

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 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

レボフロキサシン点眼液 0.5% 「オーハラ」

LEVOFLOXACIN OPHTHALMIC SOLUTION 0.5%「OHARA」

剤形	点眼液
製剤の規制区分	処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること
規格・含量	1mL 中日局レボフロキサシン水和物 5mg を含有
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	製造販売承認年月日：2011年7月15日
薬価基準収載 ・発売年月日	薬価基準収載年月日：2011年11月28日 発売年月日：2011年11月28日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：大原薬品工業株式会社
医薬情報担当者 の連絡先	
問い合わせ窓口	大原薬品工業株式会社 お客様相談室 フリーダイヤル 0120-419-363 URL https://www.ohara-ch.co.jp

本 I F 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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html> にてご確認ください。

I F利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

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版、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，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
 - (1) 和名…………… 2
 - (2) 洋名…………… 2
 - (3) 名称の由来…………… 2
2. 一般名…………… 2
 - (1) 和名 (命名法)…………… 2
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 2
 - (3) ステム…………… 2
3. 構造式又は示性式…………… 2
4. 分子式及び分子量…………… 3
5. 化学名 (命名法)…………… 3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号…………… 3
7. CAS 登録番号…………… 3

III 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 4
 - (1) 外観・性状…………… 4
 - (2) 溶解性…………… 4
 - (3) 吸湿性…………… 4
 - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点…………… 4
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 4
 - (6) 分配係数…………… 4
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法…………… 5
4. 有効成分の定量法…………… 5

IV 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 投与経路…………… 6
 - (2) 剤形の区別, 外観及び性状…………… 6
 - (3) 製剤の物性…………… 6
 - (4) 識別コード…………… 6
 - (5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等…………… 6
 - (6) 無菌の有無…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量…………… 6
 - (2) 添加物…………… 7
 - (3) 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法…………… 7
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意…………… 7

5. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7
6. 溶解後の安定性…………… 8
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化)…………… 8
8. 溶出性…………… 8
9. 生物学的試験法…………… 8
10. 製剤中の有効成分の確認試験法…………… 8
11. 製剤中の有効成分の定量法…………… 8
12. 力価…………… 8
13. 混入する可能性のある夾雑物…………… 9
14. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報…………… 9
15. 刺激性…………… 9
16. その他…………… 10

V 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 11
2. 用法及び用量…………… 11
3. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床効果…………… 11
 - (3) 臨床薬理試験…………… 11
 - (4) 探索的試験…………… 12
 - (5) 検証的試験…………… 12
 - (6) 治療的使用…………… 12

VI 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 13
2. 薬理作用…………… 13
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 13
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 13
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 15

VII 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法…………… 16
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 16
 - (2) 最高血中濃度到達時間…………… 16
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 16
 - (4) 中毒域…………… 16
 - (5) 食事・併用薬の影響…………… 16
 - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により
判明した薬物体内動態変動要因…………… 16
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 16
 - (1) 解析方法…………… 16
 - (2) 吸収速度定数…………… 16
 - (3) バイオアベイラビリティ…………… 16
 - (4) 消失速度定数…………… 16
 - (5) クリアランス…………… 17
 - (6) 分布容積…………… 17

