2024年9月改訂（第12版）

日本標準商品分類番号
876241

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

ニューキノロン系注射用抗菌製剤

処方箋医薬品

日本薬局方　レボフロキサシン注射液

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

CRAVIT® INTRAVENOUS DRIP INFUSION

剤形	注射剤
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	クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL： 1バッグ（100mL）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 クラビット点滴静注500mg/20mL： 1バイアル（20mL）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
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：2010年10月27日 薬価基準収載年月日：2010年12月10日 販売開始年月日：2011年 1月11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 https://www.medicalcommunity.jp

本IFは2020年8月改訂（第1版）の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページでご確認してください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

(01)14987081127907

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要
－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目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）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 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）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 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。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2.　IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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 に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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 の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

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

り利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　　次

I.　概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 1
3. 製品の製剤学的特性 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 2
(1) 承認条件 2
(2) 流通・使用上の制限事項 2
6. RMP の概要 2

II. 名称に関する項目 3
1. 販売名 3
(1) 和　名 3
(2) 洋　名 3
(3) 名称の由来 3
2. 一般名 3
(1) 和　名（命名法） 3
(2) 洋　名（命名法） 3
(3) ステム 3
3. 構造式又は示性式 3
4. 分子式及び分子量 3
5. 化学名（命名法）又は本質 3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 3

III. 有効成分に関する項目 4
1. 物理化学的性質 4
(1) 外観・性状 4
(2) 溶解性 4
(3) 吸湿性 4
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点 4
(5) 酸塩基解離定数 4
(6) 分配係数 5
(7) その他の主な示性値 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 6

IV. 製剤に関する項目 7
1. 剤　形 7
(1) 剤形の区別 7
(2) 製剤の外観及び性状 7
(3) 識別コード 7
(4) 製剤の物性 7
(5) その他 7
2. 製剤の組成 7
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤 7
(2) 電解質等の濃度 7
(3) 熱　量 7
3. 添付溶解液の組成及び容量 8
4. 力　価 8
5. 混入する可能性のある夾雑物 8
6. 製剤の各種条件下における安定性 8
7. 調製法及び溶解後の安定性 9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
(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 10
(2) 包　装 10
(3) 予備容量 10
(4) 容器の材質 10
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

V.　治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 11
3. 用法及び用量 11
(1) 用法及び用量の解説 11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠 11
4. 用法及び用量に関連する注意 12
5. 臨床成績 14
(1) 臨床データパッケージ 14
(2) 臨床薬理試験 15
(3) 用量反応探索試験 16
(4) 検証的試験 16
1) 有効性検証試験 16
2) 安全性試験 25
(5) 患者・病態別試験 26
(6) 治療的使用 30
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 30
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 30
(7) その他 31

VI. 薬効薬理に関する項目 32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 32
2. 薬理作用 32
(1) 作用部位・作用機序 32
(2) 薬効を裏付ける試験成績 33
(3) 作用発現時間･持続時間 40

VII. 薬物動態に関する項目 41
1. 血中濃度の推移 41
(1) 治療上有効な血中濃度 41
(2) 臨床試験で確認された血中濃度 41
(3) 中毒域 42
(4) 食事・併用薬の影響 42
2. 薬物速度論的パラメータ 43
(1) 解析方法 43
(2) 吸収速度定数 44
(3) 消失速度定数 44

(4) クリアランス 44
(5) 分布容積 44
(6) その他 44
3. 母集団（ポピュレーション）解析 44
(1) 解析方法 44
(2) パラメータ変動要因 44
4. 吸　収 44
5. 分　布 44
(1) 血液－脳関門通過性 44
(2) 血液－胎盤関門通過性 44
(3) 乳汁への移行性 44
(4) 髄液への移行性 45
(5) その他の組織への移行性 45
(6) 血漿蛋白結合率 48
6. 代　謝 48
(1) 代謝部位及び代謝経路 48
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率 49
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 49
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 49
7. 排　泄 49
8. トランスポーターに関する情報 50
9. 透析等による除去率 50
10. 特定の背景を有する患者 50
11. その他 51

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 52
1. 警告内容とその理由 52
2. 禁忌内容とその理由 52
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 52
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 52
5. 重要な基本的注意とその理由 53
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 54
(1) 合併症・既往歴等のある患者 54
(2) 腎機能障害患者 55
(3) 肝機能障害患者 55
(4) 生殖能を有する者 55
(5) 妊婦 55
(6) 授乳婦 55
(7) 小児等 56
(8) 高齢者 56
7. 相互作用 56
(1) 併用禁忌とその理由 56
(2) 併用注意とその理由 57
8. 副作用 58
(1) 重大な副作用と初期症状 58
(2) その他の副作用 59
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 65
10. 過量投与 65
11. 適用上の注意 65
12. その他の注意 66
(1) 臨床使用に基づく情報 66
(2) 非臨床試験に基づく情報 66

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 67
1. 薬理試験 67
(1) 薬効薬理試験 67
(2) 安全性薬理試験 67
(3) その他の薬理試験 67
2. 毒性試験 67
(1) 単回投与毒性試験 67
(2) 反復投与毒性試験 67
(3) 遺伝毒性試験 67
(4) がん原性試験 68
(5) 生殖発生毒性試験 68
(6) 局所刺激性試験 68
(7) その他の特殊毒性 69

Ⅹ. 管理的事項に関する項目 70
1. 規制区分 70
2. 有効期間 70
3. 包装状態での貯法 70
4. 取扱い上の注意点 70
5. 患者向け資材 70
6. 同一成分・同効薬 70
7. 国際誕生年月日 70
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 70
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 71
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 71
11. 再審査期間 71
12. 投薬期間制限に関する情報 71
13. 各種コード 71
14. 保険給付上の注意 71

Ⅺ. 文　　献 72
1. 引用文献 72
2. その他の参考文献 73

Ⅻ. 参考資料 74
1. 主な外国での発売状況 74
2. 海外における臨床支援情報 84

XIII. 備　　考 89
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 89
(1) 粉砕 89
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 89
2. その他の関連資料 89

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クラビットは、第一製薬株式会社（現：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10月に経口剤の製造承認を取得、以後2000年に腸チフス、パラチフス、2002年に炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、Q熱、2006年にレジオネラ属の効能をそれぞれ追加取得してきた。

クラビット経口剤は初回承認取得以来、1回100mg又は200mg、1日2～3回投与の用法及び用量で、呼吸器感染症を始めとする各種感染症に汎用されてきた。一方、近年呼吸器感染症の主要原因菌である肺炎球菌において、高齢者からの臨床分離株の中でキノロン系抗菌薬に対する耐性菌の増加が報告される[1)]など、キノロン系抗菌薬耐性菌による感染症患者の増加が危惧されるようになってきた。その対策としてPK-PD理論を踏まえた高用量でのクラビットの使用が関係学会等から要望されるに至り（2005年）、耐性化抑制を期待して500mg 1日1回投与の用法及び用量追加申請を行い、2009年4月に製造販売承認を取得した。

欧米では、経口剤と同時に注射剤の開発も進められ、経口剤及び注射剤ともに日本より高い投与量で開発が進められた。その結果、1996年には米国において、1997年以降は欧州各国において、500mg 1日1回投与を中心とした用法及び用量で経口剤及び注射剤が承認された。

海外において安全性情報が十分集積され、クラビットの安全性が確認されたこと、また、日本において注射用キノロン系抗菌薬に対する医療ニーズが高いと考えられたことから、臨床試験を実施し、呼吸器感染症、バイオテロ関連5疾患、及びチフス性疾患の適応症でクラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL及びクラビット点滴静注500mg/20mLを申請し、2010年10月に製造販売承認を取得した。

経口剤の適応症の中には、入院管理を要する患者が含まれ、治療に注射剤が必要とされる疾患がある。注射剤の適応症を追加することによって治療の選択肢が増すことに加え、注射剤から経口剤への切り替え療法が同一成分により可能となる。また、経口抗菌薬による治療対象ではない腹膜炎に対しても、新しい治療選択肢を提供することは医療上意義があるものと考え、尿路感染症及び外科系感染症の臨床試験を実施し、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染、子宮付属器炎の効能又は効果追加申請を行い、2015年9月に製造販売承認事項一部変更の承認を取得した。

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2018年3月に得た。

2. 製品の治療学的特性

(1) 1日1回投与の注射用レスピラトリーキノロンである（「**Ⅴ.治療に関する項目**」参照）。

(2) 呼吸器感染症の原因となるグラム陽性菌、グラム陰性菌、及び非定型病原菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有している（「**Ⅵ.薬効薬理に関する項目**」参照）。

(3) 呼吸器感染症、尿路感染症をはじめとする各科領域感染症に臨床効果を示す（「**Ⅴ.治療に関する項目**」参照）。

(4) 各科領域感染症の主要原因菌に優れた微生物学的効果を示す（「**Ⅴ.治療に関する項目**」、「**Ⅵ.薬効薬理に関する項目**」参照）。

(5) 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（Torsade 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、末梢神経障害があらわれることがある（「**Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目**」参照）。

3. 製品の製剤学的特性

(1) バッグ製剤は、使用時に希釈することなく投与可能なプレミックス製剤である。

(2) バイアル製剤は、濃縮製剤であり、生理食塩液、5%ブドウ糖注射液の他 5 種類の輸液で希釈後 24 時間以内に配合変化のないことが確認されている（「**Ⅳ.製剤に関する項目**」参照）。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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

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

(2)洋　名

CRAVIT® INTRAVENOUS DRIP INFUSION BAG 500mg/100mL

CRAVIT® INTRAVENOUS DRIP INFUSION 500mg/20mL

(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）

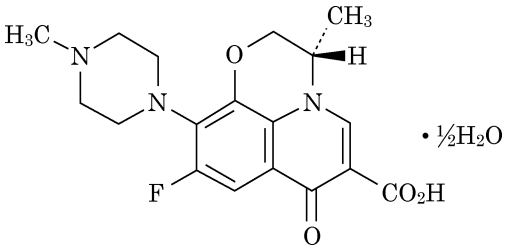
Levofloxacin Hydrate（JAN）

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：$C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot {}^{1}/_{2}H_2O$

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 命名法による）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

LVFX、DR-3355inj

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

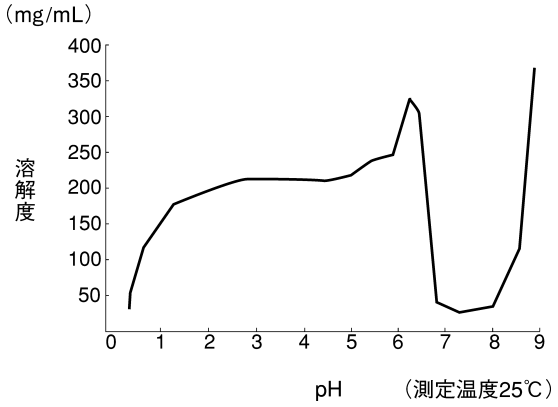
1) 各種溶媒に対する溶解性

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 [2)]

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 [2)]

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：約 226℃（分解）

(5)酸塩基解離定数

pK_{a1}：6.11（カルボキシル基、滴定法）

pK_{a2}：8.18（ピペラジンの 4 位の窒素、滴定法）

(6)分配係数 [2)]

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 (Sörensen buffer)	0.553
pH8 (Sörensen 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

〔α〕$^{20}_{D}$ ＝−92～−99°　（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 ヵ月	褐色ガラス瓶（密栓）	変化なし	
加 速 試 験		40℃/75%RH	6 ヵ月	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 ヵ月	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	
	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
					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

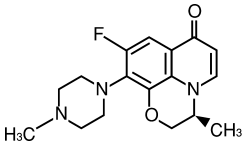
①1mol/L 塩酸に溶解し（0.5%溶液）、120～140℃で 16 時間加熱還流した結果、脱炭酸体が検出された。

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。

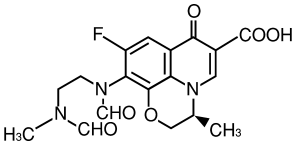
③メタノールあるいはクロロホルムに溶解し（0.5%溶液）、80～90℃で 8 時間加熱還流したが、分解物は得られなかった。

2) 光

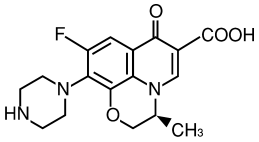
Britton-Robinson 緩衝液（pH7.0）に溶解した試料（0.1%、0.01%）に、蛍光灯（2500lx、25℃30 日間）を照射した結果、光分解物（ジホルミル体、脱メチル体、ジアミン体、*N*-オキサイド体）が生成した。また、分解速度は試料中のレボフロキサシン濃度に依存し、レボフロキサシン水和物 0.1%溶液では約 160 万 lx･h 照射でレボフロキサシン水和物は約 75%に減少し、0.01%溶液では約 1%に減少した。



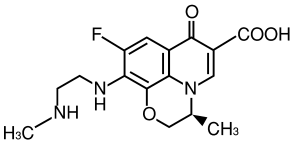
酸分解物
脱炭酸体



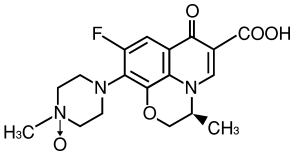
光分解物-1
ジホルミル体



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、定量法

確認試験法：日局「レボフロキサシン水和物」による

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

注射剤

(2)製剤の外観及び性状

販 売 名	性状
クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL	黄色～帯緑黄色澄明の液
クラビット点滴静注 500mg/20mL	黄色～帯緑黄色澄明の液

(3)識別コード

該当しない

(4)製剤の物性

販 売 名	pH	浸透圧比（生理食塩液対比）
クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL	3.8～5.8	1.0～1.2
クラビット点滴静注 500mg/20mL	3.8～5.8	約 0.9 注)

注）本品 20mL を生理食塩液 80mL で希釈時。なお、希釈しない場合、本品の浸透圧比は約 0.3 である。

(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

1 バッグ又は 1 バイアル中にそれぞれ次の成分を含有

販 売 名	有効成分	添加剤
クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL	1 バッグ中	
	レボフロキサシン水和物（日局）512.5mg/100mL（レボフロキサシンとして 500mg/100mL）	塩化ナトリウム 900mg、pH 調節剤
クラビット点滴静注 500mg/20mL	1 バイアル中	
	レボフロキサシン水和物（日局）512.5mg/20mL（レボフロキサシンとして 500mg/20mL）	pH 調節剤

(2)電解質の濃度

点滴静注バッグ 500mg/100mL（1 容器あたり）：Na^+ 15.40mEq、Cl^- 15.40mEq

点滴静注 500mg/20mL：該当しない

(3)熱量

該当しない

3　添付溶解液の組成及び容量

該当しない

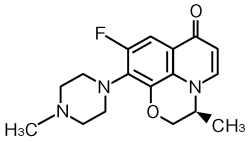
4. 力　価

該当しない

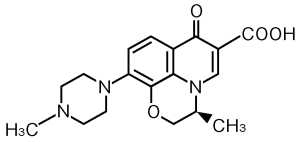
5. 混入する可能性のある夾雑物

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。

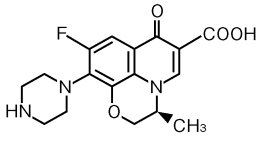
そのほかに、製剤中に混入する夾雑物として、以下の化合物が検出されている。



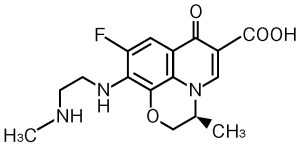
脱炭酸体



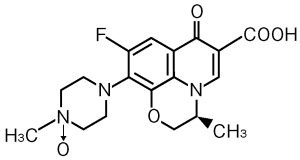
脱フッ素体



脱メチル体



ジアミン体



N-オキサイド体

6. 製剤の各種条件下における安定性

クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL の安定性試験

試　験	保存条件	包装形態	保存期間	結　果
長期保存試験	25℃/60%RH	プラスチックバッグ a)+外袋 b)	36 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	プラスチックバッグ a)+外袋 b)	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験（温度）	60℃	プラスチックバッグ a)+外袋 b)	2 ヵ月	変化なし
苛酷試験（光）	25℃/60%RH D65 ランプ	プラスチックバッグ a)	120 万 lx·h （≧200W·h/m²）	pH・含量の低下 類縁物質の増加
		プラスチックバッグ a)+外袋 b)		変化なし

測定項目：性状、確認試験、浸透圧比、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、
製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量、水分損失

a：プラスチックフィルム、ゴム栓　　b：着色プラスチックフィルム

クラビット点滴静注 500mg/20mL の安定性試験

試　験	保存条件	包装形態	保存期間	結　果
長期保存試験	25℃/60%RH	ガラスバイアル a)+紙箱	36 ヵ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH	ガラスバイアル a)+紙箱	6 ヵ月	変化なし
苛酷試験（温度）	60℃	ガラスバイアル a)+紙箱	2 ヵ月	変化なし
苛酷試験（光）	25℃/60%RH D65 ランプ	ガラスバイアル a)	120 万 lx·h（≧200W·h/m²）	類縁物質の増加
		シュリンクフィルム b) で覆ったガラスバイアル a)		変化なし
		ガラスバイアル a)+紙箱		変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験（類縁物質）、エンドトキシン、採取容量、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量等

a：無色ガラス、ゴム栓、キャップ

b：着色プラスチックフィルム

＜バイアル製剤の希釈後の安定性＞

クラビット点滴静注 500mg/20mL（バイアル製剤）の希釈後の安定性

希釈液として 24 時間以内に配合変化のないことが確認されている輸液を示す。

輸液名称	容量（mL）	希釈倍率（倍）	容量（mL）	希釈倍率（倍）
大塚生食注	80	5	250	13.5
大塚糖液 5%	80	5	250	13.5
ソリタ - T1 号輸液	80	5	200	11
ソリタ - T3 号輸液	80	5	200	11
ラクテック注	80	5	250	13.5
ラクテック G 輸液	80	5	250	13.5
キドミン輸液	80	5	—	—

保存条件：遮光、室温

測定項目：性状、pH、含量等

「Ⅷ.11.適用上の注意」参照

7. 調製法及び溶解後の安定性

薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉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

本剤を他剤と配合した時に、沈殿、混濁が認められた場合には、投与しないこと。

〈バイアル製剤〉クラビット点滴静注 500mg/20mL

生理食塩液等で希釈することが望ましい。なお、調製後は速やかに使用すること。

（「Ⅷ.11.適用上の注意」参照）

溶解後の安定性

該当しない

バイアル製剤の希釈後の安定性は上記「Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性」参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）

クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL

「Ⅻ.2.その他の関連資料」参照

クラビット点滴静注 500mg/20mL（バイアル）

希釈用輸液との配合変化については上記「Ⅳ.6.製剤の各種条件下における安定性」参照

9. 溶出性

該当しない

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

該当しない

(2)包装

〈クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL〉

（100mL）　10 袋

〈クラビット点滴静注 500mg/20mL〉

（20mL）1 バイアル

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL

バッグ：プラスチックフィルム

栓：ゴム

クラビット点滴静注 500mg/20mL

バイアル：シュリンクフィルムで覆ったガラス（無色）

栓：ゴム、キャップ

11.別途提供される資材類

該当しない

12.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〉

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

〈適応症〉

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

［効能又は効果の設定根拠］

国内において呼吸器感染症患者を対象に本剤 1 日 1 回 500mg を点滴静注した第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験の結果は、疾患別有効率は「**Ⅴ.5.(7) 1)疾患別有効率**」のとおりで、非定型肺炎を含む市中肺炎及び慢性呼吸器病変の二次感染のそれぞれで、90%以上の有効率が確認された。マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、レジオネラ肺炎については、症例数は少ないもののすべての症例で有効であった。

さらに効能又は効果追加時には、第Ⅲ相試験として尿路感染症を対象とした無作為化比較試験、同じく第Ⅲ相試験として外科領域感染症、胆道感染症、産婦人科領域感染症、前立腺炎・精巣上体炎及び腹膜炎の各疾患患者を対象としたオープンラベル試験を 4 試験実施した。疾患別有効率は「**Ⅴ.5.(7) 1)疾患別有効率**」のとおりで、これら各種疾患で主要評価とした成績は概ね 80%以上の成績が得られた。

また、本剤の菌種別菌消失率は「**Ⅴ.5.(7) 2)菌種別菌消失率**」のとおりで、レボフロキサシン 1 日 1 回 500mg 経口投与による臨床試験の菌種別菌消失率も参考として記載した。

腸チフス、パラチフス、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兎病、Q 熱については、国内発症例が極めて少ない疾患であることから、本剤で国内での注射剤での臨床試験は実施していないが、本剤と曝露量が同程度であるレボフロキサシン経口剤（1 回 500mg、1 日 1 回経口投与）の適応症であることから、本剤の適応症に設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

海外において、レボフロキサシン注射剤の標準用法及び用量は 1 回 500mg 1 日 1 回投与であり、その有効性及び安全性は広く認められている。また、海外では 1 回 750mg 1 日 1 回投与あるいは 1 回 500mg 1 日 2 回投与の用法及び用量が、投与期間の短縮あるいは難治性感染症の治療を目的として使用されている。本邦に

おける本剤の医療上の位置づけを「呼吸器感染症の入院治療における第一選択薬」とした開発を意図し、第Ⅰ相試験開始前においては1回500mg 1日1回投与を本剤の臨床推奨用量として設定した。

健康成人を対象とした臨床薬理試験、及び呼吸器感染症患者を対象とした臨床試験を、1回500mg 1日1回点滴静注で行った結果、以下の事項が確認されたことから、当該用法及び用量が妥当であると判断した。

1) 呼吸器感染症患者を対象とした国内で実施した2試験全体の臨床効果(有効率)は93.0%(市中肺炎92.8%、慢性呼吸器病変の二次感染94.3%）であった。
2) 汎用されているセフトリアキソンナトリウム水和物（以降、セフトリアキソン）を対照薬とする国内の比較試験において、有効性ではセフトリアキソンに対する本剤の非劣性が検証され、安全性では副作用発現率においてレボフロキサシン群53.7%（73/136）、セフトリアキソン群56.9%（70/123）とほぼ同様であった。また臨床上重大な安全性の問題は認められなかった。
3) 有効性は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において PPK 法及びベイズ推定を用いて被験者ごとに薬物動態パラメータを算出し、肺炎球菌を代表例として PK-PD 理論を踏まえて検討した。呼吸器感染症被験者における C_{max}（平均値）は12.24μg/mL、$AUC_{0\text{-}24h}$（平均値）は87.65μg･hr/mLであった。市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染症を対象とした一般臨床試験で原因菌として分離された肺炎球菌の全菌株が消失し、それを裏付けるように $AUC_{0\text{-}24h}$/MIC が 30 以上に該当する肺炎球菌を原因菌とする被験者の割合は100.0%であった。このことから肺炎球菌による感染被験者での高い有効率が確認された。
   また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の報告[3)]がある。肺炎球菌を原因菌に含む被験者での C_{max}/MIC が 5 以上に該当する被験者の割合は100.0%であったことから、当該用法及び用量は、原因菌の耐性化を抑制することが期待できる投与量であると判断された。
4) 安全性では、QT/QTc 間隔に及ぼす影響について日本人の健康成人（高齢者、女性を含む）を対象に検討したところ、レボフロキサシン 500mg の 60 分間点滴静注の単回投与では明らかな QTc 間隔の延長は認められなかった。

点滴時間については、非臨床成績からレボフロキサシン静脈内急速投与により低血圧を引き起こす可能性が否定できないこと、また海外での臨床実績として約60分間点滴静注で重大な問題が報告されていなかったことから、約60分間かけて緩徐に点滴静注することとした。静脈内急速投与した場合の安全性は確認されていない。

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 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、次の用法及び用量を目安として、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。［9.2、9.8.2、16.6.1、16.6.2 参照］

腎機能クレアチニンクリアランス（CLcr）値（mL/min）	用法及び用量
20≦CLcr＜50	初日 500mg を 1 回、2 日目以降 250mg を 1 日に 1 回投与する。
CLcr＜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〉

7.2. レボフロキサシンとして(経口剤に切り替えた場合には経口剤の投与期間も含め)14 日間投与すること。

〈炭疽〉

7.3. 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。症状が緩解した場合には、経口投与に切り替えること。

解説：

7.1 腎機能が低下している患者では、本剤の血中濃度が上昇するため、本項に記載の腎機能障害の程度に応じた用法及び用量を目安にして投与量、投与間隔を調節すること。腎機能障害の程度別に推奨される用法及び用量で本剤を投与した場合の薬物動態パラメータ（投与 7 日目における C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$）をシミュレーションした結果、腎機能低下患者に血中濃度の上昇は認められず、投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}24h}$ は腎機能正常者に 500mg 反復点滴静注した場合と大きな差は認められなかった（「**Ⅶ.10.(1)腎機能障害患者**」、「**Ⅶ.10.(2)高齢者**」、「**Ⅷ.6.(8)高齢者**」参照）。

7.2 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、本剤からレボフロキサシン経口剤（1 回 500mg、1 日 1 回経口投与）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。

7.3 2002 年 7 月に公布された EMEA/CPMP（現 EMA）ガイダンス*1 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。

また、米国疾病管理センター（Centers for Diseases Control and Prevention：CDC）のバイオテロ対策プラン（1999 年）*2 では、炭疽曝露後の発症予防として経口フルオロキノロン薬が推奨されている。炭疽菌に感染した場合、潜伏期は 1 日から 8 週間の範囲であり、感染の経路と曝露量によっても異なるが、平均 5 日間とされている。そのため、本剤が投与される可能性が高いのは、炭疽菌曝露後の初期段階、及び炭疽菌による臨床症状が発症している段階であり、その後はレボフロキサシン経口剤への切り替えが想定されることから設定した。

*1：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）

*2：Bioterrorism Readiness Plan: A Template for Healthcare Facilities CDC/APIC

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

1) 初回承認時（2010 年 10 月）

試験の区分	対　象	有効性	安全性	薬物動態	概　要
第Ⅲ相試験	市中肺炎（細菌性肺炎）患者	◎	◎	－	有効性、安全性の検討（7～14 日間投与、無作為化（中央登録）、セフトリアキソンを対照とした、オープン、多施設共同試験）
後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験	市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染患者	◎	◎	◎	有効性、安全性、薬物動態の検討（7～14 日間投与、多施設共同、オープン試験）
第Ⅰ相試験（臨床薬理）	健康成人男性（日本人、白人）	－	◎	◎	単回投与時の安全性及び薬物動態の検討（無作為化、プラセボ対照、単盲検比較試験）
第Ⅰ相試験（臨床薬理）	健康成人男性（日本人）	－	◎	◎	反復（7 日間）投与時の安全性及び薬物動態の検討（無作為化、プラセボ対照、単盲検比較試験）
薬物相互作用試験	健康成人男性（日本人）	－	◎	◎	薬物相互作用、安全性及び薬物動態の検討（シメチジン、プロベネシドとの相互作用、無作為化、クロスオーバー法、オープン試験）
注射部位反応検討試験	健康成人男性（日本人）	－	◎	◎	注射部位反応、安全性、薬物動態の検討（3 日間投与、無作為化、プラセボ対照、単盲検比較試験）
QT 検討試験	日本人、健康成人（若年者、高齢者、男性、女性）	－	◎	◎	QT/QTc 間隔及び安全性の検討（単回投与、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー法、単盲検比較試験）

◎：評価項目　　－：非検討項目

2) 効能又は効果追加時（2015 年 9 月）

試験の区分	対　象	有効性	安全性	薬物動態	概　要
第Ⅲ相試験（泌尿器科比較試験）	尿路感染症患者（急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎）	◎	◎	－	注射剤終了／中止時の微生物学的効果を指標として非劣性を検証（実薬対照無作為化オープンラベル（非盲検）比較試験、注射剤 5 日間・経口剤 5 日間投与）
第Ⅲ相試験（外科試験）	外科領域感染症（外傷・熱傷及び手術創等の二次感染）、胆道感染症（急性胆嚢炎、急性胆管炎）	◎	◎	◎	有効性、安全性及び組織・体液移行性の検討（注射剤 3～14 日間、経口剤と合計し 14 日間投与、オープンラベル試験）
第Ⅲ相試験（婦人科試験）	産婦人科領域感染症（子宮内感染、子宮付属器炎）	◎	◎	◎	有効性、安全性及び組織・体液移行性の検討（注射剤 3～14 日間、経口剤と合計し 14 日間投与、オープンラベル試験）
第Ⅲ相試験（泌尿器科一般臨床試験）	尿路感染症（急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎（細菌性、クラミジア性））	◎	◎	－	有効性及び安全性の検討（1 日 1 回投与、経口剤へ切り替え、注射剤 3～7 日間、経口剤と合計し 14～21 日間投与、オープンラベル試験）
第Ⅲ相試験（腹膜炎試験）	腹腔内感染症（腹膜炎（骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を含む））	◎	◎	◎	有効性、安全性及び組織・体液移行性の検討（1 日 1 回投与、3～14 日間、オープンラベル試験）

