目次

1. 背景及び概観 4
1.1 市販予定製剤 4
1.2 分析法の概観 4
1.2.1 HPLC 法 5
1.2.2 LC-MS/MS 法 6
2. 個々の試験結果の要約 7
3. 全試験を通しての結果と比較の解析 7

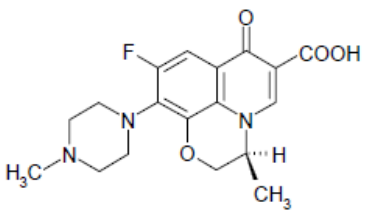
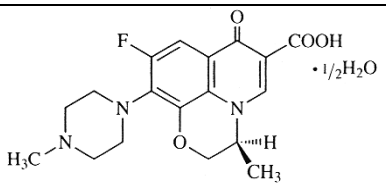
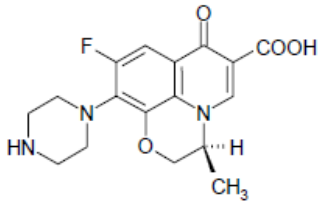
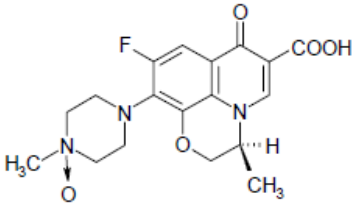
略号一覧

略号	名称
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
LC-MS/MS	Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry（液体クロマトグラフィー - タンデム質量分析）

抗菌薬の略号一覧

略号	名称
LVFX	レボフロキサシン

化合物一覧表

略号	化学名	構造式	由来
レボフロキサシン (LVFX)	(−)-(*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid		
レボフロキサシン水和物	(−)-(*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate		原薬
脱メチル体	(−)-(*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-10-(1-piperazinyl)-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid		光分解物 代謝物
N-オキサイド体	(−)-(*S*)-4-(6-carboxy-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-10-yl)-1-methyl-piperazine-1-oxide		光分解物 代謝物

臨床試験略名

試験略名	添付資料番号	試験名
第 I 相単回投与試験	5.3.3.1-1	DR-3355 注射剤　臨床薬理試験（第 I 相）―健康成人男性を対象とした単回投与試験―
第 I 相反復投与試験	5.3.3.1-2	DR-3355 注射剤　臨床薬理試験（第 I 相）　―健康成人男性を対象とした反復投与試験―
注射部位反応検討試験	5.3.4.1-1	DR-3355 注射剤臨床薬理試験（第 I 相）　―健康成人男性を対象とした注射部位反応検討試験―
QT 検討試験	5.3.4.1-2	DR-3355 注射剤の健康成人男女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（後期第 II 相）
DDI 試験	5.3.3.4-1	健康成人男性における DR-3355 注射剤投与後の薬物動態に及ぼすシメチジンおよびプロベネシドの影響を検討する臨床薬理試験（後期第 II 相）
日本一般臨床試験	5.3.5.2-1	DR-3355 注射剤の市中肺炎または慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした一般臨床試験（後期第 II 相／第 III 相）

1. 背景及び概観

1.1 市販予定製剤

市販予定製剤は、レボフロキサシンを 500 mg 含有するバッグ製剤（100 mL）及びバイアル製剤（20 mL）である。バイアル製剤は、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液などの輸液で 5 倍以上に希釈して使用することとする(「2.3.PB.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性」参照)。なお、本申請においてバイアル製剤を使用した臨床試験は行っていない。

1.2 分析法の概観

レボフロキサシンの血漿中、尿中、唾液中及び喀痰中濃度は前処理法として固相抽出を用いた HPLC 法により定量した。第 I 相反復投与試験で検討したレボフロキサシン代謝物（脱メチル体、*N*-オキサイド体）の血漿中及び尿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定した。薬物濃度測定を実施した臨床試験一覧を表 2.7.1.1.2-1 に示す。

なお、血漿中、尿中及び唾液中のレボフロキサシン濃度測定における HPLC 法のバリデーション結果は、クラビット経口高用量の申請資料（添付資料番号 1.13.1.2.5 : CTD 第 2 部（クラビット錠 250 mg、同錠 500 mg）（参考））と同一の報告書に基づいている。

表 2.7.1.1.2-1　濃度測定を実施した臨床試験一覧

試験名	測定試料	定量法	添付資料番号
第 I 相単回投与試験	血漿、尿、唾液	HPLC 法	5.3.3.1-1
第 I 相反復投与試験	血漿、尿	HPLC 法 LC-MS/MS 法	5.3.3.1-2
注射部位反応検討試験	血漿	HPLC 法	5.3.4.1-1
DDI 試験	血漿、尿	HPLC 法	5.3.3.4-1
QT 検討試験	血漿	HPLC 法	5.3.4.1-2
日本一般臨床試験	血漿、喀痰	HPLC 法	5.3.5.2-1

1.2.1　HPLC 法

…… 添付資料番号 5.3.1.4-1（参考）、5.3.1.4-2（参考）、1.13.1.2.5（参考）

[redacted]（[redacted]）で実施した HPLC 法のバリデーションの結果を表 2.7.1.1.2-2 に示す。

本定量法では血漿、尿、唾液及び喀痰試料のいずれにおいても真度は±15%以内、精度は15%以内であった。

表 2.7.1.1.2-2　HPLC 法の分析バリデーション（測定物質：LVFX 未変化体）

測定試料	バリデーションパラメータ	試験結果	添付資料番号
血漿	特異性	妨害ピークなし	1.13.1.2.5
	定量範囲	0.01～5 μg/mL	
	日内変動	真度 5.1～8.0%、精度 0.6～1.8%	
	日内変動（定量下限）	真度 9.3%、精度 3.1%	
尿	特異性	妨害ピークなし	1.13.1.2.5
	定量範囲	0.1～100 μg/mL	
	日内変動	真度 −3.1～1.9%、精度 2.4～4.8%	
	日内変動（定量下限）	真度 −8.7%、精度 4.4%	
	日間変動	真度 −3.0～0.9%、精度 2.8～4.6%	
唾液	特異性	妨害ピークなし	1.13.1.2.5
	定量範囲	0.01～5 μg/mL	
	日内変動	真度 −3.0～6.9%、精度 0.4～4.0%	
	日内変動（定量下限）	真度 −0.4～13.8%、精度 4.7～7.9%	
	日間変動	真度 2.0～2.5%、精度 2.4～4.6%	
	日間変動（定量下限）	真度 4.3%、精度 9.0%	
喀痰	定量範囲	0.01～4 μg/mL	5.3.1.4-1 5.3.1.4-2
	日内変動	真度 −0.5～5.2%、精度 0.9～5.3%	
	日内変動 (定量下限)	真度 10.3%、精度 6.8%	
	日間変動	真度 −1.5～2.7%、精度 2.2～4.2%	

1.2.2　LC-MS/MS 法

……添付資料番号 5.3.1.4-3（参考）、5.3.1.4-4（参考）

[redacted]（[redacted]）で実施した LC-MS/MS 法のバリデーションの結果を表 2.7.1.1.2-3 及び表 2.7.1.1.2-4 に示す。

本定量法では血漿及び尿試料のいずれにおいても真度は±15%以内（定量下限においては±20%以内）、精度は 15%以内であった。

表 2.7.1.1.2-3　LC-MS/MS 法の分析バリデーション（測定物質：LVFX の脱メチル体）

測定試料	バリデーションパラメータ	試験結果	添付資料番号
血漿	特異性	妨害ピークなし	5.3.1.4-3
	定量範囲	1～200 ng/mL	
	日内変動	Batch 1 真度 −5.4～ 3.5%、精度 1.9～8.2% Batch 2 真度 3.5～ 5.0%、精度 2.4～7.2% Batch 3 真度 1.0～10.0%、精度 2.0～4.1%	
	日内変動（定量下限）	Batch 1 真度 12.0%、精度 8.0% Batch 2 真度 9.0%、精度 11.9% Batch 3 真度 10.0%、精度 7.3%	
	日間変動	真度 0.0～5.5%、精度 3.7～7.1%	
	日間変動（定量下限）	真度 11.0%、精度 8.1%	
尿	特異性	妨害ピークなし	5.3.1.4-4
	定量範囲	0.1～20 μg/mL	
	日内変動	Batch 1 真度 −4.4～11.0%、精度 2.6～6.1% Batch 2 真度 −9.4～ 4.0%、精度 2.8～6.7% Batch 3 真度 −5.6～ 7.0%、精度 1.9～7.3%	
	日内変動（定量下限）	Batch 1 真度 5.0%、精度 7.6% Batch 2 真度 2.0%、精度 6.9% Batch 3 真度 9.0%、精度 10.1%	
	日間変動	真度 −6.3～7.0%、精度 4.0～6.3%	
	日間変動（定量下限）	真度 5.0%、精度 8.6%	

表 2.7.1.1.2-4　LC-MS/MS 法の分析バリデーション（測定物質：LVFX の *N*-オキサイド体）

測定試料	バリデーションパラメータ	試験結果	添付資料番号
血漿	特異性	妨害ピークなし	5.3.1.4-3
	定量範囲	1～200 ng/mL	
	日内変動	Batch 1 真度 −6.3～0.0%、精度 2.7～7.5% Batch 2 真度 −5.6～4.0%、精度 2.0～5.3% Batch 3 真度 −5.0～6.5%、精度 2.0～4.2%	
	日内変動（定量下限）	Batch 1 真度 9.0%、精度 5.5% Batch 2 真度 −3.3%、精度 10.7% Batch 3 真度 17.0%、精度 6.0%	
	日間変動	真度 −5.6～3.5%、精度 2.0～6.3%	
	日間変動（定量下限）	真度 7.0%、精度 10.3%	
尿	特異性	妨害ピークなし	5.3.1.4-4
	定量範囲	0.1～20 μg/mL	
	日内変動	Batch 1 真度 −0.6～ 3.0%、精度 1.3～5.4% Batch 2 真度 −7.5～−0.3%、精度 1.9～5.5% Batch 3 真度 −4.0～ 8.1%、精度 1.0～6.8%	
	日内変動（定量下限）	真度 8.0%、精度 12.0% −9.8%、 7.0% 2.0%、 14.7%	
	日間変動	真度 −3.5～2.0%、精度 3.9～6.7%	
	日間変動（定量下限）	真度 0.0%、精度 14.0%	

2.　個々の試験結果の要約

本薬は点滴静注用製剤であり、溶出試験及び生物薬剤学試験は実施していない。

3.　全試験を通しての結果と比較の解析

本薬は点滴静注用製剤であり、溶出試験及び生物薬剤学試験は実施していない。

目次

1. 背景及び概観.....6
1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験.....6
1.2 臨床薬理試験.....6
1.3 母集団薬物動態解析.....9
2. 個々の試験結果の要約.....9
2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験.....9
2.1.1 血漿蛋白結合.....9
2.1.2 血球への移行率.....9
2.1.3 CYP 代謝阻害.....9
2.2 臨床薬理試験.....10
2.2.1 第 I 相単回投与試験.....10
2.2.2 第 I 相反復投与試験.....12
2.2.3 腎機能 PK 試験.....14
2.2.4 QT 検討試験.....16
2.2.5 DDI 試験.....17
2.3 日本一般臨床試験.....18
2.3.1 喀痰への移行性.....18
2.3.2 母集団薬物動態解析.....18
2.3.3 呼吸器感染症患者における薬物動態パラメータの推定.....20
3. 全試験を通しての結果と比較の解析.....20
3.1 レボフロキサシン点滴静注時の薬物動態.....20
3.1.1 血漿中濃度推移.....20
3.1.2 分布.....20
3.1.2.1 血漿蛋白結合.....20
3.1.2.2 組織移行性.....21
3.1.3 代謝.....22
3.1.4 排泄.....22
3.1.5 外国人との比較.....22
3.1.6 レボフロキサシン経口剤との比較.....22
3.2 内因性要因の検討.....23
3.2.1 腎機能低下者.....23
3.2.2 肝機能低下者.....24
3.2.3 体重.....24
3.2.4 年齢.....24
3.3 薬物相互作用.....24

4. 特別な試験 26
4.1 注射部位反応検討試験 26
4.2 腸内細菌叢への影響 26
4.3 感受性サーベイランスデータ 28
5. 付録 29

略号一覧

略号	名称
ANOVA	Analysis Of Variance（分散分析）
AUC	血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
AUC/MIC	24 時間の AUC と MIC の比
$AUC_{0\text{-}6\ 5h}$	投与後 6.5 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}72h}$	投与後 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	無限大まで外挿した血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	投与後 t 時間までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
b.i.d	1 日 2 回投与
$C_{1\ 5h}$	投与後 1.5 時間における血漿（血清）中濃度
C_{24h}	投与後 24 時間における血漿（血清）中濃度
CFU	Colony forming unit
CLcr	クレアチニンクリアランス
CL_r	腎クリアランス
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute
CL_{ss}	CL at steady state
CL_t	全身クリアランス
CL_t/F	経口クリアランス
C_{max}	最高血漿（血清）中濃度
CYP	チトクロム P450
C.V	Coefficient of variation（変動係数）
$Fe_{0\text{-}24h}$	投与後 24 時間までの累積尿中排泄率
$Fe_{0\text{-}72h}$	投与後 72 時間までの累積尿中排泄率
HPLC	High Performance Liquid Chromatography（高速液体クロマトグラフィー）
IC_{50}	50%阻害濃度
LC/MS	液体クロマトグラフ質量分析装置
MIC	最小発育阻止濃度
MIC_{90}	供試菌株の 90%の発育を阻止する MIC
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
PK	Pharmacokinetics（薬物動態学）
PK/PD	Pharmacokinetics / Pharmacodynamics
PPK	Population Pharmacokinetics
Q	コンパートメント間クリアランス
q.i.d	1 日 4 回投与
S.D.	標準偏差
$t_{1/2}$	生物学的半減期
t_{max}	最高血漿（血清）中濃度到達時間
V1	中心コンパートメントの分布容積
V2	末梢コンパートメントの分布容積
Vd_z	みかけの分布容積
Vd_z/F	終末相の消失速度定数より算出したみかけの分布容積

