

クラビット錠 250 mg
クラビット錠 500 mg
(レボフロキサシン水和物)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
第一三共株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

第一三共株式会社

レボフロキサシン水和物
クラビット[®]錠 250 mg、500 mg

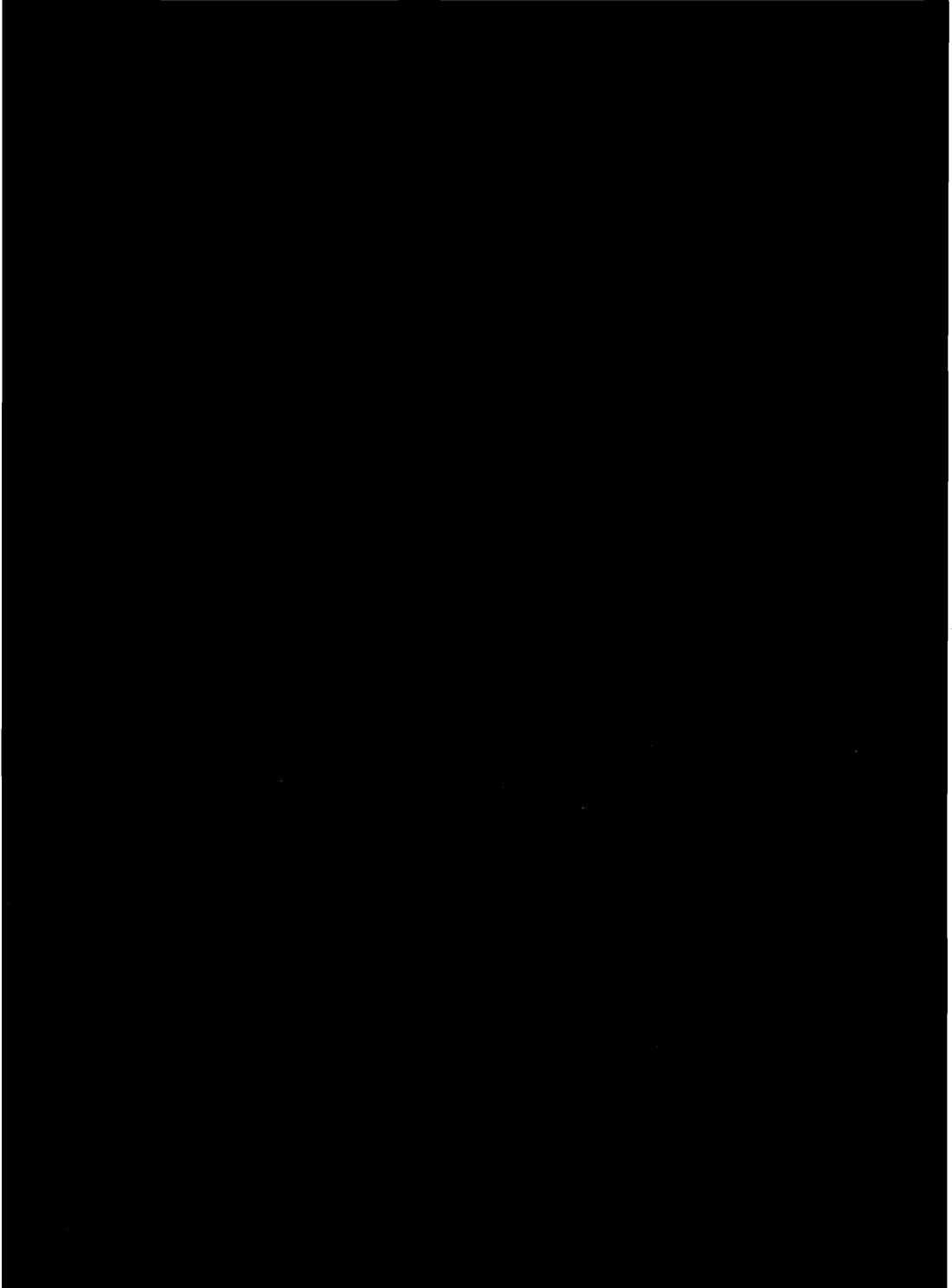
1.4 特許状況

第一三共株式会社

目 次

1.4 特許状況	1
----------------	---

1.4 特許状況



レボフロキサシン水和物

クラビット[®]錠 250 mg、500 mg

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

第一三共株式会社

目 次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	1
1. はじめに.....	1
2. 学会からの要望.....	1
3. レボフロキサシンに対する耐性化を抑制するための用法・用量の検討	2
4. 治験相談.....	2
5. 開発の経緯.....	3
5.1 品質に関する検討.....	3
5.2 非臨床に関する検討.....	4
5.3 臨床に関する検討.....	5
6. 申請以外の開発について.....	12
7. 参考文献.....	12

図の目次

図 1.5.2-1 開発の経緯図	11
------------------------	----

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1. はじめに

レボフロキサシンは、第一製薬株式会社（現第一三共株式会社、以下同様）において創製されたキノロン系抗菌薬である。日本ではクラビット錠およびクラビット細粒の販売名で1993年に製造承認され、2000年に腸チフス、パラチフス、2002年に炭疽、ペスト、野兔病、ブルセラ症、Q熱、2006年にレジオネラ属の効能追加が承認された。また、海外では経口剤および注射剤が同時に開発され、1996年に米国、1997年以降に欧州各国で承認され、2007年3月までに日本を含む124の国または地域で承認された。レボフロキサシンは、呼吸器感染症をはじめとする各科領域感染症に対して広く使用され、2007年3月までに国内では推定延べ約2.4億人、海外では推定延べ約3.1億人の患者に使用されている。日本における用法・用量は、「100 mg × 2～3/日、最大200 mg × 3/日まで増量可」であり、100 mg × 3/日が中心である。一方、海外における経口剤の用法・用量は、500 mg × 1/日が中心である。

抗菌薬の広汎な使用に伴い耐性菌が出現し、抗菌薬の選択肢が狭まりつつある中で、レボフロキサシンは、ペニシリン耐性およびマクロライド耐性肺炎球菌をはじめとして、インフルエンザ菌など呼吸器感染症の主要原因菌に強い抗菌力を有し、呼吸器感染症の治療における有効な抗菌薬としての位置付けを10年以上にわたって維持してきた。日本における2004年の抗菌薬感受性調査では、レボフロキサシンに対する肺炎球菌の感受性率は99.2%であった。しかしながら、キノロン系抗菌薬の処方機会が多い高齢者で、肺炎球菌のキノロン系抗菌薬への耐性菌が増加しているとの報告がある¹⁾。また、キノロン系抗菌薬に対する高度耐性は、標的酵素のひとつであるトポイソメラーゼIVのサブユニットA遺伝子 *parC* の変異、もう一方の標的酵素であるDNAジャイレースのサブユニットA遺伝子 *gyrA* の変異が重なることにより獲得することも解明されてきた。今後、これらの変異が蓄積した耐性菌による感染症患者が増加することが危惧されている。したがって、他の領域の感染症を含め、耐性化を抑制することは今日的な課題となっており、第一製薬株式会社は、レボフロキサシンの用法・用量変更についての開発に着手した。

2. 学会からの要望

社団法人日本化学療法学会では、治療効果の向上や、各菌種の抗菌薬に対する耐性化の抑制に向けた、適正な抗菌薬療法のあり方を検討してきた。その結果、キノロン系抗菌薬の用法・用量の見直しが急務とされ、2005年3月には、社団法人日本化学療法学会より、厚生労働大臣宛に『抗菌薬の適正使用法の確立に関する協力依頼 - 治療効果向上と耐性菌抑制を目指す用法・用量の変更について -』の要望書が提出された。さらに、2005年7月には、国内でその有効性と安全性のバランスから最も汎用されているレボフロキサシンに対する耐性化を抑制する対策を例示した『キノロン系抗菌薬の適正使用法の開発に関する協力依頼 - 治療効果向上と耐性菌抑制を目指す

用法・用量の変更について『』の要望書が提出された。これらと並行して、2005年6月には、内科系学会社会保険連合より、レボフロキサシンの用法・用量変更に関する医薬品再評価希望書が、学会から寄せられた希望事項の1つとして提出された。これを受けて、2005年8月に、厚生労働省医政局研究開発振興課から第一製薬株式会社に、レボフロキサシンの用法・用量変更に関する申請の可能性について検討要請があった。

第一製薬株式会社は、レボフロキサシンを将来に亘って有効に使用していくために、耐性化を抑制することは重要であると考え、関連学会、関係当局の指導を受けながらレボフロキサシンの用法・用量変更についての開発を行った。

3. レボフロキサシンに対する耐性化を抑制するための用法・用量の検討

ヒト血中濃度をシミュレートした試験管内および動物感染モデルにおける抗菌薬の Pharmacokinetics / Pharmacodynamics (PK / PD) に関する研究の進歩により、キノロン系抗菌薬の治療効果および抗菌薬に対する耐性化は、その薬物動態と密接に関連していることが解明されてきた。濃度依存的な殺菌作用を示すキノロン系抗菌薬は、同じ1日用量で1日の投与回数を複数とするよりも、投与回数を1回とし1回の投与量を増量する方が、治療効果の向上および耐性化の抑制に効果的であると考えられている²⁾。また、キノロン系抗菌薬の治療効果には血中24時間AUCとMICの比

(AUC_{0-24h} / MIC) が相関し³⁻⁶⁾、耐性化の抑制には最高血中濃度とMICの比 (C_{max} / MIC) が相関することが報告されている⁷⁻¹⁰⁾。例えば、肺炎球菌に対するレボフロキサシンの治療効果は、 AUC_{0-24h} / MIC が30以上必要であると報告されており¹¹⁾、また、*in vitro*での研究で、肺炎球菌のレボフロキサシンに対する耐性化は C_{max} / MIC が5以上では認められなかったと報告されている⁷⁾。

これらの状況を踏まえ、レボフロキサシンの国内での現行の用法・用量である $100\text{ mg} \times 3/\text{日}$ および $200\text{ mg} \times 3/\text{日}$ と、海外での主な用法・用量である $500\text{ mg} \times 1/\text{日}$ について、モンテカルロシミュレーションを行い、PK / PD の観点から推奨用法・用量を検討した。その結果、 $500\text{ mg} \times 1/\text{日}$ は、国内での現行の用法・用量に比べて、耐性化を起こしにくい用法・用量であることが示唆された。

4. 治験相談

20■年■月に、申請データパッケージ、効能・効果、用法・用量などについて総合機構による対面助言を受けた。申請データパッケージについては、主に以下の助言を受けた。

- ・耐性菌出現の抑制を臨床試験で検討することは困難であるので、耐性菌出現を抑制することの根拠には、*in vitro* 血中濃度シミュレーションモデルによる PK / PD 解析データを用いることで問題ない
- ・中国で実施する感染症患者を対象とした臨床試験を、申請データパッケージに

含む上で、中国 GCP に準拠し、不十分と考える事項がある場合には ICH-GCP を適用することで問題ない

- ・米国を中心とした 500 mg × 1/日の海外申請資料を参考資料として活用することは問題ない
- ・日本人を対象とした臨床試験は、承認を待たずに開始して、承認申請時までの中間成績を提出することが望ましい

5. 開発の経緯

開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。

今回の申請は、用法・用量変更の申請および剤型追加申請である。以下に開発の経緯を述べる。

5.1 品質に関する検討

現在、日本において上市している製剤は、1錠中または 1g 中に「1/2 水和物」として 100 mg を含有する錠剤および細粒剤である。今回、500 mg × 1/日への用法・用量変更の申請にあたり、レボフロキサシンの配合量を、海外で使用されている製剤と同様に、「無水物」としてそれぞれ 500 mg および 250 mg（レボフロキサシン 1/2 水和物として、それぞれ 512.5 mg および 256.2 mg に相当）含有する、500 mg 錠および 250 mg 錠の処方を検討し、規格及び試験方法を設定して、安定性試験を実施した。

500 mg 錠および 250 mg 錠の処方の違いは、「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 12 年 2 月 14 日付 医薬審第 64 号、平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号）」による E 水準に該当する。そこで、「後発品医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 9 年 12 月 22 日付 医薬審第 487 号、平成 13 年 5 月 31 日付 医薬審発第 786 号、平成 18 年 11 月 24 日付 薬食審査発第 1124004 号）」に準じて、*in vitro* 溶出試験およびヒトにおける生物学的同等性試験を実施した結果、両製剤は生物学的に同等であることが確認された。

安定性試験については、パイロットスケールで製造した 500 mg 錠および 250 mg 錠を用いて、長期保存試験、加速試験および苛酷試験を実施した。500 mg 錠および 250 mg 錠のパイロットスケールは、それぞれ実生産スケールの █████ および █████ である。12 カ月までの長期保存試験、加速試験ではいずれも変化は認められなかった。苛酷試験では、吸湿に伴う硬度の低下を認めたが、温度および光には安定であった。なお、長期保存試験は、申請までに 12 カ月までの安定性を確認し、その後 36 カ月まで現在継続実施中である。

5.2 非臨床に関する検討

5.2.1 薬効薬理

これまでの承認申請時に提出した資料に加えて、レボフロキサシンの用法・用量を耐性化抑制の観点から検討し、また、各種病原菌に対するレボフロキサシンの薬効を PK / PD の観点から解析する目的で、以下の検討を実施した。

5.2.1.1 *in vitro* ヒト血中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌作用の検討

(20 年 月～20 年 月)

呼吸器感染症の主な原因菌である肺炎球菌および尿路感染症の主な原因菌である大腸菌について、レボフロキサシンの 500 mg × 1 / 日、250 mg × 1 / 日（大腸菌のみ）あるいは 100 mg × 3 / 日投与時のヒト血中濃度推移を、培地中に再現したモデルにおけるレボフロキサシンの殺菌効果を検討した。また、レボフロキサシン作用後の菌の感受性ポピュレーション解析に基づき、レボフロキサシン感受性低下コロニーの出現について検討した。

その結果、250 mg × 1 / 日あるいは 100 mg × 3 / 日投与時のヒト血中濃度推移では、どちらの菌種においても殺菌効果が認められない菌株が存在し、レボフロキサシン作用前に比べて、レボフロキサシンに対する感受性が 1/8～1/2 に低下したコロニーが認められたのに対し、500 mg × 1 / 日投与時のヒト血中濃度推移では、いずれの菌種においても供試株全てで殺菌効果が認められ、レボフロキサシンに対する感受性が低下したコロニーは認められなかった。500 mg × 1 / 日投与時の $C_{\max}$ / MIC の値が、肺炎球菌では 5.45 以上、大腸菌では 4.10 以上で、感受性が低下したコロニーは出現しなかった。

5.2.1.2 *in vivo* での PK / PD 試験 (20 年 月～20 年 月)

免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルを用いて、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*E. coli* および *P. aeruginosa* に対するレボフロキサシンの治療効果と、AUC / MIC、 $C_{\max}$ / MIC および Time above MIC との相関性を、寄与率 (R^2) を指標として検討した。その結果、レボフロキサシンの治療効果と AUC / MIC は高い相関性を示した。

また、マウス腓腹筋感染モデルを用いて、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*S. marcescens* および *K. pneumoniae* に対するレボフロキサシンの治療効果の発現に要する static AUC/MIC を算出した。グラム陽性菌である *S. pneumoniae* および *S. aureus* についての static AUC / MIC は、それぞれ 23.90 および 52.86 であった。一方、グラム陰性菌である *E. coli*、*P. aeruginosa*、*S. marcescens* および *K. pneumoniae* についての static AUC / MIC は 29.84～67.45 であった。非臨床のモデル解析の結論として、レボフロキサシン 500 mg 経口投与時の AUC を勘案すると、*S. pneumoniae* に対しては 2 µg/mL、*S. aureus* およびグラム陰性菌に対しては 1 µg/mL 以下の MIC の菌が治療域に入ると考えられた。

なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験（一般薬理試験）、薬物動態試験および毒性試験に関しては、これまでの承認申請時の提出資料で既に評価されている。これら既提出の資料概要について検討した結果、今回の開発にあたり、新たな試験を実施する必要はないと判断した。

5.3 臨床に関する検討

5.3.1 ヒト生体試料を用いた検討

これまでの承認申請時に提出した資料に加えて、以下の検討を実施した。

ヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト CYP 分子種の代謝活性に対するレボフロキサシンの阻害作用を評価した結果、レボフロキサシンがヒト CYP 分子種に対して阻害作用を示す可能性は低いと考えた。

In vitro におけるヒトの血漿蛋白に対する ^{14}C 標識レボフロキサシンの結合率を、限外ろ過法にて検討した。その結果、レボフロキサシン 1~50 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で、ヒト血漿蛋白への結合率は 26~36%であった。

In vitro におけるヒトの血球への ^{14}C 標識レボフロキサシンの移行率を検討した。その結果、レボフロキサシン 1~50 $\mu\text{g/mL}$ の濃度範囲で、ヒト血球への移行率は 37~39%であった。

5.3.2 臨床試験データパッケージの構成

対面助言（20 年 月）の結果を踏まえ、臨床試験では、主に 500 mg $\times$ 1/日の安全性および薬物動態を検討することとした。健康成人での薬物動態を検討した結果、中国人と日本人で薬物動態に差はないと考えた。また、中国では、既にレボフロキサシンは 500 mg $\times$ 1/日の用法・用量で承認されているが、本用法・用量について中国人を対象とした臨床試験は実施していなかったため、中国の医療現場に新たな臨床試験成績を提供する意義は大きいと考えた。そこで、日本の申請の臨床試験データパッケージに含めることを前提に、中国 GCP および ICH-GCP を適用して、感染症患者を対象としたレボフロキサシンの臨床試験を、中国において実施した。また、米国および欧州におけるレボフロキサシンの 500 mg $\times$ 1/日の申請資料を、参考資料として利用することとした。

上記の中国、欧米の成績を含め、臨床試験データパッケージは以下のとおりとした。

健康成人被験者における日本人と中国人の薬物動態を、国内第 I 相試験および中国第 I 相試験で検討した。国内第 I 相試験では、日本人における 250~1000 mg 単回投与での安全性および薬物動態、500 mg $\times$ 1/日の 7 日間投与での安全性および薬物動態を確認するとともに、高齢者における薬物動態、食事による影響、QT 間隔に及ぼす影響、日本人と白人での薬物動態の相同性を検討した。中国第 I 相試験では、中国人における 200~700 mg 単回投与での安全性および薬物動態、500 mg $\times$ 1/日の 7 日

間投与での安全性および薬物動態を確認した。上記の臨床試験成績から、日本人と中国人でレボフロキサシンの薬物動態に差はないと判断した。

感染症患者を対象とした臨床試験については、中国において呼吸器感染症 899 名、尿路感染症 367 名の合計 1266 名の感染症患者を対象として、500 mg × 1/日の 1 用量オープン試験を実施し、レボフロキサシンの安全性、臨床効果、細菌学的効果および薬物動態を検討した。レボフロキサシン 500 mg × 1/日の安全性に重大な問題は認められず、良好な臨床効果、細菌学的効果が確認された。また、国内においては、呼吸器感染症 152 名および尿路感染症 187 名を対象として、500 mg × 1/日の 1 用量オープン試験を実施し、レボフロキサシンの安全性、臨床効果、細菌学的効果および薬物動態を検討した。レボフロキサシン 500 mg × 1/日の安全性に重大な問題は認められず、良好な臨床効果、細菌学的効果が確認された。また、中国における臨床試験成績と同様に、安全性を危惧させる新たな知見はなかった。

レボフロキサシンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下者では血中濃度が上昇することが知られているため、腎機能低下者における 500 mg 単回投与時の薬物動態を国内臨床薬理試験にて検討した。その結果から、腎機能低下者では用法・用量を調節する必要があると考え、Cockcroft 法によるクレアチニンクリアランス推定値別の用法・用量の調節方法を検討した。また、250 mg 錠および 500 mg 錠の製剤間での生物学的同等性試験を実施し、両製剤間での生物学的同等性を確認した。

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

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

5.3.3 実施した臨床試験

5.3.3.1 国内第 I 相試験 (20 年 月 ~ 20 年 月)

日本人健康成人男性に、レボフロキサシン 250 mg、500 mg、750 mg および 1000 mg を単回経口投与し、また、レボフロキサシン 500 mg × 1/日を 7 日間反復経口投与し、安全性および薬物動態を検討した。高齢者における薬物動態 (500 mg × 1/日の 7 日間反復経口投与)、食事による影響 (空腹時 500 mg 単回経口投与と食後 500 mg × 1/日反復経口投与初日との比較)、QT 間隔および QTc に及ぼす影響 (250~1000 mg 単回経口投与、500 mg × 1/日の 7 日間反復経口投与)、日本人と白人での薬物動態の相同性 (500 mg 単回経口投与) を検討した。

その結果、250~1000 mg 単回投与および 500 mg × 1/日の 7 日間反復投与での安全性が確認された。単回投与量 250~750 mg の範囲で、C_{max} は投与量の増加に伴い上

昇し、 AUC_{0-72h} は投与量の増加以上に上昇した。500 mg 単回投与の C_{max} の平均値は $7.35 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-72h} の平均値は $57.86 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。500 mg $\times$ 1/日を7日間反復投与した時の、3日目以降の投与後24時間の血漿中薬物濃度 (C_{24h}) は一定の推移を示した。高齢者と非高齢者で、投与7日目の薬物動態パラメータに顕著な差は認められなかった。空腹時投与と食後投与で、 C_{max} および AUC_{0-24h} に大きな影響は認められなかった。QT/QTc 間隔への影響は認められなかった。日本人健康成人男性と白人健康成人男性の C_{max} および AUC_{0-inf} は、体重補正するとほぼ同様であった。

5.3.3.2 中国第Ⅰ相試験 (20■■年■■月～20■■年■■月)

中国人健康成人男性に、レボフロキサシン 200 mg、500 mg および 700 mg を単回経口投与し、また、レボフロキサシン 500 mg $\times$ 1/日を7日間反復経口投与し、安全性および薬物動態を検討した。

その結果、200～700 mg 単回投与および 500 mg $\times$ 1/日の7日間反復投与での安全性が確認された。単回投与量 200～700 mg の範囲で、 C_{max} は投与量の増加に伴い上昇し、 AUC_{0-72h} は投与量の増加以上に上昇した。500 mg 単回投与の C_{max} の平均値は $7.02 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-72h} の平均値は $54.52 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また、反復投与1日目と7日目で、 C_{max} および AUC_{0-24h} に大きな差はなく、反復投与による薬物動態の変化は認められなかった。

5.3.3.3 腎機能低下者の国内臨床薬理試験 (20■■年■■月～20■■年■■月)

腎機能低下者および腎機能正常者に、レボフロキサシン 500 mg を単回経口投与し、クレアチニンクリアランス (CLcr) と薬物動態との関係および安全性を検討した。

その結果、Cockcroft 法による CLcr が 50 mL/min 未満の被験者では、CLcr が 50 mL/min 以上の被験者に比べて、尿中排泄の遅延、 $t_{1/2}$ の延長および AUC_{0-72h} の上昇が認められた。反復投与のシミュレーションの結果、CLcr が低値の被験者では、腎機能障害の程度に応じて用法・用量を変更することで、血漿中薬物濃度推移を調節できると考えた。

5.3.3.4 呼吸器感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (20■■年■■月～20■■年■■月)

呼吸器感染症患者に、レボフロキサシン 500 mg $\times$ 1/日を7日間反復経口投与し、有効性、安全性および薬物動態を検討した。

目標被験者数を150名として開始し、152名を登録した。投与終了/中止時における臨床効果の有効率は市中肺炎で93.1% (94/101)、慢性呼吸器病変の二次感染で100.0% (28/28)、急性気管支炎で100.0% (14/14) であった。有害事象は59.2% (90/152)、副作用は39.5% (60/152) に認められた。

本試験で血漿中薬物濃度が測定された151名、日本第Ⅰ相試験において500 mg 単回投与または500 mg $\times$ 1/日7日間反復投与した日本人被験者27名、日本腎機能 PK

試験の 22 名の合計 200 名による母集団薬物動態解析の結果、 CL_r/F に影響を及ぼす因子としてクレアチニンクリアランスが、 V_d/F に影響を及ぼす因子として体重および年齢が、 k_a に影響を及ぼす因子として食事の有無が選択された。選択した全ての因子を共変量として組み込んだ最終モデルを用い、ベイズ推定により 1 日 1 回反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータを、呼吸器感染症 151 名で算出した結果、 C_{max} および AUC_{0-24h} の平均値は、それぞれ $6.35 \mu\text{g/mL}$ 、 $75.85 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

薬物動態の評価が可能な 151 名のうち、微生物学的効果判定が可能であった被験者について、PK/PD パラメータを算出した。呼吸器感染症全体での C_{max}/MIC および AUC_{0-24h}/MIC の平均値は、それぞれ 56.24 および 660.59 であった。

5.3.3.5 尿路感染症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（20■■年■■月～20■■年■■月）

尿路感染症患者に、レボフロキサシン $500 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ を 7～14 日間反復経口投与し、有効性および安全性を検討した。

目標被験者数を 150 名として開始し、投与期間が 7 日間を超える被験者数が不足していたため 180 名に変更し、187 名を登録した。早期薬効判定の総合臨床効果の有効率は 83.4% (131/157)、後期薬効判定の Clinical outcome の Cure 率と Microbiological outcome の Eradication 率はそれぞれ 59.6% (81/136)、60.9% (95/156) であった。有害事象は 33.0% (61/185)、副作用は 17.8% (33/185) に認められた。

5.3.3.6 呼吸器感染症患者および尿路感染症患者を対象とした中国第Ⅲ相試験

（20■■年■■月～20■■年■■月）

呼吸器感染症患者および尿路感染症患者に、レボフロキサシン $500 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ を反復経口投与し、有効性、安全性および薬物動態を検討した。

目標被験者数を呼吸器感染症患者 900 名、尿路感染症患者 300 名の合計 1200 名として開始し、呼吸器感染症患者 899 名、尿路感染症患者 367 名の合計 1266 名を登録した。

治療後の総合薬効評価の有効率は呼吸器感染症で 89.3% (617/691)、尿路感染症で 87.8% (245/279) であった。有害事象は 34.1% (425/1245)、副作用は 29.5% (367/1245) に認められた。

血漿中薬物濃度が測定された呼吸器感染症患者 164 名、および中国第Ⅰ相試験において 500 mg 単回投与または $500 \text{ mg} \times 1/\text{日}$ 7 日間反復投与した被験者 18 名の合計 182 名による母集団薬物動態解析の結果、 CL_r/F に影響を及ぼす因子としてクレアチニンクリアランスが、 V_d/F に影響を及ぼす因子として体重が選択された。クレアチニンクリアランスと体重を共変量として組み込んだ最終モデルを用い、ベイズ推定により 1 日 1 回反復投与時の定常状態における薬物動態パラメータを、呼吸器感染症 164 名で算出した結果、 C_{max} および AUC_{0-24h} の平均値は、それぞれ $5.13 \mu\text{g/mL}$ 、 $58.98 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

以上より、非臨床試験の結果から、500 mg × 1／日投与は 100 mg × 3／日投与より耐性化抑制が期待でき、臨床試験の結果から、500 mg × 1／日投与の有効性および安全性が確認されたと判断し、クラビット錠 250 mg およびクラビット錠 500 mg について以下のとおり製造販売承認申請を行うこととした。

【申請品目】

- ・クラビット錠 250 mg
- ・クラビット錠 500 mg

【申請効能または効果】(クラビット錠、クラビット細粒の承認適応菌種、適応症と同様)
〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

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

【申請用法および用量】

通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。

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

試験項目		
品質	製剤の処方及び製法検討	
	製剤の規格及び試験方法	
	製剤の安定性試験	
薬理	効力を裏付ける試験	
臨床	日本	第Ⅰ相
		第Ⅲ相
		臨床薬理
	中国	第Ⅰ相
		第Ⅲ相

図 1.5.2-1 開発の経緯図

6. 申請以外の開発について

6.1 注射剤の開発

国内における注射剤の開発は、20■年から第Ⅰ相試験を開始した。20■年、総合機構との治験相談にて申請パッケージおよび第Ⅲ相試験のデザインについて相談し、現在、第Ⅱ/Ⅲ相オープン試験および第Ⅲ相比較試験を実施中である。

6.2 細粒の開発

レボフロキサシンを無水物として10%配合した細粒について、20■年から処方検討を開始し、*in vitro* 溶出試験を実施した。現在、10%細粒と500 mg錠のヒトにおける生物学的同等性試験を実施中である。

7. 参考文献

- 1) Yokota S, Sato K, Kuwahara O, Habadera S, Tsukamoto N, Ohuchi H, et al. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002; 46: 3311-5
- 2) 日本呼吸器学会編. 成人市中肺炎診療ガイドライン. (株) 杏林舎; 2005. p. 24-5.
- 3) Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* model of infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999; 43: 672-7.
- 4) Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents.* 2002; 19: 261-8.
- 5) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998; 26: 1-12.
- 6) Craig WA. Does the dose matter? *Clin Infect Dis.* 2001; 33 Suppl 3: S233-7.
- 7) Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration /MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000; 37: 253-60.
- 8) Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin. *J Am Med Assoc.* 1998; 279: 125-9.
- 9) Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45: 433-8.
- 10) Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987; 31: 1054-60.

- 11) Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy. 2000; 46 (suppl 1): 6-14

レボフロキサシン水和物
クラビット[®]錠 250mg、500mg

1.6 外国における使用状況等に関する資料

第一三共株式会社

目 次

1.6. 外国における使用状況等に関する資料	1
1.6.1 外国での許可および使用状況について	1
1.6.2 主要国の添付文書	2
1.6.2.1 アメリカの添付文書	2
1.6.2.2 イギリスの添付文書	59
1.6.2.3 フランスの添付文書	79
1.6.2.4 中国の添付文書	94

添付資料

添付文書（原文）：アメリカ、イギリス、フランス、中国

1.6. 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可および使用状況について

レボフロキサシン製剤は 1993 年の日本での承認以降、米国ではジョンソン&ジョンソン、欧州ではサノフィ・アベンティスにより承認が取得され、2008 年 3 月末現在、経口剤あるいは注射剤として日本を含む世界 124 の国と地域で承認・販売されている。日本を除く世界 123 の国と地域において、500 mg×1/日の用法・用量が承認されており、また注射剤から経口剤への切り換え療法も行われている。

主要国における経口剤の承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6.1-1 レボフロキサシン（経口剤）の主な承認国（2008 年 3 月末現在）

地域	国名	販売名	承認年月※
北米	アメリカ	Levaquin	1996 年 12 月
	カナダ	Levaquin	1997 年 11 月
ヨーロッパ	イギリス	Tavanic	1997 年 6 月
	フランス	Tavanic	1998 年 12 月
	ドイツ	Tavanic	1998 年 1 月
	イタリア	Tavanic	1998 年 3 月
アジア	中国	Cravit	1995 年 5 月
	韓国	Cravit	1994 年 4 月
	台湾	Cravit	1998 年 11 月
	タイ	Cravit	1997 年 12 月
中南米	ブラジル	Tavanic/Levaquine	1997 年 5 月
	コロンビア	Levaquine	1998 年 5 月
	ジャマイカ	Elequine	1998 年 11 月
アフリカ	南アフリカ	Tavanic	1998 年 10 月
	エジプト	Tavanic	1999 年 2 月
	カメルーン	Tavanic	2003 年 2 月
中東	アラブ首長国連邦	Tavanic	2001 年 11 月
	サウジアラビア	Tavanic	2002 年 11 月

※経口剤について複数剤型、規格の承認を取得している場合、最初の承認年月を示す。

1.6.2 主要国の添付文書

海外承認国のうち、アメリカ、イギリス、フランス、中国の添付文書（和訳）を以下に示す。

1.6.2.1 アメリカの添付文書

2008 年 9 月改訂

LEVAQUIN®（レボフロキサシン）錠
LEVAQUIN®（レボフロキサシン）内用液
LEVAQUIN®（レボフロキサシン）注
LEVAQUIN®（レボフロキサシン/5%ブドウ糖）注

処方情報の主要点

これらの主要点は LEVAQUIN®を安全かつ有効に使用するために必要な処方情報を必ずしも全て含んでいるわけではない。LEVAQUIN®全処方情報を見ること。

LEVAQUIN®（レボフロキサシン）錠

LEVAQUIN®（レボフロキサシン）内用液

LEVAQUIN®（レボフロキサシン）注、静脈注射用

LEVAQUIN®（レボフロキサシン/5%ブドウ糖）注、静脈注射用

初回承認年：1996 年（米国）

警告

LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬投与により、すべての年齢層において腱炎および腱断裂の発現リスクが高まることが報告されている。通常 60 歳以上の患者で、コルチコステロイドを併用している場合および腎臓、心臓または肺移植を受けている場合、発現リスクがより高まる。[警告および使用上の注意 (5.1)]。

耐性菌発現の抑制と、LEVAQUIN®（レボフロキサシン）およびその他の抗菌薬の有効性を維持するため、LEVAQUIN®は細菌起因性が確認されている感染症か、またはそれが強く疑われる場合の治療あるいは予防のみに使用すること。

最近の主要な改訂

適応症

- 小児の肺炭疽（曝露後）(1.13) 2008 年 5 月

用法・用量

- 腎機能正常患者における用量 (2.1) 2008 年 5 月
- 小児患者における用量 (2.2) 2008 年 5 月
- 複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎 (2.1) 2007 年 9 月

警告および使用上の注意

- 腱障害および腱断裂 (5.1) 2008 年 9 月
- 肝毒性 (5.3) 2008 年 2 月
- 小児における筋骨格系障害および動物における関節への影響 (5.9)
2008 年 5 月
- 光線過敏症/光毒性 (5.11) 2007 年 12 月

適応症

LEVAQUIN®は、フルオロキノロン系抗菌薬であり、適応菌種による感染症に罹患した成人 (≥18 歳) に適用される (1, 12.4)

肺炎：院内 (1.1) および市中 (1.2, 1.3)

急性細菌性副鼻腔炎 (1.4)

慢性気管支炎の急性細菌性増悪 (1.5)

皮膚・皮膚組織感染症：複雑性 (1.6) および単純性 (1.7)

慢性細菌性前立腺炎 (1.8)

尿路感染症：複雑性 (1.9, 1.10) および単純性 (1.12)

急性腎盂腎炎 (1.11)

肺炭疽 (曝露後) (1.13) ヒトでは肺炭疽曝露後の発症抑制について検討されていない。血漿中濃度から有効性が推定される (14.9)。

用法・用量

腎機能正常患者における用量（2.1）

適応症	1 日用量	投与期間（日）
院内肺炎（1.1）	750 mg 1 日 1 回	7~14
市中肺炎（1.2）	500 mg 1 日 1 回	7~14
市中肺炎（1.3）	750 mg 1 日 1 回	5
急性細菌性副鼻腔炎（1.4）	750 mg 1 日 1 回	5
	500 mg 1 日 1 回	10~14
慢性気管支炎の急性細菌性増悪（1.5）	500 mg 1 日 1 回	7
複雑性皮膚・皮膚組織感染症（SSSI）（1.6）	750 mg 1 日 1 回	7~14
単純性皮膚・皮膚組織感染症（SSSI）（1.7）	500 mg 1 日 1 回	7~10
慢性細菌性前立腺炎（1.8）	500 mg 1 日 1 回	28
複雑性尿路感染症（1.9）または急性腎盂腎炎（1.11）	750 mg 1 日 1 回	5
複雑性尿路感染症（1.10）または急性腎盂腎炎（1.11）	250 mg 1 日 1 回	10
単純性尿路感染症（1.12）	250 mg 1 日 1 回	3
肺炭疽（曝露後）（1.13）		
成人および体重が 50 kg を超える 6 ヶ月齢以上の小児	500 mg 1 日 1 回	60
体重 50 kg 未満で 6 ヶ月齢以上の小児	8 mg/kg 1 日 2 回（1 回 投与量が 250 mg を超え ないこと）	60

- クレアチニンクリアランス<50 mL/min の場合は用量を調節する（2.3, 8.6, 12.3）。
- 静脈内注射、バイアル（使い捨て）またはプラスチックバッグ（プレミックス液）：静脈内注射は用量に応じて 60 分または 90 分以上かけて緩徐に注入する。急速またはボラス静注は避ける（2.5）。
- バイアルは 5 mg/mL に希釈し、静脈内注射する（2.6）。
- バイアルおよび静脈ラインに他の薬剤を混入しない（2.6）。

剤型・力価

剤型（3）	力価
錠剤	250 mg、500 mg、750 mg
内用液	25 mg/mL
注射用：バイアル（希釈後使用、使い捨て）	500 mg in 20 mL、750 mg in 30 mL
注射用：プラスチックバッグ（プレミックス液、使い捨て）	250 mg in 50 mL、500 mg in 100 mL、 750 mg in 150 mL

禁忌

LEVAQUIN®または他のキノロン系抗菌薬に対する過敏症の既往歴を有する患者(4, 5.1)。

警告および使用上の注意

- 腱炎および腱断裂のリスクが高まる。通常 60 歳以上の患者で、コルチコステロイドを併用している場合および腎臓、心臓または肺移植を受けている場合、発現リスクがより高まる。腱の疼痛や炎症が現れたら投与を中止すること (5.1, 8.5)。
- 重篤、時に致死的なアナフィラキシー反応およびアレルギー性皮膚反応が初回投与後に発現することがある (4, 5.2)。
- 血液(無顆粒球症、血小板減少症など)、腎臓に対する毒性が反復投与後に発現することがある (5.3)。
- 重症な肝毒性(致死的な事象を含む)が報告されている。肝炎の徴候および症状が認められた場合は、直ちに投与を中止すること (5.4)。
- 痙攣、不安、錯乱、うつ病、不眠症などの中枢神経系への影響が初回投与後に発現することがある。発作または発作の閾値を低下させる中枢神経系障害が認められている、または疑われている患者では慎重に投与すること (5.5)。
- *Clostridium difficile* に起因した大腸炎：下痢が生じた場合は注意すること (5.6)。
- 末梢性ニューロパシー：不可逆的な障害を避けるため、症状が現れたら投与を中止すること (5.7)。
- QT 間隔の延長および散発的なトルサード ド ポアンが報告されている。QT 間隔延長の既往がある患者、低カリウム血症を有する患者、および QT 間隔を延長する他の薬剤を使用している患者への投与は避けること (5.8, 8.5)。

副作用

最も一般的な反応 (≥3%)：悪心、頭痛、下痢、不眠症、便秘、めまい (6.2)

副作用の連絡先： Ortho-McNeil-Janssen Scientific Affairs Customer Communication center.: 1-800-526-7736

FDA: 1-800-FDA-1088 または www.fda.gov/medwatch.

