

薬食審査発0701第3号
平成23年7月1日

各 〔 都 道 府 県 〕
〔 保 健 所 設 置 市 〕 衛生主管部（局）長 殿
〔 特 別 区 〕

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



アジスロマイシン製剤の使用にあたっての留意事項について

アジスロマイシン製剤については、本日、注射剤（販売名：ジスロマック点滴静注用500mg）（以下「本注射剤」という。）の製造販売承認及び錠剤（販売名：ジスロマック錠250mg）（以下「本錠剤」という。）の承認事項一部変更承認を行ったところです。

本錠剤の尿道炎及び子宮頸管炎を除く適応についての、これまで必要な投与期間は3日間としていたところです。今般、肺炎を適応症とする本注射剤の承認にあたって、肺炎を対象とし、本注射剤から本錠剤へ切り替えた臨床試験において、本錠剤を3日間以上投与された症例についても一定の有効性・安全性が確認されたことを踏まえ、当該使用上の注意を変更したところです。

については、別紙の添付文書の記載事項等を参考として、本剤の適正使用がなされるよう、貴管下の医療機関等に対する周知・指導をお願いします。

なお、肺炎に対して注射剤から経口剤へ切り替えた場合以外での本錠剤の投与期間は、従前のおりであることを申し添えます。

（参考1）ジスロマック錠250mg 添付文書（抜粋）

〔効能・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、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、ペプトストレプトコッカス属、レジオネラ・ニューモフィラ、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染

山 梨 県 衛生薬務課
23.7.-4
衛薬 第 号

尿道炎、子宮頸管炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

(下線部追加)

[用法・用量に関連する使用上の注意]

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すること。
2. 本剤で治療を開始し、4日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。ただし、尿道炎、子宮頸管炎の場合にはアジスロマイシン投与開始後2～4週間は経過を観察し、効果を判定すること。細菌学的検査結果または臨床症状から効果が認められない場合には医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること（「相互作用」(3)の項参照）。
3. 外国の臨床における体内動態試験の成績から、本剤500mg（力価）を1日1回3日間経口投与することにより、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約7日間持続することが予測されているので、注射剤による治療が適応されない感染症の治療に必要な投与期間は3日間とする。ただし、尿道炎、子宮頸管炎の場合には本剤1000mg（力価）を1回経口投与することにより、アジスロマイシン感性的トラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に対して有効な組織内濃度が約10日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与回数は1回とする。
4. 肺炎については、症状に応じてアジスロマイシン注射剤から治療を開始する必要性を判断すること。なお、アジスロマイシン注射剤による治療を行った肺炎に対して、本剤に切り替える場合は、症状に応じて投与期間を変更することができる。
5. アジスロマイシン注射剤から本剤へ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、注射剤から本剤に切り替え、アジスロマイシン注射剤の投与期間は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。アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替え、総投与期間が10日間を超える場合は、経過観察を十分に行うこと。（「臨床成績」の項参照）
6. レジオネラ・ニューモフィラに対して、アジスロマイシン注射剤による治療を実施せずに本剤のみで治療した場合の有効性及び安全性は確立していない。（投与経験が少ない）

(下線部変更)

(参考2) ジスロマック点滴静注用500mg添付文書(抜粋)

[効能・効果]

<適応菌種>

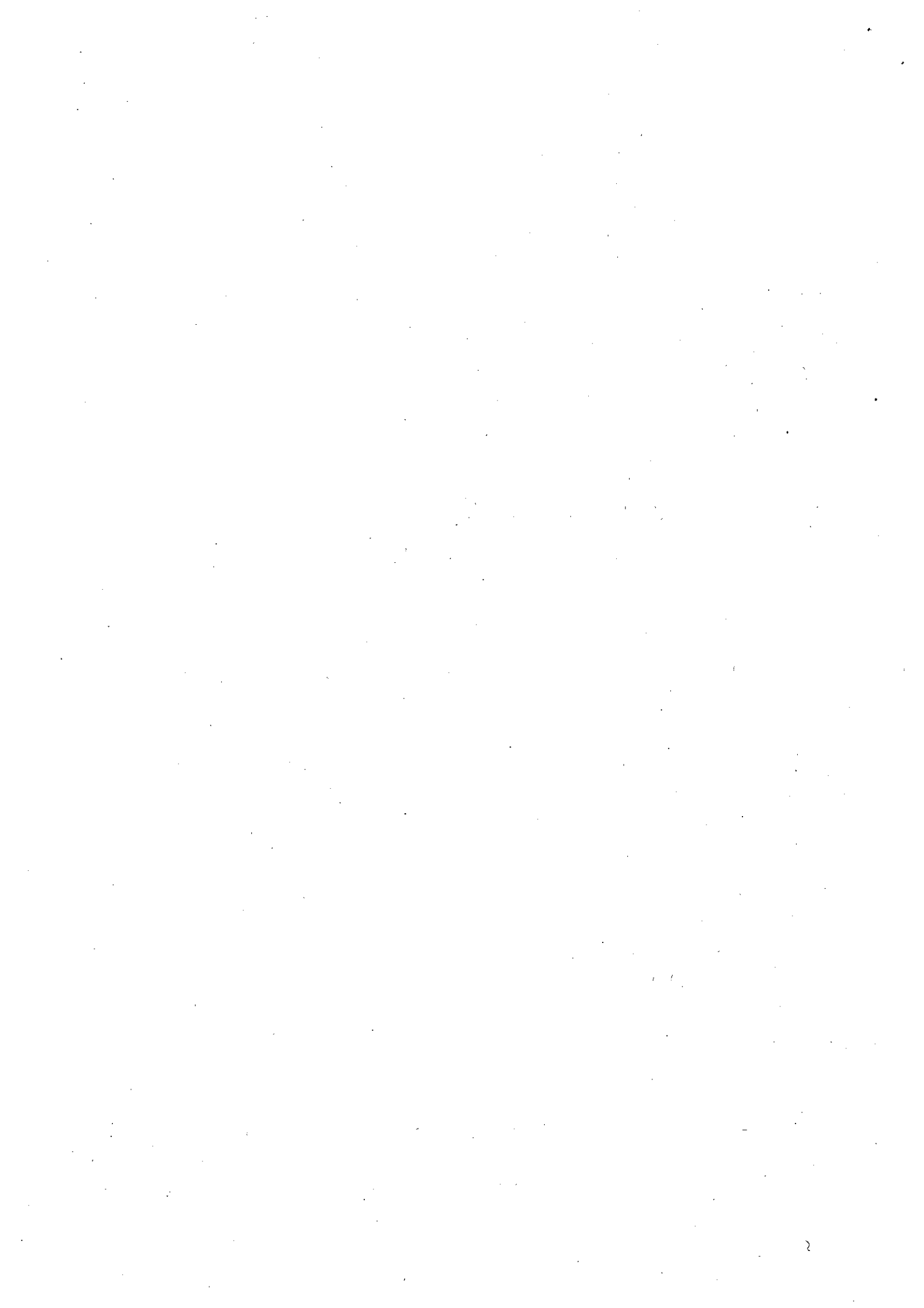
アジスロマイシンに感性的ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、レジオネラ・ニューモフィラ、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

