

平成12年1月13日

審査報告書

[審査品目] 販売名 アジスロマイシンファイザー
ジスロマック錠250mg
ジスロマックカプセル小児用100mg
ジスロマック細粒小児用
一般名 アジスロマイシン 水和物

[申請年月日] 平成9年12月26日(輸入(原薬)・製造(製剤)承認申請)

[申請者] ファイザー製薬株式会社

[審査担当部] 国立医薬品食品衛生研究所医薬品医療機器審査センター審査第一部

[調査会] 新医薬品第四調査会

[審査結果]

医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第四調査会における審議の結果、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

(成人) アジスロマイシン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、マイコプラズマ属、クラミジア・ニューモニエによる下記感染症

○癰、癰腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、療疽、化膿性爪囲炎

○咽喉頭炎(咽喉膿瘍)、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

○副鼻腔炎

○歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

(小児) アジスロマイシン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、マイコプラズマ属、クラミジア・ニューモニエによる下記感染症

○咽喉頭炎(咽喉膿瘍)、急性気管支炎、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、肺炎、肺化膿症

○中耳炎(含、乳様突起炎、錐体尖端炎)

[用法・用量]

(成人) 成人にはアジスロマイシンとして、500mg(力価)を1日1回、3日間合計1.5g(力価)を経口投与する。

(小児) 小児には、体重1kgあたり10mg(力価)を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg(力価)を超えないものとする。

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概略

- 【販売名】** アジスロマイシンファイザー
ジスロマック錠250mg
ジスロマックカプセル小児用100mg
ジスロマック細粒小児用
- 【一般名】** アジスロマイシン 水和物
- 【申請年月日】** 平成9年12月26日（輸入・製造承認申請）
- 【申請者】** ファイザー製薬株式会社
- 【剤型・含量】** 錠剤 1錠中にアジスロマイシン 水和物262.0mg(力価)を含有する。
また、アジスロマイシン 水和物の分量262.0mg(力価)は
アジスロマイシン250mg(力価)に相当する。
- 小児用カプセル
1カプセル中にアジスロマイシン 水和物104.8mg(力価)を含有する。
また、アジスロマイシン 水和物の分量104.8mg(力価)は
アジスロマイシン100mg(力価)に相当する。
- 小児用細粒
1g中にアジスロマイシン 水和物104.8mg(力価)を含有する。
また、アジスロマイシン 水和物の分量104.8mg(力価)は
アジスロマイシン100mg(力価)に相当する。
- 【薬効分類】** 主としてグラム陽性菌・マイコプラズマに作用するもの (614)

【効能・効果】

成人（錠剤）

アジスロマイシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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、マイコプラズマ属、クラミジア属による下記感染症

- 癰、癰腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、瘰癧、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症
 - 咽喉頭炎(喉頭膿瘍)、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
 - クラミジア性尿道炎
 - クラミジア性子宮頸管炎
 - 副鼻腔炎
 - 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
- (びまん性汎細気管支炎への効能は調査会までの審査により取り下げられた)

小児（カプセル、細粒）

アジスロマイシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、ブランハメラ・カタラー

- リス、インフルエンザ菌、マイコプラズマ属、クラミジア属による下記感染症
- 咽喉頭炎（喉頭膿瘍）、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、肺炎、肺化膿症
 - 中耳炎（含、乳様突起炎、錐体尖端炎）

【用法・用量】（下線部は調査会までの審査により変更された箇所）

錠剤

成人にはアジスロマイシンとして、500mg(力価)を1日1回、3日間合計1.5g(力価)を経口投与する。

クラミジアによる性感染症には1g(1000mg)(力価)を1回経口投与する。

小児用カプセル、小児用細粒

小児には、体重1kgあたり10mg(力価)を1日1回、3日間経口投与する。

ただし、1日量は成人の最大投与量500mg(力価)を超えないものとする。

小児の服用ガイダンス

体重	15～25kg	26～35kg	36～45kg	46kg～
1日当たりの服用量(カプセル数)	200mg(力価) (2カプセル)	300mg(力価) (3カプセル)	400mg(力価) (4カプセル)	500mg(力価) (5カプセル)

15kg未満の患児にはアジスロマイシン細粒剤10mg(力価)/kgを服用すること。

1日量は500mg(力価)を超えないこと。

【参考事項】本剤の播種性マイコバクテリア感染症（MAC）に対する効能は、エイズ医薬品調査会で審議予定である。

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アジスロマイシン水和物は、ファイザー製薬で開発された半合成15員環マクロライド系抗生物質である。海外では、英国、米国、ドイツ等54カ国で承認されている。また、本剤は小児用を含め水性懸濁剤、フィルムコーティング錠、顆粒分包剤及びカプセル剤が49カ国以上で発売されている。本剤は、平成7年7月14日に輸入・製造承認申請が行なわれたが、厚生省薬務局審査課によるヒアリング、生データチェック及びGCP査察の過程で、臨床試験成績について多数のGCP違反

が指摘され、平成9年10月8日付で申請の取下げ願が提出され、資料再整備の後、平成9年12月26日に再度の申請が行われたものである。面接審査会では、まずこれらの経過の説明を受け、今回の申請資料は審査が可能なものであると審査センターは判断した。

審査センターでは、販売名を再考するように指導し、申請時の販売名「ジスロマックス」は「ジスロマック」に変更され、また、含量が追記された。小児用カプセル剤は海外では発売されていないため、100mgカプセルの適切な使用のための服用ガイダンスの見直しを指摘したところ、適切な回答が提出されたので、これを了承した。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

【原薬】原薬は水にほとんど溶けないが、3級アミンを2つ持つことから、酸性領域で溶解性が

高い。アジスロマイシン二水和物には、
から再結晶して得られるタイプAと
から再結晶して得られるタイプBの2種の水和形式が存在し、この2種は赤外吸収スペクトル、粉末X線回折等で区別することが可能である。タイプBの結晶は吸湿性である一方、タイプAの結晶は非吸湿性であり、また、熱力学的にもより安定である。原薬はタイプAであり、赤外吸収スペクトルを確認試験として設定することによって、規格として水和形式を担保している。なお、毒性試験、薬物動態試験及び臨床試験にはタイプAあるいはタイプBのアジスロマイシン二水和物から調製された製剤が用いられているが、タイプAの結晶（あるいは、その製剤）とタイプBの結晶（あるいは、その製剤）間での生物学的同等性は、ヒト及びイヌにおいて示されている。原薬及び製剤の含量は、円筒平板法及び高速液体クロマトグラフ（HPLC）法で規定されている。原薬には、製造工程における合成中間体、副生成物及び分解物として6種の類縁物質が混入する可能性があり、HPLC法による純度試験が設定されている。
【製剤】錠剤、細粒剤及びカプセル剤には、日局溶出試験法第2法による溶出試験が設定されている。

審査センターでは、全ての非臨床試験及び臨床試験において、タイプAとタイプBのアジスロマイシン二水和物結晶を原薬として用いたかを明確にさせた。また、原薬の確認試験が赤外吸収スペクトルであることから、タイプAの結晶とタイプBの結晶の赤外吸収スペクトルを追加記載させ、両タイプの識別が可能であることを明らかにさせた。また、アジスロマイシン二水和物と無水物の区別が不明確な記載があったので、修正させた。含量規格、溶出試験等、原薬及び製剤の各種規格の設定に用いたロットの実測値を記載させた上で、規格値設定根拠及びその妥当性を詳述させ、必要に応じて、規格値を実測値に基づいた値に修正させた。その結果、3種の製剤の溶出試験において、錠剤とカプセル剤の規格は
と設定された一方、細粒剤の規格は
と設定された。生物学的同等性の面からみた製剤間の溶出規格の異同の妥当性について指摘したところ、規格下限値付近の溶出率を示す細粒剤と、錠剤及びカプセル剤は生物学的同等性が確認されており、これらを了承した。

