

審査報告書

平成 27 年 8 月 4 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL ②クラビット点滴静注 500mg/20mL
[一 般 名]	レボフロキサシン水和物
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 13 日
[剤形・含量]	①1 バッグ（100mL）中にレボフロキサシン水和物 512.5mg（レボフロキサシンとして 500mg）を含有する注射剤 ②1 バイアル（20mL）中にレボフロキサシン水和物 512.5mg（レボフロキサシンとして 500mg）を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 27 年 8 月 4 日

[販 売 名] ①クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL
②クラビット点滴静注 500mg/20mL

[一 般 名] レボフロキサシン水和物

[申 請 者 名] 第一三共株式会社

[申請年月日] 平成 26 年 11 月 13 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本品目の外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎に対する有効性は期待でき、安全性は既知の安全性プロファイルと同様であることから許容可能と考える。

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

[効能・効果] <適応菌種>

レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、ペスト菌、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、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

<適応症>

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、腸チフス、パラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱

（下線部追加）

[用法・用量] 通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注する。

（変更なし）

審査報告 (1)

平成 27 年 6 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL ②クラビット点滴静注 500mg/20mL
[一 般 名]	レボフロキサシン水和物
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 13 日
[剤形・含量]	①1 バッグ (100mL) 中にレボフロキサシン水和物 512.5mg (レボフロキサシンとして 500mg) を含有する注射剤 ②1 バイアル (20mL) 中にレボフロキサシン水和物 512.5mg (レボフロキサシンとして 500mg) を含有する注射剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、 <u>腸球菌属</u> 、 <u>モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス</u> 、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、 <u>シトロバクター属</u> 、 <u>クレブシエラ属</u> 、エンテロバクター属、セラチア属、 <u>プロテウス属</u> 、 <u>モルガネラ・モルガニー</u> 、 <u>プロビデンシア属</u> 、ペスト菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、 <u>ペプトストレプトコッカス属</u> 、 <u>プレボテラ属</u> 、 <u>ポルフィロモナス属</u> 、 <u>ベイヨネラ属</u> 、 <u>Q 熱リケッチア (コクシエラ・ブルネティ)</u> 、 <u>トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)</u> 、 <u>肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)</u> 、 <u>肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)</u> <適応症> <u>外傷・熱傷及び手術創等の二次感染</u> 、 <u>肺炎</u> 、 <u>慢性呼吸器病変の二次感染</u> 、 <u>膀胱炎</u> 、 <u>腎盂腎炎</u> 、 <u>前立腺炎 (急性症、慢性症)</u> 、 <u>精巣上体炎 (副睾丸炎)</u> 、 <u>腹膜炎 (骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む)</u> 、 <u>胆嚢炎</u> 、 <u>胆管炎</u> 、 <u>腸チフス</u> 、 <u>パラチフス</u> 、 <u>子宮内感染</u> 、 <u>子宮付属器炎</u> 、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱 (下線部追加)
[申請時用法・用量]	通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注する。 (変更なし)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審

査の概略は、以下のとおりである。なお、本申請は新効能に関するものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち、薬物動態試験成績及び毒性試験成績は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

レボフロキサシン水和物（以下、「LVFX」）は、第一製薬株式会社（現 第一三共株式会社）により創製されたフルオロキノロン系抗菌薬である。本邦では、LVFX を有効成分として含有する経口剤（以下、「LVFX 経口剤」）のうち、1993 年に「クラビット錠」及び「クラビット細粒」が承認され、2009 年に「クラビット錠 250mg」、「クラビット錠 500mg」及び「クラビット細粒 10%」が、500mg 1 日 1 回投与を用法・用量として承認された¹⁾。また、LVFX を有効成分として含有する注射剤（以下、「本剤」）は、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ病、ペスト、野兎病及び Q 熱を適応症として 2010 年に承認された。

LVFX 経口剤の適応症のうち、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎、精巣上体炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎について、重症の場合には、入院管理下での治療を要し、注射剤の投与が必要になる場合もあるとされている²⁾。また、腹膜炎については、LVFX 経口剤の適応はなく、海外の診療ガイドラインでは、レボフロキサシンとメトロニダゾールとの併用投与が³⁾、国内の診療ガイドラインでは、注射用フルオロキノロン系抗菌薬と抗嫌気性菌薬との併用投与が推奨されている⁴⁾。

以上の状況を踏まえ、申請者は、外科領域感染症、尿路感染症、胆道感染症、腹腔内感染症及び婦人科領域感染症患者を対象に臨床試験（DR3355-B-J301、DR3355-B-J302、DR3355-B-J303、DR3355-B-J304 及び DR3355-B-J305 試験）を実施し、本剤の製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本剤は、2014 年 9 月現在、米国及び欧州を含む 102 の国及び地域で承認されており、申請適応症については、子宮内感染、子宮付属器炎、胆嚢炎、胆管炎及び腹膜炎を除き、各国及び地域で承認されている。

2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな資料は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

（i）薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、効力を裏付ける試験として、申請適応菌種のレボフロキサシン水和物（以下、

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

²⁾ 日本化学療法学会 編、*抗菌薬使用のガイドライン*、176-180、2005、JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編、*JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014*、2014、Grabe M et al, *Guidelines on Urological Infections*, http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf <2015 年 6 月>、急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会 編、*急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013*, <http://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0020/G0000565/0001> <2015 年 6 月>、日本化学療法学会 編、*抗菌薬使用のガイドライン*、199-203、2005

³⁾ Solomkin JS et al, *Clin Infect Dis*, 50: 133-164, 2010

⁴⁾ 日本化学療法学会、日本嫌気性菌感染症研究会 編、*嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007*, 110-122, 2007

「LVFX」) に対する *in vitro* 感受性試験成績等が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 国内臨床分離株に対する抗菌活性 (4.2.1.1-1、4.2.1.1-2、参考 4.2.1.1-3、参考 4.2.1.1-4)

20 年 から 20 年 までに尿路感染症及び外科領域感染症患者より分離された好気性菌及び通性嫌気性菌に対する LVFX の抗菌活性が Clinical and Laboratory Standards Institute (以下、「CLSI」) に準じた微量液体希釈法により測定された。LVFX の最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration。以下、「MIC」) は、表 1 のとおりであった。

表 1 好気性菌及び通性嫌気性菌に対する LVFX の抗菌活性

菌種	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
MSSA	30	0.12 - >32	8
MSCNS	30	0.06 - 8	2
<i>E. faecalis</i>	30	0.5 - >32	32
<i>E. coli</i>	30	0.03 - >32	16
<i>Citrobacter</i> 属	30	<0.015 - 0.5	0.25
<i>K. pneumoniae</i>	30	0.03 - 1	0.5
<i>Enterobacter</i> 属	30	0.03 - 0.5	0.12
<i>S. marcescens</i>	30	0.06 - 8	2
<i>P. mirabilis</i>	30	0.03 - 32	4
<i>M. morganii</i>	30	<0.015 - 2	1
<i>Providencia</i> 属	30	0.06 - >32	8
<i>P. aeruginosa</i>	30	0.12 - >32	>32
<i>A. baumannii</i>	30	0.03 - 8	0.25

MSSA : Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*、MSCNS : Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci、*E. faecalis* : *Enterococcus faecalis*、*E. coli* : *Escherichia coli*、*K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*、*S. marcescens* : *Serratia marcescens*、*P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*、*M. morganii* : *Morganella morganii*、*P. aeruginosa* : *Pseudomonas aeruginosa*、*A. baumannii* : *Acinetobacter baumannii*

MIC₉₀ : 測定に用いられた 90% の菌株において、発育を阻止する最小濃度

20 年 から 20 年 までに各種感染症患者より分離された偏性嫌気性菌に対する LVFX の抗菌活性が CLSI に準じた微量液体希釈法により測定された。LVFX の MIC は表 2 のとおりであった。

表 2 偏性嫌気性菌に対する LVFX の抗菌活性

菌種	株数	MIC 範囲 (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
<i>Peptostreptococcus</i> 属	17	4 - >32	>32
<i>B. fragilis</i>	30	1 - 32	16
<i>Prevotella</i> 属	16	0.25 - >32	>32
<i>Veillonella</i> 属	2	0.25 ^{a)}	—
<i>Porphyromonas</i> 属	10	0.12 - 0.5	0.5

B. fragilis : *Bacteroides fragilis*

a) 検討された 2 株で同一の MIC 値

2) *Chlamydia trachomatis* に対する抗菌活性 (参考 4.2.1.1-5)

2009 年から 2011 年までに尿道炎患者より分離された *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) (19 株) に対する LVFX の抗菌活性が日本化学療法学会標準法に準じたクラミジア MIC 測定法により測定された。LVFX の MIC 範囲は 0.125 - 0.5µg/mL、MIC₉₀ は 0.25µg/mL であった。

3) 国内臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性 (5.3.5.1-1、5.3.5.2-1～5.3.5.2-4)

国内臨床試験 (DR3355-B-J301、DR3355-B-J302、DR3355-B-J303、DR3355-B-J304 及び DR3355-B-J305 試験) における臨床分離株に対する LVFX の抗菌活性が CLSI に準じた微量液体希釈法により測定された。LVFX の MIC は表 3 のとおりであった。

表3 国内臨床試験における臨床分離株に対する LVFX の抗菌活性

菌種	株数	MIC 範囲 (μg/mL) ^{a)}	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>Staphylococcus</i> 属	16	0.12 - >128	32
<i>S. aureus</i>	7	0.12 - >128	—
<i>S. capitis</i>	1	0.25	—
<i>S. epidermidis</i>	1	0.25	—
<i>S. haemolyticus</i>	4	0.12 - 8	—
<i>S. saprophyticus</i>	2	0.5	—
<i>S. lugdunensis</i>	1	0.25	—
<i>Streptococcus</i> 属	11	0.5 - 2	1
<i>S. agalactiae</i>	10	0.5 - 1	1
γ -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1	2	—
<i>Enterococcus</i> 属	35	0.25 - 8	2
<i>E. faecalis</i>	31	0.25 - 2	2
<i>E. faecium</i>	1	8	—
<i>E. avium</i>	2	2	—
<i>E. raffinosus</i>	1	1	—
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	8	—
<i>E. coli</i>	116	≤0.06 - >128	16
<i>Citrobacter</i> 属	4	≤0.06 - 0.12	—
<i>C. freundii</i>	3	≤0.06 - 0.12	—
<i>C. koseri</i>	1	≤0.06	—
<i>Klebsiella</i> 属	24	≤0.06 - 0.5	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	21	≤0.06 - 0.5	0.5
<i>K. oxytoca</i>	3	≤0.06	—
<i>Enterobacter</i> 属	7	≤0.06 - 0.25	—
<i>E. cloacae</i>	3	≤0.06 - 0.12	—
<i>E. aerogenes</i>	4	≤0.06 - 0.25	—
<i>S. marcescens</i>	4	≤0.06 - 0.25	—
<i>Proteus</i> 属	5	≤0.06	—
<i>P. mirabilis</i>	3	≤0.06	—
<i>P. vulgaris</i>	1	≤0.06	—
<i>P. penneri</i>	1	≤0.06	—
<i>H. influenzae</i>	3	≤0.06	—
<i>Pseudomonas</i> 属	7	≤0.06 - 1	—
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	≤0.06	—
<i>P. aeruginosa</i>	6	0.5 - 1	—
<i>Peptostreptococcus</i> 属	25	0.25 - 128	128
<i>P. asaccharolyticus</i>	7	4 - 128	—
<i>P. anaerobius</i>	5	0.5 - 64	—
<i>F. magna</i> (<i>P. magnus</i>)	6	4 - 128	—
<i>P. micra</i> (<i>P. micros</i>)	6	0.25 - 1	—
<i>P. prevotii</i>	1	128	—
<i>Veillonella</i> 属	1	8	—
<i>Bacteroides</i> 属	12	1 - >128	64
<i>Prevotella</i> 属	4	0.5 - 8	—
<i>Prevotella</i> sp.	1	0.5	—
<i>P. bivia</i>	2	4, 8	—
<i>P. buccae</i>	1	1	—
<i>P. asaccharolytica</i>	1	0.5	—
<i>Fusobacterium</i> 属	1	16	—

— : 10 株未満は記載せず

N. gonorrhoeae : *Neisseria gonorrhoeae*、*E. coli* : *Escherichia coli*、*S. marcescens* : *Serratia marcescens*、*H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*、*F. magna* : *Finegoldia magna*、*P. asaccharolytica* : *Porphyromonas asaccharolytica*

a) 検討された全菌株で同一の MIC 値の場合はその MIC 値のみを記載し、2 株の検討で MIC 値が異なる場合はそれぞれの MIC 値を記載。

(2) 副次的薬理試験

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理試験

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 申請適応菌種に対する LVFX の抗菌活性について

機構は、「<提出された資料の概略> (1) 効力を裏付ける試験」より、申請適応菌種 (*Enterococcus* 属、*Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*M. morganii*、*Providencia* 属、*Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Veillonella* 属及び *C. trachomatis*) に対する LVFX の抗菌活性について、一部の菌種で LVFX に対する感受性の低い株があるものの、LVFX の抗菌活性は認められると考える。

なお、本申請における適応菌種の適切性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (3) 効能・効果について、適応菌種について」の項で議論する。

(2) 国内臨床分離株の LVFX に対する感受性変化について

申請者は、国内臨床分離株の LVFX に対する感受性の経年変化について、以下のように説明している。

2002 年から 2013 年までに実施された薬剤感受性サーベイランス^{5, 6, 7, 8)}における、国内臨床分離株の LVFX に対する感受性の経年変化は、表 4 のとおりであった。MSSA、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* では、LVFX に対する感受性の経年的な低下が認められた。

表 4 国内臨床分離株の LVFX に対する感受性の経年変化

菌種	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	調査年度				
		2002 年 ⁵⁾	2004 年 ⁶⁾	2007 年 ⁷⁾	2010 年 ⁸⁾	2013 年
MRSA	株数	700	1169	744	719	665
	MIC 範囲	≤ 0.06 - >64	≤ 0.06 - >64	0.12 - >64	0.06 - >64	0.06 - >64
	MIC ₉₀	>64	>64	>64	>64	>64
MSSA	株数	706	1126	736	745	725
	MIC 範囲	≤ 0.06 - >64	≤ 0.06 - >64	≤ 0.03 - >64	0.06 - >64	0.06 - >64
	MIC ₉₀	0.5	0.25	0.5	0.5	2
<i>E. faecalis</i>	株数	649	987	683	641	629
	MIC 範囲	0.5 - >64	0.25 - >64	0.25 - >64	0.25 - >64	0.25 - >64
	MIC ₉₀	32	32	64	32	32
<i>E. faecium</i>	株数	429	663	552	591	511
	MIC 範囲	0.25 - >64	0.25 - >64	0.25 - >64	0.25 - >64	0.25 - >64
	MIC ₉₀	64	64	>64	64	>64
<i>M. catarrhalis</i>	株数	483	762	534	566	504
	MIC 範囲	≤ 0.015 - 4	≤ 0.01 - 2	0.008 - 2	0.015 - 1	0.004 - 2
	MIC ₉₀	0.06	0.06	0.06	0.06	0.06
<i>E. coli</i>	株数	696	1105	743	741	712
	MIC 範囲	≤ 0.06 - 64	≤ 0.06 - >64	0.015 - 64	0.008 - 64	0.004 - >64
	MIC ₉₀	4	8	16	16	16
<i>Citrobacter</i> 属	株数	479	791	573	603	543
	MIC 範囲	≤ 0.06 - 64	≤ 0.06 - >64	0.015 - >64	0.008 - >64	0.004 - >64
	MIC ₉₀	2	1	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	株数	630	1010	663	678	552
	MIC 範囲	≤ 0.06 - 32	≤ 0.06 - 64	0.008 - 64	0.008 - >64	0.004 - >64
	MIC ₉₀	0.12	0.25	0.25	0.5	0.5

