

再審査報告書

平成 26 年 8 月 11 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① オゼックス点眼液 0.3% ② トスフロ点眼液 0.3%
有効成分名	トスフロキサシントシル酸塩水和物
申請者名	① 富山化学工業株式会社 ② 日東メディック株式会社
承認の 効能・効果	<p>&lt;適応菌種&gt; トスフロキサシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、腸球菌属、マイクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、インフルエンザ菌、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、シュードモナス属、緑膿菌、バークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌</p> <p>&lt;適応症&gt; 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</p>
承認の 用法・用量	通常、成人及び小児に対して 1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。 なお、疾患、症状により適宜増量する。
承認年月日	平成 18 年 1 月 23 日
再審査期間	6 年
備考	「我が国における医薬品の一般名称の変更に係る通知（平成 19 年 8 月 6 日 薬食審査発第 0806001 号）」に基づき、「トシル酸トスフロキサシン」は、平成 20 年 3 月 18 日付けで、「トスフロキサシントシル酸塩水和物」に変更された。

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査として、3 調査が実施<sup>1</sup>された。調査 1 は、トスフロキサシントシル酸塩水和物（以下、「本薬」）点眼液の承認時における「臨床試験において菌株が分離されなかった腸球菌属、マイクロコッカス属、クレブシエラ属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、プロビデンシア属、ヘモフィルス・エジプチウス（コッホ・ウィークス菌）、バークホルデリア・セパシアについて、製造販売後早期に臨床成績も含めた本薬点眼液の安全性・有効性に係る情報収集を実施すること」との指示に基づき、承認時に分離されなかった菌種（以下、「低頻度臨床分離株」）に対して本薬点眼液の安全性及び有効性を調査するとともに、その他の菌種についても同様に本薬点眼液の安全性及び有効性について調査し、また有効性に関しては経年的<sup>2</sup>に推移を確認することを目的に、目標症例数を年間 300 症例、3 年間で 900 症例（オゼックス点眼液 0.3%とトスフロ点眼液 0.3%と合算）として中央登録方式にて、平成 18 年 10 月から平成 21 年 9 月までの期間に実施された（以下、「低頻度調査」）。その結果、国内 77 施設から 1269 症例が収集された。調査 2 は、本薬点眼液の承認

<sup>1</sup> 各社それぞれで実施し結果は合算している。

<sup>2</sup> 第 1 回（平成 18 年 10 月～平成 19 年 9 月）、第 2 回（平成 19 年 10 月～平成 20 年 9 月）、第 3 回（平成 20 年 10 月～平成 21 年 9 月）

時における「製造販売後調査において、眼科周術期の無菌化療法における本薬点眼液の術後投与時の情報収集及び用法・用量の検討を行うこと」との指示に基づき、眼科周術期の無菌化療法における本薬点眼液の術後投与時の有効性・安全性を検討することを目的に、目標症例数を100症例（オゼックス点眼液0.3%とトスフロ点眼液0.3%と合算）として中央登録方式にて、平成19年1月から同年12月までの期間に実施された（以下、「周術期調査」）。その結果、国内11施設から130症例が収集された。調査3は、承認時における「臨床例はわずかに新生児11例、乳幼児32例であり、安全性を議論するには十分な例数とは言い難い。小児に対する本薬点眼液の安全性について、製造販売後調査を実施すること」との指示に基づき低頻度調査における小児症例と合算して検討することとされていた。しかしながら、平成18年10月に開始された低頻度調査において、目標症例数900症例に対し平成19年3月時点で308症例の登録があり、そのうち121例（39.2%）が15歳未満であったことから、低頻度調査で150例の小児症例の収集が可能と判断された。一方、新生児症例は3例と少なく、今後有効性と安全性の検討ができる十分な例数の収集が見込めないと考えられたことから、小児ではなく新生児症例の収集を目的とした調査に変更された（以下、「新生児調査」）。目標症例数は40症例（オゼックス点眼液0.3%とトスフロ点眼液0.3%と合算）とされ、平成19年7月から平成21年9月までに18施設から57症例が収集された。なお、小児の有効性及び安全性については、低頻度調査と新生児調査を合算して検討されている。使用成績調査及び製造販売後臨床試験は行われていない。

