

# 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（1998年9月）に準拠して作成

処方せん医薬品  
ニューキノロン系抗菌剤

**ロメフロン<sup>®</sup>点眼液0.3%**  
**LOMEFLON<sup>®</sup> OPHTHALMIC SOLUTION 0.3%**

塩酸ロメフロキサシン点眼液

剤形	水性点眼剤
規格・含量	1 mL中に塩酸ロメフロキサシン3.31mg (ロメフロキサシンとして3 mg)含有
一般名	和名：塩酸ロメフロキサシン (JAN) 洋名：Lomefloxacin Hydrochloride (JAN)
製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2007年9月10日 薬価基準収載年月日：2007年12月21日 発売年月日：2000年9月7日
開発・製造・輸入・発売・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	Tel : Fax :

\* 本IFは2009年5月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

## IF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

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（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）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「医療用医薬品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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報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。

### 3. IFの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IFは日病薬が策定した「IF記載要領」に従って記載するが、本IF記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはIFが改訂・発行される。

### 4. IFの利用にあたって

IF策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてIFの内容を充実させ、IFの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にIF作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全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」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
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. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化 学 名 (命名法)	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. C A S 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
(1) 外観・性状	3
(2) 溶 解 性	3
(3) 吸 湿 性	3
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	3
(5) 酸塩基解離定数	3
(6) 分配係数	3
(7) その他の主な示性値	3

3. 有効成分の各種条件下における安定性	3
4. 有効成分の確認試験法	3
5. 有効成分の定量法	3
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	<b>4</b>
1. 剤形	4
(1) 投与経路	4
(2) 剤形の区別、規格及び性状	4
(3) 製剤の物性	4
(4) 識別コード	4
(5) 無菌の有無	4
(6) 酸価、ヨウ素価等	4
2. 製剤の組成	4
(1) 有効成分（活性成分）の含量	4
(2) 添加物	4
(3) 添付溶解液の組成及び容量	4
3. 用時溶解して使用する製剤の調製法	5
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
5. 製剤の各種条件下における安定性	5
6. 溶解後の安定性	5
7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	5
8. 混入する可能性のある夾雑物	6
9. 溶出試験	6
10. 生物学的試験法	6
11. 製剤中の有効成分の確認試験法	6
12. 製剤中の有効成分の定量法	6
13. 力価	6
14. 容器の材質	6
15. 刺激性	6
16. その他	6

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	7
1. 効能又は効果 .....	7
2. 用法及び用量 .....	7
3. 臨床成績 .....	7
(1) 臨床効果 .....	7
(2) 臨床薬理試験：忍容性試験 .....	9
(3) 探索的試験：用量反応探索試験 .....	9
(4) 検証的試験 .....	9
(5) 治療的使用 .....	10
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	11
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	11
2. 薬理作用 .....	11
(1) 作用部位・作用機序 .....	11
(2) 薬効を裏付ける試験成績 .....	11
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	14
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	14
(1) 治療上有効な血中濃度 .....	14
(2) 最高血中濃度到達時間 .....	14
(3) 通常用量での血中濃度 .....	14
(4) 中毒症状を発現する血中濃度 .....	14
2. 薬物速度論的パラメータ .....	14
(1) 吸収速度定数 .....	14
(2) バイオアベイラビリティ .....	14
(3) 消失速度定数 .....	14
(4) クリアランス .....	14
(5) 分布容積 .....	14
(6) 血漿蛋白結合率 .....	14
3. 吸　　収 .....	14
4. 分　　布 .....	15
(1) 血液－脳関門通過性 .....	15

(2) 胎児への移行性	15
(3) 乳汁中への移行性	15
(4) 髄液への移行性	15
(5) その他の組織への移行性	15
5. 代 謝	18
(1) 代謝部位及び代謝経路	18
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	18
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	18
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	18
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	18
6. 排 泄	18
(1) 排泄部位	18
(2) 排 泄 率	18
(3) 排泄速度	18
7. 透析等による除去率	18
(1) 腹膜透析	18
(2) 血液透析	18
(3) 直接血液灌流	18
<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>	19
1. 警告内容とその理由	19
2. 禁忌内容とその理由	19
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	19
7. 相互作用	20

8. 副作用	20
(1) 副作用の概要	20
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	21
(3) 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	22
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	23
9. 高齢者への投与	23
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	23
11. 小児等への投与	23
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	24
13. 過量投与	24
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）	24
15. その他の注意	24
16. その他	24
<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>25</b>
1. 一般薬理	25
2. 毒性	25
(1) 単回投与毒性試験	25
(2) 反復投与毒性試験	25
(3) 生殖発生毒性試験	26
(4) その他の特殊毒性	27
<b>Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目</b>	<b>29</b>
1. 有効期間又は使用期限	29
2. 貯法・保存条件	29
3. 薬剤取扱い上の注意点	29
4. 承認条件	29
5. 包装	29
6. 同一成分・同効薬	29
7. 国際誕生年月日	29

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号	30
9. 薬価基準収載年月日	30
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	30
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	30
12. 再審査期間	30
13. 長期投与の可否	30
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	30
15. 保険給付上の注意	30
<b>XI. 文 献</b>	<b>31</b>
1. 引用文献	31
2. その他の参考文献	32
3. 文献請求先	32
<b>XII. 参考資料</b>	<b>33</b>
主な外国での発売状況	33
<b>XIII. 備 考</b>	<b>33</b>
その他の関連資料	33



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

塩酸ロメフロキサシンは、化学構造上キノリン環の6位及び8位にフッ素、7位に3-メチルピペラジニル基を有するキノロン系合成抗菌剤で、経口投与剤として1990年より臨床の場で使用されている。

千寿製薬株式会社は、幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、且つ、水溶液中での安定性及び良好な組織移行性・滞留性など局所療法剤として適した本化合物の性質に注目し、眼科・耳科領域で、結膜炎、麦粒腫、涙囊炎等の外眼部感染症及び外耳炎、中耳炎の耳科感染症の治療剤として開発、「ロメフロロン眼科耳科用液」として1994年10月に承認され、同年12月に発売した。

さらに、点眼使用におけるベンザルコニウム塩化物（保存剤）の眼への影響を考慮し、眼科領域についてはベンザルコニウム塩化物を配合しない処方に改良を行い、これに伴って、眼科、耳科各々の領域別に新たに申請し、保存剤を含まない点眼剤として2000年3月「ロメフロロン点眼液」が承認され、2004年3月に再審査結果が通知された。

その後、2004年9月に抗菌薬再評価結果が通知され、効能・効果（適応菌種・適応症）が見直された。

また、販売名を「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日付厚生省医薬安全局長通知医薬発第935号）に従った「ロメフロロン点眼液0.3%」として代替新規申請を行い、2007年9月に承認を取得した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- (1) グラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示す (*in vitro*)。
- (2) 良好な眼組織移行性と結膜嚢内滞留性が認められた（ウサギ）。
- (3) 結膜炎、麦粒腫、涙囊炎等の外眼部感染症に臨床効果\*を示した（有効率 [有効以上] 92.6%）。

\*ロメフロロン眼科耳科用液（ロメフロロン点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する製剤）での臨床効果

- (4) 承認時及び使用成績調査\*での総症例4,476例中44例（0.98%）に副作用が認められた。  
主な副作用は、眼刺激症状（しみる、疼痛、刺激感）24件（0.54%）、痒痒感11件（0.25%）、眼瞼炎4件（0.09%）、結膜炎3件（0.07%）、結膜充血2件（0.04%）、角膜炎1件（0.02%）であった（再審査終了時）。

※ロメフロロン眼科耳科用液（ロメフロロン点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する製剤）とロメフロロンミニムス眼科耳科用液0.3%を合わせて行った調査で、ロメフロロンミニムス眼科耳科用液0.3%の投与症例32例を含む。

重大な副作用として、経口剤で、ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明）があらわれるとの報告があるので、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。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ロメフロロン点眼液0.3%

