

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2008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 100mg「BT」

レボフロキサシン水和物製剤
LEVOFLOXACIN TABLET 100mg「BT」

剤形	錠剤(フィルムコーティング錠)
製剤の規制区分	処方せん医薬品 (注意—医師等の処方せんにより使用すること)
規格・含量	1錠中 レボフロキサシン水和物100mg 含有
一般名	和名:レボフロキサシン水和物(JAN) 洋名:Levofloxacin Hydrate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造承認年月日:2009年1月14日 薬価基準収載年月日:2009年5月15日 発売年月日:2009年5月28日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:バイオテックベイ株式会社
医薬情報担当の連絡先	
問い合わせ窓口	鶴原製薬株式会社 医薬情報部 〒563-0036 大阪府池田市豊島北 1丁目16番1号 TEL:072-761-1456(代表) FAX:072-760-5252

本 IF は2010年4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ホームページ
<http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

更に10年が経過した現在、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新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品に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て、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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

【IFの様式】

- ①規格は、A4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載容量に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」(以下、「IF記載要領2008」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規載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFは改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF規載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、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、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

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

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

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

(2008年9月)

目 次

I. 概要に関する項目1	化合物群.....12
1. 開発の経緯.....1	2. 薬理作用.....12
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	VII. 薬物動態に関する項目13
1. 販売名.....2	1. 血中濃度の推移・測定法.....13
2. 一般名.....2	2. 薬物速度論的パラメータ.....16
3. 構造式又は示性式.....2	3. 吸収.....16
4. 分子式及び分子量.....2	4. 分布.....16
5. 化学名(命名法).....2	5. 代謝.....16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....2	6. 排泄.....17
7. CAS 登録番号.....2	7. 透析等による除去率.....17
III. 有効成分に関する項目3	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目18
1. 物理化学的物質.....3	1. 警告内容とその理由.....18
2. 有効成分の各種条件下における 安定性.....3	2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む).....18
3. 有効成分の確認試験法.....3	3. 効能又は効果に関連する使用上 の注意とその理由.....18
4. 有効成分の定量法.....3	4. 用法及び用量に関連する使用上 の注意とその理由.....18
IV. 製剤に関する項目4	5. 慎重投与内容とその理由.....18
1. 剤形.....4	6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法.....18
2. 製剤の組成.....4	7. 相互作用.....19
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する 注意.....4	8. 副作用.....19
4. 製剤の各種条件下における安定性.....5	9. 高齢者への投与.....20
5. 調製法及び溶解後の安全性.....6	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与.....21
6. 他剤と配合変化(物理化学的変化).....6	11. 小児等への投与.....21
7. 溶出性.....6	12. 臨床検査結果に及ぼす影響.....21
8. 生物学的試験法.....9	13. 過量投与.....21
9. 製剤中の有効成分の確認試験法.....9	14. 適用上の注意.....21
10. 製剤中の有効成分の定量法.....9	15. その他の注意.....21
11. 力 価.....9	16. その他.....21
12. 混入する可能性のある夾雑物.....9	IX. 非臨床試験に関する項目22
13. 治療上注意が必要な容器に関する 情報.....9	1. 薬理試験.....22
14. その他.....9	2. 毒性試験.....22
V. 治療に関する項目10	X. 管理的事項に関する項目23
1. 効能又は効果.....10	1. 規制区分.....23
2. 用法及び用量.....10	2. 有効期間又は使用期限.....23
3. 臨床成績.....11	3. 貯法・保存条件.....23
VI. 薬効薬理に関する項目12	
1. 薬理学的に関連ある化合物又は	

4. 薬剤取扱い上の注意点	23
5. 承認条件等	23
6. 包装	23
7. 容器の材質	23
8. 同一成分・同効薬	23
9. 国際誕生年月日	24
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	24
11. 薬価基準収載年月日	24
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	24
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	24
14. 再審査期間	24
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	24
16. 各種コード	24
17. 保険給付上の注意	24
XI. 文献	25
1. 引用文献	25
2. その他の参考文献	25
XII. 参考資料	26
1. 主な外国での発売状況	26
2. 海外における臨床支援情報	26
▪ 備考	26
その他の関連資料	26

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1993年に第一製薬株式会社(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。

