

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 2018(2019 年更新版)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)}

クラビット[®]点眼液0.5%
クラビット[®]点眼液1.5%
Cravit[®] ophthalmic solution

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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	クラビット点眼液 0.5% : 1mL 中レボフロキサシン水和物 5mg 含有 クラビット点眼液 1.5% : 1mL 中レボフロキサシン水和物 15mg 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・販売開始年月日	製造販売承認年月日 : クラビット点眼液 0.5% : 2006 年 7 月 21 日 (販売名変更による) クラビット点眼液 1.5% : 2010 年 12 月 21 日 薬価基準収載年月日 : クラビット点眼液 0.5% : 2006 年 12 月 8 日 (販売名変更による) クラビット点眼液 1.5% : 2011 年 3 月 18 日 販 売 開 始 年 月 日 : クラビット点眼液 0.5% : 2000 年 4 月 14 日 クラビット点眼液 1.5% : 2011 年 6 月 2 日
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 製品情報センター TEL : 0120-921-839 06-7664-8624 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 https://www.santen.co.jp/medical-channel/

本IFは 2020 年 12 月改訂 (クラビット点眼液 0.5%、クラビット点眼液 1.5%) の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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)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り、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。

これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、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・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・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、利用者自らが評価・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の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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IFを作成・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利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	- 3 -
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	- 4 -
1. 物理化学的性質	4
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、定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	- 8 -
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	9
VI. 薬効薬理に関する項目	19
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 薬理作用	19
VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 血中濃度の推移	27
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 母集団（ポピュレーション）解析	28
4. 吸収	28

5. 分布	28
6. 代謝	31
7. 排泄	32
8. トランスポーターに関する情報	32
9. 透析等による除去率	32
10. 特定の背景を有する患者	32
11. その他	32
VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	33
1. 警告内容とその理由	33
2. 禁忌内容とその理由	33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	33
5. 重要な基本的注意とその理由	33
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
7. 相互作用	35
8. 副作用	35
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	- 38 -
10. 過量投与	39
11. 適用上の注意	39
12. その他の注意	39
VIII. 非臨床試験に関する項目	40
1. 薬理試験	40
2. 毒性試験	40
IX. 管理的事項に関する項目	43
1. 規制区分	43
2. 有効期間	43
3. 包装状態での貯法	43
4. 取扱い上の注意	43
5. 患者向け資材	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	43
9. 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	44
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	44
11. 再審査期間	44
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	45
X I. 文献	46
1. 引用文献	46
2. その他の参考文献	47
X II. 参考資料	48
1. 主な外国での発売状況	48
2. 海外における臨床支援情報	48
X III. 備考	51
1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	51
2. その他の関連資料	51

略 語 表

なし(個別に各項目において解説する。)

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 倍の抗菌力を有する。

LVFX は、細菌の DNA ジャイレースならびにトポイソメラーゼ IV を阻害することにより DNA 合成を阻害し、抗菌活性を発現することが知られており、広い抗菌スペクトルと抗菌力を示し、すでに臨床で使用されている。眼科領域においては、0.5% LVFX 点眼液として 2000 年に発売以降、外眼部感染症ならびに周術期の無菌化療法に対して使用されている。眼科領域においては、0.5% LVFX 点眼液として 2000 年にクラビット点眼液を発売以降、外眼部感染症ならびに周術期の無菌化療法に対して使用されている。クラビット点眼液は、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。また、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。

その後、PK-PD に関する研究が進歩し、抗菌剤の有効性は薬物動態と密接に関連することが解明された。眼科領域におけるキノロン系抗菌剤についても、治療効果には「組織中 AUC と MIC の比 (AUC/MIC)」が、耐性化の抑制には「組織中 C_{max} と MIC の比 (C_{max}/MIC)」が最も相関すると推察されている。よって、安全性に問題がない限り、組織中濃度を最大限に高めることが抗菌剤の有効性、また適正使用の観点から望ましいと考えられ、抗菌点眼剤においても高濃度化が望まれていた。

このようななか、参天製薬株式会社は LVFX の高い水溶性という特性を活かし、高濃度製剤であるクラビット点眼液 1.5% の開発に着手し、細菌性結膜炎、細菌性角膜炎患者を対象とした臨床試験を実施した。その結果、クラビット点眼液 1.5% は検出菌の消失、主症状の消失等を指標とした眼感染症学会制定の判定基準により有効性と安全性が確認された。

これらの試験をもとに、承認申請し、2010 年 12 月に広範囲抗菌点眼剤として、クラビット点眼液 1.5% の製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 抗菌力はオフロキサシンのほぼ 2 倍である。(VI.2.(1)作用部位・作用機序 の項参照)
2. 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)
3. 1.5%: PK-PD 理論に基づいて開発した高濃度ニューキノロン系抗菌点眼剤である。
4. 0.5%: 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した (ウサギ)。
1.5%: 0.5% レボフロキサシン点眼液よりも高い眼組織内移行を示した (ウサギ)。(VII.5.(5)その他の組織への移行性 の項参照)
5. 0.5%: 第Ⅲ相二重盲検比較試験においてオフロキサシン点眼液に対する非劣性が検証された。(V.5.(4).1)有効性検証試験 の項参照)
1.5%: 第Ⅲ相試験において、細菌性結膜炎、細菌性角膜炎に対する臨床効果が認められた。(V.5.(5)患者・病態別試験 の項参照)
6. 0.5%: 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)】。
1.5%: 副作用発現率は 2.9% (7/238 例) であった【承認時までの調査】。

両製剤ともに、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシーが報告されている。

(Ⅷ.8 副作用 の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材, 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル, 参照先
RMP	無	該当資料なし
追加のリスク最小化活動として 作成されている資材	無	該当資料なし
最適使用推進ガイドライン	無	該当資料なし
保険適用上の留意事項通知	無	該当資料なし

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

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%

クラビット®点眼液 1.5%

(2) 洋名

Cravit® ophthalmic solution 0.5%

Cravit® ophthalmic solution 1.5%

(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〕

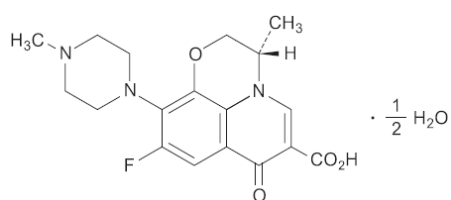
Levofloxacin(USAN)〔1/2 水和物として命名〕

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: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_4 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$

分子量: 370.38

5. 化学名(命名法)又は本質

(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)

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。

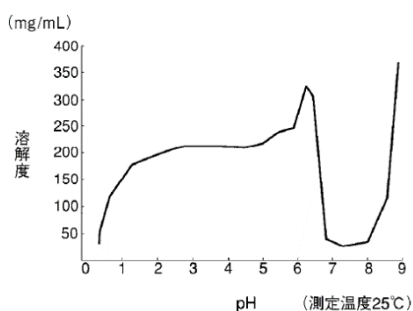
(2) 溶解性

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

11～93% RHにおいて吸湿性は示さなかった¹⁾。

(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

pK_{a1}: 5.5(カルボキシル基)

pK_{a2}: 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	規格内	
加速試験		40℃、75%RH	6 ヶ月	ポリエチレン袋	規格内	
苛 酷 試 験	粉末状態	50℃	60 日	無色透明ガラス瓶 密栓	規格内	
		25℃、75%RH	30 日	シャーレ、開放	規格内	
		30℃、92%RH	60 日	ポリエチレン袋	規格内	
		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℃	30 日	無色共栓三角フラスコ (水溶液)	規格内	
			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	規格内
					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、定量法

< 確認試験法 >

日局「レボフロキサシン水和物」による

< 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

(1) 剤形の区分

点眼剤

(2) 製剤の外観及び性状

クラビット点眼液 0.5% : 微黄色～淡黄色澄明、無菌水性点眼剤

クラビット点眼液 1.5% : 微黄色～黄色澄明、無菌水性点眼剤

(3) 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

(4) 製剤の物性

	クラビット点眼液 0.5%	クラビット点眼液 1.5%
pH	6.2～6.8	6.1～6.9
浸透圧比	1.0～1.1	

(5) その他

特になし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	クラビット点眼液 0.5%	クラビット点眼液 1.5%
有効成分	1mL 中にレボフロキサシン水和物 5mg を含有	1mL 中にレボフロキサシン水和物 15mg を含有
添加剤	塩化ナトリウム、pH 調節剤	濃グリセリン、pH 調節剤

