (治療終了時) は、株数の多い順に、*H. parainfluenzae* が 90.5% (67/74)、*K. pneumoniae* が 98.5% (64/65)、*H. influenzae* が 97.4% (37/38)、*S. pneumoniae* が 96.6% (28/29) など、おおむね 90% 以上の消失率を示した。日本と同様に *S. pneumoniae*、*H. influenzae* は呼吸器感染症の主要な原因菌であり、消失率は日本とほぼ同様であった。また、臨床効果の臨床的有效率 (治療終了時) は、5 群全体で 97.3% (747/768) であり、疾患別には市中肺炎で 97.5% (348/357)、慢性気管支炎の急性増悪で 97.1% (399/411) と、いずれの疾患に対しても細菌学的効果と同様に高い有効率を示した。

中国の臨床試験で評価した総合薬効評価の総合薬効有効率 (治療終了時) は、5 群全体で 74.5% (546/733) であり、疾患別には市中肺炎で 72.3% (248/343)、慢性気管支炎の急性増悪で 76.4% (298/390) であった。また、主要評価項目である治療後 (最終投与後 7~14 日以内) の総合薬効有効率は、5 群全体で 89.3% (617/691) であり、疾患別には市中肺炎で 91.7% (289/315)、慢性気管支炎の急性増悪で 87.2% (328/376) であった (表 2.7.3.2 (5 群) -3 参照)。なお、市中肺炎患者のうち、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、レジオネラ肺炎、クラミジアとマイコプラズマの混合感染と判定された 47 名、2 名、3 名、1 名の臨床的有效率、総合薬効有効率は、いずれも 100% であった (治療後：最終投与後 7~14 日以内) (表 2.7.3.3.2 (5 群) -3 参照)。

以上の通り、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回は、呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis* に対して、また、非定型肺炎 (マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、レジオネラ肺炎) に対しても効果を示すなど、呼吸器感染症に対して有効性を十分発揮できる用法・用量である。

#### 4.4.2 尿路感染症（6群）

##### 4.4.2.1 有効性評価に重要と考えた原因菌の背景

尿路感染症（6群）における臨床試験は、日本では複雑性尿路感染症を対象に、中国では複雑性尿路感染症に加え、単純性尿路感染症（急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症）も対象とした。

日本の臨床試験で確認された複雑性尿路感染症の主要な原因菌は、*E. coli*（75株）および *Enterococcus faecalis*（60株）であり、この2菌種で全体の55.8%（135/242）を占めた。その他、*K. pneumoniae*（16株）、coagulase-negative staphylococci（13株）、*Streptococcus agalactiae*（12株）、*S. aureus*（10株）、*P. aeruginosa*（9株）および *Morganella morganii*（6株）などが分離された。今回の臨床試験で分離された *E. coli* に対するレボフロキサシンのMICは $\leq 0.06 \sim 64 \mu\text{g/mL}$ と広範囲にわたり、 $2 \mu\text{g/mL}$ 以下の感受性株の占める割合は74.7%（56/75）、 $4 \mu\text{g/mL}$ は5.3%（4/75）、 $8 \mu\text{g/mL}$ 以上の耐性株は20.0%（15/75）であった。また、*E. faecalis*に対するレボフロキサシンのMICは $0.5 \sim 64 \mu\text{g/mL}$ の範囲で2峰性を示し、 $2 \mu\text{g/mL}$ 以下の感受性株の占める割合は80.0%（48/60）、 $8 \mu\text{g/mL}$ 以上の耐性株は20.0%（12/60）であった。*E. coli*の感受性率は、ここ数年間でキノロン耐性化が顕著に示されているサーベイランスデータと同様であった（2.7.2.4.3参照）。なお、*E. coli*の75株のうち5株が基質拡張型 $\beta$ -ラクタマーゼ（extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, ESBL）産生株であり、*S. aureus*の10株のうち5株がMethicillin-resistant *S. aureus*（MRSA）であった。

一方、中国の臨床試験では、登録された被験者の多くが単純性尿路感染症患者であることから、主要な原因菌は *E. coli*（100株）であり、この菌種だけで全体の63.3%（100/158）を占めた。その他、*K. pneumoniae*（14株）、*P. mirabilis*（13株）、*Staphylococcus saprophyticus*（6株）などが分離された。

##### 4.4.2.2 細菌学的効果および臨床効果

日本の臨床試験において、6群全体の原因菌の消失率は88.8%（215/242）であった。グラム陽性菌112株のうち消失しなかった原因菌は13株で、*E. faecalis*が60株中8株、CNSが13株中1株、*S. agalactiae*が12株中1株、*S. aureus*が10株中2株（MRSAが5株中2株）、*Enterococcus faecium*が3株中1株であった。また、グラム陰性菌130株のうち消失しなかった原因菌は14株で、*E. coli*が75株中10株（ESBL産生株が5株中2株）、*Enterobacter cloacae*が4株中1株、*M. morganii*が6株中1株、*P. aeruginosa*が9株中1株、*Acinetobacter lwoffii*が1株中1株であった。*E. coli*の消失率は86.7%（65/75）であり、MIC別にみると $8 \mu\text{g/mL}$ 以上で46.7%（7/15）、 $4 \mu\text{g/mL}$ で75.0%（3/4）、 $2 \mu\text{g/mL}$ 以下で98.2%（55/56）であった。また、*E. faecalis*の消失率は86.7%（52/60）であり、MIC別にみると $8 \mu\text{g/mL}$ 以上で58.3%（7/12）、 $2 \mu\text{g/mL}$ 以下で93.8%（45/48）であった。*E. coli*、*E. faecalis*ともに、MICが $8 \mu\text{g/mL}$ 以上の耐性菌に対する消失率は低値を示した。

早期薬効判定における総合臨床効果の有効率は、6群全体で83.4% (131/157)であり、疾患別には複雑性膀胱炎で84.5% (120/142)、複雑性腎盂腎炎で73.3% (11/15)であった。また、後期薬効判定におけるClinical outcomeのCure率は、6群全体で59.6% (81/136)であり、疾患別には複雑性膀胱炎で60.2% (74/123)、複雑性腎盂腎炎で53.8% (7/13)であった(2.7.3.2.1.2(6群)参照)。Microbiological outcomeのEradication率は、6群全体で60.9% (95/156)であり、複雑性膀胱炎で61.0% (86/141)、複雑性腎盂腎炎で60.0% (9/15)であった(2.7.3.2.1.3(6群)参照)。

一方、中国の臨床試験では、PPS解析対象307名中、280名が単純性尿路感染症(急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症)患者であり、複雑性尿路感染症患者は27名であった。

細菌学的効果の細菌学的有効率(治療終了時)は、6群全体で94.6% (139/147)であり、疾患別には複雑性尿路感染症で71.4% (10/14)、急性単純性下部尿路感染症で100.0% (48/48)、急性腎盂腎炎で96.2% (50/52)、反復性尿路感染症で93.9% (31/33)であった。

総合薬効評価の総合薬効有効率(治療終了時)は、6群全体で86.1% (253/294)であり、疾患別には複雑性尿路感染症で66.7% (16/24)、急性単純性下部尿路感染症で88.4% (76/86)、急性腎盂腎炎で89.7% (70/78)、反復性尿路感染症で85.8% (91/106)であった。

また、中国の臨床試験の主要評価項目である治療後(最終投与後7~14日以内)の総合薬効評価の総合薬効有効率は、6群全体で87.8% (245/279)であり、疾患別には複雑性尿路感染症で69.2% (18/26)、急性単純性下部尿路感染症で93.5% (72/77)、急性腎盂腎炎で89.7% (70/78)、反復性尿路感染症で86.7% (85/98)であった(表2.7.3.2(6群)-3参照)。

以上の通り、レボフロキサシン500mg1日1回は、国内で分離された原因菌全株に対し88.8% (215/242)の消失率を示し、総合臨床効果の有効率は83.4% (131/157)であった。主要な原因菌である*E. coli*および*E. faecalis*に耐性化した菌がみられるものの、分離された株の約80%は感受性を有し、レボフロキサシン500mg1日1回は、複雑性尿路感染症に対し有効性を発揮できる用法・用量である。

#### 4.4.3 皮膚科、外科、耳鼻科領域感染症（2、3、15 群）

レボフロキサシン水和物の 100 mg 1 日 3 回を標準用法・用量として、皮膚科領域、外科領域、耳鼻科領域感染症を対象に国内で実施した臨床試験（実施時期：1989 年～1991 年）において、疾患別の臨床効果の有効率は 74.0～100%、細菌学的効果の陰性化率は 59.1～100%であった。

