

貯法：室温保存

有効期間：3年

広範囲抗菌点眼剤

処方箋医薬品^{注)}

日本薬局方 レボフロキサシン点眼液

レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」

LEVOFLOXACIN Ophthalmic Solution

承認番号	22300AMX00658000
販売開始	2011年11月

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 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

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分 (1mL中)	日局レボフロキサシン水和物 5mg
添加剤	塩化ナトリウム、pH調節剤

3.2 製剤の性状

性状	微黄色～黄色澄明、無菌水性点眼剤
pH	6.2～6.8
浸透圧比	0.95～1.05（生理食塩液に対する比）
識別コード	KRM003

4. 効能又は効果

〈適応菌種〉

本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、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）、シュールドモナス属、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

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

6. 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。

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には治療上の有益性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。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

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

	1%未満	頻度不明
眼	眼刺激、結膜炎、眼のそう痒感	びまん性表層角膜炎等の角膜障害、眼痛、眼瞼炎
皮膚		蕁麻疹、発疹、そう痒

14. 適用上の注意

14.1 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。
 - 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。
 - 遮光して保存すること。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健康成人男性（10例）の片眼に0.5%レボフロキサシン点眼液を1回2滴、1日4回、2週間連続点眼したとき、最終日の点眼1時間後の血中濃度は定量下限値（0.01 µg/mL）未満であった¹⁾。

16.3 分布

- 有色ウサギに0.5% ¹⁴C-標識レボフロキサシン点眼液を1回50 µL点眼したとき、眼球結膜及び眼瞼結膜では点眼後15分で各々最高濃度（C_{max}）1433.8、1058.8ng eq./gを示し、角膜及び房水では点眼後30分で各々C_{max} 6839.5ng eq./g、842.8ng eq./mLを示した後、経時的に減少した。メラニン含有組織である虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜では点眼後2時間で各々C_{max} 11514.4、3269.6ng eq./gを示し、その後緩慢に消失した²⁾。
- 有色ラットに0.5% ¹⁴C-標識レボフロキサシン点眼液1回1 µLを、1日3回、1週間点眼したとき、最終点眼1時間後の角膜、房水及び硝子体における眼組織中濃度はそれぞれ2270.8、267.1、372.0ng eq./gを示し、その後経時的に減少した。一方、虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜では最終点眼1時間後でそれぞれ185047.6、36549.6ng eq./gを示し、その後緩慢に消失した³⁾。
- ビーグル犬に0.3%レボフロキサシン点眼液を1回1滴、1日4回、2週間連続点眼したとき、最終点眼24時間後の眼組織内濃度は、虹彩・毛様体で39.4 µg/g、脈絡膜・網膜色素上皮で12.3 µg/gであり、眼組織のうちメラニン色素を含む組織には高度に分布することが認められた。一方、色素上皮を除く網膜への移行はわずかであった⁴⁾。

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Ⅱ相試験

外眼部細菌感染症患者252例（有効性解析対象181例）を対象に、0.3%^{注1)}、0.5%レボフロキサシン点眼液又は0.3%オフロキサシン点眼液を1回1滴、1日3回、原則3日以上（症状消失後2日まで、通算14日間まで）点眼した結果、有効率^{*}は0.3%レボフロキサシン点眼液群90.6%（58/64例）、0.5%レボフロキサシン点眼液群92.2%（59/64例）、0.3%オフロキサシン点眼液群90.6%（48/53例）であり、3群間に有意差は認められなかった。また、0.5%レボフロキサシン点眼液群の疾患別及び2例以上の株数の見られた菌種における有効菌種別臨床効果は表17-1及び表17-2のとおりであった。

0.5%レボフロキサシン点眼液群に副作用は認められなかった⁵⁾。
※日本眼感染症学会制定の評価判定基準（1985年改訂、1988、1993年一部追加）に準拠し評価。

注1)本剤が承認されている濃度は0.5%である。

表17-1 疾患別臨床効果

疾患名	有効率※ (%) [有効以上]
眼瞼炎	100.0 (3/3)
涙嚢炎	85.7 (6/7)
麦粒腫	87.5 (7/8)
結膜炎	90.2 (37/41)
瞼板腺炎	100.0 (4/4)
角膜炎 (角膜潰瘍を含む)	100.0 (3/3)