当社では、後発医薬品として開発を企画し、2009年1月に承認を取得、同年5月にレボフロキサシン錠100mg「BT」として発売に至った。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) 本品は白色～微黄白色のフィルムコーティング錠である。
- (2) グラム陽性菌、及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを示す。
- (3) 本剤の抗菌力はオフロキサシンのほぼ2倍の抗菌作用を示す。
- (4) レボフロキサシン水和物は、適応32菌種の広い抗菌スペクトルを持つ。
- (5) 用量は、通常用量の他、重症または効果不十分への投与も認められている。
- (6) 重大な副作用(頻度不明)として、ショック、アナフィラキシー様症状、中毒性表皮壊死症(Lyell 症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)、痙攣、急性腎不全、間質性腎炎、肝機能障害、黄疸、無顆粒球症、汎血球減少症、血小板減少、溶血性貧血、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、錯乱等の精神症状、過敏性血管炎等が認められている。類薬での重大な副作用は、抑うつが報告されている。

II. 名称に関する項目

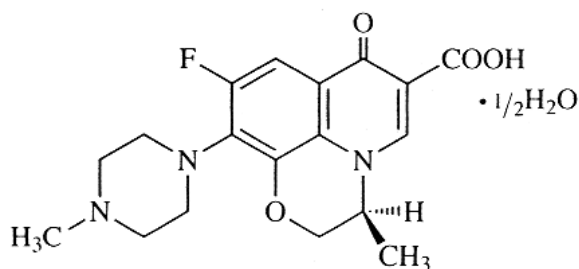
1. 販売名

- (1) 和名
レボフロキサシン錠100mg「BT」
- (2) 洋名
LEVOFLOXACIN TABLET 100mg「BT」
- (3) 名称の由来
一般名+剤形+含量+会社略号

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
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)

(-)-(S)-9-Fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-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

別名: LVFX(日本化学療法学会の抗微生物薬 略号)

7. CAS 登録番号

100986-85-4 [Levofloxacin]
138199-71-0 [Levofloxacin hemihydrate]

Ⅲ. 有効成分に関せする項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
淡黄白色～黄白色の結晶性の粉末である。
- (2) 物理化学的性質
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)に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。
- (3) 吸湿性
該当資料なし
- (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
pKa1:15.5 (測定法:電位差滴定法)
pKa2:8.0 (測定法: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着色する。
 - 2) pH
本品 0.1g を水 10mL に溶かしたとき 6.8～7.6
 - 3) 旋光度
旋光度: $[\alpha]_D^{20}$: -90～-97° (乾燥後、0.1g、メタノール10mL、100mm)
 - 4) (参考)溶解度(37℃、溶出試験で用いられる液)
(社内資料 生物学的同等性試験における実測値)

試験液 pH	溶解度(mg/mL)
1.2	57.3
3.0	54.8
4.0	45.9
5.0	40.5
6.8	32.9
水	30.9

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) 赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (2) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (3) フッ化物の定性反応(2)
- (4) 紫外可視吸光度測定法

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) 剤形の区分及び性状

販売名	剤形	色	外形			識別コード
			直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)	
レボフロキサシン錠 100mg「BT」	フィルム コーティング錠	白色～ 微黄白色				BT 112
			8.1	4.4	205	

(2) 製剤の物性

- ・日本薬局方一般試験法、製剤均一試験法、質量偏差試験法により試験する時、これを適合する。
- ・日本薬局方外医薬品規格レボフロキサシン水和物 100mg 錠、溶出試験に適合する。
試験条件: 水、900mL、50rpm、パドル法。
溶出規格: 表示量に対する 90 分間の溶出率は 80% 以上。

(3) 識別コード

BT112

(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

1 錠中 レボフロキサシン水和物を100mg 含有

(2) 添加物

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、プロピレングリコール、酸化チタン、青色2号

(3) その他

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

試験条件：本品を PTP 包装し、アルミピローに密封し、40℃、75%RH の条件に設定した恒温恒湿器内に保存。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 100mg「BT」は通常の商品流通下において3年間安定であることが推定された。

項目	試験回数	試験開始時	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
外観 ^{注1}	3回試験 ×3ロット	異常なし	異常なし	異常なし	異常なし
確認試験 (1)～(4) ^{注2}	3回試験 ×3ロット	適合	適合	適合	適合
製剤均一性試験 (質量偏差試験) ^{注3}	10サンプル×3回 試験×3ロット	適合			適合
溶出試験 ^{注3} 90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
		93.73±2.18	95.80±2.76	94.90±2.26	95.367±2.17
含量(%) ^{注4}	3回試験	98.8	98.1	99.4	98.6
残存率(%)	×3ロット	100.0	99.3	100.6	99.8