ハ. 安定性に関する資料

【原薬】原薬は、高温、高湿度あるいは低湿度の保存条件において、また、光に対して安定であった。ポリエチレン袋（ファイバードラム入り）包装品において、長期保存試験（25℃、なりゆき湿度、暗所）で39カ月間安定であり、室温保存条件下において、長期間その品質を保証できるものと判断されている。原薬は気密容器、室温保存で、有効期間は3年とされている。

【製剤】PTP包装／アルミ袋入り（紙箱入り）の錠剤及びカプセル剤、並びに白色不透明ポリエチレン袋（密栓）中の細粒剤は、いずれも長期保存試験（25℃、なりゆき湿度、暗所）で39カ月間安定であり、室温保存条件下において、長期間その品質を保証できるものと判断されている。以上の成績から、いずれの製剤も有効期間は3年とされている。

審査センターでは、カプセル剤の温度に対する苛酷試験（60℃）において、外観及び内容物に着色が認められた原因について記載させた。また、安定性試験に用いられたカプセル剤が販売予定のカプセル剤とカプセルの色が異なったため、参考として、販売予定のカプセルを用いた加速試験結果の提出を求め、加速試験において特段の変化は認められなかったとの回答を了承した。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

一般毒性試験として、ラット、マウス及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験並びにラット

及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験が実施されている。

単回投与毒性試験において、ラットで成獣に2000mg/kg、幼若獣（生後5日齢）に1000mg/kgまでの投与が行われ、死亡はみられなかった。また、マウスの試験から、概略の(最小)致死量は雄で1000～3000mg/kg、雌で3000～4000mg/kgと判断される。イヌでは、成獣、幼若獣（生後21日齢）とも300mg/kgまでの投与で死亡はみられず、認められた症状は嘔吐及び下痢（水様性下痢便）とされている。

ラットの反復投与毒性試験で認められた毒性所見は、100mg/kg/日以上以上の投与についてみられたSGOT、SGPT、ソルビトール脱水素酵素（SDH）の上昇と肝細胞の壊死及び肝相対重量の増加であり、雄にやや強く認められた。無毒性量は1カ月の試験で50mg/kg/日と判断されている。幼若獣に140mg/kg/日を18日間投与した試験で、毒性の増強は認められていない。イヌの反復投与毒性試験においては、上記所見に加え、100mg/kg/日以上以上の投与で3例の瀕死、軟便、嘔吐、摂餌量減少に伴う体重の低下、貧血及び眼底壁紙の光反射性の低下がみられ、無毒性量は6カ月の試験から20mg/kg/日と推定されている。幼若獣に60mg/kg/日を1カ月間投与した試験で、毒性の増強は認められていない。

ラット及びイヌの試験では胆管等に細胞の空胞化が認められたが、この空胞化は本薬の有する両親媒性により、細胞質内にリン脂質複合体が形成されることによる薬物の貯留（リン脂質空胞化）と解釈され、他のマクロライド系抗生物質でも類似の変化が報告されている。イヌの眼底にみられた壁紙の光反射性の低下も、リン脂質空胞化に対応したもので、イヌに特有な組織に由来したものと判断されている。視覚及び瞳孔反射への影響は認められていない。10日間の臨床試験で、視神経検査が実施されたが、視覚異常がみられないことが確認されている。イヌの試験から、リン脂質空胞化に係る薬物濃度は、肝で500µg/g、血液で0.7µg/mLと推察され、臨床相当量の継続投与での出現時期として、6か月以上が予測されている。組織中からの消失には、尿中の薬物濃度との呼応がみられている。組織中の高残留性に関する情報は、使用上の注意に記載されている。組織中濃度には、動物種ごとの生物学的利用率が反映されている。

生殖発生毒性試験として、ラット、マウス及びウサギを用いた試験が実施されている。雌雄両方の親動物に本薬を投与して交配を行ったラットの受胎能及び一般生殖能試験（外国）において、20mg/kg以上の投与で受胎率の低下が認められ、親動物の無毒性量は10mg/kgと判断されている。胎児・出生児の無毒性量は20mg/kgと判断されている。第2世代への影響は認められていない。

器官形成期投与試験においては、ラット（外国）では、100mg/kg以上の投与で母体に体重増加の抑制が、胎児に化骨の遅延が認められ、無毒性量は母体、胎児とも50mg/kgと判断されている。マウスでは、200mg/kgまでの投与がなされたが、母体及び胎児に対する影響は認められていない。無毒性量は、母体、胎児とも200mg/kgと判断されている。ウサギ（国内）では、10mg/kg以上の投与で、母体に体重増加の抑制と摂餌量の減少がみられたが、胎児に対する影響はないと判断されている。無毒性量は親動物で10mg/kg未満、胎児で40mg/kgと判断されている。

ラットの周産期及び授乳期投与試験（外国）は、200mg/kgまでの投与がなされ、母体に対する影響はみられなかったが、出生児では、50mg/kg以上の投与で体重の低下と発育の遅延が観察されている。無毒性量は、母体で200mg/kg、出生児で50mg/kgと算定されている。ラットの器官形成期、周産期及び授乳期投与試験（国内）では、200mg/kgの投与で、母体に体重増加の抑制と摂餌量の減少が、出生児に体重の低下と発育の遅延が認められ、無毒性量は、母体、出生児とも50mg/kgと判断されている。第2世代への影響は認められていない。

これら生殖発生毒性試験の結果から、ラットの受胎能及び一般生殖能試験における受胎率の低下の知見が、使用上の注意で情報提供されている。

皮下もしくは腹腔内感作によるモルモット、マウス及びウサギを用いた各種抗原性試験の

結果は、いずれも陰性と判断されている。

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、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髓細胞を用いた染色体異常試験において、陰性の結果が得られている。

臨床適用期間が通常3日とされていること等から、がん原性試験は実施されていない。

類縁物質、分解物の毒性については、平成7年9月25日薬審第877号に基づき、安全性に係る考察がなされている。

審査センターでは、組織中の高残留性と毒性の発現との関連性について考察を求めた。上記試験のトキシコキネティクス (TK) 試験成績から、肝薬物濃度として、ラットで400 μ g/g以上、イヌで800 μ g/gで、肝機能検査値の異常が発現することが推察され、ヒトの肝薬物濃度が約10 μ g/gとみなされることから、臨床用量との間には40~80倍の開きがあるものと判断される。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬は、主にグラム陽性菌、また一部のグラム陰性菌及び嫌気性菌に抗菌力を示し、クラミジア属やマイコプラズマ属に対しても抗菌力を示す。その作用メカニズムは、本薬が細菌のリボソーム50Sサブユニットに結合し、細菌の蛋白質合成を阻害することによって殺菌的に作用することである。また、本薬がグラム陰性菌についても抗菌力を示す理由として、外膜リポ多糖体の二価カチオン結合部位との相互作用により、本剤の外膜透過性が向上したためと推察されている。

申請適応菌種に対して80%の抑制を示す最小発育阻止濃度 (MIC₈₀) が、マクロライド系抗生物質や、各菌種に適応を有する他の抗生物質や抗菌薬と比較されている。

一般薬理試験結果には、特段の問題は認められなかった。

審査センターでは、各菌種に対するMIC₈₀は、マクロライド系類薬との比較に加えて、各菌種に適応を有する他の抗生物質や抗菌薬との比較を追記させた。また、本薬はマクロファージに取り込まれ、抗菌作用を発現するとされているが、マクロファージ内の本薬濃度と本薬に有効な菌種の関係が明確でなかったため、記述を整備させ、これらの回答を了承した。

なお、一般薬理試験でイヌで認められた呼吸、心拍数、心電図等に関わる変化について、より詳細な記載を求め、また、本薬の受容体結合試験に関して、受容体の分類及び親和性の測定が、結合実験で行われたのか、結合阻害実験で行われたのかを明記させ、これらを審査センターは了承した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

