



11,13-hexamethyl-6-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)-β-D-xyl-  
hexopyranosyl]oxy] oxacyclotetradecane-2,10-dione

[特記事項] 平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興  
課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いに  
ついて」に基づく効能・効果の追加申請

[審査担当部] 新薬審査第一部

## 審査結果

平成 18 年 1 月 16 日作成

- [販 売 名] ①クラリス錠 200、クラリス錠 50 小児用、クラリスドライシロップ小児用  
②クラリシッド錠 200mg、クラリシッド錠 50mg 小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用
- [一 般 名] 日局 クラリスロマイシン
- [申 請 者] ①大正製薬株式会社  
②アボット ジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 16 年 8 月 31 日
- (1) 下記の観点から審査を行った結果、本剤はレジオネラ感染に対し有効性が期待できると考える。
- ① 海外でレジオネラ肺炎の適応を既に取得していること
  - ② 本薬は *Legionella spp.* に対し、十分な抗菌力を有すること
  - ③ 本剤の薬効と最も相関するパラメータである AUC/MIC から判断して、本邦における既承認用法・用量においても効果が期待できること
- (2) しかしながら、本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性・安全性に関する情報が少ないことから、市販後調査において、更に情報収集していく必要があると判断する。
- (3) 本剤のレジオネラ肺炎に対する用法・用量については、今後実施される市販後調査の結果等も踏まえ、引き続き検討していく必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤の効能・効果にレジオネラ属を追加承認し、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能・効果]

#### 【クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg】

##### 1. 一般感染症

##### <適応菌種>

本剤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、レジオネラ属、カンピロバクター属、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>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、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、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2.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

<適応菌種>

本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

<適応症>

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

3.胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

<適応菌種>

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

【クラリス錠50小児用、クラリスドライシロップ小児用、クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用】

1.一般感染症

<適応菌種>

本剤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、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、百日咳

2.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

<適応菌種>

本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

<適応症>

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

[用法・用量]

【クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg】

### 1.一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 2.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

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

### 3.胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

- ・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

- ・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回400mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

## 【クラリス錠50小児用、クラリシッド錠50mg小児用】

### 1.一般感染症

通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10～15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。レジオネラ肺炎に対しては、1日体重1kgあたり15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 2.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

通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg（力価）を2回に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。  
また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

## 【クラリスドライシロップ小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用】

### 1.一般感染症

用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10～15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。レジオネラ肺炎に対しては、1日体重1kgあたり15mg

(力価) を2～3回に分けて経口投与する。  
なお、年齢、症状により適宜増減する。

## 2.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

用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1 kgあたり15mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

## 審査報告（1）

平成 17 年 12 月 12 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①クラリス錠 200、クラリス錠 50 小児用、クラリスドライシロップ小児用 ②クラリシッド錠 200mg、クラリシッド錠 50mg 小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用
[一 般 名]	日局 クラリスロマイシン
[申 請 者]	①大正製薬株式会社 ②アボット ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 8 月 31 日
[剤型・含量]	1 錠中に日局 クラリスロマイシンとして 200mg（力価）又は 50mg（力価）含有するフィルムコーティング錠、又は 1g 中に日局 クラリスロマイシンとして 100mg（力価）含有するドライシロップ製剤
[申請時効能・効果]	【クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg】

#### <一般感染症>

クラリスロマイシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属（腸球菌を除く）、ペプトストレプトコッカス属、ブランハメラ・カタラリス、インフルエンザ菌、カンピロバクター属、マイコプラズマ属、クラミジア属、レジオネラ属による下記感染症

- ・ 毛嚢炎、癬、癬腫症、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、集簇性痊瘡、感染性粉瘤、慢性膿皮症、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
- ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、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
- ・ カンピロバクター腸炎
- ・ 子宮頸管炎
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎
- ・ 歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

<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ア感染症>

<胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染>

【クラリス錠50小児用、クラリスドライシロップ小児用、クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用】

<一般感染症>

クラリスロマイシン感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属(腸球菌を除く)、ブランハメラ・カタラリス、インフルエンザ菌、百日咳菌、カンピロバクター属、マイコプラズマ属、クラミジア属、レジオネラ属による下記感染症

- ・ 毛囊炎、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、癰疽、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、集簇性痤瘡、感染性粉瘤、慢性膿皮症、外傷・熱傷・手術創などの表在性二次感染
- ・ 咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎、慢性気管支炎、肺炎、肺化膿症
- ・ カンピロバクター腸炎
- ・ 猩紅熱
- ・ 百日咳
- ・ 中耳炎、副鼻腔炎

<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ア感染症>

[申請時用法・用量] 【クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg】

<一般感染症>

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

<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ア感染症>

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*で*Mycobacterium avium complex*に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

<胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染>

(クラリスロマイシン、アモキシシリン及びランソプラゾール併用の場合)

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)、アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。

(クラリスロマイシン、アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合)

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回400mg(力価)、アモキシシリンとして1回750mg(力価)及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【クラリス錠50小児用、クラリスドライシロップ小児用、クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用】

<一般感染症>

(錠剤)

通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10~15mg(力価)を2~3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(ドライシロップ)

- ・ 用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10~15mg(力価)を2~3回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

<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ア感染症>

(錠剤)

通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(ドライシロップ)

用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg(力価)を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、いずれの場合にも、*in vitro*で*Mycobacterium avium* complexに対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

(下線部が今回の追加箇所)

## II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構(以下、機構)における審査の概要

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

クラリスロマイシン(以下、CAM)は、大正製薬株式会社において創製されたエリスロマイシン誘導体である。

本邦においては、成人用として1錠中にCAMを200mg(力価)含有する錠剤、並びに小児用として1錠中にCAMを50mg(力価)含有する錠剤及び1g中にCAMを100mg(力価)含有する顆粒剤が開発され、平成3年3月に承認されている。その後、顆粒剤の苦味を改善したドライシロップ剤が平成8年10月に承認された。本剤は、一般感染症の他、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ア感染症、胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバク

ター・ピロリ感染症の適応を有している。

平成 15 年 1 月に、社団法人日本化学療法学会より本剤について、レジオネラ属、レジオネラ感染症に対する適応拡大の要望が厚生労働省になされた。これを受け、厚生労働省医政局研究開発振興課から申請者に対し、レジオネラに対する CAM の追加効能取得の可能性について照会がなされた。申請者は本申請の可能性を下記のとおり検討した。

- 英国において、レジオネラを有効菌種とする感染症の適応が認められている。
- 米国においては、臨床検討された症例数が少なかったため、肺炎の適応菌種として効能は認められていないが、添付文書に抗菌力を有する菌種であると記載がある。
- 米国胸部学会が発行している「Guidelines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia」において、外来患者におけるレジオネラを含む市中肺炎治療の記載があり、その第一選択薬の一つとして CAM が推奨されている。
- 米国感染症学会の「Practice Guidelines for the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults」においても、レジオネラ肺炎は CAM を含むマクロライド系薬剤の単独またはリファンピシン、フルオロキノロンとの併用療法が推奨されている。
- 平成 4 年 4 月 1 日付、「厚生省レジオネラ肺炎診断基準と診断・検査及び治療指針」において、本剤は処方例の実例として 1 日 400mg 分 2 投与が推奨されている。
- 海外並びに日本において、本剤はレジオネラ症の治療に有効であるとの文献がある。

以上の判断より、申請者は臨床試験を新たに実施することなく、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づき申請することが可能であると判断し、今般、申請に至った。

なお、平成 17 年 12 月現在、本剤は海外 106 カ国で承認され、そのうち、レジオネラ肺炎の適応を有する国は、英国、オーストラリア、スイスの 3 カ国である。

## 2. 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

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

今回の申請に際し、効力を裏付ける試験として、9 試験の結果が提出された。なお、副次的薬理試験、安全性薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験に関する資料は今回の申請資料として提出されていない。

### (1) *In vitro* 抗菌活性

#### 1) 日本国内の臨床分離株及び環境由来株に対する抗菌力〔参考資料：4.2.1.1.1（初回申請資料ホ-6）〕

日本国内の臨床分離 *L.pneumophila* 8 株及び冷却塔などから分離された環境由来 *L.pneumophila* 52 株に対する本薬の感受性測定が日本化学療法学会標準法に準じ寒天平板希釈法（Buffered charcoal yeast extract(BCYE)培地使用、接種菌数； $10^6$  CFU/mL、35℃、72 時間培養）にて測定された。

結果は下表の通りであった。

#### 臨床分離株及び環境由来株に対する MIC

菌種	薬剤	菌株数	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>L.pneumophila</i> 臨床分離株	CAM	8	≤0.025~0.1	≤0.025	0.1
	EM	8	0.05~0.78	0.2	0.78
<i>L.pneumophila</i> 環境由来株	CAM	52	≤0.025~0.05	≤0.025	0.05
	EM	52	0.05~0.39	0.2	0.39

MIC : μg/mL

EM : エリスロマイシン

## 2) 標準株及び日本／米国の臨床分離株に対する抗菌力〔参考資料：4.2.1.1.2〕

標準株及び日本／米国の臨床分離株に対する本剤の感受性が微量液体希釈法(BYE-アルファ液体培地、接種菌数は約 10<sup>5</sup> CFU/mL、35°C、3 日間培養)により測定された。

結果は下表の通りであった。

### *Legionella* spp. 標準菌 (ATCC 株) 38 株に対する MIC

薬剤	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
CAM	0.032-0.5	0.063	0.25
EM	0.032-4	0.5	2
TEL	0.125-2	0.25	0.5
AZM	0.063-8	0.5	2
LVFX	0.004-0.063	0.016	0.032

MIC : μg/mL

TEL : テリスロマイシン、AZM : アジスロマイシン、LVFX : レボフロキサシン

### 日本の臨床分離 *L.pneumophila* 18 株に対する MIC

薬剤	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
CAM	0.016-0.125	0.032	0.125
EM	0.016-2	0.125	2
TEL	0.125-0.5	0.25	0.25
AZM	0.016-2	0.125	2
LVFX	0.004-0.032	0.016	0.032

MIC : μg/mL

### 米国の臨床分離 *L.pneumophila* 17 株に対する MIC

薬剤	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
CAM	0.032-0.125	0.063	0.063
EM	0.125-2	0.25	1
TEL	0.25-0.5	0.25	0.5
AZM	0.063-2	0.125	0.25

LVFX	0.008-0.032	0.008	0.032
------	-------------	-------	-------

MIC : µg/mL

### 3) 米国の菌株に対する抗菌活性 [参考資料 : 4.2.1.1.3]

米国ペンシルベニア医科大学病院臨床分離株及び ATCC 株の *L.pneumophila* 46 株及び *Legionella* spp. (*L.pneumophila* を除く) 51 株に対する本剤の感受性が微量液体希釈法 (培地 : 0.1% α-ketoglutaric acid 添加 n-(2-acetamido)-2-aminoethanesulfonic acid (ACES)-buffered yeast extract broth、接種菌数 :  $5 \times 10^5$  CFU/mL) により測定された。

結果は下表の通りであった。

#### *L.pneumophila* (46 株) に対する MIC

薬剤	MIC range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
CAM	0.016-0.125	0.032	0.046
EM	0.060-1.0	0.125	0.500
TEL	0.016-0.344	0.032	0.125
LVFX	0.016-0.032	0.016	0.032

MIC : µg/mL

#### *Legionella* spp. (51 株) に対する MIC

薬剤	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
CAM	0.004-0.125	0.032	0.125
EM	0.032-1.0	0.50	0.500
TEL	0.004-0.250	0.062	0.125
LVFX	0.004-0.125	0.032	0.064

MIC : µg/mL

### 4) 主代謝物 14-水酸化クラリスロマイシン (M-5) の抗菌活性 [参考資料 : 4.2.1.1.4]

CAM の主代謝物である 14-水酸化 CAM (M-5) の *L.pneumophila* の 4 株に対する抗菌力が微量液体希釈法にて測定された結果、主代謝物も CAM とほぼ同等の抗菌活性を有していることが確認された。

