

審議結果報告書

平成 21 年 8 月 25 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] バンコマイシン眼軟膏 1%
[一 般 名] バンコマイシン塩酸塩
[申 請 者] 東亜薬品株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 10 月 3 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 7 月 31 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及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 10 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

本剤については、下記の点を承認条件とした。

1. 適切な製造販売後調査（感受性調査を含む）を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること
2. 収集した情報を解析し、適正な使用を確保するため医療機関に対し必要な情報提供を継続すること

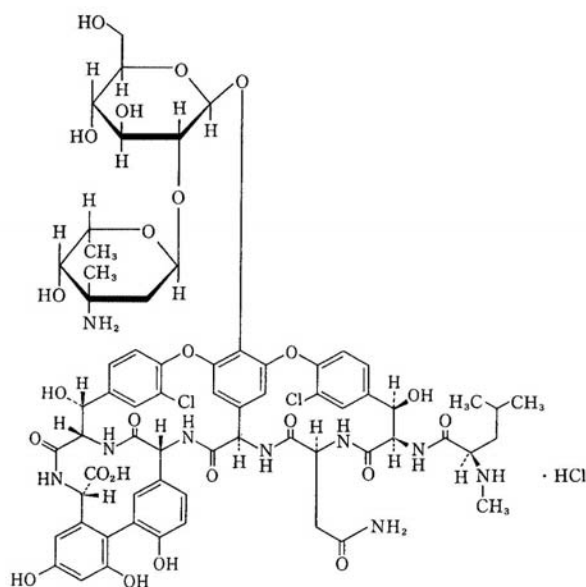
審査報告書

平成 21 年 7 月 10 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]	バンコマイシン眼軟膏 1%
[一 般 名]	バンコマイシン塩酸塩
[申 請 者 名]	東亜薬品株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 10 月 3 日
[剤型・含量]	1g 中に日局 バンコマイシン塩酸塩を 10mg (力価) 含有する眼軟膏剤
[申請区分]	1- (3) 新投与経路医薬品
[化学構造]	バンコマイシン塩酸塩



分子式 : $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{24} \cdot HCl$

分子量 : 1485.71

化学名 :
(日本名)

(1*S*,2*R*,18*R*,19*R*,22*S*,25*R*,28*R*,40*S*)-50-[3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-3-*C*-メチル- α -*L*-lyxo-ヘキソピラノシル-(1 \rightarrow 2)- β -*D*-グルコピラノシロキシ]-22-カルバモイルメチル-5,15-ジクロロ-2,18,32,35,37-ペンタヒドロキシ-19-[(2*R*)-4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンタノイルアミノ]-20,23,26,42, 44-ペンタオキソ-7,13-ジオキサ-21,24,27,41,43-ペンタアザオクタシクロ[26.14.2.2^{3,6}.2^{14,17}.1^{8,12}.1^{29,33}.0^{10,25}.0^{34,39}]ペンタコンタ-3,5,8,10,12(50),14,16, 29,31,33(49),34,36,38,45,47-ペンタデカエン-40-カルボン酸 モノヒドロクロライド

(英 名)

(1*S*,2*R*,18*R*,19*R*,22*S*,25*R*,28*R*,40*S*)-50-[3-Amino-2,3,6-trideoxy-3-*C*-methyl- α -*L*-lyxo-hexopyranosyl-(1 \rightarrow 2)- β -*D*-glucopyranosyloxy]-22-carbamoylmethyl-5,15-dichloro-2, 18, 32,35,37-pentahydroxy-19-[(2*R*)-4-methyl-2- (methylamino)pentanoylamino]-20,23,26,42, 44-pentaoxo-7,13-dioxa-21,24,27,41,43-pentaazaocyclo[26.14.2.2^{3,6}.2^{14,17}.1^{8,12}.1^{29,33}.0^{10,25}.0^{34,39}]pentaconta-3,5,8,10,12(50),14,16, 29,31,33(49),34,36,38,45,47-pentadecaene-40- carboxylic acid monohydrochloride

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定日：平成13年4月23日）

[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 21 年 7 月 10 日作成

[販 売 名]	バンコマイシン眼軟膏 1%
[一 般 名]	バンコマイシン塩酸塩
[申 請 者 名]	東亜薬品株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 10 月 3 日
[審 査 結 果]	<ul style="list-style-type: none">・提出された資料から、本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。・本剤は、耐性菌発現防止の観点から安易な処方は避けるべきと考える。したがって、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限定し、使用することが適切であると判断した。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の承認条件を付帯した上で、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>
バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）

<適応症>
既存治療で効果不十分な下記疾患
結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙囊炎

[用法・用量] 通常、適量を 1 日 4 回塗布する。

[承認条件]

1. 適切な製造販売後調査（感受性調査を含む）を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること
2. 収集した情報を解析し、適正な使用を確保するため医療機関に対し必要な情報提供を継続すること

審査報告 (1)

平成 20 年 12 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	バンコマイシン塩酸塩眼軟膏 1% 「TOA」
[一 般 名]	バンコマイシン塩酸塩
[申 請 者]	東亜薬品株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 10 月 3 日
[剤型・含量]	1g 中に日局 バンコマイシン塩酸塩を 10mg (力価) 含有する眼軟膏剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE) <適応症> 結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙囊炎
[申請時用法・用量]	通常、適量を 1 日 4 回塗布する。

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に関する資料

バンコマイシン塩酸塩 (以下、VCM 塩酸塩) は、グリコペプチド系薬であり、1956 年に米国で注射用製剤がグラム陽性菌による感染症を適応症として承認されて以来、注射剤及び経口剤として世界各国で承認されている。なお、眼科用剤としての承認は取得されていないとされている。

VCM 塩酸塩は、MRSA (Methicillin-resistant *S. aureus*) 及び MRSE (Methicillin-resistant *S. epidermidis*) に対して有効ではあるが、VCM 塩酸塩の眼局所用製剤は、未だ市場に提供されておらず、診療現場の医師は、眼感染症に対しては注射用原末を溶解させて、院内処方により調整した点眼液又は眼軟膏を使用している (あたらしい眼科 2000; 17(臨増): 46-48、薬学雑誌 2001; 121: 433-439 等)。また、自家調整された点眼液や眼軟膏は、MRSA 感染症に対し高い有効性を示しているが、VCM 塩酸塩は水溶液で不安定なため、長期間安定な点眼液や眼軟膏を製造することが難しいこと、このため外来患者には使用できないこと、及び VCM 塩酸塩には組織刺激性があり患者のコンプライアンスに問題を生じることなどから診療現場では MRSA 又は MRSE の眼感染症の治療に困難を来していると申請者は説明している。このため眼局所への刺激性がなく、製剤学的に長期間安定で感染病巣部位に有効濃度以上の薬物移行性がある製剤が求められてきた。

東亜薬品株式会社は、日本眼感染症学会の要望を受けて、MRSA 又は MRSE に起因する眼感染症治療用の VCM 塩酸塩を用いた製剤開発の検討を始め、上記の目的に沿った眼局所用製剤として眼軟膏剤が適していると考えに至った。その後、開発された VCM 塩酸塩眼軟膏剤 (以下、本剤) について、20 年より第 I 相臨床試験が開始され、今般、本剤の有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請がなされた。本剤は、海外に

おいては開発されていない。

なお、本剤は2001年4月23日に「メチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌及び表皮ブドウ球菌による眼瞼炎、結膜炎、角膜炎等の眼感染症」を対象疾患とする希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

本剤に有効成分として配合されている原薬（VCM 塩酸塩）としては、原薬等登録原簿に登録されている「バンコマイシン塩酸塩 []」（原薬等登録番号： []）を用いている。VCM 塩酸塩は、「日局 バンコマイシン塩酸塩」の規格及び試験方法に適合しており、製造方法も適切に設定されている。

(2) 製剤

本剤は、VCM 塩酸塩を1%（力価）含有する眼軟膏剤である。

1) 製剤開発の経緯

VCM 塩酸塩の眼局所医薬品を開発する目的で、水性点眼剤及び眼軟膏剤の検討がなされた。その結果、VCM 塩酸塩水性点眼剤（ []%製剤）では保存中（ []カ月以内）に []が生じ、含量も []ことから、水性点眼剤での開発は断念されている。

眼軟膏剤の開発に関しては、①第15改正日本薬局方の製剤総則眼軟膏剤の項に「通例、ワセリンなどの適切な基剤と医薬品の溶液又は微細な粉末を混和して均一とし、…」とワセリンの記載があること、②市販眼軟膏剤は「白色ワセリン+流動パラフィン」の組み合わせ基剤が多用されていることから、本剤においても「白色ワセリン+流動パラフィン」の組み合わせ基剤を選定し、開発が進められた。白色ワセリンと流動パラフィンの配合割合については、「白色ワセリン：流動パラフィン＝ []： []」の場合、融点が []℃ []ことから、この配合割合が決定されている。安定性については、 []%、 []%、 []%、 []%製剤を用いて冷所 []カ月及び25℃ []カ月での性状及びVCM 塩酸塩残存率の検討がなされ、その結果、性状は変化を認めなかったものの、VCM 塩酸塩の残存率はともに経時的に減少を示した。しかしながら、25℃保存時に比べ冷所保存時の方がVCM 塩酸塩の残存率が高かったことから、本剤を冷所保存医薬品として開発することが適切であると判断されている。

なお、本剤は希少疾病用医薬品であり、対象疾患の特殊性から医療機関には使用の有無にかかわらず常備されるものと考えられることから、本剤の有効期間は少なくとも3年を保証する必要があると考えた。一方、本剤を冷所保存した場合、3年間の保存で約 []%の含量低下が予測されたことから、3年の有効期間を保証するため10%の過量仕込みがなされている。

本剤の処方はおりのとおりである。

VCM 塩酸塩眼軟膏 1%の処方

使用目的	成分	申請処方 1g 中
有効成分	VCM 塩酸塩	10mg (力価) *
基剤	流動パラフィン	■ mg
基剤	白色ワセリン	■
合計		1g

* : 10%の過量仕込みを行う。

2) 製造方法

製造工程は以下のとおりである。

第1工程：■ 工程 (重要工程)

第2工程：秤量・無菌ろ過・■ 工程 (重要工程)

第3工程：充てん・底止め・表示工程

第4工程：包装・表示・保管工程

3) 規格及び試験方法

規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (ビウレット反応、塩化物の定性反応、紫外可視吸光度測定)、pH、純度試験、金属性異物、無菌、展延性及び定量法 (力価試験) が設定されている。

4) 安定性

安定性については、以下の試験が実施された。

- 長期保存試験 (5°C/アルミチューブ/36 カ月)
- 加速試験 (25°C/60%RH アルミチューブ/6 カ月)
- 苛酷試験① (35°C/アルミチューブ/28 日)
- 苛酷試験② (5°C/D65 ランプ/プラスチックシャーレ/120 万 lx・hr、200W・h/m² 以上)

長期保存試験の結果、総類縁物質量の増加 (試験開始時に比べ最大 ■%)、VCM 塩酸塩残存率の低下 (最大 100%から ■%への低下) が認められた。

加速試験の結果、総類縁物質量の増加 (試験開始時に比べ最大 ■%)、VCM 塩酸塩残存率の低下 (最大 100%から ■%への低下) が認められた。

苛酷試験①の結果、総類縁物質量の増加 (試験開始時に比べ最大 ■%)、VCM 塩酸塩残存率の低下 (最大 100%から ■%への低下) が認められた。

苛酷試験②の結果、性状の変化 (黄色に変色)、総類縁物質量の増加 (試験開始時に比べ 11.1%)、VCM 塩酸塩残存率の低下 (100%から 82.8%への低下) が認められた。

以上の結果から、アルミチューブ包装 (遮光) で冷所保存 (2~8°C) するとき、有効期間は 3 年とされた。

(3) 標準品

日局 バンコマイシン塩酸塩を使用している。

<機構における審査の概略>

(1) 過量仕込みについて

機構は、過量仕込みについて以下のとおり考える。

「製剤開発に関するガイドライン」(平成 18 年 9 月 1 日付 薬食審査発第 0901001 号)に記載されているとおり、製造中、製品の有効期間内の分解を補償するために原薬の過量仕込みを行うことは一般に勧められない。しかしながら、①申請者による過量仕込みに関する方針の決定時期は本通知発出前であること、②本剤は希少疾病用医薬品であり、使用量が限られていると想定され、有効期間については可能な限り長期保管を保証できる製剤が望ましいことから、現段階において、本剤を過量仕込みのまま承認することについてはやむを得ないと判断する。なお、保存時における原薬の分解を防ぐために製剤上の工夫を十分検討しているかという点については疑問が残ることから、引き続き、製剤処方・保存条件等の検討を行うよう申請者に指示した。

申請者は、過量仕込みを行わない製剤への変更を検討する旨、回答した。

(2) 放出試験について

本剤の規格及び試験方法として、放出試験が設定されていない。機構は製剤の機能を保証するためには基本的には放出試験を設定すべきと考えるが、放出試験を設定せずに本剤の放出性が確保されると判断した根拠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。