雄ラットにおける単回投与試験結果より、エリスロマイシンの場合と異なり、本薬の組織内濃度は血漿中濃度とはパラレルに推移せず、本薬の組織中の消失半減期 $T_{1/2}$ は11.7~36.8時間であり、肝臓、脾臓、腎臓、肺及び筋肉中の濃度は、血漿中濃度の4~50倍高く、持続的に保たれることが示された。ラット及びイヌでの理論蓄積率(それぞれ2.4~3.4及び5.5~6.6)が、反復投与試験により裏付けられ、多相性の消失を示す本薬の終末相の半減期は概ねラットで30~50時間、イヌで80~100時間と推察された。本薬の胎仔移行及び乳汁移行が、妊娠及び授乳ラットへの投与より示された。また、マウス及びイヌの実験より、本薬は多形核白血球及びマクロファージのリソソーム内に高濃度に存在し、感染病巣に送達されやすいことが示された。

健常成人男子6例において、本剤500mgを単回投与後の薬物動態パラメーターは、最高血清中濃度到達時間 T_{max} 2.5 \pm 0.8時間、投与後9時間までの $T_{1/2}$ は2.8 \pm 0.5時間、9~48時間では17.2 \pm 2.7時間、48~168時間では61.9 \pm 9.4時間であり、投与後48時間及び168時間までの血清中濃

度一時間曲線下面積AUC₀₋₄₈及びAUC₀₋₁₆₈は、それぞれ3.32±0.46、4.41±0.48μg·hr/mLであった。また、本剤500mgの1日1回3日間反復投与後の3日目のAUC₀₋₂₄は、4.46±0.59μg·hr/mLであった。本薬のヒト尿中排泄率は、500mgの単回投与で投与後48時間までに6~7%、168時間までに約9%、1日1回3日間反復投与で最終投与後7日目までの累積尿中排泄率は10.4%であった。また、反復投与3日目の糞便中濃度は465~1555μg/gであった。高速液体クロマトグラフ (HPLC) 法による分析では、本剤500mg単回投与時にヒト血清中に代謝物は検出されず、血清蛋白に対する本薬の結合率は15~17%であった。また、ヒト胆汁、尿及び糞中で、本薬は大部分未変化体で認められている。本薬の主要代謝物は、3'-N脱メチル体、6-N脱メチル体及び脱クラジノース体であるが、各々の抗菌活性はアジスロマイシンに比べて低かった。

マクロライド系抗生物質はチトクロムP450と複合体を形成し、その酵素活性を阻害し、CYP3A4で代謝される薬物と相互作用することから、薬物相互作用の検討がなされ、制酸剤及びシクロスポリンとの相互作用が認められた。

本剤の、高齢者、肝機能障害者、腎機能障害者、小児、人種及び性別に対する検討がなされ、肝機能障害患者においては、投与量及び投与間隔に留意するとの配慮が必要であることが示された。

本薬のヒトにおける組織内濃度は、血清中濃度に比べて5.8~150倍高く持続し、終末相のT_{1/2}は、例えば喀痰、扁桃組織及び婦人科組織中で、それぞれ89、76及び67時間であった。

審査センターでは、本薬が極めて長い生体内半減期を有し、組織貯留性が高いことが特徴であるが、特に精巢は他組織に比して長い生体内半減期を示していたので、その旨を記入させた。また、本薬は大きな分布容積を有するが、その理由の記載が不十分であったため、回答を求めた結果、組織を構成する殆どの細胞内に存在するリソゾームに本剤が高濃度に移行するためであるとの回答を得たので、その旨を記載させ、これを了承した。

さらに、本薬には生物学的利用率に関して極めて大きな種差が存在するにもかかわらず、ヒトにおける生物学的利用率 (37~44%) が記載されていなかったため、種差が生じる理由を考察させると共に、ヒトにおける値を記入させた。

その他、本薬の代謝に関与するCYP分子種及び本薬の肝薬物代謝酵素系に対する作用に関連して、文献的な記載を整備させた。

なお、本剤の臨床試験データの一部に海外データが用いられていることから、特に生物学的同等性の項に、日本人及び外国人小児患者における投与3日目の最高血清中濃度C_{max}及びAUC₀₋₂₄の比較を、年齢別及び体重別で整備させたところ、エスニックファクターよりも個人間のバラツキが大きく、両患者群に相違があるとは言い難いとの回答を了承した。

本薬のように、血中濃度と組織内濃度がパラレルに推移しない薬剤の場合、国内と海外データのブリッジングに、C_{max}、T_{1/2}及びAUCを用いることが妥当であるのか、調査会において検討が必要と考える。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

本剤は、「抗菌薬臨床評価のガイドライン (案)」に求められている尿路感染症での二重盲検比較試験の成績が示されていないことから、本剤の開発は個々の症例ごと、並びに個々の起炎菌に対する有効性及び安全性を評価するよう進められている。

国内第Ⅲ相比較試験として、肺炎、慢性気道感染症、皮膚科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症に対する、クラリスロマイシン、セファクロル及びトスフロキサシンを対照とした二重盲検比較試験が行われ、いずれも対照薬との同等性が検証されている。

国内臨床試験では、総投与例数475例中臨床効果検討例数393例であり、有効率は91.3%、副作用発現率は437例中68例 (8.7%)であった。また、海外試験成績を用いた、成人のレンサ球菌

性咽頭炎、急性副鼻腔炎及びクラミジア性性感染症、並びに小児のレンサ球菌性咽頭炎、中耳炎及び肺炎では、それぞれ総投与例数632例中臨床効果検討例数361例、及び464例中429例であり、有効率は98.6%及び94.9%、副作用発現率は630例中106例(16.8%)、及び464例中45例(9.7%)であった。

成人領域における疾患別の申請適応症での有効率は、浅在性化膿性疾患111/125(88.8%)、呼吸器感染症172/179(96.1%)、クラミジア性尿道炎38/39(97.4%)、クラミジア性子宮頸管炎(尿道炎5例を含む)81/83(97.6%)、急性副鼻腔炎36/36(100%)、歯科・口腔外科領域感染症73/85(85.9%)であった。また、申請適応菌種の菌の消長は、国内での成人領域感染症では、グラム陽性菌で147/167(88.0%)、グラム陰性菌で27/31(87.1%)、嫌気性菌で26/26(100%)であり、海外での成人領域感染症では、グラム陽性菌で209/228(91.7%)、グラム陰性菌で16/16(100%)、クラミジア・トラコマティスで139/141(98.6%)であった。

小児科領域感染症に対する疾患別の有効率は呼吸器感染症で310/326(95.1%)、中耳炎で97/103(94.2%)であり、マイコプラズマ及びクラミジアを含めた菌消失率は74/81(91.4%)であった。

成人領域において、申請適応菌種のうち、肺炎球菌に対する菌消失率は、国内で22/28(78.6%)、海外で10/10(100%)であり、インフルエンザ菌に対する菌消失率は国内で16/20(80.0%)、海外で16/16(100%)であった。

投与量別臨床効果について、浅在性化膿性疾患、呼吸器疾患、耳鼻科領域感染症及び歯科・口腔外科領域感染症では、1日1回250mgを3～5日、1日1回500mgを3～5日及び初回500mg+250mg 4日の投与量における有効率は、それぞれ40/46(87.0%)、319/347(91.9%)及び237/239(99.2%)であった。また、クラミジア性性感染症では、1000mgの1回投与が行われ、有効率は119/122(97.5%)であった。

国内データに基づく副作用は、成人1886例中82例に96件(5.1%)認められ、内訳は下痢26件、軟便7件、発疹7件等であった。小児では、726例中22例、23件(3.2%)認められ、主な症状は、下痢10件、蕁麻疹4件であった。