また、1998 年から 2004 年の隔年の国内臨床分離株に対する抗菌活性を検討したサーベイランスにおいて、レボフロキサシンは、2004 年分離の Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*、Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci、*S. pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis*、ならびに腸内細菌科の細菌（*E. coli* と *P. mirabilis* を除く）で 90.5%～100%の高い感受性率を維持していた（2.7.2.4.3 参照）。

一方、日本人健康成人にレボフロキサシン 500 mg 単回投与後（空腹時）の  $C_{max}$  は  $7.35 \pm 2.21 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-\text{inf}}$  は  $58.02 \pm 9.68 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であり、500 mg 1 日 1 回反復投与後（食後）の 7 日目の  $C_{max}$  は  $6.32 \pm 1.15 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-24\text{h}}$  は  $49.67 \pm 6.68 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった（いずれも mean  $\pm$  SD、n=9）（2.7.2.2.2 参照）。レボフロキサシンの良好な組織移行性を勘案すると、レボフロキサシンの 500 mg 1 日 1 回投与時には、組織中に十分な曝露が得られると考えられる。

すなわち、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与時には、水和物として 100 mg あるいは 200 mg 投与時に比べ各組織中の最高濃度は高くなる。また、レボフロキサシンの治療効果と高い相関を示す PK/PD パラメータが AUC/MIC であることを勘案すると、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与時の有効性が、水和物として 100 mg 1 日 3 回投与時に比べ劣ることはないと考えられる。

以上を踏まえ、既承認のクラビット錠・細粒が有する皮膚科領域感染症、外科領域感染症および耳鼻科領域感染症の適応症に対し、レボフロキサシンの 500 mg 1 日 1 回は、有効性を発揮できる用法・用量であると考えた。

なお、単純性皮膚・皮膚組織感染症を対象にした欧米の臨床試験において、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の有効性は、対照薬として用いた CPFEX（500 mg 1 日 2 回）AMPC/CVA（500/125 mg 1 日 3 回）のいずれに対しても非劣性が検証されている。また、急性副鼻腔炎を対象にした米国の臨床試験において、対照薬として用いた AMPC/CVA（500/125 mg 1 日 3 回）に対して非劣性が検証されている。

#### 4.4.4 胆道感染症、感染性腸炎、産婦人科、眼科、歯科・口腔外科領域感染症（7、8、12、14、16群）

レボフロキサシン水和物の100 mg 1日2～3回を標準用法・用量として、胆道感染症、感染性腸炎、産婦人科領域感染症、眼科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症を対象に、国内で実施した臨床試験（実施時期：1989年～1991年）における疾患別の臨床効果の有効率は73.1～100%、細菌学的効果の陰性化率は16.7～100%であった。

また、1998年から2004年の隔年の国内臨床分離株に対する抗菌活性を検討したサーベイランスにおいて、レボフロキサシンは、2004年分離のMSSA、MSCNS、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis*、ならびに腸内細菌科の細菌（*E. coli*と*P. mirabilis*を除く）で90.5%～100%の高い感受性率を維持していた（2.7.2.4.3参照）。

レボフロキサシン500 mg 1日1回投与時には、水和物として100 mgあるいは200 mg投与時に比べ各組織中の最高濃度が高くなる。また、レボフロキサシンの治療効果と高い相関を示すPK/PDパラメータがAUC/MICであることを勘案すると、レボフロキサシン500 mg 1日1回投与時の有効性が、水和物として100 mg 1日2～3回投与時に比べ劣ることはないと考えられる。

以上を踏まえ、既承認のクラビット錠・細粒が有する胆道感染症、感染性腸炎、産婦人科領域感染症、眼科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症の適応症に対し、レボフロキサシンの500 mg 1日1回は、有効性を発揮できる用法・用量であると考えた。

#### 4.4.5 その他の感染症（腸チフス・パラチフス）

1999年4月1日の「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」の施行に先立ち、腸チフス、パラチフスに対するレボフロキサシンの効能追加の可能性について厚生省健康政策局研究開発振興課より照会を受け、1999年9月に製造承認事項一部変更承認申請を行い2000年8月に腸チフス、パラチフスを適応症とし、水和物として1回100mg1日4回、14日投与の用法および用量で承認を取得した。

今回、治療効果向上と耐性菌出現抑制を目的に、用法・用量をレボフロキサシンとして500mg1日1回投与へ変更するにあたり、国内外の文献より腸チフスおよびパラチフスに対する使用状況を調査した結果、レボフロキサシン750mg1日1回5日間投与、500mg1日1回7日間投与、300～600mg1日1回14～22日間投与時の有効性および安全性が確認された。また、国内の「抗菌薬使用のガイドライン（2005年）」<sup>17)</sup>では、腸チフス、パラチフスに対して、レボフロキサシン水和物として1回200mg1日2回、投与期間を14日間と定めている。さらに、WHOが発行する「Background document: The diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. (2003年)」<sup>18)</sup>では、腸チフスに対する抗菌薬による治療方針としてレボフロキサシンのラセミ体であるオフロキサシンを挙げている。レボフロキサシンの力価をオフロキサシンの2倍と推定し、成人の体重を60kgとすると、レボフロキサシン1日450mgを合併症のない症例では5～7日間、重症例では10～14日間投与することでガイドラインと同様の効果が期待できる。

薬物動態の観点からも、レボフロキサシンの血中濃度パラメータ  $C_{max}$  および  $AUC_{0-inf}$  は投与量の増加に伴い増大することから、チフス菌およびパラチフス菌の増殖組織である肝胆道系の組織内濃度も同様に増大することが期待できる。すなわち、レボフロキサシン1回500mg投与においては、国内ガイドラインの投与量である水和物としての1日量400mgを一度に投与した場合よりも高い組織中濃度が得られ、投与期間を同一に設定すれば、水和物として1回100mg1日4回投与に有効性で劣ることはないものと考えられた。

耐性菌出現を抑制するためには確実な除菌を達成する必要があるが、チフス性疾患流行地での2000年以降に報告された臨床分離株の中には、レボフロキサシンに対するMICが4μg/mLまたは8μg/mL以上の耐性株の出現していることが報告されており<sup>19,20)</sup>、治療期間の短い不十分な薬物治療は避け、現行の国内ガイドラインどおり14日間投与する必要がある。

以上のことから、レボフロキサシン1回500mg1日1回14日間投与により組織中および胆汁中で十分な曝露が得られ、感受性株に対する有効性が期待される。

#### 4.4.6 その他の感染症（炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q熱）

2001年9月の米国同時多発テロに関連して発出された「『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日付科発第438号等)」、および厚生労働省医薬局審査管理課からの炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q熱に対するレボフロキサシンの追加効能取得の可能性についての照会などを踏まえ、2001年10月に、適応症として「炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q熱」、用法・用量として「レボフロキサシンとして1回200mg、1日2~3回投与<sup>注1)</sup>」を追加する製造承認一部変更承認申請を行い、迅速審査により2002年3月に承認を取得した。

今回、治療効果向上と耐性菌出現抑制を目的に、用法・用量をレボフロキサシンとして500mg1日1回投与へ変更するにあたり、炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q熱に対する用法・用量についても、文献で得られた知見を踏まえて検討した。

国立感染症研究所感染症情報センターによると、2001年から2005年までに炭疽、ペストおよび野兔病の発症者は報告されていない。ブルセラ症は、2002年に1人、2005年に2人の報告があり、Q熱は、2001年に42人、2002年に47人、2003年以降は、各年10人以下の報告があるのみである<sup>注2)</sup>。このように、これらの感染症は、国内発症例が著しく少ない疾患で、臨床試験の報告もない。したがって、用法・用量を見直すにあたり、海外の承認状況、国際的な教科書、国内外の診療ガイドラインを収集、評価するとともに、国内外の使用実態を文献検索により網羅的に調査した。

肺炭疽の適応は、米国およびフランスにおいて取得されており、承認用法・用量は、それぞれ500mg1日1回投与（投与期間：60日）および500mg1日1回投与（投与期間：8週）である。

また、2002年に公布されたEMA/CPMPガイダンス<sup>21)</sup>において、肺炭疽/腸炭疽、ペスト、野兔病、Q熱の治療に用いる際には、レボフロキサシン500mg1日1回静脈内投与後、500mg1日1回経口投与に切り替えることが推奨されている。さらに、肺炭疽/腸炭疽、ペスト、野兔病の予防法として、レボフロキサシン500mg、1日1回の経口投与が推奨されている。

ブルセラ症については、Harrison's Principles of Internal Medicine<sup>22)</sup>にラセミ体であるOFLX 400mg1日2回投与とリファンピシンの併用療法の有用性に関する記載があり、レボフロキサシンとして500mg1日1回投与の有用性が示唆された。

