

日本人健康成人男性 10 名を対象に、本剤の頻回反復投与時の血清中並びに結膜囊内の薬物濃度が測定された。用法・用量は、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 8 回（90 分毎）、14 日間点眼とされた。

本剤 1 回 1 滴、1 日 8 回 14 日間点眼期間中の点眼 1、2、4、8 日目の初回点眼前と点眼 1、3、7、14 日目の 8 回点眼終了 60 分後及び点眼 14 日目の初回点眼 24 時間後に血清中濃度測定が実施されたが、いずれの測定点でも血清中濃度はすべて定量限界（0.0347 μ g/mL）以下であった。

結膜囊内濃度測定は、1 日目の初回点眼前、初回点眼 15 分後、点眼 1、3、7、14 日目の 8 回点眼終了 15 分後及び点眼 14 日目の初回点眼 24 時間 $\pm$ 30 分後に実施され、その結果は下表の通りであった。

本剤頻回反復投与後の結膜囊内のトスフロキサシン濃度（ μ g/mL）

点眼日数		平均 $\pm$ S.D.	95%信頼区間
1 日目	初回点眼前	0.0 $\pm$ 0.00	0.00 $\sim$ 0.00
1 日目	初回点眼 15 分後	40.4 $\pm$ 37.54	13.58 $\sim$ 67.29
1 日目	8 回点眼 15 分後	49.3 $\pm$ 37.13	22.70 $\sim$ 75.82
3 日目	8 回点眼 15 分後	82.2 $\pm$ 38.52	54.64 $\sim$ 109.76
7 日目	8 回点眼 15 分後	86.5 $\pm$ 57.03	45.68 $\sim$ 127.26
14 日目	8 回点眼 15 分後	89.2 $\pm$ 101.97	16.30 $\sim$ 162.18
15 日目	点眼 14 日目 初回点眼 24 時間 $\pm$ 30 分後	2.0 $\pm$ 2.69	0.11 $\sim$ 3.95

<機構における審査の概略>

申請された本剤の用法・用量の設定根拠について、機構は申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は、各々の適応症に対する用法・用量の設定根拠は以下の通りであると述べた。

- ① 結膜炎（クラミジア結膜炎を除く）、眼瞼炎、瞼板腺炎、麦粒腫及び涙囊炎（1 日 3 回）
 - ・ 臨床第 I 相試験（反復点眼試験）と頻回反復投与試験を実施し、忍容性が認められていること
 - ・ ウサギ眼感染モデル試験において、本薬の 1 日 3 回点眼と 0.3%OFLX 点眼液もしくは LVFX0.5%液の 1 日 3 回点眼との間に同程度以上の効果が認められたこと
 - ・ 既存のニューキノロン系抗菌点眼薬の用法・用量は、いずれも「1 日 3 回、症状により適宜増減する」となっていること

以上のことから、本薬の臨床試験における点眼回数は 1 日 3 回点眼として検討した。なお、角膜炎・角膜潰瘍ではまれに重篤な症状に至ることもあり、迅速かつ集中的な治療が求められることがあるため、角膜炎・角膜潰瘍では 1 日 6 回まで増量できることとした。類薬ではこれを「適宜増減」と規定しているが、本薬の臨床試験では減量による有効性は確認されていないため「適宜増量」と設定した。

② クラミジア結膜炎（1 日 8 回）

- ・ 幼若ウサギ 13 週間反復点眼眼毒性試験及び成熟ウサギ 39 週間反復点眼眼毒性試験にて安全性が確認されていること

- ・ 頻回反復投与試験において忍容性が確認されていること
- ・ 結膜囊内の本薬濃度は 14 日間点眼 15 分後で平均 89.2 μ g/mL (14.2~308 μ g/mL)、最終点眼 13 時間 30 分後では平均 2.0 μ g/mL (2/10 例は定量限界以下) であり、本薬の *C.trachomatis* に対する MIC (0.063~0.25 μ g/mL) を上回る有効濃度が保持され、かつ、有効性も確認されていること

③ 外眼部の術前無菌化療法 (1 日 5 回)

- ・ 「日本眼感染症学会制定汎用性抗菌抗生剤点眼薬の手術前無菌法試験における有用性評価基準 (北野周作 眼科手術 1995 ; 8 : 717-9)」に準拠し、手術 2 日前より 1 回 1 滴 1 日 5 回 2 日間点眼した試験デザインとしたこと
- ・ その結果、無菌化率 73.4% (47/64) であり、上記基準の評価において「優秀 (70%以上)」に相当する成績であったこと

機構は、この回答に対し、以下の通り考える。

本剤の用法・用量は、学会が作成している基準や既存類薬の用法・用量を基に決定されているが、薬剤の用法・用量は、本来、そのように決定されるものではない。何らかの基準や既存類薬が存在する場合には、それらを参考とすることは否定しないものの、あくまでも開発しようとしている薬剤の抗菌力、半減期等、特性を十分に見極めて用法・用量を検討すべきであると考え。臨床試験において種々の投与方法を比較することは困難な場合においても、*in vitro* におけるシミュレーション等の方法を用いることにより、より良い投与方法の検討は可能である。本剤においても、申請された投与方法において有効性・安全性が確認されているものの、投与方法については何ら比較検討はなされておらず、更に良い投与方法が存在する可能性は否定できないと考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請は、国内臨床試験データに基づくものであり、有効性及び安全性の評価資料として合計 8 試験 (第 I 相 1 試験、第 II 相 2 試験、第 III 相 5 試験) が提出された。

(1) 第 I 相試験

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・反復点眼した際の安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的としたプラセボ対照二重遮蔽比較試験が実施された (薬物動態については「4. (i) 臨床薬物動態及び臨床薬理学試験成績の概要」の項参照)。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 (日局生理食塩液) 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。

安全性について、有害事象は、単回点眼試験ではみられず、反復点眼試験で 2 例に 4 件認められた。その内訳は、熱感/体温上昇 (37.2℃) 及び単球百分率増加 (11% [正常値 2~7%]) の 1 例、血中クレアチン・ホスホキナーゼ増加 (629 [正常値 40~289]) の 1 例であった。

いずれも反復投与終了後 5～7 日目に認められ、重症度は「軽度」であり、治験薬との因果関係は「関係なし」と判断された。転帰については、単球百分率増加が未確認である以外は、すべて消失した。その他の眼科的な所見として、細隙灯顕微鏡検査で一時的な点状表層角膜症 (SPK) が、単回点眼試験で 2 例 (実薬眼、プラセボ眼、各 1 例、いずれも点眼 24 時間後)、反復点眼試験で 4 例 (実薬眼 4 例、プラセボ眼 2 例、点眼終了後 7 日目にみられた実薬眼の 1 例以外は全て点眼開始 8 日目) にみられたが、いずれも生理的な変化の範囲内とされ、有害事象とは判定されなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

