

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2013 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)} 注) 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 発売年月日	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 発売年月日 : 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 発売年月日 : 2014年12月12日
開発・製造販売 (輸入) ・提携・販売会社名	製造販売元: 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	学術部 TEL 03-3668-1574 FAX 03-3668-5282 受付時間: 土、日、祝日を除く 9:00~17:00 医療関係者向けホームページ https://www.iwakiseiyaku.co.jp/medical/index.php/search

本 I F は 2019 年 1 月 作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供 HP にてご確認ください。

<http://www.pmda.go.jp/>

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォームの作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。

医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

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

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す) 学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IF と略す) の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。

その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

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

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

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

平成 20 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催して指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

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

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

[IF の様式]

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

②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

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

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別(内服剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」(以下、「IF 記載要領 2013」と略す)により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果または再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

なお、適正使用や安全性の確保から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する事項は承認条項にもかかわることがあり、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 を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を保管する情報資材であり、今後インターネットでの公開などもふまえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して、情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名(命名法)	2
6. 慣用名,別名,略号,記号番号	2
7. CAS 登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	3
1. 物理化学的性質	3
2. 有効成分の各種条件下における安定性	3
3. 有効成分の確認試験法	3
4. 有効成分の定量法	3
IV. 製剤に関する項目	4
1. 剤形	4
2. 製剤の組成	4
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	5
5. 調剤及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	12
9. 製剤中の有効成分の確認試験方法	12
10. 製剤中の有効成分の定量法	12
11. 力価	12
12. 混入する可能性のある夾雑物	12
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	12
14. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 用法及び用量	13
3. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	15
1. 薬理学的に関連のある化合物又は化合物群	15
2. 薬理作用	15
VII. 薬物動態に関する項目	16
1. 血中濃度の推移・測定法	18
2. 薬物速度論的パラメータ	18
3. 吸収	18
4. 分布	18
5. 代謝	19
6. 排泄	19
7. トランスポーターに関する情報	19

8. 透析等による除去率	19
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	20
1. 警告内容とその理由	20
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	20
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	20
4. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由	20
5. 慎重投与内容とその理由	21
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21
7. 相互作用	21
8. 副作用	22
9. 高齢者への投与	24
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	24
11. 小児等への投与	25
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	25
13. 過量投与	25
14. 適用上の注意	25
15. その他の注意	25
16. その他	25
IX. 非臨床試験に関する項目	26
1. 薬理試験	26
2. 毒性試験	26
X. 管理的事項に関する項目	27
1. 規制区分	27
2. 有効期間又は使用期限	27
3. 貯法・保存条件	27
4. 薬剤取り扱い上の注意点	27
5. 承認条件等	27
6. 包装	27
7. 容器の材質	27
8. 同一成分・同効薬	28
9. 国際誕生年月日	28
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	28
11. 薬価基準収載年月日	28
12. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	28
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	28
14. 再審査期間	28
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	29
16. 各種コード	29
17. 保険給付上の注意	29
X I. 文献	30
1. 引用文献	30
2. その他の参考文献	30
X II. 参考資料	30
1. 主な外国での発売状況	30
2. 海外における臨床支援情報	30
X III. 備考	30
その他の関連資料	30

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・製剤学的特性

- (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)高度の腎機能障害のある患者、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、高齢者について注意が促されている。[慎重投与 Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する報告]
- (5)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。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。また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。大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若し

くはリスク因子を有する患者では、必要に応じて画像検査の実施も考慮すること。
[V. 治療に関する報告、(重要な基本的注意) 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、急性腎不全、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]

II. 名称に関する項目

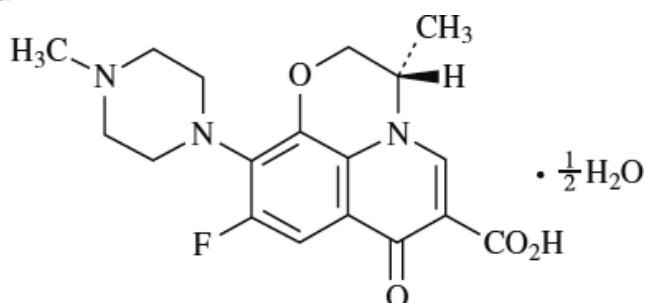
1. 販売名

- (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： $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$
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