さらに、収集された総説、症例報告は、大部分がレボフロキサシン500mg1日1回投与に関するものであった。

以上のように、ガイドライン、成書等に炭疽、ペスト、野兔病、Q熱に対してレボフロキサシン500mg1日1回の投与が推奨されており、また、今回の用法・用量変

注1) 承認用法・用量は水和物換算

注2) 国立感染症研究所感染症情報センター．感染症報告数一覧：全数把握  
<http://idsc.nih.gov/jdwr/ydata/report-Ja.html>

---

更の目的を鑑みると、一部の適応について従来用法・用量を存続させることは好ましくないと考え、これらの適応についても変更することが妥当と考えられた。

#### 4.4.7 レボフロキサシンの有効性を評価する上で重要と判断した細菌学的効果

近年、呼吸器感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae* ではペニシリン系薬やマクロライド系薬に対する耐性化が、*H. influenzae* ではβ-ラクタム系薬に対する耐性化が進行している。これらの原因菌に対するレボフロキサシンの細菌学的効果について検討した。

原因菌別の消失率において、レボフロキサシンは、PRSP に対し 100.0% (2/2)、PISP に対し 100.0% (12/12)、マクロライド耐性 *S. pneumoniae* に対し 100.0% (18/18)、また、BLNAR に対しても 100.0% (5/5) と、他系統の薬剤耐性菌に対し、いずれも高い消失率を示した。

以上より、レボフロキサシンは、ペニシリンやマクロライド系薬に耐性の *S. pneumoniae* あるいはβ-ラクタム系薬に耐性の *H. influenzae* による感染症に対しても十分な効果を示すことが確認された。

## 4.5 適応菌種

クラビット錠・細粒は、現在の用法・用量（レボフロキサシン水和物として1回100 mg 1日2～3回、重症または効果不十分と思われる症例には1回200 mg 1日3回）のもと、表 2.5.4-12 に示した菌種に対して適応を有している。

表 2.5.4-12 レボフロキサシンの適応菌種

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、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、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）

呼吸器感染症（5群）および尿路感染症（6群）を対象に、レボフロキサシン 500 mg 1日1回の用法・用量で実施した国内臨床試験で分離された菌に対する消失率を、適応菌種別に表 2.5.4-13 に示す。

呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae*（19株）、*H. influenzae*（21株）、*M. (B.) catarrhalis*（7株）の消失率は、いずれも100%であった。また、尿路感染症においても多くの分離株で消失が確認され、主要な原因菌である *E. coli*、*E. faecalis* の消失率は、それぞれ86.7%（65/75）、86.7%（52/60）であった。

また、1998年から2004年の隔年の国内臨床分離株に対する抗菌活性を検討したサーベイランスにおいて、レボフロキサシンは、2004年分離のMSSA、MSCNS、*S. pneumoniae*、*S. pyogenes*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis*、ならびに腸内細菌科の細菌（*E. coli*と*P. mirabilis*を除く）で90.5%～100%の高い感受性率を維持していた。一方、*E. coli*と*P. mirabilis*ではレボフロキサシンに対する感受性率が低下傾向にあり、2004年にはそれぞれ81.2%および88.8%となった。また、*E. faecalis*、尿路感染症由来*P. aeruginosa*の感受性率は69.9%および65.7%と低いものの、1998年から2004年まで大きな変動は認められなかった（2.7.2.4.3参照）。

以上より、レボフロキサシン 500 mg 1日1回の用法・用量における適応菌種として、表 2.5.4-12 に示した通り、現行のクラビット錠・細粒が有する適応菌種と同じく、32菌種を申請することとした。

表 2.5.4-13 適応菌種別消失率（国内臨床試験）

適応菌種		呼吸器感染症		尿路感染症	
		消失率（％）		消失率（％）	
ブドウ球菌属	CNS	-	-	12/13	(92.3)
	<i>S. aureus</i>	2/2	(100.0)	8/10	(80.0)
	<i>S. capitis</i>	-	-	3/3	(100.0)
	<i>S. epidermidis</i>	-	-	5/5	(100.0)
	<i>S. saprophyticus</i>	-	-	1/1	(100.0)
レンサ球菌属 (肺炎球菌を除く)	<i>S. agalactiae</i>	-	-	11/12	(91.7)
	<i>S. salivarius</i>	-	-	1/1	(100.0)
肺炎球菌	<i>S. pneumoniae</i>	19/19	(100.0)	-	-
腸球菌属	<i>E. faecalis</i>	-	-	52/60	(86.7)
	<i>E. faecium</i>	-	-	2/3	(66.7)
	<i>E. avium</i>	-	-	2/2	(100.0)
	<i>E. durans</i>	-	-	1/1	(100.0)
	<i>E. gallinarum</i>	-	-	1/1	(100.0)
モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	7/7	(100.0)	-	-
大腸菌	<i>E. coli</i>	-	-	65/75	(86.7)
シトロバクター属	<i>C. freundii</i>	-	-	1/1	(100.0)
	<i>C. koseri</i>	-	-	2/2	(100.0)
クレブシエラ属	<i>K. pneumoniae</i>	1/1	(100.0)	16/16	(100.0)
	<i>K. oxytoca</i>	-	-	2/2	(100.0)
エンテロバクター属	<i>E. cloacae</i>	-	-	3/4	(75.0)
	<i>E. aerogenes</i>	-	-	2/2	(100.0)
セラチア属	<i>S. marcescens</i>	-	-	4/4	(100.0)
プロテウス属	<i>P. mirabilis</i>	-	-	4/4	(100.0)
モルガネラ・モルガニー	<i>M. morganii</i>	-	-	5/6	(83.3)
プロビデンシア属	<i>P. alcalifaciens</i>	-	-	1/1	(100.0)
インフルエンザ菌	<i>H. influenzae</i>	21/21	(100.0)	-	-
緑膿菌	<i>P. aeruginosa</i>	-	-	8/9	(88.9)
アシネトバクター属	<i>A. calcoaceticus</i>	-	-	1/1	(100.0)
	<i>A. lwoffii</i>	-	-	0/1	(0.0)
他	Enterobacteriaceae	-	-	1/1	(100.0)
	<i>B. cepacia</i>	-	-	1/1	(100.0)

#### 4.6 有効性成績に基づく推奨用法・用量

##### 4.6.1 推奨用法・用量

キノロン薬の治療効果と相関する PK/PD パラメータは、AUC/MIC あるいは  $C_{\max}$ /MIC とされており、免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルを用いた検討において、レボフロキサシンの治療効果は AUC/MIC と高い相関性を示した。また、同じく免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルにおいて、レボフロキサシンの治療効果の発現に要する staticAUC/MIC 値を算出したところ、*S. pneumoniae* および *S. aureus* 感染における staticAUC/MIC 値は、それぞれ 23.90 および 52.86 と算出された。また、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*Serratia marcescens* および *K. pneumoniae* 感染モデルから得られた staticAUC/MIC 値を平均して算出したグラム陰性菌感染における staticAUC/MIC 値は 43.35 と算出されている (2.6.2.2.4 参照)。

健康成人男性にレボフロキサシン 500 mg 単回投与時(空腹時)の  $AUC_{0-\text{inf}}$  は  $58.02 \pm 9.68 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であり、500 mg 1 日 1 回 7 日間投与(食後)における 7 日目の  $AUC_{0-24\text{h}}$  は、 $49.67 \pm 6.68 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった (いずれも mean  $\pm$  SD、n=9) (2.7.2.2.2 参照)。

ヒトでの AUC/MIC が免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルで得られた staticAUC/MIC を超えることが必要条件と考えた場合、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の用法・用量では、*S. pneumoniae* に対しては 2  $\mu\text{g/mL}$ 、*S. aureus* およびグラム陰性菌に対しては 1  $\mu\text{g/mL}$  程度までの MIC の菌を治療域とすることが可能であると考えた。

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の用法・用量で実施した国内の臨床試験において、呼吸器感染症に対する主要な原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis* に対するレボフロキサシンの MIC は、それぞれ 0.5 ~ 1  $\mu\text{g/mL}$ 、 $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ 、 $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$  であり、原因菌の消失率はそれぞれ 100.0% (19/19)、100.0% (21/21)、100.0% (7/7) であった。被験者別の  $AUC_{0-24\text{h}} / \text{MIC}$  は、原因菌検出例 45 名では  $660.59 \pm 551.74$ 、*S. pneumoniae* 検出例 19 名では  $130.21 \pm 71.21$  (いずれも mean  $\pm$  SD) であり、*S. pneumoniae* 検出例の最低値でも 42.74 であった (2.7.3.2.1.3 (5 群) 参照)。また、臨床効果の有効率においても 5 群全体で 95.1% (136/143) と高い有効性が示された。一方、尿路感染症の主要な原因菌である *E. coli*、*E. faecalis* に対する MIC は、それぞれ  $\leq 0.06 \sim 64 \mu\text{g/mL}$ 、0.5 ~ 64  $\mu\text{g/mL}$  と広範囲に分布し、消失率はそれぞれ 86.7% (65/75)、86.7% (52/60) であったが、MIC が 2  $\mu\text{g/mL}$  以下の感受性株に対しては、それぞれ 98.2% (55/56)、93.8% (45/48) の消失率が確認され、十分な抗菌力を発揮できることが確認された。