菌名の略号一覧

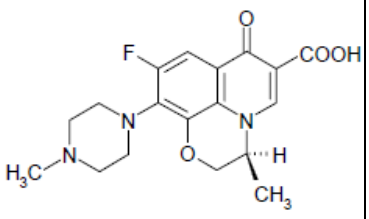
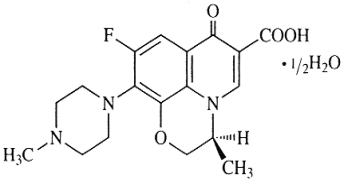
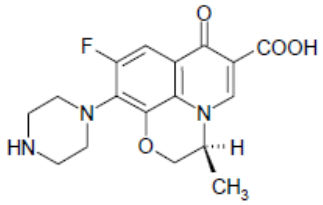
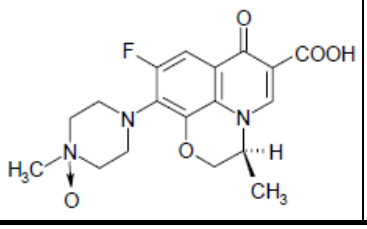
略号	*名称*
E. coli	*Escherichia coli*
E. faecalis	*Enterococcus faecalis*
E. faecium	*Enterococcus faecium*
H. influenzae	*Haemophilus influenzae*
K. pneumoniae	*Klebsiella pneumoniae*
M. (B.) catarrhalis	*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*
MRCNS	Methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci
MRSA	Methicillin-resistant *S. aureus*

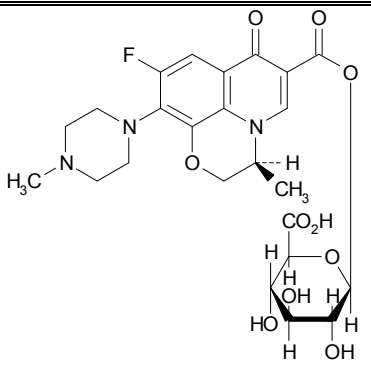
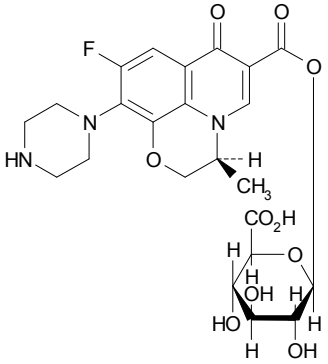
略号	*名称*
MSCNS	Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci
N. gonorrhoeae	*Neisseria gonorrhoeae*
P. aeruginosa	*Pseudomonas aeruginosa*
P. mirabilis	*Proteus mirabilis*
S. aureus	*Staphylococcus aureus*
S. marcescens	*Serratia marcescens*
S. pneumoniae	*Streptococcus pneumoniae*
S. pyogenes	*Streptococcus pyogenes*

抗菌薬の略号一覧

略号	名称
LVFX	レボフロキサシン

化合物一覧表

略号	化学名	構造式	由来
レボフロキサシン (LVFX)	(−)-(*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid		
レボフロキサシン水和物	(−)-(*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate		原薬
脱メチル体	(−)-(*S*)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-10-(1-piperazinyl)-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid		光分解物 代謝物
N-オキサイド体	(−)-(*S*)-4-(6-carboxy-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-10-yl)-1-methyl-piperazine-1-oxide		光分解物 代謝物

略号	化学名	構造式	由来
レボフロキサシングルクロナイド	1-*O*-{[(3*S*)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7*H*-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-6-yl]carbonyl}-β-D-glucopyranuronic acid		代謝物
脱メチル体グルクロナイド	1-*O*-{[(3*S*)-9-Fluoro-3-methyl-7-oxo-10-(piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-7*H*-[1,4]oxazino[2,3,4-ij]quinolin-6-yl]carbonyl}-β-D-glucopyranuronic acid		代謝物

臨床試験略名

試験略名	添付資料番号	試験名
旧第 I 相試験-1	5.3.3.1-3	DR-3355 注の第 I 相臨床試験
旧第 I 相試験-2	5.3.3.1-4	DR-3355 注の第 I 相臨床試験（ステップ 8、9）
旧第 I 相試験-3	5.3.3.1-5	DR-3355 注の第 I 相臨床試験 追加試験（ステップ 10、11、12）
第 I 相単回投与試験	5.3.3.1-1	DR-3355 注射剤　臨床薬理試験（第 I 相）―健康成人男性を対象とした単回投与試験―
第 I 相反復投与試験	5.3.3.1-2	DR-3355 注射剤　臨床薬理試験（第 I 相） ―健康成人男性を対象とした反復投与試験―
注射部位反応検討試験	5.3.4.1-1	DR-3355 注射剤臨床薬理試験（第 I 相） ―健康成人男性を対象とした注射部位反応検討試験―
QT 検討試験	5.3.4.1-2	DR-3355 注射剤の健康成人男女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（後期第 II 相）
DDI 試験	5.3.3.4-1	健康成人男性における DR-3355 注射剤投与後の薬物動態に及ぼすシメチジンおよびプロベネシドの影響を検討する臨床薬理試験（後期第 II 相）
日本一般臨床試験	5.3.5.2-1	DR-3355 注射剤の市中肺炎または慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした一般臨床試験（後期第 II 相／第 III 相）
日本比較試験	5.3.5.1-1	DR-3355 注射剤の市中肺炎を対象とした無作為化群間比較による検証的試験（第 III 相）

1. 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示す。

レボフロキサシンのヒト血漿蛋白結合率及びヒト血球移行率について、^{14}C 標識レボフロキサシンを用いて検討した。レボフロキサシンのチトクロム P450（CYP）代謝活性に及ぼす影響について、ヒト CYP 分子種特異的なモデル基質とヒト肝ミクロソームを用いて検討した。なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験結果は、クラビット経口高用量の申請資料と同一の報告書に基づいている（添付資料番号 1.13.1.2.5：CTD 第 2 部（クラビット錠 250 mg、同錠 500 mg）（参考））。

表 2.7.2.1.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧

試験課題名	試験内容	ヒト生体試料	方法	添付資料番号
Levofloxacin: *In Vitro* Plasma Protein Binding of ^{14}C-Levofloxacin in Mice, Rats, Dogs, Monkeys, and Humans	^{14}C-LVFX の血漿蛋白結合に関する評価	血漿	限外ろ過法	4.2.2.3-3
Levofloxacin: *In Vitro* Distribution of ^{14}C-Levofloxacin to Blood Cells in Mice, Rats, Dogs, Monkeys, and Humans	^{14}C-LVFX の血球移行に関する評価	血液	遠心分離法	4.2.2.3-6
Levofloxacin: Effects on Specific Metabolic Activities of Human Cytochrome P450 Isozymes	LVFX のヒト薬物代謝酵素 CYP 活性に及ぼす影響	肝ミクロソーム	HPLC 及び LC/MS 法による代謝生成物の測定	4.2.2.6-1

1.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験の一覧を表 2.7.2.1.2-1 に、臨床薬理試験結果の要約を付表 2.7.2.5-1 に示す。また、本項で参考とした申請資料一覧を表 2.7.2.1.2-2 に示す。

第 I 相単回投与試験では、日本人健康成人男性を対象にレボフロキサシン 250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg 単回点滴静注時の薬物動態を検討するとともに、日本人及び白人健康成人男性を対象にレボフロキサシン 500 mg 単回点滴静注時の薬物動態を比較した。なお、投与量及び点滴時間は米国で承認されている用法・用量をもとに設定した。初回投与量は、レボフロキサシン水和物 25～400 mg を単回点滴静注した旧第 I 相試験-1、-2、-3 の成績（「2.7.6.3 旧第 I 相試験-1」、「2.7.6.4 旧第 I 相試験-2（ステップ 8、9）」、「2.7.6.5 旧第 I 相試験-3（ステップ 10、11、12）」参照）も参考に 250 mg とした。

第 I 相反復投与試験では、日本人健康成人男性を対象にレボフロキサシン 500 又は 750 mg 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注時の薬物動態を検討した。併せて、血漿中及び尿中のレボフロキサシン代謝物濃度を測定した。なお、投与量は、第 I 相単回投与試験で得られた $AUC_{0\text{-inf}}$ 及び抗菌薬の感受性調査で得られたレボフロキサシンの MIC_{90} をもとに AUC/MIC を算出し、

臨床的に有効性を示すと考えられる用法・用量として設定した。

レボフロキサシンの唾液及び喀痰への移行性について、第 I 相単回投与試験及び日本一般臨床試験で検討した。レボフロキサシンの肺組織等への移行性については、米国及び欧州の申請資料を参考とした。

QT 検討試験では、日本人健康成人男女（20～45 歳の若年者、65～79 歳の高齢者）にレボフロキサシン 500 mg を単回点滴静注した際の QT 間隔への影響を検討するとともに、年齢別の薬物動態パラメータを算出した。

レボフロキサシンは腎排泄型の薬剤であり、高度の腎機能障害を有する患者ではレボフロキサシンの排泄が遅延することが知られている。レボフロキサシンの点滴静注時と経口投与時の曝露量は同程度であるため、レボフロキサシン経口剤を用いて検討した腎機能 PK 試験成績を参考に、腎機能低下者におけるレボフロキサシンの薬物動態について検討した。なお、クラビット経口高用量の申請資料より、日本人及び中国人の健康成人男性におけるレボフロキサシン 500 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを引用した。

英国で実施したレボフロキサシン経口剤とシメチジン、プロベネシドとの相互作用検討試験の結果、レボフロキサシンの C_{max} 及び投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は併用の影響を受けなかったものの、AUC はシメチジン併用時に約 27%、プロベネシド併用時に約 38%の上昇が認められた。そこで、日本人健康成人男性を対象に、レボフロキサシン 500 mg 単回点滴静注時の薬物動態及び安全性に及ぼすシメチジン又はプロベネシド併用の影響を検討した。また、その他の薬剤との相互作用については、米国及び欧州の申請資料を参考とした。

レボフロキサシン 500 mg 点滴静注時の安全性に関する臨床薬理試験として、注射部位反応検討試験、QT 検討試験を実施した。注射部位反応検討試験で得られた薬物動態成績を「2.7.2.4.1 注射部位反応検討試験」に、安全性成績を「2.7.4.2.1.5.15 注射部位反応」に、QT 検討試験で得られた薬物動態成績を「2.7.2.2.2.4 QT 検討試験」に、安全性成績を「2.7.4.4.2.2 QT 間隔に及ぼす影響の評価」に記載した。また、レボフロキサシンの腸内細菌叢への影響について、レボフロキサシン経口剤の日本経口剤第 I 相試験成績を参考とした。旧第 I 相試験-1 で検討した、1 回 200 mg 1 日 2 回 5 日間反復投与時の腸内細菌叢への影響を「2.7.6.3 旧第 I 相試験-1」に記載した。

表 2.7.2.1.2-1　臨床薬理試験の一覧

試験略名 （試験計画番号）	試験デザイン	投与量（点滴時間）	対象	添付資料番号
第 I 相単回投与試験 （DR3355-54）	単回投与 プラセボ対照 並行群間	250 mg（60 分） 500 mg（60 分） 750 mg（60 分、90 分） 1000 mg（120 分）	健康成人男性 a)	5.3.3.1-1
第 I 相反復投与試験 （DR3355-55）	7 日間反復投与 プラセボ対照 並行群間	500 mg（60 分） 750 mg（90 分）	健康成人男性	5.3.3.1-2
DDI 試験 （DR3355-59）	併用薬：シメチジン、プロベネシド 単回投与 クロスオーバー	500 mg（60 分）	健康成人男性	5.3.3.4-1
注射部位反応検討試験 （DR3355-56）	3 日間反復投与 プラセボ対照 並行群間	500 mg（60 分、120 分）	健康成人男性	5.3.4.1-1
QT 検討試験 （DR3355-58）	単回投与 プラセボ対照 クロスオーバー	500 mg（60 分）	健康成人男女	5.3.4.1-2

a：白人の健康成人男性を含む

表 2.7.2.1.2-2　参考とした申請資料一覧

地域	申請資料名	参考とした内容	添付資料番号
日本	クラビット経口高用量	日本人及び中国人の健康成人男性におけるレボフロキサシンの薬物動態パラメータ 腎機能 PK 試験 腸内細菌叢に対する影響	1.13.1.2.5 〔参考資料〕
米国	レボフロキサシン臨床薬理試験の概要〔米国申請資料（1995 年 PK and BA）〕 急性細菌性副鼻腔炎、慢性気管支炎の急性細菌性増悪、市中肺炎、複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎、単純性皮膚および皮膚組織感染症、複雑性皮膚および皮膚組織感染症	薬物相互作用（テオフィリン、ワルファリン、シクロスポリン、ジゴキシン、プロベネシド、シメチジン）	1.13.1.2.5 〔参考資料〕
米国	レボフロキサシン臨床薬理試験の概要〔米国申請資料（2001 年 PK and BA）〕 院内肺炎	組織移行性（気管支肺胞洗浄液、肺マクロファージ、肺組織）	1.13.1.2.5 〔参考資料〕
欧州	レボフロキサシン CLINICAL EXPERT REPORT〔欧州申請資料（1996 年 CER）〕 副鼻腔炎、慢性気管支炎の急性増悪、市中肺炎、リスク患者における肺炎 複雑性尿路感染症（腎盂腎炎を含む） 単純性皮膚・皮膚軟部組織感染症、複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症 腹腔内感染症 菌欠症／敗血症を伴う上記疾患	組織移行性（気管支粘膜、気管支肺胞洗浄液、肺マクロファージ） 薬物相互作用（グリベンクラミド、フェンブフェン）	1.13.1.2.5 〔参考資料〕

1.3　母集団薬物動態解析

日本一般臨床試験において母集団薬物動態解析を行い、感染症被験者の薬物動態を検討した。母集団薬物動態解析には、日本一般臨床試験のデータに加え、健康成人を対象とした臨床薬理試験のデータを用いた。母集団薬物動態解析に使用した試験の一覧を表 2.7.2.1.3-1 に示す。

