

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

広範囲抗菌点眼剤

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)

クラビット®点眼液 1.5%

Cravit® ophthalmic solution 1.5%

レボフロキサシン点眼液

剤形	点眼剤
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	1mL 中レボフロキサシン水和物 15mg 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	製造販売承認年月日:2010年12月21日 薬価基準収載年月日:2011年3月18日 発売年月日:2011年6月2日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:参天製薬株式会社 提携:第一三共株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	参天製薬株式会社 医薬事業部 医薬情報室 TEL:06-6321-7056 受付時間:9時~17時(土・日・祝日を除く) 医療関係者向けホームページ https://www.santen.co.jp/medical/admin/A300.jsp

本IFは2011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ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp> にてご確認ください。

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、医薬品情報の作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 月に日病薬学術第3小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、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

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 判、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記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項について記載されない。
- ⑤「IF記載要領 2008」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「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）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が改訂される。

3. IFの利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 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、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、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」に関する項目等に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. 開発の経緯 ----- 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特徴 ----- 1

II. 名称に関する項目

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 ----- 2

III. 有効成分に関する項目

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 ----- 4
3. 有効成分の確認試験法 ----- 4
4. 有効成分の定量法 ----- 4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ----- 5
2. 製剤の組成 ----- 5
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法 ----- 5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 ----- 5
5. 製剤の各種条件下における安定性 ----- 5
6. 溶解後の安定性 ----- 6
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) ----- 6
8. 溶出性 ----- 6
9. 生物学的試験法 ----- 6
10. 製剤中の有効成分の確認試験法 ----- 6
11. 製剤中の有効成分の定量法 ----- 6
12. 力価 ----- 6
13. 混入する可能性のある夾雑物 ----- 6
14. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ----- 7
15. 刺激性 ----- 7
16. その他 ----- 7

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ----- 8
2. 用法及び用量 ----- 8
3. 臨床成績 ----- 9

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 ----- 13
2. 薬理作用 ----- 13

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 22
2. 薬物速度論的パラメータ ----- 22
3. 吸収 ----- 23
4. 分布 ----- 23
5. 代謝 ----- 26
6. 排泄 ----- 27
7. 透析等による除去率 ----- 27

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 ----- 28
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む) ----- 28
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 ----- 28
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 ----- 28
5. 慎重投与内容とその理由 ----- 28
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 ----- 28
7. 相互作用 ----- 28
8. 副作用 ----- 29
9. 高齢者への投与 ----- 30
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 30
11. 小児等への投与 ----- 30
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 30
13. 過量投与 ----- 30
14. 適用上の注意 ----- 31
15. その他の注意 ----- 31
16. その他 ----- 31

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験 ----- 32
2. 毒性試験 ----- 33

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分 -----	36
2.有効期間又は使用期限 -----	36
3.貯法・保存条件 -----	36
4.薬剤取扱い上の注意点 -----	36
5.承認条件等 -----	36
6.包装 -----	36
7.容器の材質 -----	36
8.同一成分・同効薬 -----	36
9.国際誕生年月日 -----	36
10.製造販売承認年月日及び承認番号 -----	36
11.薬価基準収載年月日 -----	36
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 -----	36
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容 -----	37
14.再審査期間 -----	37
15.投薬期間制限医薬品に関する情報 -----	37
16.各種コード -----	37
17.保険給付上の注意 -----	37

X I . 文献

1.引用文献 -----	38
2.その他の参考文献 -----	39

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況 -----	40
2.海外における臨床支援情報 -----	41

X III . 備考

1.その他の関連資料 -----	42
------------------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

クラビット点眼液1.5%は、第一製薬株式会社(現 第一三共株式会社)において創製されたニューキノロン系合成抗菌剤レボフロキサシン水和物(LVFX)を有効成分とする点眼液である。

LVFXは、細菌のDNAジャイレースならびにトポイソメラーゼIVを阻害することによりDNA合成を阻害し、抗菌活性を発現することが知られており、広い抗菌スペクトルと強力な抗菌力を示し、すでに臨床で広く使用されている。眼科領域においては、0.5%LVFX点眼液(クラビット点眼液0.5%)として2000年に発売以降、抗菌力と安全性が評価され、外眼部感染症ならびに周術期の無菌化療法に対し、抗菌点眼剤のなかで最も汎用されている。また現在、0.5%LVFX点眼液は世界40カ国以上で使用されており、米国においては0.5%LVFX点眼液に加え、1.5%LVFX点眼液(IQUIX®)が2007年より販売されている。

近年PK-PDに関する研究が進歩し、抗菌剤の有効性は薬物動態と密接に関連することが解明されている。眼科領域におけるキノロン系抗菌剤についても、治療効果には「組織中AUCとMICの比(AUC/MIC)」が、耐性化の抑制には「組織中CmaxとMICの比(Cmax/MIC)」が最も相関すると推察されている。よって、安全性に問題がない限り、組織中濃度を最大限に高めることが抗菌剤の有効性、また適正使用の観点から望ましいと考えられ、抗菌点眼剤においても高濃度化が切望されていた。

このようななか、参天製薬株式会社はLVFXの高い水溶性という特性を活かし、高濃度製剤であるクラビット点眼液1.5%の開発に着手し、細菌性結膜炎、細菌性角膜炎患者を対象とした臨床試験を実施した。その結果、クラビット点眼液1.5%は検出菌の消失、主症状の消失等を指標とした眼感染症学会制定の判定基準により有効性と安全性が確認された。

これらの試験をもとに、承認申請し、2010年12月に広範囲抗菌点眼剤として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特徴

1. PK-PD 理論に基づいて開発した高濃度ニューキノロン系抗菌点眼剤である。
2. 0.5%LVFX 点眼液よりも高い眼組織内移行を示した(ウサギ)。
(VII-4-(5)その他の組織への移行性 の項参照)
3. 広い抗菌スペクトラムを有する。
(VI-2-(2)薬効を裏付ける試験成績 の項参照)
4. 第Ⅲ相試験において、細菌性結膜炎、細菌性角膜炎に対する臨床効果が認められた。
(V-3-(5)-4)患者・病態別試験 の項参照)
5. 副作用発現率は2.9%(総症例238例中7例)であった(承認時)。
重大な副作用として、0.5%製剤で、ショック、アナフィラキシー様症状を起こすとの報告がある。(VIII-8 副作用 の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

クラビット®点眼液 1.5%

(2) 洋名

Cravit® ophthalmic solution 1.5%

(3) 名称の由来

「Crave (熱望する、切望する) it」から Cravit とし、待ち望まれた薬剤であることを表現した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

レボフロキサシン水和物 (JAN) [1/2 水和物として命名]

(2) 洋名 (命名法)

Levofloxacin Hydrate (JAN) [1/2 水和物として命名]

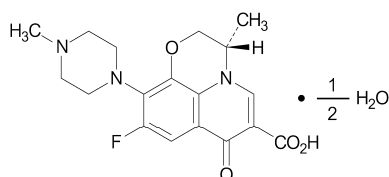
Levofloxacin (USAN) [1/2 水和物として命名]

levofloxacin (INN) [無水物として命名]

(3) ステム

ナリジクス酸誘導体系抗菌剤: -oxacin (-floxacin)

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 hemihydrate

(IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、 記号番号

LVFX (日本化学療法学会制定の抗微生物薬略号)

DE-108

7. CAS 登録番号

100986-85-4 [無水物]

138199-71-0 [1/2 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。
光によって徐々に暗淡黄白色になる。

(2) 溶解性

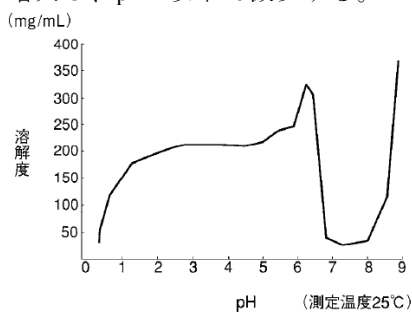
各種溶媒における溶解度

溶媒	本品 1g を溶解するのに 要する溶媒量 (mL) ¹⁾	日局の 溶解性表現
酢酸(100)	3.7	溶けやすい
水	4.0×10	やや溶けにくい
メタノール	7.9×10	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	1.6×10 ²	溶けにくい
ジエチルエーテル	1.0×10 ⁴ 以上	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸試液	—	溶ける

測定温度: 20℃

各種 pH の水溶液に対する溶解度¹⁾

pH7～8 付近で最も小さく (約 24mg/mL)、pH8 以上および pH7
以下で増大し、pH2 以下で減少する。



(3) 吸湿性¹⁾

11～93% RH において吸湿性は示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点: 約 226℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数¹⁾

pKa₁: 5.5 (カルボキシル基)

pKa₂: 8.0 (ピペラジンの 4 位の窒素) (測定法: 電位差滴定法)

(6) 分配係数¹⁾

水層	有機層/水層
0.1mol/L 塩酸	0.003
pH3 (McIlvaine buffer)	0.002
pH5 (McIlvaine buffer)	0.004
pH7 (Sørensen buffer)	0.553
pH8 (Sørensen buffer)	0.242
水	1.022

有機層: n-オクタノール、測定温度 37℃

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: -92～-99°

(脱水物に換算したもの 0.1g、メタノール、10mL、100mm)

pH: 6.8～7.6 (0.1g、水 10mL、測定温度 25℃)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	室温	36 ヶ月	褐色ガラス瓶 密栓	変化なし	
加速試験	40°C、75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋	変化なし	
苛酷試験	粉末状態	50°C	60 日	無色透明ガラス瓶 密栓	変化なし
		25°C、75%RH	30 日	シャーレ、開放	変化なし
		30°C、92%RH	60 日	ポリエチレン袋	変化なし
		室内散光 (500 lx) 室温	6 ヶ月	無色透明ガラス瓶 密栓	表面が暗淡黄白色に着色
		日照灯 (2500 lx) 室温	10 日	シャーレ、開放	表面が暗淡黄白色に着色
	水溶液状態	40°C	30 日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	変化なし
			14 日	無色共栓三角フラスコ (緩衝溶液)	pH1 脱炭酸体生成 (0.04~0.05%) pH5 変化なし pH9 N-オキサイド生成 (0.02~0.03%)
		室内散光 (500 lx) 室温	3 日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	光分解物生成 ジホルミル体 (1.6%) 脱メチル体 (0.3%) ジアミン体 (0.3%) N-オキサイド (0.1%)

