

審査報告書

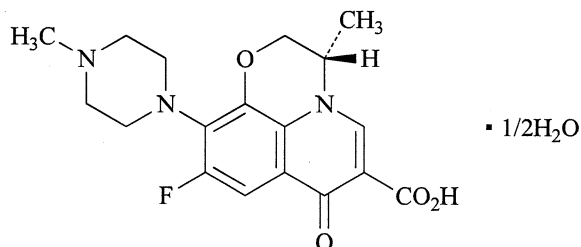
平成 22 年 11 月 15 日

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] クラビット点眼液 1.5%
[一 般 名] レボフロキサシン水和物
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 2 月 10 日
[剤型・含量] 1mL 中にレボフロキサシン水和物 15mg を含有する水性点眼液
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[化学構造]



分子式：C₁₈H₂₀FN₃O₄・1/2H₂O

分子量：370.38

化学名：

(日本名)

(3*S*)-9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチルピペラジン-1-イル)-7-オキソ-
2,3-ジヒドロ-7*H*-ピリド[1,2,3-*de*][1,4]ベンゾキサジン-6-カルボン酸
1/2 水和物

(英 名)

(3*S*)-9-Fluoro-3-methyl-10-(4-methylpiperazin-1-yl)-7-oxo-
2,3-dihydro-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazine-6-carboxylic acid hemihydrate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 22 年 11 月 15 日

[販 売 名] クラビット点眼液 1.5%
[一 般 名] レボフロキサシン水和物
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 2 月 10 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、結膜炎及び角膜炎以外の適応症に関する安全性及び有効性については、製造販売後において情報収集する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・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、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、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、シュードモナス属、緑膿菌、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌

<適応症>

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

[用法・用量]

通常、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。

審査報告 (1)

平成 22 年 10 月 7 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	クラビット点眼液 1.5%
〔一 般 名〕	レボフロキサシン水和物
〔申 請 者〕	参天製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 22 年 2 月 10 日
〔剤型・含量〕	1mL 中にレボフロキサシン水和物 15mg を含有する水性点眼液
〔申請時効能・効果〕	<適応菌種> 本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、ミクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、シュードモナス属、緑膿菌、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌 <適応症> 眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、眼科周術期の無菌化療法
〔申請時用法・用量〕	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。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

レボフロキサシン（LVFX）は、第一三共株式会社において創製されたフルオロキノロン系薬である。国内における LVFX 点眼液の開発は、平成 12 年 4 月より参天製薬株式会社により開始され、平成 12 年 4 月にクラビット点眼液 0.5%（以下、0.5%製剤）として承認されている。

現在、抗菌薬開発においては、新たな抗菌薬の開発が困難な現状があること、また臨床使用においては耐性菌の出現が問題となっていること等の理由から、既存の抗菌薬の有効性を保持したまま将来にわたって使用できるようにすることが重要な課題の一つとなっている。

また、眼感染症領域においても、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、ペニシリン耐性肺

炎球菌、キノロン耐性淋菌等の耐性菌が起炎菌となる難治性感染症が報告されており¹、0.5%製剤における薬剤感受性サーベイランス（平成12年5月～平成16年12月）の結果からは、眼感染症由来臨床分離株のLVFXに対する感受性の経年的耐性化は認められていないものの、一部の医療機関においてLVFXに対する感受性低下を示唆する報告²や入院患者において耐性率が上昇しているとの報告³もなされている。申請者は、このような状況を踏まえ、キノロン系薬に対する耐性菌が増加した場合、LVFXに対する感受性低下が懸念されることから、眼科領域においてもLVFXに対する感受性低下を防止する対策を早急に実施することが必要と考えた。そこで、LVFX耐性菌出現を抑制することを開発コンセプトとし、0.5%製剤より高濃度製剤であるクラビット点眼液1.5%（以下、本剤）の開発に着手し、今般の申請に至ったとされている。

また、平成 年 月 日には、 学会から「 」として要望書が提出されている。

なお、海外では、平成22年9月現在、0.5%LVFX点眼剤は41カ国で、また1.5%LVFX点眼剤⁴は米国のみで承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるLVFX水和物（以下、本薬）は、0.5%製剤で用いられている原薬と同じであり、「レボフロキサシン」（原薬等登録番号： ）として原薬等登録原簿に登録されているものが用いられている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は1mL中に本薬として15mgを含有する水性点眼液であり、容器成型同時充てん機にて成型された容器とキャップから構成される点眼容器に5mLを充てんした無菌製剤である。なお、本剤の1滴量は $\mu\text{L} \pm \mu\text{L}$ とされている。

本剤及び0.5%製剤の処方は以下のとおりである。

使用目的	規格	成分	分量（本剤1mL中）	分量（0.5%製剤1mL中）
有効成分	日局	本薬	15mg	5mg
等張化剤	日局	濃グリセリン	mg	-
等張化剤	日局	塩化ナトリウム	-	mg
pH調節剤	日局		適量	適量
pH調節剤	日局		適量	適量
溶解剤	日局	精製水	適量	適量

¹ あたらしい眼科.2003;20(8):1129-1132、あたらしい眼科.2000;17(3):451-454、あたらしい眼科.2005;22(7):935-936

² あたらしい眼科.2005;22(1):97-100

³ 臨眼.2007;61(5):745-749

⁴ 米国では、角膜潰瘍の治療薬として、平成16年3月に承認されている。

2) 製造方法

本剤は、以下の3工程からなる製造方法により製造される。製造は参天製薬株式会社・滋賀工場にて行う予定とされている。

第一工程：精製水に、濃グリセリン、本薬を加え、攪拌する。

第二工程：薬液を[]を用いてろ過し、次に、孔径 [] μm のフィルターを用いて無菌ろ過を行う。

ポリエチレン製樹脂を用い、容器の成型、薬液の充てん（充てん量 5mL）を行う。

充てんした容器の[]滅菌する。その後、[]し、滅菌済みポリプロピレン製キャップを用いて装栓を行う。

第三工程：包装する。

①重要工程及び重要中間体の管理

本剤の製造工程における重要工程は、第[]工程とされている。

②容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系として、ポリエチレン製容器及びポリプロピレン製キャップが採用されている。いずれも「点眼剤用プラスチック容器の規格及び試験法について」（平成9年3月28日付 薬発第336号）に記載されている点眼剤用プラスチック容器の規格に適合するものが用いられる。

3) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（紫外吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー）、浸透圧比、pH、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌（メンブランフィルター法）、含量（定量法）が設定されている。

4) 製剤の安定性

提出された本剤の主な安定性試験については、実生産スケールで製造された3ロットを用いて実施された。安定性試験における主な保存方法、保存期間は以下のとおりである。

安定性試験の概略

試験	温度	湿度	光	容器包装	保存期間
長期保存試験	25℃	40%RH	暗所	ポリエチレン製容器、ラベルあり、紙函	3、6、9、12（申請時）、18 カ月 ^{a)} 、24、30、36 カ月（継続中）
加速試験	40℃	25%RH 以下	暗所	ポリエチレン製容器、ラベルあり、紙函	3、6 カ月
苛酷試験 光	25℃	—	D65 蛍光ランプ 1000 lx ／成り行き $\mu\text{W}/\text{cm}^2$	ポリエチレン製容器、ラベルあり、未包装	60 万、120 万 lx・hr 117、233 W・h/m ²
苛酷試験温度	60℃	—	暗所	ポリエチレン製容器、ラベルあり、紙函	1、2 カ月

a) 承認申請後 18 カ月の長期保存試験成績が提出された。

長期保存試験は 18 カ月までの結果が得られている。

長期保存試験において、18 カ月までに約 ■% の水分損失が認められた。浸透圧比及び本薬の含量の上昇が認められたが、水分損失に伴うものと考えられた。また、pH の低下が認められたが、18 カ月で約 ■ の変化であった。その他の試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。

加速試験において、6 カ月時点の水分損失は約 ■% であった。浸透圧比及び本薬の含量の上昇が認められたが、水分損失に伴うものであると考えられた。また、pH の低下が認められたが、6 カ月で約 ■ の変化であった。類縁物質はいずれも ■% 以下であった。その他の試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）において、60℃で 2 カ月保存した場合の水分損失は約 ■% であった。浸透圧比及び本薬の含量の上昇が認められたが、水分損失に伴うものであると考えられた。類縁物質はわずかに増加が認められたが、いずれも ■% 以下であった。その他の試験項目においては試験開始時と比較して変化は認められなかった。

苛酷試験（光）において、120 万 lx・hr 照射時には含量が約 ■% 低下し、ジアミン体が ■～■%、脱メチル体が ■～■%、N-オキサイド体が ■～■% 増加した。また、pH が約 ■ 低下した。曝光により明確な品質の変化が認められた。

以上より、本剤は熱に対して安定であるが、光に対しては不安定であると考えられたことから、遮光保存とすることとされた。また、加速試験及び苛酷試験（温度）において、本剤及び 0.5% 製剤いずれも安定であったことから、本剤の安定性は 0.5% 製剤の安定性と同等と考えられた。したがって、0.5% 製剤の長期保存試験（36 カ月）の成績を参照し、本剤は遮光保存下で 3 年間安定であると推定されるとされた。

<審査の概略>

(1) 他剤との配合変化について

機構は、本剤についての他剤との配合変化及び関連する注意喚起の必要性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

臨床現場で本剤と併用される可能性のある主な 7 種類の点眼剤について、配合変化試験を実施した。それぞれ 1:1 で混合したとき、混合直後においては、いずれの組み合わせにおいても配合変化は認められなかった。したがって、本剤と今回使用した点眼液との併用はいずれも問題ないと考えられた。

機構は、配合変化試験に関する情報提供を行う必要がないか説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。配合変化試験成績についてはインタビューフォームで医療機関へ情報提供する予定である。また、本剤の添付文書では、他の点眼薬と同様に、他の点眼剤と併用する場合には、少なくとも 5 分間以上の間隔をあけて点眼する旨を記載し、注意喚起する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