本剤の放出試験については試験方法の検討を行ったが、いずれの試験方法においても放出率は■■■■、放出試験の設定は困難と考えた。本剤は水溶性薬物 (VCM 塩酸塩) と油性基剤 (白色ワセリン及び流動パラフィン) との組み合わせであるため、基剤に対する VCM 塩酸塩の溶解度は■■■■。VCM 塩酸塩は基剤中で■■■■存在している。本剤からの眼内への VCM 塩酸塩の放出については、本剤が結膜嚢に点入された後、■■■■により■■■■、基剤中■■■■が■■■■と■■■■、■■■■と考えられる。したがって、製剤中の■■■■と■■■■を管理することで、本剤の放出挙動が管理できるものとする。

機構は、①VCM 塩酸塩の物理化学的性質から本剤の放出性を確認する適切な試験方法が設定できなかったこと、②放出挙動に影響すると推定される VCM 塩酸塩の■■■■及び製剤中での均一性については、製造方法及び工程管理により担保できていると判断できることから、申請者の説明も踏まえ、製剤の規格及び試験方法として放出試験を設定しなくとも本剤の品質は適切に管理できているものと判断した。

(3) pH について

機構は、本剤の規格及び試験方法として pH を設定していない点について、本剤は眼軟膏剤であり、pH の変動による眼への刺激性も懸念されることから、規格及び試験方法として pH を設定するように申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本剤の賦形剤 (白色ワセリン及び流動パラフィン) は水に難溶で、pH 調節剤を含んでいないため、本剤の水溶液における pH は原薬の水溶液とほぼ同じ pH となる。また、本剤点入後の眼内の pH 変動は、瞬目運動により VCM 塩酸塩が徐々に放出されることに起因すると考えられる。この pH 変動は眼軟膏剤の点入時の刺激によって分泌が促進さ

れた涙液の緩衝作用により直ちに通常の pH (7.4 付近) になるものと考え、本剤の溶解液での pH の重要性は低いものと考えた。しかしながら、製剤の品質管理の観点から pH の規格を設定する。

機構は、適切に pH が規格設定されたことから、これを了承した。

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要>

今回の申請に際し、効力を裏付ける試験として 5 試験の成績が評価資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性 (臨床分離株)

①臨床試験において分離された MRSA 及び MRSE 株における抗菌活性

米国 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) に準じた微量液体希釈法により、19■■年～20■■年に臨床分離された MRSA 及び MRSE 株 (各 2 株) における、各被検薬の抗菌活性 [MIC (最小発育阻止濃度) 及び MBC (最小殺菌濃度)] が検討された。結果は、以下のとおりである。

菌株	MIC (µg/mL)							
	VCM	MPIPC	ABK	IPM	MEPM	GM	LVFX	CPFX
MRSA TT-UA-1	2	128	2	32	16	>128	>128	>128
MRSA MK99-5	2	128	2	32	32	1	8	16
MRSE MKK03-2	2	128	2	32	32	64	4	4
MRSE MKK03-3	2	32	1	8	8	64	0.2	0.125

VCM : バンコマイシン、MPIPC : オキサシリン、ABK : アルベカシン、IPM : イミペネム
MEPM : メロペネム、GM : ゲンタマイシン、LVFX : レボフロキサシン、CPFX : シプロフロキサシン

菌株	MBC (µg/mL)							
	VCM	MPIPC	ABK	IPM	MEPM	GM	LVFX	CPFX
MRSA TT-UA-1	2	128	2	32	16	>128	>128	>128
MRSA MK99-5	2	128	2	32	32	1	8	16
MRSE MKK03-2	2	128	8	64	64	128	4	8
MRSE MKK03-3	4	128	2	32	16	>128	0.5	0.5

②VCM 塩酸塩眼軟膏¹の抗菌活性

拡散法 (Cup 法) により、MRSA 及び MRSE の臨床分離株 (19■■年～20■■年に分離) 及び標準株に対する VCM 塩酸塩眼軟膏 (0.5%、1%、2%、3%製剤) の抗菌活性が検討された。結果は以下のとおりであった。

¹ 本項で「VCM 塩酸塩眼軟膏」と記載した薬理試験においては、被験物として全て眼軟膏製剤を使用したとされている。

菌株		株数	VCM 塩酸塩濃度毎の阻止円径 (mm)			
			0.5%	1%	2%	3%
MRSA	標準株 (ATCC29213)	1	12.0	13.5	15.5	16.6
	臨床分離株	4	11.0~12.0*	12.0~13.5	13.0~16.0	15.0~17.0
MRSE	標準株 (ATCC12228)	1	11.0	15.0	17.0	18.0
	臨床分離株	4	10.5~13.0	13.5~15.0	15.5*	16.0~19.0

* : 3 株における範囲

③VCM 塩酸塩眼軟膏の殺菌効果

MRSE (接種菌量: 1×10^6 cfu/mL) 2 株 (MIPIC に対する MIC は各々 32 及び 128 μ g/mL) を液体培地に接種し、VCM 及び LVFX を添加し、1、2、4、6、22 時間後の生菌数が測定された。結果は、以下のとおりである。

MRSE (MIPIC に対する MIC:32 μ g/mL)

被検薬	MIC	濃度 (μ g/mL)	培養時間 (hr)					
			0	1	2	4	6	22
VCM	2	200	5.62	5.52	5.48	4.45	3.56	1.30
		20		5.62	5.53	5.11	4.54	2.32
		2		5.57	5.42	5.48	5.97	7.49
LVFX	0.25	20	5.62	5.52	5.32	4.32	3.60	< 1.0
		2		5.48	5.28	4.78	3.77	2.83
		0.2		5.43	5.48	4.70	4.48	5.08
Control	-	0	5.62	5.74	5.85	5.90	6.30	7.60

cfu/mL (log)

MRSE (MIPIC に対する MIC:128 μ g/mL)

被検薬	MIC	濃度 (μ g/mL)	培養時間 (hr)					
			0	1	2	4	6	22
VCM	2	200	6.53	6.15	5.76	4.80	3.65	2.30
		20		6.20	6.00	4.81	4.04	2.70
		2		6.36	6.20	6.15	4.84	5.00
LVFX	4	200	6.53	6.53	6.28	5.49	4.92	1.47
		20		6.45	5.78	5.15	4.69	3.40
		2		6.54	6.56	7.00	7.45	8.40
Control	-	0	6.53	6.45	6.63	7.00	7.28	8.91

cfu/mL (log)

2) *in vivo* 抗菌活性

①ウサギ MRSA 角膜感染モデルにおける検討

MRSA (接種菌量: 約 5×10^7 cfu/mL) 臨床分離株を接種したウサギ角膜感染モデルを用いて、VCM 塩酸塩眼軟膏投与 48 時間後の発症防止効果が検討された²。ウサギの右眼の結膜嚢内に VCM 塩酸塩眼軟膏 (0.03%、0.1%、0.3%、1%製剤) が 2 時間毎に 1 日 5 回、12 日間反復投与され、左眼には基剤が同様に投与された。結果は以下のとおりであった。

² 効果の判定は、眼脂の程度、球結膜充血、角膜病変、前房フレア・フィブリンの各々を 0~5 の 6 段階、前房細胞を 0~4 の 5 段階で評価した合計スコア

判定合計スコア

右眼		左眼	
0.03%製剤	10.8±5.4	基剤	13.0±4.2
0.1%製剤	5.8*±3.2	基剤	13.5±3.8
0.3%製剤	1.5*±1.7	基剤	15.0±5.5
1%製剤	0.0*±0.0	基剤	13.0±5.3

平均値±標準偏差 * : p<0.05 (Wilcoxon 検定)

MRSA (接種菌量 : 約 5×10^7 cfu/mL) 臨床分離株を接種したウサギ角膜炎感染モデルを用いて、MRSA 接種 24 時間後から、ウサギの眼に VCM 塩酸塩眼軟膏 (0.3%、1%製剤) 又は基剤が 2 時間毎に 1 日 5 回、12 日間反復点入され、投与 12 日後までの治療効果³が検討された。結果は以下のとおりであった。

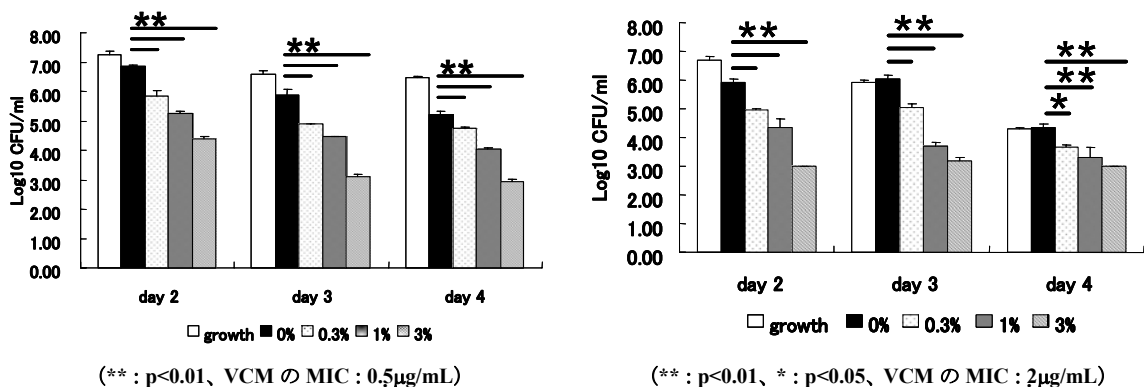
判定合計スコア[±]

投与物質	観察日数	0日	1日後	2日後	4日後	6日後	8日後	10日後	12日後
0.3%製剤	平均値	16.6	14.3	11.8	8.0	6.3	4.5	3.3	2.6
	標準偏差	±3.58	±4.10	±4.40	±4.24	±3.73	±3.21	±3.33	±2.00
1%製剤	平均値	14.0	12.5	10.4	7.5	6.3	3.9	2.8	1.4
	標準偏差	±3.16	±3.70	±4.21	±4.72	±4.46	±3.72	±2.76	±1.69
基剤	平均値	16.5	15.1	13.1	10.4	8.5	7.1	5.6	5.0
	標準偏差	±4.87	±4.88	±4.39	±4.66	±4.78	±5.08	±4.69	±4.28

* : 判定合計スコアについて、0.3%製剤及び1%製剤の間に有意差はなし。

MRSA (角膜あたりの接種菌量 : 約 $2.5 \sim 5 \times 10^4$ cfu/mL) 臨床分離株 (2 株 : VCM の MIC は 0.5 及び $2 \mu\text{g}/\text{mL}$) を接種したウサギ角膜炎感染モデルを用いて、MRSA 接種 24 時間後から、ウサギの眼の結膜嚢内に VCM 塩酸塩眼軟膏 (0.3%、1%、3%製剤) 又は基剤が 1 日 4 回投与された。投与 1、2、3 日目における生菌数が測定され、結果は以下のとおりであった。

MRSA 起因性角膜炎に対する VCM 塩酸塩眼軟膏の治療効果



3) PK/PD 解析及び *in vitro* 濃度シミュレーション

MRSA の実験室株 (2 株 : VCM の MIC が 0.5 及び $2 \mu\text{g}/\text{mL}$)、臨床分離株 (20 株 :

³ 治療効果の判定は、眼脂の程度、球結膜充血、角膜病変、前房フレア・フィブリンの各々を 0~5 の 6 段階、前房細胞を 0~4 の 5 段階で評価した合計スコア

VCM の MIC₉₀ が 2 μ g/mL) 及び MRSE の実験室株 (1 株:VCM の MIC が 1 μ g/mL) 及び有色ウサギに VCM 塩酸塩眼軟膏の 1% 製剤を投与して得た結膜濃度及び角膜濃度推移データ (試験番号: A-10*) を用いた PK/PD、及び薬物濃度シミュレーションシステム [Pharmacokinetics Auto Simulation System PASS-402W (大日本精機)] により、QD 投与及び 1 日 4 回投与における殺菌効果が検討された。なお、使用した濃度推移は、それぞれ本剤を QD あるいは 1 日 4 回 (4 時間毎) 投与した場合の「結膜濃度推移モデル」及び「角膜濃度推移モデル」とされた。

①PK/PD 解析

各モデルにおける PK/PD 解析結果は以下のとおりである。

結膜濃度推移モデル

投与回数	結膜内濃度	菌種	MRSA		MRSE
		VCMのMIC (μ g/mL)	2.0	0.5	1.0
1回/日	C _{max} : 1.26 (μ g/mL) AUC: 11.48 (hr \cdot μ g/mL) T _{1/2} : 6.81 (hr)	C _{max} /MIC	0.63	2.51	1.26
		AUC/MIC	5.74	22.95	11.48
		Time above MIC (hr)	0	9.69	2.38
4回/日	C _{max} : 3.02 (μ g/mL) AUC: 41.29 (hr \cdot μ g/mL) T _{1/2} : - (hr)	C _{max} /MIC	1.51	6.04	3.02
		AUC/MIC	20.65	82.58	41.29
		Time above MIC (hr)	8.16	24.00	22.53