以上より、レボフロキサシンの国内における用法・用量を、欧米アジア諸国における標準用量である 500 mg 1 日 1 回投与へ変更することは、有効性の観点から、妥当であると考えた。

## 5. 安全性の概括評価

### 5.1 安全性評価の概観

#### 5.1.1 安全性評価対象試験および評価対象被験者

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回経口投与の安全性は、レボフロキサシン経口投与について日本で実施した 5 試験（感染症患者を対象とした 2 試験、非感染症患者を対象とした 3 試験）および中国で実施した 2 試験（感染症患者を対象とした 1 試験、非感染症患者を対象とした 1 試験）の成績を用いて評価した。

また、日本で実施したレボフロキサシン注射剤の 2 試験（非感染症患者を対象とした試験 2 試験）米国で実施した 4 試験（感染症患者を対象とした 2 試験、非感染症患者を対象とした試験 2 試験）米国および欧州の承認申請資料（統合安全性概要、臨床的安全性の概要、Clinical Expert Report；レボフロキサシン注射剤／経口剤の試験を含む）を参考資料とした。

レボフロキサシンの臨床試験の安全性評価では感染症被験者と非感染症被験者を分けて集計した。評価資料とした臨床試験では感染症被験者 1605 名が登録され、未投与の被験者 23 名を除いた 1582 名を安全性評価対象集団とした。非感染症被験者では 154 名が登録され、全被験者を安全性評価対象集団とした。

米国の承認申請資料については、2004 年追加申請時の申請資料（5.3.5.4-24；参考資料）に記載された第 III 相試験全 28 試験を併合した 6994 名からなる安全性解析対象集団（以後、米国安全性解析対象集団と略す）における解析結果を中心に評価した。なお、欧州の承認申請資料では効能追加時のデータを含めた併合解析を実施していないため、本文中では米国の承認申請資料を中心に記載することとし、欧州の承認申請資料については、5.3.5.4-26～28 に添付した。

#### 5.1.2 キノロン系抗菌薬に特徴的な副作用とその評価方法

安全性の評価は、感染症患者を対象とした試験では、被験者に発現した有害事象（臨床症状および臨床検査の異常変動）と、治験薬投与前後の臨床検査値の推移に基づき実施した。非感染症患者を対象とした試験では、これらに加えて、バイタルサイン（脈拍数、血圧、体温）の推移と心電図を評価した。

キノロン系抗菌薬にみられる副作用として、胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢など）、中枢神経障害（不眠、めまい、頭痛、振戦、痙攣など）、光線過敏症、肝障害、腎障害、腱障害（腱断裂、アキレス腱炎）、血糖異常（低血糖、高血糖）、QT/QTc 間隔延長などが報告されており、個々の薬剤によってその程度や発現頻度が異なる<sup>17,23</sup>。これらの特徴的な事象は有害事象を中心として評価した。肝障害については AST（GOT）や ALT（GPT）などの肝機能関連検査値を、血糖異常については血糖値変動を含めて検討した。また、主に臨床薬理試験でバイタルサインと心電図を評価した。

## 5.2 被験者集団の特徴および曝露の程度

感染症被験者の安全性評価対象集団は 1582 名であった。1 日投与量は 500 mg であり、投与期間は 8～14 日間投与が 66.4% (1047/1576) で最も多く、17 日間以上投与された被験者はいなかった。日本で実施した試験の被験者では 1～7 日間投与が 73.6% (248/337)、中国で実施された試験の被験者では 8～14 日間投与が 77.3% (958/1239) で多かった。

非感染症被験者の評価対象は 154 名であった。1 日投与量は 500 mg が最も多かった。投与期間は 1～2 日間投与が 82.5% (127/154) で最も多く、8 日間以上投与された被験者は認められなかった。日本で実施した試験の被験者では 1～2 日間投与が 84.7% (100/118)、中国で実施された試験の被験者では 1～2 日間投与が 75.0% (27/36) で多かった。

感染症被験者 1582 名において、男性は 45.6% (721 名)、女性は 54.4% (861 名) であった。年齢の内訳は 65 歳未満が 76.6% (1212 名)、65 歳以上 75 歳未満が 16.9% (268 名)、75 歳以上 80 歳未満が 3.6% (57 名)、80 歳以上が 2.8% (45 名) であった。CLcr (mL/min; Cockcroft 法) の内訳は、20 以上 50 未満が 3.7% (59 名)、50 以上 80 未満が 34.1% (539 名)、80 以上が 61.8% (978 名)、不明が 0.4% (6 名) であった。

非感染症被験者 154 名では男性が 98.7% (152 名)、女性が 1.3% (2 名) であった。年齢の内訳は 65 歳未満が 85.1% (131 名)、65 歳以上 75 歳未満が 12.3% (19 名)、75 歳以上 80 歳未満が 1.3% (2 名)、80 歳以上が 1.3% (2 名) であった。

## 5.3 比較的良好にみられる有害事象・副作用

有害事象・副作用は、特にことわらない限り ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.10.0 の器官別大分類および基本語で記述した。

米国の申請データの有害事象については、World Health Organization Adverse Reaction Terms (WHO-ART) で集計されたものを和訳した。

### 5.3.1 比較的良好にみられる有害事象

感染症被験者 1582 名で、36.4% (576 名) が有害事象を発現した。比較的良好にみられる(日本・中国合計で発現率 1%以上)有害事象とその発現率は、浮動性めまい 4.2% (67 名)、白血球数減少 3.8% (60 名)、悪心 3.7% (58 名)、不眠症 2.4% (38 名)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2.1% (33 名)、好酸球数増加 1.9% (30 名)、下痢 1.9% (30 名)、頭痛 1.8% (28 名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.7% (27 名)、嘔吐 1.6% (26 名)、血中乳酸脱水素酵素増加 1.6% (26 名)、血小板数減少 1.2% (19 名)、食欲不振 1.1% (17 名)、血小板数増加 1.1% (18 名)、胃不快感 1.0% (16 名)、発疹 1.0% (16 名) であった(表 2.7.4.2.1-1 参照)。

米国安全性解析対象集団 6994 名では、44.2% (3088 名) が有害事象を発現した。比較的良好にみられる(発現率 1%以上)有害事象とその発現率は、嘔気 6.7% (471 名)

頭痛 5.6% (393 名)、下痢 5.3% (374 名)、不眠 (症) 4.5% (303 名)、便秘 2.9% (206 名)、めまい 2.4% (171 名)、腹痛 2.4% (171 名)、嘔吐 2.4% (167 名)、消化不良 2.2% (155 名) などであった (表 2.7.4.2.1-1 参照)。

非感染症被験者 154 名では、7.8% (12 名) が有害事象を発現した。比較的好くみられる (日本・中国合計で発現率 1%以上) 有害事象とその発現率は、単純ヘルペス 1.3% (2 名) であった (付表 2.7.4-10 参照)。

### 5.3.2 比較的好くみられる副作用

感染症被験者 1582 名で、29.1% (460 名) が副作用を発現した。比較的好くみられる (日本・中国合計で発現率 1%以上) 副作用とその発現率は、浮動性めまい 3.7% (59 名)、悪心 3.5% (55 名)、白血球数減少 3.2% (50 名)、不眠症 2.3% (37 名)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1.8% (29 名)、血中乳酸脱水素酵素増加 1.6% (26 名)、頭痛 1.5% (23 名)、下痢 1.4% (22 名)、嘔吐 1.4% (22 名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1.4% (22 名)、好酸球数増加 1.2% (19 名)、血小板数減少 1.1% (18 名) であった。(表 2.7.4.2.1-2 参照)。

米国安全性解析対象集団 6994 名では 6.7% (467 名) が治験薬に関連した有害事象 (因果関係が明らかに関連あり、または、多分関連あり、と判定された有害事象) を発現した。比較的好くみられる (発現率 1%以上) 事象とその発現率は、嘔気 1.5% (102 名)、下痢 1.2% (81 名) であった (付表 2.7.4-13 参照)。

非感染症被験者 154 名では、1.3% (2 名) が副作用を発現した。内訳は、悪心 0.6% (1 名)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 0.6% (1 名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 0.6% (1 名) であった (付表 2.7.4-14 参照)。

