

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 緒言

経口抗菌薬を有益に活用するためには、忍容性が高く、原因菌に有効であり、耐性菌の発現が少ない薬剤を選択し、必要最小限の投与量を投与することが必要である。アジスロマイシンは、種々の感染症の原因菌に対して優れた抗菌力を示し、その薬物動態学的な特長から単回投与による治療の可能性が期待された。単回投与治療により 100%の服薬コンプライアンスが保証され、治療の失敗を減少させ、不確実な服薬に起因する耐性菌の発現を防止することが期待される。一方、外国では、アジスロマイシン即放性製剤（以下、アジスロマイシン IR 製剤）の経口投与の用量を増量することにより、因果関係を否定できない消化管系の有害事象の発現率が高くなる傾向にあった。したがって、アジスロマイシンの単回投与製剤を開発するために克服すべき課題は、消化管に対する忍容性であった。

アジスロマイシン経口懸濁液用徐放性製剤（以下、アジスロマイシン単回投与製剤）は、マイクロスフェア型の新しい製剤であり、XXXXXXXXXXの働きにより、アジスロマイシンはマイクロスフェアより緩徐に、かつ下部消化管で放出されるため、アジスロマイシンの上部消化管からの吸収が抑えられ、悪心および嘔吐などの消化管系の有害事象の発現頻度が同用量のアジスロマイシン IR 製剤と比較して低くなるものと予測される。そのため、本 CTD では、アジスロマイシン単回投与製剤の消化管に対する安全性を特に検討した。

アジスロマイシン IR 製剤は全世界で広く使用されており、その安全性についても本邦を含め世界中で多くのデータが集積され、既に日本人における安全性プロファイルは明らかにされている。アジスロマイシン単回投与製剤の日本人における安全性についても、これらの安全性データおよび外国の臨床試験成績から十分許容できる可能性が高いと考える。日本人におけるアジスロマイシン単回投与製剤の安全性については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえ、①国内試験におけるアジスロマイシン単回投与製剤と国内既承認アジスロマイシン製剤の申請時のデータとの比較、②外国第 3 相試験におけるアジスロマイシン単回投与製剤とアジスロマイシン IR 製剤の比較、③アジスロマイシン IR 製剤の市販後情報からも詳細に評価した。

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止、臨床検査値異常、バイタルサインおよび心電図についてのデータの収集および解析方法は 2.7.4.1.1.4 項に記載した。

国内試験および外国第 2 相試験において認められた有害事象は MedDRA の基本語を用いてまとめ、外国第 1 相および第 3 相試験において認められた有害事象は改変 COSTART を用いてまとめた。有害事象および臨床検査値異常の解析には、国内第 3 相試験 3 試験では、投与開始日以降から最終来院日までのデータを含めることとし、国内第 1 相試験 2 試験および外国試験では、治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含めることとした。

2.5.5.2 安全性評価に用いた臨床試験および評価方法

本申請に際し、アジスロマイシン単回投与製剤の安全性は、国内第 1 相試験 24 例（2 試験）、

国内第3相試験316例(3試験)、外国第1相試験1229例^{注1)}(10試験)、外国第2相試験73例(2試験)、外国第3相試験2596例(5試験)により評価した(表43)。

製剤開発のための外国第1相試験3試験(A0661090, A0661054 および A0661058 試験) および添加物B*の影響を検討した外国第1相試験(A0661084 試験)の結果、アジスロマイシンの吸収速度および消化管系に対する忍容性の観点から、アジスロマイシン単回投与製剤として添加物A*(以下、添加物A*)をY% w/w含有するマイクロスフェアに添加物B*を添加した製剤が、外国市販製剤として選択された。国内第3相試験で使用した国内市販製剤および外国第3相試験で使用した外国第3相試験製剤も、外国市販製剤と同様に溶解補助剤としてのA製剤*の含有率がY% w/wで、添加物B*が添加された製剤である。なお、国内市販製剤は、外国製剤の処方に製剤の嗜好性(外観およびにおい)に係わる添加剤() および()の量のみを変更したものである。

消化管系に対する忍容性を検討した外国第1相試験(A0661086 試験)において、アジスロマイシン単回投与製剤はアジスロマイシン即放性粉末の分包^{注2)}(以下、アジスロマイシン IR 分包装剤)2g単回投与に比べて、消化管に対する忍容性が優れていることが示された。さらに、食事の影響を検討した外国試験(A0661107 および A0661114 試験)において、空腹時投与は食後投与に比べて、消化管系の有害事象の発現率が低いことが判明し、以後の治験においては、治験薬は空腹時に投与するように計画された。国内第3相試験および外国第3相試験における主な有害事象は消化管系の有害事象であったことから、消化管系の有害事象を詳細に評価した。

本邦においては、日本人健康成人男性を対象に実施した第1相試験(A0661152 試験)に加え、アジスロマイシン単回投与製剤の臨床現場で対象となる患者には高齢者も多く含まれることから、日本人健康高齢者における薬物動態および安全性を検討する第1相試験(A0661173 試験)を実施した。

呼吸器感染症に罹患した患者におけるアジスロマイシン単回投与製剤の安全性は、各種呼吸器感染症の被験者を対象に実施した国内第3相試験3試験および外国第3相試験5試験から評価した。国内第3相試験3試験は、市中肺炎を対象とした試験(A0661174 試験)、急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染を対象とした試験(A0661175 試験)、急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎を対象とした試験(A0661176 試験)であり、いずれもアジスロマイシン単回投与製剤を単回投与する非盲検、非対照試験として実施された。外国第3相試験5試験は、市中肺炎を対象とした試験(A0661075, A0661103 試験)、急性鼻副鼻腔炎を対象とした試験(A0661078 試験)、慢性気管支炎の急性増悪を対象とした試験(A0661102 試験)、A群β溶血性レンサ球菌(以下、A群溶連菌)による咽頭炎および扁桃炎を対象とした試験(A0661119 試験)であった。いずれもアジスロマイシン単回投与製剤と対照薬の実薬対照試験であり、対照薬はA0661075 試験ではクラリスロマイシン徐放性製剤(以下、クラリスロマイシン ER 剤)1gを1日1回、7日間投与、A0661103 および A0661102 試験ではレボフロキサシン500mgを1日1回、7日間投与、A0661078 試験ではレボフロキサシン500mgを1日1回、10日間投与、A0661119 試験ではアジスロマイシン即放性錠剤(以下、アジスロマイシン IR 錠)500mgを1日1回、3日間

注1) クロスオーバー試験により2つ以上の投与法で投与を受けた被験者を、各投与で1例と集計した。

注2) 本邦では未承認

投与であった。

国内第3相試験3試験および外国第3相試験5試験において、アジスロマイシン単回投与製剤投与時の有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止、臨床検査値を評価し、さらに消化管系の有害事象について詳細に評価した。また、国内および外国第3相試験において認められた有害事象について年齢別および体重別の解析を実施し、アジスロマイシン単回投与製剤の安全性における高齢者および体重の影響を検討した。

さらに、他のマクロライド系抗菌薬で不整脈およびトルサード・ド・ポアンを誘発する可能性があるるとされる再分極遅延およびQT間隔延長（以下、QT延長）が認められていたこと、アジスロマイシンIR製剤の市販後情報から、QT延長に関連する有害事象が報告されていることから、QT延長に関連する有害事象を含む心電図異常に関連する有害事象について詳細に検討した。また、アジスロマイシンIR製剤の市販後情報から、スティーブンス・ジョンソン症候群が報告されているため、国内第3相試験では、アレルギー関連の有害事象について、注意深く観察するよう事前に計画した。加えて、国内外で既に承認されているアジスロマイシン製剤の申請時のデータおよび市販後のデータも含め、安全性を評価した。

なお、アジスロマイシン単回投与製剤単回投与時の安全性は、国内第3相試験および外国第3相試験から十分に評価できると考え、米国の承認申請後にアジスロマイシンの組織内移行性を検討することを目的として実施された外国第2相試験2試験（A0661142およびA0661145試験）の安全性データについては、A0661142試験は急性鼻副鼻腔炎の患者を対象に実施されたものの被験者数は9例と少ないこと、A0661145試験は肺切除を要するがん患者という特殊な被験者を対象とした治験であることから、これらの治験で認められた重篤な有害事象についてのみ本CTDで評価した。

表 43 安全性評価に用いた試験一覧

第1相試験						
試験の種類・目的		試験 No.	試験デザイン	試験薬の投与量・期間	投与例数 ^{a)}	
国内	薬物動態	A0661152	非盲検, 無作為化, 2期クロスオーバー	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシンIR錠 500mg (250mg錠× 2), 1日1回, 3日間投与	12	
	特別な 集団	高齢者の 薬物動態	A0661173	二重盲検, 無作為化, プラセボ対照	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 プラセボ	12 4
外国	製剤開 発	添加物A*の配 合割合の検討	A0661090	非盲検, 無作為化, 2期クロスオーバー	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシンIR分包製剤 2g 単回投与	16
			A0661058	非盲検, 無作為化, 2期クロスオーバー	添加物B*無添加アジスロマイシン単回投与製 剤 3g 空腹時単回投与 添加物B*無添加アジスロマイシン単回投与製 剤 3g 食後(高脂肪食)単回投与	27
			A0661054	観察者盲検 無作為化, 並行群間	添加物B*無添加アジスロマイシン単回投与製 剤 2g 単回投与 添加物B*無添加アジスロマイシン単回投与製 剤 3g 単回投与 アジスロマイシンIR錠 2g 単回投与	120 120 119
	添加物B*の影響, 相対 的バイオアベイラビリ ティ	A0661084	非盲検, 無作為化, 2期クロスオーバー	添加物B*無添加アジスロマイシン単回投与製 剤 2g 単回投与 アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシンIR分包製剤 2g 単回投与	32	
	消化管系忍容性	A0661086	観察者盲検, 無作為化, 並行群間比較	添加物B*無添加アジスロマイシン単回投与製 剤 2g 単回投与 アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシンIR分包製剤 2g 単回投与	106 106 108	
	生物学的同等性	A0661124	非盲検, 無作為化, 2期クロスオーバー	アジスロマイシン単回投与製剤(外国市販用 製剤) 2g 単回投与 アジスロマイシン単回投与製剤(外国第3相試 験用製剤) 2g 単回投与	44	
	組織移行性	A0661112	非盲検, 無作為化, 並行群間	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシンIR錠 500mg 3日間投与	12 12	
	食事の影響	高脂肪食	A0661107	非盲検, 無作為化, 2期クロスオーバー	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 空腹時単回投与 アジスロマイシン単回投与製剤 2g 食後(高脂肪食)単回投与	16
		標準食	A0661114	非盲検, 無作為化, 2期クロスオーバー	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 空腹時単回投与 アジスロマイシン単回投与製剤 2g 食後(標準食)単回投与	90
	薬物相 互作用	消化性潰瘍治療 剤 [®]	A0661115	非盲検, 無作為化, 2期クロスオーバー	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシン単回投与製剤 2g + 消化 性潰瘍治療剤 [®] 単回投与	39
第2相試験						
対象疾患		試験 No.	試験デザイン	試験薬の投与量・期間	投与例数 ^{a)}	
外国	急性鼻副鼻腔炎	A0661142	2期, 無作為化, 非盲 検, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシンIR錠 500mg, 1日1回, 3日間 投与	5 4	
	肺切除を要する がん患者	A0661145	無作為化, 非盲検	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシンIR錠 500mg, 単回投与	32 32	

*; 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

表 43 安全性評価に用いた試験一覧（つづき）

第3相試験					
	対象疾患	治験 No.	治験デザイン	治験薬の投与量・期間	投与例数 ^{a)}
国内	市中肺炎	A0661174	非盲検, 非対照, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与	153
	急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染	A0661175	非盲検, 非対照, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与	64
	急性咽・喉頭炎, 急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎	A0661176	非盲検, 非対照, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与	99
外国	市中肺炎	A0661075	無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 クラリスロマイシンER剤 1g, 1日1回, 7日間投与	247 252
	市中肺炎	A0661103	無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 レボフロキサシン500mg, 1日1回, 7日間投与	211 212
	慢性気管支炎の急性増悪	A0661102	無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 レボフロキサシン500mg, 1日1回, 7日間投与	268 274
	急性鼻副鼻腔炎	A0661078	無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 レボフロキサシン500mg, 1日1回, 10日間投与	270 268
	A群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎	A0661119	無作為化, 二重盲検, ダブルダミー, 多施設共同	アジスロマイシン単回投与製剤 2g 単回投与 アジスロマイシンIR錠 500mg, 1日1回, 3日間投与	296 298

a) 安全性評価例数

2.5.5.3 治験薬の曝露

2.5.5.3.1 国内試験の被験者数

国内第1相試験は2試験が実施され、日本人健康成人男性を対象に薬物動態を検討したA0661152試験（非盲検、クロスオーバー試験）では、12例がアジスロマイシン単回投与製剤単回投与およびアジスロマイシンIR錠500mg（250mg錠×2）を1日1回、3日間投与を受け、12例全例を安全性解析対象集団とした。日本人健康高齢者を対象に薬物動態を検討したA0661173試験（二重盲検、プラセボ対照試験）では、12例にアジスロマイシン単回投与製剤、4例にプラセボが投与され、16例全例を安全性解析対象集団とした。

国内第3相試験3試験（A0661174, A0661175 および A0661176 試験）において、すべての被験者にアジスロマイシン単回投与製剤が単回投与された。A0661174, A0661175 および A0661176 試験の被験者の内訳（投与例数、治験完了例数、治験中止例数および安全性評価例数）を3試験併合および試験別に表44に示した。

国内第3相試験3試験において、アジスロマイシン単回投与製剤は316例に投与され、このうち、279例（88.3%）が治験を完了した。アジスロマイシン単回投与製剤を投与された全316例を有害事象の解析対象とした。治験中止例37例（11.7%）のうち、有害事象による中止は9例（2.8%）であった。

表 44 被験者の内訳：国内第 3 相試験（3 試験併合および試験別）

治験 No.	A0661174	A0661175	A0661176	3 試験併合
投与例数	153	64	99	316
治験完了例数	134 (87.6)	54 (84.4)	91 (91.9)	279 (88.3)
治験中止例数 ^{a)}	19 (12.4)	10 (15.6)	8 (8.1)	37 (11.7)
安全性評価例数				
有害事象	153 (100)	64 (100)	99 (100)	316 (100)
臨床検査	151 (98.7)	63 (98.4)	99 (100)	313 (99.1)

() : %

引用：総括報告書（A0661174, A0661175 および A0661176 試験）Table 13.1.1, Appendix I JP Table 1.1

a) アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与完了後、治験期間に治験を中止した被験者を含む。

2.5.5.3.2 外国試験の被験者数

外国第 1 相試験 10 試験では、1229 例^{注)} がアジスロマイシンの投与を受けた。アジスロマイシンを投与された 1229 例のうち、アジスロマイシン単回投与製剤 2 g を投与された被験者は 768 例であった。このうち外国市販用製剤と同一処方^{注)}の製剤が投与されたのは 510 例であり、外国市販用製剤と添加物 A*の含有率が異なり添加物 B*無添加の製剤が投与されたのは 258 例であった。アジスロマイシンを投与されたすべての被験者 1229 例を安全性解析対象集団とした。