※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
表17-2 有効菌種別臨床効果

菌種	有効率※ (%) [有効以上]
ブドウ球菌属	93.3 (28/30)
肺炎球菌	87.5 (7/8)
腸球菌属	100.0 (2/2)
コリネバクテリウム属	100.0 (3/3)
アクネ菌	85.7 (6/7)

※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

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

外眼部細菌感染症患者366例 (有効性解析対象287例) を対象に、0.5%レボフロキサシン点眼液又は0.3%オフロキサシン点眼液を1回1滴、1日3回、原則3日以上 (症状消失後2日まで、通算14日間まで) 点眼した結果、0.5%レボフロキサシン点眼液群の有効率は97.2% (140/144例) であり、0.3%オフロキサシン点眼液群の88.1% (126/143例) と比較し、有意に優れた臨床効果が認められた。また、0.5%レボフロキサシン点眼液群の疾患別及び有効菌種別臨床効果は表17-3及び表17-4のとおりであった。

副作用は0.5%レボフロキサシン点眼液群176例中5例 (2.8%) に認められ、主な副作用はしみる及びそう痒感1.1% (2/176例) であった⁶⁾。

※日本眼感染症学会制定の評価判定基準 (1985年改訂、1988、1993年一部追加) に準拠し評価。

表17-3 疾患別臨床効果

疾患名	有効率※ (%) [有効以上]
眼瞼炎	100.0 (7/7)
涙嚢炎	100.0 (12/12)
麦粒腫	95.8 (23/24)
結膜炎	97.1 (102/105)
瞼板腺炎	100.0 (7/7)
角膜炎 (角膜潰瘍を含む)	100.0 (11/11)

※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
表17-4 有効菌種別臨床効果

菌種	有効率※ (%) [有効以上]
ブドウ球菌属	98.7 (77/78)
レンサ球菌属	100.0 (10/10)
肺炎球菌	100.0 (9/9)
腸球菌属	100.0 (3/3)
マイクロコッカス属	100.0 (2/2)
モラクセラ属	87.5 (7/8)
コリネバクテリウム属	85.7 (12/14)
クレブシエラ属	100.0 (5/5)
エンテロバクター属	100.0 (4/4)
セラチア属	100.0 (2/2)
プロテウス属	100.0 (1/1)
モルガネラ・モルガニー	100.0 (2/2)
インフルエンザ菌	100.0 (7/7)
シュードモナス属	100.0 (2/2)
緑膿菌	100.0 (2/2)
ステノトロホモナス (ザントモナス)・マルトフィリア	100.0 (1/1)

アシネトバクター属	100.0 (7/7)
アクネ菌	92.9 (13/14)

※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

17.1.3 国内一般臨床試験

外眼部細菌感染症患者152例 (有効性解析対象115例) を対象に、0.5%レボフロキサシン点眼液を1回1滴、1日3回、原則3日以上 (症状消失後2日まで、通算14日間まで) 点眼した結果、有効率は84.3% (97/115例) であった。また、疾患別及び有効菌種別臨床効果は表17-5及び表17-6のとおりであった。副作用は145例中3例 (2.1%) に認められ、主な副作用はしみる1.4% (2/145例) であった⁷⁾。

※日本眼感染症学会制定の評価判定基準 (1985年改訂、1988、1993年一部追加) に準拠し評価。

表17-5 疾患別臨床効果

疾患名	有効率※ (%) [有効以上]
眼瞼炎	80.0 (4/5)
涙嚢炎	76.9 (10/13)
麦粒腫	87.5 (7/8)
結膜炎	83.8 (57/68)
瞼板腺炎	90.0 (9/10)
角膜炎 (角膜潰瘍を含む)	90.5 (19/21)

※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
表17-6 有効菌種別臨床効果

菌種	有効率※ (%) [有効以上]
ブドウ球菌属	83.1 (49/59)
レンサ球菌属	88.9 (8/9)
肺炎球菌	100.0 (2/2)
腸球菌属	50.0 (1/2)
モラクセラ属	100.0 (4/4)
コリネバクテリウム属	83.3 (10/12)
プロテウス属	50.0 (1/2)
インフルエンザ菌	100.0 (3/3)
シュードモナス属	66.7 (2/3)
緑膿菌	100.0 (2/2)
ステノトロホモナス (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	83.3 (5/6)
アクネ菌	95.5 (21/22)