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

日本人健康成人男性 10 名を対象に、本剤の頻回反復投与における安全性、忍容性及び薬物動態の検討を目的としたオープン (非遮蔽非対照) 試験が実施された (薬物動態については「4. (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要」の項参照)。用法・用量は、本剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ、1 日 8 回 (90 分毎)、14 日間点眼とされた。

安全性について、眼科的な自覚症状・他覚所見は、2 例 3 件に認められた。その内訳は、1 例の異物感及び刺激感、他の 1 例の刺激感であった。有害事象は、ALT 増加 (66 IU/L、軽度、治験薬投与 8 日目に発現) が 1 例に認められ、特に処置を必要とせず、投与 15 日目に消失が確認された。治験薬との因果関係は「関連なし」とされた。

2) プラセボ比較試験 (19●●年●●月～20●●年●●月、添付資料 5.3.5.1.1(E6))

成人の急性細菌性結膜炎患者 (目標症例数 100 例) を対象に、本剤の細菌学的効果をプラセボと比較することを目的としたプラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が国内 18 施設で実施された。用法・用量は、本剤あるいはプラセボ (日局生理食塩液) を 1 回 1 滴、1 日 3 回、3 日間点眼とされた。

総点眼症例 116 例のうち、本組開封 2 例、液漏れのため点眼せず、初診以後来院せず各 1 例の計 4 例を除く 112 例 (本剤群 54 例、プラセボ群 58 例) が安全性解析対象とされ、さらに点眼開始前の起因菌陰性 (菌量不足を含む)、治験薬点眼前の他の抗菌薬使用等 29 例を除く 83 例 (本剤群 39 例、プラセボ群 44 例) が有効性に関する最大の解析対象集団 (FAS <Full Analysis Set>) とされた。FAS から、さらに選択基準違反、用法・用量違反、併用薬違反、観察実施時期の不備、患者からの申し出等 9 例を除く 74 例 (本剤群 36 例、プラセボ群 38 例) が治験実施計画書適合集団 (PPS <Per Protocol Set>) とされた。

有効性の主要評価項目である FAS における 3 日間点眼後の細菌学的効果 (消失率) は、本剤群 69.2% (27/39 例)、プラセボ群 25.0% (11/44 例) であり、本剤群の消失率はプラセボ群に比べ有意に高かった (Fisher's exact test、 $p<0.001$)。PPS においても同様の結果であった。主な起因菌の細菌学的効果の消失率は、*Corynebacterium sp.* 感染症 (本剤群 68.8% (11/16 例)、プラセボ群 19.0% (4/21 例))、*P. acnes* 感染症 (本剤群 37.5% (3/8 例)、プラセボ群 66.7% (2/3 例)) であった。

副次評価項目である臨床効果の有効率 (有効+著効の割合) は、本剤群で 84.6% (33/39 例)、プラセボ群 68.2% (30/44 例) であり、両群間に有意差は認められなかった (Fisher's exact test、 $p=0.067$)。

安全性について、有害事象発現率は、本剤群 1.9% (1/54 例)、プラセボ群 6.9% (4/58 例) であり、群間に有意差は認められなかった (Fisher's exact test, $p=0.205$)。本剤群で認められた有害事象は、中等度の点状角膜炎 (医師記載病名は左眼点状表層角膜炎) 1 例 1 件であり、点眼開始後 4 日目に発現し、33 日後に軽快した。本剤との因果関係は「多分関係有り」と判定された。プラセボ群の有害事象の内訳は、角膜浸潤、眼乾燥 NOS、眼瞼障害 NOS、鼻咽頭炎各 1 例 1 件であり (角膜浸潤、眼乾燥 NOS は副作用と判定された)、いずれも軽度であり、その転帰については軽快あるいは消失が確認されている。また、治験薬中止に至った有害事象、死亡、重篤及び重要な有害事象は認められなかった。

本治験では臨床検査は測定されなかった。

(3) 第Ⅲ相試験

第Ⅲ相臨床試験において、臨床検査値は測定されていない。

1) オープン (非遮蔽非対照) 試験 (20 年 月～20 年 月、添付資料 5.3.5.2.1(E8))

12 歳以上の細菌性外眼部感染症患者 (目標症例数 220 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を確認することを目的としたオープン (非遮蔽非対照) 試験が国内 29 施設において実施された。用法・用量は、本剤 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼とし、角膜炎、角膜潰瘍については症状に応じて最大 1 日 6 回まで増量可能とした。投与期間は 14 日間 (8 日目の来院時に臨床症状がすべて消失していた場合は点眼を終了) とされた。

総点眼症例 222 例のうち、GCP 不遵守 3 例を除く 219 例が、有効性に関する最大の解析対象集団 (FAS) 及び安全性解析対象集団とされた。さらに、起因菌陰性 53 例、治験実施計画書逸脱 28 例 (重複 6 例) の計 75 例を除く 144 例が治験実施計画書適合集団 (PPS) とされた。

有効性について主要評価項目である PPS における臨床効果 (推定起因菌の消失時期、主症状の消失時期及び臨床症状スコア合計の推移から判定) の有効率は、93.7% (133/142 例)、95%信頼区間は[88.3%, 97.1%]であった。疾患別臨床効果 (有効率) は、結膜炎 93.8% (45/48 例)、眼瞼炎 90.0% (9/10 例)、麦粒腫 97.5% (39/40 例)、瞼板腺炎 86.4% (19/22 例)、涙囊炎 90.9% (10/11 例)、角膜炎 100.0% (7/7 例)、角膜潰瘍 100.0% (4/4 例) であった。ただし、基礎疾患である霰粒腫が悪化もしくは不変のため中止された瞼板腺炎の 2 例は効果判定不能として分母から除外されている。

副次評価項目である細菌学的効果の消失率は、PPS で 79.2% (114/144 例)、95%信頼区間は[71.6%, 85.5%]であった。起因菌別の臨床効果 (有効率) 及び細菌学的効果 (起因菌の消失率) は下表の通りであった。

表 PPS における起因菌別臨床効果 (有効率) 及び細菌学的効果 (消失率)

起因菌名	例数	臨床効果			細菌学的効果	
		有効率 (%)	有効以上例数	判定不能例	消失率 (%)	消失例数
<i>S.aureus</i>	13	92.3	12		92.3	12
<i>S.epidermidis</i>	18	100.0	18		88.9	16
Coagulase negative <i>staphylococcus</i> (CNS)	4	100.0	4		100.0	4