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。

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に認められる。

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈クラビット点眼液 0.5%〉

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）	規格内※ ¹
苛酷試験	60℃	2 ヶ月	旧点眼容器	規格内※ ²
	25℃	30 万 lx・hr	点眼容器 （シュリンクラベル有り、 投薬袋・箱なし）	規格外（レボフロキサシン水和物含 量の低下が認められた）※ ³
		60 万 lx・hr	点眼容器 （シュリンクラベル有り、 遮光用透明投薬袋入り、箱なし）	規格内※ ³
加速試験	40℃、75%RH	6 ヶ月	最終製品（箱入り）	規格内※ 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

※³ 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量

〈クラビット点眼液 1.5%〉

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期 保存試験	25℃、40%RH	36 ヶ月	最終製品（箱入り）	規格内※ ¹
苛酷試験	60℃	2 ヶ月	最終製品（箱入り）	規格内※ ²
	25℃	60 万 lx・hr*	点眼容器 （シュリンクラベル有り、 投薬袋・箱なし）	規格外（レボフロキサシン水和物含 量の低下が認められた。）※ ³
		60 万 lx・hr*	点眼容器 （シュリンクラベル有り、 遮光用透明投薬袋入り、箱なし）	規格内※ ³
加速試験	40℃、25%RH 以下	6 ヶ月	最終製品（箱入り）	規格内※ 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、pH、浸透圧比、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、含量

※³ 測定項目：性状、pH、浸透圧比、不溶性異物、含量

*：総照度60万lx・hr以上及び総近紫外放射エネルギー100W・h/m²以上

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

〈クラビット点眼液 0.5%〉

プラスチック点眼容器：5mL×5本、5mL×10本、5mL×50本（投薬袋同梱）

〈クラビット点眼液 1.5%〉

プラスチック点眼容器：5mL×10本、5mL×50本（投薬袋同梱）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〈クラビット点眼液 0.5%、クラビット点眼液 1.5% 共通〉

点眼容器：ポリエチレン、キャップ：ポリプロピレン、ラベル：ポリエチレンテレフタレート、投薬袋：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

特になし

12. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

〈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

2. 効能又は効果に関連する注意

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

5. 効能・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。

〈解説〉

レボフロキサシンの眼科由来の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。

〔承認時より記載〕

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

クラビット点眼液 0.5% : V.5.(3) 用量反応探索試験 の項参照、クラビット点眼液 1.5% : 該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

〈クラビット点眼液0.5%〉

該当しない

〈クラビット点眼液1.5%〉

全ての臨床試験は日本国内において実施した。

〈評価資料〉

試験名	デザイン (投与期間)	被験薬および 対照薬	対象および 症例数※	用法・用量	目的
第Ⅰ相 単回・反復点 眼試験	無作為化 二重盲検試験 (1日間,7日間)	1.5%LVFX 点眼液	健康成人男性 8例	1日目: 1回1滴、1日1回 両眼点眼	安全性および 体内薬物動態 の検討
		プラセボ点眼液	健康成人男性 2例	2～8日目: 1回1滴、1日8回 両眼点眼	
第Ⅲ相試験	オープン試験 (14日間)	1.5%LVFX 点眼液	細菌性結膜炎 患者 221例	1回1滴、1日3回 点眼	安全性および 有効性の検討
			細菌性角膜炎 患者 17例	1回1滴、1日3～8回 (症状に応じて適宜増 減)点眼	

※ 安全性解析対象集団における症例数

〈参考〉

国内で実施された臨床試験の概要は次のとおりである。

〈クラビット点眼液 0.5%〉

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)とクラビット点眼液0.5%の有効性が認められている。

〈クラビット点眼液 1.5%〉

細菌性結膜炎および細菌性角膜炎を対象に実施した第Ⅲ相臨床試験において、有効率(「有効」以上)100%(176/176例)と高い臨床効果が認められた⁶⁾。

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	有効率(%) [有効以上]	
			クラビット点眼液0.5%	クラビット点眼液1.5%
性別	男		93.2(123/132)	100(85/85)
	女		90.6(173/191)	100(91/91)
年齢	～9		100(10/10)	100(2/2)
	10～19		100(5/5)	100(5/5)
	20～29		93.5(43/46)	100(38/38)
	30～39		87.1(27/31)	100(24/24)
	40～49		100(31/31)	100(11/11)
	50～59		88.6(31/35)	100(18/18)
	60～69		93.9(61/65)	100(33/33)
	70～79		86.4(51/59)	100(28/28)
	80～		90.2(37/41)	100(17/17)
入院・外来	外来		91.7(276/301)	—
	入院		90.9(20/22)	—
診断名	外眼部細菌感染症		91.6(296/323)	—
併用薬	なし		94.0(249/265)	—
	あり		81.0(47/58)	—
合計			91.6(296/323)	100(176/176)

疾患別臨床効果

疾患名	有効率※(%) [有効以上]	
	クラビット点眼液0.5%※	クラビット点眼液1.5%
眼瞼炎	93.3(14/15)	—
涙囊炎	87.5(28/32)	—
麦粒腫	92.5(37/40)	—
結膜炎	91.6(196/214)	100.0(170/170)
瞼板腺炎	95.2(20/21)	—
角膜炎(角膜潰瘍を含む)	93.8 (30/32)	100.0(6/6)

※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]	
		クラビット点眼液0.5%※	クラビット点眼液1.5%
グラム陽性菌	ブドウ球菌属	91.8(157/171)	100.0(98/98)
	レンサ球菌属	95.8(23/24)	100.0(10/10)
	肺炎球菌	94.7(18/19)	100.0(25/25)
	腸球菌属	87.5(7/8)	100.0(4/4)
	マイクロコッカス属	100.0(2/2)	—
	コリネバクテリウム属	86.2(25/29)	100.0(79/79)
グラム陰性菌	モラクセラ属	85.7(12/14)	—
	クレブシエラ属	85.7(6/7)	100.0(2/2)
	エンテロバクター属	100.0(4/4)	100.0(2/2)
	セラチア属	100.0(3/3)	100.0(2/2)
	プロテウス属	75.0(3/4)	100.0(2/2)
	モルガネラ・モルガニー	100.0(4/4)	—
	インフルエンザ菌	100.0(10/10)	100.0(17/17)
	シュエドモナス属	100.0(7/7)	—
	緑膿菌	100.0(5/5)	—
	ステプトコッカス (ザントモナス)・マルトフィリア	80.0(4/5)	—
	アシネトバクター属	94.1(16/17)	100.0(1/1)
嫌気性菌	アクネ菌	93.0(40/43)	100.0(13/13)

※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

(2) 臨床薬理試験

〈クラビット点眼液0.5%〉

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%レボフロキサシン点眼液を単回又は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⁷⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回1滴、1日3回(症状に応じて適宜増減)である。

〈クラビット点眼液1.5%〉

健康成人男性(10例)の両眼に、1.5%レボフロキサシン点眼液(8例)あるいはプラセボ点眼液(2例)を1回1滴、単回点眼、引き続き1回1滴、1日8回、7日間反復点眼した。その結果、1.5%レボフロキサシン点眼液群の1例において味覚異常(苦味)の副作用が認められたが、軽度で速やかに回復した。臨床検査値に異常変動は認められなかった。

以上の結果から、1.5%レボフロキサシン点眼液の1回1滴、1日8回、7日間反復点眼時の忍容性が確認された⁸⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は1回1滴、1日3回(症状に応じて適宜増減)である。

(3) 用量反応探索試験

〈クラビット点眼液0.5%〉

無作為化並行用量反応試験(国内第Ⅱ相試験)³⁾

〈眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)〉

外眼部細菌感染症患者(252例)を対象に、0.3%および0.5%レボフロキサシン点眼液または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、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=252)																																											
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、原則 3 日以上 (症状消失後 2 日まで、通算 14 日間まで) 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 (1985 年改訂、1988、1993 年一部追加) 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><tr><td colspan="2"></td><td>著効</td><td>有効</td><td>無効</td><td>悪化</td><td>計</td><td>累積 χ^2 検定</td></tr><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></table> n.s.: not significant 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。												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																																							
結果	安全性	<table><tr><td colspan="2"></td><td>副作用なし</td><td>副作用あり 投与継続</td><td>副作用あり 投与中止</td><td>副作用あり 加療</td><td>計</td><td>累積 χ^2 検定</td></tr><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></table> n.s.: not significant 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。												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																																							
結果	有用性	<table><tr><td colspan="2"></td><td>極めて有用</td><td>かなり有用</td><td>やや有用</td><td>無用</td><td>有害</td><td>計</td><td>累積 χ^2 検定</td></tr><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></table> n.s.: not significant 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。												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																																						

