

審議結果報告書

平成 20 年 11 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g

[一 般 名] アジスロマイシン水和物

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 20 年 1 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 10 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

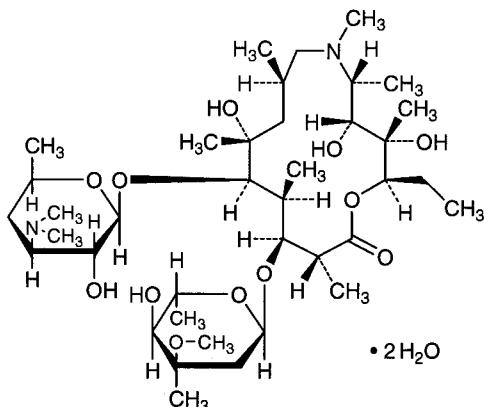
審査報告書

平成 20 年 10 月 16 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g
[一 般 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
[申 請 年 月 日]	平成 20 年 1 月 25 日
[剤型・含量]	1 瓶中に日局 アジスロマイシン水和物 2.096g (アジスロマイシンとして 2g (力価)) を含有するドライシロップ剤 (徐放性)
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(5) 新剤型医薬品、(6) 新用量医薬品
[化学構造]	<アジスロマイシン水和物>



分子式 : C₃₈H₇₂N₂O₁₂ • 2H₂O

分子量 : 785.02

化学名 :

(日本名)

(-)-(2R,3S,4R,5R,8R,10R,11R,12S,13S,14R)-13-[(2,6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル-α-L-リボ-ヘキソピラノシリル)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)-β-D-キシロ-ヘキソピラノシリル]オキシ]-1-オキサ-6-アザシクロペントデカン-15-オン 二水和物

(英名)

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

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 10 月 16 日作成

- [販売名] ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g
[一般名] アジスロマイシン水和物
[申請者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 1 月 25 日
[審査結果] · 提出された資料より、本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。
· 本剤の安全性については、提出された資料においては、既承認のアジスロマイシン製剤（速放錠）と比較して安全性に大きな差異は認めらなかつたことから特段の問題はないと判断するものの、現時点では日本人における本剤の安全性情報は限られていることから、製造販売後にも引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には医療機関に適切に情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、以下の効能・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] <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

- [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。

審査報告（1）

平成 20 年 9 月 17 日

I. 申請品目

[販売名]	ジスロマック ワン成人用ドライシロップ 2g
[一般名]	アジスロマイシン水和物
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 1 月 25 日
[剤型・含量]	1 瓶中に日局 アジスロマイシン水和物 2.096g (アジスロマイシンとして 2g (力価)) を含有するドライシロップ剤 (徐放性)
[申請時効能・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 [申請時用法・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。

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に関する資料

アジスロマイシン水和物（以下、AZM 水和物）は、米国ファイザー社にて開発された 15 員環マクロライド系薬であり、グラム陽性菌に加え、従来のマクロライド系薬では抗菌力の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。本邦におけるアジスロマイシン（以下、AZM）製剤の承認状況は以下の通りである。

既承認の AZM 製剤	主な効能・効果
ジスロマック錠 250mg (以下、国内 IR 錠)	各種細菌性感染症 クラミジア・トラコマティス (<i>Chlamydia trachomatis</i>) による性感染症
ジスロマック錠 600mg	HIV 感染患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 (<i>Mycobacterium avium complex</i>) 症
ジスロマック細粒小児用	各種細菌性感染症
ジスロマックカプセル小児用 100mg	各種細菌性感染症

ジスロマック ワン成人用ドライシロップ（以下、本剤）は、国内 IR 錠の徐放化を目的と

した新剤型医薬品であり、1回の服用で治療を完結させることを目的とした単回投与製剤である。①100%の服薬コンプライアンス、②国内IR錠250mgに比べて治療開始日にAUC_{0-24hr}が約3倍及びC_{max}が約2倍を示すことによる早期の除菌効果、③短期高用量投与による耐性菌の発現抑制などを開発コンセプトとして開発された薬剤である。

なお、本剤は、2008年8月現在、米国、デンマーク、ポルトガル、香港をはじめとする53カ国において承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるAZM水和物は、既承認薬である国内IR錠、ジスロマック錠600mg、ジスロマック細粒小児用及びジスロマックカプセル小児用100mgの原薬と同一である。今般の申請に際しては、「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針について」(薬食審査発第0210001号、平成17年2月10日)に基づき、AZM水和物の製造方法について、承認書の記載整備が行われた(平成■年■月■日提出)ことから、主に原薬の製造方法に関する資料が提出された。

1) 製造方法

原薬は、エリスロマイシンAを原料として5つのstep(■の合成、■の合成、■の合成、■の合成、AZM水和物の合成)からなる製造方法により製造される。製造場所は、■(■: step■～■)、■(■: step■、■及び■)、■(■: step■～■)とされている。

重要工程及び重要中間体の管理

■の合成工程が重要工程とされている。

2) 原薬の管理

原薬は、第十五改正日本薬局方医薬品各条の「アジスロマイシン水和物」に適合する。ただし、追加で粒子径の規格を設定している。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

本剤は、AZMとして2g(力価)含有するドライシロップ剤(徐放性)である。本剤は、用時、水60mLに懸濁する。

本剤は、マイクロスフェア、外添末(懸濁液の■を■に維持してマイクロスフェアからのAZMの溶出を抑える目的で添加される)及び■から構成される。マイクロスフェアは、①AZM2gを経口懸濁液用のドライシロップとして服用しやすくすること、②薬物放出速度を遅延させることにより上部消化管に対する忍容性を改善する

こと、③AZM の苦味を抑えることを目的として採用している。マイクロスフェア中では、原薬が [] の [] である [] 並びに AZM の溶出を制御する [] に分散されている。

外添末には 2 種の [] 、すなわち、[] 及び [] が配合されている。AZM 水和物の [] は [] で [] ため、これらの添加剤によって懸濁液の [] が [] すると口腔内及び胃内でのマイクロスフェアからの AZM の溶出が抑えられ、苦味及び消化管に対する忍容性が改善されるとされている。

国内第 I 相試験には外国市販用製剤が使用されている。その後、外添末に含まれる [] 及び [] を減量した国内市販用製剤が開発され、国内第Ⅲ相試験に使用された。なお、AZM の放出特性に影響するその他の成分分量及び製造方法に変更はない。

本剤の処方を以下に示す。

成分	配合目的	配合量 (g/瓶)
アジスロマイシン水和物	有効成分	2.096
精製白糖	[]	[]
グリセリン脂肪酸エステル	[]	[]
ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール	[]	[]
無水リン酸三ナトリウム	[]	[]
水酸化マグネシウム	[]	[]
ヒドロキシプロピルセルロース	[]	[]
キサンタンガム	[]	[]
軽質無水ケイ酸	[]	[]
酸化チタン	[]	[]
香料([])	香料	微量
香料([])	香料	微量
合計		[]

2) 製剤開発

マイクロスフェアからの AZM の *in vitro* 及び *in vivo* での溶出速度は、添加物 A* の配合量によってコントロール可能であり、その量を [] させると溶出速度が [] なる。X*% A* 製剤¹⁾、Y*% A* 製剤及び Z*% A* 製剤を用いて、消化管系の有害事象に対する忍容性 (No.A0661054、A0661086 及び A0661090 試験) 及びバイオアベイラビリティ (No.A0661058、A0661084 及び A0661090 試験) が評価された結果、Y*% A* 製剤が、適度な忍容性及びバイオアベイラビリティをもたらした。また、それぞれ対照製剤である即放性粉末の分包製剤と比較した場合、Y*% A* 製剤は Z*% A* 製剤よりも良好な忍容性を示した。なお、X*% A* 製剤の忍容性は、Y*% A* 製剤と類似していたが、被験者が少なかったため、対照製剤との間に統計的な差は認められなかった。

AZM に起因する消化管系の有害事象は主に服用後数時間以内に生じるため、PK パラメータとして服用後 [] 時間までの AUC [] を指標に、忍容性及びバイオアベイラビリティの検討を行った。その結果、*in vitro* における [] 分間の溶出率が [] ~ [] % の範囲内である処方が好ましいことが明らかとなつたとされている。また、溶出速度が速い製剤ほど上部消化管で放出される AZM の量が多くなるため、このことが消化管系の有害事象の誘因となると考えられている。

1) 添加物 A* をマイクロスフェア中に X*% 含む製剤

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

3) 製造方法

本剤は、マイクロスフェア、外添末、[REDACTED]を用いて、以下の6工程([REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、[REDACTED]工程、表示・包装工程)からなる製造方法により製造される。なお、[REDACTED]([REDACTED]：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])、[REDACTED]([REDACTED]：[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED])にて、製造される予定である。

本剤は、別々に製造したマイクロスフェア、外添末及び[REDACTED]を高密度ポリエチレン瓶に充てんして製造する。マイクロスフェアの製造工程では、[REDACTED]及び[REDACTED]を[REDACTED]し、[REDACTED]に供給する。[REDACTED]中に[REDACTED]及び[REDACTED]が[REDACTED]し、その中にAZM水和物が分散する。[REDACTED]後、[REDACTED]で[REDACTED]に[REDACTED]して[REDACTED]させることにより、マイクロスフェアを製造する。マイクロスフェアを密閉した容器に入れ、[REDACTED]で[REDACTED]を行った後、[REDACTED]し、充てん工程で外添末及び[REDACTED]と混合する。

外添末は、標準的な製造工程(添加剤の粉碎及び混合工程)により製造する。外添末用の[REDACTED]を[REDACTED]粉碎機で粉碎し、次に、粉碎した[REDACTED]を[REDACTED]混合機に入れて他の添加剤と混合する。この外添末を[REDACTED]粉碎機により粉碎し、さらに[REDACTED]混合機に入れて混合する。

重要工程及び重要中間体の管理

開発中の製造実績及び外国市販用製剤の実生産の製造実績から、本剤の製造工程が頑健であることを確認していること、また、これまでに製造したすべてのロットは申請規格に適合したことから、本剤の製造工程における重要工程及び重要中間体はないとされている。

容器及び施栓系

本剤の容器及び施栓系は、高密度ポリエチレン瓶(ポリプロピレンキャップ)を採用している。

4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状(外観)、確認試験(薄層クロマトグラフィー)、純度試験(類縁物質)、製剤均一性(含量均一性試験法)、[REDACTED]、溶出性、含量(定量法)が設定されている。

5) 製剤の安定性

申請時に提出された製剤の安定性試験については、[REDACTED]で実生産工程により実生産スケールで製造されたロットを用いて実施されている。安定性試験における主な保存方法、保存期間の計画を以下に示す。なお、長期保存試験の開始時、9、12、24及び36カ月に懸濁後の安定性試験が実施するとされている。

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	30°C	65%RH	瓶包装(100mL 高密度ポリエチレン瓶、ポリプロピレン製キャップ)	3、6、9、12(申請時)、18、24、36カ月
加速試験	40°C	75%RH		3、6カ月
懸濁後の安定性試験	成り行き室温 (本剤を水60mLに懸濁し、瓶を立てて保存する)			懸濁直後及び懸濁後12時間

注：申請時には長期保存試験について、12カ月までの試験成績が提出された。

長期保存試験(30°C/65%RH)では、12カ月間の保存期間を通じ、保存試料3ロットの[■]分間の平均溶出率は表示量に対して[■～■](個々:[■～■])であり、判定基準(Q値:[■～■])を満たした。ただし、6カ月間保存の試料[■]ロットについては[■]水準の試験が実施された。また、[■]分間の平均溶出率は表示量に対して[■～■](個々:[■～■])であり、判定基準(Q値:[■])に適合した。

加速試験(40°C/75%RH)では、6カ月間保存の試料[■]ロットにおいて[■]水準の判定基準に適合しなかった。また、3カ月間保存の試料[■]ロットについて[■]水準の試験が実施された。[■]分間の平均溶出率は、保存期間を通じて、表示量に対して[■～■](個々:[■～■])であった。加速試験における溶出率は経時に低下する傾向があつたが、長期保存試験では経的な傾向は認められず、すべて規格に適合した。

懸濁液の安定性では、いずれの試験項目においても明確な品質の変化は認められなかつた。

苛酷試験(光)において、いずれの測定項目においても、遮光した対照試料との差は認められなかつた。

苛酷試験(温度サイクル)において、いずれの試験項目においても、開始時と比較して変化は認められなかつた。

以上を踏まえて、申請者は、瓶包装(100mL 高密度ポリエチレン瓶、ポリプロピレン製キャップ)にて、室温で保存するとき、有効期間は12カ月と設定された。

<機構における審査の概略>

機構は、以下のような検討を行った結果、提出された資料より本剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬の管理

機構は、原薬の規格及び試験方法として、粒子径は、[■]のみで管理していることから、[■]及び[■]粒子径で管理する必要性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

AZM 水和物の粒子径([■])は、マイクロスフェアからの AZM の溶出に及ぼす影響を検討した結果に基づき規格設定している。添加物 A*の配合量が最小及び最大となる X*% A*製剤及び Z*% A*製剤を用い、それぞれの製剤に用いた原薬の粒子径パラメータ([■%粒子径、[■%粒子径、[■]、原薬中の[■]²の割合(%)]が溶出性([■、[■、[■、[■、[■]分後の溶出率)に及ぼす影響を評価した。原薬については、評価する粒子径パラメータ([■]、原薬中の[■]の割合)に幅をもたせ、

2) 粒子径が[■]μm より[■]粉末

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

また、それぞれのパラメータの [REDACTED] 場合と [REDACTED] 場合の 4 つの組み合わせができるよう
に、粒子の大きさや [REDACTED] の割合が異なる [REDACTED] ロットを [REDACTED] ([REDACTED]
株式会社の海外関係会社)において調製した。

[REDACTED] % 粒子径は最大 [REDACTED] μm 、[REDACTED] % 粒子径は最小 [REDACTED] μm まで評価し、原薬中の [REDACTED] の割合
は [REDACTED] ~ [REDACTED] % の範囲で評価した。その結果、[REDACTED] を管理すれば、その他の粒子径
パラメータ ([REDACTED] % 粒子径、[REDACTED] % 粒子径、原薬中の [REDACTED] の割合) は、独立した変数として
溶出性に影響を及ぼすものではないことが示された。Z*% A* 製剤の場合、[REDACTED]
[REDACTED] が [REDACTED] μm から [REDACTED] μm に増加すると [REDACTED] 分後の溶出率が [REDACTED] % したが、X*% A* 製剤の場
合は、統計解析の結果、[REDACTED] は [REDACTED] 分後の溶出率に顕著な影響を及ぼさないこ
とが示された。また、[REDACTED] 分後の溶出率については、X*% A* 製剤及び Z*% A* 製剤のいず
れにおいても粒子径が影響を及ぼすことないと考えられる結果が得られた。以上のこと
から、マイクロスフェアからの AZM の溶出性に及ぼす粒子径パラメータのうち [REDACTED]
[REDACTED] が最適な管理基準であると考える。

機構は、上記申請者の回答を了承した。

(2) 製剤の製造方法

機構は、マイクロスフェア**の製造方法のうち第 [REDACTED] 工程の [REDACTED] については、
[REDACTED] の有無により溶出プロファイルが大きく異なることが示されていることか
ら、[REDACTED] については製品の品質特性に影響を与えるパラメータであると考え
る。よって、当該パラメータを、一部変更承認申請の対象事項（以下、一変事項）として
設定するよう、申請者に検討を求めた。また、工程内管理により [REDACTED] 後に [REDACTED]
であることを確認する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

[REDACTED] を一変事項として設定することとする。なお、開発初期において、第 [REDACTED]
工程の [REDACTED] 工程後に AZM の一部が十分に [REDACTED] しないこと、また、[REDACTED] によっ
て AZM を [REDACTED] として [REDACTED] できることを確認している。このことから、開発段階
においては、[REDACTED] の状況をより正しく判断するため、補足的に [REDACTED] の測定を行
っていたが、[REDACTED] による測定は [REDACTED] が大きいことから、日常的な工程内
管理の方法としては不適切と考える。また、[REDACTED] によって AZM 水和物が十分に
[REDACTED] したことは、ポリエチレン瓶に充てん後の本剤の [REDACTED] 及び試験方法として設定した
[REDACTED] によって定量的に確認できると考える。したがって、[REDACTED] 後に AZM が
[REDACTED] であることを確認するための工程内管理を新たに設定する必要はないと考える。

機構は、上記申請者の回答を了承した。なお、AZM の溶出制御が本剤の重要な製品特
性であると考えることから、溶出性の制御に関わるその他の工程パラメータについても、
申請書における製造方法の記載について再検討することを申請者に求め、申請者は適切に
記載を改めたことから、機構は、これを了承した。

(3) 本剤に含まれる添加物について

本剤には、経口投与における使用実績のない新添加物である無水リン酸三ナトリウムが
[REDACTED] として、経口投与における使用前例量を超過する新添加物であるポリオキシエ
チレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールが [REDACTED] の目的で含有されて
いる。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

** ; 新薬承認情報提供時に修正した

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールについては薬添規適合品であり、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないものと判断した。また、無水リン酸三ナトリウムについては、規格及び試験方法については特段の問題はないものの、安定性については、多重紙袋包装で室温保存（最長 [] カ月）した場合、吸湿が原因と考えられる [] の測定値の [] が認められ、試験開始時から [] カ月保存した時点で [] の規格を満たさなくなつたことから、本添加物はリテスト期間 [] カ月と設定された。なお、より適切な包装形態 [] ([])、 [] 入り] を用いた場合の安定性試験を今後実施し、その結果をもって、再度本添加物のリテスト期間を見直す予定である旨、説明がなされたことから、機構はこれを了承した。

2) 安全性について

無水リン酸三ナトリウムについては、提出された資料から見て今回の使用量での安全性は十分に担保されるものと判断した。ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールについては、一部のデータが類似物質（エチレンオキシドとプロピレンオキシドの構成割合の異なる重合体）を用いたものであったが、安全性評価に使用可能なデータであると考えられ、今回の使用量において安全性上の問題点はないものと判断した。

以上、機構は、本剤におけるこれらの添加物の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていないものの、国内臨床分離株及び最近の臨床分離株におけるAZMの抗菌活性、及び単回投与製剤の抗菌作用が検討され、参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性（臨床分離株）

①臨床試験において分離された菌株における抗菌活性

米国 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) に準じた微量液体希釈法により、国内臨床試験（A0661174 試験、A0661175 試験、A0661176 試験）において分離された株（20[]年～20[]年）における各被検薬の抗菌活性が検討された。結果は、以下の通りである。

菌種*	菌株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
		MIC 範囲	MIC_{90}
<i>Staphylococcus aureus</i>	47	1 ~ >64	>64
MSSA ^{a)}	43	1 ~ >64	>64
MRSA ^{b)}	4	1 ~ >64	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	49	0.06 ~ 4	2
BLNAI ^{c)}	6	0.5 ~ 4	—
BLNAS ^{d)}	28	0.06 ~ 2	2
BLNAR ^{e)}	12	0.5 ~ 2	2
BLPAR ^{f)}	3	0.5 ~ 2	—
<i>Moraxella catarrhalis</i>	27	$\leq 0.03 \sim 0.12$	0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	41	$\leq 0.03 \sim >64$	>64
PSSP ^{g)}	27	$\leq 0.03 \sim >64$	>64
PISP ^{h)}	11	0.06 ~ >64	>64
PRSP ⁱ⁾	3	8 ~ >64	—
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	112	$\leq 0.03 \sim 16$	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6	8 ~ 16	—
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	6	0.25 ~ 2	—
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	64 ~ >64	—
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	0.12 ~ >64	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16	0.25 ~ >64	>64
alpha - HEM streptococcus	2	$\leq 0.03 \sim 2$	—
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	15	$\leq 0.00012 \sim 16$	8
<i>Enterobacter cloacae</i>	4	8 ~ 16	—
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	8 ~ 64	—
<i>Streptococcus group C</i>	3	$\leq 0.03 \sim 0.12$	—
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	4	0.25 ~ 1	—
<i>Peptostreptococcus micros</i>	3	1 ~ 2	—
<i>Propionibacterium acnes</i>	4	0.12 ~ 0.25	—
CNS	3	0.5 ~ 1	—

* : 症例によっては、2種類以上の菌を分離している。

a) オキサシリソに対する MIC $\leq 2 \mu\text{g/mL}$, b) オキサシリソに対する MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$,

c) アンピシリソに対する MIC $= 2 \mu\text{g/mL}$, β -ラクタマーゼ(-),

d) アンピシリソに対する MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$, β -ラクタマーゼ(-),

e) アンピシリソに対する MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$, β -ラクタマーゼ(-),

f) アンピシリソに対する MIC $\geq 4 \mu\text{g/mL}$, β -ラクタマーゼ(+),

g) ペニシリソ G に対する MIC $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$, h) $0.12 \mu\text{g/mL} \leq$ ペニシリソ G に対する MIC $\leq 1 \mu\text{g/mL}$

i) ペニシリソ G に対する MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

また、国内臨床試験において1株のみ臨床分離された菌株に対するAZMのMICは、*Streptococcus group G*: 0.12 ($\mu\text{g/mL}$)、*Escherichia coli*: 64 ($\mu\text{g/mL}$)、*Streptococcus agalactiae*: 0.06 ($\mu\text{g/mL}$)、beta - HEM streptococcus: ≤ 0.03 ($\mu\text{g/mL}$)、*Acinetobacter calcoaceticus*: 1 ($\mu\text{g/mL}$)、*Acinetobacter baumannii*: 2 ($\mu\text{g/mL}$)、*Citrobacter koseri*: 4 ($\mu\text{g/mL}$)、*Klebsiella species*: 8 ($\mu\text{g/mL}$)、*Comamonas acidovorans*: 32 ($\mu\text{g/mL}$)、*Pantoea agglomerans*: 2 ($\mu\text{g/mL}$)、*Ficsobacterium nucleatum*: 1 ($\mu\text{g/mL}$)、*Prevotella intermedia*: 0.12 ($\mu\text{g/mL}$)、*Eikenella corrodens*: 0.5 ($\mu\text{g/mL}$)であった。

②臨床試験において分離されなかった菌種における抗菌活性

国内臨床試験で分離されなかった菌種に対するAZMの抗菌活性は以下の通りで

ある。

菌種	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
		範囲	MIC_{90}
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^{a)}	183	0.00024 ~ 0.00195	0.00195
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ^{b)}	20	0.125 ~ 0.5	0.25
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^{c)}	10	0.063 ~ 0.125	0.125
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ^{d)}	49	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.5
<i>Peptostreptococcus</i> ^{d)}	50	$\leq 0.06 \sim >64$	>64

a) Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(6): 2302-2306.

b) J Antimicrob Chemother 2003; 52, 497-499.

c)性感染症の適応追加承認申請時資料概要 52 頁 表示-1。2002 年分離株のデータを引用。

d) Pharma Medica 2006; 24(3): 109-119.