(2) 繰り返し使用時の安定性について

機構は、本剤は開封後に繰り返し使用されることが想定されることから、繰り返し使用時の本剤の安定性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

開封後の使用状況を想定し、■ 日間 1 日 3 回キャップの開閉（うち 1 回は 1 滴を滴下する操作を実施）の操作を行い、操作前後の点眼液について性状、浸透圧比、pH、類縁物質、不溶性異物、含量を測定した。また、操作後の点眼液について■■■■試験を行った。その結果、■ 日間の操作後に、本剤の品質について特段の変化は認められなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、繰り返し使用時の本剤の安定性について品質上大きな問題が生じる可能性は少ないと判断した。

(3) 本剤の有効期間について

申請者は、本剤の長期保存試験成績は 18 カ月までしか得られていないにもかかわらず、本剤及び既承認の 0.5% 製剤の安定性試験成績を踏まえて、36 カ月安定であると推定したと説明している。

機構は、既承認の 0.5% 製剤と本剤は、有効成分である本薬の含量が異なるだけでなく、添加物である等張化剤が異なっている（0.5% 製剤；塩化ナトリウム、本剤；濃グリセリン、「2. 品質に関する資料＜提出された資料の概略＞（2）製剤 1）製剤及び処方」の項、参照）ことから、既承認の 0.5% 製剤の安定性試験成績から本剤の安定性について推定し、本剤の有効期間を設定することは適切ではないと判断した。したがって、「医薬品の製造（輸入）承認申請に際して添付すべき安定性試験成績の取扱いについて」（平成 3 年 2 月 15 日付 薬審第 43 号）に従い、本剤の長期保存試験成績に基づき、有効期間を設定するよう申請者に指示した。

申請者は、長期保存試験成績に基づき、有効期間を 18 カ月とすると回答した。

機構は、以上の申請者の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験として 4 報告書、副次的薬理試験として 1 報告書が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性

① 抗菌スペクトル (5.3.5.2-001)

第Ⅲ相試験 (01080803 試験) において細菌性結膜炎患者及び細菌性角膜炎患者から臨床分離された株に対する LVFX の最小発育阻止濃度 (MIC) が、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 標準法に準じた微量液体希釈法により測定された。結果は以下のとおりであった。

外眼部細菌感染症患者から臨床分離された株に対する LVFX の抗菌活性

分類	菌名	株数	MIC range	MIC ₉₀
グラム陽性球菌	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	35	0.12~0.5	0.5
	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	1	8	-
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	32	≤0.06~2	0.25
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	26	0.12~8	4
	Coagulase Negative <i>Staphylococcus</i>	10	0.12~1	0.5
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	27	0.25~1	1
	Group G <i>Streptococcus</i>	2	0.25~0.5	-
	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	10	0.12~2	1
	<i>Enterococcus faecalis</i>	4	0.5~1	1
グラム陽性桿菌	<i>Corynebacterium</i> species	90	≤0.06~>128	128
グラム陰性桿菌	<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	≤0.06	-
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	≤0.06	-
	<i>Enterobacter</i> species	1	≤0.06	-
	<i>Serratia marcescens</i>	2	≤0.06~0.12	-
	<i>Proteus mirabilis</i>	1	1	-
	<i>Proteus vulgaris</i>	1	≤0.06	-
	<i>Providencia rettgeri</i>	1	0.25	-
	<i>Pantoea agglomerans</i>	5	≤0.06	≤0.06
	<i>Citrobacter koseri</i>	1	≤0.06	-
	<i>Burkholderia cepacia</i>	1	0.5	-
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1	-
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	1	≤0.06	-
	<i>Acinetobacter</i> species	2	0.5	-
	<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	10	1~2	2
	<i>Alcaligenes faecalis</i>	1	1	-
	<i>Comamonas acidovorans</i>	4	0.12	0.12
	<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	0.25	-
	Non glucose Fermentative gram-negative Rods	6	≤0.06~2	2
	<i>Haemophilus influenzae</i>	19	≤0.06	≤0.06
嫌気性グラム陽性菌	<i>Propionibacterium acnes</i>	30	0.5	0.5
嫌気性グラム陽性桿菌		1	0.25	-
嫌気性グラム陰性菌	<i>Prevotella</i> species	1	0.25	-
全体		330	≤0.06~>128	8

3 株未満の場合は MIC 値を算出せず

② 耐性化抑制に関する検討 (4.2.1.1-001~4.2.1.1-006)

i) MSSA を用いた検討

MSSA 株 [HSA201-00003 株 (LVFX の MIC : 0.25μg/mL) 及び HSA201-00027 株 (LVFX の MIC : 0.5μg/mL)] に対して、LVFX 作用前後における LVFX に対する感受性の変化が薬物感受

性ポピュレーション解析により検討された。なお、0.5%LVFX 点眼液及び 1.5%LVFX 点眼液をウサギに 1 日 3 回点眼した際の結膜又は角膜組織濃度推移（「(ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）ウサギを用いた眼組織分布試験」の項、参照）を培地中に再現したモデルが用いられた。結果は以下のとおりであった。

菌株* [MIC、MPC] ($\mu\text{g/mL}$)	シミュレーション モデル		Log of CFU/mL		感受性の変化
			投与前 の 生菌数	投与 24 時間後の 生菌数	
HSA201-00003 [0.25、1]	結膜	0.5% LVFX	6.9	3.9	感受性の低下は認められず
		1.5% LVFX	6.9	3.7	感受性の低下は認められず
	角膜	0.5% LVFX	6.9	3.2	感受性の低下は認められず
		1.5% LVFX	6.9	3.1	感受性の低下は認められず
HSA201-00027 [0.5、4]	結膜	0.5% LVFX	6.0	8.5	LVFX 感受性が 1/16 以下に低下したコロニーが出現
		1.5% LVFX	6.0	5.9	感受性の低下は認められず
	角膜	0.5% LVFX	6.7	1.9	感受性の低下は認められず
		1.5% LVFX	6.7	1.8	感受性の低下は認められず

MPC：突然変異抑制濃度

*2003-2004 年の疫学調査（あたらしい眼科.2006;23(2):237-243）における LVFX の MIC₅₀ 及び MIC₈₀ 値を参照して当該 2 株が選ばれた。

ii) Methicillin-susceptible coagulase negative *staphylococcus* (MSCNS) を用いた検討

上記 i) と同様の方法にて、MSCNS 株 [HSA201-00050 株 (LVFX の MIC : 0.25 $\mu\text{g/mL}$) 及び HSA201-00039 株 (LVFX の MIC : 0.25 $\mu\text{g/mL}$)] に対して、LVFX 作用前後における LVFX に対する感受性の変化が薬物感受性ポピュレーション解析により検討された。結果は以下のとおりであった。

菌株* [MIC、MPC] ($\mu\text{g/mL}$)	シミュレーション モデル		Log of CFU/mL		感受性の変化
			投与前 の 生菌数	投与 24 時間後の 生菌数	
HSA201-00050 [0.25、1]	結膜	0.5% LVFX	6.3	3.7	感受性の低下は認められず
		1.5% LVFX	6.3	2.9	感受性の低下は認められず
	角膜	0.5% LVFX	5.5	3.5	感受性の低下は認められず
		1.5% LVFX	5.5	3.4	感受性の低下は認められず
HSA201-00039 [0.25、2]	結膜	0.5% LVFX	6.4	2.7	感受性の低下は認められず
		1.5% LVFX	6.4	1.3	感受性の低下は認められず
	角膜	0.5% LVFX	5.4	2.8	感受性の低下は認められず
		1.5% LVFX	5.4	2.7	感受性の低下は認められず

*2003-2004 年の疫学調査（あたらしい眼科.2006;23(2):237-243）における LVFX の MIC₅₀ 及び MIC₈₀ 値を参照して当該 2 株が選ばれた。

iii) *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*) を用いた検討

上記 i) と同様の方法にて、*P.aeruginosa* 株 [HSA201-00089 株 (LVFX の MIC : 0.5 $\mu\text{g/mL}$) 及び HSA201-00094 株 (LVFX の MIC : 1 $\mu\text{g/mL}$)] に対して、LVFX 作用前後における LVFX に対する感受性の変化が薬物感受性ポピュレーション解析により検討された。結果は以下のと

おりであった。

菌株* [MIC、MPC] ($\mu\text{g/mL}$)	シミュレーション モデル		Log of CFU/mL		感受性の変化
			投与前の 生菌数	投与 24 時間後の 生菌数	
HSA201-00089 [0.5、8]	角膜	0.5% LVFX	6.1	6.3	LVFX 感受性が 1/8 以下に低下したコロニーが出現
		1.5% LVFX	6.1	2.9	感受性の低下は認められず
HSA201-00094 [1、8]	角膜	0.5% LVFX	5.4	6.2	LVFX 感受性が 1/4 以下に低下したコロニーが出現
		1.5% LVFX	5.4	2.2	感受性の低下は認められず

*2003-2004 年の疫学調査（あたらしい眼科.2006;23(2):237-243）における LVFX の MIC₅₀ 及び MIC₈₀ 値を参照して当該 2 株が選ばれた。

(2) 副次的薬理試験

1) 角膜創傷治癒に対する影響（4.2.1.2-001）

カニクイザルに全身麻酔し、両眼の角膜上皮剥離を行い、剥離当日から 5 日間、1.5% LVFX 点眼液及び 3.0% LVFX 点眼液が 1 回 2 滴、3 時間間隔で 1 日 4 回点眼投与された〔薬物点眼群は各群 5 匹（片眼に点眼）、非点眼群は 10 匹（片眼に点眼）〕。上皮剥離直後、1、2、3、4、5、6、7 及び 10 日後の上皮欠損面積が測定された。また、角膜混濁の程度がスコア化⁵され、評価された。その結果、剥離直後の 1.5% LVFX 点眼群の上皮欠損面積は、非点眼群よりも大きく、3.0% LVFX 点眼群に対しても有意に高値を示した（ $P < 0.05$ 、Tukey 多重比較検定）が、その後の上皮欠損面積は非点眼群とほぼ同程度であった。一方、剥離 1 及び 2 日後の 3.0% LVFX 点眼群の上皮欠損面積は、非点眼群又は 1.5% LVFX 点眼群と比較して有意に高値であった〔非点眼群との比較： $P < 0.01$ 、1.5% LVFX 点眼群との比較：剥離 1 日目 $P < 0.05$ 、剥離 2 日目 $P < 0.01$ （Tukey 多重比較検定）〕。

