

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 2013 に準拠して作成

広範囲抗菌点眼剤
 日本薬局方 レボフロキサシン点眼液
処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)
クラビット®点眼液0.5%
Cravit® ophthalmic solution 0.5%

剤形	点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋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 5mg 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:2006年7月21日(販売名変更による) 薬価基準収載年月日:2006年12月8日(販売名変更による) 発売年月日:2000年4月14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:0120-921-839 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 http://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは2016年3月改訂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、医薬品医療機器総合機構ホームページ <http://www.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 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記載要領 2008 が策定された。

IF記載要領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こと(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、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が提供されることとなった。

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。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、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 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

「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。(2013年4月改訂)

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・製剤学的特性 -----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 -----6
- 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. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器
に関する情報 -----6
- 15. 刺激性 -----6
- 16. その他 -----6

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 -----7
- 2. 用法及び用量 -----7
- 3. 臨床成績 -----8

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 ----- 16
- 2. 薬理作用 ----- 16

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 ----- 23
- 2. 薬物速度論的パラメータ ----- 23
- 3. 吸収 ----- 24
- 4. 分布 ----- 24
- 5. 代謝 ----- 26
- 6. 排泄 ----- 27
- 7. トランスポーターに関する情報 ----- 27
- 8. 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 ----- 31
- 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 ----- 32
- 11. 小児等への投与 ----- 32
- 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 ----- 32
- 13. 過量投与 ----- 32
- 14. 適用上の注意 ----- 32
- 15. その他の注意 ----- 33
- 16. その他 ----- 33

IX. 非臨床試験に関する項目

- 1. 薬理試験 ----- 34
- 2. 毒性試験 ----- 34

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分-----	37
2.有効期間又は使用期限-----	37
3.貯法・保存条件-----	37
4.薬剤取扱い上の注意点-----	37
5.承認条件等-----	37
6.包装-----	37
7.容器の材質-----	37
8.同一成分・同効薬-----	37
9.国際誕生年月日-----	37
10.製造販売承認年月日及び承認番号-----	37
11.薬価基準収載年月日-----	37
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-----	38
13.再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容-----	38
14.再審査期間-----	38
15.投薬期間制限医薬品に関する情報-----	38
16.各種コード-----	38
17.保険給付上の注意-----	38

X I . 文献

1.引用文献-----	39
2.その他の参考文献-----	40

X II . 参考資料

1.主な外国での発売状況-----	41
2.海外における臨床支援情報-----	42

X III . 備考

1.その他の関連資料-----	43
-----------------	----

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(LVFX)は、ラセミ体であるオフロキサシン(OFLX)の一方の光学活性体 S(-)体であり、OFLX と同様、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。OFLX は化学構造中に 1 個の不斉炭素を有し、2 つの光学活性 S(-)体、R(+)体が 1:1 よりなり、そのうちの抗菌活性本体 S(-)体が LVFX である。LVFX は OFLX に比べ、ほぼ 2 倍の抗菌力を有し、中性付近での水溶性が高いことから高濃度(0.5%)製剤が可能となった。

本剤は 2000 年 1 月に承認され、2004 年 9 月抗菌薬再評価結果通知により、効能・効果の改訂が行われた。6 年間の再審査期間を経て、2008 年 12 月再審査結果通知を受け、再審査を終了した。

2006 年 12 月、クラビット点眼液は「医薬品関連医療事故防止対策の強化・徹底について(平成 16 年 6 月 2 日付薬食発第 0602009 号)」に基づき、販売名をクラビット点眼液 0.5%に変更した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 抗菌力は OFLX のほぼ 2 倍である。
(VI-2-(1)作用部位・作用機序 の項参照)
2. ニューキノロン初の高濃度製剤(0.5%)で、良好な眼組織内移行を示す(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相二重盲検比較試験において OFLX 点眼液に対する非劣性が検証された。
(V-3-(5)-2)比較試験 の項参照)
5. 副作用発現率は 0.70%(50/7,158 例)であった【承認時までの調査: 1.69%(8/472 例)、使用成績調査:0.63%(42/6,686 例)】。
重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーを起こすことがある。
(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 0.5%

(2) 洋名

Cravit® ophthalmic solution 0.5%

(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]

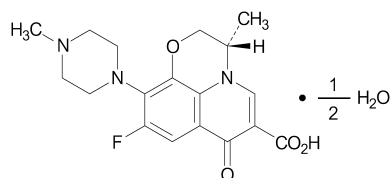
Levofloxacin (USAN) [1/2 水和物として命名]

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)

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

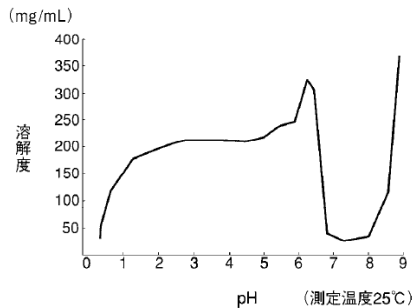
各種溶媒における溶解度

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-オキシド生成 (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-オキシド (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、外観及び性状 剤形:水性点眼剤 規格:1mL 中にレボフロキサシン水和物 5mg を含有する。 性状:微黄色～淡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 包装を識別する情報:キャップ天面および側面に濃度表示あり</p> <p>(5) pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 pH:6.2～6.8 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 5mg を含有する。</p> <p>(2) 添加物 添加物として塩化ナトリウム(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℃、60%RH	36 ヶ月	最終製品 (箱入り)	変化なし ^{※1}
苛酷試験	60℃	2 ヶ月	5mL プラスチック点眼容器	変化なし ^{※2}
	25℃ 1000 lx	30 万 lx・hr	5mL プラスチック点眼容器 (シュリンクラベル有り)	含量の低下がみられた ^{※3}
		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 ^{※3}
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	最終製品 (箱入り)	変化なし ^{※1}

※1 測定項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量

※2 測定項目：性状、確認試験、pH、浸透圧比、不溶性異物、無菌、含量、類縁物質

※3 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量

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)

—

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

日局「レボフロキサシン点眼液」による

11. 製剤中の有効成分の定量法

日局「レボフロキサシン点眼液」による

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認められる。

14. 注意が必要な容器・外観が
特殊な容器に関する情報

該当しない

15. 刺激性

IX-2-(4)-6) 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、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、ステプトロホモナス(ザントモナス)・マ尔特フィリア、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

該当しない

(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。

外眼部感染症患者を対象に実施された第Ⅱ相臨床試験³⁾、第Ⅲ相臨床試験⁴⁾、一般臨床試験⁵⁾の計323症例において、有効率(「有効」以上)91.6%(296/323例)と本剤の有効性が認められている。

3) 臼井正彦:あたらしい眼科 14, 299(1997)

4) 臼井正彦:あたらしい眼科 14, 641(1997)

5) 臼井正彦:あたらしい眼科 14, 1113(1997)

承認用法・用量における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	評価対象例数	有効以上例数	有効率(%)
性別	男	132	123	93.2
	女	191	173	90.6
年齢	～9	10	10	100
	10～19	5	5	100
	20～29	46	43	93.5
	30～39	31	27	87.1
	40～49	31	31	100
	50～59	35	31	88.6
	60～69	65	61	93.9
	70～79	59	51	86.4
入院・外来	外来	301	276	91.7
	入院	22	20	90.9
診断名	外眼部細菌感染症	323	296	91.6
併用薬	なし	265	249	94.0
	あり	58	47	81.0
合計		323	296	91.6

疾患別臨床効果(承認時社内集計)

疾患名	症例数	有効例数	有効率(%)
眼瞼炎	15	14	93.3
涙嚢炎	32	28	87.5
麦粒腫	40	37	92.5
結膜炎	214	196	91.6
瞼板腺炎	21	20	95.2
角膜炎(角膜潰瘍を含む)	32	30	93.8

