

## 承認内容の要旨

一般名： レボフロキサシン

販売名： クラビット点眼液

承認取得者名： 参天製薬株式会社

承認日： 平成12年1月18日

### 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、マイクロコッカス属、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

## 調査報告書

平成11年6月21日  
新医薬品第四調査会

調 査 品 目	一般名	レボフロキサシン
	販売名	クラビット点眼液
製造・輸入承認を 申請した会社名		参天製薬株式会社
<p>調査の概要</p> <p>レボフロキサシンはフルオロキノロン系合成抗菌薬であり、経口剤（錠及び細粒）は平成5年10月1日に承認されている。今般、参天製薬株式会社よりレボフロキサシンを主成分とする0.5%点眼液の製造承認申請がなされたものである。</p> <p>規格及び試験方法に関しては、確認試験（1）の操作法の整備、並びに確認試験（2）、定量法及びレボフロキサシン標準品の純度試験におけるそれぞれの液体クロマトグラフ法の操作条件の整備を指示し、浸透圧比の規格値の妥当性について説明するよう指示し、点眼剤の不溶性微粒子試験法（案）に基づいた試験成績の提示を指示した。これらの指示に対する回答で適切な修正がなされ、浸透圧比の規格値の見直しがなされたので、それらを了承した。以上の修正、見直し点を含め、本剤の規格及び試験方法は品質の恒常性を図る上で適切に設定されたものと判断した。</p> <p>安定性に関しては、室温で遮光保存すれば最終包装形態において3年間は安定であることが確認された。</p> <p>本薬の毒性に関しては、眼刺激性及び眼毒性試験、光照射品及び光劣化品眼刺激性試験、並びに皮膚（光）感作性試験（Maximization及びAdjuvant-Strip法）が行われた。</p> <p>白色ウサギに0.3～25%点眼液を1回1滴、1日10回点眼した結果、3.0%以下の濃度では眼刺激性及び眼障害性は認められなかった。10%で軽度～中等度、25%で中等度～重度の眼刺激性が認められたが、臨床適用（0.5%点眼液）に際して、特に問題ないと判断した。白色ウサギに0.3～1.0%点眼液を1回1滴、1日4回、2週間点眼した結果、眼刺激性及び眼障害性は認められなかった。また、有色ウサギに0.3～3.0%点眼液を1回1滴、1日4回、26週間点眼した結果、眼刺激性及び眼障害性は認められなかった。白色ウサギに0.5%点眼液光照射品及び光劣化品を1回1滴、1日10回点眼した結果、眼刺激性及び眼障害性は認められなかった。さらに、モルモットを用いた皮膚（光）感作性試験（Maximization、5%、25%及びAdjuvant-Strip法、3.0%）の結果、いずれも陰性であった。</p> <p>その他、急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性、抗原性、変異原性、がん原性等について</p>		

ては本薬の錠剤承認時に検討がなされており、特段問題となる事項はなかった。

以上、本薬に重篤な毒性は認められず、点眼薬として使用するに際し、特段の問題はないものと判断した。

本薬の作用機序は、DNAジャイレース阻害と考えられている。調査会においては、本剤の菌別の臨床効果、特に腸球菌属、エンテロバクター属の症例が少ないことについてコメントを求めたが、市販後調査で菌を収集し、検証するとの回答があり、これを了承した（臨床の項参照）。

本薬は、ウシメラニンに対して66.6%と比較的高い親和性を示すことから、白色及び有色動物における本製剤の薬物動態の検討がなされ、有色ラットへの単回投与でのTmaxは10min、T<sub>1/2</sub>は0.98hrであったが、眼組織においては、メラニン含有組織ではメラニン非含有組織に比較し緩慢な消失パターンを示し、点眼後1週以降、虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜に局在した。虹彩・毛様体及び網膜色素上皮・脈絡膜における本薬のT<sub>1/2</sub>は、それぞれ、53.1日及び41.5日であった。これらの組織中では、反復投与により、本薬の組織中濃度は増加したが、本薬のメラニンへの結合性は可逆的であることが示された。

第I相臨床試験は健常成人男性10例20眼を対象に0.3%及び0.5%レボフロキサシン(LVFX)点眼薬を同一被験者の左右眼のいずれかに、1回2滴、単回点眼及び1日4回点眼の14日間反復点眼で行われた。その結果、単回点眼では両濃度ともに自覚症状並びに他覚所見において異常はなかったが、反復試験では刺激感においてのみ0.5%、0.3%共にそれぞれ4例8眼に軽度の訴えがあり、かつスコアは0.5%にやや高かった。0.3%は「安全」、0.5%は「許容範囲」とされた。また14日間点眼後の血中濃度は両濃度ともに定量限界(0.01µg/mL)以下であった。