## 2. 特定使用成績調査の概要

### 2-1 安全性

#### 2-1-1 低頻度調査

安全性については、収集された1269例から計20例<調査票回収後に登録違反と判明した2例、再来院なしと判明した2例、1日7回以上投薬（以下、「過量投与」）した16例>を除いた1249例（オゼックス点眼液0.3%：47施設650例、トスフロ点眼液0.3%：29施設599例）が安全性解析対象とされた。副作用は5例5件認められ、副作用症例発現率（以下、「副作用発現率」）は0.4%（5/1249例）であった。発現した副作用は器官別大分類別では眼障害であり、内訳は眼瞼炎2件、眼瞼紅斑、眼刺激、眼痛が各1件であり、いずれも非重篤であった。なお、除外対象症例のうち過量投与の2例に角膜びらん及び角膜沈着物が発現し、いずれも投薬中止後、軽快又は回復した。また、安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、性別、年齢、入院・外来の区分、感染症診断名、対象眼、対象眼重症度、基礎疾患・合併症（眼の疾患、眼以外の疾患）の有無、特記すべき既往歴の有無、医薬品副作用歴・アレルギー既往歴（薬剤、その他）の有無、本薬点眼液投薬前6日以内の抗菌薬治療の有無、投薬量・投薬期間（1日最大投薬量、投薬日数、総投薬量）、眼科領域の併用薬（点眼薬又は眼軟膏）の有無、眼科領域の併用療法の有無、眼科領域以外の併用薬の有無、眼科領域以外の併用療法の有無での副作用発現率について部分集団解析が行われたが、副作用発現率に異なる傾向は認められなかった。

#### 2-1-2 周術期調査

安全性については、収集された130例から契約例数超過の1例を除いた129例（オゼックス点眼液0.3%：5施設64例、トスフロ点眼液0.3%：7施設65例）が安全性解析対象とされた。副作用は2例3件認められ、副作用発現率は1.6%（2/129例）であった。発現した副作用は器官別大分類別では皮膚および皮下組織障害、眼障害

各 1 例であり、内訳は発疹、角膜炎、角膜沈着物各 1 件であり、いずれも非重篤であった。なお、除外対象症例において副作用は認められていない。また、低頻度調査と同様に患者背景別に部分集団解析が行われたが副作用発現率に異なる傾向は認められなかった。

### 2-1-3 新生児調査

安全性については、収集された 57 例から計 9 例<適応外疾患（クレーデ法<sup>3</sup>）の症例 8 例、新生児以外の症例 1 例>を除く 48 例（オゼックス点眼液 0.3%：8 施設 22 例、トスフロ点眼液 0.3%：10 施設 26 例）が安全性解析対象とされたが、除外対象症例も含め副作用は認められなかった。

申請者は、特定使用成績調査で得られた本薬点眼液の安全性について、以下のように説明した。本薬点眼液の 3 調査合計における副作用発現率は 0.5%（7/1426 例）であり、直接比較は困難であるものの本薬点眼液の承認時までに実施された臨床試験における副作用発現率 2.4%（15/620 例）より高い傾向は認められておらず、発現した副作用の種類、重篤性においても明らかな差異は認められなかったと考えられ、新たな対応の必要性はないと判断した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、申請者の説明を了承し、本薬点眼液の安全性について現段階では特段の問題は認められていないと判断した。

## 2-2 有効性

### 2-2-1 低頻度調査

臨床効果については、投与終了（中止）時に担当医師が自覚症状及び他覚的所見の推移から総合的に判断して「有効」、「無効」、「判定不能」の 2 段階 3 区分で評価し、有効率は「有効例数/（有効例数+無効例数）×100（%）」と算出した。また、投与開始直前及び投与終了（中止）時までに細菌学的検査が実施されている場合は、以下の判定基準に従い判定され、消失率：消失例数/（消失例数+消失せず例数+一部消失例数）×100（%）、及び菌の消長：消失株数/（消失株数+存続株数）×100（%）を算出して細菌学的効果<sup>14</sup>が検討された。

- ・「消失」：投与開始時に検出された菌が投与終了（中止）時までに消失した場合
- ・「消失せず」：投与開始時に検出された菌が投与終了（中止）時までに消失しない場合
- ・「一部消失」：2 種類以上の菌が検出され、最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）の低い方の菌のみが消失した場合

安全性解析対象症例 1249 例から計 119 例<対象外疾患 10 例、投薬開始時の抗菌薬併用 108 例、投薬 3 日未満（ただし無効例、小児症例を除く）1 例>を除いた 1130 例が有効性解析における「担当医師判定 解析対象症例」とされ、有効率は 96.1%（1065/1108 例）であった。感染症診断名別での有効率は、眼瞼炎 100%（16/16 例）、涙囊炎 83.9%（52/62 例）、麦粒腫 96.9%（93/96 例）、結膜炎 96.9%（852/879 例）、

<sup>3</sup> 新生児結膜炎を予防する目的で、出生後すぐに 1～2%硝酸銀水又は抗菌点眼薬を 1 滴点眼する方法のことをいう。

<sup>4</sup> 副次評価として、細菌学的効果 2：投与開始直前および投与 14 日後（小児 7 日後）までに、細菌学的検査が実施されている場合は細菌学的効果を「消失」「消失せず」「一部消失」で消失率などを算出し検討されている。

