審議結果報告書

平成 18 年 6 月 1 日
医薬食品局審査管理課

［販　売　名］ベガモックス点眼液 0.5%
［一　般　名］塩酸モキシフロキサシン
［申　請　者］日本アルコン株式会社
［申請年月日］平成 16 年 12 月 22 日

［審 議 結 果］
平成 18 年 5 月 24 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、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

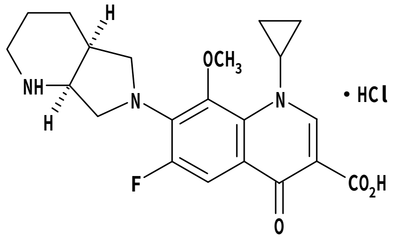
平成 18 年 5 月 8 日

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］　ベガモックス点眼液 0.5%
［一　般　名］　塩酸モキシフロキサシン
［申 請 者 名］　日本アルコン株式会社
［申請年月日］　平成 16 年 12 月 22 日
［剤型・含量］　1mL 中に塩酸モキシフロキサシン 5.45mg（モキシフロキサシンとして 5mg）を含有する点眼液
［申 請 区 分］　医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
［化 学 構 造］



分子式：$C_{21}H_{24}FN_3O_4$・HCl
分子量：437.89

化学名：

（日本名）1－シクロプロピル－6－フルオロ－8－メトキシ－7－[(4aS, 7aS)－オクタヒドロピロロ[3,4－b]ピリジン－6－イル]－4－オキソ－1,4－ジヒドロキノリン－3－カルボン酸 一塩酸塩

（英　名）1-Cyclopropyl-6-fluoro-8-methoxy-7-[(4aS,7aS)-octahydropyrrolo[3,4-b]pyridine-6-yl]-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid monohydrochloride

［特 記 事 項］　なし
［審査担当部］　新薬審査第一部

審査結果

平成18年5月8日作成

［販　売　名］　ベガモックス点眼液0.5%
［一　般　名］　塩酸モキシフロキサシン
［申　請　者］　日本アルコン株式会社
［申請年月日］　平成16年12月22日
［審 査 結 果］　・提出された資料に基づき、審査を行った結果、申請された効能・効果のうち、MRSA、緑膿菌、クラミジア･トラコマティスを除く効能・効果については有効性が確認できたと判断した。
・安全性については、対照薬として用いられた既存類薬と大きな差はなく、特段の問題はないと判断した。
・臨床試験の段階で十分な検討がなされていない菌種による感染症を中心とした情報の収集等、提出された資料において情報が不足している領域については、製造販売後調査において情報を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＞
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、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、シュードモナス属、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］　＜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）＞
通常、1回1滴、1日3回点眼する。
なお、症状により適宜増減する。
＜眼科周術期の無菌化療法＞
通常、手術前は1回1滴、1日5回、手術後は1回1滴、1日3回点眼する。

審査報告（1）

平成 18 年 4 月 5 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　ビガモックス点眼液 0.5%
［一　般　名］　塩酸モキシフロキサシン
［申　請　者］　日本アルコン株式会社
［申請年月日］　平成 16 年 12 月 22 日
［剤型・含量］　1mL 中に塩酸モキシフロキサシン 5.45mg（モキシフロキサシンとして 5mg）を含有する点眼液
［申請時効能・効果］　＜適応菌種＞
本剤に感性のブドウ球菌属、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌、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、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、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
［申請時用法・用量］　＜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）＞
通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。
なお、症状により適宜増減する。
＜眼科周術期の無菌化療法＞
通常、手術前は 1 回 1 滴、1 日 5 回、手術後は 1 回 1 滴、1 日 3 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

塩酸モキシフロキサシン（以下、本薬）は独国バイエル社が開発したピリドンカルボン酸系合成抗菌薬（フルオロキノロン薬）である。

本邦においては、本薬を有効成分とする「アベロックス錠 400mg」（バイエル薬品株式会社）が急性気管支炎、肺炎等の効能・効果で 2005 年 10 月に承認されている。

本薬は広範な抗菌スペクトルを有し、グラム陽性菌、及びグラム陰性菌に対する抗菌力を有するとともに、眼組織内移行が良好なことから、独国バイエル社とのライセンス契約が締結された米国アルコン社により眼感染症治療薬としての開発が進められ、2003 年に米国において承認され

て以降、2006 年 3 月現在、海外 42 カ国で承認されている。

本邦においては、本剤は、海外臨床試験成績を活用することを念頭に日本アルコン株式会社により開発が進められ、20[redacted]年から第Ⅲ相臨床試験が実施され、今般申請に至った。

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

本薬はモキシフロキサシンの塩酸塩であり、水に対する溶解度は 24mg/mL（25°C）、pH による溶解度は、リン酸塩緩衝液（pH 3）では 27mg/mL（25°C）、リン酸塩緩衝液（pH 9）では 46mg/mL（25°C）と、pH の上昇に伴いやや溶解度が増加する特性を示した。本薬は水に対して生理的 pH の範囲内で安定な製剤を調整するのに十分な溶解度を有していることから、製剤開発においては等張化剤として塩化ナトリウム、緩衝剤としてホウ酸、pH 調節剤として水酸化ナトリウムあるいは塩酸を用いて、pH[redacted]の点眼剤とすることと設計された。なお、保存剤を添加しなくとも日局参考情報 保存効力試験に適合することが示されたことから、保存剤は添加されておらず、また、過量仕込みも行われていない。

(2) 製剤

規格及び試験方法として、含量、性状（色・形状）、確認試験（薄層クロマトグラフ法）、浸透圧比、pH、純度試験（分解生成物（HPLC 法））、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）、定量法（HPLC 法）が設定されている。

安定性については、下記の試験が実施された。

・長期保存試験

室温保存条件下（25±2°C/40±5%/暗所/低密度ポリエチレン製容器・直立又は横倒し/168 週）冷蔵保存条件下（4±2°C/35±5%/暗所/低密度ポリエチレン製容器/168 週）

・加速試験①（40±2°C/15±5%/暗所/低密度ポリエチレン製容器/26 週）

・加速試験②（30±2°C/40±5%/暗所/低密度ポリエチレン製容器/117 週）

・苛酷試験

光安定性（25±2°C/40±5%/可視光で 1.2×10^{6}lux･hrs 及び紫外線で 200W･h/m^{2} 以上/低密度ポリエチレン製容器/紙箱あり又は紙箱なし/4 週）

凍結解凍安定性（－20°C で 1 週間、30°C で 1 週間の凍結解凍サイクルを 3 回/暗所/密度ポリエチレン製容器/6 週）

苛酷試験（光安定性及び凍結解凍安定性）の結果、本剤は光の影響を受けず、また短期間の温度変化に対しても安定であることが示唆された。加速試験①の結果、分解生成物の総量は測定開始時に比べ 26 週目で最大[redacted]%増加し、製剤の重量は約[redacted]%減少したものの、有効性・安全性に影響を及ぼす品質の変化は認められなかった。加速試験②の結果、分解生成物の総量は測定開始時に比べ 117 週目で最大[redacted]%増加し、製剤の重量は約[redacted]%減少したものの、有効性・安全性に影響を及ぼす品質の変化は認められなかった。長期保存試験（室温保存条件下）の結果、分解生成物の総量は最大[redacted]%増加し、製剤の重量は測定開始時に比べ約[redacted]%減少したものの、有効性・安全性に影響を及ぼす品質の変化は認められず、また、検体を直立保存した場合、又は横倒し保存した場合、どちらの条件下であっても、安定性データは類似した結果を示した。

長期保存試験（冷蔵保存条件下）の結果、製剤の重量が測定開始時に比べ約[redacted]%減少したものの、安定性に影響は認められなかった。

以上の試験成績より、申請者は低密度ポリエチレン製容器で室温保存した場合、本剤の有効期間は３年とされた。

＜機構における審査の概略＞

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。

本剤と他の酸性あるいはアルカリ性点眼剤との配合により、本剤の pH が変化することを想定し、1mol/L 塩酸試液又は 1mol/L 水酸化ナトリウム試液により、本剤の pH を 4 又は 8 に調整し、外観の変化を調整直後及び 1 時間後に観察した。pH8 で製剤の色調が緑黄色から淡黄色に変化したが、pH を中性付近に再調整すると、色調は元に戻った。従って、この色調の変化は pH の変動によるモキシフロキサシンのイオン化（プロトン化）の程度の変動によるものと思われる。また沈殿物についてはいずれの pH でも認められなかった。次に本剤と他の製剤（イソプロピルウノプロストン点眼液、ジクロフェナクナトリウム点眼液、硫酸ミクロノマイシン点眼液、リン酸ベタメタゾンナトリウム・硫酸フラジオマイシン液、ラタノプロスト点眼液、クロモグリク酸ナトリウム点眼液、点眼用グルタチオン、プラノプロフェン点眼液、ラクトビオン酸エリスロマイシン・コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム点眼液、ピレノキシン点眼液、トロピカミド・フェニレフリン点眼液、シアノコバラミン点眼液、フマル酸ケトチフェン点眼液、フラビンアデニンジヌクレオチド点眼液）各 10mL（1:1）の直接配合を行い、混合直後及び混合 1 時間後の外観変化を観察した。その結果、他剤の色に基づく色調変化が混合直後に認められた場合があったものの、1 時間後も混合直後の色調からの変化、沈殿の生成等は観察されなかった。1 時間後の pH の変動幅も 0.1 以内であった。以上より、本剤には配合に伴う大きな物理化学的変化が認められなかったことから、他の点眼剤と併用される場合でも、一般的に 2 剤以上の点眼剤を併用するときに相互の影響がなくなるとされる 5 分以上の間隔をあけて点眼するよう指導することで問題ないと考える。なお添付文書の「使用上の注意」において、「投与間隔：他の点眼剤と併用する場合は、間隔を 5 分以上あけるよう指導すること。」と記載し、注意喚起を行う。

機構は上記の回答を了承した。

３．非臨床に関する資料

（ｉ）薬理試験成績の概要

＜新たに提出された試験成績の概略＞

(1) 効力を裏付ける試験

1) *In vitro* 抗菌活性【機構注：アベロックス錠 400mg 申請時に評価済み】

① 標準株

グラム陽性菌、グラム陰性菌及びクラミジア属は日本化学療法学会標準法に準じて、また嫌気性菌はNCCLS【機構注　現Clinical and Laboratory Standards Institute；CLSI】に準じた寒天平板希釈法にて、標準菌株に対する抗菌活性がそれぞれ検討された結果、モキシフロキサシン（MFLX）はこれらの標準株に対して幅広い抗菌スペクトルを示した。

MFLXの抗菌活性に及ぼす培地の種類、培地pH、接種菌量及びウマ血清添加の影響が検

討された結果、*Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*及び*Pseudomonas aeruginosa*に対するMICは、培地の種類、接種菌量及びウマ血清添加については影響は認められなかったが、培地のpHを7から6に酸性化するとMICは上昇した。

S.aureus、*E.coli*及び*P.aeruginosa*の増殖曲線に及ぼすMFLXの影響が検討され、いずれの菌株においてもMFLXの増殖抑制作用に濃度依存性が認められた。

② 外眼部細菌性感染症患者由来新鮮臨床分離株

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法にて、外眼部細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験（C-06*-93、C-06*-24及びC-06*-25）で分離された2713株に対する抗菌活性が検討された。承認申請時の適応菌種に対するMFLXのMIC rangeは、ブドウ球菌属（837株）0.03～32μg/mL、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（36株）0.03～8μg/mL、レンサ球菌属（100株）0.03～8μg/mL、肺炎球菌（45株）0.12～0.25μg/mL、腸球菌属（25株）0.12～0.5μg/mL、モラクセラ属7株0.06μg/mL、コリネバクテリウム属488株0.03～128μg/mL、シトロバクター属（2株）0.06μg/mL、クレブシエラ属（3株）0.06～0.12μg/mL、エンテロバクター属（2株）0.12～0.5μg/mL、セラチア属（22株）0.06～8μg/mL、プロテウス属（8株）0.25～4μg/mL、モルガネラ・モルガニー（1株）0.25μg/mL、インフルエンザ菌（64株）≦0.015～0.12μg/mL、シュードモナス属（1株）1μg/mL、緑膿菌（6株）0.5～8μg/mL、バークホルデリア・セパシア（2株）0.25μg/mL、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア（4株）0.12～2μg/mL、アシネトバクター属（4株）0.03～0.06μg/mL、アクネ菌（1010株）0.12～8μg/mLであった。なお、ミクロコッカス属、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）について分離されなかった。2713株のうち10株以上得られた菌株に対する各被験薬剤（MFLX、レボフロキサシン（LVFX）、ガチフロキサシン（GFLX）、トスフロキサシン（TFLX）、セフメノキシム（CMX）、エリスロマイシン（EM）、ゲンタマイシン（GM）及びスルベニシリン（SBPC））の抗菌活性を以下に示す。

分類・菌名	株数	MIC90% (μg/mL)							
		MFLX	LVFX	GFLX	TFLX	CMX	SBPC	EM	GM
グラム陽性球菌									
・ブドウ球菌属									
S.aureus	202	2	8	2	4	16	128	＞128	64
(MRSA)	(36)	4	64	16	＞16	＞128	＞128	＞128	128
Staphylococcus capitis	14	1	2	1	0.5	32	128	＞128	16
Staphylococcus caprae	13	0.12	0.5	0.25	0.12	0.5	4	0.5	0.12
Staphylococcus epidermidis	474	1	8	2	4	4	16	＞128	32
Staphylococcus haemolyticus	11	4	32	8	＞16	8	32	＞128	4
Staphylococcus hominis	11	0.25	1	0.25	0.5	2	16	128	0.12
Staphylococcus lugdunensis	16	0.25	1	0.5	0.25	2	16	＞128	0.25
Staphylococcus warneri	77	0.12	0.5	0.25	0.12	1	8	128	8
他のCoagulase Negative *Staphylococcus*	19	0.12	0.5	0.25	0.12	4	16	128	0.12
・レンサ球菌属									
Streptococcus pneumoniae	45	0.25	2	0.5	0.25	0.5	64	＞128	32
(PSSP)	13	0.25	2	0.5	0.25	0.5	－	＞128	32
(PISP)	28	0.25	2	0.5	0.25	0.5	－	＞128	16
Streptococcus viridans群	61	0.5	2	1	0.5	0.25	16	8	32
他のα-hemolytic *Streptococcus*	22	0.5	2	1	0.5	0.12	8	8	16
Enterococcus faecalis	25	0.5	2	1	1	＞128	64	＞128	＞128
グラム陽性桿菌									
Corynebacterium accolens	14	1	4	2	8	0.5	8	＞128	0.06
Corynebacterium jeikeium	11	64	128	32	8	0.25	4	4	16

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

Corynebacterium macginleyi	198	64	＞128	32	＞16	0.25	8	64	0.25
Corynebacterium propinquum	66	64	＞128	64	8	0.25	8	32	0.5
Corynebacterium pseudodiphtheriticum	15	8	32	8	4	0.12	4	＞128	0.12
Corynebacterium urealyticum	77	0.25	0.5	0.25	0.5	0.25	4	0.06	0.12
Corynebacterium species	107	128	＞128	64	＞16	0.5	8	32	2
グラム陰性桿菌									
・腸内細菌科									
Serratia marcescens	20	0.5	0.25	0.5	0.25	0.5	64	＞128	1
Haemophilus influenzae	64	0.06	0.03	0.03	≦0.015	0.5	8	16	2
グルコース非発酵グラム陰性好気性桿菌									
グルコース非発酵グラム陰性桿菌	12	0.25	1	1	0.5	32	＞128	128	＞128
嫌気性菌									
Propionibacterium acnes	1010	0.25	0.5	0.25	1	0.25	2	0.12	32
Propionibacterium granulosum	35	2	8	2	4	0.5	4	0.12	32

③ 国内眼手術予定患者由来新鮮臨床分離株

日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法にて、内眼手術予定患者を対象とした国内臨床試験（C-06*-26）で分離された162株（*Corynebacterium*属51株、*S.epidermidis* 38株、*P.acnes* 47株等）に対する抗菌活性が検討された。162株に対するMFLXのMIC_{90}は4μg/mL（MIC range 0.03～64μg/mL）、LVFXは16μg/mL（range 0.03～>128μg/mL）、GFLXは8μg/mL（range 0.03～128μg/mL）、TFLXは8μg/mL（range ≦0.015～>16μg/mL）、CMXは4μg/mL（range ≦0.015～>128μg/mL）、SBPCは16μg/mL（range 0.25～>128μg/mL）、EMは>128μg/mL（range 0.03～>128μg/mL）及びGMは32μg/mL（range ≦0.015～128μg/mL）であった。

④ 国内外眼部細菌感染症患者由来臨床分離株

20[redacted]年以降に国内の眼感染症患者から分離された菌株のうち外眼部細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験（C-06*-93、C-06*-24及びC-06*-25）において検出されなかった、あるいは株数が少ない菌株を選択し、NCCLS【機構注　現CLSI】に準じた微量液体希釈法にて抗菌活性が検討された。

分類・菌名	株数	MIC90% (μg/mL)							
		MFLX	LVFX	GFLX	TFLX	CMX	SBPC	EM	GM
・ *Enterococcus faecalis*	100	0.5	2	1	0.5	>128	64	>128	>128
Micrococcus species	12	0.5	2	0.5	2	4	32	8	0.25
Moraxella（*Branhamella*）*catarrhalis*	100	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	0.5	8	0.25	0.12
Moraxella species	3*	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06	≦0.06～0.12	0.5	1～2	0.25
Citrobacter species	9*	≦0.06～0.12	≦0.06	≦0.06～0.12	≦0.06	≦0.06～0.12	4～>128	128～>128	0.25～1
Klebsiella species	66	0.25	0.12	0.12	≦0.06	0.12	>128	>128	0.5
Enterobacter species	72	0.12	≦0.06	0.12	≦0.06	0.25	16	>128	0.5
Serratia marcescens	100	0.5	0.25	0.5	0.25	0.25	32	>128	1
Proteus species	74	1	0.25	0.5	0.5	64	>128	>128	4
Pseudomonas aeruginosa	100	4	2	4	1	64	128	>128	4
Pseudomonas species（非緑膿菌）	76	2	1	2	1	64	>128	128	0.5
・ *Acinetobacter* species	100	0.12	0.12	≦0.06	≦0.06	32	128	32	1

*MIC range を示す

⑤ 海外外眼部細菌感染症患者由来臨床分離株

NCCLS【機構注　現CLSI】に準じた微量液体希釈法にて、19[redacted]～20[redacted]年に海外の結膜炎患者から分離された2312菌株に対する抗菌活性が検討された。このうち各地域・国毎で

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

10株以上得られた菌株に対するMFLX、オフロキサシン（OFLX）、シプロフロキサシン（CPFX）、EM及びGMの抗菌活性を以下に示す。

菌　名	地域	株数	MIC90% (μg/mL)				
			MFLX	OFLX	CPFX	GM	EM
S arlettae	インド	10	0.13	1	0.25	0.03	256
S.aureus	米　国	96	4	32	64	2	＞512
	欧　州	146	0.13	1	1	2	128
	インド	59	1	4	2	16	2
S capitis subspecies	米　国	11	0.13	0.5	0.25	0.06	0.5
S.epidermidis	米　国	335	0.25	4	1	0.25	＞512
	欧　州	216	0.13	0.5	0.5	16	＞1024
	インド	127	0.5	4	4	＞64	128
S haemolyticus	米　国	12	0.13	0.5	0.5	0.13	＞512
	インド	42	1	16	16	64	＞1024
S hominis subspecies	米　国	13	0.06	0.25	0.13	0.13	＞512
	インド	13	1	8	4	16	256
S saprophyticus	インド	10	0.25	1	1	0.03	2
S warneri	米　国	23	0.13	0.5	0.5	0.13	256
Micrococcus luteus	インド	16	1	4	2	1	8
S. mitis	米　国	26	0.13	2	4	16	8
	欧　州	11	0.25	2	4	16	4
S pneumoniae	米　国	166	0.13	1	1	16	16
	欧　州	37	0.13	2	1	16	＞16
	インド	11	0.13	2	2	8	0.06
(PSSP)	米　国	106	0.13	1	1	16	1
	欧　州	28	0.13	2	1	16	16
	インド	11	0.13	2	2	8	0.06
(PISP)	米　国	52	0.06	1	0.5	16	＞16
Viridans *Streptococcus* group	米　国	69	0.13	2	2	8	8
	欧　州	12	0.25	4	4	8	4
	インド	13	0.25	4	4	8	1
Acinetobacter junii	インド	15	0.13	0.5	0.25	1	32
Acinetobacter sp	インド	10	0.06	0.13	0.13	0.5	8
M catarrhalis	米　国	16	0.13	0.13	0.03	0.5	1
Pseudomonas stutzeri	インド	40	0.5	0.25	0.06	1	128
H influenzae	米　国	200	0.06	0.06	0.016	8	16
	欧　州	25	0.06	0.03	0.016	8	16
H influenzae subsp alconae	米　国	46	0.03	0.06	0.016	8	16

2) 殺菌作用【機構注：アベロックス錠 400mg 申請時に評価済み】

① 最小殺菌濃度

寒天平板培地及び微量液体希釈法（接種菌量10^5CFU/mL）により、*S.aureus*、A群*Streptococci*、*S.pneumoniae*、*M.catarrhalis*、*E.coli*あるいは*K.pneumoniae*（各2株ずつ）に対するMFLXのMIC及び最小殺菌濃度（MBC：生菌数の99.9%低下が認められる濃度）に及ぼすヒト血清添加の影響が検討された。無血清培地では、MFLXの各菌株に対するMBCはMICと同一又は1管高値であった。ヒト血清を70%添加した培地におけるMBCは、無血清時の1管低値～2管高値の範囲であった（2管高値はA群*Streptococci* 1株のみ）。

② Time-kill kinetic

眼感染症患者から分離した*S.aureus*、*S.epidermidis*にMFLX（50及び500μg/mL）あるいはGFLX（30及び300μg/mL）を添加し、培養中の生菌数が経時的に測定された。被験薬剤添加時のから生菌数の99.9%低下するまでの時間を以下に示す。

菌　種	MFLX MIC	MFLX		GFLX	
		50μg/mL	500μg/mL	30μg/mL	300μg/mL
S.aureus	0.03	40 分	48 分	40 分	130 分
	8	未測定	>180 分	*	>180 分
S.epidermidis	0.06	45 分	90 分	60 分	120 分
	4	*	>180 分	*	>180 分

*: 生菌数が 99.9%低下に到達せず

3) Post-antibiotic effect（PAE）【機構注：アベロックス錠 400mg 申請時に評価済み】

最終濃度が 1、4 及び 10 MIC になるように調製された薬液に標準株 10^5 CFU/mL を接種し、1 時間培養後に、薬剤不含有培地で 1000 倍に希釈した後の生菌数が経時的に測定された。希釈後、生細菌数が 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）とされた。*S.aureus* 3 株に対する PAE は 1 MIC で 0.9～1.8 時間、4 MIC で 1.4～2.7 時間、10 MIC で 2.1～3.3 時間、*S.pneumoniae* 3 株については、1 MIC で 0.3～1.2 時間、4 MIC で 1.2～2.2 時間、10 MIC で 2.0～2.9 時間であった。*H influenzae* 3 株については、1 MIC で 0.0～0.7 時間、4 MIC で 1.2～3.1 時間、10 MIC で 1.4～3.1 時間、*E.coli* については、1 MIC で 0.4～1.1 時間、4 MIC で 0.7～2.2 時間、10 MIC で 0.3～3.2 時間で、*E.coli* NCTC10418 では PAE は殆ど認められなかった。

4) *In vivo* 抗菌活性

① 濃度検討試験

ウサギの角膜に*S.aureus* 100CFUを播種後9時間目に1回点眼し、最終点眼1時間後の角膜中の生菌がコロニー法により測定された。また、同様に*P.aeruginosa* 1000CFUが播種され16時間目から被験薬剤を30分毎に計7回点眼し、最終点眼1時間後にスリットランプ検査を実施するとともに、コロニー法により角膜中の生菌が測定され、結果は下表の通りであった。

	S.aureus	*P.aeruginosa*	
	生菌数（logCFU）	生菌数（logCFU）	スリットランプ検査スコア
未処置対照	6.8±0.13	7.4±0.07	11.1±0.58
賦形剤対照	6.7±0.21	7.4±0.04	11.4±0.68
MFLX 0.2%	3.8±0.45	5.5±0.28	11.1±0.67
MFLX 0.3%	4.1±0.23	3.8±0.69	11.7±0.53
MFLX 0.5%	3.9±0.79	2.1±0.31	11.5±0.39

平均値±標準偏差

② 薬効比較試験（公表論文 Antimicrob Agents Chemother 48: 1948-1952, 2004）

ウサギの角膜に*S.aureus* 100CFUを播種後、早期処理群では播種後4時間目から、また

晩期処理群では播種後10時間から、それぞれ被験薬剤を1時間毎に計6回点眼した際の最終点眼1時間後の角膜中の生菌は下表の通りであった。

	S.aureus 8325-4		MRSA 301		*S.aureus* 60171		*S.aureus* 30155	
処　理	早期	晩期	早期	晩期	早期	晩期	早期	晩期
MFLX 0.5%	1.03±0.8	2.0±1.01	0.72±0.8	1.95±0.7	0.95±0.6	6.05±0.8	1.25±0.8	5.15±1.15
LVFX 0.5%	0.51±0.9	2.96±0.7	0.17±0.6	2.79±0.9	2.0±1.25	6.26±0.3	2.45±1.0	6.01±0.3
CPFX 0.3%	0.37±0.7	4.0±1.05	0.55±0.7	4.68±0.4	5.7±0.5	6.61±0.5	4.75±0.4	6.23±0.4
対照	6.73±0.4	7.07±0.2	6.58±0.5	6.7±0.3	6.2±0.6	6.79±0.4	5.8±0.4	6.63±0.4

