

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 2018（2019年更新版）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

レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」**レボフロキサシン錠 500mg「DSEP」**

日本薬局方 レボフロキサシン細粒

レボフロキサシン細粒 10%「DSEP」**LEVOFLOXACIN TABLETS, FINE GRANULES「DSEP」**

剤形	レボフロキサシン錠 250mg、錠 500mg：錠剤（フィルムコーティング錠） レボフロキサシン細粒 10%：細粒剤（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「DSEP」：1錠中 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「DSEP」：1錠中 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%「DSEP」：細粒 1g 中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・販売開始 年月日	製造販売承認年月日：2014年8月15日 薬価基準収載年月日：2014年12月12日 販売開始年月日：2014年12月12日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：第一三共エスファ株式会社 販売提携：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	第一三共エスファ株式会社 お客様相談室 TEL：0120-100-601 医療関係者向けホームページ： https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php

本 IF は 2023 年 3 月改訂（第 2 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、医薬品医療機器情報提供ホームページ

<https://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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988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IFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。

最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ

[\(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>\)](https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html)にて公開されて入手可能となっている。

日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

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。

IF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。ただし、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（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わ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の提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

[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。
- ② IF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]

- ① IF 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。
- ② IF 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 2018」（以下、「IF 記載要領 2018」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 2018」は、平成 31 年 4 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 2018」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

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索の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 IF を作成・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、あるいは各種の医薬品情報提供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 PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の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。

(2018 年 10 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
1. 開発の経緯	1	9. 溶出性	8
2. 製品の治療学的特性	1	10. 容器・包装	8
3. 製品の製剤学的特性	1	11. 別途提供される資材類	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1	12. その他	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V. 治療に関する項目	10
6. RMPの概要	2	1. 効能又は効果	10
II. 名称に関する項目	3	2. 効能又は効果に関連する注意	10
1. 販売名	3	3. 用法及び用量	10
(1) 和名	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋名	3	5. 臨床成績	11
(3) 名称の由来	3	(1) 臨床データパッケージ	11
2. 一般名	3	(2) 臨床薬理試験	11
(1) 和名（命名法）	3	(3) 用量反応探索試験	11
(2) 洋名（命名法）	3	(4) 検証的試験	12
(3) ステム	3	1) 有効性検証試験	12
3. 構造式又は示性式	3	2) 安全性試験	12
4. 分子式及び分子量	3	(5) 患者・病態別試験	12
5. 化学名（命名法）又は本質	3	(6) 治療的使用	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容	16
III. 有効成分に関する項目	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	16
1. 物理化学的性質	4	VI. 薬効薬理に関する項目	17
(1) 外観・性状	4	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	17
(2) 溶解性	4	2. 薬理作用	17
(3) 吸湿性	4	(1) 作用部位・作用機序	17
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	4	(2) 薬効を裏付ける試験成績	17
(5) 酸塩基解離定数	4	(3) 作用発現時間・持続時間	17
(6) 分配係数	4	VII. 薬物動態に関する項目	18
(7) その他の主な示性値	4	1. 血中濃度の推移	18
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	(1) 治療上有効な血中濃度	18
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	18
4. 製剤に関する項目	5	(3) 中毒域	19
1. 剤形	5	(4) 食事・併用薬の影響	19
(1) 剤形の区別	5	2. 薬物速度論的パラメータ	20
(2) 製剤の外観及び性状	5	(1) 解析方法	20
(3) 製剤の物性	5	(2) 吸収速度定数	20
(4) その他	5	(3) 消失速度定数	20
2. 製剤の組成	5	(4) クリアランス	20
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤	5	(5) 分布容積	20
(2) 電解質等の濃度	6	(6) その他	20
(3) 熱量	6	3. 母集団（ポピュレーション）解析	20
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	(1) 解析方法	20
4. 力価	6		
5. 混入する可能性のある夾雑物	6		
6. 製剤の各種条件下における安定性	6		
7. 調製法及び溶解後の安定性	7		

(2) パラメータ変動要因	21	11. 適用上の注意	33
4. 吸 収	21	12. その他の注意	33
5. 分 布	22	(1) 臨床使用に基づく情報	33
(1) 血液-脳関門通過性	22	(2) 非臨床試験に基づく情報	33
(2) 血液-胎盤関門通過性	22		
(3) 乳汁への移行性	23	IX. 非臨床試験に関する項目	34
(4) 髄液への移行性	23	1. 薬理試験	34
(5) その他の組織への移行性	23	(1) 薬効薬理試験	34
(6) 血漿蛋白結合率	24	(2) 安全性薬理試験	34
6. 代 謝	24	(3) その他の薬理試験	34
(1) 代謝部位及び代謝経路	24	2. 毒性試験	34
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種、 寄与率	24	(1) 単回投与毒性試験	34
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	24	(2) 反復投与毒性試験	34
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	24	(3) 生殖発生毒性試験	34
7. 排 泄	24	(4) その他の特殊毒性	35
(1) 排泄部位及び経路	24		
(2) 排泄率	24	X. 管理的事項に関する項目	37
(3) 排泄速度	24	1. 規制区分	37
8. トランスポーターに関する情報	24	2. 有効期間	37
9. 透析等による除去率	25	3. 包装状態での貯法	37
10. 特定の背景を有する患者	26	4. 取扱い上の注意点	37
11. その他	26	5. 患者向け資材	37
		6. 同一成分・同効薬	37
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	27	7. 国際誕生年月日	37
1. 警告内容とその理由	27	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日	38
2. 禁忌内容とその理由	27	9. 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	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27	11. 再審査期間	38
5. 重要な基本的注意とその理由	27	12. 投薬期間制限に関する情報	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	28	13. 各種コード	39
(1) 合併症・既往歴等のある患者	28	14. 保険給付上の注意	39
(2) 腎機能障害患者	28		
(3) 肝機能障害患者	29	XI. 文 献	40
(4) 生殖能を有する者	29	1. 引用文献	40
(5) 妊婦	29	2. その他の参考文献	41
(6) 授乳婦	29		
(7) 小児等	29	XII. 参考資料	42
(8) 高齢者	29	1. 主な外国での発売状況	42
7. 相互作用	30	2. 海外における臨床支援情報	42
(1) 併用禁忌とその理由	30		
(2) 併用注意とその理由	30	XIII. 備 考	43
8. 副作用	31	1. 調剤・服薬支援に際し臨床判断を行うにあたっての 参考情報	43
(1) 重大な副作用と初期症状	31	2. その他の関連資料	43
(2) その他の副作用	32		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	33		
10. 過量投与	33		

略語表

略語	英語（省略なし）	日本語
Al-P	Alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血液尿素窒素
Cmax	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
<i>in vitro</i>	<i>in vitro</i>	試験管内で（の）
ITT	intention to treat	治療企図解析
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴イメージング
PTP	press through package	PTP 包装シート
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
rpm	revolutions per minute	1 分の間での回転数
$t_{1/2}$	half-life	半減期
Tmax	Time of maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
γ -GPT	Gamma-glutamyl transpeptidase	γ -グルタミルトランスペプチターゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レボフロキサシン水和物は、細菌の DNA の複製を阻害することにより殺菌作用を示すニューキノロン系抗菌薬であり、本邦では 1993 年に製造販売承認を取得している。