### 5.3.3 器官大分類別の比較的好くみられる有害事象

感染症被験者 1582 名で、器官別大分類ごとの比較的好くみられる (日本・中国の合計で発現率 1%以上) 有害事象とその発現率は、「臨床検査」が 16.4% (260 名)、「胃腸障害」が 10.4% (164 名)、「神経系障害」が 7.0% (110 名)、「精神障害」が 3.0% (48 名)、「皮膚および皮下組織障害」が 2.1% (33 名)、「全身障害および投与局所様態障害」が 2.1% (33 名)、「感染症および寄生虫症」が 2.0% (31 名)、「筋骨格系および結合組織障害」が 1.3% (21 名)、「代謝および栄養障害」が 1.3% (21 名)、「肝胆道系障害」が 1.0% (16 名) であった (表 2.7.4.2.1-13 参照)。

また、器官別大分類ごとの比較的好くみられる (日本・中国の合計で発現率 1%以上) 副作用とその発現率は、「臨床検査」が 13.3% (211 名)、「胃腸障害」が 8.8% (139 名)、「神経系障害」が 5.8% (92 名)、「精神障害」が 2.8% (44 名)、「全身障害および投与局所様態障害」が 1.7% (27 名)、「皮膚および皮下組織障害」が 1.5% (24 名)、「代謝および栄養障害」が 1.0% (16 名)、「肝胆道系障害」が 1.0% (16 名) であった (表 2.7.4.2.1-14 参照)。

### 5.3.3.1 胃腸障害

感染症被験者では「胃腸障害」の有害事象は 10.4% (164/1582) で認められ、副作用は 8.8% (139/1582) で認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「胃腸障害」の比較的良好にみられる (日本・中国の合計で発現率 1%以上) 副作用とその発現率は、悪心 3.5% (55 名)、下痢 1.4% (22 名)、嘔吐 1.4% (22 名) であった。

重症度別の副作用の内訳は、軽度が 7.2% (114 名)、中等度が 1.6% (25 名)、重度が 0.2% (3 名) であった。重度の副作用の内訳は、悪心 0.1% (2 名)、嘔吐 0.1% (2 名) であった (表 2.7.4.2.1-15 参照)。

副作用を発現し投与中止に至った被験者は、全体で 1.3% (21 名) であった。内訳は、嘔吐 0.8% (12 名)、悪心 0.6% (10 名)、腹痛 0.3% (4 名)、下痢 0.2% (3 名)、腹部不快感、腹部膨満、口内乾燥、消化不良と胃不快感がそれぞれ 0.1% (1 名) であった。

日本の第 I 相試験 (5.3.3.1-1 参照) で、日本人健康成人男性にレボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与し、腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。好気性菌については投与期間中に若干の総菌数の減少が認められたが、初回投与から投与終了後 7 日目には、投与開始前の菌数にほぼ回復していた。一方、嫌気性菌については投与開始前から投与終了後 21 日目まで、総菌数に大きな変動は認められなかった。また、いずれの被験者にも *Clostridium difficile* は検出されず、同毒素も検出されなかった (2.7.4.2.1.5.1 参照)。

現行のクラビット錠・細粒の添付文書では、レボフロキサシンの副作用として悪心、下痢などの胃腸障害について記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても、これらの胃腸障害の副作用について注意喚起をおこなっていく。

### 5.3.3.2 神経系障害

感染症被験者では「神経系障害」の有害事象は 7.0% (110/1582) で認められ、副作用は 5.8% (92/1582) で認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「神経系障害」の比較的良好にみられる (日本・中国の合計で発現率 1%以上) 副作用とその発現率は、浮動性めまい 3.7% (59 名)、頭痛 1.5% (23 名) であった。重症度別の副作用の内訳は、軽度が 5.0% (79 名)、中等度が 0.8% (13 名)、重度が 0.1% (1 名) であった。重度の副作用は浮動性めまいであった (表 2.7.4.2.1-16 参照)。副作用を発現し投与中止に至った被験者は、全体で 1.0% (16 名) であった。内訳は、浮動性めまい 0.8% (13 名)、頭痛 0.4% (6 名)、感覚鈍麻と振戦がそれぞれ 0.1% (1 名) であった。

現行のクラビット錠・細粒の添付文書では、レボフロキサシンの副作用としてめまいなどの神経系障害について記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても、これらの神経系障害の副作用について注意喚起をおこなっていく。

### 5.3.3.3 精神障害

感染症被験者では「精神障害」の有害事象は3.0% (48/1582) で認められ、副作用は2.8% (44/1582) で認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名における「精神障害」の比較的良好にみられる (日本・中国の合計で発現率 1%以上) 副作用とその発現率は、不眠症 2.3% (37 名) であった。重症度別の副作用の内訳は、軽度が 2.1% (33 名)、中等度が 0.5% (8 名)、重度が 0.2% (3 名) であった。重度の副作用の内訳は、不眠症 0.2% (3 名) であった (表 2.7.4.2.1-17 参照)。投与中止に至った副作用は、不眠症 0.6% (9 名) であった。

現行のクラビット錠・細粒の添付文書では、レボフロキサシンの副作用として不眠などの精神障害について記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても、これらの精神障害の副作用について注意喚起をおこなっていく。

### 5.3.3.4 皮膚および皮下組織障害

感染症被験者では「皮膚および皮下組織障害」の有害事象は 2.1% (33/1582) で認められ、副作用は 1.5% (24/1582) で認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名において、日本・中国の合計で発現率が 1% を超える「皮膚および皮下組織障害」の副作用はなかった。重症度別の副作用の内訳は、軽度が 0.9% (15 名)、中等度が 0.6% (9 名) であり、重度の副作用は認められなかった (表 2.7.4.2.1-18 参照)。副作用を発現し投与中止に至った被験者は、全体で 0.4% (6 名) であった。内訳は発疹 0.2% (3 名)、薬疹 0.1% (2 名)、全身性皮疹 0.1% (1 名) であった。

現行のクラビット錠・細粒の添付文書では、レボフロキサシンの副作用として発疹などの皮膚および皮下組織障害について記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても、これらの皮膚および皮下組織障害の副作用について注意喚起をおこなっていく。

### 5.3.3.5 筋骨格系および結合組織障害

感染症被験者における「筋骨格系および結合組織障害」の有害事象は 1.3% (21/1582) で認められ、副作用は 0.8% (13/1582) で認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 1582 名において、日本・中国の合計で発現率が 1% を超える「筋骨格系および結合組織障害」の副作用はなかった。重症度別の副作用の内訳は、軽度が 0.5% (8 名)、中等度が 0.3% (5 名) であり、重度の副作用は認められなかった (表 2.7.4.2.1-19 参照)。投与中止に至った副作用は、四肢痛 0.1% (2 名) であった。

現行のクラビット錠・細粒の添付文書では、レボフロキサシンの重大な副作用のひとつとしてアキレス腱炎、腱断裂等の腱障害について記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても、これらの腱障害の副作用について注意喚起をおこなっていく。

### 5.3.3.6 肝胆道系障害

感染症被験者における「肝胆道系障害」の有害事象の発現率は1.0% (16/1582)であり、すべて副作用と判定された。

感染症被験者1582名における副作用の内訳は、肝機能異常0.9% (15名)と肝障害0.1% (1名)であった。重症度別の内訳は、軽度が0.8% (13名)、中等度が0.2% (3名)であり、重度の副作用は認められなかった(付表2.7.4-19参照)。中等度と判断されたうち1名は、肝障害で治験薬投与を中止し入院し、重篤と判断された(2.7.4.2.1.3参照)。

本重篤な有害事象以外に、投与中止に至った副作用は、肝機能異常0.1% (1名)であった。

現行のクラビット錠・細粒の添付文書では、レボフロキサシンの重大な副作用のひとつとして肝機能障害、黄疸(劇症肝炎があらわれることがある)について記載しており、250mg錠・500mg錠についても、これらの肝胆道系障害の副作用について注意喚起をおこなっていく。

### 5.3.3.7 心臓障害

感染症被験者では「心臓障害」の有害事象は0.8% (13/1582)で認められ、副作用は0.6% (10/1582)で認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者1582名における「心臓障害」の副作用の内訳は、動悸0.6% (9名)、徐脈0.1% (1名)であった。重症度別の副作用の内訳は、軽度が0.4% (7名)、中等度が0.1% (2名)、重度が0.1% (1名)であった。重度の副作用の内訳は、動悸0.1% (1名)であった(表2.7.4.2.1-22参照)。投与中止に至った副作用は、動悸0.1% (2名)であった。