薬物相互作用

薬剤	相互作用
多価の陽イオンを含む物質：制酸薬、金属陽イオン、およびジダノシン	LEVAQUIN®錠／内用液を、これらの薬剤投与の2時間以内に投与すると、レボフロキサシンの吸収が低下する。 LEVAQUIN®注を多価陽イオン（マグネシウムなど）の薬剤と同じラインで同時に静脈内投与しないこと。（2.4, 7.1）
ワルファリン	抗凝固効果を増強するおそれがある。プロトロンビン時間、国際標準化比（INR）のモニタリング、出血性イベントの観察を行うこと。（7.2）
抗糖尿病薬	血糖値のモニタリングを注意深く実施すること。（5.10, 7.3）

特別な集団への投与

高齢者：重症な肝毒性が報告されている。主な報告は65歳以上の患者についての報告である（5.3, 8.5, 17）。特にコルチコステロイド併用例で、腱障害（腱断裂を含む）の危険性が高くなる可能性がある（5.4, 8.5, 17）。また、QT 間隔延長に対してより感受性が高いおそれがある（5.8, 8.5, 17）。

小児：筋骨格系障害（関節痛、関節炎、腱炎、歩行困難）が、LEVAQUIN®投与群で対照群より高い頻度で見られている。幼若動物で関節障害、骨軟骨症が認められている（5.9, 8.4, 13.2）。小児に対する14日間を超える治療の安全性は検討されていない。リスク・ベネフィットは肺炭疽（曝露後）の治療にのみ考慮される（1.13, 2.2, 8.4, 14.9）。

「17 患者に伝えるべき情報」および「患者向け医薬品情報」（FDA 承認）参照
全処方情報

警告

LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬投与により、すべての年齢層において腱炎および腱断裂の発現リスクが高まることが報告されている。通常60歳以上の患者で、コルチコステロイドを併用している場合および腎臓、心臓または肺移植を受けている場合、発現リスクがより高まる。[警告および使用上の注意（5.1）]。

1 適応症

耐性菌発現の抑制と、LEVAQUIN®（レボフロキサシン）およびその他の抗菌薬の有効性を維持するため、LEVAQUIN®は、感受性菌による細菌性感染症、またはそれが強く疑われる場合の治療または予防のみに使用すべきである。

菌培養および感受性データが入手可能な場合は、その結果を考慮して抗菌薬の選択または変更を行う。それらのデータがない場合には、当地域の疫学および感受性パターンが実際の治療法選択にあたって有用かもしれない。

LEVAQUIN®錠／注／内用液は、以下の症状を伴う感受性菌を原因とした軽度、中等度および重度感染症の成人（≥18 歳）に適用される。LEVAQUIN®注は、静脈内投与が好ましい患者（例えば、経口剤投与に対する忍容性がない患者）に適用される。

菌培養および感受性試験

治療前には適切な菌培養および感受性試験を実施し、起炎菌を分離、同定するとともに、これらの菌のレボフロキサシン感受性を測定する[臨床薬理（12.4）参照]。これらの検査結果が判明する前に LEVAQUIN®投与を開始してもよいが、結果が判明しだい適切な治療が選択されるべきである。

同系統の他の抗菌薬と同様、*Pseudomonas aeruginosa* の一部の菌株では、LEVAQUIN®投与中、急速に耐性を獲得する可能性がある。そのため、投与期間中、定期的に菌培養および感受性試験を行うことは、起炎菌の抗菌薬に対する感受性の持続と耐性菌出現の可能性に関する情報を得るうえで非常に重要である。

1.1 院内肺炎

LEVAQUIN®はメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Serratia marcescens*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、または *Streptococcus pneumoniae* による院内肺炎の治療に適用される。臨床的に必要があれば補助療法を用いる。*Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌と判明した場合、あるいはその疑いがある場合は、抗シュードモナスβラクタムとの併用が望ましい[臨床試験（14.1）参照]。

1.2 市中肺炎：7~14 日間投与

LEVAQUIN®はメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*（多剤耐性菌[MDRSP]を含む）*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis*、*Chlamydia pneumoniae*、*Legionella pneumophila* または *Mycoplasma pneumoniae* による市中肺炎の治療に適用される[用法・用量（2.1）、臨床試験（14.2）参照]。

* MDRSP（多剤耐性 *Streptococcus pneumoniae*）とは、以下の抗生物質の2種類以上に対して耐性を示す菌株である：ペニシリン（MIC ≥2 μg/mL）、第二世代セファロス

ポリン（例：セフロキシム）、マクロライド、テトラサイクリン、トリメトプリム/スルファメトキサゾール。

1.3 市中肺炎：5日間投与

LEVAQUIN®は、*Streptococcus pneumoniae*（多剤耐性菌[MDRSP]を除く）、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Mycoplasma pneumoniae*、または*Chlamydophila pneumoniae*による市中肺炎の治療に適用される[用法・用量（2.1）、臨床試験（14.3）参照]。

1.4 急性細菌性副鼻腔炎：5日間および10~14日間投与

LEVAQUIN®は *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* または *Moraxella catarrhalis* による急性細菌性副鼻腔炎の治療に適用される[臨床試験（14.4）参照]。

1.5 慢性気管支炎の急性細菌性増悪

LEVAQUIN®はメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae* または *Moraxella catarrhalis* による慢性気管支炎の急性細菌性増悪の治療に適用される。

1.6 複雑性皮膚・皮膚組織感染症

LEVAQUIN®はメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*、*Enterococcus faecalis*、*Streptococcus pyogenes* または *Proteus mirabilis* による複雑性皮膚・皮膚組織感染症の治療に適用される[臨床試験（14.5）参照]。

1.7 単純性皮膚・皮膚組織感染症

LEVAQUIN®はメチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* または *Streptococcus pyogenes* による膿瘍、蜂巣炎、せつ、膿痂疹、膿皮症、創傷感染を含む単純性皮膚・皮膚組織感染症（軽度～中等度）の治療に適用される。

1.8 慢性細菌性前立腺炎

LEVAQUIN®は *Escherichia coli*、*Enterococcus faecalis* またはメチシリン感受性 *Staphylococcus epidermidis* による慢性細菌性前立腺炎の治療に適用される[臨床試験（14.6）参照]。

1.9 複雑性尿路感染症：5日間投与

LEVAQUIN®は *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae* または *Proteus mirabilis* による複雑性尿路感染症（軽度～中等度）の治療に適用される[臨床試験（14.7）参照]。

1.10 複雑性尿路感染症：10 日間投与

LEVAQUIN®は *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* または *Pseudomonas aeruginosa* による複雑性尿路感染症（軽度～中等度）の治療に適用される[臨床試験（14.8）参照]。

1.11 急性腎盂腎炎：5 または 10 日間投与

LEVAQUIN®は菌血症の合併症例を含む *Escherichia coli* による急性腎盂腎炎の治療に適用される[臨床試験（14.7, 14.8）参照]。

1.12 単純性尿路感染症

LEVAQUIN®は *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* または *Staphylococcus saprophyticus* による単純性尿路感染症（軽度～中等度）の治療に適用される。

1.13 肺炭疽（曝露後）

LEVAQUIN®は *Bacillus anthracis* エアロゾルに曝露後の肺炭疽の発症または病態の進行抑制のために適用される。LEVAQUIN®の有効性は、臨床的ベネフィットが合理的に予測可能なサロゲートエンドポイントであるヒト血漿中薬物濃度に基づく。ヒトでは LEVAQUIN®による肺炭疽曝露後の発症抑制に関する試験は行われていない。成人における 28 日間を超える治療および小児における 14 日間を超える治療での LEVAQUIN®の安全性は検討されていない。LEVAQUIN®の長期投与は、ベネフィットがリスクを上回る場合のみ実施すること。[用法・用量（2.1, 2.2）、臨床試験（14.9）参照]。

2 用法・用量

2.1 腎機能正常成人患者における用量

表 1 に適応症と用量の関係を示したとおり、LEVAQUIN®錠／内用液の通常用量は 1 日 1 回 250 mg、500 mg または 750 mg である。

また、表 1 に適応症と用量の関係を示したとおり、LEVAQUIN®注の通常用量は 250 mg または 500 mg を、24 時間毎に 60 分かけて緩徐に静脈内投与、あるいは 750 mg を 24 時間毎に 90 分かけて緩徐に静脈内投与である。

これらの推奨用量は、クレアチニンクリアランス ≥ 50 mL/min の患者に適用される。クレアチニンクリアランス < 50 mL/min の患者に対しては用量の調節が必要である[用法・用量（2.3）参照]。

表 1 腎機能正常成人患者における用量（クレアチニンクリアランス ≥ 50 mL/min）

適応症 ¹	1 日用量	投与期間（日） ²
院内肺炎	750 mg 1 日 1 回	7~14
市中肺炎 ³	500 mg 1 日 1 回	7~14
市中肺炎 ⁴	750 mg 1 日 1 回	5
急性細菌性副鼻腔炎	750 mg 1 日 1 回	5
	500 mg 1 日 1 回	10~14
慢性気管支炎の急性細菌性増悪	500 mg 1 日 1 回	7
複雑性皮膚・皮膚組織感染症（SSSI）	750 mg 1 日 1 回	7~14
単純性皮膚・皮膚組織感染症（SSSI）	500 mg 1 日 1 回	7~10
慢性細菌性前立腺炎	500 mg 1 日 1 回	28
複雑性尿路感染症（cUTI）または急性腎盂腎炎（AP） ⁵	750 mg 1 日 1 回	5
複雑性尿路感染症（cUTI）または急性腎盂腎炎（AP） ⁶	250 mg 1 日 1 回	10
単純性尿路感染症	250 mg 1 日 1 回	3
肺炭疽（曝露後）		
成人および 6 ヶ月齢以上の小児（体重 50 kg 以上） ^{7,8}	500 mg 1 日 1 回	60 ⁸
6 ヶ月齢以上の小児（体重 50 kg 未満） ^{7,8}	表 2-参照（2.2）	60 ⁸

¹ 適応菌種による[適応症（1）参照]。

² 医師の判断により静脈内投与から経口投与への一貫療法を行ってもよい。

³ メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*（多剤耐性菌[MDRSP]を含む）、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Klebsiella pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis*、*Chlamydophila pneumoniae*、*Legionella pneumophila*、*Mycoplasma pneumoniae* による市中肺炎[適応症（1.2）参照]。

⁴ *Streptococcus pneumoniae*（多剤耐性菌[MDRSP]を除く）、*Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae*、*Mycoplasma pneumoniae*、または *Chlamydophila pneumoniae* による市中肺炎[適応症（1.3）参照]。

⁵ ここに示す用量は、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae* または *Proteus mirabilis* による複雑性尿路感染症および菌血症の併発を含む *Escherichia coli* による急性腎盂腎炎に適用される。

⁶ ここに示す用量は、*Enterococcus faecalis*、*Enterobacter cloacae*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Proteus mirabilis* または *Pseudomonas aeruginosa* による複雑性尿路感染症および *Escherichia coli* による急性腎盂腎炎に適用される。

⁷ 薬剤投与は、*B. anthracis* エアロゾルの曝露が疑われるか、あるいは確認された場合、できる限り速やかに本剤の投与を開始する。ここに示す適応はサロゲートエンドポイントに基づくものである。ヒトにおけるレボフロキサシン血漿中薬物濃度から、臨床的ベネフィットは合理的に予測可能と考えられる[臨床試験（14.9）参照]。

⁸ 成人における 28 日間を超える治療および小児における 14 日間を超える治療での LEVAQUIN®の安全性は検討されていない。小児に LEVAQUIN®を投与した場合、筋骨格系障害の発現頻度が対照群と比較して高いことが認められている。[警告および使用上の注意（5.9）参照、特別な集団への投与（8.4）、臨床試験（14.9）参照]。LEVAQUIN®の長期投与は、ベネフィットがリスクを上回る場合のみ実施すること。

2.2 小児患者における用量

6 ヶ月齢以上の小児に対する用量を表 2 に示す。

表 2 6 ヶ月齢以上の小児に対する用量

適応症 ¹	用量	投与間隔	投与期間（日） ²
肺炭疽（曝露後） ^{3,4}			
6 ヶ月齢以上の小児（体重 50 kg 以上）	500 mg 1 日 1 回	24 時間	60 ⁴
6 ヶ月齢以上の小児（体重 50 kg 未満）	8 mg/kg (1 回投与量が 250 mg を超え ないこと)	12 時間	60 ⁴

¹ *Bacillus anthracis* による [適応症 (1.13) 参照]。

² 医師の判断により静脈内投与から経口投与への一貫療法を行ってもよい。

³ *Bacillus anthracis* エアロゾルの曝露が認められたか、または疑われた場合、直ちに投薬を開始する。ここに示す適応はサロゲートエンドポイントに基づく。ヒトにおけるレボフロキサシン血漿中薬物濃度から、臨床的ベネフィットは合理的に予測可能と考えられる [臨床試験 (14.9) 参照]。

⁴ 小児に対して 14 日間を超える治療を行った際の LEVAQUIN®の安全性は検討されていない。小児においては、筋骨格系障害の発現頻度が対照群と比較して高いことが認められている [警告および使用上の注意 (5.9) 参照、特別な集団への投与 (8.4)、臨床試験 (14.9) 参照]。LEVAQUIN®の長期投与は、ベネフィットがリスクを上回る場合のみ実施すること。

2.3 腎機能障害成人患者の用量調節

腎機能障害患者への LEVAQUIN®投与は慎重に行う。レボフロキサシンの排泄が減少することがあるため、レボフロキサシン投与前および投与期間中に注意深く臨床観察を行い、適切な臨床検査を実施すること。

クレアチニンクリアランス $\geq$ 50 mL/min の患者に対する用量の調節は不要である。

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス $<$ 50 mL/min）では、クリアランスの低下によるレボフロキサシンの蓄積を避けるため、用量の調節が必要である。[特別な集団への投与 (8.6) 参照]。

クレアチニンクリアランスによる用量調節を表 3 に示す。

表 3 腎機能障害患者における用量調節（クレアチニンクリアランス<50 mL/min）

腎機能正常患者 の 1 日用量	クレアチニンクリアランス 20~49 mL/min	クレアチニンクリアランス 10~19 mL/min	血液透析または持続的携行 式腹膜透析（CAPD）
750 mg	750 mg 48 時間毎	初回：750 mg 2 回目以降： 48 時間毎 500 mg	初回：750 mg 2 回目以降： 48 時間毎 500 mg
500 mg	初回：500 mg 2 回目以降： 24 時間毎 250 mg	初回：500 mg 2 回目以降： 48 時間毎 250 mg	初回：500 mg 2 回目以降： 48 時間毎 250 mg
250 mg	用量調節必要なし	48 時間毎 250 mg 単純性 UTI は用量調節必要 なし	用量調節に関する知見は得 られていない。

2.4 薬物相互作用（キレート化）：制酸薬、スクラルファート、金属陽イオン、および総合ビタミン剤

LEVAQUIN®錠／内用液

LEVAQUIN®錠および内用液は、マグネシウムまたはアルミニウムを含有する制酸薬、スクラルファート、鉄などの金属陽イオン、および亜鉛配合の総合ビタミン剤、またはジダノシンのチュアブル／バッファ錠あるいは小児用内用液粉末を服用する少なくとも前後 2 時間以内は避けて投与すること〔薬物相互作用（7.1）、患者に伝えるべき情報（17.2）参照〕。

LEVAQUIN®注

LEVAQUIN®注は、例えばマグネシウムなどの多価陽イオンを含有する溶液と同一静脈ラインから同時に投与してはならない〔用法・用量（2.6）参照〕。

2.5 投与上の取扱い説明

食事と LEVAQUIN®錠／内用液

LEVAQUIN®錠は食事と関係なく服用できる。LEVAQUIN®内用液は、食事の 1 時間前または 2 時間後に服用すること。

LEVAQUIN®注

注意：LEVAQUIN®注の急速またはボラス静注は、低血圧が認められることがあるため避けること。LEVAQUIN®注は、投与量に応じて 60 分または 90 分以上をかけて緩徐に静脈内に注入すること。LEVAQUIN®注は静脈内持続注入により投与すること。筋肉内、髄腔内、腹腔内または皮下投与に用いてはならない。

LEVAQUIN®錠／内用液／注投与患者の水分補給

経口または静注 LEVAQUIN®の投与を受けている患者の、尿中レボフロキサシン濃度が高くなることを避けるため、患者に十分水分をとらせること。

他のキノロン系抗菌薬で、結晶尿および円柱尿が報告されている [副作用 (6.1)、患者への情報 (17.2) 参照]。

2.6 LEVAQUIN®注の調製

静注製剤は、投与前に、この静注液および容器に粒子状物質が混入していないこと、および変色していないことを肉眼で確認すること。

LEVAQUIN®注と他の静注製剤との配合に関するデータが限られているため、LEVAQUIN®注（バイアル）、LEVAQUIN®注（プラスチックバッグ）には添加物または他の薬剤を混入しないこと。また、同一静脈ラインで同時に注入しないこと。同一静脈ラインを用いて数種の薬剤を続けて注入する場合は、LEVAQUIN®注投与前後に、LEVAQUIN®注または同一ラインから投与する他の薬剤に適した注入液を用いて静脈ラインを洗浄すること。

LEVAQUIN®注（バイアル（使い捨て））

LEVAQUIN®注（バイアル）は用時希釈すること。

LEVAQUIN®注（バイアル）は、500 mg（20 mL バイアル）および 750 mg（30 mL バイアル）相当の濃縮レボフロキサシン溶液（USP 注射用水に溶解）を含有する。20 mL および 30 mL バイアルは、レボフロキサシンを各 25 mg/mL 含有する。LEVAQUIN®注（バイアル）は、適当な溶液でさらに希釈し [表 4 参照]、投与前に希釈後の静注液濃度を 5 mg/mL とすること。

配合可能な静注液：以下のいずれかの静注液により、適切な pH の 5 mg/mL レボフロキサシン溶液が調製できる。

表 4 配合可能な静注液

静注液	LEVAQUIN®溶液の最終 pH
0.9%塩化ナトリウム注射液、USP	4.71
5%ブドウ糖注射液、USP	4.58
5%ブドウ糖/0.9% NaCl 注射液	4.62
乳酸加リンゲル液中 5%ブドウ糖	4.92
Plasma-Lyte® 56/5%ブドウ糖注射液	5.03
5%ブドウ糖、0.45%塩化ナトリウムおよび 0.15%塩化カリウム注射液	4.61
乳酸ナトリウム注射液（M/6）	5.54

本製品には防腐剤または静菌剤が添加されていないため、最終静注液は無菌的に調製すること。また、バイアルは使い捨てであり、バイアル中に残っている未使用の薬剤は廃棄すること。レボフロキサシン 500 mg を含有する 20 mL バイアルから 250 mg 投与 2 回分を調製する場合は、バイアル中の内容物を一度にすべて取り出し、2 回目の投与分を調製して保存すること [希釈後の LEVAQUIN®注の安定性参照]。

表 5 に従ってレボフロキサシンの必要量を調製する。

表 5 LEVAQUIN®静注液の調製

用量	適切なバイアル・取り出し量	希釈液量	注入時間
250 mg	10 mL (20 mL バイアル)	40 mL	60 分
500 mg	20 mL (20 mL バイアル)	80 mL	60 分
750 mg	30 mL (30 mL バイアル)	120 mL	90 分

例えば、20 mL バイアル (25 mg/mL) を用いて 1 回分 500 mg を調製する場合は、20 mL を抜き出し、配合可能な静注液で希釈し、計 100 mL とする。

静注製剤に粒子状物質が混入していないことを投与前に肉眼で確認すること。肉眼で確認可能な微粒子が混入しているサンプルは廃棄すること。

希釈後の LEVAQUIN®注の安定性

LEVAQUIN®注を配合可能な静注液で 5 mg/mL に希釈した場合、プラスチックバッグに 25°C (77°F) 以下で保存した場合は 72 時間、5°C (41°F) で冷蔵保存した場合は 14 日間は安定である。配合可能な静注液で希釈し、ガラス瓶またはプラスチックバッグで凍結させた溶液を -20°C (-4°F) で保存した場合、6 ヶ月間は安定である。凍結した溶液は、室温 25°C (77°F) または冷蔵庫内 8°C (46°F) で解凍すること。電子レンジまたは恒温水槽で無理に解凍しないこと。解凍後は再冷凍しないこと。

LEVAQUIN®注 (プラスチックバッグ (使い捨て)) (5 mg/mL)

LEVAQUIN®注は、5%グルコース (D5W) 中にレボフロキサシン液を含有し、直ちに使用できるプラスチックバッグ (プレミックス液、使い捨て) でも供給される。100 mL バッグには、250 mg/50 mL または 500 mg/100 mL のレボフロキサシン溶液を含有している。また、150 mL バッグには 750 mg/150 mL のレボフロキサシン溶液を含有している。各バッグのレボフロキサシン濃度は、5 mg/mL である。これらの製剤はそれ以上希釈する必要はない。プラスチックバッグは使い捨てであり、未使用の薬剤が残っている場合には廃棄すること。

LEVAQUIN®注（プラスチックバッグ）の取扱い説明：

1. 切り取り部分より外側の包装を破り、容器を取り出す。
2. 内側のバッグを強く絞り、容器から液剤が漏出していないことを確認する。
漏出がみられるか、シールが破れている場合は、無菌性が保持されていない可能性があるため廃棄する。
3. 混濁または沈殿がみられる場合は使用しない。
4. 殺菌済みの器具を使用する。
5. **警告：プラスチックバッグを連結して使用しないこと。**連結して使用すると、2 番目の容器の液剤が投与完了前に、最初の容器から出てきた残存空気ですりつぶされることがある。

投与時の調製：

1. 投与セットの流量調節クランプを閉める。
2. 容器の底のポートからカバーを外す。
3. 投与セットのピンをポートに挿入し、ピンがしっかり固定されるまでねじる。
注意：投与セットの説明書にすべて目を通すこと。
4. 容器を点滴スタンドにセットする。
5. ドリップチャンバーを握って放し、LEVAQUIN®注（プラスチックバッグ） 投与中のドリップチャンバーの液量が適切になるようにする。
6. 流量調節クランプを開き、セットから空気を排出する。クランプを閉める。
7. 流量調節クランプで流速を調節する。

3 剤型・力価

錠剤、フィルムコーティング錠、カプセル形

250 mg 錠：セラコッタピンク色、片面に「250」、もう片面に「LEVAQUIN」の印刷

500 mg 錠：ピーチ色、片面に「500」、もう片面に「LEVAQUIN」の印刷

750 mg 錠：白色、片面に「750」、もう片面に「LEVAQUIN」の印刷

内用液、25 mg/mL、澄明な黄色～澄明な緑黄色

注射剤、静注時に希釈する濃縮溶液を含有する使い捨てバイアル、澄明な黄色～澄明な緑黄色

20 mL バイアル：25 mg/mL 溶液、レボフロキサシン 500 mg 含有

30 mL バイアル：25 mg/mL 溶液、レボフロキサシン 750 mg 含有

注射剤（5 mg/mL、5%ブドウ糖）プラスチックバッグ：静注用

100 mL 容器 50 mL（250 mg レボフロキサシン含有）

100 mL 容器 100 mL (500 mg レボフロキサシン含有)

150 mL 容器 150 mL (750 mg レボフロキサシン含有)

4 禁忌

LEVAQUIN®はレボフロキサシン、他のキノロン系抗菌薬に過敏症の既往歴を有する患者には禁忌である〔警告および使用上の注意（5.2）参照〕。

5 警告および使用上の注意

5.1 腱への影響

LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬投与により、すべての年齢層において腱炎および腱断裂の発現リスクが高まることが報告されている。この副作用は主にアキレス腱で認められ、外科的修復を必要とする場合がある。肩回旋筋腱板（肩）、手、二頭筋、拇指および他の腱の腱炎および腱断裂も報告されている。

通常 60 歳以上の患者で、コルチコステロイドを併用している場合および腎臓、心臓または肺移植を受けている場合、LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬投与による腱炎および腱断裂の発現リスクがより高まる。

年齢およびコルチコステロイド併用に加え、激しい運動、腎不全および関節リウマチなどの腱障害の既往も個々に腱炎および腱断裂の発現リスクを高める場合がある。

フルオロキノロン系抗菌薬投与により、これらの危険因子を持たない患者で腱炎および腱断裂の発現が報告されている。腱断裂は投与期間中または投与終了後に発現することがあり、投与数ヶ月後の腱断裂の発現が報告されている。疼痛、腫脹、炎症、または腱断裂が認められた場合には、LEVAQUIN®の投与を中止すること。腱炎または腱断裂の最初の兆候が認められた場合、患者は安静にさせ、フルオロキノロン系抗菌薬以外の抗菌薬への変更について医師と相談させること。〔副作用（6.3）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照〕。

5.2 過敏症

LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬投与により、重篤、時に致死的な過敏症およびアナフィラキシー反応が報告されている。これらの症状は、多くの場合、初回投与後に発現し、心血管虚脱、低血圧／ショック、痙攣、意識消失、ピリピリ感、血管浮腫（舌、喉頭、咽頭、または顔面の浮腫／腫脹を含む）、気道閉塞（気管支痙攣、息切れ、および急性呼吸窮迫を含む）、呼吸困難、蕁麻疹、そう痒感、およびその他の重篤な皮膚反応を伴うこともある。皮疹またはその他の過敏症の徴候が現れたら、直ちに LEVAQUIN®の投与を中止すること。重篤な急性の過敏症反応が現れたら、エピネフリン投与、ならびに臨床症状に応じて酸素、輸液、抗ヒスタミン薬、コルチコステロイド、昇圧性アミンおよび気道管理などのその他の蘇生処置が必要となる〔副作用（6）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照〕。

5.3 その他の重篤ならびに時に致死的な副作用

LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬投与による、重篤、時に致死的な事象（過敏症に起因するもの、または原因不明のもの）が、稀に報告されている。これらの事象は一般に反復投与後に発現し、重症化する恐れがある。臨床症状として、下記の事象が単独で、または複数同時に発現する場合がある。

- 発熱、発疹または重度の皮膚反応（例えば、中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群）
- 血管炎、関節痛、筋痛、血清病
- アレルギー性肺臓炎
- 間質性腎炎、急性腎不全
- 肝炎、黄疸、急性肝壊死または肝不全
- 溶血性貧血および再生不良性貧血を含む貧血、血栓性血小板減少性紫斑病を含む血小板減少症、白血球減少症、無顆粒球症、汎血球減少症、およびその他の血液学的異常

皮疹、黄疸またはその他過敏症の症状が認められた場合、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を開始すること〔副作用（6）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照〕。

5.4 肝毒性

市販後に、LEVAQUIN®の投与による重症な肝毒性（急性肝炎、致死的な事象を含む）が報告されている。臨床試験で集められた 7000 名を超える患者データから重篤な薬剤性肝毒性は認められなかった。一般的に重症な肝毒性は投与開始後 14 日以内に発現するが、ほとんどの症例は 6 日以内に発現した。重症な肝毒性を発現した症例の大部分は、過敏症症状発現との関連性は認められなかった。致死的な肝毒性の主な報告は、65 歳以上の患者に発症したものであり、ほとんどの場合は過敏症症状発現との関連性は認められなかった〔警告および使用上の注意（5.2）参照〕。肝炎の徴候および症状が認められた場合は、直ちに LEVAQUIN®の投与を中止すること〔副作用（6）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照〕。

5.5 中枢神経系への影響

LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬の投与により、痙攣および中毒性精神病の発現が報告されている。またフルオロキノロン系抗菌薬の投与により、頭蓋内圧上昇および中枢神経系刺激が発現し、振戦、落ち着きのなさ、不安、頭部ふらふら感、錯乱、幻覚、妄想症、うつ病、悪夢、不眠症、および稀に自殺念慮または自殺行為が発現する恐れがある。これらの症状は初回投与後に発現する可能性がある。

LEVAQUIN®の投与を受けている患者にこれらの症状が現れた場合は、本剤の投与を

中止し、適切な処置を行うこと。痙攣の原因となる可能性のある、または痙攣発現の閾値の低下につながる中枢神経系障害（例えば、重度の脳動脈硬化症、てんかん）が認められている患者、または疑われている患者、および痙攣の原因となる可能性のある、または痙攣の閾値の低下につながるその他の危険因子が存在する患者（例えば、ある種の薬物療法を受けている患者、腎機能障害を有する患者）では、他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に、LEVAQUIN®は慎重に投与すること〔副作用（6）、相互作用（7.4, 7.5）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照〕。

5.6 *Clostridium difficile* に起因した下痢

LEVAQUIN®を含むほぼ全ての抗菌薬の使用により、*Clostridium difficile* に起因した下痢（*C. difficile*-associated diarrhea CDAD）が報告されており、その重症度の範囲は、軽度の下痢から致死的な大腸炎発現に渡る。抗菌薬の投与により、正常な腸内細菌叢が変化し、*C. difficile* の過剰増殖が引き起こされることがある。

C. difficile は CDAD の発症に起因する毒素 A および B を産生する。*C. difficile* の毒素過剰産生株においては、CDAD の疾病率および致死率が高くなる。毒素過剰産生株の感染は抗菌薬治療に反応しないため、結腸切除を必要とする場合がある。抗菌薬投与中に下痢が認められた全ての患者において、CDAD 発症の可能性を疑う必要がある。CDAD の発症は抗菌薬投与 2 ヶ月後に発症したという報告もあることから、患者の病歴には十分注意する必要がある。

CDAD が疑われた、または確定した場合、*C. difficile* の治療目的以外の抗菌薬使用を中止することが必要な場合がある。適切な輸液および電解質による管理、蛋白の補充投与、*C. difficile* に対する抗菌薬投与、ならびに外科的治療を臨床症状に応じて開始すべきである〔副作用（6.2）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照〕。

5.7 末梢性ニューロパシー

LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬の投与患者において、錯覚感、感覚鈍麻、異常感覚および脱力などの感覚性または感覚運動性の軸索型多発ニューロパシーが稀に報告されている。疼痛、灼熱感、ピリピリ感、しびれ感、または脱力などのニューロパシーの症状が認められた場合や、軽い触感、痛感、温感、位置感、振動感などの感覚に変化が認められた場合は、不可逆的な障害を招く恐れがあるため、LEVAQUIN®の投与を中止すること〔副作用（6）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照〕。

5.8 QT 間隔延長

LEVAQUIN®を含むいくつかのフルオロキノロン系抗菌薬は、心電図上の QT 間隔延長および稀な不整脈の発現と関係がある。市販後に、LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬の使用患者において、トルサード ド ポアンの発現がごく稀に自発

報告されている。QT 間隔延長の既往歴がある患者、未治療の低カリウム血症患者、およびクラス IA（キニジン、プロカインアミド）またはクラス III（アミオダロン、ソタロール）の抗不整脈薬を投与されている患者では LEVAQUIN® の投与を避けること。高齢者は薬剤に関連のある QT 間隔延長発現に影響を受けやすい可能性がある [副作用（6.3）、特別な集団への投与（8.5）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照]。

5.9 小児における筋骨格系障害および動物における関節への影響

LEVAQUIN® は、肺炭疽（曝露後）の発症予防にのみ、小児（6 ヶ月齢以上）に対して適応される [適応症（1.13）参照]。小児に LEVAQUIN® を投与した場合、筋骨格系障害（関節痛、関節炎、腱障害および歩行困難）の発現頻度が対照群と比較して高いことが認められている [特別な集団への投与（8.4）参照]。

幼若ラットおよびイヌでは、レボフロキサシンの経口投与と静脈内投与により、骨端症の発生率が高まった。レボフロキサシンを投与された幼若イヌの加重関節の組織病理学検査において、軟骨に持続的な損傷が認められた。他のキノロン薬でも、さまざまな幼若動物で、同様の加重部の軟骨のびらんや、その他関節障害の徴候が観察されている [動物毒性および薬理（13.2）参照]。

5.10 血糖障害

通常、経口血糖降下薬（例えば、グリブライド）またはインスリンを併用している糖尿病患者では、他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に LEVAQUIN® による症候性高血糖症および低血糖を含む血糖障害が報告されている。これらの患者では、血糖値を注意深くモニタリングすることが推奨されている。LEVAQUIN® の投与を受けている患者で低血糖反応が認められた場合は、直ちに LEVAQUIN® の投与を中止し、適切な処置を行うこと [副作用（6.2）、薬物相互作用（7.3）、患者に伝えるべき情報（17.4）参照]。

5.11 光線過敏症/光毒性

フルオロキノロン系抗菌薬の投与を受けている患者に、直射日光または紫外線による中等度から重度の光線過敏症/光毒性反応が認められている。この症状は灼熱感、紅斑、滲出、小水疱、水疱形成、浮腫等の過度の日焼け様反応として光に曝された部位（顔、襟元、前腕の伸筋面、手の背側）に発症することが認められている。過度に日光、紫外線等にあたることは避けること。光線過敏症/光毒性が現れた場合は、投与を中止すること [副作用（6.3）、患者に伝えるべき情報（17.3）参照]。

5.12 薬剤耐性菌の出現

細菌感染が確認されていないか、またはその疑いが強くない場合、あるいは予防の適応がない場合、LEVAQUIN® を投与することは、患者にとって有益ではなく、薬剤

耐性菌出現のリスクを高めることになる [患者に伝えるべき情報 (17.1) 参照]。

6 副作用

6.1 重篤な副作用およびその他の重要な副作用

以下の重篤な副作用およびその他の重要な副作用は、本添付文書の他の項に詳細に記載されている。

- 腱への影響 [警告および使用上の注意 (5.1) 参照]
- 過敏症 [警告および使用上の注意 (5.2) 参照]
- その他の重篤ならびに時に致死的な事象 [警告および使用上の注意 (5.3) 参照]
- 肝毒性 [警告および使用上の注意 (5.4) 参照]
- 中枢神経系への影響 [警告および使用上の注意 (5.5) 参照]
- *Clostridium difficile* に起因した下痢 [警告および使用上の注意 (5.6) 参照]
- 末梢性ニューロパシー [警告および使用上の注意 (5.7) 参照]
- QT 間隔延長 [警告および使用上の注意 (5.8) 参照]
- 小児における筋骨格系障害および動物における関節への影響 [警告および使用上の注意 (5.9) 参照]
- 血糖障害 [警告および使用上の注意 (5.10) 参照]
- 光線過敏症/光毒性 [警告および使用上の注意 (5.11) 参照]
- 薬剤耐性菌の出現 [警告および使用上の注意 (5.12) 参照]

LEVAQUIN®注の急速またはボラス静注により、低血圧が認められている。

LEVAQUIN®注は、投与量に応じて 60 分または 90 分以上をかけて緩徐に注入すること [用法・用量 (2.5) 参照]。

LEVAQUIN®を含むキノロン系抗菌薬で、結晶尿および円柱尿が報告されている。したがって、LEVAQUIN®の投与を受けている患者の尿中レボフロキサシン濃度が高くなることを避けるため、患者に十分水分をとらせること [用法・用量 (2.5) 参照]。

6.2 臨床試験

臨床試験は広範な様々な条件下で実施されるため、臨床試験中に認められる副作用の発生頻度を他の薬剤の臨床試験と直接比較することは適当でなく、実際の治療における副作用の発生頻度を反映するものではない可能性がある。

29 試験の第 III 相臨床試験で集められた LEVAQUIN®投与例 7537 名の患者データを以下に示す。患者背景は、平均年齢が 50 歳 (およそ 74%は 65 歳未満)、50%は男性、71%は白人、19%は黒人であった。広範な感染症に対して LEVAQUIN®が投与された [適応症 (1) 参照]。患者は、LEVAQUIN®750 mg 1 日 1 回、250 mg 1 日 1 回あるい

は 500 mg 1 日 1 回または 1 日 2 回の投与を受けた。投与期間は通常 3～14 日で、平均治療期間は 10 日であった。

全体の副作用発現率、種類および分布は、LEVAQUIN® 750 mg 1 日 1 回、250 mg 1 日 1 回および 500 mg 1 日 1 回または 1 日 2 回投与を受けた患者で類似していた。全体の 4.3%、250 mg および 500 mg 投与例の 3.8%、750 mg 投与例の 5.4%が副作用のため LEVAQUIN®投与を中止した。250 mg および 500 mg 投与例において中止に至った主な副作用は、消化管障害 (1.4%)、悪心 (0.6%)、嘔吐 (0.4%)、めまい (0.3%)、頭痛 (0.2%) であった。一方、750 mg 投与例において中止に至った主な副作用は、消化管障害 (1.2%)、悪心 (0.6%)、嘔吐 (0.5%)、めまい (0.3%)、頭痛 (0.3%) であった。

LEVAQUIN®投与患者に発生した 1%以上の主な副作用を表 6 に、0.1～1%の稀な副作用を表 7 に示した。最も一般的な副作用 (≥3%) は、悪心、頭痛、下痢、不眠症、便秘、めまいであった。

表 6 LEVAQUIN®臨床試験で報告された主な副作用 (≥1%)

器官別大分類	副作用	% (N=7537)
感染症および寄生虫症	モニリア症	1
精神障害	不眠症 ^a [警告および使用上の注意 (5.5) 参照]	4
神経系障害	頭痛	6
	めまい [警告および使用上の注意 (5.5) 参照]	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難 [警告および使用上の注意 (5.2) 参照]	1
胃腸障害	悪心	7
	下痢	5
	便秘	3
	腹痛	2
	嘔吐	2
	消化不良	2
皮膚および皮下組織障害	発疹 [警告および使用上の注意 (5.2) 参照]	2
	そう痒	1
生殖器および乳房障害	膣炎	1 ^b
全身障害および投与局所様態	浮腫	1
	注射部位反応	1
	胸痛	1

^aN=7274

^bN=3758 (女性)

表7 LEVAQUIN®臨床試験で報告された稀な副作用（0.1~1%）（N=7537）

器官別大分類	副作用
感染症および寄生虫症	生殖器モニリア症
血液およびリンパ系障害	貧血
	血小板減少症
	顆粒球減少症
	〔警告および使用上の注意（5.3）参照〕
免疫系障害	アレルギー反応〔警告および使用上の注意（5.2, 5.3）参照〕
代謝および栄養障害	高血糖
	低血糖
	〔警告および使用上の注意（5.10）参照〕
	高カリウム血症
精神障害	不安
	激越
	錯乱
	うつ病
	幻覚
	悪夢 ^a
	〔警告および使用上の注意（5.5）参照〕
	睡眠障害 ^a
	食欲不振
	異常夢 ^a
神経系障害	振戦
	痙攣
	〔警告および使用上の注意（5.5）参照〕
	錯感覚〔警告および使用上の注意（5.7）参照〕
	回転性めまい
	筋緊張亢進
	心拍出亢進
	異常歩行
	傾眠 ^a
	失神

^aN=7274

表 7 LEVAQUIN®臨床試験で報告された稀な副作用（0.1~1%）（N=7537）（続き）

器官別大分類	副作用
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血
心臓障害	心停止
	動悸
	心室性頻脈
	心室性不整脈
血管障害	静脈炎
胃腸障害	胃炎
	口内炎
	膵臓炎
	食道炎
	胃腸炎
	舌炎
	偽膜性/ <i>C.difficile</i> 大腸炎 [警告および使用上の注意] (5.6) 参照]
肝胆道系障害	肝機能異常
	肝酵素上昇
	アルカリフォスファターゼ上昇
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹 [警告および使用上の注意 (5.2) 参照]
筋骨格系および結合組織障害	関節痛
	腱炎
	[警告および使用上の注意 (5.1) 参照]
	筋痛
	骨痛
腎臓および尿路障害	腎機能異常
	急性腎不全 [警告および使用上の注意 (5.3) 参照]

^aN=7274

反復投与試験では、白内障および多発性点状水晶体混濁などの眼科異常が、LEVAQUIN®を含むキノロン系抗菌薬の投与を受けた患者で認められている。これらの副作用と薬剤との関連性は現在のところ明らかではない。

6.3 市販後における使用経験

市販後において LEVAQUIN®投与患者に認められた副作用を表 8 に示した。これらの副作用は不特定集団からの自発報告であり、発生頻度の推定および薬剤投与との因果関係の立証は必ずしも可能ではない。

表 8 市販後で報告された副作用

器官別大分類	副作用
血液およびリンパ系障害	汎血球減少症 再生不良性貧血 白血球減少症 溶血性貧血 [警告および使用上の注意（5.3）参照] 好酸球増加症
免疫系障害	時に致死的な以下の過敏反応： アナフィラキシー／アナフィラキシー様反応 アナフィラキシーショック 血管神経性浮腫 血清病 [警告および使用上の注意（5.2, 5.3）参照]
精神障害	精神病 妄想症 自殺企図および自殺念慮に関する個別報告 [警告および使用上の注意（5.5）参照]
神経系障害	無嗅覚 味覚消失 嗅覚錯誤 味覚異常 末梢性ニューロパシー [警告および使用上の注意（5.7）参照] 脳症の個別報告 脳電図（EEG）異常 発声困難
眼障害	複視を含む視覚障害 視力低下 霧視 暗点
耳および迷路障害	聴力低下 耳鳴
心臓障害	トルサード ド ポアンの個別報告 QT 延長 [警告および使用上の注意（5.8）参照] 頻脈

表 8 市販後で報告された副作用（続き）

器官別大分類	副作用
血管障害	血管拡張
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性肺炎の個別報告 [警告および使用上の注意 (5.3) 参照]
肝胆道系障害	肝不全（致死的例を含む） 肝炎 黄疸 [警告および使用上の注意 (5.3, 5.4) 参照]
皮膚および皮下組織障害	水疱性皮疹（以下を含む）： スティーブンス・ジョンソン症候群 中毒性表皮壊死融解症 多形紅斑 [警告および使用上の注意 (5.3) 参照] 光線過敏性反応 [警告および使用上の注意 (5.11) 参照]
筋骨格系および結合組織障害	白血球破碎性血管炎 腱断裂 [警告および使用上の注意 (5.1) 参照] 筋障害（断裂を含む） 横紋筋融解症
腎および尿路障害	間質性腎炎 [警告および使用上の注意 (5.3) 参照]
全身障害および投与局所様態	多臓器不全 発熱
臨床検査	プロトロンビン時間延長 INR 延長 筋酵素上昇

7 薬物相互作用

7.1 キレート剤

制酸薬、スクラルファート、金属陽イオン、総合ビタミン剤

LEVAQUIN®錠および内用液

2 価の陽イオンとのキレート化反応は、他のフルオロキノロン系抗菌薬の場合ほど顕著ではないものの、マグネシウムまたはアルミニウムを含有する制酸薬、スクラルファート、鉄などの金属陽イオン、および亜鉛を配合する総合ビタミン剤を、LEVAQUIN®錠または内用液と併用すると、レボフロキサシンの消化管吸収を阻害し、全身濃度が期待値より大幅に低くなる可能性がある。マグネシウムまたはアルミニウムを含有する制酸薬、スクラルファート、鉄などの金属陽イオン、および亜鉛を配合

する総合ビタミン剤またはジダノシンを LEVAQUIN®錠と併用すると、レボフロキサシンの消化管吸収を著しく阻害し、全身濃度が期待値より大幅に低くなる可能性がある。

これらの薬剤は LEVAQUIN®経口投与の少なくとも2時間前または2時間後に投与すること。

LEVAQUIN®注

フルオロキノロン系抗菌薬の静脈内投与と経口制酸薬、スクラルファート、総合ビタミン、ジダノシン、または金属陽イオンとの相互作用に関する知見は得られていない。しかしながら、フルオロキノロン系抗菌薬は、例えばマグネシウムなどの多価陽イオンを含有する溶液と同一静脈ラインから同時に投与してはならない〔用法・用量（2.5）参照〕。

7.2 ワルファリン

健康成人を対象とした臨床試験で、R-およびS-ワルファリンの血漿中ピーク濃度、AUC、およびその他の薬物動態パラメータに、LEVAQUIN®による有意な影響は認められなかった。同様に、レボフロキサシンの吸収および体内動態にも、ワルファリンによる影響は認められなかった。しかしながら、市販後の使用経験で LEVAQUIN®がワルファリンの作用を増強したとの報告がある。ワルファリンと LEVAQUIN®の併用によりプロトロンビン時間が延長すると出血性イベントと関係する。LEVAQUIN®をワルファリンと併用する場合、プロトロンビン時間、国際標準化比（INR）、またはその他の適切な抗凝固試験により注意深くモニターすること。また、患者の出血性事象についても観察を行うこと〔副作用（6.3）、患者への情報（17.4）参照〕。

7.3 糖尿病治療薬

フルオロキノロン系抗菌薬と糖尿病治療薬を併用した患者で、高血糖症および低血糖症を含む血糖障害が報告されている。したがって、これらの薬剤を併用する場合には、血糖値を注意深く監視することが推奨される〔警告および使用上の注意（5.10）、副作用（6.2）、患者に伝えるべき情報（17.4）参照〕。

7.4 非ステロイド性抗炎症薬

非ステロイド性抗炎症薬と LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬を併用した場合、中枢神経系刺激および痙攣発作の危険率が高まる可能性がある〔警告および使用上の注意（5.5）参照〕。

7.5 テオフィリン

健康成人を対象とした臨床試験で、テオフィリンの血漿中濃度、AUC およびその

他の薬物動態パラメータに、LEVAQUIN®による有意な影響は認められなかった。同様に、レボフロキサシンの吸収および体内動態に対しテオフィリンが明らかな影響を及ぼすこともなかった。しかしながら、他のフルオロキノロン系抗菌薬とテオフィリンとを併用した場合、血中半減期が延長し、血清中テオフィリン濃度が上昇した結果、患者におけるテオフィリン関連性副作用のリスクが高まったケースがある。したがって、テオフィリンを LEVAQUIN®と併用する場合には、テオフィリンの濃度を注意深く観察し、適切な用量調節を行うこと。血清中テオフィリン濃度の上昇の有無にかかわらず、痙攣などの副作用が現れることがある [警告および使用上の注意 (5.5) 参照]。