外国第 2 相試験 2 試験では、37 例にアジスロマイシン単回投与製剤が単回投与され、4 例にアジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回、3 日間投与され、32 例にアジスロマイシン IR 錠 500 mg が単回投与された。73 例全例を安全性評価対象集団とし、重篤な有害事象のみ評価した。

外国第 3 相試験 5 試験における被験者の内訳（投与例数、治験完了例数、中止例数および安全性評価例数）を投与群別に表 45 に示した。

外国第 3 相試験 5 試験でアジスロマイシン単回投与製剤は 1292 例に投与され、対照薬は 1304 例（クラリスロマイシン ER 剤群 252 例、レボフロキサシン群 754 例、アジスロマイシン IR 錠群 298 例）に投与された。このうち、治験を完了したのは約 90%であった（表 45）。治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者を有害事象の評価対象とした。アジスロマイシン単回投与製剤群における各対象疾患での治験完了例数は、86.0~97.4%、治験中止例数は 2.6~14.0%であり、安全性評価例数（有害事象を評価）は、市中肺炎 458 例、慢性気管支炎の急性増悪 268 例、急性鼻副鼻腔炎 270 例および A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎 296 例であった。

外国第 3 相試験 5 試験における臨床検査値の評価対象例数は、治験薬を投与されたすべての被験者の約半数であった。A0661078 試験（対象疾患：急性鼻副鼻腔炎）および A0661119 試験（対象疾患：A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎）では、ベースライン時の妊娠検査以外は治験実施計画書では規定されず、臨床検査は治験責任医師が必要と判断した場合に実施することとしたため、これらの対象疾患における臨床検査評価例数は少なかった [急性鼻副鼻腔炎 1.1% (3/270 例)、A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎 0.3% (1/296 例)]。アジスロマイシン IR 錠群には、A0661119 試験の被験者のみが含まれるため、臨床検査評価例数は 0 例であり、レボフロキサシン群には A0661078 試験の被験者が含まれるため、臨床検査評価例数はレボフロキサシン群の被験者の 61.3% (462/754 例) であった（表 45）。

注) クロスオーバー試験により 2 つ以上の投与方法で投与を受けた被験者を、各投与で 1 例と集計した。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

表 45 投与群別の被験者の内訳：外国第3相試験^{a)}

投与群	アジスロマイシン 単回投与製剤	対照薬 ^{b)}			
		クラリスロ マイシン ER 剤	レボフロ キサシン	アジスロ マイシン IR 錠	合計
投与例数	1292	252	754	298	1304
治験完了例数	1177 (91.1)	223 (88.5)	702 (93.1)	272 (91.3)	1197 (91.8)
中止例数 ^{c)}	115 (8.9)	29 (11.5)	52 (6.9)	26 (8.7)	107 (8.2)
安全性評価例数					
有害事象	1292 (100)	252 (100)	754 (100)	298 (100)	1304 (100)
臨床検査	689 (53.3)	234 (92.9)	462 (61.3)	0	696 (53.4)

引用：Appendix I Table 1.1, 1.2

(): %

a) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

b) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1 日 1 回，7 日間投与），
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，7 日間投与），
A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，10 日間投与），
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回，3 日間投与）

c) 治験薬の投与を完了後，追跡期に治験を中止した被験者を含む。

アジスロマイシン単回投与製剤群の被験者は，第 1 日目にアジスロマイシン単回投与製剤の実薬および対照薬のプラセボを投与，第 2 日目以降は対照薬のプラセボを投与された。安全性の評価対象とした，治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者のうち，アジスロマイシン単回投与製剤群の被験者は全例が第 1 日目のアジスロマイシン単回投与製剤の実薬投与を完了した。対照薬群のレボフロキサシン群では，投与期間が 7 日間（A0661102 および A0661103 試験）と 10 日間（A0661078 試験）があったため，レボフロキサシンの実薬投与を受けた 754 例のうち，7 日間投与の被験者は 64.5%（486/754 例），10 日間投与の被験者は 35.5%（268/754 例）であった。

2.5.5.4 人口統計学的特性およびその他の特性

2.5.5.4.1 国内試験

日本人健康成人男性を対象に実施した A0661152 試験の被験者 12 例はすべて男性であり，年齢の範囲は 21～37 歳，体重の範囲は 50.1～72.0 kg であった。

日本人健康高齢者を対象に実施した A0661173 試験の被験者の平均年齢はアジスロマイシン単回投与製剤群で 69.1 歳（範囲：65～77 歳），プラセボ群で 69.8 歳（範囲：67～71 歳），平均体重は，アジスロマイシン単回投与製剤群で 58.5 kg（範囲：46.3～79.8 kg），プラセボ群で 57.0 kg（範囲：48.3～64.2 kg）であった。

国内第 3 相試験 3 試験における人口統計学的特性を 3 試験併合および試験別に表 46 に示した。

A0661174 試験の被験者 153 例はすべて市中肺炎と診断され，A0661175 試験に組み入れられた 64 例の被験者のうち急性気管支炎と診断された被験者は 47 例，慢性呼吸器疾患の二次感染と診断された被験者は 17 例，A0661176 試験に組み入れられた 99 例の被験者のうち，急性咽・喉頭炎と診断された被験者は 38 例，急性扁桃炎と診断された被験者は 22 例，急性鼻副鼻腔炎と診断された被験者は 39 例であった。

性別の割合は，3 試験併合では男性 [39.2%（124/316 例）] と比較して，女性 [60.8%（192/316 例）] が多かった。

平均年齢（平均値±標準偏差）は、46.9±17.0 歳（範囲：16～90 歳）であった。年齢の分布は、16～44 歳および 45～64 歳の被験者が多く、65 歳以上の被験者は 57 例、そのうち 75 歳以上の被験者は 21 例であった。

平均体重（平均値±標準偏差）は、57.2±12.0 kg（範囲：30.0～100.0 kg）であった。体重は、3 試験併合で 40～60 kg 未満の被験者が 60%以上を占めた。体重の分布は、試験間で同様であった。

表 46 人口統計学的特性：国内第 3 相試験（3 試験併合および試験別）

治験 No.	A0661174	A0661175	A0661176	3 試験併合
被験者数	153	64	99	316
性別				
男性	57 (37.3)	30 (46.9)	37 (37.4)	124 (39.2)
女性	96 (62.7)	34 (53.1)	62 (62.6)	192 (60.8)
年齢 (歳)				
16～44	79 (51.6)	21 (32.8)	58 (58.6)	158 (50.0)
45～64	48 (31.4)	26 (40.6)	27 (27.3)	101 (32.0)
65～74	13 (8.5)	13 (20.3)	10 (10.1)	36 (11.4)
75～79	11 (7.2)	3 (4.7)	4 (4.0)	18 (5.7)
≥80	2 (1.3)	1 (1.6)	0	3 (0.9)
平均値±標準偏差	46.9±17.4	51.9±16.4	43.7±16.2	46.9±17.0
範囲	16～86	20～90	17～78	16～90
体重 (kg)				
<40	5 (3.3)	2 (3.1)	2 (2.0)	9 (2.8)
40～<50	49 (32.0)	14 (21.9)	24 (24.2)	87 (27.5)
50～<60	52 (34.0)	18 (28.1)	35 (35.4)	105 (33.2)
60～<70	30 (19.6)	17 (26.6)	13 (13.1)	60 (19.0)
70～<80	16 (10.5)	9 (14.1)	15 (15.2)	40 (12.7)
≥80	1 (0.7)	4 (6.3)	10 (10.1)	15 (4.7)
平均値±標準偏差	55.0±10.2	59.2±12.5	59.3±13.6	57.2±12.0
範囲	35.0～84.1	38.0～86.0	30.0～100.0	30.0～100.0

() : %

引用：総括報告書（A0661174, A0661175 および A0661176 試験）Table 13.2.1.1, Appendix I JP Table 3.1.1, 4.1.1, 4.3.1, Appendix IV JP Table 3.1.3.1

2.5.5.4.2 外国試験

外国第 3 相試験における投与群別の人口統計学的特性を表 47 に示した。

アジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群全体において、男性と女性の割合は同程度であった。

被験者の多くは白人であり、白人の割合はアジスロマイシン単回投与製剤群で 72.1% (931/1292 例)、対照薬群全体で 71.2% (928/1304 例) であった。

すべての投与群において、年齢 16～64 歳の範囲の割合が高く (78.0～89.7%)、16 歳未満または 65 歳以上の被験者は少なかった。

アジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群全体において、体重の分布は同様であり、体重 50 kg 未満の被験者の割合は低く、50～80 kg 未満の被験者が約 60%を占めた。また、80 kg 以上の被験者は約 30%であった。

アジスロマイシン単回投与製剤群の対象疾患別では、慢性気管支炎の急性増悪 (A0661102 試験) では男性が多く (男性：66.0%, 女性：34.0%)、A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎 (A0661119

試験)では女性(男性:36.5%,女性:63.5%)が多かった。A群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎(A0661119試験)では13歳以上の被験者の組み入れを可能としたため、49例が16歳未満であった。市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪および急性鼻副鼻腔炎では、16歳未満の被験者はいなかった。一方、体重の分布は対象疾患にかかわらず同様であった。

表 47 人口統計学的特性：外国第3相試験^{a)}(投与群別)

投与群	アジスロマイシン単回投与製剤	対照薬 ^{b)}			合計
		クラリスロマイシンER剤	レボフロキサシン	アジスロマイシンIR錠	
被験者数	1292	252	754	298	1304
性別					
男性	644 (49.8)	134 (53.2)	404 (53.6)	115 (38.6)	653 (50.1)
女性	648 (50.2)	118 (46.8)	350 (46.4)	183 (61.4)	651 (49.9)
年齢(歳)					
≤15	19 (1.5)	0	0	30 (10.1)	30 (2.3)
16~44	652 (50.5)	136 (54.0)	283 (37.5)	238 (79.9)	657 (50.4)
45~64	407 (31.5)	90 (35.7)	305 (40.5)	28 (9.4)	423 (32.4)
65~74	155 (12.0)	22 (8.7)	111 (14.7)	2 (0.7)	135 (10.4)
75~79	37 (2.9)	4 (1.6)	38 (5.0)	0	42 (3.2)
≥80	22 (1.7)	0	17 (2.3)	0	17 (1.3)
平均値±標準偏差	44.5±17.7	43.6±15.3	50.2±17.1	30.0±11.1	44.3±17.6
範囲	13~95	16~77	18~87	13~73	13~87
人種					
白人	931 (72.1)	191 (75.8)	476 (63.1)	261 (87.6)	928 (71.2)
黒人	66 (5.1)	15 (6.0)	36 (4.8)	6 (2.0)	57 (4.4)
アジア人	183 (14.2)	34 (13.5)	138 (18.3)	20 (6.7)	192 (14.7)
ヒスパニック	79 (6.1)	9 (3.6)	73 (9.7)	8 (2.7)	90 (6.9)
その他	33 (2.6)	3 (1.2)	31 (4.1)	3 (1.0)	37 (2.8)
体重(kg)					
<40	17 (1.3)	2 (0.8)	10 (1.3)	4 (1.3)	16 (1.2)
40~<50	82 (6.3)	18 (7.1)	63 (8.4)	17 (5.7)	98 (7.5)
50~<60	244 (18.9)	37 (14.7)	112 (14.9)	51 (17.1)	200 (15.3)
60~<70	275 (21.3)	50 (19.8)	183 (24.3)	64 (21.5)	297 (22.8)
70~<80	250 (19.3)	55 (21.8)	148 (19.6)	62 (20.8)	265 (20.3)
≥80	415 (32.1)	89 (35.3)	234 (31.0)	96 (32.2)	419 (32.1)
不明	9 (0.7)	1 (0.4)	4 (0.5)	4 (1.3)	9 (0.7)
平均値±標準偏差	73.1±20.5	75.5±21.3	71.9±18.4	74.4±20.9	73.2±19.6
範囲	27.0~222.0	32.0~142.6	30.0~172.0	30.0~172.0	30.0~172.0

引用： Appendix V Table 1.1, 1.3, 2.2, 2.1

(): %

a) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

b) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験(クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1日 1回, 7日間投与),
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験(レボフロキサシン 500 mg を 1日 1回, 7日間投与),
A0661078 試験(レボフロキサシン 500 mg を 1日 1回, 10日間投与),
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験(アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1日 1回, 3日間投与)

2.5.5.5 比較的良好に見られる有害事象

2.5.5.5.1 第1相試験

2.5.5.5.1.1 国内試験

日本人健康成人を対象に実施した A0661152 試験において、因果関係を問わない有害事象は、ア

ジスロマイシン単回投与製剤投与で12例中5例(41.7%)、アジスロマイシン IR錠投与で12例中4例(33.3%)に認められ、すべて因果関係を否定できないと判断された。報告された有害事象は消化管系の有害事象のみであり、下痢[アジスロマイシン単回投与製剤投与12例中4例(33.3%)、アジスロマイシン IR錠投与12例中3例(25.0%)] および腹痛 [アジスロマイシン単回投与製剤投与12例中2例(16.7%)、アジスロマイシン IR錠投与12例中1例(8.3%)] であった。認められた有害事象はすべて軽度であり、処置なく消失した。

65歳以上の日本人健康高齢者[平均年齢69.1歳(範囲:65~77歳)]を対象に実施したA0661173試験における主な有害事象は、12例中8例に下痢(66.7%) および2例に便秘(16.7%)であり、便秘1例(アジスロマイシン単回投与製剤群)を除き、すべて治験薬との因果関係を否定できないと判断された。発現率が最も高かった有害事象である下痢の重症度はすべて軽度であり、いずれも処置なく、2日以内に消失した。日本人健康高齢者に対するアジスロマイシン単回投与製剤の忍容性に問題はなかった。

2.5.5.5.1.2 外国試験

アジスロマイシン単回投与製剤とアジスロマイシン IR錠2g単回投与またはアジスロマイシン IR分包装剤2g単回投与を比較した外国第1相試験(A0661090, A0661084, A0661086 およびA0661054試験)において、因果関係を問わない腹痛および下痢の発現率に大きな差は認められず、因果関係を問わない悪心の発現率は、アジスロマイシン IR錠2g単回投与群またはアジスロマイシン IR分包装剤2g単回投与群に比べアジスロマイシン単回投与製剤群で低かった。アジスロマイシン単回投与製剤2gと3gを投与したA0661054試験において、因果関係を問わない腹痛、下痢および悪心の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤2g群に比べ3g群で高かった。消化管系に対する忍容性を検討したA0661086試験において、アジスロマイシン単回投与製剤群では、アジスロマイシン IR分包装剤2g単回投与群に比べて、下痢、悪心、嘔吐またはこれら消化管系の有害事象を複合して発現した被験者の割合は低く、消化管系に対する忍容性が高かった。