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	症例数	有効例数	有効率(%)
グラム陽性菌	ブドウ球菌属	171	157	91.8
	レンサ球菌属	24	23	95.8
	肺炎球菌	19	18	94.7
	腸球菌属	8	7	87.5
	マイクロコッカス属	2	2	100
	コリネバクテリウム属	29	25	86.2
グラム陰性菌	モラクセラ属	14	12	85.7
	クレブシエラ属	7	6	85.7
	エンテロバクター属	4	4	100
	セラチア属	3	3	100
	プロテウス属	4	3	75.0
	モルガネラ・モルガニー	4	4	100
	インフルエンザ菌	10	10	100
	シュードモナス属	7	7	100
	緑膿菌	5	5	100
	ステプトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア	5	4	80.0
	アシネトバクター属	17	16	94.1
嫌気性菌	アクネ菌	43	40	93.0

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⁶⁾

健康成人男性(10例)を対象とし二重盲検法にて0.3%及び0.5% LVFX点眼液を単回又は1回2滴、1日4回2週間反復投与した。その結果、反復投与において0.3%及び0.5%それぞれ4例に刺激感がみられたが、いずれも軽微であり他覚的異常所見もなく症状の増悪もみられなかった。日本眼感染症学会制定の判定基準により0.3%は「安全」、0.5%は「許容範囲」と判定され、0.5%濃度までの安全性が確認された。

6) 薄井紀夫他:眼科臨床医報 89, 917(1995)

注)本剤の承認されている用法・用量は1回1滴、1日3回である。

(4) 探索的試験

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 (第II相試験)³⁾

外眼部細菌感染症患者(228例)を対象に、0.3%および0.5%LVFX点眼液または0.3%OFLX点眼液を1回1滴、1日3回3~14日間点眼した結果、本剤の臨床至適濃度は0.5%であると考えられた。

目的:外眼部細菌感染症に対する有効性、安全性および至適濃度の検討

試験デザイン	0.3%OFLX点眼液対照、多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験																																							
対象	結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍等の外眼部細菌感染症患者 (n=228)																																							
試験方法	0.3%および0.5%LVFX点眼液または0.3%OFLX点眼液を1回1滴、1日3回3~14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、臨床効果、安全性および有用性を評価																																							
結果	臨床効果	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>無効</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>累積χ^2検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.5% LVFX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>43 (67.2)</td> <td>16 (92.2)</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>64</td> <td rowspan="3">p=0.4278 n.s.</td> </tr> <tr> <td>0.3% LVFX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>32 (50.0)</td> <td>26 (90.6)</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>64</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>30 (56.6)</td> <td>18 (90.6)</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>53</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">n.s.: not significant</p> <p>3群間に有意差は認められなかったものの、0.5%LVFX群が最も高い有効率(「有効」以上)および著効率(「著効」以上)を示した。</p>								著効	有効	無効	悪化	計	累積 χ^2 検定	0.5% LVFX	例数 (累積%)	43 (67.2)	16 (92.2)	5	0	64	p=0.4278 n.s.	0.3% LVFX	例数 (累積%)	32 (50.0)	26 (90.6)	5	1	64	OFLX	例数 (累積%)	30 (56.6)	18 (90.6)	5	0	53			
				著効	有効	無効	悪化	計	累積 χ^2 検定																															
		0.5% LVFX	例数 (累積%)	43 (67.2)	16 (92.2)	5	0	64	p=0.4278 n.s.																															
0.3% LVFX	例数 (累積%)	32 (50.0)	26 (90.6)	5	1	64																																		
OFLX	例数 (累積%)	30 (56.6)	18 (90.6)	5	0	53																																		
安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>副作用なし</th> <th>副作用あり 投与継続</th> <th>副作用あり 投与中止</th> <th>副作用あり 加療</th> <th>計</th> <th>累積χ^2検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.5% LVFX</td> <td>例数 (%)</td> <td>77 (100)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>77</td> <td rowspan="3">p=0.1983 n.s.</td> </tr> <tr> <td>0.3% LVFX</td> <td>例数 (%)</td> <td>75 (96.2)</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>例数 (%)</td> <td>72 (98.6)</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>73</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">n.s.: not significant</p> <p>0.5%LVFX群では副作用は認められなかった。 0.3%LVFX群3例(しみる、そう痒感、しみる・眼瞼縁炎)およびOFLX群1例(しみる)に副作用が認められたが、いずれも軽度で治験薬の投与継続中または投与中止、あるいは他剤への変更により消失した。3群間に有意差は認められなかった。</p>								副作用なし	副作用あり 投与継続	副作用あり 投与中止	副作用あり 加療	計	累積 χ^2 検定	0.5% LVFX	例数 (%)	77 (100)	0	0	0	77	p=0.1983 n.s.	0.3% LVFX	例数 (%)	75 (96.2)	1	1	1	78	OFLX	例数 (%)	72 (98.6)	1	0	0	73				
			副作用なし	副作用あり 投与継続	副作用あり 投与中止	副作用あり 加療	計	累積 χ^2 検定																																
	0.5% LVFX	例数 (%)	77 (100)	0	0	0	77	p=0.1983 n.s.																																
0.3% LVFX	例数 (%)	75 (96.2)	1	1	1	78																																		
OFLX	例数 (%)	72 (98.6)	1	0	0	73																																		
有用性	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2"></th> <th>極めて有用</th> <th>かなり有用</th> <th>やや有用</th> <th>無用</th> <th>有害</th> <th>計</th> <th>累積χ^2検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.5% LVFX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>43 (67.2)</td> <td>16 (92.2)</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>64</td> <td rowspan="3">p=0.3428 n.s.</td> </tr> <tr> <td>0.3% LVFX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>32 (49.2)</td> <td>25 (87.7)</td> <td>1</td> <td>5</td> <td>2</td> <td>65</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>30 (56.6)</td> <td>18 (90.6)</td> <td>0</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>53</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">n.s.: not significant</p> <p>3群間に有意差は認められなかったものの、0.5%LVFX群が最も高い有用率(「かなり有用」以上)を示した。</p>								極めて有用	かなり有用	やや有用	無用	有害	計	累積 χ^2 検定	0.5% LVFX	例数 (累積%)	43 (67.2)	16 (92.2)	0	5	0	64	p=0.3428 n.s.	0.3% LVFX	例数 (累積%)	32 (49.2)	25 (87.7)	1	5	2	65	OFLX	例数 (累積%)	30 (56.6)	18 (90.6)	0	5	0	53
			極めて有用	かなり有用	やや有用	無用	有害	計	累積 χ^2 検定																															
	0.5% LVFX	例数 (累積%)	43 (67.2)	16 (92.2)	0	5	0	64	p=0.3428 n.s.																															
0.3% LVFX	例数 (累積%)	32 (49.2)	25 (87.7)	1	5	2	65																																	
OFLX	例数 (累積%)	30 (56.6)	18 (90.6)	0	5	0	53																																	

3) 臼井正彦:あたらしい眼科 14, 299(1997)

2) 比較試験（第Ⅲ相試験）⁴⁾

外眼部細菌感染症患者(356例)を対象に、0.5%LVFX点眼液または0.3%OFLX点眼液を1回1滴、1日3回3～14日間点眼した結果、臨床効果についてLVFX点眼液のOFLX点眼液に対する非劣性が検証された。