7.6 シクロスポリン

健康成人における臨床試験で、シクロスポリンの血漿中濃度のピーク値、AUC、およびその他の薬物動態パラメータに、LEVAQUIN®による有意な影響は認められなかった。しかしながら、他のフルオロキノロン系抗菌薬との併用では、シクロスポリンの血清中濃度上昇が報告されている。シクロスポリン併用下では、シクロスポリン非併用の他の試験と比較して、レボフロキサシンの C_{max} および k_e 値がわずかながら低くなり、 T_{max} および血中半減期がやや長くなる。しかし、これらの差に臨床的意義があるとは考えられない。したがって、これらの薬剤を併用する場合に LEVAQUIN®またはシクロスポリンの用量調節を行う必要はない。

7.7 ジゴキシン

健康成人を対象とした臨床試験で、ジゴキシン血漿中濃度のピーク値、AUC、およびその他の薬物動態パラメータに、LEVAQUIN®による有意な影響は認められなかった。また、レボフロキサシンの吸収および体内動態は、ジゴキシンの有無にかかわらずほぼ等しかった。したがって、これらの薬剤を併用する場合、LEVAQUIN®またはジゴキシンの用量調節を行う必要はない。

7.8 プロベネシドおよびシメチジン

健康成人を対象とした臨床試験で、レボフロキサシンの C_{max} に、プロベネシドまたはシメチジンによる有意な影響は認められなかった。LEVAQUIN®とプロベネシドまたはシメチジンを併用した場合、LEVAQUIN®の単独投与と比較して、レボフロキサシンの AUC および血中半減期は高く、 CL/F および CL_R は低かった。しかし、これらの差は、プロベネシドまたはシメチジンを併用した場合の LEVAQUIN®の用量調節を必要とするものではない。

7.9 臨床検査もしくは診断キットの使用における相互作用

LEVAQUIN®を含むいくつかのフルオロキノロン系抗菌薬の使用により、市販の免

疫学的測定キットを使った麻薬に対する尿スクリーニングの結果が偽陽性となる場合がある。より特異性の高い方法による陽性反応の確認が必要となる可能性がある。

8 特別な集団への投与

8.1 妊婦への投与

妊娠カテゴリーC。レボフロキサシンは、ラットにおいて、相対的体表面積に基づくヒト最高推奨用量の9.4倍に相当する810 mg/kg/dayの経口投与でも、また相対的体表面積に基づくヒト推奨最高用量の1.9倍に相当する160 mg/kg/dayの静脈内投与でも催奇形性は示さなかった。ラットに810 mg/kg/day経口投与した場合には、胎仔体重が減少し、胎仔の死亡率が上昇した。ウサギに相対的体表面積に基づくヒト最高推奨用量の1.1倍に相当する50 mg/kg/dayを経口投与した場合にも、またヒト最高推奨用量の0.5倍に相当する25 mg/kg/dayを静脈内投与した場合にも、催奇形性は観察されなかった。

しかしながら、妊婦における適切な比較対照試験は行われていないため、妊娠期間中は、治療上の有益性が胎児に対するリスクを上回ると判断される場合にのみ、LEVAQUIN®を投与すること。

8.3* 授乳婦への投与 (*訳注：番号は原文どおり)

LEVAQUIN®のデータは非常に限られているが、他のフルオロキノロン系抗菌薬のデータによれば、レボフロキサシンが母乳中に移行する可能性が示唆される。授乳中の乳児にLEVAQUIN®による重篤な副作用が現れる可能性があるため、母親に対する本剤の必要性を考慮しながら、授乳を中止するか、または本剤の投与を中止するかを決定すること。

8.4 小児への投与

レボフロキサシンを含むキノロン薬により、さまざまな幼若動物で、関節障害や骨端症が観察されている [警告および使用上の注意 (5.9)、動物毒性および薬理 (13.2) 参照]

肺炭疽（曝露後）

レボフロキサシンは小児の肺炭疽（曝露後）に適用される。リスクベネフィット評価は小児へのレボフロキサシン投与が有用であることを示した。小児に対して14日間を超える治療を行った際のレボフロキサシンの安全性は検討されていない。6ヵ月から16歳までの小児における単回静脈内投与後のレボフロキサシンの薬物動態が検討された。小児は、成人より早くレボフロキサシンを体外へ排出するため、mg/kg 投与量当たりの血漿中曝露量が成人より小さくなった。[適応 (1.13)、用法・用量 (2.2)、臨床薬理 (12.3)、臨床試験 (14.9) 参照]

有害事象

臨床試験において、1534名の小児（6ヵ月から16歳）に LEVAQUIN® が経口または静脈内投与された。6ヵ月から5歳までの小児には 10 mg/kg の LEVAQUIN® を 1 日 2 回、5 歳以上の小児には 10 mg/kg の LEVAQUIN® を 1 日 1 回（1 日最大量は 500 mg）およそ 10 日間投与した。

最初の治験薬投与後 60 日および 1 年の間に発生したプロトコルで規定した筋骨格系障害（関節痛、関節炎、腱炎、歩行困難）の発現頻度を調査するため、臨床試験に参加した小児の一部（LEVAQUIN® 投与 1340 名、非フルオロキノロン系抗菌薬投与 893 名）をプロスペクティブな長期調査に登録した。表 9 に示したように、LEVAQUIN® による治療を受けた小児は、非フルオロキノロン系抗菌薬投与の小児と比較して、有意に高い筋骨格系障害発現率を示した。

表 9 小児臨床試験における筋骨格系障害の発現頻度

追跡期間	LEVAQUIN® N=1340	非フルオロキノロン系抗菌薬投与 ^a N=893	p 値 ^b
60 日	28 (2.1%)	8 (0.9%)	p=0.038
1 年 ^c	46 (3.4%)	16 (1.8%)	p=0.025

^a 非フルオロキノロン系抗菌薬：セフトリアキソン、アモキシシリン／クラブラン酸、クラリスロマイシン

^b 両側 Fisher の直接確率検定

^c 1 年後に受診した LEVAQUIN® 投与例は 1199 名、非フルオロキノロン系抗菌薬投与例は 804 名。1 年後の受診有無に関わらず、登録した全ての小児の当該期間における有害事象報告を筋骨格系障害の発症頻度の計算に使用した。

筋痛は、筋骨格系障害の中で、両治療群とも最も高い頻度で発現した。両治療群における筋骨格系障害のほとんどが、複数の加重関節を含んでいた。LEVAQUIN® 投与により小児に発生した筋骨格系障害のうち 8/46（17%）は中等度、35/46（76%）は軽度で、大部分は鎮痛薬で治療された。筋骨格系障害の消失期間の中央値は、LEVAQUIN® 投与群で 7 日間、非フルオロキノロン系抗菌薬投与群で 9 日間だった（両群とも、約 80% は 2 ヶ月以内に消失した）。重篤または重症の障害を発現した小児はなく、全ての筋骨格系障害は後遺症なしに回復した。

嘔吐と下痢は最も高い頻度で報告された有害事象で、両治療群の発現頻度は同様であった。

小児の臨床試験中で報告された有害事象に加えて、成人の臨床試験中または市販後調査において報告された有害事象も、小児において発生しうると考えられる。

8.5 高齢者への投与

LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬投与により、高齢者において腱炎および腱断裂の発現リスクが高まることが報告されている。このリスクはコルチコステロイドとの併用により高くなる。腱炎および腱断裂にはアキレス腱、手、肩およびその他の腱が含まれ、治療中または治療終了後に発現することがあり、投与数ヶ月後の発現が報告されている。高齢者に LEVAQUIN®を投与する場合、特にコルチコステロイドを併用している高齢者に投与する場合は注意が必要である。腱炎および腱断裂が起きる可能性について、および腱炎または腱断裂の症状が現れた場合は LEVAQUIN®投与を中止して医師に相談することについて患者に伝えなければならない。[枠囲警告、警告および使用上の注意 (5.1)、副作用 (6.3) 参照]

第 III 相臨床試験で、LEVAQUIN®の投与を受けた患者のうち 1945 名 (26%) は 65 歳以上であった。これらの患者のうち 1081 名 (14%) は 65～74 歳であり、864 名 (12%) は 75 歳以上であった。これら高齢者群と非高齢者群との間に、安全性および有効性の全体的な差は認められなかったが、高齢者の一部は感受性が高いことに注意する必要がある。

市販後に、LEVAQUIN®の投与による重症な肝毒性（致死的な事象を含む）が報告されている。致死的な肝毒性の主な報告は、65 歳以上の患者に発症したものであり、ほとんどの場合は過敏症症状発現との関連性は認められなかった。肝炎の徴候および症状が認められた場合は、直ちに LEVAQUIN®の投与を中止すること。[警告および使用上の注意 (5.4) 参照]。

高齢者は QT 間隔に対する薬剤関連性の影響を受けやすい可能性がある。したがって、QT 間隔を延長させる薬剤（例えば、クラス IA またはクラス III の抗不整脈薬）を併用する場合、またはトルサード ド ポアンの危険因子（例えば、QT 延長の既往歴、補正されていない低カリウム血症）を有する場合、LEVAQUIN®の投与には注意が必要である [警告および使用上の注意 (5.8) 参照]。

クレアチニンクリアランスを考慮に入れると、非高齢者と高齢者のレボフロキサシンの薬物動態プロファイルに有意な差はない。しかしながら、本剤は腎排泄型であるため、この薬剤に対する有害反応が発現するリスクは、腎機能障害のある患者ではより高くなると考えられる。高齢者では腎機能が低下している可能性がより高いため、用量の選択には注意を払う必要があり、また腎機能のモニタリングを行うことは有用である [臨床薬理 (12.3) 参照]。

8.6 腎機能障害

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス<50 mL/min）では、レボフロキサシンのクリアランスが大幅に低下し、血漿中半減期が著しく延長することから、これらの患者では蓄積を回避するため用量の調節が必要である。血液透析および腹膜透析（CAPD）は、体内からのレボフロキサシン除去に効果がないため、これらの実施後にレボフロキサシンを追加投与する必要はない〔用法・用量（2.3）参照〕。

8.7 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。レボフロキサシンはほとんど代謝を受けないため、肝機能障害によるレボフロキサシンの薬物動態への影響はないと考えられる。

10* 過量投与（*訳注：番号は原文どおり）

急性過量投与の場合には胃を空にすること。患者の経過を観察すると同時に十分な水分補給を行うこと。レボフロキサシンは血液透析または腹膜透析では効果的に除去できない。

LEVAQUIN®により、急性毒性が現れる可能性は低い。マウス、ラット、イヌ、およびサルで、LEVAQUIN®高用量単回投与後に、以下のような臨床徴候が現れている：運動失調、眼瞼下垂、運動活動減少、呼吸困難、疲はい、振戦、および痙攣。

1500 mg/kg 以上の経口投与、および 250 mg/kg 以上の静脈内投与で、げっ歯類動物でかなりの数の死亡が認められている。

11 組成・性状

LEVAQUIN®は、経口および静注用の合成広域スペクトル抗菌薬である。化学的には、キラルな含フッ素カルボキシキノロンであるレボフロキサシンは、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性(-)-(S)体である。化学名は、(-)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate である。

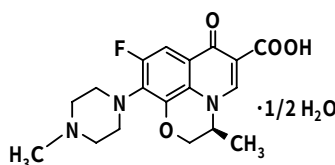


図 1 レボフロキサシンの化学構造式

分子式は $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ 、分子量は 370.38 である。レボフロキサシンは、淡黄白色～黄白色の結晶または結晶性の粉末である。分子は小腸内の pH 条件で両性イオ

ンとして存在する。

レボフロキサシンの溶解度は pH 0.6~5.8 においてほぼ一定である (約 100 mg/mL)。レボフロキサシンは、この pH 範囲では、アメリカ薬局方において溶けやすい~極めて溶けやすいに該当すると考えられる。溶解度は、pH 5.8 から最大 pH 6.7 (272 mg/mL) まで急激に上昇し、この範囲では極めて溶けやすいに該当すると考えられる。pH 6.7 以上では溶解度が低下し、pH 約 6.9 で最低値 (約 50 mg/mL) に達する。

レボフロキサシンは、多くの金属イオンと安定な配位体を形成する特性を有する。*in vitro* におけるキレート形成順は、 $\text{Al}^{+3} > \text{Cu}^{+2} > \text{Zn}^{+2} > \text{Mg}^{+2} > \text{Ca}^{+2}$ である。

添加物・剤型

LEVAQUIN®錠

LEVAQUIN®錠はフィルムコーティング錠であり、以下の不活性添加物を含有する：

- 250 mg (無水物で表示)：ヒプロメロース、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、酸化チタン、ポリソルベート 80 および三二酸化鉄
- 500 mg (無水物で表示)：ヒプロメロース、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、酸化チタン、ポリソルベート 80 および黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
- 750 mg (無水物で表示)：ヒプロメロース、クロスポビドン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、酸化チタン、ポリソルベート 80

LEVAQUIN®内用液

LEVAQUIN®内用液 25 mg/mL は、pH 5.0~6.0 の複数回使用が可能なレボフロキサシンの自己保存溶液である。LEVAQUIN®内用液の外観は、澄明な黄色~澄明な黄緑色に及ぶが、製品の効力とは関係ない。

LEVAQUIN®内用液は以下の不活性成分を含有する：ショ糖、グリセリン、スクラロース、塩酸、精製水、プロピレングリコール、人工香料、天然香料、ベンジルアルコール、カラメル着色料。pH 調節のため水酸化ナトリウムを含有することもある。

LEVAQUIN®注

LEVAQUIN®注の外観は、澄明な黄色~澄明な黄緑色に及ぶが、これは製品の効力に影響しない。

LEVAQUIN®注 (使い捨てバイアル) は、注射用液中に防腐剤無添加の滅菌レボフロキサシンを含有する pH 3.8~5.8 の溶液である。

LEVAQUIN®注（使い捨てプラスチックバッグ）は、防腐剤無添加の滅菌済みレボフロキサシン水溶液で、pH 3.8~5.8 である。また、5%ブドウ糖（D₅W）中にレボフロキサシンを含有し、希釈済みで、ほぼ等張、発熱性物質フリーのプレミックス液である。塩酸または水酸化ナトリウム溶液を加えて pH 調整されている場合がある。

バッグは、特製の非可塑化、熱可塑性コポリエステル（CR3）で作られている。容器から包装に浸透する水分量は、溶液に重大な影響を与えるほどではない。極めて微量であるが、バッグと接触する溶液が、有効期限内に容器の一部の化学成分を浸出させる可能性がある。容器材料の適格性については、プラスチック容器の USP 生物学的試験に準じて、動物試験において確認されている。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

レボフロキサシンはフルオロキノロン系抗菌薬である [臨床薬理（12.4）参照]。

12.3* 薬物動態（*訳注：番号は原文どおり）

LEVAQUIN®の錠／内用液／注投与後の単回投与、および定常状態において測定したレボフロキサシン薬物動態パラメータの平均値±標準偏差を表 10 に示す。

表 10 レボフロキサシン PK パラメータ (平均値±標準偏差)

用法・用量	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	AUC (μg・h/mL)	CL/F ¹ (mL/min)	Vd/F ² (L)	t _{1/2} (h)	CL _R (mL/min)
単回投与							
250 mg p.o.錠剤 ³	2.8 ± 0.4	1.6 ± 1.0	27.2 ± 3.9	156 ± 20	ND	7.3 ± 0.9	142 ± 21
500 mg p.o.錠剤 ^{3*}	5.1 ± 0.8	1.3 ± 0.6	47.9 ± 6.8	178 ± 28	ND	6.3 ± 0.6	103 ± 30
500 mg 内用液 ¹²	5.8 ± 1.8	0.8 ± 0.7	47.8 ± 10.8	183 ± 40	112 ± 37.2	7.0 ± 1.4	ND
500 mg i.v. ³	6.2 ± 1.0	1.0 ± 0.1	48.3 ± 5.4	175 ± 20	90 ± 11	6.4 ± 0.7	112 ± 25
750 mg p.o.錠剤 ^{5*}	9.3 ± 1.6	1.6 ± 0.8	101 ± 20	129 ± 24	83 ± 17	7.5 ± 0.9	ND
750 mg i.v. ⁵	11.5 ± 4.0 ⁴	ND	110 ± 40	126 ± 39	75 ± 13	7.5 ± 1.6	ND
反復投与							
500 mg q24h p.o.錠剤 ³	5.7 ± 1.4	1.1 ± 0.4	47.5 ± 6.7	175 ± 25	102 ± 22	7.6 ± 1.6	116 ± 31
500 mg q24h i.v. ³	6.4 ± 0.8	ND	54.6 ± 11.1	158 ± 29	91 ± 12	7.0 ± 0.8	99 ± 28
500 mg または 250 mg q24h i.v.、細菌感染患者 ⁶	8.7 ± 4.0 ⁷	ND	72.5 ± 51.2 ⁷	154 ± 72	111 ± 58	ND	ND
750 mg q24h p.o.錠剤 ⁵	8.6 ± 1.9	1.4 ± 0.5	90.7 ± 17.6	143 ± 29	100 ± 16	8.8 ± 1.5	116 ± 28
750 mg q24h i.v. ⁵	12.1 ± 4.1 ⁴	ND	108 ± 34	126 ± 37	80 ± 27	7.9 ± 1.9	ND
500 mg p.o.錠剤単回投与、性別および年齢の影響：							
男性 ⁸	5.5 ± 1.1	1.2 ± 0.4	54.4 ± 18.9	166 ± 44	89 ± 13	7.5 ± 2.1	126 ± 38
女性 ⁹	7.0 ± 1.6	1.7 ± 0.5	67.7 ± 24.2	136 ± 44	62 ± 16	6.1 ± 0.8	106 ± 40
若年者 ¹⁰	5.5 ± 1.0	1.5 ± 0.6	47.5 ± 9.8	182 ± 35	83 ± 18	6.0 ± 0.9	140 ± 33
高齢者 ¹¹	7.0 ± 1.6	1.4 ± 0.5	74.7 ± 23.3	121 ± 33	67 ± 19	7.6 ± 2.0	91 ± 29
500 mg p.o.錠剤単回投与、腎機能障害患者：							
CL _{CR} 50-80 mL/min	7.5 ± 1.8	1.5 ± 0.5	95.6 ± 11.8	88 ± 10	ND	9.1 ± 0.9	57 ± 8
CL _{CR} 20-49 mL/min	7.1 ± 3.1	2.1 ± 1.3	182.1 ± 62.6	51 ± 19	ND	27 ± 10	26 ± 13
CL _{CR} <20 mL/min	8.2 ± 2.6	1.1 ± 1.0	263.5 ± 72.5	33 ± 8	ND	35 ± 5	13 ± 3
血液透析	5.7 ± 1.0	2.8 ± 2.2	ND	ND	ND	76 ± 42	ND
CAPD	6.9 ± 2.3	1.4 ± 1.1	ND	ND	ND	51 ± 24	ND

¹ クリアランス／バイオアベラビリティ² 分布容積／バイオアベラビリティ³ 健康男性 (18~53 歳)⁴ 250 mg および 500 mg では 60 分間注入、750 mg では 90 分間注入⁵ 健康男性および女性 (18~54 歳)⁶ 中等度の腎機能障害患者 (CL_{CR} 20~50 mL/min) および呼吸器または皮膚感染症患者に 500 mg q48h⁷ ポピュレーション PK モデリングにより、500 mg 投与時のデータに換算⁸ 健康男性 (22~75 歳)⁹ 健康女性 (18~80 歳)¹⁰ 健康若年男性および女性 (18~36 歳)¹¹ 健康高齢男性および女性 (66~80 歳)¹² 健康男性および女性 (19~55 歳)

* 絶対バイオアベラビリティ、F = 0.99 ± 0.08 (500 mg 錠)、F = 0.99 ± 0.06 (750 mg 錠)

ND = 測定せず

吸収

レボフロキサシンは、経口投与後速やかにほぼ完全に吸収され、通常、経口投与後 1~2 時間で最高血漿中濃度に到達する。LEVAQUIN® 500 mg 錠および 750 mg 錠に

におけるレボフロキサシンの絶対バイオアベイラビリティはともに約 99%であることから、レボフロキサシンは経口投与でほぼ完全に吸収されるといえる。健康成人に LEVAQUIN®を単回静脈内投与したところ、最高血漿中濃度の平均値±標準偏差は、500 mg 60 分間注入後は $6.2 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ 、750 mg 90 分間注入後は $11.5 \pm 4.0 \mu\text{g/mL}$ であった。LEVAQUIN®の内用液と錠剤は生物学的に同等である。

レボフロキサシンの薬物動態は線形で、単回および反復経口／静脈内投与後の予測が可能である。500 mg または 750 mg 1 日 1 回投与後、48 時間以内に定常状態に達する。1 日 1 回反復経口投与後の最高血漿中濃度およびトラフ血漿中濃度の平均値±標準偏差は、500 mg で約 5.7 ± 1.4 および $0.5 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$ 、750 mg で約 8.6 ± 1.9 および $1.1 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ であった。1 日 1 回反復静脈内投与後の最高血漿中濃度およびトラフ血漿中濃度の平均値±標準偏差は、500 mg で約 6.4 ± 0.8 および $0.6 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$ 、750 mg で約 12.1 ± 4.1 および $1.3 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ であった。

食事とともに LEVAQUIN®500 mg を経口投与した場合、最高血漿中濃度到達時間の遅延は約 1 時間、また最高血漿中濃度の低下は錠剤で約 14%、液剤で約 25%である。したがって、LEVAQUIN®錠は食事の影響を気にすることなく投与可能であり、また LEVAQUIN®内用液は食事の 1 時間前または 2 時間後に服薬することが望ましい。

レボフロキサシン静脈内投与後の血漿中濃度プロファイルは、レボフロキサシン錠等量 (mg/mg) 投与時と同様で、曝露量 (AUC) もほぼ等しい。したがって、経口投与と静脈内投与は互換性があると考えられる (図 2、図 3 参照)。

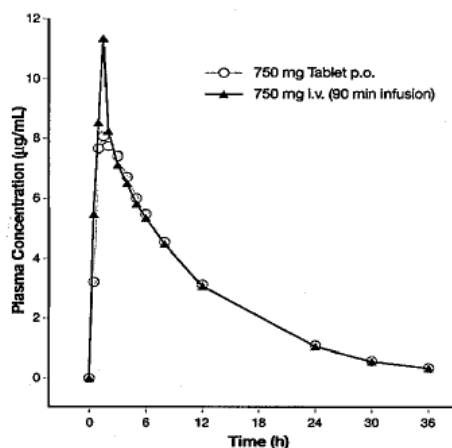


図2 レボフロキサシン平均血漿中薬物濃度推移 (750 mg)

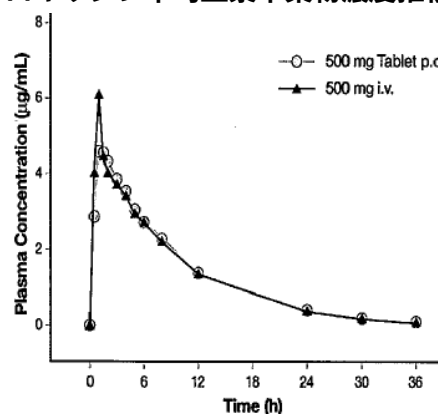


図3 レボフロキサシン平均血漿中薬物濃度推移 (500 mg)

分布

レボフロキサシン 500 mg または 750 mg 単回および反復投与後の平均分布容積は、通常 74~112 L であり、体内組織に広く分布することが示唆される。レボフロキサシンは、健康成人に投与後、約 3 時間で皮膚組織および水疱液中において最高濃度に達する。健康成人に LEVAQUIN® 750 mg および 500 mg を 1 日 1 回反復経口投与したところ、皮膚組織／血漿中 AUC 比は約 2、水疱液／血漿中 AUC 比は約 1 である。また、レボフロキサシンは肺組織への浸透も良好であり、500 mg 単回経口投与後 24 時間の肺組織中濃度は、概ね血漿中濃度の 2~5 倍の 2.4~11.3 µg/g であった。

in vitro において血清／血漿中レボフロキサシン濃度の臨床範囲 (1~10 µg/mL) における血清蛋白結合率を平衡透析法で測定したところ、いずれの動物種においても約 24~38% であった。ヒトでは、レボフロキサシンは主に血清アルブミンと結合する。レボフロキサシンの血清蛋白結合率は薬物濃度とは無関係である。

代謝

レボフロキサシンは、血漿および尿中において立体化学的に安定であり、その鏡像異性体である D-オフロキサシンに代謝的に変換されない。レボフロキサシンは、ヒトでほとんど代謝を受けないため、主として未変化体として尿中に排泄される。経口投与後 48 時間以内に投与量の約 87%が未変化体として尿中に排泄された。一方、投与後 72 時間の糞中排泄率は投与量の 4%未満であった。ヒトで同定される代謝物は脱メチル体および N-オキサイドだけであり、その尿中排泄率は、投与量の 5%未満であった。これらの代謝物は、薬理作用をほとんど示さない。

排泄

レボフロキサシンは、大半が未変化体のまま尿中に排泄される。経口または静脈内レボフロキサシン単回、反復投与後の平均血漿中半減期は約 6~8 時間である。見かけの全身クリアランスは平均約 144~226 mL/min、腎クリアランスは約 96~142 mL/min であった。腎クリアランスが糸球体濾過率を上回っていることから、レボフロキサシンは糸球体濾過以外に尿細管分泌されることが示唆される。シメチジンまたはプロベネシドとの併用投与によりレボフロキサシンの腎クリアランスはそれぞれ約 24%、35%低下することから、レボフロキサシンは腎近位尿細管にて排泄されることが示唆される。LEVAQUIN®投与被験者から回収した尿試料中にレボフロキサシン結晶は認められなかった。

高齢者

被験者のクレアチニンクリアランスの違いを考慮した場合、レボフロキサシンの薬物動態について若年者と高齢者との間に意義のある違いは認められない。健康高齢被験者（66~80 歳）に LEVAQUIN®500 mg を経口投与したところ、レボフロキサシンの平均血漿中半減期は約 7.6 時間であったのに対して、若年成人では約 6 時間であった。この差は、被験者の腎機能の違いによるもので、臨床的に重要とは考えられない。年齢による薬物吸収への影響はみられないため、年齢のみに基づく LEVAQUIN®の用量調節は必要ない [特別な集団への投与（8.5）参照]。

小児

6 ヶ月から 16 歳までの小児に 7 mg/kg のレボフロキサシンを単回静脈内投与し、薬物動態が検討された。小児は、成人より早くレボフロキサシンを体外へ排出するため、mg/kg 投与量当たりの血漿中曝露量が成人より小さくなった。6 ヶ月から 16 歳までの小児患者に 12 時間毎に 8.0 mg/kg を投与（1 回の投与量が 250 mg を超えない）した場合の薬物動態の検討により、成人に 24 時間毎に 500 mg を投与した場合に匹敵する定常状態の血漿中の曝露量（AUC₀₋₂₄ および C_{max}）が得られることが推定された。

性別

被験者のクレアチニンクリアランスの違いを考慮した場合、レボフロキサシンの薬物動態に男女間の差は認められない。健康男性被験者に LEVAQUIN® 500 mg を経口投与したところ、レボフロキサシンの平均血漿中半減期は約 7.5 時間であったのに対して、女性被験者では 6.1 時間であった。この差は、男性および女性被験者の腎機能の違いに帰するもので、臨床的に意義があるとは考えられなかった。性差による薬物吸収への影響はみられない。したがって、性差のみに基づく LEVAQUIN® の用量調節は必要ない。

人種

レボフロキサシンの薬物動態に及ぼす人種の影響は、被験者 72 名（白人 48 名、非白人 24 名）のデータを共変量解析して検討した。見かけの全身クリアランスおよび見かけの分布容積に人種による影響は認められなかった。

腎機能障害

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス < 50 mL/min）では、レボフロキサシンのクリアランスが大幅に低下し、血漿中半減期が大幅に延長することから、蓄積を回避するため、これらの患者では用量を調節する必要がある。血液透析および腹膜透析（CAPD）は、体内からのレボフロキサシン除去に効果がないため、血液透析または CAPD 後に LEVAQUIN® を追加投与する必要はない [用法・用量（2.3）、特別な集団への投与（8.6）参照]。

肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験は実施されていない。レボフロキサシンはほとんど代謝されないため、肝機能障害によるレボフロキサシンの薬物動態への影響はないと予想される [特別な集団への投与（8.7）参照]。

細菌感染

重篤な市中感染患者におけるレボフロキサシンの薬物動態は、健康被験者とほぼ同等である。

薬物相互作用

LEVAQUIN® と制酸薬、ワルファリン、テオフィリン、シクロスポリン、ジゴキシン、プロベネシド、シメチジンとの薬物動態学的相互作用の可能性が検討された [薬物相互作用（7）参照]。

12.4 微生物学

作用機序

レボフロキサシンは、キノロン系抗菌薬オフロキサシン（ラセミ体）のL-異性体である。オフロキサシンの抗菌活性は、主にL異性体にある。レボフロキサシンおよびその他のフルオロキノロン系抗菌薬の作用メカニズムは、細菌のDNA複製、転写、修復および組み換えに必要な酵素であるトポイソメラーゼIVおよびDNAジャイレース（ともにII型トポイソメラーゼ）の阻害である。

薬剤耐性

フルオロキノロン耐性は、Qunilone-Resistance Determining Regions (QRDRs) と呼ばれる、DNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVの特定領域の変異によって発現するか、または排出系の変異によって生じる。

レボフロキサシンを含むフルオロキノロン系抗菌薬は、アミノグリコシド、マクロライドおよびβラクタム抗生物質（ペニシリンを含む）と化学構造および作用機序が異なる。したがって、フルオロキノロンはこれらの抗生物質耐性菌に有効と考えられる。

in vitro における自然突然変異によるレボフロキサシン耐性は稀である（範囲： 10^{-9} ~ 10^{-10} ）。レボフロキサシンと一部のフルオロキノロン系抗菌薬との間に交差耐性が観察されているが、他のフルオロキノロン系抗菌薬耐性菌が、レボフロキサシンに対して感受性を示す場合がある。

in vitro および *in vivo* 活性

レボフロキサシンは、広範なグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して *in vitro* 活性を示す。

レボフロキサシンは、阻止濃度と同等かやや高い濃度で殺菌的に作用する場合が多い。

レボフロキサシンは、適応症（1）の項に記載した通り、以下の細菌の大半の菌株に対して *in vitro* および臨床感染で活性を示す。

グラム陽性好気性菌

Enterococcus faecalis （感受性が中等度の菌株が多い）

Staphylococcus aureus （メチシリン感受性菌）

Staphylococcus epidermidis （メチシリン感受性菌）

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pneumoniae （多剤耐性菌 [MDRSP] *を含む）

Streptococcus pyogenes

* MDRSP（多剤耐性 *Streptococcus pneumoniae*）分離株とは、以下の抗生物質の2つ以上に耐性の菌株である：ペニシリン（MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ ）、セフロキシムなど第二世代セファロスポリン系薬、マクロライド系、テトラサイクリン系、トリメトプリム／スルファメトキサゾール

グラム陰性好気性菌

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Legionella pneumophila

Moraxella catarrhalis

Proteus mirabilis

*Pseudomonas aeruginosa**

Serratia marcescens

*このクラスでは他の薬物と同様に、*Pseudomonas aeruginosa* の一部菌株が LEVAQUIN®投与中、極めて速やかに耐性が発現する可能性がある。

その他の微生物

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae

レボフロキサシンは、*in vitro* および炭疽のアカゲザルモデル（曝露後）の血漿中レベルをサロゲートマーカーとして使用した場合、*Bacillus anthracis* に対して活性を有することが示されている [適応症（1.13）、臨床試験（14.9）参照]。

以下の *in vitro* データが得られているが、その臨床的な意義は不明である。

以下の細菌の大半（ $\geq 90\%$ ）の菌株に対するレボフロキサシンの *in vitro* 最小発育阻止濃度（MIC）は $2 \mu\text{g/mL}$ 以下であるが、これらの細菌による臨床感染症における LEVAQUIN®の安全性および有効性は、適切な比較対照試験において確立されていない。

グラム陽性好気性菌

Staphylococcus haemolyticus

β -hemolytic *Streptococcus*（Group C/F）

β -hemolytic *Streptococcus* (Group G)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus milleri

Viridans group streptococci

グラム陰性好気性菌

Acinetobacter baumannii

Acinetobacter lwoffii

Bordetella pertussis

Citrobacter koseri

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter sakazakii

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Pantoea agglomerans

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Pseudomonas fluorescens

グラム陽性嫌気性菌

Clostridium perfringens

感受性試験

活性の最適な予測因子であることから、レボフロキサシンの感受性試験を実施すること。

• 希釈法

抗菌薬の最小発育阻止濃度（MIC）を測定する定量法である。これらの MIC より抗菌薬に対する細菌感受性を推定することができる。MIC は標準的な手順を用いて測定すること。標準的な手順は、標準化した接種濃度およびレボフロキサシン標準品の各濃度による希釈法（ブロスまたは寒天）またはこれに相当する方法に基づいて実施する。MIC は表 11 に示した基準に従って判定すること。

• ディスク拡散法

ゾーン直径を測定する定量法。抗菌薬に対する細菌感受性について、再現性ある推定ができる。このような標準的な手順の 1 つは、標準化した接種濃度を使用すること

である。この手順では、微生物のレボフロキサシン感受性を検討するために、レボフロキサシン 5 µg を浸み込ませたペーパーディスクを使用する。

5 µg レボフロキサシンディスクを用いた標準的なシングルディスク感受性試験の報告書は、表 11 に示した基準に従って判定すること。ディスク試験で得られた直径と、レボフロキサシンに対する MIC の相関も見ておく必要がある。

表 11 LEVAQUIN®感受性の判定基準

細菌群	最小発育阻止濃度 (µg/mL)			ディスク拡散法 (阻止円直径 mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2	4	≥8	≥17	14-16	≤13
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤2	4	≥8	≥17	14-16	≤13
メチシリン感受性	≤2	4	≥8	≥17	14-16	≤13
<i>Staphylococcus species</i>						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤2	4	≥8	≥17	14-16	≤13
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤2 ^a	-- ^b	-- ^b	≥17 ^c	-- ^b	-- ^b
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤2 ^a	-- ^b	-- ^b	≥17 ^c	-- ^b	-- ^b
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	≤2 ^d	4 ^d	≥8 ^d	≥17 ^e	14-16 ^e	≤13 ^e
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤2	4	≥8	≥17	14-16	≤13

S=感受性、I=中間、R=耐性

^a これらの感受性の判定基準は、*Haemophilus* 試験培地を用いた *Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae* の微量液体希釈感受性試験にのみ適用される。

^b 現在まで、耐性菌株のデータが得られていないため、「感受性」以外の解釈基準を規定していない。MIC/阻止円直径のデータが「非感受性」の基準を示している場合は、更なる試験を標準試験施設に依頼すること。

^c これらの感受性の判定基準は、*Haemophilus* 試験培地を用いた *Haemophilus influenzae*、*Haemophilus parainfluenzae* のディスク拡散感受性試験にのみ適用される。

^d これらの感受性の判定基準は、2~5%溶血化ウマ血液入り Mueller-Hinton 液体培地（陽イオン濃度調整済み）を用いた微量液体希釈感受性試験にのみ適用される。

^e これらの *Streptococcus pneumoniae* を含む *Streptococcus* 属に対する阻止円直径の判定基準は 5%ヒツジ血液入り Mueller-Hinton 寒天培地を用い、5%CO₂ で培養した試験法にのみ適用される。

- 「感受性」は、抗菌薬の血中濃度が通常達しうるレベルに到達した場合に、その起炎菌を阻止できる可能性が高いことを示している。「中間」は、その結果が曖昧であることを示しており、起炎菌が他の臨床上利用できる薬剤にも十分な感受性を示さない場合は再試験を実施する。このカテゴリーは、その薬剤が生理的に濃縮される組織に対して、あるいは高用量が投与できる状況において、臨床的に適用可能であることを意味している。またこのカテゴリーは、コントロールできない些細な技術的要因が、重大な解釈の相違を生じさせない緩衝ゾーンになる。「耐性」は、抗菌薬の血中濃度が通常達しうるレベルに到達しても、その起炎菌を阻害できないことを示す。他の治療法を選択

すること。

● 品質管理

標準的な感受性試験では、実験手順の技術的側面をコントロールするため、実験室管理下の標準株を用いることが要求される。希釈法において、レボフロキサシン標準品は表 12 に記した MIC 値を示さなければならない。拡散法において、レボフロキサシン 5 µg は、表 12 に記したゾーン直径を示さなければならない。

表 12 感受性試験の品質管理

微生物	QC 番号	MIC (µg/mL)	ディスク拡散法 (ゾーン直径 mm)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	0.25 - 2	Not applicable
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0.008 - 0.06	29 - 37
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 35218	0.015 - 0.06	Not applicable
<i>Haemophilus influenzae</i>	ATCC 49247	0.008 - 0.03 ^a	32 - 40 ^b
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 27853	0.5 - 4	19 - 26
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 29213	0.06 - 0.5	Not applicable
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	Not applicable	25 - 30
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	ATCC 49619	0.5 - 2 ^c	20 - 25 ^d

^a この品質管理範囲は、Haemophilus 試験培地 (HTM)¹ を用いて微量液体希釈法にて *H. influenzae* ATCC 49247 を試験した場合にのみ適用される。

^b この品質管理範囲は、Haemophilus 試験培地 (HTM)² を用いてディスク拡散法にて試験を実施した *H. influenzae* ATCC 49247 にのみ適用される。

^c この品質管理範囲は、陽イオン調整 Mueller-Hinton 液体培地 + 2~5% 溶血ウマ血液を用いて微量液体希釈法にて *S. pneumoniae* ATCC 49619 を試験した場合にのみ適用される。

^d この品質管理範囲は、5% ヒツジ血液を添加した Mueller-Hinton 寒天を用いて、5% CO₂ で培養するディスク拡散法にて試験を実施した *S. pneumoniae* ATCC 49619 にのみ適用される。

13 非臨床毒性試験

13.1 がん原性、変異原性、生殖発生毒性

ラットにおける生涯投与試験で、レボフロキサシンを毎日 2 年間、混飼投与してもがん原性を示さなかった。最高用量 (100 mg/kg/day) は、相対的体表面積に基づくヒト最高推奨用量 (750 mg) の 1.4 倍であった。レボフロキサシンはいずれの用量でも、hairless albino マウス (Skh-1) で UV 誘導性皮膚がんの発症時間を短縮せず、この試験条件下で、光がん原性は認められなかった。光がん原性試験での hairless マウスにおけるレボフロキサシンの皮膚内濃度は、最高用量 (300 mg/kg/day) で 25~42 µg/g であった。ヒトと比較すると、レボフロキサシン 50 mg を投与した被験者のレボフロキサシンの平均皮膚内濃度は、C_{max} で約 11.8 µg/g であった。

レボフロキサシンは、Ames 試験 (*S.typhimurium* および *E.coli*)、CHO/HGPRT 変異

試験、マウス小核試験、マウス優性致死試験、ラット不定期 DNA 合成試験、およびマウス姉妹染色分体交換試験で変異原性を示さなかったが、*in vitro* 染色体異常試験（CHL 細胞株）および *in vitro* 姉妹染色分体交換試験（CHL/IU 細胞株）では、陽性の結果が出た。

レボフロキサシンは、ラットにおいて、相対的体表面積に基づくヒト最高推奨用量の 4.2 倍に相当する 360 mg/kg/day の経口投与、およびヒト最高推奨用量の 1.2 倍に相当する 100 mg/kg/day の静脈内投与を行っても、受胎能力あるいは生殖能力に機能障害を惹起することはなかった。

13.2 動物毒性および薬理

レボフロキサシンおよびその他のキノロン系抗菌薬は、大半の幼若動物種において関節症を引き起こすことが認められている [警告および使用上の注意 (5.9) 参照]。幼若イヌ (4~5 月齢) にレボフロキサシン 10 mg/kg/日を 7 日間経口投与および 4 mg/kg/日を 14 日間静脈内投与したところ、関節障害病変が発現した。幼若ラットにレボフロキサシン 300 mg/kg/日を 7 日間経口投与および 60 mg/kg/日を 4 週間静脈内投与したところ、関節症が発現した。レボフロキサシン 40 mg/kg/日を経口投与した 3 ヶ月齢のビーグル犬は、重症の関節炎を発症し、14 日間投与予定の 8 日目に投与を中止した。最小用量 2.5 mg/kg/日 (AUC 比較に基づく小児治療用量のおよそ 0.2 倍) により、わずかに筋骨格の臨床症状が現れたが、全体の病理所見、組織学的所見は認められなかった。滑膜炎と関節軟骨病変が 10 および 40 mg/kg の用量 (血漿 AUC 比較に基づく小児治療用量のそれぞれ 0.7 倍、2.4 倍) で認められた。10 および 40 mg/kg を投与したイヌにおいて、関節軟骨の病理所見、組織学的所見は 18 週の回復期間の終わりまで持続した。

レボフロキサシンの光毒性をマウス耳介腫脹試験で検討したところ、オフロキサシンと同程度の光毒性が認められたが、他のキノロン系抗菌薬に比べて弱かった。

一部のラット静脈内投与試験において結晶尿が観察されているが、尿結晶は膀胱では形成されず、排尿後にのみ現われ、腎毒性との関連性はない。

マウスでは、キノロン系抗菌薬の中枢神経系刺激作用が非ステロイド系抗炎症薬の併用で増強される。

イヌにレボフロキサシン 6 mg/kg またはそれ以上を急速静注したところ、低血圧作用が発現した。これらの作用にはヒスタミン遊離が関与しているものと考えられた。

in vitro および *in vivo* 動物試験では、ヒト血漿中の治療濃度範囲に含まれるレボフ

ロキサシン濃度で酵素誘導および酵素阻害は認められなかった。したがって、他の薬物または物質との代謝酵素に関連した相互作用はないと予想される。

14 臨床試験

14.1 院内肺炎

臨床症状と X 線検査により院内肺炎と診断された成人患者を対象に、LEVAQUIN® 750 mg 1 日 1 回静脈内投与後、LEVAQUIN® 750 mg 1 日 1 回経口投与（計 7~15 日間）と、イミペネム／シラスタチン 500~1000 mg 1 日 6~8 時間毎静脈内投与後、シプロフロキシサシン 750 mg 1 日 12 時間毎経口投与（計 7~15 日間）とを比較検討する、多施設共同、無作為化、オープン試験を実施した。LEVAQUIN® 投与患者は平均 7 日間の静脈内投与（範囲：1~16 日間）、対照薬投与患者は平均 8 日間の静脈内投与（範囲：1~19 日間）を受けた。

