

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成



剤形	水性点眼剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1g中 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)) 含有
一般名	和名：アジスロマイシン水和物 (JAN) 洋名：Azithromycin Hydrate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年6月18日 薬価基準収載年月日：2019年9月4日 販売開始年月日：2019年9月11日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：千寿製薬株式会社 販売：武田薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	千寿製薬株式会社 カスタマーサポート室 TEL 0120-069-618 FAX 06-6201-0577 受付時間 9:00～17:30 (土、日、祝日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.senju.co.jp/">https://www.senju.co.jp/</a>

※本IFは2022年11月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ (<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>) にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	1
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の治療学的特性 .....	1
3. 製品の製剤学的特性 .....	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 .....	2
6. RMPの概要 .....	2
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	3
1. 販 売 名 .....	3
2. 一 般 名 .....	3
3. 構造式又は示性式 .....	3
4. 分子式及び分子量 .....	3
5. 化学名（命名法）又は本質 .....	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	5
1. 物理化学的性質 .....	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	5
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	6
1. 剤 形 .....	6
2. 製剤の組成 .....	6
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	6
4. 力 価 .....	6
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7

7. 調製法及び溶解後の安定性	7
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7
9. 溶出性	7
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	8
12. その他	8
<b>V. 治療に関する項目</b>	<b>9</b>
1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
4. 用法及び用量に関連する注意	10
5. 臨床成績	10
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	<b>24</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	<b>31</b>
1. 血中濃度の推移	31
2. 薬物速度論的パラメータ	32
3. 母集団（ポピュレーション）解析	32
4. 吸収	32
5. 分布	33
6. 代謝	36
7. 排泄	37
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37

<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	39
1. 警告内容とその理由.....	39
2. 禁忌内容とその理由.....	39
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	39
5. 重要な基本的注意とその理由.....	39
6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	40
7. 相互作用.....	41
8. 副作用.....	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43
10. 過量投与.....	43
11. 適用上の注意.....	43
12. その他の注意.....	43
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	44
1. 薬理試験.....	44
2. 毒性試験.....	44
<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	46
1. 規制区分.....	46
2. 有効期間.....	46
3. 包装状態での貯法.....	46
4. 取扱い上の注意.....	46
5. 患者向け資材.....	46
6. 同一成分・同効薬.....	46
7. 国際誕生年月日.....	47
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	47
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	47
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	47
11. 再審査期間.....	47

12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47
<b>XI. 文 献</b>	48
1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	48
<b>XII. 参考資料</b>	50
1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	50
<b>XIII. 備 考</b>	53
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	53
2. その他の関連資料	53

## 略語表

略語	略語の内容
AUC	血中（組織中）濃度－時間曲線下面積
AZM	アジスロマイシン
BAK	ベンザルコニウム塩化物
CFU	コロニー形成単位
CNS	コアグララーゼ陰性ブドウ球菌
DDS	ドラッグデリバリーシステム
EM	エリスロマイシン
GFLX	ガチフロキサシン
IFU	封入体形成単位
MBC <sub>90</sub>	90%最小殺菌濃度
MIC <sub>90</sub>	90%最小発育阻止濃度
MRSA	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌
MRSE	メチシリン耐性表皮ブドウ球菌
MSSA	メチシリン感受性黄色ブドウ球菌
MSSE	メチシリン感受性表皮ブドウ球菌
OFLX	オフロキサシン
PSSP	ペニシリン感受性肺炎球菌
TFLX	トスフロキサシン



# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

一般的に感染性疾患の発症には、宿主の条件だけでなく、医療環境や微生物も密接に関連しており、病態は複雑になる。

眼科領域における感染症の点眼治療では、患者背景や感染経路及び臨床上の特徴的所見等から起因菌を推測し、抗菌スペクトルの広い抗菌点眼剤によるエンピリックセラピーが実施されることが多い。

近年、眼科領域においても起因菌の各種抗菌薬に対する耐性化に警鐘が鳴らされているが、抗菌点眼剤は内用剤や注射剤と比較して系統の選択肢が限られていることから、抗菌点眼剤の選択肢を充実させることは眼感染症治療において臨床上意義があると考えた。

千寿製薬株式会社は、眼感染症に対する新たな抗菌点眼剤の選択肢として、米国で製造販売されている、DuraSite® technology\*を用いた15員環マクロライド系抗生物質アジスロマイシン点眼液の日本国内における開発権利をInSite Vision Inc. (現Sun Pharmaceutical Industries Ltd.) から取得し、国内臨床試験を行い、2019年6月に「アジマイシン点眼液1%」として承認を取得した。

\*：両親媒性の合成高分子化合物であるポリカルボフィルをはじめ、エデト酸ナトリウム等を配合した眼科用Drug Delivery System<sup>1)</sup>

## 2. 製品の治療学的特性

- 眼感染症の原因となるブドウ球菌属、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、アクネ菌に対して抗菌作用を示す (*in vitro*)。[24～27ページ参照]
- 重大な副作用として角膜潰瘍等の角膜障害、ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明) があらわれることがある。主な副作用は、眼刺激、眼そう痒症 (いずれも1～5%未満) であった (承認時)。その他、国内臨床試験における副作用は各臨床成績の項の安全性の結果を参照のこと。

## 3. 製品の製剤学的特性

- 本剤は、日本で唯一のマクロライド系抗菌点眼液である。
- 添加剤としてポリカルボフィルが配合されたDDS製剤であり、ウサギでは結膜、角膜、眼瞼への移行性及び滞留性が認められている。[35～36ページ参照]

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的なリスク】	【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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
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 ・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
有効性に関する調査・試験の計画
・抗菌活性の経年的推移に関する特定使用成績調査

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
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 該当なし

※各項目の最新の内容は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認して下さい。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アジマイシン点眼液 1%

#### (2) 洋名

AZIMYCIN OPHTHALMIC SOLUTION 1%

#### (3) 名称の由来

本剤の有効成分である“アジスロマイシン水和物”の下線部分を組み合わせアジマイシンとした。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

アジスロマイシン水和物（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

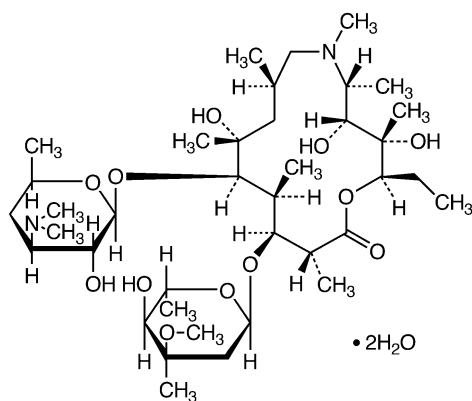
Azithromycin Hydrate（JAN）

#### (3) ステム

ストレプトマイセス属の産生する抗生物質：-mycin

### 3. 構造式又は示性式

構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub>・2H<sub>2</sub>O

分子量：785.02

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 8*R*, 11*R*, 12*R*, 13*S*, 14*R*)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino- $\beta$ -D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-ribo-hexopyranosyloxy)-10-aza-6, 12, 13-trihydroxy-2, 4, 6, 8, 10, 11, 13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

一般名：アジスロマイシン水和物

略号：AZM

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

##### (2) 溶解性

メタノール又はエタノール（99.5）に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ :  $-45 \sim -49^\circ$ （脱水物に換算したものの0.4g、エタノール（99.5）、20mL、100mm）

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	温度25℃ 湿度60%RH	60ヵ月	二重のポリエチレン袋＋ 段ボール製ドラム	規格内

〔測定項目〕性状、純度試験（各縁物質）、水分、定量法

（千寿製薬社内資料）

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

##### 確認試験法

日局「アジスロマイシン水和物」の確認試験による。

##### 定量法

日局「アジスロマイシン水和物」の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤 形

#### (1) 剤形の区別

水性点眼剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

微白色で濁りのある粘性の無菌水性点眼剤

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH : 5.9~6.7

浸透圧比 (生理食塩液に対する比) : 0.9~1.1

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤

販 売 名	アジマイシン点眼液 1 %
有効成分	1 g 中 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))
添 加 剤	D-マンニトール、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリカルボフィル、エデト酸ナトリウム水和物、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、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH 調節剤

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱 量

該当資料なし

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力 価

本剤 1g はアジスロマイシンとして 10mg (力価) である。

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

アジスロマイシン由来の分解生成物を認めた。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試 験	保存条件	保存期間	保存形態	結 果
長期保存試験	温度：5℃	36 ヶ月	5 mL 無色ポリプロピレン製容器+シュリンクラベル包装+紙箱包装	規格内
加速試験	温度：25℃ 湿度：60%RH	6 ヶ月		類縁物質の増加及び含量の低下を認め規格外となった。
苛酷試験	温度：40℃ 湿度：75%RH	4 週間	5 mL 無色ポリプロピレン製容器+シュリンクラベル包装+紙箱包装	類縁物質の増加及び含量の低下を認め規格外となった。
	温度：25℃ 光：2000lx D65ランプ	総照度として 120 万 lx・h 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m <sup>2</sup> 以上を満たす期間	5 mL 無色ポリプロピレン製容器	規格内
			5 mL 無色ポリプロピレン製容器+シュリンクラベル包装+紙箱包装	
5 mL 無色ポリプロピレン製容器+シュリンクラベル包装+アルミホイル遮光				

[測定項目] 性状、確認試験、pH、浸透圧比、粘度、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、定量法

(千寿製薬社内資料)

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

## 9. 溶 出 性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

### (2) 包 装

プラスチック点眼容器 2.5mL×5、2.5mL×10

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

本 体：ポリプロピレン

ノ ズ ル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

投薬袋

## 12. そ の 他



## V. 治療に関する項目

### 1. 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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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こと。

(解説) 本剤の結膜炎、眼瞼炎、麦粒腫及び涙嚢炎に対する国内臨床試験における有効性評価結果並びに原因菌種ごとの有効性評価、さらに国内臨床試験において発現した副作用の内容と発現頻度を確認した上で、適応疾患患者に対する本剤の有無を判断するために記載した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

〈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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内での第I相試験の実施の際に、非臨床毒性試験の結果、2%及び3%濃度の投与群で角膜等への影響が否定できないことから1%の濃度で臨床使用することとした。また、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試験では、1回1滴、1日2回2日間、その後1日1回12日間点眼を、内眼部手術予定患者を対象とした試験では1回1滴、術前3日間は1日2回、その後手術当日の術前に1日1回点眼をそれぞれの用法用量とし、主軸となる細菌性結膜炎を対象とした第III相比較試験の有効性結果を支持する結果を得るとともに、安全性と忍容性を確認している。

以上より、第III相比較試験、第III相一般臨床試験で検討した用法・用量を、推奨用法及び推奨用量とした。

(千寿製薬社内資料)

<注意>・本剤の承認された効能又は効果は1. 効能又は効果の項参照

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

地域	試験区分	試験番号	試験目的			試験デザイン	対象
			有効性	安全性	薬物動態		
国内	第Ⅰ相試験	SJP-0118 /1-01 <sup>2)</sup>		◎	◎	単施設無作為化二重 遮蔽並行群間比較試験	健康成人男性 18 例 (本剤: 1 日 1 回点眼群、 1 日 2 回点眼群 各群 6 例、プラセボ: 1 日 1 回点眼群、1 日 2 回点眼 群 各群 3 例)
	第Ⅰ相試験	SJP-0118 /1-02 <sup>3)</sup>	◎	◎		単施設無作為化非対 照非遮蔽並行群間比 較試験	健康高齢者 (65 歳以上) 20 例
	第Ⅲ相試験	SJP-0118 /3-01 <sup>4)</sup>	◎	◎		多施設共同プラセボ 対照無作為化二重遮 蔽並行群間比較試験	細菌性結膜炎患者 438 例 (本剤: 284 例、プラセボ: 154 例)
	第Ⅲ相試験	SJP-0118 /3-06 <sup>5)</sup>	◎	◎		多施設共同プラセボ 対照無作為化二重遮 蔽並行群間比較試験	細菌性結膜炎患者 511 例 (本剤: 261 例、プラセボ: 250 例)
	第Ⅲ相試験	SJP-0118 /3-02 <sup>6)</sup>	◎	◎		多施設共同非対照非 遮蔽試験	細菌性の眼瞼炎、涙嚢 炎、麦粒腫・急性化膿性 霰粒腫患者 39 例 (眼瞼炎: 12 例、麦粒腫・ 急性化膿性霰粒腫: 12 例、涙嚢炎: 15 例)
海外	第Ⅱ相試験	C-01- 401-006 <sup>7)</sup>	○	○		多施設共同プラセボ 対照無作為化二重遮 蔽並行群間比較試験	細菌性結膜炎 77 例 (本剤: 38 例、プラセボ: 39 例)
	第Ⅲ相試験	C-01- 401-003 <sup>8)</sup>	○	○		多施設共同プラセボ 対照無作為化二重遮 蔽並行群間比較試験	細菌性結膜炎 685 例 (本剤: 335 例、プラセボ: 350 例)
	第Ⅲ相試験	C-01- 401-004 <sup>9)</sup>	○	○		多施設共同実薬対照 無作為化二重遮蔽並 行群間比較試験	細菌性結膜炎 365 例