### 5) Post-Antibiotic Effect (PAE) [参考資料 : 4.2.1.1.4]

CAM 及び主代謝物 14-水酸化 CAM (M-5) の *L.pneumophila* 4 株に対する PAE が検討された。試験濃度としては、本薬 500mg を 12 時間ごとに経口投与した後の最高血中濃度 (CAM : 2.6µg/mL、M-5 : 0.8µg/mL) が使用された。

その結果、本薬及び M-5 は *L.pneumophila* に対して、各々 7.28~17.30 時間及び 6.78~14.77 時間の PAE を示していた。

## 6) ニューキノロン系薬 (CPFX または LVFX) との併用効果 [参考資料 : 4.2.1.1.5]

*L.pneumophila* の 34 株に対する本薬とニューキノロン剤 (CPFX、LVFX) との併用効果が寒天平板希釈法によるチェッカーボード法にて検討された。

その結果、CAM と CPFX との併用においては、相加作用 11.8% (4/34 株)、無関係 88.2% (30/34 株) であり、また、CAM と LVFX との併用においては、一部相乗作用 55.9% (19/34)、相加作用 29.4% (10/34 株)、無関係 14.7% (5/34 株) であった。いずれの併用においても、拮抗作用を示す菌株はなかった。

## 7) 細胞内抗菌活性

### ① マクロファージ内 *L.pneumophila* に対する増殖抑制作用 [参考資料 : 4.2.1.1.1 (初回申請資料ホ-6)]

モルモット腹腔内マクロファージを用い、マクロファージ内 *L.pneumophila* に対する増殖抑制作用が検討された。マクロファージ内の生菌数は、薬剤を含まない RPMI1640 培地で培養した場合、24 時間後には  $6.0 \times 10^4$  cfu/mL であった。培養 24 時間後にマクロファージ内生菌数を  $2 \times 10^2$  cfu/mL に減少させる薬剤濃度は CAM、EM、JM で各々 0.005、0.01 及び 0.05 µg/mL であった。

### ② HL-60 細胞 (ヒト単球細胞) を用いた細胞内抗菌力試験 [参考資料 : 4.2.1.1.6]

HL-60 細胞を用いて *L.micdadei* 及び *L.bozemanii* に対する CAM の細胞内抗菌活性が検討された。

CAM の 1 MIC における細胞内生菌数の増殖率 (%) は薬剤未添加の細胞内生菌数に比べ、*L.micdadei*、*L.bozemanii* で各々 8.3%、1.1% であった。また、CAM の 8MIC 濃度における細胞内生菌数の増殖率は薬剤未添加の細胞内生菌数に比べ、各々 6.2%、0.2% であった。

## (2) *In vivo* 抗菌活性

### 1) モルモット実験的腹腔内感染に対する防御効果 [参考資料 : 4.2.1.1.1 : 初回申請資料ホ-6]

ハートレイ系モルモット雌 (3 週齢、体重 200~250g) に *L.pneumophila* を腹腔内接種し、接種 1 時間後に各薬剤が 1 回経口投与された。その後、9~10 日まで観察した後に生死が判定され、各薬剤の 50% 有効量 (ED<sub>50</sub>) を求められた。

その結果、*L.pneumophila* GIFU9799 株の腹腔内感染に対する CAM 及び EM の ED<sub>50</sub> は各々 7.07 及び >320 mg/body であった。また、*L.pneumophila* GIFU 9888 株の腹腔内感染に対する CAM 及び EM の ED<sub>50</sub> は各々 5.36 及び 160 mg/body であった。

### 2) モルモット呼吸器感染に対する治療効果 [参考資料 : 4.2.1.1.7 (初回申請資料ホ-12)]

ハートレイ系モルモット雄 (体重 200~240g) に *L.pneumophila* (血清群 1) を経気管的に接種し、接種 24 時間後から薬剤を 1 日 2 回 7 日間経口投与した際の 14 日間生存率が検討された。CAM 及び EM 投与量は各々 10 mg/kg/day、20 mg/kg/day とされた。

その結果、未治療群は接種後全て 6 日以内に死亡したのに対し、14 日後までの生存率は CAM で 5/5 匹、EM で 2/5 匹であった。

#### <機構における審査の概要>

機構は、提出された資料より、本薬は *Legionella* spp. に対し、十分な抗菌力を有すると判断した。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### (ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな臨床試験は実施されず、臨床的有効性に関する資料として、国内外の文献報告が参考資料として提出された。

#### (1) レジオネラ肺炎患者におけるクラリスロマイシンの安全性と有効性 [参考資料 : 5.3.5.4.1] (Chest (UNITED STATES), 100, (6), 1503-1506, 1991)

本試験には 46 名の患者が登録された (うち 15 名はレジオネラに対する前治療 (EM、OFLX、RFP、TC) 無効例)。患者からの要望 (9 例)、癌の診断 (1 例)、副作用 (2 例) により 12 名の患者が早期に試験中止となった。

有効率は、臨床治癒率 98% (43/44 例)、有効率 (治癒または改善) : 100% (44/44 例) 胸部 X 線写真における有効率 (治癒および改善) : 93% (28/30 例)、直接抗原蛍光画像 : 100% (40/40 例)、細菌学的治癒 100% (13/13 例) であった。

安全性については、10 名 13 件 (軽度 ; 7 件、中等度 : 4 件、重症 ; 2 件) で有害事象が報告された。有害事象の内訳は、味覚障害 (軽度から中等度) 6 件、胃腸の不調 (軽度な吐き気、軽度な消化不良、そして重症な胃腸炎 2 件) 4 件、中枢神経系障害 (中等度の頭痛、中等度のめまい) 2 件、代謝障害 (軽度な肝機能異常) 1 件であった。有害事象は 40 歳未満の患者 (2/16 例、13%) より、40 歳以上の患者 (8/29 例、28%) でより頻度が高く、また、男性 (4/30 例、13%) より女性 (6/16 例、38%) の頻度が高かったとされている。その他、血液学・血清学的検査、バイタルサイン、尿検査において臨床的に意味があると判断された異常変動は認められなかった。なお、有害事象の発現頻度は、従来の報告に比べ高い傾向が認められたが、投与量、患者の状態、前治療薬などの影響と考えられている。