③国内 IR 錠申請時の臨床分離株と今回の申請時の臨床分離株の感受性の比較

国内臨床試験 3 試験 (A0661174 試験、A0661175 試験、A0661176 試験) の臨床分離株³⁾ 及び国内 IR 錠申請時の臨床分離株⁴⁾ が比較検討され、測定方法は必ずしも同一ではないが、*S. pneumoniae*、*S. aureus* 及び *Peptostreptococcus* 属、*Streptococcus* 属に対する耐性化が進んでいると考察されている。

菌種	分離年度	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
			範囲	MIC_{50}	MIC_{90}
<i>S. pneumoniae</i>	1985~1994 年	53	$\leq 0.05 \sim >100$	0.39	100
	20[] 年~20[] 年	41	$\leq 0.03 \sim >64$	>64	>64
<i>S. aureus</i>	1985~1994 年	174	0.10 ~ >100	0.78	12.5
	20[] 年~20[] 年	43	1 ~ >64	1	>64
<i>Peptostreptococcus</i> 属	1985~1994 年	97	$\leq 0.025 \sim >100$	0.78	1.56
	2004 年	50	$\leq 0.06 \sim >64$	2	>64
<i>Streptococcus</i> 属	1985~1994 年	84	$\leq 0.025 \sim >100$	0.2	0.78
	2002 年	34	$\leq 0.063 \sim >64$	0.125	4

2) *in vivo* 抗菌活性

①マウス急性感染モデル及び肺炎モデルにおける投与法の検討

S.pyogenes (接種菌量: 1×10^6 organisms/mouse)、*H.influenzae* (接種菌量: 1.3×10^7 organisms/mouse)、*E.faecalis* (接種菌量: 1.7×10^7 organisms/mouse)、及び *S.pneumoniae* (接種菌量: 2.88×10^4 organisms/mouse) を接種したマウス急性感染モデルを用いて、AZM の総投与量を同一とした場合における投与法の相違による治療効果が検討された。結果は以下の通りである。

病原菌	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	投与日数 (日)	経口投与時の PD_{50}
			[95% 信頼限界] (mg/kg/day)
<i>S. pyogenes</i>	0.06	1	1.0 [0.6-1.4]
		2	2.5 [1.8-3.3]

3) 3 (i) (1) 1) ①臨床試験において分離された菌株における抗菌活性の項、参照

4) CTD1.13 アジスロマイシン水和物 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 製造（輸入）承認申請書添付資料概要、参照

		3	3.8 [3.8-3.9]
<i>H. influenzae</i>	0.5	1	25 [14-36]
		2	50 [42-59]
		3	182 [180-183]
		1	15 [10-20]
<i>E. faecalis</i>	6.3	2	43 [42-43]
		3	59 [28-91]
		1	20 [16-24]
<i>S. pneumoniae</i> *	0.06	2	28 [23-32]
		3	49 [28-71]

*のみ肺炎接種モデル PD₅₀ : 50%感染防御用量

②*S.pneumoniae* によるマウス肺炎モデルにおける生存率に対する投与回数の検討

S.pneumoniae (接種菌量: 2.4×10^4 CFU) を接種したマウス肺炎モデルを用いて、AZM の総投与量 (100mg/kg) を同一とした場合の、投与法の違いによる治療効果が検討された。AZM SSR (simulated sustained release) 投与⁵⁾、1 日間投与 (接種 19 時間後 1 回投与)、3 日間投与、及び 5 日間投与 (接種 19、43、67、91、115 時間後の 5 回投与) した際の、接種 8、11、13 日後の 50% 有効量 (ED₅₀) が検討された。結果は以下の通りである。

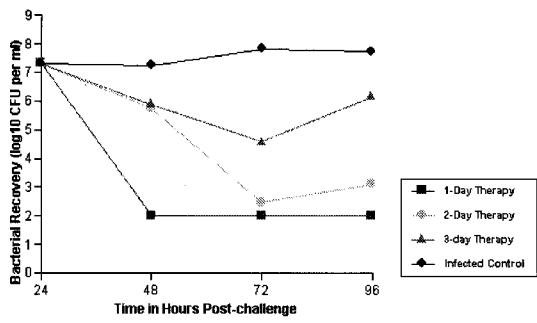
投与法	ED ₅₀ (95% 信頼区間; mg/kg)		
	Day 8 PI*	Day 11 PI	Day 13 PI
SSR 投与	12 (9 - 14)	12 (7 - 17)	12 (6 - 18)
1 日間投与	17 (11 - 23)	19 (13 - 24)	19 (13 - 25)
3 日間投与	22 (21 - 23)	23 (20 - 26)	23 (17 - 30)
5 日間投与	19 (17 - 20)	30 (30 - 31)	30 (30 - 31)

* post-infection : 接種後経過日数

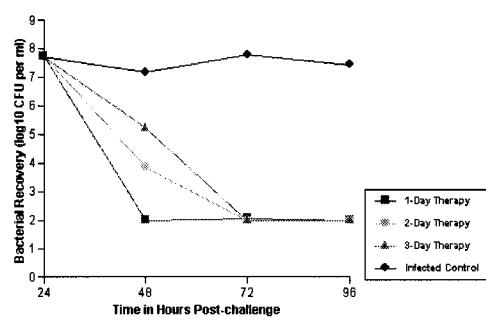
③スナネズミ中耳炎モデルにおける投与回数の検討

スナネズミ中耳炎モデルを用いて、*H.influenzae* [ペニシリン感受性菌 (菌量: 1.2×10^4 /gerbil) 及びペニシリン耐性菌 (菌量: 1.2×10^6 /gerbil)] 接種 24 時間後から AZM の総投与量 (200mg/kg) を同一として、1 日間投与、2 日間投与及び 3 日間投与した際の中耳骨胞内からの菌の除去速度が検討された。結果は以下の通りであった。

5) 機構注: ヒト用徐放性製剤をヒトに投与した場合の C_{max} に可能な限り近づけるため、接種 19、21、23 時間後の 3 回投与とされている。



ペニシリン感受性 *H. influenzae*に対するAZM投与の影響



ペニシリン耐性 *H. influenzae*に対するAZM投与の影響

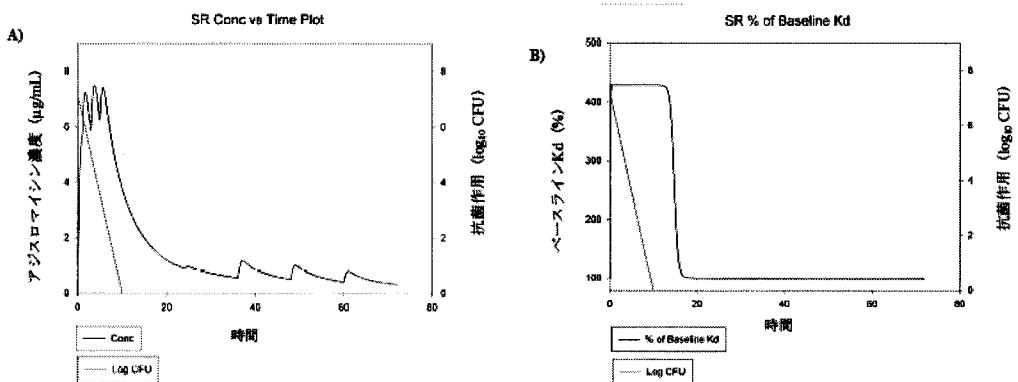
また、各投与回数の違いを評価する目的で、ペニシリン耐性 *H. influenzae* 感受性株 (54A1218 株) 接種後、AZM 及びアモキシシリソ/クラブラン酸を総投与量 200mg/kg とし、AZM SSR 投与 (*H. influenzae* 接種 18、20、22 時間後の 3 回投与)、単回投与 (*H. influenzae* 接種 18 時間後) 3 日間分割投与 (1 日 1 回、3 日間)、5 日間分割投与 (1 日 1 回、5 日間) された。SSR 投与では、投与後 1 日以内で、*H. influenzae* を検出限界未満 (100CFU/mL 未満) まで減少させたが、3 又は 5 日間分割投与では、初回投与後 1 日以内に除菌できなかった。

また、AZM 及びアモキシシリソ/クラブラン酸を総投与量 100mg/kg として検討した結果、AZM SSR 投与及び単回投与では、いずれの投与法においても接種後 7 日で、*H. influenzae* を検出限界未満 (100CFU/mL 未満) まで減少させたが、3 又は 5 日間分割投与では、接種後 7 日で、*H. influenzae* を検出限界未満まで減少させることはできなかった。

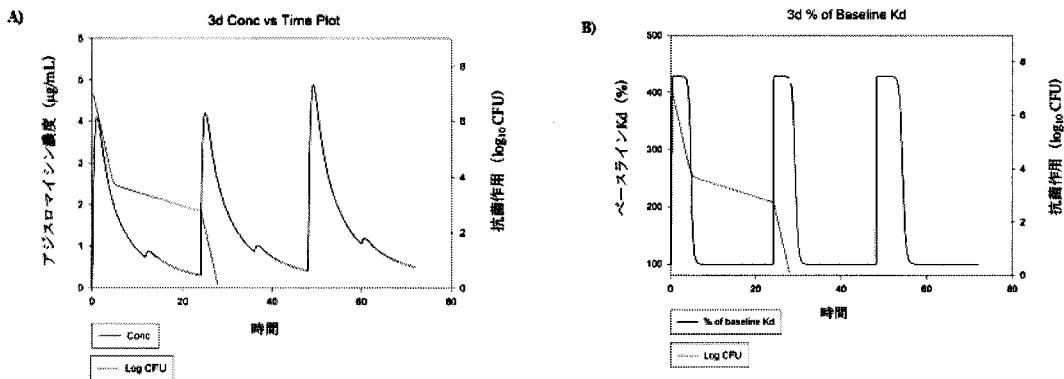
④ *H. influenzae* によるスナネズミ中耳炎モデルを用いた投与法の PK/PD 評価

2 種類の *H. influenzae* 株 (54A1100 株 : MIC 0.5µg/mL 及び 54A1325 株 : MIC 2.0µg/mL) のいずれか一方を接種したスナネズミ中耳炎モデルを用いて、総投与量を 404.8mg/kg と同一とし、AZM SSR 投与 (*H. influenzae* 接種 18、20、22 時間後の 3 回投与)、3 日間投与 (1 日 1 回)、5 日間投与 (1 日 1 回) した際の薬物動態/抗菌作用が有効用量閾値 (ED_{50} 付近) で検討された。薬物動態 (PK) データは 3-コンパートメントモデル解析、抗菌作用の経時推移は、capacity limited bacterial growth、一次殺菌速度定数 (K_d : 時間あたり log10 CFU 変化) 及び Hill タイプの関数 (AZM が増殖を阻害するか、又は K_d を高めるか) を含む薬力学 (PD) モデルが適応された。結果は、以下の通りであった。

SSR 投与



3 日間投与



<機構における審査の概要>

機構は、AZM の耐性化が進んでいるとされている菌種 (*S.aureus*, *Peptostreptococcus* 属、*Streptococcus* 属及び *S.pneumoniae*) に対する AZM の有効性について PK/PD の観点から説明し、また、耐性獲得機序について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

AZM の薬効と相関するパラメータは、AUC/MIC 及び C_{\max}/MIC が重要であると考えられるが、マクロライド系薬における臨床効果を予測する目標値の研究は少なく、目標値は確立されていない。

しかしながら、AZM の良好な組織移行性、貪食細胞への高い移行性及び貪食細胞の感染部位組織への移行により、感染部位のアジスロマイシン濃度は高くなると予測されること、及び国内臨床試験 (A0661174 試験) において *S.pneumoniae* のうち、CLSI 基準で耐性とされた菌に対して有効性が認められたこと [AZM の MIC >64 の株のうち、8 日目の有効率は 91.7% (11/12 例)] などから、低感受性の菌に対しても本剤が有効である可能性が示唆される。

また、マクロライド系薬に対する耐性は、薬剤排出ポンプ又は標的部位の変異により獲得されると考えられている。

研究が進んでいる *S. pneumoniae* では、臨床分離株における主な耐性決定因子は、*mef*

(14員環及び15員環マクロライドに対する耐性のみを媒介する薬物排出ポンプをコード) 及び *erm(B)* [23S-rRNA の 2058 番目 (大腸菌由来の rRNA でのナンバリングシステムの場合) のアデニンにメチル基を結合させる 23S-rRNA メチルトランスフェラーゼをコード] とされている。また、*Erm* 遺伝子の変異はリボゾームの質的变化を起こし、マクロライド系抗菌薬との親和性がなくなると考えられている。最近では、23S-rRNA の 4 つの対立遺伝子のうち 3 つの遺伝子の 2059 番目に変異又はリボソーム蛋白質 L4 の高度保存領域に変異を有する臨床分離株も報告されている。

その他、*S. aureus* では、リボソーム蛋白質 L22 の変異、*S. pyogenes* では、リボソーム蛋白質 L4 の変異と 23S-rRNA のドメイン V の変異、また *Peptostreptococcus* 属では、*ermTR* を介するマクロライド系薬に対する耐性化が報告されている。

機構は、AZM の組織内への高い移行性や組織内濃度、及び本剤は国内 IR 錠の総投与量 (500mg QD 3 日間) を単回投与 (本剤 2g) することにより、初期投与時の C_{max} 、及び AUC_{0-24} が増大すること (各々約 2 倍及び約 3 倍増大) を踏まえると、近年臨床分離された菌株 (*S.aureus*、*Peptostreptococcus* 属、*Streptococcus* 属、*S.pneumoniae*) のうち、AZM の MIC が高値を示す菌種に対しても、臨床的な有効性は期待できる可能性はあると考える。

機構は、*in vivo* 抗菌作用の検討において用いたマウスで SSR 投与法の曝露量とヒトでの臨床用量における曝露量を比較するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のように回答した。

マウスに AZM を総投与量として 100mg/kg (投与 0、2 及び 4 時間後に各々 33.3mg/kg) 投与した際の曝露量とヒトでの臨床用量における曝露量は同様であったことから (下表参照)、当該 SSR 投与法は評価系として適切であると考える。なお、マウスで 200mg/kg 投与した際の血清中濃度は測定していない。

種	投与量	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$ 、平均値 ± 標準偏差)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、平均値 ± 標準偏差)
ヒト (外国臨床試験：A0661112 試験)	2g	0.73 ± 0.22	7.87 ± 1.87
ヒト (国内臨床試験：A0661152 試験)	2g	1.24 ± 0.20	9.39 ± 1.94
マウス	100mg/kg	1.81 ± 0.80	9.80 ^{a)}

a) 台形法を用いて算出した。

機構は、マウスにおける SSR 投与法は、ヒトでの臨床用量と大きく異なるものではないことを確認した。

以上より、機構は、提出された資料及び申請者の回答を踏まえると、本剤単回投与による抗菌活性は期待できると考える。また、国内 IR 錠初回申請時に比べて、AZM に対する MIC が高値を示す菌種も認められることから、製造販売後には、AZM の感受性について引き続き情報収集する必要があると考える [適応菌種の適切性については、4. (iii) 臨床的有効性及び安全性成績の概要〈機構における審査の概略〉(4) 効能・効果の項、参照]。

(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) 生物薬剤学的試験成績の概略

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、生物薬剤学試験として、Y*% A*製剤の相対的バイオアベイラビリティ試験が 1 試験、生物学的同等性試験が 1 試験、食事の影響試験が 2 試験、及び製剤開発のための試験が 3 試験実施されている。

(1) 相対的バイオアベイラビリティ試験【試験番号：A0661084、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】

海外健康成人 32 例 [男性 12 例、女性 20 例 (18～52 歳)] を対象に、クロスオーバー法により、休薬期間を 14 日間として、AZM IR (Immediate Release) 分包製剤 2g 及び添加物 B*添加/無添加の Y*% A*製剤 2g を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。AZM IR 分包製剤に対する相対的バイオアベイラビリティ [平均値の比 (%)] は、添加物 B*無添加の Y*% A*製剤で 72.8%、添加物 B*添加の Y*% A*製剤で 82.8% であったとされている。

(2) 海外第Ⅲ相試験用製剤及び海外市販用製剤の生物学的同等性試験【試験番号：A0661124、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】

海外健康成人 46 例 [男性 6 例、女性 40 例 (18～55 歳)] を対象に、海外第Ⅲ相試験用製剤 2g 及び海外市販用製剤 2g を 16～21 日の休薬期間でクロスオーバー法により空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は、以下に示す通りであった。海外第Ⅲ相試験用製剤に対する海外市販用製剤の薬物動態パラメータ (AUC_{0-72} 及び C_{max}) の調整済み幾何平均値の比の 90% 信頼区間は、各々 90.4～108.2% 及び 90.1～105.0% であり、生物学的同等性の許容範囲 (80～125%) 内であったとされている。

海外第Ⅲ相試験用製剤と海外市販用製剤の単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬剤	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-72} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	T_{max} (h) ^a	$t_{1/2}$ (h)
海外第Ⅲ相試験用製剤	0.85±0.28	14.3±4.93	6.00 (2.00-8.00)	NA
海外市販用製剤	0.82±0.28	13.9±4.03	5.00 (2.00-8.00)	58.8±6.91 ^b

平均値±標準偏差 NA：未算出 a：中央値（範囲） b：症例数 21

(3) AZM の薬物動態に対する高脂肪食の影響【試験番号：A0661107、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】

海外健康成人 16 例 [男性 3 例、女性 13 例 (18～53 歳)] を対象に、海外第Ⅲ相試験用製剤 2g を 16 日以上の休薬期間でクロスオーバー法により、空腹時及び高脂肪食摂取後に単回投与した際の薬物動態が検討された。空腹時投与と比較して、高脂肪食摂取後投与における C_{max} 及び AUC_{0-last} は、各々 115% 及び 23% 上昇し、 T_{max} は 4 時間短縮したとされている。

(4) AZM の薬物動態に対する標準食の影響【試験番号：A0661114、実施期間：20■年■月

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

年 ■月～20■年 ■月 評価資料】

海外健康成人 92 例 [男性 28 例、女性 64 例 (18～63 歳)] を対象に、海外第Ⅲ相試験用製剤 2g を 16 日以上の休薬期間でクロスオーバー法により、空腹時及び標準食摂取後に単回投与した際の薬物動態が検討された。空腹時投与と比べて、標準食摂取後投与における曝露量 (AUC_{0-72}) には大きな違いは見られなかったものの、 C_{max} は 119% 上昇し、 T_{max} は 2 時間短縮したとされている。

(5) X*% A*製剤と AZM IR 分包製剤の薬物動態比較 【試験番号：A0661090、実施期間：20■年 ■月～20■年 ■月 参考資料】

海外健康成人 16 例 [男性 7 例、女性 9 例 (18～43 歳)] を対象に、クロスオーバー法により、休薬期間を 14 日以上として、AZM IR 分包製剤 2g 及び添加物 B* 添加の X*% A*製剤 2g を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。AZM IR 分包製剤投与時と比べて、X*% A*製剤における C_{max} は約 60% 低下し、 T_{max} は 3.6 時間遅延したが、 AUC_{0-last} は約 80% 以上を維持することが明らかとなった。なお、本試験において、X*% A*製剤は AZM IR 分包製剤に比べて、恶心の発現率及び消化器系有害事象の重症度が低かったとされている。

(6) Z*% A*製剤の忍容性 【試験番号：A0661054、実施期間：20■年 ■月～20■年 ■月 参考資料】

海外健康成人 359 例 [男性 155 例、女性 204 例 (18～65 歳)] を対象に、添加物 B*無添加の Z*% A*製剤を 2g 又は 3g 空腹時単回経口投与時と AZM IR 錠を 2g 単回経口投与時の忍容性の検討が行われた。なお、本試験では、24 例の被験者を対象に、AZM の血清中濃度の測定も行われた。その結果、Z*% A*製剤 2g と AZM IR 錠 2g では、投与後 2 時間及び 3 時間の平均血清中濃度は同様であり、消化管系の有害事象の発現率及び重症度にも大きな違いは認められなかったが、血清中濃度がより高濃度に推移した Z*% A*製剤 3g においては、消化管系有害事象の発現率も上昇した。

(7) Z*% A*製剤における食事の影響 【試験番号：A0661058、実施期間：20■年 ■月～20■年 ■月 参考資料】

海外健康成人 28 例 [男性 7 例、女性 21 例 (20～53 歳)] を対象に、クロスオーバー法により、休薬期間を 14 日以上として、添加物 B*無添加の Z*% A*製剤 3g を空腹時及び高脂肪食摂取後に投与した際の薬物動態が検討された。空腹時投与と比較して、高脂肪食摂取後投与による曝露量 (AUC_{0-288}) への影響は認められなかったが、 C_{max} は 63% 上昇したとされている。また、空腹時投与よりも食後投与で、恶心及び嘔吐の発現率が増加したとされている。

(8) その他

海外市販用製剤と国内市販用製剤の生物学的同等性は、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について（薬食審査発第 1124004 号 平成 18 年 11 月 24 日）」に基づく判断基準より、溶出試験において確認されている（2. 品質に関する資料の項、参照）。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

<機構における審査の概略>

機構は、最終処方として、添加物 B*添加の Y*% A*製剤が選択された理由について、検討に用いられた X*~Z*% の A*製剤の溶出性、バイオアベイラビリティ、消化管系の忍容性等を製剤間で比較した上で、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。

AZM の製剤開発においては、①マイクロスフェアからの主薬の溶出を制御するためには添加されている [] 添加物 A*の配合率を決定した後、② [] である添加物 B*添加の影響を検討し、最終処方を決定した。その結果、*in vitro* 溶出性の検討において、溶出速度は添加物 A*の配合率が X*%<Y*%<Z*%<AZM IR 製剤の順に速くなることが確認された。

また、マイクロスフェア中の添加物 A*の配合割合がバイオアベイラビリティに及ぼす影響を検討した *in vivo* バイオアベイラビリティ試験 (A0661084、A0661090 及び A0661054 試験) においては、投与後の $AUC_{0-\text{last}}$ と添加物 A*の配合率の関係は $X*% = Y*% < Z*% = \text{AZM IR 製剤}$ であることが確認された。さらに、Y*% A*製剤を用いて消化管の忍容性を評価した試験 (A0661086 試験) の結果から、消化管系の有害事象の発現率と添加物 A*の配合率の関係は、 $X*% = Y*% < Z*% = \text{AZM IR 製剤}$ であり、消化管系の忍容性と添加物 A*の配合率の関係は、おおよそ $X*% = Y*% > Z*% = \text{AZM IR 製剤}$ であった。以上の結果から、最適な添加物 A*の配合率として Y*% を選択した。

添加物 B*添加の影響については、最適と判断した Y*% A*製剤を用いて検討を行った。添加物 B*を添加することにより、 C_{\max} は変わらないものの $AUC_{0-\text{last}}$ が上昇した (A0661084 試験)、下痢、恶心及び嘔吐等の消化管系の有害事象の発現率は低下した (A0661084 及び A0661086 試験) ことから、最終処方として、添加物 B*添加の Y*% A*製剤を選択するに至った。

機構は、最終処方である添加物 B*添加の Y*% A*製剤について、AZM の *in vitro* 溶出速度、*in vivo* バイオアベイラビリティ及び消化管系の忍容性の観点から総合的に判断して選択したという上記の申請者の回答を了承した。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、Y*% A*製剤の薬物動態を評価した臨床薬理試験として、日本人健康被験者を対象とした薬物動態試験が 2 試験、外国人を対象とした組織移行性試験が 3 試験、薬物相互作用試験が 1 試験及び消化管系の忍容性試験が 1 試験実施されている。なお、「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学的試験成績の概略」の項に記載の通り、国内第 I 相試験で使用された海外市販用製剤と海外第 III 相試験用製剤間、国内第 III 相試験で使用された国内市販用製剤と海外市販用製剤間で生物学的同等性が確認されていることから、本項では、いずれの製剤も本剤と記載する。

(1) 国内臨床試験

1) 健康成人男性における薬物動態試験【試験番号：A0661152、実施期間：20 [] 年 [] 月～20 [] 年 [] 月 評価資料】

健康成人男性 12 例 (21~37 歳) を対象に、クロスオーバー法により、休薬期間を 16~18 日間として、本剤 2g 単回経口投与又は国内 IR 錠 500mg、1 日 1 回 (QD) 3 日間反復経口投与した際の薬物動態及び安全性について、比較検討がなされた。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

結果は以下の通りであり、国内 IR 錠 500mg 投与時と比較して、本剤 2g 単回投与時の C_{max} 及び AUC_{0-24} は各々約 2 倍及び 3 倍高値を示したものの、総曝露量の指標となる AUC_{0-last} は同様の値を示すことが明らかとなった。

本剤単回投与時及び国内 IR 錠 QD 3 日間反復投与時の薬物動態パラメータ

製剤	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-72} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$T_{max}^b)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
本剤	1.24 ± 0.20	9.39 ± 1.94	13.42 ± 3.13	16.63 ± 4.48	2.5 (1.0-6.0)	66.24 ± 8.24
国内 IR 錠 ^{a)}	0.69 ± 0.25	3.07 ± 0.85	NA	16.25 ± 4.51	2.0 (1.0-3.0)	65.60 ± 8.58

平均値±標準偏差 例数 12/群

a): C_{max} 、 AUC_{0-24} 、 T_{max} は投与第 1 日目の値 b): 中央値 (範囲)

2) 健康高齢者における薬物動態試験【試験番号：A0661173、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】

健康高齢者 16 例 [男性 8 例、女性 8 例 (65～77 歳)] を対象に、本剤 2g 又はプラセボ製剤を空腹時単回経口投与した際の薬物動態が検討された。健康成人男性 12 例 (21～37 歳) のデータと比較した結果は、以下の通りであり、高齢者における薬物動態パラメータは、非高齢者で得られた値と比較して大きな違いは認められなかったとされている。

健康成人男性（非高齢者）及び健康高齢者における薬物動態パラメータの比較

	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$T_{max}^b)$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
高齢者	1.09 ± 0.33	9.67 ± 3.31	23.0 ± 9.25	3.5 (2.0-6.0)	70.3 ± 11.8
非高齢者 ^{a)}	1.24 ± 0.20	9.39 ± 1.94	17.9 ± 4.70	2.5 (1.0-6.0)	66.2 ± 8.24