角膜濃度推移モデル

投与回数	角膜内濃度	菌種	MRSA		MRSE
		VCMのMIC (μ g/mL)	2.0	0.5	1.0
1回/日	C _{max} : 2.02 (μ g/mL) AUC: 7.99 (hr \cdot μ g/mL) T _{1/2} : 2.69 (hr)	C _{max} /MIC	1.01	4.05	2.02
		AUC/MIC	4.00	15.99	7.99
		Time above MIC (hr)	0.17	5.78	2.98
4回/日	C _{max} : 3.03 (μ g/mL) AUC: 31.57 (hr \cdot μ g/mL) T _{1/2} : - (hr)	C _{max} /MIC	1.51	6.06	3.03
		AUC/MIC	15.79	63.15	31.57
		Time above MIC (hr)	5.10	20.15	16.15

②VCM の殺菌効果

薬物濃度シミュレーションシステムにより得られた殺菌曲線の成績から、最大殺菌減少度 (MKD: 接種菌量から最も生菌数が減少した値を対数で表す)、-1log 殺菌維持時間 (接種菌数より 1/10 に減少し、その菌量を維持している時間)、-2log 殺菌維持時間 (接種菌数より 1/100 に減少し、その菌量を維持している時間) 及び殺菌曲線上面積 (AAKC: 接種菌量と殺菌曲線に囲まれた面積) が算出され、VCM の殺菌効果が検討された。結膜及び角膜濃度推移モデルにおける MKD 及び AAKC の結果は以下のとおりである。

結膜濃度推移モデル

菌株	単回投与			4回投与		
	MRSA	MRSE		MRSA	MRSE	
VCMのMIC (µg/mL)	0.5	2	1	0.5	2	1
MKD ¹⁾	-2.21	-1.74	-1.32	-2.62	-2.25	-2.65
AAKC ²⁾	17.0	10.2	8.5	> 35.67	> 33.7	> 47.1
回復所要時間 (hr)	15.92	11.7	9.8	> 24.0	> 24.0	> 24.0

1) 最大殺菌減少度 2) 殺菌曲線上面積

角膜濃度推移モデル

菌株	単回投与			4回投与		
	MRSA	MRSE		MRSA	MRSE	
VCMのMIC (µg/mL)	0.5	2	1	0.5	2	1
MKD	-2.34	-1.15	-2.18	-3.18	-1.83	-2.85
AAKC	16.0	4.1	14.1	>46.5	21.0	>41.4
回復所要時間 (hr)	13.1	8.0	12.4	>24.0	>24.0	> 24.0

<機構における審査の概要>

(i) 最近の臨床分離株に対する VCM の抗菌活性

機構は、国内で眼感染症から臨床分離された MRSA 及び MRSE に対する VCM の感受性について、公表文献等から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。

2003 年 1 月～12 月までに感染性角膜炎全国サーベイランスにて収集した臨床分離株 100 株のうち、MRSA 5 株、MSSA 11 株、MRSE 5 株、MSSE 13 株の全ての株が、CLSI 判定基準に基づき VCM に感性 (2µg/mL 以下) であると判定されている (日眼会誌. 2006; 110(12): 973-983)。また、結膜炎から検出された MRSA 100 株及び MRSE 58 株と、結膜嚢内常在菌として検出された MRSA 113 株、MRSE 86 株について、Kirby-Bauer 法 (1 濃度ディスク法) により検討した MRSA 及び MRSE 全ての株が VCM に感性と判定されている (眼科プラクティス 1 術後眼内炎. 2005; 225-226)。さらに、2004 年～2005 年に臨床分離された眼感染症由来 145 株のうち、MRSA 15 株、*S. epidermidis* を含む MRCNS 17 株は VCM に感性であったとの報告がある (あたらしい眼科. 2006; 23(11): 1461-1463)。

機構は、提出された資料及び申請者の回答及び局所投与である本剤においては、全身投与時より高濃度の曝露が得られることから、MRSA 及び MRSE に対する VCM の抗菌活性は期待できると考える。しかしながら、眼感染症においては起炎性の判断が困難であること、MRSA や MRSE については眼脂における保菌が多いことなどから、本剤の投与が必要である症例のみに投与できるような適正使用推進の方策が必要であると考え。更に、本剤使用により、VCM の感受性の低下が懸念されることから、製造販売後には、VCM の感受性について引き続き情報収集する必要があると考える。(適応菌種の適切性については、4. (iii) 臨床的有効性及び安全性成績の概要〈機構における審査の概略〉(4) 効能・効果の項参照。)

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

有色ウサギに対し、VCM 塩酸塩眼軟膏を点入した際の薬物動態が検討された。血漿、眼組織、眼房水、尿及び糞試料中の VCM 濃度は、固相抽出後 LC/MS/MS を用いて内部

標準法又は検量線法により測定された。

(1) 吸収

有色ウサギに対し、VCM 塩酸塩眼軟膏の 2%製剤 50 μ L 又は 3%製剤 50 μ L を結膜囊内に単回点入した結果、血漿中 VCM 濃度は両製剤ともいずれの測定時点においても定量限界 (0.05 μ g/mL) 未満であった。2%製剤又は 3%製剤の単回投与時と同様に、1%製剤 50 μ L の 1 日 4 回 14 日間又は 3%製剤 50 μ L の 1 日 5 回 42 日間反復点入においても、血漿中 VCM 濃度はいずれの時点においても定量限界 (0.05 μ g/mL) 未満であった。

(2) 分布

有色ウサギの正常眼に、VCM 塩酸塩眼軟膏の 0.3%、1%及び 3%製剤 50 μ L を結膜囊内に単回点入した際の眼房水及び角膜中の VCM 濃度が測定された。眼房水中の VCM 濃度 (平均値 \pm 標準偏差) は、3%製剤の投与後 0.5 時間及び 1 時間で、各々 0.12 \pm 0.15 μ g/mL 及び 0.02 \pm 0.03 μ g/mL であったが、0.3%及び 1%製剤では定量限界 (0.05 μ g/mL) 未満であった。角膜中の VCM 濃度は、投与後 0.5 時間及び 1 時間のいずれの時点においても用量依存的に上昇し、3%製剤の角膜中濃度は用量比例性から予測されるよりも高値を示した。

また、有色ウサギの正常眼に、VCM 塩酸塩眼軟膏の 1%、2%及び 3%製剤 50 μ L を結膜囊内に単回点入した際の眼組織中 VCM 濃度が測定された。結膜中及び角膜中の VCM の C_{max} は用量依存的に上昇し、角膜中 VCM 濃度は投与 8 時間後には C_{max} の 1/20 \sim 1/4 に低下したものの、結膜中 VCM 濃度はいずれの投与量においても明確な消失相はみられず、投与後 8 時間までほぼ一定レベルを推移した。3%製剤単回投与後の眼房水及び網膜等の眼組織中濃度は、結膜や角膜に比べて低値であった。単回投与後の結膜中及び角膜中 VCM 濃度データを用いて、各投与条件の眼組織内濃度についてシミュレートした結果、結膜及び角膜ではいずれの製剤とも 1 日 3 回 (TID) 投与よりも 1 日 4 回投与の方が VCM の MIC 値 (2 μ g/mL) 以上を維持する時間 (Time above MIC) が長くなることが予想された。有色ウサギの正常眼に、VCM 塩酸塩眼軟膏の 1%製剤 50 μ L を 4 時間毎に 1 日 4 回 14 日間反復点入した際の結膜及び角膜中の VCM 濃度は、投与回数に応じて増加したが、最終投与後 36 時間後には単回投与後と同様に減少することが確認された。眼房水では全ての測定時点で定量限界未満であった。ウサギの実験的感染モデルでは、正常眼に比べて角膜中 VCM 濃度が約 2 倍高値を示すことが報告されている (J Infect Chemother. 2003; 9(1): 93-96)。

(3) 代謝

今回の申請に際して、提出された資料はない。

(4) 排泄

有色ウサギの正常眼に対し、VCM 塩酸塩眼軟膏の 1%及び 2%製剤 50 μ L を結膜囊内に単回点入した際の経時的な尿及び糞中 VCM 濃度が測定された。VCM は尿中にほとんど認められず、未変化体として糞中に排泄され、投与後 0 \sim 168 時間の尿中及び糞中の累積排泄率は、1%製剤で各々約 0%及び約 83%、2%製剤で各々約 2%及び約 85%であった。糞中に排泄された VCM は、そのほとんどが吸収・代謝を受けずに未変化体

として涙液とともに鼻腔を経て消化管に移行したものと考察されている。また、有色ウサギの正常眼に対し、VCM 塩酸塩眼軟膏の 1% 製剤 50 μ L を 4 時間毎に 1 日 4 回 14 日間反復点入した際の尿及び糞中への 1 日排泄率は、各々 1% 未満及び約 98% であることが確認された。

<機構における審査の概要>

機構は、VCM 塩酸塩眼軟膏の眼局所投与による吸収、眼組織内分布及び排泄について、上記のとおり、検討された有色ウサギにおける VCM の眼組織移行性の検討から、良好であり血漿中への移行は少ないことを確認した。(ヒトにおける体内動態については、4. (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要の項、参照)

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された試験成績の概要>

VCM は既に静注製剤及び経口製剤が承認済みであり、今回の適用経路に関連する毒性発現を検索するため、眼局所投与における反復投与毒性試験及び局所刺激性試験、皮膚感作性試験、皮膚光感作性試験、皮膚一次刺激性試験、メラニン親和性試験が実施されている。なお、VCM を両眼に一日最大投与回数 (4 回) 投与した場合においても、その投与量は少なく、仮に全量が血中に移行したとしても毒性発現域には達しないものと考察されている。さらに薬物動態試験の結果から、投与された VCM の大部分は消化管へ移行し、吸収・代謝を受けずに排泄されることが示されており、VCM の全身曝露に関連する毒性は生じないものと判断されている。

(1) 反復投与毒性試験

有色ウサギを用いた 6 週間反復投与眼毒性試験 (0、0.3、1、3、10%、2 週間休薬あり) が実施されている。VCM 塩酸塩眼軟膏の 3% 製剤以上の投与群では結膜浮腫や眼分泌物が基剤対照群に比して多く認められ、10% 製剤投与群では角膜に組織学的な障害の存在が認められている。これらの変化は 2 週間の休薬によって完全には回復しないものの、回復傾向があるものと判断されている。1% 以下の投与群では、基剤群との差は認められず、眼毒性を示さないものと考えられている。

(2) 局所刺激性試験

有色ウサギを用いた 1 日 10 回投与による眼刺激性試験 (0、0.3、1、3%) が実施されている。VCM 塩酸塩眼軟膏の 0.3% 及び 1% 製剤の刺激性は基剤とほぼ同等であり、いずれも「無刺激物」に分類されている。また、3% 製剤は基剤よりも強い刺激性を示し、「軽度刺激物」に分類されているが、それによる眼の変化は最終投与後 96 時間までに消失が認められ、可逆的なものと判断されている。

(3) その他の毒性試験

【皮膚感作性試験】

モルモットを用いた VCM 塩酸塩眼軟膏の 10% 製剤の皮膚感作性が Maximization Test により検討されており、陰性の結果が得られている。

【皮膚光感作性試験】

モルモットを用いた VCM 塩酸塩眼軟膏の 10%製剤の皮膚光感作性が検討されており、陰性の結果が得られている。

【皮膚一次刺激性試験】

白色ウサギを用いた VCM 塩酸塩眼軟膏の 10%製剤の皮膚一次刺激性試験が実施されている。10%製剤は未希釈と 10%希釈物（実質濃度 1%）として適用されているが、いずれの場合においても皮膚刺激性所見は認められず、10%製剤に皮膚一次刺激性はないものと判断されている。

【メラニン親和性試験】

メラニン親和性を *in vitro* で検討したところ、VCM とメラニンの結合率は 24.2% であり、他に検討した薬剤であるオフロキサシン（37.3%）やロメフロキサシン（36.4%）に比べて低い値が得られている。なお、VCM はメラニンに結合しても抗菌活性の低下は認められないとされている。

<機構における審査の概略>

機構は、申請者が主張するとおり、VCM の眼局所適用により全身性の毒性が生じる可能性は極めて低いものと判断した。一方、VCM の眼局所における刺激性は低濃度（3% 製剤）から観察され、その安全域は 3 倍未満であると考えられた。VCM の臨床試験結果から見ても、比較的高率に眼刺激性に関連すると考えられる所見が認められており、VCM の適用にあたっては、眼刺激性に起因する所見の発現について十分な注意が必要と考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学的試験成績の概略

今回の申請に際し、該当する試験成績はない。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、VCM 塩酸塩眼軟膏の点入による全身への移行性を検討する目的で、健康成人男性を対象に血漿中及び尿中の VCM 濃度を測定した結果が示された。

