

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

広範囲経口抗菌製剤

レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」

レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」

Levofloxacin Tablets 250mg "IWAKI"

Levofloxacin Tablets 500mg "IWAKI"

(日本薬局方 レボフロキサシン錠)

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
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	日本薬局方 レボフロキサシン水和物 レボフロキサシン錠250mg「イワキ」 : 1錠中 256.2mg(レボフロキサシンとして250mg) レボフロキサシン錠500mg「イワキ」 : 1錠中 512.5mg(レボフロキサシンとして500mg)
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 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」 製造販売承認年月日:2014年8月15日 薬価基準収載年月日:2014年12月12日 販売開始年月日:2014年12月12日 レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」 製造販売承認年月日:2014年8月15日 薬価基準収載年月日:2014年12月12日 販売開始年月日:2014年12月12日
製造販売(輸入)・提携 ・販売会社名	製造販売元:岩城製薬株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	
問い合わせ窓口	学術グループ TEL:03-6626-6251 FAX:03-6626-6261 受付時間:9:00～17:00(12:00～13:00休憩) 土、日、祝日、当社休日を除く 医療関係者向けホームページ https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical.html

本IFは2023年7月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき作成した。
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確認してください。
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>

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て、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・表現には薬機法の広告規則や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、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を活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
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	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)	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
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	11
12. その他	11
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意	12
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	20
1. 血中濃度の推移	20
2. 薬物速度論的パラメータ	22
3. 母集団(ポピュレーション)解析	22
4. 吸収	22
5. 分布	22

6. 代謝.....	23
7. 排泄.....	23
8. トランスポーターに関する情報.....	23
9. 透析等による除去率.....	23
10. 特定の背景を有する患者.....	24
11. その他.....	24
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目.....	25
1. 警告内容とその理由.....	25
2. 禁忌内容とその理由.....	25
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	25
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	25
5. 重要な基本的注意とその理由.....	25
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	26
7. 相互作用.....	27
8. 副作用.....	27
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	29
10. 過量投与.....	29
11. 適用上の注意.....	30
12. その他の注意.....	30
IX. 非臨床試験に関する項目.....	30
1. 薬理試験.....	30
2. 毒性試験.....	30
X. 管理的事項に関する項目.....	31
1. 規制区分.....	31
2. 有効期間.....	31
3. 包装状態での貯法.....	31
4. 取り扱い上の注意.....	31
5. 患者向け資材.....	31
6. 同一成分・同効薬.....	31
7. 国際誕生年月日.....	31
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.....	31
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.....	32
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	32
11. 再審査期間.....	32
12. 投薬期間制限に関する情報.....	32
13. 各種コード.....	32
14. 保険給付上の注意.....	32
XI. 文献.....	33
1. 引用文献.....	33
2. その他の参考文献.....	34
XII. 参考資料.....	34
1. 主な外国での発売状況.....	34
2. 海外における臨床支援情報.....	34
XIII. 備考.....	34
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.....	34
2. その他の関連資料.....	34

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

レボフロキサシン水和物は本邦で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1993年に承認されたニューキノロン系抗菌薬である。同社から1985年に発売されたニューキノロン系抗菌薬オフロキサシンは2つの光学異性体のS(-)体、R(+)体からなり、このうち、抗菌活性の主役となるS(-)体がレボフロキサシン水和物である。

広い抗菌スペクトルを持ち、製剤として広い適応症を持ち、本邦で広く使われている。

本成分は1回100mg1日2~3回投与(低用量)の製品が発売されていたが、2005年に厚生労働大臣宛てに日本化学療法学会より「抗菌薬(キノロン系抗菌薬)の適正使用法の開発に対する協力依頼の要望書」が提出されたことをきっかけに、第一三共株式会社により耐性化の抑制のため1回500mg1日1回投与(高用量)製品の開発が行われ、2009年より発売されている。

当社では2009年に後発医薬品として低用量投与製品を発売したが、改めて高用量投与製品の開発を行った。2014年8月に承認を取得した。

なお診療報酬上の後発医薬品に該当する。

2. 製品の治療学的特性

(1)ニューキノロン系の抗菌剤で、広い抗菌スペクトルをもち、幅広い適応症を持つ。

[V.治療に関する項目][VI.薬効薬理に関する項目]

(2)通常、成人に対して、1回500mgを1日1回経口投与する。疾患の種類および症状により適宜減量する。500mg1日1回投与は100mg1日3回投与に比べ耐性菌の出現を抑制することが期待できる。用量調節時を含め250mg錠を用いる場合も分割投与は避け、必ず1日量を1回で投与すること。

[V.治療に関する項目]

(3)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、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、小児等に使用しないこと。ただし、妊婦または妊娠している可能性のある婦人及び小児等に対しては、炭疽等の重篤な疾患に限り、治療上の有益性を考慮して投与すること。

【禁忌】、VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(4)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、キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者、重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患等)のある患者、重症筋無力症の患者、大動脈瘤又は大動脈解離を合併又は既往歴又は家族歴又はリスク因子を有する患者、腎機能障害のある患者、妊婦、授乳婦、小児等、高齢者について注意が促されている。

[VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(5)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。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。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。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。他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断すること。

[V.治療に関する項目、VIII.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

(6)重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、痙攣、QT延長、心室頻拍、急性腎傷害、間質性腎炎、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少、間質性肺炎、好酸球性肺炎、偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎、横紋筋融解症、低血糖、アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害、錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状、過敏性血管炎、重症筋無力症の悪化、大動脈瘤、大動脈解離、末梢神経障害が報告さ

れている。

[Ⅷ.安全性(使用上の注意等)に関する項目]

3. 製品の製剤学的特性

(1) 有効成分の苦みをマスキングしたフィルムコーティング錠であり、割線を有する。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

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

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

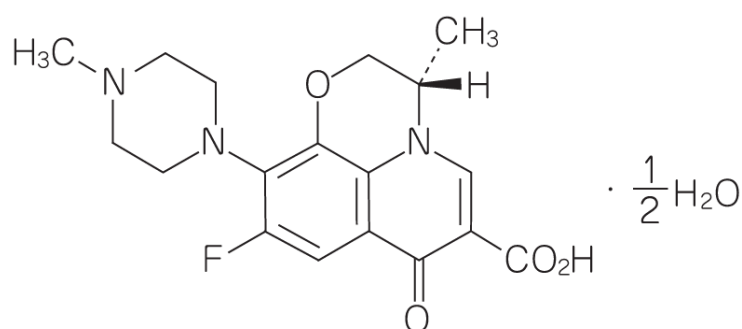
1. 販売名

- (1)和名:レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」
- (2)洋名: Levofloxacin Tablets 250mg“IWAKI”
Levofloxacin Tablets 500mg“IWAKI”
- (3)名称の由来:一般名+製造販売会社略称

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)
- (3)ステム: antibacterials, nalidixic derivatives: -oxacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: C₁₈H₂₀FN₃O₄ · 1/2H₂O
分子量: 370.38

5. 化学名(命名法)

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

6. 慣用名,別名,略号,記号番号

別名: LVFX(日本化学療法学会制定の抗微生物薬 略号)
別名: L-オフロキサシン

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状¹⁾

淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(参考)¹⁾

無臭で味は苦い

(2) 溶解性¹⁾

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。

(参考)¹⁾

1gは酢酸(100)約4mL、水約60mL、メタノール約95mL、エタノール(99.5)約200mLに溶ける

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 226°C (分解)¹⁾

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(参考)(実測値)

pKa: 15.5、pKa2: 8.0 (電位差滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

1) 本品は光によって徐々に暗淡黄白色になる¹⁾。

2) 旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -92~-99° (乾燥後、0.1g、メタノール、10mL、100mm)¹⁾

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

(1) 確認試験法

1) 紫外線可視吸光度測定法

2) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)

(2) 定量法



1) 電位差滴定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤型の区別 : 錠剤 (フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」
性状	割線を有する黄色だ円形のフィルムコーティング錠	割線を有するうすいだいだい色だ円形のフィルムコーティング錠
形状		
	長径 13.7mm 短径 6.6mm、 厚さ 4.2mm 重量約 340mg 刻印 (IW 09/250mg)	長径 18.4mm 短径 8.3mm、 厚さ 5.2mm 重量約 674mg 刻印 (IW 08/500mg)

(3) 識別コード

販売名	レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」
PTP	レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」
錠剤	刻印 (IW 09/250mg)	刻印 (IW 08/500mg)

(4) 製剤の物性

日本薬局方 レボフロキサシン錠の規格に適合する。

(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

製品	含量	添加物
レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	1錠中 日本薬局方 レボフロキサシン水和物 256.2mg (レボフロキサシンとして 250mg)	結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウ
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」	1錠中 日本薬局方 レボフロキサシン水和物 512.5mg (レボフロキサシンとして 500mg)	結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、ヒプロメロース、酸化チタン、タルク、マクロゴール 6000、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄、カルナウバロウ

(2) 電解質などの濃度

該当しない

(3) 熱量

該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験²⁾

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」及びレボフロキサシン錠 500mg「イワキ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

