

衛 研 発 第 2541 号

平 成 16 年 3 月 30 日

厚生労働省医薬食品局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] ジスロマック錠 250mg

[一般名] アジスロマイシン 水和物

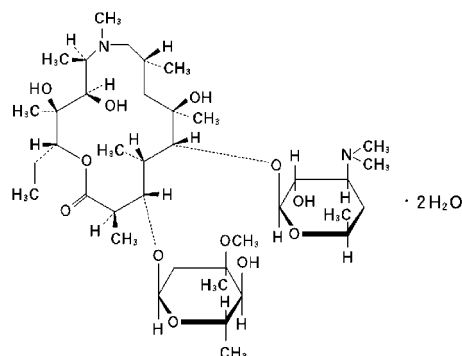
[申請者] ファイザー製薬株式会社 (現 ファイザー株式会社)

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 6 日

[申請区分] 1-(4) 新効能医薬品

1-(6) 新用量医薬品

[化学構造式]



分子式 : $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$

分子量 : 785.03

[化学名] 英名 :

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl-*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)-*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one dihydrate

日本名 :

(-)-(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-ジデオキシ-3-*C*-メチル-3-*O*メチル-*L*-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-エチル-3,4,10-トリヒドロキシ-3,5,6,8,10,12,14-ヘプタメチル-11-[[3,4,6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)-*D*-キシロ-ヘキソピラノシル]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

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 16 年 3 月 30 日作成

[販 売 名] ジスロマック錠 250mg

[一 般 名] アジスロマイシン 水和物

[申 請 者] ファイザー製薬株式会社 (現 ファイザー株式会社)

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 6 日

[審 査 結 果]

医薬品医療機器審査センターの審査の結果、本品目を下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会で報告されることが妥当と判断した。

[効能・効果] 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、クラミジア・トラコマティスによる下記感染症

- ・ 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
- ・ 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、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・トラコマティスによる尿道炎、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、1000mg (力価) を 1 回経口投与する。

審査報告(1)

平成 16 年 2 月 20 日

1. 申請品目

- [販 売 名] ジスロマック錠 250mg
- [一 般 名] アジスロマイシン 水和物
- [申 請 者] ファイザー製薬株式会社 (現 ファイザー株式会社)
- [申請年月日] 平成 15 年 6 月 6 日
- [剤型・含量] 1 錠中にアジスロマイシン 水和物 262.0mg (アジスロマイシンとして 250mg (力価)) を含有するフィルムコート錠
- [申請時効能・効果] 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、クラミジア・トラコマティスによる下記感染症
- ・ 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
 - ・ 非淋菌性尿道炎
 - ・ 子宮頸管炎
 - ・ 副鼻腔炎
 - ・ 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎
- [申請時用法・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、3 日間合計 1.5g (力価) を経口投与する。クラミジア性感染症 (非淋菌性尿道炎、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、1000mg (力価) を 1 回経口投与する。

(下線部今回申請時追加)

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、エリスロマイシンの基本骨格であるラクトン環の 9 位と 10 位の間に窒素原子を導入し、ラクトン環を 14 員環から 15 員環に拡大したアザライド系マクロライドであり、グラム陽性菌に加え、従来のマクロライド系抗生物質の抗菌力が弱かったグラム陰性菌に対しても抗菌活性を有している。

本剤は、各種感染症、性感染症及び HIV 感染者における播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (*Mycobacterium avium* complex : MAC) 症に対して、現在、世界各国で広く使用されている。

日本では、平成 年（ 年）から本剤の臨床開発を開始し、平成 9 年（1997 年）12 月に成人及び小児の各種感染症を適応として製造承認申請を行い、平成 12 年（2000 年）3 月 10 日に承認を取得している。また、平成 13 年（2001 年）10 月に HIV 感染者における MAC 症を適応として、アジスロマイシン 600mg 錠の承認申請（希少疾病用医薬品）を行い、平成 13 年（2001 年）12 月 13 日に承認を取得している。

Chlamydia trachomatis（以下、*C. trachomatis* と示す）による性感染症（Sexually Transmitted Diseases：STD）の適応については、平成 9 年（1997 年）の製造承認申請時にも外国臨床試験成績を用いて申請されている。しかし、STD の用法・用量は 1000mg 単回経口投与であり、他の適応症の用法・用量（500mg（1 日 1 回）3 日間投与）と異なっていたことから、審査の過程で国内における至適用量（臨床推奨用量）の検討が必要と判断され、初回申請時には、STD については承認に至らなかった。

C. trachomatis による性感染症に対する本剤 1000mg 単回投与は、米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）を始め、各国の治療指針にも推奨されている国際的標準治療法であり、欧米では既に臨床現場で広く使用されている。アジア近隣諸国（韓国、シンガポール、タイ、台湾、中国、フィリピン、ベトナム、香港、マレーシア）においても本剤の *C. trachomatis* による性感染症への適応が承認されている。

申請者は海外における状況、初回申請時の審査センターからの指摘を踏まえ、本邦において、*C. trachomatis* による性感染症（非淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎）の効能取得を目的とした臨床試験を実施し、今般、承認事項一部変更申請がなされた。

本剤は 1991 年に英国で承認を取得したのを初めとして、2004 年 1 月 9 日現在、97 カ国において承認されている。このうち、米国、英国を含む 87 カ国において *C. trachomatis* による性感染症の適応を有しており、*C. trachomatis* による性感染症に対する用法・用量は確認可能であった 56 カ国すべてにおいて、本申請と同様、1000mg 単回投与であった。

ロ．物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ．安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

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

今回、新たな資料は提出されていない。

ホ．薬理作用に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ヘ．吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請においては、新たな評価資料は提出されておらず、参考資料として、既承認の効能・効果に関する既提出資料及び海外試験 2 試験が提出された。

< 提出された試験成績の概略 >

(1) 日本人健康成人における薬物動態

1) 血清中濃度

日本人健康成人 24 例 (各投与群 6 例) に本薬 125、250、500 及び 1000mg を空腹時に単回投与したとき、 C_{max} はそれぞれ 0.09 ± 0.02 、 0.24 ± 0.12 、 0.58 ± 0.11 及び $0.74 \pm 0.14 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{0-48} は 0.76 ± 0.13 、 1.73 ± 0.39 、 3.32 ± 0.46 及び $7.29 \pm 1.16 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ で投与量の増加に伴い上昇した。500 及び 1000mg 投与群の AUC_{0-168} は 4.41 ± 0.48 及び $10.51 \pm 1.72 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、ほぼ投与量に従った上昇を示した。

日本人健康成人 12 例 (各投与群 6 例) に本薬 250 及び 500mg を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、250mg 投与群の血清中濃度のトラフ値と AUC_{0-24} の累積計数 (3 日目/1 日目) は 1.5 及び 1.3、500mg 投与群では 2.0 及び 1.4 であった。