以上、メラニン親和性も含めて、点眼薬として使用するに際し、特段の問題はないものと判断した。

本剤の臨床試験は、前期第II相試験は実施されず、第II相用量設定試験、タリビッド点眼液を対照薬としたダブルマスク第III相比較試験及び一般臨床試験（オープン試験）が実施された。用法・用量は1回1滴1日3回、使用期間は3～14日間とし、眼症状、眼所見及び細菌検査を検査・観察項目として試験が行われた。

第II相試験（用量設定試験）は被験薬0.3%及び0.5%LVFX点眼液、対照薬0.3%オフロキサシン(OFLX)点眼薬として多施設ダブルマスク試験法で外眼部細菌感染症を対象に行われた。総症例 252例（除外59例、脱落11例）中182例が評価対象例とされた。有効率並びに著効率は0.5%LVFX、0.3%LVFX及び0.3%OFLXのそれぞれ、92.2、90.6、及び90.6%、並びに67.2、50.0及び56.6%と3群間で有意差を認めなかった。

安全性は252例中、228例を対象に評価が行われ、安全率（副作用なし）は0.5%LVFX100%、0.3%LVFX 96.2%、0.3%OFLX 98.6%と3群間に有意差がみられなかった。有用率（「かなり有用」以上）は0.5%LVFX 92.2%、0.3%LVFX 87.7%、0.3%OFLX 90.6%と3群間に有意差がないとの結果であった。

第Ⅲ相比較試験は0.5%LVFX点眼薬に対し、0.3%OFLX点眼薬を対照として多施設ダブルマスク試験法で外眼部細菌感染症を対象に行われた。総症例 366例中、解析対象例 356例 (0.5 LVFX 176例、0.3%OFLX 180例) であった。臨床効果解析対象287例において有効率(「有効」以上)は、0.5%LVFX (144例) 97.2%、0.3%OFLX (143例) 88.1%で差の90%信頼区間は4.1-14.2%であった。安全率は対象356例において、0.5%LVFX (176例) 97.2%、0.3%OFLX (180例) 98.3%と両群間に有意差を認めなかった。有用性については解析対象289例において有用率(「かなり有用」以上)は0.5% LVFX (146例) 94.5%、0.3%OFLX (143例) 88.1%、差の90%信頼区間は1.0-11.8%であった。

一般臨床試験はオープン試験法で実施した。0.5%LVFX点眼薬の総症例 152例中、解析対象例 145例で、有効性は解析対象115例において有効率(「有効」以上) 84.3%であった。安全率は解析対象145例中97.9%、有用性は解析対象117例中、有用率(「かなり有用」以上) 82.1%であった。

また、手術前無菌法試験として0.5%LVFX点眼薬1回1滴1日5回、手術前2日間点眼としてオープン試験法で行われた。総症例 75例中、投与前菌陰性17例等を除く解析対象例は50例であり、無菌化率は70.0%であり、副作用例はないとされた。

以上、本剤の有効率は、0.5%点眼液1日3回投与で、91.6%(296/323)であった。また、本剤の安全性について、副作用発現率は0.5%点眼液のみでは1.7%(8/472)であり、主な症状は、「しみる」4例(4/472)、及び「痒痒感」3例(3/472)であった。なお、臨床検査値異常変動は検討されていない。

調査会では、以上の結果を審議した結果、主に以下の点に対して回答を求めた。

- 1) 本剤の菌別の臨床効果において、全般的に症例数が少なく、特に、ダブルマスク比較試験の対照薬であるオフロキサシン点眼液の効能に含まれない腸球菌及びエンテロバクター属については、適切な市販後調査により有効性を検証する必要があると考える。本剤市販後のMIC変化の検討及び菌別の例数確保が十分に可能な、適切な市販後調査の計画案を提出すること。
- 2) 第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相比較試験並びに一般試験においてプロトコールで規定された投与期間3～14日を超過した点眼症例があったことに対し、それらの症例の取り扱い及び安全性を含めた妥当性について回答すること。また、本剤はメラニン親和性を有することから、長期点眼における安全性について回答すること。
- 3) 本剤の第Ⅱ相臨床試験において、3群間に有意差がなかったため許容差 $\Delta=10\%$ としたハンディキャップ方式による同等性(非劣性)の検討を行ったとされているが、どのような仮説を立て、どのように推論したのか回答すること。
- 4) 本剤のMRSAに対する有効性は臨床試験においては証明されていないため、その旨を添付文書に明記し、その上で、本剤が第一選択薬にならない菌種があることを十分に臨床現場に情報伝達する方策について、具体的に回答すること。
- 5) 本剤との関連性が否定できない眼瞼浮腫等、接触性皮膚炎が疑われる有害事象の発生頻度に関して、対照薬の市販後の副作用報告と、本剤の臨床試験における有害事象を比較すること。