結果

包装:PTP 包装しアルミピローに密封(40±1℃、75±5%RH)

	項目	試験回数	試験開始時	2ヶ月	4ヶ月	6ヶ月
250mg 錠	外観	3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合
	確認試験 ^{注1}	3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合
	含量均一性試験 (質量偏差試験) ^{注2}	10サンプル×3回試験 ×3ロット	適合			適合
	溶出試験 ^{注3} 30分後溶出率平均(%)	6ベッセル×3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合
			97.3±2.5	100.5±1.4	99.8±1.3	100.6±1.3
	含量(%)	3回試験	102.0	101.8	101.3	100.8
	残存率(%)	×3ロット	100.0	99.8	99.3	98.8
純度試験 ^{注4}	3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合	
500mg 錠	外観	3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合
	確認試験 ^{注1}	3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合
	含量均一性試験 (質量偏差試験) ^{注2}	10サンプル×3回試験 ×3ロット	適合			適合
	溶出試験 ^{注3} 30分後溶出率平均(%)	6ベッセル×3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合
			90.8±1.9	98.1±1.3	97.8±2.1	98.1±1.5
	含量(%)	3回試験	100.5	101.8	99.7	101.5
	残存率(%)	×3ロット	100.0	101.1	99.2	101.0
純度試験 ^{注4}	3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合	

注 1): 日本薬局方 レボフロキサシン錠 確認試験

注 2): 日本薬局方 一般試験法、製剤均一試験法、含量均一性試験法により試験する時、適合する。

注 3): 日本薬局方 レボフロキサシン錠溶出試験に適合する。

試験条件: 日局 溶出試験第2液、900mL、50rpm、パドル法。

溶出規格: 30 分間の溶出率は 80%以上

注 4): (参考試験)

日本薬局方レボフロキサシン水和物の純度試験により適合とする。

(2) 各種条件下における安定性(参考試験)²⁾

1)試験条件: 40℃75%RH で保存

剤形	包装	試験期間	概要
250mg 500mg 錠剤	PTP	6ヶ月	レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg「イワキ」は、試験期間内において、品質上の問題は認められなかった。
	PTP/アルミピロー		
	褐色ガラス瓶		
	無包装	8週間	
	薬包紙		
調剤用フィルム袋			
250mg 500mg 粉砕品	無包装	8週間	レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」の粉砕品は、8週目でわずかに固化した。500mg 錠粉砕品は特に変動は認められなかった。
	薬包紙		
	調剤用フィルム袋		

2) その他の苛酷条件

①50℃保存

剤形	包装	試験期間	概要
250mg 500mg 錠剤	PTP	250mg 錠 3ヶ月 500mg 錠 3ヶ月	レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg「イワキ」は、試験期間内において、品質上の問題は認められなかった。
	PTP/アルミピロー		

②92%RH 30℃保存

剤形	包装	試験期間	概要
250mg 500mg 錠剤	無包装	250mg 錠 2ヶ月 500mg 錠 2ヶ月	レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg「イワキ」は、試験期間内において、品質上の問題は認められなかった。

3) 25℃60%RH で保存

剤形	包装	試験期間	概要
250mg 500mg 錠剤	PTP	6ヶ月	レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg「イワキ」は、試験期間内において、品質上の問題は認められなかった。 なお、250mg の粉砕品の加速条件では 8 週目で固化が見られる。
	PTP/アルミピロー		
	褐色ガラス瓶		
	無包装	2ヶ月	
	薬包紙		
調剤用フィルム袋			
250mg 500mg 粉砕品	無包装	2ヶ月	
	薬包紙		
	調剤用フィルム袋		

4)試験条件: 光照射 25℃、60 万(lux・hr)又は 120 万(lux・hr)

剤形	包装	概要
250mg 500mg 錠剤	PTP	レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg 「イワキ」は、試験条件において、品質上の問題は認められなかった。
	褐色ガラス瓶	
	無包装	
	薬包紙	
	調剤用フィルム袋	
250mg 500mg 粉砕品	無包装	レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg 「イワキ」の粉砕品は、試験条件において、わずかに黄変が確認された。
	薬包紙	
	調剤用フィルム袋	

5)各種条件下安定性まとめ

錠剤は、40℃75%RH、光照射条件の PTP、PTP/アルミピロー、褐色ガラス瓶、無包装、薬包紙、調剤用のフィルム袋における条件において品質上の問題は認められなかった。また、50℃(高温条件)の PTP 及び PTP/アルミピロー、92%RH(高湿度)の無包装においても同様であった。

粉砕品は、40℃75%RH において 250mg 錠粉砕品で固化、光照射条件で 250mg 錠及び 500mg 錠粉砕品ともに黄変がみられた。いずれも、含量、溶出性に問題は見られなかった。粉砕品の保管については、遮光及び高温高湿を避け、長期にわたった保管を避けることを配慮することが最善である。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

(1) 日本薬局方 レボフロキサシン錠溶出試験に適合する。

試験条件:日局 溶出試験第2液、900mL、50rpm、パドル法。
 溶出規格:30 分間の溶出率は 80%以上

溶出結果 (6 ベッセル×3 回試験×3 ロット)

製剤	溶出率(%)	結果
レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	97.3±2.5	適合
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」	90.9±1.9	適合

(2) 生物学的同等性試験における溶出曲線³⁾

1)レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」

レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤について pH1.2、3.0、6.8 及び水の 4 条件について後発医薬品ガイドラインにおける溶出試験 (v. 溶出試験、3. 試験条件、2)「中性又は塩基性薬物を含む製剤、コーティング製剤」の項目)を行い、その溶出パターンを比較したところ、溶出挙動の同等性が確認された。