得られた母集団薬物動態パラメータを用い、血漿中薬物濃度を測定した感染症被験者の薬物動態パラメータをベイズ推定により算出した。

表 2.7.2.1.3-1　母集団薬物動態解析に使用した試験一覧

試験略名	対象	添付資料番号
第 I 相単回投与試験	健康成人男性 a)	5.3.3.1-1
第 I 相反復投与試験	健康成人男性 a)	5.3.3.1-2
QT 検討試験	健康成人男性・女性	5.3.4.1-2
日本一般臨床試験	成人の市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染患者	5.3.5.2-1

a：500 mg 投与群（白人を除く）のデータを使用した。

2.　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

2.1.1　血漿蛋白結合

……添付資料番号 4.2.2.3-3

レボフロキサシンのヒト血漿蛋白結合率の平均値は、レボフロキサシン濃度が 1 μg/mL、10 μg/mL、50 μg/mL のとき、36.2%、27.9%、26.3%であった。

2.1.2　血球への移行率

……添付資料番号 4.2.2.3-6

レボフロキサシンのヒト血球移行率の平均値は、レボフロキサシン濃度が 1 μg/mL、10 μg/mL、50 μg/mL のとき、39.4%、38.5%、37.0%であった。

2.1.3　CYP 代謝阻害

……添付資料番号 4.2.2.6-1

各 CYP 分子種（1A2、2A6、2B6、2C8/9、2C19、2D6、2E1、3A4）の代謝酵素活性に対するレボフロキサシンの IC_{50} は、いずれも 100 μmol/L より高かった。

2.2　臨床薬理試験

2.2.1　第 I 相単回投与試験

……添付資料番号 5.3.3.1-1

日本人健康成人男性にレボフロキサシン 250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg を、白人健康成人男性にレボフロキサシン 500 mg を単回点滴静注し、安全性及び薬物動態を検討した。得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-1 に、日本人の平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2.2.2-1 に示す。

日本人にレボフロキサシン 500 mg を 60 分間で点滴静注すると、t_{max} は 1.00 時間（平均値、以下同様）であり、C_{max} は 9.79 μg/mL、$AUC_{0\text{-}72h}$ は 51.96 μg·h/mL、$t_{1/2}$ は 8.05 時間であった。点滴開始後 72 時間までのレボフロキサシンの平均累積尿中排泄率は 93.93%であった。

レボフロキサシン 250 mg、500 mg、750 mg を 60 分間単回点滴静注した際の、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}72h}$ の用量比例性を検討した。投与量と C_{max} の関係図を図 2.7.2.2.2-2 に、投与量と $AUC_{0\text{-}72h}$ の関係図を図 2.7.2.2.2-3 に示す。

C_{max} は投与量に比例して上昇した。$AUC_{0\text{-}72h}$ は投与量 250 mg、500 mg、750 mg に対し、23.36 μg·h/mL、51.96 μg·h/mL、92.95 μg·h/mL であり、投与量比を超えて上昇した。

レボフロキサシン 500 mg 単回点滴静注時の日本人と白人の薬物動態を比較した。C_{max} は、日本人で 9.79 μg/mL、白人で 6.84 μg/mL であり、日本人で高かった。一方、$AUC_{0\text{-}72h}$ は日本人で 51.96 μg·h/mL、白人で 51.69 μg·h/mL であり、差はなかった。また、投与 72 時間後までの累積尿中排泄率は、日本人で 93.93%、白人で 81.80%であり、ともに高い値であった（表 2.7.2.2.2-1 参照）。

レボフロキサシンの平均唾液中濃度は点滴開始後 1 時間で最高値となり、日本人で 6.99 μg/mL、白人で 6.49 μg/mL であった。点滴開始 1～24 時間後の平均唾液中濃度／血漿中濃度比は、日本人で 0.72～1.03、白人で 0.68～0.95 であった。

日本人及び白人健康成人男性にレボフロキサシン 500 mg 点滴静注後 1～12 時間の *ex vivo* 血漿蛋白結合率は、日本人で 29.1～32.8%、白人で 18.4～25.6%であった。

表 2.7.2.2.2-1　レボフロキサシン単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

人種 投与量 投与時間	日本人 250 mg 60 分	日本人 500 mg 60 分	日本人 750 mg 90 分	日本人 750 mg 60 分	日本人 1000 mg 120 分	白人 500 mg 60 分
C_{max}（μg/mL）	5.09 (0.80)	9.79 (1.05)	12.03 (2.06)	16.45 (1.88)	14.85 (1.73)	6.84 (1.08)
t_{max}（h）	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	1.43 (0.19)	1.00 (0.00)	2.00 (0.00)	1.00 (0.00)
$AUC_{0\text{-}72h}$（μg·h/mL）	23.36 (2.91)	51.96 (4.96)	90.93 (13.75)	92.95 (4.31)	127.63 (12.00)	51.69 (7.30)
$AUC_{0\text{-}inf}$（μg·h/mL）	23.45 (2.94)	52.09 (4.99)	91.12 (13.84)	93.12 (4.28)	127.85 (11.97)	51.98 (7.32)
$t_{1/2}$（h） a)	8.24 (2.56)	8.05 (1.54)	7.70 (0.66)	8.83 (2.54)	7.87 (1.04)	9.99 (1.90)
CL_t（L/h）	10.80 (1.30)	9.69 (1.09)	8.41 (1.36)	8.07 (0.37)	7.88 (0.76)	9.80 (1.43)
CL_r（L/h）	10.40 (1.80)	9.10 (0.93)	7.04 (1.23)	7.20 (0.65)	7.48 (1.13)	8.03 (1.00)
Vd_z（L）	127.14 (37.45)	111.10 (15.51)	93.14 (16.01)	103.63 (34.09)	90.09 (18.85)	142.85 (41.84)
$Fe_{0\text{-}72h}$（%）	96.65 (16.91)	93.93 (6.82)	83.50 (2.87)	89.08 (7.31)	94.54 (10.34)	81.80 (3.66)

算術平均値（標準偏差）
各群 N = 8、ただし 750 mg 群（90 分）は N = 7
a：終末相の消失半減期

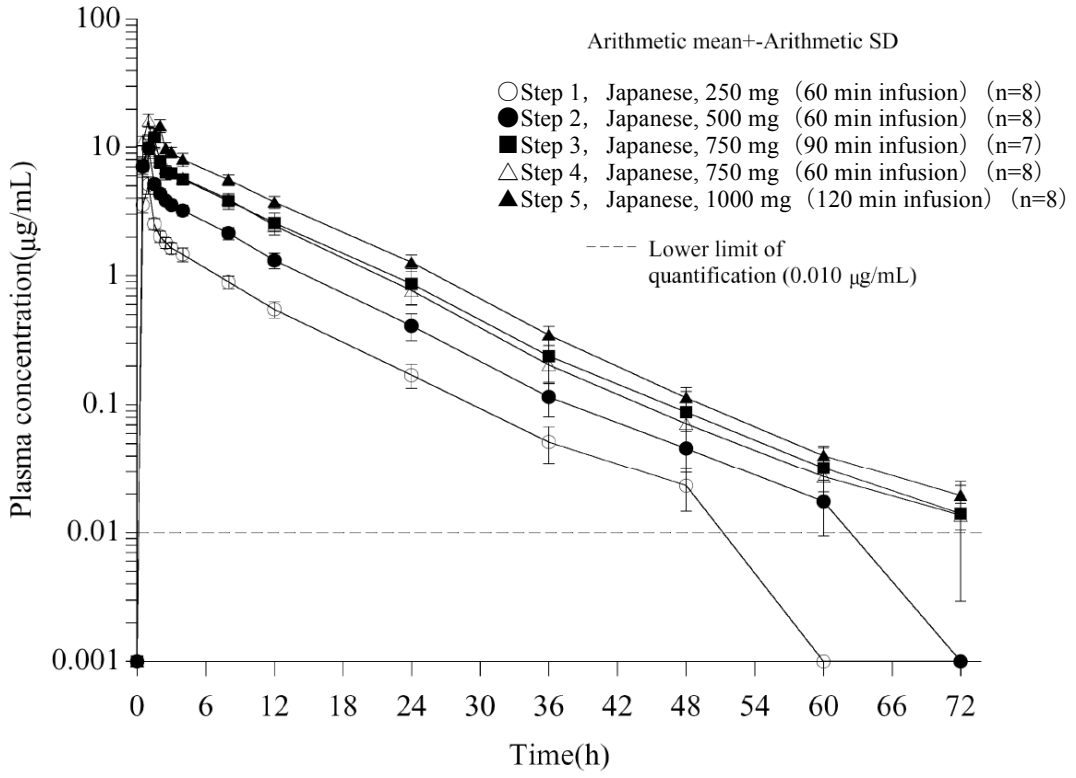


図 2.7.2.2.2-1　レボフロキサシン単回点滴静注時の平均血漿中薬物濃度推移

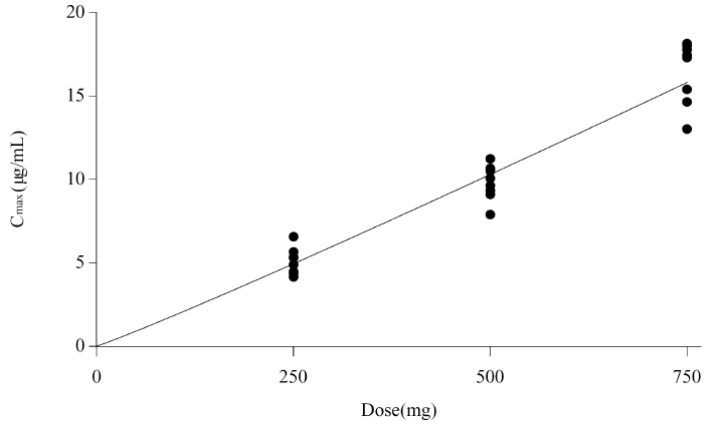


図 2.7.2.2.2-2　レボフロキサシン単回点滴静注時の用量比例性（C_{max}）
各群 N = 8、回帰式：$Y = 0.014X^{1.059}$（R = 0.967）
（パワー曲線 $Y = \alpha X^{\beta}$ を仮定し、β の 95%信頼区間は 0.935～1.183）

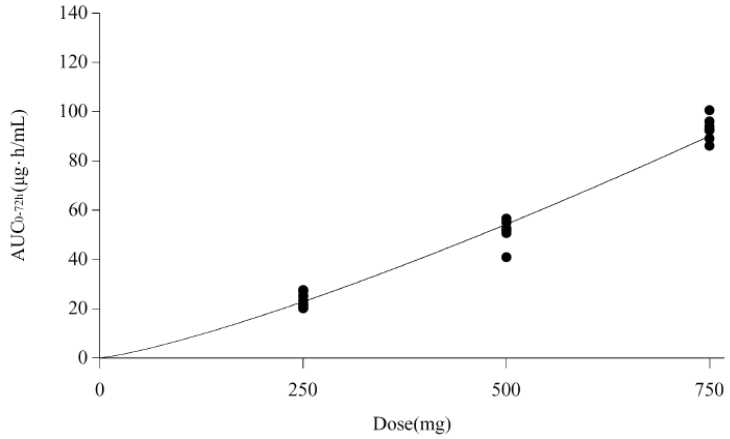


図 2.7.2.2.2-3　レボフロキサシン単回点滴静注時の用量比例性（AUC_{0-72h}）
各群 N = 8、回帰式：$Y = 0.023X^{1.251}$（R = 0.986）
（パワー曲線 $Y = \alpha X^{\beta}$ を仮定し、β の 95%信頼区間は 1.157～1.345）

2.2.2　第 I 相反復投与試験

……添付資料番号 5.3.3.1-2

日本人健康成人男性にレボフロキサシン 500 又は 750 mg を 1 日 1 回 7 日間反復点滴静注し、安全性及び薬物動態を検討した。反復投与後の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-2 に、平均血漿中薬物濃度推移を図 2.7.2.2.2-4 に示す。

レボフロキサシン 500 及び 750 mg 投与群ともに各回投与後の C_{24h} の平均値の変動は小さく、投与回数によらずほぼ一定に推移した。

レボフロキサシン 500 又は 750 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したときの、未変化体及び代謝物（脱メチル体、*N*-オキサイド体）の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-3 に示す。

レボフロキサシン 500 及び 750 mg 投与群ともに、レボフロキサシン代謝物の血漿中濃度

は未変化体の血漿中濃度と比較して低値であった。7 日目投与 24 時間後までのレボフロキサシン未変化体と代謝物を合わせた尿中への総排泄率は、500 mg 投与群で 80.96%（平均値、以下同様）、750 mg 投与群で 86.51%であり、各代謝物の尿中排泄率はいずれの群でも投与量の 1%未満であった。

表 2.7.2.2.2-2　レボフロキサシン反復点滴静注時の薬物動態パラメータ

	500 mg（60 分投与）			750 mg（90 分投与）		
	1 日目	7 日目	7 日目/1 日目 a)	1 日目	7 日目	7 日目/1 日目 a)
C_{max} (μg/mL)	10.00 (1.51)	9.97 (1.88)	1.00 [0.90、1.09]	11.72 (1.27)	12.53 (1.35)	1.07 [1.01、1.14]
t_{max} (h)	1.00 (0.00)	1.00 (0.00)	-	1.50 (0.00)	1.50 (0.00)	-
C_{24h} (μg/mL)	0.39 (0.10)	0.52 (0.14)	1.32 [1.24、1.40]	0.80 (0.18)	1.08 (0.28)	1.34 [1.22、1.46]
$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	48.14 (5.53)	54.11 (6.41)	1.12 [1.08、1.17]	77.69 (8.78)	93.25 (10.88)	1.20 [1.17、1.23]
$t_{1/2}$ b) (h)	-	9.03 (1.12)	-	-	8.49 (1.39)	-
CL_{ss} (L/h)	-	9.35 (1.09)	-	-	8.15 (0.99)	-
CL_r (L/h)	-	7.41 (0.95)	-	-	6.92 (1.01)	-
$Fe_{0\text{-}24h}$ (%)	74.66 (3.16)	79.26 (4.23)	-	70.28 (2.31)	84.83 (4.56)	-

算術平均値（標準偏差）、-：Not Calculated
500 mg 投与群：N = 8、750 mg 投与群：N = 9
a：平均値［95%信頼区間下限、上限］
b：終末相の消失半減期