注1)：参照ページ4「1. 剤形、(1)剤形の区別及び性状」

注2)：参照ページ9「9. 製剤中の有効成分の確認試験方法」

注3)：参照ページ4「1. 剤形、(2)製剤の物性」

注4)：参照ページ9「10. 製剤中の有効成分の定量法」

(2) 室温における長期安定性

室温における長期安定性試験は未完了である。(2009年5月)

(3) 各種条件下における安定性(参考試験)¹⁾

1) 試験条件：40℃、75%RH で保存

剤形	包装	試験期間	概要
錠剤	PTP	2ヶ月	レボフロキサシン錠100mg「BT」は、試験期間内において、品質上の大きな問題は認められなかった。 (なお、PTPと褐色ガラス瓶については試験継続中)
	褐色ガラス瓶	2ヶ月	
	無包装	8週間	
	薬包紙	8週間	
粉砕品	調剤用フィルム袋	8週間	レボフロキサシン錠100mg「BT」は、薬包紙で2週間、無包装と調剤用フィルムで8週間後に、わずかに黄変した。
	無包装	8週間	
	薬包紙	8週間	

2) 試験条件：25℃、75%RH で保存

剤形	包装	試験期間	概要
錠剤	PTP	試験中	レボフロキサシン錠100mg「BT」は、試験期間内において、品質上の大きな問題は認められなかった。 (なお、PTPと褐色ガラス瓶については試験継続中)
	褐色ガラス瓶	試験中	
	無包装	2ヶ月	
	薬包紙	2ヶ月	
	調剤用フィルム袋	2ヶ月	
粉砕品	無包装	2ヶ月	
	薬包紙	2ヶ月	
	調剤用フィルム袋	2ヶ月	

3) 試験条件: 光照射、60万(lx・hr)又は120万(lx・hr)

剤形	包装	概要
錠剤	PTP	レボフロキサシン錠100mg「BT」の錠剤は褐色ガラス瓶以外の条件で、120万(lx・hr)において、わずかに黄変した。
	褐色ガラス瓶	
	無包装	
	薬包紙	
	調剤用フィルム袋	
粉砕品	無包装	レボフロキサシン錠100mg「BT」の粉砕品は、120万(lx・hr)において、変色した。粉砕品は、見た目にもとよりわずかに暗めの色となり全体的には色が薄くなったように見える。
	薬包紙	
	調剤用フィルム袋	

4) まとめ

錠剤は、40℃、75%RH 及び25℃、75%RH において、品質上の大きな問題は認められなかった。光照射条件においては、120万(lx・hr)の光でわずかに黄変した。
粉砕品は、40℃、75%RH において、変色がみられた。また、光照射試験において、全ての包装条件について着色がみられた。粉砕品の保管は光に対する注意が必要であることが示唆された。

5. 調製法及び溶解後の安全性

該当しない

6. 他剤と配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶解性

溶出挙動における類似性（標準製剤及び試験製剤の平均溶出率の比較）²⁾

(1) 局外規第三部における溶出試験

レボフロキサシン錠100mg「BT」は、日本薬局方外医薬品規格第三部に定められたレボフロキサシン錠の溶出規格に適合していることが確認されている。

局外規第三部レボフロキサシン錠規格

製剤	溶出条件	溶出時間	溶出率
レボフロキサシン錠100mg	溶出試験第2法 水 50rpm	90分	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100mg「BT」	93.73±2.18	適合

(2) 生物学的同等性試験における溶出曲線^{2),3)}

レボフロキサシン錠100mg「BT」と標準製剤について pH1.2、3.0、6.8及び水の4条件で後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインの溶出試験(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。

