

審議結果報告書

平成 17 年 11 月 28 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 オゼックス点眼液 0.3%⁽¹⁾、トスフロ点眼液 0.3%⁽²⁾

〔一 般 名〕 トシル酸トスフロキサシン

〔申 請 者〕 富山化学工業株式会社⁽¹⁾、株式会社 ニデック⁽²⁾

〔申請年月日〕 平成 16 年 6 月 7 日

〔審 議 結 果〕

平成 17 年 11 月 18 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

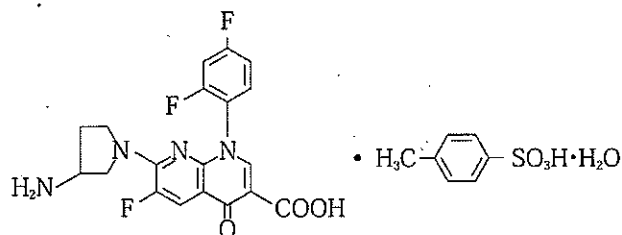
平成 17 年 11 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名]	①オゼックス点眼液 0.3% ②トスフロ点眼液 0.3%
[一般名]	トシル酸トスフロキサシン
[申請者名]	①富山化学工業株式会社 ②株式会社 ニデック
[申請年月日]	平成 16 年 6 月 7 日
[剤型・含量]	1mL 中にトシル酸トスフロキサシン 3mg (トスフロキサシンとして 2.04mg) を含有する点眼剤
[申請区分]	医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[化学構造]	



分子式: C₁₉H₁₅F₃N₄O₃ · C₇H₈O₃S · H₂O

分子量: 594.56

化学名:

(日本名) (±)-7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 p-トルエンスルホン酸塩一水和物

(英名) (±)-7-(3-amino-1-pyrrolidinyl)-6-fluoro-1-(2,4-difluorophenyl)-1,4-dihydro-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid p-toluenesulfonate hydrate

[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 17 年 11 月 1 日作成

- [販 売 名] ①オゼックス点眼液 0.3%
②トスフロ点眼液 0.3%
- [一 般 名] トシル酸トスフロキサシン
- [申 請 者] ①富山化学工業株式会社
②株式会社 ニデック
- [申請年月日] 平成 16 年 6 月 7 日
- [審 査 結 果] 1) 安全性については、提出された臨床試験成績からは大きな問題はないと判断した。しかしながら、本剤はフルオロキノロン系薬剤の中でメラニンとの結合性が高いグループに分類されること、また本剤の非臨床試験において、成熟動物に比して幼若動物では、虹彩・毛様体内薬物濃度が高値を示すという結果が得られていることから、本剤の小児への使用に際しては、引き続き情報を収集していく必要があると考える。
- 2) 有効性については、クラミジア結膜炎以外の効能・効果については確認された。クラミジア結膜炎については、点眼終了 4 週間後には 5 例中 4 例にて再発と判定されていたことから、本剤の効能・効果からは削除することが適切と判断した。
- 3) 適応菌種のうち、臨床試験において分離されなかった菌種については、PK/PD 等からその有効性が示唆されているものの、市販後において十分に情報収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 適応菌種

トス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、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、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、成人及び小児に対して 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。

審査報告 (1)

平成 17 年 9 月 15 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ①オゼックス点眼液 0.3%
②トスフロ点眼液 0.3%
- [一 般 名] トシル酸トスフロキサシン
- [申 請 者] ①富山化学工業株式会社
②株式会社 ニデック
- [申請年月日] 平成 16 年 6 月 7 日
- [剤型・含量] 1mL 中にトシル酸トスフロキサシン 3mg を含有する点眼剤
- [申請時効能・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 (ブランハメラ)・カタラーリス、モラクセラ・ラクナータ (モラー・アクセンフェルト菌)、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、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 (キサントモナス)・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌、トラコーマクラミジア (クラミジア・トラコマティス)
- <適応症>
眼瞼炎、涙のう炎、麦粒腫、瞼板腺炎、結膜炎、クラミジア結膜炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)、眼科周術期の無菌化療法
- [申請時用法・用量] 通常、成人及び小児 (新生児、乳児、幼児を含む) において 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量する。クラミジア結膜炎の場合は、1 回 1 滴、1 日 8 回点眼する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤の有効成分であるトシル酸トスフロキサシン (以下、本薬) は、富山化学工業株式会社において開発されたニューキノロン系抗菌薬であり、1990 年に眼科領域感染症を含む各科感染症を効能・効果とする経口剤が承認されている。

トスフロキサシン (TFLX) の特徴としては、グラム陰性菌に対する抗菌力に加え、キノロン系抗菌薬の抗菌力が弱いとされていたグラム陽性菌に対する抗菌力が本剤以前に開発された同系統薬より改善されたという点が挙げられている。眼科領域感染症においては、グラム陽性菌が起炎菌となることも多く、眼科領域感染症の重要な起因菌である *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*P. aeruginosa* 及び *C. trachomatis* に対する有効性が期待さ

れることから、TFLX の点眼液の開発が進められた。

TFLX 点眼液の開発は、19 年 月頃、富山化学工業株式会社により開始されたが、19 年 月に、富山化学工業株式会社と株式会社ニデックの間で共同開発契約が締結され、以後は共同で開発が進められた。

なお 2005 年 7 月現在、TFLX 点眼液が承認されている国はない。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 製剤設計について

本剤の有効成分である本薬は日本薬局方外医薬品規格に記載されている成分である。本薬の水に対する溶解性は pH に依存的であり、酸性から中性に近づくにつれて溶解度が低下することから、中性に近い液性で溶解型の点眼液を調製するために、溶解補助剤として硫酸アルミニウムカリウムを添加することとし、以下の検討がなされた。

- ①硫酸アルミニウムカリウムの至適添加量を決定するため、硫酸アルミニウムカリウムの添加量を種々変えて本薬濃度 % (モル濃度約 mol/L) の水溶液を調製し、を用いて pH 調整した後、溶液の析出安定性を検討した。その結果、本薬に対する硫酸アルミニウムカリウムの至適モル比は モル (重量比では) であった。
- ②硫酸アルミニウムカリウムは各種菌株に対し、 µg/mL まで抗菌活性を示さなかった。硫酸アルミニウムカリウムを菌発育用培地に µg/mL 添加した場合、ほとんどの菌株に対する TFLX の抗菌活性は低下したが、 µg/mL 添加まではほとんど影響が認められなかった。実験のウサギ眼感染症モデルに対して、本薬を除いた基剤溶液は治療効果を示さず、TFLX の菌体取込み試験では、製剤と原薬に差がなかった。以上の結果から、TFLX に対して モル程度の硫酸アルミニウムカリウムが共存した場合に、実質的な抗菌力低下及び治療効果への影響はないと判断されている。
- ③TFLX は硫酸アルミニウムカリウムの存在下、pH ～ 付近で溶解度が最も高いことから、pH 調整目標値を に設定した。pH 調整剤として、点眼液に汎用される日本薬局方ホウ砂、水酸化ナトリウム及び希塩酸が選択されている。
- ④点眼剤の等張化剤として、一般的に使用される日本薬局方 塩化ナトリウムが選択されている。
- ⑤上記の処方に基づき、本薬として 0.1%～0.9% の点眼液を作製し、薬剤濃度の検討が行われた。ウサギを用いた眼感染症モデルに対する治療効果、眼刺激性試験及び眼毒性試験が検討された結果、本薬 0.3% 以上の濃度では、既販のニューキノロン系抗菌点眼液と同程度、またはそれ以上の治療効果が示された。一方、製剤の安定性試験の結果、 % 製剤では長期保存した場合の安定性に問題 (析出) が認められた。よって最終的に、本薬として 0.3% の濃度が選択された。
- ⑥ については、本剤について第十四改正日本薬局方参考情報 試験を実施した結果、同基準に適合したことから、 を配合する必要はないと判断された。また、長期保存試験条件での保存試料についても、 試験の基準に適合することが確認された。