臨床および微生物学的評価可能集団において、レボフロキシサシン群 93 名中 56 名（60.2%）、対照群 94 名中 53 名（56.4%）で、試験開始時に併用療法が経験的に開始された。併用療法の平均期間は、レボフロキシサシン群で 7 日間、対照群で 7 日間であった。*Pseudomonas aeruginosa* 感染症と診断された、臨床および微生物学的評価可能集団の中で、レボフロキシサシン群 17 名中 15 名（88.2%）がセフトジジム（11 名）またはピペラシリン／タゾバクタム（4 名）の併用療法を受け、対照群 17 名中 16 名（94.1%）がアミノ糖系薬を投与された。臨床および微生物学的評価可能患者全体において、メチシリン耐性 *S. aureus* 感染症の疑いがある場合、レボフロキシサシン群 93 名中 37 名（39.8%）と対照群 94 名中 28 名（29.8%）にバンコマイシンが追加された。

治療後来院時の臨床および微生物学的評価可能患者における臨床有効率（治療終了後 3~15 日目に判定される主要評価項目）は、LEVAQUIN® 群 58.1%、対照群 60.6%であった。有効率の差（LEVAQUIN® 群 - 対照群）の 95%信頼区間は -17.2~12.0 であった。治療後来院時の菌消失率は、LEVAQUIN® 群 66.7%、対照群 60.6%であった。菌消失率の差（LEVAQUIN® 群 - 対照群）の 95%信頼区間は -8.3~20.3 であった。起炎菌別の臨床有効率および菌消失率を表 13 に示す。

表 13 臨床有効率および菌消失率（院内肺炎）

起炎菌	N	LEVAQUIN®患者数 (%) 微生物学的／臨床効果	N	イミペネム／シラスタチン患者数 (%) 微生物学的／臨床効果
MSSA ^a	21	14 (66.7) / 13 (61.9)	19	13 (68.4) / 15 (78.9)
<i>P. aeruginosa</i> ^b	17	10 (58.8) / 11 (64.7)	17	5 (29.4) / 7 (41.2)
<i>S. marcescens</i>	11	9 (81.8) / 7 (63.6)	7	2 (28.6) / 3 (42.9)
<i>E. coli</i>	12	10 (83.3) / 7 (58.3)	11	7 (63.6) / 8 (72.7)
<i>K. pneumoniae</i> ^c	11	9 (81.8) / 5 (45.5)	7	6 (85.7) / 3 (42.9)
<i>H. influenzae</i>	16	13 (81.3) / 10 (62.5)	15	14 (93.3) / 11 (73.3)
<i>S. pneumoniae</i>	4	3 (75.0) / 3 (75.0)	7	5 (71.4) / 4 (57.1)

^a メチシリン感受性 *S. aureus*^b 併用療法の使用については上記本文参照^c 臨床および微生物学的効果に認められた差は、本試験では考慮しなかった他の要因による可能性がある。

14.2 市中肺炎：7~14 日間投与

細菌性市中肺炎と診断された入院および外来の成人患者を対象に、ピボタルな臨床試験が2つ実施されている。

1つは、590名の成人患者を対象に、LEVAQUIN® 500 mg 1日1回経口または静脈内投与（計7~14日間）と、セフトリアキソン 1~2 g 1日1回または1日2回分割静脈内投与後、セフロキシム アキセチル 500 mg 1日2回経口投与（計7~14日間）とを比較検討する、前向き、多施設共同、非盲検、無作為化試験である。異型の起炎菌またはその疑いによる感染症の場合、対照群にはエリスロマイシン（エリスロマイシンに対する忍容性がない場合はドキシサイクリン）の投与を認めた。投与中、投与後5~7日および投与後3~4週に臨床および微生物学的評価を実施した。本試験の主要有効性評価項目である投与後5~7日の臨床有効率（治癒 + 改善）は、LEVAQUIN®群（95%）が対照群（83%）を上回った。有効率の差（LEVAQUIN®群 - 対照群）の95%信頼区間は-6~19であった。もう1つは、264名の成人患者を対象に、LEVAQUIN® 500 mg 1日1回経口または静脈内投与（計7~14日間）を検討する、前向き、多施設共同、非対照試験である。臨床評価可能患者における臨床有効率は93%であった。

両試験における *Chlamydia pneumoniae*、*Mycoplasma pneumoniae* および *Legionella pneumophila* による異型肺炎患者の臨床的有效率は、それぞれ96%、96%、70%であった。両試験における菌消失率を表14に示す。

表 14 菌消失率（市中肺炎臨床試験：2 試験合計）

起炎菌	起炎菌数	菌消失率（%）
<i>H. influenzae</i>	55	98
<i>S. pneumoniae</i>	83	95
<i>S. aureus</i>	17	88
<i>M. catarrhalis</i>	18	94
<i>H. parainfluenzae</i>	19	95
<i>K. pneumoniae</i>	10	100.0

多剤耐性 *Streptococcus pneumoniae* による市中肺炎

LEVAQUIN®は、多剤耐性 *Streptococcus pneumoniae*（MDRSP）によって引き起こされる市中肺炎の治療に有効であった。MDRSP 分離株は、以下の抗生物質の2つ以上に耐性の菌株である：ペニシリン（MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$ ）、第二世代セファロスポリン系（例えば、セフロキシム、マクロライド系、テトラサイクリン系、トリメトプリム／スルファメトキサゾールなど）。MDRSP が分離された微生物学的評価可能患者 40 名中 38 名（95.0%）が治療後に臨床および微生物学的効果を示した。臨床および微生物学的有効率を表 15 に示す。

表 15 MDRSP 市中肺炎における LEVAQUIN®の臨床および微生物学的有効率
（有効性評価可能集団）

感受性スクリーニング	臨床有効率		微生物学的有効率 ^c	
	n/N ^a	%	n/N ^b	%
ペニシリン耐性	16/17	94.1	16/17	94.1
第二世代セファロスポリン耐性	31/32	96.9	31/32	96.9
マクロライド耐性	28/29	96.6	28/29	96.6
トリメトプリム／スルファメトキサゾール耐性	17/19	89.5	17/19	89.5
テトラサイクリン耐性	12/12	100	12/12	100

^a n = 臨床的に有効であった微生物学的評価可能患者数、N = 薬剤耐性群の微生物学的評価可能患者数

^b n = 微生物学的評価可能患者において消失または消失したと推定される MDRSP 分離株数、N = 薬剤耐性群の MDRSP 分離株数

^c 1 名の患者は、テトラサイクリン、セフロキシム、マクロライドおよびトリメトプリム／スルファメトキサゾールに耐性でペニシリンに中間感受性の呼吸器分離菌と、ペニシリンおよびセフロキシムに中間感受性で他のクラスの薬剤に耐性の血液分離菌を有した。この患者は、呼吸器分離菌に基づくデータベースに含まれている。

すべての分離菌が、検討したすべての抗菌薬に耐性であったわけではない。臨床有効率と菌消失率を要約して表 16 に示す。

表 16 耐性 *Streptococcus pneumoniae* の臨床有効率および菌消失率
(市中肺炎)

耐性のタイプ	臨床有効率	菌消失率
2 剤耐性	17/18 (94.4%)	17/18 (94.4%)
3 剤耐性	14/15 (93.3%)	14/15 (93.3%)
4 剤耐性	7/7 (100%)	7/7 (100%)
5 剤耐性	0	0
MDRSP による菌血症	8/9 (89%)	8/9 (89%)

14.3 市中肺炎：5 日間投与

LEVAQUIN®の高用量、短期間投与の安全性および有効性を評価するため、臨床症状と X 線検査により軽度から重度の市中肺炎と診断された、外来および入院成人患者 528 名を対象に、LEVAQUIN®750 mg 1 日 1 回静脈内または経口投与（5 日間）と LEVAQUIN®500 mg 1 日 1 回静脈内または経口投与（10 日間）とを比較検討する、二重盲検、無作為化、前向き、多施設共同試験を実施した。

臨床評価可能集団における臨床有効率（治癒＋改善）は、LEVAQUIN®750 mg 群で 90.9%、LEVAQUIN®500 mg 群で 91.1%であった。有効率の差（LEVAQUIN®750 mg - LEVAQUIN®500 mg）の 95%信頼区間は-5.9~5.4 であった。臨床評価可能集団において、登録後 31~38 日目に、肺炎が LEVAQUIN®750 mg 群の 151 名中 7 名と、LEVAQUIN®500 mg 群の 147 名中 2 名に認められた。認められた例数が少数であることから、有意差検定を行うことはできない。5 日間投与の菌消失率を起炎菌ごとに表 17 に示す。

表 17 微生物学的菌消失率（市中肺炎）

起炎菌	微生物学的菌消失率
ペニシリン感受性 <i>S. pneumoniae</i>	19/20
<i>Haemophilus influenzae</i>	12/12
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	10/10
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	26/27
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	13/15

14.4 急性細菌性副鼻腔炎：5 日間投与および 10~14 日間投与

LEVAQUIN®は、急性細菌性副鼻腔炎（ABS）に対して、750 mg 1 日 1 回経口投与（5 日間）および 500 mg 1 日 1 回経口投与（10~14 日間）の治療が承認されている。LEVAQUIN®の高用量、短期間投与の安全性および有効性を評価するため、臨床症状と X 線検査により急性細菌性副鼻腔炎と診断された外来成人患者 780 名を対象に、

LEVAQUIN®750 mg 1 日 1 回経口投与（5 日間）と LEVAQUIN®500 mg 1 日 1 回経口投与（10 日間）とを比較検討する、二重盲検、無作為化、前向き、多施設共同試験を実施した。

微生物学的評価可能集団における臨床有効率（ABS 治療前の徴候および症状が更なる抗生物質治療が必要と思われない程度まで、完全または部分的に消失した状態を有効と定義）は、test-of-cure（TOC）来院時に LEVAQUIN®750 mg 群で 91.4%（139/152）、500 mg 群で 88.6%（132/149）であった（LEVAQUIN®750 mg 群 - 500 mg 群の 95%信頼区間：-4.2~10.0）。

試験登録時に上顎洞穿刺により検体を採取した微生物学的評価可能集団における起炎菌別の臨床有効率は、投与後 22 日目の test-of-cure 来院時に 5 日間投与と 10 日間投与で類似の成績を示した。

表 18 上顎洞穿刺を実施した微生物学的評価可能被験者における TOC 時の起炎菌別臨床有効率（急性細菌性副鼻腔炎）

起炎菌	LEVAQUIN®750 mg（5 日間投与）	LEVAQUIN®500 mg（10 日間投与）
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *	25/27（92.6%）	26/27（96.3%）
<i>Haemophilus influenzae</i> *	19/21（90.5%）	25/27（92.6%）
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	10/11（90.9%）	13/13（100%）

* 注：本試験の被験者の 40%は、洞内視鏡検査により検体を採取した。内視鏡で検体が採取された被験者に関する有効性データは、本表に示したデータと同等であった。

14.5 複雑性皮膚・皮膚組織感染症

399 名の患者を対象に、複雑性皮膚・皮膚組織感染症の非盲検、無作為化、比較対照試験を実施した。患者を無作為に LEVAQUIN®750 mg 1 日 1 回（静脈内投与後、経口投与）または承認済みの実薬対照に割付け、平均 10 ± 4.7 日間投与した。複雑性皮膚・皮膚組織感染症で通常行われるように、LEVAQUIN®群および対照群で外科的処置を実施した。抗生物質投与直前または投与中に LEVAQUIN®群の 45%、対照群の 44% に外科的処置（切開およびドレナージまたはデブリードマン）が行われたが、この適応症に不可欠な治療であった。

治験薬投与終了後 2~5 日の臨床評価可能集団の全般有効率（改善または治癒）は、LEVAQUIN®投与群で 116/138 名（84.1%）、対照薬投与群で 106/132 名（80.3%）であった。

有効率は診断タイプにより、感染性潰瘍患者で 68%、創感染および感染性膿瘍患者で 90%とばらつきがあった。この有効率は対照群とほぼ等しかった。

14.6 慢性細菌性前立腺炎

前立腺炎と臨床的に診断され、前立腺マッサージ後に採取した尿試料（VB₃）または Meares-Stamey 処置によって採取した前立腺圧出液（EPS）検体からの細菌培養結果を有する成人患者を対象に、LEVAQUIN® 500 mg 1 日 1 回経口投与（計 28 日間）と、シプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回経口投与（計 28 日間）とを比較検討する、多施設共同、無作為化、二重盲検試験を実施した。有効性の主要評価項目は、微生物学的評価可能集団における微生物学的効果とした。計 136 名と 125 名の微生物学的評価可能患者が、それぞれ LEVAQUIN® 群とシプロフロキサシン群に登録された。投与終了後 5~18 日目の微生物学的菌消失率は、LEVAQUIN® 群 75.0%、シプロフロキサシン群 76.8% であった（LEVAQUIN® - シプロフロキサシンの 95%信頼区間：-12.58~8.98）。主な起炎菌の菌消失率を表 19 に示す。

表 19 菌消失率（慢性細菌性前立腺炎）

起炎菌	LEVAQUIN® (N=136)		シプロフロキサシン (N=125)	
	N	菌消失率	N	菌消失率
<i>E. coli</i>	15	14 (93.3%)	11	9 (81.8%)
<i>E. faecalis</i>	54	39 (72.2%)	44	33 (75.0%)
<i>S. epidermidis</i> *	11	9 (81.8%)	14	11 (78.6%)

* 示した菌消失率は、単一の起炎菌のみを有した患者に関するものである。混合菌は除外した。

他の共存起炎菌とともに検出された *S. epidermidis* の菌消失率は、単一分離菌でみられた菌消失率と一致した。

投与終了後 5~18 日の微生物学的評価可能集団における臨床有効率（治癒+改善、追加の抗菌薬治療の必要なし）は、LEVAQUIN® 投与患者で 75.0%、シプロフロキサシン投与患者で 72.8% であった（LEVAQUIN® 群 - シプロフロキサシン群の 95%信頼区間：-8.87~13.27）。臨床長期有効率（投与終了後 24~45 日）は、LEVAQUIN® 投与患者で 66.7%、シプロフロキサシン投与患者で 76.9% であった（LEVAQUIN® 群 - シプロフロキサシン群の 95%信頼区間：-23.40~2.89）。

14.7 複雑性尿路感染および急性腎盂腎炎：5 日間投与

LEVAQUIN® の高用量、短期間投与の安全性および有効性を評価するため、cUTI（複雑性尿路感染）および AP（急性腎盂腎炎患者）1109 名を対象に、LEVAQUIN® 750 mg 1 日 1 回静脈内または経口投与（5 日間）546 名と、シプロフロキサシン 400 mg 1 日 2 回静脈内または 500 mg 1 日 2 回経口投与（10 日間）563 名を比較検討する、無作為化、二重盲検、多施設共同試験を 2004 年 11 月から 2006 年 4 月まで米国で実施した。

腎疾患の合併症を有する AP または完全閉塞、外科手術、移植、同時感染、先天性奇形の状態を有する患者は除外した。

有効性は、ベースライン時に細菌が分離された患者において、投与終了後来院時にベースライン原因菌が消失したかどうかで評価した。投与終了後（test-of-cure）の来院は、LEVAQUIN®の最終投与後 10~14 日目、シプロフロキサシンの最終投与後 5~9 日目とした。

ベースラインの起炎菌が確認されている全ての患者を対象とするグループ（modified intent to treat : mITT）および mITT 集団の中でプロトコルに厳密に従った患者のグループ（微生物学的評価可能集団）における test-of-cure（TOC）来院時の LEVAQUIN®群と対照群の菌消失率を要約して表 20 に示す。

表 20 TOC 来院時の菌消失率

	LEVAQUIN® 750 mg 経口／静脈内投与 1 日 1 回（5 日間）		シプロフロキサシン 400 mg 静脈内／500 mg 経口投与 1 日 2 回（10 日間）		差 （95%信頼区間）
	n/N	%	n/N	%	LEVAQUIN®群 - シプロフロキサシン群
mITT 集団 ^a					
全体（cUTI または AP）	252/333	75.7	239/318	75.2	0.5（-6.1, 7.1）
cUTI	168/230	73.0	157/213	73.7	
AP	84/103	81.6	82/105	78.1	
微生物学的評価可能集団 ^b					
全体（cUTI または AP）	228/265	86.0	215/241	89.2	-3.2（-8.9, 2.5）
cUTI	154/185	83.2	144/165	87.3	
AP	74/80	92.5	71/76	93.4	

^a mITT 集団は以下の患者を含む：治験薬を受領し、試験開始時の尿検体の培養が陽性（10⁵CFU/mL 以上）で起炎菌が 1 種の患者。この解析において、連絡の途絶えた患者は治療失敗としてカウントする。

^b 微生物学的評価可能性集団は以下の患者を含む：cUTI, AP の診断が確定している、試験開始前の起炎菌が 10⁵CFU/mL 以上である、test-of-cure 訪問時の有効な尿検体の培養がある、治験薬に対する耐性菌が血液から分離されていない、早期の中断ないしフォローアップのし忘れがない、治療コンプライアンスが良好な患者（他にも基準あり）。

TOC 来院時の微生物学的評価可能集団における菌消失率を、LEVAQUIN®を割り付けられた患者から分離された起炎菌ごとに表 21 に示す。

表 21 LEVAQUIN®750 mg 1 日 1 回 5 日間投与群より分離された起炎菌消失率

起炎菌	菌消失率	%
<i>Escherichia coli</i> *	155/172	90
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	20/23	87
<i>Proteus mirabilis</i>	12/12	100

*AP の患者から分離された主要な細菌は *E.coli* であった。AP で 91% (63/69) 消失し、cUTI で 89% (92/103) 消失した。

14.8 複雑性尿路感染および急性腎盂腎炎：10 日間投与

LEVAQUIN®250 mg 10 日間投与の安全性および有効性を評価するため、単純性 UTI、軽度中等度 cUTI および軽度～中等度 AP 患者 567 名を対象に、LEVAQUIN®250 mg 1 日 1 回経口投与 (10 日間) 285 名とシプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回経口投与 (10 日間) 282 名を比較検討する無作為化、二重盲検、多施設共同試験を 1993 年 6 月から 1995 年 1 月まで米国で実施した。

登録患者が 30%に達したところでプロトコルを改訂するまで、以下の患者は当初除外していた：耐性菌による感染、UTI の再発、55 歳以上の女性、留置カテーテル。

微生物学的効果は、ベースラインで細菌が分離された患者における、投与終了後 1~12 日目のベースライン原因菌の菌消失率で評価した。

ベースラインの起炎菌が確認されている全ての患者を対象とするグループ (modified intent to treat : mITT) および mITT 集団の中でプロトコルに厳密に従った患者のグループ (微生物学的評価可能集団) における TOC 来院時の LEVAQUIN®群と対照群の菌消失率を表 22 に示す。

表 22 TOC 来院時^aの全体 (cUTI または AP) の菌消失率

	LEVAQUIN® 250 mg 1 日 1 回 10 日間		シプロフロキサシン 500 mg 1 日 2 回 10 日間	
	n/N	%	n/N	%
mITT 集団 ^b	174/209	83.3	184/219	84.0
微生物学的評価可能集団 ^c	164/177	92.7	159/171	93.0

^a 投与終了後 1~9 日目：登録患者の 30% (プロトコル改訂まで)、投与終了後 5~12 日目：登録患者の 70%

^b mITT 集団はベースラインで起炎菌が分離された患者を含む。この解析において、連絡のつかない患者は治療失敗としてカウントする。

^c 微生物学的評価可能性集団は mITT 集団でプロトコルに特定された評価基準に合っている患者を含む。

14.9 肺炭疽（曝露後）

肺炭疽に対する LEVAQUIN® の有効性は、ヒトでの臨床的有用性を予測するのに適当な代替評価項目であるヒト血漿中薬物濃度に基づく。ヒトでは LEVAQUIN® による肺炭疽曝露後の発症抑制について検討がなされていない。成人および小児患者に推奨用量を経口および静脈内投与した場合、LEVAQUIN® の平均血漿中濃度は、肺炭疽のアカゲザルモデルにおいて、プラセボを上回る統計学的に有意な生存改善率を示した濃度、またはそれ以上の濃度であった [適応症 (1.13)、用法・用量 (2.1, 2.2) 参照]。

レボフロキサシンの薬物動態は成人および小児患者において検討された。500 mg 1 日 1 回を経口または静脈内投与した成人における平均 (± 標準偏差) 定常状態最高血漿中濃度は、それぞれ 5.7 ± 1.4 および 6.4 ± 0.8 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、対応する総曝露量 (AUC_{0-24}) は、それぞれ 47.5 ± 6.7 および 54.6 ± 11.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

6 ヶ月から 16 歳までの小児患者に 12 時間毎に 8.0 mg/kg を経口投与 (1 回の投与量が 250 mg を超えない) した場合、定常状態の薬物動態パラメータは、成人に 500 mg 1 日 1 回を経口投与した場合に匹敵すると推定された [臨床薬理 (12.3) 参照]。

成人では、28 日間までの投与に関する LEVAQUIN® の安全性は十分に示されている。しかしながら、1 日 500 mg を 60 日間投与した際の情報は限られている。

成人における LEVAQUIN® の長期投与は、ベネフィットがリスクを上回る場合にのみ使用すること。

小児に対して 14 日間を超える治療を行った際のレボフロキサシンの安全性は検討されていない。小児にレボフロキサシンを 14 日間投与した臨床試験において、筋骨格系の有害事象 (関節痛、関節炎、腱障害および歩行困難) の発現頻度が対照群と比較して高いことが確認されている。小児にレボフロキサシンを投与した場合の長期の安全性データ (軟骨に対する影響等) は限られている [警告および使用上の注意 (5.9)、特別な集団への投与 (8.4) 参照]。

B. anthracis (Ames 株) の孢子を平均吸入量 49 LD_{50} ($\sim 2.7 \times 10^6$) (範囲 17~118 LD_{50}) でアカゲザルに曝露したプラセボ対照試験を実施した。この試験で使用した炭疽株に対するレボフロキサシンの最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.125 $\mu\text{g/mL}$ であった。経口投与から定常状態までの予想 $T_{\max}$ (投与後 1 時間) で達成されたレボフロキサシンの平均血漿中濃度は、2.79~4.87 $\mu\text{g/mL}$ であった。また投与後 24 時間の定常状態最低濃度は、0.107~0.164 $\mu\text{g/mL}$ であった。定常状態の平均 AUC_{0-24} は 33.4 ± 3.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ (範囲 30.4~36.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) であった。炭疽菌の孢子に 24 時間曝露した後、LEVAQUIN® を 30 日間経口投与した動物の死亡率 (1/10) は、プラセボ (9/10) と比較して有意に

低かった [P = 0.0011、両側 Fisher's exact test]。炭疽で死亡したレボフロキサシン投与群の動物 1 匹は、30 日間の薬剤投与後に死亡した。

15 参考文献

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically Approved Standard - Seventh Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute document M7-A7, Vol.26, No.2, CLSI, Wayne, PA, January 2006.
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests Approved Standard - Ninth Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute document M2-A9, Vol.26, No.1, CLSI, Wayne, PA, January 2006.

16 包装・保存・取扱い

16.1 LEVAQUIN®錠

LEVAQUIN®錠は、250 mg、500 mg および 750 mg のカプセル形をしたフィルムコーティング錠である。LEVAQUIN®錠は、以下の瓶およびブリスターストリップ包装がある。

- 250 mg 錠はテラコッタピンク色で、片面に「LEVAQUIN」、もう片面に「250」が印刷されている。
 - 瓶 50 錠 (NDC 0045-1520-50)
 - 包装単位/100 錠 (NDC 0045-1520-10)
- 500 mg 錠はピーチ色で、片面に「LEVAQUIN」、もう片面に「500」が印刷されている。
 - 瓶 50 錠 (NDC 0045-1525-50)
 - 包装単位/100 錠 (NDC 0045-1525-10)
- 750 mg 錠は白色で、片面に「LEVAQUIN」、もう片面に「750」が印刷されている。
 - 瓶 20 錠 (NDC 0045-1530-20)
 - 包装単位/100 錠 (NDC 0045-1530-10)
 - LEVA-pak 包装/5 錠 (NDC 0045-1530-05)

LEVAQUIN®錠は、15~30°C (59~86°F) で密閉容器に保存すること。

LEVAQUIN®錠は Janssen Ortho LLC (Gurabo, Puerto Rico 00778) が OMP Division, Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.向けに製造する。

16.2 LEVAQUIN®内用液

LEVAQUIN®内用液は、16 oz マルチユーズ・ボトル（NDC 0045-1515-01）で供給される。各ボトルは 25-mg/mL-レボフロキサシン液 480 mL を含有する。

LEVAQUIN®内用液は、25°C (77°F) で保存すること。許容範囲は 15~30°C (59~86°F) である [USP 管理された室温を参照]。

LEVAQUIN®内用液は、Janssen Pharmaceutica (N.V., Beerse, Belgium) が PriCara, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc, Raritan, NJ 08869 向けに製造する。

16.3 LEVAQUIN®注使い捨てバイアル

LEVAQUIN®注は、使い捨てバイアルで供給される。20 mL バイアルは、1 バイアル中にレボフロキサシン 500 mg 相当量の濃縮溶液を含有する。30 mL バイアルは、1 バイアル中にレボフロキサシン 750 mg 相当量の濃縮溶液を含有する。

- 25 mg/mL、20 mL バイアル (NDC 0045-0069-51)
- 25 mg/mL、30 mL バイアル (NDC 0045-0065-55)

LEVAQUIN®注使い捨てバイアルは、管理された室温の下で遮光保存すること。

LEVAQUIN®注使い捨てバイアルは、Janssen Pharmaceutica N.V. (Beerse, Belgium) が Ortho-McNeil, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc, Raritan, NJ 08869.向けに製造する。

16.4 LEVAQUIN®注使い捨てプラスチックバッグ（プレミックス）

LEVAQUIN®（レボフロキサシン/5%ブドウ糖）注は、プラスチックバッグにプレミックス液で供給される。各バッグは、5%ブドウ糖（D5W）にレボフロキサシン 250 mg、500 mg または 750 mg 相当量を希釈した溶液を含有する。

- 5 mg/mL (250 mg)、50 mL 含有 100 mL バッグ (NDC 0045-0067-01)
- 5 mg/mL (500 mg)、100 mL 含有 100 mL バッグ (NDC 0045-0068-01)
- 5 mg/mL (750 mg)、150 mL 含有 150 mL バッグ (NDC 0045-0066-01)

LEVAQUIN®注、プラスチックバッグは 25°C (77°F) 以下で保存すること。しかしながら、40°C (104°F) までの短時間曝露では本製品に悪影響は及ぼさない。高温および冷凍は避け、遮光すること。

LEVAQUIN®注、プラスチックバッグは Hospira, Inc. (Austin, TX 78728) が Ortho-McNeil, Division of Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceuticals, Inc, Raritan, NJ 08869 向けに製造する。

17 患者に伝えるべき情報

患者向け医薬品情報（FDA 承認）（17.5）参照

17.1 薬剤耐性

LEVAQUIN®を含む抗菌薬は、細菌性感染症に対してのみ用いること。抗菌薬はウイルス感染（例えば普通の風邪）には適当でない。通常、LEVAQUIN®が細菌性感染症治療のために処方された場合、治療初期に症状が改善することが一般的であるが、患者に薬剤を指示通り正しく服用するよう伝えること。服薬を省いたり、服用期間を中断することは、（1）早期治療の効果を低下させる（2）耐性菌を出現させ、将来的に LEVAQUIN®または他の抗菌薬で治療できなくなる可能性を増大させる。

17.2 飲食物および併用薬

LEVAQUIN®錠は、食事の有無に関係なく服用できることを患者に伝えること。また、LEVAQUIN®内用液は、食事の1時間前または2時間後に服用すること。LEVAQUIN®錠および内用液は毎日同じ時間に服薬すること。

LEVAQUIN®投与中、尿中レボフロキサシン濃度が高くなり、尿中に結晶が生じることを避けるため、患者に十分水分をとらせること。

マグネシウムまたはアルミニウムを含有する制酸薬、スクラルファート、鉄などの金属陽イオン、および亜鉛配合の総合ビタミン剤またはジダノシンは、LEVAQUIN®経口投与の少なくとも2時間前または2時間後に服用すること。

17.3 重篤もしくはその可能性がある副作用

LEVAQUIN®およびキノロン系抗菌薬投与と以下の重篤な副作用が関係していることを患者に伝えること。

腱障害：腱の疼痛、腫脹、炎症または関節の機能低下や不調が現れた場合は、患者は医師に相談し、運動を休むかまたは控え、LEVAQUIN®の投与を中断すること。通常 60 歳以上の患者で、コルチコステロイドを併用している場合および腎臓、心臓または肺移植を受けている場合、フルオロキノロン系抗菌薬投与による重症の腱障害の発現リスクが高くなる。

過敏反応：LEVAQUIN®投与により、初回投与後でも、過敏症反応が現れること

がある。皮疹、蕁麻疹またはその他の皮膚反応、頻拍、嚥下困難または呼吸困難、血管浮腫を示唆する腫脹（例えば、口唇、舌、顔面の腫脹、咽喉絞扼感、嘔声）、またはその他のアレルギー症状が現れた場合、直ちに本剤の投与を中止すること。

肝毒性：LEVAQUIN®の投与による重症な肝毒性（急性肝炎、致死的な事象を含む）が報告されている。食欲不振、悪心、嘔吐、発熱、脱力、疲労、右上腹部圧痛、そう痒、皮膚および眼の黄色化、淡色便または暗色尿などの肝障害の徴候および症状が認められた場合は、医師と相談し直ちに LEVAQUIN®の投与を中止すること。

痙攣：LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬の投与による、痙攣の発現が報告されている。痙攣の既往歴のある患者は、LEVAQUIN®を含むフルオロキノロン系抗菌薬の投与を受ける前に医師に知らせること。

神経系の副作用（例えば、浮動性めまい、頭部ふらふら感）：自動車または機械の運転、または覚醒状態および共調性を必要とする他の活動に従事する場合には、患者は LEVAQUIN®投与によりどのような反応が起こりうるか知っておくこと。

下痢：下痢は抗菌薬使用において一般的に認められ、通常は抗菌薬の使用中止とともに回復する。時に、抗菌薬の使用開始後、水様便および血便が認められることがある（胃けいれんや発熱を伴うこともあればこれらの症状が伴わないこともある）。また、これらの症状は抗菌薬の投与終了後2ヵ月以上経過して発現する場合もある。これらの症状が発症した場合は、直ちに医師に相談すること。

末梢性ニューロパシー：疼痛、灼熱感、ピリピリ感、しびれ感、または脱力などの末梢性ニューロパシーの症状が現れた場合、患者は治療を中断して医師に相談すること。

QT 間隔延長：患者本人または家族に QT 間隔延長または不整脈誘発条件、例えば低カリウム血症、徐脈、心筋虚血の最近の既往などがある患者は、クラス IA（キニジン、プロカインアミド）またはクラス III（アミオダロン、ソタロール）の抗不整脈薬の投与を受けているかどうか医師に知らせること。動悸が長引く、意識消失などの QT 間隔延長による症状が現れた場合は医師に相談すること。

小児における筋骨格系障害：小児に関節障害の既往歴がある場合、親は投与前に医師に知らせること。LEVAQUIN®の投与中または投与後に腱障害または関節障害が現れた場合は医師に相談すること。[警告および使用上の注意（5.9）、特別

な集団への投与（8.4）参照]。

光線過敏症/光毒性：フルオロキノロン系抗菌薬の投与により光線過敏症/光毒性反応の発症が報告されていることを患者に知らせること。フルオロキノロン系抗菌薬の投与中は、太陽光または人工太陽灯（タンニングベット、紫外線 A/B）にあたることを最小限にするか避けること。フルオロキノロン系抗菌薬の投与中に外出する必要がある場合は、皮膚が日光に曝されるのを避けるため、ゆったりとした服を着ること、および日光に曝されるのを避ける方法を医師に相談すること。日焼け様反応や皮疹が現れた場合、患者は医師に相談すること。

17.4 インスリン、経口の血糖降下薬、ワルファリンとの薬物相互作用

糖尿病で、インスリン、経口血糖降下薬の投与を受け、低血糖反応が起きている患者は、LEVAQUIN®の投与を中断し、医師に相談すること。

ワルファリンと LEVAQUIN®の併用投与は、国際標準化比（INR）またはプロトロンビン時間を延長させ、出血を起こすことがあり、ワルファリン服用中、出血性事象のモニタリングと、抗凝固試験による注意深い観察を行うこと。

17.5 患者向け医薬品情報

省略

1.6.2.2 イギリスの添付文書

2007 年 9 月 14 日改訂

Tavanic 250 mg 錠

Tavanic 500 mg 錠

1 医薬品の名称

Tavanic 250 mg フィルムコート錠

Tavanic 500 mg フィルムコート錠

2 製剤組成

Tavanic 250 mg フィルムコート錠中に、レボフロキサシン 250 mg（レボフロキサシン 2 分の 1 水和物として 256.23 mg）を有効成分として含有する。

Tavanic 500 mg フィルムコート錠中に、レボフロキサシン 500 mg（レボフロキサシン 2 分の 1 水和物として 512.46 mg）を有効成分として含有する。

添加物については 6.1 項を参照。

3 剤型

フィルムコート錠

割線入りの薄い黄白色～赤みがかった白色のフィルムコート錠

4 臨床使用に関する事項**4.1 適応症**

軽度または中等度の感染症の成人において、レボフロキサシンに感受性のある菌による下記の感染症の治療に使用する。

- 急性副鼻腔炎（国または地域の呼吸器感染症ガイドラインに則して適切に診断された場合）
- 慢性気管支炎の急性増悪（国または地域の呼吸器感染症ガイドラインに則して適切に診断された場合）
- 市中肺炎
- 単純性尿路感染症
- 複雑性尿路感染症（腎盂腎炎を含む）
- 慢性細菌性前立腺炎
- 皮膚・軟部組織感染症

処方には際しては、フルオロキノロン系抗菌薬の適正使用に関する国・地域のガイドランスを考慮すること。

4.2 用法・用量

Tavanic 錠は1日1回または2回投与する。感染症の種類および重症度、ならびに推定起炎菌の感受性に応じて用量を増減する。

投与期間

投与期間は感染症の経過に応じて変わる(下表参照)。一般的な抗菌療法と同様に、Tavanic 錠の投与は解熱または菌消失が確認されてから少なくとも48~72時間経過するまで継続すること。

投与方法

Tavanic 錠は砕かずに十分な量の水で飲むこと。投与量を調整するため、割線で分割してもよい。本剤は食中または食間に服用してもよい。Tavanic 錠は吸収低下が起きる可能性があるため、鉄塩、制酸剤およびスクラルファート投与の少なくとも2時間前または2時間後に服用すること(4.5項「相互作用」参照)。

用量

以下の用量が推奨される。

腎機能正常患者(クレアチニンクリアランス>50 mL/min)における用量

適応症	1日用量(重症度による)	投与期間
急性副鼻腔炎	500 mg 1日1回	10~14日間
慢性気管支炎の急性増悪	250~500 mg 1日1回	7~10日間
市中肺炎	500 mg 1日1回または2回	7~14日間
単純性尿路感染症	250 mg 1日1回	3日間
複雑性尿路感染症(腎盂腎炎を含む)	250 mg 1日1回	7~10日間
慢性細菌性前立腺炎	500 mg 1日1回	28日間
皮膚・軟部組織感染症	250 mg 1日1回あるいは500 mg 1日1回または2回	7~14日間

特別な集団

腎機能障害患者における用法・用量（クレアチニンクリアランス≤50 mL/min）

	用法・用量		
	250 mg 1 日 1 回	500 mg 1 日 1 回	500 mg 1 日 2 回
クレアチニンクリアランス	初回：250 mg	初回：500 mg	初回：500 mg
50~20 mL/min	2 回目以降： 24 時間毎 125 mg	2 回目以降： 24 時間毎 250 mg	2 回目以降： 12 時間毎 250 mg
19~10 mL/min	2 回目以降： 48 時間毎 125 mg	2 回目以降： 24 時間毎 125 mg	2 回目以降： 12 時間毎 125 mg
<10 mL/min（血液透析患者および CAPD 患者を含む） ¹	2 回目以降： 48 時間毎 125 mg	2 回目以降： 24 時間毎 125 mg	2 回目以降： 24 時間毎 125 mg

¹ 血液透析／CAPD（連続携行式腹膜透析）施行後に追加投与する必要はない。

肝機能障害患者における用量

レボフロキサシンは肝による代謝をほとんど受けず、主として腎臓から排泄されるため、用量調節の必要はない。

高齢者における用量

高齢者において、腎機能を考慮する必要がある場合以外、用量調節の必要はない。（4.4 項「QT 間隔延長」参照）

小児における用量

小児または成長期の若年者は禁忌である。（4.3 項参照）

4.3 禁忌

以下に該当する場合、本剤を投与しないこと。

- レボフロキサシンまたはその他のキノロン系抗菌薬あるいは添加物に対し過敏症のある患者
- てんかんのある患者
- フルオロキノロン系抗菌薬投与による腱障害の既往歴のある患者
- 小児または成長期の若年者
- 妊婦
- 授乳婦

4.4 警告および使用上の注意

もっとも重症な肺炎球菌性肺炎では、Tavanic が最適な治療法とならない可能性がある。

P. aeruginosa による院内感染症では、併用療法が必要となる可能性がある。

腱炎および腱断裂

稀に腱炎を発症する場合がある。好発部位はアキレス腱であり、腱断裂に至る場合がある。高齢者およびコルチコステロイド使用者では、腱炎および腱断裂の発現リスクが高くなる。したがって、これらの患者に Tavanic を投与する場合は、経過を注意深く観察すること。腱炎の症状が現れた場合は、医師に相談すること。腱炎が疑われた場合、Tavanic の投与を直ちに中止し、影響を受けている腱に対する適切な治療（腱の固定など）を開始すること。

Clostridium difficile 関連疾患

Tavanic 錠の治療中または治療後に認められる下痢で、特に重症、持続性および/または出血をとまなう場合、最も重症な症例が偽膜性大腸炎である *Clostridium difficile* 関連疾患の症状である可能性がある。偽膜性大腸炎が疑われる場合は、Tavanic 錠の投与を直ちに中止し、対症処置および/または特異的治療（バンコマイシンの経口投与など）を早急に開始すること。この場合、蠕動運動を抑制する薬剤の使用は禁忌である。

発作を起こしやすい患者

てんかんの既往のある患者への Tavanic 錠の投与は禁忌である。また他のキノロン系抗菌薬と同様に、発作を起こしやすい患者（中枢神経系に病変のある患者、フェンブフェンおよび類似の非ステロイド性抗炎症薬を併用している患者、またはテオフィリンなどの脳性発作閾値を低下させる薬剤を併用投与している患者など）には細心の注意を払って使用すること（4.5 項「相互作用」参照）。痙攣発作が認められた場合は、レボフロキサシンの投与を中止すること。

グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症のある患者

潜在的または顕在的にグルコース-6-リン酸脱水素酵素活性の欠乏が認められる患者では、キノロン系抗菌薬の投与により溶血反応を起こしやすくなる可能性があるため、これらの患者に対しレボフロキサシンは慎重に投与すること。

腎機能障害のある患者

レボフロキサシンは主に腎臓から排泄されるため、腎機能障害のある患者では用量を調節すること（4.2 項参照）。

過敏症

レボフロキサシン投与により、重篤、致死的な過敏症（血管浮腫からアナフィラキシーショックまで）を発症する恐れがあり、時に初回投与後に発症する（4.8 項参照）。直ちに投与を中止し、担当医また緊急医に相談し、適切な応急処置を開始すること。

低血糖

経口血糖降下薬（グリベンクラミドなど）またはインスリンによる治療を受けている糖尿病患者では、他のキノロン系抗菌薬と同様に併用投与による低血糖が報告されている。これらの糖尿病患者では、血糖値を注意深く観察することが推奨される。

光線過敏の予防

レボフロキサシン投与による光線過敏の発現は極めて稀であるが、光線過敏を予防するため、患者を強い日光や人工的な紫外線（太陽灯、サンルームなど）に不必要に曝さないことが推奨される。

ビタミン K 拮抗薬を服薬している患者

Tavanic とビタミン K 拮抗剤（ワルファリンなど）の併用により凝固系検査値（PT/INR）の上昇や出血の可能性があるため、これらの薬剤と併用する場合は、凝固系検査値の観察を行うこと（4.5 項参照）。

精神病性反応

レボフロキサシンを含むキノロン系抗菌薬の投与による精神病性反応が報告されている。極めて稀ではあるが、レボフロキサシンの単回投与のみで、精神病性反応が自殺念慮あるいは自傷行為まで進行することがある（4.8 項参照）。これらの精神病性反応が認められた場合、レボフロキサシン投与を中止し、適切な処置を行わなければならない。レボフロキサシンを精神病患者あるいは精神病の既往のある患者に投与する場合は、注意が必要。

QT 間隔延長

QT 間隔を延長することが知られている下記の危険因子がある患者にレボフロキサシンを含むキノロン系抗菌薬を投与する場合は注意が必要。

- 先天性 QT 延長症候群
- QT 間隔を延長することが知られている薬剤（クラス IA およびクラス III の抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、マクロライド）を併用している
- 電解質失調が補正されていない（低カリウム血症、低マグネシウム血症）
- 高齢者

- 心疾患（心不全、心筋梗塞、徐脈など）
（4.2 項「高齢者」、4.5 項、4.8 項、4.9 項参照）

末梢性ニューロパシー

レボフロキサシンを含むキノロン系抗菌薬の投与により感覚性または感覚運動性の末梢性ニューロパシーが急激に発症することが報告されている。不可逆的な障害の進行を防ぐため、ニューロパシーの症状が現れたら、レボフロキサシンの投与を中止すること。