肺炎

[用法・用量に関連する使用上の注意]

- (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。
- (2) 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。
- (3) 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。なお、本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、本剤からアジスロマイシン錠に切り替え、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。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。(「臨床成績」の項参照)



15員環マクロライド系抗生物質製剤
処方せん医薬品^註

ジスロマック[®]

点滴静注用 500mg

ZITHROMAC[®] Intravenous use

点滴静注用アジスロマイシン水和物

貯法：室温保存
使用期限：3年（最終年月を外箱に記載）

注）注意 - 医師等の処方せんにより使用するこ
と

日本標準商品分類番号
876149

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	1991年4月

【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

【組成・性状】

1. 組成

1 バイアル中:

販売名 成分	ジスロマック点滴静注用 500mg
有効成分	日局 アジスロマイシン水和物 524.1 mg (アジスロマイシンとして 500mg (力価))
添加物	無水クエン酸, 水酸化ナトリウム

2. 性状

本剤は白色の塊又は粉末である（凍結乾燥品）

pH	6.2~6.3 (4.8 mL 注射用水にて溶解した濃度 100 mg/mL の溶液)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1 (4.8 mL 注射用水にて溶解した濃度 100 mg/mL の溶液)

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

<適応症>

肺炎

【用法・用量】

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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。
- 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。
- 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。なお、本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、本剤からアジスロマイシン錠に切り替え、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。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。（「臨床成績」の項参照）

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
 - 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
 - 高度な肝機能障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがあるので、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。]
 - 心疾患のある患者 [QT 延長, 心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) をおこすことがある。]
- 重要な基本的注意**
 - 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。
 - ショック, アナフィラキシー様症状, 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) があらわれることがあるので注意すること。また、本剤は組織内半減期が長いことから、上記副作用の治療中止後に再発する可能性があるため注意すること。
 - 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。
 - 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、投与を中止し、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。
 - 本剤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。

3. 相互作用

(1) 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 ¹²⁾ 。	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、アジスロマイシンの機序の詳細は明らかではない。
シクロスボリン	シクロスボ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 ¹⁾ 。	マクロライド系薬剤はシクロスボ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、シクロスボ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。
メシル酸ネルフィナビル	アジスロマイシンの1200 mg 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 ⁹⁾ 。	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 ⁹⁾ 。	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、本剤での機序の詳細は明らかではない。

(2) 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。]

(3) 他の抗菌剤との相互作用

アジスロマイシンと他の抗菌剤との相互作用に関しては、これまでの国内又は外国における臨床試験成績から、マクロライド系、ペニシリン系、キノロン系、テトラサイクリン系、セフェム系及びカルバペネム系抗菌剤との間で相互作用によると考えられる有害事象の報告はない。しかしながら、本剤の組織内濃度持続時間は長く、投与終了後も他の抗菌剤との間に相加作用又は相乗作用の可能性は否定できないので、本剤投与後に他の抗菌剤へ切り替える場合には観察を十分に行うなど注意すること。

4. 副作用

経口剤の承認時の臨床試験 2805 例 (250 mg 錠 2079 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・軟便 (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 3745 例 (250 mg 錠 2419 例、カプセル 135 例、細粒 1191 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・軟便 (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 304 例において、73 例 (24.01%) 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・軟便 (8.55%)、注入部位疼痛 (4.61%)、血栓性静脈炎 (2.30%)、悪心 (1.97%)、灼熱感 (1.32%)、腹痛 (1.32%) 等であった。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状 (呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等)をおこすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) **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)**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、

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。これらの副作用は本剤の投与中または投与終了後 1 週間以内に発現しているため、投与終了後も注意すること。

- 3) **肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**：肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全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し、適切な処置を行うこと。
- 4) **急性腎不全**：急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 5) **偽膜性大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う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。
- 6) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：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。
- 7) **QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む)**：QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) 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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。
- 8) **白血球減少、顆粒球減少、血小板減少**：白血球減少、顆粒球減少、血小板減少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し、適切な処置を行うこと。
- 9) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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不全の発症に注意すること。

