

# **「オゼックス点眼液0.3%」及び 「トスフロ点眼液0.3%」に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は富山化学工業株式会社及び株式会社ニデックにあります。

当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

**富山化学工業株式会社  
株式会社ニデック**

## 1.4 特許状況

[Redacted text block]

## **1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯**

## 【目次】

|                                                        |   |
|--------------------------------------------------------|---|
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....                              | 1 |
| 1.5.1 起原又は発見の経緯.....                                   | 1 |
| 1.5.1.1 はじめに.....                                      | 1 |
| 1.5.1.2 眼感染症治療の現状と問題点.....                             | 1 |
| 1.5.1.2.1 眼感染症の起因菌と治療薬の現状.....                         | 1 |
| 1.5.1.2.2 <i>C.trachomatis</i> による眼感染症の起因菌と治療薬の現状..... | 1 |
| 1.5.1.2.3 ニューキノロン系点眼抗菌薬の問題点.....                       | 2 |
| 1.5.1.3 開発目標と発見の経緯.....                                | 3 |
| 1.5.2 開発の経緯.....                                       | 4 |
| 1.5.2.1 非臨床開発の経緯.....                                  | 4 |
| 1.5.2.1.1 薬理試験.....                                    | 4 |
| 1.5.2.1.2 薬物動態試験.....                                  | 4 |
| 1.5.2.1.3 毒性試験.....                                    | 5 |
| 1.5.2.1.4 品質試験.....                                    | 5 |
| 1.5.2.2 臨床開発の経緯.....                                   | 6 |
| 1.5.2.2.1 ██████████ 相談.....                           | 6 |
| 1.5.2.2.2 臨床第 I 相試験.....                               | 6 |
| 1.5.2.2.3 臨床第 II 相試験.....                              | 6 |
| 1.5.2.2.3.1 プラセボ比較試験.....                              | 6 |
| 1.5.2.2.3.2 頻回反復試験.....                                | 6 |
| 1.5.2.2.3.3 ██████████ 相談.....                         | 6 |
| 1.5.2.2.4 臨床第 III 相試験.....                             | 7 |
| 1.5.2.2.4.1 オープン試験.....                                | 7 |
| 1.5.2.2.4.2 クラミジア試験.....                               | 7 |
| 1.5.2.2.4.3 LVFX 比較試験.....                             | 7 |
| 1.5.2.2.4.4 術前無菌試験.....                                | 7 |
| 1.5.2.2.4.5 小児試験.....                                  | 8 |
| 1.5.2.3 ██████████ 相談.....                             | 8 |
| 1.5.3 外国における開発状況.....                                  | 8 |
| 1.5.4 参考文献.....                                        | 9 |

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

#### 1.5.1.1 はじめに

トシル酸トスフロキサシンは富山化学工業株式会社において創製されたニューキノロン系抗菌薬であり、1990年に経口剤として上市され、眼科領域感染症をはじめ各科感染症での有効性が確認されている。トスフロキサシンの細菌学的特徴は、グラム陰性菌に対する強い抗菌活性を保持したままグラム陽性菌に対する抗菌活性が改善されている点であり、特に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* に対し強い抗菌活性を有している。そこで、トシル酸トスフロキサシンの点眼液としての可能性を富山化学工業株式会社総合研究所で検討し、溶解補助剤の硫酸アルミニウムカリウムを添加することにより、1 mL 中にトシル酸トスフロキサシン 3 mg を含むオゼックス点眼液 0.3% / トスフロ点眼液 0.3% (企業コード: TN-3262a[0.3%]) の製剤化に成功した。

TN-3262a[0.3%] は、細菌性結膜炎において既存のニューキノロン系点眼抗菌薬であるレボフロキサシン 0.5% 点眼液と同程度の有効性及び安全性を有し、加えて細菌性外眼部感染症の小児患者における有効性及び安全性が確認され、かつ既存の点眼液の治療対象ではなかった難治性疾患であるクラミジア結膜炎に対しても有効性が確認された。

#### 1.5.1.2 眼感染症治療の現状と問題点

##### 1.5.1.2.1 眼感染症の起因菌と治療薬の現状

細菌性外眼部感染症は、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*P.aeruginosa* 等の細菌が皮膚粘膜組織から侵入して発症する疾患である。点眼抗菌薬の治療対象となる細菌性外眼部感染症の主な疾患は感染部位及び病態によって眼瞼炎、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、角膜潰瘍等がある。点眼回数は朝、昼、夕の1日3回が基本となる。また、感染予防効果を期待して、点眼抗菌薬が手術前後に使用されている。患者数が最も多い結膜炎を年齢別で見ると、小児に多い<sup>1)</sup>。この理由として、小児は、発達上結膜が未完成なことから細菌が感染しやすいためであると考えられる。また、産道感染による新生児も含まれる。一方、高齢者は基礎疾患を有することから重篤になりやすく、治療期間も長くなる傾向がみられる。