※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〉

17.1.4 国内一般臨床試験

眼手術予定患者を対象に、0.5%レボフロキサシン点眼液を1回1滴、1日5回^{注2)}、手術前2日間点眼した結果、無菌化率は70.0% (35/50例) であった。

副作用は認められなかった⁸⁾。

注2) 本剤が承認されている用法・用量は、1回1滴、1日3回点眼、症状により適宜増減である。

18. 薬効薬理

18.1 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) 活性及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。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^{9)~14)}。

18.2 抗菌作用

レボフロキサシン水和物の抗菌スペクトラムは広範囲に及び、レボフロキサシン点眼液はブドウ球菌属、肺炎球菌を含むレンサ球菌属、マイクロコッカス属、腸球菌属、コリネバクテリウム属等のグラム陽性菌及び緑膿菌を含むシュードモナス属、インフルエンザ菌、モラクセラ属、セラチア属、クレブシエラ属、プロテウス属、アシネトバクター属、エンテロ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炎菌に対し、強い抗菌力を示す¹⁵⁾ (*in vitro*)。レボフロキサシン水和物は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性体 (左旋体) であり、オフロキサシンの約2倍の抗菌活性を有する¹⁶⁾。

18.3 角膜感染予防作用

緑膿菌性角膜潰瘍のウサギ感染症モデルを用い、菌接種30分後から0.5%レボフロキサシン点眼液を1回約50μL、2時間間隔で1日6回、3日間点眼した結果、角膜混濁は認められず、0.5%レボフロキサシン点眼液は有意な予防効果を示した¹⁷⁾。

18.4 生物学的同等性試験

18.4.1 ウサギにおける眼組織内薬物動態

レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」及びクラビット点眼液0.5%各50μL（レボフロキサシン水和物として0.25mg）をウサギに単回点眼し、眼房水中及び角膜中のレボフロキサシン濃度の統計解析を行った結果、すべての採取時間における眼組織中レボフロキサシン濃度について、両製剤間では有意差が認められなかった（Student's t検定、有意水準は両側5%）¹⁸⁾。

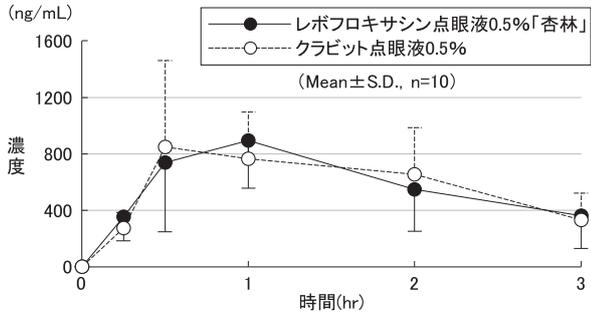


図18-1 眼房水中のレボフロキサシン濃度推移

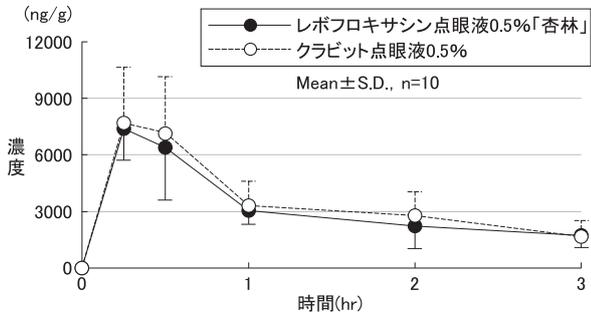


図18-2 角膜中のレボフロキサシン濃度推移

18.4.2 ウサギにおける角膜中の濃度の分散分析

レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」及びクラビット点眼液0.5%50μLをそれぞれウサギに片眼ずつ点眼し、最高角膜中濃度を示す15分後の角膜を採取した。採取した角膜のレボフロキサシン濃度について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¹⁸⁾。

表18-1 角膜中濃度

	角膜中濃度 (ng/g)
レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」	15551±6020
クラビット点眼液0.5%	13933±4643

(Mean±S.D., n=49)