(1) 国内臨床試験

1) 健康成人男性における薬物動態試験【試験番号：TN011、実施期間：20■■年■■月～20■■年■■月 評価資料】

健康成人男性 60 例を対象に、VCM 塩酸塩眼軟膏の 0.3%、1%、2%又は 3%製剤を単回点入（各群 10 例、計 40 例）、また 1%又は 2%製剤を 1 日 4 回 14 日間反復点入（各群 10 例、計 20 例）した際の薬物動態が検討された。血漿中 VCM 濃度の測定は、単回投与前日、単回投与 1 時間後及び 24 時間後、また反復投与前日、反復投与 14 日目の第 2 回投与 1 時間後、及び最終投与 24 時間後に行われた。

その結果、血漿中 VCM 濃度は、いずれの測定時点においても全ての被験者で定量限界（0.01µg/mL）以下であったとされている。また、24 時間累積尿中 VCM 濃度のうち定量限界を上回る測定結果は、以下に示すとおりであり、VCM 塩酸塩眼軟膏の

点眼後における VCM の全身移行量は僅かであると考察されている。

24 時間累積尿中 VCM 濃度及び尿中排泄量

薬物含有濃度	累積尿中濃度 (µg/mL) *	24 時間尿量 (mL)
2%製剤 (単回)	0.0127	761.28
3%製剤 (単回)	0.0178	909.16
	0.0110	759.07
1%製剤 (反復)	0.0117	-
	0.0108	-
2%製剤 (反復)	0.0128	-
	0.0213	-
	0.0103	-
	0.0263	-
	0.0216	-
	0.0190	-
	0.0201	-
	0.0188	-
	0.0231	-

*: 検出限界 (0.01µg/mL) を上回る測定値を示した結果のみ示した。

<機構における審査の概略>

(1) 点入後の移行性について

機構は、安全性の観点も加味した上で、VCM 塩酸塩眼軟膏の点入投与後における VCM の眼以外への組織移行性について検討を行っていない理由を説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

市販予定の 1%製剤 1 日 4 回点入時の VCM の 1 眼あたりの 1 日投与量は約 2.0mg (1 回投与量を VCM 塩酸塩として 0.5mg とした場合)、体重 50kg の成人に投与した場合の体重当たりの用量は 0.04mg/kg と予想される。当該用量は、イヌへの静脈内反復投与における最大無毒性量 12.5mg/kg/日と比較し 0.32%と極めて少量であることから、全身的な安全性に問題はないものとする。また、1%製剤をウサギ (体重約 3kg) へ点入した際の血漿中 VCM 濃度は定量下限 (0.05µg/mL) 未満であり、10%製剤を 1 日 5 回 6 週間反復点入時の最終点眼後 30 分においても 0.05µg/mL 程度と血中への移行は少ない。よって、投与部位である眼組織以外の組織中濃度を測定しても検出限界以下になると考え、その移行量は安全性の面からも問題にならない量であると判断した。

また機構は、国内第 I 相試験 (TN011) では、投与量増加又は反復投与により一部の被験者において尿中 VCM 濃度が検出限界を上回ることが認められており、僅かながらも VCM の全身への移行性が示唆されていることから、角膜上皮に損傷がある場合の局所刺激性や全身への移行の可能性について、申請者の見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内第 III 相試験において、1%製剤が点入投与された角膜潰瘍患者 2 例及び角膜炎症状のある患者 5 例で「局所刺激性の増加」は報告されていないことから、角膜上皮に損傷がある場合でも局所刺激性の増加の懸念はないものと考えている。また、角膜上皮に損傷がある場合は眼房水など眼組織への移行性が増加するとの報告 (J Infect Chemother. 2003; 9: 93-96) があるが、眼組織内移行が数倍増加する程度であり、また、VCM の正常眼における血中への移行性は前述のとおり、定量下限 (0.05µg/mL) 程度であることを踏まえると、角膜上皮に損傷がある場合でも VCM の全身移行による安全性の懸念はないものとする。

機構は、国内第Ⅲ相試験における角膜潰瘍患者や角膜炎症状のある患者は7例と患者数が限られているものの、これらの患者で特段の局所的な問題は生じておらず、全身への移行性も安全性上問題となるほど上昇する可能性は低いと考えられることから、上記の申請者の回答を了承した。

(2) 眼局所での安全性について

機構は、感染眼では VCM の眼内移行性が正常眼に比べて高まるとの報告があるが、反復投与時に VCM が眼内に高濃度に分布及び蓄積することにより、眼局所で問題となる安全性上の懸念内容について、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

有色ウサギを用いた6週間反復投与眼毒性試験の結果、3%製剤では刺激性を示唆する所見は見られるものの組織学的変化を伴う障害性は認められていないこと、1%以下の製剤では刺激性を示さないことを確認している。また、有色ウサギを用いた1日10回投与による眼刺激性試験の結果、0.3%製剤及び1%製剤の刺激性は基剤とほぼ同等の「無刺激物」、3%製剤は基剤よりも強い刺激性を示す「軽度刺激物」に分類されたことから、3%以上の製剤では刺激性を含めた安全性の問題があると考えている。なお、VCM の感染眼における移行性が正常眼に比べて約2倍亢進すると報告(J Infect Chemother. 2003; 9(1): 93-96)を踏まえ、感染眼への2%製剤投与時と正常眼への3%製剤投与時の角膜における濃度推移及び曝露量をシミュレーションにより算出して比較した結果、感染眼に2%製剤を投与した際の濃度推移及び曝露量はより高値を示すことが明らかとなった。したがって、感染眼に2%製剤を点入した場合は、3%製剤を正常眼に点眼した場合と同様もしくはそれ以上の刺激性を含めた安全性上の問題が生じるものとする。

機構は、市販予定製剤の VCM 塩酸塩濃度は、感染眼で刺激性等の安全性に問題があるとされる2%よりも低いものの、眼組織からの VCM の消失は眼房水や硝子体等の液体組織に比べて緩徐であり、また臨床試験においては眼刺激性に関連すると考えられる所見も認められていることを踏まえると、市販予定製剤投与時の眼組織局所での安全性（眼刺激性など）には十分注意が必要であるとする。したがって、臨床使用に際しては、眼刺激性について注意する旨を十分に臨床現場に注意喚起することが必要であるとする。

(3) 相互作用について

今回の申請に際して、本剤の相互作用に関する臨床試験は実施されていない。

機構は、得られている試験成績から、本剤点入後の VCM の全身移行性は大きくないと考えるものの、点入後の眼組織からの VCM の消失は比較的緩徐であり、他の点眼剤⁴との併用時に眼局所で相互作用を生じる可能性は否定できないとする。また、2剤以上の点眼剤等を併用する際には一定の時間を空けて点眼/点入することが常識であるが、相互作用による析出などについても注意が必要である。よって、現段階においては、本

⁴点眼液のみならず眼軟膏など眼局所に使用する製剤を示す。

剤については、相互作用に関する情報が得られていないことを情報提供した上で、製造販売後には、本剤と他の点眼剤併用時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) 有効性及び安全性成績の概要<機構における審査の概略>（6）3）他の抗菌薬との併用についての項、参照）。

(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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 1 試験の計 2 試験の成績が提出された。以下に臨床試験の概要を示す。

臨床成績一覧

区分	地域	相	対象	用法・用量	本薬投与症例数	主な評価項目
評価	国内	I	健常成人男性	単回点入:0.3%、1%、2%、3%眼軟膏を単回 反復点入:1%、2%眼軟膏を1日4回14日間反復	単回点入:各ステップ10例(計40例)、 反復点入:各ステップ10例(計20例)	安全性、薬物動態
		III	MRSA 又は MRSE に起因する外眼部細菌性感染症患者	1 回約 1cm(約 50mg)を1日4回(朝、昼、夕、就寝前)点入投与	25 例	有効性、安全性

(1) 国内臨床試験

1) 国内第 I 相単回及び反復投与試験【試験番号 TN011、公表論文なし、実施期間: 20 年 月～20 年 月、評価資料】

健常成人男性を対象（目標症例数：単回投与試験 40 例 [0.3%群、1%群、2%群、3%群；各群 10 例]、反復投与試験 20 例 [1%群、2%群；各群 10 例]、計 60 例）に、VCM 塩酸塩眼軟膏の安全性及び薬物動態を検討する目的の単施設無作為化プラセボ対照二重盲検被験者内同時投与比較試験が国内 1 施設で実施された。

試験では、本剤及びプラセボが、同じ被験者の左右の眼にそれぞれ無作為に投与された。用法・用量は、単回投与は 0.3%製剤より開始し、単回投与 24 時間後（翌朝）に自覚症状・他覚所見を確認し、治験責任医師及び治験依頼者によって、安全性について許容できると判断された場合は 1 週間以上の判定期間をもって、1%製剤、2%製剤、3%製剤の順にステップアップすることとされた。

また、反復投与は 1 回約 50mg、1 日 4 回（朝、昼、夕及び就寝前<9 時、13 時、17 時及び 21 時>）14 日間反復点入することとされた。単回投与試験の結果から決定された 1%製剤（ステップ 1）より開始し、最終投与翌日に自覚症状・他覚所見を確認し、治験責任医師及び治験依頼者によって、安全性について許容できると判断された場合は 1 週間以上の判定期間をもって、2%製剤（ステップ 2）へステップアップすることとされた。

本試験には、60 例（単回投与試験 40 例、反復投与試験 20 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、単回投与試験においては、1%群の 1 例に角膜びらん、2%群の 1 例に軽度の白血球上昇（投与前日 5100/μL→10100/μL）が認められたが、3%群では報告されなかった。なお、白血球上昇は、VCM 塩酸塩眼軟膏との因果関係は否定されなかった。また、反復投与試験においては、1%群及び 2%群のいずれにおいても有害

事象は認められなかった。

本試験では、死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は報告されなかった。
(薬物動態の結果は (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要の項、参照のこと)

2) MRSA 又は MRSE に起因する眼感染症に対する検証的試験【試験番号 1101Ph2、公表論文なし、実施期間: 20●●年●●月～20●●年●●月、評価資料】

眼局所フルオロキノロン系薬⁵を3日間以上投与しても症状が改善されない MRSA 又は MRSE に起因する外眼部細菌性感染症（結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、涙嚢炎、角膜炎、角膜潰瘍、その他）患者を対象（目標症例数 25 例）に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的の多施設共同非盲検非対照試験が、国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、1 回約 1cm（約 50mg）の本剤（1%製剤）を 1 日 4 回（朝、昼、夕、就寝前）投与することとされた。投与期間は、治験責任医師又は治験分担医師が菌消失と判断した時点で投与を終了することとされ、治験薬の投与は 14 日間を超えないものとされた。

本試験に登録された 26 例全例に本剤が投与されたが、GCP 不適合の症例 1 例を除いた 25 例が安全性解析対象集団とされた。さらに、スクリーニング時又は投与開始時の細菌学的検査が陰性であったために投与中止された 4 例を除く 21 例が最大の解析対象集団（FAS: Full Analysis Set）と定義され、有効性解析対象集団とされた。また、FAS から、使用禁止薬・併用禁止薬 [0.5% レボフロキサシン（LVFX）点眼液、フルチカゾンプロピオン酸エステル] を使用した 1 例と臨床症状スコア（自覚症状）が未評価の 2 例を除いた 18 例が治験実施計画書に適合した対象集団（PPS: Per Protocol Set）とされた。

有効性の主要評価項目は臨床効果判定とされ、その有効率（著効又は有効の割合）が評価された。臨床効果は治験薬投与開始 14 日後、治験薬投与終了時又は中止時に、細菌学的評価判定及び臨床症状判定の結果を治験薬投与開始時と比較して、下表の評価・判定基準に従って判定された。評価・判定基準は「日本眼感染症学会制定効果判定基準（3.7.14 方式で研究した細菌性外眼部感染症に適応）1993 年一部追加」の基準を参照して設定された。

臨床効果の評価・判定基準

著効	検出菌（推定起炎菌、以下菌）の消失が 4 日以内で、かつ主症状の消失が 1 週間以内であるもの
有効	①菌の消失が 1 週間以内で、かつ主症状の消失が 2 週間以内であるもの ②菌が 4 日以内に消失し、かつ臨床症状スコアの合計が 1 週間以内に 1/4 以上、1/2 以下になったもの ③菌が消失しなくても、1 週間以内に臨床症状スコアの合計が 1/3 以下になったもの
無効	有効以上に該当する効果を示さなかったもの
悪化	主症状のスコアまたは臨床症状スコアの合計が治験薬投与開始時より悪化したもの

なお、臨床症状（自覚症状：眼分泌、眼痛、異物感、羞明、流涙、他覚所見：発赤

⁵ 本報告書では、ニューキノロン系薬と記載されている箇所についても、全てフルオロキノロン系薬として記載する。

<充血>、浮腫<むくみ>、眼瞼腫脹、涙囊汁逆流、角膜炎、角膜潰瘍)は、医学専門家の意見および「細菌性外眼部感染症に対する汎用抗生物質点眼薬の評価基準」(日本眼科学会雑誌 1982; 86: 20-23)を参照して設定された下表の評価・判定基準に従ってスコア化され、その合計スコアにより、臨床効果は判定された。

