アジマイシン点眼液 1%

CTD 第 2 部 CTD の概要（サマリー）

2.2 緒 言

千寿製薬株式会社

2.2 緒言

2.2.1 緒言

アジスロマイシンは、細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合し、細菌のタンパク合成を阻害することにより抗菌作用を示す 15 員環マクロライド系抗菌薬である。アジスロマイシン水和物を主薬とする点眼剤は、米国で承認（AzaSite®：azithromycin ophthalmic solution 1%，InSite Vision, Inc.）及び販売（Akorn, Inc.）されている。

キノロン系抗菌剤に強く依存した現在の眼科領域の治療には、将来的に交叉耐性獲得細菌の出現を促す懸念[1)2)3)4)5)]があるにもかかわらず、非キノロン系抗菌剤の選択肢は限られている状況にある。また、感染性疾患を引き起こす原因菌は多様であり且つその病態は複雑であるため、眼局所抗菌剤の選択肢を充実させることは眼科医療において臨床上の意義がある。このため、千寿製薬株式会社は、眼感染症に対する新たな抗菌剤の選択肢を臨床現場に提供することを目的として、マクロライド系抗菌点眼剤である 1%アジスロマイシン点眼剤について、本邦での開発の権利を有していた米国の InSite Vision, Inc.から 20[redacted] 年に開発の権利を取得し、開発に着手した。なお、AzaSite®は、製剤技術や薬物特性により眼組織での高い薬物滞留性を示し、短い投与期間で有効性を発揮する[6)]ことから、他の抗菌剤に比べて少ない点眼回数（最初の 2 日間は 1 日 2 回、その後の 5 日間は 1 日 1 回）で承認されており、この特徴から、本剤は患者のアドヒアランスの向上に寄与することも期待できる。

非臨床薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験の結果から、アジスロマイシンはキノロン系抗菌剤に対する感受性の低い細菌に対しても有効性を示すと考えた。また、黄色ブドウ球菌感染によるウサギ前眼部感染症モデルにおいて、1%アジスロマイシン点眼剤の 1 日 2 回投与がキノロン系抗菌剤である 0.3%ガチフロキサシン点眼剤の 1 日 3 回投与と同程度の前眼部感染症症状抑制効果を示したことは、アジスロマイシン点眼剤の優れた組織移行性や滞留性、また、細菌の毒素産生抑制効果や抗炎症効果が寄与していると考えた。加えて、アジスロマイシン点眼剤は、臨床用法用量に従って 1 日 1 又は 2 回、最長 14 日間使用した場合には臨床使用上問題となる副作用を誘発しないと考えた。

細菌性結膜炎を対象とした第 III 相比較試験（SJP-0118/3-06）では、本剤を 1 日 2 回 2 日間、その後、1 日 1 回 5 日間、点眼投与した際の本剤群の著効率は 32.3%であり、プラセボ（著効率 22.5%）に対する統計学的に有意な優越性（P=0.0194、χ^2 検定）を検証できた。細菌性の眼瞼炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、及び涙嚢炎を対象とした第 III 相一般臨床試験（SJP-0118/3-02）では、1%アジスロマイシン一水和物点眼剤の 1 日 2 回 2 日間、その後、1 日 1 回 12 日間、点眼投与した際の有効率は、眼瞼炎で 70.0%、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫で 90.0%、涙嚢炎で 50.0%と、高いものであった。内眼部手術予定患者を対象とした第 III 相一般臨床試験（SJP-0118/3-05）では、手術前の 3 日間に 1 日 2 回、手術当日には術前に 1 回、本剤を手術予定眼に点眼した際の術前菌陰性率が 54.9%であり、さらに手術当日の術前検出菌陰性化率は 63.9%と抗菌点眼薬の臨床評価方法に関する抗菌点眼薬のガイドライン[7)]に記載のある「眼科周術期の滅菌法についての臨床的有用性」の判定基準である 60%を上回った。また、本剤点眼による主な副作用は軽度な眼刺激と眼痛のみであった。このように、本剤は細菌性の結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、及び涙嚢炎の治療並びに及び眼科周術期の滅菌化に有用な薬剤であると考えた。

本剤は本邦で唯一のマクロライド系抗菌点眼剤であり、加えて、製剤技術や薬物特性により既

承認薬と比較して少ない点眼回数で治療が可能となることで患者のアドヒアランス向上に貢献できることから、眼科領域における外眼部感染症および眼科周術期の滅菌化療法に対する新たな選択肢となる有用な薬剤として、本剤を臨床に提供する意義は高いと考え、以下の申請効能・効果及び用法・用量にて本剤の医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

効能・効果（案）

〈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、涙嚢炎
○眼科周術期の滅菌法

用法・用量（案）

〈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、涙嚢炎〉
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。

2.2.2 参考文献

1)Miller D, Flynn PM, Scott IU, Alfonso EC, Flynn HW Jr. In vitro fluoroquinolone resistance in staphylococcal endophthalmitis isolates. Arch. Ophthalmol. 2006;124(4):479-83.
2)星　最智. 眼科プラクティス　28 眼感染症の謎を解く. 第 1 版. 東京 : 文光堂 ; 2009. 405-7.
3)中川　尚. 眼科プラクティス　28 眼感染症の謎を解く. 第 1 版. 東京 : 文光堂 ; 2009.382-3.
4)鈴木　崇. 眼科プラクティス　28 眼感染症の謎を解く. 第 1 版. 東京 : 文光堂;2009.408-9.
5)江口　洋. 眼科プラクティス　28 眼感染症の謎を解く. 第 1 版. 東京 : 文光堂;2009.412-3.
6)Utine CA. Update and critical appraisal of the use of topical azithromycin ophthalmic 1% (AzaSite®) solution in the treatment of ocular infections. Clin Ophthalmol. 2011; 5: 801-9.
7)浅利　誠志、井上　幸次、大橋　裕一、坂本　雅子、外園　千恵、中川　尚、他. 抗菌点眼薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 日眼会誌. 2015;119(4):273-86.