(2) 製剤

規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法）、浸透圧比、pH、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験（メンブランフィルター法）及び定量法（液体クロマトグラフ法）が設定されている。

安定性については、長期保存試験（25℃/40%RH/暗所/ポリエチレン製点眼瓶・シュリンク包装/横転/24 カ月）、加速試験（40℃/25%RH 以下/暗所/ポリエチレン製点眼瓶・シュリンク包装/正立又は横転又は倒立/6 カ月）及び苛酷試験（温度に対して：50℃/暗所/ポリエチレン製点眼瓶・無包装又はポリエチレン製点眼瓶・シュリンク包装/横転/3 カ月、光に対して：25℃/60%RH/D65 ランプ（2000lx）/無色ガラス瓶又はポリエチレン製点眼瓶・無包装又はポリエチレン製点眼瓶・シュリンク包装又はポリエチレン製点眼瓶・シュリンク包装の全体をアルミ箔で覆ったもの/横転/240 万 lx・hr）が実施された。

苛酷試験の結果、温度に対しては、無包装及びシュリンク包装どちらも経時的に含量が増加（保存 3 カ月の時点で、試験開始時から ■■■%増加）し、質量は減少（保存 3 カ月の時点で、試験開始時から ■■■%減少）した。この含量の増加率と質量の減少率が一致していることから、含量の変化は水分の損失によるものと考えられた。その他については、経時的な変化は認められなかった。光に対しては、無色ガラス瓶では、性状（外観）において微黄色でわずかな濁りが認められ、pH は ■■■低下し、含量は ■■■%低下した。類縁物質含量は経時的に増加し、総量は試験開始時に比べ約 ■■■%増加した。ポリエチレン製点眼瓶・無包装では、性状（外観）において微黄色でわずかな濁り、不溶性異物が認められ、pH は ■■■低下し、含量は ■■■%低下した。類縁物質含量は経時的に増加し、総量は約 ■■■%増加した。ポリエチレン製点眼瓶・シュリンク包装では、120 万 lx・hr 照射までは品質に影響する変化は認められず、240 万 lx・hr 照射後は、含量が ■■■%低下し、類縁物質の総量は試験開始時に比べ約 ■■■%増加した。ポリエチレン製点眼瓶・シュリンク包装の全体をアルミ箔で覆ったものでは、品質に影響を及ぼす変化は認められなかった。加速試験の結果、正立、横転及び倒立のいずれの保存状態においても、含量の増加（試験開始時から約 ■■■%増加）及び質量の減少（試験開始時から約 ■■■%減少）が認められ、その他については、経時的な変化は認められなかった。長期保存の結果、24 カ月保存後、含量の増加（試験開始時から約 ■■■%増加）及び質量の減少（試験開始時から約 ■■■%減少）が認められたものの、その他については、経時的な変化は認められなかった。

以上より、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号）に従い、本剤の有効期間を推定した結果、ポリエチレン製点眼瓶・シュリンク包装で室温保存した場合、有効期間は 3 年とされ、機構はこの設定は妥当であると判断した。なお、長期保存試験は 3 年まで継続中である。

<機構における審査の概略>

申請者は、本剤における TFLX の溶解度向上は、硫酸アルミニウムカリウムのアルミニウムイオンとトスフロキサシンのキレーションによるものと考えられ、キレート安定度定数は、他のキノロン系化合物とほぼ同様の結果を得た、と述べているが、この件についてデータを示し、詳細に説明するよう機構は申請者に求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

TFLX とアルミニウムイオンのキレート生成定数 (K_1 、 K_2 、 K_3) やキレート体の加水分解（水

酸化)における酸解離定数 (K_{m1} 、 K_{m2} 、 K_m) は下表の通りであり、TFLX とアルミニウムイオンのキレート生成定数は他のキノロン系化合物の場合 (文献値) とほぼ同程度であった。更に、キレート生成定数及び酸解離定数に加え、トスフロキサシンのカルボン酸基の酸解離定数、アルミニウムイオンの加水分解 (水酸化) における酸解離定数 (文献値) を用いて、本剤中に存在すると考えられる各種のキレート体、それらの水酸化物、遊離のトスフロキサシン、遊離アルミニウムイオン及びその水酸化物 (水酸化アルミニウムなど) の存在比率を計算した。その結果、本剤の pH 規格 (4.9~5.5) 中心値 ■■■ ではトスフロキサシンの 99%以上、pH 7.0 においても約 93%がキレート体として存在すると考えられた。

各種キノロン系化合物とアルミニウムイオンのキレート生成定数及び酸解離定数

	キレート生成定数			キレート体の加水分解における酸解離定数		
	log K_1	log K_2	log K_3	p K_{m1}	p K_{m2}	p K_m
TFLX*	6.94	6.13	5.30	4.40	5.05	5.41
ロメフロキサシン**	7.12	5.47	4.71	4.97	5.41	—
オフロキサシン**	7.13	5.40	5.34	—	—	—
ノフロキサシン**	7.03	5.44	5.45	—	—	—

* 申請者において測定

** 文献からの各生成定数及び酸解離定数

— 文献中に記載無し

機構は、他の点眼剤との配合変化試験データがあれば提示するよう申請者に指示したところ、申請者は下記の通り回答した。

本剤と他の点眼剤との配合による析出の有無については、製剤物性の検討の一つとして本剤の pH を上昇させた際の析出性と、他の点眼剤との直接配合における析出性の 2 つの方法で検討した。本剤を点眼後、本剤の pH 規格値 4.9~5.5 (■■■) から比較的短時間に結膜囊内で生理的な pH 7 に近づいた場合を想定し、水酸化ナトリウム水溶液を用いて本剤の pH を上昇させ、経時的に析出を観察した。本剤は、pH 7.1 下 1 時間後では析出は認められなかったが、pH 7.3 下では pH 調整直後及び 30 分後では析出は認められなかったものの、1 時間後には析出が認められ、pH 7.5 下では 30 分後に析出が観察された。以上の結果から、pH が上昇するにつれて析出するまでの時間が短くなる現象が認められたが、生理的な pH 値に上昇した場合でも短時間で結晶が析出することはなかった。