2) 尿中濃度

日本人健康成人 24 例 (各投与群 6 例) に本薬 125、250、500 及び 1000mg を単回投与したとき、各投与群の投与後 48 時間までの尿中濃度は、投与後 2~6 時間で最も高く、それぞれ 26.6、66.6、138.8 及び $151.6 \mu\text{g/mL}$ で、尿中排泄率は投与量の 6~7% であり、500 及び 1000mg の投与後 168 時間までの尿中排泄率は投与量の約 9% であった。1000mg 投与群の投与後 48 時間までの尿中濃度は $10 \mu\text{g/mL}$ 以上であり、*C. trachomatis* に対する最小殺菌濃度 (MLC) ($0.12 \sim 2.0 \mu\text{g/mL}$) の 5 倍以上の濃度が少なくとも投与後 2 日間持続することが示された。

日本人健康成人 12 例 (各投与群 6 例) に本薬 250 及び 500mg を 1 日 1 回 3 日間反復投与したとき、投与 1~3 日目の投与後 2~4 時間の尿中濃度の平均値は 250mg 投与群で $30 \sim 50 \mu\text{g/mL}$ 、500mg 投与群で $130 \sim 140 \mu\text{g/mL}$ であった。3 日間の総投与量に対する最終投与後 7 日までの尿中排泄率は、250mg 投与時で 6.7%、500mg 投与時で 10.4% であった。

(2) 日本人及び外国人における本薬 1000mg 経口投与時の薬物動態の比較

国内第 相試験 (6 例) 及び外国試験 (生物学的同等性試験: 33 例) において、本薬 1000mg を単回投与したとき、日本人及び外国人の C_{max} はそれぞれ 0.74 及び $0.84 \mu\text{g/mL}$ 、日本人の AUC_{0-168} 及び外国人の AUC_{0-120} はいずれも $10.5 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ であり、同様であることが示された。

(3) 組織内濃度

1) 泌尿生殖器組織内濃度

泌尿器科手術予定の外国人男性患者 29 例に本薬 250mg を 1 日 2 回経口投与したときの組織内濃度は、腎臓、尿管及び膀胱で最終投与後 13~16 時間で $0.2 \sim 5.0 \mu\text{g/g}$ 、精巣、精巣上体及び精管では投与後 106~113 時間で $1.2 \sim 7.2 \mu\text{g/g}$ の濃度が維持され、投与後 134~137 時間後においても尿管で $0.59 \mu\text{g/g}$ 、精巣で $1.8 \mu\text{g/g}$ 、精管で $0.92 \mu\text{g/g}$ であった。前立腺組織の平均濃度は最終投与後 11~17.5 時間で $2.2 \sim 2.8 \mu\text{g/g}$ 、24~30 時間で $1.8 \mu\text{g/g}$ 、60~61 時間で $1.5 \mu\text{g/g}$ であり、最終投与後 137 時間においても $0.62 \mu\text{g/g}$ の濃度が維持されていた。

2) 子宮・子宮付属器組織内濃度

子宮摘出予定の外国人女性患者 19 例に本薬 500mg を単回経口投与したときの子宮・付属器組

織内濃度は、投与後 21.5～27.5 時間で 1.44 μ g/g で平均血漿中濃度の約 70 倍の値であった。投与後 95～100 時間においても 0.78 μ g/g と高い濃度が維持された。

他の外国試験における、子宮摘出予定の外国人女性患者 7 例に本薬 500mg を単回経口投与したときの組織内濃度の検討では、投与後 14～19 時間の卵管、卵巣、子宮及び子宮頸部の組織内濃度は 3.3、2.7、3.5 及び 2.8 μ g/g で、平均血清中濃度の 75～100 倍高い値であった。

国内試験の結果では、子宮摘出予定の日本人女性患者 31 例に本薬 500mg を単回経口投与したときの子宮・付属器（子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮腔部、卵管及び卵巣）組織内濃度は、投与後 6.1～7.3 時間で 2.6～8.2 μ g/g で、投与 61.2 時間後においても 0.81～5.3 μ g/g を示した。

審査センターにおける審査の概要

審査センターは、本薬は半減期が長い薬剤であることから、従来の用法・用量に比べて 1000mg 投与における副作用の持続や再燃などの懸念はないか、申請者に説明を求めた。

これに対し申請者より、以下の回答がなされた。

アナフィラキシー・ショックやスティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症の重大な副作用の発現数については、従来の 500mg（1 日 1 回）3 日間（以下、500mg \times 3 日）投与に比べ増加する傾向も認められていない。今回実施した国内第 Ⅰ 相比較臨床試験について、因果関係を否定できない有害事象の持続時間を 1000mg 1 日 1 回投与と 500mg \times 3 日投与で比較したところ、7 日以内の持続時間を示した有害事象は 1000mg 単回投与群で 83.9%（52/62 件）、500mg \times 3 日投与群では 64.7%（22/34 件）であった。認められた有害事象の半数以上を占める消化管障害の持続時間の中央値は、1000mg 単回投与群で 2.0 日、500mg \times 3 日投与群では 3.0 日でほぼ同様であった。なお、1000mg 単回投与において、持続時間が 29 日以上有害事象が 3 例 5 件（投与開始 15～124 日目：膣炎、投与開始 15～50 日目：白血球減少（症）、投与開始 2～36 日目：下痢、嘔気及び倦怠（感））認められている。

因果関係を否定できない有害事象の持続期間（発現期間の分布）

（国内第 Ⅰ 相二重盲検比較試験）

投与群	有害事象発現件数 (件)	有害事象（因果関係を否定できない）の持続期間（日数） （有害事象発現総件数に対する発現件数の累積割合[%]）										
		1	2	3	4	5	6	7	8～14	15～21	22～28	29～
1000 mg 単回投与群	62	26 (41.9)	14 (64.5)	2 (67.7)	4 (74.2)	3 (79.0)	0 (79.0)	3 (83.9)	2 (87.1)	2 (90.3)	1 (91.9)	5 (100)
500 mg \times 3 日投与群	34	8 (23.5)	3 (32.4)	6 (50.0)	4 (61.8)	1 (64.7)	0 (64.7)	0 (64.7)	8 (88.2)	2 (94.1)	2 (100)	0 (100)

同一患者で同じ有害事象が複数回認められた症例は 1000mg 単回投与群で 43 例中 3 例（発現日投与後 1 及び 8 日目：軽度の軟便、発現日投与後 2 及び 7 日目：軽度及び中等度の嘔気及び嘔吐、発現日投与後 4 及び 10 日目：軽度の下痢）、500mg \times 3 日投与群では 23 例中 1 例（発現日投与後 2 及び 24 日目：軽度の異常感覚）であり、1000mg 単回投与群で有害事象の再燃が起こる可能性が高い徴候は見られないと考える。

審査センターは本件について以下のように考える。因果関係を否定できない有害事象の持続時

間については、持続時間が29日以上認められた症例が1000mg単回投与群で62件中5件あるものの、用法・用量の違いが明らかに副作用の転帰に大きな影響を及ぼすとは認められない。また、1000mg単回投与でのAUC₀₋₁₆₈(10.51 μ g \cdot hr/mL)は、500mg \times 3日投与のAUC_{0-t}(t:投与3日目の投与後24時間以降の最終検出時点)(18.5 μ g \cdot hr/mL)を上回っていない。しかしながら、本剤は組織移行性が良好な薬剤であり、血中からの消失後も細胞内に長時間存在し、また血中から消失した後も、有害事象が発現する可能性が否定できないことから、市販後において更なる安全性情報の収集が重要であると考え(アナフィラキシー・ショック、スティーブンス・ジョンソン症候群等については、臨床の項を参照)。