◎: 評価資料 ○: 参考資料

##### (2) 臨床薬理試験

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 11. その他」の項 (P. 37) 参照

##### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

###### ① 細菌性結膜炎を対象としたプラセボ対照比較試験-1 (第Ⅲ相試験:SJP-0118/3-01) <sup>4)</sup>

###### i) 試験デザイン

多施設共同プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験

###### ii) 対象

同意取得時に満 19 歳以上で投与眼の眼脂及び充血スコアがともに 1 点以上の細菌性結膜炎患者 438 例

###### iii) 投与方法

1%アジスロマイシン点眼液又はプラセボ(基剤)を1回1滴、1日2回(朝、就寝時)2日間、その後、1日1回(朝)5日間点眼した。

###### iv) 評価項目

###### ■ 有効性

主要評価項目：臨床効果判定基準\*に基づく臨床効果の有効率(著効及び有効の割合)

副次評価項目：初診時検出菌消失日数、主症状消失日数、症状スコア1/n日数、症状スコア合計の推移、初診時検出菌別臨床効果、初診時検出菌別消失日数

###### \* 臨床効果判定基準

- 所見・症状スコア(結膜炎)：0、0.5、1、2、3の5段階

他覚的所見：眼脂、結膜充血

自覚症状：異物感、流涙

- 臨床効果判定基準

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、かつ主症状のスコアが7日目以内に1/4以下になるもの。 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、かつ主症状又は症状の合計スコアが初診時(投与開始日：0日目)より悪化したもの。
判定不能	初診時検出菌が陰性であったもの、又は初診時以降の来院がなく、判定ができないもの。

- 安全性：有害事象、矯正視力、角膜所見、臨床検査

v) 解析計画

主要評価項目の主要な解析として臨床効果の有効率（著効及び有効の割合）について  $\chi^2$  検定によりプラセボ群に対する1%アジスロマイシン点眼液群の優越性を検証し、副次的な解析として臨床効果をWilcoxon順位和検定により薬剤群間で比較した。また、副次評価項目は、いずれも1%アジスロマイシン点眼液群とプラセボ群についてWilcoxon順位和検定により薬剤群間で比較した。なお、症状スコア合計についてはt検定により薬剤群間で比較した。

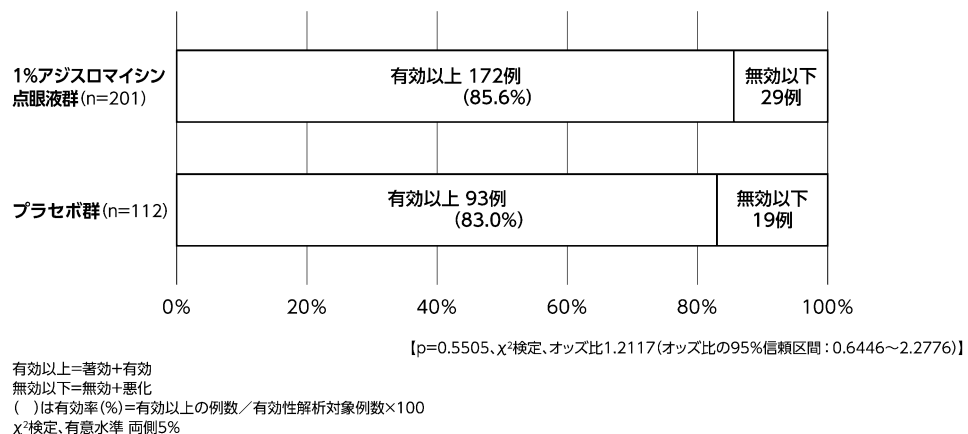
vi) 試験結果

■ 有効性

(1) 主要評価項目

臨床効果の有効率（著効及び有効の割合）は、1%アジスロマイシン点眼液群85.6%（172/201例）、プラセボ群83.0%（93/112例）であり、1%アジスロマイシン点眼液群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった（ $p=0.5505$ 、 $\chi^2$ 検定）。なお、副次的な解析において、著効率は1%アジスロマイシン点眼液群58.2%（117/201例）、プラセボ群42.9%（48/112例）であった。臨床効果で比較すると有意な差を認めた（ $p=0.0194$ 、Wilcoxon順位和検定）。

・ 臨床効果の有効率（著効及び有効の割合）



・ 臨床効果の群間比較

薬剤	著効	有効	無効	悪化	合計	判定不能	P 値
1%アジスロマイシン点眼液群	117 (58.2)	55 (85.6)	27	2	201	0	p=0.0194
プラセボ群	48 (42.9)	45 (83.0)	16	3	112	0	

( )は累積%  
 Wilcoxon順位和検定、有意水準 両側5%

## (2) 副次評価項目

### 1) 初診時検出菌消失日数

1%アジスロマイシン点眼液群は4日以内の消失が83.5%、8日以内が90.5%であり、プラセボ群の4日以内60.7%、8日以内80.4%と比較すると1%アジスロマイシン点眼液群は初診時検出菌の消失が有意に早かった ( $p < 0.0001$ 、Wilcoxon 順位和検定)。

### 2) 主症状消失日数

1%アジスロマイシン点眼液群は4日以内20.9%、8日以内52.2%で、プラセボ群は4日以内22.3%、8日以内52.7%であり、1%アジスロマイシン点眼液群のプラセボ群に対する有意差は認めなかった (Wilcoxon 順位和検定)。

### 3) 症状スコア 1/n 日数

症状スコア合計が初診時 (投与開始日) と比較して1/2、1/3、1/4になった時点までの投与開始日からの日数を算出したところ、8日以内の症状スコア 1/n 日数は、1%アジスロマイシン点眼液群は1/2日数85.1%、1/3日数75.1%、1/4日数69.7%、プラセボ群は1/2日数85.7%、1/3日数70.5%、1/4日数65.2%であり、いずれの評価においても1%アジスロマイシン点眼液群はプラセボ群に対して有意な差は認めなかった (Wilcoxon 順位和検定)。

### 4) 症状スコア合計の推移

症状スコア合計 (他覚的所見と自覚症状のスコア合計) の推移について、投与開始日、投与3日目、投与7日目、最終観察時点のいずれの時点においても1%アジスロマイシン点眼液群はプラセボ群に対して有意な差は認めなかった (t 検定)。

### 5) 初診時検出菌別臨床効果

全菌株、グラム陽性菌全体、グラム陰性菌全体、細菌性結膜炎の主要原因菌である *Staphylococcus epidermidis*、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae* 及び *Haemophilus influenzae* のいずれにおいても、1%アジスロマイシン点眼液群のプラセボ群に対する有意な差は認められなかった (Wilcoxon 順位和検定)。  
*Propionibacterium acnes* は被験者数が少なく検定を行わなかった。

なお、適応菌種別の臨床効果は下表のとおりであった。

初診時検出菌属/菌種		1%アジスロマイシン点眼液群	プラセボ群	初診時検出菌属/菌種		1%アジスロマイシン点眼液群	プラセボ群
ブドウ球菌属	菌株数	145	71	コリネバクテリウム属	菌株数	—	—
	著効	82 (56.6)	34 (47.9)		著効	—	—
	有効以上	122 (84.1)	61 (85.9)		有効以上	—	—
レンサ球菌属	菌株数	5	3	インフルエンザ菌	菌株数	24	18
	著効	3	1		著効	19 (79.2)	10 (55.6)
	有効以上	5	2		有効以上	24 (100.0)	15 (83.3)
肺炎球菌	菌株数	11	8	アクネ菌	菌株数	3	3
	著効	7 (63.6)	1		著効	1	1
	有効以上	9 (81.8)	7		有効以上	3	2

例数 (%)

— : 菌検出されず

#### 6) 初診時検出菌別消失日数

全菌株、グラム陽性菌全体及びグラム陰性菌全体において、1%アジスロマイシン点眼液群はプラセボ群に比べて初診時検出菌が早く消失しており、1%アジスロマイシン点眼液群のプラセボ群に対する有意な差が認められた ( $p < 0.05$ 、Wilcoxon 順位和検定)。

細菌性結膜炎の主要原因菌である *Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pneumoniae* 及び *Haemophilus influenzae* において、1%アジスロマイシン点眼液群のプラセボ群に対する有意な差が認められた ( $p < 0.05$ 、Wilcoxon 順位和検定)。

なお、適応菌種別の初診時検出菌別消失日数は下表のとおりであった。

初診時検出菌属/菌種		菌消失日数	1%アジスロマイシン点眼液群	プラセボ群	初診時検出菌属/菌種		菌消失日数	1%アジスロマイシン点眼液群	プラセボ群
ブドウ球菌属	菌株数		145	71	コリネバクテリウム属	菌株数		—	—
	投与開始後3日目以内		123 (84.8)	47 (66.2)		投与開始後3日目以内		—	—
	投与開始後7日目以内		132 (91.0)	61 (85.9)		投与開始後7日目以内		—	—
レンサ球菌属	菌株数		5	3	インフルエンザ菌	菌株数		24	18
	投与開始後3日目以内		5	2		投与開始後3日目以内		23 (95.8)	11 (61.1)
	投与開始後7日目以内		5	3		投与開始後7日目以内		23 (95.8)	14 (77.8)
肺炎球菌	菌株数		11	8	アクネ菌	菌株数		3	3
	投与開始後3日目以内		9 (81.8)	2		投与開始後3日目以内		3	2
	投与開始後7日目以内		9 (81.8)	5		投与開始後7日目以内		3	3

例数 (%)

— : 菌検出されず

## ■ 安全性

副作用の発現頻度は1%アジスロマイシン点眼液群で284例中28例(9.9%)、プラセボ群で154例中8例(5.2%)であった。主な副作用は1%アジスロマイシン点眼液群で眼刺激11例(3.9%)、眼痛6例(2.1%)、眼そう痒症5例(1.8%)であり、プラセボ群で眼刺激、霧視、細菌性結膜炎が各2例(各1.3%)であった。投与中止に至った副作用は1%アジスロマイシン点眼液群で3例(点状角膜炎(両眼)・眼刺激・眼痛、眼瞼炎・点状角膜炎、眼痛、各1例)、プラセボ群で1例(細菌性結膜炎)であった。

### ② 細菌性結膜炎を対象としたプラセボ対照比較試験-2(第Ⅲ相試験:SJP-0118/3-06)<sup>5)</sup>

#### i) 試験デザイン

多施設共同プラセボ対照無作為化二重遮蔽並行群間比較試験

#### ii) 対象

同意取得時に満7歳以上で投与眼の眼脂(粘液膿性又は化膿性のもの)及び充血スコアがともに1点以上の細菌性結膜炎患者511例

#### iii) 投与方法

アジスロマイシン点眼液1%(本剤)又はプラセボ(基剤)を1回1滴、1日2回(朝、夕)2日間、その後、1日1回(朝)5日間点眼した。

#### iv) 評価項目

## ■ 有効性

主要評価項目：臨床効果判定基準\*に基づく臨床効果の著効率

副次評価項目：臨床効果の有効率、初診時検出菌消失日数、主症状消失日数、症状スコア1/n日数、症状スコア合計の推移、初診時検出菌別臨床効果、初診時検出菌別消失日数

＊臨床効果判定基準

- 所見・症状スコア（結膜炎）：0、0.5、1、2、3の5段階

他覚的所見：眼脂※、結膜充血

※細菌性結膜炎に伴う粘性化膿性又は化膿性の眼脂であること。

自覚症状：異物感、流涙

- 臨床効果判定基準

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、かつ主症状のスコアが7日目以内に1/4以下になるもの。 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、かつ主症状又は症状の合計スコアが初診時（投与開始日；0日目）より悪化したもの。
判定不能	初診時検出菌が陰性であったもの、又は初診時以降の来院がなく、判定ができないもの。

■ 安全性：有害事象、矯正視力、角膜所見、臨床検査

v) 解析計画

主要評価項目では主要な解析として臨床効果の著効率は $\chi^2$ 検定によりプラセボ群に対する本剤群の優越性を検証し、副次的な解析として臨床効果をWilcoxon順位和検定により薬剤群間で比較した。また、副次評価項目は、本剤群とプラセボ群について臨床効果のある有効率（著効及び有効の割合）は $\chi^2$ 検定、症状スコア合計についてはt検定、その他についてはWilcoxonの順位和検定により薬剤群間で比較した。

vi) 試験結果

■ 有効性

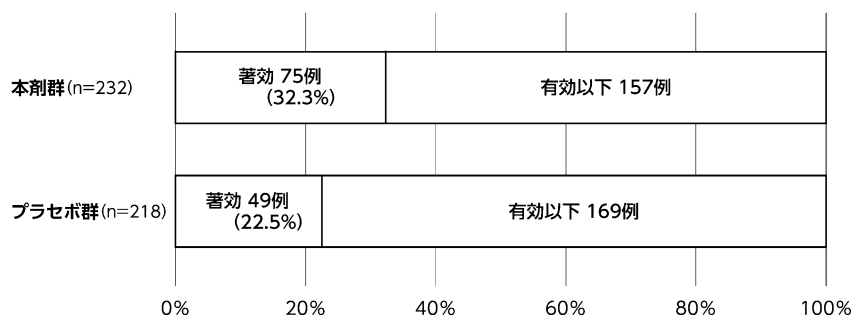
(1) 主要評価項目

臨床効果の著効率は本剤群が32.3%（75/232例）、プラセボ群で22.5%（49/218例）であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p=0.0194$ 、 $\chi^2$ 検定）。

