

審議結果報告書

令和元年6月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] アジマイシン点眼液1%
[一般名] アジスロマイシン水和物
[申請者名] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成30年8月31日

[審議結果]

令和元年5月30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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は6年、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和元年5月13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] アジマイシン点眼液 1%
[一般名] アジスロマイシン水和物
[申請者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 31 日
[剤形・含量] 1 g 中にアジスロマイシン水和物を 10.48 mg [アジスロマイシンとして 10 mg (力価)] を含有する点眼剤
[申請区分] 医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫及び涙囊炎に対する有効性は示され、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。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌

<適応症>

結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎

[用法及び用量]

<結膜炎>

通常、成人及び7歳以上の小児には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼する。

<眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎>

通常、成人には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回12日間点眼する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成31年3月20日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ジスロング点眼液1% (申請時)
- [一般名] アジスロマイシン水和物
- [申請者] 千寿製薬株式会社
- [申請年月日] 平成30年8月31日
- [剤形・含量] 1g中にアジスロマイシン水和物10.48mg [アジスロマイシンとして10mg (力価)] を含有する点眼剤
- [申請時の効能・効果] <適応菌種>
アジスロマイシン感性のブドウ球菌属、 α 溶血レンサ球菌、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ・カタラーリス、コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌
- <適応症>
結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、涙囊炎、眼科周術期の滅菌法
- [申請時の用法・用量] <結膜炎>
1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼する。
- <眼瞼炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、涙囊炎>
1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回12日間点眼する。
- <眼科周術期の滅菌法>
通常、手術前は1回1滴、1日2回を3日間、手術当日は術前及び術後に1回1滴を手術予定眼に点眼する。手術後は手術翌日から1回1滴、1日1回を8日間手術眼に点眼する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 11
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 13
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略
16
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 17

8. 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機構の判断	34
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	34

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本邦では、眼科領域における外眼部感染症に対する治療として、抗菌スペクトルが広く、眼内移行性の比較的高いキノロン系抗菌薬が汎用されている（医学のあゆみ 2017; 262(10): 879-84、よく使う点眼薬 1 感染症治療薬 眼科ケア 2016; 18(9): 854-60 等）。しかしながら、同系統の抗菌薬を使用し続けると、交差耐性の発現が懸念され（Arch. Ophthalmol. 2006; 124(4): 479-83）、近年、眼科領域では、キノロン系抗菌薬に対する耐性化が問題となっている（眼科プラクティス 28 眼感染症の謎を解く 文光堂; 2009）。

アジスロマイシンは、1980 年に PLIVA Laboratories により創製された 15 員環マクロライド系抗菌薬であり、細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットに結合し、細菌のタンパク合成を阻害することにより、抗菌活性を示すと考えられる。本邦では、本薬を含有する経口剤及び注射剤が承認されている。

本邦における本剤の臨床開発は、20 年 月に千寿製薬株式会社により開始され、今般、国内の臨床試験成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、海外では、本薬を 1%含有する点眼剤（AzaSite¹⁾）が、米国、韓国及びカナダでそれぞれ 2007 年 4 月、2008 年 12 月及び 2009 年 3 月に承認されている。本薬を 1.5%含有する点眼剤が、欧州では 2007 年 10 月に承認され、26 の国又は地域で承認されている。

本申請の審査過程において、本邦における販売名は「ジスロング点眼液 1%」から「アジマイシン点眼液 1%」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬のアジスロマイシン水和物は、日本薬局方収載品であり、MF に登録されている原薬（MF 登録番号 〇〇〇〇〇〇）を用い、既承認製剤の製造に使用している原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 g 中に原薬 10.48 mg [アジスロマイシンとして 10.0 mg (力価)] を含有する水性点眼剤であり、5 mL 容器に 2.5 mL (g) の薬液が充てんされる。製剤には、D-マンニトール、ポリカルボフィル、塩化ナトリウム、クエン酸水和物、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール、クエン酸ナトリウム水和物、エデト酸ナトリウム水和物、ベンザルコニウム塩化物液、水酸化ナトリウム及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、〇〇〇〇〇〇、〇〇〇〇〇〇及び包装からなる工程により製造される。これらの工程のうち、〇〇〇〇〇〇工程及び〇〇〇〇〇〇工程が重要工程とされ、〇〇〇〇〇〇及び〇〇〇〇〇〇が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（液体クロマトグラフィー及び紫外可視吸収スペクトル）、pH、浸透圧比、粘度、純度試験 [類縁物質（液体クロマトグラフィー）]、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

¹⁾ 本剤とは、〇〇〇〇〇〇、〇〇〇〇〇〇等が異なる。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	5℃	成り行き	ポリプロピレン製容器+	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	シュリンクラベル包装+	6 カ月
苛酷試験 (温度)	実生産 1 ロット	40℃	75%RH	紙箱	4 週間

製剤は、加速試験及び苛酷試験 (温度) において、経時的な [] 及びアジスロマイシン含量の低下が認められた。繰り返し使用時の安定性について、 [] にした状態で、 [] []²⁾ した結果、品質の明確な変化は認められなかった³⁾。以上より、製剤の有効期間は、ポリプロピレン製容器に充てんし、シュリンクラベル包装した上で、紙箱に入れて冷蔵保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料、以下の検討等から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 開発用製剤と市販予定製剤の異同について

国内第Ⅲ相試験のうち、細菌性結膜炎患者を対象とした SJP-0118/3-01 試験、並びに眼瞼炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫⁴⁾ 及び涙囊炎患者を対象とした SJP-0118/3-02 試験においては、海外で承認されている本薬 1%含有点眼剤 (AzaSite) と同一処方の製剤 (開発用製剤) が用いられ、内眼部手術予定患者⁵⁾ を対象とした SJP-0118/3-05 試験、及び細菌性結膜炎患者を対象とした SJP-0118/3-06 試験においては、市販予定製剤 (本剤) が用いられた⁶⁾。

申請者は、開発用製剤と市販予定製剤 (本剤) の品質の異同について、以下のように説明している。

- 開発用製剤及び市販予定製剤 (本剤) は、アジスロマイシン []、 [] としての配合量は同一である。また、開発用製剤には、 [] が配合され、市販予定製剤 (本剤) には、 [] が配合されているが、いずれも [] [] (表 2) ことから、これらの化学的性質は類似すると考えられる。

表 2 [] の []

添加剤
[]

²⁾ 実臨床における使用時よりも容器内の空気の入替え量が苛酷であると説明されている。

³⁾ []、 [] いない。

⁴⁾ 本審査の過程において、申請効能・効果の<適応症>における「麦粒腫・急性化膿性霰粒腫」は「麦粒腫」に変更された (7.R.4 参照)。

⁵⁾ 本審査の過程において、申請効能・効果の<適応症>における「眼科周術期の滅菌法」は取り下げられた (7.R.4 参照)。

⁶⁾ 本邦における開発を早期に進めるため、海外で承認されている製剤を用いて、SJP-0118/3-01 試験、SJP-0118/3-02 試験等を実施したが、本邦において製造販売申請するに当たり、可能な限り本邦の公定書収載品を使用した製剤を製造することを目的に、SJP-0118/3-01 試験及び SJP-0118/3-02 試験と並行して、開発用製剤製造のための準備が行われた。SJP-0118/3-05 試験及び SJP-0118/3-06 試験実施時期には、開発用製剤製造の準備が整ったため、処方に変更された。

- 臨床試験に用いられた開発用製剤及び市販予定製剤（本剤）の [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] は [REDACTED]（表 3）、[REDACTED] で [REDACTED]、本薬の安定性等に差が生じる可能性は低いと考えられる。

表 3 国内第Ⅲ相試験に用いられた製剤の [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]

開発用製剤 (SJP-0118/3-01 試験、SJP-0118/3-02 試験)	[REDACTED]
市販予定製剤 (SJP-0118/3-05 試験、SJP-0118/3-06 試験)	[REDACTED]

なお、細菌性結膜炎を対象とし、本薬 1%含有点眼剤（AzaSite）を用いた海外第Ⅲ相試験（C-01-401-003 試験⁷⁾ 及び C-01-401-004 試験⁸⁾）において、有効性について基剤（プラセボ）に対する本薬の優越性が検証され、対照薬と比較して本薬が高い有効性を示す傾向が認められており、当該製剤の安全性が確認されている。また、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）において、有効性について基剤に対する本薬の優越性が示され、本薬の安全性が確認されている（7.R.1 及び 7.R.2 参照）。

機構は、以上の申請者の説明を踏まえ、本薬に関しては、開発用製剤と市販予定製剤（本剤）で有効性及び安全性に影響を及ぼす品質の差異はないと判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤には、点眼剤においていずれも使用前例のない新添加剤であるポリカルボフィル及びポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールが使用されている。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

ポリカルボフィルの規格及び試験方法⁹⁾として、確認試験 [REDACTED]、pH、[REDACTED]、乾燥減量、強熱残分及び純度試験 [REDACTED] が設定されている。機構は、提出された資料からポリカルボフィルの規格及び試験方法は適切に設定されているものと判断した。

ポリカルボフィルの安定性について、申請者は以下のように説明している。

ポリカルボフィル [REDACTED] 申請者が実施した安定性試験（表 4）において、品質に明確な変化は認められなかった。また、ポリカルボフィルの受入れ試験として申請者が実施した安定性試験において、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、ポリカルボフィルは、24 カ月安定であった。以上よりポリカルボフィルは少なくとも 24 カ月は安定であると考えられる。

⁷⁾ 1 歳以上の細菌性結膜炎患者を対象とし、本薬 1%含有点眼剤（AzaSite）の有効性及び安全性を検討することを目的として実施された基剤（プラセボ）を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験。用法・用量は、本薬 1%含有点眼剤又は基剤を対象眼に BID 2 日間、その後 QD 3 日間点眼投与することと設定された。主要評価項目である投与開始後 6～7 日目に臨床症状の消失（眼脂、眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血の 3 症状の消失）が認められた被験者の割合について、AzaSite 群 63.1%（82/130 例）、基剤群 49.7%（74/149 例）であり、基剤群と AzaSite 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ（ $p=0.03$ 、Fisher's Exact test）、基剤に対する本薬の優越性が検証された。安全性について、AzaSite 群の安全性は基剤群と同様であった（参考 CTD 5.3.5.1-4）。

⁸⁾ 1 歳以上の細菌性結膜炎患者を対象とし、本薬 1%含有点眼剤（AzaSite）の有効性及び安全性を検討することを目的として実施されたトブラマイシン 0.3%点眼剤を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験。用法・用量は、本薬 1%含有点眼剤を対象眼に 1 日 2 回 2 日間、その後 1 日 1 回 3 日間点眼投与、又はトブラマイシン 0.3%点眼剤を 1 日 4 回 5 日間点眼投与することと設定された。主要評価項目である投与開始後 6～7 日目に臨床症状の消失（眼脂、眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血の 3 症状の消失）が認められた被験者の割合について、AzaSite 群 79.9%（127/159 例）、トブラマイシン群 78.3%（123/157 例）であり、トブラマイシンに対して本薬の有効性が高い傾向が示された。安全性について、投与群間で有害事象の発現割合、視力及び眼科的評価に差異は認められなかった（参考 CTD 5.3.5.1-5）。

⁹⁾ 純度試験以外の規格及び試験方法は、米国薬局方“Polycarbophil”に準ずる。

表4 ポリカルボフィルの安定性試験

試験名	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	■℃	■%RH	■	■カ月 ^{a)}
加速試験	■℃	■%RH	■	■カ月

a) 長期保存試験は36カ月まで実施予定である。

機構は、加速試験条件下において、■カ月間の■の安定性が確認されていること等を踏まえ、ポリカルボフィルは24カ月安定であるとする申請者の説明は受入れ可能と考える。また、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコールは、医薬品添加物規格適合品であることから、機構は、その規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、以下のように考える。

ポリカルボフィル及びポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコールについては、国内で眼科用医薬品添加剤としての実績がないことから、ウサギを対象とした本薬28日間反復点眼投与試験(CTD 4.2.3.2-4)において、当該添加剤を配合した基剤(ポリカルボフィル■%、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール■%)の眼に対する毒性試験成績を評価し、当該添加剤による毒性所見は認められなかったことから、本剤の用法・用量の範囲内において、安全性上の懸念が生じる可能性は低いと判断した。しかしながら、毒性試験においては28日間、ヒトでは14日間を超えて投与された場合の安全性は評価されておらず、使用期間を限定しない製剤へ使用された場合の安全性は担保されないことから、使用前例としては取り扱わないことが適切と判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであり、効力を裏付ける試験に関する試験成績が公表文献(参考資料)も含め提出された。なお、以降の項で用いる菌種の略語一覧は表5のとおりである。

表5 菌種略語一覧

略語	学名	略語	学名
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>P. magnus</i>	<i>Peptostreptococcus magnus</i>
<i>H. influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
<i>M. catarrhalis</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>M. morgani</i>	<i>Morganella morgani</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>S. pyogenes</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗菌活性

3.1.1.1 国内臨床分離株に対する抗菌活性(CTD 4.2.1.1-1、参考CTD 4.3-4¹⁰⁾)

国内の眼科患者由来の臨床分離株(分離年:2005年又は2009年)に対する各種抗菌薬の抗菌活性が、CLSIの標準法に準拠した微量液体希釈法又は寒天平板希釈法¹¹⁾により検討され、結果は表6のとおりであった。

¹⁰⁾ Jpn J Antibiot 2009; 62: 346-70

¹¹⁾ 主にCLSIの標準法に準じた微量液体希釈法が用いられた。*N. gonorrhoeae*にはCLSIの標準法に準じた寒天平板希釈法が用いられた。

表 6 国内臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌活性 (2005 年又は 2009 年)

菌種	株数	本薬				GFLX			
		MIC (範囲)	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	MIC (範囲)	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
MSSA ^{a)}	25	2 - >64	2	2	>64	0.06 - 2	0.12	0.12	0.25
MRSA ^{b)}	24	2 - >64	>64	>64	>64	0.12 - >128	8	64	128
MSSE ^{c)}	25	0.5 - >64	0.5	2	>64	0.06 - 2	0.12	0.12	0.12
MRSE ^{d)}	25	0.5 - >64	>64	>64	>64	0.06 - 64	1	2	2
PSSP ^{e)}	25	0.25 - >16	>16	>16	>16	0.12 - 0.5	0.25	0.25	0.25
<i>Corynebacterium</i> 属	25	0.06 - >16	16	>16	>16	0.03 - 32	0.25	16	16
<i>M. catarrhalis</i>	25	0.03 - 0.06	0.06	0.06	0.06	0.03 - 0.06	0.03	0.03	0.06
<i>N. gonorrhoeae</i>	5	0.06 - 1	—	—	—	0.25 - 2	—	—	—
<i>H. influenzae</i>	25	1 - 2	2	2	2	≤0.015 - 0.06	≤0.015	0.03	0.03
<i>P. acnes</i>	25	0.06 - 0.25	0.12	0.12	0.12	0.25 - 0.5	0.25	0.25	0.5

μg/mL

— : 株数が少ないため、未検討

a) オキサシリンの MIC が 2 μg/mL 以下、b) オキサシリンの MIC が 4 μg/mL 以上、c) オキサシリンの MIC が 0.25 μg/mL 以下、

d) オキサシリンの MIC が 0.5 μg/mL 以上、e) ペンジルペニシリンの MIC が 0.06 μg/mL 以下

国内の感染症患者の主に呼吸器、泌尿器、血液及び膿由来の臨床分離株 (分離年 : 2007 年) に対する各種抗菌薬の抗菌活性が、日本化学療法学会の標準法に準拠した微量液体希釈法及び寒天平板希釈法により検討され、結果は表 7 のとおりであった。

表 7 国内臨床分離株に対する各種抗菌薬の抗菌活性 (2007 年)

