明　細　書

発明の名称 ：

レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤、眼感染症の治療方法、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物、ならびにその使用

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤であって、１眼あたり１滴、１日３回点眼されるように用いられることを特徴とする点眼剤に関する。また本発明は、このようなレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を用いた眼感染症の治療方法に関する。また、本発明は、前記眼感染症の治療に使用するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物に関する。さらに本発明は、このようなレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の、前記眼感染症の治療剤を製造するための使用にも関する。

背景技術

[0002] レボフロキサシンは、ＤＮＡジャイレースおよびトポイソメラーゼＩＶを阻害することにより抗菌活性を発現するニューキノロン系抗菌剤の一つであり、汎用されている。我が国においても、レボフロキサシンの広い抗菌スペクトルとその優れた抗菌力から、レボフロキサシンを有効成分とする抗菌点眼薬は０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液（クラビット（登録商標）点眼液０．５％）として汎用されている。

[0003] しかしながら、０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を以ってしても眼感染症を短期間で治癒できないことがあり、そのような場合には、レボフロキサシン点眼液を長期間に亙り使用し続けることとなる。一方で、最近になって、０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を長期間使用することにより耐性菌が出現するとの報告がなされている。例えば、あたらしい眼

科, 21(11), 1531-1534 (2004)（非特許文献１）には、長期点眼患者の結膜嚢について細菌学的調査を実施したところ、レボフロキサシン非点眼群では臨床分離株の２４％（６／２５）がニューキノロン耐性であったのに対して、０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン３ヶ月点眼群においては臨床分離株の７１％（２０／２８）がニューキノロン耐性であったことが報告されている。また、日本眼科学会雑誌, 110(12), 973-983 (2006)（非特許文献２）には、細菌性角膜炎患者から臨床分離されたメチシリン感受性黄色ブドウ球菌の約１０%がレボフロキサシン耐性であったことも報告されている。

[0004] このように、レボフロキサシン点眼液を長期間に亙り点眼し続けると、眼感染症起炎菌のレボフロキサシン耐性化が進み、将来的にはレボフロキサシンの眼感染症に対する有効性が低下してしまうリスクがある。さらに、レボフロキサシン点眼液の使用期間が長期化すればするほど、結果として、レボフロキサシン耐性化が進むという悪循環に陥ることになる。

[0005] したがって、レボフロキサシン点眼液により短期間で眼感染症を治癒させ、眼感染症起炎菌のレボフロキサシンへの曝露期間を短くすることは、レボフロキサシン耐性菌の出現を阻止し、ひいては将来におけるレボフロキサシン点眼液の眼感染症に対する有効性を確保する上で、極めて重要なことである。しかしながら、レボフロキサシン点眼液をどのような用法または用量で点眼投与すれば、より短期間で眼感染症を治癒できるのかは明らかになっておらず、また、レボフロキサシン点眼液の用法または用量を変更すれば、従来の用法または用量（０．５％（ｗ／ｖ）、１日３回点眼）よりも副作用の発現率が却って増大することもある。したがって、レボフロキサシン点眼液の用法または用量を変更する場合には、従来の用法または用量よりも短期間で眼感染症を治癒することによってレボフロキサシン耐性菌の出現を阻止することに加えて、従来の用法または用量よりも副作用の発現率を増大させないことが求められる。

[0006] ところで、特許文献１には、０．３～４．０％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンおよび多価アルコールを含有する点眼液が開示されている。しか

しながら、特許文献１は、レボフロキサシン点眼液に多価アルコールを配合することによって該点眼液の防腐効果を改善する発明であり、レボフロキサシン点眼液をどのような用法または用量で点眼投与すれば、より短期間で眼感染症を治癒できるのか、また、耐性菌の出現を阻止できるのかについては記載も示唆もされていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特表２００７－５２６２３１号公報

非特許文献

[0008] 非特許文献1：あたらしい眼科, 21(11), 1531-1534 (2004)

非特許文献2：日本眼科学会雑誌, 110(12), 973-983 (2006)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] したがって、レボフロキサシン点眼液に関して、レボフロキサシン耐性菌の出現を阻止するために従来の用法または用量よりも短期間で眼感染症を治癒し、且つ副作用の発現率も増大させない新たな用法または用量のレボフロキサシン点眼液を探索することは興味深い課題である。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、種々の用法または用量のレボフロキサシン点眼液を用いて各種検討を行ったところ、１眼あたり１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液１滴を１日３回点眼する用法または用量（以下、「本用法用量」ともいう）を選択すれば、１眼あたり０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液１滴を１日３回点眼する用法または用量（以下、「従来用法用量」ともいう）の場合よりも、短期間で細菌性結膜炎を治癒させることができ、しかも副作用の発現率が増大しないことを見出し、本発明に至った。短期間で眼感染症を治癒させることは眼感染症起炎菌のレボフロキサシンへの曝露期間を短縮することになるので、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、結果的

には、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の長期使用を原因とする耐性菌の出現を抑制することが期待される。

[0011] また、本発明者らは、ウサギ角膜上皮剥離モデルを用いた検討から、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼では前眼部に特に異常所見を認めないものの、３．０％（ｗ／ｖ）以上の濃度のレボフロキサシン点眼液を１日３回点眼した場合には、前眼部に異常所見および角膜上皮創傷治癒の遅延が認められることをも見出した。本知見は、１．５％（ｗ／ｖ）を超える濃度（用量）のレボフロキサシン点眼液を選択した場合、副作用の発現頻度が上昇する可能性を示唆するものである。

[0012] さらに、本発明者らは、眼球結膜組織濃度シミュレーションモデルを用いて引き続き検討を行ったところ、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液は短期間（２４時間）の使用で黄色ブドウ球菌の耐性化を導くのに対し、本用法用量のレボフロキサシン点眼液では、驚くべきことに、この耐性化がほぼ完全に阻止されることを見出した。すなわち、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の短期使用を原因とする黄色ブドウ球菌などの眼感染症起炎菌の耐性化を、直接的に抑制しうる。

[0013] つまり、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、副作用を増大させることなく短期間で眼感染症を治療する上、従来用法用量のレボフロキサシンの長期および／または短期使用により生じる眼感染症起炎菌の耐性化を効果的に抑制する、優れた眼感染症治療用点眼剤である。

[0014] すなわち、本発明は、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤であって、１眼あたり１滴、１日３回点眼されるように用いられることを特徴とする点眼剤である。

[0015] また、本発明の１つの態様は、本用法用量で用いられることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤であって、該眼感染症が結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より