⁵⁾ 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiot*, 58: 17-44, 2005

⁶⁾ 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiot*, 59: 428-451, 2006

⁷⁾ 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiot*, 62: 346-370, 2009

⁸⁾ 山口 恵三 他, *Jpn J Antibiot*, 65: 181-206, 2012

菌種	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	調査年度				
		2002 年 ⁵⁾	2004 年 ⁶⁾	2007 年 ⁷⁾	2010 年 ⁸⁾	2013 年
<i>Enterobacter</i> 属	株数	682	1029	681	657	628
	MIC 範囲	≤ 0.06 - 32	≤ 0.06 - >64	≤ 0.002 - >64	0.004 - >64	0.008 - >64
	MIC ₉₀	0.5	0.5	1	0.5	0.5
<i>S. marcescens</i>	株数	586	811	654	650	574
	MIC 範囲	≤ 0.06 - >64	≤ 0.06 - 64	0.015 - >64	0.015 - 16	0.015 - 32
	MIC ₉₀	2	1	2	2	1
Indole-positive <i>Proteus</i> group	株数	463	764	508	521	417
	MIC 範囲	≤ 0.06 - >64	≤ 0.06 - >64	0.015 - >64	0.008 - 64	0.004 - >64
	MIC ₉₀	0.5	2	1	0.5	0.5
<i>P. mirabilis</i>	株数	373	677	547	590	512
	MIC 範囲	≤ 0.06 - >64	≤ 0.06 - >64	0.008 - >64	0.015 - >64	0.03 - >64
	MIC ₉₀	2	4	4	8	4
<i>H. influenzae</i>	株数	627	1051	675	660	620
	MIC 範囲	≤ 0.015 - 8	≤ 0.01 - 4	0.004 - 8	0.004 - 16	0.004 - 8
	MIC ₉₀	≤ 0.015	≤ 0.01	0.015	0.03	0.03
<i>P. aeruginosa</i> (尿 路感染症由来)	株数	503	835	589	609	559
	MIC 範囲	≤ 0.06 - >64	≤ 0.06 - >64	≤ 0.03 - >64	≤ 0.03 - >64	≤ 0.03 - >64
	MIC ₉₀	64	64	64	64	16

MRSA : Methicillin-resistant *S. aureus*, *M. catarrhalis* : *Moraxella catarrhalis*

また、2004 年以降のサーベイランスでは、*E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. mirabilis* を対象に基質拡張型 β -ラクタマーゼ（以下、「ESBL」）産生の有無を特定しており、分離頻度は表 5 のとおりであった。*E. coli* 及び *K. pneumoniae* では、ESBL 産生菌の分離頻度について、上昇する傾向が認められた。また、2013 年に分離されたこれら 3 菌種の ESBL 産生株及び非産生株の LVFX に対する感受性は、表 6 のとおりであった。いずれの菌種においても、ESBL 産生菌で LVFX に対する感受性が低い傾向が認められた。

表 5 *E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. mirabilis* における ESBL 産生菌の分離頻度の経年変化

菌種	2004 年	2007 年	2010 年	2013 年
<i>E. coli</i>	3.3% (36/1,105 株)	8.6% (64/743 株)	10.1% (75/741 株)	17.8% (127/712 株)
<i>K. pneumoniae</i>	2.1% (21/1,010 株)	5.3% (35/663 株)	4.3% (29/678 株)	6.7% (37/552 株)
<i>P. mirabilis</i>	10.6% (72/677 株)	10.8% (59/547 株)	12.4% (73/590 株)	10.9% (56/512 株)

表 6 *E. coli*、*K. pneumoniae* 及び *P. mirabilis* における ESBL 産生/非産生株の LVFX に対する感受性

菌種	ESBL 産生株			ESBL 非産生株		
	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
		MIC 範囲	MIC ₉₀		MIC 範囲	MIC ₉₀
<i>E. coli</i>	127	0.015 - 64	32	585	0.004 - >64	16
<i>K. pneumoniae</i>	37	0.06 - >64	16	515	0.004 - 32	0.5
<i>P. mirabilis</i>	56	0.03 - >64	64	456	0.03 - >64	2

機構は、以下のように考える。

E. coli 及び *K. pneumoniae* では、LVFX に対する感受性が低い ESBL 産生菌の分離頻度の経年的な上昇が認められており、MSSA、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* では、LVFX に対する感受性の低下が認められている。本薬に対する耐性に関する情報については、製造販売後に引き続き収集し、適切に医療現場に提供する必要がある。

(3) 国内外臨床分離株の LVFX に対する感受性の異同について

機構は、国内外における各種感染症の主要な原因菌の LVFX に対する感受性の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内外の感受性サーベイランスにおける、各種感染症患者の臨床分離株の LVFX に対する感性率は表 7 のとおりであった。近年の国内外の LVFX に対する感性率は概ね同様であった。一方、*E. coli* は国内外でキノロン系抗菌薬に対する耐性化が進行しており（「(2) 国内臨床分離株の LVFX に対する感受性変化について」の項参照）、海外臨床試験の実施時期（19 年 から 20 年 まで）における海外の LVFX に対する感性率と比較して、近年では国内外とも感性率は低い傾向がみられた。

表 7 国内外の感受性サーベイランスにおける臨床分離株の LVFX に対する感性率

菌種	感性率 (%)					
	北米 ^{a)} (1992年)	欧州 ^{b)} (1997年)	米国 ^{c)} (2005年)	米国 ^{d)} (2009-2011年)	欧州 ^{d)} (2009-2011年)	日本 ^{e)} (2013年)
<i>E. coli</i>	99%	93%	79%	74%	73%	66%
<i>Citrobacter</i> 属	—	94%	90%	—	—	93%
<i>Klebsiella</i> 属	99%	95%	86%	91%	82%	96%
<i>Enterobacter</i> 属	99%	87%	96%	95%	88%	96%
<i>Serratia</i> 属	96%	97%	99%	97% ^{f)}	92% ^{f)}	98%
Indole-positive <i>Proteus</i> group	—	—	60%	—	—	96%
<i>P. mirabilis</i>	—	94%	84%	77%	79%	89%
<i>H. influenzae</i>	100%	100%	—	100%	100%	100%
<i>P. aeruginosa</i>	83%	73%	69%	73%	66%	83%

—：不明

a) Hoban DJ et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 17: 157-161, 1993、感性率の定義は不明。

b) Schmitz FJ et al, *Int J Antimicrob Agents*, 12: 311-317, 1999、感性率の定義は不明。

c) Rhomberg PR and Jones RN, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 57: 207-215, 2007、感性率の定義は不明。

d) Sader HS et al, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 78: 443-448, 2014、米国ではCLSI (2013)、欧州ではEUCAST (2013) に準じて感性率を算出。

e) CLSI (2014) に準じて感性率を算出。

f) *S. marcescens*の感性率。

以上より、薬剤感受性サーベイランスでは、欧米における感性率と比較して、日本における近年の感性率は、*E. coli* でやや低い傾向がみられるものの、その他の菌種については、国内外で大きな差異はないと考える。

機構は、各種感染症の主な原因菌の LVFX に対する感受性について、海外に比べて国内で *E. coli* の感受性がやや低い傾向がみられるものの、その他の菌種の感受性については、国内外で大きな差異はないとする申請者の説明を受け入れ可能と考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

レボフロキサシン水和物（以下、「LVFX」）の血漿中濃度の測定には高速液体クロマトグラフィー法 [定量下限：レボフロキサシン（無水物）として 0.01µg/mL]、組織及び体液中濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 [定量下限：レボフロキサシン（無水物）として胆汁中濃

度 20ng/mL、その他の組織中濃度 5ng/g] が用いられた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として、国内臨床試験 3 試験 (DR3355-B-J302、DR3355-B-J303 及び DR3355-B-J305 試験：それぞれ以下、「J302 試験」、「J303 試験」及び「J305 試験」) の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値 [範囲] で示している。また、LVFX の濃度は全てレボフロキサシン (無水物) としての量で示している。

(1) 外科領域感染症及び胆道感染症を対象とした試験 (5.3.5.2-1 : J302 試験<20 年 月~20 年 月>)

胆道感染症患者 (薬物動態評価例数：急性胆嚢炎 2 例、急性胆管炎 4 例) に LVFX を有効成分として含有する注射剤 (以下、「本剤」) 500mg を、1 日 1 回 (以下、「QD」) 反復点滴静脈内投与したとき⁹⁾ の血漿中及び胆汁中の LVFX 濃度が測定された。

胆嚢胆汁を採取した急性胆嚢炎患者 2 例について¹⁰⁾、血漿中 LVFX 濃度はそれぞれの被験者で 1.72 及び 3.62µg/mL (投与前) 並びに 7.84 及び 11.3µg/mL (投与終了 2 時間後) であった。胆汁中 LVFX 濃度の最高値はそれぞれ、24.5µg/mL (投与終了 2 時間後) 及び 19.2µg/mL (投与終了 5 時間後) であった¹¹⁾。投与終了 2 時間後の血漿中 LVFX 濃度に対する胆汁中 LVFX 濃度の比は、それぞれの被験者で 1.8 及び 2.2 であった。

胆管胆汁を採取した急性胆管炎患者 4 例について¹²⁾、投与前及び投与終了 2 時間後の血漿中 LVFX 濃度は、それぞれ 1.25 [0.69-2.03] µg/mL 及び 6.76 [4.89-9.70] µg/mL であった。胆汁中 LVFX 濃度は、投与終了 1 時間後に最高値 16.8 [14.6-18.5] µg/mL を示し、投与終了 2 時間後の血漿中 LVFX 濃度に対する胆汁中 LVFX 濃度の比は、1.8 [1.4-2.3] であった。

(2) 婦人科領域感染症を対象とした試験 (5.3.5.2-2 : J303 試験<20 年 月~20 年 月>)

婦人科領域感染症患者 (薬物動態評価例数：子宮内感染 2 例、子宮付属器炎患者 6 例) に本剤 500mg QD を反復点滴静脈内投与したとき⁹⁾ の血漿中及び腔分泌物中の LVFX 濃度が測定された¹³⁾。

血漿中 LVFX 濃度の最高値は、10.8 [9.11-13.8] µg/mL であり、投与終了 2 時間後から 6 時間後までの腔分泌物中 LVFX 濃度は 9.41 [7.48-13.9] µg/g であった。投与終了 2 時間後から 6 時間後までの血漿中 LVFX 濃度に対する腔分泌物中 LVFX 濃度の比は 1.5 [1.2-2.2] であった。

⁹⁾ 約 60 分間かけて投与することとされた。初回投与と 2 回目投与は 8 時間以上空けることとされ、2 回目以降の投与は同一時間帯 (午前又は午後) に投与することが望ましいとされた。

¹⁰⁾ いずれの被験者も、血漿中 LVFX 濃度は、投与前、投与終了 2 時間後に、胆汁中 LVFX 濃度は投与前、投与終了 1、2、3、5、7、11 及び 23 時間後に測定された (投与終了 1 及び 23 時間後は各 1 例)。測定日は投与 3 又は 5 日目のいずれかとされた。

¹¹⁾ 胆汁中 LVFX 濃度は二峰性の推移を示した。

¹²⁾ 全ての被験者において、血漿中 LVFX 濃度は投与前、投与終了 2 時間後に、胆汁中 LVFX 濃度は投与前、投与終了 1、2、3、5、7 及び 23 時間後に測定された (投与終了 23 時間後は 3 例)。測定日は投与 3 又は 5 日目のいずれかとされた。

¹³⁾ 全ての被験者において、血漿中 LVFX 濃度は、投与終了 10 分前から投与終了時まで、投与終了 2 時間後から 6 時間後まで、及び 16 時間後から 23 時間後までに測定された。また、7 例の被験者において、腔分泌物中 LVFX 濃度は、投与終了 2 時間後から 6 時間後までに測定された。測定日は投与 2~5 日目のいずれかとされた。

(3) 腹膜炎患者を対象とした試験 (5.3.5.2-4 : J305 試験<20 年 月~20 年 月>)

腹膜炎患者 (薬物動態評価例数 : 4 例) に本剤 500mg QD を反復点滴静脈内投与したとき⁹⁾ の血漿中及び腹腔内滲出液中 LVFX 濃度が測定された¹⁴⁾。

血漿中 LVFX 濃度の最高値は、15.0 [8.62 - 18.6] µg/mL であり、腹腔内滲出液中 LVFX 濃度の最高値は 12.9 [5.72 - 18.5] µg/g であった。投与終了 6 時間後から 8 時間後までの、血漿中 LVFX 濃度に対する腹腔内滲出液中 LVFX 濃度の比は 2.0 [1.4 - 2.3] であった。

<審査の概略>

機構は、提出された臨床試験成績について、胆汁、膈分泌物及び腹腔内滲出液への LVFX の移行を確認し、特段の問題はないと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、評価資料として患者を対象とした国内臨床試験 5 試験 [DR3355-B-J301 (以下、「J301 試験」)、J302、J303、DR3355-B-J304 (以下、「J304 試験」) 及び J305 試験] の成績が提出された。評価資料として提出された国内臨床試験の概要は表 8 のとおりである。

表 8 国内臨床試験の概要

試験番号	対象	例数	用法・用量	目的
J301	尿路感染症患者	本剤群 : 162 例 PZFX 群 : 162 例	本剤 500mg QD 又は PZFX 注射剤 500mg BID 5 日間、静脈内投与後、LVFX 錠剤 QD 5 日間	有効性 安全性
J302	外科領域感染症患者 胆道感染症患者	22 例	本剤 500mg QD を 3 日間以上、静脈内投与後、LVFX 錠剤 QD への切り替え可 (計 14 日間)	有効性 安全性 組織・体液移行性
J303	婦人科領域感染症患者	21 例	本剤 500mg QD を 3 日間以上、静脈内投与後、LVFX 錠剤 QD への切り替え可 (計 14 日間)	有効性 安全性 組織・体液移行性
J304	急性細菌性前立腺炎患者 急性精巣上体炎患者	18 例	本剤 500mg QD を 3~7 日間、静脈内投与後、LVFX 錠剤 QD へ切り替え (計 14~21 日間)	有効性 安全性
J305	腹膜炎患者	21 例	本剤 500mg QD を 3~14 日間、静脈内投与	有効性 安全性 組織・体液移行性

PZFX : パズフロキサシンメシル酸塩、BID : 1 日 2 回

(1) 尿路感染症患者を対象とした国内試験 (5.3.5.1-1 : J301 試験<20 年 月~20 年 月>)

急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎患者 [目標例数 324 例 (各群 162 例)]¹⁵⁾ を対象に、LVFX の有効性及び安全性を検討することを目的として、パズフロキサシンメシル酸塩 (以下、「PZFX」) を対照とした無作為化非盲検並行群間比較試験¹⁶⁾ が国内 60 施設で実施された。

¹⁴⁾ 血漿中及び腹腔内滲出液中 LVFX 濃度は、投与終了 10 分前から投与終了時まで (それぞれ 4 及び 3 例)、投与終了 2 時間後から 4 時間後まで (それぞれ 1 及び 3 例)、6 時間後から 8 時間後まで (それぞれ 4 及び 3 例) 及び 16 時間後から 23 時間後まで (それぞれ 3 及び 2 例) に測定された。測定は投与 2~5 日目のいずれかの投与日に行うことと設定された。

¹⁵⁾ 急性単純性腎盂腎炎及び複雑性腎盂腎炎は本剤群及び PZFX 群各 20 例以上、複雑性膀胱炎は本剤群及び PZFX 群各 30 例以上を組み入れることとされた。

¹⁶⁾ 登録時の疾患 (急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎又は複雑性膀胱炎) で層化され、本剤群又は PZFX 群 (割付比 : 1:1) に無作為化された。