臨床症状スコア

スコア*	各症状
(+++)=3点	特に激しいもの
(++)=2点	著明なもの
(+)=1点	明らかなもの
(-)=0点	無いもの

*:「流涙」は、涙囊炎を伴う場合は1点を控除することとされた。

臨床効果判定の結果は、下表のとおりであった。

臨床効果判定

解析対象集団	症例数	臨床効果					有効率 (%) [95%信頼区間]
		著効	有効	無効	悪化	判定不能	
FAS	21	2 (9.5%)	12 (57.1%)	6 (28.6%)	0	1 (4.8%)	66.7 [43.0, 85.4]
PPS	18	1 (5.6%)	11 (61.1%)	5 (27.8%)	0	1 (5.6%)	66.7 [41.0, 86.7]

安全性について、MRSA 又は MRSE に起因する眼感染症患者 25 例中 15 例 (60.0%) 27 件に有害事象が発現した。うち、本剤との因果関係が否定できない有害事象 (以下、副作用) は、7 例 (28.0%) 10 件で認められた。

複数例以上に発現した有害事象及び副作用 (PT)

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	安全性解析対象集団 (N=25)			
	有害事象		副作用	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	15	60.0	7	28.0
眼障害	7	28.0	6	24.0
眼瞼浮腫	3	12.0	3	12.0
結膜充血	4	16.0	3	12.0

発現率: 発現例数/対象例数 × 100

重篤な有害事象は 1 例 (肺炎の再発) に発現したが、治験薬との因果関係は、否定された。中止に至った有害事象は 1 例 2 件 (顔面腫脹、両眼眼瞼腫脹) に認められた。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

1) 有効性の主要評価項目について

提出された国内第Ⅲ相試験は、非盲検非対照試験であり、かつ主要評価項目が主治医判定による臨床効果判定とされていた。また、投与期間は、治験責任医師または治験分担医師が菌消失と判断した時点で投与を終了することとされていた。

機構は、効果判定の評価者間におけるバイアスやばらつきを最低限とするために採用した方策について説明するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

主要評価項目である「臨床効果判定」は「日本眼感染症学会制定 効果判定基準 (3.7.14 方式で研究した細菌性外眼部感染症に適応) 1993 年一部追加」の基準を参照

して設定し、「細菌学的評価判定」に関しては集中判定機関である阪大微生物病研究会での結果を基に判定した。「臨床症状判定」に関しては、自覚症状及び他覚所見を評価・判定基準に従ってスコア化し、治験薬投与開始時、治験薬投与開始3、7、14日後、治験薬投与終了時又は中止時の臨床症状の経過を比較して評価・判定をしている。スコア化に関しては、各症状について「特に激しいもの（3点）」、「著明なもの（2点）」、「明らかなもの（1点）」、「無いもの（0点）」の評価・判定基準に従って行った。したがって、主治医が各症状について評価・判定基準に従って評価した臨床症状スコアの推移と起炎菌の消失を組み合わせた臨床評価方法においては、評価者間におけるバイアスやばらつきは少ないと考える。また、客観的評価を担保するために観察日毎に写真記録を行った。写真記録は患者正面より、1枚につき1眼を、病変部が明瞭に観察できるように眼球全体を含む眼局所の写真を撮影した。後日、症例検討会の際には、医学専門家、治験調整医師等により、各症例につき、写真記録も確認しながら評価の妥当性を検討した。以上より、評価者間におけるバイアスやばらつきは最小限に抑えられたと考える。

機構は、主治医判定と症例検討会での判定が異なっていた症例はないことを確認した。なお、今回、臨床症状判定に用いられたスコアは確立したものではないこと、また、疾患毎に主に観察すべき症状が異なる（眼瞼炎：腫脹、充血、涙囊炎：腫脹、眼脂、麦粒腫：腫脹、疼痛など）にもかかわらず、疾患別に評価項目（臨床症状）が設定されたものではなかったことから、有効性評価のための最適な評価方法とは判断できないと考える。したがって、症例検討会において眼局所の写真をもとにした判定がなされてはいるものの、当該スコアを本試験の評価指標として用いることについては頑健性に欠けると考えるため、以下においては個々の症例について本剤の有効性を判定することとした。

2) 国内第Ⅲ相試験における本剤の有効性について

機構は、本剤の有効性について、以下のような検討を行った。

国内第Ⅲ相試験の結果、有効率は66.7%（14/21例）であり、起炎菌別、疾患別の臨床効果判定及び終了・中止時の細菌学的評価判定（消失率）は、下表のとおりであった。

起炎菌別臨床効果判定（FAS）

	症例数	臨床効果					有効率 (%)
		著効	有効	無効	悪化	判定不能	
MRSA	19	2 (10.5%)	10 (52.6%)	6 (31.6%)	0	1 (5.3%)	63.2
MRSE	2	0	2 (100%)	0	0	0	100

有効率：「著効」又は「有効」の例数/対象例数×100

疾患別臨床効果判定（FAS）

	症例数	臨床効果					有効率 (%)
		著効	有効	無効	悪化	判定不能	
結膜炎	14	2 (14.3%)	8 (57.1%)	3 (21.4%)	0	1 (7.1%)	71.4
眼瞼炎	3	0	2 (66.7%)	1 (33.3%)	0	0	66.7
瞼板腺炎	1	0	1 (100%)	0	0	0	100
涙囊炎	2	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	0	0	50
角膜炎	1	0	0	1 (100%)	0	0	0

有効率：「著効」又は「有効」の例数/対象例数×100

終了・中止時の細菌学的評価判定（消失率）（PPS）

菌種	症例数	消失	存続	消失率 (%)
MRSA	16	11 (68.8%)	5 (31.3%)	68.8
MRSE	2	2 (100%)	0	100

消失率：「消失」の例数/対象例数×100

機構は、投与中止又は投与終了後一定期間が経過した時期に原疾患が治癒したか否かを確認することは、抗菌薬を評価するうえで重要と考える。したがって、機構は、投与中止・終了後の有効性の情報があれば説明するよう求めたところ、申請者は8例については情報がないこと、また、他の症例についても、追加治療の有無などの情報が不足していることを回答した。

機構は、スクリーニング時の細菌学的検査において複数菌が検出された7例について、MRSA 又は MRSE が起炎菌と判定された理由について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

スクリーニング時の細菌学的検査において、複数菌が検出された症例のうち涙嚢炎の1例を除く6症例においては、眼局所フルオロキノロン系薬を3日間以上投与した結果、投与開始時にはスクリーニング時に検出された MRSA 又は MRSE 以外の菌はすべて消失しており、また、臨床症状スコアの合計においてもほとんど改善がみられないことから、MRSA 又は MRSE が起炎菌であると判断した。また、涙嚢炎の1例については、MRSA 及び *S. agalactiae* がスクリーニング時及び眼局所フルオロキノロン系薬を3日間以上投与した後も検出されていたが、日本眼感染症学会制定の効果判定基準においては、推定起炎菌として1症例から2種類以上の菌が分離された場合でも特定菌 (*H. aegyptius*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *S. aureus* 及び *N. gonorrhoeae*) が検出された場合は特定菌を起炎菌と推定するとされていることから、当該症例においては、MRSA のみが特定菌に該当するため、MRSA が起炎菌であると判断した。

複数の菌が検出された症例における菌の推移

疾患名	有効性評価	スクリーニング時		投与開始前		投与3日後		投与7日後		投与14日後	
		MRSA培養結果 (臨床症状スコアの合計)	他菌培養結果	MRSA培養結果 (臨床症状スコアの合計)	他菌培養結果	MRSA培養結果 (臨床症状スコアの合計)	他菌培養結果	MRSA培養結果 (臨床症状スコアの合計)	他菌培養結果	MRSA培養結果 (臨床症状スコアの合計)	他菌培養結果
結膜炎	判定不能	陽性 (6)	<i>Corynebacterium sp.</i> , <i>S. oralis</i>	陽性 (7)	検出なし	陰性 (5)	MSSE	陰性 (9)	MSSA	—	—
結膜炎	有効	陽性 (9)	<i>Bacillus sp.</i> , <i>M. osloensis</i>	陽性 (9)	検出なし	陰性 (4)	検出なし	陰性 (5)	検出なし	—	—
結膜炎	有効	陽性 (2)	<i>Corynebacterium sp.</i>	陽性 (2)	検出なし	陰性 (1)	<i>Corynebacterium sp.</i>	陰性 (2)	検出なし	—	—
結膜炎	有効	陽性 (9)	<i>Micrococcus luteus</i>	陽性 (7)	検出なし	陽性 (4)	検出なし	陽性 (0)	検出なし	陽性 (0)	検出せず
涙嚢炎	無効	陽性 (7)	<i>S. agalactiae</i>	陽性 (9)	<i>S. agalactiae</i>	陽性 (7)	<i>S. agalactiae</i>	陽性 (5)	<i>S. agalactiae</i> , <i>Acinetobacter sp.</i>	陰性 (3)	<i>P. meddoci</i>
結膜炎	有効	陽性 (4)	<i>Proteus mirabilis</i>	陽性 (6)	<i>Acinetobacter baumannii</i>	陽性 (1)	MSSA, <i>Comamonas acidovorans</i>	陰性 (1)	<i>Comamonas acidovorans</i> , <i>Sphingomonas paucimobilis</i>	陰性 (4)	MSSA, グラム陰性桿菌
睑板腺炎	有効	陽性 (6)	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	陽性 (6)	検出なし	陰性 (5)	ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌	陰性 (3)	<i>E. aerogenes</i>	—	—

また、機構は、細菌学的効果が「消失」であるにもかかわらず、臨床効果が「無効」とされた2例について、詳細の説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

1例は、MRSAを起炎菌とする中等症の結膜炎で、他の1例は、MRSAを起炎菌とする軽症の涙嚢炎と診断された症例である。いずれも、臨床症状スコアの合計では改善傾向が見られ、細菌学的検査では治験薬投与14日後にMRSAが消失しているが、症状改善速度が遅いため、本治験における臨床効果判定基準では有効以上に該当する効果とは判定されず、無効と判定された。

細菌学的効果が「消失」であるにもかかわらず、臨床効果が「無効」とされた2例の経過

疾患	菌種	検査時期	細菌学的評価判定	臨床症状スコアの合計	臨床効果判定
結膜炎	MRSA	スクリーニング時	存続	12	無効
		投与開始時	存続	12	
		投与3日後	存続	8	
		投与7日後	存続	6	
		投与14日後	消失	4	
		投与中止時	—	—	
涙嚢炎	MRSA	スクリーニング時	存続	7	無効
		投与開始時	存続	9	
		投与3日後	存続	7	
		投与7日後	存続	5	
		投与14日後	消失	3	
		投与中止時	—	—	

また、国内第Ⅲ相試験においては、3例において他の抗菌薬が併用されていた。これら3例について、申請者は、いずれも基礎疾患及び合併症のために他の抗菌薬が使用されたが、本剤の有効性に影響は無いと説明した。

機構は、以下のとおり考える。

複数菌が検出された7例については、MRSAが主たる起炎菌であったと判断することは困難であるものの、有効性を評価するための解析対象集団から除外する理由はないと判断した。細菌学的効果が「消失」であるにもかかわらず、臨床効果が「無効」とされた2例については、臨床効果判定基準に合致しない状況であることは理解でき、また、当該2例を評価対象に含めたとしても、臨床効果判定の有効率を過大に評価することはないため、申請者の回答は受け入れ可能と判断した。

他の抗菌薬が併用された3例については、本剤以外の抗菌薬が、症状の改善に寄与した可能性は否定できないため、本剤の有効性の評価については除外すべきと考える。

また、約7年前からMRSA感染が確認されている症例⁶については、本剤の投与対象としての適切性に疑問があると考え、有効性の評価からは除外すべきと考えた。

機構はさらに、有効と判断された症例のうち、「③菌が消失しなくても、1週間以内に臨床症状スコアの合計が1/3以下になったもの」に該当する症例を列挙し、各々の症例で、MRSA又はMRSEが起炎菌と考えた根拠について説明するよう求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

該当する症例は2例である。1例は、スクリーニング時から治験薬投与14日後までの細菌学的検査においてMRSA以外の菌は検出されていないため、MRSAが起炎菌であると判断した。もう1例は、スクリーニング時にはMRSA以外に*Micrococcus luteus*が検出されたが、治験薬投与開始時には消失し、それ以降、治験薬投与14日後までの細菌学的検査においてMRSA以外の菌は検出されなかった。したがって、MRSAが起炎菌であると判断した。

⁶ 自己免疫疾患であるシェーグレン症候群を基礎疾患として有し、長期間にわたり（約7年前から）MRSA結膜炎を認めていたとされている。

機構は、以上の他の抗菌薬が併用された3例及び約7年前からMRSA感染が確認されていた1例の計4例をFAS及びPPSから除いた上で、再度全体、起炎菌別、疾患別に臨床効果判定を集計するよう申請者に指示したところ、下表が提出された。

臨床効果判定 (FAS)