眼瞼板腺炎 83.3% (5/6 例)、角膜炎 (角膜潰瘍を含む) 95.9% (47/49 例) であった。また、有効性に影響を及ぼす因子の検討として、安全性と同様の患者背景別での有効率が検討された。その結果、感染症診断名、対象眼重症度、基礎疾患・合併症 (眼の疾患) の有無、特記すべき既往歴の有無、本薬点眼液投与前 6 日以内の抗菌薬投与の有無、眼科領域の併用療法の有無での有効率に異なる傾向が認められたが、本薬点眼液投与前 6 日以内の抗菌薬治療有の 77.3% (34/44 例) 以外は 80% 以上の有効率を示していた。

また、細菌学的効果 1 の解析対象として 553 例が収集され、消失率は 84.3% (466/553 例) であった。原因菌別の消失率は *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (以下、「*M. (B.) catarrhalis*」) 100% (16/16 例)、 $\alpha$ -hemolytic *Streptococcus* 91.3% (21/23 例)、*Staphylococcus epidermidis* (以下、「*S. epidermidis*」) 89.7% (26/29 例)、*Haemophilus influenzae* (以下、「*H. influenzae*」) 87.3% (96/110 例)、*Corynebacterium sp.* 83.6% (56/67 例)、*Staphylococcus aureus* (以下、「*S. aureus*」) 82.4% (70/85 例)、*Streptococcus pneumoniae* (以下、「*S. pneumoniae*」) 81.3% (39/48 例) であり、いずれの菌種においても 80% 以上の消失率であった。感染症診断名別の菌の消長は、眼瞼炎 83.3% (5/6 株)、涙嚢炎 82.5% (33/40 株)、麦粒腫 93.5% (43/46 株)、結膜炎 86.1% (482/560 株)、瞼板腺炎 100% (3/3 株)、角膜炎 (角膜潰瘍を含む) 85.0% (17/20 株) であった。

低頻度調査において 30 株以上収集された菌種に対する本薬点眼液の抗菌活性の承認時との比較は下表のとおりであり、承認時では MIC range が  $\leq 0.025\mu\text{g/mL} \sim > 25\mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub> が  $\leq 0.025\mu\text{g/mL} \sim > 25\mu\text{g/mL}$ 、低頻度調査では MIC range が  $\leq 0.06\mu\text{g/mL} \sim > 16\mu\text{g/mL}$ 、MIC<sub>90</sub> が  $\leq 0.06\mu\text{g/mL} \sim > 16\mu\text{g/mL}$  であった。

承認時及び低頻度調査の原因菌の MIC 別の比較

菌名	承認時迄の状況						低頻度調査					
	株数	MIC range			MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	株数	MIC range		MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	
<i>S. aureus</i>	422[1]	$\leq 0.025$	~	$> 25$	0.1	25	108	$\leq 0.06$	~	$> 16$	$\leq 0.06$	4
<i>S. epidermidis</i>							86	$\leq 0.06$	~	16	0.12	4
<i>S. pneumoniae</i>	29	0.05	~	0.39	0.1	0.2	65	$\leq 0.06$	~	0.25	$\leq 0.06$	0.12
<i>Corynebacterium sp.</i>	149	$\leq 0.025$	~	$> 25$	0.1	$> 25$	130	$\leq 0.06$	~	$> 16$	2	$> 16$
<i>H. influenzae</i>	77	$\leq 0.025$	~	25	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$	135	$\leq 0.06$		$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	

MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )

[1] 内訳は *Staphylococcus sp.* (5 株)、*S. aureus* (77 株)、MSSA (42 株)、MRSA (42 株)、*S. auricularis* (2 株)、*S. capitis* (4 株)、*S. epidermidis* (176 株)、*S. haemolyticus* (4 株)、*S. hominis* (3 株)、*S. hyicus* (1 株)、*S. xylosus* (1 株)、CNS (65 株)