本試験において対象とされた患者の主な選択基準は表 9 のとおりであった。

表 9 対象患者の主な選択基準

疾患	主な選択基準
急性単純性腎盂腎炎	i) から iv) まではいずれも満たす患者が対象とされた。 i) 37.5℃以上の発熱、腰痛、側腹部痛、又は腎部痛のいずれかを有する患者。 ii) 以下の基準のうちいずれかを満たす患者。 非遠心尿：白血球数 10 個/μL 以上、非遠心尿を用いた尿試験紙法：陽性又は尿沈渣鏡検：白血球数 5 個/hpf 以上 iii) 中間尿を用いた検査で尿中細菌が確認され、かつ真菌が陰性である患者。 iv) 以下のいずれかを満たし、注射剤による治療が適格と判断される患者。 体温 38℃以上、悪心・嘔吐、脱水症状、菌血症の疑い、尿流障害、食欲不振、又は下痢
複雑性腎盂腎炎	i) から v) まではいずれも満たす患者が対象とされた。 i) 以下のいずれかを満たす患者。 ・尿流に影響を及ぼす基礎疾患（膀胱出口部狭窄、神経因性膀胱機能障害等）を有する ・尿路感染症の誘引、助長、遷延等に関与する全身性要因（糖尿病、免疫抑制剤投与中、ステロイドの長期投与中等）を有する ・男性 ii) 37.5℃以上の発熱、腰痛、側腹部痛又は腎部痛のいずれかを有する患者。 iii) 以下の基準のうちいずれかを満たす患者。 非遠心尿：白血球数 10 個/μL 以上、非遠心尿を用いた尿試験紙法：陽性、尿沈渣鏡検：白血球数 5 個/hpf 以上 iv) 中間尿を用いた検査で尿中細菌が確認され、かつ真菌が陰性である患者。 v) 以下のいずれかを満たし、注射剤による治療が適格と判断される患者。 体温 38℃以上、悪心・嘔吐、脱水症状、菌血症の疑い、尿流障害、食欲不振、又は下痢
複雑性膀胱炎	i) から v) まではいずれも満たす患者が対象とされた。 i) 以下のいずれかを満たす患者。 ・尿流に影響を及ぼす基礎疾患（膀胱出口部狭窄、神経因性膀胱機能障害等）を有する ・尿路感染症の誘引、助長、遷延等に関与する全身性要因（糖尿病、免疫抑制剤投与中、ステロイドの長期投与中等）を有する ・男性 ii) 自覚症状として排尿痛、尿意切迫感、頻尿又は下腹部痛のいずれかを有する患者。 iii) 以下の基準のうちいずれかを満たす患者。 非遠心尿：白血球数 10 個/μL 以上、非遠心尿を用いた尿試験紙法：陽性、尿沈渣鏡検：白血球数 5 個/hpf 以上 iv) 中間尿を用いた検査で尿中細菌が確認され、かつ真菌が陰性である患者。 v) 以下のいずれかを満たし、注射剤による治療が適格と判断される患者。 体温 38℃以上、悪心・嘔吐、脱水症状、菌血症の疑い、尿流障害、食欲不振、又は下痢

用法・用量は、本剤群では本剤 500mg QD を、PZFX 群では PZFX 注射剤 500mg 1 日 2 回（以下、「BID」）を、それぞれ 5 日間点滴静脈内投与⁹⁾した後、全被験者に対して、LVFX 錠剤 500mg QD を 5 日間経口投与することと設定された。

無作為化された 325 例〔急性単純性腎盂腎炎（本剤群 52 例、PZFX 群 52 例）、複雑性腎盂腎炎（本剤群 61 例、PZFX 群 60 例）及び複雑性膀胱炎（本剤群 49 例、PZFX 群 51 例）〕のうち、治験薬が投与された 324 例〔急性単純性腎盂腎炎（本剤群 52 例、PZFX 群 52 例）、複雑性腎盂腎炎（本剤群 61 例、PZFX 群 59 例）及び複雑性膀胱炎（本剤群 49 例、PZFX 群 51 例）〕全例が安全性解析対象集団であり、そのうち 252 例〔急性単純性腎盂腎炎（本剤群 43 例、PZFX 群 37 例）、複雑性腎盂腎炎（本剤群 45 例、PZFX 群 45 例）、複雑性膀胱炎（本剤群 39 例、PZFX 群 43 例）〕¹⁷⁾が PPS（Per Protocol Set）であり、投与期間不足であった複雑性膀胱炎の PZFX 群 1 例を除いた 251 例が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である注射剤終了/中止時の細菌学的効果の有効率¹⁸⁾は、表 10 のとおりであり（判

¹⁷⁾ PPS 不採用理由は、本剤群では、尿中細菌数不足 25 例、投与期間不足 6 例、選択基準又は除外基準違反 3 例、必須調査・観察・検査実施せず 2 例、併用薬又は併用療法違反 1 例であった。PZFX 群では、尿中細菌数不足 25 例、投与期間不足 6 例、選択基準又は除外基準違反 3 例、必須調査・観察・検査実施せず 2 例、併用薬又は併用療法違反 1 例であった。

¹⁸⁾ 有効性は、「有効・無効・判定不能」のカテゴリーで評価され、「有効」及び「無効」と評価された被験者数のうち、「有効」と評価された被験者数の割合として、有効率（%）を算出。

定基準の定義は「V. その他」の項参照）、群間差 [95%信頼区間] は 4.2 [-2.7, 11.0] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、PZFX 注射剤に対する本剤の非劣性が検証された。

表 10 注射剤終了/中止時の細菌学的効果（有効性解析対象集団）

	本剤群	PZFX 群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
全体	93.7 (119/127)	89.5 (111/124)	4.2 [-2.7, 11.0] %
急性単純性腎盂腎炎	95.3 (41/43)	91.7 (33/36)	
複雑性腎盂腎炎	93.3 (42/45)	84.4 (38/45)	
複雑性膀胱炎	92.3 (36/39)	93.0 (40/43)	

% (例数)

a) 正規近似

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、治癒判定時までに本剤群で 53.1% (86/162 例)、PZFX 群で 55.6% (90/162 例) に、注射剤終了/中止時に本剤群で 44.4% (72/162 例)、PZFX 群で 45.1% (73/162 例) に認められた。副作用（臨床検査値異常変動を含む）¹⁹⁾ は、治癒判定時までに本剤群で 34.6% (56/162 例)、PZFX 群で 32.1% (52/162 例) に、注射剤終了/中止時に本剤群で 30.2% (49/162 例)、PZFX 群で 26.5% (43/162 例) に認められた。治癒判定時及び注射剤終了/中止時までに、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用 ¹⁹⁾ は表 11 のとおりであった。

表 11 いずれかの判定時期にいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

事象名	治癒判定時				注射剤終了/中止時			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	本剤群 (162 例)	PZFX 群 (162 例)	本剤群 (162 例)	PZFX 群 (162 例)	本剤群 (162 例)	PZFX 群 (162 例)	本剤群 (162 例)	PZFX 群 (162 例)
全体	86 (53.1)	90 (55.6)	56 (34.6)	52 (32.1)	72 (44.4)	73 (45.1)	49 (30.2)	43 (26.5)
注射部位紅斑	15 (9.3)	9 (5.6)	13 (8.0)	6 (3.7)	15 (9.3)	9 (5.6)	13 (8.0)	6 (3.7)
注射部位そう痒感	11 (6.8)	0	10 (6.2)	0	11 (6.8)	0	10 (6.2)	0
注射部位疼痛	11 (6.8)	23 (14.2)	7 (4.3)	14 (8.6)	10 (6.2)	23 (14.2)	7 (4.3)	14 (8.6)
注射部位腫脹	5 (3.1)	6 (3.7)	2 (1.2)	1 (0.6)	5 (3.1)	6 (3.7)	2 (1.2)	1 (0.6)
注射部位静脈炎	5 (3.1)	3 (1.9)	5 (3.1)	2 (1.2)	5 (3.1)	3 (1.9)	5 (3.1)	2 (1.2)
便秘	11 (6.8)	10 (6.2)	2 (1.2)	1 (0.6)	8 (4.9)	9 (5.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
下痢	9 (5.6)	4 (2.5)	7 (4.3)	4 (2.5)	8 (4.9)	4 (2.5)	6 (3.7)	4 (2.5)
ALT 増加	10 (6.2)	10 (6.2)	10 (6.2)	8 (4.9)	6 (3.7)	7 (4.3)	6 (3.7)	6 (3.7)
不眠症	8 (4.9)	9 (5.6)	2 (1.2)	2 (1.2)	6 (3.7)	5 (3.1)	0	0
γ-GT 増加	6 (3.7)	14 (8.6)	6 (3.7)	12 (7.4)	5 (3.1)	9 (5.6)	5 (3.1)	9 (5.6)
AST 増加	7 (4.3)	9 (5.6)	7 (4.3)	8 (4.9)	5 (3.1)	7 (4.3)	5 (3.1)	6 (3.7)
頭痛	2 (1.2)	6 (3.7)	2 (1.2)	3 (1.9)	2 (1.2)	6 (3.7)	2 (1.2)	3 (1.9)
貧血	1 (0.6)	4 (2.5)	0	2 (1.2)	1 (0.6)	4 (2.5)	0	2 (1.2)
鼻咽頭炎	0	4 (2.5)	0	0	0	0	0	0

例数 (%)

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、γ-GT: γ-グルタミルトランスフェラーゼ

死亡は、本剤群 1 例（大動脈瘤）²⁰⁾ に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

重篤な有害事象は、治癒判定時までに、本剤群 3 例（排尿困難、尿管狭窄及び背部痛各 1 例）、PZFX 群 3 例（播種性血管内凝固、ノロウイルス性胃腸炎及び感染性リンパ囊腫各 1 例）に認められ、注射剤終了/中止時に PZFX 群 1 例（播種性血管内凝固）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

治癒判定時までに中止に至った有害事象は、本剤群 7 例 [注射部位静脈炎 2 例、注射部位そう痒

¹⁹⁾ 治験責任（分担）医師により、治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象。

²⁰⁾ 本被験者では解離性大動脈瘤の既往症があり、投与終了 7 日後に発現した。

感、薬疹、感覚鈍麻、浮動性めまい、頭痛、頸部痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ（以下、「ALT」）増加及び注射部位紅斑各 1 例（重複含む）]、PZFX 群 7 例 [注射部位疼痛及び浮動性めまい各 2 例、頭痛、下痢、痙攣、注射部位知覚消失、注射部位腫脹、腹部不快感、悪心、不眠症、振戦、動悸、薬疹及び歯肉炎各 1 例（重複含む）] に認められた。このうち本剤群 7 例 [注射部位静脈炎 2 例、注射部位そう痒感、薬疹、感覚鈍麻、浮動性めまい、頭痛、頸部痛、AST 増加、ALT 増加及び注射部位紅斑各 1 例（重複含む）]、及び PZFX 群 6 例 [浮動性めまい 2 例、注射部位疼痛、頭痛、下痢、痙攣、注射部位知覚消失、腹部不快感、悪心、不眠症、振戦、浮動性めまい、動悸、薬疹及び歯肉炎各 1 例（重複含む）] は、治験薬との因果関係ありと判断されたが、転帰はいずれの事象も回復であった。

注射剤終了/中止時まで中止に至った有害事象は、本剤群 7 例（治癒判定時まで中止に至った有害事象と同様）、PZFX 群 6 例 [注射部位疼痛及び浮動性めまい各 2 例、頭痛、下痢、痙攣、注射部位知覚消失、注射部位腫脹、薬疹及び歯肉炎各 1 例（重複含む）] に認められた。このうち本剤群 7 例（治癒判定時まで中止に至った有害事象と同様）、及び PZFX 群 5 例 [頭痛、浮動性めまい、下痢、痙攣、注射部位知覚消失、注射部位疼痛、薬疹及び歯肉炎各 1 例（重複含む）] は、治験薬との因果関係が関連ありと判断されたが、転帰はいずれの事象も回復であった。

(2) 外科領域感染症及び胆道感染症を対象とした国内試験 (5.3.5.2-1 : J302 試験<20 年 月~20 年 月>)

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、急性胆嚢炎及び急性胆管炎患者 [目標例数 30 例 : 外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 15 例（菌推移検討例数として 10 例以上）、急性胆嚢炎又は急性胆管炎 15 例（菌推移検討例数として急性胆嚢炎が 3 例以上、急性胆管炎が 3 例以上）] を対象に、LVFX の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。

本試験において対象とされた患者の主な選択基準は表 12 のとおりであった。

表 12 対象患者の主な選択基準

疾患	主な選択基準
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	i) 及び ii) を満たす初回治療患者が対象とされた。 i) 以下の 6 項目の全身的な炎症所見のうちいずれかを認める患者 - 発熱（腋窩 37.0℃超）、白血球数増加（施設基準値上限超）、核左方移動（桿状核が 15%超）、CRP 増加（施設基準値上限超）、脈拍数増加（120 回/分超）、又は呼吸回数増加（30 回/分超） ii) 発赤、自発痛/圧痛、波動、局所熱感、腫脹/硬結又は排膿/浸出液のうち 2 つ以上を認める患者
胆道感染症 （急性胆嚢炎、急性胆管炎）	i) 又は ii) のいずれか及び iii) を満たし、かつ以下の急性胆嚢炎又は急性胆管炎の基準を満たす初回治療患者が対象とされた。 i) 手術又は感染部位の経皮的ドレナージ、胆嚢・胆管（胆道）ドレナージなどが計画又は既に実施された患者 ii) 術後及びドレナージ後の感染では、i) に加え、留置されたドレインから胆汁、膿性排液などが確認された患者 iii) 消化管の機能不全（悪心・嘔吐、腸雑音減少、腸管ガスの排出障害、腸閉塞症状のいずれか）を認める患者 • 急性胆嚢炎 i) から iii) までをいずれも満たす患者が対象とされた。 i) 発熱（腋窩で 37.5℃以上）、白血球数増加（10,000 個/μL 以上）又は CRP 増加（3.0mg/dL 以上）を認めること ii) 右季肋部痛（心窩部痛）、圧痛、筋性防御又は Murphy sign を認めること iii) 超音波検査、CT 又は MRI において急性胆嚢炎の特徴的画像検査所見を認めること

疾患	主な選択基準
	- 急性胆管炎 i) を満たす患者、又は i) に掲げる症状のいずれかを認め、かつ ii) を満たす患者が対象とされた。 i) 発熱（腋窩で 37.5℃以上）、腹痛〔右季肋部痛（心窩部痛）又は上腹部痛〕及び黄疸を全て認めること ii) ALP 又は γ-GT の増加（施設基準値上限超）、白血球数増加（施設基準値上限超、又は 10,000 個/μL 以上）又は CRP 増加（3.0mg/dL 以上）、及び画像診断にて胆管拡張、狭窄、又は結石を認めること

CRP：C 反応性タンパク、ALP：アルカリホスファターゼ、 γ -GT： γ -グルタミルトランスフェラーゼ

用法・用量は、本剤 500mg QD を 3～14 日間点滴静脈内投与⁹⁾ することとされた。本剤を 3 日以上投与した後に LVFX 錠剤 500mg QD の経口投与に切り替えることも可能とされ²¹⁾、総投与期間は最大 14 日間と設定された。

治験薬が投与された 22 例（外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 11 例、急性胆嚢炎 6 例及び急性胆管炎 5 例）全例が安全性解析対象集団及び FAS（Full analysis set）であり、そのうち用法・用量違反（外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 1 例）、併用薬又は併用療法規定逸脱（外傷・熱傷及び手術創等の二次感染及び急性胆嚢炎各 1 例）及び必須調査・観察・検査未実施（急性胆管炎 2 例）であった 4 例を除いた 18 例（外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 10 例、急性胆嚢炎 5 例及び急性胆管炎 3 例）が PPS であり、PPS から急性胆嚢炎の 2 例を除く 16 例（外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 10 例、急性胆嚢炎 3 例及び急性胆管炎 3 例）が PPS（細菌）であり、PPS 及び PPS（細菌）が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である疾患別の治癒判定時²²⁾ の臨床効果の有効率²³⁾ は、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染 90.0%（9/10 例）、急性胆嚢炎 100%（5/5 例）及び急性胆管炎 100%（3/3 例）であった（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、治癒判定時までに 63.6%（14/22 例）に、注射剤終了/中止時に 54.5%（12/22 例）に認められ、副作用（臨床検査値異常変動を含む）¹⁹⁾ は治癒判定時までに 13.6%（3/22 例）に、注射剤終了/中止時に 9.1%（2/22 例）に認められた。いずれかの判定時期に 2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 13 のとおりであった。