また、副次的な解析として臨床効果を比較した結果、本剤群はプラセボ群に対して有意な差を認めた（ $p=0.0118$ 、Wilcoxon順位和検定）。



・臨床効果の著効率



【p=0.0194,  $\chi^2$ 検定、オッズ比1.6476(オッズ比の95%信頼区間: 1.0820~2.5088)】

( )は著効率(%)=著効の例数/有効性解析対象症例数×100  
 有効以下=有効+無効+悪化  
 $\chi^2$ 検定、有意水準 両側5%

・臨床効果の群間比較

薬剤	著効	有効	無効	悪化	合計	判定不能	P 値
本剤群	75 (32.3)	121	33	3	232	0	p=0.0118
プラセボ群	49 (22.5)	123	38	8	218	0	

( )は著効率(%)=著効の例数/有効性解析対象症例数×100  
 Wilcoxon 順位和検定、有意水準 両側5%

(2) 副次評価項目

1) 臨床効果の有効率

臨床効果の有効率(著効及び有効の割合)は本剤群で232例中196例(84.5%)、プラセボ群で218例中172例(78.9%)であり、有意な差を認めなかった( $\chi^2$ 検定)。

2) 初診時検出菌消失日数

初診時検出菌が消失した割合は、4日以内が本剤群で232例中67例(28.9%)、プラセボ群で218例中49例(22.5%)、8日以内が本剤群で232例中40例(46.1%)、プラセボ群で218例中24例(33.5%)であった。

両群の初診時検出菌消失日数を比較した結果、有意な差を認めた(p=0.0122、Wilcoxon 順位和検定)。

3) 主症状消失日数

主症状が消失した割合は、4日以内が本剤群で232例中61例(26.3%)、プラセボ群で218例中49例(22.5%)、8日以内が本剤群で232例中90例(65.1%)、プラセボ群で218例中70例(54.6%)であった。本剤群はプラセボ群に比べて4日以内、8日以内とも主症状の消失した割合が高く、両群の主症状消失日数を比較した結果、有意な差を認めた(p=0.0452、Wilcoxon 順位和検定)。

#### 4) 症状スコア 1/n 日数

症状スコアの合計が投与開始日（初診時）の 1/n に減少した日数について検討した結果、8 日以内の 1/2 日数は、本剤群で 232 例中 215 例（92.7%）、プラセボ群で 218 例中 193 例（88.5%）、1/3 日数は順に 189 例（81.5%）、167 例（76.6%）、1/4 日数は 177 例（76.3%）、147 例（67.4%）であった。両群を比較した結果、いずれの 1/n 日数においても、有意な差を認めなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

#### 5) 症状スコア合計の推移

症状スコア合計（他覚的所見と自覚症状のスコア合計）について本剤群とプラセボ群を比較した結果、投与 7 日目及び最終観察時点で本剤群はプラセボ群に対し有意な差を認めた（それぞれ  $p=0.0132$ 、 $p=0.0011$ 、 $t$  検定）。

#### 6) 初診時検出菌別臨床効果

分離された原因菌のうち *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pneumoniae*、*Corynebacterium species* 及び *Haemophilus influenzae* で本剤群はプラセボ群との比較で有意な差を認めた（それぞれ  $p=0.0177$ 、 $p=0.0147$ 、 $p=0.0229$  及び  $p=0.0219$ 、Wilcoxon 順位和検定）。

CNS、*Staphylococcus epidermidis* 及び *Propionibacterium acnes* では本剤群はプラセボ群に対し有意な差を認めなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

なお、適応菌種別の臨床効果は下表のとおりであった。

初診時検出菌属/菌種		本剤群	プラセボ群	初診時検出菌属/菌種		本剤群	プラセボ群
ブドウ球菌属	菌株数	207	179	コリネバクテリウム属	菌株数	119	106
	著効	63 (30.4)	39 (21.8)		著効	34 (28.6)	16 (15.1)
	有効以上	177 (85.5)	135 (75.4)		有効以上	97 (81.5)	80 (75.5)
レンサ球菌属	菌株数	12	7	インフルエンザ菌	菌株数	8	18
	著効	5 (41.7)	2		著効	7	5 (27.8)
	有効以上	12 (100.0)	5		有効以上	7	16 (88.9)
肺炎球菌	菌株数	17	18	アクネ菌	菌株数	139	129
	著効	12 (70.6)	5 (27.8)		著効	40 (28.8)	26 (20.2)
	有効以上	16 (94.1)	14 (77.8)		有効以上	120 (86.3)	103 (79.8)

例数 (%)

#### 7) 初診時検出菌別消失日数

初診時検出菌が消失した日数について Wilcoxon 順位和検定で比較した結果、本剤群は全菌株 ( $p<0.0001$ )、グラム陽性菌全体 ( $p<0.0001$ ) 及びグラム陰性菌全体 ( $p=0.0022$ ) でプラセボ群に対して有意な差を認めた（Wilcoxon 順位和検定）。

初診時に検出された主な原因菌である *Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Streptococcus pneumoniae*、*Corynebacterium species* 及び *Haemophilus influenzae* について本剤群とプラセボ群を比較した結果、有意な

差を認めた（それぞれ  $p=0.0121$ 、 $p=0.0276$ 、 $p=0.0251$ 、 $p<0.0001$ 、 $p=0.0143$ 、Wilcoxon 順位和検定）。

一方、*Propionibacterium acnes* では有意な差を認めなかった（Wilcoxon 順位和検定）。

なお、適応菌種別の初診時検出菌別消失日数は下表のとおりであった。

初診時検出菌属/菌種	菌消失日数	本剤群	プラセボ群	初診時検出菌属/菌種	菌消失日数	本剤群	プラセボ群
ブドウ球菌属	菌株数	207	179	コリネバクテリウム属	菌株数	119	106
	投与開始後3日目以内	120 (58.0)	85 (47.5)		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	167 (80.7)	115 (64.2)		投与開始後7日目以内	76 (63.9)	37 (34.9)
レンサ球菌属	菌株数	12	7	インフルエンザ菌	菌株数	8	18
	投与開始後3日目以内	11 (91.7)	4		投与開始後3日目以内	7	7 (38.9)
	投与開始後7日目以内	12 (100.0)	6		投与開始後7日目以内	8	9 (50.0)
肺炎球菌	菌株数	17	18	アクネ菌	菌株数	139	129
	投与開始後3日目以内	12 (70.6)	6 (33.3)		投与開始後3日目以内	47 (33.8)	52 (40.3)
	投与開始後7日目以内	14 (82.4)	9 (50.0)		投与開始後7日目以内	74 (53.2)	68 (52.7)

例数 (%)

#### ■ 安全性

副作用の発現頻度は本剤群で 259 例中 20 例 (7.7%)、プラセボ群で 249 例中 14 例 (5.6%) であった。

主な副作用は本剤群で眼刺激 11 例 (4.2%)、点状角膜炎、眼そう痒症が各 3 例 (各 1.2%) であり、プラセボ群で眼刺激 4 例 (1.6%)、点状角膜炎、眼そう痒症が各 3 例 (各 1.2%) であった。

投与中止に至った副作用は本剤群で 2 例 (アレルギー性結膜炎、眼刺激、各 1 例)、プラセボ群で 2 例 (羞明・視力低下・頭痛、感覚鈍麻、各 1 例) であった。

#### ③ 眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎に対する効果 (第Ⅲ相試験：SJP-0118/3-02) <sup>6)</sup>

##### i) 試験デザイン

多施設共同非対照非遮蔽試験

##### ii) 対象

同意取得時に満 19 歳以上で細菌性の眼瞼炎、麦粒腫・急性化膿性霰粒腫\*、涙囊炎のいずれかの疾患と診断され、投与眼の他覚的所見のいずれかのスコアが 1 点以上の患者 39 例

##### iii) 投与方法

1%アジスロマイシン点眼液を 1 回 1 滴、1 日 2 回 (朝、就寝時) 2 日間、その後、1 日 1 回 (朝)、12 日間点眼した。

iv) 評価項目

■ 有効性

主要評価項目：臨床効果判定基準\*に基づく臨床効果の有効率（著効及び有効の割合）

副次評価項目：初診時検出菌消失日数、主症状消失日数、症状スコア 1/n 日数、症状スコア合計の推移、初診時検出菌別臨床効果、初診時検出菌別消失日数

\* 臨床効果判定基準

● 所見・症状スコア：0、0.5、1、2、3の5段階

・眼瞼炎

他覚的所見：睫毛根部の分泌物、眼瞼縁充血・眼瞼発赤、結膜充血

自覚症状：異物感、流涙

・麦粒腫・急性化膿性霰粒腫

他覚的所見：充血・発赤、眼瞼腫脹

自覚症状：眼痛、異物感、流涙

・涙囊炎

他覚的所見：逆流分泌物、涙囊部の発赤及び腫脹

自覚症状：疼痛、流涙

● 臨床効果判定基準

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、かつ主症状又は症状の合計スコアが初診時（投与開始日：0日目）より悪化したもの。
判定不能	初診時検出菌が陰性であったもの、又は初診時以降の来院がなく、判定ができないもの。

■ 安全性：有害事象、矯正視力、角膜所見、臨床検査

v) 解析計画

主要評価項目では有効性解析対象集団全体又は対象疾患別に、臨床効果の有効率（著効及び有効の割合）及び95%信頼区間を求めた。

vi) 試験結果

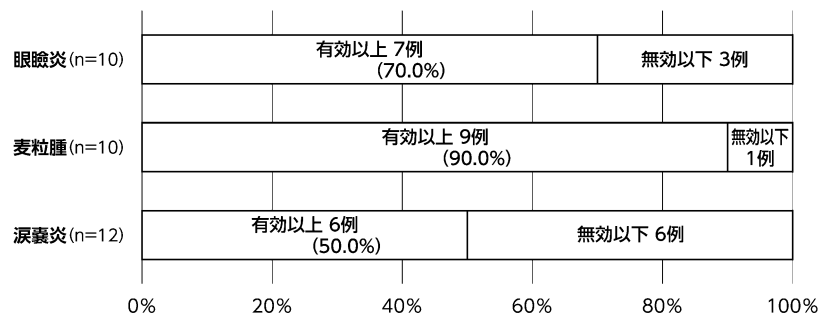
※麦粒腫と急性化膿性霰粒腫の鑑別診断は行っておらず、また臨床において両疾患はまず麦粒腫として治療されるため、試験結果では「麦粒腫」として示す。  
<注意>・本剤の承認された効能又は効果は1. 効能又は効果の項参照

■ 有効性

(1) 主要評価項目

眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎に対する有効率（著効及び有効の割合）はそれぞれ70.0%（95%信頼区間：34.8～93.3%）、90.0%（同：55.5～99.7%）、50.0%（同：21.1～78.9%）であった。

・臨床効果の有効率



有効以上=著効+有効  
無効以下=無効+悪化  
( )は有効率(%)=有効以上の例数/有効性解析対象症例数×100

(2) 副次評価項目

1) 初診時検出菌消失日数

眼瞼炎では4日以内70.0%、8日以内80.0%、16日以内100.0%であり、麦粒腫では4日以内60.0%、8日以内100.0%、涙囊炎では4日以内75.0%、8日以内91.7%であった。

2) 主症状消失日数

眼瞼炎では8日以内10.0%、16日以内70.0%、麦粒腫では8日以内10.0%、16日以内60.0%、涙囊炎では4日以内8.3%、16日以内16.7%であった。

3) 症状スコア1/n日数

16日以内の症状スコア1/n日数は、眼瞼炎では1/2日数90.0%、1/3日数90.0%、1/4日数90.0%、麦粒腫では1/2日数90.0%、1/3日数90.0%、1/4日数80.0%、涙囊炎では1/2日数58.3%、1/3日数33.3%、1/4日数16.7%であった。

#### 4) 症状スコア合計の推移

症状スコア合計（他覚的所見及び自覚症状のスコア合計）の推移は下記の表のとおりであった。

観察時点	眼瞼炎		麦粒腫		涙嚢炎	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
投与開始日	10	4.65±1.547	10	5.40±1.595	12	3.21±0.753
投与3日目	10	2.85±1.001	10	3.30±1.549	12	2.17±1.174
投与7日目	9	2.11±1.083	9	1.94±0.950	12	1.92±1.258
投与14日目	9	0.56±0.808	9	0.72±1.003	11	1.82±1.270
最終観察時点	10	0.50±0.782	10	0.85±1.029	12	1.71±1.270