本剤と他の点眼剤 (15 剤) との 1 : 1 の直接配合変化試験の結果を以下に示す。

配合変化試験結果

点眼液名	混合前			混合直後			混合1時間後		
	外観	pH	浸透圧 (mOsm)	外観変化	pH	浸透圧 (mOsm)	外観変化	pH	浸透圧 (mOsm)
TN-3262a	無色澄明	5.20	283	△	△	△	△	△	△
カタリン点眼液	無色澄明	5.94	289	—	5.53	290	—	5.53	284
タチオン点眼用	無色澄明	6.15	284	—	5.87	287	+	5.57	271
キサラタン点眼液	無色澄明	6.74	265	+	6.65	275	+	6.61	264
チモプトール 0.25%	無色澄明	6.83	297	+	6.77	288	+	6.76	278

レスキュラ点眼液	無色澄明	6.19	192	—	5.39	238	—	5.38	228
リンデロン A 液	微黄色澄明	7.00	199	+	6.89	246	+	6.86	245
フラビタン点眼液	無色澄明	5.87	271	+	5.55	280	+	5.55	277
ニフラン点眼液	無色澄明	7.64	297	+	7.76	302	+	7.72	306
ムコゾーム点眼液	無色澄明	5.40	327	—	5.41	302	—	5.38	306
ミドリン P	無色澄明	5.58	263	—	5.57	270	—	5.57	276
エピスタ	微黄色澄明	8.27	319	+	8.24	316	+	8.23	324
インタール点眼液	微黄色澄明	5.60	65	+	5.49	170	+	5.29	179
サンコバ点眼液	紅色澄明	5.83	255	—	5.50	266	—	5.50	275
エコリシン点眼液	無色澄明	7.34	357	+	6.14	316	+	6.67	325
サンテマイシン点眼液	無色澄明	7.12	296	—	6.57	284	—	6.58	289

＋： 外観変化あり，－： 外観変化なし

本剤との混合により外観変化を起こさなかったものは被験薬剤 15 剤中、6 剤であった。1 剤は混合直後に変化はみられなかったが、1 時間後に白濁と pH 及び浸透圧の低下がみられた。その他の 8 剤では、混合直後に外観変化（白濁）がみられた。析出の主な原因は他剤との配合における pH 上昇によるものと考えられるが、本剤の溶解機構であるトスフロキサシンとアルミニウムイオンのキレート平衡を乱す可能性がある他剤中の主薬（XXXXXXXXXX）や添加物（XXXXXXなど）の影響もあるものと考えられる。以上のように、本剤は配合変化試験を実施した点眼剤のうち、半数以上と配合変化を起こすが、一般的に二剤以上の点眼剤を併用するときは相互の点眼剤の影響がなくなるように十分な間隔を空けて（通常、5 分間以上）点眼するよう投薬指導されており、本剤においてもそのような投薬指導が適切に実施されれば、配合変化による結膜嚢内での析出の可能性は小さくなるものと考えている。

機構は上記の回答に対し、二剤以上の点眼剤を併用する場合でも、5 分間の間隔を空ければ析出の可能性が小さいと考える根拠を説明するよう、申請者に求めた。申請者は以下の通り回答した。

結膜嚢内の通常の涙液量は 7～10μL で、ここに 50 μL の点眼液を点眼した場合、一時的に結膜嚢内に保持できる液量は 30 μL、収容され得る点眼液は 20～23 μL で、点眼量の 50～60%は収容されずに結膜嚢外に溢れ出すか、涙道を経て排出されると言われている。更に、点眼直後に結膜嚢内に残った点眼液と涙液の混合液は瞬目動作によって涙道を経由して排出され、徐々に通常の状態に戻るが、1 回の瞬目で涙点から涙道に吸い込まれる涙液量は 2 μL といわれており、1 分間の瞬目回数 15～20 回と考え合わせると、点眼直後に結膜嚢内に残った涙液と点眼液の混合液 30 μL は計算上、1 分内外で涙嚢に流れ去ってしまうと言われている。また、点眼後結膜嚢内に残る薬液の濃度は、新たな涙液の供給や眼組織への薬物の浸透により、経時的に濃度低下すると考えられる。フルオレセインをトレーサーにした実験では、点眼直後 10%に低下するまでの時間は 7.7 分間、1%に低下するまでは 15 分間とされている。本剤の臨床薬理試験では、点眼 5 分後の結膜嚢内濃度は測定していないが、点眼 15 分後では本剤の濃度の約 2%であり、本剤においても、一般的に言われているような濃度推移をたどると考えられる。また、ウサギを用いた試験では、本剤 40 μL 点眼 5 分後の結膜嚢内濃度は本剤の濃度の 8.4%であった。前述の配合変化試

験はそれぞれの薬剤を 1:1 で混合した結果であったが、以上の考察から、二剤の点眼間隔を 5 分間以上とすれば、先に点眼された点眼液が結膜囊内に残る薬液量は約 5 分の 1 で、また、薬物濃度も相当に希釈されることから、結膜囊内での析出の可能性は小さいと判断した。

機構は、配合変化に関する情報提供を行う必要がないか、申請者に尋ねたところ、申請者は以下の通り回答した。

添付文書の「使用上の注意」において、下記のとおり記載し、注意喚起する。

- ・ 「投与間隔：他の点眼液と併用する場合は、間隔を 5 分以上あけるよう指導すること。」

また、情報提供については、インタビューフォーム及び使用上の注意の解説に配合変化試験結果を掲載することとする。

機構は、添付文書並びにインタビューフォームにて、このような注意喚起・情報提供を行うとの申請者の対応は妥当であると考えた。

新規添加物について

本製剤には有効成分の TFLX の中性域付近における水に対する溶解性を高めるために、新添加物として硫酸アルミニウムカリウムが ■■■ %配合されている。

本添加物の規格及び安定性については日局品であることから問題ないものと判断した。

安全性については、本製剤の配合量での眼局所における本添加物の薬理作用（収斂作用等）の発現が危惧されたが、申請者より、本製剤中においては TFLX と本添加物のアルミニウムイオンがキレートを形成することによって薬理作用は発現しないことが示され、機構はこれを了承した。ただし、当該キレート形成は本添加物のヒトでの安全性を担保する上で非常に重要であると考えられることから、中性域付近でのキレート形成を科学的に証明することを申請者に求めた。これに対し申請者より、NMR を用いたデータが提出され、pH ■■■（本製剤の pH）から pH7.0（眼局所で予測される pH）の範囲で、キレート形成が生じていることが証明された。

機構は、本添加物が本製剤に配合される場合、その薬理作用はキレート形成によりマスクされているが、本添加物が高剤で使用された場合には薬理作用の発現が否定できないことから、本製剤に限った使用は認められるものの、本添加物 ■■■ %を新添加物として承認し、他剤でも広く使用を認めるということは望ましくないと考えた。よって本添加物については、本製剤に限って使用を認めるべきであり、使用前例としては取り扱わないとすることが妥当であると判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 抗菌活性（標準株）

好気性、通気性及び偏性嫌気性のグラム陽性、陰性菌に対する TFLX の抗菌活性が日本化学療法学会標準法に準じて測定された。好気性及び通気性グラム陽性菌 10 菌種 12 株、通気性及び偏性嫌気性グラム陰性菌 20 菌種 28 株、偏性嫌気性グラム陽性菌 13 菌種 14 株及び偏性嫌気性グラム陰性菌 7 菌種 7 株に対する TFLX の最小発育阻止濃度 (MIC) range は、各々 0.0125 ~ 0.78、0.00313 ~ 1.56、0.2 ~ 3.13 及び 0.05 ~ 0.78 µg/mL であった。 *C. trachomatis* 5 株に対