#### (2) 洋名

LOMEFLON OPHTHALMIC SOLUTION 0.3%

#### (3) 名称の由来

本剤の主成分である“Lomefloxacin Hydrochloride”の下線部分を組み合わせた造語

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

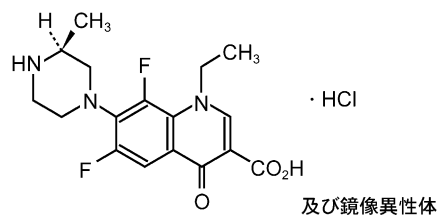
塩酸ロメフロキサシン (JAN)

#### (2) 洋名(命名法)

Lomefloxacin Hydrochloride (JAN)

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{17}H_{19}F_2N_3O_3 \cdot HCl$

分子量：387.81

### 5. 化学名(命名法)

(*RS*)-1-Ethyl-6,8-difluoro-1,4-dihydro-7-(3-methylpiperazin-1-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号：LFLX

記号番号：NY-198

### 7. CAS登録番号

98079-52-8

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

なし

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

水又はエチレングリコールに溶けにくく、メタノールに極めて溶けにくく、エタノール (95) にほとんど溶けない。水酸化ナトリウム試液に溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約310℃ (分解、乾燥後)

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度：水酸化ナトリウム試液溶液 (1→40) は旋光性を示さない。

pH：本品 0.05g を水 10mL に溶かした液の pH は 3.0～5.0 である。

#### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

#### 4. 有効成分の確認試験法

局外規「塩酸ロメフロキサシン」の確認試験による。

#### 5. 有効成分の定量法

局外規「塩酸ロメフロキサシン」の定量法による。

## 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、規格及び性状

##### 1) 剤形の区別

水性点眼剤

##### 2) 規 格

1 mL中に塩酸ロメフロキサシン3.31mg（ロメフロキサシンとして3mg）を含有する。

##### 3) 性 状

色：無色澄明

#### (3) 製剤の物性

pH：4.5～5.7

#### (4) 識別コード

な し

#### (5) 無菌の有無

無菌製剤

#### (6) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

有効成分の含量：1 mL中 塩酸ロメフロキサシン3.31mg

（ロメフロキサシンとして3mg）含有

#### (2) 添 加 物

濃グリセリン（等張化剤）、エデト酸ナトリウム水和物（安定剤）、水酸化ナトリウム（pH調節剤）を含有する。

#### (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) 長期保存試験

項目	期間(月) 製造直後	保 存 期 間					
		6ヵ月	12ヵ月	18ヵ月	24ヵ月	30ヵ月	36ヵ月
外 観	無色澄明の液	同左	同左	同左	同左	同左	同左
pH	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1	5.2	5.2
塩酸ロメフロキサシン残存率 (%)	100	101.1	102.0	101.7	102.6	102.6	102.5

※ロメフロロン眼科耳科用液（ロメフロロン点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する製剤）での試験  
保存条件：室温（最終製品）

#### (2) 加速試験

項目	期間(月) 開始時	保 存 期 間			
		1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	6ヵ月
外 観	無色澄明	同左	同左	同左	同左
pH	5.19	5.21	5.22	5.22	5.19
塩酸ロメフロキサシン残存率 (%)	100	100.6	100.7	101.3	102.5

※ロメフロロン点眼液0.3%での試験  
保存条件：40℃75%RH  
保存形態：5 mLポリプロピレン容器（褐色）

### 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）

該当資料なし

8. 混入する可能性のある夾雑物

該当資料なし

9. 溶出試験

該当しない

10. 生物学的試験法

該当しない

11. 製剤中の有効成分の確認試験法

- (1) 塩化鉄（Ⅲ）による呈色反応
- (2) ライネッケ塩による沈殿反応
- (3) 紫外可視吸光度測定法

12. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

13. 力 価

本剤は力価表示に該当しない。

14. 容器の材質

5 mL点眼瓶

容器本体：ポリプロピレン

ノズル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

15. 刺 激 性

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 2. 毒性 (4) その他の特殊毒性の項 (p. 27) 参照

16. そ の 他

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

〈適応菌種〉 ロメフロキサシン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、バシラス属、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、プロビデンシア属、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)、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、  
 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、フ  
 ラボバクテリウム属、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

### 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。

### 3. 臨床成績

本項に示す成績は承認時の適応症・適応菌種に関するものであり、平成16年度の抗菌薬再  
 評価結果を踏まえたものではありません。抗菌薬再評価に基づく適応症・適応菌種は前々  
 項「効能又は効果」欄を参照ください。

参考：ロメフロン眼科耳科用液 (ロメフロン点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する  
 製剤) における臨床成績〔眼科領域〕

#### (1) 臨床効果

##### 外眼部感染症に対する効果

##### ・疾患別

二重盲検比較対照試験を含む外眼部感染症513例についての成績概要は表のとおりで  
 あった。なお、1日投与量、投与期間は大部分が1回1滴、1日3回、3週間以内である。

疾患名	症例数	有効率(%) (有効以上)	有効率(%)				
			20	40	60	80	100
眼 瞼 炎	15	100 ( 15 / 15)	73.3				
涙 嚢 炎	50	82.0 ( 41 / 50)	28.0				
麦 粒 腫	49	98.0 ( 48 / 49)	53.1				
結 膜 炎	338	92.6 (313 / 338)	50.3				
瞼 板 腺 炎	18	100 ( 18 / 18)	77.8				
角 膜 炎 (角膜潰瘍を含む)	29	93.1 ( 27 / 29)	51.7				
そ の 他*	14	92.9 ( 13 / 14)	64.3				
合 計	513	92.6 (475 / 513)	50.5				

著効   
  有効

\*眼瞼炎・結膜炎4例、涙嚢炎・結膜炎4例、結膜炎・角膜炎5例、  
 結膜炎・瞼板腺炎・角膜炎1例

社内集計, 1994.

※臨床効果は、著効、有効、無効、悪化の4段階で評価した。

・起炎菌別

承認有効菌種が起炎菌として検出された948株に対する総有効率（有効以上）は93.2%であった。

起炎菌名	症例数	有効率(%) (有効以上)	有効率 (%)					
			20	40	60	80	100	
グ ラ ム 陽 性 菌	ブドウ球菌属	344	93.0(320/344)	49.7	93.0			
	黄色ブドウ球菌	105	91.4(96/105)	48.6	91.4			
	表皮ブドウ球菌	194	94.3(183/194)	52.1	94.3			
	レンサ球菌属*1	122	94.3(115/122)	47.5	94.3			
	腸球菌属	16	100(16/16)	50.0	100			
	ミクロコッカス属	11	90.9(10/11)	45.5	90.9			
	コリネバクテリウム属	148	90.5(134/148)	47.3	90.5			
	バシラス属	23	91.3(21/23)	60.9	91.3			
	小計	664	92.8(616/664)	49.1	92.8			
	グ ラ ム 陰 性 菌	クレブシエラ属	4	100(4/4)				
エンテロバクター属		10	90.0(9/10)	50.0	90.0			
セラチア属		6	83.3(5/6)					
プロテウス属*2		9	100(9/9)					
シュードモナス属*3		79	93.7(74/79)	49.4	93.7			
緑膿菌		10	80.0(8/10)	20.0	80.0			
フラボバクテリウム属		19	100(19/19)	36.8	100			
インフルエンザ菌		29	96.6(28/29)	65.5	96.6			
ヘモフィルス・エジンチウス (コッホ・ワイエクス菌)		4	100(4/4)					
モラクセラ属		26	96.2(25/26)	38.5	96.2			
モラクセラ(ブランハ メラ)・カタラーリス	18	94.4(17/18)	44.4	94.4				
アシネトバクター属	27	100(27/27)	44.4	100				
小計	231	95.7(221/231)	49.4	95.7				
嫌気性菌	アクネ菌	53	88.7(47/53)	54.7	88.7			
合計	948	93.2(884/948)	49.5	93.2				

注) 延べの菌数を集計した。 社内集計, 1994.  
 ※臨床効果は、著効、有効、無効、悪化の4段階で評価した。  
 \*1 肺炎球菌を含む  
 \*2 モルガネラ・モルガニー及びプロピデンシア属を含む  
 \*3 パークホルデリア・セバシアを含む