#### 5) 初診時検出菌別臨床効果

各対象疾患における1%アジスロマイシン点眼液の初診時検出菌に対する有効率は、眼瞼炎では全菌株70.0%、グラム陽性菌62.5%、グラム陰性菌100.0%、麦粒腫では全菌株90.9%、グラム陽性菌100.0%、グラム陰性菌75.0%、涙嚢炎では全菌株46.2%、グラム陽性菌20.0%、グラム陰性菌62.5%であった。

なお、適応菌種別の臨床効果は下表のとおりであった。

初診時検出菌属/菌種		1%アジスロマイシン点眼液群	初診時検出菌属/菌種		1%アジスロマイシン点眼液群
ブドウ球菌属	菌株数	17	コリネバクテリウム属	菌株数	-
	著効	1 (5.9)		著効	
	有効以上	12 (70.6)		有効以上	
レンサ球菌属	菌株数	-	インフルエンザ菌	菌株数	1
	著効			0	
	有効以上			1	
肺炎球菌	菌株数	3	アクネ菌	菌株数	-
	著効	0			
	有効以上	1			

例数 (%)

- : 菌検出されず

#### 6) 初診時検出菌別消失日数

眼瞼炎では、全菌株で4日以内70.0%、8日以内80.0%、16日以内100.0%、グラム陽性菌で4日以内62.5%、8日以内75.0%、16日以内100.0%、グラム陰性菌で4日、8日及び16日以内100.0%であった。

麦粒腫では、全菌株で4日以内60.0%、8日及び16日以内100.0%、グラム陽性菌で4日以内57.1%、8日及び16日以内100.0%、グラム陰性菌で4日以内66.7%、8日及び16日以内100.0%であった。

涙嚢炎では、全菌株で4日以内75.0%、8日及び16日以内91.7%、グラム陽性菌で4日以内60.0%、8日及び16日以内80.0%、グラム陰性菌で4日以内

85.7%、8日及び16日以内100.0%であった。涙嚢炎ではグラム陽性菌である *Staphylococcus aureus* を除くすべての検出菌が16日以内に消失した。

なお、適応菌種別の初診時検出菌別消失日数は下表のとおりであった。

初診時検出菌属/ 菌種	菌消失日数		1%アジスロマイシン 点眼液群	初診時検出菌属/ 菌種	菌消失日数		1%アジスロマイシン 点眼液群
	菌株数				菌株数		
ブドウ球菌属	菌株数		17	コリネバクテリウ ム属	菌株数		-
	投与開始後 3日目以内		11 (64.7)		投与開始後 3日目以内		
	投与開始後 7日目以内		15 (88.2)		投与開始後 7日目以内		
レンサ球菌属	菌株数		-	インフルエンザ菌	菌株数		1
	投与開始後 3日目以内				1		
	投与開始後 7日目以内				1		
肺炎球菌	菌株数		3	アクネ菌	菌株数		-
	投与開始後 3日目以内		1				
	投与開始後 7日目以内		2				

例数 (%)

- : 菌検出されず

## ■ 安全性

副作用の発現頻度は、39例中5例(12.8%)であった。対象疾患別では眼瞼炎で12例中1例(8.3%)、涙嚢炎で15例中4例(26.7%)であり、麦粒腫12例では認められなかった。主な副作用は眼刺激5例(12.8%)であった。

### 2) 安全性試験

該当資料なし

### (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

### (7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

14員環マクロライド系抗生物質：エリスロマイシン

「注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。」

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用機序<sup>10)</sup>

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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗菌作用 (*in vitro*)

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、アクネ菌に抗菌作用を示した。

##### ① 標準菌株に対する抗菌スペクトル

アジスロマイシンは好気性菌、嫌気性菌及びクラミジア・トラコマティスに対して抗菌活性を示した。

・好気性菌<sup>11)</sup>

菌種		MIC ( $\mu$ g/mL)		
		AZM	EM	OFLX
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209 P JC-1	0.39	0.2	0.39
	<i>Staphylococcus aureus</i> TERAJIMA	0.78	0.39	0.2
	<i>Staphylococcus aureus</i> MS 353	0.78	0.39	0.78
	<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.39	0.2	1.56
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.2	0.39
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> IAM 12013	0.2	0.2	0.39
	<i>Streptococcus pyogenes</i> COOK	0.025	0.025	0.78
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-1	0.025	0.013	1.56
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-2	0.05	0.025	3.13
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> DP-3	0.1	0.05	3.13
	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	3.13*	0.78	1.56
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39*	0.1	0.1*
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.05*	0.1	3.13
	グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	12.5*	100
<i>Escherichia coli</i> K 12 C 600		3.13*	50	0.1*
<i>Salmonella typhimurium</i> IID 971		6.25*	100	0.1*
<i>Salmonella schottmuelleri</i> 8006		3.13*	50	0.025*
<i>Salmonella enteritidis</i> G14		12.5*	100	0.1*



菌種		MIC ( $\mu$ g/mL)		
		AZM	EM	OFLX
グラム陰性菌	<i>Serratia marcescens</i> IAM 1184	25*	100	0.39
	<i>Citrobacter freundii</i> ATCC 8090	25*	>100	0.2*
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI-602	1.56*	6.25	0.025
	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	12.5*	100	0.2*
	<i>Enterobacter cloacae</i> 963	25*	>100	0.1*
	<i>Proteus mirabilis</i> IFO 3849	>100*	>100	0.39
	<i>Proteus vulgaris</i> OX-19	100*	>100	0.2
	<i>Proteus vulgaris</i> HX-19	100*	>100	0.025
	<i>Providencia rettgeri</i> IFO 3850	100*	>100	0.2
	<i>Morganella morganii</i> IFO 3848	25*	100	0.2
	<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.39	1.56	0.025
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100*	>100	1.56
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	>100*	>100	1.56
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO 1	>100*	>100	0.78
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	>100*	>100	1.56
<i>Hafnia alvei</i> ATCC 11604	12.5*	100	0.2*	

\*：適応外菌種（点眼剤） 接種菌量： $10^6$ CFU/mL

方法：日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法

・嫌気性菌<sup>11)</sup>

菌種		MIC ( $\mu$ g/mL)		
		AZM	EM	OFLX
グラム陽性菌	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> GAI 1160	0.1*	0.2	6.25*
	<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 14956	0.39*	0.78	6.25*
	<i>Peptostreptococcus magnus</i> GAI 5528	3.13*	6.25	1.56*
	<i>Propionibacterium acnes</i> GAI 5568	0.013	0.013	0.78
	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.025	0.013	1.56
	<i>Eubacterium lentum</i> GAI 1515	0.1*	0.05	0.39*
	<i>Eubacterium limosum</i> GAI 5464	0.013*	0.05	0.78*
	<i>Clostridium bifermentans</i> GAI 0209	0.78*	0.1	3.13*
	<i>Clostridium bifermentans</i> TK 8	0.78*	0.2	6.25*
	<i>Clostridium botulinum</i> type A	0.78*	0.2	3.13*
	<i>Clostridium botulinum</i> type B	3.13*	1.56	1.56*
	<i>Clostridium botulinum</i> type C	0.025*	0.05	0.2*
	<i>Clostridium botulinum</i> type D	1.56*	0.39	12.5*
	<i>Clostridium botulinum</i> type E	1.56*	0.2	12.5*
	<i>Clostridium botulinum</i> type F	0.2*	0.1	0.1*
	<i>Clostridium clostridiiforme</i> GAI 5458	0.025*	0.2	50*
	<i>Clostridium difficile</i> ATCC 9689	0.78*	0.2	6.25*
	<i>Clostridium difficile</i> GAI 5610	0.78*	0.39	6.25*
	<i>Clostridium innocuum</i> GAI 5472	0.1*	0.78	6.25*
	<i>Clostridium perfringens</i> GAI 0084	0.78*	0.78	6.25*
	<i>Clostridium sordellii</i> GAI 0029	0.39*	0.1	1.56*
<i>Clostridium sordellii</i> GAI 5612	0.39*	0.2	1.56*	
<i>Clostridium sporogenes</i> GAI 0005	0.78*	0.39	12.5*	
<i>Clostridium sporogenes</i> GAI 5621	0.78*	0.39	0.39*	

菌種		MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		AZM	EM	OFLX
グラム陰性菌	<i>Bacteroides eggerthii</i> GAI 5478	100*	12.5	6.25*
	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 3001	0.2*	0.05	0.78*
	<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 5524	3.13*	1.56	3.13*
	<i>Bacteroides ovatus</i> GAI 5630	3.13*	3.13	12.5*
	<i>Prevotella bivia</i> GAI 0642	0.78*	0.1	6.25*
	<i>Fusobacterium varium</i> ATCC 8501	0.05*	25	6.25*
	<i>Veillonella parvula</i> GAI 0580	0.39*	0.78	0.39*
	<i>Veillonella parvula</i> GAI 5602	3.13*	6.25	0.78*

\*：適応外菌種（点眼剤） 接種菌量： $10^6\text{CFU/mL}$

方法：日本化学療法学会標準法に準じた寒天平板希釈法

・クラミジア・トラコモティス<sup>12)</sup>

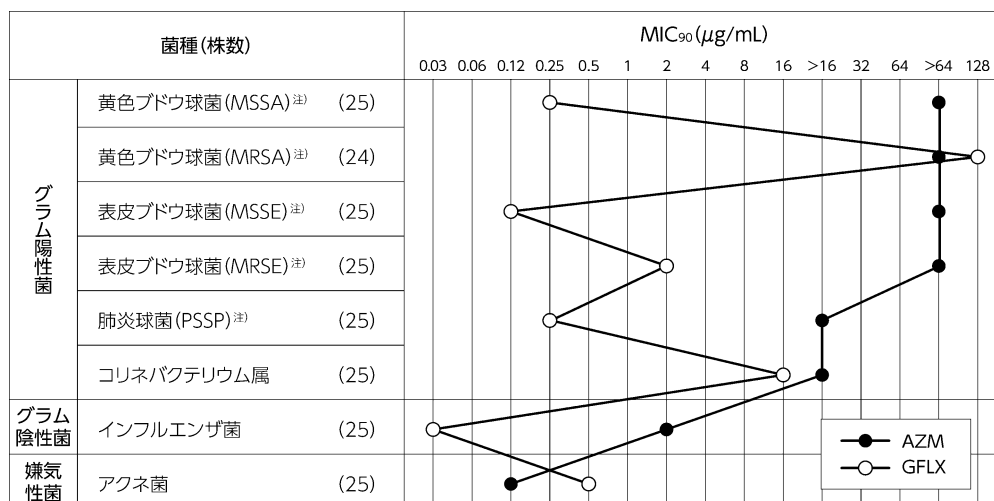
菌種	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	AZM	EM	OFLX	TFLX
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.125*	0.125	1.0	0.125*

\*：適応外菌種（点眼剤） 接種菌量： $6\sim 10\times 10^3\text{IFU/well}$

方法：日本化学療法学会クラミジアMIC測定法

## ② 眼科臨床分離株に対する抗菌力<sup>13)</sup>

アジスロマイシンは眼科臨床分離株において適応菌種となっているグラム陽性菌、グラム陰性菌及び嫌気性菌に対して抗菌活性を示した。



単位： $\mu\text{g/mL}$

注：黄色ブドウ球菌はoxacillin (MPIPC) のMIC値が $2\mu\text{g/mL}$ 以下のものを感受性 (MSSA)、MPIPCのMIC値が $4\mu\text{g/mL}$ 以上のものを耐性 (MRSA) とした。表皮ブドウ球菌はMPIPCのMIC値が $0.25\mu\text{g/mL}$ 以下のものを感受性 (MSSE)、MPIPCのMIC値が $0.5\mu\text{g/mL}$ 以上のものを耐性 (MRSE) とした。肺炎球菌はpenicillin G (PCG) のMIC値が $0.06\mu\text{g/mL}$ 以下のものを感受性 (PSSP) とした。