表 13 いずれかの判定時期に 2 例以上に認められた有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	治癒判定時 (22 例)	注射剤終了/中止時 (22 例)	治癒判定時 (22 例)	注射剤終了/中止時 (22 例)
全体	14 (63.6)	12 (54.5)	3 (13.6)	2 (9.1)
嘔吐	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0
接触性皮膚炎	2 (9.1)	1 (4.5)	0	0
注射部位紅斑	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)
注射部位疼痛	2 (9.1)	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (4.5)

例数 (%)

死亡及び中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（統合失調症）に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

²¹⁾ 本剤から LVFX 錠剤への切り替え基準は以下を目安に判断された。

- ・外傷・熱傷及び手術創等の二次感染では、経口摂取が可能で、投与開始前にみられた全身若しくは局所の炎症所見の一部が改善した、又は改善が見込まれる場合
- ・急性胆嚢炎及び急性胆管炎では、経口摂取が可能で、投与開始前にみられた消化管の機能不全（悪心・嘔吐、腸雑音減少、腸管ガスの排出障害又は腸閉塞症状のいずれか）が改善した場合

²²⁾ 治験薬投与終了/中止日の 7～14 日後のいずれかの日

²³⁾ 有効性は、「治癒・治癒せず・判定不能」のカテゴリーで評価され、「治癒」及び「治癒せず」と評価された被験者数のうち、「治癒」と評価された被験者数の割合として、有効率 (%) を算出。

(3) 婦人科領域感染症を対象とした国内試験（5.3.5.2-2：J303 試験＜20 年 月～20 年 月＞）

子宮内感染及び子宮付属器炎患者〔目標例数：30 例（計画された菌推移検討例数として 15 例以上）〕を対象に、LVFX の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 10 施設で実施された。

本試験において対象とされた患者の主な選択基準は表 14 のとおりであった。

表 14 対象患者の主な選択基準

疾患	主な選択基準
子宮内感染、子宮付属器炎	i) から iv) までをいずれも満たし、微生物による子宮内感染又は子宮付属器炎と診断された患者が対象とされた。 i) 37.0℃以上の発熱を有する患者 ii) 下腹部自発痛又は下腹部圧痛（子宮体部又は子宮付属器の圧痛）を伴う患者 iii) 以下の基準のうち 1 項目以上を満たす患者 白血球数増加（施設基準値上限超）、CRP 増加（施設基準値上限超）、膿性帯下や膿性分泌物を認める（ダグラス窩穿刺、腹腔鏡検査等にて確認する）、又は画像診断等にて骨盤内膿瘍を認める患者 iv) 症状・所見のスコア（体温、下腹部痛、下腹部圧痛（子宮体部又は子宮付属器の圧痛）、帯下の性状、帯下の量、白血球数及び CRP の程度及び数値についてそれぞれスコア化されたもの）の合計が 14 点以上である患者

CRP：C 反応性タンパク

用法・用量は、本剤 500mg QD を 3～14 日間点滴静脈内投与⁹⁾ することとされた。本剤を 3 日以上投与した後に LVFX 錠剤 500mg QD の経口投与に切り替えることも可能とされ²⁴⁾、総投与期間は 14 日間と設定された。

治験薬が投与された 21 例（子宮内感染 8 例及び子宮付属器炎 13 例）全例が安全性解析集団であり、そのうち対象外疾患の子宮内感染患者 1 例を除く 20 例（子宮内感染 7 例及び子宮付属器炎 13 例）が FAS であり、子宮付属器炎で投与期間不足だった 1 例を除く 19 例（子宮内感染 7 例及び子宮付属器炎 12 例）が PPS であった。PPS より子宮付属器炎の 1 例を除く 18 例（子宮内感染 7 例及び子宮付属器炎 11 例）が PPS（細菌）であり、PPS 及び PPS（細菌）が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である疾患別の治癒判定時²⁵⁾ の臨床効果の有効率²⁶⁾ は、子宮内感染 85.7%（6/7 例）及び子宮付属器炎 80.0%（8/10 例）であった（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）。

有害事象（臨床検査値異常変動を含む）は、治癒判定時までに 76.2%（16/21 例）に、注射剤終了/中止時に 57.1%（12/21 例）に認められた。副作用（臨床検査値異常変動を含む）¹⁹⁾ は治癒判定時までに 38.1%（8/21 例）に、注射剤終了/中止時に 23.8%（5/21 例）に認められた。いずれかの判定時期に 2 例以上にみられた有害事象及び副作用¹⁹⁾ は表 15 のとおりであった。

²⁴⁾ 本剤から LVFX 錠剤への切り替えは、以下の i) から v) の基準を目安に判断された。

i) 異常症状（下腹部の疼痛、圧痛等）の改善を認めること
ii) 少なくとも 8 時間以上にわたって体温が 37.5℃以下に保たれていること
iii) 白血球数が 10,000 個/μL 未満となること
iv) CRP が 10.0mg/dL 未満となること
v) 栄養状態の改善を認めること

²⁵⁾ 治験薬投与終了/中止日の 7～14 日後のいずれかの日

²⁶⁾ 有効性は、「治癒・改善・無効・判定不能」のカテゴリーで評価され、「治癒」、「改善」及び「無効」と評価された被験者数のうち、「有効」及び「改善」と評価された被験者数の割合として、有効率（%）を算出。

表 15 いずれかの判定時期に 2 例以上に認められた有害事象及び副作用(安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副作用	
	治癒判定時 (21 例)	注射剤終了/中止時 (21 例)	治癒判定時 (21 例)	注射剤終了/中止時 (21 例)
全体	16 (76.2)	12 (57.1)	8 (38.1)	5 (23.8)
不眠症	3 (14.3)	3 (14.3)	0	0
下痢	3 (14.3)	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (4.8)
便秘	2 (9.5)	2 (9.5)	0	0
発疹	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0
注射部位疼痛	2 (9.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)
ALT 増加	3 (14.3)	3 (14.3)	3 (14.3)	3 (14.3)
AST 増加	3 (14.3)	3 (14.3)	3 (14.3)	3 (14.3)

例数 (%)

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(4) 急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎を対象とした国内試験 (5.3.5.2-3 : J304 試験<20 年 月 ~20 年 月)

急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎患者〔目標例数 18 例：急性細菌性前立腺炎 6 例（菌推移検討例数として 3 例以上）、急性精巣上体炎 12 例（菌推移検討例数として細菌性 3 例以上及びクラミジア性 3 例以上）〕を対象に、LVFX の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 6 施設で実施された。

本試験において対象とされた患者の主な選択基準は表 16 のとおりであった。

表 16 対象患者の主な選択基準

疾患	主な選択基準
急性細菌性前立腺炎	i) から iv) までをいずれも満たす患者が対象とされた。 i) 37.5℃以上の発熱及び排尿痛を有し、臨床的に急性前立腺炎と考えられる患者 ii) 以下の基準のうちいずれかを満たす患者 非遠心尿：白血球数 10 個/μL 以上、非遠心尿を用いた尿試験紙法：陽性、尿沈渣鏡検：白血球数 5 個/hpf 以上 iii) 中間尿を用いた検査で尿中細菌が確認され、かつ真菌が陰性である患者 iv) 以下のいずれかを満たし、注射剤による治療が適格と判断される患者 体温 38.0℃以上、悪心・嘔吐、脱水症状、菌血症の疑い、尿流障害、食欲不振又は下痢
急性精巣上体炎	i) 及び ii) をいずれも満たす患者が対象とされた。 i) 急性に発症した精巣上体の腫大及び疼痛を有する患者 ii) 以下のいずれかを満たし、注射剤による治療が適格と判断される患者 精巣上体の腫大及び疼痛、体温 38.0℃以上、悪心・嘔吐、脱水症状、菌血症の疑い、尿流障害、食欲不振又は下痢

用法・用量は本剤 500mg QD を、3～7 日間点滴静脈内投与⁹⁾ することと設定された。本剤を 3 日間以上投与した後に LVFX 錠剤 500mg QD の 11～14 日間経口投与に切り替えることも可能とされ²⁷⁾、総投与期間は 14～21 日間と設定された。

治験薬が投与された 18 例〔急性細菌性前立腺炎 8 例、急性精巣上体炎 10 例（急性細菌性精巣上体炎 6 例及び急性クラミジア性精巣上体炎 4 例）〕全例が安全性解析対象集団及び FAS であり、そのうち尿中細菌数不足とされた急性細菌性前立腺炎 1 例、尿中細菌数不足の急性精巣上体炎（細菌性・クラミジア性）3 例及び選択・除外基準逸脱の急性精巣上体炎（細菌性・クラミジア性）1 例を除く 13 例〔急性細菌性前立腺炎 7 例、急性精巣上体炎 6 例（急性細菌性精巣上体炎 3 例及び急性ク

²⁷⁾ 本剤から LVFX 錠剤への切り替えは、以下の i) から iii) までの基準を参考に判断された。

i) 24 時間以上にわたって体温が 37.5℃未満に保たれていること
 ii) 排尿痛（前立腺炎）又は精巣上体の疼痛（精巣上体炎）の改善を認めること
 iii) 注射剤が必要と判断された症状（発熱、悪心・嘔吐、脱水症状、菌血症の疑い、尿流障害、食欲不振、下痢等）の改善が認められること

ラミジア性精巣上体炎 3 例)] が PPS であった。このうち、投与期間不足の急性細菌性前立腺炎 1 例を除く 12 例 [急性細菌性前立腺炎 6 例、急性精巣上体炎 6 例 (急性細菌性精巣上体炎 3 例及び急性クラミジア性精巣上体炎 3 例)] が治癒判定解析対象集団であった。

主要評価項目である治癒判定時²⁸⁾の細菌学的効果の有効率¹⁸⁾は、急性細菌性前立腺炎 83.3% (5/6 例)、急性細菌性精巣上体炎 66.7% (2/3 例) 及び急性クラミジア性精巣上体炎 100% (3/3 例) であった (判定基準の定義は「V. その他」の項参照)。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は、治癒判定時までに 38.9% (7/18 例: 鼻咽頭炎、頭痛、便秘、下痢、接触性皮膚炎、注射部位紅斑及び注射部位疼痛各 1 例) に、注射剤終了/中止時に 22.2% (4/18 例: 頭痛、便秘、下痢及び注射部位紅斑各 1 例) に認められた。副作用 (臨床検査値異常変動を含む)¹⁹⁾ は、治癒判定時までに 22.2% (4/18 例: 便秘、接触性皮膚炎、注射部位紅斑、注射部位疼痛各 1 例) に、注射剤終了/中止時に 11.1% (2/18 例: 便秘及び注射部位紅斑各 1 例) に認められた。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は治癒判定時までに 1 例 (接触性皮膚炎) 認められ、治験薬との因果関係は関連ありとされ、転帰は回復であった。

(5) 腹膜炎患者を対象とした国内試験 (5.3.5.2-4 : J305 試験<20 年 月~20 年 月>)

腹膜炎 (骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む) 患者 [目標例数: 20 例 (菌推移検討例数として 10 例以上、うち骨盤内炎症性疾患による腹膜炎 3 例以上)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された。

本試験において対象とされた患者の主な選択基準は表 17 のとおりであった。

表 17 対象患者の主な選択基準

疾患	主な選択基準
腹膜炎 (骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む)	炎症所見、腹部所見、画像などにより臨床的に腹腔内感染の証拠があり、以下の i) 又は ii) のいずれかに該当する初期治療又は他剤無効患者が対象とされた。 i) 手術又は感染部位の経皮的ドレナージが計画又は 24 時間以内に実施された患者 (ただし、子宮旁結合組織炎などの骨盤内炎症性疾患患者は、治療にドレナージ不要と判断され、実施されない場合も選択可) ii) 術後感染では、手術時に留置されたドレーン等から消化管内容液、膿性排液等が確認された患者

用法・用量は本剤 500mg QD を、3~14 日間点滴静脈内投与⁹⁾ することと設定された。

治験薬が投与された 21 例全例が安全性解析対象集団及び FAS であり、投与期間不足及び選択・除外基準逸脱各 1 例を除く 19 例が PPS であり、PPS のうち原因菌不明の 5 例を除く 14 例が PPS (細菌) であり、PPS 及び PPS (細菌) が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である治癒判定時²⁹⁾の臨床効果¹⁸⁾の有効率は 70.6% (12/17 例) であった (判定基準の定義は「V. その他」の項参照)。疾患別では、骨盤内炎症性疾患によるものを除く腹膜炎 61.5% (8/13 例) 及び骨盤内炎症性疾患による腹膜炎 100% (4/4 例) であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) は 71.4% (15/21 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、注射部位紅斑 14.3% (3/21 例)、貧血、便秘、嘔吐、接触性皮膚炎、ALT 増加、AST 増加及び血中アルカリホスファターゼ増加各 9.5% (2/21 例) であった。副作用 (臨床検査値異常変動を含む)

²⁸⁾ 急性細菌性前立腺炎及び急性細菌性精巣上体炎は投与終了 5~9 日後のいずれかの日、急性クラミジア性精巣上体炎は投与終了 2~4 週後のいずれかの日と設定された。

²⁹⁾ 治験薬投与終了/中止日の 7~14 日後のいずれかの日

動を含む)¹⁹⁾は28.6% (6/21 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は注射部位紅斑 14.3% (3/21 例) であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は1 例 (腸閉塞) に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。中止に至った有害事象は1 例 (悪性腹水) に認められたが、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の検討を踏まえ、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、急性胆嚢炎、急性胆管炎、骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む腹膜炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎に対する本剤の有効性は期待できると判断した。なお、本申請における適応症及び適応菌種については、「(3) 効能・効果について」の項において議論する。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 疾患別の有効性

申請者は、複雑性膀胱炎、腎盂腎炎、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、急性胆嚢炎、急性胆管炎、骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む腹膜炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

① 尿路感染症

複雑性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎及び複雑性腎盂腎炎患者を対象とした J301 試験並びに急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎患者を対象とした J304 試験における、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は表 18 のとおりであった (判定基準の定義は「V. その他」の項参照)。J301 試験では、主要評価項目である注射剤終了/中止時の細菌学的効果の有効率は、本剤群 93.7% (119/127 例)、PZFX 群 89.5% (111/124 例)、群間差 [95%信頼区間] は 4.2 [-2.7, 11.0] %であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージン (-10%) を上回ったことから、対照薬である PZFX 注射剤に対する本剤の非劣性が検証された。また、疾患別においても、本剤群の注射剤終了/中止時の臨床効果の有効率、並びに治癒判定時の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、PZFX 群と大きな差は認められなかった。J304 試験では、いずれの疾患に対しても、本剤の細菌学的効果が示された。なお、急性細菌性精巣上体炎で治癒判定時の臨床効果が有効と判定された被験者は 1/3 例であったが、無効と判定された 2 例について、いずれも治癒判定時の発熱は認められず、精巣上体の疼痛は改善又は消失していた。