麻薬

レボフロキサシンの投与により、尿中麻薬の検査が偽陽性となる場合がある。麻薬陽性となった場合は、より特異的な方法で確認する必要がある。

肝胆道系障害

特に敗血症などの重症合併症（4.8 項参照）を併発している患者において、レボフロキサシンの投与により肝壊死から致命的な肝障害に至るまでの症例が報告されている。

食欲不振、黄疸、暗色尿、そう痒、腹部圧痛などの肝障害の徴候および症状が認められた場合は、直ちにレボフロキサシンの投与を中止し、医師に相談すること。

4.5 他の医薬品との相互作用、その他の相互作用

Tavanic に対する他の医薬品の影響

鉄塩、マグネシウムまたはアルミニウムを含有している制酸剤

鉄塩類、マグネシウムまたはアルミニウムを含有している制酸剤を Tavanic 錠と同時に服用した場合、レボフロキサシンの吸収は顕著に低下する。鉄塩、あるいはマグネシウムまたはアルミニウムを含有している制酸剤のような二価または三価のカチオンを含有している製剤は、Tavanic 錠投与の前後2時間以内に服用してはならない。炭酸カルシウムでは相互作用はみられていない。

スクラルファート

スクラルファートと同時に服用すると Tavanic 錠の生物学的利用率は顕著に低下する。スクラルファートおよび Tavanic を共に投与する場合、Tavanic 錠投与の2時間後にスクラルファートを投与すること。

テオフィリン、フェンブフェンまた類似の非ステロイド性抗炎症薬

臨床試験において、レボフロキサシンとテオフィリンとの間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。しかし、キノロン系抗菌薬をテオフィリン、非ステロイド性

抗炎症薬、その他発作閾値低下作用のある薬剤と併用すると、脳性発作閾値の顕著な低下が起こる可能性がある。

レボフロキサシンをフェンブフェンと併用投与すると、単独投与の場合と比較して濃度が約 13%上昇した。

プロベネシド、シメチジン

プロベネシドおよびシメチジンは、レボフロキサシンの排泄に対し、統計学的に有意な影響を示した。レボフロキサシンの腎クリアランスは、シメチジンにより 24%、プロベネシドにより 34%低下した。これは、両剤がレボフロキサシンの腎尿細管分泌を阻害するためである。しかし、試験で検討した各用量において認められた統計学的に有意な薬物動態の差は、臨床上問題はないと思われる。

プロベネシド、シメチジンなど腎尿細管分泌を阻害する薬剤とレボフロキサシンを併用する場合、特に腎機能障害のある患者で併用する場合、注意すること。

その他の関連情報

レボフロキサシンを炭酸カルシウム、ジゴキシン、グリベンクラミド、ラニチジンと併用投与した臨床薬理試験において、レボフロキサシンの薬物動態に臨床上問題となる影響は認められなかった。

他の医薬品に対する Tavanic の影響

シクロスポリン

レボフロキサシンとシクロスポリンを併用投与すると、シクロスポリンの半減期が 33%延長した。

ビタミン K 拮抗剤

レボフロキサシンとビタミン K 拮抗剤（ワルファリンなど）の併用により、凝固系検査値（PT/INR）の上昇および/または出血（時に重症の場合あり）が報告されている。したがって、ビタミン K 拮抗剤を投与中の患者では凝固検査値の観察を行うこと（4.4 項参照）。

QT 間隔を延長することが知られている薬剤

QT 間隔を延長することが知られている薬剤（クラス IA およびクラス III の抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、マクロライドなど）を使用している場合、レボフロキサシンを含むキノロン系抗菌薬は注意深く投与すること。（4.4 項「QT 間隔延長」参照）。

その他の相互作用

食事

臨床上問題となる食事との相互作用はない。したがって、Tavanic 錠は食物摂取を問わず服用してよい。

4.6 妊婦および授乳婦への投与

妊婦への投与

動物を用いた生殖発生毒性試験において、特に懸念される点は認められなかった。しかし、ヒトでのデータがなく、フルオロキノロンによる成長期の生体の体重支持軟骨の障害が実験的リスクとして示されていることから、Tavanic 錠を妊婦に投与しないこと（4.3 項、5.3 項参照）。

授乳婦への投与

ヒトでのデータがなく、フルオロキノロンによる成長期の生体の体重支持軟骨の障害が実験的リスクとして示されていることから、Tavanic 錠を授乳婦に投与しないこと（4.3 項、5.3 項参照）。

4.7 運転および機械操作の能力に及ぼす影響

副作用（浮動性／回転性めまい、傾眠、視力障害など）により患者の集中力や反応性が低下する可能性があり、このような能力が特に重要となる状況（自動車の運転、機械の操作など）ではこれらの作用がリスクとなるおそれがある。

4.8 副作用

下記に示した情報は 5000 名以上の患者を対象とした臨床試験および大規模な市販後の調査から得られたデータに基づいている。

それぞれの副作用は MedDRA の器官別大分類に従って示す。

発現頻度は以下の慣用表記を用いて定義する。

極めて多い	10%を超える
多い	1%から 10%
ときに	0.1%から 1%
稀	0.01%から 0.1%
極めて稀	0.01%未満
不明	既存データからの推定不能

発現頻度ごとに群分けし、重篤度が減少する順番で副作用を示した。

感染症および寄生虫症

ときに 真菌感染（その他の薬剤耐性微生物の増殖）

血液およびリンパ球系障害

ときに 白血球減少症、好酸球増加症

稀 血小板減少症、好中球減少症

極めて稀 無顆粒球症

不明 汎血球減少症、溶血性貧血症

免疫系障害

極めて稀 アナフィラキシーショック（4.4 項参照）
アナフィラキシーおよびアナフィラキシー様反応
は初回投与後でも発症する場合がある

不明 過敏症（4.4 項参照）

代謝および栄養障害

ときに 食欲不振

極めて稀 低血糖、特に糖尿病患者における低血糖（4.4 項参照）

精神障害

ときに 不眠症、神経過敏

稀 精神病性障害、うつ病、錯乱状態、激越、不安

極めて稀 自殺念慮あるいは自殺行動を含む自傷行為を伴う
精神病性反応（4.4 項参照）、幻覚

神経系障害

ときに 浮動性めまい、頭痛、傾眠

稀 痙攣、振戦、錯感覚

極めて稀 感覚性または感覚運動性の末梢性ニューロパシ
ー、味覚消失を含む味覚異常、無臭覚を含む臭覚
錯誤

眼障害

極めて稀 視覚障害

耳および迷路障害

ときに	回転性めまい
極めて稀	聴覚障害
不明	耳鳴

心臓障害

稀	頻脈
不明	心電図 QT 延長（4.4 項「QT 間隔延長」、4.9 項参照）

血管障害

稀	低血圧
---	-----

呼吸器、胸郭および縦隔傷害

稀	気管支痙攣、呼吸困難
極めて稀	アレルギー性肺臓炎

胃腸障害

多い	下痢、悪心
ときに	嘔吐、腹痛、消化不良、鼓腸、便秘
稀	極めて稀に偽膜性腸炎を含む腸炎による血性下痢

肝胆道系障害

多い	肝酵素上昇（ALT/AST、アルカリフォスファターゼ、GGT）
ときに	血中ビリルビン増加
極めて稀	肝炎
不明	重症の基礎疾患のある患者において、レボフロキサシンの投与により、黄疸および急性肝不全を含む重症肝障害が報告されている（4.4 項参照）

皮膚および皮下組織障害

ときに	発疹、そう痒
稀	蕁麻疹
極めて稀	血管神経性浮腫、光線過敏性反応
不明	中毒性表皮壊死融解症、スティーブンス・ジョンソン症候群、多形紅斑、多汗
	初回投与後でも皮膚粘膜反応が現われることがある

筋骨格系および結合組織障害

稀	腱炎（アキレス腱など）を含む腱障害（4.4 項参照） 関節痛、筋痛
極めて稀	腱断裂（4.4 項参照）；治療開始 48 時間内に両側性に起こる可能性がある 筋力低下（重症筋無力症患者において特に重要）
不明	横紋筋融解

腎および尿路障害

ときに	血中クレアチニン増加
極めて稀	急性腎不全（間質性腎炎などによる）

全身性障害および投与局所様態

ときに	無力症
極めて稀	発熱
不明	疼痛（背部、胸部および四肢の疼痛を含む）

フルオロキノロン系抗菌薬の投与に伴うその他の副作用として以下のものがある。

- 錐体外路症状およびその他の筋肉の協調運動障害
- 過敏性血管炎
- ポルフィリン症患者におけるポルフィリン症発作

4.9 過量投与

非臨床毒性試験および治療用量を超える用量で実施された臨床薬理試験によると、Tavanic 錠の急性過量投与時に予測される最も重要な徴候は、錯乱、浮動性めまい、意識障害、痙攣発作などの中枢神経系症状、QT 間隔延長および悪心、粘膜びらんなどの消化管症状である。

過量投与の場合は対症療法を行う。QT 間隔が延長する可能性があるため、ECG のモニタリングを行うこと。胃粘膜の保護に制酸剤を用いてもよい。腹膜透析および

CAPD を含む血液透析は、レボフロキサシン除去に有効な手段ではない。特異的な解毒剤はない。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効群：キノロン系抗菌薬、フルオロキノロン

ATC コード：J01MA12

レボフロキサシンは、フルオロキノロン系の合成抗菌薬で、ラセミ体であるオフロキサシンの S (－) エナンチオマーである。

作用機序

フルオロキノロン系抗菌薬として、DNA-DNA-ジャイレース複合体およびトポイソメラーゼIVに作用する。

PK/PD

レボフロキサシンの殺菌作用は最高血清中濃度 (C_{max}) または血清中濃度－時間曲線下面積 (AUC) と最小発育阻止濃度 (MIC) の比に依存している。

薬剤耐性の機序

主要な薬剤耐性の機序は *gyrA* 変異による。*In vitro* おいて、レボフロキサシンと他のフルオロキノロンは交差耐性を示す。作用機序から、レボフロキサシンと他の抗菌薬は一般的に交差耐性を示さない。

ブレイクポイント

MIC 試験 (mg/L) 用に EUCAST が推奨している、レボフロキサシンの MIC ブレイクポイント (感受性菌と中間の感受性菌の区別および中間の感受性菌と耐性菌の区別) を以下の表に示す。

レボフロキサシンの EUCAST 臨床 MIC ブレイクポイント (2006-06-20)

起炎菌	感受性	耐性
Enterobacteriaceae	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>S.pneumoniae</i> ¹	≤2 mg/L	>2 mg/L
<i>Sterptococcus A,B,C,G</i>	≤1 mg/L	>2 mg/L
<i>H.influenzae, M.catarrhalis</i> ²	≤1 mg/L	>1 mg/L
起炎菌に依存しないブレイクポイント ³	≤1 mg/L	>2 mg/L

¹ S (感受性) / I (中間) ブレイクポイントは野生株の MIC 分布を分割しないよう 1.0 から 2.0 に大きくした。ブレイクポイントは高用量治療と関与している。

² S/I ブレイクポイントより大きな MIC の起炎菌は極めて稀かまたは報告されていない。そのような起炎菌の同定および薬剤感受性試験は繰り返して実施しなければならない。また結果が確認された場合は、分離菌を標準試験所に送付する。

³ 起炎菌に依存しないブレイクポイントは主に PK/PD データに基づいて決められ、特定の起炎菌の MIC の分布とは無関係である。このブレイクポイントは菌固有のブレイクポイントが決められていない起炎菌にのみ用いられ、感受性試験が推奨されていない菌には用いられない、また問題となっている菌が良い標的 (Enterococcus, Neisseria, Gram negative anaerobes) であるとの証拠が不十分な場合は用いられない。

CLSI (米国臨床検査標準化委員会、かつての NCCLS) が、MIC 試験 (μg/mL) またはディスク拡散法試験 (5 μg レボフロキサシンディスクを用いたときの阻止円の半径 (mm)) のために推奨している、レボフロキサシンの MIC ブレイクポイント (感受性菌と中間の感受性菌の区別および中間の感受性菌と耐性菌の区別) を以下の表に示す。

CLSI が推奨するレボフロキサシンの MIC およびディスク拡散法ブレイクポイント (M100-S17,2007)

起炎菌	感受性	耐性
Enterobacteriaceae	≤2 μg/mL ≥17 mm	≥8 μg/mL ≤13 mm
Non Enterobacteriaceae	≤2 μg/mL ≥17 mm	≥8 μg/mL ≤13 mm
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤2 μg/mL ≥17 mm	≥8 μg/mL ≤13 mm
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	≤2 μg/mL ≥17 mm	≥8 μg/mL ≤13 mm
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤1 μg/mL ≥19 mm	≥4 μg/mL ≤15 mm
<i>Enterococcus spp.</i>	≤2 μg/mL ≥17 mm	≥8 μg/mL ≤13 mm
<i>H.influenzae, M.catarrhalis</i> ¹	≤2 μg/mL ≥17 mm	
<i>Sterptococcus pneumoniae</i>	≤2 μg/mL ≥17 mm	≥8 μg/mL ≤13 mm
<i>Beta-hemolytic Sterptococcus</i>	≤2 μg/mL ≥17 mm	≥8 μg/mL ≤13 mm

¹ 耐性菌の分離が認められないか極めて稀なため、「感受性」以外のブレイクポイントは定義しなかった。「非感受性」を示唆する菌が分離された場合は、標準試験書にて CLSI の希釈試験法による確認を行うこと。

抗菌スペクトル

ある菌種の耐性菌発現頻度は場所や時によって変化する可能性があり、特に重症感染症を治療する場合、各地域で出されている耐性に関する情報が望ましい。その地域における耐性菌の頻度が、ある種の感染症における薬剤の使用に問題がある場合、必要に応じて専門家の意見を求めるべきである。

一般的に感受性な菌：**グラム陽性好気性菌：**

メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus**

Staphylococcus saprophyticus

Streptococci, Group C and G

Streptococcus agalactiae

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

グラム陰性好気性菌：

Burkholderia cepacia\$

Eikenella corrodens

*Haemophilus influenzae**

*Haemophilus para-influenzae**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Moraxella catarrhalis**

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

嫌気性菌：

Peptostreptococcus

その他の微生物：

*Chlamydophila pneumoniae**

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

*Legionella pneumophila**

*Mycoplasma pneumoniae**

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

薬剤耐性化が問題となっている菌：

グラム陽性好気性菌：

Enterococcus faecalis

メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*

コアグララーゼ陰性 *Staphylococcus spp*

グラム陰性好気性菌

*Acinetobacter baumannii**

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

Enterobacter agglomerans

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

*Morganella morganii**

*Proteus mirabilis**

Providencia stuartii

*Pseudomonas aeruginosa**

*Serratia marcescens**

嫌気性菌：

Bacteroides fragilis

Bacteroides ovatus\$

Bacteroides thetaiotaomicron\$

Bacteroides vulgatus\$

Clostridium difficile\$

*適用感染症より分離された感受性菌に対して臨床的有効性が示されている。

\$通常の分離菌で中間的な感受性を示す。

その他の情報

P.aeruginosa の院内感染では、併用療法が必要となる場合がある。

5.2 体内動態特性

吸収

経口投与したレボフロキサシンは、速やかにほぼ完全に吸収され、血漿中濃度は投与 1 時間以内に最高値に達する。絶対生物学的利用率はほぼ 100%である。

レボフロキサシンの吸収に対する食事の影響はほとんどない。

分布

レボフロキサシンの血清蛋白結合率は約 30~40%である。レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回反復投与した場合、蓄積性はほとんどなかった。レボフロキサシン 500 mg を 1 日 2 回反復投与すると、少量であるが、明らかな蓄積があった。投与開始 3 日以内に定常状態に到達する。

組織および体液への移行性

気管支粘膜、上皮被覆液（ELF）への移行性

レボフロキサシン 500 mg を経口投与した時の気管支粘膜および肺上皮被覆液の場合、投与後約 1 時間にそれぞれ 8.3 µg/g および 10.8 µg/mL の最高濃度を示した。

肺組織への移行性

レボフロキサシン 500 mg を経口投与した時の肺組織の場合、投与後 4~6 時間の間に約 11.3 µg/g の最高濃度を示した。肺における濃度は血漿中濃度よりも一貫して高かった。

水疱液への移行性

レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回または 1 日 2 回、3 日間投与した時の水疱液の場合、投与後 2~4 時間の間にそれぞれ約 4.0 µg/mL および 6.7 µg/mL の最高濃度を示した。

脳脊髄液への移行性

レボフロキサシンの脳脊髄液への移行性は低かった。

前立腺組織への移行性

レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回、3 日間経口投与した時の前立腺組織における平均薬物濃度は、投与後 2 時間、6 時間および 24 時間後にそれぞれ 8.7 µg/g、8.2 µg/g、2.0 µg/g であった。平均前立腺／血漿濃度比は 1.84 であった。

尿中濃度

レボフロキサシン 150 mg、300 mg および 500 mg を単回経口投与した時の平均尿中濃度は、投与後 8~12 時間で、それぞれ 44 mg/L、91 mg/L および 200 mg/L であった。

代謝

レボフロキサシンはごくわずかに代謝され、代謝物は脱メチル体および N-オキサイドである。代謝物は尿中排泄量の 5%未満である。レボフロキサシンは立体化学的に安定した構造であり、キラル反転は起こらない。

排泄

レボフロキサシンを経口および静脈内投与した場合、血漿中から比較的緩やかに消失する ($t_{1/2}$: 6~8 時間)。排泄経路は主として腎臓である (投与量の >85%)。

経口投与と静脈内投与とで体内動態に大きな差はなく、両者は互換性があると考えられる。

線形性

レボフロキサシンの体内動態は 50~600 mg の用量範囲において線形性を示す。

腎機能障害患者

レボフロキサシンの体内動態は腎障害の程度によって変化する。下表のとおり、腎機能の低下に伴い、腎排泄および腎クリアランスは低下し、消失半減期は延長する。

CL _{cr} [mL/min]	<20	20~40	50~80
CL _R [mL/min]	13	26	57
$t_{1/2}$ [h]	35	27	9

高齢者

若年者と高齢者との間で、クレアチニンクリアランスに差がなければレボフロキサシンの体内動態に有意な差はない。

性別

男性と女性の被験者で解析した結果、レボフロキサシンの体内動態に性別によるわずかな差が認められた。これらの差が臨床上問題となるという知見はない。

5.3 非臨床試験で得られた安全性データ**急性毒性**

マウスおよびラットに経口投与した場合の半数致死量 (LD₅₀ 値) は、1500~2000 mg/kg であった。

サルに 500 mg/kg を経口投与した場合、嘔吐を除きほとんど変化は見られなかった。

反復投与毒性

ラットおよびサルを用いて、1 ヶ月および 6 ヶ月間経口反復投与毒性試験を実施した。用量は、ラットの 1 ヶ月投与試験で 50、200、800 mg/kg/日および 6 ヶ月投与試験で 20、80、320 mg/kg/日であり、サルの 1 ヶ月投与試験で 10、30、100 mg/kg/日および 6 ヶ月投与試験で 10、25、62.5 mg/kg/日であった。

ラットでは投与に起因する変化は軽微であり、主に 200 mg/kg/日およびそれ以上で、摂餌量の減少、血液学および生化学的検査値のわずかな変動が認められた。無毒性量（NOAELs）は 1 ヶ月および 6 ヶ月投与試験でそれぞれ 200 および 20 mg/kg/日であった。

サルの経口反復投与試験における毒性変化は軽微であり、100 mg/kg/日で、流涎、下痢と共に体重減少が見られ、尿 pH 低下が数個体に見られた。6 ヶ月投与毒性試験では、毒性変化は認められなかった。

NOAELs は 1 ヶ月および 6 ヶ月投与試験でそれぞれ 30 および 62.5 mg/kg/日であった。

すなわち、6 ヶ月投与毒性試験の NOAELs はラットおよびサルでそれぞれ 20 および 62.5 mg/kg/日と結論された。

生殖発生毒性

ラットにおいて、レボフロキサシンは最高 360 mg/kg/日までの経口投与および最高 100 mg/kg/日までの静脈内投与で妊孕性および生殖能に影響を及ぼさなかった。

ラットにおいて、レボフロキサシンは最高 810 mg/kg/日までの経口投与ならびに最高 160 mg/kg/日までの静脈内投与で催奇形性を示さなかった。ウサギにレボフロキサシンを最高 50 mg/kg/日まで経口投与または最高 25 mg/kg/日まで静脈内投与した結果、催奇形性は認められなかった。

レボフロキサシンは妊孕性に影響を及ぼさず、胎児に対して認められた影響は母体毒性の結果として生じた成熟遅延のみであった。

遺伝毒性

レボフロキサシンは、細菌および哺乳類培養細胞において遺伝子突然変異を誘発しなかったが、代謝活性化非存在化のチャイニーズハムスター肺細胞における *in vitro* 試験では、100 µg/mL 以上で染色体異常を誘発した。各種 *in vivo* 試験（小核試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、優性致死試験）において遺伝毒性は認められなかった。

光毒性

マウスを用いた毒性試験において、極めて高用量を経口投与および静脈内投与した場合のみレボフロキサシンの光毒性が認められた。レボフロキサシンは、光変異原性試験において遺伝毒性を示さず、光発がん性試験において腫瘍の増殖を抑制した。

発がん性

ラットにレボフロキサシン 0、10、30、100 mg/kg/日を2年間混餌投与した結果、発がん性を示す知見は認められなかった。

関節毒性

ラットおよびイヌにおいて、レボフロキサシンは他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に軟骨への作用（水疱形成および空洞）を示した。これらの所見は幼若動物により顕著であった。

6 製剤に関する事項

6.1 添加物のリスト

Tavanic 250 mg フィルムコート錠（315 mg）には以下の添加物が含まれている。

Tavanic 500 mg フィルムコート錠（630 mg）には以下の添加物が含まれている。

素錠部：

クロスポビドン、ヒプロメロース、結晶セルロースおよびフマル酸ステアリルナトリウム

フィルムコート部：

ヒプロメロース、酸化チタン（E171）、タルク、マクロゴール、黄色三二酸化鉄（E172）および三二酸化鉄（E172）

6.2 配合禁忌

該当なし

6.3 有効期間

5 年間

6.4 貯法に関する特別な注意

特別な保管条件はない。

6.5 容器のタイプおよび構成

PVC アルミニウムブリスターでフィルムコート錠を包装している。

250 mg 錠の包装サイズ：1、3、5、7、10、50 および 200
500 mg 錠の包装サイズ：1、5、7、10、50、200 および 500
包装サイズの一部は市販されていない場合がある

6.6 使用および取扱いの注意

腎機能障害患者では割線により投与量の調節が可能である。
全ての医薬品と同様に、未使用の医薬品は各地域の環境保護規制に従い、適宜廃棄しなければならない。

7 医薬品販売承認取得者

ヘキスト・マリオン・ルセル社
Broadwater Park
Denham, Uxbridge
Middlesex
UB9 5HP

輸入者
サノフィーアベンティス社
One Onslow Street
Guildford
Surrey
GU1 4YS
英国

8 医薬品販売承認取得番号

PL 13402/0011 250 mg 錠
PL 13402/0012 500 mg 錠

9 承認日／承認更新日

1997 年 6 月 6 日／2007 年 6 月 5 日

10 本文の改訂日

2007 年 9 月 14 日

1.6.2.3 フランスの添付文書

2008 年現在

VIDAL 2008

医薬品

*TAVANIC 錠
レボフロキサシン

剤型および包装形態／組成／適応症／用法・用量／禁忌／警告および使用上の注意／相互作用／妊婦および授乳婦への投与／車の運転および機械の使用／副作用／過量投与／薬物動態／非臨床安全性／処方・取引・薬価

剤型および包装形態

割線入り 500 mg フィルムコート錠：5 錠入り箱、ヒートシール包装
病院用：50 錠入り箱

組成

	1 錠あたり
レボフロキサシン (DCI)	500 mg
(1/2 水和物：512.46 mg/錠)	

添加物：素錠部：ヒプロメロース、クロスポビドン、結晶セルロース、フマル酸ステアリルナトリウム

フィルムコート部：ヒプロメロース、マクロゴール 8000、酸化チタン (E171)、タルク、三二酸化鉄 (E172)、黄色三二酸化鉄 (E172)

適応症

適応症は、レボフロキサシンの抗菌活性および薬物動態学的特性に基づく。また、適応症は、医薬品の臨床試験と現在市販されている各種抗菌薬における位置づけを考慮して決められる。

成人において、レボフロキサシンに感受性のある菌による下記の感染症の治療に使用する。

- 急性副鼻腔炎
- 慢性気管支炎の急性増悪
- 市中肺炎
- 前立腺炎
- 急性腎盂腎炎

- 胆嚢炎
- 感染性腸炎

特殊な状況：

炭疽菌曝露後の予防および治療

抗菌薬の適正使用に関する公のガイダンスを考慮することが望ましい。

用法・用量

本剤は1日1回または2回投与する。

適応症、重症度、感染部位、起炎菌の感受性、および患者の体重に応じて用量を増減する。最初に注射剤による治療が行われた場合、患者の状態に応じて一般に数日後に経口経路への切り替えを行うことができる。経口製剤と静脈内投与製剤が生物学的に同等であることを考慮し、用量は同一にする（「薬物動態」の項参照）。

用量：

腎機能正常成人（クレアチニンクリアランス>50 mL/min）：

適応症	1日用量	投与経路
急性副鼻腔炎	500 mg 1日1回	経口
慢性気管支炎の急性増悪	500 mg 1日1回	経口
市中肺炎	500 mg 1日1回または2回	経口 静脈内／経口*
前立腺炎	500 mg 1日1回	経口 静脈内／経口*
急性腎盂腎炎	500 mg 1日1回	静脈内／経口*
胆嚢炎**	500 mg 1日1回	静脈内／経口*
感染性腸炎	500 mg 1日1回	経口

*最初の静脈内投与から経口投与への切り替えでは同一用量を用い、1日投与回数も同じにする。

**好気性菌と嫌気性菌の混合感染が疑われる場合はニトロイミダゾールと併用する。

1日の治療費：急性副鼻腔炎、慢性気管支炎の急性増悪、前立腺炎、急性腎盂腎炎、胆嚢炎および感染性腸炎では5.04 ユーロ；市中肺炎では5.04~10.07 ユーロ

特殊な状況：

炭疽：曝露後の予防や治療では、最初に非経口療法を行った後に経口療法に切り替えることができる：500 mg 1日1回。投与期間は炭疽菌曝露が確認された後8週間とする。

腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス $\leq$ 50 mL/min）：

クレアチニンクリアランス	用量：500 mg 1 日 1 回	用量：500 mg 1 日 2 回
	初回：500 mg	初回：500 mg
50~20 mL/min	2 回目以降： 24 時間毎 250 mg	2 回目以降： 12 時間毎 250 mg
19~10 mL/min	2 回目以降： 24 時間毎 125 mg	2 回目以降： 12 時間毎 125 mg
<10 mL/min（血液透析および CAPD 患者を含む）*	2 回目以降： 24 時間毎 125 mg	2 回目以降： 24 時間毎 125 mg

*血液透析または連続携行式腹膜透析（CAPD）施行後の追加投与は不要である。

肝機能障害：

用量調節の必要はない。

高齢者：

Cockcroft の推定式を用いて患者の体重から計算したクレアチニンクリアランス値に従って用量を調節する。

男性：

$$CL_{cr} \text{ (mL/min)} = [\text{体重 (kg)} \times (140 - \text{年齢})] / [0.814 \times \text{血中クレアチニン値 (}\mu\text{mol/L)}]$$

女性：

$$CL_{cr} \text{ (mL/min)} = 0.85 \times \text{男性のクレアチニンクリアランス}$$

小児：

小児および成長期の若年者ではレボフロキサシンの使用は禁忌である（「禁忌」の項参照）。

用法：

Tavanic 錠は経口経路で投与する。

Tavanic 錠は食中または食間に服薬できる（「相互作用」、「薬物動態」の項参照）。

禁忌

- レボフロキサシンまたはその他のキノロン系抗菌薬、あるいは添加物に対し過敏症のある患者
- てんかんのある患者
- グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症（G6PD）のある患者
- フルオロキノロン系抗菌薬投与による腱障害を発現した既往のある患者（「警告

および使用上の注意」、「副作用」の項参照)

- 動物で関節毒性が認められたことから、小児または成長期の若年者（「非臨床安全性」の項参照）
- 授乳婦（「妊婦および授乳婦への投与」の項参照）

警告および使用上の注意

Clostridium difficile 感染：

他の広域スペクトル抗菌薬と同様に、偽膜性大腸炎の症例がレボフロキサシン治療中または治療後に稀に報告されている（「副作用」の項参照）。したがって、偽膜性大腸炎があらわれた場合は、レボフロキサシンの投与を中止し、適切な抗生物質療法を行うことが望ましい。この場合、蠕動運動を抑制する薬剤の使用は禁忌である。

腱炎：

腱炎はアキレス腱に好発し、腱断裂に至る場合がある。治療開始後 48 時間以内に両側性に起きる可能性がある。主に高リスク患者、すなわち 65 歳以上の高齢者、ステロイド療法（吸入剤を含む）を受けている患者に起こりうる。これらの因子が 2 つ存在すると腱炎のリスクが著明に高くなる。高齢者では、クレアチニンクリアランスに応じて用量を調節すること（「用法・用量」の項参照）。腱炎の徴候があらわれた場合は、投与を中止し、腱の固定またはかかと当てによって左右のアキレス腱を休ませ、専門医の診察を受けることが望ましい（「禁忌」、「副作用」の項参照）。

筋無力症：

レボフロキサシンは筋無力症の患者では慎重に投与すること（「副作用」の項参照）。

痙攣素因のある患者：

痙攣の既往または痙攣素因のある患者ではレボフロキサシンは慎重に投与すること（「相互作用」の項参照）。

腎機能障害患者：

レボフロキサシンは主に腎臓によって排泄されるため、腎機能障害患者では用量を調節する必要がある（「用法・用量」の項参照）。

光線過敏：

光線過敏のリスクがあるため、治療中および治療中止後 48 時間以内は日光または紫外線（日焼けランプ、日光浴室）を避けること（「副作用」の項参照）。

微生物学的検査に対する影響：

レボフロキサシンは *Mycobacterium tuberculosis* の増殖を抑制するため、結核の微生物学的検査が誤って陰性になることがある。

相互作用

薬物相互作用：

レボフロキサシンは、テオフィリンおよびジゴキシンの薬物動態に影響を与えない。

注意：

ジダノシン（DDI）：

胃内 pH の上昇によりレボフロキサシンの消化管吸収が減少する（ジダノシン錠剤または散剤中に制酸剤が含まれる）。ジダノシンはレボフロキサシンから間隔（できれば2時間以上）をあけて投与する。

鉄（塩）経口投与：

レボフロキサシンの消化管吸収が減少する。鉄塩はレボフロキサシンから間隔（できれば2時間以上）をあけて投与する。

制酸剤（マグネシウム、アルミニウムおよびカルシウム塩、酸化物、水酸化物）：

レボフロキサシンの消化管吸収が減少する。制酸剤はレボフロキサシンから間隔（できれば4時間以上）をあけて投与する。

亜鉛（塩）経口経路（亜鉛塩の用量が 30 mg/日を超える場合）：

レボフロキサシンの消化管吸収が減少する。亜鉛塩はレボフロキサシンから間隔（できれば2時間以上）をあけて投与する。

スクラルファート：

レボフロキサシンの消化管吸収が減少する。スクラルファートはレボフロキサシンから間隔（できれば2時間以上）をあけて投与する。

経口抗凝固剤：

経口抗凝固剤の作用増強および出血のリスク増大。INR 検査の回数を増やす。場合によっては、レボフロキサシンの投与期間中および投与中止後は経口抗凝固剤の用量を調節する。

考慮すべき点：

プロベネシド、シメチジン：レボフロキサシンの尿細管分泌が減少する。腎機能正常患者ではレボフロキサシンと併用投与しても問題はない。腎機能障害患者に処方する際にはこの相互作用を考慮すること。

食事との相互作用：

食事はレボフロキサシンの吸収に臨床的に問題となるような影響を与えない（「薬物動態」の項参照）。

INR 異常：

抗生物質が投与されている患者で、経口抗凝固剤の作用が増強された例が多く報告されている。患者の感染性または炎症性疾患の状況、年齢および全身状態が危険因子として知られている。このような状況では、INR 異常に対する感染性疾患とその治療の影響を区別することは困難である。しかしながら、特定の抗菌薬、特にフルオロキノロン類、マクロライド類、サイクリン類、コトリモキサゾール、および特定のセファロスポリン類は、顕著に INR に影響を与えうる。

妊婦および授乳婦への投与

妊婦：

念のため、妊娠中にはレボフロキサシンを使用しないことが望ましい。非臨床試験では催奇形性は認められていないが、臨床データはまだ十分ではない。キノロン類が投与された小児で感染障害が報告されているが、これまでのところ子宮内曝露の結果として関節障害が発現した例は報告されていない。

授乳婦：

レボフロキサシンは母乳に移行する。小児に関節障害が起こる危険性があるため、レボフロキサシンによる治療中の授乳は禁忌である。

車の運転および機械の使用

特定の業務を行う際に必要な集中力および反応力が副作用によって低下することがある。運転者および機械使用者にはこの危険を知らせておくことが望ましい（「副作用」の項参照）。

副作用

下記の情報は、5000 名以上の患者を対象とした臨床試験および市販後調査データに基づく。

頻度は以下のように定義されている。

極めて多い：10%超、多い：1%~10%、ときに：0.1%~1%、稀：0.01%~0.1%、極めて稀：0.01%未満、極端な例

胃腸障害、代謝障害：

多い	悪心、下痢
ときに	食欲不振、嘔吐、腹痛、消化不良
稀	血性下痢、腸炎、偽膜性大腸炎（「警告および使用上の注意」の項参照）
極めて稀	特に糖尿病患者において低血糖

神経系障害：

ときに	頭痛、回転性めまい、傾眠、不眠
稀	異常感覚、振戦、不安、激越、錯乱、痙攣
極めて稀	知覚減退、視覚および聴覚障害、味覚および嗅覚障害、幻覚

心血管障害：

稀	頻脈、低血圧
極めて稀	QT 間隔延長（過量投与時）

筋骨格系障害：

稀	関節痛、筋痛、主にアキレス腱に現れ治療開始後 48 時間以内に両側性に起こる可能性がある腱炎
極めて稀	腱断裂（「禁忌」、「警告および使用上の注意」の項参照）、特に筋無力症の患者であらわれることがある筋力低下（「警告」および「使用上の注意」の項参照）
極端な例	横紋筋融解および筋断裂

アナフィラキシー性または非アナフィラキシー性の皮膚粘膜症状が最初の投与後にあらわれることがある：

ときに	そう痒症、発疹
稀	蕁麻疹、気管支痙攣／呼吸困難
極めて稀	光線過敏症、クインケ浮腫、低血圧、 アナフィラキシー様ショック
極端な例	スティーブンス・ジョンソン症候群、 ライエル症候群または多形紅斑 などの重症水疱性皮膚

肝臓：

多い	肝酵素（AST、ALT）上昇
ときに	ビリルビン上昇
極めて稀	肝炎

腎臓：

ときに	血中クレアチニン上昇
極めて稀	急性腎不全（急性間質性腎炎）

血液系障害：

ときに	好酸球増加症、白血球減少症
稀	好中球減少症、血小板減少症
極めて稀	無顆粒球症
極端な例	溶血性貧血症、汎血球減少症

その他：

ときに	無力症
極めて稀	アレルギー性肺臓炎

過量投与

非臨床毒性試験および治療用量を超える用量で実施された臨床薬理試験によると、レボフロキサシンの過量投与時に予測される最も重要な症状は、錯乱、めまい、意識障害および痙攣発作などの中枢神経系症状、QT 間隔延長、悪心および粘膜びらんなどの消化管症状である。

過量投与時は対症療法を行う。QT 間隔延長の可能性があるので、ECG モニタリングを行うこと。胃粘膜の保護に制酸剤を用いてもよい。レボフロキサシンの除去において腹膜透析および CAPD はいずれも有効な手段ではない。特異的な解毒剤は知ら

れていない。

薬力学

フルオロキノロン系抗菌薬（ATCコード：J01MA）

レボフロキサシンは広域スペクトルの合成抗生物質であり、フルオロキノロン類に属する。レボフロキサシンは、ラセミ体であるオフロキサシンのS（－）エナンチオマーである。

作用機序：

他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に、レボフロキサシンはDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVに作用する。

抗菌スペクトル：

暫定的なブレイクポイントを以下に提示する。このブレイクポイントによって、感受性菌と中等度感受性菌、中等度感受性菌と耐性菌とが区別される：感受性 ≤ 1 mg/L、耐性 > 2 mg/L、ただし肺炎球菌では、感受性 ≤ 2 mg/L、耐性 > 2 mg/L。

ある菌種の獲得耐性の発現率は、地域および時間によって異なる。したがって、重症感染症を治療する場合、各地域における耐性に関する情報を入手することが望ましい。これらのデータは、レボフロキサシン感受性菌の確率に関する単なる参考データに過ぎない。フランスにおける特定の菌種で、耐性発現率の範囲が知られている場合は、フランスにおける獲得耐性の頻度（ $> 10\%$ ；極端な値）を括弧内に示す。

感受性菌：

好気性グラム陽性菌：*Bacillus anthracis**、メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus***、メチシリン感受性コアグラウゼ陰性 *staphylococcus*、*Staphylococcus saprophyticus*、*streptococcus*、ペニシリン感受性／中等度感受性／耐性 *Streptococcus pneumoniae***

好気性グラム陰性菌：*Acinetobacter baumannii*（50~75%）、*Branhamella catarrhalis***、*Citrobacter freundii***（15~20%）、*Enterobacter cloacae***（10~20%）、*Escherichia coli***（5~15%）、*Haemophilus influenzae***、*Haemophilus para-influenzae***、*Klebsiella oxytoca*（3~15%）、*Klebsiella pneumoniae***（10~15%）、*Morganella morganii***、*Proteus mirabilis***、*Proteus vulgaris*、*Pseudomonas aeruginosa***（20~50%）、*salmonella***、*Serratia marcescens*、*shigella***

嫌気性菌：*fusobacterium*、*peptostreptococcus*（10%）、*propionibacterium*

他の微生物：*Chlamydia pneumoniae***、*Chlamydia psittaci*、*Chlamydia trachomatis*、*Legionella pneumophila***、*Mycoplasma hominis*、*Mycoplasma pneumoniae***、*Ureaplasma urealyticum*

中等度感受性菌（中間的な *in vitro* 感受性）：

好気性グラム陽性菌：*Enterococcus faecalis*（0~30%）

嫌気性菌：*Bacteroides fragilis*（20%）、*Prevotella*

耐性菌：

好気性グラム陽性菌：*Enterococcus faecium*、メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus*、

メチシリン耐性コアグラウゼ陰性 *Staphylococcus*

*マウスを用いて、*Bacillus anthracis* 芽胞の吸入によって行った炭疽の実験的動物感染試験で、曝露後のレボフロキサシン予防投与の有効性が認められた。

**承認された適応症では感受性株に対する臨床的有效性が証明されている。

交差耐性：

レボフロキサシンと他のフルオロキノロン系抗菌薬との間には *in vitro* 交差耐性が存在する。

レボフロキサシンと他のクラスの抗菌薬との間には、作用機序の違いのため一般に交差耐性はない。

薬物動態

腎機能正常患者：

吸収：

1日1回500mg経口投与した際の平均最高血漿中濃度は、1日目で5.2mg/L、定常状態で5.7mg/Lであり、投与1.1時間後に得られた。

1日2回500mg経口投与した際の平均最高血漿中濃度は、1日目で5.2mg/L、定常状態で7.8mg/Lであり、投与1.1時間後に得られた。

1日1回500mgおよび1日2回500mg経口投与した際の定常状態における最低濃度は、それぞれ0.51mg/Lおよび2.97mg/Lであった。

絶対生物学的利用率はほぼ100%である。レボフロキサシンの薬物動態は50~600mgの用量範囲で線形である。

食事は、レボフロキサシンの吸収にわずかな影響を与える（臨床的には問題ではない）。

血漿分布：

レボフロキサシンの血漿蛋白結合率は30~40%である。レボフロキサシンは1日1回500 mg 反復投与では血漿中に極めてわずかしき蓄積しない。500 mg を超える用量の1日2回投与では、わずかではあるが予想可能な蓄積が起こる。3日で定常状態に達する。

組織および体液への移行性：

気管支粘膜、気管支肺胞液への移行性：レボフロキサシンは、500 mg 経口投与後に気管支粘膜および気管支肺胞液に速やかに移行し、それぞれの最高濃度は8.3 µg/g および10.8 µg/g であり、気管支粘膜／血清比は0.9~1.8、気管支肺胞液／血清比は0.8~3 である。

肺組織への移行性：

レボフロキサシンは肺組織に速やかに移行する。500 mg 経口投与後の最高濃度は11.3 µg/g であり、4~6 時間後に得られ、肺／血漿比は2~5 である。肺における濃度は血漿中濃度より常に高い。

水疱液への移行性：

レボフロキサシンは水疱液に速やかに移行する。500 mg 1 日1回または500 mg 1 日2回3日間投与して得られる最高濃度は、それぞれ4.0 µg/mL および6.7 µg/mL であり、間質液／血漿比は約1 である。

胆汁および胆嚢壁への移行性：

レボフロキサシンは胆汁および胆嚢壁に速やかに移行する。500 mg/日のレボフロキサシン（静脈内／経口）の投与後に胆汁および胆嚢壁で測定した平均濃度は、0~3 時間後では9.68±13.97 mg/L および6.05±3.56 mg/L、6~12 時間後では4.40±2.62 mg/L および1.84±0.65 mg/L、13~18 時間後では2.88±1.29 mg/L および1.73±1.44 mg/L、19~24 時間後では8.70±12.26 mg/L および0.86±0.44 mg/L である。胆汁閉塞の程度が胆汁濃度測定値の変動の原因となっている。

肝臓組織への移行性：

レボフロキサシン 500 mg 単回静脈内投与の1.5 時間後に肝臓組織で認められた平均濃度は18.0±5.4 µg/g である。

前立腺組織への移行：

500 mg 1 日1回3日間投与で、投与2、6 および24 時間後に得られた平均濃度は、それぞれ8.7±4.3 µg/g、8.2±3.4 µg/g および2.0±1.6 µg/g であり、前立腺／血漿比は