有効性の経年的推移について、担当医師判定の有効率は、第 1 回 (平成 18 年 10 月~平成 19 年 9 月) 96.5% (387/401 例)、第 2 回 (平成 19 年 10 月~平成 20 年 9 月) 95.1% (328/345 例)、第 3 回 (平成 20 年 10 月~平成 21 年 9 月) 96.7% (350/362 例) であり、細菌学的効果 1 の消失率は第 1 回 81.2% (181/223 例)、第 2 回 87.2% (143/164 例)、第 3 回 85.5% (142/166 例) であり、原因菌の年次別の 10 株以上収集した菌種の MIC<sub>90</sub> は、*S. aureus* ではいずれも  $4\mu\text{g/mL}$ 、Coagulase-negative staphylococci では第 1 回及び第 2 回  $8\mu\text{g/mL}$ 、第 3 回  $4\mu\text{g/mL}$ 、*S. pneumoniae* ではいずれも  $0.12\mu\text{g/mL}$ 、Other *Streptococcus sp.* では第 1 回  $0.12\mu\text{g/mL}$ 、第 2 回  $0.25\mu\text{g/mL}$ 、第 3 回  $0.5\mu\text{g/mL}$ 、*Corynebacterium sp.* では第 1 回  $16\mu\text{g/mL}$ 、第 2 回  $8\mu\text{g/mL}$ 、第 3 回  $> 16\mu\text{g/mL}$ 、*Enterobacteriaceae* では第 1 回  $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ 、第 2 回及び第 3 回  $0.12\mu\text{g/mL}$ 、*H. influenzae* ではいずれも  $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$  であった。

また、低頻度臨床分離株として承認時に検出されなかった 8 菌種に対する本薬点眼液の調査からの有効性の確認について、申請者は以下のように説明した。

(1) 腸球菌属

腸球菌属が分離された 10 例の内訳は、単数菌感染 5 例、複数菌感染 5 例であった。腸球菌属に対する本薬点眼液の MIC range は  $0.12\mu\text{g/mL} \sim >16\mu\text{g/mL}$  であり、臨床効果はいずれも有効であった。また、細菌学的効果 1 で採用した 6 株の菌の消長は全例で消失であった。

(2) ミクロコッカス属

ミクロコッカス属は 1 例から分離されたが、原因菌と判定されなかった。臨床効果は有効であり、症状の改善により菌が消失した。分離されたミクロコッカス属に対する本薬点眼液の MIC は、 $0.12\mu\text{g/mL}$  であり、調査における本薬点眼液の臨床的ブレイクポイント MIC の  $8\mu\text{g/mL}$ <sup>5</sup>を下回り、類薬のレボフロキサシン（以下、「LVFX」）及びモキシフロキサシン（以下、「MFLX」）の MIC ( $0.12\mu\text{g/mL}$ )、ガチフロキサシン（以下、「GFLX」）の MIC ( $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ ) と同程度であった。

(3) クレブシエラ属

クレブシエラ属が分離された 14 例の内訳は、単数菌感染 11 例、複数菌感染 3 例であった。各菌株に対する本薬点眼液の MIC は全て  $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$  であり、臨床効果は除外された 3 例を除く 11 例にていずれも有効であった。また、細菌学的効果 1 で採用の 8 株の菌の消長は全例で消失であった。

(4) プロテウス属

プロテウス属は単数菌感染として 3 例で分離された。本薬点眼液の MIC は  $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$ 、 $0.12\mu\text{g/mL}$ 、及び  $>16\mu\text{g/mL}$  であり、臨床効果はいずれも有効であった。また、細菌学的効果 1 で採用の 2 株の菌の消長はいずれも消失であった。

(5) モルガネラ・モルガニー

モルガネラ・モルガニーは単数菌感染として 4 例で分離された。本薬点眼液の MIC はいずれも  $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$  であり、臨床効果はいずれも有効であった。また、細菌学的効果 1 で採用の 1 株の菌の消長は消失であった。

(6) プロビデンシア属

プロビデンシア属は分離されなかったため、文献調査を実施している。（後述）

(7) ヘモフィルス・エジプトチウス（コッホ・ウィークス菌）

分離された *H. influenzae* 279 株を対象として詳細同定を実施した結果、18 株がヘモフィルス・エジプトチウスであり、単数菌感染 15 例、複数菌感染 3 例であった。本薬点眼液の MIC は全て  $\leq 0.06\mu\text{g/mL}$  であり、臨床効果はいずれも有効であった。

<sup>5</sup> 低頻度調査で分離された原因菌の MIC 値と菌の消長から臨床的ブレイクポイントは以下のとおりであると考えられた。調査結果のみからではあるが、MIC が  $8\mu\text{g/mL}$  の原因菌の消失率は 81.8% (9/11 株) であり、 $8\mu\text{g/mL}$  以下の原因菌の累計では 88.6% (565/638 株) であった。MIC が  $16\mu\text{g/mL}$  の原因菌の消失率は 71.4% (5/7 株)、 $>16\mu\text{g/mL}$  の原因菌の消失率は 42.9% (12/28 株) であり、80%以上の菌消失率の効果が期待されるには MIC が  $8\mu\text{g/mL}$  以下であることが必要であると考えた。