以上より、審査センターは、本剤のADMEに関して大きな問題はないと考える。

ト．臨床試験の試験成績に関する資料

今回の申請にあたり、*C. trachomatis*による性感染症を対象とした国内第 相試験(添付資料ト-1)の1試験が評価資料として提出された。また、本剤承認時の国内第 相試験(既提出資料ト-1)及び米国で実施された第 相試験(参考資料ト-1)の2試験が参考資料として提出された。

< 提出された臨床試験成績の概略 >

(1) 国内第 相試験(添付資料ト-1、公表論文なし)

*C. trachomatis*による性感染症(非淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎)を対象として、本剤1000mg単回投与の有効性の検討及び本剤500mg(1日1回)3日間(以下、500mg \times 3日)投与を対照とした同1000mg単回投与の安全性の検討を目的としたダブルダミー法による多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内の20施設で 年 月から 年 月までの間に実施された。

本試験における用法・用量は、本剤1000mg投与群では実薬4錠、プラセボ4錠を1症例分、500mg \times 3日投与群では実薬6錠、プラセボ2錠を1症例分とし、両群ともに初日に4錠(1000mg投与群:実薬4錠、500mg \times 3日投与群:実薬2錠、プラセボ2錠)、2日目及び3日目に2錠(1000mg投与群:プラセボ2錠、500mg \times 3日投与群:実薬2錠)を同一時間帯に服用することとされた。

本試験における目標症例数は、プロトコル適合解析対象集団として、1000mg投与群100例、500mg \times 3日投与群50例の計150例とされ、192例(1000mg投与群128例、500mg \times 3日投与群64例)が登録された。この際、非淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎の割合が1:1となるよう泌尿器科、産婦人科の診療科数を決定し集積された。登録後、未投与となった1000mg投与群の1例を除く191例(1000mg投与群127例、500mg \times 3日投与群64例)が安全性解析対象とされた。このうち投与開始前のPCR集中測定により*C. trachomatis*陰性であった15例(1000mg投与群9例、500mg \times 3日投与群6例)、1000mg投与群における投与後の細菌学的検査未実施2例を除く174例(1000mg投与群116例、500mg \times 3日投与群58例)がFull Analysis Set(FAS)とされた。さらにこのうち1000mg投与群の治療不遵守3例、500mg \times 3日投与群の総合臨床効果評価不能、除外基準違反(各1例)を除く169例(1000mg投与群113例、500mg \times 3日投与群56例)がPer Protocol Set(PPS)とされた。PPSにおける疾患別症例数は、非淋菌性尿道炎では1000mg投与群59例、500mg \times 3日投与群28例の計87例、子宮頸管炎では1000mg投与群54例、500mg \times 3日投与群28例の計82例であった。

有効性の評価は、主要評価項目として細菌学的効果を PCR 法による菌の消長から判定することとされ、PPS における菌消失率は、1000mg 投与群において投与開始 15 日目で 86.7% (98/113 例) (95%信頼区間(以下 CI); [79.1%, 92.4%]) 及び投与開始 29 日目で 90.7% (98/108 例) (95%CI; [83.6%, 95.5%])、500mg × 3 日投与群において投与開始 15 日目で 78.6% (44/56 例) (95%CI; [65.6%, 88.4%]) 及び投与開始 29 日目で 98.1% (51/52 例) (95%CI; [89.7%, 100%]) であった。また、1000mg 投与群における疾患別菌消失率は、非淋菌性尿道炎において投与開始 15 日目で 88.1% (52/59 例) (95%CI; [77.1%, 95.1%]) 及び投与開始 29 日目で 83.6% (46/55 例) (95%CI; [71.2%, 92.2%])、子宮頸管炎において投与開始 15 日目で 85.2% (46/54 例) (95%CI; [72.9%, 93.4%]) 及び投与開始 29 日目で 98.1% (52/53 例) (95%CI; [89.9%, 100%]) であった。

安全性の評価は、Pfizer 社の安全性項目における報告の基準を規定した Worldwide Safety Standard for Clinical Trials Release 3.0 (WSS3.0) に準拠して、有害事象及び臨床検査値に関する集計を行うこととされた。

有害事象発現率は 1000mg 投与群 53.5% (68/127 例、108 件) 及び 500mg × 3 日投与群 48.4% (31/64 例、61 件) で、そのうち 1000mg 投与群 33.9% (43/127 例、62 件) 及び 500mg × 3 日投与群 35.9% (23/64 例、34 件) が副作用とされた。有害事象による中止例は軽度の発疹及び軽度の下痢を発現した 1000mg 投与群の 1 例に認められたが、重篤な有害事象や死亡例は認められなかった。

発現頻度が 5%以上認められた投与群別有害事象の内訳は、1000mg 投与群において下痢 21.3% (27/127 例)、腹痛 15.0% (19/127 例)、血尿 6.3% (8/127 例) 及び嘔気 5.5% (7/127 例)、500mg × 3 日投与群において下痢 20.3% (13/64 例)、嘔気 9.4% (6/64 例)、腹痛 7.8% (5/64 例) 及び上気道感染 7.8% (5/64 例) であった。また、器官分類別には、1000mg 投与群において消化管 36.2% (46/127 例)、泌尿器系 10.2% (13/127 例) 及び皮膚・皮膚付属器 5.5% (7/127 例)、500mg × 3 日投与群において消化管 34.4% (22/64 例)、呼吸器系 10.9% (7/64 例) 及び一般的全身 6.3% (4/64 例) の有害事象が認められた。

臨床検査異常値の発現率は、投与前値が基準範囲内であった症例において 1000mg 投与群 23% (29/126 例)、500mg × 3 日投与群 27% (17/64 例) であり、投与前値が基準範囲外であった症例において 1000mg 投与群 14% (9/64 例)、500mg × 3 日投与群 14% (5/37 例) であった。

主な臨床検査異常値の内訳は、1000mg 投与群では尿潜血陽性 23 件、総ビリルビン上昇 5 件、並びに尿蛋白陽性、リンパ球減少、好酸球増多が各 3 件、500mg × 3 日投与群では尿潜血陽性 10 件、尿蛋白陽性、好酸球増多が各 3 件、並びにリンパ球減少、総ビリルビン上昇、好塩基球増多が各 2 件であった。

(2) 外国非盲検比較試験 (参考資料ト-1)

C. trachomatis による性感染症 (尿道炎及び子宮頸管炎) を対象として、アジスロマイシン及びドキシサイクリンの有効性及び安全性の比較を目的とした多施設共同非盲検比較試験が、米国の 21 施設で 年 月 から 年 月 までの間に実施された。

本試験における用法・用量は、本剤 1000mg を単回投与又はドキシサイクリン 1 回 100mg を 1 日 2 回、7 日間投与することとされた。

安全性について副作用発現率は、本剤群 17.3% (41/237 例) 及び対照群 19.5% (43/220 例) であり、本剤群において認められた副作用のうち 36 例に消化器系の副作用 (下痢 15 件、嘔気 13

