

アジマイシン点眼液 1%
に係る医薬品リスク管理計画書

千寿製薬株式会社

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	871317
提出年月日		令和 5 年 7 月 28 日	

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【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
1.2.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

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
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
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

↓ 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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：千寿製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和元年 6 月 18 日	薬効分類	871317
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：令和3年2月25日

変更内容の概要：

- ①「1.1 安全性検討事項」の「重要な不足情報」における「追加の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）」に関する記載を削除した。
- ②「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の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）」に関する記載を削除した。
- ③「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」における「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」に関する情報を更新した。
- ④「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」における「抗菌活性の経年的推移に関する特定使用成績調査（第1期、第2期）」に関する情報を更新した（軽微変更）。
- ⑤医薬品リスク管理計画書を新様式に変更した（軽微変更）。
- ⑥「添付文書」を「電子添文」に変更した（軽微変更）。

変更理由：

- ①～③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が終了したため。
- ④抗菌活性の経年的推移に関する特定使用成績調査の第1期が終了し、第2期を開始したため。
- ⑤「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付け薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため。
- ⑥添付文書の電子化に伴う記載整備のため。

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	
－電子添文の「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、電子添文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
 - －電子添文の「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、電子添文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： 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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> － <u>電子添文</u>の「小児等」の項において注意喚起を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、<u>電子添文</u>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 of 医薬品安全性監視活動
通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

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、MIC₉₀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"> ・安全性定期報告時 ・各期の調査終了時 <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"> ・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。 ・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。
--	---

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： <u>電子添文</u> 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
該当なし

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	終了	作成済み（令和 2 年 4 月 30 日提出）
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	終了	作成済み（令和 5 年 6 月 9 日提出）

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	第 2 期実施中 （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		
電子添文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	終了