(2) その他の副作用

- 1) 以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上 ¹⁾	0.1~1%未満 ²⁾	0.1%未満 ²⁾	頻度不明 ²⁾
皮膚 ³⁾		発疹	蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑
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
血管障害		血栓性静脈炎		潮紅
循環器				血圧低下、動悸
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 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
消化器	下痢・軟便	腹痛、悪心	便秘、口内	舌変色

		嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	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	口・舌のしびれ感
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、しびれ、不眠症	失神、痙攣、振戦、興奮、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚
感染症			カンジダ症	
眼				結膜炎
筋骨格系				筋痛、関節痛
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嘔声	
耳				難聴、耳鳴
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水
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

注1) : 250 mg 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および注射剤の承認時の臨床試験を合わせた発現頻度。

注2) : 自発報告または外国での報告のため頻度不明。

注3) : このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

アジスロマイシン(経口投与)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のあるので、患者の一般状態に注意して投与すること。なお、高度な肝機能障害を有する場合は、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること(「慎重投与」2.の項参照)。
投与後に異常が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- (2) 動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが認められているので⁹⁾、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

- (1) 症状 : アジスロマイシンの過量投与により聴力障害をおこす可能性がある。
処置 : 異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察

ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

- (2) 症状 : 外国臨床試験で総投与量が1.5 gを超えた症例において、消化器症状の増加が認められている。
処置 : これらの症状が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

9. 適用上の注意

- (1) 投与経路 : 点滴静注にのみ使用すること(「用法・用量」の項参照)。
- (2) 投与速度 : 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(「用法・用量」の項参照)。
- (3) 調製時 : 本剤を注射用水4.8 mLに溶解した液(濃度100 mg/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1.0 mg/mLに希釈する。
国内第1相試験で、注射液濃度が2.0 mg/mLの場合、注射部位疼痛の発現頻度が上昇したため、1.0 mg/mLを超える投与は原則として行わないこと。また、外国第1相試験で注射液濃度が2.0 mg/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。
- (4) 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ため使用しないこと。
- (5) 調製後の使用 : 溶解後速やかに使用すること。

10. その他の注意

- (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、20 mg/kg投与の雄雌に受胎率の低下が認められた⁷⁾。
- (2) 動物(ラット、イヌ)に20~100 mg/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⁸⁻¹³⁾。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。
- (3) 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。

【薬物動態】

1. 組織内濃度

外国人データ

手術予定患者にアジスロマイシン500 mg(力価)を経口投与した際の投与後12時間~8日目の各種組織内濃度の検討では、いずれの組織においても、血清中濃度が消失後も数日にわたって高い組織内濃度が維持された¹⁴⁾(図1)。

なお、アジスロマイシンのヒトにおける全身クリアランス及び分布容積はそれぞれ10 mL/min/kg及び33.3 L/kgと報告されており¹⁵⁾、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。

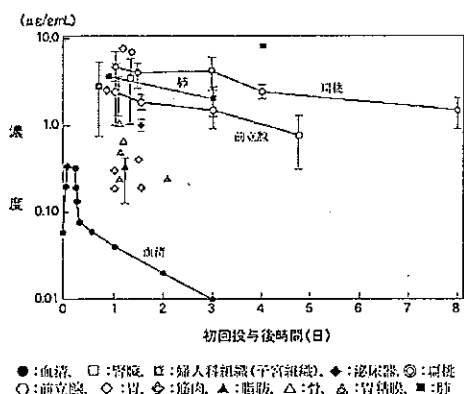


図1 手術予定患者にアジスロマイシン500mg(力価)を経口投与後の血清及び組織内濃度 (組織内濃度:平均値±標準偏差, n=2~35) (血清中濃度:平均値, n=10)

<参考>

アジスロマイシンはヒト多形核白血球及びマウスマクロファージ等の食細胞への良好な移行が認められた¹⁶⁾。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薬剤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¹⁷⁾。

2. 血清中濃度¹⁸⁾

健康成人男子各10例にアジスロマイシン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2に、単回投与後の薬物動態パラメータを表1に示す。5日間反復投与したとき、単回投与時と比較して、Cmaxは約8~12%上昇、AUC₀₋₂₄は約1.5~1.6倍に増加した。

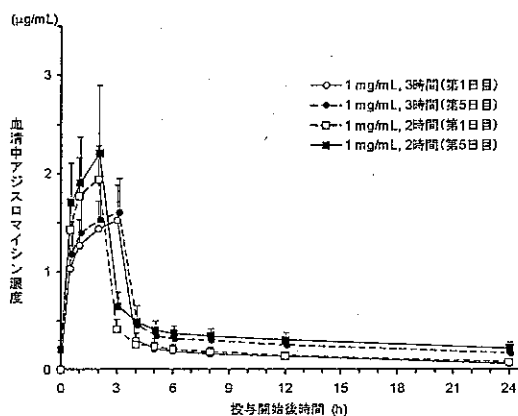


図2 単回及び反復投与後の血清中濃度推移 (血清中濃度:平均値±標準偏差, n=10)

表1 単回投与後の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

点滴時間	n	Cmax (µg/mL)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
3時間	10	1.53 ± 0.36	65.2 ± 14.9 ^{※1)}	6.88 ± 1.23	10.9 ± 1.0 ^{※1)}
2時間	10	1.99 ± 0.36	89.7 ± 43.2	7.02 ± 1.41	13.2 ± 3.0