キノロン系抗菌薬の副作用のひとつとしてQT/QTc間隔延長作用が注目されている。QT/QTc間隔に与える影響について検討した結果については、2.5.5.4.1に記述する。

### 5.3.3.8 臨床検査

感染症被験者では「臨床検査」の有害事象は16.4% (260/1582)で認められ、副作用は13.3% (211/1582)で認められた。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者1582名における「臨床検査」の比較的良好にみられる(日本・中国の合計で発現率1%以上)副作用とその発現率は、白血球数減少3.2% (50名)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加1.8% (29名)、血中乳酸脱水素酵素増加1.6% (26名)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加1.4% (22名)、好酸球数増加1.2% (19名)、血小板数減少1.1% (18名)であった。重症度別の副作用の内訳は、軽度が13.0% (206名)、中等度が0.5% (8名)であった(付表2.7.4-19参照)。投与中止に至った副作用は、血中クレアチニン増加0.1% (1名)であった。

比較的良好に(発現率1%以上)副作用が認められた臨床検査項目のうち、「医薬品

等の副作用の重篤度分類基準」(平成4年6月29日付 薬安第80号)のグレード3に相当する異常変動は、白血球数減少が1名、血小板数減少が3名で認められた(2.7.4.3 参照)。なお、関連する項目として、器官別大分類「肝胆道系障害」の肝機能異常におけるグレード3のALT(GPT)上昇が1名認められた(2.7.4.2.1.5.6 参照)。

#### 5.4 他のキノロン系抗菌薬に特徴的な副作用の評価

##### 5.4.1 QT/QTc 間隔延長

キノロン系抗菌薬の副作用のひとつとしてQT/QTc間隔延長作用が注目されている。QT/QTc 間隔延長は致命的な torsade de pointes のリスクファクターとして知られている<sup>24)</sup>。

レボフロキサシンのQT/QTc 間隔に関する影響について、日本で実施された第I相試験と、米国で実施されたQTc 間隔に関する用量反応性検討試験(5.3.5.4-2; 参考資料)、米国で実施されたレボフロキサシン、シプロフロキサシン、モキシフロキサシンに関するQT/QTc 間隔試験(5.3.5.4-3; 参考資料)と日本で実施されたレボフロキサシン注射剤のQT/QTc 間隔を検討する試験(5.3.5.4-1; 参考資料)をもとに検討をおこなった。

レボフロキサシン 500 mg 投与ではいずれの試験においてもQTc 間隔の明らかな延長は認められなかった(2.7.4.4.2.2 参照)。

一方で、国内外の市販後ではQT 延長症候群、torsade de pointes が報告されており、重篤な心疾患のある患者およびQT 延長のある患者を慎重投与とし、QT/QTc 間隔延長について注意喚起をおこなっていく。

##### 5.4.2 光線過敏症

キノロン系抗菌薬の副作用として留意すべき皮膚および皮下組織障害として光線過敏症がある。

感染症被験者および非感染症被験者において、光線過敏性反応は認められなかった。光線過敏症に関連する可能性のある有害事象としては、薬疹、紅斑、そう痒症、発疹、蕁麻疹が認められたものの、これらの症状に対して、光線過敏性反応を疑う担当医のコメントはなかった。

また、米国初回申請時の統合安全性概要によると、レボフロキサシン投与に関連した光毒性を評価するために実施した二重盲検プラセボ対照反復投与試験では、レボフロキサシンの光感作性は弱いことが示された(2.7.4.5.2.1 参照)。

米国添付文書には、類薬に日光直接曝露による中等度～重度の光毒性反応が観察されており、過度の太陽光曝露はさけること、およびレボフロキサシンの臨床試験における光毒性の発現率は0.1%以下であるが、光毒性(皮疹など)が発現した場合は治療を中止するよう、記載されている。

今回新たに実施した臨床試験では、光線過敏症と認められた有害事象はなかったが、

光線過敏症については現行のクラビット錠・細粒の添付文書に記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても、注意喚起をおこなっていく。

#### 5.4.3 低血糖・高血糖

類薬のガチフロキサシンでは、糖尿病患者への投与により重篤な低血糖・高血糖が現れることがあることが知られている<sup>25)</sup>。

血中ブドウ糖減少の副作用は、感染症被験者 1582 名（日本 337 名、中国 1245 名）のうち 1 名に認められた。一方、血中ブドウ糖増加の副作用は認められなかった（2.7.4.3 参照）。なお、中国の第 III 相試験では血糖は測定できなかった。

低血糖については現行のクラビット錠・細粒の添付文書に記載しており、特に糖尿病患者（特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者）であらわれやすい（2.5.5.6.4 参照）。250 mg 錠・500 mg 錠についても、低血糖について注意喚起をおこなっていく。

### 5.5 重篤あるいは重要な有害事象

#### 5.5.1 死亡例

日本およ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。

一方、米国の申請データでは、1995 年の初回申請以降から 2004 年の用法・用量追加申請提出前までの間に FDA に報告した、申請に使用した臨床試験でのレボフロキサシン投与被験者における死亡は 106 名であった（2.7.4.2.1.2 参照）。

#### 5.5.2 その他の重篤な有害事象

感染症被験者 1582 名において、11 名が重篤な有害事象を発現した（付表 2.7.4-45 参照）。このうち 4 名は国内の第 III 相試験、7 名は中国の第 III 相試験の被験者であった。非感染症被験者 154 名では重篤な有害事象は認められなかった。

感染症被験者 11 名に認められた有害事象を重篤と判定した理由は、「生命を脅かすもの」が 1 名、「入院または入院期間の延長が必要であるもの」が 7 名、「その他の医学的に重要な事象」が 3 名であった。このうち、因果関係の否定できなかった重篤有害事象は「入院または入院期間の延長が必要であるもの」で日本の第 III 相試験で肝障害を発現した 1 名であり、他の 10 名はいずれも因果関係が否定された。

重篤な副作用を発現した 1 名は、投与 4 日目に肝障害を発現したため、治験薬投与を中止し入院した。ALP、ALT(GPT)の著明上昇と他の肝機能値(AST(GOT)、 $\gamma$ -GTP)の上昇傾向が認められた。治験薬投与中に起こった事象であることから、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。一方で、他剤(カロナール)併用や飲酒歴(治験薬投与開始日前日まで毎日焼酎 2 合程度)も確認されていることから、これらとの関連もあると考えられた。薬物療法(強力ネオミノファーゲンシー)

がおこなわれ、発現から 25 日後に回復が確認された。重症度は中等度と判断された。

因果関係が否定された重篤有害事象の内訳は、「生命を脅かすもの」として肺の悪性新生物が、「入院または入院期間の延長が必要であるもの」としてはイレウス、带状疱疹、肺の悪性新生物、結核性胸膜炎、肺結核、大腿骨骨折が、「その他の医学的に重要な事象」として、再発膀胱癌、交通事故による顔面骨骨折、軟部組織損傷、手骨折がそれぞれ 1 名ずつであった。

米国安全性解析対象集団では、重篤な有害事象はレボフロキサシン投与被験者 6994 名の 5.8% (404 名) で発現した。比較的良好に報告された重篤な有害事象 (0.3% 以上) は、状態悪化 0.9% (60 名)、呼吸不全 0.4% (31 名)、呼吸困難 0.4% (31 名)、心不全 0.4% (25 名)、心停止 0.3% (23 名) であった (付表 2.7.4-46 参照)。

### 5.5.3 他の重要な有害事象

重篤なものを除いた有害事象のうち「重度と判定された有害事象」および「中止に至った有害事象」を重要な有害事象とした。なお、中止に至った有害事象とは、日本の第 III 相試験では治験薬投与の中止に至った有害事象とし、非感染症被験者を対象とした試験および中国の第 III 相試験では治験の中止に至った有害事象とした。

重篤なものを除いて重度と判定された有害事象は、感染症被験者 1582 名の 0.5% (8 名) に認められた。その内訳は、不眠症が 0.2% (3 名)、悪心 0.1% (2 名)、嘔吐 0.1% (2 名)、上気道感染が 0.1% (1 名)、浮動性めまい 0.1% (1 名)、動悸 0.1% (1 名)、乏尿 0.1% (1 名) であった。このうち、上気道感染は因果関係が否定され、重度の副作用 (重篤なものを除く) 発現率は 0.4% (7 名) であった。いずれの重度の有害事象も、回復あるいは軽快が確認された (付表 2.7.4-48 参照)。非感染症被験者では重度の有害事象は認められなかった。

重篤なものを除いて中止に至った有害事象は、感染症被験者 1582 名の 3.0% (48 名) に認められた。中止に至った副作用 (重篤なものを除く) 発現率は 2.8% (45 名) であった (表 2.7.4.2.1-11 参照)。非感染症被験者では有害事象の発現により治験を中止した被験者は認められなかった。