選択される少なくとも一つの感染症である、点眼剤である。

[0016] また、本発明の他の態様は、本用法用量で用いられることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤であって、該眼感染症の起炎菌が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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少なくとも１種の菌である、点眼剤である。

[0017] また、本発明の他の態様は、本用法用量で用いられることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する結膜炎治療用点眼剤であって、該結膜炎の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、点眼剤である。ここにおいて、結膜炎は細菌性結膜炎であり、ブドウ球菌属は黄色ブドウ球菌であることが好ましい。

[0018] 本発明はまた、患者に、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を１眼あたり１滴、１日３回点眼することを含む、眼感染症の治療方法についても提供する。

[0019] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、患者に、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を点眼することを含む眼感染症の治療方法であって、該眼感染症が結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より選択される少なくとも一つの感染症である、眼感染症の治療方法である。

[0020] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、患者に

、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を点眼することを含む眼感染症の治療方法であって、眼感染症の起炎菌が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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少なくとも１種の菌である、眼感染症の治療方法である。

[0021] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、患者に、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を点眼することを含む眼感染症の治療方法であって、眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、眼感染症の治療方法である。

[0022] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、患者に、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を点眼することを含む結膜炎の治療方法であって、該結膜炎の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、治療方法である。ここにおいて、結膜炎は細菌性結膜炎であり、ブドウ球菌属は黄色ブドウ球菌であることが好ましい。

[0023] 本発明はまた、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を１眼あたり１滴、１日３回点眼することを含む眼感染症の治療に使用するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物についても提供する。

[0024] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を点眼することを含む眼感染症の治療

に使用するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物であって、該眼感染症が結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より選択される少なくとも一つの感染症である、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

[0025] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を点眼することを含む眼感染症の治療に使用するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物であって、眼感染症の起炎菌が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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少なくとも１種の菌である、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

[0026] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を点眼することを含む眼感染症の治療に使用するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物であって、眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

[0027] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を点眼することを含む結膜炎の治療に使用するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物であって、該結膜炎の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。ここにお

いて、結膜炎は細菌性結膜炎であり、ブドウ球菌属は黄色ブドウ球菌であることが好ましい。

[0028] 本発明はさらに、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤であって、１眼あたり１滴、１日３回点眼することを特徴とする点眼剤を製造するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用についても提供する。

[0029] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤を製造するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用であって、該眼感染症が結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より選択される少なくとも一つの感染症である、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用である。

[0030] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤を製造するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用であって、眼感染症の起炎菌が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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少なくとも１種の菌である、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用である。

[0031] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩また

はそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤を製造するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用であって、眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用である。

[0032] また、本発明の他の態様は、本用法用量であることを特徴とする、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する結膜炎治療用点眼剤を製造するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用であって、該結膜炎の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用である。ここにおいて、結膜炎は細菌性結膜炎であり、ブドウ球菌属は黄色ブドウ球菌であることが好ましい。

発明の効果

[0033] 後述する臨床試験の結果から明らかなように、本用法用量（１．５％（ｗ／ｖ）、１日３回点眼）のレボフロキサシン点眼液は、従来用法用量（０．５％（ｗ／ｖ）、１日３回点眼）のレボフロキサシン点眼液を用いる場合よりも種々の起炎菌から発症した細菌性結膜炎の短期治癒率を顕著に改善し、しかも、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は従来用法用量のレボフロキサシン点眼液よりも高濃度であるにもかかわらず、副作用の発現率を増大させない。短期間で眼感染症を治癒させることは眼感染症起炎菌のレボフロキサシンへの曝露期間を短縮することになるので、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、結果的には、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の長期使用を原因とする耐性菌の出現を抑制することが期待される。

[0034] また、後述する眼毒性試験の結果からも明らかなように、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼は前眼部に特に異常所見を認めないものの、３．０％（ｗ／ｖ）以上の濃度のレボフロキサシン点眼液を１日３回点眼した場合には、前眼部の異常所見および角膜上皮創傷治癒の遅延が認められる。したがって、１．５％（ｗ／ｖ）を超える濃度（用量）のレ

ボフロキサシン点眼液を選択した場合、副作用の発現頻度が上昇する可能性がある。

[0035] さらに、後述する眼内動態試験および薬理試験（眼球結膜組織濃度シミュレーションモデル）の結果から明らかなように、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液は短期間（２４時間）の使用で黄色ブドウ球菌の耐性化を導くのに対し、本用法用量のレボフロキサシン点眼液では、驚くべきことにこの耐性化がほぼ完全に阻止される。すなわち、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の短期使用を原因とする黄色ブドウ球菌などの眼感染症起炎菌の耐性化を直接的に抑制しうる。

[0036] つまり、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、副作用を増大させることなく短期間で眼感染症を治療する上、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の長期および／または短期使用により生じる眼感染症起炎菌の耐性化を効果的に抑制することから、優れた眼感染症治療用点眼剤となりうる。またレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を用いた眼感染症の治療方法、前記眼感染症の治療に使用するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物、ならびに、レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の、前記眼感染症の治療剤を製造するための使用についても提供される。

図面の簡単な説明

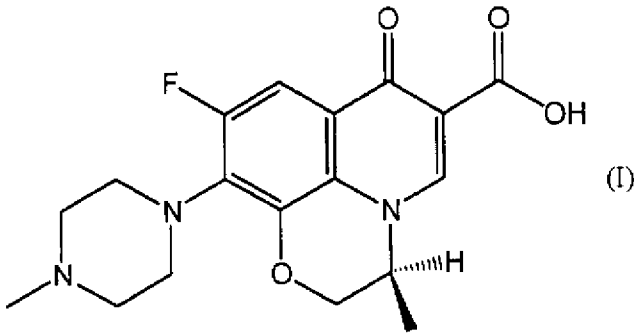
[0037] [図1]１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液または０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液をそれぞれ１回点眼した後の眼球結膜中のレボフロキサシン濃度の推移を示すグラフであり、縦軸は眼球結膜中レボフロキサシン濃度（ｎｇ／ｇ組織）、横軸は投与後時間（ｈｒ）である。

[図2]１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン前処置、０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン前処置、レボフロキサシン前処置なしの各群についてのレボフロキサシン濃度と生菌数との関係示すグラフであり、縦軸は生菌数（ｌｏｇＣＦＵ／ｍＬ）、横軸はレボフロキサシン濃度（μｇ／ｍＬ）である。

発明を実施するための形態

[0038] レボフロキサシンは、下記の化学構造式（Ｉ）で示される化合物である。

[0039] [化1]



