

抗菌点眼薬の臨床評価方法に関するガイドライン

眼科領域、特に外眼部感染症の治療の主役は、局所でその効果を発揮する抗菌点眼薬(点眼薬、眼軟膏)であり、また、その対象は抗酸菌を除く一般細菌である。2000 年初頭までは、こうした抗菌点眼薬の臨床評価は、主として三井らが発表した評価基準^{1)~3)}に基づいて行われていたが、当時、いくつかの抗菌点眼薬の開発試験に際して、上記の評価基準と実際の臨床との間に一部整合性を欠く部分があることが指摘された。また、時を同じくして、新しい「医薬品の臨床試験の実施の基準」(新 GCP)⁴⁾や 1998 年に通知された、「抗菌薬臨床評価ガイドライン」(抗菌薬臨床評価のガイドライン作成に関する研究班、班長：砂川慶介)⁵⁾との整合性も問題となった。

今回、前述のガイドラインも河野 茂委員長の下に改訂案が検討されており(2014 年 11 月現在、厚生労働省に報告済みながら未公表)、それを契機として、日本眼感染症学会を中心に新ワーキンググループを組織し、抗菌点眼薬について新たなガイドライン作成を行った。

多くの抗菌点眼薬が開発される中、本ガイドラインは一般の広域抗菌薬を念頭に設計されている。また、本ガイドラインに則って臨床試験が実施され、evidence-based medicine に基づいた治療に準拠した薬剤が開発されることを目指している。なお、開発される抗菌点眼

薬の特性により、適応となる菌種や眼疾患、判定基準などが異なることも多い。したがって、本ガイドラインでは個々の項目において基本的なあり方のみを示すこととし、それぞれの抗菌点眼薬の開発目的に則した治験実施計画書が柔軟に作成できるよう配慮した。なお、本ガイドラインは抗菌点眼薬の開発における臨床評価の概括的な指針を示したものであり、合理的根拠に基づくものであれば、必ずしも本ガイドラインに拘ることなく柔軟な対応が望まれる。また、本ガイドラインは現時点での医療に準拠すべく検討されたものであり、今後、医療の進歩、感染症の変遷とともに順次改正される必要がある。

眼科領域における原因菌種などについては別添の表 1 として記載した。また、細菌学的検査に関する記載は Appendix として添付した。なお、局所治療薬である眼軟膏についても、新規の場合はこのガイドラインに準じて臨床試験を実施する必要があるが、すでに点眼薬として認可されている薬剤の場合には、適宜、ステップの省略、対象疾患・症例数の軽減を図ることは可能である。

本ガイドラインが抗菌点眼薬の開発において、質の高い臨床試験計画を立てるの一助となることを大いに期待する。

抗菌点眼薬臨床評価ガイドラインワーキンググループ

浅利	誠志(大阪大学医学部附属病院感染制御部)
井上	幸次(鳥取大学医学部視覚病態学)
大橋	裕一(愛媛大学大学院医学系研究科視機能外科学講座)
坂本	雅子(一般財団法人阪大微生物病研究会臨床検査部検査一課)
外園	千恵(京都府立医科大学眼科学教室)
中川	尚(徳島診療所)
秦野	寛(ルミネはたの眼科)
宮永	嘉隆(西葛西・井上眼科病院)
池田	雅晴(千寿製薬株式会社)
島田	久生(参天製薬株式会社)
丸尾	彰範(塩野義製薬株式会社)

I 試験の進め方

抗菌点眼薬として開発される新医薬品の有効性や安全性は、最終的には臨床試験で評価し確認しなくてはならない。臨床試験は非臨床試験の試験成績からヒトでの有効性、安全性が予測されてから開始する⁶⁾。先行して全身薬が開発されている場合にはその毒性試験、薬効薬理試験、吸収排泄試験、臨床試験の結果から点眼液、眼軟膏での試験を予測することも重要である。

なお、臨床試験では抗菌点眼薬として開発される新医薬品の特性を明確に把握し、この特性を踏まえた臨床試験を計画することが望まれる。例えば、組織、体液への移行が優れている、点眼回数が少なくすむ、したがって治療薬の用法遵守性が保たれる、post-antibiotic effect (PAE)に優れている、刺激性が少ないなどの点が十分評価できる臨床試験をデザインすべきである。

1. 非臨床試験

1) 細菌学的検討

細菌学的検討は開発を目的とした抗菌点眼薬の眼局所における抗菌薬としての特徴を見出すとともに適応菌種、適応疾患を決定するための重要な試験として位置づけられる。以下に細菌学的検討として重要な試験を示した。

なお、全身薬などで開発されており、以下に該当する情報があれば、それらを活用することも有用である。

(i) 試験管内抗菌力

適応を申請する疾患の原因菌として高頻度に検出される細菌に対しては、対象菌種(標準株および新鮮臨床分離株)に対する最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration: MIC)を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) もしくは日本化学療法学会標準法に準じて測定する。また、必要に応じて最小殺菌薬濃度 minimum bactericidal concentration (MBC), mutant prevention concentration (MPC) なども検討する。

(ii) Post-antibiotic effect (PAE)

抗菌点眼薬は点眼後急速に涙液などによって希釈され、眼局所より排出されることから、PAEを有する抗菌点眼薬の情報は重要と考えられる。したがってPAEが認められる抗菌点眼薬では、代表的な起炎菌におけるPAEを検討する。

(iii) 耐性獲得試験

抗菌点眼薬は通常、MICおよびMPCを大幅に超える濃度の薬剤を含有するので耐性化は生じにくいと考えられるものの、眼局所に留まる時間が短時間であり、感染組織移行性を考えた場合、使用方法によっては耐性化を促進することも危惧される。したがって、代表的な細菌(起炎菌)に対する試験管内での耐性獲得試験が重要である。さらに、同系統および他系統の抗菌薬との交叉耐性の有無も検討する。

(iv) 動物を用いた抗菌力試験

利用可能な疾患モデルとしてウサギ角膜感染モデル、ウサギ眼内炎モデルなどが知られている。薬剤特性に応じて感染動物モデルによる薬効判定試験、pharmacokinetics (PK)/pharmacodynamics (PD)のデータ取得、点眼回数のシミュレーションを行う。

(v) 作用機序

抗菌薬のペニシリン結合蛋白質、DNA ジャイレーズ、リボソームなどに対する薬剤の作用機序を検討する。

(vi) 細胞内移行性

細胞内寄生菌を対象とする抗菌点眼薬では、薬剤の細胞内移行性も検討する。

2) その他の基礎的検討

点眼薬としての臨床試験の実施に際して、必要な非臨床安全性試験を実施しなければならない。点眼経路での安全性試験では全身曝露量を十分に高くすることが困難である場合が多く、全身曝露を介した安全性のプロファイルを把握するための非臨床安全性試験は妥当な代替投与経路により実施するとともに、その妥当性を明らかにすることが必要である。