平均値±標準偏差 例数 12

a) : A0661152 試験より引用 b) : 中央値 (範囲)

(2) 海外臨床試験

1) 白血球への移行性試験【試験番号：A0661112、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】

健康成人 24 例 [男性 3 例、女性 21 例 (23～55 歳)] を対象に、空腹時、本剤 2g 単回経口投与又は海外 IR 錠 500mg QD 3 日間反復経口投与した際の血清中及び白血球中の AZM の薬物動態について、比較検討がなされた。結果は以下の通りであり、海外 IR 錠投与 1 日目と比較して、本剤単回投与時の AUC_{0-24} 及び C_{max} は、血清中及び白血球（単核球及び多形核白血球）のいずれにおいても、各々約 3 倍及び約 2 倍高値を示す結果であったとされている。

血清中の AZM の薬物動態パラメータ

製剤	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{0-120} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$T_{max}^b)$ (h)	$C_{t=120}$ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
本剤	7.87 ± 1.87	14.8 ± 3.16	0.73 ± 0.22	3.5 (1.0-6.0)	0.03 ± 0.01
海外 IR 錠 ^{a)}	2.67 ± 0.92	13.7 ± 3.18	0.41 ± 0.16	2.0 (2.0-3.0)	0.04 ± 0.01

平均値±標準偏差 例数 12/群

a) : AUC_{0-24} 、 C_{max} 、 T_{max} は投与第 1 日目の値 b) : 中央値 (範囲)

白血球中の AZM の薬物動態パラメータ

製剤	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} ^{b)} (h)	C _{t=120} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
単核球					
本剤	1790±540	4710±1100	116±40.2	8.0 (4.0-24.0)	16.2±5.51
海外 IR 錠 ^{a)}	647±237	3890±1330	72.7±30.0	52.0 (2.0-52.0)	20.2±7.72
多形核白血球					
本剤	2080±650	10000±2690	146±66.0	12.0 (4.0-96.0)	81.7±23.3
海外 IR 錠 ^{a)}	704±188	7830±1790	114±44.2	60.0 (8.0-120)	83.3±22.6

平均値±標準偏差 例数 12/群

a) : 白血球中 C_{max} は投与期間を通しての最高濃度として示された b) : 中央値 (範囲)

2) 副鼻腔への移行性試験 【試験番号 : A0661142、実施期間 : 20■年 ■月～20■年 ■月 参考資料】

急性鼻副鼻腔炎患者 9 例 [男性 4 例、女性 5 例 (20～55 歳)] を対象に、本剤 2g 単回経口投与又は海外 IR 錠 500mg QD 3 日間反復経口投与した際の血清中及び上顎洞吸引液中の AZM の薬物動態について、比較検討がなされた。結果は以下の通りであり海外 IR 錠投与 1 日目と比較して、本剤単回投与時の AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} は、血清中で約 4 倍、上顎洞吸引液中で約 3 倍高値を示したとされている。

血清中の AZM の薬物動態パラメータ

製剤	患者数	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} ^{a)} (h)
本剤	5	7.35±2.93	11.1±5.54	16.7±6.20	1.15±0.38	4.0 (2.0-6.0)
海外 IR 錠	4	1.77±0.57	NA	NA	0.30±0.11	2.5 (2.0-4.0)

平均値±標準偏差 a) : 中央値 (範囲)

上顎洞吸引液中の AZM の薬物動態パラメータ

製剤	患者数	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC ₀₋₁₂₀ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} ^{a)} (h)
本剤	5	27.1±15.5	234±372	552±599	7.34±10.4	24.0 (12.0-96.0)
海外 IR 錠	4	8.78±4.57	NA	NA	2.58±1.71	48.0 (24.0-96.0)

平均値±標準偏差 a) : 中央値 (範囲)

3) 肺組織への移行性試験 【試験番号 : A0661145、実施期間 : 20■年 ■月～20■年 ■月 参考資料】

肺がんと診断され、開胸手術による肺切除が必要と判断された患者 66 例 [男性 51 例、女性 15 例 (36～79 例)] を対象に、本剤 2g 又は海外 IR 錠 500mg を単回経口投与した際の血清中、肺組織、肺胞細胞及び気道上皮被覆液中の AZM の薬物動態について、比較検討がなされた。結果は以下に示す通りである。

血清中の AZM の薬物動態パラメータ

製剤	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC _{0-last} ^{a)} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} ^{b)} (h)
本剤	10.0±3.45	18.8±6.94	0.94±0.54	4.0 (2.0-8.0)
海外 IR 錠	3.14±1.83	5.03±2.61	0.39±0.34	4.0 (2.0-16.0)

平均値±標準偏差 例数 32/群

a) : 本剤群で 72 時間、IR 錠群で 48～72 時間 b) : 中央値 (範囲)

肺組織、肺胞細胞及び気道上皮被覆液中の AZM の薬物動態パラメータ

製剤	AUC _{0-24^{a)}}	($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$) 又は ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	AUC _{0-72^{a)}}	($\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$) 又は ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max^{a)}}	($\mu\text{g/g}$) 又は ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max^{a)}}	(h)
肺組織								
本剤	505		1693		37.9		16	
海外 IR 錠	130		432		8.3		24	
肺胞細胞								
本剤	7028		20403		669		16	
海外 IR 錠	1674		5804		194		16	
気道上皮被覆液								
本剤	17.6		131		3.2		48	
海外 IR 錠	2.3		33.5		1.2		48	

a) : 1 時点 4 例の濃度データの平均濃度推移を元にノンコンパートメント解析により算出

4) 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを含有する制酸剤との併用試験

【試験番号：A0661115、実施期間：20■年■月～20■年■月 評価資料】

健康成人 39 例 [男性 13 例、女性 26 例 (19~58 歳)] を対象に、本剤 2g 単独投与又は本剤と水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウムを含有する制酸剤 20mL と併用投与した際の薬物動態が検討された。以下に示す結果から、本剤単回投与時の薬物動態は検討された制酸剤の影響を受けないものと考察されている。

血清中の AZM の薬物動態パラメータ

使用薬剤	AUC _{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T _{max^{a)}}
本剤単独投与	13.5±3.81	0.85±0.26	5.0 (1.0-8.0)
本剤と制酸剤の併用投与	14.9±5.50	0.85±0.26	5.0 (3.0-8.0)

平均値±標準偏差 例数 39、本剤群で 72 時間、IR 錠群で 48~72 時間

a) : 中央値 (範囲)

5) 消化管系の忍容性試験 【試験番号：A0661086、実施期間：20■年■月～20■年■月 参考資料】

健康成人 320 例 [男性 132 例、女性 188 例 (18~65 歳)] を対象に、本剤 2g、添加物 B*無添加の Y*% A*製剤 2g 又は AZM IR 分包製剤 2g を単回経口投与した際の消化管系の忍容性について、製剤間の比較検討がなされた。結果は、以下に示す通りである。

消化管系の忍容性

消化管系有害事象	AZM IR 分包製剤	添加物 B*無添加の Y*% A*製剤	本剤
	頻度 (%)	頻度 (%)	頻度 (%)
悪心	54.6% (59/108 例)	17.0% (18/106 例)	17.0% (18/106 例)
嘔吐	25.9% (28/108 例)	3.8% (4/106 例)	3.8% (4/106 例)
下痢	27.8% (30/108 例)	23.6% (25/106 例)	17.9% (19/106 例)
腹痛	32.4% (35/108 例)	37.7% (40/106 例)	35.8% (38/106 例)
悪心・嘔吐・下痢	68.5% (74 ^{a)} /108 例)	35.8% (38 ^{a)} /106 例)	33.0% (35 ^{a)} /106 例)
悪心・嘔吐・下痢・腹痛	75.9% (82 ^{b)} /108 例)	58.5% (62 ^{b)} /106 例)	54.7% (58 ^{b)} /106 例)

平均値±標準偏差 a) : 悪心、嘔吐、下痢を単独、又はこれらを複合して発現した被験者数

b) : 悪心、嘔吐、下痢、腹痛を単独、又はこれらを複合して発現した被験者数

血清中薬物濃度が測定された各群 8 例において、本剤及び添加物 B*無添加の Y*% A*製剤投与後の C_{max} (平均値) は、各々 0.82 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.97 $\mu\text{g/mL}$ であった

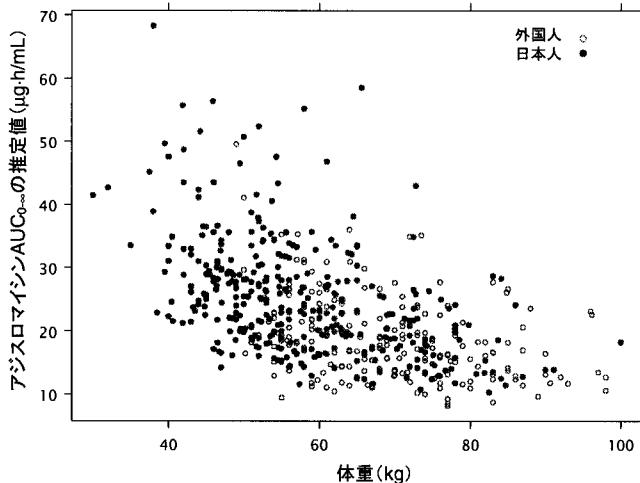
* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

のに対し、AZM IR 分包製剤投与後の C_{max} は $2.1\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、約 2 倍高値を示したとされている。

(3) その他

1) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

国内第 I 相試験(A0661152 及び A0661173 試験)、海外第 I 相試験(A0661084、A0661107、A0661112、A0661114、A0661115 及び A0661124 試験)及び国内第 III 相試験 (A0661174、A0661175 及び A0661176 試験)における血清中濃度データを用いて、非線形混合効果モデルによる PPK 解析が実施された。本解析には血清中濃度データとして、国内第 I 相試験から 357 点 (24 例)、海外第 I 相試験から 3535 点 (219 例) 及び国内第 III 相試験から 420 点 (316 例) が用いられた。最終モデルには、体重と年齢が共変量として組み入れられたが、年齢は臨床的に大きな変動要因ではないと判断され、体重が CL/F 及び Vd/F の個体間変動において重要な因子であることが示された。最終モデルで推定された日本人と外国人の個々の被験者の AUC と体重の関係をプロットした場合、低体重の日本人で AUC が高値を示す傾向が見られたものの、同じ体重範囲 (50~100kg) での比較においては、日本人と外国人の AUC 値はほぼ重なる結果であったとされている。



2) 日本人及び外国人における薬物動態の比較

国内第 I 相試験(A0661152 及び A0661173 試験)と海外第 I 相試験(A0661084、A0661107、A0661112、A0661114、A0661115 及び A0661124 試験)における本剤 2g 単回経口投与時の薬物動態パラメータについて、比較検討がなされた。日本人健康成人(非高齢者)及び健康高齢者における C_{max} は、各々 $1.24 \pm 0.20\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び $1.09 \pm 0.33\mu\text{g}/\text{mL}$ と、外国人健康成人 [$0.73 \sim 0.86\mu\text{g}/\text{mL}$ (平均値)] に比べて高値を示したものの、各被験者の個別値の比較では、日本人における値は外国人の変動の範囲内にあったと考察されている。また、 AUC_{0-24} 及び AUC_{0-72} は、日本人健康成人(非高齢者)で各々 $9.39 \pm 1.94\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 及び $13.4 \pm 3.13\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、健康高齢者で各々 $9.67 \pm 3.31\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 及び $15.2 \pm 5.59\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、い

ずれのパラメータも外国人健康成人 [AUC₀₋₂₄ : 7.87~9.17μg·h/mL、AUC₀₋₇₂ : 13.2~16.8μg·h/mL (平均値)] と同様であり、血清中濃度推移にも両人種間に大きな違いは認められなかったとされている。また、AZM IR錠の単回及び反復投与後の血清中及び組織中濃度においても、日本人と外国人でほぼ同様の値であったとされている（下表参照）。

日本人及び外国人に国内IR錠又は海外IR錠500mg及び1000mg投与した時の
薬物動態パラメータ比較

		日本人	外国人
単回投与 1000mg	C _{max} (μg/mL)	0.74±0.14	0.84±0.32
	AUC _{0-120 or 168} (μg·h/mL)	10.5±1.7 ^{b)}	10.5±2.7 ^{c)}
食事の影響 (500mg 単回)	C _{max} (μg/mL)	食後 0.47±0.15 空腹時 0.65±0.23	0.41±0.19 0.34±0.08
	AUC ₀₋₄₈ (μg·h/mL)	食後 3.47±0.70 空腹時 3.74±0.79	2.40±0.68 2.49±0.64
	C _{max} (μg/mL)	1日目 0.64±0.16 3日目 0.54±0.19	0.45±0.26 0.49±0.18
	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	18.5±2.5	16.7±6.0
組織及び体液中濃度 (μg/g 又は μg/mL)	扁桃	8.7±3.6 (6 - 15 h)	4.5±2.6 (9 - 18 h)
	肺	—	3.1±2.2 (24 h)
	喀痰	1.8 (8 h)	2.9±2.0 (10 - 12 h)
	前立腺	—	2.8±0.7 (23 - 28 h)
	前立腺液	2.2±1.1 (4 h)	—
	子宮	2.5±2.1 (13 - 22 h)	3.5±3.8 (14 - 19 h)
	卵管	2.8±1.8 (7 - 19 h)	3.3±1.8 (14 - 19 h)
尿中代謝物 [投与量に対する割合 (%)]	3'-N 脱メチル体	0.06±0.03	0.06
	6-N 脱メチル体	0.03±0.01 (0 - 24 h)	0.10 (0 - 24 h)
	脱クラジノース体	0.30±0.38	0.54
尿中排泄率 [投与量に対する割合 (%)]	アジスロマイシン	5.5±0.6 (0 - 24 h)	4.6±0.9 (0 - 24 h)
消失半減期 (h) ^{a)}	血清	62 - 82	61 - 72
	組織	40 - 60 (子宮) 89 (喀痰)	60 - 76 (前立腺, 子宮, 扁桃)

平均値±標準偏差

a) : 消失半減期 : 範囲 b) : AUC₀₋₁₆₈ c) : AUC₀₋₁₂₀

3) 呼吸器感染症患者におけるPK/PD解析

国内第Ⅲ相試験(A0661174、A0661175及びA0661176試験)から得られた日本人呼吸器感染症患者(316例)における有効性データを用いて、PK/PDパラメータ(ACU/MIC)と有効性の評価項目との関係について、探索的な検討が行われた。その結果、臨床効果解析対象(CPP)集団を対象とした臨床効果(有効率)と個々のAUC_{0-∞}推定値には明確な相関は認められなかったものの、細菌学的効果解析対象集団(BPP)を対象としたAUC/MICにおいては、菌消失率及び有効率ともに正の相関を示す傾向が認められたとされている。また、国内第Ⅲ相試験(A0661174、A0661175及びA0661176試験)で本剤が投与された全症例において、消化管系の有害事象の発現率とAUC_{0-∞}推定値との関連性について検討がなされ、その結果、AUC_{0-∞}推定値が低いほど消化管系有害事象、主に下痢の発現率が高い傾向が認められたとされている。申請者は、AZMの吸収率が低いことをAUC_{0-∞}低値の要因のひとつと考え、下痢等の消化管系有害事象の原因については、未吸収のまま消化管に存在するAZMの局所的作用(モチリン受容体刺激作用)を挙げている。また、国内第Ⅲ相試験(A0661174、

A0661175 及び A0661176 試験) における主な消化管系有害事象（下痢、恶心、嘔吐及び腹痛）と最も発現率の高かった下痢について、発現率と年齢及び性別との関係について検討がなされた。その結果、いずれの有害事象の発現率にも性別の影響は認められなかったが、年齢については、高年齢で発現率が低くなる傾向が認められた。申請者は、高齢に伴い CL/F が低下し AUC 値が上昇する傾向にあるが、下痢の発現率は低い傾向があり、消化管系の忍容性は問題となるないと考察している。

＜機構における審査の概略＞

機構は、国内 IR 錠投与時と比較して、本剤投与時には、長時間高濃度で曝露されることから、安全性への影響について、申請者に説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤 2g 単回経口投与時の白血球、肺及び副鼻腔への移行性について、海外 IR 錠と比較した試験（A0661112、A0661145 及び A0661142 試験）の結果から、本剤 2g 単回経口投与時の各組織内濃度は、海外 IR 錠 500mg 単回経口投与時と比較し、 C_{max} は約 2~5 倍、 AUC_{0-24} は約 3~8 倍高値を示すことが明らかとなった。白血球への移行性試験（A0661112 試験）の結果から、本剤 2g 単回経口投与後の単核球及び多形核白血球への移行性について、海外 IR 錠 500mg QD 3 日間投与時と比較すると、投与 1 日目の C_{max} は各々 2.3 倍及び 3.4 倍、 AUC_{0-24} は 2.8 倍及び 2.9 倍高い値を示し、投与初期に高曝露が認められたが、5 日間の総曝露量（ AUC_{0-120} ）は 1.2 倍及び 1.3 倍と製剤間に大きな違いは認められなかった。以上の結果から、各組織からの消失半減期のデータは得られていないが、いずれの組織においても、本剤 2g 単回経口投与後の組織中の総曝露量は、海外 IR 錠 500mg QD 3 日間投与後の総曝露量と同様であると予想されること、本剤 2g 単回経口投与では投与初期の曝露量が大きくなり、投与 1 日目の下痢の発現率が上昇する傾向が認められているが、その他の有害事象の発現率、種類及び重症度に大きな違いは認められていないことから、本剤 2g 単回経口投与による組織障害について、本剤特有の懸念はないと判断した。

機構は、白血球への移行性試験（A0661112 試験）の結果から、白血球以外の組織においても、本剤 2g 単回投与時と海外 IR 錠 500mg QD 3 日間反復投与時の総曝露量は同様であると申請者が判断した理由について、説明を求めた。申請者は以下のように回答した。

本剤 2g 単回経口投与と海外 IR 錠との比較試験（A0661112、A0661142 及び A0661145 試験）成績を基に、AZM の組織移行性について検討した結果、本剤 2g 単回投与及び海外 IR 錠 500mg 単回経口投与後の組織中 C_{max} 及び AUC_{0-24} の比率は、血清中での比率と同様であったことから、両製剤投与後の組織中曝露量は血清中曝露量に概ね比例すると考えられる。したがって、両製剤で血清中総曝露量が同様であれば、組織においても総曝露量は同様であると考えられた。実際に、白血球中総曝露量（ AUC_{0-120} ）については、A0661112 試験の結果から、本剤 2g 単回投与と海外 IR 錠 500mg QD 3 日間投与で同様であることが確認できた。肺への移行性については、試験デザインの制限から、A0661145 試験において、本剤 2g 及び海外 IR 錠 500mg を単回投与後の血清中及び組織中の AUC_{0-72} を用いて比較検討を行った。その結果、肺のいずれの組織（肺組織、肺胞細胞及び気道上皮被覆液）においても、組織中 AUC_{0-72} の比率は 3.5~3.9

と血清中 AUC₀₋₇₂ の比率 (3.7) と同様の値を示すことが確認された。A0661152 試験及び A0661112 試験においては、本剤 2g 及び海外 IR 錠 500mg QD 3 日間投与後の血清中総曝露量は同様であることが確認されていることから、肺組織中の総曝露量についても、血清中総曝露量と同様に、本剤 2g 及び海外 IR 錠 500mg QD 3 日間投与後の総曝露量は同じであると判断した。一方、副鼻腔への移行性については、A0661142 試験で総曝露量の算出がなされておらず、両製剤間の比較ができなかった。しかし、副鼻腔を含め、白血球及び肺の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の両製剤の比較から、組織中 C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は血清中と同様の比率を示しており、血清中から組織に取り込まれる過程で、組織移行性に影響を与える飽和や担体輸送の関与を支持するデータは得られていないことから、AZM の組織中濃度は消化管から吸収された血清中濃度に依存し、血清中総曝露量と組織中総曝露量の比率は両製剤間で同様であると判断した。

機構は、肺や副鼻腔等の組織における AZM の総曝露量についても、得られている情報から、本剤 2g 単回経口投与時と海外 IR 錠 500mg QD 3 日間反復投与時とで同様であると推測できること、また、本剤で投与 1 日目の下痢の発現率は高い傾向があるものの、その他の有害事象の発現率等に両製剤で大きな違いは認められていない [II.4. (iii) <機構における審査の概略> (2) 安全性について 1) 国内 IR 錠との差異についての項、参照] ことから、本剤で特筆すべき安全性上の懸念はないと申請者が判断したことについては、受け入れ可能と考える。

(iii) 臨床的有効性及び安全性試験成績の概要

「4. 臨床に関する資料 (i) 生物薬剤学的試験成績の概略」の項に記載の通り、国内第 I 相試験で使用された海外市販用製剤と海外第 III 相試験用製剤間、国内第 III 相試験で使用された国内市販用製剤と海外市販用製剤間で生物学的同等性が確認されていることから、本項では、いずれの製剤も本剤と記載することとした。

<提出された資料の概要>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内第 I 相試験 2 試験、国内第 III 相試験 3 試験、海外第 I 相試験 6 試験の計 11 試験が提出された。また、参考資料として、海外試験 11 試験が提出された。各臨床試験の概略及び主な有効性の結果を以下に示す。

なお、申請資料においては「慢性呼吸器疾患の二次感染」との記載があったが、「慢性呼吸器疾患」は「慢性呼吸器病変」の誤記との申請者の説明を踏まえ、本報告書では「慢性呼吸器病変の二次感染」と記載する。

資料区分	地域	試験名	相	対象	用法・用量	組み入れ症例数
評価	国内	A0661152	I	健康成人	本剤 2g、単回経口投与 国内 IR 錠 500mg QD、3 日間反復経口投与	12 例
		A0661173 I (日本人高齢者での薬物動態の検討)	I (日本人高齢者での薬物動態の検討)	健康成人 (高齢者)	本剤 2g、単回経口投与	12 例
					プラセボ、単回経口投与	4 例
		A0661174	III	成人患者 (軽症又は中等症の市中肺炎)	本剤 2g、単回経口投与	153 例
		A0661175	III	成人患者 (急性気管支炎又は慢性呼吸器病変の二次感染)	本剤 2g、単回経口投与	64 例
		A0661176	III	成人患者 (軽症又は中等症の急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎、急性鼻副鼻腔炎)	本剤 2g、単回経口投与	99 例
	海外	A0661084	I	健康成人	本剤 2g - AZM IR 分包製剤 2g、AZM 単回投与製剤 (添加物 B*無添加) 2g - AZM IR 分包製剤 2g、単回経口投与	32 例
		A0661124	I (生物学的同等性)	健康成人	本剤 (外国市販用製剤) 2g、本剤 (外国第Ⅲ相試験用製剤) 2g、単回経口投与	46 例
		A0661107	I 食事 (高脂肪食) の影響の検討	健康成人	本剤 2g、空腹時投与 本剤 2g、食後 (高脂肪食) 投与 単回経口投与	16 例
参考	海外	A0661114	I (食事 (標準食) の影響の検討)	健康成人	本剤 2g、空腹時投与 本剤 2g、食後 (標準食) 投与 単回経口投与	92 例
		A0661112	I	健康成人	本剤 2g、単回経口投与 海外 IR 錠 500mg QD、3 日間経口投与	12 例 12 例
		A0661115	I	健康成人	本剤 2g、本剤 2g+消化性潰瘍治療剤 *® (Regular Strength) 単回経口投与	39 例
	海外	A0661090	I	健康成人	研究用 AZM マイクロスフェア徐放性製剤 (添加物 B*添加) 2g、AZMIR 分包製剤 2g、単回経口投与	16 例
		A0661054	I	健康成人	AZM 単回投与製剤 (添加物 B*無添加) 2g、単回経口投与	120 例
					本剤単回投与製剤 (添加物 B*無添加) 3g、単回経口投与	120 例
					AZMIR 錠 2g、単回経口投与	119 例
		A0661058	I (食事 (高脂肪食) の影響の検討)	健康成人	AZM 単回投与製剤 (添加物 B*無添加) 3g、空腹時単回経口投与 AZM 単回投与製剤 (添加物 B*無添加) 3g、食後単回経口投与	28 例
		A0661086	I	健康成人	AZM 単回投与製剤 (添加物 B*無添加) 2g、単回経口投与	106 例
					本剤 2g、単回経口投与	106 例
					AZMIR 分包製剤 2g、単回経口投与	108 例
	A0661142	II (上頸洞穿刺液及び血清中 AZM の薬物動態の検討)	成人患者 (急性細菌性副鼻腔炎)	成人患者 (急性細菌性副鼻腔炎)	本剤 2g、単回経口投与	5 例
					海外 IR 錠 500mg QD、3 日間経口投与	4 例
	A0661145	II (肺組織及び気管支洗浄液中 AZM の薬物動態の検討)	成人患者 (肺がんの入院患者)	成人患者 (肺がんの入院患者)	本剤 2g、単回経口投与	32 例
					海外 IR 錠 500 mg、単回経口投与	34 例