細菌性外眼部感染症の起因菌の50%以上はグラム陽性菌であり、*Staphylococcus* 属 (*S.aureus*、*S.epidermidis*、CNS) が最も多く、次いで *Streptococcus* 属、*S.pneumoniae* と続く。グラム陰性菌は20～30%を占める<sup>2)</sup>。したがって、細菌性外眼部感染症の治療はグラム陽性菌、特に *Staphylococcus* 属を念頭においた抗菌薬が選択されるが、一方で、グラム陰性菌の *P.aeruginosa* による角膜潰瘍は一旦発症すると重篤になりやすく、*P.aeruginosa* に強い抗菌活性を有することも点眼薬として重要である<sup>3)</sup>。点眼抗菌薬には、βラクタム系(ペニシリン系、セフェム系)、アミノ配糖体系、マクロライド系、テトラサイクリン系等、多系統の点眼薬があるが、近年はニューキノロン系点眼抗菌薬が、グラム陽性菌から陰性菌まで、その抗菌スペクトルの広さ及び良好な PAE を有することから第一選択薬として汎用されている<sup>4)</sup>。本邦では既にオフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシンの4剤のニューキノロン系点眼抗菌薬が上市されている。

##### 1.5.1.2.2 *C.trachomatis* による眼感染症の起因菌と治療薬の現状

*C.trachomatis* による眼感染症は、臨床所見からトラコーマと封入体結膜炎に大別される。本邦ではクラミジア結膜炎患者は STD による比較的症状の穏やかな感染症であるとされているが、

WHO の報告によれば、世界の失明患者 3800 万人のうち、約 600 万人がクラミジア感染による失明であることが報告されている<sup>5, 6)</sup>。

*C.trachomatis* は一般細菌とは異なり、宿主細胞内に寄生し、宿主細胞からエネルギーを得て増殖する偏性細胞内寄生性微生物である。特殊な増殖サイクルを有し、感染能はあるが代謝活性が休眠状態にある基本小体期、宿主細胞に吸着して細胞内の食食胞で代謝活性を持つ増殖型の網様体形成期、これが分裂する増殖期の三つのサイクルがある。24～72 時間の間に増殖、分裂を繰り返し、基本小体を充満した封入体を作る<sup>7)</sup>。このため、治療薬は持続性である必要があり、眼軟膏の使用が一般的である。古典的なエリスロマイシンやオキシテトラサイクリンの点眼薬もあるが、通常はニューキノロン系抗菌薬のオフロキサシン眼軟膏が使用されている。

#### 1.5.1.2.3 ニューキノロン系点眼抗菌薬の問題点

本邦では、オフロキサシン、ノルフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシンの 4 剤のニューキノロン系点眼抗菌薬が広く臨床の場で使用されている。このうち、オフロキサシンのみが点眼液と眼軟膏の 2 剤が上市されている。しかし、これらのニューキノロン系点眼抗菌薬には以下の様な問題点があり、新たな点眼薬の開発が求められている。

##### (1) グラム陽性菌及び *P. aeruginosa* に対する抗菌活性が十分とはいえない

既存のニューキノロン系点眼抗菌薬の細菌性外眼部感染症に対する有効率はいずれも 85% 以上と高いが、疾患が難治化した場合、あるいは耐性菌の出現により起因菌の感受性が低下した場合には、抗菌活性の差が臨床効果に影響してくる。

ニューキノロン系点眼抗菌薬は、グラム陽性菌から陰性菌までその抗菌スペクトルの広さ、及び良好な PAE を有することから第一選択薬となつてはいるものの、早くから *Streptococcus* 属には抗菌活性が弱いことが指摘されていた<sup>4)</sup>。また、*Staphylococcus* 属、*S.pneumoniae* 及び *P.aeruginosa* に対しても万全の抗菌活性ではない<sup>8)</sup>。ニューキノロン系点眼抗菌薬を臨床の場では感染予防として長期に汎用しすぎたとの見方もあり、耐性菌を生む温床となつていと指摘されている<sup>4)</sup>。実際に、感染予防としてオフロキサシン 0.3% 点眼液を使用中に  $\alpha$ -*Streptococcus* による感染症が起きた症例<sup>4)</sup>や手術後にオフロキサシン 0.3% 点眼液を投与した後にオフロキサシン耐性 CNS (MIC: >32  $\mu$ g/mL)<sup>9)</sup>、*S.epidermidis*<sup>10, 11)</sup> による術後眼内炎の発症も報告されている。また、*Streptococcus* 属ではニューキノロン系抗菌薬に対する耐性菌が増加してきており、*Streptococcus* 属に効果のある点眼抗菌薬を併用すべきであるとされている<sup>12)</sup>。一方、*P.aeruginosa* による角膜潰瘍の視力予後は悪いとされているが<sup>13)</sup>、過去 20 年間の細菌性角膜潰瘍の起因菌 (*P.aeruginosa*, MRSA, *S.epidermidis*, CNS, *S.pneumoniae* 等) に対するオフロキサシン耐性化率は 9.1% であり、今後耐性菌による細菌性角膜潰瘍の増加が懸念されている<sup>14)</sup>。