試験菌株：2005年又は2009年に全国の医療機関から分離、同定した眼科臨床分離株

方法：Clinical and Laboratory Standards Institute標準法に準じた微量液体希釈法及び寒天平板希釈法

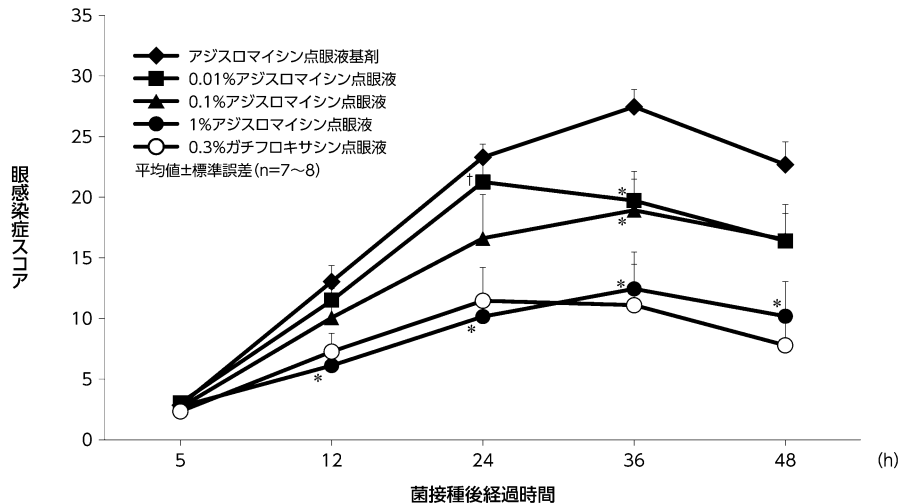
③ 眼科臨床分離株に対する抗菌スペクトル<sup>13)</sup>

菌名 (株数)		薬剤名	MIC ( $\mu$ g/mL) range	MIC <sub>90</sub> ( $\mu$ g/mL)	
グラム陽性菌	MSSA (25株)	AZM	2~>64	>64	
		GFLX	0.06~2	0.25	
	MRSA (24株)	AZM	2~>64	>64	
		GFLX	0.12~>128	128	
	MSSE (25株)	AZM	0.5~>64	>64	
		GFLX	0.06~2	0.12	
	MRSE (25株)	AZM	0.5~>64	>64	
		GFLX	0.06~64	2	
	PSSP (25株)	AZM	0.25~>16	>16	
		GFLX	0.12~0.5	0.25	
	コリネバクテリウム属 (25株)	AZM	0.06~>16	>16	
		GFLX	0.03~32	16	
	陰性菌	インフルエンザ菌 (25株)	AZM	1~2	2
			GFLX	$\leq 0.015 \sim 0.06$	0.03
嫌気性菌	アクネ菌 (25株)	AZM	0.06~0.25	0.12	
		GFLX	0.25~0.5	0.5	

2) 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対する効果 (白色ウサギ)<sup>14)</sup>

ウサギの角膜実質内に黄色ブドウ球菌を接種して作成した前眼部感染症モデルに対し、0.01%、0.1%、1%のアジスロマイシン点眼液とアジスロマイシン点眼液基剤を1回50 $\mu$ L、1日2回12時間間隔で、0.3%ガチフロキサシン点眼液を1回50 $\mu$ L、1日3回6時間間隔で、それぞれ点眼投与した。アジスロマイシン点眼液は用量依存的に前眼部感染症症状を有意に抑制した。

また菌接種48時間後の角膜組織中生菌数において、1%アジスロマイシン点眼液はアジスロマイシン点眼液基剤投与群と比較して有意に低値を示した。



\* : p<0.05 アジスロマイシン点眼液基剤投与群を対照としたアジスロマイシン点眼液投与群とのShirley-Williams多重比較 (片側)

† : p<0.05 0.3%ガチフロキサシン点眼液投与群を対照としたアジスロマイシン点眼液投与群とのSteel検定 (両側)

薬剤	n	菌接種48時間後の角膜組織中生菌数 (log <sub>10</sub> CFU/角膜)
アジスロマイシン点眼液 基剤	7	3.64 ± 0.51
0.01%	8	3.12 ± 0.41 ††
0.1%	7	3.70 ± 0.46 ††
1%	8	2.12 ± 0.29*†
ガチフロキサシン点眼液 0.3%	7	1.30 ± 0.00

平均値±標準誤差、検出限界 (1.30 Log<sub>10</sub> CFU/角膜)

\* : p<0.05 アジスロマイシン点眼液基剤投与群を対照としたアジスロマイシン点眼液投与群とのShirley-Williams検定 (片側)

† : p<0.05、†† : p<0.01 0.3%ガチフロキサシン点眼液投与群を対照としたアジスロマイシン点眼液投与群とのSteel検定 (両側)

### 3) 殺菌効果 (in vitro)<sup>15)</sup>

菌の発育がみられなかった最小薬剤濃度 (接種菌の>99%を殺菌) をMBCとしたとき、アジスロマイシンは黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌に対して、薬剤の曝露時間の延長とともにMBC<sub>90</sub>を減少し、殺菌的に作用することが示された。

菌種 (株数)	曝露時間 (h)	MIC <sub>90</sub> /MBC <sub>90</sub> (μg/mL)	
		AZM	EM
黄色ブドウ球菌 (19)	24	2.0/128	1.0/64
	48	2.0/8.0	1.0/16
	72	2.0/2.0	1.0/1.0
化膿レンサ球菌 (20)	24	0.062/16	0.031/32
	48	0.125/0.125	0.062/0.062
肺炎球菌 (19)	24	1.0/2.0	1.0/2.0
インフルエンザ菌 (18)	24	4.0/4.0	8.0/8.0
	48	4.0/2.0	8.0/8.0

方法：日本化学療法学会標準法に準じた微量液体希釈法

#### 4) 耐性獲得に及ぼす影響<sup>15)</sup>

初期のMICを測定後、MICの1/8倍濃度で発育が認められる菌液を希釈して次回のMIC測定の接種菌液とし、この操作を21回繰り返した結果、黄色ブドウ球菌ではアジスロマイシンのMICは4倍、インフルエンザ菌及び化膿レンサ球菌で2倍に上昇した。エリスロマイシン及びオフロキサシンでもMICは黄色ブドウ球菌で4倍、インフルエンザ菌及び化膿レンサ球菌で2倍にそれぞれ上昇した。

方法:微量液体希釈法

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

#### <参考情報>

##### 1. ニューモリシン産生に対する影響 (*in vitro*)<sup>16)</sup>

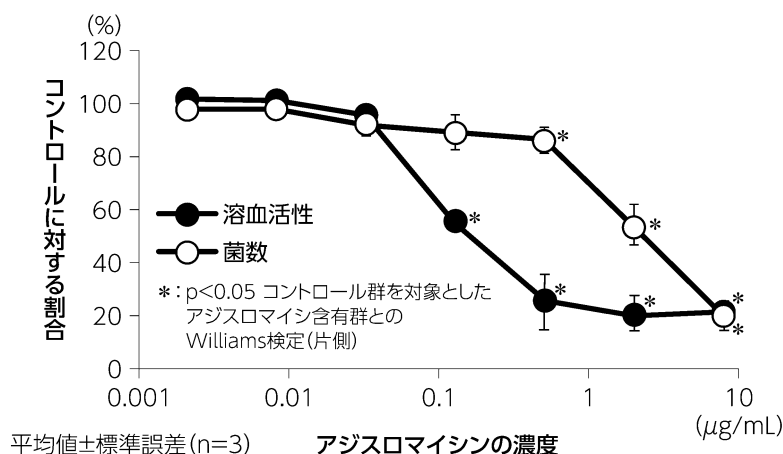
アジスロマイシンのsub-MIC濃度(1、2及び4 µg/mL)含有培地で、肺炎球菌を8時間培養した後、超音波にて菌体を破砕し、肺炎球菌の菌体内毒素の1つであるニューモリシンのタンパクを抽出・定量した。その結果、アジスロマイシンはすべての濃度で、ニューモリシンの産生を抑制した。

方法:ウエスタンブロット法

使用菌株:マクロライド耐性肺炎球菌 (NU4471株、AZMのMIC>256 µg/mL)

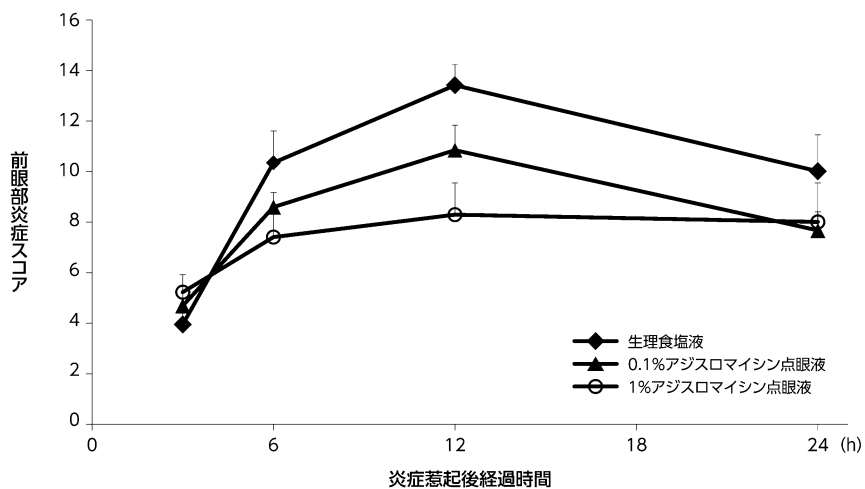
##### 2. 黄色ブドウ球菌の菌体外毒素産生に対する影響 (*in vitro*)<sup>17)</sup>

黄色ブドウ球菌を0.008~8 µg/mLのアジスロマイシン含有培地あるいはアジスロマイシン不含(コントロール群)培地に接種し16時間培養し、菌体を遠心及びろ過滅菌により除去した後、1%ウサギ赤血球と等量混合し溶血率を算出した。その結果、アジスロマイシンによる菌数の減少は0.5 µg/mL以上、溶血率の低下は0.125 µg/mL以上で認められた。



### 3. 黄色ブドウ球菌培養上清惹起炎症モデルに対する影響 (白色ウサギ)<sup>18)</sup>

黄色ブドウ球菌培養液より菌体を除去した培養上清を10分間隔で3回右眼に点眼投与することで炎症を惹起させた白色ウサギに、炎症惹起2時間前より0.1%及び1%アジスロマイシン点眼液並びに生理食塩液を1回50 $\mu$ L、1日2回、7.5時間間隔で点眼投与し、炎症惹起3、6、12及び24時間後の前眼部炎症スコアを評価した結果は下図のとおりであった。



平均値±標準誤差 (n=8)

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

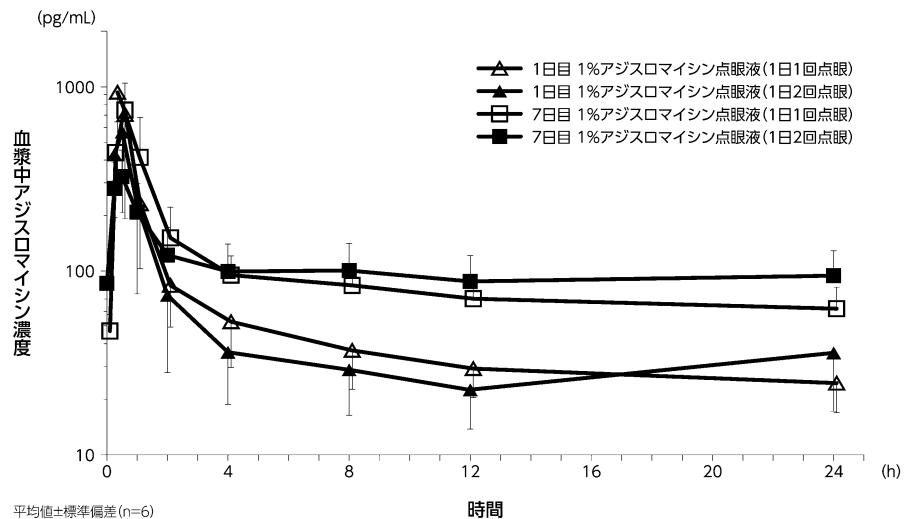
#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度<sup>2)</sup>

健康成人（各群男性6例）に1%アジスロマイシン点眼液を両眼に1回1滴、1日1回又は2回、7日間点眼した<sup>注)</sup>とき、7日目の血漿中アジスロマイシン濃度は、1日1回点眼時では点眼後0.50時間（中央値）で最高濃度708±338pg/mL（平均値±標準偏差）を示し、消失半減期は19.12時間（平均値）であった。1日2回点眼時では点眼後0.38時間（中央値）に最高濃度352±129pg/mLを示し、消失半減期は17.94時間（平均値）であった。

注)承認最大点眼回数は16回である。



血漿中アジスロマイシン濃度の推移

- ・1%アジスロマイシン点眼液を1日1回又は1日2回7日間反復点眼投与後の血漿中アジスロマイシンの薬物動態パラメータ

投与条件	パラメータ (単位)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (pg/ml)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-12h}$ (pg · h/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (pg · h/ml)
	1日1回	1日目	0.33±0.13	985±521	11.23±5.15	1160±560
	7日目	0.42±0.13	708±338	19.12±6.33	1600±680	3750±1870
1日2回	1日目	0.42±0.13	625±354	11.97±2.18	861±444	1240±550
	7日目	0.38±0.14	352±129	17.94±6.10	1410±540	3740±1910

平均値±標準偏差 (n=6)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし



## 5. 分 布

### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

### (2) 血液－胎盤関門通過性<sup>19)</sup>

<参考：ラット、マウス>

周産期及び授乳期のラットに、最大で200mg/kgまでを経口投与した結果、臨床投与量の1500～3000倍の投与量である50mg/kg以上で出生児に軽度の発育遅延が認められたが、母動物には影響は認められなかった。