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

〈クラビット点眼液0.5%〉

比較試験(国内第Ⅲ相試験)⁴⁾

〈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)〉

外眼部細菌感染症患者(366例)を対象に、0.5%レボフロキサシン点眼液または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、臨床効果についてLVFX点眼液のオフロキサシン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、涙嚢炎、角膜炎、角膜潰瘍等の外眼部細菌感染症患者 (n=366)																																	
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、原則 3 日以上 (症状消失後 2 日まで、通算 14 日間まで) 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 (1985 年改訂、1988、1993 年一部追加) 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><tr><td colspan="2"></td><td>著効</td><td>有効</td><td>無効</td><td>悪化</td><td>計</td><td>累積 χ^2 検定</td><td>有効率の差 (90%信頼区間)</td></tr><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></table>									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																												
	** : p<0.01																																		
LVFX点眼液はOFLX点眼液に劣らない効果を示した。																																			
安全性	<table><tr><td colspan="2"></td><td>副作用なし</td><td>副作用あり 投与継続</td><td>副作用あり 投与中止</td><td>副作用あり 加療</td><td>計</td><td>累積 χ^2 検定</td></tr><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></table>									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																													
n.s. : not significant																																			
LVFX 群 5 例 (しみる 2 例、掻痒感 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。																																			
有用性	<table><tr><td colspan="2"></td><td>極めて 有用</td><td>かなり 有用</td><td>やや 有用</td><td>無用</td><td>有害</td><td>計</td><td>累積 χ^2 検定</td><td>有効率の差 (90%信頼区間)</td></tr><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></table>									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																												
* : p<0.05																																			
LVFX 点眼液は OFLX 点眼液に劣らない有用性を示した。																																			

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

〈クラビット点眼液0.5%〉

国内一般臨床試験⁵⁾

〈眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)〉

外眼部細菌感染症患者(152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)、副作用発現率は2.1%(3/145例)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=152)																					
試験方法		0.5%LVFX 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																					
主要評価項目		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><tr><td colspan="2"></td><td>著効</td><td>有効</td><td>無効</td><td>悪化</td><td>計</td></tr><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></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><tr><td colspan="2"></td><td>副作用なし</td><td>副作用あり 投与継続</td><td>副作用あり 投与中止</td><td>副作用あり 加療</td><td>計</td></tr><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></table> 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。									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><tr><td colspan="2"></td><td>極めて有用</td><td>かなり有用</td><td>やや有用</td><td>無用</td><td>有害</td><td>計</td></tr><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></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																

〈クラビット点眼液1.5%〉

国内第Ⅲ相試験⁶⁾

〈結膜炎、角膜炎〉

細菌性結膜炎あるいは細菌性角膜炎患者(238例)を対象に、1.5%レボフロキサシン点眼液を1回1滴、1日3回(細菌性角膜炎患者は症状に応じて1日3～8回の間で適宜増減)、14日間点眼した結果、著効率(「著効」以上)は90.9%、有効率(「有効」以上)は100%、副作用発現率は2.9%であった。

目的:細菌性結膜炎および細菌性角膜炎に対する安全性および有効性の検討

試験デザイン		多施設共同オープン試験																																	
対象		細菌性結膜炎患者（221 例）および細菌性角膜炎患者（17 例）																																	
試験方法		1.5%LVFX 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回（細菌性角膜炎患者は症状に応じて 1 日 3～8 回の間で適宜増減）、14 日間罹患眼に点眼 〔7 日目に全ての自覚症状・他覚所見スコアが（－）となった場合は、治験終了可〕																																	
主要評価項目		日本眼感染症学会制定の評価判定基準および抗菌点眼薬臨床評価のガイドライン（案）等に基づいて臨床効果*および安全性を評価																																	
結果	臨床効果	<table><tr><td></td><td>例数</td><td>著効</td><td>有効</td><td>無効</td><td>悪化</td><td>95%信頼区間</td></tr><tr><td>細菌性結膜炎</td><td>170</td><td>154 (90.6)</td><td>16 (100.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>97.9～100.0</td></tr><tr><td>細菌性角膜炎</td><td>6</td><td>6 (100.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>54.1～100.0</td></tr><tr><td>全体</td><td>176</td><td>160 (90.9)</td><td>16 (100.0)</td><td>0</td><td>0</td><td>97.9～100.0</td></tr></table> 例数（累積％） 検出菌の消失日数について、点眼開始後、3 日目までに検出菌が消失した症例の割合は、細菌性結膜炎で 95.3%（162/170 例）、細菌角膜炎で 100.0%（6/6 例）であった。また細菌性結膜炎の 1 例を除く全ての症例において、7 日目までに検出菌の消失を認めた。 主症状の消失日数について、点眼開始後、7 日目までに主症状が消失した症例の割合は、細菌性結膜炎で 96.5%（164/170 例）、細菌角膜炎で 100.0%（6/6 例）であった。また細菌性結膜炎の 2 例を除く全ての症例において、14 日目までに主症状の消失を認めた。							例数	著効	有効	無効	悪化	95%信頼区間	細菌性結膜炎	170	154 (90.6)	16 (100.0)	0	0	97.9～100.0	細菌性角膜炎	6	6 (100.0)	0	0	0	54.1～100.0	全体	176	160 (90.9)	16 (100.0)	0	0	97.9～100.0
			例数	著効	有効	無効	悪化	95%信頼区間																											
		細菌性結膜炎	170	154 (90.6)	16 (100.0)	0	0	97.9～100.0																											
細菌性角膜炎	6	6 (100.0)	0	0	0	54.1～100.0																													
全体	176	160 (90.9)	16 (100.0)	0	0	97.9～100.0																													
安全性	<table><tr><td></td><td>例数</td><td>軽度</td><td>中等度</td><td>高度</td></tr><tr><td>細菌性結膜炎</td><td>221</td><td>6 (2.7)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>細菌性角膜炎</td><td>17</td><td>1 (5.9)</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>合計</td><td>238</td><td>7 (2.9)</td><td>0</td><td>0</td></tr></table> 例数（％） 細菌性結膜炎では 6 例〔眼刺激 2 例、味覚異常（苦味）2 例、眼そう痒症 1 例、蕁麻疹 1 例〕、細菌性角膜炎では 1 例（眼刺激）に副作用が認められたが、いずれも軽度で、治験期間中または終了後に速やかに回復した。 また、因果関係の否定できない臨床検査値の異常変動は認められなかった。							例数	軽度	中等度	高度	細菌性結膜炎	221	6 (2.7)	0	0	細菌性角膜炎	17	1 (5.9)	0	0	合計	238	7 (2.9)	0	0									
		例数	軽度	中等度	高度																														
	細菌性結膜炎	221	6 (2.7)	0	0																														
細菌性角膜炎	17	1 (5.9)	0	0																															
合計	238	7 (2.9)	0	0																															

〈クラビット点眼液0.5%〉

国内一般臨床試験

〈眼科周術期の無菌化療法〉⁹⁾

眼部手術予定患者(74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有用性評価基準（1981 年制定、1985、1994 年改訂）に従い、抗菌効果及び安全性を評価											
結果	抗菌効果	<table><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><tr><td>50</td><td>35</td><td>35/50 (70.0)</td></tr></table> 例数（%）			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。											

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

〈クラビット点眼液0.5%〉

使用成績調査(再審査終了時)¹⁰⁾

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)に分けてクラビット点眼液0.5%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

	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	

n.s. : not significant

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。

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。

クラビット点眼液 0.5%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。

	安全性	副作用発現率	0.63% (42/6,686 例)
		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)。 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)。	

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
涙囊炎	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
	ミクロコッカス属	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
	ステプトロホモナス(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)^{11,12,13)}

眼感染症由来臨床分離株のレボフロキサシン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、レボフロキサシン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 128 μ g/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調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

特になし

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

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^{14)~19)}。

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

レボフロキサシンの阻害の強さはオフロキサシンの 2 倍である^{20~22)}。MIC (最小発育阻止濃度) と MBC (最小殺菌濃度) には大きな差異は認められず、その作用は殺菌的であり^{20,23)}、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²⁴⁾。

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^{22,25)}。

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)	TopoⅡ (human placenta)	TopoⅡ/ Gyrase	TopoⅡ/ 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、TopoⅡ: 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²⁶⁾

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²⁶⁾

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)²⁷⁾

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	25
	<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(クラビット点眼液 0.5%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кок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)臨床分離株に対する LVFX の抗菌力(クラビット点眼液 1.5%承認時臨床試験)

