

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

15 員環マクロライド系抗生物質製剤
点滴静注用アジスロマイシン水和物

処方箋医薬品

ジスロマック[®]点滴静注用500mg
ZITHROMAC[®] Intravenous use

剤形	注射剤
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	ジスロマック点滴静注用500mg：1バイアル中 日局 アジスロマイシン水和物 524.1mg（アジスロマイシンとして500.0mg（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：2011年 7月 1日 薬価基準収載年月日：2011年 9月12日 販売開始年月日：2011年12月 7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp

本 IF は 2022 年 6 月改訂の添付文書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ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(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（<https://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. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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、IF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、IF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、IF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

IF 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。IF 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 IF 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、IF を利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

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	6
III. 有効成分に関する項目	7
1. 物理化学的性質	7
2. 有効成分の各種条件下における安定性	8
3. 有効成分の確認試験法、定量法	8
IV. 製剤に関する項目	9
1. 剤形	9
2. 製剤の組成	10
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	14
3. 用法及び用量	14
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	17
VI. 薬効薬理に関する項目	32
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	32
2. 薬理作用	32
VII. 薬物動態に関する項目	48
1. 血中濃度の推移	48
2. 薬物速度論的パラメータ	49
3. 母集団（ポピュレーション）解析	50
4. 吸収	51
5. 分布	51

6. 代謝	62
7. 排泄	64
8. トランスポーターに関する情報	67
9. 透析等による除去率	67
10. 特定の背景を有する患者	68
11. その他	71
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	72
1. 警告内容とその理由	72
2. 禁忌内容とその理由	72
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	72
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	72
5. 重要な基本的注意とその理由	73
7. 相互作用	79
8. 副作用	83
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	92
10. 過量投与	92
11. 適用上の注意	94
12. その他の注意	95
IX. 非臨床試験に関する項目	97
1. 薬理試験	97
2. 毒性試験	100
X. 管理的事項に関する項目	104
1. 規制区分	104
2. 有効期間	104
3. 包装状態での貯法	104
4. 取扱い上の注意	104
5. 患者向け資材	104
6. 同一成分・同効薬	104
7. 国際誕生年月日	104
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	105
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	105
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	105
11. 再審査期間	105
12. 投薬期間制限に関する情報	105
13. 各種コード	105
14. 保険給付上の注意	105
XI. 文献	106
1. 引用文献	106
2. その他の参考文献	110
XII. 参考資料	111
1. 主な外国での発売状況	111
2. 海外における臨床支援情報	114
XIII. 備考	117
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	117
2. その他の関連資料	118

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジスロマック（一般名：アジスロマイシン水和物）は、急性感染症治療に求められる幅広い抗菌スペクトルの獲得を目的に、ファイザー社が開発した 15 員環マクロライド系抗生物質製剤である。ジスロマックは、投与後速やかに組織へ移行し、血中濃度に比較して高い組織内濃度が得られ、長時間にわたり組織内で有効濃度が維持され、さらに貪食細胞に取り込まれて感染部位へ高濃度に集積するという特徴を有している。さらに、市中感染症の主な原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスをはじめ、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジアなどの非定型病原体に対しても優れた抗菌活性を有することから、1 日 1 回 500mg、3 日間投与又は 2g 単回投与の経口製剤として多くの急性呼吸器感染症の患者様に処方されている。

近年、高齢化社会に伴い肺炎による死亡率が増加している。特に入院治療を要する肺炎では、消化管機能の低下、高熱、呼吸困難、意識障害、人工呼吸器適応等のために経口投与が困難な場合が多く、全身状態が不良であるため、早期に適切な注射用抗菌薬を選択し、感染組織に十分な有効濃度が得られる治療が重要となる。しかしながら、わが国において、肺炎球菌、インフルエンザ菌から非定型病原体まで幅広く対応する注射用抗菌薬の選択肢が少ないことから、アジスロマイシンの新規投与経路製剤として「ジスロマック点滴静注用 500mg」（以下、本剤）が開発された。

本剤は、500mg、1 日 1 回投与で効果が期待できる、わが国初の 15 員環マクロライド系注射用抗菌薬である。アジスロマイシンの臨床効果は PK/PD パラメータのうち AUC/MIC に相関するとされ、高い AUC 及び C_{max} が有用性に影響すると考えられる。本剤の体内動態は、経口製剤よりも優れており、ジスロマック 500mg（250mg 錠×2）単回内服時と比較して、血中濃度は約 3 倍、24 時間 AUC は約 2.2 倍の移行性が得られている。さらに、アジスロマイシンは生体内において貪食細胞の細胞内に取り込まれ、感染組織へと集中的に輸送されるという特性を有している。

アジスロマイシン注射剤は、1997 年に市中肺炎及び骨盤内炎症性疾患として米国で承認を得て以来、イタリア（2001 年）、ドイツ（2004 年）でも承認され、米国の胸部疾患学会（ATS）・感染症学会（IDSA）による市中肺炎診療ガイドライン 2007 では第一選択薬として推奨されている。日本においては 2007 年に第 I 相試験が開始され、国内外での臨床試験の結果から、肺炎に対する有効性と安全性が確認され、2011 年 7 月に「肺炎」を効能又は効果として承認され、経口投与困難で全身状態が不良な肺炎治療の新たな選択肢として期待されている。

また、クラミジア属、淋菌及び嫌気性菌に対しても優れた抗菌活性を有していることから、2012 年 6 月に「骨盤内炎症性疾患」に対する適応が承認された。

骨盤内炎症性疾患は婦人科救急でみられる代表的な感染性疾患であり¹⁾、救急搬送されるような腹部の激痛などの激しい症状を示す場合や、不妊症、子宮外妊娠等の原因となることのある重要な疾患である。

また、骨盤内炎症性疾患の症状の重い症例においては注射用抗菌薬による治療が望ましいとされている²⁾。骨盤内炎症性疾患は、劇症時や、嘔吐等の影響で経口摂取困難な状況において注射剤による治療が適用となることから、アジスロマイシン注射剤は治療薬として適切である。

2. 製品の治療学的特性

(1) 15 員環マクロライド系抗菌薬、アジスロマイシンの注射剤

肺炎、骨盤内炎症性疾患の治療薬として使用されている。

(「I-1. 開発の経緯」の項参照)

(2) 1 日 1 回の投与で肺炎に優れた臨床効果

肺炎には 1 日 1 回の点滴静注により、非定型及び細菌性肺炎に対し優れた臨床効果を示す。

骨盤内炎症性疾患には 1 日 1 回の点滴静注により、骨盤腹膜炎、子宮内感染、子宮付属器炎などに対し優れた臨床効果を示す。

(「V-5. (7) その他」の項参照)

(3) 治療に適した抗菌スペクトルと細菌学的効果

肺炎の主な原因菌である、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア、レジオネラ・ニューモフィラ及び、肺炎球菌、インフルエンザ菌に対しても優れた抗菌活性を有している。

骨盤内炎症性疾患の主な原因菌である、淋菌、クラミジア・トラコマティス及びマイコプラズマ属、プレボテラ属、ペプトストレプトコッカス属に対しても優れた抗菌活性を有している。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける臨床成績」の項参照)

(4) 点滴静注による高い血中濃度と優れた組織移行性

アジスロマイシンの臨床効果は PK/PD パラメータのうち AUC/MIC に相関するとされ、高い AUC 及び C_{max} が有用性に影響すると考えられる。ジスロマック点滴静注用 500mg は、ジスロマック 500mg 単回内服時に比べ血中濃度は約 3 倍、24 時間 AUC は約 2.2 倍と優れた体内動態を示す。

ジスロマック点滴静注用 500mg 投与 4 時間後における肺胞マクロファージ中濃度は約 650 μ g/mL で、血中濃度の 1700 倍以上に相当し、ファゴサイトデリバリーによる優れた感染組織への移行性が期待できる。

(「VII-5. 分布」の項参照)

<承認された効能又は効果>

[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、淋菌、モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、クラミジア属、マイコプラズマ属

[適応症]

肺炎、骨盤内炎症性疾患

(5) 点滴静注からアジスロマイシン錠に切り替えた場合の副作用及び臨床検査値異常は25.26% (96/380例)

経口剤の承認時の臨床試験 2,805 例 (250mg 錠 2,079 例、カプセル 130 例、細粒 596 例) において、368 例 (13.12%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢 (3.28%)、好酸球数増加 (2.67%)、ALT (GPT) 増加 (2.21%)、白血球数減少 (1.60%)、AST (GOT) 増加 (1.43%) 等であった。

市販後の使用成績調査 3,745 例 (250mg 錠 2,419 例、カプセル 135 例、細粒 1,191 例) (再審査終了時) において、90 例 (2.40%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢 (0.91%)、嘔吐 (0.40%)、ALT (GPT) 増加 (0.29%)、AST (GOT) 増加 (0.19%)、腹痛 (0.19%) 等であった。

本剤からアジスロマイシン錠に切り替えた (スイッチ療法) 場合の承認時の臨床試験 380 例において、96 例 (25.26%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢 (9.21%)、注入部位疼痛 (4.74%)、悪心 (2.63%)、血栓性静脈炎 (1.84%)、カンジダ症 (1.32%)、腹痛 (1.32%)、発疹 (1.32%) 等であった。

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症、薬剤性過敏症症候群、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、急性腎障害、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、間質性肺炎、好酸球性肺炎、QT 延長、心室性頻脈 (Torsade de pointes を含む)、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、横紋筋融解症があらわれることがある。

(「Ⅷ-8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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	タイトル、参照先
RMP	無	
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

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジスロマック点滴静注用 500mg

(2) 洋名

ZITHROMAC Intravenous use

(3) 名称の由来

特になし

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)

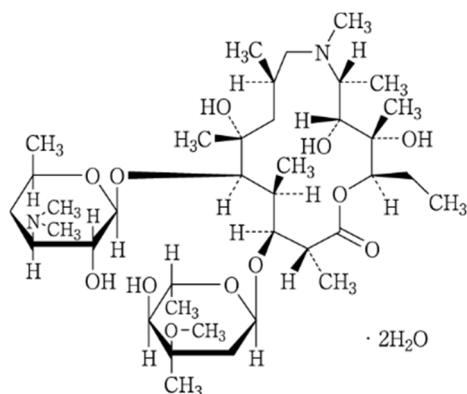
Azithromycin Hydrate (JAN)

Azithromycin (INN)

(3) ステム (stem)

-mycin : Streptomyces 属の微生物が産生する抗生物質

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O

分子量 : 785.02

5. 化学名（命名法）又は本質

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 11R, 12R, 13S, 14R)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino- β -D-xylohexopyranosyloxy)-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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略名：AZM

研究所コード番号：CP-62、993（治験番号）

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

本品は吸湿性を示さない。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：133～135℃

(5) 酸塩基解離定数

15 員環上 N-メチル基由来：pKa=8.1

デソサミンの N-ジメチル基由来：pKa=8.8

(6) 分配係数

アジスロマイシン水和物の pH7 におけるオクタノール/水系の分配係数は 0.39 である。

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]$ 20 D：-45～-49° (脱水物に換算したもの 0.4g、エタノール (99.5)、20mL、100mm)

【日局十八改正より】

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アジスロマイシン水和物における安定性は、苛酷試験、長期保存及び加速試験が実施された。次表に示すいずれの条件下においても力価低下及び分解物の増加は認められず、その他の測定項目においても変化は認められず安定であった。

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果				
				外観	力価	分解物 I	分解物 II	
苛酷試験	温度	60℃、暗所	3 ヶ月	無色ガラスバイアル (密栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
	湿度	25℃、33%RH、 暗所	3 ヶ月	無色ガラスバイアル (開栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
		25℃、92%RH、 暗所	3 ヶ月	無色ガラスバイアル (開栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
光	室温、白色蛍光灯 (1000ルクス・ 24時間/日)	50日	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデ ンフィルムで覆う)	規格内	規格内	変化なし	変化なし	
長期保 存試験	25℃、暗所	39 ヶ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム入 り	規格内	規格内	変化なし	変化なし	
加速 試験	40℃、75%RH、 暗所	6 ヶ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム入 り	規格内	規格内	変化なし	変化なし	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「アジスロマイシン水和物」による。

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

用時溶解して用いる注射剤（凍結乾燥注射剤）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジスロマック点滴静注用 500mg
外観	
pH	6.2～6.8 (4.8mL 注射用水にて溶解した濃度 100mg/mL の溶液)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1 (4.8mL 注射用水にて溶解した濃度 100mg/mL の溶液)
性状	本剤は白色の塊又は粉末である（凍結乾燥品）

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

「IV-1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

(5) その他

該当資料なし

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	ジスロマック点滴静注用 500mg
有効成分	1バイアル中 日局 アジスロマイシン水和物 524.1mg (アジスロマイシンとして 500.0mg (力価))
添加剤	無水クエン酸、水酸化ナトリウム

(2) 電解質等の濃度

ナトリウムを 114mg (4.96mEq)/バイアル含有する。

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

- ・分解物Ⅰ (3'-N 脱メチル体)
- ・分解物Ⅱ (脱クラジノース体)

なお、製剤品質に影響を与える分解生成物は認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

ジスロマック点滴静注用 500mg の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験 ^{a)}	25℃/60%RH	ガラス製バイアル及び ゴム栓密封	36 ヶ月	規格内
加速試験 ^{a)}	40℃/75%RH		6 ヶ月	規格内
苛酷試験 ^{a)}	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	ガラス製バイアル及び ゴム栓密封	120 万 lx・h 及び 200W・h/m ²	規格内

測定項目：性状（外観）、pH、純度試験、水分、不溶性異物、不溶性微粒子、溶解時間、無菌^{b)}、含量

a) 長期保存試験及び加速試験については3ロットを用い、バイアルを倒立状態で保存し、実施。

苛酷試験については1ロットを用い、バイアルを水平状態で保存し、実施。

b) 長期保存試験の開始時、12、24 及び 36 ヶ月に実施。

7. 調製法及び溶解後の安定性

調整時

本剤を注射用水 4.8mL に溶解した液（濃度 100mg/mL）を、5%ブドウ糖注射液等の配合変化がないことが確認されている輸液を用いて注射溶液濃度 1.0mg/mL に希釈する。

100mg/mL 溶液を調製の際には、注射用水以外での調製データはないことから、注射用水以外の溶液を使用しないこと。

国内第 I 相試験で、注射液濃度が 2.0mg/mL の場合、注射部位疼痛の発現頻度が上昇したため、1.0mg/mL を超える投与は原則として行わないこと。また、外国第 I 相試験で注射液濃度が 2.0mg/mL を超えた場合、注射部位疼痛及び注射部位反応の発現頻度が上昇するとの報告がある。

本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。

本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水を注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと。

（「VIII-11. 適応上の注意」の項参照）

溶解後の安定性

溶解後は速やかに使用すること。

なお、溶解後の安定性として、上記安定性試験の長期保存試験の開始時、12、24 及び 36 ヶ月の各試料につき本剤の溶解した液の安定性を評価した。試料を注射用水 4.8mL に溶解後、室温（30°C/65% RH）で 24 時間ガラスバイアルを倒立状態で保存し、性状（外観）、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子及び含量について試験した結果、保存後の溶解液には明確な品質の変化は認められず、室温で 24 時間安定であることを確認した。

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤の配合変化試験成績は「X III-2. その他の関連資料」の項参照

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

ジスロマック点滴静注用 500mg : 10 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル：無色透明ガラスバイアル

栓：プロモブチルゴム製のゴム栓及びアルミキャップ

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

肺炎、骨盤内炎症性疾患

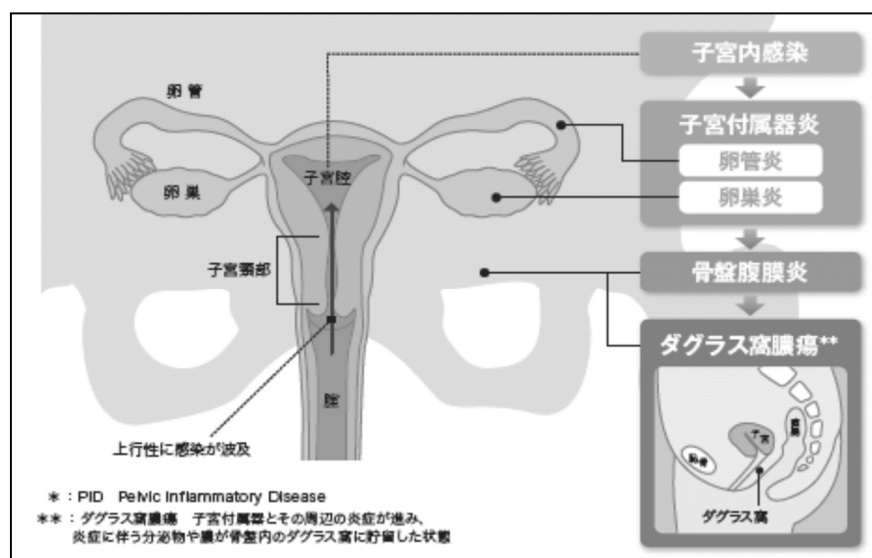
<解説>

本剤の効能又は効果は、国内／外国の第3相試験における臨床成績に基づき設定した。

<参考>

骨盤内炎症性疾患について

骨盤内炎症性疾患（PID*）



監修：三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学 主任教授）

骨盤内炎症性疾患とは、主に子宮頸管から上行性に上部生殖器に感染が波及して発症する子宮内感染（子宮内膜炎、子宮筋層炎）、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、又は、子宮旁結合織に炎症が波及して起きる子宮旁結合織炎を含む骨盤内感染症の総称である。PIDが重症化すると肝周囲炎、肝周囲膿瘍を惹起することがある。下腹部痛、下腹部圧痛（子宮及び子宮付属器部圧痛）、季肋部痛、季肋部圧痛に加え、体温上昇や白血球数増加などにより診断される。症状が無いまま感染が進行し、急激な下腹部痛を認めるなどさまざまな症状を呈する場合がある。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

<解説>

アジスロマイシン注射剤の国内における用法及び用量は、国内第 1 相試験で得られた結果及び外国承認用法及び用量を参考に「1mg/mL の注射液濃度で 2 時間以上かけて点滴静注」で実施した国内第 3 相試験（肺炎、骨盤内炎症性疾患）の結果に基づき設定した。

1) 国内第 1 相試験³⁾

外国承認用法及び用量を参考にして、健常成人男性にアジスロマイシン 500mg を 3 種の投与方法[注射液濃度 1.0mg/mL を 3 時間かけて点滴静注、又は 2 時間かけて点滴静注、注射液濃度 2.0mg/mL を 1 時間かけて点滴静注]を用いて単回点滴静注し薬物動態、忍容性及び安全性を検討した。また、同じ 3 種の投与方法で 1 日 1 回、5 日間反復点滴静注し、薬物動態、忍容性及び安全性を検討した。

①投与量

国内第 1 相試験で得られた忍容性から、日本人にアジスロマイシンを 500mg の用量で点滴静注することは可能と判断し、有効性に関しては、投与直後から十分な血清中濃度が得られることから、アジスロマイシン注射剤の 1 回投与量は 500mg とした。

②投与方法

国内第 1 相試験において検討した 3 種の投与方法の比較では、アジスロマイシン 500mg を 2mg/mL の注射液濃度で 1 時間かけて点滴静注したときに、1mg/mL の注射液濃度で 2 及び 3 時間かけて点滴静注した場合と比較して、注射部位疼痛が認められた。また、アジスロマイシンの臨床効果に関連する AUC_{0-24} は注射液濃度及び点滴時間によらず同様であった。この結果より、国内第 3 相試験（肺炎、骨盤内炎症性疾患）では「1mg/mL の注射液濃度で 2 時間以上かけて点滴静注」の投与方法とした。

2) 市中肺炎患者を対象とした国内第 3 相試験⁴⁾

国内第 1 相試験で選択したアジスロマイシン注射剤の投与量及び投与方法を用い、市中肺炎患者を対象とした国内第 3 相試験を実施した。用法及び用量は、「アジスロマイシン注射剤 500mg を 1 日 1 回、2～5 日間点滴静注後、アジスロマイシン錠 500mg (250mg×2) 1 日 1 回、経口投与へ切り替え、注射剤と経口剤の総投与期間は合計 7～10 日間」とした。注射剤から経口剤へ切り替えは、被験者の状態を考慮し医師の判断に基づいて行われた。なお、点滴静注後の経口剤の投与量は、日本人と外国人でアジスロマイシンの薬物動態に差がないこと、原因菌の種類及び感受性に国内と外国で大きな差がないこと、アジスロマイシンの有効性は PK-PD から予測可能なこと、国内外の診断・治療ガイドラインに大きな違いがないことなどの観点から、国内におけるアジスロマイシンの用法及び用量を外国承認用法及び用量と同様にすることは妥当であると考えられたため、外国第 3 相試験と同様に 500mg とした。

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

3) 骨盤内炎症性疾患を対象とした国内第3相試験⁵⁾

国内第1相試験で選択したアジスロマイシン注射剤の投与量及び投与方法を用い、骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第3相試験を実施した。用法・用量は、「アジスロマイシン注射剤 500mg を1日1回、1～2日間点滴静注した後、250mg錠を1日1回、経口投与へ切り替え、注射剤と経口剤の投与期間は合計7日間」とした。注射剤から経口剤への切り替えは、被験者の状態を考慮し医師の判断に基づいて行われた。なお、点滴静注後の経口剤の維持用量については、日本人と外国人でアジスロマイシンの薬物動態に差がないこと、骨盤内炎症性疾患の原因菌の種類及び感受性に国内と外国で大きな差がないこと、アジスロマイシンの有効性はPK-PDから予測可能なことなどの観点から、国内におけるアジスロマイシンの用法・用量を外国承認用法・用量と同様に設定することは妥当であると考えられたため、外国第3相試験と同用量の250mgとした。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤の投与期間として5日間を超える投与経験は少ないことから、投与期間が5日間を超える場合は、経過観察を十分行うこと。
- 7.2 臨床症状の改善など経口投与可能と医師が判断した場合は、アジスロマイシン錠に切り替えることができる。本剤からアジスロマイシン錠へ切り替え、総投与期間が10日間を超える場合は、経過観察を十分行うこと。 [17.1.1-17.1.3 参照]

〈肺炎〉

- 7.3 アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠に切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠 500mg (力価) を1日1回投与に切り替え、本剤の投与期間は2～5日間、総投与期間は合計7～10日間を実施され、総投与期間として10日間を超える投与経験は少ない。 [17.1.1 参照]

〈骨盤内炎症性疾患〉

- 7.4 アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠に切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠 250mg (力価) を1日1回投与に切り替え、本剤の投与期間は1～2日間、総投与期間は合計7日間を実施され、総投与期間として7日間を超える投与経験はない。 [17.1.3 参照]

〈解説〉

- 7.1 市中肺炎を対象とした国内第3相試験⁴⁾の結果、アジスロマイシン注射剤の5日間投与による有効性、安全性、認容性については確認されたが、5日間を超えて本剤が継続投与された症例はなく、また、外国臨床試験及び外国市販後情報において使用経験は限られており、5日間を超えた本剤投与の有効性及び安全性は確認されていない。このため、本剤の5日間を越える連続投与は推奨できないが、医師の判断により、5日間を超えて本剤の投与が必要な場合は十分に経過観察をする必要がある。
- 7.2～7.4 アジスロマイシン注射剤と250mg錠の総投与期間について

肺炎

市中肺炎を対象とした国内第3相試験⁴⁾において、アジスロマイシン注射剤の平均投与期間は3.7日（範囲：1～5日）であり、250mg錠も含めた平均総投与期間は7.3日（範囲：1～10日）であった。この試験における投与開始15日目の有効率は市中肺炎全体で84.5%（60/71例）と高い有効率を示している。アジスロマイシン注射剤で5日間、総投与期間で10日間を超えて投与された症例はなく、外国第3相試験⁶⁾ではアジスロマイシン注射剤から経口剤への切り替えによる総投与期間は10日が最も多く40.1%（81/202例）であり、10日を超えて投与された症例は限られており、アジスロマイシンの総投与期間としては、合計7～10日間の投与が推奨される。

なお、重篤度が高い肺炎患者ではアジスロマイシン総投与期間として10日間を超え治療を必要とするような状況も想定される。国内第3相試験において、アジスロマイシン注射剤で5日間、総投与期間10日間を超えて投与された症例はなかった。症例数は限定されているが、外国臨床試験で総投与期間が10日間（最長16日間）を超えた症例が確認されている。

これら症例においては安全性上の問題は認められていないが、同一抗菌薬の長期間投与は、耐性菌出現、菌交代症をきたすため避けることが好ましい点も考慮する必要がある。

アジスロマイシン注射剤から250mg錠へ切り替え、総投与期間が10日を超える場合は、経過観察を十分行う必要がある。

骨盤内炎症性疾患

骨盤内炎症性疾患患者を対象とした、国内第3相試験⁵⁾において、アジスロマイシン注射剤の平均投与期間は1.8日（範囲：1～2日）であり、250mg錠も含めた平均総投与期間は6.9日（範囲：2～7日）であった。この試験における投与開始15日目の有効率は骨盤内炎症性疾患全体で94.1%（48/51例）と高い有効率を示している。なお、アジスロマイシン注射剤で2日間、総投与期間で7日間を超えて投与された症例はなかった。

骨盤内炎症性疾患に対し点滴静注用500mgから250mg錠へ切り替え、総投与期間が10日を超える場合は、経過観察を十分行う必要がある。

アジスロマイシン注射剤から切り替え投与されるアジスロマイシン経口剤は、国内外臨床試験において、アジスロマイシン250mg錠で有効性及び安全性が確認されており、アジスロマイシンSR（単回投与製剤）への切り替えについては検討されていない。

〈留意点〉

【マクロライド耐性肺炎球菌】

国内におけるマクロライド耐性肺炎球菌の検出率は、第3回日本化学療法学会分離菌感受性調査（2008年度）で79.6%と報告されている。国内第3相試験において、原因菌として肺炎球菌が分離同定された14例中11例でマクロライド耐性菌（MIC \geq 2 μ g/mL）が検出された。アジスロマイシンに対する感受性も低かったが、11例中10例で臨床効果は有効と評価された。しかしながら検討された症例数が少なく、アジスロマイシン低感受性の肺炎球菌に対する本剤の有効性については明確になっていない。

【マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ】

国内におけるマクロライド耐性マイコプラズマの検出率は、小児感染症領域において約32%（30/94例）と報告されている。しかし、国内第3相試験において、原因菌として肺炎マイコプラズマが分離された4例は本剤感受性であり、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマに対する本剤の有効性については明確になっていない。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 呼吸器感染症（肺炎）

国内臨床試験一覧

試験区分	試験デザイン	対象	被験者数	用法及び用量 投与期間	注射液濃度、 点滴時間
第1相	非盲検	健康成人 男性	30	AZM 500mg、IV 単回及び5日間反復	1mg/mL・3h、 1mg/mL・2h、 2mg/mL・1h
第3相	多施設共同、 非盲検、非対照	市中肺炎	102	AZM 500mg、IV、QD、2 ～5日間→AZM 500mg、 PO、QD（計7～10日間）	1mg/mL・2h以上

AZM：アジスロマイシン、IV：点滴静注、PO：経口投与、QD：1日1回投与

外国臨床試験一覧：第3相試験（市中肺炎）

治験デザイン	対象	被験者数 AZM/ 対照薬	用法及び用量 投与期間
無作為化、 非盲検、 多施設共同、 並行群間、 比較	市中肺炎	202/201	AZM 500mg、IV、QD、2～5日間→AZM 500mg、PO、QD （計7～10日間） CXM 750mg、IV、TID、2～7日間→CXM-AX 500mg、PO、BID（計7～10日間） ^{a)}

AZM：アジスロマイシン、CXM：セフロキシム、CXM-AX：セフロキシムアキセチル、

IV：点滴静注、PO：経口投与、QD：1日1回投与、BID：1日2回投与、

a) 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシン 500mg を1日4回経口投与又は500～1000mg を1日4回点滴静注を最長21日間併用可能とした。

2) 骨盤内炎症性疾患

国内臨床試験一覧

試験区分	試験デザイン	対象	被験者数	用法及び用量 投与期間	注射液濃度、 点滴時間
第3相	多施設共同、 非盲検、非対照	骨盤内炎 症性疾患	60 ^{a)}	AZM 500mg、IV、QD、1 ～2日間→AZM 250mg、 PO、QD（計7日間）	1mg/mL 2h以上

AZM：アジスロマイシン、IV：点滴静注、PO：経口投与、QD：1日1回投与

a) 治験実施計画書第4版以降に組み入れられた被験者（診断基準「37℃以上の発熱を認めるもの」を選択項目とした被験者）

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

1) 注射部位に対する忍容性³⁾

日本人健康成人男性(20～45歳、30例)を対象に、非盲検でアジスロマイシンを単回及び1日1回、5日間反復点滴静注した。各10例の3つの投与群において、アジスロマイシン500mgを、1mg/mLの濃度で3時間、1mg/mLの濃度で2時間、2mg/mLの濃度で1時間かけて点滴静注した。その結果、注射液濃度が2mg/mLを超えると、注射部位に関連する有害事象(注射部位疼痛及び注射部位反応)の発現頻度が高くなる傾向がみられた。

(外国人データ)⁷⁾

アジスロマイシン500mgを0.5mg/mLの注射液濃度で2時間又は1mg/mLの注射液濃度で1もしくは2時間かけて点滴静注したときの注射部位に対する忍容性を検討した結果、注射部位に対する忍容性に問題は認められなかった。

アジスロマイシンの用量を1000又は2000mgとして注射液濃度の影響を検討した結果、4mg/mL以上の注射液濃度で1時間かけて点滴静注した場合に、1～2mg/mL又は1～2.5mg/mLの注射液濃度の場合と比較して注射部位に関連する事象の発現頻度及び重症度が高くなり、注射部位に対する忍容性が低下すると考えられた。

以上、アジスロマイシンの用量、注射液濃度及び点滴時間を変えて点滴静注した国内及び外国第1相試験において、注射液濃度が高い場合に、注射部位に関連する有害事象が多く認められたが、2mg/mL以下の注射液濃度では注射部位に関連する有害事象の発現頻度及び重症度は低かった。また、注射部位に対する忍容性を検討した試験の結果、4mg/mL以上の注射液濃度で1時間かけて点滴静注した場合に、注射部位に対する忍容性が低下すると考えられたが、0.5mg/mLの注射液濃度で2時間又は1mg/mLの注射液濃度で1もしくは2時間かけて点滴静注した場合には注射部位に対する忍容性に問題は認められなかった。

2) 消化管に対する忍容性⁸⁾

国内第1相試験において、アジスロマイシン500mgを1mg/mL又は2mg/mLの注射液濃度で1、2又は3時間かけて点滴静注したときに認められた消化管系の有害事象は、下痢及び悪心(いずれも軽度)であった。下痢の発現頻度に注射液濃度及び点滴時間との関連性は認められなかった。2mg/mLまでの注射液濃度において、消化管に対する忍容性は良好であった。

(外国人データ)⁹⁾

アジスロマイシン注射剤の用量が消化管系へ与える影響を検討した外国第1相試験では、消化管系の事象の発現頻度は4000mgの用量で高かったが、治験中止に至る消化管系の事象は認められず、消化管に対する忍容性に問題は認められなかった。アジスロマイシン注射剤の用量を1000又は2000mgとして注射液濃度の影響を検討した外国第1相試験では、プラセボ群と比較してアジスロマイシン群で消化管系の事象が認められた被験者が多かったが、アジスロマイシンの注射液濃度と消化管系の事象が認められた被験者数に明らかな関係は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当しない

国内における本剤の用法及び用量： 成人にはアジスロマイシンとして500mg(力価)を1日1回、2時間かけて点滴静注する。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(外国人データ)¹⁰⁾

目的	感受性菌による市中肺炎の入院患者の治療に対するアジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法時の有効性及び安全性を、セフロキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法時及びエリスロマイシンとの併用時と比較する。
試験デザイン	多施設共同、並行群間、無作為化、非盲検、比較試験
対象	臨床所見及び胸部X線において市中肺炎と診断(細菌学的な診断の有無は問わない)され、点滴静注による初期治療のための入院加療が必要な16歳以上の男性又は女性患者。
投与方法	アジスロマイシン群：アジスロマイシン注射剤500mgを3時間以上かけて、1日1回、2～5日間点滴静注した後、アジスロマイシンカプセル500mg(250mgカプセル×2)を1日1回経口投与し、注射剤との投与期間の合計を7～10日間とした。対照群：セフロキシム注射剤750mgを1日3回(8時間ごと)、2～7日間点滴静注した後(最小投与回数：6回)、セフロキシムアキセチル錠500mgを1日2回(12時間ごと)投与し、注射剤との投与期間の合計を7～10日間とした。 マイコプラズマ、レジオネラ又はクラミジアによる非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシン(点滴静注又は経口投与)を最長21日間併用することを可能とした。 アジスロマイシンの注射剤から経口剤への切り替え時期及び対照薬の注射剤から経口剤への切り替え時期は、被験者の臨床効果から、治験責任医師の判断によるものとした。
主要評価項目	臨床効果※(投与終了10～14日目及び4～6週目の臨床所見並びに症状から評価)
※臨床効果の判定基準	投与終了10～14日目の臨床効果判定は、肺炎による臨床症状及び臨床検査異常の消失又は改善(解熱、白血球数の低下、膿性痰消失又は減少、全身状態の安定、胸部X線の肺浸潤影の消失又は改善)をもとに、以下に示す定義にて治癒、改善及び無効に分類した。投与終了4～6週目の臨床効果判定についても、同様の定義にて治癒及び無効に分類した。 治癒：肺炎の症状及び徴候が完全に消失し、すべての胸部X線所見の消失又は改善が認められた場合。 改善：肺炎の症状及び徴候の完全な消失は認められないが、すべての胸部X線所見の消失又は改善が認められた場合。 無効：以下の項目のうち、いずれかに該当する場合。 1) 投与開始3日目以降に肺炎の症状及び徴候の持続又は悪化が認められた場合 2) 感染症による新たな臨床症状が認められた場合 3) 胸部X線所見が不変又は悪化した場合 4) 肺炎により死亡した場合 5) 有害事象により治験を継続できない場合 臨床的に無効と判断され治験を中止した場合、臨床効果は無効とした。同様に、効果不十分のため治験薬以外の全身性抗菌薬を投与された場合も、治験中止あるいは継続に関わらず、臨床効果は無効とした。

結果

臨床効果

投与終了10～14日目のclinically evaluable集団における有効率（治癒+改善の割合）は、アジスロマイシン群と対照薬群で同程度であった。投与終了4～6週目のclinically evaluable集団の治癒率は、投与終了10～14日目における有効率と同程度であり、大部分の被験者で追跡調査時に治癒と判定された。投与終了10～14日目及び4～6週目の治癒率はいずれも、アジスロマイシン群と対照薬群で同程度であった。

臨床効果 (clinically evaluable 集団)

評価時期	投与終了10～14日目		投与終了4～6週目	
	アジスロマイシン	対照薬 ^{a)}	アジスロマイシン	対照薬 ^{a)}
投与群				
評価例数	137	131	130	122
臨床効果				
治癒	61 (44.5)	55 (42.0)	98 (75.4)	87 (71.3)
改善	45 (32.8)	42 (32.1)	—	—
有効 (治癒+改善)	106 (77.4)	97 (74.0)	—	—
無効	31 (22.6)	34 (26.0)	32 (24.6)	35 (28.7)
χ^2 統計量 (p値)	0.359 (0.549)		0.533 (0.465)	
治癒率の差の 95%信頼区間	—		-6.85～14.99	

() : %、— : 算出せず

a) セフロキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

細菌学的効果

ベースラインに分離同定された主な原因菌は*S. pneumoniae* 及び*H. influenzae* であった。

Clinically evaluable 集団における投与終了10～14日目の原因菌別の臨床効果（治癒+改善の割合）は、*S. pneumoniae* ではアジスロマイシン群86.7% (26/30例)、対照薬群74.1% (20/27例)、*H. influenzae* ではアジスロマイシン群80.0% (12/15例)、対照薬群80.0% (8/10例) であった。