### (3) 乳汁への移行性<sup>20)</sup>

(参考)

経口投与により、ヒト母乳中に移行することが報告されている。

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

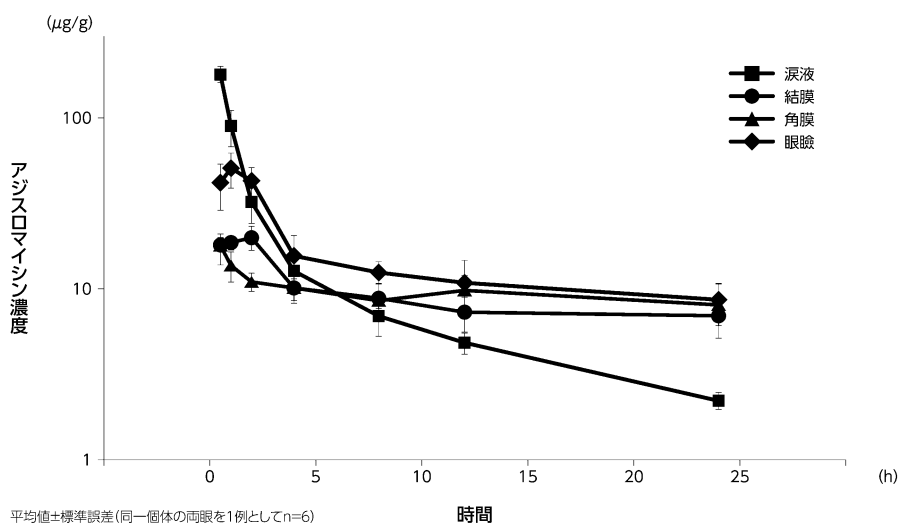
### (5) その他の組織への移行性

#### 1) 眼組織内移行<sup>21)</sup>

単回点眼（白色ウサギ）

雄性白色ウサギに0.5%アジスロマイシン点眼液を両眼にそれぞれ26  $\mu$ Lずつ単回点眼したときの涙液、結膜、角膜及び眼瞼中アジスロマイシン濃度は、投与後2時間までに最高濃度に達した。消失半減期は涙液を除いた組織において46時間以上であった。

・眼組織中アジスロマイシン濃度の推移



・0.5%アジスロマイシン点眼液(0.01% BAK)を白色ウサギの両眼に単回点眼投与したときの眼組織中アジスロマイシンの薬物動態パラメータ

組織	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (μg/g)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0.5-24h</sub> (μg·h/g)
涙液	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

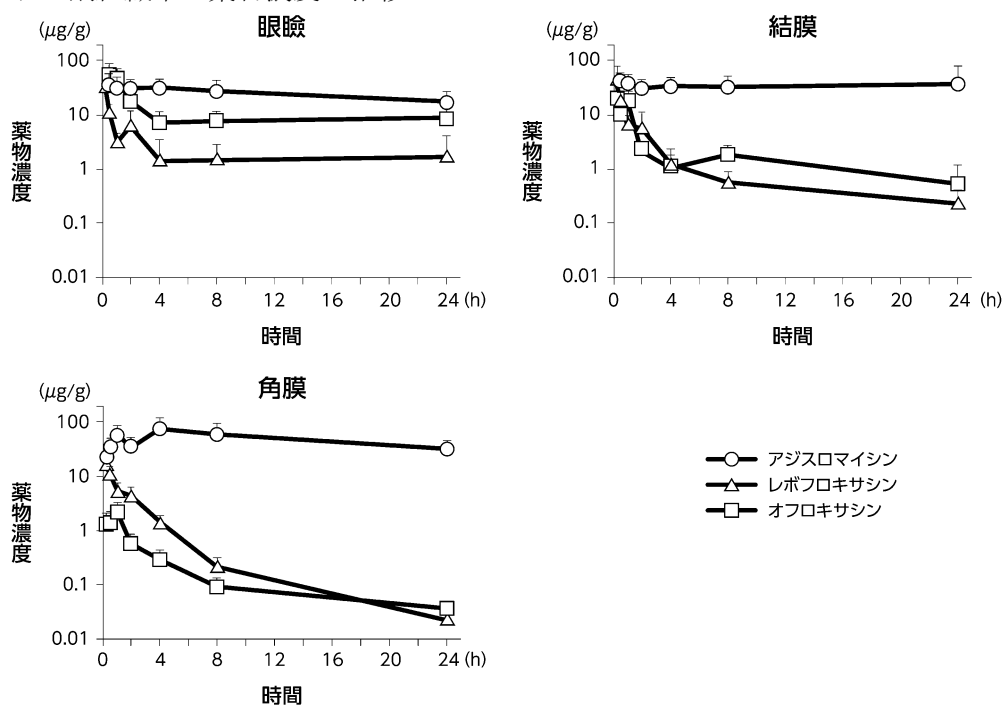
用法及び用量  
 〈結膜炎〉通常、成人及び7歳以上の小児には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼する。  
 〈眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎〉通常、成人には、1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回12日間点眼する。

注) 本剤の承認された濃度は1%である。

2) 単回点眼(ウサギ)<sup>22)</sup>

雄性白色ウサギに1%アジスロマイシン点眼液30 μL、1.5%レボフロキサシン点眼液30 μL又は0.3%オフロキサシン眼軟膏40 μL(約40mg)を単回投与したときの眼瞼、結膜及び角膜中の薬物濃度は、投与後急速に上昇し、時間とともに減少した。投与24時間の眼瞼、結膜及び角膜中のアジスロマイシン濃度はそれぞれC<sub>max</sub>の50.6%、84.8%、42.2%であった。

・ウサギ眼組織中の薬物濃度の推移



平均値±標準偏差(n=4)

・1%アジスロマイシン点眼液、1.5%レボフロキサシン点眼液、0.3%オフロキサシン眼軟膏を単回投与したときのウサギ眼組織中の各薬剤の薬物動態パラメータ

組織	薬剤	$C_{\max}^*$ ( $\mu\text{g/g}$ ) (平均値±標準偏差)	$T_{\max}$ (h) (平均値)	$AUC_{0-24h}^*$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ ) (平均値±標準偏差)
眼瞼	アジスロマイシン	35.6±12.2	0.5	602±77
	レボフロキサシン	34.1±9.8	0.25	58.5±12.6
	オフロキサシン	55.1±29.1	0.5	267±24
結膜	アジスロマイシン	44.2±2.8	0.5	837±195
	レボフロキサシン	46.8±34.6	0.25	43.2±6.9
	オフロキサシン	20.4±3.8	0.25	51.9±6.6
角膜	アジスロマイシン	79.9±45.7	4	1250±214
	レボフロキサシン	18.0±4.4	0.25	26.4±2.1
	オフロキサシン	2.21±0.57	1	5.46±0.37

\*n=4

3) 反復点眼 (有色ウサギ) <sup>23)</sup>

有色ウサギに1%アジスロマイシン点眼液を片眼に1日2回(30  $\mu\text{L}$ /回)、2日間、その後続けて1日1回、5日間反復点眼投与したときの眼瞼、結膜、角膜及び房水中のアジスロマイシン濃度は、いずれの組織においても増加し、点眼開始後2~3日で定常状態に達した。

4) ポリカルボフィルが眼組織移行性に及ぼす影響 (有色ウサギ) <sup>23)</sup>

有色ウサギの片眼に1%アジスロマイシン点眼液又は1%アジスロマイシン点眼液よりポリカルボフィルのみを除いたポリカルボフィル非含有1%アジスロマイシン点眼液を

30  $\mu$ L単回点眼投与したときの結膜、角膜、涙液及び房水中のアジスロマイシン濃度を測定した結果、房水中アジスロマイシンの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-144h}$ は他の組織の約0.3%以下と非常に低値であった。ポリカルボフィル非含有1%アジスロマイシン点眼液と比較して1%アジスロマイシン点眼液の結膜、角膜、涙液及び房水中アジスロマイシンの $C_{max}$ は、それぞれ11.3倍、4.6倍、11.8倍及び25.3倍高値を示した。 $AUC_{0-144h}$ は、それぞれ9.3倍、4.3倍、19.5倍及び2.8倍高値を示し、ポリカルボフィルによるアジスロマイシンの眼組織移行性の上昇が認められた。

- ・ 1%アジスロマイシン点眼液又はポリカルボフィル非含有1%アジスロマイシン点眼液を単回点眼投与したときのウサギ眼組織中のアジスロマイシン濃度 (n=120)

	$C_{max}$ ( $\mu$ g/g) (平均値±標準誤差)		$AUC_{0-144h}$ ( $\mu$ g·h/g) (平均値±標準誤差)		$T_{max}$ (h)		$T_{1/2}$ (h)	
	ポリカルボフィル非含有	ポリカルボフィル含有	ポリカルボフィル非含有	ポリカルボフィル含有	ポリカルボフィル非含有	ポリカルボフィル含有	ポリカルボフィル非含有	ポリカルボフィル含有
結膜	9.55±5.12	108±35.1	79.2±16.2	737±93.2	0.038	0.083	48	63
角膜	8.78±1.61	40.4±8.73	196±20.8	837±81	0.083	0.083	91	67
涙液*	893±215	10539±1494	155±28.4	3016±397	0.083	0.083	37	15
房水*	0.003±0.0004	0.076±0.029	0.250±0.017	0.689±0.077	24	0.083	61	80

\*涙液と房水の $C_{max}$ と $AUC_{0-144h}$ の単位はそれぞれ $\mu$ g/mLと $\mu$ g·h/mL

## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代 謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>24)</sup>

<参考: *in vivo*>

雄性有色ラットにアジマイシン二水和物53mg/kg (アジマイシンとして50mg/kg) を単回経口投与し、血清中アジスロマイシン及び各代謝物を測定した。その結果、未変化体の割合が最も多く、各代謝物のアジスロマイシンに対する生成率は、DES [Desosaminylazithromycin (脱クラジノース体)] が17.8%、3'-N脱メチル体が1.32%、6-N脱メチル体が0.135%及びHAZ (3-Hydroxyazithromycinoic acid) が0.0306%であった。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排 泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当しない

11. その他

健康成人における薬物動態<sup>2)</sup>

健康成人男性 12 名に 1 %アジスロマイシン点眼液を両眼に 1 回 1 滴として 1 日 1 回又は 1 日 2 回で 7 日間反復点眼投与した結果、有害事象の発現は 4 例 9 件で、1 日 1 回点眼で 1 例 2 件、1 日 2 回点眼で 3 例 7 件みられた。副作用として羞明及び結膜充血が 1 日 2 回点眼に 1 例 1 件ずつ認められた。これらの副作用はすべて軽度で、無処置で回復した。治験期間を通じて、死亡例、重篤な有害事象はみられなかった。また、投与を中止した有害事象もみられなかった。血液学的検査等の臨床検査の結果から、1 %アジスロマイシン点眼液との関連性を示す異常値は認められなかった。血圧、脈拍数について、1 %アジスロマイシン点眼液投与後に統計的に有意な上昇又は低下が散見されたものの、変動幅は小さく、臨床上問題ないと考えられた。12 誘導心電図及びホルター心電図の解析により、特記すべき心電図異常、

QT/QTc 間隔の延長や催不整脈作用は認められなかった。眼科学的検査・所見について、1% アジスロマイシン点眼液投与後に変動が散見されたものの、変動幅は小さく、臨床上問題ないと考えられた。

以上のことから、1%アジスロマイシン点眼液の1日1回又は1日2回、7日間点眼は安全性に問題ないと判断した。

<注意>・本剤の承認された用法及び用量は**3. 用法及び用量**の項 (P. 9) 参照

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）本剤の成分による過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性がある  
ので、投与を避ける必要があるため記載した。

本剤の成分：

有効成分	アジスロマイシン水和物
添加剤	D-マンニトール、クエン酸水和物、クエン酸ナトリウム水和物、ポリカルボフィル、エデト酸ナトリウム水和物、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、ベンザルコニウム塩化物、等張化剤、pH調節剤

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の項（P. 9）参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、用法及び用量を遵守するよう患者に十分指導すること。
- 8.2 本剤の投与により角膜障害があらわれることがあるので、霧視、異物感、眼痛等の自覚症状があらわれた場合には、直ちに投与を中止し受診するよう患者に十分指導すること。[11.1.1、15.2参照]

（解説）

- 8.1 本剤は抗菌剤であり、細菌に対して直接作用するが、菌種によっては効果を示さない場合がある。また、必要以上に使用すると耐性菌の発現が危惧されることから、注意喚起として記載した。
- 8.2 ウサギを用いた反復点眼毒性試験において、軽微あるいは軽度の角膜混濁が認められた。国内外の臨床試験では、重篤な角膜障害の副作用は認められていないが、海外の製造販売後で角膜びらん、角膜潰瘍等が重篤な有害事象として報告されているため記載した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者  
本剤投与後に過敏症を発現するおそれがある。

(解説) 他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者が本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため記載した。