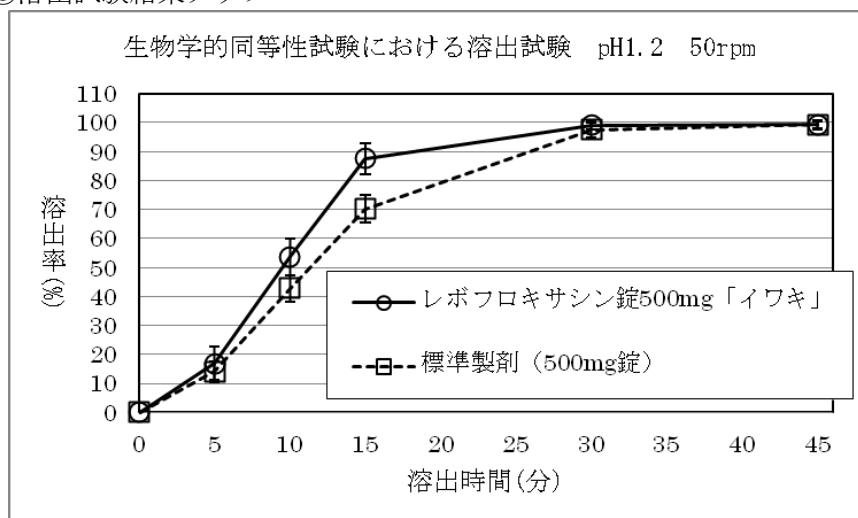
①条件

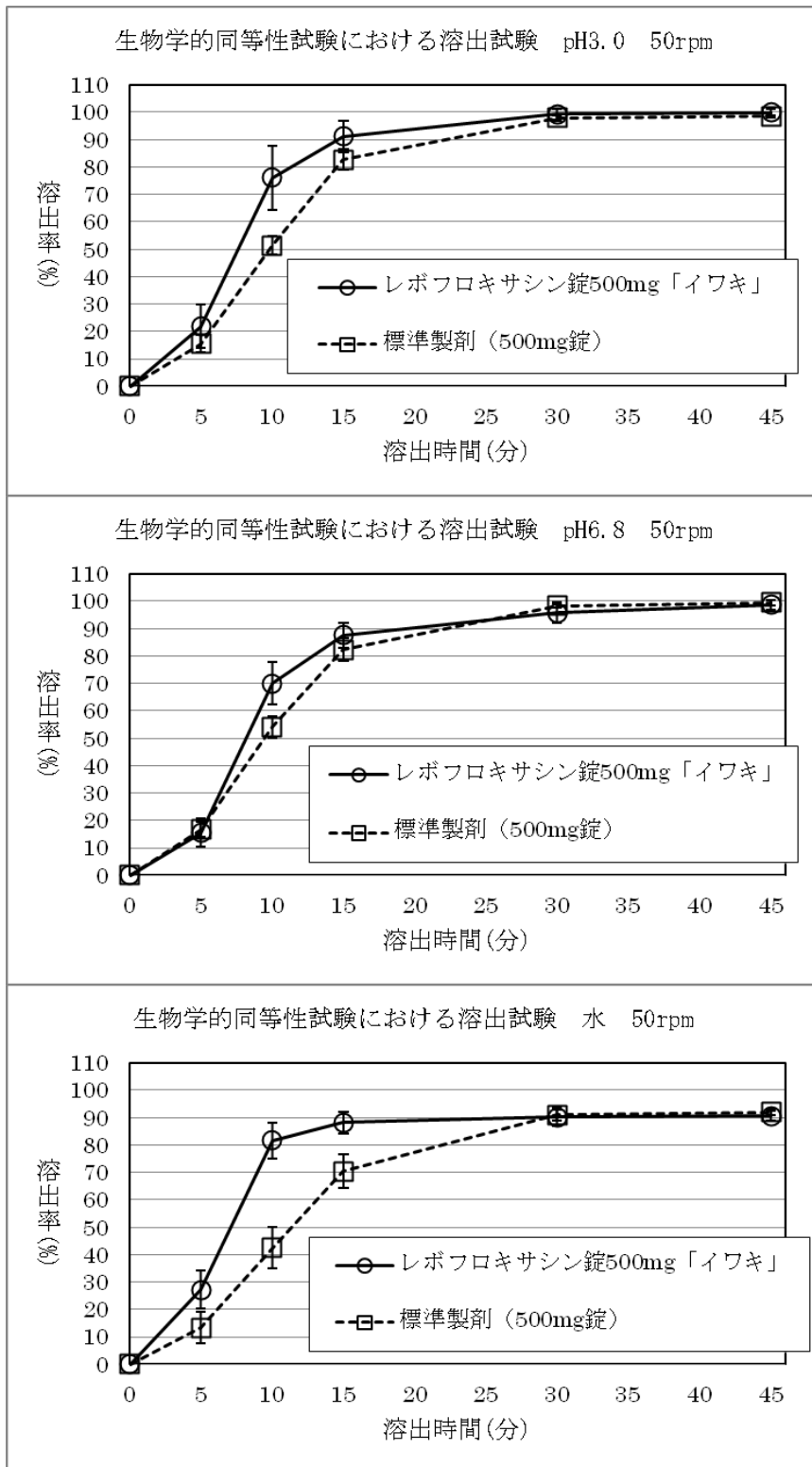
試験条件	パドル法 攪拌速度:50rpm 試験液量:900mL 試験液の温度:37°C 試験数:一条件につき 12 ベッセル	
溶出液	pH1.2 (日局(JP16)溶出試験第1液)	pH6.8 (日局(JP16)溶出試験第2液)
	pH3.0(McIlvaine の緩衝液)	水(日局精製水)
	(参考)試験条件の選択 試験液の決定のため、本試験に先立ち、pH3.0、pH4.0 及び pH5.0 の条件で溶出試験を行い、最も溶出が遅かった pH3.0 の試験液を本試験に選択した。	
定量法	紫外可視吸光度測定法	

②結果

50rpm で試験液 pH1.2、pH3.0、pH6.8 及び水を用いてレボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤について溶出試験を行った。溶出率は標準製剤で 15~30 分で平均 85%以上であった。レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」について後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインに従い求めた f2 関数の値は 50(pH1.2)、64(pH3.0)、73(pH6.8)及び 49(水)であり、いずれも 42 以上であった。以上の結果から本試験におけるレボフロキサシン錠 500mg「イワキ」の溶出挙動は標準製剤と同等であると判断した。

③溶出試験結果グラフ





2)レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」

レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」はレボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と成分組成比が類似しており、「含量が異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号)」に基づく溶出挙動の比較により、250mg 錠は 500mg 錠と同等とみなされた。

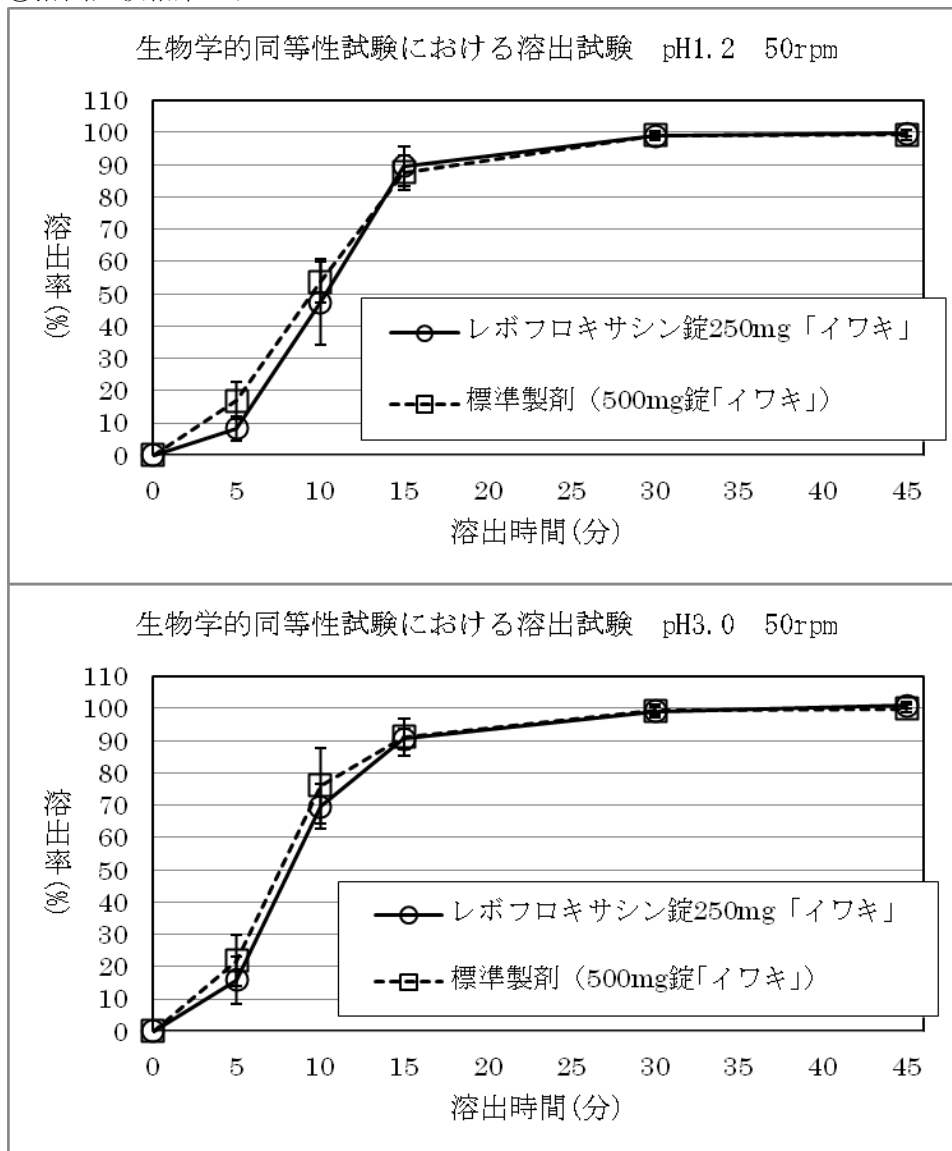
①条件

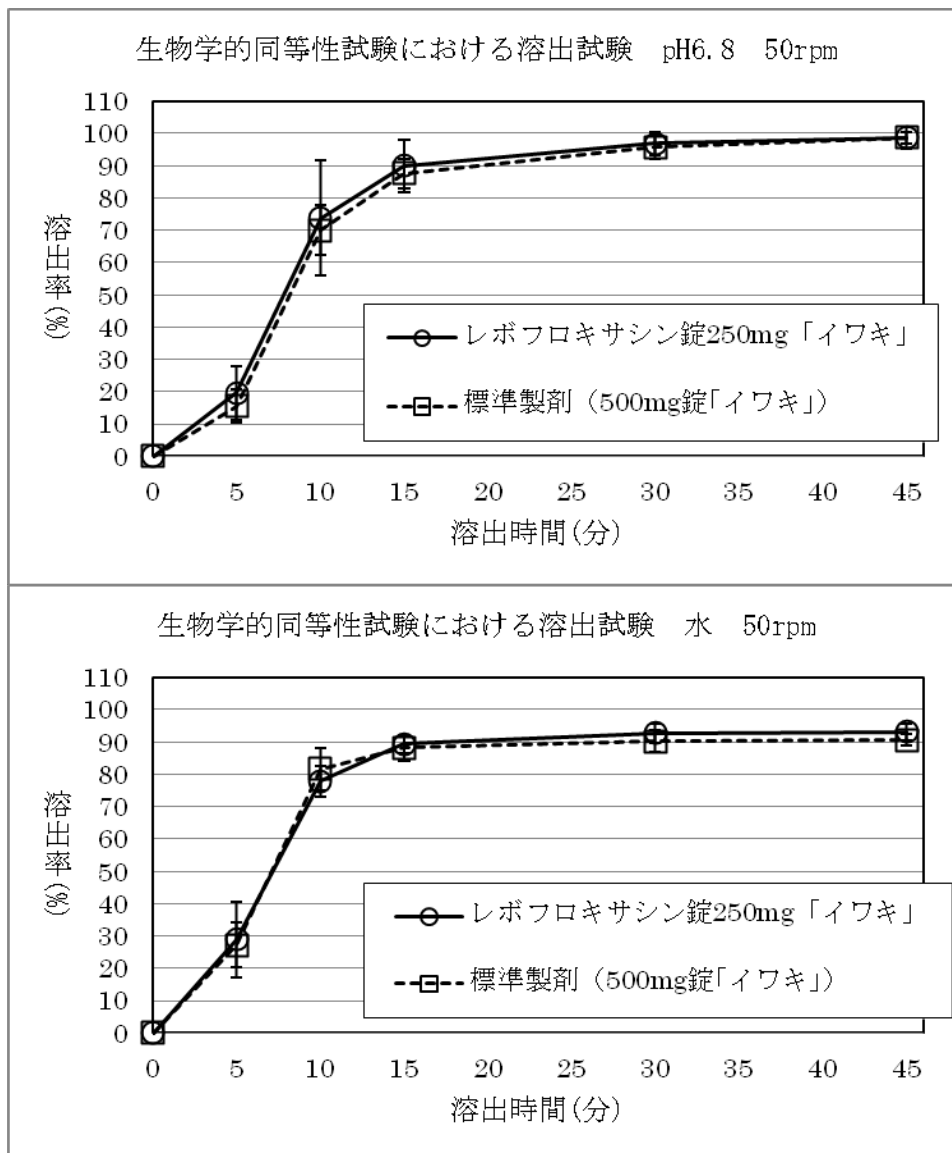
試験条件	パドル法 攪拌速度:50rpm 試験液量:900mL 試験液の温度:37°C 試験数:一条件につき 12 ベッセル	
溶出液	pH1.2 (日局(JP16)溶出試験第1液)	pH6.8 (日局(JP16)溶出試験第2液)
	pH3.0 (McIlvaine の緩衝液)	水 (日局精製水)
	(参考)試験条件の選択 試験液の決定のため、本試験に先立ち、pH3.0、pH4.0 及び pH5.0 の条件で溶出試験を行い、最も溶出が遅かった pH3.0 の試験液を本試験に選択した。	
定量法	紫外可視吸光度測定法	