投与終了4～6週目では、*S. pneumoniae* 及び*H. influenzae* が原因菌であった被験者の治癒率は、投与終了10～14日目の有効率と同程度であった。

Bacteriologically evaluable 集団における原因菌別の細菌学的効果において、菌消失率（消失+推定消失の割合）は、*S. pneumoniae* ではアジスロマイシン群96.8% (30/31例)、対照薬群92.9% (26/28例) であり、*H. influenzae* では、アジスロマイシン群93.8% (15/16例)、対照薬群72.7% (8/11例) であった。

安全性

因果関係を否定できない有害事象はアジスロマイシン群39/202例 (19.3%)、対照薬群49/201例 (24.4%) [セフロキシム群10/105例 (9.5%) 及びセフロキシム+エリスロマイシン群39/96例 (40.6%)] に認められた。

治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象は3例に認められ、内訳は呼吸障害・下痢・発疹・帯状疱疹1例（アジスロマイシン群）、大腸炎1例（セフロキシム群）及び下痢1例（セフロキシム+エリスロマイシン群）であった。

有害事象又は臨床検査異常により治験を中止した症例のうち、アジスロマイシン群の発疹及び斑状丘疹状皮疹各1例、対照薬群の下痢3例及び大腸炎、発疹並びに斑状丘疹状皮疹各1例は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

2) 安全性試験

〈参考：外国人データ〉*

※社内資料

① アジスロマイシンを点滴静注したときの消化管に対する影響を検討する、用量漸増単回投与試験

目的	アジスロマイシンを点滴静注したときの最大耐用量を決定するため、投与量が消化管に及ぼす影響を検討する。
治験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	年齢 18～45 歳、体重 61～91kg で年齢及び身長に対する理想体重 (Metropolitan Life Insurance Height and Weight Tables, 1983 による) の±10%以内の健康男性被験者 23 例
投与方法	アジスロマイシン群 6 例及びプラセボ群 2 例の 8 例からなる各グループにおいて、アジスロマイシン又はプラセボを点滴静注した。 アジスロマイシン群： アジスロマイシン 1000、2000 又は 4000mg を 1mg/mL の注射液濃度 (0.9% 生理食塩水に溶解した) で、2 時間かけて、単回点滴静注した。 プラセボ群： アジスロマイシンと同用量の 0.9% 生理食塩水を、2 時間かけて、単回点滴静注した。

安全性の結果

消化管系の有害事象の発現頻度は、一般的に投与量と相関するが、本治験では消化管系の有害事象の発現頻度は低く、有害事象や VAS による自己評価時の消化管系の事象の重症度は軽度であった。多く認められた消化管系の事象は、腹痛、腹部仙痛及び悪心であった。最も高用量のアジスロマイシン 4000mg 群 (バイオアベイラビリティを基にした推奨経口負荷用量の 20 倍) においても、治験中止に至る消化管系の事象は認められなかった。アジスロマイシン 2000mg 群 2 例及び 4000mg 群 3 例に軽度の耳鳴が認められた。5 例 [アジスロマイシン 2000mg 群 4 例、プラセボ群 (1000mg 投与グループ) 1 例] に軽度の好中球数減少が認められたが、希釈による影響と考えられた。重篤な有害事象は認められなかった。

国内における本剤の用法及び用量： 成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

②健康被験者にアジスロマイシンを点滴静注したときの忍容性に及ぼす注射液濃度の影響

目的	アジスロマイシンの注射液濃度の最大耐用量を検討する。
治験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	年齢 18～45 歳、体重 61～91kg で年齢及び身長に対する理想体重 (Metropolitan Life Insurance Height and Weight Tables、1983 による) の±10%以内の健康非喫煙男性被験者 24 例
投与方法	<p>初回投与時には、各8例（アジスロマイシン群6例、プラセボ群2例）からなる3つのグループにおいて、二重盲検下でアジスロマイシン又はプラセボを点滴静注した。2回目投与時の治験薬の種類は、初回投与時に点滴静注された治験薬の種類から決定した。</p> <p>アジスロマイシン群： 初回投与時に、アジスロマイシン1000mgを1、2又は5mg/mLの注射液濃度で、1時間かけて点滴静注した。2回目投与時には、初回投与時に1mg/mLの注射液濃度で点滴静注された被験者は5mg/mLの注射液濃度で点滴静注し、初回投与時に5mg/mLの注射液濃度で点滴静注された被験者は1mg/mLの注射液濃度で点滴静注し、初回投与時に2mg/mLの注射液濃度で点滴静注された被験者は、4mg/mLの注射液濃度で点滴静注した。</p> <p>プラセボ群： 初回投与時及び2回目投与時ともに、アジスロマイシンと同用量の0.9%生理食塩水を、1時間かけて点滴静注した。</p> <p>被験者は、点滴開始前12時間以上、点滴開始後4時間以上は飲食を控えることとした。初回投与と2回目投与の間は少なくとも17日間空けることとした。</p>

結果

医師が評価した注射部位の事象及び被験者が VAS を使用して自己評価した注射部位の事象のいずれも、4 及び 5mg/mL の注射液濃度において発現例数及び重症度が増加した。しかし、医師が評価した注射部位の事象及び被験者が VAS を使用して自己評価した注射部位の事象のいずれも、重症度が重度^{注)}の項目はなかった。医師が評価した注射部位の事象では、圧痛及び紅斑が多く認められ、被験者が VAS を使用して自己評価した注射部位の事象では、疼痛、圧痛、発赤及び発疹が多く認められた。

被験者が VAS を使用して自己評価した消化管系の事象では、腹痛、腹部仙痛、悪心及びおこびが多く認められた。プラセボ群と比較して、アジスロマイシン群で胃部不快感が認められた被験者が多かったが、アジスロマイシンの注射液濃度と消化管系の事象が認められた被験者数に明らかな関係は認められなかった。アジスロマイシン 1000mg を 4 及び 5mg/mL の注射液濃度で点滴静注された被験者に、重症度が中等度又は重度の消化管系の事象が多く認められたが、評価した被験者数が少なく、結論を導き出すことはできなかった。

アジスロマイシンのいずれの注射液濃度においても、ドップラー血流測定の結果から、静脈血流量の変化に明らかな傾向は認められなかった。

点滴終了直後の血清中アジスロマイシン濃度は、異なる注射液濃度間で広範に重複していた。

注) VAS を使用した被験者による自己評価では、VAS スケールの1～3を軽度、4～6を中等度、7から0を重度とした。

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

③アジスロマイシン 2000mg を注射液濃度を漸増して点滴静注する反復投与試験

目的	アジスロマイシンの注射液濃度の最大耐用量を検討する。
治験デザイン	二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	年齢 18～45 歳、体重 61～91kg で年齢及び身長に対する理想体重 (Metropolitan Life Insurance Height and Weight Tables、1983 による) の±10%以内の健康男性被験者 31 例
投与方法	アジスロマイシン群 6 例及びプラセボ群 2 例の 8 例からなる 4 つのグループにおいて、アジスロマイシン又はプラセボを点滴静注した。 アジスロマイシン群： アジスロマイシン群の被験者にはアジスロマイシン 2000mg を以下に示す注射液濃度で、1 時間かけて、1 日 1 回、10 日間点滴静注した。 グループ A：1mg/mL の注射液濃度 [アジスロマイシン 2000mg (100mg/mL) を 2000mL の 0.45% 食塩水に溶解した] グループ B：2.5mg/mL の注射液濃度 [アジスロマイシン 2000mg (100mg/mL) を 800mL の 0.45% 食塩水に溶解した] グループ C：5mg/mL の注射液濃度 ^{注1)} [アジスロマイシン 2000mg (100mg/mL) を 400mL の 0.45% 食塩水に溶解した] グループ D：10mg/mL の注射液濃度 ^{注2)} [アジスロマイシン 2000mg (100mg/mL) を 200mL の 0.45% 食塩水に溶解した] プラセボ群： プラセボ群の被験者には、アジスロマイシンと同用量の 0.45% 食塩水を、1 時間かけて、1 日 1 回、10 日間点滴静注した。 被験者は、投与開始 1 及び 10 日目の点滴開始前 12 時間以上及び点滴開始後 4 時間は飲食を控えることとした。投与開始 2～9 日目では食事の制限はなかった。

注 1) 注射部位に関する有害事象が認められたことから、アジスロマイシン投与例全例で投与量及び (又は) 濃度を減量し、投与開始 7 日目以降の投与を中止した。

注 2) グループ C に認められた注射部位に関する有害事象のため、全例が 4mg/mL の濃度で投与を開始し、全例が投与開始 7 日目以降の投与を中止した。

安全性の結果

注射液濃度を 1mg/mL より上げることにより、注射部位に関連する有害事象の発現頻度及び重症度が増加し、4 及び 5mg/mL の注射液濃度では投与中止に至った。耳鳴、聴力低下及び消化管系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してアジスロマイシン群で高かったが、注射液濃度との関連性は認められなかった。また、肝機能検査値異常の発現頻度もプラセボ群と比較してアジスロマイシン群で高かったが、注射液濃度との関連性は認められなかった。

国内における本剤の用法及び用量：
成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

④アジスロマイシンを反復点滴静注したときの安全性及び忍容性をエリスロマイシンラクトビオン酸塩を反復点滴静注したときと比較する単盲検、プラセボ対照、並行群間試験

目的	アジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回、3 日間点滴静注したときの安全性及び忍容性をエリスロマイシンラクトビオン酸塩 500mg を 1 日 3 回、3 日間点滴静注したときと比較する。
治験デザイン	単盲検、被験者内プラセボ対照試験
対象	年齢 18～45 歳、体重 55～95kg で年齢及び身長に対する理想体重 (Metropolitan Life Insurance Height and Weight Tables、1983 による) の ±10% 以内の健康白人男性被験者 24 例
投与方法	<p>アジスロマイシン群：</p> <p>アジスロマイシン 0.5mg/mL 群：アジスロマイシン 500mg を 0.5mg/mL の注射液濃度 (0.9% 生理食塩水 1000mL に溶解した) で 2 時間かけて、1 日 1 回、3 日間点滴静注した。</p> <p>アジスロマイシン 1mg/mL 群：アジスロマイシン 500mg を 1mg/mL の注射液濃度 (0.9% 生理食塩水 500mL に溶解した) で 1 時間かけて、1 日 1 回、3 日間点滴静注した。</p> <p>エリスロマイシン群：</p> <p>エリスロマイシンラクトビオン酸塩 500mg を 1mg/mL の注射液濃度 (0.9% 生理食塩水 500mL に溶解した) で 1 時間かけて、1 日 3 回、3 日間点滴静注した。エリスロマイシン群に割付けられた最初の被験者 4 例に因果関係を否定できない有害事象が多く認められたため、エリスロマイシン群への被験者の割付けを中止し、エリスロマイシン群に割付けられた他の 8 例には、治験実施計画書の改訂によりアジスロマイシン 1mg/mL 群として治験薬を投与することとした。</p> <p>プラセボ群：</p> <p>注射用滅菌水 10 又は 20mL に 0.9% 生理食塩水を加え実薬と同用量としたものを、実薬の点滴と同時期に、実薬を点滴静注した腕と反対の腕に、3 日間点滴静注した。</p>

結果

アジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回、3 日間点滴静注したときの安全性及び忍容性をエリスロマイシンラクトビオン酸塩 500mg を 1 日 3 回、3 日間点滴静注したときと比較した本治験の結果、アジスロマイシン及びエリスロマイシンの点滴静注はいずれも注射部位に対して優れた忍容性を示した。アジスロマイシンを 0.5mg/mL の注射液濃度で 2 時間かけて点滴静注及び 1mg/mL の注射液濃度で 1 時間かけて点滴静注のいずれも優れた忍容性を示した。エリスロマイシンを 1mg/mL の注射液濃度で点滴静注したときに、中等度又は重度の因果関係を否定できない有害事象が多く認められ、4 例中 3 例は投与開始 3 日目に中止した。エリスロマイシン群の 1 例に、因果関係を否定できない中等度の好中球減少症が認められた。いずれの群においても、血圧又は心電図に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

国内における本剤の用法及び用量： 成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

(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

①使用成績調査（肺炎及び骨盤内炎症性疾患の使用成績調査）*1

肺炎及び骨盤内炎症性疾患（以下、「PID」）に対する日常診療における注射剤及びジスロマック経口製剤へのスイッチ療法を含めた安全性及び有効性について調査した。

安全性

全解析対象症例 400 例のうち、副作用は 39 例 46 件あり、発現割合は 9.8%であった。そのうち、1%以上に発現した副作用は、下痢 15 例(3.8%)、肝機能異常 7 例(1.8%)であった。また、肺炎患者での解析対象症例 299 例のうち、副作用は 28 例 31 件あり、発現割合は 9.4%、PID 患者での解析対象症例 98 例のうち、副作用は 11 例 15 件あり、発現割合は 11.2%であった。死亡した 1 症例（肺炎の症例による呼吸困難）を除き、すべて消失・回復又は軽快であった。

有効性

有効性解析対象の疾患別臨床効果は、下表のとおりであった。長期投与の患者の有効性は、注射剤 5 日超：肺炎 86.2%（50/58 例）、PID66.7%（2/3 例）、10 日超（肺炎）：91.7%（11/12 例）、7 日超（PID）：91.7%（11/12 例）であった。

適応疾患別の臨床効果*

疾患	臨床効果（例数）			合計	有効割合* （%）	95%両側 信頼区間
	有効	無効	判定不能			
肺炎	232	27	40	299	89.6	85.2, 93.0
PID	83	8	7	98	91.2	83.4, 96.1

※：有効性は、観察期間中の来院時に、「有効」、「無効」、「判定不能」の区分で担当医師により評価された。

*：有効割合（%）＝有効症例数／判定不能を除く臨床効果評価可能症例数×100

細菌学的解析対象（肺炎：100 例、PID：41 例）において、注射剤投与開始前に同定された原因菌株数（肺炎：138 株、PID：56 株）のうち判定不能 83 株を除く菌消失割合^注は、肺炎 83.6%（95%信頼区間：[71.2, 92.2]）、PID 85.7%（95%信頼区間：[57.2, 98.2]）であった。主な原因菌別の菌消失割合は、肺炎で *S. pneumoniae* 100%（16/16 例）、*S. aureus* 81.8%（9/11 例）、*Haemophilus influenzae* 100.0%（4/4 例）、PID で *C. trachomatis* 100.0%（5/5 例）、*N. gonorrhoeae* 100.0%（4/4 例）であった。

注）菌消失割合（%）＝消失株数／判定不能を除く同定株数×100

*1：ジスロマック点滴静注用再審査報告書（平成 30 年 7 月 10 日）

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180830001/671450000_22300AMX00615_A100_1.pdf

②特定使用成績調査（レジオネラ肺炎）*1

国内臨床試験において症例が収集されなかったレジオネラ肺炎に対する注射剤（ジスロマック経口製剤へのスイッチ療法を含む）の安全性及び有効性について調査した。

安全性

本調査における安全性解析対象 21 例のうち、副作用は 2 例 2 件あり、副作用発現割合は 9.5%（2/21 例）であった。副作用の内訳は肝機能異常及び結晶尿 各 1 例（4.8%）であり、重篤な副作用は認められなかった。

有効性

有効性解析対象症例の臨床効果の有効割合は、95.2%（20/21 例）であり、細菌学的解析対象 21 例における判定不能 18 株を除く菌消失割合は、*Legionella pneumophila* 66.7%（2/3 例）であった。

*1：ジスロマック点滴静注用再審査報告書（平成 30 年 7 月 10 日）

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180830001/671450000_22300AMX00615_A100_1.pdf

③特定使用成績調査（肺炎球菌等に対する薬剤感受性）

肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ、ブドウ球菌属、ペプトストレプトコッカス属及びクラミジア属でアジスロマイシンに対する低感受性菌や耐性菌の発現が懸念されていること、PID の適応追加に伴い新たに淋菌及びプレボテラ属が適応菌種として追加されたことから、これらの菌種の薬剤感受性調査を実施した。

<結果>

「三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス」のデータのうち、再審査期間が満了する平成 29 年 6 月までに入手した報告書（平成 23 年～平成 26 年実施分）から、合計で肺炎球菌 602 株、淋菌 103 株、プレボテラ属 321 株、ブドウ球菌属 1,498 株及びクラミジア属 39 株のアジスロマイシンに対する感受性データを確認した。肺炎マイコプラズマ及びペプトストレプトコッカス属のデータは含まれなかった。

以前から低感受性の傾向がみられていた肺炎球菌、黄色ブドウ球菌等では、本調査においても注射剤が承認された平成 23 年から MIC 値は高かったが、更なる耐性化を示唆する結果とは考えられなかった。淋菌及びクラミジア属については、調査期間中に把握できたのは単年度での結果のみであったが、注射剤の承認以前の感受性サーベイランス結果より、耐性化を示す経年変化はみられなかった。肺炎マイコプラズマ及びペプトストレプトコッカス属については、文献情報から検討したところ、大きな変化はみられなかったものの、ペプトストレプトコッカス属では注射剤の承認以降に若干の感受性低下傾向がみられた。

*1：ジスロマック点滴静注用再審査報告書（平成 30 年 7 月 10 日）

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180830001/671450000_22300AMX00615_A100_1.pdf

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

該当しない

(7) その他

臨床効果

1) 呼吸器感染症（肺炎）

■ 国内第 3 相試験^{1)、4)}

目的	市中肺炎患者を対象にアジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性及び安全性を確認する												
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験												
対象	注射剤治療を必要とする 16 歳以上の市中肺炎と診断された患者 ただし、重篤な基礎疾患、合併症を有し、薬剤の薬効評価が困難な患者 [日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（1997 年 6 月）の基礎疾患・合併症の重症度で重症が該当] は除外した。												
投与方法	アジスロマイシン注射剤 1 回 500mg を 1mg/mL の注射液濃度で 2 時間以上かけて 1 日 1 回、2～5 日間点滴静注した後に経口剤へ切り替え、アジスロマイシン経口剤（錠剤） 500mg を 1 日 1 回投与し、注射剤と経口剤の投与期間の合計を 7～10 日間とした。注射剤から経口剤への切り替え時期は、被験者の状態に合わせて、治験責任医師の判断によるものとした。												
主要評価項目	データレビュー委員会判定による臨床効果* [投与終了（中止）時、投与開始 15 日目及び 29 日目]												
※臨床効果の判定基準	<p>日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（1997 年 6 月）の効果判定を参考に判定した。</p> <p>有効：「有効」判定基準の 4 項目中 3 項目を満たした場合。 3 項目のみを満たす場合は、残る 1 つも増悪を認めないもの。 ただし、基礎疾患のために臨床検査値の完全な正常化、もしくは有効条件に達することが不可能と考えられる場合、特に体温や CRP については、肺炎発症前値に復したことをもって、有効条件に達したものと判断する。その場合は、肺炎発症前の記録等の客観的な根拠を示すこと。</p> <p>無効：「有効」の基準を満たさない場合。又は、他の全身性抗菌薬が投与された場合。 なお、その判断の理由を症例報告書に記録すること。</p> <p>判定不能：各項目が未実施等により判定されなかった場合。</p> <table border="1" style="margin-left: 40px;"> <thead> <tr> <th colspan="2">「有効」判定基準</th> </tr> <tr> <th></th> <th>有効条件</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>体温</td> <td><37°C に低下</td> </tr> <tr> <td>胸部 X 線陰影点数</td> <td>投与前の 70% 以下に低下</td> </tr> <tr> <td>白血球数</td> <td><9000/mm³ に低下</td> </tr> <tr> <td>CRP</td> <td>投与前の 30% 以下に低下</td> </tr> </tbody> </table>	「有効」判定基準			有効条件	体温	<37°C に低下	胸部 X 線陰影点数	投与前の 70% 以下に低下	白血球数	<9000/mm ³ に低下	CRP	投与前の 30% 以下に低下
「有効」判定基準													
	有効条件												
体温	<37°C に低下												
胸部 X 線陰影点数	投与前の 70% 以下に低下												
白血球数	<9000/mm ³ に低下												
CRP	投与前の 30% 以下に低下												

結果

臨床効果

CPP 集団を対象とした投与開始 15 日目の有効率（主要解析）が 84.5%、投与終了（中止）時は 86.3% 及び投与開始 29 日目は 82.9% であり、いずれの評価時点も 80% を超える有効率を示した。

国内における本剤の用法及び用量：
成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

細菌学的効果

ベースラインで同定された原因菌別のデータレビュー委員会判定による投与開始15日目の菌消失率は *S. pneumoniae* が85.7% (12/14株)、*H. influenzae* が82.4% (14/17株) であった。投与開始 15 日目で細菌学的効果が存続であった原因菌は *S. pneumoniae* の 2 株 (アジスロマイシン耐性及び MIC 不明)、*H. influenzae* の 3 株 (いずれもアジスロマイシン感受性) であった。本試験で原因菌として分離同定された *S. pneumoniae* はすべてアジスロマイシンに対する感受性は低かったが (MIC \geq 2 μ g/mL)、11 例のうち 10 例が有効例であった。

肺炎球菌のアジスロマイシン感受性別、MIC 別の臨床効果 (投与開始 15 日目)

	n/N ^{a)} 有効率 (%)
感受性別：	
耐性 (MIC \geq 2 μ g/mL)	10/11 (90.9)
MIC 不明	2/3 (66.7)
MIC 別：	
MIC=4 μ g/mL	1/1 (100)
MIC=8 μ g/mL	0/1 (0)
MIC=16 μ g/mL	3/3 (100)
MIC>64 μ g/mL	6/6 (100)

a) n=有効の例数、N=評価例数から判定不能を除いた例数
有効率は n/N は有効の例から算出した。

<参考>

マクロライド耐性肺炎球菌及びマクロライド耐性マイコプラズマに対する臨床効果

①マクロライド耐性肺炎球菌に対する臨床効果

国内におけるマクロライド耐性肺炎球菌の検出率は、第3回日本化学療法学会分離菌感受性調査(2008年度)で79.6%と報告されている(未公表)。国内第3相試験⁴⁾において、原因菌として肺炎球菌が分離同定された14例中11例でマクロライド耐性菌(MIC \geq 2 μ g/mL)が検出された。アジスロマイシンに対する感受性も低かったが、11例中10例で臨床効果は有効と評価された。しかしながら検討された症例数が少なく、アジスロマイシン低感受性の肺炎球菌に対する本剤の有効性については明確になっていない。

肺炎球菌のアジスロマイシンの感受性別、MIC 別臨床効果 (投与開始 15 日目)

	n/N ^{a)} 有効率 (%)
感受性別：耐性 (MIC \geq 2 μ g/mL)	10/11 (90.9)
MIC 不明	2/3 (66.7)
MIC 別： MIC =4 μ g/mL	1/1 (100)
MIC =8 μ g/mL	0/1 (0)
MIC =16 μ g/mL	3/3 (100)
MIC >64 μ g/mL	6/6 (100)

a) n=有効の例数、N=評価例数から判定不能を除いた例数
有効率は n/N \times 100 から算出

②マクロライド耐性マイコプラズマに対する本剤の臨床効果

国内におけるマクロライド耐性マイコプラズマの検出率は、小児感染症領域において約 32% (30/94 例) と報告¹⁰⁾されている。しかし、国内第 3 相試験において、原因菌として肺炎マイコプラズマが分離された 4 例はアジスロマイシン感受性であり、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマに対する本剤の有効性については明確になっていない。

〈留意点〉

【マクロライド耐性肺炎球菌】

国内におけるマクロライド耐性肺炎球菌の検出率は、第3回日本化学療法学会分離菌感受性調査（2008年度）で79.6%と報告されている。国内第3相試験において、原因菌として肺炎球菌が分離同定された14例中11例でマクロライド耐性菌（MIC \geq 2 μ g/mL）が検出された。アジスロマイシンに対する感受性も低かったが、11例中10例で臨床効果は有効と評価された。しかしながら検討された症例数が少なく、アジスロマイシン低感受性の肺炎球菌に対する本剤の有効性については明確になっていない。

【マクロライド耐性肺炎マイコプラズマ】

国内におけるマクロライド耐性マイコプラズマの検出率は、小児感染症領域において約 32% (30/94 例) と報告されている。しかし、国内第 3 相試験において、原因菌として肺炎マイコプラズマが分離された 4 例は本剤感受性であり、マクロライド耐性肺炎マイコプラズマに対する本剤の有効性については明確になっていない。

切り替え理由

CPP 集団のうち、データレビュー委員会により投与開始 15 日目の臨床効果が有効と判定された被験者の注射剤から経口剤への切り替え理由は、「体温、白血球数、CRP の改善」が 93.3% (56/60 例)、「その他の臨床症状（体温、白血球数、CRP 以外）の改善」が 6.7% (4/60 例) であった。

安全性

因果関係を否定できない有害事象は、全期間では 34/102 例 (33.3%)、注射剤投与期間では 26/102 例 (25.5%) に認められた。全期間で複数の被験者に発現した因果関係を否定できない有害事象は下痢 15 例 (14.7%)、注射部位疼痛 6 例 (5.9%)、腹部不快感 2 例 (2.0%)、腹痛 2 例 (2.0%)、悪心 2 例 (2.0%)、ALT (GPT) 増加 2 例 (2.0%) 及び頭痛 2 例 (2.0%) であった。そのうち、注射剤投与期間に発現したものは、下痢 11 例 (10.8%)、注射部位疼痛 6 例 (5.9%)、腹部不快感 1 例 (1.0%)、腹痛 1 例 (1.0%)、悪心 2 例 (2.0%)、ALT (GPT) 増加 1 例 (1.0%) 及び頭痛 1 例 (1.0%) であり、全期間と注射剤投与期間で、発現した有害事象と発現例数は同様であった。因果関係を否定できない重度の有害事象は認められなかった。

2) 骨盤内炎症性疾患

■国内第3相試験

目的	注射剤の適用となる骨盤内炎症性疾患患者を対象に、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン経口剤への切り替え療法（スイッチ療法）の臨床効果及び安全性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
対象	注射剤治療を必要とする骨盤内炎症性疾患と診断された16歳以上（原則80歳未満）の女性患者。治験実施計画書第3版までは診断基準として37℃以上の発熱を必須項目としたが、治験実施計画書第4版では「37℃以上の発熱を認めるもの」を診断基準の必須項目から除外し、選択項目に追加した。
投与方法	アジスロマイシン注射剤500mgを2時間以上かけて、1日1回、1～2日間点滴静注した後、アジスロマイシン錠250mg（力価）を1日1回投与し、注射剤との投与期間の合計を7日間とした。アジスロマイシン注射剤から経口剤への切り替え時期は、被験者の状態に合わせて、治験責任医師の判断によるものとした。
主要評価項目	データレビュー委員会判定による臨床効果*〔投与終了（中止）時、投与開始15日目及び投与開始29日目〕
臨床効果の判定基準	<p>投与前後の臨床所見〔臨床症状、体温、白血球数、C反応性蛋白（C-reactive protein：CRP）〕の推移をもとに判定した。</p> <p>有効：以下の項目を全て満たす場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 骨盤内炎症性疾患に伴う臨床症状が改善又は消失している。 ・ 骨盤内炎症性疾患の診断基準の以下の項目〔37℃以上の発熱、白血球数増加、CRP増加、膿性帯下や膿性分泌物（ダグラス窩穿刺や腹腔鏡検査にて確認）、画像診断等にて骨盤内膿瘍を認める〕中、異常が認められたものは改善又は消失していること。 <p>無効：以下の項目のいずれかを満たす場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 「有効」の基準を満たさない場合 ・ 治療が奏功せず、他の全身性抗菌薬が投与された場合 ・ 画像、経皮的ドレナージ、又は再手術により、腹腔内における感染の持続又は再発が証明された場合 ・ 術後の手術部位感染が確認された場合 ・ 同部位感染による死亡 <p>判定不能：各項目が未実施等により判定されなかった場合。</p>

結果

臨床効果

骨盤内炎症性疾患を対象とした国内臨床試験51例⁵⁾（詳細診断名：肝周囲炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎）の成績は以下のとおりである。

臨床試験では、本剤500mgを1日1回、1～2日間点滴静注した後、アジスロマイシン錠250mg（力価）を1日1回経口投与した。注射剤と経口剤の総投与期間は合計7日間とした。注射剤から経口剤への切り替えは、被験者の状態で医師が判断した。

投与開始15日目の有効率は94.1%（48/51）であった。主な原因菌であるクラミジア・トラコマティス及び淋菌に対する臨床効果（有効率）及び細菌学的効果（菌消失率）は、それぞれ100%（12/12、6/6及び11/11、6/6）であった。

細菌学的効果

投与開始 15 日目の菌消失率は、クラミジア・トラコマティスで 100% (11/11 例) であり、淋菌では 100% (6/6 例)、*S. agalactiae* では 71.4% (5/7 例)、*P. anaerobius* では 83.3% (5/6 例) 及び *P. bivia* では 77.8% (7/9 例) であった。CNS (4 例) に対する投与開始 15 日目の細菌学的効果も判定不能 2 例を除き、消失又は推定消失と判定された。

切り替え理由

投与開始 15 日目のデータレビュー委員会判定が有効と判定された被験者 48 例での主な切り替え理由は体温、白血球数及び CRP の改善が 19/48 例 (39.6%)、その他の臨床症状の改善が 29/48 例 (60.4%) であった。

安全性

因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は 23/76 例 (30.3%) であり、因果関係を否定できない主な有害事象 (5%以上に認められたもの) は下痢[9/76 例 (11.8%)]、注射部位疼痛及び悪心[各 4/76 例 (5.3%)]であった。因果関係を否定できない有害事象の重症度は、いずれも軽度又は中等度であった。

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菌薬：

エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン等

16 員環マクロライド系抗菌薬：

ジョサマイシン、ミデカマイシン※、ロキタマイシン※、キタサマイシン※、スピラマイシン酢酸エステル等

※本邦未承認

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹¹⁾

細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合し、細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示す。マクロライド系抗菌薬の抗菌作用は静菌的といわれるが、*in vitro* の検討においてアジスロマイシンは、24～72 時間の薬剤作用において、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* 及び *Haemophilus influenzae* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) が一致した。増殖曲線による検討においても、アジスロマイシンは *Staphylococcus aureus* PT-953 及び *Haemophilus influenzae* PT-759 に対して 1MIC 濃度以上で殺菌的に作用した。マクロライド系抗菌薬間における交差耐性はよく知られており、アジスロマイシンもエリスロマイシン耐性菌に対して、他の 14 員環マクロライド系抗菌薬と同様に耐性傾向を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌力

① 標準株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (*in vitro*)

各種標準株に対するアジスロマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した結果、アジスロマイシンは *Staphylococcus* 属 (*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*) 及び *Streptococcus* 属 (*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*) を含むグラム陽性菌から、グラム陰性菌並びに嫌気性菌に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを示した^{12)、13)}。

また、*Chlamydia trachomatis* に対しても抗菌力を示した¹⁴⁾。

好気性菌標準株に対する抗菌力

試験菌株 (接種菌量 : 10 ⁶ CFU/mL)		MIC (μg/mL)		
		アジスロマイシン (AZM)	エリスロマイシン (EM)	クラリスロマイシン (CAM)
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.39	0.20	0.10
	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.39	0.20	0.20
	<i>Staphylococcus aureus</i> Neuman	0.39	0.20	0.20
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	0.39	0.20	0.10
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> No. 26	0.10	0.10	≤0.05
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> No. 27	0.20	0.10	0.10
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341*	0.10	≤0.05	≤0.05
	<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	<i>Streptococcus pyogenes</i> S8	0.10	≤0.05	≤0.05
	<i>Streptococcus pyogenes</i> T3	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II	0.10	≤0.05	≤0.05
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	≤0.05	≤0.05	≤0.05
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633*	0.78	0.10	0.10
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> A-7*	≤0.05	≤0.05	≤0.05
<i>Listeria monocytogenes</i> 41001*	0.78	0.20	0.10	
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922*	1.56	50	25
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2*	6.25	100	50
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID 979*	12.5	>100	>100
	<i>Citrobacter freundii</i> NIH 17*	6.25	100	50
	<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047*	25	>100	>100
	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048*	12.5	>100	100
	<i>Serratia marcescens</i> No. 10*	100	>100	>100
	<i>Proteus vulgaris</i> IAM 1203*	100	>100	>100
	<i>Proteus mirabilis</i> 1287*	100	>100	>100
	<i>Morganella morganii</i> Kono*	50	>100	>100
	<i>Salmonella typhi</i> Tanaka*	1.56	25	12.5
	<i>Salmonella typhi</i> 0-901*	0.78	12.5	12.5
	<i>Shigella flexneri</i> 2a*	1.56	6.25	6.25
	<i>Shigella flexneri</i> 2b*	3.13	50	25
	<i>Shigella sonnei</i> EW 33*	1.56	12.5	12.5
	<i>Bordetella pertussis</i> No. 1*	0.39	0.20	0.39
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445*	>100	>100	>100
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> No. 1*	1.56	3.13	3.13
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 9327**	0.78	3.13	3.13	
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 9334**	1.56	6.25	12.5	

* : AZM、EM、CAM 適応外菌種 ** : EM 適応外菌種

嫌気性菌標準株に対する抗菌力

	試験菌株 (接種菌量 : 10 ⁶ CFU/mL)	MIC (μg/mL)		
		アジスロマイシン (AZM)	エリスロマイシン (EM)	クラリスロマイシン (CAM)
グラム陽性菌	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337**	1.56	0.20	0.10
	<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328**	6.25	6.25	3.13
	<i>Peptostreptococcus micros</i> VPI 5464-1**	1.56	1.56	0.78
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC 9321**	1.56	1.56	0.78
	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953*	1.56	0.39	0.39
	<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823*	0.39	0.10	0.05
	<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27735*	0.78	0.20	0.10
	<i>Streptococcus parvulus</i> VPI 0546*	0.39	0.10	≤0.025
	<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824*	0.78	0.20	0.10
	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828*	0.05	0.10	≤0.025
	<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564*	0.05	0.05	≤0.025
	<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559*	0.78	0.20	≤0.025
	<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35240*	≤0.025	≤0.025	≤0.025
	<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029*	>200	100	200
	<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124*	1.56	1.56	0.78
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> JCM 1275*	0.20	0.10	0.05
<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132*	0.10	0.10	≤0.025	
<i>Gardnerella vaginalis</i> NCTC 10915*	0.20	0.10	0.05	
グラム陰性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285*	6.25	3.13	0.78
	<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482*	1.56	0.78	0.20
	<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503*	1.56	0.78	0.20
	<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483*	25	12.5	6.25
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741*	25	12.5	6.25
	<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492*	6.25	3.13	1.56
	<i>Bacteroides gracilis</i> GAI 10428*	0.78	3.13	6.25
	<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC 10941*	0.39	0.78	1.56
	<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303*	3.13	3.13	0.39
	<i>Prevotella melaninogenica</i> GAI 5490*	0.78	0.78	0.39
	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ATCC 25260*	0.39	0.10	0.05
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586*	3.13	50	50
	<i>Bilophila wadsworthia</i> WAL 7959*	3.13	3.13	6.25
	<i>Desulfomonas pigra</i> DSM 749*	0.39	1.56	0.78
	<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790*	12.5	25	12.5
<i>Capnocytophaga ochracea</i> GAI 5586*#	1.56	0.39	≤0.025	

* : AZM、EM、CAM 適応外菌種 ** : EM 適応外菌種 # : 通性嫌気性菌

クラミジア・トラコマティスに対する抗菌力

試験菌株 (10 ⁴ IFU/well)	MIC (μg/mL)		
	アジスロマイシン (AZM)	エリスロマイシン (EM)	クラリスロマイシン (CAM)
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.125	0.5	0.015

②臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)

<1>国内第3相臨床試験で得られた主要な原因菌の臨床分離株に対するアジスロマイシンの抗菌活性¹⁵⁾

国内第3相臨床試験で得られた臨床分離株に対するアジスロマイシンの最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) を表に示した。薬剤感受性測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた微量液体希釈法で行った。

呼吸器感染症 (肺炎)

国内臨床試験で得られた臨床分離株に対する抗菌活性

菌種*	株数	アジスロマイシン			エリスロマイシン			レボフロキサシン		
		MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	12	4~≥64	≥64	≥64	4~≥128	≥128	≥128	0.5~1	1	1
PSSP ^{a)}	8	4~≥64	—	—	4~≥128	—	—	0.5~1	—	—
PISP ^{b)}	3	16~≥64	—	—	8~≥128	—	—	0.5~1	—	—
PRSP ^{c)}	1	≥64~≥64	—	—	128~≥128	—	—	0.5~0.5	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	15	0.25~4	1	1	2~8	4	8	≤0.03~≤0.03	≤0.03	≤0.03
BLNAS ^{d)}	8	0.5~1	—	—	2~8	—	—	≤0.03~≤0.03	—	—
BLNAI ^{e)}	3	0.25~1	—	—	4~8	—	—	≤0.03~≤0.03	—	—
BLNAR ^{f)}	3	0.5~1	—	—	2~8	—	—	≤0.03~≤0.03	—	—
BLPAR ^{g)}	1	4~4	—	—	8~8	—	—	≤0.03~≤0.03	—	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	≤0.03~0.06	—	—	0.12~0.25	—	—	≤0.03~0.06	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	1~≥64	—	—	0.5~≥128	—	—	0.25~0.5	—	—
MSSA ^{h)}	6	1~≥64	—	—	0.5~≥128	—	—	0.25~0.5	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	8~8	—	—	128~128	—	—	≤0.03~0.06	—	—
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4	0.00025~32	—	—	0.004~64	—	—	0.5~0.5	—	—

*: 症例によっては、2種類以上の菌を分離している。

a) PSSP: *S. pneumoniae* (ペニシリンG に対する MIC ≤ 0.03 µg/mL)

b) PISP: *S. pneumoniae* (0.12 µg/mL ≤ ペニシリンG に対する MIC ≤ 1 µg/mL)

c) PRSP: *S. pneumoniae* (ペニシリンG に対する MIC ≥ 2 µg/mL)

d) BLNAS: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC ≤ 1 µg/mL、β-ラクタマーゼ (-))

e) BLNAI: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC = 2 µg/mL、β-ラクタマーゼ (-))

f) BLNAR: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC ≥ 4 µg/mL、β-ラクタマーゼ (-))

g) BLPAR: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC ≥ 4 µg/mL、β-ラクタマーゼ (+))

h) MSSA: *S. aureus* (オキサシリンに対する MIC ≤ 2 µg/mL)

骨盤内炎症性疾患

国内臨床試験で得られた臨床分離株に対する抗菌活性

菌種*	株数	アジスロマイシン			エリスロマイシン			レボフロキサシン		
		MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5	0.12 ~ 0.25	—	—	0.5 ~ 2	—	—	4 ~ 16	—	—
<i>Chlamydia trachomatis</i>	8	0.015 ~ 0.06	—	—	0.03 ~ 0.12	—	—	0.12 ~ 0.25	—	—
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0.5	—	—	0.5	—	—	0.12	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a)}	2	0.5 ~ >64	—	—	0.25 ~ >128	—	—	0.25 ~ 0.5	—	—
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	8	0.5 ~ >64	—	—	0.25 ~ >128	—	—	0.12 ~ 2	—	—
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10	0.06 ~ >64	0.12	>64	0.06 ~ >128	0.12	>128	0.5 ~ 2	0.5	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	0.06	—	—	≤0.03	—	—	0.5	—	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	>64	—	—	>128	—	—	1	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{b)}	1	4	—	—	8	—	—	≤0.03	—	—
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	9	1 ~ >64	—	—	0.12 ~ 128	—	—	0.5 ~ 64	—	—
<i>Micromonas micros</i>	1	0.25	—	—	0.12	—	—	1	—	—
<i>Escherichia coli</i>	4	4 ~ 8	—	—	64 ~ 128	—	—	≤0.03 ~ 0.06	—	—
<i>Prevotella bivia</i>	11	2 ~ >64	16	>64	4 ~ >128	8	>128	4 ~ >128	8	16
<i>Prevotella amnii</i>	1	0.5	—	—	0.25	—	—	16	—	—
<i>Enterococcus avium</i>	1	>64	—	—	>128	—	—	1	—	—

* : 症例によっては、2種類以上の菌を分離している

a) MSSA (オキサシリンに対する MIC ≤ 2 µg/mL)

b) BLPAR: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC ≥ 4 µg/mL, β-ラクタマーゼ(+))

菌種*	株数	アジスロマイシン			エリスロマイシン			レボフロキサシン		
		MIC (μg/mL)			MIC (μg/mL)			MIC (μg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Gardnerella vaginalis</i>	27	≤0.03 ~ 16	≤0.03	0.5	≤0.03 ~ 16	≤0.03	1	0.25 ~ 8	0.5	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	8	—	—	128	—	—	0.06	—	—
<i>Fusobacterium varium</i>	1	0.5	—	—	4	—	—	2	—	—
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	0.12	—	—	4	—	—	0.5	—	—
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	1	>64	—	—	64	—	—	0.12	—	—
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1	0.06	—	—	0.06	—	—	0.5	—	—
<i>Bacteroides ovatus</i>	1	>64	—	—	>128	—	—	4	—	—
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	1	—	—	4	—	—	0.5	—	—

* : 症例によっては、2種類以上の菌を分離している

<2>成人呼吸器感染症の主要原因菌の臨床分離株に対するアジスロマイシンの抗菌活性*

第3回日本化学療法学会分離菌感受性調査（2008年度）報告から成人呼吸器感染症の主要な原因菌の臨床分離株に対するアジスロマイシンの抗菌活性を表に示した。

国内第3相臨床試験で得られた各菌種に対するアジスロマイシンの抗菌活性は、本調査で報告された結果とほぼ一致していた。

※社内資料

日本化学療法学会分離菌感受性調査（2008年度）報告からの抜粋

菌種*	株数	アジスロマイシン			エリスロマイシン			レボフロキサシン		
		MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i>	189	0.25~≥128	≥128	≥128	0.125~≥256	≥256	≥256	0.125~≥256	8	≥256
MSSA ^{a)}	76	0.25~≥128	0.5	≥128	0.125~≥256	0.25	≥256	0.125~≥256	0.25	8
MRSA ^{b)}	113	0.5~≥128	≥128	≥128	0.25~≥256	≥256	≥256	0.25~≥256	32	≥256
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	210	≤0.06~≥128	≥128	≥128	≤0.06~≥256	≥256	≥256	≤0.06~16	1	2
PSSP ^{c)}	110	≤0.066~≥128	≥128	≥128	≤0.06~≥256	≥256	≥256	≤0.06~4	1	2
PISP ^{d)}	75	≤0.066~≥128	≥128	≥128	≤0.06~≥256	≥256	≥256	0.5~16	1	2
PRSP ^{e)}	25	≤0.06~≥128	≥128	≥128	≤0.06~≥256	≥256	≥256	0.5~16	1	2
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6	≤0.06~8	0.125	8	≤0.06~16	≤0.06	16	0.5~2	0.5	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	187	0.25~8	1	2	0.5~16	4	8	≤0.06~4	≤0.06	≤0.06
BLNAI ^{f)}	26	0.25~2	1	2	1~8	4	8	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06
BLNAS ^{g)}	101	0.25~8	1	2	0.5~16	4	8	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06
BLNAR ^{h)}	50	0.25~8	2	2	2~8	4	8	≤0.06~4	≤0.06	≤0.06
BLPAR ⁱ⁾	10	0.25~2	2	2	1~8	4	8	≤0.06~≤0.06	≤0.06	≤0.06
<i>Moraxella catarrhalis</i>	106	≤0.06~≤0.06	≤0.06	≤0.06	≤0.06~0.5	0.125	0.125	≤0.06~0.125	≤0.06	≤0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	126	0.5~≥128	8	16	—	—	—	≤0.06~32	≤0.06	0.5

*：症例によっては、2種類以上の菌を分離している。

a) MSSA: *S. aureus* (オキサシリンに対する MIC ≤ 2 µg/mL)

b) MRSA: *S. aureus* (オキサシリンに対する MIC ≥ 4 µg/mL)

c) PSSP: *S. pneumoniae* (ペニシリン G に対する MIC ≤ 0.06 µg/mL)

d) PISP: *S. pneumoniae* (0.125 µg/mL ≤ ペニシリン G に対する MIC ≤ 1 µg/mL)

e) PRSP: *S. pneumoniae* (ペニシリン G に対する MIC ≥ 2 µg/mL)

f) BLNAI: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC = 2 µg/mL、β-ラクタマーゼ (-))

g) BLNAS: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC ≤ 1 µg/mL、β-ラクタマーゼ (-))

h) BLNAR: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC ≥ 4 µg/mL、β-ラクタマーゼ (-))

i) BLPAR: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC ≥ 4 µg/mL、β-ラクタマーゼ (+))

〈3〉骨盤内炎症性疾患の原因菌に対するアジスロマイシンの抗菌活性

骨盤内炎症性疾患の主要な原因菌に対するアジスロマイシンの抗菌活性について文献検索により調査した結果を表に示した。

Neisseria gonorrhoeae について国内で 2004 年に分離された 49 株を用いた検討で、アジスロマイシンの MIC は $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ (MIC₅₀/MIC₉₀ は $0.25 \mu\text{g/mL}/0.5 \mu\text{g/mL}$) であった。国内で 1999 年に分離された *Chlamydia trachomatis* 18 株に対するアジスロマイシンの MIC は $0.063 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ (MIC₅₀/MIC₉₀ は $0.125 \mu\text{g/mL}/0.25 \mu\text{g/mL}$) であった。*Mycoplasma genitalium* の臨床分離株に対するアジスロマイシンの MIC は $0.0002 \sim 250 \mu\text{g/mL}$ (MIC₅₀/MIC₉₀ は $0.001 \mu\text{g/mL}/0.002 \mu\text{g/mL}$) と、クラリスロマイシンよりやや優れた強い抗菌活性を示した。*Bacteroides fragilis* の臨床分離株に対するアジスロマイシンの MIC は $0.125 \sim 32 \mu\text{g/mL}$ (MIC₅₀/MIC₉₀ は $0.5 \mu\text{g/mL}/4 \mu\text{g/mL}$) と、クラリスロマイシン及びエリスロマイシンと同等の抗菌活性を示した。

骨盤内炎症性疾患の原因菌に対する各抗菌薬の抗菌活性

菌種*	株数	アジスロマイシン			エリスロマイシン			レボフロキサシン		
		MIC (μg/mL)			MIC (μg/mL)			MIC (μg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹⁶⁾	49	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.25	0.5	—	—	—	$\leq 0.06 \sim 16$	8	16
<i>Chlamydia trachomatis</i> ¹⁷⁾	18	$0.063 \sim 0.25$	0.125	0.25	$0.125 \sim 0.25$	0.125	0.25	—	—	—
<i>Peptostreptococcus</i> spp. ¹⁶⁾	50	$\leq 0.06 \sim >64$	2	>64	—	—	—	$0.25 \sim >64$	4	32
<i>Bacteroides fragilis</i> ¹⁸⁾	25	$0.125 \sim 32$	0.5	4	$0.125 \sim 32$	1	2	$0.063 \sim 8$	1	4
<i>Prevotella bivia</i> ¹⁸⁾	30	$0.125 \sim 32$	2	4	$0.063 \sim 8$	1	1	$0.032 \sim 8$	2	4
<i>Porphyromonas gingivalis</i> ¹⁹⁾	48	—	0.5	8	—	0.25	8	—	0.5	8
<i>Fusobacterium</i> spp. ²⁰⁾	44	$0.03 \sim >16$	1	8	—	—	—	$0.25 \sim >16$	0.5	1
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ¹⁹⁾	153	—	2	16	—	16	>64	—	1	4
<i>Mycoplasma hominis</i> ²¹⁾	13	$0.5 \sim 4$	2	4	—	—	—	$0.125 \sim 0.5$	0.25	0.5
<i>Mycoplasma genitalium</i> ²²⁾	23	$0.0002 \sim 250$	0.001	0.002	—	—	—	$0.125 \sim 2$	1	2
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ²¹⁾	10	$0.5 \sim 4$	2	4	—	—	—	$0.5 \sim 2$	0.5	1

*：症例によっては、2種類以上の菌を分離している。

〈4〉その他の臨床分離株に対するアジスロマイシンの抗菌活性

国内臨床試験では得られなかったその他の菌種に対するアジスロマイシンの抗菌活性を表に示す。

アジスロマイシンは、マクロライド感受性の *M. pneumoniae* に対して MIC 範囲が 0.00024～0.00195 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、マクロライド耐性の *M. pneumoniae* に対しては 16～>64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と、エリスロマイシン及びクラリスロマイシンと比較してやや優れた抗菌活性を示した¹⁰⁾。

Chlamydomphila pneumoniae 臨床分離株に対してアジスロマイシンは 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で全株の発育を阻止したことが報告されている²³⁾。この成績は米国で得られたものであるが、*C. pneumoniae* については耐性化の影響が少ないことから国内に外挿することが可能と考えられる。

Legionella 属に対するアジスロマイシンの MIC 範囲は 0.004～0.062 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と、クラリスロマイシンよりやや優れた抗菌活性を示した²⁴⁾。

また、日本を含む 13 カ国で 1999 年から 2004 年にかけて実施された調査で、アジスロマイシンは *L. pneumophila* に対して MIC 範囲 \leq 0.06～0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と、5 年間ほぼ一定した抗菌活性を示した²⁵⁾。

Peptostreptococcus 臨床分離株に対するアジスロマイシンの抗菌活性は二峰性を示し、クラリスロマイシンとほぼ同等の活性を示した¹⁶⁾。

その他の臨床分離株に対する各抗菌薬の抗菌活性

菌種	株数	薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		
			範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¹⁰⁾ Macroride sensitive	64	AZM	0.00024～0.00195	0.000488	0.000975
		CAM	0.00049～0.0156	0.0039	0.0078
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ¹⁰⁾ Macroride resistant	30	AZM	16～>64	32	64
		CAM	16～>64	64	>64
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i> ²³⁾	10	AZM	0.015～0.125	0.125	0.125
		CAM	0.015～0.125	0.06	0.06
<i>Legionella spp.</i> ²⁴⁾	56	AZM	0.004～0.062	0.016	0.062
		CAM	0.004～0.5	0.031	0.25
<i>Peptostreptococcus</i> ¹⁶⁾	50	AZM	\leq 0.06～>64	2	>64
		CAM	\leq 0.06～>64	1	>64

AZM : アジスロマイシン CAM : クラリスロマイシン

③最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) との関連 (*in vitro*)

臨床分離の *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* を用いて各種抗菌薬を 24~72 時間作用させ、MIC₉₀/MBC₉₀ の相関について経時的に比較検討したところ、アジスロマイシンはグラム陽性菌では他剤と同様に MIC₉₀ ≤ MBC₉₀ であったが、*Haemophilus influenzae* に対しては MIC₉₀ ≥ MBC₉₀ であった。また、薬剤の最大作用時間において、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* に対するアジスロマイシンの MIC₉₀ と MBC₉₀ は一致した¹¹⁾。

MIC₉₀ と MBC₉₀

試験菌種 (株数)	最大作用時間	MIC ₉₀ /MBC ₉₀ (μg/mL)				
		AZM	EM	CAM	JM	CCL
<i>Staphylococcus aureus</i> (19)	24h	2.0/128	1.0/64	0.5/64	4.0/64	4.0/8.0
	48h	2.0/8.0	1.0/16	0.5/8.0	4.0/8.0	16/16
	72h	2.0/2.0	1.0/1.0	0.5/2.0	4.0/4.0	64/64
<i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	24h	0.062/16	0.031/32	0.031/8.0	0.25/>32	0.5/0.5
	48h	0.125/0.125	0.062/0.062	0.031/0.062	0.25/0.25	0.5/0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (19)	24h	1.0/2.0	1.0/2.0	0.5/1.0	0.125/0.25	16/64
<i>Haemophilus influenzae</i> (18)	24h	4.0/4.0	8.0/8.0	16/16	64/64	16/32
	48h	4.0/2.0	8.0/8.0	16/16	64/32	64/64

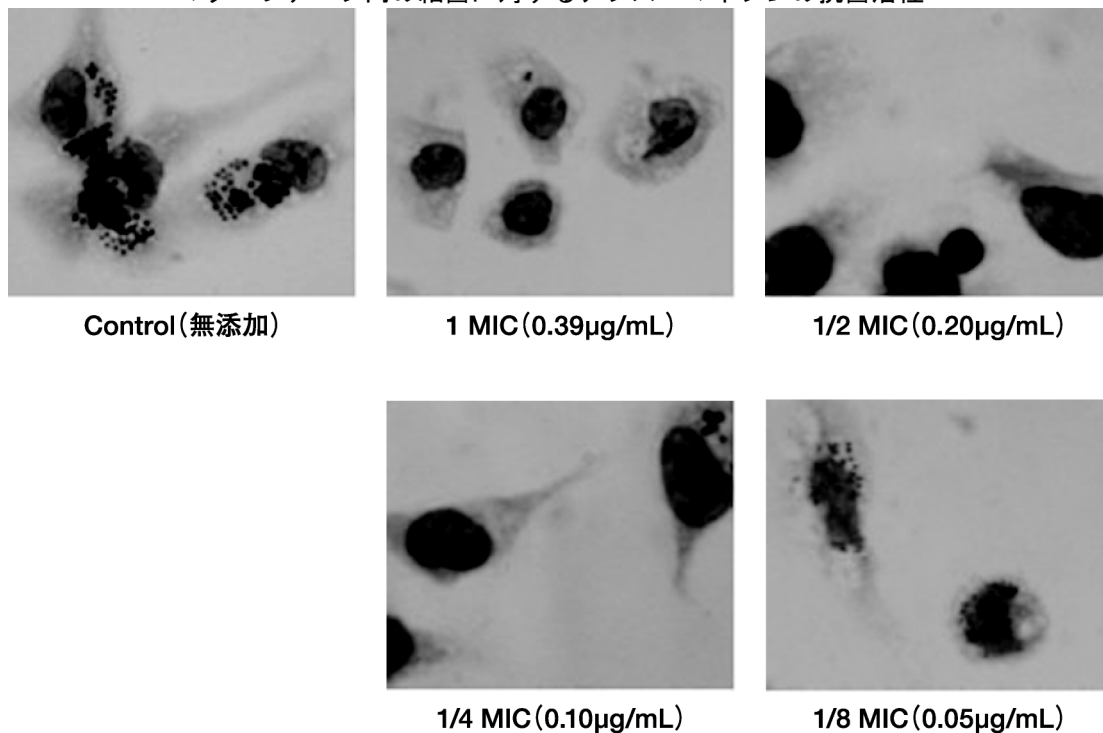
AZM : アジスロマイシン EM : エリスロマイシン CAM : クラリスロマイシン JM : ジョサマイシン
CCL : セファクロル

2) 食細胞内の細菌に対する抗菌活性²⁶⁾

マウス腹腔マクロファージ内の細菌に対する作用 (*in vitro*)

Staphylococcus aureus 209-P を用い、各種 sub-MIC 濃度のアジスロマイシン存在下におけるマウス腹腔マクロファージ内での増殖像を光学顕微鏡で観察したところ、アジスロマイシンは *Staphylococcus aureus* に対して、sub-MIC (1/2MIC 及び 1/4MIC) 添加においても、マウスのマクロファージ内の細菌に対する抗菌作用が認められた。

マクロファージ内の細菌に対するアジスロマイシンの抗菌活性



3) 実験的感染モデルにおける生体内効果 (in vivo)

①全身感染モデル (マウス腹腔内感染モデル) ^{11)、27)、28)}

マウス腹腔内に試験菌を接種し、マウス腹腔内感染モデルに対するアジスロマイシンの生体内効果 (ED₅₀) をエリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジョサマイシン、ロキタマイシン、セファクロル、アモキシシリンと比較検討した。

その結果、*Staphylococcus aureus* Smith 感染、*Streptococcus pneumoniae* Type III 感染、*Streptococcus pyogenes* PT-143 感染及び *Streptococcus pneumoniae* PT-G94028 感染において、アジスロマイシンは他のマクロライド系抗菌薬より強い生体内効果を示した。

マウスの腹腔内感染に対する生体内効果 (ED₅₀)

接種菌株	感染菌量 (CFU/mouse)	薬剤	ED ₅₀ [95%信頼限界] (mg/kg)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith**	1.5×10 ⁶ 37LD ₅₀	AZM	7.96 (5.25~12.1)
		EM	39.8 (24.3~65.2)
		CAM	6.15 (3.72~10.2)
		JM	87.9 (54.5~142)
		RKM	122 (81.4~183)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III**	2.4×10 ³ 100MLD	AZM	8.31 (5.78~12.1)
		EM	71.9 (42.5~114)
		CAM	28.4 (18.7~41.8)
		JM	111 (70.1~169)
<i>Streptococcus pyogenes</i> PT-143*	5.1×10 ⁶ 32LD ₅₀	AZM	13.1 (9.44~18.2)
		EM	117 (84.0~183)
		CAM	21.6 (15.0~31.6)
		JM	178 (133~348)
		CCL	0.77 (0.48~1.21)
ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> PT-G 94028*	2.5×10 ³ 714LD ₅₀	AZM	2.79 (0.78~5.98)
		CAM	56.0 (31.9~96.1)
		AMPC	8.06 (4.32~14.2)
		CCL	113 (65.8~277)

マウス：ICR系 (*) あるいは ddy 系 (**)、4週齢、雄、1群10例

治療：感染2時間後、1回、経口投与

ED₅₀：マウスの生存率を指標とし、ED₅₀を求めた。

LD₅₀：50% Lethal Dose、50%致死量

MLD：Minimum Lethal Dose、最小致死量

感染菌量：例えば100MLDはMLDの100倍の菌量を、37LD₅₀はLD₅₀の37倍の菌量を示す。

AZM：アジスロマイシン EM：エリスロマイシン CAM：クラリスロマイシン

JM：ジョサマイシン RKM：ロキタマイシン CCL：セファクロル

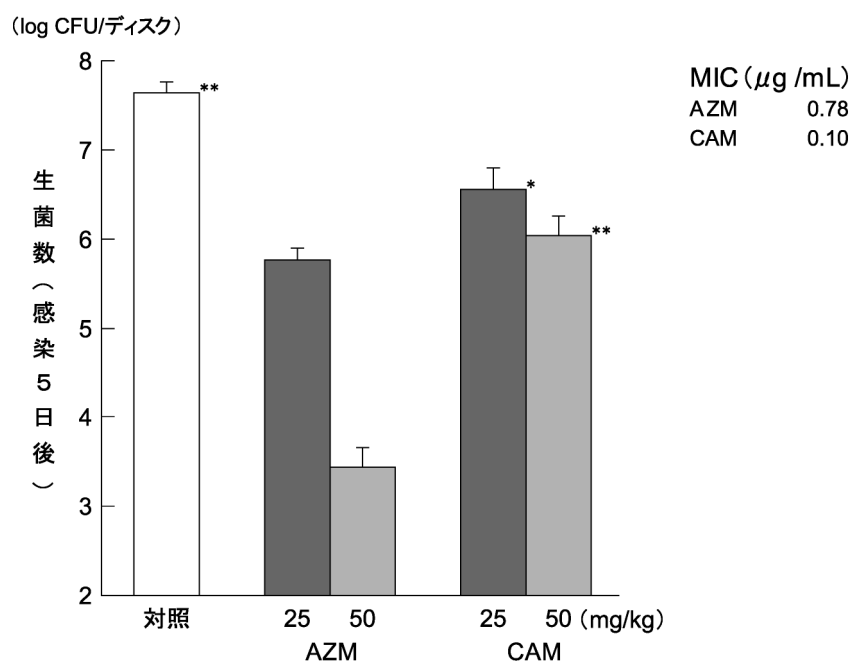
AMPC：アモキシシリン

②局所感染モデル（マウス皮下感染及びマウス呼吸器感染モデル）

②-1 マウス皮下感染²⁹⁾

マウスの背部皮下に *Streptococcus pyogenes* PT-50 を接種して感染を成立させ、アジスロマイシン 25mg/kg 又は 50mg/kg を感染後 1 日目及び 2 日目に 1 日 2 回経口投与し、生体内効果をクラリスロマイシンと比較検討した結果、アジスロマイシン 1 回 50mg/kg、1 日 2 回投与群の生菌数は対照群の約 $1/10^4$ 、クラリスロマイシン投与群の約 $1/10^2$ まで減少した。

マウス皮下感染に対する生体内効果及び薬剤移行性



(平均値±標準誤差、n=5)

5 日後のディスク内薬剤濃度

薬剤 (mg/kg)	平均値±標準誤差 (ng/ディスク)
AZM 25	24±3
AZM 50	57±6
CAM 25	<5
CAM 50	<5

菌量 : 2.4×10^6 CFU/ディスク

* : AZM との間に有意差あり ($p < 0.05$ Dunnett の多重比較検定)

** : AZM との間に有意差あり ($p < 0.01$ Dunnett の多重比較検定)

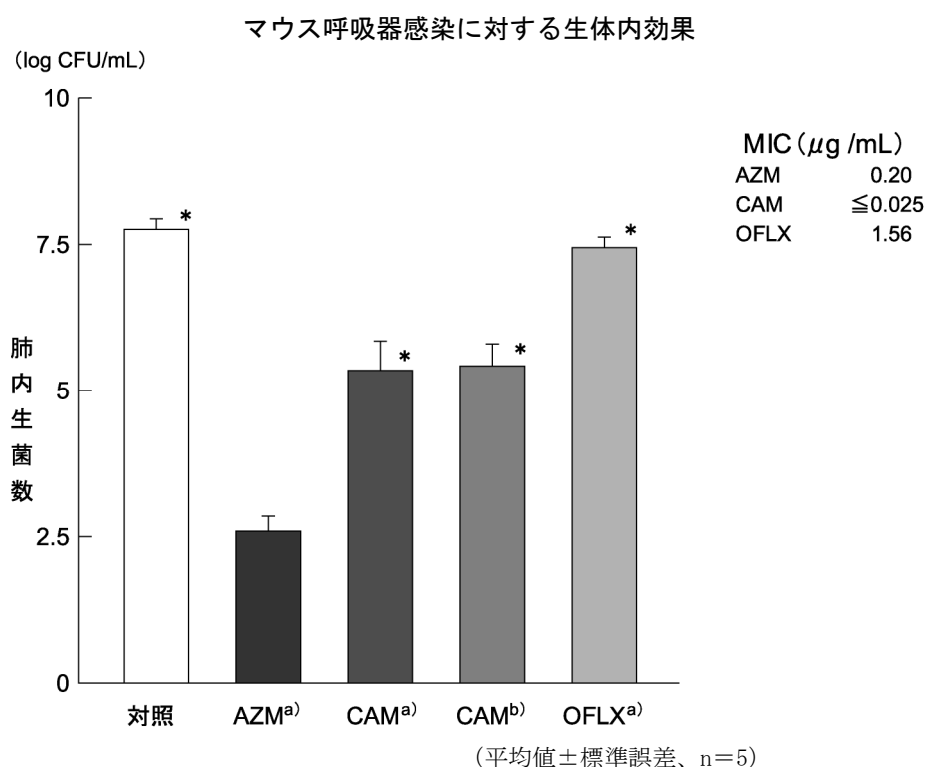
AZM : アジスロマイシン CAM : クラリスロマイシン

②-2 マウス呼吸器感染

呼吸器感染症の原因菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* によるマウス呼吸器感染モデルを用いて、アジスロマイシンの生体内効果を検討した。

○*Streptococcus pneumoniae* マウス呼吸器感染²⁶⁾

Streptococcus pneumoniae PT-181 をマウス気管内に接種して呼吸器感染モデルを作製し、アジスロマイシンの治療効果をクラリスロマイシン及びオフロキサシンと比較した結果、アジスロマイシン投与群の肺内生菌数は対照（無治療）群、クラリスロマイシン投与群及びオフロキサシン投与群と比較して有意に低く、強い生体内効果が認められた。



感染菌量 : 3.9×10^6 CFU/mouse 気管内接種

治療 : a) 10mg/kg、感染4時間後、経口投与

b) 5mg/kg、感染4時間後及び8時間後、2回経口投与

* : アジスロマイシンとの間に有意差あり (p < 0.01 Dunnett の多重比較検定)

AZM : アジスロマイシン

CAM : クラリスロマイシン

OFLX : オフロキサシン

○*Haemophilus influenzae* マウス呼吸器感染^{11)、28)}

マウスに *Haemophilus influenzae* PT-739 を経気管的に接種して呼吸器感染を成立させ、アジスロマイシンの感染防御効果をクラリスロマイシンと比較した結果、アジスロマイシンは投与量依存的に肺内の生菌数を減少させ、その減少率はクラリスロマイシンより有意に優れていた。

マウス呼吸器感染に対する生体内効果

薬剤	投与量 (mg/kg)	肺内生菌数 平均値 log CFU/g (±標準誤差)	肺内菌数減少率 ^{b)} (%)
対照		6.54 (±0.07)	
AZM (MIC : 0.78µg/mL) ^{a)}	400	< 2.2	< 99.99
	200	< 2.2	< 99.99
	100	2.83 (±0.39)	99.98
	50	4.92 (±0.21)	97.6
	25	5.32 (±0.31)	94.0
	12.5	5.52 (±0.31)	90.5
CAM (MIC : 6.25µg/mL) ^{a)}	400	4.84 (±0.24) **	98.0
	200	5.92 (±0.21) **	76.0
	100	6.11 (±0.21) **	62.9
	50	6.45 (±0.15) **	18.7
	25	6.46 (±0.22) **	16.8
	12.5	6.54 (±0.29) *	0

マウス : ICR系、4週齢、雄、1群5例

感染菌量 : 2.8×10^6 CFU/mouse

治療 : 感染4時間後、経口投与

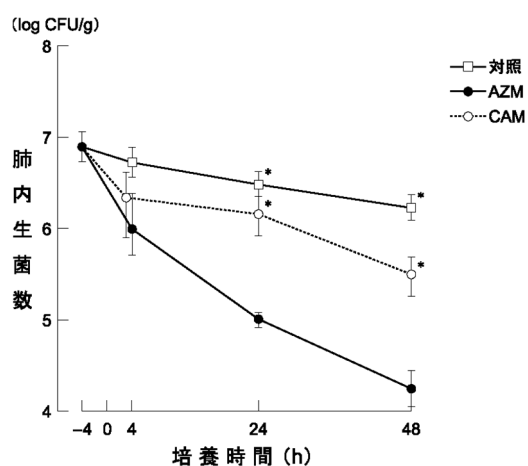
生菌数測定 : 感染後48時間

a) : 接種菌量 10^6 CFU/mL

b) : 無処置群との比較

* : AZMとの間に有意差あり (p<0.05 Dunnettの多重比較検定)

** : AZMとの間に有意差あり (p<0.01 Dunnettの多重比較検定)



マウス ICR系、4週齢、雄、1群5例

感染菌量 : 2.3×10^6 CFU/mouse

治療 : 50mg/kg、感染4時間後、経口投与

薬剤濃度測定 : 感染8、28及び52時間後の肺組織内濃度を *Micrococcus luteus* ATCC9341 を検定菌とするバイオアッセイ法により測定。

* : AZMとの間に有意差あり

(p<0.01 Dunnettの多重比較検定)

(平均値±標準誤差、n=5)

AZM : アジスロマイシン CAM : クラリスロマイシン

4) PK/PD 解析 (*in vivo*)³⁰⁾

アジスロマイシンを注射剤として投与することにより、確実に投与初期から高い血漿中濃度を得ることが可能となる。アジスロマイシンの治療効果と抗菌薬の PK/PD 解析で用いられるパラメータとの関連性については、感染動物モデルを用いて検討されており、AUC/MIC、 C_{\max} /MIC、MIC 以上の持続時間の順で相関性が高かったと報告されている。このことから、アジスロマイシンの治療効果には AUC/MIC とともに C_{\max} /MIC も重要な因子であり、「フロントローディング（投与初期の高曝露）」投与は、より高い治療効果をもたらすと考えられることから、アジスロマイシン注射剤を用いたスイッチ療法臨床における有効性及び有用性を裏付ける成績であると考えられる。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

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

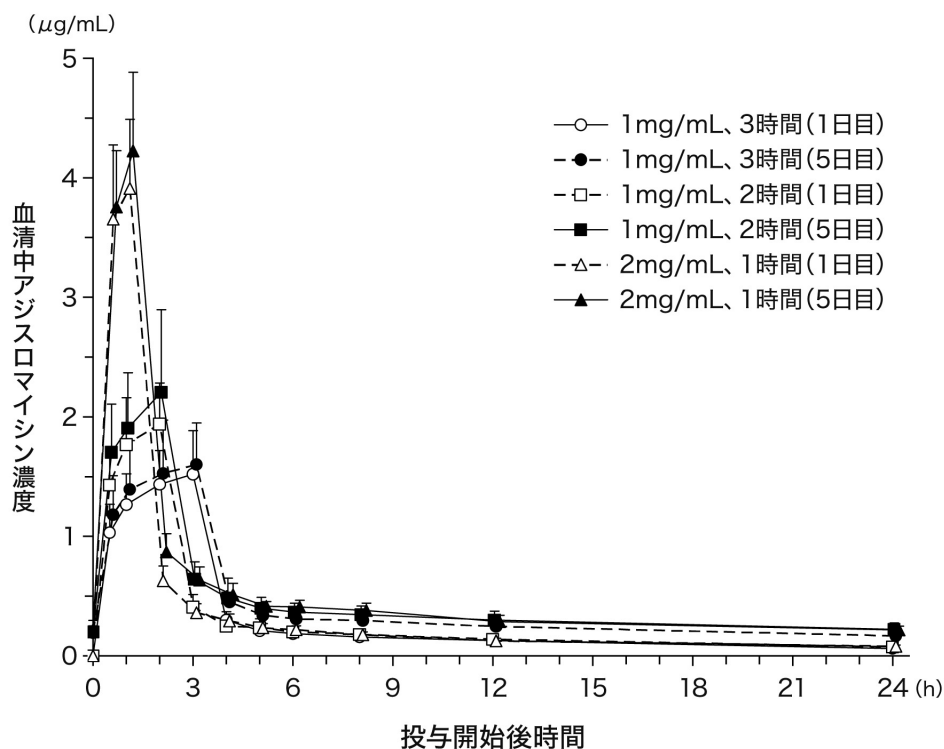
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

健常成人男性各 10 例にアジスロマイシン注射液 500mg を、1mg/mL の濃度で 3 時間及び 2 時間かけて点滴静注し、単回及び 1 日 1 回、5 日間反復投与したときの血清中濃度を図に、単回投与後の薬物動態パラメータを表に示す。

5 日間反復投与したとき、単回投与時と比較して、 C_{max} は約 8~12% 上昇、 AUC_{0-24} は約 1.5~1.6 倍に増加した³⁾。

単回及び反復投与後の血清中濃度推移



平均値±標準偏差、n=10

国内における本剤の用法及び用量：
成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

単回投与後の薬物動態パラメータ

点滴時間 (h)	注射液濃度 (mg/mL)	t_{max}^a (h)	C_{max} (μg/mL)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24} (μg · h/mL)	AUC_{0-last} (μg · h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (μg · h/mL)
3	1	3.00 (2.00-3.00)	1.53 ± 0.36	65.2 ± 14.9 ^{b)}	6.88 ± 1.23	10.1 ± 1.3	10.9 ± 1.0 ^{b)}
2	1	2.00 (1.00-2.00)	1.99 ± 0.36	89.7 ± 43.2	7.02 ± 1.41	11.4 ± 2.5	13.2 ± 3.0
1	2	1.00 (0.50-1.00)	4.03 ± 0.61	80.6 ± 16.2	8.10 ± 1.08	12.6 ± 1.8	14.3 ± 2.0

a) 中央値 (範囲)