(7) 血漿蛋白結合率	17	1. 薬理試験	24
3. 吸収	17	(1) 薬効薬理試験	
4. 分布	17	(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	24
(1) 血液－脳関門通過性	17	(2) 副次的薬理試験	24
(2) 血液－胎盤関門通過性	17	(3) 安全性薬理試験	24
(3) 乳汁への移行性	17	(4) その他の薬理試験	24
(4) 髄液への移行性	17	2. 毒性試験	24
(5) その他の組織への移行性	18	(1) 単回投与毒性試験	24
5. 代謝	19	(2) 反復投与毒性試験	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	19	(3) 生殖発生毒性試験	24
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種	19	(4) その他の特殊毒性	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	19	X 管理的事項に関する項目	
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	19	1. 規制区分	25
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	19	2. 有効期間又は使用期限	25
6. 排泄	19	3. 貯法・保存条件	25
(1) 排泄部位及び経路	19	4. 薬剤取扱い上の注意点	25
(2) 排泄率	19	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	25
(3) 排泄速度	20	(2) 薬剤交付時の取扱いについて	
7. トランスポーターに関する情報	20	(患者等に留意すべき必須事項等)	25
8. 透析等による除去率	20	(3) 調剤時の留意点について	25
VIII 安全性(使用上の注意等)に関する項目		5. 承認条件等	25
1. 警告内容とその理由	21	6. 包装	25
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	21	7. 容器の材質	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	21	8. 同一成分・同効薬	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	21	9. 国際誕生年月日	26
5. 慎重投与内容とその理由	21	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	26
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	21	11. 薬価基準収載年月日	26
7. 相互作用	21	12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の	
(1) 併用禁忌とその理由	21	年月日及びその内容	26
(2) 併用注意とその理由	21	13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	26
8. 副作用	21	14. 再審査期間	27
(1) 副作用の概要	21	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	27
(2) 重大な副作用と初期症状	22	16. 各種コード	27
(3) その他の副作用	22	17. 保険給付上の注意	27
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	22	XI 文献	
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び		1. 引用文献	28
手術の有無等背景別の副作用発現頻度	22	2. その他の参考文献	28
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	22	XII 参考資料	
9. 高齢者への投与	22	1. 主な外国での発売状況	29
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	23	2. 海外における臨床支援情報	29
11. 小児等への投与	23	XIII 備考	
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	23	その他の関連資料	30
13. 過量投与	23	付表	31
14. 適用上の注意	23		
15. その他の注意	23		
16. その他	23		
IX 非臨床試験に関する項目			

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(一般名)は、偏性嫌気性菌を含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを示す広範囲経口抗菌製剤であり、本邦では1993年12月に上市されている。

レボフロキサシン点眼液0.5%「オーハラ」は、大原薬品工業株式会社が後発医薬品として開発を企画し、薬食発第0331015号(平成17年3月31日)(付表参照)に基づき規格及び試験方法を設定、加速試験、生物学的同等性試験を実施し、2011年7月に承認を取得し、2011年11月に上市された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 偏性嫌気性菌を含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して、広い抗菌スペクトルを示す。
- (2) レボフロキサシン水和物は細菌のDNA合成を特異的に阻害し、殺菌作用を示すと考えられている。
- (3) 重大な副作用として、**ショック**、**アナフィラキシー**(いずれも頻度不明)が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目」参照)

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レボフロキサシン点眼液 0.5% 「オーハラ」

(2) 洋名

LEVOFLOXACIN OPHTHALMIC SOLUTION 0.5% 「OHARA」

(3) 名称の由来

通知「薬食審査発第 0922001 号」に基づき設定した。

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

レボフロキサシン水和物 (JAN)

(2) 洋名(命名法)

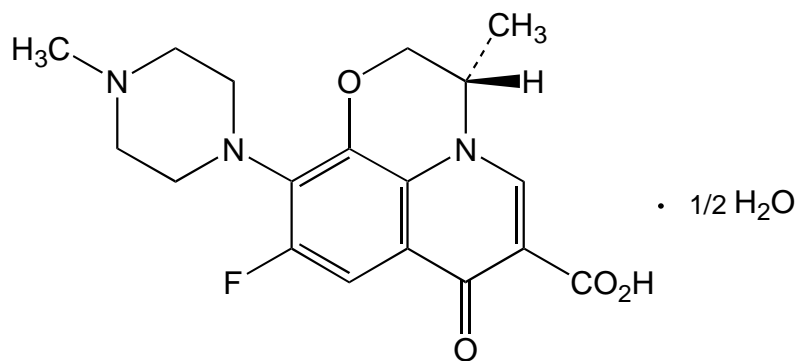
Levofloxacin Hydrate (JAN)

Levofloxacin (INN)

(3) ステム

ナリジクス酸系の合成抗菌剤：-oxacin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

(1) 分子式 : $C_{18}H_{20}FN_3O_4 \cdot 1/2H_2O$

(2) 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 命名法)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

略号 : LVFX

開発番号 : OHK 7 3 9 3

7. CAS 登録番号

138199-71-0 (Levofloxacin Hydrate)

100986-85-4 (Levofloxacin)

Ⅲ.有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は淡黄白色～黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