<i>S.pneumoniae</i>	2	100.0	2		100.0	2
α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	2	100.0	2		100.0	2
γ -hemolytic <i>Streptococcus</i>	1	100.0	1		100.0	1
<i>Cornebacterium</i> sp.	17	*100.0	16	1	100.0	17
<i>P.micrus</i>	1	100.0	1		100.0	1
<i>P.acnes</i>	26	80.8	21		46.2	12
<i>E.cloacae</i>	1	100.0	1		100.0	1
<i>S.marcescens</i>	3	100.0	3		66.7	2
<i>P.aeruginosa</i>	1	100.0	1		100.0	1
<i>H.influenzae</i>	5	100.0	5		100.0	5
<i>M.(B)catarrhalis</i>	1	100.0	1		100.0	1
<i>C.acidovorans</i>	2	100.0	2		100.0	2
NFGNR	1	100.0	1		100.0	1
2 菌種	39	92.3	36		76.9	30
3 菌種以上	7	*100.0	6	1	57.1	4
合計	144	*93.7	133	2	79.2	114

*有効率算出の分母から判定不能を除く

安全性について、有害事象は 30 例 (13.7%) 32 件に認められた。眼に関連した事象の内訳は、点状角膜炎、眼刺激、眼そう痒症 (各 3 例 3 件)、眼の異常感、前部ブドウ膜炎、霰粒腫、結膜濾胞、結膜炎、眼瞼皮膚炎、眼痛、角膜炎、流涙増加、眼板腺炎、結膜充血、眼瞼そう痒症、角膜びらん (各 1 例 1 件) であった。このうち副作用とされたのは、眼刺激を発現した 2 例 (いずれも軽度) 及び眼痛 (軽度) と眼瞼皮膚炎 (中等度) を発現した 1 例の計 3 例 (1.4%) 4 件であった。眼に関連しない事象では、鼻咽頭炎 3 例 3 件、単純ヘルペス、インフルエンザ、体位性めまい、頭痛、歯肉腫脹、顔面腫脹、掌蹠角化症 (各 1 例 1 件) であり、すべて本剤との関連性は「関連なし」とされた。

本剤の投与中止に至った有害事象は 5 例 6 件 (眼痛/眼瞼皮膚炎 1 例 2 件、インフルエンザ、前部ブドウ膜炎、鼻咽頭炎、霰粒腫 (各 1 例 1 件)) であり、眼痛、眼瞼皮膚炎 1 例 2 件は治験薬との因果関係を否定されなかったが、他の 4 件はいずれも治験薬との因果関係は「関係なし」とされた。また、死亡、重篤及び重要な有害事象の発現は認められていない。

2) クラミジア試験 (20 年 月～20 年 月、添付資料 5.3.5.2.2(E9))

16 歳以上及び新生児のクラミジア結膜炎患者 (目標症例数 15 例) を対象に、本剤のクラミジア結膜炎に対する有効性及び安全性を検討することを目的としたオープン (非遮蔽非対照) 試験が国内 13 施設において実施された。なお、新生児の登録に関しては、小児試験の安全性に関する中間解析及び本試験で 16 歳以上の症例 8 例における中間解析で安全性が確認された後に、登録が可能とされた。用法・用量は、本剤 1 回 1 滴、1 日 8 回 8 週間点眼 (点眼 4 週目に臨床症状スコア合計が点眼前の 1/4 以下になり、直接蛍光抗体法が陰性であった患者は 6 週目で点眼を終了) とされた。

総点眼症例 16 例の全例が安全性解析対象集団とされ、点眼開始前の 3 種類の細菌学的検査 (直接蛍光抗体法、PCR 法、クラミジア分離培養) の全てが陰性であった 4 例を除く 12 例が最大の解析対象集団 (FAS) とされた。FAS からさらに、細菌学的検査で PCR 法のみ陽性、治験実施計画書逸脱等 7 例を除く 5 例が治験実施計画書適合集団 (PPS) とされた。

PPS の年齢分布は 16～28 歳（中央値 22 歳）であった。

有効性について、主要評価項目である PPS における臨床効果（推定起因菌の消失時期、症状の消失時期及び臨床症状スコア合計の推移から判定）による有効率は 100%（5/5 例）、95%信頼区間は[47.8%, 100%]であった。

副次評価項目である PPS における細菌学的効果（陰性率：点眼 8 週目または点眼終了時の細菌学的 3 検査すべて陰性の割合）は 100%（5/5 例）であった。また、完全治癒率（点眼終了 4 週後において細菌学的 3 検査すべて陰性の割合）は 20.0%（1/5 例）であった。点眼終了後 4 週に 4 例が PCR 法で陽性を示し再発と判定され、4 例中 3 例にそれぞれ「結膜充血」、「結膜濾胞の残存」、「臨床症状の残存」がみられた。

点眼開始前に *C.trachomatis* が分離された症例は 4 例であり、分離された菌の TFLX に対する MIC はいずれも 0.125µg/mL であった。

安全性について、有害事象は 7 例（43.8%）10 件に認められた。このうち眼に関連した事象は 4 例（25.0%）7 件で（結膜浮腫/結膜充血/角膜浸潤/眼脂（1 例 4 件）、結膜炎、角膜上皮障害、点状角膜炎（各 1 例 1 件））であり、点眼開始 5 日後に発症した中等度の角膜上皮障害、点状角膜炎の 2 例（12.5%）2 件は副作用とされた。この 2 件は、いずれも中等度であり、治療によって軽快し、本剤の点眼は続行された。眼に関連した事象以外は、鼻咽頭炎 2 例 2 件、リンパ節症 1 例 1 件で、いずれも本剤との関連性は「関連なし」とされた。

有害事象により本剤の投与中止に至った例は無かった。また、死亡、重篤及び重要な有害事象の発現は無かった。

また、本治験に 1 例の新生児が組み入れられた。点眼開始前の集中細菌学的検査では PCR 法のみ陽性であったため PPS から除外されたが、点眼開始後の 1 週間で臨床症状は著しく改善し、点眼 4 週目に臨床症状改善と蛍光抗体法陰性であったため 6 週間で点眼を終了した。点眼終了時には臨床症状はすべて消失し、細菌学的検査では PCR 法のみが陽性であった。点眼終了 2 週後に臨床症状の悪化が見られ、治験実施医療機関における検査で直接蛍光抗体法、PCR 法ともに陽性と判定されたため、再発と診断された。その後、LVFX 点眼液及び OFLX 眼軟膏を処方され治癒した。治験中、本症例に有害事象は認められなかった。

3) LVFX 比較試験（20 年 月～20 年 月、添付資料 5.3.5.1.2(E7)）

7 歳以上の細菌性結膜炎患者（目標症例数 300 例、クラミジア結膜炎は除く）を対象に、本剤の LVFX に対する非劣性を検証することを目的とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が国内 51 施設で実施された。用法・用量は、本剤あるいは 0.5% LVFX 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、14 日間点眼（8 日目の来院時に臨床症状が全て消失していた場合は点眼を終了）とされた。