臨床検査値異常変動は、国内の成人データより、1613例中125例(7.7%)認められ、内訳は好酸球増多2.4%、GPT上昇3.2%、GOT上昇2.2%等であった。小児では、臨床検査値異常変動発現率は19.2%(85/442)であり、主な項目は、白血球減少7.5%、好酸球増多9.0%、GOT上昇1.4%、GPT上昇2.8%であった。

また、海外での市販後の副作用報告により、重篤な副作用として、ショック、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死症(Lyell症候群)、聴覚障害・喪失が報告されている。

審査センターでは、以下について申請者の回答を求めた。

[全般的事項]

- ① びまん性汎細気管支炎(DPB)の適応申請は、全国20施設で実施された一般臨床試験の成績をもってなされていた。

結局、一般臨床試験の総計60例の登録例のうち、臨床効果の評価に耐え得るとされた24例(安全性評価可能とされたものは55例)が、今回の再申請におけるDPBの症例数となった。

審査センターは、(1)このように質の低い申請資料をもってDPBの効能を申請することの妥当性、(2)DPBに対するマクロライド系抗菌薬の効果は抗菌活性以外の機序によりもたらされていると想定されており、本薬の薬理学的特性及び薬物動態学的特性等を考慮するとDPB患

者に対する至適投与期間の設定には慎重な検討が必要と考えられるにもかかわらず、本申請の臨床試験では、科学的な裏付けが得られていない「原則として3カ月間とする」との投与期間を設定しており、また、一般臨床試験の1成績をもってDPBの効能を申請することの妥当性、(3)当該効能を有する既承認薬に比べての臨床上の有用性、等を再検討するように申請者に求めた。これに対し、平成10年7月31日付けで、DPBの効能は申請効能より取り下げる旨の回答を得て、これを了承した。

- ② 肺炎球菌、ブランハメラ・カタラーリス、インフルエンザ菌及びペプトストレプトコッカス属に関して、菌種ごとの治験症例数が不足している、または菌消失率が低いとも考えられたため、申請適応菌種としての妥当性を説明させ、審査センターはこれを了承した。また、クラミジア属及びマイコプラズマ属に関しては、3種類のクラミジア菌及びマイコプラズマ・ニューモニエに対する起炎菌の判定方法及びその妥当性を説明させ、クラミジア・トラコマティス、クラミジア・ニューモニエ及びマイコプラズマ・ニューモニエについては、審査センターはこれを了承した。なお、クラミジア・シッタシについては臨床試験で確定診断された症例がなかったことから、申請者は、クラミジアを個々の菌種ではなく、クラミジア属として申請している。これらを適応菌種とすることの妥当性について調査会において検討が必要と考える。

また、海外データで申請された菌種においては、国内での臨床分離株とのMIC₈₀の比較を行わせたところ、一部の菌種において海外でのMIC値が存在しなかったが、その理由が海外でのMIC測定の実施がプロトコールに規定されていなかったためとの回答を了承した。

- ③ 肺炎に対する用量設定試験(ト-3)及び皮膚科領域感染症に対する用量設定試験(ト-4)において、250 mg群と500 mg群で有効率に統計学的な有意差がないことから、申請者が1日用量500mgで妥当であるとする理由を尋ねたところ、(1)ト-3試験での著効率が250mg群の25% (6/24) に比べて、500mg群では46% (13/28) と統計学的には有意ではないものの高かったこと、(2)ト-4試験では有効率が250mg の77% (17/22) に比べて、500mg群では91% (20/22) と統計学的には有意ではないものの高かったこと、また、(3)副作用に関して、両試験とも用量群間に発現率の有意差がなかったこと、(4)500mg単回投与15時間後の組織内濃度は、扁桃組織4.55µg/g、皮膚組織6.36µg/g、歯肉組織(14時間後) 5.60µg/g 等、申請菌種のMIC₈₀を長時間上回ることが予測された(250mg投与後のデータは無い)一方で、外国で実施された本剤250mg、500mg 3日間投与における扁桃組織内濃度のシュミレーション結果で、500mgでは7日目でも5.56µg/gの濃度が予測されたのに対し、250mgでは4µg/g 以上の濃度が2日間しか持続しないことが予測され、250mg 3日間投与では有効組織濃度が持続できないと考えられたこと等から、本剤の申請用量を500mg 3日間投与としたとの回答を得て、これを了承した。この審査センターの判断の妥当性について調査会において検討が必要と考える。

- ④ 臨床検査値異常の投与前後の比較散布図をみると、小児において投与後に白血球減少、好酸球増多、血小板増加の傾向が成人よりも顕著であるように伺われるため、その理由を考察させると共に、好酸球については比率に加えて実数値のデータを示すよう指示した。

1) 白血球減少：日本化学療法学会の「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」(Chemotherapy 40:296, 1992)により検討したところ、アジスロマイシンとの因果関係が疑われる白血球減少の発現率は、成人0.69%(11/1585)、小児7.47%(33/442)で、小児において発現率が高いように見えるが、日本化学療法学会の基準では、成人の白血球減少は「3000/mm³未満への減少」を、小児のそれは「4000/mm³未満への減少」(Jpn. J. Antibiotics 46:411-420, 1993)を異常変動として捉える規定となっており、3000/mm³未満への白血球減少の発現率を小児について集計すると1.81%(8/442)と成人と同程度であったこと、白血球減少に起因する副作用の発現した症例がなかったこと、及び外国試験における小児の白血球減少(レンサ球菌性咽頭炎と中耳炎では、施設正常

値未満を、肺炎では2500/mm³未満を白血球減少とした)の発現率は1.64%(43/2620)であることから、白血球減少が本剤に特異的な異常変動である可能性は低いとの回答を得て、これを了承した。

- 2) 好酸球増多：マイコプラズマ感染症においては一般に末梢血好酸球増多が多く認められること、本剤の臨床試験において小児科領域でのマイコプラズマ肺炎の頻度が33%(146/442)と成人の1.6%(23/1442)に比べて多く、小児科領域で認められた好酸球増多40例のうち26例がマイコプラズマ肺炎の症例であったこと、また、マイコプラズマ感染症に起因する検査値異常変動か、薬剤に起因する異常変動かを明確に区別することができないため、明らかに薬剤以外の要因によると判定された症例以外は全て集計に加えたことが小児で好酸球増多が多く認められた理由であるとの回答を得て、これを了承した。なお、発疹等のアレルギー症状を伴った好酸球増多は1例のみであった。
- 3) 血小板増多：本剤との因果関係が疑われる異常変動と判定された血小板増多の頻度は、小児では0.68%(3/440)であり、成人の0.13%(2/1510)と同程度であること、外国における小児の血小板数の異常変動も0.12%(3/2533)と国内成績(0.91%、4/440)と同程度であること、小児でみられた血小板の増加傾向は、感染症の回復に伴う変動の可能性が高いと考えられることとの回答を得て、これを了承した。
- ⑤ 小児において、カプセル剤では発疹及び蕁麻疹(5/130)が、細粒剤では下痢(10/596)が多く認められた理由について、細粒剤での副作用発現率及び下痢の発現率は成人とほぼ同様の傾向が認められたが、カプセル剤、細粒剤ともに添加物は汎用されているものであり、またカプセル自体も日局収載のものであること、及びカプセル剤では分母となった症例数が少なかったことから、偶発的に下痢に比べて蕁麻疹が多く発現したと考えるとの回答を得て、これを了承した。
- ⑥ 外国試験について、対照薬については試験用量に加えて、承認用量を併記させた。また、副作用及び臨床検査値異常変動の重症度判定基準が何を用いているのか曖昧であったので、用いた基準を明確にさせ、これらを了承した。
- ⑦ 症例の取扱い基準について記載させ、各試験毎に臨床効果除外例の一覧及び除外理由を記載させた。また、各試験毎に、目標症例数の設定根拠を記載させた。しかし、目標症例数に達せずに症例のエントリーを終了している試験については、終了の判断に至る経緯がわかるよう記載を改めさせた。また、各試験方法の表に解析方法の欄を新たに設け、プロトコルに規定してある解析、キーオープン前に決定した解析、及び事後解析とを区別して記載させ、これらを了承した。