レボフロキサシン錠 250mg 「DSEP」、レボフロキサシン錠 500mg 「DSEP」及びレボフロキサシン細粒 10% 「DSEP」は、第一三共株式会社が製造販売しているクラビット®錠 250mg、クラビット®錠 500mg 及びクラビット®細粒 10%と原薬、添加物及び製造方法がそれぞれ同一のオーソライズド・ジェネリックであり、第一三共エスファ株式会社が後発医薬品として開発を企画し、平成 17 年 3 月 31 日付薬食発第 0331015 号に基づき承認申請を行い、2014 年 8 月に承認を取得し、2014 年 12 月より販売を開始した。その後、結核療法研究協議会が実施し公表した臨床研究、及び一般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。

2. 製品の治療学的特性

- (1) レボフロキサシン水和物は、細菌の DNA ジャイレース（DNA 複製時にらせん状の DNA 鎖を一度切断し、その後再結合する酵素）及びトポイソメラーゼ IV に作用することにより DNA の複製を阻害し、殺菌作用を示す。抗菌作用は殺菌的であり MIC 付近の濃度で溶菌が認められた。
- (2) 500mg1 日 1 回投与は、PK-PD 理論に基づいた投与方法であり、高い初期殺菌効果と耐性菌の出現抑制効果が期待されている。
- (3) 重大な副作用として、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、末梢神経障害が報告されている。「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) レボフロキサシン水和物は苦味を有することから、マスキングにより苦味を抑え、また、フィルムコーティング錠にすることで光による分解を抑えている。
- (2) PTP シートはピッチコントロールを行い、製品名と有効成分の含量の表示を識別しやすくしている。
- (3) 薬剤取り違い防止における負担軽減のため、PTP シート裏面に、1 錠ごとに GS1 データバーを表示している。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1)承認条件

該当しない

(2)流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1)和名

レボフロキサシン錠 250mg 「DSEP」

レボフロキサシン錠 500mg 「DSEP」

レボフロキサシン細粒 10% 「DSEP」

(2)洋名

LEVOFLOXACIN TABLETS 250mg 「DSEP」

LEVOFLOXACIN TABLETS 500mg 「DSEP」

LEVOFLOXACIN FINE GRANULES 10% 「DSEP」

(3)名称の由来

通知「平成 17 年 9 月 22 日 薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

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)

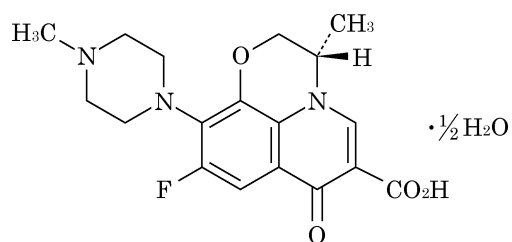
Levofloxacin Hydrate (JAN)

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：C₁₈H₂₀FN₃O₄· $\frac{1}{2}$ H₂O

分子量：370.38

5. 化学名(命名法)又は本質

(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)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

LVFX (日本化学療法学会制定の抗微生物薬略号)

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

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	本品 1g を溶解するための溶媒量
酢酸（100）	約 4mL
水	約 60mL
メタノール	約 95mL
エタノール（99.5）	約 200mL

(3) 吸湿性¹⁾

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

約 226℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数²⁾

pKa₁ : 6.11（カルボキシル基、滴定法）

pKa₂ : 8.18（ピペラジンの4位の窒素、滴定法）

(6) 分配係数

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

(7) その他の主な示性値

旋光度：[α]_D²⁰ : -92～-99°（脱水物に換算したもの 0.1g、メタノール、10mL、100mm）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

液性（pH）	中性及び塩基性水溶液では安定である。
光	1.0mg/mL 水溶液は、蛍光灯照射下（30 万 lx・hr）で約 44%分解する。

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日本薬局方レボフロキサシン水和物の確認試験法による。

定量法：日本薬局方レボフロキサシン水和物の定量法による。

IV. 製剤に関する項目



1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤：錠剤（フィルムコーティング錠）（楕円形、割線入り）

細粒：細粒（コーティング細粒）

(4) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形		
			大きさ (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」	フィルム コーティング錠 (楕円形・割線入り)	黄色			
			13.7(長径) 6.6(短径)	約 4.1	約 337
レボフロキサシン錠 500mg「DSEP」	フィルム コーティング錠 (楕円形・割線入り)	うすい だいだい色			
			16.2(長径) 7.9(短径)	約 5.6	約 674
レボフロキサシン細 粒 10%「DSEP」	コーティング細粒 (味はわずかに甘い)	淡黄白色 ～黄白色	—		

(3) 識別コード

レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」：レボフロ 250 EP

レボフロキサシン錠 500mg「DSEP」：レボフロ 500 EP

(4) 製剤の物性

レボフロキサシン細粒 10%「DSEP」

粒度分布

18号通過 全量

18号通過 30号残留 10%以下

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
錠 250mg「DSEP」：	1錠中に 日本薬局方レボフロキサシン水和物 256.2mg（レボフロキサシンとして 250mg） を含有	結晶セルロース、カルメロース、ヒドロ キシプロピルセルロース、フマル酸ステ アрилナトリウム、ヒプロメロース、酸 化チタン、タルク、マクロゴール 6000、 黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
錠 500mg「DSEP」：	1錠中に 日本薬局方レボフロキサシン水和物 512.5mg（レボフロキサシンとして 500mg） を含有	結晶セルロース、カルメロース、ヒドロ キシプロピルセルロース、フマル酸ステ アрилナトリウム、ヒプロメロース、酸 化チタン、タルク、マクロゴール 6000、 黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウ バロウ
細粒 10%「DSEP」：	細粒 1g 中に 日本薬局方レボフロキサシン水和物 102.5mg（レボフロキサシンとして 100mg） を含有	乳糖水和物、タルク、トウモロコシデン ブ、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

(2)電解質等の濃度

該当しない

(3)熱 量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

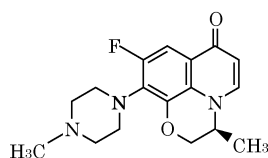
4. カ 価

該当しない

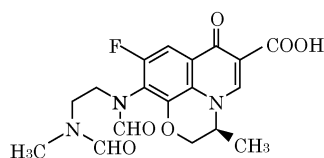
5. 混入する可能性のある夾雑物

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。

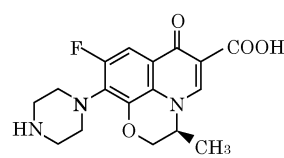
また、レボフロキサシン水和物の強制分解による生成物としては、以下の化合物が検出されている。



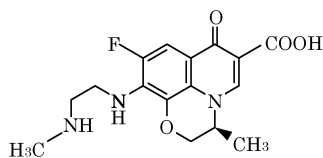
酸分解物脱炭酸体



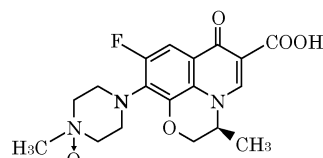
光分解物-1 ジホルミン体



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

6. 製剤の各種条件下における安定性³⁾

最終包装製品を用いたクラビット®錠、細粒の長期保存試験（25℃、相対湿度 60%、3 年）の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、レボフロキサシン錠 500mg「DSEP」及びレボフロキサシン細粒 10%「DSEP」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが確認された。

レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、錠 500mg「DSEP」

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℃、60%RH	プラスチックボトル 包装、PTP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℃、75%RH	プラスチックボトル 包装、PTP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℃	PTP包装	3 ヶ月	変化なし	性状 確認試験
	湿度	30℃、92%RH	シャーレ開放	2 ヶ月	乾燥減量増加 硬度低下	溶出性 含量 純度試験
	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

レボフロキサシン細粒 10%「DSEP」

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℃、60%RH	プラスチックボトル 包装、H.S.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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

レボフロキサシン細粒 10%「DSEP」（5g）と配合が予想される 27 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。

2) 保存条件

30℃、92%RH、7、14、30 日

25℃、75%RH、7、14、30 日

D65 ランプ（25℃、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%、ゲファニール細粒 10%、日本薬局方ジアスターゼ、セルベックス細粒 10%、タカジアスターゼ、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、ピオフェルミン R、ピソルボン細粒、フェノバルビタール散 10%、プレドニゾン散 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%、

IV. 製剤に関する項目

レフトーゼ顆粒 10%、ロキソニン細粒、ロペミン細粒 0.1%、アズノール細粒 (1%)、ムコソルバン DS3%、PL 顆粒、コロナール細粒 50% 及びペレックス顆粒

(2) 試験結果

30℃、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、その他の製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。

変化が認められた製剤

配合製剤	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℃、92%RH	流動性：開始時と比較して変化が認められた (14、30 日) ※1
タカヂアスターゼ	30℃、92%RH	流動性：開始時と比較して変化が認められた (14、30 日) ※1
ペレックス顆粒	30℃、92%RH	流動性：開始時と比較して変化が認められた (30 日) ※2
フェノバルビタール散 10%	D65 ランプ 25℃、3500lx	色調：開始時と比較して変化が認められた (10 万 lx・hr) ※3

※1：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。

※2：単独の製剤で、流動性及び吸湿増量に変化が認められた。

※3：単独の製剤で、色調に変化が認められた。

9. 溶出性⁴⁾

公的溶出試験

レボフロキサシン錠 250mg 「DSEP」、レボフロキサシン錠 500mg 「DSEP」及びレボフロキサシン細粒 10% 「DSEP」は、日本薬局方医薬品各条に定められたレボフロキサシン錠、レボフロキサシン細粒の溶出規格に適合していることが確認されている。

溶出規格				
表示量	試験液	回転数	規定時間	溶出率
250mg	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	30 分	80%以上
500mg	日本薬局方溶出試験第 2 液	50rpm	30 分	80%以上
100mg/g	水	75rpm	90 分	70%以上

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当資料なし

(2) 包装

レボフロキサシン錠 250mg 「DSEP」：(プラスチックボトル：バラ)	100 錠
(PTP)	100 錠 (10 錠×10)
	500 錠 (10 錠×50)
レボフロキサシン錠 500mg 「DSEP」：(プラスチックボトル)	100 錠
(PTP)	50 錠 (5 錠×10)
	100 錠 (5 錠×20)
	500 錠 (5 錠×100)
レボフロキサシン細粒 10% 「DSEP」：(プラスチックボトル：バラ)	100 g
(分包)	2.5 g × 100

※：レボフロキサシン細粒 10%「DSEP」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）。

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP 包装：

P T P :ポリプロピレン、アルミ箔

個装箱：紙

バラ包装：

ボトル：環状オレフィンコポリマー

キャップ：ポリプロピレン

個装箱：紙

H.S. 包装：

分包：ポリエチレンテレフタレート・ポリエチレンラミネートフィルム

個装箱：紙

11.別途提供される資材類

該当資料なし

12.その他

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能・効果

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

<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>
「抗微生物薬適正使用の手引き」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）。

3. 用法及び用量

6. 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。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

<効能共通>

7.1 耐性菌の出現を抑制するため、用量調節時を含め分割投与は避け、必ず1日量を1回で投与すること。[18.3 参照]

7.2 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。

<腸チフス、パラチフス>

7.3 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。

<炭疽>

7.4 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。

解説：

7.1 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。

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）。

7.3 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。

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)

7.4 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。

「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」の項を参照。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

該当しない

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

2) 安全性試験

該当資料なし

(5)患者・病態別試験

17.1 有効性及び安全性に関する試験

国内・海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の概要は次のとおりである。

なお、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。

<急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染>

17.1.1国内第Ⅲ相試験

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するレボフロキサシン（500mg×1回/日）の非盲検試験におけるブドウ球菌属、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	有効症例／総症例	有効率 (%)
急性気管支炎	14/14	100
肺炎	94/101 ^{注1)}	93.1
慢性呼吸器病変の二次感染	28/28	100
計	136/143	95.1

注1 クラミジア肺炎に対する有効率は100%（1/1例）、マイコプラズマ肺炎に対する有効率は100%（15/15例）であった。

副作用発現頻度は39.5%（60/152例）であった。主な副作用は悪心7.9%（12/152例）、好酸球数増加7.2%（11/152例）、嘔吐、下痢、頭痛が各5.3%（8/152例）であった。

17.1.2外国第Ⅲ相試験

下気道感染症（市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪）に対するレボフロキサシン（500mg×1回/日）の非盲検試験（中国）におけるブドウ球菌属、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	有効症例／総症例	有効率 (%)
肺炎	348/357 ^{注2)}	97.5
慢性呼吸器病変の二次感染	399/411 ^{注3)}	97.1
計	747/768	97.3

注2 レジオネラ肺炎に対する有効率は100%（3/3例）、クラミジア肺炎に対する有効率は100%（3/3例）、マイコプラズマ肺炎に対する有効率は100%（48/48例）であった。

注3 慢性気管支炎の急性増悪

副作用発現頻度は31.4%（277/883例）であった。主な副作用は浮動性めまい、白血球数減少が各4.2%（37/883例）、不眠症3.5%（31/883例）であった。

17.1.3国内第Ⅲ相試験⁵⁾

国内の市中肺炎患者を対象としたテリスロマイシンの実薬対照二重盲検比較試験において本剤が対照薬として使用され、レジオネラ肺炎に対する本剤100mg×3回/日注）投与の有効率は100%（6/6例）であった。

17.1.4海外第Ⅲ相試験⁶⁾

海外のレジオネラによる市中肺炎患者を対象とした臨床試験において、本剤 500～750mg×1回/日^{注)} 投与の有効率は 93.0% (66/71 例) であった。

<膀胱炎、腎盂腎炎>

17.1.5国内第Ⅲ相試験

複雑性尿路感染症患者に対するレボフロキサシン (500mg×1回/日) の非盲検試験におけるブドウ球菌属、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) 等による尿路感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効症例／総症例	有効率 (%)
膀胱炎	120/142	84.5
腎盂腎炎	11/15	73.3
計	131/157	83.4