アジスロマイシン単回投与製剤を食後(標準食)および空腹時に投与し、食事の影響を検討した外国第1相試験(A0661114試験)において、因果関係を問わない悪心の発現率は空腹時投与3.3%(3/90例)、食後投与14.4%(13/90例)、嘔吐の発現率は空腹時投与1.1%(1/90例)、食後投与7.8%(7/90例)であり、悪心や嘔吐などの上部消化管障害の発現率は、食後投与と比較して空腹時投与で低かった。

国内第1相試験および外国第1相試験で主に認められた有害事象は、消化管系の有害事象であり、その他に特記すべき安全性上の問題は認められなかったため、本概括評価における安全性の考察は、主に国内および外国第3相試験の結果に基づき行った。なお、日本人健康被験者を対象に実施した国内第1相試験の結果も本概括評価に含めた。

2.5.5.5.2 第3相試験

国内試験では、第3相試験3試験の3試験併合および試験別の結果を提示し、外国試験では、第3相試験5試験の投与群ごとに結果を提示した。

2.5.5.5.2.1 有害事象の発現頻度

2.5.5.5.2.1.1 国内試験

2.5.5.5.2.1.1.1 因果関係を問わない有害事象

国内第3相試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象を3試験併合および試験別に表48に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は、国内第3相試験3試験全体で65.8% (208/316例)であり、A0661174試験で64.7% (99/153例)、A0661175試験で67.2% (43/64例)およびA0661176試験で66.7% (66/99例)であった。因果関係を問わない有害事象の発現率は、治験によらず同程度であった。対象疾患別の発現率は、市中肺炎 64.7% (99/153例)、急性気管支炎 70.2% (33/47例)、慢性呼吸器疾患の二次感染 58.8% (10/17例)、急性咽・喉頭炎 65.8% (25/38例)、急性扁桃炎 68.2% (15/22例)および急性鼻副鼻腔炎 66.7% (26/39例)であり、因果関係を問わない有害事象の発現率に対象疾患による違いは認められなかった。

因果関係を問わない主な有害事象 (2%以上) は、下痢 37.0% (117/316例)、腹痛 4.4% (14/316例)、鼻咽頭炎 4.4% (14/316例)、頭痛 4.4% (14/316例)、悪心 4.1% (13/316例)、ALT (GPT) 増加 3.5% (11/316例) および腹部膨満 2.8% (9/316例)であった。なお、MedDRAで下痢にコード化された117例中22例^{注)}の医師報告用語は軟便であった。

器官分類では、「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「神経系障害」および「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される事象が多かった。A0661174試験で「臨床検査」に分類される事象が、他の2試験と比較して多く認められたのを除き、多く認められた有害事象の器官分類に3試験で違いは認められなかった。一般にマイコプラズマ肺炎では、一過性の肝機能障害を伴うことも多いとされており^{参考文献75)}、対象疾患が市中肺炎であるA0661174試験においてALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加およびγ-GTP 増加などの「臨床検査」に分類される有害事象が他の対象疾患と比較して多く認められたものと考えられる。

因果関係を問わない有害事象の重症度の多く [90.7% (311/343件)] は軽度であり、中等度は30件、重度は2件であった。重度の事象は、いずれも市中肺炎を対象疾患としたA0661074試験において認められ、その内訳は肺炎および結核 (各1例) であり、いずれも因果関係は否定された。これらの2例は、治験を中止した。肺炎は治験終了時点では消失は確認されなかったが、その後の追跡調査により治療を終了したことを確認した。また、結核については、一般的に結核の治療には長期間を要するため、治験終了時点で結核の消失は確認されていない。

注) 22例中3例は、下痢と軟便の両方を発現していた。

表 48 因果関係を問わない有害事象 a), b) : 国内第 3 相試験 (3 試験併合および試験別)

治験No.	A0661174			A0661175			A0661176			3 試験併合						
	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度			
評価例数	153			64			99				316					
有害事象発現例数	99 (64.7)			43 (67.2)			66 (66.7)				208 (65.8)					
有害事象発現件数	177			60			106				343					
MedDRA (ver 10.0) 器官分類, 基本語																
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
眼障害	3 (2.0)	3	0	0	1 (1.6)	1	0	0	1 (1.0)	1	0	0	5 (1.6)	5	0	0
結膜炎	2 (1.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2	0	0
胃腸障害	61 (39.9)	57	4	0	32 (50.0)	31	1	0	52 (52.5)	48	4	0	145 (45.9)	136	9	0
腹部膨満	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.6)	1	0	0	6 (6.1)	6	0	0	9 (2.8)	9	0	0
腹痛	2 (1.3)	2	0	0	2 (3.1)	2	0	0	10 (10.1)	10	0	0	14 (4.4)	14	0	0
上腹部痛	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.6)	1	0	0	2 (2.0)	2	0	0	5 (1.6)	5	0	0
下痢	49 (32.0)	49	0	0	29 (45.3)	29	0	0	39 (39.4)	35	4	0	117 (37.0)	113	4	0
悪心	7 (4.6)	6	1	0	2 (3.1)	2	0	0	4 (4.0)	4	0	0	13 (4.1)	12	1	0
口内炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2	0	0	3 (0.9)	3	0	0
口唇炎	3 (2.0)	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (0.9)	3	0	0
鼓腸	2 (1.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2	0	0
感染症および寄生虫症	28 (18.3)	20	6	2	5 (7.8)	3	2	0	12 (12.1)	7	5	0	45 (14.2)	30	13	2
インフルエンザ	1 (0.7)	1	0	0	3 (4.7)	2	1	0	1 (1.0)	0	1	0	5 (1.6)	3	2	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (3.0)	1	2	0	3 (0.9)	1	2	0
鼻咽頭炎	12 (7.8)	11	1	0	0	0	0	0	2 (2.0)	1	1	0	14 (4.4)	12	2	0
咽頭炎	1 (0.7)	1	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2	0	0	3 (0.9)	3	0	0
帯状疱疹	2 (1.3)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)	2	0	0
肺炎	6 (3.9)	0	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (1.9)	0	5	1
臨床検査	18 (11.8)	17	1	0	3 (4.7)	3	0	0	0	0	0	0	21 (6.6)	20	1	0
ALT (GPT) 増加	11 (7.2)	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11 (3.5)	11	0	0
AST (GOT) 増加	6 (3.9)	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (1.9)	6	0	0
好酸球数増加	4 (2.6)	4	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0	0	0	0	5 (1.6)	5	0	0
γ-GTP 増加	5 (3.3)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (1.6)	5	0	0
血小板数増加	4 (2.6)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.3)	4	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.6)	7	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2	0	0	9 (2.8)	9	0	0
背部痛	4 (2.6)	4	0	0	0	0	0	0	1 (1.0)	1	0	0	5 (1.6)	5	0	0

表 48 因果関係を問わない有害事象 a), b) : 国内第3相試験 (3試験併合および試験別) (つづき)

治験No.	A0661174			A0661175			A0661176			3試験併合			
	評価例数	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	
有害事象発現例数	153	99 (64.7)	0	0	7 (10.9)	6	1	0	7 (7.1)	7	0	0	22 (7.0)
有害事象発現件数	177	99 (64.7)	0	0	6 (9.4)	5	1	0	5 (5.1)	5	0	0	14 (4.4)
MedDRA (ver 10.0) 器官分類, 基本語													
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計
神経系障害	8 (5.2)	8	0	0	7 (10.9)	6	1	0	7 (7.1)	7	0	0	22 (7.0)
頭痛	3 (2.0)	3	0	0	6 (9.4)	5	1	0	5 (5.1)	5	0	0	14 (4.4)
呼吸器, 胸部および縦隔障害	9 (5.9)	6	3	0	3 (4.7)	3	0	0	4 (4.0)	4	0	0	16 (5.1)
咽喉頭疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (2.0)	2	0	0	2 (0.6)
喘息	2 (1.3)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.6)

引用：総括報告書 (A0661174, A0661175 および A0661176 試験) Table 13.6.2.1, 13.6.2.3, Appendix IV JP Table 1.1.1, 1.2.1 () : %

a) 最終来院日までのデータを含む。

b) いずれかの試験で2例以上

2.5.5.5.2.1.1.2 因果関係を否定できない有害事象

国内第3相試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象を3試験併合および試験別に表49に示した。

因果関係を否定できない有害事象の発現率は、第3相試験3試験併合で49.7% (157/316例)、治験ごとではA0661174試験で45.1% (69/153例)、A0661175試験で53.1% (34/64例) およびA0661176試験で54.5% (54/99例)であった。対象疾患別の因果関係を否定できない有害事象の発現率は、市中肺炎45.1% (69/153例)、急性気管支炎53.2% (25/47例)、慢性呼吸器疾患の二次感染52.9% (9/17例)、急性咽・喉頭炎47.4% (18/38例)、急性扁桃炎63.6% (14/22例) および急性鼻副鼻腔炎56.4% (22/39例)であった。

因果関係を否定できない主な有害事象(2%以上)は、下痢36.1% (114/316例)、腹痛4.1% (13/316例)、悪心4.1% (13/316例)、ALT (GPT) 増加3.5% (11/316例)、頭痛2.8% (9/316例) および腹部膨満2.2% (7/316例)であり、最も多く認められた因果関係を否定できない事象は下痢であった。なお、MedDRAで下痢にコード化された114例中20例^{注)}の医師報告用語は軟便であった。

器官分類では、「胃腸障害」、「臨床検査」および「神経系障害」に分類される事象が多かった。

因果関係を否定できない有害事象の重症度は、多く[94.9% (203/214件)]が軽度であり、中等度は11件であった。重度の事象は認められなかった。

注) 20例中1例は、下痢と軟便の両方を発現していた。

表 49 因果関係を否定できない主な有害事象 a), b) : 国内第3相試験 (3試験併合および試験別)

治験No.	A0661174			A0661175			A0661176			3試験併合						
	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	
評価例数	153				64				99				316			
有害事象発現例数	69 (45.1)				34 (53.1)				54 (54.5)				157 (49.7)			
有害事象発現件数	105				40				69				214			
MedDRA (ver 10.0) 器官分類, 基本語	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
胃腸障害	56 (36.6)	53	3	0	32 (50.0)	31	1	0	48 (48.5)	44	4	0	136 (43.0)	128	8	0
腹部膨満	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.6)	1	0	0	4 (4.0)	4	0	0	7 (2.2)	7	0	0
腹痛	2 (1.3)	2	0	0	1 (1.6)	1	0	0	10 (10.1)	10	0	0	13 (4.1)	13	0	0
下痢	49 (32.0)	49	0	0	29 (45.3)	29	0	0	36 (36.4)	32	4	0	114 (36.1)	110	4	0
悪心	7 (4.6)	6	1	0	2 (3.1)	2	0	0	4 (4.0)	4	0	0	13 (4.1)	12	1	0
臨床検査	16 (10.5)	15	1	0	2 (3.1)	2	0	0	0	0	0	0	18 (5.7)	17	1	0
ALT (GPT) 増加	11 (7.2)	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11 (3.5)	11	0	0
AST (GOT) 増加	6 (3.9)	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6 (1.9)	6	0	0
好酸球数増加	3 (2.0)	3	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0	0	0	0	4 (1.3)	4	0	0
γ-GTP 増加	5 (3.3)	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (1.6)	5	0	0
血小板数増加	4 (2.6)	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (1.3)	4	0	0
神経系障害	2 (1.3)	2	0	0	3 (4.7)	2	1	0	6 (6.1)	6	0	0	11 (3.5)	10	1	0
頭痛	1 (0.7)	1	0	0	3 (4.7)	2	1	0	5 (5.1)	5	0	0	9 (2.8)	8	1	0

引用：総括報告書 (A0661174, A0661175 および A0661176 試験) Table 13.6.3.1, 13.6.3.3, Appendix IV JP Table 2.1.1, 2.2.1

a) 最終来院日までのデータを含む。

b) いずれかの試験で 2 例以上

() : %

2.5.5.5.2.1.2 外国試験

2.5.5.5.2.1.2.1 因果関係を問わない有害事象

外国第3相試験5試験で認められた因果関係を問わない主な有害事象を投与群別に表50に示した。

因果関係を問わない有害事象は、アジスロマイシン単回投与製剤群40.7% (526/1292例)、対照薬群39.7% (518/1304例) [クラリスロマイシンER剤群48.8% (123/252例)、レボフロキサシン群35.9% (271/754例) およびアジスロマイシンIR錠群41.6% (124/298例)] に認められた。アジスロマイシン単回投与製剤群における対象疾患別の因果関係を問わない有害事象の発現率は、市中肺炎43.7% (200/458例)、慢性気管支炎の急性増悪42.9% (115/268例)、急性鼻副鼻腔炎35.6% (96/270例) およびA群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎38.9% (115/296例) であり、因果関係を問わない有害事象の発現率に対象疾患による違いは認められなかった。

アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を問わない主な有害事象(2%以上)は、下痢12.1% (156/1292例)、悪心4.3% (56/1292例)、頭痛3.7% (48/1292例)、腹痛3.4% (44/1292例)、鼻炎2.4% (31/1292例) および呼吸障害2.1% (27/1292例) であった。

下痢の発現率は対照薬群5.3% (69/1304例)と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤群12.1% (156/1292例) で高かった。下痢を除き、概して有害事象の発現率はアジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群で同程度であった。

器官分類では、アジスロマイシン単回投与製剤群および対照薬群のいずれにおいても「全身」、「消化管」および「呼吸器」に分類される事象が多かった。「消化管」に分類される有害事象の発現率は、対照薬群(13.5%, 176/1304例)と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群(20.7%, 267/1292例) で高かったが、これは、下痢の発現率が、対照薬群(5.3%, 69/1304例)と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群(12.1%, 156/1292例) で高いことによると考えられる。