生菌数（logCFU）平均値±標準偏差

③ 薬効比較試験 2（公表論文 Current Eye Res 28: 337-342, 2004）

ウサギの角膜に*P.aeruginosa* 27853あるいは*S marcescens* 93-1399-1を1000CFU播種し、16時間後から30分毎に被験薬剤が計13回点眼された。最終点眼1時間後の角膜中の生菌は下表の通りであった。

	P.aeruginosa	*S.marcescens*
	生菌数（logCFU）	
未処置対照	7.03±0.17	6.92±0.21
MFLX 0.5%	0.57±0.40	2.17±0.49
CPFX 0.3%	0.69±0.33	4.91±0.14
LVFX 0.5%	0.51±0.33	3.66±0.15
OFLX 0.3%	1.90±0.48	3.26±0.27

5) 耐性【機構注：アベロックス錠 400mg 申請時に評価済み】

4MIC の MFLX を含む寒天平板培地に菌液（10^9～10^{10} CFU/mL）を塗布し一夜培養し、コロニー数から耐性菌出現頻度が算出された。MFLX に対する耐性菌出現頻度は *S.aureus* 133 では 7.06×10^{-8}、*S. pneumoniae* 4241 では<1.45×10^{-9}、*E.coli* Neumann では 2.82×10^{-8}、*P.aeruginosa* Walter では 2.21×10^{-6}であった。また、CPFX 対する耐性菌出現頻度は *S.aureus* では 1.11×10^{-7}、*S.pneumoniae* では 2.54×10^{-7}、*E.coli* では 1.13×10^{-8}、*P.aeruginosa* では 9.59×10^{-5}であった。

液体培地希釈法により発育のみられた最高濃度（MIC の 1/2 濃度）を 20 倍希釈した薬液中で 24 時間培養し、この操作を計 7 回繰り返した際の耐性獲得能が検討された。*S.aureus* 133 に対する MFLX の MIC は 7 回の継代により 0.008μg/mL から 0.03μg/mL に、キノロン耐性 *S.aureus* 25701 では 0.12μg/mL から 0.5μg/mL に、*S.pneumoniae* 4241 では 0.12μg/mL から 8μg/mL にそれぞれ上昇した。CPFX の MIC は 7 回の継代により *S.aureus* では 0.25μg/mL から 1024μg/mL に、キノロン耐性 *S.aureus* では 16μg/mL から 512μg/mL に、*S.pneumoniae* では 1μg/mL から 512μg/mL にそれぞれ上昇した。

6) 作用機序【機構注：アベロックス錠 400mg 申請時に評価済み】

参考資料として、J Antimicrob Chemother 43(Supp B) 31-37, 1999、Antimicrob Agents Chemother 45: 3544-3547, 2001、同 46: 413-419, 2002 が提出され、本薬の作用機序は病原微生物の DNA ジャイレース及びトポイソメラーゼⅣを阻害することによるものであり、グラム陰性菌では DNA ジャイレース、グラム陽性菌では DNA トポイソメラーゼⅣが一次

的標的部位であるとされている。

(2) 副次的薬理試験【機構注：アベロックス錠 400mg 申請時に評価済み】

1) 細胞増殖抑制作用

哺乳類細胞に MFLX を 0～500μg/mL 添加し、培養 48 時間後の細胞生存率が検討された。チャイニーズハムスター肺由来 CHL 細胞、ヒト子宮癌由来 HeLa 細胞及びマウス結合組織由来 L929 細胞の増殖に対する MFLX の IC_{50} は、クリスタルバイオレット法ではそれぞれ 350、310 及び 250μg/mL、ニュートラルレッド取り込み法ではそれぞれ 400、320 及び 360μg/mL であった。なお、細胞膜障害性の指標として検討した培養 4 時間後までの培養上清中乳酸脱水素酵素量は、いずれの細胞においても検討した最高濃度でも上昇は認められなかった。

2) 代謝物の抗菌活性

MFLX の代謝物である硫酸抱合体（M-1）の標準菌 20 株に対する *in vitro* 抗菌活性が寒天平板培養法により検討された。*E.coli* 2 株及び *K.pneumoniae* 2 株に対する MIC は 1～2μg/mL であったが、これ以外の菌種 16 株では 4μg/mL 以上であった。検討した 18 株に対する M-1 の MIC は MFLX と比較していずれも 4 管以上の高値を示した。

(3) 安全性薬理試験【機構注：アベロックス錠 400mg 申請時に評価済み】

1) 中枢神経系

MFLX 10、30 及び 100mg/kg を経口投与した際の、一般症状及び行動（Irwin 変法）、自発運動量及び体温に及ぼす影響、カタレプシー惹起（以上、ラット）、ヘキソバルビタール誘発睡眠、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣、電撃痙攣、侵害受容、協調運動（平行棒法）に及ぼす影響、筋弛緩作用（懸垂法）（以上、マウス）が検討された。100mg/kg 投与時に、一過性の鎮静（ラット）、立ち上がり回数減少（ラット）、ペンチレンテトラゾール誘発痙攣閾値上昇、懸垂能低下（マウス）が認められたが、他の項目に影響は認められなかった。10 及び 30mg/kg 投与時には、いずれの項目についても影響は認められなかった。

2) 呼吸・循環器

① *In vitro*

hERG遺伝子を導入したヒト胎児腎臓由来HEK293細胞を用い、MFLXの即時活性型の遅延整流電流（I_{Kr}）に対する阻害作用が電位固定法により検討された。MFLX、スパルフロキサシン（SPFX）、GFLXは濃度依存的にI_{Kr}を抑制し、各被験薬のI_{Kr}の30%阻害濃度（平均値）は、各々86、10及び104μmol/Lであった。

イヌ摘出イヌプルキンエ線維を0.5あるいは1Hzで電気刺激した際のMFLXの活動電位持続時間に及ぼす影響が微小電極法により検討された。MFLX 3～100μmol/Lは最大脱分極速度、静止膜電位及び活動電位高に影響しなかったが、MFLX 30及び100μmol/Lでは60%活動電位持続時間（ADP_{60}）及び90%活動電位持続時間（ADP_{90}）のいずれについても有意に延長させた。なお、MFLXのADP延長作用はCPFX、OFLX、LVFXより強く、GFLXと同程度、SPFXより弱かった。

② *In vivo*

麻酔下のイヌにMFLX 10、31.5又は100mg/kgを十二指腸内投与した際の血圧、心拍数、心電図、左室圧、最大左室短縮速度、左室拡張終期圧、中心静脈圧、心拍出量、1回拍出量、総末梢血管抵抗、血液ガス・電解質及びヘマトクリット値に及ぼす影響が検討された。10mg/kg投与時には一過性の心拍数増加、31.5mg/kgでは一過性の心拍数増加、血中カリウム上昇、また100mg/kg投与時には一過性の心拍数増加、血圧上昇、軽度のQT延長、軽度のアシドーシス及び血中カリウム上昇が認められた。

麻酔下のイヌにMFLXを1mg/kg/分にて60分間持続静脈内投与後、2mg/kg/分にて60分間、さらに4mg/kg/分にて90分間、計210分間持続静脈内投与（累計投与量は560mg/kg）した際の心電図に及ぼす影響が検討された。QT/QTc間隔は累積投与量の増加に伴い延長し、累積投与量200mg/kg以上から心房性不整脈、累積投与量300mg/kgからは心室性不整脈、累積投与量354mg/kg以上からは*Torsades de pointes*が認められた。

フロセミド前処置により平均血中カリウムを3.6mmol/Lから2.8mmol/Lへ低下させたイヌ（麻酔下）にMFLXを1mg/kg/分を30分間持続静脈内投与した際の血圧、心拍数、心電図、血液ガス・電解質及びヘマトクリット値に及ぼす影響が検討された。投与終了時にQT/QTcの延長が認められたが、心電図上は他の異常所見は認められなかった。投与開始直後に一過性の心拍数上昇が認められたが、血液ガス・電解質及びヘマトクリット値への影響は認められなかった。

麻酔下のサルにMFLX 10、31.5及び100mg/kgを十二指腸内投与した際の血圧、心拍数、心電図、呼吸数、大腿血流量に及ぼす影響が検討された。10mg/kgではいずれの項目についても影響は認められなかったが、31.5mg/kgでは血圧低下（投与前値の約93%）、100mg/kgでは血圧低下（投与前値の約85%）、心拍数低下（投与前値の約81%）、軽度のQT間隔延長（2/3例）が認められた。なお、100mgにおいてQT延長が認められた個体においてもQTc間隔には影響は認められなかった。

メトキサミン前処置した麻酔下のウサギにMFLXあるいはSPFXを2mg/kg/分で60分間持続静脈内投与した際の心電図に及ぼす影響が検討された。MFLXはQT/QTc間隔を延長し、1/6例で心室期外収縮が認められた。SPFXはQT/QTc間隔を延長し、4/6例で心室期外収縮が、3/6例で散発性心室頻脈が、また1/6例で*Torsades de pointes*が認められた。

麻酔下のモルモットにMFLX 10、30及び100mg/kgを胃内投与した際の肺抵抗、動的肺コンプライアンス、呼吸数、ヒスタミン誘発気道収縮に及ぼす影響が検討された。いずれの項目についても影響は認められなかった。

3) 平滑筋

モルモット摘出回腸に対する MFLX の影響が検討され、MFLX 0.1～10μg/mL は収縮作用を示さず、またアセチルコリン、セロトニン、ヒスタミン、塩化バリウム誘発収縮に対しても影響を及ぼさなかった。

4) 消化器系

ラットに MFLX 10、30 及び 100mg/kg を経口あるいは十二指腸内投与した際の消化管系

に及ぼす影響が検討された結果、炭末輸送能及び胃酸分泌量に影響は認められず、潰瘍の形成も認められなかった。

5) 水・電解質代謝

ラットに MFLX 10、30 及び 100mg/kg を経口投与した際の尿量、尿中ナトリウム及びカリウム濃度が検討された結果、いずれの項目についても影響は認められなかった。

6) 血糖、脂質

ラットに MFLX 10、30 及び 100mg/kg を経口投与した際の血糖及び血清中トリグリセリドに及ぼす影響が検討された。血清中グリセリド濃度は 100mg/kg 投与時に低下が認められたが、血糖には影響は認められなかった。耐糖能試験では、本剤投与により一過性の血糖の上昇（最大上昇は対照の 17 %）が認められた。

(4) 薬力学的薬物相互作用【機構注：アベロックス錠 400mg 申請時に評価済み】

1) 非ステロイド性抗炎症薬との相互作用

マウスにイブプロフェン 120mg/kg、ジクロフェナク 75mg/kg 又はフェンブフェン 120mg/kg を経口投与し、1 時間後に MFLX 300mg/kg を経口投与した際の相互作用が検討された。イブプロフェン及びフェンブフェンと本剤との併用において痙攣は認められなかった。ジクロフェナクとの併用においては雄のみ 1/5 例に痙攣が認められ、投与 2 日目に死亡した。なお、病理組織検査の結果より、死亡理由は投与過誤によるものと推定されている。

2) ソタロールとの相互作用

麻酔イヌにソタロール 12.5 あるいは 37.5μg/kg/min 持続静脈内投与開始 10 分後から MFLX 1mg/kg/min を 30 分間持続静脈内投与した際の心電図等が検討された。なお、ソタロールの総投与時間は 60 分間とされた。試験中、不整脈は認められなかった。ソタロール 12.5μg/kg/min では QTc 間隔に影響は認められなかったが、MFLX との併用により 93ms の延長が認められた。また、ソタロール 37.5μg/kg/min では 30ms の延長が認められ、MFLX との併用により更に 113ms までの延長が認められた。

＜機構における審査の概要＞

(1) 本剤の特徴について

機構は、他のフルオロキノロン系点眼剤と比較して、本剤が薬理学的にどのような特徴を有しているのかについて申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

眼感染症の重要菌種（黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌）及び術後眼内炎の起炎菌（黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、腸球菌、アクネ菌）はもとより、種々のグラム陽性菌及びグラム陰性菌、嫌気性菌に対し高い抗菌力を示し、特にグラム陽性球菌に対する抗菌力が他のフルオロキノロン系点眼剤よりも増強されている。MRSA、フルオロキノロン耐性黄色ブドウ球菌、従来の抗菌薬の効果が十分ではないとされている肺炎球菌を含むレンサ球菌属に対しても高い感受性を示す。さらに、黄色ブドウ球菌及び肺炎球菌に対し菌

耐性化は認められるものの、他のフルオロキノロン系点眼剤に比べて耐性化の傾向は低いものと考えられた。

機構は、外眼部細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験（C-06*-93、C-06*-24 及びC-06*-25）で分離されたグラム陽性菌のうち、MFLX の MIC_{90} が GFLX や TFLX のそれより2 管を超える低値を示す菌は殆どなく、グラム陽性球菌に対する MFLX の抗菌力が他のフルオロキノロン系点眼剤よりも著しく増強されているものではないと考える。

(2) *In vivo* 抗菌活性について

機構は、*in vivo* 反復点眼試験において、ブドウ球菌モデルでは 1 時間毎、緑膿菌モデルでは30 分毎点眼という投与スケジュールを設定した理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

in vivo 試験での投与方法はヒトでの投与方法を検索するためではなく、作成可能な感染モデルに対し、短期間に点眼した際の殺菌効果の濃度依存性、あるいは他剤との抗菌活性の比較を目的とした試験である。ウサギ角膜潰瘍モデルでの投与方法は他の薬剤で同モデル試験の際に用いられる方法の範疇であり、薬効薬理試験としては十分評価に値する試験であると考えられた。

機構は、当該薬理試験成績から本剤の *in vivo* における抗菌活性は *in vitro* と同様に認められているものの、臨床試験への移行にあたっては非臨床試験において更なる用法の検討は必要であったと考える。

(3) 耐性について

MFLX の耐性獲得能試験においては、継代培養は 7 回しか行われておらず、これに対して国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センターは本薬（機構注：アベロックス錠 400mg）の耐性獲得能の検討は十分ではないとしている（平成 17 年 8 月 10 日　アベロックス錠 400mg 審査報告書参照）。本剤の承認申請においては、これと同一の試験成績が提出されており、機構は当該試験内容の十分性について申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤はグラム陽性菌に対する MIC（ほぼ 0.06～0.13μg/mL）の 1000 倍以上の濃度を点眼し、点眼後の MFLX 濃度はヒト涙液中で投与 8 時間後で約 1μg/mL であること、ヒト房水においては点眼 1～3 時間後でも約 1μg/mL を保っていること（Clin Sci 24; 955-958, 2005、Ophthalmology 112, 1992-1996, 2005）、また点眼 20 分後の結膜中では 18μg/mL となることが報告されている（Arch Ophthalmol 123, 1282-1283, 2005）。したがって、高濃度の MFLX は、患部の細菌を非常に急速に殺菌し、耐性獲得能試験で行われた 1/2MIC 濃度で長時間維持され、耐性を獲得するということは生じ難いと考える。当該試験では MFLX に対して高度耐性に至るか否かの検出は十分ではないが、7 回の継代で CPFX と明確な差を示していることから、他剤との差を検出する上では妥当な継代回数であり、高度耐性に至るのが CPFX より遅いことが示唆されたと考える。

機構は、回答を了承した。次に機構は、医療現場における MFLX 耐性菌の発現状況について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

点眼剤において微生物学的ブレイクポイントと臨床的ブレイクポイントが一致するとは考えていないが、国内の眼科領域における本剤の耐性菌の存在を検討するため、外眼部細菌性感染症患者を対象とした国内臨床試験（C-06*-93、C-06*-24 及び C-06*-25）で分離された 2713 株について、2005 年の NCCLS のガイドライン（NCCLS M100-S15, 2005）に記載された MFLX の微生物学的ブレイクポイントを参考に耐性菌株率を検討したところ、MSSA 3.6%、MRSA 44.4%、*S.epidermidis* 9.3%、*S.pneumoniae*、*E faecalis* 及び *H influenzae* 0%、*S marcescens* 5%、*P.aeruginosa* 16.7%、*P acnes* 0.1%であった。また、海外報告では、MFLX に対しフルオロキノロン感受性株ブドウ球菌属及び緑膿菌は感受性を示し、肺炎球菌、レンサ球菌 viridans 群、*Serratia marcescens*、ヘモフィルス属、モラクセラ属の菌株もすべて MFLX に感受性を示し、フルオロキノロン耐性株では、黄色ブドウ球菌の 68%、表皮ブドウ球菌の 50% が MFLX に対し感受性を示し、MFLX、GFLX、LVFX、CPFX 及び OFLX のうち耐性菌の比率は MFLX が最も低いこと、またフルオロキノロン耐性緑膿菌は全株がいずれのキノロン剤にも感受性を示さなかったことが報告されている（Am J Ophthalmol 136; 500-505, 2003）。

機構は、海外において MFLX の耐性化は比較検討した他のニューキノロン薬より進行していないと考えられるものの、国内の眼科領域で分離される細菌の MFLX に対する感受性については今後も情報収集し、医療現場に適切に情報提供していく必要があると考える。

(4) 安全性薬理試験成績について

本剤と同一有効成分のアベロックス錠 400mg はバイエル薬品株式会社が申請・承認取得【本剤申請時、アベロックス錠 400mg は未承認】しており、申請者との間で試験成績の利用等について契約がなされていることを機構は確認し、アベロックス錠 400mg で提出された一般薬理試験成績のうち今回の承認申請で提出する必要がないと申請者が判断した試験成績について、その理由について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

MFLX の心電図に及ぼす影響及び活動電位持続時間に及ぼす影響は、今回提出した試験で詳細に検討されており、アベロックス錠 400mg で提出された同項目について検討された他の試験成績は今回の承認申請では用いなかった。アベロックス錠 400mg で提出された資料において MFLX は Iks に影響しないことが示されており、本剤の承認申請においては臨床的に問題となる QT/QTc 延長と関連する Ikr に及ぼす影響について資料をまとめた。ただし、MFLX の Ikr に及ぼす影響は hERG 導入 HKE 細胞を用いた試験において詳細に検討されているため、マウス由来細胞の Ikr の検討結果は提出する必要がないと判断した。非ステロイド剤との薬力学的相互作用については、マウス脳室内投与試験及び GABA 受容体結合阻害試験では MFLX の影響はなし、あるいは類薬に比して軽微であり、マウス経口投与試験成績と差はなかったことから、提出した試験成績で評価可能と考える。また、血液系に及ぼす影響は毒性試験成績において検討されていることから、血液系について検討された一般薬理試験成績は提出の必要がないと判断した。

機構は、モルモット乳頭筋では MFLX 50μmol/L で活動電位持続時間の延長が認められるのみならず、活動電位上昇速度は有意に低下すること、またマウス脳シナプス膜標品では MFLX とビフェニル酢酸（フェンブフェンの活性代謝物）との併用により ^{3}H-GABA 特異的結合が阻害されることが示されており（アベロックス錠 400mg の申請資料ホ－40 及びホ－49）、これ

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

らの試験成績を新有効成分含有医薬品として申請された本剤の申請資料に添付する必要がないとした申請者の判断は不適切であると考える。MFLX については、安全性薬理試験で示された QT/QTc 延長作用に加えて、クラス効果としての中枢神経系への影響も否定できないと機構は考えるが、放射能標識した MFLX 0.3%溶液点眼後の血漿中放射能の C_{max} は 0.005μg Eq/g、また MFLX 3%溶液での反復点眼毒性試験における AUC_{0-2h} の平均値は 300ng･h/mL であることから、局所投与製剤である本剤においては、QT/QTc 間隔延長及び痙攣は臨床使用において特に問題とならないと機構は判断した。

（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) 単回点眼投与（評価資料、試験番号 ADME-6*）

有色ウサギに MFLX0.3%w/v (以下%とする)溶液を両眼に各々30μL 単回点眼した際、血漿中 MFLX 濃度は点眼 30 分後の 0.0130±0.0016μg/mL をピークに減少し、投与 4 時間後には測定限界未満に達した。

2) 反復点眼投与（評価資料、試験番号 ADME-12*、ADME-13*）

有色ウサギに MFLX 0.5、1、3%溶液を右眼に 1 日 4 回 35 日間、または、サルに MFLX 0.5、1、3%溶液を右眼に 1 日 6 回（16 日目まで）、1 日 3 回（17 日目～86 日目まで）80μL 反復点眼した結果、両動物種とも低濃度ながら全身循環への移行が認められ、血漿中の AUC_{0-2h} は用量依存的に上昇した。以下に、有色ウサギ及びサルに MFLX0.5%溶液を反復点眼した時の AUC_{0-2h} を示す。有色ウサギ、サルともに MFLX の蓄積性は少なかった。

MFLX	動物種	性別	投与 1 日目	投与 17 日目	投与 35 日目
0.5%	ウサギ	オス	19.4±2.0	19.0±1.1	18.2±0.8
		メス	15.1±1.3	16.1±1.8	16.6±1.1

単位：ng・hr/mL　　　平均値±標準偏差

MFLX	動物種	性別	投与 1 日目	投与 14 日目	投与 86 日目
0.5%	サル	オス	37.0±3.2	47.0±4.8	5.76±0.58
		メス	39.0±5.3	46.8±3.4	8.82±1.58

単位：ng・hr/mL　　　平均値±標準偏差

(2) 分布

1) 単回点眼投与後の涙液中濃度（評価資料、試験番号 ADME-17*）

有色ウサギに MFLX 0.3%溶液又は OFLX 0.3%溶液を右眼に 30μL 単回点眼した際の、涙液中濃度が 6 時間後まで測定された。結果は下表の通りであった。

薬剤	30 分後	60 分後	90 分後	120 分後	180 分後	240 分後	360 分後
MFLX 0.3%	10.3±3.64	7.14±6.12	2.69±1.32	7.27±9.96	1.67±1.06	0.693±0.335	1.73±1.50
OFLX 0.3%	2.84±1.12	0.79±0.087	0.440±0.329	0.710±0.564	1.04±1.37	<0.5	<0.5

単位：μg/mL　　　平均値±標準偏差

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

2) 単回点眼投与後の眼組織分布試験（評価資料、試験番号 ADME-6*）

有色ウサギに本剤またはOFLX 0.3%溶液を両眼に各々30μL 単回点眼した際の本剤の血漿中及び眼組織中濃度が測定された。MFLX は眼組織に速やかに移行し、房水、角膜、虹彩・毛様体の組織中濃度は OFLX よりも高い濃度で推移した。

MFLX 及び OFLX の眼組織内及び血漿中の最高血中薬物濃度

薬剤	房水	角膜	虹彩-毛様体	血漿
MFLX 0.3%	1.78±0.39 (0.5hr)	12.5±3.8 (0.5hr)	13.5±4.7 (8hr)	0.0130±0.0016 (0.5hr)
OFLX 0.3%	0.507±0.489 (0.5hr)	6.02±2.27 (0.5hr)	5.42±2.88 (4hr)	0.0080±0.0010 (1hr)

濃度は平均値±標準偏差(μg/g)、括弧内は測定したポイント内で、最高血中濃度に達した時間

3) 単回点眼投与後の眼組織分布試験（放射活性）（評価資料、試験番号 ADME-7*）

有色ウサギに ^{14}C ラベルした MFLX0.3%溶液を右眼に 30μL 単回点眼し、眼組織中の放射活性が測定された結果、放射能は眼組織に広く分布した。特に角膜、結膜、虹彩･毛様体、脈絡膜といった前眼部組織に分布した。MFLX はメラニン含有組織である虹彩･毛様体、脈絡膜からの消失が遅く､他のフルオロキノロン系薬剤と同様に MFLX がメラニンとの親和性が高いことが主因と考えられた。また、投与されていない左眼の虹彩･毛様体、網膜、脈絡膜からも本剤由来の放射能が検出された。

4) 血漿たん白結合及び血球中への移行（アベロックス錠 400mg 申請時提出資料、評価資料、試験番号 ADME-20*）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サルまたはヒト血漿たん白に対する本剤の *in vitro* における結合率は、0.11~12.15μg/mL の濃度範囲において 28.0～53.8%と低く、また、濃度変化による影響は認められなかった。また、*in vitro* における血球-血漿間分配比は 0.98～1.28 であり、0.11~12.15μg/mL の範囲において、濃度変化による影響は認められなかった。

5) 胎盤通過試験（アベロックス錠 400mg 申請時提出資料、評価資料、試験番号 ADME-21*）

妊娠ラットに ^{14}C ラベルした本剤 5mg/kg を単回経口投与した際、母体（消化管、胎児、胎盤及び羊水を除く）に対する胎児の放射活性の AUC_{0-24} 比は 0.408、母体側血漿に対する胎児側血漿の放射活性の AUC_{0-24} 比は 0.656 であり、本剤は胎盤を通過することが示唆された。

(3) 代謝（アベロックス錠 400mg 申請時提出資料、評価資料、試験番号 ADME-22*、ADME-23*、ADME-24*、ADME-25*、ADME-26*、ADME-27*、ADME-28*、ADME-29*）