副作用発現頻度は 17.8% (33/185 例) であった。主な副作用は下痢 3.8% (7/185 例)、消化不良 2.2% (4/185 例)、浮動性めまい、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1.6% (3/185 例) であった。

17.1.6外国第Ⅲ相試験

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、複雑性尿路感染症) に対するレボフロキサシン (500mg×1回/日) の非盲検試験 (中国) におけるブドウ球菌属、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) 等による尿路感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効症例／総症例	有効率 (%)
膀胱炎	76/86	88.4
腎盂腎炎	70/78	89.7
計	146/164	89.0

副作用発現頻度は 24.9% (90/362 例) であった。主な副作用は浮動性めまい 4.4% (16/362 例)、悪心 4.1% (15/362 例)、血中乳酸脱水素酵素増加 3.9% (14/362 例) であった。

<子宮頸管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎>

17.1.7外国第Ⅲ相試験

子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍、子宮頸管炎 (クラミジア性、淋菌性)、乳腺炎・膿瘍患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験におけるブドウ球菌属、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	(参考) 100～200mg×3 ^{注)}	
	有効症例／総症例	有効率 (%)
子宮頸管炎	29/31	93.5
バルトリン腺炎	49/50	98.0
子宮内感染	58/61	95.1
子宮付属器炎	35/41	85.4
計	171/183	93.4

500mg×1回/日の用法及び用量における日本及び海外の臨床試験データはない。

<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、胆嚢炎、胆管炎>

17.1.8国内第Ⅲ相試験

皮膚科領域感染症患者に対するレボフロキサシン水和物の臨床試験において、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）に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	(参考) 100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例／総症例	有効率 (%)
皮膚科領域感染症	390/436	89.4
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）	71/85	83.5
深在性皮膚感染症（せつ、せつ腫症等）	142/153	92.8
リンパ管・リンパ節炎	15/16	93.8
慢性膿皮症（皮下腫瘍、汗腺腺等）	162/182	89.0

17.1.9海外臨床試験

皮膚科領域感染症患者及び外科領域感染症患者に対するレボフロキサシン（500mg×1回/日）の臨床試験（欧米）において、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	有効症例／総症例	有効率 (%)
皮膚科領域感染症	302/311 米国 ^{注4)} 133/137 欧州 ^{注4)}	97.1 米国 ^{注4)} 97.1 欧州 ^{注4)}
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）		
深在性皮膚感染症（せつ、せつ腫症等）		
リンパ管・リンパ節炎		
慢性膿皮症（皮下腫瘍、汗腺腺等）		
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		

注4) 単純性皮膚・皮膚組織感染症

17.1.10国内第Ⅲ相試験

外科領域感染症患者に対するレボフロキサシン水和物の臨床試験において、ブドウ球菌属等による外科・整形外科領域感染症、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	(参考) 100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例／総症例	有効率 (%)
外科・整形外科領域感染症	146/181	80.7
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	101/129	78.3
乳腺炎	23/29	79.3
肛門周囲膿瘍	22/23	95.7
胆嚢炎・胆管炎	19/26	73.1

胆嚢炎・胆管炎については 500mg×1回/日の用法及び用量における日本及び海外の臨床試験データはない。

<外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎>

17.1.11国内第Ⅲ相試験

咽喉頭炎、扁桃炎、扁桃周囲炎（膿瘍）、外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎患者に対するレボフ

ロキサシン水和物の非盲検試験におけるブドウ球菌属、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	(参考) 100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例／総症例	有効率 (%)
外耳炎	23/30	76.7
中耳炎	111/150	74.0
副鼻腔炎	52/68	76.5
化膿性唾液腺炎	9/11	81.8
計	195/259	75.3

500mg×1回/日の用法及び用量における日本及び海外の臨床試験データはない。

<涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎>

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

細菌性眼感染症患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験におけるブドウ球菌属、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	(参考) 100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例／総症例	有効率 (%)
涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎	68/70	97.1

500mg×1回/日の用法及び用量における日本及び海外の臨床試験データはない。

<感染性腸炎、腸チフス、コレラ>

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

感染性腸炎患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験における赤痢菌、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	(参考) 100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例／総症例	有効率 (%)
感染性腸炎	115/119	96.6
腸チフス	1/1	100
コレラ	3/3	100
計	119/123	96.7

500mg×1回/日の用法及び用量における日本及び海外の臨床試験データはない。

<歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎>

17.1.14 国内第Ⅲ相試験

歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験におけるレンサ球菌属、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	(参考) 100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例／総症例	有効率 (%)
歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎	171/205	83.4

500mg×1回/日の用法及び用量における日本及び海外の臨床試験データはない。

注) 本剤の承認された用法及び用量は、レボフロキサシンとして 500mg 1日1回である。

(6)治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

17.2.1 呼吸器感染症（急性咽頭・扁桃炎）⁷⁾

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、局所所見及び臨床的症狀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 例）であった。

17.2.2 尿路・性器感染症⁸⁾

尿路・性器感染症（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・トラコモティス性）、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・トラコモティス性））を対象に本剤 500mg を 1 日 1 回投与し、有効性及び安全性を検討した。

各疾患の有効率は、急性単純性膀胱炎 97.4%（37/38 例）、複雑性膀胱炎 82.9%（29/35 例）、非淋菌性尿道炎 84.8%（28/33 例）、急性細菌性前立腺炎 100%（2/2 例）、急性精巣上体炎 80%（4/5 例）であった。

17.2.3 産婦人科領域感染症⁹⁾

本剤 500mg 1 日 1 回 7 日間経口投与し、非淋菌性子宮頸管炎（クラミジア・トラコモティス性）及び子宮内感染に対する有効性及び安全性を検討した。各疾患の有効率は、非淋菌性子宮頸管炎（クラミジア・トラコモティス性）92.3%（12/13 例）、子宮内感染 94.7%（18/19 例）であった。

17.2.4 耳鼻咽喉科領域感染症¹⁰⁾

中耳炎・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及び有効性を検討した。各疾患の有効率は、中耳炎 100.0%（13/13 例）、副鼻腔炎 85.9%（73/85 例）であった。

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

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:シタフロキサシン(STFX)、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(CPFX)、ロメフロキサシン塩酸塩(LFLX)、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

(1)作用部位・作用機序

本剤は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性 S 体であるレボフロキサシンの水和物を含有するニューキノロン系経口抗菌製剤で、細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに作用し、DNA 複製を阻害する。DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV阻害活性はオフロキサシンの約 2 倍の強さであった¹¹⁻¹⁶⁾。抗菌作用は殺菌的であり^{11,17)}、MIC 付近の濃度で溶菌が認められた¹⁸⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗菌作用

レボフロキサシンは、嫌気性菌を含むグラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、ならびに大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属を含む腸内細菌科、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌群、淋菌、インフルエンザ菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌などに強力な抗菌活性を示した。また、炭疽菌、結核菌、ペスト菌、ブルセラ属、野兔病菌、Q 熱リケッチア(コキシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、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)に対しても抗菌力を示した^{11,16)、19-29)}。実験的マウス感染治療試験において、本剤は優れた治療効果を示した²⁰⁾。