7. CAS登録番号

100986-85-4 (レボフロキサシン)

138199-71-0 (レボフロキサシン水和物)

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。

(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

(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)

4. 有効成分の定量法

電位差滴定法



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

1) 剤形の区別：錠剤

2) 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)

(2) 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。

(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) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 領域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

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」
規格	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)	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)

(2) 添加物

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」
添加物	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	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

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

(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°C75%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°C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/アルミロー		

②92%RH 30°C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°C60%RH で保存 (500mg 錠は試験中)

剤形	包装	試験期間	概要
250mg 500mg 錠剤	無包装	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。
	薬包紙		
	調剤用フィルム袋		
250mg 500mg 粉砕品	無包装	2ヶ月	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。
	薬包紙		
	調剤用フィルム袋		

3) 試験条件：光照射 25°C、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	

4) 各種条件下安定性まとめ

錠剤は、40°C75%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°C（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°C75%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。

5. 調剤及び溶解後の安定性

該当しない。

6. 他剤との配合変化

該当しない

7. 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。

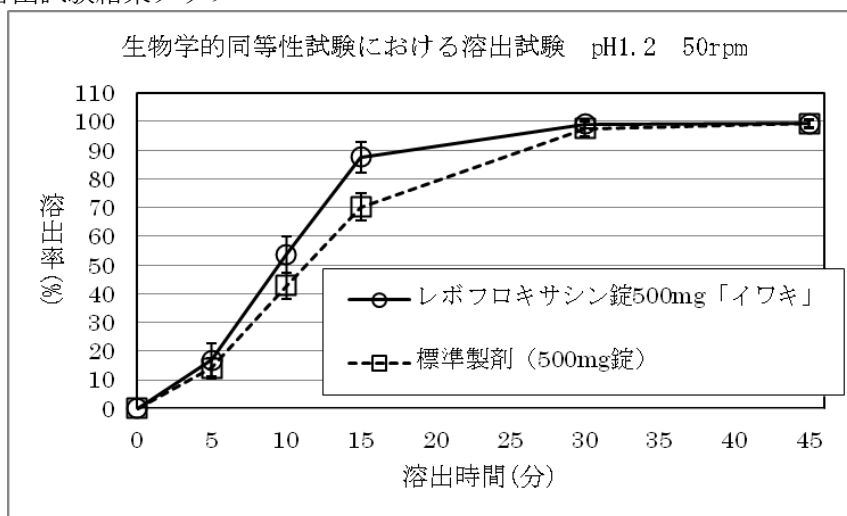
①条件

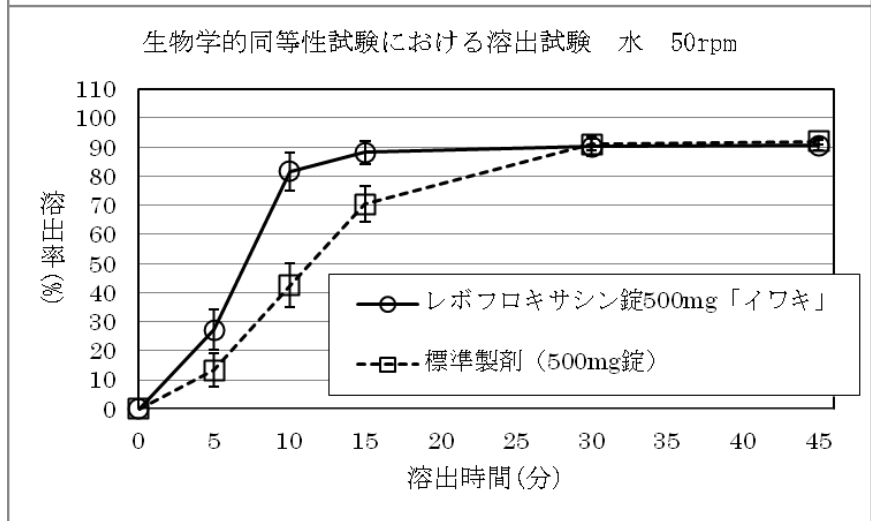
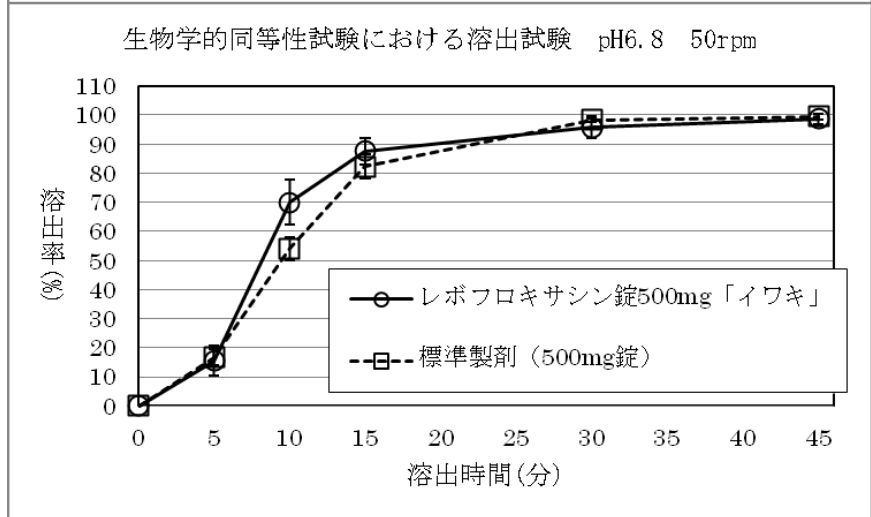
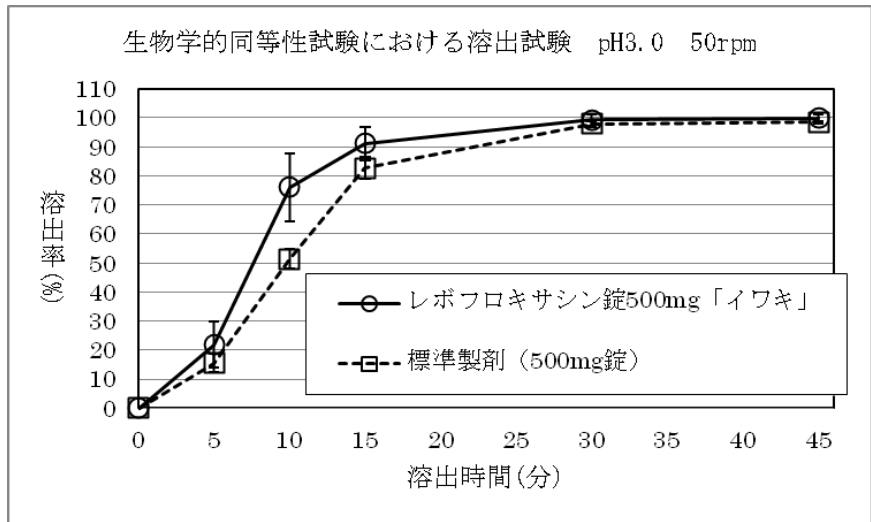
試験条件	パドル法 攪拌速度：50rpm 試験液量：900mL 試験液の温度：37℃ 試験数：一条件につき 12 ベッセル	
溶出液	pH1.2 (日局(JP16)溶出試験第1液)	pH6.8 (日局(JP16)溶出試験第2液)
	pH3.0 (McIlvaine の緩衝液)	水 (日局精製水)
	(参考) 試験条件の選択 試験液の決定のため、本試験に先立ち、pH3.0、pH4.0 及び pH5.0 の条件で溶出試験を行い、最も溶出が遅かった pH3.0 の試験液を本試験に選択した。	
定量法	紫外可視吸光度測定法	

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製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。