菌 種		株数	MIC range	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
グラム陽性球菌	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)	35	0.12～0.5	0.25	0.25	0.5
	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)**	1	8	-	-	-
	メチシリン感受性表皮ブドウ球菌(MSSE)	32	≦0.06～2	0.25	0.25	0.25
	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌(MRSE)	26	0.12～8	4	4	4
	コアグラーゼ陰性ブドウ球菌	10	0.12～1	0.25	0.5	0.5
	肺炎球菌	27	0.25～1	0.5	1	1
	G群レンサ球菌	2	0.25～0.5	-	-	-
	α-溶血レンサ球菌	10	0.12～2	1	1	1
	エンテロкокカス・フェカーリス	4	0.5～1	1	1	1
グラム陽性桿菌	コリネバクテリウム属	90	≦0.06～ >128	0.5	64	128
グラム陰性桿菌	クレブシエラ・オキシトカ	2	≦0.06	-	-	-
	クレブシエラ・モビリス	1	≦0.06	-	-	-
	エンテロバクター属	1	≦0.06	-	-	-
	セラチア・マルセスセンス	2	≦0.06～ 0.12	-	-	-
	プロテウス・ミラビリス	1	1	-	-	-
	プロテウス・ブルガリス	1	≦0.06	-	-	-
	プロビデンスシア・レットゲリ*	1	0.25	-	-	-
	パントエア・アグロメランス*	5	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06
	シトロバクター・コセリ*	1	≦0.06	-	-	-
	バークホルデリア・セパシア*	1	0.5	-	-	-
	ステプトロホモナス・マルトフィリア	1	1	-	-	-
	アシネトバクター・カルコアセチカス	1	≦0.06	-	-	-
	アシネトバクター属	2	0.5	-	-	-
	アルカリゲネス・キシロソキシダンス*	10	1～2	1	2	2
	アルカリゲネス・フェカーリス*	1	1	-	-	-
	コマモナス・アシドボランス*	4	0.12	0.12	0.12	0.12
	スフィンゴモナス・パウチモビリウス*	1	0.25	-	-	-
	ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌*	6	≦0.06～2	0.25	0.5	2
	インフルエンザ菌	19	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06
嫌気性 グラム陽性菌	アクネ菌	30	0.5	0.5	0.5	0.5
	嫌気性グラム陽性桿菌*	1	0.25	-	-	-
嫌気性 グラム陰性菌	プレボテラ属*	1	0.25	-	-	-
全体		330	≦0.06～ >128	0.5	1	8

MIC: μg/mL、3株未満の場合はMIC値を算出せず

* : 適応外菌種あるいは一部適応外菌種

** : 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。

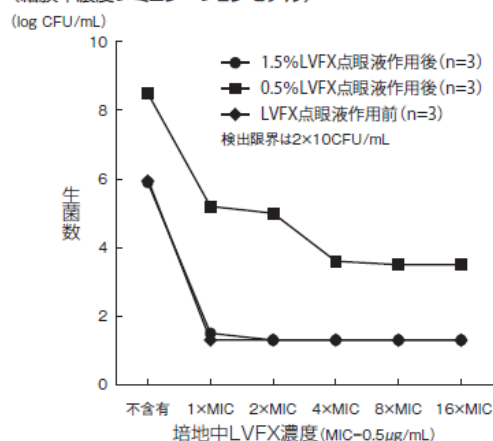
4) LVFX 感受性メチシリン感受性黄色ブドウ球菌 (MSSA) に対する耐性化抑制作用^{28) 29)}

0.5%LVFX 点眼液および 1.5%LVFX 点眼液をウサギに 1 日 3 回点眼したときの眼球結膜あるいは角膜中 LVFX 濃度推移を培地中に再現し、MSSA に LVFX を 24 時間作用させたときの LVFX 感受性の変化を比較検討した。

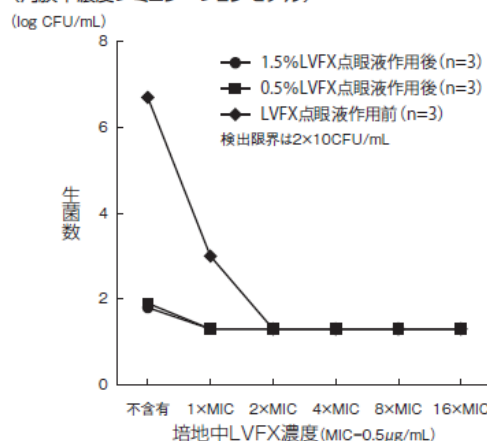
その結果、結膜中濃度シミュレーションモデルにおいて、1.5%LVFX 点眼液は、0.5%LVFX 点眼液に比べ、LVFX の MIC = 0.5 μ g/mL の MSSA 株 (HSA201-00027 株) の LVFX 感受性の低下を認めなかった。角膜中濃度シミュレーションモデルでは、0.5%LVFX 点眼液および 1.5%LVFX 点眼液のいずれも LVFX 感受性の低下を認めなかった。

以上より、1.5%LVFX 点眼液は、0.5%LVFX 点眼液に比較して MSSA に対する耐性化抑制に、より効果的であることが示唆された。

薬剤感受性ポピュレーション解析
(結膜中濃度シミュレーションモデル)



薬剤感受性ポピュレーション解析
(角膜中濃度シミュレーションモデル)



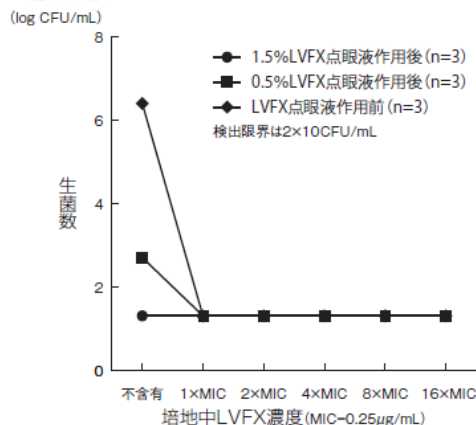
5) LVFX 感受性メチシリン感受性コアグラエ陰性ブドウ球菌 (MSCNS) に対する耐性化抑制作用³⁰⁾

上述と同様に、MSCNS に LVFX を 24 時間作用させたときの LVFX 感受性の変化を比較検討した。

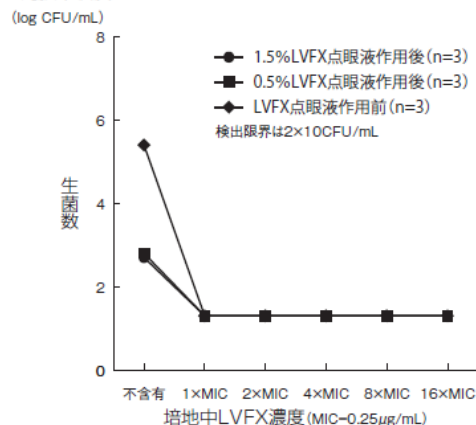
その結果、結膜中濃度シミュレーションモデルでは、0.5%LVFX 点眼液および 1.5%LVFX 点眼液のいずれも、LVFX の MIC = 0.25 μ g/mL の MSCNS 株 (HSA201-00039 株) の LVFX 感受性の低下を認めなかった。また、角膜中濃度シミュレーションモデルでも、何れの点眼液も LVFX 感受性の低下を認めなかった。

以上より、0.5%LVFX 点眼液および 1.5%LVFX 点眼液はいずれも、MSCNS に対する耐性化抑制に有効であることが示唆された。

薬剤感受性ポピュレーション解析
(結膜中濃度シミュレーションモデル)



薬剤感受性ポピュレーション解析
(角膜中濃度シミュレーションモデル)

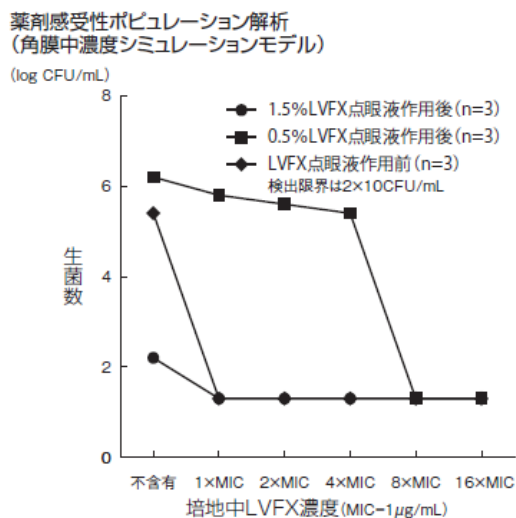


6) LVFX 感受性緑膿菌に対する耐性化抑制作用²⁹⁾

上述と同様に、緑膿菌に LVFX を 24 時間作用させたときの LVFX 感受性の変化を比較検討した。

その結果、角膜中濃度シミュレーションモデルにおいて、1.5%LVFX 点眼液は、0.5%LVFX 点眼液に比べ、LVFX の MIC = 1 $\mu\text{g/mL}$ の緑膿菌株 (HSA201-00094 株) の LVFX 感受性の低下を認めなかった。