(I)

[0040] レボフロキサシンの塩としては、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、酒石酸、アジピン酸、グルコン酸、グルコヘプト酸、グルクロン酸、テレフタル酸、メタンスルホン酸、乳酸、馬尿酸、１，２－エタンジスルホン酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸、オレイン酸、パモ酸、ポリガラクツロン酸、ステアリン酸、タンニン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、硫酸ラウリルエステル、硫酸メチル、ナフタレンスルホン酸、スルホサリチル酸などの有機酸との塩、臭化メチル、ヨウ化メチルなどとの四級アンモニウム塩、臭素イオン、塩素イオン、ヨウ素イオンなどのハロゲンイオンとの塩、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、鉄、亜鉛などとの金属塩、アンモニアとの塩、トリエチレンジアミン、２－アミノエタノール、２，２－イミノビス（エタノール）、１－デオキシ－１－（メチルアミノ）－２－Ｄ－ソルビトール、２－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）－１，３－プロパンジオール、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ビス（フェニルメチル）－１，２－エタンジアミンなどの有機アミンとの塩などが挙げられる。

[0041] レボフロキサシンまたはその塩の溶媒和物としては、医薬として許容され

る溶媒和物であれば特に制限なく、水和物（１／２水和物、１水和物、２水和物など）、有機溶媒和物などが挙げられるが、好ましくは、水和物（１／２水和物、１水和物または２水和物）である。

[0042] レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物に、結晶多形および結晶多形群（結晶多形システム）が存在する場合には、それらの結晶多形体および結晶多形群（結晶多形システム）も本発明の範囲に含まれる。ここで、結晶多形群（結晶多形システム）とは、それら結晶の製造、晶出、保存などの条件および状態（なお、本状態には製剤化した状態も含む）により、結晶形が変化する場合の各段階における個々の結晶形およびその過程全体を意味する。

[0043] 本発明のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物として好ましいのはレボフロキサシンの水和物であり、さらに好ましいのはレボフロキサシンの１／２水和物である。

[0044] レボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、特公平３－２７５３４号公報および特公平７－４７５９２号公報に記載された方法に従って製造できる。また、本発明においては、市販されているレボフロキサシン塩酸塩（和光純薬社製、カタログ番号：５５５－７０９３１など）を用いることもできる。

[0045] 本発明において、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液（以下、「本点眼液」ともいう）とは、有効成分として、１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシン（フリー体）もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液である。

[0046] 本点眼液は、汎用されている技術を用い、必要に応じて製薬学的に許容され得る添加剤を用いて調製することができる。

[0047] 本点眼液は、例えば、塩化ナトリウム、濃グリセリンなどの等張化剤；塩酸、水酸化ナトリウムなどのｐＨ調整剤；リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの緩衝化剤；ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシル４０、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの界面活性剤

；クエン酸ナトリウム、エデト酸ナトリウムなどの安定化剤；塩化ベンザルコニウム、パラベンなどの防腐剤などから必要に応じて選択して用い、調製することができる。本点眼液のｐＨは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、通常４～８の範囲内が好ましい。

[0048] 本発明において、本点眼液「１滴」を点眼するとは、通常、１０～６０μＬの本点眼液を点眼することを意味する。

[0049] 本発明において、本点眼液の「１日３回点眼」とは、２４時間以内に本点眼液を３回点眼することを意味し、好ましくは、朝、昼および夜に各１回点眼することを意味する。

[0050] 本発明において、眼感染症（ｏｃｕｌａｒ ｉｎｆｅｃｔｉｏｎ）としては、結膜炎（ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ）、角膜炎（ｋｅｒａｔｉｔｉｓ）、眼瞼炎（ｂｌｅｐｈａｒｉｔｉｓ）、涙嚢炎（ｄａｃｒｙｏａｄｅｎｉｔｉｓ）、涙小管炎（ｌａｃｒｉｍａｌ ｃａｎａｌｉｃｕｌｉｔｉｓ）、瞼板腺炎（ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｔａｒｓａｌ ｇｌａｎｄ）、麦粒腫（ｈｏｒｄｅｏｌｕｍ）および眼内炎（ｅｎｄｏｐｈｔｈａｌｍｉｔｉｓ）などが挙げられる。

[0051] 本発明において、結膜炎の具体例としては、細菌性結膜炎（ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ）、カタル性結膜炎（ｃａｔａｒｒｈａｌ ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ）、化膿性結膜炎（ｐｕｒｕｌｅｎｔ ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ）、偽膜性結膜炎（ｐｓｅｕｄｏｍｅｍｂｒａｎｏｕｓ ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ）、結膜フリクテン（ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖａｌ ｐｈｌｙｃｔｅｎｕｌｅ）など；角膜炎の具体例としては、細菌性角膜炎（ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｋｅｒａｔｉｔｉｓ）、角膜潰瘍（ｃｏｒｎｅａｌ ｕｌｃｅｒ）、角膜フリクテン（ｃｏｒｎｅａｌ ｐｈｌｙｃｔｅｎｕｌｅ）など；眼瞼炎の具体例としては、眼瞼縁炎（ｍａｒｇｉｎａｌ ｂｌｅｐｈａｒｉｔｉｓ）、眼瞼皮膚炎（ｅｙｅｌｉｄ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｓ）、眼角眼瞼炎（ａｎｇｕｌａｒ ｂｌｅｐｈａｒｉｔｉｓ）、ブドウ球菌性眼瞼炎（ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃａｌ ｂｌｅｐｈ

ａｒｉｔｉｓ）、脂漏性眼瞼炎（ｓｅｂｏｒｒｈｅｉｃ ｂｌｅｐｈａｒｉｔｉｓ）など；涙嚢炎の具体例としては、急性涙嚢炎（ａｃｕｔｅ ｄａｃｒｙｏｃｙｓｔｉｔｉｓ）、慢性涙嚢炎（ｃｈｒｏｎｉｃ ｄａｃｒｙｏｃｙｓｔｉｔｉｓ）、新生児涙嚢炎（ｄａｃｒｙｏｃｙｓｔｉｔｉｓ ｏｆ ｔｈｅ ｎｅｗｂｏｒｎ）など；麦粒腫の具体例としては、外麦粒腫（ｅｘｔｅｒｎａｌ ｈｏｒｄｅｏｌｕｍ）、内麦粒腫（ｉｎｔｅｒｎａｌ ｈｏｒｄｅｏｌｕｍ）など；眼内炎の具体例としては、細菌性眼内炎（ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｅｎｄｏｐｈｔｈａｌｍｉｔｉｓ）、内眼手術後の術後眼内炎（ｅｎｄｏｐｈｔｈａｌｍｉｔｉｓ ａｆｔｅｒ ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ ｓｕｒｇｅｒｙ）などを挙げることができる。