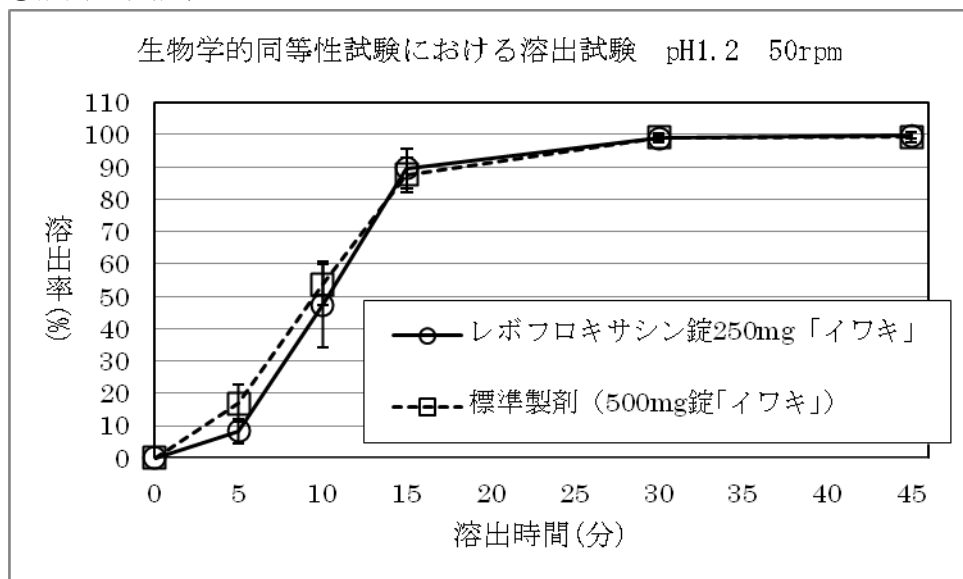
①条件

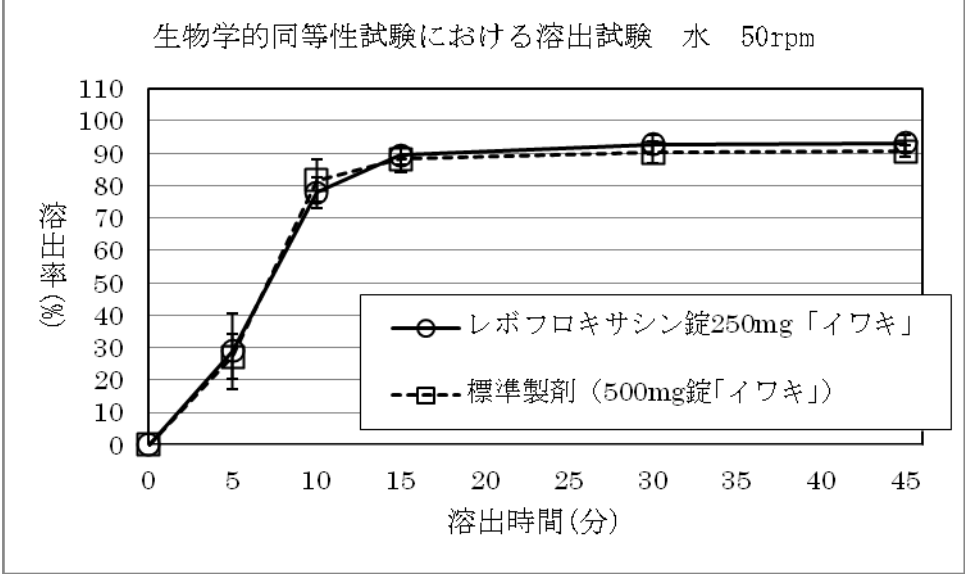
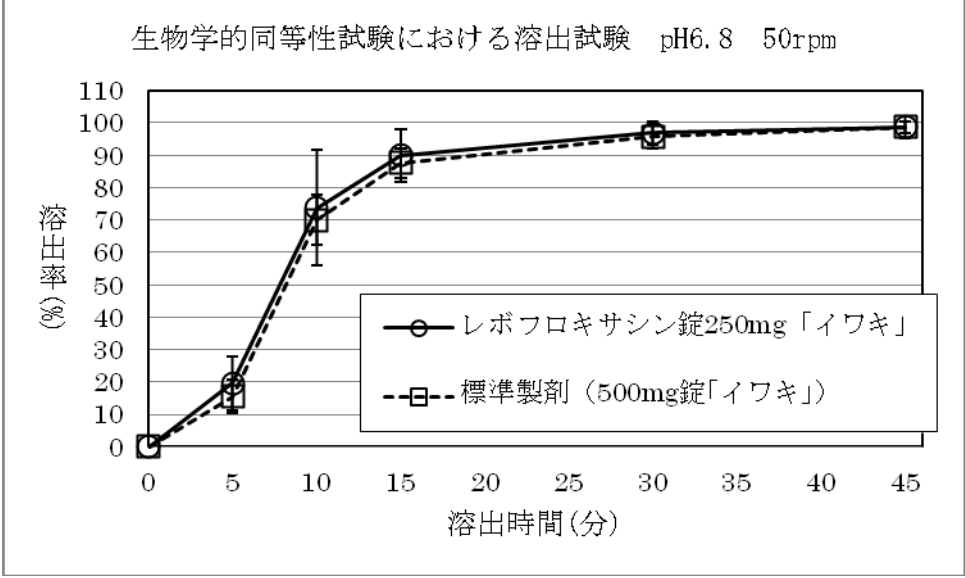
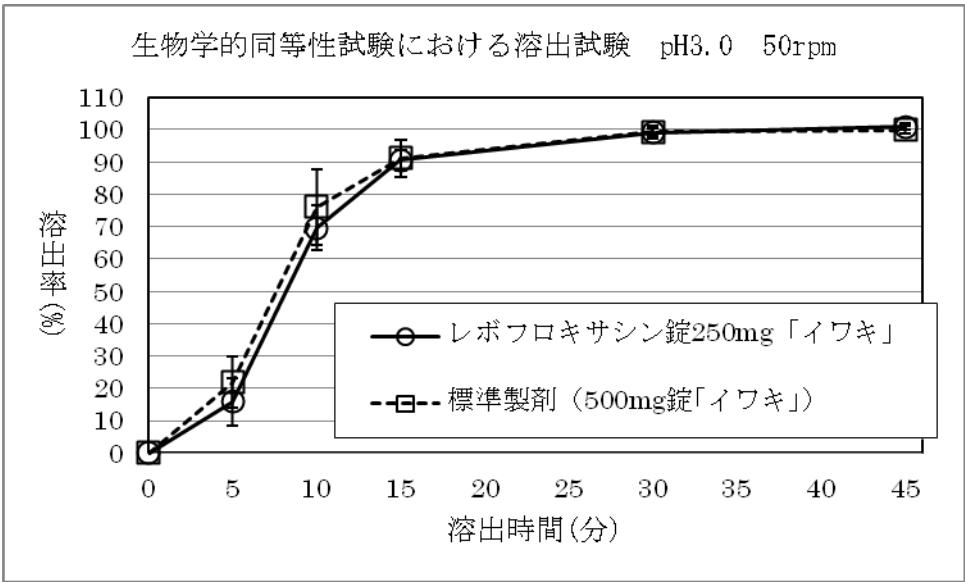
試験条件	パドル法 攪拌速度：50rpm 試験液量：900mL 試験液の温度：37℃ 試験数：一条件につき 12 ベッセル	
溶出液	pH1.2 (日局(JP16)溶出試験第1液)	pH6.8 (日局(JP16)溶出試験第2液)
	pH3.0 (McIlvaine の緩衝液)	水 (日局精製水)
	(参考) 試験条件の選択 試験液の決定のため、本試験に先立ち、pH3.0、pH4.0 及び pH5.0 の条件で溶出試験を行い、最も溶出が遅かった pH3.0 の試験液 を本試験に選択した。	
定量法	紫外可視吸光度測定法	