◎：評価項目　　－：非検討項目

(2)臨床薬理試験

1) 単回投与時の安全性及び薬物動態の検討（無作為化、プラセボ対照、単盲検比較試験）

日本人健康成人男性 40 例にレボフロキサシン 250mg、500mg、750mg、1000mg を単回点滴静注（250mg、500mg は 60 分間点滴、750mg は 60 分間又は 90 分間点滴、1000mg は 120 分間点滴）、また白人健康成人男性 8 例にレボフロキサシン 500mg を単回点滴静注（60 分間点滴）した。その結果、問題となる有害事象は認められず安全性、及び忍容性が確認された。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注する。」である。

2) 反復（7 日間）投与時の安全性及び薬物動態の検討（無作為化、プラセボ対照、単盲検比較試験）

健康成人男性 24 例にレボフロキサシン 500mg 又はプラセボをそれぞれ 60 分かけて 1 日 1 回 7 日間点滴静注、あるいはレボフロキサシン 750mg 又はプラセボをそれぞれ 90 分かけて 1 日 1 回 7 日間点滴静注した（各用量それぞれ実薬 9 例及びプラセボ 3 例）。その結果、実薬群 18 例中 8 例に注射部位紅斑、注射部位そう痒感又は注射部位疼痛が認められたが、いずれの事象も無処置で回復した。500mg 群の 1 例で認められた中等度の注射部位そう痒感以外は、注射部位反応はすべて軽度であった。中等度の注射部位そう痒感及び軽度の注射部位紅斑が認められた 1 例では医師の判断で投薬が中止されたが、他の 7 例では投与継続が可能であった。なお、プラセボ群では有害事象は認められなかった。

心電図、バイタルサイン、臨床検査値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。したがって、安全性に重大な問題はなく、忍容性は良好であると判断した。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注する。」である。

3) 注射部位反応、安全性、薬物動態の検討（3 日間投与、無作為化、プラセボ対照、単盲検、比較試験）

健康成人 48 例を対象に、レボフロキサシン注射液の溶解液、薬液濃度、点滴時間（60 又は 120 分間）をかえ、1 回 500mg 1 日 1 回、3 日間反復点滴投与し、注射部位反応、安全性、及び薬物動態を検討した。注射部位反応は、レボフロキサシン濃度 5mg/mL で 60 分点滴投与した 5%ブドウ糖注射液群 9 例、生理食塩液群 9 例のうち、それぞれ 8 例、9 例に発現した。生理食塩液でレボフロキサシン濃度を半分に希釈し 60 分点滴静注とすると 9 例中 7 例に、希釈した注射液を 120 分点滴静注すると 9 例中 6 例に注射部位反応が発現した。

本剤の注射部位反応は無処置にて点滴終了後 30 分以内にほぼ回復する一過性のもので、本治験では全被験者が投与継続が可能であり、レボフロキサシン 500mg 点滴投与の安全性及び忍容性に問題はなかった。

注）本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人にはレボフロキサシンとして 1 回 500mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注する。」である。

4) QT/QTc 間隔及び安全性の検討（単回投与、単盲検、無作為化、プラセボ対照、クロスオーバー法）

健康な成人被験者 48 例（各ステップ実薬 9 例、プラセボ 3 例、4 ステップで計 48 例）を対象に、レボフロキサシン 500mg を 60 分間かけて点滴静注時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討した。

その結果、本剤 500mg 静脈内単回投与が QT/QTc 間隔に及ぼす作用は弱く、心臓再分極に対して臨床的に問題となる影響は小さいと判断した。

5) **レボフロキサシン注射剤投与後の薬物動態に及ぼすシメチジン、プロベネシドの影響を検討する臨床薬理試験（シメチジン、プロベネシドとの薬物相互作用の検討、無作為化、オープンラベル法、2 群 2 期クロスオーバー法）**

健康成人男性 24 例を対象とし、レボフロキサシン注射剤（500mg/100mL）を単回投与（60 分間かけて点滴静注）又はシメチジン及びプロベネシドと併用した場合の安全性、薬物動態を検討した。

薬物動態の成績は「**Ⅶ.1.(4) 2)シメチジン、プロベネシドによる影響**」参照。

有害事象は、レボフロキサシン単独投与時、及びシメチジン又はプロベネシド併用投与時において臨床上問題となるものはなかった。レボフロキサシン単独投与時、シメチジン又はプロベネシド併用投与時で安全性に大きな違いは認められず、これら薬剤の併用によるレボフロキサシンの薬物動態の変化は安全性プロファイルに大きな影響を及ぼすものではなかった。

(3)用量反応探索試験

該当しない

(4)検証的試験

1) 有効性検証試験

① 市中肺炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験（非劣性検証試験）[4)]

方　法：

目　　的	市中肺炎におけるレボフロキサシン注射剤の有効性に関して、セフトリアキソンナトリウム水和物（別名：セフトリアキソンナトリウム、以降セフトリアキソン、略号 CTRX）注射剤を対照薬とし非劣性を検証、及びレボフロキサシン注射剤の安全性を評価する。
試　験 デザイン	多施設共同、無作為化（中央登録方式）、オープンラベル、非劣性検証試験
対　　象	入院加療が必要と判断された市中肺炎（非定型病原体を除く細菌性肺炎）
登 録 数	被験者 200 例（レボフロキサシン群：108 例、セフトリアキソン群：92 例）
投与方法	・レボフロキサシン 1 回 500mg 1 日 1 回を約 60 分間かけて点滴静脈内投与 ・セフトリアキソン 1 回 1g（力価）を添付の溶解液に溶解し、1 日 2 回（朝・夕）約 30 分間かけて点滴静脈内投与
投与期間	7～14 日間（なお、治療目的が達成された場合、もしくは投与中止の必要がある場合は、治験薬の投与を終了･中止してもよいこととした。）
主　要 評価項目	投与終了／中止時の臨床効果（有効率）
副　次 評価項目	・投与開始 3 日後の臨床効果（有効率） ・最終観察時（投与終了／中止 7～14 日後）の臨床効果（有効率） ・細菌学的効果（菌消失率）
臨床効果の判定基準	日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」を参考に、治験担当医から独立した評価判定委員会による臨床効果を「有効」、「無効」、又は「判定不能」のいずれかで判定し、「有効」と判定された被験者の割合を有効率とした。

投与終了／中止時及び投与開始 3 日後の臨床効果判定基準

		判定		
		有効	無効	判定不能
体温	＜37℃に低下	左記 4 項目中 3 項目以上を満たすもので、3 項目のみを満たす場合は残る 1 つも増悪を認めないもの	有効の判定基準を満たさないもの	各項目の判定が不可能なもの
胸部 X 線点数	前値の 70%以下に低下			
白血球数	＜9,000/mm^{3}に低下			
CRP	前値の 30%以下に低下			

最終観察時の臨床効果判定基準

判　　定	判定基準
有　　効	他の抗菌薬投与が不要であった場合
無　　効	急性所見又は症状が再燃し、他の抗菌薬投与を必要とした場合
判定不能	検査・観察が不十分で判定が不可能な場合

細菌学的効果の判定基準	菌消失率は、菌株ごとの細菌学的効果を示すものであり、治験担当医から独立した評価判定委員会により、原因菌と判定された菌株のうち消失した菌株の割合とした。 **原因菌消失の効果判定基準** 判　定：判定基準 消　失：投与開始前に認められた原因菌が投与終了／中止時に認められない場合、あるいは投与終了／中止時に治癒・改善により喀痰が採取不能となった場合 存　続：投与開始前に認められた原因菌が投与終了／中止時にも認められる場合 判定不能：投与開始前に原因菌が認められたが、投与終了／中止時の検査が未実施の場合

結　果：

臨床効果

以下の表のとおりであり、投与終了／中止時の臨床効果で、対照薬に対する非劣性が検証された。

投与終了／中止時の臨床効果（有効率）（評価判定委員会による判定：PPS）

投与群	有効	無効	判定不能	合計	有効率（%）[a] ［95%信頼区間］[c]	有効率の差（%）[b] ［95%信頼区間］[c]
レボフロキサシン群	92(85.2)	12(11.1)	4(3.7)	108(100.0)	88.5［82.3,94.6］	−0.3［−9.3,8.7］[d]
セフトリアキソン群	79(85.9)	10(10.9)	3(3.3)	92(100.0)	88.8［82.2,95.3］	

PPS：Per Protocol Set　　（　）内の数値は%

a：有効例数／解析対象例数（判定不能は分母から除く）

b：レボフロキサシン群の有効率−セフトリアキソン群の有効率

c：正規近似による信頼区間

d：有効率の差の点推定値を求め、正規近似に基づく両側 95%信頼区間を算出し、下限値が−10%以上の場合、非劣性が検証されたと判定した。

投与開始 3 日後の臨床効果（有効率）（評価判定委員会による判定：PPS）

投与群	有効	無効	判定不能	合計	有効率（%）[a] ［95%信頼区間］[c]	有効率の差（%）[b] ［95%信頼区間］[c]
レボフロキサシン群	47(43.9)	57(53.3)	3(2.8)	107(100.0)	45.2［35.6,54.8］	11.5［−2.2,25.2］
セフトリアキソン群	30(32.6)	59(64.1)	3(3.3)	92(100.0)	33.7［23.9,43.5］	

a：有効例数／解析対象例数（判定不能は分母から除く）　　（　）内の数値は%

b：レボフロキサシン群の有効率−セフトリアキソン群の有効率　c：正規近似による信頼区間

最終観察時（投与終了／中止 7～14 日後）の臨床効果（有効率）（評価判定委員会による判定：PPS）

投与群	有効	無効	判定不能	合計	有効率（%）[a] ［95%信頼区間］[c]	有効率の差（%）[b] ［95%信頼区間］[c]
レボフロキサシン群	80(74.1)	10(9.3)	18(16.7)	108(100.0)	88.9［82.4,95.4］	5.1［−5.5,15.7］
セフトリアキソン群	62(67.4)	12(13.0)	18(19.6)	92(100.0)	83.8［75.4,92.2］	

a：有効例数／評価対象例数（判定不能及び観察中止は分母から除く）　　（　）内の数値は%

b：レボフロキサシン群の有効率−セフトリアキソン群の有効率　c：正規近似による信頼区間

細菌学的効果

下表のとおり、*S.pneumoniae* を含む呼吸器感染症の主要な原因菌に対して除菌効果（菌消失率）を示した。

原因菌全体での菌消失率は、レボフロキサシン群で 97.2%（69/71 株）、セフトリアキソン群で 98.0%（50/51 株）であった。

主な原因菌別の菌消失率は、*S. pneumoniae* ではレボフロキサシン群で 96.3%（26/27 株）、セフトリアキソン群で 100.0%（26/26 株）であった。*H. influenzae* では、レボフロキサシン群で 100.0%（26/26 株）、セフトリアキソン群で 100.0%（11/11 株）であった。

各種耐性菌の菌消失率は、PRSP（penicillin-resistant *S. pneumoniae*、ペニシリン耐性肺炎球菌）ではレボフロキサシン群で 1 株中 1 株が消失、セフトリアキソン群で 2 株中 2 株が消失し、マクロライド耐性 *S. pneumoniae* ではレボフロキサシン群で 95.0%（19/20 株）、セフトリアキソン群で 100.0%（23/23 株）であり、BLNAR（β-lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*、β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌）ではレボフロキサシン群で 100.0%（11/11 株）、セフトリアキソン群で 1 株中 1 株が消失した。

原因菌別細菌学的効果（菌消失率）

原因菌	投与群	消失	存続	判定不能	合計	菌消失率（%）[a)]（95%信頼区間）[b)]
グラム陽性菌	LVFX 群	36	2	0	38	94.7（87.6, 100.0）
	CTRX 群	31	0	2	33	100.0（100.0, 100.0）
S. aureus	LVFX 群	10	1	0	11	90.9（73.9, 100.0）
	CTRX 群	4	0	0	4	100.0（100.0, 100.0）
MSSA	LVFX 群	6	0	0	6	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	2	0	0	2	100.0（100.0, 100.0）
S. pneumoniae	LVFX 群	26	1	0	27	96.3（89.2, 100.0）
	CTRX 群	26	0	2	28	100.0（100.0, 100.0）
PRSP*1	LVFX 群	1	0	0	1	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	2	0	0	2	100.0（100.0, 100.0）
PISP*2	LVFX 群	7	0	0	7	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	8	0	0	8	100.0（100.0, 100.0）
PSSP*3	LVFX 群	17	1	0	18	94.4（83.9, 100.0）
	CTRX 群	16	0	2	18	100.0（100.0, 100.0）
マクロライド耐性*4	LVFX 群	19	1	0	20	95.0（85.4, 100.0）
	CTRX 群	23	0	2	25	100.0（100.0, 100.0）
マクロライド感受性*5	LVFX 群	6	0	0	6	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	3	0	0	3	100.0（100.0, 100.0）
S. mitis	LVFX 群	0	0	0	0	－
	CTRX 群	1	0	0	1	100.0（100.0, 100.0）
グラム陰性菌	LVFX 群	33	0	1	34	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	19	1	1	21	95.0（85.4, 100.0）
M.(B.) catarrhalis	LVFX 群	3	0	0	3	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	4	0	0	4	100.0（100.0, 100.0）
K. pneumoniae	LVFX 群	3	0	0	3	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	3	1	0	4	75.0（32.6, 100.0）
K. oxytoca	LVFX 群	1	0	0	1	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	0	0	0	0	－
E. cloacae	LVFX 群	0	0	0	0	－
	CTRX 群	1	0	0	1	100.0（100.0, 100.0）
H. influenzae	LVFX 群	26	0	1	27	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	11	0	1	12	100.0（100.0, 100.0）
BLNAR*6	LVFX 群	11	0	1	12	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	1	0	0	1	100.0（100.0, 100.0）
BLNAS*7	LVFX 群	12	0	0	12	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	8	0	1	9	100.0（100.0, 100.0）
BLPAR*8	LVFX 群	1	0	0	1	100.0（100.0, 100.0）
	CTRX 群	2	0	0	2	100.0（100.0, 100.0）
合計	LVFX 群	69	2	1	72	97.2（93.3, 100.0）
	CTRX 群	50	1	3	54	98.0（94.2, 100.0）

a：消失菌株数／解析対象菌株数（判定不能は分母から除く）　　CTRX：セフトリアキソン

b：正規近似による信頼区間

*1 PRSP：penicillin-resistant *S. pneumoniae*；ペニシリン耐性肺炎球菌（PCG≧2μg/mL）

*2 PISP：penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae*；ペニシリン中等度耐性肺炎球菌（PCG 0.12～1μg/mL）

*3 PSSP：penicillin-susceptible *S. pneumoniae*；ペニシリン感性肺炎球菌（PCG≦0.06μg/mL）

*4 マクロライド耐性：CAM≧0.5μg/mL

*5 マクロライド感受性：CAM≦0.25μg/mL

*6 BLNAR：β-lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae*；β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（ABPC≧2μg/mL）

*7 BLNAS：β-lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae*；β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン感性インフルエンザ菌（ABPC≦1μg/mL）

*8 BLPAR：β-lactamase-positive ampicillin-resistant *H. influenzae*；β-ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌（ABPC≧2μg/mL）

PCG：ベンジルペニシリン、CAM：クラリスロマイシン、ABPC：アンピシリン

安全性

副作用発現率は、レボフロキサシン群で 53.7%（73/136 例、223 件、95%信頼区間：45.3～62.1）、セフトリアキソン群で 56.9%（70/123 例、150 件、95%信頼区間：48.2～65.7）であった。群間差は−3.2%（95%信頼区間：−15.4～8.9）であった。主な副作用は、レボフロキサシン群で注射部位紅斑 17.6%（24/136 例）、注射部位そう痒感 11.0%（15/136 例）、ALT 増加 11.0%（15/136 例）、セフトリアキソン群で下痢、ALT 増加が各 12.2%（15/123 例）、AST 増加が 10.6%（13/123 例）であった。

結　論

レボフロキサシン注射剤群の投与終了／中止時の臨床効果（有効率）は 88.5%（92/104 例）であり、セフトリアキソン群との群間差の 95%信頼区間の下限値が−10%を上まわったため、レボフロキサシンはセフトリアキソンに対する非劣性が検証された。またレボフロキサシン注射剤の安全性に重大な問題は認められなかった。

よって、レボフロキサシン 500mg1 日 1 回 7～14 日間静脈内投与は、*S.pneumoniae* を原因菌とする肺炎を含む、成人の市中肺炎（細菌性肺炎）に対して十分な治療効果が期待できると考えられる。

② 市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染症を対象とした一般臨床試験（後期第Ⅱ相/第Ⅲ相、多施設共同試験）

方　法：

入院加療が必要とされた市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染症患者181例を対象にレボフロキサシン1回500mg 1日1回を約60分かけて点滴静注した。内訳は、市中肺炎（マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、レジオネラ肺炎を含む）患者146例、慢性呼吸器病変（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核、COPD、塵肺のいずれか）の二次感染患者35例である。投与期間は、7～14日間である。

結　果：

臨床効果

投与終了／中止時の臨床効果（有効率）（PPS）

疾患名	有効	無効	判定不能	合計	有効率（%）a) ［95%信頼区間］b)
呼吸器感染症(全体)	173(95.6)	8(4.4)	0(0.0)	181(100.0)	95.6［92.6,98.6］
市中肺炎	140(95.9)	6(4.1)	0(0.0)	146(100.0)	95.9［92.7,99.1］
慢性呼吸器病変の二次感染	33(94.3)	2(5.7)	0(0.0)	35(100.0)	94.3［86.6,100.0］

PPS：Per Protocol Set　　（　）内の数値は%

a：有効被験者数／解析対象被験者数（判定不能は分母から除く）

b：正規近似による信頼区間

細菌学的効果

投与終了／中止時の細菌学的効果（菌消失率）（PPS）

疾患名	消失	存続	判定不能	合計	菌消失率（%）a) ［95%信頼区間］b)
呼吸器感染症(全体)	91(95.8)	2(2.1)	2(2.1)	95(100.0)	97.8［94.9,100.0］
市中肺炎	68(97.1)	0(0.0)	2(2.9)	70(100.0)	100.0［1000,100.0］
慢性呼吸器病変の二次感染	23(92.0)	2(8.0)	0(0.0)	25(100.0)	92.0［81.4,100.0］

a：消失菌株数／解析対象菌株数（判定不能は分母から除く）　　（　）内の数値は%

b：正規近似による信頼区間

安全性

副作用発現率は44.2%（91/206例）で、主な副作用は、注射部位紅斑13.6%（28/206例）、ALT増加9.7%（20/206例）、AST増加8.7%（18/206例）であった。

PK-PDパラメータ（$AUC_{0\text{-}24h}$/MIC、C_{max}/MIC）と臨床効果、細菌学的効果の関連性

肺炎球菌を原因菌とする被験者におけるPK-PDパラメータ（$AUC_{0\text{-}24h}$/MIC又はC_{max}/MIC）と臨床効果及び細菌学的効果の関連性を調べた。

臨床効果の評価可能な、肺炎球菌の検出された被験者数は33例、消長が評価可能な肺炎球菌の株数は31株であった。肺炎球菌の細菌学的効果（菌消失率）及び肺炎球菌検出被験者の臨床効果（有効率）は$AUC_{0\text{-}24h}$/MIC又はC_{max}/MICにかかわらず、すべて100%であった。

なお、肺炎球菌に対する有効性の指標となる$AUC_{0\text{-}24h}$/MICが30以上の被験者の割合は100%（33/33例）であった。また、耐性化抑制の指標とされるC_{max}/MICが5以上の被験者の割合は100%（33/33例）であった。

③ 膀胱炎・腎盂腎炎を対象とした第Ⅲ相臨床試験（非劣性検証試験）[5,6]

<table>
<tr><td>対　　象</td><td>注射剤による治療が適確と判断された急性単純性腎盂腎炎（女性のみ）、複雑性腎盂腎炎及び複雑性膀胱炎患者 252 例（レボフロキサシン群：127 例、パズフロキサシンメシル酸塩*群：125 例）
＊パズフロキサシンメシル酸塩は以下パズフロキサシンと表記する。</td></tr>
<tr><td>試　験
デザイン</td><td>多施設共同、実薬対照、無作為化、オープンラベル比較試験</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>レボフロキサシン群：注射剤 1 回 500mg を 1 日 1 回、約 60 分かけて 5 日間点滴静脈内投与
パズフロキサシン群：注射剤 1 回 500mg を 1 日 2 回（朝・夕）、30～60 分かけて 5 日間点滴静脈内投与
両群とも 5 日間投与終了後、翌日よりレボフロキサシン経口剤 1 回 500mg1 日 1 回を 5 日間経口投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>･注射剤終了／中止時の細菌学的効果
･注射剤終了／中止時の臨床効果
･治癒判定時（投与終了／中止 5～9 日後）の細菌学的効果・臨床効果
･解熱効果が得られるまでの日数（腎盂腎炎）</td></tr>
<tr><td>有効性
評　価</td><td>「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－」及び「抗菌薬臨床評価のガイドライン」に準拠し、医学専門家及び治験調整医師は下記の判定基準に従って判定し、有効の被験者の割合を有効率とした。</td></tr>
<tr><td>細菌学的効果の判定基準</td><td>
細菌学的効果判定基準
<table>
<tr><td>判　　定</td><td>判定基準</td></tr>
<tr><td>有　　効</td><td>総菌数が＜10^4 CFU/mL（女性中間尿では＜10^5 CFU/mL）の患者</td></tr>
<tr><td>無　　効</td><td>総菌数が≧10^4 CFU/mL（女性中間尿では≧10^5 CFU/mL）、又は治験薬以外の抗菌薬への変更・追加投与を行った患者</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>治験薬投与開始前生菌数が基準に満たない患者、細菌学的検査を実施していない患者、対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投与を行った患者</td></tr>
</table>
原因菌別の細菌学的効果判定基準
<table>
<tr><td>判　　定</td><td>判定基準</td></tr>
<tr><td>消　　失</td><td>･投与開始前に認められた菌種が投与後に認められなくなった場合
･総菌数が＜10^4 CFU/mL で分離された場合</td></tr>
<tr><td>存　　続</td><td>投与開始前に認められた菌種が投与後にも分離された場合</td></tr>
<tr><td>出　　現</td><td>投与開始前に認められなかった菌種が分離された場合</td></tr>
</table>
原因菌別細菌学的効果を「消失」、「存続」、「出現」のいずれかで判定し、「消失」、「存続」と判定した原因菌のうち「消失」と判定した菌株の割合を消失率とした。
</td></tr>
<tr><td>臨床効果の判定基準</td><td>
急性単純性腎盂腎炎の臨床効果判定基準（注射剤終了／中止時及び治癒判定時）
<table>
<tr><td>判　　定</td><td>判定基準</td></tr>
<tr><td>有　　効</td><td>すべての自覚症状が消失した患者</td></tr>
<tr><td>無　　効</td><td>いずれかの自覚症状が残存、又は治験薬以外の抗菌薬の変更・追加投与を行った患者</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投与を行った患者</td></tr>
</table>
複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎の臨床効果判定基準（注射剤終了／中止時及び治癒判定時）
<table>
<tr><td>判　　定</td><td>判定基準</td></tr>
<tr><td>有　　効</td><td>すべての自覚症状が消失、又は程度が感染症発症前の状態まで改善した患者</td></tr>
<tr><td>無　　効</td><td>感染症発症前の状態まで改善していない症状が残存、又は治験薬以外の抗菌薬の変更・追加投与を行った患者</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投与を行った患者</td></tr>
</table>
また、解熱効果として、腎盂腎炎を対象に、注射剤投与期間中の最高体温の推移を比較検討した。解熱の判断基準は、37.5℃未満が 2 日間連続した場合とし、解熱日は初めて 1 日最高体温が 37.5℃未満になった日とした。
</td></tr>
</table>

ⅰ）注射剤終了／中止時の細菌学的効果（有効率）

注射剤終了／中止時の細菌学的効果の有効率は、レボフロキサシン群で 93.7%（119/127 例）、パズフロキサシン群で 89.5%（111/124 例）であり、レボフロキサシンのパズフロキサシンに対する非劣性が検証された。

細菌学的効果

投与群	有効率 a)［95%信頼区間］b)
レボフロキサシン群	93.7%（119/127）　［89.5, 97.9］
パズフロキサシン群	89.5%（111/124）　［84.1, 94.9］
有効率の群間差 c)	4.2%d)　［−2.7, 11.0］

a ：細菌学的効果の有効率＝有効例数／評価対象例数（判定不能は分母から除く）

b ：正規近似による 95%信頼区間

c ：レボフロキサシン群の有効率－パズフロキサシン群の有効率

d ：有効率の差の点推定値を求め、正規近似に基づく両側 95%信頼区間を算出し、下限値が－10%以上の場合、非劣性が検証されたと判定した。

ⅱ）治癒判定時の細菌学的効果（有効率）

治癒判定時の細菌学的効果の有効率は、レボフロキサシン群で 76.2%（96/126 例）、パズフロキサシン群で 79.7%（98/123 例）であった。

ⅲ）注射剤終了／中止時の原因菌別の細菌学的効果（菌消失率）

レボフロキサシンは主要な原因菌に対して優れた菌消失率を示した。大腸菌、腸球菌（*E. faecalis*）、肺炎桿菌に対する菌消失率は、それぞれレボフロキサシン群では 97.9%（94/96 株）、100%（23/23 株）、100%（12/12 株）、パズフロキサシン群では 100%（84/84 株）、95.2%（20/21 株）、100%（6/6 株）であった。

ⅳ）治癒判定時の原因菌別の細菌学的効果（菌消失率）

全疾患の治癒判定時の主な原因菌別の菌消失率は、大腸菌、腸球菌（*E. faecalis*）、肺炎桿菌に対して、それぞれレボフロキサシン群で 85.7%（78/91 株）、91.3%（21/23 株）、100%（12/12 株）、パズフロキサシン群で 94.9%（75/79 株）、90.0%（18/20 株）、100%（5/5 株）であった。

ⅴ）注射剤終了／中止時・治癒判定時の臨床効果（有効率）

全疾患の注射剤終了／中止時及び治癒判定時の臨床効果の有効率は、それぞれレボフロキサシン群で 58.3%（74/127 例）及び 81.6%（102/125 例）、パズフロキサシン群で 62.1%（77/124 例）及び 82.9%（102/123 例）であった。