また、細菌学的効果 1 で採用の 10 株の菌の消長は全例で消失であった。

#### (8) バークホルデリア・セパシア

1 例で検出され、本薬点眼液の MIC は 2 $\mu$ g/mL であった。本症例はフラジオマイシン/メチルプレドニゾロン眼軟膏の併用のため担当医師判定解析対象から除外した。なお、臨床効果は有効であった。点眼後の細菌検査は実施していないため菌の消長は不明であった。分離されたバークホルデリア・セパシアに対する本薬点眼液の MIC の 2 $\mu$ g/mL は、調査における本薬点眼液の臨床的ブレイクポイント MIC の 8 $\mu$ g/mL を下回った。また、類薬の LVFX 及び GFLX の MIC の 1 $\mu$ g/mL、MFLX の MIC の 2 $\mu$ g/mL と同程度であった。

また、検出症例が 1 例のみであったマイクロコッカス属、バークホルデリア・セパシア、分離されなかったプロビデンシア属の分離状況及び本薬点眼液並びに類薬の抗菌活性については文献検索<sup>6</sup>により以下 4 報の文献報告を確認した。なお、マイクロコッカス属に関する抗菌活性の情報は得られなかった。

##### (i) 神田らの報告<sup>7</sup>

2002 年～2005 年に分離されたバークホルデリア・セパシア 25 株に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性が評価された（具体的な分離材料の記載はなし）。本薬の MIC range 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ 0.12 $\mu$ g/mL～8 $\mu$ g/mL 及び 4 $\mu$ g/mL であり、類薬の LVFX では 0.25 $\mu$ g/mL～8 $\mu$ g/mL 及び 4 $\mu$ g/mL であった。

##### (ii) 田中らの報告<sup>8</sup>

2005 年に岐阜県下の医療機関より分離されたプロビデンシア属 3 株に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性が評価された。尿由来が 2 株、胆汁由来が 1 株であった。本薬の MIC range は 0.05 $\mu$ g/mL～0.1 $\mu$ g/mL であり、類薬の LVFX、GFLX 及び MFLX では、それぞれ 0.05 $\mu$ g/mL～0.1 $\mu$ g/mL、0.1 $\mu$ g/mL、及び 0.2 $\mu$ g/mL～0.39 $\mu$ g/mL であった。

##### (iii) 藤村らの報告<sup>9</sup>

2005 年に全国の一次医療機関より分離されたプロビデンシア属 50 株に対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性が評価された（具体的な分離材料の記載はなし）。本薬の MIC range 及び MIC<sub>90</sub> はそれぞれ  $\leq$ 0.063 $\mu$ g/mL～ $>$ 16 $\mu$ g/mL 及び 8 $\mu$ g/mL であり、類薬の LVFX、MFLX では、それぞれ  $\leq$ 0.063 $\mu$ g/mL～ $>$ 64 $\mu$ g/mL 及び 8 $\mu$ g/mL、GFLX では  $\leq$ 0.063 $\mu$ g/mL～64 $\mu$ g/mL 及び 4 $\mu$ g/mL であった。

<sup>6</sup> データベースは国内の文献は JDream II、財団法人日本医薬情報センターの iyakuSearch、海外の文献は Medline 及び Embase。なお、文献は承認後の平成 18 年以降に掲載されたものを対象。

<sup>7</sup> 神田裕子、黒坂勇一、藤川香津子、千葉めぐみ、山近伸一郎、奥村亮 ほか. Sitaifloxacin の細菌学的評価. 日本化学療法学会雑誌. 2008; 56 (S-1): 1-17.

<sup>8</sup> 田中知暁、満山順一、橋渡彦典、山岡一清、松川洋子、浅野裕子ほか. 岐阜県下で分離されたグラム陰性菌に対するフルオロキノロン系薬の抗菌力 (2005 年). Jpn J Antibiot. 2007; 60: 141-52.

<sup>9</sup> 藤村享滋、吉田勇、山野佳則. 一次医療機関由来臨床分離株の経口抗菌薬に対する薬剤感受性. Jpn J Antibiot 2007; 60: 17-30.