18.3 耐性化に及ぼす用法及び用量の影響

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³⁰⁾。[7.1 参照]

(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

レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、錠 500mg「DSEP」及び細粒 10%「DSEP」は薬物動態等を明らかにする臨床試験は実施していない。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

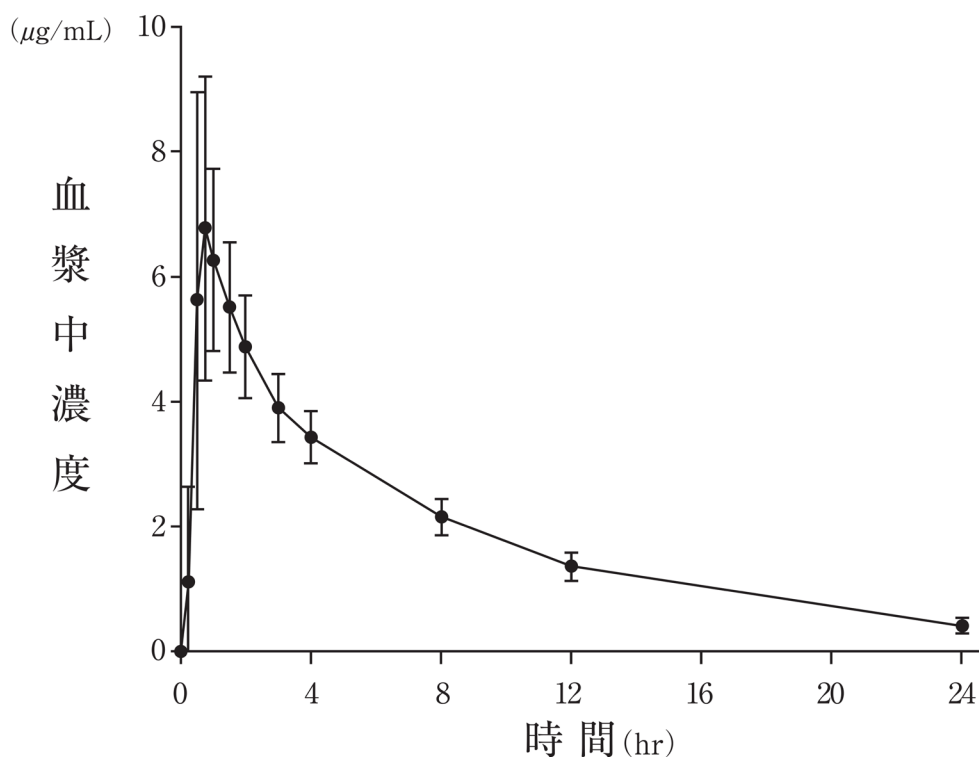
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与

健康成人 40 例にレボフロキサシン 500mg 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。

レボフロキサシン 500mg 単回経口投与時の血漿中濃度推移 (40 例、平均値±標準偏差)



レボフロキサシン 500mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

(ノンコンパートメント解析、40 例、平均値±標準偏差)

	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₇₂ (μg·hr/mL)
500mg 空腹時経口投与	0.99±0.54	8.04±1.98	7.89±1.04	50.86±6.46

点滴静注との比較

健康成人にレボフロキサシン 500mg を単回経口投与 (40 例) した場合又は 60 分間で単回点滴静注 (8 例) した場合、薬物動態パラメータは、次のとおりであった。

レボフロキサシン 500mg 単回経口投与及び単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

(ノンコンパートメント解析、48例、平均値±標準偏差)

	Tmax (hr)	Cmax (μ g/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₇₂ (μ g·hr/mL)
500mg 経口投与	0.99±0.54	8.04±1.98	7.89±1.04	50.86±6.46
500mg 点滴静注	1.00±0.00	9.79±1.05	8.05±1.54	51.96±4.96

2) 腎機能障害患者

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

(ノンコンパートメント解析、n=22、Mean±S.D.)

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

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

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 Cmax 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

	Cmax	AUC _{0-24hr} (μ g·hr/mL)	Tmax(hr)
空腹時 a)	7.35 ± 2.21	52.03 ± 8.79	1.44 ± 0.73
食後 30 分 b)	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)

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>^{3D)}

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、Cmax に影響はみられなかった。

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

VII. 薬物動態に関する項目

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）

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

「VII.1.(3) 1)①単回投与」の項を参照

<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)	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC _{0-∞} (μg·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±1.15	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)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」の項を参照

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)	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	AUC (μg·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± 0.36
40≤Ccr<70 (n=7)	0.12±0.02	6.44±0.87	3.24±0.88	1.47±0.11	18.80± 2.65
20≤Ccr<40 (n=11)	0.14±0.02	11.06±1.73	2.30±0.55	1.54±0.11	27.85± 3.66
Ccr<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)

(4)クリアランス

「VII.1.(3) 1)①単回投与」の項を参照

(5)分布容積

「VII.1.(3) 1)①単回投与」の項を参照

<参考>

「VII.2.(2)吸収速度定数」の項を参照

(6)その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1)解析方法

該当資料なし

(2)パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸 収

(1)吸収部位

該当資料なし

<参考：100mg 製剤データ>

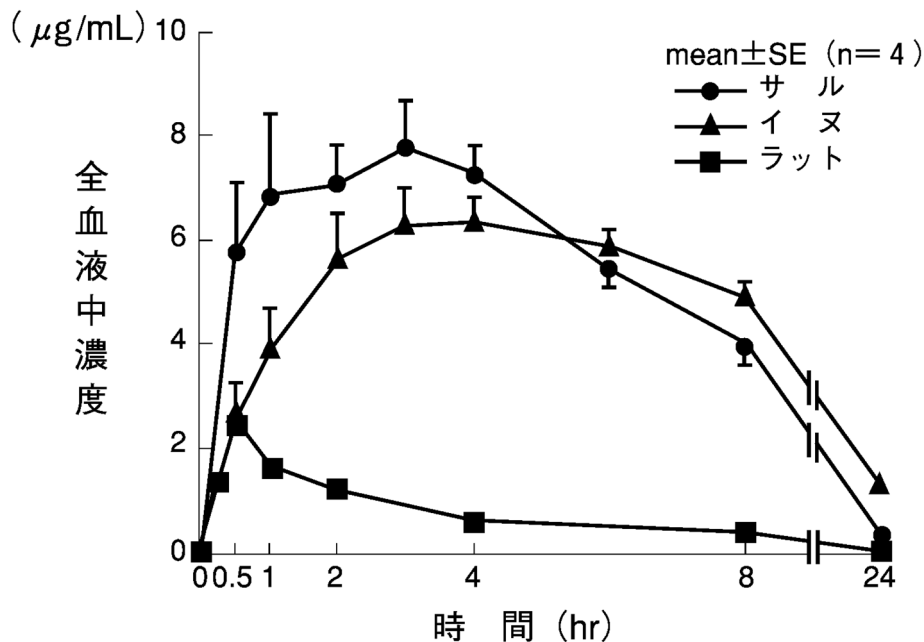
吸収率³²⁾：90%以上

<参考：動物データ>

単回投与³³⁻³⁵⁾

ラット、イヌ、サル (n=4) に ¹⁴C-レボフロキサシン 20mg/kg を単回経口投与した場合、Tmax 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 Cmax (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