以上より、1.5%LVFX 点眼液は、0.5%LVFX 点眼液に比較して緑膿菌に対する耐性化抑制に、より効果的であることが示唆された。



7) 各種細菌に対する MIC と MBC の比較²⁰⁾

菌 種	株 数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		MBC ($\mu\text{g/mL}$)	
		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: $5 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6 \text{ CFU/mL}$

8) Post antibiotic effect (PAE)²⁴⁾

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、CPFX とほぼ同等であった。

菌 株	薬 剤	濃 度 ($\mu\text{g/mL}$) [$\times \text{MIC}$]	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
	CPFX	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

CPFX: シプロフロキサシン

CAZ: セフトアジジム

9)実験的角膜感染モデルにおける効果

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 50 μ L、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³¹⁾。

また、菌接種 24 時間後より、1.5% LVFX 点眼液を 1 回 50 μ L、2 時間間隔で 1 日 8 回、2 日間点眼した結果、菌接種 72 時間後の角膜組織から緑膿菌は検出されなかった³²⁾。

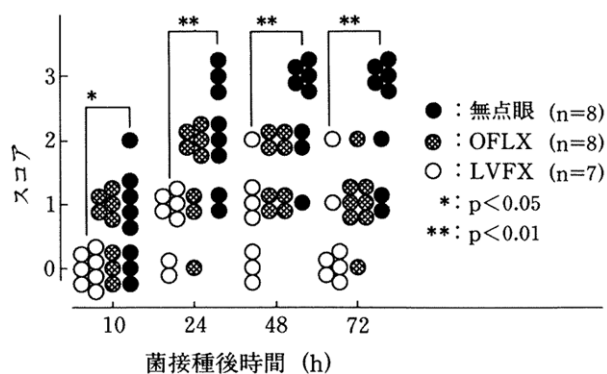
薬剤	生菌数 (10 ³ CFU/g)
1.5% LVFX 点眼液群 (n=10)	0
基剤群 (n=10)	233 $\pm$ 208

mean $\pm$ SE

10)実験的前房内感染モデルにおける効果³³⁾

〈参考: 0.3% 製剤〉

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) VI.2. (2). 8) 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健康成人男性（10 例）に 0.3% および 0.5% レボフロキサシン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値（0.01 μ g/mL）未満であった⁷⁾。また、健康成人男性（8 例）の両眼に、1.5% レボフロキサシン点眼液を 1 日目に単回点眼し、2 日目より反復点眼（1 回 1 滴、1 日 8 回、7 日間）したとき、単回点眼時（1 日目）の C_{max} は 4.66 ng/mL、反復点眼時（8 日目）の C_{max} は 24.06 ng/mL、その到達時間は最終点眼後 26 分であった。 C_{min} の平均値は、単回点眼時に比較して反復点眼時において増加したが、8 日目で血漿中薬物濃度が定常状態に達したものと考えられた。また、8 日目最終点眼後の $AUC_{0.25 \rightarrow \infty}$ および C_{max} は 1 日目の $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ および C_{max} に比べ共に約 5 倍増加した⁸⁾。

注) 本剤の承認されている用法・用量は 1 回 1 滴、1 日 3 回（症状に応じて適宜増減）である。

1.5% レボフロキサシン点眼液点眼における血漿中薬物濃度の薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (hr)	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	1 日目 : $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 8 日目 : $AUC_{0.25 \rightarrow \infty}$ (ng $\cdot$ hr/mL)
1 日目	6.41 $\pm$ 0.52	1.16 $\pm$ 0.74	4.66 $\pm$ 1.73	—	49.30 $\pm$ 17.10
2 日目	—	—	—	0.37 $\pm$ 0.15	—
6 日目	—	—	—	5.44 $\pm$ 1.66	—
7 日目	—	—	—	5.25 $\pm$ 1.87	—
8 日目	8.80 $\pm$ 0.78	0.44 $\pm$ 0.26	24.06 $\pm$ 6.91	5.72 $\pm$ 1.71	257.62 $\pm$ 95.93
9 日目	—	—	—	6.62 $\pm$ 2.61	—

mean $\pm$ S.D., n=8

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 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

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³⁴⁾
(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} (μ g/mL)	$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (μ g $\cdot$ hr/mL)
空腹時	15.75 $\pm$ 6.73	0.14 $\pm$ 0.02	1.10 $\pm$ 0.09	5.12 $\pm$ 0.48	0.82 $\pm$ 0.18	1.36 $\pm$ 0.16	10.42 $\pm$ 0.43
食後	11.67 $\pm$ 4.74	0.18 $\pm$ 0.01	1.19 $\pm$ 0.07	3.96 $\pm$ 0.26	0.92 $\pm$ 0.31	1.22 $\pm$ 0.08	7.46 $\pm$ 0.36

mean $\pm$ S.E.

(3) 消失速度定数

VII. 2. (2) 吸収速度定数 の項参照

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

VII. 2. (2) 吸収速度定数 の項参照

(6) その他

特になし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

〈参考: ウサギ〉³⁵⁾

雌雄有色ウサギに 1.5% および 3.0% レボフロキサシ点眼液を 2 時間間隔で 1 日 6 回、1 回 50 μ L を 4 週間反復点眼し、第 1 日、第 14 日および第 28 日後の最終投与後 30 分における血漿中レボフロキサシ濃度を測定した。いずれの点眼液においても、血漿中レボフロキサシ濃度は雌雄で明確な違いはなかった。また点眼日数による血漿中レボフロキサシ濃度の差はみられなかったことから、蓄積はないと考えられた。雌雄並びにすべての採取日における血漿中レボフロキサシ濃度の平均値は、1.5% レボフロキサシ点眼液で 0.07 μ g/mL、3.0% レボフロキサシ点眼液で 0.11 μ g/mL であり、点眼液濃度の増加に応じて血漿中レボフロキサシ濃度が上昇する傾向を示した。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

〈参考: ラット〉

有色ラットに 0.5% 14 C-LVFX 点眼液 1 μ L を両眼に計 2 μ L 点眼した時、15 分後大脳、小脳ではそれぞれ 1.3 ± 0.3 、 1.5 ± 0.4 ng eq./g or mL が認められた³⁶⁾。

(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 14 C-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 (μ g/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³⁷⁾。

(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)

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³⁸⁾。

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)

雄性白色ウサギの右眼に 1.5% LVFX 点眼液を、左眼に 0.5% LVFX 点眼液をそれぞれ 50 μ L 単回投与したとき、0.5% LVFX 点眼液投与時と比較して、1.5% LVFX 点眼液投与時では、房水および角膜における $C_{\max}$ は約 3~4 倍の増加を示し、眼球結膜および眼瞼結膜では約 5~6 倍の増加がみられた。いずれの組織中濃度も時間の経過に伴い点眼液間の差が小さくなる傾向を示した。角膜、眼球結膜、眼瞼結膜および房水における $AUC_{0\rightarrow 8hr}$ は点眼液濃度の増加に伴い、いずれも 3~4 倍の増加を示した。房水および角膜における $t_{1/2}$ は点眼液濃度によらず、ほとんど同じ値を示した³⁹⁾。

ウサギに1.5%または0.5% LVFX点眼液を単回点眼したときの眼組織中LVFX濃度の薬物動態パラメータ

組織	薬物動態パラメータ				
	$C_{\max}$ (μ g /mL or μ g /g)	$t_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\rightarrow 8hr}$ (μ g $\cdot$ hr /mL or μ g $\cdot$ hr / g)	$AUC_{0\rightarrow \infty}$ (μ g $\cdot$ hr /mL or μ g $\cdot$ hr / g)
右眼：1.5% LVFX 点眼液					
角膜	32.54	0.25	1.43	43.26	44.06
眼球結膜	14.67	0.25	NC	11.10	NC
眼瞼結膜	14.66	0.25	NC	7.30	NC
房水	3.05	0.50	1.18	6.72	6.80
左眼：0.5% LVFX 点眼液					
角膜	9.02	0.25	1.70	16.31	16.89
眼球結膜	3.19	0.25	NC	3.10	NC
眼瞼結膜	2.42	0.25	4.23	1.75	2.17
房水	0.91	0.50	1.36	2.35	2.40