3. 有効成分の確認試験法

日局「レボフロキサシン水和物」による

4. 有効成分の定量法

日局「レボフロキサシン水和物」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	<p>(1) 投与経路 点眼</p> <p>(2) 剤形の区別、規格及び性状 剤形：水性点眼剤 規格：1mL 中にレボフロキサシン水和物 15mg を含有する。 性状：微黄色～黄色澄明の液である。</p> <p>(3) 製剤の物性 該当資料なし</p> <p>(4) 識別コード 該当しない</p> <p>(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 pH：6.1～6.9 、 浸透圧比：1.0～1.1</p> <p>(6) 無菌の有無 無菌製剤である。</p>
2. 製剤の組成	<p>(1) 有効成分（活性成分）の含量 1mL 中にレボフロキサシン水和物 15mg を含有する。</p> <p>(2) 添加物 添加物として濃グリセリン（等張化剤）、pH 調節剤を含有する。</p> <p>(3) 添付溶解液の組成及び容量 該当しない</p>
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	該当しない
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	該当しない
5. 製剤の各種条件下における安定性	

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃、40%RH 暗所	24 ヶ月 (36 ヶ月までの試験継続中)	最終製品(箱入り)	変化なし
苛酷試験	60℃、暗所	2 ヶ月	最終製品(箱入り)	変化なし
	25℃ 1000 lx	60 万 lx・hr*	5mL プラスチック点眼容器 (シュリンクラベル有り、露光)	類縁物質の増加およびレボフロキサシン水和物含量の低下が認められた。
60 万 lx・hr*		5mL プラスチック点眼容器 (シュリンクラベル有り、遮光用透明投薬袋入り)	変化なし	
加速試験	40℃、25%RH 以下 暗所	6 ヶ月	最終製品(箱入り)	変化なし

*:総照度 60 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー100W・h/m² 以上

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化
(物理化学的变化)

配合方法：本剤と配合薬剤を1：1（容積比）で混合
試験項目：混合直後および24時間後（25℃、遮光で保存）の性状、
pH、浸透圧比およびレボフロキサシン水和物含量

配合薬剤 ^{a)}	時間	性状	pH	浸透圧比	レボフロキサシン水和物含量(%) ^{b)}
ヒアレイン点眼液0.1%	混合前	無色澄明で粘稠性のある液	6.43	0.99	-
	混合直後	微黄色澄明の液	6.50	1.00	97.7
	24時間後	微黄色澄明の液	6.49	1.00	97.9
フルメロン点眼液0.1%	混合前	振り混ぜるとき、白濁	7.27	1.01	-
	混合直後	振り混ぜるとき、 微黄色に懸濁	6.78	1.02	99.1
	24時間後	振り混ぜるとき、 微黄色に懸濁	6.77	1.02	99.7
ニフラン点眼液0.1%	混合前	無色澄明の液	7.62	1.07	-
	混合直後	微黄色澄明の液	7.28	1.09	99.2
	24時間後	微黄色澄明の液	7.27	1.10	99.0
ジクロード点眼液0.1%	混合前	微黄色澄明の液	7.36	1.15	-
	混合直後	微黄色澄明の液	6.94	1.11	99.1
	24時間後	微黄色澄明の液 (白色の結晶析出)	6.93	1.12	96.7
リンデロン点眼・点耳・ 点鼻液0.1%	混合前	無色澄明の液	7.84	0.83	-
	混合直後	微黄色澄明の液	7.25	0.94	99.0
	24時間後	微黄色澄明の液	7.24	0.94	98.7
点眼・点耳用リンデロン A液	混合前	微黄色澄明の液	6.99	0.73	-
	混合直後	微黄色澄明の液	6.88	0.89	99.1
	24時間後	微黄色澄明の液	6.85	0.89	99.4
プロラク点眼液0.1%	混合前	黄色澄明の液	8.28	1.05	-
	混合直後	黄色澄明の液	7.71	1.10	97.6
	24時間後	黄色澄明の液	7.72	1.11	98.3

a) 2010年8月時点

b) 0.75% (混合したときの理論値)を100%として算出

8. 溶出性

該当しない

9. 生物学的試験法

該当しない

10. 製剤中の有効成分の
確認試験法

(1)紫外可視吸光度測定法
(2)液体クロマトグラフィー

11. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

12. 力価

該当しない

13. 混入する可能性のある夾雑物

レボフロキサシンの脱メチル体、N-オキサイド、ジアミン体、ジホルミル体のごくわずかが認められる。

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報	該当しない
15. 刺激性	Ⅸ-2-(4)-7) 眼刺激性・眼毒性 の項参照
16. その他	特になし

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、ミクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、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、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス(コッホ・ウィークス菌)、シュードモナス属、緑膿菌、ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌

<適応症>

眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼科周術期の無菌化療法

2. 用法及び用量

通常、1回1滴、1日3回点眼する。なお、症状により適宜増減する。

<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. 本剤におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する有効性は証明されていないので、MRSAによる感染症が明らかであり、臨床症状の改善が認められない場合、速やかに抗MRSA作用の強い薬剤を投与すること。

<解説>

1. 抗菌剤に共通の適正使用のための注意事項である。細菌性感染症に対して抗菌剤を使用する場合は、起炎菌を同定し、その感受性等を考慮して抗菌剤を選択することが原則である。起炎菌の感受性が低い抗菌剤を投与した場合は臨床効果が十分でないだけでなく、耐性菌を誘導する可能性がある。ところが、臨床現場においては、急性感染症のように起炎菌の同定や感受性の確認の前に治療を開始しなければならないことがしばしばあり、そのような場合には、検出頻度の高い細菌を起炎菌として想定し、抗菌剤の投与を開始することになる。しかし、その場合でも選択した抗菌剤を漫然と継続投与するのではなく、検出した菌の感受性試験結果、および投与している抗菌剤の臨床効果を考慮した上で、投与継続かあるいは変更の決定を行うとともに、これらの所見が十分に改善した時は速やかに投与を終了する必要がある。
2. LVFXの眼科由来のMRSAに対するMIC₈₀は32μg/mL²⁾であり、MRSAによる眼感染症の治療薬としては十分とはいえないと判断された。従って、MRSAが起炎菌として同定され、臨床症状の改善が認められない場合は、そのMRSAの各種抗菌剤への感受性を確認したうえで、速やかにMRSAに対する感受性の高い抗菌剤を投与すること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年4月以降承認品目)

全ての臨床試験は日本国内において実施した。

試験名	デザイン (投与期間)	被験薬および 対照薬	対象および 症例数*	用法・用量	目的
第Ⅰ相 単回・反復 点眼試験	無作為化 二重盲検試験 (1日間,7日間)	1.5%LVFX 点眼液	健康成人男性 8例	1日目： 1回1滴、1日1回 両眼点眼 2～8日目： 1回1滴、1日8回 両眼点眼	安全性および 体内薬物動態 の検討
		プラセボ点眼液	健康成人男性 2例		
第Ⅲ相試験	オープン試験 (14日間)	1.5%LVFX 点眼液	細菌性結膜炎 患者 221例	1回1滴、1日3回点眼	安全性および 有効性の検討
			細菌性角膜炎 患者 17例	1回1滴、1日3～8回 (症状に応じて適宜増 減)点眼	

※ 安全性解析対象集団における症例数

(2) 臨床効果

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

細菌性結膜炎および細菌性角膜炎を対象に実施した第Ⅲ相臨床試験において、有効率(「有効」以上)100%(176/176例)と高い臨床効果が認められた。³⁾

3)DE-108点眼液の細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎を対象としたオープンラベルによる多施設共同試験-第Ⅲ相-(社内資料)

背景因子別臨床効果一覧表(承認時社内集計)

背景因子		症例数	有効率(%) [有効以上]	
			本剤(1.5% 製剤)	(参考:0.5% 製剤)
性別	男	100 (85/85)	93.2 (123/132)	
	女	100 (91/91)	90.6 (173/191)	
年齢	～ 9	100 (2/2)	100 (10/10)	
	10～19	100 (5/5)	100 (5/5)	
	20～29	100 (38/38)	93.5 (43/46)	
	30～39	100 (24/24)	87.1 (27/31)	
	40～49	100 (11/11)	100 (31/31)	
	50～59	100 (18/18)	88.6 (31/35)	
	60～69	100 (33/33)	93.9 (61/65)	
	70～79	100 (28/28)	86.4 (51/59)	
80～	100 (17/17)	90.2 (37/41)		
合計		100 (176/176)	91.6 (296/323)	

疾患別臨床効果(承認時社内集計)

疾患名	有効率(%) [有効以上]	
	本剤(1.5% 製剤)	(参考:0.5% 製剤*)
眼瞼炎	—	93.3 (14/15)
涙嚢炎	—	87.5 (28/32)
麦粒腫	—	92.5 (37/40)
結膜炎	100.0(170/170)	91.6(196/214)
瞼板腺炎	—	95.2(20/21)
角膜炎(角膜潰瘍を含む)	100.0(6/6)	93.8 (30/32)

※複数の疾患を合併している場合は各々の疾患に1例として算入

初診時検出菌別臨床効果(承認時社内集計)

	菌種	有効率*(%) [有効以上]	
		本剤(1.5% 製剤)	(参考:0.5% 製剤)
グラム陽性菌	ブドウ球菌属	100.0(98/98)	91.8(157/171)
	レンサ球菌属	100.0(10/10)	95.8(23/24)
	肺炎球菌	100.0(25/25)	94.7(18/19)
	腸球菌属	100.0(4/4)	87.5(7/8)
	マイクロコッカス属	—	100.0(2/2)
	コリネバクテリウム属	100.0(79/79)	86.2(25/29)
グラム陰性菌	モラクセラ属	—	85.7(12/14)
	クレブシエラ属	100.0(2/2)	85.7(6/7)
	エンテロバクター属	100.0(2/2)	100.0(4/4)
	セラチア属	100.0(2/2)	100.0(3/3)
	プロテウス属	100.0(2/2)	75.0(3/4)
	モルガネラ・モルガニー	—	100.0(4/4)
	インフルエンザ菌	100.0(17/17)	100.0(10/10)
	シュードモナス属	—	100.0(7/7)
	緑膿菌	—	100.0(5/5)
	ステプトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア	—	80.0(4/5)
	アシネトバクター属	100.0(1/1)	94.1(16/17)
嫌気性菌	アクネ菌	100.0(13/13)	93.0(40/43)