件、腹痛 9 件、嘔吐 5 件、食欲不振 2 件、鼓腸放屁 1 件) が認められた。このうち嘔気の 1 例が重度の副作用とされた。一方、対照群において認められた副作用のうち 35 例に消化器系の副作用(嘔気 24 件、嘔吐 13 件、下痢 4 件、腹痛 3 件) が認められた。また光線過敏症と嘔気の各 1 例が重度の副作用とされた。

臨床検査値異常の発現率は、本剤群において 8.0%(17/213 例)及び対照群において 3.1%(6/192 例)であり、本剤群において認められた臨床検査値異常は、好中球減少 7 件、白血球数減少、LDH 上昇及び ALT (GPT) 上昇各 2 件、血小板数減少、白血球数増加、好中球増多、AST (GOT) 上昇、総ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇、カリウム上昇及び血糖低下各 1 件であった。一方、対照群において認められた臨床検査値異常は、好中球減少、好塩基球増多、ALT (GPT) 上昇、 γ -GTP 上昇、ALP 上昇及び総ビリルビン上昇各 1 件であった。

審査センターにおける審査の概略

審査センターは、以下の点を中心に審査した。

1) 本剤の臨床的位置付けについて

審査センターは、本剤の位置付けについて説明した上で、類薬と比較を行わなかった妥当性について述べるよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

C. trachomatis による性感染症は、自覚症状のない感染例の割合が高く、自覚症状を有する場合でも、その臨床症状は不安定であり、軽度な症例が多い疾患である。このため、治療を始めて症状が改善すると、患者が自己判断により服薬を中止又は中断して、菌の消失を認める前に性的接触によりパートナーへ伝播を起こすことが再発と並んで治療上の問題点となっている。この問題点を克服するためには、確実な服薬コンプライアンスと、可能な限り治療開始初期に完全に除菌することが重要と考えられる。この点において、本剤1000mg単回投与による治療は患者の自己判断による服薬中止が起こり得ず、確実な服薬コンプライアンスが保証できる。また、本剤1000mg単回投与後1日目から *C. trachomatis* の除菌に十分な組織内濃度が維持され、泌尿生殖器及び子宮・子宮付属器組織内には *C. trachomatis* に対する最小殺菌濃度 (MLC) (2.0 μ g/mL) を上回る濃度が2日間及び MIC₉₀ (0.25 μ g/mL) を上回る濃度が少なくとも10日間持続することが推定される。一方、既存の抗菌薬では7~14日間の投与が必要であり、服薬コンプライアンスの保証が困難であることが、臨床試験では高い有効率が証明されているにもかかわらず、本疾患が蔓延している現状の一因と考えられる。したがって、本剤は *C. trachomatis* による性感染症の第一選択となり得るものと考えられる。海外の臨床試験では、本剤1000mg単回投与はドキシサイクリン100mg (1日2回) 7日間投与と同程度に有効かつ安全であることが示され、1991年に米国で承認されている。本剤は、*C. trachomatis* による性感染症の治療を単回投与で可能とした唯一の薬剤であり、CDCの治療指針や日本性感染症学会の「性感染症診断・治療ガイドライン (2001年度版) 」においても既に記載されている。今回実施した国内臨床試験では類薬との直接比較を行っていないが、国内外における *C. trachomatis* 臨床分離株に対する本剤の抗菌力に大きな差は認められていないこと、本剤1000mg単回投与時の日本人と外国人における薬物動態が同様であること、CDCの治療指針と本邦におけるガイドラインに大きな差がないこと及び医療習慣や診断方法にも大きな差は無いことから、臨床試験の有効性の評価方法は異なっても、標準治療法であるドキシサイクリンと比較した外国臨床試験の成績が参考になると判断した。また、安全性についても、外

国臨床試験においてドキシサイクリンと同様の安全性が確認されていること及び本邦において既承認用量である500mg（1日1回）3日間投与と比較検討することにより、本剤の臨床的位置付けを明確にできると判断した。

審査センターは、*C. trachomatis*による性感染症の罹患率が若年者層に多く、治療のために服薬コンプライアンスが重要であることを考慮すると、単回投与となる本剤の臨床的有用性は大きいものとする。また、本剤が*C. trachomatis*による性感染症の治療を単回投与で可能とした唯一の薬剤であることから、本疾患に対する第一選択薬になり得るとする回答は妥当なものとする。

2) 有効性の評価について

審査センターは、PCR法による*C. trachomatis*の検査において、偽陽性となる結果が投与開始時の症例選択や投与後の有効性評価に影響を及ぼす可能性があると考え、今回実施された臨床試験において*C. trachomatis*検出のために培養法を併用せずPCR法のみが行われた理由及び妥当性について申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

PCR法は極めて感度が高く、精製基本小体(EB)を用いた場合の最低検出感度はEB2個と報告され、同じ属の*Chlamydia pneumoniae*や*Chlamydia psittaci*との交差反応も認められず、吸光度の測定により客観的に判定される。さらに、集中測定施設における検査が可能であるため、施設間差を考慮する必要がない。一方、*C. trachomatis*の分離培養法は、一般細菌とは異なり組織培養の技術と設備が必要である。また、検査材料の採取方法、保存及び輸送方法が培養成功率に影響を与える。欧米では標準的な検査法であるが、本邦では限られた施設でしか行われていないため、分離培養法を有効性評価症例の選択のために併用した場合、培養成功率が欧米に比べて低くなると考えられ、PCR法と分離培養の結果が共に陽性となる評価可能症例は、組み入れ症例から大幅に脱落すると予測された。したがって、今回の臨床試験で*C. trachomatis*による性感染症患者を確実に組み入れるために、治験実施計画書において症例選択基準を設け、医師の診察により*C. trachomatis*による性感染症の症状・所見があり、*C. trachomatis*に抗菌力を有する抗菌薬を使用していないこと及び淋菌感染が無いことが確認された患者を選択した。また、*C. trachomatis*による性感染症は、適切な抗菌薬による治療が行われないと持続感染し、自然治癒する確率は極めて低いことから、症例選択時の集中測定によるPCR法の結果が偽陽性であった可能性は低いと考える。ただし、有効性評価に対する影響としては、PCR法では生菌と死菌の区別が出来ないため、持続排出された死菌を検出する可能性が考えられる。持続排出された死菌の検出の影響を避けるためには、判定時期を遅くする必要があると考えられたが、本臨床試験の計画時点では細菌学的効果の判定にPCR法を用いた治験が国内及び欧米で実施されておらず、薬効評価の指標となるPCRに関する情報が限られていたため、再感染及び被験者の来院可能性を勘案した上で、投与開始15日目を主判定時期に設定した。本臨床試験の成績から15日目の時点では死菌検出の有効性評価に及ぼす影響を完全には排除できていないと推察されたが、投与開始29日目にも細菌学的効果を判定していることから、これらの成績を比較することによりPCR法による死菌検出に関して考察ができるものと考えた。以上より、本臨床試験においてPCR法のみを用いたことは、有効性評価の主判定時期の設定について検討の余地はあるものの、本剤の有効性判断に影響を与えるものではなく、妥当であると判断する。