**手術前無菌法及び術後感染防止効果**

眼手術患者316例を対象に実施した手術前無菌法及び術後感染防止効果の検討においては、全例とも術後感染症は認められなかった。



## (2) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>1)</sup>

健康成人10名の片眼に0.3%ロメフロキサシン点眼液を、他眼に0.5%ロメフロキサシン点眼液を1回2滴、1日4回、14日間点眼した結果、点眼時の軽微な刺激の類を除き、眼に機能的な異常を起こし又は眼組織に器質的損害を与える可能性を示す兆候は、まったく認められなかった。

ただし、0.5%より0.3%がより刺激などが軽微であったため、両者の臨床効果に有意差がない場合には、0.3%を採用することが望ましいと考えられた。

〈注意〉 ・本剤の承認濃度は0.3%（ロメフロキサシンとして）である。  
・本剤の承認用法・用量は「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。」である。

## (3) 探索的試験：用量反応探索試験

なし

## (4) 検証的試験

### 1) 無作為化平行用量反応試験<sup>2)</sup>

外眼部感染症患者179例に対し、二重盲検法により0.3%又は0.5%ロメフロキサシン点眼液の1回1滴、1日3回点眼による比較試験を行った結果、両濃度の間に臨床効果においても、副作用においても、有用性においても統計的有意差は認められなかった。

なお、副作用は0.3%で1例（しみる）、0.5%で2例（結膜炎・しみる・痒痒感1例、痒痒感1例）に認められた。

以上の結果及び(2)臨床薬理試験：忍容性試験（p. 9）の結果から、本剤の至適濃度は0.3%が妥当と判断した。

### 2) 比較試験

### 3) 安全性試験

なし

### 4) 患者・病態別試験

なし

## (5) 治療的使用

### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

使用成績調査※（1994年12月6日～1997年12月5日）

疾患名	症例数	改善率 (%) (改善以上)
眼瞼炎	118	92.4 ( 109/ 118)
涙嚢炎	78	88.5 ( 69/ 78)
麦粒腫	742	96.1 ( 713/ 742)
結膜炎	1484	96.6 (1433/1484)
瞼板腺炎	179	97.2 ( 174/ 179)
角膜炎 (角膜潰瘍を含む)	520	98.1 ( 510/ 520)
その他*	1	( 1/ 1)
計	3122	96.4 (3009/3122)

\*角結膜炎

本剤の術後感染症に対する改善率は、98.6% (69/70) であった。

※ロメフロンの眼科耳科用液（ロメフロンの点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する製剤）とロメフロンのミニムスの眼科耳科用液0.3%を合わせて行った調査で、ロメフロンのミニムスの眼科耳科用液0.3%の有効性評価症例10例を含む。

### 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

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

キノロン系抗菌剤

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位：外眼部

作用機序：細菌のDNAジャイレースに作用し、DNA合成を阻害する。抗菌作用は殺菌的であり、最小殺菌濃度は最小発育阻止濃度とほぼ一致している<sup>3)</sup>。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) DNAジャイレース阻害作用<sup>3)</sup>

ロメフロキサシンはDNAジャイレースのスーパーコイリング活性を強く阻害した。

・DNAジャイレース (*E.coli* KL-16) のスーパーコイリング活性阻害作用

薬 剤	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	ID <sub>50</sub> <sup>※</sup>	
		( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	( $\times 10^{-5}\text{mol}/\text{L}$ )
ロメフロキサシン	0.20	0.67	0.19
ノルフロキサシン	0.10	0.64	0.20
オフロキサシン	0.10	0.80	0.22
ピペミド酸	3.13	50.5	16.7
ナリジスク酸	6.25	87.6	37.7

※スーパーコイリング活性を50%阻害する濃度

2) 抗菌スペクトル<sup>4,5)</sup>

グラム陽性菌、グラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示す。

・好気性菌

(接種菌量: 10<sup>6</sup>CFU/mL)

菌 種		MIC (μg/mL)			
		ロメフロキサシン	OFLX	NFLX	PPA*
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-PJC	0.78	0.39	0.39	12.5
	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.39	0.39	0.39	12.5
	<i>Staphylococcus aureus</i> Terashima	0.78	0.39	0.78	25
	<i>Staphylococcus aureus</i> E-46	0.78	0.39	0.78	25
	<i>Staphylococcus aureus</i> No. 80	0.78	0.39	1.56	50
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 14990	0.78	0.39	0.78	12.5
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> I	3.13	0.78	1.56	>100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> II	6.25	1.56	1.56	>100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> III	6.25	1.56	6.25	>100
	<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203	6.25	1.56	3.13	>100
	<i>Streptococcus pyogenes</i> S-23	6.25	1.56	3.13	>100
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	3.13	1.56	3.13	>100
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> Toronto	3.13	0.78	1.56	100
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	12.5	3.13	12.5	>100
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.2	0.1*	0.39	6.25	
<i>Bacillus anthracis</i>	0.2	0.2*	0.39	6.25	
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.2*	0.1*	0.2*	3.13
	<i>Escherichia coli</i> NIH	0.05*	0.1*	0.1*	1.56
	<i>Escherichia coli</i> K-12	0.1*	0.1*	0.1*	1.56
	<i>Citrobacter freundii</i> NIH 10018-68	0.2*	0.39*	0.2*	3.13
	<i>Salmonella typhi</i> T-287	0.1*	0.05*	0.1*	1.56
	<i>Salmonella typhi</i> 0-901	0.025*	0.025*	0.05*	1.56
	<i>Salmonella paratyphi</i> A	0.1*	0.1*	0.05*	0.78
	<i>Salmonella paratyphi</i> B	0.1*	0.1*	0.1*	1.56
	<i>Salmonella enteritidis</i>	0.1*	0.1*	0.1*	1.56
	<i>Shigella dysenteriae</i> EW-7	0.2*	0.1*	0.2*	1.56
	<i>Shigella flexneri</i> 2a EW-10	0.2*	0.2*	0.2*	1.56
	<i>Shigella boydii</i> EW-28	0.1*	0.1*	0.1*	1.56
	<i>Shigella sonnei</i> EW-33	0.1*	0.1*	0.1*	1.56
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> NCTC 9632	0.1	0.39	0.1	3.13
	<i>Enterobacter cloacae</i> NCTC 9394	0.2	0.2*	0.39	3.13
	<i>Enterobacter aerogenes</i> NCTC 10006	0.2	0.2*	0.39	3.13
	<i>Hafnia alvei</i> NCTC 9540	0.1*	0.1*	0.05*	1.56
	<i>Serratia marcescens</i> IFO 3736	0.78	0.78	0.39	3.13
	<i>Proteus mirabilis</i> 1287	0.1	0.1	0.2	3.13
	<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	0.1	0.1	0.05	3.13
	<i>Providencia inconstans</i> NIH 118	0.2	0.2*	0.1*	3.13
	<i>Providencia rettgeri</i> NIH 96	0.05	0.05*	0.05*	1.56
	<i>Morganella morganii</i> Kono	0.39	0.2*	0.2*	3.13
	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 10211	0.2	0.05	0.1	3.13
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	3.13	1.56	1.56	12.5
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	1.56	1.56	0.78	12.5
	<i>Pseudomonas cepacia</i> NCTC 10743	0.39	0.78	0.2	6.25
	<i>Xanthomonas maltophilia</i> ATCC 13637	0.2	0.2*	1.56*	12.5
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> Ac54	0.78	0.39	3.13	100
	<i>Alcaligenes faecalis</i> IFO 1311	1.56*	0.78*	6.25	25

OFLX: オフロキサシン NFLX: ノルフロキサシン PPA: ピペミド酸

\*眼科の適応外菌種

※眼科用剤なし

・嫌気性菌

(接種菌量: 10<sup>6</sup>CFU/mL)

菌 種*		MIC (μg/mL)			
		ロメフロキサシン	OFLX	NFLX	PPA*
グラム陽性菌	<i>Peptostreptococcus magnus</i> GAI-6026	1.56	3.13	0.78	100
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> GAI-5980	1.56	1.56	3.13	100
	<i>Clostridium perfringens</i> PB6K	1.56	3.13	3.13	50
グラム陰性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> GM-7000	6.25	3.13	25	>100
	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI-5524	12.5	3.13	25	100
	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI-5942	6.25	6.25	50	>100
	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI-5943	6.25	3.13	25	100
	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI-5944	12.5	6.25	>100	100
	<i>Bacteroides fragilis</i> 1010	12.5	50	100	>100
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> GAI-6060	25	12.5	>100	>100
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> GAI-6061	6.25	12.5	>100	>100
	<i>Bacteroides vulgatus</i> GAI-6169	6.25	6.25	>100	100
	<i>Bacteroides distasonis</i> GAI-6872	6.25	6.25	>100	>100