¹⁴C-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

	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	t _{1/2} (hr)	AUC (μg·hr/mL)
ラット	0.5	2.51	1.7	10.2 ^{a)}
イヌ	4.0	6.38	8.4	113.2 ^{b)}
サル	3.0	7.76	4.5	83.7 ^{a)}

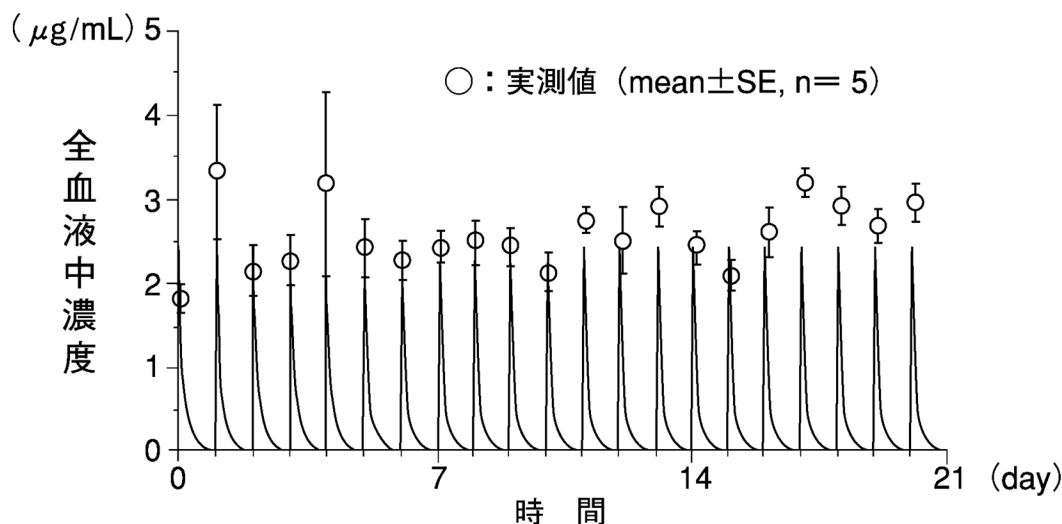
a):AUC₀₋₂₄ b):AUC_{0-∞}

mean (n=4)

反復投与³⁶⁾

ラット (n=5) に ¹⁴C-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 μg/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}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}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。

5. 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) ³³⁾

^{14}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}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}C -レボフロキサシンは投与後 24 時間までにほぼ消失し、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

N.D.: 検出限界以下

mean (n=4)

(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}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
0.11 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>³⁷⁾

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}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}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

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)	$\frac{\text{髄液中濃度}}{\text{血液中濃度}}$ (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)⁷⁾、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)⁸⁾、耳漏 (投与後 1~4 時間で対血漿中濃度比: 0.40~0.88)¹⁰⁾、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)¹⁰⁾、鼻汁 (投与後 1~4 時間で対血漿中濃度比: 0.11~1.39)¹⁰⁾ 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 ± 0.17 であった。 (社内資料)

(6)血漿蛋白結合率

レボフロキサシン 1~50 μ 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。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4.1 尿中代謝物：健康成人にレボフロキサシン水和物として 100mg^{注)} を単回経口投与した場合、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は、未変化体が投与量の 79.6%、脱メチル体が 1.75%、N-オキサイド体が 1.63%であった。本剤は、主にチトクローム P450 3A4 により代謝されると考えられる。[16.4.1 参照]

16.4.2 胆汁中代謝物：患者 4 例にレボフロキサシン水和物として 100mg^{注)} を単回経口投与後 2~3.5 時間での胆嚢胆汁中グルクロン酸抱合体濃度は 0.05~0.44 μ g/mL であり、未変化体に対する割合は 3.9~25.8%であった。また、胆管胆汁中にもほぼ同程度のグルクロン酸抱合体が認められた³⁸⁾。

(2)代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種、寄与率

「VII.6.(1)代謝部位及び代謝経路」の項を参照

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路（外国人データ）³⁹⁾

健康成人にレボフロキサシンとして 500mg を単回経口投与した場合、投与後 0~24 時間の尿中濃度は、138.8~877.7 μ g/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。レボフロキサシンは、主に未変化体の尿中排泄によって体内から消失する。また、健康成人男性 5 例にレボフロキサシン水和物として 200mg^{注)} 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。

注)：本剤の承認された用量は、レボフロキサシンとして 500mg である。

(2)排泄率

「VII.7.(1)排泄部位及び経路」の項を参照

(3)排泄速度

該当資料なし

8. 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⁴⁰⁾。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⁴¹⁾。

阻害については、*in vitro* で P-糖タンパクに対する IC₅₀ は、1644 μ M と報告されている⁴²⁾。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⁴³⁾。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^{41,44)}。

9. 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⁴⁵⁻⁴⁷⁾、透析後の追加投与は不要と考えられる。

<参考：100mg 製剤データ>

(1) 腹膜透析

レボフロキサシンの腹膜透析 (CAPD)⁴⁷⁾

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±26.6 カ月 (26～96 カ月)

クレアチニンクリアランス値：平均 $5.4\pm 0.36\text{mL}/\text{min}$ (4.8～5.8mL/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_{tot}/F)： $22.6\pm 7.34\text{mL}/\text{min}$

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

分布容積 (V_d/F)： $76.3\pm 21.9\text{mL}/\text{min}$

血漿遊離画分 (fu_B)： $69.7\pm 13.76\%$

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_{tot}/F : total clearance CL_{pd} : peritoneal clearance

V_d/F : distribution volume fu_B : plasma unbound fraction

(2) 血液透析

血液透析患者における除去⁴⁵⁾

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 ± 19.8 時間、透析時 5.9 ± 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 (ポリスルフォン膜) 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 ± 6.9 T=0.958 ^{**}	0.69 ± 0.19 T=-1.527 ^{**}
PS-1.3UW(n=5)	111.6 ± 3.9 (N.S)	0.83 ± 0.08 (N.S)
Total(n=13)	113.6 ± 6.0	0.74 ± 0.17

※：対応のない t 検定

＜参考：検討を行ったダイライザーの性質＞

	膜面積 (m ²)	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 ₁₂				
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

10. 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

CLcr 値により群分けし、レボフロキサシン 500mg を空腹時単回経口投与した場合、腎機能の低下に伴い血漿中濃度の生物学的半減期の延長、尿中濃度の低下及び尿中排泄率の低下が認められた。[7.2、9.2、9.8.2 参照]

(ノンコンパートメント解析、22 例、平均値±標準偏差)

(ノンコンパートメント解析、n=22、Mean±S.D.)