1.84 である。

尿中濃度：

レボフロキサシン 500 mg 単回経口投与後の平均尿中濃度は、0~4 時間後、4~8 時間後、8~12 時間後、および 12~24 時間後ではそれぞれ 237 ± 111 mg/L、 289 ± 167 mg/L、 200 ± 156 mg/L および 108 ± 52 mg/L であった。

代謝：

レボフロキサシンはほとんど代謝を受けず、代謝物は脱メチル-レボフロキサシンおよびレボフロキサシン N-オキシドである。これらの代謝物は尿中排泄量の 5%未満である。レボフロキサシンは立体化学的に安定しており、キラル変換を受けない。

排泄：

経口投与後でも静脈内投与後でも、レボフロキサシンの消失半減期は約 6~8 時間である。レボフロキサシンは主に腎臓によって排泄され、投与量の 85%が尿中で、12.8%が便で回収される。静脈内投与と経口投与の間でレボフロキサシンの薬物動態に大きな差はない。

腎機能障害：

腎機能障害はレボフロキサシンの薬物動態に影響を与える。腎機能が低下するとレボフロキサシンの腎排泄が減少し、腎クリアランスが低下し、見かけの半減期が延長する。

CL _{cr} (mL/min)	<20	20-40	50-80
CL _r (mL/min)	13	26	57
t _{1/2} (h)	35	27	9

高齢者：

若年者と高齢者の間で、クレアチニンクリアランスに差がなければ、レボフロキサシンの体内動態に有意な差はない。

非臨床安全性

単回投与毒性：

マウスおよびラットにレボフロキサシンを経口投与した場合の半数致死量 (LD₅₀ 値) は 1500~2000 mg/kg であった。サルに 500 mg/kg を経口投与した場合、嘔吐を除きほとんど影響は見られなかった。

反復投与毒性：

ラットおよびサルを用いた1ヵ月および6ヵ月間経口反復投与毒性試験を実施した。
[6ヵ月投与試験での無毒性量は、ラットでは20 mg/kg/日、サルでは62.5 mg/kg/日である。]

生殖発生毒性：

ラットにおいて、胚形成期にレボフロキサシンを810 mg/kg/日の用量で経口投与あるいは160 mg/kg/日の用量で静脈内投与した場合、催奇形性は認められなかった。同様に、ウサギでも50 mg/kg/日の経口投与または25 mg/kg/日の静脈内投与の結果、催奇形性は認められなかった。ラットを用いて受胎前に360 mg/kg/日の経口投与または100 mg/kg/日の静脈内投与を行った場合、受胎能および生殖に対する影響は認められなかった。

遺伝毒性：

in vitro 試験では、レボフロキサシンは細菌または哺乳類細胞において変異原性を示さなかった。しかしながら、チャイニーズハムスター肺細胞では、代謝活性化を行わない条件で100 µg/mL以上の濃度で染色体異常を誘発した。*in vivo* 試験(小核試験、姉妹染色分体交換試験、不定期DNA合成試験、優性致死試験)において遺伝毒性は認められなかった。

光毒性、光変異原性：

マウスを用いた試験において、レボフロキサシンは経口投与および静脈内投与のいずれについても極めて高用量でのみ光毒性を示した。レボフロキサシンは、光変異原性試験では遺伝毒性を示さなかった。

がん原性、光発がん性：

ラットにレボフロキサシンを100 mg/kg/日の用量で混餌投与した結果、発がん性は認められなかった。マウスを用いた試験では光発がん性は認められなかった。

関節毒性：

他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様に、関節軟骨の障害がラットおよびイヌで報告されており、特に幼若動物で顕著であった。

処方／取引／薬価

リスト I

販売承認取得番号

349 655.6 (1998 年、承認更新 2005 年 8 月 2 日)、5 錠

561 904.6 (1998 年、承認更新 2005 年 8 月 2 日)、50 錠

価格： 25.18 ユーロ (5 錠)

下記の適応症のみ、社会保険還元率 65%：

市中肺炎および慢性気管支炎の急性増悪：

- 危険因子のある患者における最初の治療*
- 危険因子のない患者における最初の抗生物質が無効であった場合

急性副鼻腔炎：

- 前頭洞炎、篩骨洞炎および蝶形骨洞炎の最初の治療
- 微生物学的検査ないしは X 線検査で確定診断された後のほかの急性副鼻腔炎における最初の抗生物質が無効であった場合

前立腺炎

急性腎盂腎炎

胆嚢炎

感染性腸炎

薬価収載 病院用：薬価収載

*危険因子：

下記の危険因子のうち少なくとも 2 つが存在する。

- 年齢 65 歳以上
- 糖尿病、腎機能不全、呼吸不全、慢性閉塞性気管支肺疾患、鬱血性心不全、過去 1 年以内の入院、施設での生活、アルコール中毒、鎌状赤血球貧血などの合併

下記の危険因子がいずれか 1 つが存在する。

- 免疫抑制：過去 6 ヶ月以内の全身曝露による長期ステロイド療法、脾臓摘出、エイズ
- 高リスク疾患：インフルエンザ後の肺疾患、嚥下性肺疾患、吸引因子、閉塞性肺疾患

sanofi-aventis france

1-13,bd Romain-Rolland. 75014 Paris

電話：01 57 63 23 23 8 8

医学情報および市販後副作用調査：

電話（緑の番号）：08 00 39 40 00

ファックス：01 57 62 06 62

©VIDAL 2008

1.6.2.4 中国の添付文書

2007 年 1 月 2 日審査承認

レボフロキサシン錠 添付文書

本説明書をよくお読みになり、医師の指示のもとご使用下さい。

[名称]

一般名：レボフロキサシン錠

商品名：クラビット®

英語名：Levofloxacin Tablets

ピンイン：Zuoyangfushaxing Pian

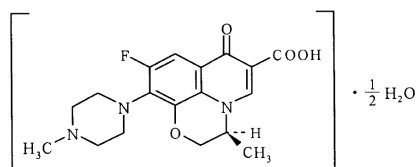
[成分]

本剤の主な成分はレボフロキサシンである。

化学名：

(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

化学構造式：



分子式：C₁₈H₂₀FN₃O₄·1/2H₂O

分子量：370.38

[性状]

本剤は、薄いピンク色の楕円形のフィルムコーティング錠であり、フィルムコーティングを除くと白色または淡黄色である。

[適応症]

本剤は、感受性菌に起因する以下の軽度～中等度感染症を適応とする。

1. 呼吸器領域感染症：急性副鼻腔炎、慢性気管支炎の急性増悪、市中肺炎
2. 泌尿器領域感染症：急性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症など
3. 生殖器領域感染症：前立腺炎、副睾丸炎、子宮内感染、子宮付属器炎、骨盤内炎（嫌気性菌による感染が疑われる場合、必要に応じてメトロニダゾールと併用すること）

4. 皮膚・皮膚軟部組織領域感染症：伝染性膿疱症、蜂窩織炎、リンパ管（節）炎、皮下膿瘍、肛門周囲膿瘍など
5. 腸管感染症：細菌性赤痢、感染性腸炎、サルモネラ腸炎、チフスおよびパラチフスなど
6. その他の感染症：外傷・熱傷および手術創などの二次感染、腹腔感染症（必要に応じてメトロニダゾールと併用すること）、乳腺炎、胆嚢炎、胆管炎、骨・関節の感染症、および耳鼻咽喉科、眼科、歯科・口腔外科領域感染症など

[規格]

500 mg

[用法・用量]

成人に対して、500 mg（1錠）を1日1回経口投与する。具体的な推奨用量は下表（表1）のとおり。

表1 腎機能正常患者に対する推奨用法・用量

適応症	用量	投与回数	投与期間	1日用量
慢性気管支炎の急性増悪	500 mg	q24h	7日	500 mg
院内肺炎	750 mg	q24h	7-14日	750 mg
市中肺炎	500 mg	q24h	7-14日	500 mg
急性副鼻腔炎	500 mg	q24h	10-14日	500 mg
複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症	750 mg	q24h	7-14日	750 mg
単純性皮膚・皮膚軟部組織感染症	500 mg	q24h	7-10日	500 mg
複雑性尿路感染症	250 mg	q24h	10日	250 mg
単純性尿路感染症	250 mg	q24h	3日	250 mg

[副作用]

投与期間中に下記の副作用が現われる可能性がある。

1. 消化器：ときに悪心、嘔吐、腹部不快感、下痢、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、消化不良などが現れる。
2. 過敏症：たまに浮腫、じん麻疹、熱感、光線過敏症、ときに発疹、痒痒症、紅斑などの症状が現れる。
3. 神経系：たまに振戦、しびれ感、視覚異常、耳鳴、幻覚、眠気、ときに不眠、めまい、頭痛などの症状が現れる。
4. 腎臓：たまに血中BUN上昇が現れる。
5. 肝臓：一過性の肝機能異常（血中トランスアミラーゼ上昇、血清総ビリルビン上

鼻など）が発現する可能性がある。

6. 血液：ときに貧血、白血球減少、血小板減少、好酸球増多などが現れる。
上記の副作用の発現率は0.1~5%である。たまに倦怠感、発熱、動悸、味覚異常などが現れることもある。通常、忍容性はよく、投与終了後に速やかに消失する。ごく稀に汎血球減少症、中毒性表皮壊死症、多形性紅斑、劇症肝炎などが現われる。異常が認められた場合は、観察を十分に行い、必要に応じて本剤の投与を中止し適切な処置を行うこと。

【禁忌】

キノロン系抗菌薬に過敏症のある者、妊婦・授乳婦、18歳未満の患者には投与しないこと。

【使用上の注意】

1. 腎機能障害患者に対しては減量または投与間隔をあけ、重度の腎機能障害患者に対しては慎重に投与すること。推奨用法・用量は以下のとおりである（海外資料による）。

表2 腎機能障害患者における推奨用法・用量

クレアチニンクリアランス（mL/min）	初回用量	維持用量
慢性気管支炎の急性増悪／市中肺炎／急性副鼻腔炎／単純性皮膚・皮膚軟部組織感染症		
50~80	用量調節の必要なし	用量調節の必要なし
20~49	500 mg	250 mg q24h
10~19	500 mg	250 mg q48h
血液透析	500 mg	250 mg q48h
持続的携帯型腹膜透析	500 mg	250 mg q48h
院内肺炎／複雑性皮膚・皮膚軟部組織感染症		
50~80	用量調節の必要なし	用量調節の必要なし
20~49	750 mg	750 mg q48h
10~19	750 mg	500 mg q48h
血液透析	750 mg	500 mg q48h
持続的携帯型腹膜透析	750 mg	500 mg q48h
複雑性尿路感染症／急性腎盂腎炎		
≥ 20	用量調節の必要なし	用量調節の必要なし
10~19	250 mg	250 mg q48h
単純性尿路感染症	用量調節の必要なし	用量調節の必要なし

2. 中枢神経系疾患およびてんかんの既往歴のある患者には慎重に投与すること。
3. キノロン系抗菌薬は、たまに光毒性反応（発現率 < 0.1%）を引き起こすことがある。本剤の投与中には、過度の日光への曝露と人工紫外線照射を避けること。光線過敏反応または皮膚障害が現れた場合には本剤の投与を中止すること。
4. アレルギーが発現した場合は、直ちに本剤の投与を中止するとともに、臨床状態に応じて、下記の薬剤および治療措置で治療すること：アドレナリンの投与およびその他の救急措置（例えば：酸素吸入、静脈点滴、抗ヒスタミン剤および副腎皮質ステロイドの投与など）を行う。
5. キノロン系抗菌薬は稀にショック、アレルギー反応、中毒性表皮壊死症、急性腎不全、黄疸、顆粒球減少症、白血球減少症、溶血性貧血、間質性肺炎、偽膜性大腸炎などの血便を伴う重度の大腸炎を引き起こすことがある。
6. その他、たまに横紋筋融解症、低血糖、アキレス腱炎またはアキレス腱断裂、精神錯乱、過敏性血管炎などが現れる。したがって、上記の症状が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、症状が消失するまで適切な処置を行うこと。
7. レボフロキサシンは、血液透析または腹膜透析によって除去されにくい。

[妊婦・授乳婦への投与]

非臨床試験では、キノロン系抗菌薬の催奇形性作用は認められていないが、妊婦への投与に関する安全性は確立されていない。本剤は、幼若動物に関節異常を引き起こす可能性が示されていることから、妊婦には投与しないこと。また、授乳婦には本剤の投与中は授乳を避けさせること。

[小児への投与]

本剤は、小児および 18 歳未満の青少年に対する安全性は確立されていない。また、本剤は数種の幼若動物において関節の異常が認められていることから、小児および 18 歳未満の青少年には投与しないこと。

[高齢者への投与]

本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、用量を減量して投与すること。

〔薬物相互作用〕

1. 本剤は、マグネシウムまたはアルミニウムを含有する制酸剤、硫酸アルミニウム、金属陽イオン（鉄など）、および亜鉛を含有するマルチビタミン製剤などの薬剤と併用すると、消化管での本剤の吸収が阻害され、本剤の各器官内での濃度が顕著に低下する。したがって、本剤投与前後少なくとも2時間はこれらの薬剤を投与しないこと。
2. キノロン系抗菌薬とテオフィリンを併用することによって、テオフィリンの血中濃度が高くなり、テオフィリン中毒症状を引き起こす可能性がある。本剤のテオフィリンの代謝に対する影響はごくわずかであるが、併用する場合には患者の状態を注意深く観察すること。
3. ワルファリンまたはその誘導体を併用する場合は、プロトロンビン時間またはその他の凝固検査の結果をモニタリングすること。
4. 非ステロイド性抗炎症薬を併用することによって、痙攣を誘発する可能性がある。
5. キノロン系抗菌薬と経口血糖降下剤を併用することによって、血糖コントロール不良（高血糖と低血糖を含む）を引き起こす可能性がある。本剤の経口血糖降下剤の代謝に対する影響はごくわずかであるが、併用する場合は、血糖値を注意深くモニタリングすること。なお、低血糖が認められた場合には、直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔過量投与〕

キノロン系抗菌薬を過量投与することによって、次の症状が発現する可能性がある：悪心、嘔吐、胃痛、胸焼け、下痢、口渇、口内炎、ふらつき、めまい、頭痛、全身倦怠感、しびれ感、寒気、発熱、錐体外路系症状、興奮、幻覚、痙攣、譫妄、小脳性運動失調、頭蓋内圧上昇（頭痛、嘔吐、うっ血性乳頭症状）、代謝性アシドーシス、血糖上昇、AST/ALT/ALP 上昇、白血球減少症、好酸球増多症、血小板減少症、溶血性貧血、血尿、軟骨／関節障害、白内障、視力障害、色覚異常および複視

救急措置と解毒剤：

1. 胃洗浄
2. 吸着剤：活性炭（40~60 g に水 200 mL を加え、経口投与）
3. 下剤：硫酸マグネシウム（30 g に水 200 mL を加える）、またはその他の緩下剤
4. 輸液（肝保護薬を加え）：代謝性アシドーシスに対しては重炭酸ナトリウム注射液、尿のアルカリ化に対しては重炭酸ナトリウム注射液を加え、本剤の腎からの排泄を促進する
5. 強制利尿：フロセミド注射液
6. 対症療法：痙攣がみられる場合にはジアゼパム静注液を反復投与する

[薬理・毒性]**薬理作用**

本剤は、オフロキサシンの左旋性の光学異性体であり、その抗菌活性はオフロキサシンの約2倍の強さであった。主な作用機序としては細菌のDNAジャイレース（トポイソメラーゼII）の活性を抑制し、細菌のDNA複製を阻害することである。

本剤は、抗菌スペクトルが広く、抗菌作用が強い特徴を有し、多くの腸内細菌、すなわち大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、シゲラ属、サルモネラ属、シトロバクター属、アシネトバクター属および緑膿菌、インフルエンザ菌、淋菌などのグラム陰性菌群に対してより強い抗菌活性を示した。一部のメチシリン感受性ブドウ球菌、肺炎レンサ球菌、化膿性レンサ球菌、溶血性レンサ球菌などのグラム陽性菌群およびレジオネラ、マイコプラズマ、クラミジアに対しても良好な抗菌作用を示したが、嫌気性細菌と腸球菌に対する作用は比較的劣った。

毒性試験

1. 反復投与毒性：ラットに本剤 50 mg/kg、200 mg/kg、800 mg/kg を4週間反復経口投与したところ、800 mg/kg 群のみ好中球減少と骨髓 M/E 上昇が発現し、病理組織学的には肢関節の表面に軽度の変性がみられた。カニクイザルに4週間経口投与したところ、100 mg/kg 群に流涎、下痢、体重の軽度減少、尿 pH 値低下が発現した。ラットに26週間経口投与したところ、80 mg/kg 群と320 mg/kg 群に流涎、尿 pH 値上昇が発現した。320 mg/kg 群では排便量が増加し、盲腸粘膜の杯細胞の腫大がみられた。カニクイザルに26週間経口投与したところ、10 mg/kg、25 mg/kg、62.5 mg/kg の用量では明らかな毒性作用はみられなかった。

2. 関節・軟骨に対する影響：幼若3~4週齢ラットおよび4ヵ月齢ビーグルに7日間経口投与したところ、ラットは300 mg/kg 以上、ビーグルは10 mg/kg 以上の用量で関節・軟骨の病変を発現し、幼若ビーグルには関節毒性が多くみられた。13ヵ月齢のイヌに7日間経口投与したところ、40 mg/kg の用量で極めて軽度の関節毒性がみられた。しかしながら、18ヵ月齢のイヌに14日間静脈内投与したところ、30 mg/kg の用量で関節毒性はみられなかった。

3. 生殖発生毒性：ラット妊娠前・妊娠初期に360 mg/kg までの用量を経口投与したところ、雌雄動物の生殖能と胎児に影響はみられなかった。ラットの器官形成期に90 mg/kg までの用量を投与したところ、胎児と新生児に明らかな影響はみられなかった。ウサギに50 mg/kg の用量を投与したところ、胚・胎児の死亡および胎児発育の遅延、ならびに催奇形性作用はみられなかった。ラットの周産期・授乳期に360 mg/kg までの用量を経口投与したところ、分娩・授乳および新生児に明らかな影響はみられなかった。

4. 光毒性：長い波長の紫外線（320~400 nm）を照射し、マウスの耳介厚の変化を指標にして光毒性を検討したところ、200 mg/kg までの用量を経口投与した動物では明らかな異常変化はみられなかった。

[薬物動態]

参考文献によると、本剤の薬物動態（ADME）は以下の通りである：

吸収：

本剤は、投与後速やかに吸収され、1~2 時間で最高血漿中濃度に達した。本剤 500 mg と 750 mg を経口投与後の絶対バイオアベイラビリティは約 99%であった。本剤の用量範囲内では、単回または反復経口投与、あるいは静脈内投与の薬物動態は線形性の関係を示した。500 mg または 750 mg 1 日 1 回経口投与では、48 時間以内に定常状態に達し、500 mg 1 日 1 回投与時の最高・最低濃度は、それぞれ $5.7 \pm 1.4 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.5 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$ 、750 mg 1 日 1 回投与時の最高・最低濃度は、それぞれ $8.6 \pm 1.9 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.1 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ であった。本剤を食事と同時に経口投与した場合、最高血漿中濃度に達するまでの時間は 1 時間遅延し、ピーク値はおよそ 14%低下した。同用量の本剤を経口または静脈内投与した場合、血漿中濃度の推移はほぼ同様であり、静脈内投与と経口投与、相互に切り替えることができる。

分布：

本剤の 500 mg または 750 mg を単回および反復経口投与後の平均分布容積は 74~112 L であった。

代謝：

本剤は血漿または尿中では安定であり、その光学異性体である D-オフロキサシンに転化せず、主に未変化体として尿中に排泄された。本剤経口投与後、48 時間以内に約 87%の未変化体が尿中、72 時間以内に約 4%が糞中に排泄された。1 日投与量の 5%未満は脱メチル体および酸化代謝物として尿中に排泄された。

排泄：

レボフロキサシンは、主に未変化体として尿中に排泄され、平均血漿中消失半減期は 6~8 時間であった。

特別な集団：

1. 腎機能障害患者：レボフロキサシンの腎クリアランス（CL）が低下し、消失半減期（ $t_{1/2\beta}$ ）が延長する。薬物の蓄積を避けるために用量を調節すること。レボフロキサシンは血液透析と持続的携帯型腹膜透析（CAPD）によって体内から除去されにくい。

2. 肝機能障害患者：肝機能障害患者に関する薬物動態は検討されていない。本剤は体内で基本的に代謝されないため、重大な影響はないと推測される。

[貯蔵]

遮光、密封して保存する。

[包装]

アルミニウム・プラスチックで包装し、1シートに4錠、1箱に1シート

[有効期間]

36 ヶ月

[準拠基準]

WS₁- (X-337) -2004Z

[許可番号]

国薬準字 H20040091

[製造元]

企業名：第一製薬（北京）有限公司

製造元住所：北京経済技術開発区永昌中路5番

郵便番号：100176

電話：010-67884666

お問合せ電話：010-85251036

ファックス番号：010-85251086

ホームページ：<http://www.daiichipharm.com.cn>

G3-1

レボフロキサシン水和物
クラビット[®]錠 250 mg、500 mg

1.7 同種同効品一覧表

第一三共株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表.....	1
-------------------	---

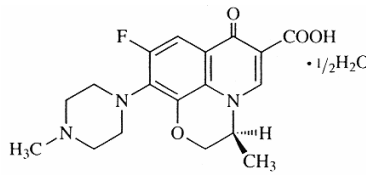
表の目次

表 1.7-1 同種同効品一覧表	－クラビット®錠 250 mg、クラビット®錠 500 mg－.....	1
表 1.7-2 同種同効品一覧表	－クラビット®錠、クラビット®細粒－.....	4
表 1.7-3 同種同効品一覧表	－メシル酸ガレノキサシン水和物*－.....	7
表 1.7-4 同種同効品一覧表	－塩酸モキシフロキサシン*－.....	10
表 1.7-5 同種同効品一覧表	－ブルリフロキサシン*－.....	14
表 1.7-6 同種同効品一覧表	－トシル酸トスフロキサシン*－.....	17
表 1.7-7 同種同効品一覧表	－スパルフロキサシン*－.....	20
表 1.7-8 同種同効品一覧表	－ロメフロキサシン塩酸塩*－.....	23
表 1.7-9 同種同効品一覧表	－塩酸シプロフロキサシン*－.....	26
表 1.7-10 同種同効品一覧表	－エノキサシン水和物*－.....	30
表 1.7-11 同種同効品一覧表	－タリビッド®錠－.....	33
表 1.7-12 同種同効品一覧表	－ノルフロキサシン*－.....	36

*新薬承認情報提供時に置き換え

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表 -クラビット®錠 250 mg、クラビット®錠 500 mg-

一般的名称	レボフロキサシン水和物（今回） （Levofloxacin Hydrate）								
販売名	クラビット [®] 錠 250 mg、クラビット [®] 錠 500 mg	構造式							
会社名	第一三共株式会社								
承認年月日	—								
再評価年月	—								
再審査年月	—								
規制区分	指定医薬品、処方せん医薬品								
剤型・含量	錠剤、1錠中レボフロキサシン水和物 256.2 mg 又は 512.5 mg （レボフロキサシンとして 250 mg 又は 500 mg）含有								
効能・効果	〈適応菌種〉 本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンスシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兎病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス） 〈適応症〉 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトロリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、Q 熱								
用法・用量	通常、成人にはレボフロキサシンとして1回 500 mg を1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回 500 mg を1日1回 14日間経口投与する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2. 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁（EMA）が、60日間の投与を推奨している。 3. 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。 4. 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい（「薬物動態」の項参照）。 <table><tr><td>腎機能 Ccr（mL/min）</td><td>用法・用量</td></tr><tr><td>20≦Ccr<50</td><td>初日 500 mg を1回、2日目以降 250mg を1日に1回投与する。</td></tr><tr><td>Ccr<20</td><td>初日 500 mg を1回、3日目以降 250 mg を2日に1回投与する。</td></tr></table>			腎機能 Ccr（mL/min）	用法・用量	20≦Ccr<50	初日 500 mg を1回、2日目以降 250mg を1日に1回投与する。	Ccr<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。
腎機能 Ccr（mL/min）	用法・用量								
20≦Ccr<50	初日 500 mg を1回、2日目以降 250mg を1日に1回投与する。								
Ccr<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。								
禁忌	1. 本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 小児等（「小児等への投与」の項及び「その他の注意」の項参照） ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。								
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）高度の腎機能障害のある患者〔高い血中濃度の持続が認められている（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。〕 （2）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕 （3）キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者 （4）重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者（「副作用」の項参照） （5）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）								

一般的名称	レボフロキサシン水和物（今回） （Levofloxacin Hydrate）		
	2. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルピプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
	アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与から 1～2 時間後に投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
	クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。
	3. 副作用 国内及び海外（中国）の臨床試験において、総症例 1,582 例（国内 337 例、海外 1,245 例）中、460 例（29.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、めまい（3.7%）、悪心（3.5%）、白血球数減少（3.3%）、不眠（3.0%）、ALT（GPT）上昇（1.8%）であった。		
	(1) 重大な副作用 1) ショック（頻度不明 ^注 ）、アナフィラキシー様症状（頻度不明 ^注 ）：ショック、アナフィラキシー様症状（初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 中毒性表皮壊死症（頻度不明 ^注 ）、皮膚粘膜眼症候群（頻度不明 ^注 ）：中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 痙攣（頻度不明 ^注 ）：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) QT 延長（頻度不明 ^注 ）：QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 5) 急性腎不全（頻度不明 ^注 ）、間質性腎炎（頻度不明 ^注 ）：急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) 肝機能障害（0.1%未満）、黄疸（頻度不明 ^注 ）：肝機能障害、黄疸、劇症肝炎（初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) 無顆粒球症（頻度不明 ^注 ）、汎血球減少症（頻度不明 ^注 ）、血小板減少（頻度不明 ^注 ）、溶血性貧血（頻度不明 ^注 ）：無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）、汎血球減少症、血小板減少、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) 間質性肺炎（頻度不明 ^注 ）、好酸球性肺炎（頻度不明 ^注 ）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。 9) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明 ^注 ）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) 横紋筋融解症（頻度不明 ^注 ）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等の特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 11) 低血糖（頻度不明 ^注 ）：低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病患者（特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者）、腎機能障害患者であらわれやすい。 12) アキレス腱炎（頻度不明 ^注 ）、腱断裂等の腱障害（頻度不明 ^注 ）：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 13) 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状（頻度不明 ^注 ）：錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 14) 過敏性血管炎（頻度不明 ^注 ）：過敏性血管炎があらわれることがあるので、発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		

一般的名称	レボフロキサシン水和物（今回） （Levofloxacin Hydrate）		
	(2) その他の副作用		
		1～5%未満	1%未満
		頻度不明 ^{注)}	
	過敏症		そう痒症、発疹
		じん麻疹、光線過敏症	
	精神神経系	不眠、めまい、頭痛	傾眠、しびれ感、振戦、ぼんやり
		幻覚、意識障害、末梢神経障害	
	腎 臓		クレアチニン上昇、血尿、BUN 上昇、尿蛋白陽性
	肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH 上昇	肝機能異常、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン増加
	血 液	白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血小板数減少	リンパ球数減少
		貧血	
	消化器	悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、腹部不快感	腹痛、消化不良、口渇、腹部膨満、胃腸障害、便秘、
		口内炎、舌炎	
	感覚器		耳鳴、味覚異常
		視覚異常、嗅覚錯誤	
	循環器		動悸
		低血圧、頻脈	
	その他		関節痛、胸部不快感、倦怠感、四肢痛、咽喉乾燥、CK(CPK)上昇、尿中ブドウ糖陽性、熱感、浮腫
		筋肉痛、発熱	
添付文書の作成年月	—		
備考	—		

注) 同一成分含有の製剤又は海外において認められている副作用であるため頻度不明。

4. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔オフロキサシンでヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、投与しないこと（「その他の注意」の項参照）。

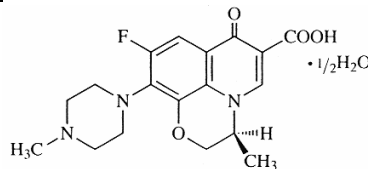
7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

8. その他の注意

動物実験〔幼若犬、若い成犬（13 か月齢）、幼若ラット〕で関節異常が認められている。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 –クラビット®錠、クラビット®細粒–

一般的名称	レボフロキサシン (levofloxacin)		
販売名	クラビット [®] 錠、クラビット [®] 細粒	構造式	
会社名	第一三共株式会社		
承認年月日	1993 年 10 月 1 日		
再審査年月	2002 年 9 月		
再評価年月	2004 年 9 月		
規制区分	指定医薬品、処方せん医薬品		
剤型・含量	錠剤、1 錠中レボフロキサシンを 100 mg 含有 細粒剤、1g 中レボフロキサシンを 100 mg 含有 注) レボフロキサシンは水和物を示す		
効能・効果	〈適応菌種〉 本剤に感性的のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンス属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q 熱リケッチア（クシエラ・プルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス） 〈適応症〉 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱		
用法・用量	通常、成人に対して、 レボフロキサシン として 1 回 100 mg（錠：1 錠または細粒：1g）を 1 日 2～3 回経口投与する。なお、感染症の種類および症状により適宜増減するが、重症または効果不十分と思われる症例には レボフロキサシン として 1 回 200mg（錠：2 錠または細粒：2g）を 1 日 3 回経口投与する。 レジオネラ肺炎については、 レボフロキサシン として 1 回 200mg（錠：2 錠または細粒：2g）を 1 日 3 回経口投与する。 腸チフス、パラチフスについては、 レボフロキサシン として 1 回 100 mg（錠：1 錠または細粒：1g）を 1 日 4 回、14 日間経口投与する。 炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q 熱については、 レボフロキサシン として 1 回 200mg（錠：2 錠または細粒：2g）を 1 日 2～3 回経口投与する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2. 炭疽の発症および進展の抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター（CDC）が、60 日間の投与を推奨している。 3. 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。		
禁忌	1. 本剤の成分またはオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 3. 小児等（「小児等への投与」の項参照） ただし、妊婦または妊娠している可能性のある婦人および小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。		
使用上の注意	1. 慎重投与 （次の患者には慎重に投与すること） 1) 高度の腎障害のある患者 〔高い血中濃度の持続が認められている（「薬物動態」の項参照）。〕 2) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕 3) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者 4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）		

一般的名称	レボフロキサシン (levofloxacin)		
	2. 相互作用		
	併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 （フェンブフェン等）	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
	アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。 これらの薬剤は本剤投与 1～2 時間後に投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
	クマリン系抗凝固薬 （ワルファリン）	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、または蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。
	3. 副作用		
	副作用発生状況の概要		
	承認前の調査 3,649 例中報告された副作用は 2.8%（101 例）で、主な副作用は下痢・軟便、胃・腹部不快感、嘔気・悪心等の消化器症状 1.9%（68 例）、発疹等の過敏症状 0.4%（15 例）、頭痛・頭重感、不眠等の精神神経系症状 0.5%（19 例）であった。		
	承認後における使用成績調査（3 年間）16,117 例中報告された副作用は 1.3%（203 例）で、主な副作用は下痢、腹部不快感等の消化器症状 0.6%（95 例）、AST(GOT)・ALT(GPT)上昇等の肝機能異常 0.2%（40 例）であった。		
1) 重大な副作用（頻度不明 [※] ）			
下記の重大な副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
（1）ショック、アナフィラキシー様症状 （初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等）			
（2）中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）			
（3）痙攣			
（4）急性腎不全、間質性腎炎			
（5）肝機能障害、黄疸（劇症肝炎があらわれることがある） （初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、痒痒等）			
（6）無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）			
（7）汎血球減少症			
（8）血小板減少			
（9）溶血性貧血（症状：ヘモグロビン尿）			
（10）間質性肺炎、好酸球性肺炎 （症状：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等） （処置方法：副腎皮質ホルモン剤投与等）			
（11）偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 （症状：腹痛、頻回の下痢等）			
（12）横紋筋融解症（急激な腎機能悪化を伴うことがある） （症状：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇等）			
（13）低血糖 （糖尿病患者、腎障害患者であらわれやすい）			
（14）アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害 （症状：腱周辺の痛み、浮腫）			
（15）錯乱等の精神症状			
（16）過敏性血管炎 （症状：発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等）			
2) 類薬での重大な副作用			
抑うつ			
他のニューキノロン系抗菌薬で抑うつが報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			

一般的名称	レボフロキサシン (levofloxacin)																																					
3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <tr> <th rowspan="2">種 類</th><th colspan="3">副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)</th></tr> <tr> <th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>不明^{注)}</th></tr> <tr> <td>過敏症</td><td>発疹等</td><td>浮腫、じん麻疹、熱感、光線過敏症、痒痒等</td><td></td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td></td><td>振戦、しびれ感、視覚異常、耳鳴、不眠、めまい、頭痛</td><td>幻覚、眠気、意識障害</td></tr> <tr> <td>腎 臓</td><td>BUN 上昇等</td><td>クレアチニン上昇等</td><td>血尿</td></tr> <tr> <td>肝 臓</td><td>AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇等</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>血 液</td><td>白血球減少、好酸球増多等</td><td>貧血等</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>悪心、腹痛、下痢、食欲不振</td><td>嘔吐、消化不良、口内炎、舌炎、口渇、腹部膨満感、便秘</td><td></td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td>倦怠感、発熱、関節痛、動悸、味覚異常</td><td>筋肉痛</td></tr> </table> 注) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。 4. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので1回100mg、1日2回など投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 〔オフロキサシンでヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕 6. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと(「その他の注意」の項参照) 7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。 8. その他の注意 動物実験〔幼若犬、若い成犬(13か月齢)、幼若ラット〕で関節異常が認められている。	種 類	副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)			0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{注)}	過敏症	発疹等	浮腫、じん麻疹、熱感、光線過敏症、痒痒等		精神神経系		振戦、しびれ感、視覚異常、耳鳴、不眠、めまい、頭痛	幻覚、眠気、意識障害	腎 臓	BUN 上昇等	クレアチニン上昇等	血尿	肝 臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇等			血 液	白血球減少、好酸球増多等	貧血等		消化器	悪心、腹痛、下痢、食欲不振	嘔吐、消化不良、口内炎、舌炎、口渇、腹部膨満感、便秘		その他		倦怠感、発熱、関節痛、動悸、味覚異常	筋肉痛			
種 類		副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)																																				
	0.1～5%未満	0.1%未満	不明 ^{注)}																																			
過敏症	発疹等	浮腫、じん麻疹、熱感、光線過敏症、痒痒等																																				
精神神経系		振戦、しびれ感、視覚異常、耳鳴、不眠、めまい、頭痛	幻覚、眠気、意識障害																																			
腎 臓	BUN 上昇等	クレアチニン上昇等	血尿																																			
肝 臓	AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、Al-P 上昇、γ-GTP 上昇等																																					
血 液	白血球減少、好酸球増多等	貧血等																																				
消化器	悪心、腹痛、下痢、食欲不振	嘔吐、消化不良、口内炎、舌炎、口渇、腹部膨満感、便秘																																				
その他		倦怠感、発熱、関節痛、動悸、味覚異常	筋肉痛																																			
添付文書の作成年月	2007年4月改訂(第12版)																																					
備考	—																																					

表 1.7-3 同種同効品一覧表 ― メシル酸ガレノキサシン水和物* ―

一般的名称	メシル酸ガレノキサシン水和物 (Garenoxacin Mesilate Hydrate)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般の名称	メシル酸ガレノキサシン水和物 (Garenoxacin Mesilate Hydrate)

一般的名称	メシル酸ガレノキサシン水和物 (Garenoxacin Mesilate Hydrate)
添付文書の 作成年月	
備考	

表 1.7-4 同種同効品一覧表 - 塩酸モキシフロキサシン* -

一般的名称	塩酸モキシフロキサシン (Moxifloxacin Hydrochloride)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般的名称	塩酸モキシフロキサシン (Moxifloxacin Hydrochloride)

一般的名称	塩酸モキシフロキサシン (Moxifloxacin Hydrochloride)
添付文書の 作成年月	
備考	

表 1.7-5 同種同効品一覧表 – プルリフロキサシン* –

一般的名称	プルリフロキサシン (Prulifloxacin)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般的名称	プルリフロキサシン (Prulifloxacin)

一般的名称	プルリフロキサシン (Prulifloxacin)
添付文書の 作成年月	
備考	

表 1.7-6 同種同効品一覧表 - トシル酸トスフロキサシン* -

一般の名称	トシル酸トスフロキサシン (Tosufloxacin Tosilate)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般的名称	トシル酸トスフロキサシン (Tosufloxacin Tosilate)
禁忌	
使用上の注意	

一般的名称	トシル酸トスフロキサシン (Tosufloxacin Tosilate)
添付文書の 作成年月	
備考	

表 1.7-7 同種同効品一覧表 ― スパルフロキサシン* ―

一般的名称	スパルフロキサシン (Sparfloxacin)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般の名称	スパルフロキサシン (sparfloxacin)

一般的名称	スパルフロキサシン (sparfloxacin)
添付文書の 作成年月	
備考	

表 1.7-8 同種同効品一覧表 ― ロメフロキサシン塩酸塩* ―

一般的名称	ロメフロキサシン塩酸塩 (Lomefloxacin Hydrochloride)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般の名称	ロメフロキサシン塩酸塩 (lomefloxacin hydrochloride)

一般的名称	ロメフロキサシン塩酸塩 (lomefloxacin hydrochloride)
添付文書の 作成年月	
備考	

表 1.7-9 同種同効品一覧表

－ 塩酸シプロフロキサシン* －

一般的名称	塩酸シプロフロキサシン (ciprofloxacin hydrochloride)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般的名称	塩酸シプロフロキサシン (ciprofloxacin hydrochloride)

一般的名称	塩酸シプロフロキサシン (ciprofloxacin hydrochloride)
添付文書の 作成年月	
備考	

表 1.7-10 同種同効品一覧表

－ エノキサシン水和物* －

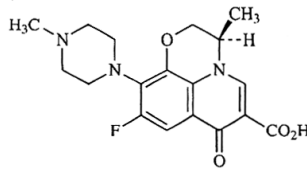
一般的名称	エノキサシン水和物 (Enoxacin Hydrate)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般的名称	エノキサシン水和物 (Enoxacin Hydrate)

一般的名称	エノキサシン水和物 (Enoxacin Hydrate)
添付文書の 作成年月	
備考	

表 1.7-11 同種同効品一覧表 –タリビット®錠–

一般の名称	オフロキサシン (ofloxacin)		
販売名	タリビット [®] 錠	構造式	 および鏡像異性体
会社名	第一三共株式会社		
承認年月日	1985 年 4 月 16 日		
再審査年月	1992 年 6 月（ハンセン病以外）		
再評価年月	2004 年 9 月		
規制区分	指定医薬品，処方せん医薬品		
剤型・含量	錠剤、1 錠中オフロキサシンとして 100 mg 含有		
効能・効果	〈適応菌種〉 本剤に感性的のブドウ球菌属，レンサ球菌属，肺炎球菌，腸球菌属，淋菌，らい菌，大腸菌，赤痢菌，チフス菌，パラチフス菌，シトロバクター属，肺炎桿菌，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，プロピデンスシア属，インフルエンザ菌，緑膿菌，アシネトバクター属，カンピロバクター属，ペプトストレプトコッカス属，トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス） 〈適応症〉 表在性皮膚感染症，深在性皮膚感染症，リンパ管・リンパ節炎，慢性膿皮症，外傷・熱傷および手術創等の二次感染，乳腺炎，肛門周囲膿瘍，咽頭・喉頭炎，扁桃炎，急性気管支炎，肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染，膀胱炎，腎盂腎炎，前立腺炎（急性症，慢性症），精巣上体炎（副睾丸炎），尿道炎，子宮頸管炎，胆嚢炎，胆管炎，感染性腸炎，腸チフス，パラチフス，バルトロリン腺炎，子宮内感染，子宮付属器炎，涙嚢炎，麦粒腫，瞼板腺炎，角膜炎（角膜潰瘍を含む），中耳炎，副鼻腔炎，歯周組織炎，歯冠周囲炎，顎炎，ハンセン病		
用法・用量	通常，成人に対して，オフロキサシンとして 1 日 300～600mg（3～6 錠）を 2～3 回に分割して経口投与する。ハンセン病については，オフロキサシンとして 1 日 400～600mg（4～6 錠）を 2～3 回に分割して経口投与する。なお，感染症の種類および症状により適宜増減する。ハンセン病については，原則として他の抗ハンセン病剤と併用する。 腸チフス，パラチフスについては，オフロキサシンとして 1 回 200mg（2 錠）を 1 日 4 回，14 日間経口投与する。 〈用法・用量に関連する使用上の注意〉 本剤の使用にあたっては，耐性菌の発現等を防ぐため，原則として感受性を確認し，疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。		
禁忌	1. 本剤の成分またはレボフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦または妊娠している可能性のある婦人 （「妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照） 3. 小児等（「小児等への投与」の項参照）		
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 高度の腎障害のある患者 〔高い血中濃度の持続が認められている（「薬物動態」の項参照）。〕 2) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕 3) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者 4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) ハンセン病への使用にあたっては，「ハンセン病診断・治療指針」（厚生省・（財）藤楓協会発行）を参考に治療を行うことが望ましい。 2) ハンセン病の治療にあたっては，本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め，患者に十分な説明を行い，インフォームド・コンセントを得ること。		