無作為化された 341 例のうち、未点眼 1 例を除く 340 例（本剤群 168 例、LVFX 群 172 例）が安全性解析対象集団とされ、対象外疾患、初回以降の検査・観察未実施の 2 例を除く 338 例（本剤群 166 例、LVFX 群 172 例）が最大の解析対象集団（FAS）とされた。FAS から、さらに起因菌陰性、治験実施計画書逸脱等 116 例を除く 222 例（本剤群 110 例、LVFX 群 112 例）が治験実施計画書適合集団（PPS）とされた。FAS の年齢分布は 9～96 歳（中央値 58.0 歳）であり、20 歳未満は、9～15 歳 2 例（LVFX 群 2 例）、16～19 歳 6 例（本剤群 2 例、LVFX 群 4 例）であった。PPS の年齢分布は 17～96 歳（中央値 60.0 歳）であつ

た。

有効性について、主要評価項目である PPS における臨床効果の有効率は、本剤群 93.6% (102/109 例)、LVFX 群 92.9% (104/112 例)、有効率の差の 95%信頼区間は[-5.9%, 7.3%]であり、信頼区間の下限が事前に設定した-10%を上回ったことから、本剤の LVFX 群に対する非劣性が検証された（本剤群の「判定不能」1 例は分母から除外された）。FAS においても、同様に本剤の非劣性が示された。

副次評価項目である PPS における細菌学的効果（消失率）は、本剤群 80.0% (88/110 例)、LVFX 群 78.6% (88/112 例)、消失率の差の 95%信頼区間は[-9.2%, 12.1%]であった。

PPS における起因菌別の臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（消失率）は下表の通りであった。

表 PPS における起因菌別臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（消失率）
（いずれかの治験薬群で 10 株以上分離された菌及び複数菌について）

起因菌名		例数	臨床効果			細菌学的効果	
			有効率 (%)	有効以上例数	判定不能例	消失率 (%)	消失例数
<i>S.aureus</i>	本剤群	18	94.4	17		94.4	17
	LVFX	11	100.0	11		100.0	11
<i>S.epidermidis</i>	本剤群	10	90.0	9		100.0	10
	LVFX	2	100.0	2		100.0	2
<i>Corynebacterium</i> sp.	本剤群	*14	100.0	13	1	85.7	12
	LVFX	11	81.8	9		81.8	9
<i>H.influenzae</i>	本剤群	8	100.0	8		100.0	8
	LVFX	12	100.0	12		100.0	12
<i>P.acnes</i>	本剤群	14	92.9	13		71.4	10
	LVFX	20	95.0	19		50.0	10
複数菌感染	本剤群	33	87.9	29		54.5	18
	LVFX	35	85.7	30		65.7	23
合計	本剤群	*110	93.6	102	1	80.0	88
	LVFX	112	92.9	104		78.6	88

*臨床効果の有効率算出の分母から判定不能を除く

安全性について有害事象は、本剤群 168 例中 34 例 (20.2%) 43 件、LVFX 群 172 例中 39 例 (22.7%) 44 件に認められた。両群間に有意差は認められなかった (Fisher's exact test, $p=0.5998$)。3 例以上に認められた有害事象は、本剤群では、眼そう痒症 6 例 6 件、鼻咽頭炎、結膜炎、眼刺激 (各 4 例 4 件)、眼の異常感、眼痛 (各 3 例 3 件)、LVFX 群では、鼻咽頭炎、結膜炎 (各 5 例 5 件)、眼そう痒症 4 例 4 件、眼刺激、点状角膜炎 (各 3 例 3 件) であった。このうち副作用は、本剤群で 9 例 (5.4%) 9 件、LVFX 群で 11 例 (6.4%) 11 件とされ、両群間に有意差は認められなかった (Fisher's exact test, $p=0.8187$)。副作用の内訳は、本剤群で、眼刺激 4 例 4 件、眼の異常感、霰粒腫、点状角膜炎、眼そう痒症、眼の充血 (各 1 例 1 件)、LVFX 群で、眼刺激 3 例 3 件、アレルギー性結膜炎、点状角膜炎、眼そう痒症 (各 2 例 2 件)、眼瞼痙攣、角膜上皮障害 (各 1 例 1 件) であった。

なお、その他の重要な有害事象のため 4 例 (5 件) が治験薬の中止に至った。その内訳は、本剤群において、霰粒腫 1 例 1 件 (因果関係:「関係あるかもしれない」)、結膜出血/眼痛

1例2件（因果関係：「関係なし」（外傷による））、LVFX群において、薬剤アレルギー性結膜炎（因果関係：「関係多分あり」）、結膜濾胞（因果関係：「関係なし」）がそれぞれ1例1件であった。いずれも治験薬投与中止後に、消失あるいは改善が確認されている。本治験において死亡及びその他の重篤な有害事象は見られなかった。

4) 術前無菌試験（20●●年●●月～20●●年●●月、添付資料 5.3.5.2.3(E10)）

20歳以上の内眼手術予定の患者（目標症例数 75 例）を対象に、本剤の手術前無菌法における抗菌効果及び安全性を検討することを目的とした、オープン（非遮蔽非対照）試験が国内 5 施設において実施された。用法・用量は、手術 2 日前より本剤 1 回 1 滴、1 日 5 回、2 日間点眼とされた。

総点眼症例 84 例のうち、未点眼 1 例を除く 83 例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団（FAS）とされた。FAS から、菌陰性、治験実施計画書逸脱等 18 例を除く 64 例が治験実施計画書適合集団（PPS）とされた。

有効性について、主要評価項目である PPS における細菌学的効果の無菌化率は 73.4%（47/64 例）、95%信頼区間は[60.9%, 83.7%]であった。分離菌別の無菌化率は、*S.epidermidis* で 66.7%（4/6 例）、*Corynebacterium* sp. で 84.6%（11/13 例）、*P.acnes* で 50.0%（3/6 例）であった。また、検出菌が 2 菌種及び 3 菌種以上であった症例の無菌化率は、それぞれ 69.7%（23/33 例）及び 100%（6/6 例）であった。

安全性について、術前に発現した有害事象は 4 例（4.8%）5 件であり、すべて本剤との因果関係は否定された。うち 1 例にみられた「高度」の出血性腸炎及び胃腸障害 NOS は、入院前日に発症し手術中止となったため本剤の投与は中止された。その他、狭心症、上腹部痛（各 1 例 1 件、いずれも「軽度」）、及び「中等度」の関節痛 1 例 1 件が認められた。また、術後に発現した有害事象は 24 例（28.9%）31 件であり、すべて本剤との因果関係は否定された。2 例以上に認められたものは、眼圧上昇 6 例 6 件、点状角膜炎、薬剤性皮膚炎、白内障手術合併症（各 2 例 2 件）であった。手術翌日より薬剤性皮膚炎がみられた 1 例は、入院期間延長のため重篤な有害事象とされた。白内障手術合併症の 1 例は高度と判定され、点状角膜炎と眼圧上昇を合併した。