審査センターは、投与 29 日目の成績では 15 日目に比べて有効率が概ね上昇していることから死菌検出の影響についての回答は許容できるものと判断する。しかしながら、菌陰性となった後に再度陽性化した症例が散見されることや非淋菌性尿道炎においては有効率が投与開始 29 日目に低下していることから、症例ごとの PCR 陽性/陰性の推移について検討した上で、この点について説明するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

投与開始 15 日目に PCR 検査結果が陰性化したものの 29 日目に陽性となった症例は 5 症例で、いずれも非淋菌性尿道炎であった。このうち 3 例（症例番号 A*、B*、C*）については投与開始 15 日目から 29 日目の間に性交渉があったと自己申告していることから再感染の可能性が高いと考える。他の 1 例（症例番号 D*）については、臨床所見がすべて消失していること及び性交渉を行っていないという自己申告から再感染の可能性は低く、さらに無治療で 41 日目に PCR 検査結果が陰性化していることから再発の可能性も低いと考えられる。したがってこの症例については非淋菌性尿道炎が精巣上体炎等の上行性感染を惹起したことにより死菌の排出が遅れた可能性が推察された。残りの 1 例（症例番号 E*）については、臨床所見がすべて消失していること及び性交渉を行っていないという自己申告から再感染の可能性は低いと考えられたが、その後の追跡調査が実施できておらず、それ以上の検討はできなかった。一方、投与開始 15 日目及び 29 日目共に PCR 検査結果が陽性であった症例は、非淋菌性尿道炎の 5 例及び子宮頸管炎の 1 例であった。投与 15 日目において、症例番号 F* 及び G* については、尿沈渣中の白血球数等が正常化していないものの、排尿痛、頻尿などの他の臨床所見は消失していること、残りの 4 例については、いずれの臨床所見も消失していることから、上行性感染によって遅れて排出された死菌を検出したことによる偽陽性と推測される。本邦では、*C. trachomatis* の薬剤耐性菌の報告はなく、現時点では耐性菌の出現の可能性が低いと考えられること、及び臨床症状も消失が認められていることを勘案すると、本疾患の特徴である持続感染を惹起していると推測された。

審査センターは、本剤の有効性評価に際して、PCR 法による菌検出の感度が良好であるが故、投与開始 15 日目には死菌検出の影響及び投与開始 29 日目には再感染の可能性のあることを考慮する必要があると考える。PCR 法のみを用いた菌検出法では死菌検出と再感染及び持続感染の判別は必ずしも容易でないものの、有効性の評価に与える影響を考慮した際に、本剤のもつ本来の有効性が若干低く見積もられる可能性があり、過大評価される訳ではないこと及び *C. trachomatis* 分離培養・同定が困難であることや培養のための実施施設が限られていることを鑑みると、PCR 法のみによる菌消長の検討は許容できるものとする。

3) 有効率について

審査センターは、今回の臨床試験の結果、申請用法・用量による本剤の有効率が主評価時期において 86.7% (98/113 例、95%CI ; [79.1%, 92.4%]) であり、試験開始時に目安とされた有効率 90% を下回っていたにもかかわらず、本剤が有効であると判断した理由について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

本試験の計画時点では、細菌学的効果の判定に PCR 法を用いた治験は国内及び欧米で実施されておらず、情報が限られていた。そのため、臨床現場では *C. trachomatis* による性感染症に対する臨床効果は有効率として 90% 以上が望まれているとの専門医の助言を参考に、PCR 法による細菌学的効果の菌消失率についても 90% 以上を有効性判断の目安と考えた。また、本試験の投与開

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

始 15 日目及び 29 日目の評価は、投与開始後から各評価日までの間に有効性評価に影響を与える追加治療が行われていないこと及び投与開始 15 日目及び 29 日目の評価方法は同一であることから、投与開始 29 日目の細菌学的効果は、本剤の有効性を検討する上で適切であると考えられる。したがって、本剤の有効性は投与開始 15 日目の成績を主解析にしているものの、投与開始 29 日目の成績も併せて総合的に判断すると、投与開始 15 日目では目安の有効率に達していなかったが、投与開始 29 日目では 90.7% (98/108 例、95%CI ; [83.6%, 95.5%]) であったことから、本剤は本適応症に有効であると判断した。

審査センターは、2) 有効性の評価についての項を踏まえて、この回答を了承した。

4) 国内外の有効率の違いについて

審査センターは、国内における有効率が、参考資料とされた海外臨床試験における細菌学的効果の投与開始 2 週目 98.2% (112/114 例)、4 週目 99.1% (115/116 例) と比べ、低くなった理由について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

国内及び外国における *C. trachomatis* 臨床分離株に対するアジスロマイシンの MIC は、本邦では 0.063 ~ 0.125 µg/mL、外国では 0.06 ~ 1.0 µg/mL であり、感受性に大きな差は認められていない。また、アジスロマイシン 1000mg 単回投与時の日本人と外国人におけるアジスロマイシンの薬物動態は同様であることが示されている。また、本邦における性感染症診断・治療ガイドライン 2001 年度版と CDC の治療指針に大きな差はなく、医療習慣や診断方法にも大きな差は無い。一方、国内第 1 相比較試験と外国非盲検比較試験では対象、主評価の時期、有効性の判定方法等に違いがあり、このうち最も大きな違いは細菌学的効果の検査方法として用いた PCR 法と分離培養法の相違と考えられる。分離培養法の感度は 70 ~ 85% とあまり高くなく、外国臨床試験においてフルオレセイン結合抗体試験又は酵素抗体 (EIA) 法でスクリーニングされた約 35% (83/237 例) が分離培養陰性となっている。また、PCR 法では感度及び特異性が高い反面、生菌と死菌の区別ができないため、本剤投与後に持続排出された少量の死菌でも検出する可能性があることが考えられる。このため、分離培養法を用いた外国臨床試験より、国内で実施された臨床試験における有効率が低くなったと考えられた。

審査センターは、この回答を了承した。

5) 用量設定の妥当性について

審査センターは、申請用法・用量が既承認の際の非臨床データ及び国際的標準投与量によって設定されていることから、用量設定の妥当性について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

本剤 1000mg 単回投与は、*C. trachomatis* による性感染症に対して、CDC の治療指針にも推奨されている国際的標準治療法であり、欧米では既に臨床現場で広く使用されている。外国における用量は、本剤の *C. trachomatis* に対する MIC (0.06 ~ 1.0 µg/mL) と MLC (0.12 ~ 2.0 µg/mL) を踏まえ、MLC は *C. trachomatis* に薬剤を 48 ~ 54 時間接触させ求められた値であることから、*C. trachomatis* による性感染症の治療には、前立腺、子宮などの泌尿生殖組織内濃度が 2.0 µg/g 以上の濃度で、少なくとも 2 日間持続することが必要であると推測されたこと、また、ヒトに 1000mg を単回投与した時の前立腺、子宮内組織には MLC (2.0 µg/mL) より高い濃度が 2 日間、MIC₉₀ (0.25 µg/mL) よりも高い濃度が 7 ~ 8 日間持続し、投与開始後 1 日目から *C. trachomatis*