表 50 投与群別の因果関係を問わない有害事象^{a), b)} : 外国第 3 相試験^{c)}

投与群	アジスロマイシン 単回投与製剤			対照薬 ^{d)}																
				クラリスロ マイシン ER 剤			レボフロ キサシン			アジスロマイシン IR 錠			合計							
評価例数	1292			252			754			298			1304							
発現例数	526 (40.7)			123 (48.8)			271 (35.9)			124 (41.6)			518 (39.7)							
発現件数	908			266			464			178			908							
COSTART 器官分類, 基本語																				
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
全身	183 (14.2)	99	73	11	44 (17.5)	26	13	5	95 (12.6)	55	34	6	32 (10.7)	16	15	1	171 (13.1)	97	62	12
腹痛	44 (3.4)	24	17	3	5 (2.0)	4	1	0	16 (2.1)	8	8	0	16 (5.4)	10	5	1	37 (2.8)	22	14	1
無力症	17 (1.3)	12	5	0	6 (2.4)	4	1	1	12 (1.6)	8	3	1	2 (0.7)	0	2	0	20 (1.5)	12	6	2
背部痛	13 (1.0)	8	5	0	5 (2.0)	2	3	0	4 (0.5)	3	0	1	1 (0.3)	0	1	0	10 (0.8)	5	4	1
発熱	13 (1.0)	11	2	0	2 (0.8)	2	0	0	5 (0.7)	4	1	0	0	0	0	0	7 (0.5)	6	1	0
頭痛	48 (3.7)	28	18	2	11 (4.4)	9	2	0	33 (4.4)	21	12	0	8 (2.7)	5	3	0	52 (4.0)	35	17	0
疼痛	11 (0.9)	7	4	0	5 (2.0)	5	0	0	8 (1.1)	5	2	1	1 (0.3)	1	0	0	14 (1.1)	11	2	1
消化管	267 (20.7)	183	76	8	46 (18.3)	32	11	3	81 (10.7)	60	18	3	49 (16.4)	34	12	3	176 (13.5)	126	41	9
下痢	156 (12.1)	108	43	5	19 (7.5)	14	5	0	22 (2.9)	13	8	1	28 (9.4)	17	9	2	69 (5.3)	44	22	3
悪心	56 (4.3)	38	18	0	10 (4.0)	7	2	1	23 (3.1)	16	6	1	6 (2.0)	4	2	0	39 (3.0)	27	10	2
嘔吐	25 (1.9)	14	11	0	9 (3.6)	7	2	0	8 (1.1)	5	3	0	7 (2.3)	5	1	1	24 (1.8)	17	6	1
神経	30 (2.3)	19	7	4	10 (4.0)	10	0	0	36 (4.8)	22	12	2	9 (3.0)	6	3	0	55 (4.2)	38	15	2
浮動性めまい	14 (1.1)	10	2	2	4 (1.6)	4	0	0	17 (2.3)	12	4	1	5 (1.7)	5	0	0	26 (2.0)	21	4	1
不眠症	5 (0.4)	4	0	1	5 (2.0)	5	0	0	8 (1.1)	5	3	0	0	0	0	0	13 (1.0)	10	3	0
呼吸器	173 (13.4)	95	71	7	55 (21.8)	29	18	8	100 (13.3)	51	37	12	42 (14.1)	21	20	1	197 (15.1)	101	75	21
喘息	12 (0.9)	7	5	0	12 (4.8)	8	3	1	13 (1.7)	5	6	2	0	0	0	0	25 (1.9)	13	9	3
咳嗽増加	22 (1.7)	10	9	3	8 (3.2)	4	3	1	10 (1.3)	7	3	0	6 (2.0)	5	1	0	24 (1.8)	16	7	1
呼吸困難	18 (1.4)	9	9	0	4 (1.6)	1	2	1	11 (1.5)	4	5	2	0	0	0	0	15 (1.2)	5	7	3
咽頭炎	22 (1.7)	16	6	0	4 (1.6)	2	2	0	4 (0.5)	3	0	1	11 (3.7)	4	7	0	19 (1.5)	9	9	1
肺炎	13 (1.0)	2	9	2	5 (2.0)	1	2	2	10 (1.3)	2	6	2	0	0	0	0	15 (1.2)	3	8	4
呼吸障害	27 (2.1)	13	12	2	13 (5.2)	8	4	1	19 (2.5)	9	7	3	1 (0.3)	0	0	1	33 (2.5)	17	11	5
気道感染	25 (1.9)	20	4	1	8 (3.2)	5	3	0	7 (0.9)	7	0	0	14 (4.7)	8	6	0	29 (2.2)	20	9	0
鼻炎	31 (2.4)	16	15	0	8 (3.2)	7	1	0	15 (2.0)	12	3	0	9 (3.0)	5	4	0	32 (2.5)	24	8	0
皮膚・皮膚付 属器	34 (2.6)	27	6	1	11 (4.4)	7	4	0	15 (2.0)	9	6	0	13 (4.4)	8	4	1	39 (3.0)	24	14	1
発疹	13 (1.0)	11	1	1	1 (0.4)	0	1	0	5 (0.7)	4	1	0	7 (2.3)	4	3	0	13 (1.0)	8	5	0
特殊感覚器	22 (1.7)	16	6	0	12 (4.8)	9	2	1	18 (2.4)	12	4	2	4 (1.3)	3	1	0	34 (2.6)	24	7	3
味覚倒錯	4 (0.3)	3	1	0	9 (3.6)	8	0	1	4 (0.5)	3	1	0	0	0	0	0	13 (1.0)	11	1	1

引用: Appendix I Table 5.1, 5.2, 6.1, 6.2

(): %

a) アジスロマイシン単回投与製剤群または対照薬群で 1%以上

b) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

c) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

d) クラリスロマイシン ER 剤群: A0661075 試験 (クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1 日 1 回, 7 日間投与),
レボフロキサシン群: A0661103 および A0661102 試験 (レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回, 7 日間投与),
A0661078 試験 (レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回, 10 日間投与),
アジスロマイシン IR 錠群: A0661119 試験 (アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回, 3 日間投与)

2.5.5.5.2.1.2.2 因果関係を否定できない有害事象

外国第 3 相試験 5 試験で認められた因果関係を否定できない主な有害事象を投与群別に表 51 に示した。

因果関係を否定できない有害事象は, アジスロマイシン単回投与製剤群 22.8% (295/1292 例),

対照薬群 17.6% (229/1304 例) [クラリスロマイシン ER 剤群 24.6% (62/252 例), レボフロキサシン群 14.5% (109/754 例) およびアジスロマイシン IR 錠群 19.5% (58/298 例)] に認められた。アジスロマイシン単回投与製剤群における対象疾患別の発現率は、市中肺炎 23.4% (107/458 例), 慢性気管支炎の急性増悪 24.3% (65/268 例), 急性鼻副鼻腔炎 23.3% (63/270 例) および A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎 20.3% (60/296 例) であり, 因果関係を否定できない有害事象の発現率に対象疾患による違いは認められなかった。

アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を否定できない主な有害事象 (2%以上) は, 下痢 10.9% (141/1292 例), 悪心 3.9% (51/1292 例) および腹痛 2.7% (35/1292 例) であった。

下痢を除き, 因果関係を否定できない有害事象の発現率はアジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群で同程度であった。因果関係を否定できない下痢の発現率は, 対照薬群 [4.8% (63/1304 例)] と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群 [10.9% (141/1292 例)] で高く, このため器官分類の消化管に分類される有害事象の発現率は, 対照薬群 [9.7% (127/1304 例)] に比べアジスロマイシン単回投与製剤群 [17.2% (222/1292 例)] で高かった。

アジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR 錠群で, 因果関係を否定できない有害事象の発現率および「消化管」に分類される因果関係を否定できない有害事象の発現率は同程度であった。

因果関係を否定できない有害事象の多くは軽度または中等度であり, 重度の有害事象の割合は, アジスロマイシン単回投与製剤群, レボフロキサシン群およびアジスロマイシン IR 錠群で 3~4%, クラリスロマイシン ER 剤群で 7%であった。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を否定できない有害事象のうち, 重度の事象は 13 例に認められ, 主なものは下痢 (5 例) および腹痛 (3 例) であった。13 例中 11 例で, 重度の事象は処置を要することなく, 治験終了時まで消失した。A0661078 試験において重度の下痢を発現した 1 例 (被験者 ID 10511075, 20 歳, 男性) は, 第 5 日目に発現した重度の下痢により治験薬の投与を中断した。本事象は処置を要したが, 第 7 日目に消失した。また, A0661119 試験の第 1 日目に重度の発疹を発現した 1 例 (被験者 ID 10111012, 27 歳, 男性) は, 処置を要したが, 発疹は第 7 日目に消失した。

表 51 投与群別の因果関係を否定できない有害事象^{a), b)}：外国第3相試験^{c)}

投与群	アジスロマイシン 単回投与製剤			対照薬 ^{d)}																
				クラリスロマイシン ER剤			レボフロキサシン			アジスロマイシン IR錠			合計							
評価例数	1292			252			754			298			1304							
発現例数	295 (22.8)			62 (24.6)			109 (14.5)			58 (19.5)			229 (17.6)							
発現件数	416			87			144			73			304							
COSTART器官分類, 基本語																				
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度				
全身	78 (6.0)	47	27	4	17 (6.7)	11	4	2	28 (3.7)	17	11	0	16 (5.4)	9	6	1	61 (4.7)	37	21	3
腹痛	35 (2.7)	20	12	3	3 (1.2)	2	1	0	10 (1.3)	5	5	0	14 (4.7)	9	4	1	27 (2.1)	16	10	1
頭痛	17 (1.3)	11	6	0	3 (1.2)	3	0	0	4 (0.5)	3	1	0	1 (0.3)	0	1	0	8 (0.6)	6	2	0
消化管	222 (17.2)	159	57	6	32 (12.7)	23	7	2	55 (7.3)	43	9	3	40 (13.4)	26	12	2	127 (9.7)	92	28	7
下痢	141 (10.9)	99	37	5	17 (6.7)	13	4	0	18 (2.4)	10	7	1	28 (9.4)	17	9	2	63 (4.8)	40	20	3
消化不良	8 (0.6)	7	1	0	1 (0.4)	1	0	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (1.3)	4	0	0	8 (0.6)	8	0	0
悪心	51 (3.9)	37	14	0	8 (3.2)	5	2	1	16 (2.1)	14	1	1	4 (1.3)	2	2	0	28 (2.1)	21	5	2
軟便	10 (0.8)	8	2	0	2 (0.8)	1	1	0	2 (0.3)	2	0	0	4 (1.3)	3	1	0	8 (0.6)	6	2	0
嘔吐	14 (1.1)	10	4	0	2 (0.8)	2	0	0	5 (0.7)	3	2	0	2 (0.7)	1	1	0	9 (0.7)	6	3	0
神経	10 (0.8)	9	0	1	3 (1.2)	3	0	0	15 (2.0)	12	3	0	3 (1.0)	3	0	0	21 (1.6)	18	3	0
浮動性めまい	6 (0.5)	5	0	1	2 (0.8)	2	0	0	8 (1.1)	7	1	0	3 (1.0)	3	0	0	13 (1.0)	12	1	0
皮膚・皮膚付属器	19 (1.5)	14	4	1	4 (1.6)	3	1	0	6 (0.8)	3	3	0	5 (1.7)	3	2	0	15 (1.2)	9	6	0
発疹	10 (0.8)	8	1	1	1 (0.4)	0	1	0	2 (0.3)	1	1	0	4 (1.3)	2	2	0	7 (0.5)	3	4	0
特殊感覚器	5 (0.4)	4	1	0	9 (3.6)	8	0	1	8 (1.1)	7	1	0	0	0	0	0	17 (1.3)	15	1	1
味覚倒錯	4 (0.3)	3	1	0	9 (3.6)	8	0	1	4 (0.5)	3	1	0	0	0	0	0	13 (1.0)	11	1	1

引用：Appendix I Table 7.1, 7.2, 8.1, 8.2

() : %

a) いずれかの群で1%以上

b) 治験薬の最終投与後35日までのデータを含む。

c) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

d) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1日1回, 7日間投与）,
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1日1回, 7日間投与）,
A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1日1回, 10日間投与）,
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1日1回, 3日間投与）

2.5.5.5.2.1.3 主な有害事象に関する国内試験と外国試験の比較

主な有害事象（いずれかの群で1%以上）について、国内第3相試験3試験の結果を表52に示し、外国第3相試験5試験の結果を表53に示した。

アジスロマイシン単回投与製剤群において、因果関係を問わない有害事象の発現率は、国内試験で65.8%、外国試験で40.7%であり、因果関係を否定できない有害事象の発現率は、国内試験で49.7%、外国試験で22.8%であった。有害事象の発現率は、因果関係にかかわらず外国試験と比較して国内試験で高かった。

国内試験における因果関係を問わない主な有害事象（2%以上）は下痢37.0%、腹痛4.4%、鼻咽頭炎4.4%、頭痛4.4%、悪心4.1%、ALT（GPT）増加3.5%および腹部膨満2.8%であった。外国試験における因果関係を問わない主な有害事象（2%以上）は、下痢12.1%、悪心4.3%、頭痛3.7%、腹痛3.4%、鼻炎2.4%および呼吸障害2.1%であった。国内試験と外国試験で、ともに2%以上に認められた因果関係を問わない下痢、腹痛、頭痛および悪心のうち、国内および外国試験ともに発

現率が最も高かった事象は下痢であり、その発現率は、外国試験と比較して国内試験で高かった。国内試験では外国試験と比較して因果関係を問わない下痢の発現率は高かったが、重症度の比較では、外国試験と比較して軽度の下痢が多かった [国内試験：軽度 96.6% (113/117 例), 中等度 3.4% (4/117 例), 重度 0%, 外国試験：軽度 69.2% (108/156 例), 中等度 27.6% (43/156 例), 重度 3.2% (5/156 例)]。因果関係を問わない腹痛, 悪心および頭痛の発現率は、国内試験と外国試験で同程度であった。

国内試験における因果関係を否定できない主な有害事象 (2%以上) は、下痢 36.1%, 腹痛 4.1%, 悪心 4.1%, ALT (GPT) 増加 3.5%, 頭痛 2.8%および腹部膨満 2.2%であった。外国試験における因果関係を否定できない主な有害事象 (2%以上) は、下痢 10.9%, 悪心 3.9%および腹痛 2.7%であった。国内試験と外国試験で、ともに2%以上に認められた因果関係を否定できない下痢, 腹痛および悪心のうち、下痢および腹痛の発現率は、外国試験と比較して国内試験で高かった。国内試験では外国試験と比較して因果関係を否定できない下痢の発現率は高かったが、重症度の比較では、外国試験と比較して軽度の下痢が多かった [国内試験：軽度 96.5% (110/114 例), 中等度 3.5% (4/114 例), 重度 0%, 外国試験：軽度 70.2% (99/141 例), 中等度 26.2% (37/141 例), 重度 3.5% (5/141 例)]。悪心の発現率は、国内試験と外国試験で同程度であった。

外国試験で1%以上 [因果関係を問わない 1.9% (25/1292 例), 否定できない 1.1% (14/1292 例)] に認められた嘔吐の発現率は、国内試験では 0.3% (1/316 例) であった。