する TFLX の抗菌活性は、日本化学療法学会クラミジア感受性測定法に準じて測定され、その MIC は 0.0625～0.125 μ g/mL であった。*C.trachomatis* 5 株に対する OFLX 及び LVFX の MIC は、各々 0.5 及び 0.125～0.25 μ g/mL であった。

2) *In vitro* 抗菌活性（臨床分離株）

申請者が保存している 2000 年～2003 年に臨床分離された分離株及び本剤の第Ⅲ相試験で分離された推定起炎菌を用い、TFLX 等の抗菌活性が日本化学療法学会標準法に準じて測定された。

	90%MIC (μ g/mL)			
	TFLX	NFLX	OFLX	LVFX
<i>Staphylococcus</i> 属 422 株	25	>100	50	25
<i>Streptococcus</i> 属 52 株	0.39	25	3.13	1.56
<i>S.pneumoniae</i> 29 株	0.2	6.25	1.56	0.78
<i>Enterococcus</i> 属 44 株	25	100	50	25
<i>M(B).catarrhalis</i> 12 株	≤ 0.025	0.39	0.1	0.05
<i>M.lacunata</i> 1 株	-(0.025)	-(0.1)	-(0.1)	-(0.05)
<i>Corynebacterium</i> 属 149 株	>25	50	100	100
<i>Klebsiella</i> 属 44 株	3.13	3.13	6.25	3.13
<i>Enterobacter</i> 属 15 株	≤ 0.025	0.1	0.1	0.1
<i>Serratia</i> 属 20 株	0.78	1.56	1.56	0.78
<i>Proteus</i> 属 39 株	3.13	25	3.13	1.56
<i>M.morganii</i> 9 株	12.5	6.25	12.5	12.5
<i>Providencia</i> 属 16 株	12.5	6.25	50	12.5
<i>H.influenzae</i> 77 株	≤ 0.025	0.05	0.05	≤ 0.025
<i>Pseudomonas</i> 属 13 株	0.2	6.25	0.78	0.78
<i>Paeruginosa</i> 49 株	3.13	6.25	12.5	6.25
<i>B.cepacia</i> 11 株	6.25	25	12.5	6.25
<i>S.maltophilia</i> 33 株	3.13	100	25	12.5
<i>Acinetobacter</i> 属 44 株	0.05	3.13	0.39	0.2
<i>Pacnes</i> 164 株	1.56	6.25	1.56	0.78

括弧内：MIC

臨床分離された *C.trachomatis* 9 株に対する TFLX 及び OFLX の抗菌活性が、日本化学療法学会クラミジア感受性測定法に準じて測定され、MIC range は各々 0.063～0.25 μ g/mL 及び 0.5～1 μ g/mL であった。別の臨床分離株 3 株について検討したところ、TFLX、OFLX、LVFX 及び GFLX の MIC は、各々 0.125、0.5～1、0.25～0.5 及び 0.125～0.25 μ g/mL であった。

3) 殺菌作用

臨床分離された *S.aureus*、*S.epidermidis*、*S.pneumoniae*、*H.influenzae* 及び *Paeruginosa* 約 10⁷CFU/mL に最終濃度が 1、2 及び 4MIC となるよう薬液を添加した際の経時的な生菌数が測定された。TFLX はいずれの菌種に対しても時間依存的に生菌数を減少させ、殺菌的な作用が認められた。

臨床分離された *S.aureus*、*S.epidermidis*、*S.pneumoniae*、*H.influenzae* 及び *Paeruginosa*

1 容 (約 10^8 CFU/mL) と 99 容の本剤、0.3% OFLX 点眼液及び 0.5% LVFX 液を 5 分間インキュベートした際の、18 あるいは約 48 時間後培養後の生菌数が測定された。各菌種における本剤のコントロールに対する生菌数の割合は 0.4~2.6%であった。*S.aureus* では 0.3% OFLX 点眼液及び 0.5% LVFX 液のコントロールに対する生菌数の割合はそれぞれ 87.5 及び 88.6%、*S.epidermidis* ではそれぞれ 27.6 及び >100%、*S.pneumoniae* ではそれぞれ 22.9 及び 20.8%であった。

4) Post antibiotic effect

最終濃度が 100 及び 1000MIC になるように調製した薬液に *S.epidermidis* 10^8 CFU を添加した後、10、30 及び 90 分後に混液が採取された。採取された混液は、希釈後に BHIB に接種され、生菌数が 10 倍まで増殖するのに要する時間と薬剤非添加の生菌数が 10 倍増加するのに要する時間との差が post antibiotic effect (PAE) として算出された。100MIC で TFLX を 10、30 及び 90 分作用させたときの PAE は各々 0.87、1.25 及び 1.15 時間であり、LVFX では各々 0.01、0.29 及び 0.21 時間、OFLX では各々 0.24、0.27 及び 0.48 時間であった。1000MIC で TFLX を 10、30 及び 90 分作用させた際の PAE は各々 1.16、1.61 及び 1.57 時間、LVFX では各々 -0.09、0.27 及び 0.35 時間、OFLX では各々 0.13、0.38 及び 0.43 時間であった。

最終濃度が 10、50 及び 1000MIC になるように調製した薬液に *S.pneumoniae* 10^8 CFU を添加した後、10MIC では 2 時間後、50MIC では 1 時間後及び 100MIC では 30 分後に混液が採取された。採取された混液は、馬溶血液加 CAMHB に接種された。馬溶血液加 CAMHB 中の生菌数が経時的に測定され、生菌数が 10 倍まで増殖するのに要する時間と薬剤非添加の生菌数が 10 倍増加するのに要する時間との差が PAE として算出された。TFLX の 100MIC 30 分、50MIC 1 時間及び 10MIC 2 時間作用時の PAE は各々 1.05、1.10 及び 0.63 時間であり、LVFX ではそれぞれ -0.1、0.05 及び 0.32 時間であった。

最終濃度が 1/5、1 及び 5MIC になるように調製した薬液に *Paeruginosa* 10^8 CFU を添加し、1、5、10、30 及び 60 分後の混液を採取し、MHB に接種された。MHB 中の生菌数が経時的に測定され、生菌数が 10 倍まで増殖するのに要する時間と薬剤非添加の生菌数が 10 倍増加するのに要する時間との差が PAE として算出された。1/5MIC 及び 1MIC では、TFLX 及び LVFX とともに PAE はいずれの作用時間においても 0.3 時間未満であった。5MIC で TFLX を 1、5、10、30 及び 60 分作用させた際の PAE は各々 1.02、1.12、1.08、0.88 及び 1.14 時間であり、LVFX では各々 -0.02、0.01、0.23、0.69 及び 0.77 時間であった。