菌種	株数	本薬			LVFX			TFLX		
		MIC (範囲)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC (範囲)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC (範囲)	MIC ₅₀	MIC ₉₀
MSSA	736	0.25 - >64	2	>64	≤0.03 - >64	0.12	0.5	0.004 - >16	0.03	0.06
MRSA	744	0.12 - >64	>64	>64	0.12 - >64	16	>64	0.015 - >16	>16	>16
MSCNS	536	≤0.06 - >64	0.5	>64	0.06 - >64	0.12	2	0.015 - >16	0.06	4
MRCNS	724	0.12 - >64	>64	>64	0.06 - >64	4	16	0.015 - >16	4	>16
<i>S. pyogenes</i>	509	≤0.03 - >16	0.12	>16	0.12 - 16	0.5	1	0.015 - 8	0.06	0.5
<i>S. pneumoniae</i>	677	≤0.03 - >16	>16	>16	0.25 - 16	1	1	0.03 - 8	0.12	0.25
<i>E. faecalis</i>	683	0.5 - >64	>64	>64	0.25 - >64	1	64	0.06 - >16	0.25	>16
<i>Enterococcus faecium</i>	552	0.25 - >64	>64	>64	0.25 - >64	32	>64	0.03 - >16	>16	>16
<i>M. catarrhalis</i>	534	≤0.015 - >16	0.06	0.12	0.008 - 2	0.03	0.06	0.004 - 0.25	0.015	0.015
<i>H. influenzae</i>	675	0.03 - 16	2	4	0.004 - 8	0.015	0.015	0.002 - 16	0.008	0.015
<i>N. gonorrhoeae</i>	110	≤0.03 - 32	0.5	1	≤0.015 - 32	8	16	≤0.015 - 32	8	16

μg/mL

3.1.1.2 国内臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 5.3.5.1-2、5.3.5.2-1、5.3.5.2-2)

国内第Ⅲ相試験 (SJP-0118/3-02 試験、SJP-0118/3-05 試験及び SJP-0118/3-06 試験) における治験薬投与前の被験者由来の臨床分離株に対する本薬の抗菌活性が CLSI の標準法により検討され、結果は表 8 のとおりであった。

表 8 国内第Ⅲ相試験の臨床分離株（申請適応菌種）に対する本薬の抗菌活性

菌株	SJP-0118/3-02 試験 (眼瞼炎、涙嚢炎又は麦粒腫・ 急性化膿性霰粒腫患者対象)			SJP-0118/3-05 試験 (内眼部手術予定患者対象)			SJP-0118/3-06 試験 (細菌性結膜炎患者対象、 本薬群)		
	株数	MIC ^{a)} (範囲)	MIC ₉₀	株数	MIC ^{a)} (範囲)	MIC ₉₀	株数	MIC ^{a)} (範囲)	MIC ₉₀
Coagulase Negative <i>Staphylococcus</i>	—	—	—	1	>64	—	10	0.25 - >64	>64
<i>S. aureus</i>	6 ^{b)} 3 ^{c)} 2 ^{d)}	0.5 - >64 ^{b)} 1 - 8 ^{c)} 2, 2 ^{d)}	>64 ^{b)} — ^{c)} — ^{d)}	3	>64 - >64	—	45	1 - >64	>64
MSSA ^{e)}	—	—	—	3	>64 - >64	—	43	1 - >64	>64
MRSA ^{f)}	—	—	—	—	—	—	2	>64, >64	—
<i>Staphylococcus auricularis</i>	—	—	—	—	—	—	1	0.5	—
<i>Staphylococcus capitis</i>	—	—	—	3	0.5 - 1	—	5	0.5 - 2	2
<i>S. epidermidis</i>	1 ^{b)} 4 ^{c)}	>64 ^{b)} >64 - >64 ^{c)}	— ^{b)} — ^{c)}	19	0.5 - >64	>64	122	0.25 - >64	>64
MSSE ^{g)}	—	—	—	7	0.5 - >64	>64	70	0.25 - >64	>64
MRSE ^{h)}	—	—	—	12	0.5 - >64	>64	52	0.5 - >64	>64
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	—	—	—	—	—	—	1	1	—
<i>Staphylococcus hominis</i>	1 ^{d)}	>64 ^{d)}	— ^{d)}	—	—	—	5	0.5 - >64	>64
<i>Staphylococcus intermedius</i>	—	—	—	—	—	—	1	>64	—
<i>Staphylococcus warneri</i>	—	—	—	2	0.5, 1	—	7	0.5 - 1	1
<i>Staphylococcus xylosum</i>	—	—	—	—	—	—	1	0.5	—
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	—	—	—	—	—	—	5	0.25 - 2	2
<i>Staphylococcus caprae</i>	—	—	—	1	1	—	4	0.5 - 2	—
<i>S. pyogenes</i>	—	—	—	—	—	—	1	0.25	—
<i>S. pneumoniae</i>	1 ^{b)} 2 ^{d)}	>16 ^{b)} 0.125, >16 ^{d)}	— ^{b)} — ^{d)}	—	—	—	17	0.12 - >16	>16
PSSP ⁱ⁾	—	—	—	—	—	—	11	0.12 - >16	2
PISP ^{j)}	—	—	—	—	—	—	5	0.25 - >16	>16
PRSP ^{k)}	—	—	—	—	—	—	1	8	—
α-hemolytic <i>Streptococcus</i>	—	—	—	1	>16	—	7	0.06 - 8	8
γ-hemolytic <i>Streptococcus</i>	—	—	—	—	—	—	1	4	—
Group G <i>Streptococcus</i>	—	—	—	—	—	—	1	0.25	—
<i>Corynebacterium</i> 属	—	—	—	28	0.5 - >16	>16	119	0.06 - >16	>16
<i>P. magnus</i>	—	—	—	—	—	—	2	>16, >16	—
<i>P. acnes</i>	—	—	—	29	0.06 - 0.25	0.12	139	0.03 - >16	0.25
<i>Propionibacterium granulosum</i>	—	—	—	—	—	—	5	0.12 - >16	>16
<i>Neisseria meningitidis</i>	—	—	—	—	—	—	1	0.06	—
<i>H. influenzae</i>	1 ^{d)}	2 ^{d)}	— ^{d)}	—	—	—	7	0.5 - 2	2
BLNAS ^{l)}	—	—	—	—	—	—	1	1	—
BLNAR ^{m)}	—	—	—	—	—	—	6	0.5 - 2	2
<i>Haemophilus parainfluenza</i>	—	—	—	—	—	—	1	1	—
<i>M. morgani</i>	1 ^{c)}	32 ^{c)}	— ^{c)}	—	—	—	—	—	—

μg/mL

—：該当なし

a) 2株以下は個別値、b) 眼瞼炎、c) 麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、d) 涙嚢炎、

e) オキサシリンの MIC が 2 μg/mL 以下、f) オキサシリンの MIC が 4 μg/mL 以上、g) オキサシリンの MIC が 0.25 μg/mL 以下、h) オキサシリンの MIC が 0.5 μg/mL 以上、i) ペンジルペニシリンの MIC が 0.06 μg/mL 以下、j) ペンジルペニシリンの MIC が 0.12 μg/mL 以上 1 μg/mL 以下、k) ペンジルペニシリンの MIC が 2 μg/mL 以上、l) アンピシリンの MIC が 1 μg/mL 以下、m) アンピシリンの MIC が 2 μg/mL 以上

国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）において分離されたキノロン耐性株¹²⁾に対する本薬の抗菌活性が検討された。結果は表 9 のとおりであった。

¹²⁾ *Staphylococcus* 属、*S.aureus*、MSSA、MRSA、*S. epidermidis*、MSSE、MRSE は LVFX の MIC が 4 μg/mL 以上の場合、*S. pneumoniae*、*P. aeruginosa* は LVFX の MIC が 8 μg/mL 以上の場合にキノロン耐性株と定義された。

表9 キノロン耐性株に対する本薬の抗菌活性

菌種	分類 (株数)	MIC (範囲)	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus</i> 属	感受性 (435)	0.12 - >64	1	>64
	耐性 (182)	0.12 - >64	>64	>64
<i>S. aureus</i>	感受性 (113)	0.5 - >64	2	>64
	耐性 (16)	2 - >64	>64	>64
MSSA	感受性 (113)	0.5 - >64	2	>64
	耐性 (8)	2 - >64	>64	>64
MRSA	感受性 (0)	—	—	—
	耐性 (8)	>64 - >64	>64	>64
<i>S. epidermidis</i>	感受性 (224)	0.12 - >64	1	>64
	耐性 (149)	0.12 - >64	>64	>64
MSSE	感受性 (181)	0.12 - >64	1	>64
	耐性 (47)	0.12 - >64	64	>64
MRSE	感受性 (43)	0.25 - >64	64	>64
	耐性 (102)	0.5 - >64	>64	>64
<i>S. pneumoniae</i>	感受性 (59)	0.12 - >16	1	>16
	耐性 (0)	—	—	—
<i>P. aeruginosa</i>	感受性 (8)	16 - >64	32	>64
	耐性 (0)	—	—	—

μg/mL

— : 該当なし

3.1.2 耐性プロファイル (参考 CTD 4.3-7¹³⁾)

S. aureus、*S. pyogenes* 及び *H. influenzae* を 1/8×MIC の本薬存在下で 21 回継代したときの MIC¹⁴⁾ の変化が検討された。その結果、*S. aureus*、*S. pyogenes* 及び *H. influenzae* に対する本薬の MIC は 4 倍、2 倍及び 2 倍に上昇した。

3.1.3 *in vivo* 抗菌活性

3.1.3.1 ウサギ前眼部感染症モデルに対する抗菌活性 (CTD 4.2.1.1-2)

S. aureus (ATCC25923 株、接種菌量 : 1.41×10⁵ CFU) を右眼の角膜実質内接種されたウサギ (各群雄 7~8 例) に、菌接種 5 時間後から各濃度の本薬又は基剤 (■%ベンザルコニウム塩化物) が 12 時間間隔で 1 日 2 回 2 日間点眼投与され、菌接種 48 時間後の角膜組織中の菌量、並びに菌接種 5、12、24、36 及び 48 時間後の前眼部感染症症状¹⁵⁾ が検討された。その結果、本薬 1%は基剤と比較して生菌数を抑制し、本薬は用量依存的に前眼部感染症症状を抑制した。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の抗菌活性について

申請者は、眼局所における本薬の抗菌活性について、以下のように説明している。

H. influenzae (PT-739 株) を気管内接種されたマウスに本薬を経口投与したとき、本薬の肺内濃度は血中濃度の 40 倍以上であり、本薬投与 48 時後の肺内濃度は感染菌の MIC を超える濃度が維持されたことが報告されている (日化療誌 1995; 43(S-6): 95-9)。また、海外で承認されている本薬 1%含有点眼剤 (AzaSite) を白内障手術予定患者に 1 日 2 回 2 日間反復点眼投与し、その後 1 日 1 回 5 日間反復点眼投与した時の本薬の結膜中濃度は、本薬 1%含有点眼剤投与開始 48 時間後から投与終了 48 時間後まで、

¹³⁾ 日化療誌 1995; 43: 68-83

¹⁴⁾ Retsema らの方法 (Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 843-6) に準拠した微量液体希釈法が用いられた。

¹⁵⁾ 角膜混濁の程度及び面積、角膜潰瘍、菌接種痕、眼瞼結膜発赤度、眼瞼結膜浮腫、球結膜発赤度、瞬膜の状態、分泌物、虹彩充血、前房蓄膿についてスコア化し検討された。

AzaSite を用いた細菌性結膜炎対象の海外第Ⅲ相試験 (C-01-401-004 試験¹⁶⁾) で得られた患者由来の臨床分離株 (496 株)¹⁷⁾ の MIC₉₀ (16 µg/mL、95%信頼区間 [16, 64] µg/mL) を超えて維持されており、本薬の眼局所への高い移行性と滞留性が示されている (Am J Ophthalmol 2010; 150: 744-51)。AzaSite を用いた海外第Ⅲ相試験 (C-01-401-003 試験¹⁸⁾) において、細菌性結膜炎患者に対する臨床効果について、基剤 (プラセボ) に対する本薬の優越性が検証され、また、AzaSite を用いた海外第Ⅲ相試験 (C-01-401-004 試験) において、細菌性結膜炎患者に対する臨床効果について、トブラマイシンと比較して、本薬の臨床効果が高い傾向が認められたことから、本薬点眼投与時には、本薬の眼組織内濃度が有効性を示す濃度に達している可能性が考えられる。

以上より、*in vitro* における抗菌活性が低い場合でも、本薬は感染部位への移行性及び滞留性を特長とすることから、本薬の眼感染症に対する治療効果は高いことが期待される。

機構は、以下のように考える。

国内臨床分離株を用いた感受性の検討結果 (3.1.1.1 及び 3.1.1.2 参照) から、申請適応菌種¹⁹⁾ のうち、インフルエンザ菌及びアクネ菌に対する本薬の抗菌活性について、一部の臨床分離株で MIC が高値を示した株が認められるものの、*in vitro* において、おおむね抗菌活性は認められており、現時点で明らかな経年変化が認められていないことを確認した。

申請適応菌種のうち、ブドウ球菌属、レンサ球菌属²⁰⁾、肺炎球菌及びコリネバクテリウム属について、*Staphylococcus lugdunensis*、*Staphylococcus capitis* 等の一部の臨床分離株で MIC が低値を示した株が認められるものの、ほとんどの臨床分離株に対して、MIC₉₀ は 16 µg/mL 又は 64 µg/mL 超と高値であり、得られている *in vitro* のデータからは抗菌活性は確認されていないと考える。感受性に関する情報は本薬の有効性に関わる重要な情報であることから、本邦での製造販売後には、国内臨床分離株の本薬に対する感受性の推移について引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要がある。

眼局所における本薬の抗菌活性に対する申請者の説明を踏まえ、結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫²¹⁾ 及び涙囊炎患者における本薬の有効性、及び本剤の効能・効果における適応菌種については、7.R.1 及び 7.R.4 項で議論する。

¹⁶⁾ 1 歳以上の細菌性結膜炎患者を対象とし、本薬 1% 含有点眼剤 (AzaSite) の有効性及び安全性を検討することを目的として実施されたトブラマイシン 0.3% 点眼剤を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験。用法・用量は、本薬 1% 含有点眼剤を対象眼に 1 日 2 回 2 日間、その後 1 日 1 回 3 日間点眼投与、又はトブラマイシン 0.3% 点眼剤を 1 日 4 回 5 日間点眼投与することと設定された。主要評価項目である投与開始後 6~7 日目に臨床症状の消失 (眼脂、眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血の 3 症状の消失) が認められた被験者の割合について、AzaSite 群 79.9% (127/159 例)、トブラマイシン群 78.3% (123/157 例) であり、トブラマイシンに対して本薬の有効性が高い傾向が示された。安全性について、投与群間で有害事象の発現割合、視力及び眼科的評価に差異は認められなかった (参考 CTD 5.3.5.1-5)。

¹⁷⁾ 主に、*H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*S. aureus* が分離された。

¹⁸⁾ 1 歳以上の細菌性結膜炎患者を対象とし、本薬 1% 含有点眼剤 (AzaSite) の有効性及び安全性を検討することを目的として実施された基剤 (プラセボ) を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験。用法・用量は、本薬 1% 含有点眼剤又は基剤を対象眼に BID 2 日間、その後 QD 3 日間点眼投与することと設定された。主要評価項目である投与開始後 6~7 日目に臨床症状の消失 (眼脂、眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血の 3 症状の消失) が認められた被験者の割合について、AzaSite 群 63.1% (82/130 例)、基剤群 49.7% (74/149 例) であり、基剤群と AzaSite 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ (p=0.03、Fisher's Exact test)、基剤に対する本薬の優越性が検証された。安全性について、AzaSite 群の安全性は基剤群と同様であった (参考 CTD 5.3.5.1-4)。

¹⁹⁾ 本審査の過程において、申請効能・効果の<適応菌種>の「淋菌」及び「モラクセラ・カタラーリス」は取り下げられた (7.R.4 参照)。

²⁰⁾ 本審査の過程において、平成 16 年 9 月 30 日付薬食発第 0930002 号を参考に、申請効能・効果の<適応菌種>の「α 溶血レンサ球菌」は「レンサ球菌属」に変更された。