[0052] 本発明において、細菌性結膜炎には急性細菌性結膜炎（ａｃｕｔｅ ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ）および慢性細菌性結膜炎（ｃｈｒｏｎｉｃ ｂａｃｔｅｒｉａｌ ｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖｉｔｉｓ）が含まれ、瞼板腺炎にはマイボーム腺炎（ｍｅｉｂｏｍｉｔｉｓ）が含まれる。また、本発明における内眼手術には、白内障手術、緑内障手術、網膜硝子体手術などが含まれる。

[0053] 本用法用量のレボフロキサシン点眼液が使用される眼感染症として好ましいのは結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より選択される少なくとも一つの感染症であり、より好ましいのは結膜炎であり、さらに好ましいのは細菌性結膜炎である。

[0054] 本発明の眼感染症の起炎菌としては、例えば、レボフロキサシン感性のブドウ球菌属（ｇｅｎｕｓ Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）、レンサ球菌属（ｇｅｎｕｓ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、肺炎球菌（Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ）、腸球菌属（ｇｅｎｕｓ Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ）、ミクロコッカス属（ｇｅｎｕｓ Ｍｉｃｒｏｃｏｃｃｕｓ）、モラクセラ属（ｇｅｎｕｓ Ｍｏｒａｘｅｌｌａ）、コリネバクテリウム属（ｇｅｎｕｓ Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ）、クレブシエラ属（ｇｅｎｕｓ Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ）、エンテロバクター属（ｇｅｎｕ

ｓ Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ）、セラチア属（ｇｅｎｕｓ Ｓｅｒｒａｔｉａ）、プロテウス属（ｇｅｎｕｓ Ｐｒｏｔｅｕｓ）、モルガネラ・モルガニー（Ｍｏｒｇａｎｅｌｌａ ｍｏｒｇａｎｉｉ）、インフルエンザ菌（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ）、ヘモフィルス・エジプチウス／コッホ・ウィークス菌（Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ａｅｇｙｐｔｉｕｓ）、シュードモナス属（ｇｅｎｕｓ Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ）、緑膿菌（Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｅｒｕｇｉｎｏｓａ）、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア（Ｓｔｅｎｏｔｒｏｐｈｏｍｏｎａｓ ｍａｌｔｏｐｈｉｌｉａ）、アシネトバクター属（ｇｅｎｕｓ Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ）、アクネ菌（Ｐｒｏｐｉｏｎｉｂａｃｔｅｒｉｕｍ ａｃｎｅｓ）、淋菌（Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｇｏｎｏｒｒｈｏｅａｅ）、バチルス属（ｇｅｎｕｓ Ｂａｃｉｌｌｕｓ）、クロストリジウム属（ｇｅｎｕｓ Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ）、コマモナス属（ｇｅｎｕｓ Ｃｏｍａｍｏｎａｓ）などを挙げることができる。

[0055] 本発明において、前記ブドウ球菌属の具体例としては、黄色ブドウ球菌（Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ）、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌（Ｃｏａｇｕｌａｓｅ Ｎｅｇａｔｉｖｅ Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｕｓ）など；前記レンサ球菌属の具体例としては、α型レンサ球菌（α－ｈｅｍｏｌｙｔｉｃ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、β型レンサ球菌（β－ｈｅｍｏｌｙｔｉｃ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、γ型連鎖球菌（γ－ｈｅｍｏｌｙｔｉｃ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Ａ群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ａ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Ｂ群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｂ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Ｃ群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｃ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Ｄ群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｄ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Ｅ群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｅ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Ｆ群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｆ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Ｇ群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｇ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Ｈ群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｈ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）

、K群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｋ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、L群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｌ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、M群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｍ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、N群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｎ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、O群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｏ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、P群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｐ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、Q群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｑ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、R群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｒ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、S群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｓ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）、T群レンサ球菌（Ｇｒｏｕｐ Ｔ Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ）；腸球菌属の具体例としては、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｆａｅｃａｌｉｓ、Ｅｎｔｅｒｏｃｏｃｃｕｓ ｄｕｒａｎｓなど；前記ミクロコッカス属の具体例としては、Ｍｉｃｒｏｃｏｃｃｕｓ ｌｙｌａｅなど；前記モラクセラ属の具体例としては、Ｍｏｒａｘｅｌｌａ Ｂｒａｎｈａｍｅｌｌａ ｃａｔａｒｒｈａｌｉｓ、Ｍｏｒａｘｅｌｌａ－Ａｘｅｎｆｅｌｄ ｂａｃｉｌｌｕｓ（Ｍｏｒａｘｅｌｌａ ｌａｃｕｎａｔａ、Ｍｏｒａｘｅｌｌａ ｌｉｑｕｅｆａｃｉｅｎｓおよびＭｏｒａｘｅｌｌａ ｂｏｖｉｓを含む）など；前記コリネバクテリウム属の具体例としては、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｓｐｅｃｉｅｓ（Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａｅ、Ｃｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｐｓｅｕｄｏｄｉｐｈｔｈｅｒｉｃｕｍおよびＣｏｒｙｎｅｂａｃｔｅｒｉｕｍ ｘｅｒｏｓｉｓを含む）など；前記クレブシエラ属の具体例としては、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｏｘｙｔｏｃａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｔｅｒｒｉｇｅｎａ、Ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ ｐｌａｎｔｉｃｏｌａなど；前記エンテロバクター属の具体例としては、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ａｅｒｏｇｅｎｅｓ、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ａｇｇｌｏｍｅｒａｎｓ、Ｅｎｔｅｒｏｂａｃｔｅｒ ｃｌｏａｃａｅなど；前記セラチア属の具体例としては、Ｓｅｒｒａｔｉａ ｍａｒｃｅｓｃｅｎｓなど；前記プロテウス属の具体例として