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製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、溶出挙動は標準製剤と同等であると判断した。

③溶出試験結果グラフ





8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験方法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈適応菌種〉

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

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

咽頭・喉頭炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、感染性腸炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」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。

2. 用法及び用量

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

肺結核及びその他の結核症については、原則として他の抗結核薬と併用すること。

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

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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

(2) 本剤の500mg1日1回投与は、100mg1日3回投与に比べ耐性菌の出現を抑制することが期待できる。本剤の投与にあたり、用量調節時を含め錠250mg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。

(続く)

<用法及び用量に関連する使用上の注意> (続き)

- (3) 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして(注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め)14日間投与すること。
- (4) 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。
- (5) 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。
- (6) 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい。

腎機能Ccr (mL/min)	用法・用量
$20 \leq Ccr < 50$	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。

3. 臨床成績

- (1) 臨床データパッケージ
該当資料なし
- (2) 臨床効果
該当資料なし
- (3) 臨床薬理試験：忍容性試験（単回、反復）、薬力学的試験及びQT/QTc 評価試験
該当資料なし
- (4) 探索的試験：用量反応探索試験
該当資料なし
- (5) 検証的試験
 - 1) 無作為化平行用量反応試験
該当資料なし
 - 2) 比較試験
該当資料なし
 - 3) 安全性試験
該当資料なし
 - 4) 患者・病態別試験
該当資料なし
- (6) 治療的使用
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査・製造販売後臨床試験
該当しない
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要
該当しない