また、1.5% LVFX 点眼群では、剥離 2 及び 4 日後に 5 例中 2 例でスコアが 1 の角膜混濁が認められたが、5 日後以降消失した。一方、3.0% LVFX 点眼群では、剥離 2 日後に 5 例全例で角膜混濁が認められ、そのうち 3 例では最終観察日まで角膜混濁が認められた。

(3) 安全性薬理試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 耐性化抑制のコンセプトについて

申請者は、本剤の主な開発コンセプトは、LVFX 耐性菌出現を抑制することであり、その主要な根拠とすべく非臨床薬理試験（以下、耐性化抑制検討試験。詳細は「<提出された資料の概略>

(1) 1) ②耐性化抑制に関する検討」の項、参照）を実施したと述べている。

機構は、今回実施された耐性化抑制検討試験に関して、以下の点について申請者に説明を求めた。

⁵ スコアの判定基準は、「0：正常、1：かすかな混濁が見られる、2：混濁はあるが瞳孔が確認できる、3：虹彩の血管が確認できない、4：虹彩と瞳孔が完全に不明瞭である」とされた。

- 1) 実施された耐性化抑制検討試験は、異なる濃度製剤の耐性化抑制の違いを検討する試験方法として確立した方法かどうかについて
- 2) 非臨床試験は、24 時間後の生菌数や感受性変化が検討されているが、臨床現場では、抗菌点眼薬は少なくとも数日間は投与されることから、24 時間後の検討で十分であると判断した根拠について
- 3) 各菌種に対する LVFX の MIC₈₀ 値を用いて検討をした理由について

申請者は、以下のとおり回答した。

- 1) 耐性化抑制検討試験が異なる濃度製剤の耐性化抑制の違いを検討する試験方法として確立した方法かどうかについて

全身薬では、*in vitro* 試験でキノロン剤の耐性化誘導を検討した論文⁶が複数報告されている。したがって、全身薬では、キノロン剤の薬剤血中濃度を *in vitro* 系に再現することで、異なる濃度製剤の耐性化抑制の違いを検討する試験として確立していると考ええる。上述の報告では、オートシミュレーションシステム又はペリスタポンプを用いて、血中濃度の推移に合わせ薬剤濃度を変動させている。一方、点眼後の組織中濃度の変化が著しい眼局所ではより速やかに濃度交換できる寒天ゲル（ブロック）を用いたステップワイズ法⁷の方が適切と考え、本手法の適切性を検証するために検討を行った。その結果、寒天ゲルに封入した場合又は培養液中に浮遊した場合の両者の系でほぼ同様の LVFX の殺菌作用が見られたことから、本手法で LVFX の耐性化抑制検討試験を評価することは適切であると考えた。

- 2) LVFX 作用 24 時間後の検討で十分であると判断した理由について

眼局所における耐性化抑制を評価する確立された試験系は報告されていない。また、眼局所では、感染組織中濃度の LVFX の消失が極めて速く、曝露時間を 24 時間以上に設定しても LVFX 濃度の増加は認められない。LVFX 経口剤における報告⁶の多くで、薬剤曝露時間をいずれも 24 時間に設定しており、数日間投与される全身薬でも曝露 24 時間で耐性化抑制検討試験の評価をすることが一般的と考えられた。したがって、眼局所における耐性化抑制検討試験の曝露時間については、必ずしも臨床現場での実態（投与期間）から設定しなくとも、大きな問題はないと考える。

- 3) 各菌種に対する LVFX の MIC₈₀ 値に基づいて検討をした理由について

0.5% LVFX 点眼液の治験（調査期間 1993 年 12 月～1996 年 6 月）で得られた眼感染症患者由来菌株の LVFX 感受性の結果と、その後に実施された Core-Network of Ocular Infection (COI、初年度:2004 年 11 月～2005 年 8 月、2 年度:2006 年 2 月～11 月)（あたらしい眼科. 2007;24(5):647-654）における LVFX 感受性を比較すると、全分離株における MIC₈₀ 値はほとんど変化していないが、

⁶ Antimicrob Agents Chemother. 1987;31:1054-1060、J Infect Dis. 1991;164:499-506、Diagn Microbiol Infect Dis. 2000;37:253-260、Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1931-1936、J Antimicrob Chemother. 2007;60:1030-1037、Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:1924-1928、日本化学療法学会雑誌. 2003;51(5):300-305、日本化学療法学会雑誌. 2009;57(1):1-14.

⁷ ゲルを用いたステップワイズ法：細菌を封入したゲルを組織中の濃度推移に準じて複数設定した薬剤濃度の薬液に移し替えていく手法。

MIC₉₀ 値は 4µg/mL から 8µg/mL へ上昇していた。菌種別でも、MSSA の MIC₈₀ 値は同様であったが、MIC₉₀ 値は著しく上昇し、臨床試験時では LVFX に感性 (MIC : ≤1µg/mL) のレベルである 0.5µg/mL であったが、COI の調査時には耐性 (MIC : ≥4µg/mL) のレベルである 8~16µg/mL へ高度耐性化した。このような眼感染症由来菌株の LVFX に対する感受性の低下に加え、細菌性眼感染症治療体系で重要な位置を占めるキノロン系抗菌点眼薬の中で、0.5%製剤が最も汎用されていることから、現時点では LVFX に感性のある MIC₈₀ 値を示す株を耐性化させないことが課題と考えた。したがって、耐性化が進行しつつある MSSA に加え、細菌性眼感染症における検出頻度や症状の重篤性から重要な起炎菌と考えられる MSCNS 及び緑膿菌を選択し、それら 3 菌種の MIC₈₀ 株に対して耐性化を抑制することができる LVFX 製剤の用量を検討した。

機構は、以下のとおり考える。

耐性化抑制検討試験について、眼内動態を再現するような系として検討したことは理解する。しかしながら、以下の理由から、実施された耐性化抑制検討試験は、LVFX 耐性化抑制のコンセプトにおける主要な位置づけの検討ではなく、補助的な位置付けの検討であると考える。したがって、0.5%LVFX 点眼液から本剤への切り替えを否定するものではないが、耐性化抑制検討試験の検討結果のみを以て、臨床使用において 0.5%LVFX 点眼液から本剤に切り替えることで耐性化抑制ができると判断することは困難と考える。

- ・眼局所における耐性化抑制に関する試験系は確立されておらず、他の点眼剤においても耐性化抑制を検討した報告はない。したがって、今回実施した試験からは異なる濃度の点眼剤における耐性化の違いが確認されたとは判断できない。
- ・菌種によっては、いったん生菌数が検出限界になるものの 24 時間作用後に再増殖が認められていることから、通常、臨床使用が想定されるような期間（数日間作用後）における生菌数の変化や耐性化抑制作用については不明であると考える。
- ・耐性化抑制検討試験では、現時点で LVFX に感性のある MIC₈₀ 値を用いた検討が実施されているが、耐性化抑制を開発コンセプトとするのであれば、少なくとも現在、臨床分離されている菌の LVFX に対する MIC が大部分カバーできるような MIC 値 (MIC₉₀) を用いて検討すべきであったと考える。

(2) LVFX 投与による創傷遅延のリスクについて

機構は、副次的薬理試験において 3.0% LVFX 点眼液で創傷治癒遅延が認められていること、また LVFX は *in vitro* で角膜上皮細胞の増殖を濃度依存的に抑制することが報告されていること（あたらしい眼科、2001；18：1429-1432）、さらに薬物動態試験（「(ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(2) ウサギを用いた眼組織分布試験」の項、参照）において 1.5%LVFX 点眼液は 0.5% LVFX 点眼液と比較して眼球結膜及び眼瞼結膜の組織内濃度が約 5~6 倍増加していることを踏まえて、本剤の臨床使用における創傷治癒遅延のリスクについて説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。3.0% LVFX 点眼液では、サル角膜上皮創傷治癒モデルにおいて創傷治癒遅延、又はウサギ角膜上皮創傷治癒モデルにおいて角膜線維芽細胞の消失と角膜浮腫が認められた (J Toxicol Cutaneous Ocular Toxicol.2004;23(1):1-18) が、1.5% LVFX 点眼液ではいず

れの試験においても影響は認められなかった。また、本剤の臨床使用での有害事象（iii）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＞（3）1）細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎を対象とした第Ⅲ相試験）及び外国での 1.5% LVFX 点眼剤の安全性情報において創傷治癒遅延と関連する有害事象又は副作用は認められていないことから、本剤の臨床使用における創傷治癒遅延のリスクは 0.5% 製剤使用時に比べ増大していないものと考え。しかしながら、本剤は眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎及び眼科周術期の患者への使用経験がないことから、製造販売後にこれらの患者集団における安全性を確認し、臨床使用でのリスクについてさらに検討する必要があると考える。

機構は、申請者の回答を了承するものの、本剤の臨床使用にあたっては、創傷治癒遅延のリスクについて十分に注意するとともに、医療現場に情報提供する必要があると考える。

（ii）薬物動態試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に際し、ウサギを用いた局所刺激性試験で得られたトキシコキネティクス（TK）データ及び眼組織分布試験の成績が提出された。なお、血漿中 LVFX 濃度は LC-MS/MS 法（液体クロマトグラフ/タンデム質量分析計）、角膜中、眼球結膜中、眼瞼結膜中及び房水中 LVFX 濃度は HPLC-FL 法（高速液体クロマトグラフ/蛍光検出器）により測定された。