平均値 ± 標準偏差

b) 単回投与開始 5 日目以降採血が行われなかった被験者については算出されなかったため、9 例のデータ

反復投与開始 5 日目の薬物動態パラメータ

点滴時間 (h)	注射液濃度 (mg/mL)	t_{max}^a (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-24} (μg · h/mL)	$Robs^b$
3 ^{c)}	1	3.00 (1.00 - 3.00)	1.68 ± 0.39	9.76 ± 1.09	1.49 ± 0.07
2	1	2.00 (0.50 - 2.00)	2.23 ± 0.67	11.2 ± 2.6	1.59 ± 0.18
1	2	1.00 (0.50 - 1.00)	4.34 ± 0.57	12.4 ± 1.7	1.54 ± 0.13

a) 中央値 (範囲)

平均値 ± 標準偏差

b) 累積係数 (Robs) = (5 日目の AUC_{0-24}) / (単回投与の AUC_{0-24})

c) 9 例のデータ

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

「VIII-7. 相互作用」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当しない

(3) 消失速度定数

<参考：ラット>³¹⁾

ラット 20mg/kg 静脈内投与：投与 2~6 時間後：0.196 h⁻¹

投与 6~48 時間後：0.0215 h⁻¹

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

(4) クリアランス³²⁾

日本及び外国健康成人 (82 例) 並びに日本及び外国市中肺炎患者 (119 例) を対象に静脈内投与及び経口投与した時のデータを用いた母集団解析によるクリアランスの推定値は 38.2L/h であった。

(5) 分布容積³²⁾

日本及び外国健康成人 (82 例) 並びに日本及び外国市中肺炎患者 (119 例) を対象に静脈内投与及び経口投与した時のデータを用いた母集団解析による分布容積は以下のとおりであった。

中枢コンパートメントの分布容積 : 63.5L

末梢コンパートメントの分布容積 : 1810L

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析³²⁾

(1) 解析方法

母集団 (ポピュレーション) 解析には母集団解析ソフトウェア (NONMEM、version VI level 1.2、ICON Development Solutions、Ellicott City、MD) を用い、母集団 PK パラメータ (平均値及び個体間変動) 及び PK パラメータの個体間変動の要因となる共変量について検討した。

PK モデルには、1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを使用し、絶対バイオアベイラビリティ (F)、吸収速度定数 (ka)、クリアランス (CL)、コンパートメント間のクリアランス (Q)、中枢コンパートメントの分布容積 (V2) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V3) を PK パラメータとした。個体間変動はすべて指数誤差モデルで記述した。非線形混合効果モデルの最尤推定はすべて first-order conditional estimation method with $\eta-\epsilon$ interaction (FOCEI) により行い、年齢、性別、体重、人種を共変量候補とした。

(2) パラメータ変動要因

母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因

CL 及び V2 に対する体重の固定効果はそれぞれ 1.12 及び 0.498 と推定され、体重が 40~100 kg で変動したとき、体重 63 kg の被験者と比較して、CL は約 70%、V2 は約 30%変動すると推定された。また、年齢の影響については、本解析に用いた年齢の範囲 (16~94 歳) で変動したとき、41 歳の被験者と比較して、CL は約 40%変動すると推定された。

共変量としてモデルに組み込まなかった人種及び性別の影響を確認する目的で、体重及び年齢の影響を固定し、人種または性別を共変量として CL 及び V2 への影響を推定した。CL 及び V2 の外国人に対する日本人の比 (95%信頼区間) は、それぞれ 0.947 (0.903~0.991) 及び 0.933 (0.860~1.01) と推定された。また、CL 及び V2 の男性に対する女性の比は、それぞれ 0.887 (0.810~0.964) 及び 1.20 (0.830~1.57) と推定された。これらの結果から、人種及び性別はアジスロマイシンの薬物動態に対して有意な変動要因ではないと考えられた。

国内における本剤の用法及び用量 :

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

〈参考：外国人データ〉³³⁾

外国人健康成人男性 12 例を対象として、アジスロマイシン 500mg 経口投与時とアジスロマイシン点滴静注時における血清中濃度を測定し、経口投与時の点滴静注時に対するバイオアベイラビリティを算出した。

AUC₀₋₇₂ の平均値は、点滴静注後では 9.399 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、経口投与後では 3.576 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であり、アジスロマイシン 500mg を経口投与した時の絶対的バイオアベイラビリティの平均値は 38.0% (範囲：27.6~47.9%) であった。

薬物動態パラメータ

投与	アジスロマイシン	アジスロマイシンカプセル
	点滴静注	経口投与
評価例数	12	12
AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	9.399 \pm 1.166	3.576 \pm 0.970
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.241 \pm 0.359	0.385 \pm 0.118
t _{max} (h)	0.8 \pm 0.3	2.3 \pm 0.9
絶対的バイオアベイラビリティ ^{a)} (%)	-	38.0 (27.6~47.9) ^{b)}

a) AUC₀₋₇₂ 経口/AUC₀₋₇₂ 点滴静注から算出した。

平均値 \pm 標準偏差

b) 範囲

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

〈参考：動物データ〉

「VII-5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

〈参考：ラット〉³⁴⁾

妊娠 6 日目のラットにアジスロマイシン 200mg/kg を 10 日間反復経口投与し、妊娠 15 日目の胎児内濃度を検討した結果、最終投与 6 時間後の胎児内濃度 (10.4 $\mu\text{g/g}$) は母体の血漿中濃度 (1.43 $\mu\text{g/mL}$) より約 7 倍高い値を示した。

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

(3) 乳汁への移行性

(外国人データ)

- ・入院中の蜂巣炎の患者（34歳・白人女性）に対し発症直後にアジスロマイシン 1g を投与した。また、退院後に1日 500mg を5日間投与した。
1g 投与 48時間後の乳汁中のアジスロマイシン濃度は 0.64µg/mL であった。また、500mg の初回投与 1時間後（1g 投与の60時間後）の乳汁中のアジスロマイシン濃度は 1.3µg/mL であった。さらに 500mg の3回目投与 30時間後のアジスロマイシン濃度は 2.8µg/mL であった³⁵⁾。
- ・アフリカ人女性20例に対し分娩中にアジスロマイシン2gを単回経口投与し、分娩3、6、14、28日後の母乳中アジスロマイシン濃度を評価した結果、推定絶対的累積乳児摂取量は4.5mg/kg [95%予測区間 (PI) 0.6~7.0mg/kg] で、母体用量の15.7% (95%PI 2.0~27.8%) であった³⁶⁾。
- ・帝王切開を予定している女性30例（アフリカ系アメリカ人:17例、ヒスパニック系:8例、白人:4例、アジア系:1例）を無作為化し、帝王切開15分前、30分前、60分前のいずれかにアジスロマイシン500mgを1時間かけて静脈内投与し薬物動態を評価した。授乳女性8例から投与12~48時間後に採取した母乳中のアジスロマイシン濃度は、投与後時間中央値の30.7時間後で中央値 1713ng/mLで、単回投与後48時間まで持続した。算出した薬物動態パラメータのうち母乳濃度半減期は15.6hrであった。また12時間毎に3回反復投与したシミュレーションでは、アジスロマイシンは母乳中に蓄積し3日で定常状態に達すると予測された³⁷⁾。

<参考：ラット>³⁸⁾

分娩後 14日目の授乳ラットに ¹⁴C-アジスロマイシン 20mg/kg を単回経口投与し、放射能の乳汁中への移行を検討した。乳汁中放射能濃度は投与 2時間後で最も高く、母体の血液（全血）中濃度の 3~10 倍高い値であった。投与 168 時間後では母体の血液中濃度及び乳汁中濃度は定量限界以下となった。

「Ⅷ-6. (6) 授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

(外国人データ)³⁹⁾

健康成人男性 9 例に初日 500mg、2~5 日目 250mg のアジスロマイシンを 1 日 1 回経口投与し、アジスロマイシン最終投与の 6、24、48 又は 72 時間後にそれぞれ 2 名ずつ（計 8 例）の腰椎穿刺を行った。脳脊髄液中のアジスロマイシン濃度は低く、6 時間後で 0.005~0.012µg/mL、24 時間後で 0.004µg/mL、48 時間後で 0~0.005µg/mL であり、72 時間後では検出されなかった。

(5) その他の組織への移行性

1) 肺組織中への移行

(外国人データ)⁴⁰⁾

開胸手術予定肺癌患者（20~70 歳）29 例にアジスロマイシン 500mg 単回投与（2 例は 250mg を 2 回投与）を手術前に経口投与し、投与 24、72、96 及び 120 時間後の肺組織及び血漿中濃度を検討した結果、下記表のとおり肺組織への移行は良好であり、肺組織内濃度は持続的であった。

国内における本剤の用法及び用量： 成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

アジスロマイシン 500mg 単回経口投与後の肺組織内濃度

	濃度 (μg/g、mL)			
	24hr	72hr	96hr	120hr
肺 ^{a)} (例数)	3.10±2.17 (6)	2.55±1.36 (5)	3.94±2.40 (5)	3.13±0.50 (4)
肺 ^{b)} (例数)	3.76±2.81 (5)	2.22±0.67 (3)	7.4 (1)	—
血漿 ^{a)}	0.13	N. D.	N. D.	N. D. ^{c)}

a) : HPLC法

b) : バイオアッセイ法

c) : n=1

N. D. <0.05 μg/mL

(平均値±標準偏差)

2) 肺への移行性

(外国人データ)⁴¹⁾

外国人健康成人 12 例にアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回、1 時間かけて 5 日間点滴静注し、気管支肺胞洗浄 (BAL) により肺への移行性を検討した。最終投与日の点滴開始後 4、12 及び 24 時間後に BAL を実施し、気道上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中のアジスロマイシン濃度を測定した。血漿中アジスロマイシン濃度測定用のため、BAL 開始直前、本剤投与直前、投与後 0.083、1 及び 2.75 時間に採血した。

気道上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中のアジスロマイシン濃度は、いずれの時点においても血漿中濃度よりも高く、与後 24 時間における気道上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中のアジスロマイシン濃度は、それぞれ 2.86±1.75μg/mL 及び 734.0±769.8μg/mL であった。

外国人健康成人にアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回、1 時間かけて 5 日間点滴静注したときの最終投与日 (投与開始 5 日目) における血漿、気道上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中のアジスロマイシン濃度

採取時間 (h)	濃度 (μg/mL)		
	血漿	気道上皮被覆液	肺胞マクロファージ
4	0.37±0.10	1.70±0.74	649.9±259.1
12	0.25±0.04	1.27±0.47	669.4±310.5
24	0.14±0.04	2.86±1.75	734.0±769.8

平均値±標準偏差、N=4/採取時間・試料

本試験において、5 日間反復投与後最終投与日における血漿中アジスロマイシンの C_{max} は 2.04±1.09μg/mL、平均血漿中濃度より算出した AUC₀₋₂₄ は 8.2μg・h/mL であり、外国人健康成人に同じ条件で投与したときの C_{max} (2.64±0.29μg/mL) 及び AUC₀₋₂₄ (6.78±0.75μg・h/mL) とほぼ同様であった。

3) 白血球中への移行性

(外国人データ)

外国人健康男女に、アジスロマイシン単回投与製剤 2g を単回経口投与又はアジスロマイシン錠 500mg を 1 日 1 回、3 日間、反復経口投与し、血清及び白血球中のアジスロマイシンの薬物動態について比較検討した。本試験において、アジスロマイシン錠 500mg を反復経口投与した成績を以下に示す⁴²⁾。

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

外国人健康男女にアジスロマイシン錠 500mg を 1 日 1 回、3 日間、反復経口投与したときの 1 日目における組織中アジスロマイシンの薬物動態パラメータ (N=12/群, 幾何平均値)

組織又は組織液	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
血清	2.55	0.38
単核球	608.93	48.78
多形核白血球	682.19	39.70

多形核白血球及び単核球中アジスロマイシン濃度は、血清中と比較して AUC₀₋₂₄ で約 250 倍、C_{max} で約 100 倍高い曝露量を示した。

4) 婦人科組織への移行性

日本人患者における成績

子宮摘出術予定の日本人患者に、術前にアジスロマイシン錠 500mg を単回経口投与し、肘静脈血、子宮動脈血及び女性器組織（子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵巣及び卵管）を採取した⁴³⁾。

投与後の肘静脈血清中濃度及び子宮動脈血清中濃度はいずれも投与後約 4 時間以内にそれぞれ最高濃度 0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、約 61 時間後に 0.02 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで低下した。

各女性器組織内濃度は投与後約 7 時間以内に最高濃度 2.60~8.23 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示し、約 61 時間後の濃度は 0.81~5.25 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。いずれの時点においても各女性器組織内濃度は血清中濃度と比較して高い値を示した。

日本人子宮摘出予定患者にアジスロマイシン錠 500mg を単回投与したときの血清及び女性器組織中アジスロマイシン濃度（平均値±標準偏差）

投与後 時間 (h)	血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		組織濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$)					
	肘静脈 (N=28)	子宮動脈 (N=27)	子宮内膜 (N=27)	子宮筋層 (N=31)	子宮頸部 (N=31)	子宮腔部 (N=28)	卵巣 (N=21)	卵管 (N=28)
1.3-1.8	0.01 ± 0.01	0.01 ± 0.01	ND	ND	ND	ND	ND	0.04
2.1-3.9	0.38 ± 0.22	0.38 ± 0.23	4.07 ± 2.51	3.16 ± 2.50	1.79 ± 1.60	1.89 ± 1.50	3.43 ± 3.34	1.88 ± 1.22
4.0-5.2	0.27 ± 0.10	0.32 ± 0.13	4.29 ± 2.62	4.36 ± 2.03	2.40 ± 1.59	2.37 ± 1.31	1.98 ± 1.87	3.12 ± 2.42
6.1-7.3	0.28 ± 0.09	0.33 ± 0.19	8.09 ± 3.11	8.23 ± 1.93	2.60 ± 1.00	3.24 ± 1.09	2.68 ± 2.26	4.97 ± 3.90
12.7-22.3	0.07 ± 0.04	0.06 ± 0.02	4.45	2.52 ± 2.11	2.49 ± 3.06	1.68 ± 0.95	1.67	1.52
27.2-34.0	0.04 ± 0.03	0.04	4.72 ± 5.28	2.75 ± 3.28	1.98 ± 1.48	1.44 ± 1.36	1.69	2.49 ± 3.00
48.0-51.5	NT	NT	NT	2.55	1.58	NT	NT	1.82
61.2	0.02	0.02	5.25	2.43	1.26	0.81	0.81	1.71
93.0	0.02	NT	2.03	0.84	1.14	1.68	NT	0.98

ND：検出限界以下、NT：検体なし

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

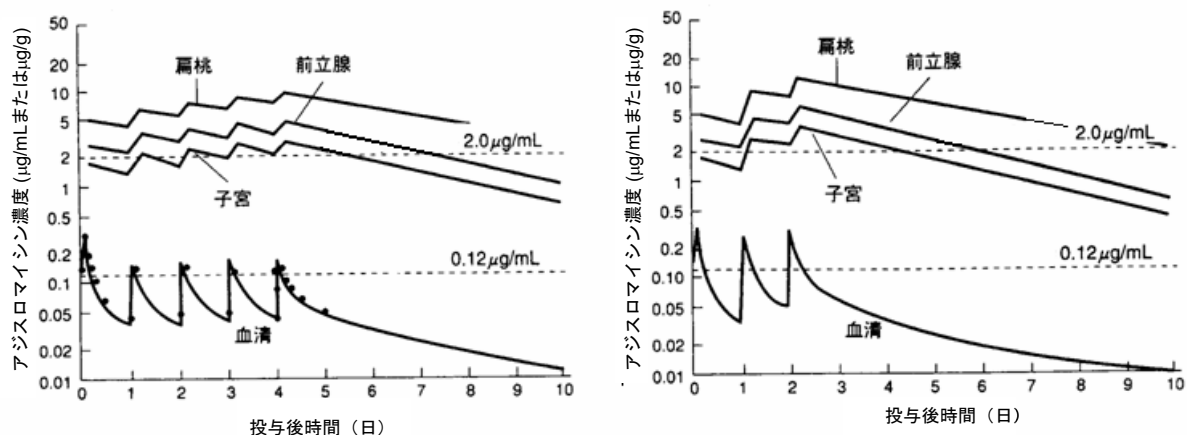
外国人患者における成績

アジスロマイシン 500mg (250mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回又は 500mg を 1 日 1 回) を外国人手術予定患者に経口投与したときの投与後 12 時間～8 日目における組織内濃度における扁桃、前立腺及び子宮組織内濃度を用いて、アジスロマイシンの 5 日間経口投与 (初日に 500mg、翌日から 250mg を 1 日 1 回、4 日間投与) 及び 3 日間経口投与 (500mg、1 日 1 回、3 日間投与) 後の扁桃、前立腺及び子宮組織内濃度並びに血清中濃度の経時的濃度推移を、線形 PK モデルを仮定した重ね合わせ方により推定した⁴⁴⁾。

いずれにおいても、子宮内組織濃度は血清中濃度を大きく上回り、約 5 日間にわたり、1.0～2.0 $\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度を持続した。

アジスロマイシン錠の絶対バイオアベイラビリティは 37% であることから⁴⁵⁾、アジスロマイシン 500mg を点滴静注したときには、経口投与時と比較して約 3 倍の濃度が得られることが推測され、3.0～6.0 $\mu\text{g/mL}$ の子宮内組織中濃度が持続することが期待される。

アジスロマイシン錠を 5 日間 (初日に 500mg、翌日から 250mg を 1 日 1 回、4 日間) 及び 3 日間 (500mg、1 日 1 回、3 日間) 経口投与したときの血清及び組織内推定濃度



国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

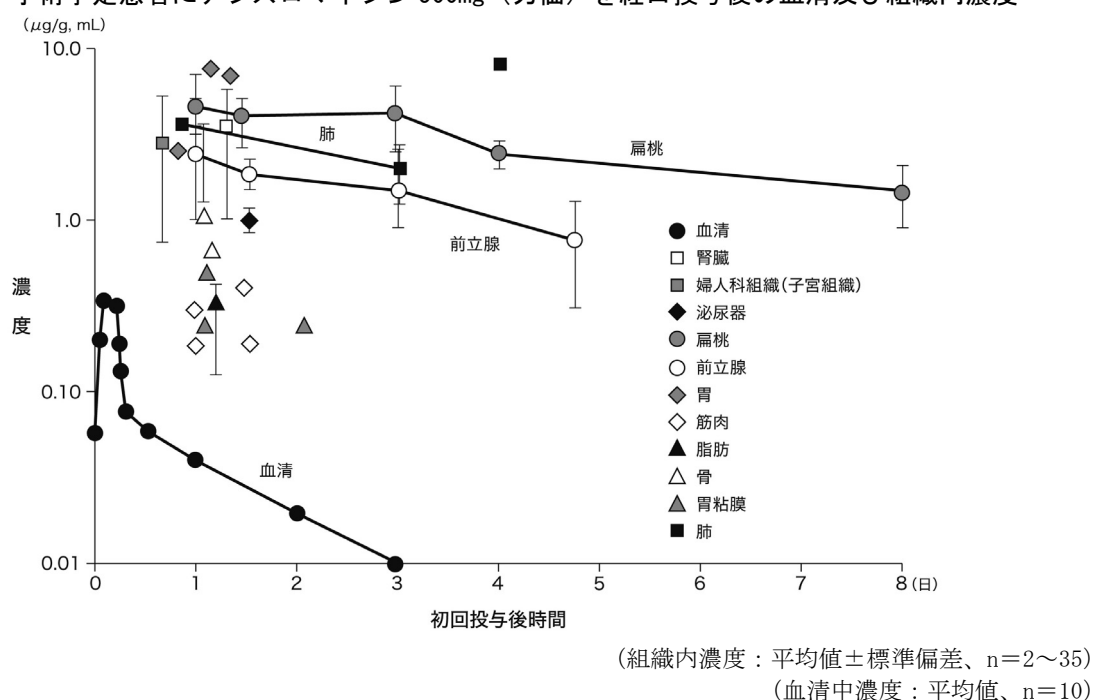
5) 各種組織内濃度

〈参考：経口投与におけるデータ（外国人データ）〉^{44)、45)}

アジスロマイシン 500mg (250mg を 12 時間ごとに 2 回又は 500mg を 1 回) を経口投与後の肺、腎臓、扁桃、泌尿器、前立腺、女性生殖器、胃、胃粘膜、筋肉、脂肪及び骨中のアジスロマイシン濃度は、ほとんどの組織において、血清中濃度と比較して、10～100 倍高い値を示し、血清中から消失した後も組織中濃度は高濃度に維持された。

一方、外国人健康成人にアジスロマイシン注射剤 1、2 及び 4g を 2 時間点滴静注したときのアジスロマイシンの全身クリアランス及び分布容積は、それぞれ 10mL/min/kg 及び 33.3L/kg と報告されており⁴⁶⁾、アジスロマイシンの分布容積が大きく、組織へ移行しやすいことが示されている。

手術予定患者にアジスロマイシン 500mg (力価) を経口投与後の血清及び組織内濃度



国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

<参考：ラット>⁴⁷⁾

雄ラット (n=4) に ¹⁴C-アジスロマイシン 20mg/kg を単回静脈内投与したときの血液及び組織中放射能濃度は、ほとんどの組織において投与後 0.5 又は 2 時間で最高値を示し、肝臓、脾臓、腎臓、肺、副腎、膵臓及び甲状腺の放射能濃度は血漿中放射能濃度より 100 倍以上高い値を示した。脳及び脊髄の放射能濃度は血漿より低かった。投与後 21 日では、ほとんどの組織において検出限界以下 ($\leq 0.16\mu\text{g eq./g}$) となった。精巣では他の組織より放射能の消失が緩徐であるものの、経時的に減少した。

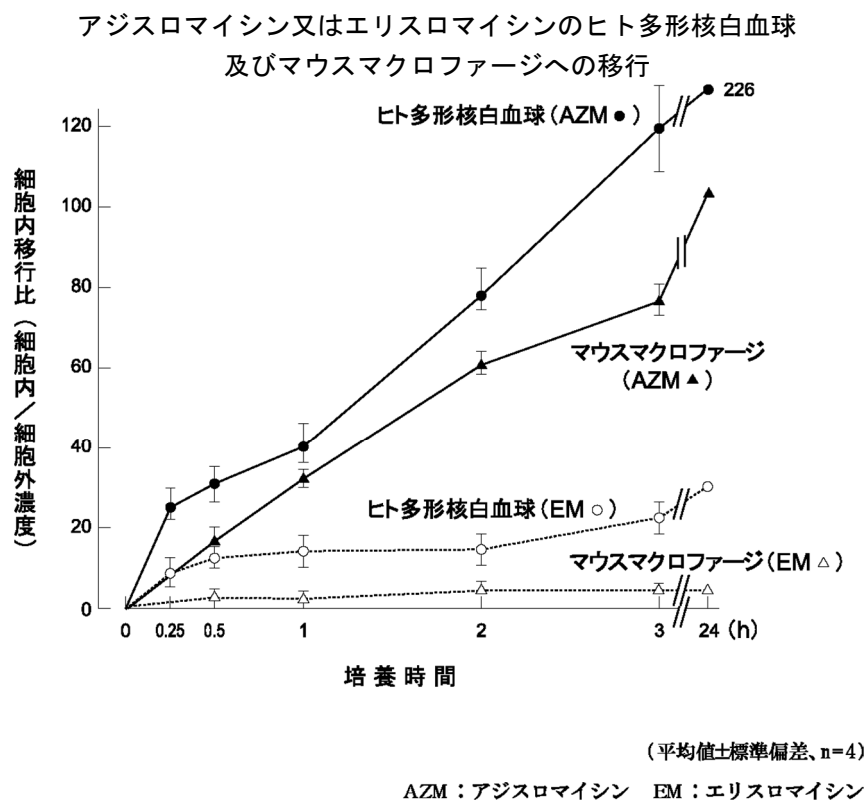
¹⁴C-アジスロマイシンを静脈内及び経口投与したときの組織中放射能濃度

組織	Cmax, iv ($\mu\text{g eq./g}$)	Cmax, po ($\mu\text{g eq./g}$)	tmax, iv (h)	Cmax 比 (iv/po)
脳	0.4	0.3	2	1.3
眼	5.4	1.6	2	3.4
甲状腺	103.0	26.3	0.5	3.9
唾液腺	68.8	18.4	6	3.7
胸腺	14.2	5.5	24	2.6
心臓	36.9	7.2	0.5	5.1
肺	80.5	12.4	0.5	6.5
脾臓	86.1	34.5	2	2.5
膵臓	80.4	17.8	0.5	4.5
肝臓	98.9	124.4	2	0.8
副腎	70.7	21.0	0.5	3.4
腎臓	85.6	18.2	0.5	4.7
脂肪	2.3	1.5	6	1.5
筋肉	10.8	2.3	0.5	4.7
皮膚	8.9	3.1	6	2.9
精巣	2.9	1.5	72	1.9
前立腺	17.3	7.7	24	2.2
精囊	15.6	8.4	2	1.9
胃	54.5	16.7	0.5	3.3
小腸	33.3	145.6	0.5	0.2
大腸	32.9	19.2	2	1.7
リンパ節	31.7	25.9	24	1.2
脊髄	0.0	0.2	-	0.0
骨髄	41.8	19.5	6	2.1

5) 食細胞による感染病巣への選択的移行（ファゴサイト・デリバリー）

①食細胞への移行（*in vitro*）⁴⁸⁾

食細胞であるヒト多形核白血球及びマウスマクロファージに¹⁴C-アジスロマイシン又は¹⁴C-エリスロマイシンを添加した培地で培養した時のアジスロマイシン又はエリスロマイシンの細胞内濃度を測定し、細胞内移行比（細胞内濃度/細胞外濃度）を比較検討した結果、培養開始24時間後のヒト多形核白血球におけるアジスロマイシンの細胞内移行比は226であり、エリスロマイシンの約10倍高い値を示した。

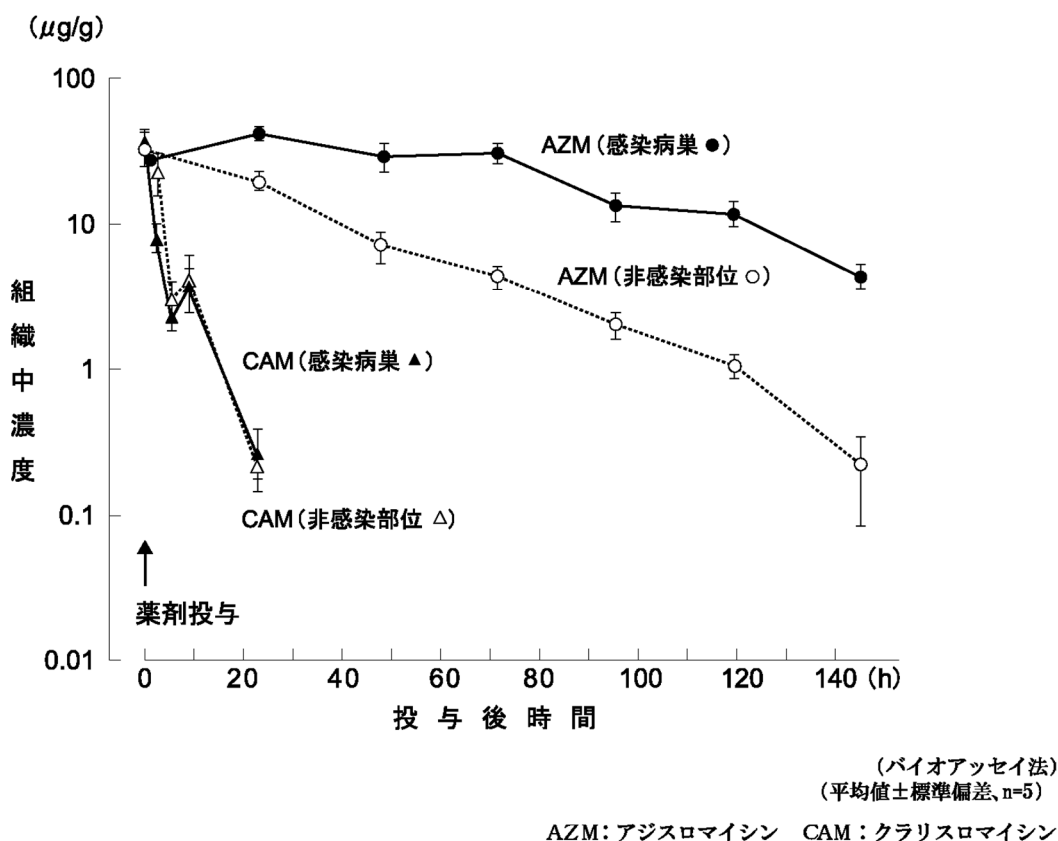


②感染病巣への移行 (マウス)⁴⁹⁾

マウス左足大腿部に *Staphylococcus aureus* を筋肉内接種し、接種 18 時間後 (局所感染成立時) にアジスロマイシン又はクラリスロマイシンを単回経口投与し、感染病巣及び非感染組織 (菌接種していない右足大腿部筋肉) の薬剤濃度を比較した結果、アジスロマイシンの感染病巣内濃度は高く、かつ持続性を示し、投与 145 時間後の感染病巣内濃度は非感染組織より 19 倍高い値を示した。

一方、クラリスロマイシン投与時の感染病巣内濃度は非感染組織内濃度とほぼ同じ値で推移し、投与後 48 時間では検出限界以下となった。

感染モデルにおけるアジスロマイシン及びクラリスロマイシンの感染病巣への移行

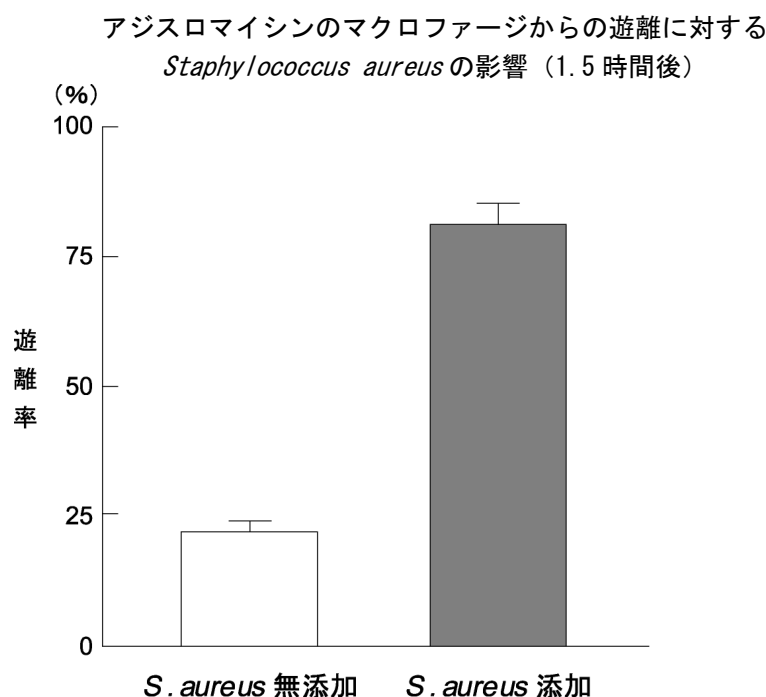


<参考>⁵⁰⁾

アジスロマイシンが移行した食細胞が感染組織に遊走することにより、感染組織では非感染組織に比べて高い濃度が得られることが動物 (マウス) 試験で認められている。

③アジスロマイシンのマクロファージからの遊離に対する *Staphylococcus aureus* の影響 (*in vitro*)⁴⁸⁾

マウスマクロファージを¹⁴C-アジスロマイシン添加培地で24時間培養し、アジスロマイシンを取り込ませた後、*Staphylococcus aureus* 添加又は無添加培地で培養した時のアジスロマイシンの遊離を比較した結果、アジスロマイシンを取り込ませたマクロファージを *Staphylococcus aureus* 添加培地で培養した時、培養開始後1.5時間の遊離率は無添加培地で培養した時よりも高く、細菌を貪食することによりアジスロマイシンの遊離が促進されることが確認された。

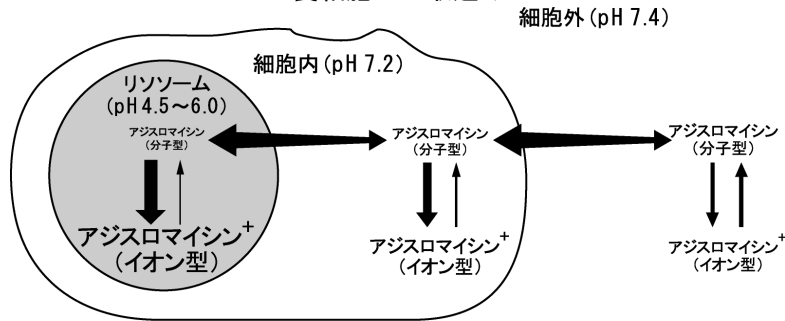


(平均値±標準偏差、n=8)

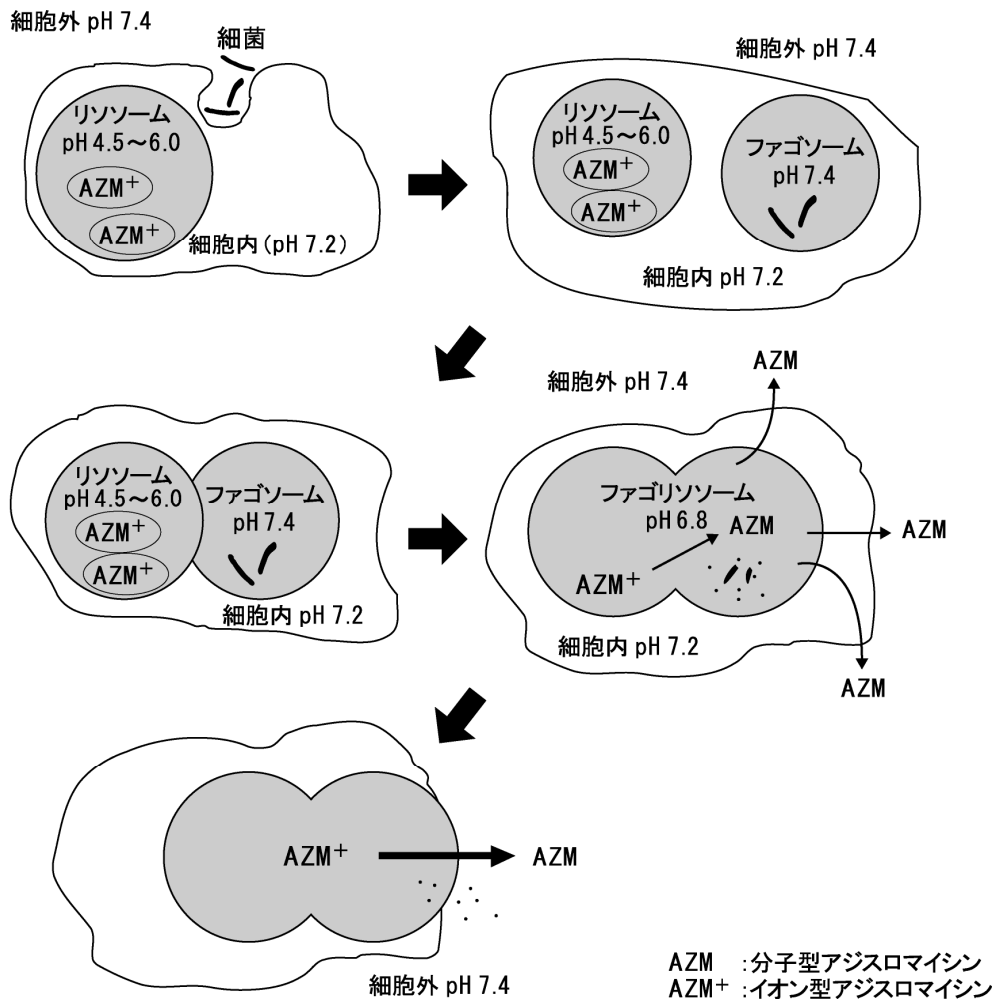
<解説>食細胞におけるアジスロマイシンの取込みと遊離のメカニズム

アジスロマイシンは分子内にアミノ基(ラクトン環及びデソサミンのアミノ基)を2つ有しており、アルカリ性条件下では主に分子型、酸性条件下では電価を帯びた型(イオン型)で存在する。生体内のpHは、細胞外pH7.4、細胞内pH7.2、細胞中のリソソーム内pH4.5~6.0に保たれており、細胞外の分子型のアジスロマイシンが細胞膜を通過すると、細胞内は細胞外に比べて、ややpHが低いいため、細胞外に比べイオン型の割合が多くなる。さらに、分子型のアジスロマイシンがリソソーム膜を通過すると、pHが低いいため、リソソーム内では多くのアジスロマイシンがイオン型で存在する。イオン型のアジスロマイシンは生体膜を通過できないため、結果として細胞内及びリソソーム内に集積される。食細胞の遊走によりアジスロマイシンは食細胞内に取込まれた状態で感染病巣へ運ばれる。