目的:外眼部細菌感染症に対する有効性、安全性および有用性の検討

試験デザイン	0.3%OFLX 点眼液対照、多施設共同無作為化二重盲検群間比較試験																																		
対象	結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍等の外眼部細菌感染症患者 (n=356)																																		
試験方法	0.5%LVFX 点眼液または 0.3%OFLX 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回 3～14 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、臨床効果、安全性および有用性を評価																																		
結果	臨床効果	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>無効</th> <th>悪化</th> <th>計</th> <th>累積χ^2 検定</th> <th>有効率の差 (90%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LVFX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>96 (66.7)</td> <td>44 (97.2)</td> <td>4</td> <td>0</td> <td>144</td> <td rowspan="2">p=0.0034 **</td> <td rowspan="2">[LVFX-OFLX] 9.1% (4.1%～14.2%)</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>79 (55.2)</td> <td>47 (88.1)</td> <td>15</td> <td>2</td> <td>143</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">**: p<0.01</p> <p>LVFX点眼液はOFLX点眼液に劣らない効果を示した。</p>									著効	有効	無効	悪化	計	累積 χ^2 検定	有効率の差 (90%信頼区間)	LVFX	例数 (累積%)	96 (66.7)	44 (97.2)	4	0	144	p=0.0034 **	[LVFX-OFLX] 9.1% (4.1%～14.2%)	OFLX	例数 (累積%)	79 (55.2)	47 (88.1)	15	2	143		
				著効	有効	無効	悪化	計	累積 χ^2 検定	有効率の差 (90%信頼区間)																									
		LVFX	例数 (累積%)	96 (66.7)	44 (97.2)	4	0	144	p=0.0034 **	[LVFX-OFLX] 9.1% (4.1%～14.2%)																									
OFLX	例数 (累積%)	79 (55.2)	47 (88.1)	15	2	143																													
安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>副作用なし</th> <th>副作用あり 投与継続</th> <th>副作用あり 投与中止</th> <th>副作用あり 加療</th> <th>計</th> <th>累積χ^2 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LVFX</td> <td>例数 (%)</td> <td>171 (97.2)</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>1</td> <td>176</td> <td rowspan="2">p=0.5489 n.s.</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>例数 (%)</td> <td>177 (98.3)</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>180</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">n.s.: not significant</p> <p>LVFX 群 5 例(しみる 2 例、搔痒感 2 例、充血・カタル性結膜炎 1 例)および OFLX 群 3 例(しみる 2 例、充血・浮腫増強 1 例)に副作用が認められたが、いずれも軽度から中等度で、治験薬の投与継続中または投与中止、あるいは副作用に対し消炎薬を投与することにより消失した。両群間に有意差は認められなかった。</p>									副作用なし	副作用あり 投与継続	副作用あり 投与中止	副作用あり 加療	計	累積 χ^2 検定	LVFX	例数 (%)	171 (97.2)	2	2	1	176	p=0.5489 n.s.	OFLX	例数 (%)	177 (98.3)	2	0	1	180					
			副作用なし	副作用あり 投与継続	副作用あり 投与中止	副作用あり 加療	計	累積 χ^2 検定																											
	LVFX	例数 (%)	171 (97.2)	2	2	1	176	p=0.5489 n.s.																											
OFLX	例数 (%)	177 (98.3)	2	0	1	180																													
有用性	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>極めて 有用</th> <th>かなり 有用</th> <th>やや 有用</th> <th>無用</th> <th>有害</th> <th>計</th> <th>累積χ^2 検定</th> <th>有効率の差 (90%信頼区間)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LVFX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>96 (65.8)</td> <td>42 (94.5)</td> <td>2</td> <td>5</td> <td>1</td> <td>146</td> <td rowspan="2">p=0.0281 *</td> <td rowspan="2">[LVFX-OFLX] 6.4% (1.0%～11.8%)</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>79 (55.2)</td> <td>47 (88.1)</td> <td>0</td> <td>15</td> <td>2</td> <td>143</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">*: p<0.05</p> <p>LVFX 点眼液は OFLX 点眼液に劣らない有用性を示した。</p>									極めて 有用	かなり 有用	やや 有用	無用	有害	計	累積 χ^2 検定	有効率の差 (90%信頼区間)	LVFX	例数 (累積%)	96 (65.8)	42 (94.5)	2	5	1	146	p=0.0281 *	[LVFX-OFLX] 6.4% (1.0%～11.8%)	OFLX	例数 (累積%)	79 (55.2)	47 (88.1)	0	15	2	143
			極めて 有用	かなり 有用	やや 有用	無用	有害	計	累積 χ^2 検定	有効率の差 (90%信頼区間)																									
	LVFX	例数 (累積%)	96 (65.8)	42 (94.5)	2	5	1	146	p=0.0281 *	[LVFX-OFLX] 6.4% (1.0%～11.8%)																									
OFLX	例数 (累積%)	79 (55.2)	47 (88.1)	0	15	2	143																												

4) 臼井正彦:あたらしい眼科 14, 641(1997) を一部改変
(当該試験は非劣性試験である)

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

一般臨床試験⁵⁾

外眼部細菌感染症患者(145例)を対象に、0.5%LVFX点眼液を1回1滴、1日3回3~14日間点眼した結果、有効率は84.3%、副作用発現率は2.1%であった。

目的:外眼部細菌感染症に対する有効性、安全性および有用性の検討

試験デザイン	多施設共同オープン試験																					
対象	結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎、角膜炎、角膜潰瘍等の外眼部細菌感染症患者 (n=145)																					
試験方法	0.5%LVFX点眼液を1回1滴、1日3回3~14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、臨床効果、安全性および有用性を評価																					
結果	臨床効果	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>著効</th> <th>有効</th> <th>無効</th> <th>悪化</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LVFX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>64 (55.7)</td> <td>33 (84.3)</td> <td>17</td> <td>1</td> <td>115</td> </tr> </tbody> </table>								著効	有効	無効	悪化	計	LVFX	例数 (累積%)	64 (55.7)	33 (84.3)	17	1	115	
			著効	有効	無効	悪化	計															
	LVFX	例数 (累積%)	64 (55.7)	33 (84.3)	17	1	115															
安全性	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>副作用なし</th> <th>副作用あり 投与継続</th> <th>副作用あり 投与中止</th> <th>副作用あり 加療</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LVFX</td> <td>例数 (%)</td> <td>142 (97.9)</td> <td>0</td> <td>3 (2.1)</td> <td>0</td> <td>145</td> </tr> </tbody> </table> <p>3例(しみる2例、そう痒感1例)に軽度の副作用が認められたが、いずれも軽度で、治験薬の投与中止により消失した。</p>								副作用なし	副作用あり 投与継続	副作用あり 投与中止	副作用あり 加療	計	LVFX	例数 (%)	142 (97.9)	0	3 (2.1)	0	145		
		副作用なし	副作用あり 投与継続	副作用あり 投与中止	副作用あり 加療	計																
LVFX	例数 (%)	142 (97.9)	0	3 (2.1)	0	145																
有用性	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>極めて有用</th> <th>かなり有用</th> <th>やや有用</th> <th>無用</th> <th>有害</th> <th>計</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LVFX</td> <td>例数 (累積%)</td> <td>64 (54.7)</td> <td>32 (82.1)</td> <td>0</td> <td>20</td> <td>1</td> <td>117</td> </tr> </tbody> </table>								極めて有用	かなり有用	やや有用	無用	有害	計	LVFX	例数 (累積%)	64 (54.7)	32 (82.1)	0	20	1	117
		極めて有用	かなり有用	やや有用	無用	有害	計															
LVFX	例数 (累積%)	64 (54.7)	32 (82.1)	0	20	1	117															

5) 臼井正彦:あたらしい眼科 14, 1113(1997)

眼科周術期の無菌化療法⁷⁾

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、眼部手術における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)</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">例数(%)</p>		無菌化率			例数	無菌化例	無菌化率	50	35	35/50 (70.0)
	無菌化率											
例数	無菌化例	無菌化率										
50	35	35/50 (70.0)										
安全性	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。		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。									

7) 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）

使用成績調査（再審査終了時）⁸⁾

2000年から2004年まで、3回（第1回：2000年4月～2001年12月、第2回：～2003年6月、第3回：～2004年12月）に分けて本剤の使用成績調査を実施した結果、全国804施設6,686例の症例が得られ、使用実態下での安全性および有効性が確認された。