本治験において死亡した症例は無かった。

5) 小児試験（20●●年●●月～20●●年●●月、添付資料 5.3.5.2.4(E11)）

11 歳以下の細菌性外眼部感染症患者（目標症例数 70 例）を対象に、本剤の小児における有効性及び安全性を確認することを目的とした、オープン（非遮蔽非対照）試験が国内 22 施設において実施された。なお、中間解析（20 症例）にて安全性に問題がなければ、生後 28 日未満の新生児のエントリーも可能とされた。用法・用量は、本剤 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼とし、投与期間は 14 日間（8 日目の来院時に臨床症状がすべて消失していた場合は点眼を終了）とされた。

総点眼症例 80 例の全例が安全性解析対象集団とされ、初回以降の細菌検査・臨床症状観察未実施 1 例を除く 79 例が最大の解析対象集団（FAS）とされた。FAS からさらに、起因菌陰性、治験実施計画書逸脱等 26 例を除く 53 例が治験実施計画書適合集団（PPS）とされた。PPS 集団の年齢分布は、日齢 0～27 日 7 例（13.2%）、日齢 28 日～2 歳未満 21 例（39.6%）、

2～6歳 20例 (37.7%)、7～11歳 5例 (9.4%) であった。

有効性について、主要評価項目である PPS における臨床効果の有効率は、98.1% (52/53 例)、95%信頼区間は[89.9%, 100%]であった。なお、無効と判定された 1 例 (68 日齢) は、先天性鼻涙管閉塞を合併した結膜炎患者であり、*N.cinerea* 及び *S.maltophilia* の 2 菌種が検出され、それぞれ、点眼 4 日目、15 日目に消失したが、眼脂などの症状が持続したため無効と判定された。治験終了後に鼻涙管閉塞に対する処置 (ブジー) が行われ、LVFX の点眼投与が行われたが完治には至らなかった。疾患別臨床効果 (有効率) は、結膜炎 97.6% (40/41 例)、その他の麦粒腫 6 例、瞼板腺炎 1 例、涙囊炎 5 例は、全例有効あるいは著効であった。

副次評価項目である PPS における細菌学的効果 (消失率) は、96.2% (51/53 例)、95%信頼区間は[87.0%, 99.5%]であった。

安全性について、有害事象は 14 例 (17.5%) 17 件に認められた (結膜炎、鼻咽頭炎 (各 4 例 4 件)、咽頭炎、扁桃炎、上気道の炎症、耳そう痒症、胃腸炎 NOS、便秘、湿疹、乳児湿疹、節足動物咬傷 (各 1 例 1 件)) であり、すべて本剤との因果関係は「関連なし」とされた。有害事象のため点眼中止に至った症例は、鼻咽頭炎 (感冒悪化: 中等度、カゼ: 中等度) 2 例、咽頭炎 (高度)、上気道の炎症 (軽度)、乳児湿疹 (中等度) 各 1 例の計 5 例であり、このうち咽頭炎 (高度) の症例は治療開始 6 日目に発熱及び咽頭痛で発症し入院加療を受けたため、重篤な有害事象とされた。本治験において死亡例はなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、主に以下の点について審査を行った。

(1) 効能・効果の設定根拠について

機構は、臨床試験において分離されなかった菌種を適応菌種として申請した根拠について、申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。

今回申請した適応菌種のうち、臨床試験において株が分離されなかった菌種は、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、クレブシエラ属、プロテウス属、ヘモフィルス・エジプチウス (コッホ・ウィークス菌) であった。これらの菌種は、いずれも外眼部感染症からの検出頻度と起因性の強さからいずれも外眼部感染症の重要な起炎菌として知られている。これらの菌種に対する本剤の MIC₉₀ は LVFX と同程度である。また、これらの菌種はいずれも TFLX 錠の適応菌種となっており、局所投与である本剤においても十分な効果が期待できると考える。

機構は、申請者の回答を概ね了解するものの、市販後調査においてこれらの菌種を起炎菌とする外眼部感染症の有効性に関する情報を集積する必要があると考える。

(2) 用法・用量の設定根拠について

機構は、本剤の投与回数 (クラミジア結膜炎を除く) の設定根拠について申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。既存のキノロン系点眼薬の用法・用量はいずれも「1 日 3 回、症状により適宜増減する」となっていることから、1 日 3 回点眼として検討を行った。その結果、非臨床試験並びに臨床試験において、結膜炎 (クラミジア結膜炎を除く)、眼瞼炎、瞼板腺炎、麦粒腫、涙囊炎については 1 日 3 回点眼において、その有用性が確認され

ている。なお、角膜炎、角膜潰瘍については、まれに重篤な症状に至ることもあり、迅速かつ集中的な治療が必要とされることから1日3～6回点眼として、その有用性を確認した。

機構は申請者の見解について、以下のように考える。申請された投与回数における本剤の有効性・安全性を否定するものではないが、今般の申請者の投与回数の設定方法は適切ではないと考える。すなわち、申請者は、既存のキノロン系点眼薬の用法・用量がいずれも1日3回であることから1日3回投与の開発を開始しているが、本来、薬剤の用法・用量は、その薬剤の特徴を鑑みて設定すべきものであると考える。臨床試験による投与回数の比較検討は困難であったとしても、*in vitro* シミュレーションなどにより、本剤の有効性を最も引き出せる投与回数を検討した上で、実用性なども加味し、投与回数を決定すべきであったと考える。

(3) クラミジア結膜炎治療における本剤の位置づけについて

機構は、国内外のクラミジア結膜炎の標準的治療を説明し、クラミジア結膜炎治療における本剤の位置づけを示すよう申請者に求めた。申請者は以下のように回答した。

欧米でのクラミジア結膜炎の治療方針はエリスロマイシン等の抗菌薬の経口投与が中心であり、米国の治療ガイドライン(American Academy of Ophthalmology. Medical Specialty Society. 1998 Sep(revised 2003))に記載されているクラミジア結膜炎に対する治療法は、エリスロマイシン、ドキシサイクリン及びアジスロマイシンの経口投与である。一方、本邦におけるクラミジア結膜炎治療の現状は、成人、新生児ともに抗菌薬の局所投与が主に行われている。通常はオフロキサシン、テトラサイクリン、エリスロマイシンを使用し、眼軟膏の場合は1日5回、点眼液の場合は1時間ごとの頻回投与を6～8週間継続して行う(中川尚 et al. クラミジア結膜炎. あたらしい眼科 1993 ; 10 : 687-92)。抗菌薬はクラミジアの基本小体期に対する作用が弱いので、長時間眼組織内で有効薬剤濃度を維持する必要があるため、点眼の場合は頻回投与が必要である(高村悦子、あたらしい眼科 2000 ; 17(臨増) : 178-80)。また、クラミジア結膜炎患者は、クラミジアによる合併症として、成人では尿道炎、子宮頸管炎、上咽頭炎を、新生児では上咽頭炎や肺炎を発症することがある。こうした合併症がある場合、あるいは疑われる場合は、成人ではドキシサイクリン(1日2回)、テトラサイクリン(1日4回)経口剤の1週間投与が、新生児ではエリスロマイシン経口剤(40～50mg/kg/日)の7～10日投与が眼局所投与と併用される(高村悦子、あたらしい眼科 2000 ; 17(臨増) : 178-80)。ただし、経口剤により合併症が軽快した後も、6週間～2カ月の眼局所投与が必要であったとする報告もあり(中川尚、眼科診療プラクティス 21 眼感染症治療戦略、文光堂 ; 1996.p.78-81)、経口剤はあくまで合併症治療を目的とするものであり、クラミジア結膜炎の主たる治療薬は眼局所投与であると申請者は考える。