OFLX: オフロキサシン NFLX: ノルフロキサシン PPA: ピペミド酸

\*眼科の適応菌種なし

※眼科用剤なし

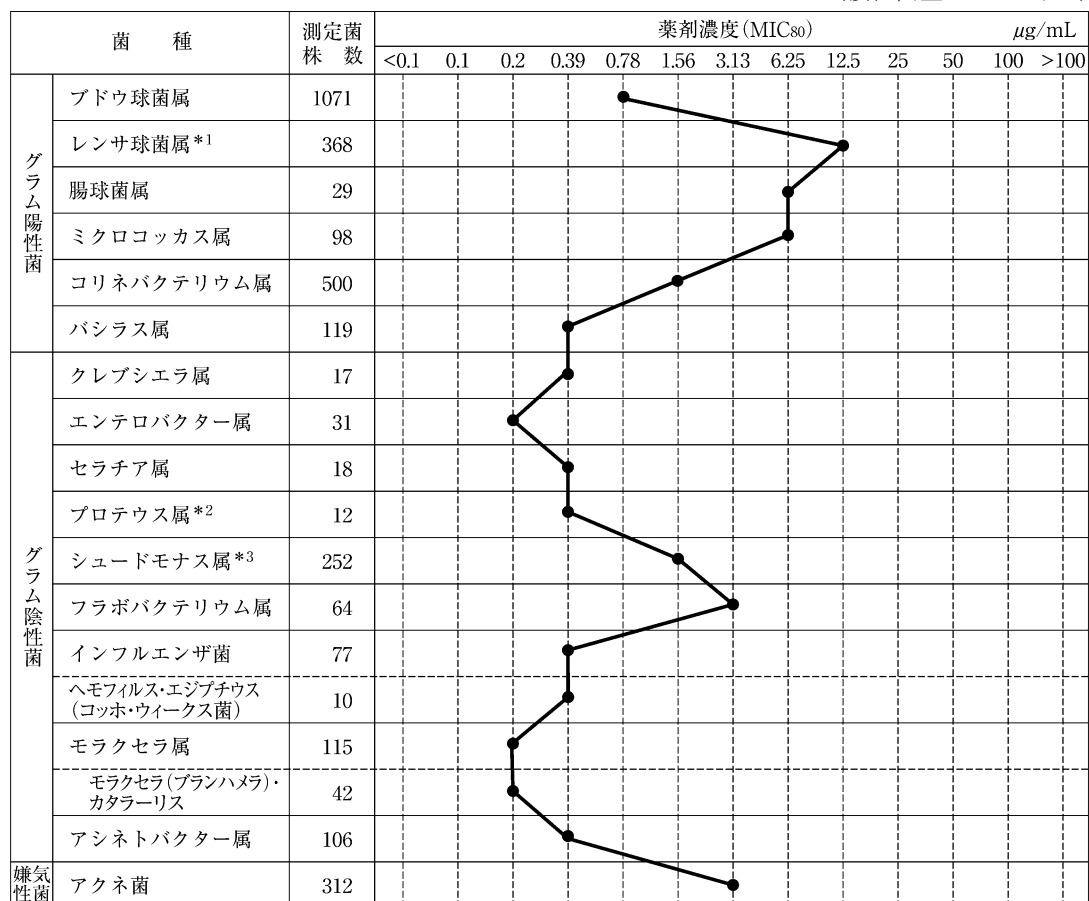
### 3) 眼科臨床分離菌に対する抗菌力

本項に示す成績は承認時の適応菌種に関するものであり、平成16年度の抗菌薬再評価結果を踏まえたものではありません。抗菌薬再評価に基づく適応菌種は7ページを参照ください。

眼科感染症患者から分離されたグラム陽性菌、グラム陰性菌に対し、強い抗菌力を示した。

#### ・眼科臨床分離菌に対する塩酸ロメフロキサシンの抗菌力

(接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/mL)



承認時社内集計

\*1：承認時のデータであるため、レンサ球菌属に肺炎球菌を含む。

\*2：承認時のデータであるため、プロテウス属にモルガネラ・モルガニー及びプロビデンシア属を含む。

\*3：承認時のデータであるため、シュードモナス属に緑膿菌及びバークホルデリア・セバシアを含む。

注) 眼科臨床分離菌に対する抗菌力は臨床文献を中心に千寿製薬で集計した。

### 4) 実験的角膜感染症に対する治療効果<sup>6,7)</sup>

ウサギの角膜実質に緑膿菌あるいは表皮ブドウ球菌の臨床分離株を接種して作成した角膜感染症に対し、0.3%ロメフロキサシン点眼液又は対照として基剤を点眼した試験では、ロメフロキサシン点眼液点眼群では角膜感染症状の抑制を示した。

## 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

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 通常用量での血中濃度

健康成人10名の片眼に0.3%ロメフロキサシン（LFLX）点眼液、他眼に0.5%LFLX点眼液を1回2滴、1日4回、2週間点眼し、最終点眼終了1時間後のLFLXの血中濃度をHPLC法で測定したところ、10例とも検出限界以下（ $<0.005 \mu\text{g/mL}$ ）であった<sup>1)</sup>。

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

該当資料なし

#### (4) クリアランス

該当資料なし

#### (5) 分布容積

該当資料なし

#### (6) 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) 胎児への移行性

該当資料なし

##### (3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

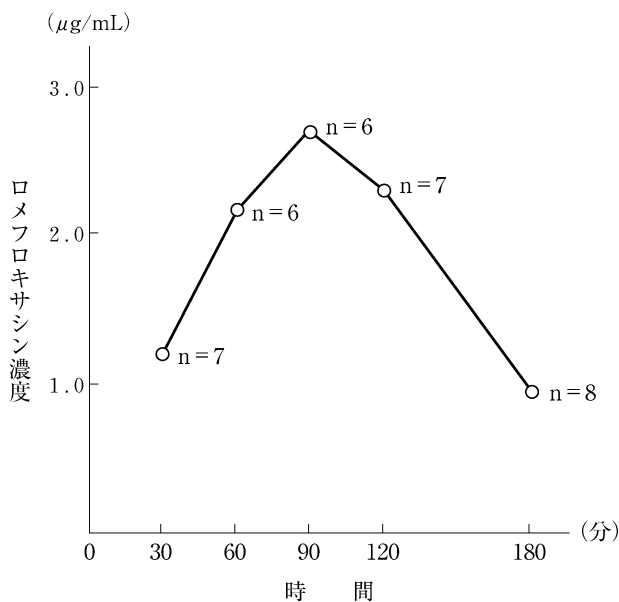
##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性

###### 1) 前房内移行

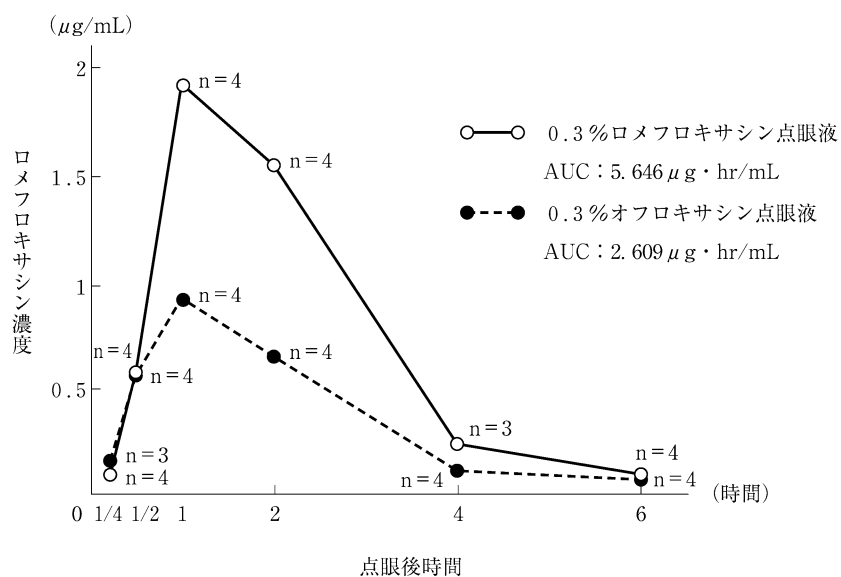
0.3%ロメフロキサシン点眼液を1回1滴、1日5回（承認の用法・用量は1回1滴、1日3回点眼）、2日間点眼し、さらに、翌日に1回1滴、5分間隔で5回点眼して、前房水中のロメフロキサシン濃度を測定したところ、点眼90分後に最高値を示し、その平均は2.69  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (n=6) であった（成人、白内障手術患者）<sup>8)</sup>。