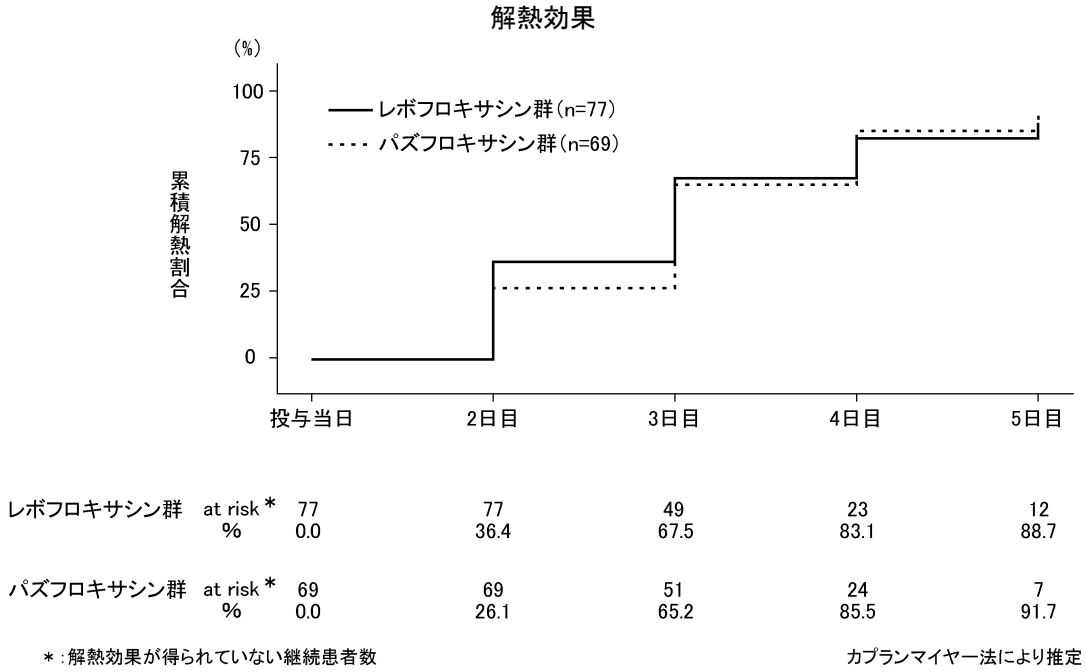
疾患別の細菌学的効果と臨床効果

疾患名	投与群	細菌学的効果		臨床効果	
		注射剤終了／中止時	治癒判定時	注射剤終了／中止時	治癒判定時
全疾患	レボフロキサシン群	93.7%（119/127）［89.5, 97.9］	76.2%（96/126）［68.8, 83.6］	58.3%（74/127）［49.7, 66.8］	81.6%（102/125）［74.8, 88.4］
	パズフロキサシン群	89.5%（111/124）［84.1, 94.9］	79.7%（98/123）［72.6, 86.8］	62.1%（77/124）［53.6, 70.6］	82.9%（102/123）［76.3, 89.6］
腎盂腎炎全体	レボフロキサシン群	94.3%（83/88）［89.5, 99.2］	77.3%（68/88）［68.5, 86.0］	62.5%（55/88）［52.4, 72.6］	82.8%（72/87）［74.8, 90.7］
	パズフロキサシン群	87.7%（71/81）［80.5, 94.8］	76.5%（62/81）［67.3, 85.8］	66.7%（54/81）［56.4, 76.9］	84.0%（68/81）［76.0, 91.9］
急性単純性腎盂腎炎	レボフロキサシン群	95.3%（41/43）［89.1, 100.0］	81.4%（35/43）［69.8, 93.0］	51.2%（22/43）［36.2, 66.1］	83.7%（36/43）［72.7, 94.8］
	パズフロキサシン群	91.7%（33/36）［82.6, 100.0］	86.1%（31/36）［74.8, 97.4］	63.9%（23/36）［48.2, 79.6］	80.6%（29/36）［67.6, 93.5］
複雑性腎盂腎炎	レボフロキサシン群	93.3%（42/45）［86.0, 100.0］	73.3%（33/45）［60.4, 86.3］	73.3%（33/45）［60.4, 86.3］	81.8%（36/44）［70.4, 93.2］
	パズフロキサシン群	84.4%（38/45）［73.9, 95.0］	68.9%（31/45）［55.4, 82.4］	68.9%（31/45）［55.4, 82.4］	86.7%（39/45）［76.7, 96.6］
複雑性膀胱炎	レボフロキサシン群	92.3%（36/39）［83.9, 100.0］	73.7%（28/38）［59.7, 87.7	48.7%（19/39）［33.0, 64.4］	78.9%（30/38）［66.0, 91.9］
	パズフロキサシン群	93.0%（40/43）［85.4, 100.0］	85.7%（36/42）［75.1, 96.3］	53.5%（23/43）［38.6, 68.4］	81.0%（34/42）［69.1, 92.8］

上段：有効率＝有効例数／評価対象例数（判定不能は分母から除く）
下段：正規近似による 95%信頼区間

ⅵ）解熱に対する影響

治験開始前の体温が 37.5℃以上の腎盂腎炎の患者を対象として、解熱効果が得られるまでの日数の推移を図に示した。腎盂腎炎全体の解熱効果が得られるまでの日数の中央値は、レボフロキサシン群の 77 例で 3.0 日、パズフロキサシン群の 69 例で 3.0 日であり、投与群間に差は認められなかった。カプランマイヤー法を用いて注射剤投与期間中に解熱した患者の割合を推定すると、腎盂腎炎全体ではレボフロキサシン群で 88.7%であった。



ⅶ) 安全性

副作用発現率は、レボフロキサシン群で 30.2%（49/162 例）、パズフロキサシン群で 26.5%（43/162 例）であった。

主な副作用は、レボフロキサシン群で注射部位紅斑が 8.0%（13/162 例）、注射部位そう痒感が 6.2%（10/162 例）、注射部位疼痛が 4.3%（7/162 例）、下痢及び ALT 増加が各 3.7%（6/162 例）、注射部位静脈炎、γ-GTP 増加、及び AST 増加が各 3.1%（5/162）であった。パズフロキサシン群では注射部位疼痛が 8.6%（14/162 例）、γ-GTP 増加が 5.6%（9/162 例）、注射部位紅斑、ALT 増加、及び AST 増加が各 3.7%（6/162 例）、下痢が 2.5%（4/162 例）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

その他の感染症を対象とした第Ⅲ相臨床試験 [7~14]

<table>
<tr><td>対　　象</td><td>【外科領域感染症、胆道感染症を対象とした臨床試験】
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染患者 11 例、急性胆嚢炎患者 6 例、急性胆管炎患者 5 例
【尿路感染症（前立腺炎・精巣上体炎）を対象とした臨床試験】
急性細菌性前立腺炎患者 8 例、急性精巣上体炎患者 10 例
【腹腔内感染症を対象とした臨床試験】
腹膜炎患者 21 例
【産婦人科領域感染症を対象とした臨床試験】
子宮内感染患者 8 例、子宮付属器炎患者 13 例</td></tr>
<tr><td>試　験
デザイン</td><td>多施設共同、オープンラベル試験</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>【外科領域感染症、胆道感染症を対象とした臨床試験】、【産婦人科領域感染症を対象とした臨床試験】
レボフロキサシン注射剤を 1 回 500mg 1 日 1 回、約 60 分間かけて 3～14 日間点滴静脈内投与
3 日間以上投与した後、レボフロキサシン経口剤 1 回 500mg 1 日 1 回投与に切り替えることも可とし、注射剤と経口剤を合わせた最大投与期間は 14 日間とした。
【尿路感染症（前立腺炎・精巣上体炎）を対象とした臨床試験】
レボフロキサシン注射剤を 1 回 500mg 1 日 1 回、約 60 分間かけて 3～7 日間点滴静脈内投与
3～7 日間投与した後、レボフロキサシン経口剤 1 回 500mg 1 日 1 回に切り替え、11～14 日間経口投与した。注射剤と経口剤を合わせた最大投与期間は 21 日間とした。
【腹腔内感染症を対象とした臨床試験】
レボフロキサシン注射剤を 1 回 500mg 1 日 1 回、約 60 分間かけて 3～14 日間点滴静脈内投与</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>治癒判定時の臨床効果・細菌学的効果
・治癒判定の評価時期は、前立腺炎と細菌性精巣上体炎は投与終了／中止 5～9 日後、クラミジア性精巣上体炎は投与終了／中止 2～4 週後、その他の疾患は投与終了／中止 7～14 日後</td></tr>
<tr><td>臨床効果の判定基準</td><td>下記の判定基準に従って、治癒判定時の臨床効果を判定した。

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、胆嚢炎、胆管炎の臨床効果判定基準（治癒判定時）
<table>
<tr><th>判　　定</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td>治　　癒</td><td>評価判定時に、すべての症状・所見が消失、あるいはさらなる抗菌薬治療の必要性がない程度まで改善がみられている場合</td></tr>
<tr><td>治癒せず</td><td>評価判定時に治癒の基準を満たさない場合、あるいは原疾患に対しさらなる抗菌薬治療が行われた場合</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>各項目の判定が不可能な場合、あるいは他の疾患に対し抗菌薬治療が行われた場合</td></tr>
</table>
急性細菌性前立腺炎の臨床効果判定基準（治癒判定時）
<table>
<tr><th>判　　定</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td>有　　効</td><td>平熱化並びに排尿痛が消失した患者</td></tr>
<tr><td>無　　効</td><td>発熱あるいは排尿痛が残存、又は抗菌薬の変更・追加投薬を行った患者</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬を行った患者</td></tr>
</table>
レボフロキサシン経口剤への切り替えは、抗菌薬の変更・追加投薬としなかった
平熱化とは最高体温が 37℃未満の場合とした

急性細菌性精巣上体炎、急性クラミジア性精巣上体炎の臨床効果判定基準（治癒判定時）
<table>
<tr><th>判　　定</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td>有　　効</td><td>精巣上体炎に由来する発熱及び自発痛が消失した患者</td></tr>
<tr><td>無　　効</td><td>精巣上体炎に由来する発熱及び自発痛が残存、又は抗菌薬の変更・追加投薬を行った患者</td></tr>
<tr><td>判定不能</td><td>対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬を行った患者</td></tr>
</table>
レボフロキサシン経口剤への切り替えは、抗菌薬の変更・追加投薬としなかった
発熱が消失とは最高体温が 37℃未満の場合とした

腹膜炎の臨床効果判定基準（治癒判定時）
<table>
<tr><th colspan="2">判　　定</th><th>判定基準</th></tr>
<tr><td rowspan="2">有　効</td><td>治　癒</td><td>以下の 2 項目をすべて満たす場合
・評価判定時に腋窩体温 37.0℃以下（深部体温 37.5℃以下）であり、かつ白血球数又は CRP 値 a)の改善を認めた場合
・腹部所見 b)が消失し、かつ膿性排液を認めない、又は画像上の異常が消失した場合</td></tr>
<tr><td>改　善</td><td>以下の 2 項目をすべて満たす場合
・評価判定時に解熱傾向を認め、白血球数又は CRP 値 a)の改善を認めた場合
・腹部所見 b)が軽減し、かつ滲出液・排液の性状及び量が改善、又は画像上の異常が軽減した場合</td></tr>
<tr><td colspan="2">無　　効</td><td>以下のいずれかの項目に該当する場合
・上記の「有効」の判定基準を満たさない場合
・手術部位感染を起こした場合
・治験薬投与中に新たに計画されていない手術、穿刺ドレナージ等が実施された場合
・治験薬投与中又は治験薬投与終了／中止後に他の抗菌薬が投与された場合</td></tr>
<tr><td colspan="2">判定不能</td><td>症状・所見又は画像所見の情報が欠如している場合</td></tr>
</table>
a：CRP 値は術前並びに手術侵襲による術前早期のピーク値と比較した　　b：手術による所見は含めなかった</td></tr>
</table>

臨床効果の判定基準

子宮内感染、子宮付属器炎のスコアリングによる臨床効果の判定基準（治癒判定時）

判　　定	判定基準
治　　癒	症状・所見のスコア合計が 7 点以下に減少した場合
改　　善	症状・所見のスコア合計が 9 点以下に減少した場合
無　　効	症状・所見のスコア合計が 10 点以上の場合、及び対象疾患に対して他の抗菌薬（全身投与又は腟への局所投与）が投与された場合
判定不能	来院しない等の理由により、症状・所見の情報が欠如している場合

子宮内感染、子宮付属器炎の症状・所見の判定基準（治癒判定時）

項　　目	カテゴリー	スコア
体温（℃）	≧38.0	6
	≧37.5～＜38.0	4
	≧37.0～＜37.5	2
	＜37.0	0
下腹部痛	3＋（痛みが強くて何らかの処置を希望する）	3
	2＋（かなり痛むこともあるが、何とか辛抱できる）	2
	1＋（時々痛いと感じるが、忘れていることが多い）	1
	－（なし）	0
下腹部圧痛（子宮体部又は子宮付属器の圧痛）	3＋（痛みが強くて何らかの処置を希望する）	3
	2＋（かなり痛むこともあるが、何とか辛抱できる）	2
	1＋（やや痛いと感じるが、忘れていることが多い）	1
	－（なし）	0
帯下の性状	膿性	4
	漿液性	2
	正常（なし）	0
帯下の量	多量（2mL以上）	3
	中等量（1mL以上2mL未満）	2
	少量（1mL未満）	1
	なし	0
白血球数（/μL）	≧12000	3
	≧10000～＜12000	2
	≧8000～＜10000	1
	＜8000	0
CRP（mg/dL）	＞12.0	3
	＞4.0～≦12.0	2
	＞0.3～≦4.0	1
	≦0.3	0

細菌学的効果の判定基準

下記の判定基準に従って、治癒判定時の患者別の細菌学的効果を判定した。

外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、胆嚢炎、胆管炎の細菌学的効果判定基準（治癒判定時）

登録時	判　　定	定　　義	解析上の取り扱い
原因菌分離培養	消　　失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合	消　失
	推定消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する	
	定　　着	治療により明らかな感染症の症状や徴候は消失したが、当初の原因菌が同じ部位から検出された場合	
	存　　続	臨床症状の改善がみられず、感染病巣から当初の原因菌が検出された場合	存　続
	推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する	
	菌交代症	治療により当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原細菌が、明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出された場合	
	重複感染	当初の原因菌が存続するとともに異なる新たな細菌の出現を見ることがある。これに伴って、臨床的あるいは検査上の感染所見が持続もしくは増悪する場合を重複感染とする	
	再　　燃	原因菌の消失が証明されるが、それ以降に再び同じ感染部位の検体から同じ病原菌が検出された場合である。主に治癒判定時に対する再燃判定時の評価に用いる	
原因菌不明	判定不能	種々の理由により細菌学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合	除　外

細菌学的効果の判定基準

急性細菌性前立腺炎及び急性細菌性精巣上体炎の細菌学的効果判定基準（治癒判定時）

判　　定	判定基準
有　　効	総菌数が＜10^4 CFU/mLの患者
無　　効	総菌数が≧10^4 CFU/mL、又は抗菌薬の変更・追加投薬を行った患者
判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬を行った患者

レボフロキサシン経口剤への切り替えは、抗菌薬の変更・追加投薬としなかった

急性クラミジア性精巣上体炎の細菌学的効果判定基準（治癒判定時）

判　　定	判定基準
有　　効	核酸増幅検査法により*C. trachomatis*が検出されなかった患者
無　　効	核酸増幅検査法により*C. trachomatis*が検出、又は抗菌薬の変更・追加投薬を行った患者
判定不能	対象疾患以外に対する治療として、抗菌薬の変更・追加投薬を行った患者

腹膜炎、子宮内感染、子宮付属器炎の細菌学的効果判定基準（治癒判定時）

登録時	判　　定	定　　義	解析上の取り扱い
原因菌が分離培養される	消　　失	適切に採取された検体から、当該抗菌薬の投与後に原因菌が検出されなかった場合	消　　失
	菌交代症	治療によって当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原細菌が明らかな感染症の症状や徴候を伴って同じ部位から検出された場合	菌交代症
	菌交代現象	治療によって当初の原因菌は消失し、それ以外の新たな病原細菌が明らかな感染症の症状や徴候を伴わずに同じ部位から検出された場合	消　　失
	推定消失	治療によって臨床症状が改善又は消失し、当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合、原因菌は消失したものと推定する	消　　失
	存　　続	感染病巣から当初の原因菌が検出された場合	存　　続
	推定存続	臨床症状の改善がみられず、適切に採取された検体からの分離培養が不可能あるいは実施されなかった場合、原因菌は存続していると推定する	
	重複感染	当初の原因菌が存続するとともに、異なる新たな細菌の出現をみることがある。これに伴って、臨床的あるいは検査上の感染所見が持続もしくは増悪する場合を重複感染とする	
	再　　燃	原因菌の消失が証明されるが、それ以降に再び同じ感染部位の検体から同じ病原菌が検出された場合である。主に治癒判定時に対する再燃判定時の評価に用いる	
	判定不能	治療によって臨床症状が改善又は消失したものの、種々の理由により細菌学的検査が実施されなかった場合	判定不能
原因菌が不　　明	解析対象外	種々の理由により細菌学的検査が実施されなかったなど、上述のいずれの判定もできない場合	除　　外

「消失」及び「存続」は、臨床効果判定とは独立して判定する

1) 外科領域感染症、胆道感染症を対象とした臨床試験

臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染が 90.0%（9/10 例）、急性胆嚢炎が 100%（5/5 例）、急性胆管炎が 100%（3/3 例）であった。

疾患名	有効率 a)［95%信頼区間］b)	
	臨床効果	細菌学的効果
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	90.0%（9/10）注)　［71.4, 100.0］	90.0%（9/10）　［71.4, 100.0］
外傷の二次感染	－	－
熱傷の二次感染	0.0%（0/1）　［0.0, 0.0］	0.0%（0/1）　［0.0, 0.0］
手術創の二次感染	100%（9/9）　［100.0, 100.0］	100%（9/9）　［100.0, 100.0］
急性胆嚢炎	100.0%（5/5）注)　［100.0, 100.0］	100.0%（3/3）　［100.0, 100.0］
急性胆管炎	100.0%（3/3）　［100.0, 100.0］	100.0%（3/3）　［100.0, 100.0］

a：有効率＝有効例数／評価対象例数

b：正規近似による 95%信頼区間

注）本剤からレボフロキサシン錠 500mg1 日 1 回投与への切り替え療法が 1 例で行われた。

副作用発現頻度は 13.6%（3/22 例）であり、腹部不快感、下痢、湿疹、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、ALT 増加、AST 増加の各 4.5%（1/22 例）であった。

2) 尿路感染症（前立腺炎・精巣上体炎）を対象とした臨床試験

臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、急性細菌性前立腺炎ではいずれも 83.3%（5/6 例）、急性精巣上体炎（細菌性・クラミジア性）では 66.7%（4/6 例）及び 83.3%（5/6 例）であった。

疾患名	有効率 a)［95%信頼区間］b)	
	臨床効果	細菌学的効果
急性細菌性前立腺炎	83.3%（5/6）注)［53.5, 100.0］	83.3%（5/6）［53.5, 100.0］
急性精巣上体炎	66.7%（4/6）注)［28.9, 100.0］	83.3%（5/6）［53.5, 100.0］
急性細菌性精巣上体炎	33.3%（1/3）［0.0, 86.7］	66.7%（2/3）［13.3, 100.0］
急性クラミジア性精巣上体炎	100.0%（3/3）［100.0, 100.0］	100.0%（3/3）［100.0, 100.0］

a：有効率＝有効例数／評価対象例数

b：正規近似による 95%信頼区間

注）本剤からレボフロキサシン錠 500mg1 日 1 回投与への切り替え療法を含む。切り替え療法は、急性細菌性前立腺炎 6 例、急性精巣上体炎 6 例で行われた。

副作用発現頻度は 22.2%（4/18 例）で、便秘、接触性皮膚炎、注射部位紅斑、注射部位疼痛の各 5.6%（1/18 例）であった。

3) 腹腔内感染症を対象とした臨床試験

腹膜炎全体での有効率は、臨床効果が 70.6%（12/17 例）、細菌学的効果が 66.7%（6/9 例）であった。

疾患名	有効率 a)［95%信頼区間］b)	
	臨床効果	細菌学的効果
腹膜炎全体	70.6%（12/17）［48.9, 92.2］	66.7%（6/9）［35.9, 97.5］
腹膜炎（骨盤内炎症性疾患による腹膜炎を除く）	61.5%（8/13）［35.1, 88.0］	60.0%（3/5）［17.1, 100.0］
骨盤内炎症性疾患による腹膜炎	100.0%（4/4）［100.0, 100.0］	75.0%（3/4）［32.6, 100.0］

a：有効率＝有効例数／評価対象例数

b：正規近似による 95%信頼区間

副作用発現頻度は 28.6%（6/21 例）で、主な副作用は注射部位紅斑 14.3%（3/21 例）であった。

4) 産婦人科領域感染症を対象とした臨床試験

臨床効果及び細菌学的効果の有効率は、子宮内感染ではいずれも 85.7%（6/7 例）、子宮付属器炎では 80.0%（8/10 例）及び 63.6%（7/11 例）であった。

疾患名	有効率 a)［95%信頼区間］b)	
	臨床効果	細菌学的効果
子宮内感染	85.7%（6/7）［59.8, 100.0］	85.7%（6/7）［59.8, 100.0］
子宮付属器炎	80.0%（8/10）［55.2, 100.0］	63.6%（7/11）［35.2, 92.1］

a：有効率＝有効例数／評価対象例数

b：正規近似による 95%信頼区間

注）本剤からレボフロキサシン錠 500mg1 日 1 回投与への切り替え療法を含む。切り替え療法は、子宮内感染 5 例、子宮付属器炎 9 例で行われた。

副作用発現頻度は 38.1%（8/21 例）で、主な副作用は、ALT 増加及び AST 増加の各 14.3%（3/21 例）であった。

(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

使用成績調査

レボフロキサシン注射剤（点滴静注バッグ 500mg／100mL 及び点滴静注 500mg／20mL）の使用成績調査を 2011 年 10 月から 2013 年 9 月にかけて実施した。全国 221 施設の医療機関から 1,142 例の調査票を収集し、安全性は 1,138 例、有効性は 969 例で検討した。

副作用発現率は 10.1%（115／1,138 例）であり、主な副作用は ALT 増加等の臨床検査値の異常変動 4.7%（53／1,138 例）、肝機能異常等の肝胆道系障害 1.4%（16／1,138 例）、一般・全身障害及び投与部位の状態 1.2%（14／1,138 例）であった。重篤な副作用は 6 例（6 件）に認められ、その内訳は、肺炎、急性呼吸窮迫症候群、間質性肺疾患、肺障害、肝機能異常、血中クレアチニン増加であった。

本剤と併用注意となっているフェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性抗炎症薬（フェニル酢酸系・プロピオン酸系 NSAIDs）は 9.9%（113／1,138 例）で併用されたが、併用による副作用発現率の上昇は認められなかった。

中枢神経系副作用（神経系障害及び精神障害）は痙攣が 2 例、不眠症が 1 例認められたがいずれも非重篤であった。

肝機能障害に関連する副作用は 37 例に 46 件認められ、発現割合は 3.3%（37/1,138 例）であった。内訳は肝機能異常及び ALT 増加各 13 件、AST 増加 9 件等であり、いずれも自他覚所見によるものではなく、本剤投与後の血液検査で異常値が認められたことによるものであった。

有効率は全体で 90.6%（878／969 例）であり、適応症別には、肺炎 90.4%（795／879 例）（内訳：市中肺炎 93.9%（596／635 例）、医療・介護関連肺炎 80.1%（129／161 例）、院内肺炎 85.0%（68／80 例）、肺炎内訳分類不明 66.7%（2／3 例））、慢性呼吸器病変の二次感染 92.2%（83／90 例）であった。

菌消失率は全体で 93.1%（149／160 株）であり、グラム陽性菌 88.9%（56／63 株）、グラム陰性菌 95.5%（85／89 株）、非定型菌 100.0%（8／8 株）であった。

以上より、本剤の安全性に大きな問題点は認められず、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染に対して 90%以上の有効率を示したことから、使用実態下においても有用な抗菌薬であることが確認された。

（社内資料）

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

該当しない

(7)その他

1) 疾患別有効率（呼吸器感染症）

呼吸器感染症患者を対象に、レボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として国内で実施した臨床試験 2 試験の併合解析結果は、次のとおりであった[4,15]。

疾患名	有効率（%）〔有効症例/総症例〕
市中肺炎（非定型肺炎を含む）	92.8 〔232/250〕
マイコプラズマ肺炎	100 〔 17/ 17〕
クラミジア肺炎	100 〔 4/ 4〕
レジオネラ肺炎	100 〔 1/ 1〕
慢性呼吸器病変の二次感染	94.3 〔 33/ 35〕

2) 菌種別菌消失率

各種感染症患者を対象に、レボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回点滴静注した時の有効性及び安全性を検討することを目的として国内で実施した臨床試験 7 試験の菌種別菌消失率の併合解析結果は、次のとおりであった。

菌種・菌属	菌消失率（%）
ブドウ球菌属	96.8 〔 30/ 31〕
レンサ球菌属	100 〔 14/ 14〕
肺炎球菌	98.3 〔 59/ 60〕
ペニシリン耐性肺炎球菌[注)]	100 〔 5/ 5〕
腸球菌属	94.3 〔 33/ 35〕
モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス	100 〔 11/ 11〕
大腸菌	98.3 〔113/115〕
シトロバクター属	100 〔 4/ 4〕
クレブシエラ属	100 〔 31/ 31〕
エンテロバクター属	100 〔 9/ 9〕
セラチア属	100 〔 4/ 4〕
プロテウス属	80.0 〔 4/ 5〕
インフルエンザ菌	100 〔 60/ 60〕
緑膿菌	83.3 〔 10/ 12〕
レジオネラ属	100 〔 1/ 1〕
ペプトストレプトコッカス属	75.0 〔 18/ 24〕
プレボテラ属	100 〔 4/ 4〕

注）ペニシリン耐性肺炎球菌：ベンジルペニシリン（PCG）の MIC ≧ 2.0μg/mL

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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）、シプロフロキサシン（CPFX）、トスフロキサシントシル酸塩水和物（TFLX）、パズフロキサシンメシル酸塩（PZFX）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

レボフロキサシン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 [16~20]。

各種細菌の標的酵素に対する阻害活性（*in vitro*）

	IC_{50}（μg/mL）									
	E. coli (DH1,KL-16)		*P. aeruginosa* (wild type)		*S. aureus* (FDA 209-P)		*S. pneumoniae* (J24)		*E. faecalis* (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
CPFX	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 [19~24]。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 [22,25]、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 [26]。

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 [24,27]。

トポイソメラーゼⅡに対する阻害活性（*in vitro*）

	IC_{50}±SD（μg/mL）			選択性	
	Gyr (*E. coli* KL-16)	TopoⅣ (*S. aureus* FDA209-P)	TopoⅡ (human placenta)	TopoⅡ / Gyr	TopoⅡ / 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、TopoⅡ：TopoisomeraseⅡ

(2)薬効を裏付ける試験成績

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、並びに大腸菌、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、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、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）などに抗菌活性を示した。

また、チフス菌、パラチフス菌、炭疽菌、ペスト菌、ブルセラ属、野兎病菌、Q 熱リケッチア（コクシエラ・ブルネティ）に対しても抗菌力を示した[22,25,28~40]。

実験的マウス感染防御試験及び感染治療試験において、レボフロキサシンは、防御及び治療効果を示した[29]。

1) 標準菌株に対する抗菌活性

① 好気性菌及び通性嫌気性菌に対する抗菌活性（*in vitro*）

好気性及び通性嫌気性グラム陽性菌

菌　株	MIC（μg/mL）		
	レボフロキサシン	シプロフロキサシン	パズフロキサシン
Staphylococcus aureus GTC 286	0.12	0.25	0.25
Staphylococcus aureus JCM 2151	0.5	2	0.5
Staphylococcus aureus ATCC 13709	0.06	0.12	0.12
Staphylococcus epidermidis JCM 2414	0.25	0.25	0.25
Streptococcus pyogenes JCM 5674	0.5	0.5*	2
Streptococcus mitis GTC 495	1	2*	4
Streptococcus agalactiae JCM 5671	0.5	0.5*	4
Streptococcus pneumoniae GTC 261	1	0.5*	2
Enterococcus faecalis JCM 8726	2	2	4
Enterococcus faecium JCM 8727	4	8	8
Bacillus subtilis JCM 1465	0.06*	0.03*	0.06*

日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法、約 10^5 CFU/mL）

＊：適応外菌種

好気性及び通性嫌気性グラム陰性菌

菌　株	MIC（μg/mL）		
	レボフロキサシン	シプロフロキサシン	パズフロキサシン
Escherichia coli JCM 1649	0.06	0.008	0.03
Escherichia coli NBRC 14237	0.008	0.008	0.015
Shigella flexneri ATCC 29903	0.015*	0.008*	0.015*
Shigella boydii ATCC 8700	0.03*	0.015*	0.03*
Shigella sonnei ATCC 29930	0.03*	0.008*	0.015*
Salmonella choleraesuis JCM 1651	0.03*	0.015*	0.015*
Salmonella choleraesuis JCM 1652	0.015*	0.008*	0.015*
Hafnia alvei JCM 1666	≦0.004*	≦0.004*	0.008*
Citrobacter freundii JCM 1657	0.015	≦0.004*	0.015
Proteus vulgaris ATCC 29905	0.008	≦0.004*	0.015
Proteus mirabilis JCM 1669	0.06	0.015*	0.03
Providencia stuartii ATCC 29914	0.12	0.03*	0.03
Providencia rettgeri ATCC 29944	0.12	0.03*	0.015
Morganella morganii JCM 1672	0.008	≦0.004*	0.008
Klebsiella pneumoniae JCM 1662	0.06	0.03	0.03
Klebsiella oxytoca JCM 1665	0.03	0.03	0.015
Enterobacter cloacae JCM 1232	0.06	0.03	0.12
Enterobacter aerogenes JCM 1235	0.25	0.12	0.12
Serratia marcescens JCM 1239	0.5	0.12*	0.5
Yersinia enterocolitica ATCC 9610	0.008*	≦0.004*	0.008*
Pseudomonas aeruginosa JCM 5962	1	0.25	1
Pseudomonas putida NBRC 14164	0.25*	0.03*	0.25*
Stenotrophomonas maltophilia JCM 1975	0.03*	0.03*	0.06*
Chryseobacterium meningosepticum NBRC12535	0.5*	1*	2*
Acinetobacter baumannii JCM 6841	0.5	1*	1
Alcaligenes faecalis JCM 1474	1*	1*	0.25*
Achromobacter xylosoxydans JCM 9659	＞8*	＞8*	8*