目的：使用実態下での安全性および有効性の確認

結果	有効性	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>症例数</th> <th>有効例数</th> <th>有効率(%)</th> <th rowspan="2">χ^2 検定</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>使用成績調査</td> <td>5,929</td> <td>5,660</td> <td>95.5</td> </tr> <tr> <td>第1回</td> <td>2,127</td> <td>2,014</td> <td>94.7</td> <td rowspan="3">p=0.099 n.s.</td> </tr> <tr> <td>第2回</td> <td>1,868</td> <td>1,791</td> <td>95.9</td> </tr> <tr> <td>第3回</td> <td>1,934</td> <td>1,855</td> <td>95.9</td> </tr> </tbody> </table> <p>n.s.: not significant</p> <p>有効率(主治医判定の全般改善度「改善、不変、悪化」の3段階のうち「改善」を有効とした)は95.5%であった。承認時までの臨床試験の有効率 91.6%(296/323例)と比較して有意に高かった(p<0.01、χ^2 検定)が、承認時までの臨床試験と使用成績調査とでは判定基準が異なるため単純に比較することはできない。</p> <p>3回の実施時期で有効率に有意差は認められず、経年的な有効率の低下はみられなかった。疾患名別の有効率(次頁参照)では、結膜炎において、承認時までの臨床試験の有効率と比較して有意に高く(p<0.05、χ^2 検定)、それ以外では有意差は認められなかった。各疾患に対する有効性に変化は認められなかった。</p> <p>本剤投与開始時に細菌学的検査が実施された症例(1,814例)中、検出菌ありの症例(1,152例)について検出菌別有効率を算出した(次頁参照)。いずれの菌種においても、承認時までの臨床試験の有効率と比較して有意差は認められなかった。適応菌種に対する有効性に変化は認められなかった。</p>		症例数	有効例数	有効率(%)	χ^2 検定	使用成績調査	5,929	5,660	95.5	第1回	2,127	2,014	94.7	p=0.099 n.s.	第2回	1,868	1,791	95.9	第3回	1,934	1,855	95.9
		症例数	有効例数	有効率(%)	χ^2 検定																			
使用成績調査	5,929	5,660	95.5																					
第1回	2,127	2,014	94.7	p=0.099 n.s.																				
第2回	1,868	1,791	95.9																					
第3回	1,934	1,855	95.9																					
安全性	<table border="1"> <tr> <td>副作用発現率</td> <td>0.63%(42/6,686例)</td> </tr> </table> <p>承認時までの臨床試験における副作用発現症例率1.69%(8/472例)と比較して有意に低かった(p<0.05、χ^2 検定)。</p> <p>主な副作用はびまん性表層角膜炎等の角膜障害12件(0.18%)、眼瞼炎(眼瞼発赤・浮腫等)6件(0.09%)、眼刺激感6件(0.09%)等であった(Ⅷ-8.副作用の項参照)。</p>	副作用発現率	0.63%(42/6,686例)																					
副作用発現率	0.63%(42/6,686例)																							

8) 神田佳子他：臨床眼科 62,2007(2008)、他

疾患別有効率(再審査終了時社内集計)

疾患名	症例数	有効例数	有効率(%)
眼瞼炎	279	269	96.4
涙嚢炎	265	234	88.3
麦粒腫	1013	954	94.2
結膜炎	3446	3292	95.5
瞼板腺炎	146	139	95.2
角膜炎(角膜潰瘍を含む)	1190	1159	97.4

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

検出菌別有効率(再審査終了時社内集計)

	菌種	症例数	有効例数	有効率(%)
グラム陽性菌	ブドウ球菌属	600	561	93.5
	レンサ球菌属	87	77	88.5
	肺炎球菌	97	93	95.9
	腸球菌属	22	22	100
	マイクロコッカス属	2	2	100
	コリネバクテリウム属	199	186	93.5
グラム陰性菌	モラクセラ属	30	29	96.7
	クレブシエラ属	7	7	100
	エンテロバクター属	10	10	100
	セラチア属	30	30	100
	プロテウス属	4	4	100
	モルガネラ・モルガニー	7	6	85.7
	インフルエンザ菌	183	181	98.9
	ヘモフィルス・エジプチウス (コッホ・ウィークス菌)	1	1	100
	シュードモナス属	20	20	100
	緑膿菌	26	21	80.8
	ステプトホモナス(ザントモナス)・ マルトフィリア	7	5	71.4
アシネトバクター属	29	24	82.8	
嫌気性菌	アクネ菌	7	6	85.7

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

特別調査：眼科由来臨床分離株の感受性調査（再審査終了時）^{9,10,11)}

眼感染症由来臨床分離株のLVFXに対する感受性の経年的変化を検討することを目的に実施した。2000年から2004年までの3回の調査期間中、全国医療機関において細菌性眼感染症患者より分離された各種新鮮臨床分離菌株2,823株の感受性を調査した結果、LVFXは高い抗菌活性を示した。また、調査期間を通じて、経年的な耐性化を認めた菌種はなかった。しかし、MRSA及びコリネバクテリウム属については、3回の調査全てにおいてMIC₉₀が128μg/mL以上を示した。

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ラーゼ陰性ブドウ球菌 (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ラーゼ陰性ブドウ球菌 (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

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

ペ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¹²⁾。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¹³⁻¹⁷⁾。

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

阻害の強さは OFLX の 2 倍である¹⁸⁻²⁰⁾。MIC と MBC には大きな差異は認められず、その作用は殺菌的であり^{18,21)}、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²²⁾。

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^{20,23)}。

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: 1988~1989年)

① グラム陽性菌²⁴⁾

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²⁴⁾

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）²⁵⁾

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抗菌力（承認時臨床試験）²⁾

① グラム陽性菌

菌種	薬剤	株数	MIC の範囲	MIC ₈₀
黄色ブドウ球菌	LVFX	151	0.13 ~ 16	0.5
	OFLX		0.25 ~ 32	1
	MCR		0.25 ~ >128	16
	CMX		≦0.06 ~ 16	1
表皮ブドウ球菌	LVFX	473	0.13 ~ >128	4
	OFLX		0.25 ~ >128	8
	MCR		≦0.06 ~ >128	128
	CMX		≦0.06 ~ >128	4
レンサ球菌属	LVFX	108	0.25 ~ 32	2
	OFLX		0.5 ~ 64	4
	MCR		0.25 ~ >128	64
	CMX		≦0.06 ~ >128	0.13
肺炎球菌	LVFX	39	0.5 ~ 4	2
	OFLX		0.13 ~ 4	4
	MCR		0.13 ~ 64	32
	CMX		≦0.06 ~ 64	0.25
腸球菌属	LVFX	24	0.5 ~ >128	4
	OFLX		1 ~ >128	8
	MCR		8 ~ >128	128
	CMX		1 ~ >128	128
マイクロコッカス属	LVFX	25	0.25 ~ 8	2
	OFLX		0.5 ~ 32	4
	MCR		0.13 ~ 128	2
	CMX		≦0.06 ~ 8	1
コリネバクテリウム属	LVFX	190	≦0.06 ~ 8	2
	OFLX		≦0.06 ~ 32	4
	MCR		≦0.06 ~ 128	8
	CMX		≦0.06 ~ 8	4