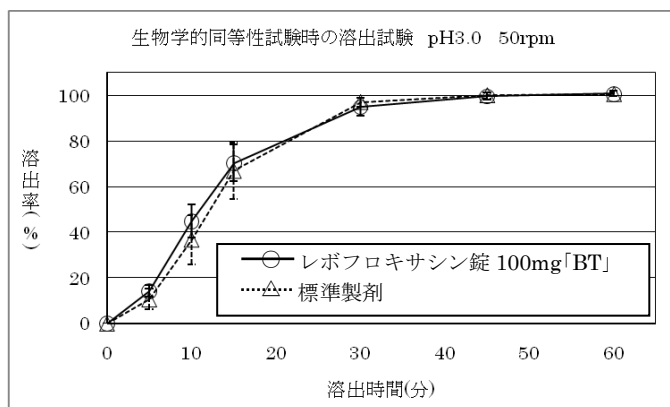
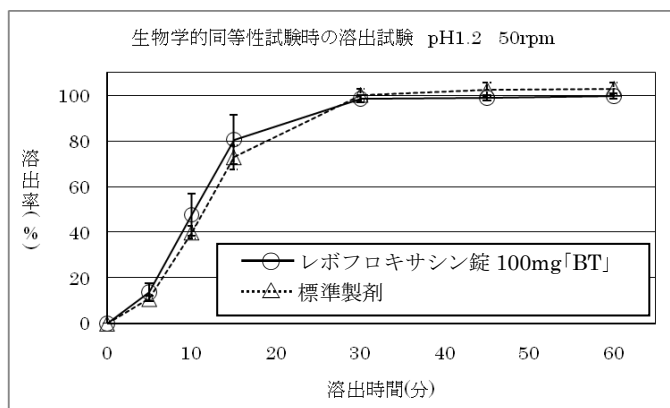
1) 試験条件等

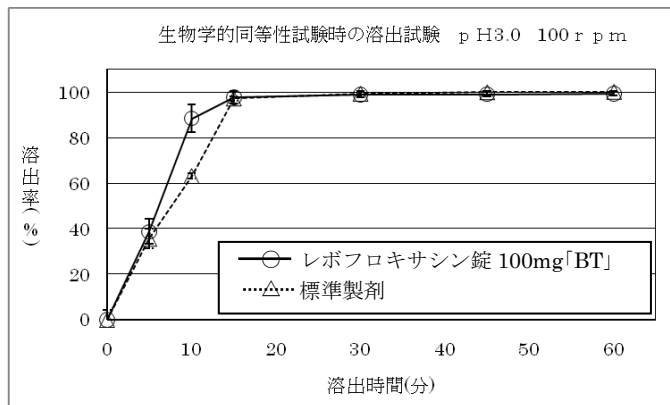
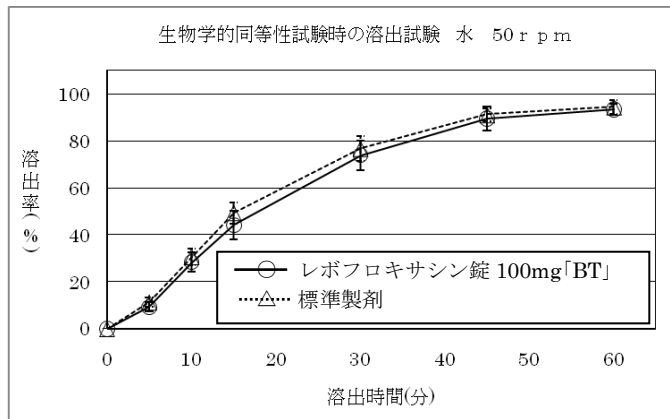
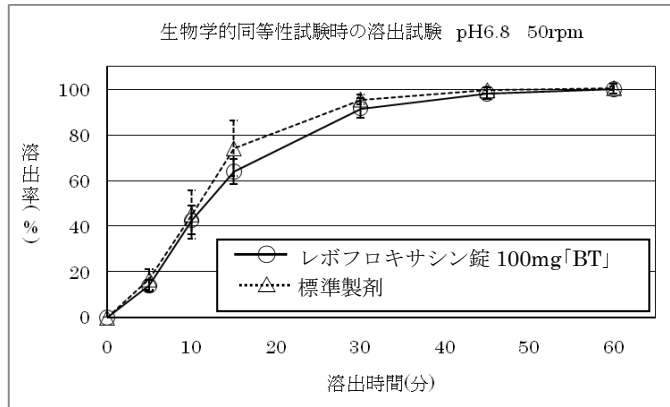
試験条件	パドル法(日局(JP13)溶出試験法第2法) 攪拌速度:50rpm pH3.0について50rpm 及び100rpm 試験液量:900mL 試験液の温度:37±0.5℃ 試験数:一条件につき12ベッセル	
溶出液	pH1.2(日局(JP13)崩壊試験液の第一液)	pH6.8(日局(JP13)崩壊試験液の第二液)
	pH3.0(薄めた McIlvaine 緩衝液)	水(日局精製水)
	(参考)試験条件の選択 試験液の決定のため、本試験に先立ち、pH3.0、pH4.0及び pH5.0の条件で溶出試験を行い、最も溶出が遅かった pH3.0の試験液を本試験に選択した。	
定量法	紫外可視吸光度測定法	