※複数の菌種が検出された場合は各々の菌種に1例として算入

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験⁴⁾

健康成人男性（10例）の両眼に、1.5%LVFX点眼液（8例）あるいはプラセボ点眼液（2例）を1回1滴、単回点眼、引き続き1回1滴、1日8回、7日間反復点眼した。その結果、1.5%LVFX点眼液群の1例において味覚異常（苦味）の副作用が認められたが、軽度で速やかに回復した。臨床検査値に異常変動は認められなかった。

以上の結果から、1.5%LVFX点眼液の1回1滴、1日8回、7日間反復点眼時の忍容性が確認された。

（Ⅶ-1-（3）臨床成績で確認された血中濃度 の項参照）

4) DE-108点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験-第I相-（社内資料）

注）本剤の承認されている用法・用量は1回1滴、1日3回（症状に応じて適宜増減）である。

(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) 無作為化並行用量反応試験

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

第Ⅲ相試験³⁾

細菌性結膜炎あるいは細菌性角膜炎患者(238例)を対象に、1.5% LVFX点眼液を1回1滴、1日3回(細菌性角膜炎患者は症状に応じて1日3~8回の間で適宜増減)、14日間点眼した結果、著効率(「著効」以上)は90.9%、有効率(「有効」以上)は100%、副作用発現率は2.9%であった。

目的:細菌性結膜炎および細菌性角膜炎に対する安全性および有効性の検討

試験デザイン	多施設共同オープン試験																																	
対象	細菌性結膜炎患者(221例)および細菌性角膜炎患者(17例)																																	
試験方法	1.5%LVFX点眼液を1回1滴、1日3回(細菌性角膜炎患者は症状に応じて1日3~8回の間で適宜増減)、14日間罹患眼に点眼 [7日目に全ての自覚症状・他覚所見スコアが(-)となった場合は、治験終了可]																																	
主要評価項目	日本眼感染症学会制定の評価判定基準および抗菌点眼薬臨床評価のガイドライン(案)等に準じて臨床効果*および安全性を評価																																	
結果	臨床効果	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>無効</th> <th>悪化</th> <th>95%信頼区間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>細菌性結膜炎</td> <td>170</td> <td>154 (90.6)</td> <td>16 (100.0)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>97.9~100.0</td> </tr> <tr> <td>細菌性角膜炎</td> <td>6</td> <td>6 (100.0)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>54.1~100.0</td> </tr> <tr> <td>全体</td> <td>176</td> <td>160 (90.9)</td> <td>16 (100.0)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>97.9~100.0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数(累積%)</p> <p>検出菌の消失日数について、点眼開始後、3日目までに検出菌が消失した症例の割合は、細菌性結膜炎で95.3%(162/170例)、細菌性角膜炎で100.0%(6/6例)であった。また細菌性結膜炎の1例を除く全ての症例において、7日目までに検出菌の消失を認めた。</p> <p>主症状の消失日数について、点眼開始後、7日目までに主症状が消失した症例の割合は、細菌性結膜炎で96.5%(164/170例)、細菌性角膜炎で100.0%(6/6例)であった。また細菌性結膜炎の2例を除く全ての症例において、14日目までに主症状の消失を認めた。</p>						例数	著効	有効	無効	悪化	95%信頼区間	細菌性結膜炎	170	154 (90.6)	16 (100.0)	0	0	97.9~100.0	細菌性角膜炎	6	6 (100.0)	0	0	0	54.1~100.0	全体	176	160 (90.9)	16 (100.0)	0	0	97.9~100.0
		例数	著効	有効	無効	悪化	95%信頼区間																											
細菌性結膜炎	170	154 (90.6)	16 (100.0)	0	0	97.9~100.0																												
細菌性角膜炎	6	6 (100.0)	0	0	0	54.1~100.0																												
全体	176	160 (90.9)	16 (100.0)	0	0	97.9~100.0																												
安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>例数</th> <th>軽度</th> <th>中等度</th> <th>高度</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>細菌性結膜炎</td> <td>221</td> <td>6 (2.7)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>細菌性角膜炎</td> <td>17</td> <td>1 (5.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>238</td> <td>7 (2.9)</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数(%)</p> <p>細菌性結膜炎では6例[眼刺激2例、味覚異常(苦味)2例、眼そう痒症1例、蕁麻疹1例]、細菌性角膜炎では1例(眼刺激)に副作用が認められたが、いずれも軽度で、治験期間中または終了後に速やかに回復した。</p> <p>また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。</p>						例数	軽度	中等度	高度	細菌性結膜炎	221	6 (2.7)	0	0	細菌性角膜炎	17	1 (5.9)	0	0	合計	238	7 (2.9)	0	0									
	例数	軽度	中等度	高度																														
細菌性結膜炎	221	6 (2.7)	0	0																														
細菌性角膜炎	17	1 (5.9)	0	0																														
合計	238	7 (2.9)	0	0																														

3)DE-108点眼液の細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎を対象としたオープンラベルによる多施設共同試験-第Ⅲ相-(社内資料)

*臨床効果の判定基準については、「XⅢ.備考」参照

(参考：0.5%製剤)

眼科周術期の無菌化療法⁵⁾

眼部手術予定患者（74例）を対象に、0.5%LVFX点眼液を1回1滴、1日5回、手術前2日間点眼した結果、術野の無菌化に有用であると考えられた。

目的：眼部手術前無菌法における抗菌効果の検討

試験デザイン	多施設共同オープン試験										
対象	眼部手術予定患者（74例）										
試験方法	0.5%LVFX点眼液を1回1滴、1日5回、手術前2日間点眼										
主要評価項目	日本眼感染症学会制定の評価判定基準に従い、抗菌効果及び安全性を評価										
結果	抗菌効果	<table border="1"><thead><tr><th colspan="3">無菌化率</th></tr><tr><th>例数</th><th>無菌化例</th><th>無菌化率</th></tr></thead><tbody><tr><td>50</td><td>35</td><td>35/50 (70.0) 例数 (%)</td></tr></tbody></table> <p>日本眼感染症学会の有用性判定基準では「優秀」に相当する成績であった。</p>	無菌化率			例数	無菌化例	無菌化率	50	35	35/50 (70.0) 例数 (%)
	無菌化率										
例数	無菌化例	無菌化率									
50	35	35/50 (70.0) 例数 (%)									
安全性	安全性評価 74例において、副作用の発現は認められなかった。										

5) 臼井正彦：あたらしい眼科 14, 953(1997)

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

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. 薬理的に関連ある化合物
又は化合物群

ピリドンカルボン酸系化合物

2. 薬理作用

(1)作用部位・作用機序

主な作用機序は DNA ジャイレース（トポイソメラーゼⅡ）活性およびトポイソメラーゼⅣ活性の阻害による細菌の DNA 合成阻害である⁶⁾。DNA ジャイレース（トポイソメラーゼⅡ）活性とトポイソメラーゼⅣ活性のどちらを強く阻害するかは細菌によって異なる⁷⁻¹¹⁾。

各種細菌の標的酵素に対する阻害活性（*in vitro*試験）

	IC ₅₀ (μg/mL)									
	<i>E.coli</i> (DH1,KL-16)		<i>P.aeruginosa</i> (wild type)		<i>S.aureus</i> (FDA209-P)		<i>S.pneumoniae</i> (J24)		<i>E.faecalis</i> (ATCC19433)	
	Gyrase	TopoIV	Gyrase	TopoIV	Gyrase	TopoIV	Gyrase	TopoIV	Gyrase	TopoIV
LVFX	0.38	5.95	0.88	4.96	31	2.3	49.7	17.6	28.1	8.49
CPFX	0.21	5.7	0.55	4.06	52	2.5	135	10.7	27.8	9.30

Gyrase : DNA ジャイレース、TopoIV : トポイソメラーゼⅣ

LVFX : レボフロキサシン

CPFX : シプロフロキサシン

LVFX の阻害の強さは OFLX の約 2 倍である¹²⁻¹⁴⁾。MIC（最小発育阻止濃度）と MBC（最小殺菌濃度）には大きな差異は認められず（2-(2)-7) 各種細菌に対する MIC と MBC の比較の項参照）、その作用は殺菌的であり^{12,15)}、菌の形態学的観察では MIC 付近の濃度で溶菌が認められている¹⁶⁾。

哺乳動物細胞のトポイソメラーゼⅡに対する阻害活性は、細菌の DNA ジャイレース（トポイソメラーゼⅡ）阻害活性およびトポイソメラーゼⅣ阻害活性よりはるかに弱いことが認められている^{14,17)}。

トポイソメラーゼⅡに対する阻害活性（*in vitro*試験）

	IC ₅₀ ± S.D. (μg/mL)			選択性	
	Gyrase (<i>E.coli</i> KL-16)	TopoIV (<i>S.aureus</i> FDA209-P)	Topo II (human placenta)	Topo II / Gyrase	Topo II / TopoIV
LVFX	0.39 ± 0.00	2.36 ± 0.41	1,854 ± 35	4,754	786
OFLX	0.71 ± 0.07	4.17 ± 1.25	2,221 ± 48	3,129	532

Gyrase : DNA ジャイレース、TopoIV : トポイソメラーゼⅣ、Topo II : トポイソメラーゼⅡ

OFLX : オフロキサシン

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 標準株に対する抗菌力（試験実施期間：1988年～1989年）

① グラム陽性菌¹⁸⁾

菌 株	MIC (μg/mL)		
	LVFX	OFLX	LFLX
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	0.10	0.10	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 13228	0.20	0.39	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> ATCC 10389	0.39	0.78	3.13
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type II	0.78	1.56	6.25
<i>Streptococcus pneumoniae</i> type III	0.78	1.56	3.13
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.10	0.10	0.39
<i>Enterococcus faecalis</i> TMS-64	0.78	1.56	3.13
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633*	0.20	0.39	0.78

