

*2020年10月改訂(第2版)
2019年6月作成

日本標準商品分類番号	871317
承認番号	30100AMX00011
販売開始	2019年9月

貯法：2～8℃に保存
*有効期間：3年

15員環マクロライド系抗生物質点眼剤
アジスロマイシン水和物点眼液
処方箋医薬品^(注)

アジマイシン[®]点眼液1%

AZIMYCIN[®]OPHTHALMIC SOLUTION 1%

注)注意 医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アジマイシン点眼液1%
有効成分	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))
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

3.2 製剤の性状

販売名	アジマイシン点眼液1%
性状	微白色で濁りのある粘性の無菌水性点眼剤
pH	5.9～6.7
浸透圧比	生理食塩液に対する比：0.9～1.1

4. 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

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。

6. 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。

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]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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¹⁾。

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²⁾。

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、涙嚢炎〉

9.7.2 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

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。

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。

副作用は、本剤群で259例中20例(7.7%)に認められ、主な副作用は眼刺激11例(4.2%)、点状角膜炎3例(1.2%)、眼そう痒症3例(1.2%)であった。[9.7.1参照]

注2 著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効と判定された被験者の割合

(眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎)

17.1.3 国内第Ⅲ相試験(3-02)

19歳以上の細菌性の眼瞼炎、麦粒腫及び涙囊炎患者を対象とした非対照非遮蔽試験において、1%アジスロマイシン点眼液を1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回12日間点眼投与した。

主要評価項目である1%アジスロマイシン点眼液投与終了時の臨床効果^{注3)}は、全体68.8%(22/32例、判定不能0例)、眼瞼炎70.0%(7/10例、判定不能0例)、麦粒腫90.0%(9/10例、判定不能0例)、涙囊炎50.0%(6/12例、判定不能0例)であった⁹⁾。

副作用は、39例中5例(12.8%)に認められ、主な副作用は眼刺激5例(12.8%)であった。

注3 著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効又は有効と判定された被験者の割合

また、国内第Ⅲ相試験における適応菌種別の有効性は表1及び表2のとおりであった。

表1 適応菌種別の臨床効果

初診時検出菌属/菌種		3-01		3-06		3-02
		本薬群	基剤群	本薬群	基剤群	本薬群
ブドウ球菌属	菌株数	145	71	207	179	17
	著効	82 (56.6)	34 (47.9)	63 (30.4)	39 (21.8)	1 (5.9)
	有効以上	122 (84.1)	61 (85.9)	177 (85.5)	135 (75.4)	12 (70.6)
レンサ球菌属	菌株数	5	3	12	7	
	著効	3 (60.0)	1 (33.3)	5 (41.7)	2 (28.6)	—
	有効以上	5 (100.0)	2 (66.7)	12 (100.0)	5 (71.4)	
肺炎球菌	菌株数	11	8	17	18	3
	著効	7 (63.6)	1 (12.5)	12 (70.6)	5 (27.8)	0 (0.0)
	有効以上	9 (81.8)	7 (87.5)	16 (94.1)	14 (77.8)	1 (33.3)
コリネバクテリウム属	菌株数			119	106	
	著効	—	—	34 (28.6)	16 (15.1)	—
	有効以上			97 (81.5)	80 (75.5)	
インフルエンザ菌	菌株数	24	18	8	18	1
	著効	19 (79.2)	10 (55.6)	7 (87.5)	5 (27.8)	0 (0.0)
	有効以上	24 (100.0)	15 (83.3)	7 (87.5)	16 (88.9)	1 (100.0)
アクネ菌	菌株数	3	3	139	129	
	著効	1 (33.3)	1 (33.3)	40 (28.8)	26 (20.2)	—
	有効以上	3 (100.0)	2 (66.7)	120 (86.3)	103 (79.8)	

例数(%)

表2 適応菌種別の初診時検出菌に対する有効性

初診時検出菌属/菌種	菌消失日数	3-01		3-06		3-02
		本薬群	基剤群	本薬群	基剤群	本薬群
ブドウ球菌属	菌株数	145	71	207	179	17
	投与開始後3日目以内	123 (84.8)	47 (66.2)	120 (58.0)	85 (47.5)	11 (64.7)
	投与開始後7日目以内	132 (91.0)	61 (85.9)	167 (80.7)	115 (64.2)	15 (88.2)
レンサ球菌属	菌株数	5	3	12	7	
	投与開始後3日目以内	5 (100.0)	2 (66.7)	11 (91.7)	4 (57.1)	—
	投与開始後7日目以内	5 (100.0)	3 (100.0)	12 (100.0)	6 (85.7)	
肺炎球菌	菌株数	11	8	17	18	3
	投与開始後3日目以内	9 (81.8)	2 (25.0)	12 (70.6)	6 (33.3)	1 (33.3)
	投与開始後7日目以内	9 (81.8)	5 (62.5)	14 (82.4)	9 (50.0)	2 (66.7)
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	—	—	66 (55.5)	28 (26.4)	—
	投与開始後7日目以内			76 (63.9)	37 (34.9)	
インフルエンザ菌	菌株数	24	18	8	18	1
	投与開始後3日目以内	23 (95.8)	11 (61.1)	7 (87.5)	7 (38.9)	1 (100.0)
	投与開始後7日目以内	23 (95.8)	14 (77.8)	8 (100.0)	9 (50.0)	1 (100.0)
アクネ菌	菌株数	3	3	139	129	
	投与開始後3日目以内	3 (100.0)	2 (66.7)	47 (33.8)	52 (40.3)	—
	投与開始後7日目以内	3 (100.0)	3 (100.0)	74 (53.2)	68 (52.7)	