2) 結果

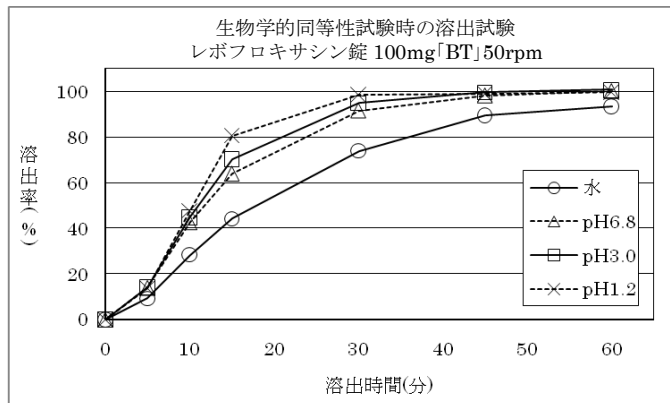
50rpmで試験液 pH1.2、pH3.0、pH6.8及び水を用いて標準製剤と試験製剤(レボフロキサシン錠 100mg「BT」)について溶出試験を行い後発医薬品に同等性ガイドラインに従い求めたf2関数値は65 (pH1.2)、80(pH3.0)、60(pH6.8)及び74(水)であり、いずれも45以上であった。また、試験液 pH3.0(100rpm)では、標準製剤及び試験製剤いずれも15分で平均85%以上溶出していた。以上の結果から、試験製剤の pH1.2、3.0、6.8及び水における溶出挙動は、標準製剤と同等であると判断した。

3) 溶出結果グラフ





(参考) 溶出液ごとの溶出の様子



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法

- (1) 塩化鉄(Ⅲ)試液による呈色反応
- (2) ライネッケ塩試液による沈殿反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法
- (4) 液体クロマトグラフィー

10. 製剤中の有効成分の定量法

日局一般試験法「液体クロマトグラフィー」

11. カ 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

該当資料なし

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、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)

〈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、Q熱

2. 用法及び用量

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

レジオネラ肺炎については、レボフロキサシン水和物として1回200mgを1日3回経口投与する。腸チフス、パラチフスについては、レボフロキサシン水和物として1回100mgを1日4回、14日間経口投与する。

炭疽、ブルセラ症、ペスト、野兔病、Q熱については、レボフロキサシン水和物として1回200mgを1日2～3回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

1. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
2. 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。
3. 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。

〔記載理由〕

1. 細菌性感染症を効能・効果とする抗菌性物質製剤に共通の注意(厚生省の指示:1993年1月、薬安第5号)。
2. 2001年に米国で発生した生物兵器テロに対応した炭疽の適応症について、その疾患の特殊性から、CDCの勧告を参考に60日間投与を推奨する内容を記載した。
3. 炭疽の効能追加の際、長期投与において副作用発現に対する観察が必要と考えられるため、注意喚起として記載した。

3. 臨床成績

- (1) 臨床効果
該当資料なし
- (2) 臨床薬理試験:忍容性試験
該当資料なし
- (3) 探索的試験:用量反応探索試験
該当資料なし
- (4) 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
- (5) 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

ピリドンカルボン酸系化合物 (オフロキサシン、ナリジクス酸、ピロミド酸、ピペミド酸三水和物、シノキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン水和物、塩酸シプロフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ロメフロキサシン塩酸塩、フレロキサシン、スパルフロキサシン、ナジフロキサシン、メシル酸パズフロキサシン、プルリフロキサシン、ガチフロキサシン水和物、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。

キノロン系抗菌薬は、細菌の DNA 合成過程において DNA のらせん構造を切断して構造を変える酵素トポイソメラーゼ (DNA ジャイレース) の活性を阻害し、細菌の DNA 合成を阻害し、結果として細菌の成長を阻害する。