²¹⁾ 本審査の過程において、申請効能・効果の<適応症>の「麦粒腫・急性化膿性霰粒腫」は「麦粒腫」に変更された (7.R.4 参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に際し、ウサギに本薬を点眼投与したときの吸収及び分布並びにラットに本薬を経口投与したときの薬物動態が検討された。申請者は、本薬を点眼投与し、全身循環系に移行した後の薬物動態は、本薬の経口又は静脈内投与時と同様と考えられることから、点眼投与後の全身分布、代謝及び排泄を検討する新たな試験は実施しなかったと説明している。

ウサギの血漿、涙液、結膜、角膜、房水及び眼瞼中の本薬濃度、並びにラットの血清中の本薬及び代謝物の測定には、LC-MS/MS 法が用いられた [定量下限 ウサギ：0.025~0.1ng/mL (血漿)、0.01~0.1 µg/tissue 又は 0.0005 µg/mL (涙液)、0.01~0.1 µg/tissue 又は 0.0125 µg/g (結膜)、0.1 µg/tissue 又は 0.0125 µg/g (角膜)、0.0005 µg/mL (房水)、0.1 µg/tissue 又は 0.1 µg/g (眼瞼)]。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (参考 CTD 4.2.2.2-1)

白色ウサギ (雄各 6 例) の両眼に本薬 (0.5%又は 1%)²²⁾ を 25 µL²³⁾ ずつ単回点眼投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは表 10 のとおりであった。本薬の血漿中 C_{max} 及び AUC は、点眼剤濃度におおむね比例して増加した。

表 10 本薬 (0.5%又は 1%) 単回点眼投与時の血漿中 PK パラメータ

点眼剤濃度 (%)	例数	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0.5-24h} (ng·h/mL)
0.5	雄 6	0.5 [0.50, 0.50]	2.18	13.1	12.1
1		0.5 [0.50, 4.0]	4.37	9.5	22.8

a) 中央値 [範囲]

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-7、参考 CTD 4.2.2.2-2)

白色ウサギ (雄 6 例/時点) の両眼に本薬 (0.5%)²²⁾ を 1 回 26 µL²³⁾ ずつ 1 日 1 回 5 日間反復点眼投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは、表 11 のとおりであった。また、有色ウサギ (雄各 3 例) の両眼に本薬 (1%)²⁴⁾ を 1 回 50 µL²³⁾ ずつ 1 日 2 回 (8 時間間隔) 又は 1 日 3 回 (4 時間間隔) 4 週間反復点眼投与したときの血漿中の本薬の PK パラメータは表 12 のとおりであった。

表 11 本薬 (0.5%) 反復点眼投与時の血漿中 PK パラメータ (白色ウサギ)

例数	採取日	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	C _{1h} (ng/mL)	C _{24h} 又は C _{1au} (ng/mL)
雄 6/時点	1 日目	0.5	1.99	1.85	0.20
	5 日目	0.5	2.91	1.78	0.35

a) 各評価時点の平均血漿中濃度が最大値を示す時点

22) ■■■%BAK を含有する製剤が用いられた。

23) 一般的に、ウサギを用いた点眼投与試験における投与量は 50 µL 程度であり (Fundam Toxicol Sci 2017; 4: 95-9)、50 µL 程度の投与量では結膜囊外へ流出することなく投与可能であることから、吸収及び眼組織への分布に及ぼす影響は軽微であると申請者は説明している。

24) ■■■%BAK を含有する製剤が用いられた。

表 12 本薬 (1%) 反復点眼投与時の血漿中 PK パラメータ (有色ウサギ)

投与回数	例数	採取日	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{0-16h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
1 日 2 回	雄 3	1 日目	0.50 [0.50, 0.50]	14.9 ± 3.9	15.8 ± 6.9	35.6 ± 4.2	41.8 ± 4.3	75.9 ± 7.3
		28 日目	0.50 [0.50, 1.0]	14.2 ± 2.1	33.7 ± 15.3	47.5 ± 8.1	59.0 ± 10	205.0 ± 88
1 日 3 回		1 日目	0.50 [0.50, 0.50]	13.3 ± 3.6	20.9 ± 12.1	40.8 ± 6.4	48.7 ± 6.6	106.0 ± 28
		28 日目	0.50 [0.50, 0.50]	15.3 ± 1.4	17.9 ± 18.5	70.8 ± 3.3	82.6 ± 3.8	160.0 ± 84

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]

4.2 分布

4.2.1 単回投与 (参考 CTD 4.2.2.3-1、4.2.2.3-2)

白色ウサギ (雄 6 例/時点) の両眼に本薬 (0.5%) ²²⁾ を 26 μL²³⁾ ずつ単回点眼投与したときの涙液、結膜、角膜及び眼瞼中の本薬の PK パラメータは表 13 のとおりであった。また、白色ウサギ (雄各 6 例/時点) の両眼に本薬 (0.5%又は 1%) ²²⁾ を 25 μL²³⁾ ずつ単回点眼投与したときの涙液及び結膜中の本薬の PK パラメータは表 14 のとおりであり、涙液及び結膜中の本薬の C_{max} 及び AUC は、濃度におおむね比例して増加した。

表 13 本薬 (0.5%) 単回点眼投与時の眼組織中 PK パラメータ

組織	例数	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (μg/g)	T _{1/2} (h)	AUC _{0.5-24h} (μg·h/g)
涙液	雄 6/時点	0.5	180	8.4	278
結膜		2.0	20.0	46	213
角膜		0.5	17.4	72	223
眼瞼		1.0	50.7	110	346

a) 各評価時点の平均眼組織中濃度が最大値を示す時点

表 14 本薬 (0.5%又は 1%) 単回点眼投与時の眼組織中 PK パラメータ

組織	点眼剤濃度 (%)	例数	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (μg/g)	T _{1/2} (h)	AUC _{0.5-24h} (μg·h/g)
涙液	0.5	雄 6/時点	1.0	87.1	—	413
	1		0.5	288	—	633
結膜	0.5		0.5	30.1	14.1	394
	1		0.5	82.7	13.5	831

— : 算出されず

a) 各評価時点の平均眼組織中濃度が最大値を示す時点

4.2.2 反復投与 (参考 CTD 4.2.2.2-2、4.3-1²⁵⁾)

白色ウサギ (雄 6 例/時点) の両眼に本薬 (0.5%) ²²⁾ を 1 回 26 μL²³⁾ ずつ 1 日 1 回 5 日間反復点眼投与したとき、涙液及び結膜中の投与後 1 日目から 5 日目の各日の本薬の C_{max} は、それぞれ 101~159 μg/g 及び 27.9~42.0 μg/g で推移し、反復投与による本薬濃度の蓄積は認められなかった。有色ウサギ (4 例/時点) の片眼に本薬 (1%) ²⁴⁾ を 1 回 30 μL²³⁾ 1 日 2 回 2 日間反復点眼投与し、続けて 1 日 1 回 5 日間反復点眼投与したとき、トラフ濃度は投与開始 2~3 日以内で一定となった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1)

有色ラット (雄 3 例) に本薬 50 mg/kg を単回経口投与したとき、血清中には主に未変化体が認められ、血清中の未変化体に対する各代謝物の割合は、DES、3'-N 脱メチル体、6-N 脱メチル体及び HAZ がそれぞれ 17.8%、1.32%、0.14% 及び 0.03% であった。

²⁵⁾ J Ocul Pharmacol Ther 2009; 25: 433-9

4.4 排泄

本薬の排泄に関する新たな試験成績は提出されていない。

4.5 薬物動態学的相互作用

本薬の薬物動態学的相互作用に関する新たな試験成績は提出されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された本薬に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新投与経路に係るものであるが、本薬の毒性試験成績については、ジスロマック錠 250 mg、ジスロマックカプセル小児用 100 mg、ジスロマック細粒小児用、ジスロマック点滴静注用 500 mg の製造販売承認審査時に評価済みである。本申請に際して、反復点眼投与毒性試験成績及びその他の試験（皮膚感作性試験）の成績が提出された。

5.1 反復投与毒性試験

ウサギを用いた 28 日間及び 30 日間反復点眼投与毒性試験、幼若ウサギを用いた 28 日間反復点眼投与毒性試験、及びカニクイザルを用いた 14 日間反復点眼投与毒性試験が実施され、全身及び眼局所の毒性が評価された（表 15）。なお、幼若ウサギを用いた 28 日間反復点眼投与試験では、通常的眼科学的検査に加えて、網膜電位図検査、眼圧検査、角膜厚検査、眼球角膜及び肝臓の電子顕微鏡学的検査が実施された。

主な異常所見として、眼科検査で角膜混濁、病理組織学的検査で角膜上皮の細胞質に空胞化が認められた。角膜混濁が認められた眼球では、角膜細胞の空胞化が観察された（CTD 4.2.3.2-4 及び 4.2.3.2-6）ことから、角膜の混濁は角膜細胞の空胞化に起因して生じると申請者は説明している。

表 15 反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	濃度 (%)	主な所見	無毒性量 (%)	添付資料 CTD
雄ウサギ (Dutch)	点眼	28日 (2回/日) + (回復 56日)	0 ^{a)} 、1	投与 22~28日：角膜混濁 投与 28日：角膜混濁、角膜にフルオレセイン染色斑、角膜上皮細胞質の空胞化、角膜細胞の空胞化、角膜上皮層の菲薄化、眼球結膜、眼瞼結膜及び瞬膜に粘膜上皮細胞の空胞化、眼球結膜に泡沫状細胞浸潤 回復性：あり	1未満	4.2.3.2-4
雄ウサギ (Dutch)	点眼	30日 (2回/日) + (回復 60日)	0 ^{a)} 、1	角膜上皮の多巢性細胞質の微小空胞化 回復性：あり	1	4.2.3.2-5
雌雄ウサギ (Dutch)	点眼	30日 (2回/日) + (回復 60日 又は 91日)	0 ^{a)} 、2、3	≥2：結膜充血・腫脹、角膜上皮細胞質の空胞化、角膜実質細胞に核の顆粒状化・核及び細胞質の腫脹 3：投与 30日に角膜顆粒状混濁 回復性：角膜混濁は回復傾向、その他所見はあり	2	4.2.3.2-6
雄幼若ウサギ (Dutch)	点眼	28日 + (回復 28日 又は 84日)	0 ^{a)} (3回/日)、 1 (2回/日)、 1 (3回/日)	1 (2回/日及び 3回/日)：角膜上皮の細胞質空胞化、眼球結膜の粘膜上皮の細胞質空胞化・泡沫細胞浸潤、眼瞼結膜・瞬膜の粘膜上皮細胞の細胞質の空胞化、角膜上皮及び角膜細胞におけるリソソーム様細胞小器官の拡張、角膜細胞及び角膜内皮のリソソーム様細胞小器官増加 回復性：あり	1	4.2.3.2-7
雄カニクイザル	点眼	14日 (~2日：2回/日、 3~14日：1回/日) + (回復 28日 又は 56日)	0 ^{a)} 、1	なし	1	参考 4.2.3.2-8

a) 基剤 (主にエデト酸ナトリウム水和物、クエン酸塩緩衝液、D-マンニトール、ポリカルボフィル、BAK 及びポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールを含む)

5.2 その他の試験

5.2.1 不純物の安全性評価

安全性確認が必要な閾値を超えて製剤に含まれる不純物 (X* 及び Y*) について、規格値上限を超える X* 及び Y* を含有する本薬 1%点眼剤を用いたウサギの 28 日間 (CTD 4.2.3.2-4) 及び 30 日間 (CTD 4.2.3.2-5) 反復点眼投与毒性試験が実施された (表 16)。いずれの試験においても、X* 及び Y* の曝露による新たな毒性所見は認められなかった。また、X* 及び Y* は 1 日当たりのヒトへの曝露量が 1 mg 未満 (Y* : ■■■mg、X* : ■■■mg) であることから、遺伝毒性の評価として、(Q) SAR ソフトウェアである CASE Ultra T (version 1.6.2.1) を用いた *in silico* 解析が実施され、変異原性のアラートは認められなかった。

表 16 不純物の反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	濃度 (%)	主な所見	無毒性量 (%)	添付資料 CTD
雄ウサギ (Dutch)	点眼	28日 (2回/日) + (回復 56日)	0 ^{a)} 、 1 (■% Y* ^{b)} 又は ■% X* ^{c)} 含有)	1 (■% Y* ^{b)} 含有) : 投与 22~28日 : 角膜混濁 投与 28日 : 角膜にフルオレセイン染色斑、 角膜上皮の細胞質空胞化、眼瞼結膜及び瞬 膜に粘膜上皮細胞質の空胞化 回復性 : あり	-	4.2.3.2-4
				1 (■% X* ^{c)} 含有) : 投与 28日 : 角膜混濁 投与 28日 : 角膜にフルオレセイン染色斑、 角膜上皮細胞質の空胞化、角膜細胞質の空 胞化、角膜上皮層の菲薄化、眼球結膜、眼 瞼結膜及び瞬膜に粘膜上皮細胞質の空胞 化、眼球結膜に泡沫状細胞浸潤、瞬膜に炎 症細胞浸潤 回復性 : あり		
雄ウサギ (Dutch)	点眼	30日 (2回/日) + (回復 60日)	0 ^{a)} 、 1 (■% Y* ^{d)} 含有)	■% Y* ^{d)} : 角膜上皮の多巢性細胞質の微小空胞化 回復性 : あり	-	4.2.3.2-5

- a) 基剤 (主にエデト酸ナトリウム水和物、クエン酸塩緩衝液、D-マンニトール、ポリカルボフィル、BAK 及びポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールを含む)
- b) 不純物 Y* を約 ■%含有する 1%アジスロマイシン二水和物製剤
- c) 不純物 X* を約 ■%含有する 1%アジスロマイシン二水和物製剤
- d) 不純物 Y* を約 ■%含有する 1%アジスロマイシン製剤

5.2.2 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験 (LLNA) が実施され、皮膚感作性は認められなかった (表 17)。

表 17 皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	試験成績	添付資料 CTD
局所リンパ節試験 (LLNA)	雌マウス (CBA/J)	両耳介背部に本薬 1%点眼剤、陽性対照 (250 mg/mL ヘキシル シンナムアルデヒド) 又は溶媒対照 (アセトン・オリーブ油混液) を 1日 1回 3日間塗布	感作性なし	4.2.3.7.7-1

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 角膜毒性のリスクについて

機構は、本薬をウサギの眼球に反復投与した場合に認められた異常所見の毒性学的意義及びヒトへの安全性について説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ウサギ角膜の細胞質空胞化は、電子顕微鏡検査でリソソーム様細胞小器官として確認されたことから (5.1 参照)、本薬が陽イオン性両親媒性構造を有することにより、角膜細胞において薬剤誘発性リン脂質症が発現したと判断される。角膜におけるリン脂質症は、角膜混濁を誘発する原因と考えられるが、本薬投与後に角膜壊死等の重篤な傷害性変化は認められず、1日 2回 14日以内のウサギに対する反復点眼投与の場合、及び 14日間のサルに対する反復点眼投与の場合には、角膜混濁は観察されなかった。以上から、本剤の用法・用量の範囲内においてヒト角膜に有害事象が発生する可能性は低いと考えるが、非臨床試験において、角膜に対する毒性所見が認められた旨は、添付文書において注意喚起する予定である。また、本剤の投与期間の上限を 14日間と設定し、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるよう、併せて注意喚起を行う。

機構は、非臨床安全性試験における角膜の異常所見等について注意喚起を行うことは適切と考える。適切な投与期間も含めヒトにおける安全性は 7.R.2.2 項及び 7.R.5 で検討する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し、生物薬剤学に関する新たな試験成績は提出されていない。

臨床試験においては、アジスロマイシン一水和物を含有する製剤（SJP-0118/1-01 試験、SJP-0118/1-02 試験、SJP-0118/3-01 試験及び SJP-0118/3-02 試験）又はアジスロマイシン二水和物（SJP-0118/3-05 試験及び SJP-0118/3-06 試験）を含有する製剤が使用され、アジスロマイシン二水和物を含有する製剤が市販用製剤とされた。

ヒト血漿中の本薬濃度は、LC-MS/MS 法（定量下限：5 pg/mL）により測定された。

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、健康被験者を対象とした第 I 相試験成績が提出された。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.3.1-1：SJP-0118/1-01<20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（各群 6 例）に本薬 1%点眼剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ QD 又は BID 7 日間反復点眼投与したときの血漿中 PK パラメータは表 18 のとおりであった。なお、1 日の投与回数の違いにより C_{max} 及び AUC に顕著な差は認められなかった。