##### (2) クラミジア結膜炎に対して有効な点眼液が見当たらない

クラミジア結膜炎は難治性疾患であり、点眼液で適応を取得したニューキノロン系抗菌薬はなく、これまで既存のニューキノロン系の抗菌点眼液での治療は困難と考えられていた。

クラミジア結膜炎に適応を持つオフロキサシン眼軟膏は、臨床現場では通常、日中 3 時間毎に定期的に眼軟膏を塗布する治療が実施される<sup>15, 16)</sup>。これは *C.trachomatis* のライフサイクルの基本小体期に対して抗菌作用が弱いため<sup>7)</sup>、不定期な眼軟膏の塗布では *C.trachomatis* を除去できないためである。したがって、眼軟膏の塗布を怠らないことが肝要であるが、実際は眼軟膏の塗布後は、霧視により視力障害が残り、車の運転が制限される等、社会活動、日常生活への影響が大きい<sup>15)</sup>ため、塗布を怠りがちになるという問題がある<sup>15)</sup>。また、クラミジア結膜炎の不完全な治療は再発を

起こし易いため、投与期間は長く、オフロキサシン眼軟膏の場合、8週間の投与を目安としその後の継続投与は慎重に行う<sup>16)</sup>とされているが、点眼液であれば眼軟膏より、用法を遵守しやすく使用上のコンプライアンスの向上が期待される。

(3) 小児に対して治験を実施し、有効性及び安全性を確認したニューキノロン系点眼抗菌薬はない

既存のニューキノロン系点眼抗菌薬は小児を対象とした治験を実施して有効性及び安全性を確認してから市販されたものではない。平成 11 年度の厚生省(現厚生労働省)患者調査によれば臨床の現場では新生児を含めた小児に使用される機会も多いと予想される。また、小児の眼組織は未発達であり、成人とほぼ変わりが無いまでに発達するのは 7 歳頃とされ、新生児では涙液分泌も少ない<sup>17)</sup>。これらの点が見過ごされたまま、有効性及び安全性を十分検討せずに使用されている実態があり、特に産道感染をおこした新生児では、安全性が十分確認されているとは言えない。こうしたことから、新生児を含む小児を対象とした治験を実施し、その用法・用量、有効性及び安全性等を確認してから、臨床の場に提供することが重要であると考えられる。

### 1.5.1.3 開発目標と発見の経緯

ニューキノロン系点眼抗菌薬の問題点に対し、トシル酸スフロキサシンは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* 等及び *C.trachomatis* に対し既存のオフロキサシン, ノルフロキサシン, ロメフロキサシン, レボフロキサシンよりも強い抗菌活性を有していること<sup>18,19)</sup>, また 1990 年に経口剤として上市され眼科領域感染症をはじめとする各科感染症での有効性が確認されていることから、申請者はトシル酸スフロキサシンの点眼液としての製剤化に着手した。

目標とする点眼液の条件としては、

- (1) グラム陽性菌及びグラム陰性菌による眼科領域感染症に幅広く適応できること
- (2) 従来、眼軟膏(オフロキサシン眼軟膏)の適応疾患であったクラミジア結膜炎に対しても適応できる、患者のコンプライアンスが良い点眼液であること
- (3) 新生児を含めた小児に対しても安全に使用できることを挙げた。

トシル酸スフロキサシンは中性付近の水に対する溶解度が低いいため、製剤開発に当たり溶解方法を検討した。その結果、溶解補助剤の硫酸アルミニウムカリウムを添加することによりトシル酸スフロキサシンの溶解度を飛躍的に向上できることを見出し、TN-3262a の製剤化に成功した。硫酸アルミニウムカリウムの添加量はトシル酸スフロキサシンに対して 〇. 〇% モルを選択した。

硫酸アルミニウムカリウムを添加して製剤化した各種濃度の TN-3262a について、ウサギ実験的眼感染症モデルを用いて治療効果を検討した。その結果、トシル酸スフロキサシンとして 0.3% 以上であれば既存のニューキノロン系点眼抗菌薬より優れた治療効果が期待できると判断した。一方、製剤の開発段階において予備的に製剤の安定性を検討した結果、0.3% は市販可能な製剤と考えられたが、〇. 〇% は長期保存した場合の安定性に問題があり、市販用製剤として開発するには不適であると判断した。

以上の結果より、既存のニューキノロン系点眼抗菌薬以上の治療効果が期待でき、かつ将来の市販が可能と考えられるトシル酸スフロキサシンとして 0.3% の TN-3262a[0.3%]を開発候補製剤として選択した。

なお、TN-3262a[0.3%]中には硫酸アルミニウムカリウムが 〇. 〇% 添加されている。本薬の処方開発当時、硫酸アルミニウムカリウムが 〇. 〇% 添加された 〇. 〇% が知られていたことから、硫酸アルミニウムカリウム 〇. 〇% は使用前例の範囲内であると判断し、臨床

試験を開始した。しかし、[REDACTED]、及び [REDACTED] から、治験相談(20[REDACTED]年[REDACTED]月)にて助言を受け、硫酸アルミニウムカリウムについて毒性試験を追加検討し、新規の添加剤として申請することとした。