これらに対して、申請者より、以下のような回答が寄せられた。

1) 腸球菌及びエンテロバクター属については、本剤の臨床効果、菌消長及びMIC、並びにMICに関する時間的な変化を市販後調査の実施により明確にする。また、その他の適応菌種について、市販後調査として2,000例×3回の使用成績調査、菌感受性に関する3期の特別調査を実施する。

なお、全般的に臨床分離株数の少ない菌種が散見されたのは、外眼部感染症の特徴であり、常在菌である表皮ブドウ球菌、アクネ菌及びコリネバクテリウム属の検出頻度は高いが、その他の菌種の検出頻度は低い。これは、外眼部感染症においては外気及び手指に曝露され、常在菌の日和見感染の可能性があること、また、検体採取の際に常在菌の頻度が高くなる可能性があることが考えられる。本剤の臨床試験における起炎菌について、臨床分離株数が少なかったマイクロコッカス属、腸球菌属、ヘモフィルス属、モラクセラ・カタラーリス、緑膿菌、大腸菌、エンテロバクター属、フラボバクテリウム属、クレブシエラ属、プロテウス属、バーグホルデリア属は、本剤の臨床試験においても、対照薬であるオフロキサシン点眼液の臨床試験においても、検出頻度は約2%以下であった。

2) 15日以上点眼例は全体で71例であり、その理由としては「患者の再来院が14日ではなく15日以降になった」ことが74.6%、ついで「患者の希望による超過投与」が12.7%であった。これらの症例には副作用が認められていない。また、今後投与超過データの扱いについては、あらかじめプロトコールで規定することとする。

3) 用量設定試験の解析に、同等性検証を用いたことは、統計学的に誤りであり、「抗菌薬臨床評価のガイドライン」を踏まえても不適切であったと反省している。今後の試験計画にあたっては、試験目的の明確化と目的に沿った仮説、目標症例数、解析対象集団などについての統計的考察が必要と考える。

4) 使用上の注意(案)において「MRSAに対する本剤の有効性は証明されていないこと」、「MRSA感染が明らかで、症状の改善がみられない場合は抗MRSA作用の強い薬剤に変更すること」を明記する。また、本剤が第一選択にならない菌種の存在については、使用上の注意の解説、製品情報概要、医薬情報担当者の教育を通して情報の提供を行うこととし、製品情報概要の具体的内容を提示する。

5) LVFXとOFLXの有効成分以外の成分は同一である。また、OFLX点眼薬の市販後使用成績調査における接触性皮膚炎が疑われる症例は、12477例中、眼瞼発赤3件(0.02%)、眼瞼炎6件(0.05%)及び眼瞼腫張5件(0.04%)であり、LVFXでの有害事象の頻度と差がないと考えられる。

これらの結果を含めて、審議した結果、提出された市販後調査の計画の骨子(案)、及び本剤の適応菌種にMRSAが含まれないことを臨床現場に情報提供する具体的方策(案)を含めて、回答を了承した。なお、今後の試験計画にあたっては、試験目的の明確化と目的に沿った仮説、目標症例数、解析対象集団などについて統計的に考察し、試験成績は適切な解析方法により統計処理を行うように指導した。

以上の審議の結果、本剤を承認しても差し支えないとの結論に達したので、特別部会に上程することとした。

なお、本剤は、毒薬・劇薬に該当しないと考える。

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等 (注3)	再審査期間 (注1)	備考
クラビット点眼液	参天製薬(株)	<p>1mL中、レボフロキサシ5mgを含有する点眼剤</p> <p>新投与経路医薬品 (点眼：従来は経口)</p> <p>効能・効果は 「レボフロキサシ感受性のアクトリ球菌属、レン球菌属、肺炎球菌、シクロカス属、腸球菌属、コリネバクテリウム属、シュートモナス属、緑膿菌、ヘモフィルス属 [インフルエンザ]、ヘモフィルス・エジプチウス (コホ・ウィーグス菌)」、モキサロ (プロラクタム) ・カナリシ、モキサロ属、モー・アケンフェルト菌、セチリ属、クルグシエラ属、プロカス属、ツネバクテラ属、エンテロバクテラ属、アキバクテラ属による下記感染症 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎、角膜炎、角膜潰瘍、術後感染症」</p> <p>(眼科用剤：131)</p>	6年	
			規制区分	指定医薬品 要指示医薬品

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示 (又は指定) する期間。

(注2) 薬事法施行令 (昭和36年政令第11号) 第14条第1項第3号イ (1) ただし書きの規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則 (昭和36年厚生省令第1号) 第64条の1第1号の ( ) 内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。