5) クラミジアに対する抗菌活性

HeLa229 細胞に *C.trachomatis* を感染させ、感染後 0~6 時間 (基本小体期)、感染後 6~12 時間 (網様体形成期)、感染後 24~30 時間 (分裂増殖期) に TFLX 及び OFLX を添加した際の、感染 60 時間後の抗クラミジア活性を蛍光抗体法による封入体数、ギムザ染色法による封入体内クラミジア粒子密度、Yield-ELISA 法による感染性粒子数から本剤のクラミジアに対する抗菌活性が検討された。

封入体数は、感染後 0~6 時間及び感染後 6~12 時間に TFLX $1\mu\text{g/mL}$ を添加した際には、薬剤未処置コントロールの 30.5 及び 5.3%に減少し、OFLX $10\mu\text{g/mL}$ では各々コントロール

の 84.9 及び 18.0%に減少した。感染後 24～30 時間に TFLX もしくは OFLX 10 μ g/mL を作用させた時の封入体数は、各々コントロールの 77.1 及び 100.7%であったが、封入体内クラミジア粒子密度は低下した。感染性粒子数は、感染後 0～6 時間、感染後 6～12 時間、感染後 24～30 時間に TFLX 1 μ g/mL を作用させると、各々、薬剤未処置コントロールの 7.8、1.3 及び 1.2%に減少し、OFLX 10 μ g/mL では各々コントロールの 73.4、4.7 及び 3.8%に減少した。

6) 細胞内移行性

ヒト好中球及び HeLa229 細胞に TFLX 1mg/mL を添加し 30 分培養した際の、細胞外に対する細胞内の薬剤濃度比率は各々 10.1 及び 12.5 であった。また、OFLX 1 μ g/mL では、同一条件下における細胞外に対する細胞内の薬剤濃度比率は各々 4.63 及び 5.12 であった。

7) 試験管内耐性獲得

薬剤無添加のコントロールと同様の菌の生育が認められた最大被験薬濃度下で *S.epidermidis* 及び *P.aeruginosa* を 7 代継代培養し、継代中の菌の MIC が検討された。TFLX の *S.epidermidis* 及び *P.aeruginosa* に対する MIC は、7 代継代培養により各々 0.0313 から 0.0625 μ g/mL 及び 0.125 から 1 μ g/mL に上昇した。LVFX の *S.epidermidis* 及び *P.aeruginosa* に対する MIC は、7 代継代培養により各々 0.125 から 0.25 μ g/mL 及び 1 から 4 μ g/mL に上昇した。OFLX の *S.epidermidis* に対する MIC は、7 代継代培養後も 0.5 μ g/mL で変動はなかったが、*P.aeruginosa* に対する MIC は 7 代継代培養により 4 から 16 μ g/mL に上昇した。

8) *In vivo* 抗菌活性

ウサギ両眼前房内に *S.epidermidis* あるいは *Paeruginosa* を接種し、接種 4、8 時間及び接種翌日から 1 日 3 回 3 日間（投与法 1）、あるいは接種翌日から 1 日 3 回 3 日間（投与法 2）、本剤、0.3% OFLX 点眼液及び 0.5% LVFX 液を 50 μ L 両眼に点眼した際の、角膜混濁及び菌接種痕の程度が日本眼科紀要 44: 434-444, 1993 の基準に従いスコア化された。

接種菌：*S.epidermidis* (1 眼あたり 2.75～9.50 $\times 10^5$ CFU)

	平均スコア (n : 6 羽 12 眼)					
	接種後 4 時間	接種後 1 日	接種後 2 日	接種後 3 日	接種後 4 日	接種後 7 日
投与法 1						
Control	0.33	2.00	2.83	3.42	3.54	3.58
本剤	0.29	1.13	1.29	1.42	1.38	1.33
0.5%LVFX 液	0.29	1.13	1.50	1.96	2.21	2.38
0.3%OFLX 点眼液	0.29	1.17	1.54	1.83	1.88	2.29
投与法 2						
Control	—	1.00	2.58	3.42	3.63	3.71
本剤	—	0.92	1.17	1.67	1.92	1.88
0.5%LVFX 液	—	0.96	1.92	2.75	2.96	3.17
0.3%OFLX 点眼液	—	0.79	1.67	2.38	2.58	3.13

接種菌：*Paeruginosa* (1 眼あたり 2.05～3.13 $\times 10^5$ CFU)

	平均スコア (n : 3~6 羽 6~12 眼)					
	接種後 4 時間	接種後 1 日	接種後 2 日	接種後 3 日	接種後 4 日	接種後 7 日
投与法 1						
Control	0.25	2.29	3.54	3.79	3.92	3.88
本剤	0.13	0.46	0.71	0.71	0.63	0.50
0.5%LVFX 液	0.13	0.83	0.79	0.75	0.67	0.75
0.3%OFLX 点眼液	0.25	1.13	1.42	1.42	1.38	1.46
TFLX 基剤	0.25	2.17	3.50	3.92	4.00	4.00
投与法 2						
Control	—	1.75	3.10	3.70	3.85	3.95
本剤	—	1.71	2.08	2.04	1.79	1.33
0.5%LVFX 液	—	1.42	2.25	2.67	2.75	2.83
0.3%OFLX 点眼液	—	1.25	2.17	2.63	2.75	2.79

ウサギ両眼前房内に *Paeruginosa* を 1 眼あたり 2.1×10^5 CFU 接種し、接種 4、8 時間及び接種翌日から 1 日 3 回 3 日間、0.1、0.2、0.3 及び 0.5%本薬点眼液、0.3%OFLX 点眼液を 50 μ L 両眼に点眼した際の、角膜混濁及び菌接種痕の程度が日本眼科紀要 44: 434-444, 1993 の基準に従いスコア化された。

	平均スコア (n : 3~6 羽 6~12 眼)					
	接種後 4 時間	接種後 1 日	接種後 2 日	接種後 3 日	接種後 4 日	接種後 7 日
Control	0.21	2.13	3.25	3.38	3.58	3.83
0.1% 本薬点眼液	0.17	2.00	2.17	2.67	3.17	3.42
0.2% 本薬点眼液	0.21	1.29	1.46	1.42	1.71	2.50
0.3% 本薬点眼液	0.17	0.58	0.71	0.75	0.67	0.58
0.5% 本薬点眼液	0.17	0.75	0.83	0.75	0.67	0.58
0.3%OFLX 点眼液	0.33	1.33	1.50	1.42	1.83	1.83

9) その他

本剤の開発初期に行われた標準株及び臨床分離株に対する TFLX の *in vitro* 抗菌活性の検討について、参考資料として 17 報の報告書（未公表）が提出された。

(2) 副次的薬理

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 安全性薬理

本薬経口剤の承認申請時に提出された一般薬理試験成績が提出された。

(4) 薬力学的薬物相互作用

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<機構における審査の概略>

機構は、ウサギ眼感染症モデルの治療効果判定で用いたスコア法の妥当性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