日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法、約 10^5 CFU/mL）

＊：適応外菌種

② 偏性嫌気性菌に対する抗菌活性（*in vitro*）

偏性嫌気性グラム陽性菌

菌　株	MIC（μg/mL）		
	レボフロキサシン	シプロフロキサシン	パズフロキサシン
Clostridium symbiosum JCM 1297	16*	8*	8*
Clostridium indolis JCM 1380	16*	64*	4*
Clostridium ramosum JCM 1298	8*	16*	4*
Clostridium difficile JCM 1296	4*	32*	4*
Clostridium perfringens JCM 1290	0.5*	0.5*	0.25*
Clostridium septicum JCM 8144	0.25*	0.25*	0.12*
Eubacterium moniliforme JCM 9990	0.5*	0.5*	1*
Eggerthella lenta JCM 9979	0.25*	0.5*	1*
Collinsella aerofaciens JCM 10188	0.25*	0.5*	1*
Eubacterium limosum JCM 6421	1*	1*	2*
Propionibacterium acnes JCM 6425	0.25*	0.5*	1*
Lactobacillus acidophilus JCM 1132	128*	64*	＞128*
Peptostreptococcus asaccharolyticus ATCC14963	4	1*	16*
Anaerococcus prevotii JCM 6508	4*	1*	16*
Peptostreptococcus anaerobius ATCC 27337	0.5	1*	1*
Streptococcus intermedius ATCC 27335	1	1*	4

日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法、約 10^5 CFU/mL）

＊：適応外菌種

偏性嫌気性グラム陰性菌

菌　株	MIC（μg/mL）		
	レボフロキサシン	シプロフロキサシン	パズフロキサシン
Bacteroides fragilis JCM 11019	1*	4*	4
Bacteroides ovatus JCM 5824	8*	16*	8
Bacteroides uniformis JCM 5828	4*	8*	8
Bacteroides vulgatus JCM 5826	2*	16*	2
Bacteroides distasonis JCM 5825	2*	4*	8
Bacteroides thetaiotaomicron JCM 5827	4*	16*	8
Fusobacterium necrophorum JCM 3718	2*	2*	4*
Fusobacterium nucleatum JCM 8532	1*	2*	1*
Fusobacterium varium ATCC 8501	4*	8*	2*
Fusobacterium mortiferum ATCC 25557	1*	1*	1*
Prevotella bivia JCM 6331	2	8*	4
Prevotella corporis JCM 8529	1	1*	1
Prevotella melaninogenica JCM 6325	0.5	0.5*	1
Prevotella intermedia ATCC 25611	0.5	0.5*	1
Prevotella oris JCM 8540	0.5	0.5*	1
Prevotella oralis JCM 6330	2	4*	2
Porphyromonas gingivalis JCM 8525	0.25*	0.5*	1*
Porphyromonas asaccharolytica JCM 6326	0.5*	1*	0.25*
Veillonella parvula ATCC 10790	0.25*	0.12*	0.25*

日本化学療法学会標準法（微量液体希釈法、約 10^5 CFU/mL）

＊：適応外菌種

③ レジオネラ属に対する抗菌活性（*in vitro*）

レジオネラ属の標準菌株に対するレボフロキサシンの MIC は 0.015～0.03μg/mL であった。

菌　株	MIC（μg/mL）		
	レボフロキサシン	シプロフロキサシン	パズフロキサシン
Legionella pneumophila GTC296（ATCC33152）	0.03	0.03	0.03
Legionella bozemanii GTC298（ATCC33217）	0.03	0.03	0.015
Legionella micdadei ATCC33218	0.03	0.015	0.015
Legionella dumoffii GTC303（ATCC33279）	0.03	0.03	0.015
Legionella longbeachae GTC301（ATCC33462）	0.03	0.03	0.03
Legionella jordanis GTC517（ATCC33623）	0.015	0.015	0.015

接種菌量：約 5×10^4～1×10^5 CFU/spot

2) 臨床分離株に対する抗菌活性

① 初回承認時

新鮮臨床分離株に対する抗菌活性、国内で実施された抗菌薬感受性サーベイランス等から、適応菌種に対する本剤の抗菌活性を以下に示した。（社内資料）

臨床分離株に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌　種	2007～2008 年臨床分離株				感受性の MIC ブレイクポイント c)
	株数	Range (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	
MSSA	31	0.12～16	0.25	0.25	≦1
MSCNS a)	27	0.12～16	0.25	2	≦1
S. pneumoniae	-	-	-	-	≦2
PSSP	40	0.5～2	1	1	
PISP	29	0.5～2	1	1	
PRSP	47	0.5～16	1	2	
S. pyogenes	30	0.5～16	0.5	2	≦2
E. coli	28	≦0.06～64	≦0.06	32	≦2
K. pneumoniae	28	≦0.06～2	0.12	0.5	≦2
S. marcescens	31	≦0.06～16	0.25	4	≦2
Enterobacter spp.	29	≦0.06～4	≦0.06	1	≦2
M.(B.) catarrhalis	29	0.03～0.06	0.03	0.06	≦2
H. influenzae	-	-	-	-	≦2
BLNAS	23	≦0.015～1	≦0.015	0.03	
BLNAR	23	≦0.015～0.03	≦0.015	0.03	
BLPAR	27	≦0.015～1	0.03	0.03	
P. aeruginosa RTI b)	29	0.5～64	2	32	≦2

a：MSCNS：メチシリン感性コアグラーゼ陰性 staphylococci

b：*P. aeruginosa* RTI：呼吸器感染由来 *P. aeruginosa*

c：Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の定める本剤の感受性の MIC ブレイクポイント

MIC ブレイクポイント（BP）：薬剤感受性の解釈基準であり、被検菌の MIC 値がブレイクポイント以下である時、被検菌はその薬剤に対して感受性があると判断される。分離された菌の MIC 値が BP 以下であれば、臨床効果が期待できる。

国内抗菌薬感受性サーベイランスにおけるレボフロキサシンの抗菌活性

菌　種	国内抗菌薬感受性サーベイランス				
	株数	Range (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	感受性率 b) (%)
MSSA	736	≦0.03～＞64	0.12	0.5	93.2
MSCNS	536	0.06～＞64	0.12	2.0	87.3
S. pneumoniae	677	0.25～16	1.0	1.0	98.8
S. pyogenes	509	0.12～16	0.5	1.0	98.4
E. coli	743	0.015～64	0.06	16	73.8
K. pneumoniae	663	0.008～64	0.06	0.25	98.0
S. marcescens	654	0.015～＞64	0.12	2.0	93.9
Enterobacter spp.	681	≦0.002～＞64	0.03	1.0	94.3
M.(B.) catarrhalis	534	0.008～2.0	0.03	0.06	100.0
H. influenzae	675	0.004～8.0	0.015	0.015	99.9
P. aeruginosa RTI a)	673	≦0.03～＞64	0.5	16	79.2
Acinetobacter sp.	598	0.03～64	0.06	1.0	92.5

a：*P. aeruginosa* RTI：呼吸器感染由来 *P. aeruginosa*

b：CLSI の定める本剤の感受性の MIC ブレイクポイントより算出

非定型病原体及びバイオテロ関連感染症等の原因菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌　種	株数	Range (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
Legionella sp.	30	0.008～0.03	0.015	0.03
M. pneumoniae	40	0.25～1	0.5	0.5
C. pneumoniae	3	0.25～0.5	-	-
S. Typhi	56	0.008～0.5	-	0.5
S. Paratyphi A	65	0.064～2	-	1
Bacillus anthracis	96	0.03～1	0.125	0.25
Brucella melitensis	50	0.25～1	1	1
Yersinia pestis	100	＜0.03～0.06	＜0.03	＜0.03
Francisella tularensis	169	0.015～0.12	0.03	0.06
Coxiella burnetii	6	0.5～1	-	-

② 効能又は効果追加時

尿路感染症及び外科領域感染症患者より分離された好気性菌及び通性嫌気性菌に対する本剤の抗菌活性を以下に示した。

好気性菌及び通性嫌気性菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌　種	株数	Range (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
MSSA	30	0.12～＞32	0.25	8
MSCNS	30	0.06～8	0.12	2
E. faecalis	30	0.5～＞32	1	32
E. coli	30	0.03～＞32	0.25	16
Citrobacter spp.	30	≦0.015～0.5	0.06	0.25
K. pneumoniae	30	0.03～1	0.06	0.5
Enterobacter spp.	30	0.03～0.5	0.06	0.12
S. marcescens	30	0.06～8	1	2
P. mirabilis.	30	0.03～32	0.12	4
M. morganii	30	≦0.015～2	0.03	1
Providencia spp.	30	0.06～＞32	2	8
P. aeruginosa	30	0.12～＞32	1	＞32
A. baumannii	30	0.03～8	0.12	0.25

各種感染症患者より分離された偏性嫌気性菌に対する本剤の抗菌活性を以下に示した。

偏性嫌気性菌に対するレボフロキサシンの抗菌活性

菌　種	株数	Range (μg/mL)	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
Peptostreptococcus spp.	17	4～＞32	32	＞32
B. fragilis	30	1～32	2	16
Prevotella spp.	16	0.25～＞32	8	＞32
Veillonella spp.	2	0.25[a)]	-	-
Porphyromonas spp.	10	0.12～0.5	0.25	0.5

a：検討された 2 株で同一の MIC 値

＜参考＞

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、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。2010 年 [33)]及び 2013 年に分離した主要菌種に対するレボフロキサシンの抗菌活性を次表に示す。

国内抗菌薬感受性サーベイランスにおけるレボフロキサシンの抗菌活性

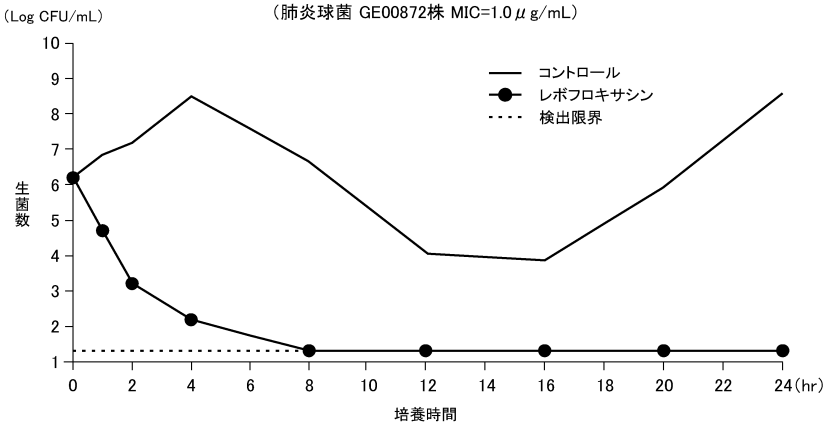
菌　種	調査年度	株数	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)
MRSA	2010	719	0.06～＞64	＞64
	2013	665	0.06～＞64	＞64
MSSA	2010	745	0.06～＞64	0.5
	2013	725	0.06～＞64	2
E. faecalis	2010	641	0.25～＞64	32
	2013	629	0.25～＞64	32
E. faecium	2010	591	0.25～＞64	64
	2013	511	0.25～＞64	＞64
M. catarrhalis	2010	566	0.015～1	0.06
	2013	504	0.004～2	0.06
E. coli	2010	741	0.008～64	16
	2013	712	0.004～＞64	16
Citrobacter spp.	2010	603	0.008～＞64	1
	2013	543	0.004～＞64	1
K. pneumoniae	2010	678	0.008～＞64	0.5
	2013	552	0.004～＞64	0.5
Enterobacter spp.	2010	657	0.004～＞64	0.5
	2013	628	0.008～＞64	0.5
S. marcescens	2010	650	0.015～16	2
	2013	574	0.015～32	1
Indole-positive *Indole-positive* group	2010	521	0.008～64	0.5
	2013	417	0.004～＞64	0.5
P. mirabilis.	2010	590	0.015～ ＞64	8
	2013	512	0.03～ ＞64	4
H. influenzae	2010	660	0.004 ～ 16	0.03
	2013	620	0.004 ～ 8	0.03
P. aeruginosa（尿路感染症由来）	2010	609	≦0.03～＞64	64
	2013	559	≦0.03～＞64	16

3) **血中濃度シミュレーションモデルを用いた肺炎球菌に対する殺菌効果（*in vitro*）**

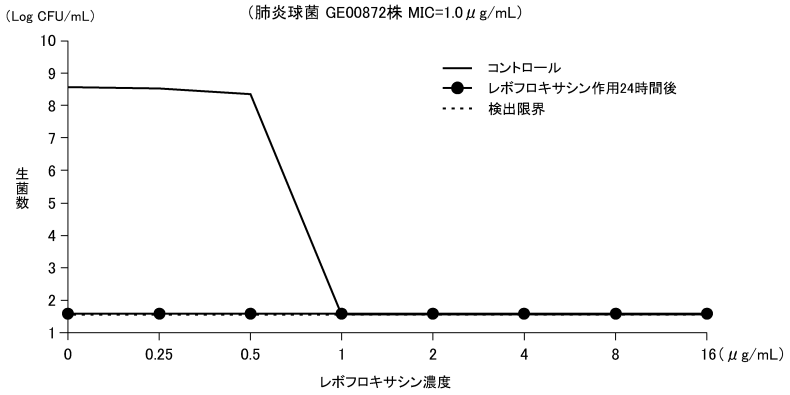
レボフロキサシン 500mg を単回静脈内投与した時のヒト血漿中濃度推移をシミュレートした際の肺炎球菌に対する殺菌効果について検討した。また薬剤作用 24 時間後のポピュレーション解析に基づき、レボフロキサシン感受性低下コロニーの出現について検討した。

レボフロキサシン作用による強い殺菌効果が確認され、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。

肺炎球菌に対するレボフロキサシンの殺菌効果



レボフロキサシン作用 24 時間後の肺炎球菌のポピュレーション解析



4) 肺炎球菌の自然耐性菌出現頻度及び mutant prevention concentration（MPC）（*in vitro*）

レボフロキサシンを肺炎球菌（EG00218 株、EG00093 株、及び ATCC49619 株）に作用させたときの自然耐性菌の出現頻度は、下記のとおりであった。また、これらの株に対するレボフロキサシンの MPC は 2～4μg/mL であり、シプロフロキサシンの 1/2 の濃度であった。さらに、耐性菌選択の指標とされる MPC/MIC もシプロフロキサシンより小さかった。

自然耐性菌出現頻度及び mutant prevention concentration（MPC）

菌　株	薬　剤	MIC (μg/mL)	自然耐性菌出現頻度			MPC (μg/mL)	MPC/MIC
			1×MIC	2×MIC	4×MIC		
肺炎球菌 EG00218	レボフロキサシン	1	2.5×10^{-7}	$<3.3\times10^{-11}$	$<3.3\times10^{-11}$	2	2
	シプロフロキサシン	1	1.0×10^{-4}	8.0×10^{-8}	$<3.3\times10^{-11}$	4	4
肺炎球菌 EG00093	レボフロキサシン	1	1.2×10^{-7}	$<5.1\times10^{-11}$	$<5.1\times10^{-11}$	2	2
	シプロフロキサシン	1	3.1×10^{-6}	3.3×10^{-8}	$<5.1\times10^{-11}$	4	4
肺炎球菌 ATCC49619	レボフロキサシン	1	2.2×10^{-6}	1.7×10^{-10}	$<2.1\times10^{-11}$	4	4
	シプロフロキサシン	1	9.9×10^{-6}	8.0×10^{-8}	1.3×10^{-9}	8	8

5) ストレプトコッカス・ニューモニエ肺炎モデルに対する治療効果

マウスに経鼻的にストレプトコッカス・ニューモニエを接種して作製した肺炎モデルにおいては、生理食塩液投与の感染対照群のメディアン生存時間が 6.0 日であったのに対し、レボフロキサシン及びセフトリアキソンの 25mg/kg×2 回/日投与群では、それぞれ 10.5 及び 11.5 日と算出された。50mg/kg×2 回/日投与群では、レボフロキサシン及びセフトリアキソンともに最終観察日の感染 14 日目においても半数以上のマウスが生存したため、MST は算出されず＞14.0 日となった。感染対照群との比較では、すべてのレボフロキサシン及びセフトリアキソン投与群で有意な救命効果が確認された。

ストレプトコッカス・ニューモニエ感染マウス肺炎モデルにおける治療効果

薬　剤	投与量 （mg/kg×2 回/日）	MST[a)] （日）	95%信頼区間 （日）	最終観察日 の生存匹数[b)]	*P*値[c)] （vs 感染対照）
感染対照	－	6.0	5.0～7.0	0	－
レボフロキサシン	25	10.5	8.0～＞14.0	4	0.001
	50	＞14.0	10.0～＞14.0	6	＜0.001
セフトリアキソン	25	11.5	8.0～＞14.0	4	0.005
	50	＞14.0	＞14.0～＞14.0	9	＜0.001

a：メディアン生存時間（Kaplan-Meier 法）、b：1 群 10 匹、c：Log-rank 検定

6) レジオネラ・ニューモフィラ肺炎モデルに対する治療効果

免疫抑制状態を惹起したマウスに経鼻的にレジオネラ・ニューモフィラを接種して作製した肺炎モデルにおいては、生理食塩液投与の感染対照群のメディアン生存時間が 6.0 日であったのに対し、レボフロキサシン投与治療群では最終観察 21 日目において、全例が生存し、感染対照群と比較して有意な救命効果を示した。

免疫抑制マウスを用いたレジオネラ・ニューモフィラ感染マウス肺炎モデルにおける治療効果

薬　剤	投与量 （mg/kg/日）	MST[a)] （日）	95%信頼区間 （日）	最終観察日 の生存匹数[b)]	*P*値[c)] （vs 感染対照）
感染対照	－	6.0	6.0～7.0	0	－
レボフロキサシン	20	＞21.0	＞21.0～＞21.0	10	＜0.0001
	80	＞21.0	＞21.0～＞21.0	10	＜0.0001
シプロフロキサシン	20	＞21.0	21.0～＞21.0	7	0.0002
	80	＞21.0	＞21.0～＞21.0	10	＜0.0001
パズフロキサシン	20	＞21.0	＞21.0～＞21.0	10	＜0.0001
	80	＞21.0	＞21.0～＞21.0	9	＜0.0001

a：メディアン生存時間（Kaplan-Meier 法）、b：1 群 10 匹、c：Log-rank 検定

(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

(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.5.(5)その他の組織への移行性」参照）。

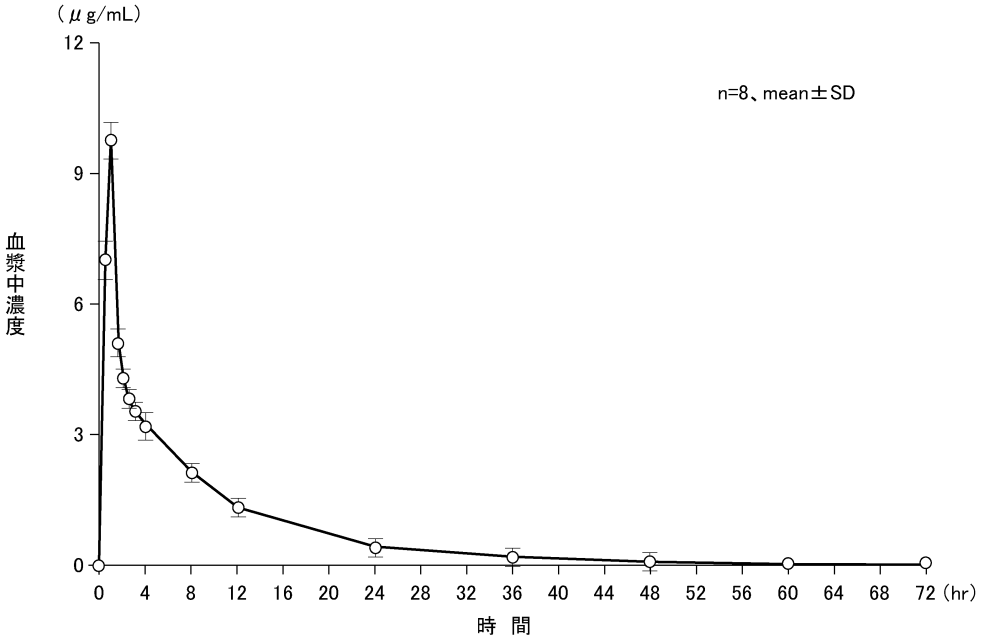
(2)臨床試験で確認された血中濃度

健康成人

1) 単回投与 [41)]

健康成人 8 例にレボフロキサシン 500mg を 60 分間で単回点滴静注した場合、血漿中未変化体濃度推移及び薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

レボフロキサシン 500mg 単回点滴静注時の血漿中濃度推移



レボフロキサシン 500mg 単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	CL_t (L/hr)	CL_r (L/hr)	Vd_z (L)
500mg 点滴静注	1.00±0.00	9.79±1.05	8.05±1.54	51.96±4.96	9.69±1.09	9.10±0.93	111.10±15.51

ノンコンパートメント解析、n=8、mean±SD

T_{max}：最高血漿中濃度到達時間

C_{max}：最高血漿中濃度

$t_{1/2}$：終末相の消失半減期

$AUC_{0\text{-}72hr}$：投与後 72 時間までの血漿中濃度―時間曲線下面積

CL_t：全身クリアランス

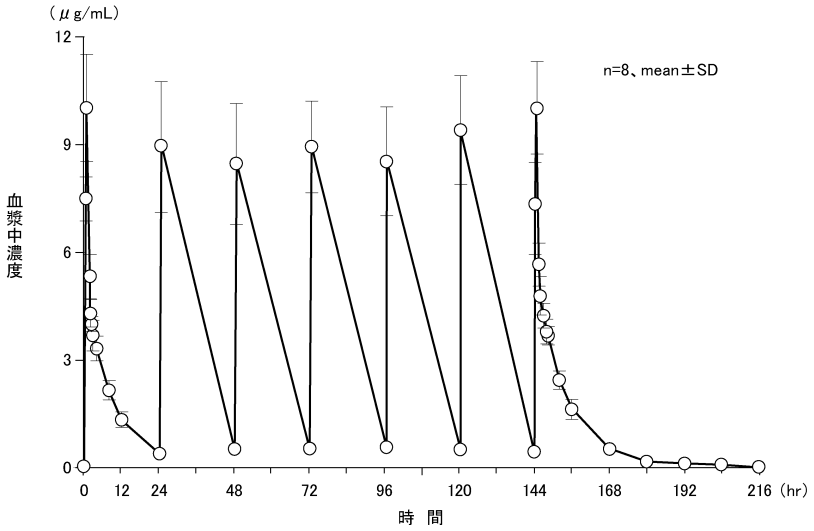
CL_r：腎クリアランス

Vd_z：分布容積

2) 反復投与 [41]

健康成人 8 例にレボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回、7 日間反復点滴静注したとき、投与 2 日目以降の血漿中未変化体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 日目でほぼ一定であり、反復投与時に留意すべき蓄積性は認められなかった。

反復点滴静注時の血漿中未変化体濃度推移



薬物動態パラメータ

投　与	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	C_{24hr} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg･hr/mL)
1 日目	1.00±0.00	10.00±1.51	0.39±0.10	－	48.14±5.53
7 日目	1.00±0.00	9.97±1.88	0.52±0.14	9.03±1.12	54.11±6.41

ノンコンパートメント解析、n=8、mean±SD

3) 経口投与との比較

健康成人にレボフロキサシン 500mg を 60 分間で単回点滴静注（8 例）した場合又は単回経口投与（40 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 単回点滴静注又は単回経口投与時の薬物動態パラメータ

	n	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg･hr/mL)
500mg 点滴静注	8	1.00±0.00	9.79±1.05	8.05±1.54	51.96±4.96
500mg 経口投与	40	0.99±0.54	8.04±1.98	7.89±1.04	50.86±6.46

（ノンコンパートメント解析、mean±SD）

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事･併用薬の影響

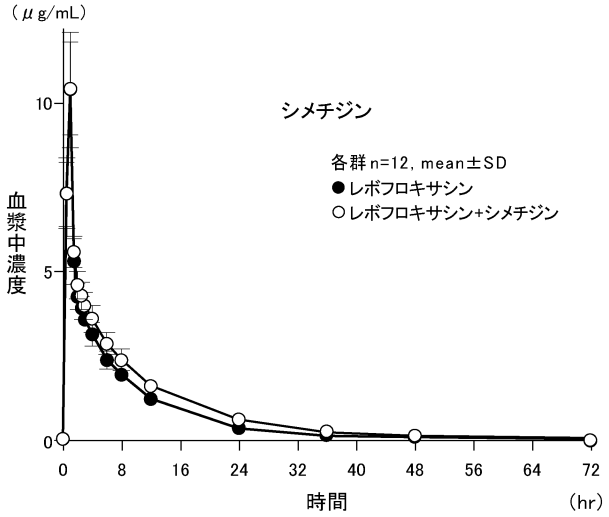
1) 食事の影響

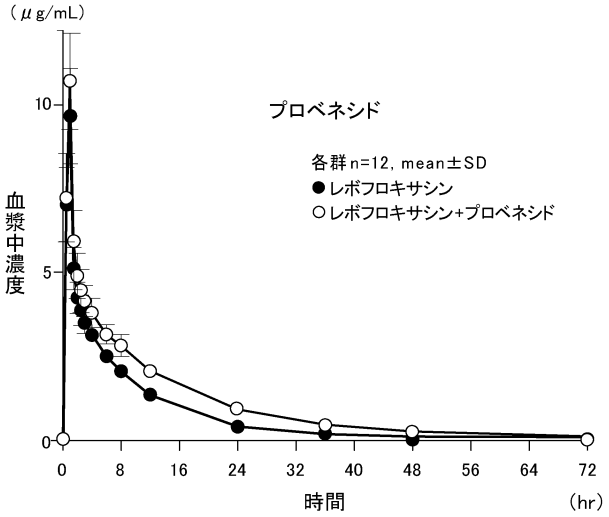
該当しない

2) シメチジン、プロベネシドによる影響

健康成人にシメチジン 400mg を 1 日 2 回 3 日間又はプロベネシド 500mg を 1 日 4 回 5 日間投与し、シメチジン投与 1 日目又はプロベネシド投与 3 日目にレボフロキサシン 500mg を 60 分間で点滴静注したところ、シメチジンの併用によって、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 1.3 倍に上昇し、$t_{1/2}$ は 7.6 時間から 11.7 時間に延長した。またプロベネシドの併用によって、$AUC_{0\text{-}72hr}$ は 1.5 倍に上昇し、$t_{1/2}$ は 7.6 時間から 12.4 時間に延長した。一方、C_{max} 及び累積尿中排泄率（投与後 0～72 時間）にシメチジン又はプロベネシド併用による大きな差は認められなかった。

レボフロキサシン単独及びシメチジン、プロベネシド併用投与時の血漿中濃度推移





薬物動態パラメータ

	シメチジン試験		プロベネシド試験	
	レボフロキサシン単独	レボフロキサシン＋シメチジン併用	レボフロキサシン単独	レボフロキサシン＋プロベネシド併用
C_{max} (μg/mL)	10.26(16.4)	10.35(13.6)	9.55(15.3)	10.60(12.9)
$t_{1/2}$ (hr)	7.55(27.8)	11.69(12.5)	7.56(19.2)	12.41(9.5)
$AUC_{0\text{-}72hr}$ (μg・hr/mL)	48.22(11.6)	61.05(11.4)	49.30(7.1)	74.59(12.0)
CLr (L/hr)	8.85(11.6)	6.78(13.3)	8.16(11.5)	5.16(19.5)
$Fe_{0\text{-}72hr}$ (%)	85.32(5.5)	82.72(7.4)	80.41(12.2)	76.96(11.1)