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

11. その他

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

設定されていない

1. 禁忌内容とその理由

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

<効能共通>

8.1 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 [9.1.2 参照]

<炭疽等の重篤な疾患以外>

8.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5.1 参照]

8.3 小児等 [9.7.1 参照]

解説：

2.1 「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。

2.2 「VIII.10.妊婦、産婦、授乳婦等への投与(1)」の項を参照

2.3 「VIII.11.小児等への投与」及び「VIII.15.その他の注意」の項を参照

「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注意とその理由

「V.2.効能又は効果に関連する注意」の項を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4.用法及び用量に関連する注意」の項を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

<効能共通>

8.1 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。

8.2 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。

8.3 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。[9.1.5、11.1.16 参照]

8.4 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。

＜肺結核及びその他の結核症＞

8.5 他の抗結核薬との併用により、重篤な肝機能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。

8.6 本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断すること。

解説：

8.1 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⁴⁸⁾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。

8.2 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。

8.3 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⁴⁹⁻⁵²⁾及び海外での発生機序に関する非臨床研究⁵³⁾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」の項を参照）。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1)合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.1.2 キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

[2.1 参照]

9.1.3 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。

9.1.4 重症筋無力症の患者

症状を悪化させることがある。

9.1.5 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

必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。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。 [8.3、11.1.16 参照]

(2)腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度の持続が認められている。なお、血液透析又はCAPD（持続的外来腹膜透析）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^{45,47,54)}、透析後の追加投与は不要と考えられる。 [7.2、16.6.1 参照]

(3)肝機能障害患者

設定されていない

(4)生殖能を有する者

設定されていない

(5)妊婦

9.5 妊婦

<炭疽等の重篤な疾患以外>

9.5.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ラット）で胎児器官形成期の投与において、胚・胎児死亡率の増加、化骨遅延等の発育抑制作用及び骨格変異出現率の増加が認められている。 [2.2、9.5.2 参照]

<炭疽等の重篤な疾患>

9.5.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性を考慮して投与すること。 [9.5.1 参照]

(6)授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

(7)小児等

9.7 小児等

<炭疽等の重篤な疾患以外>

9.7.1 投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験（幼若犬、若い成犬（13ヵ月齢）、幼若ラット）で関節異常が認められている。 [2.3、9.7.2 参照]

<炭疽等の重篤な疾患>

9.7.2 治療上の有益性を考慮して投与すること。 [9.7.1 参照]

(8)高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。 [11.1.12 参照]

9.8.2 投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。 [7.2、16.6.1 参照]

7. 相互作用

(1)併用禁忌とその理由

設定されていない。

(2)併用注意とその理由

10.相互作用		
10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤 水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、硫酸鉄等 [16.7.1 参照]	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） プレドニゾロン 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⁵⁵⁾。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⁵⁶⁾。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、痙攣が起りやすくなることが動物実験で報告されている⁵⁷⁾。

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。

■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⁵⁸⁾。

■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⁵⁹⁾。

■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⁶⁰⁾ことから設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）：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。

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：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。

11.1.3 痙攣（頻度不明）

11.1.4 QT 延長（頻度不明）、心室頻拍（Torsades de pointes を含む）（頻度不明）

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）、間質性腎炎（頻度不明）

11.1.6 劇症肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）

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。

11.1.7 汎血球減少症（頻度不明）、無顆粒球症（頻度不明）、溶血性貧血（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）

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。

11.1.8 間質性肺炎（頻度不明）、好酸球性肺炎（頻度不明）

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。

11.1.9 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（頻度不明）

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。

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

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。

11.1.11 低血糖（頻度不明）

低血糖性昏睡に至る例も報告されている。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。**アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害**（頻度不明）：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。[9.8.1 参照]

11.1.12 錯乱（頻度不明）、せん妄（頻度不明）、抑うつ等の精神症状（頻度不明）

11.1.14 過敏性血管炎（頻度不明）

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。

11.1.15 重症筋無力症の悪化（頻度不明）

11.1.16 大動脈瘤（頻度不明）、大動脈解離（頻度不明）：[8.3、9.1.5 参照]。

11.1.17 末梢神経障害（頻度不明）

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。

解説：

■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。

(2) その他の副作用

11.副作用

11.2 その他の副作用

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

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
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、γ-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 ^{注)} 、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) 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。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

薬剤交付時の注意

＜錠＞：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ある。

解説： 一般的留意事項として記載している。本剤にはPTP（Press Through Package）包装の仕様があるので、日薬連第240号（平成8年3月27日付）及び第304号（平成8年4月18日付）「PTP誤飲対策について」に従い設定した。近年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あるので、薬剤交付時には、PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、錠 500mg「DSEP」及び細粒 10%「DSEP」は薬理や毒性等を明らかにする基礎実験を実施していない。

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)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⁶¹⁾。

(3)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⁶²⁾

LD ₅₀ 値		(mg/kg)					
投与経路	動物種	マウス		ラット		イヌ	サル
	性	雄	雌	雄	雌	雌	雌
経口		1881	1803	1478	1507	—	>250
静脈内 ^{※1}		261	315	413	385	>195 ^{※2}	—

※1：無水物としての投与量、※2：概略の致死量

(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）。

2) 26週間投与（ラット、サル）⁶³⁾

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）。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）。

(3)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期（ラット）⁶⁴⁾

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

2) 器官形成期（ラット、ウサギ）⁶⁴⁾

ラット経口投与で10、90mg/kgの用量では胎仔に対する影響は認められなかったが、810mg/kgの用量で

胎仔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・胎仔致死作用、胎仔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。

3) 周産期・授乳期（ラット）⁶⁴⁾

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仔への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性（モルモット、マウス、ウサギ）⁶⁵⁾

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。

2) 変異原性（*in vitro*、マウス、ラット）⁶⁶⁾

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。

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）⁶⁷⁾

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。

5) 眼に対する影響（ラット）⁶⁸⁾

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。

6) 聴器に対する影響（ラット）⁶⁸⁾

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。

7) 関節に対する影響（イヌ、ラット）

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。

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）⁶⁹⁾

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。

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）⁷⁰⁾

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。

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. 包装状態での貯法

レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」、レボフロキサシン錠 500mg「DSEP」：室温保存

レボフロキサシン細粒 10%「DSEP」（分包、プラスチックボトル）：室温保存

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）

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

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

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり、くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：レボフロキサシン錠/細粒「DSEP」を服用される患者さんとご家族の方へ

「ⅩⅢ.2.その他の関連資料」の項を参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：クラビット錠 250mg、クラビット錠 500mg、クラビット細粒 10%、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（第一三共株式会社）

クラビット点眼液 0.5%、クラビット点眼液 1.5%（参天製薬株式会社）

同 効 薬：シタフロキサシン、オフロキサシン、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、ロメ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

7. 国際誕生年月日²⁾

1993年10月

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」	2014年8月15日	22600AMX01118000	2014年12月12日	2014年12月12日
レボフロキサシン錠 500mg「DSEP」	2014年8月15日	22600AMX01119000	2014年12月12日	2014年12月12日
レボフロキサシン細粒 10%「DSEP」	2014年8月15日	22600AMX01120000	2014年12月12日	2014年12月12日

9. 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

○「効能又は効果」、「用法及び用量」の一部変更承認年月日：2015年8月24日

追加・変更内容：

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、炭疽菌、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）

（_____：追加部分）

<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

【用法・用量】

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

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。

（_____：追加部分）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12.投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