[各論]

- ① 肺炎に対する二重盲検比較試験(ト-5)、慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験(ト-6)、及び皮膚科領域感染症に対する二重盲検比較試験(ト-7)について、疾患の重症度をプロトコルであらかじめ定義していたのか尋ねたところ、定義はしていなかった旨の回答を得た。そこで各試験について主治医判定と症例検討会判定で不一致となった症例の詳細を提出させて検討し、症例検討会判定に問題はないと審査センターは判断した。なお、ト-7試験については、不一致症例は存在しなかった。
- ② 第Ⅲ相二重盲検比較試験のうち有効性解析除外例が多い試験については試験の質に対する見解を求めたところ、除外例が多いものの対照薬との同等性を検証するための必要症例数が得られていることから、治験の目的は達せられているとの回答を得た。また、ITT解析の結果を示させたところ、第Ⅲ相のいずれの試験においても同等性が証明されており、資料に示されていた主要な解析結果と変わらなかったため、この回答を了承した。さらに、第Ⅲ相二重盲検比較試験については、偏りのあった背景因子で調整したMantel-Haenszel型の

同等性検定の結果を示させたところ、調整前と同様に同等性が証明されていたため、これを了承した。

- ③ クラミジア性感染症に関して、用法・用量が他の感染症と異なる上、海外データしか示されておらず、海外において1回投与が選ばれた理由が不明であるため、この旨を記載させた。仮に本効能を承認する場合には、市販後調査として、本剤の有効性と安全性を改めて評価する必要があると審査センターは考えた。また、成人での副鼻腔炎の臨床試験は、海外でのオープン試験を評価資料としているが、投与方法が申請用量とは異なっている。仮に本効能を承認する場合には、市販後調査として、本剤の有効性と安全性を改めて評価する必要があると審査センターは考えた。これらの症例に関する審査センターの判断が妥当であるのか、調査会において検討が必要であると考えた。

効能・効果、用法・用量、「使用上の注意」の案とその設定理由

本剤が3日間投与（クラミジア性感染症は1回投与）であり、その投与期間が通常の抗菌剤とは異なることから、「用法及び用量に関連する使用上の注意」を、体内動態の特徴にも言及しつつ、本剤の使用法に誤解を生じさせない記載ありとさせた。さらに3日間投与時に効果が認められなかった場合の対応についても同じ項に記載させた。

本剤の臨床効果（有効性）と起炎菌の消長との相関を示す表を提示させたところ、浅在性化膿性疾患中、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症に対する細菌学的効果は75.0%(27/36)であり、呼吸器感染症中、慢性気管支炎及び気管支拡張症（感染時）に対する細菌学的効果は77.8%(7/9)及び66.7%(6/9)であった。審査センターでは、これらの疾患を適応症とするには、さらに疾患別の臨床分離株からの考察を求めてから判断したいと考えている。本剤の申請適応症の妥当性について調査会において検討が必要であると考えた。

本剤の適応菌種について、類薬よりもMIC₈₀が高い菌種が含まれていたが、本剤は組織移行性が高く、組織中濃度が維持されることから、組織中の本剤の濃度は、申請菌種のMIC₈₀以上で推移するとの回答を審査センターは了承した。

重大な副作用（外国症例）における皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）及び中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）の発症時期は「主に投与開始日から翌日、投与終了数日後にも発現したとの報告がある」と明記させた。また、アレルギー反応については、本剤の組織内の消失半減期が長いことから、対症療法を中止した時点でアレルギー症状が再発する可能性のあることを記載させ、これらの修正を了承した。

組織中濃度が長期間高く維持されることにより、一度発現した副作用が長く継続する可能性はないか尋ねたところ、国内及び外国で実施された本剤の臨床試験成績において、副作用が長期間継続する傾向は認められず、それらの試験で用いられた対照薬の抗菌薬の副作用持続期間とも相違はなく、副作用発現率も同程度であるとの回答を得て、これを了承した。

外国での過量投与時に発現しやすい副作用及びその対処方法を文献情報を含めて調査させたところ、聴力障害の発生の報告が認められたため、使用上の注意に「過量投与」の項を設けて、対処方法を含めて記載させた。

〔総合評価〕

審査センターは、本剤の特徴は「既承認薬とは薬物動態が大きく異なる」ことと考える。従って本剤は、その特徴を生かす使い方においては、患者に対する有用性が高い薬剤であると考えられる。また、本剤はマクロライド系抗生物質であることから、抗菌スペクトラムが限られており、肺炎球菌、インフルエンザ菌、マイコプラズマ属やクラミジア属に対する抗菌力が特徴である。本剤には、重篤な副作用が認められており、たとえ副作用のリスクがあったとしても本剤が必要とされる患者をいかに選択するかとの問題点の解決が必要であると考えた。

以下の点について、審査センターの判断が妥当であるか調査会において検討が必要であると考える。

- ① 長い半減期は本剤の特徴であるが、反面、短所にもなり得るため、本剤の特徴を生かすべき病態に限っての使用を勧めるべきと考える。本剤の「効能・効果」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」及び「薬物相互作用（併用注意）」の記載が十分であるか。
- ② 提出された資料から、本剤の投与期間は厳守されたとしても、各診療科（内科、小児科、婦人科、耳鼻科、皮膚科、歯科）で、同一患者に対して、同時期に重複して本剤を投与する危険性が懸念される。本剤投与終了後にも本剤によると推察される副作用が発現する可能性もあるため、副作用発現時の対応及び患者に対する情報提供の方法を明確にする必要があると審査センターは考えた。例えば、「用法・用量に関連する使用上の注意」に「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薬剤に変更すること」と記載させたが、その他にも、総投与量が1.5gを超えないことを警告欄へ記載する、薬袋へ情報提供のためのパンフレットを添付する、PTP包装へ投与日数を明記する、及び3日投与分を1シートとする等の方策を考えた。一方で、申請者にも本剤の投与日数に関する情報をどのように患者に情報提供するのか回答を求めた。これらの患者に対する情報提供が妥当であるのか。

審査センターでは、以上の問題点に対する適切な対応策が設定されれば、本剤は承認し得ると判断した。

3. 医薬品機構の適合性調査報告書及び審査センターの評価結果

(1) 医薬品機構調査結果

資料適合性調査結果

薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合(注)があった他は、薬事法施行規則第18条の4の3に規定する基準（申請資料の信頼性の基準）に適合すると考える。

(注) 治験実施計画書からの逸脱、申請資料中の数値の転記ミス等。

(2) 審査センターの評価結果

医薬品機構より報告された資料適合性調査結果の報告を了承し、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

(3) GCP評価会議の評価結果

GCP評価会議の結果、国外及び国内で実施された臨床試験は「適合」とされ、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

平成11年10月18日

調査会における審議概要

新医薬品第四調査会

1. 審議経過

新医薬品第四調査会開催日： 平成11年 3月15日 (1回目)
平成11年10月18日 (2回目)

臨時新医薬品第四調査会開催日：平成11年 6月10日 (1回目)
平成11年 9月29日 (2回目)

調査会の結論：

本剤の後期第Ⅱ相用量設定試験は、目標症例数設定を含む試験の設計根拠が不明確である。また、他の臨床試験の結果や試験中に得られた有効組織内濃度などをよりどころとして目標症例数に達しないまま試験を終了しても本臨床試験における臨床推奨用量が設定され得るとした申請者の主張には問題があると考え、申請者が臨床推奨用量を判断できるとした根拠はあくまでもレトロスペクティブかつ場当たりの検討によるものであり、本来臨床推奨用量は適切に計画、実施された臨床試験の結果によって決定されるべきである。