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

消化性潰瘍治療剤 :

水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウムが含まれる

A0661075	III	成人患者（軽症から中等症の市中肺炎）	本剤 2g、単回経口投与 CAM ER 剤 1g QD、7 日間経口投与	247 例 252 例
A0661078	III	成人患者（急性細菌性鼻副鼻腔炎）	本剤 2g、単回経口投与 LVFX 500mg QD、10 日間経口投与	270 例 268 例
A0661102	III	成人患者（慢性気管支炎の急性増悪）	本剤 2 g、単回経口投与 LVFX500mg QD、7 日間経口投与	268 例 274 例
A0661103	III	成人患者（軽症から中等症の市中肺炎）	本剤 2g、単回経口投与 LVFX500mg QD、7 日間経口投与	211 例 212 例
A0661119	III	成人患者（A 群 β 溶血性レンサ球菌性咽頭炎又は扁桃炎）	本剤 2g、単回経口投与 海外 IR 錠 500mgQD、3 日間経口投与	296 例 298 例

CAM：クラリスロマイシン、LVFX：レボフロキサシン

<評価資料>

1) 国内第 I 相試験【試験番号 A0661152、公表論文なし、実施期間: 20[]年 []月～20[]年 []月】

健康成人男性を対象（目標症例数 12 例）に、本剤 2g を単回経口投与したときの薬物動態及び国内 IR 錠 500mgQD、3 日間反復経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検無作為化 2 剤 2 期クロスオーバー試験が、国内 1 施設で実施された。

本試験には 12 例が組み入れられ、全例が治験を完了した。

安全性について、有害事象は、本剤群では 41.7% (5/12 例) に 6 件（下痢 4 件、腹痛 2 件）、国内 IR 錠 500mg QD 群では 33.3% (4/12 例) に 4 件（下痢 3 件、腹痛 1 件）認められた。いずれも軽度とされたが、被験薬との因果関係は否定されなかった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 国内第 I 相試験【試験番号 A0661173、公表論文なし、実施期間: 20[]年 []月～20[]年 []月】

65 歳以上の健康成人（目標症例数 16 例）を対象に、本剤 2g を単回経口投与したときの薬物動態及び忍容性を検討する目的で、单施設二重盲検無作為化プラセボ対照試験が実施された。

本試験には 16 例（本剤群 12 例、プラセボ群 4 例）が組み入れられ、全例が治験を完了した。

安全性について、有害事象は、本剤群では 66.7% (8/12 例) に 17 件、プラセボ群では 75.0% (3/4 例) に 8 件認められた。うち、因果関係を否定できない有害事象（以下、副作用）は、本剤群では 66.7% (8/12 例) 12 件、プラセボ群では 50.0% (2/4 例) 4 件とされた。

いずれかの投与群で 10% 以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） MedDRA ver.9.1	本剤群 (12 例)	プラセボ群 (4 例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	8 (66.7%)	3 (75.0%)
胃腸障害	8 (66.7%)	2 (50.0%)
便秘	2 (16.7%)	0 (-)
下痢	8 (66.7%)	1 (25.0%)
恶心	1 (8.3%)	1 (25.0%)
嘔吐	0 (-)	1 (25.0%)
臨床検査	1 (8.3%)	2 (50.0%)
血圧上昇	0 (-)	1 (25.0%)
尿中血陽性	0 (-)	1 (25.0%)
尿中赤血球陽性	0 (-)	1 (25.0%)
尿中白血球陽性	1 (8.3%)	1 (25.0%)
神経系障害	0 (-)	1 (25.0%)
頭痛	0 (-)	1 (25.0%)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認めなかった。

3) 軽症又は中等症の市中肺炎を対象とした国内第Ⅲ相試験【試験番号 A0661174、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

16 歳以上（原則 80 歳未満）の軽症又は中等症の市中肺炎患者（目標症例数 150 例、ただし、国内で計画されている呼吸器感染症を対象とした第Ⅲ相試験 [A0661174、A0661175、及び A0661176 試験] 全体での目標症例数は 300 例）を対象に本剤 2g の臨床効果及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 69 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2g を 60mL の水で懸濁液とし、単回経口投与することとされた。なお、食前 1 時間、食後 2 時間を避けて投与（食間投与）された。

本治験には、153 例 [細菌性肺炎 64 例、非定型肺炎 62 例（クラミジア 8 例、マイコプラズマ 28 例、不明 26 例）、細菌性肺炎と非定型肺炎との混合感染 7 例] が組み入れられ、全例に被験薬が投与され、最大の解析対象集団 [以下、FAS (Full Analysis Set)] 及び安全性評価対象集団とされた。なお、134 例が治験を完了した。また、治験薬が投与され、選択基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、かつ治験実施計画書に定められた観察時期に規定された評価が行われた 121 例が臨床効果解析対象集団 [以下、CPPS (Clinical Per Protocol Set)] とされ、主要評価項目の主要解析の有効性評価対象集団とされた。併用禁止薬である全身性抗菌薬は 18.3% (28/153 例) に投与され、うち、全身性抗菌薬の臨床効果が無効と判定された 6 例、第 8 日目の評価後に発現した新たな感染症に対する処置として使用された 3 例、及びデータレビュー委員会にて治験薬の臨床効果が無効と判定された 8 例は、CPPS とされたが、選択基準不適合の 5 例、前治療抗菌薬の無効判定が不適の 4 例、併用禁止薬（ステロイド）の併用の 1 例、及び有害事象（嘔吐）のための 1 例の計 11 例が CPPS から除外された。

有効性の主要評価項目はデータレビュー委員会判定による臨床効果であり、有効率 ([「有効」の症例数] / [欠測及び「判定不能」を除く評価対象例数] ×100) を用いて評価された。主要解析である CPPS を対象とした第 8 日目の有効率 [95%信頼区間] は、市中肺炎全体では 92.6% [86.3%、96.5%] であった。

安全性について、有害事象は、64.7% (99/153 例) に 177 件認められ、うち副作用は 45.1%

(69/153例) 105件とされた。

3%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） MedDRA（ver. 10.0）	本剤群 (153例)
	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	99 (64.7%)
胃腸障害	61 (39.9%)
下痢	49 (32.0%)
悪心	7 (4.6%)
感染症及び寄生虫症	28 (18.3%)
鼻咽頭炎	12 (7.8%)
肺炎	6 (3.9%)
臨床検査	18 (11.8%)
ALT (GPT) 増加	11 (7.2%)
AST (GOT) 増加	6 (3.9%)
γ-GTP 増加	5 (3.3%)

本治験では死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は7例に8件（肺炎4件、好酸球性肺炎、結核、肺炎/間質性肺疾患）に報告されたが、いずれもAZMとの因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は8例に10件〔肺炎4件（2件は同一症例）、市中肺炎2件、嘔吐、結核、市中肺炎/間質性肺炎〕に認められた。

4) 急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした国内第Ⅲ相試験【試験番号 A0661175、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

16歳以上（原則80歳未満）の急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染〔軽症又は中等症：日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（1997年6月）〕患者〔目標症例数60例、ただし、国内で計画されている呼吸器感染症を対象とした第Ⅲ相試験（A0661174、A0661175及びA0661176試験）全体での目標症例数は300例〕を対象に、本剤2gの臨床効果及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内19施設で実施された。

用法・用量は、本剤2gを60mLの水で懸濁液とし、単回経口投与することとされた。なお、食前1時間、食後2時間を避けて投与（食間投与）された。

本治験には、64例〔急性気管支炎47例（細菌性急性気管支炎19例、非定型急性気管支炎27例、特定されなかつた被験者1例）、慢性呼吸器病変の二次感染17例（慢性気管支炎6例、肺気腫3例、陳旧性肺結核2例、気管支喘息5例、喘息1例）〕が組み入れられ、全例に被験薬が投与され、FAS及び安全性評価対象集団とされた。うち、中止例の10例（選択基準に抵触6例、効果不十分2例、有害事象1例、治験開始以降来院なし1例）を除いた54例が治験を完了した。また、治験薬が投与され、選択基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、かつ治験実施計画書に定められた観察時期に規定された評価が行われた45例がCPPSとされ、主要評価項目の主要解析の有効性評価対象集団とされた。併用禁止薬である全身性抗菌薬は14.1%（9/64例）に投与されたが、治験薬投与時（第1日目）から第8日目の主要評価項目の評価時までの併用は禁止され、また、第8日目にて有効と判定された場合、第29日目の評価時まで全身性抗菌薬を投与しないこととされた（3例は治験前から第1日目の治験薬投与前まで全身性抗菌薬を服用していた被験者で、6例は有効性評価が完了後に投与された被験者であ

ったため、いずれも許容範囲とされた)。また、解熱鎮痛薬を4日連用した5例は、CPPSから除外された。

急性気管支炎は、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)(日本化学療法学会雑誌, 1997; 45: 762-778)」の臨床効果判定基準を参照して、急性気管支炎の臨床効果が判定された。慢性呼吸器病変の二次感染は、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」(1997年6月)の「慢性肺疾患の急性増悪の有効性判定基準」を参照して、慢性呼吸器病変の二次感染の臨床効果が判定された。

有効性の主要評価項目は治験責任医師判定による臨床効果であり、有効率([「有効」の症例数]/[欠測及び「判定不能」を除く評価対象例数]×100)を用いて評価された。主要解析であるCPPSを対象とした第8日目の有効率[95%信頼区間]は、全体では93.3%[81.7%、98.6%]であった。

安全性について、有害事象は、67.2%(43/64例)に60件認められ、うち副作用は53.1%(34/64例)40件とされた。

3%以上の症例に発現した有害事象

有害事象(器官分類、基本語) MedDRA(ver. 10.0)	本剤群 (64例)
	発現例数(発現割合)
有害事象(全体)	43(67.2%)
胃腸障害	32(50.0%)
下痢	29(45.3%)
恶心	2(3.1%)
腹痛	2(3.1%)
感染症及び寄生虫症	5(7.8%)
インフルエンザ	3(4.7%)
神経系障害	7(10.9%)
頭痛	6(9.4%)

本治験で死亡は認められなかった。

被験薬の投与終了28日後までに、重篤な有害事象は2例2件(大腸炎、喘息)が認められ、うち、大腸炎は被験薬との因果関係が否定されなかった。

中止に至った有害事象は1例(インフルエンザ)に認められたが、被験薬との因果関係は否定された。

5) 急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎及び急性鼻副鼻腔炎を対象とした国内第Ⅲ相試験【試験番号 A0661176、公表論文: 日化療会誌, 2008; 56(5): 525-537、実施期間: 2006年11月～2007年5月】

16歳以上(原則80歳未満)の軽症又は中等症と判定された急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎及び急性鼻副鼻腔炎(目標症例数90例、ただし、国内で計画されている呼吸器感染症を対象とした第Ⅲ相試験[A0661174、A0661175、及びA0661176試験]全体での目標症例数は300例)]を対象に、本剤2gの臨床効果及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内5施設で実施された。

用法・用量は、本剤2gを60mLの水で懸濁液とし、経口単回投与することとされた。なお、食前1時間、食後2時間を避けて投与(食間投与)された。

本治験には、99例(急性扁桃炎22例、副鼻腔炎39例、咽・喉頭炎38例)が組み入れら

れ、全例に被験薬が投与され、FAS及び安全性評価対象集団とされた。うち、中止例の8例（効果不十分：6例、除外基準に抵触：1例、他の抗菌薬併用：1例）を除いた91例が治験を完了した。また、治験薬が投与され、選択基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、かつ治験実施計画書に定められた観察時期に規定された評価が行われた88例がCPPSとされ、主要評価項目の主要解析の有効性評価対象集団とされた。治験薬投与開始前7日以内に他の全身性抗菌薬が投与された17例のうち、症例検討会（第1回：20[■]年[■]月[■]日、及び第2回：20[■]年[■]月[■]日）での当該領域の社外医学専門家の助言を踏まえ、「治験薬投与開始前7日以内に他の全身性抗菌薬が投与された患者、ただし、治験薬投与開始前に治験責任（分担）医師によって無効と判断された患者を除く」の除外基準に抵触した5例が、CPPSから除外された。また、鎮痛解熱薬を4日間連用された2例が同様にCPPSから除外された。

有効性は、耳鼻咽喉科領域抗菌薬効判定基準（日本化療法学会雑誌、1997；45：762-778）に基づき、以下のようなスコアが設定され、スコアの合計にもとづいて臨床症状の重症度、急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎の臨床症状の改善度、臨床効果の判定が設定された。

急性咽頭・喉頭炎、急性扁桃炎の評価観察項目とスコア

評価観察項目	スコア
咽頭痛	0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度
咽喉頭部又は扁桃の発赤	0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度
膿苔・膿栓	0：なし、1：軽度～中等度、2：高度
扁桃の腫脹（膿苔・膿栓・白苔を有さない扁桃周囲炎の場合）	0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度
膿汁量（咽後膿瘍、扁桃周囲膿瘍の場合）	0：なし、1：少量、2：中等量、3：多量

臨床症状の重症度

スコアの値	6-8	3-5	1*-2	1**	0
臨床症状の重症度	+++	++	+	±	-

*：膿汁量（膿苔あるいは膿栓子）のみ又は咽頭痛のみ

**：発赤のみ又は扁桃の腫脹のみ

急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎の臨床症状の改善度

		投与後				
		+++	++	+	±	-
投与前	+++	不变	軽度改善	軽度改善	改善	著明改善
	++	不变	不变	軽度改善	改善	著明改善
	+	不变	不变	不变	改善	著明改善

急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎の臨床効果の判定

		第8日目			
		著明改善	改善	軽度改善	不变
第4日目	著明改善	著効	有効	やや有効	無効
	改善	著効	有効	やや有効	無効
	軽度改善	著効	有効	やや有効	無効
	不变	有効	有効	やや有効	無効

なお、途中中止により第4日目のみの改善度から臨床効果を判定する場合は、その臨床症状の改善を第8日日の臨床症状の改善度と判定し、また、第4日日の観察がなく、

第8日目の臨床症状の改善度から臨床効果を判定する場合に、「著明改善→有効」「改善→有効」「軽度改善→やや有効」「不变→無効」と判定し、加えて、「やや有効」あるいはそれ以下と判定されたとしても膿苔・膿栓が消失していれば、他の評価項目が残っていても、「有効」と判定されると規定された。

急性鼻副鼻腔炎についても、同様に、耳鼻咽喉科領域抗菌薬効判定基準に基づき、以下のようなスコアが設定され、スコアの合計にもとづいて各症状の推移の判定区分、急性鼻副鼻腔炎の自覚症状及び他覚所見の改善度、臨床効果の判定が設定された。

急性鼻副鼻腔炎の評価観察項目とスコア

	評価観察項目	スコア
自覚症状	鼻漏	0：なし、1：軽度（2-3回/日鼻をかむ）、2：中等度（よく鼻をかむ）、3：高度（終始鼻をかむ）
	後鼻漏	0：なし、1：軽度（2-3回/日気がつく）、2：中等度（時にある）、3：高度（常にある）
	鼻閉	0：なし、1：軽度（つまるが気にならない）、2：中等度（よくつまる）、3：高度（全く通らない）
	頭重・頭痛	0：なし、1：軽度（時々気になる程度の痛みがある）、2：中等度（たびたび起こる）、3：高度（激しい）
他覚所見	鼻粘膜発赤	0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度
	鼻粘膜浮腫・腫脹	0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度
	鼻汁量	0：なし、1：少量、2：中等量、3：多量
	鼻汁性状	0：なし、1：粘性又は漿液性、2：粘膿性、3：膿性
	後鼻漏量	0：なし、1：少量、2：中等量、3：多量

各症状の推移の判定区分

		各評価時			
		3	2	1	0
投与開始時	3	不变	改善	改善	消失
	2	悪化	不变	改善	消失
	1	悪化	悪化	不变	消失
	0	悪化	悪化	悪化	-*

*：規定なし

急性鼻副鼻腔炎の自覚症状及び他覚所見の改善度

急性鼻副鼻腔炎の自覚症状及び他覚所見の改善度	定義
著明改善	症状があった評価観察項目のうち2/3以上が「消失」し、他の項目がすべて「改善」を示したもの。
改善	症状があった評価観察項目のうち2/3以上が「消失」又は「改善」し、かつ上記の「著明改善」の規定に合わないもの。ただし、症状があった評価観察項目が1項目の場合は、2段階以上「改善」したもの。
軽度改善*	症状があった評価観察項目のうち2/3未満が「消失」又は「改善」したもの。
不变	全ての評価観察項目において「消失」、「改善」を認めなかったもの。ただし、症状があつた評価観察項目のうち1項目でも「悪化」している場合は「不变」とした。

*：症状があつた評価観察項目が1つの場合であっても、スコアの推移が1段階の場合は、軽度改善とした。

急性鼻副鼻腔炎の臨床効果の判定

		自覚症状			
		著明改善	改善	軽度改善	不变
他覚所見	著明改善	著効	著効	有効	やや有効
	改善	著効	有効	やや有効	やや有効
	軽度改善	有効	やや有効	やや有効	無効
	不变	やや有効	やや有効	無効	無効

なお、「やや有効」又はそれ以下と判定された場合には、評価時に鼻汁量、後鼻漏が消失していれば、他の評価項目が残っていても「有効」と規定された。また、鼻漏、後鼻漏（自覚症状）あるいは鼻汁量（他覚所見）のいずれか1つでも消失していない場合には、臨床効果が「著効」であっても、「有効」と規定された。

有効性の主要評価項目は、耳鼻咽喉科領域抗菌薬効判定基準に基づき治験責任医師により判定された臨床効果であり、有効率（〔「著効」+「有効」の症例数〕/[欠測及び「判定不能」を除く評価対象例数] ×100）を用いて評価された。主要解析であるCPPSを対象とした第4日目及び第8日目から算出した有効率[95%信頼区間]は、全体では88.5% [79.9%、94.3%]、疾患別では、急性咽・喉頭炎97.1% [85.1%、99.9%]、急性扁桃炎94.4% [72.7%、99.9%]、急性鼻副鼻腔炎76.5% [58.8%、89.3%]であった。

安全性について、有害事象は、66.7% (66/99例) に106件認められ、うち副作用は54.5% (54/99例) 69件とされた。

3%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） MedDRA (ver. 10.0)	本剤群 (99例)
	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	66 (66.7%)
胃腸障害	52 (52.5%)
腹部膨満	6 (6.1%)
下痢	39 (39.4%)
恶心	4 (4.0%)
腹痛	10 (10.1%)
感染症及び寄生虫症	12 (12.1%)
ウイルス性胃腸炎	3 (3.0%)
神経系障害	7 (7.1%)
頭痛	5 (5.1%)

本治験で死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

6) 海外第I相試験【試験番号 A0661084、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

健康成人を対象（目標症例数：各コホート16例、計32例）に、本剤又はAZM単回投与製剤（添加物B*無添加）2gを空腹時単回経口投与した場合とAZM IR分包製剤2g（1g×2）を空腹時単回投与した場合の薬物動態を比較することを目的で、非盲検無作為化2剤2期クロスオーバー単回投与試験が海外1施設で実施された。

組み入れ32例全例が投与を完了し、FAS及び安全性評価対象集団とされた。有害事象は、AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）投与群では56.3% (9/16例)に25件、本剤投与群では37.5% (6/16例)に11件、AZM IR分包製剤を第1コホートで投与された群では68.8% (11/16例)に36件、第2コホートで投与された群では68.8% (11/16

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

例)に22件が認められた。副作用は、AZM単回投与製剤(添加物B*無添加)投与群では56.3%(9/16例)24件、本剤投与群では37.5%(6/16例)11件、AZM IR分包製剤を第1コホートで投与された群では68.8%(11/16例)34件、第2コホートで投与された群では68.8%(11/16例)19件とされた。

いずれかの投与群で10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象(器官分類、基本語) COSTART	第1コホート		第2コホート	
	AZM単回投与製剤 (添加物B*無添加) (16例)	第1コホートでの AZM IR分包製剤 (16例)	本剤 (16例)	第2コホートでの AZM IR分包製剤 (16例)
	発現例数(発現割合)	発現例数(発現割合)	発現例数(発現割合)	発現例数(発現割合)
有害事象(全体)	9(56.3%)	11(68.8%)	6(37.5%)	11(68.8%)
消化管	8(50.0%)	11(68.8%)	3(18.8%)	10(62.5%)
悪心	6(37.5%)	7(43.8%)	1(6.3%)	7(43.8%)
下痢	4(25.0%)	3(18.8%)	2(12.5%)	4(25.0%)
嘔吐	2(12.5%)	6(37.5%)	0(-)	3(18.8%)
消化不良	2(12.5%)	0(-)	0(-)	0(-)
全身	8(50.0%)	8(50.0%)	4(25.0%)	4(25.0%)
腹痛	6(37.5%)	6(37.5%)	4(25.0%)	4(25.0%)
頭痛	3(18.8%)	4(25.0%)	1(6.3%)	0(-)
無力症	1(6.3%)	3(18.8%)	0(-)	0(-)
ほてり	0(-)	3(18.8%)	0(-)	0(-)
疼痛	0(-)	3(18.8%)	0(-)	0(-)
神経	0(-)	3(18.8%)	1(6.3%)	1(6.3%)
浮動性めまい	0(-)	3(18.8%)	1(6.3%)	0(-)
皮膚・皮膚付属器	0(-)	4(25.0%)	0(-)	0(-)
発汗	0(-)	3(18.8%)	0(-)	0(-)
斑状丘疹状皮疹	0(-)	3(18.8%)	0(-)	0(-)
呼吸器	1(6.3%)	0(-)	0(-)	0(-)
しゃっくり	3(18.8%)	0(-)	0(-)	0(-)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認めなかった。

7) 海外第I相試験【試験番号 A0661124、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

健康成人を対象(目標症例数42例)に、外国市販用単回投与製剤及び外国第III相試験用単回投与製剤の生物学的同等性、安全性及び忍容性を評価する目的の非盲検無作為化2剤2期クロスオーバー試験が海外1施設で実施された。

46例が組み入れられ、うち、41例が2剤(外国第III相試験用単回投与製剤及び外国市販用単回投与製剤)の投与を受け、3例は外国第III相試験用単回投与製剤のみ投与され、2例は外国市販用単回投与製剤のみ投与された。

有害事象は外国第III相試験用単回投与製剤2g投与群では47.7%(21/44例)に38件、外国市販用単回投与製剤2g投与群では55.8%(24/43例)に40件が認められた。うち、副作用は、外国第III相試験用単回投与製剤2g投与群では43.2%(19/44例)33件、外

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

国市販用単回投与製剤 2g 投与群では 53.5% (23/43 例) 36 件とされた。

いずれかの投与群で 10% 以上の症例に発現した有害事象

有害事象 (器官分類、基本語) COSTART	外国第Ⅲ相試験用製剤群 (44 例)	外国市販用製剤群 (43 例)
	発現例数 (発現割合)	発現例数 (発現割合)
有害事象 (全体)	21 (47.7%)	24 (55.8%)
消化管	9 (20.5%)	6 (14.0%)
下痢	5 (11.4%)	4 (9.3%)
全身	14 (31.8%)	19 (44.2%)
腹痛	11 (25.0%)	14 (32.6%)
頭痛	6 (13.6%)	8 (18.6%)

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

なお、生物学的同等性の評価をする観点から「投与後 12 時間以内に嘔吐を発現した場合は治験への参加を中止する」との治験実施計画書の規定に従い、2 例 (いずれも女性、外国第Ⅲ相試験用製剤投与後) が治験への参加を中止された。いずれも軽度とされ、回復した。

8) 海外第 I 相試験【試験番号 A0661107、公表論文なし、実施期間: 20■年 ■月～20■年 ■月】

健康成人を対象 (目標症例数 16 例) に、本剤 2g を空腹時又は食後に単回経口投与した際に、高脂肪食 (タンパク質 150kcal、炭水化物 250kcal、脂肪 500~600kcal を含む) が薬物動態に与える影響を評価する目的で、非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本試験には 16 例が組み入れられ、うち 15 例は 2 期のクロスオーバー試験を完了したが、1 例は、投与前の採血ができなかつたため、空腹時投与後に治験が中止された。