## 5.6 相互作用

### 5.6.1 非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤との併用

一部のキノロン系抗菌薬は NSAIDs (フェニル酢酸系またはプロピオン酸系) との併用により痙攣を誘発することが知られている<sup>26)</sup>。そこで、安全性解析対象集団 (感染症被験者 1582 名) に含まれた NSAIDs (フェニル酢酸系またはプロピオン酸系、外用を除く) を併用した感染症被験者 38 名に認められた有害事象のうち、「精神障害」と「神経系障害」の発現率に着目したが、痙攣は認められず、いずれの有害事象も特に発現率が高まる傾向は認められなかった (2.7.4.5.3.1 参照)。

海外で実施された、レボフロキサシンとフェンブフェン (フェニル酢酸系 NSAID)

の併用単回投与の相互作用を検討する臨床薬理試験（5.3.3.4-4；参考資料）では、併用による中枢神経に関する薬力学的影響は認められなかった（2.7.2.2.4.4 参照）。

NSAIDs との相互作用については現行のクラビット錠・細粒の添付文書に記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても注意喚起をおこなっていく。

#### 5.6.2 ワルファリンとの併用

レボフロキサシンはワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。そこで、ワルファリンの併用について検討したところ、安全性解析対象集団（感染症被験者 1582 名）のうちワルファリンを併用した感染症被験者は 11 名であり、これらの被験者において出血性の有害事象の発現は認められなかった（付表 2.7.4-69 参照）。

なお、ワルファリンの薬物動態および抗凝固能におよぼすレボフロキサシンの影響を検討した臨床薬理試験（5.3.3.4-5；参考資料）では、レボフロキサシンとの併用によりワルファリンの薬物動態および抗凝固能に明らかな影響は認められなかった（2.7.2.2.4.5 参照）。

ワルファリンとの相互作用については現行のクラビット錠・細粒の添付文書に記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても注意喚起をおこなっていく。

#### 5.6.3 シメチジンおよびプロベネシドとの併用

シメチジンおよびプロベネシドは腎臓の尿細管分泌を阻害し、レボフロキサシンの排泄を抑制すると考えられる。レボフロキサシン 500 mg の薬物動態に及ぼすシメチジンまたはプロベネシドの影響を検討した臨床薬理試験（5.3.3.4-2；参考資料）では、 $AUC_{0-72h}$  はそれぞれ 127.0% および 138.2% に上昇し、 $t_{1/2}$  はそれぞれ 130.5% および 131.8% に延長した（2.7.2.2.4.2 参照）。

なお、安全性解析対象集団（感染症被験者 1582 名）では、シメチジンを併用した感染症被験者 4 名において、有害事象が 3 名に 7 件、副作用は 2 名に 3 件認められた（付表 2.7.4-70 参照）。これらの有害事象は中等度の鼻咽頭炎を除いてすべて無処置にて回復した。安全性解析対象集団にプロベネシドを併用した被験者は含まれなかった。

#### 5.6.4 スルホニルウレア系薬剤およびインスリン

レボフロキサシンの副作用として低血糖が知られており、糖尿病患者であらわれやすい。市販後において、特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している糖尿病患者での低血糖発現の報告が累積していることから、スルホニルウレア剤またはインスリンの併用について検討した。安全性解析対象集団（感染症被験者 1582 名）のうちスルホニルウレア剤を併用した感染症被験者は日本 19 名と中国で 10 名、インスリンを併用した感染症被験者は日本 6 名と中国 13 名であり、これらの被験者

において血中ブドウ糖低下の有害事象は認められなかった( 付表 2.7.4-71、72 参照 )。なお、中国の第 III 相試験では血中ブドウ糖は測定できなかった。

グリベンクラミド単回投与の薬物動態と薬力学におよぼすレボフロキサシンの影響を検討した臨床薬理試験 ( 5.3.3.4-6 ; 参考資料 ) では、レボフロキサシンとの併用によりグリベンクラミドの薬物動態および血漿中グルコース濃度、血清中インスリン濃度に明らかな影響は認められなかった ( 2.7.2.2.4.6 参照 )。

市販後での低血糖発現の報告の累積状況を踏まえて、現行のクラビット錠・細粒の添付文書に、糖尿病患者 ( 特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者 ) であられやすい旨が記載される予定であり、250 mg 錠・500 mg 錠についても注意喚起をおこなっていく。

## 5.7 特殊集団における安全性評価

### 5.7.1 腎機能障害を有する患者

腎機能低下者を対象とした臨床試験において、CLcr 50 mL/min ( Cockcroft 法 ) 未満の被験者では、CLcr 50 mL/min ( Cockcroft 法 ) 以上の被験者に比べてレボフロキサシンの排泄の遅延、 $t_{1/2}$  の延長および  $AUC_{0-72h}$  の上昇が認められた。( 2.7.2.3.5.1 参照 )。

感染症被験者において、腎機能の影響を検討するため CLcr ( Cockcroft 法 ) 別に層別解析した結果、CLcr 別の有害事象発現率および副作用発現率に差は認められなかった ( 表 2.7.4.2.1-5 ~ 6、付表 2.7.4-32 参照 )。なお、感染症患者を対象とした試験では、被験者の安全性確保の観点から腎機能低下に関する除外基準を設けていたため、評価対象の被験者には CLcr 推定値が 20 未満の被験者は含まれなかった。

腎機能低下によってレボフロキサシンの薬物動態は影響を受けることから、腎機能障害患者には必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与するなど、慎重に投与する必要があると考える。

### 5.7.2 妊婦・産婦・授乳婦

本申請の試験では、妊婦および授乳婦は治験の対象としなかった。なお、現行のクラビット錠・細粒の添付文書に下記のとおり記載しており、250 mg 錠・500 mg 錠についても引き続き、注意喚起をおこなっていく。

- 1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。  
〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- 2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。  
〔オフロキサシンでヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

### 5.7.3 小児

本申請の試験では、18 歳未満は治験の対象としなかった。なお、レボフロキサシンは動物試験〔幼若犬、若い成犬 ( 13 か月齢 )、幼若ラット〕で関節異常が認められ

ている。現行のクラビット錠・細粒の添付文書では小児等に対する安全性は確立していないので禁忌としており、250 mg 錠・500 mg 錠についても引続き、注意喚起をおこなっていく。

## 5.8 その他の情報

### 5.8.1 過量投与に対する反応

感染症患者を対象とした中国の臨床試験において、規定に反して1日に2錠服用した被験者(1000 mg/日)が3名、1日に1.5錠服用した被験者(750 mg/日)が1名いた。過量投与後に、浮動性めまい、悪心、筋力低下などが副作用として報告された(2.7.4.5.5 参照)。

非感染症被験者を対象とした試験では、500 mg より多い投与量として、日本の第I相試験ではレボフロキサシン 750 mg、1000 mg 単回投与を、中国の第I相試験ではレボフロキサシン 700 mg 単回投与をおこなった。日本の第I相試験では、有害事象の発現は認められず、中国の第I相試験では、700 mg 投与群9名中2名の被験者に有害事象が認められ、内訳は悪心と血中尿素増加がそれぞれ1名ずつであった。このうち、悪心は副作用と判定された。

市販後データでは、過量投与と判断した症例は109例あり、主に報告された副作用は痙攣10例、腱断裂9例、幻覚8例であった(2.7.4.6.3.4 参照)。

### 5.8.2 依存性、反跳現象、乱用の可能性

非臨床試験では依存性につながる可能性のある変化は認められなかった。

臨床試験では依存性、離脱症状および反跳現象に関する情報は収集していない。

### 5.8.3 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

運転および機械操作に影響があると考えられる「精神障害」、「神経系障害」および「耳および迷路障害」に関する有害事象に注目した。浮動性めまいが感染症被験者全体の4.2%(67/1582)に認められたが、重症度の内訳では軽度、中等度が大部分であり、重度の浮動性めまいを発現した被験者は1名であった。その他、傾眠、精神的機能障害、体位性めまい、失神など、自動車運転および機械操作に対する影響、または精神機能の障害を発現すると考えられる有害事象の発現頻度は低く、これらの重症度はいずれも軽度であった。

以上より、レボフロキサシン投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に対する影響、または精神機能の障害を発現する可能性は低いと考えられる。

## 5.9 市販後使用経験

レボフロキサシンは1993年10月1日に日本で経口剤が承認され、1999年9月30日に再審査期間を終了した。2007年3月までに、注射剤、経口剤として124の国と

地域で承認されている。日本および海外における 2007 年 3 月 31 日時点での推定処方患者数はそれぞれ約 2.4 億人、約 3.1 億人であった。

1993 年 10 月 1 日から 2007 年 3 月 31 日の期間に第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）の安全性データベースに登録された日本および海外の安全性データについて検討した結果を 2.7.4.6 に示した。