#### (2) 外来市中肺炎患者に対するクラリスロマイシン単独とクラリスロマイシンとセフロキシム併用の無作為化比較臨床試験 [参考資料 : 5.3.5.4.2] (Respiration, 66, (5), 413~418, 1999)

外来の市中肺炎患者に対する CAM 単独と CAM にセフロキシム (CXM) を併用した場合の

有効性を検討する目的で無作為化比較臨床試験が実施された。市中肺炎の定義は、胸部 X 線写真における肺の陰影を伴う急な発熱 (>38°C) と定義された。入院・外来管理の判別は、米国胸部疾患学会 (ATS) の判定基準 (1993 年) により実施された。

本試験には、90 名が登録され、53 名 (59%) が男性であり、平均年齢は 38±15 歳であった。用法・用量は、CAM 500mg BID、14 日間経口投与、もしくは、CAM 500mg BID+CXM 500mg BID、7 日間経口投与とされた。臨床評価の結果、両群の平均解熱時間は各々 2.4±1.4 日及び 2.4±1.5 日、胸部 X 線写真の陰影は全例で完全に消失しており、両群間で回復時間に有意差は認められなかった。CAM 群の 5 例 CAM+CXM の 3 例に消化器症状が認められた。CAM+CXM 群の 2 例 (2.2%) でフォローアップ期間中に入院が必要となった。起炎菌として *L.pneumophila* が検出された症例は 7 例あり、全例で有効であった。

**(3) 尿中特異抗原が高値を示しレジオネラ肺炎と考えられた 1 例 [参考資料 : 5.3.5.4.3] (日本胸部疾患学会雑誌,33,(4),468-472, 1995)**

63 歳男性。発熱を主訴として入院。胸部 X 線写真にて右下肺野に浸潤影が認められ、Cefotiam、Piperacillin、imipemem/cilastatin による治療が開始されるも呼吸不全が進行、人工呼吸器管理となった。その後 CAM 800mg/day+RFP に変更され炎症反応は消失したが、低酸素血症が残存。器質化肺炎が疑われ、ステロイドのミニパルス療法を施行、良好な経過をたどった。臨床経過からレジオネラ肺炎が強く疑われたものの、気管内より採取した喀痰のグラム染色、培養、PCR、血清抗体価は全て陰性であった。しかし、尿中特異抗原が検出されレジオネラ肺炎と診断された。

**(4) 間質性陰影が遷延化したレジオネラ肺炎の 1 例 [参考資料 : 5.3.5.4.4] (日本呼吸器学会雑誌,38,(4),312-316, 2000)**

62 歳男性。既往歴 : 高血圧症。温泉旅行後に発熱を主訴に入院。右下葉に肺炎像があり、培養は陰性であったが、血清 *L.pneumophila* I a 抗体価の上昇、尿中抗原の陽性よりレジオネラ肺炎と診断された。RFP、EM が投与されるも、重症の薬疹発現のため、CAM400~600mg/day、LVFX、MINO へ変更された。前記治療により、炎症所見、全身状態の改善が認められたが、右肺のスリガラス様陰影が遷延化したため長期ステロイド投与が実施された。発症より 3.5 カ月後に再燃、尿中抗原が再陽性となり、右肺の間質性陰影の増強とともに左肺にも間質性陰影が出現したが、ステロイドの増量にて軽快した。

**(5) レジオネラ肺炎 : 経皮肺病巣穿刺により診断した *Legionella pneumophila* serogroup 9 による市中肺炎 [参考資料 : 5.3.5.4.5] (臨床医,28,(5),618-619, 2002)**

51 歳男性。慢性 C 型肝炎のため受診していたが、肝機能は安定しており、無治療で経過観察中であった。全身倦怠感、発熱により緊急入院となった。入院時の体温は 39.5°C、脈拍 78 /分、CRP 19.1mg/dl、白血球数は 6,900/μL、GPT 71 であった。感染源不明の発熱として Cefmetazole が投与されたが無効であり、panipenem/betamipron に変更されるも、発熱持続。経皮肺病巣穿刺の結果、*L.pneumophila* 9 が分離され、CAM 400mg/day に変更された。投与 2 日目には解熱、胸部 X 線、炎症所見ともに改善が認められた。

## (6) 新生児レジオネラ感染症〔参考資料：5.3.5.4.6〕（小児科診療,65,(3),127-133、2002）

本剤 15mg/kg/day の経口投与が著効し軽快した 2 例が報告されている。

<症例 1> 在胎 40 週、出生体重 2,886g、Apgar score 9/10、同院産科にて分娩の女児。日齢 4 に体温 39.1℃、血液検査で軽度の炎症所見を認め NICU へ入院となった。細菌感染が疑われ cefpirome が投与されたが、臍部より MRSA が認められたため arbekacin (ABK) が追加投与された。その後も 39℃ 台の発熱が持続、炎症所見の増悪、胸部 X 線で肺炎像を認められたことから、肺炎・敗血症疑いにて ABPC+ABK+PAPM/BP+CAM へと変更された。日齢 8 の咽頭培養からレジオネラ菌が検出され、また、日齢 13 の尿よりレジオネラ抗原陽性を認められたことからレジオネラ症と診断された。抗生物質変更後より解熱し、日齢 19 に軽快退院。

<症例 2> 在胎 39 週 4 日、出生体重 3,398g、Apgar score 9/9、同院産科にて帝王切開出生の男児。日齢 7（症例 1 の発熱の翌日）に 38.3℃ の発熱が認められ、NICU へ入院となった。経過は症例 1 と同様であった。

### <機構における審査の概略>

機構は主として以下の検討を行った。

#### (1) 公知申請の妥当性について

機構は、以下の観点から公知申請の妥当性について評価を行った。

##### 1) 欧米等における承認状況

本剤は、英国においてレジオネラによる感染症の適応が承認されている。

米国においては、臨床試験において検討された症例数が少なかったため、レジオネラ肺炎の適応は認められていないが、添付文書に抗菌力を有する菌種として記載されている。

機構は、英国におけるレジオネラ肺炎の効能取得時の申請資料を提出するよう申請者に求めた。

申請者は、当該資料は入手困難であり、申請者も入手していないと回答している。

機構は、本薬が申請者である大正製薬（株）自ら合成した薬剤である点を踏まえると、英国における申請資料が入手困難である点については理解が困難であり、現在詳細について回答するよう求めている。