幾何平均値（幾何 C.V.%）

シメチジン試験、プロベネシド試験ともに n=12

$t_{1/2}$：終末相の消失半減期

$Fe_{0\text{-}72hr}$：投与後 72 時間までの累積尿中排泄率

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

2-コンパートメントモデル、ノンコンパートメントモデル等

(2)吸収速度定数

該当しない

(3)消失速度定数

500mg を単回、60 分間で点滴静注時の消失速度定数（K_{el}）

0.0889±0.0170（hr^{-1}）（算術平均値±標準偏差、健康成人男性 8 例）

(4)クリアランス

「Ⅶ.1.(2) 1)単回投与」参照

(5)分布容積

「Ⅶ.1.(2) 1)単回投与」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

2-コンパートメントモデル

(2)パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、腎機能（CLcr）が薬物動態に影響を及ぼす共変量として選択された。

4. 吸　収

該当しない

5. 分　布

(1)血液－脳関門通過性

「Ⅶ.5.(5) 1)体液・組織への移行性 ＜動物データ（ラット）＞」参照

(2)血液－胎盤関門通過性

＜動物データ（ラット）＞

^{14}C 標識レボフロキサシンを 10mg/kg の用量で妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに単回静脈内投与し、組織中の放射能をラジオルミノグラフィーにより測定した。最初の評価時点である投与 5 分後で胎児中への放射能の分布が認められたが、母体血液に対する胎児組織中放射能の濃度比は 0.21～0.57 と低かった。また投与 24 時間後には、評価したすべての組織で定量限界未満に減衰した。

(3)乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考：外国人データ（経口投与）＞[42)]

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 8.2μg/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。

＜動物データ（ラット）＞

出産後 11 日目の哺育中ラットに ^{14}C 標識レボフロキサシンを 10mg/kg の用量で単回静脈内投与した時、乳汁中放射能濃度は最初の測定時間である投与 2 時間後に 1.73 μg eq./mL に達した後経時的に減衰し、投与 48 時間後には検出限界未満となった。投与 8 時間後までの乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度を上回った。

(4)髄液への移行性

該当資料なし

(5)その他の組織への移行性

1) 体液・組織中への移行性

患者にレボフロキサシン 1 回 500mg を 60 分間で点滴静注した場合、喀痰（点滴開始 0.5～4 時間後で対血漿中濃度比：0.45～1.54、n=5）、胆嚢胆汁（点滴開始 3 時間後で対血漿中濃度比：1.78～2.16、n=2）、胆管胆汁（点滴開始 3 時間後で対血漿中濃度比：1.37～2.31、n=4）、膣分泌物（点滴開始 3～7 時間後で対血漿中濃度比：1.17～2.21、n=7）、腹腔内滲出液（点滴開始 7～9 時間後で対血漿中濃度比：1.35～2.30、n=3）に移行性を示した。

① 唾液 [41)]

健康成人男性 8 例にレボフロキサシン 500mg を 60 分間で単回点滴静注し、唾液と血漿中の濃度推移を検討した。レボフロキサシンの平均唾液中濃度は点滴開始後 1 時間で最高値となり、体液・組織移行性が認められた。

唾液中への移行

体液・組織	n	投与量*	投与後時間（hr）	体液・組織中濃度（μg/mL）	対血漿中濃度比
唾液	8	500mg 単回	1～24	0.39～6.99[a)]	0.72～1.03

a：各観察時点における平均体液・組織中濃度の最低値～最高値
＊：レボフロキサシンとして

② 胆嚢胆汁、胆管胆汁、膣分泌物、腹腔内滲出液 [7,8,11~14)]

対　象：急性胆嚢炎の被験者 2 例、急性胆管炎の被験者 4 例、子宮内感染の被験者 2 例及び子宮付属器炎の被験者 6 例、腹膜炎の被験者 4 例

方　法：各被験者にレボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回 60 分間で点滴静注し、胆嚢胆汁、胆管胆汁、膣分泌物、腹腔内滲出液、及び血漿中濃度推移を検討した。

胆嚢胆汁、胆管胆汁、膣分泌物及び腹腔内滲出液への移行

体液・組織	n	投与量*1	点滴開始後時間（hr）	体液・組織中又は胆汁中濃度（mean±SD）	対血漿中濃度比（mean［range］）
胆嚢胆汁	2	500mg 単回	3	19.2±7.5μg/mL	1.97［1.78～2.16］
胆管胆汁	4	500mg 単回	3	12.0±3.1μg/mL	1.82［1.37～2.31］
膣分泌物	7	500mg 単回	3～7	9.4±2.2μg/g	1.46［1.17～2.21］
腹腔内滲出液	3	500mg 単回	7～9	12.9±6.5μg/g	1.95［1.35～2.30］

＊1：レボフロキサシンとして

＜参考：経口投与時＞

前立腺組織への移行 [43,44)]

体液・組織	n	投与量*1	投与後時間（hr）	体液・組織中濃度*2	対血中濃度比
前立腺組織	10	500mg 単回	2～6	6.442±1.794μg/g（平均値）	1.162±0.256
	5	500mg 単回	2～3	6.994±2.649μg/g（最高値）	1.166±0.384

＊1：レボフロキサシンとして
＊2：（平均値）各観察時点における平均体液・組織中濃度の最低値～最高値
（最高値）各被験者の最高組織内濃度の平均値

＜参考：外国人データ（経口投与時）＞

健康成人又は患者にレボフロキサシン 500mg を単回経口投与した場合、炎症性滲出液（投与後 0.5～24 時間で対血漿中濃度比：0.2～1.5）、気管支粘膜（投与後 0.5～8 時間で対血漿中濃度比：0.9～1.8）、気管支肺胞洗浄液（投与後 0.5～8 時間で対血漿中濃度比：1.1～3.0）、肺マクロファージ（投与後 0.5～24 時間で対血漿中濃度比：4.1～18.9）、肺組織（投与後 2.28～25.43 時間で対血漿中濃度比：1.06～9.98）に移行性を示した。

体液・組織中濃度

体液・組織	n	投与量*1	投与後時間（hr）	体液・組織中濃度*2	対血中濃度比
肺組織	16	500mg 単回 a)	2.28～25.43	1.6～18.4μg/g（範囲）	1.06～9.98
気管支粘膜	35	500mg 単回 a)	0.5～8	4.8～8.3μg/g（平均値）	0.9～1.8
気管支肺胞洗浄液	4	500mg/日 5 日間 b)	4～24	0.7～9.9μg/mL（平均値）	－
	35	500mg 単回 a)	0.5～8	5.9～10.9μg/mL（平均値）	1.1～3.0
肺マクロファージ	4	500mg/日 5 日間 b)	4～24	13.8～97.9μg/mL（平均値）	－
	35	500mg 単回 a)	0.5～24	16.2～46.9μg/mL（平均値）	4.1～18.9
皮膚炎症性滲出液	6	500mg/24hr×3 回	0.5～24	4.33±0.96μg/mL（最高値）	－
				0.8～4.0μg/mL（平均値）	0.2～1.5
		500mg/12hr×5 回	0.5～24	6.79±2.05μg/mL（最高値）	－
				1.2～6.7μg/mL（平均値）	0.5～1.2
皮膚組織	10	750mg/日 3 日間	0.5～24	11.77±0.81μg/g（最高値）	1.37±0.34
				3.2～11.9μg/g（平均値）	1.5～4.7
前立腺組織	20	500mg/日×3 回	0～24	－	3.0 c)

a：500mg 錠を使用

b：250mg 錠を使用

c：母集団解析により算出

＊1：レボフロキサシンとして

＊2：（範囲）最低体液・組織中濃度～最高体液・組織中濃度
（平均値）各観察時点における平均体液・組織中濃度の最低値～最高値
（最高値）各被験者の最高組織内濃度の平均値

＜動物データ（ラット）＞

^{14}C 標識レボフロキサシンを 10mg/kg の用量でラットに単回静脈内投与したときの各臓器、組織中濃度推移を次表に示した。精巣、前立腺、膀胱、及び小腸などを除いた多くの組織中の放射能は最初の測定時点である投与 5 分後に最高濃度を示した。投与 5 分後の組織中濃度は、大脳、小脳、眼球、ハーダー腺、脂肪、褐色脂肪、皮膚、大動脈、精巣、及び精巣上体以外の組織で血液中の濃度を上回り、特に腎臓中及び肝臓中で高い放射能が確認された。投与 48 時間後には多くの組織で検出限界未満に低下したが、気管、肝臓、腎臓、脾臓、皮膚、前立腺、及び大腸に低濃度の放射能が認められた。

ラットに ^{14}C 標識レボフロキサシンを 10mg/kg の用量で単回静脈内投与した時の組織中濃度

組　織	レボフロキサシン当量濃度（μg eq./g or mL）		
	5 分	2 時間	48 時間
血漿	7.03±0.35	1.18±0.17	0.00±0.00
血液	6.78±0.24	1.13±0.14	0.00±0.00
大脳	0.44±0.02	0.22±0.02	0.00±0.00
小脳	0.56±0.04	0.21±0.01	0.00±0.00
下垂体	16.24±6.83	2.39±0.57	0.00±0.00
眼球	2.38±0.08	0.63±0.10	0.00±0.00
ハーダー腺	6.21±0.64	0.76±0.12	0.00±0.00
甲状腺	9.03±0.78	1.59±0.52	0.00±0.00
気管	6.84±1.19	3.29±0.67	0.04±0.01
顎下腺	19.60±0.96	3.16±0.51	0.00±0.00
下顎リンパ節	9.91±0.98	2.27±0.52	0.00±0.00
胸腺	7.28±0.26	2.42±0.30	0.00±0.00
心臓	15.04±1.39	1.90±0.21	0.00±0.00
肺	10.32±0.27	1.38±0.17	0.00±0.00
肝臓	22.10±0.53	4.13±0.27	0.01±0.00
腎臓	42.69±1.30	4.96±0.93	0.02±0.00
副腎	14.00±2.32	1.71±0.19	0.00±0.00
脾臓	9.95±0.15	2.30±0.12	0.02±0.01
膵臓	18.50±2.22	2.18±0.12	0.00±0.00
脂肪	0.83±0.10	0.15±0.01	0.00±0.00
褐色脂肪	4.33±1.73	0.95±0.07	0.00±0.00
骨格筋	17.08±0.84	3.49±0.55	0.00±0.00
皮膚	4.10±0.11	2.54±0.21	0.06±0.01
骨髄	14.40±1.00	2.42±0.44	0.00±0.00
大動脈	6.74±0.41	0.90±0.14	0.00±0.00
精巣	1.69±0.15	1.91±0.12	0.00±0.00
精巣上体	3.78±0.13	1.85±0.19	0.00±0.00
前立腺	6.95±1.10	7.05±4.78	0.01±0.01
膀胱	7.31±2.40	27.77±13.62	0.00±0.00
胃	9.46±0.98	2.77±0.58	0.00±0.00
小腸	8.38±2.35	12.84±6.95	0.00±0.01
大腸	6.85±1.03	3.66±0.99	0.03±0.02

値は 3 例の平均値±標準偏差

2) 血球への移行（*in vitro*）

In vitro における ^{14}C 標識レボフロキサシンのヒト血球への移行率は 37.0～39.4%であった。

血球への移行率

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

(6)血漿蛋白結合率

健康成人にレボフロキサシン 500mg を単回点滴静注した場合、*ex vivo* での血漿蛋白結合率は、点滴開始 1～12 時間後において限外ろ過法で約 29～33%であった。

血漿蛋白結合率（*ex vivo*）

	結合率（%）			
点滴開始後時間（hr）	1	3	8	12
500mg 単回	29.1±3.63	31.5±3.91	32.3±3.81	32.8±5.00

n=8、mean±SD

＜参考＞

ヒト血漿蛋白結合率（*in vitro*）

レボフロキサシン濃度（μg/mL）	結合率（%）
1	36.2±3.2
10	27.9±1.5
50	26.3±1.0

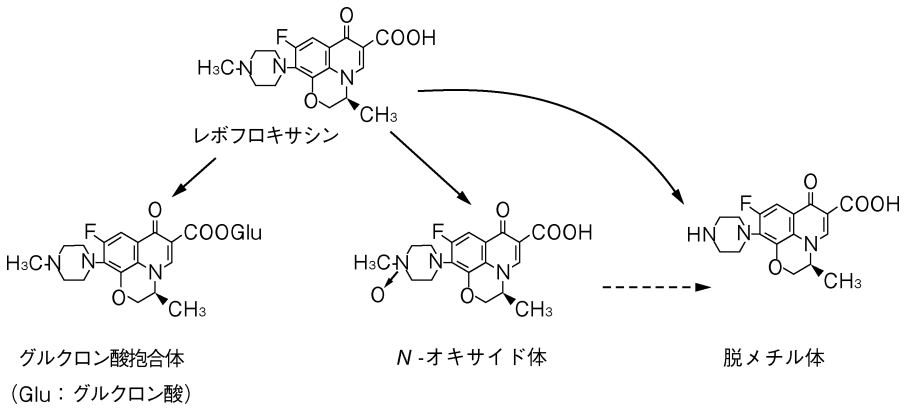
n=3、mean±SD

6. 代　謝

(1)代謝部位及び代謝経路

1) レボフロキサシンの推定代謝経路

サルに ^{14}C 標識レボフロキサシンを単回静脈内投与した検討から、レボフロキサシンは以下のような経路により代謝されると考えられる。



2) 尿中代謝物

健康成人男性 8 例にレボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回（60 分間点滴静注）7 日間反復投与したとき、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 79.26%、脱メチル体が 0.94%、*N*-オキサイド体が 0.76%であった。

(2)代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

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_{50} は、いずれも 100μmol/L より高かった。

CYP分子種	基　質	代謝活性	IC_{50}（μmol/L）
1A2	7-Ethoxyresorufin	*O*-deethylase activity	＞100
2A6	Coumarin	7-hydroxylase activity	＞100
2B6	*S*-(+)-Mephenytoin	*N*-demethylase activity	＞100
2C8/9	Tolbutamide	4-methylhydroxylase activity	＞100
2C19	*S*-(+)-Mephenytoin	4'-hydroxylase activity	＞100
2D6	(±)-Bufuralol	1'-hydroxylase activity	＞100
2El	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

該当しない

(4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

健康成人男性 8 例にレボフロキサシン 500mg を 1 日 1 回（60 分間点滴静注）7 日間反復投与したとき、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 79.26%、脱メチル体が 0.94%、*N*-オキサイド体が 0.76%であった。

レボフロキサシン、代謝物の脱メチル体、*N*-オキサイド体、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。

7. 排　泄

(1)排泄部位及び経路

主として腎臓である。

主に未変化体の尿中排泄により体内から消失する。

(2)排泄率

健康成人にレボフロキサシン 500mg を 60 分間で単回点滴静注した場合、点滴開始後 0～4 時間までの平均尿中濃度は、513.38μg/mL、投与量に対する投与後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率は、93.9%であった。

8. トランスポーターに関する情報

CLcr 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併用すると、CLcr がそれぞれ 36.8%及び 23.4%低下し、半減期が延長した（「**Ⅶ.1.(4) 2)シメチジン、プロベネシドによる影響**」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[45]。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[46]。

阻害については、*in vitro* で P-糖タンパクに対する IC_{50} が 1644μM と報告されている[47]。500mg を点滴投与したときの C_{max}/IC_{50} は 0.1 未満と算出され、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[48]。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 127μM、38.2μM 及び 81.7μM と報告されている[46,49]。

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[50,51,52]、透析後の追加投与は不要と考えられる。

10.特定の背景を有する患者

(1)腎機能障害患者

点滴静注による推定薬物動態パラメータ

母集団薬物動態パラメータを用い、レボフロキサシンを腎機能低下患者に推奨される用法及び用量で、7 日間反復点滴静注した場合の薬物動態パラメータを推定した。腎機能低下患者に血漿中濃度の上昇は認められず、投与 7 日目の $AUC_{0\text{-}24hr}$ は腎機能正常者に 500mg 1 日 1 回反復点滴静注した場合と大きな差は認められなかった。

腎機能 （CLcr mL/min）	用法及び用量の目安	母集団薬物動態解析から推定したパラメータ[注1)]	
		C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0\text{-}24hr}$（μg･hr/mL）[注2)]
50≦CLcr	500mg を 1 日 1 回投与	C_{max}≦12.26	$AUC_{0\text{-}24hr}$≦111.75
20≦CLcr<50	初日 500mg を 1 回、2 日目以降 250mg を 1 日に 1 回投与	6.13<C_{max}≦8.15	55.87<$AUC_{0\text{-}24hr}$≦106.36
10≦CLcr<20	初日 500mg を 1 回、3 日目以降 250mg を 2 日に 1 回投与	6.24<C_{max}≦7.15	53.18<$AUC_{0\text{-}24hr}$≦76.11

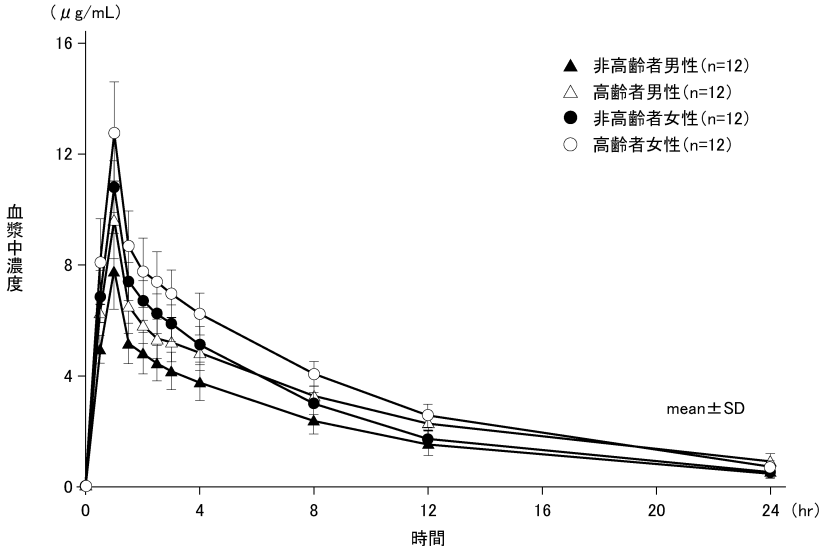
注 1）体重 60kg とした場合

注 2）隔日投与では $AUC_{0\text{-}48hr}$ × 1/2

(2)高齢者

健康高齢者（65～79 歳）及び健康非高齢者（20～45 歳）にレボフロキサシン 500mg を 60 分間で単回点滴静注した場合の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。

単回点滴静注時における高齢者及び非高齢者の血漿中濃度推移



健康高齢者及び健康非高齢者におけるレボフロキサシン 500mg
単回点滴静注時の薬物動態パラメータ

群	n	T_{max} (hr)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24hr}$ (μg･hr/mL)
高齢者	24	1.00±0.00	11.19±2.26	75.98±11.51
非高齢者	24	1.00±0.00	9.25±1.94	56.63±10.89

（ノンコンパートメント解析、mean±SD）

11.その他

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 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〉

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5.1 参照］

2.3 小児等［9.7.1 参照］

解説：

〈効能共通〉

2.1 「過敏症」の副作用のある医薬品の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。

〈炭疽等の重篤な疾患以外〉

2.2 「Ⅷ.6.(5)妊婦」参照

2.3 「Ⅷ.6.(7)小児」参照

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

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」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

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 本剤によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので、次の措置をとること。

8.2.1 事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお、抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。［11.1.1 参照］

8.2.2 投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。［11.1.1 参照］

8.2.3 投与開始から投与終了後まで、患者を安静の状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。［11.1.1 参照］

8.3 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。

8.4 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］

8.5 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。

解説：

8.1 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。

8.2 抗菌薬によるショック、アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法はない。静脈内投与する際の注意事項を日本化学療法学会の「抗菌薬投与に関連するアナフィラキシー対策のガイドライン（2004 年版）」*に基づき記載した。

＊斉藤 厚ほか（日本化学療法学会臨床試験検討委員会皮内反応検討特別部会）：日本化学療法学会雑誌 2004;52(10):584-590

8.3 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。

8.4 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[53~56]及び海外での発生機序に関する非臨床研究[57]の報告を踏まえ、設定した。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.6.(1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.5**」「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.16**」参照）。

8.5 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. 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

〈製剤共通〉

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。［8.4、11.1.16 参照］

〈バッグ製剤〉

9.1.6 うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群等、ナトリウムの摂取が問題となる患者

バッグ製剤には塩化ナトリウムが含まれている。

解説：

〈製剤共通〉

9.1.1 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ので慎重に投与すること。

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では、本剤の投与により過敏症状を起こす可能性があるので慎重に投与すること（「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.1**」参照）。

9.1.3 重篤な心疾患を有する患者では QT 延長の発現リスクが高くなる可能性がある。本剤の QT/QTc 間隔に対する影響について検討するため、健康成人を対象とした国内臨床試験を実施したが、明らかな QTc 間隔の延長は認められなかった[58]。また、感染症患者を対象とした本剤の国内臨床試験においても QT 間隔に関連する有害事象の報告はなかった。しかしながら、これまでの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慎重に投与すること。

9.1.4 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[59]。また、国内外の市販後使用経験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。重症筋無力症の患者には慎重に投与すること（「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.15**」参照）。

9.1.5 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[53~56]（「**Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.4**」、「**Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.16**」参照）。

〈バッグ製剤〉

9.1.6 バッグ製剤（500mg/100mL）には、100mL 中に塩化ナトリウムが 900mg 含まれているため、うっ血性心不全、腎不全、ネフローゼ症候群、ナトリウムの摂取が問題となる患者には慎重に投与すること。

(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[50)-52)]、透析後の追加投与は不要と考えられる。［7.1、16.6.1 参照］

解説：

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及び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.4.用法及び用量に関連する注意**」参照）。母集団薬物動態モデルに基づき、患者の腎機能（CLcr：クレアチニンクリアランス）が低下した場合の定常状態（本剤 500mg 1 日 1 回点滴静注時）における血中濃度推移をシミュレーションしたところ、CLcr が低下するにつれ、レボフロキサシンの血中濃度は上昇した（「**Ⅶ.10.(1)腎機能障害患者**」参照）。なお、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の報告があり、透析後の追加投与は不要と考えられる（「**Ⅶ.9.透析等による除去率**」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胎児の発育遅延及び出生児の行動発達遅延が認められている。［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］

解説：

〈炭疽等の重篤な疾患以外〉

9.5.1 動物実験では催奇形作用は認められていないが、ヒトでの妊娠中の投与に関する安全性は確立していない従って、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤の投与を避けること。ただし、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（「**Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.2**」及び「**Ⅸ.2.(5)生殖発生毒性試験**」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、投与すること。

(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。

解説：

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1.33μg/mL、3時間で最大2.01μg/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。

(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］

解説：

〈炭疽等の重篤な疾患以外〉

9.7.1 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、注意喚起のため記載した（「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由 2.3」参照）。

〈炭疽等の重篤な疾患〉

9.7.2 「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、投与すること。

(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。［7.1、16.6.1、16.6.2参照］

解説：

9.8.1 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、高齢者では非高齢者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（「Ⅷ.8.(1)重大な副作用と初期症状 11.1.12」参照）。

9.8.2 日本人健康高齢者24例［65～79歳、CLcr：94.3±16.8（mL/min）］及び健康非高齢者24例［20～45歳、CLcr：110.7±17.8（mL/min）］を対象に、本剤500mgを60分間で単回点滴静注した場合の薬物動態パラメータを検討した。

その結果、健康高齢者は健康非高齢者に比べC_{max}と$AUC_{0\text{-}24h}$ともに上昇がみられており、加齢に伴う腎機能低下の影響が示唆された（「Ⅶ.10.(2)高齢者」参照）。

なお、腎機能低下患者における体内動態及び用法及び用量の目安については、「Ⅴ.3.用法及び用量に関連する注意」及び「Ⅶ.10.(1)腎機能障害患者」を参照のこと。

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

10.2 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。
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。	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。	機序は不明である。

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（フルルビプロフェン等）

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[61]。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[62]。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[63]。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）

非ステロイド性消炎鎮痛薬		(mg/kg)	レボフロキサシン（1,000mg/kg）		
			CL	TN	L
フェニル酢酸系	ビフェニル酢酸※	200 500	9 10	6 4	9 10
プロピオン酸系	イブプロフェン	500	0	0	0
	ナプロキセン	300	9	2	9
	ケトプロフェン	300 500	0 2	0 0	0 4
	プラノプロフェン	300	5	5	5
	オキサプロジン	300 500	0 0	0 0	0 1
	ロキソプロフェン Na	500	0	0	1
	ザルトプロフェン	300	0	0	0
他	メフェナム酸	500	0	0	0

CL：間代性痙攣　TN：強直性痙攣　L：24 時間後の致死数　　※：販売中止

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。

クマリン系抗凝固薬（ワルファリン）

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[64]。

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

11.1 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。［8.2.1-8.2.3 参照］

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）

11.1.3 **痙攣**（頻度不明）

11.1.4 **QT 延長**（頻度不明）、**心室頻拍（Torsade 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）

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 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。

11.1.12 **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］

11.1.13 **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）

［8.4、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。

(2)その他の副作用

11.2 **その他の副作用**

	1%以上	1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒症、発疹	蕁麻疹、光線過敏症
精神神経系	不眠	頭痛、めまい、しびれ感、幻覚	傾眠、振戦、ぼんやり、意識障害、錐体外路障害
泌尿器		血尿、尿蛋白陽性	クレアチニン上昇、BUN 上昇、尿閉、無尿、頻尿
肝　臓	ALT 上昇、AST 上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇	LDH 上昇、血中ビリルビン増加	肝機能異常
血　液	好酸球数増加	好中球数減少、白血球数減少	血小板数減少、リンパ球数減少、貧血
消化器	下痢、便秘	悪心、嘔吐、食欲不振、腹部不快感、腹痛、口渇、腹部膨満、舌炎	消化不良、胃腸障害、口内炎
感覚器		耳鳴	視覚異常、味覚消失、味覚異常、無嗅覚、嗅覚錯誤
循環器			動悸、低血圧、頻脈
注射部位反応	注射部位紅斑（12.3%）、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位腫脹	静脈炎、注射部位硬結、注射部位熱感、血管炎、注射部位不快感、血管障害、穿刺部位疼痛	
その他		CK 上昇、尿中ブドウ糖陽性、関節痛、倦怠感、発熱	胸部不快感、四肢痛、咽喉乾燥、熱感、浮腫、筋肉痛、脱力感、胸痛、発汗、高血糖、関節障害

解説：

注射部位反応

注射部位反応の内訳は、注射部位紅斑が 12.3%（72/586 例）、注射部位そう痒感が 6.1%（36/586 例）、注射部位疼痛が 3.1%（18/586 例）、注射部位腫脹が 2.6%（15/586 例）、注射部位静脈炎が 0.9%（5/586 例）、静脈炎が 0.5%（3/586 例）、注射部位硬結、注射部位熱感が各 0.3%（2/586 例）、血管痛、血管炎、注射部位反応、注射部位不快感、穿刺部位疼痛が各 0.2%（1/586 例）であった。

注射部位反応の重症度は、軽度 97.0%（261/269 件）又は中等度 3.0%（8/269 件）であり、重度は認められなかった。

投与中止又は中断に至った注射部位反応は 6.3%（17/269 件）であり、93.7%（252/269 件）は投与継続が可能であった。処置が必要であったのは 5.9%（16/269 件）であり、94.1%（253/269 件）は無処置で回復した。注射部位反応のうち 86.2%（232/269 件）は発現当日に速やかに回復した（表 1 参照）。また、投与日ごとの発現率は、投与初日が 7.2%（42/586 例）であり、投与 2 日目以降は 0%（0/27 例）～6.9%（40/576 例）と、特定の傾向は認められなかった。

表 1　注射部位反応発現から回復までの日数

発現件数	当日	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	8 日目	10 日目	11 日目	>=14 日目
269 （100%）	232 （86.2%）	16 （5.9%）	3 （1.1%）	7 （2.6%）	3 （1.1%）	4 （1.5%）	1 （0.4%）	1 （0.4%）	2 （7.4%）

■項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

＜初回及び効能追加承認時＞

	初回承認時	効能追加時	合計
安全性評価対象例数	342 例	244 例	586 例
副作用発現例数	164 例	77 例	241 例
副作用発現率	48.0%	31.6%	41.1%