### 1.5.2 開発の経緯

本薬の開発の経緯を図 1.5.2-1 に示す。富山化学工業株式会社では 19[REDACTED]年[REDACTED]月ごろよりトシル酸トスフロキサシンの点眼液の開発研究を開始した。なお、19[REDACTED]年[REDACTED]月に、富山化学工業株式会社と株式会社ニデックは本薬について共同開発契約を締結し、以後共同で開発を進めた。

#### 1.5.2.1 非臨床開発の経緯

富山化学工業株式会社総合研究所において、19[REDACTED]年[REDACTED]月ごろよりトシル酸トスフロキサシンの点眼液の開発を開始した。開発候補処方製剤を用いて探索的な点眼における有効性検討を継続するとともに、19[REDACTED]年[REDACTED]月より薬物動態試験、19[REDACTED]年[REDACTED]月より薬理試験、19[REDACTED]年[REDACTED]月より規格及び試験方法の検討、19[REDACTED]年[REDACTED]月より毒性試験を開始した。なお、本薬の有効成分であるトシル酸トスフロキサシンが既承認の経口抗菌薬であり、全身曝露時での安全性及び薬物動態は十分に評価、把握できていること、及び本薬が点眼液であることから、主に製剤を用いて眼局所での薬理、薬物動態及び毒性について検討した。また、開発候補処方製剤として TN-3262a[0.3%]を選択し開発を進めたが、非臨床試験においては安全性や有効性を検討するため、その低濃度及び高濃度製剤も用いた。

一方、開発初期においては本薬中の溶解補助剤 硫酸アルミニウムカリウムが点眼剤用として使用前例のある添加剤と判断したため、臨床試験開始前までには硫酸アルミニウムカリウムについての毒性試験は実施しなかった。その後、硫酸アルミニウムカリウムを新規な添加剤として申請することとし、20[REDACTED]年[REDACTED]月より硫酸アルミニウムカリウムについて眼刺激性試験を実施した。

##### 1.5.2.1.1 薬理試験

トシル酸トスフロキサシンは各種グラム陽性並びに陰性の眼感染症の重要な起因菌である *Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S.pneumoniae*、*H.influenzae*、*P.aeruginosa* 等に対して、オフロキサシンより幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示した。*C.trachomatis* に対しては、類薬であるオフロキサシンより強い抗クラミジア活性を示し、基本小体期、網様体形成期、分裂増殖期のいずれの細胞周期に作用させても、感染性粒子数を減少させる特性を示した。また、細胞内移行性がオフロキサシンより優れていた。

TN-3262a[0.3%]をウサギに 1 回点眼 4～6 時間後の結膜嚢内トスフロキサシン濃度は、重要な眼感染症の起因菌に対する MIC<sub>50</sub> 以上であった。*In vivo* 試験では、*S.epidermidis* 及び *P.aeruginosa* を感染菌に用いた実験的ウサギ眼感染症モデルでオフロキサシン 0.3%点眼液及びレボフロキサシン 0.5%点眼液より強い治療効果を示した。

##### 1.5.2.1.2 薬物動態試験

TN-3262a[0.3%]を点眼後、トスフロキサシンは外眼部組織に良好に移行した。また、点眼後のウサギ血漿中濃度から推定されるヒトでの点眼後の全身曝露量は、全身血液量及び組織重量を考慮すると経口投与時に比較して極めて低いと考えられた。トスフロキサシンのメラニンに対する親和性及びメラニン含有組織への蓄積性はノルフロキサシンやシプロフロキサシン等、他のニューキノロン系抗菌薬と同程度であった。

薬剤濃度が異なる TN-3262a[0.1%], TN-3262a[0.3%]及び TN-3262a[0.9%]を点眼後のウサギ結膜嚢内濃度は、0.1%と 0.3%では薬剤濃度に伴って高く推移したが、0.9%では 0.3%とほぼ同様の推移であった。また、作用部位である外眼部組織への移行性はオフロキサシン 0.3%点眼液と同程度であった。

TN-3262a[0.3%]とその高濃度製剤 TN-3262a[0.6%]及び TN-3262a[0.9%]の 1 日 8 回 39 週間ウサギ反復点眼試験において、眼組織内のトスフロキサシン及びアルミニウム濃度を測定した。トスフロキサシンは、外眼部組織以外の眼組織にも広く移行したが、溶解補助剤に含まれるアルミニウムは、結膜にのみ移行した。最高濃度製剤である TN-3262a[0.9%]の反復点眼後のメラニン含有組織内トスフロキサシン濃度は、イヌにトシル酸トスフロキサシンを反復経口投与(20 mg/kg 14 日間)したときの濃度より低い値であり、ヒトにおける本薬点眼後のメラニン含有組織内濃度は、経口投与の場合より低いと推定された。

#### 1.5.2.1.3 毒性試験

TN-3262a[0.3%]とその高濃度製剤 TN-3262a[0.6%]及び TN-3262a[0.9%]の 1 日 8 回 39 週間ウサギ反復点眼試験において、TN-3262a[0.9%]で投与 8 週を過ぎてからごく軽度な眼瞼結膜の発赤がみられたものの、この他に毒性はみられなかった。また、眼球が成長途上と考えられる離乳直後の幼若ウサギの 1 日 8 回 13 週間反復点眼試験においても、TN-3262a[0.9%]で投与 8 週以降にごく軽度な眼瞼結膜の発赤がみられた以外に毒性はみられなかった。更に、ヒト新生児に相当すると考えられる開眼直後の幼若ウサギに単回点眼しても眼刺激性はみられなかった。

これらのことから、TN-3262a[0.3%]を小児を含む外眼部感染症患者に使用した際に眼に対する重篤な副作用が発現する可能性は低く、更には新生児患者に使用した際にも眼刺激性を示す可能性は低いと考えられた。

TN-3262a[0.3%]に皮膚感作性及び皮膚光感作性はみられなかった。また、TN-3262a[0.3%]はウサギ角膜上皮剥離モデルにおいて、角膜創傷部の治癒過程に影響を及ぼさなかった。

溶解補助剤の硫酸アルミニウムカリウムについては、TN-3262a[0.3%]中の濃度の 3 倍に相当する 0.9%硫酸アルミニウムカリウム水溶液に眼刺激性はみられなかった。更には本薬より高濃度の硫酸アルミニウムカリウムを含む TN-3262a[0.6%]の長期点眼で毒性はみられず、TN-3262a[0.9%]の長期点眼においてもごく軽度な眼瞼結膜の発赤以外に毒性がみられなかったことから、本薬中の硫酸アルミニウムカリウムに起因した副作用が眼局所において発現する可能性は低いと考えられた。また、硫酸アルミニウムカリウムは収斂作用を持つことが知られているが、本製剤処方中では硫酸アルミニウムカリウムは収斂作用を示さなかった。

#### 1.5.2.1.4 品質試験

TN-3262a[0.3%]の規格及び試験方法は、新医薬品の規格及び試験方法の設定のガイドラインに基づいて試験項目を設定した。規格は申請製造法で製造された製剤 3 ロットの実測結果、臨床試験及び安全性試験に用いたロットの分析結果並びに安定性試験の結果に基づき設定した。

TN-3262a[0.3%]の安定性は、最終包装形態(ポリエチレン製点眼瓶 シュリンク包装)の長期保存試験(25℃, 40%RH)で 2 年間安定であった。また、加速試験(40℃, 25%RH 以下, 6 ヶ月保存)において明確な品質の変化を認めなかったことから、長期保存試験の結果を外挿し、安定性の評価に関するガイドラインに従い有効期間を 3 年と設定した。なお、長期保存試験(25℃, 40%RH, 3 年間)は現在継続中である。



について助言を得た。

#### 1.5.2.2.4 臨床第Ⅲ相試験

##### 1.5.2.2.4.1 オープン試験

(試験期間：20 年 月～20 年 月)

細菌性外眼部感染症(結膜炎(クラミジア結膜炎を除く)、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙のう炎、角膜炎及び角膜潰瘍)の患者を対象に TN-3262a [0.3%] 1 回 1 滴、1 日 3～6 回 14 日間点眼による有効性及び安全性を検討した。主要評価項目は臨床効果(有効率)とし、オープンラベル試験で実施した。また、小児試験を開始するにあたり、オープン試験における 100 症例の安全性に関する中間解析を実施し、安全性を確認することとした。

本治験の結果、有効率は 93.7%(133/142)であった。有害事象発現率は 13.7%(30/219)、副作用発現率は 1.4%(3/219)であった。また、中間解析において安全性に関する問題点がなかったことから、小児試験実施は可能であると判断した。

##### 1.5.2.2.4.2 クラミジア試験

(試験期間：20 年 月～20 年 月)

TN-3262a[0.3%]のクラミジア結膜炎に対する有効性と安全性を 1 回 1 滴、1 日 8 回、8 週間点眼によるオープンラベル試験で検討した。主要評価項目は臨床効果(有効率)とした。

16 歳以上を対象として開始し、小児試験の中間解析及び本治験の中間検討の結果、安全性が確認された後、新生児を治験に組み入れることとした。

本治験の結果、PPS 5 例の臨床効果は全て有効以上(全て著効)を示した。有害事象発現率は 43.8%(7/16)、副作用発現率は 12.5%(2/16)であった。

##### 1.5.2.2.4.3 LVFX 比較試験

(試験期間：20 年 月～20 年 月)

細菌性結膜炎(クラミジア結膜炎は除く)の患者を対象として、TN-3262a[0.3%] 1 回 1 滴、1 日 3 回、14 日間点眼による有効性及び安全性について、LVFX 0.5%点眼液を対照薬とした無作為割付による二重遮蔽比較多施設共同試験により非劣性を検証した。有効性の主要評価項目は臨床効果(有効率)とした。

その結果、有効率は TN-3262a 群 93.6%(102/109)、LVFX 群 92.9%(104/112)であり、LVFX 群との非劣性が検証された。有害事象発現率は TN-3262a 群 20.2%(34/168)、LVFX 群 22.7%(39/172)であり、副作用発現率は、TN-3262a 群 5.4%(9/168)、LVFX 群 6.4%(11/172)であり、両群に有意差は認めなかった。