（1）ウサギを用いた局所刺激性試験における TK データ（4.2.3.6-001）

雌雄ダッチ種ウサギの右眼に、1.5%及び3.0% LVFX 点眼液を2時間間隔で1日6回、1回50μLを4週間反復点眼投与した際の血漿中 LVFX 濃度が検討された。結果は下表のとおりであった。いずれの点眼液においても、血漿中 LVFX 濃度は雌雄で明確な違いは認められず、また反復投与による蓄積はないと考察されている。また、投与液濃度の増加に応じて血漿中 LVFX 濃度が上昇する傾向を示したとされている。

ウサギにおける 1.5%又は 3.0% LVFX 点眼液反復点眼投与時の血漿中 LVFX 濃度（ng/mL）

	1.5%LVFX 点眼液		3.0%LVFX 点眼液	
	雄	雌	雄	雌
第1日	43.8±5.5	75.2±5.5	77.0±35.7	131±46.0
第14日	53.4±27.5	71.8±25.0	100±45.5	153±92.0
第28日	49.3±11.8	109±95.4	89.0±19.9	99.8±17.2

平均値±標準偏差（n=3）

（2）ウサギを用いた眼組織分布試験（4.2.2.3-001、4.2.2.3-002）

雄性日本白色種ウサギにおいて右眼に 1.5% LVFX 点眼液を、左眼に 0.5% LVFX 点眼液をそれぞれ 50μL 単回点眼投与した際の角膜、眼球結膜、眼瞼結膜及び房水中 LVFX 濃度が検討された。結果は以下のとおりであった。

ウサギにおける 1.5%又は 0.5% LVFX 点眼液単回点眼時の眼組織中 LVFX 濃度の薬物動態パラメータ

	組織	C _{max} (ng/mL or ng/g)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-8hr} (ng·hr/mL or ng·hr /g)	AUC _{inf} (ng·hr/mL or ng·hr /g)
1.5%LVFX 点眼液	角膜	32543.17	0.25	1.43	43256.23	44058.78
	眼球結膜	14668.42	0.25	NC	11100.13	NC
	眼瞼結膜	14656.87	0.25	NC	7300.65	NC
	房水	3050.26	0.50	1.18	6722.54	6795.12
0.5%LVFX 点眼液	角膜	9021.19	0.25	1.70	16311.47	16891.35
	眼球結膜	3188.76	0.25	NC	3101.38	NC
	眼瞼結膜	2417.99	0.25	4.23	1747.36	2174.12
	房水	908.33	0.50	1.36	2351.13	2400.02

平均値 (n=5~6)

NC: 消失相が特定できなかったため、値を示さず。

C_{max}: 最高濃度、t_{max}: 最高濃度到達時間、t_{1/2}: 消失半減期、

AUC_{0-8hr}: 0~8 時間までの組織中濃度-時間曲線下面積、AUC_{inf}: 0~無限大時間までの組織中濃度-時間曲線下面積

また、雄性日本白色種ウサギの両眼に、1.5%又は 0.5% LVFX 点眼液 50μL をそれぞれ 15 分間隔で 3 回点眼投与した際の房水中 LVFX 濃度の推移より、AQC_{max}（フルオロキノロン点眼液を 15 分間隔で 3 回点眼後の房水中最高濃度）⁸が算出された。その結果、1.5% LVFX 点眼液の AQC_{max}（平均値：7236.97ng/mL）は、0.5% LVFX 点眼液（1494.30ng/mL）と比較して、約 4.8 倍であったとされている。

<審査の概略>

(1) 性差について

機構は、ウサギを用いた局所刺激性試験における TK データ（4.2.3.6-001）において、1.5%及び 3.0%LVFX 点眼液のいずれにおいても血漿中 LVFX 濃度は雄に比べて雌で高値を示す傾向が認められたことから、0.5%製剤から本剤への切り替えに伴い、安全性上のリスクが、男性に比べて女性で高まる可能性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。当該試験において、いずれの日においても血漿中 LVFX 濃度の平均値は雄に比べて雌で高いものの、Bonferroni 検定で統計学的に有意な差は無かったこと、雌雄ともに一般状態、眼科学的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検所見、病理組織学的検査等すべての項目で特記すべき所見が認められなかったことから（「(iii) 毒性試験成績の概要<提出された資料の概略>（1）局所刺激性試験」の項、参照）、非臨床試験において雌雄差は認められなかったと判断した。

また、第Ⅲ相試験（01080803 試験）において、有害事象の発現率は男性に比べ女性がやや高いものの〔男性：6.5%（7/108 例）、女性：14.6%（19/130 例）〕、副作用の発現率は性別による差を認めず〔男性：2.8%（3/108 例）、女性：3.1%（4/130 例）〕、重症度別の有害事象では男女ともにほとんどが軽度の事象であり、全ての事象が治験薬投与中又は終了後に回復又は軽快を認めた。なお、海外の安全性情報に関して、0.5%LVFX 点眼剤（QUIXIN）及び 1.5%LVFX 点眼剤（IQUIX）の有害事象及び副作用の発現率は性別によって大きな差は認められていない。

以上より、本剤により安全性上のリスクが男性よりも女性で高まる可能性は低いと考える。

⁸ 薬剤が眼組織内へ移行する速度と濃度のパラメータとして提案されている（あたらしい眼科.1995;12:783-786）。

機構は、第Ⅲ相試験（01080803 試験）における副作用の発現率に性差は認められておらず、発現した有害事象のほとんどが軽度でありいずれも投与終了後には回復又は軽快したこと、海外において 0.5%及び 1.5% LVFX 点眼剤とで有害事象及び副作用の発現率に性差が認められていないことから、本剤を投与した際に、安全性上のリスクが男性よりも女性で高まる可能性は低いと考える。

(2) ヒトにおける眼組織濃度について

機構は、耐性化抑制検討試験では、ウサギの角膜及び結膜濃度の推移が用いられているが（「(i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞(1) 1) ②耐性化抑制に関する検討」の項、参照）、ヒトの眼組織中濃度を用いた上で、本剤の方が 0.5%製剤よりも耐性化抑制が期待できると考えたことについて説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。ウサギに 0.5%及び 1.5%LVFX 点眼液を単回点眼投与した際の角膜中 LVFX 濃度は、点眼後 15 分に共に C_{max} となり、各々 $9\mu\text{g/g}$ 及び $33\mu\text{g/g}$ を示した。一方で、ヒトにおいて角膜摘出の約 15 分及び 10 分前に 0.5%及び 1.5% LVFX 点眼剤を 2 回点眼投与した際の角膜中 LVFX 濃度は各々約 $18\mu\text{g/g}$ 及び $65\mu\text{g/g}$ であったことから⁹、点眼回数の違いを考慮すると、報告されている時点の角膜中濃度にヒトとウサギで大きな種差はないと考えられる。また、ウサギに 0.5%LVFX 点眼液を単回点眼投与した際の眼球結膜中 LVFX 濃度は、点眼後 15 分に C_{max} である約 $3.2\mu\text{g/g}$ を示し、ヒトに 0.5%製剤を単回点眼投与した際の点眼後 20 分の眼球結膜中 LVFX 濃度は約 $2.3\mu\text{g/g}$ であったことから¹⁰、眼球結膜中濃度についても報告されている時点では、ヒトとウサギで大きな種差はないと考えられる。さらに、翼状片患者に 0.5% LVFX 点眼剤を単回点眼投与した際の翼状片中 LVFX 濃度は病態組織であるものの、点眼後 10 分に C_{max} を示してその後速やかに消失し、ウサギに 0.5%LVFX 点眼液を単回点眼投与した際の角膜及び眼球結膜中 LVFX 濃度推移とほぼ一致していると考えられたことから、前述のヒト角膜及び結膜中 LVFX 濃度は C_{max} 付近の濃度であり、角膜や結膜の C_{max} 付近の濃度にヒトとウサギで大きな種差はないと推察された。以上より、原因微生物が存在している部位である角膜や結膜の C_{max} 付近の濃度にヒトとウサギで大きな種差がないと推察されることから、ウサギの角膜及び結膜濃度推移で示された耐性化抑制の結果はヒトにおいても本剤の方が 0.5%製剤より耐性化抑制が期待できることを支持するデータであると考えられた。

機構は、①角膜中及び眼球結膜中 LVFX 濃度の比較検討では、ヒトとウサギにおける点眼回数及び組織採取前の点眼時間が異なるため、ヒトとウサギの眼組織における LVFX 濃度の直接的な比較は困難であること、②ヒトの翼状片中 LVFX 濃度推移がウサギの角膜及び眼球結膜中 LVFX 濃度推移とほぼ一致したことを理由に、ヒトの角膜及び眼球結膜中 LVFX 濃度の C_{max} が投与後のどの時点かを予測することは困難であることから、角膜及び結膜の C_{max} 付近の濃度に種差がないと説明することは適切ではないと考える。したがって、ウサギにおける角膜及び結膜濃度推移を用いた耐性化抑制検討試験の結果が、ヒトにおいても本剤の方が 0.5%製剤より耐性化抑制が期待

⁹ Cornea.2004;23(3):255-263、Curr Med Res Opin.2007;23(12):2955-2960

¹⁰ Arch Ophthalmol.2005;123(9):1282-1283

できることを支持するものであると判断することは困難であるとする。なお、耐性化抑制検討試験に関する審査の概略については、「(i) 薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 耐性化抑制のコンセプトについて」の項、参照。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

LVFX の安全性については、既承認の 0.5%製剤の申請時に種々の毒性試験が既に行われているが、本剤と 0.5%製剤では等張化剤が異なるため、今回の申請に際して、製剤を用いた局所刺激性試験 1 試験が追加実施されている。

(1) その他の毒性試験

1) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-001)