※1: n=9

3. 血清蛋白結合率

アジスロマイシンのヒト血清蛋白との結合率は12.2~20.3% (in vivo, 超遠心法)であった¹⁹⁾。

4. 代謝・排泄

健康成人男子6名にアジスロマイシン250mg錠を500mg(力価)単回経口投与した時、投与後168時間までの尿中に未変化体として投与量の9%が排泄された²⁰⁾。健康成人男子の尿及び患者の胆汁中代謝物について検討した結果、いずれもほとんどは未変化体で、代謝物として脱メチル体、脱クラジノース体が確認された¹⁹⁾。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⁹⁾。

5. 肝機能障害患者²¹⁾

外国人データ

軽度及び中等度の肝機能障害患者(成人)16例にアジスロマイシン250mgカプセル²²⁾を500mg(力価)単回経口投与した時、健康成人男子に比べて、Cmax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。また尿中排泄率において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

6. 腎機能障害患者^{22,23)}

腎機能障害患者(成人)17例にアジスロマイシン250mg錠を500mg(力価)単回経口投与した時、アジスロマイシンの体内動態は健康成人と有意差は認められなかった。

【臨床成績】

本剤からアジスロマイシン錠へ切り替えた(スイッチ療法)場合の成績

無作為化比較試験(呼吸器感染症(肺炎))を含む国内臨床試験²⁴⁾73例及び外国臨床試験²⁵⁾137例の成績は以下のとおりである。なお、臨床試験では、本剤500mgを1日1回、2~5日間点滴静注した後、アジスロマイシン250mg錠又はカプセルを500mg(力価)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7~10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。

国内臨床試験:呼吸器感染症(肺炎)に対する非対照試験において、投与開始15日目の有効率は84.5%(60/71)であった。本試験で原因菌として分離同定された肺炎球菌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≥2µg/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 ≥ 2 µg/mL)	10/11 (90.9)
MIC 不明	2/3 (66.7)
MIC 別:	
MIC = 4 µg/mL	1/1 (100)
MIC = 8 µg/mL	0/1 (0)
MIC = 16 µg/mL	3/3 (100)
MIC > 64 µg/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 × 100 から算出した。

外国臨床試験：呼吸器感染症（肺炎）に対する無作為化比較試験において、投与終了10～14日目における有効率は77.4%（106/137）であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- (1) *In vitro*において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌等の一部グラム陰性菌、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、マイコプラズマ属、クラミジア属に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同程度であった^{26-30, 34}。
- (2) 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の各種細菌を用いた感染症モデルにおいて、本剤の良好な組織移行性を反映し、従来のマクロライド系抗生物質よりも強い防御効果及び治療効果を示した²⁹⁻³³。
- (3) 黄色ブドウ球菌及びインフルエンザ菌に対して、1MIC以上の薬剤濃度で殺菌的な作用を示した²⁶。

2. 作用機序

細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する³⁵。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：アジスロマイシン水和物 (Azithromycin Hydrate)

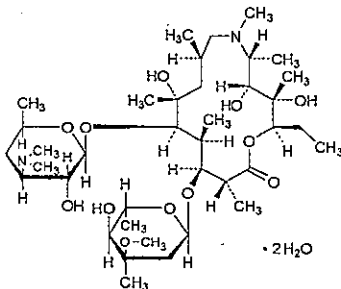
化学名：(2R,3S,4S,5R,6R,8R,11R,12R,13S,14R)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino-β-D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexopyranosyloxy)-10-aza-6,12,13-trihydroxy-2,4,6,8,10,11,13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

略号：AZM

分子式：C₃₈H₇₂N₂O₁₂・2H₂O

分子量：785.02

構造式：



力価：アジスロマイシン水和物の力価は、アジスロマイシン (C₃₈H₇₂N₂O₁₂：748.98) としての量を質量（力価）で示す。

性状：アジスロマイシン水和物は、白色の結晶性の粉末である。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。

【包装】

ジスロマック点滴静注用 500 mg：10 パイアル

【主要文献】

- 1) Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32(2) : 269, 1998 [L19980924044]
- 2) Lane, G. et al. : Ann Pharmacother 30(7/8) : 884, 1996 [L19980925042]
- 3) 社内資料：シクロスポリンとの薬物相互作用 [L20000216021]
- 4) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40(12-2) : 1522, 2000 [L20001215065]

- 5) Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther 86(4) : 383, 2009 [L20090928014]
- 6) 武藤 秀弥ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 110, 1995 [L19990308111]
- 7) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216038]
- 8) 社内資料：ラット経口1カ月毒性試験 [L20000216030]
- 9) 社内資料：イヌ経口1カ月毒性試験 [L20000216031]
- 10) 社内資料：ラット経口6カ月毒性試験 [L20000216034]
- 11) 社内資料：イヌ経口6カ月毒性試験 [L20000216035]
- 12) 社内資料：イヌ経口6カ月毒性試験及び回復性試験 [L20000216036]
- 13) 社内資料：イヌ経口6カ月毒性試験（間欠投与）及び回復性試験 [L20000216037]
- 14) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother 25(Suppl. A) : 73, 1990 [L19981006040]
- 15) Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40(11) : 2577, 1996 [L19970513016]
- 16) Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33(3) : 277, 1989 [L19980911010]
- 17) 横山 秀一ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 122, 1995 [L19990308147]
- 18) 社内資料：健康成人における単回投与および反復投与時の安全性と薬物動態
- 19) 社内資料：ヒトにおける尿および胆汁中代謝物の検討 [L20000216018]
- 20) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 139, 1995 [L19981023009]
- 21) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother 31(Suppl. E) : 57, 1993 [L19980922044]
- 22) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 186, 1995 [L19990308144]
- 23) Hoffler, D. et al. : Infection 23(6) : 356, 1995 [L19981012081]
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 95, 1995 [L19990308148]
- 27) 栗原 京子ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 24, 1995 [L19990308154]
- 28) 加藤 直樹ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 31, 1995 [L19990308153]
- 29) Ishida, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(4) : 790, 1994 [L19981019036]
- 30) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(10) : 2296, 1994 [L19980916012]
- 31) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 68, 1995 [L19990122001]
- 32) 西野 武志ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 40, 1995 [L19990308152]
- 33) 長島 正人ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 8, 1995 [L19981005042]
- 34) Choi, GE et al. : Korean J Lab Med 30:28, 2010
- 35) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother 31(12) : 1939, 1987 [L19981005010]