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

### (5) 妊 婦

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。周産期及び授乳期のラットに、最大で200mg/kgまでを経口投与した結果、臨床投与量の1500～3000倍の投与量である50mg/kg以上で出生児に軽度の発育遅延が認められたが、母動物には影響は認められなかった<sup>19)</sup>。

(解説) 国内で実施した臨床試験では、妊婦又は妊娠している可能性のあるものは対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、記載に際しては、動物実験よりヒト点眼でも胎児毒性は認められないと推定されたことから、「妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とした。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。経口投与により、ヒト母乳中に移行することが報告されている<sup>20)</sup>。

(解説) 国内で実施した臨床試験では、授乳婦は対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。なお、記載に際しては、ヒトにおける乳汁中への移行が不明であることから、「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」とした。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

〈結膜炎〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児を対象とした臨床試験は実施していない。  
[17.1.2参照]

〈眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。



(解説)

9.7.1 国内で実施した臨床試験では、結膜炎患者は低出生体重児、新生児、乳児又は幼児が対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。

9.7.2 国内で実施した臨床試験では、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎患者は小児等が対象から除外されており、その安全性は確立していない。しかし、販売後に使用される可能性を考え、注意喚起として記載した。

## (8) 高齢者

設定されていない

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副作用

##### 11.1.1 角膜潰瘍等の角膜障害（頻度不明）

角膜びらん等が認められた場合には投与を中止すること。[8.2、15.2参照]

##### 11.1.2 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

紅斑、発疹、呼吸困難、血圧低下、眼瞼浮腫等が認められた場合には投与を中止すること。

(解説)

11.1.1 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（3-01及び3-06）並びに細菌性の眼瞼炎、涙囊炎及び麦粒腫を対象とした国内第Ⅲ相試験（3-02）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。

11.1.2 細菌性結膜炎を対象とした国内第Ⅲ相試験（3-01及び3-06）並びに細菌性の眼瞼炎、涙囊炎及び麦粒腫を対象とした国内第Ⅲ相試験（3-02）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）に比べて高頻度に発現した。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、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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1～5%未満	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		発疹	接触皮膚炎、蕁麻疹
眼	眼刺激、眼そう痒症	眼痛、眼乾燥、霧視、羞明、点状角膜炎、角膜上皮欠損、糸状角膜炎、眼瞼炎、眼瞼浮腫、アレルギー性結膜炎、結膜充血、結膜沈着物	灼熱感、眼脂、視力低下、角膜びらん
消化器			味覚異常
呼吸器			鼻閉、副鼻腔炎
精神神経系		顔面神経麻痺	
その他		尿中血陽性、尿中蛋白陽性、白血球数増加、肝機能検査異常	顔面腫脹

(解説) 国内で実施した臨床試験726例中に発現した副作用に基づいて設定した。

なお、頻度不明については、海外のアジスロマイシン点眼液の添付文書に記載されている副作用を記載した。

表. 副作用発現状況一覧表

安全性評価対象症例数		726例	
副作用発現症例数		73例	
副作用発現頻度 (%)		10.06%	
副作用の種類		発現例数	
眼	眼刺激	32	4.41%
	眼そう痒症	9	1.24%
	眼痛	7	0.96%
	点状角膜炎	5	0.69%
	結膜充血	3	0.41%
	霧視	2	0.28%
	眼乾燥	1	0.14%
	羞明	1	0.14%
	糸状角膜炎	1	0.14%
	角膜上皮欠損	1	0.14%
	眼瞼炎	1	0.14%
	眼瞼浮腫	1	0.14%
	アレルギー性結膜炎	1	0.14%
	結膜沈着物	1	0.14%
	臨床検査	尿中血陽性	2
尿中蛋白陽性		1	0.14%
肝機能検査異常		1	0.14%
白血球数増加		1	0.14%
過敏症	発疹	1	0.14%
精神神経系	顔面神経麻痺	1	0.14%

<承認時までの臨床試験成績の集計、3-01試験（結膜炎）、3-06試験（結膜炎）、3-02試験（眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎）、3-05試験（周術期）を併合>

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

- ・キャップをしたまま点眼容器を下に向け、数回振ってからキャップを開けて点眼すること。
- ・薬液汚染防止のため、点眼のとき、容器の先端が直接目に触れないように注意すること。
- ・患眼を開瞼して結膜嚢内に点眼し、1～5分間閉瞼して涙嚢部を圧迫させた後、開瞼すること。
- ・他の点眼剤を併用する場合には、少なくとも5分以上間隔をあけてから点眼すること。

(解説)・本剤は強い粘性を有する。本剤投与時に適量を点眼できるように投与前の注意喚起が必要と考え、記載した。

・本剤の容器の先端が直接目に触れ、薬液が二次汚染されることを防ぐため患者に指導することが必要であることから記載した。

・点眼液は鼻涙管を経由して鼻咽頭粘膜から全身へ吸収されることがある。閉瞼及び涙嚢部を圧迫することにより、全身への吸収を抑制して治療効果を高め、また全身性の副作用を防ぐために記載した。

・他の点眼剤との点眼間隔が短い場合、先に使用した点眼液の吸収が不十分となり効果が現れにくくなる。また、先に使用した点眼液と後に使用した点眼液が配合変化を生じる可能性があるため、少なくとも5分間以上の間隔をあけてから点眼するよう患者へ指導していただくために記載した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

海外で承認されているアジスロマイシン点眼液の製造販売後において、失明が報告されている。

(解説) 海外の製造販売後での失明の有害事象報告があるため記載した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

#### 15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤をウサギに1日2回28日間点眼投与したとき、15日目までは毒性所見は認められなかったが、22日目から眼科学的検査において角膜混濁が認められた。ただし、この所見は休薬により回復した。また、本剤をサルに1日2回2日間、その後、1日1回12日間、合計で14日間点眼投与したとき、毒性所見は認められなかった<sup>25)</sup>。[8.2、11.1.1参照]

(解説) ウサギを用いた反復点眼毒性試験において、軽微あるいは軽度の角膜混濁が認められた。国内外の臨床試験では、重篤な角膜障害の副作用は認められていないが、海外の製造販売後で角膜びらん、角膜潰瘍等が重篤な有害事象として報告されているため記載した。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項 (P. 24) 参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>26)~30)</sup>

試験系	投与経路・期間	投与濃度	投与回数	試験結果
ウサギ	点眼、 28日間、 休薬56日間	1%	8時間間隔で 1日2回	無毒性量：全身1%、局所（眼）1%未満 前眼部検査では、軽微な角膜混濁が投与22日から認められ、角膜混濁の領域はいずれも1~25%であり、43日の休薬によりすべて消失した。フルオレセインによる角膜染色斑が投与28日に認められたが、15日の休薬により消失した。 病理組織学的検査では、投与期間終了時に角膜上皮の軽微又は軽度の細胞質空胞化、角膜細胞の軽微な細胞質空胞化、角膜上皮層の軽微な菲薄化、眼球結膜、眼瞼結膜及び瞬膜における粘膜上皮の軽微な細胞質空胞化又は眼球結膜における軽微な泡沫細胞浸潤が認められたが、56日の休薬により回復した。
ウサギ	点眼、 30日間、 休薬60日間	1%	8時間間隔で 1日2回	無毒性量：全身及び局所（眼）1% 病理組織学的検査では、軽微ないし軽度の角膜上皮の多巣性細胞質微小空胞化が認められたが、60日の休薬により消失した。
ウサギ	点眼、 30日間、 休薬60日間 及び91日間	2%、 3%	8時間間隔で 1日2回	無毒性量：全身3%、局所（眼）2% 前眼部検査では、投与期間終了時に2%投与群及び3%投与群で軽微な結膜充血及び腫脹が認められたが、60日の休薬により消失した。また、3%投与群で投与30日に角膜に顆粒状の混濁が認められ休薬により軽減したものの、60日及び91日の休薬期間終了時にも観察された。 病理組織学的検査では、角膜上皮の細胞質微小空胞化が2%投与群で軽度に、3%投与群で軽度から中等度に認められた。角膜実質細胞において核の顆粒状化を伴う核及び細胞質の腫脹が2%投与群で軽微から軽度に、3%投与群で軽度から重度に認められた。2%及び3%投与群の角膜実質の所見並びに2%投与群での角膜上皮の細胞質微小空胞化は60日の休薬によって消失し、3%投与群の角膜上皮の細胞質微小空胞化は91日の休薬によって消失した。

試験系	投与経路・期間	投与濃度	投与回数	試験結果
ウサギ (幼若)	点眼、 28日間、 休薬28日間 及び84日間	1%	8時間間隔で 1日2回又は 4時間間隔で 1日3回	無毒性量：全身及び局所（眼）1% 病理組織学的検査では投与期間終了時に、細胞質空胞化が角膜上皮、眼球結膜の粘膜上皮、眼瞼結膜、瞬膜の粘膜上皮に認められ、泡沫細胞浸潤が眼球結膜の粘膜上皮に認められた。1日3回投与群では角膜細胞の細胞質空胞化も認められた。84日の休薬期間終了時には、全例で異常は認められなかった。 電子顕微鏡検査では、投与期間終了時に、角膜上皮及び角膜細胞でのリソソーム様細胞小器官の拡張（高電子密度残渣物又は液様物を容れる）並びに角膜細胞及び角膜内皮でのリソソーム様細胞小器官（電子密度が不均一な顆粒）の増加が認められたものの、84日の休薬期間終了時には、全例で異常が認められなかった。
サル	点眼、 14日間、 休薬28日間 及び56日間	1%	投与開始から 2日間は1日 2回、その後 1日1回	無毒性量：全身及び局所（眼）1% 一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査（前眼及び眼底）、剖検、器官重量及び眼並びにその周囲組織の病理組織学的検査において、被験物質投与に関連した変化は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

(2) 反復投与毒性試験の項 (P. 44) 参照

(7) その他の特殊毒性

皮膚感作性試験 (マウス)<sup>31)</sup>

[方法：局所リンパ節増殖試験]

マウスの耳介皮膚に1%アジスロマイシン点眼液を1日1回、3日間投与したところ、皮膚感作性は認められなかった。また、一般状態、体重推移、投与部位の紅斑スコア及び耳介リンパ節の相対重量に異常は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：アジマイシン点眼液1% 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：該当しない

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

### 4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 開栓後は室温保存とする。
-----------------------------

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アジマイシン点眼液1%を使用される患者さまへ（点眼方法）

「ⅩⅧ. 備考 その他の関連資料」の項（P.53）参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：（内用剤）ジスロマックカプセル小児用100mg、ジスロマック細粒小児用10%、  
ジスロマック錠250mg、ジスロマック錠600mg

（注射剤）ジスロマック点滴静注用500mg

同 効 薬：エリスロマイシン

7. 国際誕生年月日

1991年4月4日

英国

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日：2019年6月18日

承認番号：30100AMX00011000

薬価基準収載年月日：2019年9月4日

販売開始年月日：2019年9月11日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年（2019年6月18日～2025年6月17日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アジマイシン 点眼液1%	1317714Q1024	1317714Q1024	1268874010101(2.5mL×5) 1268874010102(2.5mL×10)	622688701

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文 献

### 1. 引用文献

- 1) Bowman LM, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 2009 ; **25** : 133-139 (PMID : 19284320)
- 2) 社内資料 : 国内第Ⅰ相試験 (1-01) (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.7.6.1)
- 3) 社内資料 : 国内第Ⅰ相試験 (1-02) (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.7.6.2)
- 4) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験 (3-01) (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.7.6.3)
- 5) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験 (3-06) (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.7.6.4)
- 6) 社内資料 : 国内第Ⅲ相試験 (3-02) (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.7.6.5)
- 7) 社内資料 : 海外第Ⅱ相試験 (C-01-401-006) (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.7.6.8)
- 8) 社内資料 : 海外第Ⅲ相試験 (C-01-401-003) (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.7.6.9)
- 9) 社内資料 : 海外第Ⅲ相試験 (C-01-401-004) (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.7.6.10)
- 10) Retsema J, et al. : Antimicrob Agents Chemother, 1987 ; **31** : 1939-1947 (PMID : 2449865)
- 11) 新井 進 他 : 日本化学療法学会雑誌, 2003 ; **51** (S-1) : 7-18
- 12) 永山 在明 : 日本化学療法学会雑誌, 1995 ; **43** (S-6) : 64-67
- 13) 社内資料 : 眼科臨床分離株に対するアジスロマイシンの抗菌活性 (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.6.2.2)
- 14) 社内資料 : 黄色ブドウ球菌によるウサギ前眼部感染症モデルに対するアジスロマイシン点眼液の効果 (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.6.2.2)
- 15) 松永 敏幸 他 : 日本化学療法学会雑誌, 1995 ; **43** (S-6) : 68-83
- 16) Fukuda Y, et al. : Eur Respir J, 2006 ; **27** : 1020-1025 (PMID : 16455827)
- 17) Ikemoto K, et al. : BMC Ophthalmol. 2020 ; **20** : 89 (PMID : 32143675)
- 18) 社内資料 : 黄色ブドウ球菌培養上清誘発ウサギ前眼部炎症モデルに対する SJP-0118 の抗炎症効果
- 19) Stadnicki SW, et al. : Pharmacometrics. 1996 ; **51** : 85-95
- 20) Kelsey JJ, et al. : Am J Obstet Gynecol. 1994 ; **170** : 1375-1376. (PMID : 8178871)
- 21) 社内資料 : アジスロマイシン点眼液のウサギにおける単回点眼投与後の眼組織分布 (承認年月日 : 2019年6月18日、CTD2.6.4.4)
- 22) Sakai T, et al. : Ophthalmol Ther. 2019 ; **8** : 511-517 (PMID : 31372937)
- 23) Akpek EK, et al. : J Ocul Pharmacol Ther, 2009 ; **25** : 433-439 (PMID : 19857105)
- 24) 社内資料 : アジスロマイシンをラットに経口投与した時の代謝物検索