表 18 尿路感染症に対する本剤及び PZFX 注射剤の臨床効果及び細菌学的効果

試験 番号	疾患	臨床効果				細菌学的効果			
		注射剤終了/中止時		治癒判定時		注射剤終了/中止時		治癒判定時	
		本剤	PZFX	本剤	PZFX	本剤	PZFX	本剤	PZFX
J301	複雑性膀胱炎	48.7 (19/39)	53.5 (23/43)	78.9 (30/38)	81.0 (34/42)	92.3 (36/39)	93.0 (40/43)	73.7 (28/38)	85.7 (36/42)
	腎盂腎炎	62.5 (55/88)	66.7 (54/81)	82.8 (72/87)	84.0 (68/81)	94.3 (83/88)	87.7 (71/81)	77.3 (68/88)	76.5 (62/81)
	急性単純性腎盂腎炎	51.2 (22/43)	63.9 (23/36)	83.7 (36/43)	80.6 (29/36)	95.3 (41/43)	91.7 (33/36)	81.4 (35/43)	86.1 (31/36)
	複雑性腎盂腎炎	73.3 (33/45)	68.9 (31/45)	81.8 (36/44)	86.7 (39/45)	93.3 (42/45)	84.4 (38/45)	73.3 (33/45)	68.9 (31/45)
J304	急性細菌性前立腺炎	28.6 (2/7)		83.3 (5/6)		100 (7/7)		83.3 (5/6)	
	急性精巣上体炎	66.7 (4/6)		66.7 (4/6)		100 (3/3)		83.3 (5/6)	
	細菌性精巣上体炎	66.7 (2/3)		33.3 (1/3)		100 (3/3)		66.7 (2/3)	
	クラミジア性精巣上体炎	66.7 (2/3)		100 (3/3)		—		100 (3/3)	

有効率：％（例数）、下線部：主要評価、－：未設定

LVFX 経口剤の国内製造販売後臨床試験（CVH009-021 試験）³⁰⁾ における急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎に対する疾患別の臨床効果及び細菌学的効果は表 19 のとおりであった。

表 19 尿路感染症に対する LVFX 経口剤 500mg QD の臨床効果及び細菌学的効果

疾患	臨床効果	細菌学的効果
急性単純性膀胱炎	97.4 (37/38)	97.4 (37/38)
複雑性膀胱炎	91.4 (32/35)	82.9 (29/35)
急性細菌性前立腺炎	100 (2/2)	100 (2/2)
急性精巣上体炎患者	40.0 (2/5)	80.0 (4/5)

有効率：％（例数）

また、海外にて慢性細菌性前立腺炎患者を対象として実施された CAPSS-101 試験³¹⁾ における細菌学的効果の有効率は、LVFX 経口剤群 75.0% (102/136 例)、シプロフロキサシン（以下、「CPFX」）群 76.8% (96/125 例) であった。

② 外科領域感染症

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染患者を対象とした J302 試験における、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は表 20 のとおりであった（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）。

表 20 外科領域感染症に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果

疾患	臨床効果		細菌学的効果	
	注射剤終了/中止時	治癒判定時	注射剤終了/中止時	治癒判定時
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	100 (10/10)	90.0 (9/10)	100 (10/10)	90.0 (9/10)
外傷の二次感染	—	—	—	—
熱傷の二次感染	100 (1/1)	0 (0/1)	100 (1/1)	0 (0/1)
手術創の二次感染	100 (9/9)	100 (9/9)	100 (9/9)	100 (9/9)

有効率：％（例数）、下線部：主要評価、－：組み入れなし

³⁰⁾ 用法・用量は LVFX 経口剤 500mg QD を急性単純性膀胱炎では 3 日間、複雑性膀胱炎、急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎では 14 日間投与することと設定された。主要評価項目は、治癒判定時（投与終了 5～9 日後のいずれかの日）の細菌学的効果とされた。

³¹⁾ 米国にて実施された無作為化二重盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、LVFX 経口剤 500mg QD 又はシプロフロキサシン経口剤 500mg 1 日 2 回を 4 週間投与することと設定された。主要評価項目は、微生物学的評価可能例における投与終了後 5～18 日目のいずれかの日における細菌学的効果と設定された。

LVFX 経口剤の表在性二次感染症（外傷、熱傷、手術創等の二次感染を含む）の患者を対象とした国内臨床試験 2 試験（DR3355-08 試験及び DR3355-11 試験）³²⁾ における臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、表 21 のとおりであった。

表 21 表在性二次感染症に対する LVFX 経口剤 100～200mg 1 日 2 回又は 1 日 3 回の臨床効果及び細菌学的効果

試験番号	熱傷の二次感染		外傷及び手術創の二次感染	
	臨床効果	細菌学的効果	臨床効果	細菌学的効果
DR3355-08 試験	80.0 (4/5)	75.0 (3/4)	92.0 (23/25)	82.6 (19/23)
DR3355-11 試験	77.3 (17/22)	78.6 (11/14)	74.0 (57/77) ^{a)}	74.5 (38/51)

有効率：％（例数）

a) 外傷の二次感染：85.0％（34/40 例）、手術創の二次感染：62.2％（23/37 例）

また、海外にて複雑性皮膚・皮膚組織感染症（Complicated Skin and Skin Structure Infection；以下、「複雑性 SSSI」）患者を対象とした臨床試験が実施されている。

K90-074 試験³³⁾ における、臨床効果の有効率は、LVFX 経口剤群 88.0％（147/167 例）、対照薬であるチカルシリン二ナトリウム³⁴⁾/クラブラン酸カリウム（以下、「TIPC/CVA」）群 83.4％（131/157 例）であった。疾患別の臨床効果の有効率は、LVFX 経口剤群では、創傷感染 100％（5/5 例）、熱傷の二次感染 100％（2/2 例）及び手術創の二次感染 88.5％（23/26 例）であり、対照薬である TIPC/CVA 群では、創傷感染 77.8％（7/9 例）、熱傷の二次感染 100％（1/1 例）及び手術創の二次感染 90.0％（18/20 例）であった。

L91-038 試験³⁵⁾ における、臨床効果の有効率は、本剤群 82.1％（92/112 例）、対照薬であるイミペネム/シラスタチン（以下、「IMP/CS」）群 88.2％（105/119 例）であった。細菌学的効果の有効率は、本剤群 79.8％（67/84 例）、IMP/CS 群 84.5％（82/97 例）であった。疾患別のうち、手術創の二次感染における臨床効果の有効率は、本剤群 61.5％（8/13 例）、IMP/CS 群 81.8％（9/11 例）であった。

LOFBIV-SSS-040 試験³⁶⁾ における細菌学的効果の有効率は、LVFX 群 83.7％（82/98 例）、対照薬である TIPC/CVA 群 71.4％（70/98 例）であった。臨床効果の有効率は、LVFX 群 84.1％（116/138 例）、TIPC/CVA 群 80.3％（106/132 例）であった。複雑性 SSSI のうち創傷感染に対する臨床効果の有効率は、LVFX 群 88.7％（47/53 例）、TIPC/CVA 群 85.4％（41/48 例）であった。

³²⁾ DR3355-08 試験：表在性二次感染症患者等を対象として実施された非盲検非対照試験。用法・用量は LVFX 経口剤 100～200mg を BID 又は 1 日 3 回（TID）、7～10 日間投与することと設定された（高橋 久 他, *Chemotherapy*, 40(S-3): 286-305, 1992）。

DR3355-11 試験：外傷、熱傷、手術創等の二次感染患者等を対象として実施された非盲検非対照試験。用法・用量は LVFX 経口剤 100～200mg を BID 又は TID、3～14 日間投与することと設定された（由良 二郎 他, *Chemotherapy*, 40(S-3): 270-285, 1992）。

³³⁾ 米国及びコスタリカにて実施された無作為化非盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、LVFX 経口剤 488mg BID、又はチカルシリン二ナトリウム/クラブラン酸カリウム（TIPC/CVA）注射剤 3.1g を 4～6 時間ごとに [その後アモキシシリン水和物/クラブラン酸カリウム（AMPC/CVA）経口剤 875mg を 12 時間ごとに変更可能]、それぞれ 7～14 日間投与することと設定された。主要評価項目は、投与終了 2～7 日後のいずれかの日における臨床効果の有効率と設定された。

³⁴⁾ 本邦未承認。

³⁵⁾ 米国にて実施された無作為化非盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、本剤 500mg BID、又はイミペネム/シラスタチン（IMP/CS）注射剤 500mg 1 日 4 回（それぞれ注射剤を 3 日間以上投与した後、LVFX 経口剤 500mg BID 又は CPMX 経口剤 750mg BID に変更可能）をそれぞれ 7～14 日間投与することと設定された。主要評価項目は、投与終了 2～7 日後のいずれかの日における臨床効果の有効率と設定された。

³⁶⁾ 米国にて実施された無作為化非盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、LVFX（注射剤、経口剤、又は注射剤の後に経口剤）750mg QD、又は TIPC/CVA 注射剤 3.1g を 4～6 時間ごとに（その後 AMPC/CVA 経口剤 875mg を 12 時間ごとに変更可能）、それぞれ 7～14 日間投与することと設定された。主要評価項目は、細菌学的評価可能例における投与終了 2～5 日後のいずれかの日における臨床効果の有効率と設定された。

③ 胆道感染症及び腹腔内感染症

急性胆嚢炎及び急性胆管炎患者を対象とした J302 試験、並びに骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む腹膜炎患者を対象とした J305 試験における、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は表 22 のとおりであった（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）。

表 22 胆道感染症及び腹腔内感染症に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果

疾患	臨床効果		細菌学的効果	
	注射剤終了/中止時	治癒判定時	注射剤終了/中止時	治癒判定時
急性胆嚢炎	100 (5/5)	<u>100 (5/5)</u>	100 (3/3)	100 (3/3)
急性胆管炎	100 (3/3)	<u>100 (3/3)</u>	100 (3/3)	100 (3/3)
腹膜炎	76.5 (13/17)	<u>70.6 (12/17)</u>	58.3 (7/12)	66.7 (6/9)
腹膜炎（骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を除く）	69.2 (9/13)	61.5 (8/13)	50.0 (4/8)	60.0 (3/5)
骨盤内炎症性疾患による腹膜炎	100 (4/4)	100 (4/4)	75.0 (3/4)	75.0 (3/4)

有効率：％（例数）、下線部：主要評価

また、海外において腹腔内感染症患者を対象とした HR355/2/MN/305/AH 試験³⁷⁾ における臨床効果の有効率は、本剤群 93.4%（128/137 例）、対照薬である CPFEX 群 90.7%（117/129 例）であった。細菌学的効果の有効率は、本剤群 100%（37/37 例）、CPFEX 群 100%（40/40 例）であった。疾患別の臨床効果の有効率について、胆嚢炎に対しては、本剤群 88.7%（47/53 例）、CPFEX 群 82.6%（57/69 例）であった^{38, 39)}。

④ 婦人科領域感染症

子宮内感染及び子宮付属器炎患者を対象とした J303 試験における、臨床効果及び細菌学的効果の有効率は表 23 のとおりであった（判定基準の定義は「V. その他」の項参照）。

表 23 子宮内感染及び子宮付属器炎に対する本剤の臨床効果及び細菌学的効果

疾患	臨床効果		細菌学的効果	
	注射剤終了/中止時	治癒判定時	注射剤終了/中止時	治癒判定時
子宮内感染	85.7 (6/7)	<u>85.7 (6/7)</u>	42.9 (3/7)	85.7 (6/7)
子宮付属器炎	100 (12/12)	<u>80.0 (8/10)</u>	81.8 (9/11)	63.6 (7/11)

有効率：％（例数）、下線部：主要評価

LVFX 経口剤の国内製造販売後臨床試験（CVH009-031 試験）⁴⁰⁾ における子宮内感染患者の臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、それぞれ 94.7%（18/19 例）及び 68.8%（11/16 例）であった。

以上より、国内臨床試験成績に加え、LVFX 経口剤を用いた国内臨床試験、及び LVFX 経口剤又は本剤を用いた海外臨床試験の成績においても有効性が認められたことから、膀胱炎、腎盂腎炎、

³⁷⁾ ドイツ、フランス等 8 カ国にて実施された無作為化非盲検並行群間比較試験であり、用法・用量は、本剤 500mg QD 及びメトロニダゾール注射剤 500mg TID、又は CPFEX 注射剤 200mg BID 及びメトロニダゾール注射剤 500mg TID（その後、LVFX 経口剤 500mg QD 及びメトロニダゾール経口剤 400mg 1 日 3 回（TID）、又は CPFEX 経口剤 500mg BID 及びメトロニダゾール経口剤 400mg TID に変更可能）を投与することと設定され、投与期間は治験責任医師又は治験分担医師による判断とされた。主要評価項目は、投与終了 2～8 日後のいずれかの日における臨床効果の有効率と設定された。

³⁸⁾ 疾患別の細菌学的効果は集計されていない。

³⁹⁾ HR355/2/MN/305/AH 試験における腹腔内感染症に対する臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、J305 試験における腹膜炎に対する有効率と比較して高値を示したが、HR355/2/MN/305/AH 試験では本剤群及び対照薬群ともに、嫌気性菌に対する効果を目的としたメトロニダゾール併用投与がされたことも一因である、と考えられると申請者は説明している。

⁴⁰⁾ 用法・用量は、LVFX 経口剤 500mg QD を 7 日間投与することと設定された。主要評価項目は、投与終了/中止時の臨床効果の有効率とされた。

前立腺炎、精巣上体炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、胆嚢炎、胆管炎、腹膜炎（骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む）、子宮内感染並びに子宮付属器炎に対して、本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のよう考える。

複雑性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎及び複雑性腎盂腎炎患者を対象とした J301 試験において、PZFX 注射剤に対する本剤の非劣性が検証され、各疾患における有効率は、PZFX 注射剤とほぼ同様であったことから、本剤は、複雑性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎及び複雑性腎盂腎炎に対して、対照薬である PZFX 注射剤と同様の有効性が期待できる。他の国内臨床試験（J302、J303、J304 及び J305 試験）は非盲検非対照試験にて実施されており、急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、急性胆嚢炎、急性胆管炎、腹膜炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎に対する検討例数は少数であるが、各試験において一定の臨床的な有効性及び細菌学的効果が認められた。また、LVFX 経口剤を用いた国内臨床試験及び LVFX 経口剤又は本剤を用いた海外臨床試験から、各疾患領域での本剤の有効性を示唆する成績が得られている。

以上より、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、胆嚢炎、胆管炎、腹膜炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎に対する本剤の有効性は期待できる。

2) 臨床分離株別の細菌学的効果

申請者は、本剤の臨床分離株別の細菌学的効果について、以下のとおり説明している。

本申請に際し実施された国内臨床試験（J301、J302、J303、J304 及び J305 試験）における臨床分離株別の、注射剤終了/中止時の細菌学的効果は表 24 のとおりであった。なお、既承認の呼吸器感染症に対して実施された国内臨床試験（DR3355-57 及び DR3355-60 試験）における臨床分離株別の細菌学的効果の成績と、本申請における細菌学的効果との合計も示した。

検討株数が少数の菌種があるものの、細菌学的効果が示され、既承認の呼吸器感染症に対する国内臨床試験でも認められた菌種については、同試験成績と同様の傾向であった。ただし、*N. gonorrhoea* については、1 株の検討で菌消失は認められなかった。*Bacteroides* 属については、9/11 株の菌消失であったが、腹腔内感染症を対象とした試験において、*Bacteroides* 属が原因菌であった腹膜炎の臨床効果の有効率は 33.3%（2/6 例）であり、全体の有効率 70.6%（12/17 例）と比較して低かった。*Fusobacterium* 属については、1 株が分離され、菌消失が認められたが、分離された被験者における臨床効果は無効であった。

表 24 国内臨床試験における臨床分離株別の細菌学的効果（注射剤終了/中止時）

菌種	本申請で実施された国内臨床試験					呼吸器感染症	合計
	外科領域感染症	腹腔内感染症	胆道感染症	婦人科領域感染症	尿路感染症		
<i>Staphylococcus</i> 属	2/2	—	—	3/3	11/11	14/15	30/31
<i>Streptococcus</i> 属	—	—	—	4/4	8/8	2/2	14/14
<i>Enterococcus</i> 属	2/2	1/2	—	5/6	25/25	—	33/35
<i>N. gonorrhoeae</i>	—	—	—	0/1	—	—	0/1
<i>E. coli</i>	1/1	6/6	3/3	3/3	100/102	—	113/115
<i>Citrobacter</i> 属	—	1/1	—	—	3/3	—	4/4
<i>Klebsiella</i> 属	2/2	3/3	3/3	—	14/14	9/9	31/31
<i>Enterobacter</i> 属	2/2	1/1	2/2	—	2/2	2/2	9/9
<i>Serratia</i> 属	2/2	—	—	—	2/2	—	4/4
<i>Proteus</i> 属	—	0/1	—	—	4/4	—	4/5