有害事象は、空腹時投与群では 62.5% (10/16 例) に 19 件、食後投与群では 53.3% (8/15 例) に 17 件が認められた。副作用は、空腹時投与群では 56.3% (9/16 例) に 17 件、食後投与群では 53.3% (8/15 例) に 15 件とされた。

いずれかの投与群で 10% 以上の症例に発現した有害事象

有害事象 (器官分類、基本語) COSTART	本剤 2g	
	空腹時投与群 (16 例)	食後投与群 (15 例)
	発現例数 (発現割合)	発現例数 (発現割合)
有害事象 (全体)	10 (62.5%)	8 (53.3%)
消化管	7 (43.8%)	8 (53.3%)
下痢	4 (25.0%)	4 (26.7%)
鼓腸	1 (6.3%)	2 (13.3%)
恶心	3 (18.8%)	4 (26.7%)
嘔吐	1 (6.3%)	2 (13.3%)
全身	4 (25.0%)	4 (26.7%)
腹痛	4 (25.0%)	3 (20.0%)
神経	3 (18.8%)	0 (-)
浮動性めまい	2 (12.5%)	0 (-)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

9) 海外第 I 相試験【試験番号 A0661114、公表論文なし、実施期間: 20■年 ■月～20■年 ■月】

健康成人を対象（目標症例数 92 例）に、本剤 2g を空腹時又は食後に単回経口投与した際に、標準的な食事（朝食はタンパク質 56 kcal、炭水化物 316 kcal 及び脂肪 207kcal、一日の摂取量は 2,800 kcal を超えない）が薬物動態に与える影響を評価する目的で、非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

本試験には 92 例が組み入れられ、うち 88 例は空腹時及び食後投与のいずれも投与され、2 例は空腹時投与のみ、2 例は食後投与のみ投与された。3 例（空腹時投与後：2 例、食後投与後：1 例）が治験実施計画書に違反したことから治験が中止され、さらに 1 例が本剤 2g を食後投与後、被験者の意思により治験参加が中止された。

有害事象は、空腹時投与群では 28.9% (26/90 例) に 41 件、食後投与群では 48.9% (44/90 例) に 79 件が認められた。副作用は、空腹時投与群では 26.7% (24/90 例) に 34 件、食後投与群では 44.4% (40/90 例) に 65 件とされた。

いずれかの投与群で 10% 以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	本剤 2g	
	空腹時投与群 (90 例)	食後投与群 (90 例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	26 (28.9%)	44 (48.9%)
消化管	6 (6.7%)	24 (26.7%)
悪心	3 (3.3%)	13 (14.4%)
全身	21 (23.3%)	28 (31.1%)
腹痛	16 (17.8%)	21 (23.3%)
神経	4 (4.4%)	9 (10.0%)
浮動性めまい	4 (4.4%)	9 (10.0%)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

10) 海外第 I 相試験【試験番号 A0661112、公表論文: Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(1): 103-109、実施期間: 20■年 ■月～20■年 ■月】

健康成人を対象（目標症例数：各群 12 例、計 24 例）に、本剤 2g の単回経口投与と、海外 IR 錠 500mg QD、3 日間反復投与した際の薬物動態及び安全性を比較する目的で、非盲検無作為化並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

本試験には 24 例が組み入れられ、全例が治験を完了した。

安全性について、有害事象は、本剤群では 33.3% (4/12 例) に 8 件、海外 IR 錠群では 58.3% (7/12 例) に 9 件が認められた。うち、副作用は、本剤群では 33.3% (4/12 例) に 7 件とされた。また、海外 IR 錠群では 58.3% (7/12 例) に 9 件とされた。

いずれかの投与群で10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	本剤群 (12例)	海外 IR 錠群 (12例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	4(33.3%)	7(58.3%)
消化管	3(25.0%)	4(33.3%)
下痢	3(25.0%)	0(-)
悪心	0(-)	3(25.0%)
全身	2(16.7%)	4(33.3%)
腹痛	1(8.3%)	2(16.7%)
頭痛	1(8.3%)	2(16.7%)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

11) 海外第I相試験【試験番号 A0661115、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

健康成人を対象（目標症例数40例）に、本剤2gの薬物動態、安全性及び忍容性に対する消化性潰瘍治療剤*® [Regular Strength；20mLに水酸化マグネシウム800mg、乾燥水酸化アルミニウムゲル800mg(水酸化アルミニウム612mg相当)及びシメチコン80mgが含まれる]の影響を検討する目的で、非盲検無作為化2期クロスオーバー試験が海外1施設で実施された。

本試験には39例が組み入れられ、全例が治験を完了した。

安全性について、有害事象は、本剤単独投与群では43.6%（17/39例）に24件、消化性潰瘍治療剤*®併用投与群では35.9%（14/39例）に28件が認められた。副作用は、本剤群では41.0%（16/39例）に21件、消化性潰瘍治療剤*®併用投与群では33.3%（13/39例）に20件とされた。

いずれかの投与群で10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	本剤群 (39例)	本剤+ 消化性潰瘍治療剤*®併用投与群 (39例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	17(43.6%)	14(35.9%)
全身	11(28.2%)	7(17.9%)
腹痛	9(23.1%)	4(10.3%)
消化管	7(17.9%)	10(25.6%)
下痢	6(15.4%)	7(17.9%)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認められなかった。

<参考資料>

1) 海外第I相試験【試験番号 A0661090、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

健康成人を対象（目標症例数16例）に、研究用AZMマイクロスフェア徐放性製剤（添加物B*添加）2gを空腹時経口単回投与した場合とAZM IR分包製剤2gを空腹時経口単回投与した場合の薬物動態及び忍容性を比較する目的で、非盲検無作為化2剤2期クロスオーバー試験が、海外1施設で実施された。

本試験には16例が組み入れられ、全例が治験を完了した。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

安全性については、有害事象は、AZMマイクロスフェア徐放性製剤群では56.3%（9/16例）に16件、AZM IR分包製剤群では68.8%（11/16例）に21件が認められた。副作用は、AZMマイクロスフェア徐放性製剤群では50.0%（8/16例）に14件、AZM IR分包製剤群では68.8%（11/16例）に20件とされた。

いずれかの投与群で10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	AZMマイクロスフェア 徐放性製剤投与群 (16例)	AZM IR分包製剤群 (16例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	9(56.3%)	11(68.8%)
消化管	5(31.3%)	9(56.3%)
下痢	3(18.8%)	3(18.8%)
悪心	3(18.8%)	8(50.0%)
全身	8(50.0%)	5(31.3%)
腹痛	7(43.8%)	5(31.3%)
頭痛	2(12.5%)	1(6.3%)
神経	0(-)	2(12.5%)
浮動性めまい	0(-)	2(12.5%)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認めなかった。

2) 海外第I相試験【試験番号 A0661054、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

健康成人を対象（目標症例数：各群100例、計300例）に、AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）2g又はAZM単回投与製剤（添加物B*無添加）3gとAZM IR錠2gの単回投与時との忍容性を比較検討する目的で、観察者盲検無作為化並行群間比較試験が、海外4施設で実施された。

本試験には359例[AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）2g群120例、AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）3g群120例、AZM IR錠群119例]が組み入れられ、AZM IR錠群の1例を除く358例が治験を完了した。

安全性について、有害事象は、AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）2g群では77.5%（93/120例）に182件、AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）3g群では88.3%（106/120例）に230件、AZM IR錠群では79.8%（95/119例）に188件に認められた。副作用は、AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）2g群では76.7%（92/120例）174件、AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）3g群では87.5%（105/120例）225件、AZM IR錠群では78.2%（93/119例）180件とされた。なお、AZM単回投与製剤（添加物B*無添加）2g群1例に認められた筋痙攣（因果関係不明）はデータベースに含まれたが、件数として集計されなかった。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

いずれかの投与群で10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	AZM 単回投与製剤 (添加物 B*無添加) 2g 群 (120 例)	AZM 単回投与製剤 (添加物 B*無添加) 3g 群 (120 例)	AZM IR 錠 2g 群 (119 例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	93 (77.5%)	106 (88.3%)	95 (79.8%)
消化管	67 (55.8%)	91 (75.8%)	71 (59.7%)
下痢	44 (36.7%)	59 (49.2%)	39 (32.8%)
悪心	28 (23.3%)	51 (42.5%)	30 (25.2%)
全身	56 (46.7%)	66 (55.0%)	59 (49.6%)
腹痛	50 (41.7%)	61 (50.8%)	52 (43.7%)
頭痛	8 (6.7%)	13 (10.8%)	10 (8.4%)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認めなかった。

3) 海外第 I 相試験【試験番号 A0661058、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

健康成人を対象（目標症例数 28 例）に、AZM 単回投与製剤 3g（AZM 二水和物の非コーティングマトリックス・マイクロスフェア及び徐放性緩衝液を含有する研究用製剤）単回投与での空腹時及び食後における薬物動態、忍容性に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討する目的で、非盲検無作為化 2 期クロスオーバー試験が、海外 1 施設で実施された。

本試験には28例が組み入れられ、うちAZM単回投与製剤の初回投与後に有害事象により治験を中止した2例（空腹時投与群及び食後投与群各1例）を除く26例が治験を完了した。

安全性については、有害事象は、空腹時投与群では 96.3% (26/27 例) に 69 件、食後投与群では 96.3% (26/27 例) に 89 件が認められた。うち、副作用は、空腹時投与群では 92.6% (25/27 例) 56 件、食後投与群では 85.2% (23/27 例) 72 件とされた。

いずれかの投与群で 10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	AZM 単回投与製剤 3g	
	空腹時投与群 (27 例)	食後投与群 (27 例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	26 (96.3%)	26 (96.3%)
消化管	22 (81.5%)	24 (88.9%)
下痢	18 (66.7%)	19 (70.4%)
消化不良	2 (7.4%)	3 (11.1%)
鼓腸	0 (-)	3 (11.1%)
悪心	11 (40.7%)	19 (70.4%)
嘔吐	1 (3.7%)	6 (22.2%)
全身	14 (51.9%)	12 (44.4%)
腹痛	9 (33.3%)	8 (29.6%)
頭痛	9 (33.3%)	6 (22.2%)
神経	6 (22.2%)	8 (29.6%)
浮動性めまい	4 (14.8%)	5 (18.5%)
傾眠	4 (14.8%)	4 (14.8%)

本試験において死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、1 例（34 歳女性）1 件（第 15 日目の 2 回目の投与後に認められ

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

た（妊娠））に認められた。被験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は2例2件（膿炎、尿路障害）に認められ、うち、膿炎は被験薬との因果関係は否定されなかった。

4) 海外第I相試験【試験番号 A0661086、公表論文なし、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

健康成人を対象（目標症例数：各群100例、計300例）に、AZM 単回投与製剤（添加物B*無添加）2g、本剤2g単回投与とAZM IR分包製剤2gとの忍容性を比較検討する目的で、観察者盲検無作為化並行群間単回投与試験が、海外4施設で実施された。

本試験には320例が組み入れられ、全例が治験を完了した。

安全性について、有害事象は、AZM 単回投与製剤（添加物B*無添加）群では70.8%（75/106例）に124件、本剤群64.2%（68/106例）に123件、AZM IR分包製剤群では81.5%（88/108例）に190件が認められた。うち、副作用は、AZM 単回投与製剤（添加物B*無添加）群では68.9%（73/106例）120件、本剤群では62.3%（66/106例）109件、AZM IR分包製剤群の81.5%（88/108例）187件とされた。

いずれかの投与群で10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象(器官分類、基本語) COSTART	AZM 単回投与製剤 (添加物B*無添加)群 (106例)	本剤群 (106例)	AZM IR 分包製剤群 (108例)
	発現例数(発現割合)	発現例数(発現割合)	発現例数(発現割合)
有害事象(全体)	75 (70.8%)	68 (64.2%)	88 (81.5%)
全身			
腹痛	40 (37.7%)	38 (35.8%)	35 (32.4%)
頭痛	8 (7.5%)	13 (12.3%)	6 (5.6%)
消化管			
下痢	25 (23.6%)	19 (17.9%)	30 (27.8%)
恶心	18 (17.0%)	18 (17.0%)	59 (54.6%)
嘔吐	4 (3.8%)	4 (3.8%)	28 (25.9%)

死亡、重篤な有害事象、中止に至った有害事象は認めなかった。

5) 海外第II相試験【試験番号 A0661142、公表論文: Int J Antimicrob Agents 2008;31:561-566、実施期間: 2005年■月～2006年■月】

急性鼻副鼻腔炎と診断され、症状が7日以上28日未満継続する成人急性鼻副鼻腔炎患者を対象（目標症例数：計30例）に、本剤2gの単回経口投与及び海外IR錠500mg QD、3日間反復投与した際の上顎洞吸引液及び血清中のAZMの薬物動態を検討する目的で、2剤2期多施設共同非盲検無作為化試験が海外3施設で実施された。

本試験には、9例が組み入れられ、全例が治験を完了した。

有効性について、臨床効果及び細菌学的効果は、第6来院日（第5日目）及び両製剤の治験薬投与開始後7～14日目の有効性評価（Test of Cure: TOC）のための来院日（本剤投与では第8～15日目、海外IR錠投与では第10～17日目）に評価することとされた。また、臨床効果（治癒・無効）は、TOC来院時又は早期に治験を中止した被験者を対象に治験責任医師によって評価された。細菌学的効果は、第1コホートの第1～5日目及び第2コホートの第1～3日目に採取された上顎洞吸引検体が評価された。

主な臨床効果の要約は下表の通りであった。なお、細菌学的効果（菌消失率）は、ベ

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

ースライン時又は第1～5日目に病原菌は検出されなかつたため、細菌学的効果は評価できなかつた。

臨床効果の要約

	本剤群 (5例)	海外IR錠群 (4例)
第5日目の被験者数	4例*	4例
治癒	3例	4例
無効	1例	0例
TOC来院時の被験者数	5例	4例
治癒	5例	4例

*：1例が第5日に来院しなかつた。

安全性について、有害事象は、本剤群では60.0%（3/5例）に11件、海外IR錠群では100.0%（4/4例）に11件が認められた。副作用は、本剤群では40.0%（2/5例）に3件（上腹部痛、鼓腸、蕁麻疹）、海外IR錠群では25.0%（1/4例）に1件（下痢）が認められた。複数の症例に認められた有害事象は、本剤群では副鼻腔炎に伴う頭痛40.0%（2/5例）、副鼻腔障害40.0%（2/5例）、海外IR錠群では顔面痛及び頭痛とともに50.0%（2/4例）であった。

死亡、重篤な有害事象、中止に至つた有害事象は認めなかつた。

6) 海外第II相試験【試験番号 A0661145、公表論文：Antimicrob Chemother 2008; 61: 884-891、実施期間：20■年■月～20■年■月】

肺切除のために開胸手術を要する肺癌入院患者を対象（目標症例数64例）に、本剤2g又は海外IR錠500mgを単回経口投与した際の肺組織及び気管支洗浄液中におけるAZMの薬物動態を比較検討する目的で、非盲検無作為化試験が、海外1施設で実施された。

本試験には、66例が組み入れられ、治験薬投与に起因しない理由（治験薬との因果関係を否定された有害事象及び組み入れ基準を満たさない）により治験を中止した2例を除いた64例が治験を完了した。

安全性について、有害事象は本剤群では59.4%（19/32例）に41件、海外IR錠群では61.8%（21/34例）に35件が認められた。うち、副作用は、本剤群では9.4%（3/32例）に5件（下痢2件、恶心3件）が認められ、海外IR錠群では、認められなかつた。

いずれかの投与群で10%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） MedDRA ver.8.1	本剤群 (32例)	海外IR錠群 (34例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	19（59.4%）	21（61.8%）
全身障害及び投与局所様態	5（15.6%）	10（29.4%）
発熱	4（12.5%）	10（29.4%）
呼吸器、胸部及び縦隔障害	9（28.1%）	4（11.8%）
気管支分泌増加	4（12.5%）	1（2.9%）
血管障害	5（15.6%）	5（14.7%）
低血圧	3（9.4%）	4（11.8%）

死亡は認められなかつた。

重篤な有害事象は9例13件（本剤群で気胸4件、呼吸停止1件、海外IR錠群で呼吸

停止 2 件、発熱、術後創感染、気管支瘻、心筋梗塞、出血、皮下血腫各 1 件) 認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は海外 IR 錠群の 1 例 1 件 (心筋梗塞) に認められた。

7) 成人市中肺炎(軽症から中等症)を対象とした海外第Ⅲ相試験【試験番号 A0661075、

公表論文 : Chest. 2005; 128 (4): 2230-2237、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

軽症から中等症の成人市中肺炎患者を対象 (目標症例数: 各群252例、計504例) に、本剤2gの経口単回投与が、CAM徐放性製剤 [以下、CAM ER (Extended Release) 剤] 1g QD、7日間経口投与に対して、臨床的に非劣性であることを検証する目的で、国際共同二重盲検無作為化比較試験が海外61施設で実施された。

本試験には、喀痰を伴う咳嗽に加えて、ラ音及び/又は肺硬変の徵候、呼吸困難又は頻呼吸、体温上昇、末梢白血球数増加 (10000/mm³を超える) 又は幼若好中球増加 (15%を超える) のうち2つ以上の徵候又は症状が認められ、胸部レントゲン所見により新たな浸潤影又は肺硬変が認められ、また、改良型Fineリスクスコア (N Engl J Med. 1997; 336:243-50) が70以下 (Fine Class I及びII) で、肺炎と診断された16歳以上の成人外来患者501例が組み入れられ、治験薬投与前に治験を中止した2例を除く499例に治験薬が投与され、安全性評価対象集団とされた。うち、411例 (82.4%) がCPPS (実薬及びプラセボを含む治験薬を6日間以上投与され、成人市中肺炎の起因菌に有効と考えられる抗菌薬の併用がなく、適切な来院期間内に評価が実施された被験者を臨床評価上適格な集団) とされ、主要評価項目の有効性評価対象集団とされた。

有効性について、有効性評価 [以下、TOC (Test of Cure)] のための来院 (第14～21日目) 時の治験依頼者判定による臨床効果 (有効率) が主要評価項目とされた。各群の有効率は、本剤群92.6% (187/202例) 、CAM ER剤群94.7% (198/209例) であり、本剤群とCAM ER剤群の有効率の差 [95%信頼区間] は、-2.2% [-6.9%、2.6%] となり、事前に設定された非劣性マージン-10%を有効率の差の95%信頼区間の下限が上回ったため、CAM ER剤に対する本剤の非劣性が検証された。

なお、本剤群の1/176例及びCAM ER剤群の5/177例が長期フォローアップ (Long-Term Follow Up : LTFU) 来院 (第28～35日目) 時に治験依頼者によって再発と判定された。

また、副次評価項目である細菌学的効果 (菌消失率) は、本剤群91.8% (123/134株) 、CAM ER剤群90.5% (153/169株) で、菌消失率の差 [95%信頼区間] は1.3% [-5.2%、7.7%] であった。

安全性について、有害事象は、本剤群では47.0% (116/247例) に226件、CAM ER剤群では48.8% (123/252例) に266件が認められ、うち、副作用は、本剤群では26.3% (65/247例) に92件、CAM ER剤群では24.6% (62/252例) に87件が認められた。

いずれかの投与群で 3%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	本剤群 (247 例)	CAM ER 剤群 (252 例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象発（全体）	116 (47.0%)	123 (48.8%)
全身	39 (15.8%)	44 (17.5%)
腹痛	11 (4.5%)	5 (2.0%)
頭痛	11 (4.5%)	11 (4.4%)
消化管	54 (21.9%)	46 (18.3%)
下痢	29 (11.7%)	19 (7.5%)
恶心	10 (4.0%)	10 (4.0%)
嘔吐	6 (2.4%)	9 (3.6%)
呼吸器	51 (20.6%)	55 (21.8%)
喘息	7 (2.8%)	12 (4.8%)
咳嗽増加	6 (2.4%)	8 (3.2%)
呼吸障害	12 (4.9%)	13 (5.2%)
気道感染	6 (2.4%)	8 (3.2%)
鼻炎	4 (1.6%)	8 (3.2%)
特殊感覚器	11 (4.5%)	12 (4.8%)
味覚倒錯	3 (1.2%)	9 (3.6%)

本治験では 4 例の死亡（いずれも CAM ER 群）が認められた。死因は各心停止/多臓器不全/ニューモシスティス肺炎/HIV、大動脈弁の心内膜炎/出血、敗血症性ショック、及び急性心不全であったが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、治験薬の最終投与後35日以内では、本剤群では3.2% (8/247例) に8件（急性呼吸器症候群（医師報告用語は「肺炎の悪化」）、低血圧、肺炎の悪化、熱性症候群、肺小細胞癌、気管支痙攣、市中肺炎の進行、急性十二指腸潰瘍）、CAM ER 剤群では4.0% (10/252例) に23件（心停止/多臓器不全/左気胸/右気胸/肺炎/ニューモシスティス肺炎/HIV、うっ血性心不全、バレー熱、大動脈弁の心内膜炎/出血、肺炎の悪化/呼吸不全ARDS/急性腎機能不全/ショック、重度の喘息発作、COPD増悪/腰痛悪化/直腸出血/敗血症性ショック、腎不全、急性心不全、糖尿病性ケトアシドーシス）認められ、治験薬の最終投与後36日以降には、本剤群の1例（転移性肺癌）に認められた。

中止に至った有害事象は、本剤群では3.6% (9/247例) に16件（肺炎（肺炎の悪化）2 件、低血圧/肺炎、悪寒/呼吸障害/喀痰増加、呼吸障害（副鼻腔うっ血）/副鼻腔炎、喀血/肺炎、恶心/嘔吐/咳嗽増加、細菌感染、癌）、CAM ER 剤群では3.2% (8/252例) に11件（気道感染、咽頭炎、肺炎、心内膜炎、肺炎/呼吸窮迫症候群/腎機能異常/ショック、細菌感染、急性腎不全、心不全）であった。

8) 成人急性細菌性鼻副鼻腔炎を対象とした海外第Ⅲ相試験【試験番号 A0661078、公表論文:Otolaryngol Head Neck Surg. 2005; 133 (2): 194-200.、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

成人単純性急性細菌性鼻副鼻腔炎患者を対象（目標症例数：各群 252 例、計 504 例）に、本剤 2g の経口単回投与が、LVFX 500mg QD、10 日間経口投与に対して、臨床的に非劣性であることを検証する目的で、国際共同二重盲検無作為化比較試験が、海外 63 施設で実施された。

本試験には、541 例が組み入れられ、治験薬が投与されなかった 3 例を除く 538 例に治験薬が投与され、安全性評価対象集団とされた。うち、507 例（本剤群 256 例、LVFX

群 251 例) が CPPS (実薬及びプラセボを含む治験薬を 8 日間以上投与され、副鼻腔炎起因菌に有効と考えられる抗菌薬の全身投与による併用がなく、適切な来院期間内に評価された被験者集団) とされ、主要評価項目の有効性評価対象集団とされた。データベース固定後に、治験実施施設 1 カ所で本剤群に無作為に割付けられていた 1 例が、実際は本剤のプラセボを投与されていたことが明らかとなつたが、本被験者のデータはすべての解析に用いられ、本被験者が無作為割付けされた本剤群として示されている。この誤投与は、統計学的観点から本治験の結論に影響を与えるものではないと申請者は判断している。

有効性について、CPPS における TOC 来院時（第 17～24 日目）の治験依頼者判定による臨床効果（有効率）が主要評価項目とされた。臨床効果（有効率）は、本剤群 94.5% (242/256 例)、LVFX 群 92.8% (233/251 例) であり、本剤群と LVFX 群の有効率の差 [95%信頼区間] は、1.7% [-2.5%, 5.9%] となり、事前に設定された非劣性マージン-10% を有効率の差の 95%信頼区間の下限が上回ったため、LVFX に対する本剤の非劣性が検証された。

また、副次評価項目である細菌学的效果（菌消失率）は、本剤群 98.2% (112/114 株)、LVFX 群 93.0% (120/129 株) で、本剤群と LVFX 群の菌消失率の差 [95%信頼区間] は 5.2% [-2.1%, 15.4%] であった。

安全性について、有害事象は、本剤群では 35.6% (96/270 例) に 147 件、LVFX 群では 31.3% (84/268 例) に 133 件が認められた。副作用は、本剤群では 23.2% (63/270 例) に 82 件、LVFX 群では 15.3% (41/268 例) に 56 件が認められた。