表 18 本薬 1%点眼剤反復点眼投与時の血漿中 PK パラメータ

投与回数	例数	採取日	T _{max} (h) ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	AUC _{0-12h} (ng·h/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)
1 日 1 回	6	1 日目	0.25 [0.25, 0.50]	0.99 ± 0.52	11.2 ± 5.15	1.16 ± 0.56	1.60 ± 0.60
	6	7 日目	0.50 [0.25, 0.50]	0.71 ± 0.34	19.1 ± 6.33	1.66 ± 0.68	3.75 ± 1.87
1 日 2 回	6	1 日目	0.50 [0.25, 0.50]	0.63 ± 0.35	12.0 ± 2.18	0.86 ± 0.44	1.24 ± 0.55
	6	7 日目	0.38 [0.25, 0.50]	0.35 ± 0.13	17.9 ± 6.10	1.41 ± 0.54	3.74 ± 1.90

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]

また、本薬 1%点眼剤投与前後にホルター心電計を用いた心電図検査が実施され、QTcF 間隔の絶対値が 450 msec を超えた被験者が 1 例（1 日 2 回投与群）認められた。当該被験者における本薬投与後 15 分時点の QTcF 間隔の絶対値は 452 msec であった。QTcF 間隔のベースラインからの変化量が 30 msec を上回った被験者は認められなかった。以上より、本薬点眼投与による QT/QTc 間隔の延長リスクは低いと考えると申請者は説明している。

6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、生物薬剤及び臨床薬理の観点から、現時点で特段の問題はないと判断した。

7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、主な有効性及び安全性に関する資料として、表 19 に示す臨床試験成績が提出された。

表 19 主な臨床試験の概要

試験名 (実施地域・相)	対象	例数	用法・用量の概略	主な 評価項目
SJP-0118/1-01 試験 (国内・Ⅰ)	健康成人男性	18 例 ①6 例 ②3 例 ③6 例 ④3 例	①本薬 1%点眼剤又は②基剤を 1 回 1 滴 QD 7 日間点眼投与 ③本薬 1%点眼剤又は④基剤を 1 回 1 滴 BID 7 日間点眼投与	安全性 PK
SJP-0118/1-02 試験 (国内・Ⅰ)	健康高齢者 (65 歳以上)	20 例 ①10 例 ②10 例	本薬 1%点眼剤を ①1 回 1 滴 QD 4 日間点眼投与 ②1 回 1 滴 BID 3 日間、その後 QD 1 日間点眼投与	有効性 安全性
SJP-0118/3-01 試験 (国内・Ⅲ)	細菌性結膜炎患者	513 例 ①284 例 ②154 例 ③75 例	①本薬 1%点眼剤又は②基剤を 1 回 1 滴 BID 2 日間、その後 QD 5 日間点眼投与 ③LVFX 1.5%点眼剤を 1 回 1 滴 1 日 3 回 7 日間点眼投与	有効性 安全性
SJP-0118/3-06 試験 (国内・Ⅲ)	細菌性結膜炎患者	511 例 ①261 例 ②250 例	①本薬 1%点眼剤又は②基剤を 1 回 1 滴 BID 2 日間、その後 QD 5 日間点眼投与	有効性 安全性
SJP-0118/3-02 試験 (国内・Ⅲ)	細菌性眼瞼炎、涙囊炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫患者	39 例	本薬 1%点眼剤を 1 回 1 滴 BID 2 日間、その後 QD 12 日間点眼投与	有効性 安全性
SJP-0118/3-05 試験 (国内・Ⅲ)	内眼手術予定患者	144 例	本薬 1%点眼剤を 1 回 1 滴 BID 3 日間 (手術前)、その後 QD 1 日間 (手術当日) 点眼投与	有効性 安全性

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : SJP-0118/1-01 試験<20■年■月~20■年■月>)

日本人健康成人男性 [目標例数 18 例 (本薬群 : 各 6 例、基剤 (プラセボ) 群 : 各 3 例)] を対象に、本薬の安全性及び PK を検討することを目的として、基剤を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1%点眼剤又は基剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ QD 7 日間、又は本薬 1%点眼剤又は基剤を両眼に 1 回 1 滴 BID 7 日間点眼投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 18 例 (本薬群 : 各 6 例、基剤群 : 各 3 例) が安全性解析対象集団であった。

安全性について、有害事象及び副作用²⁶⁾ (臨床検査値の異常変動含む) の発現割合は、本薬 QD 群で 16.7% (1/6 例) 及び 0%、本薬 BID 群で 50.0% (3/6 例) 及び 16.7% (1/6 例) であり、基剤群では認められなかった。有害事象の内訳は、本薬 QD 群で眼そう痒症、口腔咽頭痛各 1 例 (重複含む)、本薬 BID 群で羞明、好酸球数増加、皮膚乾燥、眼そう痒症、眼の異物感、結膜充血、ALT 増加各 1 例 (重複含む) であり、副作用は羞明、結膜充血各 1 例 (重複含む) であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.2 国内第Ⅰ相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : SJP-0118/1-02 試験<20■年■月>)

65 歳以上の日本人健康高齢者 [目標例数 20 例 (各投与 10 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、非遮蔽非対照試験が国内 1 施設で実施された。

²⁶⁾ 治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象

用法・用量は、本薬 1%点眼剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ QD 4 日間点眼投与（QD 4 日間投与）、又は本薬 1%点眼剤を両眼に 1 回 1 滴ずつ BID 3 日間、その後 QD 1 日間点眼投与（BID 3 日間+QD 1 日間投与）することと設定された。

治験薬が投与された 20 例（各投与 10 例）が、安全性解析対象集団及び FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である菌陰性化率（治験薬投与開始前の細菌検査で菌が検出された被験者のうち、治験薬投与 4 日目又は治験薬投与中止時の細菌検査で菌陰性となった被験者の割合）は、QD 4 日間投与で 100%（7/7 例）、BID 3 日間+QD 1 日間投与で 85.7%（6/7 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用²⁶⁾（臨床検査値の異常変動含む）の発現割合は、QD 4 日間投与で 10.0%（1/10 例）及び 10.0%（1/10 例）、BID 3 日間+QD 1 日間投与で 10.0%（1/10 例）及び 10.0%（1/10 例）であった。有害事象及び副作用の内訳は QD 4 日間投与で眼刺激 1 例、BID 3 日間+QD 1 日間投与で眼刺激 1 例であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-1：SJP-0118/3-01 試験<20■■年■月～20■■年■月>）

19 歳以上の細菌性結膜炎患者²⁷⁾ [目標例数 500 例（本薬群 280 例、基剤（プラセボ）群 140 例及び LVFX 群 80 例）] を対象に、本薬 1%点眼剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、基剤を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が国内 62 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1%点眼剤若しくは基剤を対象眼に 1 回 1 滴 BID 2 日間、その後 QD 5 日間点眼投与、又は LVFX 1.5%点眼剤を対象眼に 1 回 1 滴 1 日 3 回 7 日間点眼投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 513 例（本薬群 284 例、基剤群 154 例及び LVFX 群 75 例）が安全性解析対象集団であり、初診時菌陰性例 145 例及び選択基準を満たさない 2 例²⁸⁾を除く 367 例（本薬群 201 例、基剤群 112 例及び LVFX 群 54 例）が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与終了時の臨床効果（有効率²⁹⁾、臨床効果の判定基準は 10.1 参照）は、本薬群 85.6%（172/201 例、判定不能 0 例）、基剤群 83.0%（93/112 例、判定不能 0 例）、LVFX 群 88.9%（48/54 例、判定不能 0 例）であり、基剤群と本薬群との対比較において、統計学的に有意な差が認められず（ $p=0.5505$ 、 χ^2 検定）、基剤に対する本薬の優越性は検証されなかった。群間差 [95%信頼区間] は 2.5 [-5.9, 11.0] %であった。

安全性について、有害事象及び副作用²⁶⁾（臨床検査値の異常変動含む）の発現割合は、本薬群で 27.8%（79/284 例）及び 9.9%（28/284 例）、基剤群で 22.1%（34/154 例）及び 5.2%（8/154 例）、LVFX 群で 20.0%（15/75 例）及び 4.0%（3/75 例）であり、いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 20 のとおりであった。

²⁷⁾ 治験薬投与開始日に細菌性結膜炎と診断され、治験薬投与眼の眼脂及び充血スコアがともに 1 点以上

²⁸⁾ うち 1 例は初診時菌陰性かつ選択基準違反であった。

²⁹⁾ 著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効又は有効と判定された被験者の割合

表 20 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象			副作用		
	本薬群 (284 例)	基剤群 (154 例)	LVFX 群 (75 例)	本薬群 (284 例)	基剤群 (154 例)	LVFX 群 (75 例)
全体	79 (27.8)	34 (22.1)	15 (20.0)	28 (9.9)	8 (5.2)	3 (4.0)
眼刺激	11 (3.9)	2 (1.3)	0	11 (3.9)	2 (1.3)	0
細菌性結膜炎	7 (2.5)	13 (8.4)	2 (2.7)	1 (0.4)	2 (1.3)	1 (1.3)
眼痛	6 (2.1)	1 (0.6)	0	6 (2.1)	1 (0.6)	0
眼そう痒症	6 (2.1)	1 (0.6)	0	5 (1.8)	1 (0.6)	0
鼻咽頭炎	6 (2.1)	2 (1.3)	1 (1.3)	0	0	0
眼瞼炎	3 (1.1)	1 (0.6)	2 (2.7)	1 (0.4)	0	1 (1.3)

例数 (%)

死亡は、本薬群 1 例 [肺炎、尿路感染症及び疎血性腸炎各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本薬群 3 例 [肺炎、尿路感染、脊椎圧迫骨折、統合失調症、血中クレアチンホスホキナーゼ異常、血中乳酸脱水素酵素異常、AST 異常及び ALT 異常各 1 例 (重複含む)] に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。転帰について、1 例 [肺炎及び尿路感染各 1 例 (重複含む)] は死亡、2 例 (脊椎圧迫骨折及び統合失調症各 1 例) は軽快、その他は回復であった。

中止に至った有害事象は、本薬群 12 例 [細菌性結膜炎及び点状角膜炎 3 例、ヘルペス眼感染、眼瞼炎、眼痛各 2 例、眼刺激、アデノウイルス結膜炎、霰粒腫及び脊椎圧迫骨折各 1 例 (重複含む)]、基剤群 4 例 (細菌性結膜炎 4 例) 及び LVFX 群 3 例 (結膜炎、アデノウイルス結膜炎及び上気道の炎症各 1 例) に認められた。そのうち、本薬群 3 例 [点状角膜炎 3 例、眼瞼炎及び眼痛各 2 例、眼刺激 1 例 (重複含む)] 及び基剤群 1 例 (細菌性結膜炎) は、治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰について、本薬群 2 例 (点状角膜炎及び脊椎圧迫骨折各 1 例) は軽快、本薬群 1 例 (霰粒腫) は未回復、基剤群 1 例 (細菌性結膜炎) は軽快、LVFX 群 1 例 (アデノウイルス結膜炎) は未回復、その他は回復であった。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-2 : SJP-0118/3-06 試験<20■年■月~20■年■月>)

7 歳以上の細菌性結膜炎患者³⁰⁾ [目標例数 640 例 (本薬群 320 例及び基剤 (プラセボ) 群 320 例)] を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、基剤を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験が国内 54 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1%点眼剤又は基剤を対象眼に 1 回 1 滴 BID 2 日間、その後 QD 5 日間点眼投与することと設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 511 例 (本薬群 261 例及び基剤群 250 例) のうち、投与開始日以降来院しなかった 3 例 (本薬群 2 例及び基剤群 1 例) を除く 508 例 (本薬群 259 例及び基剤群 249 例) が安全性解析対象集団であった。このうち、初診時菌陰性例 30 例 (本薬群 13 例及び基剤群 17 例)、投与開始日以降の適切な観察データがない³¹⁾ 25 例 (本薬群 11 例及び基剤群 14 例) 及び除外基準に抵触した 3 例 (本薬群 3 例) を除く 450 例 (本薬群 232 例及び基剤群 218 例) が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

³⁰⁾ 治験薬投与開始日に細菌性結膜炎と診断され、治験薬投与後の眼脂 (粘液膿性又は化膿性のもの) 及び充血スコアがともに 1 点以上

³¹⁾ 環境菌 (*Acinetobacter baumannii* 又は *Enterobacter cloacae*) が多く検出された施設で登録され、有効性評価から除外することが望ましいと判断された 19 例、及び中止時の細菌検査及び症状観察所見が中止日翌日に実施されたため、治験薬投与後に有効性評価可能なデータが得られず、有効性評価から除外することが望ましいと判断された 6 例

有効性について、主要評価項目である治験薬投与終了時の臨床効果（著効率³²⁾、臨床効果の判定基準は10.1参照）は、本薬群32.3%（75/232例、判定不能0例）、基剤群22.5%（49/218例、判定不能0例）であり、基剤群と本薬群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ（ $p=0.0194$ 、 χ^2 検定）、基剤に対する本薬の優越性が検証された。群間差〔95%信頼区間〕は9.9〔1.7, 18.0〕%であった。

安全性について、有害事象及び副作用²⁶⁾（臨床検査値の異常変動含む）の発現割合は、本薬群21.2%（55/259例）及び7.7%（20/259例）、基剤群21.7%（54/249例）及び5.6%（14/249例）であり、いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用は表21のとおりであった。

表21 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本薬群 (259例)	基剤群 (249例)	本薬群 (259例)	基剤群 (249例)
全体	55 (21.2)	54 (21.7)	20 (7.7)	14 (5.6)
細菌性結膜炎	16 (6.2)	23 (9.2)	0	0
眼刺激	11 (4.2)	4 (1.6)	11 (4.2)	4 (1.6)
ウイルス性上気道感染	6 (2.3)	1 (0.4)	0	0
点状角膜炎	3 (1.2)	6 (2.4)	3 (1.2)	3 (1.2)
眼そう痒症	3 (1.2)	5 (2.0)	3 (1.2)	3 (1.2)
例数 (%)				

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、基剤群1例（ヘルパンギーナ）に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本薬群8例〔細菌性結膜炎6例、霰粒腫、眼刺激及びアレルギー性結膜炎各1例（重複含む）〕及び基剤群14例〔細菌性結膜炎14例、結膜炎2例、ウイルス性上気道感染、羞明、視力低下、頭痛及び感覚鈍麻各1例（重複含む）〕に認められ、本薬群2例（眼刺激及びアレルギー性結膜炎各1例）及び基剤群2例〔羞明、視力低下、頭痛及び感覚鈍麻各1例（重複含む）〕は、治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰について、基剤群4例〔細菌性結膜炎5例（重複含む）〕は軽快、基剤群1例〔結膜炎2例（重複含む）〕は未回復、その他は回復であった。

7.2.3 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：SJP-0118/3-02 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

19歳以上の細菌性眼瞼炎、涙囊炎及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫患者³³⁾〔目標例数45例（各疾患15例）〕を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、非遮蔽非対照試験が国内17施設で実施された。

用法・用量は、本薬1%点眼剤を対象眼に1回1滴BID2日間、その後QD12日間点眼投与することと設定された。

治験薬が投与された39例（眼瞼炎12例、涙囊炎15例及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫12例）が安全性解析対象集団であった。このうち、初診時菌陰性例7例（眼瞼炎2例、涙囊炎3例及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫2例）を除く32例（眼瞼炎10例、涙囊炎12例及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫10例）がFASであり、FASが有効性解析対象集団であった。

³²⁾ 著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効と判定された被験者の割合

³³⁾ 投与開始日に細菌性の眼瞼炎、涙囊炎又は麦粒腫・急性化膿性霰粒腫のいずれかの疾患と診断され、治験薬投与眼の他覚的所見（眼瞼炎：睫毛根部の分泌物、眼瞼縁充血・眼瞼発赤及び結膜充血、涙囊炎：逆流分泌物及び涙囊部の発赤・腫脹、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫：充血・発赤及び眼瞼腫脹）のいずれかのスコアが1点以上