食細胞への取込み



感染病巣において食細胞が細菌を食した結果、食細胞内にファゴソームが形成され、リソソームと融合しファゴリソソームとなる。ファゴリソソーム内の pH は中性付近となりリソソーム内でイオン型であったアジスロマイシンは分子型となり、食細胞からの遊離が促進されるものと考えられる。



(6) 血漿蛋白結合率

1) *in vitro*におけるヒト血清蛋白結合率 (超遠心法) ³⁸⁾

ヒト血清を用いてアジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシンの蛋白結合率を *in vitro* にて検討した。アジスロマイシンの蛋白結合率は 15~17%で、クラリスロマイシン (67~71%) 及びエリスロマイシン (71~78%) と比較して低い値を示した。

in vitro ヒト血清蛋白結合率 (%)

薬剤	添加量		
	0.1 µg/mL	0.5 µg/mL	2.0 µg/mL
アジスロマイシン	16.8±1.7	15.4±2.9	17.2±1.4
クラリスロマイシン	68.8±2.1	71.3±9.2	67.3±3.0
エリスロマイシン	77.6±9.4	71.3±2.1	75.5±4.0

平均値±標準偏差、n=3

2) *in vivo*におけるヒト血清蛋白結合率 (超遠心法) ⁴⁶⁾

健康成人男性 3 例にアジスロマイシン 500mg を経口投与した時の血清を用いて *in vivo* における蛋白結合率を超遠心法により検討した。アジスロマイシンのヒト血清蛋白結合率は *in vivo* においても 12.2~20.3%を示し、*in vitro* の成績とよく一致した。

in vivo ヒト血清蛋白結合率 (%)

時間	1h	2h	4h
蛋白結合率	12.2±6.4	12.8±5.8	20.3±6.7

平均値±標準偏差、n=3

6. 代謝

〈参考：経口投与時のデータ〉

(1) 代謝部位及び代謝経路 ⁵¹⁾

代謝部位：肝臓

代謝経路：健康成人男性 6 例にアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与した時の尿及び糞中の未変化体及び代謝物について検討した結果、3 日目の尿中に排泄された未変化体及び代謝物の割合は、それぞれ 8.4%と 0.66%で、糞中に排泄された未変化体及び代謝物の割合は、それぞれ 23.9%と 6.3%であった。アジスロマイシンの大部分は代謝を受けず、未変化体として多くは糞中へ排泄されることが示された。

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

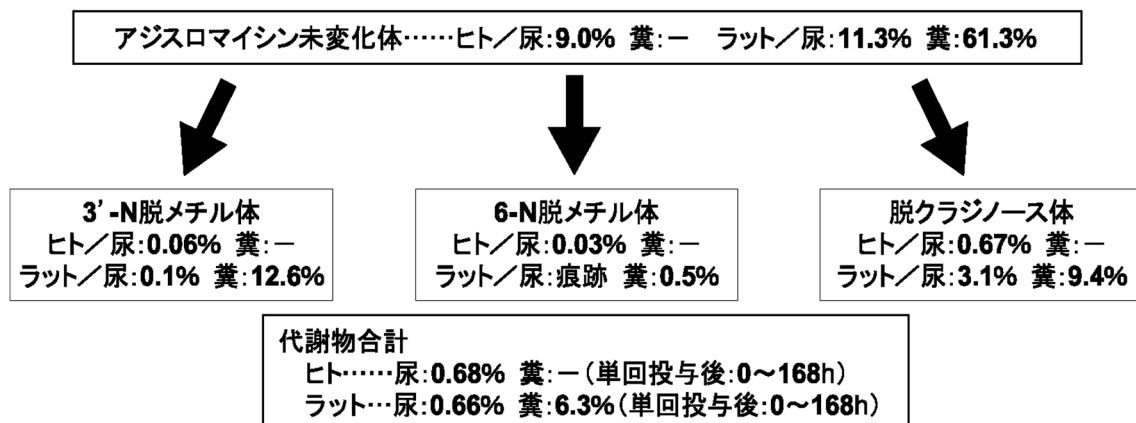
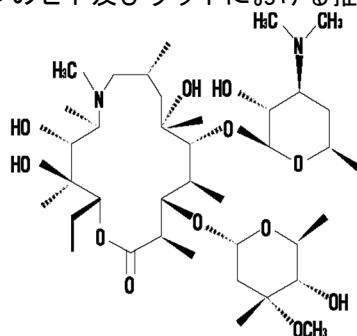
健康成人男性にアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与した時の尿及び糞中の
アジスロマイシン及び代謝物

	アジスロマイシン及びその代謝物の割合 (投与量に対する%)					
	1 日目 : 0~24h		2 日目 : 0~24h		3 日目 : 0~24h	
	尿中	糞中	尿中	糞中	尿中	糞中
アジスロマイシン (未変化体)	5.9±1.0	6.2±7.8	7.6±1.5	27.9±18.9	8.4±1.0	23.9±14.5
3'-N 脱メチル体	0.09±0.03	1.0±1.6	0.13±0.07	5.2±4.2	0.15±0.04	3.2±0.6
6-N 脱メチル体	0.06±0.04	0.5±0.8	0.08±0.05	2.0±1.3	0.09±0.05	1.8±0.3
脱クラジノース体	0.23±0.17	0.2±0.3	0.34±0.11	1.6±1.4	0.42±0.24	1.3±1.4

(HPLC 法、平均値±標準偏差、n=6)

これらの結果及びラットにおける検討から、アジスロマイシンのヒト及びラットの代謝経路は以下の通り考えられた。

アジスロマイシンのヒト及びラットにおける推定代謝経路^{38)、51)}



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁵²⁾

代謝に関与する酵素については確認されていないが、アジスロマイシンと同じ側鎖(デソサミン環)を有するエリスロマイシンにおいて側鎖のN-メチル基がCYP3A4により脱メチル化されることが報告されており、アジスロマイシンにおいてもデソサミン環上のN-メチル基(3'-Nメチル基)はCYP3A4により脱メチル化されると推察される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果：あり

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⁵³⁾

3'-N脱メチル体及び6-N脱メチル体はそれぞれアジスロマイシンの約1/10、1/2の抗菌活性を示す。各種標準株に対するアジスロマイシン及びその主要代謝物である3'-N脱メチル体、6-N脱メチル体及び脱クラジノース体の抗菌活性を検討するために、日本化学療法学会標準法に従ってMICを測定した。

脱クラジノース体はほとんど抗菌活性を示さなかったが、3'-N脱メチル体及び6-N脱メチル体はそれぞれアジスロマイシンの約1/10、1/2の抗菌活性を示した。

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

アジスロマイシンは胆汁、消化管分泌を介して、未変化体としてほとんど糞中に排泄される。

〈参考〉

(ラット)

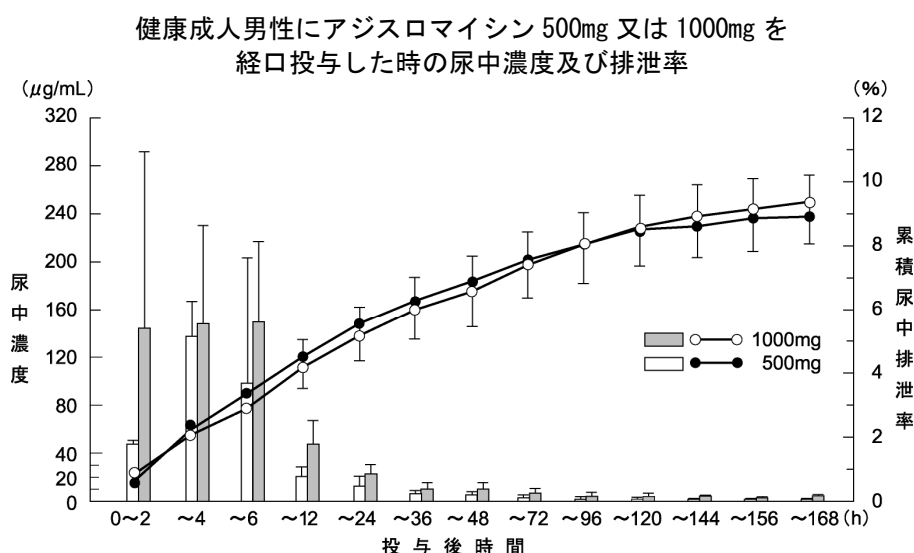
ラットに¹⁴C-標識アジスロマイシン 20mg/kgを単回経口投与した時、投与後168時間までに投与量の80.3%が糞中に、13.3%が尿中に排泄され、また投与後72時間までに投与量の3.1%が呼気中に排泄された³⁸⁾。

(2) 排泄率、排泄速度

1) 尿中排泄

〈参考：経口投与時のデータ〉⁵⁴⁾

健康成人男性 12 例（各投与群 6 例）にアジスロマイシン 500mg 又は 1000mg を単回経口投与した時の尿中濃度を測定した結果、500mg の場合、2～4 時間で最も高く平均 138.84 μ g/mL、1000mg の場合、4～6 時間で最も高く平均 151.63 μ g/mL であった。なお 168 時間までの 500mg と 1000mg の尿中排泄率はそれぞれ 9.0% と 9.4% であった。



投与量 (mg)	尿中濃度 (μ g/mL)														累積尿中 排泄率 (%)	
	0～2	2～4	4～6	6～12	12～24	24～36	36～48	48～72	72～96	96～120	120～144	144～156	156～168 (h)	0～48	0～168 (h)	
500	47.58 \pm 31.42	138.84 \pm 26.70	98.84 \pm 106.04	22.36 \pm 5.40	14.59 \pm 5.93	6.86 \pm 2.31	6.35 \pm 2.92	3.61 \pm 1.21	2.65 \pm 0.73	2.34 \pm 0.79	1.88 \pm 1.00	1.63 \pm 0.94	1.44 \pm 0.53	6.9 \pm 0.8	9.0 \pm 1.2	
1000	145.02 \pm 145.73	149.32 \pm 81.78	151.63 \pm 66.03	49.22 \pm 17.29	23.59 \pm 6.98	11.23 \pm 3.96	11.98 \pm 5.53	7.17 \pm 2.72	5.76 \pm 1.59	5.15 \pm 1.30	4.28 \pm 0.72	3.75 \pm 0.45	4.31 \pm 1.04	6.6 \pm 1.1	9.4 \pm 1.3	

(HPLC 法、平均値 \pm 標準偏差、n=6)

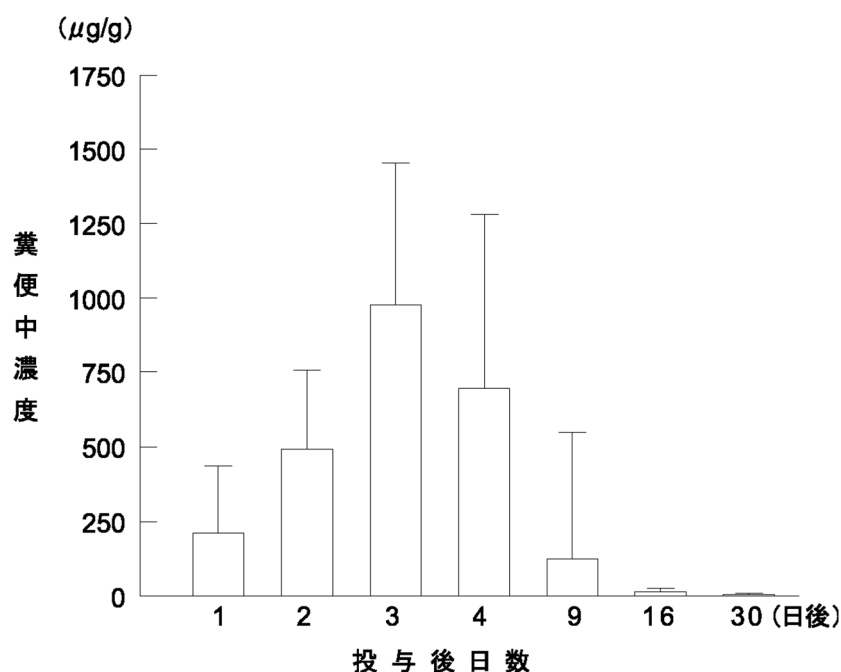
2) 糞中排泄⁵³⁾

〈参考：経口投与時のデータ〉

健康成人男性 6 例にアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した時の糞中濃度を測定した結果、糞便中アジスロマイシン濃度は被験者間でバラツキが大きい、反復投与 3 日後の糞便中濃度は 465～1555 μ g/g であり、糞便中排泄の多いことが示唆された。また、投与開始 9 日目（最終投与 6 日後）までにほとんどが排泄された。各投与 24 時間後までの平均糞便中濃度は投与 1 日目で 222.3 μ g/g、投与 2 日目で 495.5 μ g/g、投与 3 日目で 963.9 μ g/g であった。被験者 No. 1 では最終投与後 1 日目の濃度が最も高く、1925.0 μ g/g を示したが、他の被験者では最終投与日もしくはその前日の濃度が最も高かった。その後、糞便中濃度は減少し、投与終了 14 日目においては平均 16.6 μ g/g、28 日目では平均 2.3 μ g/g が検出された。

国内における本剤の用法及び用量：
成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

アジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与後の糞便中濃度



被験者 No.	糞便中濃度 (μg/g)							
	投与前	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	9 日後	16 日後	30 日後
1	N. D.	1.1	268.5	1147.5	1925.0	30.3	11.7	1.1
2	N. D.	72.0	535.0	1555.0	501.8	106.4	13.0	3.4
3	N. D.	390.0	614.0	464.5	191.5	30.2	12.5	1.8
4	N. D.	18.6	305.0	596.5	580.5	96.0	13.2	2.0
5	N. D.	365.0	410.5	915.0	307.5	893.0	27.3	1.2
6	N. D.	487.0	840.0	1105.0	271.5	33.0	22.1	4.1
平均値	—	222.3	495.5	963.9	629.6	198.2	16.6	2.3
標準偏差	—	215.2	214.2	397.4	651.3	342.1	6.5	1.2

N. D. : 検出限界以下

(平均値±標準偏差、n=6)

<参考：ラット>³⁸⁾

1) 尿中、糞中排泄（静脈内投与）

雄ラットに ¹⁴C-アジスロマイシン 20mg/kg を単回静脈内投与した時の尿、糞中放射能排泄率を検討した結果、投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ投与放射能の 26.9 及び 58.7%であった。また、投与後 72 時間までの呼気中にも投与放射能の 3.5%が排泄され、投与後 7 日目のラットの全身からは投与放射能の 6.1%が回収されており、尿及び糞中排泄率と合わせると 95.2%が回収された。

2) 胆汁排泄

胆管瘻ラット（雄）に ^{14}C -アジスロマイシン 20mg/kg を経口単回静脈内投与した時の胆汁、糞及び腸管内容物の放射能を調べた結果、投与後 48 時間までに 17.6%が胆汁中に排泄された。カニューレを施した総胆管から胆汁を体外に導いた状態で静脈内投与しているにも関わらず、糞及び腸管内容物にそれぞれ投与放射能の 6.0 及び 3.0%が検出されたことから、アジスロマイシンは一部腸管への滲出により排泄されることが示唆された。

ラットに ^{14}C -アジスロマイシン 20mg/kg を単回静脈内投与後の胆汁及び糞中排泄

時間 (h)	累積排泄率 (%)		
	0~6	0~24	0~48
胆汁	12.2±4.0	15.5±4.3	17.6±4.7
糞	—	1.8±1.1	6.0±2.7
腸管内容物 (投与後 48 時間)	—	—	3.0±1.8

(平均値±標準偏差、n=9)

以上のようにラットの排泄試験の結果からアジスロマイシンは尿よりも糞中への排泄が多く、その糞中への排泄には腸管への滲出及び胆汁排泄の寄与が大きいことが示唆された。

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

(1) 腎機能障害患者^{54)、55)}

〈参考：経口投与時のデータ〉

日本人腎機能障害患者において、クレアチニンクリアランス (CLcr) を指標として軽度障害群 (50 < CLcr ≤ 70 mL/min、60～82 歳、4 例)、中等度障害群 (30 < CLcr ≤ 50 mL/min、72～83 歳、5 例) 及び高度障害群 (CLcr ≤ 30 mL/min、58～97 歳、8 例) に分類し、アジスロマイシン 500mg を単回投与したとき、各群においてアジスロマイシンの薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。投与後 72 時間までの尿中回収率は、軽度障害群、中等度障害群及び高度障害群において、それぞれ、4.48%、4.51%及び2.87%であり、中等度障害群と高度障害群の間には有意差が認められた。

腎機能障害患者にアジスロマイシン 500mg を経口投与した時の
薬物動態パラメータ (バイオアッセイ法)

被験者	年齢 (歳)	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{1/2} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)
I 群 (軽度障害) 50 < Ccr ≤ 70 mL/min	71.0 ± 9.0 (60～82)	4	0.56 ± 0.07	34.1 ± 9.2	5.40 ± 2.39
II 群 (中等度障害) 30 < Ccr ≤ 50 mL/min	77.4 ± 4.4 (72～83)	5	0.54 ± 0.10	33.8 ± 3.8	6.09 ± 3.45
III 群 (高度障害) Ccr ≤ 30 mL/min	76.9 ± 14.0 (58～97)	8	0.58 ± 0.06	29.9 ± 2.6	4.91 ± 0.55
健常成人	21.0 ± 1.3 (20～23)	6	0.58 ± 0.11	30.5 ± 4.3 ^{b)}	4.23 ± 0.41 ^{b)}

各パラメータについて一元配置分散分析を実施、有意差なし (平均値 ± 標準偏差)

a) : 投与後 24～72 時間の消失半減期、b) : 投与後 72 時間までの血清中濃度から算出した

Ccr : クレアチニン・クリアランス

(外国人データ)⁵⁶⁾

健康成人 12 例、腎機能障害者 30 例にアジスロマイシン 1000mg を単回投与し、アジスロマイシンの体内動態を検討したところ、C_{max}、AUC 及び t_{1/2} に差は認められなかった。

国内における本剤の用法及び用量：
成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

(2) 肝機能障害患者⁵⁷⁾

〈参考：経口投与時におけるデータ（外国人データ）〉

軽度及び中等度の肝機能障害患者（成人）16 例及び健康成人 6 例を対象に、アジスロマイシン 250mg カプセル^{注)} を 500mg（力価）単回経口投与した時、健康成人男子に比べて、 C_{max} が増加し、 $t_{1/2}$ が延長する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。また、尿中排泄率にも有意差は認められなかった。

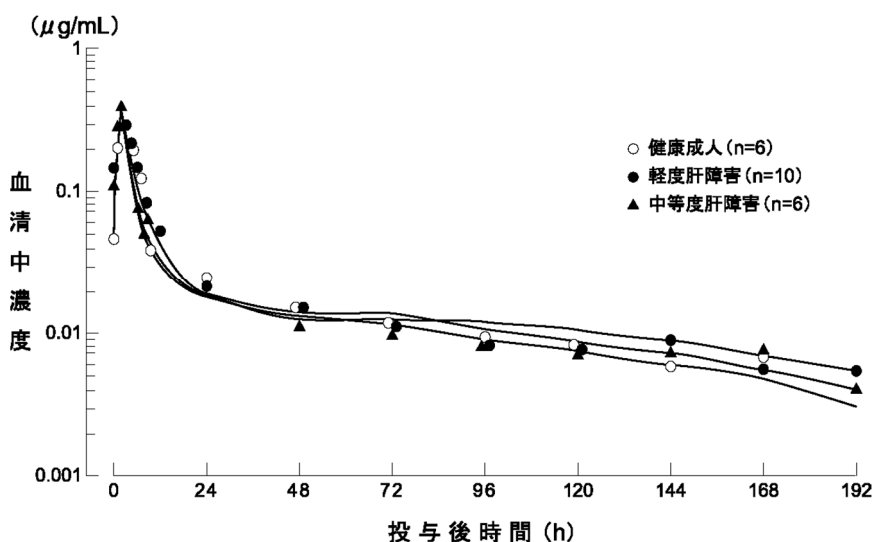
注) アジスロマイシン 250mg カプセルは国内未承認

健康成人及び肝機能障害患者^{a)} にアジスロマイシン 500mg を経口投与した時の
薬物動態パラメータ（HPLC 法）

被験者	年齢 (歳)	例数	t_{max} (h)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g·h/mL)	有意差 検定 ^{b)}
軽度肝障害 GPT (ALT) (U/L) 122.5±78.7 GOT (AST) (U/L) 121.3±98.6 T-Bil. (μ mol/L) 19.8±7.2	57.6 ±11.4	10	2.8±1.3	0.39±0.25	60.6±19.2	4.8±2.0	N. S.
中等度肝障害 GPT (ALT) (U/L) 118.2±60.1 GOT (AST) (U/L) 61.0±45.3 T-Bil. (μ mol/L) 57.5±31.1	61.0 ±9.7	6	2.2±1.2	0.50±0.60	68.1±13.2	4.0±2.0	
健康成人 GPT (ALT) (U/L) 20.7±6.7 GOT (AST) (U/L) 20.5±9.0 T-Bil. (μ mol/L) 10.3±4.6	33.7 ±5.6	6	3.0±1.1	0.29±0.10	53.5±7.1	4.9±2.4	

a) : Child Pugh の分類に従って患者を軽度、中等度に分けた。(平均値±標準偏差)

b) : 軽度又は中等度肝障害患者群と健康成人の各パラメータについて分散分析にて解析
GPT、GOT:U/L、T-Bil.: μ mol/L



国内における本剤の用法及び用量：
成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

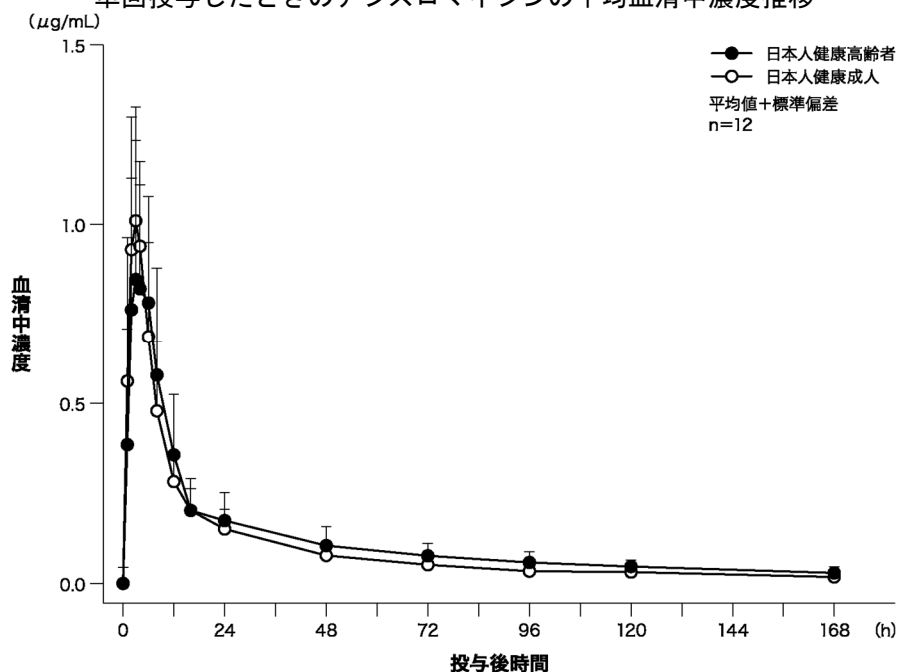
(3) 高齢者^{58), 59)}

外国人及び日本人健康被験者並びに日本人及び外国人市中肺炎患者にアジスロマイシンを静脈内投与及び経口投与後の薬物濃度データを用いた母集団薬物動態（population pharmacokinetic: PPK）解析の結果から、年齢はアジスロマイシンのクリアランスの共変量であることが示された。本解析対象集団において、80歳の患者では40歳の患者と比較して、投与開始日のAUC₀₋₂₄（AUC₀₋₂₄, Day1）及びC_{max}にはほとんど影響が認められないものの、定常状態時のAUC₀₋₂₄（AUC_{0-24, ss}）が約1.6倍に上昇すると推定された。しかしながら、これらの患者を含めた集団において年齢と有害事象との関連は認められておらず、高年齢により曝露量が1.6倍程度まで上昇した場合においても、安全性の問題はないと考えられた。

〈参考：経口投与時のデータ〉

日本人健康高齢者（65～77歳）16例におけるアジスロマイシン単回投与と製剤を単回経口投与時の薬物動態は、安全性及び忍容性を検討した結果、日本人健康成人（非高齢者）における結果と同様であり、アジスロマイシンの薬物動態に加齢の影響は認められないことが示唆された。

日本人健康高齢者及び日本人健康成人にアジスロマイシン単回投与製剤2gを単回投与したときのアジスロマイシンの平均血清中濃度推移



アジスロマイシン単回投与製剤2g単回投与後の血清中アジスロマイシンのPKパラメータの日本人健康高齢者と日本人健康成人（非高齢者）との比較

PKパラメータ（単位）	高齢者	非高齢者
C _{max} （µg/mL）	1.09±0.33	1.24±0.20
AUC _{0-∞} （µg・h/mL）	23.00±9.25	17.91±4.70
AUC ₀₋₂ （µg・h/mL）	9.67±3.31	9.39±1.94
t _{max} （h） ^{a)}	3.5（2.0-6.0）	2.5（1.0-6.0）
t _{1/2} （h）	70.30±11.80	66.24±8.24

a) 中央値（範囲）

（平均値±標準偏差、n=12）

国内における本剤の用法及び用量：

成人にはアジスロマイシンとして500mg（力価）を1日1回、2時間かけて点滴静注する。

11. その他

該当資料なし

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>

一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診等によって、本剤に対する過敏症の既往歴を事前に確認し、該当する患者に対しては本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

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 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 8.2 アナフィラキシー・ショックがあらわれるおそれがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。〔11.1.1 参照〕
- 8.3 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して、次の点を指導すること。〔11.1.2 参照〕
 - ・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群が疑われる症状〔発疹に加え、粘膜（口唇、眼、外陰部）のびらんあるいは水ぶくれ等の症状〕があらわれた場合には、ただちに医師に連絡すること。
 - ・投与終了後においても上記症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡すること。
- 8.4 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。
- 8.5 アジスロマイシンは組織内半減期が長いことから、投与終了数日後においても副作用が発現する可能性があるため、観察を十分に行うなど注意すること。

<解説>

- 8.1 1993年1月19日厚生省より、院内感染対策を推進するための指針「施設内感染総合対策」が発出された（薬安第5号）。この指針には、「抗生物質製剤の適正使用の徹底」も一項目として盛り込まれており、すべての抗菌薬の「使用上の注意」に記載することとなった。
- 8.2 ショック、アナフィラキシーは、アレルギー反応の中で最も重大なもので、早期に発見し、適切な治療がなされなければ、重篤な転帰をとりうる副作用である。ショック、アナフィラキシーを予防するために欠かせないのは、既往歴の問診である。本剤の投与を行う際には、過去のアレルギー既往歴や薬物過敏症等について十分な問診を行う必要がある。
アジスロマイシン製剤の成分に過敏症の既往歴のある患者さんに対しては「禁忌」となるので、本剤の投与を避けること。
〔「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照〕
- 8.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は、皮膚、粘膜などにあらわれる重症型の薬疹であり、予後不良なこともあるので注意を要する。早期に発見し、治療を開始することが重要である。一般的な初期症状として、発疹に加え、口唇、眼、外陰部といった粘膜にびらんあるいは水ぶくれがみられるので、これらの症状を患者に注意喚起し、これらの症状がみられた場合には、すみやかに医師へ連絡するように指導すること。アジスロマイシン経口投与製剤の国内市販後報告では、アジスロマイシン投与中又は投与終了1週間以内に発現しているため、投与終了後も観察を十分に行うことを指導すること。
- 8.4 危険を伴う機械操作時のリスクを鑑み、注意喚起を行うこととした。
- 8.5 アジスロマイシンは組織内半減期が長く、投与終了数日後にも副作用が発現する可能性があるため注意することが必要である。
アジスロマイシン注射剤の市中肺炎を対象とした国内第3相試験⁴⁾において、因果関係を否定できない有害事象と認められた下痢及び注射部位疼痛は、投与開始5日目までに認められた。なお、投与開始22日目以降に発現した副作用はなかった。
また、アジスロマイシン注射剤の骨盤内炎症性疾患を対象とした国内第3相試験⁵⁾において、因

果関係を否定できない有害事象と認められた副作用は、下痢、注射部位疼痛及び悪心であり、投与開始 2 日目までに認められた。なお、投与開始 22 日目以降に発現した副作用はなかった。

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

9.1.2 心疾患のある患者

QT 延長、心室性頻脈 (Torsade de pointes を含む) を起こすことがある。 [11.1.8 参照]

<解説>

9.1.1 動物実験 (モルモット、マウス、ウサギ) において、アジスロマイシンの抗原性は認められていない⁶⁰⁾。

交差性に関しては化学構造上その可能性は否定できないので、類薬であるマクロライド系薬剤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について注意喚起した。やむを得ず、他のマクロライド系薬剤又はケトライド系薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与する場合には、投与の必要性が危険性を上回っているか否かを慎重に判断するとともに、投与を開始した場合には、過敏症状の発現について注意すること。もし、過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

なお、アジスロマイシンは組織内半減期が長いという特性があり、対症療法を中止した時にアレルギー症状が再発する可能性があるため、症状の観察並びに対症療法は、十分な期間行うことを考慮する。

9.1.2 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、QT 延長、心室性頻脈 (Torsade de pointes : トルサード ド ポアン) を含む心室性頻脈の集積があり、使用上の注意に記載し注意喚起を行っていることから、本剤においても注意喚起を行った。

アジスロマイシン 500mg を注射液濃度 1 mg/mL、2mg/mL にて、点滴時間 1、2、3 時間により 1 日 1 回単回もしくは反復投与したときの忍容性について検討した国内第 1 相試験³⁾において、臨床的に問題のある心電図異常は認められなかった。また同用量 500mg を高濃度 (10mg/mL)、1 時間点滴で投与した外国第 1 相試験⁶²⁾においても、QT 延長に関連する有害事象は認められなかった。しかし、外国において乳児に対する過量投与により徐脈性不整脈の報告⁶³⁾があり、高濃度、短時間点滴により QT 延長の発現が否定できないことから、心疾患のある患者には QT 延長を考慮し注意喚起として設定した。

(VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状の項参照)

留意点

国内第 1 相臨床試験において臨床的に問題となる心電図異常は認められていないが、高濃度、短時間点滴により QT 延長の発現が否定できないことから、原則、注射液濃度は 1mg/mL、点滴時間は 2 時間を厳守すること。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度な肝機能障害のある患者

投与量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。肝機能を悪化させるおそれがある。

<解説>

国内外のアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、肝機能障害の集積があり、使用上の注意に記載し注意喚起を行っている。また、肝機能障害のある患者においては、アジスロマイシン経口投与製剤投与により症状が悪化するおそれがあることより注意喚起を行った。

アジスロマイシン注射剤の肝機能障害患者を対象とした薬物動態の検討は実施されていないが、参考までにアジスロマイシン経口投与製剤を軽度及び中等度の肝機能障害患者に投与した時の薬物動態検討結果は、「VII-10. (2) 肝機能障害患者」の項を参照。

(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。

<解説>

アジスロマイシン注射剤の臨床試験では、妊娠中の患者に投与した経験はなく、安全性は確立されていないので、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。

ラットの受胎能及び一般生殖試験^{61), 62)}では10, 20mg/kg, 30mg/kgを経口投与した結果、20, 30mg/kgで受胎率の軽度低下がみられたが、交尾率などには影響は認められなかった。胎児及び出生児ではいずれの群にも薬物投与による影響はみられなかった。

胎児器官形成期投与試験において、SD系妊娠ラット³⁴⁾マウス⁶³⁾では50, 100, 200mg/kg、ウサギ⁶⁴⁾では10, 20, 40mg/kgを経口投与した結果、ラットでは100mg/kg以上の群で母体体重の軽度増加抑制、胎児の軽度化骨遅延がみられた。催奇形性作用及び胎児致死作用は認められなかった。マウスでは高用量の200mg/kgにおいても母体及び胎児に対して薬物投与による影響は認められず、催奇形性作用など胎児への影響も認められなかった。ウサギでは10mg/kg以上の群で母体体重の軽度増加抑制、摂餌量減少がみられたが、催奇形性作用など胎児への影響は認められなかった。胎児での無毒性量はラット50mg/kg/日、マウス200mg/kg/日、ウサギ40mg/kg/日と推定された。

ラットでの周産期及び授乳期投与試験⁶⁵⁾において、50, 100, 200mg/kgを経口投与した結果、100mg/kg以上で出生児に軽度の発育遅延がみられたが、母体には薬物投与による影響は認められなかった。無毒性量は母体200mg/kg/日、出生児50mg/kg/日と推定された。

ラットでの胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験⁶⁶⁾では50, 200mg/kgを経口投与した結果、200mg/kgで母体の軽度な体重増加抑制、摂餌量減少、出生児の生存率低下、体重低下、軽度な発育遅延が認められた。母体、出生児とも無毒性量は50mg/kg/日と推定された。

(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。ヒト母乳中に移行することが報告されている^{35~37)}。

<解説>

「VII-5. (3) 乳汁への移行性の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

<解説>

アジスロマイシン注射剤の小児患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、小児に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の一般状態に注意して投与すること。アジスロマイシン経口剤の一般感染症の臨床試験成績から、高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者と同様であったが、一般に高齢者では、生理機能が低下しており、血中・組織内濃度が高くなることがある。

<解説>

「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に従って設定した。

高齢者に対するアジスロマイシンの経口投与における薬物動態及びアジスロマイシン注射剤の肺炎を対象とした第3相試験における副作用発現率は、非高齢者と同様であったが、高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般に医薬品の投与に際しては、常に十分な注意が必要である。

[高齢者における安全性（点滴静注）]

■呼吸器感染症（肺炎）アジスロマイシン注射剤の肺炎を対象とした国内⁴⁾及び外国第3相試験⁶⁾における因果関係を否定できない有害事象の発現頻度は、各年齢層で大きく異ならなかった。また、有害事象の種類及び発現頻度は65歳以上と65歳未満の層で大きく異ならなかった。

