

試験結果の概要

1) 治験依頼者名 富山化学工業株式会社, 株式会社ニデック
2) 商品名 オゼックス点眼液 0.3%, トスフロ点眼液 0.3%
3) 有効成分名 トスフロキサシントシル酸塩水和物
4) 治験の標題 TN-3262a のクラミジア結膜炎を対象としたオープンラベル多施設共同試験
5) 治験責任医師 37 名
6) 治験実施医療機関 37 施設
7) 公表論文 なし
8) 治験実施期間 1 年 6 ヶ月間
9) 開発のフェーズ フェーズ 3
10) 目的 クラミジア結膜炎に対する TN-3262a の有効性と安全性を 1 回 1 滴, 1 日 8 回, 8 週間点眼によるオープンラベル試験で検討する。主要評価項目は完全治癒率とする。
11) 治験方法 TN-3262a [0.3%] 1 回 1 滴を, クラミジア結膜炎患者に 1 日 8 回点眼した。投与期間は 8 週間とした。
12) 患者数 (1) 計画時 組入れ患者数 : 50 名 主要解析対象集団採用患者数 : 35 名 (2) 解析時 組入れ患者数 : 29 名 FAS 採用患者数 : 18 名 主要解析対象集団採用患者数 : 13 名 PPS 採用患者数 : 9 名 安全性解析対象集団採用患者数 : 29 名

13) 診断及び主要な組入れ基準

(1) 選択基準

以下の基準を満たすクラミジア結膜炎患者を対象とした。

- a) 新生児の患者は正期産 (37 週以降) とする。
- b) 感染症状のうち、眼分泌及び結膜充血が (+) 以上で、以下のいずれかの症状が認められる患者
眼瞼腫脹、結膜浮腫、偽膜形成、結膜出血、乳頭増殖、濾胞形成
耳前リンパ節腫脹、耳前リンパ節圧痛
- c) 分離培養法、直接蛍光抗体法、PCR 法のうちいずれかが陽性になることが推定される患者

(2) 除外基準

以下の基準に該当する患者を除外した。

- a) 眼科的症状が重篤な患者
- b) 重篤な基礎疾患、合併症を有する患者
- c) キノロン系薬剤に対するアレルギー又は重篤な副作用の既往のある患者
- d) 新生児の場合には光凝固などの加療を要する網膜症の患者
- e) 治験薬点眼期間中にコンタクトレンズの使用を希望する患者
- f) 治験薬点眼前に他の抗菌薬投与を受け、症状が改善しつつある患者
- g) 今回の感染に対し TFLX 点眼液を使用した患者
- h) *Chlamydia trachomatis* による眼部以外の感染が疑われる患者、又は既にその治療を受けている患者

14) 被験薬、ロット番号

TN-3262a : 6H920Z

点眼液 1 mL 中にトシル酸トスフロキサシン 3 mg (TFLX として 2.04 mg) を含有する。

15) 治療期間

8 週間

16) 対照治療、ロット番号、用量及び投与方法

なし

17) 評価基準

(1) 有効性

1) 主要評価項目 (主要解析対象集団での完全治癒率)

a) 観察・検査ごとの完全治癒判定

点眼終了時以降、規定された観察・検査日に臨床症状評価と細菌学的検査 (クラミジア分離培養法, 直接蛍光抗体法, PCR 法) を実施し, 以下の判定基準より完全治癒判定を行う。臨床症状スコア合計については, 臨床症状の観察結果から, +++ : 3 点, ++ : 2 点, + : 1 点, - : 0 点で計算する。

完全治癒	: 臨床症状スコア合計が点眼前の 1/4 以下である。かつ, 細菌学的検査の結果がいずれも陰性である。
臨床的治癒	: 臨床症状スコア合計が点眼前の 1/4 以下である。かつ, 細菌学的検査のうち, PCR 法だけが陽性である。
無効	: 臨床症状スコア合計が点眼前の 1/4 を超える。または, 細菌学的検査のうち, 直接蛍光抗体法または分離培養法のいずれかが陽性を示している。

判定	臨床症状スコア合計*	細菌学的検査		
		直接蛍光抗体法	分離培養法	PCR 法
完全治癒	-	-	-	-
臨床的治癒	-	-	-	+
無効	臨床症状, 直接蛍光抗体法, 分離培養法のいずれかが+			

* 臨床症状スコア合計については, 点眼前のスコアに対して 1/4 を超えるものを「+」, 1/4 以下のものを「-」とする。

b) 完全治癒判定

観察・検査ごとの完全治癒判定の結果から, 以下の判定基準より完全治癒判定を行う。

完全治癒	: 2 回連続して完全治癒と判定された場合
臨床的治癒	: 完全治癒, もしくは無効に該当せず, 点眼終了 8 週後以降に臨床的治癒と判定された場合
無効	: 一度でも無効と判定された場合
判定不能	: 上記のいずれの場合にも該当しない場合

2) 副次評価項目

a) PPS での完全治癒率

b) 細菌学的効果

c) 点眼時期別臨床症状改善効果

(2) 安全性

治験責任医師又は治験分担医師は、治験中に発現した有害事象の程度、重篤度及び因果関係を判定した。症状の程度は、「症状の程度の判定基準」を参考に判定し、治験薬との因果関係は、「有害事象の因果関係の判定基準」を参考に判定した。なお、治験薬との因果関係が1～3のものを副作用とした。

症状の程度の判定基準

分類	基準
1. 軽度	有害事象に対する処置を必要とせず、治験薬の用量を変更せずに点眼の継続が可能な程度。
2. 中等度	有害事象に対する処置あるいは治験薬の減量・休薬・中止（患者の判断による中止を除く）を必要とする程度。
3. 高度	治験薬の点眼を中止し（患者の判断による中止を除く）、さらに何らかの処置をせざるを得ない程度。