有効性について、主要評価項目である本薬投与終了時の臨床効果（有効率³⁴⁾、臨床効果の判定基準は10.1参照）は、全体68.8%（22/32例、判定不能0例）、眼瞼炎70.0%（7/10例、判定不能0例）、涙嚢炎50.0%（6/12例、判定不能0例）及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫90.0%（9/10例、判定不能0例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用²⁶⁾（臨床検査値の異常変動含む）の発現割合は、25.6%（10/39例）及び12.8%（5/39例）であった。有害事象の内訳は、眼刺激5例、点状角膜炎、視力低下、結膜出血、霧視、結膜充血、眼そう痒症、細菌性涙嚢炎、慢性胃炎、腹部不快感、鼻咽頭炎及び関節周囲炎各1例であり、副作用は、眼刺激5例、霧視、結膜充血及び眼そう痒症各1例であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、1例〔視力低下（麦粒腫・急性化膿性霰粒腫の被験者）〕に認められ、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.2.4 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-2：SJP-0118/3-05試験<20■■年■月～20■■年■月>）

20歳以上の内眼部手術予定患者³⁵⁾（目標例数150例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的として、非遮蔽非対照試験が国内16施設で実施された。

用法・用量は、本薬1%点眼剤を手術予定眼に1回1滴BID術前3日間、その後手術当日にQD点眼投与することと設定された。

治験薬が投与された144例が安全性解析対象集団及びFASであり、FASが有効性解析対象集団であった。

有効性について、主要評価項目である手術当日または本薬投与中止時の術前菌陰性率は54.9%（79/144例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用²⁶⁾（臨床検査値異常含む）の発現割合は、98.6%（142/144例）及び6.9%（10/144例）であり、2%以上に認められた有害事象及び副作用は表22のとおりであった。

表 22 2%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象	副作用
全体	142 (98.6)	10 (6.9)
前房内細胞	89 (61.8)	0
処置後炎症	48 (33.3)	0
結膜出血	12 (8.3)	0
結膜充血	9 (6.3)	1 (0.7)
角膜障害	9 (6.3)	0
眼痛	8 (5.6)	1 (0.7)
眼刺激	6 (4.2)	5 (3.5)
虹彩炎	5 (3.5)	0

例数 (%)

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討から、結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫³⁶⁾及び涙嚢炎に対する本薬の有効性は期待できると判断した。なお、本剤の適応菌種及び適応症については、7.R.4に記載する。

³⁴⁾ 著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効又は有効と判定された被験者の割合

³⁵⁾ 本審査の過程において、申請効能・効果の<適応症>の「眼科周術期の滅菌法」は取り下げられた（7.R.4参照）。

³⁶⁾ 本審査の過程において、申請効能・効果の<適応症>の「麦粒腫・急性化膿性霰粒腫」は「麦粒腫」に変更された（7.R.4参照）。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.1.1 細菌性結膜炎患者に対する有効性について

申請者は、細菌性結膜炎患者に対する本薬の有効性について、以下のように説明している。

19歳以上の細菌性結膜炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験、7.2.1 参照）において、主要評価項目である治験薬投与終了時の臨床効果（有効率）は、本薬群 85.6%（172/201 例、判定不能 0 例）、基剤群 83.0%（93/112 例、判定不能 0 例）であり、基剤群と本薬群との対比較において、統計学的に有意な差は認められず（ $p=0.5505$ 、 χ^2 検定）、基剤に対する本薬の優越性は検証されなかった（表 23）。

海外で承認されている本薬 1% 含有点眼剤（AzaSite）の臨床試験、国内の他の抗菌点眼剤の臨床試験等について調査したところ、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）において、基剤に対する本薬の優越性が検証されなかった主たる要因として、以下の点が考えられた。

- 国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）における主要評価項目は、「有効率（著効例及び有効例の割合）」と設定したが、当該効果判定基準（10.2 参照）には「原因菌の消失が投与開始後 7 日目以内」との規定も含まれており、本薬群及び基剤群における「初診時検出菌が投与開始後 7 日目までに消失した被験者の割合」は 80% 以上で、本薬群及び基剤群における自然治癒過程をたどった軽症の被験者が多かったこと。

表 23 細菌性結膜炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）における有効性（FAS）

	本薬群 (201 例)	基剤群 (112 例)	LVFX 群 (54 例)
治験薬投与終了時の臨床効果			
著効	117 (58.2)	48 (42.9)	29 (53.7)
有効	55 (27.4)	45 (40.2)	19 (35.2)
無効	27 (13.4)	16 (14.3)	5 (9.3)
悪化	2 (1.0)	3 (2.7)	1 (1.9)
判定不能	0	0	0
主症状消失日数			
投与開始後 3 日目以内	42 (20.9)	25 (22.3)	16 (29.6)
投与開始後 7 日目以内	105 (52.2)	59 (52.7)	32 (59.3)
消失せず ^{a)}	96 (47.8)	53 (47.3)	22 (40.7)
判定不能	0	0	0
初診時検出菌消失日数 ^{a)}			
投与開始後 3 日目以内	167 (83.5 ^{b)})	68 (60.7)	49 (90.7)
投与開始後 7 日目以内	181 (90.5 ^{b)})	90 (80.4)	53 (98.1)
消失せず	19 (9.5 ^{b)})	22 (19.6)	1 (1.9)
判定不能	1	0	0

例数 (%)

a) 臨床効果判定時に「原因菌」とされた菌を含む初診時に検出されたすべての菌が消失するまでの日数

b) 中止時に有効性評価対象眼の菌検査未実施で判定不能であった 1 例を除く 200 例を分母として算出

- 海外で承認されている本薬 1% 含有点眼剤（AzaSite）の海外第Ⅲ相試験（C-01-401-003 試験³⁷⁾）で

³⁷⁾ 1 歳以上の細菌性結膜炎患者を対象とし、本薬 1% 含有点眼剤（AzaSite）の有効性及び安全性を検討することを目的として実施された基剤（プラセボ）を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験。用法・用量は、本薬 1% 含有点眼剤又は基剤を対象眼に BID 2 日間、その後 QD 3 日間点眼投与することと設定された。主要評価項目である投与開始後 6~7 日目に臨床症状の消失（眼脂、眼球結膜充血及び眼瞼結膜充血の 3 症状の消失）が認められた被験者の割合について、AzaSite 群 63.1%（82/130 例）、基剤群 49.7%（74/149 例）であり、基剤群と AzaSite 群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ（ $p=0.03$ 、Fisher's Exact test）、基剤に対する本薬の優越性が検証された。安全性について、AzaSite 群の安全性は基剤群と同様であった（参考 CTD 5.3.5.1-4）。

は、投与開始時の「眼脂」の重症度スコアが大きいほど、AzaSite 群における「臨床効果あり」の割合が基剤群と比較して高くなる傾向が示されたが（表 24）、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）では、「眼脂の重症度スコア」が低い被験者が多かったこと（表 25）。すなわち、「眼脂」の重症度（スコア）が本薬群及び基剤群の有効率に影響を及ぼした可能性があると考えられたこと。

表 24 海外第Ⅲ相試験（C-01-401-003 試験）における投与開始時の「眼脂」の重症度別臨床効果

眼脂の重症度 (スコア)	臨床効果あり		臨床効果なし	
	AzaSite 群	基剤群	AzaSite 群	基剤群
0	0	0	0	100 (1/1)
1	61.4 (27/44)	69.2 (36/52)	38.6 (17/44)	30.8 (16/52)
2	62.3 (43/69)	46.1 (35/76)	37.7 (26/69)	53.9 (41/76)
3	70.6 (12/17)	15.0 (3/20)	29.4 (5/17)	85.0 (17/20)

% (例数)

表 25 国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）における投与開始時の「眼脂」の重症度別臨床効果

眼脂の重症度 (スコア)	著効		有効		無効		悪化	
	本薬群	基剤群	本薬群	基剤群	本薬群	基剤群	本薬群	基剤群
0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	63.6 (84/132)	43.1 (31/72)	22.0 (29/132)	34.7 (25/72)	13.6 (18/132)	19.4 (14/72)	0.8 (1/132)	2.8 (2/72)
2	48.2 (28/58)	43.2 (16/37)	37.9 (22/58)	48.6 (18/37)	12.1 (7/58)	5.4 (2/37)	1.7 (1/58)	2.7 (1/37)
3	45.5 (5/11)	33.3 (1/3)	36.4 (4/11)	66.7 (2/3)	18.2 (2/11)	0	0	0

% (例数)

- 国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）では、*Corynebacterium* 属が検出されなかったが、海外第Ⅲ相試験（C-01-401-003 試験³⁷⁾）では、検出されており、*Corynebacterium* 属における本薬群の有効性は基剤群と比較して高く（表 26）、他の抗菌点眼剤の臨床試験においても *Corynebacterium* 属は高率に検出されていたこと。

表 26 SJP-0118/3-01 試験（FAS）及び C-01-401-003 試験（PP-LOCF）における主な原因菌種別の有効性

菌属/菌種	SJP-0118/3-01 試験			C-01-401-003 試験		
		本薬群	基剤群		AzaSite 群	基剤群
<i>S. epidermidis</i>	菌株数	90	42	菌株数	24	30
	著効	53 (58.9)	24 (57.1)	臨床効果あり	15 (62.5)	17 (56.7)
	有効以上	79 (87.8)	36 (85.7)	臨床効果なし	9 (37.5)	13 (43.3)
<i>S. aureus</i>	菌株数	32	19	菌株数	26	29
	著効	14 (43.8)	5 (26.3)	臨床効果あり	20 (76.9)	13 (44.8)
	有効以上	23 (71.9)	16 (84.2)	臨床効果なし	6 (23.1)	16 (55.2)
<i>S. pneumoniae</i>	菌株数	11	8	菌株数	43	44
	著効	7 (63.6)	1 (12.5)	臨床効果あり	26 (60.5)	21 (47.7)
	有効以上	9 (81.8)	7 (87.5)	臨床効果なし	17 (39.5)	23 (52.3)
<i>Corynebacterium</i> 属	菌株数	—	—	菌株数	8	6
	著効	—	—	臨床効果あり	4 (50.0)	2 (33.3)
	有効以上	—	—	臨床効果なし	4 (50.0)	4 (66.7)
<i>H. influenzae</i>	菌株数	24	18	菌株数	46	44
	著効	19 (79.2)	10 (55.6)	臨床効果あり	32 (69.6)	24 (54.5)
	有効以上	24 (100)	15 (83.3)	臨床効果なし	14 (30.4)	20 (45.5)
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	菌株数	13	7	菌株数	0	1
	著効	6 (46.2)	4 (57.1)	臨床効果あり	0	1 (100)
	有効以上	13 (100)	6 (85.7)	臨床効果なし	0	0

例数 (%)

以上を踏まえ、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）の試験デザインについて、細菌性結膜炎に対する抗菌点眼薬の有効性を的確に評価するため、以下のように規定した。

- 選択基準における「眼脂」について、細菌性感染性の炎症を有する被験者を評価の対象とするために、「粘液膿性又は化膿性の眼脂」と設定した。

- 国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）において、発症から早期に治癒する病態である細菌性結膜炎の治療初期の変化を「有効率」では捉えることができなかったが、初診時検出菌の消失日数が投与開始後 3 日目以内の割合は、本薬群 83.5%（167/201 例）及び基剤群 60.7%（68/112 例）であったことから、本薬の抗菌活性は示されていたと考えられ、主要評価項目について、早期の検出菌消失及び主症状消失の両指標の達成を必須とする「著効率」と設定した。なお、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）における著効例の割合は、本薬群 58.2%（117/201 例）及び基剤群 42.9%（48/112 例）で、本薬群が基剤群を上回っていた。
- 微生物学的検査受託施設を *Corynebacterium* 属の検出実績のある施設に変更した。なお、細菌学的効果を適正に評価するために微生物学的検査受託施設を変更したため、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）と比較して、本薬の細菌学的効果（菌消失）が変わること、また、これに伴って本薬の有効性の効果判定（著効率及び有効率）が大きく変わることや、菌消失率と有効性の効果判定（著効率及び有効率）が大きく変わったとしても、細菌性結膜炎に対して本薬の抗菌効果が発揮されれば、有効性評価の著効率で基剤（プラセボ）群との差は見出せると考えた。

また、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）実施前に得られた幼若動物での非臨床試験の結果（5.1 参照）を踏まえ、幼若有色ウサギにおいて、いくつかの所見を認めたものの、いずれも休薬によって消失し、眼科学的検査で本薬に起因すると考えられる変化は認められず、また全身毒性が認められなかったことから対象年齢は 7 歳以上と設定した。

上記を踏まえ、計画・実施した国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）（7.2.2 参照）において、治験薬投与終了時の臨床効果（著効率）は、本薬群 32.3%（75/232 例、判定不能 0 例）、基剤群 22.5%（49/218 例、判定不能 0 例）であり、基剤群と本薬群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ（ $p=0.0194$ 、 χ^2 検定）、基剤に対する本薬の優越性が検証されたことから、本薬の有効性は示されたと考える。

初診時検出菌消失について、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）における「投与開始後 3 日目以内」及び「投与開始後 7 日目以内」に初診時検出菌が消失した被験者の割合は、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）と比較して低い傾向が認められたが、いずれの試験においても「投与開始後 3 日目以内」及び「投与開始後 7 日目以内」に初診時検出菌消失した被験者の割合は、基剤群より本薬群において高い傾向が認められた（表 27）。

表 27 細菌性結膜炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験及び SJP-0118/3-06 試験）における初診時検出菌消失日数^{a)}（FAS）

	SJP-0118/3-01 試験			SJP-0118/3-06 試験	
	本薬群 (201 例)	基剤群 (112 例)	LVFX 群 (54 例)	本薬群 (232 例)	基剤群 (218 例)
投与開始後 3 日目以内	167 (83.5 ^{b)})	68 (60.7)	49 (90.7)	67 (28.9)	49 (22.5)
投与開始後 7 日目以内	181 (90.5 ^{b)})	90 (80.4)	53 (98.1)	107 (46.1)	73 (33.5)
消失せず	19 (9.5 ^{b)})	22 (19.6)	1 (1.9)	125 (53.9)	145 (66.5)
判定不能	1	0	0	0	0

例数 (%)

a) 臨床効果判定時に「原因菌」とされた菌を含む初診時に検出されたすべての菌が消失するまでの日数

b) 中止時に有効性評価対象眼の菌検査未実施で判定不能であった 1 例を除く 200 例を分母として算出

SJP-0118/3-01 試験と比較して SJP-0118/3-06 試験において菌消失の割合が低い理由として、SJP-0118/3-06 試験では、微生物学的検査受託施設を *Corynebacterium* 属の検出実績のある施設に変更したことが要

因と考えられる³⁸⁾。当該施設では、SJP-0118/3-01 試験で委託した施設と比較し、初診時に検出できる菌数が増加したため、初診時菌陰性となる被験者が減少し³⁹⁾、SJP-0118/3-06 試験における初診時検出菌が「投与開始後 3 日目以内」及び「投与開始後 7 日目以内」に消失した被験者の割合が、SJP-0118/3-01 試験と比較して低い傾向が認められたと考えられる。なお、SJP-0118/3-01 試験及び SJP-0118/3-06 試験において微生物学的検査を委託した施設では、微生物学的検査方法に相違点はあるものの、いずれも成書に基づく検査を実施しており、行われた微生物学的検査は妥当であったと考える。

また、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）における年齢別の有効性は表 28 のとおりであり、各年齢層でおおむね同様であり、年齢による大きな差は認められなかった。

表 28 細菌性結膜炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）における年齢別の有効性（FAS）