##### 2) 医療における使用実績

機構は、申請時に提出された資料において、レジオネラ肺炎に対する本剤の症例報告が 5 例（成人 3 例、小児 2 例）と少なかったことから、成書やガイドライン等と症例報告等に分けて網羅的に再度調査するように申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下の通り回答した。医学中央雑誌等のデータベースを用いて検索した結果、レジオネラ肺炎に本剤を投与した症例報告が 44 文献（うち 15 報は学会抄録）63 例（小児 3 例を含む）の使用が確認された。成人 60 例のうち、用法・用量が確認できた症例は 18 例であり、治療期の 1 日用量として、400mg が 5 例（単独 1 例、併用 4 例）、400～600mg が 3 例（併用 3 例）、600mg が 3 例（併用 3 例）、800mg が 1 例（併用 1 例）であった。このうち、1 日 600mg 投与の 2 例において効果不十分とされた。また、東邦大学医学部微生物学講座による全国レジオネラ実態調査においても本剤の使用実態が報告されている。

る。この調査では、全国の医療機関よりレジオネラ肺炎（疑診も含む）の検体を入手し、培養検査、血清抗体価測定、尿中抗原検出、PCR法による遺伝子の検出が実施されており、10年以上に渡り1000例を超えるデータが蓄積されている。この調査において、いずれかの検査結果が陽性とされた症例は221例（うち2例は小児）であり、そのうちCAMが使用された症例は29例（いずれも成人）であった。

### 3) 成書における記載

国際的に評価される教科書等において、本剤はレジオネラ感染症に対する治療薬として下記のように記されている。

#### ① Principles and Practice of Infectious Disease (6<sup>th</sup> ed, Mandell et.al., Churchill livingstone)

免疫低下状態にない中等度のレジオネラ肺炎患者に対して、本剤500mgBID（機構注：一般細菌感染症と同じ用法・用量）の14～21日間投与がfirst choiceとして推奨されている。

#### ② Harrison's Principles of Internal Medicine (16<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill, 2005)

単剤治療としては、ニューマクロライドとレスピラトリーキノロンの使用が推奨される。EMと比較して、ニューマクロライドは*in vitro*活性、細胞内活性、肺組織への移行性のいずれにおいても優れており、本剤もしくは本薬静注用製剤の500mgを12時間毎の投与が推奨されている。

#### ③ Cecil Textbook of Medicine (22<sup>nd</sup> ed. W.B.Saunders Copmany, 2004)

中等度のレジオネラ肺炎に対しては、経口投与により治療可能である。治療薬としては、EMやDOXYよりもキノロン系薬（特にLVFX、CPFX、GFLX）やAZMが推奨される。

#### ④ Nelson Textbook of Pediatrics (16<sup>th</sup> ed, W.B.Saunders Company, 2000)

レジオネラ肺炎の治療においては、EM40mg/kg/day 静注もしくは経口の単独治療、もしくは、RFP（15mg/kg/day）との併用療法が経験的に確立されている。AZM、CAM、キノロン系薬は*in vitro*で優れた抗菌作用が確認されているが、キノロン系薬は18歳以下の小児への使用は認められていない。

#### ⑤ Red Book (26<sup>th</sup> ed, American Academy of Pediatrics, 2003)

EMに替わり、AZMの静注（10mg/kg/day、最大500mg）にて治療開始し、患者の状態が改善した後に経口投与に切り替える。確定診断のついた重症患者や免疫低下患者あるいはAZMへの反応が悪い患者に対し、RFP（15mg/kg/day、最大600mg）の併用が推奨される。

### 4) 診療ガイドラインにおける記載

海外の診療ガイドラインにおいては、以下のように記載されている。

#### ① 米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America, IDSA) 市中肺炎ガイドライン (Clin Infect Dis 37: 1405-33, 2003)

入院を要するレジオネラ症患者には、AZMあるいは、フルオロキノロン系薬（本薬、MFLX、GFLX、GMFX）と記載されており、外来管理可能な患者には、EM、DOXY、AZM、CAMもしくはフルオロキノロン系薬が推奨されている。

#### ② 米国胸部学会 (American Thoracic Society, ATS) 成人市中肺炎ガイドライン (Am J Respir Crit Care Med 163: 1730-54, 2001)

外来管理可能な患者であり、心肺疾患がなく、かつ、危険因子がない場合のレジオネラ

肺炎に対しては、AZM、CAMもしくはDOXYが推奨されている。

③ 日本呼吸器学会「成人市中肺炎診療の基本的考え方」（2005年）

レジオネラ肺炎と推定された場合の第一選択薬は、ニューキノロン系薬の点滴静注である。EMの点滴静注とRFPの併用でも良い。軽症の場合にはマクロライド系薬、TEL、GFLX、LVFXの内服も有効である。

④ 日本呼吸器学会の「成人院内肺炎診療の基本的考え方」（2002年）

レジオネラ肺炎に対し、フルオロキノロン系薬もしくはエリスロマイシンの静注製剤が第一選択とされており、これにRFP（450mgQD）を併用するか、あるいは、フルオロキノロン系薬の静注とAZM（500mgQD、3日間）の使用が記載されている。

⑤ 「小児呼吸器感染症診療ガイドライン」（2004年）

レジオネラ肺炎に対して、EM 25～50mg/kg/dayを分4経口投与、もしくは、CAM10～15mg/kg/dayを分2～3経口投与、もしくは、AZM10mg/kg/dayを1日1回3日間投与が推奨されている。