の除菌に十分な組織内濃度が維持されることが推察されるという報告(J Antimicrob Chemother 31 Suppl.E;39-50,1993)も認められたことから設定された。一方で、ヒトに500mg単回投与したときの子宮における最高組織内濃度は1.44 μ g/gであったとの報告(Eur. J. Clin. Microb. Inf. Dis. 10;864-868,1991)から、500mg単回投与の子宮組織内濃度では*C. trachomatis*に対して十分な臨床効果が得られない可能性もあると考えられた。これらを総合的に勘案して、本疾患に対しては一般感染症の総投与量(1500mg)よりも少ない1000mgでの治療が可能であると判断された。投与日数については、単回投与で十分な組織内濃度が5~10日間持続できるのであれば、一般感染症に対する3日又は5日間投与より単回投与が望ましいと判断された。すなわち、性感染症では、菌が完全に消失する前に自覚症状が消失した時点で患者が服薬を中止し、再発やパートナーへの感染を起こしやすい疾患であることから、薬物治療においては確実に服薬が行われ、可能な限り治療初期に菌を完全に死滅させることが重要と考えられた。これらを勘案し、外国においては本疾患に対する用法・用量を1000mg単回投与とした。本邦における開発に際し、前回申請時において既に日本人及び外国人で体内動態に大きな差が無いことが示されており、本邦における*C. trachomatis*に対する本剤のMICが外国と大きな差は無いことを確認している。また、国内外の治療指針、医療習慣、診断方法にも大きな差が無いことから、日本人においても同様に1000mgを単回投与することによって、*C. trachomatis*に対するMIC₉₀を上回る組織内濃度が得られ、十分な治療が可能であると推察された。したがって、本邦においては、用量設定試験を実施せずに本剤1000mg単回投与が臨床推奨用量として適切であることを確認するための臨床試験を実施することによって、*C. trachomatis*に対する本剤の用法・用量が設定できると判断した。今回の国内第 相試験の結果から、1000mg単回投与の有効性と安全性が確認できたこと、確実な服薬コンプライアンスが保証できること並びに本剤の*C. trachomatis*に対する抗菌力及び体内動態の特徴などから総合的に検討し、1000mg単回投与を臨床推奨用量と判断した。

審査センターは、本剤の有効性及び非臨床データを踏まえ、この回答を了承した。なお、単回投与は服薬コンプライアンスを保証するメリットがある反面、その後の経過観察や追跡調査を困難とする可能性があると考え、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」において、既に投与後2~4週間の経過観察と効果判定を行う旨が注意喚起されていることから、特段の問題はないものと判断する。

6) 用法・用量による安全性の比較について

審査センターは、申請用法・用量における本剤の安全性について、本剤500mgの3日間投与と比較した上で検討するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

国内第 相比較臨床試験及び既提出資料の国内臨床試験について用法・用量別の副作用を比較すると、国内第 相比較臨床試験で認められた因果関係を否定できない有害事象の発現率は、1000mg単回投与群33.9%(43/127例、62件)及び500mg \times 3日間投与群35.9%(23/64例、34件)であり、両投与群で同様であった。器官別には消化管障害が最も多く認められ、その発現率は1000mg単回投与群29.1%(37/127例)及び500mg \times 3日間投与群29.7%(19/64例)であった。主な有害事象は、1000mg単回投与群では下痢(27件)、腹痛(10件)及び嘔気(7件)、500mg \times 3日間投与群では下痢(12件)、嘔気(4件)、軟便(3件)及び腹痛(3件)であった。1000mg単回投与群の1例で軽度の発疹及び軽度の下痢により中止例が認められたが、いずれの投与群においても重篤な有害事象は認められなかった。一方、既提出資料の国内試験における副作用発現

率は、1000mg 単回投与 4.5% (6/133 例、7 件)、500mg×3 日間投与 4.2% (48/1140 例、54 件) であり、両用法・用量で同様であった。器官別には消化管障害が最も多く認められ、その発現率は 1000mg 単回投与 3.0% (4/133 例) 及び 500mg×3 日間投与 3.2% (37/1140 例) であった。主な副作用は、1000mg 単回投与では下痢 (2 件)、500mg×3 日間投与では下痢 (17 件)、腹痛 (7 件) 及び軟便 (4 件) であった。副作用による中止例は 500mg×3 日間投与 12 例 (1.1%) に認められたが、いずれの用法・用量においても重篤な副作用は認められなかった。国内第 相 比較臨床試験において 1000mg 単回投与群にのみ皮膚・皮膚付属器障害が 4 例に 4 件 (湿疹 2 件、陰部そう痒症 1 件、発疹 1 件) 認められたが、既提出資料の国内臨床試験においては、発疹やそう痒症などの皮膚・皮膚付属器障害は 1000mg 単回投与 1 例 (1/133 例、0.8%) のみならず、500mg×3 日間投与においても 7 例 (7/1140 例、0.6%) に認められていることから、因果関係を否定できない有害事象/副作用の種類は、ほぼ同様であると考えられた。国内第 相 比較臨床試験における因果関係を否定できない有害事象の発現率は、既提出資料の副作用発現率と比較して高いものであったが、その理由として新 GCP 施行及び ICH-E2A により安全性に対する意識が高まったためと考えられた。次に、外国臨床試験の成績として 年 月 日までに実施された臨床試験のうち集計可能な安全性情報 (16 歳以上) について 1000mg 単回投与と 500mg×3 日間投与を比較すると、副作用発現率は 1000mg 単回投与 17.2% (142/826 例、184 件)、500mg×3 日間投与 14.0% (25/179 例、29 件) であり、両用法・用量でほぼ同様であった。器官別にはいずれの用法・用量においても消化管障害が最も多く認められた。主な副作用は、1000mg 単回投与では下痢 (46 件)、嘔気 (38 件) 及び腹痛 (37 件)、500mg×3 日間投与では下痢 (10 件)、腹痛 (4 件) 及び鼓腸放屁 (3 件) であった。以上から、外国の臨床試験においても 1000mg 単回投与と 500mg×3 日間投与の副作用発現率及びその種類はほぼ同様であると考えられた。なお、1000mg 単回投与が行われた外国市販後臨床試験のうち、集計可能な 2057 例における因果関係を否定できない有害事象の発現率は 5.8% (119/2057 例、171 件) であった。主な副作用は消化管障害であり、1000mg 単回投与において特異的な事象は認められなかった。

審査センターは、用法・用量の違いによる安全性プロファイルの検討に際して、安全性に影響を与えと思われる因子を層別して検討することが必要と考えたため、申請者に層別の解析を行った上で再度検討するよう求めた。申請者は、以下のように回答した。