ただし、申請者に対して、今後実施する臨床試験では、適切な試験計画を立案し、計画に従って適切に試験を実施すること、及び海外データを用いて申請を行う場合の注意事項等を指導し、申請者から適切な市販後調査の計画の骨子（案）が提出されたことから、効能・効果、用法・用量及び使用上の注意を整備した上で承認して差し支えないと考え、特別部会に上程する。

原体及び製剤は、毒薬及び劇薬に該当しない。

2. 調査会報告書

本剤の国内臨床試験は健常成人男子を対象とした単回、連続投与（最大500mg/1回 x 5日）を含む第Ⅰ相試験、肺炎、皮膚科領域感染症を対象とした二重盲検法での用量設定試験、及び肺炎、慢性気道感染症、皮膚科感染症、菌科・口腔外科感染症を対象とした第Ⅲ相二重盲検試験であり、成人における皮膚軟部組織及び下気道感染症、レンサ球菌性咽頭炎、急性副鼻腔炎、及びクラミジア性尿道炎/子宮頸管炎、並びに小児におけるA群β溶血性レンサ球菌による急性咽頭炎、中耳炎及び肺炎を対象とした試験は海外データである。また、国内で実施された前期第Ⅱ相一般臨床試験、後期第Ⅱ相一般臨床試験、手術予定者、腎機能障害者を対象とした体内動態試験は参考資料とされている。

なお、本申請は、平成10年8月11日医薬審第672号「海外データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」が通知される前の申請品目であることから、海外データとのブリッジングは行われていない。

第Ⅰ相試験では健常成人男子 6 例を対象に 125mg 単回投与から 500mg 1 日 1 回、5 日間投与の範囲で実施され、500mg 単回投与群で 2 例、3 日投与群で 1 例の軽度腹痛が認められたが、その他の異常所見はなく、1 日 1 回 5 日間投与の忍容性が確認された。

肺炎を対象とした後期第Ⅱ相用量設定試験での本剤 1 日 1 回、250mg または 500mg 3 日投与群での有効率は両群間に有意差はなく（それぞれ 23/24 (95.8%)、27/28 (96.4%)）、著効率で 500mg 群は 250mg 群よりも高いとして、本剤 500mg、3 日間投与が至適用量（臨床推奨用量）とされた。皮膚科感染症を対象とした用量設定試験でも、本剤 500mg、3 日間投与が至適用量（臨床推奨用量）とされた。

第Ⅲ相試験において、肺炎、慢性気道感染症に対する試験ではクラリスロマイシン 200mg、1 日 2 回、14 日間投与を対照として本剤 500mg 1 日 1 回、3 日間投与での有効率は、両群間に有意差は認められず、同等性（非劣性）検定でアジスロマイシンのクラリスロマイシンに対する臨床的同等性（非劣性）が認められた。副作用発現率は両群間に有意差はなかった。皮膚科感染症では対照をセファクロル 250mg、1 日 3 回、7 日間投与として実施された。有効率について両群間に有意差はみられず、同等性（非劣性）の検定ではアジスロマイシンはセファクロルに対し臨床的同等性（非劣性）が認められた。副作用発現率は両群間に有意差はみられなかった。歯科・口腔外科感染症では対照薬としてトスフロキサシン 150mg、1 日 3 回、7 日間投与と、本剤 500mg、1 日 1 回、3 日間投与での比較がなされ、皮膚感染症と同様の結果が得られた。

これらの結果に対し、審査センターの審査の結果をも踏まえて調査会で審議した結果、審査センターから特にコメントを求められた事項については、審査センターの判断が妥当とされたが、さらに概略以下のような点について申請者の回答を求めた。

1. 安全性からみた用法・用量の妥当性に関して

- 1) 米国での用法・用量と今回の試験における用法・用量（クラミジア性感染症を除く）には違いがあるが、その変更理由及び経緯について。また、本剤の安全性が考慮され用法・用量を変更した経緯がないか確認すること。
- 2) 国内外において用法・用量超過例での副作用（国外での市販後調査を含む）と超過療法における問題とその具体的防止策（使用上の注意（案）への記載を含む）について。
- 3) 国内での全臨床試験（再検討における評価対象除外例を含む）での成人における副作用発現率が外国に比べて低い理由。その理由として、試験終了後の副作用モニタリングのプロトコール及び調査対象期間の相違が関わる可能性について。
- 4) クラミジア性感染症について 1000 mg、1 回投与の試験が海外オープン試験成績のみで申請がなされた妥当性について。また、国内で実施された他の効能・効果に対する用法・用量が、1 日 500mg、3 日間投与であったことから、それよりも低用量でクラミジア性感染症に対して本剤が有効であることを裏付ける国内追加試験の必要性について。
- 5) 高齢者の体内動態及び副作用発現率について「抗菌薬臨床評価のガイドライン」に従った年齢層別の解析と、高齢者における本剤の用量の適宜増減の必要性について。
- 6) 小児に対する国内臨床試験での白血球、特に好中球の減少の理由とその対応策について。

て。

7) 小児用カプセル剤による副作用発現率が、細粒剤に比べて高かった理由、及び1歳児以下での本剤の用法・用量の検討について。

2. 海外での急性副鼻腔炎を対象にした試験において菌検出率が我が国での後期第Ⅱ相臨床試験での結果より低いことの説明。

3. 浅在性化膿性疾患において細菌学的効果が低かった疾患を適応疾患としたことの妥当性について。

4. 肺炎、皮膚科感染症での用量設定試験で250mg群と500mg群との間で有意差がなかったことから、本剤の至適用量（臨床推奨用量）設定の妥当性について。

5. 用量設定試験における症例数設定の統計学的妥当性について。

6. 海外データのみで申請された適応症及び適応菌種については、仮に本剤が承認された際の国内市販後調査計画の骨子（案）について。

7. 臨床現場及び患者に対する本剤の過量投与、副作用等の情報提供の方策について。

以上に関して申請者から概略以下のような回答が提出された。

1.

1) 外国での用法と今回の用法の相違については、米国では初日(500mg)とそれ以降(250mg)、5日間投与、また、英国では500mgの3日間投与であり、これらの試験における体内動態、有効性及び安全性の検討を行い、かつ、単純な用量によるコンプライアンスの向上を考え、国内では500mg、3日間投与とした。なお、米国でも本剤の500mg、3日間投与への投与方法の選択も可能となるよう検討がなされている。また、本剤の安全性が考慮され用法・用量を変更した経緯はなかった。

2) 超過投与による副作用、安全性に関する情報は、外国での臨床試験及び国内臨床試験での超過例、それぞれ17例及び29例（最高総量6.5g、500mg/日、13日間）から検索した。また、海外市販後の有害事象データを検索したところ、聴力障害、聴力喪失が認められたことから、使用上の注意（案）の過量投与の項に記載したが、国内臨床試験においては、聴力障害を含む副作用は未だ報告されていない。（なお、平成11年11月時点で、厚生科学研究「エイズと日和見感染症に関する臨床研究」において、MAC（*Mycobacterium avium complex*）感染症の予防を目的として、本剤週1回、1200mgを7ヶ月投与された症例で聴力障害が1例報告された。）

さらに、外国臨床試験での副作用の頻度が高いことについては、本薬の体内動態に人種差は有意ではないこと、副作用の主なもの消化器症状であり類薬でも同様な傾向あること、臨床検査値異常発現率には国内外で大きな差がないこと等から、結論として明確な要因が見出せなかった。さらに、長期投与の安全性については市販後に特別調査として実施する。

3) 副作用調査の対象期間は、外国では小児の中耳炎を対象にした試験で投与10-12日後、その他の試験では投与4-6週後の臨床効果の確認が必須とされていた。しかしながら、安全性の問題が認められなかったこと、及び国内試験では投与期間が3日間であったこと等から国内試験期間内での観察は7-14日間とした。また、モニタリング方法に関し