治験薬投与終了時の臨床効果（著効率）	本薬群		基剤群	
	7～11 歳	66.7 (8/12)		62.5 (5/8)
12～18 歳	22.2 (2/9)		15.4 (2/13)	
19～59 歳	31.9 (36/113)		23.7 (27/114)	
60～79 歳	28.8 (21/73)		22.7 (15/66)	
80 歳以上	32.0 (8/25)		0	
全体	32.3 (75/232)		22.5 (49/218)	
主症状消失日数	投与開始後 3 日目以内	投与開始後 7 日目以内	投与開始後 3 日目以内	投与開始後 7 日目以内
7～11 歳	33.3 (4/12)	75.0 (9/12)	50.0 (4/8)	87.5 (7/8)
12～18 歳	11.1 (1/9)	66.7 (6/9)	23.1 (3/13)	46.2 (6/13)
19～59 歳	34.5 (39/113)	67.3 (76/113)	21.1 (24/114)	57.0 (65/114)
60～79 歳	20.5 (15/73)	63.0 (46/73)	21.2 (14/66)	51.5 (34/66)
80 歳以上	8.0 (2/25)	56.0 (14/25)	23.5 (4/17)	41.2 (7/17)
全体	26.3 (61/232)	65.1 (151/232)	22.5 (49/218)	54.6 (119/218)
初診時検出菌消失日数 ^{a)}	投与開始後 3 日目以内	投与開始後 7 日目以内	投与開始後 3 日目以内	投与開始後 7 日目以内
7～11 歳	75.0 (9/12)	83.3 (10/12)	62.5 (5/8)	75.0 (6/8)
12～18 歳	22.2 (2/9)	55.6 (5/9)	30.8 (4/13)	38.5 (5/13)
19～59 歳	28.3 (32/113)	50.4 (57/113)	24.6 (28/114)	35.1 (40/114)
60～79 歳	23.3 (17/73)	34.2 (25/73)	18.2 (12/66)	31.8 (21/66)
80 歳以上	28.0 (7/25)	40.0 (10/25)	0 (0/17)	5.9 (1/17)
全体	28.9 (67/232)	46.1 (107/232)	22.5 (49/218)	33.5 (73/218)

%（例数）

a) 臨床効果判定時に「原因菌」とされた菌を含む初診時に検出されたすべての菌が消失するまでの日数

以上より、細菌性結膜炎に対する本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）の結果を踏まえて、細菌性結膜炎における有効性が的確に評価可能な国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）がデザインされ、基剤に対する本薬の優越性が検証されたことから、細菌性結膜炎に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.2 眼瞼炎、麦粒腫³⁶⁾ 及び涙嚢炎患者に対する有効性について

申請者は、眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎に対する有効性について、以下のように説明している。

19 歳以上の細菌性眼瞼炎、涙嚢炎及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-02 試験）の FAS における有効性は表 29 のとおりであった。

³⁸⁾ すべての初診時検出菌株に対する *Corynebacterium* 属の割合は、SJP-0118/3-01 試験で 0% (0/414 株)、SJP-0118/3-06 試験で 21.8% (225/1,030 株) であった。

³⁹⁾ 初診時菌陰性であった被験者の割合は、SJP-0118/3-01 試験で 28.3% (143/513 例)、SJP-0118/3-06 試験で 5.9% (30/511 例) であった。

国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-02 試験）における主要評価項目について、眼瞼炎、涙嚢炎及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫のような外眼部の感染症では、原因菌が組織深部や鼻涙管奥に感染しており、結膜炎のような眼表面での感染症と比較して抗菌点眼薬による菌消失が現れるまでに時間を要し、それに伴い、原因菌の消失後のイベントである各臨床症状の改善が遅れると考えられたため、本薬投与終了の臨床効果として、著効率ではなく、より長期の臨床症状の改善を評価できる有効率と設定した。

有効率について、涙嚢炎では低い傾向が認められ、主症状消失日数と初診時検出菌消失日数の解離がその要因と考えられた。涙嚢炎は鼻涙管の狭窄又は閉塞により貯留した涙液や涙道内分泌物に細菌感染を生じて発症する疾患であり、成人の涙嚢炎に対して、抗菌点眼薬は、根治治療である涙嚢鼻腔吻合術（鼻涙管閉塞の解除）を行うまでの治療として投与される（眼科感染症マニュアル 医学書院; 2014: 96-103）。そのため、本薬投与により初診時検出菌が消失したとしても、鼻涙管の狭窄又は閉塞といった涙嚢炎の本態が改善されないために、主症状が残った可能性がある。涙嚢炎で本薬投与を受けた被験者における主症状の大部分は逆流性分泌（11/12 例）であり、本薬投与により鼻涙管閉塞近位側に感染した細菌に対する抗菌活性が示されたものの、病態の本態である鼻涙管狭窄又は閉塞に対する効果までは示されず、主症状の改善効果が乏しかったと考える。しかしながら、他覚的所見（逆流分泌物及び涙嚢部の発赤及び腫脹）及び自覚症状（疼痛及び流涙）の各スコアの推移は、本薬投与開始後 14 日目までにおおむね改善傾向を示し、本薬投与終了時から事後検査時点（本薬投与終了から 5～9 日目）までにスコアの悪化は認めなかった。初診時検出菌について、いずれの疾患においても、60%以上の被験者が投与開始後 3 日目以内、80%以上の被験者が投与開始後 7 日目以内に菌消失しており、本薬投与による速やかな菌消失効果が示され、炎症抑制効果は示されたと考える。

表 29 眼瞼炎、涙嚢炎及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-02 試験）における有効性（FAS）

	眼瞼炎 (10 例)	涙嚢炎 (12 例)	麦粒腫・急性化膿性 霰粒腫 (10 例)	全体 (32 例)
治験薬投与終了時の臨床効果				
著効	2 (20.0)	1 (8.3)	0	3 (9.4)
有効	5 (50.0)	5 (41.7)	9 (90.0)	19 (59.4)
無効	3 (30.0)	5 (41.7)	1 (10.0)	9 (28.1)
悪化	0	1 (8.3)	0	1 (3.1)
判定不能	0	0	0	0
有効率（著効＋有効）	7 (70.0)	6 (50.0)	9 (90.0)	22 (68.8)
主症状消失日数				
投与開始後 3 日目以内	0	1 (8.3)	0	1 (3.1)
投与開始後 7 日目以内	1 (10.0)	1 (8.3)	1 (10.0)	3 (9.4)
投与開始後 14 日目以内	7 (70.0)	2 (16.7)	6 (60.0)	15 (46.9)
消失せず	3 (30.0)	10 (83.3)	4 (40.0)	17 (53.1)
判定不能	0	0	0	0
初診時検出菌消失日数 ^{a)}				
投与開始後 3 日目以内	7 (70.0)	9 (75.0)	6 (60.0)	22 (66.8)
投与開始後 7 日目以内	8 (80.0)	11 (91.7)	10 (100)	29 (90.6)
投与開始後 14 日目以内	10 (100)	11 (91.7)	10 (100)	31 (96.9)
消失せず	0	1 (8.3)	0	1 (3.1)
判定不能	0	0	0	0

例数 (%)

a) 臨床効果判定時に「原因菌」とされた菌を含む初診時に検出されたすべての菌が消失するまでの日数

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-02 試験）における臨床効果について、涙嚢炎において低い傾向が認められているが、初診時検出菌消失日数について、いずれの疾患においても、細菌性結膜炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）と同程度の菌消失が認められており、眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

7.R.1.3 菌種別の有効性について

申請者は、臨床試験で分離された菌の菌種別の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験、SJP-0118/3-02 試験及び SJP-0118/3-06 試験）における菌属／菌種別の有効性は、表 30 及び表 31 のとおりであった。

S. pneumoniae 及び *H. influenzae* に対しては良好な有効性（著効率及び投与開始後 3 日目以内に初診時検出菌が消失した被験者の割合）が確認された。

Staphylococcus 属、*Streptococcus* 属（*S. pneumoniae* を除く）⁴⁰⁾、*Corynebacterium* 属及び *P. acnes* に対する著効率又は投与開始後 3 日目以内に初診時検出菌が消失した被験者の割合について、低い傾向が認められた。

しかしながら、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属（*S. pneumoniae* を除く）、*Corynebacterium* 属については、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験及び SJP-0118/3-06 試験）において、本薬の有効性（著効率及び投与開始後 3 日目以内に初診時検出菌が消失した被験者の割合）は基剤（プラセボ）を上回った。*P. acnes* については、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）における本薬群の投与開始後 3 日目以内に初診時検出菌が消失した被験者の割合は、基剤群を下回ったが、著効率は基剤群を上回った。また、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）における著効率は、基剤群と同様であったが、投与開始後 3 日目以内に初診時検出菌が消失した被験者の割合は、基剤群を上回った。

以上より、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、*Corynebacterium* 属、*H. influenzae* 及び *P. acnes* に対する本薬点眼時の有効性は期待できると考える。

表 30 臨床分離株の菌種別の臨床効果 (FAS)

菌属／菌種		SJP-0118/3-01			SJP-0118/3-06		SJP-0118/3-02
		本薬群	基剤群	LVFX 群	本薬群	基剤群	本薬投与例
<i>Staphylococcus</i> 属	菌株数	145	71	40	207	179	17
	著効	82 (56.6)	34 (47.9)	24 (60.0)	63 (30.4)	39 (21.8)	1 (5.9)
	有効以上	122 (84.1)	61 (85.9)	34 (85.0)	177 (85.5)	135 (75.4)	12 (70.6)
<i>Streptococcus</i> 属 ^{a)}	菌株数	5	3	—	12	7	—
	著効	3 (60.0)	1 (33.3)	—	5 (41.7)	2 (28.6)	—
	有効以上	5 (100)	2 (66.7)	—	12 (100)	5 (71.4)	—
<i>S. pneumoniae</i>	菌株数	11	8	1	17	18	3
	著効	7 (63.6)	1 (12.5)	—	12 (70.6)	5 (27.8)	—
	有効以上	9 (81.8)	7 (87.5)	1 (100)	16 (94.1)	14 (77.8)	1 (33.3)
<i>Corynebacterium</i> 属	菌株数	—	—	—	119	106	—
	著効	—	—	—	34 (28.6)	16 (15.1)	—
	有効以上	—	—	—	97 (81.5)	80 (75.5)	—
<i>H. influenzae</i>	菌株数	24	18	4	8	18	1
	著効	19 (79.2)	10 (55.6)	3 (75.0)	7 (87.5)	5 (27.8)	—
	有効以上	24 (100)	15 (83.3)	4 (100)	7 (87.5)	16 (88.9)	1 (100)
<i>P. acnes</i>	菌株数	3	3	3	139	129	—
	著効	1 (33.3)	1 (33.3)	0	40 (28.8)	26 (20.2)	—
	有効以上	3 (100)	2 (66.7)	3 (100)	120 (86.3)	103 (79.8)	—

例数 (%)

a) *S. pneumoniae* を除く。

⁴⁰⁾ 本審査の過程において、平成 16 年 9 月 30 日付薬食発第 0930002 号を参考に、申請効能・効果の<適応菌種>の「α 溶血レンサ球菌」は「レンサ球菌属」に変更された。

表 31 臨床分離株の菌種別の初診時検出菌に対する有効性 (FAS)

菌属/菌種		SJP-0118/3-01			SJP-0118/3-06		SJP-0118/3-02
		本薬群	基剤群	LVFX 群	本薬群	基剤群	本薬投与例
<i>Staphylococcus</i> 属	菌株数	145	71	40	207	179	17
	投与開始後 3 日目以内	123 (84.8)	47 (66.2)	39 (97.5)	120 (58.0)	85 (47.5)	11 (64.7)
	投与開始後 7 日目以内	9 (6.2)	14 (19.7)	—	47 (22.7)	30 (16.8)	4 (23.5)
<i>Streptococcus</i> 属 ^{a)}	菌株数	5	3	—	12	7	—
	投与開始後 3 日目以内	5 (100)	2 (66.7)	—	11 (91.7)	4 (57.1)	—
	投与開始後 7 日目以内	—	1 (33.3)	—	1 (8.3)	2 (28.6)	—
<i>S. pneumoniae</i>	菌株数	11	8	1	17	18	3
	投与開始後 3 日目以内	9 (81.8)	2 (25.0)	1 (100)	12 (70.6)	6 (33.3)	1 (33.3)
	投与開始後 7 日目以内	—	3 (37.5)	—	2 (11.8)	3 (16.7)	1 (33.3)
<i>Corynebacterium</i> 属	菌株数	—	—	—	119	106	—
	投与開始後 3 日目以内	—	—	—	66 (55.5)	28 (26.4)	—
	投与開始後 7 日目以内	—	—	—	10 (8.4)	9 (8.5)	—
<i>H. influenzae</i>	菌株数	24	18	4	8	18	1
	投与開始後 3 日目以内	23 (95.8)	11 (61.1)	4 (100)	7 (87.5)	7 (38.9)	1 (100)
	投与開始後 7 日目以内	—	3 (16.7)	—	1 (12.5)	2 (11.1)	—
<i>P. acnes</i>	菌株数	3	3	3	139	129	—
	投与開始後 3 日目以内	1 (100)	2 (66.7)	3 (100)	47 (33.8)	52 (40.3)	—
	投与開始後 7 日目以内	—	1 (33.3)	—	27 (19.4)	16 (12.4)	—

例数 (%)

a) *S. pneumoniae* を除く。

機構は以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験における菌種別の臨床効果及び初診時検出菌消失日数の結果から、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S. pneumoniae*、*Corynebacterium* 属、*H. influenzae* 及び *P. acnes* に対する、本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討から、適切な注意喚起を行った上で、結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫³⁶⁾ 及び涙囊炎に対する本薬の安全性は許容可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.2.1 安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験における安全性の概要は表 32 のとおりであった。細菌性結膜炎を対象とした国内第Ⅲ相試験 (SJP-0118/3-01 試験及び SJP-0118/3-06 試験) の本薬群における有害事象等の発現割合は基剤 (プラセボ) 群と同様であり、細菌性眼瞼炎、涙囊炎及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫³⁶⁾ 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (SJP-0118/3-02 試験) における有害事象発現割合も同様の傾向が認められた。本薬群で認められた主な有害事象は眼刺激、眼痛等の眼局所の障害であり、その多くは非重篤であった (7.2 参照)。また、国内第Ⅲ相試験 (SJP-0118/3-01 試験、SJP-0118/3-02 試験、SJP-0118/3-05 試験及び SJP-0118/3-06 試験) の本薬投与例における失明、霧視、視力低下等の視力障害 [角膜障害関連事象 (7.R.2.2 参照) 以外] について、霧視が 2 例、視力低下が 1 例認められ、1 例 (霧視) は本薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも非重篤で、転帰は回復であった。失明は認められなかった。なお、内眼部手術予

定患者³⁵⁾を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-05 試験）の有害事象の発現割合について、高い傾向が認められたが、多くは前房内細胞 [61.8% (89/144 例)]、処置後炎症 [33.3% (48/144 例)] であり、いずれも内眼部手術に起因した有害事象と考えられる。

表 32 国内第Ⅲ相試験における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	SJP-0118/3-01			SJP-0118/3-06		SJP-0118/3-02	SJP-0118/3-05
	本薬群 (284 例)	基剤群 (154 例)	LVFX 群 (75 例)	本薬群 (259 例)	基剤群 (249 例)	本薬投与例 (39 例)	本薬投与例 (144 例)
有害事象	79 (27.8)	34 (22.1)	15 (20.0)	55 (21.2)	54 (21.7)	10 (25.6)	142 (98.6)
副作用	28 (9.9)	8 (5.2)	3 (4.0)	20 (7.7)	14 (5.6)	5 (12.8)	10 (6.9)
重篤な有害事象	3 (1.1)	0	0	0	1 (0.4)	0	0
死亡に至った有害事象	1 (0.4)	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	12 (4.2)	4 (2.6)	3 (4.0)	8 (3.1)	14 (5.6)	1 (2.6)	0
眼障害関連有害事象	58 (20.4)	30 (19.5)	11 (14.7)	41 (15.8)	45 (18.1)	7 (17.9)	108 (75.0)

例数 (%)

国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験及び SJP-0118/3-06 試験）における年齢別の安全性の概要は表 33 のとおりであり、各年齢層でおおむね同様であり、年齢による大きな差は認めず、小児に特有の有害事象は認められなかった。

表 33 細菌性結膜炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験及び SJP-0118/3-06 試験）における年齢別の安全性（安全性解析対象集団）

