

## 再審査報告書

平成 26 年 9 月 3 日  
医薬品医療機器総合機構

販売名	ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g
有効成分名	アジスロマイシン水和物
申請者名	ファイザー株式会社
承認の 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、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、ペプトストレプトコッカス属、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
承認の 用法・用量	成人にはアジスロマイシンとして、2g（力価）を用時水で懸濁し、空腹時に 1 回経口投与する。
承認年月日	平成 21 年 1 月 21 日
再審査期間	4 年

### 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査が 2 調査実施された。1 つは、ジスロマック SR 成人用ドライシロップ（以下、「本剤」）承認申請時に臨床試験で確認されなかった皮膚・軟部組織感染症、性感染症（淋菌感染症を含む）、歯科・口腔外科感染症を有する患者に対する本剤の安全性及び有効性の情報を収集する目的で、目標症例数を 300 例とし、平成 21 年 10 月 1 日～平成 23 年 12 月 31 日の期間に中央登録方式にて実施された。その結果、国内 50 施設から 502 例の症例が収集された。また、もう 1 つの調査は、臨床分離株の淋菌を対象とした感受性調査であり、平成 21 年 9 月～平成 22 年 10 月及び平成 24 年 3 月～平成 24 年 12 月の 2 回にわたり実施された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は行われていない。

### 2. 特定使用成績調査の概要

#### 2-1 皮膚・軟部組織感染症、性感染症（淋菌感染症を含む）、歯科・口腔外科感染症を有する患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する調査

皮膚・軟部組織感染症、性感染症（淋菌感染症を含む）、歯科・口腔外科感染症を有する患者に対する本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした特定使用成績調査（以下、「本調査」）が実施された。

##### 2-1-1 安全性

安全性については、収集された 502 例から登録違反 4 例を除外した 498 例が安全性解析対象とされた。副作用は 52 例 61 件認められ、副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 10.4%（52/498 例）であった。患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、数値だけで見ると、本調査における副作用発現率は、承認時までの国内臨床試験<sup>1</sup>における副作用発現率 49.7%（157/316 例）と比較して高い傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別の主な副作用の発現率は、

<sup>1</sup> 国内第Ⅲ相臨床試験（市中肺炎、急性気管支炎・慢性呼吸器疾患の二次感染、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎、急性副鼻腔炎を対象）。皮膚・軟部組織感染症（深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎）、性感染症（尿道炎、子宮頸管炎）及び歯科・口腔外科感染症（歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎）については、ジスロマック錠での十分な使用経験、本剤の組織移行性等の観点から臨床試験は実施されていない。

胃腸障害 10.2% (51 例) であった。その内訳の主なものは、下痢 44 件、悪心 4 件、腸炎、嘔吐各 3 件であり、これは承認時までの臨床試験と同じ傾向<sup>2</sup>であった。また、重篤な副作用は認められなかった。なお、安全性解析対象除外症例においては、副作用として非重篤な下痢 1 件が認められた。

また、安全性に影響を及ぼす背景因子について検討するため、下表のとおり、部分集団解析が行われた。その結果、調査対象の疾患（領域別）、既往歴の有無及び非薬物療法の有無での集団間で副作用発現率が異なる傾向が認められ、これらについて申請者は以下のように説明した。