いずれかの投与群で 3%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	本剤群 (270 例)	LVFX 群 (268 例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	96 (35.6%)	84 (31.3%)
全身	33 (12.2%)	31 (11.6%)
腹痛	9 (3.3%)	2 (0.7%)
頭痛	8 (3.0%)	11 (4.1%)
消化管	49 (18.1%)	30 (11.2%)
下痢	28 (10.4%)	5 (1.9%)
悪心	12 (4.4%)	10 (3.7%)
呼吸器	26 (9.6%)	25 (9.3%)
鼻炎	8 (3.0%)	6 (2.2%)

本治験では死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 2 例 [本剤群 1 例（脳卒中）、LVFX 群 1 例（副鼻腔炎の悪化）] に認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤群 5 例に 5 件（副鼻腔炎 2 件、疼痛、腹痛、気道感染各 1 件）、LVFX 群 3 例に 3 件（発疹、副鼻腔炎、アレルギー反応）認められた。

9) 慢性気管支炎の急性増悪を対象とした海外第Ⅲ相試験【試験番号 A0661102、公表論文: Infect Dis Clin Pract 2005; 13: 1-7、実施期間: 20■年■月～20■年■月】

成人慢性気管支炎急性増悪を対象（目標症例数：各群 201 例、計 402 例）に、本剤 2g の経口単回投与が、LVFX500mg QD、7 日間経口投与に対して臨床的に非劣性であることを検証する目的で、国際共同二重盲検無作為化比較試験が、海外 63 施設で実施さ

れた。

本試験には、551例が組み入れられ、うち、治験薬を投与された542例が安全性評価対象集団とされ、うち500例が治験を完了した。うち、438例がCPPS（実薬及びプラセボを含む治験薬が6日間以上投与され、慢性気管支炎の急性増悪起因菌に有効と考えられる抗菌薬の全身投与による併用がなく、適切な来院期間内に評価された被験者）とされ、主要評価項目の有効性評価対象集団とされた。

有効性について、CPPSにおけるTOC来院時（第14～21日目）の治験依頼者判定による臨床効果（有効率）が主要評価項目とされた。臨床効果（有効率）は、本剤群93.6%（206/220例）、LVFX群92.7%（202/218例）であり、本剤群とLVFX群の有効率の差[95%信頼区間]は1.0%[-3.4%, 5.5%]となり、事前に設定された非劣性マージン-10%を有効率の差の95%信頼区間の下限が上回ったため、LVFXに対する本剤の非劣性が検証された。

また、副次評価項目である細菌学的効果（菌消失率）は、本剤群91.9%（113/123株）、LVFX群94.4%（117/124株）で、本剤群とLVFX群の菌消失率の差[95%信頼区間]は-2.5%[-8.8%, 3.8%]であった。

安全性について、有害事象は、本剤群では42.9%（115/268例）に215件、LVFX群では44.5%（122/274例）に196件が認められた。うち、因果関係の否定できない有害事象は本剤群では24.3%（65/268例）に99件、LVFX群では15.3%（42/274例）に55件が認められた。

いずれかの投与群で3%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	本剤群 (268例)	LVFX群 (274例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	115（42.9%）	122（44.5%）
全身	45（16.8%）	39（14.2%）
腹痛	8（3.0%）	10（3.6%）
頭痛	12（4.5%）	12（4.4%）
消化管	61（22.8%）	31（11.3%）
下痢	36（13.4%）	6（2.2%）
恶心	15（5.6%）	9（3.3%）
呼吸器	44（16.4%）	45（16.4%）
呼吸困難	10（3.7%）	7（2.6%）
呼吸障害	6（2.2%）	10（3.6%）
鼻炎	8（3.0%）	5（1.8%）

本治験ではLVFX群の2例（うつ病の悪化による自殺、急性心筋梗塞）が死亡したが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、治験薬最終投与から35日以内には、本剤群5例、5件（慢性閉塞性肺疾患の急性増悪、うつ血性心不全、気管支狭窄によるCOPD増悪、慢性閉塞性肺疾患の増悪、右下葉の肺炎）、LVFX群11例、12件（慢性気管支炎の急性増悪、喘息、気管支癌の疑い、うつ病の悪化/自殺、慢性閉塞性肺疾患の感染性増悪、気管支炎の悪化、急性心筋梗塞の疑い、肺炎、慢性気管支炎の増悪の再発、肺炎、息切れ）に認められたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。治験薬の最終投与後36日以降には、本剤群1例（下咽頭扁平上皮癌）に認められたが、因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤群4例4件（喘息、副鼻腔炎、顔面浮腫、発疹）、LVFX群9例17件（肺炎2件、気管支炎、気管支炎/心不全の悪化、喘息/喀痰増加、呼吸障

害、腹痛/胃腸障害/筋痛/錯覚、浮動性めまい/そう痒症/蕁麻疹/排尿困難、呼吸困難)であった。

**10) 軽症から中等症の成人市中肺炎を対象とした海外第Ⅲ相試験【試験番号 A0661103、
公表論文：Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49(10): 4035-4041、実施期間: 2003
年4月～2004年4月】**

軽症から中等症の成人市中肺炎を対象（目標症例数：各群 252 例、計 504 例）に、本剤 2g の経口単回投与が、LVFX 500mg QD、7 日間経口投与に対して、臨床的に非劣性であることを検証する目的で、国際共同二重盲検無作為化比較試験が、海外 62 施設で実施された。

本試験には、427 例が組み入れられ、治験薬が投与された 423 例が安全性評価対象集団とされた。うち、370 例が治験を完了した。うち、363 例が CPPS（実薬及びプラセボを含む治験薬を 6 日間以上投与され、成人市中肺炎の起因菌併用がなく、適切な来院期間内に評価が実施された被験者を臨床評価上適格な集団）とされ、有効性評価対象集団とされた。

有効性について、CPPSにおけるTOC来院時（第14～21日目）の治験依頼者判定による臨床効果（有効率）が主要評価項目とされた。有効率は、本剤群 89.7% (156/174 例)、LVFX 群 93.7% (177/189 例) であり、本剤群と LVFX 群の有効率の差 [95%信頼区間] は -4.0% [-9.7%、1.7%] となり、事前に設定された非劣性マージン-10% を有効率の差の 95% 信頼区間の下限が上回ったため、LVFX に対する本剤の非劣性が検証された。

また、副次評価項目である細菌学的効果（菌消失率）は、本剤群 90.7% (97/107 株)、LVFX 群 92.3% (120/130 株) で、本剤群と LVFX 群の菌消失率の差 [95%信頼区間] は -1.7% [-8.8%、5.5%] であった。

安全性について、有害事象は、本剤群では 39.8% (84/211 例) に 151 件、LVFX 群では 30.7% (65/212 例) に 135 件が認められた。うち、副作用は、本剤群では 19.9% (42/211 例) に 99 件、LVFX 群では 12.3% (26/212 例) に 33 件とされた。

いずれかの投与群で 3% 以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語) COSTART	本剤群 (211 例)	LVFX 群 (212 例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	84 (39.8%)	65 (30.7%)
全身	28 (13.3%)	25 (11.8%)
頭痛	7 (3.3%)	10 (4.7%)
消化管	43 (20.4%)	20 (9.4%)
下痢	29 (13.7%)	11 (5.2%)

本治験では各群に 1 例の死亡（本剤群：心不全、LVFX 群：心肺停止/呼吸停止）が、また、治験終了後に LVFX 群の 1 例（治療抵抗性肺出血/呼吸不全/多発性肺膿瘍）の死亡が認められた。いずれも被験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群の 3.8% (8/211 例) に 8 件（重度の非虚血性心筋症、心不全、心房細動、ネフローゼ症候群増悪、胸痛、市中肺炎の悪化、肺炎増悪、進行性左胸水（肺延隨判）、LVFX 群の 2.8% (6/212 例) に 17 件（肺癌、肺炎像悪、肺炎増悪/多発性心室性期外収縮、無反応性肺炎/心肺停止、肺炎隨判性乾性胸膜炎/滲出性胸膜炎、気管支胸膜瘻/治療抵抗性肺出血/呼吸不全/肺炎増悪/息切れ増悪/多発性肺膿瘍/右腋窩

深部静脈血栓症/血液量増加症/気胸）とされたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤群の 1.4% (3/211 例) に 7 件（悪寒/発熱/過換気/咽頭炎/呼吸障害、肺炎、胸水）、LVFX 群の 2.4% (5/212 例) に 10 件（胃腸出血/呼吸困難/肺炎/気胸/呼吸障害、新生物、呼吸障害、肺炎、期外収縮/肺炎）とされたが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。

11) A 群 β 溶血性レンサ球菌による咽頭炎及び扁桃炎を対象とした海外第Ⅲ相試験【試験番号 A0661119、公表論文なし、実施期間: 20[]年[]月～20[]年[]月】

13 歳以上の A 群 β 溶血性レンサ球菌 (GABHS) による咽頭炎及び扁桃炎を対象（目標症例数：各群 201 例、計 402 例）に、本剤 2g の経口単回投与が、海外 IR 錠 500mg QD、3 日間経口投与に対して、細菌学的に非劣性であることを検証する目的で、国際共同二重盲検無作為化比較試験が、海外 52 施設で実施された。

本試験には、598 例が組み入れられ、治験薬を投与された 594 例が安全性評価対象集団とされた。うち、543 例が治験を完了した。また、420 例が細菌学的効果解析対象集団 [以下、BPPS (Bacteriological Per Protocol Set)] (ベースライン又は治験薬投与の 48 時間以内のいずれか早い時点での培養検査で GABHS が陽性であり、実薬及びプラセボを含む治験薬を 2 日間以上投与され、GABHS に有効と考えられる抗菌薬の全身投与による併用がなく、適切な来院期間内に評価された被験者) とされ、有効性の主要評価項目の有効性評価対象集団とされた。

有効性について、BPPS における TOC 来院時（第 24～28 日目）の細菌学的効果（菌消失率：起因菌分離例数における菌消失例数の割合）が主要評価項目とされた。細菌学的効果（菌消失率）は、本剤群 85.4% (175/205 例)、海外 IR 錠群 81.4% (175/215 例) であり、本剤群と海外 IR 錠群の菌消失率の差 [95%信頼区間] は 4.0% [-3.1%、11.1%] となり、事前に設定された非劣性マージン -10% を菌消失率の 95% 信頼区間の下限が上回ったため、海外 IR 錠に対する本剤の非劣性が検証された。

また、副次評価項目である BPPS における TOC 来院時の治験責任医師判定による臨床効果の解析では、有効（治癒）率は、本剤群 99.0% (203/205 例)、海外 IR 錠群 96.7% (208/215 例) で、本剤群と海外 IR 錠群の有効率の差 [95%信頼区間] は 2.3% [-1.7%、8.3%] であった。

安全性について、有害事象は本剤群では 38.9% (115/296 例) に 169 件、海外 IR 錠群では 41.6% (124/298 例) に 178 件が認められた。因果関係の否定できない有害事象は本剤群では 20.3% (60/296 例) に 84 件、海外 IR 錠群では 19.5% (58/298 例) に 73 件が認められた。

いずれかの投与群で 3%以上の症例に発現した有害事象

有害事象（器官分類、基本語） COSTART	本剤群 (296 例)	海外 IR 錠群 (298 例)
	発現例数（発現割合）	発現例数（発現割合）
有害事象（全体）	115 (38.9%)	124 (41.6%)
全身	38 (12.8%)	32 (10.7%)
腹痛	11 (3.7%)	16 (5.4%)
頭痛	10 (3.4%)	8 (2.7%)
消化管	60 (20.3%)	49 (16.4%)
下痢	34 (11.5%)	28 (9.4%)
恶心	14 (4.7%)	6 (2.0%)
嘔吐	9 (3.0%)	7 (2.3%)
呼吸器	27 (9.1%)	42 (14.1%)
咽頭炎	9 (3.0%)	11 (3.7%)
気道感染	9 (3.0%)	14 (4.7%)
鼻炎	7 (2.4%)	9 (3.0%)

本治験では死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群の 1 例（肺塞栓症）に認められたが、被験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、本剤群の 1.0% (3/296 例) に 8 件（嚥下障害/リンパ節症/咽頭炎（医師報告用語として「咽頭・扁桃浸出液の再発」、「咽頭痛の再発」、「咽頭粘膜紅斑の悪化」の 3 件）、咽頭炎 2 件、嚥下障害）、海外 IR 錠群の 1.7% (5/298 例) に 9 件（感染、咽頭炎、嚥下障害/咽頭炎（医師報告用語として「咽頭発赤・浸出液」、「咽頭痛」の 2 件）/発疹、咽頭炎/副鼻腔炎、咽頭炎）であったが、いずれも被験薬との因果関係は否定された。また、治験期間完了後に本剤群の 1 例に咽頭炎が認められたが、被験薬との因果関係は否定された。

＜機構における審査の概略＞

（1）有効性について

機構は、本剤の有効性を主に国内 IR 錠との PK/PD の関係から評価することについて差し支えないものと考え、有効性の評価を行なった。なお、国内第Ⅲ相臨床試験は非対照試験であり、国内 IR 錠の主な副作用（下痢・軟便、好酸球増加、ALT 増加、白血球数減少、AST 増加）や、アレルギー関連有害事象の発現頻度をもとに、これらの事象を 95%の確率で検出するための症例数として、国内第Ⅲ相臨床試験 3 試験(A0661174、A0661175、及び A0661176 試験) 全体で 300 例と設定されていた。したがって、機構は、本剤の有効性を主に国内 IR 錠との PK/PD の関係から評価することとし、国内臨床試験成績については、主に本剤の安全性を評価することとし、有効性については補完的に裏付けるものとして評価を行なうことが妥当と考えた。

1) 本剤の有効性について

AZM の治療効果を予測するために最も相関する PK/PD パラメータは、AUC/MIC、 C_{max}/MIC であり (J Antimicrob Chemother. 2005; 56: 365-371)、本剤単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ は国内 IR 錠 500mg QD、3 日間投与と同程度であり、 C_{max} で約 2 倍、 AUC_{0-24} で約 3 倍高い (II.4. (ii) (1) 1) 健康成人における薬物動態試験の項、参照) ことを踏まえると、国内 IR 錠の有する効能・効果（適応症、適応菌種）においては、本剤の有効性は

国内IR錠と同程度以上と考えられる。

以上の機構の有効性の判断については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 国内臨床試験について

今般の申請に際し実施された臨床試験のうち、A0661175 試験及び A0661176 試験において、有効性の判定に際して第三者機関を設定されていない点に関して、申請者は以下のように説明した。A0661175 試験では、各疾患の臨床効果の有効条件は、定量的に評価できる項目が中心となっており、客観性が高く、治験開始時には、治験実施医療機関ごとに説明会を開催する等、治験責任医師間の判断に差異が出ないように実施した。A0661176 試験では、各症例の評価観察項目の経時的な変化を基に判定しているため、仮に治験責任医師間で個々の評価観察項目の判定について若干の差異が生じた場合でも、症例毎に一人の治験責任医師あるいは分担医師が試験期間を通じて評価しているため、臨床効果判定に影響を与えることはない。

機構は、以下のように考える。A0661175 試験については、概ね受け入れ可能と考えるが、A0661176 試験については、有効性の判定に際して、第三者機関を設定されておらず、評価観察項目およびスコアの判定基準に関しても、評価の客観性に乏しく、評価者間で評価のばらつきが存在している可能性が否定できず、有効性についての評価は不可能と考える。しかしながら、前述の通り本剤の有効性は PK/PD の観点から評価可能であると判断したため、本試験結果が本剤の薬効評価に与える影響は無いと判断した。

3) 国内臨床試験における有効性について

国内第Ⅲ相試験 3 試験のうち A0661176 試験を除く 2 試験の主要評価項目の結果については、いずれの解析対象集団においても、臨床効果に同様の傾向が認められており、国内第Ⅲ相臨床試験で対象とされた疾患（軽症又は中等症と判定された、市中肺炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染）に対する本剤の有効性が期待できることを機構は確認した。

また、細菌学的効果の点からも、本剤の有効性は期待できることを確認した。

被験者別細菌学的効果< A0661174 試験、BPPS >

	症例数	消失	推定消失	存続	菌交代	判定不能	菌消失率 (%) *	菌消失率 (%) **
day4	75	30 (40.0%)	15 (20.0%)	7 (9.3%)	0	23 (30.7%)	86.5 [74.2、 94.4]	60.0
day8	73	20 (27.4%)	27 (37.0%)	5 (6.8%)	0	21 (28.8%)	90.4 [79.0、 96.8]	64.4
day15	72	14 (19.4%)	33 (45.8%)	4 (5.6%)	0	21 (29.2%)	92.2 [81.1、 97.8]	65.2
day29	37	6 (16.2%)	22 (59.5%)	0	0	9 (24.3%)	100.0 [87.7、 100.0]	75.7

* : (「消失」、「推定消失」及び「菌交代」と判定された症例数/欠測及び「判定不能」を除く評価対象例数) ×100、

** : (「消失」、「推定消失」及び「菌交代」と判定された症例数/全評価対象例数) ×100

被験者別細菌学的効果< A0661175 試験、BPPS >

	症例数	消失	推定消失	存続	菌交代	判定不能	菌消失率(%) [95%CI]) *	菌消失率(%) **
day4	25	8 (32.0%)	7 (28.0%)	4 (16.0%)	0	6 (24.0%)	78.9 [54.4、93.9]	60.0
day8	25	4 (16.0%)	12 (48.0%)	3 (12.0%)	0	6 (24.0%)	84.2 [60.4、96.6]	64.0
day15	23	4 (17.4%)	13 (56.5%)	0	0	6 (26.1%)	100 [80.5、100.0]	73.9
day29	15	2 (13.3%)	10 (66.7%)	0	0	3 (20.0%)	100 [73.5、100.0]	80.0

* : (「消失」、「推定消失」及び「菌交代」と判定された症例数/欠測及び「判定不能」を除く評価対象例数) ×100

** : (「消失」、「推定消失」及び「菌交代」と判定された症例数/全評価対象例数) ×100

以上から、臨床試験で対象とされた疾患においては、PK/PD で示唆された有効性が裏付けられているものと機構は判断した。ただし、今般実施した臨床試験で対象とされていない疾患については、製造販売後において、情報を収集し、医療現場への情報提供を適切に行なう必要があると考える ((6) 製造販売後の検討事項の項、参照)。

(2) 安全性について

1) 国内 IR錠との差異について

機構は、本剤は、国内 IR錠に比べて投与 1日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} が高くなる (II.4. (ii) (1) 1) 健康成人男性における薬物動態試験の項、参照) ことから、本剤の安全性、特に副作用発現リスクの増加については、慎重に評価する必要があると考える。また、機構は、国内 IR錠に比べて、本剤の副作用発現リスク（重篤度、発現頻度）が上昇する、又は副作用発現時期が異なる可能性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

C_{max} が高値を示す場合の安全性については、国内では、クラミジアによる性感染症に対する国内 IR錠 1000mg 単回投与、海外では、AZM IR 分包製剤 2g 単回投与及び注射剤 500mg、1 日 1 回投与における情報が集積されている。したがって、本剤の臨床試験における対象疾患（呼吸器感染症）とは異なるが、クラミジアによる性感染症の効能・効果追加にかかる一部変更承認申請時に実施した臨床試験の結果を用いて、本剤を単回投与した場合と、国内 IR錠 500mg QD、3 日間投与又は国内 IR錠 1000mg を単回投与した場合で、有害事象の発現率、重症度及び発現時期を比較した。全体的な有害事象の発現率は、国内 IR錠 500mg 群及び国内 IR錠 1000mg 群と比較して、本剤群で高かった [本剤群 65.8% (208/316 例)、国内 IR錠 500mg 群 48.4% (31/64 例)、国内 IR錠 1000mg 群 53.5% (68/127 例)]。本剤群で発現率が高かった有害事象は下痢及び頭痛であったが、重度の有害事象は認められなかった。その他、主な有害事象の発現率及び重症度については、本剤群と国内 IR錠群で大きな差は認められなかったことから、本剤において有害事象の発現率や重症度が高くなる傾向はないと考える。

主な有害事象

国内第Ⅲ相試験（A0661174、A0661175、A0661176 試験）併合及び性感染症の効能・効果追加承認申請時

MedDRA (ver 10.0) 器官分類、基本語		J-ART 器官分類、基本語	
有害事象	本剤* (316 例)	有害事象	国内 IR錠 500mg** (64 例)
	発現例数 (発現割合)		発現例数 (発現割合)
有害事象 (全体)	208 (65.8%)	有害事象 (全体)	31 (48.4%)
胃腸障害	145 (45.9%)	消化管	22 (34.4%)
腹部膨満	9 (2.8%)	腹部膨満	1 (1.6%)
腹痛	14 (4.4%)	腹痛	5 (7.8%)
上腹部痛	5 (1.6%)	下痢	13 (20.3%)
下痢	117 (37%)	嘔気	6 (9.4%)
悪心	13 (4.1%)	軟便	3 (4.7%)
感染症及び寄生虫症	45 (14.2%)	嘔吐	0 (-)
インフルエンザ	5 (1.6%)	肝臓・胆管系	3 (4.7%)
鼻咽頭炎	14 (4.4%)	血清 GPT 上昇	2 (3.1%)
肺炎	6 (1.9%)	筋・骨格系	0 (-)
臨床検査	21 (6.6%)	関節痛	0 (-)
ALT (GPT) 増加	11 (3.5%)	その他の有害事象	2 (3.1%)
AST (GOT) 増加	6 (1.9%)	事故による外傷	2 (3.1%)
好酸球数増加	5 (1.6%)	精神	1 (1.6%)
γ-GTP 増加	5 (1.6%)	傾眠	1 (1.6%)
血小板数増加	4 (1.3%)	生殖器***	3 (4.7%)
筋骨格系及び結合組織障害	9 (2.8%)	腫炎	2 (6.5%)
背部痛	5 (1.6%)	呼吸器系	7 (10.9%)
神経系障害	22 (7%)	上気道感染	5 (7.8%)
頭痛	14 (4.4%)	皮膚・皮膚付属器	1 (1.6%)
		湿疹	0 (-)
		発疹	0 (-)
		泌尿器系	3 (4.7%)
		排尿困難	1 (1.6%)
		血尿	1 (1.6%)
		排尿障害	0 (-)
		排尿頻回	0 (-)
			13 (10.2%)

*：各基本語において 1%以上に認められた事象。最終来院時までのデータを含む。

**：いずれかの群で 2 例以上に認められた事象。治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

***：発現率を求める際の分母は、性別が考慮された。

また、有害事象の初回発現時期について本剤単回投与（国内第Ⅲ相試験 3 試験併合データ）と国内 IR錠 500mg QD、3 日間投与（性感染症の効能・効果追加にかかる一部変更承認申請時に実施した臨床試験の結果）を比較した結果、大きく異なることはないと考える。

因果関係を問わない有害事象の初回発現時期^{a)}

投与群		発現時期（日） ^{b)}								発現例数 (合計)
		1	2	3	4~7	8~14	15~21	22~28	≥29	
本剤 ^{c)} (316例)	n	114	27	11	18	16	7	12	3	208
	発現割合*	(36.1)	(8.5)	(3.5)	(5.7)	(5.1)	(2.2)	(3.8)	(0.9)	(65.8)
AZM IR錠 500mg ^{d)} (64例)	n	12	7	4	1	2	2	3	0	31
	発現割合*	(18.8)	(10.9)	(6.3)	(1.6)	(3.1)	(3.1)	(4.7)	(0)	(48.4)

n：その発現日における有害事象発現例数、*：n / 評価対象例数×100 (%)

a) 各被験者に最初に発現した有害事象の発現日を集計した。b) 投与開始日を第1日とする。

c) 国内第Ⅲ相試験3試験併合データ（MedDRA ver.10.0）。最終来院日までのデータを含む。

d) 性感染症の効能・効果追加承認申請時に実施した臨床試験の結果（J-ART）。治験薬の最終投与後35日までのデータを含む。

また、A型β溶血性レンサ球菌による咽頭炎及び扁桃炎を対象に、本剤2g単回投与と、海外IR錠500mgQD、3日間経口投与を比較したA0661119試験においても、両群間で大きな差は認めなかった。