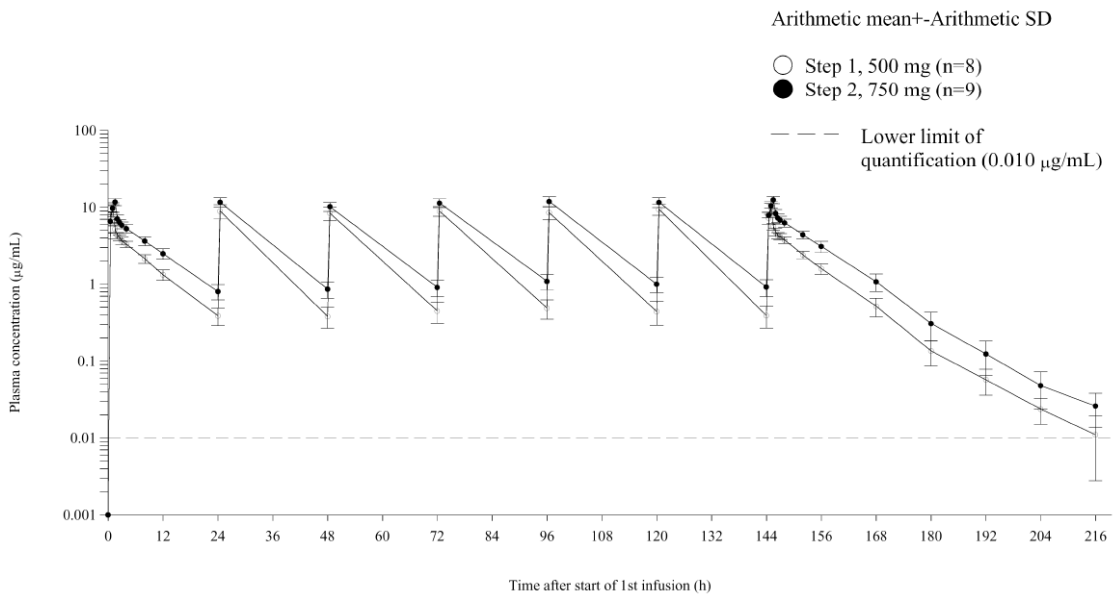


図 2.7.2.2.2-4　レボフロキサシン反復点滴静注時の血漿中薬物濃度推移

表 2.7.2.2.2-3　レボフロキサシン未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ（投与 7 日目）

	500 mg（60 分投与）			750 mg（90 分投与）		
	未変化体	脱メチル体	*N*-オキサイド体	未変化体	脱メチル体	*N*-オキサイド体
C_{max} (μg/mL)	9.97 (1.88)	0.03 (0.01)	0.04 (0.01)	12.53 (1.35)	0.05 (0.02)	0.07 (0.01)
C_{24h} (μg/mL)	0.52 (0.14)	0.01 (0.00)	0.01 (0.00)	1.08 (0.28)	0.02 (0.01)	0.01 (0.00)
t_{max} (h)	1.00 (0.00)	1.69 (0.59)	2.06 (0.82)	1.50 (0.00)	2.61 (2.03)	3.67 (0.50)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg·h/mL)	54.11 (6.41)	0.54 (0.16)	0.56 (0.17)	93.25 (10.88)	0.85 (0.26)	1.01 (0.18)
$t_{1/2}$ [b)] (h)	9.03 (1.12)	8.40 (1.21)	6.53 (0.84)	8.49 (1.39)	9.38 (1.44)	6.85 (0.88)
$Fe_{0\text{-}24h}$ [a)] (%)	79.26 (4.23)	0.94 (0.34)	0.76 (0.16)	84.83 (4.56)	0.72 (0.33)	0.96 (0.11)

算術平均値（標準偏差）
500 mg 投与群：N = 8、750 mg 投与群：N = 9
a：7 日目投与 24 時間後までの尿中排泄率
b：終末相の消失半減期

2.2.3　腎機能 PK 試験

…… 添付資料番号 1.13.1.2.5（参考）

被験者を Cockcroft and Gault 式による CLcr 推定値ごとに 2 群に分け（I 群：50 mL/min 以上、II 群：50 mL/min 未満）、レボフロキサシン 500 mg を空腹時単回経口投与し、血漿中及び尿中薬物濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-4 に、平均血漿中薬物濃度推移図を図 2.7.2.2.2-5 に、平均累積尿中排泄率推移図を図 2.7.2.2.2-6 に示す。

C_{max} は I 群で 7.12 μg/mL（平均値、以下同様）、II 群で 8.76 μg/mL であり、同様の値であった。$AUC_{0\text{-}72h}$ は I 群で 81.74 μg·h/mL、II 群で 187.22 μg·h/mL と II 群で高く、$t_{1/2}$ は I 群で 9.17 時間、II 群で 22.36 時間と II 群で長かった。また、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は I 群で 80.02%、II 群で 46.16%であり、II 群で累積尿中排泄率の低下が認められた。なお、I 群を CLcr 80 mL/min 以上の集団と、CLcr 80 mL/min 未満の集団とで層別比較した場合、及び II 群を CLcr 20 mL/min 以上の集団と、CLcr 20 mL/min 未満の集団とで層別比較した場合にも同様に、CLcr の低い集団で $AUC_{0\text{-}72h}$ の上昇、$t_{1/2}$ の延長及び尿中排泄率の低下が認められた。

表 2.7.2.2.2-4　CLcr による群別の薬物動態パラメータ（500 mg 経口投与：腎機能 PK 試験）

	I 群			II 群		
CLcr（mL/min）	80 以上	50 以上 80 未満	計	20 以上 50 未満	20 未満	計
被験者数	5	6	11	7	4	11
C_{max}（μg/mL）	6.47 (1.02)	7.65 (1.44)	7.12 (1.35)	9.17 (1.68)	8.03 (0.59)	8.76 (1.46)
t_{max}（h）	1.60 (0.89)	1.16 (0.41)	1.36 (0.67)	1.29 (0.49)	1.75 (0.96)	1.45 (0.69)
$t_{1/2}$（h） a)	8.31 (0.53)	9.88 (1.31)	9.17 (1.28)	15.88 (3.79)	33.69 (14.57)	22.36 (12.37)
$AUC_{0\text{-}72h}$（μg·h/mL）	62.90 (13.78)	97.44 (7.80)	81.74 (20.78)	150.96 (18.03)	250.66 (58.30)	187.22 (61.19)
Vd_z/F（L）	98.40 (19.99)	72.60 (8.44)	84.33 (19.42)	72.30 (14.52)	72.35 (11.79)	72.32 (12.97)
CL_t/F（L/h）	8.24 (1.80)	5.12 (0.40)	6.54 (2.01)	3.20 (0.45)	1.67 (0.64)	2.65 (0.92)
CL_r（L/h）	6.49 (1.82)	4.40 (0.31)	5.35 (1.60)	2.09 (0.63)	0.70 (0.32)	1.59 (0.87)
$Fe_{0\text{-}48h}$（%）	76.96 (8.25)	82.57 (1.51)	80.02 (6.08)	56.39 (13.51)	28.28 (11.83)	46.16 (18.78)

算術平均値（標準偏差）
a：終末相の消失半減期

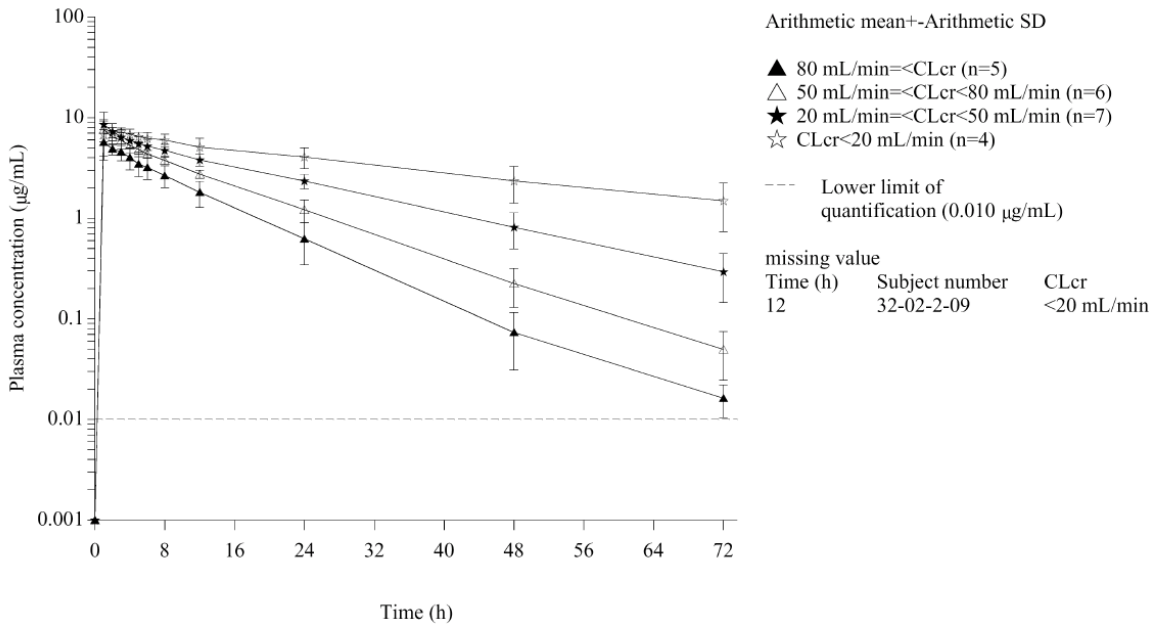


図 2.7.2.2.2-5　CLcr による群別の平均血漿中薬物濃度推移（500 mg 錠：腎機能 PK 試験）

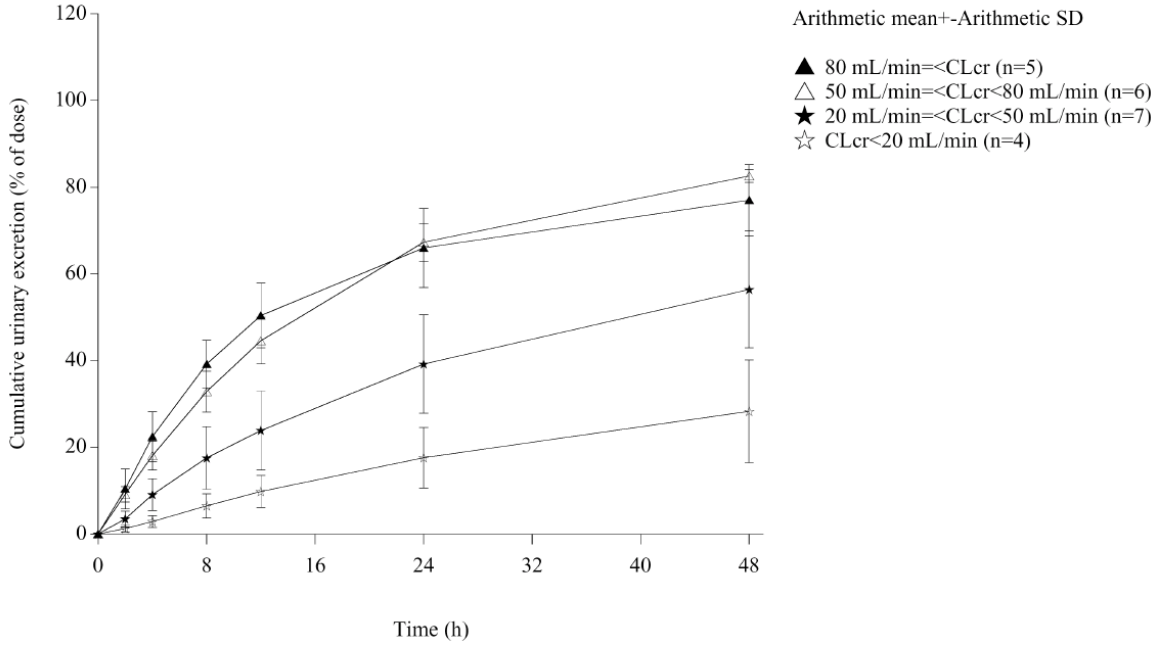


図 2.7.2.2.2-6　CLcr による群別の平均累積尿中排泄率推移（500 mg 錠：腎機能 PK 試験）

2.2.4　QT 検討試験

……添付資料番号 5.3.4.1-2

日本人健康成人男女の若年者（20～45 歳）又は高齢者（65～79 歳）を対象に、レボフロキサシン 500 mg を単回点滴静注した際の薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$）を年齢別、性別に算出した。得られた薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-5 に示す。

C_{max} は若年者で 9.25 μg/mL（平均値、以下同様）、高齢者で 11.19 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は若年者で 56.63 μg·h/mL、高齢者で 75.98 μg·h/mL であり、ともに高齢者で高かった。

C_{max} は男性で 8.66 μg/mL、女性で 11.79 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は男性で 59.09 μg·h/mL、女性で 73.52 μg·h/mL であり、ともに女性で高かった。

表 2.7.2.2.2-5　レボフロキサシン単回点滴静注後の薬物動態パラメータ（日本 QT 検討試験）

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

算術平均値（標準偏差）
各群（若年男性、若年女性、高齢男性、高齢女性）：N = 12

2.2.5　DDI 試験

……添付資料番号 5.3.3.4-1

日本人健康成人男性を対象に、レボフロキサシン 500 mg 単回点滴静注時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について 2 群 2 期のクロスオーバー法により検討した。シメチジン試験では、シメチジン（1 回 400 mg 1 日 2 回）を Day 1～3 の 3 日間経口投与し、Day 1 にレボフロキサシン 500 mg を単回点滴静注した。プロベネシド試験では、プロベネシド（1 回 500 mg 1 日 4 回）を Day 1～5 の 5 日間経口投与し、Day 3 にレボフロキサシン 500 mg を単回点滴静注した。レボフロキサシンの点滴静注は、シメチジン又はプロベネシド投与 30 分後に開始した。シメチジン又はプロベネシド併用時のレボフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.2-6 に示す。

シメチジンの併用によって、レボフロキサシンの C_{max} は影響を受けなかったが、$AUC_{0\text{-}72h}$ は 1.3 倍に上昇し、$t_{1/2}$ は 7.55 時間から 11.69 時間に延長し、CL_r は 77%に低下した。一方、レボフロキサシン単独投与群とシメチジン併用群で、レボフロキサシン投与 72 時間後までの累積尿中排泄率に大きな差は認められなかった。

プロベネシドの併用によって、レボフロキサシンの C_{max} は影響を受けなかったが、$AUC_{0\text{-}72h}$ は 1.5 倍に上昇し、$t_{1/2}$ は 7.56 時間から 12.41 時間に延長し、CL_r は 63%に低下した。一方、レボフロキサシン単独投与群とプロベネシド併用群で、レボフロキサシン投与 72 時間後までの累積尿中排泄率に大きな差は認められなかった。