菌種	本申請で実施された国内臨床試験					呼吸器感染症	合計
	外科領域感染症	腹腔内感染症	胆道感染症	婦人科領域感染症	尿路感染症		
<i>H. influenzae</i>	—	—	—	3/3	—	57/57	60/60
<i>P. aeruginosa</i>	4/4	—	—	—	2/2 ^{a)}	4/6	10/12
<i>Peptostreptococcus</i> 属	—	7/8	—	11/16	—	—	18/24
<i>Bacteroides</i> 属	2/2	5/6	—	2/3	—	—	9/11
<i>Prevotella</i> 属	—	1/1	—	3/3	—	—	4/4
<i>Porphyromonas</i> 属	—	1/1	—	0/1	—	—	1/2
<i>Veillonella</i> 属	—	1/1	—	—	—	—	1/1
<i>Fusobacterium</i> 属	—	—	—	1/1	—	—	1/1
<i>C. trachomatis</i>	—	—	—	1/1 ^{b)}	3/3 ^{b)}	—	4/4 ^{b)}
嫌気性グラム陰性桿菌	—	—	—	2/2	—	—	2/2

注射剤終了/中止時の消失菌株数/評価菌株数、—：未検出

a) *P. aeruginosa* 以外にも *Pseudomonas* 属が 1 株検出され、消失が認められた。

b) 治癒判定時の Strand Displacement Amplification (SDA) 法による抗原検査に基づく判定

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験において、一定の細菌学的効果が示され、既承認の呼吸器感染症に対する国内臨床試験でも認められた菌種については、同試験成績と同様の傾向であったとの説明は理解でき、*N. gonorrhoea*、*Bacteroides* 属及び *Fusobacterium* 属に対する本剤の有効性は示されていない。また、本剤の適応菌種ではない菌種のうち、*Enterococcus* 属及び *Peptostreptococcus* 属については、それぞれ 33/35 株及び 18/24 株で細菌学的効果が認められており、本剤の有効性は期待できる。*Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Veillonella* 属及び *C. trachomatis* については、一定の細菌学的効果は認められているが、検討株数が限られている。本剤の適応菌種の適切性については、「(3) 効能・効果について、適応菌種について」の項で議論する。

なお、製造販売後において臨床分離株の LVFX に対する感受性及び本剤の有効性に関する新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

(2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、以下のような検討を行った結果、本申請に際して実施された国内臨床試験において認められた本剤の安全性プロファイルは、本剤の初回承認時と大きな差異は認められず、効能追加に伴う新たな安全性上の懸念はないと判断した。ただし、注射部位反応、胃腸障害、肝機能検査値異常、中枢神経系障害及び間質性肺炎については、初回承認時と同様に、引き続き注意喚起を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

1) 安全性について

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

本申請に際して実施した国内臨床試験 (J301、J302、J303、J304 及び J305 試験) 及び既承認の呼吸器感染症に対して実施した国内臨床試験 (DR3355-57 及び DR3355-60 試験)⁴¹⁾ における、各疾患での安全性の概要は表 25 のとおりであった。本申請効能の患者と呼吸器感染症患者とで安全性プロファイルに大きな差異は認められなかった。また、本申請効能の患者で認められた有害事象

⁴¹⁾ クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL、同点滴静注 500mg/20mL 審査報告書 (平成 22 年 8 月 10 日)

（「＜提出された資料の概略＞」の項参照）についても、呼吸器感染症患者で認められた有害事象⁴¹⁾と特段の差異は認められなかった。

表 25 各疾患における安全性の概要（治癒判定時）

	本申請効能の患者						初回承認時
	外科領域 感染症	腹腔内感染 症	胆道感染症	婦人科領域 感染症	尿路感染症	合計	呼吸器感染 症患者
例数	11	21	11	21	180	244	342
全有害事象	5 (45.5)	15 (71.4)	9 (81.8)	16 (76.2)	93 (51.7)	138 (56.6)	249 (72.8)
死亡	0	0	0	0	1 (0.56)	1 (0.4)	5 (1.5)
重篤な有害事象	1 (9.1)	1 (4.8)	0	0	4 (2.2)	6 (2.5)	14 (4.1)
重度の有害事象 ^{a)}	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	1 (4.8)	0	0	8 (4.4)	9 (3.7)	15 (4.4)

例数 (%)

a) 重篤な有害事象を除く、重症度が「重度」と判定された有害事象

機構は、以下のように考える。

本申請に際して実施された国内臨床試験において認められた有害事象は、初回承認時に提出された呼吸器感染症を対象とした国内臨床試験において認められた有害事象と比較して、発現割合、発現内容及び重症度について、いずれも大きく異ならない。このため、申請効能・効果と既承認効能・効果とで安全性プロファイルに大きな差異は認められないとする申請者の説明は受け入れ可能である。

なお、初回承認時に注意が必要と判断した注射部位反応、胃腸障害、肝機能検査値異常、中枢神経系障害及び間質性肺炎、並びに他のフルオロキノロン系抗菌薬に特徴的な有害事象である QT/QTc 間隔延長、血糖値異常、光線過敏症、関節障害及び腱障害については、以下の 2) 及び 3) の項で議論する。

2) 初回承認時に注意が必要とした有害事象について

申請者は、本剤の初回承認時に注意が必要と判断された、注射部位反応⁴²⁾、胃腸障害⁴³⁾、肝機能検査値異常⁴⁴⁾、中枢神経系障害⁴⁵⁾及び間質性肺炎⁴⁶⁾について、以下のように説明した。

本申請に際して実施した国内臨床試験（J301、J302、J303、J304 及び J305 試験）及び初回承認時に提出した呼吸器感染症を対象とした国内臨床試験（DR3355-57 及び DR3355-60 試験）⁴¹⁾における、注射部位反応、胃腸障害、肝機能検査値異常、中枢神経系障害（精神障害及び神経系障害）及び間質性肺炎の有害事象及び副作用¹⁹⁾の発現割合は表 26 のとおりであった。いずれの事象も、本申請効能患者における発現割合は、呼吸器感染症患者における発現割合を上回らなかった。本申請に際して実施された国内臨床試験において、重度の有害事象が胃腸障害 1 例に認められたが、本剤との因果関係は関連なしと判定され、転帰は回復であった。呼吸器感染症患者では、重度の有害事象が中枢神経系障害及び間質性肺炎各 1 例に認められ、間質性肺炎は本剤との因果関係は関連ありで、転帰はいずれも死亡であった。

⁴²⁾ MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類において「血管障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる有害事象。

⁴³⁾ MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類において「胃腸障害」に含まれる有害事象。

⁴⁴⁾ MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類において「肝胆道系障害」及び「臨床検査」に含まれる有害事象。

⁴⁵⁾ MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類において「精神障害」及び「神経系障害」に含まれる有害事象。

⁴⁶⁾ MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類における「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のうち、「間質性肺炎疾患」。

表 26 各事象の有害事象及び副作用の発現状況

事象		本申請効能の患者 (244 例)	呼吸器感染症患者 (342 例)
注射部位反応	有害事象	43 (17.6)	89 (26.0)
	副作用	31 (12.7)	69 (20.2)
胃腸障害	有害事象	46 (18.9)	74 (21.6)
	副作用	17 (7.0)	28 (8.2)
肝機能検査値異常	有害事象	20 (8.2)	72 (21.1)
	副作用	18 (7.4)	51 (14.9)
中枢神経系障害	有害事象	13 (5.3)	20 (5.8)
	副作用	3 (1.2)	6 (1.8)
間質性肺炎	有害事象	0	1 (0.3)
	副作用	0	1 (0.3)

例数 (%)

以上より、注射部位反応、胃腸障害、肝機能検査値異常、中枢神経系障害、及び間質性肺炎の発現状況について呼吸器感染症患者の結果と比較したところ、本申請効能患者において、大きな問題は認められず、本申請効能患者における新たな安全性上の懸念はないため、これらの発現状況を医療現場に情報提供することとし、現時点で新たに注意喚起を行う必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を受け入れ可能と考える。ただし、これらの事象の発現状況について新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

3) フルオロキノロン系抗菌薬に特徴的な有害事象について

申請者は、フルオロキノロン系抗菌薬に特徴的な有害事象である、QT/QTc 間隔延長、血糖値異常、光線過敏症、関節障害及び腱障害の発現状況について、以下のように説明している。

本申請に際して実施した国内臨床試験 (J301、J302、J303、J304 及び J305 試験) において、QT/QTc 間隔延長⁴⁷⁾ 及び光線過敏症に関連する有害事象⁴⁸⁾ は認められなかった。血糖値関連事象⁴⁹⁾ として、J301 試験で低血糖症 1 例及び J305 試験で血中ブドウ糖減少 1 例が認められたが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

関節障害及び腱障害に関連する有害事象⁵⁰⁾ として、J301 試験で関節痛 1 例及び腱痛 1 例、並びに J302 試験で腱痛 1 例が認められたが、いずれも重症度は軽度であり、J301 試験の腱痛 1 例を除き、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

機構は、以下のように考える。

フルオロキノロン系抗菌薬に特徴的な有害事象である QT/QTc 間隔延長、血糖値異常、光線過敏症、関節障害及び腱障害について新たな安全性上の懸念はなく、追加の注意喚起の必要性はないものの、LVFX 経口剤又は本剤の国内臨床試験及び国内外における製造販売後の安全性データにおいて、これらの事象の発現が認められている⁴¹⁾ ことから、引き続き注意喚起を継続し、新たな情報が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供する必要がある。

⁴⁷⁾ 申請者により、主に MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類「心臓障害」及び「臨床検査」について目視により確認された。

⁴⁸⁾ 申請者により、主に MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類「眼障害」及び「皮膚および皮下組織傷害」について目視により確認された。

⁴⁹⁾ 申請者により、主に MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類「代謝および栄養障害」及び「臨床検査」のうち、目視により血中ブドウ糖減少及び低血糖症が抽出された。

⁵⁰⁾ 申請者により、主に MedDRA (MedDRA/J V.17.0) の器官別大分類「筋骨格系および結合組織障害」のうち、目視により関節痛及び腱痛が抽出された。

(3) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における検討、並びに以下の検討を踏まえ、本剤の適応症として、LVFX 経口剤又は類薬の適応症の記載と同様に、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎を追加することが適切と判断した。また、適応菌種として申請適応菌種のうち、ポルフィロモナス属、バイヨネラ属以外の腸球菌属、シトロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属及びトラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）を追加することが適切と判断した。

なお、腹膜炎について、申請時の適応症では「腹膜炎（骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む）」とされている。しかしながら、骨盤内炎症性疾患によらない腹膜炎と骨盤内炎症性疾患による腹膜炎（骨盤腹膜炎）は、原疾患が異なるものの、原因菌は腸内細菌科や嫌気性菌の混合感染で共通しており、腹痛、下痢、腹部の圧痛、筋性防御等の腹膜刺激症状といった同様の症状を特徴としている⁵¹⁾。また、腹膜炎患者を対象とした J305 試験において、骨盤内炎症性疾患によらない腹膜炎及び骨盤内炎症性疾患による腹膜炎のいずれの腹膜炎に対しても、本剤投与時の有効性が示唆されている（「(1) 有効性について、1) 疾患別の有効性、③ 胆道感染症及び腹腔内感染症」の項参照）。

機構は、以上の点より、適応症として骨盤内炎症性疾患によらない腹膜炎と骨盤内炎症性疾患による腹膜炎とを区別する必要性は低く、「腹膜炎」を適応症とした上で、骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を対象とした臨床試験成績を医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

適応菌種について

機構は、本申請で実施された国内臨床試験において、*Enterococcus* 属及び *Peptostreptococcus* 属は、それぞれ 33/35 株及び 18/24 株で細菌学的効果が認められており、本剤の有効性は期待できると考える。他方、検討株数が限られている又は分離されなかった *Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*M. morganii*、*Providencia* 属、*Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属、*Veillonella* 属及び *C. trachomatis* を適応菌種とすることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本申請における追加の適応菌種のうち、*Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*M. morganii*、*Providencia* 属及び *C. trachomatis* を適応菌種とする適切性について、以下のように考える。

Citrobacter 属、*Proteus* 属及び *C. trachomatis* については、本申請で実施された国内臨床試験で一定の臨床効果及び細菌学的効果が示されていることに加え（「(1) 有効性について、2) 臨床分離株別の細菌学的効果」の項参照）、既に LVFX 経口剤の適応菌種であり、*Citrobacter* 属及び *Proteus* 属は LVFX に対する経年的な感受性の変化は特段認められていないこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) 国内臨床分離株の LVFX に対する感受性変

⁵¹⁾ JAID/JSC 感染症治療ガイド委員会編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, 175-179, 2014

化について」の項参照)、並びに *C. trachomatis* は LVFX に対する感受性が高い〔測定に用いられた 90%の菌株における最小発育阻止濃度 (MIC₉₀) : 0.25µg/mL〕ことから、本剤の有効性は期待できると考える。また、*M. morganii* 及び *Providencia* 属については、本申請に際して実施された国内臨床試験において臨床分離されなかったが、本申請の適応症である尿路感染症、腹腔内感染、創傷感染等における原因菌とされている⁵²⁾ *M. morganii* 及び *Providencia* 属は、既に LVFX 経口剤の適応菌種であり、LVFX に対する経年的な感受性の変化は特段認められていないことから(「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞(2) 国内臨床分離株の LVFX に対する感受性変化について」の項参照)、本剤においても有効性が期待できると考える。

LVFX 経口剤の適応菌種ではない *Prevotella* 属、*Porphyromonas* 属及び *Veillonella* 属については、以下の点から、本剤の適応菌種とすることは適切と考える。

① *Prevotella* 属

国内臨床試験では、J303 試験において子宮内感染患者より *Prevotella* 属 1 株及び子宮付属器炎患者より *P. bivia* 2 株が、J305 試験において術後の腹腔内膿瘍患者より *P. buccae* 1 株の計 4 株が分離・同定され、これらの臨床分離株に対する LVFX の MIC 範囲は 0.5 - 8µg/mL であった。*Prevotella* 属が分離された全ての被験者で注射剤終了/中止時の細菌学的効果は消失と判断された。注射剤終了/中止時及び治癒判定時の臨床効果は、子宮内感染患者及び子宮付属器炎患者 3 例は全て治癒し、腹腔内感染症患者 1 例では、本剤 14 日間投与後も十分な改善が認められず無効と判定されたが、臨床症状及び炎症所見の改善傾向が認められた。なお、LVFX 経口剤を用いた製造販売後臨床試験において分離された *Prevotella* 属 2/3 株でも消失が認められた。

また、2011 年から 2012 年までに臨床分離された *Prevotella* 属に対する LVFX の MIC 範囲は ≤0.063 - 8µg/mL 又は 0.12 - 8µg/mL^{53, 54)} であり、一部に感受性の低い株が含まれるものの、ほとんどの株に対して LVFX の抗菌活性は示されと考える。

以上より、*Prevotella* 属を原因菌とする疾患に対する有効性について、国内臨床試験における検討例数は少ないものの、細菌学的効果及び臨床効果が示されていることから、*Prevotella* 属に対する本剤の臨床的な有効性が期待できると考える。

