

再審査報告書

令和3年6月22日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	バンコマイシン眼軟膏 1%
有効成分名	バンコマイシン塩酸塩
申請者名	東亜薬品株式会社
承認の 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
承認の 用法・用量	通常、適量を1日4回塗布する。
承認年月日	平成21年10月16日
再審査期間	10年
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。

提出された資料から、本品目について、カテゴリ1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、いずれも対応されたものと判断するが、今後も、バンコマイシン製剤の適正使用によりバンコマイシンに対する耐性菌の出現を抑制する必要があることから、承認条件を以下のように変更した上で、継続することが必要と判断する。

[承認条件]

1. 適切な製造販売後調査（感受性調査を含む）を継続し、情報を収集すること。
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。
3. 安全性定期報告に準じた報告書を年1回厚生労働省に提出すること。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

バンコマイシン眼軟膏 1% (以下、「本剤」) について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査、表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	本剤は希少疾病用医薬品のため治験時に収集症例が少なく、引き続き有効性及び安全性の把握のため使用実態下に関する情報（患者背景、有効性・安全性のデータ等）を収集し、適正使用に資すること。
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	本剤が使用されたすべての患者
実施期間	平成 21 年 10 月～令和元年 6 月（登録期間は平成 23 年 11 月まで）
目標症例数	600 例
観察期間	本剤の投与開始から終了まで
実施施設数	343 施設
収集症例数	642 例
安全性解析対象症例数	632 例
有効性解析対象症例数	細菌学的効果解析対象：490 例、613 眼 臨床効果解析対象：530 例、751 眼

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（感受性調査）	
目的	本剤使用患者において本剤の適応菌種であるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（以下、「MRSA」）及びメチシリン耐性表皮ブドウ球菌（以下、「MRSE」）に対するバンコマイシン塩酸塩（以下、「VCM」）への感受性情報を収集し、適正使用に資するため。
調査方法	中央登録方式
実施期間	平成 26 年 4 月より継続中
目標症例数	年間 15 例
観察期間	本剤の投与開始前
実施施設数	21 施設（平成 31 年 3 月時点）
収集数	55 株
解析対象数	MRSA 解析対象：35 株 MRSE 解析対象：なし メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌（MRCNS）解析対象：11 株
備考	再審査申請時には、平成 26 年 4 月から平成 31 年 3 月までの菌採取結果（令和元年 11 月に解析終了）が報告された。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤について、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 使用成績調査

安全性解析対象 632 例のうち、46 例に 62 件の副作用が認められ、主な副作用（下層語別で 3 件以上）は表 3 のとおりであった。本調査における副作用発現割合は 7.3% (46/632 例) であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）における副作用発現割合 28.0% (7/25 例) と比べて高くなかった。承認時までの臨床試験において確認されていなかった重篤な副作用として角膜障害が 4 件（角膜びらん、角膜上皮欠損、角膜上皮障害、角膜潰瘍 各 1 件）確認されたが、平成 22 年 10 月に、本剤の添付文書の「重大な副作用」項に角膜障害を記載し、注意喚起を行っていることから、新たな安全対策は不要と考える。

表 3 使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合%)
眼障害	28 (4.4)
角膜びらん	5 (0.8)
眼瞼腫脹	3 (0.5)
眼瞼発赤	4 (0.6)
点状表層角膜症	3 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (1.9)
適用部位疼痛	3 (0.5)
臨床検査	8 (1.3)
CRP 増加	3 (0.5)
好酸球数高値	4 (0.6)

MedDRA/J version 20.1

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 5 例 5 件、予測できない重篤な副作用は 2 例 2 件、予測できない非重篤な副作用は 35 例 42 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 2 件以上収集された副作用は表 4 のとおりであった。いずれの副作用に関しても少数の報告であり、現時点で新たな対応は不要と考えるが、引き続き安全性情報の収集に努める。

表 4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	37	44	2	2	35	42
眼障害	16	17	1	1	15	16
眼瞼炎	2	2	0	0	2	2
霧視	2	2	0	0	2	2
視力障害	2	2	0	0	2	2
眼の異物感	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部	12	12	0	0	12	12
適用部位刺激感	3	3	0	0	3	3
適用部位疼痛	5	5	0	0	5	5
適用部位不快感	4	4	0	0	4	4
臨床検査	8	12	0	0	8	12
C-反応性蛋白増加	3	3	0	0	3	3

好酸球数増加	4	4	0	0	4	4
--------	---	---	---	---	---	---

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 使用成績調査

細菌学的効果は、調査担当医師により、MRSA 及び MRSE について「消失」、「存続」、「判定不能」の3段階で判定された。細菌学的効果解析対象 490 症例 613 眼のうち、MRSA 症例 551 眼（438 症例）の MRSA 消失率¹⁾は 68.6%（378/551 眼）（95%信頼区間 64.6～72.3%）、MRSE 症例 62 眼（52 症例）の MRSE 消失率¹⁾は 88.7%（55/62 眼）（95%信頼区間 78.5～94.4%）であった。承認時までの臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）における MRSA 消失率及び MRSE 消失率はそれぞれ 68.8%（11/16 例）及び 100.0%（2/2 例）であり、本調査結果に特段の問題は認められないと考える。