②結果

50rpm で試験液 pH1.2、pH3.0、pH6.8 及び水を用いてレボフロキサシン錠 250mg「イワキ」と同錠 500mg「イワキ」について溶出試験を行った。溶出率はレボフロキサシン錠 250mg「イワキ」と同錠 500mg「イワキ」ともに 15分で平均 85%以上であった。含量の異なる経口固形剤の生物学的同等性試験ガイドラインのB水準に従って判定する時、溶出挙動は標準剤と同等であると判断した。

③溶出試験結果グラフ





10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当資料なし

(2) 包装

製品	包装単位
レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	100錠[10錠(PTP)×10]
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」	50錠[5錠(PTP)×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP包装

表:ポリ塩化ビニル 裏:アルミニウム

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

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

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

〈適応症〉

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

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、感染性腸炎、副鼻腔炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」⁴⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

3. 用法及び用量

(1)用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

通常、成人にはレボフロキサシンとして1回500mgを1日1回経口投与する。

なお、疾患・症状に応じて適宜減量する。

肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。

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

(2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

7.2 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、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 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
$20 \leq \text{Ccr} < 50$	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する。
$\text{Ccr} < 20$	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する。

〈腸チフス、パラチフス〉

7.3 レボフロキサシンとして(注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め)14日

間投与すること。

〈炭疽〉

7.4 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。

5. 臨床成績

(1)臨床データパッケージ

該当しない

(2)臨床薬理試験

該当しない

(3)用量反応探索試験

該当資料なし

(4)検証的試験

1)有効性検証試験

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

なお、炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、肺結核及びその他の結核症、Q熱に対する臨床試験は国内外とも実施されていない。

〈急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

成人の市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、又は急性気管支炎に対するレボフロキサシン(500mg×1回/日)の非盲検試験におけるブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、インフルエンザ菌等による呼吸器感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効症例/総症例	有効率(%)
急性気管支炎	14/14	100
肺炎	94/101 ^{注1)}	93.1
慢性呼吸器病変の二次感染	28/28	100
計	136/143	95.1

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

副作用発現頻度は39.5%(60/152例)であった。主な副作用は悪心7.9%(12/152例)、好酸球数増加7.2%(11/152例)、嘔吐、下痢、頭痛が各5.3%(8/152例)であった⁵⁾。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

下気道感染症(市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪)に対するレボフロキサシン(500mg×1回/日)の非盲検試験(中国)におけるブドウ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、クレブシエラ属、インフルエンザ菌、緑膿菌等による呼吸器感染症に対する有効率は次のとおりである。

疾患名	有効症例/総症例	有効率(%)
肺炎	348/357 ^{注2)}	97.5
慢性呼吸器病変の二次感染	399/411 ^{注3)}	97.1
計	747/768	97.3

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

注 3) 慢性気管支炎の急性増悪

副作用発現頻度は 31.4%(277/883 例)であった。主な副作用は浮動性めまい、白血球数減少が各 4.2%(37/883 例)、不眠症 3.5%(31/883 例)であった⁶⁾。

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

国内の市中肺炎患者を対象としたテリスロマイシンの実薬対照二重盲検比較試験においてレボフロキサシンが対照薬として使用され、レジオネラ肺炎に対するレボフロキサシン 100mg×3回/日^{注)}投与の有効率は 100%(6/6 例)であった⁷⁾。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

海外のレジオネラによる市中肺炎患者を対象とした臨床試験において、レボフロキサシン 500~750mg×1回/日^{注)}投与の有効率は 93.0%(66/71 例)であった⁸⁾。

〈膀胱炎、腎盂腎炎〉

17.1.5 国内第Ⅲ相試験

複雑性尿路感染症患者に対するレボフロキサシン(500mg×1回/日)の非盲検試験におけるブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、緑膿菌等による尿路感染症に対する有効率は次のとおりである。

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

副作用発現頻度は 17.8%(33/185 例)であった。主な副作用は下痢 3.8%(7/185 例)、消化不良 2.2%(4/185 例)、浮動性めまい、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 1.6%(3/185 例)であった⁹⁾。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

尿路感染症(急性単純性下部尿路感染症、急性腎盂腎炎、反復性尿路感染症、複雑性尿路感染症)に対するレボフロキサシン(500mg×1回/日)の非盲検試験(中国)におけるブドウ球菌属、腸球菌属、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属、プロテウス属等による尿路感染症に対する有効率は次のとおりである。

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

副作用発現頻度は24.9%(90/362例)であった。主な副作用は浮動性めまい4.4%(16/362例)、悪心4.1%(15/362例)、血中乳酸脱水素酵素増加3.9%(14/362例)であった¹⁰⁾。

〈子宮頸管炎、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎〉

17.1.7 国内第Ⅲ相試験

子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎、子宮頸管炎患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験におけるブドウ球菌属、大腸菌、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)等による産婦人科領域感染症に対する有効率は次のとおりである¹¹⁾。

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

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

〈表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、胆嚢炎、胆管炎〉

17.1.8 国内第Ⅲ相試験

皮膚科領域感染症患者に対するレボフロキサシン水和物の臨床試験において、ブドウ球菌属等による皮膚科領域感染症(表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡)に対する有効率は次のとおりである¹²⁾。

疾患名	(参考)100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例/総症例	有効率(%)
皮膚科領域感染症	390/436	89.4
表在性皮膚感染症(毛のう炎等) ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)	71/85	83.5
深在性皮膚感染症(せつ、せつ腫症等)	142/153	92.8
リンパ管・リンパ節	15/16	93.8
慢性膿皮症(皮下膿腫、汗腺炎等)	162/182	89.0

17.1.9 海外臨床試験

皮膚科領域感染症患者及び外科領域感染症患者に対するレボフロキサシン(500mg×1回/日)の臨床試験(欧米)において、ブドウ球菌属等による皮膚科領域感染症(表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、ざ瘡)、外科・整形外科領域感染症に対する有効率は次のとおりである¹³⁾。

疾患名	有効症例/総症例	有効率(%)
皮膚科領域感染症		
表在性皮膚感染症(毛のう炎等) ざ瘡(化膿性炎症を伴うもの)		
深在性皮膚感染症(せつ、せつ腫症等)	302/311 米国 ^{注4)}	97.1 米国 ^{注4)}
リンパ管・リンパ節	133/137 欧州 ^{注4)}	97.1 欧州 ^{注4)}
慢性膿皮症(皮下膿腫、汗腺炎等)		
外科・整形外科領域感染症		
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染		

注4) 単純性皮膚・皮膚組織感染症

17.1.10 国内第Ⅲ相試験

外科領域感染症患者に対するレボフロキサシン水和物の臨床試験において、外科・整形外科領域感染症、胆嚢炎・胆管炎に対する有効率は次のとおりである¹⁴⁾。

疾患名	(参考)100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例/総症例	有効率(%)
外科・整形外科領域感染症	146/181	80.7
外傷・熱傷及び手術創等の二次感染	101/129	78.3
乳腺炎	23/29	79.3
肛門周囲潰瘍	22/23	95.7
胆嚢炎・胆管炎	19/26	73.1