⑥ 「厚生省レジオネラ肺炎診断基準と診断・検査及び治療指針」（班長：上田 泰、1992年4月1日付）

本剤は処方例の実際として1日400mg分2投与が推奨されている〔参考資料5.4.3〕。

機構は、提出された資料より、本剤の使用実績が確認され、また、国内外の教科書、診療ガイドラインにおいてもレジオネラ肺炎に対して本剤の使用が推奨されていることが確認出来たことから、レジオネラ肺炎に対する本剤の使用は医学薬学上公知であると判断する。本剤は、米国においては実施された臨床試験において十分な症例数が収集できなかったことから適応症としてレジオネラ肺炎は取得されていないものの、①英国においては承認を取得していること、②教科書や種々のガイドラインにおいてその使用が推奨されているものであることから、今般の申請は、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（研第4号・医薬審第104号、平成11年2月1日付）の記2.(2)の条件、「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」に相当すると考える。

## (2) 有効性について

機構は、レジオネラ肺炎に対する本剤の有用性は公知であると判断した上で、本剤の承認用法・用量は国内外で異なること、本剤の国内承認用量である1日400mgにおける有効性に関する情報は5例（併用も含む）のみであることから、PK/PDの観点からレジオネラ肺炎に対する本剤の有効性について説明するよう申請者に求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

本薬の Epithelial Lining Fluid 濃度 (ELF) や肺胞マクロファージ濃度 (AM) について検索を行ったところ、海外の承認用量である1回500mg、1日2回反復投与時の ELF 及び AM が検出された (Antimicrob. Agents Chemother., 1399-1402, 41(6), 1997)。本邦の投与量は1回200mg であることから、200mg 投与時における薬物濃度は用量比 2/5 と仮定し、またタンパク結合率が 46% であることから非結合型の濃度としては下記の濃度が推定される。

### クラリスロマイシン 200mg 投与時における遊離型クラリスロマイシン濃度 (推定値)

採取時間 (h)	クラリスロマイシン遊離型濃度 (µg/mL)		
	血漿	ELF	AM
4	0.43	7.5	103.7
8	0.33	5.6	47.5
12	0.26	3.2	39.1
24	0.05	1.0	21.5

本剤の *Legionella* spp. に対する MIC<sub>90</sub> は 0.125µg/mL であり、血漿中濃度については投与 12 時間後まで、ELF 及び AM について投与 24 時間後まで十分に高い濃度が維持されると考えられる。

機構は、以下のとおり考える。申請者が述べている 200mg 投与時の ELF、AM 推定値については、複数の換算が重ねて実施されていることから、その値の正確さについてはいささかの懸念が残るものの、推定された値は本剤の *Legionella* spp. に対する MIC<sub>90</sub> の 10 倍以上高値となっており、この値が若干前後したとしても MIC<sub>90</sub> を下回るものではないと推定される。しかしながら、マクロライド系薬の薬効については AUC/MIC が薬効と相関するパラメータであるとされており、本剤の薬効について PK/PD の観点から論ずる際には、単に暴露濃度が MIC を上回るかではなく、AUC/MIC のターゲット値を用いるべきであると考え。さらに、本邦と海外では本剤の用量が異なることから、本邦における用量においても本剤の有効性が推定される旨を AUC/MIC を用いて論ずるべきである。そこで、機構は AUC/MIC のターゲット値をどのような根拠によりいくつと定め、本剤の有効性を推定し、また本邦の投与量における AUC/MIC はそれを上回るものであるのか否かを回答するよう申請者に求めている。

### (3) 安全性について

提出された症例報告においてレジオネラ肺炎に対し、本剤 1 日 400~800mg を投与した際に本剤の副作用に関する記載は認められない。

海外において実施された臨床試験[参考資料:5.3.5.4.1]においては、1 日最大 1000~2000mg と本邦の用法・用量とは異なり、従来用量における有害事象発生頻度に比べ、味覚障害、消化器症状などの頻度が高かったとされている。1 日最大 1000~2000mg という用量は、海外での通常用量（1 日 500~1000mg を 2 回に分けて投与）に比べ用量が高かったこと、また多くの患者で本剤投与前に他の薬剤が使用され、患者の状態が悪くなかったことなどが原因であり、レジオネラ肺炎の治療上、特に問題となるものではなかったと論文上では考察されている。

機構は、本剤は、一般感染症に対する 1 回 200mg を 1 日 2 回の用法・用量のほか、MAC 症や *H.pylori* に対して 1 回 400mg、1 日 2 回という用法・用量で用いられていることから、これらの適応症における市販後調査結果も含めて本剤の安全性について考察するよう申請者に求めた。

これに対し、申請者は下記のように回答した。

一般感染症については、本剤の承認時、総症例 3,894 例（成人 2,885 例、小児 1,009 例）中、副作用は成人 96 例（3.33%）、小児 21 例（2.08%）合計 117 例（3.00%）に認められた。主な副作用は腹痛、下痢等の消化器症状であり、成人 84 件、小児 20 件、計 104 件（2.67%）に認められた。疾患群別の副作用発現頻度を検討した結果、呼吸器感染症の発現頻度は他の疾患

群の発現と同様であった。主な臨床検査値の変動は、ALT 上昇（成人 2.44%、小児 2.05%）、AST 上昇（成人 1.74%、小児 2.05%）、好酸球増多（成人 1.52%、小児 3.68%）であった。使用成績調査においては、22,964 例（成人 16,897 例、小児 6,067 例）が収集され、副作用は成人 129 例（0.76%）、小児 54 例（0.89%）、合計 183 例（0.80%）に認められ、主なものは発疹 41 件（0.18%）、下痢 32 件（0.14%）であった。主な臨床検査値の変動は、承認時と同様に ALT 上昇、AST 上昇、好酸球増多であった。MAC 症、*H.pylori* の除菌においても発現している副作用の種類は承認時、市販後とも一般感染症と同様であった。海外におけるレジオネラ肺炎患者の成績においても特に重篤な有害事象などみられていないこと、また、日本におけるレジオネラ肺炎の用法・用量は、一般感染症と同じ用法・用量を設定しており、これまでの一般感染症の安全性において、特に問題となる副作用は認められていないことから、レジオネラ肺炎の患者においても安全性に問題はないと考える。