② *Porphyromonas* 属

国内臨床試験では、J303 試験において子宮内感染患者より *P. asaccharolytica* 1 株、J305 試験において腹膜炎患者より *P. endodontalis* 1 株の計 2 株が分離・同定された。*P. endodontalis* に対する LVFX の MIC は測定不能であったが、*P. asaccharolytica* に対する LVFX の MIC は 0.5µg/mL であった。*P. asaccharolytica* が分離された子宮内感染の 1 例は、*E. faecalis*、*Peptostreptococcus asaccharolyticus* 及び *Bacteroides thetaiotaomicron* との混合感染であり、本剤 8 日間投与後も十分な改善が認められず無効と判断された。細菌学的効果は全ての原因菌が存続とされた。*P. endodontalis* が分離された腹膜炎の 1 例は、注射剤終了/中止時及び治癒判定時の臨床効果は治癒であり、細菌学的効果は推定消失と判断された。

⁵²⁾ 猪狩 淳 他, *Jpn J Antibiot*, 44: 140-149, 1991

⁵³⁾ 品川 長夫 他, *Jpn J Antibiot*, 67: 339-383, 2014

⁵⁴⁾ 天野 綾子 他, *Jpn J Antibiot*, 66: 311-329, 2013

また、2011 年から 2012 年までに臨床分離された *Porphyromonas* 属に対する LVFX の MIC 範囲は 0.125 - 16 μ g/mL 又は 0.12 - 0.5 μ g/mL^{53, 54)} であり、一部に感受性の低い株が含まれるものの、ほとんどの株に対して LVFX の抗菌活性は示されると考える。

以上より、*Porphyromonas* 属を原因菌とする疾患に対する有効性について、国内臨床試験における検討例数は少ないものの、*Porphyromonas* 属の LVFX に対する感受性情報を踏まえると、*Porphyromonas* 属に対する本剤の臨床的な有効性が期待できると考える。

③ *Veillonella* 属

国内臨床試験では、J305 試験において骨盤内炎症性疾患による腹膜炎患者より *Veillonella* 属 1 株が分離・同定され、LVFX の MIC は 8 μ g/mL であった。注射剤終了/中止時及び治癒判定時とも細菌学的効果は消失と判断され、臨床効果についても、注射剤終了/中止時及び治癒判定時とも治癒と判断された。なお、本被験者では、*E. faecalis*、*K. pneumoniae*、*E. coli* 及び *Finnegoldia magna* (*Peptostreptococcus magnus*) も分離され、*E. faecalis* 以外が原因菌と判断されている。海外臨床試験では、複雑性 SSSI 患者を対象とした LOFBIV-SSS-040 試験において *Veillonella* 属 1 株が分離同定されており、この症例の臨床効果及び細菌学的効果はそれぞれ有効及び消失と判断されている。

また、2011 年から 2012 年までに臨床分離された *Veillonella* 属に対する LVFX の MIC 範囲は 0.125 - 16 μ g/mL とする報告⁵³⁾ があり、J305 試験において分離された 1 例も含め、LVFX に対する感受性はやや低い。

以上より、国内外臨床試験における検討例数は少ないものの、検討された症例における本剤の細菌学的効果及び臨床効果が示されていることから、*Veillonella* 属に対する本剤の臨床的な有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

Citrobacter 属、*Proteus* 属、*M. morganii*、*Providencia* 属及び *C. trachomatis* を適応菌種とすることについて、申請者の説明は受け入れ可能である。*Prevotella* 属については、得られている情報は限られているものの、本申請に際して実施された国内臨床試験及び LVFX 経口剤の製造販売後臨床試験において分離された複数の菌株に対して細菌学的効果が認められていること、及び臨床効果について、有効又は改善傾向であったことを総合的に勘案し、*Prevotella* 属を本剤の適応菌種とすることは可能である。

一方、*Porphyromonas* 属及び *Veillonella* 属は、本申請に際して実施された国内臨床試験における分離株数がそれぞれ 2 株及び 1 株と極めて限られており、海外臨床試験においても検出されていない、又は検出された株数が国内臨床試験と同様に極めて限定的であり、本剤投与による臨床効果や細菌学的効果に関する情報が十分に得られていないことから、現時点で本剤の適応菌種とすることは困難と判断した。

(4) 用法・用量について

本申請における本剤の申請用法・用量は、「通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注する。」（既承認用法・用量から変更なし）である。

申請者は、用法・用量の設定根拠及びその適切性について、以下のように説明している。

本申請に際して実施された国内臨床試験における用法・用量は、LVFX 経口剤⁵⁵⁾の最大用法・用量と同様に 500mg QD と設定した。LVFX の治療効果に影響を及ぼす薬物動態-薬力学（以下、「PK-PD」）パラメータは血漿中濃度-時間曲線下面積（以下、「AUC」）/MIC であるとされており⁵⁶⁾、尿路感染症の治療においても、血中薬物濃度に基づく PK-PD パラメータが治療効果と関連するとされている⁵⁷⁾。海外での尿路感染症に対する承認用法・用量について、米国では、250mg QD 10 日間投与と、高用量短期療法として 750mg QD 5 日間投与⁵⁸⁾が、欧州では 500mg QD が承認されている。米国承認用量の 250mg と本邦における既承認用量の 500mg について AUC/MIC に基づき検討したところ、1 日投与量を 500mg とした方が本剤の尿路感染症に対する有効性は高いと推定したこと、1 日投与量を 500mg とすることにより、250mg とする場合よりも LVFX の尿中濃度及び感染臓器（腎及び膀胱壁）における組織中濃度を高くすることが可能であると考えられたこと、尿路感染症の主たる原因菌である *E. coli* の LVFX に対する経年的な感性率の低下が認められていること（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）国内臨床分離株の LVFX に対する感受性変化について」の項参照）から、複雑性膀胱炎、急性単純性腎盂腎炎及び複雑性腎盂腎炎患者を対象とした J301 試験では用法・用量を 500mg QD と設定した。

その他の尿路感染症（急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎）、外科領域感染症、胆道感染症、腹腔内感染症、及び婦人科領域感染症については、腹膜炎を除く各疾患に対して LVFX 経口剤が 500mg QD の用法・用量にて承認されている⁵⁹⁾ こと、尿路感染症及び婦人科領域感染症患者を対象とした、LVFX 経口剤 500mg QD による製造販売後臨床試験において有効性が示されたこと（「（1）有効性について、1）疾患別の有効性、①尿路感染症」及び「④婦人科領域感染症」の項参照）、並びに LVFX 経口剤 500mg と本剤 500mg 投与時の C_{max} 及び AUC は同程度であること⁵⁵⁾ から、各疾患を対象とした国内臨床試験においても、本剤の用法・用量を 500mg QD と設定することは適切と考えた。なお、*E. coli* や *K. pneumoniae* 等の一部の菌を除いて各疾患の原因菌の LVFX に対する感受性に特段の経年的な変化はなく（「3. 非臨床に関する試験、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）国内臨床分離株の LVFX に対する感受性変化について」の項参照）、経年的な感受性低下が認められている *E. coli* や *K. pneumoniae* においても本開発で実施された臨床試験において細菌学的効果が示されていること（「（1）有効性について、2）臨床分離株別の細菌学的効果」の項参照）、本開発における各感染部位への組織移行性が確認されていること（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞」の項参照）⁶⁰⁾ から、用法・用量は適切であると考えた。

以上に基づき、本剤 500mg QD 投与にて実施された国内臨床試験において、いずれの疾患に対しても有効性が示されたこと、及び安全性上の懸念は認められなかったことから、申請適応症に対する本剤の申請用法・用量を、既承認内容と同様に「レボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回、

55) 本剤の初回申請時に、日本人健康成人に対し、LVFX 500mg を単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したときの薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) が検討された。単回点滴静脈内投与時の C_{max} は $9.79 \pm 1.05 \mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ は $51.96 \pm 4.96 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、単回経口投与時の C_{max} は $8.04 \pm 1.98 \mu\text{g/mL}$ 、 $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$ は $50.86 \pm 6.46 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、LVFX 500mg を単回点滴静脈内投与又は単回経口投与したときの暴露量は同程度であることが示唆された（クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL、同点滴静注 500mg/20mL 審査報告書 平成 22 年 8 月 10 日）。

56) Craig WA, *Clin Infect Dis*, 26: 1-10, 1998

57) Frimodt-Møller N, *Int J Antimicrob Agents*, 19: 546-553, 2002

58) 250mg QD 10 日間投与時及び 750mg QD 5 日間投与時の有効性及び安全性は、比較検討されていない。

59) クラビット錠 250mg 及び同錠 500mg 審査報告書（平成 21 年 2 月 10 日）

60) 本申請に際して実施された臨床試験の他、本剤の初回申請時に、日本人健康成人（8 例）に本剤 500mg を単回点滴静脈内投与したときの LVFX の尿中への移行（投与開始 0～4 時間後：513 $\mu\text{g/mL}$ ）が確認されている（クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL、同点滴静注 500mg/20mL 審査報告書 平成 22 年 8 月 10 日）。

約 60 分間かけて点滴静注する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

本申請で追加予定の適応症のうち、腹膜炎を除く各疾患に対して承認されている LVFX 経口剤の用法・用量が 500mg QD であること、尿路感染症及び婦人科領域感染症患者を対象とした、LVFX 経口剤 500mg QD による製造販売後臨床試験において有効性が認められたこと、LVFX 経口剤 500mg と本剤 500mg 静脈内投与時の暴露は同程度であること、及びこれらの根拠に基づき本剤 500mg QD を用法・用量として実施された各国内臨床試験において、本申請で追加予定の適応症に対する有効性が認められたことから、本剤の用法・用量を 500mg QD とすることは可能である。

ただし、海外では、尿路感染症に対して 1 日用量 750mg が、複雑性 SSSI に対して 1 日用量 750mg 又は 1,000mg がそれぞれ承認されていること、並びに MSSA、*E. coli* 及び *K. pneumoniae* では LVFX に対する感受性の低下又は LVFX に対する感受性が低い ESBL 産生菌の分離頻度の上昇が認められていること（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）国内臨床分離株の LVFX に対する感受性変化について」の項参照）から、臨床分離株の LVFX に対する感受性に関する情報や本剤の有効性に関する情報を基に、より高用量の投与が必要とされる状況となった場合には、高用量の開発を行うことについて検討する必要がある。

(5) 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤で追加予定の適応症（外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎）の治療における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤で追加予定の適応症のうち、腹膜炎以外は、LVFX 経口剤で既に効能・効果として承認されており、これらの感染症の軽症から中等症の外来患者に対して使用されている。腎盂腎炎、複雑性膀胱炎、前立腺炎及び精巣上体炎のような尿路感染症に対して、国内治療ガイドライン⁶¹⁾では、第一選択薬として LVFX 経口剤を含む経口キノロン系抗菌薬、経口セフェム系抗菌薬等が推奨されており、重症又は難治性の場合には注射剤の投与が推奨されている。外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎に対しても、経口キノロン系抗菌薬は治療選択肢の一つとされており、これらの疾患においても、重症の場合には入院管理下での治療を要し、注射剤の投与が必要になる場合もあるとされている^{62, 63, 64)}。また、本剤で追加予定の適応症では、菌血症の発症、高熱、強い腹痛、消化管機能低下等の全身状態不良により入院管理下での治療が必要とされる患者が存在するため、経口剤による治療が困難な患者に対して、有効な血中濃度をより確実に確保するために、本剤による治療が有用な治療選択肢の一つとなり得ると考える。

さらに、本剤と LVFX 経口剤では同一成分であるため、抗菌スペクトルが同様であり、また、同一用量投与時の全身暴露がほぼ同様である⁵⁵⁾ため、本剤投与により症状が改善した際に LVFX 経

⁶¹⁾ JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編, JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014, 2014

⁶²⁾ 日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 176-180, 2005

⁶³⁾ 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン改訂出版委員会 編, 急性胆管炎・胆嚢炎診療ガイドライン 2013, <http://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0020/G0000565/0001> < 2015 年 6 月 >

⁶⁴⁾ 日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 199-203, 2005

口剤への切り替え療法が可能となる。このような、注射剤から経口剤への切り替え療法は国内外の各種治療ガイドライン^{61, 63, 65, 66)}においても推奨されており、注射剤のみによる治療と比べて、経口剤による治療へ切り替えが可能となることから、本剤の臨床的意義はあると考える。

LVFX 経口剤において効能・効果として承認されていない腹膜炎についても、国内の診療ガイドラインでは注射用キノロン系抗菌薬が治療選択肢の一つとされており、また、重症又は嫌気性菌が病態に大きく関与する場合には、注射用キノロン系抗菌薬と抗嫌気性菌薬との併用療法が推奨されていることから、本剤は、抗嫌気性菌薬との併用も考慮した上で腹膜炎に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える⁶⁷⁾。

機構は、以下のように考える。

本剤は、追加予定の適応症によって、全身状態不良等により経口抗菌薬の投与が困難である患者に対しても投与可能であることから、このような患者や、各種感染症の重症例に対する治療の選択肢の一つとなり得る。また、国内の各種治療ガイドラインにおいて、各種感染症の重症例では注射剤を用いて治療を行い、症状が改善した際には注射剤から経口剤への切り替えが推奨されていることを踏まえると、本剤で追加予定の適応症のうち、LVFX 経口剤で承認されている適応症に関して、本剤から LVFX 経口剤へ切り替えが可能となることで、投与内容の一貫性が確保できることとなり、治療選択肢の一つとなり得る。また、LVFX 経口剤において効能・効果として承認されていない腹膜炎に対しても、抗嫌気性菌薬との併用により、診療ガイドラインにて推奨されている治療法に則した治療選択肢の一つとなり得る。ただし、本剤の適応症として追加される予定の腹膜炎が LVFX 経口剤の適応症として承認されていないこと等、本剤と LVFX 経口剤の適応菌種及び適応症が必ずしも一致していないことについて、適正使用の観点から、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

(6) 製造販売後の検討事項について

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

本申請にて追加予定の効能・効果における安全性プロファイルは、既承認効能・効果における安全性プロファイルと大きな差異は認められていない（「(2) 安全性について」の項参照）。しかしながら、申請適応症の患者については、臨床試験における検討例数が限られていることから、市販直後調査及び使用成績調査の実施を予定している。

機構は、本申請効能の患者で認められた副作用について、呼吸器感染症患者で認められた副作用と比べ、発現頻度、種類及び重症度に大きな差異は認められず、申請効能・効果と既承認効能・効果とで安全性プロファイルに大きな差異は認められないと申請者自ら説明していることから、効能追加に伴う新たな安全性上の懸念の有無を踏まえ、追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動として市販直後調査及び使用成績調査を実施する必要性について、申請者に再度説明を求めた。

⁶⁵⁾ Grabe M et al, *Guidelines on Urological Infections*, http://uroweb.org/wp-content/uploads/18_Urological-infections_LR.pdf <2015 年 6 月>

⁶⁶⁾ Solomkin JS et al, *Clin Infect Dis*, 50: 133-164, 2010

⁶⁷⁾ 日本化学療法学会, 日本嫌気性菌感染症研究会 編, *嫌気性菌感染症診断・治療ガイドライン 2007*, 110-122, 2007

申請者は、以下のように説明した。

申請効能・効果及び既承認効能・効果の安全性プロファイルを踏まえると、新たな安全性上の懸念が生じる可能性は低いと考えることから、追加予定の効能・効果を対象とした製造販売後調査（市販直後調査及び使用成績調査）を実施する必要性は低いと考える。

ただし、本申請に際して実施された国内臨床試験における検討症例数は 244 例と少ないこと、及び用量調節が必要な腎機能障害患者は臨床試験の対象患者から除外されていることから、自発報告や文献での本剤の安全性に関する情報収集を行い、必要に応じて医療現場への情報提供を行いたいと考える。

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

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.2-1、5.3.5.2-3、5.3.5.2-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎に対する本剤の有効性は認められ、期待されるベネフィットを踏まえると、安全性は許容可能と考える。

ただし、適応菌種については、*Porphyromonas* 属及び *Veillonella* 属に対する本剤の有効性に関する情報が不足していることから、これらの菌種を追加することは困難と考える。