は、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｍｉｒａｂｉｌｉｓ、Ｐｒｏｔｅｕｓ ｖｕｌｇａｒｉｓなど；前記シュードモナス属の具体例としては、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ａｌｃａｌｉｇｅｎｅｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｖｅｓｉｃｕｌａｒｉｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｃｅｐａｃｉａ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｃｈｌｏｒｏｒａｐｈｉｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｐｉｃｋｅｔｔｉｉ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ ｐｕｔｉｄａなど；前記アシネトバクター属の具体例としては、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｃａｌｃｏａｃｅｔｉｃｕｓ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｂａｕｍａｎｎｉｉ、Ａｃｉｎｅｔｏｂａｃｔｅｒ ｌｗｏｆｆｉｉなど；前記バチルス属の具体例としては、Ｂａｃｉｌｌｕｓ ｃｅｒｅｕｓなど；前記クロストリジウム属の具体例としては、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｐｅｒｆｒｉｎｇｅｎｓ、Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ ｔｅｔａｎｉなど；前記コマモナス属の具体例としては、Ｃｏｍａｍｏｎａｓ ａｃｉｄｏｖｏｒａｎｓなどを挙げることができる。

[0056] 本発明において、前記黄色ブドウ球菌には、メチシリン感受性黄色ブドウ球菌（ＭＳＳＡ）およびメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（ＭＲＳＡ）が含まれ、前記表皮ブドウ球菌には、メチシリン感受性表皮ブドウ球菌（ＭＳＳＥ）およびメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（ＭＲＳＥ）が含まれるものとする。また、本発明において、前記コアグラーゼ陰性ブドウ球菌には、Ｓ．ｃａｐｉｔｉｓ、Ｓ．ｃａｐｒａｅ、Ｓ．ｈａｅｍｏｌｙｔｉｃｕｓ、Ｓ．ｈｏｍｉｎｉｓ、Ｓ．ｌｕｇｄｕｎｅｎｓｉｓ、Ｓ．ｓｃｉｕｒｉ、Ｓ．ｓｉｍｕｌａｎｓおよびＳ．ｗａｒｎｅｒｉが含まれ、レンサ球菌属には、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ａｇａｌａｃｔｉａｅ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｅｑｕｉｓｉｍｉｌｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｇｏｒｄｏｎｉｉ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｉｔｉｓ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｍｏｒｂｉｌｌｏｒｕｍ、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｏｒａｌｉｓおよびＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｙｏｇｅｎｅｓが含まれる。

[0057] 本発明において、「レボフロキサシン感性」とは、その菌株が、臨床的に

通常用いられる濃度のレボフロキサシン中において十分に殺菌もしくは静菌されることを意味する。

[0058] 本用法用量のレボフロキサシン点眼液が使用される眼感染症として好ましいのは、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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少なくとも１種の菌を起炎菌とする眼感染症であり、より好ましいのは、レボフロキサシン感性のブドウ球菌属を起炎菌とする眼感染症であり、さらに好ましいのは、レボフロキサシン感性の黄色ブドウ球菌を起炎菌とする眼感染症であり、最も好ましいのは、レボフロキサシン感性のＭＳＳＡを起炎菌とする眼感染症である。

[0059] 本発明において、眼感染症治療用点眼剤には、前記眼感染症の治療だけでなく、前記眼感染症の感染予防のための点眼剤も含まれる。なお、本発明における眼感染症の感染予防には、眼科周術期の無菌化療法が含まれる。

[0060] 以下に、臨床試験、眼毒性試験、眼内動態試験および薬理試験の結果、並びに製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

実施例

[0061] ［臨床試験］

以下に示す臨床試験を実施して、本用法用量の１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼群と従来用法用量の０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼群が細菌性結膜炎に及ぼす影響（有効性および安全性）を比較検討した。

[0062] （点眼液調製方法）

１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液および０．５％（ｗ／ｖ）レ

ボフロキサシン点眼液は、レボフロキサシン１／２水和物を水に溶解させ、等張化剤（グリセリン）およびｐＨ調節剤を添加した上で、汎用の技術により調製した（ｐＨ：６．１～６．９）。

[0063] （試験スケジュール）

細菌性結膜炎患者に対して、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液または０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を１回１滴、１日３回の用法用量で最大１４日間点眼した。点眼開始日、点眼３、７および１４日目を基準日として、患者の眼脂（眼分泌）および充血の程度、ならびにその他の自覚症状および他覚所見を調査すると共に、細菌検査を実施して細菌（推定起炎菌）の消失日数を評価し、本用法用量のレボフロキサシン点眼液の有効性および安全性を検討した。

[0064] （自覚症状および他覚所見の調査方法）

眼脂（眼分泌）および充血については、下記表１に従ってスコアリングによる調査を行った。また、浮腫、眼瞼腫脹、眼痛、羞明、流涙などのその他の自覚症状および他覚所見についても、症状または所見が認められなかった場合を０点、最も症状または所見が重い場合を３点として、スコアリングによる調査を行った（症状または所見の重さに応じて、０点、０．５点、１点、２点、３点とした）。

[0065] [表1]

項目	判定基準
眼脂(眼分泌)	0点 :所見なし 0．5点 :所見ほとんどなし 1点 :眼角部にのみ眼脂を認める 2点 :眼瞼結膜に眼脂を認める 3点 :結膜を翻転しなくても肉眼で眼脂が明らかに認められる
充血	0点 :所見なし 0．5点 :所見ほとんどなし 1点 :軽度の血管拡張を認める 2点 :中程度の血管拡張を認める 3点 :高度の血管拡張を認める

[0066] （細菌検査の方法）

感染部位から検体を採取し、汎用の方法で細菌の分離同定および感受性試

験を実施した。

[0067] （有効性評価）

点眼３日目を基準日とする観察日（第２回観察日）までに点眼開始日（初回観察日）に検出された菌（推定起炎菌）が消失し、且つ点眼７日目を基準とする観察日（第３回観察日）に眼脂（眼分泌）および充血のうち担当医が主症状と判断したものが消失している場合（スコアが０点となっている場合）を「短期治癒」と判断とした。ただし、第３回観察日における眼脂（眼分泌）、充血を含むスコアリングによる調査を行った自覚症状および他覚所見（以下、これらを総称して単に「自他覚症状」という）の合計スコアが、点眼開始日の自他覚症状の合計スコアの１／４を超える場合は、「短期治癒」とはしなかった。

[0068]

[表2]

起炎菌		1.5% レボフロキサシン 点眼液1日3回点眼群		0.5% レボフロキサシン 点眼液1日3回点眼群	
		短期治癒率（%）	全体例数	短期治癒率（%）	全体例数
黄色ブドウ球菌	MSSA	97.1	34	56.5	23
	MRSA	100	1	33.3	3
表皮ブドウ球菌		94.3	53	74.4	78
肺炎球菌		80.0	25	52.9	17
Enterococcus faecalis		100	4	83.3	6
Corynebacterium species		85.1	74	65.2	23
Klebsiella oxytoca		100	2	100	1
Enterobacter aerogenes		100	1	0	2
Serratia marcescens		100	1	66.7	3
Proteus mirabilis		100	1	0	1
Comamonas acidovorans		100	3	50.0	2
インフルエンザ菌		94.1	17	85.7	7
アクネ菌		76.9	13	40.0	25