その他の有害事象の種類, 発現率および重症度に、国内試験と外国試験で大きな差は認められなかった。

表 52 有害事象の発現率^{a), b)}：国内第3相試験^{c)}（3試験併合）

アジスロマイシン単回投与製剤								
因果関係	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
評価例数	316				316			
有害事象発現例数	208 (65.8)				157 (49.7)			
有害事象発現件数	343				214			
MedDRA (ver 10.0) 器官分類, 基本語								
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
胃腸障害	145 (45.9)	136	9	0	136 (43.0)	128	8	0
腹部膨満	9 (2.8)	9	0	0	7 (2.2)	7	0	0
腹痛	14 (4.4)	14	0	0	13 (4.1)	13	0	0
上腹部痛	5 (1.6)	5	0	0	3 (0.9)	3	0	0
下痢	117 (37.0)	113	4	0	114 (36.1)	110	4	0
悪心	13 (4.1)	12	1	0	13 (4.1)	12	1	0
感染症および寄生虫症	45 (14.2)	30	13	2	1 (0.3)	1	0	0
インフルエンザ	5 (1.6)	3	2	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	14 (4.4)	12	2	0	0	0	0	0
肺炎	6 (1.9)	0	5	1	0	0	0	0
臨床検査	21 (6.6)	20	1	0	18 (5.7)	17	1	0
ALT (GPT) 増加	11 (3.5)	11	0	0	11 (3.5)	11	0	0
AST (GOT) 増加	6 (1.9)	6	0	0	6 (1.9)	6	0	0
好酸球数増加	5 (1.6)	5	0	0	4 (1.3)	4	0	0
γ-GTP 増加	5 (1.6)	5	0	0	5 (1.6)	5	0	0
血小板数増加	4 (1.3)	4	0	0	4 (1.3)	4	0	0
筋骨格系および結合組織障害	9 (2.8)	9	0	0	0	0	0	0
背部痛	5 (1.6)	5	0	0	0	0	0	0
神経系障害	22 (7.0)	21	1	0	11 (3.5)	10	1	0
頭痛	14 (4.4)	13	1	0	9 (2.8)	8	1	0

引用：Appendix IV JP Table 1.1.1, 2.1.1, 1.2.1, 2.2.1

() : %

a) 最終来院日までのデータを含む。

b) いずれかの群で1%以上

c) A0661174, A0661175 および A0661176 試験

表 53 有害事象の発現率^{a), b)} : 外国第 3 相試験^{c)}

因果関係	アジスロマイシン単回投与製剤							
	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
評価例数	1292				1292			
有害事象発現例数	526 (40.7)				295 (22.8)			
有害事象発現件数	908				416			
COSTART 器官分類, 基本語								
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
全身	183 (14.2)	99	73	11	78 (6.0)	47	27	4
腹痛	44 (3.4)	24	17	3	35 (2.7)	20	12	3
無力症	17 (1.3)	12	5	0	6 (0.5)	5	1	0
背部痛	13 (1.0)	8	5	0	2 (0.2)	1	1	0
発熱	13 (1.0)	11	2	0	2 (0.2)	2	0	0
頭痛	48 (3.7)	28	18	2	17 (1.3)	11	6	0
消化管	267 (20.7)	183	76	8	222 (17.2)	159	57	6
下痢	156 (12.1)	108	43	5	141 (10.9)	99	37	5
悪心	56 (4.3)	38	18	0	51 (3.9)	37	14	0
嘔吐	25 (1.9)	14	11	0	14 (1.1)	10	4	0
神経	30 (2.3)	19	7	4	10 (0.8)	9	0	1
浮動性めまい	14 (1.1)	10	2	2	6 (0.5)	5	0	1
呼吸器	173 (13.4)	95	71	7	17 (1.3)	13	3	1
咳嗽増加	22 (1.7)	10	9	3	0	0	0	0
呼吸困難	18 (1.4)	9	9	0	2 (0.2)	1	1	0
咽頭炎	22 (1.7)	16	6	0	1 (0.1)	1	0	0
肺炎	13 (1.0)	2	9	2	2 (0.2)	0	2	0
呼吸障害	27 (2.1)	13	12	2	5 (0.4)	4	0	1
気道感染	25 (1.9)	20	4	1	0	0	0	0
鼻炎	31 (2.4)	16	15	0	3 (0.2)	3	0	0
皮膚・皮膚付属器	34 (2.6)	27	6	1	19 (1.5)	14	4	1
発疹	13 (1.0)	11	1	1	10 (0.8)	8	1	1

引用：Appendix I Table 5.1, 6.1, 7.1, 8.1

() : %

a) いずれかの群で 1%以上

b) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

c) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

2.5.5.5.2.2 有害事象持続期間（国内第3相試験）

アジスロマイシン単回投与製剤を単回投与したときに認められた有害事象の持続期間を評価するため、国内第3相試験3試験において各有害事象の持続期間を解析した。国内第3相試験3試験において認められた主な有害事象（いずれかの試験で2例以上）の持続期間を表54に示した。

消化管系の因果関係を問わない主な有害事象（2%以上）の平均持続期間は下痢2.2日、腹痛1.9日、悪心1.9日、および腹部膨満2.8日、因果関係を否定できない場合は、下痢2.2日、腹痛1.7日、悪心1.9日、および腹部膨満3.1日であり、平均持続期間は1.7～3.1日と短かった。

ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、好酸球数増加、 γ -GTP増加および血小板数増加などの臨床検査値に関連する有害事象の平均持続期間は、9.8日～28.5日であった。

表 54 有害事象持続期間^{a), b)}：国内第3相試験^{c)}（3試験併合）

因果関係 MedDRA (ver 10.0) 基本語	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	発現件数	発現期間（日） 平均値（範囲）	発現件数	発現期間（日） 平均値（範囲）
結膜炎	2	14.5 (14～15)	0	—
腹部膨満	10	2.8 (1～12)	7	3.1 (1～12)
腹痛	14	1.9 (1～6)	13	1.7 (1～6)
上腹部痛	5	1.6 (1～3)	3	1.0 (1～1)
下痢	121	2.2 (1～14)	115	2.2 (1～14)
悪心	13	1.9 (1～4)	13	1.9 (1～4)
口内炎	3	3.7 (1～5)	1	1.0 (1～1)
口唇炎	3	20.0 (16～24)	1	16.0 (16～16)
鼓腸	2	29.0 (23～35)	1	35.0 (35～35)
インフルエンザ	5	4.8 (3～7)	0	—
ウイルス性胃腸炎	3	3.7 (2～5)	0	—
鼻咽頭炎	14	8.5 (2～17)	0	—
咽頭炎	3	5.3 (3～10)	0	—
帯状疱疹	2	9.0 (7～11)	0	—
肺炎	7	17.3 (5～32)	0	—
ALT（GPT）増加	11	16.0 (6～27)	11	16.0 (6～27)
AST（GOT）増加	6	9.8 (5～19)	6	9.8 (5～19)
好酸球数増加	5	25.6 (11～44)	4	28.5 (11～44)
γ -GTP増加	5	19.4 (11～27)	5	19.4 (11～27)
血小板数増加	4	27.3 (22～39)	4	27.3 (22～39)
背部痛	5	4.8 (2～12)	0	—
頭痛	15	2.4 (1～7)	10	2.6 (1～7)
咽喉頭疼痛	2	8.5 (6～11)	0	—
喘息	2	11.5 (11～12)	0	—

引用：Appendix IV JP Table 10.3, 10.4

—：該当なし

a) 最終来院日までのデータを含む。

b) いずれかの試験で2例以上に認められた事象

c) A0661174, A0661175 および A0661176 試験

2.5.5.5.2.3 Adverse Event Burden（外国第3相試験）

単回投与による有害事象の発現している期間の短縮の程度をみるため、外国第3相試験5試験のアジスロマイシン単回投与製剤および対照薬群で認められた有害事象のうち、有害事象全体お

よび主な有害事象（下痢、嘔吐、消化不良、軟便、腹痛、悪心、頭痛、発疹、浮動性めまい、味覚倒錯および胃炎）について、Adverse Event Burden^{注)}（有害事象の人・年あたりに換算した発現日数）を算出し、表 55 に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群（40.7%、526/1292 例）と対照薬群 [39.7%（518/1304 例）] で同程度であったが、Adverse Event Burden はアジスロマイシン単回投与製剤群（53.6 日）と比較して対照薬群で長かった（72.5 日）。因果関係を否定できない有害事象の発現率は、対照薬群 [17.6%（229/1304 例）] と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群 [22.8%（295/1292 例）] で高かったが、Adverse Event Burden は、アジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群で大きな差は認められなかった（アジスロマイシン単回投与製剤群：15.3 日、対照薬群：16.7 日）。

アジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群で、Adverse Event Burden に 1 日以上違いがある事象は、下痢であり、下痢の Adverse Event Burden は、対照薬群（1.9 日）と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群（3.5 日）で長かった。下痢を除き、因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の Adverse Event Burden におけるアジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群の差はいずれも 1 日未満であり、Adverse Event Burden はアジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群で同程度であった。

表 55 Adverse Event Burden^{a), b)}の要約：外国第 3 相試験^{c)}

因果関係 投与群	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	アジスロマイシン 単回投与製剤	対照薬 ^{d)}	アジスロマイシン 単回投与製剤	対照薬 ^{d)}
評価例数	1292	1304	1292	1304
総観察日数（日）	38886	39496	38886	39496
Adverse Event Burden				
全体	53.6	72.5	15.3	16.7
下痢	3.5	1.9	2.7	1.7
嘔吐	0.4	0.4	0.2	0.1
消化不良	0.5	1.1	0.5	0.6
軟便	0.5	0.4	0.4	0.4
腹痛	1.7	1.5	1.2	0.9
頭痛	1.7	1.8	0.3	0.3
悪心	1.4	1.4	1.1	0.9
発疹	1.5	1.5	0.8	0.6
浮動性めまい	0.7	1.4	0.3	0.4
味覚倒錯	0.1	0.7	0.1	0.7
胃炎	0.5	0.3	0.4	0.3

引用：Appendix I Table 13.1, 13.2

a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) Adverse Event Burden = 有害事象の発現日数 / (治験薬を投与されたすべての被験者の観察日の合計 / 365.25 日)

c) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

d) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1 g を 1 日 1 回、7 日間投与）、
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回、7 日間投与）、
A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回、10 日間投与）、
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回、3 日間投与）

注) Adverse Event Burden = 有害事象の発現日数 / (治験薬を投与されたすべての被験者の観察日の合計 / 365.25 日)

表 56 因果関係を否定できない有害事象の初回発現時期^{a)}：国内第 3 相試験^{b)}（3 試験併合）
（つづき）

有害事象 MedDRA (ver 10.0) 基本語	発現時期 (日) ^{c), d)}											発現例数
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10	
尿中血陽性	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
くしゃみ	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
発疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)
蕁麻疹	0	0	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)

引用：Appendix IV JP Table 9.2

()：%

a) 最終来院日までのデータを含む。

b) A0661174, A0661175 および A0661176 試験

c) 各有害事象別に各被験者における当該有害事象の最初の発現日を集計した。

d) 投与開始日を第 1 日とする。

2.5.5.5.2.5 有害事象の発現時期（外国第 3 相試験）

アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与と対照薬の反復投与を比較して、有害事象の発現時期に違いがあるかを評価するため、有害事象の発現日の解析を行った。各被験者における有害事象の発現日を集計した。

外国第 3 相試験 5 試験の併合において、因果関係を否定できない主な有害事象（いずれかの群で 1%以上）の発現時期を表 57 に示した。アジスロマイシン単回投与製剤群および対照薬群ともに、第 1 日目および第 2 日目に発現した事象が多かった。因果関係を否定できない主な有害事象の発現時期は、アジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群において、大きな違いは認められなかった。

第 10 日を超えてから発現した有害事象の多くは各事象 1 例のみに認められたものであり、2 例以上に認められた事象は、アジスロマイシン単回投与製剤群で頭痛（5 例）、無力症、発熱、白血球減少症およびそう痒症（各 2 例）、対照薬群で無力症（3 例）、新生物、咽頭炎および血小板減少症（各 2 例）であった。

表 57 因果関係を否定できない有害事象の発現時期^{a)}：外国第3相試験^{b)}

有害事象 COSTART 基本語	投与群	発現時期 (日) ^{c), d)}										発現例数	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		>10
下痢	アジスロマイシン単回投与製剤	95 (7.4)	28 (2.2)	8 (0.6)	2 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	141 (10.9)
	対照薬 ^{e)}	23 (1.8)	20 (1.5)	10 (0.8)	3 (0.2)	3 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	63 (4.8)
悪心	アジスロマイシン単回投与製剤	37 (2.9)	8 (0.6)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	51 (3.9)
	対照薬 ^{e)}	14 (1.1)	8 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	28 (2.1)
腹痛	アジスロマイシン単回投与製剤	24 (1.9)	6 (0.5)	2 (0.2)	4 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	35 (2.7)
	対照薬 ^{e)}	16 (1.2)	6 (0.5)	3 (0.2)	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	27 (2.1)
頭痛	アジスロマイシン単回投与製剤	6 (0.5)	3 (0.2)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	5 (0.4)	17 (1.3)
	対照薬 ^{e)}	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	8 (0.6)
嘔吐	アジスロマイシン単回投与製剤	8 (0.6)	3 (0.2)	0	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	0	0	14 (1.1)
	対照薬 ^{e)}	3 (0.2)	0	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	0	0	1 (0.1)	9 (0.7)
発疹	アジスロマイシン単回投与製剤	3 (0.2)	2 (0.2)	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	10 (0.8)
	対照薬 ^{e)}	3 (0.2)	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	7 (0.5)
軟便	アジスロマイシン単回投与製剤	5 (0.4)	4 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	10 (0.8)
	対照薬 ^{e)}	4 (0.3)	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	0	8 (0.6)
消化不良	アジスロマイシン単回投与製剤	5 (0.4)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	8 (0.6)
	対照薬 ^{e)}	5 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0	8 (0.6)
浮動性めまい	アジスロマイシン単回投与製剤	2 (0.2)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	0	0	6 (0.5)
	対照薬 ^{e)}	5 (0.4)	2 (0.2)	3 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	0	0	13 (1.0)
味覚倒錯	アジスロマイシン単回投与製剤	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4 (0.3)
	対照薬 ^{e)}	2 (0.2)	4 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	0	2 (0.2)	2 (0.2)	0	0	13 (1.0)

引用：Appendix I Table 15.1.1, 15.1.2

a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

c) 各被験者における有害事象の発現日を集計した。

d) 投与開始日を第1日とする。

e) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1 日 1 回，7 日間投与），

レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，7 日間投与），

A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，10 日間投与），

アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回，3 日間投与）

() : %

2.5.5.6 死亡および重篤な有害事象

重篤な有害事象は、国内試験 9 例および外国試験 64 例に認められた。内訳は、国内第 3 相試験 9 例、外国第 1 相試験 1 例、外国第 2 相試験 9 例、外国第 3 相試験 54 例であった。このうち、死亡は国内第 3 相試験では認められず、外国第 3 相試験では 10 例であった。

報告された死亡および重篤な有害事象は、国内第 3 相試験（A0661175 試験）で認められた大腸炎 1 例を除き、治験薬との因果関係を否定された。

死亡および死亡を除く重篤な有害事象の詳細は、それぞれ 2.7.4.2.1.2 項および 2.7.4.2.1.3 項に記載した。各重篤な有害事象の叙述は、個々の総括報告書に含めた。

2.5.5.6.1 国内試験

国内第 1 相試験 2 試験（A0661152 および A0661173 試験）では、死亡および重篤な有害事象は報告されなかった。

国内第 3 相試験 3 試験で、重篤な有害事象は 9 例に認められ、内訳は A0661174 試験 7 例および A0661175 試験 2 例であった。A0661176 試験では重篤な有害事象は認められなかった。認められた重篤な有害事象のうち、因果関係を否定されなかったのは、大腸炎 1 例（A0661175 試験）であった。死亡例はなかった。