*：適応外菌種

接種菌量：10⁶CFU/mL

LFLX：ロメフロキサシン

② グラム陰性菌¹⁸⁾

菌 株	MIC (μg/mL)		
	LVFX	OFLX	LFLX
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2*	0.025	0.025	0.10
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IFO 3512	≦0.006	0.012	0.012
<i>Klebsiella oxytoca</i> 1	0.05	0.10	0.20
<i>Shigella flexneri</i> 2a2*	0.39	0.78	0.39
<i>Salmonella typhi</i> S60*	0.025	0.025	0.10
<i>Vibrio cholerae</i> 569B*	≦0.006	≦0.006	≦0.006
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.025	0.025	0.10
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3851	0.10	0.20	0.20
<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	≦0.006	0.025	0.10
<i>Providencia rettgeri</i> IFO 13501*	0.05	0.05	0.10
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.10	0.10	0.20
<i>Citrobacter freundii</i> 2*	0.05	0.05	0.20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	0.78	3.13	1.56
<i>Pseudomonas putida</i> ATCC 17464	0.025	0.05	0.20
<i>Flavobacterium meningosepticum</i> TMS-466*	1.56	1.56	6.25

*：適応外菌種

接種菌量：10⁶CFU/mL

③偏性嫌気性菌（グラム陽性菌、グラム陰性菌）¹⁹⁾

菌 株		MIC (μg/mL)		
		LVFX	OFLX	NFLX
グ ラ ム 陽 性 菌	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337*	0.20	0.39	1.56
	<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> WAL 3218*	1.56	3.13	3.13
	<i>Peptostreptococcus indolicus</i> GAI 0915*	3.13	3.13	3.13
	<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328*	0.10	0.20	0.78
	<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27335	0.78	1.56	6.25
	<i>Streptococcus parvulus</i> VPI 0546	0.39	0.78	6.25
	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	0.20	0.39	0.78
	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.39	0.78	3.13
	<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564*	0.10	0.20	1.56
	<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559*	0.39	0.78	6.25
	<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029*	3.13	6.25	25
	<i>Clostridium histolyticum</i> GAI 19401*	0.20	0.78	0.78
	<i>Clostridium sordellii</i> ATCC 9714*	1.56	1.56	12.5
	グ ラ ム 陰 性 菌	<i>Bacteroides fragilis</i> GM 7000*	1.56	3.13
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 0558*		0.78	1.56	25
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482*		3.13	3.13	100
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503*		1.56	3.13	12.5
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483*		6.25	12.5	100
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741*		6.25	12.5	200
<i>Bacteroides uniformis</i> GAI 5466*		3.13	6.25	25
<i>Bacteroides eggerthii</i> ATCC 27754*		3.13	6.25	100
<i>Bacteroides gracilis</i> GAI 10428*		0.39	0.78	1.56
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC 10941*		≦0.05	0.10	0.20
<i>Prevotella oris</i> ATCC 33573*		0.39	0.78	3.13
<i>Prevotella oraliss</i> ATCC 335269*		1.56	3.13	6.25
<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303*		6.25	12.5	100
<i>Prevotella intermedia</i> ATCC 25611*		0.39	0.78	1.56
<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501*		3.13	6.25	50
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790*		0.20	0.39	0.78

*：適応外菌種

接種菌量：10⁶CFU/mL

NFLX：ノルフロキサシン

2) 臨床分離株に対する LVFX の抗菌力 (承認時臨床試験)

菌 種		株数	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
グラム陽性球菌	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA)	35	0.12~0.5	0.25	0.25	0.5
	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)**	1	8	-	-	-
	メチシリン感受性表皮ブドウ球菌 (MSSE)	32	≦0.06~2	0.25	0.25	0.25
	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE)	26	0.12~8	4	4	4
	コアグララーゼ陰性ブドウ球菌	10	0.12~1	0.25	0.5	0.5
	肺炎球菌	27	0.25~1	0.5	1	1
	G群レンサ球菌	2	0.25~0.5	-	-	-
	α-溶血レンサ球菌	10	0.12~2	1	1	1
	エンテロコッカス・フェカーリス	4	0.5~1	1	1	1
グラム陽性桿菌	コリネバクテリウム属	90	≦0.06~>128	0.5	64	128
グラム陰性桿菌	クレブシエラ・オキシトカ	2	≦0.06	-	-	-
	クレブシエラ・モビリス	1	≦0.06	-	-	-
	エンテロバクター属	1	≦0.06	-	-	-
	セラチア・マルセスセンス	2	≦0.06~0.12	-	-	-
	プロテウス・ミラビリス	1	1	-	-	-
	プロテウス・ブルガリス	1	≦0.06	-	-	-
	プロビデンス・レットゲリ*	1	0.25	-	-	-
	パントエア・アグロメランス*	5	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06
	シトロバクター・コセリ*	1	≦0.06	-	-	-
	パークホルデリア・セパシア*	1	0.5	-	-	-
	ステノトロホモナス・マルトフィリア	1	1	-	-	-
	アシネトバクター・カルコアセチカス	1	≦0.06	-	-	-
	アシネトバクター属	2	0.5	-	-	-
	アルカリゲネス・キシロソキシダンス*	10	1~2	1	2	2
	アルカリゲネス・フェカーリス*	1	1	-	-	-
	コマモナス・アシドボランス*	4	0.12	0.12	0.12	0.12
	スフィンゴモナス・パウチモビリウス*	1	0.25	-	-	-
	ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌*	6	≦0.06~2	0.25	0.5	2
	インフルエンザ菌	19	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06
嫌気性 グラム陽性菌	アクネ菌	30	0.5	0.5	0.5	0.5
	嫌気性グラム陽性桿菌*	1	0.25	-	-	-
嫌気性 グラム陰性菌	プレボテラ属*	1	0.25	-	-	-
全体		330	≦0.06~>128	0.5	1	8

MIC : μg/mL、3株未満の場合はMIC値を算出せず

* : 適応外菌種あるいは一部適応外菌種

** : 本剤におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する有効性は証明されていないので、MRSAによる感染症が明らかであり、臨床症状の改善が認められない場合、速やかに抗MRSA作用の強い薬剤を投与すること。

3) 臨床分離株に対する LVFX の抗菌力
(試験実施期間：2000年～2004年)^{20,21,22)}

臨床分離菌株に対するMIC分布の推移

MIC: µg/mL

菌種	第1回			第2回			第3回			
	株数	MICの範囲	MIC ₉₀	株数	MICの範囲	MIC ₉₀	株数	MICの範囲	MIC ₉₀	
グラム陽性菌	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA)	100	0.12 ~ 16	0.5	100	0.12 ~ 16	0.25	100	0.12 ~ 16	0.5
	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌** (MRSA)	100	0.25 ~ >128	>128	100	0.12 ~ >128	>128	100	0.12 ~ >128	>128
	メチシリン感受性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MSCNS)	50	0.12 ~ 32	4	50	0.12 ~ 8	0.5	50	0.12 ~ 32	2
	メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)	50	0.12 ~ 32	8	50	0.12 ~ 32	4	50	0.12 ~ 32	4
	ペニシリン感受性肺炎球菌 (PSSP)	50	0.25 ~ 32	1	50	0.5 ~ 16	1	50	0.5 ~ 32	1
	ペニシリン低感受性肺炎球菌 (PISP)	25	0.5 ~ 1	1	25	0.5 ~ 16	1	25	0.5 ~ 1	1
	ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)	17	0.5 ~ 1	1	11	0.5 ~ 1	1	19	0.5 ~ 1	1
	エンテロкокカス属	20	1 ~ 64	2	30	1 ~ 64	2	30	1 ~ 64	2
	コリネバクテリウム属	100	≤0.06 ~ >128	128	100	≤0.06 ~ >128	128	100	≤0.06 ~ >128	128
グラム陰性菌	モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	30	≤0.06 ~ 0.5	≤0.06	30	≤0.06	≤0.06	30	≤0.06	≤0.06
	セラチア属	30	≤0.06 ~ 2	1	30	≤0.06 ~ 2	0.25	30	≤0.06 ~ 0.25	0.25
	インフルエンザ菌	50	≤0.06	≤0.06	50	≤0.06	≤0.06	50	≤0.06	≤0.06
	緑膿菌	50	0.25 ~ >128	4	50	0.12 ~ 32	8	50	0.12 ~ 32	2
嫌気性菌	アクネ菌	40	0.12 ~ 8	0.25	40	0.5 ~ 1	0.5	40	0.25 ~ 1	1

**：本剤におけるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) に対する有効性は証明されていないので、MRSAによる感染症が明らかであり、臨床症状の改善が認められない場合、速やかに抗MRSA作用の強い薬剤を投与すること。

第1回 2000年5月～2001年12月
第2回 2002年2月～2003年6月
第3回 2003年7月～2004年12月

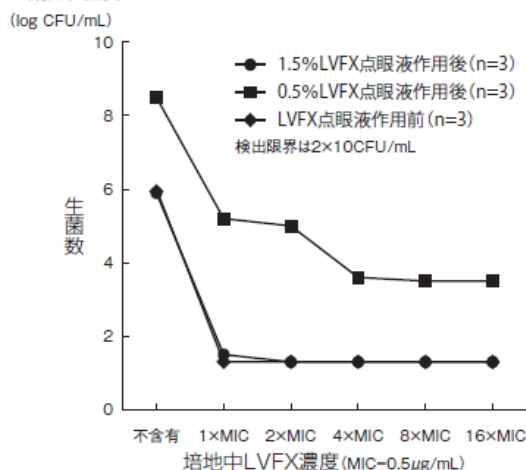
4) LVFX 感受性メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対する耐性化抑制作用²³⁾

0.5% LVFX 点眼液および 1.5% LVFX 点眼液をウサギに 1 日 3 回点眼したときの眼球結膜あるいは角膜中 LVFX 濃度推移を培地中に再現し、MSSA に LVFX を 24 時間作用させたときの LVFX 感受性の変化を比較検討した。

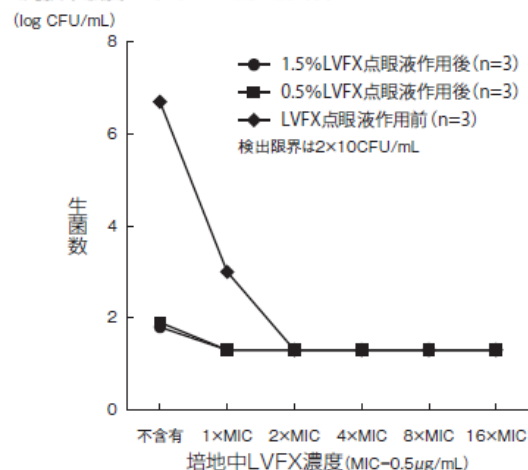
その結果、結膜中濃度シミュレーションモデルにおいて、1.5% LVFX 点眼液は、0.5% LVFX 点眼液に比べ、LVFX の MIC = 0.5 μg/mL の MSSA 株 (HSA201-00027 株) の LVFX 感受性の低下を認めなかった。角膜中濃度シミュレーションモデルでは、0.5% LVFX 点眼液および 1.5% LVFX 点眼液のいずれも LVFX 感受性の低下を認めなかった。