有色ウサギ (ダッチ種) に点眼液基剤、1.5% LVFX 点眼液及び 3.0% LVFX 点眼液を 2 時間間隔で片眼に 1 日 6 回 (50µL/回) 4 週間点眼投与したところ、本薬投与による影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 3.0%と判断されている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び既承認のクラビット点眼液 0.5%製剤の開発時に実施された 3.0%までの製剤を有色ウサギ (ダッチ種) に 26 週間反復点眼投与した眼毒性試験¹¹において毒性所見が認められていないことを踏まえ、本剤と既承認のクラビット点眼液 0.5%製剤における等張化剤の相異は局所刺激性に影響を及ぼさないと判断した。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物製剤学的試験成績及び関連する分析法の概略

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験の概略

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (01080802 試験) が提出され、1.5%製剤である本剤における LVFX の薬物動態が検討された。なお、血漿中 LVFX 濃度は LC-MS/MS 法により測定された。

(1) 日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験 (5.3.3.1-001 : 01080802 試験<20 年 月～20 年 月>)

日本人健康成人男性 8 例を対象に、本剤を単回投与 (1 回 1 滴、1 日 1 回、1 日間) 及び反復投与 (1 回 1 滴、1 日 8 回、7 日間) で合計 8 日間、両眼に点眼投与した際の薬物動態について検討

¹¹ 医薬品インタビューフォーム クラビット点眼液 0.5%。2009 年 8 月改訂 (第 6 版) ; 32

された。結果は下表のとおりであった。 $C_{\min}$ の平均値は、単回点眼時に比較して反復点眼時に置いて増加したものの、8 日目で血漿中 LVFX 濃度が定常状態に達したとされている。また、8 日目最終点眼後の $AUC_{0.25-\infty}$ 及び $C_{\max}$ は、1 日目の $AUC_{0-\infty}$ 及び $C_{\max}$ に比べて共に約 5 倍増加したとされている。

血漿中 LVFX 濃度の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	日	平均値 (標準偏差)
$C_{\max}$ (ng/mL)	1 日目	4.6636 (1.7326)
	8 日目	24.0601 (6.9096)
$C_{\min}$ (ng/mL)	2 日目	0.3714 (0.1543)
	6 日目	5.4358 (1.6647)
	7 日目	5.2515 (1.8690)
	8 日目	5.7218 (1.7108)
	9 日目	6.6186 (2.6104)
$T_{\max}$ (hr)	1 日目	1.156 (0.743)
	8 日目	0.438 (0.259)
$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	1 日目	49.303 (17.100)
$AUC_{0.25-\infty}$ (ng・hr/mL)	8 日目	257.621 (95.927)
$T_{1/2}$ (hr)	1 日目	6.409 (0.521)
	8 日目	8.798 (0.781)

$C_{\min}$: 最低血漿中濃度、 $AUC_{0.25-\infty}$: 0.25 時間～無限大時間までの濃度-時間曲線下面積、
 $AUC_{0-\infty}$: 0～無限大時間までの濃度-時間曲線下面積

<審査の概略>

(1) 蓄積性について

第Ⅰ相試験 (01080802 試験) において血漿中 LVFX 濃度が 8 日目で定常状態に達したとされている一方で、9 日目の $C_{\min}$ は 8 日目と比較して高値を示していることから、本剤を申請用法・用量 (適宜増減を含む) で想定し得る最長投与期間にわたって反復点眼投与した際の蓄積性及び安全性への影響について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

9 日目の $C_{\min}$ は 6～8 日目と比較して平均値がやや高く標準偏差値もやや大きいものの、8 日目の $C_{\min}$ と統計学的に有意な差が認められなかったことから、血漿中 LVFX 濃度は 8 日目で定常状態に達したと判断した。9 日目の個々の被験者の $C_{\min}$ は、第 6～8 日までと比較して高い値を示す者が多かったが、個々の被験者の $C_{\min}$ と背景や臨床検査値等の関連性は特に認められず、特に比較的高値を示した 2 例についても、有害事象及び臨床検査値の異常は認められず安全性に問題はないと考えられた。また、本剤を長期間投与した際の安全性について、第Ⅲ相試験 (01080803 試験) (最長投与期間：18 日) 及び海外臨床試験 (最長投与期間：55 日) のデータより考察したところ、ほとんどの有害事象及び副作用は投与早期に認められており、経時的にその発現頻度及び重症度が高まることはなかったことから、本剤を長期投与した際の安全性のリスクが高まる可能性は低いものと考えられた。なお、非臨床では有色ラットに 0.5%¹⁴C-LVFX 点眼液 1μL を単回又は 1 日 3 回反復点眼投与した際に、19 回又は 40 回反復点眼後 1、4 及び 24 時間後の血漿中放射能濃度は、単回点眼後のそれぞれの濃度とほとんど変わらなかったことから、血漿中 LVFX 濃度の蓄積はないものと考えられた。

以上より、本剤の想定される最長投与期間 (通常 2 週間、手術期等では 1 カ月程度) の反復点

眼投与により血漿中 LVFX 濃度は増加するものの蓄積性はなく、安全性面の懸念もないものと考えられた。

機構は、第 I 相試験 (01080802 試験) における被験者背景等を含めて各被験者のデータ (C_{min}) を確認したところ、9 日目の C_{min} (平均値) が 8 日目までと比較して高値を示した理由については明らかではないものの、各被験者の C_{min} は個体間で大きなばらつきが認められ、すべての被験者で 9 日目の C_{min} が高値を示す傾向は認められていないことから、本剤を反復点眼投与した際に蓄積性を示す可能性は低いと考える。また、 C_{min} が比較的高値を示した被験者 2 例について、有害事象及び臨床検査値の異常は認められなかったこと、第 III 相試験 (01080803 試験) 及び海外臨床試験データより、ほとんど有害事象及び副作用は投与早期に認められ、経時的に発現頻度及び重症度が高まることはなかったことから、本剤を想定しうる最長投与期間にわたって反復点眼投与した際に安全性のリスクが高まる可能性は低いと考える。

(2) 相互作用について

機構は、本剤と他の点眼剤が併用される可能性、及び併用した場合に相互作用が生じる可能性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。国内において、本剤と併用される可能性のある主な点眼剤 (以下、併用点眼剤) の有効成分としては、フルオロメトロン、ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム、ジクロフェナクナトリウム、ブロムフェナクナトリウム水和物、プラノプロフェン及び精製ヒアルロン酸ナトリウム等が推測される。

LVFX の代謝安定性は高く、生体内では大部分が未変化体として存在している¹²こと、ヒト肝ミクロソームにおける LVFX の各 CYP 分子種の代謝活性に対する影響を検討した結果、いずれの分子種に対しても IC_{50} は $100\mu\text{mol/L}$ より高く、LVFX の CYP 阻害活性は低いものとする¹²ことから、本剤と他の点眼剤を併用した場合、薬物代謝における薬物相互作用が発現する可能性は低いと考える。一方で、LVFX は MRP (Multidrug resistance-associated protein) 及び P-糖タンパク質の基質であることが知られている¹³が、上記併用点眼剤の有効成分が生体膜透過にトランスポーターが関与しているとの報告はないことから、トランスポーターを介した薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。また、本剤と併用点眼剤の薬物動態相互作用に関する文献報告はなく、集積された 0.5% 製剤の安全性情報において、併用点眼剤との相互作用が原因とされた副作用は報告されていない。

なお、クラビット錠 500mg 等の添付文書には、併用注意としてフェニル酢酸系又はプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用で痙攣を起こすおそれがあると記載されており¹⁴、同様の記載は本剤との主な併用点眼剤の有効成分であるジクロフェナクナトリウム、ブロムフェナクナトリウム水和物及びプラノプロフェンに認められる。しかしながら、本剤及び併用点眼剤ともに点眼投与時の全身曝露量は経口投与時と比べて極めて低いこと、LVFX に対する非ステロイド性消

¹² 医薬品インタビューフォーム クラビット錠 250mg クラビット錠 500mg クラビット細粒 10%. 2009 年 7 月改訂 (第 3 版); 56-57

¹³ Mol Pharmaceutic.2007;4(1):85-94、J Pharmacol Exp Ther.1997;282(2):955-960、Antimicrobial Agents Chemother.2005;49(6):2429-2437、Drug Metab Pharmacokinet.2006;21(5):432-436

¹⁴添付文書 クラビット錠 250mg クラビット錠 500mg クラビット細粒 10%. 2010 年 4 月改訂 (第 3 版)

炎鎮痛薬併用の影響は極めて小さいこと¹⁵から、併用した場合でも安全性上問題となる可能性はほとんどないと推測されたが、製造販売後には更なる情報集積が必要と考える。

機構は、本剤が他の点眼剤と併用した際に相互作用が生じる可能性は低いものとする申請者の見解は理解するものの、本剤の他の点眼剤との相互作用に関する試験は実施されておらず、本剤の相互作用に関する情報が得られていないことから、その旨を情報提供した上で、製造販売後には、非ステロイド性消炎鎮痛薬に限らず他の点眼剤を併用した際の相互作用に関する情報を収集していく必要があると考える。

(iii) 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>

今回の申請に際して、評価資料として、国内で実施された健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験 1 試験 (01080802 試験) 並びに細菌性結膜炎患者及び細菌性角膜炎患者を対象とした第Ⅲ相試験 1 試験 (01080803 試験) が提出された。

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験 (5.3.3.1-001:01080802 試験<20 年 月～ 月>)

日本人健康成人男性 (目標症例数 10 例: 本剤群 8 例、プラセボ群 2 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はプラセボを第 1 日目は 1 回 1 滴、1 日 1 回両眼点眼し、引き続き第 2 日目以降は 1 回 1 滴、1 日 8 回、7 日間 (合計 8 日間) 両眼に点眼投与することとされた。

本試験に組み入れられた 10 例全例 (本剤群 8 例、プラセボ群 2 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、本剤群で 1 例 1 件に味覚異常が認められた。当該事象については、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第Ⅱ相試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(3) 第Ⅲ相試験

1) 細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎を対象とした第Ⅲ相試験 (5.3.5.2-001:01080803 試験<20 年 月～ 月>)