因果関係を問わない有害事象の発現時期^{a), b)} < A0661119 試験 >

投与群		発現時期（日） ^{c)}								発現例数 (合計)
		1	2	3	4~7	8~14	15~21	22~28	≥29	
本剤 (296例)	n/N	48/296	17/296	8/296	4/296	10/293	20/293	15/293	19/288	115/296
	発現割合*	(16.2)	(5.7)	(2.7)	(1.4)	(3.4)	(6.8)	(5.1)	(6.6)	(38.9)
AZM IR錠 500mg (298例)	n/N	36/298	17/298	14/297	16/296	12/293	15/292	24/290	22/287	124/298
	発現割合*	(12.1)	(5.7)	(4.7)	(5.4)	(4.1)	(5.1)	(8.3)	(7.7)	(41.6)

n：その発現日における有害事象発現例数、N：その発現日における評価例数、*：n/N×100 (%)

a) 治験薬の最終投与後35日までのデータを含む。b) 各被験者における有害事象の発現日を集計した。

c) 投与開始日を第1日とする。

機構は、本剤の単回投与と海外IR錠500mgQD、3日間投与とを直接比較した外国第Ⅲ相試験（A0661119試験）では、安全性に大きな差異は認められておらず、また、国内臨床試験では、下痢及び頭痛に関して、発現頻度、重症度、重篤度とも特段の問題はないことを確認した。ただし、下痢等の消化管障害を中心とした有害事象発現に対しては、国内IR錠と同様に注意が必要であると考える。また、現時点では本剤の安全性情報は限られており、本剤と国内IR錠の薬物動態の差異から、本剤において国内IR錠と異なる安全性プロファイルを呈する可能性も否定できないため、製造販売後には情報収集をする必要があると考える。

2) QT延長及びトルサードドポアンの発現について

機構は、AZMにおけるQT延長の機序及び国内IR錠における臨床試験成績（製造販売後の検討も含む）を説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

AZMは、*in vitro*において高濃度でhuman ether-a-go-go関連遺伝子（hERG）電流を軽度に抑制し、QT間隔及び活動電位持続時間(APD)を延長させる（J Cardiovasc Pharmacol 2001; 37(5): 607-618）が、早期後脱分極を惹起しない（J Pharmacol Exp Ther 2002; 303(1):

218-225)。また、*in vivo*においては QT 間隔の延長は認められず (Br J Pharmacol 2006; 149(8): 1039-1048)、トルサード ド ポアン誘発の報告もない。

国内 IR 錠の国内第 I 相臨床試験で検討した 125mg、250mg、500mg 及び 1000mg 単回経口投与並びに 250mg 及び 500mg QD 3 日間反復経口投与のいずれの用法・用量においても心電図検査を含む生理学的検査において異常は認められていない。また、過去に実施された国内臨床試験においては、心電図検査は実施していないが、QT 延長に関連する有害事象（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ていない。

日本を含む全世界における QT 延長に関連する有害事象の報告状況について、定期的安全性最新報告 (PSUR) では、1996 年 11 月 1 日～2001 年 10 月 31 日の調査期間を除き、調査期間ごとの各事象の報告例数は 10 例以下であった。

定期的安全性最新報告 (PSUR) からの情報^{注1)}

事象名	PSUR 調査期間							
	1991/04/01 ～ 1996/10/31	1996/11/01 ～ 2001/10/31	2001/11/01 ～ 2002/04/30	2002/05/01 ～ 2002/10/31	2002/11/01 ～ 2003/04/30	2003/05/01 ～ 2003/10/31	2003/11/01 ～ 2004/10/31	2004/11/01 ～ 2006/04/30
推定使用患者数	約 6020 万 ^{注2)}	約 12 億 8670 万 ^{注2)}	約 2760 万 人	約 1750 万 人	約 2870 万 人	約 1960 万 人	約 5915 万 人	不明
QT 延長	1	25	4	3	2	4	4	6
トルサード ド ポアン	—	15	—	—	1	4	6	2

注 1) 各 PSUR の調査期間毎の集計結果を並べて示している。そのため、各 PSUR のデータロックポイント後に、追加情報等により副作用名の変更や症例重複の判明等によるデータ更新があった場合でも当該 PSUR における集計結果には反映されていないため、全ての PSUR における同一事象の合計例数を算出することはできない。

注 2) 販売数量を示す；標準単位 (Standard Unit) は 1 錠、1 フィルムコーティング錠、1 カプセル、経口懸濁剤の 1 用量あるいは 1 バイアルに相当する。

国内においては、国内 IR 錠発売開始から 2008 年 4 月 18 日までにトルサード ド ポアン、心電図 QT 延長は各々 3 例 3 件（すべて重篤）、及び 5 例 5 件報告された（2 例 2 例が重篤、3 例 3 件は非重篤）（下表）。そのうち、トルサード ド ポアンと心電図 QT 延長の各 1 件は、同一症例に認められた副作用であった。いずれも、自発報告からの収集であり、製造販売後調査等（使用成績調査 3475 例収集）からの報告はなかった。発現日が不明であった 1 例を除いた 6 例 7 件において、トルサード ド ポアン及び心電図 QT 延長は国内 IR 錠投与中又は投与終了数日後に認められた。転帰は、回復又は軽快が 6 例 7 件、死亡が 1 例 1 件であった。重篤症例 5 例中 4 例は心不全等の心疾患を有しており、「医薬品の使用上の注意の改訂について（平成 15 年 9 月 24 日 薬食安発第 0924001 号）」に基づき、添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」に「QT 延長、心室性頻脈（トルサード ド ポアンを含む）」を追記し、また、「慎重投与」に「心疾患のある患者」を追記した。重篤症例のうち、2003 年 9 月以降に収集した 2 例については、慎重投与に該当する症例であったと考える。全ての症例が自発報告からの収集症例であり、使用成績調査（3475 例収集）からの報告がないため、発現頻度は 0.03% 以下と考えられる。

発売から 2008 年 4 月 18 日までに収集した QT 延長、トルサード ド ポアンの症例一覧表

	副作用名	年齢	性別	重篤性	原疾患、合併症、既往歴	1 日投与量	投与期間	併用薬	発現時期	転帰
1	心電図 QT 延長	76	男	重篤	肺炎、急性冠障害、心不全、パセトウ病、僧帽弁狭窄症、高血圧症、大動脈弁逆流症、心房細動	500mg	2 日	あり	投与 2 日目	回復
2	トルサード ド ポアン	35	女	重篤	風邪、頭痛、先天性 QT 延長症候群	500mg	1 日	あり	中止 4 日後	軽快
3	トルサード ド ポアン	49	女	重篤	気管支炎、徐脈、上室性頻脈、糖尿病、心不全、筋強直性ジストロフィー、気管支肺炎、閉塞性細気管支炎	500mg	3 日	あり	終了 4 日後	軽快
4	心電図 QT 延長	80	女	重篤	肺炎、便秘、高脂血症、高血圧、急性気管支炎、胆囊癌	500mg	2 日	あり	投与 2 日目	回復
5	トルサード ド ポアン	80	男	重篤	肺炎、高血圧、高脂血症、糖尿病、胃炎、狭心症、脳梗塞、低ナトリウム血症、喫煙者	500mg	2 日	あり	終了 2 日後	死亡
6	心電図 QT 延長	49	女	非重篤	気管支炎、徐脈、上室性頻脈、糖尿病、心不全、筋強直性ジストロフィー、気管支肺炎、閉塞性細気管支炎	500mg	3 日	あり	終了 3 日後	軽快
7	心電図 QT 延長	15	男	非重篤	マイコ [®] ラスマ肺炎	500mg	3 日	あり	終了 4 日後	回復
8	心電図 QT 延長	9	女	非重篤	不明	不明	不明	あり	不明	回復

症例 8 はジスロマックカプセル小児用の症例、それ以外は全て国内 IR 錠の症例。症例 3 と 6 は同一症例。

以上の結果から、AZM において、QT 延長に関連する有害事象が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、上記の QT 延長の発現機序及び国内 IR 錠における QT 延長の発現状況並びに国内 IR 錠と本剤の薬物動態の差異を踏まえて、本剤の QT 延長に関連する有害事象のリスクについて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本剤 2g 単回経口投与では、国内 IR 錠 500mg QD、3 日間投与と比較して、投与 1 日目の C_{max} は約 2 倍、 AUC_{0-24} は約 3 倍高い値を示すが、3 日間の総曝露量 AUC_{0-last} は同様であった。この結果から、本剤では国内 IR 錠に比べて投与初期の最高濃度が約 2 倍高いことから、QT 延長及びトルサード ド ポアンを引き起こす薬物動態上のリスクとして挙げられる。しかしながら、①非臨床での検討の結果から、AZM による QT 延長の安全域は広いこと、②国内外の臨床試験成績から、本剤投与後と同様の C_{max} を示す IR 製剤 1000mg 経口投与例、さらに本剤投与後の C_{max} を越える IR 製剤 2000mg 単回投与及び 500mg 静脈内投与例、並びに海外第 I 相試験における最高用量 4g までの静脈内投与例において、QT 延長及びトルサード ド ポアンの報告はなかったことから、国内 IR 錠投与時と同様に、本剤による QT 延長及びトルサード ド ポアンのリスクは低いと判断している。

機構は、申請者の回答は概ね了承したが、QT 延長症候群の患者、QT 延長を来す薬剤を併用している患者や、頭部外傷や頭蓋内出血などの中枢神経障害、急性心筋梗塞や心筋炎、徐脈性不整脈など、QT 延長を呈する又は呈する可能性のある患者においては、本剤の使用は、可能な限り回避することが望ましいと考える。

3) 妊娠に対する影響について

海外第 I 相試験 (A0661058 試験) において、1 例 (34 歳、女性) が、第 12 日目 (実

薬投与開始が第1日目、第15日目での2回目の投与前)に避妊の失敗により妊娠した。本被験者は妊娠に気づかずに第15日目にAZM単回投与製剤3gの2回目の投与を受け、第15日の投与後に妊娠が確認された。その後、妊娠中絶されている。

海外第Ⅲ相試験(A0661119試験)において、1例(34歳、女性)が第22日に予想外の妊娠(unintended pregnancy)を認め、その後、妊娠中絶を受けた。

国内第Ⅲ相試験(A0661174及びA0661175試験)において、治験組み入れ時に妊娠検査陰性であった2例が治験期間中に陽性を示したが、2例とも無事出産、新生児に異常ないことが報告されている(20■年■月)。

機構は、本剤の妊娠に対する安全性については、現時点では情報が限られているため、国内IR錠と同様に、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することが適切であると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

国内IR錠の有する適応症における本剤の臨床的位置付けとして、申請者は以下のように説明した。

The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008 (Sanford Guide), 38th Editionでは、AZMは重症の慢性気管支炎の急性細菌性増悪に対する第一選択薬として記載されている。また、慢性気管支炎の急性細菌性増悪を対象とした臨床試験において、AZM5日間投与(初日500mgQD、以降250mgQD、4日間投与)の臨床効果および細菌学的効果は、本疾患の第一選択薬とされているLVFX 500mg QD、7日間投与と同等であるとの報告(Chest 2003; 123: 772-777)もある。

米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA) /米国胸部学会 (American Thoracic Society: ATS) の市中肺炎診療ガイドラインでは、市中肺炎の経験的治療の第一選択薬として、マクロライド系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬とβ-ラクタム系抗菌薬の併用が推奨されている(Clin Infect Dis 2007; 44 Suppl 2: S27-72)。したがって、国内IR錠の500mg QD、3日間投与は、非定型性病原体のみではなく、細菌性病原体にも有効であることから、市中肺炎に対する経験的治療の第一選択薬として位置付けられていると考える。

皮膚・軟部組織感染症について、The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008 (Sanford Guide), 38th Editionでは、AZMは、皮膚感染症の中で、膿瘍疹並びに膿瘡(水疱形成、MSSAによる)に対しては第一選択薬として記載されている。また、蜂窩織炎並びに丹毒(四肢)、膿瘍疹並びに膿瘡[“Honey-crust”病変(水疱様でない)]に対しては、第二選択薬として記載されている(Antimicrobial Therapy; 2008: 48-49)。

性感染症については、日本性感染症学会の性感染症診断・治療ガイドライン2006(日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン 2006. 日本性感染症学会誌, 2006; 17: 40-43、Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2006 Diseases Characterized by Urethritis and Cervicitis. 55(RR-11): 35-49)では、性器クラミジア感染症に対する抗菌薬の選択肢としては、AZM経口剤1g、単回投与が第一選択薬とされている。また、The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008 (Sanford Guide), 38th Editionでは、AZMは、性感染症の中で、軟性下疳(原因菌:Hemophilus ducreyi)、クラミジアなどの非淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎、クラミジアを除外できない場合の淋菌性咽頭炎にはIR製剤1g、単回経口投与が第一選択とされている。また、クラミジアを除外できない淋菌性尿道炎

及び子宮頸管炎に対しては、セフェム系又はニューキノロン系抗菌薬との併用によるIR 製剤 1g、単回経口投与が第一選択となっている。

歯科・口腔外科感染症については、The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2008 (Sanford Guide), 38th Edition には、AZM は、ペニシリンアレルギーの患者の細菌性心内膜炎予防のために歯科処置（抜歯、差し歯などの歯周囲の処置）前 1 時間に AZM500mg 経口投与を推奨している。

機構は、本剤と既承認製剤である国内 IR 錠の使い分けについて説明を求めたところ、申請者は以下のように臨床効果、安全性、経口抗菌薬の適正使用の観点から回答した。

臨床効果については、国内第Ⅲ相試験 3 試験の成績において、本剤は、臨床試験で対象とされた疾患（市中肺炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染、急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎及び急性鼻副鼻腔炎）を始め、皮膚・軟部組織感染症、性感染症及び歯科・口腔外科感染症に対しても、呼吸器感染症と同様ないしはそれ以上の臨床効果を示すものと予測される。

安全性について、本剤の総曝露量は、国内 IR 錠 500mg QD、3 日間投与と同程度であるため、安全性の特性に大きな相違はないものと考える。ただし、投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} は各々約 2 倍及び 3 倍高値を示したため、この点を念頭において安全性を比較した。なお、 C_{max} が高値を示す場合については、国内では性感染症に対する国内 IR 錠 1000mg 単回投与、海外では注射剤で使用経験がある。また、全体的な有害事象の発現率は、国内 IR 錠群と比較して、本剤群で高い傾向にあり、本剤単回投与と国内 IR 錠（500mg QD、3 日間投与又は 1000mg 単回投与）において、下痢、頭痛、鼻咽頭炎の発現率に差は認められるものの、その他の有害事象の種類と発現率は同様であった。

経口抗菌薬の適正使用の観点（有効性の低下及び耐性菌蔓延の防止）から、十分な量を短期間使用すること及び服薬コンプライアンスの向上が最も重要な点であると考えられる。本剤は、本邦における経口抗菌薬の中で唯一単回投与により、原因菌が特定できる前の感染初期段階に各種感染症の治療を完結できる薬剤であるため、主要な感染症である呼吸器感染症を始めとした各種感染症に対する第一選択薬の 1 つに位置付けられ、医療機関において、十分な使用経験を経た上で一定の評価を得た後、国内 IR 錠から本剤へと移行していくと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の単回投与と海外 IR 錠 500mg QD、3 日間投与を直接比較した外国第Ⅲ相試験（A0661119 試験）における全体的な有害事象の発現頻度 [本剤群では 38.9% (115/296 例) に 169 件、海外 IR 錠群では 41.6% (124/298 例) に 178 件] 及び、副作用発現頻度 [本剤群では 20.3% (60/296 例) に 84 件、海外 IR 錠群では 19.5% (58/298 例) に 73 件] は、本剤群と海外 IR 錠群で同程度であった。ただし、重篤な有害事象については、性感染症の効能・効果追加承認申請時の国内 IR 錠（500mg QD、3 日間投与又は 1000mg 単回投与）には重篤な有害事象は認められなかったにもかかわらず、国内第Ⅲ相試験 3 試験（A0661174、A0661175 及び A0661176 試験）では、2.8% (9/316 例) に発現していた。性感染症と今般国内第Ⅲ相試験が実施された呼吸器感染症等では、患者の年齢分布が異なることが予測されることから、高齢者等では注意が必要と考える。ただし、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象は 0.3% (1/316 例) であり、「(2) 安全性について」の項で前述したとおり、特段の問題はないものと考える。

また、投与スケジュール全体（実薬＋プラセボ）に対するコンプライアンスは、いずれの投与群においても同程度であったものの、本剤群での実薬投与は単回投与のため、本剤群に割付けられた全例で 100% のコンプライアンスが得られた一方で、海外 IR 錠群では被験者 2.0% (6/298 例) が所定の期間内で 3 日間の実薬投与を完了しなかった。以上を踏まえると、本剤の臨床的位置付けとしては、現行の国内 IR 錠と同様ではあるものの、コンプライアンスの改善は期待できるものと考える。

一方、有効性については、AZM の組織内濃度が有効性に関与するとの報告 (In : Expanding indications for the new macrolides, azalides and streptogramins. New York: Marcel Dekker; 1997: 27-38) があるが、本剤と国内 IR 錠における組織移行性の比較検討は今回提出された資料では示されていない。しかしながら、AZM の有効性は、 C_{max} 及び AUC/MIC に相関するため、国内 IR 錠 500mg 単回投与時と比較して 2 倍の C_{max} が得られること (II.4. (ii) (1) 1) 健康成人男性における薬物動態試験の項、参照)、また、AUC は、国内 IR 錠 500mg QD、3 日間投与と大きな差異はない [AUC_{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) : 本剤 16.63 ± 4.48 、国内 IR 錠 16.25 ± 4.51 、II.4. (ii) (1) 1) 健康成人男性における薬物動態試験の項、参照] こと、また、国内臨床試験での有効性の結果を踏まえると、国内 IR 錠と同程度ないしはそれ以上の有効性が期待できるものと考える。

したがって、本剤は AZM 製剤として、国内 IR 製剤から切り替わる製剤であるという申請者の意見を了承する。なお、本剤投与が困難であり、国内 IR 製剤の投与が適切と思われる集団の有無については、専門委員の意見も踏まえて最終的に判断したいと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、これまでの議論を踏まえて、国内 IR 錠の有している適応症及び適応菌種については、本剤の効能・効果とすることは差し支えないと判断した。

また、申請者は、国内 IR 錠で適応を有しておらず、また、今回提出された臨床試験において分離されなかつた淋菌を今般の承認申請時の適応菌種として提示した。機構は、本剤の淋菌感染症に対する有効性について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

国内 IR 錠 500mg QD、3 日間投与の国内臨床試験における淋菌性尿道炎の有効率は、82.9% (日本性感染症誌. 7: 76-91, 1996) であり、国内 IR 錠申請当時は、薬剤感受性が保たれていたため 100% 近い有効率を示したキノロン系抗菌剤には及ばなかったため、淋菌を申請適応菌種とすることを断念した経緯がある。しかし、淋菌感染症の化学療法を取り巻く環境は、キノロン耐性株の蔓延により大きく変化している。また、淋菌による尿道炎及び子宮頸管炎には、クラミジアとの混合感染が含まれ、混合感染の頻度は報告により差があるものの、淋菌性尿道炎の 20~30% (日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン 2006. 日本性感染症学会誌, 2006; 17: 40-43、臨床泌尿器科 2007; 61: 787-790)、子宮頸管炎の 15~25% (日本性感染症誌 2006; 17: 122-126 等) とされている。

本邦の淋菌感染症の治療においては多剤耐性淋菌の蔓延が問題となっており、注射剤であるセフトリニアキソン、セフォジジム及びスペクチノマイシンの 3 剤のみがガイドラインで推奨されている (日本性感染症学会. 性感染症診断・治療ガイドライン 2006. 日本性感染症学会誌, 2006; 17: 35-39)。しかし、淋菌感染症の大多数が外来で治療されるため、注射剤の投与は敬遠される傾向にあり (京都医学会雑誌, 2006; 53: 35-39)、耐性菌の蔓延にもかかわらず、経口投与可能なキノロン系抗菌薬及びセフェム系抗菌薬が投与され続けている実態がある (日本性感染症学会誌 2008; 19: 80-88 等)。

また、国内では国内 AZM IR 製剤 2g 単回投与における臨床試験の報告はないものの、国内 IR 錠 500mg QD、3 日間又は 1000mg 単回投与において 80%程度の有効率が示されている（日本性感染症誌 1996; 7: 76-91、京都医誌 2006; 53: 35-39）。また、海外 IR 製剤 2g 単回投与の報告（Sex Trans. Dis. 2006; 33: 512-515 等）では、尿道炎、子宮頸管炎、咽頭炎で 95%以上の高い除菌率が報告されている。このように AZM の淋菌感染症に対する有効性は、国内外臨床試験で確認されており、国内の臨床分離株における AZM の感受性が維持されており、医療上の必要性が高く、かつ主軸の呼吸器感染症で有効性が確認されているため、PK/PD 理論による淋菌感染症に対する有効性が予測可能なことから、淋菌を本剤の適応菌種として申請することは妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。

国内 IR 錠においては、当初の承認申請時の審査過程において、「適応症は、非淋菌性尿道炎であったが、尿道炎の原因菌は、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」（衛研発第 2541 号 平成 16 年 3 月 30 日ジスロマック錠 250mg 審査報告書）であると、当時の医薬品医療機器審査センターによって判断されている。本剤においても、淋菌性尿道炎に対する有効性は、今回提出された資料では示されていない。また、米国 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) の性感染症治療ガイドライン (Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006 Diseases Characterized by Urethritis and Cervicitis. 55(RR-11): 35-49) には、米国で海外 IR 製剤 2g が、淋菌性尿道炎・子宮頸管炎に対して適応を取得しているにもかかわらずガイドラインに推奨されていない理由として、高薬価と消化器関連の副作用の二つが挙げられている。

しかしながら、①淋菌に対するペニシリン系抗菌薬やフルオロキノロン系抗菌薬への耐性化が、国内外で大きな問題になっていることは、国内外のガイドライン及び各種成書（日本性感染症学会・性感染症診断・治療ガイドライン 2006、日本性感染症学会誌、2006; 17 (1): 35-39、Handsfield HH, Sparling FP; *Neisseria gonorrhoeae*: In Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition, Elsevier, Pennsylvania, 2514-2529, 2004 等）に記載されていること、②特に淋菌性尿道炎の男性においては、クラミジア感染症の混合感染が多く認められるため、セファロスポリン系又はフルオロキノロン系抗菌薬による治療後にドキシサイクリン又は AZM (1.0g) の投与が、単純性淋菌性尿道炎の治療として挙げられている [*Neisseria gonorrhoeae*: In Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition (Elsevier, Pennsylvania, 2004)] こと、③米国では IR 錠 2g 単回投与として淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎の適応を取得していることを踏まえると、本邦においても、淋菌性尿道炎に対する本剤の開発は意義があるものと考える（製造販売後の検討事項についての項、参照）。淋菌を本剤の適応菌種とするか否かについては、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。

淋菌のキノロン、AZM に対する耐性化の動向（申請者回答から）

国（地域）	日本*	米国**	欧州***
菌株収集年	2004	2003	2004
キノロン耐性率 (%)	81.6	4.1****	30.9
AZM 耐性率 (%)	—*****	0.4	8.2

* : WHO Western Pacific Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme.; Surveillance of antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the WHO Western Pacific Region, 2004. 30: 129-32, 2006, ** : Ann Int Med 147: 81-88, 2007,

*** : The first combined antimicrobial susceptibility data for *Neisseria gonorrhoeae* in Western Europe, 58: 587-93, 2006,

**** : 米国のキノロン耐性はシプロフロキサシン耐性株のみを集計、***** : 本邦の AZM 耐性率はデータなし

(5) 用法・用量について

1) 本剤の用法・用量について

国内健康成人（非高齢者）及び高齢者に本剤 2g 単回投与した際の C_{max} は（平均値 ± 標準偏差 : $1.24 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.09 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ ）、外国人（非高齢者）（平均値 $0.725 \sim 0.863 \mu\text{g/mL}$ ）と比較して平均値で 1.3～1.7 倍高値を示しており、一方、平均 AUC_{0-24} 値においては、日本人において、やや高い傾向が認められている（日本人 $9.39 \sim 9.67 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、外国人 $7.87 \sim 9.17 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）（II.4. (ii) (3) 2) 日本人及び外国人における薬物動態の比較の項、参照）。また、国内第Ⅲ相試験 3 試験 (A0661174、A0661175 及び A0661176 試験) と外国第Ⅲ相試験 5 試験 (A0661075、A0661103、A0661102、A0661078 及び A0661119 試験) で比較したところ、因果関係を問わない下痢は国内試験で 37.0% (117/316 例)、外国試験で 12.1% (156/1292 例)、副作用とされた下痢は各 36.1% (114/316 例)、10.9% (141/1292 例) で、外国人より日本人で下痢の発現頻度が高い傾向が認められている。機構は、外国人に比し、日本人で下痢の発現頻度が高い傾向が認められていることから、本剤の薬物動態を踏まえて、日本人の用法・用量の適切性を説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内臨床試験では因果関係の有無にかかわらず重度の下痢は認められておらず、中等度は 3.4% (4/117 例) であり、大部分 (96.6%、113/117 例) が軽度であった。一方、海外臨床試験では、因果関係を問わない有害事象として、わずかに重度の下痢が認められた (3.2%、5/156 例) ものの、大部分が軽度 (69.2%、108/156 例) 又は中等度 (27.6%、43/156 例) であり、外国人に比し、日本人に認められた下痢の重症度は高くはなかった。また、本剤 2g を投与することで、日本人では下痢の発現率が高い傾向が認められたが、重症度は軽度のものが 96% 以上であり、治験中止に至るような事象は認められず、因果関係を問わない下痢を発現した 117 例中 105 例は処置なく回復し、他の 12 例も乳酸菌製剤又は一般用医薬品（胃腸薬）の投与により治験終了時までに回復し、補液など脱水症状への対処は必要なかった。したがって、下痢のリスクに比し、ベネフィットが上回ると考える。