例数(%)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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¹⁰⁾。

18.2 抗菌作用

18.2.1 抗菌作用

*In vitro*において、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¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾。

18.2.2 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

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て、1%アジスロマイシン点眼液は前眼部感染症症状及び角膜組織中生菌数を抑制した¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的見解

一般名：アジスロマイシン水和物

(Azithromycin Hydrate)〔JAN〕

略号：AZM

化学名：(2R,3S,4S,5R,6R,8R,11R,12R,13S,14R)5-(3,4,6-

Trideoxy-3-dimethylamino-D-xylo-

hexopyranosyloxy)3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-

methyl- α -L-ribo-hexopyranosyloxy)10-aza-6,12,13-

trihydroxy-2,4,6,8,10,11,13-heptamethylhexadecan-

14-olide dihydrate

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

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。

15. その他の注意

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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

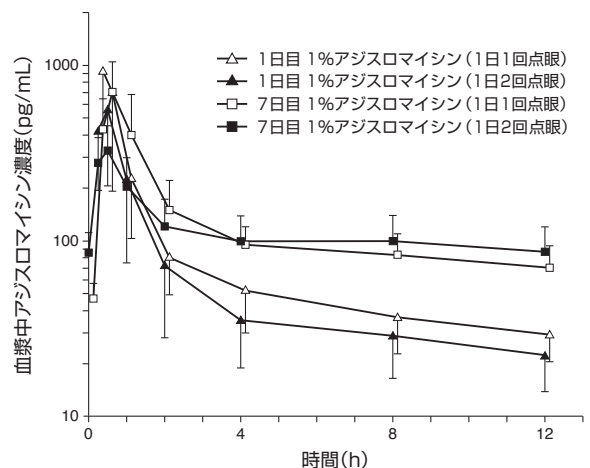
本剤をウサギに1日2回28日間点眼投与したとき、15日目までは毒性所見は認められなかったが、22日目から眼科学的検査において角膜混濁が認められた。ただし、この所見は休薬により回復した。また、本剤をサルに1日2回2日間、その後、1日1回12日間、合計で14日間点眼投与したとき、毒性所見は認められなかった³⁾。[8.2、11.1.1参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

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^{注)}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⁴⁾。

注)承認最大点眼回数は16回である。



平均値±標準偏差(各群6例)

図 血漿中アジスロマイシン濃度推移

16.3 分布

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26μL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⁵⁾。また、1%アジスロマイシン点眼液を片眼に1日2回(30μL/回)2日間、その後続けて1日1回、5日間反復点眼したときの眼瞼、結膜、角膜及び房水中アジスロマイシン濃度は、点眼開始後2～3日で定常状態に達した⁶⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(結膜炎)

17.1.1 国内第Ⅲ相試験(3-01)

19歳以上の細菌性結膜炎患者(治験薬投与眼の眼脂及び充血スコアがともに1点以上)を対象に、1%アジスロマイシン点眼液を1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、基剤(プラセボ)を対照とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である治験薬投与終了時の臨床効果^{注1)}は、1%アジスロマイシン点眼液群85.6%(172/201例、判定不能0例)基剤群83.0%(93/112例、判定不能0例)であり、1%アジスロマイシン点眼液群と基剤群との対比較において、統計学的に有意な差は認められず(P=0.5505、²検定)基剤に対する1%アジスロマイシン点眼液の優越性は検証されなかった⁷⁾。

副作用は、1%アジスロマイシン点眼液群で284例中28例(9.9%)に認められ、主な副作用は眼刺激11例(3.9%)、眼痛6例(2.1%)、眼そう痒症5例(1.8%)であった。

注1) 著効/有効/無効/悪化/判定不能と評価された被験者に対する、著効又は有効と判定された被験者の割合

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(3-06)

7歳以上の細菌性結膜炎患者(治験薬投与眼の眼脂(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)を対象に、本剤を1回1滴、1日2回2日間、その後、1日1回5日間点眼投与したときの有効性及び安全性を検討することを目的として、基剤(プラセボ)を対象とした無作為化二重遮蔽並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である治験薬投与終了時の臨床効果^{注2)}は、本剤群32.3%(75/232例、判定不能0例)基剤群22.5%(49/218例、判定不能0例)であり、本剤群と基剤群の対比較において、統計学的に有意な差が認められ、基剤に対する本剤の優越性が検証された(P=0.0194、²検定⁸⁾)。