点眼経路での局所の安全性評価の際には、眼局所の詳細な観察が可能な実験動物であるウサギ、イヌ、サルなどを使用すべきである。ウサギを用いる場合、薬物動態に影響する特性、試験目的などを考慮して、ウサギの系統(有色あるいは白色)を選択すべきである。

試験方法として、1日のうちに頻回に点眼して急性の眼刺激性を評価する眼刺激性試験と、臨床試験の投与期間、用法、用量を十分に担保する試験条件で実施する眼毒性試験がある。いずれの試験においても、点眼の影響を適切に評価することが可能なタイミングで、眼科学的検査を含む毒性学的な影響を検出するための観察、検査などを適切に実施する。また、必要に応じて、局所における抗原性または感作性の有無について、適切な評価系にて評価しておくことが望ましい。

実施に際して、「医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドライン」⁶⁾⁷⁾など、関連するガイドラインを参照すべきである。

眼組織移行性、結膜嚢内滞留性、血液および房水など体液中への移行性は、薬効薬理の結果を裏付ける重要な試験である。他の点眼薬および全身薬との薬力学的相互作用もしくは薬物動態学的相互作用が考えられる場合はこれを検討する。

2. 臨床試験

臨床試験にあたっては「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」、「ヘルシンキ宣言(ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則)」を遵守し、既存の抗菌点眼薬との比較について十分考慮し、定められた治験実施計画書に従って試験を進めなくてはならない。患者を対象とした場合、第II相以降の臨床試験は用量検討・用量確認試験、有効

性および医療上のメリットを証明する比較試験に分けられる。なお、臨床用量を確認するための比較試験において、理論的にプラセボ群が必要というわけではないが、倫理上問題がないと考えられるものについては、プラセボ群を設定することもできる。

これらの比較試験および一般臨床試験を通じて開発を目的とした抗菌点眼薬の特性を確認する。なお、対照薬については「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」(ICH-E10)⁸⁾に則って実施する。

また、医薬品の開発においても外国データを国内データに外挿して評価することは妥当である(「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(ICH-E5)⁹⁾、「国際共同治験に関する基本的考え方について」¹⁰⁾参照)。国内と海外との患者の民族差、および原因菌の分離頻度、感受性などの医療環境に差がないことが確認できた場合、または、共通の治験実施計画書によって行われた試験結果の評価を橋渡しとして海外データを国内データに外挿することが妥当と判断された場合は、第Ⅱ相あるいは第Ⅲ相の一部の臨床試験を省略できる。

1) 第Ⅰ相(臨床薬理試験)

健康人において臨床安全域の範囲と薬物動態(点眼時の血中移行濃度、結膜嚢内滞留時間など点眼薬の特性に応じた動態試験)および健康人の結膜常在菌叢に及ぼす影響のほか、その点眼薬の眼刺激性についても検討することが目的である。

原則として、眼疾患のない健康成人男性を被験者とする。この段階では動物実験のデータのみであり、ヒトに対する安全性や薬物動態を予測する論拠は確立されていないので、慎重にデータを検討し安全性などが担保された後に次のステップに進むべきである。投与は単回投与での安全性を確認した後に、反復投与についての検討を行う。反復投与は臨床推奨点眼回数を考慮に入れてそれを上回るレベルまでその安全性の確認を行うべきである。単回投与の投与量はこれまでに承認されている抗菌点眼薬の濃度、非臨床試験の結果などを勘案して臨床推奨用量を上回る量まで行うことが望ましい。第Ⅱ相の結果、臨床推奨用量が第Ⅰ相よりも高濃度になる場合には、その濃度で第Ⅰ相に戻って行う必要がある。

(i) 実施医療機関

ショックなどの緊急時に対応可能な設備、スタッフを有する施設。

(ii) 治験責任医師、治験分担医師

臨床薬理学ならびに臨床試験に精通し、全身的な知識を幅広く持つ眼科を専門とする医師。

(iii) 検査項目

少なくとも以下の項目について安全性を確認する。類似薬や非臨床試験の結果および被験薬の特性を勘案して計画を立てる。

① 自覚症状

② 眼科学的検査(眼瞼所見、角結膜所見、水晶体所見、前房所見、眼底所見、視力、眼圧など)

③ 全身所見

④ 臨床検査(血液、尿)

(iv) 事後検査

投与終了後1週間程度の間隔をおいて事後検査を実施する。事後検査にて異常を認めた場合に追跡調査を実施する。

2) 第Ⅱ相

第Ⅱ相は前期と後期に分けられる。承認された全身投与薬のないまったく新規の抗菌点眼薬については次に示す前期・後期試験の順で行うが、非臨床試験、海外での臨床試験成績、全身投与薬の情報などから患者での安全性が確保でき、かつ臨床推奨用量(濃度)が科学的に外挿可能であれば、前期は省略できる場合もある。

(i) 前期第Ⅱ相(用量反応探索試験)

前期第Ⅱ相の目的は抗菌点眼薬として開発される新医薬品の安全性、有効性に関する瀬踏み試験である。したがって、必要例数は少数であっても確実な診断に基づいて症例を選定することが重要である。例えば対象疾患が細菌性結膜炎であれば、その診断基準を的確に満たすものでなくてはならない。対象とする被験者は原則として成人とし、65歳未満の全身的または眼科的な基礎疾患、合併症が少ないと考えられる年齢層を選択することが望ましい。また、点眼前後における菌培養を行い、原因菌を同定することが必須である。この試験は用量検討試験の前段階の試験であるため臨床推奨用量(濃度)とその安全性についてある程度の目安をつけることを目的とする。

(ii) 後期第Ⅱ相(用量反応検証試験)

後期第Ⅱ相の目的は、前期第Ⅱ相で目安をつけた臨床推奨用量(濃度)を検討することにある。また、後期第Ⅱ相は第Ⅲ相へ移行するための前段階の試験であり、その臨床経過を詳細に知ることにより点眼回数や点眼期間、検査項目とその判定時期などについても検討する。対象疾患はすべて臨床的に診断が確実な症例とし、客観的な診断基準については個々の臨床試験で定める。臨床効果および安全性の判定に影響を及ぼすような全身的または眼科的基礎疾患を有するものなどは除外する。また、この臨床試験を通して主要評価項目や副次的評価項目を見出すことも忘れてはならない。

抗菌点眼薬の検討項目としては、著効率や有効率などの臨床効果以外にも次のことが考えられる。

① 症状や臨床所見(自覚ならびに他覚的所見)の改善までの時間

② 用法遵守性

③ 抗菌力、抗菌スペクトルからの有効性(除菌率、耐性菌に対する効果など)