(iv) 吉田らの報告<sup>10</sup>

2002年に全国の15施設より分離されたプロビデンシア属、バークホルデリア・セパシアに対するフルオロキノロン系抗菌薬の抗菌活性が評価された（具体的な分離材料の記載はなし）。プロビデンシア属35株に対する本薬のMIC range及びMIC<sub>90</sub>はそれぞれ $\leq 0.063 \mu\text{g/mL} \sim 16 \mu\text{g/mL}$ 及び $16 \mu\text{g/mL}$ であり、類薬のLVFXでは $\leq 0.063 \mu\text{g/mL} \sim 64 \mu\text{g/mL}$ 及び $8 \mu\text{g/mL}$ 、GFLXでは $\leq 0.063 \mu\text{g/mL} \sim 64 \mu\text{g/mL}$ 及び $16 \mu\text{g/mL}$ 、MFLXでは $0.125 \mu\text{g/mL} \sim 64 \mu\text{g/mL}$ 及び $32 \mu\text{g/mL}$ であった。バークホルデリア・セパシア21株に対する本薬のMIC range及びMIC<sub>90</sub>はそれぞれ $0.5 \mu\text{g/mL} \sim 16 \mu\text{g/mL}$ 及び $16 \mu\text{g/mL}$ であり、類薬のGFLXでは $1 \mu\text{g/mL} \sim 32 \mu\text{g/mL}$ 及び $32 \mu\text{g/mL}$ 、MFLXでは $0.5 \mu\text{g/mL} \sim 32 \mu\text{g/mL}$ 及び $32 \mu\text{g/mL}$ であった。バークホルデリア・セパシアに対する本薬点眼液のMIC<sub>90</sub>は、2002年分離の21株では $16 \mu\text{g/mL}$ 、2002年～2005年分離の25株では $4 \mu\text{g/mL}$ 、プロビデンシア属のMIC<sub>90</sub>は、2002年分離の35株では $16 \mu\text{g/mL}$ 、2005年分離の50株では $8 \mu\text{g/mL}$ であった。

### 2-2-2 周術期調査

安全性解析対象症例129例から計21例（「本薬点眼液の術前無菌化療法を連続して2日以上実施していない」1例、「手術当日、翌日以降に他の抗菌点眼薬を使用」17例、「術後感染なしの場合、手術7日後～17日後の観察結果がない」3例）を除く108例が有効性解析における「術後感染症の有無 解析対象症例」とされたが、術後感染症の発症は認められなかった。また、副次評価として術後の分離菌の有無を確認した103例における菌検出率<sup>11</sup>は4.9%（5/103例）であり、菌検出症例で術後感染症の発症を認めなかったこと、類薬のGFLXの菌の検出率と同程度<sup>12</sup>であったことから、平成21年7月に使用上の注意「効能・効果に関連する使用上の注意」の項の「眼科周術期の無菌化療法において、術後投与における有効性は確立していない。」の記載は削除され、「臨床成績」に調査結果が追記されている。

### 2-2-3 新生児調査

安全性解析対象症例48例から投薬開始時に抗菌薬併用の4例を除いた44例が有効性解析における「担当医師判定 解析対象症例」とされ、有効率は97.7%（43/44例）であり、無効例は1例のみであった。感染症診断名別の有効率は、結膜炎100%（39/39例）、涙嚢炎80%（4/5例）であった。無効の1例は生後13日の男児で、前治療抗菌点眼液が無効であり、本薬点眼液投与開始時の細菌検査にて菌は検出されず、先天性鼻涙管閉塞の合併も疑われている症例であった。

細菌学的効果1については、81.0%（17/21例）の消失率であった。検出菌別では*S. aureus* 3/4例、*S. capitis* 1/1例、*S. epidermidis* 2/3例、 $\alpha$ -hemolytic *Streptococcus* 2/2例、*S. pneumoniae* 1/1例、*Corynebacterium* sp. 2/2例、*M. (B.) catarrhalis* 1/1例、*A. calcoaceticus* 1/1例であった。

以上より、特定使用成績調査で得られた本薬点眼液の有効性について申請者は以下のように説明した。本薬点眼液の低頻度調査における有効率は96.1%（1065/1108

<sup>10</sup> 吉田勇、藤村亨滋、地主豊、東山伊佐夫、杉森義一、山野佳則. 各種抗菌薬に対する2002年臨床分離好気性グラム陰性菌の感受性サーベイランス. 日本化学療法学会雑誌. 2006; 54: 355-77.

<sup>11</sup> 菌検出率：術後に細菌が検出された症例数/術後の分離菌の有無症例×100%

<sup>12</sup> 大橋裕一、秦野寛、張野正誉、細谷比左志、日下俊次、檀上眞次ほか. ガチフロキサシン点眼液の周術期の無菌化療法. あたらしい眼科; 200522: 267-71