眼感染症モデルは、マウスやウサギを用いた報告が多く、病態については角膜潰瘍モデル、角膜感染症モデル、前房水接種眼内炎モデル等がある。本邦での報告（8報：1985年～1989年）では、点眼液や眼軟膏の感染予防効果や治療効果の主要な判定はスコア法により行われている。最近の海外文献（Am J Ophthalmol 136: 76-81, 2003）でも、ウサギでの角膜切除後に惹起した角膜炎モデルにおけるフルオロキノロン点眼薬の効果をスコアで判定した報告がある。また、緑膿菌性角膜感染症に関する実験的研究において、肉眼的観察像、角膜内生菌数及び病理組織学的変化を検討し、これらの結果が極めてよく一致したことも報告されており（日本眼科紀要 34: 91-100, 1983）、本法による治療効果判定は妥当なものと考えられた。さらに、スコアの採点基準について調査したところ、多くの報告で感染と組織障害に伴う角膜混濁や前房混濁の観察結果を中心に、4～5段階のスコアを与えて評価しており、5報の報告間に大きな相違は認められなかった。本剤のウサギ眼感染症モデルにおける治療効果試験の実施期間（1997年10月～1998年6月）より以前に報告されていたもののうち、角膜混濁の程度を主な採点項目として基準を定めた報告を参考に採点基準を定め、スコア法で治療効果判定を行った。当該スコア法による結果は点眼剤濃度及び各抗菌薬の抗菌活性を反映したものとなり、適切な治療効果判定方法と考えた。

機構は、提出された非臨床薬理試験で用いられたスコア法と細菌学的効果との関係について十分なコンセンサスは得られていない状況と考えるが、0.3%OFLX点眼で菌接種後のスコアの上昇が抑制されていること、また TFLX 点眼による菌接種後のスコア上昇の抑制については 0.1～0.3%の範囲で濃度依存性が認められていることから、非臨床薬理試験の評価法として適切であるとする申請者の回答を概ね了承した。

機構は、TFLX の感受性分布の経年変化について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1993年～2000年における厚生省（当時）による抗生物質感受性状況調査報告では、*S.aureus*、*S.epidermidis* 及び *Paeruginosa* は TFLX に対して耐性化が認められるものの、耐性化率は NFLX、OFLX 及び LVFX と同程度である。*S.pyogenes* 及び *S.pneumoniae* では、明確な耐性化傾向はなく、*H.influenzae* では耐性化は認められていない。以上より、TFLX は眼科領域感染症の重要な起因菌に対し、*Staphylococcus* 属では高度耐性化が認められるものの、概ね、経年的な変化は認められていない。

機構は、*Staphylococcus* 属に加えて *S.epidermidis* 及び *Paeruginosa* についても TFLX 耐性菌の割合は上昇しており、耐性化の傾向は否定できないと考える。しかしながら、2000年～2003年に臨床分離された *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S.pneumoniae* 及び *H.influenzae* に対する TFLX の MIC₉₀ はいずれも市販用製剤の濃度（3mg/mL）を大きく下回っていること、*S.epidermidis*（TFLX に対する MIC：0.1µg/mL）や *Paeruginosa*（TFLX に対する MIC：0.25µg/mL）を接種後の増殖が本剤により抑制されること、本剤点眼後の外眼部組織中の薬剤濃度は既承認の 0.3%OFLX 点眼液とほぼ同様であること（「3.（ii）薬物動態試験成績の概要」の項参照）から、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S.pneumoniae* 及び *H.influenzae* が起炎

菌となった外眼部感染症に対する本剤の有効性が期待できるとする申請者の考察は妥当であると判断した。

機構は、本剤は他の点眼剤と併用される可能性があることを踏まえ、薬力学的薬物相互作用について検討しない理由を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

TFLX 経口投与において NSAIDs 以外に TFLX と薬力学薬物相互作用をする薬物は、現在のところ知られていない。また、ヒトにおいて本剤点眼 1 時間後の血清中 TFLX 濃度は定量限界 (0.0347µg/mL) 以下であり中枢へ移行する TFLX は僅かであると考えられること、また TFLX の GABA レセプター阻害作用はキノロン系抗菌薬の中では弱いグループに属していることから、NSAIDs との併用による薬力学的相互作用は、点眼投与時には発生しないと考える。

キノロン系抗菌薬と他の抗菌薬との併用については、キノロン系抗菌薬はβ-ラクタム系抗菌薬、アミノグリコシド系薬、マクロライド系薬との併用で殆どの場合が相加作用又は不関であり、拮抗作用を示さないことが報告されている (Drugs 45 (Suppl 3): 54-58, 1993, Int J Antimicrob Agents 17: 103-107, 2001)。キノロン系抗菌薬とテトラサイクリン系薬又はクロラムフェニコールの併用では、*in vitro* 試験において一貫した結果が得られておらず、試験によってテトラサイクリン系薬では拮抗作用又は不関であることが (J Chemother 8: 25-32, 1996, Infection 14: 82-85, 1986)、またクロラムフェニコールでは拮抗作用又は不関であることが報告されている。

(Int J Antimicrob Agents 17: 103-107, 2001, Rev Infect Dis 11(Suppl 5): S1025-S1035, 1989)。このようにキノロン系抗菌薬は、一部の薬剤種との組合せで *in vitro* で拮抗作用を示す可能性があるものの、その程度は弱く、薬剤の効力に影響を与えるほど強いものではない。TFLX は、β-ラクタム系抗菌薬、マクロライドとの併用で拮抗作用を示さないことから、他系統抗菌薬との併用効果は他のキノロン系抗菌薬と同程度であると考ええる。

C.trachomatis の除菌において、本剤と臨床で併用される可能性のある抗菌薬はマクロライド系薬、テトラサイクリン系薬、クリンダマイシンが考えられる。しかしながら、*C.trachomatis* 以外の細菌に対する併用効果が他のキノロン系薬と同じ傾向を示すことから、薬力学的薬物相互作用について検討しなかった。

機構は、TFLX 経口剤の添付文書の相互作用の項で記載されている薬剤は NSAIDs を除き薬物動態学的相互作用に関連する事項であることを確認し、全身循環への移行が僅かな本剤については薬力学的薬物相互作用の検討は省略可能とする申請者の回答を了承した。ただし、他の眼科用剤と併用する場合には、点眼後に薬剤が析出する懸念の低い使用法を遵守するよう注意喚起していく必要があると考える (「2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料」の項、参照)。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 吸収

1) 結膜嚢内濃度 (添付資料 4.2.2.2.1 (S36))

ウサギに 0.1%、0.3%及び 0.9%本薬点眼液を単回点眼した時の結膜嚢内における TFLX の薬物動態パラメータは下表の通りであった。0.3%液点眼後の結膜嚢内濃度は 4 時間後に

3.31 μ g/mL、6時間後に0.670 μ g/mLであった。0.1%及び0.3%では、点眼液濃度が高くなるに伴い、結膜嚢内濃度は高く推移したが、0.9%では0.3%とほぼ同様な推移であった。

ウサギ単回点眼時の薬物動態パラメータ（結膜嚢内濃度）

点眼液濃度 (%)	AUC ₀₋₆ (μ g $\cdot$ hr/mL)	C ₀ (μ g/mL)
0.1	29.9	113
0.3	86.6	246
0.9	96.2	216

なお、点眼液は点眼後、外眼部組織へ直接移行する他、一部は涙液とともに鼻涙管を経て消化管や鼻腔粘膜より吸収されることが知られているが、本薬は既に経口薬として使用されている薬剤であり、また、点眼時に消化管吸収される量は経口時より著しく少ないと考えられることから、今般の申請に際し、全身移行性に関する検討は実施されていない。