- てプロトコールには規定されていない。我が国での観察期間7日と米国での臨床試験での同じ期間における副作用発現率には差はなく、かつ、ほとんどの副作用は投与開始7日後までに発現していた。外国では全副作用の95.0%が、投与開始7日間に発現していた。仮に本剤が承認された際には、本剤の市販後調査及び特別調査では、本剤投与終了後30日後までの有害事象をフォローアップする予定である。
- 4) クラミジア性感染症については国内での至適用量（臨床推奨用量）の検討はなされていないことから、今回の申請から効能・効果を取り下げる。併せてクラミジア・トラコマティス、クラミジア・シッタシを適応菌種から除き、適応菌属のクラミジア属から適応菌種をクラミジア・ニューモニエに変更する。なお、クラミジア性尿道炎・子宮頸管炎に対しては、1回1000mg投与と1日500mg3日間投与での有効性と安全性を、追加臨床試験をあらためて実施、検証し、再申請する予定である。
 - 5) 高齢者での薬物動態についてはC_{max}、AUC₀₋₂₄共に加齢による変化はなく、高齢者と若年者の血漿内濃度はほぼ同じであることから、組織内濃度も高齢者と若年者で差はないと考えられる。国内試験における副作用の発現率は65歳未満、65-74歳、75-79歳、及び80歳以上の群間で差はなく（4.1-6.0%）、また、その程度も群間差は認められなかった。外国のデータについても年齢の群間差、体重別群間差はなかった。しかし、高齢者の生理機能は若年成人に比べ低下していることから、高齢者への投与について「使用上の注意」（案）に記載することとする。
 - 6) 小児に対する国内臨床試験での白血球数、特に好中球数の減少の理由は明らかではない。白血球減少が認められた国内症例について、好中球の推移及び実施された対症療法について提出する。
 - 7) 小児用細粒剤とカプセル剤での副作用発現率の相違については、仮に本剤が承認された際に、市販後に調査する。また、小児の国内臨床試験では新生児（28日以下）の症例はなく、乳児で下痢、軟便の消化器症状が8例認められた。この発現頻度は他の年齢層に比較して多かったことから、「使用上の注意」（案）にその旨を明記し、さらに、「使用上の注意の解説」等に具体的な対症療法を記載することとする。また血清薬物濃度測定例24例において発疹が1例みられたが、最終投与時の血清薬物濃度との関係は不明であった。低出生体重児、新生児のデータはないが、投与方法の変更はせず、「使用上の注意」（案）に「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）」との記載で対応する。
2. 海外における急性副鼻腔炎を対象としたオープン試験結果と国内の後期第Ⅱ相試験での菌検出率との間に差がある理由は以下の通りである。①検出率の算定方法による違い、②検体採取方法が国内ではドレナージ、鼻腔穿刺以外に鼻汁なども対象にしていること、③海外では菌検査で試験薬の感受性菌を対象とし、耐性菌、未測定症例は除外されていること、及び④海外では細菌学的効果採用例のみを評価対象とする厳しい基準で臨床試験が実施されたことと考えられる。そこで、これらの基準で国内データの再検討を行ったところ、国内と海外データの間で差は認められなくなった。
3. 浅在性化膿性疾患群である慢性膿皮症群（皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、及び慢性膿皮症）は、臨床効果が低かったことから、申請を取り下げる。「丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、瘰癧及び化膿性爪囲炎」の効能については、国内臨床試験に「瘰癧」の

症例が含まれなかったことから、市販後の使用成績調査で本剤の「療症」に対する有効性と安全性を検証する。

4. 国内の肺炎、皮膚科領域感染症に対する用量設定試験の妥当性については、先行した海外臨床試験の結果を考慮し、国内での試験結果で 250mg 投与群及び 500mg 投与群の両群間の有効性に差がなく、安全性にも臨床的に問題になる差がなかったことから、効果を確実にするために 500mg を選択した。今回の用量設定試験においては、至適用量（臨床推奨用量）の確認方法について治験実施計画書に記載してないこと、目標症例数達成以前に臨床試験を終了したことなどの問題があり、今後の臨床試験においては「抗菌薬臨床評価のガイドライン」を踏まえ、適切な試験計画を立案し、かつ、計画に従って試験を実施する。
5. 用量設定試験で設定根拠に基づく目標症例数の到達以前に治験を終了したのは不適切であった。今後の試験では計画を遵守して行う。
6. 市販後調査の計画の骨子（案）については、使用成績調査に加え、小児での適応症、成人での副鼻腔炎を対象とした特別調査等を計画している。
7. 投与日数の遵守並びに過量投与での副作用及びその対症療法に関する情報の提供方法としては、「使用上の注意」（案）及び「使用上の注意の解説」（案）に記載するとともに、他の抗菌薬との相互作用についても記載し、医師、薬剤師へ情報を提供する。3 日間投与を遵守するために、本剤の包装シートを 3 日分とし、また、複数の医療機関が同一の患者に対して本剤を重複して処方することを避けるために、患者向けのパンフレット（くすりのしおり）を作成するとともに、医師、薬剤師から適切な安全情報が患者へ伝わるよう働きかける。

以上の回答を審議した結果、調査会は、申請者に対して、申請者の臨床試験の実施方法には問題があったことから、今後実施する臨床試験では、適切な試験計画を立案し、また、計画に沿って適切に試験を実施すること、及び、海外データを用いて申請を行う場合の注意事項等を指導した。

また、審査センターに対して、主として以下の点に関して申請者を指導するよう求めた。
①小児での白血球減少の発生頻度と経過は市販後に特別調査とすること、②小児での剤形別副作用発現率は、市販後に調査すること、③ラットで認められた生殖毒性については「使用上の注意」（案）に記載し、かつ、ヒトにおける生殖毒性を市販後調査項目とすること、及び④「同等性検証」は「同等性検証（非劣性）」に改めること。

その結果、適切な回答及び市販後調査の計画の骨子（案）が提出されたことから、調査会はこれらを了承し、特別部会へ上程して差し支えないとの結論に達した。

平成12年1月13日

審査概要書（その2）

医薬品医療機器審査センター

1. 初回調査会以降の審査の概要：

1) 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

本剤の日本抗生物質医薬品基準（案）及び日本抗生物質医薬品基準（案）以外の規格について、調査会からの指摘に対して適切な回答が提出されたので、これらを了承した。また、日本抗生物質医薬品基準（案）の変更について、平成11年8月9日特別部会での審議結果に基づき、経口抗生物質の場合には、原体、製剤ともに、局外規に収載されることになったため、適切な修正を行った上で、特別部会に報告することとされた。

臨時新医薬品第四調査会での審議において、各製剤に水分の規格が設定されていないこと、原薬の確認試験が赤外吸収スペクトル法のみであることが問題とされた。水分規格に関しては、原薬アジスロマイシンが水分に安定であること、水分増加に伴う変化は溶出試験、性状等の他の試験項目によって管理されていること、長期保存試験において水分増加が認められなかったことから、設定する必要がないとの回答が提出され、原薬の確認試験に関しては薄層クロマトグラフ法が設定された。審査センターは以上の回答から、規格及び試験方法は適切に設定されたと判断し、調査会も回答を了承した。

2) 効能・効果について

調査会に提出された回答に基づき、申請時の効能・効果の適応症から、「クラミジア性尿道炎、クラミジア性子宮頸管炎」が取り下げられ、本剤の適応菌種は、「アジスロマイシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、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、マイコプラズマ属、クラミジア属」から「アジスロマイシン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、マイコプラズマ属、クラミジア・ニューモニエ」へと変更された。また、臨床効果が低かった「皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症」は、効能から取り下げられた。

3) 使用上の注意（案）等について

審査センターにおいて、使用上の注意（案）、添付文書（案）、使用上の注意の解説（案）等及び市販後調査の実施計画の骨子（案）について主として以下の点について、必要な修正を行わせた。