④ 安全性

細菌感染症を対象とした臨床試験ではプラセボ群を設

表 1 外眼部感染症の主要原因菌

菌 種	疾 患					
	結膜炎	眼瞼炎	麦粒腫・急性化膿性霰粒腫	涙囊炎	角膜炎	眼内炎(参考)
グラム陽性菌群						
<i>Staphylococcus aureus</i>	○	○	○	○	○	○
CNS(coagulase-negative Staphylococci)	○	○	○	○	○	○
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	○	○	○	○	○	○
<i>Streptococcus</i> spp.	○	○	○	○	○	○
<i>Enterococcus</i> spp.	○		○	○	○	○
<i>Bacillus</i> spp.			○		○	○
<i>Corynebacterium</i> spp.	○				○	
グラム陰性菌群						
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	○				○	
<i>Moraxella</i> sp. ^{註1} (旧名 <i>Branhamella</i> spp.)	○			○		
<i>Haemophilus influenzae</i>	○			○		
<i>Moraxella</i> spp. ^{註2}	○	○	○		○	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				○	○	○
<i>Pseudomonas</i> spp.				○		
<i>Serratia marcescens</i>					○	
<i>Escherichia coli</i>	○			○		○

註1: モラクセラ属のうちのグラム陰性球菌, *Moraxella catarrhalis* などが含まれる。

註2: モラクセラ属のうちのグラム陰性杆菌, *Moraxella lacunata* などが含まれる。

定することは倫理的に難しいことが多い。しかしながら、倫理的に対処できる場合はプラセボ群を設定することも考慮してよい。その際、投与後短期間(3~5日)で臨床効果を判定するなど、プラセボを投与された被験者に必要以上の不利益を与えないよう試験デザインを工夫することが必要である。これらの比較試験にて臨床用量を検討するとともに、その抗菌点眼薬として開発する新医薬品の特性を見出すことを目的とした評価を行う。これらの臨床試験成績に基づいて、抗菌点眼薬として開発する新医薬品の利点を見出し、感染症の治療に貢献する可能性があると判断された場合に第Ⅲ相へ進むことができる。

3) 第Ⅲ相(有効性・安全性検証試験)

第Ⅲ相の最も大きな目的は抗菌点眼薬として開発する新医薬品が既存の抗菌点眼薬と同等以上の有効性や安全性があるかを確認し、その適応菌種、適応疾患を最終的に決定することにある。そのためにはより多くの症例について検討し、さらには背景に基礎疾患を持つ症例などについても幅広くその有効性、安全性を確認することである。比較試験は、抗菌点眼薬として開発する新医薬品について、症例数も多く最も適切な疾患を対象に行われるべきであり、一般的には細菌性結膜炎において比較試験を行うことが望ましい。比較試験の方法は無作為割付二重遮蔽試験を原則とする。

主軸となる眼感染症(一般に細菌性結膜炎)における比

較試験で有効性について対照薬と同等以上であり、かつ安全性について問題のないことが証明されるか、または、特別に存在意義が認められた場合には、主軸の感染症以外の疾患についての比較試験を必要としない。この場合、原因菌として頻度の高い細菌に対する抗菌力、薬物動態、適応を目指す疾患が含まれた臨床試験(非遮蔽非対照)の有効性および安全性から適応疾患を決定する。

参考までに外眼部感染症における主要原因菌を表1に示した。

開発を目的とする抗菌点眼薬と同系統、同効の抗菌点眼薬がすでに承認されている場合には、適応疾患の整合性を図るため、一定の眼疾患を対象として臨床試験を行うことが必須である。ただし、基礎的検討から同系統、同効の抗菌薬であっても、MICや薬物動態などから適応と考えがたい疾患についてはこの限りではない。なお、主要疾患については少なくとも表2に掲げる症例数が必要であり、比較試験の例数設計については、薬剤の有効性や臨床試験の目的に応じて統計学的根拠に基づき適切に設定する。また、抗菌点眼液の特性から、主要疾患以外の特定の疾患に対する有効性が期待できる場合は、その有効性および安全性を臨床試験で確認する必要がある(例えばクラミジア結膜炎など)。

試験を実施する施設の条件は以下の如くである。

① 眼感染症、化学療法に十分対応できる眼科を専門と

する医師が常勤していること。

② 緊急時の対応が可能である。

比較試験は、通常、多施設共同で実施されるため、施設間のばらつきを可及的に排除する必要がある。したがって、治験実施計画書ではできるだけ客観的な診断基準、臨床効果判定基準、副作用判定基準を設定すべきである。一般臨床試験は適応疾患および適応菌種決定のためであるから、試験対象をより多くの適応疾患(眼瞼炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、涙嚢炎、角膜炎)に拡大して検討し、それぞれの条件〔例えば高齢者(65 歳以上)や基礎疾患のある症例〕における安全性、有効性を確認する必要がある。この第Ⅲ相においては開発を目的とした抗菌点眼薬の特性を知るうえで MIC₉₀などを測定することも重要である。

4) 第Ⅳ相(製造販売後調査・試験)

抗菌点眼薬として開発する新医薬品の承認後に行われる調査・試験は、Good Post-marketing Study Practice (GPSP)と Good Vigilance Practice (GVP)に基づいて行われる。その主目的は対象を上げた多くの被験者について安全性、有効性を確認することにあるが、併せて、耐性菌の出現に関する検討、市販後に新たに発生した副作用、相互作用なども検討する。抗菌点眼薬として開発された新医薬品の特性に応じて製造販売後調査・試験を実施すべきであるが、承認時の治験とできるだけ比較可能なデータが得られるような調査・試験実施計画書を作成すべきである。

表 2 一般の細菌性外眼部感染症における対象と最低目標症例数

1. 結膜炎	200 例(比較対照試験も含む)
2. 眼瞼炎	10 例
3. 麦粒腫・急性化膿性霰粒腫	10 例
4. 涙嚢炎	10 例
5. 角膜炎	10 例

条件：インフルエンザ菌、モラクセラ杆菌、緑膿菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌および淋菌を特定菌と呼び、4 種類 20 例以上の特定菌感染の治験例を含むこと。

Ⅱ 特殊な被験者集団における試験

1. 術後感染予防の適応における術前滅菌法試験

眼科領域の手術においては、術野の消毒のみで術後感染を確実に予防できないため、手術前、手術後に抗菌点眼薬が使用されることがある。抗菌点眼薬として開発する新医薬品の術後感染予防効果を確認するためには複数施設で 100 症例以上の内眼手術例について術前滅菌法試験を実施することが望ましい。その実施基準を表 3 に示す。

2. 妊娠可能な女性

抗菌点眼薬として開発する新医薬品が生殖発生毒性試験で生殖発生への悪影響のないことが確認されている場合には、妊娠可能な女性(外科的不妊、閉経後 1 年を超える女性を除く)でも、適切な避妊処置を施すことにより臨床試験に参加できる。ただし、先行して開発された全身薬に実績がない場合には、妊娠中の女性、妊娠している可能性のある女性は除外する。なお、全身薬の製造販売後調査の結果、胎児への全身曝露量、生殖発生毒性試験の結果および疾患の重篤度も勘案し、これらの被験者の臨床試験への組み入れの可否を判断する。