今回実施した国内第 相 比較臨床試験及び既提出資料の国内臨床試験において認められた因果関係を否定できない有害事象/副作用の発現状況を被験者背景因子別にそれぞれ検討した結果、性別、被験者の病歴 (基礎疾患、合併症) の有無、投与前抗菌薬 (直前化療) の有無及び併用薬剤の有無別においては、各因子において多少のばらつきは認められるものの、いずれも一定の傾向を示すものではなく、用法・用量の違いによる差異はないと考えられた。年齢に関しては、既提出の国内臨床試験では 29 歳以下において 1000mg 単回投与の有害事象発現率が 500mg×3 日間投与に比べて高い成績であったが、特に 16~19 歳の評価対象例数が少ないこと、国内第 相 比較臨床試験の結果から有害事象発現率は年代毎でほぼ同様であることから、各年代における有害事象の発現率に大きな違いはないものと考えられた。体重に関しては、国内第 相 比較臨床試験及び既提出資料の国内臨床試験において 1000mg 単回投与と 500mg×3 日間投与を比較した結果、有害事象発現率に 2 倍以上の開きがあるものも認められたが、いずれの試験においてもどちらかの投与群の評価対象例数が少ないこと、一定の傾向が認められていないことから、体重の違いによる安全性プロファイルの違いを示唆する傾向は認められなかった。

審査センターは、申請用法・用量の安全性プロファイルが既承認のものから大きく逸脱するものではないと判断するものの、あくまで治験における限られたデータのみであること、単回とは言え1回の投与量が増加していることから安全性の注意喚起は必要であると考え、市販後において更なる安全性情報の収集が重要であると考え。

7) QT 延長について

審査センターは、マクロライド系薬の類薬に QT 延長に関する注意喚起がなされていることから、本剤の1回用量が倍量の1000mgとなり C_{max} 及び組織内濃度が上昇していることが QT 延長の発現に影響を及ぼすことがないか検討するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

本剤承認時の国内第 相試験で検討した125mg、250mg、500mg 及び1000mg 単回経口投与並びに250mg 及び500mg(1日1回)3日間反復経口投与のいずれにおいても心電図検査を含む生理学的検査での異常は認められなかった。また、今回実施した国内第 相比較臨床試験及び既提出資料の国内臨床試験においては、試験実施計画書上、心電図検査は実施していないが、QT 延長に関する有害事象(不整脈、心室性頻脈、心室細動、心停止など)はいずれの用量においても認められなかった。また、海外におけるアジスロマイシン静脈内投与(1000mg、2000mg、4000mg)の安全性と薬物動態を検討した臨床試験の結果、1000mg 単回経口投与と比較して C_{max} が約13倍、AUC が約8倍となる4000mg 静脈内投与においても、持続的に心電図モニターを行っていたが、不整脈は認められなかった。なお、*in vitro* 評価系における QT 延長に関する知見として、アジスロマイシンはヒトにおける血清中濃度の100倍(53.4 μ M)でもイヌ摘出プルキンエ線維の活動電位に対して影響を及ぼさないことが報告されている(J Cardiovasc Pharmacol. 37:607-618,2001)。以上の結果からは、アジスロマイシンでは QT 間隔に関連する心臓有害事象が発現する可能性は低いと考えられた。市販後において全世界で報告された QT 延長に関連する有害事象について検討した結果、アジスロマイシンとの因果関係については確立されていないが、QT 延長及び Torsades de pointes の報告があり、他のマクロライド系薬剤においても認められていることから、QT 延長に関連する有害事象について以下の内容が申請後(平成 年 月 日)に CCDS (Company Core Data Sheet) に追記された。

- ・ 不整脈及び Torsades de pointes が発現するリスクに加え、再分極時間及び QT 間隔の延長が、再分極時間の延長のリスクが高い患者において認められる可能性は完全には否定できない。
- ・ 心臓障害：稀に QT 延長及び Torsades de pointes の報告がある。

この情報を踏まえて、本邦においても、本剤の使用上の注意(「慎重投与」及び「重大な副作用」)を改訂し、注意喚起を行う予定である。

審査センターは、本剤の QT 延長に関する作用について、用法・用量の違いが与える影響は少ないと考えるものの、1991年4月1日~2003年10月31日に報告された22報の定期的安全性最新報告(PSUR)において、各PSUR 調査期間の累計で QT 延長が延べ39例、心室性頻脈が延べ42例報告されていることから、添付文書の「重大な副作用」にこれらの記載が追記され、注意喚起がなされていることを踏まえ、最新の情報を反映した上で再度 QT 延長に関する情報提供について述べるよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

本邦において市販後に「QT 延長」、「Torsades de pointes」がそれぞれ1例ずつ報告されたこと

から、厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（平成 15 年 9 月 24 日付薬食安発第 0924001 号）に基づき、使用上の注意を下記のように改訂し、注意喚起を図っている。

1．慎重投与

(3)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。]

4．副作用

(1)重大な副作用

6) 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。

審査センターは、QT 延長に関する注意喚起は既に添付文書においてなされているものの、添付文書の改訂については臨床現場への情報提供が確実になされる必要があるものとする。また、今後も更なる注意喚起を続けるとともに、症例が集積された場合は速やかに情報提供を行い、必要に応じて安全性確保のための措置の再検討を行う必要があるものとする。

8) その他の重大な副作用について

審査センターは、アナフィラキシー・ショック、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症(ライエル症候群)等の副作用について、新たな懸念がないかどうか申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

アナフィラキシー・ショック、スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死(ライエル症候群)は、今回実施した国内第 Ⅲ 相比較臨床試験、既提出資料の国内臨床試験、海外臨床試験(米国における申請時(年 月 日)までの安全性情報)、米国における慢性気管支炎に対する臨床試験及び外国市販後臨床試験(1000mg 単回投与)において 1 例も認められていない。なお、PSUR(調査期間 1991 年 4 月 1 日~2003 年 10 月 31 日)に報告された情報では、スティーブンス・ジョンソン症候群は各 PSUR 調査期間の累計で延べ 132 例報告され、そのうち本邦においては、承認から 2003 年 10 月 31 日までに延べ 36 例が報告されている。しかしながら、これらのうち 10 例においては、追加調査により有害事象名がそれぞれ、口内炎、薬剤性アナフィラキシー・ショック等、中毒疹、全身発疹、薬疹、口内炎等、蕁麻疹、発疹、多形滲出性紅斑及び多形紅斑に変更され、3 例においては本剤との因果関係が否定されている。これらの症例について社外皮膚科専門医によるレビューを行ったところ、スティーブンス・ジョンソン症候群と診断するだけの所見が認められていない症例や薬剤性とは考え難い症例が含まれていることから、日本において特にスティーブンス・ジョンソン症候群の発現数が多いという兆候は認められないと考える。

審査センターは、スティーブンス・ジョンソン症候群の診断や因果関係の判定は比較的容易ではないことは了承するものの、本剤が販売されている海外の国の数を考慮すると、日本においてスティーブンス・ジョンソン症候群の発現数が多い徴候はないとする申請者の判断は了承できないと考える。これらの副作用については、今後も注意して観察していく必要があり、新たな知見が得られた際には、速やかに情報提供がなされるべきであるとする。

3．医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第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、一部に治験実施計画書からの逸脱が認められたものの、提出された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審査センターは判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

後日報告

4. 総合評価

審査センターは、提出された資料について以上のような検討を行った結果、申請された用法・用量、効能・効果を承認して差し支えないと判断した。なお、疾患名の記載方法については、現在行われている抗菌薬適応症・適応菌種の見直し結果を踏まえて、必要に応じ変更する必要があると考える。

審査報告(2)