13.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
レボフロキサシン錠 250mg「DSEP」	1237085010101 PTP100錠 (10錠×10)	6241013F2055	622370801
	1237085010102 PTP500錠 (10錠×50)		
	1237085010201 プラスチックボトル：バラ 100錠		
レボフロキサシン錠 500mg「DSEP」	1237092010101 PTP50錠 (5錠×10)	6241013F3051	622370901
	1237092010102 PTP100錠 (10錠×10)		
	1237092010103 PTP500錠 (10錠×50)		
	1237092010201 プラスチックボトル：バラ 100錠		
レボフロキサシン細粒 10%「DSEP」	1237108010201 プラスチックボトル 100g	6241013C2032	622371001
	1237108010101 分包 2.5g×100包		

14.保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

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) (財)日本公定書協会編、医療用医薬品 品質情報集 2006;No.25:171
- 3) 社内資料 (安定性)
- 4) 社内資料 (溶出性)
- 5) 河野 茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2003 ; 51 (S-1) : 255-278
- 6) Yu VL, et al. : Chest 2004 ; 125 (6) : 2135-2139
- 7) 山中 昇ほか：耳鼻咽喉科臨床 2011 ; 104 (9) : 657-666
- 8) 安田 満ほか：日本化学療法学会雑誌 2011 ; 59 (6) : 585-596
- 9) 三嶋廣繁ほか：Jpn J Antibiot. 2011 ; 64 (4) : 217-228
- 10) 山中 昇ほか：耳鼻咽喉科臨床 2011 ; 104 (8) : 591-605
- 11) Fujimoto T, et al. : Chemotherapy 1990 ; 36 : 268-276
- 12) Imamura M, et al. : Antimicrob Agents Chemother.1987 ; 31 (2) : 325-327
- 13) Hoshino K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1991 ; 35 (2) : 309-312
- 14) Hoshino K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1994 ; 38 (11) : 2623-2627
- 15) Tanaka M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1991 ; 35 (7) : 1489-1491
- 16) Tanaka M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997 ; 41 (11) : 2362-2366
- 17) Une T, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1988 ; 32 (9) : 1336-1340
- 18) Tanaka M, et al. : Arzneimittel-Forsch/Drug Res. 1989 ; 39 (II) (7) : 750-754
- 19) 社内資料：Legionella pneumophila に対する in vitro 抗菌活性
- 20) Tanaka M, et al. : J Antimicrob Chemother. 1990 ; 26 (5) : 659-666
- 21) 五島瑳智子ほか：Chemotherapy 1992 ; 40 (S-3) : 14-26
- 22) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy 1992 ; 40 (S-3) : 57-63
- 23) 西野武志ほか：Chemotherapy 1992 ; 40 (S-3) : 36-50
- 24) Frea JA, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 (11) : 2646-2647
- 25) Ikäheimo I, et al. : J Antimicrob Chemother. 2000 ; 46 (2) : 287-290
- 26) Trujillano-Martin I, et al. : Antimicrob Agents Chemother.1999 ; 43 (1) : 194-195
- 27) Maurin M, et al. : J Antimicrob Chemother. 1997 ; 39 (6) : 725-730
- 28) 社内資料：臨床分離株に対する抗菌活性
- 29) 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
- 30) 神田裕子ほか：日本化学療法学会雑誌 2009 ; 57 (1) : 1-14
- 31) 社内資料：シメチジン、プロベネシドによる影響 (クラビット錠・細粒：2009年4月22日承認、CTD2.7.6.6)
- 32) Nakashima M, et al. : 臨床薬理 1992;23(2):515-520
- 33) 青木浩之ほか：薬物動態 1991;6(5):793-803
- 34) 青木浩之ほか：薬物動態 1991;6(5):817-822
- 35) 倉田忠司ほか：薬物動態 1991;6(5):823-832
- 36) 青木浩之ほか：薬物動態 1991;6(5):805-815
- 37) Cahill JB Jr, et al. : Pharmacotherapy 2005;25(1):116-118

- 38) 谷村 弘ほか : Jpn J Antibiot 1992;45(5):557-568
- 39) 神谷 晃ほか : Chemotherapy* 1992;40(Suppl 3):196-202
- 40) Ito T, et al. : J Pharmacol Exp Ther 1997;282(2):955-960
- 41) Tanihara Y, et al. : Biochem Pharmacol 2007;74(2):359-371
- 42) Sikri V, et al. : Am J Ther. 2004;11(6):433-442
- 43) Giacomini KM, et al. (The International Transporter Consortium) : Nat Rev Drug Discov 2010;9(3):215-236
- 44) Okuda M, et al. : Drug Metab Pharmacokinet 2006;21(5):432-436
- 45) 梅田 優ほか : 日本透析医学会雑誌 1997;30(2):109-115
- 46) 社内資料 : Effects of Renal Dysfunction
- 47) Kanamori M, et al. : 臨床薬理 2001;32(3):91-99
- 48) 日本結核病学会治療委員会 : 結核 2012;87(9):599-608
- 49) Lee CC, et al. : JAMA Intern Med. 2015;175(11):1839-1847
- 50) Daneman N, et al. : BMJ Open 2015;5(11):e010077
- 51) Pasternak B, et al. : BMJ. 2018 Mar 8;360:k678
- 52) Lee CC, et al. : J Am Coll Cardiol 2018;72(12):1369-1378
- 53) LeMaire SA, et al. : JAMA Surg. 2018;153(9):e181804
- 54) 社内資料 : Effects of Renal Dysfunction (クラビット錠・細粒 : 2009年4月22日承認、CTD2.7.6.4)
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 野崎正勝 : 治療 1994;76(9):2265-2271
- 58) Shiba K, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1992;36(10):2270-2274
- 59) Ravnán SL and Locke C : Pharmacotherapy 2001;21(7):884-885
- 60) Stephenson AL, et al. : Drug Saf 2013;36(9):709-721
- 61) Takasuna K, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:408-418
- 62) Kato M, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:365-366
- 63) Kato M, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:367-373
- 64) Watanabe T, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:374-377
- 65) Wagai N, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:385-389
- 66) Shimada H, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:378-385
- 67) Inage F, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:395-397
- 68) Nomura M, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:398-40
- 69) Wagai N, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:404-405
- 70) Furuhashi K, et al. : Arzneimittelforschung 1992;42(I)3a:406-408

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備 考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。

試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎後の安定性試験

個別に照会すること。

(2) 経管通過性試験

個別に照会すること。

問い合わせ窓口：

第一三共エスファ株式会社 お客様相談室

TEL:0120-100-601（フリーダイヤルがご利用いただけない場合は 03-3548-2218）

2. その他の関連資料

- ・ レボフロキサシン錠/細粒「DSEP」を服用される患者さんにご家族の方へ
- ・ 投薬期間記載：レボフロキサシン錠/細粒「DSEP」を服用される患者さんにご家族の方へ
第一三共エスファ株式会社ホームページ (<https://med.daiichisankyo-ep.co.jp/index.php>) 参照

〔文献請求先・製品情報お問い合わせ先〕
第一三共エスファ株式会社 お客様相談室
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町 3-5-1
TEL:0120-100-601