

# アジマイシン点眼液 1% に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は千寿製薬株式会社  
にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

千寿製薬株式会社

(別紙様式)

アジマイシン点眼液 1%に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	アジマイシン点眼液 1%	有効成分	アジスロマイシン
製造販売業者	千寿製薬株式会社	薬効分類	871319
提出年月		令和元年 7 月	

1.1.安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">ショック、アナフィラキシー</a>	3	<a href="#">該当なし</a>	5	<a href="#">小児（7歳以上の結膜炎患者）の安全性情報</a>	5
<a href="#">角膜潰瘍等の角膜障害</a>	4				
1.2.有効性に関する検討事項					
<a href="#">薬剤耐性</a>	6				

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>		7
追加の医薬品安全性監視活動		
<a href="#">市販直後調査</a>		7
<a href="#">小児（7歳以上の結膜炎患者）を対象とする特定使用成績調査</a>		7
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
<a href="#">抗菌活性の経年的推移に関する特定使用成績調査</a>		8

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要		頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>		9
追加のリスク最小化活動		
<a href="#">市販直後調査による情報提供</a>		9

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式)

## 医薬品リスク管理計画書

令和元年 7 月 31 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 大阪市中央区瓦町三丁目 1 番 9 号  
氏 名 : 千 寿 製 薬 株 式 会 社  
代表取締役社長 吉田 周平 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	令和元年 6 月 18 日	薬効分類	871319
再審査期間	6 年	承認番号	30100AMX00011000
国際誕生日	1991 年 4 月 4 日		
販売名	アジマイシン点眼液 1%		
有効成分	アジスロマイシン		
含量及び剤型	1 mL 中、アジスロマイシン水和物 10.48 mg (アジスロマイシンとして 10 mg) を含有する水性点眼剤		
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。		
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、涙嚢炎		
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。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：該当せず

変更内容の概要：該当せず

変更理由：該当せず

# 1. 医薬品リスク管理計画の概要

## 1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
ショック、アナフィラキシー	
重要な特定されたリスクとした理由：	
<p>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）並びに細菌性の眼瞼炎、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 3 試験において、ショック、アナフィラキシーに関連すると考えられる副作用は、本剤投与群（582 例）で、眼そう痒症 9 例（1.6%）、結膜充血 2 例（0.4%）、アレルギー性結膜炎 1 例（0.2%）、白血球数増加 1 例（0.2%）が認められ、プラセボ投与群（403 例中、眼そう痒症 4 例（1.0%）が認められた）に比べて発現頻度が高かった。</p> <p>一方、海外で承認されているアジスロマイシン 1%含有点眼剤の製造販売後において、重篤なアナフィラキシー関連事象が複数報告されている。</p> <p>また、アジスロマイシン経口剤又は注射剤の投与後においてショック、アナフィラキシーの発現リスクが知られている。</p> <p>以上より重要な特定されたリスクに設定した。</p>	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
・通常の医薬品安全性監視活動	
【選択理由】	
通常の医薬品安全性監視活動において、収集されたショック、アナフィラキシーに関連する情報を評価するため。	
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
・通常のリスク最小化活動	
－添付文書の「禁忌」、「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。	
【選択理由】	
医療従事者に対し、添付文書並びに患者向医薬品ガイドにより確実に情報提供を行い、適正使用の理解を促し、安全確保を図る。	

重要な特定されたリスク

角膜潰瘍等の角膜障害

重要な特定されたリスクとした理由：

非臨床試験のウサギを用いた反復点眼毒性試験において、角膜混濁が認められている。

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）並びに細菌性の眼瞼炎、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 3 試験において、角膜障害に関連すると考えられる副作用は、本剤投与群（582 例）で、点状角膜炎 5 例（0.9%）、角膜炎 1 例（0.2%）が認められた。

一方、海外で承認されているアジスロマイシン 1%含有点眼剤の製造販売後において、角膜びらん、角膜潰瘍等の重篤な有害事象が報告されている。

以上より重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動において、収集された角膜潰瘍等の角膜障害の情報を評価するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動

－添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。

【選択理由】

医療従事者に対し、添付文書、患者向医薬品ガイド並びに医療従事者向け資材により確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。

重要な潜在的リスク
該当なし

重要な不足情報
小児（7歳以上の結膜炎患者）の安全性情報
<p>重要な不足情報とした理由：</p> <p>角膜障害等のリスクのある本剤に関して、国内臨床試験における小児（7歳以上の結膜炎患者）の投与経験が限られており、小児における重篤な有害事象発現時の影響の大きさを踏まえ、重要な不足情報として設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> <li>小児（7歳以上の結膜炎患者）を対象とする特定使用成績調査</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後の使用実態下で投与された7歳以上の結膜炎患者の副作用発現状況、患者背景に関する情報等を収集し、必要に応じて安全対策を迅速に実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> <li>－添付文書の「小児等」の項において注意喚起を行う。</li> </ul> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療従事者に対し、添付文書により確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促し、安全確保を図る。</p>