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）

エノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸モキシフロキサシン、
塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン、ガチフロキサシン水和物、シノキサシン、
スパルフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、
ノルフロキサシン、ピペミド酸三水和物、ピロミド酸、プルリフロキサシン、
フレロキサシン、メシル酸ガレノキサシン水和物

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

1) 作用部位

全身

2) 作用機序

細菌の DNA 合成阻害により、細菌の生育を止める。

ニューキノロン系抗菌薬。キノロン系及びニューキノロン系抗菌薬の作用機序は、細菌の DNA ジャイレース (DNA 複製時にらせん状の DNA 鎖を一度切断し、その後再結合する酵素) の活性阻害による DNA 複製阻害であり、殺菌的に作用する。¹⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

(3) 作用発現時間・持続時間

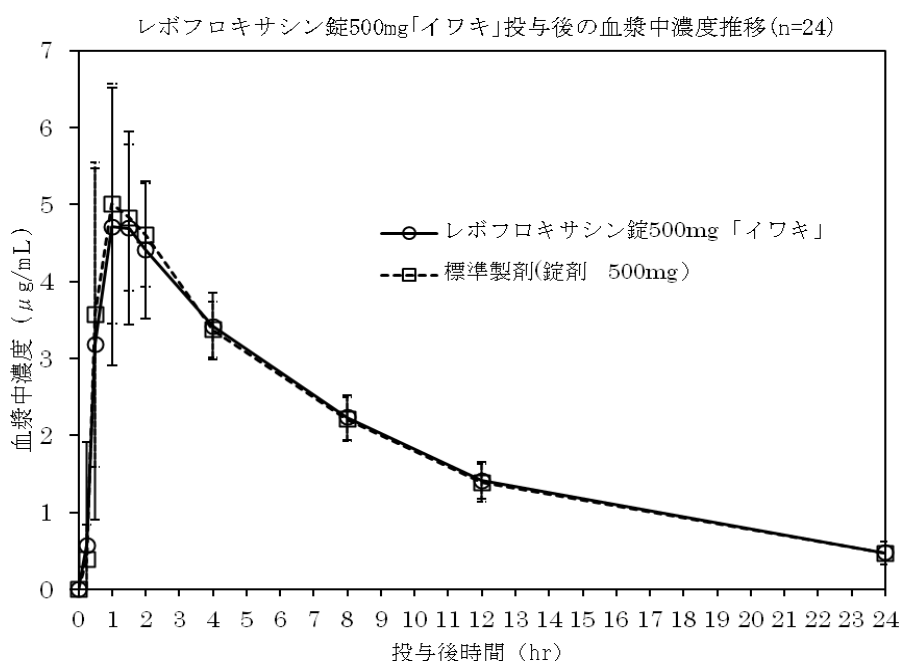
該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

[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 _{e1} (/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 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。

1. 血中濃度の推移・測定法

- | | |
|--------------------------------------|--|
| (1) 治療上有効な血中濃度 | 該当資料なし |
| (2) 最高血中濃度到達時間 | [血漿中濃度：生物学的同等性試験] 参照 |
| (3) 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] 参照 |
| (4) 中毒域 | 該当資料なし |
| (5) 食事・併用薬の影響 | 該当資料なし
(参考)
[血漿中濃度：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。 |
| (6) 母集団解析(ポピュレーション)により判明した薬物体内動態変動要因 | 該当資料なし |

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) バイオアベイラビリティ | 該当資料なし |
| (4) 消失速度定数 | [血漿中濃度：生物学的同等性試験] 参照 |
| (5) クリアランス | 該当資料なし |
| (6) 分布容積 | 該当資料なし |
| (7) 血漿蛋白結合率 | 該当資料なし |

3. 吸収

該当資料なし

(参考) ¹⁾ 参考

キノロンは経口投与後、よく吸収され、体組織に広く分布する。かなりの部分が未変化で尿中に排泄される。肝での代謝も行われる。

4. 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) 乳汁中への移行性 | 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 | 該当資料なし |
- (参考) ¹⁾
経口投与した場合、皮膚やだ液などに高い移行性を示し、主に尿中に排泄される。