MIC: μg/mL、接種菌量: 10⁶CFU/mL

MCR: ミクロノマイシン

CMX: セフメノキシム

②グラム陰性菌

菌種	薬剤	株数	MICの範囲	MIC ₈₀
モラクセラ属	LVFX	52	≦0.06 ~ 2	0.5
	OFLX		≦0.06 ~ 8	1
	MCR		≦0.06 ~ 16	1
	CMX		≦0.06 ~ 16	0.5
クレブシエラ属	LVFX	14	≦0.06 ~ 1	0.5
	OFLX		0.13 ~ 2	1
	MCR		0.25 ~ 8	2
	CMX		≦0.06 ~ 0.25	0.13
エンテロバクター属	LVFX	13	≦0.06 ~ 2	0.5
	OFLX		≦0.06 ~ 4	1
	MCR		0.5 ~ 8	4
	CMX		≦0.06 ~ 1	0.5
セラチア属	LVFX	14	0.13 ~ 4	1
	OFLX		0.13 ~ 4	2
	MCR		0.5 ~ 32	8
	CMX		0.13 ~ 128	0.5
プロテウス属	LVFX	6	0.13 ~ 4	0.25
	OFLX		0.25 ~ 8	0.5
	MCR		0.13 ~ 128	32
	CMX		≦0.06 ~ 1	≦0.06
モルガネラ・モルガニー	LVFX	5	≦0.06 ~ 0.5	0.25
	OFLX		≦0.06 ~ 0.5	0.5
	MCR		0.5 ~ 8	8
	CMX		≦0.06	≦0.06
インフルエンザ菌	LVFX	23	≦0.06 ~ 0.13	≦0.06
	OFLX		≦0.06 ~ 0.13	≦0.06
	MCR		2 ~ 16	8
	CMX		≦0.06 ~ 0.25	≦0.06
シュードモナス属	LVFX	39	≦0.06 ~ 128	4
	OFLX		≦0.06 ~ >128	8
	MCR		0.13 ~ >128	32
	CMX		≦0.06 ~ 64	64
緑膿菌	LVFX	31	0.13 ~ 8	4
	OFLX		0.25 ~ 16	8
	MCR		1 ~ 16	8
	CMX		1 ~ 128	64
ステノトロホモナス(ザントモナス)・マルトフィリア	LVFX	32	0.5 ~ 16	8
	OFLX		1 ~ 16	16
	MCR		1 ~ >128	>128
	CMX		2 ~ 128	64
アシネトバクター属	LVFX	42	≦0.06 ~ 2	0.5
	OFLX		0.13 ~ 4	1
	MCR		0.13 ~ 64	8
	CMX		≦0.06 ~ 64	32

MIC:μg/mL、接種菌量:10⁶CFU/mL

③偏性嫌気性菌

菌種	薬剤	株数	MICの範囲	MIC ₈₀
アクネ菌	LVFX	504	0.25 ~ 2	0.5
	OFLX		0.5 ~ 4	1
	MCR		0.25 ~ 32	16
	CMX		≦0.06 ~ 0.5	≦0.06

MIC:μg/mL、接種菌量:10⁶CFU/mL

3) 各種細菌に対する MIC と MBC の比較 ¹⁸⁾

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

4) Post antibiotic effect (PAE) ²²⁾

試験管内において、*E. coli* に対して 1 および 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、CPFV 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
	CPFV	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

CPFV: シプロフロキサシン

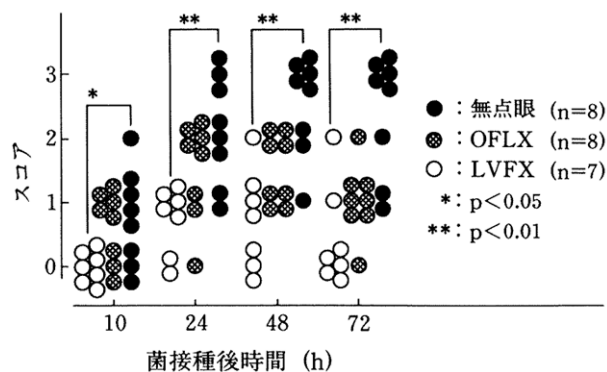
CAZ: セフトジジム

5) 実験的角膜感染モデルにおける効果 ²⁶⁾

外眼部感染症のうち最も重篤とされる緑膿菌性角膜潰瘍のウサギ感染症モデルを用いて感染予防効果を検討した。菌接種 30 分後から 0.5% LVFX 点眼液を 1 回約 50μL、2 時間間隔 1 日 6 回 3 日間点眼した結果、角膜混濁は認められず細菌培養でも緑膿菌は検出されなかった。

6) 実験的前房内感染モデルにおける効果 ²⁷⁾

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) -4) 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
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度⁶⁾
健康成人男性(10例)に0.3%および0.5%LVFX点眼液をそれぞれ片眼に1回2滴、1日4回14日間連続点眼したところ、最終日の点眼1時間後の血漿中濃度は全例定量限界(0.01µg/mL)以下であった。
- (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

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
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} (µg/mL)	AUC _{0→∞} (µg·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

点眼では該当資料なし

健康成人 (5 例) に LVFX を単回経口投与した時、吸収率は約 90%であった²⁸⁾。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

<参考: ラット>

有色ラットに 0.5% ¹⁴C-LVFX 点眼液 1μL を両眼に計 2μL 点眼した時、15 分後大脳、小脳ではそれぞれ 1.3±0.3、1.5±0.4ng 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 20mg/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 ¹⁴C-LVFX 20mg/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 5.81μg/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 (n=10) に LVFX 200mg を単回経口投与 3 時間後の髄液中濃度は 0.355μg/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、ラット、イヌ>

1) 眼組織内移行

単回点眼 (ウサギ) ³¹⁾

有色ウサギに 0.5%¹⁴C-LVFX 点眼液 50μL を両眼に計 100μL 点眼し、各眼組織内の放射能濃度を測定した。組織内放射能濃度は眼球結膜および眼瞼結膜では点眼 15 分後、角膜および房水では点眼 30 分後に最高を示した後、経時的に減少した。虹彩・毛様体および網膜色素上皮・脈絡膜は点眼 2 時間後に最高を示した後、緩慢に消失し点眼 1 週間から 3 ヶ月後までの放射能濃度から求めた半減期はそれぞれ 20.8 日、25.7 日であった。

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)										
	0.25hr	0.5hr	1hr	2hr	4hr	8hr	24hr	168hr	1month	3month	6month
血清 ^{*1}	33.3	60.8	35.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
全血 ^{*1}	25.5	42.3	20.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼球結膜	1433.8	636.1	152.5	110.6	38.7	38.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
眼瞼結膜	1058.8 ^{*2}	695.0	154.0 ^{*2}	61.7	26.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
外眼筋	1364.2	447.2	138.3	118.2	20.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
角膜	6193.2	6839.5	3541.4	2839.7	671.4	274.3	54.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
房水	539.1	842.8	673.1	624.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
虹彩・毛様体	986.4	1705.8	4484.9	11514.4	5038.6	4844.3	3521.4	1804.8	641.4	105.8	N.D.
水晶体	N.D.	N.D.	14.3	28.2	10.8	8.2	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
硝子体	3.8	6.5	N.D.	9.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
網膜	N.D.	100.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
網膜色素上皮・脈絡膜	739.0	1448.8	1605.0	3269.6	1843.8	1766.7	1103.1	898.2	297.8	84.8	N.D.
強膜	173.2	198.2	260.0	166.4	N.D.	28.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
涙腺	45.8	89.6	57.8	40.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
ハーダー腺	27.3	30.2	16.5	22.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

N.D.: 検出限界未満、n=4 (*1:n=2、*2:n=3)

反復点眼 (ラット) ²⁹⁾

有色ラットに 0.5%¹⁴C-LVFX 点眼液 1μL をそれぞれ両眼に 1 日 3 回 4 時間間隔で 2 週間反復点眼し、各眼組織内の放射能濃度を測定した。角膜・房水では 19 回点眼までにはほぼ定常状態に達し、点眼終了後経時的に減少したが、虹彩・毛様体および網膜色素上皮・脈絡膜では点眼回数の増加につれて濃度は上昇し、点眼終了後も緩慢に消失した。

組織	組織中放射能濃度 (ng eq./g or mL)										
	19回点眼				40回点眼						
	1hr	4hr	24hr	168hr	1hr	4hr	24hr	168hr	1month	3month	6month
血清 ^{*1}	11.5	2.6	1.0	N.D.	10.0	3.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
全血 ^{*1}	9.1	2.1	N.D.	N.D.	7.6	1.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
角膜	2270.8	464.2	228.4	N.D.	2680.8	644.9	348.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
房水	267.1	12.7	N.D.	N.D.	302.2	33.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
虹彩・毛様体	185047.6	178636.6	174097.4	135970.9	347368.9	432222.2	272222.7	204777.0	61013.2	18265.0	4573.6
水晶体	45.0	34.9	N.D.	N.D.	40.1	35.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
硝子体	372.0	217.5	152.9	114.8	722.6	619.1	585.0	141.8	82.2	N.D.	N.D.
網膜	175.2	185.8	26.0	N.D.	214.1	210.0	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
網膜色素上皮・脈絡膜	36549.6	38394.9	37118.4	32069.7	78740.0	92691.6	66338.9	51306.5	15464.7	4769.3	838.1
強膜	6163.1	5633.1	4482.8	3846.1	8770.1	8613.3	6941.3	4520.8	1123.2	68.0	N.D.