一般的名称	オフロキサシン (ofloxacin)		
	3. 相互作用		
	併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬（フェンブフェン等）	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
	アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。 これらの薬剤は本剤投与 1 ～2 時間後に投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
	クマリン系抗凝固薬（ワルファリン）	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、または蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。
	4. 副作用		
	副作用発生状況の概要		
	承認前の調査 6,514 例中報告された副作用は 3.7%（239 例）で、主な副作用は腹痛、下痢、嘔気、食欲不振等の消化器症状 2.4%（159 例）、不眠、めまい等の精神神経系症状 0.7%（48 例）、発疹、痒痒等の過敏症状 0.5%（33 例）であった。		
	承認後における使用成績調査（6 年間）17,670 例中報告された副作用は 2.6%（466 例）で、主な副作用は腹痛、嘔気等の消化器症状 1.4%（248 例）、不眠等の精神神経系症状 0.5%（84 例）であった。		
1) 重大な副作用（頻度不明 ^(注) ）			
下記の重大な副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			
(1) ショック、アナフィラキシー様症状 （初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等）			
(2) 中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）			
(3) 痙攣			
(4) 急性腎不全、間質性腎炎			
(5) 肝機能障害、黄疸 （初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、痒痒等）			
(6) 無顆粒球症 （初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）			
(7) 汎血球減少症			
(8) 血小板減少			
(9) 溶血性貧血（症状：ヘモグロビン尿）			
(10) 間質性肺炎、好酸球性肺炎 （症状：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等） （処置方法：副腎皮質ホルモン剤投与等）			
(11) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 （症状：腹痛、頻回の下痢等）			
(12) 横紋筋融解症（急激な腎機能悪化を伴うことがある） （症状：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇等）			
(13) 低血糖 （糖尿病患者、腎障害患者であらわれやすい）			
(14) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害 （症状：腱周辺の痛み、浮腫）			
(15) 錯乱等の精神症状			
(16) 過敏性血管炎 （症状：発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等）			
(17) 抑うつ			
2) 類薬での重大な副作用			
レボフロキサシン（類薬）で劇症肝炎が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。			

一般的名称	オフロキサシン (ofloxacin)																																					
	3) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">種類</th><th colspan="3">副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)</th></tr> <tr> <th>0.1~5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>不明^{注)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症</td><td>発疹等</td><td>浮腫, じん麻疹, 熱感, 痒痒等</td><td>光線過敏症</td></tr> <tr> <td>精神神経系</td><td>不眠, 頭痛</td><td>振戦, しびれ感, 視覚異常, 耳鳴, めまい, 眠気</td><td>幻覚, 興奮, 不安, 意識障害</td></tr> <tr> <td>腎臓</td><td>BUN 上昇, クレアチニン上昇等</td><td></td><td>血尿</td></tr> <tr> <td>肝臓</td><td>AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, AL-P 上昇, γ-GTP 上昇等</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>血液</td><td>白血球減少, 好酸球増多等</td><td>貧血等</td><td></td></tr> <tr> <td>消化器</td><td>悪心, 嘔吐, 下痢, 食欲不振, 腹痛, 消化不良</td><td>口内炎, 舌炎, 口渇, 便秘, 腹部膨満感</td><td></td></tr> <tr> <td>その他</td><td></td><td>倦怠感, 発熱, 動悸, 味覚異常</td><td>関節痛, 筋肉痛</td></tr> </tbody> </table> 注) 自発報告または海外において認められている副作用のため頻度不明。 5. 高齢者への投与 1) 本剤は、主として腎臓から排泄される(「薬物動態」の項参照)が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので用量に留意し、慎重に投与すること。 2) ハンセン病の場合には投与が長期に及ぶことが多いので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 [妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。 [ヒト母乳中へ移行することがある。] 7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していないので、投与しないこと(「その他の注意」の項参照)。 8. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。 9. その他の注意 動物実験(幼若犬, 幼若ラット)で関節異常が認められている。			種類	副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)			0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^{注)}	過敏症	発疹等	浮腫, じん麻疹, 熱感, 痒痒等	光線過敏症	精神神経系	不眠, 頭痛	振戦, しびれ感, 視覚異常, 耳鳴, めまい, 眠気	幻覚, 興奮, 不安, 意識障害	腎臓	BUN 上昇, クレアチニン上昇等		血尿	肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, AL-P 上昇, γ-GTP 上昇等			血液	白血球減少, 好酸球増多等	貧血等		消化器	悪心, 嘔吐, 下痢, 食欲不振, 腹痛, 消化不良	口内炎, 舌炎, 口渇, 便秘, 腹部膨満感		その他		倦怠感, 発熱, 動悸, 味覚異常	関節痛, 筋肉痛
種類	副作用発現頻度 (承認時までの調査および市販後調査の結果)																																					
	0.1~5%未満	0.1%未満	不明 ^{注)}																																			
過敏症	発疹等	浮腫, じん麻疹, 熱感, 痒痒等	光線過敏症																																			
精神神経系	不眠, 頭痛	振戦, しびれ感, 視覚異常, 耳鳴, めまい, 眠気	幻覚, 興奮, 不安, 意識障害																																			
腎臓	BUN 上昇, クレアチニン上昇等		血尿																																			
肝臓	AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, AL-P 上昇, γ-GTP 上昇等																																					
血液	白血球減少, 好酸球増多等	貧血等																																				
消化器	悪心, 嘔吐, 下痢, 食欲不振, 腹痛, 消化不良	口内炎, 舌炎, 口渇, 便秘, 腹部膨満感																																				
その他		倦怠感, 発熱, 動悸, 味覚異常	関節痛, 筋肉痛																																			
添付文書の作成年月	2007 年 4 月改訂(第 9 版)																																					
備考																																						

表 1.7-12 同種同効品一覧表

－ ノルフロキサシン* －

一般的名称	ノルフロキサシン (Norfloxacin)
販売名	
会社名	
承認年月日	
再審査年月	
再評価年月	
規制区分	
剤型・含量	
効能・効果	
用法・用量	
禁忌	
使用上の注意	

*新薬承認情報提供時に置き換え

一般の名称	ノルフロキサシン (Norfloxacin)

一般的名称	ノルフロキサシン (Norfloxacin)
添付文書の 作成年月	
備考	

レボフロキサシン水和物
クラビット[®]錠 250 mg、500 mg

1.8 添付文書（案）

第一三共株式会社

貯 法	錠・細粒(H.S.)：室温保存 細粒(バラ)：室温、遮光保存
使用期限	包装に表示の使用期限内に 使用すること。

指定医薬品、処方せん医薬品※

日本標準商品分類番号
8 7 6 2 4 1

クラビット®錠250mg
クラビット®錠500mg
クラビット®細粒10%

CRAVIT® TABLETS, FINE GRANULES

レボフロキサシン水和物製剤

	錠250mg	錠500mg
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1993年10月	
	細粒10%	
承認番号		
薬価収載		
販売開始		
国際誕生	1993年10月	

※注意一医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者
 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
 3. 小児等(「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照)
- ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

【組 成 ・ 性 状】

1. 組 成

1 錠又は細粒 1g中にそれぞれ次の成分を含有

販 売 名	有効成分	添 加 物
クラビット 錠250mg	レボフロキサシン 水和物 256.2mg (レボフロキサシン として250mg)	結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアрилナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
クラビット 錠500mg	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)	結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアрилナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール6000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ
クラビット 細粒10%	レボフロキサシン 水和物 102.5mg (レボフロキサシン として100mg)	乳糖水和物、タルク、トウモロコシデンプン、酸化チタン、軽質無水ケイ酸、ショ糖脂肪酸エステル、アスパルテム(L-フェニルアラニン化合物)、香料、その他2成分

2. 製剤の性状

販 売 名	剤 形	色	外 形			識 別 コード
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
クラビット 錠250mg	フィルム コーティング錠 (楕円形・割線入)	黄色	 13.7(長径) 6.7(短径)	 4.1	 337	DSC 730
クラビット 錠500mg	フィルム コーティング錠 (楕円形・割線入)	うすいだい だい色	 18.2(長径) 8.2(短径)	 5.0	 674	DSC 731
クラビット 細粒10%	コーティング 細粒	淡黄白色 ～黄白色	—			—

【効 能 ・ 効 果】

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

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

【用 法 ・ 用 量】

通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mg(錠500mg：1錠、錠250mg：2錠、もしくは細粒10%：5g)を1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mg(錠500mg：1錠、錠250mg：2錠、もしくは細粒10%：5g)を1日1回14日間経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。
3. 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。
4. 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい(「薬物動態」の項参照)。

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高度の腎機能障害のある患者[高い血中濃度の持続が認められている(「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照)。]
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者[痙攣を起こすことがある。]
- (3) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患等)のある患者[QT延長を起こすことがある。]
- (5) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経におけるGABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与から1～2時間後に投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。

3. 副作用

国内及び海外(中国)の臨床試験において、総症例1,582例(国内337例、海外1,245例)中、460例(29.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、めまい(3.7%)、悪心(3.5%)、白血球数減少(3.3%)、不眠(3.0%)、ALT(GPT)上昇(1.8%)であった。

(1) 重大な副作用

- 1) ショック(頻度不明^注)、アナフィラキシー様症状(頻度不明^注)：ショック、アナフィラキシー様症状(初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 中毒性表皮壊死症(頻度不明^注)、皮膚粘膜眼症候群(頻度不明^注)：中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 痙攣(頻度不明^注)：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) QT延長(頻度不明^注)：QT延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 急性腎不全(頻度不明^注)、間質性腎炎(頻度不明^注)：急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 劇症肝炎(頻度不明^注)、肝機能障害(0.1%未満)、黄疸(頻度不明^注)：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 汎血球減少症(頻度不明^注)、無顆粒球症(頻度不明^注)、溶血性貧血(頻度不明^注)、血小板減少(頻度不明^注)：汎血球減少症、無顆粒球症(初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 8) 間質性肺炎(頻度不明^注)、好酸球性肺炎(頻度不明^注)：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球增多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明^注)：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) 横紋筋融解症(頻度不明^注)：筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11) 低血糖(頻度不明^注)：低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病患者(特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者)、腎機能障害患者であらわれやすい。
- 12) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害(頻度不明^注)：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周囲の痛み、浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。60歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。
- 13) 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状(頻度不明^注)：錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 14) 過敏性血管炎(頻度不明^注)：過敏性血管炎があらわれることがあるので、発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^注
過敏症		そう痒症、発疹	蕁麻疹、光線過敏症
精神神経系	不眠、めまい、頭痛	傾眠、しびれ感、振戦、ぼんやり	幻覚、意識障害、末梢神経障害
腎 臓		クレアチニン上昇、血尿、BUN上昇、尿蛋白陽性	
肝 臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇	肝機能異常、ALP上昇、γ-GTP上昇、血中ビリルビン増加	
血 液	白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血小板数減少	リンパ球数減少	貧血
消化器	悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、腹部不快感	腹痛、消化不良、口渇、腹部膨満、胃腸障害、便秘	口内炎、舌炎
感覚器		耳鳴、味覚異常	視覚異常、嗅覚錯誤
循環器		動悸	低血圧、頻脈
その他		関節痛、胸部不快感、倦怠感、四肢痛、咽喉乾燥、CK(CPK)上昇、尿中ブドウ糖陽性、熱感、浮腫	筋肉痛、発熱

注) 同一成分含有の製剤又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

4. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していないので、投与しないこと（「その他の注意」の項参照）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

8. その他の注意

動物実験〔幼若犬、若い成犬（13か月齢）、幼若ラット〕で関節異常が認められている。

【薬 物 動 態】

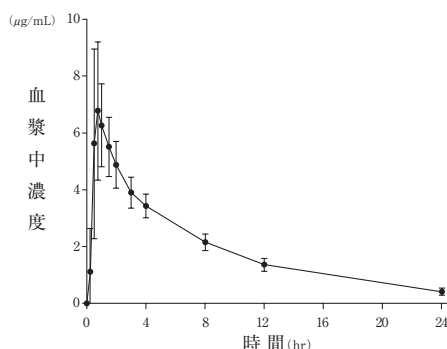
1. 血中濃度

(1) 血漿中濃度の推移

国内において健康成人にレボフロキサシン500mg錠1錠を空腹時に単回経口投与した場合、血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

レボフロキサシン単回経口投与時の血漿中濃度推移

(n=40, mean ± SD)



単回経口投与時におけるレボフロキサシンの薬物動態パラメータ

(ノンコンパートメント解析, n=40, mean ± SD)

	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (μg·hr/mL)
500mg空腹時	0.99 ± 0.54	8.04 ± 1.98	7.89 ± 1.04	50.86 ± 6.46

(2) 血漿蛋白結合率

レボフロキサシン1～50μg/mLの*in vitro*でのヒト血漿蛋白結合率は、限外ろ過法で約26～36%であった。

2. 分 布

(1) 日本人における成績

健康成人又は患者にレボフロキサシン水和物として100mg又は200mgを単回経口投与した場合、皮膚（投与後0.8～4時間対血清濃度比：平均1.1）、唾液（対血清濃度比：約0.7）、口蓋扁桃（対血清濃度比：約2）、喀痰（対血清濃度比：0.8～1.1）、前立腺（投与後1～6時間対血清濃度比：0.8～1.9）、前立腺液（投与後1.5時間対血清濃度比：約0.6）、胆嚢（対血清濃度比：0.3～4.2）、房水（投与後2～9時間対血清濃度比：0.14～0.31）、涙液（100mg投与で最高濃度0.61μg/mL）、耳漏（投与後2時間対血清濃度比：0.6）、上顎洞粘膜（投与後2～6時間対血清濃度比：1.1～1.9）、女性性器（100mg投与後3～4時間で0.6～2.1μg/g）等に高い移行性を示した。

(2) 外国人における成績

健康成人又は患者にレボフロキサシンとして500mgを単回経口投与した場合、炎症性浸出液（投与後0.5～24時間対血漿濃度比0.2～1.5）、気管支粘膜（投与後0.5～8時間対血漿濃度比0.9～1.8）、

気管支肺胞洗浄液（投与後0.5～8時間対血漿濃度比1.1～3.0）、肺マクロファージ（投与後0.5～24時間対血漿濃度比4.1～18.9）、肺組織（投与後2.28～25.43時間対血漿濃度比1.06～9.98）であった。

3. 代 謝

(1) 尿中代謝物

国内において健康成人にレボフロキサシン水和物として100mgを単回経口投与した場合、投与後24時間までの累積尿中排泄率は、未変化体が投与量の79.6%、脱メチル体が1.75%、N-オキサイドが1.63%であった。

(2) 胆汁中代謝物¹⁾

国内において患者にレボフロキサシン水和物として100mg単回経口投与後2～3.5時間での胆嚢胆汁中グルクロン酸抱合体濃度は0.05～0.44μg/mLであり、未変化体に対する割合は3.9～25.8%であった。また、胆管胆汁中にもほぼ同程度のグルクロン酸抱合体が認められた。

4. 排 泄

国内において健康成人にレボフロキサシンとして500mgを単回経口投与した場合、投与後0～24時間の尿中薬物濃度は、138.8～877.7μg/mLであり、投与後72時間までに投与量の83.76%が未変化体として尿中に排泄された。

また、健康成人にレボフロキサシン水和物として200mgを食後投与した場合、糞中には投与後72時間で投与量の3.9%が未変化体として排泄された²⁾。

5. 腎機能障害患者での体内動態

国内においてクレアチニン・クリアランス値(Ccr)により群分けし、レボフロキサシン500mgを空腹時単回経口投与した場合、腎機能の低下に伴い血漿中濃度の生物学的半減期の延長、尿中濃度の低下及び尿中排泄率の低下が認められた。

(ノンコンパートメント解析, n=22, mean ± SD)

Ccr (mL/min)	患者数	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-72hr} (μg·hr/mL)	尿中排泄率(%) (0～48hr)
50 ≤ Ccr	11	9.17 ± 1.28	81.74 ± 20.78	80.02 ± 6.08
20 ≤ Ccr < 50	7	15.88 ± 3.79	150.96 ± 18.03	56.39 ± 13.51
Ccr < 20	4	33.69 ± 14.57	250.66 ± 58.30	28.28 ± 11.83

6. シメチジン、プロベネシドによる影響

海外(欧州)において健康成人に、シメチジン400mgを1日2回、又はプロベネシド500mgを1日4回、7日間投与し、4日目にレボフロキサシン500mgを空腹時単回経口投与した。シメチジン及びプロベネシドとの併用によりレボフロキサシンのAUC_{0-72hr}はそれぞれ27.0%及び38.2%上昇し、t_{1/2}はそれぞれ30.5%及び31.8%延長したが、C_{max}に影響はみられなかった³⁾。

【臨 床 成 績】

国内外で実施された各科領域の各種感染症に対する臨床試験の概要は次のとおりである。

1. 呼吸器感染症

ブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、インフルエンザ菌、緑膿菌等による呼吸器感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕		
	日本・中国 500mg ^{注1)} × 1	(参考) 欧米 500mg ^{注1)} × 1	(参考) 日本 100～200mg ^{注2)} × 3
咽頭・喉頭炎	—	—	88.5 [23/ 26]
扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)	—	—	92.8 [77/ 83]
急性気管支炎	100.0 [14/ 14] 日本	—	86.8 [46/ 53]
肺炎	93.1 [94/ 101] 日本 97.5 [348/ 357] 中国 ^{注3)}	95.2 [138/ 145] 欧州	91.4 [64/ 70]
慢性呼吸器病変の二次感染	100.0 [28/ 28] 日本 97.1 [399/ 411] 中国 ^{注4)}	93.4 [351/ 376] 米国 ^{注4)} 78.8 [108/ 137] 欧州 ^{注4)}	79.3 [180/ 227]
計	95.1 [136/ 143] 日本 97.3 [747/ 768] 中国	85.0 [390/ 459]	

—：500mg × 1回/日の用法・用量で臨床試験を実施していない。

注1) レボフロキサシンとして

注2) レボフロキサシン水和物として

注3) レジオネラ肺炎に対し、中国において3例中3例(100.0%)で有効であった。

注4) 慢性気管支炎の急性増悪

レジオネラ肺炎に対し、100mg × 3回/日の用法・用量において国内で6例中6例(100.0%)で有効⁴⁾、500～750mg × 1回/日の用法・用量において海外で71例中66例(93.0%)で有効であった⁵⁾との報告がある。

2. 尿路・性器感染症

ブドウ球菌属、腸球菌属、淋菌、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)等による尿路・性器感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕		
	日本・中国 500mg ^{注1)} ×1	(参考)欧米 500mg ^{注1)} ×1	(参考)日本 100~200mg ^{注2)} ×3
膀胱炎	84.5〔120/142〕日本 88.4〔76/86〕中国	—	82.7〔324/392〕
単純性膀胱炎	88.4〔76/86〕中国	—	93.5〔174/186〕
複雑性膀胱炎	84.5〔120/142〕日本	—	72.8〔150/206〕
腎盂腎炎	73.3〔11/15〕日本 89.7〔70/78〕中国	—	70.2〔33/47〕
単純性腎盂腎炎	89.7〔70/78〕中国	—	78.6〔11/14〕
複雑性腎盂腎炎	73.3〔11/15〕日本	—	66.7〔22/33〕
前立腺炎 (急性症、慢性症)	—	75.0〔102/136〕米国 ^{注3)}	81.5〔44/54〕
精巣上体炎(副睾丸炎)	—	—	88.2〔30/34〕
尿道炎	—	—	89.4〔135/151〕
計	83.4〔131/157〕日本 89.0〔146/164〕中国	83.5〔566/678〕	

—：500mg×1回/日の用法・用量で臨床試験を実施していない。
注1)レボフロキサシンとして
注2)レボフロキサシン水和物として
注3)慢性前立腺炎

3. 産婦人科領域感染症

ブドウ球菌属、大腸菌、ペプトストレプトコッカス属、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)等による産婦人科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕
	(参考)日本100~200mg ^{注)} ×3
子宮頸管炎	93.5〔29/31〕
バルトリン腺炎	98.0〔49/50〕
子宮内感染	95.1〔58/61〕
子宮付属器炎	85.4〔35/41〕
計	93.4〔171/183〕

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

4. 皮膚科領域感染症、外科・整形外科領域感染症

ブドウ球菌属等による皮膚科領域感染症(表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡)、外科・整形外科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕	
	(参考)欧米 500mg ^{注1)} ×1	(参考)日本 100~200mg ^{注2)} ×3
皮膚科領域感染症	89.4〔390/436〕	
表在性皮膚感染症(毛のう炎等)	97.1〔302/311〕米国 ^{注3)} 97.1〔133/137〕欧州 ^{注3)}	83.5〔71/85〕
ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)		92.8〔142/153〕
深在性皮膚感染症(せつ、せつ腫症等)		93.8〔15/16〕
リンパ管・リンパ節炎		89.0〔162/182〕
慢性膿皮症(皮下膿瘍、汗腺炎等)		80.7〔146/181〕
外科・整形外科領域感染症	80.7〔146/181〕	
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	78.3〔101/129〕	
乳腺炎	79.3〔23/29〕	
肛門周囲膿瘍	95.7〔22/23〕	

—：500mg×1回/日の用法・用量で臨床試験を実施していない。
注1)レボフロキサシンとして
注2)レボフロキサシン水和物として
注3)単純性皮膚・皮膚組織感染症

5. 胆道感染症

クレブシエラ属、緑膿菌等による胆嚢炎・胆管炎に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕
	(参考)日本100~200mg ^{注)} ×3
胆嚢炎・胆管炎	73.1〔19/26〕

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

6. 耳鼻咽喉科領域感染症

ブドウ球菌属、緑膿菌等による耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕	
	(参考)欧米 500mg ^{注1)} ×1	(参考)日本 100~200mg ^{注2)} ×3
外耳炎	—	76.7〔23/30〕
中耳炎	—	74.0〔111/150〕
副鼻腔炎	88.4〔501/567〕米国 82.9〔179/216〕欧州	76.5〔52/68〕
化膿性唾液腺炎	—	81.8〔9/11〕
計	75.3〔195/259〕	

—：500mg×1回/日の用法・用量で臨床試験を実施していない。
注1)レボフロキサシンとして
注2)レボフロキサシン水和物として

7. 眼科領域感染症

ブドウ球菌属、アクネ菌等による眼科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕
	(参考)日本100~200mg ^{注)} ×3
涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎	97.1〔68/70〕

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

8. 腸管感染症

赤痢菌、サルモネラ属、カンピロバクター属等による腸管感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕
	(参考)日本100~200mg ^{注)} ×3
感染性腸炎	96.6〔115/119〕
腸チフス	100.0〔1/1〕
コレラ	100.0〔3/3〕
計	96.7〔119/123〕

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

9. 歯科・口腔外科領域感染症

レンサ球菌属、ペプトストレプトコッカス属等による歯科・口腔外科領域感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効率(%)〔有効症例/総症例〕
	(参考)日本100~200mg ^{注)} ×3
歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	83.4〔171/205〕

500mg×1回/日の用法・用量における日本及び海外の臨床試験データはない。
注)レボフロキサシン水和物として

炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

【薬効薬理】

本剤は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性S-(-)体であるレボフロキサシンの水和物を含有するニューキノロン系経口抗菌製剤である。

1. 抗菌作用

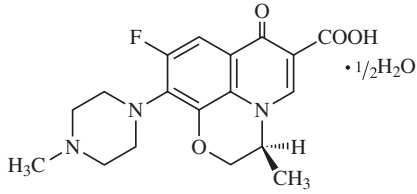
レボフロキサシンは嫌気性菌を含むグラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、ならびに大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属を含む腸内細菌科、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌群、淋菌、インフルエンザ菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌などに強力な抗菌活性を示した。また、炭疽菌、ペスト菌、ブルセラ属、野兔病菌、Q熱リケッチア(コキシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)に対しても抗菌力を示した^{6~16)}。実験のマウス感染防御試験及び感染治療試験において、本剤は優れた防御及び治療効果を示した⁸⁾。

2. 作用機序

本剤は、細菌のDNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣに作用し、DNA複製を阻害する。DNAジャイレース及びトポイソメラーゼⅣ阻害活性はオフロキサシンの約2倍の強さであった⁹⁾、^{17~21)}。抗菌作用は殺菌的であり⁷⁾、⁹⁾、MIC付近の濃度で溶菌が認められた²²⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：レボフロキサシン水和物(Levofloxacin Hydrate)
略 名：LVFX
化学名：(－)-(S)-9-fluoro-2, 3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1, 2, 3-de][1, 4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate
分子式：C₁₈H₂₀FN₃O₄・¹/₂H₂O
分子量：370.38
構造式：



性 状：淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は苦い。酢酸(100)に溶けやすく、水又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。光により変化する。

融 点：222～230℃(分解)

分配係数：n-オクタノール-Sørensen緩衝液(pH7.0)；0.553(37℃)

【包 装】

クラビット錠250mg	(バラ)100錠		
	(PTP)100錠	500錠	
クラビット錠500mg	(バラ)100錠		
	(PTP) 50錠	100錠	500錠
クラビット細粒10%	(バラ)100g		
	(H.S.) 2.5g×100		

【主 要 文 献】

- 1) 谷村 弘ほか：Jpn. J. Antibiot. 1992;45(5)：557～568
- 2) Nakashima M, et al.：臨床薬理 1992;23(2)：515～520
- 3) 社内資料：シメチジン、プロベネシドによる影響
- 4) 河野 茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2003;51(S-1)：255～278
- 5) Yu VL, et al.：Chest 2004;125(6)：2135～2139
- 6) 社内資料：L. pneumophila に対する *in vitro* 抗菌活性
- 7) Une T, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1988;32(9)：1336～1340
- 8) Tanaka M, et al.：J. Antimicrob. Chemother. 1990;26(5)：659～666
- 9) Fujimoto T, et al.：Chemotherapy 1990;36：268～276
- 10) 五島瑳智子ほか：Chemotherapy 1992;40(S-3)：14～26
- 11) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy 1992;40(S-3)：57～63
- 12) 西野武志ほか：Chemotherapy 1992;40(S-3)：36～50
- 13) Frea JA, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1996;40(11)：2646～2647
- 14) Ikäheimo I, et al.：J. Antimicrob. Chemother. 2000;46(2)：287～290
- 15) Trujillano-Martin I, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1999;43(1)：194～195
- 16) Maurin M, et al.：J. Antimicrob. Chemother. 1997;39(6)：725～730
- 17) Imamura M, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1987;31(2)：325～327
- 18) Hoshino K, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35(2)：309～312
- 19) Hoshino K, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1994;38(11)：2623～2627
- 20) Tanaka M, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35(7)：1489-1491
- 21) Tanaka M, et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 1997;41(11)：2362-2366
- 22) Tanaka M, et al.：Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1989;39(Ⅱ)(7)：750～754

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

第一三共株式会社 製品情報部

〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3 - 5 - 1

TEL：0120-189-132



Daiichi-Sankyo

製造販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

506756-00

1.8 添付文書（案）の設定根拠

1. 効能・効果（案）の設定根拠

1.1 適応菌種（案）

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

1.2 適応症（案）

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

〔設定根拠〕

申請効能・効果は上記 1.1、1.2 の適応菌種（案）・適応症（案）に示す。現在のクラビット®錠・細粒の効能・効果と同一とした。

今回、臨床試験を実施するにあたり、代表的な疾患として呼吸器感染症および尿路感染症を選択した。国内の呼吸器感染症患者（市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎）152 名、中国の呼吸器感染症患者（市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪）899 名、国内の尿路感染症患者（複雑性膀胱炎、複雑性腎盂腎炎）187 名、中国の尿路感染症患者（急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症、複雑性尿路感染症）367 名が登録され、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回を経口投与した時の臨床効果および細菌学的効果を検討した。

臨床効果については、レボフロキサシンの呼吸器感染症における有効率は、日本では市中肺炎で 93.1%（94/101）、慢性呼吸器病変の二次感染で 100.0%（28/28）、急性気管支炎 100.0%（14/14）であった。一方、中国では市中肺炎で 97.5%（348/357）、慢性気管支炎の急性増悪で 97.1%（399/411）であった。

また尿路感染症における有効率は、日本では複雑性膀胱炎で 84.5% (120/142)、複雑性腎盂腎炎 73.3% (11/15) であった。一方、中国では複雑性尿路感染症で 66.7% (16/24)、急性単純性下部尿路感染症で 88.4% (76/86)、急性腎盂腎炎で 89.7% (70/78)、反復性尿路感染症 85.8% (91/106) であった。

なお、細菌学的効果については、2.7.3 (5 群) 3.2.2 項、2.7.3 (6 群) 3.2.2 項に記載した。

以上より、標準的な通常用法・用量である「100mg 1 日 3 回」を「500 mg 1 日 1 回」に変更することにより、AUC の増大、 C_{max} の上昇が期待され、500 mg 1 日 1 回の呼吸器感染症、尿路感染症の臨床試験の成績を勘案して、現在の承認用法・用量での有効性より劣ることはないと考えられた。また、同様に他の領域でも 500 mg 1 日 1 回を経口投与した時の臨床効果および細菌学的効果が期待でき、現在承認を取得している全菌種および適応の承認申請が可能と判断した。

なお、その他の主な疾患（中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、尿道炎、子宮頸管炎等）については、製造販売後臨床試験等により補完する予定である。

2. 用法・用量（案）の設定根拠

2.1 用法・用量（案）

通常、成人にはレボフロキサシンとして1回 500 mg を1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。

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

〔設定根拠〕

近年、試験管内および動物感染モデルにおける抗菌薬の Pharmacokinetics / Pharmacodynamics (PK/PD) に関する研究の進歩により、抗菌薬の治療効果および抗菌薬に対する耐性化は、その薬物動態と密接に関連していることが解明されてきた。濃度依存的な殺菌作用を示すキノロン系抗菌薬は、1日の投与回数を複数とするよりも、1回の投与量を増量する方が、治療効果の向上および耐性化の抑制に効率的であると考えられている¹⁾。すなわち、キノロン系抗菌薬の治療効果には血中 24 時間 AUC と MIC の比 (AUC_{0-24hr}/MIC) が関連し²⁻⁵⁾、耐性化の抑制には最高血中濃度と MIC の比 (C_{max}/MIC) が関連することが報告されている⁶⁻⁹⁾。例えば、肺炎球菌に対するキノロン系抗菌薬の治療効果は、 AUC_{0-24hr}/MIC が 30 以上必要であると報告されており¹⁰⁾、また、*in vitro* の研究で、レボフロキサシンに対する肺炎球菌の耐性化は、 C_{max}/MIC が 5 以上では認められなかったと報告されている⁶⁾。

これらの情報を踏まえ、レボフロキサシンの国内での現行の用法・用量である 100 mg 1 日 3 回および 200 mg 1 日 3 回と、海外での主な用法・用量である 500 mg 1 日 1 回について、PK/PD の観点からモンテカルロシミュレーションを行い検討した。日本における呼吸器感染症患者を対象とした第 III 相試験終了後に、呼吸器感染症患者 1 万名の仮想集団を発生させ、肺炎球菌の MIC 分布¹¹⁾ を用いてレボフロキサシンの用法・用量別の PK/PD パラメータを算出した。その結果、100 mg 1 日 3 回、200 mg 1 日 3 回および 500 mg 1 日 1 回の用法・用量で、 AUC_{0-24hr}/MIC が 30 以上を満たす割合は、95.1%、98.9%および 98.5%であり、大きく異ならないと推定された。一方、それぞれの用法・用量で、 C_{max} の中央値は、2.11 $\mu\text{g/mL}$ 、4.22 $\mu\text{g/mL}$ 、および 6.09 $\mu\text{g/mL}$ であり、 C_{max}/MIC が 5 以上を満たす割合は、31.4%、82.9%および 93.5%であり、500 mg 1 日 1 回は、100 mg 1 日 3 回あるいは 200 mg 1 日 3 回に比べて、治療効果も期待できかつ耐性化を起こしにくい用法・用量であることが推察された。

国内で健康成人男性を対象に実施した 2 試験において、500 mg を空腹時単回投与した時の C_{max} は 7.35～7.81 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-inf} は 50.57～58.02 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり、MIC が 1 $\mu\text{g/mL}$ までの菌に対し、十分な有効性および耐性化の抑制が得られると考えられた。

呼吸器感染症患者（国内 152 名、中国 899 名）、尿路感染症患者（国内 187 名、中国 367 名）に、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回を経口投与した時の有効性は前項にて記述したとおりである。一方、安全性については副作用が 29.1% (460/1582) に

認められ、主な副作用はめまい（3.7%）、悪心（3.5%）、白血球数減少（3.3%）、不眠（3.0%）、ALT（GPT）上昇（1.8%）であった。

当該臨床試験にて報告された主な副作用はいずれも本剤の副作用として知られている事象であり、死亡例はなかった。転帰が死亡以外の重篤な有害事象は11名（日本：4名、中国：7名）において認められた。このうち、1名に因果関係の否定できない重篤有害事象として急性肝障害が認められたが、投与中止後に回復した。他の10名はいずれも因果関係が否定され、レボフロキサシン 500 mg 1 日 1 回の安全性に重大な問題は認められなかった。

また、クレアチニン・クリアランス値が 50 mL/min 未満ではレボフロキサシンの排泄の遅延、 $t_{1/2}$ の延長、AUC の上昇が認められたことから腎機能障害患者では用法・用量の調節が必要と考えたが、腎機能程度別の調節が必要であることから、「用法・用量」は「適宜減量」の記載にとどめ、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項で調節の目安について記載することとした。

以上より、患者の有する基礎疾患やその症状に応じて用法・用量の調節が必要な場合があることから、「疾患・症状に応じて適宜減量する」を加えた。

なお、腸チフス、パラチフスの用法・用量について文献等の知見から検討した結果、500mg 1 日 1 回投与が有効性において現在の用法・用量に劣ることはないと考えられた（2.7.3（その他の疾患群）（その他）腸チフス、パラチフス第4項参照）。

以上を総合し、レボフロキサシンの用法・用量は 500 mg 1 日 1 回とし、また腸チフス、パラチフスの場合は 14 日間の投与期間を設定した。

2.2 用法・用量に関連する使用上の注意（案）

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁（EMA）が 60 日間の投与を推奨している^{a)}。
3. 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。
4. 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい（「薬物動態」の項参照）^{b)}。

腎機能 Ccr (mL/min)	用法・用量
20 ≤ Ccr < 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。
Ccr < 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。

a: 下線部変更

b: 下線部追加

〔設定根拠〕

(a)

日本における炭疽の適応は 2002 年 3 月に承認され、投与期間に関して現在の添付文書では、「類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター（CDC）が 60 日間の投与を推奨している」と記載している。その後、2002 年 7 月に EMA/CPMP ガイダンスが公布され、レボフロキサシンの推奨投与期間を 60 日間としていることから、当該ガイダンスを根拠として用いることにした。

(b)

既承認のクラビット®錠・細粒における現行の「使用上の注意」の記載内容と相違がない事項については承認時のデータおよび当該用法・用量での市販後データに基づいているため、本項の設定根拠では相違がある事項について記載した。

レボフロキサシンは腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下患者では血中濃度が上昇することが知られているため、国内臨床試験により腎機能低下者における 500 mg 単回投与の薬物動態を検討した。

クレアチニン・クリアランス値（Ccr）により群分けし、レボフロキサシン 500 mg を単回経口投与した場合、腎機能の低下に伴い $t_{1/2}$ の延長、 AUC_{0-72hr} の上昇、尿中濃度の低下及び尿中排泄率の低下が認められた。（表 1.8.2-1）

表 1.8.2-1 500 mg 単回経口投与時の腎機能別の薬物動態パラメータ

Ccr (mL/min)	n	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	t _{max} (hr)	AUC _{0-72hr} (μg·hr/mL)	累積尿中排泄率 ^{a)} (%)
50 ≤ Ccr	11	7.12±1.35	9.17±1.28	1.36±0.67	81.74±20.78	80.02±6.08
20 ≤ Ccr < 50	7	9.17±1.68	15.88±3.79	1.29±0.49	150.96±18.03	56.39±13.51
Ccr < 20	4	8.03±0.59	33.69±14.57	1.75±0.96	250.66±58.30	28.28±11.83

mean ± SD

a : 0～48 時間の累積尿中排泄率

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た時の血漿中濃度をシミュレーションにより検討した結果、Ccr（Cockcroft 法）50 mL/min 以上の被験者では投与 7 日目にかけた血漿中薬物濃度の上昇は認められなかったが、Ccr 50 mL/min 未満では投与 1 日目に比べ投与 7 日目の血漿中薬物濃度は高値を示した。

Ccr 50 mL/min 未満の集団のうち、Ccr 20 mL/min 以上 50 mL/min 未満では、初回 500 mg 投与後 250 mg 1 日 1 回 6 日間投与したときのシミュレーションで血漿中濃度は、1 日目と 7 日目でほぼ同程度であり、上昇はみられなかった。また、Ccr 20 mL/min 未満では、初回 500 mg 投与後 250 mg 1 日 1 回 6 日間経口投与による用量調節では、反復投与による血漿中薬物濃度の上昇が認められたが、初回 500 mg 投与 48 時間後から 250 mg の隔日 3 回投与では 1 日目と 7 日目でほぼ同程度であり、上昇はみられなかった。

以上の成績より、用法・用量に関連する使用上の注意（案）の 4 項に腎機能低下者の用量調節を設定した。

3. 使用上の注意（案）の設定根拠

3.1 使用上の注意（案）

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者
 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）
 3. 小児等（「小児等への投与」及び、「その他の注意」の項参照）
- ただし、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- （1）高度の腎機能障害のある患者〔高い血中濃度の持続が認められている（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。〕
- （2）てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕
- （3）キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- （4）重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者〔QT 延長を起こすことがある。〕
- （5）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

下線部追加

〔設定根拠〕

既承認のクラビット®錠・細粒の添付文書および欧米で共通に注意喚起している項目を勘案して注意喚起項目を設定した。（第 2.7.5.6 項参照）

日本で行われた経口剤の第 I 相試験とレボフロキサシン注射剤の QT/QTc 間隔を検討する試験（参考資料）においては、明らかな QTc 間隔の延長は認められず、また感染症患者を対象とした臨床試験において当該有害事象の報告はなかった。しかしながら、既承認のクラビット®錠・細粒の製造販売後に国内外で重篤な QT 延長の報告があることを勘案して設定した。

2. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。 これらの薬剤は本剤投与から 1～2 時間後に投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。

下線部変更

〔設定根拠〕

既承認のクラビット®錠・細粒の使用上の注意ではフェンブフェンと記載していたが、現在フェンブフェンは販売されていないため、フルルビプロフェンに変更した。
（クラビット®錠・細粒の使用上の注意を改訂予定）

3.副作用

国内及び海外（中国）の臨床試験において、総症例 1,582 例（国内 337 例、海外 1,245 例）中、460 例（29.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、めまい（3.7%）、悪心（3.5%）、白血球数減少（3.3%）、不眠（3.0%）、ALT（GPT）上昇（1.8%）であった^{a)}。

(1) 重大な副作用

- 1) **ショック**（頻度不明^{注)}）、**アナフィラキシー様症状**（頻度不明^{注)}）：ショック、アナフィラキシー様症状（初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) **中毒性表皮壊死症**（頻度不明^{注)}）、**皮膚粘膜眼症候群**（頻度不明^{注)}）：中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) **痙攣**（頻度不明^{注)}）：痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) **QT 延長**（頻度不明^{注)}）：QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと^{b)}。
- 5) **急性腎不全**（頻度不明^{注)}）、**間質性腎炎**（頻度不明^{注)}）：急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **劇症肝炎**（頻度不明^{注)}）、**肝機能障害**（0.1%未満）、**黄疸**（頻度不明^{注)}）：劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **汎血球減少症**（頻度不明^{注)}）、**無顆粒球症**（頻度不明^{注)}）、**溶血性貧血**（頻度不明^{注)}）、**血小板減少**（頻度不明^{注)}）：汎血球減少症、無顆粒球症（初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等）、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 8) **間質性肺炎**（頻度不明^{注)}）、**好酸球性肺炎**（頻度不明^{注)}）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。
- 9) **偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎**（頻度不明^{注)}）：偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 10) **横紋筋融解症**（頻度不明^{注)}）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

- 11) **低血糖**（頻度不明^{注)}）：低血糖があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病患者（特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者）^{e)}、腎機能障害患者であらわれやすい。
- 12) **アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害**（頻度不明^{注)}）：アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。60歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。
- 13) **錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状**（頻度不明^{注)}）：錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと^{d)}。
- 14) **過敏性血管炎**（頻度不明^{注)}）：過敏性血管炎があらわれることがあるので、発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破碎性血管炎等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) **その他の副作用**^{d)}

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
過敏症		そう痒症、発疹	蕁麻疹、光線過敏症
精神神経系	不眠、めまい、頭痛	傾眠、しびれ感、振戦、ぼんやり	幻覚、意識障害、末梢神経障害
腎 臓		クレアチニン上昇、血尿、BUN 上昇、尿蛋白陽性	
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇	肝機能異常、ALP 上昇、γ-GTP 上昇、血中ビリルビン増加	
血 液	白血球数減少、好中球数減少、好酸球数増加、血小板数減少	リンパ球数減少	貧血
消化器	悪心、嘔吐、下痢、食欲不振、腹部不快感	腹痛、消化不良、口渇、腹部膨満、胃腸障害、便秘	口内炎、舌炎
感覚器		耳鳴、味覚異常	視覚異常、嗅覚錯誤
循環器		動悸	低血圧、頻脈
その他		関節痛、胸部不快感、倦怠感、四肢痛、咽喉乾燥、CK (CPK) 上昇、尿中ブドウ糖陽性、熱感、浮腫	筋肉痛、発熱

注) 同一成分含有の製剤又は海外において認められている副作用のため頻度不明。

4. 高齢者への投与

本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがあるので投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は^{f)}小児に対する安全性は確立していないので、投与しないこと（「その他の注意」の項参照）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）

8. その他の注意

動物実験〔幼若犬、若い成犬（13 か月齢）、幼若ラット〕で関節異常が認められている。

- a: 下線部変更
- b: 下線部追加
- c: 下線部追加
- d: 下線部変更
- e: 下線部変更
- f: 下線部変更

〔設定根拠〕

クラビット®錠・細粒の使用上の注意からの変更点として、QT 延長に関する事項などを追記した。本項では、安全性上の注意喚起内容の変更がある項目について設定根拠を記載した。なお、使用上の注意の重大な副作用の記載方法については、重大な副作用に関連した事項ならびに安全確保に留意した事項を事象ごとに記載した。また、血球系の副作用については第 7) 項にまとめた。

(a)

今回の申請に際して実施した国内および中国の臨床試験において認められた副作用の概要を記載した。

(b)

日本で行われた経口剤の第 I 相試験とレボフロキサシン注射剤の QT/QTc 間隔を検討する試験（参考資料）においては、QTc 間隔の延長は認められず、また感染症患者を対象とした臨床試験において当該有害事象の報告はなかった。しかしながら、国内外の市販後にて重篤な QT 延長が報告されていることから、重大な副作用に記載して注意喚起することとした。

(c)

日本の副作用累積状況を確認した結果、スルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者で低血糖の副作用が報告されているため、更なる注意喚起が必要と考えた（クラビット®錠・細粒の使用上の注意を改訂予定）。

(d)

