

貯 法:室温保存
有効期間:3年

ニューキノロン系抗菌点眼剤
トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液

オゼックス®点眼液0.3%

OZEX®Ophthalmic Solution 0.3%

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

承認番号	21800AMZ10003000
販売開始	2006年5月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オゼックス®点眼液0.3%
有効成分	1mL中 日局 トスフロキサシントシル酸塩水和物3mg (トスフロキサシンとして2.04mg)
添加剤	硫酸アルミニウムカリウム水和物、ホウ砂、塩化ナトリウム、pH調節剤

3.2 製剤の性状

販売名	オゼックス®点眼液0.3%
pH	4.9～5.5
浸透圧比	0.9～1.1(生理食塩液に対する比)
性状	無色澄明の無菌水性点眼剤

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

トスフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、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、プロビデンス属、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)、シュドモナス属、緑膿菌、パークホルデルシア・セパシア、ステプトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネバクター属、アクネ菌

〈適応症〉

眼瞼炎、涙囊炎、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

6. 用法及び用量

通常、成人及び小児に対して1回1滴、1日3回点眼する。

なお、疾患、症状により適宜増量する。

8. 重要な基本的注意

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

経過を十分観察し、漫然と使用しないよう注意すること。

成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合がある。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

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。

11.2 その他の副作用

	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
過敏症			発疹、発赤、蕁麻疹
眼	眼刺激、点状角膜炎等の角膜障害	眼痛、眼瞼炎、霧視、眼の充血、眼そう痒症、霰粒腫	角膜沈着物、異物感、結膜炎(結膜充血・浮腫等)

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

原則として配合変化が認められる点眼液との併用は避けること。

主な点眼液との配合変化(本剤1mLと配合薬剤1mLをガラス管に入れ、ミキサーで10秒間混合し、外観変化を観察)は下表のとおりであった^{1)～3)}。

配合変化あり ^{※1}	リンデロン点眼・点耳・点鼻液0.1%、ニフラン点眼液0.1%、ジクロード点眼液0.1%、プロナック点眼液0.1%、点眼・点鼻用リンデロンA液、リザベン点眼液0.5%、インタール点眼液2%、タチオン点眼液2%、ミドリリンM点眼液0.4%、キサラン点眼液0.005%、チモプトール点眼液0.25%、チモプトールXE点眼液0.5%、トルソプト点眼液1%、ミケラン点眼液2%、リズモンTG点眼液0.5%、フラビタン点眼液0.05%、レスキュラ点眼液0.12% ^{※2}
----------------------	---

※1:混合直後または室温で1時間放置後に外観変化(白濁)が認められたもの。白濁は、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡が、他の点眼液中のエデト酸、クエン酸、リン酸などにより影響を受け、有効成分が析出するためと推測された。

※2:本剤2mLと配合薬剤2mLをガラス管に入れ、ミキサーで10秒間混合し、外観変化を観察

14.2 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・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こと。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤の有効成分がソフトコンタクトレンズに付着し、レンズが白濁するとの報告がある^{4),5)}。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人眼に本剤を1回1滴、1日3回14日間点眼したとき、最終点眼1.5時間後の血清中トスフロキサシン濃度は定量限界(<0.0347 μ g/mL)以下であった。また、健康成人眼に本剤を1回1滴、1日8回14日間点眼したとき、点眼14日目の初回点眼24時間後の血清中トスフロキサシン濃度は定量限界(<0.0347 μ g/mL)以下であった⁶⁾。

16.3 分布

16.3.1 結膜嚢内濃度

健康成人眼に本剤を1回1滴、1日8回14日間点眼したとき、点眼14日目の初回点眼24時間後の結膜嚢内濃度は2.0 μ g/mLであった⁶⁾。

16.3.2 動物における眼組織内移行

(1)結膜嚢内濃度

有色ウサギに本剤を1回40 μ L点眼したときの結膜嚢内トスフロキサシン濃度は、点眼5分後で168 μ g/mL、4時間後では3.31 μ g/mLであり、6時間後では0.670 μ g/mLであった⁷⁾。

(2)眼組織内濃度

有色ウサギに¹⁴C標識トスフロキサシントシル酸塩水和物点眼液0.3%を1回40 μ L点眼したとき、点眼1時間後には硝子体を除く各眼組織に広く分布し、放射能濃度は、眼瞼結膜で436ng eq./g、眼球結膜で128ng eq./g、前房水で89.3ng eq./mL及び角膜で1,800ng eq./gを示した。また、メラニン含有組織である虹彩・毛様体及び脈絡膜・網膜は1時間後でそれぞれ421ng eq./g及び249ng eq./g、24時間後ではそれぞれ

3,250ng eq./g及び759ng eq./gを示した⁷⁾。

ピーグル犬に¹⁴C標識トスフロキサシントシル酸塩水和物を20mg/kgの投与量で1日1回14日間反復経口投与したとき、脈絡膜・色素上皮及び虹彩・毛様体の放射能濃度は、投与終了12時間後に322μg eq./g及び425μg eq./gを示し、投与終了360日後まで徐々に減少した⁷⁾。