本品は光によって徐々に暗淡黄白色になる。

本品は無臭で、味は苦い¹⁾。

(2) 溶解性

表. レボフロキサシン水和物原薬の溶解性

溶媒	日本薬局方の溶解度表記
酢酸(100)	溶けやすい
水	やや溶けにくい
メタノール	やや溶けにくい
エタノール(99.5)	溶けにくい

本品は0.1mol/L 塩酸試液に溶ける。

溶解度(37℃)²⁾

pH1.2	46.1mg/mL
pH4.0	22.3mg/mL
pH6.8	13.1mg/mL
水	11.2mg/mL

(3) 吸湿性

該当資料なし

(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²⁾

$pK_{a1}(25^{\circ}\text{C})$: 6.11(カルボキシル基、滴定法)

$pK_{a2}(25^{\circ}\text{C})$: 8.18(ピペラジンの4位の窒素、滴定法)

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: $-92 \sim -99^\circ$ (脱水物に換算したもの 0.1g、メタノール、10mL、
100mm)

pH : 6.8~7.6 (10mg/mL 水溶液)

2. 有効成分の各種条件下における安定性²⁾

(1) 溶解後の安定性

水	なし
液性(pH)	中性及び塩基性水溶液では、安定である。

(2) 光安定性

1.0mg/mL 水溶液は、蛍光灯照射下 (30 万 lx·hr) で約 44%分解する。

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。

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法 (臭化カリウム錠剤法)

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。

電位差滴定法により定量する。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 投与経路

点眼

(2) 剤形の区別, 外観及び性状

1) 区別

点眼液

2) 規格

1mL 中 日局レボフロキサシン水和物 5 mg 含有

3) 性状

微黄色～淡黄色澄明の無菌水性点眼剤

(3) 製剤の物性

該当資料なし

(4) 識別コード

該当しない

(5) pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

1) p H

6.2～6.8

2) 浸透圧比

1.0～1.1(生理食塩液に対する比)

(6) 無菌の有無

本剤は無菌製剤である。

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1mL 中 日局レボフロキサシン水和物を 5mg(0.5%)含有

(2) 添加物

塩化ナトリウム、pH 調節剤(塩酸、水酸化ナトリウム)

(3) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

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

(1) 加速条件下での安定性³⁾

試験方法：製剤の規格及び試験方法に従う。

- ・保存形態：点眼液用ポリプロピレン製プラスチック容器に充てんし、ポリプロピレン製キャップで封をした。

試験結果：

レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」の最終製品を加速条件下で 2, 4 及び 6 ヶ月間保存した検体について、製剤の規格及び試験方法により試験した結果、いずれも規格に適合し、安定であった。

このことから、レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」は室温で 3 年間は安定であると推測される。

試験項目	40°C(±1°C), 75%RH(±5%RH)			
	開始時	2 ヶ月	4 ヶ月	6 ヶ月
性状	微黄色澄明な液であった。	変化なし	変化なし	変化なし
確認試験 ^{※1}	適	適	適	適
pH	適	適	適	適
浸透圧比	適	適	適	適
純度試験	適	適	適	適
不溶性異物試験	適	適	適	適
不溶性微粒子試験	適	適	適	適
無菌試験:メンブランフィルター法	適			適
定量(%) ^{※2}	100.7	100.2	100.5	101.2

※1: (1) 紫外可視吸光度測定法、(2) 液体クロマトグラフィー ※2: 3Lot の平均値

(2) 曝光条件下での安定性試験⁴⁾

レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」の調剤包装品を曝光条件下で保存し、安定性〔性状、純度試験(類縁物質)、定量〕を調べた。

	試験条件	結果
遮光用投薬袋なし	総照射量 30 万 lux・hr (気密容器/25°C, 60%RH)	類縁物質増加(規格外)。 その他の項目は問題なし。
	総照射量 60 万 lux・hr (気密容器/25°C, 60%RH)	類縁物質増加(規格外)。 その他の項目は問題なし。
遮光用投薬袋あり	総照射量 30 万 lux・hr (気密容器/25°C, 60%RH)	問題なし
	総照射量 60 万 lux・hr (気密容器/25°C, 60%RH)	問題なし