[0069] （安全性評価）

レボフロキサシン点眼液投与後に観察された全ての自覚症状の発現または

悪化、および担当医師が医学的に有害であると判断した全ての他覚所見の発現または悪化のうち、レボフロキサシン点眼液との因果関係が明確に否定できないものを副作用とした。なお、早期に試験から脱落したなどの理由により有効性評価の対象とならない場合であっても、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液または０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を一度でも点眼した被験者については安全性評価の対象とした。

[0070]

[表3]

起炎菌		1.5%(w/v) レボフロキサシン 点眼液1日3回点眼群		0.5% (w/v) レボフロキサシン 点眼液1日3回点眼群	
		副作用発現率 (%)	全体例数	副作用発現率 (%)	全体例数
黄色ブドウ球菌	MSSA	0	34	4.0	25
	MRSA	0	1	0	4
表皮ブドウ球菌		0	55	2.3	87
肺炎球菌		0	25	0	17
Enterococcus faecalis		0	4	0	6
Corynebacterium species		1.4	74	0	23
Klebsiella oxytoca		0	2	0	1
Enterobacter aerogenes		0	1	0	2
Serratia marcescens		0	1	33.3	3
Proteus mirabilis		0	1	0	1
Comamonas acidovorans		0	3	0	2
インフルエンザ菌		10.5	19	0	7
アクネ菌		0	13	0	26

[0071] （試験結果）

表２に示す通り、本用法用量の点眼群［１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液１日３回］は、従来用法用量の点眼群［０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液１日３回］と比較して、細菌性結膜炎に対する短期治癒率の顕著な改善が認められ、試験に供された起炎菌から発症したすべての細菌性結膜炎に対して、７５％以上の高い短期治癒率であった。とりわけ、ＭＳＳＡまたはＭＲＳＡを起炎菌とする場合には、本用法用量の細菌性結膜炎に対する短期治癒率は、それぞれ、９７．１％または１００％であり、従来用法用量の短期治癒率（５６．５％または３３．３％）よりも大幅に改善された。

[0072] 次に、表３に示すとおり、本用法用量の点眼群と従来用法用量の点眼群では、副作用発現率に実質的な差は認められなかった。本用法用量のレボフロキサシン点眼液の濃度（１．５％（ｗ／ｖ））は、従来用法用量の濃度（０．５％（ｗ／ｖ））よりも高濃度であるにもかかわらず、副作用の発現率が同程度であることは注目に値する。

[0073] （考察）

臨床試験の結果より、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液よりも、短期間で細菌性結膜炎に代表される眼感染症を治癒せしめ、且つ副作用の発現率も従来用法用量の場合と同程度であることが示唆された。

[0074] また、短期間で眼感染症を治癒させることは眼感染症起炎菌のレボフロキサシンへの曝露期間を短縮することになるので、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、結果的には、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の長期使用を原因とする耐性菌の出現を抑制することが期待される。

[0075] ［眼毒性試験］

ウサギ角膜上皮剥離モデルを用いて、本用法用量のレボフロキサシン点眼液および本用法用量を超える用法用量のレボフロキサシン点眼液が、角膜上皮創傷治癒の遅延およびその他前眼部の異常を導くか否かを検討した。

[0076] （点眼液調製方法）

レボフロキサシン１／２水和物を水に溶解させ、等張化剤（グリセリン）およびｐＨ調節剤を添加した上で、１．５％（ｗ／ｖ）、３．０％（ｗ／ｖ）および６．０％（ｗ／ｖ）のレボフロキサシン点眼液（ｐＨ：６．１～６．９）を調製し、レボフロキサシンを含まない点眼液を基剤として本試験に用いた。

[0077] （ウサギ角膜上皮剥離モデルの作製方法）

雄性ウサギを用い、Ｃｉｎｔｒｏｎらの方法（Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｒｅｓ．，１１，９０－９６（１９７９））に準じて、ウサギ角膜上皮剥離モデルを作製した。

[0078] （薬物投与方法）

基剤または１．５％（ｗ／ｖ）、３．０％（ｗ／ｖ）もしくは６．０％（ｗ／ｖ）のレボフロキサシン点眼液を、それぞれ角膜剥離処置当日に３回、角膜剥離処置翌日にも３回、上記ウサギに点眼した（つまり、１日３回点眼を２日に亙り実施した）。１回の点眼量は１眼あたり５０μＬであった。

[0079] （試験方法）

角膜剥離直後に角膜上皮創傷部位の写真撮影を実施し、ウサギを基剤群ならびに１．５％（ｗ／ｖ）、３．０％（ｗ／ｖ）および６．０％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼群に振り分け（各群４例８眼）、上述した通り点眼を行った。剥離２４および４８時間後に角膜上皮創傷部位の写真撮影を再度実施した。また、前眼部観察（角膜混濁、充血など）を角膜剥離処置前と剥離２４および４８時間後の写真撮影開始前に行った。各群の剥離２４および４８時間後の前眼部症状を表４に示す。なお、角膜上皮創傷面積率は、剥離直後の角膜上皮創傷面積を１００％として、下式に従い、各観察時間（剥離２４および４８時間後）において算出した。

[0080] ［式１］

角膜上皮創傷面積率（％）＝（各観察時間の創傷面積／剥離直後の創傷面積）×１００

（結果）

各群の剥離２４および４８時間後の前眼部症状を表４に示す。なお、表の括弧内は、（所見あり眼数／全眼数）を示す。表４に示されるように、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を１日３回点眼しても、角膜剥離したウサギの前眼部症状に異常所見は認められなかった。一方、３．０％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を１日３回点眼した場合には、角膜剥離４８時間後において全例で充血（８眼中８眼）が認められた。さらに、６．０％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を１日３回点眼では、角膜剥離２４時間後に充血（８眼中７眼）、眼瞼腫脹（８眼中４眼）および眼脂（８眼中２眼）が認められ、剥離４８時間後には充血（８眼中８眼）および角膜混濁（８眼中５眼）が認められた。

[0081] [表4]