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

Ⅴ. その他

本申請に際して実施された国内臨床試験における評価項目の判定基準の定義は表 27 のとおりであった。

表 27 本申請に際して実施された国内臨床試験における評価項目の判定基準の定義

試験番号	項目・疾患	判定基準	
J301 試験	細菌学的効果	有効	総菌数が 10 ⁴ CFU/mL 未満（女性中間尿では 10 ⁵ CFU/mL 未満）の場合
		無効	総菌数が 10 ⁴ CFU/mL 以上（女性中間尿では 10 ⁵ CFU/mL 以上）、又は治験薬以外の抗菌薬への変更・追加投与が行われた場合
			存続 投与前と同じ菌種が分離された場合
			菌交代 投与前と異なる菌種のみが分離された場合
			その他 存続又は菌交代と判定されない被験者で、治験薬以外の抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合
	臨床効果	判定不能	治験薬投与開始前生菌数が基準に満たない場合、微生物学的検査を実施していない場合、又は対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合
		臨床効果	
		有効	全ての自覚症状が消失した場合
		無効	いずれかの自覚症状が残存、又は治験薬以外の抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合
		判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合
	複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎	有効	全ての自覚症状が消失、又は程度が感染症発症前の状態まで改善した場合
		無効	感染症発症前の状態まで改善していない症状が残存、又は治験薬以外の抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合
		判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合
	再発判定		
	急性単純性腎盂腎炎	有効	全ての自覚症状が消失した場合
		無効	いずれかの自覚症状が残存、又は治癒判定時で一旦消失した症状が増悪、又は抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合
	複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎	有効	全ての自覚症状が消失、又は程度が感染症発症前の状態まで改善した場合
		無効	いずれかの自覚症状が残存、又は治癒判定時で一旦消失した症状が増悪、又は抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合
J302 試験	治癒判定時の臨床効果	治癒	評価判定時に、全ての症状・所見が消失、又はさらなる抗菌薬治療の必要性がない程度まで改善がみられている場合
		治癒せず	評価判定時に治癒の基準を満たさない場合、又は原疾患に対しさらなる抗菌薬治療が行われた場合
		判定不能	各項目の判定が不可能な場合、又は他の疾患に対し抗菌薬治療が行われた場合
	注射剤終了/中止時の臨床効果		
	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	治癒	評価判定時に、全ての症状・所見が消失、又はさらなる抗菌薬治療の必要性がない程度まで改善がみられている場合
		改善	治療前にみられた症状・所見に有意な悪化がなく、一部の症状・所見の消失又は改善がみられた場合で、経口抗菌薬への継続治療が可能と判断された場合
		治癒せず	評価判定時に症状・所見の改善がみられず、原疾患に対する他の治療（抗菌薬投与を含む）が必要な場合
		判定不能	各項目の判定が不可能な場合
	急性胆嚢炎、急性胆管炎	治癒	評価判定時に、全ての症状・所見が消失、又はさらなる抗菌薬治療の必要性がない程度まで改善がみられている場合
		改善	下熱傾向がみられ、治療前にみられた症状・所見に有意な悪化がなく、一部の症状・所見の消失又は改善がみられた場合で、経口抗菌薬への継続治療が可能と判断された場合
		治癒せず	評価判定時に症状・所見の改善がみられず、原疾患に対する他の治療（抗菌薬投与を含む）が必要な場合
		判定不能	各項目の判定が不可能な場合
	細菌学的効果	消失	(解析上) 消失 検体から当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合
		推定消失	
		定着	
		存続	(解析上) 存続 臨床症状の改善がみられず、感染病巣から当初の原因菌が検出された場合
		推定存続	
		菌交代症	

試験番号	項目・疾患	判定基準		
				から検出された場合
		重複感染		当初の原因菌が存続するとともに異なる新たな微生物の出現に伴って、臨床的又は検査上の感染所見が持続若しくは増悪する場合
		再燃		原因菌の消失が証明された後に再び同じ感染部位の検体から同じ病原菌が検出された場合
		判定不能	(解析上)除外	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった場合等、上記のいずれの判定もできない場合
J303 試験	治癒判定時の臨床効果	治癒	症状・所見のスコア ⁶⁸⁾ 合計が7点以下に減少した場合	
		改善	症状・所見のスコア ⁶⁸⁾ 合計が9点以下に減少した場合	
		無効	症状・所見のスコア ⁶⁸⁾ 合計が10 以上の場合、及び対象疾患に対して他の抗菌薬（全身投与又は腔への局所投与）が投与された場合	
		判定不能	来院しない等の理由により、症状・所見の情報が欠如している場合	
	注射剤終了/中止時の臨床効果	治癒	症状・所見のスコア ⁶⁸⁾ 合計が7点以下に減少し、さらなる抗菌薬治療が不要と判断された場合	
		改善	症状・所見のスコア ⁶⁸⁾ 合計が投与開始前に比べて減少し、経口抗菌薬への継続治療が可能と判断された場合	
		無効	症状・所見のスコア ⁶⁸⁾ 合計が投与開始前に比べて悪化又は不変であり、他の治療（抗菌薬投与を含む）が必要と判断された場合	
		判定不能	各症状・所見の判定が不可能な場合	
	細菌学的効果	消失	(解析上)消失	検体から当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合
		菌交代症	(解析上)菌交代症	治療によって当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原微生物が明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出された場合
		菌交代現象	(解析上)消失	治療によって当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原微生物が明らかな感染症の症状や徴候を伴わずに同じ部位から検出された場合
		推定消失	(解析上)消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合
		存続	(解析上)存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
		推定存続		臨床症状の改善がみられず、検体からの分離培養が不可能又は実施されなかった場合
		重複感染		当初の原因菌が存続するとともに異なる新たな微生物の出現に伴って、臨床的又は検査上の感染所見が持続若しくは増悪する場合
		再燃		原因菌の消失が証明されるが、それ以降に再び同じ感染部位の検体から同じ病原菌が検出された場合
		判定不能	(解析上)判定不能	治療によって臨床症状が改善又は消失したものの、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった場合
	解析対象外	(解析上)除外	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった場合等、上記のいずれの判定もできない場合	
J304 試験	細菌学的効果			
	急性細菌性前立腺炎、急性細菌性精巣上体炎	有効	総菌数が 10 ⁴ CFU/mL 未満の場合	
		無効	総菌数が 10 ⁴ CFU/mL 以上、又は抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
		判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投与が行われた場合	
	急性クラミジア性精巣上体炎	有効	核酸増幅検査法により <i>C. trachomatis</i> が検出されなかった場合	
		無効	核酸増幅検査法により <i>C. trachomatis</i> が検出、又は抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
		判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
	注射剤終了/中止時、治癒判定時の臨床効果			
	急性細菌性前立腺炎	有効	平熱化並びに排尿痛が消失した場合	
		無効	発熱若しくは排尿痛が残存、又は抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
		判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
急性細菌性精巣上体炎	有効	精巣上体炎に由来する発熱及び自発痛が消失した場合		
	無効	精巣上体炎に由来する発熱及び自発痛が残存、又は抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合		
	判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合		

⁶⁸⁾ 体温、下腹部痛、下腹部圧痛（子宮体部又は子宮付属器の圧痛）、帯下の症状、帯下の量、白血球数及びCRPの程度及び数についてそれぞれスコア化されたもの。

試験番号	項目・疾患	判定基準		
			合	
	急性クラミジア性精巣上体炎	有効	精巣上体炎に由来する発熱及び自発痛が消失した場合	
		無効	精巣上体炎に由来する発熱及び自発痛が残存、又は抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
		判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
	再発判定時の臨床効果			
	急性細菌性前立腺炎	有効	平熱化並びに排尿痛が消失した場合	
		無効	発熱若しくは排尿痛が残存、又は抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
		判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
	急性細菌性精巣上体炎	有効	精巣上体炎に由来する急性症状が消失した場合	
		無効	精巣上体炎に由来する急性症状が残存、又は抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合	
判定不能		対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬が行われた場合		
J305 試験	臨床効果	有効	治癒	以下の2項目を全て満たす場合 ・ 評価判定時に腋窩体温 37.0℃以下(深部体温 37.5℃以下)であり、かつ白血球数又は CRP 値(術前並びに手術侵襲による術前早期のピーク値と比較)の改善を認めた場合 ・ 腹部所見が消失し、かつ膿性排泄を認めない、又は画像上の異常が消失した場合
			改善	以下の2項目を全て満たす場合 ・ 評価判定時に解熱傾向を認め、白血球数又は CRP 値(術前並びに手術侵襲による術前早期のピーク値と比較)の改善を認めた場合 ・ 腹部所見が軽減し、かつ滲出液・排泄の性状及び量が改善、又は画像上の異常が軽減した場合
		無効	以下のいずれかの項目に該当する場合 ・ 上記の「有効」の判定基準を満たさない場合 ・ 手術部位感染を起こした場合 ・ 治験薬投与中に新たに計画されていない手術、穿刺ドレナージ等が実施された場合 ・ 治験薬投与中又は治験薬投与終了/中止後に他の抗菌薬が投与された場合	
			判定不能	
	細菌学的効果	消失	(解析上)消失	検体から当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合
		菌交代症	(解析上)菌交代症	治療によって当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原微生物が明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出された場合
		菌交代現象	(解析上)消失	治療によって当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原微生物が明らかな感染症の症状や徴候を伴わずに同じ部位から検出された場合
		推定消失	(解析上)消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合
		存続	(解析上)存続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合。
		推定存続		臨床症状の改善がみられず、検体からの分離培養が不可能又は実施されなかった場合
重複感染		当初の原因菌が存続するとともに異なる新たな微生物の出現に伴って、臨床的又は検査上の感染所見が持続若しくは増悪する場合		
再燃		原因菌の消失が証明されるが、それ以降に再び同じ感染部位の検体から同じ病原菌が検出された場合		
判定不能		(解析上)判定不能	治療によって臨床症状が改善又は消失したものの、種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった場合	
解析対象外	(解析上)除外	種々の理由により微生物学的検査が実施されなかった場合等、上記のいずれの判定もできない場合		

CRP : C 反応性タンパク

審査報告 (2)

平成 27 年 8 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL ②クラビット点滴静注 500mg/20mL
[一 般 名]	レボフロキサシン水和物
[申 請 者 名]	第一三共株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 11 月 13 日

II. 審査内容

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

専門委員より出された意見を踏まえ、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。その他、有効性、安全性及び用法・用量について、審査報告（1）に記載した機構の判断は専門委員より支持された。

(1) 効能・効果について

レボフロキサシン水和物（以下、「LVFX」）を有効成分として含有する注射剤（以下、「本剤」）の効能・効果について（「審査報告（1）」、II. 4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（3）効能・効果について」の項参照）、専門委員から以下の意見が出された。

- 国内外臨床試験成績、文献報告等を踏まえると、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染並びに子宮付属器炎を本剤の適応症とすることは適切と考える。
- 適応症として骨盤内炎症性疾患によらない腹膜炎と骨盤内炎症性疾患による腹膜炎とを区別せず、「腹膜炎」と表記することが適切と考える。
- 国内臨床試験成績を踏まえると、*Enterococcus* 属、*Citrobacter* 属、*Proteus* 属、*M. morganii*、*Providencia* 属、*Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* 属及び *C. trachomatis* を本剤の適応菌種とすることは適切と考える。
- Enterococcus* の LVFX に対する感受性は高いとはいえず、*Enterococcus* 属を原因菌とする疾患に対して第一選択薬とはならないと考える。米国では、*Enterococcus* 属を原因菌とする軽症の尿路感染症のみに対し、LVFX が使用されている。
- Prevotella* 属について、臨床上重要な嫌気性菌であり、本剤が有効である場合もあると考える。一方、一般的に嫌気性菌感染症に対する LVFX の有効性は低いとされていること、及び国内臨床試験において検討された株数が 4 株と、データが限られていることから、*Prevotella* 属を本剤の適応菌種とすることは積極的には勧められないと考える。

- *Porphyromonas* 属及び *Veillonella* 属については、本剤の有効性に関する情報が十分に得られていないことから、これらの菌種を適応菌種としないことが適切と考える。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討を行った。

Enterococcus 属について、本申請に際して実施された国内臨床試験（DR3355-B-J301、DR3355-B-J302、DR3355-B-J303、DR3355-B-J304 及び DR3355-B-J305 試験）における臨床分離株に対する LVFX の最小発育阻止濃度の範囲は 0.25 - 8µg/mL であり、一部に感受性の低い株が認められた。しかしながら、33/35 株で細菌学的効果が認められ、このうち尿路感染症では 25/25 株で細菌学的効果が認められた。したがって、本剤は *Enterococcus* 属を原因菌とする疾患に対する治療選択肢の一つと位置付けることは可能であり、*Enterococcus* 属を本剤の適応菌種とすることは適切と考える。

Prevotella 属について、国内臨床試験における分離株数は限定的で、2011 年から 2012 年までに臨床分離された *Prevotella* 属は、LVFX に対して一部に感受性の低い株が含まれているものの、国内臨床試験で分離された全ての株に対して細菌学的効果が認められ、各被験者における臨床効果について、有効又は改善傾向であったこと、及び LVFX 経口剤の製造販売後臨床試験における臨床分離株に対しても細菌学的効果が認められたことを総合的に勘案して、*Prevotella* 属を本剤の適応菌種に含めることは可能と判断した。

以上より、審査報告（1）での判断のとおり、本剤の効能・効果を以下のように設定することが適切であると判断した。

<適応菌種>

レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、ペスト菌、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、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、ベ
イヨネラ属、Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・
トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイ
コプラズマ・ニューモニエ）

（既承認効能・効果から下線部追加、申請時効能・効果から取り消し線部削除）

<適応症>

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前
立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎（骨盤内炎症性疾患による腹膜炎
を含む）、胆嚢炎、胆管炎、腸チフス、パラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、炭疽、ブルセ
ラ症、ペスト、野兔病、Q 熱

（既承認効能・効果から下線部追加、申請時効能・効果から取り消し線部削除）

(2) 医薬品リスク管理計画（案）について

本剤の製造販売後調査に対する機構の判断について（「審査報告（1）」、Ⅱ．4．臨床に関する資

料、(iii)有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞(6)製造販売後の検討事項について」の項参照)、本剤は既承認製剤であり、本邦の臨床現場において広く使用されていること、及び効能追加に伴う新たな安全性上の懸念はないと考えることから、直ちに新たな製造販売後調査を実施する意義が乏しく、引き続き自発報告等により安全性に関する情報収集を行うことが適切であるとして、専門委員から支持された。

(3) その他

本剤の剤形について、腎機能低下患者に本剤を投与する際には、用量調節⁶⁹⁾を行うことが推奨されており、投与開始2日目又は3日目以降の投与量は1回250mgと設定されていることから、LVFX 250mgを含む注射剤を開発することが望ましいとの意見が専門委員より出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、用量調節が必要な場合の投与の利便性を向上させるため、LVFX 250mgを含む注射剤の開発を検討することが望ましいと考え、申請者に指示したところ、申請者は、医療現場における必要性を踏まえた上で開発について検討すると回答した。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、今回追加される効能・効果を含めて、初回承認時に設定された期間の残余期間(平成28年10月26日まで)とすることが適切である。

[効能・効果] <適応菌種>

レボフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、ペスト菌、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、プトストレプトコッカス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス属、バイヨネラ属、Q熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)

(既承認効能・効果から下線部追加、申請時効能・効果から取り消し線部削除)

<適応症>

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、腹膜炎(骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む)、胆嚢炎、胆管炎、腸チフス、パラチフス、子宮内感染、子宮付属器炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱

⁶⁹⁾ クレアチニンクリアランスが20mL/min未満の場合は「初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する」、20mL/min以上50mL/min未満の場合は「初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する」と設定されている。

(既承認効能・効果から下線部追加、申請時効能・効果から取り消し線部削除)

[用法・用量] 通常、成人にはレボフロキサシンとして1回 500mg を1日1回、約60分間かけて点滴静注する。

(変更なし)