

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[※]

レボフロキサシン点眼液0.5%「わかもと」

LEVOFLOXACIN OPHTHALMIC SOLUTION「WAKAMOTO」

注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

A

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～黄色澄明の水溶性点眼剤 (無菌製剤)
pH	6.2～6.8
浸透圧比	1.0～1.1

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、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

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、目のそう痒感	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、1058.8 ng eq./gを示し、角膜及び房水では点眼後30分で各々 C_{max} 6839.5 ng eq./g、842.8 ng 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、3269.6 ng 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を1回1 µL、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、372.0 ng 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、36549.6 ng 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⁾。

16.8 その他

16.8.1 生物学的同等性試験

白色ウサギに本剤又はクラビット点眼液0.5%を30 µL/眼単回点眼し、最高房水中濃度を示す1時間後のレボフロキサシン濃度を測定した。その結果、対数変換した房水中レボフ

ロキシサン濃度の平均値の差が、判定基準 $\log(0.90) \sim \log(1.11)$ の範囲内であったことから、両剤の生物学的同等性が確認された⁵⁾。

	房水中レボフロキサシン濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
レボフロキサシン点眼液 0.5% 「わかもと」	0.919 \pm 0.507
クラビット点眼液 0.5%	0.910 \pm 0.439

(平均値 \pm 標準偏差、n = 33)

眼組織中濃度並びに C_{max} 等のパラメータは、被験個体の選択、検体の採取時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

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。

注1) 本剤の承認された濃度は0.5%である。

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

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。

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

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)
ミクロコッカス属	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⁸⁾。

*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。

疾患別臨床効果

疾患名	有効率* (%) [有効以上]
眼瞼炎	80.0 (4/5)

涙囊炎	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

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⁹⁾。

注2) 本剤の承認された用法及び用量は、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¹⁰⁾⁻¹⁵⁾。

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、0.5%レボフロキサシン点眼液はブドウ球菌属、肺炎球菌属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¹⁶⁾ (*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。

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 角膜緑膿菌に対する作用

ウサギ緑膿菌角膜感染症モデルを用い、片眼に本剤又はクラビット点眼液0.5%、対側眼に生理食塩液を菌接種4時間後から1日3回、3日間点眼し、眼症状及び改善度スコアを比較した。その結果、両剤ともに生理食塩液に対して有意な効果が認められ、また、本剤及びクラビット点眼液0.5%の改善度スコアの平均値の差の90%信頼区間は、クラビット点眼液0.5%の平均値の±20%以内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁸⁾。

	改善度スコア*
レボフロキサシン点眼液0.5%「わかもと」	14.3±0.6
クラビット点眼液0.5%	14.3±0.6

(平均値±標準誤差、n = 10)

18.4.2 角膜黄色ブドウ球菌に対する作用

ウサギ黄色ブドウ球菌角膜感染症モデルを用い、片眼に本剤又はクラビット点眼液0.5%、対側眼に生理食塩液を菌接種4時間後から1日3回、3日間点眼し、眼症状及び改善度スコアを比較した。その結果、両剤ともに生理食塩液に対して有意な効果が認められ、また、本剤及びクラビット点眼液0.5%の改善度スコアの平均値の差の90%信頼区間は、クラビット点眼液0.5%の平均値の±20%以内であることから、両剤の生物学的同等性が確認された¹⁸⁾。

	改善度スコア*
レボフロキサシン点眼液0.5%「わかもと」	18.1±0.7
クラビット点眼液0.5%	17.5±0.7

(平均値±標準誤差、n = 10)

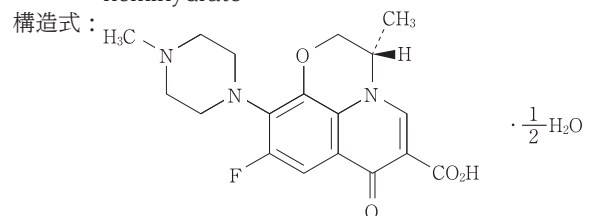
※(生理食塩液投与眼の総合スコア) — (同一個体対側眼[本剤又はクラビット点眼液0.5%]の総合スコア)

改善度スコアのパラメータは、被験個体の選択、症状観察項目・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

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)(JAN)

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黄白色になる。融点：約226°C(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×5本、5mL×10本

23. 主要文献

- 1) 薄井紀夫 他：眼科臨床医報. 1995；89：917-919
- 2) 伊吹肇 他：あたらしい眼科. 1997；14：1100-1104
- 3) 伊吹肇 他：薬物動態. 1997；12：281-288
- 4) 伊吹肇 他：あたらしい眼科. 1993；10：2071-2074
- 5) 社内資料：生物学的同等性試験（房水中濃度）
- 6) 臼井正彦：あたらしい眼科. 1997；14：299-307
- 7) 臼井正彦：あたらしい眼科. 1997；14：641-648
- 8) 臼井正彦：あたらしい眼科. 1997；14：1113-1118
- 9) 臼井正彦：あたらしい眼科. 1997；14：953-956
- 10) Kato J, et al. : Cell. 1990；63：393-404
- 11) Hoshino K, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1994；38：2623-2627
- 12) Akasaka T, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2001；45：2263-2268
- 13) Tanaka M, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1997；41：2362-2366
- 14) Onodera Y, et al. : J Antimicrob Chemother. 1999；44：533-536
- 15) Onodera Y, et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2002；46：1800-1804
- 16) 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)）
- 17) 柏瀬光寿 他：あたらしい眼科. 1996；13：249-253
- 18) 社内資料：生物学的同等性試験（感染モデル）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

わかもと製薬株式会社 メディカルインフォメーション
〒103-8330 東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号
TEL：03-3279-0379 FAX：03-3279-1272

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



わかもと製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町二丁目2番2号