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

〈外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎〉

17.1.11 国内第Ⅲ相試験

外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎、化膿性唾液腺炎患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験におけるブドウ球菌属、緑膿菌等による耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効率は次のとおりである¹⁵⁾。

疾患名	(参考)100~200mg×3 ^{注)}	
	有効症例/総症例	有効率(%)
外耳炎	23/30	76.7
中耳炎	111/150	74.0
副鼻腔炎	52/68	76.5
化膿性唾液腺炎	9/11	81.8
計	195/259	75.3

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

〈涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎〉

17.1.12 国内第Ⅲ相試験

細菌性眼感染症患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験におけるブドウ球菌属等による眼科領域感染症に対する有効率は次のとおりである¹⁶⁾。

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

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

〈感染性腸炎、腸チフス、コレラ〉

17.1.13 国内第Ⅲ相試験

感染性腸炎患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験における赤痢菌、サルモネラ属、カンピロバクター属等による腸管感染症に対する有効率は次のとおりである¹⁷⁾。

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

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

〈歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎〉

17.1.14 国内第Ⅲ相試験

歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎患者に対するレボフロキサシン水和物の非盲検試験におけるレンサ球菌属等による歯科・口腔外科領域感染症に対する有効率は次のとおりである¹⁸⁾。

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

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

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

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

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

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 呼吸器感染症(急性咽頭・扁桃炎)

急性咽頭・扁桃炎の成人患者にレボフロキサシン 500mg 1日1回投与し、疾患重症度、局所所見及び臨床的症狀よりレボフロキサシンの有効性を検討した。投与終了7日後の臨床効果(治癒率)は95.0%(19/20例)であった¹⁹⁾。

17.2.2 尿路・性器感染症

尿路・性器感染症(急性単純性膀胱炎、複雑性膀胱炎、非淋菌性尿道炎(クラミジア・トラコモティス性)、急性細菌性前立腺炎及び急性精巣上体炎(細菌性及びクラミジア・トラコモティス性))を対象にレボフロキサシン 500mgを1日1回投与し、有効性及び安全性を検討した。各疾患の有効率は、急性単純性膀胱炎 97.4%(37/38例)、複雑性膀胱炎 82.9%(29/35例)、非淋菌性尿道炎 84.8%(28/33例)、急性細菌性前立腺炎 100%(2/2例)、急性精巣上体炎 80%(4/5例)であった²⁰⁾。

17.2.3 産婦人科領域感染症

レボフロキサシン 500mg 1日1回7日間経口投与し、非淋菌性子宮頸管炎(クラミジア・トラコモティス性)及び子宮内感染に対する有効性及び安全性を検討した。各疾患の有効率は、非淋菌性子宮頸管炎(クラミジア・トラコモティス性)94.4%(17/18例)、子宮内感染 94.7%(18/19例)であった²¹⁾。

17.2.4 耳鼻咽喉科領域感染症

中耳炎・副鼻腔炎の成人患者にレボフロキサシン 500mg1日1回投与し、上顎洞粘膜内への移行性及び有効性を検討した。各疾患の有効率は、中耳炎 100.0%(13/13例)、副鼻腔炎 85.9%(73/85例)であった²²⁾。

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
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連のある化合物又は化合物群

合成抗菌薬 ピリドンカルボン酸系製剤(キノロン系抗菌薬)

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

18.1 作用機序

レボフロキサシ錠は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性 S 体であるレボフロキサシンの水和物を含有するニューキノロン系経口抗菌製剤で、細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに作用し、DNA 複製を阻害する。DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIV阻害活性はオフロキサシンの約 2 倍の強さであった²³⁻²⁸⁾。抗菌作用は殺菌的であり^{23)、29)}、MIC 付近の濃度で溶菌が認められた³⁰⁾。

(2)薬効を裏付ける試験成績

18.2 抗菌作用

レボフロキサシ錠は、嫌気性菌を含むグラム陽性菌群及びグラム陰性菌群に対し、広範囲な抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、ならびに大腸菌、クレブシエラ属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属を含む腸内細菌科、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性菌群、淋菌、インフルエンザ菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、アクネ菌などに強力な抗菌活性を示した。また、炭疽菌、結核菌、ペスト菌、ブルセラ属、野兎病菌、Q 熱リケッチア(コクシエラ・ブルネティ)、トラコーマクラミジア(クラミジア・トラコマティス)、肺炎クラミジア(クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)に対しても抗菌力を示した^{23)、29)、31)-42)}。実験的マウス感染治療試験において、レボフロキサシ錠は優れた治療効果を示した³²⁾。

18.3 耐性化に及ぼす用法及び用量の影響

In vitro でヒト血中濃度推移を培地中に再現したモデルにおいて、500mg 1 日 1 回投与は 100mg 1 日 3 回投与と比較して、肺炎球菌及び大腸菌の耐性菌出現を抑制した⁴³⁾。[7.1 参照]

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

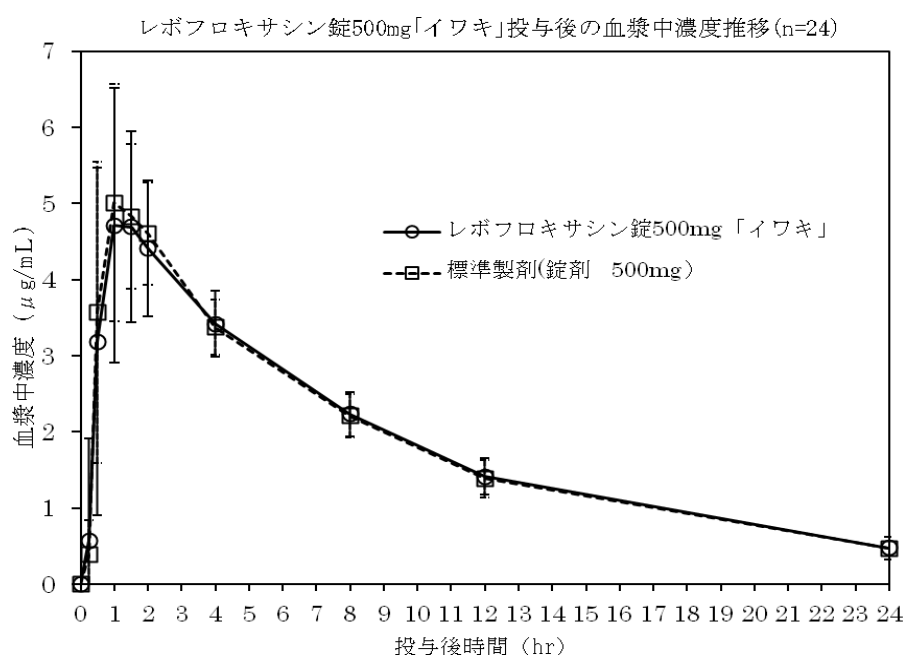
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

[血漿中濃度: 生物学的同等性試験]³⁾

1) 試験結果概要

レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 1 錠 (レボフロキサシンとして 500mg) 日本人健康成人男性 24 名に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ (AUC、C_{max}) について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.8)~log(1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。



薬物動態パラメータ (平均±標準偏差)

パラメータ	レボフロキサシン錠 500mg 「イワキ」n=24	標準製剤 n=24
C _{max} (μg/mL)	5.73 ± 1.20	5.62 ± 1.06
AUC _{0-24hr} (μg·hr/mL)	44.88 ± 6.05	44.96 ± 6.10
AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)	49.90 ± 7.88	49.95 ± 7.90
T _{max} (hr)	1.5 ± 1.10	1.3 ± 0.76
T _{1/2} (hr)	7.09 ± 1.04	7.08 ± 1.01
K _{el} (/hr)	0.100 ± 0.013	0.100 ± 0.013
MRT _{0-∞} (hr)	10.06 ± 1.42	9.95 ± 1.46

血漿中濃度並びにパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

2)生物学的同等性試験の詳細情報(治験デザイン等)

試験概要	ガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号に基づいて実施した。 本治験は GCP を遵守して実施した。
	試験方法	<ul style="list-style-type: none"> 2 剤 2 期の非盲検絶食下单回経口投与クロスオーバー試験 血漿中のレボフロキサシン未変化体濃度の薬物動態から両製剤の生物学的同等性を検証した。
試験方法	被験者	<ul style="list-style-type: none"> 20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 BMI 平均 21.78±1.65(kg/m²)
	投与量及び投与方法	<ul style="list-style-type: none"> 単回投与(第 I 期と第 II 期の間の休薬期間は 5 日間以上とした) レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」及び標準製剤(レボフロキサシンとして 500mg)1 錠を空腹時に水 150mL とともに単回経口投与した。絶食時間は 10 時間以上、服用後の食事は 4 時間以降。
	被験者数	24 例のうち、生物学的同等性解析対象 24 例
	体液の採取方法及び測定方法	<ul style="list-style-type: none"> 体液の採取時間 投与前、投与後 15 分、30 分、1 時間、1.5 時間、2 時間、4 時間、8 時間、12 時間、24 時間の 10 ポイント 測定方法 :LC/MS/MS
同等性	試験結果	<ul style="list-style-type: none"> 本試験における各パラメーターの平均値 標準偏差を「1)試験結果の概要」に記載
	同等性の要約	<ul style="list-style-type: none"> 本試験の結果、レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」と標準製剤との平均値の差の 90%信頼区間は AUC_t では log(0.977)~log(1.02)、C_{max} では log(0.913)~log(1.13)であった。従って『後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン』で示されている同等性の判定基準 log(0.80)~log(1.25)に適合したことから、レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」は標準製剤と生物学的に同等であると判断した。