症例数	臨床効果					有効率 (%)
	著効	有効	無効	悪化	判定不能	
17	1 (5.9)	10 (58.8)	5 (29.4)	0	1 (5.9)	64.7

有効率：「著効」または「有効」の例数/対象例数×100 () : %

起炎菌別臨床効果判定 (FAS)

	症例数	臨床効果					有効率 (%)
		著効	有効	無効	悪化	判定不能	
MRSA	16	1 (6.3)	9 (56.3)	5 (31.3)	0	1 (6.3)	62.5
MRSE	1	0	1 (100.0)	0	0	0	100.0

有効率：「著効」または「有効」の例数/対象例数×100 () : %

疾患別臨床効果判定 (FAS)

	症例数	臨床効果					有効率 (%)
		著効	有効	無効	悪化	判定不能	
結膜炎	10	1 (10.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	70.0
眼瞼炎	3	0	2 (66.7)	1 (33.3)	0	0	66.7
瞼板腺炎	1	0	1 (100.0)	0	0	0	100.0
涙嚢炎	2	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0	50.0
角膜炎	1	0	0	1 (100.0)	0	0	0

有効率：「著効」または「有効」の例数/対象例数×100 () : %

終了・中止時の細菌学的評価判定 (PPS)

菌種	症例数	消失	存続	判定不能	消失率 (%)
MRSA	14	10 (71.4)	4 (28.6)	0	71.4
MRSE	1	1 (100.0)	0	0	100.0

消失率：「消失」の例数/対象例数×100 () : %

機構は、本剤の有効性について以下のとおり考える。提出された資料において本剤の臨床試験成績は限られているものの、国内第Ⅲ相試験の結果から本剤について一定の有効性が期待できることを確認した。また、①非臨床試験でMRSA眼感染症に対するVCMの効果が認められていること、②有効成分のVCMは、既に静注剤、経口剤（散剤）でMRSAに対する有効性が示されていることから、本剤のMRSAに対する有効性は期待できるものと判断した。MRSEについては、提出された資料での情報は極めて限られているものの、非臨床試験での検討から、MRSE眼感染症に対するVCMの抗菌活性が認められていることを踏まえると、有効性は期待できると判断した。（非臨床試験成績については、3.非臨床に関する資料（3）（i）薬理試験成績の概要の項、参照）

ただし、投与中止又は投与終了後一定期間が経過した時期における本剤の有効性に関する情報が得られていないため、製造販売後に情報収集の上、適切に臨床現場に情報提供を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議を踏まえた上で最終的に判断したい。

なお、角膜炎の1症例での有効性が認められなかった理由について、申請者は、以下のとおり説明した。治験薬投与開始時と比較して治験薬投与14日後に眼分泌の増加が認められ、臨床効果は無効と判定された。当該症例において認められた眼分泌の増加については、治験薬投与前と比較して異なる性状の眼分泌の増大が認められており、治験薬投与と「多分関連有り」の有害事象とされ、眼分泌による臨床症状スコアの増加が臨床効果判定に影響を与えていると考える。

機構は、以下のとおり考える。本症例においては、治験薬投与14日後においても細菌学的検査結果は陽性とされており、眼分泌の増加を理由に本症例について有効性が認められなかったと判断した点について、適切と判断した。

(2) 安全性について

国内第Ⅲ相試験において複数例に発現した有害事象は、眼瞼浮腫と結膜充血であり、重篤例は発現していない。機構は、提出された臨床試験成績は限られているものの、本剤の忍容性については、特段の問題はないと判断した。ただし、創傷治癒の遅延については、以下の検討のとおり、製造販売後も引き続き情報を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、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

1) 創傷治癒の遅延について

VCM 塩酸塩には組織障害性があることが報告されている (Antibiot Annu. 1956-1957; 75-81)。機構は、角膜潰瘍等への本剤の使用における創傷治癒の遅延の可能性について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

VCM が創傷治癒を抑制した可能性を否定できないとの報告がある (眼科 2000; 42: 1309-1314)。当該報告の症例では、表層角膜移植術後に角膜と移植片に MRSA 感染が認められ、5% VCM 点眼液と 5% アルベカシン (ABK) 点眼液の頻回点眼を行ったが、角膜穿孔をきたしたため、滞留薬剤濃度を高濃度に維持する目的で VCM 塩酸塩眼軟膏 5% 製剤を投与した。VCM 塩酸塩眼軟膏 5% 製剤の投与により、感染巣は縮小し、投与約 1 カ月後に感染巣は消失したが、角膜穿孔の完全閉鎖が得られず再移植を要した。また、非臨床毒性試験において VCM 塩酸塩眼軟膏 10% 製剤では障害性が認められており、VCM 塩酸塩眼軟膏を高濃度で使用した場合には創傷治癒の遅延の可能性があると考えられる。以上から、VCM 塩酸塩には組織障害性があり、VCM 塩酸塩眼軟膏を高濃度で使用した場合には創傷治癒の遅延の可能性があると考えられるが、本剤の使用においては濃度が 1% と低いことから、創傷治癒の遅延の可能性は低いと考えられる。

機構は、国内第Ⅰ相試験において、VCM 塩酸塩眼軟膏 1% 製剤単回投与群において、角膜びらんが生じた症例の詳細について説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

当該症例については、左眼に 1% 製剤、右眼に眼軟膏基剤を点入しており、点入後 24 時間の検査にて両眼に角膜びらんが認められた。自覚症状がないことから無処置とされ、投与 2 週間後の追跡調査にて角膜びらの消失を確認している。両眼に同様の所見が認められていることから、VCM 塩酸塩に起因する所見とは考えられず、眼軟膏基剤 (流動パラフィン、白色ワセリン) に起因する所見とも考えにくい。以上から、

本剤との因果関係は「関連なし」と判定した。

機構は、本剤に伴う創傷治癒の遅延については、得られている情報について適切に情報提供するとともに、これまでに得られている情報は限られていることから、製造販売後も引き続き情報を収集する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、現時点における MRSA 及び MRSE 眼感染症の治療方法並びに治療効果について以下のとおり説明した。

MRSA 及び MRSE 角膜炎の治療方法として、以下の報告がある。

まず、フルオロキノロン系薬の頻回点眼を行う。ただし、薬剤感受性試験は全身投与での血中濃度を基準にしているが点眼剤の抗菌薬は高濃度であり、薬剤感受性試験で耐性とされても点眼投与が効果を示す可能性があるため、エリスロマイシン、クロラムフェニコール（CP）に感受性を有する場合にはそれらの抗菌薬を選択すること。（あたらしい眼科 2002; 19: 991-997）。

また、高齢者の細菌性結膜炎については、フルオロキノロン系点眼薬を投与しても効果がなく、MRSA 結膜炎が疑われる場合は CP 点眼薬を使用するとの報告（眼感染症ケース別まるごとマスター、28-33、メジカルビュー社、2006）もある。

以上から、現時点においては MRSA 及び MRSE 眼感染症は、上記の治療方法又はそれに準じた治療が行われていると推察される。

さらに、機構は、全身性抗菌薬との使い分けについて説明を求めたところ、申請者は以下のとおり回答した。

MRSA 及び MRSE 眼感染症領域において、全身性抗菌薬としては VCM 又は ABK の点滴が使用されている。重症の感染症、又は麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎に対しては全身性抗菌薬が必要な場合もあるが、重篤でない結膜炎等には本剤の投与による治療が可能であると考ええる。

また、申請者は、VCM 注射用製剤について、VCM の眼房水への移行は限定されたものであり、眼局所における VCM の薬物濃度を MRSA 等の耐性菌に対して有効な濃度に維持するためには、腎障害等の副作用が懸念されるほどの高用量の投与が必要とされると説明した。

機構は、以下のとおり考える。

コアグラゼ陽性の黄色ブドウ球菌と、コアグラゼ陰性の表皮ブドウ球菌に代表されるブドウ球菌は、眼瞼や結膜に最も多く保菌されている細菌の一つである（Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed. 2005, Elsevier Inc. PA, USA）。ブドウ球菌は、さまざまな眼感染症の起因菌となり、特に涙囊炎、角膜炎、眼内炎では多く認められる（Albert & Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology 3rd ed. 2008, Elsevier Inc. PA, USA）。また、高齢者、放射線照射後、アトピー性皮膚炎患者等の全身または局所の免疫低下に伴う易感染者において MRSA 及び MRSE が外眼部の感染症として問題となることがあることは理解しており、それらの患者に対する治療法が確立していないことは申請者の回答のとおりである。MRSA や MRSE による外眼部感

感染症に対する既存の抗菌点眼薬はないため、国内第Ⅲ相試験で対象とされたように、フルオロキノロン系薬が無効の MRSA 及び MRSE の外眼部感染症の症例に対しては、本剤が治療選択肢の一つとなりうるものと考ええる。

さらに、申請者は、MRSA 及び MRSE 眼感染症に対する治療方法として、フルオロキノロン系薬の点眼が効果を示さない場合や感染が重篤である場合には、VCM 又は ABK の注射用薬剤を希釈し、0.5～5%溶液を調製して点眼投与するとの成書の記載（In: 眼感染症ケース別まるごとマスター、28-33、メジカルビュー社、2006 等）があることを説明している。

機構は、MRSA 及び MRSE による外眼部感染症に対し、VCM 静注薬から院内調整した VCM 点眼液が使用されている現状を踏まえると、医薬品として適切な製造管理が行われた本剤を提供できるようにすることは、保健衛生上の観点からも意義はあるものと判断した。

(4) 効能・効果について

申請者は、国内第Ⅲ相試験において投与対象とされた疾患のうち、有効例又は登録例が認められなかった角膜炎及び角膜潰瘍を除いた 4 疾患（結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎）を適応症として設定したと説明した。

国内第Ⅲ相試験においては、重症度が中等症以上の被験者 2 例はともに無効であったことについて、申請者は以下のとおり説明した。

1 例は自己免疫疾患であるシェーグレン症候群を基礎疾患として有し、長期間にわたり（約 7 年前から）MRSA 結膜炎を認め、MRSA 以外の菌も検出され、混合感染の可能性があり、改善がみられなかったと推察する。もう 1 例は、合併症の影響により、症状改善速度が遅くなった可能性があり、本治験における臨床効果判定では無効と判定されたが、菌も消失しており、臨床症状も改善傾向にあったことから、投薬による改善傾向はみられていると考える。

申請者は、以上をもって、重症度が中等症以上の症例においても、MRSA の消失、症状の改善がみられており、本剤は中等症以上の症例にも効果がみられる可能性はあると説明するものの、一方では、中等症以上の症例での有効性に関する実証的なデータは十分ではないとの見解も示している。

機構は、さらに、眼感染症における起炎菌としての MRSE の検出頻度について説明を求めたところ、申請者は、公表論文 8 編（日本眼科学会雑誌 2006; 110: 973-983 等）をもとに、MRSE が起炎菌であることは特定できていないものの、全体的な傾向としては *S. epidermidis* 分離株中に占める MRSE の分離数の割合は 20～40%である報告が多く見られていると説明した。

機構は、本剤の投与対象について、以下のとおり考える。

MRSE については、国内第Ⅲ相試験では 2 例⁷において、有効性及び安全性の評価がなされているのみで、情報は極めて限られている。しかし、ブドウ球菌属が細菌性結膜炎

⁷ うち 1 例については、基礎疾患及び合併症のために他の抗菌薬と併用された症例である。

の主要な起炎菌であり、*S. epidermidis* が免疫不全症例においては細菌性角膜炎の原因となり、慢性涙嚢炎に關与する (Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed. 2005, Elsevier Inc. PA, USA) 等の成書の記載を踏まえると、製造販売後における本剤の有効性及び安全性の情報収集が必要とは考えるものの、今般提出された非臨床及び臨床試験成績を踏まえると、本剤の適応菌種から除外する必要はないと考える。

また、提出された眼局所フルオロキノロン系薬を3日間以上投与しても症状が改善されない MRSA 又は MRSE に起因する外眼部細菌性感染症を対象とした国内第Ⅲ相試験から、本剤の有効性及び安全性を評価した結果、眼局所フルオロキノロン系薬を含む既存治療で効果不十分な MRSA 又は MRSE が起炎菌と同定された結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎及び涙嚢炎が、本剤の投与対象として適切であると判断した。

なお、機構は、提出された資料からは、重症度が中等症以上の症例に対する有効性は確認できないため、本剤の投与対象は軽症例が適切であると考え。しかしながら、現時点においては、細菌性外眼部感染症の臨床現場における疾患の重症度分類についての統一した基準はないことから、本剤投与前には、重症度については問わないものの、VCM に感性の MRSA 又は MRSE が起炎菌となっていることを確認し、当該領域の治療に専門知識を有する医師が適切と判断する症例にのみ投与を制限する必要があると考える。