機構は、本剤のレジオネラ肺炎に対する用法・用量は、一般感染症に対する既承認の用法・用量であること、本剤に承認されている高用量の使用においても大きな問題が検出されていないことから、レジオネラ肺炎における本剤の 1 回 200mg、1 日 2 回の使用についても安全性上大きな問題はないと考える。しかしながら、レジオネラ肺炎は、精神・神経系症状等を伴うことが報告されるなど一般感染症とは異なる側面も有していることから、その安全性については引き続き情報収集を継続する必要があると考える。

#### (4) レジオネラ肺炎治療における本剤の位置づけについて

機構は、本剤のレジオネラ肺炎に対する臨床的位置づけについて申請者に尋ねた。

申請者はこれに対し、種々のガイドライン等を参考に、本剤は免疫状態が正常で、軽症ないしは中等症のレジオネラ肺炎を対象とした治療薬であるとともに、注射剤の治療により軽快した後の継続治療薬としても使用できると考えたと述べた。

機構は、申請者のレジオネラ肺炎治療における本剤の位置づけに関する見解について、妥当であると判断した。

#### (5) 市販後の更なる情報収集について

機構は、提出された資料において、本邦のレジオネラ肺炎に対する本剤の使用実績は限られた例数となっていることから、市販後において更なる情報収集を行う必要はないかという点について申請者に尋ねた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

レジオネラ肺炎の発症患者数は、国立感染症研究所 感染症情報センターの調査結果（1999 年～2004 年）から、年間 150 名程度であると推測される。このような極めて少ない疾患を効率よく収集するために、日本化学療法学会との相談の結果、当該学会の指導のもと、研究会を設置した上で、国内で認められたレジオネラ肺炎患者の情報を収集することとする。

機構は、レジオネラ肺炎の治療は複数の抗菌薬が併用される場合も多いことから、同様の申請で 2005 年 2 月 22 日にレジオネラ属の効能・効果の追加承認された「パシル点滴静注液 300mg 他」と同様に、日本化学療法学会等と協力した上で情報収集を行うことは適切であると判断し、以上の回答を了承した。

なお、効能・効果、用法・用量の記載に関しては「医療用医薬品再評価結果平成16年度（その3）について」（平成16年9月30日付薬食発第0930002号）に基づき、下記の通り、読み替えがなされた。

#### [効能・効果]

##### 【クラリス錠200、クラリシッド錠200mg】

###### 1.一般感染症

###### <適応菌種>

本剤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、レジオネラ属、カンピロバクター属、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>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、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、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

###### 2.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

###### <適応菌種>

本剤に感性的マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

###### <適応症>

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

###### 3.胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

###### <適応菌種>

本剤に感性的ヘリコバクター・ピロリ

###### <適応症>

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

##### 【クラリス錠50小児用、クラリスドライシロップ小児用、クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用】

###### 1.一般感染症

###### <適応菌種>

本剤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、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属、クラミジア

属、マイコプラズマ属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、百日咳

2.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

<適応菌種>

本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

<適応症>

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

#### [用法・用量]

【クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg】

1.一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2.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

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

3.胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回400mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

【クラリス錠50小児用、クラリシッド錠50mg小児用】

### 1.一般感染症

通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10～15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 2.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

通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

## 【クラリスドライシロップ小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用】

### 1.一般感染症

用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10～15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

### 2.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

用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

（下線部が今回の追加箇所）

## Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び判断

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

本申請については、平成11年2月1日付 研第4号・医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本申請については、平成11年2月1日付 研第4号・医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

#### IV. 総合評価

提出された資料より、レジオネラ肺炎に対する本剤の有効性・安全性は評価可能であると考えられる。小児に対しては、本剤の使用実績は3例と限られた症例数となっているが、①新生児室における集団発生等、小児における症例報告も見受けられること、②レジオネラ肺炎に使用が推奨される薬剤のうちキノロン系薬については安全性の問題から使用が制限されていること、③推奨される用法・用量において治験・市販後調査等の安全性情報が集積されており問題点は指摘されていないこと等を考慮すると、小児についてもレジオネラ肺炎の適応を追加承認する意義は大きいと考える。しかしながら、本邦における本剤のレジオネラ肺炎に対する有効性・安全性にかかる情報については、十分とは言い難く、引き続き情報を収集していく必要があると考える。

## 審査報告（2）

平成 18 年 1 月 16 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①クラリス錠 200、クラリス錠 50 小児用、クラリスドライシロップ小児用 ②クラリシッド錠 200mg、クラリシッド錠 50mg 小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用
[一 般 名]	日局 クラリスロマイシン
[申 請 者]	①大正製薬株式会社 ②アボット ジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 16 年 8 月 31 日

### II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告(1)をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

#### (1) 用法・用量について

本剤は、海外でレジオネラ肺炎に対する適応症を取得しているものの、本邦と海外の間で承認されている用法・用量が異なるという相違点があること、本邦の既承認用法・用量におけるレジオネラ肺炎に対する使用実績は限られていることから、市販後調査を行い、安全性・有効性にかかる情報を集積した上で、必要に応じて用法・用量について検討を行う必要があるとする機構の見解について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より、用法・用量については、国内外で承認されている用法・用量は異なるものの、PK/PD 解析より本邦の既承認用法・用量においてもレジオネラ肺炎に対する有効性が十分推定されるのであれば、現在の承認用量でもよいとする意見が出された。また、レジオネラ肺炎に対しては、初期治療から通常の感染症より高用量投与の方がより良いと考えることから、小児に対しては、既承認用法・用量のうち高用量を投与することが適切であるとの意見が出された。一方、市販後調査による用法・用量の検討が必要であるとする機構の見解については、全ての専門委員により支持された。

また、市販後調査については、既に申請者より、日本化学療法学会の指導の下、研究会を設置した上で、国内で認められたレジオネラ肺炎患者における本剤の有効性・安全性にかかる情報を収集するとの回答が示されていることから、上記の専門委員の意見も踏まえ、承認取得後早期に市販後調査を開始するように申請者に対して指示した。

#### (2) 高齢者に対する留意点について

機構は、高齢者に対し本剤を投与する際には、既に症例ごとに用量等の調節が行われていると考えるものの、レジオネラ肺炎の際に、特に留意すべき点等について、専門委員に意見を求めた。