臨床効果は、調査担当医師により、投与終了時又は中止時に、自覚症状、他覚所見及び細菌学的効果より「著効」、「有効」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の5段階で判定された。臨床効果解析対象 530 症例 751 眼の臨床効果における有効率²⁾は 85.1%（639/751 眼）（95%信頼区間 82.4～87.5%）であり、承認時までの臨床試験（第Ⅲ相臨床試験）における臨床効果の有効率 66.7%（14/21 例）を下回るものではなく、特段の問題は認められなかった。

臨床効果解析対象 530 症例のうち、臨床効果が「著効」又は「有効」と判定された 450 症例について、その後の転帰が確認できたのは 261 症例であり、このうち 54 例に再発が確認された（再発率 20.7%（54/261 例）（95%信頼区間 16.2～26.0%））。単純ヘルペスによる角膜潰瘍に対するアシクロビル眼軟膏治療終了後 6 カ月以内の潰瘍再発率が 22.2%という報告（臨床眼科 1986; 40: 980-4）等を踏まえると、本調査で認められた再発状況について、特段の対応は必要ないと考える。

5.2. 特定使用成績調査

VCM 感受性が確認された MRSA 解析対象 35 株のうち、MIC が測定されていない 1 株を除いた 34 株の MIC は、0.5 µg/mL 以下が 12 株、1 µg/mL が 22 株であった。VCM 感受性が確認された MRCNS 解析対象 11 株の MIC は、全て 2 µg/mL であった。調査開始からの 5 年間に於いて、VCM 耐性菌（MRSA 株：MIC が 16 µg/mL 以上、MRCNS 株：MIC が 32 µg/mL 以上）は確認されおらず、感受性の変動も確認されなかった。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 11 件であった（表 5）。い

¹⁾ 細菌学的効果が「消失」又は「存続」と判定された評価解析対象眼のうち、「消失」と判定された眼の割合（%）。

²⁾ 臨床効果が「著効」、「有効」、「不変」又は「悪化」と判定された評価解析対象眼のうち、「著効」又は「有効」と判定された眼の割合（%）。

れも情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州医薬品委員会 (CHMP) が、VCM の経口及び注射薬のデータをレビューし、適正使用のために規定する情報の更新を勧告 (平成 29 年 5 月) ② 米国食品医薬品局 (FDA) が、出血性閉塞性網膜血管炎リスクのため、白内障手術における VCM の眼内注射による予防的使用は推奨しない旨を勧告 (平成 29 年 10 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① VCM 耐性菌が確認された症例報告 (3 件) ② VCM 投与を受けた小児における遅発性急性腎不全発症リスク、及び、腎機能不全の小児における腎毒性に関する研究 (2 件) ③ 重症急性膵炎患者における VCM の薬物動態研究で、血清トラフ濃度の低下を認めたとの報告 (平成 28 年 6 月) ④ 硝子体内 VCM 投与と出血性閉塞性網膜血管炎の発現に関連があるとの報告 (平成 29 年 2 月) ⑤ 肥満度の層別によるレトロスペクティブコホート研究において、肥満度が高度の患者で VCM 静脈内投与による腎毒性の発現リスクが高かったとの報告 (平成 29 年 11 月) ⑥ ピペラシリン/タゾバクタムと VCM の併用による急性腎障害のリスクに関する報告 (平成 30 年 7 月) ⑦ 高齢者への VCM 投与における急性腎障害発現の危険因子に関する報告 (平成 30 年 8 月) ⑧ 白内障手術終了時に眼内へ抗生物質を投与した症例の観察研究に関するメタアナリシスにおいて、VCM が網膜毒性 (出血性閉塞性網膜血管炎, 視力低下) 発現と関連していたとの報告 (平成 30 年 10 月)

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、承認条件 1 については、使用成績調査及び特定使用成績調査 (感受性調査) が実施され、収集した情報は安全性定期報告にて定期的に提出されたこと、承認条件 2 については、市販直後調査等の集計結果や適正使用に関する資材の医療機関への配布が継続して行われていたことから、いずれも対応されたものと判断する。ただし、バンコマイシンは、現在も他剤に耐性のグラム陽性球菌等を原因菌とする感染症に対する治療薬として重要な位置付けの薬剤であり、今後も、バンコマイシン製剤の適正使用によりバンコマイシンに対する耐性菌の出現を抑制する必要がある。したがって、承認条件は下記のように変更した上で、継続することが適切と判断する。

[承認条件]

1. 適切な製造販売後調査 (感受性調査を含む) を継続し、情報を収集すること。
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。
3. 安全性定期報告に準じた報告書を年 1 回厚生労働省に提出すること。

以上