## 6. ベネフィットとリスクに関する結論

レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回投与の臨床的位置付けについて、100 mg 1 日 3 回投与から 500 mg 1 日 1 回投与に変更する際のベネフィットとリスクについて考察した。なお、現在申請中であるシタフロキサシンとの位置付けを、現在の市中感染症の原因菌の耐性化状況ならびに将来の耐性化予測なども考慮して考察した。

### 6.1 100 mg 1 日 3 回から 500 mg 1 日 1 回への用法・用量変更によるベネフィット

現在、国内におけるレボフロキサシンの標準的な用法・用量は 100 mg 1 日 3 回である。PK/PD 理論を踏まえ、100 mg 1 日 3 回および 200 mg 1 日 3 回と 500 mg 1 日 1 回について、呼吸器感染症の肺炎球菌に対する治療効果および耐性化抑制を、日本 RTI 第 III 相試験終了後に、本試験の被験者背景情報および母集団薬物動態パラメータを用いてモンテカルロシミュレーションを行い検討した。その結果、100 mg 1 日 3 回、200 mg 1 日 3 回および 500 mg 1 日 1 回の用法・用量で、 $AUC_{0-24h}/MIC$  が 30 以上を満たす割合は、それぞれ 95.1%、98.9%、98.5%であり、大きく異ならなかった。一方、 $C_{max}$  の中央値は、それぞれ 2.11  $\mu\text{g/mL}$ 、4.22  $\mu\text{g/mL}$ 、6.09  $\mu\text{g/mL}$  であり、 $C_{max}/MIC$  が 5 以上を満たす割合は、それぞれ 31.4%、82.9%、93.5%であった。用法・用量を 500 mg 1 日 1 回に変更することによって、高い治療効果のみならず耐性化の抑制が期待できる。なお、菌種によって MIC 分布および標的とする PK/PD パラメータの値が異なるものの、他の菌種においても治療効果および耐性化抑制は、それぞれ  $AUC/MIC$  および  $C_{max}/MIC$  と相関することから、他科領域感染症についてもおおむね同様に期待できる。

国内において、呼吸器感染症および尿路感染症について 500 mg 1 日 1 回の臨床試験を実施した結果、呼吸器感染症では臨床効果の有効率は 95.1% (136/143)、尿路感染症では総合臨床効果の有効率は 83.4% (131/157) であり、高い治療効果が確認された。

したがって、500 mg 1 日 1 回へ用法・用量を変更することで、十分な臨床効果とともに耐性化を抑制することが期待でき、ひいては世界的に広域経口抗菌薬の新規創出が困難な現状で、レボフロキサシンを将来にわたって有効な抗菌薬として使用していくことができる。

### 6.2 100 mg 1 日 3 回から 500 mg 1 日 1 回への用法・用量変更によるリスク

日本および中国における感染症被験者 1582 名において、治験薬投与中に死亡した被験者は認められなかった。重篤な副作用としては、急性肝障害が 1 名に認められた。本事象は中等度と判定され、処置薬 (強力ネオミノファーゲンシー) の投与により回復した。

副作用は、29.1% (460/1582) に発現し、比較的好くみられる副作用 (基本語、発現率 2% 以上) は浮動性めまい 3.7% (59 名)、白血球数減少 3.2% (50 名)、悪心 3.5%

(55名) 不眠症 2.3% (37名) であった。副作用の発現により治験薬の投与を中止した被験者は 2.9% (46名) であり、その内の主な副作用 (0.5%以上) は、浮動性めまい 0.8% (13名) 嘔吐 0.8% (12名) 悪心 0.6% (10名) 不眠症 0.6% (9名) であった。なお、100 mg 1日3回から 500 mg 1日1回への用法・用量の変更に伴う未知の副作用は、認められなかった。

一方、既存のキノロン系抗菌薬で報告されている心毒性、肝毒性、中枢毒性、横紋筋融解症、光毒性あるいは血糖への影響については、非臨床試験および臨床試験いずれにおいても問題となる所見は認めなかった。特に、近年上市されたキノロン系抗菌薬で報告されている、血糖低下、QT/QTc 間隔延長など重篤な副作用の発現のリスクに対しても、今回の臨床試験成績では、レボフロキサシン 500 mg 1日1回投与の安全性に大きな問題は認められなかった。

したがって、レボフロキサシン 500 mg 1日1回への用法・用量の変更によるリスクの増大は認められなかった。

### 6.3 現在申請中のシタフロキサシンとの位置付け

レボフロキサシンの用法・用量を 500 mg 1日1回へ変更するベネフィットとリスクを勘案すると、レボフロキサシン 500 mg 1日1回投与は、臨床効果および耐性化の抑制の観点から優れていること、重篤な副作用が少なく、特にキノロン系抗菌薬の特徴的なリスクの増大がないことから、キノロン系抗菌薬の第一選択薬となると考えられた。

レボフロキサシン 500 mg 1日1回に変更した場合でも、国内の臨床現場における患者数は少ないものの、既にキノロン耐性を獲得した肺炎球菌や、近年増加しているキノロン耐性大腸菌に対しては、依然として確実な治療は困難である。このような場合は、症状、原因菌を考慮し、シタフロキサシンを選択することができる。

### 6.4 結論

以上より、レボフロキサシンの用法・用量を 500 mg 1日1回に変更することで、十分な臨床効果とともに耐性化を抑制することが期待できる。また、500 mg 1日1回投与で未知の副作用は認められず、血糖低下、心毒性あるいは肝毒性などの重大な副作用の発現リスクは小さいことから、500 mg 1日1回投与の安全性上のリスクは許容できると考えた。

したがって、レボフロキサシンの用法・用量を 500 mg 1日1回に変更することで、呼吸器感染症、尿路感染症に加えて、現行の適応症である領域の感染症の治療に有用な広域経口抗菌薬として、将来にわたって使用し得ると判断した。

## 7. 参考文献

- 1) Yokota S, Sato O, Kuwahara O, Habadera S, Tsukamoto N, Ohuchi H, et al.  
Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002; 46: 3311-5
- 2) 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.
- 3) Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH.  
Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 672-7.
- 4) Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 19: 261-8.
- 5) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1-12.
- 6) Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001; 33 Suppl 3: S233-7.
- 7) Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. In vitro characterization of fluoroquinolone concentration /MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetic of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000; 37: 253-60.
- 8) Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al.  
Pharmacodynamics of levofloxacin. *J Am Med Assoc.* 1998; 279: 125-9.
- 9) Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 433-8.
- 10) Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31: 1054-60.
- 11) Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy.* 2000;46 (suppl 1): 6-14.
- 12) 「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について.  
平成 10 年 8 月 25 日付 医薬審第 743 号
- 13) 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. 「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(9):762-78.
- 14) 「抗菌薬臨床研究指導原則」(中国卫生部 1993 年発布)
- 15) 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(4):203-47.

- 16) Davies TA, Yee YC, Goldschmidt R, Bush K, Sahm DF, Evangelista A. Infrequent occurrence of single mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase genes among US levofloxacin-susceptible clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from nine institutions (1999-2003). *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:437-42.
- 17) 日本感染症学会, 日本化学療法学会編. 抗菌薬使用のガイドライン. 協和企画; 2005.
- 18) World Health Organization. Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. 2003.
- 19) Joshi S, Amarnath SK. Fluoroquinolone resistance in *Salmonella typhi* and *S. paratyphi* A in Bangalore, India. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene* 2007; 101: 308-10.
- 20) Pokharel BM, Koirala J, Dahal RK, Mishra SK, Khadga PK, Tuladhar NR. Multidrug-resistant and extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Salmonella enterica* (serotypes Typhi and Paratyphi A) from blood isolates in Nepal: surveillance of resistance and a search for newer alternatives. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 434-8.
- 21) EMEA/CPMP Guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. 2002.
- 22) Corbel MJ, Beeching NJ. Brucellosis. In: Kasper DL, et al. editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill press; 2005. p.914-7.
- 23) 小林 宏行編 . ニューキノロン剤の臨床応用 . 医薬ジャーナル社 ; 2001; p. 156-76
- 24) Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004; 350(10):1013-22.
- 25) 2. ガチフロキサシン水和物による重篤な低血糖、高血糖について. 医薬品・医療用具等安全性情報. No.188. 2003:10-6.
- 26) Hori S, Kizu J, Kawamura M. Effects of anti-inflammatory drugs on convulsant activity of quinolones: a comparative study of drug interaction between quinolones and anti-inflammatory drugs. *J Infect Chemother.* 2003;9(4):314-20