これに対し、専門委員より以下のような意見を得た。

レジオネラ肺炎は、特に高齢者においては重篤な臨床経過を辿り易いことから、高齢者に対しても早期から十分量を投与すべきである。今回申請の用法・用量は、本剤の一般感染症に対する承認用法・用量を基に PK/PD 解析を行い有効性が推定されること、国内における使用実績から有効性の面からは高齢者に対しても妥当な用法・用量であると考えられる。また、安全性については、市販後調査においても高齢者で副作用の発現率が高くなる傾向は認められなかったことより、レジオネラ肺炎について、高齢者に対して特別な留意事項はないと考えられる。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、現段階では高齢者に対する特別の情報提供等の必要性はないと考えるものの、市販後調査により集積される情報を随時検討し、必要に応じ、注意喚起などを払っていく必要があると考える。

### (3) その他

審査報告(1)で確認中であった①英国における申請資料の入手について、②AUC/MIC からの本剤の有効性の推定について、申請者より下記の通り回答がなされた。

①当初、英国における申請資料の入手は困難であると申請者は回答していたが、再度、確認したところ、英国での申請時資料を入手することができたとの回答がなされた。機構はこの件について、当初、該当資料の入手が困難であると回答した理由について、申請者に確認した。その結果、本申請の窓口である大正製薬(株)では入手ができないことから、上記の通り回答し、その時点で共同申請者であるアボット ジャパン(株)に入手の有無について確認していなかったとの回答がなされた。

機構は、本申請は大正製薬(株)とアボット ジャパン(株)の両社で行われていたにも関わらず、上記のような対応が取られたことから、両社間において密な情報交換が実施されていない可能性もあると考える。本成分は、大正製薬(株)とアボット ジャパン(株)の2社により責任を持って販売されるべきものであり、今後、更に密な情報交換を行い、本剤の適正使用推進に努めるよう申請者に指示した。

なお、英国申請資料に含まれていたレジオネラ肺炎に対する臨床評価資料は、今回添付されている参考資料 5.3.5.4.1 と同一であることが確認された。

②本薬については、本邦の既承認用量におけるレジオネラ属に対する PK/PD 解析を実施していない。そのため、文献的な考察より、本剤 (1 回投与量 200mg) のブレイクポイント MIC が、肺炎では  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  であること (Chemotherapy 42(8): 905-914, 1994)、本剤を 1 回 200mg、1 日 2 回、14 日間反復投与した後、1 回 200mg 投与の全濃度 AUC 値は  $12.4\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  (初回申請概要) であることから、本剤 1 日量 400mg における 24 時間全濃度 AUC は  $24.8\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  と推定され、AUC/MIC のターゲット値は 24.8 と推定された。本剤の成人 1 日量 400mg における 24 時間全濃度 AUC は  $24.8\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、レジオネラ属に対する MIC<sub>90</sub> 値  $0.125\mu\text{g}/\text{mL}$  の値を用いた場合の AUC/MIC は 198.4 となり、ターゲット値を大きく上回っていた。小児においては、1、5 及び  $10\text{mg}/\text{kg}$  (食後) の場合の AUC はそれぞれ、1.1、8.7 及び  $24.6\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$  と報告されており (初回申請概要)、成人と同様 AUC/MIC を計算すると、それぞれ、8.8、69.6 及び 196.8 となり、5 及び  $10\text{mg}/\text{kg}$  の投与量においては、AUC/MIC ターゲット値の 24.8 を上回っていた。従って、1 日体重 1kg あたり 15mg (力価) を 2~3 回に分けて経口投与した場合には、AUC/MIC ターゲット値を大きく上回っていることが推定された。

機構は、上記の申請者の回答について以下の通り考える。

申請者が推測に用いているブレイクポイント MIC は、細胞外寄生菌に対するものであり、レジオネラ属のように細胞内寄生菌に対する効果を推測する場合には、細胞内移行性の要因も加味する必要があると考える。本剤の細胞内移行性については、審査報告(1)に記載のとおり、細胞内移行性並びに遊離型濃度の2点を考慮した上で本剤の有効性は推測されると考える。しかしながら、細胞内濃度についても実測値データではなく、複数の予測の上に本剤の有効性を検討しているものであることから、適切な市販後調査を実施し、用法・用量の妥当性についても検討していく必要があると考える。

### Ⅲ. 総合評価

機構は、以上のような審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量のとおり、本剤の効能・効果に、レジオネラ属を追加承認して差し支えないと判断した。また、今後実施する市販後調査については、その結果を定期的に報告し、必要に応じた情報提供をタイムリーに実施する必要があると考える。

[効能・効果]

【クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg】

#### 1. 一般感染症

<適応菌種>

本剤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、レジオネラ属、カンピロバクター属、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>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、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、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

#### 2. 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

<適応菌種>

本剤に感性的マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

<適応症>

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

#### 3. 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

<適応菌種>

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ

<適応症>

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

【クラリス錠50小児用、クラリスドライシロップ小児用、クラリシッド錠50mg小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用】

1.一般感染症

<適応菌種>

本剤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、レジオネラ属、百日咳菌、カンピロバクター属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、猩紅熱、百日咳

2.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

<適応菌種>

本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

<適応症>

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

[用法・用量]

【クラリス錠 200、クラリシッド錠 200mg】

1.一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

2.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

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

3.胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

- ・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びランソプラゾール併用の場合  
通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。
- ・クラリスロマイシン、アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合  
通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回400mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。

#### 【クラリス錠50小児用、クラリシッド錠50mg小児用】

##### 1.一般感染症

通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10～15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。レジオネラ肺炎に対しては、1日体重1kgあたり15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

##### 2.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

通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

#### 【クラリスドライシロップ小児用、クラリシッド・ドライシロップ小児用】

##### 1.一般感染症

用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり10～15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。レジオネラ肺炎に対しては、1日体重1kgあたり15mg（力価）を2～3回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

##### 2.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

用時懸濁し、通常、小児にはクラリスロマイシンとして1日体重1kgあたり15mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

（下線部が申請時からの変更箇所）