		本薬群	基剤群
7～11 歳	例数	14	9
	有害事象	2 (14.3)	3 (33.3)
	副作用	0	0
12～18 歳	例数	10	16
	有害事象	1 (10.0)	2 (12.5)
	副作用	0	1 (6.3)
19～59 歳	例数	274	205
	有害事象	73 (26.6)	37 (18.0)
	副作用	25 (9.1)	9 (4.4)
60～79 歳	例数	181	139
	有害事象	36 (19.9)	41 (29.5)
	副作用	14 (7.7)	11 (7.9)
80 歳以上	例数	64	34
	有害事象	22 (34.4)	5 (14.7)
	副作用	9 (14.1)	1 (2.9)
全体	例数	543	403
	有害事象	134 (24.7)	88 (21.8)
	副作用	48 (8.8)	22 (5.5)

例数 (%)

海外で承認されている本薬 1% 含有点眼剤（AzaSite）の製造販売後（2007 年 4 月～2017 年 4 月）において、視力障害関連の重篤な事象として、角膜障害関連事象（7.R.2.2 参照）以外に、失明、霧視、視力低下等が報告されているが、重篤な有害事象として報告され詳細が確認できている報告はいずれも本薬との因果関係は不明である。これらの報告に基づき、AzaSite の添付文書において、霧視に対する注意喚起がなされており、国内臨床試験において、霧視の報告があったことも踏まえ、本邦の添付文書の副作用の項においても、霧視について注意喚起する必要があると考える。

以上より、申請用法・用量において本薬の安全性プロファイルに大きな懸念はないと考える。

機構は以下のように考える。

国内外第Ⅲ相試験の結果等から、適切な注意喚起を行った上で、本薬の安全性はおおむね許容可能であると判断した。ただし、非臨床試験において、角膜への影響が認められていることから、以下の項で

詳細を議論する。また、7歳以上の小児患者（細菌性結膜炎患者）における本薬投与時の情報は限られているため、製造販売後に情報収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

7.R.2.2 角膜障害関連事象について

申請者は、角膜障害に関連する有害事象⁴¹⁾について、以下のように説明している。

国内第Ⅲ相試験の本薬投与例における角膜障害に関連する有害事象の発現状況は表 34 のとおりであった。重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、SJP-0118/3-01 試験で報告された点状角膜炎 2 例であり、本薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は軽快又は回復であった。その他、本薬との因果関係が否定されなかった事象は、角膜炎 1 例（SJP-0118/3-01 試験）、角膜上皮欠損 1 例（SJP-0118/3-05 試験）及び点状角膜炎 3 例（SJP-0118/3-06 試験）であり、転帰は角膜炎の 1 例は未回復、その他は、回復又は軽快であった。

表 34 角膜障害に関連する有害事象の発現状況

	国内第Ⅲ相試験併合 (726 例)	SJP-0118/3-01 試験 (284 例)	SJP-0118/3-02 試験 (39 例)	SJP-0118/3-05 試験 (144 例)	SJP-0118/3-06 試験 (259 例)
全体	24 (3.3)	7 (2.5)	1 (2.6)	12 (8.3)	4 (1.5)
点状角膜炎	9 (1.2)	4 (1.4)	1 (2.6)	1 (0.7)	3 (1.2)
角膜障害	9 (1.2)	0	0	9 (6.3)	0
角膜上皮欠損	2 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
角膜炎	2 (0.2)	1 (0.4)	0	1 (0.7)	0
角膜浮腫	2 (0.2)	0	0	2 (1.4)	0
細菌性角膜炎	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.4)
角膜びらん	1 (0.1)	1 (0.4)	0	0	0

例数 (%)

海外で承認されている本薬 1%含有点眼剤（AzaSite）の製造販売後（2007年4月～2017年4月）において、角膜障害に関する有害事象が 18 例（角膜炎 5 例、潰瘍性角膜炎 5 例、角膜びらん 3 例、角膜障害 2 例、角膜擦過傷 2 例、点状角膜炎 1 例）が報告されたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。うち重篤な有害事象は 5 例（角膜びらん 2 例、潰瘍性角膜炎 2 例、角膜炎 1 例）であった。

非臨床試験において、本薬の高濃度製剤（2%及び3%）をウサギに BID 30 日間点眼投与した反復点眼投与毒性試験において角膜障害が発現しており（5.1 参照）、本薬投与による角膜障害関連事象の発現は、潜在的なリスクとして留意する必要があるが、ウサギの反復点眼毒性試験で本薬の投与期間が 14 日を超えない場合には、角膜混濁の発現は認められておらず、当該試験成績を踏まえ、本薬の申請用法・用量における投与期間は最大 14 日間と設定した（7.R.5 参照）。

以上の臨床試験成績、非臨床試験成績等を踏まえ、申請用法・用量における角膜障害発現リスクは低いと考える。しかしながら、国内臨床試験において、非重篤であるものの本薬との因果関係が否定されなかった角膜障害関連事象が認められたこと、海外において本薬との因果関係が明確ではないものの角膜障害関連事象が報告されていることから、本剤の添付文書の副作用の項で適切な注意喚起を行うことが必要と考える。

機構は、以下のように考える。

⁴¹⁾ 角膜障害関連事象として、点状角膜炎、角膜障害、角膜擦過傷、角膜上皮欠損、角膜炎、潰瘍性角膜炎、角膜浮腫、細菌性角膜炎及び角膜びらんが集計対象とされた。

非臨床試験及び臨床試験において、角膜障害に関連する有害事象が発現しており、角膜障害関連事象については、本剤の添付文書において注意喚起することが重要と考える。本剤の投与期間については、7.R.5 項で議論する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦における 1987 年以降の眼科領域の抗菌薬の承認状況は、新医療用医薬品として 7 成分のキノロン系抗菌薬が承認されている一方で、非キノロン系抗菌薬については、1987 年に承認されたセフェム系のセフメノキシム点眼液、2009 年に承認された MRSA 及び MRSE を適応菌種とするバンコマイシン眼軟膏が承認されているのみである。

キノロン系抗菌剤は強い抗菌効果と広い抗菌スペクトルを有する優れた抗菌剤だが、同一系統の薬剤使用の偏重は原因菌の耐性化を助長する可能性をはらんでおり、既に MRSA のみならず、コアグララーゼ陰性ブドウ球菌や淋菌、*Corynebacterium* 属に対するキノロン系抗菌剤への耐性化が問題となりつつあり（眼科プラクティス 28 眼感染症の謎を解く 文光堂; 2009: 382-3 等）、白内障の術後眼内炎の原因菌の 60%以上が LVFX 及び OFLX 耐性菌であったことを示す本邦での報告もある（日眼会誌 2015;121:749-54）。本薬を用いた国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）の臨床分離株についても、*Staphylococcus* 属全体の 29.5%が LVFX に対する耐性を獲得していた（3.1.1.2 参照）。キノロン系抗菌点眼薬に偏在した現在の眼科領域の感染症治療には、将来的に交差耐性獲得細菌の出現を促す懸念があるにもかかわらず、非キノロン系抗菌点眼薬の選択肢は限られており、眼科領域における感染症における原因菌のキノロン耐性化を抑制するため、非キノロン系抗菌点眼薬である本剤を医療現場に届ける意義は高いと考える。

本剤は、眼科領域における感染症を対象として開発したマクロライド系抗菌点眼薬であり、国内臨床試験において、結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫及び涙囊炎患者に対する有効性及び安全性が確認された。また、本剤は、組織移行性及び滞留性の高さから一日一回の点眼で有効性を得ることができ、一日複数回の点眼を必要とする他剤と比較し、アドヒアランスの向上に寄与することが期待される。

以上より、本剤は、結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫及び涙囊炎患者に対する新たな治療選択肢の一つになると考える。

機構は、非臨床試験成績、国内第Ⅲ相試験成績（7.R.1 及び 7.R.2 参照）等から、本剤は結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫及び涙囊炎患者に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。ただし、感染症対策において抗菌薬に対する耐性菌の出現が懸念されること、また、本薬については、非臨床試験において投与期間に応じて角膜障害に関する有害事象が認められていることを踏まえ、用法・用量に基づき漫然と投与が継続されないよう注意喚起する等、医療現場における本剤の適切使用について、申請者は情報収集及び情報提供に努めることが重要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.4 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は「＜適応菌種＞アジスロマイシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属⁴⁰⁾、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ・カタラーリス、コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌＜適応症＞結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、涙囊炎、眼科周術期の滅菌法」である。

＜適応菌種＞の淋菌及びモラクセラ・カタラーリスについて、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験、SJP-0118/3-02 試験及び SJP-0118/3-06 試験）で分離されておらず、これらの菌種に対する本薬の臨床的な有効性が確認されていないことを踏まえ、本審査の過程において取り下げられた。

＜適応症＞の「麦粒腫・急性化膿性霰粒腫」については、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-02 試験）において麦粒腫と急性化膿性霰粒腫を鑑別するための情報が得られておらず、急性化膿性霰粒腫に対する本薬の有効性を評価することは困難であること、医療現場において麦粒腫又は急性化膿性霰粒腫が疑われる場合、まずは麦粒腫としての治療が行われること（眼感染症クリニック 医学書院; 2000: 8-14）等を踏まえ、本審査の過程において「麦粒腫」に変更された。

＜適応症＞の「眼科周術期の減菌法」について、眼科周術期の減菌法として汎用されるキノロン系抗菌点眼剤と比較し、本薬の術前菌陰性率等の臨床試験成績（SJP-0118/3-05 試験、7.2.4 参照）は劣る傾向にある（表 35）。また、術後眼内炎における分離頻度が比較的高く、原因菌となった場合、視力予後が悪い傾向が認められている腸球菌（眼科手術; 2006: 73-9）に対する本薬の有効性が明らかになっていない。以上を踏まえ、「眼科周術期の減菌法」は、本審査の過程において取り下げられた。

表 35 各種抗菌点眼薬の眼科周術期における臨床試験成績

	本薬	レボフロキサシン点眼液 ^{d)}	ガチフロキサシン点眼液 ^{e)}	トスフロキサシン点眼液 ^{f)}	モキシフロキサシン点眼液 ^{g)}
術前菌陰性率 ^{a)}	54.9% (78/142)	—	—	—	86.0% (80/93)
術前減菌化率 ^{b)}	53.0% (62/117)	70.0% (35/50)	74.1% (43/58)	73.4% (47/64)	85.0% (68/80)
投与開始前検出菌陰性化率 ^{c)}	63.2% (74/117)	—	—	—	—

%（例数）、—：未検討

a) 投与開始前の菌陽性/陰性にかかわらず、術前に菌の検出されなかった被験者の割合、

b) 投与開始前に菌陽性であった集団で、術前に菌の検出されなかった被験者の割合、

c) 投与開始前に検出された菌種が術前に陰性化された被験者の割合、

d) あたらしい眼科 1997; 14(6): 953-6、e) あたらしい眼科 2005; 22(2): 267-71、

f) あたらしい眼科 2006; 23（別巻）: 111-7、g) あたらしい眼科 2007; 24(12): 1675-83

機構は、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえ、本剤の適応症として、結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎と設定することは可能と判断した。また、適応菌種については、7.R.1.3 における検討を踏まえ、「アジスロマイシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属⁴⁰⁾、肺炎球菌、コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.5 用法・用量について

本剤の申請用法・用量について、小児に対する用法・用量は、以下の点等を踏まえ、成人における 8 日以上の本剤投与時の安全性に関する情報が限られている現段階で、小児に対して 7 日を超える投与を設定することは不適切であり、また、本薬を用いた国内臨床試験において、7 歳未満の小児に対する有効性及び安全性は検討されておらず、7 歳未満の小児を本剤の投与対象とすることは不適切であるとして、「＜結膜炎＞通常、成人及び 7 歳以上の小児には、1 回 1 滴、1 日 2 回 2 日間、その後、1 日 1 回 5 日間点眼する。＜眼瞼炎、麦粒腫³⁶⁾、涙嚢炎＞通常、成人には、1 回 1 滴、1 日 2 回 2 日間、その後、1 日 1 回 12 日間点眼する。」と本審査の過程において変更された。

- 14 日間を超える反復点眼投与毒性試験において、角膜混濁等の毒性所見が認められたこと（5.1 参照）

- 海外で承認されている本薬 1% 含有点眼剤 (AzaSite) の製造販売後において、失明、視力低下、角膜炎等が複数報告されていること (7.R.2 参照)

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

本薬の高濃度製剤 (2% 及び 3%) をウサギに BID 30 日間点眼投与した反復点眼投与毒性試験において角膜障害が発現しており (5.1 参照)、本薬の濃度の上昇に伴い角膜障害発現の懸念が増す可能性があること、また、海外において本薬 1% 含有製剤 (AzaSite) が細菌性結膜炎に対する効能を取得しており、眼感染症に対して、本薬 1% 製剤の有効性は期待できると考えたことから、用量設定試験は実施しなかった。

海外で承認されている本薬 1% 含有点眼剤 (AzaSite) の承認用法・用量と同様に、用法・用量を 1 回 1 滴 BID 2 日間、その後 QD 5 日間点眼投与と設定して国内第Ⅲ相試験 (SJP-0118/3-06 試験) を実施し、細菌性結膜炎に対する本薬の有効性及び安全性が確認された (7.R.1、7.R.2 参照)。

眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎について、原因菌が組織深部や鼻涙管奥に感染しており、菌消失まで時間を要し、細菌性結膜炎より長期間の治療が必要になる可能性が考えられた (Clin Ophthalmol 2013; 7: 2225-34)。非臨床試験成績 (5.1 参照) において、ウサギに BID 14 日以内の投与であれば角膜混濁を認めず、また、サルに BID 2 日間、その後 QD 12 日間投与した際にも角膜の異常所見を認められなかったことを踏まえ、本薬の臨床における投与期間は最長 14 日間、投与回数を最大 16 回と考え、1 回 1 滴 BID 2 日間、その後 QD 12 日間点眼投与することと設定して国内第Ⅲ相試験 (SJP-0118/3-02 試験) を実施し、眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎に対する本薬の有効性及び安全性が確認された (7.R.1、7.R.2 参照)。

以上を踏まえ、本剤の申請用法・用量を設定した。

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討より、本剤の用法・用量を、以下のように設定することは可能と判断した。

< 結膜炎 >

通常、成人及び 7 歳以上の小児には、1 回 1 滴、1 日 2 回 2 日間、その後、1 日 1 回 5 日間点眼する。

< 眼瞼炎、麦粒腫³⁶⁾、涙嚢炎 >

通常、成人には、1 回 1 滴、1 日 2 回 2 日間、その後、1 日 1 回 12 日間点眼する。

ただし、非臨床試験において 14 日間を超えて本薬を投与したとき、角膜混濁が認められていること、国内外で角膜障害関連事象が報告されていること (7.R.2.2 参照) から、製造販売後には、本剤が医療現場で適切に使用されるよう、用法・用量における投与期間を含む、本剤の適正使用に関して、申請者は情報収集及び情報提供に努めることが重要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の調査として、以下を目的とした特定使用成績調査を計画している。

- 適応菌種 (国内臨床分離株) の本剤に対する感受性の経年推移の検討
- 小児 (7 歳以上の結膜炎患者) に対する本剤投与時の安全性の検討

機構は、本剤の製造販売後の調査として、上述の特定使用成績調査を計画・実施することは適切と考える。また、用法・用量における投与期間を含む、本剤の適正使用に関して、情報収集及び情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論する。

8. 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機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本薬の結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫³⁶⁾及び涙囊炎に対する有効性は示され、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考える。本薬は、結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫及び涙囊炎患者に対する治療選択肢の一つとなり得るものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