国内第3相試験[呼吸器感染症（肺炎）]における主な因果関係を否定できない年齢別有害事象の発現頻度

年齢(歳)	全体	16~44	45~64	65~74	≥75	
評価例数	102	29	30	27	16	
有害事象発現例数	34 (33.3)	9 (31.0)	12(40.0)	9 (33.3)	4(25.0)	
有害事象						
胃腸障害	腹部不快感	2 (2.0)	1 (3.4)	0	1 (3.7)	0
	腹痛	2 (2.0)	2 (6.9)	0	0	0
	下痢	15 (14.7)	5 (17.2)	5 (16.7)	3 (11.1)	2 (12.5)
	悪心	2 (2.0)	1 (3.4)	1 (3.3)	0	0
全身障害及び 投与局所様態	注射部位疼痛	6 (5.9)	2 (6.9)	3(10.0)	0	1 (6.3)
臨床検査	ALT(GPT)増加	2 (2.0)	0	1 (3.3)	1 (3.7)	0
神経系障害	頭痛	2 (2.0)	0	2(6.7)	0	0

外国第3相試験[呼吸器感染症（肺炎）]における主な因果関係を否定できない年齢別有害事象の発現頻度

年齢(歳)	全体	16~44	45~64	65~74	≥75	
評価例数	202	51	59	47	45	
有害事象発現例数	39 (19.3)	12(23.5)	11(18.6)	6 (12.8)	10(22.2)	
有害事象						
全身	注射部位感染/ 炎症	7(3.5)	2(3.9)	3(5.1)	0	2(4.4)
	注射部位疼痛	11(5.4)	3(5.9)	2(3.4)	1(2.1)	5(11.3)
	注射部位反応	1(0.5)	1(2.0)	0	0	0
	注射部位合併 症	3(1.5)	1(2.0)	0	1(2.1)	1(2.2)
消化管	腹痛	2 (1.0)	1 (2.0)	(0)	1 (2.1)	0
	下痢	11 (5.4)	5 (9.8)	3(5.1)	2 (4.3)	1(2.2)
	悪心	4 (2.0)	1 (2.0)	2 (3.4)	1 (2.1)	0
	口腔カンジダ症	2 (1.0)	0	0	0	2(4.4)
	嘔吐	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付 属器	発疹	2 (1.0)	0	1(1.7)	0	1 (2.2)
特殊感覚器	味覚倒錯	2 (1.0)	0	2 (3.4)	0	0
泌尿・生殖器	膿炎	0	0	0	0	0

■骨盤内炎症性疾患

各年齢層での有害事象発現頻度が年齢の増加に伴い数値的に増加した有害事象はなく、主な有害事象の種類及び発現頻度は各年齢層で大きく異ならなかった。

国内第3相試験[骨盤内炎症性疾患]における年齢別の因果関係を否定できない
主な有害事象の発現頻度

年齢(歳)		全体	<20	20~25	26~30	31~35	36~40	>40
評価例数		76	7	13	20	14	7	15
有害事象発現例数		23 (30.3)	2 (28.6)	1 (7.7)	8 (40.0)	4 (28.6)	3 (42.9)	5 (33.3)
有害事象								
胃腸障害	上腹部痛	1(1.3)	0	0	0	0	0	1(6.7)
	便秘	2(2.6)	0	1(7.7)	1(5.0)	0	0	0
	下痢	9(11.8)	1(14.3)	0	2(10.0)	2(14.3)	2(28.6)	2(13.3)
	悪心	4(5.3)	1(14.3)	0	0	1(7.1)	2(28.6)	0
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛	4(5.3)	2(28.6)	0	0	(7.1)	0	1(6.7)
感染症・寄生虫症	外陰部腔カンジダ症	2(2.6)	0	0	1(5.0)	0	0	1(6.7)
良性、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	卵巣新生物	2(2.6)	0	0	1(5.0)	0	1(14.3)	0
神経系障害	頭痛	1(1.3)	0	0	0	1(7.1)	0	0
皮膚・皮下組織障害	湿疹	1(1.3)	0	0	0	1(7.1)	0	0
	発疹	1(1.3)	0	0	1(5.0)	0	0	0
	蕁麻疹	2(2.6)	0	0	1(5.0)	0	0	1(6.7)

[高齢者における薬物動態(経口投与)]

■アジスロマイシン反復経口投与

65歳以上の高齢者(67~80歳)及び健常若年者(22~39歳)を対象(外国人)にアジスロマイシンを5日間反復経口投与(初日500mgを1日1回、2~5日目250mgを1日1回経口投与)した時のアジスロマイシンの血漿中濃度を測定し、高齢者群を65~74歳、75歳~79歳及び80歳以上の3群に分け、薬物動態パラメータ(投与1日目及び5日目の C_{max} 及び AUC_{0-24})を65歳未満の若年者群と比較検討した⁶⁷⁾。

高齢者及び若年者にアジスロマイシンを5日間反復経口投与(初日500mgを1日1回、2~5日目250mgを1日1回経口投与)した時の薬物動態パラメータ

年齢群		例数	C_{max} (µg/mL)		AUC_{0-24} (µg·h/mL)	
			1日目	5日目	1日目	5日目
若年者	65歳未満 ^{a)}	12	0.41±0.12 (0.27~0.59)	0.24±0.08 (0.07~0.36)	2.5±0.5 (1.7~3.5)	2.1±0.6 (0.9~2.8)
	65~74歳	8	0.34±0.10 (0.22~0.52)	0.25±0.07 (0.17~0.36)	2.8±0.5 (2.0~3.5)	2.6±0.8 (1.8~4.1)
高齢者	75~79歳	3	0.46±0.15 (0.28~0.55)	0.29±0.15 (0.16~0.45)	3.2±0.9 (2.3~4.0)	2.8±0.6 (2.4~3.5)
	80歳以上	1	0.44	0.27	3.3	3.1

a) 65歳未満年齢群は、40歳以下のみ 平均値±標準偏差、()は範囲

C_{max} については若年者と高齢者の間で有意な差はなく、高齢者を 3 群に分けた場合においても加齢に伴う C_{max} の上昇は認められなかった。 AUC_{0-24} は、高齢者を 3 群に分け比較した場合、平均値では年齢の高い群ほど高い値を示す傾向がみられた。しかし、個々の患者における年齢と AUC_{0-24} との相関性を検討した結果では、年齢の上昇に伴う増加は認められなかった。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある ^{68), 69)} 。	マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ⁷⁰⁾ 。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
ネルフィナビル	アジスロマイシン錠の 1200mg 投与で、アジスロマイシンの濃度・時間曲線下面積 (AUC) 及び平均最高血中濃度の上昇の報告がある ⁷¹⁾ 。	機序不明
ジゴキシン	アジスロマイシンとの併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある ⁷²⁾ 。	P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇することを示唆した報告があるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
ベネトクラクス	ベネトクラクスの効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	機序は不明であるが、ベネトクラクスの血中濃度が低下する可能性がある。

<解説>

アジスロマイシン 250～1,200mg の経口投与について、併用される可能性の高い薬剤との薬物相互作用試験が実施されているが、本剤を点滴静注した時の薬物相互作用試験は実施していない。本剤の薬物相互作用については、主成分が経口投与製剤と同じであることから、ジスロマック錠 250mg、ジスロマック細粒小児用 10%、成人用ドライシロップ 2g、ジスロマックカプセル小児用 100mg、ジスロマック錠 600mg 及びジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g の添付文書 使用上の注意「3. 相互作用」の項と同様に注意喚起する必要があることから、設定した。

[ワルファリンとの薬物相互作用]

アジスロマイシン経口剤とワルファリンとの併用により、国際標準化プロトロンビン比が上昇した文献報告例を示す。ただし、アジスロマイシンとワルファリンとの相互作用の機序の詳細は明らかになっていない。

症例－1⁶⁸⁾

糖尿病性の末期腎障害のために透析を施行している 41 歳の女性。カテーテル凝固防止のためにワルファリンを服用。国際標準化プロトロンビン比 (INR : International Normalized Ratio) は 1.5 ~ 2.7 に維持されていた。数日間咳が続いたため 5 月 29 日 ~ 6 月 2 日、アジスロマイシンを 1 日目 500mg、2 日目から 250mg/日を 4 日間経口投与した。6 月 5 日、INR が 4.88 となり、ワルファリンの投与を中止した。6 月 9 日、INR は 1.8 と低下し、ワルファリンの投与を再開した。その 6 週間後ワルファリンの投与量は変更しなかったが、INR は 1.8 ~ 3.4 の値を示した。

症例－2⁶⁹⁾

SLE 及び高血圧を合併し、痙攣発作を起こし、また、心筋梗塞に伴う血管形成術及びバイパス手術の既往を持ち、ジゴキシン、プレドニン、フェニトイン、ファモチジン、アスピリン等を数ヵ月服用している 53 歳の男性。僧帽弁修復のため、ワルファリンを 1 日 2.5 ~ 5mg、数年間服用。INR は直近 8 ヶ月にわたり 2.0 ~ 2.8 に維持されていた。上気道感染症が疑われたため、アジスロマイシンを 1 日目 500mg、2 日目から 250mg/日を 4 日間経口投与したところ、投与 7 日後、血痰のため入院 (プロトロンビン時間 106 秒)。ワルファリンの投与を中止し、新鮮凍結血漿とフィトナジオンを 1 日 10mg、4 日間投与した。INR は 7.7 (入院 3 日目) ~ 2.93 (入院 4 日目) と低下し、その後も低下を続けた。入院 11 日目、急性腎不全をきたし、透析を行い、また副腎皮質ホルモン剤の全身投与を行った。さらに、入院時より認められた心不全徴候が悪化し、上室性不整脈が生じ、プロカインアミドを投与した。敗血症が疑われ、セフトリアキソン、ゲンタマイシン、アズトレオナム、フルコナゾールなどを投与したが、多臓器不全となり、12 日目に死亡した。

[シクロスポリンとの薬物相互作用⁷⁰⁾

健康成人男子 (外国人) にシクロスポリン 10mg/kg/日を単独経口投与、もしくはアジスロマイシン 500mg/日を併用経口投与し、シクロスポリンの薬物動態パラメータを比較検討した。

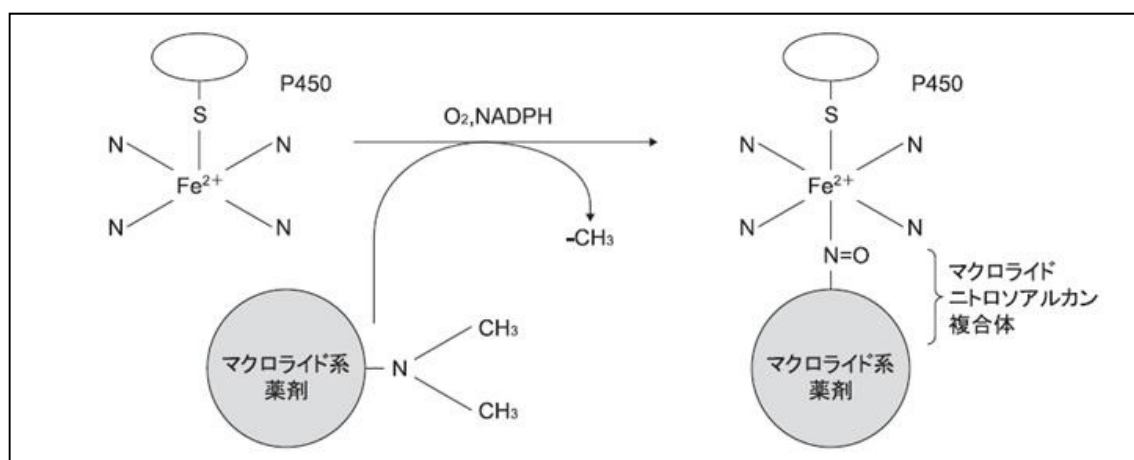
アジスロマイシンの併用経口投与により、シクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-4} の有意な上昇と $t_{1/2}$ の有意な延長が認められ、アジスロマイシンはシクロスポリンの作用を増強する可能性が示唆された。ただし、アジスロマイシンとシクロスポリンとの相互作用の機序の詳細は明らかではない。

[マクロライド系薬剤とシクロスポリン及びワルファリンとの薬物相互作用に関する機序]

アジスロマイシンとこれらの薬剤との相互作用のメカニズムは、エリスロマイシンなど従来のマクロライド系薬剤のメカニズムと同じであるかどうか判明していないが、一般に、マクロライド系薬剤では以下の機序が知られている。

一般的にマクロライド系薬剤は、チトクローム P450 で代謝される薬物と薬物相互作用を示す。マクロライド系薬剤は、主に肝ミクロソームにある薬物代謝酵素チトクローム P450 により、脱メチル化反応が起こり代謝される。この過程でマクロライド系薬剤はチトクローム P450 と結合し安定なニトロソアルカン体を形成する。これによりチトクローム P450 は不活化され、チトクローム P450 で代謝される他の薬物の代謝を阻害する。

マクロライド系薬剤によるチトクローム P450 薬物代謝酵素活性阻害の機序⁷³⁾



アジスロマイシンは、生体内においてエリスロマイシンが90%以上代謝されるのに対し、約30%程度しか代謝されず、チトクローム P450 による代謝かどうか確認されていない。さらに、アジスロマイシンとエリスロマイシンのチトクローム P450-代謝物複合体（ニトロソアルカン体）の形成に関して検討した結果、エリスロマイシンではニトロソアルカン体の形成が認められたが、アジスロマイシンでは認められなかった⁷⁴⁾。

〔ネルフィナビルとの薬物相互作用⁷¹⁾〕

健康成人 12 例（外国人：18～45 歳）にアジスロマイシン 1,200mg を単回単回経口投与した時、及びネルフィナビルメシル酸塩 750mg を 8 時間毎に 11 日間経口投与し、9 日目にアジスロマイシン 1,200mg（単回）を併用経口投与した時のアジスロマイシン経口投与製剤、ネルフィナビル、ネルフィナビルの活性代謝物 M8（ネルフィナビルの水酸化物で同等の抗ウイルス活性を示す）の薬物動態パラメータを比較検討した。

ネルフィナビルメシル酸塩の併用投与により、アジスロマイシンの C_{max} 及び AUC_{∞} の有意な上昇が認められた。また、アジスロマイシンの併用により、ネルフィナビルの t_{max} 、 $t_{1/2}$ の有意な短縮と AUC_{∞} の有意な減少及び、活性代謝物 M8 の AUC_{∞} の有意な減少が認められた。

ただし、アジスロマイシンとネルフィナビルメシル酸塩との相互作用の機序は明らかではない。

アジスロマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすネルフィナビルメシル酸塩の影響

投与群	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (mg · h/L)
単独投与時 ^{a)} の薬物動態パラメータ	1.04 ± 0.71	3.0 ± 0.8	52.9 ± 5.7	12.0 ± 3.6
併用投与時 ^{c)} の薬物動態パラメータ	2.15 ± 0.50***	2.3 ± 0.9	49.8 ± 5.5	24.8 ± 4.7***

ネルフィナビルメシル酸塩の薬物動態パラメータに及ぼす本剤の影響

投与群	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (mg · h/L)
単独投与時 ^{a)} の薬物動態パラメータ	3.37 ± 0.9	3.2 ± 0.9	3.84 ± 1.6	26.8 ± 1.3
併用投与時 ^{c)} の薬物動態パラメータ	3.03 ± 0.8	2.6 ± 0.8**	2.95 ± 0.5*	19.2 ± 6.6***

活性代謝物 M8 の薬物動態パラメータに及ぼす本剤の影響

投与群	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (mg · h/L)
単独投与時 ^{a)} の薬物動態パラメータ	1.29 ± 0.4	3.7 ± 1.4	2.37 ± 0.7	8.08 ± 2.5
併用投与時 ^{c)} の薬物動態パラメータ	1.18 ± 0.4	3.4 ± 1.0	2.02 ± 0.3	6.22 ± 1.8**

a) アジスロマイシン (1,200mg 単回) 単独投与

b) ネルフィナビルメシル酸塩 (750mg を 8 時間毎) 単独投与

c) ネルフィナビルメシル酸塩 (750mg を 8 時間毎) + 9 日目にアジスロマイシン (1,200mg 単回) 併用

* : p < 0.05 ** : p < 0.025 *** : p < 0.001 (t-検定) (平均値 ± 標準偏差, n=12)

[ジゴキシンの薬物相互作用⁷²⁾]

ジゴキシンをアジスロマイシンと併用投与した場合と、ジゴキシンを抗生物質と併用投与しない場合と比較すると、併用投与した場合にジゴキシン毒性発現のオッズ比上昇が認められたとの報告があることから注意喚起をした。相互作用の機序は明確ではないが、P-糖蛋白質を介したジゴキシン輸送の阻害が示唆されている。

国内において、アジスロマイシンとジゴキシンの相互作用に関連する副作用報告は集積されていないが、ジゴキシンの治療域は狭く、薬物血中濃度モニタリングが必要な薬剤であることを鑑み、注意喚起を行うこととした。

[ベネトクラクスとの薬物相互作用]

2019年11月にベネトクラクス（ベネクレクタ錠）が発売され、同添付文書の「併用注意」の項にて、アジスロマイシンが記載されたことを受け、ジスロマックにおいても注意喚起を行うこととした。

※ベネクレクタ錠の添付文書との整合を目的としており、臨床試験は実施していない。

[他のマクロライド系薬剤における薬物相互作用]

他のマクロライド系薬剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。

なお、アジスロマイシンのチトクローム P450 による代謝は確認されていない。

1) テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、フェニトイン

これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。

2) エルゴタミン含有製剤

四肢の虚血をおこすことがある。

<解説>

アジスロマイシンのチトクローム P450 (CYP450) による代謝は確認されていないが、他のマクロライド系抗生物質では、下記薬剤の CYP450 に対する活性阻害による相互作用が考えられているため、本剤についても注意喚起することとした。

なお、アジスロマイシン経口投与製剤と以下の薬剤との併用時の体内動態を検討した結果、薬物動態パラメータに変動がなかったと報告されている。

併用薬剤	併用時の体内動態
テオフィリン ⁷⁵⁾	テオフィリンの C_{max} 及び AUC に変化なし
テルフェナジン ⁷⁶⁾	テルフェナジンの活性代謝物の C_{max} 及び AUC に変化なし
シメチジン ⁶⁸⁾	本剤の C_{max} 及び AUC に変化なし
ミダゾラム ⁷⁷⁾	ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に変化なし
カルバマゼピン ⁷⁸⁾	カルバマゼピンの C_{max} 及び AUC に変化なし
メチルプレドニゾロン ⁷⁹⁾	メチルプレドニゾロンの C_{max} 及び AUC に変化なし

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 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等を起こすことがある。また、アジスロマイシンは組織内半減期が長いことから、これらの副作用の治療中止後に再発する可能性があるので注意すること。[8.2 参照]

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。これらの副作用はアジスロマイシンの投与中又は投与終了後 1 週間以内に発現しているので、投与終了後も注意すること。また、アジスロマイシンは組織内半減期が長いことから、これらの副作用の治療中止後に再発する可能性があるので注意すること。[8.3 参照]

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること⁸⁰⁾。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）、肝不全（頻度不明）

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 偽膜性大腸炎（頻度不明）、出血性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢、血便等があらわれた場合にはただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）、好酸球性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 QT 延長（頻度不明）、心室性頻脈（Torsade de pointes を含む）（頻度不明）

QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。[9.1.2 参照]

11.1.9 白血球減少（頻度不明）、顆粒球減少（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）

11.1.10 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

<解説>

- 11.1.1 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、ショック、アナフィラキシーの報告があり、使用上の注意に記載し注意喚起を行っていることから、アジスロマイシン注射剤においても同様に注意喚起を行った。

ショック、アナフィラキシーは、通常、原因薬剤投与後、約10分以内に各種症状が出現することが多いとされている。国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告では、投与直後から24時間以内に症状が発現した。

一般に初期症状としては、皮膚の発赤・そう痒感、口唇や手足のしびれ、悪心等に始まり、病状が進むと、顔面蒼白、気道狭窄、呼吸困難、血管浮腫等が起こる。速やかな診断と初期治療が重要となるため、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し、気道確保、酸素投与、副腎皮質ホルモン剤投与、血管確保等を症状に合わせて適切な処置を行うこと⁸¹⁾。

- 11.1.2 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症の報告があるため、アジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。

アジスロマイシン経口投与製剤の国内市販後報告では、投与終了1週間以内に発現した症例もあるため、投与終了後も観察を十分に行うこと。

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) は、皮膚、粘膜などにあらわれる重症型の薬疹であり、予後不良なこともあるので注意を要する。一般に、原因薬剤に曝露開始から1~3週間に発症するといわれている⁸²⁾。

急性汎発性発疹性膿疱症は、通常粘膜疹は伴わず、皮膚にあらわれる重症型の薬疹であり、一般的な初期症状として、小膿疱が紅斑上に多発する。一般に、原因薬剤に曝露開始から数時間~数日以内に発症する場合 (すでに薬剤に対して感作されている場合) と曝露開始から1~2週間後に発症する場合 (初めて服用した場合) がある⁸³⁾。

早期発見、早期治療が重要であるため、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが必要である。治療中止後に再発する可能性があるため、症状の観察並びに治療は十分な期間行うこと⁸⁴⁾。

- 11.1.3 アジスロマイシンの市販後において、薬剤性過敏症症候群の報告^{85)、86)}があるため、アジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。

薬剤性過敏症症候群は、高熱と臓器障害を伴って全身にあらわれる重症型の薬疹であり、投与中止後も進行し、軽快するまで1ヵ月以上の経過を要することがしばしば認められる。一般に、原因薬剤投与後2~6週間に発症するといわれている。また、発症後2~3週間後にHHV-6の再活性化を伴うことが多い。

異常が認められた場合には、ステロイド全身投与等の適切な処置を行うこと。

- 11.1.4 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全の報告があるため、アジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。

薬剤による肝機能障害の初期症状としては、通常、発熱 (38~39℃)、発疹などのアレルギー性症状が早期に現れ、しだいに強くなる全身倦怠感と嘔気、嘔吐などの消化器症状が出現する。一般的に多くの症例で、2週間以内に発熱、約3週間で発疹、約1ヵ月で消化器症状、黄疸が出現する。原因薬剤の特定においては、まず初期症状から4週間以内に投与された薬剤を疑う。

初期症状に気づいたら、すぐに投与を中止し安静を保ち、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと⁸⁷⁾。

- 11.1.5 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、急性腎障害の報告があるため、アジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。急性腎障害の自覚症状としては、食欲不振、嘔吐、下痢、腹痛、血尿、体重減少、関節痛、倦怠感、発熱、全身性の紅潮、皮疹、やがて乏尿、浮腫、手足のむくみ、目が腫れぼったい等が生じるといわれている。腎障害を知る指標として、血中クレアチニン濃度、BUN、糸球体濾過量が一般的に使用されている。薬剤性腎障害の多くは発症初期の適切な対応によって、不可逆的な状態への移行を防ぐことができる。乏尿等の症状や、血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、偽膜性大腸炎及び出血性大腸炎の報告があるため、アジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。偽膜性大腸炎とは、抗菌薬の使用などによって大腸の細菌叢に変化がおり、クロストリジウム・ディフィシル菌が増殖した大腸粘膜に滲出物による偽膜を形成する大腸炎である。治療の原則としては、原因となっている薬剤の投与を中止し、クロストリジウム・ディフィシル菌に対する治療を開始する⁸⁸⁾。薬剤に起因する出血性大腸炎は、腹部疝痛、下痢、下血など急性腹症として抗菌薬使用後の比較的短期間に発症する。発症機序については解明されていないが、大腸細菌叢の菌交代現象、アレルギーによるなどいくつかの説がある。症状に気づいたら、すぐに投与を中止し、対症療法として整腸剤や鎮痙剤の投与を行うこと⁸⁹⁾。
- 11.1.7 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、間質性肺炎、好酸球性肺炎の報告があるため、アジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。間質性肺炎、好酸球性肺炎はひとつの症候群で、薬剤性としての特異的な所見はなく、原因の一つとして薬剤が疑われる。症状は呼吸困難、乾性咳嗽、発熱などで、胸部X線やCTで粒状影やスリガラス状の陰影を呈する。薬剤性の肺病変は、その機序から免疫学的なものや細胞毒性によるものに分かれる。免疫学的機序によるものは、好酸球が肺や末梢血で増加することが多く、その程度が著しい場合に好酸球性肺炎と呼ぶ。免疫学的機序による場合は、DLST（リンパ球幼若化試験）で薬剤との因果関係を検査することができる。予後は一般に原因薬剤の中止、治療により回復するが、死亡する重症例もある。重症例では呼吸管理とともに副腎皮質ホルモン療法を行うこと⁹⁰⁾。
- 11.1.8 アジスロマイシン経口投与製剤の国内市販後報告において、QT延長、心室性頻脈（Torsade de pointes：トルサード ド ポアン）の報告があり、使用上の注意に記載し注意喚起を行っている。アジスロマイシン 500mg を注射液濃度 1 mg/mL、2mg/mL にて、点滴時間 1、2、3 時間により 1 日 1 回単回もしくは反復投与したときの忍容性について検討した国内第 1 相試験³⁾において、臨床的に問題となる心電図異常は認められなかった。また、同用量（500mg）を高濃度（10mg/mL）、1 時間点滴で投与した外国第 1 相試験⁹¹⁾においても、QT 延長に関連する有害事象は認められなかった。しかし、外国において乳児に対する過量投与により徐脈性不整脈の報告⁹²⁾もあり、高濃度、短時間点滴により QT 延長の発現が否定できないことからアジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。QT 延長だけでは必ずしも症状はないが、めまい、動悸、胸痛、胸部不快感などを覚えた場合は、Torsade de pointes などの不整脈が生じている可能性がある。このような症状がみられた場合、又は心電図に異常が認められた場合は投与を中止する。また前駆症状がなく、失神や痙攣がみられる可能性もある。

なお、一般的に症状のある患者には、治療が行われる。Torsade de pointes の急性治療としては、ICU のような施設に入院した上で硫酸マグネシウム（マグネゾール注）投与などが有効であるという報告がある^{93)、94)}。

留意点

国内第 1 相臨床試験において臨床的に問題となる心電図異常は認められていないが、高濃度、短時間点滴により QT 延長の発現が否定できないことから、原則、注射液濃度は 1mg/mL、点滴時間は 2 時間を厳守すること。

11. 1. 9 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少の報告があるため、アジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。

薬剤起因性の白血球減少、顆粒球減少は発症が急激で、初期症状として高熱、悪寒、口腔粘膜の壊疽・潰瘍形成をきたす。血小板減少は初期症状として、点状出血、紫斑が発現することが多く、鼻出血、歯肉出血がみられることもある。

初期症状に気がついた時点で、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。白血球減少、顆粒球減少の場合、抗菌薬や免疫抑制剤の投与も考慮する。血小板減少の場合は、症状に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与や血小板輸血を行う^{95)、96)}。

11. 1. 10 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、横紋筋融解症の報告があるため、アジスロマイシン注射剤においても使用上の注意に記載し、同様に注意喚起を行った。

横紋筋融解症は骨格筋の壊死（融解）により筋細胞由来の酵素（クレアチンキナーゼ：CK、乳酸脱水素酵素、AST、ALT、ミオグロビン）が血中に急激に増加する病態であり、その増悪により急性腎障害を伴う場合がある。

自覚症状として、急激に発症する筋肉の障害（四肢の脱力、しびれ、筋肉痛、腫脹）や赤褐色尿（ミオグロビン尿）などがあり、腎不全症状として、無尿、乏尿が加わる場合もある。

検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンのほか、CK（CPK）などの筋逸脱酵素の著明な上昇が認められる⁹⁷⁾。

対処療法は、初期症状に気がついた時点で、直ちに服用を中止し、輸液と利尿剤・マンニトールにより尿量の増加、重曹投与による尿のアルカリ化を行う。また症状に応じて、血液透析や血漿交換療法を行うこと⁹⁸⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上 ^{a)}	0.1%～1%未満 ^{a)}	0.1%未満 ^{a)}	頻度不明
皮膚		発疹、蕁麻疹、そう痒症	アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、脱毛
血液	好酸球数増加	白血球数減少	血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少、プロトロンビン時間延長、血小板数減少	貧血、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加
血管障害		血栓性静脈炎		潮紅
循環器				血圧低下、動悸、血圧上昇
肝臓	ALT増加	AST増加、ALP増加、 γ -GTP増加、LDH増加、肝機能検査異常	血中ビリルビン増加	
腎臓			BUN増加、尿中蛋白陽性	クレアチニン増加、腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性、頻尿
消化器	下痢	腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	便秘、口内炎、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴	舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、腭炎、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、感覚鈍麻、不眠症	失神、痙攣、振戦、激越、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚、攻撃性
感染症		カンジダ症	胃腸炎	真菌感染、咽頭炎、皮膚感染、肺炎、 β 溶血性レンサ球菌感染、膣炎
眼				結膜炎、眼瞼浮腫、霧視、ぶどう膜炎、眼痛、視力障害
筋骨格系				筋肉痛、関節痛、頸部痛、背部痛、四肢痛、関節腫脹
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嗄声	鼻出血、アレルギー性鼻炎、くしゃみ、ラ音、気管障害、低音性連続性ラ音、鼻部障害、鼻閉、鼻漏、羊鳴性気管支音、痰貯留
耳				耳痛、難聴、耳鳴、聴力低下、耳の障害
生殖器			卵巣嚢腫	精巣痛、不正子宮出血
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水、血中重炭酸塩減少、低カリウム血症
注入部位		疼痛	血管外漏出、紅斑	
その他			発熱、口渇、気分不良、倦怠感、浮遊感	胸痛、無力症、浮腫、低体温、不整脈、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚、疼痛、疲労

a) 250mg錠、カプセル、細粒の承認時の臨床試験と市販後の使用成績調査及び注射剤の承認時の臨床試験を合わせた発現頻度。

<解説>

アジスロマイシン注射剤承認時までの臨床試験及び、250mg錠、カプセル、細粒の承認時の臨床試験と市販後の使用成績調査を合わせて集計し、副作用発現頻度を記載した。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

参考として、本剤承認時までの国内 102 例及び外国 202 例を対象とした第 3 相試験における副作用発現頻度を集計した結果とアジスロマイシン注射剤承認時までの市中肺炎患者を対象とした国内 102 例及び外国 202 例及び骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内 76 例第 3 相試験における副作用発現頻度を集計した結果を以下に記載した。

また、肺炎及び骨盤内炎症性疾患患者に対する使用成績調査（アジスロマイシン経口剤へのスイッチ療法含む）の副作用発現頻度を集計した結果を記載した。

副作用発現頻度（アジスロマイシン点滴静注用）（承認時）

	肺炎	骨盤内炎症性疾患	合計
調査症例数	304 例	76 例	380 例
副作用等の発現症例数	73 例	23 例	96 例
副作用等の発現症例率	24.01%	30.26%	25.26%

副作用の種類	発現例数 (%)		
	肺炎	骨盤内炎症性疾患	合計
消化器			
下痢	26 (8.55)	9 (11.84)	35 (9.21)
悪心	6 (1.97)	4 (5.26)	10 (2.63)
腹痛	4 (1.32)	1 (1.32)	5 (1.32)
腹部不快感	3 (0.99)		3 (0.79)
便秘	1 (0.33)	2 (2.63)	3 (0.79)
消化不良	1 (0.33)		1 (0.26)
口内炎	1 (0.33)		1 (0.26)
口渇	1 (0.33)		1 (0.26)
鼓腸放屁	1 (0.33)		1 (0.26)
胃炎	1 (0.33)		1 (0.26)
嘔吐		1 (1.32)	1 (0.26)
注入部位			
疼痛	14 (4.61)	4 (5.26)	18 (4.74)
血管外漏出	3 (0.99)		3 (0.79)
紅斑	2 (0.66)		2 (0.53)
血管障害			
血栓性静脈炎	7 (2.30)		7 (1.84)
精神・神経系			
灼熱感	4 (1.32)		4 (1.05)
頭痛	3 (0.99)	1 (1.32)	4 (1.05)
味覚異常	2 (0.66)		2 (0.53)
めまい	1 (0.33)		1 (0.26)
感染症			
カンジダ症	3 (0.99)	2 (2.63)	5 (1.32)
胃腸炎		1 (1.32)	1 (0.26)

(続き)

	肺炎	骨盤内炎症性疾患	合計
副作用の種類	発現例数 (%)		
呼吸器			
嘔声	1 (0.33)		1 (0.26)
皮膚			
発疹	3 (0.99)	2 (2.63)	5 (1.32)
そう痒症	1 (0.33)	2 (2.63)	3 (0.79)
蕁麻疹		2 (2.63)	2 (0.53)
生殖器			
卵巣嚢腫		2 (2.63)	2 (0.53)
臨床検査			
肝機能検査異常	3 (0.99)	1 (1.32)	4 (1.05)
ALT (GPT) 増加	2 (0.66)		2 (0.53)
AST (GOT) 増加	2 (0.66)		2 (0.53)
ALP 増加	1 (0.33)		1 (0.26)
プロトロンビン時間 延長	1 (0.33)		1 (0.26)
血小板数増加	1 (0.33)		1 (0.26)
好酸球数増加		1 (1.32)	1 (0.26)
その他	1 (0.33)		1 (0.26)

<参考>

副作用発現頻度（アジスロマイシン経口投与製剤/250mg錠、カプセル、細粒）（承認時）

	承認時までの状況 (含む尿道炎・ 子宮頸管炎)	使用成績調査累計 (平成11年11月1日 ～ 平成15年10月31日)	合計
調査症例数	2,805	3,745	6,550
副作用等の発現症例数	368	90	458
副作用等の発現件数	495	114	609
副作用等の発現症例率 (%)	13.12	2.40	6.99

副作用の種類	発現症例件数 (%)		
感染症及び寄生虫症	3 (0.11)	—	3 (0.05)
膣炎	3 (0.11)	—	3 (0.05)
血液及びリンパ系障害	1 (0.04)	—	1 (0.02)
*網状赤血球増加症	1 (0.04)	—	1 (0.02)
代謝及び栄養障害	1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)
食欲不振	1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)
精神障害	1 (0.04)	—	1 (0.02)
不眠症	1 (0.04)	—	1 (0.02)
神経系障害	7 (0.25)	2 (0.05)	9 (0.14)
しびれ	—	1 (0.03)	1 (0.02)
傾眠	3 (0.11)	—	3 (0.05)
めまい	3 (0.11)	—	3 (0.05)
頭痛	1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)
血管障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
*蒼白	—	1 (0.03)	1 (0.02)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	1 (0.04)	2 (0.05)	3 (0.05)
*咽頭不快感	—	1 (0.03)	1 (0.02)
咳嗽	1 (0.04)	—	1 (0.02)
呼吸困難	1 (0.04)	—	1 (0.02)
喘息	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃腸障害	134 (4.78)	63 (1.68)	197 (3.01)
悪心	19 (0.68)	6 (0.16)	25 (0.38)
*胃炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
胃不快感	6 (0.21)	2 (0.05)	8 (0.12)
下痢・軟便	92 (3.28)	34 (0.91)	126 (1.92)
口唇のひび割れ	1 (0.04)	—	1 (0.02)
口内炎	1 (0.04)	—	1 (0.02)
黒毛舌	1 (0.04)	—	1 (0.02)
*耳下腺腫大	—	1 (0.03)	1 (0.02)
消化不良	1 (0.04)	—	1 (0.02)
舌炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
舌苔	1 (0.04)	—	1 (0.02)
*腸炎	—	1 (0.03)	1 (0.02)
腸雑音異常	1 (0.04)	—	1 (0.02)
腹痛	22 (0.78)	7 (0.19)	29 (0.44)
腹部膨満	6 (0.21)	1 (0.03)	7 (0.11)
便秘	2 (0.07)	—	2 (0.03)
嘔吐	7 (0.25)	15 (0.14)	22 (0.34)

(続き)