NC: 消失相が特定できなかったため、値を示さず。

反復点眼(ラット)³⁶⁾

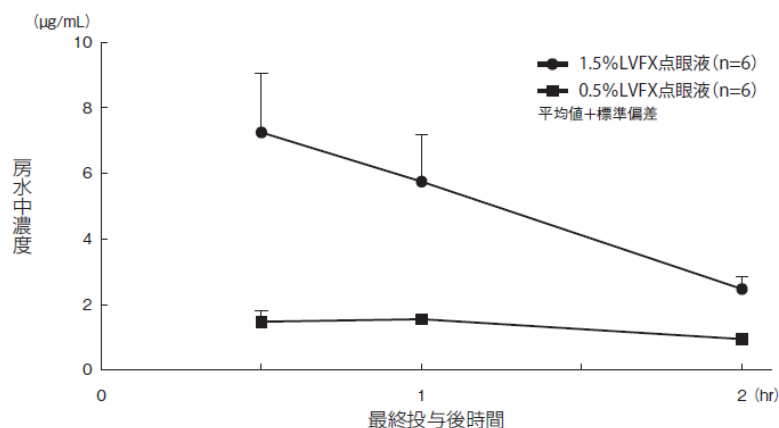
有色ラットに 0.5% 14 C-LVFX 点眼液 1 μ L をそれぞれ両眼に 1 日 3 回 4 時間間隔で 2 週間反復点眼し、各眼組織内の放射能濃度を測定した。角膜・房水では 19 回点眼までにほぼ定常状態に達し、点眼終了後経時的に減少したが、虹彩・毛様体および網膜色素上皮・脈絡膜では点眼回数の増加につれて濃度は上昇し、点眼終了後も緩慢に消失した。

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(ウサギ反復点眼)⁴⁰⁾

雄性白色ウサギの両眼に 1.5%または 0.5% LVFX 点眼液 50 μ L をそれぞれ 15 分間隔で 3 回点眼投与したときの房水中 LVFX 濃度を測定した結果、房水内最高濃度(AQC_{max})は 1.5% LVFX 点眼液で 7.24 μ g/mL、0.5% LVFX 点眼液で 1.49 μ g/mL であった。0.5% LVFX 点眼液に対して 1.5% LVFX 点眼液の AQC_{max} は約 4.8 倍であった。



3)メラニン含有眼組織内移行(イヌ)⁴¹⁾

〈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。

投与法	時間 (hr)	組織中濃度 (μg/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 ± 317.2	1166.5 ± 375.5	8.3 ± 4.2	10.0
	24	1184.5 ± 298.0	925.9 ± 232.6	3.8 ± 1.4	0.9
	168	387.7 ± 92.1	200.2 ± 31.4	1.2 ± 0.5	N.D.
点眼	3	39.5 ± 10.0	14.5 ± 5.8	0.06 ± 0.03	0.02
	24	39.4 ± 30.1	12.3 ± 4.7	0.02 ± 0.01	N.D.
	168	20.6 ± 9.7	14.7 ± 14.2	0.05 ± 0.01	N.D.

mean ± S.D., N.D.: 検出限界未満、n=4 (*¹: n=2)

(6) 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。

6. 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³⁶⁾。

有色ウサギに 0.5% ^{14}C -LVFX 点眼液 50 μL を両眼に計 100 μL 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³⁸⁾。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

〈参考: ラット〉

有色ラットに 0.5% ^{14}C -LVFX 点眼液 1 μL を両眼に計 2 μL 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³⁶⁾。

0.5% ^{14}C -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 $\pm$ 6.0	43.5 $\pm$ 13.9	84.1 $\pm$ 12.1
48	42.8 $\pm$ 6.6	53.0 $\pm$ 9.3	95.7 $\pm$ 7.7
72	43.8 $\pm$ 6.8	54.8 $\pm$ 8.8	98.6 $\pm$ 7.6
96	44.4 $\pm$ 6.7	55.5 $\pm$ 8.7	99.9 $\pm$ 7.8

mean $\pm$ S.D., n=4

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

特になし

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

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

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

〈解説〉

モルモットマキシマイゼーション試験では、レボフロキサシンに皮膚感作性は認められなかったが、クラビット点眼液0.5%で市販後においてショック、アナフィラキシー、発疹、蕁麻疹、眼瞼炎、眼瞼皮膚炎、クラビット点眼液1.5%で臨床試験において蕁麻疹、眼そう痒感が、市販後においてショック、アナフィラキシー、眼瞼炎(眼瞼発赤・浮腫等)、眼瞼皮膚炎、発疹等が報告されている。また、オフロキサシン点眼剤(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、本剤の成分及びオフロキサシン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. 効能又は効果に関連する注意とその理由

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

5. 効能・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。

〈解説〉

V.2 効能又は効果に関連する注意 の項参照

〔承認時より記載〕

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

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。

〈解説〉

8.1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。

〔承認時より記載〕

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

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。

〈解説〉

本剤は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。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のみ投与を検討すること。

〔承認時より記載〕

〈参考〉

クラビット点眼液 0.5%の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。

XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

(6) 授乳婦

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

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。

〈解説〉

本剤は授乳中の女性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。

〔2020 年 12 月より記載〕

(7) 小児等

〈クラビット点眼液0.5%〉

設定されていない

〈参考〉

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。

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 ヶ月～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⁴²⁾。

XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

〈クラビット点眼液1.5%〉

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は8歳未満の小児に投与した臨床試験は実施していない。

〈解説〉

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は 8 歳未満の小児を対象とした臨床試験は実施していないことから記載した。

〔承認時より記載〕

〈参考〉

クラビット点眼液0.5%の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。

XII.2 海外における臨床支援情報 の項参照

(8) 高齢者

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

設定されていない

〈参考〉

クラビット点眼液 0.5%の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。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

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。

(1) 重大な副作用と初期症状

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5%共通〉

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。

〈解説〉

報告件数

〈クラビット点眼液 0.5%〉

医師からの自発報告に基づいて記載した。

承認時までの調査及び使用成績調査 全て 0 件、

自発報告 アナフィラキシー反応 6 件、アナフィラキシーショック 7 件、ショック(ショック症状) 3 件（国内、2022 年 9 月 30 日現在）

症例概要はⅩⅢ.備考 の項参照

〔ショック：2001 年 1 月、アナフィラキシー：2002 年 4 月追加改訂〕

〈クラビット点眼液 1.5%〉

クラビット点眼液 0.5%に準じて記載した。

承認時までの調査 全て 0 件、

自発報告 アナフィラキシー反応 4 件、アナフィラキシーショック 6 件（国内、2022 年 9 月 30 日現在）

〔承認時より記載、2017 年 11 月一部改訂〕

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

〈クラビット点眼液 0.5%〉

	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

〈クラビット点眼液 1.5%〉

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
眼	眼刺激	目のそう痒感	びまん性表層角膜炎等の角膜障害、結膜炎、眼痛、角膜沈着物、眼瞼炎
皮膚		蕁麻疹	発疹、そう痒
その他		味覚異常(苦味等)	

〈解説〉

「1～5%未満」及び「1%未満」の副作用については臨床試験で安全性解析対象となったクラビット点眼液 0.5%総症例 472 例、クラビット点眼液 1.5%総症例 238 例中の副作用発現例数を参考にして記載した。「頻度不明」の副作用についてはクラビット点眼液 0.5%は使用成績調査における副作用発現状況及び医師からの自発報告、クラビット点眼液 1.5%は医師からの自発報告に基づいて記載した。

眼

〈クラビット点眼液 0.5%〉

眼刺激、目のそう痒感

結膜炎、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、眼瞼炎

眼痛

〔承認時より記載〕

〔2001 年 1 月追加改訂〕

〔2005 年 3 月追加改訂〕

〈クラビット点眼液 1.5%〉

眼刺激、眼のそう痒感、びまん性表層角膜炎等の角膜障害、結膜炎、眼痛、角膜沈着物、眼瞼炎〔承認時より記載〕

皮膚

〈クラビット点眼液 0.5%〉

蕁麻疹、発疹

〔2001 年 1 月追加改訂〕

そう痒

〔承認時より記載〕

〈クラビット点眼液 1.5%〉

蕁麻疹、発疹、そう痒

〔承認時より記載〕

その他

〈クラビット点眼液 1.5%〉

味覚異常(苦味等)

〔承認時より記載〕

症例概要はⅩⅢ.備考の項参照

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

〈クラビット点眼液 0.5%〉

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)

〈クラビット点眼液 1.5%〉

副作用発現状況一覧表（承認時社内集計）

安全性解析対象症例	238
副作用発現症例数（%）	7（2.9）
副作用発現件数	7

副作用の種類	発現症例（件数）率（%）
神経系障害	2（0.8）
味覚異常	2（0.8）
眼障害	4（1.7）
眼刺激	3（1.3）
眼そう痒症	1（0.4）
皮膚および皮下組織障害	1（0.4）
蕁麻疹	1（0.4）

〈解説〉

承認時までの臨床試験で安全性が評価された総症例 238 例中、7 例（2.9%）に副作用が認められた。臨床検査値の異常変動は認められなかった。

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

〈クラビット点眼液 0.5%〉

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

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

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。

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5%共通〉

- ・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。

〈クラビット点眼液1.5%〉

- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。

〈解説〉

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5%共通〉

- ・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。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〕