(2) 分布

1) 単回点眼時の眼組織内分布（添付資料 4.2.2.3.1 (S37)）

ウサギに¹⁴C 標識した本薬の本剤を 40 μ L 単回点眼した際の眼組織内濃度は下表の通りであった。1 時間に放射能は硝子体を除く各眼組織に広く分布した。メラニン含有組織には放射能の残留が認められた。

組織	組織内濃度 (TFLX換算, ng eq./g or mL)					
	1時間			24時間		
眼瞼結膜	436	±	41.8	220	±	158
外眼筋	126	±	79.4	23.7	±	3.05
眼球結膜	128	±	5.83	37.9	±	12.2
角膜	1804	±	856	40.5	±	1.89
虹彩・毛様体	421	±	240	3249	±	2820
水晶体	2.75	±	0.582	6.03	±	6.82
硝子体	N.D.			N.D.		
脈絡膜・網膜	249	±	168	759	±	503
強膜	30.0	±	15.7	N.D.		
前房水	89.3	±	44.2	2.89	±	1.19
血漿	6.07	±	3.74	N.D.		

2) 単回点眼時眼組織内分布における OFLX との比較（添付資料 4.2.2.3.2 (S38)）

ウサギに本剤を単回点眼後 3 時間における TFLX の外眼部組織内分布は、下表のとおりであり、0.3% OFLX 点眼液点眼後とほぼ同様であった。

本剤又は 0.3% OFLX 点眼液のウサギ外眼部組織内分布

点眼液	組織	点眼後3時間 組織内濃度 (μ g/g)
本剤	角膜	1.01 ± 0.364
	眼球結膜	0.687 ± 0.754

0.3%OFLX点眼液	眼瞼結膜	0.805 ± 0.834
	外眼筋	0.273 ± 0.252
	角膜	2.12 ± 0.406
	眼球結膜	0.177 ± 0.211
	眼瞼結膜	0.679 ± 0.570
	外眼筋	0.174 ± 0.180

3) 反復点眼におけるウサギ外眼部組織内分布 (添付資料 4.2.2.3.2 (S38))

ウサギに本剤又は0.3%OFLX点眼液を15分間隔で5回反復点眼した際の外眼部組織内濃度を測定した結果、TFLXの外眼部組織からの消失はOFLXとほぼ同様であった。

本剤又は0.3% OFLX 点眼液反復投与時のウサギ外眼部組織内分布

点眼液	組織	組織内濃度 (µg/g)			
		1 時間 ^{a)}	4 時間 ^{a)}	6 時間 ^{a)}	8 時間 ^{a)}
本剤	角膜	9.35 ± 1.26	2.22 ± 0.910	2.11 ± 1.36	1.52 ± 0.408
	眼球結膜	5.07 ± 3.40	0.244 ± 0.222	0.232 ± 0.275	1.37 ± 0.920
	眼瞼結膜	9.46 ± 2.13	0.538 ± 0.430	1.10 ± 0.436	0.762 ± 1.00
	外眼筋	2.74 ± 1.04	0.0822 ± 0.201	0.143 ± 0.178	0.299 ± 0.434
0.3% OFLX点眼液	角膜	7.94 ± 1.31	2.80 ± 0.822	1.19 ± 0.272	1.70 ± 0.337
	眼球結膜	2.30 ± 0.787	0.193 ± 0.187	0.0450 ± 0.110	0.444 ± 0.490
	眼瞼結膜	3.60 ± 2.40	0.848 ± 0.451	1.12 ± 1.49	0.829 ± 0.360
	外眼筋	3.45 ± 1.33	0.183 ± 0.110	0.0782 ± 0.191	0.113 ± 0.182

添付資料4.2.2.3.2 (S38) の表1より改変

a) : 最終点眼後からの時間

4) ¹⁴C-T-3262 経口投与におけるイヌ眼組織内分布 (添付資料 4.2.2.3.3 (S39))

ビーグル犬に¹⁴C 標識した本薬の20mg/kgを1日1回14日間反復経口投与した際の眼組織内濃度及び皮膚組織内濃度は下記の通りであった。

¹⁴C-T-3262 をビーグル犬に反復経口投与した時の皮膚及び眼組織内放射能濃度

組織	放射能濃度 (TFLX換算、µg eq./g or mL)				
	12時間後 ^{a)}	30日後 ^{a)}	90日後 ^{a)}	180日後 ^{a)}	360日後 ^{a)}
血漿	0.79 ± 0.23	0.03 ± 0.01	N.D.	N.D.	N.D.
皮膚 (有色部位)	6.82 ± 1.85	0.48 ± 0.17	0.41 ± 0.21	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01
皮膚 (白色部位)	1.59 ± 0.43	0.40 ± 0.17	0.17 ± 0.12	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01
前房水	0.19 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.00	N.D.	N.D.
虹彩・毛様体	424.79 ± 44.09	207.14 ± 27.38	90.34 ± 23.38	31.33 ± 3.82	29.41 ± 6.18
脈絡膜・色素上皮	321.86 ± 47.19	126.30 ± 12.07	83.34 ± 41.04	22.75 ± 7.45	15.19 ± 4.90
網膜	1.03 ± 0.25	0.21 ± 0.12	0.14 ± 0.08	0.05 ± 0.02	N.D.

添付資料4.2.2.3.3 (S39) の表1より改変

a) : 最終投与後からの時間

5) メラニンとの結合 (添付資料 4.2.2.3.4 (S40))

*In vitro*における合成メラニンとTFLX及び類薬の結合率が測定され、結果は下記の通りであった。

合成メラニンとの結合率

TFLX	40.3
------	------

OFLX	27.6
LVFX	23.4
CPFX	48.1
NFLX	42.4
LFLX	18.6

平均値 (n=3~5)

合成メラニン100µg/mL+薬剤10µg/mL、37℃ 4時間インキュベーション

(3) 代謝

今回の申請に際し、本剤の代謝にかかる資料は提出されていない。

(4) 排泄

今回の申請に際し、本剤の排泄にかかる資料は提出されていない。

また、今回の申請に際し、薬物動態学的薬物相互作用や乳汁中移行、胎児への移行に関する資料は提出されていない。

<機構における審査の概要>

提出された資料について審査を行った結果、薬物動態の観点からは本剤の承認について、大きな問題はないと考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

TFLX の安全性については、既承認の経口製剤の申請時に種々の毒性試験が既に実施されているが、今回の点眼液申請にあたって、製剤を用いた点眼投与試験及び皮膚に対する感作性試験が追加実施されている。