A0661175 試験の 1 例（被験者 IDaaag1007*, 57 歳, 男性）は、第 1 日目（治験薬投与日）に因果関係を否定できない中等度の大腸炎（医師報告用語：急性大腸炎）を発現し、第 2 日目に入院した。ブドウ糖-電解質液による補液、臭化ブチルスコポリミンおよび耐性乳酸菌製剤投与が行われた。バンコマイシンなどの抗菌薬の追加投与はなかった。第 8 日目には回復し退院した。偽膜性大腸炎またはクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎とは判断されなかった。急性大腸炎は治験薬服用後直後に認められており、治験薬による副作用として下痢などが既に知られていることから、治験責任医師により、治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

2.5.5.6.2 外国試験

外国第 3 相試験 5 試験で死亡例が 10 例報告され、10 例中 1 例はアジスロマイシン単回投与製剤投与例であり、9 例は対照薬投与例であった。死亡例はいずれも治験薬との因果関係を否定された。アジスロマイシン単回投与製剤群における死亡例の要約を以下に示した。

アジスロマイシン単回投与製剤群の 1 例（被験者 ID 10441001, A0661103 試験, 68 歳, 男性）は、市中肺炎に対して、第 1 日目にアジスロマイシン単回投与製剤を投与され、第 1～7 日目までレボフロキサシンのプラセボを投与された。第 6 日目の心電図より心房粗動、第 11 日目（投与終了後 4 日目）に震え、足部腫脹および呼吸困難の悪化が認められ、救急外来に入院し、第 12 日目（投与終了後 5 日目）に、心臓発作による心不全により死亡した。被験者は病歴として II 型糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、心筋症、気管支炎および静脈瘤を有していた。死因は心臓発作による心不全であるとされ、治験薬との因果関係はないと判断された。

重篤な有害事象（死亡を含む）は、第 1 相試験で 1 例、第 2 相試験で 9 例、第 3 相試験で 54 例に認められた。このうち、アジスロマイシン単回投与製剤群における重篤な有害事象発現例数は、

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

第1相試験で1例、第2相試験で4例、第3相試験で25例であった。報告された重篤な有害事象は、いずれも治験薬との因果関係を否定された。第1相試験で認められた重篤な有害事象は、妊娠であり、処置なく転帰は妊娠中絶により回復と判定された。重篤な有害事象が認められた第2相試験のA0661145試験は、肺切除を要するがん患者を対象にした治験であり、主な事象は気胸および呼吸停止で、術後あるいは麻酔に関連する事象に起因するものが大部分であった。第3相試験で報告された主な事象は、肺炎および慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器系の事象であり、対象疾患によるものとされ、治験対象とした疾患を有する患者集団で認められるものであった。

2.5.5.7 重要な有害事象

2.5.5.7.1 消化管に関する有害事象

アジスロマイシン現行製剤、ならびに海外で市販されているアジスロマイシン IR錠およびIR分包製剤において、多く認められた有害事象は消化管に関する事象であった。アジスロマイシンのようなマクロライド系抗菌薬で報告されている消化管系の有害事象の原因として、濃度依存的な消化管刺激作用または上部消化管の平滑筋細胞および神経終末に存在するモチリン受容体刺激作用が考えられる^{参考文献 63)}。アジスロマイシン単回投与製剤では、XXXXXXXXXXの働きにより、アジスロマイシンはマイクロスフェアより緩徐に消化管下部で放出されるため、アジスロマイシンの上部消化管からの吸収が抑えられ、消化管系の有害事象の発現頻度が同用量のアジスロマイシン IR製剤と比較して低くなるものと予測された。

しかしながら、アジスロマイシン単回投与製剤の投与においても、最も多く認められた有害事象は消化管に関する事象であったため、消化管に関する有害事象について詳細に示し、アジスロマイシン単回投与製剤の消化管に対する影響を評価した。

なお、国内試験および外国試験ともに、アジスロマイシンを含むほとんどすべての抗菌薬で認められている偽膜性大腸炎およびクロストリジウム・ディフィシレ大腸炎は報告されなかった。

2.5.5.7.1.1 消化管に対する忍容性を検討した試験

外国第1相試験(A0661086試験)では、健康成人被験者を対象にアジスロマイシン単回投与製剤またはアジスロマイシン IR分包製剤2gを単回投与したときの消化管に対する忍容性を比較した。

アジスロマイシン単回投与製剤群ではアジスロマイシン IR分包製剤群と比較して、悪心、嘔吐、下痢またはこれら消化管系有害事象を複合して発現した被験者の割合は低かった。

2.5.5.7.1.2 国内および外国第3相試験で認められた消化管系の主な有害事象

2.5.5.7.1.2.1 国内第3相試験

国内第3相試験で認められた消化管系の主な有害事象（1%以上）の発現率を表58に示した。消化管系の因果関係を問わない有害事象のうち、下痢が最も多く認められ、発現率は37.0%（117/316例）であった。認められた下痢の多く[97.4%（114/117例）]は、因果関係を否定されず、因果関係を否定できない下痢の発現率は36.1%（114/316例）であった。

下痢を除き、5%以上に認められた消化管系の因果関係を問わない有害事象はなかった。

表58 消化管系の有害事象^{a), b)}：国内第3相試験^{c)}（3試験併合）

因果関係	アジスロマイシン単回投与製剤							
	因果関係を問わない				因果関係を否定できない			
評価例数	316				316			
MedDRA (ver 10.0) 器官分類, 基本語								
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
胃腸障害	145 (45.9)	136	9	0	136 (43.0)	128	8	0
腹部膨満	9 (2.8)	9	0	0	7 (2.2)	7	0	0
腹痛	14 (4.4)	14	0	0	13 (4.1)	13	0	0
上腹部痛	5 (1.6)	5	0	0	3 (0.9)	3	0	0
下痢	117 (37.0)	113	4	0	114 (36.1)	110	4	0
悪心	13 (4.1)	12	1	0	13 (4.1)	12	1	0

引用：Appendix IV JP Table 1.2.1, 2.2.1

()：%

a) 1%以上

b) 最終来院日までのデータを含む。

c) A0661174, A0661175 および A0661176 試験

2.5.5.7.1.2.2 外国第3相試験

外国第3相試験で認められた消化管系の主な有害事象（いずれかの群で1%以上）の発現率を表59に示した。アジスロマイシン単回投与製剤群において因果関係を問わない下痢の発現率が最も高く、下痢の発現率は対照薬群[5.3%（69/1304例）]と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群[12.1%（156/1292例）]で高かった。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた下痢の多く[90.4%（141/156例）]は、因果関係を否定されず、因果関係を否定できない下痢の発現率も、対照薬群[4.8%（63/1304例）]と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群[10.9%（141/1292例）]で高かった。

悪心および嘔吐の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群（因果関係を問わない：悪心4.3%、嘔吐1.9%、因果関係を否定できない：悪心3.9%、嘔吐1.1%）と対照薬群（因果関係を問わない：悪心3.0%、嘔吐1.8%、因果関係を否定できない：悪心2.1%、嘔吐0.7%）でほぼ同程度であった。

その他の消化管系の主な有害事象の種類と発現率に、アジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群の間に大きな差は認められなかった。

表 59 消化管に関する主な有害事象^{a), b)}：外国第3相試験^{c)}

因果関係	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	アジスロマイシン 単回投与製剤	対照薬 ^{d)}	アジスロマイシン 単回投与製剤	対照薬 ^{d)}
評価例数	1292	1304	1292	1304
COSTART 基本語				
腹痛	44 (3.4)	37 (2.8)	35 (2.7)	27 (2.1)
食欲不振	4 (0.3)	9 (0.7)	2 (0.2)	4 (0.3)
便秘	4 (0.3)	9 (0.7)	2 (0.2)	5 (0.4)
下痢	156 (12.1)	69 (5.3)	141 (10.9)	63 (4.8)
消化不良	9 (0.7)	12 (0.9)	8 (0.6)	8 (0.6)
悪心	56 (4.3)	39 (3.0)	51 (3.9)	28 (2.1)
軟便	12 (0.9)	8 (0.6)	10 (0.8)	8 (0.6)
嘔吐	25 (1.9)	24 (1.8)	14 (1.1)	9 (0.7)

引用：Appendix I Table 6.1, 8.1

()：%

a) いずれかの群で1%以上

b) 治験薬の最終投与後35日までのデータを含む。

c) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

d) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1日1回, 7日間投与）,
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500mg を 1日1回, 7日間投与）,
A0661078 試験（レボフロキサシン 500mg を 1日1回, 10日間投与）,
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500mg を 1日1回, 3日間投与）

2.5.5.7.1.3 消化管系の有害事象の持続期間

2.5.5.7.1.3.1 国内第3相試験

国内第3相試験において、「胃腸障害」に分類される因果関係を否定できない有害事象は43.0%（136/316例）に認められた。このうち、1%以上に認められた「胃腸障害」に分類される因果関係を否定できない有害事象は下痢、腹痛、悪心および腹部膨満であり、129例に認められた。1%以上に認められた「胃腸障害」に分類される因果関係を否定できない事象（下痢、腹痛、悪心および腹部膨満）を発現した被験者のうち、持続期間が1日であったものは42.6%（55/129例）、2日であったものは38.0%（49/129例）であった。

2.5.5.7.1.3.2 外国第3相試験

外国第3相試験5試験では、アジスロマイシン単回投与製剤および対照薬群で認められた消化管系（COSTART分類）の因果関係を否定できない有害事象のうち、いずれかの群で1%以上に認められた事象（腹痛、下痢、悪心および嘔吐）の発現日および持続期間別の発現率を解析した。いずれかの群で1%以上に認められた消化管系の因果関係を否定できない有害事象のうち、持続期間が1日であった割合は、アジスロマイシン単回投与製剤群で54.7%（111/203例）、対照薬群で46.8%（51/109例）、2日であった割合は、アジスロマイシン単回投与製剤群で29.1%（59/203例）、対照薬群で17.4%（19/109例）であり、いずれもアジスロマイシン単回投与製剤群が高かった。

2.5.5.7.1.4 下痢

国内試験および外国試験のアジスロマイシン単回投与製剤群において、下痢が最も多く認めら

れた事象であり、外国試験では、因果関係にかかわらず、下痢の発現率は対照薬群と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群で高かった。

国内試験で認められた下痢ならびに外国試験で認められた下痢および軟便の要約を表 60 に示した。

国内試験において、因果関係を問わない下痢の発現率は 37.0% (117/316 例)、因果関係を否定できない下痢の発現率は 36.1% (114/316 例) であった。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 例も処置を要したが、治験終了時までには回復した。認められた下痢の重症度は、軽度または中等度であり、重度の下痢は認められなかった。なお、MedDRA で下痢にコード化された 117 例中 22 例^{注1)} の医師報告用語は軟便であった。因果関係を問わない下痢および因果関係を否定できない下痢の持続期間(平均値)は、いずれも 2.2 日(範囲:1~14 日)であり、下痢の大部分は 2 日以内に消失し、2 日間を超えて下痢が持続したのは、27 例であった。

国内試験では、A0661175 試験の 1 例に重篤な有害事象として因果関係を否定できない大腸炎(医師報告用語:急性大腸炎)が認められた(2.5.5.6.1 項参照)。

外国試験において、因果関係を問わない下痢の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 12.1% (156/1292 例)、対照薬群 5.3% (69/1304 例) であり、因果関係を否定できない下痢の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 10.9% (141/1292 例)、対照薬群 4.8% (63/1304 例) であった。因果関係にかかわらず、アジスロマイシン単回投与製剤群で対照薬群と比較して下痢の発現率が高かった。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた下痢の大部分(91.0%, 142/156 例)は、処置を要しなかった。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた重度の下痢の発現率は、0.4% (5/1292 例) であり、いずれも因果関係を否定できないと判断された。軟便の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 [因果関係を問わない 0.9% (12/1292 例)、否定できない 0.8% (10/1292 例)] と対照薬群 [因果関係を問わない 0.6% (8/1304 例)、否定できない 0.6% (8/1304 例)] で、因果関係によらず同程度であった。また、Adverse Event Burden^{注2)} (有害事象の人・年あたりに換算した発現日数)も、アジスロマイシン単回投与製剤群(問わない 0.5 日、否定できない 0.4 日)と対照薬群(問わない 0.4 日、否定できない 0.4 日)で同程度であった。

外国試験では、重篤と報告された下痢および軟便はなかった。

国内試験および外国試験ともに、下痢または軟便による投与および治験の中止はなかった。

注1) 22 例中 3 例は、下痢と軟便の両方を発現していた。

注2) Adverse Event Burden = 有害事象の発現日数 / (治験薬を投与されたすべての被験者の観察日の合計 / 365.25 日)

表 60 下痢および軟便の要約^{a)}：国内および外国第3相試験^{b)}

因果関係	国内試験		外国試験			
	問わない	否定できない	問わない		否定できない	
投与群	アジスロマイシン単回投与製剤	アジスロマイシン単回投与製剤	アジスロマイシン単回投与製剤	対照薬群 ^{c)}	アジスロマイシン単回投与製剤	対照薬群 ^{c)}
評価例数	316	316	1292	1304	1292	1304
下痢						
下痢発現例数	117 (37.0)	114 (36.1)	156 (12.1)	69 (5.3)	141 (10.9)	63 (4.8)
重症度：軽度	113 (35.8)	110 (34.8)	108 (8.4)	44 (3.4)	99 (7.7)	40 (3.1)
：中等度	4 (1.3)	4 (1.3)	43 (3.3)	22 (1.7)	37 (2.9)	20 (1.5)
：重度	0	0	5 (0.4)	3 (0.2)	5 (0.4)	3 (0.2)
軟便						
軟便発現例数			12 (0.9)	8 (0.6)	10 (0.8)	8 (0.6)
重症度：軽度			9 (0.7)	6 (0.5)	8 (0.6)	6 (0.5)
：中等度			3 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)
：重度			0	0	0	0

引用：Appendix IV JP Table 1.2.1, 2.2.1, 10.1, 10.2, Appendix I Table 6.1, 8.1, 13.1, 13.2 ()：%

a) 国内試験：最終来院日までのデータを含む。

外国試験：治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) 国内試験：A0661174, A0661175 および A0661176 試験

外国試験：A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

c) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1 日 1 回，7 日間投与），
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，7 日間投与），
A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，10 日間投与），
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回，3 日間投与）

2.5.5.7.1.5 悪心

国内試験および外国試験で認められた悪心の要約を表 61 に示した。

国内第3相試験3試験において、因果関係を問わない悪心は4.1%（13/316例）に認められ、すべて因果関係を否定できないと判断された。悪心を発現した13例中12例は処置なく回復し、他の1例は処置を要したが、治験終了時までには回復した。認められた悪心の重症度は軽度または中等度であり、重度の悪心は認められなかった。因果関係を問わない悪心および因果関係を否定できない悪心の持続期間（平均値）は、いずれも1.9日（範囲：1～4日）であった。悪心の大部分は2日以内に消失し、2日間を超えて悪心が持続したのは、3例であった。