- ・他の点眼剤と併用する場合の一般的な適用上の注意であることから記載した。併用時の間隔が不十分な場合、先に点眼した薬剤が後から点眼した薬剤によって洗い流されてしまう。他の点眼剤と併用する場合には、相互に影響を与えないよう少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼するよう指導すること。

〔クラビット点眼液0.5%：2020年12月より記載、クラビット点眼液1.5%：承認時より記載〕

- ・本剤は遮光保存が必要な製剤であることから記載した。品質を保つために適切な条件で保存するよう指導すること。

〔2020年12月より記載〕

〈クラビット点眼液1.5%〉

- ・点眼液は鼻涙管を經由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫して全身吸収を抑制することにより、全身性の副作用を防ぎ、また治療効果を高めるために記載した。

〔2020年12月より記載〕

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床使用に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴³⁾

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。

(3) 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⁴⁴⁾

		LD ₅₀ (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)⁴⁵⁾

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) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験⁴⁶⁾

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。

(5) 生殖発生毒性試験⁴⁷⁾

1) 妊娠前・妊娠初期

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

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性や母動物の分娩、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性は認められなかった。

3) 周産期・授乳期

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。

(6) 局所刺激性試験

眼刺激性・眼毒性

試験方法・投与量	対象	結果
0.3%～25% LVFX点眼液、 1滴/眼/回、10回/日（30分間隔）、 1日間 ⁴⁸⁾	白色ウサギ	<u>3%以下</u> : 眼刺激症状認めず <u>10%</u> : 軽度～中等度の眼刺激性 （結膜充血・浮腫、分泌物、虹彩にうっ血などの変化、角膜浮腫、角膜上皮障害） <u>25%</u> : 中等度～重度の眼刺激性 （結膜充血・浮腫、分泌物、虹彩にうっ血などの変化、角膜浮腫、角膜上皮障害）
1.5%, 3.0% LVFX点眼液、 1滴/眼/回、6回/日（2時間間隔）、 4週間 ⁴⁸⁾	有色ウサギ	<u>1.5%, 3.0%</u> : 眼刺激症状および眼障害を認めず
0.3%～3.0% LVFX点眼液、 1滴/眼/回、4回/日（3時間間隔）、 26週間 ⁴⁸⁾	有色ウサギ	<u>0.3%～3.0%</u> : 眼刺激症状および眼障害を認めず
0.5%LVFX点眼液の光強制劣化品、 1滴/眼/回、10回/日（30分間隔）、 1日間 ⁴⁹⁾	白色ウサギ	<u>光強制劣化品</u> : 光照射による分解物に起因する眼刺激症状および眼障害を認めず

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁵⁰⁾

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⁵¹⁾

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) 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。

4) 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⁵²⁾。

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⁵³⁾。

5) 網膜に対する影響⁵⁴⁾

白色および有色ウサギを用いた硝子体注入試験（200～2,000μgを片眼1回）において、1,000および2,000μg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。

6) 角膜上皮細胞に対する影響（*in vitro*）⁵⁵⁾

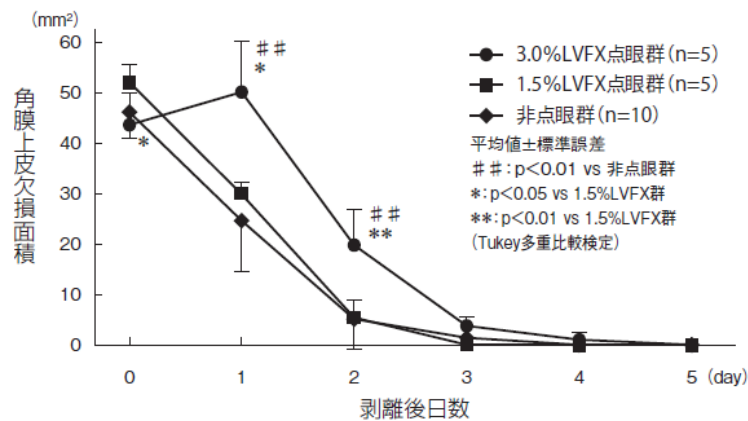
培養ヒト角膜上皮細胞の細胞増殖およびウサギ角膜上皮細胞の伸展移動に及ぼす影響を検討した結果、濃度依存的に角膜上皮細胞の増殖および移動を抑制したが、その程度はOFLXと同程度であった。

7) サルの角膜創傷治癒に対する影響⁴⁸⁾

サル角膜上皮創傷治癒モデルに対する1.5%LVFX点眼液および3.0%LVFX点眼液の1回2滴、1日4回、5日間点眼の影響を検討した。

その結果、1.5%LVFX 点眼群は非点眼群と同様の上皮創傷治癒過程を示したが、3.0%LVFX 点眼群は上皮創傷治癒遅延を認めた。また、1.5%LVFX 点眼群は数例で一過性の角膜混濁を認めたが、3.0%LVFX 点眼群は1週間以上消失しない角膜混濁を多数例で認めた。

以上より、上皮障害のある角膜において、3.0%以上の濃度の LVFX 点眼液は角膜上皮創傷治癒および角膜組織に影響を及ぼすが、1.5%以下の LVFX 点眼液は影響しないことが示唆された。



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

有効成分: 該当しない

2. 有効期間

3 年 (安定性試験結果に基づく)

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は、遮光して保存すること。

IV. 6 製剤の各種条件下における安定性 の項参照

5. 患者向け資材

・患者向医薬品ガイド : なし

・くすりのしおり : あり

・その他の患者向け資材 : 服薬指導箋 (<https://www.santen.co.jp/medical-channel/tools/shizai/?from=glonavi>)

6. 同一成分・同効薬

本剤は先発医薬品であり、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1993 年 10 月 1 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	クラビット点眼液 0.5%	旧販売名:クラビット点眼液
承認年月日	2006 年 7 月 21 日	2000 年 1 月 18 日
承認番号	21800AMX10515000	21200AMZ00029000
薬価基準収載年月日	2006 年 12 月 8 日	2000 年 4 月 14 日
販売開始年月日	2007 年 1 月頃	2000 年 4 月 14 日

	クラビット点眼液 1.5%
承認年月日	2010 年 12 月 21 日
承認番号	22200AMX01020000
薬価基準収載年月日	2011 年 3 月 18 日
販売開始年月日	2011 年 6 月 2 日

9. 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

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

〈クラビット点眼液0.5%〉

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 項各号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）。

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
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、ミクロコッカス属、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	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、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

〈クラビット点眼液1.5%〉

該当しない

11. 再審査期間

〈クラビット点眼液0.5%〉 6年：2000年1月18日～2006年1月17日（終了）

〈クラビット点眼液1.5%〉 該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁) 番号	レセプト電算コード
クラビット点眼液0.5%	1319742Q1039	1319742Q1039	112304301	620004798
クラビット点眼液1.5%	1319742Q2027	1319742Q2027	120613501	622061301