以上より、1.5% LVFX 点眼液は、0.5% LVFX 点眼液に比較して MSSA に対する耐性化抑制に、より効果的であることが示唆された。

薬剤感受性ポピュレーション解析
(結膜中濃度シミュレーションモデル)



薬剤感受性ポピュレーション解析
(角膜中濃度シミュレーションモデル)



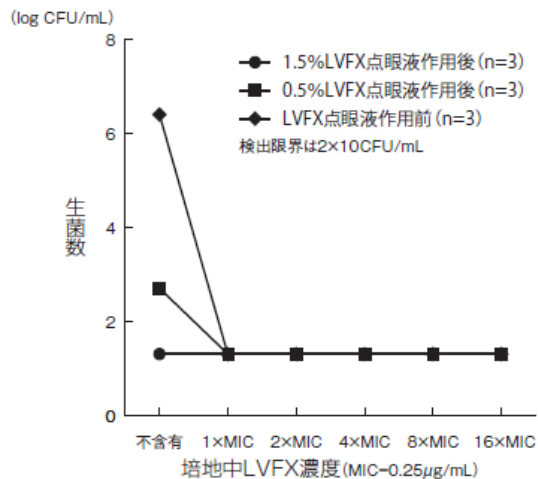
5) LVFX 感受性メチシリン感受性コアグララーゼ陰性ブドウ球菌 (MSCNS) に対する耐性化抑制作用²⁴⁾

VI-2-(2)-4)と同様に、MSCNS に LVFX を 24 時間作用させたときの LVFX 感受性の変化を比較検討した。

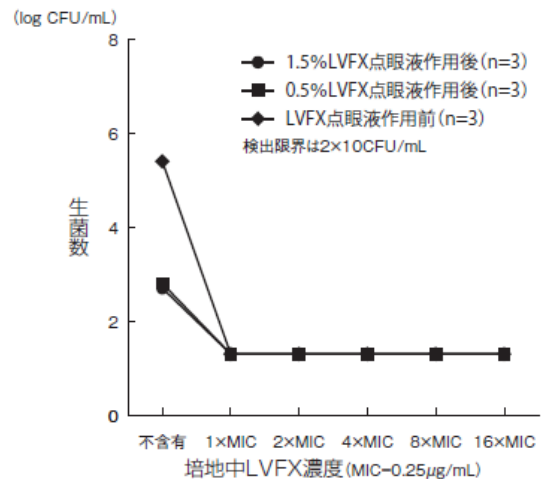
その結果、結膜中濃度シミュレーションモデルでは、0.5% LVFX 点眼液および 1.5% LVFX 点眼液のいずれも、LVFX の MIC = 0.25 μg/mL の MSCNS 株 (HSA201-00039 株) の LVFX 感受性の低下を認めなかった。また、角膜中濃度シミュレーションモデルでも、何れの点眼液も LVFX 感受性の低下を認めなかった。

以上より、0.5% LVFX 点眼液および 1.5% LVFX 点眼液はいずれも、MSCNS に対する耐性化抑制に有効であることが示唆された。

薬剤感受性ポピュレーション解析
(結膜中濃度シミュレーションモデル)



薬剤感受性ポピュレーション解析
(角膜中濃度シミュレーションモデル)



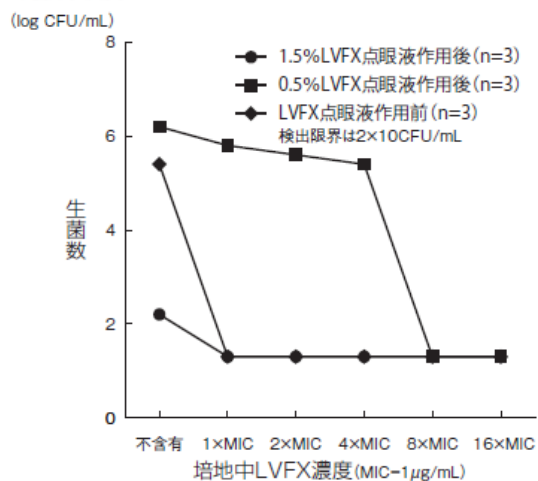
6) LVFX 感受性緑膿菌に対する耐性化抑制作用²⁵⁾

VI-2-(2)-4)と同様に、緑膿菌にLVFXを24時間作用させたときのLVFX感受性の変化を比較検討した。

その結果、角膜中濃度シミュレーションモデルにおいて、1.5%LVFX点眼液は、0.5%LVFX点眼液に比べ、LVFXのMIC=1 μg/mLの緑膿菌株(HSA201-00094株)のLVFX感受性の低下を認めなかった。

以上より、1.5%LVFX点眼液は、0.5%LVFX点眼液に比較して緑膿菌に対する耐性化抑制に、より効果的であることが示唆された。

薬剤感受性ポピュレーション解析
(角膜中濃度シミュレーションモデル)



7) 各種細菌に対する MIC と MBC の比較¹²⁾

菌種	株数	MIC (µg/mL)		MBC (µg/mL)	
		50%	90%	50%	90%
<i>S.aureus</i>	20	0.39	0.78	0.39	0.78
<i>E.coli</i> *	20	0.05	0.10	0.05	0.10
<i>P.aeruginosa</i>	20	0.78	1.56	1.56	3.13

* : 適応外菌種

接種菌量 : $5 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6$ CFU/mL

8) Post antibiotic effect (PAE)¹⁶⁾

試験管内において、*E. coli* に対して 1 及び 4MIC を 3 時間接触させ、その後薬剤を除去した場合の PAE を比較検討した結果、LVFX は、試験管内において *E. coli* に対して PAE を示し、その強さは OFLX、CPFX とほぼ同等であった。

菌株	薬剤	濃度 (µg/mL) [×MIC]	PAE (hr)
<i>E. coli</i> E77156*	LVFX	0.05 [1]	0.7
		0.19 [4]	1.9
	OFLX	0.10 [1]	0.5
		0.39 [4]	1.5
	CPFX	0.025 [1]	0.4
		0.10 [4]	1.9
	CAZ	0.10 [1]	0.1
		0.39 [4]	0.2

* : 適応外菌種

接種菌量 : 10^4 CFU/mL

CPFX : シプロフロキサシン

CAZ : セフトジジム

9) 実験的角膜感染モデルにおける効果²⁶⁾

緑膿菌性角膜炎のウサギ感染症モデルに対し、菌接種 24 時間後より、1.5%LVFX 点眼液を 1 回 50µL、2 時間間隔で 1 日 8 回、2 日間点眼した結果、菌接種 72 時間後の角膜組織から緑膿菌は検出されなかった。

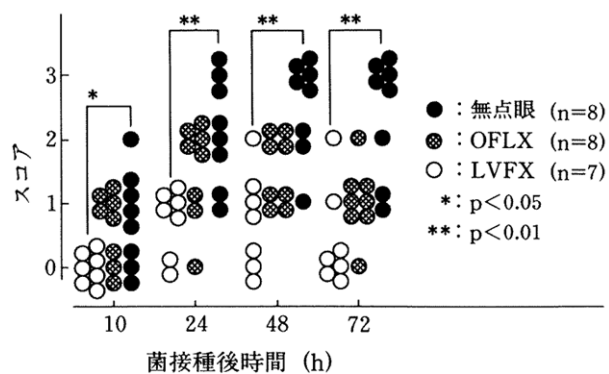
薬剤	生菌数 (10^3 CFU/g)
1.5%LVFX点眼液群 (n=10)	0
基剤群 (n=10)	233 ± 208

mean ± SE

10) 実験的前房内感染モデルにおける予防効果²⁷⁾

<参考：0.3%製剤>

白色ウサギにあらかじめ0.3%LVFX点眼液または0.3%OFLX点眼液を15分間隔で3回点眼し、最終点眼2時間後に黄色ブドウ球菌を前房内接種した。菌接種10時間後より1日3回3日間点眼した結果、眼炎症スコアは無点眼群に比較して有意に抑制された(p<0.05、Scheffé型多重解析法)。



(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考> 2-(2)-8) Post antibiotic effect (PAE) の項参照

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

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

VII-1-(3) 臨床試験で確認された血中濃度 の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度⁴⁾

健康成人男性（8例）に、1.5%LVFX点眼液を単回（1回1滴、1日1回、1日間）、引き続き反復（1回1滴、1日8回、7日間）で、合計8日間両眼点眼した。

その結果、単回点眼時（1日目）の C_{max} は 4.66 ng/mL、反復点眼時（8日目）の C_{max} は 24.06 ng/mL であった。 C_{min} の平均値は、単回点眼時に比較して反復点眼時において増加したが、8日目で血漿中薬物濃度が定常状態に達したものと考えられた。また、8日目最終点眼後の $AUC_{0.25 \rightarrow \infty}$ および C_{max} は1日目の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ および C_{max} に比べ共に約5倍増加した。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回1滴、1日3回（症状に応じて適宜増減）である。

点眼における血漿中薬物濃度の薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	1日目： $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 8日目： $AUC_{0.25 \rightarrow \infty}$ (ng·hr/mL)
1日目	6.41±0.52	1.16±0.74	4.66±1.73	—	49.30±17.10
2日目	—	—	—	0.37±0.15	—
6日目	—	—	—	5.44±1.66	—
7日目	—	—	—	5.25±1.87	—
8日目	8.80±0.78	0.44±0.26	24.06±6.91	5.72±1.71	257.62±95.93
9日目	—	—	—	6.62±2.61	—

mean±S.D., n=8

2. 薬物速度論的パラメータ

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

点眼では該当資料なし

VII-2-(2) 吸収速度定数 の項参照

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物動態変動要因

該当資料なし

(1) コンパートメントモデル

VII-2-(2) 吸収速度定数 の項参照

(2) 吸収速度定数

点眼では該当資料なし

100mg 単回経口投与における薬物力学的パラメータ²⁸⁾
(one-compartment open model, n=5, 23~48歳の健康成人男性)

	吸収速度定数 (hr^{-1})	消失速度定数 (hr^{-1})	分布容積 (L/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} ($\mu g/mL$)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ($\mu g \cdot hr/mL$)
空腹時	15.75±6.73	0.14±0.02	1.10±0.09	5.12±0.48	0.82±0.18	1.36±0.16	10.42±0.43
食後	11.67±4.74	0.18±0.01	1.19±0.07	3.96±0.26	0.92±0.31	1.22±0.08	7.46±0.36

mean±S.E.