5. 代謝

- | | |
|-------------------------------|--------|
| (1) 代謝部位及び代謝経路 | 該当資料なし |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種 | 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比率 | 該当資料なし |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ | 該当資料なし |

6. 排泄

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 排泄部位及び経路 | 主として腎臓 |
| (2) 排泄率 | 該当資料なし |
| (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。

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

- | | |
|------------|--------|
| (1) 腹膜透析 | 該当資料なし |
| (2) 血液透析 | 該当資料なし |
| (3) 直接血液灌流 | 該当資料なし |

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

[禁忌 (次の患者には投与しないこと)]

- (1) 本剤の成分又はオフロキサシンに対し過敏症の既往歴のある患者
- (2) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人
(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (3) 小児等 (「小児等への投与」及び「その他の注意」の項参照)

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

<効能・効果に関連する使用上の注意>

咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、感染性腸炎、副鼻腔炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」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. 用法及び用量に関する使用上の注意とその理由

<用法及び用量に関する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 本剤の500mg1日1回投与は、100mg1日3回投与に比べ耐性菌の出現を抑制することが期待できる。本剤の投与にあたり、用量調節時を含め錠250mg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。
- (3) 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして(注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め)14日間投与すること。
- (4) 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。
- (5) 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。
- (6) 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい。

腎機能Ccr (mL/min)	用法・用量
$20 \leq Ccr < 50$	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。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高度の腎機能障害のある患者
[高い血中濃度の持続が認められている（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。]
- (2) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者
[痙攣を起こすことがある。]
- (3) キノロン系抗菌薬に対し過敏症の既往歴のある患者
- (4) 重篤な心疾患（不整脈、虚血性心疾患等）のある患者
[QT 延長を起こすことがある。]
- (5) 重症筋無力症の患者
[症状を悪化させることがある。]
- (6) 大動脈瘤又は大動脈解離を合併している患者、大動脈瘤又は大動脈解離の既往、家族歴若しくはリスク因子（マルファン症候群等）を有する患者
[海外の疫学研究において、フルオロキノロン系抗菌薬投与後に大動脈瘤及び大動脈解離の発生リスクが増加したとの報告がある（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）。]
- (7) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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

7. 相互作用

- (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

- (2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フェニル酢酸系 又は プロピオン酸系 非ステロイド性消炎鎮痛薬 フルルビプロフェン等	痙攣を起こすおそれがある。	中枢神経における GABA _A 受容体への結合阻害が増強されると考えられている。

アルミニウム又はマグネシウム含有の制酸薬等、鉄剤	本剤の効果が減弱されるおそれがある。これらの薬剤は本剤投与 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用(頻度不明)

1) ショック、アナフィラキシー

ショック、アナフィラキシー(初期症状：紅斑、悪寒、呼吸困難等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3) 痙攣

痙攣があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4) QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)

QT 延長、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

5) 急性腎不全、間質性腎炎

急性腎不全、間質性腎炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

6) 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸

劇症肝炎、肝機能障害、黄疸(初期症状：嘔気・嘔吐、食欲不振、倦怠感、そう痒等)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

7) 汎血球減少症、無顆粒球症、溶血性貧血、血小板減少

汎血球減少症、無顆粒球症(初期症状：発熱、咽頭痛、倦怠感等)、ヘモグ

ロビン尿等を伴う溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

8) 間質性肺炎、好酸球性肺炎

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

9) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎

偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢等が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

10) 横紋筋融解症

筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等を特徴とし、急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11) 低血糖

低血糖があらわれることがあり、低血糖性昏睡に至る例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。糖尿病患者(特にスルホニルウレア系薬剤やインスリン製剤等を投与している患者)、腎機能障害患者、高齢者であらわれやすい。

12) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害

アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害があらわれることがあるので、腱周辺の痛み、浮腫等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。60 歳以上の患者、コルチコステロイド剤を併用している患者、臓器移植の既往のある患者であらわれやすい。

13) 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状

錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

14) 過敏性血管炎

過敏性血管炎があらわれることがあるので、発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹や、皮膚生検で白血球破砕性血管炎等の症状が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