(参考：ウサギ)

ウサギの片眼に0.3%ロメフロキサシン点眼液、他眼に0.3%オフロキサシン点眼液を1滴（約0.05mL）点眼し、前房水内濃度を経時的に測定したところ、次図のとおり推移を示した。

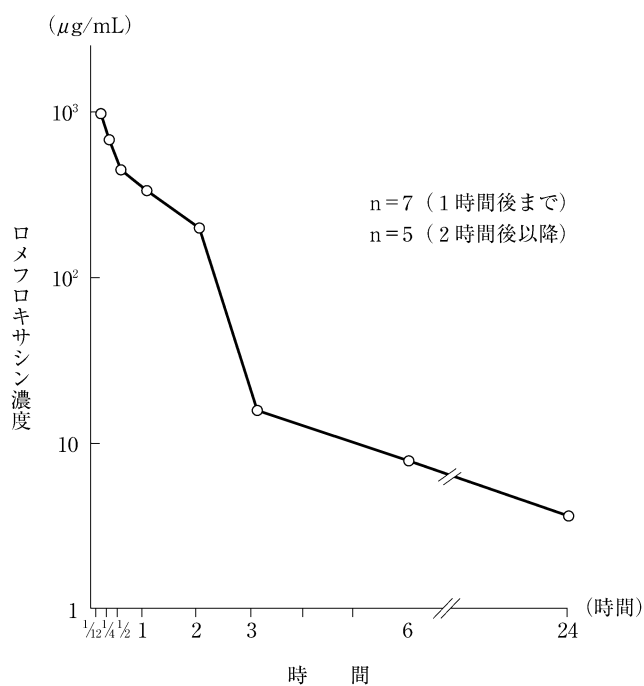
ロメフロキサシン点眼液は点眼後1時間でピークに達し、その値は1.93  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。  
また、AUCは5.646  $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であった。



(社内資料)

## 2) 眼内移行 (参考: ウサギ)<sup>9)</sup>

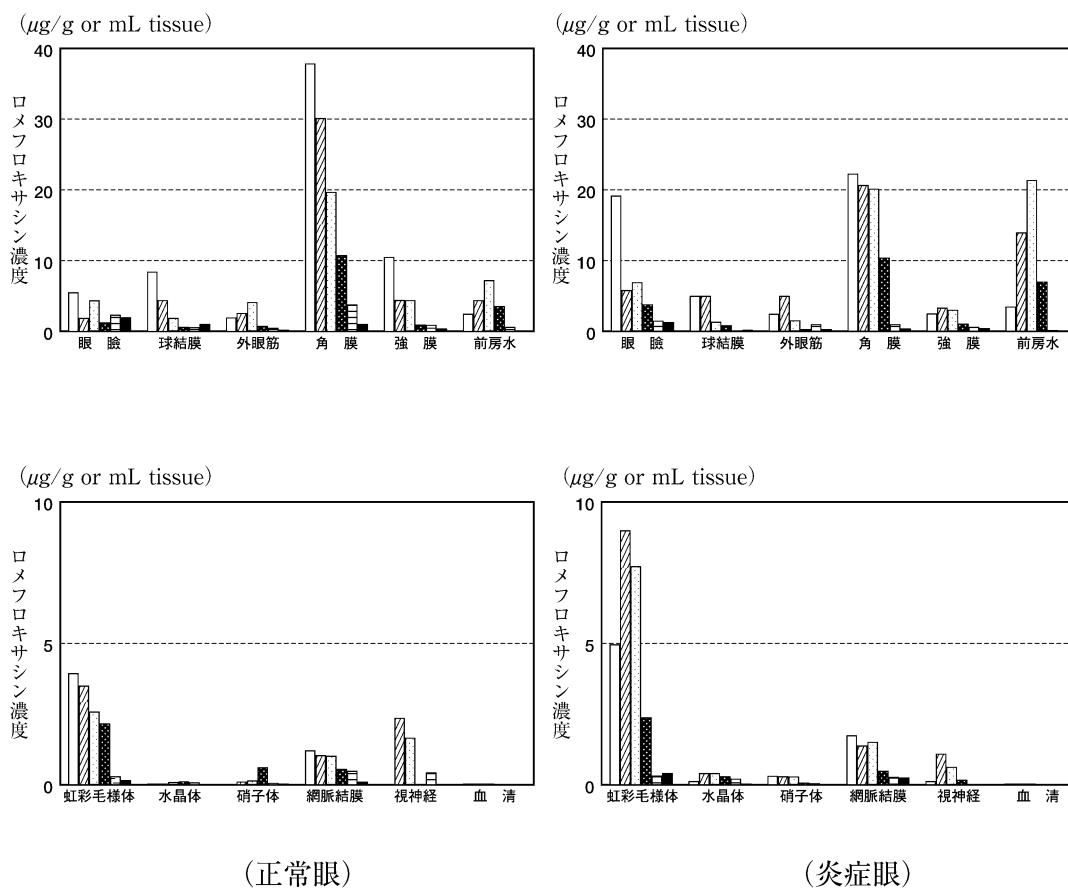
正常及び角膜に炎症を惹起したウサギの片眼に0.3%ロメフロキサシン点眼液を1回0.05mL、2回点眼した試験では、正常眼の結膜嚢内滞留濃度の時間的推移は下図のとおりであった。なお、炎症眼では正常眼より低濃度の傾向が認められた。





正常及び角膜に炎症を惹起したウサギの片眼に0.3%ロメフロキサシン点眼液を1回0.05mL、5分間隔で5回点眼した試験では、点眼15、30分、1、2、6、24時間後の各組織内のロメフロキサシン濃度の時間的推移は下図のとおりであった。

なお、水晶体、硝子体、網脈絡膜、視神経への移行はわずかであり、血清中にはほとんど検出されなかった。



### 3) メラニン親和性 (参考：ウサギ)<sup>10)</sup>

有色ウサギの正常眼に0.3%ロメフロキサシン点眼液を1回0.05mL、4時間間隔で1日3回、14日間点眼した試験では、最終点眼24時間後の眼組織内濃度は虹彩・毛様体で23.3 µg/g、脈絡膜で47.6 µg/g、前房水で0.016 µg/mLであり、メラニン色素を含む組織には高濃度に分布することが認められた。

## 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

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. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当資料なし

### (3) 直接血液灌流

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

**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】**  
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）本剤の成分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、過敏反応を起こす可能性があるため投与しないこと。  
なお、本剤には塩酸ロメフロキサシンの他に、添加物として濃グリセリン、エデト酸ナトリウム水和物、水酸化ナトリウムが含まれている。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

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少限の期間の投与にとどめること。

（解説）「抗菌性物質製剤」に共通の注意事項  
感受性の確認が行われずに漫然と長期に投与することによって起こる耐性菌の出現を防ぐための注意である。

（参考）平成5年1月19日付厚生省安全課長通知薬安第5号に基づいて記載した。

### 5. 慎重投与内容とその理由

**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**  
類似化合物（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）本剤は類似した化合物（キノロン系抗菌剤）との間に交差反応性が認められるので、類似した化合物（キノロン系抗菌剤）に対して過敏症の既往歴のある患者には慎重に投与すること。

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

長期間使用しないこと。

（解説）長期に投与することによって起こる耐性菌の出現を防ぐため記載した。また、本剤は使用成績調査\*において、投与期間29日以上での長期使用の安全性については問題なかったが、有効性については投与期間が28日以下の場合よりも有効率が低い傾向であったことから、十分な改善がみられないままに長期間投与されることを防ぐための注意である。