【文献請求先：製品情報お問い合わせ先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求
下さい。

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

東京都渋谷区代々木3-22-7

申請時
2010年6月改訂(第14版)

15 異環マクロライド系抗生物質製剤
処方せん医薬品^甲

日本標準商品分類番号	876149
------------	--------

ジスロマック[®]錠

250mg

ZITHROMAC[®] Tablets
アジスロマイシン 水和物錠

貯法: 室温保存
使用期限: 3年(最終年月日を外箱に記載)

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	21200AMZ00160
薬価収載	2000年5月
販売開始	2000年6月
効能追加	201X年X月
再審査結果	2009年3月
再評価結果	2004年9月
国際誕生	1991年4月

【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

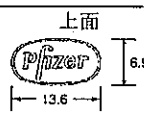

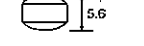
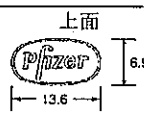

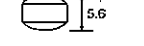
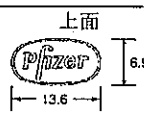

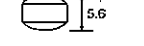
【組成・性状】

1. 組成

1錠中:

販売名 成分	ジスロマック錠 250 mg
有効成分	日局 アジスロマイシン水和物 262.0 mg (アジスロマイシンとして 250 mg (力価))
添加物	無水リン酸水素カルシウム, 部分アルファ化デンプン, クロスカルメロースナトリウム, ステアリン酸マグネシウム, ラウリル硫酸ナトリウム, ヒプロメロース, 乳糖水和物, 酸化チタン, トリアセチン

2. 性状

外形 (mm)	識別コード	色調等								
<table border="0"> <tr> <td>上面</td> <td>下面</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>13.6mm width</td> <td></td> </tr> <tr> <td>側面</td> <td></td> </tr> </table>	上面	下面			13.6mm width		側面		Pfizer ZTM250	白色 フィルム コート錠
上面	下面									
										
13.6mm width										
側面										

【効能・効果】

<適応菌種>
アジスロマイシンに感性的のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, 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, ペプトストレプトコッカス属, レジオネラ・ニューモフィラ, クラミジア属, マイコプラズマ属

<適応症>
深在性皮膚感染症, リンパ管・リンパ節炎, 咽頭・喉頭炎, 扁桃炎(扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍を含む), 急性気管支炎, 肺炎, 肺膿瘍, 慢性呼吸器病変の二次感染, 尿道炎, 子宮頸管炎, 副鼻腔炎, 歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎

【用法・用量】

成人にはアジスロマイシンとして, 500 mg (力価) を1日1回, 3日間合計1.5 g (力価) を経口投与する。
尿道炎, 子宮頸管炎に対しては, 成人にはアジスロマイシンとして, 1000 mg (力価) を1回経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】
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すること。

2. 本剤で治療を開始し, 4日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には, 医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。ただし, 尿道炎, 子宮頸管炎の場合にはアジスロマイシン投与開始後2~4週間は経過を観察し, 効果を判定すること。細菌学的検査結果または臨床症状から効果が認められない場合には医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること(「相互作用」(3)の項参照)。

3. 外国の臨床における体内動態試験の成績から, 本剤 500 mg (力価) を1日1回3日間経口投与することにより, 感受性菌に対して有効な組織内濃度が約7日間持続することが予測されているので, 注射剤による治療が適応されない感染症の治療に必要な投与期間は3日間とする。ただし, 尿道炎, 子宮頸管炎の場合は本剤 1000 mg (力価) を1回経口投与することにより, アジスロマイシン感性的のトラコーマクラミジア(クラミジア・トラコモテイス)に対して有効な組織内濃度が約10日間持続することが予測されているので, 治療に必要な投与回数は1回とする。

4. 肺炎については, 症状に応じてアジスロマイシン注射剤から治療を開始する必要性を判断すること。なお, アジスロマイシン注射剤による治療を行った肺炎に対して, 本剤に切り替える場合は, 症状に応じて投与期間を変更することができる。

5. アジスロマイシン注射剤から本剤へ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, 注射剤から本剤に切り替え, アジスロマイシン注射剤の投与期間は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。アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替え, 総投与期間が10日間を超える場合は, 経過観察を十分に行うこと。(「臨床成績」の項参照)

6. レジオネラ・ニューモフィラに対して, アジスロマイシン注射剤による治療を実施せずに本剤のみで治療した場合の有効性及び安全性は確立していない。(投与経験が少ない)

【使用上の注意】

- 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)**
 - 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
 - 高度な肝機能障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがあるので, 投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。]
 - 心疾患のある患者 [QT延長, 心室性頻脈(Torsades de pointesを含む)をおこすことがある。]
- 重要な基本的注意**
 - 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。

- (2) ショック、アナフィラキシー様症状、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)があらわれることがあるので注意すること。また、本剤は組織内半減期が長いことから、上記副作用の治療中止後に再発する可能性があるため注意すること。
- (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。
- ・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、服用を中止し、ただちに医師に連絡すること。
 - ・服用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。
- (4) 本剤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。

3. 相互作用

(1) 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
制酸剤(水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム)	本剤の最高血中濃度低下の報告がある ¹⁾ 。	機序不明
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 ^{2,3)} 。	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、本剤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 ⁴⁾ 。	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、本剤での機序の詳細は明らかではない。
メシル酸ネルフィナビル	本剤の 1200 mg 投与で、本剤の濃度・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 ⁵⁾ 。	機序不明
ジゴキシン	本剤との併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある ⁶⁾ 。	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、本剤での機序の詳細は明らかではない。

(2) 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、本剤のチトクローム 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。]

(3) 他の抗菌剤との相互作用

本剤と他の抗菌剤との相互作用に関しては、これまでの国内又は外国における臨床試験成績から、マクロライド系、ペニシリン系、キノロン系、テトラサイクリン系、

セフェム系及びカルバペネム系抗菌剤との間で相互作用によると考えられる有害事象の報告はない。しかしながら、本剤の組織内濃度持続時間は長く、投与終了後も他の抗菌剤との間に相加作用又は相乗作用の可能性は否定できないので、本剤投与後に切り替える場合には観察を十分に行うなど注意すること。

4. 副作用

承認時の臨床試験 2805 例 (250 mg 錠 2079 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・軟便 (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 3745 例 (250 mg 錠 2419 例, カプセル 135 例, 細粒 1191 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・軟便 (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。

アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替えた(スイッチ療法) 場合の承認時の臨床試験 304 例において、73 例 (24.01%) 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・軟便 (8.55%)、注入部位疼痛 (4.61%)、血栓性静脈炎 (2.30%)、悪心 (1.97%)、灼熱感 (1.32%)、腹痛 (1.32%) 等であった。

(1) 重大な副作用(頻度不明)

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状: ショック、アナフィラキシー様症状(呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等)をおこすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。
- 2) 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): 中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、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。これらの副作用は本剤の投与中または投与終了後 1 週間以内に発現しているため、投与終了後も注意すること。
- 3) 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全: 肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全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し、適切な処置を行うこと。
- 4) 急性腎不全: 急性腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。
- 5) 偽膜性大腸炎: 偽膜性大腸炎等の血便を伴う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。
- 6) 間質性肺炎、好酸球性肺炎: 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。
- 7) QT 延長、心室性頻脈(Torsades de pointes を含む): QT 延長、心室性頻脈(Torsades de pointes を含む)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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。
- 8) 白血球減少、顆粒球減少、血小板減少: 白血球減少、顆粒球減少、血小板減少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し、適切な処置を行うこと。

- 9) **横紋筋融解症**：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK (CPK) 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不全の発症に注意すること。

(2) その他の副作用

以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上 ^{注1)}	0.1~1%未満 ^{注1)}	0.1%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注3)}
皮膚 ^{注3)}		発疹	蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑
血液	好酸球数増加	白血球数減少 ^{注4)}	血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少 ^{注4)} 、プロトロンビン時間延長、血小板数減少	貧血
血管障害		血栓性静脈炎		潮紅
循環器				血圧低下、動悸
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 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
消化器	下痢・軟便 ^{注5)}	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
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、しびれ、不眠症	失神、痙攣、振戦、興奮 ^{注6)} 、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯覚
感染症			カンジダ症	
眼				結膜炎
筋骨格系				筋痛、関節痛
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嘔声	
耳				難聴、耳鳴
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水
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	胸痛、無力症、浮腫、低体温、不

			感、浮遊感	整脈
--	--	--	-------	----

注1)：250 mg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および注射剤の承認時の臨床試験を合わせた発現頻度。

注2)：自発報告または外国での報告のため頻度不明。

注3)：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

注4)：「小児等への投与」の項参照。

5. 高齢者への投与

本剤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のあるので、患者の一般状態に注意して投与すること。なお、高度な肝機能障害を有する場合は、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること（「慎重投与」2.の項参照）。投与後に異常が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。
- (2) 動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが認められているので⁷⁾、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

- (1) 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
- (2) 承認時に、小児で白血球数減少が認められたのは442例中33例で、このうち9例において好中球数が1000/mm³以下に減少した。白血球数減少が認められた症例の多くは、投与開始7日後あるいは8日後の検査日において回復がみられた。したがって、顆粒球数（好中球数）減少もあわせて十分観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、必要があれば、他の抗菌薬に切り替えた上、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。
- (3) 承認時の小児における下痢・軟便の発現頻度は、2歳未満（124例中8例）では2歳以上（602例中6例）と比べて高いので注意し、これらの症状が認められた場合には症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。
- (4) 市販後の自発報告において、小児における興奮の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので注意すること。

8. 過量投与

- (1) 症状：本剤の過量投与により聴力障害をおこす可能性がある。
処置：異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。
- (2) 症状：外国臨床試験で総投与量が1.5gを超えた症例において、消化器症状の増加が認められている。
処置：これらの症状が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時:PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

10. その他の注意

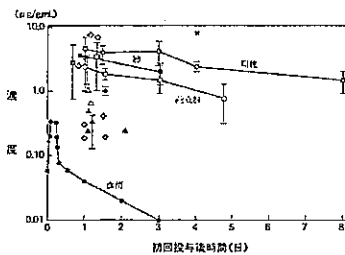
- (1) ラットの受胎能及び一般生殖能試験(雄2ヵ月以上、雌2週間以上投与)で、20mg/kg投与の雄雌に受胎率の低下が認められた⁸⁾。
- (2) 動物(ラット、イヌ)に20~100mg/kgを1~6ヵ月間反復投与した場合に様々な組織(眼球網膜、肝臓、肺臓、胆嚢、腎臓、脾臓、脈絡叢、末梢神経等)にリン脂質空胞形成がみられたが、投薬中止後消失することが確認されている^{9~14)}。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシン-リン脂質複合体を形成することによる組織像と解釈され、その毒性学的意義は低い。
- (3) 本剤との因果関係は不明だが、心悸亢進、間質性腎炎、肝壊死、運動亢進があらわれたとの報告がある。