MFLX の代謝に関する資料としては、MFLX の経口製剤の承認申請資料が提出された。ラットに MFLX を 4.59mg/kg、サルに 9.18mg/kg 単回経口投与もしくは十二指腸投与した結果、本剤の主な代謝経路は 2 級アミンの硫酸抱合化又はカルボキシル基のグルクロン酸抱合化であることが示された。

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

(4) 排泄（アベロックス錠 400mg 申請時提出資料、評価資料、試験番号 ADME-30、ADME-31、ADME-32）

MFLX の排泄に関する資料としては、MFLX の経口製剤の承認申請資料が提出された。ラットに MFLX を 4.59mg/kg、サルに 9.18 mg/kg 単回経口投与もしくは十二指腸内投与した結果、主な排泄経路は胆汁を介した糞中であることが示された。また、ラット、サル及びヒトより採取した単離肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験では、いずれの動物種及びヒトにおいても未変化体の硫酸抱合体（M-1）が主に生成し、次いでグルクロン酸抱合体（M-2）が認められた。

＜機構における審査の概略＞

(1) 他のキノロン系抗菌薬と比較した本剤の組織移行性について

機構は、本剤と他のキノロン系抗菌薬との組織移行性の違いについて文献等をもとに説明するよう申請者に求めた。

申請者は、3 報の公表論文（Surv Ophthalmol 50(Suppl 1),S32-45, 2005、日眼学誌 99(5), 532 ,1995、Invest Ophthalmol Vis Sci 45: 2004）をもとに以下のように回答した。MFLX 点眼剤の組織移行性を他の 6 種のキノロン系抗菌剤と比較した分子特性を以下に示す。

薬剤名	分子量	溶解度(%)	MDCK 細胞透過定数 (cm/s) x 10^7	角膜透過定数 (cm/s) x 10^7	分配係数*** ($DC_{7.4}$)
MFLX	401.4	>6.43*	35.2	15.8	0.61
GFLX	375.4	0.21	10.3	4.6	0.11
CPFX	331.3	0.02	4.5	2.46**	0.03
OFLX	361.4	0.35	15.1	6.78**	0.37
NFLX	319.3	0.05	3.3	1.63**	0.03
LVFX	361.4	1.85*	16.4	6.95**	0.36
LFLX	351.3	0.13	6.6	3.58**	0.04

*13 週間の攪拌後
** 福田ら：日眼会誌、99（5）532 1995 より引用
*** Rusinko A, et al.: Invest Ophthalmol Vis Sci. 45: 2004 より引用
溶解度：0.1M リン酸緩衝液（pH7.4）で測定
分配係数（DC7.4）は、オクタノール／0.1M リン酸緩衝液（pH7.4）
Robertson et al.:Surv. Ophthalmol, 2005、表 3 を改変して表示

角膜上皮細胞と類似した tight junction を形成するイヌ腎臓由来の Madin-Darby canine kidney（MDCK）において細胞透過性を検討した結果、MFLX は最も高い透過性を示した。また、ウサギ角膜を用いて透過性を検討した試験においても、MFLX は最も高い透過性を示したことから、MFLX が他のキノロン系抗菌剤よりも角膜透過性がよいと考えられる。また、MFLX の眼組織移行性が他のキノロン系抗菌剤よりも優れていることは、以下の臨床試験においても裏付けられている。白内障患者を対象に手術当日、患部側の眼に 15 分毎に 1 回 1 滴、計 4 回点眼し、最終点眼後 0.25 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間もしくは 3 時間の時点で房水中薬物濃度を測定した結果を以下に示す。MFLX の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}3h}$ は GFLX より約 2 倍高値であった。

白内障患者における MFLX と GFLX の房水への移行性

	MFLX	GFLX
C_{max} (μg/mL)	1.55 ± 0.86	0.74 ± 0.66

___；新薬承認審査情報提供時に置き換えた

T_{max} (min)	30	30
$AUC_{0\text{-}3h}$(μg・hr/mL)	2.99 ± 0.28*	1.79 ± 0.21

N＝30（平均± SD)、*： p<0.05 で GFLX 群に比べて有意
Robertson らの総説 Survey Ophthalmol, 2005 より引用

また、別の臨床試験において、単回点眼 20 分後の結膜中濃度が測定され、MFLX は他のキノロン系抗菌薬と比較して、結膜への移行性も優れることが示された。

キノロン系抗菌薬を点眼後のヒトの結膜中濃度（平均値± SD (μg/g) ）

	MFLX	GFLX	CPFX	LVFX	OFLX
薬物濃度(%)	0.5	0.3	0.3	0.5	0.3
結膜中濃度	18.00 ± 16.4	2.54 ± 2.99	2.65 ± 2.01	2.34*	1.26 ± 0.88

Surv Ophthalmol, 2005 より引用、*SD、SEM または SE がオリジナルの文献に報告なし

機構は、MFLX ならびに他のキノロン系抗菌剤の眼組織分布については非臨床試験ならびに臨床試験において検討されており、これらの結果からは、MFLX は角膜透過性に優れ、他のキノロン系抗菌剤に比較して角膜、結膜、房水ならびに虹彩-毛様体に高濃度に分布し、且つその組織内濃度が長く保たれることが示唆されたと考える。

(2) メラニン含有組織への蓄積性について

機構は、眼組織中濃度を検討した試験は単回点眼投与試験が提出されているが、反復点眼投与による組織分布を検討した結果があれば提出し、本剤が他のキノロン系抗菌剤と比較して、眼組織内濃度が高く保たれることが示唆されていることを踏まえ、メラニン含有眼組織における本剤の蓄積性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は次のように回答した。有色ウサギに 0.5%MFLX 点眼液を 1 回 1 滴、 1 日 3 回、4 日間（4 日目は 1 回点眼、計 10 回点眼）両眼に反復点眼した際の MFLX の眼内薬物動態についての検討を行い、蓄積性について評価を行った。

反復投与後の眼組織中 MFLX 濃度（平均±SD (μg/g or μg/mL)*、N=6）

時間（hr）	房水		角膜		虹彩-毛様体	
	平均	SD	平均	SD	平均	SD
0.25	1.23	0.22	23.4	3.6	NS	－
0.5	1.42	0.61	10.5	1.0	27.6	4.2
1	1.17	0.24	6.50	0.83	30.8	5.1
2	0.351	0.072	2.71	0.90	35.0	6.6
4	0.0879	0.0256	0.844	0.350	32.9	5.7
8	0.0313	0.0076	0.345	0.102	28.7	5.3
12	0.0252	0.0062	0.187	0.064	25.7	3.8
24	0.0152	0.0031	0.153	0.059	19.0	5.5
48	0.0082	0.0015	0.051	0.020	11.7	1.2
144	0.0025	0.0015	0.0283	0.0231	3.73	1.76
288	BLQ	－	0.0107	0.0117	0.558	0.348

*房水中濃度μg/mL、他の組織濃度μg/g
NS: サンプル採取を行わなかった。BLQ:定量限界未満

メラニンを含有する虹彩・毛様体において、MFLX の薬物動態パラメータは、反復点眼時を

単回点眼時と比較した場合、C_{max}は 3.4 倍（単回点眼時 13.5 ± 4.7μg/g、反復投与時 35.0 ± 6.6μg/g；数値は平均値±SD）、AUC_{0-48hr}では 2.1 倍（単回点眼時 471μg･hr/g、反復投与時 991μg･hr/g；数値は平均値）高値であった。しかしながら、単回点眼試験では 0.3%、反復点眼試験では 0.5%と異なった濃度の溶液が用いられており、単回点眼試験の薬物濃度が 0.3%ではなく 0.5%と仮定すればこの薬物動態パラメータの差はより小さかったと考えられる。すなわち、薬物濃度に用量比例関係があると仮定して薬物動態パラメータを調整すると、単回点眼試験の薬物濃度 0.5%の場合、C_{max}の上昇は約 2 倍、AUC_{0-48hr}では約 1.3 倍と計算される。また、反復点眼後 48 時間目の虹彩・毛様体の濃度は 11.7μg/g と、最大濃度（35μg/g）の 3 分の１程度まで減衰し、本薬反復点眼によるメラニン含有組織からの消失の遅延や顕著な蓄積はないと考えられた。

機構は、ウサギにおいて本剤を反復点眼した際の眼組織内の薬物濃度推移より、本剤のメラニン含有眼組織の薬物濃度は投与初期には高くなるものの、その消失は MFLX 単回点眼時と比較してむしろ速やかであり、本剤を反復点眼することによるメラニン含有眼組織への蓄積の程度については安全上問題となるものではないと判断した。

以上より、機構は MFLX の非臨床薬物動態に関して大きな問題はないと判断した。

(iii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し実施された試験は、反復点眼投与試験（ウサギ、サル）及び皮膚感作試験（モルモット）である。なお、本剤の全身毒性等の評価については、既承認であるアベロックス錠 400mg（バイエル薬品（株）、本剤承認申請時は未承認）の毒性試験結果が提出されているため、当該試験の引用部分については略記する。

(1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性はマウス、ラット及びサルを用いて経口あるいは静脈内投与により検討された。経口投与によるマウス、ラットの LD_{50} は各々435～758mg/kg、1320mg/kg であった。また、静脈内投与時では各々105～130mg/kg、112～146mg/kg であった。観察された主な症状は両種とも運動性低下等であった。サル経口投与における概略の致死量は、1335mg/kg であり、主な症状として運動性低下等がみられた。

(2) 反復投与毒性試験

点眼投与毒性はウサギ及びサルを、経口投与毒性はラット、サル及びイヌを用いて検討された。白色ウサギ 4 週間点眼投与毒性試験では、本薬 0.5、1、3%溶液を 1 日 4 回（滴下量 1 回 80μL）28 日間右眼に点眼した際の全身毒性及び局所毒性が検討された。試験で使用された濃度は薬剤の溶解性及び製剤の技術的な面から最高濃度を 3%とし、臨床予定濃度（0.5%）を考慮して低濃度を 0.5%とし、中間濃度には 1%が設定された。投与回数は予定臨床投与回数が 3 回／日であることより、1 日 4 回とされた。一般状態では高濃度投与群 1 例に一過性で軽度の眼脂がみられた以外、異常はみられなかった。スリットランプ検査等ではいずれの投与群で結膜の軽度～中等度の充血がみられたが、対照群でもみられていることより、毒性的意義は薄いと考えられた。以上の結果、3%までの溶液の点眼による顕著な毒性変化は認められなったこと

から、本試験条件下における無毒性量は濃度 3%、1 日 4 回と考えられた。

有色ウサギ 1 カ月点眼投与毒性試験では、本薬 0.5、1、3%溶液を 1 日 4 回（滴下量 1 回 80μL）35 日間右眼に点眼した際の全身毒性及び局所毒性が検討された。高濃度の雄 1 例で軽度一過性の眼脂がみられた以外、一般状態等に異常はみられなかった。スリットランプ検査等ではほとんど全ての群でみられた軽度の結膜充血とフレア以外には異常は認められなかった。以上から、本試験条件下における無毒性量は濃度 3%、1 日 4 回と考えられた。

トキシコキネティクスの検討では全身曝露量（各日 4 回目投与後 2 時間目までの AUC 値）は濃度の上昇につれて上昇した。雄の AUC は雌に比しやや高かったが、その差はわずかで、明確な性差はないものと考えられた。蓄積性も認められなかった。

サル 3 カ月点眼投与毒性試験では、カニクイザルの右眼に本薬を 92 日間点眼した際の全身毒性及び局所毒性が検討された。濃度は 0.5、1、3%溶液とされ、16 日までは 1 日 6 回を、17 日目から最終日までは 1 日 3 回（1 回滴下量 80μL）が右眼に点眼された。投与回数は予定臨床投与回数が 3 回／日であることを考慮し、十分な高用量を投与するため、最初の 16 日間は 1 日 6 回、その後終了時まで 1 日 3 回点眼した。各種眼の検査の結果、0.5%群の 1 例（処置眼）及び 3%群の 1 例（無処置眼）において、軽度の角膜混濁がみられた以外、眼内圧検査等で異常を認めなかった。以上から、本試験条件における無毒性量は濃度 3%と考えられた。トキシコキネティクスの成績からは全身曝露（各日最終投与後 2 時間目までの AUC 値）は濃度の上昇につれて上昇したが、顕著な性差、蓄積性は認められなかった。

ラット 4 週間経口投与試験（20、100、500mg/kg/日）では、500mg/kg/日で軽度体重増加抑制及び摂餌量の増加が認められた以外、特記すべき異常は認められなかった。本試験における無毒性量は 100mg/kg/日と判断された。

サル 4 週間経口投与試験（10、50、250/150mg/kg/日）では、250mg/kg/日投与で 6 例中 3 例が死亡又は切迫屠殺され、他の 2 例に削痩が認められたため、投与 23 日より投与量が 150mg/kg/日に減量された。250/150mg/kg/日投与群に嘔吐、GOT 等の上昇、心拍数の減少等が認められた。無毒性量は 50mg/kg/日であった。なお、認められた所見はいずれも可逆的であった。

イヌ 4 週間経口投与試験（10、30、90mg/kg/日）では、10mg/kg/日以上で前肢手根間関節の屈曲、30mg/kg/日以上で関節軟骨の変化が認められ、90mg/kg 群では死亡（切迫屠殺）、活動性低下、GPT 等の上昇、QT 延長傾向等がみられた。無毒性量は求められなかった。

ラット 13 週間経口投与試験（20、100、500、750mg/kg/日）では、500mg/kg/日以上で体重増加抑制、GPT 等の上昇、750 mg/kg/日群で Hb 量及び Ht 値の減少等が認められた。750mg/kg/日群について実施された回復性試験では 4 週間の休薬期間後も GPT 等の上昇がみられたが、23 週間後の休薬期間後には異常は認められなかった。無毒性量は 100mg/kg/日と考えられた。

サル 13 週間経口投与試験（15、45、135mg/kg/日）では、135mg/kg/日群で嘔吐、体重増加抑制等が認められた。無毒性量は 45mg/kg/日と考えられた。

イヌ 13 週間経口投与試験（60mg/kg/日）は最大耐容試験として実施された。この試験では流涎、甲状腺関連パラメータ（T3 等）の上昇、甲状腺の重量増加、関節軟骨の変化等が認められた。

ラット 6 カ月間経口投与試験（20、100、500mg/kg/日）では、100mg/kg/日以上で GPT 等

の上昇がみられ、500mg/kg/日群では体重増加抑制、LDH 等の上昇、甲状腺の濾胞上皮肥大等が認められた。無毒性量は雄で 20mg/kg/日、雌で 100mg/kg/日と考えられた。

サル 6 カ月間経口投与試験（15、45、135mg/kg/日）では、45mg/kg/日以上で GPT 等の上昇がみられ、135mg/kg/日群では死亡（切迫屠殺）、体重増加抑制、GOT 等の上昇、拡張期血圧の低下等が認められた。無毒性量は 15mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験及び V79 細胞株を用いた染色体異常試験において陽性と判断される成績が得られ、V79 細胞株を用いた前進突然変異試験における成績は疑陽性の結果が得られた。CHO 細胞株を用いた前進突然変異試験、*in vitro* 不定期 DNA 合成試験、*in vivo* のマウス小核試験及び優性致死試験は陰性であった。

(4) がん原性試験

ラットの短期 2 段階発がん性試験において、本薬のがん原性は陰性であった。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験はラット及びサルを用いて経口投与により検討された。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（20、100、500mg/kg/日）では雄親動物において、500 mg/kg/日群で精子奇形率の増加が認められ、雌では 500mg/kg/日で発情回数の減少がみられた。親動物の生殖能に関する無毒性量は 100mg/kg/日、初期胚発生に関する無毒性量は 500mg/kg/日と考えられた。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（20、100、500mg/kg/日）では母動物の生殖能において異常はみられなかった。胎児検査では 500mg/kg/日群で胎児体重低下、骨化異常の軽度増加がみられた。母動物の生殖能及び胚・胎児発生に関する無毒性量はそれぞれ 500 及び 100mg/kg/日と判断された。

サルを用いた胚・胎児発生に関する試験（10、30、100mg/kg/日）では、母動物において 30mg/kg/日以上で流産等が認められた。胎児では流産した母動物の子宮内で死亡が確認され、100mg/kg/日群で胎児重量等の減少傾向、体長の短縮が認められた。母動物及び胚・胎児発生に関する無毒性量はともに 10mg/kg/日と考えられた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発達及び母体の機能に関する試験（20、100、500mg/kg/日）では、母動物の機能において 500mg/kg/日群で妊娠期間の延長及び胚・胎児死亡数の増加が認められた。F1 出生児では 500mg/kg/日群で出生時及び生後 4 日目の生存率の低下等が認められた。母動物の生殖能に関する無毒性量は 100mg/kg/日、出生児（F1 世代）の出生前及び出生後の発生に関する無毒性量は 100mg/kg/日、出生児（F1 世代）の生殖能を含む遅発的影響に関する無毒性量は 500mg/kg/日と考えられた。

(6) 局所刺激性試験

モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。10 例の雌性モルモットの背部に 1%モキシフロキサシン溶液 0.1mL を単独で、もしくはフロインド完全アジュバンド（FCA）との併用で各 2 箇所に皮内投与し、感作させた。同様に、他の 2 箇所には FCA のみで感作させた。

初回感作6日後に、10%ラウリル硫酸ナトリウム0.5もしくは1mgを投与し、その24時間後に被験液もしくは賦形剤溶液0.3mLを含んだフィルター紙で48時間パッチし、2回目の感作が行われた。パッチを除去した14日後、さらに同用量の被験液を含んだフィルター紙をパッチ（惹起）し、その24、48、72時間後に判定された。他の5例のモルモットには対照群として、賦形剤のみ、FCAと賦形剤との混合液を用い、被験液と同様の操作が行われた。なお、惹起については各2箇所のうち、1箇所には被験溶液で、他の箇所は賦形剤溶液で惹起させた。一般状態、投与部位の発赤、浮腫について異常は認められなかったことから、本薬には接触感作性もしくは惹起性はないと考えられた。モルモットを用いた光毒性試験では、本薬の光毒性は軽度なものと考えられた。ヘアレスマウスを用いた光毒性試験では、光毒性を示さなかった。

(7) その他の毒性試験

抗原性試験について、モルモット全身アナフィラキシー反応（ASA）、受身皮膚アナフィラキシー反応（PCA）、血球凝集反応（PHA）試験及びマウス－ラットPCA試験で本薬の抗原性は陰性であった。

幼若イヌの毒性試験について、10～12週齢のイヌに4週間経口投与（10、30、90mg/kg/日）された結果、先のイヌ反復投与毒性試験と同様の所見である流涎、関節屈曲等がみられ、剖検でも関節軟骨などの異常がみられた。無毒性量は10mg/kg/日であった。

ラットにおける関節・腱に対する毒性試験について、幼若ラット（4週齢）及び成熟ラット（12週齢）に本薬100、300、900mg/kgを単回もしくは反復経口投与し、関節、アキレス腱の異常が検討された結果、成熟ラットでは異常が観察されなかったが、幼若ラットでは一部のラットに関節軟骨の異常がみられた。この発生割合は他の類薬に比し、低いものであった。

イヌ眼毒性試験について、本薬30、60、90mg/kg/日を2週間経口投与し、眼毒性を検討した結果、60mg/kg/日以上で対光反射の低下、ERG検査でa波、b波における電位、頂点潜時の短縮を示した。また、電子顕微鏡検査では網膜の桿状体、錐状体細胞の壊死等の変化がみられた。無毒性量は30mg/kg/日と考えられた。

＜機構における審査の概略＞

機構は、第Ⅰ相試験では本剤を1日8回点眼しているにもかかわらず、非臨床試験では最高でも1日6回点眼であり、いずれも第Ⅰ相試験の1日投与回数を満たしていない点は問題があると考える。毒性試験では高用量として3%濃度製剤を用いているが、高濃度製剤で検討すれば、投与回数を減らしても毒性試験の要件が満たされる理由にはならず、また、臨床投与回数1日3回を基本として毒性試験における投与回数を設定しているが、毒性試験では治験段階での使用濃度、回数も想定してそれらを上回る過量投与を実施し、ヒトでの安全性を考察すべきと考える。よって、第Ⅰ相試験において1日8回投与する際に、毒性試験の結果をどのように評価し、臨床試験における安全性を担保したのか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。

第Ⅰ相試験（C-06*-22）に際しては、主にサル毒性試験、ウサギ分布試験結果を評価したが、サル毒性試験で16日までは最高3%点眼液が1日6回（1回2滴、計80μL）投与されており、7日目と16日目に実施したスリットランプ検査では何らの異常もみられなかったこと、サル毒性試験での3%点眼液1日6回投与（総投与量14.4mg）とヒト臨床試験での0.5%点眼液1日8回

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

投与（総投与量 1.6mg）の比較では、総投与量がサルで約 9 倍高くなり、サルでの眼組織における曝露量はヒトに比し高くなると推察できたこと、放射能を用いたウサギ眼組織分布試験（単回投与）では、各組織からの消失半減期は比較的長く、結膜及び角膜からの消失半減期は各々43.4 時間、92.3 時間であったことから、1 日 6 回投与でも十分な時間、薬物への曝露ができたものと考えられたこと、及び角膜への影響が問題とされている保存剤（塩化ベンザルコニウム等）は含まれていないことから、結果的には臨床試験での点眼回数が毒性試験で検討された投与回数を上回っていたものの、計画の段階では濃度と投与回数の両面から毒性試験において本剤の安全性を十分に検討し、適切に臨床試験は実施されたものと考えている。しかし、安全性の評価は用いられた濃度だけでなく、点眼回数も重要なファクターであるため、今回の指摘を今後の開発計画に反映させていきたいと考えている。

機構は、点眼での単回投与毒性試験を実施していないが、3%溶液は製剤設計上の上限であり、反復投与では当該濃度が最高濃度であることから、反復投与試験における初回投与の成績をもって単回投与の安全性評価ができないか考察するよう申請者に求めた。申請者は以下の通り回答した。

今回実施された白色ウサギ 4 週間投与試験、有色ウサギ 1 カ月投与試験、及びサル 3 カ月点眼投与毒性試験では投与可能な最高濃度である 3%が点眼されたが、より毒性所見が検出されやすいと考えられる反復毒性試験でも毒性が認められなかったことは、この濃度を用いた単回投与後には特記すべき毒性はないことを意味すると考えられる。初回投与後の眼部分の観察を含めた一般状態の変化以外には詳細な検査を行っていないため、必ずしも単回投与試験に必要な検査項目を満足させていないが、投与限界量を単回点眼投与した際の予想される所見として、これらの反復投与試験及びスクリーニング試験として実施された試験ではあるが、ウサギ単回点眼試験（濃度 0.2%～1.5%、90 分間隔で 4 回点眼：非 GLP 試験）で観察された毒性学的意義の薄い軽度の結膜充血や眼脂が観察されるものと推察され、一連の試験から、レトロスペクティブではあるが、単回投与としての毒性評価は可能であったと考えられる。

機構は、単回点眼投与毒性について、申請資料及び申請者の回答から、投与局所及び全身毒性についての評価は可能と考えるが、評価に必要な検査項目を実施することは、本剤の当該毒性プロファイルをより的確に評価するために役立つものと考える。

機構は、本申請で実施されているウサギ及びサルを用いた点眼反復投与試験について、イヌにおける眼毒性試験（経口）と同様、本試験についても ERG 及び電顕検査により眼毒性を精査する必要はないか申請者の見解を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

今回提出した白色ウサギを用いた点眼投与毒性試験実施に際し、一連の経口投与毒性試験等を評価した結果、ラット、サルの眼の組織学的検査では異常はみられなかったこと、及び一般的にキノロン剤などの点眼剤投与後、角膜や房水内などの前眼部組織には比較的高く分布するが、網膜等の後眼部組織への移行は少なく、また、既存のキノロン点眼剤では特記すべき眼毒性は報告されていなかったこと等から、安全性には憂慮すべき問題はないと考え、最初に実施したウサギの試験では ERG や電顕などの検査を加えず、眼の検査としてはスリットランプ検査、角膜厚検査や倒像鏡検査を実施した。また、当該試験ではいずれも眼底検査及び組織検査による異常はみ

られず、ERG もしく電顕検査の必要性はないと考えられたので、その後の試験でも実施しなかった。なお、その後に実施した点眼投与毒性試験からも異常はみられなかった。また、有色ウサギに ^{14}C-MFLX 0.3%を点眼した時の眼組織中放射能濃度試験からは房水（C_{max}：1.36μg/g)、角膜（C_{max}：10.6μg/g)、虹彩・毛様体（C_{max}：7.54μg/g）等の前眼部組織に比較的高く分布したが、硝子体（定量限界未満)、網膜（C_{max}：0.066μg/g）等の後眼部組織への分布は低かった。一方、放射能は非投与眼での網膜にも投与眼の濃度とほぼ同程度に分布したことから、点眼後の網膜への薬剤の移行は前眼部組織からの移行よりも主に全身循環を介した組織への再分布によると考えられた。従って、薬剤による網膜中濃度は血漿中濃度に依存し、血漿中濃度から異常発現が予測可能と考えられ、イヌの網膜異常に対する無毒性量 30mg/kg 投与時の血漿中濃度（C_{max}：8.12μg/mL）を 3%点眼時の血漿中濃度(0.04～0.05μg/mL：ウサギ、サルのデータ)と比較した場合、本剤点眼による網膜異常誘発の可能性は極めて低いと考えられた。