機構は、提出された資料からは、申請された用法・用量については、本剤 2g を用いた国内第Ⅲ相試験 3 試験において、有効性・安全性に特段の問題はないと考えるものとの、日本人における本剤の投与症例数が限られていることから、製造販売後に消化器症状を始めとした安全性の情報を注意深く収集することは必要であると考える。

2) 効果判定時期について

今回の申請に際して実施された臨床試験では、本剤単回投与時の効果判定の時期は

下表の通りであった。

A0661174 試験における肺炎に対する有効性、A0661175 試験における急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効性の判定時期

評価時期	第 1 日目 (投与開始時)	第 4 日目 (投与 3 日後)	第 8 日目 (投与 7 日後)	第 15 日目 (投与 14 日後)	第 29 日目 (投与 28 日後)
許容期間	第 1 日目	第 3~5 日目	第 6~11 日目	第 12~22 日目	第 29~36 日目
有効性	(Baseline)	改善傾向の判定	臨床効果	臨床効果	臨床効果

機構は、臨床試験における上記の判断基準の設定を踏まえ、製造販売後の臨床現場における有効性の効果判定の基準（時期）と、効果不十分と判断した際の対応について説明を求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

肺炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染については、細菌感染症の急性病態は進行が早いため、本剤の製造販売後も、担当医師が投与 4 日目以降に初期治療効果を確認し、経過観察の継続が可能か、又は、他の抗菌薬への切り替えが必要になるかを判断することが重要と考えている。

したがって、添付文書の<用法・用量に関する使用上の注意>に「4 日目以降においても臨床症状が不变もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。」を記載する。

機構は、申請者の見解を了承した。

(6) 製造販売後の検討事項について

1) 製造販売後調査項目について

申請者は、提出した資料において、現時点で不足している情報として、臨床試験が実施されていない呼吸器感染症以外の皮膚・軟部組織感染症、性感染症及び歯科・口腔外科感染症に対する本剤の有効性・安全性（特に安全性）を挙げ、製造販売後調査では、これらの不足している情報を確実に収集するために特定使用成績調査を実施する旨を回答した。また、調査期間は、2 年、目標症例数は、安全性解析対象症例として合計 300 例（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）、歯科・口腔外科感染症（歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎）及び性感染症（尿道炎、子宮頸管炎）各 100 例）とし、再審査期間最初の 2 年間で収集した情報をとりまとめ、使用実態下での副作用発現率等を検討したうえで、新たな特定使用成績調査や製造販売後臨床試験を残りの再審査期間中に実施する必要がないか検討する旨を説明した。

機構は、上記に加え、淋菌感染症（淋菌性尿道炎）に対する製造販売後調査等については、淋菌を適応菌種とすべきか否かについての専門委員の意見 [（4）効能・効果についての項、参照] を踏まえて最終的に判断したいと考える。

以上の機構見解については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。

2) 国内 IR 錠との誤用回避について

申請者は、本剤を誤って 3 日間連続（1 日以上）内服（あるいは処方）された場合の対応については、本剤の過量投与により、下痢、恶心・嘔吐などの消化器症状の副作用の発現頻度が増加する可能性があるため、添付文書において注意喚起を行うとともに、医療従事者及び患者向けに適切な資材を作成し、提供等を行い、医療過誤の回避

に努めると説明した。

機構は、本剤の名称の一部である「ワン」から1g製剤と誤解することが懸念されることから、医療過誤を回避する方策について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

上記の機構の懸念を踏まえて再度、本剤の名称について検討し、「ワンスマック成人用ドライシロップ2g」と変更する。

既存製剤の販売名「ジスロマック」は、医療従事者に広く浸透しており、今回申請した製剤はその既存製剤と同一成分で同様の効能・効果を示すことを明確にするため、「ジスロマック」の販売名を用いていた。しかし、「ジスロマック」を販売名に用いた場合、既存製剤の1日1回、3日間の用法・用量と混同し、過量に処方されてしまう懸念は否定できない。また、本製剤が徐放性製剤（Sustained Release；SR）であることを明確にするために徐放性製剤の略号として広く浸透している「エスアール」を用いた「ジスロマック エスアール2g」との販売名も検討したが、文字数が多くなるため「ジスロマック 2g」のように販売名が省略されて処方されてしまい、結果として既存製剤であるジスロマック250mg錠が8錠投与されてしまうことなども危惧される。

そこで、既存製剤と取り違えるリスクの軽減及び単回投与製剤であることをより明確に印象付け、用法・用量に適した服薬を得るため、「1回」を意味する「ワンス」を用いて「ワンスマック」を販売名に使用するよう変更したい。

なお、本剤が単回投与製剤であることを十分に理解してもらうため、医療従事者に対して「使用上の注意」の解説による情報提供を行うと共に、調剤を行う薬剤師向けに、別途、情報提供資材を作成する。また、服用される患者に対しても、本剤が単回投与製剤であることを示す情報提供資材の提供等を行い、医療過誤の回避に努める。

機構は、以下のように考える。申請者は「ジスロマック エスアール2g」との名称については、文字数が多くなること及び処方において「ジスロマック 2g」と省略される可能性を懸念しているが、「エスアール」を英字にて「SR」と記載することで文字数を短くすることが可能であり、また同時に片仮名で記載するよりも徐放製剤であることが認識し易いと考える。また、処方において、仮に「ジスロマック 2g」と省略されたとしても、処方には投与期間や投与回数も指示することから、1回投与製剤である本剤が他のAZM製剤と誤って投与される可能性は低いものと考える。一方で、4種類のAZM製剤が既に市販されており、既存製剤の名称が全て「ジスロマック」との名称を使用していることから、AZM製剤であることを明確にすること、オーダリングシステム上、複数の製剤が隣接することにより、製剤の差異が注意喚起できることから、「ジスロマック」を使用するべきではないかと考える。なお、申請者の回答通り、医療従事者に対する資材等による情報提供については、徹底して行う必要があると考える。

以上の機構見解については、専門委員の意見を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(7) 小児について

機構は、本剤の小児への開発計画について説明を求めたところ、申請者は、小児向け

単回投与製剤に関しては、別途、小児用製剤の開発を検討していると回答した。

機構は、申請者の回答を了承したが、コンプライアンスの改善が期待できる単回投与製剤は、小児においても有用であることが期待できることから、医療現場において、成人用製剤である本剤を小児に対して使用することがないよう、適正使用を徹底とともに、小児向け単回投与製剤の開発を迅速に実施することが望ましいと考える。

(8) 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）症について

機構は、既承認のジスロマック 600mg 錠の効能・効果である「エイズに伴う播種性 MAC 症の発症抑制および治療」についての開発予定について説明を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

発症抑制に関しては、AZM 1200mg、週 1 回経口投与が有効性及び服薬の簡便性から米国胸部学会/米国感染症学会の「非結核性抗酸菌性肺疾患の診断、治療及び発症抑制についての声明」においても第一推奨薬とされている（Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416）。現在、海外において、本ガイドラインで推奨されている AZM の服薬方法に関して、特に問題点は挙げられていない。よって、本剤は、海外において「エイズに伴う播種性 MAC 症の発症抑制及び治療」に対する適応を取得しておらず、開発の予定もない。本邦においても、現時点で、本剤の「エイズに伴う播種性 MAC 症の発症抑制及び治療」の開発予定はない。

機構は、申請者の回答を了承した。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査の結果、国内 IR 錠の適応症及び適応菌種における本剤の有効性は確認できたと判断する。ただし、本剤の適応菌種に淋菌を含めるか否かについては、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したい。安全性については、特段の問題はないと考えるもの、外国人と比して、また国内 IR 錠と比して、本剤において C_{max} 及び AUC_{0-24} が高いことから、製造販売後に安全性の情報を注意深く収集することは必要であると考える。

また、下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- 本剤の有効性及び安全性について
- 本剤の効能・効果について
- 本剤の用法・用量について
- 製造販売後の検討内容について
- 本剤の販売名について

審査報告（2）

平成 20 年 10 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g (申請時：ジスロマック ワン成人用ドライシロップ 2g)
[一 般 名]	アジスロマイシン水和物
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 1 月 25 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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成19年5月8日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1及び2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1. 有効性について

機構は、本剤の有効性については、すでに有効性が確立しているジスロマック錠 250mg（以下、国内 IR 錠）と PK/PD の観点から比較することで評価を行うこととした。すなわち、国内 IR 錠と比較して本剤単回投与時の $AUC_{0-\infty}$ は国内 IR 錠 500mg QD、3 日間投与と同程度であり、また C_{max} は約 2 倍、 AUC_{0-24} で約 3 倍高いことを踏まえ、本剤の有効性は国内 IR 錠と同程度以上であると判断した。また、実施された国内臨床試験成績において、本剤の有効性は示唆されており、PK/PD の観点からの有効性の理論構築を補完する結果が得られているものと判断した。

以上の機構判断は、専門委員から支持された。

2. 安全性について

機構は、国内 IR 錠に比べて投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} が高くなることから、本剤の安全性の懸念について、慎重に評価を行った。その結果、本剤の単回投与と海外 IR 錠 500mg QD、3 日間投与とを直接比較した外国第Ⅲ相試験（A0661119 試験）では、安全性に大きな差異は認められなかった。また、国内臨床試験結果から、下痢等の消化管障害及び頭痛については、国内 IR 錠と同様に注意が必要であるものの、国内 IR 錠に比べて特段の問題はないことを確認した。なお、現時点では本剤の安全性情報は限られており、本剤と国内 IR 錠の薬物動態の差異から、本剤において国内 IR 錠と異なる安全性プロファイルを呈する可能性があるため、製造販売後には情報収集をする必要があると判断した。

以上の機構判断は、専門委員からは概ね支持された。

3. 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性における議論から、国内 IR 錠の適応症及び適応菌種については、本剤の効能・効果として差し支えないと判断した。

申請者は、国内 IR 錠で適応を有しておらず、また、今回提出された臨床試験において分離されなかった淋菌を今般の承認申請時の適応菌種として提示している。その理由として、①AZM の淋菌感染症に対する有効性は、国内外臨床試験で確認されていること、②国内の臨床分離株における AZM の感受性が維持されていること、③主軸の呼吸器感染症で有効性が確認されていることから、PK/PD の観点から、淋菌感染症に対する有効性が予測可能であることを挙げている。

機構は、①今般の申請に際して、淋菌性尿道炎に対する本剤の有効性が示されていないこと、②米国 CDC の性感染症治療ガイドライン（Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006 Diseases Characterized by Urethritis and Cervicitis. 55(RR-11): 35-49）において、AZM IR 製剤 2g が淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎に対して推奨されていない理由は、高い薬価と消化器関連の副作用であるとされていること、また、③感染症の教科書である Mandell, Douglass and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 6th edition (Elsevier, Pennsylvania, 2004) においても、クラミジア感染症及び症候性の非淋菌性尿道炎に対する治療薬として AZM IR 製剤 1.0g 単回投与が挙げられていること、④米国では IR 錠 2g 単回投与として淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎の適応を取得していることを踏まえると、本邦においても、淋菌性尿道炎に対する開発は必要と考えた。

以上の機構見解に対し、専門委員からは以下のような意見が出された。

本剤の淋菌性尿道炎に対する開発は必要であるものの、国内での症例数を踏まえると、本邦単独での臨床試験の実施は困難である。また、国内 IR 製剤開発時に、淋菌性尿道炎に対する国内 IR 錠の有効性が 88.0% と確認されていた（日本性感染症誌. 7: 76-91, 1996）が、100% 近い有効性を示したフルオロキノロン系薬に有効性が及ばなかったことから、適応菌種として申請されなかった経緯がある。しかし、キノロン耐性株の蔓延など昨今の耐性菌出現の事情などから、①現在、他の経口抗菌薬で、優れた有効性が期待できる薬剤がすでになくなっていること、②セフトリアキソン (CTRX)、セフォジジム、及びスペクチノマイシンの静注及び筋注用抗菌薬以外に、淋菌感染症の確実な治療効果を期待できる薬剤がないこと、③本剤はクラミジア等の非淋菌性尿道炎・子宮頸管炎の原因微生物にも有効であり、混合感染の場合、1 剤でいわゆる dual therapy が行えることを踏まえると、臨床分離菌の薬剤感受性の変化を確認する必要はあるが、過去の成績も含め評価を行い、製造販売後に一定例数以上の有効性及び安全性の情報を収集し、一定期間後に評価の上、情報提供することを前提とすれば、今回淋菌性尿道炎を本剤の適応症とすることについては、差し支えない。また、同様に、淋菌性子宮頸管炎の適応を承認すべきである。

機構は、以上の専門委員からの指摘を踏まえ、淋菌性尿道炎を対象とした国内臨床試験 1 試験の結果（日本性感染症誌. 7: 76-91, 1996）、並びに淋菌性尿道炎及び淋菌性子宮頸管炎を対象とした海外臨床試験 3 試験（066-130、066-114 及び 066-124 試験）の結果（下表参照）を確認した。また、その他にも、海外の公表論文（J. Antimicrob. Chemother. 31(Suppl E):193-198, 1993、同 25 (Suppl A) :115-121, 1990、Sex Transm. Dis. 21: 107-111, 1994、同 21: 43-46, 1994）においても、AZM の淋菌性感染症に対する有効性が報告されていることを機構は確認した。

淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎を対象とした海外臨床試験

試験名	対象疾患	用法・用量 (患者数)	主要評価項目	主な結果
066-130	合併症を伴わない淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎	AZM 2g 単回投与 (484)、 CTRX 250mg 単回筋肉内投与 (243)	第 1 週目の細菌学的効果 ¹ 、及び臨床効果 ²	子宮頸管炎患者における第 1 週目の子宮頸管部からの <i>N.gonorrhoeae</i> の菌消失率：AZM 群 96.9% (127/131 例)、 CTRX 群 96.6% (57/59 例)、 [P=1.000 (Fisher の直接確率法)]、 AZM 群と CTRX 群の差の 95%信頼区間：-5.1%～5.8%]。 尿道炎患者における第 1 週目の尿道からの <i>N.gonorrhoeae</i> の菌消失率：AZM 群 99.6% (252/253 例)、 CTRX 群 98.4% (124/126 例)、 [P=0.257 (Fisher の直接確率法)]、 AZM 群と CTRX 群の差の 95%信頼区間：-1.1%～3.5%]。 尿道炎患者における第 2 週目の尿道からの <i>N.gonorrhoeae</i> の菌消失率は：AZM 群 100% (117/117 例)、 CTRX 群 91.8% (45/49 例) [P=0.007 (Fisher の直接確率法)]。
066-114	淋菌性尿道炎の男性患者	AZM 1g 単回経口投与 (9)、 AZM 2g 単回経口投与 (27)、 CTRX 250mg 単回筋肉内投与 (22)	第 1 週日の細菌学的効果 ¹ 及び臨床効果 ²	第 1 週目の菌消失率：AZM 1g 群 75% (6/8 例)、 AZM 2g 群 100% (21/21 例)、 CTRX 群 100% (16/16 例) [P=0.101 (Fisher の直接確率法)]； AZM1g 群と CTRX 群]。 第 1 週目の臨床効果：AZM1g 群 87.5% (7/8 例)、 AZM 2g 群 100% (21/21 例)、 CTRX 群 100% (16/16 例) [P=0.183 (CMH 検定)]； AZM 1g 群と CTRX 群、 P=0.266 (CMH 検定)； AZM 2g 群と CTRX 群]。
066-124	淋菌性尿道炎及び/又は子宮頸管炎の患者	AZM 2g 又は AZM 4g の単回経口投与 ³ (27)	第 1 週日の細菌学的効果 ¹ 、及び臨床効果 ²	細菌学的効果評価例 (21 例) における全感染部位からの <i>N.gonorrhoeae</i> の菌消失率：第 1 週目では 100% (21/21 例)、第 2 週目では 100% (15/15 例)。 臨床効果評価例 (21 例) における臨床効果：第 1 週目では 95.2% (20/21 例)、第 2 週目では 100% (15/15 例)。

1.菌消失率、2.「治癒」、「改善」又は、「無効」のうち、「治癒」又は「改善」と判定された患者の割合。

3. AZM 投与量を 2g から開始し、投与量 2g における評価後に、4g に增量して実施することとされたが、2g を投与された患者に認められた有害事象プロファイルにより、AZM 4g は投与されなかった。

また、申請者は淋菌の疫学及び動向並びに本剤感受性について、以下の通り説明した。

厚生労働省/国立感染症研究所による感染症週報 (Infectious Diseases Weekly Report JAPAN) 2008年第33週（8月11日～8月17日）：通巻第10巻第33号<<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kanja/idwr/idwr2008/idwr2008-33.pdf> (available on 2008年10月10日)>によれば、2008年7月の淋菌感染症の月別患者報告数は890例で、定点当たり 0.92 (男 0.77、女 0.16) とされ、年齢群別では、男女ともに20-24歳がピークで、すべての年齢群で男性が女性よりも多かったことが報告されている。

また、淋菌の臨床分離株に対する AZM の MIC を 1985 年～1994 年分離株と 2004 年分離株とで比較した結果、淋菌の AZM に対する感受性は、国内 IR 錠申請時（1997 年 12 月）から大きく変化しておらず、耐性化は進んでいないと考えられる。

淋菌に対する抗菌活性

薬剤	1985～1994年分離株（11株）*			2004年分離株（49株）**		
	MIC（μg/mL）			MIC（μg/mL）		
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
AZM	≤0.05～0.39	0.20	0.39	≤0.06～0.5	0.25	0.5
CAM	≤0.05～1.56	0.78	1.56	≤0.06～8	1	2

*：ジスロマック®錠初回申請時資料概要 306 頁 図表-1-(4)より引用

**：Pharma Medica 2006; 24: 109-119 より引用

機構は、以上を踏まえ、淋菌性尿道炎及び淋菌性子宮頸管炎に対しても、本剤の有効性は期待できると考え、本剤の効能・効果に、適応菌種として淋菌を加えて差し支えないと判断した。

4. 用法・用量について

機構は、外国人に本剤を投与した場合及び日本人に国内 IR 錠を投与した場合と比較した場合、日本人に本剤を投与した場合の C_{max} 及び AUC_{0-24} が高くなることから、潜在的な安全性への懸念があると考える。しかしながら、国内第Ⅲ相試験 3 試験と外国第Ⅲ相試験 5 試験で比較したところ、外国人より日本人で下痢の発現頻度が高い傾向が認められているものの、重症度は高くないこと等から、現時点では安全性に特段の問題はないと考えた。したがって、機構は、本剤の用法・用量については、国内臨床試験で実施された「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。」とすることで、特段の問題はないとの判断した。

以上の機構判断は、専門委員から支持された。

5. 製造販売後の検討内容について

申請者は、現時点で不足している情報として、臨床試験が実施されていない呼吸器感染症以外の皮膚・軟部組織感染症、性感染症及び歯科・口腔外科感染症に対する本剤の有効性・安全性（特に安全性）を挙げ、製造販売後調査では、これらの不足している情報を確実に収集するために特定使用成績調査を実施することを計画している。

機構は、上記に加え、淋菌感染症（淋菌性尿道炎及び淋菌性子宮頸管炎）については、製造販売後に、本邦における薬剤感受性の情報、一定例数以上の淋菌感染症に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報を収集・評価し、医療現場に情報提供する必要があると考えた。

以上の機構判断は専門委員から支持された。そこで、機構は、申請者にこれらの情報について収集すべく指示したところ、申請者はこれらの内容を含めた製造販売後調査等基本計画書（案）を提出した。

6. 本剤の販売名について

本剤の販売名については、承認申請時には、「ジスロマック ワン成人用ドライシロップ 2g」とされていたが、申請者による検討の結果、「ワンスマック成人用ドライシロップ 2g」に変更するとされた。

機構は、4種類の AZM 製剤が既に市販されており、既存製剤の名称が全て「ジスロマック」との名称を使用していること等を踏まえ、「ジスロマック SR 2g」とすることが適切であると考えた。

以上の機構判断は専門委員から支持されたことから、本剤の名称を「ジスロマック SR 2g」

とするよう、申請者に指示した。申請者は、本剤の名称を「ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g」に変更すると回答した。

7. その他

1) 製剤の安定性試験成績について

実施中の製剤の安定性試験について追加で 24 カ月までの試験成績が提出され、機構は、本剤の有効期間を 24 カ月に設定することは妥当であると判断した。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題はなく、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機構は判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD:5.3.3.1.1、5.3.3.3.1、5.3.5.2.1、5.3.5.2.2 及び 5.3.5.2.3)に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、一部の治験実施医療機関において治験実施計画書に規定された検査（胸部 CT 検査）が委受託契約の締結されていない他の医療機関で実施されたこと、また治験依頼者において当該事項に対し手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたいこと等が認められたが大きな問題は認められなかったことから、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機構は判断した。

IV. 総合評価

機構は、提出された資料について、以上のような審査を行った結果、本剤の有効性及び安全性は確認出来たと考え、下記の指示事項を付与した上で、以下の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の安全性については、提出された資料においては、既承認の国内 IR 錠と比較して安全性に大きな差異は認めらなかつたことから特段の問題はないと判断するものの、現時点では日本人における本剤の安全性情報は限られていることから、製造販売後にも引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には医療機関に適切に情報適用する必要があると考える。また、再審査期間は、4 年と設定することが適切であると判断する。なお、原体及び製剤は毒薬及び劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品にも該当しないと判断する。

【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（プランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

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

器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

【用法・用量】 成人にはアジスロマイシンとして、2g（力価）を用時水で懸濁し、空腹時に1回経口投与する。

【指示事項】 製造販売後において、淋菌感染症については、本邦における薬剤感受性の情報も含めて、本剤の有効性及び安全性情報を収集し、医療現場に適切に情報提供すること。

V. 審査報告（1）の訂正

審査報告（1）の下記の点について、申請者の訂正並びに機構の記載ミスが認められたが、下記の修正（記載ミス）によっても、審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

審査報告（1） 該当箇所	現行	訂正後
II 3. (i) (1) 1) <i>in vitro</i> 抗菌活性 (臨床分離株) ②臨床試験において分離されなかった菌株における抗菌活性 p12 3 行目表	表中の <i>Mycoplasma pneumoniae</i> の記載表・脚注の a)の記載	削除
II 4. (iii) 4) 急性気管支炎及び慢性呼吸器病変の二次感染を対象とした国内第Ⅲ相試験 P30 下から 5 行目	併用禁止薬である全身性抗菌薬は 14.1% (9/64 例) に投与されたが、 <u>治験薬投与時（第 1 日目）から第 8 日目の主要評価項目の評価時までの併用は禁止され、また、第 8 日目にて有効と判定された場合、第 29 日目の評価時まで全身性抗菌薬を投与しないこととされた</u> (3 例は治験前から第 1 日日の治験薬投与前まで全身性抗菌薬を服用していた被験者で、6 例は有効性評価が完了後に投与された被験者であったため、いずれも許容範囲とされた)。	併用禁止薬である全身性抗菌薬は 14.1% (9/64 例) に投与されたが、3 例は治験前から第 1 日目の治験薬投与前まで全身性抗菌薬を服用していた被験者で、6 例は有効性評価が完了後に投与された被験者であったため、いずれも許容範囲とされた。
II 4. (iii) 5) 急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎及び急性鼻副鼻腔炎を対象とした国内第Ⅲ相試験 p32 7 行目	社外医学専門家の助言を踏まえ、「 <u>治験薬投与開始前 7 日以内に他の全身性抗菌薬が投与された患者、ただし、治験薬投与開始前に治験責任（分担）医師によって無効と判断された患者を除く</u> 」の除外基準に抵触した 5 例が、	社外医学専門家の助言を踏まえ、 <u>前治療抗菌薬の無効判定が不適切とされた</u> 5 例が、