【薬物動態】

1. 組織内濃度

外国人データ

手術予定患者に本剤500mg(力価)を経口投与した際の投与後12時間~8日目の各種組織内濃度の検討では、いずれの組織においても、血清中濃度が消失後も数日にわたって高い組織内濃度が維持された¹⁵⁾。なお、アジスロマイシンのヒトにおける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¹⁶⁾、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(組織内濃度:投与後12時間採血、n=2~35)(血清中濃度:平均値、n=16)

<参考>

アジスロマイシンはヒト多形核白血球及びマウスマクロファージ等の食細胞への良好な移行が認められた¹⁷⁾。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薬剤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¹⁸⁾。

2. 血清中濃度

(1) 単回投与

健康成人男子6名に本剤500mg(力価)を単回経口投与した時の最高血清中濃度(C_{max})は0.58µg/mLであり、血清中濃度は多相性の消失を示した。投与後48~168時間の消失半減期(t_{1/2})は61.9時間であった¹⁹⁾。

健康成人男子6名に本剤1000mg(力価)を単回経口投与した時の最高血清中濃度(C_{max})は0.74µg/mLであり、投与後48~168時間の消失半減期(t_{1/2})は68.1時間であった¹⁹⁾。

(2) 反復投与

健康成人男子6名に本剤500mg(力価)を1日1回3日間反復経口投与した場合、初回投与及び最終投与後の血清中濃度に差はみられず、蓄積は認められなかった¹⁹⁾。

(3) 食事の影響

健康成人男子8名に本剤500mg(力価)をクロスオーバー法により、空腹時又は食後に単回経口投与した場合の体内動態パラメータには有意差は認められず、本剤の吸収に及ぼす食事の影響はないものと考えられる²⁰⁾。

3. 血清蛋白結合率

本剤のヒト血清蛋白との結合率は12.2~20.3%(in vivo, 超遠心法)であった²¹⁾。

4. 代謝・排泄

健康成人男子6名に本剤500mg(力価)を単回経口投与した時、投与後168時間までの尿中に未変化体として投与量の9%が排泄された¹⁹⁾。

健康成人男子の尿及び患者の胆汁中代謝物について検討した結果、いずれもほとんどは未変化体で、代謝物として脱メチル体、脱クラジノース体が確認された²¹⁾。本剤は胆汁、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⁷⁾。

5. 肝機能障害患者²²⁾

外国人データ

軽度及び中等度の肝機能障害患者(成人)16例に本剤500mg(力価)を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。また尿中排泄率においても有意差は認められなかった。

6. 腎機能障害患者^{23,24)}

腎機能障害患者(成人)17例に本剤500mg(力価)を単回経口投与した時、本剤の体内動態は健康成人と有意差は認められなかった。

【臨床成績】

臨床効果

本剤投与のみの成績

二重盲検比較試験(呼吸器感染症(肺炎、慢性気道感染症)、皮膚科感染症、歯科・口腔外科感染症及びクラミジア・トラコマテイスによる尿道炎、子宮頸管炎)を含む国内臨床試験450例及び外国臨床試験239例の成績は以下のとおりである。

- (1) 浅在性化膿性疾患(せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、ひょう疽、化膿性爪囲炎)に対する有効率は91.8%(67/73)であった^{25,26)}。また、二重盲検比較試験で浅在性化膿性疾患に対する本剤の有効性が確認された²⁶⁾。
- (2) 呼吸器感染症(咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、マイコプラズマ肺炎)に対する有効率は97.6%(373/382)であった^{27~30)}。また、二重盲検比較試験で肺炎²⁹⁾、慢性気道感染症³⁰⁾に対する本剤の有効性が確認された。
- (3) 耳鼻科領域感染症(副鼻腔炎)に対する有効率は100%(36/36)であった³¹⁾。
- (4) 歯科・口腔外科領域感染症(歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎)に対する有効率は85.9%(73/85)であった³²⁾。また、二重盲検比較試験で歯科・口腔外科領域感染症に対する本剤の有効性が確認された³²⁾。

- (5) クラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎に対する本剤 1,000 mg (力価) 1 回投与の有効率 (PCR 法による陰性化率) は主判定時期である投与開始 15 日目では 86.7% (98/113) であった。また、副判定時期である投与開始 29 日目では 90.7% (98/108 ※) であった³³⁾。

※: 29 日目の解析から除外した 5 症例は、投与開始 15 日目以降に併発疾患を発現した 1 例、抗菌薬を併用した 1 例及び投与開始 15 日目で観察を終了した 3 例であった。

アジスロマイシン注射剤から経口剤への切り替え (スイッチ療法) した場合の成績

無作為化比較試験 (呼吸器感染症 (肺炎)) を含む国内臨床試験³⁴⁾ 73 例及び外国臨床試験³⁵⁾ 137 例の成績は以下のとおりである。なお、臨床試験では、アジスロマイシン注射剤 500 mg を 1 日 1 回、2~5 日間点滴静注した後、アジスロマイシン 250 mg 錠又はカプセルを 500 mg (力価) 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 7~10 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。国内臨床試験: 呼吸器感染症 (肺炎) に対する非対照試験において、投与開始 15 日目の有効率は 84.5% (60/71) であった。本試験で原因菌として分離同定された肺炎球菌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 \times 100 から算出した。