副作用の種類	発現症例件数 (%)		
肝胆道系障害	—	3 (0.08)	3 (0.05)
肝機能異常	—	3 (0.08)	3 (0.05)
皮膚及び皮下組織障害	24 (0.86)	8 (0.21)	32 (0.49)
そう痒症	4 (0.14)	—	4 (0.06)
アトピー性皮膚炎	1 (0.04)	—	1 (0.02)
紅斑	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発疹	14 (0.50)	6 (0.16)	20 (0.31)
蕁麻疹	5 (0.18)	1 (0.03)	6 (0.09)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.04)	—	1 (0.02)
筋骨格硬直	1 (0.04)	—	1 (0.02)
腎及び尿路障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
*頻尿	—	1 (0.03)	1 (0.02)
生殖系及び乳房障害	2 (0.07)	—	2 (0.03)
女性陰部そう痒症	1 (0.04)	—	1 (0.02)
膺紅斑	1 (0.04)	—	1 (0.02)
全身障害及び投与局所様態	10 (0.36)	3 (0.08)	13 (0.20)
気分不良	2 (0.07)	—	2 (0.03)
浮遊感	1 (0.04)	—	1 (0.02)
胸痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
倦怠感	1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)
口渇	1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)
発熱	4 (0.14)	—	4 (0.06)
末梢性浮腫	1 (0.04)	—	1 (0.02)
臨床検査	214 (7.63)	13 (0.35)	227 (3.47)
AST (GOT) 増加	40 (1.43)	7 (0.19)	47 (0.72)
ALT (GPT) 増加	62 (2.21)	11 (0.29)	73 (1.11)
*プロトロンビン時間短縮	1 (0.04)	—	1 (0.02)
*ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1 (0.04)	—	1 (0.02)
*β-N アセチルD グルコサミニダーゼ増加	1 (0.04)	—	1 (0.02)
γ-GTP 増加	11 (0.39)	2 (0.05)	13 (0.20)
血小板数減少	1 (0.04)	—	1 (0.02)
血小板数増加	5 (0.18)	—	5 (0.08)
ALP 増加	13 (0.46)	1 (0.03)	14 (0.21)
血中カリウム減少	1 (0.04)	—	1 (0.02)
血中カリウム増加	1 (0.04)	—	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	6 (0.21)	—	6 (0.09)
LDH 増加	8 (0.29)	—	8 (0.12)
BUN 増加	4 (0.14)	—	4 (0.06)
好塩基球数増加	3 (0.11)	—	3 (0.05)
好酸球数増加	75 (2.67)	—	75 (1.15)
*尿中赤血球陽性	1 (0.04)	—	1 (0.02)
尿中蛋白陽性	2 (0.07)	—	2 (0.03)
白血球数減少	45 (1.60)	1 (0.03)	46 (0.70)
*白血球数増加	—	2 (0.05)	2 (0.03)
顆粒球数減少	2 (0.07)	—	2 (0.03)

* : 添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症 (平成16年10月改訂の添付文書に基づく) MedDRA/J7.0 の PT で集計した。

副作用発現頻度（ジスロマック点滴静注）
[肺炎及び骨盤内炎症性疾患患者に対する使用成績調査
（アジスロマイシン経口剤へのスイッチ療法を含む）]

安全性評価対象例数	400
副作用等の発現症例数（%）	39 (9.75)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（%）
感染症および寄生虫症	
クロストリジウム・ディフィシル大腸炎	3 (0.75)
口腔カンジダ症	1 (0.25)
ブドウ球菌性胃腸炎	1 (0.25)
腹膜炎	1 (0.25)
胃腸障害	
下痢	15 (3.75)
肝胆道系障害	
肝機能異常	7 (1.75)
肝障害	2 (0.50)
臨床検査	
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.25)
肝酵素上昇	1 (0.25)
白血球数減少	1 (0.25)

精神障害	
不眠症	2 (0.50)
落ち着きのなさ	1 (0.25)
呼吸器、胸部および縦隔障害	
呼吸困難	2 (0.50)
皮膚および皮下組織障害	
紅斑	1 (0.25)
多形紅斑	1 (0.25)
血液およびリンパ系障害	
貧血	1 (0.25)
耳および迷路障害	
難聴	1 (0.25)
一般・全身障害および投与部位の状態	
注射部位疼痛	1 (0.25)
疼痛	1 (0.25)
代謝および栄養障害	
高血糖	1 (0.25)
心臓障害	
慢性心不全	1 (0.25)

MedDRA/J18.1 の PT で集計した

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

<p>13. 過量投与</p> <p>13.1 症状</p> <p>本剤の過量投与により聴力障害を起こす可能性がある。</p>

<解説>

発現機序は不明であるが、アジスロマイシン経口投与製剤の過量投与により耳鳴り等の聴力障害を起こす可能性がある。異常が認められた場合には、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。

なお、アジスロマイシンは組織内半減期が長いという特性を有するため、症状の観察並びに対症療法は十分な期間行うことを考慮すること。

アジスロマイシンの投与による聴力障害のうち、転帰が観察された症例においては、症状は可逆的

で、投与を中止することにより症状は改善したと報告されている。

ただし、アジスロマイシン注射剤に対する国内第1相、第3相（肺炎、骨盤内炎症性疾患）及び外国第3相試験（肺炎）では、1回投与量が500mgを超えた過量投与の報告はない。

（1）点滴静注

外国第1相試験において、アジスロマイシン2,000mgを2時間かけて単回点滴静注した6例中2例に耳鳴り、4,000mgを2時間かけて単回点滴静注した5例のうち2例に耳の障害、3例に耳鳴りが発現した。いずれも本剤との因果関係は否定できないと判断されたが、重症度は軽度であった⁴⁶⁾。また、アジスロマイシン2,000mgを1時間かけて10日間反復点滴静注したところ、23例中7例に聴力低下、12例に耳鳴りが発現した。聴力低下の7例のうち2例は投与中止となった。いずれも因果関係は否定できないと判断されたが、重症度は軽度又は中等度であった⁹⁹⁾。

（2）経口投与

Wallanceらの報告¹⁰⁰⁾では、マイコバクテリウム感染症（MAC感染症）を併発したHIV陽性患者21例にアジスロマイシン500mg/日、クロファジミン100mg/日及びエタンブトール15mg/kg/日を併用経口投与したところ、アジスロマイシン投与30～90日後に難聴が3例（14%）に発現し、投与中止後2～4週間以内に難聴は消失した。

Tsengらの報告¹⁰¹⁾では、MAC感染症を併発したHIV陽性患者46例にアジスロマイシンを平均600mg/日（300～1500mg/日）経口投与したところ、投与4～20週間後に難聴が8例（17%）に発現し、8例中6例は投与中止後平均4.9週間以内（2～11週間）に難聴は消失した。なお、残り2例では消失時期は不明であるが、症状は消失した。

Shiaw-Hueiら¹⁰²⁾は上記の文献などを考慮し、アジスロマイシンを長期間、高用量投与される症例においては聴覚障害に留意することが推奨されている。

なお国内では、厚生科学研究費補助金エイズ対策研究推進事業「エイズと日和見感染症に関する臨床研究」において、アジスロマイシン投与により難聴が発現した報告がある。

難聴発現例の詳細は以下の通り。

[症例]

エイズ患者（34歳、女性）。平成10年12月10日よりアジスロマイシンを週1回1,200mg経口投与した。平成11年6月中旬より難聴が発現したため、耳鼻科を受診し、水平型閉言型難聴と診断された。症状が改善しないため7月5日にアジスロマイシンの投与を中止し、ロキシスロマイシン（600mg/日）に変更した。7月26日入院時、症状の回復を認め、その後再発はなかった。投与中止後の症状回復により、アジスロマイシンと因果関係があると考えられた。併用薬の投与期間は不明であるが、プレドニゾロン、アミカシン、スパルフロキサシン、フルコナゾール、ネルフィナビル、テプレノンなどが併用されていた。本患者は平成10年11月にも、アミカシン投与により聴力の低下がみられ、アミカシンの減量により回復しており、難聴を起こしやすい患者と思われた。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤を注射用水 4.8mL に溶解した液（濃度 100mg/mL）を、5%ブドウ糖注射液等の配合変化がないことが確認されている輸液を用いて注射溶液濃度 1.0mg/mL に希釈する。

100mg/mL 溶液を調製の際には、注射用水以外での調製データはないことから、注射用水以外の溶液を使用しないこと。

国内第 I 相試験で、注射液濃度が 2.0mg/mL の場合、注射部位疼痛の発現頻度が上昇したため、1.0mg/mL を超える投与は原則として行わないこと。また、外国第 I 相試験で注射液濃度が 2.0mg/mL を超えた場合、注射部位疼痛及び注射部位反応の発現頻度が上昇するとの報告がある。

本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。

14.1.2 本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水を注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと。

14.1.3 溶解後は速やかに使用すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は、2 時間かけて点滴静注すること。なお、急速静注（ボラス）は行わないこと。

<解説>

14.1.1 国内第 1 相試験³⁾において、注射液濃度が高い場合に、注射部位に関連する有害事象が認められているため（表）、注射部位における有害事象の発現を避けるため、1.0mg/mL を超えた注射液濃度での投与を避けること。

注射部位に関連する因果関係を否定できない有害事象

用量	500mg	500mg	500mg
注射液濃度	1mg/mL	1mg/mL	2mg/mL
点滴時間	3 時間	2 時間	1 時間
評価例数	10	10	10
注射部位紅斑	2	0	2
注射部位血管外漏出	0	5	3
注射部位疼痛	0	0	5

また、アジスロマイシン 1,000mg 以上の用量で実施された外国第 1 相試験において、2.5mg/mL 以上の注射液濃度では注射部位に関連する事象の発現例が過半数を超えたと報告されている。注射部位における忍容性を検討した外国臨床試験では、1mg/mL の注射液濃度では忍容性に問題は認められなかったと報告されている。

肺炎患者を対象とした国内第 3 相試験⁵⁾における注射部位に関連する有害事象は、注射部位疼痛 5.9% (6/102 例) 及び注射部位紅斑 1.0% (1/102 例) であり、いずれも重症度は軽度であった。注射部位疼痛を避けるために、注射液濃度は 1mg/mL、点滴時間は 2 時間を厳守し、注射用水で用時溶解して使用する薬剤のため、適切な注射液濃度で使用するために設定した。

また、本剤の使用に際し、最初に、注射用水を用いて溶解し濃度 100mg/mL 溶液に調製する。この時、注射用水以外での調製データがないことから、注射用水以外の、例えば、生理食塩水を用いて調製することがないように注意喚起した。

留意点

国内第 1 相臨床試験の結果から、2mg/mL の注射液濃度で、1 時間かけて点滴静注した場合は、注射部位疼痛の発現頻度が上昇することがあるため、原則、注射液濃度は 1mg/mL、点滴時間は 2 時間を厳守すること。

14. 1. 2 一般的なバイアル製剤の使用に関連する注意事項として設定した。
14. 1. 3 本剤は用時調製して使用する薬剤であるため、溶解後は針刺しを原因とする細菌汚染の可能性を考慮して、完全に溶解したことを確認した後、溶解後は速やかに使用すること。
なお、本剤を注射用水 4.8mL に溶解後、室温（30℃/65%RH）で 24 時間ガラスバイアルを倒立状態で保存したところ、保存後の溶解液の明確な品質の変化は認められず、室温で 24 時間安定であることが確認されている¹⁰³⁾。
14. 2 国内第 3 相試験において、「1mg/mL の濃度で 2 時間かけて点滴静注」の投与方法を用いたため、他の投与方法による有効性及び安全性は確立していない。
国内第 1 相試験³⁾において、日本人健常成人男性にアジスロマイシン 500mg を、3 つの投与群で単回点滴静注後、同じ用法で 1 日 1 回 5 日間反復点滴静注した時の薬物動態、忍容性及び安全性を検討した。3 つの投与群の注射液濃度と点滴時間はそれぞれ、①1mg/mL で 3 時間、②1mg/mL で 2 時間、③2mg/mL で 1 時間であった。その結果、①及び②と比較して③の場合には、注射部位疼痛が認められた。また、アジスロマイシンの臨床効果に関連する AUC₀₋₂₄ は注射液濃度及び点滴時間によらず同様であった。これらのことから、国内第 3 相試験では、「1mg/mL の濃度で 2 時間かけて点滴静注」の投与方法を用いて、本剤の有効性及び安全性が確認されたため、本剤の投与方法は、2 時間かけて点滴静注することとした。
また、急速静注の場合、注射部位疼痛が発現する可能性があるため、行わないこと。

留意点

- 国内第 1 相臨床試験の結果から、2mg/mL の注射液濃度で、1 時間かけて点滴静注した場合は、注射部位疼痛の発現頻度が上昇することがあるため、原則、注射液濃度は 1mg/mL、点滴時間は 2 時間を厳守すること。
- 国内第 1 相臨床試験において臨床上に問題となる心電図異常は認められていないが、高濃度、短時間点滴により QT 延長の発現が否定できないことから、原則、注射液濃度は 1mg/mL、点滴時間は 2 時間を厳守すること。

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

アジスロマイシンとの因果関係は不明だが、心悸亢進、間質性腎炎、肝壊死、運動亢進があらわれたとの報告がある。

<解説>

外国におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後有害事象として、心悸亢進、尿細管間質性腎炎、肝壊死、精神運動亢進の報告があることから記載した。

(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

15.2.1 ラットの受胎能及び一般生殖能試験（雄2ヵ月以上、雌2週間以上投与）で、20mg/kg投与の雄雌に受胎率の低下が認められた⁶¹⁾。

15.2.2 動物（ラット、イヌ）に20～100mg/kgを1～6ヵ月間反復投与した場合に様々な組織（眼球網膜、肝臓、肺臓、胆嚢、腎臓、脾臓、脈絡叢、末梢神経等）にリン脂質空胞形成がみられたが、投薬中止後消失することが確認されている^{104～109)}。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシン-リン脂質複合体を形成することによる組織像と解釈され、その毒性学的意義は低い。

<解説>

15.2.1 アジスロマイシンの静脈内投与による生殖発生毒性は、静脈内投与の血漿中薬物濃度推移が、急速静脈内投与よりも経口投与によるものに近いたため、経口投与による試験成績で評価可能であると考えられたことから、静脈内投与による生殖発生毒性試験は実施していない。

ラットの受胎能及び一般生殖試験^{61)、62)}では、アジスロマイシンを10、20、30mg/kg経口投与した結果、20、30mg/kgで受胎能の軽度低下がみられたが、交尾率などには影響は認められなかった。胎児及び出生児では、いずれの投与群においても、薬物投与による影響はみられなかった。

15.2.2 ラット及びイヌでの反復投与毒性試験において、肝及びその他の臓器の細胞質内に薬物-リン脂質複合体によるとみられるリン脂質空胞が認められた。

このリン脂質空胞と組織内薬物濃度との関連性を検討した結果^{39)、54)、110)、111)、112)}

- ① ラット200mg/kg又はイヌ30mg/kgの5日間投与で、ラットでは約500µg/g（肝臓）、イヌでは400（リンパ球）～470（肝臓）µg/gと高用量を反復投与した場合に、リン脂質空胞が認められた。
- ② このリン脂質空胞形成には肝組織、リンパ球内リン脂質量の変動は伴っていない。
- ③ これらの脂質空胞は休薬により消失する可逆性の変化であった。
- ④ 類薬エリスロマイシンとのイヌでの比較試験において、エリスロマイシンでは肝、リンパ球内薬物濃度がアジスロマイシンよりも低い、リン脂質空胞は認められた。
- ⑤ ヒトでは血清・尿・リンパ球内のリン脂質量に変動はなく、リンパ球内に脂質空胞は認められなかった。

これらの成績から、ラット、イヌでみられたリン脂質空胞は、ヒトでの臨床用量における組織内濃度に比べて約10倍高い組織内濃度で発現すると考えられることから、このリン脂質空胞がヒトで発現する可能性は低いと判断される。なお、リン脂質空胞は、他のマクロライド系抗菌薬¹¹³⁾や三環系抗うつ薬¹¹⁴⁾などの、親水性と脂質親和性を併せ持つ薬物を、動物に反復投与した場合に発現することが報告されている。

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」参照)

(2) 安全性薬理試験^{115)、116)}

アジスロマイシンの一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等を用いて検討した。

1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
一般症状	多次元観察法	マウス	経口	100mg/kg：作用なし 300mg/kg：群居せず、耳介反射 痛覚反射消失（1/5例） 1000mg/kg：作用なし
自発運動	回転かご法	マウス	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
睡眠延長作用	ヘキソバルビタール睡眠	マウス	経口	100、300、1000mg/kg：作用なし
抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
	ペンテトラゾール痙攣	マウス	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
	ストリキニーネ痙攣	マウス	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
鎮痛作用	酢酸ライシリング法	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし 1000mg/kg：抑制傾向
協調運動	回転棒法	マウス	経口	100、300、1000mg/kg：作用なし
懸垂能	懸垂法	マウス	経口	100、300、1000mg/kg：作用なし
体温	正常体温	ラット	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
条件回避反応	音一電気刺激	ラット	経口	100、300、1000mg/kg：作用なし

2) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
血圧、心拍数 心電図	覚醒下	イヌ	経口	10mg/kg：作用なし 80mg/kg：一過性の血圧上昇 心拍数増大
呼吸、血圧 心拍数、心電図 大腿動脈血流量	麻酔下	イヌ	十二指腸内	10mg/kg：作用なし 40mg/kg：一過性の軽度血圧上昇 心拍数及び血流量増加 80mg/kg：一過性の軽度血圧上昇 心拍数増加 呼吸数増加又は減少 (各 1/3 例) 血流量増加又は減少 (各 1/3 例)
血圧上昇に 及ぼす影響	総頸動脈閉塞 ノルエピネフリン	イヌ イヌ	静脈内 静脈内	10mg/kg：作用なし 10mg/kg：作用なし
血圧下降に 及ぼす影響	アセチルコリン ヒスタミン イソプロテレノール	イヌ イヌ イヌ	静脈内 静脈内 静脈内	10mg/kg：作用なし 10mg/kg：作用なし 10mg/kg：作用なし
呼吸	PO ₂ 、PCO ₂ 、pH	ラット	経口	80mg/kg：作用なし
摘出右心房	収縮力 拍動数	モルモット モルモット	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし

注) 10⁻⁸、10⁻⁵mol/L はそれぞれ 7.85×10⁻⁹、7.85×10⁻⁶g/mL に相当。

3) 自律神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
胃液分泌	胃液量、酸度	ラット	十二指腸内	100mg/kg：作用なし 300、500mg/kg：胃液量及び酸分泌量減少
胆汁分泌	胆汁量	ラット	十二指腸内	100、300、500mg/kg：作用なし
小腸輸送能	炭末輸送	マウス	経口	100、300mg/kg：作用なし 500mg/kg：抑制

4) 摘出平滑筋に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
摘出大動脈	ノルエピネフリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出腸管	自動運動	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出回腸	アセチルコリン収縮 ヒスタミン収縮 セロトニン収縮 塩化バリウム収縮	モルモット モルモット モルモット モルモット	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i> <i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出気管	アセチルコリン収縮 静止時張力	モルモット モルモット	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出輸精管	エピネフリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出子宮自動運動 (非妊娠及び妊娠子宮)	収縮力 収縮頻度	ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし

注) 10⁻⁹、10⁻⁸、10⁻⁵mol/L はそれぞれ 7.85×10⁻¹⁰、7.85×10⁻⁹、7.85×10⁻⁶g/mL に相当。

5) 体性神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
神経-筋伝達	坐骨神経-腓腹筋	ラット	十二指腸内	100、300、500mg/kg：作用なし

6) 水及び電解質代謝に対する作用

方法	動物	投与経路	試験成績
尿量 (24時間値)	ラット	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
尿中電解質 (24時間値)	ラット	経口	100、300mg/kg：作用なし 500mg/kg：Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄増加傾向

7) 血液系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
血液凝固系に及ぼす影響	プロトロンビン時間	ラット	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
血小板凝集に及ぼす影響	ADP凝集	ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
	コラーゲン凝集	ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁶ mol/L：作用なし

注) 10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵mol/Lはそれぞれ7.85×10⁻⁹、7.85×10⁻⁸、7.85×10⁻⁷、7.85×10⁻⁶g/mLに相当。

8) 血糖値に及ぼす影響

方法	動物	投与経路	試験成績
血糖	ラット	経口	100、300、500mg/kg：作用なし

9) 受容体結合能

方法	動物	投与経路	試験成績
競合的結合阻害試験 (α ₁ 、α ₂ 、β ₁ 、β ₂ 、β ₃ 、ドパミンD ₂ 、アデノシンA ₁ 、セロトニン5-HT _{1A} 、5-HT ₂ 、ヒスタミンH ₁ 、ムスカリンM ₁ 、M ₂ 、M ₃ 、M ₄ 、M ₅ 、オピオイドμ、GABA _A)	ウシ脳膜標品	<i>in vitro</i>	受容体親和性ほとんどなし (IC ₅₀ >10 ⁻⁵ mol/L)

注) 10⁻⁵mol/Lは、7.85×10⁻⁶g/mLに相当。

(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（マウス、ラット、イヌ）^{117)、118)、119)}

動物種 /系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別及び 一群の 動物数	最大 非致死量 (mg/kg)	概略の 致死量 (mg/kg)	特記すべき所見
CD-1 系 マウス	腹腔内 (2%生理食塩水 懸濁液)	100、200、400、 600、800、1000	雄 4 匹 ^{a)}	200	400	100～400：着色尿（濃黄色） 200～400：円背歩行 ≥200：自発運動量の減少、 呼吸数の減少 400：閉眼 ≥400：衰弱、虚脱、死亡例 の発生 ≥600：死亡前の強直性痙 攣、正向反射の消失、呼 吸困難
SD 系 ラット	腹腔内 (10%生理食塩水 懸濁液)	500、900、1200、 1500、2000	雄 5 匹	500	900	≥500：自発運動量の減少、 呼吸数の減少、円背歩行 ≥900：死亡例の発生 1200：死亡前の強直性痙 攣 ≥1200：衰弱 2000：死亡前の強直性痙 攣、虚脱、蒼白、正向反 射の消失、呼吸困難
ビーグル犬	静脈内 (注射用滅菌水)	0、10、20	雌雄 各 3 匹	20	>20	死亡例なし 20：嘔吐及び軟便

a) 100mg/kg 群のみ 3 例。

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット1ヵ月毒性試験（経口、静脈内）

ラットに5、10及び20mg/kg/日を1ヵ月間静脈内投与した結果、10mg/kg/日以上で胆管及び注射部位にリン脂質空胞形成がみられた。軽微な血管周囲の肉芽腫性炎症が注射部位にみられたが、その他の毒性所見は認められなかった。無毒性量は20mg/kg/日と考えられた。

また、ラットに50～200mg/kg/日で1ヵ月間経口投与した試験では、100mg/kg/日以上でSGOT・SGPTの上昇、肝細胞の単細胞壊死、肝細胞・胆管粘膜・腸間膜リンパ節などの細胞質内でのリン脂質空胞形成がみられている。無毒性量は50mg/kg/日と考えられた。

2) イヌ1ヵ月毒性試験（経口、静脈内）¹¹⁹⁾

イヌに5、10及び20mg/kg/日を1ヵ月間静脈内投与した結果、10mg/kg/日以上で胆管に、20mg/kg/日で胆嚢・腸間膜リンパ節・扁桃腺にリン脂質空胞形成がみられた。20mg/kg/日で血清酵素の上昇が認められた。無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。

また、25～100mg/kg/日で1ヵ月間経口投与した試験では、軟便、嘔吐及びSGOT・SGPT・ALP・ γ -GTPの上昇、肝実重量・比体重値の増加がみられており、腎臓・脾臓・胆嚢・腸間膜リンパ節・肝細胞などにリン脂質空胞が認められている。無毒性量は50mg/kg/日と考えられた。

3) 幼若ラット経口18日間毒性試験¹²⁰⁾

生後4日齢のLong-Evans系幼若ラット（雌雄）にアジスロマイシン30、70、140mg/kgを1日1回、18日間経口投与した結果、140mg/kg群で一部組織の細胞質内に脂質空胞形成が認められたが、30日間休薬により回復性が確認された。無毒性量は140mg/kg/日と推定された。

4) 幼若イヌ経口1ヵ月毒性試験¹⁰⁴⁾

生後3～5日齢のビーグル犬（雌雄）にアジスロマイシン10、30、60mg/kgを1日1回、1ヵ月間経口投与した結果、投与群で一部組織の細胞質内に脂質空胞がみられた。無毒性量は60mg/kg/日と推定された。

5) ラット経口6ヵ月毒性試験¹⁰⁵⁾

8週齢のLong-Evans系ラット（雌雄）にアジスロマイシン10、20（連日投与）、40（間欠投与）mg/kgを1日1回、6ヵ月間経口投与した結果、薬物投与に関連した変化は認められなかった。無毒性量は20mg/kg/日（連日投与）、40mg/kg（間欠投与）と推定された。

6) イヌ経口6ヵ月毒性試験^{106)、107)、108)}

8ヵ月齢のビーグル犬（雌雄）にアジスロマイシン10、20、30mg/kgを1日1回、6ヵ月間経口投与した結果、40mg/kg群で軟便、嘔吐が時折みられ、SGPTの軽度上昇、細胞質内に脂質空胞形成が認められたが、40mg/kg群で6ヵ月間投与後2～7ヵ月休薬した例ではこれらの変化はほとんどが認められず、回復性が確認された。20mg/kg群では軟便、嘔吐がみられ、8例中6例に一時的な体重減少ないし6ヵ月後の少数例にわずかな体重低下が認められた。連日投与における無毒性量は10mg/kg/日と推定された。また、30、40、100mg/kgを6ヵ月間間欠投与した場合、100mg/kgでは上記の諸変化及び眼底の光反射性の低下がみられた。間欠投与における無毒性量は40mg/kgと推定された。

(3) 遺伝毒性試験¹²¹⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験を行った結果、いずれも陰性でアジスロマイシンに変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

変異原性試験が陰性であったこと、反復投与毒性試験において進行性の前がん病変がみられていないこと、並びに類薬では発がん性試験が行われていないこと、本薬の通常の臨床使用期間は経口剤のフォローアップを含めて最長 10 日間と短期間であることを考慮した結果、がん原性試験は不必要と判断し、実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

アジスロマイシンの経口投与による生殖発生毒性として、以下の報告がある。静脈内投与による生殖発生毒性については、血漿中薬物濃度推移が急速静脈内投与よりも臨床適用時のそれに近い経口投与による試験で評価可能と考えられたことから、静脈内投与による生殖発生毒性試験は実施しなかった。

1) ラット受胎能及び一般生殖能試験^{61)、62)}

Long-Evans 系ラット（雌雄）にアジスロマイシン 10、20、30mg/kg を経口投与し、親動物、胎児及び出生児に及ぼす影響について検討した結果、20 及び 30mg/kg で受胎率の軽度低下がみられたが、交尾率などには影響は認められなかった。胎児及び出生児ではいずれの群にも薬物投与による影響はみられなかった。無毒性量は親動物で 10mg/kg/日、胎児及び出生児では 20mg/kg/日と推定された。

2) ラット受胎能及び一般生殖能試験（追加試験）⁶²⁾

受胎率の軽度低下が親ラットの雌雄どちらへの影響が反映しているかについて Long-Evans 系ラットにアジスロマイシン 30mg/kg を、雄又は雌の片方に経口投与した群を設けて比較検討した結果、雄又は雌の一方に投与した群の受胎率に差はみられず、雌雄ともに投与した場合のみに受胎率の低下が認められた。

3) 胎児の器官形成期投与試験^{34)、63)、64)}

胎児器官形成期投与試験において、SD 系妊娠ラット及び ICR 系妊娠マウスでは 50、100、200mg/kg、日本白色種妊娠ウサギでは 10、20、40mg/kg を経口投与した結果、ラットでは 100mg/kg 以上の群で母体体重の軽度増加抑制、胎児の軽度化骨遅延がみられたが、催奇形作用及び胎児致死作用はみられなかった。マウスでは高用量の 200mg/kg においても母体及び胎児に対して薬物投与による影響は認められなかった。ウサギでは 10mg/kg 以上の群で母体体重の軽度増加抑制、摂餌量減少がみられたが、催奇形作用など胎児への影響は認められなかった。胎児での無毒性量はラット 50mg/kg/日、マウス 200mg/kg/日、ウサギ 40mg/kg/日とみなされた。

4) ラット周産期及び授乳期投与試験⁶⁵⁾

SD 系妊娠ラットにアジスロマイシン 50、100、200mg/kg を経口投与し、母体及び出生児に及ぼす影響について検討した結果、100mg/kg 以上で出生児に軽度の発育遅延がみられたが、母体には薬物投与による影響は認められなかった。無毒性量は母体 200mg/kg/日、出生児 50mg/kg/日とみなされた。

5) ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験⁶⁶⁾

SD 系妊娠ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験 (ICH Study2) では 50、200mg/kg を経口投与した結果、200mg/kg で母体の軽度な体重増加抑制、摂餌量減少、出生児の生存率低下、体重低下、軽度な発育遅延が認められた。母体、出生児とも無毒性量は 50mg/kg/日とみなされた。

(6) 局所刺激性試験¹²²⁾

NZW 系ウサギ雌雄各 3 例に、アジスロマイシンの生理食塩水溶液 (10mg/mL) を左耳の耳介静脈に 1mL/kg (10mg/kg)、急速静脈内投与し (投与速度 0.14~0.31mL/sec)、同一個体の右耳の耳介静脈には同様に生理食塩液を投与し、急性血管刺激性について検討した結果、一般状態及び耳の変色、発赤及び浮腫などいずれの所見も左耳と右耳との差異はほとんどみられなかった。また、全身性の忍容性に影響がみられた個体はなかった。急性血管刺激性試験において、アジスロマイシンは血管刺激性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁶⁰⁾

モルモット全身性アナフィラキシー試験、マウス IgE 型抗体産生試験、感作ウサギ血清による PCA 反応及び間接赤血球凝集反応を行い、アジスロマイシンの抗原性を評価した結果、いずれの反応も陰性で、アジスロマイシンに抗原性は認められなかった。

2) 聴覚毒性¹²³⁾

6 週齢の Sprague-Dawley 系雌ラットにアジスロマイシン 50、100mg/kg を 1 日 1 回、4 週間経口投与し、聴覚に及ぼす影響について検討した結果、聴覚機能及び内耳の病理組織学的検査に異常は認められなかった。

3) 視覚毒性¹²⁴⁾

ラットに 10~200mg/kg を 1~6 ヶ月間経口投与した試験では眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査に異常は認められなかった。先天性タペツム欠損ビーグル犬及びタペツム非欠損ビーグル犬にアジスロマイシン 100mg/kg を 1 ヶ月間経口投与して視覚毒性を検討した結果、眼底タペツム部の光反射性の低下はタペツム部に限局されたもので、タペツム欠損イヌの網膜への影響はみられなかった。

4) 依存性

アジスロマイシンは薬理学的に中枢神経作用はなく、また、抗菌薬は長期間投与される薬物には属さないことから、依存性試験は実施しなかった。

5) その他の毒性試験¹²⁵⁾

ヒト血液ならびにヒト血清及び血漿を用いた *in vitro* 試験において、アジスロマイシンによる溶血性、血清及び血漿適合性への影響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：ジスロマック点滴静注用 500mg 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：アジスロマイシン水和物

2. 有効期間

有効期間：3年（最終年月をラベル・外箱等に記載）

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：無し

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ジスロマック錠 250mg、細粒小児用 10%、カプセル小児用 100mg、錠 600mg

（有効成分は同一であるが、規格により適応は異なる。）

同 効 薬：クラリスロマイシン、レボフロキサシン、ミノサイクリン塩酸塩、ロキシスロマイシン、
エリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン酢酸エステル

7. 国際誕生年月日

1991年4月4日（米国）

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

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジスロマック 点滴静注用 500mg	2011年7月1日	22300AMX00615	2011年9月12日	2011年12月7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

効能又は効果追加年月日：2012年6月22日

<適応菌種>

淋菌、プレボテラ属

<適応症>

骨盤内炎症性疾患

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2018年9月5日

再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

6年：2011年7月1日～2017年6月30日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジスロマック点滴 静注用500mg	6149400D1021	6149400D1021	120857301	622085701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本感染症学会. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008 :
日本性感染症学会誌 19(1) supplement : 57-61, 2008 [L20090108001]
- 2) 野口 靖之ほか : PID (骨盤内炎症性疾患) 産婦人科治療 84 : 986-993, 2002 [L20120418125]
- 3) 社内資料 : 日本人健康成人におけるアジスロマイシン注射剤 500mg 単回投与
および反復投与時の薬物動態 (2011年7月1日承認、CTD2.7.2.2.1) [L20110309009]
- 4) 社内資料 : 市中肺炎に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の
非対照試験 [L20110309006]
- 5) 社内資料 : 骨盤内炎症性疾患に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の
非対照試験 (2012年6月22日承認、CTD2.7.6 (A0661192 試験)) [L20111117014]
- 6) 社内資料 : 市中肺炎に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の比較試験
(2011年7月1日承認、CTD2.7.6 (93-CE33-0618 試験)) [L20110309007]
- 7) 社内資料 : 注射部位に対する忍容性 [L20110512113]
- 8) 社内資料 : 消化管に対する忍容性 [L20110512114]
- 9) 社内資料 : 消化管に対する忍容性(外国人データ) [L20110512115]
- 10) Matsubara, K. et al. : J Infect Chemother 15 : 380-383, 2009
(PMID : 20012728) [L20100120036]
- 11) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1987 ; 31 (12) :
1939-1947 (PMID : 2449865) [L19981005010]
- 12) 松永 敏幸ほか : 日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl.6) : 68-83
(PMID : 2449865) [L19990122001]
- 13) 加藤 直樹ほか : 日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl.6) : 31-39 [L19990308153]
- 14) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1994 ; 38 (10) :
2296-2299 (PMID : 7840560) [L19980916012]
- 15) 社内資料 : 国内臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性 [L20110412011]
- 16) 小川 美保ほか : Pharma Medica. 2006 ; 24(3) : 109-119 [L20060405046]
- 17) 永山 在明 : 日本化学療法学会雑誌 53(4) : 274-276, 2005 [L20050607134]
- 18) Mikamo, H et al. : Chemotherapy. 2003 ; 49(1-2) : 62-65 (PMID : 12714813)
[L20040108085]
- 19) Kuriyama, T. et al. : Oral Microbiol Immunol. 2007 ; 22(4) : 285-288
(PMID : 17600542) [L20070823091]
- 20) 金子 明寛 : 日本口腔外科学会雑誌. 2010 ; 56(10) : 546-552 [L20101208189]
- 21) Waites, KB et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53(5) :
2139-2141 (PMID : 19258276) [L20090511156]
- 22) Hamasuna, R. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53(11) :
4938-4939 (PMID : 19738019) [L20091026131]
- 23) Roblin, P. M. et al. : Antimicrob Agents Chemother 54(3) : 1358-1359,
2010 (PMID : 20038627) [L20100303134]
- 24) Choi, GE et al. : Korean J Lab Med. 2010 ; 30 : 28-33 (PMID: 20197719)
[L20110414066]
- 25) Dunbar, L. M. et al. : Clin Microbiol Infect 13(7) : 743-746, 2007
(PMID : 17403130) [L20110425002]
- 26) 栗原 京子ほか : 日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl.6) : 24-30 [L19990308154]
- 27) 長島 正人ほか : 日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl.6) : 8-23 [L19981005042]
- 28) 西野 武志ほか : 日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl.6) : 40-54 [L19990308152]
- 29) 松永 敏幸ほか : 日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl.6) : 95-99 [L19990308148]