\*本剤とロメフロロン眼科耳科用液（ロメフロロン点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する製剤）とを合わせて行った調査

## 7. 相互作用

該当しない

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

承認時及び使用成績調査<sup>\*</sup>での総症例4,476例中44例（0.98%）に副作用が認められた。主な副作用は、眼刺激症状（しみる、疼痛、刺激感）24件（0.54%）、癢痒感11件（0.25%）、眼瞼炎4件（0.09%）、結膜炎 3件（0.07%）、結膜充血 2件（0.04%）、角膜炎 1件（0.02%）であった（再審査終了時）。

以下の副作用は上記の調査あるいは自発報告等で認められたものである。

※ロメフロンの眼科耳科用液（ロメフロンの点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する製剤）とロメフロンのミニムス眼科耳科用液0.3%を合わせて行った調査で、ロメフロンのミニムス眼科耳科用液0.3%の投与症例32例を含む。

（解説）承認時迄の調査及び使用成績調査で安全性が評価された4,476例中44例（0.98%）に副作用が認められた（副作用の内容については21ページを参照）。

### 1) 重大な副作用と初期症状

経口剤で、**ショック、アナフィラキシー様症状**（頻度不明）があらわれるとの報告があるので、観察を十分に行い、紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

（解説）本剤の主成分である塩酸ロメフロキサシンを含有している経口剤において使用上の注意に「ショック、アナフィラキシー様症状」の記載があることから、同一成分の情報として記載した。

### 2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
過敏症 <sup>注)</sup>	過敏症状、発疹、蕁麻疹		
眼	菌交代症	眼刺激症状（しみる、疼痛、刺激感）、癢痒感	眼瞼炎、結膜炎、結膜充血、角膜炎

注）発現した場合は投与を中止すること。

（解説）承認時迄の調査及び市販後調査に基づき記載した。

過敏症：承認時迄の調査で発疹の副作用は認められていないが、市販後調査では発疹7件（自発報告7件）、蕁麻疹5件（自発報告5件）が認められた。

眼：承認時迄の調査及び市販後調査では、菌交代症11件（自発報告11件）、眼刺激症状（しみる、疼痛、刺激感）35件（承認時8件、使用成績調査16件、自発報告11件）、癢痒感12件（承認時3件、使用成績調査8件、自発報告1件）、眼瞼炎14件（承認時3件、使用成績調査1件、自発報告10件）、結膜炎9件（承認時2件、使用成績調査1件、自発報告6件）、結膜充血11件（使用成績調査2件、自発報告9件）、角膜炎4件（使用成績調査1件、自発報告3件）が認められた。

（2011年5月社内集計）

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

・項目別副作用発現頻度

対象	時期	承認時迄の調査	使用成績調査 (1994年12月6日～1997年12月5日)	計
調査施設数		56	415	462 <sup>注)</sup>
(1) 調査症例数		914	3562	4476
(2) 副作用発現症例数		12	32	44
(3) 副作用発現件数		16	33	49
(4) 副作用発現症例率 〔(2)/(1)×100(%)〕		1.31	0.90	0.98
副作用の種類	副作用発現件数(%) <sup>*</sup>			
視覚障害	5 (0.55)	9 (0.25)	14 (0.31)	
角膜上皮障害		1 (0.03)	1 (0.02)	
角膜糜爛		1 (0.03)	1 (0.02)	
眼瞼炎	3 (0.33)	1 (0.03)	4 (0.09)	
結膜炎	2 (0.22)	1 (0.03)	3 (0.07)	
結膜充血		2 (0.06)	2 (0.04)	
羞明		1 (0.03)	1 (0.02)	
眼の異物感		2 (0.06)	2 (0.04)	
適用部位障害	11 (1.20)	24 (0.67)	35 (0.78)	
眼刺激症状 (しみる、疼痛、刺激感)	8 (0.88)	16 (0.45)	24 (0.54)	
痒痒感	3 (0.33)	8 (0.22)	11 (0.25)	

再審査終了時集計

※副作用発現件数／調査症例数×100

注) 使用成績調査の調査施設数の合計には同一施設を重複して計算していない。

- ・臨床検査を実施した症例において、本剤との因果関係が示唆された臨床検査値異常は認められなかった。

(3) 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

市販後の使用成績調査(1994年10月5日～2000年10月4日)で収集した症例についての背景別副作用出現率を以下に示す。

要因		調査 症例数	副作用 発現症例数	副作用 発現症例率	検定結果 H検定
診断名	眼瞼炎	120	0	0.00%	d. f. =8 p <sub>o</sub> =0.3991n. s.
	麦粒腫	760	6	0.79%	
	涙嚢炎	78	0	0.00%	
	結膜炎	1497	18	1.20%	
	瞼板腺炎	182	0	0.00%	
	角膜炎	317	1	0.32%	
	角膜潰瘍	207	1	0.48%	
	術後感染症	70	1	1.43%	
	その他	1	0	0.00%	
	承認外疾患	330	5	1.52%	
性別	男	1563	8	0.51%	d. f. =1 p <sub>o</sub> =0.0306*
	女	1999	24	1.20%	
年齢	1歳未満	84	0	0.00%	d. f. =8 p <sub>o</sub> =0.6152n. s.
	1歳以上7歳未満	456	2	0.44%	
	7歳以上15歳未満	315	2	0.63%	
	15歳以上30歳未満	631	4	0.63%	
	30歳以上50歳未満	701	9	1.28%	
	50歳以上65歳未満	579	4	0.69%	
	65歳以上75歳未満	470	7	1.49%	
	75歳以上80歳未満	171	2	1.17%	
80歳以上	155	2	1.29%		
罹病期間	0～3日	2501	22	0.88%	d. f. =4 p <sub>o</sub> =0.6233n. s.
	4～7日	647	7	1.08%	
	8～14日	176	0	0.00%	
	15～30日	90	1	1.11%	
	31日以上	77	0	0.00%	
	不明	71	2	2.82%	
投与前重症度	重症	263	2	0.76%	d. f. =2 p <sub>o</sub> =0.2871n. s.
	中等症	1983	14	0.71%	
	軽症	1298	16	1.23%	
	重症度なし	18	0	0.00%	
基礎疾患・ 合併症の有無	なし	3094	21	0.68%	d. f. =1 p <sub>o</sub> =0.0004***
	あり	468	11	2.35%	
妊娠の有無	なし	1969	23	1.17%	d. f. =1 p <sub>o</sub> =0.8279n. s.
	あり	4	0	0.00%	
	不明	26	1	3.85%	
アレルギー 素因の有無	なし	3353	29	0.86%	d. f. =1 p <sub>o</sub> =0.3965n. s.
	あり	209	3	1.44%	
併用薬剤の 有無	なし	1190	7	0.59%	d. f. =1 p <sub>o</sub> =0.1648n. s.
	あり	2372	25	1.05%	
併用療法の 有無	なし	3137	30	0.96%	d. f. =1 p <sub>o</sub> =0.3193n. s.
	あり	425	2	0.47%	
投与期間	1～3日	3547	17	0.48%	累積集計により 検定せず。
	4～7日	3052	8	0.26%	
	8～14日	1818	5	0.28%	
	15～21日	819	2	0.24%	
	22～28日	450	0	0.00%	
	29日以上 不明	275 15	0 0	0.00% 0.00%	

1日投与回数	3回未満	40	2	5.00%	d. f. =2 p. =0.0138*
	3回	2141	21	0.98%	
	3回超	1366	9	0.66%	
	不明	15	0	0.00%	
1日投与量	3滴未満	38	2	5.26%	d. f. =2 p. =0.0165*
	3滴	2040	18	0.88%	
	3滴超	1469	12	0.82%	
	不明	15	0	0.00%	
総投与量	1～10滴	3547	14	0.39%	累積集計により 検定せず。
	11～30滴	3201	14	0.44%	
	31～50滴	1545	2	0.13%	
	51～100滴	870	2	0.23%	
	101滴以上	300	0	0.00%	
	不明	15	0	0.00%	