表 2.7.2.2.2-6　シメチジン又はプロベネシド併用時のレボフロキサシンの薬物動態パラメータ

	シメチジン試験			プロベネシド試験		
	LVFX 単独群	シメチジン 併用群	幾何平均の比 [a)] [90%信頼区間]	LVFX 単独群	プロベネシド 併用群	幾何平均の比 [a)] [90%信頼区間]
C_{max} (μg/mL)	10.26 (16.4)	10.35 (13.6)	1.01 [0.96, 1.06]	9.55 (15.3)	10.60 (12.9)	1.11 [1.04, 1.18]
$t_{1/2}$ [b)] (h)	7.55 (27.8)	11.69 (12.5)	–	7.56 (19.2)	12.41 (9.5)	–
$AUC_{0\text{-}72h}$ (μg·h/mL)	48.22 (11.6)	61.05 (11.4)	1.27 [1.23, 1.30]	49.30 (7.1)	74.59 (12.0)	1.51 [1.48, 1.55]
CL_r (L/h)	8.85 (11.6)	6.78 (13.3)	0.77 [0.75, 0.79]	8.16 (11.5)	5.16 (19.5)	0.63 [0.60, 0.67]
$Fe_{0\text{-}72h}$ (%)	85.32 (5.5)	82.72 (7.4)	0.97 [0.94, 1.00]	80.41 (12.2)	76.96 (11.1)	0.96 [0.90, 1.02]

幾何平均値（幾何 C.V.%）
シメチジン試験、プロベネシド試験ともに N = 12
a：ANOVA モデル（投与順序、薬剤群、時期、被験者）の最小二乗平均
b：終末相の消失半減期

2.3　日本一般臨床試験

……添付資料番号 5.3.5.2-1

2.3.1　喀痰への移行性

慢性呼吸器病変の二次感染の被験者のうち、6 名の被験者から得られた喀痰中のレボフロキサシン濃度を測定した。なお、1 名は点滴終了時の血漿中濃度が不採用であったため、最高喀痰中濃度と最高血漿中濃度の比については 5 名で評価した。

最高喀痰中濃度は点滴開始後 0.5 時間から 3.75 時間の間に得られた。最高喀痰中濃度の範囲は 9.76～26.02 μg/mL であり、平均値は 14.17 μg/mL であった。最高喀痰中濃度と最高血漿中濃度の比の範囲は 0.45～1.54 であり、平均値は 0.99、中央値は 1.09 であった。

2.3.2　母集団薬物動態解析

……添付資料番号 5.3.5.3-2

母集団薬物動態解析対象集団は、日本一般臨床試験の PK/PD 解析対象集団（安全性）（195 名）に、第 I 相単回投与試験（500 mg 投与群の 8 名）、第 I 相反復投与試験（500 mg 投与群の 8 名）、QT 検討試験（48 名）の被験者を加えた集団とした。人口統計学的及びその他の基準値の特性を付表 2.7.2.5-2 に示す。

日本一般臨床試験では、すべての被験者においてレボフロキサシン投与中に原則 3 回の採血（時点：トラフ、C_{max}、消失相）を実施した。日本一般臨床試験で得られた血漿中薬物濃度測定値のプロット図を図 2.7.2.2.3-1 に示す。

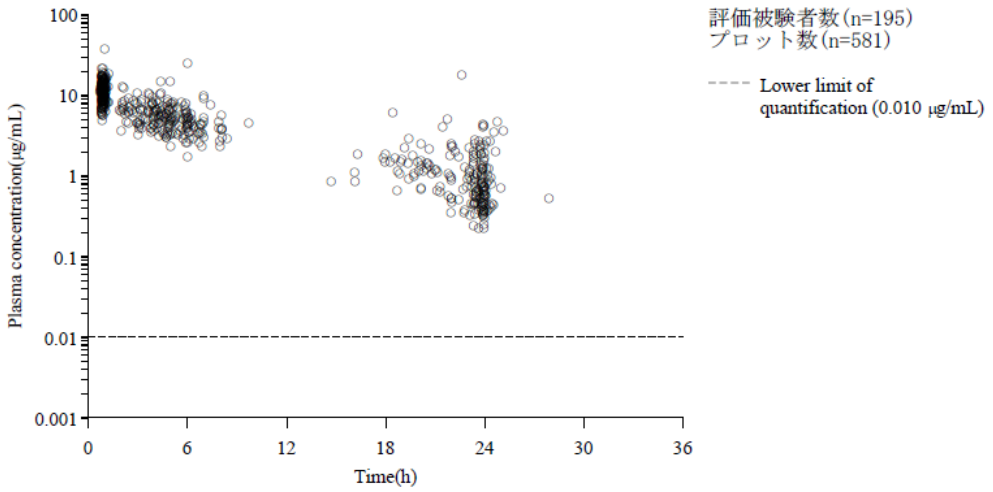


図 2.7.2.2.3-1　点滴開始後経過時間に対する血漿中薬物濃度測定値のプロット図

母集団薬物動態解析には、2-コンパートメントモデルを使用した。レボフロキサシンの薬物動態に影響を及ぼす変動要因について検討した結果、全身クリアランスに対する CLcr 及び分布容積に対する体重の影響が最終モデルに組み込まれた。共変量の検討結果を付表 2.7.2.5-3 に、最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータを付表 2.7.2.5-4 に示す。

母集団薬物動態モデルに基づいて、患者の腎機能（CLcr）又は体重が変化した場合の定常状態（レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回点滴静注時）におけるレボフロキサシン血漿中濃度推移についてシミュレーションを行った。結果を図 2.7.2.2.3-2 及び図 2.7.2.2.3-3 に示す。

CLcr が 80 mL/min、50 mL/min、20 mL/min と低くなると、レボフロキサシンの血漿中濃度は高くなった。一方、体重が 80 kg、60 kg、40 kg と軽くなると、レボフロキサシンの血漿中濃度は t_{max} 付近では高くなったが、トラフ付近では低くなった。

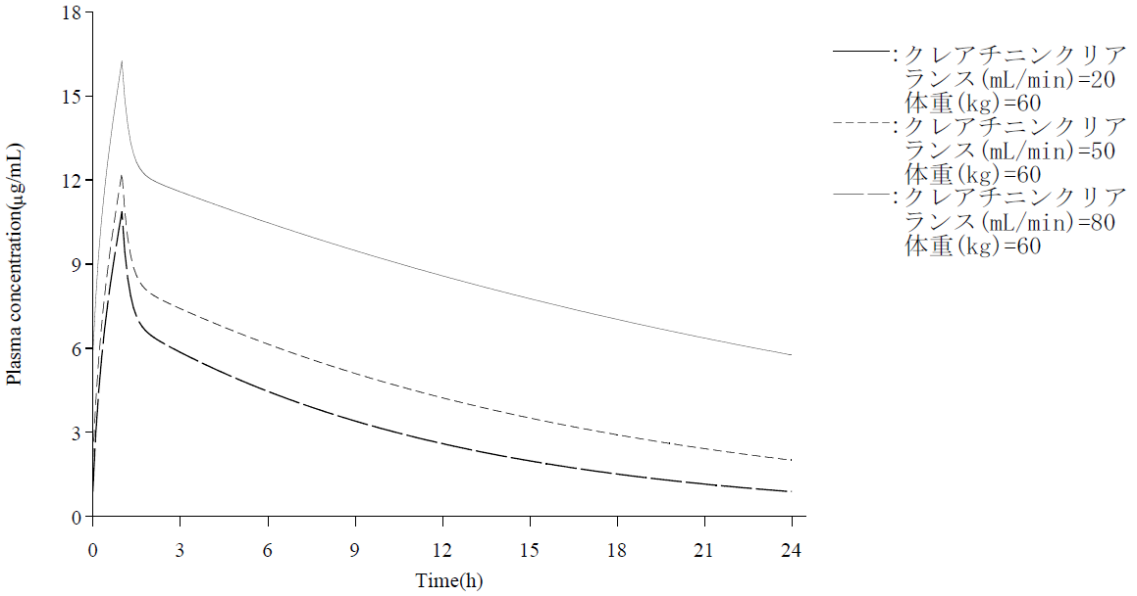


図 2.7.2.2.3-2　定常状態の血漿中薬物濃度に及ぼす CLcr の影響

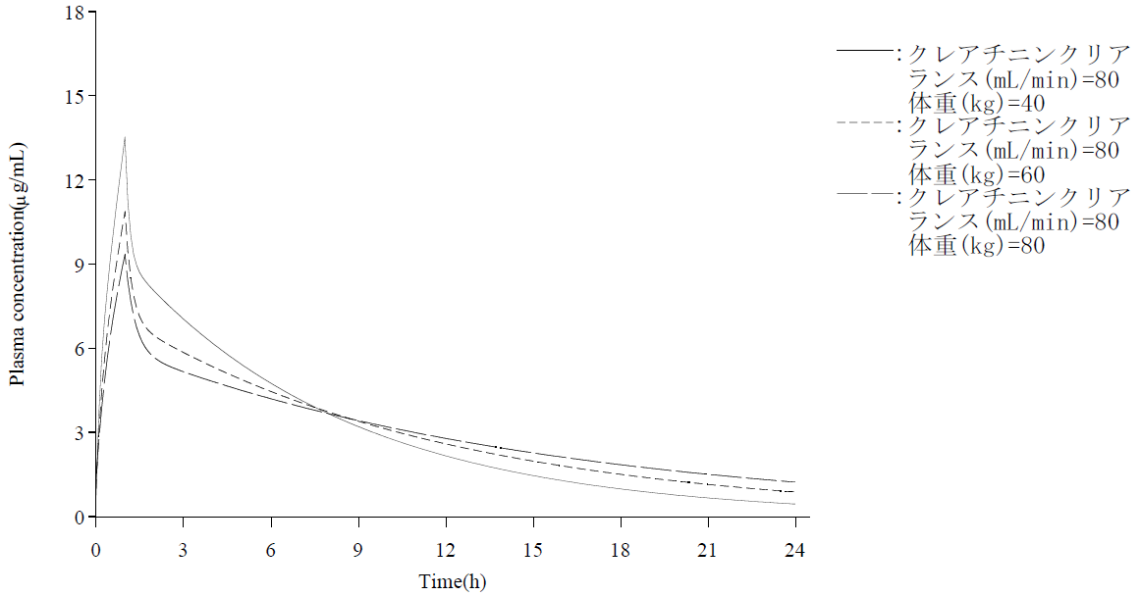


図 2.7.2.2.3-3　定常状態の血漿中薬物濃度に及ぼす体重の影響

2.3.3　呼吸器感染症患者における薬物動態パラメータの推定

母集団薬物動態モデルを構築した後、ベイズ推定を用いて被験者ごとの薬物動態パラメータを算出した。得られた感染症被験者の定常状態（レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回点滴静注時）における薬物動態パラメータを表 2.7.2.2.3-1 に示す。

感染症被験者の C_{max} は 12.24 μg/mL（平均値、以下同様）、C_{24h} は 1.16 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は 87.65 μg·h/mL であった。

表 2.7.2.2.3-1　呼吸器感染症患者における薬物動態パラメータの推定値

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

平均値（標準偏差）

3.　全試験を通しての結果と比較の解析

3.1　レボフロキサシン点滴静注時の薬物動態

3.1.1　血漿中濃度推移

第 I 相単回投与試験において、レボフロキサシン 250～750 mg を 60 分間で単回点滴静注した結果、C_{max} は用量に比例して上昇し、$AUC_{0\text{-}72h}$ は投与量の増加を超えて増加した（「2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験」参照）。

第 I 相反復投与試験において、レボフロキサシン 500 又は 750 mg を 1 日 1 回反復点滴静注した際の 7 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ は、第 I 相単回投与試験で同じ用量を単回点滴静注した際に得られた $AUC_{0\text{-}inf}$ と同程度であり、反復投与による薬物動態の変化はないと考えられた。また、第 I 相反復投与試験において各回投与後の C_{24h} の平均値は、投与回数によらず安定して推移した（「2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験」、「2.7.2.2.2.2 第 I 相反復投与試験」参照）。以上の結果より、レボフロキサシン 500 又は 750 mg 反復点滴静注による臨床上問題となるような蓄積性はないと考えられた。

3.1.2　分布

3.1.2.1　血漿蛋白結合

日本人健康成人男性にレボフロキサシン 500 mg 単回点滴静注後、1～12 時間のヒト血漿中 *ex vivo* 蛋白結合率は 29.1～32.8%であった（「2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験」参照）。

ヒト血漿を用いた *in vitro* 蛋白結合率は、レボフロキサシン濃度が 1～50 μg/mL の範囲で 26.3～36.2%であった（「2.7.2.2.1.1 血漿蛋白結合」参照）。

以上の検討より、レボフロキサシンの血漿蛋白結合率は高いものではなく、他の薬剤との併用あるいは疾患等により血漿中の遊離型レボフロキサシン濃度が大きく変動する可能性は低いと考えられた。また、血漿蛋白と強く結合する薬物と併用した場合でも、併用薬剤の蛋

白結合に影響を及ぼさず、薬物動態、薬効及び有害事象の発現に影響しないと考えられた。

3.1.2.2　組織移行性

唾液への移行性を検討した結果、レボフロキサシン 500 mg 単回点滴静注 1～24 時間後の平均唾液中濃度／血漿中濃度比は 0.72～1.03 であった（「2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験」参照）。

喀痰への移行性を検討した結果、レボフロキサシン 500 mg 点滴静注後の最高喀痰中濃度と最高血漿中濃度の比の範囲は 0.45～1.54 であり、平均値は 0.99、中央値は 1.09 であった（「2.7.2.2.3.1 喀痰への移行性」参照）。

欧米でレボフロキサシン経口剤を用いて検討した肺組織、気管支粘膜、気管支肺胞洗浄液、肺マクロファージへの移行性に関する試験成績を表 2.7.2.3.1-1 に示す（添付資料番号 1.13.1.2.5：CTD 第 2 部（クラビット錠 250 mg、同錠 500 mg）（参考））。