群	剥離24時間後	剥離48時間後
基剤群	異常所見なし(8眼／8眼)	
1．5%(w／v) レボフロキサシン点眼群	異常所見なし(8眼／8眼)	
3．0%(w／v) レボフロキサシン点眼群	異常所見なし(8眼／8眼)	充血(8眼／8眼)
6．0%(w／v) レボフロキサシン点眼群	充血(7眼／8眼) 眼瞼腫脹(4眼／8眼) 眼脂(2眼／8眼)	充血(8眼／8眼) 角膜混濁(5眼／8眼)

[0082] また、各群の角膜上皮損傷面積率を示す表５から明らかなように、１．５％（ｗ／ｖ）および３．０％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼では、角膜剥離２４および４８時間後のいずれにおいても、角膜上皮創傷面積率の上昇は認められなかった。一方で、６．０％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼では、角膜上皮創傷面積率の顕著な上昇が確認された。

[0083]

[表5]

群	創傷面積率(%)	
	剥離24時間後	剥離48時間後
基剤群	54.5	9.5
1.5%(w/v)レボフロキサシン点眼群	57.2	7.7
3.0%(w/v)レボフロキサシン点眼群	56.7	7.0
6.0%(w/v)レボフロキサシン点眼群	89.3	13.9

[0084] （考察）

以上より、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を１日３回点眼した場合には、前眼部の異常所見および角膜上皮創傷治癒の遅延が認められない一方、３．０％（ｗ／ｖ）以上の濃度のレボフロキサシン点眼液を１日３回点眼した場合には、前眼部に異常所見が認められ、６．０％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシン点眼液の１日３回点眼は角膜上皮創傷治癒を遅延させることが示唆された。したがって、１．５％（ｗ／ｖ）を超える濃度（用量）のレボフロキサシン点眼液を選択した場合、副作用の発現頻度が上昇する可能性が示唆された。

[0085] ［眼内動態試験］

１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液および０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の点眼後の眼内動態を評価するため、ウサギを用いて各濃度のレボフロキサシン点眼液を１回点眼したときの眼内動態試験を実施した。

[0086] （点眼液調製方法）

（１）１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液

レボフロキサシン１／２水和物を水に溶解させ、等張化剤（グリセリン）およびｐＨ調節剤を添加した上で、汎用の技術により調製した（ｐＨ：６．１～６．９）。

（２）０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液

市販のクラビット（登録商標）点眼液０．５％（参天製薬株式会社製）を用いた。

[0087] （試験方法）

ウサギ（雄性日本白色種、各群５または６例）の右眼に１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液を、左眼に０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液をそれぞれ５０μＬで１回点眼した。点眼０．２５、０．５、１、２、４、６および８時間後にウサギを屠殺して眼球結膜を摘出し、眼球結膜中のレボフロキサシン濃度を高速液体クロマトグラフを用いて測定した。

[0088] [表6]

時間 (hr)	眼球結膜中レボフロキサシン濃度（ng/g組織）	
	1.5%(w/v) レボフロキサシン点眼	0.5%(w/v) レボフロキサシン点眼
0.25	14668	3189
0.5	11854	2486
1	1854	545
2	733	414
4	88	95
6	126	38
8	70	76

[0089] （試験結果と考察）

表６および図１は、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液または０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液をそれぞれ１回点眼した後の眼球結膜中のレボフロキサシン濃度の推移を示す。これらの試験結果より、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液および０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液はともに、投与８時間後の眼球結膜中濃度はそれぞれの投与後初期時間の眼球結膜中濃度に比べて十分低くなっていることが確認できたので、これらの点眼液を８時間間隔で１日３回投与しても、眼球結膜中レボフロキサシン濃度の積み上げはほとんどないものと考えられた。

[0090] [薬理試験]

本用法用量の１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼と従来用法用量の０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼について、点眼後に耐性菌が出現するか否かを、眼球結膜組織中濃度シミュレーションモデルを用いて比較検討した。

[0091] （臨床分離株の分離）

外眼部感染症患者からＭＳＳＡ（レボフロキサシンに対するＭＩＣ＝０．

５μｇ／ｍＬ）を分離した。

[0092] （試験方法）

前記眼内動態試験で得られたレボフロキサシン点眼後の眼球結膜動態（表６および図１）から、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液、および０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液の１日３回点眼後のレボフロキサシンの２４時間内の眼球結膜動態を推定した。その濃度推移をｉｎ ｖｉｔｒｏ培養系に再現（眼球結膜中濃度ｎｇ／ｇ組織をμｇ／ｍＬに換算）し、レボフロキサシンをＭＳＳＡに２４時間作用させた。具体的には、表７に示された濃度のレボフロキサシンを含むＭｕｅｌｌｅｒ Ｈｉｎｔｏｎ ｂｒｏｔｈに、表中に示された時間、ＭＳＳＡを封入した寒天ブロック（約０．５～１×10^8ＣＦＵ／ｍＬ）を浸漬し、表に示された順に、寒天ブロックをレボフロキサシンを含むＭｕｅｌｌｅｒ Ｈｉｎｔｏｎ ｂｒｏｔｈにステップワイズに移した。

[0093] この作業を３回繰り返した後（計２４時間レボフロキサシンで処置した後）、寒天ブロックから菌株を回収し、生理食塩液で10^1倍～10^6倍まで１０倍希釈系列を作製した。各菌液の原液および各希釈菌液の５０μＬを０．５、１、２、４および８μｇ／ｍＬのレボフロキサシンを含むＭｕｅｌｌｅｒ Ｈｉｎｔｏｎ ａｇａｒ、またはレボフロキサシンを含まないＭｕｅｌｌｅｒ Ｈｉｎｔｏｎ ａｇａｒに滴下し、およそ１５分静置した後にコンラージ塗抹し、３５℃で２日間好気培養を行った（各群３例）。培養後、発育したコロニー数を計測して１ｍＬあたりの生菌数を算出し、ポピュレーション解析を行った。なお、レボフロキサシンで前処置しない菌液でも同様の操作を行った。

[0094]

[表7]

0.5%(w/v) レボフロキサシン点眼（点眼0～8時間後の推定眼球結膜組織中濃度）												
作用濃度（μg/mL）	0.80	3.19	2.65	1.99	1.20	0.72	0.48	0.33	0.20	0.13	0.08	0.06
作用時間（min）	10	10	10	10	10	10	60	40	40	40	40	200
1.5%(w/v) レボフロキサシン点眼（点眼0～8時間後の推定眼球結膜組織中濃度）												
作用濃度（μg/mL）	3.67	14.7	12.5	9.12	4.91	2.65	1.51	0.95	0.58	0.34	0.20	0.12	0.10
作用時間（min）	10	10	10	10	10	10	30	30	30	30	30	30	240