外国第3相試験において、因果関係を問わない悪心の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群4.3%（56/1292例）、対照薬群3.0%（39/1304例）、因果関係を否定できない悪心の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群3.9%（51/1292例）、対照薬群2.1%（28/1304例）であった。因果関係を否定できない悪心の発現率は、対照薬群（2.1%）と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群（3.9%）が高かったが、因果関係を否定できない悪心の Adverse Event Burden はアジスロマイシン単回投与製剤群（1.1日）と対照薬群（0.9日）で同程度であった。アジスロマイシン単回投与製剤群では重度の悪心は認められなかった。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を問わない悪心の大部分（92.9%、52/56例）は治験終了時までには処置なく回復し、3例は処置を要したが治験終了時までには回復した。治験終了時までには回復が認められなかったのは1例であった。回復が認められなかった1例（被験者 ID 10541030, A0661075 試験, 40 歳, 女性）は、第 26 日目に因果関係を否定できない軽度の悪心を発現し、処置を要したが、治験終了時

までに回復が認められなかった。

アジスロマイシン単回投与製剤群の1例（A0661075 試験）が、悪心により治験を中止した。本被験者（被験者 ID 10331005：47 歳，女性）は、第1日目に治験薬との因果関係を否定できない軽度の悪心を発現し、治験薬の投与および治験を中止した。悪心は、第5日目に消失した。

国内試験および外国試験ともに重篤と報告された悪心はなかった。

表 61 悪心の要約^{a)}：国内および外国第3相試験^{b)}

因果関係	国内試験		外国試験			
	問わない	否定できない	問わない		否定できない	
投与群	アジスロマイシン単回投与製剤	アジスロマイシン単回投与製剤	アジスロマイシン単回投与製剤	対照薬群 ^{c)}	アジスロマイシン単回投与製剤	対照薬群 ^{c)}
評価例数	316	316	1292	1304	1292	1304
悪心発現例数	13 (4.1)	13 (4.1)	56 (4.3)	39 (3.0)	51 (3.9)	28 (2.1)
重症度：軽度	12 (3.8)	12 (3.8)	38 (2.9)	27 (2.1)	37 (2.9)	21 (1.6)
：中等度	1 (0.3)	1 (0.3)	18 (1.4)	10 (0.8)	14 (1.1)	5 (0.4)
：重度	0	0	0	2 (0.2)	0	2 (0.2)

引用： Appendix IV JP Table 1.2.1, 2.2.1, 10.1, 10.2, Appendix I Table 5.1, 6.1, 8.1, 13.1, 13.2 ()：%

a) 国内試験：最終来院日までのデータを含む。

外国試験：治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) 国内試験：A0661174, A0661175 および A0661176 試験

外国試験：A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

c) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1日 1回，7日間投与），レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1日 1回，7日間投与），A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1日 1回，10日間投与），アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1日 1回，3日間投与）

2.5.5.7.1.6 嘔吐

アジスロマイシン単回投与製剤は単回投与であるため、被験者が投与後に嘔吐した場合は被験者が十分量の薬剤を投与されていない可能性があり、再投与を考慮する必要が考えられるが、嘔吐しても十分量の薬剤が吸収されていた場合には、再投与すると過量投与の可能性があり、有害事象の発現率が高くなることが考えられる。

国内試験では、嘔吐した被験者に対する再投与は行わないこととした。外国試験では、投与後 5 分以内に嘔吐した被験者には再投与を可能としたが、投与後 5 分以内に嘔吐した被験者はなかった。

国内試験および外国試験で認められた嘔吐の要約を表 62 に示した。

国内第3相試験では、嘔吐を発現した被験者は1例であった。詳細を以下に示した。

被験者（被験者 ID dddj1002*，A0661174 試験，59 歳，女性）は、第1日目に中等度の嘔吐を発現した。嘔吐は、筋緊張性頭痛または低髄液圧症候群によるとされ、治験薬との因果関係は否定された。被験者は、嘔吐により第1日目に治験を中止し、嘔吐は処置なく同日に消失した。

外国第3相試験5試験では、因果関係を否定できない嘔吐の発現率および因果関係を否定できない嘔吐の第1日目の発現率は、いずれも対照薬群[それぞれ 0.7% (9/1304 例) および 0.2% (3/1304 例)]と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群[それぞれ 1.1% (14/1292 例) および 0.6% (8/1292 例)]で高かった。

*；新薬承認情報提供時に置き換えた

因果関係を問わない嘔吐の Adverse Event Burden は、アジスロマイシン単回投与製剤群および対照薬群で 0.4 日、因果関係を否定できない嘔吐の Adverse Event Burden は、アジスロマイシン単回投与製剤群 0.2 日、対照薬群 0.1 日であった。

アジスロマイシン単回投与製剤群において、因果関係を問わない嘔吐を発現した 25 例中 4 例は処置を要したが治験終了時までには回復し、21 例は治験終了時までには処置なく回復した。

表 62 嘔吐の要約^{a)}：国内および外国第 3 相試験^{b)}

因果関係	国内試験		外国試験			
	問わない	否定できない	問わない		否定できない	
投与群	アジスロマイシン単回投与製剤	アジスロマイシン単回投与製剤	アジスロマイシン単回投与製剤	対照薬群 ^{c)}	アジスロマイシン単回投与製剤	対照薬群 ^{c)}
評価例数	316	316	1292	1304	1292	1304
嘔吐発現例数 ^{d)}	1 (0.3)	0	25 (1.9)	24 (1.8)	14 (1.1)	9 (0.7)
重症度：軽度	0	0	14 (1.1)	17 (1.3)	10 (0.8)	6 (0.5)
：中等度	1	0	11 (0.9)	6 (0.5)	4 (0.3)	3 (0.2)
：重度	0	0	0	1 (0.1)	0	0
第 1 日目に嘔吐を発現した被験者 ^{d)}	1 (0.3)	0	12 (0.9)	7 (0.5)	8 (0.6)	3 (0.2)

() : %

引用：総括報告書 (A0661174 試験) 付録 B6, Appendix IV JP Table 1.2.1, 2.2.1, 10.1, 10.2, Appendix I Table 5.1, 6.1, 7.1, 8.1, 13.1, 13.2, 14

a) 国内試験：最終来院日までのデータを含む。

外国試験：治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) 国内試験：A0661174, A0661175 および A0661176 試験

外国試験：A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

c) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験 (クラリスロマイシン ER 剤 1 g を 1 日 1 回, 7 日間投与), レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験 (レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回, 7 日間投与), A0661078 試験 (レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回, 10 日間投与), アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験 (アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回, 3 日間投与)

d) 複数回発現した被験者も 1 例と集計した。

2.5.5.7.1.7 消化管系の有害事象の国内試験と外国試験の比較

アジスロマイシン単回投与製剤の投与における主な有害事象は、既に記載したように消化管系の有害事象であり、消化管系の有害事象の発現率は、外国第 3 相試験と比較して国内第 3 相試験で高かった。認められた消化管系の主な有害事象は、国内試験で下痢、腹痛、悪心および腹部膨満、外国第 3 相試験で下痢、腹痛および悪心であり、消化管系の有害事象の種類に国内第 3 相試験と外国第 3 相試験で大きな差は認められなかった。下痢は国内試験および外国試験ともに、最も多く認められた事象であった。下痢の発現率は、外国試験と比較して国内試験で高かったが、重症度は、外国試験と比較して国内試験で軽度の事象が多く、全て消失が確認された。

2.5.5.7.2 アレルギー反応に関連する有害事象

既承認のアジスロマイシン IR 製剤の国内および外国の市販後情報において、重篤なアレルギー反応であるスティーブンス・ジョンソン症候群がまれに報告されているため、アレルギー反応に関連する有害事象について詳細に検討した。

アレルギー反応に関連する有害事象について、国内第3相試験での発現率を表63に示し、外国第3相試験での発現率を表64に示した。

以下の事象をアレルギー反応に関連する有害事象とした。

国内試験 (MedDRA 基本語)：そう痒症，発疹，アレルギー性皮膚炎，湿疹，蕁麻疹，好酸球数増加，発熱

外国試験 (COSTART 基本語)：アレルギー反応，顔面浮腫，発熱，ほてり，ショック，低血圧，失神，好酸球増加症，斑状丘疹状皮疹，爪の障害，そう痒症，発疹，皮膚障害，皮膚肥厚，発汗，蕁麻疹

2.5.5.7.2.1 国内第3相試験

国内第3相試験3試験で認められたアレルギー反応に関連する有害事象を表63に示した。

アレルギー反応に関連する因果関係を問わない有害事象は、3.5% (11/316例)に認められ、因果関係を否定できない事象は1.9% (6/316例)に認められた。好酸球数増加 (5例)を除き、因果関係を問わないアレルギー反応に関連する事象は、各1例のみに認められた。認められた事象はすべて軽度で、治験終了時までには消失した。アレルギー反応に関連する重篤な有害事象およびアレルギー反応に関連する有害事象による中止は認められなかった。

発疹および蕁麻疹を発現した被験者について、詳細を以下に記載した。

被験者 ID aaad1017* (A0661176 試験, 56歳, 女性) は、第3日目に軽度の発疹 (医師報告用語：両腕および両脚の発疹) を発現した。発疹は治験薬との因果関係を否定できないと判断され、処置なく第4日目に消失した。

被験者 ID gggi1002* (A0661174 試験, 54歳, 女性) は、第3日目に軽度の蕁麻疹を発現した。蕁麻疹は治験薬との因果関係を否定できないと判断され、処置を要したが、第10日目に消失した。

表 63 アレルギー反応に関連する有害事象^{a)}：国内第3相試験^{b)}

投与群	アジスロマイシン単回投与製剤	
	問わない	否定できない
評価例数	316	
因果関係	問わない	否定できない
MedDRA (ver 10.0) 基本語		
そう痒症	1 (0.3)	0
発疹	1 (0.3)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0
湿疹	1 (0.3)	0
蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.3)
好酸球数増加	5 (1.6)	4 (1.3)
発熱	1 (0.3)	0

引用：Appendix IV JP Table 1.2.1, 2.2.1 () : %

a) 最終来院日までのデータを含む。

b) A0661174, A0661175 および A0661176 試験

2.5.5.7.2.2 外国第3相試験

外国第3相試験5試験において、アレルギー反応に関連する有害事象の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群で同程度であった (表64)。アジスロマイシン単回投与製剤群

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

で認められたアレルギー反応に関連する因果関係を問わない有害事象のうち、重度の事象はほてり（2例）、顔面浮腫および発疹（各1例）であり、このうちほてり1例および発疹1例は治験薬との因果関係を否定できなかったが治験終了時まで回復が確認された。アレルギー反応に関連する有害事象により、アジスロマイシン単回投与製剤群で4例が中止し、4例中1例（中等度の発疹）は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められたアレルギー反応に関連する有害事象のうち、重篤と判断されたのは投与中止に至った軽度の低血圧1例のみであったが、本事象は治験薬との因果関係は否定された。

表 64 アレルギー反応に関連する有害事象^{a)}：外国第3相試験^{b)}

投与群	アジスロマイシン単回投与製剤								対照薬 ^{c)}							
	評価例数															
	1292								1304							
因果関係	問わない				否定できない				問わない				否定できない			
COSTART 基本語																
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
アレルギー反応	2 (0.2)	1	1	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1	1	0	1 (0.1)	0	1	0
顔面浮腫	2 (0.2)	1	0	1	1 (0.1)	1	0	0	3 (0.2)	1	2	0	0	0	0	0
発熱	13 (1.0)	11	2	0	2 (0.2)	2	0	0	7 (0.5)	6	1	0	1 (0.1)	1	0	0
ほてり	2 (0.2)	0	0	2	1 (0.1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
ショック	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (0.2)	0	0	2	1 (0.1)	0	0	1
低血圧	1 (0.1)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
失神	2 (0.2)	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	5 (0.4)	4	1	0	2 (0.2)	2	0	0
爪の障害	1 (0.1)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	0	0	0	0
そう痒症	8 (0.6)	8	0	0	4 (0.3)	4	0	0	6 (0.5)	5	1	0	4 (0.3)	3	1	0
発疹	13 (1.0)	11	1	1	10 (0.8)	8	1	1	13 (1.0)	8	5	0	7 (0.5)	3	4	0
皮膚障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚肥厚	1 (0.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発汗	3 (0.2)	1	2	0	2 (0.2)	1	1	0	3 (0.2)	3	0	0	2 (0.2)	2	0	0
蕁麻疹	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0	2 (0.2)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0

引用：Appendix I Table 6.1, 8.1

()：%

a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

c) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1 日 1 回，7 日間投与），
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，7 日間投与），
A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回，10 日間投与），
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回，3 日間投与）

2.5.5.7.2.3 アレルギー反応に関連する有害事象の国内試験と外国試験の比較

アレルギー反応に関連する有害事象の発現率は国内試験および外国試験ともに低かった。国内試験と外国試験で、アレルギー反応に関連する有害事象の種類と頻度が異なる傾向は認められず、ステーブンス・ジョンソン症候群の発現を示唆する傾向は認められなかった。

外国第3相試験と比較して、国内第3相試験で発現率が高かったアレルギー反応に関連する事象は好酸球数増加であり、好酸球数増加の発現率は、国内第3相試験で1.6%、外国第3相試験で0.1%であった。認められた好酸球数増加の重症度はいずれも軽度であった。

外国第3相試験と比較して、国内第3相試験で発現率の低かったアレルギー反応に関連する有害事象は発疹および発熱であり、発疹および発熱の発現率は、いずれも国内第3相試験で0.3%、外国第3相試験で1.0%であった。国内第3相試験で認められた発疹および発熱の重症度は軽度であったのに対して、外国第3相試験で認められた発熱および発疹は中等度の事象も認められ、発疹1例は重度であった。

その他のアレルギー反応に関連する事象は、国内第3相試験および外国第3相試験で、数例にのみ認められた事象であった。

2.5.5.7.3 心臓障害（QT延長関連）

不整脈およびトルサードポアンの発現リスクを示す再分極遅延およびQT間隔延長が、他のマクロライド系抗菌薬で認められている。また、既承認のアジスロマイシン製剤の市販後情報から、QT延長に関連する有害事象が報告されているため心臓障害に関する有害事象について詳細に検討した。

国内第1相試験2試験（A0661152およびA0661173試験）での心電図の結果から、QTcB間隔およびQTcF間隔に延長する傾向は認められず、心電図異常に関連した有害事象も認められなかった。

外国第1相試験において、心電図異常に関連した有害事象として頻脈1例および失神3例が認められた。このうち、頻脈1例および失神2例は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。因果関係を否定できない失神を発現した2例は、処置（仰臥位にされる、冷たい濡れた布を額にあてるなど）を要したが回復した。2例の心拍数は、60～92拍/分であり、トルサードポアンのような頻脈性不整脈は認められなかった。