投与 0.5 時間から 8 時間後までの気管支粘膜、気管支肺胞洗浄液、及び投与 0.5 時間から 24 時間後までの肺マクロファージと血清とのレボフロキサシン濃度比は概ね 1.0 以上であり、投与 2.28～25.43 時間後までの肺組織と血漿とのレボフロキサシン濃度比は 1.06～9.98 であった。

ヒト血液を用いた *in vitro* での血球移行率は、レボフロキサシン濃度が 1～50 μg/mL の範囲で 37.0～39.4%であった（「2.7.2.2.1.2 血球への移行率」参照）。また、レボフロキサシン濃度が 10～100 μg/mL の溶液中でヒト好中球を 30 分間培養後、細胞内外の薬物濃度を測定した結果、細胞内濃度は外液中濃度の平均 7.01～9.63 倍であった（添付資料番号 1.13.1.2.1：レボフロキサシンの概要＜特別部会用＞（参考））。

以上の結果より、レボフロキサシンの組織、体液中濃度は血漿中濃度と同等又は同等以上であり、呼吸器感染症の患部組織への良好な移行性が確認された。

表 2.7.2.3.1-1　レボフロキサシンの組織・体液中への移行性（レボフロキサシン経口剤）

組織・体液	被験者数	1 回投与量	投与後時間（時間）	組織・体液中濃度		血中濃度比
肺組織 [a)]	16	500 mg（単回）[b)]	2.28～25.43	1.6～18.4	μg/g	1.06～9.98
気管支粘膜 [c)]	35	500 mg（単回）[b)]	0.5～8	4.8～8.3	μg/g	0.9～1.8
気管支肺胞洗浄液 [c)]	4	500 mg（5 日間）[d)]	4～24	0.7～9.9	μg/mL	-
	35	500 mg（単回）[b)]	0.5～8	5.9～10.9	μg/mL	1.1～3.0
肺マクロファージ [c)]	4	500 mg（5 日間）[d)]	4～24	13.8～97.9	μg/mL	-
	35	500 mg（単回）[b)]	0.5～24	16.2～46.9	μg/mL	4.1～18.9

a：組織･体液中濃度は最低組織内濃度～最高組織内濃度
b：500 mg 錠を使用
c：組織･体液中濃度は各観察時点の平均組織内濃度の最低値～最高値
d：250 mg 錠を使用

3.1.3　代謝

ラット及びサルを用いた非臨床試験成績から、レボフロキサシンの代謝経路は図 2.7.2.3.1-1 のように推定されている（「2.6.4.5.1 代謝物の化学構造と推定代謝経路」参照）。

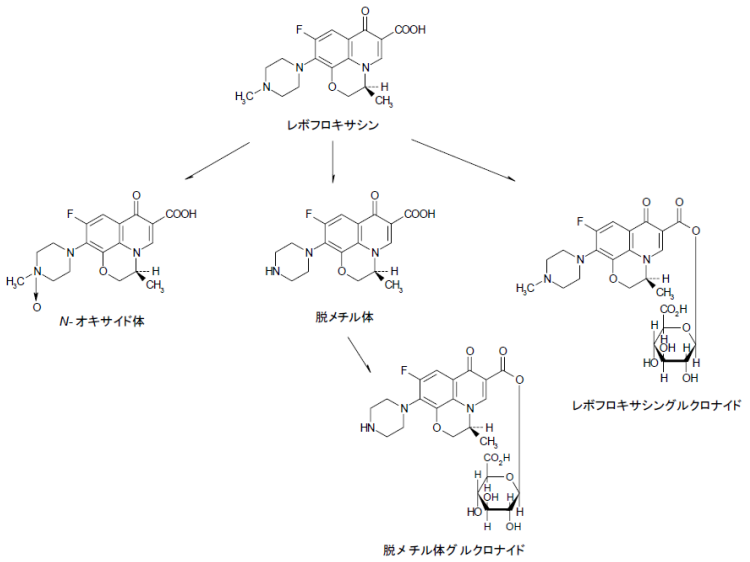


図 2.7.2.3.1-1　レボフロキサシンの推定代謝経路

第 I 相反復投与試験において、レボフロキサシン代謝物の脱メチル体及び *N*-オキサイド体の薬物動態を検討した。各代謝物の AUC 及び尿中排泄率は、未変化体の AUC 及び尿中排泄率と比較して極めて低値であり、ヒトにおいてレボフロキサシンは酸化的代謝をほとんど受けないと考えられた（「2.7.2.2.2.2 第 I 相反復投与試験」参照）。

3.1.4　排泄

第 I 相単回投与試験の結果より、レボフロキサシンは未変化体として 93.9%が尿中に排泄されることから、主要な消失経路は尿中排泄であることが明らかとなった（「2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験」参照）。

3.1.5　外国人との比較

第 I 相単回投与試験において、日本人及び白人の健康な成人男性を対象にレボフロキサシン 500 mg を単回点滴静注し、薬物動態を比較した。C_{max} は日本人で約 1.4 倍高く、AUC は同程度であった。また、*ex vivo* の血漿蛋白結合率に大きな差は認められなかった（「2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験」参照）。

3.1.6　レボフロキサシン経口剤との比較

日本人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験（「2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験」参照）、生物学的同等性試験（経口剤試験）、中国人健康成人男性を対象とした中国経口剤第

I 相試験で得られた、レボフロキサシン 500 mg 投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.1-2 に示す（添付資料番号 1.13.1.2.5：CTD 第 2 部（クラビット錠 250 mg、同錠 500 mg）（参考））。

日本人健康成人男性にレボフロキサシン 500 mg を単回点滴静注又は単回経口投与した際の薬物動態パラメータを比較したところ、C_{max} は点滴静注時に高く、$AUC_{0\text{-}72h}$ は同程度であった。レボフロキサシン経口剤のバイオアベイラビリティは良好であると考えられた。また、レボフロキサシン 500 mg を空腹時単回経口投与した際の日本人と中国人の薬物動態に大きな差は認められなかった。

以上の結果より、レボフロキサシン経口剤はバイオアベイラビリティが良好であり、経口投与と点滴静注で同じ用量を投与した際の体内曝露量はほぼ同様であると考えた。

表 2.7.2.3.1-2　薬物動態パラメータ（レボフロキサシン 500 mg 投与：経口剤又は注射剤）

	第 I 相単回投与試験	生物学的同等性試験	中国経口剤第 I 相試験
	注射剤：日本人	経口剤：日本人	経口剤：中国人
被験者数（名）	8	40	9
C_{max}（μg/mL）	9.79（1.05）	8.04（1.98）	7.02（2.47）
$AUC_{0\text{-}72h}$（μg·h/mL）	51.96（4.96）	50.86（6.46）	54.52（8.66）
t_{max}（h）	1.00（0.00）	0.99（0.54）	1.42（1.16）
$t_{1/2}$（h）[a)]	8.05（1.54）	7.89（1.04）	9.36（2.00）

算術平均値（標準偏差）
a：終末相の消失半減期

3.2　内因性要因の検討

3.2.1　腎機能低下者

腎機能 PK 試験において、CLcr（Cockcroft and Gault 式）が 50 mL/min 未満のサブグループ（II 群）と 50 mL/min 以上のサブグループ（I 群）に分け、レボフロキサシン 500 mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを算出した。その結果、C_{max} が I 群で 7.12 μg/mL（平均値、以下同様）、II 群で 8.76 μg/mL、$AUC_{0\text{-}72h}$ が I 群で 81.74 μg·h/mL、II 群で 187.22 μg·h/mL、$t_{1/2}$ が I 群で 9.17 時間、II 群で 22.36 時間であった。また、投与 48 時間後までの累積尿中排泄率は I 群で 80.02%、II 群で 46.16%であった（「2.7.2.2.2.3 腎機能 PK 試験」参照）。

母集団薬物動態解析の結果、腎機能（CLcr）が薬物動態に影響を及ぼす共変量として選択された。腎機能（CLcr）が変動した場合の血漿中薬物濃度推移をシミュレーションした結果、CLcr が 80 mL/min、50 mL/min、20 mL/min と低下するにつれ、レボフロキサシンの血漿中濃度は高くなり（図 2.7.2.2.3-2 参照）、レボフロキサシンの薬物動態に及ぼす腎機能（CLcr）の影響が大きいことが示された。

以上の成績より、腎機能低下者ではレボフロキサシンの尿中排泄が遅延し、それに伴い血漿中からの消失が遅延すると考えられた。したがって、腎機能低下患者では用量調節の必要があると考えられた。

クラビット®錠 250 mg、錠 500 mg、細粒 10%の添付文書では腎機能 PK 試験の結果から、表 2.7.2.3.2-1 に示す用量調節を推奨している。レボフロキサシン経口剤はバイオアベイラビ

リティが高い薬剤であり、同一用量を投与した際の体内曝露量は経口投与と点滴静注でほぼ同程度と考える。したがって、腎機能低下者にレボフロキサシンを点滴静注する際の用法・用量として、レボフロキサシン経口剤で推奨している CLcr に基づく用法・用量（表 2.7.2.3.2-1 参照）を適用することは妥当であると判断する。

表 2.7.2.3.2-1　腎機能低下患者における推奨用法・用量

腎機能 CLcr（mL/min）	用法･用量
20 ≤ CLcr < 50	初日 500 mg を 1 回、2 日目以降 250 mg を 1 日に 1 回投与する。
CLcr < 20	初日 500 mg を 1 回、3 日目以降 250 mg を 2 日に 1 回投与する。

3.2.2　肝機能低下者

肝機能障害がレボフロキサシンの薬物動態に及ぼす影響を検討する試験は実施していない。レボフロキサシンは投与量の 93.9%が未変化体として尿中に排泄されること、体内からの消失に酸化的代謝の寄与は小さいと考えられることから、レボフロキサシンの薬物動態は肝機能低下による影響を受けにくいと考えられる（「2.7.2.2.2.1 第 I 相単回投与試験」参照）。

3.2.3　体重

母集団薬物動態解析の結果、体重が薬物動態に影響を及ぼす共変量として選択された。体重が変動した場合の血漿中薬物濃度推移をシミュレーションした結果、体重が 80 kg、60 kg、40 kg と軽くなると、レボフロキサシンの血漿中濃度は t_{max} 付近では高くなり、トラフ付近では低くなったが（図 2.7.2.2.3-3 参照）、その程度は腎機能（CLcr）の低下による影響と比較して軽微であった（「2.7.2.2.3.2 母集団薬物動態解析」参照）。

3.2.4　年齢

QT 検討試験において、レボフロキサシン 500 mg 単回点滴静注時の C_{max} は、65～79 歳の高齢者で 11.19 μg/mL（平均値、以下同様）、20～45 歳の若年者で 9.25 μg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$ は高齢者で 75.98 μg·h/mL、若年者で 56.63 μg·h/mL であり、高齢者で高かった（「2.7.2.2.2.4 QT 検討試験」参照）。

3.3　薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* の検討において、代表的な CYP 分子種の酵素活性に及ぼすレボフロキサシンの影響を検討したところ、いずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった（「2.7.2.2.1.3 CYP 代謝阻害」参照）。したがって、レボフロキサシンが CYP 代謝を阻害することにより併用薬との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、ヒトにおいてレボフロキサシンは酸化的代謝をほとんど受けないと考えられるため、CYP 阻害薬あるいは誘導薬との併用により、レボフロキサシンの薬物動態が影響を受けることはないと考えられた。

DDI 試験においてシメチジン、プロベネシドとの薬物相互作用を検討したところ、レボフロキサシン単独投与時と比較してシメチジン又はプロベネシドとの併用時に C_{max} は影響を受けなかったものの、AUC_{0-72h} の上昇が認められた。$t_{1/2}$ の延長及び腎クリアランスの低下が認められたことから、AUC_{0-72h} の上昇は排泄抑制にもとづくと考えられた（「2.7.2.2.2.5 DDI 試験」参照）。シメチジン及びプロベネシドは尿細管輸送系を阻害する薬剤であることから、レボフロキサシンの尿中排泄には一部能動的な尿細管分泌が関与すると考えられた。なお、投与 72 時間後までの尿中排泄率には大きな差は認められなかった。

欧米で、テオフィリン、ワルファリン、シクロスポリン、ジゴキシン、プロベネシド、シメチジン、フェンブフェン及びグリベンクラミドとレボフロキサシン経口剤との薬物相互作用を検討した。なお、ワルファリン、フェンブフェン及びグリベンクラミドでは、薬物動態学的検討に加えて薬力学的な検討も実施された（添付資料番号 1.13.1.2.5：CTD 第 2 部（クラビット錠 250 mg、同錠 500 mg）（参考））。各種薬剤との薬物相互作用試験の概要を付表 2.7.2.5-5 に示す。

シメチジン、プロベネシド、フェンブフェン併用時に、レボフロキサシンの薬物動態パラメータに統計学的な有意差が認められた。シメチジン及びプロベネシドについては日本の DDI 試験と同様に AUC の上昇が認められた。フェンブフェンとの併用によりわずかな AUC（血清中レボフロキサシン濃度）の上昇が認められたが、薬力学的な相互作用は認められなかった。なお、現在フェンブフェンは日本で発売されていない。

4. 特別な試験

4.1 注射部位反応検討試験

……添付資料番号 5.3.4.1-1

日本人健康成人男性に溶解液、薬液濃度、点滴時間を変えてレボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 3 日間点滴静注し、注射部位反応の軽減策、安全性及び薬物動態について検討した。投与 3 日目のレボフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.2.4.1-1 に示す。

C_{max} の平均値は、溶解液及び薬液濃度に関わらず点滴時間が 60 分の群では 9.30～10.00 μg/mL と同様の値であった。点滴時間が 120 分の群では C_{max} の平均値は 6.69 μg/mL であり、点滴時間が 60 分の群と比較して低かった。一方、$AUC_{0\text{-}24h}$ 及び C_{24h} は溶解液、薬液濃度、点滴時間によらず同様の値であった。

以上の結果より、レボフロキサシン 500 mg を 60 分間点滴静注する際に、溶解液及び薬液濃度の違いによる薬物動態への影響は認められなかった。

表 2.7.2.4.1-1　レボフロキサシンの薬物動態パラメータ（注射部位反応検討試験）

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

算術平均値（標準偏差）、いずれの群も 3 日目投与時の薬物動態パラメータ
各群 N = 9

4.2 腸内細菌叢への影響

……添付資料番号 1.13.1.2.5（参考）

日本人健康成人 9 名を対象にレボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、レボフロキサシンの腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。腸内細菌叢の推移を図 2.7.2.4.2-1 に示す。