##### 1.5.2.2.4.4 術前無菌試験

(試験期間：20 年 月～20 年 月)

内眼手術を予定している患者に対する術野の無菌化を目的として TN-3262a[0.3%]の手術前無菌法における抗菌効果及び安全性を、1 回 1 滴、1 日 5 回、2 日間点眼によるオープンラベル試験で検討した。主要評価項目は細菌学的効果(無菌化率)とした。

その結果、無菌化率は 73.4%(47/64)であった。治験薬点眼終了後の細菌学的検査まで(術前)に発現した有害事象発現率は 4.8%(4/83)であり、治験薬点眼終了後の細菌学的検査を実施した後(術後)に発現した有害事象発現率は 28.9%(24/83)であった。また、副作用はなかった。

#### 1.5.2.2.4.5 小児試験

(試験期間：20 年 月 ～20 年 月)

細菌性外眼部感染症(結膜炎(クラミジア結膜炎を除く)、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙のう  
炎)の患者に対する有効性及び安全性を、1回1滴、1日3回、14日間点眼によるオープンラベル  
試験で検討した。また、本治験及びクラミジア試験に新生児を組み入れるにあたり、本治験における  
生後28日以上11歳以下の患者(ただし、体重が3500g以上)を対象とした安全性に関する中間解  
析を実施し、安全性を確認することとした。

本治験の結果、有効率は98.1%(52/53)であった。有害事象発現率は17.5%(14/80)であり、副  
作用はなかった。

#### 1.5.2.3 相談

20 年 月 日に TN-3262a[0.3%]に関して治験相談を実施し、  
について助言を受け  
た。

#### 1.5.3 外国における開発状況

本薬については、外国における承認の取得はない。

## 1.5.4 参考文献

- 1) 宮永嘉隆. 細菌性結膜炎. 北野周作, 編集. 図説眼感染症. 東京: (株)メディカルトリビューン; 1989.p.40-5.
- 2) 東堤 稔. 眼感染症起炎菌ー最近の動向ー. あたらしい眼科 2000;17:181-90.
- 3) 大石正夫. 抗菌薬(抗生剤・合成抗菌剤)の使い方. 北野周作, 編集. 図説眼感染症. 東京: (株)メディカルトリビューン;1989.p.20-5.
- 4) 井上幸次. ここまで治るオキュラーサーフェス 感染症治療薬. あたらしい眼科 1999;16:197-203.
- 5) Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 115-21.
- 6) World Health Organization. Future approaches to trachoma control. Report of a global scientific meeting, Geneva, June 17-20, 1996. WHO/PBL/96.56.
- 7) 三井幸彦, 大黒成夫, 藤本道正, 東堤 稔. フルオロキノロンのクラミジア・トラコマティスに対する効果とその作用機序. 日眼会誌 1988;92:91-8.
- 8) 宮永嘉隆. 5. 眼科領域/局所療法. 嶋田甚五郎, 編著. キノロン系薬剤の使い方. 大阪:医薬ジャーナル社;1989. p.140-55.
- 9) 石田為久, 岡田由香, 雑賀司珠也, 大西 克尚, 近江俊作. オフロキサシン耐性コアグラエゼ陰性ブドウ球菌により生じた白内障術後強角膜創感染の1例. 臨眼 1998;52:1695-8.
- 10) 前田修司, 前田耕志. オフロキサシン耐性表皮ブドウ球菌による術後眼内炎の1例. 日本眼科紀要 1997;48:1342-5.
- 11) 山本浩子, 藤澤久美子, 塚原康友, 安積 淳. オフロキサシン耐性表皮ブドウ球菌による白内障術後眼内炎の1例. 臨眼 1997;51:1147-50.
- 12) 森岡美穂, 早部剛次, 羽白多恵子, 浜田 陽. 白内障手術の術前後の結膜囊検出菌. 日本眼科紀要 1997;48:725-9.
- 13) 大橋裕一, 望月 学. II 病原体ディレクトリー/緑膿菌. 秦野 寛, 編集. 眼微生物事典. 東京: メジカルビュー社;1996. p.168-9.
- 14) 宮嶋聖也, 松本光希, 奥田聡哉, 武藤紋子, 根木 昭. 熊本大学における過去 20 年間の細菌性角膜潰瘍の検討. あたらしい眼科 1998;15:223-6.
- 15) 伊藤典彦. 眼感染症 UPDATE クラミジア感染症. あたらしい眼科 1996;13:41-8.
- 16) 参天製薬(株). タリビッド眼軟膏添付文書. 2002 年 4 月改訂(第 2 版).
- 17) 鹿野信一. I. 概論. 西澤義人, 永井秀夫, 高津忠夫, 遠城寺宗徳, 山田尚達, 永山徳郎, 荒川雅男, 編集. 現代小児科学大系 第 15 巻 眼科・耳鼻科疾患. 東京: 中山書店;1969. p. 2-9.
- 18) 大石正夫, 坂上富士男. 22 眼科感染症. 上田 泰, 編著. キノロン薬. 東京: ライフ・サイエンス;1991. p.237-42.
- 19) 中尾偕主, 永山在明. ニューキノロン系薬剤の *Chlamydia trachomatis* に対する in vitro 抗菌力とその特徴. 西日泌尿 1994;56:461-4.