15) 重症筋無力症の悪化

重症筋無力症の患者で症状の悪化があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

16) 大動脈瘤、大動脈解離

大動脈瘤、大動脈解離を引き起こすことがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと(「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照)。

(3) その他の副作用

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

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

注) 結核患者での使用において 91 例中 4 例 (4.4%) に関節痛が認められたとの報告がある⁵⁾

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等, 背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

発疹、蕁麻疹、光線過敏症、そう痒などの過敏症状があらわれた場合には、投与を中止する。

9. 高齢者への投与

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

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないこと。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。

[オフロキサシンでヒト母乳中へ移行することが報告されている。]

11. 小児等への投与

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

(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。

14. 適用上の注意

薬剤交付時

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

15. その他の注意

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。

16. その他

特になし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 薬効薬理試験 | 該当資料なし |
| (2) 副次的薬理試験 | 該当資料なし |
| (3) 安全性薬理試験 | 該当資料なし |
| (4) その他の薬理試験 | 該当資料なし |

2. 毒性試験

- | | |
|--------------|--------|
| (1) 単回投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (2) 反復投与毒性試験 | 該当資料なし |
| (3) 生殖毒性試験 | 該当資料なし |
| (4) 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

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. 有効期間又は使用期限

使用期限：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. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取り扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

廃棄方法について特に指定はなく、医療用医薬品として取り扱う。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

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

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

レボフロキサシン錠250mg「イワキ」	PTP(100錠)
レボフロキサシン錠500mg「イワキ」	PTP(50錠)

7. 容器の材質

PTP包装

表：ポリ塩化ビニル 裏：アルミニウム

8. 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 ピリドンカルボン酸系製剤（キノロン系抗菌薬）

エノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸モキシフロキサシン、
塩酸ロメフロキサシン、オフロキサシン、シノキサシン、スパルフロキサシン、
トシル酸トスフロキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、
ピペミド酸三水合物、ピロミド酸、プルリフロキサシン、フレロキサシン、
メシル酸ガレノキサシン水和物

9. 国際誕生年月日

1993年10月

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品	製造販売承認年月日	承認番号
レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	2014年8月15日	22600AMX00979000
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」	2014年8月15日	22600AMX00980000

11. 薬価基準収載年月日

製品	薬価収載年月日
レボフロキサシン錠 250mg「イワキ」	2014年12月12日
レボフロキサシン錠 500mg「イワキ」	2014年12月12日

12. 効能・効果追加、用法・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	

13. 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

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

(参考)

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 本剤の500mg1日1回投与は、100mg1日3回投与に比べ耐性菌の出現を抑制することが期待できる。本剤の投与にあたり、用量調節時を含め錠250mg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。
- (3) 腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシンとして(注射剤より本剤に切り替えた場合には注射剤の投与期間も含め)14日間投与すること。
- (4) 炭疽の発症及び進展の抑制には、欧州医薬品庁(EMA)が60日間の投与を推奨している。
- (5) 長期投与が必要となる場合には、経過観察を十分に行うこと。
- (6) 腎機能低下患者では高い血中濃度が持続するので、下記の用法・用量を目安として、必要に応じて投与量を減じ、投与間隔をあけて投与することが望ましい。

腎機能Ccr (mL/min)	用法・用量
$20 \leq Ccr < 50$	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。

16. 各種コード

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」
厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	6241013F2136	6241013F3132
HOT 番号(9桁)	123894501	123895201
レセプト電算コード	622389401	622389501

17. 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。

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 第十七改正 日本薬局方解説書
- 2) 岩城製薬株式会社 社内資料 (安定性)
- 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) 結核療法研究協議会内科会：結核 89 (7) 643-647 (2014)

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

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

- Levaquin (アメリカ、カナダ)
- TAVANIC (ドイツ、フランス、イギリス、オランダ、スペイン等)
- Cravit (中国 (香港含む)、韓国、タイ、シンガポール等)
- Levoxacin (イタリア)

2. 海外における臨床支援情報

該当資料無し

X III . 備考

その他の関連資料

(参考試験)簡易懸濁法 次ページ

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°C 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°C 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°C 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 (μ g/mL)	49.13	50.30	49.05	50.17	50.21	50.50
平均 LVF 含量 (μ g/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 (μ g/mL)	49.89	51.76	51.03	50.40	51.79	50.39
平均 LVF 含量 (μ g/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