クラミジア結膜炎に対する眼局所投与として、眼軟膏は持続性に優れるものの、霧視などの不快な症状が表れ日常生活に支障をきたすことから、日中は抗菌点眼液を頻回点眼し、夜間は眼軟膏を併用する方法もとられている(大石正夫、図説眼感染症、メディカルトリビューン;1989. p.20-5)。こうしたことから、投与が容易な点眼液で治療を行うことは、コンプライアンス上好ましいと考える。

本剤は点眼液であるが、1日8回最長8週間でクラミジア結膜炎に対して有効性を期待できると考えて臨床試験を実施し、1日8回6週間あるいは8週間の点眼でPPS5例中5例が著効と判定された。以上から、本剤は眼軟膏に代わりうる点眼液であると考えられる。

以上の申請者の回答に対し、機構は以下のように考える。

米国の治療ガイドラインにおいて、クラミジア結膜炎において抗菌薬の全身投与に局所治療を追加する必要性を支持するデータは無いと記載されており、クラミジア結膜炎の治療法について国内外でアプローチが異なることが推察される。新生児クラミジア結膜炎の患児は高率に上咽頭のクラミジア感染を合併し、クラミジア肺炎に進展する場合があります、成人でも、しばしば泌尿生殖器や上咽頭のクラミジア感染を合併するとされている（中川尚 他、あたらしい眼科 1993;10:687-92）。経口投与は、結膜炎のみならず合併する上記のクラミジア感染症に対しても有効であると考えられるのに対して、眼局所投与はこれらの合併症には無効であるため、クラミジア結膜炎に対する眼局所治療に際しては、特にこれらの合併症に対する注意が重要であると考えられる。

クラミジア試験では、PPS の 5 例において臨床効果はすべて著効であったものの、点眼終了 4 週間後には 5 例中 4 例が再発と判定された。不十分な治療による再発・再燃とそれによる眼の器質的障害の危険を考慮すると、本剤が眼軟膏に代わりうる点眼液であるとする申請者の見解は了承できない。

本剤のクラミジア結膜炎への適応に関しては、上記の合併症ならびに再燃・再発を考慮に入れた総合的な注意喚起ならびに情報提供が必要と考えられる。クラミジア結膜炎に対する本剤の適応に関しては専門協議における議論も参考として判断したい。

(4) クラミジア結膜炎に対する用法・用量の設定根拠について

機構は、クラミジア試験において、規定の投与回数（1 日 8 回）を完全に遵守した症例は無く、また、完全治癒率（点眼終了後 4 週において細菌学的検査がすべて陰性の率）が 20% と低値であったことから、本剤のクラミジア結膜炎に対する申請用法・用量（1 日 8 回、6 週間）の設定について下記の項目に分けて申請者の説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

投与回数

点眼液である本剤では、クラミジア結膜炎に適応を有する OFLX 眼軟膏に設定されている 1 日 5 回以上の投与回数が必要であると考え、幼若ウサギにおける 13 週間反復点眼眼毒性試験及び成熟ウサギにおける 39 週間反復点眼眼毒性試験にて 1 日 8 回点眼の安全性を確認した。次に、臨床試験では、頻回反復試験で 1 日 8 回、2 週間点眼の忍容性を確認した。この頻回反復試験における結膜囊内の TFLX 濃度は 14 日間点眼 15 分後で平均 89.2 μ g/mL（14.2～308 μ g/mL）、最終点眼 13 時間 30 分後では平均 2.0 μ g/mL（2/10 例は定量限界以下）であり、本薬の *C.trachomatis* に対する MIC は 0.063～0.25 μ g/mL であることから、1 日 8 回の反復点眼により有効性が期待できると考えた。

投与期間

クラミジア結膜炎に対するオープン（非遮蔽非対照）試験では、クラミジア結膜炎に適応を有するオフロキサシン眼軟膏で 8 週間点入が推奨されていることから、本剤の投与期間を 8 週間とした。ただし、本薬は、*C.trachomatis* に対し OFLX よりも MIC 値が低く、また、*C.trachomatis* の基本小体期と推定される細胞周期において薬剤を作用させた試験で OFLX よ

り感染性粒子数を減少させたことから、より短期間の点眼で臨床効果が期待できることも考え、点眼 4 週間目の臨床症状及び細菌学的検査で一定の基準を満たした場合は点眼 6 週目で投与を終了できる基準を設けた。臨床試験における PPS5 例の投与期間は、1 例が 8 週間、4 例が 6 週間であり、5 例全例が著効と判定され、安全性にも大きな問題は認められなかった。以上から、本剤のクラミジア結膜炎に対する投与期間を原則 6 週間と考えた。

忍容性

クラミジア試験の安全性解析対象集団は 16 例で、そのうち 8 週間点眼された症例は 2 例、6 週間点眼された症例は 6 例であった。その他 8 例は 4～30 日間の点眼が行われた。有害事象は 16 例中 7 例（10 件）に発現したが、新生児の 1 例では発現しなかった。うち、副作用は、本剤点眼開始 5 日目までに発現した角膜上皮障害及び点状角膜炎 2 例であり、2 例とも角膜保護剤の併用によって 6 週間の点眼を継続し治療を終了した。これらの結果から、クラミジア結膜炎に対する用法・用量の忍容性に問題はないと考える。

実施可能性

クラミジア試験において 6 週間以上点眼が行われた 8 症例のうち、6 例は 1 日の平均点眼回数が規定の 80%（6.4 回/日）以上であった。その他の 2 例（症例 No.0500502、0501201）の平均点眼回数はそれぞれ 5.7 回及び 5.9 回であった。また、点眼期間終盤になって点眼回数が減少する症例が 3 例（症例 No.0500502、0500602、0501201）みられ、臨床症状の改善とともに患者が点眼回数を遵守しなくなりがちになったためと推察される。このうちの 1 例（症例 No.0501201）は 5 週～6 週目の平均点眼回数が 4.4 回に低下し、この時期に症状が悪化し、治療に 8 週間を要していることから、点眼回数を遵守することが有効性を担保する上で必要であると考えられた。以上から、1 日 8 回 6 週間の点眼は、ほぼ遵守可能な用法・用量であり、かつ、有効性を担保する上で遵守すべき用法・用量であると考えた。