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

無菌試験法のメンブランフィルター法により試験を行うとき、これに適合する。

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。

(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

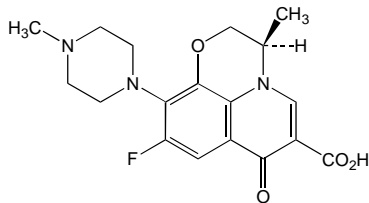
日局「レボフロキサシン点眼液」による。

液体クロマトグラフィー

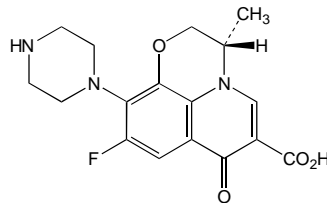
12. 力価

該当しない

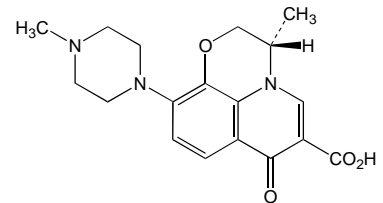
13. 混入する可能性のある夾雑物¹⁾



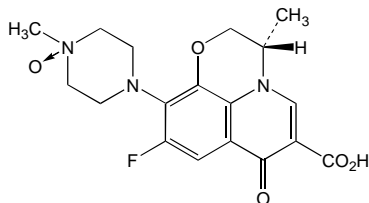
〔1〕 光学異性体



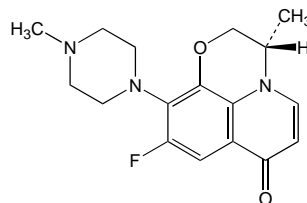
〔2〕 脱メチル体



〔3〕 脱フッ素体



〔4〕 N-オキシド体



〔5〕 脱炭酸体

14. 治療上注意が必要な容器に関する情報

特になし

15. 刺激性⁵⁾

ウサギ眼粘膜に対する刺激性は認められなかった。

<眼粘膜刺激性試験(1日頻回投与試験)>

投与量、投与方法及び投与回数

下記の群構成表に従い、ウサギの眼球角膜上にマイクロピペットを用いて各投与物質を30分毎に1回50 μ L、15回点眼した。投与期間は1日間。

刺激性の判定、試験結果及び結論

刺激性の判定は投与開始前、最終投与終了後1、3、24、48、72、96及び168時間に、角膜、虹彩及び結膜について、生理食塩液と投与した眼と比較し刺激性を肉眼的に観察した。傷害の程度はDraize法⁶⁾の基準により判定・評価し、投与物質の刺激性を評価した。

その結果、レボフロキサシン点眼液0.5%「オーハラ」、対照製剤(点眼液、0.5%)投与眼では観察期間を通じて刺激性反応は全く認められず、いずれも無刺激物と評価された。各群の生理食塩液投与眼にも何ら変化はみられなかった。

以上より、レボフロキサシン点眼液0.5%「オーハラ」及び対照製剤(点眼液、0.5%)はウサギ眼粘膜に対する刺激性がないものと結論された。

群構成

投与物質		動物数(匹)
右眼	左眼	
レボフロキサシン点眼液0.5%「オーハラ」	生理食塩液	6
対照製剤(点眼液、0.5%)	生理食塩液	6

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・エジプトチウス(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)、眼科手術期の無菌化療法

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。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

(2) 臨床効果

該当資料なし

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(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

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

該当資料なし

(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）

該当資料なし

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

該当資料なし

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

本剤は、ラセミ体であるオフロキサシンの一方の光学活性 *S*-($-$)体のレボフロキサシン水和物を含有するニューキノロン系抗菌製剤である。

レボフロキサシン水和物は、細菌の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼIVに作用し、DNA 複製を阻害し、抗菌作用は殺菌的である。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