14. 保険給付上の注意

設定されていない

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) 中上博秋他:化学療法の領域 1994;10:1121-1127 [55331]
- 2) 社内資料:外眼部感染症からの新鮮臨床分離株に対する抗菌力(2000年1月18日承認、クラビット点眼液、申請資料概要ホ.1.(2)) [50852]
- 3) 臼井正彦:あたらしい眼科 1997;14:299-307 [50836]
- 4) 臼井正彦:あたらしい眼科 1997;14:641-648 [50837]
- 5) 臼井正彦:あたらしい眼科 1997;14:1113-1118 [50838]
- 6) 大橋裕一他:あたらしい眼科 2012;29:669-678 [62502]
- 7) 薄井紀夫他:眼科臨床医報 1995;89:917-919 [50829]
- 8) 社内資料:DE-108点眼液の健康成人男性を対象とした臨床薬理試験ー第I相ー [62500]
- 9) 臼井正彦:あたらしい眼科 1997;14:953-956 [50839]
- 10) 神田佳子他:臨床眼科 2008;62:2007-2017 [61063]
- 11) 松崎薫他:化学療法の領域 2003;19:431-440 [01074]
- 12) 松崎薫他:あたらしい眼科 2004;21:1539-1546 [57826]
- 13) 小林寅喆他:あたらしい眼科 2006;23:237-243 [58846]
- 14) Kato, J. et al.:Cell 1990;63:393-404 [57803]
- 15) Hoshino, K. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1994;38:2623-2627 [57797]
- 16) Akasaka, T. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 2001;45:2263-2268 [57798]
- 17) Tanaka, M. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1997;41:2362-2366 [57799]
- 18) Onodera, Y. et al.:J. Antimicrob. Chemother. 1999;44:533-536 [57800]
- 19) Onodera, Y. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 2002;46:1800-1804 [57801]
- 20) Fujimoto T. et al.:Chemotherapy(Basel) . 1990;36:268-276 [50860]
- 21) Imamura M. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1987;31:325-327 [50861]
- 22) Hoshino K. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1991;35:309-312 [50862]
- 23) Une T. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1988;32:1336-1340 [50863]
- 24) Tanaka M. et al.:Arzneim.-Forsch. Drug Res. 1989;39:750-754 [50864]
- 25) Akasaka T. et al.:Antimicrob. Agents Chemother. 1998;42:1284-1287 [57802]
- 26) 五島瑳智子他:CHEMOTHERAPY 40(S-3) 1992;14-26 [50902]
- 27) 渡辺邦友他:CHEMOTHERAPY 40(S-3) 1992;57-63 [50904]
- 28) 社内資料:レボフロキサシン感受性 MSSA におけるレボフロキサシンステップワイズ作用時の耐性化確認試験 [62503]
- 29) 長野敬他:あたらしい眼科 2013;30:1754-1760 [63954]
- 30) 社内資料:レボフロキサシン感受性 MSCNS におけるレボフロキサシン一定濃度作用時の耐性化確認試験 [62505]
- 31) 柏瀬光寿他:あたらしい眼科 1996;13:249-253 [50830]
- 32) Bezwada P et al.:J. Toxicol. Cutaneous Ocul. Toxicol. 2004;23:83-90 [62464]
- 33) 熊倉重人他:あたらしい眼科 1995;12:795-798 [50857]
- 34) Nakashima M. et al.:臨床薬理 1992;23:515-520 [50957]
- 35) 社内資料:有色ウサギに 1.5%および 3.0% レボフロキサシン点眼液を 4 週間反復点眼したときの血漿中レボフロキサシン濃度(トキシコキネティクス) [66449]
- 36) 伊吹肇他:薬物動態 1997;12:281-288 [50835]
- 37) 大井好忠他:CHEMOTHERAPY 1992;40:469-473 [50950]
- 38) 伊吹肇他:あたらしい眼科 1997;14:1100-1104 [50834]
- 39) 社内資料:1.5%DE-108点眼液及びクラビット点眼液 0.5%のウサギ点眼時の房水、角膜、眼瞼結膜及び眼球結膜中レボフロ

キサシン濃度の測定〔62501〕

- 40) 社内資料: 白色ウサギにおける 1.5%DE-108 点眼液及びクラビット点眼液 0.5% 3 回点眼時の房水中レボフロキサシン濃度の測定及び最高濃度(AQCmax)の算出〔62605〕
- 41) 伊吹肇他: あたらしい眼科 1993;10:2071-2074〔50828〕
- 42) 大橋秀行: あたらしい眼科 2002;19:645-648〔50988〕
- 43) Takasuna K. et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 1992;42:408-418〔50918〕
- 44) Kato M. et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 1992;42:365-366〔50968〕
- 45) Kato M. et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 1992;42:367-373〔50967〕
- 46) Kajimura T. et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 1992;42:390-395〔50974〕
- 47) Watanabe T. et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 1992;42:374-377〔50966〕
- 48) Clark L et al.: J. Toxicol. Cutaneous Ocul. Toxicol. 2004;23:1-18〔10737〕
- 49) 社内資料: レボフロキサシン点眼液光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(2000 年 1 月 18 日承認、クラビット点眼液、申請資料概要ニ.2.(1))〔50849〕
- 50) Wagai N. et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 1992;42:385-389〔50965〕
- 51) Shimada H. et al.: Arzneim.-Forsch. Drug Res. 1992;42:378-385〔50964〕
- 52) 社内資料: モルモットにおけるマキシマイゼーション試験(2000 年 1 月 18 日承認、クラビット点眼液、申請資料概要ニ.3.(1))〔50850〕
- 53) 社内資料: モルモットにおける皮膚光感作性試験(2000 年 1 月 18 日承認、クラビット点眼液、申請資料概要ニ.4.(1))〔50851〕
- 54) 大久保真司他: 日本眼科学会雑誌 1996;100:592-598〔50961〕
- 55) 長野敬他: あたらしい眼科 2001;18:1429-1432〔50985〕

2. その他の参考文献

日本薬局方解説書

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。

〈クラビット点眼液 0.5%、クラビット点眼液 1.5% 共通〉

〔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、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、眼科周術期の無菌化療法

〔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。

クラビット点眼液 0.5% は、主に、欧州(ドイツ、イタリア、英国、オーストリア、ポルトガル、デンマーク、ハンガリー、フィンランド他)では Oftaquix、アジア(韓国、香港、インドネシア、マレーシア、ミャンマー、フィリピン、シンガポール、台湾、タイ、ベトナム他)では Cravit の製品名で発売されている。

クラビット点眼液 1.5% は、主に、アジア(韓国、香港、インド、マレーシア、ミャンマー、フィリピン、シンガポール、タイ、ベトナム他)では Cravit の製品名で発売されている。

(2023 年 6 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

・妊娠に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

〈クラビット点眼液0.5%、クラビット点眼液1.5% 共通〉

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。

米国の添付文書(2023 年 3 月※、2019 年 3 月**)

Levofloxacin Ophthalmic Solution 0.5%

Pregnancy

Teratogenic Effects. Pregnancy Category C

Levofloxacin at oral doses of 810 mg/kg/day in rats, which corresponds to approximately 7,000 times the highest recommended human ophthalmic dose, caused decreased fetal body weight and increased fetal mortality. No teratogenic effect was observed when rabbits were dosed orally as high as 50 mg/kg/day, which corresponds to approximately 400 times the highest recommended maximum human ophthalmic dose, or when dosed intravenously as high as 25 mg/kg/day, corresponding to approximately 200 times the highest recommended human ophthalmic dose. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant woman. Levofloxacin should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers

Levofloxacin has not been measured in human milk. Based upon data from ofloxacin, it can be presumed that levofloxacin is excreted in human milk. Caution should be exercised when Levofloxacin Ophthalmic Solution is administered to a nursing mother.

Levofloxacin Ophthalmic Solution 1.5%

Pregnancy

Pregnancy Category C

Teratogenic Effects: Levofloxacin at oral doses of 810 mg/kg/day in rats caused decreased fetal body weight and increased fetal mortality. No teratogenic effect was observed when rabbits were dosed orally as high as 50 mg/kg/day, at which systemic exposure was estimated to be 250 times that observed at the maximum recommended human ophthalmic dose, or when dosed intravenously as high as 25 mg/kg/day, at which systemic exposure was estimated to be 120 times that observed at the maximum recommended human ophthalmic dose. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Levofloxacin should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Nursing Mothers

Levofloxacin has not been measured in human milk. Based on data from ofloxacin, it can be presumed that levofloxacin is excreted in human milk. Caution should be exercised when levofloxacin is administered to a nursing mother.

FDA : Pregnancy Category	C (2023 年 3 月※、2020 年 7 月※※)
オーストラリア分類	該当資料なし

※ : Levofloxacin Ophthalmic Solution 0.5%

※※ : Levofloxacin Ophthalmic Solution 1.5%

<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.

・小児等に関する記載

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書および英国の SPC とは異なる。

〈クラビット点眼液0.5%〉

設定されていない

〈クラビット点眼液1.5%〉

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は8歳未満の小児に投与した臨床試験は実施していない。

米国の添付文書（2023年3月※、2020年7月※※）

Levofloxacin Ophthalmic Solution 0.5%

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.

Levofloxacin Ophthalmic Solution 1.5%

Pediatric Use

Safety and effectiveness in children below the age of six years have not been established. Oral administration of systemic 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.

※：Levofloxacin Ophthalmic Solution 0.5%

※※：Levofloxacin Ophthalmic Solution 1.5%

英国のSPC（2020年12月）※

Paediatric population

The posology is the same in adults and children aged ≥ 1 year.

The safety and efficacy of Oftaquix in children aged ≥ 1 year have been established.

The safety and efficacy of Oftaquix in children < 1 year have not yet been established. No data are available.

※Oftaquix 5 mg/ml eye drops

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬指導に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

〈クラビット点眼液 0.5%〉

◎重大な副作用の症例の概要

【ショック】

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	ショック 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アンプル静注にて処置。 処置により血圧は124/68mmHgに回復。 回復1時間後に帰宅。	
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	アナフィラキシー 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。 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、ベタメタゾン・d-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。 ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩 3錠を2日分処方。 中止1日後: 軽快。	
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	眼瞼皮膚炎 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。 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。 投与3日目：眼科受診。本剤の投与を中止し、ケトチフェンフマル酸塩点眼液、オフロキサシン点眼液、フルオロメトロン点眼液に処方変更。 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。 中止46日後：軽快。	
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					