#### (4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

2. 禁忌内容とその理由 (p. 19)、5. 慎重投与内容とその理由 (p. 19)、8. 副作用の項 (p. 20) 参照

#### 9. 高齢者への投与

該当しない

#### 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及び授乳中の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。〔妊娠中及び授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

(解説) 本剤は使用成績調査\*において、妊婦については副作用等の発現は認められていないが、集積症例数が少なく4例であった。また、本剤の主成分である塩酸ロメフロキサシンを含有している内服剤の使用上の注意に「動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。」の記載があることより、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する安全性は確立したとはいえないことから記載した。

\*本剤とロメフロロン眼科耳科用液(ロメフロロン点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する製剤)を合わせて行った調査

#### 11. 小児等への投与

低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説) 本剤は承認時及び使用成績調査\*での総症例4,476例のうち15歳未満の症例は992例〔このうち新生児(1ヵ月未満)は13例、乳児(1ヵ月以上1歳未満)は128例、幼児(1歳以上7歳未満)は514例、小児(7歳以上15歳未満)は337例〕で、乳児において1例、幼児において2例、小児において2例の副作用が発現したが、副作用発現率は成人層を上回ることがなかった。また乳児、幼児及び小児については集積症例数も多く、安全性に問題はないと考えられた。

なお、低出生体重児に対しては使用経験はなく、新生児においては13例と使用経験が少なく、安全性は確立していない。

\*本剤とロメフロロン眼科耳科用液(ロメフロロン点眼液0.3%にベンザルコニウム塩化物を含有する製剤)を合わせて行った調査

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

## 13. 過量投与

該当しない

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

- |  |
|--|
| (1) 投与経路：点眼用にのみ使用すること。<br>(2) 投 与 時：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。 |
|--|

（解説）（1）投与経路：本剤は点眼投与の場合にその有効性・安全性が認められており、本剤の点眼以外での使用（点耳、点鼻等）による投与を防ぐため記載した。

（2）投 与 時：本剤の容器の先端が直接目に触れ、薬液が二次汚染されることを防ぐため記載した。

## 15. その他の注意

経口投与により、動物実験（幼若イヌ、幼若ラット）で関節異常がみられたとの報告がある。
--

（解説）塩酸ロメフロキサシンの経口投与により、幼若イヌ、幼若ラットに関節異常が認められており、塩酸ロメフロキサシンの経口剤の使用上の注意に準じ記載した。

## 16. その他



## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

ロメフロキサシン (LFLX) の一般薬理作用についてマウス、ラット、ウサギ及びイヌを用いて中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系及び平滑筋系などに及ぼす影響を検討した。

LFLXは、高用量で自発運動低下、体温降下及び鎮痛作用などの中枢神経抑制症状を惹起したが、反面、痙攣誘発薬の作用を増強するなどの中枢神経刺激作用も示した。また、LFLXは高用量で呼吸数増加、血圧降下及び大腿動脈の血流量増加など呼吸・循環動態の変化を惹起し、胃酸分泌抑制や消化管運動抑制などの自律神経系及び平滑筋系に対する抑制作用も示した<sup>11~13)</sup>。

### 2. 毒性

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>14)</sup>

LD<sub>50</sub> (mg/kg、塩酸ロメフロキサシンとして)

投与経路 \ 動物種	マウス (ICR)		ラット (SD)	
	♂	♀	♂	♀
経口	1,746	1,608	2,133	2,323
静脈内	253	272	338	328
皮下	1,535	1,248	>2,000	1,637

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラット

塩酸ロメフロキサシンを30、100、300及び1,000mg/kg/日、13週間経口投与した結果、100mg/kg/日以上で盲腸の肥大と血清γ-グロブリンの低下がみられたが、いずれも休薬により回復又はその傾向を示す可逆性の変化であった。また、100mg/kg/日以上で関節軟骨の変化がみられた<sup>15)</sup>。(最大無影響量：30mg/kg/日)

また、塩酸ロメフロキサシンを5、10、30及び100mg/kg/日、52週間経口投与した結果、30mg/kg/日以上で血清γ-グロブリンの低下及び関節軟骨の変化、100mg/kg/日群で盲腸重量の増加が認められた<sup>16)</sup>。(最大無影響量：10mg/kg/日)

##### 2) イヌ<sup>17)</sup>

塩酸ロメフロキサシンを12.5、25及び50mg/kg/日、13週間経口投与した結果、25mg/kg/日以上で嘔吐、振戦などの症状、50mg/kg/日群でGPTの上昇と血清脂質の低下が認められた。いずれも休薬により回復する可逆性の変化であった。また、25mg/kg/日以上で関節軟骨の変化がみられた。(最大無影響量：12.5mg/kg/日)

### 3) サ ル

塩酸ロメフロキサシンを25、50及び100mg/kg/日、13週間経口投与した結果、100mg/kg/日群の少数例に体重減少がみられたが、休薬により回復した<sup>18)</sup>。(最大無影響量：50mg/kg/日)

また、塩酸ロメフロキサシンを25、50及び100mg/kg/日、52週間経口投与した結果、100mg/kg/日群の少数例に嘔吐及び一過性の体重減少がみられた<sup>19)</sup>。(最大無影響量：50mg/kg/日)

### (3) 生殖発生毒性試験

#### 1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験<sup>20)</sup>

ラットに塩酸ロメフロキサシンを30、100及び300mg/kg/日経口投与した結果、親動物の交尾能及び受胎能への影響はいずれの用量でも認められなかった。

また、胎児の生存性及び発育に対しても何ら影響は認められなかった。

#### 2) 胎児の器官形成期投与試験<sup>21, 22)</sup>

ラットに塩酸ロメフロキサシンを30、100及び300mg/kg/日経口投与した結果、300mg/kg/日でF<sub>1</sub>胎児の体重減少とこれに伴う化骨遅延が認められた。

しかし、いずれの用量でも催奇形性は認められず、F<sub>1</sub>出生児の生存性、発育、発達及び生殖能に異常は認められなかった。

ウサギに6.25、12.5、25、50及び100mg/kg/日経口投与した結果、母体では腸内細菌叢への影響に伴うと考えられる摂餌量の減少及び衰弱が著しかったが、胎児の催奇形性は認められなかった。

#### 3) 周産期及び授乳期投与試験<sup>23)</sup>

ラットに塩酸ロメフロキサシンを30、100及び300mg/kg/日経口投与した結果、100mg/kg/日以上群で妊娠期間の軽度な延長が認められたが、分娩には異常はなく、F<sub>1</sub>出生児の生存性、発育、発達及び生殖能に対する影響は認められなかった。

また、F<sub>2</sub>胎児の発育、発達にも何ら影響は認められなかった。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 眼毒性

###### ① 点眼試験

ウサギの右眼に0.5%ロメフロキサシン点眼液を、対照として左眼に基剤を1回1滴、30分間隔で16回点眼し、角膜、結膜及び虹彩の障害を検討した試験では、特に異常は認められず、対照群と比較して差は認められなかった。

また、ウサギの右眼に0.5%ロメフロキサシン点眼液を、対照として左眼に生理食塩液を1回2滴、1.5時間間隔で1日6回、4週間連続点眼した試験では、外眼部に異常は認められず、対照群と比較して差は認められなかった。

また、体重の推移、一般症状にも異常は認められなかった。

(社内資料)

###### ② 角膜、結膜細胞に対する影響

ウサギに0.3%ロメフロキサシン点眼液、基剤又は対照として生理食塩液を1日3回、3週間点眼し、電顕で角膜、結膜を観察したところ、いずれの群にも異常は認められず、対照群と差は認められなかった<sup>24)</sup>。

また、ロメフロキサシンの濃度が100 µg/mLになるよう0.3%ロメフロキサシン点眼液を加えた培地でヒト結膜上皮細胞を2週間ならびに3週間培養し、光顕で観察したところ生体眼と同じ形態を示し、また、電顕で観察したところ、上皮細胞は正常構造を呈した<sup>25)</sup>。