患者背景別副作用発現状況

背景因子		症例数	副作用発現症例数 (%)	
性別	男	287	32 ( 11.1 )	
	女	211	20 ( 9.5 )	
年齢区分 1	15 歳未満	1	0 ( 0 )	
	15 歳以上	497	52 ( 10.5 )	
年齢区分 2	65 歳未満	448	50 ( 11.2 )	
	65 歳以上	50	2 ( 4.0 )	
年齢区分 3	15 歳未満	1	0 ( 0 )	
	15 歳以上 25 歳未満	74	11 ( 14.9 )	
	25 歳以上 35 歳未満	143	13 ( 9.1 )	
	35 歳以上 45 歳未満	124	16 ( 12.9 )	
	45 歳以上 55 歳未満	65	5 ( 7.7 )	
	55 歳以上 65 歳未満	41	5 ( 12.2 )	
	65 歳以上 75 歳未満	34	2 ( 5.9 )	
	75 歳以上	16	0 ( 0 )	
初回処方時の 外来・入院区分	入院	0	0 ( — )	
	外来	498	52 ( 10.4 )	
調査対象の疾 患 (領域別)	皮膚・軟部組織感染症	104	2 ( 1.9 )	
	性感染症	199	24 ( 12.1 )	
	歯科・口腔外科感染症	183	26 ( 14.2 )	
	その他	12	0 ( 0 )	
調査対象の疾 患 (疾患別)	皮膚・軟部組織感染症	癬	35	1 ( 2.9 )
		癬腫症	17	0 ( 0 )
		よう	2	0 ( 0 )
		丹毒	7	0 ( 0 )
		蜂巣炎	21	1 ( 4.8 )
		瘰癧	3	0 ( 0 )
		化膿性爪囲炎	12	0 ( 0 )
		リンパ管・リンパ節炎	1	0 ( 0 )
		その他	6	0 ( 0 )
	性感染症	尿道炎	154	18 ( 11.7 )

<sup>2</sup> 国内第Ⅲ相臨床試験において多く認められた副作用は、下痢 (36.1%)、腹痛 (4.1%)、悪心 (4.1%) であった。

背景因子		症例数	副作用発現症例数 (%)	
		子宮頸管炎	42	5 ( 11.9 )
		咽頭・喉頭炎 (性感染症)	3	1 ( 33.3 )
		その他	0	0 ( — )
	歯科・口腔外科感染症	歯周組織炎	108	17 ( 15.7 )
		歯冠周囲炎	53	7 ( 13.2 )
		顎炎	1	0 ( 0 )
		その他	21	2 ( 9.5 )
その他	その他	12	0 ( 0 )	
重症度 (調査対象の疾患)		軽度	168	19 ( 11.3 )
		中等度	283	25 ( 8.8 )
		重度	47	8 ( 17.0 )
肝機能障害の有無		無	422	48 ( 11.4 )
		有	2	0 ( 0 )
		不明	74	4 ( 5.4 )
肝機能障害有の内訳		軽度	2	0 ( 0 )
		中等度	0	0 ( — )
		重度	0	0 ( — )
		重症度不明	0	0 ( — )
腎機能障害の有無		無	423	48 ( 11.3 )
		有	1	1 ( 100 )
		不明	74	3 ( 4.1 )
腎機能障害有の内訳		軽度	1	1 ( 100 )
		中等度	0	0 ( — )
		重度	0	0 ( — )
		重症度不明	0	0 ( — )
既往歴		無	481	42 ( 8.7 )
		有	17	10 ( 58.8 )
合併症		無	441	45 ( 10.2 )
		有	57	7 ( 12.3 )
前治療歴		無	481	50 ( 10.4 )
		有	16	2 ( 12.5 )
		不明	1	0 ( 0 )
1日服用量		2000mg	498	52 ( 10.4 )
		その他	0	0 ( — )
薬物療法		無	298	27 ( 9.1 )
		有	200	25 ( 12.5 )
非薬物療法		無	463	52 ( 11.2 )
		有	35	0 ( 0 )
妊娠		無	199	20 ( 10.1 )
		有	11	0 ( 0 )
		未記載	1	0 ( 0 )

既往歴「有」の副作用発現率は 58.8% (10/17 例) と既往歴「無」の副作用発現率 8.7% (42/481 例) と比べて高かったが、既往歴「有」の副作用の内訳は下痢 6 件、腸炎 2 件、悪心、嘔吐、リンパ節症、リンパ節痛、顔面浮腫、胃炎が各 1 件でいずれも非重篤であり、既往歴の内容についても副作用発現に関連する特徴的なものもなかったことから特段の問題はないと考える。また、他の 2 つの因子の結果についても例数の偏りも考えられたが、発現している副作用の種類や重篤性等で問題となる事象は認められておらず特段の問題はないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、以上の申請者の説明を了承し、本調査に基づく本剤の安全性について現時点では特段の問題は認められていないと判断した。