(3)中毒域

該当資料なし

(4)食事・併用薬の影響

<p>16.7 薬物相互作用</p> <p>16.7.1 アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤</p> <p>レボフロキサシン 100mg^{注)}単回経口投与時に、水酸化アルミニウム(1g)、硫酸鉄(160mg)又は酸化マグネシウム(500mg)を併用投与した場合、レボフロキサシンのバイオアベイラビリティは単回投与に比較し、それぞれ 56%、81%及び 78%に減少した。また、C_{max} も有意に低下した⁴⁴⁾。[10.2 参照]</p> <p>16.7.2 その他の薬剤</p> <p>(1)シメチジン、プロベネシド</p> <p>健康成人に、シメチジン 400mg を 1 日 2 回 7 日間又はプロベネシド 500mg を 1 日 4 回 7 日間投与し、4 日目にレボフロキサシン 500mg を空腹時単回経口投与した。シメチジン又はプロベネシドとの併用によりレボフロキサシンの AUC_{0-72hr} はそれぞれ 27.0%及び 38.2%上昇し、t_{1/2} はそれぞれ 30.5%及び 31.8%延長したが、C_{max} に影響はみられなかった⁴⁵⁾(外国人データ)。</p> <p>注) 本剤の承認された用量は、レボフロキサシンとして 500mg である。</p>

(参考)

VII.1.(2)生物学的同等性試験は服用前 10 時間、服用後 4 時間の絶食試験である。

2. 薬物速度論的パラメータ

- | | |
|----------------------------|--------|
| (1) 解析方法 | 該当資料なし |
| (2) 吸収速度定数 | 該当資料なし |
| (3) 消失速度定数 | |
| [VII. 1. (2) 生物学的同等性試験] 参照 | |
| (4) クリアランス | 該当資料なし |
| (5) 分布容積 | 該当資料なし |
| (6) その他 | 該当資料なし |

3. 母集団(ポピュレーション)解析

- | | |
|----------------|--------|
| (1) 解析方法 | 該当資料なし |
| (2) パラメーター変動要因 | 該当資料なし |

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

- | | |
|--|--------|
| (1) 血液—脳関門通過性 | 該当資料なし |
| (2) 血液—胎盤関門通過性 | 該当資料なし |
| (3) 乳汁への移行性 | |
| 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。
[オフロキサシンでヒト母乳中へ移行することが報告されている。] | |
| (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 | |

16.3 分布

16.3.1 日本人における成績

患者にレボフロキサシンとして 500mg を単回経口投与した場合、口蓋扁桃(投与後 2.6~4.1 時間で対血漿中濃度比:1.42~1.89)、前立腺(投与後 2.9~4.0 時間で対血漿中濃度比: 0.76~1.58)、耳漏(投与後 1~4 時間で対血漿中濃度比:0.40~0.88)、上顎洞粘膜(投与後 2.3~5.8 時間で対血漿中濃度比:0.89~2.29)、鼻汁(投与後 1~4 時間で対血漿中濃度比:0.11~1.39)であり、高い移行性を示した。

なお、健康成人又は患者にレボフロキサシン水和物として 100mg 又は 200mg^{注)}を単回経口投与した場合、皮膚(投与後 0.8~4 時間で対血清中濃度比:平均 1.1)、唾液(対血清中濃度比:約 0.7)、口蓋扁桃(対血清中濃度比:約 2)、喀痰(対血清中濃度比:0.8~1.1)、前立腺(投与後 1~6 時間で対血清中濃度比:0.8~1.9)、前立腺液(投与後 1.5~4 時間で対血清中濃度比:約 0.6)、房水(投与後 2~9 時間で対血清中濃度比:0.14~0.31)、涙液(100mg 投与で最高濃度 0.61 μ g/mL)、耳漏(投与後 2 時間で対血清中濃度比:0.6)、上顎洞粘膜(投与後 2~6 時間で対血清中濃度比:1.1~1.9)、女性性器(100mg 投与後 3~4 時間で 0.6~2.1 μ g/g)に移行性を示した¹⁹⁾
20)22),46)-49)。

16.3.2 外国人における成績

健康成人又は患者にレボフロキサシンとして 500mg を単回経口投与した場合、炎症性滲出液(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⁵⁰⁾。

注) 本剤の承認された用量は、レボフロキサシンとして 500mg である。

(参考)¹⁾

経口投与した場合、皮膚や唾液などに高い移行性を示し、主に尿中に排泄される。

(6)血漿蛋白結合率

16.3 分布

16.3.3 血漿蛋白結合率

レボフロキサシン 1~50 μ g/mL の in vitro でのヒト血漿蛋白結合率は、限外ろ過法で約 26~36%であった⁵¹⁾。

6. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

16.4 代謝

16.4.1 尿中代謝物

健康成人にレボフロキサシン水和物として 100mg^{註)}を単回経口投与した場合、投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は、未変化体が投与量の 79.6%、脱メチル体が 1.75%、N-オキサイド体が 1.63%であった⁵²⁾。

16.4.2 胆汁中代謝物

患者 4 例にレボフロキサシン水和物として 100mg^{註)}を単回経口投与後 2~3.5 時間での胆嚢胆汁中グルクロン酸抱合体濃度は 0.05~0.44 μ g/mL であり、未変化体に対する割合は 3.9~25.8%であった。また、胆管胆汁中にもほぼ同程度のグルクロン酸抱合体が認められた⁵³⁾。

注) 本剤の承認された用量は、レボフロキサシンとして 500mg である。

- | | |
|-----------------------------|--------|
| (2)代謝に關与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率 | 該当資料なし |
| (3)初回通過効果の有無及びその割合 | 該当資料なし |
| (4)代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 | 該当資料なし |

7. 排泄

(1)排泄部位及び経路

16.5 排泄

健康成人にレボフロキサシンとして 500mg を単回経口投与した場合、投与後 0~24 時間の尿中濃度は、138.8~877.7 μ g/mL であり、投与後 72 時間までに投与量の 83.76%が未変化体として尿中に排泄された。レボフロキサシンは、主に未変化体の尿中排泄によって体内から消失する⁵⁴⁾。また、健康成人男性 5 例にレボフロキサシン水和物として 200mg^{註)}を食後投与した場合、糞中には投与後 72 時間で投与量の 3.9%が未変化体として排泄された⁵⁵⁾。

注) 本剤の承認された用量は、レボフロキサシンとして 500mg である。

(2)排泄率

「VII.7(1)排泄部位及び経路」参照

(3)排泄速度

該当資料なし

(参考)¹⁾

主に尿中に排泄される。投与後 24 時間までの累積尿中排泄率は、未変化体が投与量の 79.6%、脱メチル体は 1.75%、N-オキサイドが 1.63%であった。また胆汁中のグルクロン酸抱合体濃度は未変化体に対して 3.9~25.8%であった。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当しない

10. 特定の背景を有する患者

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

CLcr 値により群分けし、レボフロキサシン 500mg を空腹時単回経口投与した場合、腎機能の低下に伴い血漿中濃度の生物学的半減期の延長、尿中濃度の低下及び尿中排泄率の低下が認められた⁵⁶⁾。[7.2、9.2、9.8.2 参照]

(ノンコンパートメント解析、22 例、平均±標準偏差)

CLcr (mL/min)	患者数	t1/2 (hr)	AUC _{0-72hr} (μ g·hr/mL)	尿中排泄率 (%) (0~48hr)
50 \leq CLcr	11	9.17 \pm 1.28	81.74 \pm 20.78	80.02 \pm 6.08
20 \leq CLcr < 50	7	15.88 \pm 3.79	150.96 \pm 18.03	56.39 \pm 13.51
CLcr < 20	4	33.69 \pm 14.57	250.66 \pm 58.30	28.28 \pm 11.83

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]

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

5. 効能又は効果に関連する注意

〈咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、感染性腸炎、副鼻腔炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」⁴⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

7.2 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、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 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
$20 \leq \text{Ccr} < 50$	初日500mgを1回、2日目以降250mgを1日に1回投与する。
$\text{Ccr} < 20$	初日500mgを1回、3日目以降250mgを2日に1回投与する。

〈腸チフス、パラチフス〉

7.3 レボフロキサシンとして(注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め)14日間投与すること。

〈炭疽〉

7.4 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

8.2 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

8.3 大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、観察を十分に行うとともに、腹部、胸部又は背部に痛み等の症状があらわれた場合には直ちに医師の診察を受けるよう患者に指導すること。[9.1.5、11.1.16 参照]