緑膿菌角膜感染症に対する治療効果(ウサギ)⁷⁾

下記の群構成表に従い、ウサギにペントバルビタールナトリウム麻酔下、塩酸オキシブプロカイン点眼液を用いて点眼麻酔を施し、両眼球を脱臼した後、6mm 径のトレパンを用い角膜表層に対してやや実質にいたる深さまで円形の創を作った。更にその内側に 27G 注射針で縦横 2 条ずつ交差する創を作製した。創作製後、ハートインフュージョンブイヨン培地にて培養した緑膿菌をリン酸緩衝生理食塩液 (pH7.4) に懸濁し、右角膜に接種した(0 日目)。緑膿菌の接種菌量については、角膜の混濁を誘発する 10^8 cells/mL の懸濁液をマイクロピペットを用いて $20 \mu\text{L}/\text{eye}$ の割合で角膜に 1 回滴下した。その後、瞬目させ、眼瞼上より軽く 2~3 回マッサージした。緑膿菌接種 6 時間後よりレボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」及び対照となるレボフロキサシン点眼液(以下、対照製剤)をそれぞれ $50 \mu\text{L}$ (いずれもレボフロキサシン水和物として 0.25mg)/eye の割合で 2 時間ごとに 1 日 6 回点眼した。無処置対照群には生理食塩液 $50 \mu\text{L}$ を点眼した。この点眼操作を接種日を含め 3 日間行った。接種日から 1 日 1 回 8 日間(最終日 7 日目)角膜の観察を行い、以下に示す基準に従いスコアを付けた。

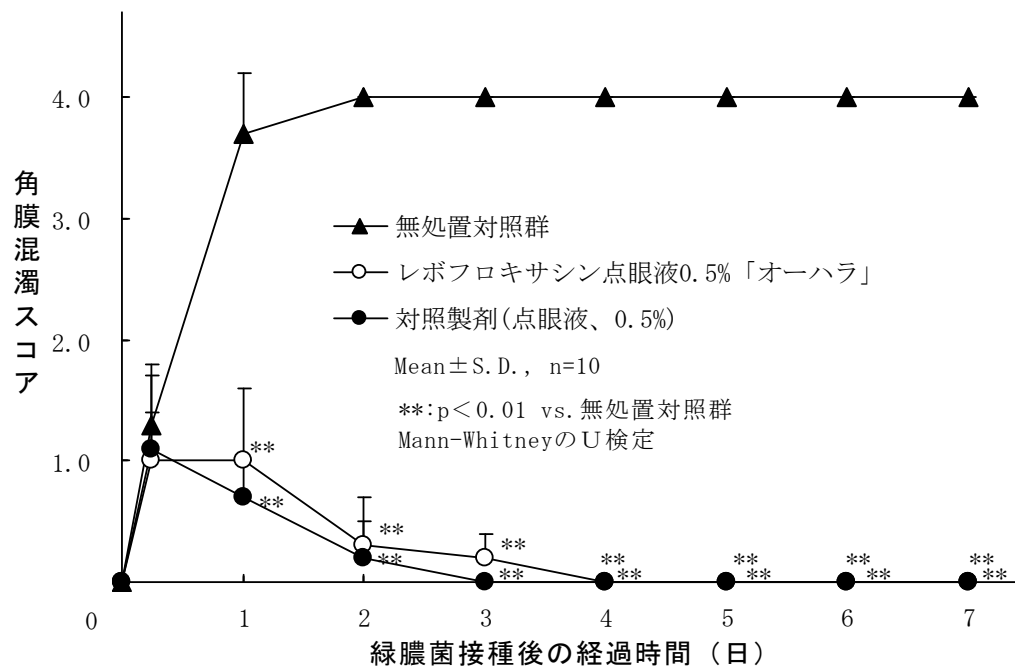
(治療効果)

- (1) 角膜の混濁に対して、両点眼液は有意な抑制作用を示し、両製剤とも緑膿菌角膜感染症に優れた治療効果を呈した。また、観察期間を通して、両製剤間で効力に差はみられなかった。
- (2) 両点眼液は接種した緑膿菌を有意に減少し、優れた抗菌効果を示した。また、分離培養の結果、菌接種後7日目では両剤とも全眼で陰性であり、両製剤間で効力に差はみられなかった。

群構成表

群	投与量 (μ L/eye/day)	投与日数 (日)	動物数 (匹)
無処置対照群(生理食塩液)	50 \times 6	3	10(10眼)
レボフロキサシン点眼液0.5%「オーハラ」	50 \times 6	3	10(10眼)
対照製剤(点眼液、0.5%)	50 \times 6	3	10(10眼)

緑膿菌角膜感染症に対する治療効果



角膜混濁のスコア

- 0 : 角膜混濁がない。
- 0.5 : 角膜混濁がない軽度の浮腫。
- 1 : 角膜混濁が直径 6mm より小さい。
- 2 : 角膜混濁が直径 6mm に及ぶ。
- 3 : 角膜混濁が直径 6mm より大きい。
- 4 : 角膜混濁が角膜全体に及ぶ。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(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