### 2-1-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例 498 例から計 41 例（対象外疾患 39 例<sup>3</sup>、評価不能<sup>4</sup> 2 例）を除いた 457 例が有効性解析対象とされた。有効性の評価は、担当医師により臨床所見、細菌学的検査結果等から「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分で評価され、有効性解析対象症例に対する有効症例の比率が有効率とされた。本調査における有効率は 95.8% (438/457 例) であり、感染症領域別における有効率は、皮膚・軟部組織感染症 99.0% (95/96 例)、性感染症 91.0% (181/199 例)、歯科・口腔外科感染症 100.0% (162/162 例) であった。承認時までの国内臨床試験において当該疾患領域は対象とされなかったため比較困難であるが、他疾患に対する有効率は市中肺炎 92.6% (112/121 例)、急性気管支炎及び慢性呼吸器疾患の二次感染 93.3% (42/45 例)、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎及び急性副鼻腔炎 88.5% (77/87 例) であったことから、当該疾患領域においても有効性が他疾患と比べて低い傾向は示されなかったと考えると申請者は説明している。

有効性に影響を及ぼす背景因子の検討として、安全性と同様の患者背景因子について部分集団解析が行われた。その結果、性別、調査対象の疾患（領域別）及び調査対象の疾患（疾患別）における集団間で有効率が異なる傾向が認められた。これについて申請者は以下のように説明している。

性別で見ると、男性 93.4% (254/272 例)、女性 99.5% (184/185 例) であり男性の有効率が低い傾向にあった。調査対象の疾患（領域別）では、皮膚・軟部組織感染症が 99.0% (95/96 例)、性感染症が 91.0% (181/199 例)、歯科・口腔外科感染症が 100% (162/162 例) であり性感染症の有効率が低い傾向にあった。調査対象の疾患（疾患別）では、尿道炎が 88.3% (136/154 例)、癬 97.0% (32/33 例) 以外はいずれも 100% の有効率であった。有効率の低い傾向にあった因子については、いずれも 18 例の男性尿道炎の無効例が共通していた。そのため、これら 18 例の患者背景について、疾患の重症度、既往歴有無、合併症有無、併用薬の有無、有効性の判定時期を比較検討したが、特記すべき事項は認められなかった。また、その起炎病原体は、表皮ブドウ球菌、クラミジア・トラコマティス、淋菌等であり、特別な菌種によるものではなかった。

以上のことから、上記の患者背景因子は本剤の有効性に影響はないと判断し、本剤の有効性について特段の問題はないと考える。

<sup>3</sup> 感染予防 19 例、感冒 12 例、上顎洞炎 5 例、粉瘤 3 例

<sup>4</sup> 2 例とも本剤投与 1 日後の診断であり、担当医師により正確な評価は困難と考えられたため。

機構は申請者の説明を了承し、本調査に基づく本剤の有効性について、現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2 淋菌に対する薬剤感受性の調査

アジスロマイシンに対する淋菌の感受性推移については、

「感受性サーベイランス」の感受性測定結果により検討された。

測定は平成 21 年 9 月～平成 22 年 10 月及び平成 24 年 3 月～平成 24 年 12 月の 2 回にわたり臨床分離同定された淋菌に対して Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) に準じた寒天平板希釈法により行われており、測定された対象株数は、第 1 回が 83 株及び第 2 回目が 104 株であった。感受性結果は以下のとおりであり、90%最小発育阻止濃度（以下、「MIC<sub>90</sub>」）はいずれも 0.25µg/mL であった。

アジスロマイシンに対する感受性

報告回数	報告株数	MIC (µg/mL)													MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
		≤0.06	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	≥256		
第 1 回	83	10	44	26	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0.125	0.25
第 2 回	104	15	45	39	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0.125	0.25

第 1 回：平成 21 年 9 月～平成 22 年 10 月、第 2 回：平成 24 年 3 月～平成 24 年 12 月

「感受性サーベイランス」の結果より、同定された淋菌に対するアジスロマイシンの抗菌活性に変化は現時点では認められず、新たな対応は必要ないと考えると申請者は説明している。

機構は申請者の説明を了解し、淋菌のアジスロマイシンに対する感受性及び本剤の安全性・有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