国内第Ⅲ相試験では有効性評価対象とされている症例には、監視培養と考えられる症例 (症例 02 *) や術前検査症例 (症例 01 * 、症例 16 * 、症例 25 *) が含まれている。これらの症例について、申請者は、いずれも自覚症状及び他覚所見が共に見られており、また、眼局所フルオロキノロン系薬を3日間以上投与しても症状が改善されていないことから、術前の検査や入院中の検査により検出された MRSA 又は MRSE に起因する眼感染症であると推察されると説明しているが、同時に、監視培養や術前検査において、MRSA 又は MRSE が検出された場合でも感染症の症状が見られない症例は本剤の投与対象外と考えられるとの説明のとおり、不必要な投与については、回避する必要がある。保菌状態か起炎菌であるかについては、投与前に慎重に判断することは必須であると機構は考える。

また、眼科領域の感染症では、MRSA や MRSE の保菌者に対して、白内障等の内眼手術を行った際に眼内炎として問題になる場合が多いと想定される。しかし、本剤を MRSA や MRSE の保菌者に対する術前処置として使用すること等については、今般提出された資料では検討されておらず、その有効性及び安全性は不明である。したがって、不必要な症例に対する無用の曝露に伴う危険を回避することに加え、耐性菌の発現を防ぐ等の保健衛生上の観点からも、保菌者に対する使用は回避されるよう、適正使用を啓発する必要があると考える。

したがって、適応菌種は「バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 及びメチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE)」、適応症は「既存治療で効果不十分な下記疾患：結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎」とし、効能・効果に関連する使用上の注意において、「本剤の投与に際しては、原則として感受性を確認し、本剤に感性の MRSA あるいは MRSE が起炎菌と診断された感染症である場合に投与する」旨の記載が適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

また、効能・効果として申請された適応症（結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎）以外の細菌性外眼部感染症に対する本剤の開発予定について説明を求めたところ、申請者は、製造販売後には、角膜炎、角膜潰瘍の有効性に関する情報を確認し検討した上で、適応症の拡大について対応したいと回答した。

機構は、耐性菌出現の回避のためにも本剤使用は申請された適応症に限定し、適正使用を啓発することが第一に優先されるべきであると考えたものの、角膜炎、角膜潰瘍においても本剤の医療上のニーズはあると考えたことから、製造販売後における本剤の使用状況を踏まえて開発を検討する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

1) 本剤の用法・用量について

申請者は、国内第Ⅲ相試験における本剤の製剤濃度及び用法の設定理由について、以下のとおり説明した。

本剤に関する非臨床試験において、3%を越える VCM 濃度の製剤では眼刺激性の発現が懸念される結果が得られており、ウサギ MRSA 角膜炎モデルを用いた薬効薬理試験においては 1%製剤で十分な効果が認められている。薬物動態シミュレーションを行った結果、1日4回投与での各組織内濃度は TID 投与のそれよりも長く MIC 以上の濃度を維持していた。また、VCM 塩酸塩眼軟膏 2%製剤での正常眼における薬物動態シミュレーションでは 1%製剤よりも長い時間 MIC 以上の組織内濃度を維持しているが、最高組織内濃度も用量依存的に高値となっている。感染眼においては薬物の眼内移行性が亢進していることを考えると、VCM 塩酸塩眼軟膏 2%製剤は 1%製剤に比べ感染眼ではかなり組織内濃度が高くなることが推測され、安全性の面からその使用には疑問があると考えられた。さらに、VCM には顕著な PAE (post antibiotic effect) 効果が認められており、MIC 以上の濃度を 4 時間維持した場合の PAE 効果は約 4 時間認められていることから (CHEMOTHERAPY 1993; 41: 329-338)、VCM 塩酸塩眼軟膏 1%製剤で十分な効果が得られると考えられた。以上から、本剤の用法・用量は、VCM 塩酸塩眼軟膏 1%製剤 1日4回投与と設定することが妥当であると考えた。また、投与期間は、「細菌性外眼部感染症に対する汎用抗生物質点眼薬の評価基準」(日眼会誌 86 巻 1号)を参考にして、14 日間を限度とした。

機構は、以下のとおり考える。提出された資料から、VCM 塩酸塩眼軟膏 1%製剤の 1日4回投与について、一定の有効性が期待できること、また忍容性に特段の問題がないことを確認した。したがって、国内第Ⅲ相試験において規定された用法・用量にて本剤の用法・用量を設定することはやむを得ないとする。ただし、製剤濃度の適切性については、提出された試験成績によって検証されているとは判断できず、また、1日4回投与についても、投与回数の違いによる AUC/MIC の比較等の検討を行う場合は、総投与量を QD 投与と 4 回投与で同じにする必要があると考える。後者については、申請者は以下のような理由から同一の総投与量での投与回数の比較検討は行っておらず、適切な用法・用量の検討を実施していない。したがって、製造販売後には、有効性、安全性及び耐性菌選択の観点から至適な用法・用量について引き続き情報収集を行っていく必要がある。

① 点眼剤の場合、実際の投与において有効成分の総投与量を投与する製剤量

(volume) で調節することができないこと

- ② 製剤濃度にて調節する場合、VCM 塩酸塩眼軟膏 1%製剤の 1 日 4 回投与に対応する QD 投与のデータを得るためには VCM 塩酸塩眼軟膏 4%製剤を用いることになるが、4%製剤は刺激性を含めて安全性に問題があると判断されたこと
- ③ 薬物動態パラメータを推定して検討した結果、総投与量を基準とした PK/PD パラメータ (AUC/MIC) の比較では 4%製剤の QD 投与が 1%製剤の 1 日 4 回投与よりもわずかに高い値となったが、安全性に問題のある 4%製剤と比較検討することの意義は低いと考えたこと

また、国内第Ⅲ相試験では、用量は「1 回約 1cm (約 50mg)」とされていた。機構は、用量調節が行われた症例について説明を求めたところ、国内第Ⅲ相試験においては、用量調節の規定はなく、用量調節が行われた症例も認めなかったと回答した。さらに、用量調節の是非について、申請者は、以下のとおり説明した。

重症例においては医師の判断により投与回数を増やす等の用量調節がなされる可能性はあるが、重症例に対する処置としてやむを得ないと考える。したがって、添付文書においても「症状により、適宜増減する」旨を記載したいと考える。なお、投与回数を増やした場合の安全性、有効性は製造販売後の全例調査により、確認していくことが重要であると考えます。

機構は、以下のとおり考える。本剤の用量調節を行った場合の有効性及び安全性については不明であることから、「通常、適量を 1 日 4 回塗布する。」と設定し、「本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。」の旨を注意喚起することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

2) 投与期間について

国内第Ⅲ相試験では投与 14 日後において MRSA 又は MRSE が存続している症例が 6 例あり、うち 2 例においては MRSA が存続しているものの、臨床症状スコアの合計の改善が見られていた。

申請者は、14 日間を超える本剤投与について以下のとおり説明した。VCM の濫用による耐性菌誘発を避ける必要があることから、原則として投与期間は 14 日間を超えないようにしなければならない。しかしながら、投与 14 日後において MRSA 又は MRSE が存続していることが確認され、かつ、臨床症状スコアの合計の改善が見られている症例においては、14 日間を超えて投与することにより、MRSA 又は MRSE が消失し、症状も改善する可能性がある。よって、このような症例については、菌の消失を確認しながら 14 日間を超えて投与することも必要である

機構は、本剤の忍容性が確認されているのは、14 日間までであり、それ以上に及ぶ長期投与については情報が得られていないことから、14 日間を超える投与は推奨できないと考える。耐性菌選択防止の観点から、投与期間は必要最小限とし、不必要に投

与が継続されることがないように注意喚起した上で、14日間を超える投与期間における安全性は確認されていない旨を情報提供することが必要と考える。

国内第Ⅲ相試験においては、投与期間は、治験責任医師又は治験分担医師が菌消失と判断した時点で投与を終了することとされており、5例において菌消失と判断され投与が終了されている。申請者は、投与中止の判断基準として、菌消失と判断した時点、あるいは菌がVCMに対して耐性であることが判明した時点で投与中止すべきと考える旨を説明した。

また、申請者は、VCMの濫用による耐性菌誘発は避けなければならないことから、MRSA感染が疑われる重篤な感染症に対しVCMを投与した場合においても、細菌学的検査は行い、細菌学的検査の結果からMRSAが検出されなかった場合には、直ちにVCMの投与は中止するべきと説明し、さらに、14日間を超えた投与が必要となる場合も考えられるので、具体的な投与期間の制限を設けることは難しいと説明した上で、不必要に長期投与されることを回避するための方策として以下のとおり説明した。

投与開始後に3日後、7日後、14日後など適切な時期に細菌学的検査を実施し、菌の消長及び薬剤感受性を確認し、治療方針を確認することが望ましい。これを周知徹底するために、検体の採取方法等も含めた情報提供資料を作成し、各医療機関へ提供する。

機構は、投与期間の設定や、不必要に長期投与されることを回避するための方策については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

3) 他の抗菌薬との併用について

国内第Ⅲ相試験においては、眼局所フルオロキノロン系薬は使用可能とされていたため、0.5%LVFX点眼液を併用した症例が1例認められたが、当該症例は、プロトコール違反のためPPSからは除外されている。なお、この症例では治験薬に関連のある有害事象は認められていない。また、機構は、国内第Ⅲ相試験において眼局所フルオロキノロン系薬以外の抗菌薬が併用されていた3例⁸において、安全性については特段の問題がなかったことを確認した。

機構は、製造販売後における、本剤と他の抗菌薬との併用の可能性について説明を求めたところ、申請者は、点眼抗菌薬臨床評価のガイドライン案には麦粒腫、瞼板腺炎、涙囊炎に対しては全身性抗菌薬の併用療法が必要な場合もあり、角膜炎に対しては増悪時には他の点眼抗菌薬の併用や全身投与が必要な場合もあると記載されていると回答した。

機構は、以下のとおり考える。本剤の臨床試験において他の抗菌薬を併用した場合の情報は限られており、また、他の点眼剤との併用の検討も行われていない。したがって、他の点眼剤を含む抗菌薬との併用使用は推奨することはできない。ただし、併用においては十分な注意が必要であり、製造販売後に情報を収集するとともに、他の点眼剤等との薬物相互作用についても検討を行うことが重要である。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

⁸ いずれも基礎疾患及び合併症のためにセフカペン ピポキシル塩酸塩（1例）あるいはセフポドキシム プロキセチル（2例）が投与されたとされている。

(6) 小児への投与について

国内第Ⅲ相試験では「年齢 20 歳以上、90 歳以下」が選択基準の一つとなっていたため、機構は、小児、特に新生児及び低出生体重児に対する本剤投与について申請者の見解を求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

本剤の 1 日投与量は、VCM 塩酸塩として約 4mg（VCM 塩酸塩として 1 回 0.5mg を 1 日 4 回、両眼に投与した場合）となっており、VCM 点滴静注用製剤における新生児に対する 1 回投与量 10～15mg（力価）/kg）と比較して少ない量となっている。また、非臨床試験及び国内第Ⅰ相試験の結果から、本剤の血中への薬物移行はほとんどないと考える。したがって、低出生体重児、新生児においても本剤の投与により、血中濃度が上昇し、副作用が発現する可能性は低いと考えられるため、小児等の MRSA 眼感染症に対しても、本剤による治療は可能であると考えますが、本剤は小児への投与経験がなく、小児での安全性に関する情報は収集できていないため、製造販売後に情報を収集することが重要であると考えます。

機構は、本剤の小児に対する投与経験は報告されていないため、使用を積極的に推奨することはできないものの、有効性及び安全性が確立していない（使用経験がない）旨を注意喚起した上で、眼感染症に精通した医師がリスクベネフィットを比較考慮した上で使用する場合には差し支えないものと判断した。ただし、製造販売後には、小児の安全性情報の収集が必要と考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査等の計画について、以下のとおり説明している。

MRSA 又は MRSE に起因する外眼部細菌性感染症（結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎）を対象に、採用施設（約 300 施設）の全使用例を対象とした中央登録方式の全例調査方式の調査を実施する。

機構は、製造販売後調査において、情報を収集すべきと考えている事項について、申請者の見解を尋ねたところ、申請者は以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験で除外された「20 歳未満の患者。妊婦、授乳中の患者。重大な自己免疫系、心血管系、血液系、神経系、内分泌系、肝、腎、消化器系疾患のある患者。VCM 塩酸塩、硫酸アルベカシン、テイコプラニン投与中の患者」については、本剤の安全性・有効性情報が不足している。また、臨床試験に組み入れられた患者においても投与期間が 14 日間に制限されていたため、それ以上の期間投与された患者に対する安全性・有効性の情報が不足しており、さらに、本剤の適応となる患者数が非常に少ないこともあり、臨床試験の症例数では副作用の検出も十分でないと考えます。また、他の抗菌薬（全身投与・眼局所投与共に）との併用時の安全性・有効性の情報も限定的である。以上より併用療法を含めた申請時の臨床試験において未検討の使用実態下での有効性と安全性の確認と既に投与検討している有効性と安全性との再確認が必要と考える。さらに、耐性菌の出現への監視、前臨床試験結果より高濃度投与時の安全性への懸念（角膜混濁、角膜知觉反応消失、角膜上皮層の乱れ、食欲低下など）があるため、製造販売後の安全