[0095] （試験結果）

図２から明らかなように、１．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液１日３回点眼時（本用法用量）の結膜組織中濃度に相当する濃度のレボフロキサシンで前処置したＭＳＳＡについては、レボフロキサシンで前処置しない場合と同様に、０．５μｇ／ｍＬのレボフロキサシンを含有する培地でもコロニーは形成されず、レボフロキサシンの耐性化が認められなかった。これに対して、０．５％（ｗ／ｖ）レボフロキサシン点眼液１日３回点眼時（従来用法用量）の結膜組織中濃度に相当する濃度のレボフロキサシンで前処置したＭＳＳＡについては、８μｇ／ｍＬのレボフロキサシンを含有する培地でさえもコロニーを形成し、高度にレボフロキサシンの耐性化が生じていることが確認された。

[0096] （考察）

薬理試験（眼球結膜組織中濃度シミュレーションモデル）の結果より、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液は点眼後２４時間でＭＳＳＡのレボフロキサシン耐性化を導くのに対し、本用法用量のレボフロキサシン点眼液では、この耐性化がほぼ完全に阻止されることが示唆された。すなわち、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の短期使用で耐性化が生じる眼感染症起炎菌、特にＭＳＳＡ（黄色ブドウ球菌）に代表されるブドウ球菌属について、これらの耐性化を直接的に抑制するものである。

[0097] したがって、前記臨床試験および本薬理試験（眼球結膜組織濃度シミュレーションモデル）から得られた知見を総合すると、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、副作用を増大させることなく短期間で眼感染症を治療する上、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の長期および／または短期使用により生じる眼感染症起炎菌の耐性化を効果的に抑制する、優れた眼感染症治療用点眼剤となりうる。

[0098] ［製剤例］

製剤例を挙げて本発明の薬剤をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの製剤例に限定されるものではない。

[0099] 処方例１：点眼剤（１．５％（ｗ／ｖ））

１００ｍｌ中

レボフロキサシン１／２水和物	１５００ｍｇ
塩化ナトリウム	９００ｍｇ
滅菌精製水	適量

滅菌精製水にレボフロキサシン１／２水和物およびそれ以外の上記成分を加え、これらを十分に混合することで上記点眼剤を調製できる。

[0100] 処方例２：点眼剤（１．５％（ｗ／ｖ））

１００ｍｌ中

レボフロキサシン（フリー体）	１５００ｍｇ
濃グリセリン	２６００ｍｇ
滅菌精製水	適量

滅菌精製水にレボフロキサシン（フリー体）およびそれ以外の上記成分を加え、これらを十分に混合することで上記点眼剤を調製できる。

産業上の利用可能性

[0101] 本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液よりも短期間で眼感染症を治癒し、しかも副作用の発現率も増大させないという特徴を併せもつ。短期間で眼感染症を治癒させることは眼感染症起炎菌のレボフロキサシンへの曝露期間を短縮することになることから、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、結果として、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の長期使用を原因とする耐性菌の出現を抑制することが期待される。また、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の短期使用を原因とする黄色ブドウ球菌などの眼感染症起炎菌の耐性化を直接的に抑制しうる。すなわち、本用法用量のレボフロキサシン点眼液は、副作用を増大させることなく短期間で眼感染症を治療する上、従来用法用量のレボフロキサシン点眼液の長期および／または短期使用により生じる眼感染症起炎菌の耐性化を効果的に抑制する、優れた眼感染症治療用点眼剤である。

[0102] 今回開示された実施の形態および実施例はすべての点で例示であって制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は上記した説明ではなくて請求の範囲によって示され、請求の範囲と均等の意味および範囲内でのすべての変更が含まれることが意図される。

請求の範囲

[請求項1] 有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤であって、１眼あたり１滴、１日３回点眼されるように用いられることを特徴とする点眼剤。

[請求項2] 眼感染症が結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より選択される少なくとも一つの感染症である、請求項１に記載の点眼剤。

[請求項3] 眼感染症の起炎菌が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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少なくとも１種の菌である、請求項１または２に記載の点眼剤。

[請求項4] 眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、請求項１または２に記載の点眼剤。

[請求項5] 眼感染症が結膜炎であり、眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、請求項１に記載の点眼剤。

[請求項6] 結膜炎が細菌性結膜炎であり、ブドウ球菌属が黄色ブドウ球菌である、請求項５に記載の点眼剤。

[請求項7] 患者に、有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を１眼あたり１滴、１日３回点眼することを含む、眼感染症の治療方法。

[請求項8] 眼感染症が結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より選択される少なくとも一つの感染症である、請求項７に記載の治療方法。

[請求項9] 眼感染症の起炎菌が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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少なくとも１種の菌である、請求項７または８に記載の治療方法。

[請求項10] 眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、請求項７または８に記載の治療方法。

[請求項11] 眼感染症が結膜炎であり、眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、請求項８に記載の治療方法。

[請求項12] 結膜炎が細菌性結膜炎であり、ブドウ球菌属が黄色ブドウ球菌である、請求項１１に記載の治療方法。

[請求項13] 有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する点眼液を１眼あたり１滴、１日３回点眼することを含む眼感染症の治療に使用するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項14] 眼感染症が結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より選択される少なくとも一つの感染症である、請求項１３に記載のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項15] 眼感染症の起炎菌が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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少

なくとも１種の菌である、請求項１３または１４に記載のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項16] 眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、請求項１３または１４に記載のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項17] 眼感染症が結膜炎であり、眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、請求項１３に記載のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項18] 結膜炎が細菌性結膜炎であり、ブドウ球菌属が黄色ブドウ球菌である、請求項１７に記載のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項19] 有効成分として１．５％（ｗ／ｖ）の濃度のレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含有する眼感染症治療用点眼剤であって、１眼あたり１滴、１日３回点眼することを特徴とする点眼剤を製造するためのレボフロキサシンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物の使用。

[請求項20] 眼感染症が結膜炎、眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫および瞼板腺炎からなる群より選択される少なくとも一つの感染症である、請求項１９に記載の使用。

[請求項21] 眼感染症の起炎菌が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、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、セテノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属およびアクネ菌からなる群より選択される少なくとも１種の菌である、請求項１９または２０に記載の使用。

[請求項22] 眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である請

求項１９または２０に記載の使用。

[請求項23] 眼感染症が結膜炎であり、眼感染症の起炎菌がレボフロキサシン感性のブドウ球菌属である、請求項１９に記載の使用。

[請求項24] 結膜炎が細菌性結膜炎であり、ブドウ球菌属が黄色ブドウ球菌である、請求項２３に記載の使用。