例)であり、直接比較は困難であるが、承認時までの臨床試験における有効率 94.4% (287/304 例)と比較しても大きな差は認められなかったと判断する。また、患者背景別の有効率について偏りの認められた因子があったものの、偏りが認められたのは加齢や基礎疾患・合併症、疾患の難治化等の影響も考えられ、有効率は 80%以上又は 80%前後を維持しており本薬点眼液の有効性に影響を与える要因になるとまでは考えられないと判断した。また、低頻度調査において 30 株以上収集された菌種に対する本薬点眼液の抗菌活性について、測定方法<sup>13</sup>が承認時のものと異なるため直接比較は困難であるが、MIC range、MIC<sub>90</sub>ともに承認時と同程度と考えられた。なお、*Corynebacterium* sp.の MIC<sub>50</sub>が承認時の 0.1µg/mL から調査時の 2µg/mL に上昇しており、現時点では問題はないものの本薬点眼液に対する感受性の推移には今後も注意が必要と考える。経年的推移については、担当医師判定の有効率、細菌学的効果 1 とともに年次ごとの差は認められなかったと考える。また、低頻度臨床分離株として承認時に検出されなかった 8 菌種に対する本薬点眼液の有効性について、調査及び文献検索にて確認した結果、これら低頻度臨床分離株に対しても本薬点眼液の有効性が期待できるものと考えられた。また、周術期調査及び新生児調査における有効性の結果についても特段の問題点は認められなかったと考える。

機構は申請者の説明を了承し、本薬点眼液の有効性について現時点で新たな措置を必要とする問題は認められておらず、承認時に検討できなかった菌種に対する有効性についても特段の問題はないと考える。なお、低頻度調査において、*Corynebacterium* sp.の MIC<sub>50</sub>が承認時の 0.1µg/mL から 2µg/mL に上昇していることから今後も感受性の推移には留意すべきであると考ええる。

### 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者として、小児は低頻度調査の小児症例と新生児調査の症例が合算され、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者については、各調査より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討された。結果について、申請者は以下のように説明した。

小児：安全性解析対象症例として、低頻度調査の 422 例及び新生児調査の 48 例を合わせた 470 例が収集された。年齢の内訳は、新生児（生後 4 週未満）73 例、乳児（生後 4 週～1 歳未満）139 例、幼児（1～6 歳未満）223 例、学童（6～15 歳未満）35 例であり、感染症診断名別では結膜炎 83.8%（394 例）、涙囊炎 8.9%（42 例）、麦粒腫 4.7%（22 例）、眼瞼炎 2.3%（11 例）、角膜炎（角膜潰瘍を含む）0.2%（1 例）であった。副作用は 1 例 1 件認められ、副作用発現率は 0.2%（1/470 例）であり、発現した副作用は非重篤な眼瞼炎 1 件であった。本副作用は生後 6 ヶ月の女兒に結膜炎に対して本薬を 1 日 1 回点眼後に認められた副作用であったが投薬中止後翌日には消失していた。なお、小児における本薬点眼液の用法・用量は成人と同様「1 回 1 滴、1 日 3 回点眼する。なお、疾患、症状により適宜増量」とされているが、1 日最大投与量が 4 滴以上であった小児症例は 38.7%（182/470 例）であり副作用発現は認められていない。有効性解析対象症例としては、低頻度調査の 407 例及び新生児調査の 44 例を合わせた 451 例が収集された。有効率は 96.2%（430/447 例）であり、15 歳～65 歳未満の患者の有効率 97.4%（300/308 例）と同様であった。

<sup>13</sup> 低頻度調査では MIC 測定は CLSI(Clinical and Laboratory Standards Institute)標準法に準じた微量液体希釈法にて実施、承認時は日本化学療法学会の最小発育阻止濃度測定法（寒天平板希釈法）に準じて実施。

**高齢者（65歳以上）**：安全性解析対象症例として、低頻度調査の449例及び周術期調査の100例を合わせた549例が収集された。副作用は4例5件認められ、副作用発現率は0.7%（4/549例）であった。一方、低頻度調査及び周術期調査の非高齢者の副作用発現頻度は0.5%（2/407例）でありほぼ同様であった。高齢者において発現した副作用は眼瞼炎、眼刺激、角膜炎、角膜沈着物、発疹各1件であり、いずれも非重篤であった。有効性解析対象症例としては、低頻度調査における高齢者397例及び周術期調査における高齢者85例を合わせた482例が収集された。有効率は95.2%（378/397例）であり、非高齢者での有効率97.4%（300/308例）と同様であった。周術期調査では術後感染症の発症は認められていない。