N.D.: 検出限界未満、n=2 (*1:n=4)

2) 房水内移行動態（ウサギ）³²⁾

白色ウサギに 0.5%LVFX 点眼液および 0.3%OFLX 点眼液 50 μ L をそれぞれ両眼に 15 分間隔で 3 回点眼し、房水内濃度を測定した結果、房水中最高濃度 (AQC_{max}) はそれぞれ 2.18 および 1.33(μ g/mL)であった。

3) 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 (20mg/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 (μ g/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 \pm 317.2	1166.5 \pm 375.5	8.3 \pm 4.2	10.0
	24	1184.5 \pm 298.0	925.9 \pm 232.6	3.8 \pm 1.4	0.9
	168	387.7 \pm 92.1	200.2 \pm 31.4	1.2 \pm 0.5	N.D.
点眼	3	39.5 \pm 10.0	14.5 \pm 5.8	0.06 \pm 0.03	0.02
	24	39.4 \pm 30.1	12.3 \pm 4.7	0.02 \pm 0.01	N.D.
	168	20.6 \pm 9.7	14.7 \pm 14.2	0.05 \pm 0.01	N.D.

mean \pm 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:ラット、ウサギ>

有色ラットに 0.5%¹⁴C-LVFX 点眼液 1 μ L を両眼に計 2 μ L 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 μ L を両眼に計 100 μ L 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³¹⁾。

(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:ラット>

有色ラットに 0.5%¹⁴C-LVFX 点眼液 1μL を両眼に計 2μL 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. 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

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)

〔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>

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、市販後クラビット点眼液 0.5% でショック、アナフィラキシー、発疹、蕁麻疹、眼瞼炎、眼瞼皮膚炎が報告されている。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。

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。

〔承認時より記載〕

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 の項参照

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

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない(特に設定されていない)

(2) 併用注意とその理由

該当しない(特に設定されていない)

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時

総症例 472 例中、副作用が認められたのは 8 例 (1.69%) であった。主な副作用は眼刺激感 4 件 (0.85%)、眼そう痒感 3 件 (0.64%) 等であった。

使用成績調査 (再審査終了時)

総症例 6,686 例中、副作用が認められたのは 42 例 (0.63%) であった。主な副作用はびまん性表層角膜炎等の角膜障害 12 件 (0.18%)、眼瞼炎 6 件 (0.09%)、眼刺激感 6 件 (0.09%) 等であった。

<解説>

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況に基づいて記載した。

[2006年12月改訂]

(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 (いずれも頻度不明): ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、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。

<解説>

医師からの自発報告に基づいて記載した。

報告件数……ショック: 承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告9件

アナフィラキシー: 承認時迄の調査及び使用成績調査0件、自発報告9件

(国内、2015年3月現在)

[ショック: 2001年1月、アナフィラキシー: 2002年4月追加改訂]

<症例概要はⅩⅢ. 備考 の項参照>

(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	0.1~5%未満	0.1%未満
過敏症	発疹	—	蕁麻疹、眼瞼炎 (眼瞼発赤・浮腫等)、眼瞼皮膚炎、そう痒感
眼	—	刺激感、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

<解説>

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況、医師からの自発報告に基づいて記載した。発現頻度は承認時迄の調査及び使用成績調査結果に基づいている。

総症例7,158例中に認められた副作用発現件数は以下の通り。

過敏症

発疹:0件(自発報告49件、国内2015年3月現在)

[2001年1月追加改訂]

眼瞼炎、眼瞼浮腫:6件(0.08%)

[2001年1月追加改訂、2002年4月改訂]

眼瞼皮膚炎:3件(0.04%)

[2002年4月追加改訂] <症例概要はⅩⅢ.備考の項参照>

眼そう痒症、眼瞼そう痒症:7件(0.10%)

[承認時より記載]

蕁麻疹:1件(0.01%)

[2001年1月追加改訂]

眼

眼刺激:10件(0.14%)

[承認時より記載]

びまん性表層角膜炎等:12件(0.17%)

[2001年1月追加改訂]

結膜炎、結膜充血:5件(0.07%)

[2001年1月追加改訂、2002年4月改訂]

眼痛:2件(0.03%)

[2005年3月追加改訂]

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用一覧表(再審査終了時社内集計)

時 期	承認時迄の状況	使用成績調査	合 計
調査施設数	62	804	860
調査症例数	472	6686	7158
副作用発現症例数	8	42	50
副作用発現件数	8	46	54
副作用発現症例率	1.69%	0.63%	0.70%
副作用の種類	発現症例(件数)率(%)		
神経系障害	-	1(0.01)	1(0.01)
手指のしびれ感	-	1(0.01)	1(0.01)
眼障害	8(1.69)	39(0.58)	47(0.66)
角膜びらん	-	2(0.03)	2(0.03)
角膜炎	-	4(0.06)	4(0.06)
角膜上皮障害	-	1(0.01)	1(0.01)
点状角膜炎	-	5(0.07)	5(0.07)
眼そう痒症	3(0.64)	3(0.04)	6(0.08)
眼瞼そう痒症	-	1(0.01)	1(0.01)
眼の異物感	-	1(0.01)	1(0.01)
眼刺激	4(0.85)	6(0.09)	10(0.14)
眼痛	-	2(0.03)	2(0.03)
眼部不快感	-	1(0.01)	1(0.01)
眼瞼炎(眼瞼皮膚炎3件を含む)	-	7(0.10)	7(0.10)
眼瞼浮腫	-	2(0.03)	2(0.03)
結膜炎	1(0.21)	2(0.03)	3(0.04)
結膜充血	-	2(0.03)	2(0.03)
上強膜炎	-	1(0.01)	1(0.01)
流涙増加	-	2(0.03)	2(0.03)
胃腸障害	-	1(0.01)	1(0.01)
口内のしびれ感	-	1(0.01)	1(0.01)
皮膚および皮下組織障害	-	2(0.03)	2(0.03)
接触性皮膚炎	-	1(0.01)	1(0.01)
蕁麻疹	-	1(0.01)	1(0.01)

(再審査期間 2000年1月18日~2006年1月17日)

(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

背景因子別・副作用の発現頻度一覧表(再審査終了時社内集計)

要因	症例数	副作用発現 症例数	副作用発現 症例率(%)
性			
男	2782	10	0.36
女	3904	32	0.82
年齢			
15歳未満	1259	4	0.32
4週未満	20	0	0
4週以上 1歳未満	187	0	0
1歳以上 7歳未満	666	3	0.45
7歳以上 15歳未満	386	1	0.26
15歳以上 65歳未満	3212	20	0.62
65歳以上	2215	18	0.81
診断名(重複集計)			
眼瞼炎	287	0	0
涙嚢炎	269	3	1.12
麦粒腫	1024	5	0.49
結膜炎	3520	28	0.80
瞼板腺炎	149	0	0
角膜炎(角膜潰瘍を含む)	1239	4	0.32
その他	714	6	0.84
合計	6,686	42	0.63