## 2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者＜小児（15 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、妊産婦、肝機能障害を有する患者及び腎機能障害を有する患者＞については特定使用成績調査より収集された症例より抽出され、それぞれの集団に対する安全性、有効性について検討が行われた。

**小児**：安全性及び有効性解析対象症例として 1 例が収集された。この症例では、副作用は認められず、「有効」であった。

**高齢者**：安全性解析対象症例として 50 例、有効性解析対象症例として 43 例が収集された。安全性解析対象症例では、副作用発現は 2 例 2 件認められ、副作用発現率は 4.0%（2/50 例）であった。なお、その内訳は下痢 2 件であり、それぞれ 4 日目までに消失・回復している。また、有効性解析対象症例では、有効率は 97.7%（42/43 例）であった。なお、非高齢者の有効率は 95.7%（396/414 例）であった。

**妊産婦**：安全性解析対象症例として 11 例、有効性解析対象症例として 1 例が収集された。安全性解析対象症例では、副作用は認められなかった。また、有効性解析

対象症例の1例は「有効」であった。

**肝機能障害を有する患者：**安全性解析対象症例として2例、有効性解析対象症例1例が収集された。安全性解析対象症例では、副作用は認められなかった。また、有効性解析対象症例の1例は「有効」であった。

**腎機能障害を有する患者：**安全性及び有効性解析対象症例として1例が収集された。この症例では、副作用として下痢が認められたが翌日には回復した。また、この症例は「有効」であった。

以上より、特別な背景を有する患者において、本剤の安全性、有効性に問題となる事項は認められなかったと考えると申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者において現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

### 3. 副作用及び感染症について

再審査期間中に機構へ報告された副作用（外国症例を除く）は236例323件（特定使用成績調査から1例2件、自発報告から235例321件）であり感染症報告はなかった。重篤な副作用は125例198件であり、このうち使用上の注意から予測できない（以下、「未知」）副作用は82例135件であった。5件以上の未知重篤副作用は、下痢17件、嘔吐11件、腹痛8件、浮動性めまい5件であり、転帰は下痢及び嘔吐について不明とされている各1件を除き、いずれも回復又は軽快であった。これらの事象自体は既に使用上の注意の「その他の副作用」にて注意喚起されているが、重篤なものであったため、未知として報告されている。死亡例は6例7件認められ、内訳は肺炎、急性心不全、心室性頻脈、心停止、急性呼吸窮迫症候群、死亡、血小板数減少各1件であった。

また、再審査期間終了以降、平成26年6月18日までの期間に機構へ報告された未知重篤副作用は14例34件であり、内訳は意識消失、血圧低下各3件、失神寸前の状態、痙攣、呼吸困難、腸炎、便失禁、尿失禁各2件等であった。転帰は回復19件、軽快1件、不明12件、未回復2件であり死亡例は認められていない。なお、再審査期間終了以降、平成26年6月18日までの期間に感染症報告はなかった。

上記副作用状況について、申請者は以下のように説明している。

死亡例については、肺炎と急性呼吸窮迫性症候群は同一症例であり、原疾患に間質性肺炎の疑いがある患者でその悪化も考えられた。心室性頻脈の症例については文献情報であり、鼻咽頭炎に本剤が投与され19病日後突然の発症であったということのみの情報であり死亡との因果関係は明確にはできなかった。また、他の死亡症例も原疾患や併用薬の影響等も考えられ本剤との因果関係は明確ではないことから現時点では特段の対応は不要と考える。下痢等の胃腸障害を含めた未知重篤副作用についても因果関係が明確な症例は十分に集積されておらず、現時点で新たな対応を要する状況ではないと考え今後も関連の情報収集に努め適切に対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

### 4. 相互作用について

再審査期間中に機構へ報告された相互作用の報告は3件であった。1件目はグリ

メピリド併用後の低血糖、2 件目は、アルコール併用後の発疹の報告であったが、いずれも詳細な情報が不足しているため現時点では特段の対応はとらず関連情報の収集に努め適切に対応すると申請者は説明している。3 件目は、メチルジゴキシンとの併用によるジゴキシン血中濃度上昇の報告であったが、既に使用上の注意の相互作用の項にて注意喚起済みであり特段の対応の必要性はないと判断されている。