なお、真核細胞は DNA ジャイレースと同様に働くトポイソメラーゼを有するが、キノロン系抗菌薬は真核細胞のトポイソメラーゼを、DNA ジャイレースの阻害濃度をはるかに上回る濃度でしか阻害しない。

(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

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

VII1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

<生物学的同等性試験>³⁾

レボフロキサシン錠100mg「BT」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100mg)健康成人男子に空腹時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(0.80)～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。

「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン(一部改正)」(平成13年5月31日、医薬審発第786号)

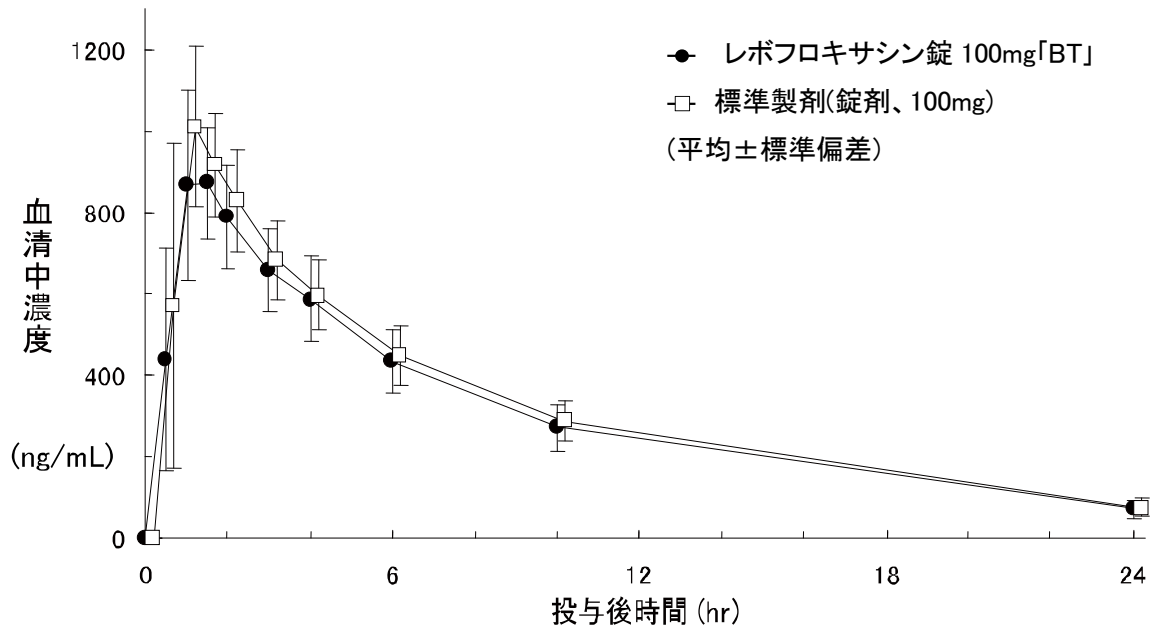
薬物動態パラメータ

パラメータ	製剤	レボフロキサシン錠 100mg 「BT」n=23 [※]	標準製剤 n=22
C _{max} (ng/mL)		954.30 ± 148.71	1073.09 ± 167.52
AUC _{0-24hr} (ng・hr/mL)		7460.970 ± 1255.569	7898.343 ± 1134.923
AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)		8205.535 ± 1505.766	8679.305 ± 1357.323
T _{max} (hr)		1.15 ± 0.38	1.00 ± 0.44
T _{1/2} (hr)		6.923 ± 0.812	7.018 ± 0.771
K _{el} (/hr)		0.101 ± 0.011	0.100 ± 0.009
MRT _{0-∞} (hr)		6.968 ± 0.365	6.913 ± 0.355

血清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。

※薬物動態パラメータは、生物学的同等性試験で得られた全データをもとに算出している。

血清中レボフロキサシン濃度の推移



血清中濃度並びに AUC、 C_{max} 等のパラメータは、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9年12月22日医薬審第487号)(改正平成13年5月31日医薬審第786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 ・血清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歳以下の日本人成人男子 BMI18.5～25.0
	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7日間とした) ・レボフロキサシン錠100mg「BT」及び標準製剤(レボフロキサシン水和物として100mg)1錠を空腹時に水150mLとともに単回経口投与した。
	被験者数	<ul style="list-style-type: none"> ・24例 うち、生物学的同等性解析対象22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30分、1時間、1.5時間、2時間、3時間、4時間、6時間、10時間、24時間の10ポイント ・採取体液等: 静脈血6mL×10回×2期 ・測定方法 : HPLC
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100mg「BT」と標準製剤との平均値の差の90%信頼区間は AUC_t では $\log(0.91) \sim \log(0.97)$、$C_{max}$ では $\log(0.84) \sim \log(0.93)$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 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$に適合したことから、レボフロキサシン錠100mg「BT」は標準製剤と生物学的に同等であると判断した。