細菌性結膜炎患者及び細菌性角膜炎患者 (目標症例数: 細菌性結膜炎患者 200 例、細菌性角膜炎患者: 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 24 施設で実施された。

¹⁵ 日本化学療法学会雑誌.2006;54(4):321-329、Eur J Pharmacol.2005;507:69-76

用法・用量は、細菌性結膜炎患者では本剤を1回1滴、1日3回、細菌性角膜炎では1回1滴、1日3～8回（症状に応じて適宜増減）、14日間（すべての臨床症状が消失した場合は7日目で治験を完了することが可能）罹患眼に点眼投与することとされた。

本試験に組み入れられた238例全例（細菌性結膜炎患者221例、細菌性角膜炎患者17例）が安全性解析対象集団とされ、0日目に菌陰性、もしくは0日目又は治療中の有効性データが利用できない計62例を除く176例（細菌性結膜炎170例、細菌性角膜炎6例）がFAS（Full Analysis Set）とされ、有効性の主要解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与終了時における臨床効果（有効率¹⁶）は細菌性結膜炎患者で100%（170/170例）、細菌性角膜炎患者で100%（6/6例）であった。各々の検出菌別の臨床効果（有効率）は以下のとおりであった。

FASにおける検出菌別臨床効果（5株以上分離された菌）

	検出菌名	例数	著効	有効	無効又は悪化	有効率 (%)
細菌性結膜炎	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	34	33 (97.1)	1 (2.9)	0 (0.0)	100
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MSSE)	30	28 (93.3)	2 (6.7)	0 (0.0)	100
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> (MRSE)	23	22 (95.7)	1 (4.3)	0 (0.0)	100
	Coagulase Negative <i>Staphylococcus</i>	8	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	25	20 (80.0)	5 (20.0)	0 (0.0)	100
	α -hemolytic <i>Streptococcus</i>	8	7 (87.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	100
	<i>Corynebacterium</i> species	74	63 (85.1)	11 (14.9)	0 (0.0)	100
	<i>Alcaligenes xylooxidans</i>	7	7 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100
	<i>Haemophilus influenzae</i>	17	16 (94.1)	1 (5.9)	0 (0.0)	100
	<i>Propionibacterium acnes</i>	13	10 (76.9)	3 (23.1)	0 (0.0)	100
細菌性角膜炎	<i>Corynebacterium</i> species	5	5 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	100

例数 (%)

安全性について、有害事象は、10.9%（26/238例）〔細菌性結膜炎患者：10.9%（24/221例）、細菌性角膜炎患者：11.8%（2/17例）〕に認められた。副作用は、2.9%（7/238例）〔細菌性結膜炎患者：2.7%（6/221例）、細菌性角膜炎患者：5.9%（1/17例）〕に認められた。複数の症例で発現が認められた有害事象及び副作用は以下のとおりである。

¹⁶著効（3日目の観察までに検出菌が消失し、かつ7日目の観察までに主症状が消失しているもの。ただし、7日目の観察までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが1/4以下にならないものは有効とする）、有効（「①7日目の観察までに検出菌が消失し、かつ14日目の観察までに主症状が消失しているもの。ただし、14日目の観察までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが1/4以下にならないものは無効とする②3日目の観察までに検出菌が消失し、かつ7日目の観察までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが1/2以下になったもの、又は③検出菌が消失しなくても7日目の観察までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが1/3以下になったもの」のいずれかを満たすもの）、無効（有効以上に該当する効果を示さなかったもの）、悪化（有効以上に該当する効果を示さず、かつ主症状又は自覚症状・他覚所見の合計スコアが0日目の観察より悪化したもの）のうち著効又は有効であった症例の割合。

複数の症例で発現が認められた有害事象及び副作用

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	有害事象	副作用
眼障害	眼刺激	3 (1.3)	3 (1.3)
	点状角膜炎	2 (0.8)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	3 (1.3)	0 (0.0)
神経系障害	味覚異常	2 (0.8)	2 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	蕁麻疹	2 (0.8)	1 (0.4)

例数 (%)、MedDRA/J Ver.12.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象として、細菌性結膜炎患者で糖尿病が1例1件に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。また、投与中止に至った有害事象は、5例5件（いずれも細菌性結膜炎の患者で、蕁麻疹、擦過傷、アデノウィルス結膜炎、ウィルス性結膜炎及び気管支炎が各1件）に認められたが、蕁麻疹の1例を除き治験薬との因果関係は否定され、またいずれの転帰も回復又は軽快であった。

<審査の概略>

(1) 0.5%製剤から本剤へ切り替える¹⁷臨床的意義について

申請者は、0.5%製剤から本剤へ切り替える臨床的意義について、以下のとおり説明している。

細菌性感染症の治療に対して、既承認の0.5%製剤は幅広い抗菌スペクトルを有し、現在、抗菌点眼薬として最も汎用されている。

眼科領域におけるLVFXの菌感受性の推移について、薬剤感受性全国サーベイランス（平成12年5月～平成16年12月）¹⁸では、眼感染症由来臨床分離株のLVFXに対する経年的な耐性化は認められていない。しかしながら、一部の菌種では低感受性の株が認められており、また、本サーベイランスのデータから、年齢別で解析を行った結果、細菌性結膜炎及び角膜炎の主要起炎菌である黄色ブドウ球菌及び緑膿菌等で、高齢者（65歳以上）でのLVFX耐性化率は非高齢者に比して高値を示した。また、一部の医療機関ではLVFXの耐性化が進んでいるとの報告¹⁹や高齢者や入院/老人施設等の一部の患者層でLVFX耐性率の上昇を示すという報告²⁰がある。

以上から、眼科領域においても、今後、LVFX耐性菌が拡大する可能性が危惧され、医療現場からLVFX点眼液の耐性化に対する対応策の検討が切望されている。

また、全身投与におけるキノロン系薬においては、有効性及び耐性化抑制に最も相関する薬物動態パラメータは、AUC及びC_{max}と報告されている²¹ことから、眼科領域においても、有効性及び耐性化抑制に最も相関する薬物動態パラメータは、AUC及びC_{max}であると推察される²²。よって、安全性に問題がない限り、組織中濃度を最大限に高めることが耐性菌の発現を抑制する観点から望ましいと考える。以上より、LVFX耐性菌出現を抑制するとともに、治療効果の向上を期待して本剤を開発した。

¹⁷ 申請者は、0.5%製剤については、承認整理をする予定と述べている。

¹⁸ 化学療法領域.2003;19(3):431-440、あたらしい眼科.2004;21(11):1539-1546、あたらしい眼科.2006;23(2):237-243

¹⁹ あたらしい眼科.2005;22(1):97-100

²⁰ 臨眼.2007;61(5):745-749

²¹ Antimicrob Agents Chemother. 1999;43(3):672-677, Int J Antimicrob Agents. 2002;19:261-268, Clin Infect Dis. 1998;26:1-12, Clin Infect Dis. 2001;33(Suppl 3):S233-237

²² Diagn Microbiol Infect Dis. 2000;37:253-260, JAMA. 1998;279(2):125-129, Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(2):433-438, Antimicrob Agents Chemother. 1987;31(7):1054-1060

機構は、眼科領域について、LVFX 耐性菌出現を抑制することを目的とした開発を否定するものではないが、提出された非臨床試験（耐性化抑制検討試験）の検討のみでは、臨床使用において 0.5%製剤から本剤に切り替えることにより確実に耐性化を抑制できると判断することは困難であることから（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜審査の概略＞（1）耐性化抑制のコンセプトについて」の項、参照）、耐性化抑制以外に、本剤に切り替える臨床的なメリットについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅲ相試験（01080803 試験）では、0.5%製剤の臨床試験成績と比べて、菌及び主症状が早期に消失したことから（下表）、本剤は 0.5%製剤に比べてより早期に有効性を発揮するものと考えられる。

菌及び主症状の消失日数（細菌性結膜炎）^{a)}

項目	製剤 ^{b)}	3 日目	7 日目	14 日目	消失せず
菌及び主症状がいずれも消失した症例の割合	0.5%製剤	42.5 (42.5)	32.2 (74.8)	10.3 (85.0)	15.0
	本剤	65.9 (65.9)	30.0 (95.9)	2.4 (98.2)	1.8

%（累積%）

a) 0.5%製剤：第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験、本剤：第Ⅲ相試験

b) 0.5%製剤：N=214、本剤：N=170

菌及び主症状の消失日数（細菌性角膜炎）^{a)}

項目	製剤 ^{b)}	3 日目	7 日目	14 日目	消失せず
菌及び主症状がいずれも消失した症例の割合	0.5%製剤	56.7 (56.7)	23.3 (80.0)	10.0 (90.0)	10.0
	本剤	66.7 (66.7)	33.3 (100.0)	0.0 (100.0)	0.0

%（累積%）

a) 0.5%製剤：第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、一般臨床試験、本剤：第Ⅲ相試験

b) 0.5%製剤：N=30、本剤：N=6

機構は、今回実施した第Ⅲ相試験（01080803 試験）は非対照試験であることから、申請者の説明するような本剤の有用性について、0.5%製剤との厳密な比較検討はできないと考えるものの、0.5%製剤に比べ、より早期に菌及び主症状が消失した症例の割合が高い傾向が認められたこと、及び本剤の安全性に特段の懸念がないこと（「（3）安全性について」の項、参照）から、0.5%製剤から本剤への切り替えることは、受け入れ可能と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

（2）有効性について

機構は、非臨床の検討において、本剤は 0.5%製剤に比べて曝露量が高値を示すこと（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）ウサギを用いた眼組織分布試験」の項、参照）から、ヒトの眼においても本剤は 0.5%製剤と同程度以上の曝露量を示すと考えられること

から、薬物動態の観点からは 0.5%製剤と同程度以上の有効性が期待できると考える。その上で、今回実施された第Ⅲ相試験（01080803 試験）成績に基づき、以下のとおり審査を行った。