(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

VII-2-(2) 吸収速度定数 の項参照

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

VII-2-(2) 吸収速度定数 の項参照

(7) 血漿蛋白結合率

< 参考 : *in vitro* >

¹⁴C-LVFX の *in vitro* におけるヒト血清蛋白との結合率は超遠心法で 47~48%、平衡透析法で 31~36%、ゲル濾過法で 1~4%であった。また、ヒト血清アルブミンに対する結合率もほぼ同様の値を示した。LVFX と血清蛋白との結合は比較的解離しやすい可逆的結合で、主な結合蛋白はアルブミンであると考えられた。

3. 吸収

< 参考 : ウサギ >

雌雄有色ウサギに 1.5% および 3.0% LVFX 点眼液を 2 時間間隔で 1 日 6 回、1 回 50 μL を 4 週間反復点眼し、第 1 日、第 14 日および第 28 日後の最終投与後 30 分における血漿中 LVFX 濃度を測定した。いずれの点眼液においても、血漿中 LVFX 濃度は雌雄で明確な違いはなかった。また点眼日数による血漿中 LVFX 濃度の差はみられなかったことから、蓄積はないと考えられた。雌雄並びにすべての採取日における血漿中 LVFX 濃度の平均値は、1.5% LVFX 点眼液で 0.07 μg/mL、3.0% LVFX 点眼液で 0.11 μg/mL であり、点眼液濃度の増加に応じて血漿中 LVFX 濃度が上昇する傾向を示した。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

< 参考 : 0.5% 製剤、ラット >

有色ラットに 0.5% ¹⁴C-LVFX 点眼液 1 μL を両眼に計 2 μL 点眼した時、15 分後大脳、小脳ではそれぞれ 1.3 ± 0.3、1.5 ± 0.4 ng eq./g or mL が認められた²⁹⁾。

(2) 血液-胎盤関門通過性

< 参考 : ラット >

妊娠 12 日目と 19 日目ラットに ¹⁴C-LVFX 20 mg/kg を単回経口投与した。LVFX は胎盤を通過することが示されたが、胎児組織内の放射能濃度は母体全血液中濃度よりかなり低かった。

動物	組織	組織内濃度 (µg/mL or g)			
		妊娠 12 日目		妊娠 19 日目	
		0.5 時間	24 時間	0.5 時間	24 時間
母動物	全血液	2.99	0.08	3.46	0.09
	血漿	4.06	0.08	5.04	0.11
	肝	8.52	0.29	17.44	1.02
	腎	8.58	0.23	18.68	0.45
	胎盤	2.34	0.04	3.16	0.11
	羊膜	2.25	0.04	2.79	0.25
胎児	全羊水	0.50	0.00	—	—
	全胎児	1.33	0.01	1.86	0.09
	胎児肝	—	—	2.59	0.11
	胎児腎	—	—	1.72	0.04

mean n=4

(3) 乳汁への移行性

<参考：ラット>

授乳中ラットに ^{14}C -LVFX 20 mg/kg を単回経口投与した時、乳汁中放射能濃度は投与 0.5 時間後に最高値 5.81 µg/mL に達した。投与 0.5~24 時間後における平均乳汁/全血液中濃度比は 2.1~2.7 であり、LVFX は乳汁への移行が高いことが明らかとなった。

(4) 髄液への移行性

点眼では該当資料なし

泌尿器科疾患患者（10 例）に LVFX 200 mg を単回経口投与 3 時間後の髄液中濃度は 0.355 µg/mL で、血清中濃度に対する比は 0.156 であった³⁰⁾。

(5) その他の組織への移行性

<参考：ウサギ、イヌ>

1) 眼組織内移行（ウサギ単回点眼）³¹⁾

雄性白色ウサギの右眼に 1.5% LVFX 点眼液を、左眼に 0.5% LVFX 点眼液をそれぞれ 50 µL 単回投与したとき、0.5% LVFX 点眼液投与時と比較して、1.5% LVFX 点眼液投与時では、房水および角膜における C_{\max} は約 3~4 倍の増加を示し、眼球結膜および眼瞼結膜では約 5~6 倍の増加がみられた。いずれの組織中濃度も時間の経過に伴い点眼液間の差が小さくなる傾向を示した。角膜、眼球結膜、眼瞼結膜および房水における $\text{AUC}_{0-8 \text{ hr}}$ は点眼液濃度の増加に伴い、いずれも 3~4 倍の増加を示した。房水および角膜における $t_{1/2}$ は点眼液濃度によらず、ほとんど同じ値を示した。

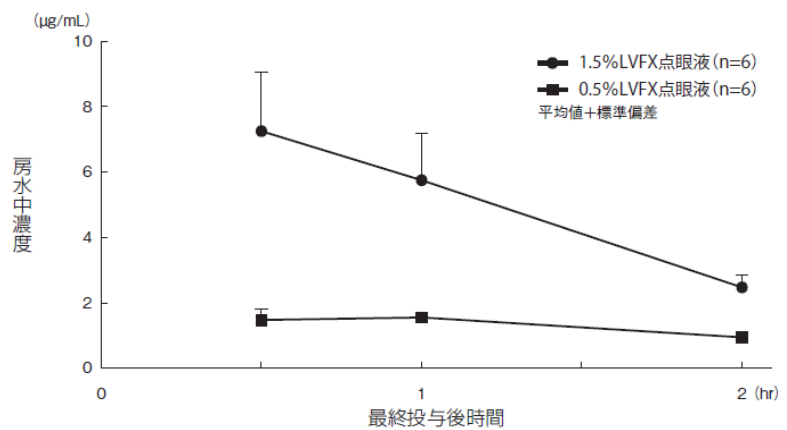
ウサギに1.5%または0.5% LVFX点眼液を単回点眼したときの眼組織中LVFX濃度の薬物動態パラメータ

組織	薬物動態パラメータ				
	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}/\text{g}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-8hr} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ or $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{g}$)
右眼:1.5% LVFX 点眼液					
角膜	32.54	0.25	1.43	43.26	44.06
眼球結膜	14.67	0.25	NC	11.10	NC
眼瞼結膜	14.66	0.25	NC	7.30	NC
房水	3.05	0.50	1.18	6.72	6.80
左眼:0.5% LVFX 点眼液					
角膜	9.02	0.25	1.70	16.31	16.89
眼球結膜	3.19	0.25	NC	3.10	NC
眼瞼結膜	2.42	0.25	4.23	1.75	2.17
房水	0.91	0.50	1.36	2.35	2.40

NC: 消失相が特定できなかったため、値を示さず。

2) 房水内移行 (ウサギ反復点眼) ³²⁾

雄性白色ウサギの両眼に1.5%または0.5% LVFX点眼液 50 μL をそれぞれ15分間隔で3回点眼投与したときの房水中LVFX濃度を測定した結果、房水内最高濃度 (AQC_{max}) は1.5% LVFX点眼液で7.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.5% LVFX点眼液で1.49 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。0.5% LVFX点眼液に対して1.5% LVFX点眼液の AQC_{max} は約4.8倍であった。



2)メラニン含有眼組織内移行 (イヌ)³³⁾

<参考: 0.3%製剤>

ビーグル犬に LVFX を経口 (20 mg/kg/day、2 週間) または点眼 (0.3%点眼液 1 回 1 滴、1 日 4 回 2 週間) 投与し、メラニン含有眼組織濃度を測定した。LVFX は経口および点眼に関わらずメラニン含有組織である虹彩・毛様体および脈絡膜・網膜色素上皮に大量に捕捉、蓄積された。一方、メラニンを含有しない網膜内層中の濃度は脈絡膜・網膜色素上皮の 1% 以下であった。

投与方法	時間 (hr)	組織中濃度 (µg/g or mL)			
		虹彩・毛様体	脈絡膜・網膜色素上皮	網膜内層	血清* ¹
経口	3	1222.0±317.2	1166.5±375.5	8.3±4.2	10.0
	24	1184.5±298.0	925.9±232.6	3.8±1.4	0.9
	168	387.7± 92.1	200.2± 31.4	1.2±0.5	N.D.
点眼	3	39.5± 10.0	14.5± 5.8	0.06±0.03	0.02
	24	39.4± 30.1	12.3± 4.7	0.02±0.01	N.D.
	168	20.6± 9.7	14.7± 14.2	0.05±0.01	N.D.

mean±S.D.、N.D.: 検出限界未満、n=4 (*¹: n=2)

5. 代謝

(1)代謝部位及び代謝経路

<参考: 0.5%製剤、ラット、ウサギ>

有色ラットに 0.5% ¹⁴C-LVFX 点眼液 1µL を両眼に計 2 µL 点眼し、点眼 10 分後の血漿中代謝物について検索した結果、一部グルクロン酸抱合体も同定されたが未変化体が大部分で、レボフロキサシンの光学異性体は認められなかった²⁹⁾。

有色ウサギに 0.5% ¹⁴C-LVFX 点眼液 50 µL を両眼に計 100 µL 点眼し、点眼 30 分後の房水中代謝物について検索した結果、代謝されることなく未変化体として存在し、光学異性体は認められなかった³⁴⁾。

(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

該当しない

(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

<参考：0.5%製剤、ラット>

有色ラットに0.5% ¹⁴C-LVFX点眼液1 μLを両眼に計2 μL点眼し、尿・糞中への排泄量を検討した。点眼96時間後における累積総排泄率は99.9%であった²⁹⁾。