**妊産婦**：安全性及び有効性解析対象症例として、低頻度調査にて4例の妊婦症例があったが、うち3例は再来院がない等の理由のため調査不能であった。1例は出産後に母子ともに異常は認められず、有効性については有効であった。

**腎機能障害を有する患者**：安全性及び有効性解析対象症例として、低頻度調査の6例及び周術期調査の1例が収集された。いずれも副作用は認められず、有効性については、腎不全1例が無効であったものの、他はいずれも有効であった。

**肝機能障害を有する患者**：安全性及び有効性解析対象症例として、低頻度調査の4例が収集された。副作用は認められず、有効性についてはいずれも有効であった。

**長期使用患者**：本薬点眼液投与15日以上（周術期調査では手術当日及び翌日以降の投与をあわせて16日以上）の場合が長期使用とされた。各調査における長期使用患者の割合は、低頻度調査30%（375/1249例：内訳は15～21日274例、22～166日101例）、周術期調査69.8%（90/129例：内訳は16～22日61例、23～86日29例）、新生児調査27.1%（13/48例：内訳は15～21日9例、22～30日4例）であった。副作用は、低頻度調査及び新生児調査では認められず、周術期調査で発疹1例（23～86日）、角膜炎及び角膜沈着物1例（7～15日）が認められたが、いずれも非重篤であった。有効性について、各調査における有効率（判定不能を除く）は、低頻度調査では15～21日95.0%（229/241例）、22～166日96.1%（74/77例）（1～5日94.8%（147/155例）、6～10日97.2%（459/472例）、11～14日95.7%（156/163例））、新生児調査では15～21日83.3%（5/6例）、22～30日100%（4/4例）（3～5日100%（3/3例）、6～10日100%（24/24例）、11～14日100%（7/7例））であり、周術期調査では術後感染症は認められなかった。

以上より、申請者は、特別な背景を有する患者において、本薬点眼液の安全性及び有効性に特段の問題は認められなかったと判断するが、長期使用については、耐性菌発現等を防ぐため引き続き適正使用の推進に努めるべきと考えたと説明した。また、1日4回以上の点眼時の小児への安全性については、現在「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項に「小児における増量投与については、その安全性は確立していない<sup>14</sup>。」と記載し注意喚起しているが、再審査期間中の調査の結果からは上述のとおり副作用発現は認められず、再審査期間中及び再審査期間終了後の

<sup>14</sup> 承認時の臨床試験では小児増量投与例は1例のみであり、また非臨床試験の結果から新生児や乳幼児では眼内組織中の薬物濃度が高くなることが懸念され設定された。

2014年6月30日までの期間においての自発報告からも重篤な副作用の報告はなかったことから小児の増量投与時に対する大きな問題はなかったと考え、本記載を削除することは可能と考えたと説明した。

機構は特別な背景を有する患者において、現時点で特段の問題は認められておらず、小児における増量投与についても調査及び自発報告等からも重篤な副作用発現の報告は認められず特段の安全性上の問題はないと判断できることから、申請者の説明を受け入れ可能と考える。また、長期使用の実態を鑑みると今後も耐性菌発現等防止の観点から、本薬点眼液使用にあたっては原則として感受性を確認し、治療上必要最小限の期間の投与にとどめることが必要であると考えます。

### 3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に機構へ報告された本薬点眼液の重篤な副作用は、5例6件であり全て自発報告からであった。内訳は角膜沈着物4件、潰瘍性角膜炎、アナフィラキシーショックが各1件であった。このうち使用上の注意から予測できない重篤副作用は角膜沈着物4件、潰瘍性角膜炎1件であり、転帰は角膜沈着物1件が未回復である以外はいずれも回復又は軽快であった。申請者は、角膜沈着物4件について、使用上の注意の「その他の副作用」の項に既に記載はあるものの角膜沈着物による視力低下を発現しており重篤性を鑑み報告したが、時間経過とともに沈着物は縮小又は消失しており、未回復の1件は角膜搔爬術の際に生じた角膜変性が主な要因であり角膜搔爬術以外の箇所は沈着物が消失していることから本薬点眼液によるものではないと考えられ、特段の対応の必要性はないと考えたと説明した。

再審査期間終了後から平成26年4月30日までに機構に報告された本薬点眼液の重篤な副作用は角膜混濁の1例1件であり、視力障害が残存したが、上述同様、視力低下は角膜搔爬術の際に生じた角膜変性が主な要因と考えられ特段の対応の必要性はないと考える旨、申請者は説明した。また、再審査期間中及び再審査期間終了後から平成26年4月30日までに死亡に至った副作用及び感染症報告は認められなかった。

機構は申請者の説明を了承し、本薬点眼液の安全性について現時点で特段の問題は認めていないと判断した。

### 4. 相互作用について

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成26年4月30日までに相互作用についての報告はなかった。

### 5. 重大な措置、海外からの情報

本薬点眼液は平成26年4月30日時点において、本邦以外に韓国にて承認・販売されている。

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成26年4月30日までに国内外からの措置報告はなかった。

### 6. 研究報告

再審査期間中及び再審査期間終了後から平成26年4月30日までに研究報告はなかった。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上