性の確認も重要な検討事項と考える。なお、全例調査を確実に実施するために院外処方が出された場合には、調剤薬局より連絡をもらい、担当 MR が当該医師、所属施設に説明に訪問し、製造販売後調査への協力を要請することとする。

機構は、前項までの検討を踏まえ、以下の事項については、製造販売後に情報収集が必要と考える。

- ① 投与中止又は投与終了後一定期間が経過した時期における本剤の有効性（再発の有無等）について
- ② 用法・用量（用量調節の有無）及び投与期間について
- ③ 本剤と他の抗菌薬を併用した場合の安全性について
- ④ 小児に対する安全性について

機構は、製造販売後の検討事項については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

(8) 適正使用のための方策について

申請者は、本剤適正使用のための方策について、以下のとおり回答した。

本剤は、製造販売後調査を全例調査で計画しており、販売にあたっては、卸在庫を置かず、医療機関等からの納入依頼が出た段階で MR が施設訪問をし、納入するという流通管理を計画している。したがって、使用医師や使用症例は、ほぼ全て捕捉でき、納入時に使用上の注意等を説明することや納入量を必要量に限ることが可能であるため、長期投与に陥る心配は少なく、万一、漫然とした長期投与が行われていたとしても使用症例に対する調査を実施するため、その確認は直ちに行うことが可能と考える。適応外使用を発見した際にも当該医療機関や医師に対して適正使用を早急に訴求することも可能であると考えている。また、納入する医療機関に対しては、感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下に使用するよう注意喚起し、適切な時期に感染症眼から採取した菌に対する薬剤への感受性や細菌学的検査を実施することについても説明する体制での販売を計画している。以上の流通管理下での販売と全例調査を計画していることより、耐性菌出現回避を含めた適正使用の徹底を図ることが可能と考えている。

機構は、本剤の適正使用を推進するために、申請者の提示する方策が実行されるとともに、適切な資材等を用いて啓発を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。

Ⅲ. 資料適合性調査結果及び機構の判断

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、特に問題はなく、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（CTD：5.3.3.1 及び 5.3.5.2）に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、国内第Ⅲ相試験が実施された一治験実施医療機関において視力障害を有している被験者への説明に際し公正な立会人を立ち合わせておらず、同意文書にも不備が認められたことから当該 1 症例を GCP 不適合とした。また、当該医療機関においては治験実施計画書からの逸脱（臨床検査の一部未実施）、原資料と症例報告書の不整合（既往歴及び合併症の未記載）、改訂された説明文書による再同意を取得していなかったことが認められた。治験依頼者において上記の治験実施医療機関で認められた事例に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言い難いこと、監査において上記の視力障害を有している被験者への説明及び同意取得に関し適切な業務が実施されたとは言い難いことが認められた。以上の結果から、GCP 不適合とした 1 症例について承認申請資料から削除するなどした上で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

機構は、提出された資料に基づき審査を行った結果、本剤の有効性は確認できたと判断する。また、安全性については、本剤の臨床試験において特段の問題はないと考えるものの、臨床試験における投与症例数は極めて少なく安全性情報が限られていることから、製造販売後には本剤の全投与症例を対象に製造販売後調査を実施していくことは必要であるとする。

以上の機構の見解、及び下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- 本剤の有効性及び安全性について
- 本剤の効能・効果について
- 本剤の用法・用量について
- 本剤の適正使用の方策について
- 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 21 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名] バンコマイシン眼軟膏 1%
[一 般 名] バンコマイシン塩酸塩
[申 請 者] 東亜薬品株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 10 月 3 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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本品について、「医薬品医療機器総合機構の専門員の利益相反問題への当面の対応について（平成 19 年 5 月 8 日付）」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている⁹。

1. 有効性について

国内第Ⅲ相試験における有効性の評価方法については、疾患毎に観察すべき症状が異なるにもかかわらず疾患毎に評価項目が設定されなかった等、頑健性に乏しく適切な設定ではないと考えたことから、個々の症例について本剤の有効性を評価することとした。

その結果、本剤について一定の有効性が期待できると判断した。ただし、投与中止又は投与終了後一定期間が経過した時期における本剤の有効性に関する情報が得られていないため、製造販売後に情報収集の上、適切に臨床現場に情報提供を行う必要はあると考える。

専門委員から、国内第Ⅲ相試験における有効性の評価方法が最適であったとは言いがたいものの、一定の有効性が期待できるとの機構の判断については理解できるとの意見が出され、機構見解は支持された。

2. 安全性について

機構は、国内第Ⅲ相試験において複数例に発現した有害事象は眼瞼浮腫と結膜充血のみであり、重篤な有害事象は認められなかったこと等を踏まえ、提出された臨床試験成績からは、本剤の忍容性については特段の問題はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

3. 効能・効果について

機構は、国内第Ⅲ相試験において一定の有効性が確認できた 4 疾患（結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙囊炎）を本剤の適応症とすることが適切であると判断した。また、適応菌種

⁹ 本専門協議は平成 21 年 1 月上旬に実施したが、本剤のプロセスバリデーション（PV）の実施時期が大幅に遅延したことにより、PV 実施の目処が立つまで本審査は一時保留となった。その後、製造の目処が立ったため、平成 21 年 4 月に審査を再開し現在に至っている。

のうち MRSE については、国内第Ⅲ相試験において 2 例が評価されているのみであるが、①本剤投与により眼局所において VCM の高濃度曝露が得られること、②MRSA と MRSE の MIC は同程度であり、MRSE においても MRSA 同様の有効性が得られると PK/PD から予測されることから VCM の有効性は期待できるものと判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から支持された。

機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意について、以下のとおりとするよう申請者に指示したところ、申請者は適切に改訂した。

【効能・効果】

<適応菌種>

バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌 (MRSE)

<適応症>

既存治療で効果不十分な下記疾患
結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎

【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤の投与にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること
 - (1) 原則として他の抗菌薬及び本剤に対する感受性を確認し、他の薬剤による効果が期待できず、かつ、本剤に感性の MRSA あるいは MRSE が起炎菌と診断された感染症である場合に投与すること。
 - (2) 感染症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導の下で投与すること。

なお、臨床で、結膜炎・眼瞼の炎症よりむしろ重症の角膜炎、角膜潰瘍に MRSA あるいは MRSE が起炎菌として関与している場合や、保菌者のうち特に高危険群に対する術前使用の場合に本剤投与の意義が大きいと思われるため、今後の検討により両疾患に適応を拡大することは重要であり、製造販売後においても医療上のニーズや本剤の使用状況を踏まえて、開発を検討する必要があるとの専門委員からの意見が述べられた。機構は、申請者に上記の検討を行うことを指示したところ、申請者は検討すると回答をした。

4. 用法・用量について

1) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量については、十分な検討がなされていないと考えるものの、国内第Ⅲ相試験において、1%製剤の 1 日 4 回投与で一定の有効性が期待できること、また忍容性に特段の問題がないことを確認した。機構は、最適な投与回数等については、製造販売後に引き続き検討することが必要であると考えたものの、本剤の用法・用量は以下のとおりとすることが適切であると判断した。

【用法・用量】

通常、適量を 1 日 4 回塗布する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

1. 本剤の投与にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、次のことに注意すること
 - (1) 投与期間は、原則として14日間とすること。なお、感染部位、重症度、患者の症状等を考慮し、適切な時期に、本剤の継続投与が必要か否か判定し、疾病の治療上必要な最低限の期間の投与にとどめること。
 - (2) 14日間を超えた投与期間における安全性は確認されていない。

以上の機構の判断について、専門委員から概ね支持されたが、「原則として14日間とする」との表現では、例えば7日間で症状が消失しても14日間まで投与を続けなければいけない、というとらえ方をされてしまう危険性があることから、投与期間の記載については検討する必要があるとの意見が出された。

機構は、上記意見を踏まえて、使用上の注意における投与期間については、「14日間以内」を目安に投与することが適切であると考え、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意について、変更するよう申請者に指示したところ、申請者は適切に記載を変更した。

2) 他の抗菌薬との併用について

本剤の臨床試験において他の抗菌薬を併用した場合の情報は限られており、また他の点眼薬との併用の検討も行われていない。機構は、他の抗菌薬との併用については、禁忌とはしないまでも、十分な注意が必要であり、製造販売後に情報を収集するとともに、抗炎症薬を含む他の点眼薬等との薬物相互作用について検討を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から支持された。

3) 本剤の適正使用について

本剤の投与期間については、用法・用量に関連する使用上の注意に記載のあるとおり、投与期間は必要最小限とし、不必要に投与が継続されないことがないような方策が必要である。また、本剤がMRSAやMRSEの保菌者に対する術前処置として使用すること等については検討されていないことから、不必要な症例に対する無用の曝露に伴うリスクを回避することに加えて、耐性菌の発現を防ぐ等の保健衛生上の観点からも、適切な眼感染症患者に対して適正に使用されるよう医療現場に情報提供する必要があると考えた。

本剤の適正使用の方策について、専門委員から、本剤の使用はフルオロキノロン系点眼薬が無効で、かつMRSA又はMRSEが培養陽性で現病に関与していると考えられる場合に限ること、投与期間については、臨床症状から判断し、細菌学的検査を行いつつ可及的速やかに終了することが重要であることについて、周知啓発を徹底すべきとの意見が出された。

機構は上記の点を含め、申請者は、本剤の適正使用を周知するために、検体の採取方法を含めた情報提供資料を作成し、各医療機関へ提供することを指示したところ、申請者は適切に対応する旨を回答した。

5. 小児への適応について

機構は、本剤の小児に対する投与経験はないことから、使用を推奨することはできないものの、有効性及び安全性が確立していない旨を注意喚起した上で、眼感染症に十分な知識と経験を持つ医師がリスクベネフィットバランスを考慮した上で使用する場合には差し支えないものと判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から支持された。

6. 製造販売後の検討内容について

申請者は、MRSA 又は MRSE に起因する外眼部細菌性感染症（結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙嚢炎）を対象に、採用施設（約 300 施設）の全使用例を対象とした中央登録方式の全例調査を実施すると説明した。機構は、この調査の中で申請者は収集しようとしている情報に加え、下記の項目についても検討をする必要があると判断した。

- ・ 投与中止又は投与終了後一定期間が経過した時期における本剤の有効性（再発の有無等）について
- ・ 用法・用量（用量調節の有無）及び投与期間について
- ・ 本剤と他の抗菌薬を併用した場合の安全性について
- ・ 小児に対する安全性について
- ・ MRSE に対する本剤の有効性及び安全性について
- ・ 他の点眼剤等との薬物相互作用について
- ・ 本剤の投与に伴う創傷治癒の遅延について
- ・ VCM の感受性について

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

7. 品質について

専門委員より、製剤の規格及び試験方法として放出試験を設定しなくとも本剤の品質は適切に管理できていることは理解できるものの、可能な限り放出試験も設定されていることが望ましいと考えるとの意見が出された。機構は、専門委員からの意見も踏まえ、引き続き本剤において放出試験が設定できないか検討を続けるよう申請者に指示したところ、検討する旨の回答がなされた。

8. その他

1) 販売名について

本剤の販売名については、申請時には「バンコマイシン塩酸塩眼軟膏 1%「TOA」」とされていたが、20 文字と長いことから申請者は再検討を行い、有効成分、剤型、含量が容易に理解できる簡潔な販売名として「バンコマイシン眼軟膏 1%」に変更するとされた。

機構は、変更された販売名について、特段の問題はないと判断した。

III. 総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような審査を行った結果、本剤の有効性及び安全性は確認できたことから、下記の承認条件を付帯した上で、以下の効能・効果、用法・用量において

承認して差し支えないと判断した。本剤は、VCM塩酸塩として初の眼軟膏製剤であるが、耐性菌出現防止の観点から安易な処方は避けるべきと考える。したがって、他の抗菌薬による治療効果が期待できない症例に限定し、使用することが適切であると考え。したがって、本剤の使用に際しては、添付文書等の情報提供資材を用い、適正使用に関する注意喚起及び情報提供を行う必要があると考える。

なお、再審査期間は、10年と設定することが適切であると判断する。なお、原体及び製剤は劇薬に該当せず、生物由来製品又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>

バンコマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、メチシリン耐性表皮ブドウ球菌（MRSE）

<適応症>

既存治療で効果不十分な下記疾患
結膜炎、眼瞼炎、瞼板腺炎、涙囊炎

[用法・用量]

通常、適量を1日4回塗布する。

[承認条件]

- 適切な製造販売後調査（感受性調査を含む）を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること
- 収集した情報を解析し、適正な使用を確保するため医療機関に対し必要な情報提供を継続すること

IV. 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)の下記の点について、記載ミスが認められたが、下記の修正によっても、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	訂正後
3. (i) 薬理試験成績の概要、(1) 1) ①臨床試験において分離された MRSA及びMRSE株における抗菌 活性、8頁、MRSE MKK03-3にお けるLVFXのMIC	0.2	0.25