0.5% ¹⁴C-LVFX点眼液をラットに投与した際の尿および糞中への排泄率

時間(hr)	累積排泄率（投与量に対する%）		
	尿	糞	計
24	40.5±6.0	43.5±13.9	84.1±12.1
48	42.8±6.6	53.0± 9.3	95.7± 7.7
72	43.8±6.8	54.8± 8.8	98.6± 7.6
96	44.4±6.7	55.5± 8.7	99.9± 7.8

mean±S.D.、n=4

(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

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（特に設定されていない）
2. 禁忌内容とその理由 （原則禁忌を含む）	<p>〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕</p> <p>本剤の成分、オフロキサシン及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p><解説></p> <p>モルモットマキシマイゼーション試験では、LVFXに皮膚感作性は認められなかったが、本剤の臨床試験において蕁麻疹、眼そう痒感が、0.5%LVFX点眼液でショック、アナフィラキシー様症状、眼瞼炎（眼瞼発赤・浮腫等）、眼瞼皮膚炎、発疹、蕁麻疹、そう痒感が報告されている。また、OFLX点眼剤（点眼液、眼軟膏）においても、同様の副作用が報告されているため、本剤の成分及びOFLXによる過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。</p> <p>さらに、類似の化学構造を有する他のキノロン系抗菌剤による過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、その化学構造から交差過敏を起こす可能性があるため、これらの患者にも投与を避ける必要がある。</p>
3. 効能・効果に関連する 使用上の注意とその理由	該当しない（特に設定されていない）
4. 用法・用量に関連する 使用上の注意とその理由	「V. 治療に関する項目」参照
5. 慎重投与内容とその理由	該当しない（特に設定されていない）
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（特に設定されていない）
7. 相互作用	<p>(1) 併用禁忌とその理由</p> <p>該当しない（特に設定されていない）</p> <p>(2) 併用注意とその理由</p> <p>該当しない（特に設定されていない）</p>

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時

総症例 238 例中、副作用が認められたのは 7 例 (2.9%) であった。副作用は眼刺激感 3 件 (1.3%)、味覚異常 2 件 (0.8%)、眼そう痒感 1 件 (0.4%)、蕁麻疹 1 件 (0.4%) であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状 (いずれも頻度不明) :

0.5%製剤で、ショック、アナフィラキシー様症状を起こすとの報告があるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼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。

(3) その他の副作用

その他の副作用

副作用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。

頻度 種類	頻度不明 ^{注)}	0.1~5%未満
過敏症	眼瞼炎 (眼瞼発赤・浮腫等)、 眼瞼皮膚炎、発疹	蕁麻疹、そう痒感
眼	びまん性表層角膜炎等の角膜 障害、結膜炎 (結膜充血・浮 腫等)、眼痛、角膜沈着物	刺激感
その他	—	味覚異常 (苦味等)

注) 0.5%製剤又は海外のみで認められている副作用のため頻度不明。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表 (承認時社内集計)

安全性解析対象症例	238
副作用発現症例数 (%)	7 (2.9)
副作用発現件数	7

副作用の種類	発現症例 (件数) 率 (%)
神経系障害	2 (0.8)
味覚異常	2 (0.8)
眼障害	4 (1.7)
眼刺激	3 (1.3)
眼そう痒症	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)

臨床検査値の異常変動は認められなかった。

(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

V-3-(2) 臨床効果の項 参照

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔禁忌（次の患者には投与しないこと）〕

本剤の成分、オフロキサシン及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

VIII-2. 禁忌内容とその理由 の項、<解説>参照

9. 高齢者への投与

該当しない（特に設定されていない）

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕

<解説>

妊産婦への使用経験がなく安全性が十分検討されていないことから記載した。

<参考> X II-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

11. 小児等への投与

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（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対しては使用経験がない。小児に対しては使用経験が少ない）。

<解説>

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性が十分検討されていないことから記載した。

<参考> X II-2. 海外における臨床支援情報 の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない（特に設定されていない）

13. 過量投与

該当しない（特に設定されていない）

14. 適用上の注意

適用上の注意

- 1)投与経路：点眼用にのみ使用すること。
- 2)投 与 時：
 - (1)薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意するよう指導すること。
 - (2)他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

<解説>

- 1)点眼剤の一般的な適用上の注意であることから記載した。
本剤は点眼剤であるので、その他の投与経路では用いないようにすること。
- 2)薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。
 - (1)点眼のとき、容器の先端が直接目に触れると眼脂や雑菌等により薬液が汚染するおそれがある。薬液の汚染および二次的な感染を防止するために記載した。
 - (2)併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分間以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

15. その他の注意

該当しない（特に設定されていない）

16. その他

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

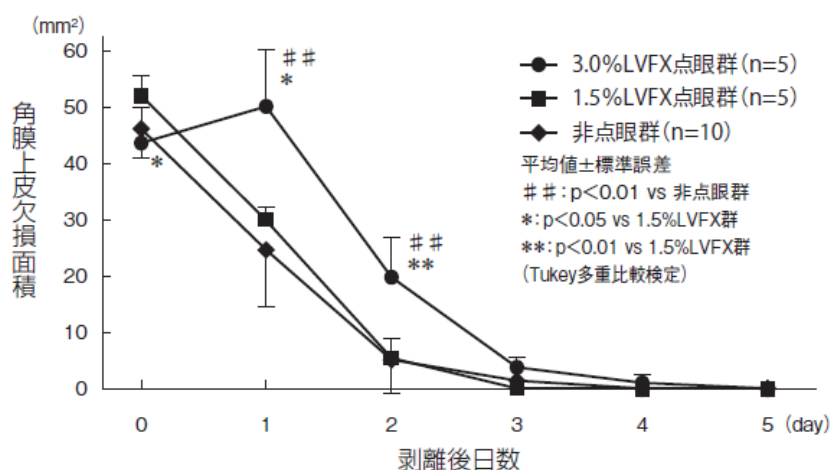
(1) 薬効薬理試験（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

サル角膜創傷治癒に対する影響³⁵⁾

サル角膜上皮創傷治癒モデルに対する 1.5% LVFX点眼液および 3.0% LVFX点眼液の1回2滴、1日4回、5日間点眼の影響を検討した。その結果、1.5% LVFX点眼群は非点眼群と同様の上皮創傷治癒過程を示したが、3.0% LVFX点眼群は上皮創傷治癒遅延を認めた。また、1.5% LVFX点眼群は数例で一過性の角膜混濁を認めたが、3.0% LVFX点眼群は1週間以上消失しない角膜混濁を多数例で認めた。

以上より、上皮障害のある角膜において、3.0%以上の濃度のLVFX点眼液は角膜上皮創傷治癒および角膜組織に影響を及ぼすが、1.5%以下のLVFX点眼液は影響しないことが示唆された。



(3) 安全性薬理試験³⁶⁾

マウス、ラット、モルモット、ウサギ、ネコ、イヌを用いて中枢神経系、呼吸循環器系、自律神経系、消化器系、摘出臓器その他に及ぼす影響について検討した結果、臨床上特に問題となる著明な作用は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験³⁷⁾

動物種		LD ₅₀ (mg/kg)	
		経口	静脈内
マウス	雄	1881	268
	雌	1803	323
ラット	雄	1478	423
	雌	1507	395
サル	雌	> 250	—

(2) 反復投与毒性試験

1) 4週間投与（ラット、サル）

ラットにおける LVFX の無毒性量は、4週間経口投与で雄雌共に 200mg/kg/day であった。800mg/kg/day では好中球の減少と随伴した骨髄 M/E の上昇（雌のみ）がみられ、また病理組織学的には肝に軽度の小葉辺縁性肝細胞空胞化、微少な肝細胞の過形成、肢の関節表面に軽度の変性変化の兆候がみられた。

サルにおける LVFX の無毒性量は、4週間経口投与で雄雌共に 30mg/kg/day であった。100mg/kg/day では流涎、下痢、体重の軽度減少、尿 pH の低下が認められた。

2) 26週間投与（ラット、サル）³⁸⁾

ラットにおける LVFX の無毒性量は、26週間経口投与で雄雌共に 20mg/kg/day であった。80 および 320mg/kg/day では流涎、尿 pH の高値、盲腸重量の増加が認められた。

サルに 26週間経口投与で雄雌共に 62.5mg/kg/day 投与した結果、毒性学的変化は認められず、LVFX の無毒性量は、62.5mg/kg/day と考えられた。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期³⁹⁾

ラットを用いた経口投与（10～360mg/kg/day）では雌雄の生殖能力、胎児への影響は認められなかった。

2) 器官形成期³⁹⁾

ラットを用いた経口投与（10～810mg/kg/day）では 810mg/kg/day で胎児の発育抑制および骨格変異の出現率の増加が認められたが、いずれの用量においても催奇形成や母動物の分娩、哺育に対する影響は認められなかった。

白色ウサギを用いた経口投与（5～50mg/kg/day）では、胚・胎児致死作用、胎児に対する発育抑制作用および催奇形成は認められなかった。

3) 周産期・授乳期³⁹⁾

ラットを用いた経口投与（10～360mg/kg/day）では母動物の分娩・哺育行動および出生後の児への影響は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁴⁰⁾

モルモットおよび白色ウサギにおいて免疫原性およびアレルギー誘発原性は認められなかった。マウスにおいて免疫原性を示さなかったが、アレルギー誘発原性が認められた。このアレルギー誘発原性は LVFX の誘発用量（静脈内投与）を 2.5mg/kg 以下とした場合、認められなかった。

2) 変異原性⁴¹⁾

チャイニーズ・ハムスター培養細胞を用いた染色体異常試験および姉妹染色分体交換（SCE）試験では陽性であったが、同じ指標を *in vivo* で検討すると、小核試験および骨髄 SCE 試験で陰性であった。復帰突然変異試験、突然変異誘発頻度試験、HGPRT 試験、*in vivo* 不定期 DNA 合成試験ならびに優性致死試験でも陰性であった。

3) 癌原性⁴²⁾

F-344 ラットを用いた多臓器二段階発癌モデルで検討した結果、多数の臓器に対する発癌促進作用を全く示さないことが明らかとなり、癌原性を持たないことが強く示唆された。

4) 聴器に対する影響

ラットに 2 週間経口投与し、聴覚検査、聴器の光顕的および走査電顕的検査を行った結果、100mg/kg の用量で異常は認められなかった。

5) 皮膚（光）感作性

モルモットを用いたマキシマイゼーション試験において、5%皮内投与および 25%皮膚塗布により感作した場合には陰性であった⁴³⁾。モルモットを用いた皮膚光感作性試験において、3%皮膚塗布の光惹起による皮膚反応は認められなかった⁴⁴⁾。

6) 網膜に対する影響⁴⁵⁾

白色および有色ウサギを用いた硝子体注入試験（200～2,000 μ g を片眼 1 回）において、1,000 および 2,000 μ g で網膜電図（ERG）に一過性の律動様小波振幅の低下がみられた。視覚誘発電位（VEP）および組織学的検討ではいずれの注入量でも変化は認められなかった。