## 1.5 発見の経緯及び開発の経緯

図1.5.2-1 開発の経緯図 (1)

## 1.5 発見の経緯及び開発の経緯

図1.5.2-1 開発の経緯図 (2)

## 1.6 外国における使用状況

本薬については、外国における承認の取得はない。

## 1.7 同種同効品一覽表

表 1.7-1-1 同種同効品一覧表

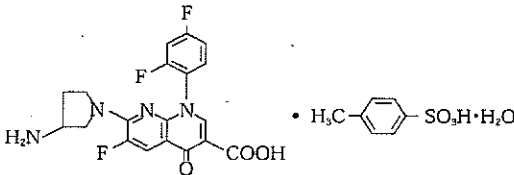
| 一般 的 名 称         | トシル酸トスフロキサシン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | レボフロキサシン            |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|----------|------------|---|--|---------------------|---------------------------------------|--|
| 販 売 名            | オゼックス点眼液 0.3%, トスフロ点眼液 0.3%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 会 社 名            | 富山化学工業株式会社, 株式会社ニデック                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 承認年月日            | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 再評価年月日           | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 再審査年月日           | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 規 制 区 分          | —                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 化学構造式            | <div></div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 剤型・含量            | 点眼剤・3mg                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 効能・効果            | <p>&lt;適応菌種&gt;</p> <p>トスフロキサシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌属, 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, パークホルデルシア・セバシア, ステプトロホモナス(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</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <p>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</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 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。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 用法・用量に関連する使用上の注意 | <p>・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小限の期間の投与にとどめること。</p> <p>・小児においては, 成人に比べて短期間で治療効果が認められる場合があることから, 経過を十分観察し, 漫然と使用しないよう注意すること。</p> <p>・小児における増量投与については, その安全性は確立されていない。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |                                       |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 使用上の注意           | <div><p><b>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</b></p><p>本剤の成分及びキノロン系抗菌剤に対し過敏症の既往歴のある患者</p></div> <div><p><b>【使用上の注意】</b></p><p><b>1.副作用</b></p><p>承認時までの臨床試験で, 総症例数 620 例〔成人 539 例, 小児 81 例(乳幼児 62 例, 新生児 11 例を含む)〕のうち, 副作用は成人 15 例(2.42%)に認められ, 発現件数は16件であった。主な副作用は, 眼刺激 6 件(0.97%), 点状角膜炎等の角膜障害 4 件(0.65%)であった。</p><p>(1) 重大な副作用(類薬)</p><p>ショック, アナフィラキシー様症状:</p><p>他の点眼用ニューキノロン系抗菌薬で, ショック, アナフィラキシー様症状が報告されているので, 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。</p><p>(2) その他の副作用</p><p>次のような副作用があらわれた場合には, 症状に応じて適切な処置を行うこと。</p><table><tr><th>種類</th><th>頻度</th><th>0.5~1%未満</th><th>0.1~0.5%未満</th></tr><tr><td>眼</td><td></td><td>眼刺激,<br/>点状角膜炎等の角膜障害</td><td>眼痛, 眼瞼皮膚炎,<br/>霧視, 眼の充血,<br/>眼そう痒症, 霰粒腫</td></tr></table></div> | 種類                  | 頻度                                    | 0.5~1%未満 | 0.1~0.5%未満 | 眼 |  | 眼刺激,<br>点状角膜炎等の角膜障害 | 眼痛, 眼瞼皮膚炎,<br>霧視, 眼の充血,<br>眼そう痒症, 霰粒腫 |  |
| 種類               | 頻度                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0.5~1%未満            | 0.1~0.5%未満                            |          |            |   |  |                     |                                       |  |
| 眼                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 眼刺激,<br>点状角膜炎等の角膜障害 | 眼痛, 眼瞼皮膚炎,<br>霧視, 眼の充血,<br>眼そう痒症, 霰粒腫 |          |            |   |  |                     |                                       |  |