(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

〔承認時より記載〕

9. 高齢者への投与

該当しない(特に設定されていない)

<解説>

使用成績調査結果では、65歳以上の高齢者の副作用発現症例率は0.81%(18/2,215例)であり、65歳未満の副作用発現症例率0.54%(24/4,471例)と比較し有意差は認められなかった(χ^2 検定、 $p=0.238$)。主な副作用の種類及び件数は、眼瞼炎4件、眼刺激3件、点状角膜炎2件及び結膜炎2件等であった。

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。

[承認時より記載]

使用成績調査結果では、妊婦7例において副作用の発現は認められなかった。また、追跡調査を実施したが、出産状況及び出生児の状況は確認できなかった。

<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

該当しない(特に設定されていない)

<解説>

使用成績調査結果では、15歳未満の小児は1,259例であり、4週未満20例、4週以上1歳未満187例、1歳以上7歳未満666例、7歳以上15歳未満386例であった。小児の副作用発現症例率は0.32%(4/1,259例)であり、15歳以上の症例の副作用発現症例率0.70%(38/5,427例)と比較し有意差は認められなかった(χ^2 検定、 $p=0.177$)。副作用の種類及び件数は、点状角膜炎1件、眼そう痒症1件、接触皮膚炎1件及び蕁麻疹1件であった。なお、1歳未満の症例に副作用の発現は認められなかった。

<参考>

1)臨床的に細菌性結膜炎と診断された小児53例74眼(生後1ヵ月~12歳)を対象に0.5%LVFX点眼液を1日3回1週間投与し、日本眼感染症学会制定の「細菌性眼感染症に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準」に従い臨床効果ならびに安全性について検討した。平均投与期間7.75日で全例が治癒し、副作用は特に認められなかった³⁴⁾。

2)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: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。

<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。

[承認時より記載]

2)薬剤交付時の患者さんへの指導事項を記載した。

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。薬液の汚染及び二次的な感染を防止するために記載した。

〔承認時より記載〕

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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験³⁵⁾

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. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³⁶⁾

LD₅₀ (mg/kg)

動物種		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髓 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）³⁷⁾

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³⁸⁾

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³⁸⁾

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³⁸⁾

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³⁹⁾

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⁴⁰⁾

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⁴¹⁾

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⁴²⁾。

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⁴³⁾。

6) 眼刺激性・眼毒性

白色ウサギ(0.3~25%点眼液を1回1滴、30分間隔1日10回点眼)を用いた試験において、3.0%以下の濃度では眼科学的検査に変化は認められなかった。10%および25%では結膜の充血・浮腫、分泌物、虹彩にうっ血などの変化、角膜浮腫および角膜上皮障害が認められた⁴⁴⁾。

白色ウサギ(0.3~1.0%点眼液を1回1滴、3時間間隔1日4回点眼を2週間)を用いた試験において、眼科学的検査、病理組織学的検査に変化は認められなかった⁴⁵⁾。

有色ウサギ(0.3~3.0%点眼液を1回1滴、3時間間隔1日4回点眼を26週間)を用いた試験において、眼科学的検査、病理組織学的検査に変化は認められなかった⁴⁴⁾。

また、白色ウサギにおけるLVFX点眼液の光強制劣化製剤(0.5%点眼液、30万および120万lx・hr)を1回1滴、30分間隔1日10回点眼した試験において、眼科学的検査に変化は認められなかった⁴⁶⁾。

7) 網膜に対する影響⁴⁷⁾

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。

8) 角膜上皮細胞に対する影響 (*in vitro*)⁴⁸⁾

培養ヒト角膜上皮細胞の細胞増殖およびウサギ角膜上皮細胞の伸展移動に及ぼす影響を検討した結果、濃度依存的に角膜上皮細胞の増殖および移動を抑制したが、その程度はOFLXと同程度であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製 剤: 処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋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: 3年 (安定性試験結果に基づく)									
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) 薬局での取り扱い上の留意点について 特になし (2) 薬剤交付時の取扱いについて (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 ・患者向医薬品ガイド : 無し ・くすりのしおり : 有り ・服薬指導箋 : 有り (3) 調剤時の留意点について 特になし									
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×5本、5mL×10本、5mL×50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 1.5%、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	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>製造承認年月日</th> <th>承認番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>クラビット点眼液 0.5%</td> <td>2006年7月21日</td> <td>21800AMX10515000</td> </tr> <tr> <td>旧販売名 クラビット点眼液</td> <td>2000年1月18日</td> <td>21200AMZ00029000</td> </tr> </tbody> </table>		製造承認年月日	承認番号	クラビット点眼液 0.5%	2006年7月21日	21800AMX10515000	旧販売名 クラビット点眼液	2000年1月18日	21200AMZ00029000
	製造承認年月日	承認番号								
クラビット点眼液 0.5%	2006年7月21日	21800AMX10515000								
旧販売名 クラビット点眼液	2000年1月18日	21200AMZ00029000								
11. 薬価基準収載年月日	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>クラビット点眼液 0.5%</td> <td>2006年12月8日</td> </tr> <tr> <td>旧販売名 クラビット点眼液</td> <td>2000年4月14日</td> </tr> </tbody> </table>	クラビット点眼液 0.5%	2006年12月8日	旧販売名 クラビット点眼液	2000年4月14日					
クラビット点眼液 0.5%	2006年12月8日									
旧販売名 クラビット点眼液	2000年4月14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

2004年9月30日(抗菌薬再評価結果通知 薬食発第0930002号)
<適応菌種名、適応疾患名の読替え>

変更前	変更後
<p>[効能・効果] レボフロキサシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、マイクロコッカス属、腸球菌属、コリネバクテリウム属、シュードモナス属、緑膿菌、ヘモフィルス属[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)],モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、モラクセラ属、モラー・アクセンフェルト菌、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、アクネ菌による下記感染症 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎、角膜潰瘍、術後感染症</p>	<p>[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</p>

2008年12月19日(再審査結果通知 薬食発第1219002号)
薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない(効能・効果、用法・用量等、承認内容に変更はない)。

14. 再審査期間

6年:2000年1月18日~2006年1月17日(終了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する
情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

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
(5本入) 1123043010104 (10本入) 1123043010105 (50本入) 1123043010106	1319742Q1039	620004798