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

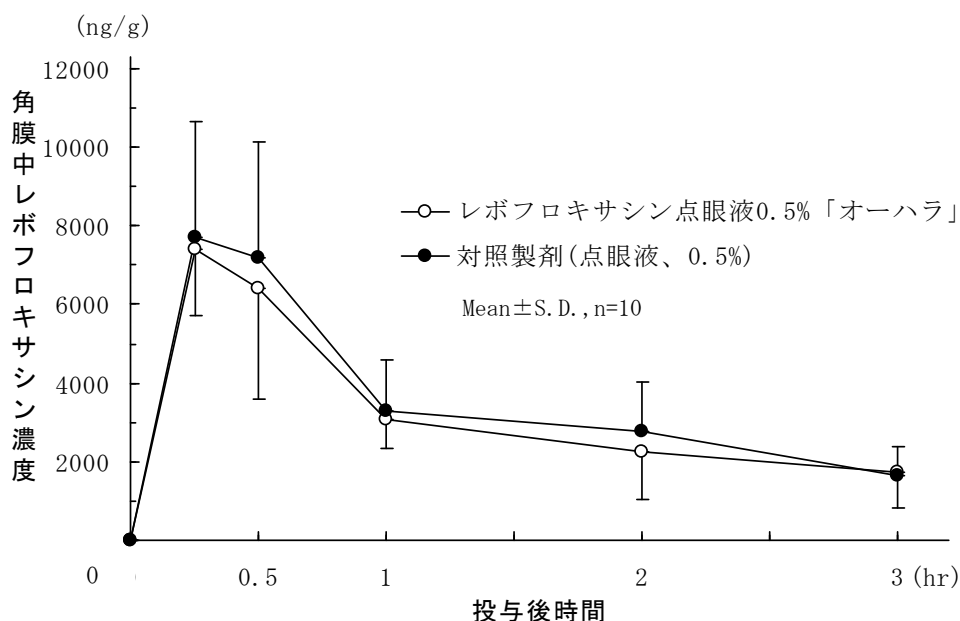
動物における眼組織内移行(ウサギ)⁸⁾

ウサギを下表に従い、左眼にレボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」、右眼に对照となるレボフロキサシン点眼液(以下、对照製剤)をそれぞれ 50 μ L(レボフロキサシン水和物としてそれぞれ 0.25mg)角膜上に点眼した。点眼後約 1 秒間上下眼瞼を穏やかに合わせて保持した。点眼後角膜中の薬物濃度を高速液体クロマトグラフィーにより定量した。角膜中レボフロキサシン濃度は、点眼後 15 分で最高濃度に達した。点眼後 15 分の角膜中の薬物濃度について、90%信頼区間法にて統計解析を行った結果、 $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲であり、両製剤の生物学的同等性が確認された。

群構成表

採取ポイント	抗生物質及び点眼量		動物数 (匹)
	右眼	左眼	
15 分	对照製剤	レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」	10
30 分	对照製剤	レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」	10
1 時間	对照製剤	レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」	10
2 時間	对照製剤	レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」	10
3 時間	对照製剤	レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」	10

角膜中レボフロキサシン濃度の推移



点眼後 15 分の角膜中レボフロキサシン濃度

	n	レボフロキサシン濃度 (ng/g)
レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」	49	15551.01 ± 6020.22
対照製剤(点眼液、0.5%)	49	13932.89 ± 4642.83
90%信頼区間 [log(0.80) ~ log(1.25)]		log(0.9880) ~ log(1.2456)

(Mean ± S. D.)

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

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

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び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」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

該当資料なし

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当資料なし

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用（頻度不明）
ショック、アナフィラキシー：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。

(3) 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。

	副作用の頻度	
	頻度不明	
過敏症	蕁麻疹、眼瞼炎（眼瞼発赤・浮腫等）、眼瞼皮膚炎、掻痒感、発疹	
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	

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(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

該当資料なし

(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

重大な副作用（頻度不明）
ショック、アナフィラキシー：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。

9. 高齢者への投与

該当資料なし

10. 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。〕

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 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。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

特になし

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

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

「IV. - 15. 刺激性<眼粘膜刺激性試験(1日頻回投与試験)>」の項参照

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」 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

有効成分：レボフロキサシン水和物 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）※

※安定性試験：最終包装製品を用いた加速試験(40℃、相対湿度 75%、6 ヶ月)の結果、レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された³⁾。

3. 貯法・保存条件

室温保存、気密容器、遮光

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

該当資料なし

(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

(3) 調剤時の留意点について

該当資料なし

5. 承認条件等

特になし

6. 包装

レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」 5mL×5本

5mL×10本

7. 容器の材質

キャップ：ポリプロピレン
中栓：ポリエチレン
点眼瓶：ポリプロピレン
携帯オレンジ袋：ポリエチレン

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®点眼液1.5%（参天製薬株式会社）

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（第一三共株式会社）

同効薬：オフロキサシン、ガチフロキサシン水和物、トスフロキサシントシル酸塩水和物、ノルフロキサシン、モキシフロキサシン塩酸塩、ロメフロキサシン塩酸塩

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

製造販売承認年月日：2011年 7月15日

承認番号：22300AMX00657000

11. 薬価基準収載年月日

2011年11月28日

12. 効能又は効果追加，用法及び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

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

16. 各種コード

	HOT9	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算処理 システムコード
レボフロキサシン点眼液 0.5%「オーハラ」	120871901	1319742Q1128	622087101

17. 保険給付上の注意

本剤は保険診療上の後発医薬品である。

X I . 文 献

1 . 引 用 文 献

- 1) 第十六改正日本薬局方解説書(廣川書店) C-5329(2011)
- 2) (財)日本公定書協会編, 医療用医薬品 品質情報集 No. 25(薬事日報社) p171
(2006)
- 3) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 安定性試験(2009年)
- 4) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 苛酷試験(2009年)
- 5) 大原薬品工業株式会社 社内資料: ウサギにおける眼粘膜刺激性試験(1日頻回投与試験)(2009年)
- 6) Draize, J. H.: Appraisal of the safety of chemicals in Foods, drugs and cosmetics. Association of Food and Drug Officials of United States, Texas;1959
- 7) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験ーウサギ眼感染モデルにおける治療効果ー(2009年)
- 8) 大原薬品工業株式会社 社内資料: 生物学的同等性試験ーウサギにおける単回点眼後の眼組織内薬物動態ー(2011年)

2 . その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

その他の関連資料

特になし

付表

薬食発第 0331015 号（平成 17 年 3 月 31 日）に基づく承認申請時に添付する資料

別表 1 及び別表 2-(1)医療用医薬品より改変

添付資料の内容		新有効成分含有 製剤 (先発医薬品)	その他の医薬品 (後発医薬品)	剤形追加に係る 医薬品 (後発医薬品)
イ 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料	1 起原又は発見の経緯	○	×	○
	2 外国における使用状況	○	×	○
	3 特性及び他の医薬品との比較検討等	○	×	○
ロ 製造方法並びに規格及び試験方法等に関する資料	1 構造決定及び物理化学的性質等	○	×	×
	2 製造方法	○	△	○
	3 規格及び試験方法	○	○	○
ハ 安定性に関する資料	1 長期保存試験	○	×	△
	2 苛酷試験	○	×	△
	3 加速試験	○	○	○
ニ 薬理作用に関する資料	1 効力を裏付ける試験	○	×	×
	2 副次的薬理・安全性薬理	○	×	×
	3 その他の薬理	△	×	×
ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	1 吸収	○	×	×
	2 分布	○	×	×
	3 代謝	○	×	×
	4 排泄	○	×	×
	5 生物学的同等性	×	○	○
	6 その他の薬物動態	△	×	×
ヘ 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	1 単回投与毒性	○	×	×
	2 反復投与毒性	○	×	×
	3 遺伝毒性	○	×	×
	4 がん原性	△	×	×
	5 生殖発生毒性	○	×	×
	6 局所刺激性	△	×	×
	7 その他の毒性	△	×	×
ト 臨床試験の成績に関する資料	臨床試験成績	○	×	×

○：添付 ×：添付不要 △：個々の医薬品により判断される

平成 17 年 4 月 1 日以後、承認申請時に適用される。