8.4 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。

〈肺結核及びその他の結核症〉

8.5 他の抗結核薬との併用により、重篤な肝機能障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。

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

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
痙攣を起こすことがある。

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

9.1.3 重篤な心疾患(不整脈、虚血性心疾患等)のある患者
QT 延長を起こすことがある。

9.1.4 重症筋無力症の患者
症状を悪化させることがある。

9.1.5 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子(マルファン症候群等)を有する患者
必要に応じて画像検査の実施を考慮すること。海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある。[8.3、11.1.16 参照]

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

高い血中濃度の持続が認められている。なお、血液透析又は CAPD(持続的外来腹膜透析)は、体内からのレボフロキサシン除去への影響は少ないと報告があり⁵⁷⁾⁻⁵⁹⁾、透析後の追加投与は不要と考えられる。[7.2、16.6.1 参照]

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

〈炭疽等の重篤な疾患以外〉

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

〈炭疽等の重篤な疾患〉

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

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈炭疽等の重篤な疾患以外〉

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

〈炭疽等の重篤な疾患〉

9.7.2 治療上の有益性を考慮して投与すること。[9.7.1 参照]

(8) 高齢者

9.8 高齢者 9.8.1 腱障害があらわれやすいとの報告がある。[11.1.12 参照] 9.8.2 投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多いため、高い血中濃度が持続するおそれがある。 [7.2、16.6.1 参照]
--

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由
設定されていない
- (2) 併用注意とその理由

10. 相互作用 10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。
アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、 鉄剤 水酸化アルミニウム、酸化マグネシウム、硫酸鉄等 [16.7.1 参照]	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与 1～2 時間後に投与する。	これらの薬剤とキレートを形成し、本剤の吸収が低下すると考えられている。
クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	ワルファリンの作用を増強し、プロトロンビン時間の延長が認められたとの報告がある。	ワルファリンの肝代謝を抑制、又は蛋白結合部位での置換により遊離ワルファリンが増加する等と考えられている。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 デラマニド等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により QT 延長作用が相加的に増加するおそれがある。
副腎皮質ホルモン剤 (経口剤及び注射剤) プレドニゾロン ヒドロコルチゾン等	腱障害のリスクが増大するとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序は不明である。

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。 11.1.2 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis: T E N) (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(Torsades de pointes を含む)(頻度不明) 11.1.5 急性腎障害(頻度不明)、間質性腎炎(頻度不明)
--

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

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(初期症状:嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等)があらわれることがある。

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

汎血球減少症、無顆粒球症(初期症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)、ヘモグロビン尿等を伴う溶血性貧血、血小板減少があらわれることがある。

11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)、好酸球性肺炎(頻度不明)

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.9 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)

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)

[8.3、9.1.5 参照]

11.1.17 末梢神経障害(頻度不明)

しびれ、筋力低下、痛み等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症	発疹	そう痒症	蕁麻疹、光線過敏症
精神神経系	めまい、不眠、頭痛	傾眠、振戦、意識障害	幻覚、錐体外路障害、ぼんやり、しびれ感
泌尿器		血尿、クレアチニン上昇	頻尿、尿閉、無尿、尿蛋白陽性、BUN 上昇
肝臓	ALT 上昇、LDH 上昇、AST 上昇	肝機能異常、 γ -GTP 上昇、血中ビリルビン増加、ALP 上昇	
血液	白血球数減少、好酸球数増加、好中球数減少、血小板数減少	リンパ球数減少、貧血	
消化器	悪心、嘔吐、下痢、腹部不快感、食欲不振	腹痛、口渇、腹部膨満、胃腸障害、消化不良、便秘	口内炎、舌炎
感覚器		味覚異常、耳鳴	味覚消失、視覚異常、無嗅覚、嗅覚錯誤
循環器		動悸	低血圧、頻脈
その他		胸部不快感、CK 上昇、四肢痛、関節痛 ^{注)} 、咽喉乾燥、尿中ブドウ糖陽性、熱感、浮腫	高血糖、筋肉痛、発熱、関節障害、発汗、胸痛、脱力感、倦怠感

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

(参考)¹⁾参考

ピリドンカルボン酸系抗菌剤の中毒症状

毒性機序	痙攣誘発作用	
中毒症状	悪心、嘔吐、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、興奮、幻覚、痙攣、せん妄、小脳失調、頭蓋内圧上昇(頭痛、嘔吐、うっ血乳頭等の症状)、代謝性アシドーシス、血糖上昇、肝障害(S-GOT・S-GPT・ALP 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・関節の障害、白内障、視力障害、色覚異常、複視、発疹、光線過敏症などの皮膚症状、ショック	
処置方法	① 胃洗浄 ② 吸着剤 活性炭(40～60g→水 200mL) ③ 下剤 硫酸マグネシウム(30g→水 200mL)または、クエン酸マグネシウム(50g→水 200mL) ④ 輸液(肝保護剤を加える) ・代謝性アシドーシス(炭酸水素ナトリウム注) ・尿のアルカリ化(炭酸水素ナトリウム注)(腎からの排泄を増加させる)	⑤ 強制利尿 フロセミド注 ⑥ 対症療法 痙攣:ジアゼパムの静注を繰り返す。 ⑦ 重症の場合 血液灌流を行う。

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

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 該当資料なし
- (3) その他の薬理試験 該当資料なし

2. 毒性試験

- (1) 単回投与毒性試験 該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験 該当資料なし
- (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(経口投与での試験) 該当資料なし
- (6) 局所刺激性試験 該当資料なし
- (7) その他の特殊毒性 該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

(1)製剤

処方箋医薬品^{注)} 注)注意一医師等の処方箋により使用すること。

(2)有効成分

該当しない

2. 有効期間

3年(外箱に記載)

(参考)安定性試験

最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度75%、6ヶ月)の結果、外観及び含量等は規格の範囲内であり、レボフロキサシン錠250mg「イワキ」及びレボフロキサシン錠500mg「イワキ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された。

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取り扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

資材種類	提供内容
RMP	該当しない
患者向け医薬品ガイド	あり
くすりのしおり	あり

6. 同一成分・同効薬

(1)同一有効成分

クラビット錠・細粒、クラビット点眼液 他

(2)同効薬

合成抗菌剤 ペリドンカルボン酸系製剤(キノロン系抗菌薬)

7. 国際誕生年月日

1993年10月

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

レボフロキサシン錠250mg「イワキ」

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
2014年8月15日	22600AMX00979000	2014年12月12日	2014年12月12日

レボフロキサシン錠500mg「イワキ」

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
2014年8月15日	22600AMX00980000	2014年12月12日	2014年12月12日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

製品	効能・効果追加承認年月日	内容
レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	2016年3月9日	適応菌種として「結核菌」、適応症として「肺結核及びその他の結核症」の追加
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」	2016年3月9日	

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

平成 18 年 3 月 6 日付の厚生労働省告示第 107 号「投与期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

(参考)

7. 用法及び用量に関連する注意	
〈効能共通〉	
7.1 耐性菌の出現を抑制するため、用量調節時を含め分割投与は避け、必ず 1 日量を 1 回で投与すること。[18.3 参照]	
7.2 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、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 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 ≤ Ccr < 50	初日 500mg を 1 回、2 日目以降 250mg を 1 日に 1 回投与する。
Ccr < 20	初日 500mg を 1 回、3 日目以降 250mg を 2 日に 1 回投与する。
〈腸チフス、パラチフス〉	
7.3 レボフロキサシンとして(注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め) 14 日間投与すること。	
〈炭疽〉	
7.4 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁 (EMA) が 60 日間の投与を推奨している。	

13. 各種コード

製剤	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 システムコード	HOT 番号 (9 桁)
レボフロキサシン 錠 250mg「イワキ」	6241013F2012	6241013F2136	622389401	123894501
レボフロキサシン 錠 500mg「イワキ」	6241013F3019	6241013F3132	622389501	123895201