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) レボフロキサシン(LVFX)点眼液および眼軟膏の臨床試験において検出された臨床分離株に対する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) 臼井正彦:あたらしい眼科 14,299(1997)【50836】
- 4) 臼井正彦:あたらしい眼科 14,641(1997)【50837】
- 5) 臼井正彦:あたらしい眼科 14,1113(1997)【50838】
- 6) 薄井紀夫他:眼科臨床医報 89,917(1995)【50829】
- 7) 臼井正彦:あたらしい眼科 14,953(1997)【50839】
- 8) 神田佳子他:臨床眼科 62,2007(2008)【61063】
- 9) 松崎薫他:化学療法の領域 19,431(2003)【01074】
- 10) 松崎薫他:あたらしい眼科 21,1539(2004)【57826】
- 11) 小林寅詰他:あたらしい眼科 23,237(2006)【58846】
- 12) Kato J. et al.: cell 63,393(1990)【57803】
- 13) Hoshino K. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 38,2623(1994)【57797】
- 14) Akasaka T. et al.: Antimicrob Agents Chemother. 45,2263(2001)【57798】
- 15) Tanaka M. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 41,2362(1997)【57799】
- 16) Onodera Y. et al.: J. Antimicrob. Chemother. 44,533(1999)【57800】
- 17) Onodera Y. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 46,1800(2002)【57801】
- 18) Fujimoto T. et al.: Chemotherapy(Basel) 36,268(1990)【50860】
- 19) Imamura M. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 31,325(1987)【50861】
- 20) Hoshino K. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 35,309(1991)【50862】
- 21) Une T. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 32,1336(1988)【50863】
- 22) Tanaka M. et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 39,750(1989)【50864】
- 23) Akasaka T. et al.: Antimicrob. Agents Chemother. 42,1284(1998)【57802】
- 24) 五島瑛智子他:CHEMOTHERAPY 40(S-3),14(1992)【50902】
- 25) 渡辺邦友他:CHEMOTHERAPY 40(S-3),57(1992)【50904】
- 26) 柏瀬光寿他:あたらしい眼科 13,249(1996)【50830】
- 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) 伊吹肇他:あたらしい眼科 14,1100(1997)【50834】
- 32) 河嶋洋一他:あたらしい眼科 12,791(1995)【50853】
- 33) 伊吹肇他:あたらしい眼科 10,2071(1993)【50828】
- 34) 大橋秀行:あたらしい眼科 19,645(2002)【50988】
- 35) Takasuna K. et al.:Arzneim.-Forsch. Drug Res. 42,408(1992)
【50918】
- 36) Kato M. et al.:Arzneim.-Forsch. Drug Res. 42,365(1992)【50968】
- 37) Kato M. et al.:Arzneim.-Forsch. Drug Res. 42,367(1992)【50967】
- 38) Watanabe T. et al.:Arzneim.-Forsch. Drug Res. 42,374(1992)
【50966】
- 39) Wagai N. et al.:Arzneim.-Forsch. Drug Res. 42,385(1992)【50965】
- 40) Shimada H. et al.:Arzneim.-Forsch. Drug Res. 42,378(1992)
【50964】
- 41) Kajimura T. et al.:Arzneim.-Forsch. Drug Res. 42,390(1992)
【50974】
- 42) 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】
- 43) 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】
- 44) Clark L et al.:J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol 23,1(2004)【10737】
- 45) レボフロキサシン点眼液の白色ウサギにおける2週間反復点眼による眼
毒性試験 社内資料【50847】
- 46) レボフロキサシン点眼液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】
- 47) 大久保真司他:日本眼科学会雑誌 100,592(1996)【50961】
- 48) 長野敬他:あたらしい眼科 18,1429(2001)【50985】

2. その他の参考文献

第十六改正日本薬局方第一追補解説書

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。

<p>〔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・エジプトチウス(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)・マ尔特フィリア、アシネトバクター属、アクネ菌</p> <p><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</p> <p>〔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。</p>
--

商品名	国名	会社名
Quixin	アメリカ	VISTAKON Pharmaceuticals, LLC
Oftaquix	アイスランド、アゼルバイジャン、アルメニア、ウクライナ、ウズベキスタン、エストニア、カザフスタン、キルギス、グルジア、スウェーデン、スロバキア、チェコ、デンマーク、ハンガリー、フィンランド、ブルガリア、ベラルーシ、ポーランド、モルドバ、ラトビア、リトアニア、ロシア	Santen Oy
	ドイツ	Santen GmbH
	イタリア	Tubilux Pharma S.p.A.
	英国	Kestrel Ophthalmics Ltd.
	オーストリア	Croma-Pharma GmbH
	ポルトガル	Angelini Farmacêutica, Lda
Cravit	フィリピン	Croma Medic Inc.
	香港	Hong Kong Medical Supplies Ltd.
	韓国	Taejoon Pharm. Co., Ltd. Je Il Pharmaceutical Co., Ltd.
	タイ	Diethelm Keller Logistics Limited
	シンガポール	LF Asia Distribution
	インドネシア	PT. Ferron Par Pharmaceuticals
	ベトナム	DKSH Vietnam Co., Ltd.
	中国	参天製薬(中国)有限公司
	マレーシア	LF Asia (Malaysia) Sdn. Bhd.
台湾	台湾第一三共股份有限公司 大明産業股份有限公司	

(2015年2月現在)

国名	米国
会社名	VISTAKON Pharmaceuticals, LLC
販売名	Quixin
剤形・規格	0.5% Ophthalmic solution(ベンザルコニウム塩化物含有)
発売年	2000年
効能・効果	下記の細菌の感受性菌に起因する細菌性結膜炎 好気性グラム陽性菌 コリネバクテリウム属*、黄色ブドウ球菌、白色表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、C/F群連鎖球菌、G群連鎖球菌、緑色連鎖球菌 好気性グラム陰性菌 アシネトバクター・オフィイ*、インフルエンザ菌、セラチア菌* *:これらの菌に対する有効性は10症例未満で試験された
用法・用量	1日目、2日目:感染眼に対し、覚醒時、1回1~2滴、1日8回を限度とし、2時間ごとに点眼する。 3日目以降7日目まで:感染眼に対し、覚醒時、1回1~2滴、1日4回を限度とし、4時間ごとに点眼する。

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〕2. 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 (2006 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」の項の記載はない。

米国の添付文書 (2006 年 4 月)	PRECAUTIONS Pediatric Use: Safety and effectiveness in infants below the age of one year have not been established. Oral administration of 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

◎ 重大な副作用の症例の概要

【 ショック様症状 】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	女・ 10代	麦粒腫切開時 の感染予防	1滴	<p>ショック様症状</p> <p>麦粒腫切開前、4%リドカイン眼科用液4滴及び0.1%アドレナリン液1滴を点眼。 切開後本剤を1滴点眼。 本剤点眼15分後(リドカイン、アドレナリン点眼25分後)に気分不良、血圧低下(90/48mmHg)発現。 他施設の内科にてステロイド(ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム)200mL点滴、アトロピン硫酸塩水和物1アンブル静注にて処置。 処置により血圧は124/68mmHgに回復。 回復1時間後に帰宅。</p>	
併用薬: 4%リドカイン眼科用液、0.1%アドレナリン液					

【 アナフィラキシー 】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置・転帰	
1	男・ 10代	急性霰粒腫 (なし)	1回 1日間	<p>アナフィラキシー</p> <p>投与開始日: 14:00頃オフロキサシン1錠内服後、本剤を1滴(投与中止日)点眼したところ、数秒間の間に眼瞼に大型の丘疹型紅斑が出現し、眼瞼部を中心に腫脹、口唇腫脹、また、発声がしにくく軽度の呼吸困難を伴った。</p> <p>16:30頃来院。生食+グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤+ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム点滴静注、バタメタゾン・メクロルフェニラミンマレイン酸塩内服にて約1時間後には発声は楽になり、口唇、顔部腫脹もかなり軽快した。 バタメタゾン・メクロルフェニラミンマレイン酸塩3錠を2日分処方。</p> <p>中止1日後: 軽快。</p>	
併用薬: オフロキサシン					

◎その他の副作用の症例の概要

【眼瞼皮膚炎】

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	備考
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男・ 50代	麦粒腫 (アレルギー性 結膜炎)	4回 2日間	<p>眼瞼皮膚炎</p> <p>投与開始日:本剤、イブジラスト点眼液、フラジオマイシン硫酸塩・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム点眼液を昼と夕方点眼後、眼瞼の腫脹が強く出現。</p> <p>投与2日目:肋骨骨折治療のため整形外科受診。眼瞼腫脹・発赤が増悪し、整形外科にてエピナスチン塩酸塩1錠処方。</p> <p>投与3日目:眼科受診。本剤の投与を中止し、ケトチフェンフマ(投与中止日)ル酸塩点眼液、オフロキサシン点眼液、フルオロメロン点眼液に処方変更。</p> <p>中止3日後:眼瞼腫脹・発赤は軽快し、眼瞼皮膚表面のカサカサ感のみ残る。ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏処方。</p> <p>中止46日後:軽快。</p>	
併用薬:イブジラスト、フラジオマイシン硫酸塩・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム					