

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

広範囲経口抗菌製剤

処方箋医薬品

日本薬局方 レボフロキサシン錠  
**クラビット®錠250mg**  
**クラビット®錠500mg**

日本薬局方 レボフロキサシン細粒  
**クラビット®細粒10%**  
 CRAVIT® TABLETS, FINE GRANULES

剤形	フィルムコーティング錠 コーティング細粒
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	錠 250mg：1錠中にレボフロキサシン水和物（日局）256.2mg （レボフロキサシンとして 250mg）を含有 錠 500mg：1錠中にレボフロキサシン水和物（日局）512.5mg （レボフロキサシンとして 500mg）を含有 細粒 10%：細粒 1g 中にレボフロキサシン水和物（日局）102.5mg （レボフロキサシンとして 100mg）を含有
一般名	和名：レボフロキサシン水和物（JAN） 洋名：Levofloxacin Hydrate（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年4月22日 製造販売一部変更承認年月日：2015年8月24日（効能・効果追加による） 薬価基準収載年月日：2009年6月19日 発売年月日：2009年7月7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	第一三共株式会社 製品情報センター TEL：0120-189-132 FAX：03-6225-1922 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.medicallibrary-dsc.info">https://www.medicallibrary-dsc.info</a>

本IFは2019年9月改訂（第14版）の添付文書の記載に基づき改訂した。  
 最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページ  
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

### 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

I. 概要に関する項目	1	10. 製剤中の有効成分の定量法	11
1. 開発の経緯	1	11. 力 価	11
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	12. 混入する可能性のある夾雑物	11
II. 名称に関する項目	3	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	11
1. 販売名	3	14. その他	11
(1) 和 名	3	V. 治療に関する項目	12
(2) 洋 名	3	1. 効能又は効果	12
(3) 名称の由来	3	2. 用法及び用量	12
2. 一般名	3	3. 臨床成績	14
(1) 和 名 (命名法)	3	(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 洋 名 (命名法)	3	(2) 臨床効果	15
(3) ステム	3	(3) 臨床薬理試験	20
3. 構造式又は示性式	3	(4) 探索的試験	21
4. 分子式及び分子量	3	(5) 検証的試験	21
5. 化学名 (命名法)	3	1) 無作為化並行用量反応試験	21
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2) 比較試験	21
7. CAS 登録番号	4	3) 安全性試験	23
III. 有効成分に関する項目	5	4) 患者・病態別試験	23
1. 物理化学的性質	5	(6) 治療的使用	24
(1) 外観・性状	5	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	24
(2) 溶解性	5	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	33
(3) 吸湿性	5	VI. 薬効薬理に関する項目	34
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	34
(5) 酸塩基解離定数	5	2. 薬理作用	34
(6) 分配係数	6	(1) 作用部位・作用機序	34
(7) その他の主な示性値	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 作用発現時間・持続時間	46
3. 有効成分の確認試験法	7	VII. 薬物動態に関する項目	47
4. 有効成分の定量法	7	1. 血中濃度の推移・測定法	47
IV. 製剤に関する項目	8	(1) 治療上有効な血中濃度	47
1. 剤 形	8	(2) 最高血中濃度到達時間	47
(1) 剤形の区別、外観及び性状	8	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	47
(2) 製剤の物性	8	(4) 中毒域	52
(3) 識別コード	8	(5) 食事・併用薬の影響	52
(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等	8	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	53
2. 製剤の組成	8	2. 薬物速度論的パラメータ	53
(1) 有効成分(活性成分)の含量	8	(1) 解析方法	53
(2) 添加物	8	(2) 吸収速度定数	53
(3) その他	9	(3) バイオアベイラビリティ	53
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	9	(4) 消失速度定数	53
4. 製剤の各種条件下における安定性	9	(5) クリアランス	54
5. 調製法及び溶解後の安定性	9	(6) 分布容積	54
6. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	(7) 血漿蛋白結合率	54
7. 溶出性	10		
8. 生物学的試験法	10		
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	11		

3. 吸 収 .....	54	13. 過量投与 .....	76
4. 分 布 .....	55	14. 適用上の注意 .....	77
(1) 血液－脳関門通過性 .....	55	15. その他の注意 .....	77
(2) 血液－胎盤関門通過性 .....	56	16. その他 .....	77
(3) 乳汁への移行性 .....	56		
(4) 髄液への移行性 .....	56	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	78
(5) その他の組織への移行性 .....	56	1. 薬理試験 .....	78
5. 代 謝 .....	58	(1) 薬効薬理試験 .....	78
(1) 代謝部位及び代謝経路 .....	58	(2) 副次的薬理試験 .....	78
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 .....	59	(3) 安全性薬理試験 .....	78
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 .....	60	(4) その他の薬理試験 .....	78
(4) 代謝物の活性の有無及び比率 .....	60	2. 毒性試験 .....	78
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ .....	60	(1) 単回投与毒性試験 .....	78
6. 排 泄 .....	60	(2) 反復投与毒性試験 .....	78
(1) 排泄部位及び経路 .....	60	(3) 生殖発生毒性試験 .....	78
(2) 排泄率 .....	60	(4) その他の特殊毒性 .....	79
(3) 排泄速度 .....	61		
7. トランスポーターに関する情報 .....	61	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	81
8. 透析等による除去率 .....	61	1. 規制区分 .....	81
		2. 有効期間又は使用期限 .....	81
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b> .....	63	3. 貯法・保存条件 .....	81
1. 警告内容とその理由 .....	63	4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	81
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む) .....	63	5. 承認条件等 .....	81
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意 とその理由 .....	63	6. 包 装 .....	81
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意 とその理由 .....	63	7. 容器の材質 .....	82
5. 慎重投与内容とその理由 .....	63	8. 同一成分・同効薬 .....	82
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法 .....	64	9. 国際誕生年月日 .....	82
7. 相互作用 .....	65	10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	82
(1) 併用禁忌とその理由 .....	65	11. 薬価基準収載年月日 .....	82
(2) 併用注意とその理由 .....	65	12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容 .....	82
8. 副作用 .....	67	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 .....	82
(1) 副作用の概要 .....	67	14. 再審査期間 .....	82
(2) 重大な副作用と初期症状 .....	67	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	82
(3) その他の副作用 .....	68	16. 各種コード .....	83
(4) 項目別副作用発現頻度及び 臨床検査値異常一覧 .....	70	17. 保険給付上の注意 .....	83
(5) 基礎疾患、合併症、重症度 及び手術の有無等背景別の 副作用発現頻度 .....	74		
(6) 薬物アレルギーに対する注意 及び試験法 .....	75	<b>XI. 文 献</b> .....	84
9. 高齢者への投与 .....	75	1. 引用文献 .....	84
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	75	2. その他の参考文献 .....	87
11. 小児等への投与 .....	76	<b>XII. 参考資料</b> .....	88
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	76	1. 主な外国での発売状況 .....	88
		2. 海外における臨床支援情報 .....	97
		<b>XIII. 備 考</b> .....	104
		その他の関連資料 .....	104

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

クラビットは、第一三共株式会社において創製されたキノロン系抗菌薬であり、1993年に製造承認を取得した<sup>注)</sup>。その後、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の承認を取得し、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ている。

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、クラビットはペニシリン耐性及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。しかし、キノロン系抗菌薬の処方機会の多い高齢者で、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報告されている。また、キノロン系抗菌薬への高度耐性は、標的酵素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、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されることも解明され、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いる。

このような背景を踏まえ、2005年3月(7月)に、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(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』の要望書が提出された。その後、第一三共株式会社はクラビット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、関連学会等の指導を受けながらクラビットの500mg 1日1回投与についての開発に着手した。その結果、2009年4月にクラビット錠250mg、錠500mg、細粒10%について製造販売承認を取得した。

その後、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)及び肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)に対する効能・効果(適応菌種)追加の承認事項一部変更承認申請を行い、2011年7月に承認を取得した。また、2009年6~8月、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望が募集された際に、社団法人日本結核病学会及び社団法人日本呼吸器学会から、レボフロキサシンの経口投与製剤(販売名:クラビット)について、『難治性結核(薬剤耐性、とりわけ多剤耐性結核の治療。副作用のため他の抗結核薬が使用できない場合の結核の治療)』の適応追加の要望が提出された。本要望については「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」を経て、2010年12月に厚生労働省よりクラビットの製造販売業者である第一三共株式会社に対して開発が要請された。その後、結核療法研究協議会が実施し公表した臨床研究、及び社団法人日本結核病学会が実施した使用実態調査(アンケート方式)の結果を踏まえ、「肺結核及びその他の結核症」の効能・効果追加の承認事項一部変更承認申請を行い、2015年8月に承認を取得した。

また、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を2017年12月に得た。

注) クラビット細粒、クラビット錠(以下、100mg製剤と記す)はそれぞれ2011年4月、7月に承認を整理した。

### 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

#### (1)治療学的特性

- 1) クラビット500mg 1日1回投与は、PK-PD理論に基づいた投与方法である(「V.治療に関する項目」「VII.薬物動態に関する項目」参照)。
- 2) クラビット500mg 1日1回投与は100mg 1日3回投与と比較して、高い初期殺菌効果を示した。(in vitro)(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。

- 3) クラビット 500mg 1 日 1 回投与は 100mg 1 日 3 回投与と比較して、耐性菌の出現を抑制した。(in vitro) (「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- 4) 各領域の感染症に対し 44 の適応症と 35 の適応菌種を有し、高い感受性率を維持する(「V.治療に関する項目」、「VI.薬効薬理に関する項目」参照)。
- 5) 良好な組織移行性と高い尿中排泄率を示す(「VII.薬物動態に関する項目」参照)。
- 6) レボフロキサシン製剤は、108 の国又は地域で販売され、世界で汎用されている(2019 年 9 月現在)(「XII.参考資料」参照)。
- 7) 承認時の国内・海外(中国)の臨床試験及び製造販売後臨床試験において、総症例 1,924 例(承認時臨床試験:国内 337 例、海外 1,245 例、製造販売後臨床試験:342 例)中 522 例(27.1%)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、悪心(3.3%)、めまい(3.1%)、白血球数減少(2.7%)、不眠(2.6%)、ALT(GPT)上昇(1.7%)であった。 [製造販売後臨床試験終了時]  
承認後の使用成績調査(調査期間:2009 年 10 月~2010 年 9 月)において、総症例 29,872 例中 482 例(1.6%)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、下痢(0.24%)、悪心(0.17%)、発疹(0.13%)、AST(GOT)上昇(0.09%)、ALT(GPT)上昇(0.09%)であった。

[再審査終了時]

重大な副作用としては、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、痙攣、QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)、急性腎障害、間質性腎炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、間質性肺炎、好酸球性肺炎、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、横紋筋融解症、低血糖、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状、過敏性血管炎、重症筋無力症の悪化、大動脈瘤、大動脈解離、末梢神経障害が認められている(「VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)。

## (2)製剤学的特性

- 1) レボフロキサシン水和物は苦味を呈することから苦味のマスクを錠、細粒とも行っている。また光による分解を抑えるためフィルムコーティング錠とした。
- 2) 疾患、症状に応じた適宜減量に対応するため、分割可能な割線入り錠剤である(「IV.製剤に関する項目」参照)。

## II. 名称に関する項目

## 1. 販売名

## (1)和名

クラビット®錠 250mg

クラビット®錠 500mg

クラビット®細粒 10%

## (2)洋名

CRAVIT® TABLETS 250mg

CRAVIT® TABLETS 500mg

CRAVIT® FINE GRANULES 10%

## (3)名称の由来

「CRAVE (熱望する、切望する) IT」から CRAVIT とし、待ち望まれた薬剤であることを表現した。

## 2. 一般名

## (1)和名 (命名法)

レボフロキサシン水和物 (JAN)

## (2)洋名 (命名法)

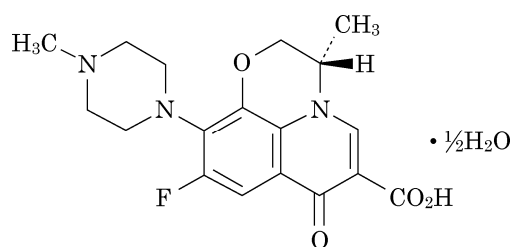
Levofloxacin Hydrate (JAN)

levofloxacin (INN)

## (3)ステム

ナリジクス酸系抗菌薬：-oxacin

## 3. 構造式又は示性式



## 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> · 1/2 H<sub>2</sub>O

分子量：370.38

## 5. 化学名 (命名法)

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

(IUPAC 命名法による)



## II. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

LVFX、DR-3355

### 7. CAS 登録番号

100986-85-4 [Levofloxacin]

138199-71-0 [Levofloxacin Hydrate]

## III. 有効成分に関する項目

## 1. 物理化学的性質

## (1) 外観・性状

淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。光によって徐々に暗淡黄白色になる。

## (2) 溶解性

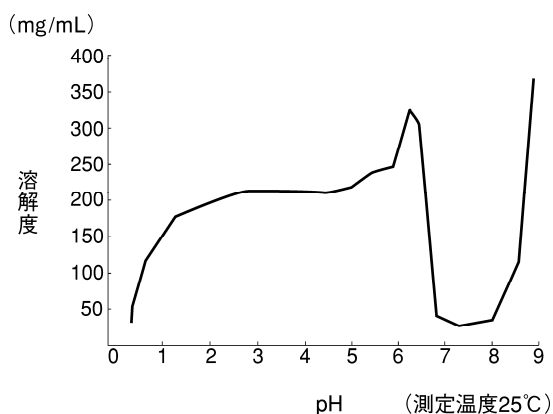
## 1) 各種溶媒に対する溶解性

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）に溶けにくい。  
0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

溶 媒	溶解性 (日局による表現)	本品 1g を溶解するのに 要する溶媒量 (mL)
酢 酸 (100)	溶けやすい	約 4
水	やや溶けにくい	約 60
メ タ ノ ー ル	やや溶けにくい	約 95
エ タ ノ ー ル (99.5)	溶けにくい	約 200

2) 各種 pH の水溶液に対する溶解度<sup>1)</sup>

レボフロキサシン水和物は pH2 以下では急激に溶解度が減少し、pH2～5 では比較的プラトーの溶解度曲線を示す。また pH6～7 にかけて溶解度は一時上昇した後急激に減少し、pH7～8 ではほぼ 24mg/mL の溶解度である。さらに pH8 以上では急激に溶解度が上昇する。

(3) 吸湿性<sup>1)</sup>

相対湿度 11～93%において吸湿性は示さなかった。

## (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：226°C（分解）

## (5) 酸塩基解離定数

pK<sub>a1</sub>：6.11（カルボキシル基、滴定法）

pK<sub>a2</sub>：8.18（ピペラジンの4位の窒素、滴定法）

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### (6)分配係数<sup>1)</sup>

レボフロキサシン水和物は、中性付近では水層から有機層へ高い移行性を示した。

水 層	有機層/水層
0.1mol/L 塩酸	0.003
pH3 (McIlvaine buffer)	0.002
pH5 (McIlvaine buffer)	0.004
pH7 (Sørensen buffer)	0.553
pH8 (Sørensen buffer)	0.242
水	1.022

(有機層：n-オクタノール、測定温度：37℃)

#### (7)その他の主な示性値

##### 1) pH

6.8~7.6 (0.1g、水 10mL、測定温度 25℃)

##### 2) 比旋光度<sup>1)</sup>

$[\alpha]_D^{20} = -92 \sim -99^\circ$  (脱水物に換算したもの 0.1g、メタノール、10mL、100mm)

3位の不斉炭素に由来しており、不斉炭素原子の配置は、レボフロキサシンの前駆体を用いた結晶 X線解析により S 配置であることが判明している。

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1)各種条件下における安定性

レボフロキサシン水和物は、温度及び湿度に対しては安定であるが、光照射に対して、粉末状態では着色し、水溶液状態では分解物が生成し不安定である。

遮光気密容器に保存する場合、室温で3年間安定である。

		保存条件	期間	保存形態	結 果	
長期保存試験		室 温	36 ヶ月	褐色ガラス瓶 (密栓)	変化なし	
加 速 試 験		40℃/75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋	変化なし	
苛 酷 試 験	粉末状態	50℃	60 日	無色透明ガラス瓶 (密栓)	変化なし	
		25℃/75%RH	30 日	シャーレ (開放)	変化なし	
		30℃/92%RH	60 日	ポリエチレン袋	変化なし	
		室内散光 (500lx) 室 温	6 ヶ月	無色透明ガラス瓶 (密栓)	表面が暗淡黄白色に着色	
		日照灯 (2500lx) 室 温	10 日	シャーレ (開放)	表面が暗淡黄白色に着色	
試 験	水溶液状態	40℃	30 日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	変化なし	
			14 日	無色共栓三角フラスコ (緩衝溶液)	pH1	脱炭酸体生成 (0.04~0.05%)
		pH5			変化なし	
3 日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	pH9	N-オキサイド体生成 (0.02~0.03%)			
	室内散光 (500lx) 室 温	3 日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	光分解物生成 ジホルミル体 (1.6%) 脱メチル体 (0.3%) ジアミン体 (0.3%) N-オキサイド体 (0.1%)		

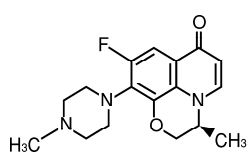
## (2)強制分解による生成物

## 1) 水溶液及び有機溶媒中

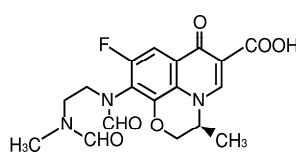
- ①1mol/L 塩酸に溶解し (0.5%溶液)、120~140℃で 16 時間加熱還流した結果、脱炭酸体が検出された。
- ②1mol/L 水酸化ナトリウム又はリン酸緩衝液 (pH7.0) に溶解し (0.5%溶液)、120~140℃で 16 時間加熱還流したが、分解物は得られなかった。
- ③メタノールあるいはクロロホルムに溶解し (0.5%溶液)、80~90℃で 8 時間加熱還流したが、分解物は得られなかった。

## 2) 光

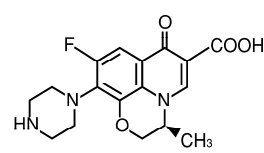
Britton-Robinson 緩衝液 (pH7.0) に溶解した試料 (0.1%、0.01%) に、蛍光灯 (2500lx、25℃30 日間) を照射した結果、光分解物 (ジホルミル体、脱メチル体、ジアミン体、*N*-オキサイド体) が生成した。また、分解速度は試料中のレボフロキサシン濃度に依存し、レボフロキサシン水和物 0.1%溶液では約 160 万 lx・hr 照射でレボフロキサシン水和物は約 75%に減少し、0.01%溶液では約 1%に減少した。



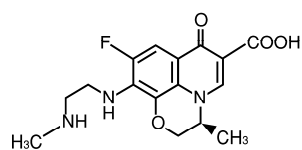
酸分解物  
脱炭酸体



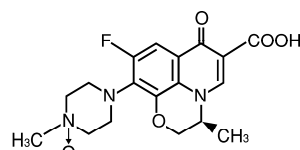
光分解物-1  
ジホルミル体



光分解物-2  
脱メチル体



光分解物-3  
ジアミン体



光分解物-4  
*N*-オキサイド体

## 3. 有効成分の確認試験法

日局「レボフロキサシン水和物」による

## 4. 有効成分の定量法

日局「レボフロキサシン水和物」による

## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	剤形	レボフロキサシン 水和物（日局） 含量	色	外形			刻印
				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)	1錠中 256.2mg (レボフロキサシン として 250mg)	黄色				クラビット 250mg
				13.7 (長径) 6.6 (短径)	約 4.1	約 337	
クラビット錠 500mg	フィルム コーティング錠 (楕円形・割線入)	1錠中 512.5mg (レボフロキサシン として 500mg)	うすい だい色				クラビット 500mg
				16.2 (長径) 7.9 (短径)	約 5.6	約 674	
クラビット細粒 10%	コーティング 細粒	細粒 1g 中 102.5mg (レボフロキサシン として 100mg)	淡黄白色 ～黄白色	—			—

## (2) 製剤の物性

## クラビット細粒 10%

粒度分布

18号通過 全量

18号通過 30号残留 10%以下

## (3) 識別コード

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量

上記「IV.1.(1)剤形の区別、外観及び性状」参照

## (2) 添加物

## クラビット錠 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、フマル酸ステアリルナトリウム、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

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、フマル酸ステアリルナトリウム、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%

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、アスパルテーム（L-フェニルアラニン化合物）、香料、その他 2 成分

## (3)その他

該当しない

## 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

## 4. 製剤の各種条件下における安定性

## クラビット錠 250mg、500mg

苛酷試験において、湿度の影響により乾燥減量の増加と硬度の低下が認められたが、それ以外の試験項目で変化は認められなかった。

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果	測定項目
長期保存試験		25°C/60%RH	PTP包装、 プラスチック ボトル包装	36 ヶ月	変化なし	性状 確認試験 製剤均一性 溶出性 含量
加速試験		40°C/75%RH	PTP包装、 プラスチック ボトル包装	6 ヶ月	変化なし	純度試験 乾燥減量 硬度 微生物限度試験
苛酷 試験	温度	50°C	PTP包装	3 ヶ月	変化なし	性状 確認試験 溶出性 含量
	湿度	30°C/92%RH	シャーレ開放	2 ヶ月	乾燥減量増加 硬度低下	純度試験 乾燥減量
	光	D65 ランプ	シャーレ開放	120 万 lx·hr	変化なし	乾燥減量 硬度

## クラビット細粒 10%

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果	測定項目
長期保存試験		25°C/60%RH	分包、 プラスチック ボトル包装	36 ヶ月	変化なし	性状 (外観) 確認試験 純度試験 (類縁物質) 製剤均一性 溶出性 粒度 含量 乾燥減量 微生物限度試験

## 5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 6. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

クラビット細粒 10% (5 g) と配合が予想される 25 薬剤 (1 回量の最大) について配合変化試験を実施した。以下、薬剤名は試験実施当時のものである。

## (1)試験方法

## 1) 試験項目

外観 (色調、流動性)、吸湿増量、及び含量。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 2) 保存条件

30°C/92%RH、7, 14, 30 日

25°C/75%RH、7, 14, 30 日

D65 ランプ (25°C/3500 lx)、10 万 lx·hr

##### 3) 配合変化試験に使用した薬剤

アストミン散 10%、アスベリン散 10%、日本薬局方ジアスターゼ、セルベックス細粒 10%、タカヂアスターゼ、トランサミン散 50%、トロペロン細粒 1%、ノイエル細粒 40%、日本薬局方パンクレアチン、ビオフェルミン R、ビスルボン細粒、フェノバルビタール散 10%、プレドニゾロン散 1%、ポンタール散、マーズレン-S 顆粒、ムコダイン細粒、メジコン散 10%、メプチン顆粒 0.01%、レフトーゼ顆粒 10%、ロキソニン細粒、ロペミン細粒 0.1%、ムコソルバン DS3%、PL 顆粒、カロナール細粒 50%、及びペレックス顆粒。

##### (2)試験結果

30°C/92%RH では、日本薬局方ジアスターゼ、タカヂアスターゼ、及びペレックス顆粒の 3 製剤で流動性に変化が認められた。ただし、いずれも単独の製剤で、色調、流動性、又は吸湿増量に変化が認められた。また、D65 ランプでは、フェノバルビタール散 10% で色調に変化が認められ、単独の製剤でも同様に色調の変化が認められた。なお、その他の薬剤並びにその他の保存条件では、色調、流動性、吸湿増量、及び含量にいずれも変化が認められなかった。

##### 変化が認められた薬剤

配合薬剤	保存条件	試験項目と変化の内容
日本薬局方ジアスターゼ	30°C/92%RH	流動性：開始時と比較して変化が認められた (14, 30 日) <sup>a)</sup> 。
タカヂアスターゼ	30°C/92%RH	流動性：開始時と比較して変化が認められた (14, 30 日) <sup>a)</sup> 。
ペレックス顆粒	30°C/92%RH	流動性：開始時と比較して変化が認められた (30 日) <sup>b)</sup> 。
フェノバルビタール散 10%	D65 ランプ (25°C/3500 lx)	色調：開始時と比較して変化が認められた (10 万 lx·hr) <sup>c)</sup> 。

a) 単独の製剤で、色調、流動性、及び吸湿増量に変化が認められた。

b) 単独の製剤で、流動性、及び吸湿増量に変化が認められた。

c) 単独の製剤で、色調に変化が認められた。

#### 7. 溶出性

##### クラビット錠 250mg、500mg

日局「レボフロキサシン錠」による

(試験液に溶出試験第 2 液 900mL を用い、パドル法により、毎分 50 回転で試験を行うとき、30 分間の溶出率は 80%以上。)

##### クラビット細粒 10%

日局「レボフロキサシン細粒」による

(試験液に水 900mL を用い、パドル法により、毎分 75 回転で試験を行うとき、90 分間の溶出率は 70%以上。)

#### 8. 生物学的試験法

該当しない

## 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

錠 250mg、錠 500mg : 日局「レボフロキサシン錠」による  
 細粒 10% : 日局「レボフロキサシン細粒」による

## 10. 製剤中の有効成分の定量法

錠 250mg、錠 500mg : 日局「レボフロキサシン錠」による  
 細粒 10% : 日局「レボフロキサシン細粒」による

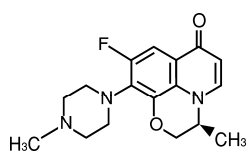
## 11. 力 価

該当しない

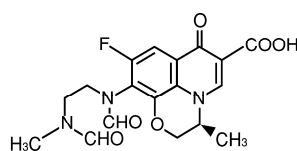
## 12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤中に、0.1%以上混入する可能性のある類縁物質は光学異性体が検出されている。

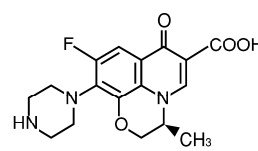
また、レボフロキサシン水和物の強制分解による生成物としては、以下の化合物が検出されている（「Ⅲ.2.(2) 強制分解による生成物」参照）。



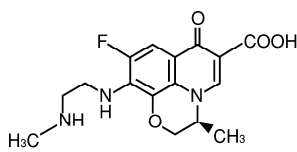
酸分解物  
脱炭酸体



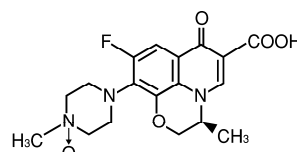
光分解物-1  
ジホルミル体



光分解物-2  
脱メチル体



光分解物-3  
ジアミン体



光分解物-4  
N-オキサイド体

## 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

## 14. その他

該当しない



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 〈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、結核菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

#### 〈適応症〉

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、肺結核及びその他の結核症、Q熱

#### 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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、感染性腸炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

#### 〔解説〕

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、感染性腸炎 又は副鼻腔炎のいずれかの効能・効果を有する抗微生物薬に共通の注意である（平成30年3月7日付薬生発0327第1号）。

### 2. 用法及び用量

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。

肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。

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。

#### 〈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. 本剤の500mg1日1回投与は、100mg1日3回投与に比べ耐性菌の出現を抑制することが期待できる。本剤の投与にあたり、用量調節時を含め錠250mg及び細粒10%を用いる場合も分割投与は避け、必ず1日量を1回で投与すること（「薬効薬理」の項参照）。
3. 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（注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め）14日間投与すること。
4. 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。

5. 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。
6. 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。

#### 〔解説〕

1. 抗菌薬に共通の注意事項である。「抗菌性物質製剤の使用上の注意事項の変更について」（1993年1月19日付薬安第5号）に従い、設定した。
2. *In vitro* でヒト血中濃度推移を培地中に再現したモデルにおいて、500mg 1日1回投与は100mg 1日3回投与と比較して、肺炎球菌及び大腸菌の耐性菌出現を抑制したことから設定した（「VI.2.(2) 8) *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」参照）。
3. 抗菌薬使用のガイドライン（2005年）において、腸チフス、パラチフスに対しフルオロキノロン系薬の投与期間として14日間が推奨されていることから設定した。なお、腸チフス、パラチフスの治療方法として、症状が改善傾向を示した場合には、レボフロキサシン注射剤からレボフロキサシン経口剤への切り替えが想定されるが、その場合も経口剤の投与期間を含めて14日間が推奨される。
4. 2002年7月に公布された EMEA/CPMP ガイダンス\*において、炭疽に対するレボフロキサシンの推奨投与期間が60日間とされていることから設定した。

\*: Guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism (EMEA/CPMP/4048/01, 25 July 2002)

5. 炭疽等、長期投与が必要な場合は、副作用発現に対する観察が必要と考えられるため、経過観察を十分に行うこと。
6. 「VII.1.(3) 2) 腎機能障害患者における単回投与」、「VII.1.(3) 3) 腎機能障害患者における各種用法・用量によるシミュレーション」参照。

#### 〔用法及び用量の設定根拠〕

近年、Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) に関する研究の進歩により、抗菌薬の治療効果及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、有効性が期待できると考えられている。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 ( $AUC_{0-24hr}/MIC$ ) が相関し<sup>3-6)</sup>、耐性化の抑制には最高血中濃度と MIC の比 ( $C_{max}/MIC$ ) が相関することが報告されている<sup>7-10)</sup>。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<sup>11)</sup>、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<sup>7)</sup>。

これらの情報を踏まえ、レボフロキサシンの国内での100mg製剤の用法・用量である100mg 1日3回及び200mg 1日3回と、海外での主な用法・用量である500mg 1日1回について、母集団薬物動態パラメータを用いたモンテカルロシミュレーションによる用法・用量別のPKパラメータの予測を行った。得られたPKデータと、肺炎球菌のMIC分布のデータ\*を用いてPK-PDパラメータを算出した。その結果、100mg 1日3回、200mg 1日3回及び500mg 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%及び98.5%であり、大きな違いはないと推定された（下表参照）。一方、それぞれの用法・用量で、 $C_{max}$  の中央値は、2.11 $\mu$ g/mL、4.22 $\mu$ g/mL、及び6.09 $\mu$ g/mLであり、 $C_{max}/MIC$  が5以上を満たす割合は、31.4%、82.9%及

## V. 治療に関する項目

び93.5%であった。従って、500mg 1日1回は、100mg 1日3回あるいは200mg 1日3回に比べて、治療効果も期待できかつ耐性化を起しにくい用法・用量であることが推察された。

\*：社内資料「第一製薬株式会社（現：第一三共株式会社）第7回抗菌剤感受性年次推移の検討 2005年11月19日」

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

用法・用量	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 中央値 (5%~95%)	$C_{max}/\text{MIC}$ 中央値 (5%~95%)	$C_{max}/\text{MIC} \geq 5$ の割合(%)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ) 中央値 (5%~95%)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 中央値 (5%~95%)	$\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC} \geq 30$ の割合(%)
100 mg 1日3回	2.11 (1.23~3.89)	3.93 (1.60~10.94)	31.4	41.04 (23.17~79.40)	76.23 (30.10~222.43)	95.1
200 mg 1日3回	4.22 (2.46~7.77)	7.86 (3.19~21.87)	82.9	82.09 (46.34~158.80)	152.46 (60.20~444.86)	98.9
500 mg 1日1回	6.09 (3.34~10.15)	11.31 (4.58~29.43)	93.5	68.41 (38.62~132.34)	127.05 (50.17~370.72)	98.5

肺炎球菌のMICは、社内資料「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」を用いた。

肺炎球菌を除く菌種に対しても、500mg 1日1回投与は、100mg 1日3回投与よりも  $\text{AUC}_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ 、 $C_{max}/\text{MIC}$  が高く、また、200mg 1日3回投与と比較しても、 $C_{max}/\text{MIC}$  を高く保つことが可能であり、PK-PDの観点から、高い有効性及び耐性化抑制が期待できると考えられた。

結核症の治療においては薬剤耐性菌の発現を低下させるため、多剤併用療法が必須とされていることから、用法・用量に「肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。」を設定した。

- 3) Lacy MK, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1999;43(3):672-677
- 4) Andes D and Craig WA : Int J Antimicrob Agents 2002;19(4):261-268
- 5) Craig WA : Clin Infect Dis 1998;26(1):1-12
- 6) Craig WA : Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 3):S233-S237
- 7) Madaras-Kelly KJ and Demasters TA : Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37(4):253-260
- 8) Preston SL, et al. : JAMA 1998;279(2):125-129
- 9) Blondeau JM, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2001;45(2):433-438
- 10) Blaser J, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1987;31(7):1054-1060
- 11) Nightingale CH, et al. : Chemotherapy 2000;46(Suppl 1):6-14

## 3. 臨床成績

### (1)臨床データパッケージ

表中の◎：評価資料 ○：参考資料 -：非検討もしくは評価の対象とせず、を表わす。

phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
第I相	日本人健康成人男性	-	◎	◎	単回投与、反復投与#
第I相	日本人健康高齢男性	-	◎	◎	反復投与#
第I相	中国人健康成人男性	-	◎	◎	単回投与、反復投与*
第I相	白人健康成人男性	-	-	◎	単回投与
第III相	腎機能低下者	-	◎	◎	単回投与#
第III相(生物学的同等性試験)	健康成人男性	-	◎	◎	500mg錠と250mg錠の生物学的同等性の検討
第III相(生物学的同等性試験)	健康成人男性	-	◎	◎	500mg錠と10%細粒の生物学的同等性の検討
第III相	日本で市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染あるいは急性気管支炎と診断された患者	◎	◎	◎	臨床効果及び細菌学的効果の検討#

第Ⅲ相	日本で複雑性尿路感染症と診断された患者	◎	◎	—	臨床効果及び細菌学的効果の検討
第Ⅲ相	中国で市中肺炎あるいは慢性気管支炎の急性増悪と診断された患者	◎	◎	◎	臨床効果及び細菌学的効果の検討*
第Ⅲ相	中国で急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症あるいは複雑性尿路感染症と診断された患者	◎	◎	◎	臨床効果及び細菌学的効果の検討
臨床薬理試験	健康成人（米国）	—	○	○	食事の影響及びスクラルファートとの相互作用の検討
臨床薬理試験	健康成人男性（欧州）	—	○	○	シメチジン及びプロベネシドとの相互作用の検討
臨床薬理試験	健康成人（日本、注射）	—	○	—	QT/QTc に及ぼす影響の検討
臨床薬理試験	健康成人男性（欧州）	—	○	○	フェンブフェンとの相互作用検討
臨床薬理試験	健康成人男性（米国）	—	○	○	ワルファリンとの相互作用検討
臨床薬理試験	健康成人男性（欧州）	—	○	○	グリベンクラミドとの相互作用検討
臨床薬理試験	健康成人（米国、カプセル）	—	○	—	QTc 間隔に関する用量反応性試験
臨床薬理試験	健康成人（米国、カプセル）	—	○	—	QT/QTc に及ぼす影響：比較試験（MFLX, CPMX, Placebo）
臨床薬理試験	健康成人男性（日本、注射）	—	○	○	シメチジン及びプロベネシドとの相互作用の検討

（注）#：日本人で PPK 解析を行った。 \*：中国人で PPK 解析を行った。

PPK 解析結果は「Ⅶ.1.(6)母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因」参照。

## (2)臨床効果

### 1) 疾患別臨床効果

国内外で実施された各科領域の各種感染症に対する経口剤の臨床試験成績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 500mg <sup>注1)</sup> ×1	中国 500mg <sup>注1)</sup> ×1	（参考）日本 100～200mg <sup>注2)</sup> ×3
咽頭・喉頭炎	95.0〔19／20〕 <sup>注3)</sup>	—	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〕	—	86.8〔46／53〕
肺炎	93.1〔94／101〕 <sup>注4)</sup>	97.5〔348／357〕 <sup>注5)</sup>	91.4〔64／70〕
慢性呼吸器病変の二次感染	100.0〔28／28〕	97.1〔399／411〕 <sup>注6)</sup>	79.3〔180／227〕
計	95.1〔155／163〕	97.3〔747／768〕	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) 急性咽頭・扁桃炎

注4) 日本において、クラミジア肺炎に対し1例中1例（100.0%）で有効、マイコプラズマ肺炎に対し15例中15例（100.0%）で有効であった。

注5) 中国において、レジオネラ肺炎に対し3例中3例（100.0%）で有効、クラミジア肺炎に対し3例中3例（100.0%）で有効、マイコプラズマ肺炎に対し48例中48例（100.0%）で有効であった。

注6) 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<sup>12)</sup>、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<sup>13)</sup>との報告がある。

<参考> (注射剤の成績)

500mg×1 回/日点滴静注で実施された国内臨床試験において、クラミジア肺炎に対し 4 例中 4 例 (100.0%) で有効、マイコプラズマ肺炎に対し 17 例中 17 例 (100.0%) で有効であった。

12) 河野 茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2003;51(Suppl 1):255-278

13) Yu VL, et al. : Chest 2004;125(6):2135-2139

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 500mg <sup>注1)</sup> ×1	中国 500mg <sup>注1)</sup> ×1	(参考) 日本 100~200mg <sup>注2)</sup> ×3
膀胱炎	86.5 [186/215]	88.4 [ 76/ 86]	82.7 [324/392]
単純性膀胱炎	97.4 [ 37/ 38]	88.4 [ 76/ 86]	93.5 [174/186]
複雑性膀胱炎	84.5 [120/142] <sup>注3)</sup> 82.9 [ 29/ 35] <sup>注4)</sup>	—	72.8 [150/206]
腎盂腎炎	73.3 [ 11/ 15]	89.7 [ 70/ 78]	70.2 [ 33/ 47]
単純性腎盂腎炎	—	89.7 [ 70/ 78]	78.6 [ 11/ 14]
複雑性腎盂腎炎	73.3 [ 11/ 15]	—	66.7 [ 22/ 33]
前立腺炎 (急性症、慢性症)	100.0 [ 2/ 2] <sup>注5)</sup>	—	81.5 [ 44/ 54]
精巣上体炎 (副睾丸炎)	80.0 [ 4/ 5]	—	88.2 [ 30/ 34]
尿道炎	84.8 [ 28/ 33] <sup>注6)</sup>	—	89.4 [135/151]
計	85.6 [231/270]	89.0 [146/164]	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) 国内臨床試験成績 (主要評価：投与終了時の総合臨床効果)

注 4) 製造販売後臨床試験成績 (主要評価：投与終了 5-9 日後の細菌学的効果)

注 5) 急性前立腺炎

注 6) 非淋菌性尿道炎 (クラミジア・トラコマティス性)

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]	
	日本 500mg <sup>注1)</sup> ×1	(参考) 日本 100~200mg <sup>注2)</sup> ×3
子宮頸管炎	92.3 [ 12/ 13] <sup>注3)</sup>	93.5 [ 29/ 31]
バルトリン腺炎	—	98.0 [ 49/ 50]
子宮内感染	94.7 [ 18/ 19]	95.1 [ 58/ 61]
子宮付属器炎	—	85.4 [ 35/ 41]
計	93.8 [ 30/ 32]	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 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) 非淋菌性子宮頸管炎 (クラミジア・トラコマティス性)

## 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 <sup>注1)</sup> ×1	(参考) 日本 100~200mg <sup>注2)</sup> ×3
皮膚科領域感染症	97.1 [302/311] 米国 <sup>注3)</sup> 97.1 [133/137] 欧州 <sup>注3)</sup>	89.4 [390/436]
表在性皮膚感染症 (毛のう炎等) ざ瘡 (化膿性炎症を伴うもの)		83.5 [ 71/ 85]
深在性皮膚感染症 (せつ、せつ腫 症等)		92.8 [142/153]
リンパ管・リンパ節炎		93.8 [ 15/ 16]
慢性膿皮症 (皮下膿瘍、汗腺炎等)		89.0 [162/182]
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 <sup>注)</sup> ×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]	
	日本 500mg <sup>注1)</sup> ×1	(参考) 日本 100~200mg <sup>注2)</sup> ×3
外耳炎	—	76.7 [ 23/ 30]
中耳炎	100.0 [ 13/ 13]	74.0 [111/150]
副鼻腔炎	85.9 [ 73/ 85]	76.5 [ 52/ 68]
化膿性唾液腺炎	—	81.8 [ 9/ 11]
計	87.8 [ 86/ 98]	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 <sup>注)</sup> ×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 <sup>注)</sup> ×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

<参考>

レボフロキサシン水和物の腸チフス・パラチフスに対する治療成績 (1993~1997年) は次のとおりである。

疾患名	除菌率 (%) [再発なし症例/総症例]
腸チフス	100.0 [ 9 / 9]
パラチフス	100.0 [ 2 / 2]

1日用量として400mgを14日間投与、6ヵ月間追跡調査

[感染性腸炎研究会集計資料より]

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 <sup>注)</sup> ×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、肺結核及びその他の結核症、Q熱に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

<参考> (肺結核及びその他の結核症)

結核療法研究協議会が実施した前向き臨床研究<sup>14)</sup>では、多剤耐性結核 (MDR-TB) 及び副作用のため他の抗結核薬が使用できない難治性肺結核症患者 91例 (うち4例は肺外結核を併発) に対して多剤併用療法を行った (レボフロキサシン 500mg 1日1回投与が約9割)。その結果、投与開始時における喀痰中の結核菌の培養結果は、陽性49例、陰性40例及び不明2例であり、培養陽性であった49例のうち、治

療開始後 1 ヶ月でがんにより死亡 1 例、治療開始後の培養検査未実施 1 例を除いた 47 例で投与開始後 6 ヶ月以内に培養陰性化が認められた。

日本結核病学会治療委員会が実施した後ろ向き使用実態調査（レボフロキサシン及び後発品）<sup>15)</sup>におけるレボフロキサシン投与患者では MDR-TB 及び副作用のため他の抗結核薬が使用できない肺結核又は肺外結核の患者 1,316 例に対して多剤併用療法が行われた（レボフロキサシン 500mg/日が約 6 割）。その結果、解析対象 1,190 例のうち、抗酸菌検査結果が不明及び判定不能を除く患者での抗酸菌検査の陰性化率は患者全体で 91.7%（928/1,012 例）、MDR-TB 患者で 86.0%（49/57 例）、臨床効果が不明及び判定不能を除く患者での臨床効果の有効率は患者全体で 98.3%（879/894 例）、MDR-TB 患者で 89.3%（50/56 例）であった。対象疾患別（肺結核又は肺外結核）の陰性化率はいずれも 90%以上であった。

14) 結核療法研究協議会内科会：結核 2014;89(7):643-647

15) 日本結核病学会治療委員会：結核 2012;87(9):599-608

## 2) 原因菌別臨床効果

レボフロキサシンとして 500mg、1 日 1 回の用法・用量で実施した国内臨床試験での原因菌に対する消失率を適応菌種別に下表に示す。

### 適応菌種別消失率（国内臨床試験）

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

16) 河野 茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl 2):20-33



## &lt;参考&gt;

100mg 製剤における原因菌別臨床効果、細菌学的効果、ならびに他剤無効例に対する臨床効果は以下のとおりである。

## ・原因菌別臨床効果（単独感染及び混合感染）

原因菌	症例数	有効症例数*	有効率 (%)
グラム陽性菌	1,023	867	84.8
グラム陰性菌	895	759	84.8
偏性嫌気性菌	126	102	81.0
トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)	107	102	95.3

\* : 著効+有効

## ・原因菌別消失率

原因菌	菌株数	消失株数	消失率 (%)
グラム陽性菌	904	772	85.4
グラム陰性菌	884	787	89.0
偏性嫌気性菌	117	107	91.5
トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)	101	98	97.0

## ・他剤無効症例に対する臨床効果

クラビット投与前の抗菌薬	症例数	有効症例数*	有効率 (%)
ペニシリン系	24	22	91.7
セファロスポリン系	107	80	74.8
アミノ配糖体系	5	3	60.0
マクロライド系	17	12	70.6
テトラサイクリン系	5	4	80.0
キノロン系	17	10	58.8

\* : 著効+有効

## (3)臨床薬理試験

単回、反復投与<sup>17)</sup>

単回投与では、レボフロキサシン (LVFX) として 250、500、750、1000mg を日本人健康成人男性、延べ 36 例に空腹時経口投与した。

薬物動態はレボフロキサシンの  $C_{max}$  が用量増加に比例して上昇したのに対して  $AUC_{0-72hr}$  は用量比例性から予測されるよりも高値を示すことが確認された。レボフロキサシンの未変化体の累積尿中排泄率が約 80% であることからバイオアベイラビリティは良好であると考えられた。

反復投与では、レボフロキサシンとして 500mg を健康成人男性 9 例 (20~27 歳) に 1 日 1 回、7 日間食後経口投与した。その結果、投与 2 日目から 7 日目の投与直前の血漿中レボフロキサシン濃度 ( $C_{24h}$ ) は一定値で推移し、明らかな蓄積性は認められなかった。

また本剤の忍容性は高く、自覚症状、臨床検査 (血液学的、血液生化学的、尿所見) 及び生理学的検査において本剤に起因する有意な異常所見は認められなかった。

腸内細菌叢に及ぼす影響も検討した。好気性菌、嫌気性菌含めて問題は認められなかった。またいずれの被験者にも *C. difficile* は検出されず、本菌の産生する毒素も検出されなかった (「VI.2.(2)7) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響」参照)。

有害事象は単回投与では認められず、反復投与では 3 名に 4 件認められた。いずれも軽度又は中等度であり、

投与を中止した被験者はいなかった、治験薬との因果関係は関連なし、あるいはほとんど関連なしと判定された。

また安全性の評価項目として、キノロン系抗菌薬の副作用としてみられ致命的な Torsade de Pointes のリスクファクターとして知られている QT/QTc 間隔延長作用についても検討した。結果として、QTc 間隔の絶対値が 450msec を超えた被験者は単回、反復投与ともに認められなかった。QTc 間隔のベースラインからの変化量が 30msec を超えた被験者は単回投与ではプラセボ群 2 名、反復投与ではプラセボ群 1 名でありレボフロキサシン群では認められなかった（「Ⅷ.8.(2)重大な副作用と初期症状」、「Ⅷ.5.慎重投与内容とその理由」参照）。

17) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl 2):1-11

#### <参考>

##### QT/QTc 間隔に及ぼす影響

本製剤ではないが、海外又は錠剤以外（カプセル、注射剤）で本項目について検討を行ったので以下に結果を記す。

##### ・ QT/QTc 間隔に関する安全性及び用量反応関係の検討（米国、カプセル）<sup>18)</sup>

米国人健康成人男女 48 例を対象にレボフロキサシン（カプセル剤）500、1000、1500mg あるいはプラセボを単回投与して QT/QTc 間隔に及ぼす影響を比較検討した（二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバー法、休薬期間は 98 時間）。

その結果、1000、1500mg で投与後 1.5、2 時間の QTc 間隔（Bazett 法）でプラセボと比較して統計学的に有意な増加が認められたが、500mg では認められなかった。1000mg 投与では補正方法に依存して統計学的有意差が認められた。1500mg 投与でみられた QTc 間隔の延長は心拍数増加を反映している可能性があり、レボフロキサシンが心室再分極に及ぼす影響は不明である。

18) Noel GJ, et al. : J Clin Pharmacol 2004;44(5):464-473

##### ・ MFLX、CPFX との比較試験（米国、カプセル）

健康成人男女（各群 12 例、計 48 例）を対象にレボフロキサシンカプセル剤 1000mg（L 群）、MFLX800mg（M 群）、CPFX1500mg（C 群）、プラセボ（P 群）を単回投与して QT/QTc 間隔に及ぼす影響を比較検討した（二重盲検、無作為化、プラセボ対照、4 群 4 期クロスオーバー法、休薬期間は 7 日間）。

遅発性心室再分極及び不整脈に関連性ある有害事象は P、L 群で各々 1、2 件認められた。いずれの事象も軽度であったが P 群の浮動性めまい及び他剤群の体位性低血圧の 2 件以外は治験薬との因果関係は否定されなかった。また、死亡、重篤な有害事象は認められなかった。（社内資料）

##### ・ 点滴静脈内投与時における QT/QTc 間隔に及ぼす影響（日本、注射）<sup>19)</sup>

健康な日本人男女 48 例を対象にレボフロキサシン 500mg 点滴静脈内投与時の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を検討した（単盲検、無作為化、プラセボ対照、2 群 2 期クロスオーバー法、休薬期間は 7 日間）。

健康な日本人 48 例の被験者を、年齢、性別が均等になるよう登録し、第 I 期、第 II 期にレボフロキサシン又は生理食塩液を投与した。その結果、レボフロキサシンの QT 間隔に対する作用はきわめて弱く Torsades de Pointes を誘発する可能性は非常に低いと考えられた。

19) 杉山 篤ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(2):106-113

#### (4)探索的試験

該当資料なし

#### (5)検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

<参考>

呼吸器感染症

①日本

・市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎<sup>16)</sup>

日本人呼吸器感染症患者 152 例を対象に、レボフロキサシン 500mg 1 日 1 回、7 日間投与し、有効性、安全性を検討した（非盲検非対照試験）。また、薬物動態パラメータ（ $C_{max}$ 、 $C_{24h}$ 、 $AUC_{0-24h}$ ）の増加に伴う有害事象の発現数、副作用発現数の増加傾向は認められなかった。

結果として、本剤 500mg 1 日 1 回 7 日間投与は成人の市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、又は急性気管支炎に対して治療効果が期待できるとともに菌の耐性化を起こしにくい用法・用量と考えられた。また安全性に重大な問題はないと考えられた。

16) 河野 茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl 2):20-33

②中国

・下気道感染症（中国人患者を対象）

中国人下気道感染症患者 775 例を対象に、レボフロキサシン 500mg 1 日 1 回、市中肺炎では 7~14 日間、慢性気管支炎の急性増悪では 7~10 日間投与し、有効性、安全性を検討した（オープンラベル試験）。（なお、総合薬効評価の評価項目及び判定基準は「抗菌薬臨床研究指導原則（中国衛生部、1993 年発布）」に準拠した。）

結果として、1 日 1 回 500mg 投与で治療終了時の有効率は 97.3% (747/768)、疾患別では市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪でそれぞれ 97.5% (348/357)、97.1% (399/411) と、90%を超えた臨床的有効率が得られた<sup>20)</sup>。

細菌学的有効率は 92.6% (276 例/298 例)、疾患別では市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪でそれぞれ 97.0% (130/134)、89.0% (146/164) であった。また安全性に重大な問題は認められなかった。

20) Zhang YY, et al. : J Infect Chemother 2009;15(5):301-311

尿路感染症

①日本<sup>21)</sup>

日本人複雑性尿路感染症患者 157 例（尿路に基礎疾患を有する腎盂腎炎、膀胱炎患者：複雑性腎盂腎炎 15 例、複雑性膀胱炎 142 例）を対象にレボフロキサシン 500mg 1 日 1 回投与の有効性・安全性を検討した（オープンラベル試験）。投与期間は 7~14 日間とし、50 例での安全性、有効性を評価した後に 14 日間まで投与可能とした。主要評価項目として有効性については日本化学療法学会臨床評価法制定委員会「UTI 薬効評価基準（第 4 版暫定案）（日本化学療法学会雑誌 1997;45(4):203-247）」に準じて

- ①「投与終了/中止時の早期薬効判定における総合臨床効果の有効率」、
- ②「投与終了 5~9 日後の後期薬効判定における臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（菌消失率）」で行った。

結果として、尿路感染症に対する効果は、有効率が全体で 83.4% (131 例/157 例)、疾患別には複雑性腎盂腎炎で 73.3% (11 例/15 例)、複雑性膀胱炎 84.5% (120/例 142 例) であった。

細菌学的効果：細菌尿の陰性化率（投与終了/中止時）は尿路感染症全体で 78.3% (123 例/157 例) で、疾患別では複雑性膀胱炎 79.6% (113/例/142 例)、複雑性腎盂腎炎 66.7% (10 例/15 例) であった。後期薬効判定における臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（菌消失率）はそれぞれ 59.6% (81 例/136 例)、60.9% (95 例/156 例) であった。

21) 松本哲朗ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl 2):34-46

## ②中国

## ・複雑性尿路感染症（中国人患者を対象）

中国人尿路感染症患者 307 例（内訳は急性単純性下部尿路感染症 89 例、急性腎盂腎炎 84 例、反復性尿路感染症 107 例、複雑性尿路感染症 27 例）を対象にレボフロキサシン 500mg 1 日 1 回投与で、有効性、安全性の検討を行った（オープンラベル試験）。

投与期間は、急性単純性下部尿路感染症は 3～5 日間、急性腎盂腎炎、複雑性尿路感染症は 10～14 日間、反復性尿路感染症は 7～14 日間である。その結果、治療終了時における有効率は全体で 96%（290 例/302 例）、疾患別では、複雑性尿路感染症 100%（27 例/27 例）、急性単純性下部尿路感染症 94.2%（81 例/86 例）、急性腎盂腎炎では 98.8%（81 例/82 例）、反復性尿路感染症 94.4%（101 例/107 例）であり、複雑性尿路感染症に対して、本剤 1 日 1 回 500mg 投与で有効性が認められた<sup>20)</sup>。細菌学的効果は、治療終了時の細菌学的有効率は全体で 94.6%（139 例/147 例）であった。

疾患別では複雑性尿路感染症 71.4%（10 例/14 例）、単純性尿路感染症（急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症）97.0%（129 例/133 例）であり、その内訳は、急性単純性下部尿路感染症 100%（48 例/48 例）、急性腎盂腎炎 96.2%（50 例/52 例）、反復性尿路感染症 93.9%（31 例/33 例）、といずれの疾患に対しても 90%以上の細菌学的有効率を示した

20) Zhang YY, et al. : J Infect Chemother 2009;15(5):301-311

## &lt;参考&gt;

100mg 製剤でのデータを以下に記載する。

オフロキサシンを対照薬として、肺炎<sup>22)</sup>、慢性下気道感染症<sup>23)</sup>、複雑性尿路感染症<sup>24)</sup>について二重盲検試験を実施したところ、臨床効果判定において本剤投与群とオフロキサシン投与群の間に有意差は認められなかった。

〈用量〉	レボフロキサシン水和物	100mg 錠	1 回 1 錠
	オフロキサシン	100mg 錠	1 回 2 錠
〈用法〉	1 日 3 回食後経口投与	14 日間	(肺炎、慢性下気道感染症)
		5 日間	(複雑性尿路感染症)

薬 剤	肺 炎			慢性下気道感染症			複雑性尿路感染症 <sup>*</sup>		
	症例数	有効 <sup>*</sup>	有効率(%)	症例数	有効 <sup>*</sup>	有効率(%)	症例数	有効 <sup>*</sup>	有効率(%)
レボフロキサシン水和物	68	58	85.3	72	62	86.1	135	113	83.7
オフロキサシン	72	66	91.7	73	60	82.2	126	100	79.4

※UTI 薬効評価基準による判定 \* 著効+有効

22) 副島林造ほか：Chemotherapy 1992;40(Suppl 3):121-146

23) 副島林造ほか：Chemotherapy 1992;40(Suppl 3):97-120

24) 河田幸道ほか：Chemotherapy 1992;40(Suppl 3):230-248

## 3) 安全性試験

該当資料なし

## 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6)治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

①使用成績調査

本剤（錠 250mg・500mg 及び細粒 10%）の使用実態下における未知の副作用の検出、副作用の発生状況及び安全性・有効性を確認することを目的として、2009年10月～2010年9月にかけて、全国4,552施設から32,200例の調査票が収集され、安全性解析対象29,872例、有効性解析対象28,872例について以下の結果が得られた。

- a. 安全性解析対象症例29,872例における副作用発現率は1.61%であり、主な副作用は下痢（0.24%）、悪心（0.17%）、発疹（0.13%）、AST（GOT）上昇（0.09%）、ALT（GPT）上昇（0.09%）であった。
- b. 本剤と併用注意となっているフェニル酢酸系・プロピオン酸系消炎鎮痛薬（NSAIDs）は13.7%で併用されていたが、併用による中枢神経系副作用発現率の上昇は認められなかった。
- c. 腎機能低下患者（Ccr<50mL/min）において、添付文書に示されている用法・用量で調節した場合、用量依存的と考えられる中枢神経系副作用は認められなかったが、用法・用量を調節せず、500mg、1日1回連日投与されていた症例に、痙攣等の中枢神経系副作用が認められたことから、腎機能が低下している症例では添付文書の記載に従い、腎機能に応じて用法・用量を調節し投与すべきと考えられた。
- d. 有効性解析対象症例28,872例における有効率は96.0%で、呼吸器、尿路等の感染症領域別の有効率は93.8%～97.7%であった。また、腎機能低下患者で用法・用量を調節した場合でも85%を超える有効率が確保されていた。
- e. 適応菌種における菌消失率は94.2%（2,794株/2,965株）で、グラム陽性菌93.6%（902株/964株）、グラム陰性菌94.5%（1,793株/1,898株）、嫌気性菌100%（15株/15株）、非定型菌95.5%（84株/88株）であった。

以上、本調査において、本剤の安全性に大きな問題点は認められず、各領域感染症に対する有効率は90%以上を示したことから、本剤が有用な抗菌薬であることが確認された。

（社内資料）

表1 感染症領域・適応疾患別の有効率

感染症名		症例数	有効	無効	有効率	
全 体		28,872	27,727	1,145	96.0%	
感 染 症 領 域	呼吸器感染症	13,169	12,676	493	96.3%	
	尿路・性器感染症	8,395	8,036	360	95.7%	
	産婦人科領域感染症	390	375	15	96.2%	
	皮膚科領域感染症	1,488	1,441	47	96.8%	
	外科・整形外科領域感染症	728	701	27	96.3%	
	胆道感染症	112	105	7	93.8%	
	耳鼻科領域感染症	2,441	2,310	131	94.6%	
	眼科領域感染症	132	128	4	97.0%	
	腸管感染症	1,277	1,247	30	97.7%	
	歯科・口腔外科領域感染症	739	708	31	95.8%	
その他 感染症	1	1	0	100.0%		
適 応 疾 患	呼吸器感染症	咽頭・喉頭炎	3,730	3,620	110	97.1%
		扁桃炎	1,749	1,701	48	97.3%
		急性気管支炎	4,961	4,811	150	97.0%
		肺炎	1,931	1,794	137	92.9%
		慢性呼吸器病変の二次感染	798	750	48	94.0%
	尿路・性器感染症	膀胱炎	6,316	6,087	229	96.4%
		腎盂腎炎	789	751	38	95.2%
		前立腺炎	655	618	37	94.4%
		精巣上体炎	149	141	8	94.6%
		尿道炎	486	438	48	90.1%
	産婦人科領域感染症	子宮頸管炎	156	152	4	97.4%
		バルトリン腺炎	41	38	3	92.7%
		子宮内感染	78	77	1	98.7%
		子宮付属器炎	115	108	7	93.9%
	皮膚科領域感染症	表在性皮膚感染症	428	423	5	98.8%
		ざ瘡	149	142	7	95.3%
		深在性皮膚感染症	771	747	24	96.9%
		リンパ管・リンパ節炎	107	96	11	89.7%
		慢性膿皮症	33	33	0	100.0%
	外科・整形外科領域感染症	外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	659	637	22	96.7%
		乳腺炎	2	2	0	100.0%
		肛門周囲膿瘍	67	62	5	92.5%
	胆道感染症	胆嚢炎	50	48	2	96.0%
		胆管炎	62	57	5	91.9%
	耳鼻科領域感染症	外耳炎	123	119	4	96.7%
		中耳炎	483	446	37	92.3%
		副鼻腔炎	1,760	1,673	87	95.1%
		化膿性唾液腺炎	75	72	3	96.0%
	眼科領域感染症	涙嚢炎	14	13	1	92.9%
		麦粒腫	91	90	1	98.9%
		瞼板腺炎	27	25	2	92.6%
	腸管感染症	感染性腸炎	1,276	1,246	30	97.6%
腸チフス		0	0	0	-	
バラチフス		1	1	0	100.0%	
コレラ		0	0	0	-	
歯科・口腔外科領域感染症	歯周組織炎	385	374	11	97.1%	
	歯冠周囲炎	151	138	13	91.4%	
	顎炎	203	196	7	96.6%	
その他 感染症	Q熱	1	1	0	100.0%	
	炭疽	0	0	0	-	
	ブルセラ症	0	0	0	-	
	ペスト	0	0	0	-	
	野兔病	0	0	0	-	

表2 原因菌別の有効率・菌消失率

菌種	有効率	菌消失率
全体	94.0% ( 3,265/ 3,472)	94.2% ( 2,796/ 2,967)
グラム陽性菌	92.8% ( 936/ 1,009)	93.6% ( 902/ 964)
ブドウ球菌属	89.9% ( 401/ 446)	91.5% ( 389/ 425)
レンサ球菌属	93.5% ( 217/ 232)	95.9% ( 208/ 217)
腸球菌属	93.7% ( 148/ 158)	92.1% ( 174/ 189)
肺炎球菌	98.3% ( 170/ 173)	98.5% ( 131/ 133)
グラム陰性菌	94.6% ( 2,223/ 2,349)	94.5% ( 1,797/ 1,902)
アシネトバクター属	100.0% ( 10/ 10)	100.0% ( 14/ 14)
インフルエンザ菌	98.5% ( 134/ 136)	98.1% ( 106/ 108)
エンテロバクター属	94.4% ( 34/ 36)	95.0% ( 38/ 40)
カンピロバクター属	96.4% ( 27/ 28)	100.0% ( 17/ 17)
クレブシエラ属	98.6% ( 143/ 145)	98.6% ( 145/ 147)
サルモネラ属	91.7% ( 11/ 12)	90.9% ( 10/ 11)
シトロバクター属	93.5% ( 58/ 62)	94.1% ( 48/ 51)
セラチア属	96.2% ( 25/ 26)	92.3% ( 24/ 26)
パラチフス菌	100.0% ( 1/ 1)	100.0% ( 1/ 1)
プロテウス属	100.0% ( 60/ 60)	98.5% ( 65/ 66)
プロピデンスシア属	75.0% ( 3/ 4)	85.7% ( 6/ 7)
モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	95.5% ( 42/ 44)	97.5% ( 39/ 40)
モルガネラ ・モルガニー	90.9% ( 10/ 11)	91.7% ( 11/ 12)
レジオネラ属	100.0% ( 4/ 4)	100.0% ( 2/ 2)
大腸菌	95.4% ( 1,521/ 1,594)	95.7% ( 1,147/ 1,199)
緑膿菌	85.8% ( 103/ 120)	79.6% ( 86/ 108)
呼吸器感染症由来株	86.4% ( 38/ 44)	69.7% ( 23/ 33)
尿路感染症由来株	81.0% ( 34/ 42)	81.8% ( 27/ 33)
その他	91.2% ( 31/ 34)	85.7% ( 36/ 42)
淋菌	68.3% ( 41/ 60)	71.7% ( 38/ 53)
嫌気性菌	100.0% ( 9/ 9)	100.0% ( 15/ 15)
ペプトストレプトコッカス属	100.0% ( 9/ 9)	100.0% ( 15/ 15)
非定型菌	92.4% ( 97/ 105)	95.5% ( 82/ 86)
トラコーマクラミジア (クラミジア ・トラコマティス)	92.1% ( 93/ 101)	95.3% ( 82/ 86)

## ②製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

a. クラミジア性子宮頸管炎及び子宮内感染に対するレボフロキサシン 500mg 1日1回投与の有効性、安全性の検討<sup>25)</sup>

本剤のクラミジア性子宮頸管炎及び子宮内感染に対する有効性及び安全性を検討した。本剤の用法・用量は1回500mg 1日1回7日間経口投与とした。クラミジア性子宮頸管炎における治癒判定時(投与終了14~21日後)の微生物学的効果は94.4% (17/18)であり、臨床効果は100% (16/16)であった。子宮内感染では、投与終了時の臨床効果は94.7% (18/19)、微生物学的効果は68.8% (11/16)であった。副作用の発現は43例中9例(20.9%)に認められ、その内訳は $\gamma$ -GTP増加及び尿中ブドウ糖陽性がそれぞれ2例に発現した以外はすべて1例のみの発現であった。副作用の重症度は、いずれも軽度あるいは中等度であった。

以上の成績より、本剤1回500mg 1日1回投与はクラミジア性子宮頸管炎及び子宮内感染の治療に有用な薬剤であることが確認された。

25) 三嶋廣繁ほか: Jpn J Antibiot 2011;64(4):217-228

b. 成人急性咽頭・扁桃炎に対するレボフロキサシン 500mg 1日1回投与の有用性の検討<sup>26)</sup>

急性咽頭・扁桃炎の成人患者に本剤500mg 1日1回投与し、疾患重症度、及び局所所見・臨床的症状より本剤の有効性を検討した。投与終了7日後の臨床効果(治癒率)は95.0% (19/20)、投与終了・中止時の細菌学的効果(陰性化率)は100% (7/7)であった。有害事象はすべて軽度~中等度で、28.6% (6/21)に発現した。副作用は4.8% (1/21)に認められた。

結果として、本剤500mg 1日1回投与は口蓋の扁桃組織に良好に移行し、急性咽頭・扁桃炎に対して有効であった。スコアリングシステムによる評価の導入は、本剤500mg 1日1回投与の有効性を

定量的、視覚的に表現でき、有用であった。

なお、口蓋扁桃組織への移行については「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照。

26) 山中 昇ほか：耳鼻咽喉科臨床 2011;104(9):657-666

c. 成人急性中耳炎及び急性鼻副鼻腔炎に対するレボフロキサシン 500mg 1日1回投与の有用性の検討<sup>27)</sup>

中耳炎・鼻副鼻腔炎の成人患者に本剤 500mg 1日1回投与し、上顎洞粘膜内への移行性の検討、及び本剤の有効性を検討した。投与終了7日後の臨床効果(治癒率)は急性中耳炎で100%(12/12)、慢性中耳炎の急性増悪で100%(1/1)、急性鼻副鼻腔炎で85.1%(63/74)、慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪で90.9%(10/11)であった。投与終了・中止時の細菌学的効果(陰性化率)は、急性中耳炎で100%(4/4)、急性鼻副鼻腔炎で94.9%(37/39)、慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪で100%(3/3)であった。有害事象はすべて軽度～中等度で、33.6%(38/113)に発現した。副作用は22.1%(25/113)に認められた。

結果として、本剤 500mg 1日1回投与は上顎洞粘膜組織に良好に移行し、急性中耳炎・急性鼻副鼻腔炎に対して有効であった。スコアリングシステムによる評価の導入は、本剤 500mg 1日1回投与の有効性を定量的、視覚的に表現でき、有用であった。

なお、上顎洞粘膜組織への移行については「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照。

27) 山中 昇ほか：耳鼻咽喉科臨床 2011;104(8):591-605

d. レボフロキサシン 500mg 1日1回投与の尿路性器感染症に対する臨床効果と前立腺組織移行性<sup>28)</sup>

本剤 500mg 1日1回投与の尿路性器感染症に対する有効性及び安全性、本剤 500mg 単回投与時の前立腺組織への移行性を、それぞれ製造販売後臨床試験にて検討した。尿路性器感染症の臨床試験では、急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、非淋菌性尿道炎(クラミジア・トラコマティス性)、急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎(細菌性及びクラミジア・トラコマティス性)を対象に、本剤 500mg を1日1回投与した。投与期間は必要に応じて3日間、7日間又は14日間とした。

有効性の評価は、「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第1版」に準拠した。尿路性器感染症の臨床試験では、主要評価項目は投与終了5～9日後(細菌性)又は投与終了2～4週後(クラミジア・トラコマティス性)の細菌学的効果の有効率とした。各疾患の有効率は、急性単純性膀胱炎で97.4%(37/38)、複雑性膀胱炎で82.9%(29/35)、非淋菌性尿道炎で84.8%(28/33)であり、急性細菌性前立腺炎は2例中2例が有効、急性精巣上体炎は5例中4例(クラミジア・トラコマティス性の1例は有効)が有効であった。副作用の発現率は14.2%(20/141)であり、重篤又は重度な副作用は認めなかった。

以上より、本剤 500mg 1日1回投与は、尿路性器感染症に対し十分な治療効果を示し、前立腺組織への移行性も良好であることが示唆された。

なお、前立腺組織への移行については「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照。

28) 安田 満ほか：日本化学療法学会雑誌 2011;59(6):585-596



## &lt;参考&gt;

## ①特定使用成績調査（特別調査）

## i)臨床分離株の感受性推移に関する調査

1995年1月から12月及び1998年1月から12月に、全国の臨床施設より株式会社東京総合臨床検査センターに送付された臨床分離株、各種感染症患者試料より分離・同定された臨床分離株から、各年935株、980株を無作為に集積して本剤への感受性の推移を検討した。

グラム陽性菌については、1995年から1998年において *Peptostreptococcus* spp.に対する本剤のMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub>に上昇が認められ、本剤に対する耐性化傾向が認められた。

また、MRSA、*S. epidermidis*に対する本剤のMIC<sub>50</sub>には、経年的に上昇は認められなかったが、MIC<sub>80</sub>、MIC<sub>90</sub>では上昇が認められ、本剤に対する耐性化傾向が示唆された。MRSA、*S. epidermidis*、*Peptostreptococcus* spp.以外の菌種に対するMIC<sub>50</sub>、MIC<sub>80</sub>及びMIC<sub>90</sub>には、経年的に大幅な上昇が認められず、良好な抗菌力を示していた。

グラム陰性菌については、いずれの菌種においても本剤への感受性はほとんど変化しておらず、そのMIC<sub>90</sub>はいずれも3.13µg/mL以下であり、耐性化傾向は認められなかった。

以上の結果より、近年に検出した市中感染症由来臨床分離株に対する本剤の抗菌活性を1995年、1998年と経年的に検討した結果、さほど大きな耐性化は認められず、本剤は市中感染症由来のほとんどの菌に対し、高い抗菌活性と広い抗菌スペクトルを有していた。

臨床分離株に対する経年的MIC分布（グラム陽性菌）

（ ）は内訳

菌種	1995年検出株 (MIC µg/mL)					1998年検出株 (MIC µg/mL)				
	株数	range	50%	80%	90%	株数	range	50%	80%	90%
<i>S. aureus</i> subsp. <i>aureus</i>	50	0.05~>100	0.2	0.2	6.25	50	0.1~>100	0.2	3.13	6.25
MSSA	(40)	0.05~0.2	0.2	0.2	0.2	(36)	0.1~12.5	0.2	0.2	3.13
MRSA	(10)	0.1~>100	6.25	6.25	25	(14)	0.2~>100	6.25	25	>100
<i>S. epidermidis</i>	10	0.1~1.56	0.2	0.2	0.2	10	0.2~6.25	0.2	0.78	1.56
CNS	55	0.1~25	0.39	3.13	12.5	55	0.1~25	0.39	3.13	6.25
<i>S. pneumoniae</i>	50	0.39~3.13	1.56	1.56	3.13	50	0.2~1.56	0.78	1.56	1.56
<i>S. pyogenes</i>	25	0.39~3.13	0.78	1.56	1.56	25	0.39~3.13	0.78	0.78	0.78
<i>S. agalactiae</i>	10	0.78~3.13	1.56	3.13	3.13	10	0.78~25	1.56	1.56	1.56
<i>Streptococcus</i> spp.	30	0.39~1.56	0.78	1.56	1.56	30	0.39~1.56	0.78	1.56	1.56
<i>E. faecalis</i>	30	0.39~50	1.56	12.5	12.5	50	0.78~100	1.56	1.56	25
<i>Enterococcus</i> spp.	20	0.2~50	1.56	12.5	12.5	20	0.39~100	3.13	25	25
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	50	0.05~>100	0.39	1.56	6.25	50	≤0.025~100	3.13	12.5	50
<i>Propionibacterium acnes</i>	25	0.1~1.56	0.2	0.2	0.2	25	0.39~6.25	0.39	0.39	0.39

## 臨床分離株に対する経年的 MIC 分布 (グラム陰性菌)

菌種	1995年検出株 (MIC $\mu\text{g/mL}$ )					1998年検出株 (MIC $\mu\text{g/mL}$ )				
	株数	range	50%	80%	90%	株数	range	50%	80%	90%
<i>E. coli</i>	50	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.05	0.2	0.39	50	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	0.05	0.1
<i>Citrobacter</i> spp.	50	$\leq 0.025 \sim 25$	0.1	0.39	25	50	$\leq 0.025 \sim >100$	0.1	0.39	0.39
<i>K. pneumoniae</i>	50	$\leq 0.025 \sim 50$	0.1	0.2	0.78	50	0.05 $\sim 0.78$	0.05	0.1	0.1
<i>K. oxytoca</i>	25	0.05 $\sim 12.5$	0.1	0.1	1.56	25	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.05	0.1	0.39
<i>Enterobacter</i> spp.	50	0.05 $\sim 6.25$	0.1	0.78	1.56	50	$\leq 0.025 \sim 50$	0.1	0.2	3.13
<i>S. marcescens</i>	50	$\leq 0.025 \sim 50$	0.2	3.13	6.25	50	$\leq 0.025 \sim 25$	0.78	3.13	3.13
<i>Proteus</i> spp.	50	$\leq 0.025 \sim 25$	0.05	0.05	0.78	50	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	0.1	0.1
<i>P. aeruginosa</i>	50	0.2 $\sim 100$	0.78	3.13	50	50	0.39 $\sim >100$	0.78	1.56	3.13
<i>Acinetobacter</i> spp.	30	$\leq 0.025 \sim 3.13$	0.1	0.2	0.78	30	0.05 $\sim 12.5$	0.2	0.39	3.13
<i>H. influenzae</i>	50	$\leq 0.025 \sim 3.13$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.2	50	$\leq 0.025 \sim 6.25$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	25	$\leq 0.025 \sim 1.56$	0.2	0.39	0.78	50	0.05 $\sim 0.78$	0.1	0.1	0.1
<i>N. gonorrhoeae</i>	25	$\leq 0.025 \sim 1.56$	$\leq 0.025$	0.05	0.2	25	$\leq 0.025 \sim 1.56$	$\leq 0.025$	0.1	0.39
<i>C. jejuni</i>	25	$\leq 0.025 \sim 1.56$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	0.1	25	0.05 $\sim 3.13$	0.1	0.1	0.39

ii) 臨床分離株の感受性に関する調査<sup>29)</sup>

1998年1月から12月に、全国の臨床施設より株式会社三菱化学ビーシーエルに送付され、各種感染症患者試料より分離・同定された臨床分離株から、1,020株を無作為に抽出し、本剤への感受性を調査した。

MRSA、CNS、*Enterococcus* spp.及び*Peptostreptococcus* spp.においてはMIC<sub>90</sub>が25 $\mu\text{g/mL}$ 、*N. gonorrhoeae*においては12.5 $\mu\text{g/mL}$ と本剤に対する耐性化が認められたが、各菌種ともMIC<sub>50</sub>は低値に保たれていた。

*Citrobacter* spp.、*S. marcescens*、*Proteus* spp.、*P. aeruginosa*の一部にMIC値が12.5 $\mu\text{g/mL}$ 以上の耐性株が認められたが、MIC<sub>90</sub>は0.20 $\sim 3.13\mu\text{g/mL}$ であり、良好な抗菌活性を保持しているものと考えられた。これら以外の菌種に対しては、耐性株はほとんど認められず、良好な抗菌活性を保っていた。

以上の結果より、近年に検出した各種感染症由来臨床分離株に対する本剤の抗菌活性を検討した結果、一部の菌種に耐性株が存在するものの、感染症由来の大多数の菌株に対して良好な抗菌活性を維持しており、今日においてもなお各種適応菌種による感染症の治療に有用であると考えられた。

29) 松崎 薫ほか : Jpn J Antibiot 1999;52(9):571-584

## 臨床分離株に対する MIC 分布 (グラム陽性菌)

菌種	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
	株数	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
MSSA	30	0.10~0.39	0.20	0.20	0.39
MRSA	30	0.78~>100	6.25	25	25
<i>S. epidermidis</i>	25	0.20~25	0.20	0.20	3.13
CNS	30	0.10~50	0.20	0.78	25
<i>S. pneumoniae</i>	50	0.39~1.56	0.78	0.78	0.78
<i>S. pyogenes</i>	25	0.39~1.56	0.39	0.78	1.56
<i>S. agalactiae</i>	20	0.39~1.56	0.78	0.78	0.78
<i>Streptococcus</i> spp.	20	0.20~1.56	0.39	0.78	0.78
<i>E. faecalis</i>	50	0.78~100	1.56	1.56	25
<i>Enterococcus</i> spp.	20	0.39~25	3.13	12.5	25
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	50	0.20~50	0.78	6.25	25
<i>P. acnes</i>	25	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.20	0.39	0.39

## 臨床分離株に対する MIC 分布 (グラム陰性菌)

菌種	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )				
	株数	range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>E. coli</i>	50	$\leq 0.025 \sim 0.78$	$\leq 0.025$	0.05	0.10
<i>Citrobacter</i> spp.	50	$\leq 0.025 \sim 50$	0.05	0.20	0.20
<i>K. pneumoniae</i>	50	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.10	0.10
<i>K. oxytoca</i>	25	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.05	0.10
<i>Enterobacter</i> spp.	50	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.05	0.10	0.10
<i>S. marcescens</i>	50	$\leq 0.025 \sim 50$	0.39	1.56	3.13
<i>Proteus</i> spp.	50	0.05~>100	0.10	0.39	1.56
<i>P. aeruginosa</i>	50	0.20~25	0.78	1.56	1.56
<i>Acinetobacter</i> spp.	30	$\leq 0.025 \sim 0.39$	0.10	0.20	0.20
<i>H. influenzae</i>	50	$\leq 0.025 \sim 0.10$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	50	$\leq 0.025 \sim 0.78$	0.05	0.05	0.10
<i>N. gonorrhoeae</i>	30	$\leq 0.025 \sim 12.5$	0.39	6.25	12.5
<i>Campylobacter</i> spp.	20	0.05~3.13	0.20	1.56	3.13
<i>Vibrio cholerae</i>	40	$\leq 0.025 \sim 0.05$	0.05	0.05	0.05

## iii) 抗菌剤感受性年次別推移の検討

国内で1992年から経年的に、レボフロキサシンサーベイランスグループが、国内臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランスを実施している。1998年<sup>30)</sup>、2000年<sup>31)</sup>、2002年<sup>32)</sup>、2004年<sup>33)</sup>及び2007年<sup>34)</sup>に分離した主要菌種のレボフロキサシン感性率の経年的推移を表に示す。

レボフロキサシンへは、2007年分離のMethicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA)、Methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci (MSCNS)、*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*、ならびに腸内細菌科の細菌 (*Escherichia coli* 及び *Proteus mirabilis* を除く) で、87.3~100%の高い感性率を維持していた。一方、*E. coli* 及び *P. mirabilis* ではレボフロキサシン感受性率が低下傾向にあり、2007年にはそれぞれ73.8%及び88.8%であった。*Enterococcus faecalis* 及び尿路感染症 (UTI) 由来 *Pseudomonas aeruginosa* のレボフロキサシンに対する感性率はそれぞれ74.1%及び72.8%と低いものの、1998年から2007年まで大きな変動は見られなかった。

2007年に分離された臨床分離株の感受性調査の成績では、レボフロキサシンを含め臨床での使用が15年以上経過したフルオロキノロン系抗菌薬に対し、MRSA、*Enterococci*、*E. coli*、*P. aeruginosa*、*N. gonorrhoeae* は耐性化傾向が示されたが、それ以外の菌種では、90%以上の高い感性率が保持されていた。

30) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2000;53(6):387-408

31) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2003;56(5):341-364

32) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2005;58(1):17-44

33) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2006;59(6):428-451

34) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2009;62(4):346-370

## 臨床分離株の LVFX 感性率の経年的推移

菌種	感受性率：% <sup>a)</sup> (分離株数)					MIC <sub>90</sub> (μg/mL)				
	1998年	2000年	2002年	2004年	2007年	1998年	2000年	2002年	2004年	2007年
MSSA	95.8 (361)	96.5 (515)	95.3 (706)	94.5 (1126)	93.2 (736)	0.25	0.25	0.5	0.25	0.5
MRSA	17.3 (399)	12.6 (548)	14.1 (700)	8.3 (1169)	5.8 (744)	>8	>8	>64	>64	>64
MSCNS	82.4 (227)	92.1 (291)	92.9 (437)	90.5 (719)	87.3 (536)	4	2	2	1	2
MRCNS	30.3 (175)	52.3 (543)	56.4 (685)	31.9 (1029)	28.6 (724)	>8	8	8	8	16
<i>S. pneumoniae</i>	99 (291)	98.4 (432)	98.0 (598)	99.2 (1010)	98.8 (677)	1	1	1	1	1
<i>S. pyogenes</i>	100 (170)	100 (331)	99.5 (368)	99.4 (676)	98.4 (509)	1	1	1	1	1
<i>E. faecalis</i>	75.1 (321)	74.4 (507)	71.5 (649)	69.9 (987)	74.1 (683)	>8	16	32	32	64
<i>E. faecium</i>	24.3 (181)	22.1 (357)	19.6 (429)	11.3 (663)	10.5 (552)	>8	>8	64	64	>64
<i>H. influenzae</i>	100 (295)	100 (442)	99.8 (627)	99.9 (1051)	99.9 (675)	≦0.06	≦0.06	≦0.015	≦0.01	0.015
<i>N. gonorrhoeae</i>	—	—	14.2 (127)	15.3 (222)	13.6 (110)	—	—	16	16	16
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	100 (173)	100 (298)	99.8 (483)	100 (762)	100 (534)	≦0.06	≦0.06	0.06	0.06	0.06
<i>E. coli</i>	96.7 (363)	91.9 (504)	88.2 (696)	81.2 (1105)	73.8 (743)	0.25	0.5	4	8	16
<i>K. pneumoniae</i>	98.1 (319)	99.1 (449)	98.4 (630)	98.8 (1010)	98.0 (663)	0.25	≦0.06	0.125	0.25	0.25
<i>Salmonella</i> spp.	100 (99)	100 (165)	100 (186)	99.1 (320)	99.5 (210)	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.125	0.06
<i>P. mirabilis</i>	98.2 (167)	95.6 (270)	92.2 (373)	88.8 (677)	88.8 (547)	1	1	2	4	4
Indole-positive <i>Proteus</i> group	93.9 (198)	94.4 (358)	95.0 (463)	92.3 (764)	95.3 (508)	0.5	1	0.5	2	1
<i>S. marcescens</i>	95.3 (233)	93.9 (440)	93.2 (586)	96.5 (811)	93.9 (654)	1	1	2	1	2
<i>Citrobacter</i> spp.	92.9 (182)	94.2 (345)	91.6 (479)	92.7 (791)	92.7 (573)	1	1	2	1	1
<i>Enterobacter</i> spp.	96.6 (298)	97.4 (469)	97.1 (682)	96.9 (1029)	94.3 (681)	0.5	0.5	0.5	0.5	1
<i>Acinetobacter</i> spp.	95.8 (215)	93.1 (392)	94.7 (474)	92.3 (834)	92.5 (598)	0.5	0.5	0.5	1	1
<i>P. aeruginosa</i> UTI	59.8 (219)	62.0 (392)	60.0 (503)	65.7 (835)	72.8 (589)	>64	64	64	64	64
<i>P. aeruginosa</i> RTI	85.4 (294)	85.2 (426)	81.8 (592)	81.4 (1049)	79.2 (673)	8	8	8	8	16

a: 感受性率は、1998～2002年分離株は National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)、2004、2007年分離株は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の定める最小発育阻止濃度 (MIC) ブレイクポイントに準じて算出した。

iv) *Chlamydia trachomatis* に対する抗菌活性の検討

1999年4月から9月に1施設において、クラミジア感染が疑われる子宮頸管炎患者から採取した子宮頸管分泌物300検体のうち、クラミジア検査（EIA検査）結果が陽性であった90検体についてクラミジアの分離・培養を実施した。そのうちクラミジアの分離・培養が可能であった19株についてMICを測定した。

トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に対する本剤のMICの分布は0.125～0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、耐性株は認められなかった。また、MIC<sub>90</sub>も0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、100mg製剤承認時までの調査における成績（MICの分布：0.25～1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MIC<sub>90</sub>：1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）と同様に高い抗菌活性を保持しており、今日においてもクラミジア感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に対するレボフロキサシンのMIC分布

株数	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
19	0.125～0.25	0.25	0.25	0.25

<参考> 100mg製剤承認時まで（1989～1990年）のトラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に対するレボフロキサシンのMIC分布

株数	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )			
	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
20	0.25～1	0.5	0.5	1

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

<参考：100mg製剤\*の承認用法・用量>

通常、成人に対して、レボフロキサシン水和物として1回100mgを1日2～3回経口投与する。なお、感染症の種類及び症状により適宜増減するが、重症又は効果不十分と思われる症例にはレボフロキサシン水和物として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、レボフロキサシン水和物として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、レボフロキサシン水和物として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、レボフロキサシン水和物として1回200mgを1日2～3回経口投与する。

\*：100mg製剤であるクラビット細粒、クラビット錠はそれぞれ2011年4月、7月に承認を整理した。

## VI. 薬効薬理に関する項目

## 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ピリドンカルボン酸系化合物：オフロキサシン (OFLX)、ノルフロキサシン (NFLX)、塩酸シプロフロキサシン (CPFLEX)、トスフロキサシントシル酸塩水和物 (TFLX) 等

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

## 2. 薬理作用

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。

## (1)作用部位・作用機序

本剤の主な作用機序は細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに作用し、DNA 複製を阻害することである。DNA ジャイレース活性とトポイソメラーゼIV活性のどちらを強く阻害するかは細菌によって異なる<sup>35-39)</sup>。

## 各種細菌の標的酵素に対する阻害活性 (in vitro)

	IC <sub>50</sub> (µg/mL)									
	<i>E. coli</i> (DH1, KL-16)		<i>P. aeruginosa</i> (wild type)		<i>S. aureus</i> (FDA 209-P)		<i>S. pneumoniae</i> (J24)		<i>E. faecalis</i> (ATCC19433)	
	Gyrase	TopoIV	Gyrase	TopoIV	Gyrase	TopoIV	Gyrase	TopoIV	Gyrase	TopoIV
LVFX	0.38	5.95	0.88	4.96	31	2.3	49.7	17.6	28.1	8.49
CPFLEX	0.21	5.7	0.55	4.06	52	2.5	135	10.7	27.8	9.30

Gyrase : DNA gyrase、TopoIV : TopoisomeraseIV

DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV阻害活性の強さはオフロキサシンの約 2 倍である<sup>38-43)</sup>。MIC と MBC には大きな差は認められず、その抗菌作用は殺菌的であり<sup>41,44)</sup>、菌の形態学的観察では MIC 付近の濃度で溶菌が認められている<sup>45)</sup>。

哺乳動物細胞のトポイソメラーゼ II に対する阻害活性は、細菌の DNA ジャイレース (トポイソメラーゼ II) 阻害活性及びトポイソメラーゼIV阻害活性よりはるかに弱いことが認められている<sup>43,46)</sup>。

## トポイソメラーゼ II に対する阻害活性 (in vitro)

	IC <sub>50</sub> ±SD (µg/mL)			選択性	
	Gyr ( <i>E. coli</i> KL-16)	TopoIV ( <i>S. aureus</i> FDA209-P)	Topo II (human placenta)	Topo II / Gyr	Topo II / TopoIV
LVFX	0.39±0.00	2.36±0.41	1,854±35	4,754	786
OFLX	0.71±0.07	4.17±1.25	2,221±48	3,129	532

Gyr : DNA gyrase、TopoIV : TopoisomeraseIV、Topo II : Topoisomerase II

## (2)薬効を裏付ける試験成績

## 1) 標準株に対する抗菌力

①グラム陽性菌<sup>47)</sup>

菌 株	MIC (μg/mL)							
	LVFX		OFLX		CPFX		TFLX	
	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05	0.1	0.025	0.025
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 13228	0.2	0.39	0.39	0.78	0.39	0.78	0.1	0.2
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389	0.39	0.78	0.78	1.56	0.39	1.56	0.1	0.2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.78	1.56	1.56	3.13	1.56	3.13	0.2	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.78	1.56	1.56	3.13	0.78	3.13	0.2	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.025	0.05
<i>Enterococcus faecalis</i> TMS-64	0.78	0.78	1.56	1.56	0.39	0.78	0.2	0.39
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.39	0.39	0.78	0.2	0.39	0.2	0.39

接種菌量：10<sup>6</sup>又は10<sup>8</sup>CFU/mL

LVFX：レボフロキサシン CPFX：シプロフロキサシン OFLX：オフロキサシン TFLX：トスフロキサシン

<参考>炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) に対する抗菌活性<sup>12)</sup>

菌 株	MIC (μg/mL)		
	LVFX	OFLX	CPFX
<i>Bacillus anthracis</i>	0.05	0.10	0.05

②グラム陰性菌<sup>47,48)</sup>

菌 株	MIC (μg/mL)							
	LVFX		OFLX		CPFX		TFLX	
	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.025	0.025	0.025	0.025	≤0.006	≤0.006	0.012	0.025
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3512	≤0.006	0.012	0.012	0.012	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1	0.05	0.1	0.1	0.1	0.025	0.025	0.05	0.05
<i>Shigella flexneri</i> 2a2	0.39	0.39	0.78	0.78	0.39	0.78	0.1	0.1
<i>Salmonella typhi</i> S60	0.025	0.025	0.025	0.05	≤0.006	0.012	≤0.006	0.012
<i>Vibrio cholerae</i> 569B	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006	≤0.006
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.025	0.025	0.025	0.01	0.012	0.05	0.1	0.39
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	0.1	0.2	0.2	0.2	0.1	0.39	0.025	0.05
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	≤0.006	0.025	0.025	0.025	≤0.006	≤0.006	0.05	0.1
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501	0.05	0.05	0.05	0.1	0.012	0.025	0.025	0.025
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.1	0.1	0.1	0.2	0.05	0.05	0.1	0.2
<i>Citrobacter freundii</i> 2	0.05	0.05	0.05	0.1	0.012	0.012	0.025	0.025
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	0.78	6.25	3.13	12.5	0.39	3.13	0.39	3.13
<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 17464	0.025	0.05	0.05	0.2	≤0.006	0.025	≤0.006	≤0.006
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> TMS-466	1.56	3.13	1.56	3.13	1.56	1.56	0.78	3.13

接種菌量：10<sup>6</sup>又は10<sup>8</sup>CFU/mL<参考>チフス菌 (*Salmonella typhi*) ・パラチフス菌 (*Salmonella paratyphi*) に対する抗菌活性<sup>48)</sup>

菌 株	MIC(μg/mL)		
	LVFX	OFLX	CPFX
<i>Salmonella typhi</i> T-285	0.012	0.025	≤0.006
<i>Salmonella typhi</i> O-901	≤0.006	0.012	≤0.006
<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.012	0.025	≤0.006
<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.025	0.05	≤0.006

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL



③偏性嫌気性菌（グラム陽性菌、グラム陰性菌）<sup>49)</sup>

菌 株		MIC (μg/mL)					
		LVFX		OFLX		TFLX	
		10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>8</sup>
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	0.2	0.2	0.39	0.78	0.1	0.2
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL 3218	1.56	3.13	3.13	6.25	0.2	0.39
	<i>Peptostreptococcus indolicus</i> GAI 0915	3.13	3.13	3.13	6.25	0.1	0.2
	<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	0.1	0.2	0.2	0.39	0.1	0.2
	<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335	0.78	0.78	1.56	1.56	0.39	0.39
	<i>Streptococcus parvulus</i> VPI 0546	0.39	0.39	0.78	1.56	0.39	0.39
	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.2	0.2	0.39	0.78	0.1	0.2
	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.39	0.39	0.78	0.78	0.78	1.56
	<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	0.1	0.2	0.2	0.39	0.39	0.39
	<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559	0.39	0.39	0.78	0.78	0.39	0.39
	<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029	3.13	6.25	6.25	12.5	1.56	1.56
	<i>Clostridium histolyticum</i> GAI 19401	0.2	0.39	0.78	0.78	0.1	0.2
	<i>Clostridium sordellii</i> ATCC 9714	1.56	1.56	1.56	3.13	0.39	1.56
グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000	1.56	1.56	3.13	3.13	0.78	0.78
	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 0558	0.78	0.78	1.56	1.56	0.39	0.78
	<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	3.13	3.13	3.13	6.25	0.78	1.56
	<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503	1.56	3.13	3.13	3.13	0.78	0.78
	<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	6.25	6.25	12.5	12.5	1.56	3.13
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	6.25	12.5	12.5	25	3.13	3.13
	<i>Bacteroides uniformis</i> GAI 5466	3.13	6.25	6.25	6.25	1.56	3.13
	<i>Bacteroides eggerthii</i> ATCC 27754	3.13	6.25	6.25	12.5	3.13	3.13
	<i>Bacteroides gracilis</i> GAI 10428	0.39	0.78	0.78	0.78	0.39	0.39
	<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC 10941	≤0.05	≤0.05	0.1	0.1	≤0.05	≤0.05
	<i>Prevotella oris</i> ATCC 33573	0.39	0.78	0.78	1.56	0.39	0.78
	<i>Prevotella oralis</i> ATCC 33269	1.56	1.56	3.13	3.13	1.56	1.56
	<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303	6.25	6.25	12.5	12.5	12.5	12.5
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611	0.39	0.39	0.78	1.56	0.39	0.78	
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	3.13	6.25	6.25	12.5	3.13	3.13	
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	0.2	0.2	0.39	0.78	0.39	3.13	

接種菌量：10<sup>6</sup>又は10<sup>8</sup>CFU/mL④トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）<sup>50)</sup>

標準株	MIC (μg/mL)			
	LVFX	OFLX	EM	MINO
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.25	1.0	0.125	0.06
<i>Chlamydia trachomatis</i> F/UW-6/Cx	0.25	0.5	0.125	0.03

接種菌量：104封入体形成単位/mL

EM：エリスロマイシン

MINO：ミノサイクリン

## 2) 臨床分離株に対する抗菌力

## ①グラム陽性菌（100mg 製剤承認時臨床試験）

菌 種	薬 剤	株 数	MIC の範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>S. aureus</i>	LVFX	417	0.1 ~ >100	0.2	0.39
	OFLX	417	0.2 ~ >100	0.39	0.78
	CPFx	376	0.2 ~ >100	0.39	1.56
	CCL	362	0.39 ~ >100	3.13	25
<i>S. epidermidis</i>	LVFX	102	0.1 ~ >100	0.2	0.39
	OFLX	102	0.2 ~ >100	0.39	0.78
	CPFx	23	0.1 ~ 100	0.39	6.25
coagulase-negative staphylococci (CNS)	LVFX	338	$\leq 0.05$ ~ >100	0.2	0.39
	OFLX	338	0.1 ~ >100	0.39	0.78
	CPFx	294	0.1 ~ >100	0.39	0.39
	CCL	276	$\leq 0.05$ ~ >100	1.56	6.25
<i>S. pyogenes</i>	LVFX	52	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	OFLX	52	0.78 ~ 6.25	1.56	3.13
	CPFx	52	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	CCL	52	0.1 ~ 0.39	0.2	0.2
<i>S. agalactiae</i>	LVFX	38	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	OFLX	38	0.78 ~ 6.25	3.13	6.25
	CPFx	36	0.39 ~ 3.13	1.56	3.13
	CCL	33	0.39 ~ 0.78	0.39	0.78
<i>S. pneumoniae</i>	LVFX	49	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
	OFLX	49	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	CPFx	37	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
	CCL	37	0.1 ~ 0.78	0.39	0.39
<i>Streptococcus</i> 属	LVFX	122	0.2 ~ 100	1.56	1.56
	OFLX	122	0.39 ~ 100	3.13	3.13
	CPFx	107	0.2 ~ 6.25	1.56	1.56
	CCL	106	$\leq 0.05$ ~ 50	0.78	1.56
<i>E. faecalis</i>	LVFX	148	0.39 ~ 100	1.56	3.13
	OFLX	148	0.78 ~ 100	3.13	6.25
	CPFx	83	0.39 ~ 100	1.56	3.13
<i>Enterococcus</i> 属	LVFX	34	0.2 ~ 100	1.56	25
	OFLX	34	0.39 ~ >100	3.13	50
	CPFx	23	0.2 ~ 50	1.56	3.13

CCL : セファクロル

接種菌量 :  $10^6$ CFU/mL<参考>ペスト菌 (*Yersinia pestis*) 100 株に対する抗菌活性<sup>51)</sup>

菌 株	薬 剤	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>a)</sup>		
		範 囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Y. pestis</i>	LVFX	<0.03~0.06	<0.03	<0.03
	CPFx	<0.03~0.12	<0.03	<0.03

a) : NCCLS 法 (微量液体希釈法)

<参考>野兔病菌 (*Francisella tularensis*) 38 株に対する抗菌活性<sup>52)</sup>

菌 株	薬 剤	MIC (µg/mL) a)		
		範 囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>F. tularensis</i>	LVFX	0.008~0.023	0.012	0.016
	CPFX	0.008~0.023	0.012	0.016

a) : NCCLS 法 (E test)

<参考>ブルセラ属 (*Brucella melitensis*) 38 株に対する抗菌活性<sup>53)</sup>

菌 株	薬 剤	MIC (µg/mL) a)		
		範 囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>B. melitensis</i>	LVFX	0.5	0.5	0.5
	OFLX	1~2	2	2
	CPFX	0.25~1	1	1

a) : 寒天平板希釈法

<参考>Q 熱リケッチア (コクシエラ・ブルネティ) (*Coxiella burnetii*) 3 株に対する抗菌活性<sup>54)</sup>

薬 剤	濃 度 (µg/mL)	感受性 a)		
		Nine Mile 株	Q212 株	Priscilla 株
LVFX	0.125	R	R	R
	0.25	I	R	R
	0.5	S	R	I
	1	S	I	S
	2	S	S	S
OFLX	0.125	R	R	R
	0.25	R	R	R
	0.5	I	R	R
	1	S	I	S
	2	S	S	S

a) : R : resistant、I : intermediately susceptible、S : susceptible

<参考>レジオネラ・ニューモフィラに対する抗菌活性

薬 剤	MIC (µg/mL)		
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>80</sub>	MIC <sub>90</sub>
LVFX	0.015	0.03	0.03
CPFX	0.015	0.03	0.03
PZFX	0.03	0.03	0.03
MINO	2	2	2
CAM	0.008	0.015	0.015
TEL	0.03	0.06	0.06

PZFX : パズフロキサシン CAM : クラリスロマイシン TEL : テリスロマイシン

## ②グラム陰性菌（100mg 製剤承認時臨床試験）

菌種	薬剤	株数	MICの範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g/mL}$ )
<i>E. coli</i>	LVFX	410	$\leq 0.05 \sim 25$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	OFLX	410	$\leq 0.05 \sim 50$	0.1	0.1
	CPFx	309	$\leq 0.05 \sim 50$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	CFIX	250	$\leq 0.05 \sim 100$	0.1	0.2
<i>Citrobacter</i> 属	LVFX	32	$\leq 0.05 \sim 50$	0.2	0.78
	OFLX	32	0.1 $\sim 100$	0.39	1.56
	CPFx	25	$\leq 0.05 \sim 50$	0.2	0.78
<i>Salmonella</i> 属	LVFX	36	$\leq 0.05 \sim 0.1$	0.1	0.1
	OFLX	36	$\leq 0.05 \sim 0.2$	0.2	0.2
	CPFx	36	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>Shigella</i> 属	LVFX	94	$\leq 0.05 \sim 0.39$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	OFLX	94	$\leq 0.05 \sim 0.78$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	CPFx	94	$\leq 0.05 \sim 0.2$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>K. pneumoniae</i>	LVFX	90	$\leq 0.05 \sim 25$	0.1	0.1
	OFLX	90	$\leq 0.05 \sim 50$	0.1	0.2
	CPFx	60	$\leq 0.05 \sim 25$	$\leq 0.05$	0.1
	CFIX	31	$\leq 0.05 \sim 0.78$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>K. oxytoca</i>	LVFX	28	$\leq 0.05 \sim 50$	0.1	0.2
	OFLX	28	$\leq 0.05 \sim 100$	0.2	0.39
	CPFx	21	$\leq 0.05 \sim 100$	$\leq 0.05$	0.1
	CFIX	8	$\leq 0.05 \sim 0.78$	$\leq 0.05$	0.2
<i>Enterobacter</i> 属	LVFX	48	$\leq 0.05 \sim 25$	0.1	0.78
	OFLX	48	$\leq 0.05 \sim 50$	0.1	1.56
	CPFx	31	$\leq 0.05 \sim 25$	$\leq 0.05$	1.56
<i>S. marcescens</i>	LVFX	32	$\leq 0.05 \sim 50$	0.39	6.25
	OFLX	32	0.1 $\sim 100$	0.78	12.5
	CPFx	22	$\leq 0.05 \sim 100$	0.39	3.13
	CFIX	13	0.1 $\sim > 100$	3.13	$> 100$
<i>Proteus</i> 属	LVFX	45	$\leq 0.05 \sim 25$	$\leq 0.05$	0.1
	OFLX	45	$\leq 0.05 \sim 50$	0.1	0.2
	CPFx	34	$\leq 0.05 \sim 1.56$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	CFIX	17	$\leq 0.05 \sim 12.5$	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
<i>P. aeruginosa</i>	LVFX	163	$\leq 0.05 \sim > 100$	1.56	25
	OFLX	163	0.1 $\sim > 100$	3.13	50
	CPFx	107	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.39	6.25
<i>Pseudomonas</i> 属	LVFX	24	$\leq 0.05 \sim 100$	0.39	12.5
	OFLX	24	$\leq 0.05 \sim > 100$	0.78	12.5
	CPFx	12	$\leq 0.05 \sim 100$	0.39	3.13
<i>Acinetobacter</i> 属	LVFX	24	$\leq 0.05 \sim 25$	0.2	1.56
	OFLX	24	0.1 $\sim 50$	0.2	1.56
	CPFx	13	0.1 $\sim 50$	0.2	0.39