以上、機構は申請者の回答を了承し、毒性に関しては特段の問題はないと判断した。

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

＜提出された試験成績の概要＞

健康被験者における本剤の臨床薬理試験として、以下の 4 試験が実施された。

(1) 健康成人を対象とした反復点眼後の血漿中濃度測定試験（評価資料、試験番号 C-06*-48）

健康成人男女（日本人及び白人）を対象に、本剤を両眼に各々1 回 1 滴、1 日 3 回、5 日間（計 13 回）点眼し、血漿中 MFLX 濃度を測定した。MFLX 点眼液最終点眼後の定常状態における男性 9 例と女性 12 例の最高血漿中濃度(C_{max})はそれぞれ 2.08±0.94ng/mL、3.18±1.34ng/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ はそれぞれ 13.1±4.2ng・h/mL、16.1±5.7ng・h/mL であり、$T_{1/2}$ はそれぞれ 11.3±1.9hr、14.1±3.5hr（平均値±標準偏差）であった。白人 13 例と日本人 8 例の C_{max} はそれぞれ 2.50±1.24ng/mL、3.04±1.37ng/mL、$AUC_{0\text{-}8h}$ はそれぞれ 14.8±5.1ng・h/mL、15.3±5.9ng・h/mL、$T_{1/2}$ はそれぞれ 12.7±3.2hr、13.6±3.6hr、T_{max} はそれぞれ 0.48±0.26hr、0.72±0.56hr であり、差を認めなかった。

(2) 健康成人男性を対象とした単一施設二重盲検無作為化並行群間第 I 相試験（評価資料、試験番号 C-06*-16）

健康成人男性を対象に、両眼に本剤または溶媒をそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 3 回、15 日間（計 43 回）点眼し、血漿中 MFLX 濃度を測定した。日本人 7 例と白人 8 例における血漿中薬物動態の民族差の比較では顕著な差を認められなかった。

	C_{min} (ng/mL)				C_{max}(ng/mL)	T_{max}(hr)
	Day4	Day7	Day11	Day14	Day14	Day14
日本人（7 例）	<0.75	<0.75	<0.75	0.84±0.66	1.67±0.79	0.54±0.34
白　人（8 例）	0.80±0.66	<0.75	0.90±0.58	0.92±0.68	1.51±0.91	0.59±0.35

測定限界：0.75ng/mL、表中の数値は平均値±標準偏差
測定値が測定限界未満の場合は、測定限界値の 1/2（0.375ng/mL）で代替し、平均値を求めた。

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

(3) 健康成人男性を対象とした単一施設二重盲検並行群間第Ｉ相試験（評価資料、試験番号 C-06*-22）

健康成人男性（日本人）を対象に、右眼に本剤または溶媒を 1 回 1 滴、1 日 8 回、2 時間間隔で 14 日間（計 112 回）点眼し、血漿中 MFLX 濃度を測定した。本剤の血漿中薬物濃度は点眼 4 日以内に定常状態に達し、蓄積性はないとしている。また、本剤の 1 日 3 回を両眼に反復点眼した場合ならびに 1 日 8 回を片眼に反復点眼した場合の定常状態の C_{max} は共に、既承認用法・用量の MFLX の経口剤 400mg、1 日 1 回投与時の定常状態の C_{max} の 1000 分の 1 以下であり、本剤投与時の全身曝露量は極めて低かった。

(4) 単回および反復投与後の涙液中濃度測定試験（評価資料、試験番号 C-06*-53）

健康成人男女（外国人）を対象に、両眼に本剤をそれぞれ 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 日間（計 10 回）点眼し、涙液中 MFLX 濃度を測定した。涙液中 MFLX 濃度は個人間変動が大きく、また二相性に緩徐な消失を示した。

MFLX 点眼液 0.5%投与後の涙液中濃度（μg/mL）

		平均値	標準偏差	例数	最小値	最大値
1 日目	投与前	<0.5	0.11	25	<0.5	0.82
	5 分	45.96	43.64	23	11.00	200.00
	15 分	27.35	41.71	26	1.69	200.00
	30 分	4.90	8.32	24	<0.5	38.20
	1 時間	1.85	3.82	19	<0.5	17.00
	2 時間	0.94	1.51	19	<0.5	5.97
	4 時間	3.74	9.90	24	<0.5	45.00
	6 時間	3.87	11.22	25	<0.5	53.90
	8 時間	2.35	6.27	22	<0.5	28.10
2 日目	投与前	4.28	13.72	24	<0.5	66.40
3 日目	投与前	4.35	8.72	25	<0.5	29.20
4 日目	投与前	4.18	7.70	27	<0.5	23.90
	5 分	55.25	70.04	23	4.88	302.00
	15 分	16.30	18.71	27	<0.5	91.60
	30 分	8.12	13.78	27	<0.5	68.00
	1 時間	2.57	5.87	24	<0.5	28.90
	2 時間	3.40	9.19	23	<0.5	43.80
	4 時間	1.53	2.90	22	<0.5	10.30
	6 時間	1.01	2.31	27	<0.5	9.21
	8 時間	1.25	2.14	22	<0.5	9.02

単位：μg/mL

測定値が測定限界未満の場合は、測定限界値の 1/2（0.25μg/mL）で代替し、平均値を求めた。

＜機構における審査の概要＞

(1) 全身的な曝露量について

機構は、本剤のヒトにおける曝露量は、既承認の MFLX 経口製剤の臨床用量における全身曝露量の 1000 分の 1 未満であり、本剤の臨床用量では全身への影響はほとんどないものと判断した。

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

(2) 用法・用量について

機構は、細菌性結膜炎患者に対する本剤の用法・用量の妥当性を薬物動態の観点から説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、次のように回答した。細菌性結膜炎に対する抗菌薬の効果は涙液中濃度に依存することから、涙液中濃度と起因菌に対する MFLX の感受性の関係を考察する。MFLX の殺菌作用は濃度依存的であり、その作用は高濃度で早く、MIC 付近で緩徐である（J. Antimicrob. Chemother. 1999; 43 (Suppl B): 43-49、Drugs, 1999; 57: 363-373）。すなわち、点眼直後の高濃度による作用（PAE など）が治療効果の一つの要因となると考えられる。

有色ウサギの涙液中濃度を検討した試験では、0.3% MFLX 溶液は 6 時間以上にわたり国内臨床試験で採取された主要な起因菌のうち、黄色ブドウ球菌（MIC_{90}：0.12μg/mL）、その他のブドウ球菌属（MIC_{90}：0.25μg/mL）、肺炎球菌（MIC_{90}：0.12μg/mL）、レンサ球菌属（MIC_{90}：0.5μg/mL）、インフルエンザ菌（MIC_{90}：0.06μg/mL）に対する抗菌活性を維持することを示し、更に菌種によっては 2 時間以上持続するとされる PAE（「3.（ｉ）薬理試験成績の概要（1）効力を裏付ける試験」の項、参照）や初期の高濃度曝露（点眼 5 分後の涙液中 MFLX 濃度は 23.7±17.2μg/mL）による持越し効果も加わり、8 時間以上にわたり効果が持続することが示唆された。

健康成人に MFLX 0.5%溶液を単回点眼した際の平均涙液中濃度は（C-06*-53 試験）、個体間で大きなばらつきを示し、平均値推移をみた場合、ウサギとヒトの濃度プロフィールには差が認められるが、点眼後 30 分までの濃度はほぼ同様の推移を示すと考えられたこと、またウサギと同様、ヒトでも点眼 8 時間後でも十分な有効濃度を示したことから、ウサギとヒトの涙液中濃度には本質的な差異はないものと考えられる。このように、ウサギの試験結果と同様、ヒトに点眼投与した試験結果からも、0.5% MFLX 溶液の点眼により 8 時間目の平均涙液中濃度は 2.35μg/mL と各種起因菌に対する MIC を十分上回る高い濃度を示し、ヒトの薬物動態の面からも 0.5%溶液を 1 日 3 回点眼した場合の妥当性が示された。なお、ヒトの涙液を検討した試験は健康成人である。一方、結膜炎患者の一部には涙液を多く分泌し、低い涙液中薬物濃度を示す患者もいると考えるが、大部分の患者は正常な涙液分泌能を有していると考えるので、健康成人を対象とした試験結果は、そのまま大部分の結膜炎患者に適用できると考える。

機構は、以下の通り考える。涙液中濃度をもって結膜炎に対する有効性を論ずることは適切ではない。涙液は眼感染症の臨床試験において最も容易に薬物濃度を測定できる検体であるが、各感染症を考える場合には、非臨床試験において得られている涙液中濃度と感染組織濃度の比率などを利用し、感染組織の濃度を推測して検討すべきであると考える。よって、今回申請された用法・用量が至適であるか否かは判断しかねる（「(4.（ii）有効性及び安全性試験成績の概要」の項も参照）。

(3) 涙液薬物濃度の個人間変動について

機構は、本剤を 1 日 3 回反復点眼し、涙液中 MFLX 濃度を点眼後 4 日間まで測定した試験（C-06*-53）において、トラフ値の平均値は 4.18～4.355μg/mL と算出されているが、点眼 2~4 日目のトラフ値の最小値はいずれも測定限界以下であった。いずれの測定日のトラフ値も測定限界以下であった被験者の場合、有効性に懸念があるため、そのような被験者の割合について申請者に確認した。その結果、31 例中 8 例はいずれの測定日のトラフ値が測定限界以下であり、

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

6 例は測定可能であった日のトラフ値が全て測定限界以下であった。本剤の定量限界（0.5μg/mL）以下の範囲に、黄色ブドウ球菌等、主要な起炎菌の MIC_{90} が存在することから、トラフ値が定量限界未満であっても必ずしも無効であるとはいえないこと、涙液中薬物濃度の測定には涙液量や涙液採取時の刺激に対する個人差が影響するため、個人間変動が大きくなることはやむを得ないと考えるものの、涙液中薬物濃度のトラフ値が測定された日全てで測定限界未満であった症例が被験者の半数近い一方で、トラフ値の平均値は 4μg/mL を超える値であったことを鑑みると、本剤の涙液薬物濃度の個人間変動は大きいものと考えられる。

(4) 他の点眼剤との併用について

機構は、本剤が術後感染症予防に使用されることから、抗炎症薬等と併用される可能性があると考えられるため、他の点眼剤を併用した際の本剤の薬物動態への影響について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。今回の臨床試験ではステロイドや非ステロイド性抗炎症薬との併用は禁止し、MFLX の単独投与の評価を行ったため、併用薬剤の影響は検討していない。一般的に 2 種類以上の点眼剤を短い間隔で投与すると、初めに点眼された薬剤が後に点眼された薬剤により結膜嚢から洗い出される可能性があると考えられる。公表論文では、ピロカルピンとエピネフリンとを 1 分間隔で点眼した結果、先に投与された薬剤の移行性が低下することが示されている（J Pharm Sci 63 333-338, 1974）。一方、5 分以上の間隔を空けて点眼した場合には組織移行性にはあまり影響がないとされている（眼科治療プラクティス 11 眼科治療薬ガイド　文光堂：387、1994）。涙液のターンオーバーが約 5 分であることも考慮し、他の点眼剤を併用する場合には一般的に 5～10 分程度間隔を空けることを推奨している。

機構は、非臨床成績からは本剤と他の点眼剤との配合変化で沈殿等の物理的変化は認められていないものの、申請者が回答しているとおり、一般的に 2 剤以上の点眼剤を併用する際に注意喚起しているとおり「投与間隔：他の点眼剤と併用する場合は、間隔を 5 分以上あけるよう指導すること。」と添付文書上で注意喚起することは妥当であると考える（「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）。

以上より、機構は MFLX の臨床薬理に関しては、涙液中薬物濃度の検討から個人間変動が大きい可能性が示唆されているものの、大きな問題点はないと判断した。

（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＞

評価資料として、海外で実施された第 I 相 4 試験（うち 3 試験では日本人も対象）〔C-06*-16、C-06*-22、C-06*-53、C-06*-48〕、国内において実施された第III相 4 試験〔C-06*-24、C-06*-93、C-06*-25、C-06*-26〕、海外で実施された第 II 相 1 試験〔C-06*-02〕、第III相 4 試験〔C-06*-55、C-06*-66、C-06*-46、C-06*-34〕の結果が提出された。それ以外の参考資料として、本薬経口剤の国内第 I 相 2 試験、海外第 I 相 7 試験の結果が提出された。

(1) 第 I 相試験

1) 日本人及び白人の健康男性を対象とした反復投与試験（5.3.3.1: C-06*-16＜20[redacted]年[redacted]月～

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

[redacted]月＞）

米国在住の日本人及び白人の健康成人男性（目標症例数 24 例、各 12 例）を対象に、本剤 0.5%を反復点眼した際の安全性及び薬物動態の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国 1 施設で実施された（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 0.5%又はプラセボを、1 回 1 滴、1 日 3 回、両眼に 1 日目～14 日目及び 15 日目は朝 1 回点眼することとされた。

総登録症例数 23 例（日本人 11 例〔本剤群 7 例、プラセボ群 4 例〕、白人 12 例〔本剤群 8 例、プラセボ群 4 例〕）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

有害事象は、日本人（本剤群 3/7 例、プラセボ群 3/4 例）、白人（本剤群 6/8 例、プラセボ群 2/4 例）に発現し、本剤群では日本人で角膜着色 2 例、血清 GPT 上昇 1 例、白人で角膜着色 2 例、眼部不快感、味覚異常、頭痛、片頭痛、下痢、各 1 例が認められ、プラセボ群では日本人で角膜着色 2 例、眼の異物感、悪心、血清 GPT 上昇、各 1 例、白人で角膜着色、血清 GPT 上昇、γ-GTP 上昇、各 1 例が認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、重症度は中等度（日本人プラセボ群の悪心 1 例、白人本剤群の片頭痛 1 例）を除いてすべて軽度であり、いずれも無処置で回復した。因果関係が否定されなかった有害事象（以下、副作用）は、本剤群の白人に認められた眼部不快感及び味覚異常の各 1 例であった。

2）日本人健康男性を対象とした頻回投与試験（5.3.3.1: C-06*-22＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

米国在住の日本人健康成人男性（目標症例数 12 例）を対象に、本剤 0.5%を頻回点眼した際の安全性及び薬物動態の検討を目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が米国 1 施設において実施された（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 0.5%又はプラセボを、1 回 1 滴、1 日 8 回、右眼に 14 日間点眼することとされ、15 日目に最終観察を行うこととされた。

総登録症例数 12 例（本剤群 8 例、プラセボ群 4 例）全例が安全性解析対象となり、本剤群 1 例を除く 11 例が薬物動態解析対象とされた。

有害事象は、本剤群 6/8 例、プラセボ群 2/4 例に発現し、本剤群で血清 GPT 上昇 4 例、血清 GOT 上昇、高脂血症、頭痛、各 2 例、高血圧、γ-GTP 上昇、悪心、嘔吐、鼻炎、各 1 例、プラセボ群で高脂血症 2 例、血清 GPT 上昇、血清 GOT 上昇、各 1 例が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、重症度は中等度（本剤群の頭痛 1 例）を除いてすべて軽度であり、いずれも無処置で回復又は治験継続可能なものであった。なお、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

3）健康成人を対象とした反復投与試験（5.3.3.1: C-06*-53＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

外国人の健康成人（目標症例数 20 例、男女各 8 例以上）を対象に、本剤を反復点眼した際の安全性及び涙液中薬物動態の検討を目的とした無作為化非盲検非対照試験が米国 1 施設において実施された（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 0.5%を 1 回 1 滴、1 日 3 回、両眼に 1 日目～3 日目及び 4 日目の朝 1 回点眼することとされた。

総登録症例数 31 例（男性 15 例、女性 16 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされ

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

た。

有害事象の発現率は 77.4%（24/31 例）であり、眼部不快感 41.9%（13/31 例）、眼充血 22.6%（7/31 例）、眼そう痒症、眼の乾燥、各 16.1%（5/31 例）、眼痛、感染、味覚異常、各 9.7%（3/31 例）、膀胱炎、鼻炎、各 6.5%（2/31 例）、眼瞼浮腫、頭痛、腹痛、注射部痛、痛み、鼻出血、各 3.2%（1/31 例）が認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、重症度は中等度（膀胱炎 2 例）を除いてすべて軽度であり、いずれも無処置で治験継続可能なものであった。副作用の発現率は 54.8%（17/31 例）であり、眼部不快感 41.9%（13/31 例）、眼そう痒症、眼の乾燥、各 16.1%（5/31 例）、眼充血 12.9%（4/31 例）、味覚異常 9.7%（3/31 例）であった。

4) 日本人及び白人の健康成人を対象とした反復投与試験（5.3.3.3: C-06*-48＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

日本人及び白人の健康成人（目標症例数 20 例）を対象に、本剤 0.5%を反復点眼した際の安全性及び薬物動態の検討を目的とした無作為化非盲検非対照試験がカナダ 1 施設において実施された（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 0.5%を 1 回 1 滴、1 日 3 回、両眼に 1 日目～4 日目及び 5 日目の朝 1 回点眼することとされた。

総登録症例数 21 例（うち日本人 8 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

有害事象は、16/21 例（日本人 7/8 例、白人 9/13 例）に発現し、日本人で角膜着色、出血、下痢、悪心、便秘、γ-GTP 上昇、血清 GPT 上昇、めまい、皮膚の不快感、尿路感染症、各 1 例、白人で頭痛 3 例、眼部不快感、及び眼充血各 2 例、眼そう痒症、眼瞼痙攣、腹痛、発熱、注射部痛、臨床検査値異常、めまい、鼻炎、鼻の刺激、膿胞性発疹、及び蕁麻疹、各 1 例が認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、重症度はいずれも軽度であり、いずれも無処置で回復又は治験継続可能なものであった。副作用は、5/21 例（日本人 2/8 例、白人 3/13 例）に発現し、日本人で角膜着色、及び血清 GPT 上昇、各 1 例、白人で眼部不快感 2 例、眼充血、及び眼そう痒症、各 1 例であった。

(2) 海外第Ⅱ相試験

1) 細菌性結膜炎患者対象試験（5.3.5.1: C-06*-02＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

細菌性結膜炎患者（年齢 1 歳以上、目標症例数 140 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性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盲検並行群間比較試験が米国 20 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5%またはプラセボを 1 回 1 滴、または 2 滴（計 4 群）、1 日 2 回、3 日間、両眼に点眼することされ、7 日目に評価が行われた。

総登録例 140 例（本剤 1 滴群 39 例、本剤 2 滴群 35 例、プラセボ 1 滴群 34 例、プラセボ 2 滴群 32 例）全例が、安全性及び ITT（intent-to-treat）解析対象とされ、選択基準違反、除外基準違反、初診時細菌検査不能、初診時細菌検査陰性、プロトコール違反、併用薬違反、中止・7 日目の細菌検査なし等を除き、ベースライン（1 日目）の細菌検査結果が陽性である 105 例（本剤 1 滴群 27 例、本剤 2 滴群 27 例、プラセボ 1 滴群 24 例、プラセボ 2 滴群 27 例）が MITT（modified-ITT）とされた。

有効性について、主要評価項目である MITT における臨床症状の消失率及び初診時起炎菌

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

の消失率は、それぞれ本剤群 74.1%（40/54 例）、プラセボ群 51.0%（26/51 例）及び本剤群 81.1%（43/53 例）、プラセボ群 50.0%（25/50 例）であり、いずれも本剤群がプラセボ群に比し有意に高かった（χ^2検定、それぞれ p=0.014 及び p=0.001）。

また、本剤 1 滴群とプラセボ 1 滴群では、臨床症状の消失率は、本剤 1 滴群 77.8%（21/27 例）、プラセボ 1 滴群 37.5%（9/24 例）、初診時起炎菌の消失率は、本剤 1 滴群 77.8%（21/27 例）、プラセボ 1 滴群 39.1%（9/23 例）であり、共に本剤 1 滴群が有意に高かった（χ^2検定、それぞれ p=0.004、p=0.005）。さらに、本剤 1 滴群と本剤 2 滴群では、臨床症状の消失率は、本剤 1 滴群 77.8%（21/27 例）、本剤 2 滴群 70.4%（19/27 例）、初診時起炎菌の消失率は、本剤 1 滴群 77.8%（21/27 例）、本剤 2 滴群 84.6%（22/26 例）であり、両群に有意差は認められなかった（χ^2検定；臨床症状の消失率 p=0.5346、Fisher's exact test；初診時起炎菌の消失率 p=0.7277）。

本剤群の起炎菌別（本剤群で 5 株以上分離された菌）の初診時起炎菌の消失率は、*Microbacterium otitidis* 70.6%（12/17 例）、*S.epidermidis* 100%（10/10 例）、*H.influenzae* 88.9%（8/9 例）、*S.aureus* 100%（7/7 例）、*S.pneumoniae* 60.0%（3/5 例）であった。

安全性について、有害事象は、本剤 1 滴群 23.1%（9/39 例）、本剤 2 滴群 40.0%（14/35 例）、プラセボ 1 滴群 35.3%（12/34 例）、プラセボ 2 滴群 25.0%（8/32 例）に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤群で認められた事象は、本剤 1 滴群（咳嗽増加 4 例、感染 2 例、眼の乾燥、球結膜下出血、眼痛、眼外傷、インフルエンザ症候群、気管支炎、各 1 例）、本剤 2 滴群（感染 3 例、眼そう痒症 2 例、眼部不快感、眼障害、頭痛、発熱、かぜ症候群、嘔吐、下痢、鼻炎、咳嗽増加、中耳炎、耳漏、各 1 例）であり、重症度は、重度と判定された本剤 1 滴群のインフルエンザ症候群 1 例を除いて、いずれも軽度～中等度であった。副作用は、本剤 1 滴群 2.6%（1/39 例）、本剤 2 滴群 2.9%（1/35 例）に認められ、プラセボ群では認められなかった。副作用の内訳は、本剤 1 滴群で眼の乾燥 1 例、本剤 2 滴群で眼部不快感 1 例で、いずれも軽度であり無処置で回復した。治験薬中止に至った有害事象は、本剤 2 滴群で中耳炎 1 例、プラセボ 1 滴群で中耳炎、リンパ節症、各 1 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されたが、本剤 2 滴群及びプラセボ 1 滴群の中耳炎は、症状の消失は確認されなかった。また、本治験では臨床検査値は測定されていない。

なお、本試験終了後の米国 FDA における End of PhaseⅡMeeting において、より高い有効性が期待される用法・用量として、1 回 1 滴、1 日 3 回、4 日間点眼を以降の試験で実施することが合意された旨を申請者は説明している。

(3) 国内第Ⅲ相試験

1) 細菌性外眼部感染症（5.3.5.2: C-06*-93＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

成人及び小児の細菌性外眼部感染症患者（目標症例数：結膜炎 130 例、眼瞼炎 20 例、麦粒腫 30 例、瞼板腺炎 10 例、涙嚢炎 10 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 21 施設において実施された。用法・用量は、本剤 0.5%を 1 回 1 滴、1 日 3 回、14 日間（8 日目来院日以降に臨床症状がすべて消失していた場合は治験を完了することが可能）、患側眼に点眼とされた。なお、本試験では、第Ⅰ期として 12 歳以上の患者 100 例を集積した時点で、安全性に関する中間解析が実施され、安

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

全性が確認された後に第Ⅱ期として28日齢以上の患者を対象とすることとされた。

総登録例数297例（結膜炎157例、眼瞼炎31例、麦粒腫67例、瞼板腺炎24例、涙嚢炎18例）全例が、安全性解析対象とされ、点眼状況が不明な麦粒腫1例を除く296例がITT（intent to treat）とされた。さらに初診時菌陰性37例、選択基準違反等19例を除く240例(結膜炎131例､眼瞼炎26例､麦粒腫48例､瞼板腺炎19例､涙嚢炎16例)がMPP(modified per protocol）とされた。MPPの年齢分布は、28日齢～23カ月7例、24カ月～11歳31例、12歳～64歳167例、65歳以上35例であった。

有効性について、主要評価項目であるMPPにおける臨床効果（点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）（北野周作　他）に基づき、初診時起炎菌消失日、主症状消失日及び臨床症状スコア合計の改善度を「著効」「有効」「無効」「悪化」「判定不能」で評価した）の有効率（「有効」以上の割合）は、95.4%（229/240例）であり、95%信頼区間は［91.9%, 97.7%］であった。また、疾患別では、結膜炎99.2%（130/131例）、眼瞼炎96.2%（25/26例）、麦粒腫89.6%（43/48例）、瞼板腺炎89.5%（17/19例）、涙嚢炎87.5%（14/16例）であり、年齢別では、28日齢～23カ月85.7%（6/7例）、24カ月～11歳100.0%（31/31例）、12歳～64歳95.2%（159/167例）、65歳以上94.3%（33/35例）であった。

副次評価項目である初診時起炎菌の消失率は、MPP全体で91.7%（220/240例）、疾患別では、結膜炎91.6%（120/131例）、眼瞼炎92.3%（24/26例）、麦粒腫89.6%（43/48例）、瞼板腺炎100%（19/19例）、涙嚢炎87.5%（14/16例）であった。起炎菌別の臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（起炎菌の消失率）は下表の通りであった。