表 1.7-1-2 同種同効品一覽表

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                             |  |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--|
| 一 般 的 名 称          | トシル酸トスフロキサシン                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | レボフロキサシン           |                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                             |  |
| 使用上の注意<br>(続 き)    | <p>2.適用上の注意</p> <p>(1)点眼用にのみ使用すること。</p> <p>(2)薬液汚染防止のため、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よう指導すること。</p> <p>(3)原則として配合変化が認められる点眼液との併用は避けること(「取扱い上の注意」の項参照)。</p> <p>【取扱い上の注意】</p> <p>●主な点眼液との配合変化※3</p> <p>本剤 1mL と配合薬剤 1mL をガラス管に入れ、ミキサーで 10 秒間混合し、外観変化を観察</p> <table><tr><td>配 合<br/>変 化<br/>あり※4</td><td>リンデロン液、ニフラン点眼液、ジクロード点眼液、<br/>プロナック点眼液、点眼・点鼻用リンデロンA液、<br/>エコリシン点眼液、リザベン点眼液、インタール点<br/>眼液、タチオン点眼用、ミドリリンM、キサラタン点眼<br/>液、チモプトール 0.25%、チモプトールXE 0.5%、ト<br/>ルソプト点眼液 1%、ミケラン点眼液 2%、リズモン<br/>TG点眼液 0.5%、フラビタン点眼液</td></tr><tr><td>配 合<br/>変 化<br/>なし</td><td>トブラシン点眼液、サンテマイシン点眼液、ザジテ<br/>ン点眼液、ムコソノム点眼液、カタリン点眼液、ミド<br/>リンP、レスキュー点眼液、サンコバ点眼液</td></tr></table> <p>※3 表中以外の薬剤については検討されていない</p> <p>※4 混合直後または室温で1時間放置後に外観変化が認めら<br/>れたもの</p> | 配 合<br>変 化<br>あり※4 | リンデロン液、ニフラン点眼液、ジクロード点眼液、<br>プロナック点眼液、点眼・点鼻用リンデロンA液、<br>エコリシン点眼液、リザベン点眼液、インタール点<br>眼液、タチオン点眼用、ミドリリンM、キサラタン点眼<br>液、チモプトール 0.25%、チモプトールXE 0.5%、ト<br>ルソプト点眼液 1%、ミケラン点眼液 2%、リズモン<br>TG点眼液 0.5%、フラビタン点眼液 | 配 合<br>変 化<br>なし | トブラシン点眼液、サンテマイシン点眼液、ザジテ<br>ン点眼液、ムコソノム点眼液、カタリン点眼液、ミド<br>リンP、レスキュー点眼液、サンコバ点眼液 |  |
| 配 合<br>変 化<br>あり※4 | リンデロン液、ニフラン点眼液、ジクロード点眼液、<br>プロナック点眼液、点眼・点鼻用リンデロンA液、<br>エコリシン点眼液、リザベン点眼液、インタール点<br>眼液、タチオン点眼用、ミドリリンM、キサラタン点眼<br>液、チモプトール 0.25%、チモプトールXE 0.5%、ト<br>ルソプト点眼液 1%、ミケラン点眼液 2%、リズモン<br>TG点眼液 0.5%、フラビタン点眼液                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                    |                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                             |  |
| 配 合<br>変 化<br>なし   | トブラシン点眼液、サンテマイシン点眼液、ザジテ<br>ン点眼液、ムコソノム点眼液、カタリン点眼液、ミド<br>リンP、レスキュー点眼液、サンコバ点眼液                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                    |                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                             |  |
| 添付文書<br>作成年月       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                             |  |
| 備 考                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                    |                                                                                                                                                                                                    |                  |                                                                             |  |

表 1.7-2-1 同種同効品一覽表

|                      |         |          |
|----------------------|---------|----------|
| 一般的名称                | オフロキサシン | ノルフロキサシン |
| 販売名                  |         |          |
| 会社名                  |         |          |
| 承認年月日                |         |          |
| 再評価年月日               |         |          |
| 再審査年月日               |         |          |
| 規制区分                 |         |          |
| 化学構造式                |         |          |
| 剤型・含量                |         |          |
| 効能・効果                |         |          |
| 用法・用量                |         |          |
| 用法・用量に関連する<br>使用上の注意 |         |          |
| 使用上の注意               |         |          |

表 1.7-2-2 同種同効品一覧表

| 一般的名称           | オフロキサシン                                                                                                                                                                                                                                                            | ノルフロキサシン                                                                 |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 使用上の注意<br>(続 き) | <div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 250px; height: 20px; margin-bottom: 5px;"></div> <div style="background-color: black; width: 300px; height: 20px;"></div> |                                                                          |
| 添付文書<br>作成年月    | <div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px;"></div>                                                                                                                                                                                           | <div style="background-color: black; width: 100px; height: 20px;"></div> |
| 備 考             |                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                          |

表 1.7-3-1 同種同効品一覽表

|                      |            |            |
|----------------------|------------|------------|
| 一 般 的 名 称            | 塩酸ロメフロキサシン | オフロキサシン    |
| 販 売 名                | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 会 社 名                | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 承認年月日                | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 再評価年月日               | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 再審査年月日               | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 規 制 区 分              | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 化学構造式                |            |            |
| 剤型・含量                | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 効能・効果                | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 用法・用量                | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 用法・用量に関連する<br>使用上の注意 | [REDACTED] | [REDACTED] |
| 使用上の注意               | [REDACTED] | [REDACTED] |

表 1.7-3-2 同種同効品一覧表

| 一般的名称           | 塩酸ロメフロキサシン点眼液                                                                                                | オフロキサシン                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 使用上の注意<br>(続 き) | <div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> <div></div> </div> | <div> <div></div> <div></div> </div> |
| 添付文書<br>作成年月    |                                                                                                              |                                      |
| 備 考             |                                                                                                              |                                      |