3. 小児科領域

「小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス」(ICH-E11)¹²⁾において小児の年齢区分は表 4 のように示されているので、被験者集団の年齢区分の参考とする。

(i) 青少年

有効性の検討を主な目的とした臨床試験では、眼科的発達過程を念頭に、青少年を対象とした試験が成人を対象とした試験と同時期に開始される場合もある。ただし、実施においては青少年の同意能力に配慮したインフォームド・アセントが求められる。

(ii) 乳幼児、児童(生後 28 日～11 歳)

安全性の見地から、小児の臨床試験は成人での使用が承認された後に行われるのが原則である。しかし、結膜炎などの外眼部感染症は小児に多く発症し、抗菌点眼薬による治療が成人以上に必要とされることも多い。また、

表 3 広域抗菌点眼薬の術前滅菌法に関する実施および評価基準

条件	100 例以上に細菌培養検査を併用した術前滅菌法を実施
	点眼期間・回数は 1 日 3 回点眼で術前 3 日間 + 術前 1 時間前 1 回の計 10 回とするが、それより少ない期間・回数での試験実施を妨げない
	他の抗菌薬併用や同一薬剤の全身投与は不可である
	点眼開始前と術前皮膚消毒前の結膜ぬぐい液の培養で評価する
	培地の使用については Appendix として添えた「眼科由来検体の細菌検査」に準拠する
評価	点眼開始前に検出された菌が術前皮膚消毒前に検出されなければ菌陰性化と判定する。なお、点眼開始前に複数菌が検出された場合は、そのすべてが検出されない場合に陰性と判定する
	基準となったスタディで 60% の菌陰性化率であったことから ¹¹⁾ 、それ以上の菌陰性化率であった場合について臨床的有用性が高いと判定する

今日までに承認された抗菌点眼薬の用法、用量においては成人と小児に違いはみられない。したがって抗菌点眼薬として開発する新医薬品の第Ⅱ相において安全性、有効性が確認されれば、第Ⅲ相において小児の臨床試験も成人と同時に進行することができる。ただし、眼科的発達過程などを考慮して、対象とする年齢区分を徐々に引き下げるなどの配慮が必要である。

(iii) 早産児，正期産新生児(生後0日～27日)

新生児などについても出生直後の眼感染症が問題となることがあることから、小児への安全性が担保された後に必要に応じて別途試験を開始する。また、実施に際しては全身曝露量、先行する全身薬の安全性情報などを考慮する必要がある。

4. 高齢者

高齢者は各種の基礎疾患や加齢に伴う臓器障害を伴う場合も多く、その個体差も大きい。また一方で、免疫機能も低下しており弱毒菌や耐性菌の易感染例が多いため、成人以上に抗菌点眼薬による治療が必要である。一般的には高齢者への臨床試験は第Ⅱ相において安全性、有効

性が確認された場合に第Ⅲ相として行われるべきである¹³⁾。しかし、抗菌点眼薬投与による全身組織への薬物移行はきわめて少ないため、高齢者においても成人と同時に臨床試験を開始しても問題はない。なお、高齢者の分類については65歳以上を一括して扱ってもよい。

Ⅲ 臨床試験の方法

臨床試験は「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」、「ヘルシンキ宣言(ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則)」を遵守し、治験実施計画書に従って実施する必要がある。

1. 評価の統一性

第Ⅱ相以降は多施設共同の臨床試験であるから以下の基準を予め取り決め、可能な限り評価の統一性を図る。

これらの基準については治験実施計画書に明記する。

- ① 細菌感染性とする診断基準
- ② 臨床効果の判定基準(表5)
- ③ 原因菌の決定方法ならびに細菌学的効果判定基準
- ④ 副作用の取り扱い基準

2. 選択基準

試験を行う被験者集団の背景因子を明確にするために対象疾患、感染症の重症度、年齢、性別、妊娠の有無、入院、外来などの選択基準を治験実施計画書に明確に記載し、合致していることを確認のうえ、試験を実施する。

3. 除外基準

さまざまな状態を推定し、治験実施計画書に除外基準を明記して対応する。なお、安全性の検討症例について

表4 小児患者の年齢区分

早産児	
正期産新生児	生後0日～27日
乳幼児	生後28日～23か月
児童	2歳～11歳
青少年	12歳～16または18歳

表5 抗菌点眼薬の効果判定基準(3・7・14方式で行った細菌性外眼部感染症に適用)

著効	検出菌(推定原因菌，以下菌と略す)の消失が3日目以内で、かつ主症状の消失が7日目以内であるもの。ただし、7日目以内に症状の合計スコアが1/4以下にならないものは有効とする
有効	① 菌の消失が7日目以内で、かつ主症状の消失が14日目以内であるもの。ただし、14日目以内に症状の合計スコアが1/4以下にならないものは無効とする ② 菌が3日目以内に消失し、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 菌が消失しなくても、7日目以内に症状の合計スコアが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	有効以上に該当する効果を示さず、かつ主症状または症状の合計スコアが初診時(0日目)より悪化したもの

臨床効果を以上の基準に準じて評価し、著効率および有効率(有効以上の割合)を算出する。プラセボや既存の抗菌点眼薬との比較試験の場合は、著効率、有効率、経時的な臨床スコアに関する統計学的評価も併せて行う。

注1: 原因菌

インフルエンザ菌，モラクセラ杆菌，緑膿菌，肺炎球菌，黄色ブドウ球菌および淋菌(以上を特定菌と呼ぶ)が検出された結膜炎など(以上を特定疾患と呼ぶ)は、上記の菌のみを原因菌とする。ただし、臨床所見，塗抹所見，菌量などから特定菌以外を原因菌とする場合もある。それ以外の菌については、分離された菌すべてを原因菌またはその協力菌であると推定する。

注2: 菌の消失

特定菌については、その消失をもって菌の消失と定義する。

それ以外の菌については初診時(0日目)に検出された菌種すべての消失と定義する。

注3: 症状ごとに(+++)3点，(++)2点，(+)1点，(±)0.5点，(-)0点とし、全症状の総計点数を症状の合計スコアとする。

注4: 主症状が(±)となったものは消失とみなす。

注5: 診療日の関係で、3日目，7日目は±1日，14日目は±2日は許容される。

も予め基準を設けておくことが重要である。また試験実施中に除外例と判断したものについてはただちに投薬を中止するか、必要に応じて他の抗菌点眼薬に切り替えなくてはならない。