副作用の種類[注)]	発現例数（%）		
	初回承認時	効能追加時	合計
感染症及び寄生虫症	1（0.3）	1（0.4）	2（0.3）
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1（0.3）	－	1（0.2）
外陰部腟カンジダ症	－	1（0.4）	1（0.2）
代謝及び栄養障害	3（0.9）	－	3（0.5）
糖尿病	1（0.3）	－	1（0.2）
高カリウム血症	1（0.3）	－	1（0.2）
食欲減退	1（0.3）	－	1（0.2）
精神障害	9（2.6）	2（0.8）	11（1.9）
不眠症	8（2.3）	2（0.8）	10（1.7）
不安	1（0.3）	－	1（0.2）
譫妄	1（0.3）	－	1（0.2）
幻覚	1（0.3）	－	1（0.2）
神経系障害	6（1.8）	3（1.2）	9（1.5）
頭痛	3（0.9）	2（0.8）	5（0.9）
浮動性めまい	1（0.3）	1（0.4）	2（0.3）
感覚鈍麻	1（0.3）	1（0.4）	2（0.3）
片頭痛	－	1（0.4）	1（0.2）
錯感覚	1（0.3）	－	1（0.2）
耳及び迷路障害	1（0.3）	－	1（0.2）
耳鳴	1（0.3）	－	1（0.2）
血管障害	3（0.9）	2（0.8）	5（0.9）
静脈炎	1（0.3）	2（0.8）	3（0.5）
血管痛	1（0.3）	－	1（0.2）
血管炎	1（0.3）	－	1（0.2）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	4（1.2）	－	4（0.7）
鼻出血	1（0.3）	－	1（0.2）
間質性肺疾患	1（0.3）	－	1（0.2）
胸水	1（0.3）	－	1（0.2）
肺臓炎	1（0.3）	－	1（0.2）
胃腸障害	28（8.2）	17（7.0）	45（7.7）
下痢	17（5.0）	10（4.1）	27（4.6）
便秘	6（1.8）	3（1.2）	9（1.5）
悪心	3（0.9）	2（0.8）	5（0.9）
腹部不快感	1（0.3）	3（1.2）	4（0.7）
嘔吐	2（0.6）	2（0.8）	4（0.7）
腹痛	2（0.6）	1（0.4）	3（0.5）
上腹部痛	－	2（0.8）	2（0.3）
腹部膨満	1（0.3）	－	1（0.2）
びらん性胃炎	1（0.3）	－	1（0.2）
舌炎	1（0.3）	－	1（0.2）
皮膚及び皮下組織障害	4（1.2）	5（2.0）	9（1.5）
湿疹	2（0.6）	1（0.4）	3（0.5）
接触性皮膚炎	－	1（0.4）	1（0.2）
薬疹	－	1（0.4）	1（0.2）
過角化	－	1（0.4）	1（0.2）
そう痒症	－	1（0.4）	1（0.2）
紫斑	1（0.3）	－	1（0.2）
発疹	1（0.3）	－	1（0.2）

副作用の種類[注)]	発現例数（%）		
	初回承認時	効能追加時	合計
筋骨格系及び結合組織障害	4（1.2）	2（0.8）	6（1.0）
関節痛	2（0.6）	－	2（0.3）
背部痛	1（0.3）	－	1（0.2）
筋肉痛	－	1（0.4）	1（0.2）
頚部痛	－	1（0.4）	1（0.2）
変形性関節症	1（0.3）	－	1（0.2）
腱痛	－	1（0.4）	1（0.2）
腎及び尿路障害	1（0.3）	1（0.4）	2（0.3）
血尿	1（0.3）	－	1（0.2）
腎機能障害	－	1（0.4）	1（0.2）
一般・全身障害及び投与部位の状態	70（20.5）	30（12.3）	100（17.1）
注射部位紅斑	54（15.8）	18（7.4）	72（12.3）
注射部位そう痒感	25（7.3）	11（4.5）	36（6.1）
注射部位疼痛	9（2.6）	10（4.1）	19（3.2）
注射部位腫脹	11（3.2）	4（1.6）	15（2.6）
注射部位静脈炎	－	5（2.0）	5（0.9）
注射部位硬結	2（0.6）	－	2（0.3）
注射部位熱感	1（0.3）	1（0.4）	2（0.3）
倦怠感	1（0.3）	1（0.4）	2（0.3）
異常感	1（0.3）	－	1（0.2）
注射部位反応	－	1（0.4）	1（0.2）
発熱	1（0.3）	－	1（0.2）
口渇	1（0.3）	－	1（0.2）
注射部位不快感	1（0.3）	－	1（0.2）
穿刺部位疼痛	1（0.3）	－	1（0.2）
臨床検査	73（21.3）	29（11.9）	102（17.4）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	35（10.2）	15（6.1）	50（8.5）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29（8.5）	12（4.9）	41（7.0）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	17（5.0）	8（3.3）	25（4.3）
好酸球数増加	15（4.4）	1（0.4）	16（2.7）
血中アルカリホスファターゼ増加	10（2.9）	4（1.6）	14（2.4）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.3）	4（1.6）	5（0.9）
尿中ブドウ糖陽性	5（1.5）	－	5（0.9）
血中乳酸脱水素酵素増加	2（0.6）	1（0.4）	3（0.5）
血中カリウム増加	2（0.6）	1（0.4）	3（0.5）
ヘマトクリット減少	2（0.6）	1（0.4）	3（0.5）
ヘモグロビン減少	2（0.6）	1（0.4）	3（0.5）
好中球数減少	1（0.3）	2（0.8）	3（0.5）
赤血球数減少	2（0.6）	1（0.4）	3（0.5）
尿中蛋白陽性	3（0.9）	－	3（0.5）
血中ビリルビン増加	1（0.3）	1（0.4）	2（0.3）
尿中血陽性	2（0.6）	－	2（0.3）
白血球数減少	2（0.6）	－	2（0.3）
白血球数増加	1（0.3）	1（0.4）	2（0.3）
抱合ビリルビン増加	1（0.3）	－	1（0.2）
血中クレアチニン増加	－	1（0.4）	1（0.2）
血中カリウム減少	1（0.3）	－	1（0.2）
顆粒球数減少	1（0.3）	－	1（0.2）
尿中ビリルビン増加	1（0.3）	－	1（0.2）
血小板数増加	1（0.3）	－	1（0.2）
好酸球百分率増加	－	1（0.4）	1（0.2）
尿中ウロビリノーゲン増加	1（0.3）	－	1（0.2）

注） 副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver17.0）」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。

＜使用成績調査（2011 年 10 月～2013 年 9 月）＞

	使用成績調査
安全性評価対象症例数	1,138
副作用発現症例数	115
副作用の発現症例率（%）	10.11

副作用の種類注)	発現例数（%）
感染症及び寄生虫症	4（0.35）
肺炎	2（0.18）
偽膜性大腸炎	1（0.09）
尿路感染	1（0.09）
血液及びリンパ系障害	10（0.88）
貧血	7（0.62）
好酸球増加症	1（0.09）
白血球減少症	1（0.09）
リンパ球減少症	1（0.09）
好中球減少症	1（0.09）
血小板減少症	1（0.09）
代謝及び栄養障害	4（0.35）
高カリウム血症	1（0.09）
低クロール血症	1（0.09）
低血糖症	1（0.09）
低カリウム血症	1（0.09）
精神障害	1（0.09）
不眠症	1（0.09）
神経系障害	2（0.18）
痙攣	2（0.18）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	3（0.26）
急性呼吸窮迫症候群	1（0.09）
間質性肺疾患	1（0.09）
肺障害	1（0.09）
胃腸障害	7（0.62）
下痢	5（0.44）
悪心	1（0.09）
嘔吐	1（0.09）
肝胆道系障害	16（1.41）
肝機能異常	13（1.14）
肝障害	3（0.26）
皮膚及び皮下組織障害	8（0.70）
薬疹	1（0.09）
発疹	6（0.53）
蕁麻疹	1（0.09）

副作用の種類注)	発現例数（%）
腎及び尿路障害	3（0.26）
腎障害	1（0.09）
腎機能障害	2（0.18）
一般・全身障害及び投与部位の状態	14（1.23）
注射部位紅斑	6（0.53）
注射部位疼痛	5（0.44）
注射部位静脈炎	1（0.09）
注射部位そう痒感	2（0.18）
発熱	1（0.09）
注射部位腫脹	4（0.35）
臨床検査	53（4.66）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13（1.14）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9（0.79）
抱合ビリルビン増加	1（0.09）
血中ビリルビン増加	2（0.18）
血中クロール減少	1（0.09）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1（0.09）
血中クレアチニン増加	2（0.18）
血中カリウム増加	1（0.09）
血中尿素増加	4（0.35）
好酸球数増加	9（0.79）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2（0.18）
尿中ブドウ糖陽性	1（0.09）
ヘマトクリット減少	5（0.44）
ヘモグロビン減少	1（0.09）
肝機能検査異常	2（0.18）
リンパ球数減少	4（0.35）
単球数増加	1（0.09）
血小板数減少	2（0.18）
赤血球数減少	4（0.35）
白血球数減少	8（0.70）
肝酵素上昇	1（0.09）

注） 副作用の種類：「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver17.0）」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。

■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

＜背景因子別副作用発現状況（承認時）＞

評価被験者数			342 例	
背景因子			**被験者数**	**発現例数（%）**
性別	男		227	116（51.1）
	女		115	48（41.7）
年齢（歳）	65 未満		167	75（44.9）
	65 以上 75 未満		106	62（58.5）
	75 以上 80 未満		53	23（43.4）
	80 以上		16	4（25.0）
体重（kg）	40 未満		15	6（40.0）
	40 以上 60 未満		214	95（44.4）
	60 以上 80 未満		102	56（54.9）
	80 以上		11	7（63.6）
CLcr[a)]（mL/min）	20 未満		1	0（0.0）
	20 以上 50 未満		48	20（41.7）
	50 以上 80 未満		144	70（48.6）
	80 以上		149	74（49.7）
基礎疾患･合併症	なし		54	28（51.9）
	あり	合計	288	136（47.2）
		軽症	145	66（45.5）
		中等症	143	70（49.0）
		重症	0	0
糖尿病	なし		316	148（46.8）
	あり		26	16（61.5）
腎関連合併症	なし		331	158（47.7）
	あり		11	6（54.5）
肝関連合併症	なし		313	152（48.6）
	あり		29	12（41.4）
心関連合併症	なし		295	140（47.5）
	あり		47	24（51.1）

a：CLcr は Cockcroft and Gault 式を用いて算出

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

＜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、錯乱、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・ALT・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) 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＞

2) 強 制 利 尿　フロセミド注を加える

3) 対 症 療 法　痙攣……ジアゼパムの静注を繰り返す

（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 より抜粋, （株）ヴァン メディカル）

11.適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

〈製剤共通〉

14.1.1 本剤を他剤と配合した時に、沈殿、混濁が認められた場合には、投与しないこと。

〈バイアル製剤〉

14.1.2 生理食塩液等で希釈することが望ましい。なお、調製後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

〈製剤共通〉

14.2.1 本剤はヘパリンナトリウムと配合変化が認められているので、静脈内カテーテル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止（ヘパリンロック）前後は、ルート内を生理食塩液で洗浄（フラッシング）すること。

14.2.2 同一の点滴ルートを使用し、本剤と他剤を連続して投与する場合は、本剤と配合変化（沈殿、混濁等）が認められる薬剤があるため、配合変化試験データを参照すること[65)]。

14.2.3 使用後の残液は使用しないこと。

〈バッグ製剤〉

14.2.4 容器の目盛りはおよその目安として使用すること。

14.2.5 通気針は不要である。

解説：

〈製剤共通〉

14.1.1 配合変化試験を実施した薬剤は限られている。本剤と他剤を配合した際、沈殿や混濁などの配合変化が認められた場合は、投与しないこと。

〈バイアル製剤〉

14.1.2 本剤の承認時までの国内臨床試験はバイアル製剤の 5 倍希釈相当濃度（5mg/mL）であるバッグ製剤を使用した成績である。海外の添付文書においても 5mg/mL に希釈することが推奨されている。

〈製剤共通〉

14.2.1 配合変化試験で本剤とヘパリンナトリウムで配合変化が認められている。静脈カテーテル留置を行う際、ヘパリンナトリウムによる血液凝固防止（ヘパリンロック）前後は、ルート内を洗浄（フラッシング）すること。

14.2.2 本剤と配合変化（沈殿、混濁等）が認められている薬剤があるので、同一の点滴ルートを使用して、本剤と他剤を連続して投与する場合は、配合変化試験の結果（「Ⅻ.2.その他の関連資料」）を参照すること。なお、配合変化試験を実施した薬剤は限られている。本剤と他剤を配合した際、沈殿や混濁などの配合変化が認められた場合は、投与しないこと。

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

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

中枢神経系（マウス）、腎機能（ラット）及び呼吸・心血管系［テレメトリー試験（カニクイザル）、心筋活動電位（モルモット、*in vitro*）、hERG 電流（CHO-K1 細胞、*in vitro*）］に及ぼす影響を検討した結果、特に問題となる作用は認められなかった。

(3)その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験※

※ 静脈内投与の場合、用量はレボフロキサシン（無水物）として示した。

(1)単回投与毒性試験

静脈内投与時の LD_{50} 値

種	マウス		ラット		ビーグル犬	カニクイザル
性	雄	雌	雄	雌	雌	雌
LD_{50}（mg/kg）	261	315	413	385	195*	＞195*

＊：概略の致死量

(2)反復投与毒性試験

1) 4 週間投与（ラット、カニクイザル）

ラット及びカニクイザルに 4 週間反復静脈内投与し、一般症状、血液、尿、臓器などを調べた。ラットに 19.5、58.5、176mg/kg/日投与した場合、58.5mg/kg/日以上で尿比重の増加と大腿骨顆における骨軟骨症病変の増強、176mg/ kg/日で種々症状（自発運動低下、眼瞼下垂、軟便、血便、及び貧血）の発現、摂餌量及び体重の減少、尿 pH の低下並びに投与局所傷害性などの変化が認められた。

また、盲腸の拡張と重量増加が 58.5mg/kg/日以上でみられたが、レボフロキサシンの抗菌活性に起因すると考えられた。（無毒性量：雌雄ともに 19.5mg/kg/日）

カニクイザルに 9.76、24.4、61.5mg/kg/日投与した場合、24.4mg/kg/日以上で症状（鎮静、軟便又は水様便）の発現及び摂水量の軽度減少がみられ、61.5mg/kg/日ではさらに閉眼及び摂餌量の減少がみられた。しかし、他のすべての検査項目に変化は認められなかった。（無毒性量：雌雄ともに 9.76mg/kg/日）

2) 13 週間投与（ラット）

ラットに 13 週間反復静脈内投与し、一般症状、血液、尿、臓器などを調べた。

ラットに 9.76、29.3、87.8mg/kg/日投与した場合、87.8mg/kg/日では、雌雄に大腿骨顆における骨軟骨症病変の軽度な増強が観察された。レボフロキサシンの抗菌活性によると思われる盲腸重量の増加が 9.76mg/kg/日以上で認められた。（無毒性量：雌雄ともに 29.3mg/kg/日）

(3)遺伝毒性試験

該当資料なし

(4)がん原性試験

該当資料なし

(5)生殖発生毒性試験

1) 妊娠前及び妊娠初期投与（ラット）

9.76、29.3、97.6mg/kg/日を雄ラットには交配前 9 週間、雌ラットには交配前 2 週間から妊娠 7 日まで反復静脈内投与したとき、雌雄親動物の生殖機能、胎児への影響は認められなかった。97.6mg/kg/日の雌雄親動物に投与部位である尾の腫脹及び尿失禁がみられ、さらに雌では体重及び摂餌量の減少がみられた。

（無毒性量：親動物の一般毒性で 29.3mg/kg/日、親動物の生殖及び胎児の毒性で 97.6 mg/kg/日）

2) 胎児器官形成期投与（ラット、ウサギ）

＜雌性ラット＞

9.76、39.0、156mg/kg/日を妊娠 7 日から 11 日間反復静脈内投与したとき、156mg/kg/日で母動物の尾の腫脹、胎児の骨化遅延及び出生児でオープンフィールドテストの立ち上がり回数の減少がみられた。しかし、いずれの用量においても催奇形性は認められなかった。

（無毒性量：母動物の一般毒性、胎児及び出生児の毒性で 39.0mg/kg/日、母動物の生殖で 156mg/kg/日）

＜雌性ウサギ＞

6.10、12.2、及び 24.4mg/kg/日を妊娠 6 日から 13 日間反復静脈内投与したとき、24.4mg/kg/日で投与部位である耳介の腫脹、痂皮を伴う発赤、母動物の体重増加量及び摂餌量の減少がみられた。しかし、いずれの用量においても妊娠の維持、胎児の生存、発育、及び形態に影響は認められず催奇形性も認められなかった。

（無毒性量：母動物の一般毒性で 12.2mg/kg/日、母動物の生殖及び胎児の毒性で 24.4 mg/kg/日）

3) 周産期及び授乳期投与（ラット）

9.76、29.3、97.6mg/kg/日を妊娠 17 日から分娩後 21 日まで反復静脈内投与したとき、97.6mg/kg/日で投与部位である尾の腫脹及び摂餌量の減少がみられ、出生児でオープンフィールドテストの立ち上がり回数の減少がみられた。しかし、いずれの用量においても妊娠の維持、分娩及び生殖機能に影響は認められなかった。

（無毒性量：母動物の一般毒性及び出生児の毒性で 29.3mg/kg/日、母動物の生殖で 97.6mg/kg/日）

(6)局所刺激性試験

動脈内、静脈内、及び血管周囲単回投与局所刺激性試験（ウサギ）

0.5％レボフロキサシン注射剤をウサギの耳動脈内、耳静脈内、及び耳静脈周囲に単回投与したところ、動脈内投与 5 日後に軽度の貪食反応による傷害性が認められたが、静脈内投与及び静脈周囲投与で傷害性はないと判定された。

＜参考：ヒトでの *In vitro* 溶血性試験＞

新鮮ヒト血液とレボフロキサシン注射剤を 1：10 で混合し、37℃30 分間保温後の溶血の程度を調べた。米国で販売されている 0.5％注射製剤（LEVAQUIN®）は、溶媒を 5％dextrose（glucose）とした場合、弱い溶血性を示したが、2.5％注射製剤（溶媒：注射用水）を 0.5％となるよう生理食塩液で希釈した場合及び欧州で販売されている 0.5％注射製剤（TAVANIC®IV、溶媒は生理食塩液：国内で予定されている処方とほぼ同じ成分）はいずれも溶血性を示さなかった。

(7)その他の特殊毒性

1) 腎に対する影響

10 日間反復静脈内投与腎毒性試験（ウサギ）

9.76 及び 48.8mg/kg/日を雄性 NZW 系ウサギに 10 日間反復静脈内投与したところ、いずれの用量でも腎毒性は認められなかった。（無毒性量：48.8mg/kg/日）

2) 関節及び主要臓器に対する影響

① 2 週間反復静脈内投与毒性試験

＜幼若ラット＞

9.76、39.0、及び 156mg/kg/日を 4 週齢ラットに 2 週間反復静脈内投与した試験において、高用量の 156mg/kg/日においても関節毒性及び主要臓器毒性を示さなかった。（無毒性量：156mg/kg/日）

＜幼若イヌ＞

2.0、3.9、14.6、及び 58.5mg/kg/日を雄性幼若ビーグル犬（4～5 ヵ月齢）に 2 週間反復静脈内投与した試験において、組織学的検査では 2.0mg/kg/日以上で精巣（精細管、精上皮細胞）の成熟遅延が、3.9mg/kg/日以上で関節軟骨病変が認められた。しかし、精巣の成熟遅延と投薬との関連性は明確ではなかった。（無毒性量：2.0mg/kg/日）

＜成熟イヌ＞

9.76 及び 29.3mg/kg/日を雄性成熟イヌ（18 ヵ月齢）に 2 週間反復静脈内投与した試験において、レボフロキサシンは関節毒性及び主要臓器毒性を示さなかった。（無毒性量：29.3mg/kg/日）

＜参考：イヌ及びラットを用いた関節に対する影響（経口投与[注)]）＞

（イヌ）

幼若イヌ（4 ヵ月齢）、若い成熟イヌ（13 ヵ月齢）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。

（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。

注）レボフロキサシン水和物としての用量

② 4 週間反復静脈内点滴投与毒性試験（未成熟イヌ）

2.9、9.76、及び 29.3mg/kg/日を雌雄ビーグル犬（7～8 ヵ月齢）に 4 週間反復静脈内点滴投与した試験において、9.76mg/kg/日以上で、四肢関節の関節軟骨のいずれかに水疱及び糜爛がみられ、組織学的には関節軟骨の巣状変性及び糜爛、また、滑膜の過形成も認められた。29.3mg/kg/日では、さらに歩行異常及び肩と股の関節痛もみられた。（無毒性量：雌雄ともに 2.9mg/kg/日）

3) ＜参考＞光毒性

単回静脈内投与光毒性試験（マウス）

50 及び 100mg/kg/日を雌性ヘアレスマウスに単回静脈内投与後、太陽類似光を 4 時間照射し、背部皮膚の組織学的検査により光毒性を検討した結果、レボフロキサシンの光毒性は比較的軽度であった。

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

3 年（安定性試験結果に基づく）

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20.取扱い上の注意

〈バッグ製剤〉

20.1 製品の品質を保持するため、本品を包んでいる外袋は使用時まで開封しないこと。

20.2 外袋が破損しているときや内容液が漏出しているときは使用しないこと。

〈バイアル製剤〉

20.3 製品の品質を保持するため、バイアルの外箱は使用時まで開封しないこと。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り　　くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1993 年 10 月 1 日（日本）

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
クラビット 点滴静注バッグ 500mg/100mL	2010 年 10 月 27 日	22200AMX00962	2010 年 12 月 10 日	2011 年 1 月 11 日
クラビット 点滴静注 500mg/20mL	2010 年 10 月 27 日	22200AMX00963	2010 年 12 月 10 日	2011 年 1 月 11 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

効能又は効果追加承認年月日：2015 年 9 月 24 日

内容：適応菌種として「腸球菌属、シトロバクター属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）」、適応症として「外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、腹膜炎、胆嚢炎、胆管炎、子宮内感染、子宮付属器炎」の追加

10.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：2018 年 3 月 29 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。

11.再審査期間

6 年（2010 年 10 月 27 日～2016 年 10 月 26 日：終了）

12.投薬期間制限に関する情報

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	個別医薬品コード（YJ コード）	レセプト電算処理システム用コード
クラビット点滴静注バッグ500mg/100mL	1203028010101	6241402G1024	6241402G1024	622030201
クラビット点滴静注500mg/20mL	1203035010101	6241402A1021	6241402A1021	622030301

14.保険給付上の注意

該当しない

XI. 文　　献

1. 引用文献

1) Yokota S, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2002;46(10):3311-3315（PMID:12234869）
2) 中上博秋ほか：化学療法の領域 1994;10(6):1121-1127
3) Madaras-Kelly KJ and Demasters TA : Diagn Microbiol Infect Dis 2000;37(4):253-260（PMID:10974576）
4) 河野　茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2011;59(Suppl 1):32-45
5) 社内資料：尿路感染症を対象とした比較試験（第Ⅲ相）
6) 安田　満ほか：日本化学療法学会雑誌 2016;64(6):796-812
7) 社内資料：外科感染症を対象とした臨床試験（第Ⅲ相）
8) 草地信也ほか：日本化学療法学会雑誌 2017;65(3):445-455
9) 社内資料：急性細菌性前立腺炎、急性精巣上体炎を対象とした臨床試験（第Ⅲ相）
10) 濱砂良一ほか：日本化学療法学会雑誌 2017;65(3):484-490
11) 社内資料：腹膜炎患者を対象とした臨床試験（第Ⅲ相）
12) 竹末芳生ほか：日本化学療法学会雑誌 2017;65(3):456-468
13) 社内資料：産婦人科感染症を対象とした臨床試験（第Ⅲ相）
14) 三鴨廣繁ほか：日本化学療法学会雑誌 2017;65(3):469-483
15) 河野　茂ほか：日本化学療法学会雑誌 2011;59(Suppl 1):18-31
16) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2001;45(8):2263-2268（PMID:11451683）
17) Onodera Y, et al. : J Antimicrob Chemother 1999;44(4):533-536（PMID:10588315）
18) Onodera Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2002;46(6):1800-1804（PMID:12019093）
19) Hoshino K, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1994;38(11):2623-2627（PMID:7872758）
20) Tanaka M, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1997;41(11):2362-2366（PMID:9371334）
21) Tanaka M, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1991;35(7):1489-1491（PMID:1656864）
22) Fujimoto T and Mitsuhashi S : Chemotherapy 1990;36(4):268-276（PMID:2174762）
23) Imamura M, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1987;31(2):325-327（PMID:3032098）
24) Hoshino K, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1991;35(2):309-312（PMID:1850968）
25) Une T, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1988;32(9):1336-1340（PMID:3195996）
26) Tanaka M, et al. : Arzneimittelforschung 1989;39(Ⅱ)(7):750-754（PMID:2506868）
27) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1998;42(5):1284-1287（PMID:9593169）
28) 社内資料：*Legionella pneumophila* に対する *in vitro* 抗菌活性
29) Tanaka M, et al. : J Antimicrob Chemother 1990;26(5):659-666（PMID:2079448）
30) 五島瑳智子ほか：Chemotherapy* 1992;40(S-3):14-26
31) 渡辺邦友ほか：Chemotherapy* 1992;40(S-3):57-63
32) 西野武志ほか：Chemotherapy* 1992;40(S-3):36-50
33) 山口惠三ほか：Jpn J Antibiotics 2012;65(3):181-206
34) Frean JA, et al. : Antimicrob Agents Chemother 1996;40(11):2646-2647（PMID:8913481）
35) Urich SK, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2008;52(6):2276-2278（PMID:18411318）
36) Tanyel E, et al. : Saudi Med J 2007;28(8):1239-1242（PMID:17676210）
37) Cavallo JD, et al. : Antimicrob Agents Chemother 2002;46(7):2307-2309（PMID:12069996）
38) Andoh M, et al. : Microbiol Immunol 2004;48(9):661-664（PMID:15383702）

39) 広瀬健二ほか：病原微生物検出情報 2005;26(4):89-90
40) 社内資料：好気性菌及び嫌気性菌に対する *in vitro* 抗菌活性
41) 柴　孝也、深瀬広幸：日本化学療法学会雑誌 2011;59(Suppl 1):1-9
42) Cahill JB Jr, et al.：Pharmacotherapy 2005;25(1):116-118（PMID:15767227）
43) 安田　満ほか：日本化学療法学会雑誌 2011;59(6):585-596
44) 定平卓也ほか：日本化学療法学会雑誌 2015;63(4):406-410
45) Ito T, et al.：J Pharmacol Exp Ther 1997;282(2):955-960（PMID:9262363）
46) Tanihara Y, et al.：Biochem Pharmacol 2007;74(2):359-371（PMID:17509534）
47) Sikri V,et al.：Am J Ther.2004;11(6):433-442（PMID:15543082）
48) Giacomini KM, et al. (The International Transporter Consortium)：Nat Rev Drug Discov 2010;9(3):215-236（PMID:20190787）
49) Okuda M, et al.：Drug Metab Pharmacokinet 2006;21(5):432-436（PMID:17072098）
50) 社内資料：Effects of Renal Dysfunction（2009 年 4 月 22 日承認、CTD2.7.6.4）
51) 梅田　優ほか：日本透析医学会雑誌 1997;30(2):109-115
52) Kanamori M, et al.：臨床薬理 2001;32(3):91-99
53) Lee CC, et al.：JAMA Intern Med. 2015;175(11):1839-1847（PMID:26436523）
54) Daneman N, et al.：BMJ Open 2015;5(11):e010077（PMID:26582407）
55) Pasternak B, et al.：BMJ. 2018 Mar 8;360:k678（PMID:29519881）
56) Lee CC, et al.：J Am Coll Cardiol 2018;72(12):1369-1378（PMID:30213330）
57) LeMaire SA, et al.：JAMA Surg. 2018;153(9):e181804（PMID:30046809）
58) 杉山　篤ほか：日本化学療法学会雑誌 2009;57(2):106-113
59) Sieb JP：Neurology 1998;50(3):804-807（PMID:9521283）
60) Stephenson AL, et al.：Drug Saf 2013;36(9):709-721（PMID:23888427）
61) 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
62) 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
63) 野崎正勝：治療 1994;76(9):2265-2271
64) Gheno G, et al.：Eur J Clin Pharmacol 2001;57(5):427（PMID:11599661）
65) 社内資料：配合変化試験

＊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

第十八改正日本薬局方解説書 2021, 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、現在約 100 ヵ国（又は地域）で販売されている。海外における注射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、ロシア等　　（2023 年 9 月現在）

主な外国での効能又は効果、用法及び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（LEVOFLOXACIN-levofloxacin injection: Akorn, Inc. 2020 年 5 月）	**1 INDICATIONS AND USAGE** Levofloxacin Injection is indicated for the treatment of adults (≥18 years of age) with mild, moderate, and severe infections caused by susceptible isolates of the designated microorganisms in the conditions listed in this section. Levofloxacin Injection is indicated when intravenous administration offers a route of administration advantageous to the patient (e.g., patient cannot tolerate an oral dosage form). **1.1 Nosocomial Pneumonia** Levofloxacin is indicated for the treatment of nosocomial pneumonia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae,* or *Streptococcus pneumoniae*. Adjunctive therapy should be used as clinically indicated. Where *Pseudomonas aeruginosa* is a documented or presumptive pathogen, combination therapy with an anti-pseudomonal β-lactam is recommended [see *Clinical Studies (14.1)*]. **1.2 Community-Acquired Pneumonia: 7-to 14-day Treatment Regimen** Levofloxacin is indicated for the treatment of community-acquired pneumonia due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* (including multi-drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* [MDRSP]), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila,* or *Mycoplasma pneumoniae* [see *Dosage and Administration (2.1) and Clinical Studies (14.2)*]. MDRSP isolates are isolates resistant to two or more of the following antibacterials: penicillin (MIC ≥2 mcg/mL), 2nd generation cephalosporins, e.g., cefuroxime, macrolides, tetracyclines and trimethoprim/sulfamethoxazole. **1.3 Community-Acquired Pneumonia: 5-day Treatment Regimen** Levofloxacin is indicated for the treatment of community-acquired pneumonia due to *Streptococcus pneumoniae* (excluding multi-drug-resistant isolates [MDRSP]), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Mycoplasma pneumoniae,* or *Chlamydophila pneumoniae* [see *Dosage and Administration (2.1)* and *Clinical Studies (14.3)*].

	1.4 Complicated Skin and Skin Structure Infections Levofloxacin is indicated for the treatment of complicated skin and skin structure infections due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, or *Proteus mirabilis* [see *Clinical Studies (14.5)*]. **1.5 Uncomplicated Skin and Skin Structure Infections** Levofloxacin is indicated 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** Levofloxacin is indicated 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)** Levofloxacin is indicated for inhalational anthrax (post-exposure) to reduce the incidence or progression of disease following exposure to aerosolized *Bacillus anthracis*. The effectiveness of levofloxacin is based on plasma concentrations achieved in humans, a surrogate endpoint reasonably likely to predict clinical benefit. Levofloxacin has not been tested in humans for the post-exposure prevention of inhalation anthrax. The safety of levofloxacin 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 levofloxacin therapy should only be used when the benefit outweighs the risk [see *Dosage and Administration (2.1, 2.2)* and *Clinical Studies (14.9)*]. **1.8 Plague** Levofloxacin 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. Efficacy studies of levofloxacin 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 *Dosage and Administration (2.1, 2.2)* and *Clinical Studies (14.10)*]. **1.9 Complicated Urinary Tract Infections: 5-day Treatment Regimen** Levofloxacin is indicated 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** Levofloxacin is indicated 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** Levofloxacin is indicated 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** Levofloxacin is indicated for the treatment of uncomplicated urinary tract infections (mild to moderate) due to *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, or *Staphylococcus saprophyticus*. Because fluoroquinolones, including levofloxacin, have been associated with serious adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5.1 to 5.15)*] and for some patients uncomplicated urinary tract infection is self-limiting, reserve levofloxacin for treatment of uncomplicated urinary tract infections in patients who have no alternative treatment options. **1.13 Acute Bacterial Exacerbation of Chronic Bronchitis** Levofloxacin is indicated 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 levofloxacin, have been associated with serious adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5.1 to 5.15)*] and for some patients ABECB is self-limiting, reserve levofloxacin 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** Levofloxacin is indicated 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 levofloxacin, have been associated with serious adverse reactions [see *Warnings and Precautions (5.1 to 5.15)*] and for some patients ABS is self-limiting, reserve levofloxacin 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 levofloxacin and other antibacterial drugs, levofloxacin 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 levofloxacin 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 levofloxacin. 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 in Adult Patients with Normal Renal Function

The usual dose of Levofloxacin Injection is 250 mg or 500 mg administered by slow infusion over 60 minutes every 24 hours or 750 mg administered by slow infusion over 90 minutes every 24 hours, as indicated by infection and described in Table 1.

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

Table 1: Dosage in Adult Patients with Normal Renal Function (creatinine clearance ≥ 50 mL /min)

Type of Infection[1]	Dosed Every 24 hours	Duration (days)[2]
Nosocomial Pneumonia	750 mg	7 to 14
Community Acquired Pneumonia[3]	500 mg	7 to 14
Community Acquired Pneumonia[4]	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 > 50 kg[7,8] Pediatric patients < 50 kg and ≥ 6 months of age[7,8]	500 mg see Table 2 below (2.2)	60[8] 60[8]
Plague, adult and pediatric patients > 50 kg[9] Pediatric patients < 50 kg and ≥ 6 months of age	500 mg see Table 2 below(2.2)	10 to 14 10 to 14
Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) or Acute Pyelonephritis (AP)[5]	750 mg	5
Complicated Urinary Tract Infection (cUTI) or Acute Pyelonephritis (AP)[6]	250 mg	10
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

[1] Due to the designated pathogens [see *Indications and Usage (1)*].
[2] Sequential therapy (intravenous to oral) may be instituted at the discretion of the physician.

[3] Due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae* (including multi-drug-resistant isolates [MDRSP]), *Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydophila pneumoniae, Legionella pneumophila*, or *Mycoplasma pneumoniae* [see *Indications and Usage (1.2)*].

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

[5] 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.

[6] 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*.

[7] 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)*].

[8] The safety of Levofloxacin 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 Levofloxacin therapy should only be used when the benefit outweighs the risk.

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

2.2 Dosage in Pediatric Patients

The dosage in pediatric patients ≥ 6 months of age is described below in Table 2.

Table 2: Dosage in Pediatric Patients ≥ 6 months of age

Type of Infection[1]	Dose	Freq. Once every	Duration[2]
Inhalational Anthrax (post-exposure)[3,4]			
Pediatric patients > 50 kg	500 mg	24 hr	60 days[4]
Pediatric patients < 50 kg and ≥ 6 months of age	8 mg/kg (not to exceed 250 mg per dose)	12 hr	60 days[4]
Plague[5]			
Pediatric patients > 50 kg	500 mg	24 hr	10 to 14 days
Pediatric patients < 50 kg and ≥ 6 months of age	8 mg/kg (not to exceed 250 mg per dose)	12 hr	10 to 14 days

[1] Due to *Bacillus anthracis* [see *Indications and Usage (1.7)*] and *Yersinia pestis* [see *Indications and Usage (1.8)*].

[2] Sequential therapy (intravenous to oral) may be instituted at the discretion of the physician.

[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)*]

[4] The safety of Levofloxacin in pediatric patients for durations of therapy 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 Levofloxacin therapy should only be used when the benefit outweighs the risk.

[5] Drug administration should begin as soon as possible after suspected or confirmed exposure to *Yersinia pestis*.

2.3 Dosage Adjustment in Adults with Renal Impairment

Administer Levofloxacin with caution in the presence of renal insufficiency. Careful clinical observation and appropriate laboratory studies should be performed prior to and during therapy since elimination of levofloxacin may be reduced.

No adjustment is necessary for patients with a creatinine clearance ≥ 50 mL/min.

In patients with impaired renal function (creatinine clearance < 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)*].

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

Table 3: Dosage Adjustment in Adult Patients with Renal Impairment (creatinine clearance < 50 mL/min)

Dosage in Normal Renal Function Every 24 hours	Creatinine Clearance 20 to 49 mL/min	Creatinine Clearance 10 to 19 mL/min	Hemodialysis or Chronic Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD)
750 mg	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	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	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

Levofloxacin Injection should not be co-administered with any solution containing multivalent cations, e.g., magnesium, through the same intravenous line [see *Dosage and Administration (2.6)*].

2.5 Administration Instructions

Levofloxacin Injection

Caution: Rapid or bolus intravenous infusion of Levofloxacin Injection has been associated with hypotension and must be avoided. Levofloxacin Injection should be infused intravenously slowly over a period of not less than 60 or 90 minutes,

depending on the dosage. Levofloxacin Injection should be administered only by intravenous infusion. It is not for intramuscular, intrathecal, intraperitoneal, or subcutaneous administration.

Hydration for Patients Receiving Levofloxacin Injection

Adequate hydration of patients receiving intravenous levofloxacin should be maintained to prevent the formation of highly concentrated urine. Crystalluria and cylindruria have been reported with quinolones [see *Adverse Reactions (6.1)* and *Patient Counseling Information (17)*].

2.6 Preparation of Intravenous Product

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit.

Because only limited data are available on the compatibility of Levofloxacin Injection with other intravenous substances, additives or other medications should not be added to Levofloxacin Injection in Single-dose Vials, or infused simultaneously through the same intravenous line. If the same intravenous line is used for sequential infusion of several different drugs, the line should be flushed before and after infusion of Levofloxacin Injection with an infusion solution compatible with Levofloxacin Injection and with any other drug(s) administered via this common line.

Levofloxacin Injection in Single-dose Vials

Single-dose vials require dilution prior to administration.

Levofloxacin Injection is supplied in single-dose vials containing a concentrated levofloxacin solution with the equivalent of 500 mg (20 mL vial) or 750 mg (30 mL vial) of levofloxacin in Water for Injection, USP. The 20 mL and 30 mL vials each contain 25 mg of levofloxacin/mL. These Levofloxacin Injection single-dose vials must be further diluted with an appropriate solution prior to intravenous administration [see *Table 4*]. The concentration of the resulting diluted solution should be 5 mg/mL prior to administration.

Compatible Intravenous Solutions: Any of the following intravenous solutions may be used to prepare a 5 mg/mL levofloxacin solution with the approximate pH values:

Table 4: Compatible Intravenous Solutions

Intravenous Fluids	Final pH of Levofloxacin Injection Solution
0.9% Sodium Chloride Injection, USP	4.71
5% Dextrose Injection, USP	4.58
5% Dextrose/0.9% NaCl Injection	4.62
5% Dextrose in Lactated Ringers	4.92
Plasma-Lyte® 56/5% Dextrose Injection	5.03
5% Dextrose, 0.45% Sodium Chloride, and 0.15% Potassium Chloride Injection	4.61
Sodium Lactate Injection (M/6)	5.54

Since no preservative or bacteriostatic agent is present in this product, aseptic technique must be used in preparation of the final intravenous solution. Since the vials are for single dose only, any unused portion remaining in the vial should be

<table>
<tr>
<td></td>
<td>
discarded. When used to prepare two 250 mg doses from the 20 mL vial containing 500 mg of levofloxacin, the full content of the vial should be withdrawn at once using a single-entry procedure, and a second dose should be prepared and stored for subsequent use [see Stability of Levofloxacin Injection Following Dilution].

Prepare the desired dosage of levofloxacin according to Table 5:

Table 5: Preparation of Levofloxacin Injection Intravenous Solution
<table>
<tr><th>Desired Dosage Strength</th><th>From Appropriate Vial, Withdraw Volume</th><th>Volume of Diluent</th><th>Infusion Time</th></tr>
<tr><td>250 mg</td><td>10 mL (20 mL Vial)</td><td>40 mL</td><td>60 min</td></tr>
<tr><td>500 mg</td><td>20 mL (20 mL Vial)</td><td>80 mL</td><td>60 min</td></tr>
<tr><td>750 mg</td><td>30 mL (30 mL Vial)</td><td>120 mL</td><td>90 min</td></tr>
</table>
For example, to prepare a 500 mg dose using the 20 mL vial (25 mg/mL), withdraw 20 mL and dilute with a compatible intravenous solution to a total volume of 100 mL. This intravenous drug product should be inspected visually for particulate matter prior to administration. Samples containing visible particles should be discarded.

<u>Stability of Levofloxacin Injection Following Dilution:</u>

Levofloxacin Injection, when diluted in a compatible intravenous fluid to a concentration of 5 mg/mL, is stable for 72 hours when stored at or below 25°C (77°F) and for 14 days when stored under refrigeration at 5°C (41°F) in plastic intravenous containers. Solutions that are diluted in a compatible intravenous solution and frozen in glass bottles or plastic intravenous containers are stable for 6 months when stored at -20°C (-4°F). Thaw frozen solutions at room temperature 25°C (77°F) or in a refrigerator 8°C (46°F). Do not force thaw by microwave irradiation or water bath immersion. Do not refreeze after initial thawing.
</td>
</tr>
<tr>
<td>英国の SPC
（Levofloxacin 5 mg/ml solution for infusion：ADVANZ Pharma, 2023 年 11 月）</td>
<td>
4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Because of the risk of prolonged, disabling and potentially irreversible serious adverse drug reactions (see section 4.4 and section 4.8) this product must only be prescribed when other antibiotics that are commonly recommended for the infection are inappropriate. This applies to all indications listed below. Situations where other antibiotics are considered to be inappropriate are where:

・there is resistance to other first-line antibiotics recommended for the infection;
・other first-line antibiotics are contraindicated in an individual patient;
・other first-line antibiotics have caused side effects requiring treatment to be stopped;
・treatment with other first-line antibiotics has failed.

Levofloxacin 5 mg/ml solution for infusion is indicated in adults for the treatment of the following infections (see sections 4.4 and 5.1):

・In Complicated skin and soft tissue infections / Complicated skin and skin structure infections.
・Community-acquired pneumonia
・Acute pyelonephritis and complicated urinary tract infections (see section 4.4).
</td>
</tr>
</table>

・Chronic bacterial prostatitis.
・Inhalation Anthrax: postexposure prophylaxis and curative treatment (see section 4.4).

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of anti-bacterial agents

4.2 Posology and method of administration

Levofloxacin 5 mg/ml solution for infusion is administered by slow intravenous infusion once or twice daily. The dosage depends on the type and severity of the infection and the susceptibility of the presumed causative pathogen. Treatment with levofloxacin after initial use of the intravenous preparation may be completed with an appropriate oral presentation according to the SmPC for the film-coated tablets and as considered appropriate for the individual patient. Given the bioequivalence of the parenteral and oral forms, the same dosage can be used.

Posology

The following dose recommendations can be given for Levofloxacin 5 mg/ml solution for infusion:

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

Indication	**Daily dose regimen** *(according to severity)*	**Total duration of treatment**[1] *(according to severity)*
Community-acquired pneumonia	500 mg once or twice daily	7 - 14 days
Pyelonephritis	500 mg once daily	7 - 10 days
Complicated urinary tract infections	500 mg once daily	7 - 14 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	500 mg once daily	8 weeks

[1]Treatment duration includes intravenous plus oral treatment. The time to switch from intravenous to oral treatment depends on the clinical situation but is normally 2 to 4 days.

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

Creatinine clearance	**Dose 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) [1]	*then:* 125 mg/48 h	*then:* 125 mg/24 h	*then:* 125 mg/24 h

[1]No additional doses are required after haemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).

	Impaired liver function No adjustment of dose is required since levofloxacin is not metabolised to any relevant extent by the liver and is mainly excreted by the kidneys. *Elderly* No adjustment of dose 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 5 mg/ml solution for infusion is contraindicated in children and growing adolescents (see section 4.3). **Method of administration** Levofloxacin 5 mg/ml solution for infusion is only intended for slow intravenous infusion; it is administered once or twice daily. The infusion time must be at least 60 minutes for 500 mg Levofloxacin solution for infusion (see section 4.4). For step by step instructions see section 6.6. For incompatibilities see section 6.2 and compatibility with other infusion solutions see section 6.6.

本邦における本剤の効能又は効果、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。

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

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

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、約 60 分間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1. 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、次の用法及び用量を目安として、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。［9.2、9.8.2、16.6.1、16.6.2 参照］

腎機能クレアチニンクリアランス（CLcr）値（mL/min）	用法及び用量
20≦CLcr＜50	初日 500mg を 1 回、2 日目以降 250mg を 1 日に 1 回投与する。
CLcr＜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〉

7.2. レボフロキサシンとして（経口剤に切り替えた場合には経口剤の投与期間も含め）14 日間投与すること。

〈炭疽〉

7.3. 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。症状が緩解した場合には、経口投与に切り替えること。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦、授乳婦等に関する記載

出　典	記載内容
米国の添付文書（LEVOFLOXACIN-levofloxacin injection: Akorn, Inc. 2020 年 5 月）	8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy Pregnancy Category C. Levofloxacin was not teratogenic in rats at oral doses as high as 810 mg/kg/day which corresponds to 9.4 times the highest recommended human dose based upon relative body surface area, or at intravenous doses as high as 160 mg/kg/day corresponding to 1.9 times the highest recommended human dose based upon relative body surface area. The oral dose of 810 mg/kg/day to rats caused decreased fetal body weight and increased fetal mortality. No teratogenicity was observed when rabbits were dosed orally as high as 50 mg/kg/day which corresponds to 1.1 times the highest recommended human dose based upon relative body surface area, or when dosed intravenously as high as 25 mg/kg/day, corresponding to 0.5 times the highest recommended human dose based upon relative body surface area. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Levofloxacin should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. 8.3 Nursing Mothers Based on data on other fluoroquinolones and very limited data on Levofloxacin Injection, it can be presumed that levofloxacin will be excreted in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions from levofloxacin in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

英国の SPC Levofloxacin 5 mg/ml solution for infusion：ADVANZ Pharma, 2023 年 11 月）	**4. Clinical particulars** **4.3 Contraindications** Levofloxacin solution for infusion must not be used: ・during pregnancy (see section 4.6) ・in breast-feeding women (see section 4.6) **4.6 Fertility, pregnancy and lactation** **Pregnancy** There are limited amount of data from 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 the fact 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). **Breast-feeding** Levofloxacin is 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 the fact 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). **Fertility** Levofloxacin caused no impairment of fertility or reproductive performance in rats.

本邦における使用上の注意「2.禁忌」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈炭疽等の重篤な疾患以外〉
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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胎児の発育遅延及び出生児の行動発達遅延が認められている。［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］
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。

小児等に関する記載

出　典	記載内容
米国の添付文書 （LEVOFLOXACIN -levofloxacin injection: Akorn, Inc. 2020 年 5 月）	**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS** **5.12 Musculoskeletal Disorders in Pediatric Patients and Arthropathic Effects in Animals** Levofloxacin is indicated in pediatric patients (6 months of age and older) only for the prevention of inhalational anthrax (post-exposure) and for plague [see *Indications and Usage (1.7, 1.8)*]. An increased incidence of musculoskeletal disorders (arthralgia, arthritis, tendinopathy, and gait abnormality) compared to controls has been observed in pediatric patients receiving levofloxacin [see *Use in Specific Populations (8.4)*]. 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 [see *Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)*]. **8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS** **8.4 Pediatric Use** Quinolones, including levofloxacin, cause arthropathy and osteochondrosis in juvenile animals of several species [see *Warnings and Precautions (5.12)* and *Animal Toxicology and/or Pharmacology (13.2)*]. <u>Pharmacokinetics following intravenous administration</u> 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)*]. <u>Inhalational Anthrax (Post-Exposure)</u> 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 [see *Indications and Usage (1.7), Dosage and Administration (2.2)* and *Clinical Studies (14.9)*]. <u>Plague</u> Levofloxacin is indicated in pediatric patients, 6 months of age and older, for treatment of plague, including pneumonic and septicemic plague due to *Yersinia pestis* (*Y. pestis*) and prophylaxis for plague. Efficacy studies of levofloxacin 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 [see *Indications and Usage (1.8), Dosage and Administration (2.2)* and *Clinical Studies (14.10)*]. Safety and effectiveness in pediatric patients below the age of six months have not been established.

Adverse Events

In clinical trials, 1,534 children (6 months to 16 years of age) were treated with oral and intravenous levofloxacin. Children 6 months to 5 years of age received levofloxacin 10 mg/kg twice a day and children greater than 5 years of age received 10 mg/kg once a day (maximum 500 mg per day) for approximately 10 days.

A subset of children in the clinical trials (1,340 levofloxacin-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 study drug. Children treated with levofloxacin had a significantly higher incidence of musculoskeletal disorders when compared to the non-fluoroquinolone-treated children as illustrated in Table 9.

Table 9: Incidence of Musculoskeletal Disorders in Pediatric Clinical Trial

Follow-up Period	Levofloxacin Injection N=1,340	Non-Fluoroquinolone[a] N=893	p-value[b]
60 days	28 (2.1%)	8 (0.9%)	p=0.038
1 year[c]	46 (3.4%)	16 (1.8%)	p=0.025

[a] Non-Fluoroquinolone: ceftriaxone, amoxicillin/clavulanate, clarithromycin
[b] 2-sided Fisher's Exact Test
[c] There were 1,199 levofloxacin-treated and 804 non-fluoroquinolone-treated children 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 children 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%) levofloxacin-treated children and most were treated with analgesics. The median time to resolution was 7 days for levofloxacin-treated children and 9 for non-fluoroquinolone-treated children (approximately 80% resolved within 2 months in both groups). No child had a severe or serious disorder and all musculoskeletal disorders resolved without sequelae.

Vomiting and diarrhea were the most frequently reported adverse events, occurring in similar frequency in the levofloxacin-treated and non-fluoroquinolone-treated children.

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

英国の SPC Levofloxacin 5 mg/ml solution for infusion：ADVANZ Pharma, 2023 年 11 月）	**4. Clinical particulars** **4.2 Posology and method of administration** *Paediatric population* Levofloxacin 5 mg/ml solution for infusion is contraindicated in children and growing adolescents (see section 4.3). **4.3 Contraindications** Levofloxacin solution for infusion must not be used: ・in children or growing adolescents

本邦における本剤の使用上の注意「2.禁忌」及び「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
〈炭疽等の重篤な疾患以外〉
2.3 小児等［9.7.1 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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］

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

(1)粉砕

該当しない

(2)崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL の配合変化表

試験方法：試験薬剤を添付文書に従って調製し、クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL と容量 1 対 1 の割合で配合し、配合直後、1、3、24 時間後における外観と pH を調べた。また、参考として、試験薬剤の単剤での外観と pH の結果も記載した。外観は配合した薬剤を無色の試験管に入れ、白色の背景を用いて、肉眼で観察した。外観変化（混濁又は沈殿）が認められなかった薬剤については、配合 24 時間後におけるレボフロキサシンの残存率を測定した。

結果：クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL と汎用性の高い注射剤（静注用又は点滴静注用）198 種類について試験した結果を下表に示した。クラビット点滴静注バッグ 500mg/100mL との配合によって、24 時間以内に外観変化（混濁又は沈殿）が認められた注射剤は 16 種類、pH 変化（配合直後の pH から±1.0 以上の変化）が認められた注射剤は 4 種類であったが、24 時間以内に外観変化（混濁又は沈殿）が認められない注射剤は、いずれも残存率に変化は認められなかった。なお、外観変化や pH 変化が認められた注射剤とその薬効分類には、関連性は認められなかった。

表中の略号

＊：配合変化（外観又は pH 変化）が認められた製品　　－：変化なし　　a)：外観変化あり　　▧：測定せず

b)：pH 変化あり　c)：含量試験法の試料溶液を調製時に沈殿が生じたため、ろ過した。このため結果は参考データとする。

W：注射用水　　S：生理食塩液　　G：5%ブドウ糖注射液　　20%G：20%ブドウ糖注射液

実施時期

#1：2010 年 2 月　#2：2012 年 3 月　#3：2016 年 2 月　（記載されている配合薬剤名は各試験実施当時のものである。）

配合剤		調製方法	単剤		外観				24hr 後残存率(%)	pH				実施時期
薬効分類	薬剤名		外観	pH	配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後		配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後	
全身麻酔剤	イソゾール注射用 0.5g＊	0.5g+20mL(W)	淡黄色澄明の液体	10.8	淡黄色白濁の液体 a)	淡黄色澄明の液体と白色沈殿 a)	微黄色澄明の液体と白色沈殿 a)	－		9.2	9.4	9.4	9.7	#1
	ラボナール注射用 0.5g＊	0.5g+20mL(W)	淡黄色澄明の液体	10.7	微黄色白濁の液体 a)	微黄色微濁の液体と白色沈殿 a)	－	微黄色澄明の液体と白色沈殿 a)		9.6	9.7	9.7	9.7	#1
催眠鎮静剤、抗不安剤	ドルミカム注射液 10mg	10mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	3.2	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.0	3.5	3.4	3.3	3.4	#1
精神神経用剤	アタラックス-P 注射液 (50mg/mL)	50mg+100mL(S)	無色澄明の液体	5.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.8	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
	セレネース注 5mg	5mg/1mL (調製不要)	無色澄明の液体	3.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.0	3.8	3.9	3.8	3.9	#1
鎮けい剤	ブスコパン注射液	20mg/1mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.6	4.7	4.7	4.7	4.7	#1

配合剤		調製方法	単剤		外観				24hr 後残存率(%)	pH				実施時期
薬効分類	薬剤名		外観	pH	配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後		配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後	
強心剤	イノバン注 200mg	200mg/10mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.1	淡黄色澄明の液体	－	－	－	98.6	4.6	4.6	4.6	4.4	#1
	カタボン Hi 注 600mg	600mg/200mL (調製不要)	無色澄明の液体	3.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.9	4.7	4.7	4.6	4.2	#1
	カタボン Low 注 200mg	200mg/200mL (調製不要)	無色澄明の液体	3.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.8	4.8	4.7	4.7	4.4	#1
	コアテック注 5mg	5mg/5mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.1	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.5	4.4	4.3	4.3	4.3	#1
	ジギラノゲン注 0.4mg	0.4mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.1	4.9	4.8	4.9	4.9	#1
	ジゴシン注 0.25mg	0.25mg/1mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.2	5.0	5.0	5.0	5.0	#1
強心剤	ドブトレックス注射液 100mg	100mg+100mL(S)	無色澄明の液体	4.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.3	4.8	4.7	4.8	4.6	#1
	ネオフィリン注 250mg	250mg/100mL(S)	無色澄明の液体	8.9	微黄色澄明の液体	－	－	－	99.8	7.0	7.1	7.0	7.0	#1
不整脈用剤	アンカロン注 150	100mg/2mL +80mL(G)	無色澄明の液体	4.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.7	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
	オリベス点滴用 1%	1.73g/200mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.5	5.3	5.3	5.3	5.3	#1
	静注用キシロカイン 2%	100mg/5mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.8	5.5	5.5	5.5	5.5	#1
	サンリズム注射液 50	50mg/5mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.5	4.9	4.8	4.8	4.8	#1
	メキシチール注射液	125mg/20mL(S)	無色澄明の液体	5.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.8	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
利尿剤	ソルダクトン 200mg＊	200mg/20mL(W)	微黄色澄明の液体	9.6	白濁の液体 a)	白濁の液体と白色沈殿 a)	－	微黄色澄明の液体と白色沈殿 a)		7.9	8.1	8.1	8.0	#1
	ラシックス注 100mg＊	100mg/10mL (調製不要)	無色澄明の液体	9.0	淡黄色白濁の液体 a)	淡黄色微濁の液体 a)	微黄色澄明の液体と白色針状結晶の沈殿 a)	－		6.3	6.3	6.4	7.1	#1
血圧降下剤	ペルジピン注射液 10mg	10mg/50mL(S)	微黄色澄明の液体	4.3	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.5	4.7	4.8	4.7	4.8	#1
血管拡張剤	ニトロール点滴静注 100mg バッグ	100mg/200mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.2	4.7	4.6	4.6	4.6	#1
	ペルサンチン注射液	10mg/2mL (調製不要)	黄色澄明の液体	2.9	黄色澄明の液体	－	－	－	101.2	3.0	3.1	3.0	3.0	#1
	ヘルベッサー注射用 250	250mg+5mL(S)	無色澄明の液体	4.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.6	4.8	4.9	4.8	4.9	#1
その他の循環器官用薬	キサンボン注射用 40mg	40mg+100mL(G)	無色澄明の液体	8.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.5	5.3	5.3	5.3	5.4	#1
	スロンノン HI 注 10mg/2mL	10mg/200mL(S)	無色澄明の液体	6.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.2	4.8	4.8	4.8	4.9	#1
呼吸促進剤	ドプラム注射液 400mg	400mg/20mL (調製不要)	無色澄明の液体	3.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.8	4.4	4.4	4.5	4.4	#1
去たん剤	ビソルボン注射液	4mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	2.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.6	2.9	2.9	2.9	2.9	#1
消化性潰瘍用剤	オメプラール注用 20＊	20mg+20mL(S)	無色澄明の液体	10.0	微黄色澄明の液体	灰色澄明の液体	－	微橙黄色澄明の液体と黒色沈殿 a)		5.8	5.8	5.9	5.8	#1
	ガスター注射液 20mg	20mg+20mL(S)	無色澄明の液体	6.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	98.9	5.3	5.3	5.3	5.3	#1
	ザンタック注射液 100mg	100mg/40mL(S)	無色澄明の液体	7.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.0	5.5	5.6	5.6	5.6	#1
	タガメット注射液 200mg	200mg+20mL(S)	無色澄明の液体	5.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.5	5.5	5.3	5.4	5.3	#1
	タケプロン静注用 30mg＊	30mg+20mL(S)	無色澄明の液体	10.4	淡黄色微濁の液体 a)	灰色微濁の液体 a)	－	淡灰色澄明の液体と黒色沈殿 a)		6.4	6.4	6.3	6.3	#1
その他の消化器官用薬	プリンペラン注射液 10mg	10mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	3.2	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.2	3.7	3.6	3.6	3.8	#1
副腎ホルモン剤	ソル・コーテフ静注用 1000mg	1000mg/8mL (混合時)	微黄色澄明の液体	7.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	102.9 c)	7.2	7.2	7.1	7.1	#1
	ソル・メドロール静注用 1000mg	1000mg+16mL(W)	無色澄明の液体	7.5	微黄色澄明の液体	－	－	－	95.0 c)	7.2	7.1	7.2	7.2	#1
	デカドロン注射液	8mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.8	微黄色澄明の液体	－	－	－	100.1	6.8	6.7	6.7	6.7	#1
	ノルアドリナリン注 1mg	1mg/250mL(S)	無色澄明の液体	5.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.4	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
	水溶性ハイドロコートン注射液 500mg	500mg/10mL (調製不要)	無色澄明の液体	8.0	微黄色澄明の液体	－	－	－	100.3	7.3	7.3	7.3	7.3	#1