10. その他

10.1 国内第Ⅲ相試験における臨床効果判定基準

SJP-0118/3-01 試験（細菌性結膜炎対象）における治験薬投与終了時の臨床効果
他覚的所見（眼脂及び結膜充血）及び自覚症状（異物感及び流涙）から構成される細菌性結膜炎の所見・症状スコア、並びに原因菌消失の有無から、以下のように判定された。なお、主症状は投与開始日における症状スコアが高い他覚的所見（同等の場合は治験責任／分担医師の判断で決定）と設定された。また、診療日の関係で、「3日目」及び「7日目」について、前後1日は許容された。 著効：原因菌の消失が3日目以内、かつ主症状の消失が7日目以内。ただし、症状の合計スコアが7日目以内に1/4以下にならないものは有効とする。 有効：以下の①～③のうち、いずれかを満たすもの ①原因菌の消失が7日目以内、かつ主症状の合計スコアが7日目以内に1/4以下になったもの ②原因菌の消失が3日目以内、かつ症状の合計スコアが7日目以内に1/2以下になったもの ③原因菌は消失していないが、症状の合計スコアが7日目以内に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：有効以上に該当する効果を示さず、かつ主症状又は症状の合計スコアが投与開始日より悪化したもの 判定不能：初診時検出菌陰性、または初診時以降の来院がなく判定できないもの
SJP-0118/3-06 試験（細菌性結膜炎対象）における治験薬投与終了時の臨床効果
他覚的所見（眼脂及び結膜充血）及び自覚症状（異物感及び流涙）から構成される細菌性結膜炎の所見・症状スコア、並びに原因菌消失の有無から、以下のように判定された。なお、主症状は投与開始日における症状スコアが高い他覚的所見（同等の場合は眼脂）と設定された。また、診療日の関係で、「3日目」及び「7日目」について、前後1日は許容された。

<p>著効：原因菌の消失が3日目以内、かつ主症状の消失が7日目以内。ただし、症状の合計スコアが7日目以内に1/4以下にならないものは有効とする。</p> <p>有効：以下の①～③のうち、いずれかを満たすもの</p> <p>①原因菌の消失が7日目以内、かつ主症状の合計スコアが7日目以内に1/4以下になったもの</p> <p>②原因菌の消失が3日目以内、かつ症状の合計スコアが7日目以内に1/2以下になったもの</p> <p>③原因菌は消失していないが、症状の合計スコアが7日目以内に1/3以下になったもの</p> <p>無効：有効以上に該当する効果を示さなかったもの</p> <p>悪化：有効以上に該当する効果を示さず、かつ主症状又は症状の合計スコアが投与開始日より悪化したもの</p> <p>判定不能：初診時検出菌陰性、または初診時以降の来院がなく判定できないもの</p>
<p>SJP-0118/3-02 試験（細菌性眼瞼炎、涙囊炎及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫⁴²⁾ 対象）における本薬投与終了時の臨床効果</p>
<p>他覚的所見及び自覚症状から構成される感染症別の所見・症状スコア、並びに原因菌消失の有無から、以下のように判定された。なお、主症状は投与開始日における症状スコアが高い他覚的所見（同等の場合は治験責任／分担医師の判断で決定）と設定された。また、診療日の関係で、「3日目」及び「7日目」について、前後1日、「14日目」について、前後2日は許容された。</p> <p>著効：原因菌の消失が3日目以内、かつ主症状の消失が7日目以内。ただし、症状の合計スコアが7日目以内に1/4以下にならないものは有効とする。</p> <p>有効：以下の①～③のうち、いずれかを満たすもの</p> <p>①原因菌の消失が7日目以内、かつ主症状の消失が14日目以内。ただし、症状の合計スコアが14日目以内に1/4以下にならないものは無効</p> <p>②原因菌の消失が3日目以内、かつ症状の合計スコアが7日目以内に1/2以下になったもの</p> <p>③原因菌は消失していないが、症状の合計スコアが7日目以内に1/3以下になったもの</p> <p>無効：有効以上に該当する効果を示さなかったもの</p> <p>悪化：有効以上に該当する効果を示さず、かつ主症状又は症状の合計スコアが投与開始日より悪化したもの</p> <p>判定不能：初診時検出菌陰性、または初診時以降の来院がなく判定できないもの</p>

以上

⁴²⁾ 本審査の過程において、申請効能・効果の＜適応症＞の「麦粒腫・急性化膿性霰粒腫」は「麦粒腫」に変更された（7.R.4 参照）。

審査報告 (2)

令和元年 5 月 10 日

申請品目

[販 売 名] アジマイシン点眼液 1%
[一 般 名] アジスロマイシン水和物
[申 請 者] 千寿製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 8 月 31 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.3 臨床的位置付けについて」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は支持された。専門委員から追加で以下の意見が出された。

- 細菌性結膜炎に対する有効性について、国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-01 試験）では、基剤に対する本薬の優越性は検証されず、選択基準や評価項目等を変更した国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06 試験）において基剤に対する本薬の優越性が検証されており、臨床試験成績について臨床現場に熟知させることが望ましい。

機構は、本剤の使用に際して、臨床試験成績を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する等適切に対応するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.2 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は支持された。専門委員から追加で以下の意見が出された。

- 角膜障害に関連する有害事象について、本薬の投与が 14 日間までの投与であれば発現しないということではなく、発現する可能性が低いという解釈が適切と考えるため、十分な注意喚起が必要である。

機構は、本剤投与により角膜障害関連事象があらわれることがある旨とともに、角膜障害関連事象の自覚症状が現れた場合には、直ちに本剤の使用を中止し受診するよう患者に指導する旨を添付文書において注意喚起し、医療現場に適切に情報提供するよう申請者に指示し、申請者は了承した。

1.3 用法・用量について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は支持された。専門委員から追加で以下の意見が出された。

- 国内第Ⅲ相試験(SJP-0118/3-02 試験)の成績より、涙嚢炎について、菌消失に対する有効性は期待できるが、主症状は本剤投与後も残る可能性があり、自覚症状の改善が認められず、用法・用量に規定された投与期間を超えて投与される懸念があるため、投与期間や点眼回数を遵守するよう注意喚起する必要がある。又は、菌に対する直接的な効果は投与開始後7日以内でも認められると考えられるので、14日間の治療を前提としないことも一案と考える。
- 用法・用量として、投与中に点眼回数が変わること及び投与期間が規定されている点眼薬がないことも踏まえ、本剤の用法・用量では、投与開始後3日以降に投与回数が1日2回から1日1回に変わること、適応症により投与期間が異なること等について、適切に情報提供する必要がある。
- 耐性菌の発現を考慮すると、本剤の適切な投与について情報収集及び情報提供をする必要がある。

機構は、国内第Ⅲ相試験(SJP-0118/3-02 試験)における臨床効果について、本薬投与開始後7日以内と比較して14日以内の方が高い傾向が認められていることから、眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎に対する投与期間はSJP-0118/3-02 試験で規定された14日間と設定することが適切と判断した。また、抗菌薬を漫然と使用することによる耐性菌の出現が懸念されること、本薬については、非臨床試験において投与期間に応じて角膜障害関連事象が認められていること等を踏まえ、製造販売後には、国内臨床試験における、有効性及び安全性に係るデータに基づき設定された用法・用量が遵守されることが重要と考えることから、用法・用量に規定された投与期間、投与回数、服薬指導等に関する情報を医療現場に適切に提供するよう申請者に伝達し、申請者は了承した。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

機構は、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、通常の安全性監視活動として情報を収集することに加えて、表36に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定し、表37に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子(案)は表38のとおり提出された。

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・角膜潰瘍等の角膜障害	該当なし	・小児（7歳以上の結膜炎患者）の安全性情報
有効性に関する検討事項		
・薬剤耐性		

表 37 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・特定使用成績調査 [小児（7歳以上の結膜炎患者）の安全性情報]	・特定使用成績調査（薬剤耐性）	・市販直後調査による情報提供

表 38 特定使用成績調査計画の骨子（案）

特定使用成績調査 [小児（7歳以上の結膜炎患者）の安全性情報]	
目的	小児（7歳以上の結膜炎患者）に対する本剤の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を初めて投与する7歳以上の小児結膜炎患者
調査期間	承認2年目から1年6カ月
予定症例数	100例
主な調査項目	患者背景、本剤投与眼、本剤投与状況、前治療薬・併用薬、併用療法、臨床症状、有害事象、有効性評価（全般改善度）、細菌検査
特定使用成績調査（薬剤耐性）	
目的	アジスロマイシンの製造販売後における抗菌活性推移の把握
調査方法	連続調査方式
対象患者	本剤を初めて投与する結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫又は涙囊炎患者
調査期間	第一期：販売開始から1年6カ月、第二期：販売開始4年目から1年6カ月
目標収集菌株数（予定症例数）	調査単位期間（1年6カ月）あたり、適応菌種各10株以上（1,000例、調査単位期間あたり500例）
主な調査項目	患者背景、本剤投与眼、本剤投与状況、前治療薬・併用薬、併用療法、臨床症状、有害事象、有効性評価（全般改善度）、細菌検査

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の表 31 の「投与開始後 7 日目以内」に初診時検出菌が消失した被験者の割合について「投与開始後 4 日目以降 7 日目以内」のデータを記載していたため、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。

菌属/菌種	訂正前						
	SJP-0118/3-01			SJP-0118/3-06		SJP-0118/3-02	
	菌株数	本薬群	基剤群	LVFX 群	本薬群	基剤群	本薬投与例
<i>Staphylo</i> <i>coccus</i> 属	菌株数	145	71	40	207	179	17
	投与開始後 3 日目以内	123 (84.8)	47 (66.2)	39 (97.5)	120 (58.0)	85 (47.5)	11 (64.7)
	投与開始後 7 日目以内	9 (6.2)	14 (19.7)	—	47 (22.7)	30 (16.8)	4 (23.5)
<i>Strepto</i> <i>coccus</i> 属 ^{a)}	菌株数	5	3	—	12	7	—
	投与開始後 3 日目以内	5 (100)	2 (66.7)	—	11 (91.7)	4 (57.1)	—
	投与開始後 7 日目以内	—	1 (33.3)	—	1 (8.3)	2 (28.6)	—
<i>S. pneu</i> <i>moniae</i>	菌株数	11	8	1	17	18	3
	投与開始後 3 日目以内	9 (81.8)	2 (25.0)	1 (100)	12 (70.6)	6 (33.3)	1 (33.3)
	投与開始後 7 日目以内	—	3 (37.5)	—	2 (11.8)	3 (16.7)	1 (33.3)
<i>Coryne</i> <i>bacterium</i> 属	菌株数	—	—	—	119	106	—
	投与開始後 3 日目以内	—	—	—	66 (55.5)	28 (26.4)	—
	投与開始後 7 日目以内	—	—	—	10 (8.4)	9 (8.5)	—
<i>H.</i> <i>influenzae</i>	菌株数	24	18	4	8	18	1
	投与開始後 3 日目以内	23 (95.8)	11 (61.1)	4 (100)	7 (87.5)	7 (38.9)	1 (100)
	投与開始後 7 日目以内	—	3 (16.7)	—	1 (12.5)	2 (11.1)	—
<i>P. acnes</i>	菌株数	3	3	3	139	129	—
	投与開始後 3 日目以内	1 (100)	2 (66.7)	3 (100)	47 (33.8)	52 (40.3)	—
	投与開始後 7 日目以内	—	1 (33.3)	—	27 (19.4)	16 (12.4)	—

例数 (%)
a) *S. pneumoniae* を除く。

訂正後 (下線部変更)

菌属/菌種	訂正後						
	SJP-0118/3-01			SJP-0118/3-06		SJP-0118/3-02	
	菌株数	本薬群	基剤群	LVFX 群	本薬群	基剤群	本薬投与例
<i>Staphylo</i> <i>coccus</i> 属	菌株数	145	71	40	207	179	17
	投与開始後 3 日目以内	123 (84.8)	47 (66.2)	39 (97.5)	120 (58.0)	85 (47.5)	11 (64.7)
	投与開始後 7 日目以内	<u>132 (91.0)</u>	<u>61 (85.9)</u>	<u>39 (97.5)</u>	<u>167 (80.7)</u>	<u>115 (64.2)</u>	<u>15 (88.2)</u>
<i>Strepto</i> <i>coccus</i> 属 ^{a)}	菌株数	5	3	—	12	7	—
	投与開始後 3 日目以内	5 (100)	2 (66.7)	—	11 (91.7)	4 (57.1)	—
	投与開始後 7 日目以内	<u>5 (100)</u>	<u>3 (100)</u>	—	<u>12 (100)</u>	<u>6 (85.7)</u>	—
<i>S. pneu</i> <i>moniae</i>	菌株数	11	8	1	17	18	3
	投与開始後 3 日目以内	9 (81.8)	2 (25.0)	1 (100)	12 (70.6)	6 (33.3)	1 (33.3)
	投与開始後 7 日目以内	<u>9 (81.8)</u>	<u>5 (62.5)</u>	<u>1 (100)</u>	<u>14 (82.4)</u>	<u>9 (50.0)</u>	<u>2 (66.7)</u>
<i>Coryne</i> <i>bacterium</i> 属	菌株数	—	—	—	119	106	—
	投与開始後 3 日目以内	—	—	—	66 (55.5)	28 (26.4)	—
	投与開始後 7 日目以内	—	—	—	<u>76 (63.9)</u>	<u>37 (34.9)</u>	—
<i>H.</i> <i>influenzae</i>	菌株数	24	18	4	8	18	1
	投与開始後 3 日目以内	23 (95.8)	11 (61.1)	4 (100)	7 (87.5)	7 (38.9)	1 (100)
	投与開始後 7 日目以内	<u>23 (95.8)</u>	<u>14 (77.8)</u>	<u>4 (100)</u>	<u>8 (100)</u>	<u>9 (50.0)</u>	<u>1 (100)</u>
<i>P. acnes</i>	菌株数	3	3	3	139	129	—
	投与開始後 3 日目以内	<u>3 (100)</u>	2 (66.7)	3 (100)	47 (33.8)	52 (40.3)	—
	投与開始後 7 日目以内	<u>3 (100)</u>	<u>3 (100)</u>	<u>3 (100)</u>	<u>74 (53.2)</u>	<u>68 (52.7)</u>	—

例数 (%)
a) *S. pneumoniae* を除く。

3. 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機構の判断

3.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

3.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

4. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で、承認して差し支えないと判断する。本品目は新投与経路医薬品であることから、再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]（申請時より、下線部追記、取消線部削除）

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性的のブドウ球菌属、~~α~~溶血レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、~~モラクセラ・カタラ~~
~~＝リス、~~コリネバクテリウム属、インフルエンザ菌、アクネ菌

<適応症>

結膜炎、眼瞼炎、~~麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、涙嚢炎、眼科周術期の滅菌法~~

[用法・用量]（申請時より、下線部追記、取消線部削除）

<結膜炎>

通常、成人及び7歳以上の小児には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼する。

<眼瞼炎、~~麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、涙嚢炎~~>

通常、成人には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回12日間点眼する。

<眼科周術期の滅菌法>

~~通常、手術前は1回1滴、1日2回を3日間、手術当日は術前及び術後に1回1滴を手術予定眼に点眼する。手術後は手術翌日から1回1滴、1日1回を8日間手術眼に点眼する。~~

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the drug concentration-time curve	薬物濃度-時間曲線下面積
BAK	Benzalkonium chloride	ベンザルコニウム塩化物
BID	bis in die	1日2回
BLNAR	β -lactamase negative ampicillin resistant <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 耐性インフルエンザ菌
BLNAS	β -lactamase negative ampicillin susceptible <i>Haemophilus influenzae</i>	β -ラクタマーゼ非産生 ABPC 感性インフルエンザ菌
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
DES	Desosaminylazithromycin	デソサミルアジスロマイシン
EM	Erythromycin	エリスロマイシン
FAS	Full analysis set	最大の解析集団
GFLX	Gatifloxacin	ガチフロキサシン
HAZ	3-Hydroxy Azithromycinoic acid	3-ヒドロキシアジスロマイシン酸
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LVFX	Levofloxacin	レボフロキサシン
MF	Master file	原薬等登録原簿
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MRSA	Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	Methicillin resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MSSA	Methicillin susceptible <i>Staphylococcus aureus</i>	メチシリン感性黄色ブドウ球菌
MSSE	Methicillin susceptible <i>Staphylococcus epidermidis</i>	メチシリン感性表皮ブドウ球菌
OFLX	Ofloxacin	オフロキサシン
PISP	Penicillin intermediate <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン中等度耐性肺炎レンサ球菌
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PRSP	Penicillin resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン耐性肺炎レンサ球菌
PSSP	Penicillin susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i>	ペニシリン感性肺炎レンサ球菌
QD	quaque die	1日1回
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula	Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	終末相の消失半減期
t _{max}	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間

略語	英語	日本語
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		アジマイシン点眼液 1%
本薬		アジスロマイシン