除外基準としては以下の項目が挙げられるが、抗菌点眼薬として開発する新医薬品の特性に応じて設定すべきである。

- ① 抗菌点眼薬として開発する新医薬品と同系統の抗菌点眼薬や全身薬に起因すると思われる重篤な副作用を経験した被験者
- ② 相互作用など生体に影響を及ぼす可能性のある点眼薬が併用されている被験者
- ③ 感染症以外の原因による外眼部疾患を有する被験者
- ④ 他の点眼および全身投与抗菌薬を使用している被験者
- ⑤ 妊婦または妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性
- ⑥ 過去 3 か月以内に他の臨床試験に組入れられた被験者

4. 抗菌点眼薬として開発する新医薬品の投与方法

次の項目を治験実施計画書に明記しなければならない。

1) 点眼量と点眼回数

点眼量は通常 1~2 滴、点眼回数は第 I 相での認容性が確認されている範囲内で設定する。結膜炎などでは 1 日 3~4 回が一般的であるが、角膜炎などではその重症度に応じて適宜増量し、1 日 6 回以上が適当と考えられる場合もあるので当該抗菌点眼薬の特性を勘案して決定する。

2) 点眼期間

投与期間については治験実施計画書に最短および最長の投与期間を明記する。原則として最長の投与期間が 14 日を超えないようにしなければならない。

3) 点眼中止規定

抗菌点眼薬は、使用方法によっては耐性菌を生じやすいことや結膜の常在菌叢に影響を及ぼすことがあるので、治療効果が認められない場合は漫然と投与することは避けなくてはならない。

5. 最終評価

抗菌点眼薬の効果は点眼局所に感染した原因菌に対する作用により、局所の生体障害性が鎮静化されることにより示される。したがって、確実な原因菌の決定とその消長、およびそれに伴う臨床所見の変化をみるのが重要である。特に、外眼部組織においては点眼開始時と点眼終了時の原因菌の消長をみることは容易であるので、細菌学的効果を評価することを怠ってはならない。原因菌の臨床効果の判定にあたっては、開発を目的とした抗菌点眼薬の特性と適応疾患を勘案した評価基準を治験実施計画書に明確に記載する。

6. 安全性

抗菌点眼薬として開発する新医薬品の安全性を評価することはきわめて重要である。したがって各試験におけるすべての有害事象、副作用を検出するための臨床評価法を各治験実施計画書に明記する必要がある。一般に、発現率 1% の副作用を検出するのに必要な症例数は 300 症例であり、より多くの被験者において収集することが望ましいが、特殊な原因菌を対象とするものなどにおいてはこの限りではない。また、発症頻度の低い副作用を事前に検出することは困難であるため、予期せぬ副作用には十分注意すべきであり、また製造販売後において十分な調査を実施すべきである。

1) 臨床検査による副作用の観察

全身薬が先行して開発されている場合には、その臨床検査値異常を勘案し、抗菌点眼薬として開発する新医薬品においても各試験ごとに必要最小限の検査は実施する。試験によっては臨床検査が必要でない場合もあり得るが、その場合にはその科学的根拠を示す必要がある。

2) 有害事象

臨床試験においては、使用薬剤との因果関係とは無関係に、医学的に有害と判断した症状、所見をすべて有害事象として報告する。

3) 副作用

有害事象のうち、薬剤投与との因果関係が否定できない臨床症状を副作用とするのが基本である。因果関係を判定するにあたっては投与と発症の時間的關係、副作用の経過、消長までの時間、被験者の状態、既往歴、併用薬などを考慮する。

4) 製造販売後調査・試験

出現率のきわめて少ない副作用はより多くの症例での検討が必要であり、製造販売後調査・試験などで再確認する。

IV 適応菌種、菌群、菌属の決定

眼感染症の原因菌は時代とともに変遷するため、抗菌スペクトルの検討においても適応菌種をその時代に則して選択する必要がある。また、菌が変われば、これを新しいものに随時変更しなければならない。眼科領域の細菌感染症においては、検体から検出される菌量に関係なく原因菌となる可能性がきわめて高い菌種と、健常人にも常在しているが、時として組織で増殖し、原因菌となる弱毒菌とがある。原因菌は検出された菌の各疾患における起因性、菌量および臨床症状の推移などを考慮して決定するが、特に、弱毒菌においては原因菌と判断するうえで検出菌量も参考にする必要がある。眼疾患に関係ある菌名は統一性を保つために表 1 を参考に決定する。

申請する適応菌種の決定は、実施された臨床試験における原因菌に対する抗菌力およびその細菌学的効果と臨床効果から判断される。なお、臨床で分離される頻度の

少ない菌種については、上述した抗菌力などから有効性が類推できるものに限り少数例の臨床成績に基づいて適応が判断されてよい。さらに、すでに全身薬として開発されている薬剤については全身薬の適応菌種を考慮してよい。

また、以下の項目を通じて臨床試験から得られる成績を補強しておくことも重要である。

- ① 眼感染(動物)実験モデルにおける感染治療(防禦)成績
- ② 抗菌点眼薬として開発する新医薬品の薬物動態(外眼部組織および体液中への移行性, 持続性)
- ③ 標準菌株および臨床試験期間中あるいはそれ以後に分離された種々の臨床分離株に対する MIC 分布に基づいた抗菌スペクトル

V 眼感染症と診断基準

主な外眼部感染症について診断基準と必要症例数を示す。なお、ここに示した症例数とは分離菌(原因菌と推定されたもの)の推移が検討された症例数であり、実際には原因菌が検出されない症例も含まれるため、疾患によっては2倍以上の症例数における検討が必要となる場合もある。点眼回数など投与量や方法については疾患ごとに異なるので、安全性を配慮したうえでそれぞれに決定する。

1. 結膜炎(表6-1)

結膜炎は細菌感染による直接的な生体反応で、発症からの期間などにより急性と慢性に分けられる。重要所見として、結膜の充血と分泌物(眼脂)が挙げられる。急性

細菌性結膜炎は外眼部感染症の主軸となる疾患であり、収集が必要な症例数は一般臨床試験および比較試験を合わせて解析対象症例として200例以上となる。なお、感染症としての重症度については分泌物の多少を主体として設定すべきである。

2. 眼瞼炎(表6-2)

眼瞼炎は瞼縁に生じる炎症性疾患の総称であり、睫毛根中心に生じる前部眼瞼炎、マイボーム腺中心に生じる後部眼瞼炎(マイボーム腺炎)、内(外)眼角に生じる内(外)眼角炎に分けられる。睫毛根部の分泌物、眼瞼発赤、瞼縁の充血・潰瘍、結膜充血などが重要所見となる。主軸となる結膜炎において有効性が確認されれば、眼瞼炎の適応に必要な目標症例数は10例とする。

3. 麦粒腫・急性化膿性霰粒腫(表6-3)

眼瞼の発赤、腫脹、疼痛などが重要所見で、臨床評価はこれらの推移をもとに行われる。麦粒腫は皮膚科における浅在性化膿性疾患と同等に扱われることが多く、抗菌点眼薬のみでは効果不十分の場合が多い。したがって、実際の臨床試験においては効果が期待できるか否かを1週間以内で可及的に判定し、他の全身薬の投与を併用したり、外科的な処置を行うこともあり得ることを治験実施計画書に明記しておく必要がある。目標症例数は10例とする。重症度は併用薬や併用療法を必要としたか否かで判定する。