配合剤		調製方法	単剤		外観				24hr 後残存率(%)	pH				実施時期
薬効分類	薬剤名		外観	pH	配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後		配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後	
副腎ホルモン剤	水溶性プレドニン 50mg	50mg+5mL(W)	無色澄明の液体	6.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.9 c)	6.4	6.4	6.3	6.4	#1
	ボスミン注	1mg/4mL(S)	無色澄明の液体	3.3	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.2	4.1	4.1	4.0	4.0	#1
	リンデロン注 100mg (2%)	100mg/5mL (調製不要)	無色澄明の液体	8.0	微黄色澄明の液体	－	－	－	100.6	6.8	6.8	6.7	6.7	#1
その他のホルモン剤(抗ホルモン剤を含む。)	ヒューマリン R 注 100 単位/mL＊	1000 単位/10mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.4	白濁の液体 a)	淡黄色澄明の液体と白色沈殿 a)	－	－		5.4	5.4	5.4	5.5	#1
その他の個々の器官系用医薬品	セファランチン注 10mg	10mg/2mL (調製不要)	微黄色澄明の液体	3.2	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.4	3.7	3.7	3.7	3.7	#1
ビタミン B_1 剤	アリナミン F100 注	100mg/20mL (調製不要)	無色澄明の液体	3.2	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.6	3.9	4.0	3.9	3.9	#1
	メタボリン G 注射液 20mg	20mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	3.2	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.0	3.7	3.7	3.6	3.7	#1
ビタミン B 剤 (ビタミン B_1 剤を除く。)	ナイクリン注射液 50mg	50mg/1mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.9	6.2	6.2	6.2	6.2	#1
	パントール注射液 250mg	250mg/1mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.6	5.3	5.1	5.2	5.2	#1
	パントシン注 10%	200mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.4	4.9	4.8	4.8	4.8	#1
	ビスラーゼ注射液 20mg＊	20mg/2mL (調製不要)	橙色澄明の液体	5.7	橙黄色濁った液体 a)	黄色沈殿(ゲル化) a)	－	－		5.5	5.6	5.6	5.6	#1
	ピドキサール注 30mg	30mg/1mL (調製不要)	微黄色澄明の液体	6.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.3	6.4	6.4	6.3	6.3	#1
	フラビタン注射液 20mg	20mg/2mL (調製不要)	橙黄色澄明の液体	5.8	橙黄色澄明の液体	－	－	－	99.7	5.3	5.3	5.3	5.3	#1
	フレスミン S 注射液 1000μg	1000μg/1mL (調製不要)	赤色澄明の液体	4.7	赤色澄明の液体	－	－	－	99.7	4.8	4.7	4.7	4.8	#1
	メチコバール注射液 500μg	500μg/1mL (調製不要)	赤色澄明の液体	7.8	赤色澄明の液体	－	－	－	99.3	5.0	5.0	4.9	5.1	#1
ビタミン C 剤	ビタシミン注射液 500mg	500mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	96.3	6.3	6.4	6.5	6.6	#1
ビタミン K 剤	ケイツーN 静注用 10mg	10mg/2mL (調製不要)	黄色微濁の液体	7.5	黄色微濁の液体	－	－	－	99.3	5.2	5.3	5.2	5.2	#1
混合ビタミン剤(ビタミンA・D混合製剤を除く。)	ネオラミン・マルチ V 注射用	各成分/1000mL (ユニカリック N 輸液)	淡黄色澄明の液体	4.3	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.7	4.3	4.3	4.3	4.3	#2
	ビタメジン静注用	各成分+20mL(W)	淡赤色澄明の液体	4.6	微赤色澄明の液体	－	－	－	100.4	4.7	4.7	4.7	4.7	#1
カルシウム剤	カルチコール注射液 8.5%5mL	425mg/5mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.0	微黄色澄明の液体	－	－	－	100.3	5.2	5.3	5.3	5.3	#1
無機質製剤	アスパラカリウム注 10mEq	10mEq/250mL(W)	無色澄明の液体	7.2	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.8	5.5	5.4	5.4	5.4	#1
	エレメンミック注	2mL/1100mL (ピーエヌツイン-2 号輸液)	微黄褐色澄明の液体	5.1	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.5	5.1	5.1	5.1	5.0	#3
糖類剤	大塚糖液 5%	5g/100mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.9	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
	キリット注 5%	15g/300mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.0	4.8	4.8	4.7	4.8	#1
	マルトス輸液 10%	50g/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.6	4.8	4.7	4.7	4.8	#1
	マンニットール S 注射液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.1	4.8	4.7	4.7	4.8	#1
たん白アミノ酸製剤	アミカリック輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.4	5.2	5.2	5.1	5.2	#1
	アミグランド点滴静注用	各成分/500mL (混合時)	無色澄明の液体	6.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.1	6.2	6.2	6.1	6.1	#1
	アミニック輸液	各成分/200mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.3	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.4	6.7	6.6	6.6	6.6	#1
	アミノフリード輸液	各成分/500mL (混合時)	無色澄明の液体	6.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.7	6.1	6.1	6.1	6.1	#1
	アミノレバン点滴静注	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.1	淡黄色澄明の液体	－	－	－	98.9	5.7	5.6	5.6	5.7	#1
	アミパレン輸液	各成分/400mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.1	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.4	6.5	6.5	6.4	6.5	#1
	エルネオパ 1 号輸液	各成分/1000mL (混合時)	黄色澄明の液体	5.1	黄色澄明の液体	－	－	－	99.5	5.1	5.1	5.1	5.1	#3
	エルネオパ 2 号輸液	各成分/1000mL (混合時)	黄色澄明の液体	5.3	黄色澄明の液体	－	－	－	98.7	5.2	5.2	5.2	5.2	#3
	キドミン輸液	各成分/300mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.8	6.4	6.4	6.3	6.3	#1
	ネオアミユー	各成分/200mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.2	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.2	6.3	6.3	6.3	6.4	#1

配合剤		調製方法	単剤		外観				24hr 後残存率(%)	pH				実施時期
薬効分類	薬剤名		外観	pH	配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後		配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後	
たん白アミノ酸製剤	ビーフリード輸液	各成分/1000mL (混合時)	無色澄明の液体	6.8	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.8	6.1	6.1	6.1	6.2	#1
	プラスアミノ輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.6	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.9	4.5	4.5	4.5	4.5	#1
	フルカリック 1 号輸液	各成分/903mL (混合時)	黄色澄明の液体	5.1	黄色澄明の液体	−	−	−	101.5	5.0	5.0	5.0	5.0	#2
	フルカリック 2 号輸液	各成分/1003mL (混合時)	黄色澄明の液体	5.4	黄色澄明の液体	−	−	−	101.3	5.2	5.2	5.2	5.2	#2
	フルカリック 3 号輸液	各成分/1103mL (混合時)	黄色澄明の液体	5.5	黄色澄明の液体	−	−	−	100.1	5.4	5.4	5.4	5.4	#2
	モリプロン F 輸液	各成分/200mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.1	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.0	5.9	5.8	5.8	5.9	#1
	モリヘパミン点滴静注	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.3	淡黄色澄明の液体	−	−	−	101.0	6.5	6.5	6.4	6.5	#1
その他の滋養強壮薬	アミノトリパ 1 号輸液	各成分/1700mL (混合時)	無色澄明の液体	5.6	淡黄色澄明の液体	−	−	−	98.3	5.5	5.5	5.4	5.4	#2
	アミノトリパ 2 号輸液	各成分/1800mL (混合時)	無色澄明の液体	5.6	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.1	5.5	5.5	5.5	5.5	#2
	イントラリポス輸液 20%	各成分/250mL (調製不要)	白色乳濁した液体	7.7	白色乳濁した液体	−	−	−	100.1	5.0	5.0	5.0	5.0	#1
	トリパレン 1 号輸液	各成分/1200mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.6	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.9	4.6	4.6	4.5	4.6	#2
	トリパレン 2 号輸液	各成分/1200mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.3	4.5	4.5	4.5	4.6	#2
	ネオパレン 1 号輸液	各成分/2000mL (混合時)	黄色澄明の液体	5.7	黄色澄明の液体	−	−	−	100.2	5.5	5.5	5.5	5.5	#2
	ネオパレン 2 号輸液	各成分/2000mL (混合時)	黄色澄明の液体	5.4	黄色澄明の液体	−	−	−	99.8	5.4	5.4	5.4	5.4	#2
	ハイカリック RF 輸液	各成分/250mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.1	4.5	4.5	4.5	4.5	#2
	ハイカリック液-1 号	各成分/700mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.9	4.4	4.4	4.4	4.4	#2
	ハイカリック液-2 号	各成分/700mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.4	淡黄色澄明の液体	−	−	−	98.7	4.4	4.4	4.4	4.4	#2
	ピーエヌツイン-1 号輸液	各成分/1000mL (混合時)	無色澄明の液体	5.0	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.2	5.0	5.0	5.0	5.0	#2
	ピーエヌツイン-2 号輸液	各成分/1100mL (混合時)	無色澄明の液体	5.1	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.1	5.1	5.1	5.1	5.1	#2
	ピーエヌツイン-3 号輸液	各成分/1200mL (混合時)	無色澄明の液体	5.2	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.2	5.1	5.1	5.1	5.2	#2
血液代用剤	KN1 号輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.8	淡黄色澄明の液体	−	−	−	101.1	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
	KN3 号輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.8	5.2	5.1	5.1	5.1	#1
	アクチット注	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.4	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.8	5.2	5.1	5.1	5.2	#1
	ヴィーン 3G 注	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.7	5.2	5.2	5.1	5.2	#1
	ヴィーン D 注	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.8	5.3	5.3	5.2	5.3	#1
	ヴィーン F 注	各成分/1000mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.9	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.5	5.6	5.6	5.6	5.7	#1
	大塚生食注	9g/1000mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.4	4.8	4.8	4.8	4.9	#1
	サヴィオゾール	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	8.4	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.5	5.4	5.5	5.5	5.5	#1
	ソリタ-T1 号輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.6	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.1	5.1	5.1	5.1	5.1	#1
	ソリタ-T2 号輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.0	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.2	4.9	4.9	4.9	4.9	#1
	ソリタ-T3 号輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.6	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.2	5.1	5.1	5.1	5.1	#1
	ソリタ-T4 号輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.2	5.0	5.0	5.0	5.0	#1
	低分子デキストラン L 注	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.4	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.9	5.1	5.1	5.1	5.1	#1
	トリフリード輸液	各成分/1000mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.9	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.5	4.8	4.8	4.8	4.9	#1
	ハルトマン液 pH:8-「HD」	各成分/1000mL (調製不要)	無色澄明の液体	8.3	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.2	5.4	5.4	5.4	5.5	#1
	ビカーボン輸液＊	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.9	淡黄色澄明の液体	−	−	微黄色澄明の液体	99.6	6.4[b)]	6.5	6.7	7.9[b)]	#1
	フィジオ 140	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.1	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.8	5.5	5.5	5.5	5.5	#1

配合剤		調製方法	単剤		外観				24hr 後残存率(%)	pH				実施時期
薬効分類	薬剤名		外観	pH	配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後		配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後	
血液代用剤	フィジオ 35	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.4	5.0	5.0	5.0	5.0	#1
	フィジオゾール・3 号	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.9	4.6	4.6	4.6	4.6	#1
	フルクトラクト注	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.9	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
	ポタコール R 輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.0	5.0	4.9	4.8	4.9	#1
	ラクテック D 輸液	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.0	4.9	4.9	4.9	4.9	#1
	ラクテック G 輸液	各成分/1000mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.7	5.3	5.3	5.3	5.3	#1
	ラクテック注	各成分/250mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.4	5.3	5.3	5.3	5.3	#1
	リンゲル液「オーツカ」	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.2	4.8	4.8	4.8	4.9	#1
止血剤	アドナ注(静脈用)100mg	100mg/20mL (調製不要)	橙黄色澄明の液体	5.8	橙黄色澄明の液体	－	－	－	100.0	5.3	5.3	5.3	5.3	#1
血液凝固阻止剤	ノボ・ヘパリン注 1 万単位＊	10,000 単位/10mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.9	白濁の液体 a)	－	－	白濁の液体と白色沈殿 a)		5.5	5.5	5.5	5.6	#1
	フラグミン静注 5000＊	5,000 単位/5mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.9	白濁の液体 a)	白色微濁の液体と白色沈殿 a)	－	微黄色澄明の液体と白色沈殿 a)		5.5	5.5	5.5	5.6	#1
	ヘパリン Na ロック 100 シリンジ＊	100 単位/1mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.8	微黄色白濁の液体 a)	微黄色微濁の液体と白色沈殿 a)	－	微黄色澄明の液体と白色沈殿 a)		5.4	5.3	5.3	5.4	#1
その他の血液・体液用薬	グラン注射液 75	75μg+100mL(S)	無色澄明の液体	5.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.1	4.9	4.8	4.8	4.8	#1
	ノイトロジン注 250μg	250μg/1mL(W)	無色澄明の液体	6.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.2	5.9	6.0	5.8	5.9	#1
解毒剤	タチオン注射用 200mg	200mg+3mL(W)	無色澄明の液体	5.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.0	5.5	5.4	5.4	5.4	#1
	メイロン静注 7%	17.5g/250mL (調製不要)	無色澄明の液体	8.0	無色澄明の液体	－	－	－	99.9	8.0	8.0	8.2	8.7	#1
	メイロン静注 8.4%	21g/250mL (調製不要)	無色澄明の液体	8.0	無色澄明の液体	－	－	－	100.3	8.0	8.0	8.2	8.8	#1
	ロイコボリン注 3mg	3mg/mL (調製不要)	黄色澄明の液体	7.6	黄色澄明の液体	－	－	－	100.9	5.5	5.6	5.5	5.6	#1
他に分類されない代謝性医薬品	アレディア点滴静注用 15mg	15mg/500mL(S)	無色澄明の液体	6.3	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.6	4.9	4.9	4.9	4.9	#1
	注射用エフオーワイ 500	500mg+250mL(G)	無色澄明の液体	4.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.8	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
	注射用エラスポール 100	100mg/250mL(S)	無色澄明の液体	7.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.0	5.1	5.1	5.1	5.1	#1
	注射用フサン 10	10mg/500mL(G)	無色澄明の液体	4.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.9	4.8	4.8	4.8	4.8	#1
	プログラフ注射液 5mg	5mg/100mL(S)	無色澄明の液体	6.2	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.9	4.8	4.9	4.9	4.9	#1
	ミラクリッド	100,000 単位 +2mL(S)	無色澄明の液体	6.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.6	5.5	5.5	5.5	5.6	#1
	ミラクリッド注射液 10 万単位	100,000 単位/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.2	5.3	5.4	5.2	5.4	#1
アルキル化剤	注射用エンドキサン 500mg＊	500mg+25mL(S)	無色澄明の液体	5.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.6	4.8 b)	4.8	4.6	3.5 b)	#1
代謝拮抗剤	5-FU 注 250 協和	250mg/5mL (調製不要)	無色澄明の液体	8.4	無色澄明の液体	－	－	－	101.1	8.3	8.3	8.3	8.3	#1
	キロサイド注 200mg	200mg+20mL(S)	無色澄明の液体	8.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.3	5.4	5.4	5.4	5.5	#1
	注射用フトラフール 400	400mg+10mL(W)	無色澄明の液体	9.7	無色澄明の液体	－	－	－	99.7	8.5	8.5	8.5	8.5	#1
抗腫瘍性抗生物質製剤	アクラシノン注射用 20mg	20mg+10mL(S)	黄色澄明の液体	6.0	黄色澄明の液体	－	－	－	100.2	4.9	4.9	4.9	4.9	#1
	アドリアシン注用 10	10mg/1mL(W)	赤色澄明の液体	5.6	赤色澄明の液体	－	－	－	100.6	4.9	4.9	4.9	4.9	#1
	ダウノマイシン静注用 20mg	20mg+10mL(S)	赤色澄明の液体	6.3	赤色澄明の液体	－	－	－	99.7	4.9	4.8	4.9	4.9	#1
	マイトマイシン注用 10mg	10mg+25mL(W)	青紫色澄明の液体	6.9	微青紫色澄明の液体	淡紫色澄明の液体	－	紫色澄明の液体	99.9	4.8	4.9	4.9	5.2	#1
抗腫瘍性植物成分製剤	オンコビン注射用 1mg	1mg+10mL(W)	無色澄明の液体	4.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.2	4.8	4.7	4.8	4.8	#1
その他の腫瘍用薬	シスプラチン注「マルコ」	50mg/100mL +500mL(S)	無色澄明の液体	5.1	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.0	4.8	4.8	4.8	4.8	#1

配合剤		調製方法	単剤		外観				24hr 後残存率(%)	pH				実施時期
薬効分類	薬剤名		外観	pH	配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後		配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後	
主としてグラム陽性菌に作用するもの	注射用タゴシッド 200mg＊	200mg+105mL(S)	無色澄明の液体	7.5	淡黄色白濁の液体 a)	淡黄色微濁の液体と白色沈殿 a)	－	淡黄色澄明の液体と白色沈殿 a)		5.3	5.3	5.3	5.3	#1
	ダラシン S 注射液 600mg	600mg+100mL(S)	無色澄明の液体	6.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.0	6.1	6.3	6.1	6.1	#1
	ハベカシン注射液 200mg	200mg/100mL(S)	無色澄明の液体	6.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.7	5.7	5.7	5.6	5.6	#1
	塩酸バンコマイシン点滴静注用 0.5g	0.5g+10mL(W)+100mL(S)	無色澄明の液体	3.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.1	4.6	4.6	4.5	4.6	#1
	リンコシン注射液 1.5g	1.5g+250mL(S)	無色澄明の液体	5.3	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.0	4.9	4.9	4.9	5.0	#1
主としてグラム陰性菌に作用するもの	アザクタム注射用 1g	1g/20mL(W)	無色澄明の液体	5.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.8	5.0	5.0	5.0	4.9	#1
主としてグラム陰性菌に作用するもの	注射用硫酸アミカシン「萬有」200mg	200mg/100mL(W)	無色澄明の液体	6.4	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.5	5.2	5.2	5.2	5.2	#1
	エクサシン注射液 400	400mg/100mL(S)	無色澄明の液体	6.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.6	5.5	5.5	5.5	5.6	#1
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	オメガシン点滴用 0.3g	300mg/100mL(S)	無色澄明の液体	5.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.2	4.9	4.8	4.8	4.7	#1
	カルベニン点滴用 0.5g	500mg/100mL(S)	微黄色澄明の液体	6.8	微橙黄色澄明の液体	－	－	－	99.2	5.5	5.5	5.5	5.4	#1
	ゲンタシン注 60	60mg/100mL(S)	無色澄明の液体	5.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.0	4.8	4.8	4.9	4.9	#1
	シオマリン静注用 1g	1g/10mL(W)	淡黄色澄明の液体	5.6	黄色澄明の液体	－	－	－	99.6	5.5	5.7	5.7	5.9	#1
	スルペラゾン静注用 1g［バイアル］＊	1g(各 0.5g)+10mL(W)	無色澄明の液体	5.2	淡黄色白濁した液体 a)	－	－	淡黄色澄明の液体と淡黄色沈殿 a)		5.1	5.1	5.1	5.1	#1
	セファメジンα注射用 2g	2g+10mL(W)	無色澄明の液体	5.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.6 c)	5.3	5.3	5.3	5.4	#1
	セフォペラジン注射用 1g＊	1g+20mL(S)	微黄色澄明の液体	4.7	淡黄色白濁の液体 a)	淡黄色微濁の液体と淡黄色沈殿 a)	－	淡黄色澄明の液体と淡黄色沈殿 a)		5.0	5.0	5.0	4.9	#1
	セフメタゾン静注用 2g	2g+20mL(W)	微黄色澄明の液体	5.0	淡黄色澄明の液体	－	－	－	96.5 c)	4.9	4.8	4.8	4.5	#1
	チエナム点滴静注用キット 0.5g	0.5g+100mL(S)	無色澄明の液体	7.4	黄色澄明の液体	－	－	－	98.3	5.7	5.7	5.7	5.4	#1
	パニマイシン注射液 100mg	100mg/100mL(S)	無色澄明の液体	6.9	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.7	5.7	5.7	5.6	5.6	#1
	パンスポリン静注用 1g	1g/20mL(W)	黄色澄明の液体	6.5	黄色澄明の液体	－	－	－	100.3	6.5	6.5	6.6	6.6	#1
	注射用ビクシリン	2g/20mL(S)	無色澄明の液体	9.3	微黄色澄明の液体	－	－	－	100.1	8.0	8.0	8.0	8.0	#1
	ファーストシン静注用 1g バッグ G＊	1g+100mL(G)	淡黄色澄明の液体	8.6	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.2	6.2 b)	6.3	6.4	7.2 b)	#1
	フィニバックス点滴用 0.25g	0.25g+100mL(S)	無色澄明の液体	5.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	99.9	4.9	4.9	4.9	4.9	#1
	フルマリン静注用 1g	1g/10mL(W)	微黄色澄明の液体	4.9	黄色澄明の液体	－	－	－	100.1	5.0	5.1	5.1	5.4	#1
	ペントシリン注射用 2g	2g+10mL(W)	無色澄明の液体	5.8	淡黄色澄明の液体	－	－	－	108.1 c)	5.5	5.5	5.4	5.2	#1
	ホスミシン S 静注用 2g	2g+20mL(W)	無色澄明の液体	7.4	微黄色澄明の液体	－	－	－	101.1	7.3	7.3	7.3	7.3	#1
	注射用マキシピーム 1g	1g+20mL(W)	淡黄色澄明の液体	4.7	黄色澄明の液体	－	－	－	102.4	4.7	4.7	4.7	4.7	#1
	メイセリン静注用 1g	1g+20mL(W)	無色澄明の液体	5.4	淡黄色澄明の液体	－	－	黄色澄明の液体	100.3	5.0	5.0	4.9	4.6	#1
	メロペン点滴用キット 0.5g	0.5g+100mL(S)	無色澄明の液体	7.9	淡黄色澄明の液体	－	微黄色澄明の液体	－	99.7	6.7	6.8	6.8	7.3	#1
	モダシン静注用 1g	1g/20mL(W)	淡黄色澄明の液体	6.7	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.6	6.6	6.8	6.8	7.0	#1
	ユナシン-S 静注用 1.5g	1.5g+10mL(W)	無色澄明の液体	9.2	微黄色澄明の液体	－	－	－	100.1	8.3	8.0	8.1	8.0	#1
	ロセフィン点滴静注用 1g バッグ	1g+100mL(S)	微黄色澄明の液体	6.5	淡黄色澄明の液体	－	－	－	100.1	5.5	5.5	5.5	5.7	#1
主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	注射用エリスロシン	500mg+10mL(W)+90mL(S)	無色澄明の液体	7.3	淡黄色澄明の液体	－	－	－	101.2	5.1	5.1	5.1	5.1	#1

配合剤		調製方法	単剤		外観				24hr 後残存率(%)	pH				実施時期
薬効分類	薬剤名		外観	pH	配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後		配合直後	1hr 後	3hr 後	24hr 後	
主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの	ミノマイシン点滴静注用 100mg	100mg/100mL (大塚糖液 5%)	淡黄色澄明の液体	3.0	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.7	3.3	3.3	3.3	3.3	#2
主としてカビに作用するもの	ファンガード点滴用 75mg＊	75mg/100mL(S)	無色澄明の液体	6.3	淡黄色白濁した液体 a)	淡黄色澄明の液体と淡黄色沈殿 a)	−	−		4.9	4.8	4.8	4.8	#1
	ファンギゾン注射用 50mg＊	50mg+10mL(W) +500mL(G)	黄色澄明の液体	7.4	黄色澄明の液体	−	−	淡黄色澄明の液体と黄色沈殿 a)		5.0	5.0	5.0	5.0	#1
	ブイフェンド 200mg 静注用	200mg+19mL(W) +21mL(S)	無色澄明の液体	6.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.4	5.3	5.3	5.3	5.3	#1
イソニアジド系製剤	イスコチン注 100mg	100mg/2mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.0	淡黄色澄明の液体	−	−	黄色澄明の液体	99.7	5.7	5.7	5.7	5.7	#3
合成抗菌剤	ザイボックス注射液 600mg	600mg/300mL (調製不要)	微黄色澄明の液体	4.8	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.5	4.6	4.7	4.6	4.7	#1
抗ウイルス剤	ゾビラックス点滴静注用 250	250mg/100mL(S)	無色澄明の液体	10.5	微黄色澄明の液体	−	−	−	99.5	6.8	6.8	6.9	6.8	#1
その他の化学療法剤	ジフルカン静注液 200mg	200mg/100mL (調製不要)	無色澄明の液体	5.9	淡黄色澄明の液体	−	−	−	98.7	4.9	4.8	4.8	4.8	#1
	プロジフ静注液 400	400mg/5mL (調製不要)	無色澄明の液体	8.9	微黄色澄明の液体	−	−	−	99.4	6.6	6.7	6.7	6.7	#1
	フロリード F 注 200mg	200mg/50mL(S)	無色澄明の液体	4.8	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.2	4.9	4.9	5.0	4.9	#1
血液製剤類	献血ヴェノグロブリン-IH ヨシトミ	5,000mg/100mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.2	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.4	4.6	4.5	4.5	4.6	#1
その他の中枢神経系用薬 その他の消化器官用薬	ニコリン注射液 500mg	500mg/10mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.0	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.7	6.0	5.9	5.9	6.0	#1
血圧降下剤 血管拡張剤	ミリスロール注 50mg/100mL	50mg/100mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.3	淡黄色澄明の液体	−	−	−	101.5	4.8	4.8	4.7	4.8	#1
無機質製剤 血液代用剤	K.C.L.点滴液 15%	4mEq+100mL(W)	黄色澄明の液体	5.9	黄色澄明の液体	−	−	−	100.2	4.9	4.9	4.8	4.8	#1
止血剤 その他のアレルギー用薬	トランサミン注 10%	1g/10mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.5	微黄色澄明の液体	−	−	−	99.8	6.3	6.3	6.3	6.3	#1
他に分類されない代謝性医薬品 眼科用剤	グリセオール注	各成分/500mL (調製不要)	無色澄明の液体	4.0	淡黄色澄明の液体	−	−	−	100.6	4.6	4.6	4.6	4.6	#1
肝臓疾患用剤 その他のアレルギー用薬	強力ネオミノファーゲンシー静注 20mL	40mg/20mL (調製不要)	無色澄明の液体	6.5	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.5	5.8	5.6	5.7	5.6	#1
刺激療法剤 解熱鎮痛消炎剤	ノイロトロピン注射液 3.6 単位	3.6 単位/3mL (調製不要)	無色澄明の液体	7.6	淡黄色澄明の液体	−	−	−	99.2	5.4	5.4	5.3	5.4	#1

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
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

CVI8IF0112
2024 年 9 月改訂