機構は、以上の申請者の説明に対して以下のように考える。クラミジア結膜炎に対する本剤の申請用法・用量については、クラミジア試験において、実際の点眼回数の遵守を含めて、一定の有効性、安全性は示されたものと考えられる。しかしながら、クラミジア結膜炎に対し、点眼液で従来必要とされている 1 時間ごとの頻回投与ではなく、1 日 8 回の投与回数とし、既承認の OFLX 眼軟膏の投与期間より短い 6 週間を原則的な投与期間とした本剤の用法・用量については、臨床試験において、その有効性・安全性を検証するに足る症例数が集積されたとは言い難いとする。また、完全治癒率の低さについても説明は不十分である。従って、本剤のクラミジア結膜炎に対する有効性については更なる情報収集が必要であり、クラミジア結膜炎に対する本剤の適応に関しては専門協議における議論も参考として判断したい。

(5) 新生児に対する本剤の有効性・安全性及び必要性について

提出された臨床試験成績においては、本剤の用法・用量に新生児も成人同様の用法・用量を推奨する根拠を機構は申請者に尋ねた。これに対し、申請者は以下の通り答えた。

抗菌点眼剤は、新生児に対し、結膜炎や涙囊炎等の治療の他、母体からの垂直感染を予防する目的で使用されている。本試験においては、11 例の新生児が登録され、成人同様の用法・用

量にて投与を行ったところ、有効性評価対象症例とされた 8 例はいずれも有効以上であり、また、副作用は認められなかったことから、新生児の外眼部感染症に対し本剤は有用であると判断した。

機構は、新生児の外眼部感染症に対する本剤の有効性は認められると考える。しかし、非臨床試験において、幼若ウサギの眼組織内濃度は成熟ウサギの約 2 倍であるというデータも得られている。体内臓器のうち、眼は新生児においても成熟度の高い臓器であるとはされるものの成人に比べ高濃度に暴露されることが予測されることからその安全性については細心の注意を払いモニターする必要があると考える。なお、本剤の臨床試験において集積された新生児の症例は、いずれも出生後に眼感染症に罹患した後に、本剤の臨床試験に登録されたものであり、垂直感染の予防効果については、未知であるとする。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、被験者から得られた血清が、取り違いにより、当該被験者の同意のないまま使用されていた、またモニタリングの不備及び記載漏れが認められたものの、提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD:5.3.3.1.1~2,5.3.5.1.1~2,5.3.5.2.1~4)に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、モニタリングの不備、被験者の選択・除外基準の記載がない説明文書による当該治験への参加同意取得、併用禁止薬の投与、除外基準に該当する被験者への投与等が認められたものの、該当症例を評価対象から除外する等、適切な対応がなされたことから、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと、機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料より、本剤の安全性・有効性は既存のニューキノロン系点眼抗菌薬と同程度であると判断するが、トラコーマクラミジアによる結膜炎の適応については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。また、臨床試験において有効性が確認されていない菌種による感染症や、小児（特に低年齢）に対する安全性については、提出された資料では十分とは言えないことから、更なる情報収集が必要であるとする。なお、申請された本剤の効能・効果及び用法・用量の記載を「医療用医薬品再評価結果平成 16 年度（その 3）について」（平成 16 年 9 月 30 日付薬食発第 0930002 号）に基づき、下記の通り変更する。

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

[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。トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）による結膜炎の場合は、1回1滴、1日8回点眼する。

（下線部は申請時からの変更点）

審査報告（２）

平成 17 年 11 月 1 日

1. 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

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

(1) 臨床試験において分離されなかった菌種を適応菌種に含めることについて

今回申請された適応菌種のうち、本剤の臨床試験において株が分離されなかった菌種（腸球菌属、マイクロコッカス属、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、バークホルデリア・セパシア）については、PK/PD 解析等よりその有効性が期待できることから、市販後調査において情報集積することを条件に、本剤の適応菌種として承認して差し支えないとする機構の見解について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より以下のような意見を得た。

腸球菌等の眼科感染症における重要な菌種が今回実施された臨床試験において収集されなかったことについては疑問が残るものの、既承認の同一有効成分である経口剤においてもその有効性が確認されていること、PK/PD 解析等においても本剤の有効性が示唆されていることから、機構の見解どおり、これらの菌種を本剤の適応菌種として承認することは差し支えない。しかしながら、市販後早期に臨床成績も含めたこれらの菌種を起炎菌とする眼感染症における本剤の安全性及び有効性に係る情報収集を実施すべきである。

機構は、上記の専門委員の意見も踏まえ、市販後早期よりこれらの菌種を対象とした臨床成績をも含めた市販後調査を実施するよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承した。

(2) クラミジア結膜炎を適応症とすることについて

本剤は局所投与薬であり、感染巣への高濃度の移行が期待できること、クラミジア結膜炎の適応を有する局所投与抗菌薬としては眼軟膏が使用されているものの、眼軟膏はその使用感から好まない患者もいることから、クラミジア結膜炎に対する治療の選択肢の一つとして本剤を承認することの妥当性について機構は専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より以下の意見を得た。

クラミジア結膜炎を対象とした本剤の臨床試験において、PPS の 5 例において臨床効果はすべて「著効」であったものの、点眼終了 4 週後には 5 例中 4 例が再発と判定されており、本剤単独の有効性については疑問が持たれる。クラミジア結膜炎に関しては、性感染症の合併や重症例等、抗菌薬の全身投与が必要とされる症例も少なくないこと、本試験成績における点眼遵守状況からも示唆されているように 1 日 8 回の点眼を継続することは困難である場合が多いことから、クラミジア結膜炎に対して点眼抗菌薬による治療の必要性は乏しい。また、結膜の充血・混濁が著しい時期においては、点眼液よりも眼軟膏の方が患者に好まれることもある。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、クラミジア結膜炎を本剤の適応症とする妥当性について再度検討を行った。

クラミジア結膜炎における完全治癒率は 20% (1/5 例) と十分な有効性が示されておらず、加えて 1 日 8 回 6 週間点眼の遂行は、日常生活下においては困難を極める可能性が高いと考える。事実、今般実施された臨床試験において、6 週間以上投与された症例の平均投与回数は 5.7 ～ 7.9 回/日であり、プロトコルに規定された点眼数が遵守された症例は無かった。感染症の治療においては、早期に有効性が期待される十分な治療を実施することが必須であり、不十分な治療は治癒の遷延のみならず、耐性菌を誘導する結果ともなりかねない。よって、今回提出された臨床成績からは、本剤のクラミジア結膜炎に対する有効性は認められるとは言い難く、本剤の適応症としてクラミジア結膜炎を承認することは困難であると機構は考える。

申請者はこれを了承し、今後、新たに治験を実施し、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）の適応取得を目指す予定であると述べた。

(3) その他

専門委員より以下の指摘を得た。

抗菌点眼薬においては、非ステロイド系点眼抗炎症薬と併用される場合も多いが、ニフラン点眼液と本剤の間には配合変化が認められている。申請者は、5 分間以上の間隔を空けて投与すれば、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と述べているが、患者にとって 5 分以上の間隔を空け複数の点眼液を投与することは実行上困難であり、結膜嚢内での析出が危惧される。

機構は、申請者が述べている 5 分間以上の間隔を空けて点眼するという点についても非臨床試験等によりその安全性が確認されておらず、推測の域をでないこと、結膜嚢内に析出が生じた場合には眼球に傷害を与える可能性があることから、本剤と配合変化が認められている薬剤については、併用不可とするよう申請者に指示した。

申請者はこれを了承し、配合変化が認められる点眼液との併用を避けるよう添付文書に記載すると述べた。

3. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、下記の通り効能・効果、用法・用量を変更した上で本剤を承認して差し支えないと判断した。なお、本剤は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は 6 年間とすることが妥当であると判断する。また、原体及び製剤は毒薬・劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品または特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

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

[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。

4. 審査報告（1）の訂正

審査報告(1)の下記の点について、申請者の訂正ならびに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
2. <機構における審査の概略>、配合変化試験結果の表中	フラビタン点眼液の混合前の外観、無色透明	フラビタン点眼液の混合前の外観、黄色透明
2. <機構における審査の概略>、配合変化試験結果の表の下、5～6行目	...主薬（ XXXXXXXXXX ）や添加物（ XXXXXXXXXX ）など...	...主薬や添加物（ XXXXXXXXXX ）など...
3.(i)(1)1) <i>In vitro</i> 抗菌活性（標準株）、1～3行目	好気性、通気性及び偏性嫌気性の... 好気性並びに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...	好気性、通性嫌気性及び偏性嫌気性の... 好気性並びに通性嫌気性グラム陽性菌 10 菌種 12 株、好気性並びに通性嫌気性グラム陰性菌 20 菌種...
3.(i)(1)2) <i>In vitro</i> 抗菌活性（臨床分離株）、表中	<i>S.maltophilia</i> 33 株	<i>S.maltophilia</i> 31 株
3.(i)(1)3) 殺菌作用、7 行目	... 18 あるいは約 48 時間後培養後...	... 一夜あるいは二夜培養後...
3.(i)(1)4) Post antibiotic effect、2, 5, 7 行目	... 10、30 及び 90 分...	... 10、30 及び 60 分...
3.(i)(1)4) Post antibiotic effect、10,17 行目	... 最終濃度が 10、50 及び 1000MIC... 薬液に <i>Paeruginosa</i> 10 ⁸ CFU...	... 最終濃度が 10、50 及び 100MIC... 薬液に <i>Paeruginosa</i> 10 ⁸ CFU...
3.(i)(1)5) クラミジアに対する抗菌活性、9～10 行目	... 封入体内クラミジア粒子密度は低下した。...	... クラミジア粒子密度の高い封入体は減少した。...
3.(i)(1)6) 細胞内移行性、1 行目	... TFLX 1mg/mL...	... TFLX 1μg/mL...
3.(i)(1)8) <i>In vivo</i> 抗菌活性、 <i>S.epidermidis</i> の表	1 眼あたり 2.75～9.50×10 ⁵ CFU	1 眼あたり 2.75×10 ⁵ ～2.23×10 ⁶ CFU
3.(i) <機構における審査の	...（8 報：1985 年～1989 年）...	...（8 報：1985 年～1998 年）...

審査報告 (1) 該当箇所	現行	訂正後
概略>、5 及び 35～36 行目	... (TFLX に対する MIC: <u>0.1</u> µg/mL) や <i>Paeruginosa</i> (TFLX に対する MIC: <u>0.25</u> µg/mL) ...	... (TFLX に対する MIC: <u>0.05</u> µg/mL) や <i>Paeruginosa</i> (TFLX に対する MIC: <u>0.2</u> µg/mL) ...
4. (ii) (1) 1) 単回・反復点眼試験、14～15 行目	... 反復点眼試験で 4 例 (実薬眼 4 例、プラセボ眼 2 例、点眼終了後 7 日目にみられた実薬眼の 1 例以外は全て点眼開始 8 日目) ...	... 反復点眼試験で 5 例 (実薬眼 4 例、プラセボ眼 3 例、(単回) 点眼 24 時間後に見られた実薬眼 1 例及びプラセボ眼の 1 例、点眼終了後 7 日目にみられた実薬眼の 1 例以外は全て点眼開始 8 日目) ...
4. (ii) (2) 2) プラセボ比較試験、5 行目	総点眼症例 116 例のうち、...	無作為化された症例 116 例のうち、...
4. (ii) (3) 2) クラミジア試験、13～17 行目	... (推定起因菌の消失時期、主症状の消失時期及び臨床症状スコア合計の推移から判定) ... (陰性率: 点眼 8 週目または点眼終了時の細菌学的 3 検査すべて陰性の割合) は 100% (5/5 例) ...	... (推定起因菌の消失時期及び臨床症状スコア合計の推移から判定) ... (陰性化率: 点眼 8 週目または点眼終了時の細菌学的検査で PCR 法以外の項目が陰性の割合) は 100% (5/5 例) ...
4. (ii) (3) 3) LVFX 比較試験、下から 2 行目	... 消失あるいは改善が確認されている。...	... 消失あるいは軽快が確認されている。...
4. (ii) (3) 4) 術前無菌試験、5～6 行目	... 総点眼症例 84 例のうち、未点眼 1 例を除く 83 例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (FAS) とされた。FAS から、 <u>起因菌陰性</u> 、治験実施計画書逸脱等 18 例を除く 64 例が...	... 総症例 84 例のうち、未点眼 1 例を除く 83 例が安全性解析対象集団及び最大の解析対象集団 (FAS) とされた。FAS から、菌陰性、治験実施計画書逸脱等 19 例を除く 64 例が...
4. (ii) <機構における審査の概略>、(1) 効能・効果の設定根拠について、5～8 行目	... ミクロコッカス属、 <u>モラクセラ属</u> 、 <u>クレブシエラ属</u> 、 <u>プロテウス属</u> 、 <u>ヘモフィルス・エジプチウス</u> (コッホ・ウィークス菌) であった。(中略) また、これらの菌種はいずれも...	... ミクロコッカス属、 <u>クレブシエラ属</u> 、 <u>プロテウス属</u> 、 <u>モルガネラ・モルガニー</u> 、 <u>プロビデンシア属</u> 、 <u>ヘモフィルス・エジプチウス</u> (コッホ・ウィークス菌)、 <u>バークホルデリア・セパシア</u> であった。(中略) また、これらの菌種のうちミクロコッカス属、 <u>ヘモフィルス・エジプチウス</u> (コッホ・ウィークス菌) 以外はいずれも...
4. (ii) <機構における審査の概略>、(5) 新生児に対する本剤の有効性・安全性及び必要性について、5 行目	... 8 例はいずれも <u>有効以上</u> であり、...	... 8 例はいずれも <u>臨床症状の改善</u> がみられ、...