外国臨床試験: 呼吸器感染症 (肺炎) に対する無作為化比較試験において、投与終了 10~14 日目における有効率は 77.4% (106/137) であった。

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

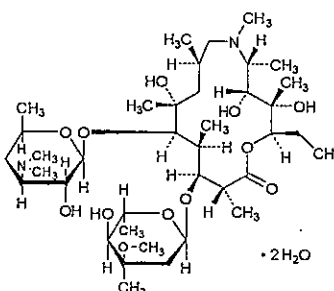
- (1) *In vitro* において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌等の一部グラム陰性菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、マイコプラズマ属、クラミジア属に抗菌作用を示し、その作用は他のマクロライド系抗生物質と同程度であった^{36-40, 44)}。
- (2) 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌等の各種細菌を用いた感染症モデルにおいて、本剤の良好な組織移行性を反映し、従来のマクロライド系抗生物質よりも強い防御効果及び治療効果を示した³⁹⁻⁴³⁾。
- (3) 黄色ブドウ球菌及びインフルエンザ菌に対して、MIC 以上の薬剤濃度で殺菌的な作用を示した³⁶⁾。

2. 作用機序

細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する⁴⁵⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アジスロマイシン水和物 (Azithromycin Hydrate)
化学名: (2R,3S,4S,5R,6R,8R,11R,12R,13S,14R)-5-(3,4,6-Trideoxy-3-dimethylamino- β -D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyloxy)-10-aza-6,12,13-trihydroxy-2,4,6,8,10,11,13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate
略号: AZM
分子式: C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O
分子量: 785.02
構造式:



力価: アジスロマイシン水和物の力価は、アジスロマイシン (C₃₈H₇₂N₂O₁₂: 748.98) としての量を質量 (力価) で示す。

性状: アジスロマイシン水和物は、白色の結晶性の粉末である。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。

【包装】

250mg 錠: 60 錠, 300 錠 (PTP)
60 錠, 300 錠 (患者さん用パッケージ入り PTP)

【主要文献】

- 1) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol 31(2): 164, 1991 [L19981029016]
- 2) Woldvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32(2): 269, 1998 [L19980924044]
- 3) Lane, G. : Ann Pharmacother 30(7/8): 884, 1996 [L19980925042]
- 4) 社内資料: シクロスポリンとの薬物相互作用 [L20000216021]
- 5) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40(12-2): 1522, 2000 [L20001215065]
- 6) Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther 86(4):383,2009 [L20090928014]
- 7) 武藤 秀弥ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 110, 1995 [L19990308111]
- 8) 社内資料: ラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216038]
- 9) 社内資料: ラット経口 1 カ月毒性試験 [L20000216030]
- 10) 社内資料: イヌ経口 1 カ月毒性試験 [L20000216031]
- 11) 社内資料: ラット経口 6 カ月毒性試験 [L20000216034]
- 12) 社内資料: イヌ経口 6 カ月毒性試験 [L20000216035]
- 13) 社内資料: イヌ経口 6 カ月毒性試験及び回復性試験 [L20000216036]
- 14) 社内資料: イヌ経口 6 カ月毒性試験 (間欠投与) 及び回復性試験 [L20000216037]
- 15) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother 25(Suppl. A): 73, 1990 [L19981006040]
- 16) Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40(11): 2577, 1996 [L19970513016]
- 17) Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33(3): 277, 1989 [L19980911010]
- 18) 横山 秀一ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 122, 1995 [L19990308147]

- 19) 丁 宗鉄ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 139, 1995 [L19981023009]
- 20) 丁 宗鉄ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 177, 1995 [L19990308145]
- 21) 社内資料: ヒトにおける尿および胆汁中代謝物の検討 [L20000216018]
- 22) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother 31(Suppl. E): 57, 1993 [L19980922044]
- 23) 柴 孝也ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 186, 1995 [L19990308144]
- 24) Hoffer, D. et al. : Infection 23(6): 356, 1995 [L19981012081]
- 25) 社内資料: 皮膚科領域感染症に対する用量設定試験 [L20000216002]
- 26) 社内資料: 皮膚科領域感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216005]
- 27) 社内資料: レンサ球菌性咽頭炎を対象とした二重盲検比較試験 [L20000216007]
- 28) 社内資料: 後期第Ⅱ相試験 肺炎に対する用量設定試験 [L20000216001]
- 29) 社内資料: 肺炎に対する二重盲検比較試験 [L20000216003]
- 30) 社内資料: 慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216004]
- 31) 社内資料: 急性副鼻腔炎を対象としたオープン比較試験 [L20000216008]
- 32) 社内資料: 歯科・口腔外科領域感染症に対する二重盲検比較試験 [L20000216006]
- 33) 社内資料: クラミジア・トラコマティスによる性感染症に対する国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 [L20040423003]
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 松永 敏幸ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 95, 1995 [L19990308148]
- 37) 栗原 京子ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 24, 1995 [L19990308154]
- 38) 加藤 直樹ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 31, 1995 [L19990308153]
- 39) Ishida, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(4): 790, 1994 [L19981019036]
- 40) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38(10): 2296, 1994 [L19980916012]
- 41) 松永 敏幸ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 68, 1995 [L19990122001]
- 42) 西野 武志ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 40, 1995 [L19990308152]
- 43) 長島 正人ほか: 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6): 8, 1995 [L19981005042]
- 44) Choi, GE et al. : Korean J Lab Med 30:28, 2010
- 45) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother 31(12): 1939, 1987 [L19981005010]

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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】