1) 細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎に対する有効性について

① 有効性について

機構は、今回実施された第Ⅲ相試験（01080803 試験）は、非対照試験であったものの、主要評価項目である投与終了時の臨床効果（有効率）は、細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎で各々100%（各々170/170 例及び 6/6 例）であったことから、細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎に対する有効性は期待できると判断した。

② 細菌学的効果（検出菌の消失）について

第Ⅲ相試験（01080803 試験）における臨床効果の判断基準の一つである「検出菌の消失」について、①0 日目の細菌検査で、特定菌（インフルエンザ菌、モラクセラ菌、緑膿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌）が検出され、以降の細菌検査でその特定菌が検出されなかった場合（特定菌以外の菌の有無は問わない）、②0 日目の細菌検査で、特定菌が検出されないが、特定菌以外の菌が検出され、以降の細菌検査でその菌が検出されなかった場合のいずれかを満たす場合と定義されていた。

第Ⅲ相試験（01080803 試験）の本剤の細菌学的効果（検出菌の消失）について、細菌性結膜炎の1例〔（検出菌：コリネバクテリウム属（LVFX の MIC：64µg/mL）及び A 群溶血性連鎖球菌（LVFX の MIC：1µg/mL）〕を除く全ての症例（169/170 例、細菌性角膜炎 6/6 例）において、7 日目までに検出菌の消失を認めた。検出菌の消失が認められなかった1例は、0 日目にコリネバクテリウム属及び A 群溶血性連鎖球菌が検出されたが、7 日目においてもいずれの菌も消失しなかったことから、検出菌消失せずと判定した。また、本症例は3 日目までに自覚症状・他覚所見の合計スコアが 1/4 になったことから、臨床効果の判定基準に準じて有効と判断した。

機構は、第Ⅲ相試験（01080803 試験）において、1 例を除いた全ての症例で検出菌が消失していることを確認した。また、7 日目の時点でも検出菌の消失が認められなかった1例については、臨床効果は有効であったことから、現時点では特段の問題はないと考える。ただし、第Ⅲ相試験（01080803 試験）で検討された症例数は限られていること、検出菌が消失しなかった例が認められたこと、及びコリネバクテリウム属に対する LVFX の MIC₉₀ は高値を示していたこと（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）1）①抗菌スペクトル」の項、参照）から、製造販売後には、有効性（特に、検出菌に対する LVFX の感受性と有効性の関係）について積極的に情報収集をすることが必要と考える。

2) 今回試験を実施していない適応症に対する有効性について

機構は、今回臨床試験を実施しなかった適応症（眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、眼科手術期の無菌化療法）に対しては、①既承認の 0.5%製剤の適応症であること、②非臨床の検討に

において、本剤は 0.5%製剤に比べて曝露量が高値を示すこと（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）ウサギを用いた眼組織分布試験」の項、参照）から、ヒトの眼においても本剤は 0.5%製剤と同程度以上の曝露量を示すと考えられることから、本剤は 0.5%製剤と同程度以上の有効性が期待できると考える。ただし、製造販売後には有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

1) ～2) に関する機構の判断については、専門協議で議論したい。

(3) 安全性について

1) 本剤と 0.5%製剤との安全性プロファイルの違いについて

機構は、本剤と 0.5%製剤との安全性プロファイルの違いについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤及び 0.5%製剤について、有害事象の発現率は下表の通りである。

本剤及び 0.5%製剤の有害事象発現率（いずれかの製剤で 3 例以上に発現）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	本剤 (第Ⅲ相試験) [238 例]	0.5%製剤 (使用成績調査 ^{a)}) [6686 例]
眼障害	眼瞼炎	-	9 (0.13)
	結膜出血	-	5 (0.07)
	結膜炎	1 (0.42)	3 (0.04)
	角膜びらん	-	4 (0.06)
	眼刺激	3 (1.26)	6 (0.09)
	眼瞼浮腫	-	4 (0.06)
	角膜炎	-	7 (0.10)
	点状角膜炎	2 (0.84)	8 (0.12)
	結膜充血	-	4 (0.06)
	眼そう痒症	1 (0.42)	4 (0.06)
	麦粒腫	1 (0.42)	3 (0.04)
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	3 (1.26)	-

例数 (%), MedDRA/J Ver.12.0

a) 使用成績調査の有害事象の定義は「本剤の投与中又は投与後に発現した医学的に好ましくないすべての事象」として収集されている。

本剤のみに認められた有害事象のうち、2 例以上に認められた事象は、鼻咽頭炎 1.26% (3/238 例、3 件)、味覚異常（症例報告書記載事象名：苦味）0.84% (2/238 例、2 件) であった。いずれの事象も軽度であり、治験期間中に速やかに回復していることから、臨床的に問題となるものではないと考えられた。また、味覚異常については、LVFX が鼻涙管から口腔内に入ったものと推察され、本剤の第 I 相試験 (01080802 試験) においても 1 例認められており、重症度は軽度であり副作用とされている。

その他の有害事象の発現率は、ほぼ同様であり、本剤で安全性のリスクが高まる可能性は低いと推察された。

また、海外における 1.5%製剤について、承認申請時の細菌性角膜潰瘍症例を対象にした臨床試験では、有害事象の発現率は 18% (40/217 例、52 件)、副作用の発現率は 5% (11/217 例、11

件)であった。主な副作用は味覚異常 1.8% (4/217 例)、滴下投与部位痛 1.4% (3/217 例)であり、重篤な有害事象は角膜穿孔が 2 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

しかしながら、今回の臨床試験及び海外での使用実績(角膜潰瘍のみ)における安全性情報は限られていることから、眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎及び眼科周術期の患者への使用経験を含めて、製造販売後に安全性について情報収集を行う必要があると考える。

機構は、本剤と 0.5%製剤の安全性の違いについて、厳密な比較検討はできないと考えるものの、第Ⅲ相試験(01080803 試験)の成績からは、本剤の安全性に特段の懸念はないと考える。ただし、本剤の安全性情報は限られていることから、製造販売後には引き続き情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(4) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について、以下のとおり判断した。

1) 適応症について

第Ⅲ相試験(01080803 試験)成績から、細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎に対する有効性が期待できること、安全性について現時点で特段の問題はないと判断したことから、結膜炎及び角膜炎を適応症として差し支えないと考える。また、結膜炎及び角膜炎以外の適応症(眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、眼科周術期の無菌化療法)については、①0.5%製剤の既承認適応症であること、②非臨床の検討において、本剤は 0.5%製剤に比べて曝露量が高値を示すこと(「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要<提出された資料の概略> (2) ウサギを用いた眼組織分布試験」の項、参照)から、ヒトの眼においても本剤は 0.5%製剤と同程度以上の曝露量を示すと考えられることから、0.5%製剤と同程度以上の有効性が期待できると考えられる。したがって、適応症に含めて差し支えないと判断した。

ただし、製造販売後には、結膜炎及び角膜炎以外の適応症に対する有効性及び安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

2) 適応菌種について

①曝露量の観点から、既承認の 0.5%製剤の適応菌種については、本剤においても同程度以上の有効性が期待できると考えること、②第Ⅲ相試験(01080803 試験)で得られた菌種に対する臨床効果(有効率)はいずれも 100%であったこと(下表参照)、③0.5%製剤上市後に実施された 3 回の薬剤感受性サーベイランス調査の結果と比べて、第Ⅲ相試験(01080803 試験)で臨床分離された株に対する LVFX の抗菌活性は大きく異ならなかったことを踏まえると、申請されたすべての菌種を適応菌種として差し支えないと考える。ただし、製造販売後には、臨床試験において検討されなかった菌種や LVFX の MIC₉₀が高値を示すコリネバクテリウム属が起炎菌であった場合の有効性に関する情報を収集する必要があると考える。

第Ⅲ相試験（01080803 試験）における菌種別の臨床効果（有効率）

菌種	有効率 ^{a)} (%)
	本剤
ブドウ球菌属	100.0 (98/98)
レンサ球菌属	100.0 (10/10)
肺炎球菌	100.0 (25/25)
腸球菌属	100.0 (4/4)
コリネバクテリウム属	100.0 (79/79)
クレブシエラ属	100.0 (2/2)
エンテロバクター属	100.0 (2/2)
セラチア属	100.0 (2/2)
プロテウス属	100.0 (2/2)
インフルエンザ菌	100.0 (17/17)
アシネトバクター属	100.0 (1/1)
アクネ菌	100.0 (13/13)

a) 複数の菌種が検出された場合は各々の菌種に 1 例として算入

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(5) 用法・用量について

1) 用法・用量の設定根拠について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

- ・LVFX 点眼液はウサギにおいて 3.0%まで濃度依存的に房水内濃度が上昇することから、高濃度製剤の使用により、感染部位（角結膜組織）での組織中濃度の増加が期待できること
- ・黄色ブドウ球菌株を用いた *in vitro* 血中濃度シミュレーションモデルによる検討では、LVFX 耐性菌の出現を抑制するのに必要な $C_{\max}/MIC$ は 10 以上であるとの報告（J Antimicrob Chemother.2007;60:1030-1037）がある。眼科臨床分離 MSSA 株の LVFX の MIC_{80} (0.5 μ g/mL) 及び 0.5% LVFX 点眼液を点眼したときのウサギ眼球結膜組織の $C_{\max}$ (3.2 μ g/mL) を用いて検討した場合、耐性化抑制に必要な $C_{\max}/MIC$ を確保することができないが、1.5%LVFX 点眼液 [$C_{\max}$ (14.7 μ g/mL)] では、耐性化抑制に必要な $C_{\max}/MIC$ を確保できること
- ・サル角膜上皮創傷治癒モデルにおいて 3.0%の濃度で創傷治癒遅延、又はウサギ角膜上皮創傷治癒モデルにおいて 3.0%以上の濃度で角膜線維芽細胞の消失と角膜浮腫が認められた（J Toxicol Cutaneous Ocular Toxicol.2004;23(1):1-18）が、1.5% LVFX 点眼液ではいずれの試験においても影響は認められなかったことから、LVFX 濃度の上限は 1.5%であると推察したこと
- ・健康成人男性を対象とした第Ⅰ相試験（01080802 試験）では、本剤 1 日 8 回までの忍容性が確認されていること、及び第Ⅲ相試験（01080803 試験）では、細菌性結膜炎患者に対して本剤 1 日 3 回、細菌性角膜炎患者に対して本剤 1 日 3～8 回（症状に応じ適宜増減）の用法・用量で実施された結果、有効性が示され、安全性に問題は認められなかったこと