7)眼刺激性・眼毒性

試験方法・投与量	対象	結果
0.3%～25% LVFX点眼液、 1滴/眼/回、10回/日（30分間隔）、 1日間 ³⁵⁾	白色ウサギ	<u>3%以下</u> ：眼刺激症状認めず <u>10%</u> ：軽度～中等度の眼刺激性 （結膜充血・浮腫、分泌物、虹彩にうっ血 などの変化、角膜浮腫、角膜上皮障害） <u>25%</u> ：中等度～重度の眼刺激性 （結膜充血・浮腫、分泌物、虹彩にうっ血 などの変化、角膜浮腫、角膜上皮障害）
1.5%、3.0% LVFX点眼液、 1滴/眼/回、6回/日（2時間間隔）、 4週間 ³⁵⁾	有色ウサギ	<u>1.5%、3.0%</u> ： 眼刺激症状および眼障害を認めず
0.3%～3.0% LVFX点眼液、 1滴/眼/回、4回/日（3時間間隔）、 26週間 ³⁵⁾	有色ウサギ	<u>0.3%～3.0%</u> ： 眼刺激症状および眼障害を認めず
（参考：0.5%製剤） 0.5%LVFX点眼液の光強制劣化品、 1滴/眼/回、10回/日（30分間隔）、 1日間 ⁴⁶⁾	白色ウサギ	<u>光強制劣化品</u> ： 光照射による分解物に起因する眼刺激症 状および眼障害を認めず

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：該当しない
2. 有効期間又は使用期限	使用期限：2年（36ヵ月までの長期保存試験継続中）
3. 貯法・保存条件	気密容器、遮光、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 特になし (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） Ⅷ-14. 適用上の注意 の項参照
5. 承認条件等	該当しない
6. 包装	プラスチック点眼容器：5mL×10本
7. 容器の材質	本 体：ポリエチレン キャップ：ポリプロピレン 投 薬 袋：ポリエチレン ラ ベ ル：ポリエチレンテレフタレート 箱 ：紙
8. 同一成分・同効薬	同一成分薬：クラビット点眼液 0.5%、クラビット錠 250mg、クラビ ット錠 500mg、クラビット細粒 10%、クラビット点滴静注 バッグ 500mg/100mL、クラビット点滴静注 500mg/20mL 同 効 薬：オフロキサシン、ガチフロキサシン、トスフロキサシン、 ノルフロキサシン、モキシフロキサシン、ロメフロキサ シン (塩、水和物は省略)
9. 国際誕生年月日	1993年10月1日
10. 製造販売承認年月日及び 承認番号	承認年月日：2010年12月21日 承認番号：22200AMX01020000
11. 薬価基準収載年月日	2011年3月18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

16. 各種コード

HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算 コード
1206135010101	1319742Q2027	622061301

17. 保険給付上の注意

特になし

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 中上博秋他：化学療法の領域 10,1121(1994)【55331】
- 2) 東堤稔他：レボフロキサシン（LVFX）点眼液および眼軟膏臨床試験において検出された臨床分離菌株に対するLVFXの抗菌活性-各分離株に対するLVFXのMIC集計- 社内資料【50852】
- 3) DE-108点眼液の細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎を対象としたオープンラベルによる多施設共同試験-第Ⅲ相- 社内資料【62502】
- 4) DE-108点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験-第Ⅰ相- 社内資料【62500】
- 5) 臼井正彦：あたらしい眼科 14, 953(1997)【50839】
- 6) Kato J. et al. : cell 63,393(1990)【57803】
- 7) Hoshino K. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 38,2623(1994)【57797】
- 8) Akasaka T. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 45,2263(2001)【57798】
- 9) Tanaka M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 41,2362(1997)【57799】
- 10) Onodera Y. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 44,533(1999)【57800】
- 11) Onodera Y. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 46,1800(2002)【57801】
- 12) Fujimoto T. et al. : Chemotherapy(Basel) 36,268(1990)【50860】
- 13) Imamura M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 31,325(1987)【50861】
- 14) Hoshino K. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 35,309(1991)【50862】
- 15) Une T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 32,1336(1988)【50863】
- 16) Tanaka M. et al. : Arzneim.-Forsch. Drug Res. 39,750(1989)【50864】
- 17) Akasaka T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 42,1284(1998)【57802】
- 18) 五島瑳智子他：CHEMOTHERAPY 40(S-3),14(1992)【50902】
- 19) 渡辺邦友他：CHEMOTHERAPY 40(S-3),57(1992)【50904】
- 20) 松崎薫他：化学療法の領域 19,431(2003)【01074】
- 21) 松崎薫他：あたらしい眼科 21,1539(2004)【57826】
- 22) 小林寅喆他：あたらしい眼科 23,237(2006)【58846】
- 23) レボフロキサシン感受性MSSAにおけるレボフロキサシンステップワイズ作用時の耐性化確認試験 社内資料【62503】
- 24) レボフロキサシン感受性MSCNSにおけるレボフロキサシン一定濃度作用時の耐性化確認試験 社内資料【62505】
- 25) レボフロキサシン感受性緑膿菌に対するレボフロキサシンのMIC、Mutant Prevention Concentration（MPC）測定およびステップワイズ作用時の耐性化確認試験 社内資料【62504】

- 26) Bezwada P et al : J. Toxicol. Cutaneous Ocul. Toxicol. 23,83(2004)
【62464】
- 27) 熊倉重人他 : あたらしい眼科 12,795(1995) 【50857】
- 28) Nakashima M. et al. : 臨床薬理 23,515(1992) 【50957】
- 29) 伊吹肇他 : 薬物動態 12,281(1997) 【50835】
- 30) 大井好忠他 : CHEMOTHERAPY 40,469(1992) 【50950】
- 31) 1.5%DE-108 点眼液及びクラビット点眼液 0.5%のウサギ点眼時の
房水、角膜、眼瞼結膜及び眼球結膜中レボフロキサシン濃度の測
定 社内資料 【62501】
- 32) 白色ウサギにおける 1.5%DE-108 点眼液及びクラビット点眼液
0.5% 3 回点眼時の房水中レボフロキサシン濃度の測定及び最高濃
度 (AQC_{max}) の算出 【62605】
- 33) 伊吹肇他 : あたらしい眼科 10,2071(1993) 【50828】
- 34) 伊吹肇他 : あたらしい眼科 14,1100(1997) 【50834】
- 35) Clark L et al : J. Toxicol. Cutaneous Ocul. Toxicol. 23,1(2004)
【10737】
- 36) Takasuna K. et al. : Arzneimittel.-Forsch. Drug Res. 42,408(1992)
【50918】
- 37) Kato M. et al. : Arzneimittel.-Forsch. Drug Res. 42,365(1992) 【50968】
- 38) Kato M. et al. : Arzneimittel.-Forsch. Drug Res. 42,367(1992) 【50967】
- 39) Watanabe T. et al. : Arzneimittel.-Forsch. Drug Res. 42,374(1992)
【50966】
- 40) Wagai N. et al. : Arzneimittel.-Forsch. Drug Res. 42,385(1992) 【50965】
- 41) Shimada H. et al. : Arzneimittel.-Forsch. Drug Res. 42,378(1992)
【50964】
- 42) Kajimura T. et al. : Arzneimittel.-Forsch. Drug Res. 42,390(1992)
【50974】
- 43) 須田浩他 : レボフロキサシンのモルモットにおけるマキシマイ
ゼーション試験 社内資料 【50850】
- 44) 生頼敏己他 : レボフロキサシンのモルモットにおける皮膚光感
作性試験 社内資料 【50851】
- 45) 大久保真司他 : 日本眼科学会雑誌 100,592(1996) 【50961】
- 46) 生頼敏己他 : レボフロキサシン点眼液光照射品および光劣化品
のウサギにおける 1 日 10 回点眼による眼刺激性試験 社内資料
【50849】

2. その他の参考文献

第十五改正日本薬局方第二追補解説書

X II . 参 考 資 料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果、用法・用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

〔効能・効果〕

＜適応菌種＞

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、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、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、シュードモナス属、緑膿菌、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌

＜適応症＞

眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼科周術期の無菌化療法

〔用法・用量〕

通常、1回1滴、1日3回点眼する。なお、症状により適宜増減する。

（2010年6月現在）

国名	米国
会社名	VISTAKON [®] Pharmaceuticals, LLC
販売名	IQUIX [®]
剤形・規格	1.5% levofloxacin ophthalmic solution
発売年	2007年
効能・効果	以下の菌の感受性株による角膜潰瘍の治療 グラム陽性菌 コリネバクテリウム属*、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、緑色レンサ球菌群* グラム陰性菌 緑膿菌、セラチア・マルセッセンス* *:10症例未満での検討
用法・用量	第1日目～3日目:覚醒時は罹患眼に30分～2時間ごとに、就寝後は約4時間目と6時間目に1～2滴点眼する。 第4日目～治療終了まで:覚醒時は罹患眼に1～4時間ごとに1～2滴点眼する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA 分類とは異なる。

〔使用上の注意〕妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕

FDA : Pregnancy Category	C (2007 年 4 月)
オーストラリア分類	該当資料なし

< 参考 : 分類の概要 >

FDA : Pregnancy Category

Category C : Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risk.

(2) 小児等に関する記載

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

〔使用上の注意〕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（低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対しては使用経験がない。小児に対しては使用経験が少ない）。

米国の添付文書 (2007 年 4 月)	PRECAUTIONS Pediatric Use: Safety and effectiveness in children below the age of six years have not been established. Oral administration of systemic quinolones has been shown to cause arthropathy in immature animals. There is no evidence that the ophthalmic administration of levofloxacin has any effect on weight bearing joints.
-------------------------	--

XIII. 備考

1. その他の関連資料

臨床効果の判定基準

著効:	3日目の観察までに検出菌が消失し、かつ7日目の観察までに主症状が消失しているもの。ただし7日目の観察までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが1/4以下にならないものは有効とする。
有効:	以下1~3のいずれかを満たすもの 1. 7日目の観察までに検出菌が消失し、かつ14日目の観察までに主症状が消失しているもの。ただし14日目の観察までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが1/4以下にならないものは無効とする。 2. 3日目の観察までに検出菌が消失し、かつ7日目の観察までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが1/2以下になったもの。 3. 検出菌が消失しなくても、7日目の観察までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが1/3以下になったもの。
無効:	有効以上に該当する効果を示さなかったもの。
悪化:	有効以上に該当する効果を示さず、かつ主症状又は自覚症状・他覚所見の合計スコアが0日目の観察より悪化したもの。