18.4.3 実験的緑膿菌角膜感染症に対する治療効果

緑膿菌を接種したウサギに対して、レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」、クラビット点眼液0.5%及び生理食塩液（対照群）を菌接種後6時間後から2時間ごとに1日6回、3日間点眼し、緑膿菌接種後7日目までの角膜混濁の度合い（スコア）の観察、並びに7日目の角膜より緑膿菌を分離培養した（各群10例）。対照群では、緑膿菌接種後からスコアが徐々に増加し、2日目以降観察終了時まで全例で角膜混濁が確認された。一方、レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」群及びクラビット点眼液0.5%群では、2日目以降スコアが低下し、点眼を中止した3日目以降もスコアの増加はみられず、1日目以降観察終了時まで対照群と比較して有意な低値を示した。レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」群とクラビット点眼液0.5%群のスコアには、観察期間を通じて有意差が認められなかった。また対照群では全眼で緑膿菌の陽性を示したのに対して、レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」群及びクラビット点眼液0.5%群では全眼陰性を示した。レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」及びクラビット点眼液0.5%はいずれも緑膿菌による角膜混濁の増加を著明に抑制し、その治療効果に有意な差が認められなかったことからレボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」はクラビット点眼液0.5%と生物学的に同等と判断された¹⁸⁾。

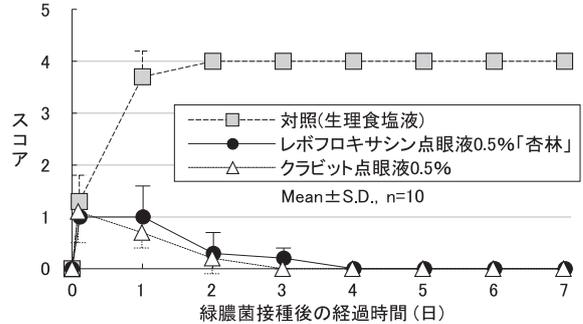
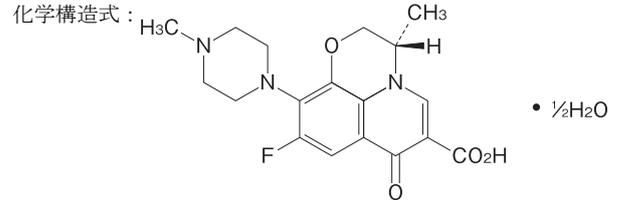


図18-3 緑膿菌による角膜混濁の度合い(スコア)の推移

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：レボフロキサシン水和物 (Levofloxacin Hydrate)
 化学名：(3S)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-2,3-dihydro-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate
 分子式：C₁₈H₂₀FN₃O₄・1/2H₂O
 分子量：370.38
 性状：淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。光によって徐々に暗淡黄白色になる。融点：約226℃(分解)



20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

22. 包装

プラスチック点眼容器 5mL×10本

23. 主要文献

- 薄井紀夫他：眼科臨床医報 1995；89：917-919
- 伊吹肇他：あたらしい眼科 1997；14：1100-1104
- 伊吹肇他：薬物動態 1997；12：281-288
- 伊吹肇他：あたらしい眼科 1993；10：2071-2074
- 白井正彦：あたらしい眼科 1997；14：299-307
- 白井正彦：あたらしい眼科 1997；14：641-648
- 白井正彦：あたらしい眼科 1997；14：1113-1118
- 白井正彦：あたらしい眼科 1997；14：953-956
- Kato, J. et al. : Cell 1990；63：393-404
- Hoshino, K. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1994；38：2623-2627
- Akasaka, T. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2001；45：2263-2268
- Tanaka, M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 1997；41：2362-2366
- Onodera, Y. et al. : J. Antimicrob. Chemother. 1999；44：533-536
- Onodera, Y. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 2002；46：1800-1804
- 外眼部感染症からの新鮮臨床分離株に対する抗菌力（クラビット点眼液：2000年1月18日承認、申請資料概要ホ.1.(2)）
- 効能・効果およびその設定根拠（クラビット点眼液：2000年1月18日承認、申請資料概要ト）
- 柏瀬光寿他：あたらしい眼科 1996；13：249-253
- キョーリンメディオ株式会社社内資料：レボフロキサシン点眼液0.5%「杏林」の生物学的同等性試験に関する資料

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キョーリンリメディオ株式会社 学術部
〒920-0017 金沢市諸江町下丁287番地1
TEL 0120-960189
FAX 0120-189099

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キョーリンリメディオ株式会社

富山県南砺市井波885番地

*26.2 販売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区大手町一丁目3番7号