CFIX：セフィキシム

VI. 薬効薬理に関する項目

菌 種	薬 剤	株 数	MIC の範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
<i>H. influenzae</i>	LVFX	67	$\leq 0.05$ ~ 0.2	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	OFLX	67	$\leq 0.05$ ~ 0.39	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	CPFEX	47	$\leq 0.05$ ~ 0.1	$\leq 0.05$	$\leq 0.05$
	ABPC	26	0.2 ~ >100	0.2	0.39
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	LVFX	23	$\leq 0.05$ ~ 0.2	$\leq 0.05$	0.1
	OFLX	23	$\leq 0.05$ ~ 0.39	0.1	0.2
	CPFEX	19	$\leq 0.05$ ~ 0.2	$\leq 0.05$	0.1
	CCL	19	0.39 ~ 50	1.56	3.13
<i>N. gonorrhoeae</i>	LVFX	52	$\leq 0.003$ ~ 0.39	0.013	0.05
	OFLX	52	$\leq 0.003$ ~ 0.78	0.013	0.1
	CPFEX	52	$\leq 0.003$ ~ 0.39	0.006	0.05
<i>V. cholerae</i>	LVFX	22	0.0125 ~ 0.025	0.0125	0.025
	OFLX	22	0.0125 ~ 0.05	0.025	0.025
	CPFEX	22	0.0060 ~ 0.0125	0.0125	0.0125
	NFLX	22	0.025 ~ 0.05	0.05	0.025
<i>C. jejuni</i>	LVFX	20	0.1 ~ 12.5	0.2	0.39
	OFLX	20	0.2 ~ 25	0.39	0.78
	CPFEX	20	0.1 ~ 25	0.2	0.39

ABPC : アンピシリン NFLX : ノルフロキサシン

接種菌量 :  $10^6\text{CFU}/\text{mL}$

③偏性嫌気性菌（グラム陽性菌）（100mg 製剤承認時臨床試験）

菌 種	薬 剤	株 数	MIC の範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>80</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
嫌気性 Streptococci	LVFX	79	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
	OFLX	79	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
	CPFEX	76	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	CCL	76	$\leq 0.05$ ~ 6.25	1.56	3.13
<i>Peptostreptococcus</i> 属	LVFX	90	0.2 ~ 3.13	0.78	0.78
	OFLX	90	0.39 ~ 3.13	1.56	1.56
	CPFEX	90	0.2 ~ 3.13	0.78	1.56
	CCL	89	$\leq 0.05$ ~ >100	0.39	1.56
<i>P. acnes</i>	LVFX	41	0.39 ~ 1.56	0.39	0.78
	OFLX	41	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	CPFEX	13	0.78 ~ 1.56	0.78	1.56
	CCL	13	0.1 ~ 100	0.2	0.2

接種菌量 :  $10^6\text{CFU}/\text{mL}$

④トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）（100mg 製剤承認時臨床試験）<sup>50)</sup>

菌種 (株数)		MIC (µg/mL)			
		LVFX	OFLX	EM	MINO
<i>C. trachomatis</i> (40)	範囲	0.25~0.5	0.5~1.0	0.125~0.25	0.015~0.06
	MIC <sub>50</sub>	0.25	0.5	0.25	0.03
	MIC <sub>90</sub>	0.5	1.0	0.25	0.06

接種菌量：10<sup>4</sup>封入体形成単位/mL⑤肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）<sup>55)</sup>

菌種 (株数)	薬剤	MIC の範囲 (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)
<i>M. pneumoniae</i> (40)	LVFX	0.25~1	0.5	0.5
	CPFX	0.5~1	1	1
	PZFX	4~8	8	8
	MINO	0.25~0.5	0.5	0.5
	EM	0.002~0.004	0.004	0.004

接種菌量：約 1×10<sup>5</sup> colony forming unit (CFU) /mL2008年に臨床より分離された *M. pneumoniae* に対する抗菌活性を Yamaguchi らの方法に準じた微量液体希釈法 (color change method) で測定した。⑥肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）<sup>55)</sup>

菌種 (株数)	MIC (µg/mL)				
	LVFX	CPFX	PZFX	MINO	EM
<i>C. pneumoniae</i> (3)	0.25~0.5	1	4	0.03	0.12

接種菌量：約 1×10<sup>4</sup> inclusion forming unit (IFU) /well2005~2008年に分離された *C. pneumoniae* に対する抗菌活性を日本化学療法学会標準法に準じた方法で測定した。

⑦結核菌 (*In vitro* 感受性試験) <sup>56)</sup>

菌種 (株数)	薬剤	MIC の範囲 ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	MIC <sub>90</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
Multidrug-resistant <sup>a)</sup> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (31)	LVFX	0.25 ~ 16	0.5	8
	CPFX	0.25 ~ 32	0.5	16
	SM	1 ~ >128	32	>128
	EB	1 ~ 32	8	16
	KM	1 ~ >128	4	>128
	INH	2 ~ >32	8	>32
	RFP	4 ~ >32	>32	>32
	RBT	0.03 ~ >8	8	>8
Non multidrug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Levofloxacin-susceptible <sup>b)</sup> (24)	LVFX	0.25 ~ 0.5	0.25	0.5
	CPFX	0.25 ~ 0.5	0.5	0.5
	SM	0.5 ~ >128	1	2
	EB	0.5 ~ 2	1	2
	KM	1 ~ 4	2	2
	INH	0.06 ~ 0.5	0.125	0.125
	RFP	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$
	RBT	$\leq 0.004 \sim 0.008$	$\leq 0.004$	0.008
Non multidrug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Levofloxacin-resistant <sup>c)</sup> (7)	LVFX	2 ~ 8	—	—
	CPFX	2 ~ 8	—	—
	SM	1 ~ 8	—	—
	EB	0.5 ~ 2	—	—
	KM	1 ~ 4	—	—
	INH	0.06 ~ >32	—	—
	RFP	$\leq 0.03$	—	—
	RBT	$\leq 0.004 \sim 0.008$	—	—

a: INH MIC:  $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ , RFP MIC:  $\geq 4\mu\text{g}/\text{mL}$ , b: LVFX MIC:  $\leq 0.5\mu\text{g}/\text{mL}$ , c: LVFX MIC:  $\geq 2\mu\text{g}/\text{mL}$ ,  
—:未検討

SM: ストレプトマイシン EB: エタンブトール KM: カナマイシン INH: イソニアジド  
RFP: リファンピシン RBT: リファブチン

国内で 2007~2010 年に臨床分離された多剤耐性結核菌 (multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: MDR-MT)、2008~2010 年に臨床分離された LVFX 感性の非 MDR-MT 及び 2010 年に臨床分離された LVFX 耐性の非 MDR-MT に対し微量液体希釈法を用い *in vitro* 抗菌活性評価を実施した。

3) 各種細菌に対する MIC と MBC の比較<sup>41)</sup>

菌 種	株数	MIC (µg/mL)		MBC (µg/mL)	
		50%	90%	50%	90%
<i>S. aureus</i>	20	0.39	0.78	0.39	0.78
<i>E. coli</i>	20	0.05	0.1	0.05	0.1
<i>P. aeruginosa</i>	20	0.78	1.56	1.56	3.13

接種菌量：10<sup>5</sup>CFU/mL4) Post Antibiotic Effect (PAE)<sup>45)</sup>

試験管内において、*E. coli* に対して LVFX、OFLX、CPFEX、CAZ の 1 及び 4 MIC を 3 時間作用させ、その後薬剤を除去した場合の PAE を比較検討した結果、LVFX は、試験管内において *E. coli* に対して PAE を示し、その強さは OFLX、CPFEX とほぼ同等であった。

*E. coli* に対する試験管内 PAE

菌 株	薬 剤	濃度 [×MIC] (µg/mL)	PAE (hr)
<i>E. coli</i> E77156	LVFX	0.05 [1]	0.7
		0.19 [4]	1.9
	OFLX	0.1 [1]	0.5
		0.39 [4]	1.5
	CPFEX	0.025 [1]	0.4
		0.1 [4]	1.9
	CAZ	0.1 [1]	0.1
		0.39 [4]	0.2

CAZ：セフトアジジム 接種菌量：10<sup>4</sup>CFU/mL5) 実験的マウス感染防御効果<sup>57)</sup>

実験的全身感染症マウスにおける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。

菌 株	感染菌量 (CFU/マウス)	薬 剤	MIC(µg/mL) 10 <sup>6</sup>	ED <sub>50</sub> (mg/kg) [95%信頼限界]
<i>S. aureus</i> Smith	1.3×10 <sup>5</sup> (108 LD <sub>50</sub> )	LVFX	0.10	3.15 [2.74-3.63]
		OFLX	0.20	6.30 [5.50-7.25]
		CPFEX	0.10	11.6 [9.80-13.7]
<i>E. coli</i> KC-14	3.8×10 <sup>2</sup> (20 LD <sub>50</sub> )	LVFX	0.025	0.37 [0.32-0.43]
		OFLX	0.05	0.61 [0.49-0.77]
		CPFEX	0.012	0.57 [0.45-0.71]
<i>P. aeruginosa</i> E-2	1.3×10 <sup>4</sup> (10 LD <sub>50</sub> )	LVFX	0.39	10.5 [7.10-15.6]
		OFLX	1.56	32.0 [23.7-43.2]
		CPFEX	0.20	17.5 [12.4-24.7]

接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL



6) 実験的マウス感染症（ペスト菌）モデルにおける治療効果<sup>58)</sup>

薬 剤	生存匹数 <sup>a)</sup>			MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) <sup>c)</sup>
	0.08 <sup>b)</sup>	0.4 <sup>b)</sup>	2.0 <sup>b)</sup>	
LVFX	6	6	6	0.032
OFLX	0	6	6	0.063
CPFV	0	1	6	0.016

a) 1群6匹

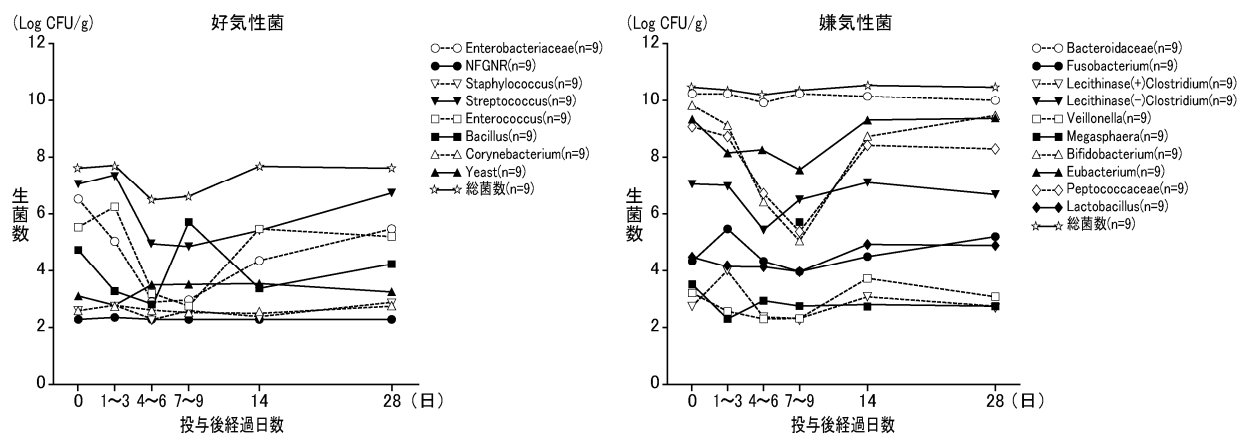
b) 1回の投与量 (mg/mouse)、感染1及び24時間後に2回経口投与

c) NCCLS法 (微量液体希釈法)

7) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響

健康成人男性9例にレボフロキサシン 500mgを1日1回、7日間食後に反復経口投与し、腸内細菌叢の変動について検討した。その結果、好気性菌については投与期間中に若干の総菌数の減少がみとめられたが、初回投与から14日間 (投与終了後7日目) には、投与開始前の菌数にほぼ回復していた。嫌気性菌については、投与開始前から28日目 (投与終了後21日目) まで、総菌数にほとんど変動はなかった。また抗菌薬投与誘発の偽膜性大腸炎の原因菌である *C. difficile* は検出されず、本菌の産生する毒素も検出されなかった。

腸内細菌叢の変動



(社内資料)

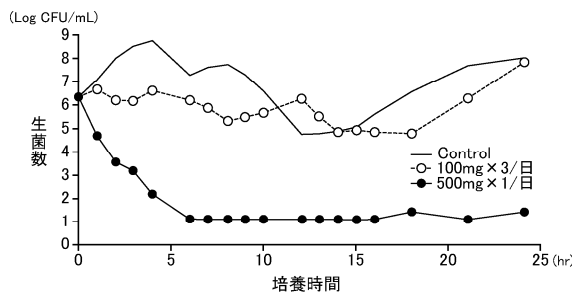
8) *In vitro* ヒト血中濃度シミュレーションモデルにおける殺菌作用 (耐性化に及ぼす用法・用量の影響)<sup>59)</sup>

①臨床分離肺炎球菌に対する殺菌作用

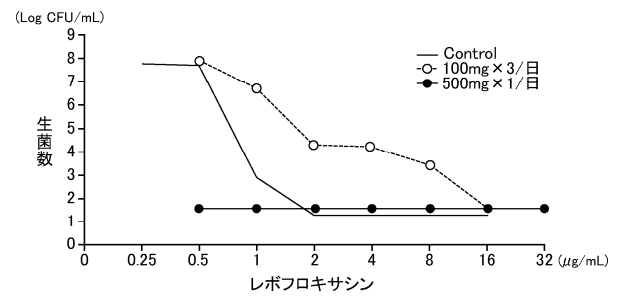
レボフロキサシン 500mg×1回/日投与及び100mg×3回/日投与時のヒト血中濃度推移を培地中に再現した際の肺炎球菌 (*S. pneumoniae*, EG00453株, MIC<sup>(注)</sup> = 1.3 $\mu\text{g/mL}$ ) に対する殺菌効果について検討した。また、薬剤作用24時間後の菌液を適宜希釈後、レボフロキサシン非含有及びレボフロキサシン含有平板に塗布し、35℃で48時間培養後、寒天平板上のコロニー数を計測した。薬剤未作用の菌株についても同様の試験を実施し、抗菌薬作用前後のレボフロキサシン感受性ポピュレーションと比較し、抗菌薬感受性の変化を検討した (ポピュレーション解析)。その結果、レボフロキサシン 100mg×3回/日投与モデルでは、初期菌数を維持する静菌的な作用しか認められず、薬剤作用24時間後に作用前と比較してレボフロキサシンに対する感受性が低下した菌のポピュレーションが確認された。一方、レボフロキサシン 500mg×1回/日投与モデルでは、薬剤作用直後から強い殺菌作用が認められ、薬剤作用24時間後にレボフロキサシンに対する感受性が低下した菌のポピュレーションは確認されなかった。以上より、レボフロキサシンの500mg×1回/日投与は、100mg×3回/日投与と比較して肺炎球菌に対する治療効果及びその耐性化抑制により効果的であると考えられた。

(注) 2倍段階希釈列の各濃度段階を細分化して測定したMIC

### *S. pneumoniae* に対するレボフロキサシンの殺菌効果



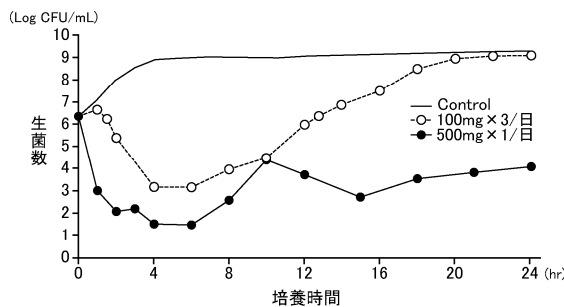
### レボフロキサシンの作用 24 時間後の *S. pneumoniae* のポピュレーション解析



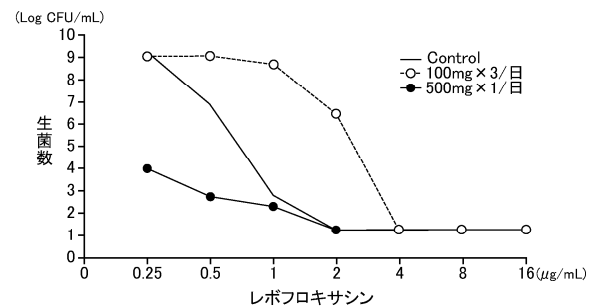
## ②臨床分離大腸菌に対する殺菌作用

上記①と同様の検討を大腸菌 (*E. coli*, GK00459 株, MIC=0.78 $\mu$ g/mL) を用いて実施した。その結果、臨床分離大腸菌についても、レボフロキサシンの 500mg $\times$ 1 回/日投与投与モデルでは、殺菌効果が認められ、薬剤作用 24 時間後に作用前と比較してレボフロキサシンに対する感受性が低下したコロニーの出現は確認されなかった。レボフロキサシンの 500mg $\times$ 1 回/日投与は、100mg $\times$ 3 回/日投与と比較して大腸菌に対する治療効果及びその耐性化抑制により効果的であると考えられた。

### *E. coli* に対するレボフロキサシンの殺菌効果



### レボフロキサシンの作用 24 時間後の *E. coli* のポピュレーション解析



## 9) PK-PD 試験 (免疫抑制マウス腓腹筋感染) モデル

### ①治療効果と PK-PD パラメータの相関性

感染 4 日前に 150mg/kg、感染前日に 100mg/kg の用量でシクロフォスファミドを腹腔内投与したマウス (CrIj : CD1(ICR) 系、雌性、5 週齢) の両側の腓腹筋に、約  $10^6$  CFU/muscle の割合で肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) 2 株、大腸菌 (*E. coli*) 1 株及び緑膿菌 (*P. aeruginosa*) 1 株を接種した。レボフロキサシンの総投与量は、肺炎球菌では 32 ~ 256mg/kg/日、大腸菌では 1 ~ 64mg/kg/日、緑膿菌では 8 ~ 64mg/kg/日とし、この範囲内で各 4 用量設定した。治療は感染 2 時間後から開始し、単回投与、12 時間間隔 2 分割投与、6 時間間隔 4 分割投与及び 3 時間間隔 8 分割投与の 4 用法でレボフロキサシンを皮下投与した (1 群 2 匹)。投与開始 24 時間後の両側の腓腹筋内菌数 (1 群 4 検体) と、感染動物血清中のレボフロキサシン濃度から算出した AUC/MIC 値、最高血清中濃度と MIC の比 ( $C_{max}$ /MIC 値) 及び 24 時間中の MIC 以上の血清中濃度を示す時間の百分率 (Time above MIC) とを 4 パラメータロジスティックモデルを用いてフィッティングさせ、その寄与率 ( $R^2$ ) を相関性の指標として判定した。その結果、肺炎球菌、大腸菌及び緑膿菌によるマウス腓腹筋感染モデルにおいて、レボフロキサシンの治療効果と最も高い相関性を示した PK-PD パラメータは AUC/MIC であった。

## 免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルにおけるレボフロキサシンの治療効果と PK-PD パラメータの相関性

菌種	菌株数	寄与率 ( $R^2$ )		
		AUC/MIC	$C_{max}/MIC$	Time above MIC
<i>S. pneumoniae</i>	2	0.5739	0.2136	0.4322
<i>E. coli</i>	1	0.7745	0.4277	0.7239
<i>P. aeruginosa</i>	1	0.7184	0.3496	0.2170

## ②治療効果の発現に要する AUC/MIC 値の検討

上記①と同様の実験条件下、マウスの両側の腓腹筋に、約  $10^6$  CFU/muscle の割合で肺炎球菌 4 株、大腸菌 2 株、緑膿菌 2 株、セラチア・マルセスセンス 1 株、肺炎桿菌 1 株を接種した。レボフロキサシンの総投与量は、肺炎球菌では 32 ~ 256mg/kg/日、大腸菌では 1 ~ 64 又は 4 ~ 256mg/kg/日、緑膿菌では 8 ~ 64 又は 64 ~ 512mg/kg/日、セラチア・マルセスセンスでは 8 ~ 512mg/kg/日、肺炎桿菌では 1 ~ 64mg/kg/日とし、この範囲内で各 4 用量設定した。治療は感染 2 時間後から開始し、12 時間間隔 2 分割投与及び 6 時間間隔 4 分割投与の 2 用法で、レボフロキサシンを皮下投与した (1 群 2 匹)。投与開始 24 時間後の両側の腓腹筋内菌数 (1 群 4 検体) 及び感染動物血清中のレボフロキサシン濃度から算出した AUC/MIC 値を基に、投与開始時の腓腹筋内菌数に抑制する AUC/MIC (Static AUC/MIC) 値を 4 パラメータロジスティックモデルから逆推定することで static AUC/MIC 値を算出した。算出した static AUC/MIC 値は、Andes らの報告に準じ、肺炎球菌及びグラム陰性菌 (大腸菌、緑膿菌、セラチア・マルセスセンス及び肺炎桿菌) 毎に平均値を算出した。その結果、肺炎球菌及びグラム陰性菌によるマウス腓腹筋感染におけるレボフロキサシンの static AUC/MIC 値は、それぞれ 23.90 及び 43.35 と算出された。このことより、レボフロキサシン 500mg $\times$ 1/日の反復経口投与時の健康成人における AUC が約  $50\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$  であることを勘案すると、肺炎球菌に対しては  $2\mu\text{g/mL}$ 、グラム陰性菌に対しては  $1\mu\text{g/mL}$  以下の MIC の菌が治療域に入ると考えられた。

## 免疫抑制マウス腓腹筋感染モデルにおけるレボフロキサシンの治療効果の発現に要する AUC/MIC 値

菌種	菌株数	Static AUC/MIC (平均値)
<i>S. pneumoniae</i>	4	23.90
グラム陰性菌 a)	6	43.35

a) *E. coli* (2 株)、*P. aeruginosa* (2 株)、*S. marcescens* (1 株)、*K. pneumoniae* (1 株)

(社内資料)

10) 炭疽菌に対する治療効果 (アカゲザル噴霧感染症モデル)<sup>60)</sup>

アカゲザル (2~5 歳、雌雄、10 匹/群) に LD<sub>50</sub> の約 49 倍の炭疽菌 (Ames strain) を噴霧感染して感染モデルを作製し、感染翌日 (噴霧後、約 24 時間) から、500mg $\times$ 1/日投与時のヒト血漿中レボフロキサシン濃度推移をアカゲザルの血漿中で再現した用法・用量 [1 日 2 回、12 時間間隔 (1 回目: 15mg/kg、2 回目: 4mg/kg 投与)] を用いて治療開始し 30 日間経口投与した。感染 100 日後までの生存匹数の推移を観察し、治療効果の指標とした。その結果、対照群では感染 9 日後までに 10 匹中 9 匹が死亡したのに対し (平均生存日数: 4.2 日)、レボフロキサシン投与群では投与終了 8 日後に 10 匹中 1 匹が死亡した。残りの 9 匹は感染 100 日後まで生存し、対照群に比較し、有意に高い効果 (Fisher の片側検定:  $p = 0.0005$ ) が確認された。また、レボフロキサシン投与群の死亡個体から分離された炭疽菌では、レボフロキサシンに対する耐性化は確認されなかった。以上のことから、レボフロキサシンは、アカゲザル炭疽菌噴霧感染モデルにおいて、500mg $\times$ 1/日投与時のヒト血漿中濃度推移を再現した用法・用量で治療効果を示し、耐性菌を出現させないものと考えられた。

## (3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移・測定法

## (1)治療上有効な血中濃度

感染の部位、原因菌の感受性に依存する。

(「VI.2.(2)薬効を裏付ける試験成績」、「VII.4.(5)その他の組織への移行性」参照)

## (2)最高血中濃度到達時間

「VII.1.(3) 1) ①単回投与」参照

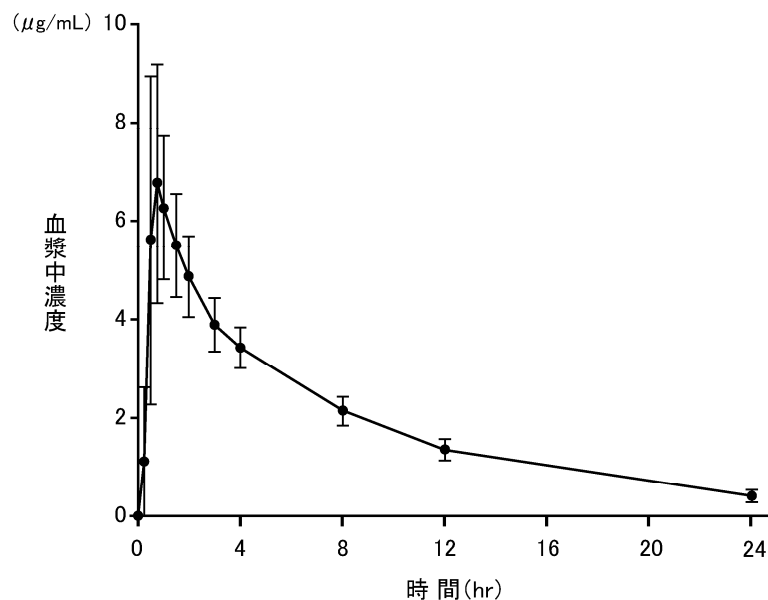
## (3)臨床試験で確認された血中濃度

## 1) 健康成人

## ①単回投与

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次のとおりであった。

単回経口投与時の血漿中濃度推移 (n=40、mean±SD)



## 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (投与条件)	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (µg·hr/mL)	CL <sub>r</sub> /F (L/hr)	V <sub>d</sub> z/F (L)
500mg (空腹時)	0.99±0.54	8.04±1.98	7.89±1.04	50.86±6.46	9.97±1.28	113.49±22.64

a) : 終末相の半減期 CL<sub>r</sub>/F : 経口クリアランス

V<sub>d</sub>z/F : 経口投与時の終末期の消失速度定数より算出した分布容積

(ノンコンパートメント解析、n=40、mean±SD)

＜参考＞点滴静注との比較

国内において健康成人にレボフロキサシン 500mg を単回経口投与した場合又は 60 分間で単回点滴静注した場合、薬物動態パラメータは、次のとおりであった。

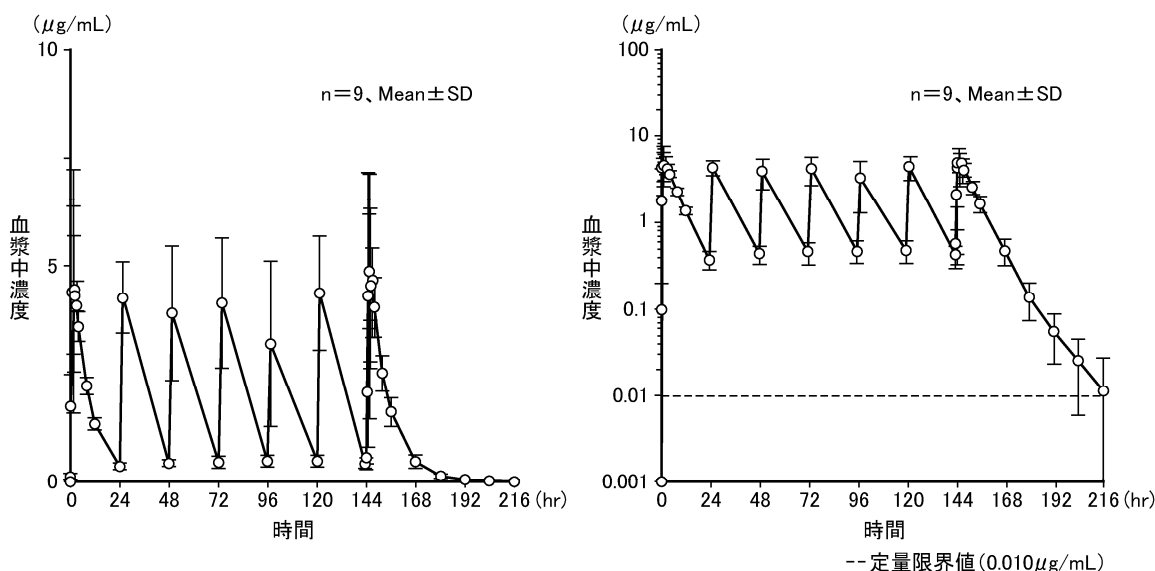
(ノンコンパートメント解析、n=48、mean±SD)

	被験者数	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (μg・hr/mL)
500mg 経口投与	40	0.99 ± 0.54	8.04 ± 1.98	7.89 ± 1.04	50.86 ± 6.46
500mg 点滴静注	8	1.00 ± 0.00	9.79 ± 1.05	8.05 ± 1.54	51.96 ± 4.96

②反復投与<sup>17)</sup>

健康成人男子 9 例にレボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回、7 日間食後に反復経口投与した場合、投与 2 日以降の血漿中濃度はほぼ一定の推移を示し、また薬物動態パラメータも 1 日目と 7 日目ではほぼ一定であり、反復投与時に留意すべき蓄積傾向は認められなかった。

反復経口投与時の血漿中濃度



反復経口投与時の薬物動態パラメータ

投与	T <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>24hr</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>0-24hr</sub> (μg・hr/mL)	V <sub>d</sub> z/F (L)	CL <sub>r</sub> (L/hr)	累積尿中排泄率 <sup>b)</sup> (%)
1 日目	1.7±0.8	6.02±1.04	0.37±0.08	—	43.36±3.76	—	8.06±0.75	69.62±5.95
7 日目	1.9±0.9	6.32±1.15	0.47±0.15	9.4±2.9	49.67±6.68	136.6±36.4	7.80±0.89	76.73±7.66

a) : 終末相の半減期 b) : 0~24 時間の累積尿中排泄率

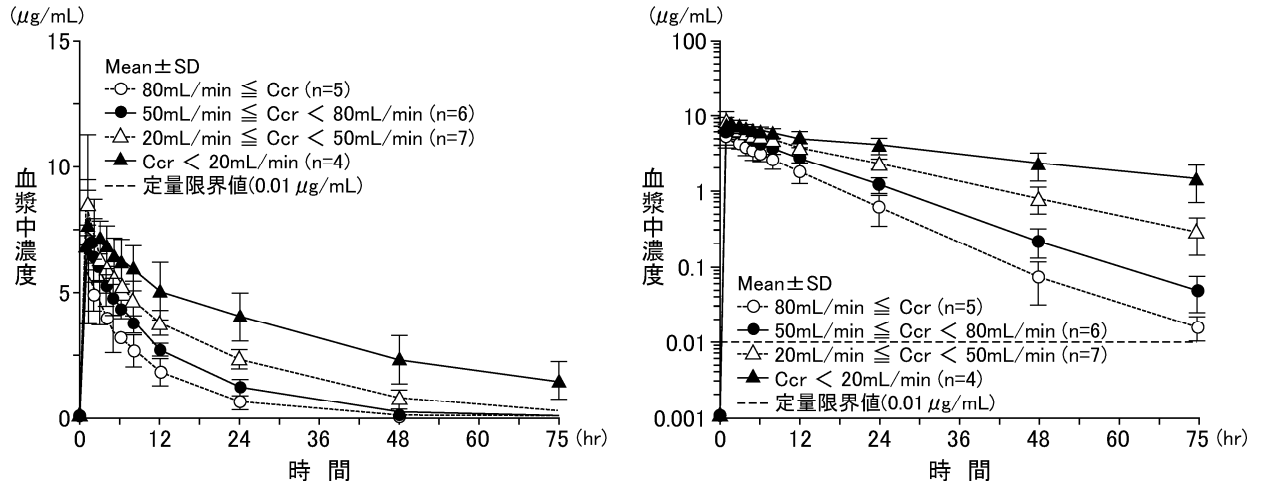
V<sub>d</sub>z/F : 経口投与時の終末期の消失速度定数より算出した分布容積 CL<sub>r</sub> : 腎クリアランス

(ノンコンパートメント解析、n=9、mean±SD)

2) 腎機能障害患者における単回投与<sup>61)</sup>

国内において腎機能障害患者を、Cockcroft 法によるクレアチニン・クリアランス (C<sub>cr</sub>) 値により 4 群に分け (下図)、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。また、この 4 群を I 群 (50mL/min ≤ C<sub>cr</sub>) と II 群 (C<sub>cr</sub> < 50mL/min) に大別した場合の薬物動態パラメータを次表に示した。

## 単回経口投与時の血漿中濃度（腎機能障害患者）



## 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ

(ノンコンパートメント解析、n=22、mean±SD)

群	C <sub>cr</sub> (mL/min)	例数 (名)	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> <sup>a)</sup> (hr)	AUC <sub>0-72hr</sub> (µg·hr/mL)	V <sub>d</sub> z/F (L)	累積尿中排泄率 <sup>b)</sup> (%)
I	80 ≤ C <sub>cr</sub>	5	6.47 ± 1.02	1.6 ± 0.9	8.3 ± 0.5	62.90 ± 13.78	98.40 ± 19.99	76.96 ± 8.25
	50 ≤ C <sub>cr</sub> < 80	6	7.65 ± 1.44	1.2 ± 0.4	9.9 ± 1.3	97.44 ± 7.80	72.60 ± 8.44	82.57 ± 1.51
	計	11	7.12 ± 1.35	1.4 ± 0.7	9.2 ± 1.3	81.74 ± 20.78	84.33 ± 19.42	80.02 ± 6.08
II	20 ≤ C <sub>cr</sub> < 50	7	9.17 ± 1.68	1.3 ± 0.5	15.9 ± 3.8	150.96 ± 18.03	72.30 ± 14.52	56.39 ± 13.51
	C <sub>cr</sub> < 20	4	8.03 ± 0.59	1.8 ± 1.0	33.7 ± 14.6	250.66 ± 58.30	72.35 ± 11.79	28.28 ± 11.83
	計	11	8.76 ± 1.46	1.5 ± 0.7	22.4 ± 12.4	187.22 ± 61.19	72.32 ± 12.97	46.16 ± 18.78

a : 終末相の消失半減期 b : 0~48時間の累積尿中排泄率

V<sub>d</sub>z/F : 経口投与時の終末期の消失速度定数より算出した分布容積

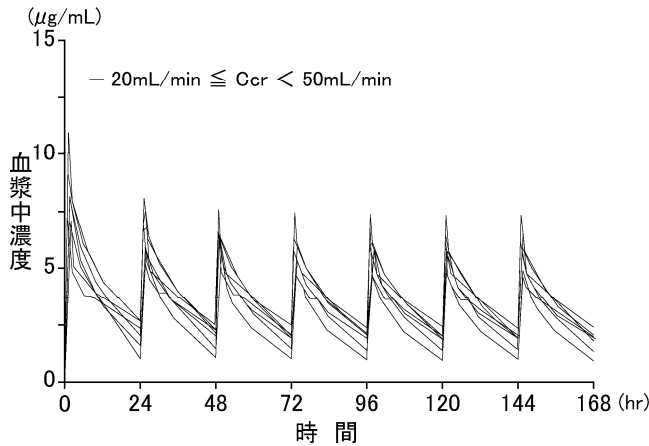
(社内資料)

## 3) 腎機能障害患者における各種用法・用量によるシミュレーション

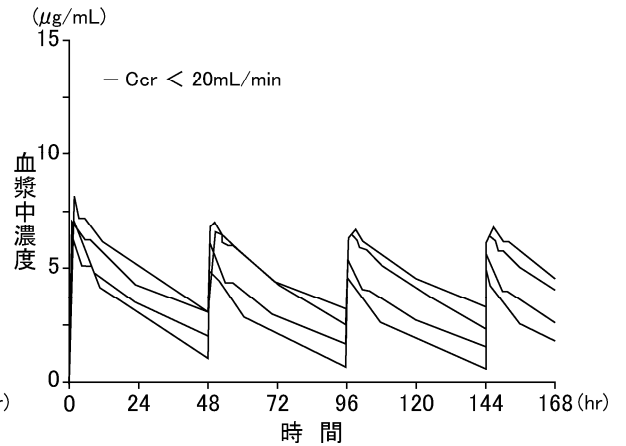
腎機能障害患者（上記表のII群：C<sub>cr</sub> < 50mL/min）における本剤の用法・用量の調節の目安として、レボフロキサシン反復投与時の血漿中濃度推移をシミュレーションした（下図）。20mL/min ≤ C<sub>cr</sub> < 50mL/min の患者群においては、レボフロキサシン初回 500mg 投与後 2 日目以降 250mg を 1 日 1 回 6 日間投与により投与 7 日目にかけて血漿中薬物濃度の上昇は見られなかった。また、C<sub>cr</sub> < 20mL/min の患者群では、初回 500mg 投与後 3 日目以降 250mg を隔日 3 回投与により、血漿中薬物濃度は、1 日目と 7 日目ではほぼ同程度であり、濃度の上昇は認められなかった。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

20mL/min ≤ Ccr < 50mL/min の患者ごとの血漿中濃度推移(初回 500mg 投与後 250mg 1日1回6日間投与のシミュレーション)



Ccr < 20mL/min の患者ごとの血漿中濃度推移(初回 500mg 投与後 250mg 隔日3日間投与のシミュレーション)



腎機能別推奨用法・用量における薬物動態パラメータのシミュレーション結果(投与7日目)

群	例数	Cockcroft 法による C <sub>cr</sub> (mL/min)	用法用量の目安	C <sub>max</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24hr</sub> <sup>a)</sup> (μg·hr/mL)
I	11	50 ≤ C <sub>cr</sub>	500mg 1日1回 7日間	8.20 ± 1.43	82.24 ± 21.10
II	7	20 ≤ C <sub>cr</sub> < 50	初回 500mg 投与後 250mg を 1日1回6日間	6.33 ± 0.66	79.24 ± 10.14
	4	C <sub>cr</sub> < 20	初回 500mg 投与後 250mg 隔日3回	5.98 ± 0.81	83.48 ± 29.86

a) : 隔日投与では AUC<sub>0-48hr</sub> × 1/2

(mean ± SD)

(「Ⅴ.2.用法及び用量 <用法・用量に関連する使用上の注意>」参照)

(社内資料)

4) 血液透析患者

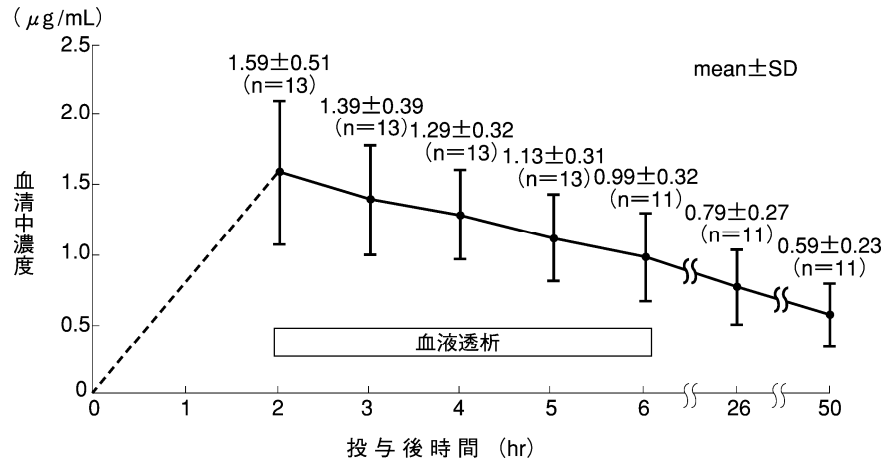
該当資料なし

<参考：100mg 製剤データ><sup>62)</sup>

①単回投与

血液透析患者 13 例を対象にして透析施行 2 時間前にレボフロキサシン水和物 100mg を単回経口投与し、透析(ダイアライザー：FB-130U 又は PS-1.3UW)を 3 時間 (n=2) あるいは 4 時間 (n=11) 行ったところ、血清中濃度は約 62%に低下した(「Ⅶ.8.(2)血液透析」参照)。

## 血液透析患者における血清中濃度推移

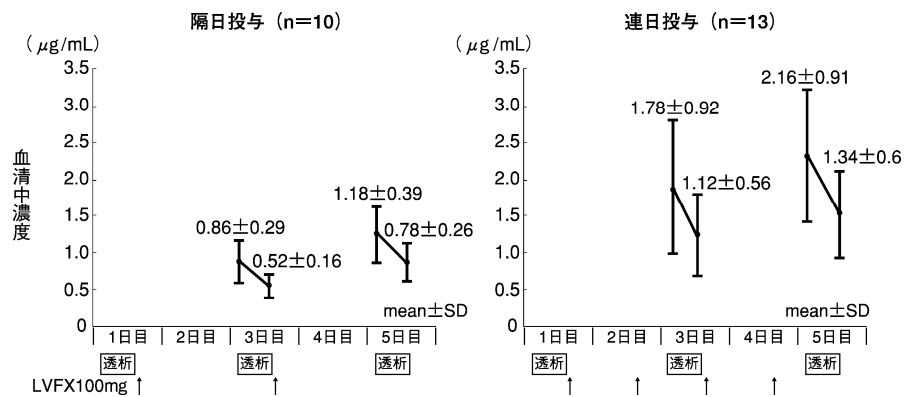


## ②隔日又は連日投与

血液透析患者 23 例を隔日投与群（1 回 100mg 1 日ごとに 2 回、計 200mg）と連日投与群（1 回 100mg 1 日 1 回 4 日間）に分け、4 時間の透析前後の血清中濃度を測定した。

ダイアライザーは、FB-130U 又は PS-1.3UW を用いた（「VII.8.(2)血液透析」参照）。

## 血液透析患者における反復経口投与時の血清中濃度





5) 高齢者<sup>17)</sup>

日本人健康高齢男性 9 例 (67~73 歳) 及び健康成人男性 9 例 (20~27 歳) を対象に、レボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与し、薬物動態パラメータを検討した。その結果、 $C_{max}$  については大きな差はないものの、健康高齢男性は健康成人男性に比べ  $CL_{ss}/F$  の低下、 $AUC_{0-24hr}$  の上昇がみられており、加齢に伴う排泄機能低下の影響を受けることが示唆された。

健康高齢男性及び健康成人男性の薬物動態パラメータ (500mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与)

	投与	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$C_{24hr}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)	$t_{1/2}^a)$ (hr)	$AUC_{0-24hr}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$Vd_z/F$ (L/hr)	$CL_{ss}/F$ (L/hr)	$CL_r$ (L/hr)	累積尿中 排泄率 <sup>b)</sup> (%)
健康高齢 男性	1 日目	6.49± 0.90	0.71± 0.20	3.3±0.7	—	58.75±8.91	—	—	5.41± 1.27	62.30 ±10.58
	7 日目	7.14± 2.09	0.91± 0.30	4.1±2.5	9.5±1.9	67.49±10.70	103.98 ±28.55	7.56 ±1.13	5.46± 1.10	72.37 ±10.34
健康成人 男性 <sup>c)</sup>	1 日目	6.02± 1.04	0.37± 0.08	1.7±0.8	—	43.36±3.76	—	—	8.06± 0.75	69.62 ±5.95
	7 日目	6.32± 1.15	0.47± 0.15	1.9±0.9	9.4±2.9	49.67±6.68	136.58 ±36.37	10.24 ±1.51	7.80± 0.89	76.73 ±7.66

a : 終末相の消失半減期 b : 0~24 時間の累積尿中排泄率 c : 日本第 I 相試験より

$Vd_z/F$  : 経口投与時の終末相の消失速度定数から算出した分布容積  $CL_r$  : 腎クリアランス

$CL_{ss}/F$  : 定常状態における経口クリアランス ノンコンパートメント解析、mean±SD (n=9)

(4)中毒域

該当資料なし

(5)食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

レボフロキサシン 500mg 単回投与時の薬物動態パラメータ (空腹時) と、レボフロキサシン反復投与 1 日目の薬物動態パラメータ (食後 30 分) を比較することにより、日本人における食事の影響を検討した結果、食後の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24hr}$  とも大きな影響を受けなかった。

レボフロキサシン 500mg 経口投与時の薬物動態パラメータに与える食事の影響

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$AUC_{0-24hr}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (hr)
空腹時 <sup>a)</sup>	7.35 ± 2.21	52.03 ± 8.79	1.44 ± 0.73
食後 30 分 <sup>b)</sup>	6.02 ± 1.04	43.36 ± 3.76	1.72 ± 0.83

a) : 単回投与時 b) : 反復投与 1 日目 (n=9, mean±SD)

(社内資料)

2) シメチジン、プロベネシドによる影響

該当資料なし

<参考：外国人データ>

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<sup>63)</sup>。

3) 食事及びその他の併用薬の影響

該当資料なし

<参考：外国人データ>

スクラルファート、ワルファリン、及びグリベンクラミドとの薬物相互作用試験の結果、いずれの試験においても、薬物動態又は薬力学の評価項目として挙げられた血漿中レボフロキサシン濃度、血漿中ワル

ファリン濃度、プロトロンビン時間 (PT)、血清中グリベンクラミド濃度、血漿中グルコース濃度及び血清中インスリン濃度等に併用投与による影響は認められなかった。スクラルファートとの薬物相互作用試験において、レボフロキサシンの薬物動態に対する食事の影響の検討も行われているが、空腹時投与と比較し食後投与でレボフロキサシンの薬物動態が大きく変動する傾向は認められなかった。(社内資料)

#### (6)母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

国内第 I 相試験、国内呼吸器感染症第 III 相試験及び国内腎機能低下者を対象とした薬物動態試験における血漿中濃度データを用いて、1 次吸収 (ラグタイムあり) を伴う 2-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態解析を実施した結果、血漿中レボフロキサシン濃度は  $C_{cr}$  の低下により上昇し、体重の低下により  $C_{max}$  付近の血漿中濃度が軽微ではあるものの上昇することが明らかとなった。年齢及び食事の影響は小さかった。(社内資料)

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1)解析方法

コンパートメントモデル

1-コンパートメントモデル等

### (2)吸収速度定数<sup>64)</sup>

「VII.1.(3) 1) ①単回投与」参照

<参考：100mg 製剤データ>

健康成人の単回投与における薬物動態パラメータ

(one compartment open model、n=5、年齢 23~48 歳の男性)

経口 投与量	吸収速度定数 ( $hr^{-1}$ )	消失速度定数 ( $hr^{-1}$ )	分布容積 (L/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu g/mL$ )	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu g \cdot hr/mL$ )
100mg (食後)	11.67 ± 4.74	0.18 ± 0.01	1.19 ± 0.07	3.96 ± 0.26	0.92 ± 0.31	1.22 ± 0.08	7.46 ± 0.36
200mg (食後)	4.23 ± 1.55	0.12 ± 0.01	1.25 ± 0.06	5.97 ± 0.38	1.48 ± 0.31	2.04 ± 0.21	19.88 ± 1.15
100mg (空腹時)	15.75 ± 6.73	0.14 ± 0.02	1.10 ± 0.09	5.12 ± 0.48	0.82 ± 0.18	1.36 ± 0.16	10.42 ± 0.43

(mean ± SE)

### (3)バイオアベイラビリティ

「VII.1.(3) 1) ①単回投与<参考>点滴静注との比較」参照

### (4)消失速度定数

<参考：100mg 製剤データ>

#### 1) 健康成人における単回投与

「VII.2.(2)吸収速度定数」参照

#### 2) 腎機能障害患者における 100mg 単回投与

	消失速度定数 ( $hr^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (hr)	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu g/mL$ )	$AUC$ ( $\mu g \cdot hr/mL$ )
健康成人 (n=5)	0.18 ± 0.01	3.96 ± 0.26	0.92 ± 0.31	1.22 ± 0.08	7.46 ± 0.34
$40 \leq C_{cr} < 70$ (n=7)	0.12 ± 0.02	6.44 ± 0.87	3.24 ± 0.88	1.47 ± 0.11	18.80 ± 2.65
$20 \leq C_{cr} < 40$ (n=11)	0.09 ± 0.02	11.06 ± 1.73	2.30 ± 0.55	1.54 ± 0.11	27.85 ± 3.66
$C_{cr} < 20$ (n=5)	0.03 ± 0.01	28.22 ± 6.81	3.45 ± 1.50	1.42 ± 0.20	64.76 ± 12.63

(mean ± SE)

(5)クリアランス

「VII.1.(3) 1) ①単回投与」参照

(6)分布容積

「VII.1.(3) 1) ①単回投与」参照

<参考>

「VII.2.(2)吸収速度定数」参照

(7)血漿蛋白結合率

レボフロキサシン 1~50 $\mu$ g/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。

3. 吸 収

該当資料なし

<参考：100mg 製剤データ>

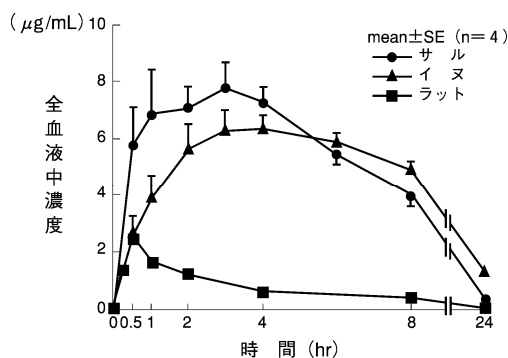
吸収率<sup>64)</sup>：90%以上

<参考：動物データ>

単回投与<sup>65,66,67)</sup>

ラット、イヌ、サル (n=4) に <sup>14</sup>C-レボフロキサシン 20mg/kg を単回経口投与した場合、 $T_{max}$  はそれぞれ 0.5 時間、4 時間、3 時間であり、イヌ、サルの吸収はラットの吸収より緩やかであった。また  $C_{max}$  (未変化体換算量) はサル>イヌ>ラットの順であった。

単回経口投与時の全血液中濃度推移



<sup>14</sup>C-レボフロキサシン単回投与時の全血液中放射能濃度から算出した薬物動態パラメータ

	$T_{max}$ (hr)	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC( $\mu$ g · hr/mL)
ラット	0.5	2.51	1.7	10.2 <sup>a)</sup>
イヌ	4.0	6.38	8.4	113.2 <sup>b)</sup>
サル	3.0	7.76	4.5	83.7 <sup>a)</sup>

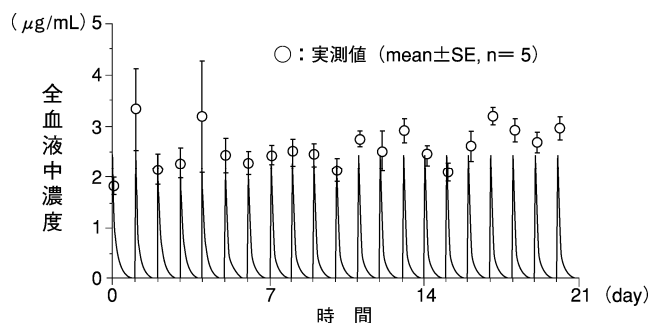
a)  $AUC_{0-24}$  b)  $AUC_{0-\infty}$

mean (n=4)

反復投与<sup>68)</sup>

ラット (n=5) に  $^{14}\text{C}$ -レボフロキサシン 20mg/kg を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した場合、毎回投与後 0.5 時間の全血液中放射能濃度は、投与期間中 1.80~3.30 $\mu\text{g/mL}$  の範囲内であり、単回投与の成績からシミュレーションしたデータにほぼ一致した。また、最終投与後 24 時間の全血液中放射能濃度は検出限界以下又は検出限界に近い値であり、反復投与による上積は認められなかった。

反復経口投与時の全血液中濃度推移



## 吸収部位

$^{14}\text{C}$ -レボフロキサシン 5、20mg/kg をラットの消化管各部位に注入して吸収部位を検討した結果、 $^{14}\text{C}$ -レボフロキサシンは小腸上部から主に吸収され、胃での吸収は極めて少なかった。

## 4. 分 布

## (1)血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：動物データ>

組織内濃度 (ラット)<sup>65)</sup>

$^{14}\text{C}$ -レボフロキサシン 20mg/kg をラットに単回経口投与後の組織内放射能濃度は投与後 15 分で著明に上昇し大部分の組織で全血液と同様、投与後 0.5 時間で最高濃度に達した。投与後 0.5 時間における組織内放射能濃度は腎、肝で高く、脳で最も低かった。組織/全血液中濃度比は中枢神経系及び脂肪では 0.2 以下と低かったが、その他の組織の多くは 1.0 以上であり、 $^{14}\text{C}$ -レボフロキサシンの組織移行性は良好であった。また、いずれの組織においても  $^{14}\text{C}$ -レボフロキサシンは投与後 24 時間までにはほぼ消失し、蓄積する傾向は認められなかった。

## ラットにおける単回経口投与時の組織内放射能濃度推移

組 織	組織内濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ or g)								
	0.25	0.5	1	2	4	8	24	48	72 時間
全 血 液	1.34	2.51	1.61	1.21	0.60	0.40	0.04	0.06	0.023
血 清	1.55	3.23	1.99	1.66	0.83	0.49	0.03	0.01	N.D.
脳	0.14	0.24	0.18	0.19	0.12	0.06	N.D.	N.D.	N.D.
肝	4.90	11.05	5.80	4.57	2.55	1.63	0.08	0.02	N.D.
腎	5.30	11.48	9.12	5.28	3.13	2.08	0.13	0.05	0.04

太字：ピーク値

mean (n=4)

N.D.：検出限界以下

## (2)血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考：動物データ＞

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -レボフロキサシン 20mg/kg を単回経口投与した場合、レボフロキサシンは胎盤を通過することが示されたが、胎児組織内の放射能濃度は母体全血液中濃度よりかなり低かった。

妊娠ラットにおける単回経口投与時の組織内濃度

動物	組織	組織内濃度 ( $\mu\text{g/mL}$ or g)			
		妊娠 12 日目		妊娠 19 日目	
		0.5 時間	24 時間	0.5 時間	24 時間
母動物	全血液	2.99	0.08	3.46	0.09
	血漿	4.06	0.08	5.04	0.11
	肝	8.52	0.29	17.44	1.02
	腎	8.58	0.23	18.68	0.45
	胎盤	2.34	0.04	3.16	0.11
	羊膜	2.25	0.04	2.79	0.25
胎児	全羊水	0.50	0.00	N.T.	N.T.
	全胎児	1.33	0.01	1.86	0.09
	胎児肝	N.T.	N.T.	2.59	0.11
	胎児腎	N.T.	N.T.	1.72	0.04

N.T. : 試験せず

mean (n=4)

## (3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：外国人データ＞<sup>69)</sup>

レボフロキサシン 500mg/day 経口投与例で投与 5 時間後の母乳中のレボフロキサシンのピーク濃度は  $8.2\mu\text{g/mL}$  で、通常の成人の血中濃度と同程度の乳汁中への移行が見られた。

＜参考：動物データ＞

授乳中ラットに  $^{14}\text{C}$ -レボフロキサシン水和物 20mg/kg を単回経口投与した場合、乳汁中放射能濃度は投与後 0.5 時間に最高値  $5.81\mu\text{g/mL}$  に達した。投与後 0.5~24 時間における平均乳汁/全血液中濃度比は 2.1~2.7 であり、 $^{14}\text{C}$ -レボフロキサシンは乳汁への移行が高いことが明らかとなった。

(4)髄液への移行性<sup>70)</sup>

該当資料なし

＜参考：100mg 製剤＞

泌尿器科疾患患者にレボフロキサシン水和物 200mg を単回投与し、投与 3 時間後の髄液中及び血清中濃度を測定した。

投与量	n	時間	髄液中濃度 (平均値)	髄液中濃度 血液濃度 (平均値)
200mg 単回	10	3 時間	$0.355\mu\text{g/mL}$	0.156

## (5)その他の組織への移行性

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、口蓋扁桃 (投与後 2.6~4.1 時間で対血漿中濃度比 : 1.42~1.89)<sup>26)</sup>、前立腺組織 (投与後 2.9~4.0 時間で対血漿中濃度比 : 0.76~1.58)<sup>28)</sup>、耳漏 (投与後 1~4 時間で対血漿中濃度比 : 0.40~0.88)<sup>27)</sup>、上顎洞粘膜 (投与後 2.3~5.8 時間で対血漿中濃度比 : 0.89~2.29)<sup>27)</sup>、鼻汁 (投与後 1~4 時間で対血漿中濃度比 : 0.11~1.39)<sup>27)</sup> であり、高い移行性を示した。

唾液

レボフロキサシン 500mg (レボフロキサシンとしての用量) 単回投与後 2 時間の唾液中濃度 (n=7) は、 $5.26 \pm 1.75\mu\text{g/mL}$  (平均値) で、血清中濃度に対する比は  $0.97 \pm 0.17$  であった。 (社内資料)

## ＜参考：100mg 製剤データ＞

## 体液及び組織中濃度

組織・体液	投与量*	例数	投与後時間 (時間)	単位	組織・体液中濃度	組織・体液中濃度/ 血中濃度
喀痰 <sup>71)</sup>	100mg	2	0.5~24	µg/mL	1.16(最高値)	0.81
	200mg	2	0.5~24	µg/mL	3.67(最高値)	1.24
唾液 <sup>64)</sup>	100mg	5	—	µg/mL	0.72(最高値)	0.7
肺組織	100mg×3回,3日間 <sup>72)</sup>	17	—	µg/g	2.16±1.30(平均値) 0.39~5.38(範囲)	2.18±0.81 0.97~4.33
	200mg <sup>73)</sup>	14	3	µg/g	3.91±2.33(平均値)	2.17
耳漏 <sup>74)</sup>	100mg	3	2	µg/mL	0.54±0.62(平均値)	0.59±0.63
中耳鼓膜粘膜 <sup>74)</sup>	100mg	1	2	µg/g	0.85	0.49
	200mg	1	2	µg/g	1.01	2.73
上顎洞粘膜 <sup>74)</sup>	100mg	41	1~8	µg/g	0.34~1.06(範囲)	1.11~1.93
篩骨洞粘膜 <sup>74)</sup>	100mg	2	1	µg/g	0.84	0.63±0.88
前頭洞嚢胞組織 <sup>74)</sup>	100mg	1	1	µg/g	4.10	3.66
口蓋扁桃 <sup>74)</sup>	100mg	26	1~6	µg/g	1.09~1.51(範囲)	1.25~2.52
	200mg	49	1~9	µg/g	1.59~5.91(範囲)	1.78~2.11
耳下腺 <sup>74)</sup>	100mg	8	2~5	µg/g	0.19~0.77(範囲)	1.00~1.50
顎下腺 <sup>74)</sup>	100mg	5	2~8	µg/g	0.84~1.37(範囲)	1.51~1.76
歯肉組織 <sup>75)</sup>	100mg	26	—	µg/g	2.175(平均値)	—
口腔粘膜組織 <sup>76)</sup>	100mg	16	3	µg/g	0.79±0.1(平均値)	—
顎骨組織 <sup>76)</sup>	100mg	13	3	µg/g	0.35±0.1(平均値)	—
前立腺液	100mg <sup>77)</sup>	5	1.5	µg/mL	0.64±0.46(平均値)	0.55±0.12 #
	200mg <sup>78)</sup>	5	1		1.02±0.46(平均値)	0.47±0.10
前立腺組織 <sup>79)</sup>	100mg	23	1~6	µg/g	0.49~1.79(範囲)	0.78~1.86
精巣組織 <sup>80)</sup>	200mg	4	2	µg/g	4.73±1.52(平均値)	1.63±0.13
精巣上体組織 <sup>80)</sup>	200mg	4	2	µg/g	3.32±0.48(平均値)	1.19±0.13
精液 <sup>80)</sup>	100mg×3回,13日間	5	7日目	µg/mL	1.19±0.08(平均値)	1.12±0.11
	100mg×3回,13日間	5	13日目		1.32±0.15(平均値)	1.26±0.14
子宮各部組織	100mg <sup>81)</sup>	3	2~4	µg/g	0.64~2.13(範囲)	—
	200mg <sup>81)</sup>	3	2~4		0.77~4.86(範囲)	—
	200mg <sup>82)</sup>	7	1.5~4		0.11~3.06(範囲)	—
子宮付属器	100mg <sup>81)</sup>	5	2~3	µg/g	1.57~2.04(範囲)	—
	200mg <sup>81)</sup>	5	2~3		0.89~4.27(範囲)	—
	200mg <sup>82)</sup>	7	1.5~4		0.11~3.39(範囲)	—
胆嚢組織 <sup>83)</sup>	100mg	6	2~3	µg/g	0.34~1.59(範囲)	0.9~1.7
胆嚢胆汁 <sup>83)</sup>	100mg	6	2~3	µg/mL	1.8~12.2(範囲)	4.5~12.3
胆管胆汁 <sup>83)</sup>	100mg	4	2~3	µg/mL	1.4~5.8(範囲)	1.9~6.2
皮膚組織 <sup>84)</sup>	200mg	39	50~240分	µg/g	0.00~8.49(範囲)	1.14
涙液 <sup>85)</sup>	100mg	13	2	µg/mL	0.61±0.25(最高値)	—
前房水 <sup>86)</sup>	100mg	20	2~9	µg/mL	0.15±0.07(平均値)	0.20±0.07
	200mg	22	2~8		0.53±0.27(平均値)	0.26±0.10

\*：レボフロキサシン水和物として

#：AUC比

<その他>

好中球<sup>87)</sup>

*In vitro*において、ヒト好中球を10~100µg/mLのレボフロキサシン溶液中で30分培養した結果、細胞内濃度は外液中濃度の平均7.01~9.63倍に到達した。

血球

*In vitro*における<sup>14</sup>C-レボフロキサシンのヒト血球への移行率を検討したところ、移行率は37.0~39.4%であった。

ヒト血球への移行率 (*in vitro*)

レボフロキサシン濃度 (µg/mL)	移行率 (%)
1	39.4 ± 1.2
10	38.5 ± 3.5
50	37.0 ± 4.7

(n=3, mean±SD)

(社内資料)

<参考：外国人データ>

体液及び組織中濃度

組織・体液		投与量*	例数	投与後時間 (時間)	単位	組織・体液中濃度 <sup>a)</sup>	組織・体液中濃度/ 血中濃度
炎症性滲出液		500mg/24hr ×3回	6	0.5~24	µg/mL	4.33±0.96(最高値) 0.8±4.0(平均値)	— 0.2~1.5
		500mg/12hr ×5回		0.5~24	µg/mL	6.79±2.05(最高値) 1.2±6.7(平均値)	— 0.5~1.2
皮質骨	大腿骨頭	500mg	24	0~24.6	µg/g	0.39~2.98(範囲)	0.28~0.69
	大腿遠位			0~24.6	µg/g	1.05~7.57(範囲)	0.44~30.48
海綿骨	大腿骨頭			0~24.6	µg/g	0.49~15.12(範囲)	0.06~2.16
	大腿遠位			0~24.6	µg/g	0.28~2.37(範囲)	0.12~0.80
気管支粘膜		500mg	35	0.5~8	mg/kg	4.8~8.3(平均値)	0.9~1.8
気管支肺胞洗浄液		500mg/日5日間	4	4~24	µg/mL	0.70~9.94(平均値)	—
		500mg	35	0.5~8	mg/L	5.9~10.9(平均値)	1.1~3.0
肺マクロファージ		500mg/日5日間	4	4~24	µg/mL	13.8~97.9(平均値)	—
		500mg	35	0.5~24	mg/L	16.2~46.9(平均値)	4.1~18.9
肺組織		500mg	16	2.28~25.43	µg/g	1.61~18.40(範囲)	1.06~9.98
前立腺組織		500mg×3回	20	0~24	—	—	2.96 <sup>b)</sup>
喀痰 <sup>88)</sup>		500mg	30	1~24	mg/L	5.1(最高値)	—
副鼻腔粘膜 <sup>89)</sup>		500mg	6	3	µg/g	5.84(中央値)	2.56
胆嚢 <sup>90)</sup>		500mg	7	3.42±1.05	mg/kg	17.93(中央値)	1.7±1.12

胆汁への移行についても検討されている<sup>91)</sup>。

\*：レボフロキサシンとして

a：(最高値)各被験者の最高組織内濃度の平均値、(範囲)最低体液・組織内濃度~最高体液・組織内濃度、(平均値)各観察時点の平均体液・組織内濃度の最低値~最高値

b：母集団解析により算出

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

## &lt;参考：100mg 製剤データ&gt;

## 1) 血漿中濃度

健康成人男子 6 例にレボフロキサシン水和物 100mg を単回投与し、血漿中の脱メチル体及び *N*-オキサイド体について検討した。

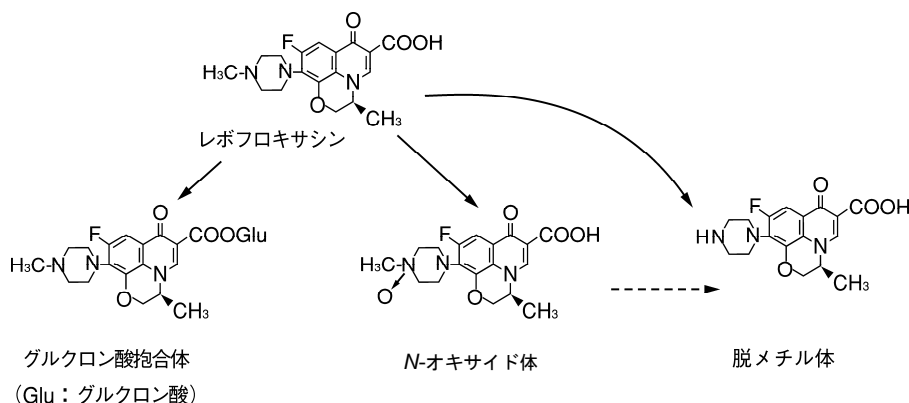
	C <sub>max</sub> (対未変化体%)	T <sub>max</sub>
脱メチル体	30ng/mL (2.1)	1.4 時間
<i>N</i> -オキサイド体	17ng/mL (1.2)	2.4 時間

2) 尿中代謝物<sup>92)</sup>

国内において健康成人男子 6 例にレボフロキサシン水和物 100mg を単回投与した場合、累積尿中排泄率は、投与後 24 時間において投与量の 79.6%が未変化体、1.75%が脱メチル体、1.63%が *N*-オキサイド体であった。

3) 胆汁中代謝物<sup>93)</sup>

国内において患者にレボフロキサシン水和物 100mg を単回経口投与後 2~3.5 時間での胆嚢胆汁中に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。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。



## (2)代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

レボフロキサシン存在下、ヒト CYP 分子種特異的なモデル基質をヒト肝ミクロソームとインキュベーションし、薬物代謝酵素活性を測定した。その結果、レボフロキサシンの各 CYP 分子種特異的薬物代謝酵素活性に対する IC<sub>50</sub>は、いずれも 100µmol/L より高かった。

CYP分子種	基質	代謝活性	IC <sub>50</sub> (µmol/L)
1A2	7-Ethoxyresorufin	<i>O</i> -deethylase activity	>100
2A6	Coumarin	7-hydroxylase activity	>100
2B6	<i>S</i> (+)-Mephenytoin	<i>N</i> -demethylase activity	>100
2C8/9	Tolbutamide	4'-methylhydroxylase activity	>100
2C19	<i>S</i> (+)-Mephenytoin	4'-hydroxylase activity	>100
2D6	(±)-Bufuralol	1'-hydroxylase activity	>100
2E1	Chlorzoxazone	6-hydroxylase activity	>100
3A4	Testosterone	6β-hydroxylase activity	>100
3A4	Midazolam	1'-hydroxylase activity	>100

(社内資料)



(3)初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4)代謝物の活性の有無及び比率

レボフロキサシン、代謝物の脱メチル体、*N*-オキサイド体、分解物の脱炭酸体の標準株に対する抗菌活性を測定した結果、脱メチル体はレボフロキサシンと菌種によって同等ないし 1/64 倍の抗菌活性を示し、*N*-オキサイド体はグラム陰性菌の一部に対して弱い活性を示した。一方、脱炭酸体には抗菌活性はほとんど認められなかった。

(5)活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1)排泄部位及び経路

主として腎臓である。

健康成人にレボフロキサシン水和物 100mg を単回投与し、定量的な腎排泄挙動の解析を行った。その結果、尿細管最大分泌速度 ( $V_{max}$ ) は  $0.42\mu\text{mol}/\text{min}$ 、Michaelis 定数 ( $K_m$ ) は  $0.52\mu\text{mol}/\text{L}$ 、尿細管再吸収率 ( $R$ ) は 0.15 であった。したがって、レボフロキサシンは糸球体ろ過及び能動的尿細管分泌過程により排泄されるとともに、一部は尿細管より再吸収されることが示された<sup>94)</sup>。

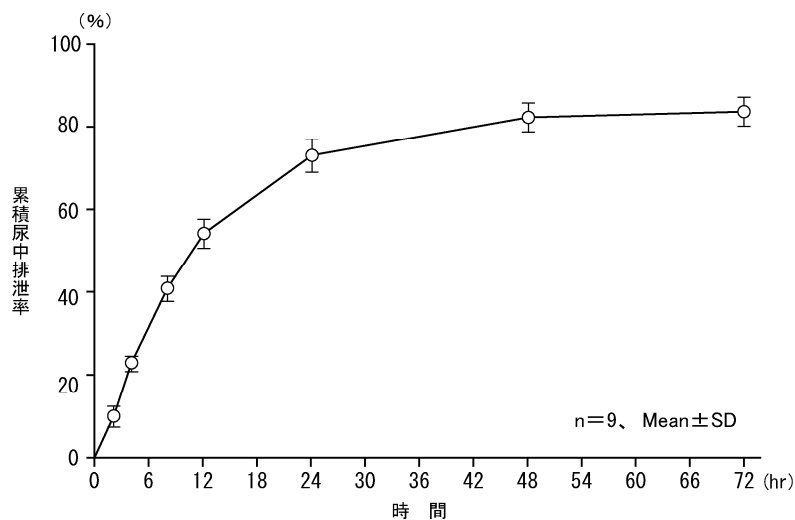
(2)排泄率

1) 健康成人

①単回投与<sup>17)</sup>

国内において健康成人男性 9 例にレボフロキサシン 500mg を空腹時単回経口投与した場合、投与後 0～24 時間の尿中濃度は、 $138.8\sim 877.7\mu\text{g}/\text{mL}$  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<sup>17)</sup>。

単回経口投与時の尿中排泄



また、健康成人にレボフロキサシン水和物 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<sup>64)</sup>。

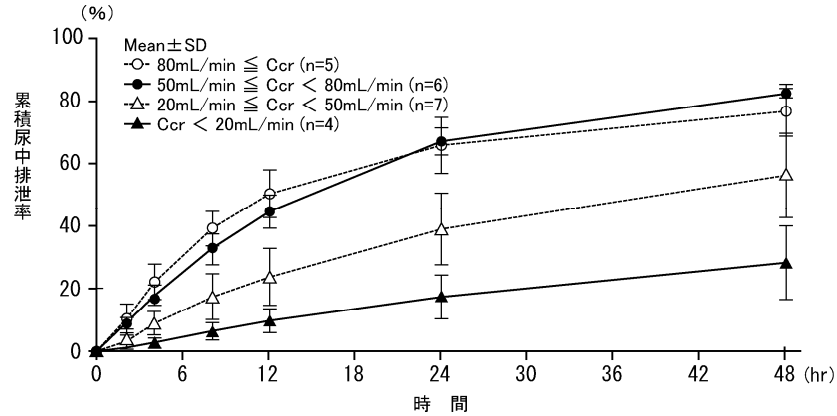
②反復投与

「VII.1.(3) 1) ②反復投与」参照

2) 腎機能障害患者<sup>61)</sup>

国内において腎機能障害患者を、クレアチニンクリアランス ( $C_{cr}$ ) により 4 群に分類し、レボフロキサシン 500mg を空腹時単回経口投与した場合、腎機能低下に伴い尿中濃度の低下及び尿中排泄率の低下が認められた。「VII.1.(3) 2) 腎機能障害患者における単回投与」参照。

腎障害患者における単回投与時の尿中排泄



(社内資料)

## (3) 排泄速度

「VII.6.(2) 排泄率」参照

## 7. トランスポーターに関する情報

CLr が糸球体ろ過速度を上回ることから、レボフロキサシンは尿細管で分泌されていると考えられる。OAT1 及び OAT3 の阻害剤であるプロベネシド、MATE1、MATE2-K 及び OCT2 の阻害作用をもつシメチジンを、日本人にレボフロキサシン点滴製剤を用いて併用すると、CLr がそれぞれ 36.8% 及び 23.4% 低下し、半減期が延長した [経口製剤のデータ (外国人データ) は「VII.1.(5) 2) シメチジン、プロベネシドによる影響」<参考：外国人データ> 参照]。

レボフロキサシンの尿細管分泌メカニズムは未だ解明されていないが、*in vitro* 試験では、P-糖タンパクの基質であることが報告されている<sup>95)</sup>。また、遺伝子発現細胞を用いた取り込み試験において、MATE1 及び MATE2-K のレボフロキサシン輸送活性は低いことが報告されている<sup>96)</sup>。

阻害については、*in vitro* で P-糖タンパクに対する  $IC_{50}$  は、 $1644\mu M$  と報告されている<sup>97)</sup>。500mg を経口投与したときの  $C_{max}$  及び消化管内濃度の推定値より臨床で P-糖タンパクを介した薬物相互作用が起きるリスクは低いと考えられる<sup>98)</sup>。また、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する  $IC_{50}$  は、いずれもレボフロキサシン 500mg を投与後の  $C_{max}$  より高く、それぞれ  $127\mu M$ 、 $38.2\mu M$  及び  $81.7\mu M$  と報告されている<sup>96,99)</sup>。

## 8. 透析等による除去率

血液透析又は CAPD は、体内からのレボフロキサシン除去への影響は少ないと報告があり<sup>62,100,101)</sup>、透析後の追加投与は不要と考えられる。

&lt;参考：100mg 製剤データ&gt;

## (1) 腹膜透析

レボフロキサシンの腹膜透析 (CAPD)<sup>101)</sup>

腹膜透析患者 6 例 (男性 3 例、女性 3 例、50 歳~70 歳)

[疾患：慢性、糖尿病性腎糸球体硬化症、高血圧性腎硬化症]

透析期間： $51 \pm 26.6$  か月 (26~96 か月)

## VII. 薬物動態に関する項目

クレアチニンクリアランス値：平均  $5.4 \pm 0.36 \text{ mL/min}$  (4.8~5.8 mL/min)

レボフロキサシン水和物投与量：初日…100mg×3回/日（食後）、2日目以降…100mg×1回/日（朝）

結果：全身クリアランス (CL<sub>tot</sub>/F) :  $22.6 \pm 7.34 \text{ mL/min}$

腹膜クリアランス (CL<sub>pd</sub>) :  $3.42 \pm 0.831 \text{ mL/min}$

分布容積 (V<sub>d</sub>/F) :  $76.3 \pm 21.9 \text{ mL/min}$

血漿遊離画分 (fu<sub>B</sub>) :  $69.7 \pm 13.76\%$

結論：腹膜透析患者において、本剤の腹膜クリアランスは全身クリアランスの約 17%であった。

参考：腹膜クリアランス値の比較

薬剤名	腹膜クリアランス値 (mL/min)	血漿遊離画分 (%)
Levofloxacin	2.1~4.5 (3.42±0.831)	49~81 (69.7±13.76)
Ceftizoxime	2.7	70
Cefpodoxime	2.3	80
Imipenem	4.2	85

レボフロキサシンの腹膜クリアランス値は他の抗生物質と同様の値を示した。

CL<sub>tot</sub>/F : total clearance      CL<sub>pd</sub> : peritoneal clearance

V<sub>d</sub>/F : distribution volume      fu<sub>B</sub> : plasma unbound fraction

### (2)血液透析

血液透析患者における除去<sup>62)</sup>

血液透析患者計 23 例にレボフロキサシン水和物を投与、4 時間透析後の平均除去率は、36.9%であった。レボフロキサシン水和物 100mg 単回投与時の半減期：非透析時  $55.4 \pm 19.8$  時間、透析時  $5.9 \pm 1.9$  時間  
2 種類のダイアライザーFB-130U（セルローストリアセテート膜）と PS-1.3UW（ポリスルホン膜）の間で有意な差は認められず、レボフロキサシンの透析性についてダイアライザーによる差異はないものと思われた。

ダイアライザー	レボフロキサシンのクリアランス (mL/min)	レボフロキサシンのふるい係数
FB-130U (n=8)	$114.9 \pm 6.9$	$0.69 \pm 0.19$
PS-1.3UW (n=5)	$111.6 \pm 3.9$	$0.83 \pm 0.08$
Total (n=13)	$113.6 \pm 6.0$	$0.74 \pm 0.17$

\* : 対応のない t 検定

<参考：検討を行ったダイアライザーの性質>

	膜面積 (m <sup>2</sup> )	溶質クリアランス(mL/min)				内径 (μm)	膜厚 (μm)	限外濾過量 (mL/mmHg·hr)	充填量 (mL)
		BUN	Cr	P	VB <sub>12</sub>				
FB-130U	1.3	194	184	177	125	200	15	25.8	75
PS-1.3UW	1.3	184	170	163	117	200	40	22.0	70

### (3)直接血液灌流

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

## 1. 警告内容とその理由

該当しない

## 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

## 【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。

解説：1. 「過敏症」の副作用のある医薬品に共通注意事項である。このような患者では過敏症が再発する可能性が考えられるため、本剤の成分又はオフロキサシン（本剤の有効成分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）による過敏症の既往が判明した患者には、本剤の投与を避けること。

2. 「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」参照

3. 「VIII.11.小児等への投与」、「VIII.15.その他の注意」参照

「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、投与禁忌としているが、炭疽等の重篤な疾患においては、治療上の有益性が危険性を上回ると主治医が判断する場合のみ、投与しても差し支えない。

## 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V.1.効能又は効果」参照

## 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V.2.用法及び用量」参照

## 5. 慎重投与内容とその理由

## 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) 重症筋無力症の患者 [症状を悪化させることがある。]
- (6) 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者 [海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]

(7) 高齢者〔臍障害があらわれやすいとの報告がある（「高齢者への投与」の項参照）。〕

- 解説：(1) 本剤は腎排泄型の薬剤であり、腎機能が低下している患者では、腎機能障害の程度に応じて本剤の血中濃度が上昇し、高い血中濃度が持続する。腎機能の程度に応じた用法・用量を目安に投与量、投与間隔を調節し、特に高度の腎機能障害患者では慎重に投与すること。「V.2.用法及び用量」、「VII.1.(3) 2) 腎機能障害患者における単回投与」参照。
- (2) 国内外の市販後使用経験において、レボフロキサシンの使用による痙攣の発現が報告されている。痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者では痙攣の発現頻度が高くなる可能性があるため慎重に投与すること。
- (3) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症状を起こす可能性があるため慎重に投与すること。
- (4) 日本で行われた経口剤の第 I 相試験では、レボフロキサシン 250mg～1000mg 単回投与で臨床上問題となる QT/QTc 間隔の延長は認められなかった（「V.3.(3)臨床薬理試験」参照）。感染症患者を対象とした臨床試験においても当該有害事象の報告はなかったが、これまでの国内外の市販後におけるレボフロキサシンの使用において重篤な QT 延長の報告があることから重篤な心疾患を有する患者では QT 延長の発現頻度が高くなる可能性があるため設定した。
- (5) 他のフルオロキノロン系抗菌薬〔ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン（国内未承認）〕の動物試験において、神経筋伝達遮断作用が認められ、その他のフルオロキノロン系抗菌薬でも同様の作用を有する可能性があることが報告されている<sup>102)</sup>。  
また、国内及び海外においてレボフロキサシンとの関連性が否定できない「重症筋無力症の悪化」が報告されていることから設定した。「VIII.8.(2)重大な副作用と初期症状」参照。
- (6) 海外において、フルオロキノロン系抗菌薬投与による大動脈瘤又は大動脈解離の発生リスクの増加が報告されている<sup>103～106)</sup>（「VIII.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII.8.副作用」参照）。
- (7) フルオロキノロン系抗菌薬投与時の臍障害のリスク因子に関して、高齢者では非高齢者と比べて臍障害のリスクが増大することが示唆された<sup>107)</sup>ことから設定した。  
「VIII.9.高齢者への投与」参照

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。
- (2) 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
- (3) 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること（「慎重投与」、「重大な副作用」の項参照）。

- 解説：(1) 結核症での重篤な肝機能障害の発現は一般感染症よりも頻度が高く、結核症の多剤併用療法の重要な副作用として知られている。その主な原因薬剤は一次抗結核薬とされている。本剤は二次抗結核薬として多剤併用療法に使用されるため、肝機能障害リスクの高い患者への投与あるいは肝機能障害リスクの高い他の結核薬との併用が多いと考えられ、また使用実態調査<sup>15)</sup>での発現状況を踏まえ、他の抗結核薬と併用する場合は定期的に肝機能検査を行うよう記載した。
- (2) 本剤において意識障害等の副作用があらわれることがあるので、自動車運転等の機械操作に関する注

意を記載した。

- (3) フルオロキノロン系抗菌薬の使用により大動脈瘤及び大動脈解離発現リスクの上昇を示唆する海外での疫学研究<sup>103~106)</sup>及び海外での発生機序に関する非臨床研究<sup>108)</sup>の報告を踏まえ、記載した。なお、大動脈瘤又は大動脈解離のリスク因子には、マルファン症候群の他、エーラス・ダンロス症候群、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、高血圧、アテローム性動脈硬化症等も含まれる（「VIII.5. 慎重投与内容とその理由」、「VIII.8. 副作用」参照）。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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 <sub>A</sub> 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。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 デラマニド等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤） プレドニゾン ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序不明

#### 解説：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

ニューキノロン系抗菌薬による痙攣誘発は、中枢神経系の抑制性伝達物質であるγ-アミノ酪酸(GABA)レセプターでのGABA特異的結合を阻害することによると考えられている<sup>109)</sup>。ニューキノロン系抗菌薬自体も弱いながらGABAレセプターとの相互作用でGABA応答を抑制する<sup>110)</sup>。GABA作動性の抑制神経の伝達が阻害されると、中枢神経系の興奮が増大し痙攣が誘発される。また、この特異的結合阻害とGABA応答抑制はNSAIDsの共存により増強されることが報告されている。その他の機序として、NMDA(N-methyl-D-aspartate)受容体を介する作用やアデノシンレセプター拮抗を介する作用をあげた報告がある。

レボフロキサシンといくつかの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との併用により、痙攣が起こりやすくなることが動物実験で報告されている<sup>111)</sup>。

また、相互作用によるものかレボフロキサシン単独の作用か明確ではないが、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の併用下で痙攣が起きたとする副作用報告がある。

<参考：動物データ>

フェニル酢酸系・プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用（マウス）

消炎鎮痛薬		(mg/kg)	LVFX (1000mg/kg)			OFLX (1000mg/kg)			ENX (400mg/kg)		
			CL	TN	L	CL	TN	L	CL	TN	L
フェニル 酢酸系	4-ビフェニル酢酸	200	9	6	9	9	6	9	10	10	10
		500	10	4	10	10	4	10	10	8	10
プロピ オン酸系	イブプロフェン	500	0	0	0	0	0	0	8	0	8
	ナプロキセン	300	9	2	9	9	2	9	10	7	10
	ケトプロフェン	300	0	0	0	0	0	0	10	6	10
		500	2	0	4	3	0	4	10	0	10
	プラノプロフェン	300	5	5	5	0	0	1	8	10	10
	オキサプロジン	300	0	0	0	0	0	0	1	0	1
		500	0	0	1	0	0	1	9	3	9
ロキソプロフェン-Na	500	0	0	1	0	0	1	3	3	3	
ザルトプロフェン	300	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
他	メフェナム酸	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0

消炎鎮痛薬はキノロン薬経口投与 10 分前に経口投与した。 LVFX：レボフロキサシン水和物

CL：間代性痙攣 TN：強直性痙攣 L：24 時間後の致死数

各々の数字は使用した 10 匹のマウス中で発現した数を示す。

アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤

健康成人男子 6 例におけるクロスオーバー試験において、水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、硫酸鉄との併用により本剤の血中濃度及び尿中排泄が有意に低下した。一方、炭酸カルシウムとの併用ではこれらのパラメータに影響を与えなかった<sup>112)</sup>。

薬物動態パラメータ (mean±SD, n=6) \*p<0.05 \*\*p<0.01 \*\*\*p<0.005

	C <sub>max</sub> (µg/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg·hr/mL)
LVFX 単独	1.82±0.89	0.80±0.20	6.44±0.48	9.99±1.55
LVFX+酸化マグネシウム	1.13±0.36*	0.88±0.34	6.70±0.62	7.81±2.20*
LVFX+水酸化アルミニウム	0.64±0.20**	1.50±0.70	7.05±0.52*	5.62±1.51***
LVFX 単独	1.45±0.36	1.13±0.93	5.94±0.40	8.42±1.06
LVFX+硫酸鉄	0.80±0.27**	1.33±0.98	6.55±0.57	6.82±1.05***
LVFX+炭酸カルシウム	1.12±0.13	1.33±0.61	6.27±0.31	8.14±0.71

24 時間累積尿中排泄率（投与量に対する％）

LVFX 単独	74.4±13.0	空腹時、単回経口投与 LVFX (100mg)、 酸化マグネシウム (500mg)、 水酸化アルミニウム (1g)、 硫酸鉄 (160mg)、 炭酸カルシウム (1g)
LVFX+酸化マグネシウム	65.4±9.5	
LVFX+水酸化アルミニウム	53.3±10.3*	
LVFX 単独	82.1±3.5	空腹時、単回経口投与 LVFX (100mg)、 酸化マグネシウム (500mg)、 水酸化アルミニウム (1g)、 硫酸鉄 (160mg)、 炭酸カルシウム (1g)
LVFX+硫酸鉄	66.1±3.6*	
LVFX+炭酸カルシウム	79.2±5.5	

(mean±SD, n=6) \*p<0.05 なお、LVFX はレボフロキサシン水和物をさす。

制酸薬以外のアルミニウム又はマグネシウム含有製剤においても、キノロン系抗菌薬との相互作用について注意喚起されているため、薬剤名を「制酸薬等」としている。

クマリン系抗凝固薬

本剤とワルファリンの併用により、ワルファリンの作用が増強され、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<sup>113)</sup>。

**QT 延長を起こすことが知られている薬剤**

多剤耐性肺結核症治療剤であるデラマニドの「相互作用」（併用注意）に「キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物等」が記載されており、デラマニドとの併用が想定されるため記載した。

**副腎皮質ホルモン剤（経口剤及び注射剤）**

フルオロキノロン系抗菌薬投与時の腱障害のリスク因子に関して、コルチコステロイド併用ありでは併用なしと比べて腱障害のリスクが増大することが示唆された<sup>107)</sup>ことから設定した。

**8. 副作用****(1)副作用の概要****4. 副作用**

承認時の国内・海外（中国）の臨床試験及び製造販売後臨床試験において、総症例 1,924 例（承認時臨床試験：国内 337 例、海外 1,245 例、製造販売後臨床試験：342 例）中 522 例（27.1%）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、悪心（3.3%）、めまい（3.1%）、白血球数減少（2.7%）、不眠（2.6%）、ALT（GPT）上昇（1.7%）であった。〔製造販売後臨床試験終了時〕

承認後の使用成績調査（調査期間：2009年10月～2010年9月）において、総症例 29,872 例中 482 例（1.6%）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、下痢（0.24%）、悪心（0.17%）、発疹（0.13%）、AST（GOT）上昇（0.09%）、ALT（GPT）上昇（0.09%）であった。

〔再審査終了時〕

**(2)重大な副作用と初期症状****4. 副作用****(1)重大な副作用**

- 1) ショック（0.01%未満）、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）：ショック、アナフィラキシー（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) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明<sup>注1)</sup>）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明<sup>注1)</sup>）：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼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（0.01%未満）：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<sup>注1)</sup>）、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）（頻度不明<sup>注1)</sup>）：QT 延長、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）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) 急性腎障害（0.01%未満）、間質性腎炎（頻度不明<sup>注1)</sup>）：急性腎障害、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<sup>注1)</sup>）、肝機能障害（0.01%未満）、黄疸（頻度不明<sup>注1)</sup>）：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<sup>注1)</sup>）、無顆粒球症（頻度不明<sup>注1)</sup>）、溶血性貧血（頻度不明<sup>注1)</sup>）、血小板減少（0.01%未満）：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<sup>注1)</sup>）、好酸球性肺炎（頻度不明<sup>注1)</sup>）：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<sup>注1)</sup>）：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<sup>注1)</sup>）：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<sup>注1)</sup>）：低血糖があらわれることがあり、低血糖性昏睡に至る例も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。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、高齢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<sup>注1)</sup>）：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、発赤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。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<sup>注1)</sup>）：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<sup>注1)</sup>）：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。
- 15) 重症筋無力症の悪化（頻度不明<sup>注1)</sup>）：重症筋無力症の患者で症状の悪化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。
- 16) 大動脈瘤、大動脈解離（頻度不明<sup>注2)</sup>）：大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと（「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照）。
- 17) 末梢神経障害（頻度不明<sup>注1)</sup>）：末梢神経障害があらわれることがあるので、しびれ、筋力低下、痛み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。

注1) 自発報告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。

注2) 海外の疫学研究における報告のため頻度不明。

解説：(1) 重大な副作用

17) 末梢神経障害

本剤との関連性が否定できない重篤な末梢神経障害が報告されているため設定した。

(3)その他の副作用

4. 副作用

(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。

	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症	発疹	そう痒症、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	錐体外路障害
泌尿器		クレアチニン上昇、血尿、BUN 上昇、尿蛋白陽性、頻尿、尿閉	無尿
肝 臓	AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇、肝機能異常	ALP 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、血中ビリルビン増加	
血 液	白血球数減少、好酸球数増加	好中球数減少、リンパ球数減少、血小板数減少、貧血	
消化器	悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感、腹痛	食欲不振、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、味覚消失、視覚異常	無嗅覚、嗅覚錯誤
循環器		動悸	低血圧、頻脈
その他		CK (CPK) 上昇、関節痛 <sup>注3)</sup> 、胸部不快感、倦怠感、四肢痛、咽喉乾燥、尿中ブドウ糖陽性、高血糖、熱感、浮腫、筋肉痛、脱力感、発熱、関節障害、発汗	胸痛

注 1) 自発報告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。

注 3) 結核患者での使用において 91 例中 4 例 (4.4%) に関節痛が認められたとの報告がある。

## (4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

	国内+中国臨 床試験	使用成績 調査	製造販売後臨 床試験 (4試験*)	合 計
調査症例数	1,582	29,872	342	31,796
副作用の発現症例数	460	482	62	1,004
副作用の発現件数	751	601	75	1,427
副作用の発現症例率 (%)	29.08	1.61	17.82	3.16
副作用の種類	副作用の種類別発現症例 (件数) 率 (%)			
感染症及び寄生虫症	1( 0.06)	7( 0.02)	1( 0.29)	9( 0.03)
カンジダ症	—	1( 0.00)	1( 0.29)	2( 0.01)
口腔カンジダ症	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
肺炎	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
重複感染	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
尿路感染	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
外陰部腔カンジダ症	—	3( 0.01)	—	3( 0.01)
血液及びリンパ系障害	2( 0.13)	5( 0.02)	—	7( 0.02)
貧血	—	4( 0.01)	—	4( 0.01)
白血球減少症	2( 0.13)	1( 0.00)	—	3( 0.01)
免疫系障害	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)
アナフィラキシーショック	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
アナフィラキシー様反応	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
代謝及び栄養障害	16( 1.01)	15( 0.05)	1( 0.29)	32( 0.10)
高カリウム血症	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
低血糖症	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
低カリウム血症	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
低ナトリウム血症	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)
食欲減退	16( 1.01)	10( 0.03)	1( 0.29)	27( 0.08)
精神障害	44( 2.78)	17( 0.06)	2( 0.57)	63( 0.20)
激越	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
不快気分	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)
幻覚	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)
初期不眠症	3( 0.19)	2( 0.01)	—	5( 0.02)
不眠症	37( 2.34)	10( 0.03)	2( 0.57)	49( 0.15)
睡眠障害	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
感情不安定	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
睡眠異常	2( 0.13)	—	—	2( 0.01)
神経系障害	92( 5.82)	50( 0.17)	2( 0.57)	144( 0.45)
味覚消失	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
痙攣	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)
意識レベルの低下	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
浮動性めまい	59( 3.73)	24( 0.08)	—	83( 0.26)
味覚異常	4( 0.25)	2( 0.01)	1( 0.29)	7( 0.02)
頭痛	23( 1.45)	9( 0.03)	—	32( 0.10)
感覚鈍麻	4( 0.25)	3( 0.01)	—	7( 0.02)
精神的機能障害	3( 0.19)	—	—	3( 0.01)
神経系障害	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
傾眠	6( 0.38)	5( 0.02)	1( 0.29)	12( 0.04)
失神	1( 0.06)	1( 0.00)	—	2( 0.01)
振戦	3( 0.19)	3( 0.01)	—	6( 0.02)
睡眠の質低下	8( 0.51)	—	—	8( 0.03)
眼障害	3( 0.19)	5( 0.02)	—	8( 0.03)
複視	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
眼乾燥	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
眼部腫脹	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
眼瞼浮腫	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
眼充血	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
霧視	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
視力低下	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
視力障害	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)

副作用の種類	国内+中国臨床試験	使用成績調査	製造販売後臨床試験 (4試験*)	合計
耳及び迷路障害	3( 0.19)	1( 0.00)	—	4( 0.01)
耳鳴	2( 0.13)	—	—	2( 0.01)
回転性めまい	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
耳不快感	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
心臓障害	10( 0.63)	9( 0.03)	—	19( 0.06)
徐脈	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
動悸	9( 0.57)	9( 0.03)	—	18( 0.06)
血管障害	2( 0.13)	3( 0.01)	—	5( 0.02)
潮紅	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
高血圧	1( 0.06)	1( 0.00)	—	2( 0.01)
ほてり	1( 0.06)	1( 0.00)	—	2( 0.01)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	5( 0.32)	7( 0.02)	—	12( 0.04)
息詰まり感	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
咽喉乾燥	4( 0.25)	—	—	4( 0.01)
呼吸困難	—	3( 0.01)	—	3( 0.01)
鼻出血	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)
間質性肺疾患	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
鼻漏	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
胃腸障害	139( 8.79)	190( 0.64)	17( 4.89)	346( 1.09)
腹部不快感	20( 1.26)	24( 0.08)	2( 0.57)	46( 0.14)
腹部膨満	12( 0.76)	3( 0.01)	—	15( 0.05)
腹痛	6( 0.38)	5( 0.02)	—	11( 0.03)
下腹部痛	1( 0.06)	1( 0.00)	—	2( 0.01)
上腹部痛	8( 0.51)	12( 0.04)	1( 0.29)	21( 0.07)
便秘	4( 0.25)	9( 0.03)	1( 0.29)	14( 0.04)
下痢	22( 1.39)	73( 0.24)	4( 1.15)	99( 0.31)
口内乾燥	11( 0.70)	—	—	11( 0.03)
消化不良	5( 0.32)	3( 0.01)	—	8( 0.03)
おくび	2( 0.13)	—	—	2( 0.01)
排便回数増加	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
胃炎	—	3( 0.01)	—	3( 0.01)
胃食道逆流性疾患	3( 0.19)	—	—	3( 0.01)
胃腸障害	6( 0.38)	5( 0.02)	—	11( 0.03)
舌炎	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
口腔内潰瘍形成	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
悪心	55( 3.48)	51( 0.17)	8( 2.30)	114( 0.36)
口内炎	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)
嘔吐	22( 1.39)	16( 0.05)	—	38( 0.12)
舌乾燥	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
下部消化管出血	—	—	1( 0.29)	1( 0.00)
心窩部不快感	1( 0.06)	1( 0.00)	—	2( 0.01)
口の感覚鈍麻	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
肝胆道系障害	16( 1.01)	22( 0.07)	—	38( 0.12)
肝機能異常	15( 0.95)	14( 0.05)	—	29( 0.09)
肝障害	1( 0.06)	8( 0.03)	—	9( 0.03)
皮膚及び皮下組織障害	24( 1.52)	56( 0.19)	2( 0.57)	82( 0.26)
冷汗	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)
薬疹	2( 0.13)	16( 0.05)	—	18( 0.06)
湿疹	—	3( 0.01)	—	3( 0.01)
紅斑	1( 0.06)	3( 0.01)	—	4( 0.01)
多汗症	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
光線過敏性反応	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
そう痒症	8( 0.51)	4( 0.01)	—	12( 0.04)
発疹	13( 0.82)	19( 0.06)	—	32( 0.10)
全身性皮疹	1( 0.06)	1( 0.00)	1( 0.29)	3( 0.01)
そう痒性皮疹	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
蕁麻疹	—	10( 0.03)	1( 0.29)	11( 0.03)
全身性そう痒症	—	2( 0.01)	—	2( 0.01)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	国内+中国臨床試験	使用成績調査	製造販売後臨床試験 (4試験*)	合計
筋骨格系及び結合組織障害	13( 0.82)	10( 0.03)	—	23( 0.07)
関節痛	3( 0.19)	2( 0.01)	—	5( 0.02)
背部痛	2( 0.13)	1( 0.00)	—	3( 0.01)
側腹部痛	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
関節腫脹	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
筋力低下	2( 0.13)	1( 0.00)	—	3( 0.01)
筋骨格痛	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
筋肉痛	—	3( 0.01)	—	3( 0.01)
四肢痛	4( 0.25)	—	—	4( 0.01)
腱障害	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
腱痛	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
腎及び尿路障害	4( 0.25)	9( 0.03)	—	13( 0.04)
血尿	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
乏尿	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
頻尿	1( 0.06)	2( 0.01)	—	3( 0.01)
蛋白尿	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
腎障害	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
尿異常	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
腎機能障害	1( 0.06)	4( 0.01)	—	5( 0.02)
生殖系及び乳房障害	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
月経障害	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
一般・全身障害及び投与部位の状態	27( 1.71)	30( 0.10)	2( 0.57)	59( 0.19)
無力症	12( 0.76)	3( 0.01)	—	15( 0.05)
胸部不快感	6( 0.38)	—	—	6( 0.02)
悪寒	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
死亡	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
顔面浮腫	—	3( 0.01)	—	3( 0.01)
疲労	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
異常感	3( 0.19)	5( 0.02)	—	8( 0.03)
熱感	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
易刺激性	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
倦怠感	1( 0.06)	8( 0.03)	1( 0.29)	10( 0.03)
浮腫	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
末梢性浮腫	2( 0.13)	3( 0.01)	—	5( 0.02)
発熱	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
口渇	1( 0.06)	6( 0.02)	1( 0.29)	8( 0.03)
限局性浮腫	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
臨床検査	211( 13.34)	94( 0.31)	40( 11.49)	345( 1.08)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	29( 1.83)	26( 0.09)	4( 1.15)	59( 0.19)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22( 1.39)	26( 0.09)	4( 1.15)	52( 0.16)
好塩基球数増加	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
血中ビリルビン増加	10( 0.63)	—	7( 2.01)	17( 0.05)
血中クロール減少	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4( 0.25)	5( 0.02)	1( 0.29)	10( 0.03)
血中クレアチニン増加	3( 0.19)	8( 0.03)	—	11( 0.03)
血中ブドウ糖減少	1( 0.06)	1( 0.00)	3( 0.86)	5( 0.02)
血中ブドウ糖増加	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
血中乳酸脱水素酵素増加	26( 1.64)	6( 0.02)	—	32( 0.10)
血中カリウム増加	2( 0.13)	2( 0.01)	—	4( 0.01)
血圧上昇	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
血中尿素減少	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
血中尿素増加	1( 0.06)	3( 0.01)	—	4( 0.01)
血中尿酸増加	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
C-反応性蛋白増加	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
好酸球数減少	3( 0.19)	—	—	3( 0.01)
好酸球数増加	19( 1.20)	10( 0.03)	11( 3.16)	40( 0.13)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)

副作用の種類	国内+中国臨床試験	使用成績調査	製造販売後臨床試験 (4試験*)	合計
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	10( 0.63)	8( 0.03)	5( 1.44)	23( 0.07)
尿中ブドウ糖陽性	3( 0.19)	1( 0.00)	3( 0.86)	7( 0.02)
ヘマトクリット減少	2( 0.13)	—	—	2( 0.01)
ヘマトクリット増加	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
尿中血陽性	3( 0.19)	—	2( 0.57)	5( 0.02)
ヘモグロビン減少	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)
ヘモグロビン増加	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
肝機能検査異常	—	3( 0.01)	—	3( 0.01)
リンパ球数減少	2( 0.13)	—	—	2( 0.01)
リンパ球数増加	4( 0.25)	—	—	4( 0.01)
単球数増加	2( 0.13)	—	—	2( 0.01)
好中球数減少	13( 0.82)	1( 0.00)	1( 0.29)	15( 0.05)
血小板数減少	18( 1.14)	3( 0.01)	—	21( 0.07)
赤血球数減少	2( 0.13)	—	—	2( 0.01)
白血球数減少	50( 3.16)	4( 0.01)	—	54( 0.17)
白血球数増加	3( 0.19)	2( 0.01)	—	5( 0.02)
血中ビリルビン減少	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
血小板数増加	15( 0.95)	2( 0.01)	—	17( 0.05)
好塩基球百分率増加	3( 0.19)	—	—	3( 0.01)
好酸球百分率増加	3( 0.19)	6( 0.02)	—	9( 0.03)
好中球百分率減少	5( 0.32)	—	—	5( 0.02)
好中球百分率増加	1( 0.06)	—	—	1( 0.00)
単球百分率増加	2( 0.13)	—	—	2( 0.01)
リンパ球百分率減少	1( 0.06)	1( 0.00)	—	2( 0.01)
リンパ球百分率増加	8( 0.51)	—	—	8( 0.03)
尿中蛋白陽性	4( 0.25)	1( 0.00)	4( 1.15)	9( 0.03)
血中アルカリホスファターゼ増加	5( 0.32)	6( 0.02)	2( 0.57)	13( 0.04)
尿量減少	—	—	1( 0.29)	1( 0.00)
肝酵素上昇	—	1( 0.00)	—	1( 0.00)

(社内資料、使用成績調査終了時)

\*：「V.3.(6) 1) ②製造販売後臨床試験」の4試験をさす。

副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Version14.0)」に基づき、器官別大分類 (SOC) に分類し、さらに、基本語 (PT) を記載した。

## (5)基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

## 患者背景別の解析（使用成績調査）

		症例数	副作用発現例数 (%)		
性別	男	12,825	200 ( 1.56 % )		
	女	17,047	282 ( 1.65 % )		
年齢	15歳未満	72	0 ( 0 % )		
	15歳以上 65歳未満	18,890	269 ( 1.42 % )		
	65歳以上 75歳未満	5,162	104 ( 2.01 % )		
	75歳以上	5,748	109 ( 1.90 % )		
	不明・未記載	0	0 ( 0 % )		
感染症領域	呼吸器感染症	13,266	223 ( 1.68 % )		
	尿路・性器感染症	8,455	132 ( 1.56 % )		
	産婦人科領域感染症	396	4 ( 1.01 % )		
	皮膚科領域感染症	1,501	25 ( 1.67 % )		
	外科・整形外科領域感染症	729	6 ( 0.82 % )		
	胆道感染症	115	2 ( 1.74 % )		
	耳鼻科領域感染症	2,454	46 ( 1.87 % )		
	眼科領域感染症	132	0 ( 0 % )		
	腸管感染症	1,282	14 ( 1.09 % )		
	歯科・口腔外科領域感染症	745	11 ( 1.48 % )		
	その他	797	19 ( 2.38 % )		
感染症の重症度	軽症	15,500	238 ( 1.54 % )		
	中等症	13,390	226 ( 1.69 % )		
	重症	939	18 ( 1.92 % )		
	不明・未記載	43	0 ( 0 % )		
剤型	錠	29,715	478 ( 1.61 % )		
	細粒	155	4 ( 2.58 % )		
	不明・未記載	2	0 ( 0 % )		
薬剤アレルギー歴	なし	29,192	440 ( 1.51 % )		
	あり	680	42 ( 6.18 % )		
基礎疾患・合併症	肝疾患	なし	29,217	461 ( 1.58 % )	
		あり	655	21 ( 3.21 % )	
	腎疾患	なし	29,480	461 ( 1.56 % )	
		あり	392	21 ( 5.36 % )	
	心疾患	なし	28,492	445 ( 1.56 % )	
		あり	1,380	37 ( 2.68 % )	
	脳血管障害	なし	28,764	447 ( 1.55 % )	
		あり	1,108	35 ( 3.16 % )	
	糖尿病	なし	27,889	439 ( 1.57 % )	
		あり	1,983	43 ( 2.17 % )	
	痙攣性疾患	なし	29,748	479 ( 1.61 % )	
		あり	124	3 ( 2.42 % )	
	併用薬	プロピオン酸系又はフェニル酢酸系 NSAIDs	なし	25,775	421 ( 1.63 % )
			あり	4,097	61 ( 1.49 % )
ワルファリン		なし	29,584	475 ( 1.61 % )	
		あり	296	7 ( 2.36 % )	
投与パターン	500mg 連日	28,251	455 ( 1.61 % )		
	250mg 連日	1,097	15 ( 1.37 % )		
	500mg×1、2日目以降 250mg×1	182	5 ( 2.75 % )		
	500mg×1、3日目以降 250mg×1	30	2 ( 6.67 % )		
	その他	312	5 ( 1.60 % )		

## (6)薬物アレルギーに対する注意及び試験法

## 【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

## 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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. 副作用

## (1) 重大な副作用

- 1) ショック（0.01%未満）、アナフィラキシー（頻度不明<sup>注1)</sup>）：ショック、アナフィラキシー（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。
- 14) 過敏性血管炎（頻度不明<sup>注1)</sup>）：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。

	0.1～0.5%未満	0.1%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
過敏症	発疹	そう痒症、蕁麻疹、光線過敏症	

注1) 自発報告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。

## 9. 高齢者への投与

## 5. 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）。

解説：日本人の健康高齢男性 9 例（67～73 歳）及び健康成人男性 9 例（20～27 歳）を対象に、レボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回 7 日間食後反復投与した結果、加齢に伴う排泄機能低下の影響が示唆された。

「VII.1.(3) 5) 高齢者」参照。

腎機能の低下した患者における体内動態については「VII.1.(3) 2) 腎機能障害患者における単回投与」参照。

また、腎機能の低下した患者への投与方法については「V.2.用法及び用量」参照。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

## 6. 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。]

解説：(1) 動物実験では、催奇形作用は認められなかったが、ヒトでの妊娠中の投与に関する安全性が現時点では確立されていない。



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 動物実験で乳汁への移行が認められており（経口投与）、また、オフロキサシンをヒト6例に200mg単回投与した結果、1時間で最大1.33 $\mu$ g/mL、3時間で最大2.01 $\mu$ g/mLが乳汁中に移行したことから、オフロキサシンと同様の注意喚起を設定した。

### 11. 小児等への投与

#### 7. 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）。

解説：動物実験（幼若犬、若い成犬（13ヵ月齢）、幼若ラット）で下記の関節異常が認められている。また、小児に対する安全性が現時点では確立されていない。

動物	月（週）齢	投与日数	投与量 mg/kg	関節異常の有無及び所見
幼若犬	4ヵ月	7日間	5	異常なし
幼若犬	4ヵ月	7日間	10～30	関節軟骨の水疱及びびらん形成
若い成犬	13ヵ月	7日間	10	異常なし
若い成犬	13ヵ月	7日間	40	3例中1例で肩甲骨関節窩に関節軟骨の小亀裂形成*
幼若ラット	3～4週	7日間	10	異常なし
幼若ラット	3～4週	7日間	300～900	大腿骨顆の関節軟骨に水疱形成

\*：水疱形成に由来すると考えられる（1ヵ所のみ）

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

### 13. 過量投与

該当資料なし

<参考：ニューキノロン剤の中毒症状>

#### 〔中毒症状〕

悪心、嘔吐、胃痛、胸やけ、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、冷感、熱感、錐体外路症状、多呼吸、心悸亢進、興奮、幻覚、痙攣、せん妄、小脳失調、頭蓋内圧上昇（頭痛、嘔吐、うっ血乳頭等の症状）、代謝性アシドーシス、血糖上昇、AST（GOT）・ALT（GPT）・AL-Pの上昇、白血球減少、好酸球増多、血小板減少、溶血性貧血、血尿、軟骨・関節障害、白内障、視力障害、色覚異常、複視

#### 〔処置法〕

- 1) 胃洗浄
- 2) 吸着剤 活性炭（40～60g →水 200mL）
- 3) 下剤 硫酸マグネシウム（30g →水 200mL）  
又は、クエン酸マグネシウム（50g →水 200mL）
- 4) 輸液（肝保護剤を加える）  
○代謝性アシドーシス……炭酸水素ナトリウム注  
○尿のアルカリ化……炭酸水素ナトリウム注  
    <腎からの排泄を増加させる>
- 5) 強制利尿 フロセミド注を加える
- 6) 対症療法 痙攣……ジアゼパムの静注を繰り返す
- 7) 重症の場合 血液灌流を行う

（参考図書：山崎 太、森 博美編著：医薬品急性中毒ガイド 2000:p.214, (株)ヴァン メディカル）

14. 適用上の注意

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。）

15. その他の注意

9. その他の注意

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

解説：動物実験でレボフロキサシン投与により関節異常が認められたことから、注意喚起のため設定した（「VIII.11.小児等への投与」参照）。本剤のみならず、キノロン系抗菌薬に共通の注意である。

16. その他

## IX. 非臨床試験に関する項目

## 1. 薬理試験

(1)薬効薬理試験（「VI.薬効薬理に関する項目」参照）

(2)副次的薬理試験

該当資料なし

(3)安全性薬理試験

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌを用いて中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系、消化器系、摘出臓器その他に及ぼす影響について検討した結果、臨床上特に問題となる著明な作用は認められなかった<sup>114)</sup>。

(4)その他の薬理試験

該当資料なし

## 2. 毒性試験

(1)単回投与毒性試験

LD<sub>50</sub> 値<sup>115)</sup> (mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット		イヌ	サル
	雄	雌	雄	雌	雌	雌
経口	1,881	1,803	1,478	1,507	—	>250
静脈内**	261	315	413	385	>195*	—

\*：概略の致死量、\*\*：無水物としての用量

(2)反復投与毒性試験

1) 4週間投与（ラット、サル）

ラット及びサルに4週間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器などを調べた。ラットに50、200、800mg/kg投与した場合、50及び200mg/kgでは特に投与に関連する毒性学的変化は認められなかったが、800mg/kgでは好中球の減少と随伴した骨髄 M/E の上昇（雌のみ）、肝の軽度な小葉辺縁性肝細胞空胞化、微少な肝細胞の過形成、肢の関節表面における軽度の変性変化の兆候がみられた（最大無作用量 200mg/kg/日）。

サルに10、30、100mg/kgを4週間経口投与した場合、10及び30mg/kgでは特に投与に関連する毒性学的変化は認められなかったが、100mg/kgでは流涎、下痢、体重の軽度減少、尿 pH の低下が認められた（最大無作用量 30mg/kg/日）。（社内資料）

2) 26週間投与（ラット、サル）

ラット及びサルに26週間経口投与し、一般状態、血液、尿、臓器を調べた。ラットに20、80、320mg/kg投与した場合、20mg/kgでは特に投与に関連する変化は認められなかったが、80及び320mg/kgでは流涎、尿 pH の高値、盲腸重量の増加が認められた（最大無作用量 20mg/kg/日）<sup>116)</sup>。

サルに10、25、62.5mg/kgを26週間経口投与した結果、いずれの用量でも毒性学的変化は認められなかった（最大無作用量 62.5mg/kg/日）<sup>116)</sup>。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期（ラット）

ラット経口投与では10、60、360mg/kgの用量で雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められなかった<sup>117)</sup>。

## 2) 器官形成期（ラット、ウサギ）

ラット経口投与で 10、90mg/kg の用量では胎児に対する影響は認められなかったが、810mg/kg の用量で胎児に発育抑制及び骨格変異の出現率の増加が認められた。しかし、いずれの用量においても催奇形作用は認められなかった。母動物において 10、90、810mg/kg の用量で分娩、哺育に対する影響は認められなかった。また、ウサギ経口投与でも 5、16、50mg/kg の用量で胚・胎児致死作用、胎児に対する発育抑制作用及び催奇形作用は認められなかった<sup>117)</sup>。

## 3) 周産期・授乳期（ラット）

ラット経口投与では 10、60、360mg/kg の用量で母動物の分娩、哺育行動及び出生後の児への影響は認められなかった<sup>117)</sup>。

## (4)その他の特殊毒性

## 1) 抗原性（モルモット、マウス、ウサギ）

モルモットでの全身性アナフィラキシー誘発性及び特異抗体産生の有無、マウスでの IgE 抗体産生の有無及びウサギ特異抗体産生の有無について検討した。モルモット及びウサギにおいて、免疫原性及びアレルギー誘発原性を示さなかった。マウスにおいて免疫原性は示さなかったが、アレルギー誘発原性が認められた。このアレルギー誘発原性はレボフロキサシンの誘発用量（静脈内投与）を 2.5mg/kg 以下とした場合、認められなかった<sup>118)</sup>。

2) 変異原性（*in vitro*、マウス、ラット）

*in vitro* 及びマウスで検討した結果、チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験及び姉妹染色分体交換（SCE）試験では陽性の成績が得られたが、同じ指標をマウスで検討すると、小核試験及び骨髄 SCE 試験で陰性であった。さらに、復帰突然変異試験、突然変異誘発試験、HGPRT 試験、ラット 不定期 DNA 合成試験ならびに優性致死試験でも陰性であった<sup>119)</sup>。

## 3) がん原性（ラット）

混餌によるラット 2 年間がん原性試験では、腫瘍発生頻度、前癌病変数及び腫瘍の発現時期について投薬による影響は認められなかった。さらに、ラットを用いた多臓器二段階発がんモデルによるがん原性評価試験でも、腫瘍発生頻度及び前癌病変数の増加は認められず、多数の臓器に対する発がん促進作用を示さないことが明らかとなり、がん原性を持たないことが示唆された。

## 4) 腎に対する影響（ウサギ）

ウサギに 10 日間経口投与し、腎の各種機能検査及び形態学的検査を行った結果、30、120mg/kg の用量で異常は認められなかった<sup>120)</sup>。

## 5) 眼に対する影響（ラット）

ラットに 2 週間経口投与し、眼科的検査、眼の病理学的検査を行った結果、100mg/kg の用量で異常は認められなかった<sup>121)</sup>。

## 6) 聴器に対する影響（ラット）

ラットに 2 週間経口投与し、聴覚検査、聴器の光顕的及び走査電顕的検査を行った結果、100mg/kg の用量で異常は認められなかった<sup>121)</sup>。

## 7) 関節に対する影響（イヌ、ラット）

（イヌ）

幼若イヌ（4 ヶ月齢）、若い成熟イヌ（13 ヶ月齢）に 7 日間経口投与し関節毒性を検討した結果、それぞれ 10、40mg/kg 以上の用量で関節軟骨の水疱及びびらんの形成が認められた。成熟イヌ（18 ヶ月齢）に 14 日間静脈内投与した結果、30mg/kg で関節毒性は認められなかった。

（ラット）

幼若ラット（3～4 週齢）に 7 日間経口投与し関節毒性を検討した結果、100mg/kg までの用量では異常

は認められなかったが、300mg/kg 以上の用量で上腕骨滑車及び／又は大腿骨顆の関節軟骨に、肉眼的には水疱形成、組織学的には関節軟骨中間層の空洞形成が認められた。

8) 光毒性（マウス）

マウスに単回経口投与し長波長紫外線（320～400nm）を 24 時間照射して耳介厚の変化を検討した結果、200mg/kg では変化はなかったが、800mg/kg では有意に増加した<sup>122)</sup>。

9) 腸管毒性（ラット）

ラットにレボフロキサシン水和物 10 及び 50mg と乾燥水酸化アルミニウムゲル（40、200mg/kg）あるいは酸化マグネシウム（20、100mg/kg）を 7 日間併用経口投与しても腸管に対し有害な作用は認められなかった。

10) フェンブフェンとの相互作用（マウス）

レボフロキサシン水和物 100、200、400、800mg/kg とフェンブフェンの 200、400mg/kg をマウスに単回併用経口投与し、急性毒性の相互作用を調べた結果、フェンブフェン 400mg/kg と本剤 800mg/kg（臨床最高用量の約 200 倍量）で強直性痙攣を示し呼吸停止により死亡した<sup>123)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

## 2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

## 3. 貯法・保存条件

錠・細粒（H.S.）：室温保存

細粒（プラスチックボトル）：室温、遮光保存

## 4. 薬剤取扱い上の注意点

## (1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

## (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.6.重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)」 「Ⅷ.14.適用上の注意」 参照

患者向医薬品ガイド：有り くすりのしおり：有り

## (3) 調剤時の留意点について

該当しない

## 5. 承認条件等

該当しない

## 6. 包 装

クラビット錠 250mg（プラスチックボトル） 100錠  
（PTP） 100錠 500錠

クラビット錠 500mg（プラスチックボトル） 100錠  
（PTP） 50錠 100錠 500錠

（日本薬局方レボフロキサシン錠）

クラビット細粒 10%（プラスチックボトル） 100g  
（H.S.） 2.5g×100

（日本薬局方レボフロキサシン細粒）

[クラビット細粒 10%は光による着色変化を防止するために H.S.（ヒートシール分包）は着色フィルム、ボトル包装はプラスチックボトル（着色）とした（なお、ボトル包装は開封後の品質保証を目的に、遮光保存表示をした）。]

7. 容器の材質

- クラビット錠 PTP : ポリプロピレンフィルム、アルミニウム箔  
250mg、500mg プラスチックボトル : ポリプロピレン (PP) キャップ、高密度ポリエチレン (HDPE) プラスチックボトル
- クラビット細粒 HS : ポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリエチレンラミネートフィルム (茶色)  
10% プラスチックボトル : ポリプロピレン (PP) キャップ、環状オレフィンコポリマー (COC) プラスチックボトル (茶色)

8. 同一成分・同効薬

- 同一成分 : クラビット点眼液 0.5%、クラビット点眼液 1.5%、クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL  
クラビット点滴静注 500mg/20mL
- 同効薬 : オフロキサシン、シプロフロキサシン塩酸塩、トスフロキサシントシル酸塩水和物等

9. 国際誕生年月日

1993年10月1日 (日本)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

- 製造販売承認年月日 : 2009年4月22日
- 承認番号 クラビット錠 250mg : 22100AMX00648  
クラビット錠 500mg : 22100AMX00649  
クラビット細粒 10% : 22100AMX00650

11. 薬価基準収載年月日

2009年6月19日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

- 効能・効果追加承認年月日 : 2011年7月11日  
内容 : 適応菌種として「肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)」の追加
- 効能・効果追加承認年月日 : 2015年8月24日  
内容 : 適応菌種として「結核菌」、適応症として「肺結核及びその他の結核症」の追加

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

- 再審査結果公表年月日 : 2017年12月21日  
内容 : 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない

14. 再審査期間

4年 (2009年4月22日～2013年4月21日 : 終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬 (あるいは投与) 期間に関する制限は定められていない。

## 16.各種コード

販売名	HOT (13桁) 番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算 コード
クラビット錠 250mg	1192575010201 (プラスチックボトル 100錠) 1192575010101 (PTP 100錠) 1192575010102 (PTP 500錠)	6241013F2020	621925701
クラビット錠 500mg	1192582010201 (プラスチックボトル 100錠) 1192582010101 (PTP 50錠) 1192582010102 (PTP 100錠) 1192582010103 (PTP 500錠)	6241013F3027	621925801
クラビット細粒 10%	1192599010101 (プラスチックボトル 100g) 1192599010201 (H.S. 2.5g×100)	6241013C2024	621925901

## 17.保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文 献

## 1. 引用文献

- 1) 中上博秋ほか：化学療法の領域 1994;10(6):1121-1127
- 2) 厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
- 3) Lacy MK, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1999;43(3):672-677
- 4) Andes D and Craig WA : Int J Antimicrob Agents 2002;19(4):261-268
- 5) Craig WA : Clin Infect Dis1998;26(1):1-12
- 6) Craig WA : Clin Infect Dis2001;33(Suppl 3):S233-S237
- 7) Madaras-Kelly KJ and Demasters TA : Diagn Microbiol Infect Dis2000;37(4):253-260
- 8) Preston SL, et al. : JAMA 1998;279(2):125-129
- 9) Blondeau JM, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2001;45(2):433-438
- 10) Blaser J, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1987;31(7):1054-1060
- 11) Nightingale CH, et al. : Chemotherapy 2000;46(Suppl 1):6-14
- 12) 河野 茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2003;51(Suppl 1):255-278
- 13) Yu VL, et al. : Chest 2004;125(6):2135-2139
- 14) 結核療法研究協議会内科会：結核 2014;89(7):643-647
- 15) 日本結核病学会治療委員会：結核 2012;87(9):599-608
- 16) 河野 茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl 2):20-33
- 17) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl 2):1-11
- 18) Noel GJ, et.al. : J Clin Pharmacol 2004;44(5):464-473
- 19) 杉山 篤ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(2):106-113
- 20) Zhang YY, et al. : J Infect Chemother 2009;15(5):301-311
- 21) 松本哲朗ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(Suppl 2):34-46
- 22) 副島林造ほか：Chemotherapy\* 1992;40(Suppl 3):121-146
- 23) 副島林造ほか：Chemotherapy\* 1992;40(Suppl 3): 97-120
- 24) 河田幸道ほか：Chemotherapy\* 1992;40(Suppl 3): 230-248
- 25) 三鴨廣繁ほか：Jpn J Antibiot 2011;64(4):217-228
- 26) 山中 昇ほか：耳鼻咽喉科臨床 2011;104(9):657-666
- 27) 山中 昇ほか：耳鼻咽喉科臨床 2011;104(8):591-605
- 28) 安田 満ほか：日本化学療法学会雑誌 2011;59(6):585-596
- 29) 松崎 薫ほか：Jpn J Antibiot 1999;52(9):571-584
- 30) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2000;53(6):387-408
- 31) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2003;56(5):341-364
- 32) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2005;58(1):17-44
- 33) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2006;59(6):428-451
- 34) 山口恵三ほか：Jpn J Antibiot 2009;62(4):346-370
- 35) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2001;45(8):2263-2268
- 36) Onodera Y, et al. : J Antimicrob Chemother 1999;44(4):533-536
- 37) Onodera Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2002;46(6):1800-1804
- 38) Hoshino K, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1994;38(11):2623-2627

- 39) Tanaka M, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41(11):2362-2366
- 40) Tanaka M, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(7):1489-1491
- 41) Fujimoto T and Mitsuhashi S : *Chemotherapy* 1990;36(4):268-276
- 42) Imamura M, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31(2):325-327
- 43) Hoshino K, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35(2):309-312
- 44) Une T, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32(9):1336-1340
- 45) Tanaka M, et al. : *Arzneimittelforschung* 1989;39(II)7:750-754
- 46) Akasaka T, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42(5):1284-1287
- 47) 五島嵯智子ほか : *Chemotherapy\** 1992;40(Suppl 3):14-26
- 48) 西野武志ほか : *Chemotherapy\** 1992;40(Suppl 3):36-50
- 49) 渡辺邦友ほか : *Chemotherapy\** 1992;40(Suppl 3):57-63
- 50) 中尾偕主、永山在明 : *西日本泌尿器科* 1994;56(4):461-464
- 51) Freaun JA, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(11):2646-2647
- 52) Ikäheimo I, et al. : *J Antimicrob Chemother* 2000;46(2):287-290
- 53) Trujillano-Martin I, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(1):194-195
- 54) Maurin M and Raoult D : *J Antimicrob Chemother* 1997;39(6):725-730
- 55) 社内資料 : 臨床分離株に対する抗菌活性
- 56) 社内資料 : 新鮮臨床分離結核菌 (多剤耐性結核菌を含む) に対する抗菌活性
- 57) Tanaka M, et al. : *J Antimicrob Chemother* 1990;26(5):659-666
- 58) Goto S, et al. : *J Infect Chemother* 1998;4:16-19
- 59) 神田裕子ほか : *日本化学療法学会雑誌* 2009; 57(1):1-14
- 60) Kao LM, et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(11):3535-3542
- 61) 花岡一成ほか : *日本化学療法学会雑誌* 2009;57(Suppl 2)12-19
- 62) 梅田 優ほか : *日本透析医学会雑誌* 1997;30(2):109-115
- 63) 社内資料 : シメチジン、プロベネシドによる影響
- 64) Nakashima M, et al. : *臨床薬理* 1992;23(2):515-520
- 65) 青木浩之ほか : *薬物動態* 1991;6(5):793-803
- 66) 青木浩之ほか : *薬物動態* 1991;6(5):817-822
- 67) 倉田忠司ほか : *薬物動態* 1991;6(5):823-832
- 68) 青木浩之ほか : *薬物動態* 1991;6(5):805-815
- 69) Cahill JB Jr, et al. : *Pharmacotherapy* 2005;25(1):116-118
- 70) 大井好忠ほか : *Chemotherapy\** 1992;40(4):469-473
- 71) 中森祥隆ほか : *Jpn J Antibiot* 1992;45(5):539-547
- 72) 谷田貝茂雄ほか : *化学療法の領域* 1999;15(11):1629-1633
- 73) 藤田 敦ほか : *Jpn J Antibiot* 1999;52(11):661-666
- 74) 馬場駿吉ほか : *Chemotherapy\** 1992;40(Suppl 3):326-333
- 75) 並川有隣ほか : *歯界展望* 1999;94(5):1195-1198
- 76) 室木俊美ほか : *日本口腔外科学会雑誌* 1996;42(10):1055-1063
- 77) 公文裕巳、大森弘之 : *西日本泌尿器科* 1992;54(6):951-953
- 78) 鈴木恵三、堀場優樹 : *泌尿器科紀要* 1992;38(6):737-743
- 79) 山下真寿男ほか : *Chemotherapy\** 1992;40(Suppl 3):203-209
- 80) 斎藤 功ほか : *泌尿器科紀要* 1992;38(5):623-628

- 81) 曾山嘉夫ほか : Jpn J Antibiot 1992;45(3):265-269
- 82) 松田静治ほか : Jpn J Antibiot 1992;45(3):285-292
- 83) 深川裕明ほか : Jpn J Antibiot 1992;45(3):253-257
- 84) 高橋 久ほか : Chemotherapy\* 1992;40(Suppl 3):286-305
- 85) 富井隆夫ほか : 臨床眼科 1991;45(9):1607-1610
- 86) 井上慎三ほか : あたらしい眼科 1992;9(3):487-490
- 87) 我謝道弘ほか : Chemotherapy 1992\*;40(Suppl 3):64-67
- 88) Cazzola M, et al. : Chest 2005;128(4):2093-2098
- 89) Pea F, et al. : Pharmacol Res 2007;55(1):38-41
- 90) Swoboda S, et al. : J Antimicrob Chemother 2003;51(2):459-462
- 91) Böttcher S, et al. : J Pharm Biomed Anal 2001;25(2):197-203
- 92) 青木 浩之ほか : 臨床薬理 1992;23(1):229-230
- 93) 谷村 弘ほか : Jpn J Antibiot 1992;45(5):557-568
- 94) 神谷 晃ほか : Chemotherapy\* 1992;40(Suppl 3):196-202
- 95) Ito T, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1997;282(2):955-960
- 96) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol 2007;74(2):359-371
- 97) Sikri V, et al. : Am J Ther. 2004;11(6):433-442
- 98) Giacomini KM, et al. (The International Transporter Consortium) : Nat Rev Drug Discov 2010;9(3):215-236
- 99) Okuda M, et al. : Drug Metab Pharmacokinet 2006;21(5):432-436
- 100) 社内資料 : Effects of Renal Dysfunction
- 101) Kanamori M, et al. : 臨床薬理 2001;32(3):91-99
- 102) Sieb JP : Neurology 1998;50(3):804-807
- 103) Lee CC, et al. : JAMA Intern Med. 2015;175(11):1839-1847
- 104) Daneman N, et al. : BMJ Open 2015;5(11):e010077
- 105) Pasternak B, et al. : BMJ. 2018 Mar 8;360:k678
- 106) Lee CC, et al. : J Am Coll Cardiol 2018;72(12):1369-1378
- 107) Stephenson AL, et al. : Drug Saf 2013;36(9):709-721
- 108) LeMaire SA, et al. : JAMA Surg. 2018;153(9):e181804
- 109) 日本病院薬剤師会 編 : 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1 1997;65-69, 薬業時報社
- 110) 伊賀立二 監修、澤田康文 : 薬の神経・精神に対する副作用 1996;29-66, 南山堂
- 111) 野崎正勝 : 治療 1994;76(9):2265-2271
- 112) Shiba K, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1992;36(10):2270-2274
- 113) Ravnan SL and Locke C : Pharmacotherapy 2001;21(7):884-885
- 114) Takasuna K, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:408-418
- 115) Kato M, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:365-366
- 116) Kato M, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:367-373
- 117) Watanabe T, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:374-377
- 118) Wagai N, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:385-389
- 119) Shimada H, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:378-385
- 120) Inage F, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:395-397
- 121) Nomura M, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:398-403

122) Wagai N, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:404-405

123) Furuhashi K, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:406-408

\* 1995 年以降「日本化学療法学会雑誌 (Chemotherapy)」に誌名変更された。

## 2. その他の参考文献

第十七改正日本薬局方 解説書 2016, 廣川書店

## XII. 参考資料

## 1. 主な外国での発売状況

レボフロキサシン製剤は 1993 年の日本での承認以降、海外では経口及び注射剤が同時に開発され、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、現在 108 カ国（又は地域）で販売されている。海外における経口剤の主な販売国又は地域は以下のとおりである。

米国、英国、フランス、ドイツ、イタリア、スペイン、スイス、ロシア、中国、韓国、台湾、香港、タイ、シンガポール、マレーシア、フィリピン等（2019 年 9 月現在）

主な外国での効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (LEVAQUIN, levofloxacin tablet, film coated, Janssen Pharmaceuticals, Inc., 2019 年 7 月)	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>1.1 Nosocomial Pneumonia</b></p> <p>LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of nosocomial pneumonia due to methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, or <i>Streptococcus pneumoniae</i>. Adjunctive therapy should be used as clinically indicated. Where <i>Pseudomonas aeruginosa</i> is a documented or presumptive pathogen, combination therapy with an anti-pseudomonal β-lactam is recommended [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p><b>1.2 Community-Acquired Pneumonia: 7 to 14 day Treatment Regimen</b></p> <p>LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of community-acquired pneumonia due to methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> (including multi-drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> [MDRSP]), <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Chlamydophila pneumoniae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, or <i>Mycoplasma pneumoniae</i> [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i> and <i>Clinical Studies (14.2)</i>].</p> <p>MDRSP isolates are isolates resistant to two or more of the following antibacterials: penicillin (MIC ≥2 mcg/mL), 2<sup>nd</sup> generation cephalosporins, e.g., cefuroxime, macrolides, tetracyclines and trimethoprim/sulfamethoxazole.</p> <p><b>1.3 Community-Acquired Pneumonia: 5-day Treatment Regimen</b></p> <p>LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of community-acquired pneumonia due to <i>Streptococcus pneumoniae</i> (excluding multi-drug-resistant isolates [MDRSP]), <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Haemophilus parainfluenzae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, or <i>Chlamydophila pneumoniae</i> [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i> and <i>Clinical Studies (14.3)</i>].</p> <p><b>1.4 Complicated Skin and Skin Structure Infections</b></p> <p>LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of complicated skin and skin structure infections due to methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, or <i>Proteus mirabilis</i> [see <i>Clinical Studies (14.5)</i>].</p>

**1.5 Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections**

LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of uncomplicated skin and skin structure infections (mild to moderate) including abscesses, cellulitis, furuncles, impetigo, pyoderma, wound infections, due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, or *Streptococcus pyogenes*.

**1.6 Chronic Bacterial Prostatitis**

LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, or methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* [see *Clinical Studies (14.6)*].

**1.7 Inhalational Anthrax (Post-Exposure)**

LEVAQUIN® is indicated for inhalational anthrax (post-exposure) to reduce the incidence or progression of disease following exposure to aerosolized *Bacillus anthracis* in adults and pediatric patients, 6 months of age and older [see *Dosage and Administration (2.2)*]. The effectiveness of LEVAQUIN® is based on plasma concentrations achieved in humans, a surrogate endpoint reasonably likely to predict clinical benefit.

LEVAQUIN® has not been tested in humans for the post-exposure prevention of inhalation anthrax. The safety of LEVAQUIN® in adults for durations of therapy beyond 28 days or in pediatric patients for durations of therapy beyond 14 days has not been studied. Prolonged LEVAQUIN® therapy should only be used when the benefit outweighs the risk [see *Clinical Studies (14.9)*].

**1.8 Plague**

LEVAQUIN® is indicated for treatment of plague, including pneumonic and septicemic plague, due to *Yersinia pestis* (*Y. pestis*) and prophylaxis for plague in adults and pediatric patients, 6 months of age and older [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Efficacy studies of LEVAQUIN® could not be conducted in humans with plague for ethical and feasibility reasons. Therefore, approval of this indication was based on an efficacy study conducted in animals [see *Clinical Studies (14.10)*].

**1.9 Complicated Urinary Tract Infections: 5-day Treatment Regimen**

LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of complicated urinary tract infections due to *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, or *Proteus mirabilis* [see *Clinical Studies (14.7)*].

**1.10 Complicated Urinary Tract Infections: 10-day Treatment Regimen**

LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of complicated urinary tract infections (mild to moderate) due to *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, or *Pseudomonas aeruginosa* [see *Clinical Studies (14.8)*].

**1.11 Acute Pyelonephritis: 5 or 10-day Treatment Regimen**

LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of acute pyelonephritis caused by *Escherichia coli*, including cases with concurrent bacteremia [see *Clinical Studies (14.7, 14.8)*].

**1.12 Uncomplicated Urinary Tract Infections**

LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of uncomplicated urinary tract infections (mild to moderate) due to *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, or *Staphylococcus saprophyticus*.

Because fluoroquinolones, including LEVAQUIN®, have been associated with serious adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5.1–5.15)*] and for some patients uncomplicated urinary tract infection is self-limiting, reserve LEVAQUIN® for treatment of uncomplicated urinary tract infections in patients who have no alternative treatment options.

### 1.13 Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis

LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis (ABECB) due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, or *Moraxella catarrhalis*.

Because fluoroquinolones, including LEVAQUIN®, have been associated with serious adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5.1–5.15)*] and for some patients ABECB is self-limiting, reserve LEVAQUIN® for treatment of ABECB in patients who have no alternative treatment options.

### 1.14 Acute Bacterial Sinusitis: 5 -day and 10–14 day Treatment Regimens

LEVAQUIN® is indicated in adult patients for the treatment of acute bacterial sinusitis (ABS) due to *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, or *Moraxella catarrhalis* [see *Clinical Studies (14.4)*].

Because fluoroquinolones, including LEVAQUIN®, have been associated with serious adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5.1–5.15)*] and for some patients ABS is self-limiting, reserve LEVAQUIN® for treatment of ABS in patients who have no alternative treatment options.

### 1.15 Usage

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of LEVAQUIN® and other antibacterial drugs, LEVAQUIN® should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

#### Culture and susceptibility testing

Appropriate culture and susceptibility tests should be performed before treatment in order to isolate and identify organisms causing the infection and to determine their susceptibility to levofloxacin [see *Microbiology (12.4)*]. Therapy with LEVAQUIN® may be initiated before results of these tests are known; once results become available, appropriate therapy should be selected.

As with other drugs in this class, some isolates of *Pseudomonas aeruginosa* may develop resistance fairly rapidly during treatment with LEVAQUIN®. Culture and susceptibility testing performed periodically during therapy will provide information about the continued susceptibility of the pathogens to the antimicrobial agent and also the possible emergence of bacterial resistance.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Dosage of LEVAQUIN® Tablets in Adult Patients with Creatinine Clearance ≥ 50 mL/minute

The usual dose of LEVAQUIN® Tablets is 250 mg, 500 mg, or 750 mg administered orally every 24 hours, as indicated by infection and described in Table 1.

These recommendations apply to patients with creatinine clearance ≥ 50 mL/minute. For patients with creatinine clearance less than 50 mL/min, adjustments to the dosing regimen are required [see *Dosage and Administration (2.3)*].

**Table 1: Dosage of LEVAQUIN® Tablets in Adult Patients with Creatinine Clearance greater than or equal to 50 mL /minute**

Type of infection*	Dosed Every 24 hours	Duration (days)†
Nosocomial Pneumonia	750 mg	7 to 14
Community Acquired Pneumonia‡	500 mg‡	7 to 14‡
Community Acquired Pneumonia§	750 mg§	5§
Complicated Skin and Skin Structure Infections (SSSI)	750 mg	7 to 14
Uncomplicated SSSI	500 mg	7 to 10
Chronic Bacterial Prostatitis	500 mg	28
Inhalational Anthrax (Post-Exposure), adult and pediatric patients weighing 50kg <sup>¶, #</sup> or greater Pediatric patients weighing 30 kg to less than 50 kg <sup>¶, #</sup>	500 mg see Table 2 below (2.2)	60 <sup>#</sup> 60 <sup>#</sup>
Plague, adult and pediatric patients weighing 50kg <sup>¶</sup> or greater Pediatric patients weighing 30 kg to less than 50 kg	500 mg see Table 2 below(2.2)	10 to 14 10 to 14
Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) or Acute Pyelonephritis (AP) <sup>¶</sup>	750 mg	5
Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) or Acute Pyelonephritis (AP) <sup>¶</sup>	250 mg <sup>¶</sup>	10 <sup>¶</sup>
Uncomplicated Urinary Tract Infection	250 mg	3
Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis (ABECB)	500 mg	7
Acute Bacterial Sinusitis (ABS)	750 mg	5
	500 mg	10 to 14

\* Due to the designated pathogens [see *Indications and Usage (1)*].

† Sequential therapy (intravenous levofloxacin to oral LEVAQUIN® tablets) may be instituted at the discretion of the healthcare provider.

‡ Due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*



*pneumoniae* (including multi-drug-resistant isolates [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, or *Mycoplasma pneumoniae* [see *Indications and Usage (1.2)*].

§ Due to *Streptococcus pneumoniae* (excluding multi-drug-resistant isolates [MDRSP]), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, or *Chlamydomphila pneumoniae* [see *Indications and Usage (1.3)*].

¶ Drug administration should begin as soon as possible after suspected or confirmed exposure to aerosolized *B. anthracis*. This indication is based on a surrogate endpoint. Levofloxacin plasma concentrations achieved in humans are reasonably likely to predict clinical benefit [see *Clinical Studies (14.9)*].

# The safety of LEVAQUIN® in adults for durations of therapy beyond 28 days or in pediatric patients for durations beyond 14 days has not been studied. An increased incidence of musculoskeletal adverse events compared to controls has been observed in pediatric patients [see *Warnings and Precautions (5.12)*, *Use in Specific Populations (8.4)*, and *Clinical Studies (14.9)*]. Prolonged LEVAQUIN® therapy should only be used when the benefit outweighs the risk.

P Drug administration should begin as soon as possible after suspected or confirmed exposure to *Yersinia pestis*. Higher doses of LEVAQUIN® typically used for treatment of pneumonia can be used for treatment of plague, if clinically indicated.

β This regimen is indicated for cUTI due to *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* and AP due to *E. coli*, including cases with concurrent bacteremia.

à This regimen is indicated for cUTI due to *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*; and for AP due to *E. coli*.

## 2.2 Dosage of LEVAQUIN® Tablets in Pediatric Patients with Inhalational Anthrax or Plague

The dosage of LEVAQUIN® Tablets for inhalational anthrax (post-exposure) and plague in pediatric patients who weigh 30 kg or greater is described below in Table 2. LEVAQUIN® Tablets cannot be administered to patients who weigh less than 30 kg because of the limitations of the available strength. Alternative formulations of levofloxacin may be considered for pediatric patients who weigh less than 30 kg.

**Table 2: LEVAQUIN® Tablets Dosage in Pediatric Patients Weighing 30kg or greater with Inhalational Anthrax (Post-Exposure) and Plague\***

Type of infection*	Dose	Frequency	Duration†
Inhalational Anthrax (post-exposure)‡,§			
Pediatric patients weighing 50kg or greater	500 mg	every 24 hours	60days§
Pediatric patients weighing 30 kg to less than 50 kg	250 mg	every 12 hours	60days§
Plague¶			
Pediatric patients weighing 50kg or greater	500 mg	every 24 hours	10 to 14days
Pediatric patients weighing 30 kg to less than 50 kg	250 mg	every 12 hours	10 to 14days

\* Due to *Bacillus anthracis* [see *Indications and Usage (1.13)*] and *Yersinia pestis* [see *Indications and Usage (1.14)*].

† Sequential therapy (intravenous levofloxacin injection to oral LEVAQUIN® Tablets) may be instituted at the discretion of the healthcare provider.

‡ Begin LEVAQUIN® Tablets as soon as possible after suspected or confirmed exposure to aerosolized *B. anthracis*.

§ The safety of LEVAQUIN® in pediatric patients for durations of therapy beyond 14 days has not been studied. [see *Warnings and Precautions (5.12)*, *Use in Specific Populations (8.4)*, and *Clinical Studies (14.9)*]. Begin LEVAQUIN® Tablets as soon as possible after suspected or confirmed exposure to *Yersinia pestis*.

### 2.3 Dosage Adjustment in Adults with Renal Impairment

Administer LEVAQUIN® with caution in patients with renal impairment. Careful clinical observation and appropriate laboratory studies should be performed prior to and during therapy since elimination of levofloxacin may be reduced in these patients.

In patients with renal impairment (creatinine clearance less than 50 mL/min), adjustment of the dosage regimen is necessary to avoid the accumulation of levofloxacin due to decreased clearance [see *Use in Specific Populations (8.6)*]. No adjustment is necessary for patients with a creatinine clearance greater than or equal to 50 mL/minute.

Table 3 shows how to adjust dose based on creatinine clearance.

**Table 3: Dosage Adjustment in Adult Patients with Renal Impairment (Creatinine Clearance less than 50 mL/minute)**

Creatinine Clearance greater than or equal to 50mL/minute	Creatinine Clearance 20 to 49 mL/min	Creatinine Clearance 10 to 19 mL/min	Hemodialysis or Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)
750 mg every 24 hours	750 mg every 48 hours	750 mg initial dose, then 500 mg every 48 hours	750 mg initial dose, then 500 mg every 48 hours
500 mg every 24 hours	500 mg initial dose, then 250 mg every 24 hours	500 mg initial dose, then 250 mg every 48 hours	500 mg initial dose, then 250 mg every 48 hours
250 mg every 24 hours	No dosage adjustment required	250 mg every 48 hours. If treating uncomplicated UTI, then no dosage adjustment is required	No information on dosing adjustment is available

### 2.4 Drug Interaction With Chelation Agents: Antacids, Sucralfate, Metal Cations, Multivitamins

LEVAQUIN® Tablets should be administered at least two hours before or two hours after antacids containing magnesium, aluminum, as well as sucralfate, metal cations such as iron, and multivitamin preparations with zinc or didanosine

	<p>chewable/buffered tablets or the pediatric powder for oral solution [<i>see Drug Interactions (7.1) and Patient Counseling Information (17)</i>].</p> <p><b>2.5 Important Administration Instructions</b></p> <p>LEVAQUIN® Tablets can be administered without regard to food.</p> <p>If patients miss a dose, they should take it as soon as possible anytime up to 8 hours prior to their next scheduled dose. If less than 8 hours remain before the next dose, wait until their next scheduled dose.</p> <p><b>2.6 Hydration for Patients Receiving LEVAQUIN® Tablets</b></p> <p>Adequate hydration of patients receiving LEVAQUIN® should be maintained to prevent the formation of highly concentrated urine. Crystalluria and cylindruria have been reported with quinolones [<i>see Adverse Reactions (6.1) and Patient Counseling Information (17)</i>].</p>
<p>英国の SPC (Levofloxacin 500mg Film-coated Tablets, Accord Healthcare Limited, 2019 年 9 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b></p> <p>Levofloxacin Tablets is indicated in adults for the treatment of the following infections (see sections 4.4 and 5.1):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute bacterial sinusitis</li> <li>• Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease including bronchitis</li> <li>• Uncomplicated cystitis (see section 4.4)</li> <li>• Community-acquired pneumonia</li> <li>• Complicated skin and soft tissue infections</li> </ul> <p>For the above-mentioned infections Levofloxacin Tablets should be used only when it is considered inappropriate to use antibacterial agents that are commonly recommended for the initial treatment of these infections.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute pyelonephritis and complicated urinary tract infections (see section 4.4)</li> <li>• Chronic bacterial prostatitis</li> <li>• Inhalation Anthrax: postexposure prophylaxis and curative treatment (see section 4.4)</li> </ul> <p>Levofloxacin Tablets may also be used to complete a course of therapy in patients who have shown improvement during initial treatment with intravenous levofloxacin.</p> <p>Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b></p> <p>Levofloxacin Tablets are administered once or twice daily. The dosage depends on the type and severity of the infection and the sensitivity of the presumed causative pathogen.</p> <p><u>Treatment time</u></p> <p>The duration of therapy varies according to the course of the disease (see table below). As with antibiotic therapy in general, administration of Levofloxacin Tablets should be continued for a minimum of 48 to 72 hours after the patient has become</p>

afebrile or evidence of bacterial eradication has been obtained.

The following dose recommendations can be given for Levofloxacin Tablets:

*Dosage in patients with normal renal function (creatinine clearance > 50 ml/min)*

Indication	Daily dose regimen (according to severity)	Duration of treatment (according to severity)
Acute bacterial sinusitis	500 mg once daily	10 - 14 days
Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease including bronchitis	500 mg once daily	7 - 10 days
Community-acquired pneumonia	500 mg once or twice daily	7 - 14 days
Acute pyelonephritis	500 mg once daily	7 - 10 days
Complicated urinary tract infections	500 mg once daily	7 - 14 days
Uncomplicated cystitis	250 mg once daily	3 days
Chronic bacterial prostatitis	500 mg once daily	28 days
Complicated Skin and soft tissue infections	500 mg once or twice daily	7 - 14 days
Inhalation Anthrax	500mg once daily	8 weeks

*Special populations*

*Impaired renal function (creatinine clearance ≤ 50 ml/min)*

Creatinine clearance	Dosage regimen		
	250 mg/24 h	500 mg/24 h	500 mg/12 h
	First dose: 250 mg	First dose: 500 mg	First dose: 500 mg
50-20 ml/min	Then: 125 mg/24 h	Then: 250 mg/24 h	Then: 250 mg/12 h
19-10 ml/min	Then: 125 mg/48 h	Then: 125 mg/24 h	Then: 125 mg/12 h
< 10 ml/min (including haemodialysis and CAPD) <sup>1</sup>	Then: 125 mg/48 h	Then: 125 mg/24 h	Then: 125 mg/24 h

<sup>1</sup> No additional doses are required after haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

*Impaired liver function*

No adjustment of dosage is required since levofloxacin is not metabolised to any relevant extent by the liver and is mainly excreted by the kidneys.

*Elderly population*

No adjustment of dosage is required in the elderly, other than that imposed by consideration of renal function (see section 4.4 “Tendinitis and tendon rupture” and “QT interval prolongation”).

*Paediatric population*

Levofloxacin is contraindicated in children and growing adolescents (see section 4.3).

*Method of administration*

Levofloxacin Tablets should be swallowed without crushing and with sufficient amount of liquid. They may be divided at the score line to adapt the dose. The

tablets may be taken during meals or between meals. Levofloxacin Tablets should be taken at least two hours before or after iron salts, zinc salts, magnesium- or aluminium-containing antacids, or didanosine ( <i>only didanosine formulations with aluminium or magnesium containing buffering agents</i> ), and sucralfate administration since reduction of absorption can occur (see section 4.5).
--

なお、本邦におけるクラビット経口製剤の効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

### 【効能又は効果】

#### <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、結核菌、大腸菌、赤痢菌、サルモネラ属、チフス菌、パラチフス菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペスト菌、コレラ菌、インフルエンザ菌、緑膿菌、アシネトバクター属、レジオネラ属、ブルセラ属、野兔病菌、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌、Q熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

#### <適応症>

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、肺結核及びその他の結核症、Q熱

#### <効能・効果に関連する使用上の注意>

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、感染性腸炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」<sup>2)</sup>を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

### 【用法及び用量】

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。

肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。

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。

#### <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. 本剤の 500mg 1日1回投与は、100mg 1日3回投与に比べ耐性菌の出現を抑制することが期待できる。本剤の投与にあたり、用量調節時を含め錠 250mg 及び細粒 10%を用いる場合も分割投与は避け、必ず1日量を1回で投与すること（「薬効薬理」の項参照）。
3. 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（注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め）14日間投与すること。
4. 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。
5. 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。

6. 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
$20 \leq \text{Ccr} < 50$	初日 500mg を 1 回、2 日目以降 250mg を 1 日に 1 回投与する。
$\text{Ccr} < 20$	初日 500mg を 1 回、3 日目以降 250mg を 2 日に 1 回投与する。

## 2. 海外における臨床支援情報

### 妊婦、産婦、授乳婦等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (LEVAQUIN, levofloxacin tablet, film coated, Janssen Pharmaceuticals, Inc., 2019 年 7 月)	<p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Published information from case reports, case control studies and observational studies on levofloxacin administered during pregnancy have not identified any drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>In animal reproduction studies, oral administration of levofloxacin to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses up to 9.4 times and 1.1 times the maximum recommended human dose (MRHD), respectively, did not result in teratogenicity. Fetal toxicity was seen in the rat study, but was absent at doses up to 1.2 times the maximum recommended human dose (<i>see Data</i>).</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Levofloxacin was not teratogenic in an embryofetal development study in rats treated during organogenesis with oral doses as high as 810 mg/kg/day which corresponds to 9.4 times the MRHD (based upon doses normalized for total body surface area). The oral dose of 810 mg/kg/day (high dose) to rats caused decreased fetal body weight and increased fetal mortality that was not seen at the next lower dose (mid-dose, 90 mg/kg/day, equivalent to 1.2 times the MRHD (based upon doses normalized for total body surface area). Maternal toxicity was limited to lower weight gain in the mid and high dose groups. No teratogenicity was observed in an embryofetal development study in rabbits dosed orally during organogenesis with doses as high as 50 mg/kg/day, which corresponds to 1.1 times the MRHD (based upon doses normalized for total body surface area). Maternal toxicity at that dose consisted of lower weight gain and decreased food consumption relative to controls and abortion in four of sixteen dams.</p> <p><b>8.2 Lactation</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Published literature reports that levofloxacin is present in human milk following intravenous and oral administration (<i>see Data</i>). There is no information regarding effects of LEVAQUIN® on milk production or the breastfed infant. Because of the</p>

	<p>potential risks of serious adverse reactions, in breastfed infants, a lactating woman may consider pumping and discarding breast milk during treatment with LEVAQUIN® and an additional two days (five half-lives) after the last dose. Alternatively, advise a lactating woman that breastfeeding is not recommended during treatment with LEVAQUIN® and for an additional two days (five half-lives) after the last dose [see <i>Use in Specific Populations (8.4) and Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> <p><u>Data</u></p> <p>A published literature reports that peak levofloxacin human milk concentration was 8.2 mg/L at 5 hours after dosing in a woman who received 500 mg of intravenous, followed by oral, levofloxacin daily. For an infant fed exclusively with human milk (approximately 900 ml/day), an estimated maximum daily dose of levofloxacin through breastfeeding is 5 mg (i.e., approximately 1% of maternal daily dose). The above data come from a single case and may not be generalizable to the general population of lactating women.</p>
<p>英国の SPC (Levofloxacin 500mg Film-coated Tablets, Accord Healthcare Limited, 2019 年 9 月)</p>	<p><b>4. Clinical particulars</b></p> <p><b>4.3 Contraindications</b></p> <p>Levofloxacin Tablets must not be used:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• during pregnancy,</li> <li>• in breast-feeding women.</li> </ul> <p><b>4.6 Fertility, pregnancy and lactation</b></p> <p><u>Pregnancy</u></p> <p>There are limited amount of data with respect to the use of levofloxacin in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). However in the absence of human data and due to that experimental data suggest a risk of damage by fluoroquinolones to the weight-bearing cartilage of the growing organism, levofloxacin must not be used in pregnant women (see sections 4.3 and 5.3).</p> <p><u>Breast-feeding</u></p> <p>Levofloxacin Tablets are contraindicated in breast-feeding women. There is insufficient information on the excretion of levofloxacin in human milk; however, other fluoroquinolones are excreted in breast milk. In the absence of human data and due to that experimental data suggest a risk of damage by fluoroquinolones to the weight-bearing cartilage of the growing organism, levofloxacin must not be used in breast-feeding women (see sections 4.3 and 5.3).</p>

本邦における使用上の注意「禁忌」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

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）

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】「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。]

#### 小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (LEVAQUIN, levofloxacin tablet, film coated, Janssen Pharmaceuticals, Inc., 2019年7月)	<p><b>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</b></p> <p><b>5.12 Musculoskeletal Disorders in Pediatric Patients and Arthropathic Effects in Animals</b></p> <p>LEVAQUIN® is indicated in pediatric patients (6 months of age and older) only for the prevention of inhalational anthrax (post-exposure) and for plague <i>[see Indications and Usage (1.7, 1.8)]</i>. An increased incidence of musculoskeletal disorders (arthralgia, arthritis, tendinopathy, and gait abnormality) compared to controls has been observed in pediatric patients receiving LEVAQUIN® <i>[see Use in Specific Populations (8.4)]</i>.</p> <p>In immature rats and dogs, the oral and intravenous administration of levofloxacin resulted in increased osteochondrosis. Histopathological examination of the weight-bearing joints of immature dogs dosed with levofloxacin revealed persistent lesions of the cartilage. Other fluoroquinolones also produce similar erosions in the weight-bearing joints and other signs of arthropathy in immature animals of various species <i>[see Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)]</i>.</p> <p><b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b></p> <p><b>8.4 Pediatric use</b></p> <p>Quinolones, including levofloxacin, cause arthropathy and osteochondrosis in juvenile animals of several species. <i>[see Warnings and Precautions (5.12) and Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)]</i>.</p> <p><u>Inhalational Anthrax (Post-Exposure)</u></p> <p>Levofloxacin is indicated in pediatric patients 6 months of age and older, for inhalational anthrax (post-exposure). The risk-benefit assessment indicates that administration of levofloxacin to pediatric patients is appropriate. The safety of levofloxacin in pediatric patients treated for more than 14 days has not been studied <i>[see Indications and Usage (1.7), Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.9)]</i>.</p> <p><u>Plague</u></p> <p>Levofloxacin is indicated in pediatric patients, 6 months of age and older, for treatment of plague, including pneumonic and septicemic plague due to <i>Yersinia pestis</i> (<i>Y. pestis</i>) and prophylaxis for plague. Efficacy studies of LEVAQUIN® could not be conducted in humans with pneumonic plague for ethical and feasibility reasons. Therefore, approval of this indication was based on an efficacy study conducted in animals. The risk-benefit assessment indicates that administration of levofloxacin to pediatric patients is appropriate <i>[see Indications and Usage (1.8), Dosage and Administration (2.2) and Clinical Studies (14.10)]</i>.</p> <p>Safety and effectiveness of LEVAQUIN® in pediatric patients below the age of six</p>



months have not been established.

#### Pharmacokinetics following intravenous administration

The pharmacokinetics of levofloxacin following a single intravenous dose were investigated in pediatric patients ranging in age from six months to 16 years. Pediatric patients cleared levofloxacin faster than adult patients resulting in lower plasma exposures than adults for a given mg/kg dose [see *Clinical Pharmacology (12.3)* and *Clinical Studies (14.9)*].

#### Dosage in Pediatric Patients with Inhalational Anthrax or Plague

For the recommended LEVAQUIN® tablet dosage in pediatric patients with inhalational anthrax or plague, see Dosage and Administration (2.2). LEVAQUIN® Tablets cannot be administered to pediatric patients who weigh less than 30 kg because of the limitations of the available strengths. Alternative formulations of levofloxacin may be considered for pediatric patients who weigh less than 30 kg.

#### Adverse Reactions

In clinical trials, 1534 pediatric patients (6 months to 16 years of age) were treated with oral and intravenous LEVAQUIN®. Pediatric patients 6 months to 5 years of age received LEVAQUIN® 10 mg/kg twice a day and pediatric patients greater than 5 years of age received 10 mg/kg once a day (maximum 500 mg per day) for approximately 10 days. LEVAQUIN® Tablets can only be administered to pediatric patients with inhalational anthrax (post-exposure) or plague who are 30 kg or greater due to the limitations of the available strengths [see *Dosage and Administration (2.2)*].

A subset of pediatric patients in the clinical trials (1340 LEVAQUIN®-treated and 893 non-fluoroquinolone-treated) enrolled in a prospective, long-term surveillance study to assess the incidence of protocol-defined musculoskeletal disorders (arthralgia, arthritis, tendinopathy, gait abnormality) during 60 days and 1 year following the first dose of the study drug. Pediatric patients treated with LEVAQUIN® had a significantly higher incidence of musculoskeletal disorders when compared to the non-fluoroquinolone-treated children as illustrated in Table 7. LEVAQUIN® Tablets can only be administered to pediatric patients with inhalational anthrax (post-exposure) or plague who are 30 kg or greater due to the limitations of the available strengths [see *Dosage and Administration (2.2)*].

**Table 7: Incidence of Musculoskeletal Disorders in Pediatric Clinical Trial**

Follow-up Period	LEVAQUIN® N=1340	Non-Fluoroquinolone* N=893	p-value†
60 days	28 (2.1%)	8 (0.9%)	p=0.038
1 year‡	46 (3.4%)	16 (1.8%)	p=0.025

\* Non-Fluoroquinolone: ceftriaxone, amoxicillin/clavulanate, clarithromycin

† 2-sided Fisher's Exact Test

‡ There were 1199 LEVAQUIN®-treated and 804 non-fluoroquinolone-treated pediatric patients who had a one-year evaluation visit. However, the incidence of musculoskeletal disorders was calculated using all reported events during the specified period for all pediatric patients enrolled regardless of whether they

completed the 1-year evaluation visit.

Arthralgia was the most frequently occurring musculoskeletal disorder in both treatment groups. Most of the musculoskeletal disorders in both groups involved multiple weight-bearing joints. Disorders were moderate in 8/46 (17%) children and mild in 35/46 (76%) LEVAQUIN®-treated pediatric patients and most were treated with analgesics. The median time to resolution was 7 days for LEVAQUIN®-treated pediatric patients and 9 for non-fluoroquinolone-treated children (approximately 80% resolved within 2 months in both groups). No pediatric patient had a severe or serious disorder and all musculoskeletal disorders resolved without sequelae.

Vomiting and diarrhea were the most frequently reported adverse reactions, occurring in similar frequency in the LEVAQUIN®-treated and non-fluoroquinolone-treated pediatric patients.

In addition to the adverse reactions reported in pediatric patients in clinical trials, adverse reactions reported in adults during clinical trials or post-marketing experience [see *Adverse Reactions (6)*] may also be expected to occur in pediatric patients.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.3 Pharmacokinetics

#### *Pediatric Patients*

The pharmacokinetics of levofloxacin following a single 7 mg/kg intravenous dose were investigated in pediatric patients ranging in age from 6 months to 16 years. Pediatric patients cleared levofloxacin faster than adult patients, resulting in lower plasma exposures than adults for a given mg/kg dose. Subsequent pharmacokinetic analyses predicted that a dosage regimen of 8 mg/kg every 12 hours (not to exceed 250 mg per dose) for pediatric patients 6 months to 17 years of age would achieve comparable steady state plasma exposures (AUC<sub>0-24</sub> and C<sub>max</sub>) to those observed in adult patients administered 500 mg of levofloxacin once every 24 hours.

LEVAQUIN® Tablets can only be administered to pediatric patients with inhalational anthrax (post-exposure) or plague who are 30 kg or greater due to the limitations of the available strengths [see *Dosage and Administration (2.2)*]

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Levofloxacin and other quinolones have been shown to cause arthropathy in immature animals of most species tested [see *Warnings and Precautions (5.12)*]. In immature dogs (4–5 months old), oral doses of 10 mg/kg/day for 7 days and intravenous doses of 4 mg/kg/day for 14 days of levofloxacin resulted in arthropathic lesions. Administration at oral doses of 300 mg/kg/day for 7 days and intravenous doses of 60 mg/kg/day for 4 weeks produced arthropathy in juvenile rats. Three-month old beagle dogs dosed orally with levofloxacin at 40 mg/kg/day exhibited clinically severe arthrotoxicity resulting in the termination of dosing at Day 8 of a 14-day dosing routine (dosing was terminated in the low and middose groups on Day 9 due to similar findings at the mid-dose). Slight musculoskeletal clinical effects, in the absence of gross pathological or histopathological effects, resulted from the lowest dose level of 2.5 mg/kg/day (approximately 0.2-fold the pediatric dose based upon AUC comparisons). Synovitis and articular cartilage

lesions were observed at the 10 and 40 mg/kg dose levels (approximately 0.7-fold and 2.4-fold the pediatric dose, respectively, based on AUC comparisons). Articular cartilage gross pathology and histopathology persisted to the end of the 18-week recovery period for those dogs from the 10 and 40 mg/kg/day dose levels. The low and mid-dose groups in that study were also evaluated by electron microscopy, revealing compound-related ultrastructural effects in articular cartilage chondrocytes at the end of treatment and at the end of recovery in both of those doses.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.9 Inhalational Anthrax (Post-Exposure)

The effectiveness of LEVAQUIN® for this indication is based on plasma concentrations achieved in humans, a surrogate endpoint reasonably likely to predict clinical benefit. LEVAQUIN® has not been tested in humans for the post-exposure prevention of inhalation anthrax. The mean plasma concentrations of LEVAQUIN® associated with a statistically significant improvement in survival over placebo in the rhesus monkey model of inhalational anthrax are reached or exceeded in adult and pediatric patients receiving the recommended oral and intravenous dosage regimens [*see Indications and Usage (1.13); Dosage and Administration (2.1, 2.2)*].

Levofloxacin pharmacokinetics have been evaluated in adult and pediatric patients. The mean ( $\pm$  SD) steady state peak plasma concentration in human adults receiving 500 mg orally or intravenously once daily is  $5.7 \pm 1.4$  and  $6.4 \pm 0.8$  mcg/mL, respectively; and the corresponding total plasma exposure ( $AUC_{0-24}$ ) is  $47.5 \pm 6.7$  and  $54.6 \pm 11.1$  mcg.h/mL, respectively. The predicted steady-state pharmacokinetic parameters in pediatric patients ranging in age from 6 months to 17 years receiving 8 mg/kg orally every 12 hours (not to exceed 250 mg per dose) were calculated to be comparable to those observed in adults receiving 500 mg orally once daily [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. LEVAQUIN® Tablets can only be administered to pediatric patients with inhalational anthrax (post-exposure) or plague who are 30 kg or greater due to the limitations of the available strengths [*see Dosage and Administration (2.2)*].

In pediatric patients, the safety of levofloxacin for treatment durations of more than 14 days has not been studied. An increased incidence of musculoskeletal adverse events (arthralgia, arthritis, tendinopathy, gait abnormality) compared to controls has been observed in clinical studies with treatment duration of up to 14 days. Long-term safety data, including effects on cartilage, following the administration of levofloxacin to pediatric patients is limited [*see Warnings and Precautions (5.12), Use in Specific Populations (8.4)*].

### 14.10 Plague

Levofloxacin pharmacokinetics have been evaluated in adult and pediatric patients. The mean ( $\pm$  SD) steady state peak plasma concentration in human adults receiving 500 mg orally or intravenously once daily is  $5.7 \pm 1.4$  and  $6.4 \pm 0.8$  mcg/mL, respectively; and the corresponding total plasma exposure ( $AUC_{0-24}$ ) is  $47.5 \pm 6.7$  and  $54.6 \pm 11.1$  mcg.h/mL, respectively. The predicted steady-state pharmacokinetic parameters in pediatric patients ranging in age from 6 months to 17 years receiving 8 mg/kg orally every 12 hours (not to exceed 250 mg per dose) were calculated to be comparable to those observed in adults receiving 500 mg orally once daily [*see Clinical Pharmacology (12.3)*]. LEVAQUIN® Tablets can only

	be administered to pediatric patients with inhalational anthrax (post-exposure) or plague who are 30 kg or greater due to the limitations of the available strengths [see Dosage and Administration (2.2)].
英国の SPC (Levofloxacin 500mg Film-coated Tablets, Accord Healthcare Limited, 2019 年 9 月)	<b>4. Clinical particulars</b> <b>4.3 Contraindications</b> Levofloxacin Tablets must not be used: <ul style="list-style-type: none"> <li>• in children or growing adolescents.</li> </ul>

なお、本邦におけるクラビット経口製剤の使用上の注意「禁忌」、「小児等への投与」及び「その他の注意」の項の記載は以下のとおりである。

**【禁忌】（次の患者には投与しないこと）**

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。

**【使用上の注意】「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）。

**【使用上の注意】「その他の注意」**

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

XIII. 備 考

その他の関連資料

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕  
第一三共株式会社 製品情報センター  
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1  
TEL:0120-189-132