(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

(6) 母集団解析(ポヒュレーション)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) コンパートメントモデル
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
[血清中濃度: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
該当資料なし
<参考>
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

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
該当資料なし
- (2) 排泄率
該当資料なし
- (3) 排泄速度
該当資料なし

7. 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

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 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。
- (3) 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。

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。]
- (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) 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

該当しない

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。

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

- 1) 重大な副作用(頻度不明)

下記の重大な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し、適切な処置を行うこと。

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状(初期症状:紅斑、悪寒、呼吸困難等)
- 2) 中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)
- 3) 痙攣
- 4) QT延長
- 5) 急性腎不全、間質性腎炎
- 6) 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)
- 7) 無顆粒球症(初期症状:発熱、咽頭痛、倦怠感等)
- 8) 汎血球減少症
- 9) 血小板減少
- 10) 溶血性貧血(症状:ヘモグロビン尿等)
- 11) 間質性肺炎、好酸球性肺炎
(症状:発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等)
(処置方法:副腎皮質ホルモン剤投与等)
- 12) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎
(症状:腹痛、頻回の下痢等)
- 13) 横紋筋融解症(急激な腎機能悪化を伴うことがある)
(症状: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)
- 14) 低血糖[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)、腎機能障害患者であらわれやすい]

15) アキレス腱炎、腱断裂等の腱障害

(症状: 腱周辺の痛み、浮腫等)

(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)

16) 錯乱、せん妄、抑うつ等の精神症状

17) 過敏性血管炎

(症状: 発熱、腹痛、関節痛、紫斑、斑状丘疹、皮膚生検で白血球破砕性血管炎)

18) 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)

2) 重大な副作用(類薬)

抑うつ: 他のニューキノロン系抗菌薬で抑うつが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。

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

(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、浮腫、蕁麻疹、熱感、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、投与を中止すること。

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 1 回100mg、1日2回など投与量ならびに投与間隔に留意し、慎重に投与すること。

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)²⁾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、関節に障害があらわれることがある。 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か月齢)、幼若ラット]で関節異常が認められている。

16. その他

該当なし

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

製剤:処方せん医薬品

(注意—医師等の処方せんにより使用すること。)

有効成分:レボフロキサシン水和物 該当しない

2. 有効期限又は使用期限

使用期限:3年(安定性試験結果に基づく)

(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100mg「BT」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. 貯蔵・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(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)

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。)

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

PTP100錠(10錠×10)

PTP500錠(10錠×50)

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(100mg錠・標準製品)

(2) 同効薬:合成抗菌剤 ピリドンカルボン酸系製剤

オフロキサシン、シノキサシン、ノルフロキサシン、エノキサシン、塩酸シプロフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩水和物、塩酸ロメフロキサシン、フレロキサシン、スパルフロキサシン、ナジフロキサシン、パズフロキサシンメシル酸塩、プルリフロキサシン、塩酸モキシフロキサシン、ナリジクス酸、ピペミド酸三水和物、ピロミド酸、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(国内開発)

10. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日 :2009年1月14日

承認番号 :22100AMX00267000

11. 薬価基準収載年月日

2009年5月15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

該当しない

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・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) 炭疽の発症及び進展の抑制には、類薬であるシプロフロキサシンについて米国疾病管理センター(CDC)が、60日間の投与を推奨している。
- (3) 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。

16. 各種コード

販売名:レボフロキサシン錠100mg「BT」

厚生労働省薬価基準収載医薬品コード:6241013F1032

HOT 番号(9桁):119208701

レセプト電算コード:620009495

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) バイオテックベイ株式会社 社内資料(安定性試験)
- 2) バイオテックベイ株式会社 社内資料(溶出試験)
- 3) バイオテックベイ株式会社 社内資料(生物学的同等性試験)

2. その他の参考文献

- 1) 参考 グッドマンギルマン薬理書 第11版 廣川書店
- 2) 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

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

・ 備考

その他関連資料