幼若ウサギを用いた13週間反復点眼による眼毒性試験において、本剤投与群の眼瞼結膜、角膜、脈絡膜・色素上皮及び虹彩・毛様体内トスフロキサシン濃度は、成熟ウサギに本剤を39週間反復点眼した場合と比較して平均値で1.4～2.3倍とやや高値を示した。一方、眼球結膜及び前房水の薬剤濃度は幼若ウサギと成熟ウサギでほぼ同様な値を示した⁸⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈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)〉

17.1.1国内第Ⅲ相及び一般臨床試験

(1)疾患別臨床効果

外眼部感染症の患者304例を対象に実施した本剤の第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験の各疾患別臨床効果は下表のとおりであった^{9)～11)}。

疾患名	有効率(有効以上)	
	臨床試験全体 (小児臨床試験を含む)	小児臨床試験
眼瞼炎	90.0% (9/10)	—
涙嚢炎	93.8% (15/16)	100% (5/5)
麦粒腫	97.8% (45/46)	100% (6/6)
結膜炎	94.4% (187/198)	97.6% (40/41)
瞼板腺炎	87.0% (20/23)	100% (1/1)
角膜炎(角膜潰瘍を含む)	100% (11/11) ^{※1}	—

※1:角膜潰瘍4例を含む

(2)適応菌種別臨床効果

上記症例より分離された適応菌種別臨床効果は下表のとおりであった^{9)～11)}。

菌種	有効率 ^{※2} (有効以上)
ブドウ球菌属	94.1% (128/136)
レンサ球菌属	100% (16/16)
肺炎球菌	100% (10/10)
モラクセラ属(モラクセラ(プランハメラ)・カタラーリス)	100% (4/4)
コリネバクテリウム属	98.7% (77/78)
エンテロバクター属	100% (1/1)
セラチア属	100% (4/4)
インフルエンザ菌	100% (35/35)
シュードモナス属	100% (3/3)
緑膿菌	100% (3/3)
ステプトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア	66.7% (2/3)
アシネトバクター属	100% (2/2)
アクネ菌	86.8% (79/91)

※2: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

〈眼科周術期の無菌化療法〉

17.1.2国内一般臨床試験

眼手術予定患者(成人)を対象に実施された術前無菌法における抗菌効果は、評価対象例数64例中無菌化例数は47例(無菌化率73.4%)であった。なお、1日点眼量及び点眼期間は、1回1滴、1日5回、2日間であった。また、安全性解析例数83例中、副作用は認められなかった¹²⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細菌のDNAの高次構造を変換するDNA gyrase及びtopoisomerase IVに作用し、DNA複製を阻害することにより、殺菌的に作用する¹³⁾。

18.2 抗菌作用

本剤の活性本体であるトスフロキサシンの抗菌スペクトルは広範囲に及び、*in vitro*でブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、ミクロコッカス属、コリネバクテリウム属等のグラム陽性菌、モラクセラ属、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、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、バークホルデリア・セパシア、ステプトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属等のグラム陰性菌並びに嫌気性菌であるアクネ菌等の眼感染症の起因菌に対して強い抗菌力を示す^{14)～16)}。

18.3 実験的眼感染症に対する治療効果

ウサギの角膜実質に緑膿菌あるいは表皮ブドウ球菌の臨床分離株を接種して作成した眼感染症モデルに対して、本剤は治療効果を示した¹⁷⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名:トスフロキサシントシル酸塩水和物(Tosufloxacin Tosilate Hydrate)

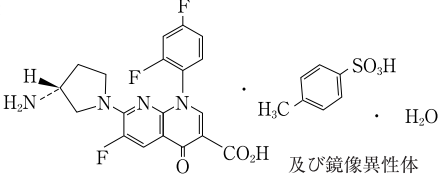
略号:TFLX(トスフロキサシン)

化学名:7-[(3*RS*)-3-Aminopyrrolidin-1-yl]-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid mono-4-toluenesulfonate monohydrate

分子式:C₁₉H₁₅F₃N₄O₃・C₇H₈O₃S・H₂O

分子量:594.56

構造式:



性状:白色～微黄白色の結晶性の粉末である。*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、メタノールにやや溶けにくく、水又はエタノール(99.5)にほとんど溶けない。
メタノール溶液(1→100)は旋光性を示さない。
融点:約254℃(分解)

** 22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×10本

23. 主要文献

- 社内資料:配合変化試験
- 社内資料:配合変化試験
- 社内資料:配合変化試験
- 社内資料:ソフトコンタクトレンズに対する影響
- 社内資料:ソフトコンタクトレンズに対する影響
- 北野周作ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:47-54
- 福島容子ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:26-32
- 木澤和夫ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:37-40
- 北野周作ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:68-80
- 北野周作ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:95-110
- 北野周作ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:118-129
- 北野周作ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:111-117
- 神山朋子ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:3-11
- 社内資料:抗菌活性(承認年月日:2006年1月23日、CTD2.6.2.2.1)
- 五島瑳智子ほか:Chemotherapy, 1988;36(S-9):36-58
- 社内資料:抗菌活性(承認年月日:2006年1月23日、CTD2.6.2.2.1)
- 水永真吾ほか:あたらしい眼科, 2006;23 別巻:18-25

* 24. 文献請求先及び問い合わせ先

日東メディック株式会社 おくすり相談窓口
〒104-0031 東京都中央区京橋1-10-7
電話:03-3523-0345
FAX:03-6264-4086

* 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日東メディック株式会社
富山県富山市八尾町保内1-14-1