有害事象の因果関係の判定基準

分類	基準
1. 明らかに関係あり	例えば、治験薬点眼後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬点眼中止後、当該有害事象が減弱し、再点眼後、当該有害事象が再発現する。
2. 多分関係あり	例えば、治験薬点眼後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、治験薬点眼中止後、当該有害事象が減弱し、患者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係を説明できない。
3. 関係あるかもしれない	例えば、治験薬点眼後、当該有害事象が発現するまでの時間が妥当であり、患者の原疾患、合併症、併用薬、併用療法で当該有害事象との因果関係の可能性を説明できるが、治験薬との関係を完全に否定できない。
4. 関係なし	例えば、当該有害事象は治験薬と明らかに関連性がない。

18) 統計手法

(1) 有効性の解析

1) 主要評価項目の解析

a) 主要解析対象集団での完全治癒率

主要解析対象集団を対象として、「完全治癒」の割合と 95%信頼区間を算出した。

2) 副次評価項目の解析

a) PPS での完全治癒率

PPS を対象として、「完全治癒」の割合と 95%信頼区間を算出した。

b) 細菌学的効果 (陰性化率) (主要解析対象集団及び PPS)

細菌学的効果「陰性化」の割合と 95%信頼区間を算出した。

c) 点眼時期別臨床症状改善効果 (臨床症状改善率) (主要解析対象集団及び PPS)

点眼開始前に+以上であった臨床症状のスコア合計を求め、本薬点眼 2 週後、4 週後、6 週後、8 週後の臨床症状スコア合計が点眼前の 1/4 以下になった患者を「改善」とし、その割合と 95%信頼区間を点眼時期ごとに算出した。

(2) 安全性の解析

1) 有害事象の発現頻度と種類

安全性解析対象集団を対象として、MedDRA/J で読み替えた有害事象の SOC 及び PT 別の頻度及び発現率を算出した。

19) 要約・結論

(1) 有効性の結果

1) 主要評価項目

主要解析対象集団の完全治癒率は 33.3% (4/12 名) (95%両側信頼区間：9.9～65.1%) であった。

表 1 完全治癒率 (主要解析対象集団)

解析対象集団	完全治癒判定				完全治癒率 ^{a)} (%)	95%両側 信頼区間
	完全治癒	臨床的治癒	無効	判定不能		
主要解析対象集団	4	1	7	1	33.3	9.9～65.1

a) 完全治癒率 (%) = 完全治癒例数 / (解析対象例数 - 判定不能例数) × 100

2) 副次評価項目

a) PPS での完全治癒率

PPS の完全治癒率は 25.0% (2/8 名) (95%両側信頼区間：3.2～65.1%) であった。

表 2 完全治癒率 (PPS)

解析対象集団	完全治癒判定				完全治癒率 ^{a)} (%)	95%両側 信頼区間
	完全治癒	臨床的治癒	無効	判定不能		
PPS	2	0	6	1	25.0	3.2～65.1

a) 完全治癒率 (%) = 完全治癒例数 / (解析対象例数 - 判定不能例数) × 100

b) 主要解析対象集団及び PPS の細菌学的効果

主要解析対象集団及び PPS の細菌学的効果の陰性化率は、それぞれ 30.8% (4/13 名) (95%両側信頼区間：9.1～61.4%)、22.2% (2/9 名) (95%両側信頼区間：2.8～60.0%) であった。

表 3 細菌学的効果 (主要解析対象集団, PPS)

解析対象集団	細菌学的効果			陰性化率(%) ^{a)}	95%両側信頼区間
	陰性化	陽性	不明		
主要解析対象集団	4	9	0	30.8	9.1～61.4
PPS	2	7	0	22.2	2.8～60.0

a) 陰性化率 (%) = 陰性化例数 / (解析対象例数 - 不明例数) × 100

c) 点眼時期別臨床症状改善効果

i) 主要解析対象集団での点眼時期別臨床症状改善効果

主要解析対象集団の点眼 2 週後の改善率は 0% (0/13 名) (95%両側信頼区間：0～24.7%)であったが，点眼 4 週後，6 週後，8 週後の改善率は，それぞれ 23.1% (3/13 名) (95%両側信頼区間：5.0～53.8%)，53.8% (7/13 名) (95%両側信頼区間：25.1～80.8%)，84.6% (11/13 名) (95%両側信頼区間：54.6～98.1%) であった。

ii) PPS での点眼時期別臨床症状改善効果

PPS の点眼 2 週後の改善率は 0% (0/9 名) (95%両側信頼区間：0～33.6%) であったが，点眼 4 週後，6 週後，8 週後の改善率は，それぞれ 11.1% (1/9 名) (95%両側信頼区間：0.3～33.6%)，33.3% (3/9 名) (95%両側信頼区間：7.5～70.1%)，77.8% (7/9 名) (95%両側信頼区間：40.0～97.2%) であった。

(2) 安全性の結果

- 1) 死亡，重篤及び重要な有害事象の発現はなかった。
- 2) 有害事象の発現率は 27.6% (8/29 名)であった。
- 3) 副作用の発現率は 13.8% (4/29 名) であった。発現した副作用はすべて治験薬点眼期間中に発現し，すべて眼障害 (眼刺激 1 件，点状角膜炎 3 件) であった。

(3) 結論

本剤は *C. trachomatis* に対して効果を有するものの，より確実な効果を得るためには *C. trachomatis* の特異な増殖サイクルを踏まえた検討が必要であると考えた。

20) 概要作成日

2009 年 7 月 9 日