(1) 反復投与毒性試験

点眼による反復投与毒性試験は、有色ウサギ（ダッチ種）を用いて、4 週間反復点眼投与試験（0.3%製剤、1 日 3 回投与）、13 週間反復点眼投与試験（0.3%製剤、1 日 8 回投与）及び 39 週間反復点眼投与試験（0.3, 0.6, 0.9%製剤、1 日 8 回投与）が実施されている。いずれの試験においても 0.3 及び 0.6%投与群の動物には体重、一般状態、眼科的検査及び眼組織の病理学的検査に異常は認められていない。39 週間反復点眼投与試験の 0.9%投与群の動物では投与 13 週目以降に軽度な眼瞼結膜の発赤が認められている。この眼瞼結膜の発赤については 2 週間の休薬により回復傾向が認められている。また、本剤は新生児から小児についても適応の取得を検討しているため、幼若ウサギ（6 週齢、ダッチ種）を用いた 13 週間反復点眼投与試験（0.3, 0.6, 0.9%製剤、1 日 8 回投与）も実施されている。幼若動物においても 0.3 及び 0.6%投与群の動物には何ら異常は認められなかったが、0.9%投与群の動物では投与 8 週目以降に軽度な眼瞼結膜の発赤が認められている。この眼瞼結膜の発赤については 2 週間の休薬により回復が認められている。

(2) 眼刺激性試験

眼刺激性試験は、白色ウサギ（日本白色種）を用いて実施されている。1 日頻回点眼による

眼刺激性試験（0.3%製剤、1日32回投与）は、NFLX0.3%点眼液を比較対照として実施されたが、本剤及びNFLX点眼液共に各種検査項目に異常は認められていない。7日間反復点眼による眼刺激性試験（0.3%製剤、1日8回投与）もNFLX0.3%点眼液を比較対照として実施されたが、本剤及びNFLX点眼液共に各種検査項目に異常は認められていない。また、高濃度の点眼液を用いた7日間反復点眼による眼刺激性試験（0.3, 0.6, 0.9%製剤、1日8回投与）も実施されたが、いずれの投与量においても各種検査項目に異常は認められていない。幼若ウサギ（14又は15日齢の開眼直後の動物、日本白色種）を用いた単回点眼による眼刺激性試験（0.3, 0.6, 0.9%製剤、単回投与）においても異常所見は認められておらず、いずれの刺激性試験においても本剤の眼刺激性はないものと判断されている。

（3）その他の毒性試験

本剤の眼周囲皮膚に対する影響を検討するために、モルモットを用いた皮膚感作性試験及び皮膚光感作性試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

また、本剤は臨床において外眼部手術後の感染予防や角膜外傷時の感染症の治療にも使用が予測されることから、ウサギ角膜上皮剥離モデルを用いて本剤の角膜上皮創傷治癒に対する影響が検討されている。本剤及び対照として用いた生理食塩液と0.5%LVFX点眼液の間に創傷治癒の経過に差は認められず、本剤は角膜上皮の創傷治癒に対して影響を与えないとの結果が得られている。

本剤は無包装状態では光によって劣化が認められることから、本剤の光劣化品における眼刺激性試験が実施されているが、無包装品に240万lx・hrの光照射を行った製剤（含量92.5%）においても眼刺激性は認められていない。

<機構における審査の概略>

機構は、幼若ウサギを用いた13週間反復点眼投与試験において、眼組織内のTFLX濃度が成熟動物の平均で約2倍の値を示したことから、本剤の低年齢小児に対する安全性について申請者に尋ねた。

申請者は以下の通り回答した。

当該試験における眼組織内のTFLX濃度は個体別で見ると、角膜、眼瞼結膜、眼球結膜等の外眼部組織や眼房水、脈絡膜・色素上皮において幼若動物と成熟動物で明らかな差異は見られなかったが、虹彩・毛様体では成熟動物に比べ、幼若動物で高値が認められた。本剤を幼若動物に点眼した場合、眼球的発育状態から考えて、単位組織あたりの投与量が成熟動物より大きくなること及び幼若動物では涙液の分泌が少ないと考えられること等から、眼内のTFLX濃度が高濃度に維持される時間が成熟動物より長くなるものと考えられる。TFLXの消失が遅いメラニン含有組織では、これらの原因によって生じる曝露量の差が累積された結果、組織内濃度の高値が認められたものと考えられる。このような結果から考えると、本剤を成人と同じ用法、用量で新生児及び乳幼児に適用した場合には、眼組織内の薬物濃度が成人よりも高くなることが予測される。一方、非臨床試験において実施した高濃度製剤における反復投与試験で重篤な毒性が認められていない点、小児臨床試験において安全性に関して問題となる症例がなかった点より、新生児に使用しても安全性に問題はないものとする。

機構は、小児臨床試験の結果を引用している申請者の回答について、低年齢層における例数は

新生児 11 例、乳幼児（2 歳未満）32 例であり、安全性を議論するには十分な例数とは言い難い
と考えることから、当該情報について添付文書等で適切に情報提供し、市販後においては十分な
安全性調査が行われるべきと考えた。よって機構は、この点について申請者に尋ね、申請者は以
下の通り回答した。

新生児や乳幼児において眼組織内の薬物濃度が高くなることが予測されることから、添付文書
案中に「薬物動態 2. <参考>動物における眼組織内移行」を追記し、情報を提供する。また、
添付文書案中の「使用上の注意 1. 副作用」において、小児、乳幼児、新生児の使用経験例数
を情報提供すると共に、本剤が承認された際には、小児、乳幼児、新生児を対象とした特別調査
を実施し、安全性と有効性を確認する。

機構は、申請者の回答を了承した。

機構は、本剤の光毒性及び光遺伝毒性が臨床使用時に問題となる可能性について申請者に見解
を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

TFLX の光毒性及び光遺伝毒性は点眼剤として既に市販されている OFLX、LFLX、NFLX より
弱いものと考えられ、これらの点眼剤で光毒性及び光遺伝毒性が問題になったとの報告は見ら
れないことから、本剤においても日常生活レベルの光では問題が生じる可能性は低いものと考え
る。

機構は、申請者の回答を了承した。

以上、機構は本剤の臨床適用について差し支えないと判断したが、成人に比べて眼内の曝露量
が増大すると考えられる新生児及び乳幼児においては、十分な注意が必要と考えている。

4. 臨床に関する資料

(i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 血清中・結膜嚢内トスフロキサシン濃度測定

1) 単回・反復点眼試験 (19 年 月～19 年 月、添付資料 5.3.3.1.1(E4))

日本人健康成人男性 10 名を対象に、本剤を単回・反復点眼時の血清中並びに結膜嚢内の薬
物濃度が測定された。用法・用量は、単回点眼投与では一眼に本剤、他眼にプラセボを 1 回 1
滴とされ、単回投与 48 時間後から 4 時間間隔で 1 回 1 滴、1 日 3 回（最終日は 1 日 2 回）14
日間の反復点眼投与とされた。

本剤点眼初日（1 日目）初回点眼前及び 14 日目の最終点眼 1.5 時間後の血清中 TFLX 濃度
は定量限界（0.0347µg/mL）以下であった。

結膜嚢内濃度は反復点眼初日（1 日目）初回点眼前、14 日目の最終点眼 1、2 及び 4 時間後
に測定された。最終点眼 1 時間後に TFLX が検出された症例は 10 例中 3 例のみであり、それ
らの濃度は 1.61、1.39、2.62µg/mL であった。また、2 時間以降では 1 例において 0.889 µg/mL
（2 時間値）の濃度が検出されたが、その他はいずれも定量限界（0.75 µg/mL）以下であった。

2) 頻回反復試験 (20 年 月～20 年 月、添付資料 5.3.3.1.2(E5))