以上より、本剤の用法・用量を、0.5%製剤と同様に「1 回 1 滴、1 日 3 回点眼、症状により適宜増減」と設定した。

機構は、本剤の濃度を（2%や 2.5%ではなく）1.5%と設定した理由について、詳細に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

- ・現時点では、LVFX に感性のある MIC₈₀ 株を耐性化させないことが課題であると考え、耐性化抑制検討試験を実施した結果、1.5%の濃度において MIC₈₀ 株の耐性化抑制を達成できると考えられたこと
- ・サル角膜上皮創傷治癒モデルにおいて、2%や 2.5%の濃度での検討は行っていないものの、角膜、結膜への LVFX 移行量は点眼液濃度に依存して増大することから、これら製剤については病態眼での安全性の懸念が高まるものと推測されたこと

以上から、本剤の濃度を 1.5%に設定することが適切であると判断した。

機構は、以下のように考える。

本剤の濃度について、角膜上皮創傷治癒モデルにおいて 3%以上の濃度で創傷治癒の遅延等、安全性に懸念があることが示唆されたことから、臨床試験において 3%以上の濃度で検討を行わなかった点については理解できる。ただし、申請者は、LVFX に感性のある MIC₈₀ 株を耐性化させない濃度として 1.5%が適当である旨を説明しているが、耐性化抑制を開発コンセプトとするのであれば、少なくとも現在、臨床分離されている菌の LVFX に対する MIC が大部分カバーできるような MIC 値 (MIC₉₀) を用いて、至適濃度の適切性を説明すべきであったと考える (「3. (i) 薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) 耐性化抑制のコンセプトについて」の項、参照)。一方で、臨床試験では 1.5%の濃度において有効性が確認され、安全性にも特段の懸念がないことから、本剤の濃度を 1.5%とすることについては差し支えないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の計画について、以下のように説明している。

使用実態下における本剤の安全性を検討することを目的とした使用成績調査〔調査予定症例数 800 例 (眼感染症²³として 500 例、眼科周術期の無菌化療法として 300 例)、連続調査方式、調査期間 3 年〕を実施する。

機構は、申請者の提案する検討内容に加えて、以下の点について、製造販売後に情報収集することが必要と考える。

- ・結膜炎及び角膜炎以外の適応症に関する有効性に関する情報について
- ・臨床試験で検出されなかった菌種及び LVFX の MIC₉₀ が高値を示すコリネバクテリウム属が起炎菌であった場合の有効性に関する情報
- ・眼科感染症から臨床分離された LVFX の感受性の推移について

上記の機構の判断及びその他、情報収集すべき内容については、専門協議で議論したい。

²³眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎 (角膜潰瘍を含む)

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を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請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機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.2-001）に対して GCP 実施調査を実施した。その結果、提出された承認申請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機構は判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能であると考ええる。

また、結膜炎及び角膜炎以外の適応症に関する安全性及び有効性については、製造販売後において情報収集する必要があると考ええる。

機構は、以下の点を中心に、専門協議でさらに検討を行った上で、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・0.5%製剤から本剤へ切り替える臨床的意義について
- ・有効性及び安全性について
- ・効能・効果及び用法・用量について
- ・製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 22 年 11 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名] クラビット点眼液 1.5%
[一 般 名] レボフロキサシン水和物
[申 請 者 名] 参天製薬株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 2 月 10 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 0.5%製剤から本剤へ切り替える臨床的意義について

申請者は、耐性菌出現を抑制することを開発の主要なコンセプトとし、既存の 0.5%製剤から本剤への完全な切り替えを予定している。

機構は、眼科領域において、LVFX 耐性菌出現を抑制することを目的とした開発を否定するものではないが、提出された非臨床試験（耐性化抑制検討試験）の検討のみでは、臨床使用において 0.5%製剤から本剤に切り替えることにより耐性化を抑制できると判断することは困難であると考えた（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜審査の概略＞ (1) 耐性化抑制のコンセプトについて」の項、参照）。一方で、今回実施した第Ⅲ相試験（01080803 試験）成績から、本剤の有効性及び安全性に関して、特段の懸念はないことから、本剤へ切り替えることは受け入れ可能と考えた。

専門委員からは、以下の意見が述べられ、機構の判断は専門委員により支持された。PK-PD の観点から、経口剤などの全身循環を介した作用を期待する薬剤では、高い曝露が得られるのであれば、理論上はより高い有効性と耐性化の抑制が期待できると考えられる。しかしながら、点眼剤でその効果がどの程度期待できるか、また 0.5%製剤と本剤とを比較した場合、どの程度の差があるのかは不明であると考ええる。また、本剤に切り替えた場合でも適切な使用がなされなければ、LVFX 耐性菌が出現する可能性は否定できないため、適正使用を推奨すべきと考ええる。

機構は、上記の専門委員の意見を踏まえ、臨床現場で適正使用がなされるよう情報提供すること及び眼科感染症からの臨床分離株に対する LVFX の感受性の推移について情報収集することを申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(2) 有効性について

機構は、本剤の有効性について以下のように判断した。

- ・ 非臨床の検討において、本剤は既承認の 0.5%製剤に比べて曝露量が高値を示すこと（「3. (ii) 薬物動態試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（2）ウサギを用いた眼組織分布試験」の項、参照）から、ヒトの眼においても本剤は 0.5%製剤と同程度以上の曝露量を示すと考えられ、薬物動態の観点からは 0.5%製剤と同程度以上の有効性が期待できる。
- ・ 今回実施された第Ⅲ相試験（01080803 試験）は、非対照試験であったものの、主要評価項目である「投与終了時の臨床効果（有効率）」は、細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎において各々100%（各々170/170 例及び 6/6 例）であったことから、細菌性結膜炎及び細菌性角膜炎に対する有効性は期待できる。
- ・ 細菌学的効果については、1 例を除いた全ての症例で 7 日目までに検出菌の消失を認めていることから、現時点で特段の問題はない。
- ・ 今回臨床試験を実施しなかった適応症（眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、眼科周術期の無菌化療法）に関しては、①既承認の 0.5%製剤の適応症であること及び②上記に述べた曝露量の観点から、0.5%製剤と同程度以上の有効性が期待できる。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

（3）安全性について

機構は、本剤と 0.5%製剤の安全性プロファイルの違いについては、厳密な比較は困難であるものの、第Ⅲ相試験（01080803 試験）成績から本剤の安全性に特段の懸念はないと考えた。ただし、本剤の安全性情報は、今回実施された第Ⅲ相試験（01080803 試験）及び海外での使用実績（角膜潰瘍のみ）のみと限られていることから、眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎及び眼科周術期の患者への使用経験を含めて、製造販売後に安全性について情報収集を行う必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

（4）効能・効果について

1) 適応症について

機構は、「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」の項の議論を踏まえると、申請されたすべての適応症を本剤の適応症とすることは差し支えないと考えた。

2) 適応菌種について

機構は、①曝露量の観点から、既承認の 0.5%製剤の適応菌種については、本剤においても同程度以上の有効性が期待できると考えたこと、②第Ⅲ相試験（01080803 試験）で得られた菌種に対する臨床効果（有効率）はいずれも 100%であったこと、③0.5%製剤上市後に実施された 3 回の薬剤感受性サーベイランス調査の結果と比べて、第Ⅲ相試験（01080803 試験）で臨床分離された株に対する LVFX の抗菌活性は大きく異ならなかったことを踏まえると、申請されたすべての菌種を適応菌種として差し支えないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(5) 用法・用量について

機構は、①角膜上皮創傷治癒モデルにおいて 3%以上の濃度で創傷治癒の遅延等、安全性に懸念があることが示唆されたこと、②第Ⅲ相試験（01080803 試験）では 1.5%の濃度において有効性が確認され、安全性にも特段の懸念がないことから、本剤の濃度を 1.5%とすることは差し支えないと考えた。ただし、申請者が LVFX に感性のある MIC₈₀ 株を耐性化させない濃度として 1.5%が適当であると説明している点については、耐性化抑制を開発コンセプトとするのであれば、少なくとも現在、臨床分離されている菌の LVFX に対する MIC が大部分カバーできるような MIC 値（MIC₉₀）を用いて、至適濃度の適切性を説明すべきであったと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。

(6) 製造販売後の検討内容について

機構は、申請者が提示した使用成績調査の内容（「審査報告（1）＜審査の概略＞（6）製造販売後の検討事項について」の項、参照）に加えて、その他の必要な調査項目として、下記の項目についても情報収集する必要があると判断した。

- ・結膜炎及び角膜炎以外の適応症に関する有効性に関する情報について
- ・臨床試験で検出されなかった菌種及び LVFX の MIC₉₀ が高値を示すコリネバクテリウム属が起炎菌であった場合の有効性に関する情報
- ・眼科感染症からの臨床分離株に対する LVFX の感受性の推移について

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。また、専門委員からは、適正使用の観点から 1 日あたりの点眼回数や投与日数に関する情報収集をすることが必要との意見が述べられた。

機構は、上記の情報を収集することを申請者に指示したところ、申請者は了解した。

Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
23 及び 25	37 及び 20	適応症（眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、 <u>角膜潰瘍</u> 、眼科周術期の無菌化療法）	適応症（眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、眼科周術期の無菌化療法）

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで、本剤を承認して差し支えないと判断する。また、製剤は、毒薬及び劇薬に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、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、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、シュードモナス属、緑膿菌、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌

<適応症>

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

[用法・用量]

通常、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。