抑うつは既承認のクラビット®錠・細粒の現行の「使用上の注意」における類薬での重大な副作用の項で注意喚起していたが、国内外の市販後において、重篤な当該事象が報告されていることから、重大な副作用に記載して注意喚起することとした。

(e)

その他の副作用については、今回の申請に際して実施した国内および中国の臨床試験において認められた副作用をもとに、類似した症状をグループ化して集計し、発現例数が3例以上の副作用のうち臨床上の意義を勘案して、記載する副作用を設定した。グループ化した副作用を表1.8.2-2に示し、また、クラビット®錠・細粒の現在の使用上の注意に記載されているが、500 mg1日1回投与で認められなかった事象および国内外の市販後で報告されている事象についても頻度不明として記載し、表1.8.2-3に示した。

表 1.8.2-2 副作用名のグループ化

グループ化後の副作用名	基本語
不眠 3.0% (48/1582)	不眠症 2.3% (37/1582)、初期不眠症 0.2% (3/1582)、睡眠の質低下 0.5% (8/1582)
腹部不快感 1.3% (21/1582)	腹部不快感 0.3% (5/1582)、心窩部不快感 0.1%未満 (1/1582)、胃不快感 0.9% (15/1582)
腹痛 0.9% (15/1582)	腹痛 0.4% (6/1582)、下腹部痛 0.1%未満 (1/1582)、上腹部痛 0.5% (8/1582)
胃腸障害 0.6% (9/1582)	胃食道逆流性疾患 0.2% (3/1582)、胃腸障害 0.4% (6/1582)
発疹 0.9% (15/1582)	発疹 0.8% (13/1582)、薬疹 0.1% (2/1582)
熱感 0.1% (2/1582)	ほてり 0.1%未満 (1/1582)、熱感 0.1%未満 (1/1582)
白血球数減少 3.3% (52/1582)	白血球減少症 0.1% (2/1582)、白血球数減少 3.2% (50/1582)
好中球数減少 1.1% (18/1582)	好中球数減少 0.8% (13/1582)、好中球百分率減少 0.3% (5/1582)
好酸球数増加 1.4% (22/1582)	好酸球数増加 1.2% (19/1582)、好酸球百分率増加 0.2% (3/1582)
リンパ球数減少 0.2%(3/1582)	リンパ球数減少 0.1% (2/1582)、リンパ球百分率減少 0.1%未満 (1/1582)
γ-GTP 上昇 0.7% (11/1582)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常 0.1%未満 (1/1582)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 0.6% (10/1582)
口渇 0.8% (12/1582)	口内乾燥 0.7% (11/1582)、口渇 0.1%未満 (1/1582)
倦怠感 0.9% (14/1582)	無力症 0.8% (12/1582)、疲労 0.1%未満 (1/1582)、倦怠感 0.1%未満 (1/1582)
血尿 0.3% (4/1582)	血尿 0.1%未満 (1/1582)、尿中血陽性 0.2% (3/1582)
食欲不振 1.0% (16/1582)	食欲不振 0.9% (15/1582)、食欲減退 0.1%未満 (1/1582)

表 1.8.2-3 頻度不明の副作用の内訳

現行の使用上の注意の「その他の副作用」に記載があるが、臨床試験（500 mg1 日 1 回投与）において発現が認められなかった事象	じん麻疹、光線過敏症、幻覚、意識障害、貧血、口内炎、舌炎、視覚異常、筋肉痛、発熱
国内外において市販後で報告されている事象	末梢神経障害、嗅覚錯誤、低血圧、頻脈

(f)

「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について(平成 9 年 4 月 25 日 薬発第 607 号)」および「医療用医薬品添付文書及び使用上の注意記載要領 Q&A について（その 2）(平成 12 年 7 月 4 日)」に基づき記載整備を行った。

4.参考文献

- 1) 日本呼吸器学会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. (株) 杏林舎; 2005. p.24-5.
- 2) Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R and Nightingale CH. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 672-7.
- 3) Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19: 261-8.
- 4) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998; 26: 1-12.
- 5) Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001; 33 Suppl3: S233-7.
- 6) Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. In vitro characterization of fluoroquinolone concentration /MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetic of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37: 253-60.
- 7) Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin. J Am Med Assoc. 1998; 279: 125-9.
- 8) Blondeau JM, Zhao X, Hansen G and Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoro-quinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 433-8.
- 9) Blaser J, Stone BB, Groner MC and Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 1054-60.
- 10) Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy. 2000;46 (suppl 1) : 6-14.
- 11) 第一製薬株式会社 第7回抗菌剤感受性年次推移の検討 2005年11月19日

レボフロキサシン水和物
クラビット[®]錠 250 mg、500 mg

1.9 一般的名称に係る文書

第一三共株式会社

目 次

1.9 一般的名称に係る文書.....	1
---------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

平成元年9月12日開催の医薬品名称調査会にて本薬の一般的名称（JAN）は、水和物としてレボフロキサシン（levofloxacin）に決定され、「医薬品の一般的名称について（通知）」（平成2年3月20日付 薬審1第5号）にて通知された。一方、国際一般名（INN）は、WHO Drug Information Vol.5, No.3, 1991, Rec.INN : List 31 に掲載された。

その後、JAN については、第15改正日本薬局方（以下、15局）における日本命名法の変更に伴い、15局に収載されていない医薬品の名称についても検討がなされ、「我が国における医薬品の一般的名称の変更について（その1）」（平成19年8月6日付 薬食審査発第0806001号）にて、レボフロキサシン水和物（Levofloxacin Hydrate）に変更された。

1. JAN

日本名：レボフロキサシン水和物

英 名： Levofloxacin Hydrate

化学名

日本名：(一)-(S)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾキサジン-6-カルボン酸 1/2 水和物

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

2. INN

: levofloxacin

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

レボフロキサシン水和物

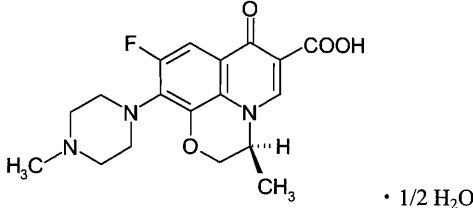
クラビット[®]錠 250 mg、500 mg

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

第一三共株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	(一)-(S)-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid (別名 レボフロキサシン) およびその製剤			
構造式				
効能・効果	〈適応菌種〉 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア（コキシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス） 〈適応症〉 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡（化膿性炎症を伴うもの）、外傷・熱傷および手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、コレラ、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱			
用法・用量	通常、成人に対して、レボフロキサシンとして1回100mgを1日2～3回経口投与する。なお、感染症の種類および症状により適宜増減するが、重症または効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシンとして1回200mgを1日3回経口投与する。 レジオネラ肺炎については、レボフロキサシンとして1回200mgを1日3回経口投与する。 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回100mgを1日4回、14日間経口投与する。 炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱については、レボフロキサシンとして1回200mgを1日2～3回経口投与する。 （レボフロキサシンは水和物換算）			
劇薬等の指定	指定医薬品	原体・製剤	処方せん医薬品	製剤
市販名および有効成分・分量	原体：レボフロキサシン水和物 製剤：クラビット錠（1錠中レボフロキサシン水和物100mg含有） クラビット細粒（1g中レボフロキサシン水和物100mg含有）			

*新薬承認情報提供時に誤記修正
クラビット®細粒10% → クラビット®

毒性	急性	LD ₅₀ (mg/kg)						
		動物種		経口	静注			
		マウス	♂	>1881	268			
			♀	>1803	323			
		ラット	♂	>1478	423			
			♀	>1507	395			
		サル	♀	> 250	(一)			
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	最大無影響量 (mg/kg/日)	主な所見	
		ラット	4 週	経口	50, 200, 800	200	好中球の減少、骨髓 M/E の上昇、微少ないし軽度の小葉辺縁性肝細胞空胞化、肢の関節表面に軽度の変性 (800 mg/kg)	
		サル	4 週	経口	10, 30, 100	30	流涎、下痢、体重軽度減少、尿 pH の低下 (100 mg/kg)	
		慢性	ラット	26 週	経口	20, 80, 320	20	流涎、尿 pH の高値、盲腸重量の増加 (80 mg/kg) 上記の所見に加え、排糞量の増加、盲腸粘膜の杯細胞の顕著化 (320 mg/kg)
			サル	26 週	経口	10, 25, 62.5	62.5	毒性学的な変化なし
		副作用	国内臨床試験					
	副作用発現率 101／3649 = 2.77%							
	副作用の種類			件数				
下痢・軟便			18					
胃・腹部不快感			18					
嘔気・悪心			10					
不眠			9					
頭痛・頭重感			8					
			等					
会社	製造販売：第一三共株式会社			原体・製剤：製造				

*新薬承認情報提供時に誤記修正
クラビット®細粒10% → クラビット®

(変更)

化学名・別名																																																																																										
構造式																																																																																										
効能・効果																																																																																										
用法・用量	通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回経口投与する。なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして1回500mgを1日1回14日間経口投与する。																																																																																									
劇薬等の指定	処方せん医薬品**																																																																																									
市販名および有効成分・分量	クラビット錠250mg：1錠中レボフロキサシン水和物256.2mg（レボフロキサシンとして250mg）含有 クラビット錠500mg：1錠中レボフロキサシン水和物512.5mg（レボフロキサシンとして500mg）含有 クラビット細粒10%：細粒1g中レボフロキサシン水和物102.5mg（レボフロキサシンとして100mg）含有																																																																																									
毒性																																																																																										
副作用	国内臨床試験 副作用発現率 93／337=27.6%（臨床検査値異常を含む）<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>(%)</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>例数</th><th>(%)</th></tr><tr><td>下痢</td><td>15</td><td>(4.5)</td><td>好酸球数増加</td><td>12</td><td>(3.6)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>13</td><td>(3.9)</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>6</td><td>(1.8)</td></tr><tr><td>嘔吐</td><td>10</td><td>(3.0)</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>5</td><td>(1.5)</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>8</td><td>(2.4)</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td><td>5</td><td>(1.5)</td></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>6</td><td>(1.8)</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>4</td><td>(1.2)</td></tr><tr><td>胃不快感</td><td>5</td><td>(1.5)</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>発疹</td><td>4</td><td>(1.2)</td><td></td><td></td><td></td></tr></table>等 中国臨床試験 副作用発現率 367／1245=29.5%（臨床検査値異常を含む）<table><tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th><th>(%)</th><th>臨床検査異常の種類</th><th>例数</th><th>(%)</th></tr><tr><td>浮動性めまい</td><td>53</td><td>(4.3)</td><td>白血球数減少</td><td>48</td><td>(3.9)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>42</td><td>(3.4)</td><td>血中乳酸脱水素酵素増加</td><td>26</td><td>(2.1)</td></tr><tr><td>不眠症</td><td>35</td><td>(2.8)</td><td>アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>23</td><td>(1.8)</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>15</td><td>(1.2)</td><td>血小板数減少</td><td>18</td><td>(1.4)</td></tr><tr><td>食欲不振</td><td>14</td><td>(1.1)</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加</td><td>17</td><td>(1.4)</td></tr></table>等						副作用の種類	例数	(%)	臨床検査異常の種類	例数	(%)	下痢	15	(4.5)	好酸球数増加	12	(3.6)	悪心	13	(3.9)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	(1.8)	嘔吐	10	(3.0)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.5)	頭痛	8	(2.4)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(1.5)	浮動性めまい	6	(1.8)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.2)	胃不快感	5	(1.5)				発疹	4	(1.2)				副作用の種類	例数	(%)	臨床検査異常の種類	例数	(%)	浮動性めまい	53	(4.3)	白血球数減少	48	(3.9)	悪心	42	(3.4)	血中乳酸脱水素酵素増加	26	(2.1)	不眠症	35	(2.8)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23	(1.8)	頭痛	15	(1.2)	血小板数減少	18	(1.4)	食欲不振	14	(1.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	(1.4)
副作用の種類	例数	(%)	臨床検査異常の種類	例数	(%)																																																																																					
下痢	15	(4.5)	好酸球数増加	12	(3.6)																																																																																					
悪心	13	(3.9)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	(1.8)																																																																																					
嘔吐	10	(3.0)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	(1.5)																																																																																					
頭痛	8	(2.4)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	(1.5)																																																																																					
浮動性めまい	6	(1.8)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	(1.2)																																																																																					
胃不快感	5	(1.5)																																																																																								
発疹	4	(1.2)																																																																																								
副作用の種類	例数	(%)	臨床検査異常の種類	例数	(%)																																																																																					
浮動性めまい	53	(4.3)	白血球数減少	48	(3.9)																																																																																					
悪心	42	(3.4)	血中乳酸脱水素酵素増加	26	(2.1)																																																																																					
不眠症	35	(2.8)	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	23	(1.8)																																																																																					
頭痛	15	(1.2)	血小板数減少	18	(1.4)																																																																																					
食欲不振	14	(1.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	17	(1.4)																																																																																					
会社	製造販売：第一三共株式会社 原体・製剤：製造																																																																																									

*新薬承認情報提供時に誤記修正
クラビット®細粒10% → クラビット®

**新薬承認情報提供時に記入

レボフロキサシン水和物
クラビット[®]錠 250 mg、500 mg

1.12 添付資料一覧

第一三共株式会社

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
3.1	第3部 目次	—	—	—	—
3.2	データ又は報告書	—	—	—	—
	第3部 品質に関する文書				
3.2.P	製剤	—	—	—	—
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	—
3.2.P.2	製剤開発の経緯	—	—	—	—
3.2.P.2.2-1	クラビット錠の含量違い製剤の生物学的同等性試験	■	第一三共（株） 製剤技術研究所	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.2.2-2	クラビット錠の含量違い製剤の生物学的同等性試験ーガイドライン改正に伴う追加評価ー	■	第一三共（株） 製剤技術研究所	20■年■月～ 20■年■月	参考 資料
3.2.P.3	製造	—	—	—	—
3.2.P.4	添加剤の管理	—	—	—	—
3.2.P.4	クラビット錠250 mg及び500 mgの添加剤の管理	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月	
3.2.P.5	製剤の管理	—	—	—	—
3.2.P.5.1/2	クラビット錠250 mg及び500 mgの規格及び試験方法	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月	
3.2.P.5.3	試験方法のバリデーション	—	—	—	
3.2.P.5.3.1	クラビット錠250 mg及び500 mgの試験方法の設定ー確認試験法の分析法バリデーション（規格試験法用）ー	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月	
3.2.P.5.3.2-1	クラビット錠250 mgの試験方法の設定ー溶出試験法の分析法バリデーション（規格試験法用）ー	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.5.3.2-2	クラビット錠500 mgの試験方法の設定ー溶出試験法の分析法バリデーション（規格試験法用）ー	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.5.3.3	クラビット錠250 mg及び500 mgの試験方法の設定ー定量法の分析法バリデーションー	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	
3.2.P.5.4	クラビット錠250 mg及び500 mgのロット分析ー覧	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月	
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	
3.2.P.5.6.1	クラビット錠250 mg及び500 mgの規格及び試験方法の妥当性	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月	
3.2.P.5.6.2-1	クラビット錠250 mg及び500 mgの製剤均一性の検証	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.5.6.2-2	クラビット錠250 mg及び500 mgの二分割錠の製剤均一性の検証	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.5.6.3-1	クラビット錠250 mg及び500 mgの各種pHにおける溶出試験	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.5.6.3-2	クラビット錠（250 mg, 500 mg）の2分割錠剤の試験	■	第一三共（株） 製剤技術研究所	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.5.6.3-3	クラビット錠（250 mg, 500 mg）の溶出試験におけるパドル回転数の影響の評価	■	第一三共（株） 製剤技術研究所	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.5.6.4	原薬中の類縁物質量の推移	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月	
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	
3.2.P.8	安定性	—	—	—	
3.2.P.8.1/2/3	クラビット錠250 mg及び500 mgの安定性	■	第一三共（株） 分析評価研究所	20■年■月	
3.2.P.8.3	安定性データ	—	—	—	
3.2.P.8.3.1	試験条件	—	—	—	

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
3.2.P.8.3.1.4	試験方法のバリデーション	—	—	—	
3.2.P.8.3.1.4.1	クラビット錠250 mg及び500 mgの試験方法の設定—確認試験法の分析法バリデーション—	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.1.4.2	クラビット錠250 mg及び500 mgの試験方法の設定—純度試験Ⅰの分析法バリデーション（安定性試験用）—	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.1.4.3	クラビット錠250 mg及び500 mgの試験方法の設定—純度試験Ⅱの分析法バリデーション（安定性試験用）—	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.1.4.4-1	クラビット錠250 mgの試験方法の設定—溶出試験法の分析法バリデーション（安定性試験用）—	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.1.4.4-2	クラビット錠500 mgの試験方法の設定—溶出試験法の分析法バリデーション（安定性試験用）—	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.1.4.5-1	クラビット錠250 mgの微生物限度試験法の設定	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.1.4.5-2	クラビット錠500 mgの微生物限度試験法の設定	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.2	試験結果	—	—	—	
3.2.P.8.3.2.1-1	クラビット錠250 mg及び500 mgの申請用安定性試験 長期保存試験（12箇月）	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.2.1-2	クラビット錠250 mg及び500 mg（長期保存試験）微生物限度試験中間報告書（2）：開始時及び12箇月	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.2.2-1	クラビット錠250 mg及び500 mgの申請用安定性試験 加速試験	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.2.2-2	クラビット錠250 mg及び500 mg（加速試験）微生物限度試験：開始時及び6箇月	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.2.3-1	クラビット錠250 mg及び500 mgの申請用安定性試験 苛酷試験（■℃）	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.2.3-2	クラビット錠250 mg及び500 mgの申請用安定性試験 苛酷試験（■℃/■%RH）	■	■	20■年■月～ 20■年■月	
3.2.P.8.3.2.3-3	クラビット錠250 mg及び500 mgの申請用安定性試験 苛酷試験（D65ランプ）	■	■	20■年■月～ 20■年■月	

1.12-1-1 第3部提出すべき資料がないリスト

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間
3.2.S	原薬	—	—	—

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
4.1	目次	—	—	—	—
4.2	試験報告書	—	—	—	—
4.2.1	薬理試験	—	—	—	—
4.2.1.1	効力を裏付ける試験	—	—	—	—
4.2.1.1-1	LVFX: In vitro血清中濃度シミュレーションモデルにおけるレボフロキサシンの肺炎球菌に対する殺菌作用	—	第一製薬(株) 創薬第一研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	—
4.2.1.1-2	LVFX: In vitro血中濃度シミュレーションモデルにおけるレボフロキサシンの大腸菌に対する殺菌作用	—	第一製薬(株) 創薬第一研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	—
4.2.1.1-3	Levofloxacin: グラム陽性菌によるマウス腓腹筋感染モデルを用いたPK/PD試験 —寄与率の算出—	—	第一製薬(株) 創薬第一研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	—
4.2.1.1-4	Levofloxacin: グラム陰性菌によるマウス腓腹筋感染モデルを用いたPK/PD試験 —寄与率の算出—	—	第一製薬(株) 創薬第一研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	—
4.2.1.1-5	Levofloxacin: <i>Streptococcus pneumoniae</i> によるマウス腓腹筋感染モデルを用いたPK/PD試験 —寄与率の算出—	—	第一製薬(株) 創薬第一研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	—
4.2.1.1-6	Levofloxacin: マウス腓腹筋感染モデルを用いたPK/PD試験 —薬効発現に要するPK/PDパラメータ値の算出—	—	第一製薬(株) 創薬第一研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	—
4.2.1.1-7	LVFX: マウス腓腹筋感染モデルを用いた薬物動態パラメータの解析	—	第一製薬(株) 創薬第一研究所	20 年 月 ~ 20 年 月	参考 資料
4.3	参考文献				
4.3.1	「2.4 非臨床試験の概括評価」で引用した参考文献				
4.3.1-1	吉田 博明. 細菌におけるキノロン耐性メカニズム. 日本細菌学雑誌 1996; 51: 973-92.				
4.3.1-2	Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. Drug Resist Updat. 1999; 2: 38-55.				
4.3.1-3	Piddock LJ. Mechanisms of fluoroquinolone resistance: an update 1994-1998. Drugs. 1999; 58 Suppl 2: 11-8.				
4.3.1-4	Eliopoulos GM. Quinolone resistance mechanisms in pneumococci. Clin Infect Dis. 2004; 38 Suppl 4: S350-6.				
4.3.1-5	Heisig P. Genetic evidence for a role of <i>parC</i> mutations in development of high-level fluoroquinolone resistance in <i>Escherichia coli</i> . Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 879-85.				
4.3.1-6	Lacy MK, Lu W, Xu X, Tessier PR, Nicolau DP, Quintiliani R, et al. Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against <i>Streptococcus pneumoniae</i> in an in vitro model of infection. Antimicrob Agents Chemother. 1999; 43: 672-7.				
4.3.1-7	Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. Int J Antimicrob Agents. 2002; 19: 261-8.				
4.3.1-8	Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis. 1998; 26: 1-12.				
4.3.1-9	Craig WA. Does the dose matter? Clin Infect Dis. 2001; 33 Suppl 3: S233-7.				
4.3.1-10	Madaras-Kelly KJ, Demasters TA. In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Diagn Microbiol Infect Dis. 2000; 37: 253-60.				
4.3.1-11	Preston SL, Drusano GL, Berman AL, Fowler CL, Chow AT, Dornseif B, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. JAMA. 1998; 279: 125-9.				
4.3.1-12	Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drlica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Antimicrob Agents Chemother. 2001; 45: 433-8.				
4.3.1-13	Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH. Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1987; 31: 1054-60.				
4.3.1-14	Nightingale CH, Grant EM, Quintiliani R. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. Chemotherapy. 2000; 46 suppl 1: 6-14.				
4.3.1-15	山口 恵三, 大野 章, 石井 良和, 舘田 一博, 岩田 守弘. レボフロキサシン サーベイランスグループ. 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2006; 59: 428-51.				
4.3.1-16	Thorburn CE, Edwards DI. The effect of pharmacokinetics on the bactericidal activity of ciprofloxacin and sparfloxacin against <i>Streptococcus pneumoniae</i> and the emergence of resistance. J Antimicrob Chemother. 2001; 48: 15-22.				

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
4.3.1-17	Booker BM, Smith PF, Forrest A, Bullock J, Kelchlin P, Bhavnani SM, et al. Application of an in vitro infection model and simulation for reevaluation of fluoroquinolone breakpoints for <i>Salmonella enterica</i> serotype typhi. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 1775-81.				
4.3.1-18	Kihira T, Sato J, Shibata T. Pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of fluoroquinolones against <i>Bacillus anthracis</i> . J Infect Chemother. 2004; 10: 97-100.				
4.3.1-19	山口恵三, 宮崎修一, 榎谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 1998年に全国26施設から分離された臨床分離株5,180株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2000; 53: 387-408.				
4.3.1-20	山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8,474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2003; 56: 341-64.				
4.3.1-21	山口恵三, 大野章, 榎谷総子, 岩田守弘, レボフロキサシンサーベイランスグループ. 2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot. 2005; 58: 17-44.				
4.3.1-22	Kao LM, Bush K, Barnewall R, Estep J, Thalacker FW, Olson PH, et al. Pharmacokinetic considerations and efficacy of levofloxacin in an inhalational anthrax (postexposure) rhesus monkey model. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 3535-42.				

1.12-2-2 第4部の提出すべき資料がない項目リスト

資料番号	資料の表題
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.2.1	分析法及びバリデーション報告書
4.2.2.2	吸収
4.2.2.3	分布
4.2.2.4	代謝
4.2.2.5	排泄
4.2.2.6	薬物動態学的薬物相互作用試験（非臨床）
4.2.2.7	その他の薬物動態試験
4.2.3	毒性試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験
4.2.3.2	反復投与毒性試験
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.3.1	<i>In Vitro</i> 試験
4.2.3.3.2	<i>In Vivo</i> 試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.5	生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.3	出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験
4.2.3.6	局所刺激性試験
4.2.3.7	その他の毒性試験
4.2.3.7.1	抗原性試験
4.2.3.7.2	免疫毒性試験
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験
4.2.3.7.4	依存性試験
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験

1.12-2-2 第4部の提出すべき資料がない項目リスト

資料番号	資料の表題
4.2.3.7.7	その他の試験

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
5.1	目次	—	—	—	—
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	—
5.3	試験報告書及び関連情報	—	—	—	—
5.3.1	生物薬剤学試験報告書	—	—	—	—
5.3.1.2	比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書	—	—	—	—
5.3.1.2-1	DR-3355生物学的同等性試験 —DR-3355の500 mg錠1錠と250 mg錠2錠の生物学的同等性試験—	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	—
5.3.1.2-2	臨床試験で使したクラビット錠250 mg及び500 mgの溶出性評価	—	第一三共（株） 製剤技術研究所	20 年 月 月 ～20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.2-3	第Ⅲ相臨床試験用クラビット錠500 mg/中国クラビット錠500 mg錠の溶出挙動の同等性評価	—	第一三共（株）製 剤技術研究所	20 年 月 月 20 年 月 月	—
5.3.1.2-4	第Ⅲ相臨床試験用クラビット錠500 mg/中国クラビット錠500 mgの溶出挙動の同等性評価 —ガイドライン改正に伴う追加評価—	—	第一三共（株）製 剤技術研究所	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4	生物学的及び理化学的分析法検討報告書	—	—	—	—
5.3.1.4-1	LEVOFLOXACIN: Analytical method partial validation for the determination of levofloxacin in human plasma using HPLC	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4-2	LEVOFLOXACIN: Long-term stability of levofloxacin in human plasma using HPLC	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4-3	HPLCによるヒト尿中レボフロキサシン濃度測定法の Validation Study	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4-4	LEVOFLOXACIN: Analytical method additional validation for the determination of levofloxacin in human urine using HPLC	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4-5	LEVOFLOXACIN: Analytical method validation for the determination of levofloxacin in human saliva using HPLC	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4-6	LEVOFLOXACIN: Analytical method partial validation for the determination of levofloxacin in human plasma using HPLC	—	—	20 年 月 月 ～20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4-7	LEVOFLOXACIN: Analytical method partial validation for the determination of levofloxacin in human urine using HPLC	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4-8	レボフロキサシン：HPLCによるヒト血漿中レボフロキサシン定量法における施設間クロスバリデーション試験	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.1.4-9	レボフロキサシン：HPLCによるヒト尿中レボフロキサシン定量法における施設間クロスバリデーション試験	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書	—	—	—	—
5.3.2.1	血漿蛋白結合試験報告書	—	—	—	—
5.3.2.1-1	Levofloxacin: <i>In Vitro</i> Plasma Protein Binding of ¹⁴ C-Levofloxacin in Mice, Rats, Dogs, Monkeys, and Humans	—	創剤代謝研究所、第一化学薬物動態研究所	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.2.1-2	Levofloxacin: <i>In Vitro</i> Distribution of ¹⁴ C-Levofloxacin to Blood Cells in Mice, Rats, Dogs, Monkeys, and Humans	—	創剤代謝研究所、第一化学薬物動態研究所	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.2.2	肝代謝及び薬物相互作用試験報告書	—	—	—	—
5.3.2.2-1	Levofloxacin: Effects on Specific Metabolic Activities of Human Cytochrome P450 Isozymes	—	創剤代謝研究所、第一化学薬物動態研究所	20 年 月 月 20 年 月 月	参考 資料
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書 該当なし	—	—	—	—
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書	—	—	—	—
5.3.3.1	健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書	—	—	—	—
5.3.3.1-1	DR-3355臨床薬理試験（第Ⅰ相） —健康成人男性、健康高齢男性を対象とした単回投与試験および反復投与試験—	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	—
5.3.3.1-2	クラビット®（レボフロキサシン）錠剤薬物動態試験 —健康な中国人男性被験者を対象とした単回および反復経口投与試験—	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	—
5.3.3.3	内因性要因を検討したPK試験報告書	—	—	—	—
5.3.3.3-1	DR-3355の腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験（第Ⅲ相）—薬物動態試験—	—	—	20 年 月 月 20 年 月 月	—
5.3.3.4	外因性要因を検討したPK試験報告書	—	—	—	—
5.3.3.4-1	Assessment of the effect of food and carafate® (sucralfate) on levofloxacin after a single oral dose of 500 mg in healthy, young male and female subjects	—	—	19 年 月 月 19 年 月 月	参考 資料

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
5.3.3.4-2	Investigation into the effects of cimetidine and probenecid on the pharmacokinetics of oral HR 355 in healthy volunteers			19年 月 月～ 19年 月 月	参考 資料
5.3.3.4-3	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）			20年 月 月～ 20年 月 月	参考 資料
5.3.3.4-4	Interaction of two different doses of levofloxacin (125 and 500 mg) and 600 mg fenbufen after single dose administration			19年 月 月～ 19年 月 月	参考 資料
5.3.3.4-5	Blinded, randomized, two-way crossover evaluation of the effect of levofloxacin on warfarin disposition and anticoagulation			19年 月 月～ 19年 月 月	参考 資料
5.3.3.4-6	Investigation into the effects of oral levofloxacin (HR355) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of single-dose oral glibenclamide			19年 月 月～ 19年 月 月	参考 資料
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書				
5.3.4.1	健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書 該当なし				
5.3.5（5群）	有効性及び安全性試験報告書（5群）				
5.3.5.1（5群）	申請する適応症に関する比較対照試験報告書（5群） Evaluation of the efficacy and safety of oral levofloxacin 500 mg once daily vs 500 mg twice daily vs amoxicillin/clavulanic acid 500/125 mg thrice daily for 7 to 10 days in the treatment of community-acquired pneumonia in adults A double-blind, double-dummy, multinational, multicentre, comparative study	—	—	—	—
5.3.5.1（5群）-1	A multinational, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, 3-arm study to assess the efficacy, safety and tolerance of oral levofloxacin (LVFX) in comparison with cefuroxime axetil (CXM) in the treatment of adult patients with acute exacerbation of chronic bronchitis			19年 月 月～ 19年 月 月	参考 資料
5.3.5.1（5群）-2	Multicenter, double-blind, randomized study to compare the safety and efficacy of levofloxacin 750 mg once daily for five days vs.levofloxacin 500 mg once daily for 10 days in the treatment of mild to severe community - acquired pneumonia in adults			20年 月 月～ 20年 月 月	参考 資料
5.3.5.1（5群）-3	非対照試験報告書（5群）	—	—	—	—
5.3.5.2（5群）-1	クラビット®（レボフロキサシン）500 mg錠の下気道感染症（DR3355-C02R）および尿路感染症（DR3355-C02U）を対象とした臨床試験			20年 月 月～ 20年 月 月	
5.3.5.2（5群）-2	クラビット®（レボフロキサシン）500 mg錠の下気道感染症（DR3355-C02R）および尿路感染症（DR3355-C02U）を対象とした臨床試験（日本語訳） DR-3355の呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験（第III相）	—	—	—	—
5.3.5（6群）	有効性及び安全性試験報告書（6群）				
5.3.5.1（6群）	申請する適応症に関する比較対照試験報告書（6群） 該当なし	—	—	—	—
5.3.5.2（6群）	非対照試験報告書（6群）	—	—	—	—
5.3.5.2（6群）-1	DR-3355の複雑性尿路感染症を対象とした一般臨床試験（第III相）			20年 月 月～ 20年 月 月	
5.3.5（O群）	有効性及び安全性試験報告書（O群）	—	—	—	—
5.3.5.1（O群）	申請する適応症に関する比較対照試験報告書（O群） A multicentre, double-blind, randomised study to compare the safety and efficacy of oral levofloxacin with that of amoxycillin/clavulanic acid in the treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections in adults	—	—	—	—
5.3.5.1（O群）-1	A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin 750 mg once daily for 5 days versus levofloxacin 500 mg once daily for 10 days in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults			19年 月 月～ 19年 月 月	参考 資料
5.3.5.1（O群）-2	非対照試験報告書（O群）	—	—	—	—
5.3.5.2（O群）	Evaluation of the efficacy and safety of oral levofloxacin 500 mg once a day for 10 days in the treatment of acute maxillary sinusitis in adults An open label, multicentre study			20年 月 月～ 20年 月 月	参考 資料

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
5.3.5.3	複数の試験成績を合わせて解析した報告書				
5.3.5.3-1	薬物動態解析報告書 DR-3355の肺炎球菌を対象としたモンテカルロシミュレーション		第一三共株式会社 データサイエンス部	—	参考 資料
5.3.5.3-2	薬物動態解析報告書 DR-3355の肺炎球菌を対象としたモンテカルロシミュレーション（第III相臨床試験終了後）		第一三共株式会社 データサイエンス部	—	参考 資料
5.3.5.4	その他の臨床試験報告書	—	—	—	—
5.3.5.4-1	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）			20■年■月～ 20■年■月	参考 資料
5.3.5.4-2	A double-blind, placebo-controlled study evaluating levofloxacin (RWJ-25213) dose-response relationship with respect to QTc intervals in adults			20■年■月～ 20■年■月	参考 資料
5.3.5.4-3	A double-blind, placebo-controlled study evaluating the effect of levofloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on the QT/QTc interval in healthy adults			20■年■月～ 20■年■月	参考 資料
5.3.5.4-4	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	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-5	レボフロキサシン 臨床薬理試験の概要〔米国申請資料（1999年 PK and BA）〕 複雑性皮膚および皮膚組織感染症	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-6	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	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-7	レボフロキサシン 臨床薬理試験の概要〔米国申請資料（2002年 PK and BA-1）〕 慢性細菌性前立腺炎	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-8	レボフロキサシン 統合有効性概要〔米国申請資料（1995年 ISE）〕 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	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-9	レボフロキサシン 臨床〔米国申請資料（1998年 臨床）〕 単純性尿路感染症	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-10	レボフロキサシン 統合有効性概要〔米国申請資料（1999年 ISE-1）〕 複雑性皮膚および皮膚組織感染症	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-11	レボフロキサシン 統合有効性概要〔米国申請資料（1999年 ISE-2）〕 ペニシリン、エリスロマイシン耐性肺炎球菌	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-12	レボフロキサシン 統合有効性概要〔米国申請資料（2001年 ISE）〕 院内肺炎	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-13	レボフロキサシン 統合有効性概要〔米国申請資料（2002年 ISE-1）〕 慢性細菌性前立腺炎	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-14	レボフロキサシン 統合有効性概要〔米国申請資料（2002年 ISE-2）〕 市中肺炎に対する新用法・用量（750 mg 1日1回5日間投与）	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-15	レボフロキサシン 臨床的有效性の概要〔米国申請資料（2003年M2.7.3）〕 多剤耐性肺炎球菌	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-16	レボフロキサシン 臨床的有效性の概要〔米国申請資料（2004年M2.7.3）〕 急性細菌性副鼻腔炎に対する新用法・用量（750 mg 1日1回5日間投与）	—	—	—	参考 資料
5.3.5.4-17	レボフロキサシン 臨床的有效性の概要〔米国申請資料（2006年M2.7.3）〕 複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎に対する新用法・用量（750 mg 1日1回5日間投与）	—	—	—	参考 資料

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
5.3.5.4-18	レボフロキサシン 統合安全性概要〔米国申請資料（1995年ISS）〕 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・皮膚組織感染症、複雑性皮膚・皮膚組織感染症	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-19	レボフロキサシン 統合安全性概要〔米国申請資料（1998年ISS）〕 単純性尿路感染症	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-20	レボフロキサシン 統合安全性概要〔米国申請資料（1999年ISS）〕 複雑性皮膚・皮膚組織感染症	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-21	レボフロキサシン 統合安全性概要〔米国申請資料（2001年ISS）〕 院内肺炎	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-22	レボフロキサシン 統合安全性概要〔米国申請資料（2002年ISS-1）〕 慢性細菌性前立腺炎	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-23	レボフロキサシン 統合安全性概要〔米国申請資料（2002年ISS-2）〕 市中肺炎に対する新用法・用量（750 mg 1日1回5日間投与）	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-24	レボフロキサシン 臨床的安全性の概要〔米国申請資料（2004年M2.7.4）〕 急性細菌性副鼻腔炎に対する新用法・用量（750 mg 1日1回5日間投与）	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-25	レボフロキサシン 臨床的安全性の概要〔米国申請資料（2006年M2.7.4）〕 複雑性尿路感染症および急性腎盂腎炎に対する新用法・用量（750 mg 1日1回5日間投与）	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-26	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 菌血症／敗血症を伴う上記疾患	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-27	レボフロキサシン CLINICAL EXPERT REPORT〔欧州申請資料（2002年CER）〕 単純性尿路感染症	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-28	レボフロキサシン CLINICAL EXPERT REPORT〔欧州申請資料（2003年CER）〕 前立腺炎	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-29	Levofloxacin in enteric fever - a study. J Indian Med Assoc; 2005; 103: 441-6.	—	—	—	参考資料
5.3.5.4-30	Open study on efficacy and safety of levofloxacin in treatment of uncomplicated typhoid fever. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2006; 37: 126-30.	—	—	—	参考資料
5.3.6	市販後の使用経験に関する報告書				
5.3.6-1	Oral administration of fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and paratyphoid fever in Japan. Inter Med 2000; 39: 1044-8.	—	—	—	参考資料
5.3.6-2	Acute renal failure likely due to acute nephritic syndrome associated with typhoid fever. Inter Med 2005; 44: 1074-7.	—	—	—	参考資料
5.3.6-3	Fever of unknown origin: Subacute thyroiditis versus typhoid fever. Heart Lung 2005; 34: 147-51.	—	—	—	参考資料
5.3.6-4	Fatal inhalational anthrax with unknown source of exposure in a 61-year-old woman in New York City. JAMA 2002; 287: 858-62.	—	—	—	参考資料
5.3.6-5	Death due to bioterrorism-related inhalational anthrax: Report of 2 patients. JAMA 2001; 286: 2554-9.	—	—	—	参考資料
5.3.6-6	Treatment of tularemia with levofloxacin. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 167-9.	—	—	—	参考資料
5.3.6-7	Total knee prosthesis infection by <i>Brucella melitensis</i> : Case report and review of the literature. J Orthopaed Traumatol 2006; 7: 150-3.	—	—	—	参考資料
5.3.6-8	非常に高力価の血清抗体価を呈し肝生検が診断の契機となった急性Q熱症例. 感染症学雑誌. 2006; 80: 612.	—	—	—	参考資料
5.3.6-9	Acute Q fever with hemophagocytic syndrome: Case report and literature review. Scand J Infect Dis 2006; 38: 1119-22.	—	—	—	参考資料

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号	資料の表題	著者	実施場所	実施期間	参考
5.3.6-10	Diffuse abdominal uptake mimicking peritonitis in gallium inflammatory scan: an unusual feature of acute Q fever. Kaohsiung J Med Sci. 2005; 21: 522-6.		—	—	参考資料
5.3.6-11	Treatment of chronic fatigue syndrome with antibiotics: Pilot study assessing the involvement of <i>Coxiella burnetii</i> Infection. Inter Med 2005; 44: 1258-63.		—	—	参考資料
5.3.6-12	Improvement of chronic nonspecific symptoms by long-term minocycline treatment in Japanese patients with <i>Coxiella burnetii</i> infection considered to have post-Q fever fatigue syndrome. Inter Med 2004; 43: 49-54.		—	—	参考資料
5.3.6-13	Summary Bridging Report for Levofloxacin	—	—	—	参考資料
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	—	—	—	—
5.3.7.1	主要な試験の症例一覧表	—	—	—	—
5.3.7.2	全試験の有害事象発現症例一覧表	—	—	—	—
5.3.7.3	全試験の重篤有害事象発現症例一覧表	—	—	—	—
5.3.7.4	全試験の臨床検査値異常変動発現症例一覧表	—	—	—	—
5.3.7.5	全試験の臨床検査値変動図	—	—	—	—
5.4	参考文献	—	—	—	—
5.4.1	「2.5 臨床に関する概括評価」で引用する参考文献				
5.4.1-1	World Health Organization. Background document: the diagnosis, treatment and prevention of typhoid fever. 2003.				
5.4.1-2	Joshi S, Amarnath SK. Fluoroquinolone resistance in <i>Salmonella typhi</i> and <i>S. paratyphi</i> A in Bangalore, India. Trans R Soc Trop Med Hyg 2007; 101: 308-10.				
5.4.1-3	Pokharel BM, Koirala J, Dahal RK, Mishra SK, Khadga PK, Tuladhar NR. Multidrug-resistant and extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing <i>Salmonella enterica</i> (serotypes Typhi and Paratyphi A) from blood isolates in Nepal: surveillance of resistance and a search for newer alternatives. Int J Infect Dis 2006; 10: 434-8.				
5.4.1-4	EMEA/CPMP Guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. 2002.				
5.4.1-5	Corbel MJ, Beeching NJ. Brucellosis. In: Kasper DL, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill press; 2005. p.914-7.				
5.4.2	「2.7 臨床概要」で引用する参考文献				
5.4.2-1	CDC Hospital. Bioterrorism readiness plan: A template for healthcare facilities. APIC bioterrorism task force. CDC hospital infections program bioterrorism working group 4/13/99.				
5.4.2-2	Inglesby TV, O'Toole T, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Anthrax as a biological weapon, 2002: Updated recommendations for management. JAMA 2002; 287: 2236-52.				
5.4.2-3	Swartz MN. Recognition and management of anthrax -an update. N Eng J Med 2001; 345: 1621-26.				
5.4.2-4	楽得康之, 溝田勉. 炭疽および天然痘に関わる生物学的兵器の脅威への対処 熱帯 2001; 34: 207-13.				
5.4.2-5	Jacobs RF. Tularemia. In: Kasper DL, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill press; 2005. p.917-21.				
5.4.2-6	Walker DH, Raoult D, Dumler JS, Marrie T. Rickettsial disease. In: Kasper DL, et al. editors. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill press; 2005. p999-1008.				
5.4.3	その他の重要な参考文献				
5.4.3-1	治験相談記録 (20 年 月 日)	総合機構	—	20 年 月 日	—
5.4.3-2	再審査申請資料 レボフロキサシン錠・細粒 (1999年12月)		—	1999年12月	—

1.12-3-2 第5部の提出すべき資料がない項目リスト

資料番号	資料の表題
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.3	<i>in vitro-in vivo</i> の関連を検討した試験報告書
5.3.2.3	他のヒト生体試料を用いた試験報告書
5.3.3.2	患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
5.3.3.5	ポピュレーションPK試験報告書
5.3.4.2	患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を合わせて解析した報告書