平成 16 年 3 月 30 日

1. 申請品目

[販売名] ジスロマック錠 250mg

[一般名] アジスロマイシン水和物

[申請者] ファイザー製薬株式会社(現 ファイザー株式会社)

[申請年月日] 平成 15 年 6 月 6 日

2. 審査内容

審査センターは審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 有効性の評価について

国内第 相試験において、*C. trachomatis* 検出のために培養を併用せず PCR 法のみが行われた点について、PCR 法は死菌も検出してしまうため偽陽性が出現する可能性はあるものの培養法に比べ、感度は高く、また誤同定の確率も低いことから、これにより有効性の評価を行うことは差し支えないとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。

また、専門委員より、若年成人における精巣上体炎の 9 割程度が *C. trachomatis* によるものであると考えられることから、精巣上体炎についても本剤の適応症として考慮すべきではないかとの意見が出された。

今回の臨床試験においては、精巣上体炎が対象とされていなかったこと、また、英国においては精巣上体炎を含む uncomplicated genital infection が適応症となっている一方で、米国など他の国々においては精巣上体炎が適応症とされていないことから、審査センターは、精巣上体炎を臨床試験の対象としなかった理由及び海外で承認を取得していない理由について申請者に尋ねた。申請者は、以下のように回答した。

精巣上体炎は、尿道炎が適切に治療されなかった場合や尿道の無症候性感染から *C. trachomatis* が上行性に精巣上体に波及することにより起こり(性感染症/HIV 感染:120-125,2001)、*C. trachomatis*による男性尿道炎の 5%程度に併発するとされている(日本性感染症学会、性感染症診断・治療ガイドライン 2002 年版)、CDC の性感染症に対する治療指針には、淋菌あるいは *C. trachomatis*による精巣上体炎の治療について、セフトリアキソン 250mg 単回皮下注とドキシサイクリン 100mg 1 日 2 回経口投与、10 日間の併用療法が推奨されている。また、セフトリアキソンは単純性淋菌感染(子宮頸管、尿道、直腸)、ドキシサイクリンは *C. trachomatis*による単純性尿道、子宮頸管内あるいは直腸の感染症を適応症として有しているが、最新の FDA の臨床評価ガイドライン(issued 10/1992,

Posted 3/2/1998, Revised 2/12/2001) において、両薬剤とも精巣上体炎は適応症として記載されていない。

また、外国におけるアジスロマイシンの臨床試験計画時点(年頃) においても、当時の臨床評価ガイドラインに精巣上体炎は適応症として記載されていなかった。したがって、米国ファイザー社においても精巣上体炎を対象疾患とした臨床試験を行っていない。今回実施した国内第 相二重盲検比較試験は、計画段階から外国非盲検比較試験を参考としているが、この外国試験においても精巣上体炎を対象疾患としていなかったことから、本邦においても精巣上体炎を対象とした臨床試験は計画されなかった。なお、実際に臨床試験を実施していく上で、臨床症状が乏しく自覚症状のない患者の割合が約半数といわれる *C. trachomatis* による男性尿道炎とその上行性感染である精巣上体炎を厳密に区別することは困難と考え、今回実施した国内第 相二重盲検比較試験では、精巣上体炎の併発症例を除外していない。

審査センターは、この回答を了承した。

2) 安全性について

申請用法・用量の安全性プロファイルが既承認のものから大きく逸脱するものではないとする審査センターの判断は、専門委員により支持された。また、投与回数は減少するものの 1 回投与量が増加することにより濃度依存性に発現頻度の増加が懸念され、今般新たに注意喚起のなされた QT 延長については、専門委員より、本効能・効果における投与対象が比較的若年層であると予測され、既に添付文書においても注意喚起がなされていることから、特段の問題はないとする意見が出された一方で、高齢者においては QT 延長の発現頻度が増加することはないか確認するべきであるとの意見も出された。これを踏まえて審査センターは、本剤による QT 延長の発現と対象年齢に一定の傾向がないか検討するよう申請者に求めた。申請者は、以下のように回答した。

今回実施した国内第 相二重盲検比較試験、前回承認申請時の国内臨床試験及び海外臨床試験のいずれにおいても QT 延長は認められていない。一方、1991 年の英国における承認取得以降の 22 報の定期的安全性最新報告 (PSUR) において、各 PSUR 調査期間における QT 延長の報告例数を累積すると延べ 39 例であった (調査期間 1991 年 4 月 1 日 ~ 2003 年 10 月 31 日)。本剤の全世界における推定使用患者数は年間約 5000 万人と推定しているが、その年齢分布に関する情報を保有していないため、QT 延長の発現と年齢との相関を検討することはできなかった。しかしながら、これらの症例のうち患者年齢が判明している 26 例について年齢分布をみると、65 歳未満 14 例、65 歳以上 12 例であり、症例数の点からは加齢によって QT 延長の発現リスクが高くなるという傾向があるとは推測できなかった。

審査センターは、市販後の副作用報告からの情報であるため患者背景が特定できないこと、また正確な母数が不明なことから発現率についても特定できないことについては理解

する。しかし、年齢が判明している症例の例数のみで、QT 延長の発現リスクが加齢によって高くなるという傾向があるとは推測できなかったという申請者の主張については了承しかねると考える。市販後において国内でも詳細な調査を実施し、新たな知見が得られた場合には速やかに情報提供がなされるべきと考える。

3) 非成人への投与について

専門委員より、本効能・効果に対する投与対象が、用法・用量において成人と規定されていることから、性感染症罹患率の高い15～19歳の症例への投与が行えない可能性について危惧する意見が出された。

審査センターは、本件について以下のように考える。初回申請時において、250mg錠の治験の対象が16歳以上とされており、この年齢範囲において用法・用量の検討が実施されたことから、現行の用法・用量の記載は「成人には」と記載されている。今回申請された適応症では、15～19歳という年齢層の患者も多いとされている。実施された、国内第Ⅰ相試験の対象が20歳以上であることから、15～19歳の年齢層を対象とした特別調査を行い、安全性を主としたデータの集積を行った上で、この年齢層に対する安全性・有効性について検討を行い、必要に応じて適切な対応を行うよう申請者に指示した。

これに関し申請者より、例を目標に可能な限りの症例を収集することとして実施したいとの回答を得、審査センターはこれを了承した。

また申請された、適応症は「非淋菌性尿道炎」であったが、尿道炎の起炎菌は、淋菌もしくは *C. trachomatis* であることから、菌種による限定は、適応菌種名で行うこととし、適応症名については「尿道炎」とすることが妥当であると審査センターは考えた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) GCP 実地調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構によりGCP実地調査が行われた結果、治験実施計画書からの逸脱(検査時期、除外対象薬剤の投与)及びモニタリング実施体制等について指摘されているものの、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについては支障ないものと審査センターは判断した。

4. 総合評価

以上のような審査の結果、審査センターは、申請時の効能・効果を下記の通り変更した上で、本品目を承認して差し支えないと判断し、医薬品第二部会において報告されることが妥当であると判断した。

[効能・効果] 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、クラミジア・トラコマティスによる下記感染症

- ・ 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
- ・ 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、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・トラコマティスによる尿道炎、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、1000mg（力価）を1回経口投与する。