14. 保険給付上の注意

該当しない

なお、本剤は診療報酬上の後発医薬品に該当する。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 第十八改正 日本薬局方解説書
- 2) 岩城製薬株式会社 社内資料(安定性試験)
- 3) 岩城製薬株式会社 社内資料(生物学的同等性)
- 4) 厚生労働省健康局結核感染症課編:抗微生物薬適正使用の手引き
- 5) 呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験(国内第Ⅲ相)
(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.12)
- 6) 下気道感染症を対象とした臨床試験(海外第Ⅲ相)
(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 7) 河野 茂ほか:日本化学療法学会雑誌 2003;51(S-1):255-278
- 8) Yu VL, et al.:Chest 2004;125(6):2135-2139
- 9) 複雑性尿路感染症を対象とした一般臨床試験(国内第Ⅲ相)
(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.13)
- 10) 尿路感染症を対象とした臨床試験(海外第Ⅲ相)
(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.11)
- 11) 国内第Ⅲ相試験(産婦人科領域)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 12) 国内第Ⅲ相試験(皮膚科領域)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 13) 海外臨床試験(皮膚科、外科領域)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 14) 国内第Ⅲ相試験(外科領域)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 15) 国内第Ⅲ相試験(耳鼻科領域)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 16) 国内第Ⅲ相試験(眼科領域)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 17) 国内第Ⅲ相試験(感染性腸炎領域)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 18) 国内第Ⅲ相試験(歯科・口腔外科領域)
(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 19) 山中昇ほか:耳鼻咽喉科臨床 2011;104(9):657-666
- 20) 安田満ほか:日本化学療法学会雑誌 2011;59(6):585-596
- 21) 三嶋廣繁ほか:Jpn J Antibiot 2011;64(4):217-228
- 22) 山中昇ほか:耳鼻咽喉科臨床 2011;104(8):591-605
- 23) Fujimoto T, et al.:Chemotherapy 1990;36:268-276
- 24) Imamura M, et al.:Antimicrob Agents Chemother.1987;31(2):325-327
- 25) Hoshino K, et al.:Antimicrob Agents Chemother.1991;35(2):309-312
- 26) Hoshino K, et al.:Antimicrob Agents Chemother.1994;38(11):2623-2627
- 27) Tanaka M, et al.:Antimicrob Agents Chemother.1991;35(7):1489-1491
- 28) Tanaka M, et al.:Antimicrob Agents Chemother.1997;41(11):2362-2366
- 29) Une T, et al.:Antimicrob Agents Chemother. 1988;32(9):1336-1340
- 30) Tanaka M, et al.:Arzneimittel-Forsch/Drug Res.1989;39(Ⅱ)(7):750-754
- 31) *Legionella pneumophila* に対する in vitro 抗菌活性
(クラビット錠:2006年2月23日承認、審査報告書)
- 32) Tanaka M, et al.:J Antimicrob Chemother. 1990;26(5):659-666
- 33) 五嶋瑛智子ほか:Chemotherapy 1992;40(S-3):14-26
- 34) 渡辺邦友ほか:Chemotherapy 1992;40(S-3):57-63
- 35) 西野武志ほか:Chemotherapy 1992;40(S-3):36-50
- 36) Freaux JA, et al.:Antimicrob Agents Chemother.1996;40(11):2646-2647
- 37) Ikäheimo I, et al.:J Antimicrob Chemother. 2000;46(2):287-290
- 38) Trujillano-Martin I, et al.:Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(1):194-195
- 39) Maurin M, et al.:J Antimicrob Chemother. 1997;39(6):725-730

- 40) 臨床分離株に対する抗菌活性(クラビット点滴静注:2010年10月27日承認、審査報告書)
- 41) 新鮮臨床分離結核菌(多剤耐性結核菌を含む)に対する抗菌活性
(クラビット錠:2015年8月24日承認、審査報告書)
- 42) 中尾偕主ほか:西日本泌尿器科 1994;56(4):461-464
- 43) 神田裕子ほか:日本化学療法学会雑誌 2009;57(1):1-14
- 44) Shiba K, et al.:Antimicrob Agents Chemother 1992;36(10):2270-2274
- 45) シメチジン、プロベネシドによる影響(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
- 46) 分布(日本人)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.3.3)
- 47) 分布(日本人)(クラビット錠・細粒:2002年3月15日承認、審査報告書)
- 48) 山下真寿男ほか:Chemotherapy. 1992;40(Suppl 3):203-209
- 49) 公文裕巳、大森弘之:西日本泌尿器科 1992;54(6):951-953
- 50) 分布(外国人)(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 51) 血漿蛋白結合率(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.2)
- 52) 尿中代謝物(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.3)
- 53) 谷村 弘ほか:Jpn J Antibiot. 1992;45(5):557-568
- 54) 尿中排泄(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.2.2、2.7.6.1)
- 55) Nakashima M, et al.:臨床薬理 1992;23(2):515-520
- 56) 腎機能低下者を対象とした臨床薬理試験(国内第Ⅲ相)
(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 57) Effects of Renal Dysfunction(クラビット錠:2009年4月22日承認、申請資料概要 2.7.6.4)
- 58) 梅田 優ほか:日本透析医学会雑誌 1997;30(2):109-115
- 59) Kanamori M, et al.:臨床薬理 2001;32(3):91-99

2. その他の参考文献

- 1) ^{参考} 急性中毒情報ファイル 第4版 廣川書店

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意

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

(1) 粉砕

「IV. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

(参考試験)簡易懸濁法 次ページ

2. その他の関連資料

なし

レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg「イワキ」簡易懸濁法

2014 年 10 月
岩城製薬 学術部

[検体]

品 名	製造販売元	製造番号
レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	岩城製薬(株)	45088
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」		45089

経管栄養用カテーテル (8Fr. チューブ) : ニューエンテラル フィーディング チューブ 日本シャードウッド(株)製

[試験方法]

シリンジのピストン部を抜き取り、シリンジ内に錠剤をそのまま 1 個入れてピストンを戻し、シリンジに 55℃の水 20mL を吸い取り、筒先に蓋をして 5 分間自然放置する。5 分後にシリンジを手で 90 度 15 往復横転し、崩壊懸濁の状況を観察する。5 分後に崩壊しない場合は、更に 5 分間放置後、同様の操作を行う。それでも崩壊懸濁しない場合は、この方法を中止する。中止した製品は錠剤 1 個を薬包紙に包み、上から乳棒で数回叩いて粉碎後、上述と同様の操作を行う。

得られた懸濁液を経管栄養用カテーテル (8Fr. チューブ) の注入端より、約 2~3mL/sec の速度で注入し、通過性を観察する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から 3 分の 2 を水平に注入し、他端 (注入端) を 30cm の高さにセットする。注入後に適量の水を注入してチューブ内を洗うとき、チューブ内に残存物が見られなければ、通過性に問題なしとする。

上記操作とは別に、100 mL メスフラスコに錠剤を 5 個入れて水 60 mL を加え、超音波処理及び振とう後、水を加えて 100 mL とする。この液 20 mL を 100 mL メスフラスコにとり、約 55℃にて 15 分間加温する。室温にて放冷した後、薄めた 3 mol/L 塩酸試液(1→100)を加え、100 mL とする。この液 1 mL を薄めた 3 mol/L 塩酸試液(1→100)を加え、250mg 錠では 50 mL、500mg 錠では 100mL とする。その後、メンブランフィルターでろ過し、試料溶液とする。以下、日本薬局方第 16 改正第一追補レボフロキサシン錠定量法を準用し、加温操作なしとして調製した試料溶液の有効成分含量に対する残存率から、溶液の安定性を確認する。

[試験結果]

錠剤を約 55℃の水に入れ、自然放置後に攪拌した時の崩壊状況

放置時間	レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」			レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」		
	1 回	2 回	3 回	1 回	2 回	3 回
5 分	○	○	△	○	○	△
10 分	—	—	○	—	—	○

- : 完全崩壊またはディスペンサーに吸い取り可能
- × : 投与困難
- △ : 時間をかければ完全崩壊しそうな状況、またはフィルム残存等によりチューブを閉塞する危険性がある
- : 簡易懸濁法対象外

[判定]

レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」			レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」		
1回	2回	3回	1回	2回	3回
適1	適1	適1	適1	適1	適1

適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過する

適2：錠剤のコーティングを破壊すれば、10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブを通過

不適：簡易懸濁法では経管投与に適さない

[溶液の安定性]

錠剤を水に懸濁させた液を 55℃ 15 分間放置後の LVF (レボフロキサシン) 残存率

[レボフロキサシン錠 250mg 「イワキ」]

加温操作	なし			あり		
回数	1	2	3	1	2	3
試料溶液 1 mL 中の LVF 含量 (μg/mL)	49.13	50.30	49.05	50.17	50.21	50.50
平均 LVF 含量 (μg/mL)	49.5			50.3		
残存率 (%)				101.6		

[レボフロキサシン錠 500mg 「イワキ」]

加温操作	なし			あり		
回数	1	2	3	1	2	3
試料溶液 1 mL 中の LVF 含量 (μg/mL)	49.89	51.76	51.03	50.40	51.79	50.39
平均 LVF 含量 (μg/mL)	50.9			50.9		
残存率 (%)				100.0		

[考察]

崩壊状況の観察において、レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg 「イワキ」の両剤は、放置時間 5 分ではわずかに欠片を認めたが、10 分後では完全に崩壊した。通過性に問題はなく、判定は適 1 であった。溶液は、含量低下なく安定であった。

[まとめ]

以上より、レボフロキサシン錠 250mg 及び 500mg 「イワキ」の両剤は、10 分以内に完全崩壊し、通過性及び溶液の安定性に問題ないものと判断した。

[注意]

簡易懸濁法とは、錠剤やカプセルを開封せずにそのまま約 55℃の温湯に入れて最長 10 分間自然放冷し、崩壊懸濁させて経管投与する方法です。(じほう 内服薬 経管投与ハンドブック 2001 年) 本試験は、約 55℃の温湯に入れて放冷した場合の崩壊の観察と、経管投与のシュミレーションから製剤が物理的に簡易懸濁法に適しているかどうかを判断したものであり、本使用法の有効性・安全性・品質の保証、および使用を推奨するものではありません。

以上