好気性菌については投与期間中に若干の総菌数の減少（投与開始前（投与 2 日前～1 日目）：7.61 log CFU/g、投与 4～6 日目：6.47 log CFU/g）が認められたが、投与終了 7 日後には投与開始前の菌数にほぼ回復した。一方、嫌気性菌については投与開始前（投与 2 日前～1 日目）から投与終了 21 日後まで、総菌数にほとんど変動はなかった。また、いずれの被験者からも *Clostridium difficile* は検出されず、同毒素も検出されなかった。

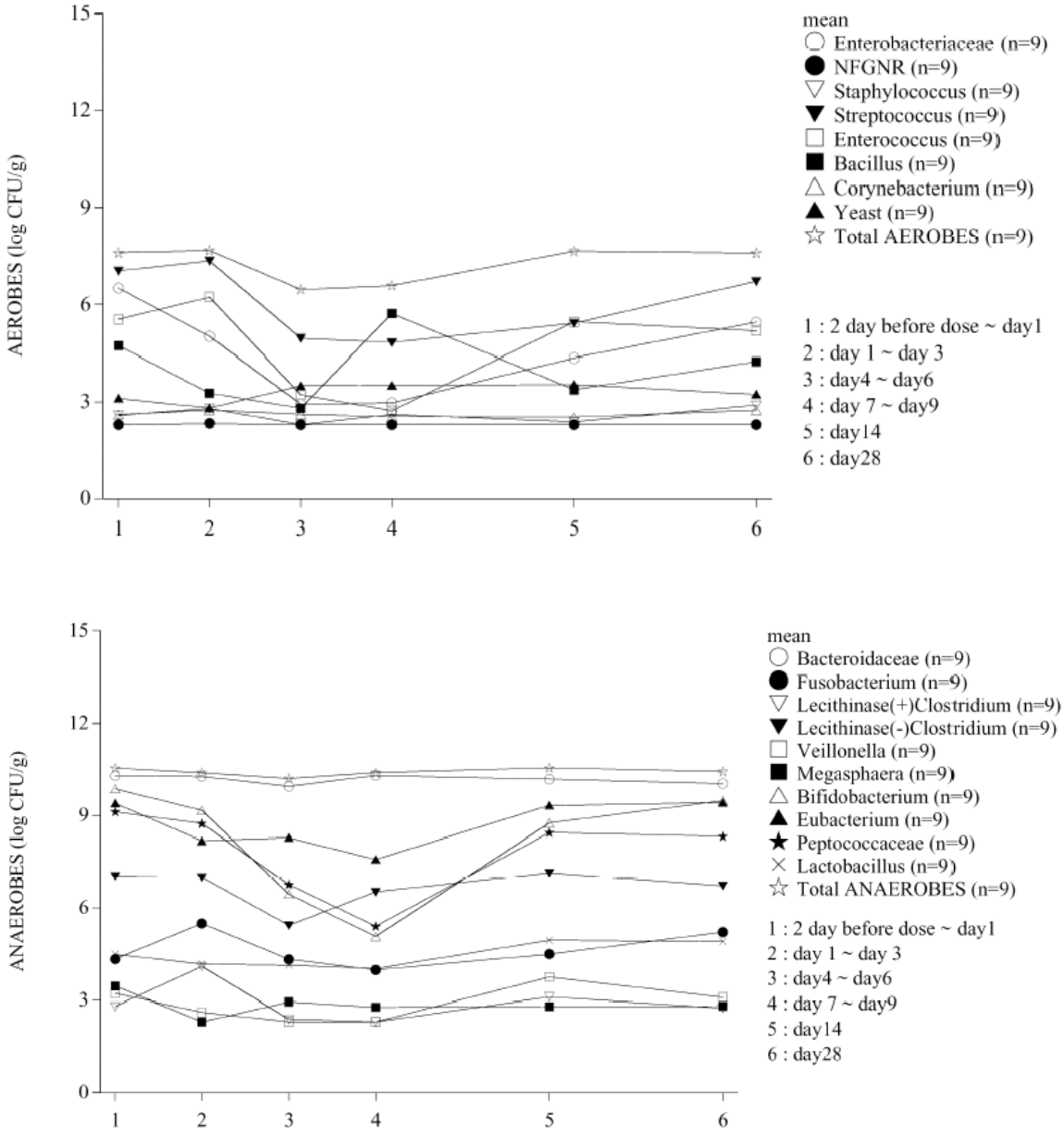


図 2.7.2.4.2-1　健康成人に対するレボフロキサシン反復投与における腸内細菌叢推移

4.3　感受性サーベイランスデータ

国内で 1992 年から経年的に、レボフロキサシンサーベイランスグループが、ニューキノロン系抗菌薬を中心とした各種抗菌薬に対する感受性サーベイランスを実施している。2000 年[1)]、2002 年[2)]、2004 年[3)] 及び 2007 年[4)] に分離した主要菌種のレボフロキサシン感受性率及び各菌種に対するレボフロキサシンの MIC_{90} の経年的推移を表 2.7.2.4.3-1 に示す。

レボフロキサシンは、2007 年分離の Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*（MSSA）、Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci（MSCNS）、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、並びに腸内細菌科の細菌（*Escherichia coli* を除く）で、87.3～100%の高い感受性率を維持していた。*E. coli* 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、2007 年には 73.8%であった。呼吸器感染症（RTI）由来 *Pseudomonas aeruginosa* のレボフロキサシンに対する感受性率は、2007 年分離株で 79.2%であり、2000 年から 2007 年まで大きな変動はみられなかった。

表 2.7.2.4.3-1　臨床分離株のレボフロキサシン感受性率の経年的推移

菌種	感受性率：%[a)]（分離株数）				MIC_{90}（μg/mL）			
	2000 年	2002 年	2004 年	2007 年	2000 年	2002 年	2004 年	2007 年
MSSA	96.5（515）	95.3（706）	94.5（1126）	93.2（736）	0.25	0.5	0.25	0.5
MRSA	12.6（548）	14.1（700）	8.3（1169）	5.8（744）	>8	>64	>64	>64
MSCNS	92.1（291）	92.9（437）	90.5（719）	87.3（536）	2	2	1	2
MRCNS	52.3（543）	56.4（685）	31.9（1029）	28.6（724）	8	8	8	16
S. pneumoniae	98.4（432）	98.0（598）	99.2（1010）	98.8（677）	1	1	1	1
S. pyogenes	100（331）	99.5（368）	99.4（676）	98.4（509）	1	1	1	1
E. faecalis	74.4（507）	71.5（649）	69.9（987）	74.1（683）	16	32	32	64
E. faecium	22.1（357）	19.6（429）	11.3（663）	10.5（552）	>8	64	64	>64
H. influenzae	100（442）	99.8（627）	99.9（1051）	99.9（675）	≤0.06	≤0.015	≤0.01	0.015
N. gonorrhoeae	-	14.2（127）	15.3（222）	13.6（110）	-	16	16	16
M. (B.) catarrhalis	100（298）	99.8（483）	100（762）	100（534）	≤0.06	0.06	0.06	0.06
E. coli	91.9（504）	88.2（696）	81.2（1105）	73.8（743）	0.5	4	8	16
K. pneumoniae	99.1（449）	98.4（630）	98.8（1010）	98.0（663）	≤0.06	0.125	0.25	0.25
Salmonella spp.	100（165）	100（186）	99.1（320）	99.5（210）	≤0.06	≤0.06	0.125	0.06
P. mirabilis	95.6（270）	92.2（373）	88.8（677）	88.8（547）	1	2	4	4
Indole-positive Proteus group	94.4（358）	95.0（463）	92.3（764）	95.3（508）	1	0.5	2	1
S. marcescens	93.9（440）	93.2（586）	96.5（811）	93.9（654）	1	2	1	2
Citrobacter spp.	94.2（345）	91.6（479）	92.7（791）	92.7（573）	1	2	1	1
Enterobacter spp.	97.4（469）	97.1（682）	96.9（1029）	94.3（681）	0.5	0.5	0.5	1
Acinetobacter spp.	93.1（392）	94.7（474）	92.3（834）	92.5（598）	0.5	0.5	1	1
P. aeruginosa UTI	62.0（392）	60.0（503）	65.7（835）	72.8（589）	64	64	64	64
P. aeruginosa RTI	85.2（426）	81.8（592）	81.4（1049）	79.2（673）	8	8	8	16

a：感受性率は、2000～2002 年分離株は National Committee for Clinical Laboratory Standards（NCCLS）、2004～2007 年分離株は Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の定める最小発育阻止濃度（MIC）ブレイクポイントに準じて算出した。

5. 付録

付表 2.7.2.5-1 レボフロキサシンの臨床薬理試験一覧

試験略名 試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 被験者数 年齢（範囲）	LVFX 1 回投与量 投与時間 投与方法	相互作用薬 1 回投与量 投与方法	LVFX 薬物動態パラメータ 平均値±標準偏差				添付資料 番号
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}72h}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (h)	
第 I 相単回投与試験 DR3355-54 （日本）	健康成人男性を対象とした安全性及び薬物動態の検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検	日本人 健康成人男性 8 名 20～38 歳	250 mg 60 分 単回静注	-	5.1 ± 0.8	1.0 ± 0.0	23.4 ± 2.9	8.2 ± 2.6	5.3.3.1-1
			日本人 健康成人男性 8 名 20～39 歳	500 mg 60 分 単回静注	-	9.8 ± 1.0	1.0 ± 0.0	52.0 ± 5.0	8.0 ± 1.5	
			日本人 健康成人男性 7 名 20～32 歳	750 mg 90 分 単回静注	-	12.0 ± 2.1	1.4 ± 0.2	90.9 ± 13.8	7.7 ± 0.7	
			日本人 健康成人男性 8 名 20～37 歳	750 mg 60 分 単回静注	-	16.5 ± 1.9	1.0 ± 0.0	93.0 ± 4.3	8.8 ± 2.5	
			日本人 健康成人男性 8 名 20～38 歳	1000 mg 120 分 単回静注	-	14.8 ± 1.7	2.0 ± 0.0	127.6 ± 12.0	7.9 ± 1.0	
			白人 健康成人男性 8 名 24～40 歳	500 mg 60 分 単回静注	-	6.8 ± 1.1	1.0 ± 0.0	51.7 ± 7.3	10.0 ± 1.9	

a：終末相の消失半減期

付表 2.7.2.5-1　レボフロキサシンの臨床薬理試験一覧（続き）

試験略名 試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 被験者数 年齢（範囲）	LVFX 1 回投与量 投与時間 投与方法	相互作用薬 1 回投与量 投与方法	LVFX 薬物動態パラメータ 平均値±標準偏差				添付資料 番号
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}72h}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ [a)] (h)	
第 I 相反復投与試験 DR3355-55 （日本）	健康成人男性を対象とした安全性及び薬物動態の検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検	日本人 健康成人男性 8 名 21～27 歳	500 mg 60 分 1 日 1 回×7 日 反復静注	-	10.0 ± 1.9	1.0 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 54.1 ± 6.4	9.0 ± 1.1	5.3.3.1-2
			日本人 健康成人男性 9 名 20～29 歳	750 mg 90 分 1 日 1 回×7 日 反復静注	-	12.5 ± 1.3	1.5 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 93.3 ± 10.9	8.5 ± 1.4	
腎機能 PK 試験 DR3355-32 （日本）	腎機能低下者を対象とした安全性及び薬物動態の検討	オープン	腎機能低下者 CLcr ≥ 50 mL/min: 11 名 49～72 歳	500 mg 経口 単回投与	-	7.1 ± 1.4	1.4 ± 0.7	81.7 ± 20.8	9.2 ± 1.3	1.13.1.2.5
			腎機能低下者 CLcr < 50 mL/min: 11 名 64～87 歳	同上	-	8.8 ± 1.5	1.5 ± 0.7	187.2 ± 61.2	22.4 ± 12.4	
DDI 試験 DR3355-59 （日本）	LVFX 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の検討	無作為化 オープン クロスオーバー	健康成人男性 12 名 21～32 歳	500 mg 60 分 単回静注 （Day 1）	シメチジン 400 mg b.i.d×3 日 (Day 1～3)	10.3 [b)] [13.6]	1.0 ± 0.0	61.1 [b)] [11.4]	11.7 [b)] [12.5]	5.3.3.4-1
				同上	-	10.3 [b)] [16.4]	1.0 ± 0.0	48.2 [b)] [11.6]	7.5 [b)] [27.8]	
			健康成人男性 12 名 20～36 歳	500 mg 60 分 単回静注 （Day 3）	プロベネシド 500 mg q.i.d×5 日 (Day 1～5)	10.6 [b)] [12.9]	1.0 ± 0.0	74.6 [b)] [12.0]	12.4 [b)] [9.5]	
				同上	-	9.6 [b)] [15.3]	1.0 ± 0.0	49.3 [b)] [7.1]	7.6 [b)] [19.2]	

a：終末相の消失半減期
b：幾何平均値［幾何 C.V.%］

付表 2.7.2.5-1　レボフロキサシンの臨床薬理試験一覧（続き）

試験略名 試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	対象 被験者数 年齢（範囲）	LVFX 1 回投与量 投与時間 投与方法	相互作用 薬 1 回投与量 投与方法	LVFX 薬物動態パラメータ 平均値±標準偏差				添付資料 番号
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}72h}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$[a)] (h)	
注射部位反応 検討試験 DR3355-56 （日本）	注射部位反応軽減策の探索的な検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検	健康成人男性 9 名 20～29 歳	500 mg[b)] 60 分 1 日 1 回×3 日 反復静注	-	10.0 ± 2.6	1.0 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 47.2 ± 4.8	–	5.3.4.1-1
			健康成人男性 9 名 20～36 歳	500 mg[c)] 60 分 1 日 1 回×3 日 反復静注	-	9.3 ± 2.1	1.0 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 48.3 ± 9.6	–	
			健康成人男性 9 名 20～29 歳	500 mg[d)] 60 分 1 日 1 回×3 日 反復静注	-	9.6 ± 1.2	1.0 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 44.8 ± 5.5	–	
			健康成人男性 9 名 20～25 歳	500 mg[e)] 120 分 1 日 1 回×3 日 反復静注	-	6.7 ± 1.0	1.9 ± 0.2	$AUC_{0\text{-}24h}$ 44.1 ± 6.4	–	
QT 検討試験 DR3355-58 （日本）	LVFX の QT/QTc 間隔に及ぼす影響の検討	プラセボ対照 無作為化 単盲検 クロスオーバー	健康成人若年 男女各 12 名 20～40 歳	500 mg 60 分 単回静注	-	9.3 ± 1.9	1.0 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 56.6 ± 10.9	–	5.3.4.1-2
			健康成人高齢 男女各 12 名 65～78 歳	同上	-	11.2 ± 2.3	1.0 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 76.0 ± 11.5	–	
			健康成人男性 24 名 21～78 歳	同上	-	8.7 ± 1.7	1.0 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 59.1 ± 13.2	–	
			健康成人女性 24 名 20～76 歳	同上	-	11.8 ± 1.7	1.0 ± 0.0	$AUC_{0\text{-}24h}$ 73.5 ± 12.8	–	

a：終末相の消失半減期、b：点滴量は 100 mL、溶解液は 5%ブドウ糖注射液、c：点滴量は 100 mL、溶解液は生理食塩液、d：点滴量は 200 mL、溶解液は生理食塩液、e：点滴量は 200 mL、溶解液は生理食塩液