MPPにおける起炎菌別臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（起炎菌の消失率）

			臨床効果		細菌学的効果	
	起炎菌名	株数	有効率（%）	有効以上株数	消失率（%）	消失株数
グラム陽性球菌	*S.aureus* MRSA	8	87.5	7	87.5	7
	S.aureus MSSA	30	96.7	29	93.3	28
	S.pneumoniae	10	100	10	100	10
	α-hemolytic *Streptococcus*	1	100	1	100	1
	Enterococcus faecalis	3	100	3	100	3
	Gemella haemolysans	1	100	1	100	1
	Coagulase negative *staphylococci*(CNS)	2	100	2	100	2
	S.capitis	1	100	1	100	1
	S.epidermidis	73	93.2	68	98.6	72
	S.hominis	1	100	1	100	1
	S.lugdunensis	4	100	4	100	4
	S.warneri	4	100	4	100	4
グラム陽性桿菌	*Corynebacterium accolens*	3	100	3	100	3
	Corynebacterium macginleyi	17	94.1	16	100	17
	Corynebacterium propinquum	14	92.9	13	100	14
	Corynebacterium pseudodiphtheriticum	6	100	6	100	6
	Corynebacterium pseudotuberculosis	1	100	1	100	1
	Corynebacterium sp.	20	100	20	100	20
	Corynebacterium urealyticum	19	89.5	17	100	19
グラム陰性桿菌	*Enterobacteriaceae*	2	100	2	100	2
	H.influenzae	18	100	18	100	18
	Klebsiella planticola	1	100	1	100	1

	Klebsiella pneumoniae	1	100	1	100	1
	Pantoea sp.	1	100	1	100	1
	Serratia liquefaciens	1	100	1	100	1
	Serratia marcescens	3	100	3	100	3
	Burkholderia cepacia	1	100	1	100	1
	Stenotrophomonas maltophilia	1	100	1	100	1
	NFGNR*	3	100	3	100	3
グラム陰性球菌						
	M.(B)catarrhalis	2	100	2	100	2
嫌気性菌	*P.acnes*	80	91.3	73	80.0	64

NFGNR*:Glucose-nonfermentative Gram-negative rod

有害事象は、17.2%（51/297 例）66 件、副作用は 6.7%（20/297 例）24 件に認められ、重篤な有害事象として気管支喘息、原因不明の入院で追跡調査不能（各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、死亡例は認められなかった。

眼局所の有害事象は、眼痛 12 例、結膜炎 11 例、瞼板腺炎 3 例、霰粒腫、麦粒腫、眼刺激、角膜炎、各 2 例、結膜浮腫、眼瞼浮腫、眼瞼紅斑、眼充血、眼外傷、眼瞼掻痒症、霧視、各 1 例であり、眼局所以外の有害事象は、味覚異常 7 例、咽頭炎 5 例、発熱、皮下出血、悪心、筋痛、感覚減退、喘息、気管支炎、鼻炎、接触性皮膚炎、湿疹、水疱性皮疹、尿中蛋白陽性、不明、各 1 例であった。このうち副作用は、眼痛 12 例、味覚異常 7 例、眼刺激 2 例、霧視、眼瞼紅斑、眼充血、各 1 例であり、同一症例に発現した中等度の眼充血/眼瞼紅斑は治療にて消失し、その他の副作用はいずれも軽度であり、無治療で消失した。

28 日齢～11 歳（42 例）に認められた有害事象は、眼痛 2 例、結膜炎 2 例、結膜浮腫 1 例、味覚異常 1 例であり、副作用は、眼痛 2 例、味覚異常 1 例であった。一方、65 歳以上（41 例）に認められた有害事象は、眼痛 2 例、眼刺激、眼瞼紅斑、眼充血、霧視、各 1 例で、いずれも副作用と判定された。本剤の投与中止に至った有害事象は、8 例 12 件に（眼充血/眼瞼紅斑/眼痛/霧視 1 例 4 件、結膜炎 2 例、結膜炎/鼻炎 1 例 2 件、瞼板腺炎 1 例、気管支炎 1 例、結膜浮腫 1 例、咽頭炎 1 例）認められ、眼充血/眼瞼紅斑/眼痛/霧視 1 例 4 件を除いて治験薬との因果関係は否定され、いずれも消失が確認された。

2) 細菌性結膜炎に対するレボフロキサシン（LVFX）対照比較試験（5.3.5.1: C-06-24＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

12 歳以上の細菌性結膜炎患者（目標症例数 240 例）を対象に、本剤 0.5%の有効性及び安全性を 0.5% LVFX 点眼液と比較することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 26 施設において実施された。用法・用量は、本剤 0.5%あるいは 0.5% LVFX 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、14 日間（8 日目来院日以降に臨床症状がすべて消失していた場合は治験を完了することが可能）、患側眼に点眼することとされた。

総登録例数 332 例のうち、未点眼 1 例を除く 331 例（本剤群 169 例、LVFX 群 162 例）が安全性解析対象とされ、観察・検査データのない 1 例を除く 330 例（本剤群 169 例、LVFX 群 161 例）が ITT とされた。また、ITT より初診時菌陰性 19 例を除く 311 例（本剤群 163 例、LVFX 群 148 例）が MITT、ITT より初診時菌陰性、選択基準違反等 65 例を除く 265 例（本剤群 139 例、LVFX 群 126 例）が MPP とされた【機構注：MPP は、初診時菌陽性、

点眼期間 8 日以上、観察規定日通りに来院し中止・脱落がなく、有効性評価に必要な全ての観察項目が実施されている完全例と設定されている】。

有効性について、主要評価項目である MPP における臨床効果の有効率は、本剤群 94.2%（131/139 例）、LVFX 群 97.6%（123/126 例）、有効率の群間差は－3.4%であり、群間差の 95%信頼区間は［－8.1%, 1.3%］と、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。MITT 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 MPP における治験終了時(15 日目)までの初診時起炎菌の消失率は、本剤群 95.0%（132/139 例）、LVFX 群 84.9%（107/126 例）であった。

起炎菌別の臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（起炎菌の消失率）は下表の通りであった。

MPP における起炎菌別臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（起炎菌の消失率）

起炎菌名	株数		臨床効果		細菌学的効果	
			有効率（%）	有効以上（株数）	消失率（%）	消失（株数）
S.aureus MSSA	本剤群	22	100	22	100	22
	LVFX 群	22	100	22	100	22
S.epidermidis	本剤群	34	91.2	31	97.1	33
	LVFX 群	43	95.3	41	100	43
C. macginleyi	本剤群	14	92.9	13	92.9	13
	LVFX 群	13	100	13	84.6	11
P.acnes	本剤群	51	92.2	47	88.2	45
	LVFX 群	42	95.2	40	69	29

（いずれかの治験薬群で 10 株以上分離された菌）

有害事象は、本剤群 30/169 例（17.8%）37 件、LVFX 群 27/162 例（16.7%）33 件に認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。主な有害事象（発現例数 3 例以上）は、本剤群では、眼痛 5 例、結膜炎、咽頭炎、各 4 例、LVFX 群では、結膜炎 8 例、眼痛 4 例、霰粒腫 3 例であった。副作用は、本剤群で 9 例（5.3%）9 件、LVFX 群で 6 例（3.7%）7 件に認められ、本剤群では、眼痛 5 例、眼充血 2 例、味覚異常、投与部位異常感覚、各 1 例、LVFX 群では、眼痛 4 例、角膜びらん、眼そう痒症、眼部不快感、各 1 例であり、本剤群で認められた副作用の重症度はいずれも軽度で、無治療にて消失した。有害事象による中止は、本剤群 8 例（眼充血、霰粒腫、咽頭炎、各 2 例、乾癬、頭痛、各 1 例）、LVFX 群 9 例（霰粒腫、結膜炎、各 2 例、角膜びらん、眼障害、前立腺障害、胃腸炎、出血、各 1 例）であり、このうち本剤群の眼充血 2 例、LVFX 群の角膜びらん 1 例は副作用とされた。いずれも転帰が不明（本剤群：霰粒腫、咽頭炎、各 1 例、LVFX 群：霰粒腫、前立腺障害、各 1 例）及び症状持続（本剤群：乾癬 1 例、LVFX 群：結膜炎 1 例）を除いて、消失が確認されている。臨床検査値異常は、本剤群 3 例 3 件（糖尿 2 例、尿中ウロビリノゲン上昇 1 例）、LVFX 群 2 例 3 件（血清 GOT 上昇及び血清 GPT 上昇 1 例、白血球数異常 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

3) 細菌性角膜炎（角膜上皮炎・角膜潰瘍）対象試験（5.3.5.2: C-06*-25＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

細菌性角膜炎（角膜上皮炎・角膜潰瘍）患者（目標症例数10例）を対象に、本剤0.5%の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内8施設において実施された。用法・用量は、本剤0.5%を1回1滴、1日3回（必要に応じて最大8回まで増量可能）、14日間（8日目来院日以降に臨床症状がすべて消失していた場合は治験を完了することが可能）、患側眼に点眼とされた。

総登録例数21例（角膜潰瘍12例、角膜上皮炎9例）全例が、安全性及びITT解析対象とされ、初診時菌陰性8例、病巣写真より病巣部を確認できなかった症例等3例を除く10例（角膜潰瘍7例、角膜上皮炎3例）がMPPとされた。

点眼回数（その来院日から翌来院日までの1日あたりの点眼回数）について、最大の回数は、8回4例、6回8例、5回2例、4回7例であった。

有効性について、主要評価項目であるMPPにおける臨床効果の有効率は90.0%（9/10例）、疾患別では、角膜潰瘍6/7例、角膜上皮炎3/3例であった。

副次評価項目であるMPPにおける初診時起炎菌の消失率は80.0%（8/10例）、疾患別では、角膜潰瘍5/7例、角膜上皮炎3/3例であった。起炎菌別の臨床効果の有効率は、*P.acnes* 3/3株、*Enterococcus faecalis*、*Streptococcus salivarius*、*S.epidermidis*、*Bacillus* species、*Corynebacterium macginleyi*、*Proteus vulgaris*、*Serratia marcescens* 各1/1株で、*Corynebacterium macginleyi* 1株を除いていずれも有効と判定され、起炎菌の消失率は、*P.acnes*1株、*Corynebacterium macginleyi* 1株を除いていずれも消失と判定された。

安全性について、有害事象は5例6件に、眼圧上昇、角膜炎、眼痛、視力低下、白血球数増多、咽頭炎、各1例が認められたが、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は、角膜炎1例、眼痛1例に認められ、いずれも軽度であり、角膜炎は転帰不明とされたが、眼痛は消失が確認された。本剤の投与中止に至った有害事象は2例2件（眼圧上昇、視力低下）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定され、症状の消失が確認された。

4) 眼科周術期の無菌化療法試験（5.3.5.2: C-06*-26＜20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月＞）

20歳以上の内眼手術予定の患者（有効性採用例50例【機構注：申請者は別の抗菌点眼剤の手術前無菌法試験における点眼開始前の菌陰性化率が約40%であったこと、さらに中止・脱落等を考慮して、有効性採用例として50症例を確保するためには約100例の登録が必要と考え実施していた。】）を対象に、本剤0.5%の周術期の無菌化療法における有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 5 施設において実施された。用法・用量は、本剤0.5%を1回1滴、手術前2日間は1日5回、手術当日（1日目）から14日目までは1日3回、手術（予定）眼に点眼することとされた。

総登録例99例全例が、安全性解析対象とされ、除外基準抵触1例を除く98例がITT、さらに手術前3日前の菌陰性13例、治験実施計画書逸脱等5例を除く80例がMPPとされた。

有効性について、主要評価項目であるMPPにおける無菌化率（手術3日前に菌陽性の症例のうち、手術日に菌陰性となった症例の割合）は、85.0%（68/80 例）であった。分離菌別の無菌化率は（5株以上分離された菌）、*S.epidermidis* 93.9%（31/33株）、*Corynebacterium macginleyi* 88.0%（22/25株）、*P.acnes* 82.4%（28/34株）、*Corynebacterium accolens* 100.0%

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

（7/7 株）であった。

安全性について、有害事象は 17/99 例（17.2%）22 件に認められたが、投与中止に至った有害事象、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象の内訳は、咽頭炎 5 例、下痢 4 例、不眠 2 例、眼の異物感、硝子体出血、発熱、頭痛、腹痛、背部痛、便秘、消化不良、悪心、筋痛、咳嗽増加、各 1 例であり、うち眼の異物感 1 例（軽度）が副作用とされたが、無処置で消失した。

(4) 海外第Ⅲ相試験

1) 細菌性結膜炎患者対象試験（5.3.5.1: C-06*-55＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

成人及び小児（1 カ月齢以上）の細菌性結膜炎患者（目標症例数 320 例、初診時起炎菌陽性症例 240 例）を対象に、本剤 0.5%の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 37 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5%またはプラセボを 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 日間、両眼に点眼することとされた。

総登録例数 544 例（本剤群 270 例、プラセボ群 274 例）全例が、安全性及び ITT 解析対象とされ、初診時細菌検査陰性 252 例、選択基準違反等 5 例を除く 287 例（本剤群 143 例、プラセボ群 144 例）が MITT とされた。全登録例における年齢分布は、0～12 歳 280 例、13～65 歳未満 248 例、65 歳以上 16 例であった。

有効性について、主要評価項目の 1 つである MITT における 9 日目来院時の臨床症状の消失率（眼脂及び球結膜充血がすべて消失した症例の割合）は、本剤群 82.5%（113/137 例）、プラセボ群 74.3%（101/136 例）であり〔9 日目もしくは中止時に眼科医による眼の臨床症状の評価のない本剤群 6 例、プラセボ群 8 例は除外〕、両群間で統計学的有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.099）。もう 1 つの主要評価項目である初診時起炎菌の消失率（すべての細菌が消失した症例の割合）は、本剤群 81.6%（111/136 例）、プラセボ群 67.4%（93/138 例）であり〔9 日目の細菌検査データの存在しない本剤群 7 例、プラセボ群 6 例を除外〕、本剤群がプラセボ群に比し、統計学的に有意に高かった（χ^2 検定、p=0.007）。

本剤群の起炎菌（本剤群で 10 株以上分離された菌）別の初診時起炎菌の消失率は、*S.epidermidis* 93%（27/29 例）、*H.influenzae* 80%（28/35 例）、*S.pneumoniae* 83%（15/18 例）、*S.aureus* 100%（11/11 例）であった。

安全性について、有害事象は、本剤群で 83/270 例（30.7%）120 件、プラセボ群で 80/274 例（29.2%）117 件に認められたが、本剤群で死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は本剤群で 23/270 例（8.5%）25 件、プラセボ群で 7/274 例（2.6%）8 件に認められた。本剤群に認められた主な有害事象（発現率 2%以上）は、眼部不快感 5.6%（15/270 例）、感染 3.7%（10/270 例）、中耳炎 2.2%（6/270 例）であり、主な副作用（発現率 1%以上）は、眼部不快感 5.6%（15/270 例）であった。本剤の投与中止に至った有害事象は、5 例 6 件（中耳炎 2 例、肺炎 1 例、事故による外傷/球結膜下出血 1 例、角結膜炎 1 例）に認められ、いずれも因果関係は否定され、追跡不能であった角結膜炎の症例を除き、消失が確認された。なお、本治験では臨床検査値は測定されなかった。

2) 細菌性結膜炎患者対象試験（5.3.5.1: C-06*-66＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

成人及び小児（1 カ月齢以上）の細菌性結膜炎患者（目標症例数 320 例、初診時起炎菌陽

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

性症例 240 例）を対象に、本剤 0.5%の有効性及び安全性を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 31 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5%またはプラセボを 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 日間、両眼に点眼することとされた。

総登録例数 531 例（本剤群 265 例、プラセボ群 266 例）全例が、安全性及び ITT 解析対象とされ、初診時細菌検査陰性 218 例、選択基準違反等 9 例を除く 304 例（本剤群 154 例、プラセボ群 150 例）が MITT とされた。全登録例における年齢分布は、0～12 歳 232 例、13～65 歳未満 274 例、65 歳以上 25 例であった。

有効性について、主要評価項目の 1 つである MITT における 9 日目来院時の臨床症状の消失率は、本剤群 81.8%（117/143 例）、プラセボ群 76.4%（110/144 例）であり〔9 日目もしくは中止時に眼科医による眼の臨床症状の評価のない本剤群 11 例、プラセボ群 6 例を除外〕、両群間で統計学的有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.258）。もう 1 つの主要評価項目である初診時起炎菌の消失率は、本剤群 77.7%（115/148 例）、プラセボ群 66.4%（95/143 例）であり〔9 日目の細菌検査データの存在しない本剤群 6 例、プラセボ群 7 例を除外〕、両群間で統計学的有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.032）。

本剤群の起炎菌（本剤群で 10 株以上分離された菌）別の初診時起炎菌の消失率は、*S.epidermidis* 88%（29/33 例）、*H.influenzae* 87%（27/31 例）、*S.pneumoniae* 65%（15/23 例）、*S.aureus* 85%（11/13 例）であり、*C.trachomatis* 4 例中 2 例に消失が認められた。

安全性について、有害事象は、本剤群で 81/265 例（30.6%）126 件、プラセボ群で 72/266 例（27.1%）115 件に認められたが、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は本剤群で 14/265 例（5.3%）118 件、プラセボ群で 11/266 例（4.1%）11 件に認められた。本剤群に認められた主な有害事象（発現率 2%以上）は、眼部不快感 3.0%（8/265 例）、眼そう痒感 2.6%（7/265 例）、中耳炎 3.0%（8/265 例）、咳嗽増加、鼻炎、頭痛、各 2.6%（7/265 例）であり、主な副作用（発現率 1%以上）は、眼部不快感 2.6%（7/265 例）、眼そう痒感 1.9%（5/265 例）であった。本剤の投与中止に至った有害事象は、8 例 11 件（中耳炎 2 例、肺炎、眼瞼浮腫/眼充血、眼部不快感、感染、鼻炎/中耳炎/耳の充血、各 1 例）に認められ、眼瞼浮腫/眼充血 1 例及び眼部不快感 1 例を除いて因果関係は否定され、鼻炎/中耳炎/耳の充血 1 例以外の事象は、消失が確認された。なお、本治験では臨床検査値は測定されなかった。

3) 新生児患者に対するシプロフロキサシン（CPFX）対照比較試験（5.3.5.1: C-06*-34＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

1 カ月齢未満の細菌性結膜炎が疑われる（クラミジア性が疑われる、又は確定されたものは除外）新生児（目標症例数 200 例）を対象に、本剤 0.5%の有効性及び安全性を 0.3% CPFX 点眼液と比較検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 32 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5%または 0.3% CPFX 点眼液を 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 日間、両眼に点眼することとされた。

総登録例数 209 例（本剤群 107 例、CPFX 群 102 例）全例が、安全性解析対象とされ、初診時細菌検査陰性 67 例、選択基準違反等 5 例を除く 137 例（本剤群 67 例、CPFX 群 70 例）が MPP とされた。

有効性について、主要評価項目である MPP における症状改善率（球結膜充血及び眼脂のス

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

コアを0～3の4段階評価し、合計スコアが試験開始時より9日目に1以上減少した患者の割合）は、本剤群83.1%（54/65例）、CPFX群78.3%（54/69例）であり〔9日目もしくは中止時に眼科医による眼の臨床症状の評価のない本剤群2例、CPFX群1例を除外〕、統計学的有意差は認められなかった（χ^2検定、p=0.481）。

また、初診時起炎菌の消失率は、本剤群91.8%（56/61例）、CPFX群87.0%（60/69例）であり〔9日目の細菌検査データの存在しない本剤群6例、CPFX群1例を除外〕、統計学的有意差は認められなかった（χ^2検定、p=0.3737）。本剤群の起炎菌（本剤群で5株以上分離された菌）別の初診時起炎菌の消失率は、*S.epidermidis*100%（31/31例）、*Streptococcus. viridans*100%（5/5例）であった。

安全性について、有害事象は、本剤群で20/107例（18.7%）31件、CPFX群で20/102例（19.6%）29件に認められたが、本剤の投与中止に至った有害事象及び死亡例は認められなかった。また、重篤な有害事象が2例（発熱、幽門狭窄症、各1例）認められたが、いずれも因果関係は否定された。副作用は本剤群で2/107例（1.9%）2件、CPFX群で1/102例（1.0%）2件に認められた。本剤群に認められた主な有害事象（発現率2%以上）は、流涙2.8%（3/107例）、発疹2.8%（3/107例）であり、副作用は、眼充血1.9%（2/107例）のみが認められ、いずれも軽度であり、無処置で改善した。本治験では臨床検査値は測定されなかった。

4) 細菌性結膜炎に対するオフロキサシン（OFLX）対照比較試験（5.3.5.1: C-06*-46＜20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月＞）

成人及び小児（1歳以上）の細菌性結膜炎患者（目標症例数360例、初診時起炎菌陽性症例各群126例）を対象に、本剤0.5%の有効性及び安全性を0.3%OFLX点眼液と比較検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、インド15施設で実施された。用法・用量は、本剤0.5%を1回1滴、1日3回またはOFLX 0.3%点眼液を1回1滴、1日4回を4日間、両眼に点眼することとされた。

総登録例数554例（本剤群277例、OFLX群277例）全例が、安全性解析対象とされ、初診時細菌検査陰性197例、選択基準違反等30例を除く327例（本剤群166例、OFLX群161例）がMPPとされた。

有効性について、主要評価項目の1つであるMPPにおける9日目来院時の臨床症状の消失率は、本剤群94.3%（150/159例）、OFLX群95.9%（139/145例）、有効率の差の95%信頼区間は［－6.361%, 3.316%］であり、信頼区間の下限値が事前に規定した－10%を上回ったことから本剤のOFLX 0.3%点眼剤に対する非劣性が検証された。もう1つの主要評価項目である初診時起炎菌の消失率は、本剤群97.4%（152/156例）、OFLX群96.6%（140/145例）、消失率の差の95%信頼区間は［－2.985%, 4.754%］であり、信頼区間の下限値が事前に規定した－10%を上回ったことから本剤のOFLX 0.3%点眼剤に対する非劣性が検証された。本剤群の起炎菌（本剤群で10株以上分離された菌）別の初診時起炎菌の消失率は、*C.trachomatis* 95.8%（23/24例）、*S.epidermidis* 100%（22/22例）、*S.aureus* 100%（22/22例）、*S. haemolyticus* 94.1%（16/17例）であった。

安全性について、有害事象は、本剤群で170/277例（6.1%）19件、OFLX群で18/277例（6.5%）21件に認められたが、本剤の投与中止に至った有害事象、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。副作用は本剤群で6/277例（2.2%）6件、OFLX群で2/277（0.7%）

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

3 件に認められた。本剤群に認められた主な有害事象（発現率 1%以上）は、眼部不快感 1.4%（4/277 例）、角膜炎 1.1%（3/277 例）であり、副作用は、眼部不快感 1.4%（4/277 例）、頭痛 0.4%（1/277 例）、咽頭刺激 0.4%（1/277 例）とされ、頭痛を除いて無処置で消失した（頭痛については転帰不明）。なお、本治験では臨床検査値は測定されなかった。

＜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) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、臨床的位置付けの観点から、本剤と他のフルオロキノロン系点眼剤との相違について、データに基づいて説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤が他のフルオロキノロン系点眼剤より優れていると考えられる点は、①グラム陽性球菌に対する抗菌力が増強されたこと、②キノロン耐性菌により良好な臨床効果が期待できること、③耐性菌の発現傾向が少ないこと、④眼組織中への移行性が高いこと、⑤内眼部手術患者に対する結膜嚢内の無菌化率は高く、眼内炎の起炎菌に対する強い抗菌力を有すること、⑥起炎菌の消失効果が優れていること、⑦嫌気性菌による眼感染症に対し高い治療効果が期待できること、⑧より高い涙液中濃度を維持すること、⑨MRSA による外眼部感染症患者に対して良好な臨床効果が期待できることであり、他のフルオロキノロン系点眼剤より劣ると考えられる点は、⑩緑膿菌に対する抗菌力が劣る可能性があることである。

機構は、①～③、⑩については、非臨床試験においてこれらを示唆する結果が得られていることから、申請者の見解は概ね妥当であると考える（⑩緑膿菌に関しては、「(6) 適応菌種について」の項、参照)。しかしながら、①については、国内の細菌性結膜炎に対する LVFX 点眼剤対照比較試験（C-06*-24 試験）の結果、グラム陽性球菌に対する臨床効果の有効率は、本剤群 93.0%（80/86 例)、LVFX 群 95.7%（90/94 例）であり、*in vitro* の抗菌活性の差が臨床効果の差として示されていないこと、②、③については臨床試験で検討されていないことから、実際に予想される特徴が臨床上で認められるかについては不明であると考える。

また、④について申請者は、有色ウサギを用いた本薬 0.3%点眼剤と OFLX0.3%点眼剤とを比較した実験の結果、眼組織（角膜、房水、虹彩・毛様体）内濃度は本薬が OFLX に比し高かったこと、OFLX 以外のフルオロキノロン系点眼剤と直接比較したデータは存在しないものの、OFLX と LVFX が同程度の眼組織移行性を示すと報告されていること（あたらしい眼科 12(5): 791, 1995）より、間接的に本薬が LVFX に比較しても優れた組織移行性が得られると推測されることを根拠として説明した。

この点に関して機構は、比較された点眼剤の薬物濃度が本剤より低い 0.3%であること、結膜嚢内から房水内への移行性のパラメータとされる房水内最大濃度は、0.5%以上の濃度では LVFX が OFLX より高いと報告されていること（あたらしい眼科 12(5): 791, 1995）より、本薬が OFLX より眼組織中への移行性が高いと主張するには、検討が不十分であると考える。

さらに、機構は⑤について、国内の細菌性結膜炎に対する LVFX 点眼剤対照比較試験（C-06*-24 試験）の結果、本剤群の LVFX 群に対する非劣性が検証されただけであることから、非盲検非対照試験における結果の無菌化率に基づいて、他のフルオロキノロン系点眼剤に