###### ③ 網膜に対する影響<sup>26)</sup>

ウサギの左眼に1%ロメフロキサシン溶液0.1mL (ロメフロキサシンとして1,000 µg)、0.3%ロメフロキサシン溶液0.034mL (ロメフロキサシンとして100 µg) をそれぞれ1回及び0.3%ロメフロキサシン溶液0.034mLを1日1回、14日間、右眼には対照として基剤を前房内に注入し、投与4週間後まで網膜電位図 (ERG) を測定した試験では、いずれのERGにも変化は認められなかった。

###### ④ 角膜創傷治癒に対する影響<sup>27)</sup>

ウサギの両眼に角膜上皮全層にわたる欠損創を作り、右眼に0.3%ロメフロキサシン点眼液を、対照として左眼に生理食塩液を上皮創作製直後より、1時間毎に12時間、その後6時間毎に点眼し、54時間後まで上皮創の面積を測定した試験では、対照と差がなく、創傷治癒を遅延させる作用は認められなかった。

## 2) 抗原性

モルモット、マウス及びウサギを用いて検討した結果、ハプテンとして異種蛋白質と結合させたロメフロキサシンに抗原性が認められ、他のキノロンハプテンとの間に免疫学的交差反応性も認められたが、ロメフロキサシンそれ自体には抗原性（免疫原性及び過敏症誘発原性）はなかった。

また、ヒト赤血球直接クームス反応を陽性化させる作用も認められなかった<sup>28, 29)</sup>。

ロメフロキサシンに対して、特異的に感作されたモルモットに0.3%ロメフロキサシン点眼液を点眼した試験では、眼局所に弱い炎症反応が認められた。

## 3) 変異原性<sup>30~32)</sup>

細菌を用いた復帰突然変異試験、誘発突然変異頻度試験、チャイニーズハムスターの培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験では、いずれも陰性であった。

## 4) 腎毒性<sup>33)</sup>

日本白色種雄ウサギに対して、塩酸ロメフロキサシン50及び200mg/kg/日（経口）並びに12.5及び50mg/kg/日（静注）を、それぞれ7日間連続投与した結果、いずれの投与群でも塩酸ロメフロキサシンの腎臓に対する悪影響は認められなかった。

## 5) 関節毒性<sup>34)</sup>

幼若、若齢及び成熟ラット（塩酸ロメフロキサシン30、100、200、300、1,000mg/kg/日）又はイヌ（塩酸ロメフロキサシン2.5、5、10、20、40mg/kg/日）に7日間連続経口投与した結果、ラット及びイヌとも類似のキノロン系抗菌剤と同様、関節軟骨障害（関節軟骨に水疱）が認められたが、その変化は加齢に伴い明らかに減弱し、成熟ラットでは認められなかった。

（社内資料）

## 6) 紫外線照射試験

モルモットに塩酸ロメフロキサシン経口投与後、剃毛皮膚に紫外線を照射すると、軽度な紅斑が認められた。

（社内資料）

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

使用期限：製造後3年

外箱に表示の使用期限内に使用すること（使用期限内であっても、開栓後は速やかに使用すること）。

### 2. 貯法・保存条件

貯法：室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

注意－医師等の処方せんにより使用すること。

### 4. 承認条件

なし

### 5. 包装

5 mL×10

5 mL×50

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：（内用剤） バレオンカプセル100mg、バレオン錠200mg、ロメバクトカプセル100mg

（外用剤） ロメフロム耳科用液0.3%、ロメフロムミニムス眼科耳科用液0.3%

同効薬：オフロキサシン点眼液、ガチフロキサシン点眼液、

トスフロキサシン点眼液、ノルフロキサシン点眼液、

モキシフロキサシン点眼液、レボフロキサシン点眼液

### 7. 国際誕生年月日

1990年1月31日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2007年9月10日

承認番号：21900AMX01434000

9. 薬価基準収載年月日

2007年12月21日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

なし

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日：2004年3月23日

再評価結果通知年月日：2004年9月30日

12. 再審査期間

6年（1994年10月5日～2000年10月4日満了）

13. 長期投与の可否

本剤は平成18年3月6日付、厚生労働省告示第107号（改正：平成20年3月19日付、厚生労働省告示第97号）、第10、2「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。本剤は抗菌剤であり、用法・用量に関連する使用上の注意の項に「疾病の治療上必要な最少限の期間の投与にとどめること」の記載もあることから、長期投与には注意が必要である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由の項（P.19）を参照。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

1319734Q1042

15. 保険給付上の注意

なし

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) 田村 修 他：あたらしい眼科, **5**, 767, 1988.
- 2) 内田 幸男 他：眼科臨床医報, **84**, 51, 1990.
- 3) 廣瀬 徹 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 1, 1988.
- 4) 西野 武志 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 57, 1988.
- 5) 桶崎 英一 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 99, 1988.
- 6) 栗山 裕 他：日本眼科紀要, **44**, 434, 1993.
- 7) 王 麗萍 他：日本眼科紀要, **41**, 1291, 1990.
- 8) 児玉 俊夫：眼科臨床医報, **85**, 493, 1991.
- 9) 大石 正夫 他：日本眼科学会雑誌, **92**, 1825, 1988.
- 10) 寺井 正 他：あたらしい眼科, **10**, 2067, 1993.
- 11) 森川 宏二 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 265, 1988.
- 12) 森川 宏二 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 284, 1988.
- 13) 山本 研一 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 300, 1988.
- 14) 猪俣 哲行 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 338, 1988.
- 15) 野村 岳之 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 343, 1988.
- 16) 野村 岳之 他：実中研・前臨床研究報, **14**, 1, 1988.
- 17) Robert J. Harling et al. : 薬理と治療, **16**, 3139, 1988.
- 18) 野村 岳之 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 371, 1988.
- 19) 野村 岳之 他：実中研・前臨床研究報, **14**, 23, 1988.
- 20) J.M. Tesh et al. : The Japanese Journal of Antibiotics, **41**, 1341, 1988.
- 21) J.M. Tesh et al. : The Japanese Journal of Antibiotics, **41**, 1352, 1988.
- 22) 梅村 建夫 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 391, 1988.
- 23) J.M. Tesh et al. : The Japanese Journal of Antibiotics, **41**, 1370, 1988.
- 24) 石橋 康久 他：あたらしい眼科, **5**, 1637, 1988.
- 25) 瀬川 雄三 他：あたらしい眼科, **11**, 925, 1994.
- 26) 田村 修 他：眼科臨床医報, **83**, 2517, 1989.
- 27) 石橋 康久 他：あたらしい眼科, **8**, 815, 1991.
- 28) 沼田 弘明 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 411, 1988.
- 29) 沼田 弘明 他：実中研・前臨床研究報, **14**, 41, 1988.
- 30) 桶崎 英一 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 422, 1988.
- 31) 脇阪 義治 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 428, 1988.
- 32) 田中 憲徳 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 433, 1988.
- 33) 小林 文彦 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 449, 1988.
- 34) 下 武男 他：Chemotherapy, **36** (S-2), 439, 1988.

## 2. その他の参考文献

- 内田 幸男：日本眼科紀要, **42**, 59, 1991.  
皆川 玲子：眼科臨床医報, **85**, 1627, 1991.  
清原 尚：新薬と臨床, **40**, 753, 1991.  
石本 聖一：眼科臨床医報, **85**, 3033, 1991.  
大原 國俊 他：眼科臨床医報, **85**, 2778, 1991.  
大橋 裕一 他：眼科臨床医報, **85**, 3028, 1991.  
森川 泰行 他：眼科臨床医報, **85**, 2182, 1991.  
高島 まゆみ 他：薬理と治療, **19**, 1579, 1991.  
浦田 謙二 他：眼科臨床医報, **85**, 2350, 1991.  
市川 一夫 他：眼科臨床医報, **85**, 1409, 1991.  
村田 修 他：あたらしい眼科, **7**, 1501, 1990.

## 3. 文献請求先

〈文献請求先・製品情報お問合せ先〉

千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室

〒541-0046 大阪市中央区平野町二丁目5番8号

TEL ☎ 0120-06-9618 FAX 06-6201-0577

受付時間 9:00~17:30 (土、日、祝日を除く)



## XII. 参考資料

主な外国での発売状況

- ・ LOMEFLON SOLUTION FOR EYE AND EAR (Choongwae Pharma、韓国、1998年発売)

## XIII. 備 考

その他の関連資料