## 1.2 有効性に関する検討事項

薬剤耐性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 適応菌種に対する本剤の感受性の推移に関する情報を収集し、薬剤耐性化の状況を把握するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 抗菌活性の経年的推移に関する特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 製造販売後における、本剤の主成分であるアジスロマイシンに対する薬剤感受性／非感受性の分布状況の推移を経時的に確認する。

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
小児（7歳以上の結膜炎患者）を対象とする特定使用成績調査	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 小児（7歳以上の結膜炎患者）の安全性情報</p> <p><b>【目的】</b> 承認前の臨床試験で不足している7歳以上の小児の結膜炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施し、当該年齢層に対する本剤の安全性および有効性を確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：調査開始から1年間。 目標症例数：100例 実施方法：中央登録方式</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b> 症例数については有効性および安全性を評価するために使用する<math>\chi^2</math>検定において検定力が極めて1.0に近くなる100例と設計した。</p> <p><b>【節目となる予定の時期】</b> ・安全性定期報告時 ・調査終了時</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b> 節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無を含め、本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。</p>

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

抗菌活性の経年的推移に関する特定使用成績調査

#### 【有効性に関する検討事項】

薬剤耐性

#### 【目的】

アジマイシン点眼液1%（以下、本剤という）の主成分であるアジスロマイシンの製造販売後における抗菌活性推移を把握することを主な目的とする。また、本剤の製造販売後における安全性及び有効性の確認ならびに問題点の検出も行う。

#### 【実施計画】

実施期間：調査開始から1年半とし、開始時期は発売1年目と4年目（計2回実施）

調査対象例数：各期 500例（合計1,000例を収集）

1期あたりの目標収集菌株数：

ブドウ球菌属	150株
Staphylococcus aureus	50株
Staphylococcus epidermidis	40株
レンサ球菌属	15株
肺炎球菌	15株
コリネバクテリウム属	150株
インフルエンザ菌	10株
アクネ菌	150株

実施方法：連続調査方式

調査対象患者由来の検体から分離された菌株を対象として、アジスロマイシンに対する薬剤感受性を測定する。薬剤感受性試験は、CLSI（Clinical and Laboratory Standards Institute）に準じた方法にて実施する。

#### 【実施計画の根拠】

本剤の有効性の主軸となる効能菌に対する抗菌活性は、その使用頻度の拡大によって変化することが予測されるため、発売1年目と4年目に調査する。抗菌活性については、MIC<sub>90</sub>を主たる評価項目とすることから、各菌種における1期あたりの必要最低株数を10株と設定した。

また、細菌性結膜炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-06試験）並びに細菌性の眼瞼炎、涙嚢炎及び麦粒腫・急性化膿性霰粒腫患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（SJP-0118/3-02試験）において、適応菌種のうちインフルエンザ菌の検出率が最も低く、その臨床分離頻度はそれぞれ3.4%（8株/232例）、3.1%（1株/32例）であった。

以上のことから、10株収集するためには330例程度必要と試算されるが、除外・脱落・菌陰性症例を考慮し、予定症例数は各期500例と設定した。

	<p>【節目となる予定の時期】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・各期の調査終了時</li> </ul> <p>【当該調査の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</p> <p>節目となる時期に、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・新たな安全性または有効性検討事項の有無を含め、本調査の計画内容の変更要否について検討する。</li> <li>・新たな安全性または有効性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討する。</li> </ul>
--	---

#### 4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要：	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	<p>実施期間：販売開始後6ヵ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</p>

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク

### 最小化計画の一覧

#### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常 of 医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始 6 ヶ月後	販売開始時に実施予定	調査終了から 2 ヶ月以内
小児（7 歳以上の結膜炎患者）を対象とする特定使用成績調査	100 例（目標症例数）	・安全性定期報告時 ・調査終了時	承認年を 1 年目とし、2 年目に実施予定	調査終了時

#### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
抗菌活性 of 経年的推移に関する特定使用成績調査（第 1 期、第 2 期）	各期 500 例（目標症例数）	・安全性定期報告時 ・各期 of 調査終了時	発売開始 1 年目と 4 年目に実施予定（計 2 回実施）	第 2 期 of 調査終了時

#### 5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
市販直後調査における情報提供	実施期間：販売開始から 6 ヶ月 評価、報告 of 予定期間：調査終了から 2 ヶ月以内	販売開始時より実施予定