4. 涙囊炎(表6-4)

涙囊炎のうち、急性涙囊周囲炎では、涙囊部の発赤、腫脹、疼痛などが、慢性涙囊炎では、流涙や分泌物(膿性眼脂)などが重要な所見である。本疾患も全身薬などの

表 6-1 各疾患の所見・症状スコア(結膜炎)

項目		判定基準
他覚的所見	眼脂	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 眼角部にのみ眼脂を認める ++ : 眼瞼結膜に眼脂を認める +++ : 結膜を翻転しなくても肉眼で眼脂が明らかに認められる
	充血	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 軽度の血管拡張を認める ++ : 中等度の血管拡張を認める +++ : 高度の血管拡張を認める
自覚症状	異物感	- : なし ± : ほとんどなし + : 時々ゴロゴロする ++ : ゴロゴロするが開瞼可能 +++ : たえずゴロゴロして開瞼不可能
	流涙	- : なし ± : ほとんどなし + : 涙で眼が潤む ++ : 涙が時々こぼれる +++ : 涙が頻繁にこぼれる

表 6-2 各疾患の所見・症状スコア(眼瞼炎)

項目		判定基準
他覚的所見	睫毛根部の分泌物	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 数本の睫毛根部に分泌物を認める ++ : 多数の睫毛根部に分泌物を認める +++ : 分泌物により睫毛同士の癒着を認める
	眼瞼縁充血・眼瞼発赤	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 眼瞼縁の軽度の充血を認める ++ : 眼瞼縁の強い充血を認める +++ : 瞼縁の潰瘍あるいは眼瞼皮膚の発赤を認める
	結膜充血	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 軽度あるいは部分的な血管拡張を認める ++ : 中等度の血管拡張を認める +++ : 高度の血管拡張を認める
自覚症状	異物感	- : なし ± : ほとんどなし + : 時々ゴロゴロする ++ : ゴロゴロするが開瞼可能 +++ : たえずゴロゴロして開瞼不可能
	流涙	- : なし ± : ほとんどなし + : 涙が潤む ++ : 涙が時々こぼれる +++ : 涙が頻繁にこぼれる

表 6-3 各疾患の所見・症状スコア(麦粒腫・急性化膿性霰粒腫)

項目		判定基準
他覚的所見	充血・発赤	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 眼瞼結膜の充血を認めるが眼瞼皮膚の発赤がない ++ : 眼瞼結膜の充血と眼瞼皮膚の部分的な発赤を認める +++ : 眼瞼結膜の充血と眼瞼皮膚全体の発赤を認める
	眼瞼腫脹	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 部分的な腫脹を認める ++ : 全体的に腫脹を認めるが開瞼可能 +++ : 全体的に腫脹を認め、開瞼不可能
自覚症状	眼痛	- : なし ± : ほとんどなし + : 少し痛い ++ : 痛いが開瞼可能 +++ : 痛くて開瞼不可能
	異物感	- : なし ± : ほとんどなし + : 時々ゴロゴロする ++ : ゴロゴロするが開瞼可能 +++ : たえずゴロゴロして開瞼不可能
	流涙	- : なし ± : ほとんどなし + : 涙が潤む ++ : 涙が時々こぼれる +++ : 涙が頻繁にこぼれる

表 6-4 各疾患の所見・症状スコア(涙嚢炎)

項目		判定基準
他覚的所見	逆流分泌物	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 圧迫で少量認める ++ : 圧迫で多量認める +++ : 自然に認める
	涙嚢部の発赤および腫脹	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 腫脹している ++ : 膨隆している +++ : 皮膚面と交通している
自覚症状	疼痛	- : なし ± : ほとんどなし + : 押すと痛む ++ : 痛むが我慢できる +++ : 痛くて我慢できない
	流涙	- : なし ± : ほとんどなし + : 涙が潤む ++ : 涙が時々こぼれる +++ : 涙が頻繁にこぼれる

併用療法が必要となることもある疾患であるから、麦粒腫などと同様に治験実施計画書への配慮が必要である。目標症例数は両疾患群を含む 10 例とする。

5. 角膜炎(表 6-5)

自覚症状としては、眼痛、視力低下、他覚的所見としては、角膜浸潤の濃さと広がり、角膜上皮欠損の大きさのほか、角膜浮腫、毛様充血、前房内炎症(前房蓄膿も含む)などが重要で、これらの所見をもとに重症度が決定される。角膜炎の診断においては、当該病変部からの細菌分離が必須であり、また、治療前後のカラー臨床写真を撮影することも治験実施計画書に明記すべきである。なお、重症度に応じて点眼回数を適宜増減できる旨を治験実施計画書に明記しておく必要がある。また、増悪時には他の抗菌点眼薬、全身薬の併用や、他の治療法に切り替えることができる配慮が必要である。目標症例数は 10 例とする。

6. その他の疾患

涙小管炎、クラミジア結膜炎など比較的まれで原因菌も異なる疾患では別途に臨床試験を実施すべきである。

7. 眼科周術期における滅菌法

手術に伴う切開、切除および縫合時に病原体が侵入して術後に感染症が発症することがある。失明に至る可能性もある重篤な疾患であるため、予防目的で抗菌薬の全身投与とともに局所投与(抗菌薬の点眼)も広く行われている。しかし、白内障術後眼内炎の場合には発症頻度は 0.1% 以下と低いため、臨床試験にて抗菌点眼薬の効果を直接確認することは困難である。

術後感染症の原因菌はほとんどが外眼部の常在菌であ

るため、適応はこれらの菌に対する抗菌力を基準に判断される。主軸の感染症(細菌性結膜炎)を対象とした比較試験にて適応を持つ抗菌薬に対して同等あるいはそれ以上の効果を持つことが認められ、かつ、術前滅菌法試験(表 3)において有用性が確認されれば眼科周術期における滅菌治療法の適応を申請することが妥当と判断できる。

VI 臨床試験成績の評価

臨床試験の成績を評価するにあたっては、開発を目的とした抗菌点眼薬の特性を明確にし、開発の意図に従って臨床試験がなされているか、その試験が医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)、ヘルシンキ宣言を遵守し、定められている治験実施計画書に従って試験が進められたかなどが重要なポイントである。

臨床試験成績は以下の点を含めて評価する。

1. 臨床試験の実施

医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)を遵守し、本ガイドラインを十分考慮して臨床試験が実施されなければならない。また、外眼部感染症では常に原因菌を採取できるため、臨床効果と細菌学的効果において大きな乖離があってはならない。