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

比し内眼部手術患者に対する結膜嚢内の無菌化率は高く、眼内炎の起炎菌に対する強い抗菌力を有すると主張することは、妥当でないと考える。

次に、⑥及び⑦について申請者は、国内の細菌性結膜炎に対する LVFX 点眼剤対照比較試験（C-06*-24 試験）を、治療 8 日目、及び 15 日目における起炎菌の消失率の累積分布で追加解析した結果、本剤群が LVFX 群より有意に高かったこと（χ^2 検定、8 日目：p=0.0104、15 日目：p=0.0061）、並びに嫌気性菌の消失率において、本剤群 89.3%（50/56 例）が LVFX 群 67.4%（31/46 例）より高かったことを根拠として説明した。

機構は、起炎菌の消失率の累積分布の解析は後付け解析であり、この結果に基づき本剤の起炎菌の消失効果が優れていると主張することは妥当でないと考える。また、嫌気性菌による眼感染症に対し高い治療効果が期待できることについては、臨床試験において検出された嫌気性菌は 102 株中 93 株が *P. acnes* であること、及び嫌気性菌に対する臨床効果（有効率）の比較では、本剤群 89.3%（50/56 例）、LVFX 群 93.5%（43/46 例）であり、本剤が他のフルオロキノロン系点眼剤に比較し、嫌気性菌全体による眼感染症に対し高い治療効果が期待できると主張することは、妥当でないと考える。

機構は、申請者が有色ウサギを用いて本剤 0.3%点眼液と OFLX 0.3%点眼液の涙液中濃度が、本剤で OFLX に比し高かったことを⑧の根拠としている点について、海外第 I 相試験（C06*53 試験）では本剤点眼後の涙液中濃度が検討されているが、個体間で大きなばらつきが認められていること、並びに定量限界未満の症例が多かったことから、本剤投与により高い涙液中濃度が維持されるとすることは不適切であると考える。

なお、⑨MRSA による外眼部感染症患者に対して良好な臨床効果が期待できることについて、機構は今回提出された資料からは不明であると考える（詳細については、次項「(2)MRSA を適応菌種とすることについて」参照）。

以上より機構は、本剤は、他のフルオロキノロン系点眼剤と比較して、非臨床試験の結果より、グラム陽性球菌に対する抗菌力が増強されたこと、キノロン耐性菌に対してより良好な抗菌力が期待できること、耐性菌の発現傾向が少ないことが推測されるものの、いずれも臨床試験により検証されている事実ではないことから、本剤の臨床使用における特徴として主張できるものではないと考える。

さらに機構は、本剤と LVFX 点眼剤との臨床的位置付けについて、申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

細菌性結膜炎に対する国内 LVFX 点眼剤対照二重盲検比較試験（C-06*-24 試験）の結果から、臨床効果の有効率について本剤の LVFX 点眼剤に対する非劣性が検証され、重篤な有害事象及び視力検査及び臨床検査において両群とも大きな変動は認められず、安全性についても同様であった。さらに追加解析の結果ではあるが、本剤は LVFX 点眼剤より起炎菌の消失率が有意に高いことが示された。さらに、今回実施した国内臨床試験と同じ有効性の評価基準を用いた既承認薬（LVFX 点眼剤、GFLX 点眼剤）の承認時における結膜炎以外の疾患（眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙嚢炎、角膜炎）に対する有効性について、本剤と著しい乖離がないことを確認した。以上より、本剤は外眼部感染症に対する治療効果は、既存のフルオロキノロン系点

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

眼剤と同様の臨床効果が期待できると考える。

機構は、既存のフルオロキノロン系点眼剤と同様の臨床効果が期待できるとした回答は、概ね妥当であると考えるものの、外眼部感染症に対する他のフルオロキノロン系点眼剤との比較における本剤の位置付けについて、上記の本剤の非臨床試験の結果において認められた特徴に基づき、以下のように考える。

本剤の適応となる外眼部感染症（結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙嚢炎、角膜炎）の中で、眼瞼炎、麦粒腫の局所治療は抗菌眼軟膏が推奨され、急性涙嚢炎の治療は抗菌薬の全身投与及び切開・排膿とされていること（抗菌薬使用のガイドライン　日本感染症学会/日本化学療法学会偏　2005）、瞼板腺炎の治療は麦粒腫に準じるとされていること（点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案））から、これらの疾患に対する点眼抗菌薬の位置付けは、代替治療あるいは補助的治療であり、これらの疾患に対する点眼抗菌薬の選択は、急性細菌性結膜炎における位置付けに準じて行われるものと考える。

機構は、急性細菌性結膜炎の治療における点眼抗菌薬の位置付けについて、急性細菌性結膜炎は 7～10 日で自然治癒が期待できる疾患であり、通常点眼抗菌薬は治癒を早め、重症度を軽減するとされていること、並びに点眼抗菌薬の選択について、培養結果に基づいて行うことが原則であるが、多くの場合は臨床症状のみに基づいて治療されることから、グラム陽性菌に対して良好な抗菌力を示し、広域抗菌スペクトラムを有するフルオロキノロン系点眼抗菌剤が選択肢の 1 つとされていることから（Ophthalmology 2nd edition, Mosby, Inc., 2004、Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition, Churchill and Livingstone, 2005）、本剤が急性細菌性結膜炎治療薬選択肢の一つとなることは妥当であると考える。また、急性細菌性結膜炎の治療において局所投与が最も一般的な投与経路であり、眼軟膏よりも点眼抗菌薬の頻回投与（1 時間間隔あるいはより高頻度の投与）の方が眼組織に浸透し、組織中濃度を高く維持できるとされていること、グラム陽性菌に優れた抗菌力を有するフルオロキノロン系点眼剤の単独投与は、軽度の角膜炎に対して使用することは可能であるが、フルオロキノロン系点眼剤は視力障害を来たす恐れのある角膜炎に対してエンピリックセラピーとして投与すべきではないとされていること（Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition）から、本剤は、軽症の急性細菌性角膜炎治療のエンピリックセラピーの位置付けを有すると考える。

しかしながら、急性細菌性結膜炎は 7～10 日で自然治癒が期待できる疾患であること、結膜炎及び角膜炎の患者より分離された MSSA における CPFX 及び LVFX 耐性菌の増加が報告されていること（Am J Ophthalmol 137; 453-458, 2004）、並びに眼局所の抗菌薬投与により鼻咽頭腔に耐性 *S.pneumoniae* が出現したことが報告されていること（Br J Ophthalmol 89: 1097-1099, 2005）から、本剤に限らず、フルオロキノロン系点眼抗菌剤の急性結膜炎治療における位置付けについては、耐性菌防止の観点より見直すべきであり、既に国内の市中肺炎治療に対して、抗菌力が強く、抗菌域の広いニューキノロン系抗菌薬をエンピリックセラピーの第一選択薬としないことが推奨されている（成人市中肺炎診療ガイドライン　日本呼吸器学会 2005）。特に本薬は、非臨床試験において、キノロン耐性菌に対して抗菌力を有することが示唆されていること、並びに本剤及び GFLX 点眼剤について、現時点では耐性菌が一般的になっていないとされていること（Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition）から、本剤の特徴を生かすためには、急性細菌性結膜炎治療のエンピリックセラピーの第一選択薬と

しては使用せず、エンピリックセラピーでは効果不十分な患者に対して、薬剤感受性検査に基づいて選択されるべき薬剤であると考える。

また、緑膿菌に対する本薬の抗菌力は優れているとは言い難く、緑膿菌の関与が否定できない疾患においては、少なくともグラム染色により起炎菌の推定を行った上で、選択されるべきと考える（「(6）適応菌種について」、⑥緑膿菌の項、参照）。

本剤の位置付けについては、更に専門協議において検討したいと考える。

(2) MRSA を適応菌種とすることについて

機構は、今般の申請に際して提出された資料の中に MRSA を適応菌種として取得することを目的とした試験が計画されていないにもかかわらず、ブドウ球菌属とは別に MRSA を適応菌種として申請した根拠を説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

臨床症状から MRSA 感染症を特定できないこと、及び細菌検査による MRSA の同定には通常 3～4 日必要であるため、予め MRSA のみを対象とした臨床試験を実施することは困難であること、並びに対象疾患・選択基準、評価方法は他の起炎菌と同様であり、用法・用量についても、角膜潰瘍を除く眼感染症に対する本剤の用法・用量（1 回 1 滴、1 日 3 回、14 日間投与）で十分効果が期待できると予想されたことから、国内臨床試験において MRSA を同定するため、分離された全ての黄色ブドウ球菌に対して、オキサシリン（MPIPC）に対する薬剤感受性試験（日本化学療法学会の基準に従い、MIC4μg/mL 以上を MRSA と判定）を実施し、さらに *mecA* 遺伝子の存在を確認（PCR を行い、*mecA* の有無を検出する試薬であるジーンカラー *mecA*・*spa* を用いて確認）することで、特別に MRSA 感染症のみを対象とした臨床試験を実施する必要はないと判断した。なお、MPIPC の MIC4μg/mL 以上を示した株からは全て *mecA* 遺伝子が検出され、MIC4μg/mL 未満の株からは *mecA* 遺伝子が検出されなかったことが確認されている。

国内臨床試験において、MRSA が起炎菌の症例における臨床効果の有効率 85.7%（12/14 例）、起炎菌の消失率 92.9%（13/14 例）であり、高い有効率を示し【機構注：対象疾患 14 例の内訳は、結膜炎 7 例、眼瞼炎 4 例、麦粒腫 2 例、瞼板腺炎 1 例である】、検出された MRSA36 株に対する MIC_{90} の比較では、本薬（4μg/mL）は、LVFX（64μg/mL）と 4 管差、GFLX（16μg/mL）と 2 管差、TFLX（>16μg/mL）と 2 管差以上の抗菌力を示した。

海外臨床試験において検出された黄色ブドウ球菌を、NCCLS の基準に従い MPIPC に対する MIC4μg/mL 以上を示した株を MRSA とし、追加解析で検討した結果、起炎菌の消失が 6 例中 5 例で認められ、米国の臨床試験で検出された MRSA17 株に対する MIC_{90} は、本薬（4μg/mL）、OFLX（64μg/mL）、CPFX（>128μg/mL）であり、MRSA の薬剤感受性試験の結果は、国内臨床試験から検出された新鮮分離株と同様の結果であった。

また、キノロン耐性 MRSA によるウサギ角膜炎モデルに対し、本薬はバンコマイシンと同様な効果を有することが報告されている（Cornea 24(2):201-205,2005）。

機構は、国内臨床試験において MRSA が検出された各症例について、MRSA 感染症であると判断した根拠について説明するように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

日本眼感染症学会の制定した従来のガイドライン（日眼誌 90(3):89-93,1986）では、初診時検出された菌を推定起炎菌と定義し、複数の菌が検出された場合、その全てを起炎菌または協力菌であると推定し、全ての菌が消失した場合を菌の消失と定義している。ただし、特定菌（肺炎球菌、黄色ブドウ球菌等）が検出された場合には、その菌のみを起炎菌としている。今回の国内臨床試験においては、「点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）」を参考とし、起炎菌となる可能性の高い順に GroupⅠ、Ⅱ、Ⅲに菌種を分け、複数の菌種が検出された場合、菌量に関わらず、起炎性のより高い Group の菌種のみを起炎菌とし、同じ Group の菌種が複数検出された場合はいずれも起炎菌として採用した。その結果、国内臨床試験において 17 例（本剤群 14 例、LVFX 群 3 例）に初診時 MRSA が検出され、このうち MRSA が単独で検出された症例は 3 例であり【機構注：本試験において申請者により *S.aureus* は GroupⅠに分類する設定とされていたため、MRSA が検出された場合、すべて初診時起炎菌として採用された】、本剤が投与された 14 例中 1 例を除いて、検出菌の消失と共に症状が改善し、MRSA の消失が認められなかった 1 例では症状の改善も認められず、ほとんどの症例で起炎菌の消失と症状の推移は一致していた。以上より、初診時に検出された MRSA は当該眼感染症の起炎菌または協力菌であったと考えられた。

以上の回答に対して機構は、申請者が起炎菌の判定の参考に用いた点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）において、起炎菌となる可能性の高い順に GroupⅠ（起因性が極めて高い）、GroupⅡ（起因性が高い）、GroupⅢ（起因性が低いと考えられるため取り扱いに注意する）に菌種が分けられていること、*S.aureus* は、申請者の行った解析においては起因性が極めて高い GroupⅠとされていたのに対し、もともと参考とした同ガイドライン（案）では GroupⅡとされていることから、同ガイドライン（案）の Group 分けに忠実に従い、申請者の行った起炎性のより高い Group の菌種のみを起炎菌とする判定方法を用い、臨床試験において MRSA が起炎菌であると判定された症例 17 例について再度判定すると、GroupⅠに属する *H.influenzae*、*S.marcescens*、*S.pneumoniae* が MRSA と同時検出された各 1 例、合計 3 例は、MRSA 感染症とは判断されないこと、GroupⅡに属する *α-hemolytic streptococcus* が同時検出された 2 例、*M. catarrhalis* が同時検出された 1 例の合計 3 例は、両菌種を起炎菌と判定すべきであった症例であると考える。さらに MRSA と同時に GroupⅢに属するコリネバクテリウム属が検出された 2 例についても、菌量が MRSA（1+）に対して *Corynebacterium species*（2+）、あるいは *Corynebacterium macginleyi*（2+）であったことより、両菌種あるいはコリネバクテリウム属が起炎菌の可能性が否定できないものと考える。したがって、申請者による MRSA 感染症の判断は、一部不適切であったと判断した。

機構は、本剤の適応菌種として MRSA を別記することについて、以下の通り考える。本薬が既存のフルオロキノロン系薬より MRSA に対して優れた抗菌力を有することは、臨床試験計画前に明らかとなっていたものであり、MRSA 眼感染症に優れた効果を有することを本剤の特徴とするのであれば、MRSA を適応菌種として取得することを目的とした試験が実施されるべきであったと考える。また、*in vitro* の抗菌活性の評価において、本薬が他のフルオロキノロン系薬よりも MRSA に対して高い抗菌力を示したものの、対象疾患である急性細菌性結膜炎が自然治癒することが多い疾患であること、並びに点眼抗菌薬は MIC 以上を大幅に超える高濃度を含有していることが多いことから、薬剤耐性の程度に関わらず臨床的に有効、あるい

は起炎菌の消失と判定されることが想定される。実際に急性細菌性結膜炎を対象とした国内臨床試験において、起炎菌が MRSA と判定された LVFX 群の 3 例中 3 例においても消失が認められ、本剤に限って認められた現象ではない。また、上述の通り、臨床試験における MRSA 感染症の判定が一部不適切であること、並びに点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）において、既に全身薬として開発された薬剤については全身薬の適応菌種を考慮するとされているのに対して、経口剤が MRSA の適応を有していないことからも本剤の適応菌種に MRSA を別記することについては慎重を期すべきと考える。よって、本剤の適応菌種については、「MFLX に感性」であるという限定が付帯されることから「ブドウ球菌属」という適応菌種の中に MRSA を含むことは問題ないと考えるものの、ブドウ球菌属に加え、MRSA を別記するまでの必要性はないと考える。この機構の判断については、専門協議において検討したいと考える。

(3) 臨床データパッケージについて

機構は、海外臨床試験のデータを有効性評価のための評価資料として利用可能と判断した根拠について、説明するように求めた。

申請者は、C-06*-16、C-06*-48 試験（日本人及び白人対象）における本剤点眼後の全身薬物動態の結果、両人種間の薬物動態特性に違いが認められていないこと、日本、米国、インドの 3 地域間において環境的、習慣的な相違は若干認められるものの、いずれもキノロン系点眼剤を中心とした薬物療法が一般的であり、各国の治療体制及び治療方針に大きな相違はないものと考えられること、各地域の臨床試験に組み入れられた症例の背景において、性別分布及び年齢分布に偏りが認められたが、いずれも有効性の評価に影響しないと考えられたこと、本剤の臨床試験において検出された起炎菌は以下の通りであったことが説明された。

国内外の初診時起炎菌の比較（MITT）

	日本	米国	インド
ブドウ球菌属	198/577	168/344	71/146
肺炎球菌	20/577	48/344	6/146
インフルエンザ菌	28/577	77/344	0/146
コリネバクテリウム属	126/577	3/344	4/146
アクネ菌	155/577	−	−
アシネトバクター属	1/577	6/344	12/146
クラミジア・トラコマティス	−	4/344	24/146

さらに、国内外で検出頻度が高かった菌種のうち、代表的菌種であるブドウ球菌属（*S.aureus*、MRSA、*S.epidermidis*）、レンサ球菌属、肺炎球菌、インフルエンザ菌の各臨床分離株、並びに国内保存株（眼科感染症由来、[redacted]所有）の薬剤感受性試験の結果を比較したところ、3 地域間で乖離は認められなかった。

主要な菌種における薬剤感受性の地域別比較

S.aureus（MRSA を含む）											
国内新鮮分離株 202 株			国内保存株 100 株			米国新鮮分離株 96 株			インド新鮮分離株 59 株		
範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
0.03～8	0.06	2	≦0.06～64	0.12	4	0.016～8	0.03	4	0.016～2	0.03	1
S.epidermidis											
国内新鮮分離株 474 株			国内保存株 100 株			米国新鮮分離株 335 株			インド新鮮分離株 127 株		
範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

0.03～32　0.06　1	≦0.06～8　0.12　1	0.03～＞32　0.06　0.25	0.03～2　0.06　0.5
レンサ球菌属（日本は肺炎球菌を除くレンサ球菌属、米国及びインドは *viridans* 群）			
国内新鮮分離株 100 株	国内保存株	米国新鮮分離株 69 株	インド新鮮分離株 13 株
範囲　MIC_{50}　MIC_{90}	—	範囲　MIC_{50}　MIC_{90}	範囲　MIC_{50}　MIC_{90}
0.03～8　0.25　0.5	—	0.03～1　0.13　0.13	0.06～0.25　0.13　0.25
肺炎球菌			
国内新鮮分離株 45 株	国内保存株 100 株	米国新鮮分離株 166 株	インド新鮮分離株 11 株
範囲　MIC_{50}　MIC_{90}	範囲　MIC_{50}　MIC_{90}	範囲　MIC_{50}　MIC_{90}	範囲　MIC_{50}　MIC_{90}
0.12～0.25　0.25　0.25	≦0.06～0.25　0.12　0.25	0.016～0.13　0.06　0.13	0.06～0.13　0.13　0.13
インフルエンザ菌			
国内新鮮分離株 64 株	国内保存株 100 株	米国新鮮分離株 200 株	インド新鮮分離株
範囲　MIC_{50}　MIC_{90}	範囲　MIC_{50}　MIC_{90}	範囲　MIC_{50}　MIC_{90}	—
≦0.015～0.12　0.03　0.06	≦0.06　≦0.06　≦0.06	0.008～0.13　0.03　0.06	—

MRSA						
	国内新鮮分離株 36 株			米国新鮮分離株 17 株		
薬剤	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}	範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
MFLX	0.03～8	1	4	2～8	4	4
MPIPC	4～＞128	128	＞128	16～＞64	＞64	＞64

以上の点について、国内外における類似性が確認されたことから、有効性に関する海外のデータを利用可能であると判断したと回答した。

機構は、初診時起炎菌の薬剤感受性に大きな相違は認められなかったこと、並びに対象疾患である急性細菌性結膜炎の治療においては、局所投与される点眼剤自体の感染巣における薬物濃度が、有効性に関わる重要な要因であり、この点に関しては国内外で同一であることは、米国及びインドのいずれについても該当すると考える。さらに、米国とは、治療体制、治療方針、臨床試験における患者背景、並びに臨床試験における初診時起炎菌の分布についても類似しており、米国の臨床試験の有効性に関するデータを全て利用することは可能であると考える。また、インドに関しては、治療体制、治療方針、並びに臨床試験における患者背景について、類似性があると判断するには情報が不足しているものの、治験の枠組みの中においては大きな相違はないと推測できること、並びに臨床試験における初診時起炎菌の分布について相違が認められたものの、個々の起炎菌に対する本剤の有効性を評価することにおいては支障ないと考えられることより、インドにおける臨床試験の個々の起炎菌に対する有効性に関するデータを利用することは可能であると判断した。

(4) 用法・用量の設定根拠及びその妥当性について

1) 投与日数及び投与回数の設定根拠について

機構は、細菌性結膜炎対象の海外臨床試験において、点眼回数を１日２回から検討を始め、その後１日３回へ変更した経緯と根拠、及び３日間点眼から検討を始め、その後４日間点眼へ変更した経緯と根拠について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

非臨床試験の結果、本薬 0.3%点眼液は OFLX 0.3%点眼液に比較して、角膜、房水内濃度が 2～3 倍高い濃度で推移したこと、及び涙液中濃度において、眼感染症の主要起因菌の 1 つである黄色ブドウ球菌に対する MIC_{50} 以上の濃度を長時間維持したことから、OFLX 点眼剤の用法である１日４回点眼よりも投与回数を減らせる可能性が示唆されたため、第Ⅱ相試験（C-06*-02 試験）において本剤の用法を１日２回点眼とした。また、点眼期間については

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

第Ⅱ相試験（C-06*-02 試験）が患者における初めての試験であることから、安全性等を考慮して細菌性結膜炎に対する抗菌点眼剤臨床試験の最短の治療期間を設定すべきであると判断し、3 日間と設定した。第Ⅱ相試験（C-06*-02 試験）の結果、初診時起炎菌の消失率は、本剤 1 回 1 滴群 77.8%（21/27 例）、プラセボ 1 回 1 滴群 39.1%（9/23 例）、臨床症状の消失率は、本剤 1 回 1 滴群 77.8%（21/27 例）、プラセボ 1 回 1 滴群 37.5%（9/24 例）であり、本剤群とプラセボ群で有意な差が認められ（χ^2検定、それぞれ p=0.005、p=0.004）、安全性についても問題がないことが確認された【機構注：本試験においては、7 日目に評価が行われている】。しかしながら初診時起炎菌の消失率が十分な結果でないため、次に実施された第Ⅲ相試験（C-06*-55 試験）では、さらに高い初診時起炎菌の消失率を期待して点眼回数及び点眼日数を変更することとし（1 回 1 滴を 1 日 3 回、4 日間点眼）、FDA との"End of Phase Ⅱ Meeting"において支持を得た後に実施した海外第Ⅲ相試験（C-06*-55 試験）では、9 日目における初診時起炎菌の消失率は本剤群 81.6%（111/136 例）、プラセボ群 67.4%（93/138 例）であり、本剤群とプラセボ群で有意な差が認められたが（χ^2検定、p=0.007）、臨床症状の消失率は本剤群 82.5%（113/137 例）、プラセボ群 74.3%（101/136 例）と、両群間で有意差は認められなかった（χ^2検定、p=0.099）。しかしながら、Therapeutic response（9 日目に眼脂、充血及び細菌が検出されなかった症例）は、本剤群 73.0%（100/137 例）、プラセボ群 57.4%（78/136 例）で、有意差が認められた（χ^2検定、p=0.007）。

以上、海外第Ⅲ相試験において、本剤 1 回 1 滴、1 日 3 回の用法・用量の効果が確認されたこと、並びに健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（C-06*-53 試験）において、本薬 0.5%点眼液を単回投与時の平均涙液中濃度は、時点間及び個体間で大きな差が認められるものの、平均値では 8 時間以上抗菌力を保つ涙液中濃度が維持されることが示されたことより、国内で実施予定の臨床試験における用法・用量を、1 回 1 滴 1 日 3 回と設定した。

機構は、さらに高い初診時起炎菌の消失率を期待して点眼回数及び点眼日数を変更したにもかかわらず、第Ⅲ相試験では臨床症状の消失率で有意差が認められなくなったことから、本剤の用法について 1 日 2 回を 3 日間から 1 日 3 回を 4 日間に変更した意義は示されなかったと考える。また、海外第Ⅰ相試験（C-06*-53 試験）の結果では、時点間及び個体間の本薬の涙液中濃度が大きく異なり、8 時間以上抗菌力を保つ涙液中濃度が維持されたと判断できないことから、本試験結果をもって点眼回数を 3 回とした根拠とすることは妥当でないと考える。

さらに機構は、用法・用量の妥当性について、PAE 及び PK/PD パラメータを踏まえた上で説明するように求めた。

申請者は、以下のよう回答した。

本薬の各種標準菌に対する PAE は、MIC の 10 倍濃度で 2～3 時間であり、本薬 0.3%点眼液の有色ウサギを用いた涙液中濃度試験では、投与後 6 時間までは主要起因菌である黄色ブドウ球菌の MIC_{90}（0.12μg/mL）の約 10 倍、肺炎球菌の MIC_{90}（0.25μg/mL）の約 5 倍の濃度を維持することが示されていることから、これらの菌に対して約 2 時間の PAE を有していると推測される。ウサギとヒトの涙液中の濃度はほぼ同様のパターンを示すことが報告されていること（日眼誌 98;721,1994）、及び臨床では本薬 0.5%点眼液が使用されることから更なる効果の持続が期待できるため、1 日 3 回投与が妥当と考えられた。