- ① 調査会審議において、本剤による白血球減少の発現率は既存のマクロライド系抗生物質に比べて高率であると判断されたため、添付文書（案）には、小児における白血球減少の発現頻度を、「白血球減少が認められたのは、442例中33例で、この内9例において好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下に減少した」と明記する。また、使用上の注意解

説(案)に、「顆粒球(好中球)減少または白血球減少が認められた場合には、本剤投与を中止するとともに、必要があれば、他の抗菌薬に切り替えた上、十分な観察を行う」旨を追記する。

- ② 添付文書(案)の薬物動態欄に、全身クリアランス値を追記する。
- ③ 特別調査として「好中球」を重点調査項目とし、小児における白血球減少の発現頻度を調査し、白血球減少が認められた症例についてはその臨床経過を調査する。また、小児での白血球減少は、国内臨床試験でのマイコプラズマ肺炎で多く認められた(マイコプラズマ肺炎の割合は33例中19例(58%))ことから、小児の特別調査においては、マイコプラズマ肺炎、肺炎(マイコプラズマ肺炎以外)及び中耳炎の各症例別の白血球減少の発現率を別途集計する。
- ④ すでに、使用上の注意(案)のその他の注意として、生殖毒性に関連した動物実験データ(受胎能及び受胎率の低下)が記載されている。しかしながら、手術予定患者を対象とした成人男性における前立腺組織中での本剤の半減期が長いことから、ヒトに対する安全対策が必要とされた。1991年から1999年までのPSURを調査させたところ、推定使用患者数は約1.65億人であり、男性生殖(器)障害に属する基本語にコードされた有害事象は17件であった。これらの有害事象と本剤との因果関係は明らかではないため、これらの情報は、使用上の注意解説(案)に記載する。また、市販後において、男性生殖能に関連する有害事象が報告された際には、有害事象の種類、程度、因果関係、転帰等について、詳細調査票により調査し、必要に応じて使用上の注意の改訂を行う。
- ⑤ 小児におけるカプセル剤と細粒との使用成績調査では、使用成績調査1200例と特別調査400例から、細粒剤使用症例1050例、及びカプセル剤使用症例550例を目標症例数として、各剤形での安全性を比較する。
- ⑥ 2歳未満の小児においては、2歳以上の小児に比較して下痢の発現頻度が高かったことから、使用上の注意(案)に「2歳未満の小児は2歳以上の小児と比べ下痢、軟便の発現頻度が高いので注意し、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」旨を明記した上、使用上の注意解説(案)に具体的な方策について記載する。
- ⑦ 適応菌種に対する薬剤感受性及び指定菌種の薬剤感受性については、新しいGPMSPに準じて特別調査を実施する。
- ⑧ 平成11年11月時点において、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、本剤を週1回、1200mgを7ヶ月投与された女性で聴力障害が1例報告された。本剤は患者の生命に危険を及ぼす可能性はなしと主治医により判断され、患者は本剤の投与中止により回復した。この情報を、使用上の注意解説(案)に記載する。なお、聴力障害については、すでに、使用上の注意(案)、過量投与の項において、注意喚起がなされている。

4) 審査概要書(その1)の訂正事項について

① 誤記の訂正

p2. [剤型・含量]の項におけるアジスロマイシン水和物の単位「mg(力価)」は、全て「mg」

に改める。

p4、1行目、6行目、及び17行目「アジスロマイシン二水和物」は「アジスロマイシンの水和物」に、14行目「アジスロマイシン二水和物結晶」は「アジスロマイシンの水和物結晶」に、それぞれ改める。

p4、ハ、安全性に関する資料 5～6行目「白色不透明ポリエチレン袋」は「白色不透明ポリエチレン瓶」に改める。

p7、最終行「437例中68例」は「437例中38例」に改める。

2. 審査結果：

本申請は、海外データとのブリッジングは行われていないが、申請者により国内データと海外データの類似性について、以下の検討がなされた。

- ① 経口投与時の国内と海外での薬物動態パラメータの類似性。
- ② 国内3日間投与（総投与量1.5g）と海外5日間投与（総投与量1.5g）での、組織内濃度の類似性。
- ③ 肺炎、下気道感染症及び皮膚軟部組織感染症の対する、国内及び海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性（臨床効果及び細菌学的効果）及び安全性（副作用及び臨床検査値異常変動）の類似性。

また、本申請後の平成10年8月11日に医薬審第672号「海外データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」が通知されたことから、審査センターにおいて国内データと海外データのブリッジングが可能であるかを検討した。その結果、海外において本剤の用量設定試験は実施されておらず、本剤の臨床推奨用量は本剤の組織内濃度と主要起炎菌に対する本剤の抗菌力から用量が推定され、対照薬を用いた後期第Ⅲ相二重盲検比較試験で、有効性及び安全性が検証されていたことが明らかとなった。本剤の国内の用法・用量は、1日500mgを3日間投与であり、海外での初日500mg、2～5日目は250mgの5日間投与と異なっているが、総量はいずれも1.5gと同一である。③で示された国内及び海外で実施された第Ⅲ相二重盲検比較試験における有効性及び安全性の検討から、国内及び海外臨床データのブリッジングは部分的には可能と考える。審査センターは、薬物動態、組織内濃度及び後期第Ⅲ相二重盲検比較試験成績の国内データ及び海外データの比較が可能であること、並びに、GCP上の問題により参考資料扱いとされたが、本剤の各領域における臨床試験は国内において実施されていることを加味し、成人領域におけるレンサ球菌性咽頭炎、及び急性副鼻腔炎、並びに小児領域におけるレンサ球菌性咽頭炎、中耳炎、及び肺炎を対象とした本剤の海外臨床試験データは評価可能と判断し、本剤は抗菌剤であり、ブリッジングができていると考えている。

なお、現時点では、より十分なブリッジングのためには、後期第Ⅱ相用量設定試験における国内と海外臨床データの類似性が示される必要があったと考える。

医薬品医療機器審査センターは、当センターにおける審査及び新医薬品第四調査会における審議の結果、本薬を承認して差し支えないと判断する。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年3月10日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
アジスロマイシンファイザー ジスロマック錠250mg ジスロマックカプセル小児用100mg ジスロマック細粒小児用	ファイザー製薬(株)	(-)-(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-ジデヒドロ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボヘキシル)ラジル]オキシ]-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-3,5,6,8,10,12,14-ヘプタフル-11-[[3,4,6-トリデヒドロ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-キシロヘキシル)ラジル]オキシ]-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-15-オン 二水和物 (-)-(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacycllopentadecan-15-one dihydrate (一般的名称: アジスロマイシン 水和物 azithromycin hydrate) 1錠中、アジスロマイシン 水和物をアジスロマイシンとして250mg(力価)含有する錠剤 1カプセル中、アジスロマイシン 水和物をアジスロマイシンとして100mg(力価)含有するカプセル剤 1g中、アジスロマイシン 水和物をアジスロマイシンとして100mg(力価)含有する細粒剤 効能・効果は別紙1 (主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの: 614)	6年 規制区分 指定医薬品 要指示医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。

別紙 1

アジスロマイシンファイザー (アジスロマイシン 水和物) <ファイザー製薬(株)>
ジスロマック錠 250mg
ジスロマックカプセル小児用 100mg
ジスロマック細粒小児用

<効能・効果>

「(成人)

アジスロマイシン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、マイコプラズマ属、クラミジア・ニューモニエによる下記感染症
○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
○咽喉頭炎 (咽喉膿瘍)、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

○副鼻腔炎

○歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

(小児)

アジスロマイシン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、マイコプラズマ属、クラミジア・ニューモニエによる下記感染症
○咽喉頭炎 (咽喉膿瘍)、急性気管支炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍)、肺炎、肺化膿症
○中耳炎 (含、乳様突起炎、錐体尖端炎) 」