2. 有効性の臨床評価

第Ⅱ相においては、結膜炎などのような比較的治療しやすく予後の良い疾患を対象に、プラセボとの比較試験により、抗菌作用を確認することもできる。また、第Ⅲ相においては主軸となる疾患(細菌性結膜炎)における対照薬との比較試験も重要であり、少なくとも対照薬より

表 6-5 各疾患の所見・症状スコア(角膜炎)

項目	判定基準	
他覚的所見	角膜浸潤	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 虹彩紋理が観察できる淡い浸潤 ++ : 虹彩紋理が観察できない濃厚な浸潤で長径 4 mm 未満 +++ : 虹彩紋理が観察できない濃厚な浸潤で長径 4 mm 以上
	角膜上皮欠損	- : 欠損を認めない(ただし疎な点状表層角膜症を除く) ± : 密な点状表層角膜症を認める + : 欠損の長径が 2 mm 未満 ++ : 欠損の長径が 2 mm 以上 4 mm 未満 +++ : 欠損の長径が 4 mm 以上
	前房内炎症	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 色素性角膜後面沈着物あるいは軽度の前房細胞を認める ++ : 豚脂様角膜後面沈着物あるいは多数の前房細胞を認める +++ : 前房蓄膿を認める
	角膜浮腫	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 浸潤を認める部位に軽い浮腫を認める ++ : 浸潤を認める部位に強い浮腫を認める +++ : 角膜全体に浮腫を認める
	毛様充血	- : 所見なし ± : 所見ほとんどなし + : 軽度あるいは部分的な血管拡張を認める ++ : 中等度の血管拡張を認める +++ : 高度の血管拡張を認める
自覚症状	眼痛	- : なし ± : ほとんどなし + : 少し痛い ++ : 痛いが開眼可能 +++ : 痛くて開眼不可能

注：視力低下については視力測定にて評価する。

も劣らないことを示す非劣性の検証がなされなくてはならない。また、結膜炎では眼脂と結膜充血、麦粒腫では腫脹、疼痛など、疾患ごとに臨床効果を判定する評価項目を定め、開発を目的とした抗菌点眼薬の特性を勘案した評価基準に沿って有効性を判断すべきである。なお、各疾患の臨床効果判定基準の細目については表 6 を参考とされたい。

観察期間および時期は投与開始より 3 日目、7 日目、14 日目とし(3・7・14 方式)、角膜炎やそのほか重症な疾患では 1 日目、2 日目、3 日目、7 日目、14 日目とすることが推奨される。

3. 細菌学的効果の評価

細菌学的効果の判定にあたっては、原因菌の起因性および菌量、臨床症状の推移を考慮することが望ましい。外眼部においては常に細菌を採取できる組織が存在するので、臨床試験開始時に必ず原因菌を検索する必要がある。また、投与終了または中止時あるいは主臨床症状消失時に同一組織からの原因菌の分離を試み、その効果を確認することが必要である。

なお、外眼部疾患における主要原因菌については表 1 に記載してあるのでこれを参考とされたい。また、施設により、あるいは疾患により、検体の採取場所、採取方法も異なることがあるが、基本的には、結膜炎は下方結膜円蓋部から、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫、涙囊炎は充血腫脹した局所あるいはそこから出た膿から、また角膜炎は角膜の病巣から定められた綿棒などで採取する。

細菌の検査方法については、Appendix の「眼科由来検体の細菌検査」を参照のうえ、治験実施計画書に明記する。また、初診時に塗抹標本を作製することも重要であるが、この際、被験者に余分な苦痛などを与えることのないよう配慮する。さらに、投与中の菌交代の有無や耐性菌の出現についても検討し、その抗菌点眼薬の細菌学的な特性を見出すことも重要である。

4. 安全性の評価

有害事象とは、臨床試験において発現した医学的に有害と判断した症状、所見を指し、副作用とはこのうち、薬剤投与との因果関係が否定できない有害事象をいう。

安全性においては第Ⅱ相、第Ⅲ相でみられた有害事象

や副作用を中心に検討する。副作用発現に関しては、その病態、併用薬の有無、発現までの日数、アレルギーとの関係、動物実験の結果について検討するとともに、その転帰についても評価する。抗菌点眼薬における臨床試験中に発生した有害事象はすべて製造販売承認時に厚生労働省などの規制当局に報告する必要がある。また、重篤有害事象は治験責任医師の所属する施設長および治験依頼者に報告する。

抗菌点眼薬の有害事象には「しみる」、「かゆみ」などの事象があるが、この事象についても他の有害事象や副作用と同様、開発を目的とする抗菌点眼薬との因果関係を明確にする必要がある。一般的には被験者自身が自発的に「しみる」、「かゆい」と訴え出たものを有害事象とする。

Ⅶ 脱落、除外例の取り扱い

治験実施計画書の選択基準や除外基準は厳密に遵守されるものであり、治験実施計画書に従って実施されていない症例は、そのことが判明した時点で投与を中止し、適切な抗菌点眼薬に切り替えなくてはならない。また、臨床試験終了時に各症例が実施計画書どおりに遂行されていたかをデータから再度判断し、違反症例については集計から除外して per protocol set (PPS) 解析を行う。また、臨床試験に組入れられた全症例を対象とした解析 [いわゆる full analysis set (FAS)] を実施し、再解析から試験結果の妥当性を裏付けること (robustness) も必要である。

Ⅷ 臨床試験成績の統計学的処理

臨床試験成績の統計学的処理は「臨床試験のための統計学的原則」(ICH-E9)¹⁴⁾、および「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(ICH-E3)¹⁵⁾に沿って行い、質の高い、信頼性のある薬効評価のための資料を作成する必要がある。

Ⅸ 生物学的同等性の検討

抗菌点眼薬として開発する医薬品においては、眼組織内移行試験などの生物学的同等性試験は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁶⁾、「局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」¹⁷⁾を参考にして実施する。

文 献

- 1) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊策, 徳田久弥, 他: 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 : 20-23, 1982.
- 2) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 田中直彦, 小林俊