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

機構は、抗菌薬の用法・用量は、PK/PD パラメータ及び PAE との関係を考慮した上で設定するべきであり、特にキノロン系抗菌薬の細菌学的効果と相関性が高いとされる PK/PD パラメータ（AUC/MIC、C_{max}/MIC）を踏まえた考察も必要であったと考える。しかしながら、点眼液は、瞬目、あるいは点眼刺激による涙液分泌亢進等の要因により、結膜嚢内からの排泄が促進されることが知られており、これらの要因が海外第Ⅰ相試験（C-06*-53 試験）において認められたように、涙液中薬物濃度の時点間及び個体間の大きな相違が生じる可能性があると考えられ、抗菌点眼剤においては涙液中薬物濃度による PK/PD パラメータの評価が、実際の臨床効果と相関性が認められない可能性も推測される。以上の検討結果を踏まえて、国内外の臨床試験において、1 日 3 回点眼の用法で本剤の有効性及び安全性が確認できたこと、並びに点眼時に確実に結膜嚢内へ滴下されない場合を考慮すると、1 日 3 回点眼の方が 1 日 2 回点眼よりも有用な可能性はあると考え、1 日 3 回点眼の用法については了承した。

2) 眼科周術期の無菌化療法における用法・用量の設定について

機構は本剤の特徴を踏まえた上で、眼科周術期の無菌化療法における用法・用量の設定の妥当性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

手術前における用法・用量は、既存のフルオロキノロン系点眼剤と同様に、汎用性抗生物質等点眼液の評価基準（1985）に基づき 1 日 5 回、2 日間点眼と設定した。本剤は抗菌力が強く、組織移行性が高いことから、既存のフルオロキノロン系点眼剤と比べて同じ用法・用量で無菌化率が高くなると考えた。眼科周術期の無菌化療法試験（C-06*-26 試験）の結果、本剤の無菌化率は 85.0%（68/80 例）であり、既存のフルオロキノロン系抗菌剤〔LVFX 点眼剤 70.0%（35/50 例）、GFLX 点眼剤 74.1%（43/58 例）〕より高かった。また、本試験開始前に健康成人を対象とした 1 日 8 回、2 週間投与試験により安全性を確認しており、手術前における用法・用量設定は妥当であると考える。

術後における用法・用量は、医療の現状に合わせ、外眼部感染症治療と同様に 1 日 3 回、14 日間点眼と設定した。本用法によりほとんどの細菌の MIC_{90} を超える涙液中薬物濃度が維持されること、同じ用法で臨床試験を実施した GFLX 点眼剤と同様に高い無菌化率が得られたこと〔本剤 98.9%（92/93 例）、GFLX 点眼剤 96.5%（55/57 例）〕、点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）において最長の投与期間が 14 日間と設定されていること、並びに白内障の術後感染症は通常 2 週間以内に発症することから、妥当な設定であると考える。

機構は、より高い無菌化率を期待して他剤と同じ用法・用量に設定したことについては概ね了承するものの、申請者の主張する本薬の眼組織への移行性が高いこと、あるいは高い涙液中濃度を維持することが期待できるのであれば、本剤の特徴を示す開発を行うべきであったと考える。

3) 「症状により適宜増減」の設定について

機構は、点眼回数を「症状により適宜増減」と設定することについて、具体的にどのようなケースを想定しているのか、並びにその際の有効性・安全性について説明するように求めた。

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

申請者は、以下のように説明した。

外眼部感染症治療においては、通常1日3～4回の点眼治療が行われるが、同じ疾患であっても症状によっては抗菌点眼剤の点眼回数を増やして治療を行う場合がある。具体的には、①角膜感染症の場合、重症化を防ぐために早期の治療が必要であり、患部の薬物濃度を高く維持するため（眼の感染・免疫疾患：28-33,1997）、②炎症が強いために流涙が著しい場合、点眼した薬液が流涙に洗い流されることから、結膜嚢内の薬物濃度を維持するため、③涙嚢炎の場合、解剖学的に点眼液の到達しにくい部位であることから、治療効果を高めるため、④麦粒腫で化膿性の症状、あるいは結膜炎等で眼脂が著しい場合、早期殺菌及び症状の改善を得るため、等である。また、治療により臨床症状が軽減された場合、点眼回数を減らし、完治するまで治療を継続する場合がある。

本剤の臨床試験では、角膜感染症に対する治験では眼感染症学会制定のガイドラインに「重症度に応じて点眼回数など適宜増減できるようにしておくべきである」旨の記載があること、並びに臨床においても角膜感染症に対しては、他の感染症よりも頻回に点眼される場合が多いという報告（眼科ケア 1(4):49-52,1999）があることから、点眼回数を増やした角膜感染症対象の臨床試験（C-06*-25試験）を「1回1滴、1日3回、ただし、症状に応じて最大1日8回まで増量できる。」の用法・用量で実施した。その結果、全ての症例が1日4回以上の点眼を行ったこと、及び半数以上の症例が症状に応じて点眼回数を調節していたことが確認され、臨床効果の有効例が、角膜上皮炎で3/3例、角膜潰瘍で6/7例、初診時起炎菌消失例が、角膜上皮炎で3/3例、角膜潰瘍で5/7例に認められ、角膜感染症に対しても高い有効性が確認された。なお、既承認のキノロン系抗菌点眼剤の用法・用量には、「症状により適宜増減する。」との記載がある。

機構は、本剤の1日8回点眼までの安全性について、角膜感染症を対象に臨床試験（C-06*-25試験）においては4例のみ（投与日数1日、2日、3日、7日）の検討であるものの、日本人健康男子12例を対象とした頻回投与第Ⅰ相試験（試験番号C-06*-22）において、14日間投与で確認されていること、並びに臨床的に点眼回数を増やす必要がある場合があることは認識しており、申請者の説明を概ね了承した。しかしながら、点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）において、涙嚢炎は「全身薬が必要になることもある疾患である」、麦粒腫、及び角膜炎（角膜潰瘍）は、「点眼抗菌薬のみの治療では不十分であることも多い」と記載されており、これらの疾患に対して本剤を投与する際には、効果不十分時は安易な点眼回数の増加のみで対処するのではなく、全身的抗菌薬投与の併用の必要性についても十分検討すべきと考える。

(5) 至適濃度の設定根拠及びその妥当性について

機構は、本剤の至適濃度を0.5%と設定した根拠及びその妥当性について、説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

キノロン系抗菌薬は良好な抗菌活性を示すが、特に中性付近の溶解性が低いため、海外ではCPFX点眼剤及びOFLX点眼剤共に0.3%溶液として承認され、LVFX点眼剤は0.5%溶液として開発中の状況であったこと、また、本薬は *in vitro* 抗菌力試験において、グラム陽性、グラム陰性、嫌気性、クラミジアの標準株に対し良好な抗菌活性を示したこと、並びに眼組織移行

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

性試験において、本薬 0.3%溶液は OFLX0.3%溶液より高い組織移行性と涙液中濃度の維持が認められたことから、本薬 0.5%点眼液で既存のキノロン系点眼剤を上回る効果が得られると期待し、本薬 0.5%溶液を最高濃度としてウサギ角膜炎モデルでスクリーニング試験を実施した。その結果、黄色ブドウ球菌モデルでは、0.2%溶液で生菌数の減少はほぼピークに達し、緑膿菌モデルでは 0.5%溶液で 99.9%以上の生菌数減少がみられた。また、黄色ブドウ球菌に対する殺菌作用の発現時間を本薬 0.3%溶液と CPFX0.3%溶液を比較した予備試験においても、本薬の早期の作用発現が確認された（[redacted]社内資料、19[redacted]）。以上より、本薬 0.5%溶液が推奨濃度となることが示唆され、海外ではこの濃度を用いて臨床試験を開始し、有効性が検証された。なお、ウサギ 1 カ月点眼投与毒性試験において無毒性量は 3%溶液であったが、本試験は、用量設定に関するウサギ角膜炎モデル試験及び組織内濃度試験が終了し、0.5%溶液が臨床推奨濃度であると考えられた後に、0.5%溶液の安全性及び安全域を検討するために実施されたものである。

国内での臨床試験を計画した時点で、米国では非臨床試験、第Ⅱ相試験（C-06*-02 試験）及び第Ⅲ相試験（C-06*-55 試験）の結果が得られており、本薬 0.5%点眼液で高い有効性が確認されていたこと、並びにこの段階で 0.5%を超える濃度の製剤の検討はなされていなかったことより、国内においても 0.5%点眼液で臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性を確認した。

機構は、耐性菌選択の観点や早期治療の期待等から、更なる高濃度について検討されるべきであったとは考えるものの、検討された濃度の中では 0.5%点眼液が最も有効性が高い可能性があることより、申請者の回答を概ね了承した。

(6) 適応菌種について

機構は、国内新鮮分離株による検討数が少ないにも関わらず、国内保存株での検討がなされていない理由、並びに NCCLS 法で測定した値と日本化学療法学会微量液体希釈法（以下、化療学会標準法）で測定した値の比較可能性について説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

申請菌種のうち、国内新鮮分離株による検討数が少ないにも関わらず、国内保存株での検討がなされていない理由は、モルガネラ・モルガニー、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、トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）については、眼感染症由来の国内保存株が試験実施当時入手できなかったためである。

また、NCCLS 法で測定した値と日本化学療法学会法で測定した値の比較可能性について、両方法とも微量液体希釈法で実施したため、①測定用培地組成（Mg^{2+}濃度の相違）、②菌の接種量（化療学会標準法が約 10^4CFU/well、NCCLS 法が 5×10^4CFU/well）、③判定方法（発育陽性・陰性の定義）の相違点が認められるが、接種菌量の差による本薬の抗菌力に差は認められていないことから同一の方法と見なせると考える。

さらに、同一菌株の薬剤感受性を 2 つの方法で測定、比較した公表論文がないため、国内臨床試験で検出された新鮮分離株の薬剤感受性検査（日本化療学会標準法）の精度管理で使用した精度管理基準株の薬剤感受性検査の成績と、国内眼感染症由来保存株の薬剤感受性検査（NCCLS 法）の精度管理で使用した精度管理基準株の薬剤感受性検査の成績を比較した結果、両測定方法による MIC 測定値に大きな差は認められなかった。

機構は、NCCLS 法と日本化学療法学会学会標準法の比較【機構注：嫌気性菌を除く】の申

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

請者の説明については、培地組成等、相違点について見解が述べられていない点があること、菌種により影響の大小が異なる可能性があることから、異なる測定法によって測定された感受性データをひとつのデータパッケージ内で用いるのであれば、相関性について菌種ごとに確認しておく必要があったと考える。しかしながら、いずれの試験においても臨床的にも優れた効果が得られていることから、本剤の有効性については大きな問題はないと考える。

さらに機構は、実施された臨床試験において、臨床評価症例が著しく少ない菌種を適応菌種として申請した根拠について、申請者の見解を示すように求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内臨床試験における集積症例数が 3 例未満の菌種について、適応菌種として申請した根拠を菌種ごとに以下に示す。

① ミクロコッカス属

国内臨床試験で起炎菌としての検出例は認められなかったが、海外臨床試験で検出された 8 例全例の起炎菌消失が認められた。国内保存株 12 株に対する本薬の MIC_{90} は 0.5μg/mL で GFLX と同一、LVFX 及び TFLX に比し 2 管優れていた。

② シトロバクター属

国内臨床試験で起炎菌としての検出例は認められなかったが、海外臨床試験で検出された 2 例の起炎菌消失が認められた。国内新鮮臨床分離株に対する本薬の MIC は≦0.06μg/mL であり、他のキノロン系薬と同程度であった。国内保存株 9 株に対する本薬の MIC は≦0.06～0.12μg/mL で、キノロン系薬全て良好な抗菌力を示した。

③ エンテロバクター属

国内臨床試験で起炎菌としての検出例は認められなかったが、眼科周術期の無菌化療法試験で検出された 1 株、及び海外臨床試験で検出された 2 株の起炎菌消失が認められた。国内新鮮臨床分離株 2 株に対する本薬の MIC は 0.12μg/mL、0.5μg/mL であり、他のキノロン系薬と同程度であった。国内保存株 72 株に対する本薬の MIC は≦0.06～4μg/mL で、他のキノロン系薬と同程度の抗菌力を示した。

④ モルガネラ・モルガニー

国内臨床試験で起炎菌としての検出例は認められなかったが、眼科周術期の無菌化療法試験で検出された 1 株、及び海外臨床試験で検出された 2 株の起炎菌消失が認められた。国内新鮮臨床分離株 1 株に対する本薬の MIC は 0.25μg/mL であり、他のキノロン系薬と同程度であった。

⑤ シュードモナス属

国内臨床試験で起炎菌としての検出例は認められなかったが、インドの臨床試験で検出された 1 例の起炎菌（*Pseudomonas oryzihabitans*）の消失が認められた。国内新鮮臨床分離株 1 株に対する本薬の MIC は 1μg/mL であり、CPFX を除いた他のキノロン系薬と同程度であった。国内保存株 76 株に対する本薬の MIC は≦0.06～4μg/mL で、他のキノロン系薬と同程度の抗菌力を示した。

⑥ 緑膿菌

国内臨床試験で起炎菌としての検出例は 1 例で有効以上と判定され、起炎菌の 1 株は消失

した。海外臨床試験で検出された6例中4例の起炎菌消失が認められた。国内新鮮臨床分離株6株に対する本薬のMICは0.5〜8μg/mLであり、他のキノロン系薬と同程度であった。国内保存株100株に対する本薬のMIC_{90}は4μg/mLで、CPFX及びTFLXを除く他のキノロン系薬と同程度の抗菌力を示した。国内外の臨床分離株のMIC_{50}比較において、本薬の感受性に大きな乖離はないものと考えられた【機構注：MIC_{50}で比較すること自体適切ではないが、そもそもMICで比較できるだけの検討数がなかった（<緑膿菌を適応菌種とすることについて>の項、参照）。】。

⑦ バークホルデリア・セパシア

国内臨床試験で起炎菌としての検出例は1例で有効以上と判定され、起炎菌の1株は消失した。海外臨床試験では起炎菌として確認されなかった。国内新鮮臨床分離株2株に対する本薬のMICは0.25μg/mLであり、他のキノロン系薬と同程度であった。

⑧ ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア

国内臨床試験で起炎菌として1例で検出され有効以上と判定され、起炎菌の1株は消失した。海外臨床試験では起炎菌として確認されなかった。国内新鮮臨床分離株4株に対する本薬のMICは0.12〜2μg/mLであり、他のキノロン系薬と同程度であった。

⑨ アシネトバクター属

国内臨床試験で起炎菌として1例で検出され有効以上と判定され、起炎菌の1株は消失が確認された。海外臨床試験では起炎菌として18例で確認され、全例で起炎菌は消失した。国内新鮮臨床分離株4株に対する本薬のMICは0.03又は0.06μg/mLであり、他のキノロン系薬と同程度であった。国内保存株100株に対する本薬のMIC_{90}は≦0.06〜32μg/mLで、他のキノロン系薬と同程度の抗菌力を示した。国内外の臨床分離株のMIC_{90}の比較において、本薬の感受性に大きな乖離はないものと考えられた。

⑩ トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）

本菌種は、封入体結膜炎の起炎菌とされている。現在では新生児結膜炎の約10%、成人の急性濾胞性結膜炎の3〜5%が本菌によるものとされている（眼微生物事典 メジカルビュー社:110-117,1996）。国内臨床試験で検出例は無かったが、海外臨床試験では起炎菌として28例（米国4例、インド24例）で確認され、それぞれ50.0%（2/4株）、95.8%（23/24株）が消失した。標準株3株に対する本薬のMICはいずれも0.063μg/mLであり、他のキノロン系薬（SPFX、TFLX）と同程度であった。抗菌点眼剤によるクラミジア結膜炎の治療は困難と考えられてきた。しかしながら、クラミジア結膜炎は難治性の疾患であり、効果の持続を期待して眼軟膏が処方されるが、コンプライアンスの悪さを勘案すると、十分な治療が行われていない可能性がある。本菌種の治療では、抗菌力と共にコンプライアンスも考慮すべきであり、疾患の重症度により適宜増量が必要となる可能性はあるが、海外で実施した試験で多くの症例で有効性が評価され、米国で適応を取得している。

なお、点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案）において、①については、起因性が低い菌種、②〜⑨については、結膜炎、涙嚢炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）の起炎菌とされている。

機構は、緑膿菌及びトラコーマクラミジアを適応菌種とすべきかについては、さらに検討を要すると考える。一方、緑膿菌及びトラコーマクラミジアを除いては、申請者の回答を概ね了

承するものの、製造販売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して情報収集する必要があると考える。

＜緑膿菌を適応菌種とすることについて＞

機構は、緑膿菌に対する適応は以下のように考える。ヘモフィルス属を除くグラム陰性桿菌は、急性細菌性結膜炎の起炎菌となることはほとんどないが、緑膿菌は、急性細菌性角膜炎としてはグラム陰性桿菌の中で最多であり、特に重症化しやすいとされている（Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition, Churchill and Livingstone, 2005）。角膜炎では点眼抗菌薬のみの治療では不十分であることも多いため（点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン（案））、点眼抗菌薬が緑膿菌の適応を取得するためには、十分な抗菌力を示すデータが存在する、あるいはそれを支持する根拠が示される必要があると考える。以上を踏まえると、本薬は他のフルオロキノロン系抗菌薬に比し緑膿菌に対する抗菌力が劣ること、国内外の新鮮分離株を合わせても検討数が少なく、臨床試験において本剤の緑膿菌による外眼部感染症に対する有効性が確認されたとは判断できないこと、並びに同ガイドライン（案）において、適応菌種の決定は既に全身薬として開発された薬剤については全身薬の適応菌種を考慮するとされているが、本薬経口剤は緑膿菌の適応を有していないことから、今回提出された資料に基づき、本剤の適応菌種として緑膿菌を含めることは困難であると考える。この機構の判断については、専門協議において検討したいと考える。

＜クラミジア・トラコマティスを適応菌種とすることについて＞

クラミジア・トラコマティス結膜炎に対して、海外臨床試験では、本剤を 1 回 1 滴、1 日 3 回、4 日間の用法・用量で、28 例中（米国 4 例、インド 24 例）、それぞれ 50.0%（2/4 株）、95.8%（23/24 株）で起炎菌が消失し、*in vitro* の抗菌力の評価においても、良好な結果が得られた（標準株 3 株に対する本薬の MIC はいずれも 0.063μg/mL）とされている。以上より、機構は、本剤のクラミジア・トラコマティス結膜炎に対する有効性は示唆されていると考えるものの、本剤の適応菌種としてクラミジア・トラコマティスを含めることについては、クラミジア・トラコマティス結膜炎の治療における点眼抗菌薬の位置付け、並びに本剤の用法・用量設定が明確にされていないことに、問題があると考える。

クラミジア・トラコマティス結膜炎の治療における点眼抗菌薬の位置付けについて、米国の教科書においては、成人封入体結膜炎治療の標準は抗菌薬の全身投与であり、全身投与を受ける患者は局所投与を受ける必要はないとされている。また、新生児のクラミジア結膜炎には局所の抗生剤投与が成人より有効であるとされているものの、局所治療薬としてエリスロマイシン（EM）又はテトラサイクリン（TC）眼軟膏を投与すること、さらに肺炎又は耳炎等の合併の可能性を考慮して、抗菌薬の全身投与を行うことが記載されている（Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition, Churchill and Livingstone, 2005）。一方、国内の教科書（今日の眼科治療指針　2002、標準眼科学　第 9 版　医学書院）においては、抗菌薬の全身投与と眼軟膏又は点眼抗菌薬の併用が記載されており、点眼抗菌薬が標準的治療の一部として位置付けられているかは不明であるものの、少なくとも使用実態は存在すると考えられる。

しかしながら、国内での抗菌点眼剤の用法・用量について、OFLX、EM、あるいは TC を 1 時間ごとに点眼、投与期間については 8 週間（新しい眼科 17（臨増）,178-180,2000）と記載

されており、臨床試験における本剤の用法・用量、及び投与期間（1 回 1 滴、1 日 3 回を 4 日間）とは大きく異なり、用法・用量、及び投与期間の検討が不十分であると考えることから、機構は、本剤の適応菌種としてクラミジア・トラコマティスを含めることは困難と考える。この機構の判断については、専門協議において検討したいと考える。

(7) 新生児及び乳幼児への適応について

機構は本剤の投与対象に乳幼児が含まれていることについて、国内臨床試験における乳幼児の症例数が少ないことから、乳幼児に対する本剤の安全性について、非臨床及び臨床試験の結果から説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

非臨床試験の結果では、米国において実施された幼若犬、並びに成犬を用いた 4 週間経口投与毒性試験を比較した結果、本質的な毒性出現に差は認められず、眼の毒性では成犬でより感度が高かった。また、トキシコキネティクスデーターにおいても、幼若犬と成犬との差は認められなかった。ヒトの眼組織の発育は、妊娠 6 カ月にほぼ完成し、生後 1 カ月以上で成人と同様の構造を示すとされていることから（眼科学体系 小児と眼、中山書店）、当該患者層に対する本剤による眼組織発達障害の可能性は少ないと考えた。

臨床試験の結果では、細菌性結膜炎を対象とした海外臨床試験（C-06*-02 試験、C-06*-46 試験、C-06*-55 試験、C-06*-34 試験、C-06*-66 試験）において、乳幼児患者 66 例及び新生児患者 100 例、計 166 例に対する安全性の検討が行われた。乳幼児患者 66 例には 32 件の有害事象が発現し、眼局所の有害事象は、結膜炎、角膜浸潤、眼充血、涙道閉塞、及び眼瞼浮腫が各 1 例、眼局所以外の主な有害事象は、中耳炎 5 例、発熱 4 例、咳嗽増加 3 例、鼻炎 3 例、及び感染 2 例であった。このうち副作用は眼充血及び眼瞼浮腫の 1 例で、いずれも軽度で、無治療で回復した。新生児患者 100 例には 29 例に有害事象が発現し、眼局所の有害事象は、流涙 3 例、眼充血 2 例、及び涙道閉塞 1 例、眼局所以外の主な有害事象は、発疹、外科及び内科処置、鼻炎、及びおくび、各 2 例であった。このうち副作用は眼充血 2 例で、いずれも軽度で、無治療で回復した。国内臨床試験（C-06*-93 試験）において、乳児患者 7 例中 1 例に有害事象（結膜炎）が発現し、本剤との因果関係は否定された。以上の国内外の臨床試験における結果より、乳児期以下【機構注：乳幼児及び新生児】の患者に対する本剤の安全性に問題はないものと考えた。

さらに機構は、本剤の米国の添付文書において、「1 歳未満の患児に対する本剤の有効性及び安全性は確立されていない」と記載されるに至った経緯について、説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

米国における 1 カ月未満の細菌性結膜炎が疑われる新生児を対象とした CPFX 点眼剤対照比較試験（C-06*-34 試験）の結果に対して、FDA から有効性について early clinical cure rate（5 日目：53%）が通常のプラセボ群（約 70%）と比較して低いため、1 カ月齢未満の新生児を対象に、頻回点眼による追加試験が推奨されたものの、プラセボ群の clinical cure rate の 70%については、1 歳以上の患者についての目安であり、1 カ月未満の患者には適用されないと考えること、米国においては全ての新生児に対して予防的に硝酸銀、エリスロマイシンまたはテトラサイクリンを点眼し、さらに新生児眼炎と診断された場合は全身的抗生剤投与を行うため、臨床試験の実施は困難であると考え、追加臨床試験は実施しなかった。また、1 カ月以

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

上 2 歳未満の 37 例の小児に対する安全性が確認されたが（C-06*-02 試験、C-06*-46 試験、C-06*-55 試験）、1 カ月以上 1 歳未満の症例は 37 例中 4 例と評価するためには不十分であったため、米国の添付文書においては上記の記載がなされた。国内の添付文書（案）の小児等への投与の記載については、海外臨床試験において新生児及び乳児に対する安全性が確認されたが、国内臨床試験で乳児以上の安全性は検討されたものの、未熟児及び新生児に対する安全性は検討されていないため、「低出生体重児又は新生児に対する安全性は確立していない」とした。

機構は、新生児及び乳幼児に対する本剤の適応について、以下のように考える。

国内臨床試験において乳幼児患者は 7 例のみであり、国内における本剤の新生児及び乳幼児に対する有効性及び安全性のデータが不足していると考える。しかしながら、安全性については、米国における臨床試験において、新生児 100 例及び乳幼児 66 例の患者において本剤の安全性が検討され、臨床的に大きな問題は認められていないこと、有効性については、FDA は CPFX 点眼剤対照比較試験（C-06*-34 試験）の結果に対して、early clinical cure rate が低いことから、新生児における本剤の有効性を問題としているものの、9 日目の症状改善率及び初診時起炎菌の消失率は、対照薬の CPFX 点眼剤と類似した結果が得られている。本剤については、成人において民族差はないと判断されているものの、新生児の細菌性結膜炎の起炎菌分布及びその感受性分布の異同についてはデータが示されておらず、現在、申請者に照会を行っている。安全性の観点からは、民族差が生じる要因は検出されていないことから、新生児の細菌性結膜炎の起炎菌分布及びその感受性分布に相違がないことが確認されれば、外国人乳幼児における臨床試験成績から日本人乳幼児の安全性・有効性は予測可能であると考える。さらに新生児の産道感染等による細菌性外眼部感染症に対する治療機会が臨床現場で増えている状況を踏まえると、製造販売後において、新生児及び乳幼児に対する本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした特別調査を実施することは必須であると考える。この機構の判断については、専門協議において更に検討したいと考える。