また、再審査期間終了以降、平成 26 年 6 月 18 日までの期間に機構へ報告された相互作用に関する報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

### 5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 25 年 1 月時点で、米国、ポルトガル、香港等海外 50 ヶ国において承認、販売されている。再審査期間中に、国内外における緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置の報告はなかったが、他に海外での措置報告として 11 件が機構へ報告された。いずれもジスロマック錠 600mg の後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症の発症抑制及び治療の再審査時（以下、MAC 症の再審査時。平成 25 年 12 月 19 日結果通知済）に新たな対応の必要性はない旨の評価済のものであった。内容は、海外における一部のアジスロマイシン製剤の回収の報告、海外にて使用されている製品概要記載の不備の報告、米国での FDA 査察による米国においての副作用報告の不備についての報告、CCDS（Company Core Data Sheet）の改訂、米国添付文書の改訂及び文献情報であった。

また、再審査期間終了以降、平成 26 年 6 月 18 日までの期間に機構へ報告された措置報告は 5 件であった。このうち 1 件目と 2 件目はいずれも QT 延長関連についての内容でありジスロマック錠 600mg、MAC 症の再審査時（平成 25 年 12 月 19 日結果通知済）に新たな措置の必要性はない旨の評価済のものであった。3 件目は、カナダ小児科学会からの小児へのアジスロマイシン使用に関する治療指針への提言について、4 件目は、淋菌の治療に関する欧州ガイドラインにおいてアジスロマイシン耐性菌発生予防措置への提言についてであったが、これら関連内容については、既に使用上の注意にて注意喚起されていること、国内におけるアジスロマイシンの淋菌に対する感受性については、

感受性サーベイランス結果からも問題となる状況は認められていないことから、現時点で新たな措置の必要性はないと判断するが、今後も関連の情報収集に努め適切に対応すると申請者より説明がされている。5 件目は、米国においての注射剤回収についてであったが該当ロット製剤は国内への流通はなく国内への影響はないと判断されている。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応が必要な特段の問題は認められていないと判断した。

### 6. 研究報告

本剤の安全性に関する研究報告 1 報が再審査期間中に機構へ報告された。本件もジスロマック錠 600mg、MAC 症の再審査時（平成 25 年 12 月 19 日結果通知済）に評価済のものであった。内容は、マクロライド系薬剤とジゴキシン毒性リスクを評

価した大規模観察研究についての報告であり、関連内容が平成 22 年 6 月に使用上の注意の「相互作用」の項「併用注意」に追記されている。

再審査期間終了以降、平成 26 年 6 月 18 日までの期間に機構へ報告された研究報告は 2 件であった。1 件目は、アジスロマイシン投与と心血管系死亡に関する後ろ向きコホート研究の報告であり、ジスロマック錠 600mg、MAC 症の再審査時（平成 25 年 12 月 19 日結果通知済）に新たな措置の必要性はない旨の評価済のものであった。2 件目は、マクロライド系薬剤の使用と肥厚性幽門狭窄（IHPS）の関連について検討する目的で、1996 年 1 月から 2011 年 12 月の期間にデンマークにて出生した児 999,378 例及びその母親を対象に国民登録データベースを用い行われた後ろ向きコホート研究の報告であった。結果は、生後 120 日までにマクロライド系薬剤を投与された児及び出産後 0-13 日までに母親が服用し授乳した児における IHPS のリスクが非投与群と比較して増加したという報告であった。本報告について、申請者は、マクロライド系薬剤には胃腸平滑筋の運動促進に作用し、幽門筋の攣縮および IHPS を誘発する可能性があることも考えられるが、国内において症例報告はされておらず、今後も関連情報を収集し適切に対応する旨、説明している。

機構は、IHPS については、国内にて症例報告はされていないものの、マクロライド系薬剤の胃腸平滑筋への作用や因果関係は明確ではないが海外にて本剤投与後の症例報告もある状況を鑑みると、今後も引き続き関連情報を収集し必要に応じて適切な対応をとるべきであると考ええる。

#### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上