- 30) Girard, D. et al. : J Antimicrob Chemother 56 (2) : 365-371, 2005 (PMID : 16002421) [L20050915040]
- 31) 社内資料：ラットにおける組織および血中濃度 [L20000216017]
- 32) 社内資料：母集団解析 [L20110512116]
- 33) 社内資料：経口投与時の点滴静注時に対するバイオアベイラビリティ [L20110412008]
- 34) 社内資料：ラット胎児器官形成期投与試験 [L20000216040]
- 35) Kelsey, J. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1994 ; 170 (5-1) : 1375-1376 (PMID : 8178871) [L19990226027]
- 36) Salman, S. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; 60 (3) : 1592-1599 (PMID : 26711756) [L20160307216]
- 37) Sutton, AL. et al. : Am J Obstet Gynecol. 2015 ; 212 (6) : 812. e1-e6 (PMID : 25595580) [L20150616120]
- 38) 武藤 秀弥ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 110-121, 1995 [L19990308111]
- 39) 社内資料：脳脊髄液中の存在を確認するため、および末梢血リンパ球のリン脂質蓄積を調べるための第 I 相反投与試験 [L20000216053]
- 40) Morris, D. L. et al. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10 : 859-861, 1991 (PMID : 1662633) [L19981009029]
- 41) Rodvold, K. A. et al. : Antimicrob Agents Chemother 47 : 2450-2457, 2003 (PMID : 12878504) [L20031016112]
- 42) Liu, P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 51(1) : 103-109, 2007 (PMID : 17060516) [L20070305063]
- 43) 松田 静治ほか：日本科学療法学会雑誌 43(Suppl 6) : 299-312, 1995 [L19990219047]
- 44) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl. E) : 39-50, 1993 (PMID : 8396095) [L19981009048]
- 45) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother. 1990 ; 25 (Suppl. A) : 73-82 (PMID : 2154441) [L19981006040]
- 46) Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 (11) : 2577-2581 (PMID : 8913468) [L19970513016]
- 47) 社内資料：ラットにおける放射能濃度 [L20110512117]
- 48) Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1989 ; 33 (3) : 277-282 (PMID : 2543276) [L19980911010]
- 49) Retsema, J. A. et al. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl. E) : 5-16, 1993 (PMID : 8396096) [L19980910035]
- 50) 横山 秀一ほか：日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl. 6) : 122-126 [L19990308147]
- 51) 社内資料：ヒトにおける尿及び胆汁中代謝物の検討 (2000年3月10日承認、申請資料概要へ. 3.1.3) [L20000216018]
- 52) Wang, R. W. et al. : Drug Metab Dispos 25 (4) : 502-507, 1997 (PMID : 9107550) [L20000216057]
- 53) 社内資料：主要代謝物及び類縁物質の抗菌活性 [L20000216020]
- 54) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl. 6) : 139-163 (2000年3月10日承認、申請資料概要へ. 3.1.3) [L19981023009]
- 55) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl. 6) : 186-192 [L19990308144]
- 56) Höffler, D. et al. : Infection. 1995 ; 23 (6) : 356-361 (PMID : 8655206) [L19981012081]
- 57) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother. 1993 ; 31 (Suppl. E) : 57-63 (PMID : 8396098) [L19980922044]
- 58) 社内資料：日本人健康成人における単回投与時の薬物動態 [L20081024011]
- 59) 社内資料：日本人高齢者における薬物動態 [L20081024007]
- 60) 社内資料：Azithromycin の抗原性試験 [L20000216045]

- 61) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖能試験（2000年3月10日承認、申請資料概要二.3.1） [L20000216038]
- 62) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216039]
- 63) 社内資料：マウス胎児器官形成期投与試験 [L20000216041]
- 64) 社内資料：ウサギ胎児器官形成期投与試験 [L20000216042]
- 65) 社内資料：ラット周産期及び授乳期投与試験 [L20000216043]
- 66) 社内資料：ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験 [L20000216044]
- 67) Coates, P. et al. : Eur J Clin Microb Infect Dis 10(10) : 850-852, 1991 (PMID : 1662630) [L19980922034]
- 68) Lane, G. et al. : Ann Pharmacother. 1996 ; 30(7/8) : 884-885 (PMID : 8826581) [L19980925042]
- 69) Woltdvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother. 1998 ; 32(2) : 269-270 (PMID : 9496419) [L19980924044]
- 70) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用（2000年3月10日承認、申請資料概要へ.3.1.4） [L20000216021]
- 71) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40(12-2) : 1522-1527 (PMID : 11185676) [L20001215065]
- 72) Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2009 ; 86 (4) : 383-386 (PMID : 19606089) [L20090928014]
- 73) 越前 宏俊：治療 76 (9) : 2239-2244, 1994 [L19990520002]
- 74) Amacher, D. E. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 35 (6) : 1186-1190, 1991 (PMID : 1656856) [L19990301110]
- 75) 社内資料：テオフィリンの血漿中濃度プロファイルに及ぼす影響を検討するためのプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験 [L20000216022]
- 76) Honig, P. K. et al. : Drug Invest. 7 (3) : 148-156, 1994 [L19980929037]
- 77) Zimmermann, T. et al. : Drug Res. 46 (2) : 213-217, 1996 (PMID : 8720318) [L19981012075]
- 78) 社内資料：カルバマゼピンの薬物動態に対する影響 [L20000216024]
- 79) 社内資料：メチルプレドニゾロンの薬物動態に対する影響 [L20000216025]
- 80) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 81) 秋山 一男：今日の治療指針 医学書院 多賀須 幸男 監修 44 : 499-500, 2002 [L20020408023]
- 82) Roujeau, J. C. et al. : New Engl. J. Med. 331 (19) : 1272-1285, 1994 (PMID : 7794310) [L20020408021]
- 83) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性汎発性発疹性膿疱症
- 84) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：142-144, 1997 [L19980518009]
- 85) Pursnani, A. et al. : Ann Intern Med 150 (3) : 225-226, 2009 (PMID : 19189924) [L20090217071]
- 86) Bauer, K. A. et al. : Pediatr Dermatol 28 (6) : 741-743, 2011 (PMID : 22010986) [L20111208202]
- 87) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：49, 1997 [L20020617267]
- 88) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：58, 1997 [L20011010014]
- 89) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：110, 1997 (2011年7月1日承認、CTD2.7.6 (A0661191 試験)) [L20110809006]
- 90) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：46-48, 1997 [L20011218046]

- 91) 社内資料：静注の反復投与における単盲検プラセボ対照試験
(安全性、忍容性、薬物動態) [L20110517092]
- 92) Tilelli, J. A. et al. : Pharmacotherapy 26 : 147-150, 2006
(PMID : 16506357) [L20060308153]
- 93) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第 1 版
薬業時報社：158-161, 1997 [L20030425050]
- 94) 矢野 捷介ほか：臨床成人病 29 (11) : 1567-1576, 1999 [L49990081852]
- 95) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第 1 版
薬業時報社：79-81, 1997 [L20030425047]
- 96) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第 1 版
薬業時報社：192-195, 1997 [L39990102323]
- 97) 佐藤 信範ほか：厚生科学省研究費補助金 医薬安全総合研究事業各種薬剤
による横紋筋融解症の発生機序に関する研究 平成 12 年度総括研究報告書
：22-26, 2001 [L20040901071]
- 98) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第 1 版
薬業時報社：29-31, 1997 [L20040413053]
- 99) 社内資料：静注の反復投与の注射液濃度の影響 [L20110517093]
- 100) Wallace, M. R. et al. : Lancet 343 (8891) : 241, 1994 (PMID : 7904701)
[L19990217090]
- 101) Tseng, A. L. et al. : Clin Infect Dis 24 (1) : 76-77, 1997
(PMID : 8994766) [L19970519002]
- 102) Shiaw-Huei, E. L. et al. : Am J Health-Syst Pharm 56 (4) : 380-383,
1999 (PMID : 10690220) [L19990602009]
- 103) 社内資料：製剤の安定性 [L20110412015]
- 104) 社内資料：イヌ経口 1 ヶ月毒性試験 (2000 年 3 月 10 日承認、
申請資料概要二. 2. 2) [L20000216031]
- 105) 社内資料：ラット経口 6 ヶ月毒性試験 (2000 年 3 月 10 日承認、
申請資料概要二. 2. 3) [L20000216034]
- 106) 社内資料：イヌ経口 6 ヶ月毒性試験 (2000 年 3 月 10 日承認、
申請資料概要二. 2. 4. 1) [L20000216035]
- 107) 社内資料：イヌ経口 6 ヶ月毒性試験及び回復性試験 (2000 年 3 月 10 日承認、
申請資料概要二. 2. 4. 2) [L20000216036]
- 108) 社内資料：イヌ経口 6 ヶ月毒性試験 (間欠投与) 及び回復性試験
(2000 年 3 月 10 日承認、申請資料概要二. 2. 4. 3) [L20000216037]
- 109) 社内資料：ラット経口 1 ヶ月毒性試験 (2000 年 3 月 10 日承認、
申請資料概要二. 2. 1) [L20000216030]
- 110) 社内資料：ラット、イヌでのリン脂質空胞に関する試験 [L20000216049]
- 111) 社内資料：健常成人における連続投与時の安全性の検討ー血清中および
尿中のリン脂質濃度の変動を中心にー [L20000216052]
- 112) 社内資料：ヒト末梢血リンパ球における電子顕微鏡像 [L20000216054]
- 113) Gray, J. E. et al. : Toxicol Appl Pharmacol 19 (2) : 217-233, 1971
(PMID : 4328315) [L20000128015]
- 114) Lüllmann, H. et al. : Biochem Pharmacol 27(8) : 1103-1108, 1978
(PMID : 358990) [L20000128014]
- 115) 山中 教造ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6) : 127-138, 1995 [L19990308146]
- 116) 社内資料：一般薬理試験 [L20000216027]
- 117) 社内資料：マウス及びラットにおける急性毒性試験 [L20000216028]
- 118) 社内資料：イヌ、幼若ラット及び幼若イヌにおける急性毒性試験 [L20000216029]
- 119) 社内資料：マウス、ラット単回投与毒性試験、ラット、
イヌ反復投与毒性試験 [L20110412012]

120) 社内資料：幼若ラット経口亜急性毒性試験	[L20000216032]
121) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験	[L20000216046]
122) 社内資料：ウサギ局所刺激性試験	[L20110412013]
123) 社内資料：ラット聴覚毒性試験	[L20000216047]
124) 社内資料：イヌ視覚毒性試験	[L20000216048]
125) 社内資料： <i>in vitro</i> 溶血及び適合性試験	[L20110412014]
126) 社内資料：配合変化試験	[L20111109001]

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

アジスロマイシンの剤型には、静脈注射用製剤、カプセル剤、錠剤、細粒剤、経口懸濁剤があり、本邦では、点滴静注用製剤、カプセル剤、錠剤、細粒剤が販売されている。アジスロマイシン注射剤は、米国において1997年1月30日に承認されて以来、2020年6月現在、世界58の国と地域で承認されている。主要国におけるアジスロマイシン注射剤の承認状況を表1に示した。

また、アジスロマイシン注射剤の米国、イタリアの添付文書から効能又は効果、用法及び用量等を抜粋し、一覧表として表2に示した。

表1 アジスロマイシン注射剤の主要国における承認状況（2020年6月現在）

地域	国名	承認年月日	販売名	適応
北米	米国	1997/01/30	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	カナダ	1999/04/15	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
欧州	ドイツ	2004/06/16	Zithromax IV	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	イタリア	2001/11/12	Zitromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	ポルトガル	2001/01/24	Zithromax IV	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	スペイン	2002/06/12	Zitromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患（他の一般的に使用される抗生物質の使用が推奨されない場合）
アジア	中華人民共和国	2007/04/27	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	韓国	2001/07/12	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	香港	1999/11/03	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	シンガポール	2002/08/29	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患

表2 米国、イタリアにおける効能又は効果、用法及び用量

国名	効能又は効果	用法及び用量
米国	<p><i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> 又は <i>Streptococcus pneumoniae</i> による市中肺炎のため初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> 又は <i>Mycoplasma hominis</i> による骨盤内炎症性疾患のため初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。嫌気性菌が感染の原因菌として疑われる場合は、抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬を ZITHROMAX と併用すること。</p>	<p>適応菌種による市中肺炎の治療におけるZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）の成人の推奨用量は、500mg 1日1回静脈内投与を2日以上行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン500mg 1日1回の経口投与を行い（250mg錠を2錠投与）、全投与期間が7～10日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。</p> <p>適応菌種による骨盤内炎症性疾患の治療におけるZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）の成人の推奨用量は、500mg 1日1回静脈内投与を1日又は2日間行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン250mg 1日1回の経口投与を行い（250mg錠）、全投与期間が7日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。嫌気性菌が感染の原因菌として疑われる場合は、抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬を ZITHROMAX と併用すること。</p>

国名	効能又は効果	用法及び用量
イタリア	<p>ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）は、<i>Legionella Pneumophila</i> などの感受性菌による市中肺炎の初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。</p> <p>ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）は、感受性菌による骨盤内炎症性疾患の初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。</p>	<p>本文書に記載した原因菌による市中肺炎を起こした成人患者の治療におけるZITROMAX点滴静注用（凍結乾燥品）の推奨用量は、500mg 1日1回静脈内投与を2日以上行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン500mg 1日1回の経口投与を行い、全投与期間が7～10日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。</p> <p>本文書に記載した原因菌による骨盤内炎症性疾患を有する成人患者の治療における ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）の推奨用量は、500mg 1日1回静脈内投与を1日又は2日間行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 250mg 1日1回の経口投与を行い、全投与期間が7日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。</p>

本邦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、外国での承認内容と異なる部分がある。

【4. 効能又は効果】

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

肺炎、骨盤内炎症性疾患

【6. 用法及び用量】

成人にはアジスロマイシンとして500mg（力価）を1日1回、2時間かけて点滴静注する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

- 7.1 本剤の投与期間として5日間を超える投与経験は少ないことから、投与期間が5日を超える場合は、経過観察を十分行うこと。
- 7.2 臨床症状の改善など経口投与可能と医師が判断した場合は、アジスロマイシン錠に切り替えることができる。本剤からアジスロマイシン錠へ切り替え、総投与期間が10日を超える場合は、経過観察を十分行うこと。（「V-5. 臨床成績」の項参照）

〈肺炎〉

- 7.3 アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠に切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠500mg（力価）を1日1回投与に切り替え、本剤の投与期間は2～5日間、総投与期間は合計7～10日間で実施され、総投与期間として10日間を超える投与経験は少ない。（「V-5. 臨床成績」の項参照）

〈骨盤内炎症性疾患〉

- 7.4 アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠に切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠250mg（力価）を1日1回投与に切り替え、本剤の投与期間は1～2日間、総投与期間は合計7日間で実施され、総投与期間として7日間を超える投与経験はない。（「V-5. 臨床成績」の項参照）

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国 (米国添付文書)、オーストラリア分類とは異なる。

【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。

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。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

出典	内容
米国の添付文書 (2022年1月)	<p>Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Available data from published literature and postmarketing experience over several decades with azithromycin use in pregnant women have not identified any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes.</p> <p>Developmental toxicity studies with azithromycin in rats, mice, and rabbits showed no drug-induced fetal malformations at doses up to 4, 2, and 2 times, respectively, an adult human daily dose of 500 mg based on body surface area. Decreased viability and delayed development were observed in the offspring of pregnant rats administered azithromycin from day 6 of pregnancy through weaning at a dose equivalent to 4 times an adult human daily dose of 500 mg based on body surface area.</p> <p>The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Human Data</i></p> <p>Available data from published observational studies, case series, and case reports over several decades do not suggest an increased risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes with azithromycin use in pregnant women. Limitations of these data include the lack of randomization and inability to control for confounders such as underlying maternal disease and maternal use of concomitant medications.</p> <p>Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Azithromycin is present in human milk. Non-serious adverse reactions have been reported in breastfed infants after maternal administration of azithromycin (see Clinical Considerations). There are no available data on the effects of azithromycin on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZITHROMAX and any potential</p>

	<p>adverse effects on the breastfed infant from ZITHROMAX or from the underlying maternal condition</p> <p>Clinical Considerations Advise women to monitor the breastfed infant for diarrhea, vomiting, or rash.</p> <p><u>Data</u> Azithromycin breastmilk concentrations were measured in 20 women after receiving a single 2 g oral dose of azithromycin during labor. Breastmilk samples collected on days 3 and 6 postpartum as well as 2 and 4 weeks postpartum revealed the presence of azithromycin in breastmilk up to 4 weeks after dosing. In another study, a single dose of azithromycin 500 mg was administered intravenously to 8 women prior to incision for cesarean section. Breastmilk (colostrum) samples obtained between 12 and 48 hours after dosing revealed that azithromycin persisted in breastmilk up to 48 hours.</p>
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>分類：B1（2019年6月）</p> <p><参考：分類の概要> B1：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における 9. 特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年1月)	Pediatric Use Safety and effectiveness of azithromycin for injection in children or adolescents under 16 years have not been established. In controlled clinical studies, azithromycin has been administered to pediatric patients (age 6 months to 16 years) by the oral route. For information regarding the use of ZITHROMAX (azithromycin for oral suspension) in the treatment of pediatric patients, of the prescribing information for ZITHROMAX (azithromycin for oral suspension) 100 mg/5 mL and 200 mg/5 mL bottles.

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

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

配合変化

ジスロマック点滴静注用 500mg と輸液又は注射剤との配合変化について検討した結果を以下に示す。

1. 本邦で汎用されている輸液（15 種類）を選択して試験を実施した。

（試験方法）

試験溶液の調製：ジスロマック点滴静注用 500mg を注射用水 4.8mL で溶解して得られた 100mg/mL の溶液を 30℃で約 24 時間保存した後、各種輸液でアジスロマイシン濃度 1mg/mL に希釈し、試験溶液とした。

配合試験：試験溶液調製直後及び 30℃で 24 時間保存後、又は試験溶液調製直後、5℃で 24 及び 72 時間保存後以下の試験項目につき試験し、評価した。

試験項目：性状（外観）、浸透圧（試験開始時のみ）、pH、純度試験（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子、アジスロマイシン含量

（試験結果の概要）

希釈直後の全 15 種の試験溶液において性状（外観）、純度（類縁物質）、不溶性異物、不溶性微粒子及びアジスロマイシン含量を試験した結果なら異常は認められなかった。その後 30℃で 24 時間保存した全試験液においても分解生成物の増加量はいずれも 0.2%未満であり、すべての試験項目（浸透圧比未実施）の結果に変化はほとんど認められなかった。

また、5℃で 24 及び 72 時間保存した全試験液においても変化は認められなかった。

なお、アジスロマイシン濃度 1mg/mL を含有する試験溶液と含有しない輸液との間に顕著な浸透圧の変化は認められなかった。

（試験結果）

以下の表に示す。

輸液及び補液名	試験項目	30℃		5℃		
		配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後	72 時間後
ソルデム 1 輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.62	6.63	6.61	6.63	6.70
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率; %)	-	100%	-	100%	100%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
デノサリン 1 輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.80	6.81	6.79	6.81	6.79
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率; %)	-	98%	-	99%	101%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
ソルデム 3A 輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.79	6.72	6.77	6.70	6.78
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率; %)	-	101%	-	100%	100%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-

輸液及び補液名	試験項目	30℃		5℃		
		配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後	72 時間後
ソリタ-T1 号輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.47	6.46	6.43	6.45	6.45
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	101%	-	98%	98%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
ソリタ-T3 号輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.51	6.51	6.53	6.53	6.55
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	105%	-	102%	103%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
KN1 号輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.77	6.71	6.76	6.75	6.74
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	100%	-	101%	100%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-

輸液及び補液名	試験項目	30℃		5℃		
		配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後	72 時間後
KN3 号輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.48	6.44	6.43	6.43	6.47
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	100%	-	102%	99%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
リプラス 1 号輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.20	6.18	6.19	6.23	6.20
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	105%	-	100%	99%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
アクチット注	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	5.60	5.61	5.60	5.61	5.57
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	100%	-	102%	104%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-

輸液及び補液名	試験項目	30℃		5℃		
		配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後	72 時間後
ヴィーン 3G 注	性状（外観）	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	5.59	5.58	5.60	5.64	5.55
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量（残存率；%）	-	101%	-	101%	105%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
フィジオ 35 輸液	性状（外観）	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	5.20	5.19	5.18	5.18	5.16
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量（残存率；%）	-	102%	-	103%	101%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
トリフリード 輸液	性状（外観）	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	5.23	5.23	5.23	5.22	5.22
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量（残存率；%）	-	99%	-	97%	97%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-

輸液及び補液名	試験項目	30℃		5℃		
		配合直後	24 時間後	配合直後	24 時間後	72 時間後
KNMG3 号輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	5.75	5.75	5.74	5.74	5.72
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	98%	-	98%	98%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
ソルデム 3AG 輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.72	6.68	6.69	6.71	6.67
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	100%	-	100%	101%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-
ソリタ-T3 号 G 輸液	性状 (外観)	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	無色透明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	不溶性異物	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	澄明で不溶性異物を認めない	配合直後と比べ変化無し	配合直後と比べ変化無し
	pH	6.51	6.45	6.45	6.49	6.44
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	不溶性微粒子	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内	日局の規格範囲内
	含量 (残存率 ; %)	-	99%	-	101%	101%
	浸透圧比	約 1	-	約 1	-	-

2. 海外において以下の輸液（3種類）を選択して試験を実施した。

（試験方法）

試験溶液の調製：ジスロマック点滴静注用 500mg を注射用水 4.8mL で溶解して得られた 100mg/mL の溶液を 30℃で約 24 時間保存した後、各種輸液でアジスロマイシン濃度 0.5～2.0mg/mL に希釈し、試験溶液とした。

注）日本で承認されている用法における希釈後の注射溶液濃度は 1mg/mL である。

配合試験：試験溶液調製直後及び 30℃で 24 時間保存後、又は試験溶液調製直後及び 5℃で 7 日間保存後以下の試験項目につき試験し、評価した。

試験項目：性状（外観）、pH、純度試験（類縁物質）、アジスロマイシン含量

（試験結果の概要）

希釈直後の全種の試験溶液において性状（外観）、純度（類縁物質）、及びアジスロマイシン含量を試験した結果、なんら異常は認められなかった。その後 30℃で 24 時間保存した全試験液においても、すべての試験項目（浸透圧比未実施）の結果に変化はほとんど認められなかった。また、5℃で 7 日保存した全試験液においても、変化は認められなかった。

（試験結果）

以下の表に示す。

輸液名	試験項目	30℃		5℃	
		配合直後	24 時間後	配合直後	7 日後
生理食塩水 (アジスロマイシン 濃度 2.0mg/mL)	性状（外観）	無色透明	配合直後と比べ 変化無し	無色透明	配合直後と比べ 変化無し
	pH	6.62	6.63	6.61	6.63
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	含量（残存率；%）	-	99.6%	-	99.5%
生理食塩水 (アジスロマイシン 濃度 1.0mg/mL)	性状（外観）	無色透明	配合直後と比べ 変化無し	無色透明	配合直後と比べ 変化無し
	pH	6.70	6.70	6.70	6.60
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	含量（残存率；%）	-	100%	-	98.0%
生理食塩水 (アジスロマイシン 濃度 0.5mg/mL)	性状（外観）	無色透明	配合直後と比べ 変化無し	無色透明	配合直後と比べ 変化無し
	pH	6.70	6.64	6.62	6.60
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	含量（残存率；%）	-	99.5%	-	98.7%
5%ブドウ糖注射液 (アジスロマイシン 濃度 2.0mg/mL)	性状（外観）	無色透明	配合直後と比べ 変化無し	無色透明	配合直後と比べ 変化無し
	pH	6.95	6.92	6.90	6.91
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	含量（残存率；%）	-	99.4%	-	100%

輸液名	試験項目	30℃		5℃	
		配合直後	24 時間後	配合直後	7 日後
5%ブドウ糖注射液 (アジスロマイシン 濃度 1.0mg/mL)	性状 (外観)	無色透明	配合直後と比べ 変化無し	無色透明	配合直後と比べ 変化無し
	pH	7.00	6.90	6.80	6.90
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	含量 (残存率; %)	-	96.0%	-	101%
5%ブドウ糖注射液 (アジスロマイシン 濃度 0.5mg/mL)	性状 (外観)	無色透明	配合直後と比べ 変化無し	無色透明	配合直後と比べ 変化無し
	pH	6.99	6.93	6.91	6.89
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	含量 (残存率; %)	-	99.9%	-	100%
乳酸リンゲル液 (アジスロマイシン 濃度 2.0mg/mL)	性状 (外観)	無色透明	配合直後と比べ 変化無し	無色透明	配合直後と比べ 変化無し
	pH	6.50	6.80	6.60	6.60
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	含量 (残存率; %)	-	102%	-	98.0%
乳酸リンゲル液 (アジスロマイシン 濃度 0.5mg/mL)	性状 (外観)	無色透明	配合直後と比べ 変化無し	無色透明	配合直後と比べ 変化無し
	pH	6.30	6.60	6.40	6.40
	類縁物質の総量	<1.5%	<1.5%	<1.5%	<1.5%
	含量 (残存率; %)	-	98.0%	-	96.0%

3. 本邦で汎用されている配合薬剤及び輸液（13種類）を選択して試験を実施した¹²⁶⁾。

（試験方法）

ジスロマック点滴静注用 500mg を生理食塩液 500mL で希釈した液を検体とし、これと各配合薬剤溶解液 100mL を加えて混合したものを用い、以下外観、pH、特異性（含量）及びアジスロマイシン（AZM）含量の項目について試験を行った。

注）承認されている用法における希釈方法は、「本剤を注射用水 4.8mL に溶解した液（濃度 100mg/mL）を、5%ブドウ糖注射液等の配合変化がないことが確認されている輸液を用いて注射溶液濃度 1.0mg/mL に希釈する」である。

（試験結果の概要）

外観については、パシル点滴静注液 500mg との配合試料において白色の沈殿が認められ、ファーストシン静注用 1g キット S 及びパンスポリン静注用 1g バッグ S との配合試料において色の変化が認められた。pH 測定については、パシル点滴静注液 500mg 及びファーストシン静注用 1g キット S との配合試料において、経時的にわずかな変化を認めた。含量については、いずれの配合試料においても、配合 6 時間後まで変化を認めなかった。また、pH 変動試験においても酸、アルカリ側共に外観上の変化は認められず、最終 pH は 1.41 及び 12.53 であった。

（試験結果）

以下の表に示す。

ジスロマック点滴静注用 500mg

外観：無色澄明の液 pH：6.64 AZM 含量：542.3mg（力価）
 <保存条件>温度：1～30℃（室温） 貯法：室内散光下、容器密栓

No.	品名	配合薬剤		配合量	製剤 配合量	試験項目	配合結果			
		配合前					配合直後	1時間後	3時間後	6時間後
1	メロベン 点滴用 キット 0.5g	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	7.89			pH	7.69	7.69	7.69	7.68
						AZM 含量 (mg/mL)	532.9	532.4	530.7	533.1
						対配合直後%	-	99.9	99.6	100.0
2	ユナシン-S キット 静注用 1.5g	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	8.68			pH	8.17	8.16	8.16	8.13
						AZM 含量 (mg/mL)	528.0	528.6	526.2	524.0
						対配合直後%	-	100.1	99.7	99.2
3	ゾシン静注用 2.25g	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.45			pH	6.65	6.66	6.64	6.61
						AZM 含量 (mg/mL)	536.0	538.4	539.2	540.4
						対配合直後%	-	100.4	100.6	100.8
4	ロセフィン 点滴静注用 1g バッグ	外観	微黄色 澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.42			pH	6.66	6.67	6.66	6.66
						AZM 含量 (mg/mL)	537.6	538.5	537.6	539.0
						対配合直後%	-	100.2	100.0	100.3
5	クラビット 点滴静注バッグ 500mg/100mL	外観	帯緑黄色 澄明	100mL	500mL	外観	微帯緑 黄色澄明	微帯緑 黄色澄明	微帯緑 黄色澄明	微帯緑 黄色澄明
		pH	4.80			pH	5.94	5.94	5.94	5.94
						AZM 含量 (mg/mL)	528.7	531.3	532.6	531.9
						対配合直後%	-	100.5	100.7	100.6
6	シプロキサ ン点滴静注用 200mg	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	4.16			pH	6.05	6.06	6.05	6.04
						AZM 含量 (mg/mL)	531.9	533.8	533.8	533.2
						対配合直後%	-	100.4	100.4	100.2

配合薬剤				製剤 配合量	試験項目	配合結果				
No.	品名	配合前				配合量	配合直後	1時間後	3時間後	6時間後
7	バシル 点滴静注液 500mg	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	白色沈殿	白色沈殿
		pH	3.30			pH	5.70	5.68	5.65	5.48
						AZM 含量 (mg/mL) *	531.0	533.6	537.4	537.5
						対配合直後%	-	100.5	101.2	101.2
8	セファメジン α 点滴用キット 1g	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.24			pH	6.65	6.64	6.62	6.62
						AZM 含量 (mg/mL)	533.3	535.4	533.1	534.8
						対配合直後%	-	100.4	100.0	100.3
9	スルペラゾン キット静注用 1g	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.16			pH	6.64	6.64	6.62	6.60
						AZM 含量 (mg/mL)	546.4	543.4	544.7	542.1
						対配合直後%	-	99.5	99.7	99.2
10	モダシン 静注用 1g	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	6.79			pH	6.52	6.56	6.56	6.58
						AZM 含量 (mg/mL)	548.1	546.5	546.5	549.3
						対配合直後%	-	99.7	99.7	100.2
11	ファーストシン 静注用 1g キット S	外観	微黄色 澄明	100mL	500mL	外観	微黄色 澄明	微黄色 澄明	微黄色 澄明	淡黄色 澄明
		pH	8.22			pH	7.33	7.39	7.43	7.48
						AZM 含量 (mg/mL)	541.6	541.6	541.7	541.6
						対配合直後%	-	100.0	100.0	100.0
12	パンスポリン 静注用 1g バッグ S	外観	無色澄明	100mL	500mL	外観	無色澄明	微黄色 澄明	微黄色 澄明	淡黄色 澄明
		pH	6.25			pH	6.48	6.47	6.45	6.42
						AZM 含量 (mg/mL)	541.4	542.3	542.5	543.1
						対配合直後%	-	100.2	100.2	100.3
13	生理食塩液	外観	無色澄明	500mL	-	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
		pH	5.74			pH	6.67	6.67	6.67	6.67
						AZM 含量 (mg/mL)	533.5	533.4	533.5	535.3
						対配合直後%	-	100.0	100.0	100.3

* : パシル点滴静注液 500mg の配合 3 時間以降の含量は、0.45 μm のメンブランフィルター (Millex-LH) でろ過した液を用いて測定した。

4. 本邦で汎用されている配合薬剤及び輸液（15種類）を選択して試験を実施した¹²⁶⁾。

(試験方法)

各配合薬剤を下記の方法により配合し、外観、pH、特異性（含有）、含量、の項目について試験を行った。

A～J：ジスロマック点滴静注用 500mg を配合薬剤に加えて溶かした。

K～M：ジスロマック点滴静注用 500mg を生理食塩液 500mL に溶かした後、配合薬剤を 1 バイアル加えて溶かした。

N、O：ジスロマック点滴静注用 500mg を配合薬剤の量を加えて溶かした。

(試験結果の概要)

外観、pH 及び含量は、いずれの配合試料においても、配合 6 時間後まで変化を認めなかった。

(試験結果)

以下の表に示す。

ジスロマック点滴静注用 500mg
外観：無色澄明の液 pH：6.67 含量：553.6mg（力価）
貯法：1～30℃（室温）

No.	配合薬剤		試験項目	配合結果				
	品名	配合前		配合直後	1 時間後	3 時間後	6 時間後	
A	ハイカリック NC-H 輸液 (700mL)	外観	無色澄明	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.56	pH	4.60	4.61	4.61
		pH	4.56	AZM 含量 (mg/mL)	522.7	524.9	527.0	531.0
				対配合直後%	-	100.4	100.8	101.6
B	ビーフリード輸液 (500mL 袋)	外観	無色澄明	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.75	pH	6.73	6.74	6.72
		pH	6.75	AZM 含量 (mg/mL)	525.0	525.7	531.0	529.9
				対配合直後%	-	100.1	101.1	100.9
C	ネオパレン 1 号輸液 (1000mL 袋)	外観	黄色澄明	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	5.63	pH	5.63	5.63	5.63
		pH	5.63	AZM 含量 (mg/mL)	532.1	539.0	539.8	541.6
				対配合直後%	-	101.3	101.4	101.8
D	ネオパレン 2 号輸液 (1000mL 袋)	外観	黄色澄明	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	5.40	pH	5.41	5.42	5.41
		pH	5.40	AZM 含量 (mg/mL)	543.4	532.4	544.2	541.5
				対配合直後%	-	98.0	100.1	99.7
E	フルカリック 1 号輸液 (903mL)	外観	黄色澄明	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	5.06	pH	5.09	5.09	5.09
		pH	5.06	AZM 含量 (mg/mL)	511.5	519.1	520.5	520.0
				対配合直後%	-	101.5	101.8	101.7
F	フルカリック 2 号輸液 (1003mL)	外観	黄色澄明	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	5.27	pH	5.31	5.30	5.29
		pH	5.27	AZM 含量 (mg/mL)	533.2	529.3	530.1	530.9
				対配合直後%	-	99.3	99.4	99.6
G	フルカリック 3 号輸液 (1103mL)	外観	黄色澄明	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	5.48	pH	5.50	5.51	5.46
		pH	5.48	AZM 含量 (mg/mL)	527.1	526.6	528.4	527.1
				対配合直後%	-	99.9	100.2	100.0

配合薬剤			試験項目	配合結果				
No.	品名	配合前		配合直後	1時間後	3時間後	6時間後	
H	エルネオパ1号輸液 (1000mL袋)	外観	黄色 澄明	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	5.14	5.15	5.15	5.16	5.14
		pH	5.14	AZM含量 (mg/mL)	521.3	530.1	530.0	528.6
				対配合直後%	-	101.7	101.7	101.4
I	エルネオパ2号輸液 (1000mL袋)	外観	黄色 澄明	外観	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明	黄色澄明
			pH	5.30	5.33	5.33	5.33	5.32
		pH	5.30	AZM含量 (mg/mL)	529.2	528.3	530.1	530.4
				対配合直後%	-	99.8	100.2	100.2
J	ザイボックス注射液 600mg	外観	無色 澄明	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.83	5.48	5.48	5.49	5.47
		pH	4.83	AZM含量 (mg/mL)	502.9	505.0	504.2	503.8
				対配合直後%	-	100.4	100.3	100.2
K	バンコマイシン 塩酸塩点滴静注用 0.5g	外観	無色 澄明	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	4.44	6.52	6.52	6.52	6.51
		pH	4.44	AZM含量 (mg/mL)	531.2	535.2	535.3	534.7
				対配合直後%	-	100.8	100.8	100.7
L	注射用タゴシッド 200mg	外観	無色 澄明	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	6.96	6.78	6.77	6.78	6.78
		pH	6.96	AZM含量 (mg/mL)	528.9	532.0	533.1	531.4
				対配合直後%	-	100.6	100.8	100.5
M	キュビシン静注用 350mg	外観	微黄色 澄明	外観	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明	微黄色澄明
			pH	4.41	5.99	6.00	5.99	6.00
		pH	4.41	AZM含量 (mg/mL)	540.4	540.4	541.3	540.5
				対配合直後%	-	100.0	100.2	100.0
N	生理食塩液(250mL)	外観	無色 澄明	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.68	6.69	6.67	6.67	6.68
		pH	5.68	AZM含量 (mg/mL)	528.6	531.7	531.6	532.3
				対配合直後%	-	100.6	100.6	100.7
O	注射用蒸留水 (500mL)	外観	無色 澄明	外観	無色澄明	無色澄明	無色澄明	無色澄明
			pH	5.94	7.12	7.13	7.13	7.12
		pH	5.94	AZM含量 (mg/mL)	530.2	535.0	530.8	530.3
				対配合直後%	-	100.9	100.1	100.0

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