付表 2.7.2.5-2　解析に使用したデータ数及び人口統計学的特性

		日本一般臨床試験	第 I 相単回投与試験	第 I 相反復投与試験	QT 検討試験	PPK 解析対象集団
被験者数		195	8	8	48	259
解析に使用したデータ数		581	80	240	480	1381
1 人あたりの解析に使用したデータ数（平均値）		3.0	10.0	30.0	10.0	5.3
体重（kg）[a)]		55.9 ± 12.4	67.4 ± 4.0	60.8 ± 5.8	57.7 ± 7.6	56.7 ± 11.5
年齢（歳）[a)]		61.0 ± 16.6	24.3 ± 6.2	23.8 ± 2.5	50.1 ± 21.7	56.7 ± 19.6
性別 [b)]	男性（人）	130（66.7）	8（100.0）	8（100.0）	24（50.0）	170（65.6）
	女性（人）	65（33.3）	0（0.0）	0（0.0）	24（50.0）	89（34.4）
CLcr（mL/min）[a, c)]		78.64±30.4	149.3±22.6	129.7±22.0	100.1±27.8	86.4±33.5

a：平均値 ± 標準偏差
b：括弧内の数値は%
c：Cockcroft and Gault 式による値

付表 2.7.2.5-3　母集団薬物動態解析における共変量の検討

パラメータ	共変量	共変量のモデルへの組み込み方法	変数増加法による検討	変数減少法による検討
CL_t	CLcr	線形	影響あり	影響あり
	感染の有無	感染有り vs 感染無し	影響あり（選択せず）[a)]	-
V1	年齢	65 歳未満 vs 65 歳以上	影響なし	-
	体重	パワー	影響あり	影響あり
	感染の有無	感染有り vs 感染無し	影響なし	-
V2	体重	線形	影響あり	影響あり

–: 検討せず
a: 推定値は 0.908 であり、影響の程度は小さいと考え共変量として選択しなかった。

付表 2.7.2.5-4　最終モデルにおける母集団薬物動態パラメータ

パラメータ	推定値（SE）
CL_t（L/h）	6.74（0.0870）
V1（L）	19.5（0.998）
Q（L/h）	61.1（3.11）
V2（L）	45.7（1.15）
$K_{CLcr\ on\ CLt}$	1.18（0.0876）
$K_{weight\ on\ V1}$	1.32（0.209）
$K_{weight\ on\ V2}$	0.650（0.0605）
ω_{CLt}^2	0.0421（0.00494）
ω_{V1}^2	0.127（0.0198）
ω_{Q}^2	0.103（0.0239）
ω_{V2}^2	0.0315（0.00408）
σ_1	0.0673（0.00487）
σ_2	0.0400（0.00359）

【最終モデル】

$CL_t(L/h) = (6.74 + 1.18 \times (CLcr\,(mL/min) - 82) \times 60 / 1000) \times \exp(\eta_{CLt})$

$V1(L) = 19.5 \times (Weight(kg) / 56.3)^{1.32} \times \exp(\eta_{V1})$

$Q(L/h) = 61.1 \times \exp(\eta_Q)$

$V2(L) = (45.7 + 0.650 \times (Weight(kg) - 56.3)) \times \exp(\eta_{V2})$

$Y = F \times \exp(\varepsilon_1) + \varepsilon_2$

Y：血漿中薬物濃度観測値、F：血漿中薬物濃度予測値

η：平均が 0、分散が ω^2 の個体間変動誤差

ε：平均が 0、分散が σ^2 の残差変動誤差

付表 2.7.2.5-5　欧米で実施された健康成人を対象とした薬物相互作用検討試験一覧（添付資料番号 1.13.1.2.5（参考））

併用薬 試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	被験者数 年齢（範囲）	LVFX	相互作用薬	相互作用薬の薬物動態パラメータ 平均値 ± 標準偏差				比の平均値の90%信頼区間 [a]		結論
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC	
テオフィリン LOFBO-PHI-101 （米国）	テオフィリンの薬物動態に及ぼすLVFX 経口投与の影響を検討	二重盲検 プラセボ対照 無作為化 クロスオーバー	健康成人 男性 16 名 19～35 歳	500 mg b.i.d 9 回	4.5 mg/kg 単回静注投与 （Day 4）	11.35 ± 1.78	0.77 ± 0.27	124.01 ± 32.27	8.10 ± 1.86	EQ	EQ	LVFX 経口投与（定常状態）とテオフィリン静脈内投与との間で、PK における相互作用は認められなかった。
				プラセボ	同上	10.68 ± 1.32	0.64 ± 0.19	126.06 ± 30.28	8.18 ± 1.84			
ワルファリン LOFBO-PHI0-098 （米国）	ワルファリンの薬物動態及び抗凝固作用に及ぼす LVFX 経口投与の影響を検討	二重盲検 プラセボ対照 無作為化 クロスオーバー	健康成人 男性 16 名 23～40 歳	500 mg b.i.d 9 日間	30 mg 単回経口投与 （Day 4）	R-ワルファリン						LVFX はワルファリンの分布又は抗凝固作用[b]に影響を及ぼさなかった。
						1.59 ± 0.23	1.33 ± 0.49	87.0 ± 24.1	46.0 ± 11.2	EQ	EQ	
				プラセボ	同上	1.64 ± 0.28	1.47 ± 0.83	86.1 ± 23.9	46.3 ± 10.0			
				500 mg b.i.d 9 日間	30 mg 単回経口投与 （Day 4）	S-ワルファリン						
						1.64 ± 0.21	1.27 ± 0.46	54.1 ± 14.8	31.9 ± 7.5	EQ	EQ	
				プラセボ	同上	1.70 ± 0.25	1.33 ± 0.49	52.0 ± 11.8	31.7 ± 6.4			
シクロスポリン N93-059 （米国）	シクロスポリンの薬物動態に及ぼす LVFX 経口投与の影響を検討	二重盲検 プラセボ対照 無作為化 クロスオーバー	健康成人 男性 6 名 女性 6 名 20～40 歳	500 mg b.i.d 6 日間	10 mg/kg 単回経口投与 （Day 5）	1.080 ± 0.314	2.4 ± 1.1	7.822 ± 2.586	8.84 ± 7.71	EQ	EQ	LVFX 500 mg bid を 5 日間投与により、シクロスポリン（10 mg/kg）を単回投与した場合の PK に影響は認められなかった。
				プラセボ	同上	1.058 ± 0.348	1.8 ± 0.7	7.243 ± 2.445	6.44 ± 3.52			

a：併用投与群と単独投与群の幾何平均値の比の 90%信頼区間、EQ は 90%信頼区間が 0.8～1.25 の範囲内

b：ワルファリンのプロトロンビン時間（PT）に対する影響について検討した結果、PT の最大値の平均値はプラセボ併用時に 3.7 秒、LVFX 併用時に 3.5 秒であり、PT についての t_{max} の平均値はプラセボ併用時に 35.2 時間、LVFX 併用時に 43.2 時間であり、PT についての $AUC_{0\text{-}t}$ の平均値はプラセボ併用時に 209 sec·h、LVFX 併用時に 186 sec·h であり、プラセボ併用時と LVFX 併用時で大きな違いは認められなかった。

付表 2.7.2.5-5　欧米で実施された健康成人を対象とした薬物相互作用検討試験一覧（添付資料番号 1.13.1.2.5（参考））　（続き）

併用薬 試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	被験者数 年齢（範囲）	LVFX	相互作用薬	相互作用薬の薬物動態パラメータ 平均値 ± 標準偏差				比の平均値の 90%信頼区間 a)		結論
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC	
ジゴキシン LOFBO-PHI0-094 （米国）	ジゴキシンの薬物動態に及ぼす LVFX 経口投与の影響を検討	二重盲検 プラセボ対照 無作為化 クロスオーバー	健康成人 男性 6 名 女性 6 名 19～54 歳	500 mg b.i.d 6 日間	0.4 mg 単回経口 投与（Day 5）	3.04 ± 0.68	0.8 ± 0.3	36.6 ± 8.48	43.8 ± 6.8	(0.94) 0.77～ 1.15	(0.98) 0.86～ 1.11	LVFX 500 mg b.i.d の投与により、ジゴキシン 0.4 mg を経口単回投与した場合の PK に統計学的に有意な影響は認められなかった。また、LVFX の PK はジゴキシン併用の影響を受けなかった。
				プラセボ	同上	3.31 ± 1.02	0.7 ± 0.3	37.0 ± 6.76	43.0 ± 7.7			
グリベンクラミド HR355/1/GB/102/-- （英国）	グリベンクラミドの薬物動態及び薬力学に及ぼす LVFX 経口投与の影響を検討	オープン プラセボ対照 無作為化 クロスオーバー	健康成人 男性 24 名 19～46 歳	500 mg 単回経口 投与	3.5 mg 単回経口 投与	240.7 b) [23.21]	2.50	860.51 b) [31.41]	2.47 b) [37.73]	(1.06) 1.00～ 1.13	(1.00) 0.96～ 1.04	LVFX はグリベンクラミドの薬物動態及び薬力学 c) に影響を与えなかった。
				プラセボ	同上	226.2 b) [22.38]	2.00	862.48 b) [33.78]	2.50 b) [32.47]			

a：併用投与群の幾何平均値と単独投与群の幾何平均値の比の 90%信頼区間。括弧内は点推定値を示す。
b：幾何平均値［C.V.%］
c：グリベンクラミド投与後の血漿中グルコース濃度の最大値の平均値はプラセボ併用時に 6.7 mmol/L、LVFX 併用時に 6.5 mmol/L であり、最少値の平均値はプラセボ併用時に 2.3 mmol/L、LVFX 併用時に 2.7 mmol/L であった。また、グリベンクラミド投与後の血清中インスリン濃度の最大値の平均値はプラセボ併用時に 94.6 μIU/mL、LVFX 併用時に 82.7 μIU/mL であり、グリベンクラミド投与 23 時間後までの血清中インスリン濃度時間曲線下面積の平均値はプラセボ併用時に 486.2 μIU·h/mL、LVFX 併用時に 489.6 μIU·h/mL であった。プラセボ併用時と LVFX 併用時で、グリベンクラミド投与後の血漿中グルコース濃度及び血清中インスリン濃度の変動に大きな違いは認められなかった。

付表 2.7.2.5-5　欧米で実施された健康成人を対象とした薬物相互作用検討試験一覧（添付資料番号 1.13.1.2.5（参考））　（続き）

併用薬 試験番号 実施国	試験の目的	試験デザイン	被験者数 年齢（範囲）	LVFX	相互作用薬	LVFX の薬物動態パラメータ 平均値 ± 標準偏差				比の平均値の 90%信頼区間 [a]		結論
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC	
シメチジン／ プロベネシド HR355/1/GB/101 （英国）	LVFX 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	オープン 無作為化 クロスオーバー	健康成人 男性 12 名 24～53 歳	500 mg 単回経口 投与 （Day 4）	投与なし	7.265 ± 1.780	1.10 ± 0.49	AUC_{0-72h} 52.785 ± 6.054	8.32 ± 0.87	-	-	シメチジン、プロベネシドともに LVFX の吸収に影響を及ぼさなかった。シメチジン、プロベネシドとも、LVFX の排泄に影響を及ぼした。統計学的に有意な動態変動ではあるが臨床的に意義のあるものとは思われない。
				同上	シメチジン 400 mg b.i.d 7 日間	6.912 ± 1.563	1.08 ± 0.50	AUC_{0-72h} 66.984 ± 7.551	10.85 ± 1.16	(0.95) 0.84 ～ 1.09	(1.27) 1.23～ 1.31	
				同上	プロベネシド 500 mg q.i.d 7 日間	7.103 ± 2.144	1.04 ± 0.46	AUC_{0-72h} 72.635 ± 6.969	10.96 ± 0.64	(0.97) 0.85 ～ 1.10	(1.38) 1.34～ 1.43	
フェンブフェン HR355/1010 （独国）	LVFX とフェンブフェンの相互作用を検討	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 クロスオーバー	健康成人 男性 24 名 29～49 歳	500 mg 単回経口 投与	600 mg 単回経口投与	$C_{1\ 5h}$ 4.34 ± 0.87	-	$AUC_{0-6\ 5h}$ [b] 17.54 ± 2.30	-	-	-	薬力学的相互作用（ヒト中枢神経系に対する影響）[c] は認められなかったが、フェンブフェンを併用した時に LVFX の血漿中濃度が有意に上昇した。精神運動の能力、バイタルサイン、主観的な健康状態は影響を受けなかった。
				同上	プラセボ	$C_{1\ 5h}$ 4.18 ± 0.45	-	$AUC_{0-6\ 5h}$ 16.70 ± 1.81	-			

a：併用投与群の幾何平均値と単独投与群の幾何平均値の比の 90%信頼区間。括弧内は点推定値を示す。
b：t 検定において $P < 0.03$
c：安静時に脳波を測定しα波の強度を分析した結果、LVFX＋ プラセボ群と LVFX＋ フェンブフェン群を比較して大きな差は認められなかった。また、持続的な精神運動ストレス下における行動評価、主観的な心身状態の評価についても両群を比較して大きな差は認められなかった。