(8) 安全性について

機構は、海外で報告されている副作用（有害事象）について臨床試験及び市販後データを含め精査し、国内外で認められている副作用（有害事象）のプロファイル及び発現頻度に違いはないか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外の市販後調査（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月における販売本数 7,900,000*本を総投与例数と仮定）における有害事象の集計、海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験における有害事象の集計（総症例数 993 例）、並びに国内臨床試験における有害事象の集計（総症例数 586 例）を比較した。市販後調査における有害事象の発現頻度が、本剤の総販売本数に基づき算出したため低くなり、臨床試験と市販後調査の結果を直接比較することは困難であるが、国内臨床試験において発現頻度の高かった眼痛（3.1%）は、海外臨床試験において 0.5%、海外市販後調査において 0.000151%に認められた。その他、国内臨床試験において比較的発現頻度の高かった有害事象として、眼局所では、結膜炎（2.6%）、角膜炎（0.9%）、眼局所以外では、味覚異常（1.4%）、下痢（0.7%）、頭痛（0.5%）が認められたが、いずれの有害事象とも、海外の市販後調査、並びに海外の臨床試験においても報告されていた。以上より、国内外で有害事象のプロファイル及び発現頻度に違いはないと考える。

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

さらに機構は、本薬の経口剤においてアナフィラキシー関連有害事象の発現頻度が、他のキノロン系薬より高いことが懸念されていることから、本剤によるアナフィラキシー関連有害事象の発現について調査し、説明するように求めた。

申請者は、「過敏症」あるいは「アレルギー反応」の有害事象は、本剤の国内臨床試験においては報告されていないこと、海外臨床試験において「アレルギー反応」が 1 例報告されたが、本剤との因果関係は否定されたこと、市販後調査において「アナフィラキシー反応」の報告はなく、「過敏症」の 7 例（いずれも重篤でない）が報告されたのみであることから、本剤が他のキノロン系抗菌点眼剤に比較して、「過敏症」あるいは「アナフィラキシー反応」の発現頻度が高いという懸念はないと考える旨回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

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、治験総括報告書本文中に誤記、記載不備等が散見されたものの、申請資料の見直し及び訂正を行ったことにより、提出された資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

２．GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

以上のような審査の結果、本剤は申請された眼感染症の主たる起炎菌に対し、抗菌力を有し、また、安全性上も問題は検出されていないと考える。しかしながら、緑膿菌やトラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）を本剤の効能・効果に含めるか否かについては、専門委員の意見も踏まえた上で判断したい。

審査報告（2）

平成 18 年 5 月 8 日

Ⅰ．申請品目

［販　売　名］　ベガモックス点眼液 0.5%
［一　般　名］　塩酸モキシフロキサシン
［申　請　者］　日本アルコン株式会社
［申請年月日］　平成 16 年 12 月 22 日

Ⅱ．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) 本剤の臨床的位置付けについて

機構は、本剤が他のフルオロキノロン系点眼剤より優れている点として、①グラム陽性球菌に対する抗菌力が増強されたこと、②キノロン耐性菌に、より良好な臨床効果が期待できること、③耐性菌の発現傾向が少ないこと等であるとする申請者の主張について、非臨床試験において上記の点を示唆する結果が得られてはいるものの、臨床試験により検証されている事実ではないこと等の理由から、現状では、本剤の特徴として主張できるものではないと判断した。また、緑膿菌に対する抗菌力が弱いことからも、緑膿菌の寄与が否定できないような病態においては、エンピリックセラピーとして使用すべき薬剤ではないと考え、本剤は、申請されたすべての適応症に対するエンピリックセラピーへの使用を推奨するものではないと判断した。

以上の判断は専門委員より支持され、機構は申請者に対して、本剤の臨床的位置付けは他のキノロン系抗菌点眼剤と同等であり、本剤の優れていると思われる点の過大なアピール（他のキノロン系抗菌点眼剤に比べ抗菌力が強い、眼組織内移行が良好、等）を行わないこと、並びに本剤が適応を有さない緑膿菌、クラミジア・トラコマティス感染等が疑われる症例（患者背景、重症度により予測がつくケース）及び角膜炎患者に対しては、本剤投与前に菌の培養を行い、起炎菌を確認した上で本剤使用の是非を検討する旨の注意喚起を添付文書上で行うことを指示した。

これに対して申請者は、添付文書における【薬効薬理】2. 抗菌作用の項における「ブドウ球菌属、肺炎球菌に対し、他のキノロンに比べ強い抗菌力を示した。」の記載を削除すること、及び【使用上の注意】1. 一般的注意の項において「本剤が適応を有さない菌種による感染が疑われる場合には、原則として起炎菌の確認等を行うことにより、本剤使用の是非を検討することが望ましい。」と記載すると回答し、機構はこれを了承した。

（2）適応菌種について

機構は下記の菌種については、以下の理由により本剤の適応菌種とすることは困難であると判断した。

① 緑膿菌

・ 他のフルオロキノロン薬よりも抗菌力が劣る。
・ 検討症例数が少なく、有効性評価が困難である。
・ 塩酸モキシフロキサシンを有効成分とする経口剤「アベロックス錠 400mg」で緑膿菌の適応を有していない。
・ 米国でも本剤の適応菌種として認められていない。

② クラミジア・トラコマティス
・ 他の抗菌点眼液で一般的に行われている1日複数点眼ではなく、本剤の用法・用量は1回1滴、1日3回4日間とされており、また、その用法・用量、投与期間の検討も不十分である。

③ MRSA
・ MRSA を適応菌種として取得することを目的とした試験が計画されていない。
・ MRSA 感染症の診断が適切ではなかった。
・ 塩酸モキシフロキサシンを有効成分とする経口剤「アベロックス錠 400mg」で MRSA の適応を有していない。
・ 適応菌種として「MRSA」を特記するだけの特徴はなく、一般的な記載「モキシフロキサシンに感性のブドウ球菌属」の記載で十分である。

以上の判断は専門委員より支持され、機構は申請者に対して、上記3菌種を本剤の申請効能・効果から削除することを指示し、申請者はこれを了承した。

なお、MRSA を適応菌種として取得することを目的とした臨床試験が行われなかった理由に関する申請者の回答について、試験の実施困難性を考慮すると受け入れられるものであるとの意見も専門委員より述べられた。この点に関して機構は、起炎菌が MRSA であることを確定するには時間を要することから、予め MRSA のみを対象とした臨床試験を実施することが困難であることは理解できるが、MRSA を適応菌種として明示したいのであれば、グラム染色等により MRSA が疑われる症例を可能な限り絞り込む設定を行った上で、MRSA を適応菌種として取得することを目的とした試験を組むべきであったと考える。

(3) 新生児及び乳幼児への適応について

機構は、国内臨床試験では乳幼児が7例と評価症例が少ないものの、米国で実施された臨床試験において、新生児 100 例、乳幼児 66 例の成績に基づき安全性に大きな問題が認められていないことから、国内外での新生児の細菌性結膜炎の起炎菌分布及びその感受性分布に相違がないことが確認できれば、外国人乳幼児における臨床試験成績から日本人乳幼児の安全性・有効性の予測は可能であると判断し、製造販売後において、日本人新生児及び乳幼児を対象とした製造販売後調査を実施することで、本剤の用法・用量において「成人」に限定する記載を行わないことが適切であると判断した。

以上の判断は専門委員より支持され、機構は製造販売後調査において、新生児及び乳幼児に対する安全性の確認を行うように指示した（「(4) 製造販売後調査について」の項、参照)。

なお、専門協議後提出された国内外での新生児の細菌性結膜炎の起炎菌分布及びその感受性分布に対する機構の見解については、下記の「III. 審査報告書(1)で確認中であった件について」の項に記載する。

(4) 製造販売後調査について

機構は、製造販売後調査について、調査の目的、目標症例数の設定根拠、調査期間、調査後の対応等を明確にしたものを作成し、その骨子を提示すること、並びに調査医療機関について、疾患の種類により、患者が集まりやすい医療機関があること、新生児、乳幼児のデータは産科、小児科等から得られやすいと考えられること等を踏まえて選定し、新生児及び乳幼児に対する安全性を確認できる調査とするように申請者に求めた。

これに対して申請者は、以下のように回答した。

本剤発売後 6 カ月間は市販直後調査を実施し、医療機関に対して確実な情報提供、注意喚起を行い、適正使用の理解を促すこととする。その後「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成 16 年 12 月 20 日付、厚生労働省令第 171 号）」及び「医療用医薬品の製造販売後調査等の実施方法に関するガイドラインについて（平成 17 年 10 月 27 日付、薬食審査発第 1027001 号）」に基づき、外眼部感染症（眼瞼炎、涙嚢炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎）を対象として、中央登録方式による以下の 2 つの特定使用成績調査を実施する。

1) 有効性・安全性の確認及び低頻度臨床分離株に関する特定使用成績調査

日常的に細菌検査を実施している眼科施設において、本剤の有効性（臨床効果および細菌学的検査）及び安全性の確認並びに臨床試験において希少菌種であった菌種を起炎菌とする臨床分離株を可能な限り収集し、有効性（臨床効果および細菌学的検査）を調査する。調査症例数は、当該希少菌種の最小発現頻度を 0.3%と仮定し、これらの菌種を最低 1 例検出できる例数として 700 例を設定し、調査期間は 3 年間、目標症例数に達しない場合、再審査期間内で目標症例数に達するまで調査期間を延長する。

2) 新生児・乳幼児における特定使用成績調査

新生児は眼科を併設する産婦人科、乳幼児は眼科又は眼科を併設する小児科を主な調査医療機関として、本剤の新生児・乳幼児に対する有効性（臨床効果および細菌学的検査）及び安全性の確認を行う。調査症例数は、実施可能性を考慮し、100 例（乳幼児 50 例、新生児 50 例）と設定する。なお例数を 100 とした場合、本剤の承認時までの臨床試験における副作用発現率 5.5%（32/586 例）と同じ頻度で生じる事象を検出する確率は 95%を超える。また、類薬であるトシル酸トスフロキサシンの副作用発現率 2.4%（添付文書案より引用）と同じ頻度で生じる事象を検出する確率、及びガチフロキサシンの副作用発現率 5.8%（インタビューフォームより引用）と同じ頻度で生じる事象を検出する確率は各々、90%及び 95%を超える。また、調査期間は 2 年間、目標症例数に達しない場合、再審査期間内で目標症例数に達するまで調査期間を延長する。

その他の特殊集団である腎機能障害又は肝機能障害患者については、これら特定使用成績調査における収集症例から層別解析し有効性及び安全性の検討を行うこととする。

機構は、以上の回答を了承した。なお、新生児を対象とした調査において、予防投与などの

適応外使用が多く検出された場合には、効能・効果の取得を目指した開発を検討するよう、申請者に指示し、申請者はこれを了承した。

(5) その他

専門委員より、米国のプラセボ対照第Ⅲ相試験（C-06*-55 試験、C-06*-66 試験）において、主要評価項目の１つである９日目来院時（TOC）の臨床症状の消失率に関して、本剤群とプラセボ群に有意差が認められていない原因について、改めて確認する必要がある旨の意見が述べられた。

この点に関して申請者は、以下のように回答した。

両試験ともに、臨床症状に関する主要評価項目は Clinical cure rate（TOC において初診時に認められた球結膜充血及び眼脂がともに消失した患者の割合）であり、本剤群とプラセボ群の間に有意差は認められていないものの、TOC より前の時点で評価した Early clinical cure rate（球結膜充血及び眼脂がその各来院時に消失し、その後も症状の発現が認められなかった患者の割合）には、C-06*-55 試験では 3 日目及び 5 日目の両時点で、また C-06*-66 試験では 3 日目においてプラセボ群との間に有意差が認められた。この理由として、対象疾患である細菌性結膜炎は、外眼部感染症の中でも比較的症状の軽い疾患であり、無治療でも 3 日～5 日程度で寛解することもある（Br J Gen Pract 51:473-477,2001）ことに加えて、各患者は、発病から平均 3 日経過した時点で登録（治療開始）され、Clinical cure は治療開始後 9 日で評価されたため、発病から Clinical cure の評価まで約 12 日が経過していたことから、プラセボ群においても治療期間中に相当数の症例が自然治癒したためであると考える。このことは、治療早期の臨床症状の評価である Early clinical cure rate（3 日目あるいは 5 日目）では、プラセボ群との間に有意差が認められていること、並びに他の抗菌点眼剤のプラセボ対照試験＜GFLX0.3%点眼液プラセボ対照試験（情報公開資料概要）、0.5%LVFX 点眼液プラセボ対照試験（QUIXIN 0.5% Summary Basis of Approval, NDA21-199,2000）＞のプラセボ群においても、細菌性結膜炎における臨床症状の自然治癒が認められていることからもうかがえる。

機構は、他の抗菌点眼剤の臨床症状の治癒率の判定は、GFLX0.3%点眼液のプラセボ対照試験では点眼後 5 日目、0.5%LVFX 点眼液のプラセボ対照試験では点眼後 6～10 日に実施され、プラセボ群との間で有意差が示されたように、本剤についても、対象疾患の自然経過を踏まえた上で、臨床効果の判定時期を設定すべきであったと考える。しかしながら、本剤の位置付けについて（審査報告書(1)　4.(ⅱ) 有効性及び安全性試験成績の概要 ＜機構における審査の概略＞）において述べたように、急性細菌性結膜炎の治療における抗菌点眼剤の位置付けの１つは治癒を早めることであり、この点に関しては、臨床試験における Early clinical cure rate の評価で示されていると考えられること、並びに細菌学的効果を示す Microbiological success rate は、両試験ともに 9 日目来院時においてプラセボ群との間に有意差が認められており、本剤の抗菌点眼剤としての有効性は確認できていると考えられることから、申請者の回答を了承した。

(6) 名称について

本剤の名称については、承認申請時には「ビガモックス点眼液 0.5%」とされていたが、「新規承認医薬品名称類似回避フローチャートの改定について」（平成 17 年 10 月 17 日付厚生労働

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

省医薬食品局安全対策課事務連絡）に基づいて、医薬品類似名称検索システムによる検索を行った結果、「ビカモール錠」が類似名称として存在することが判明した。

よって、その名称については「ベガモックス点眼液 0.5%」に変更したいとの提案が申請者からなされ、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 審査報告書（１）で確認中であった件について

(1) 「4.（i）<機構における審査の概略>」（7）新生児及び乳児への適応について

機構は、新生児の細菌性結膜炎の起炎菌分布及びその感受性分布の本邦と米国との異同に関して、説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

起炎菌の分布について、米国で新生児を対象として実施した C-06*-34 試験において、120 株の初診時起炎菌のうち、*S. epidermidis* 53.3%（64/120 株）、*S. aureus* 5.8%（7/120 株）、等のブドウ球菌属、*S. viridans* 6.7%（8/120 株）、*S. mitis* 5.0%（6/120 株）、*S. pneumoniae* 4.2%（5/120 株）等のレンサ球菌属の頻度が高く、一方、本邦で実施した臨床試験では新生児は対象とされておらず、C-06*-93 試験において、2 歳未満の患児 7 例中、*S. epidermidis* が 2 例、*S. aureus*、*S. pneumoniae* が各 1 例で検出された。また、国内における新生児結膜炎の起炎菌に関する 2 つの報告（臨眼 40(6);681-684,1986、新しい眼科 11(3);389-392,1994）において、それぞれ分離頻度が高い順に、*S. epidermidis* 33.3%、*S. aureus* 19.6%、*Streptococcus* 属 13.7%、*Corynebacterium* 属 8.8%（対象例数 69 例）、並びに *S. aureus* 56.0%、コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 22.2%、*Serratia marcescens* 11.1%（対象例数 17 例）とされていることから、新生児一般細菌による結膜炎における起炎菌分布に米国と本邦で大きな乖離はないと考える。さらに、新生児結膜炎の原因菌となるクラミジアと淋菌について、米国での発生率はクラミジアが出生例の 2～6%（Diseases of conjunctiva,Clinical Ocular Pharmacology,4th ed.,2001）、淋菌が出生 1 万対 2～3 例（メルクマニュアル 第 17 版 日経 BP 社、1999）、本邦ではクラミジアが新生児結膜炎の約 10%、淋菌はほとんどみられないとされている（眼微生物事典 メジカルビュー社 1996）。

MFLX に対する感受性分布について、米国 C-06*-34 試験、国内 C-06*-93 試験の乳児患児 7 例、及び参考として国内臨床試験 3 試験（C-06*-93 試験、C-06*-24 試験、C-06*-25 試験）で検出された菌種の本薬に対する感受性を比較した結果、米国及び本邦ともに検出数が最多の *S. epidermidis* では MIC_{50} が一致し（0.06μg/mL）、その他の菌種においても MIC の範囲に大きな乖離はなく、新生児の細菌性結膜炎の起炎菌の本薬に対する感受性分布に国内外で乖離はないと考える。

機構は、起炎菌の分布について、本邦で実施した臨床試験では新生児は対象に含まれず、国内 C-06*-93 試験で 2 歳未満の患児 7 例について検討されたのみであるため、臨床試験の結果に基づき比較することは困難であると考えるものの、国内の新生児結膜炎の起炎菌に関する報告との比較より推測すると、本邦と米国とは類似している可能性が示唆されていると考える。機構は、起炎菌の感受性分布について、国内 C-06*-93 試験の乳児患児 7 例の起炎菌については、その MIC が米国 C-06*-34 試験で検出された同一菌種の MIC の範囲内であることから、申請者の回答は理解できるが、症例数が少なく正確な評価は困難と考える。また、米国 C-06*-34 試験と国内臨床試験 3 試験の比較においては、対象患者の年齢層が異なること、*S. epidermidis*

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

の MIC_{90} は米国 C-06*-34 試験で 0.13μg/mL、国内臨床試験 3 試験で 1 μg/mL と異なること、その他の菌種についても MIC の範囲で、*S. viridans*（米国 C-06*-34 試験 0.06-0.13、国内臨床試験 3 試験 0.12-4）等の差が認められることから、感受性分布が類似しているとはいえないものの、本剤投与による曝露量を考慮すると、臨床効果に影響するほどの大きな乖離はないと考える。以上より、製造販売後調査において新生児細菌性結膜炎の起炎菌に対する本薬の薬剤感受性分布について、引き続き検討する必要はあると考えるものの、米国 C-06*-34 試験の新生児に対する本剤の有効性に関するデータより、本邦における新生児に対する本剤の有効性を推測することは可能であると判断した。

Ⅳ．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) GCP 実地調査結果に対する機構の判断について

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD：5.3.5.1［C-06*-24］、5.3.5.2［C-06*-93、C-06*-25、C-06*-26］）に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、C-06*-93 試験の症例番号 0137 の被検者及び C-06*-24 試験の薬剤組番 7305 の被検者は、治験実施計画書に規定された臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査；1 日目（初診来院日）及び 15 日目（治験終了日又は中止時））を実施できないことが治験薬投与前に判明していたにもかかわらず治験に組み入れられ、両症例は当該検査が全て未実施のまま、治験を中止することなく完了していた。また、モニタリングの不備等が認められたものの、有効性評価から当該症例を除外し解析し直す等の対応により、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判断した。

Ⅴ．総合評価

機構は、以上の審査の結果、本剤を申請された効能・効果、用法・用量にて承認して差し支えないと判断した。なお、再審査期間は 6 年、製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、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＞
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、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、シュードモナス属、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］　＜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）＞
通常、1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

＊：新薬承認審査情報提供時に置き換えた

なお、症状により適宜増減する。
＜眼科周術期の無菌化療法＞
通常、手術前は 1 回 1 滴、1 日 5 回、手術後は 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。

VI. 審査報告（1）の修正及び訂正

審査報告(1)の下記の点について、GCP 違反症例を除外して再解析した結果を踏まえた修正、及び申請者の訂正ならびに機構の記載ミスを訂正する。下記の修正・訂正（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	修正・訂正後
3.(ⅰ) (3) 2) ①*In vitro*、2～6 行目	…MFLX の即時活性型の遅延整流電流（I_{Kr}）に…1Hz で電気刺激した際の MFLX の活動電位持続時間に及ぼす影響…	…MFLX の即時活性型の遅延整流カリウム電流（I_{Kr}）に…1Hz で電気刺激した際の MFLX の活動電位に及ぼす影響…
3.(ⅱ) (2) 4) 血漿たん白結合及び血球中への移行、4 行目	…あり、0.11~12.15μg/mL の範囲において、…	…あり、0.079~13.34μg/mL の範囲において、…
4.(ⅱ) (4) 4) 細菌性結膜炎に対するオフロキサシン（OFLX）対照比較試験、19 行目	…有害事象は、本剤群で 170/277 例（6.1%）19 件、…	…有害事象は、本剤群で 17/277 例（6.1%）19 件、…
4.(ⅱ) (2) 1) 細菌性結膜炎患者対象試験、6～8 行目	…安全性及び ITT（intent-to-treat）解析対象とされ、選択基準違反、除外基準違反、初診時細菌検査不能、初診時細菌検査陰性、プロトコール違反、併用薬違反、中止・7 日目の細菌検査なし等を除き、…	…安全性及び ITT（intent-to-treat）解析対象とされ、初診時細菌検査不能、初診時細菌検査陰性、プロトコール違反、中止・7 日目の細菌検査なし等を除き、…
4.(ⅱ) (3) 1) 細菌性外眼部感染症、9～23 行目【再解析による修正】	…点眼状況が不明な麦粒腫 1 例を除く 296 例が ITT（intent to treat）…選択基準違反等 19 例を除く 240 例（結膜炎 131 例、…12 歳～64 歳 167 例、…有効率（「有効」以上の割合）は、95.4%（229/240 例）…結膜炎 99.2%（130/131 例）、…12 歳～64 歳 95.2%（159/167 例）、…MPP 全体で 91.7%（220/240 例）、疾患別では、結膜炎 91.6%（120/131 例）、…	…点眼状況が不明な麦粒腫 1 例及び GCP 違反 1 例を除く 295 例が ITT（intent to treat）…選択基準違反等 19 例を除く 239 例（結膜炎 130 例、…12 歳～64 歳 166 例、…有効率（「有効」以上の割合）は、95.4%（228/239 例）…結膜炎 99.2%（129/130 例）、…12 歳～64 歳 95.2%（158/166 例）、…MPP 全体で 91.6%（219/239 例）、疾患別では、結膜炎 91.5%（119/130 例）、…
4.(ⅱ) (3) 1) 細菌性外眼部感染症、表中 *Corynebacterium* sp.【再解析による修正】	株数 20、臨床効果の有効以上株数 20、細菌学的効果の消失株数 20	株数 19、臨床効果の有効以上株数 19、細菌学的効果の消失株数 19
4.(ⅱ) (3) 2) 細菌性結膜炎に対するレボフロキサシン（LVFX）対照比較試験、7～19 行目【再解析による修正】	…観察・検査データのない 1 例を除く 330 例（本剤群 169 例、LVFX 群 161 例）が…初診時菌陰性 19 例を除く 311 例（本剤群 163 例、LVFX 群 148 例）が…選択基準違反等 65 例を除く 265 例（本剤群 139 例、LVFX 群 126 例）が…LVFX 群 97.6%（123/126 例）、有効率の群間差は－3.4%であり、群間差の 95%信頼区間は［－8.1%, 1.3%］と…MPP における治験終了時（15 日目）までの初診時起炎菌の消失率は、本剤群 95.0%	…観察・検査データのない 1 例及び GCP 違反 1 例を除く 329 例（本剤群 169 例、LVFX 群 160 例）が…初診時菌陰性 19 例を除く 310 例（本剤群 163 例、LVFX 群 147 例）が…選択基準違反等 65 例を除く 264 例（本剤群 139 例、LVFX 群 125 例）が…LVFX 群 97.6%（122/125 例）、有効率の群間差は－3.4%であり、群間差の 95%信頼区間は［－8.1%, 1.4%］と…MPP における治験終了時（15 日目）までの初診時起炎菌の

審査報告（1） 該当箇所	現行	修正・訂正後
	（132/139 例）、LVFX 群 84.9%（107/126 例）であった。	消失率は、本剤群 95.0%（132/139 例）、LVFX 群 84.8%（106/125 例）であった。
4.（ii）(4) 2) 細菌性結膜炎患者対象試験、15 行目及び 21 行目	…統計学的有意差は認められなかった（χ^2 検定、p=0.032）。 …本剤群で 14/265 例（5.3%）118 件…	…統計学的有意差が認められた（χ^2 検定、p=0.032）。 …本剤群で 14/265 例（5.3%）18 件…
4.(ii) ＜機構における審査の概略＞(1) 本剤の臨床的位置付けについて、36～37 行目【再解析による修正】	…χ^2 検定、8 日目：p=0.0104、15 日目：p=0.0061…	…χ^2 検定、8 日目：p=0.0097、15 日目：p=0.0057…
4.(ii) ＜機構における審査の概略＞(1) 本剤の臨床的位置付けについて、27～28 行目	…本薬が OFLX より眼組織中への移行性が高いと主張するには、検討が不十分であると考える。	…本薬が LVFX より眼組織中への移行性が高いと主張するには、検討が不十分であると考える。
4.(ii) ＜機構における審査の概略＞(1) 本剤の臨床的位置付けについて、最後から 25～26 行目	…また、急性細菌性結膜炎の治療において局所投与が最も一般的な投与経路であり、…	…また、急性細菌性角膜炎の治療において局所投与が最も一般的な投与経路であり、…
4.(ii) ＜機構における審査の概略＞(3) 臨床データパッケージについて、表「国内外の初診時起炎菌の比較（MITT)」【再解析による修正】	日本の初診時起炎菌の母数 577、及びコリネバクテリウム属 126/577	日本の初診時起炎菌の母数 576、及びコリネバクテリウム属 125/577