- 策, 徳田久弥, 他: 細菌性外眼部感染症に対する汎用抗生物質等点眼薬の評価基準, 1985. 日眼会誌 90 : 511-515, 1986.
- 3) 三井幸彦: 日本眼感染症学会制定 汎用性抗菌等点眼液, 眼軟膏臨床第一相試験実施要綱, 1987. あたらしい眼科 5 : 89-92, 1988.
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について. 薬食審査発第 1001001 号, 2008 年 10 月 1 日.
- 5) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 「抗菌薬臨床評価のガイドライン」について. 医薬審第 743 号, 1998 年 8 月 25 日.
- 6) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイダンス」について. 薬食審査発 0219 第 4 号, 2010 年 2 月 19 日.
- 7) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 医薬品の臨床試験のための非臨床安全性試験の実施時期についてのガイドラインの改正について. 医薬審第 1831 号, 2000 年 12 月 27 日.
- 8) 厚生労働省医薬局審査管理課長: 「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題」について. 医薬審第 136 号, 2001 年 2 月 27 日.
- 9) 厚生省医薬安全局長: 外国で実施された医薬品の臨床データの取扱いについて. 医薬発第 739 号, 1998 年 8 月 11 日.
- 10) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 国際共同治験に関する基本的考え方について. 薬食審査発第 0928010 号, 2007 年 9 月 28 日.
- 11) Inoue Y, Usui M, Ohashi Y, Shiota H, Yamazaki T ; Preoperative Disinfection Study Group : Preoperative disinfection of the conjunctival sac with antibiotics and iodine compounds : a prospective randomized multicenter study. Jpn J Ophthalmol 52 : 151-161, 2008.
- 12) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンスについて. 医薬審第 1334 号, 2001 年 12 月 15 日.
- 13) 厚生省薬務局新医薬品課長: 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について. 薬新薬第 104 号, 1993 年 12 月 2 日.
- 14) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 「臨床試験のための統計学的原則」について. 医薬審第 1047 号, 1998 年 11 月 30 日.
- 15) 厚生省薬務局審査課長: 治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて. 薬審第 335 号, 1996 年 5 月 1 日.
- 16) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について. 薬食審査発第 1124004 号, 2006 年 11 月 24 日.
- 17) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長: 局所皮膚適用製剤の剤形追加のための生物学的同等性試験ガイドラインについて. 薬食審査発第 1124001 号, 2006 年 11 月 24 日.

Appendix 眼科由来検体の細菌検査

1. 検体の保存, 輸送について

- 1) 検体が極微量であるため, 特に乾燥に注意する.
- 2) 検査実施までに時間を要する場合は, 適切な輸送用培地に採取検体を入れる.
例: 市販輸送用培地(シードスワブ, カルチャースワブ, チャコール加アミー培地など), ANA ポート微研など.

- 3) 採取後の保存温度: 添付書の指示に従う.
- 4) 輸送用培地入りスワブで検体採取した場合は冷蔵輸送(4℃~8℃)が望ましい.

2. 検査依頼について

臨床症状などから起因为菌が推定される感染症については, 目標菌を明記することが望ましい.

① 細菌塗抹

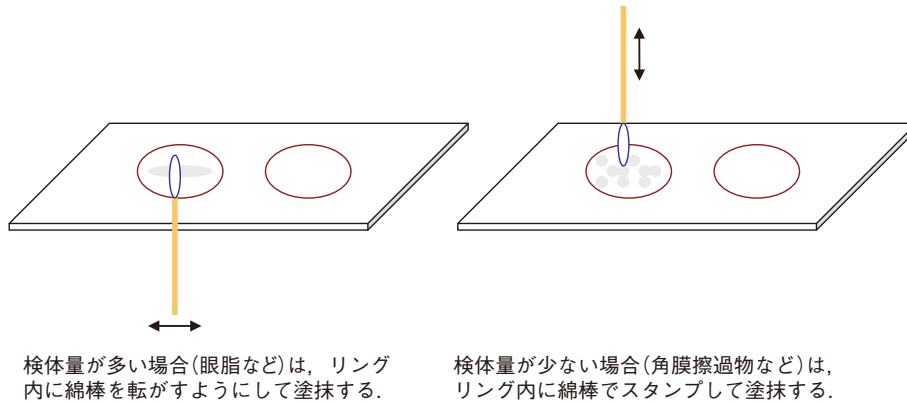
② 細菌培養(嫌気性菌を含む)

3. 塗抹検査について(図1)

スワブで採取した検体は, リング付きスライドガラスを用い, スワブを転がすようにするか, またはスタンプして, 単層になるように標本を作製する. 標本は乾燥後, メタノール固定しグラム染色する.

4. 培養検査について(図2に1例を示す)

- 1) 一般細菌(嫌気性菌を含む)の直接分離培養および増菌培養を行う.
- 2) 嫌気培養は連続で5日間培養を継続した後, 純培養にて嫌気性を確認する.
- 3) 微好気培養の直接分離は3日間観察を継続し, 菌



スワブの検体が付着している部分を確認しながら, 塗抹する. ただし, 一度塗抹した部分に重ねて塗抹しない.

図 1 塗抹標本の作製方法.

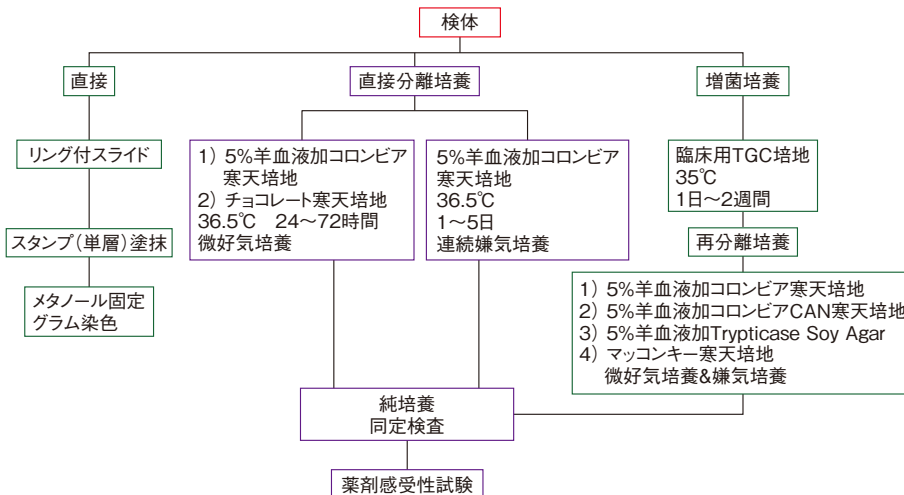


図 2 眼科由来検体の細菌検査.

発育に応じて純培養を行う。

- 4) 同定検査はグラム染色性、形態および生化学的性状などにより総合的に行い、可能な限り種レベルまで判定する。
 - 5) 増菌培地は2週間まで培養を継続観察し、特に遅れて試験管の底部に発育する *P. acnes* には注意する。
 - 6) 増菌培地にて早い段階で好気性菌の発育を認めたものについては、遅発育菌の存在を確認するため培養10日目に再分離培養(嫌気培養)を行うことを推奨する。
5. 薬剤感受性試験について
- 1) 通常は微量液体希釈法にて最小発育阻止濃度(mi-

nimum inhibitory concentration : MIC) を測定する。

- 2) 報告は MIC 値で報告する。

6. 報告について

- 1) 直接分離培養の菌量は1+, 2+, 3+を報告する。一方、直接分離培養では発育を認めずに増菌培養でのみ発育を認めた場合は『増菌』と記載する。
- 2) 生化学的性状検査結果による同定菌種名が低い確率で得られた場合は、必要に応じて追加試験を行い、属名のみで報告するか、またはグラム染色性と形態かのいずれかで報告する。