- 25) 社内資料：アジスロマイシン点眼液の反復投与毒性試験（承認年月日：2019年6月18日、CTD2.6.6.3)
- 26) 社内資料：1%SJP-0118及びその劣化点眼液2種の有色ウサギにおける4週間反復点眼投与毒性試験及び8週間回復性試験
- 27) 社内資料：AzaSite<sup>®</sup>：A 30-DAY OCULAR TOXICITY STUDY IN DUTCH BELTED RABBITS FOLLOWED BY A 60-DAY RECOVERY PERIOD
- 28) 社内資料：A 30-Day Ocular Toxicity Study of AzaSite<sup>®</sup> Xtra in Dutch Belted Rabbits followed by 60-Day and 91-Day Recovery Periods
- 29) 社内資料：1%SJP-0118の幼若有色ウサギにおける4週間反復点眼投与毒性試験並びに4週間及び13週間回復性試験
- 30) 社内資料：1%SJP-0118のカニクイザルにおける14日間反復点眼投与での眼局所の影響検討
- 31) 社内資料：1%SJP-0118のマウスにおける局所リンパ節増殖試験

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

アジスロマイシン点眼剤（販売名 AZASITE<sup>®</sup>）は、2007年4月に InSite Vision 社（現 Sun Pharmaceutical Industries Ltd.）が FDA より承認を取得し、現在、Akorn 社より発売されている。（2023年2月現在、米国・カナダの2カ国で承認）

米国における市販承認状況

国名	販売名	承認年月
米国	AZASITE <sup>®</sup>	2007年4月

米国での効能・効果及び用法・用量は以下のとおりである。

#### 効果・効果

AZASITE<sup>®</sup> は以下の微生物の感受性分離株によって引き起こされる細菌性結膜炎の治療に適応とする：

CDC コリネ型 G 群\*

インフルエンザ菌

黄色ブドウ球菌

ミテイスレンサ球菌群

肺炎球菌

\*本微生物に対する有効性は10例未満の感染例で検討された。

#### 用法・用量

細菌性結膜炎の治療に推奨される用法・用量は：

最初の2日間は8～12時間の間隔をおいて1日に2回、罹患眼に1滴を点眼し、その後5日間は1日に1回、罹患眼に1滴を点眼する。

国内における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。  
国内の承認内容の範囲内で本剤を使用すること。

#### 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

#### 効能又は効果に関連する注意

「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、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こと。

#### 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。

## 2. 海外における臨床支援情報

### ＜妊婦等への投与に関する情報＞

国内における添付文書の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書記載内容及びオーストラリアの分類とは異なる。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。周産期及び授乳期のラットに、最大で200mg/kgまでを経口投与した結果、臨床投与量の1500～3000倍の投与量である50mg/kg以上で出生児に軽度の発育遅延が認められたが、母動物には影響は認められなかった<sup>19)</sup>。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。経口投与により、ヒト母乳中に移行することが報告されている<sup>20)</sup>。

米国の添付文書を以下に示す。

米国の添付文書（2017年6月）[AZASITE®] <b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b> <b>8.1 Pregnancy</b> Pregnancy Category B. Reproduction studies have been performed in rats and mice at doses up to 200 mg/kg/day. The highest dose was associated with moderate maternal toxicity. These doses are estimated to be approximately 5,000 times the maximum human ocular daily dose of 2 mg. In the animal studies, no evidence of harm to the fetus due to azithromycin was found. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, azithromycin should be used during pregnancy only if clearly needed.
---

オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	該当資料なし
--	--------

<小児等への投与に関する情報>

国内における添付文書の記載は以下の通りであり、米国の添付文書とは異なる。

<b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b> <b>9.7 小児等</b> 〈結膜炎〉 9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児を対象とした臨床試験は実施していない。 [17.1.2 参照] 〈眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎〉 9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
--

米国の添付文書を以下に示す。

米国の添付文書（2017年6月）[AZASITE®] <b>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</b> <b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of AzaSite solution in pediatric patients below 1 year of age have not been established. The efficacy of AzaSite in treating bacterial conjunctivitis in pediatric patients one year or older has been demonstrated in controlled clinical trials [see <i>Clinical Studies (14)</i> ].
--

## XIII. 備 考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉 碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

### 2. その他の関連資料

- ・患者向け資材（点眼方法）：「アジマイシン点眼液1%を使用される患者さまへ」

## アジマイシン点眼液1%を 使用される患者さまへ



**はじめての2日間 1日2回点眼**

月 日から  $\begin{matrix} 5 \\ \vdots \\ 12 \end{matrix}$  日間 **1日1回**点眼

アジマイシン点眼液1%の使い方  
(結膜炎)  
通常、成人及び7歳以上の小児には、1回1滴、最初の2日間は1日2回、その後の5日間は1日1回点眼です。  
(眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎)  
通常、成人には、1回1滴、最初の2日間は1日2回、その後の12日間は1日1回点眼です。

**この点眼液は眼の感染症を治療するお薬です。  
5mL用容器に2.5mLの液が入っていますので、お薬の量が少なく見えます。**

## あなたの点眼方法

●指示された点眼回数と点眼日数を守りましょう。  
(1回につき1滴点眼)

点眼したら ○印をなぞって記録に残しましょう。

7日間		結膜炎				
1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
1日2回点眼		1日1回点眼				
1 回目	1 回目	○	○	○	○	○
2 回目	2 回目	○	○	○	○	○

14日間		眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎				
1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
1日2回点眼		1日1回点眼				
1 回目	1 回目	○	○	○	○	○
2 回目	2 回目	○	○	○	○	○

1

### アジマイシン点眼液1%の特徴

黒色の  
キャップ



微白色で  
濁りのある  
粘性の  
点眼液

残量が  
見やすい

8日目	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目
1日1回点眼						
○	○	○	○	○	○	○

2

### アジマイシン点眼液1%の点眼方法 点眼方法を解

#### 1



点眼前には石鹸で手をきれいに洗いましょう。

#### 2



キャップをしたまま点眼容器を下に向け、数回振って、薬液をキャップ側へ振り落としてください。

医師の点眼指示があった目に、  
**1回1滴**点眼してください。



3

説いた動画があります。動画サイトへのアクセス方法は裏表紙をご覧ください。

#### 3



点眼容器は平らな面をはさむように、3本の指で軽く持ち、キャップを開けてください。

#### 4



点眼容器の先端がまつ毛にふれないように注意して、できるだけ容器を真下に向けて1滴点眼してください。

■上手に点眼するコツ

- キャップを開ける前の確認
- 1滴点眼の方法



キャップを開ける前に、薬液がキャップ側に移動していることを確認しましょう。



点眼容器の平らな面をはさむように、3本の指で軽く持ち、はさんだ指で点眼容器を押すと1滴点眼できます。

4

### 使用にあたっての注意

- 点眼により、目に以下のような症状があらわれることがあります。このような症状に気付いたら、すぐに医師または薬剤師にご相談ください。
  - かすみ、痛み、異物感、しみる、かゆみなど



目のかすみ



目の痛み

- 他にも点眼後に異常を感じた際には、すぐに医師または薬剤師にご相談ください。



### 点眼時の注意

- 点眼時には点眼容器を下に向け、数回振って点眼液をキャップ側へ振り落としてから、キャップを開けて点眼してください。

5

- 点眼容器の先をさわらないでください。
- 点眼時に点眼容器の先が目やまぶた、まつ毛にふれないようにしてください。

涙などが点眼容器の中に逆流して点眼液の中に細菌などが入ることがあります。これを防ぐために点眼容器の先端から目を離してください。

- 点眼した後は、まぶたを閉じて目頭を指先で、1～5分間軽く押さえてください。
- 他の点眼液を使用する場合には、少なくとも5分以上の間隔をあけて点眼してください。

#### 保管上の注意

- 点眼容器の先に薬液が付着した場合は、清潔なガーゼなどでふき取ってください。
- キャップはしっかりと閉めてください。
- 開栓前は冷蔵庫（2～8℃）で保管し、開栓後は室温（1～30℃）で保管してください。
- 高温や直射日光を避けてください。

#### 点眼液が余ったら

- 医師に指示された点眼期間終了後には残った薬液は必ず捨ててください。

6

### アジマイシン点眼液 1%の 点眼方法を動画でご覧いただけます。



動画サイトURL：<https://www.senju.co.jp/misc/movie/azimycin.html>

スマートフォン、パソコンから動画サイトへアクセスしてください。

スマートフォンをご利用の方は二次元コードを読み取ることでサイトにアクセスできます。




03807

SENJU 千寿製薬株式会社

2023年3月改訂  
E55-1049

・患者向け資材（適正使用の啓発）：「アジマイシン点眼液1%を使用される患者様へ」


## アジマイシン点眼液1%を 使用される患者様へ



監修：鳥取大学名誉教授 / 日野病院 井上 幸次 先生

アジマイシン点眼液1%は細菌による眼の感染症を治療するお薬です。  
点眼日数が決められており、疾患によって点眼日数が異なります。

**1日1回の点眼です。  
ただし、  
最初の2日間のみ1日2回の点眼です。**



あなたは

---

日間

点眼してください。

医師の指示に従って点眼しましょう。


**アジマイシン点眼液1%の使い方**  
(結膜炎)  
通常、成人及び7歳以上の小児には、1回1滴、最初の2日間は1日2回、その後の5日間は1日1回点眼です。  
(眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎)  
通常、成人には、1回1滴、最初の2日間は1日2回、その後の12日間は1日1回点眼です。

千寿製薬株式会社 ※裏面もごらんください▶


## 感染症をきちんと治すために

感染症の治療には細菌を退治する抗菌薬が使われます。抗菌薬の種類と使い方は、感染症の原因となる細菌によって決められます。医師から指示された使い方を守り、自分の判断で使い方を変えないよう、以下のことに注意しましょう。


- 1** 指示された1回の量や1日の使用回数よりも多く使用しない。  
⇒ たくさん使っても感染症が早く治るわけではありません。
- 2** 指示された使用期間を超えて使用しない。  
⇒ 抗菌薬の効きにくい細菌（耐性菌）が出てくる可能性があります。
- 3** 治療途中で抗菌薬の使用を中止しない。  
⇒ 症状が軽くなり、治ったと思っても細菌が残っていて、症状が再び現れることがあります。



もう治ったから



言われた日数、  
過ぎたけ



また、残ってるし  
使っても  
いい...

● 感染症が完治したかどうか、正確に判断するには医師の診断が必要になります。医師から再度受診の必要があるといわれた場合は忘れずに診察を受けましょう。

03724 2022年7月作成  
E55-919



- ・医療関係者用資材（点眼方法）：「アジマイシン点眼液1%ご使用にあたって」

医療関係者用

## アジマイシン点眼液1%ご使用にあたって

アジマイシン点眼液1%の用法は疾患によって異なります。

**7日間 結膜炎**

1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目
1日2回点眼		1日1回点眼				
1回目	1回目	○	○	○	○	○
2回目	2回目					

点眼回数と点眼日数を守りましょう。  
(1回につき1滴点眼)



**14日間 眼瞼炎、麦粒腫、涙嚢炎**

1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目	10日目	11日目	12日目	13日目	14日目
1日2回点眼		1日1回点眼											
1回目	1回目	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
2回目	2回目												

医療関係者用

## アジマイシン点眼液1%の点眼方法

**1**



点眼前には石鹸で手をきれいに洗いましょう。

**2**



キャップをしたまま点眼容器を下に向け、数回振って、薬液を下（キャップ側）まで移動させてください。

**3**



点眼容器は平らな面をさはさむように、3本の指で軽く持ち、キャップを開けてください。

**4**



点眼容器の先端がまつ毛にふれないように注意して、1滴点眼してください。

**注意**

- ・点眼容器の先に薬液が付着した場合は、清潔なガーゼなどでふき取ってください。
- ・開栓前は冷蔵庫(2~8℃)で保管し、開栓後は室温(1~30℃)で保管してください。

03174
SENJU 千寿製薬株式会社
2019年8月作成 Z55-445

- ・医療関係者用資材（服薬指導動画）：「アジマイシン点眼液1%の使い方」  
(医療関係者向けホームページ <https://www.senju.co.jp/medical/> 参照)