国内第3相試験3試験において、心電図異常に関連する因果関係を問わない有害事象として、A0661174試験の1例に動悸が認められた。動悸は軽度で、併用投与されたツロブテロール塩酸塩によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。本事象を除き、心電図異常に関連する有害事象は認められなかった。

外国第3相試験のアジスロマイシン単回投与製剤群において認められた心電図異常に関する因果関係を問わない有害事象は、頻脈および心房細動各2例、心筋症、心不全、動悸および心室性頻脈各1例であり、このうち治験薬との因果関係を否定できないと判断されたのは動悸1例のみであった。動悸は軽度であり、処置なく消失した。

アジスロマイシン単回投与製剤による国内試験および外国試験の結果から、アジスロマイシン単回投与製剤投与により、心電図異常に関する有害事象が増加する傾向は認められなかった。

さらに、トルサードポアンの危険因子またはサロゲートマーカーと関連するアジスロマイシンを用いた治験を文献および社内資料より調査した。結果を以下に示した（第5部 APPENDIX to Module 2.5 clinical overview : A review of the risk of azithromycin-related cardiac arrhythmia 参照）。

- hERGチャネルに対する阻害作用などの非臨床試験の結果から、アジスロマイシンの臨床推奨用量においては、トルサードポアンの発現条件である心室再分極遅延を誘発する可能性は低いことが示唆された。動物試験において、臨床推奨用量を超える用量で

活動電位持続時間および QT 延長が認められたが、活動電位持続時間の延長は理論的に抗不整脈作用としての特性を有すると示唆された。

- 自発報告および症例報告を検討した結果、アジスロマイシンに明らかなトルサード ドポアン誘発作用は認められなかった。認められた QT 延長に関する事象およびトルサード ドポアンに関する事象の報告数は少なく、報告された事象はいずれも他にトルサード ドポアンを誘発することが知られている併用薬を投与中あるいは心臓疾患を有する患者に関するものであった。

2.5.5.8 臨床検査

2.5.5.8.1 国内試験

2.5.5.8.1.1 第 1 相試験

日本人健康成人男性（21～37 歳：非高齢者）を対象にした A0661152 試験および日本人健康高齢者（65～77 歳）を対象にした A0661173 試験の臨床検査値の推移において、いずれの検査項目も、ベースラインと比較して変化は少なく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。臨床検査値異常は、日本人健康成人男性（非高齢者）を対象にした A0661152 試験で、リンパ球数減少（1 例）、総ビリルビン増加（1 例）、好塩基球数増加および好酸球数増加（各 2 例）、日本人健康高齢者を対象にした A0661173 試験で潜血（定性）[アジスロマイシン単回投与製剤群 25.0%（3/12 例）、プラセボ群 50%（2/4 例）] であり、このうち、有害事象として報告されたのは A0661173 試験のアジスロマイシン単回投与製剤群 1 例（尿中白血球陽性）、プラセボ群 2 例（尿中血陽性および尿中赤血球陽性 1 例、尿中白血球陽性 1 例）であった。

2.5.5.8.1.2 第 3 相試験

第 3 相試験 3 試験において、臨床検査値のベースラインからの推移に意味のある変化は認められなかった。

臨床検査値異常（ベースラインの基準範囲内外を問わない）は、31.9%（100/313 例）に認められ、主な臨床検査値異常（5%以上、ベースラインの基準範囲内外を問わない）は、好酸球増加 [7.0%（22/313 例）] およびリンパ球減少 [5.4%（17/313 例）] であった。臨床検査値異常による治験中止はなかった。

臨床検査値に関連する因果関係を問わない主な有害事象（1%以上）は、ALT（GPT）増加 [3.5%（11/316 例）]、AST（GOT）増加 [1.9%（6/316 例）]、 γ -GTP 増加 [1.6%（5/316 例）]、好酸球数増加 [1.6%（5/316 例）]、血小板数増加 [1.3%（4/316 例）] であり、好酸球数増加、ALP 増加、低血糖症、トランスアミナーゼ上昇（各 1 例）を除き、因果関係は否定されなかった（表 65）。認められた臨床検査値に関連する有害事象の重症度は、中等度の尿中血陽性、尿中蛋白陽性（各 1 例）を除き、すべて軽度であり、重度の事象は認められなかった。

肝機能検査値に関連する有害事象は 16 例に認められ、うち 14 例は、治験薬との因果関係は否定されなかった。肝機能検査値に関連する有害事象は、すべて軽度であり、処置を要するものはなかった。ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加および γ -GTP 増加は、市中肺炎を対象に実施した

A0661174 試験でのみ認められた (表 65)。一般にマイコプラズマ肺炎では、一過性の肝機能障害を伴うことも多いとされている^{参考文献⁷⁵⁾}ため、市中肺炎を対象に実施した A0661174 試験で肝機能検査値に関連する有害事象が多く認められたものと考えられる。

表 65 臨床検査値に関連する有害事象^{a)}: 国内第 3 相試験 (3 試験併合および試験別)

治験 No.	A0661174 試験		A0661175 試験		A0661176 試験		3 試験併合	
評価例数	153		64		99		316	
因果関係	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない	問わ ない	否定で きない
MedDRA (ver 10.0) 基本語								
ALT (GPT) 増加	11 (7.2)	11 (7.2)	0	0	0	0	11 (3.5)	11 (3.5)
AST (GOT) 増加	6 (3.9)	6 (3.9)	0	0	0	0	6 (1.9)	6 (1.9)
γ-GTP 増加	5 (3.3)	5 (3.3)	0	0	0	0	5 (1.6)	5 (1.6)
好酸球数増加	4 (2.6)	3 (2.0)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	5 (1.6)	4 (1.3)
血小板数増加	4 (2.6)	4 (2.6)	0	0	0	0	4 (1.3)	4 (1.3)
ALP 増加	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.6)	0	0	0	2 (0.6)	1 (0.3)
肝機能検査値異常	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
尿中血陽性	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.7)	1 (0.7)	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
低血糖症	0	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.3)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.7)	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0

(): %

引用: 総括報告書 (A0661174, A0661175 および A0661176 試験) Table 13.6.2.3, 13.6.3.3, Appendix IV JP Table 1.2.1, 2.2.1

a) 最終来院日までのデータを含む。

2.5.5.8.2 外国試験

2.5.5.8.2.1 第 1 相試験

外国第 1 相試験では、臨床検査はスクリーニング時のみ実施し、治験薬投与後に臨床検査は実施しなかった。外国第 1 相試験 10 試験 (A0661090, A0661084, A0661086, A0661054, A0661058, A0661124, A0661112, A0661107, A0661114 および A0661115 試験) において、臨床検査値異常に関する有害事象は認められなかった。

2.5.5.8.2.2 第 3 相試験

外国第 3 相試験 5 試験中 2 試験 (A0661078 および A0661119 試験) では、臨床検査は治験責任医師が必要と判断した場合にのみ実施することとした。治験薬の投与後に臨床検査を実施した 3 試験 (A0661075, A0661103 および A0661102 試験) において、臨床検査値のベースラインからの推移に意味のある変化はほとんど認められなかった。

臨床検査値異常 (ベースラインの基準範囲内外を問わない) は、アジスロマイシン単回投与製剤群 25.5% (176/689 例), 対照薬群 30.5% (212/696 例) に認められ、臨床検査値異常の発現率はアジスロマイシン単回投与製剤群と対照薬群で同程度であり、臨床検査値異常による治験中止、投与中断および治験薬の減量は認められなかった。

臨床検査値異常に関連する有害事象のうち、肝機能検査値異常に関連する有害事象がアジスロ

マイシン単回投与製剤群では5例に認められ、うち3例は治験終了までに消失が確認された。消失が確認されなかった2例中1例は、第17日目に中等度のALT (GPT) 増加、軽度のAST (GOT) 増加およびALP増加が認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断され、転帰は不明と記載されているが、治験期間における最終測定時点の第29日目において、ALP値は基準範囲内に回復し、治験終了後の追跡調査時点(第64日目)において、ALT (GPT) 値およびAST (GOT) 値は基準範囲内に回復した。他の1例は、第3日目に軽度の肝酵素上昇(医師報告用語: トランスアミナーゼ上昇) および軽度のALP増加が認められ、いずれも併用薬(ジクロフェナクおよびmetamizole)によるものとされ、治験薬との因果関係は否定された。転帰は不明であった。

2.5.5.9 アジスロマイシン単回投与製剤とアジスロマイシン IR 錠の比較

2.5.5.9.1 既承認適応症申請時データとの比較

国内において、アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与およびアジスロマイシン現行製剤(アジスロマイシン IR 錠)を投与 [アジスロマイシン IR 錠 500 mg (250 mg 錠×2) を1日1回、3日間投与および1000 mg (250 mg 錠×4) を単回投与] したときの安全性を直接比較する臨床試験は実施していない。対象疾患および実施時期は異なるものの、日本人における安全性プロファイルが明らかにされているアジスロマイシン IR 錠とアジスロマイシン単回投与製剤の安全性を比較検討することは、アジスロマイシン単回投与製剤の安全性を評価する上で有用と考えた。そのため、アジスロマイシン IR 錠 500 mg (250 mg 錠×2) を1日1回、3日間投与および1000 mg (250 mg 錠×4) を単回投与したときの有害事象 [ジスロマック[®]錠初回申請時および性感染症の適応追加承認申請時に提示したデータ] と国内第3相試験におけるアジスロマイシン単回投与製剤を単回投与したときの有害事象を比較した。

本項においてジスロマック[®]錠初回申請時および性感染症の適応追加承認申請時のデータを分けて提示したが、これは、前者は新GCP施行前、後者は新GCP施行後に実施した臨床試験に基づく申請であるためである。新GCP施行前に実施されたジスロマック[®]錠初回申請時の臨床試験と、新GCP施行後に実施された性感染症の適応追加承認申請時の臨床試験およびアジスロマイシン単回投与製剤の臨床試験では、有害事象(副作用)の発現率に大きな差があることから、有害事象の発現率については、アジスロマイシン単回投与製剤の臨床試験と性感染症の適応追加承認申請時の臨床試験で得られた結果を比較し、新GCP施行前に実施されたジスロマック[®]錠初回申請時の臨床試験については、認められた有害事象(副作用)の種類を比較することとした。このような有害事象の発現率に差が認められたのは、新GCP施行およびICHのE2Aにより治験責任医師、治験協力者、治験依頼者の治験に対する意識が高まり、軽微な有害事象であっても新GCP施行以前より注意深く観察され、報告されるようになったことに起因すると考えられる。なお、ジスロマック[®]錠初回申請時および性感染症の適応追加承認申請時に提示したデータはJ-ARTを用いて集計している。

2.5.5.9.1.1 比較的良好みられる有害事象

アジスロマイシン単回投与製剤を単回投与およびアジスロマイシン現行製剤(アジスロマイシ

ン IR 錠) を投与 [500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回, 3 日間投与または 1000 mg (250 mg 錠×4) を単回投与] における全体的な有害事象発現率および主な有害事象 (いずれかの群で 3%以上) の発現率を表 66 に示した。

全体的な有害事象の発現率は, アジスロマイシン IR 錠群と比較して, アジスロマイシン単回投与製剤群で高かった。

アジスロマイシン単回投与製剤群およびアジスロマイシン IR 錠群において, 共通して認められた主な有害事象は, 腹痛, 下痢, 悪心, ALT (GPT) 上昇および頭痛であった。

このうち, 性感染症の適応追加承認申請時のアジスロマイシン IR 錠群と比較して, アジスロマイシン単回投与製剤群で発現率が高かった事象は, 下痢および頭痛であった。アジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR 錠群における下痢の詳細は, 2.5.5.9.1.3 項に示した。頭痛の発現率は, 因果関係にかかわらず, 性感染症の適応追加承認申請時のアジスロマイシン IR 錠群と比較して, アジスロマイシン単回投与製剤群で高かった。

腹痛, 悪心および ALT (GPT) 上昇では, アジスロマイシン単回投与製剤群と性感染症の適応追加承認申請時のアジスロマイシン IR 錠群で, 発現率が異なる傾向は認められなかった。なお, ALT (GPT) 上昇は, 性感染症の適応追加承認申請時のアジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回, 3 日間投与時に認められ, アジスロマイシン IR 錠 1000 mg を単回投与時には認められなかった。

表 66 に示した事象のうち, アジスロマイシン IR 錠群のみに認められた事象は, 軟便, 事故による外傷, 膣炎および血尿であり, このうち, J-ART 基本語の軟便および膣炎は, MedDRA に該当する基本語がない。アジスロマイシン単回投与製剤において, 医師報告用語の軟便は MedDRA 基本語の下痢にコード化された。表 66 に示した事象のうち, アジスロマイシン IR 錠群には認められず, アジスロマイシン単回投与製剤群のみに認められた事象は, 鼻咽頭炎であった。

アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与において認められた因果関係を否定できない主な有害事象 [腹痛, 下痢, 悪心, ALT (GPT) 上昇および頭痛] と, アジスロマイシン IR 錠の投与 [500 mg を 1 日 1 回, 3 日間投与および 1000 mg を 1 回投与] において認められた因果関係を否定できない主な有害事象または副作用 [腹痛, 下痢, 悪心および軟便] の種類はほぼ同様であった。

以上より, アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与と, アジスロマイシン IR 錠の投与 [500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回, 3 日間投与または 1000 mg (250 mg 錠×4) を 1 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。

なお, アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与とアジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与とを直接比較した外国第 3 相試験 (A0661119 試験) では, 全体的な有害事象の発現率はアジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR 錠群で同程度であり, 因果関係を問わない下痢および悪心の発現率は, アジスロマイシン IR 錠群と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群で高かったが, その発現率の差は 2.1~2.7%と小さかった (2.5.5.9.2.1 項参照)。

表 66 アジスロマイシン単回投与製剤またはアジスロマイシン現行製剤投与時の主な有害事象^{a)}

投与群	アジスロマイシン 単回投与製剤		現行製剤（アジスロマイシン IR 錠）投与					
			ジスロマック [®] 錠初回 申請時 ^{b)}		性感染症の適応追加 承認申請時 ^{c)}			
			500 mg を 3日間投与 ^{d)}	1000 mg を 単回投与 ^{e)}	500 mg を 3日間投与 ^{d)}		1000 mg を単回投与 ^{e)}	
因果関係（副作用）	問わない	否定 できない	副作用	副作用	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない
評価対象例数	316	316	1277	137	64	64	127	127
有害事象発現例数	208 (65.8)	157 (49.7)	59 (4.6)	6 (4.4)	31 (48.4)	23 (35.9)	68 (53.5)	43 (33.9)
有害事象発現件数	343	214	66	7	61	34	108	62
基本語 ^{f)} MedDRA (J-ART)								
腹痛	14 (4.4)	13 (4.1)	3 (0.2)	0	5 (7.8)	3 (4.7)	19 (15.0)	10 (7.9)
下痢	117 (37.0)	114 (36.1)	20 (1.6)	2 (1.5)	13 (20.3)	12 (18.8)	27 (21.3)	27 (21.3)
悪心（嘔気）	13 (4.1)	13 (4.1)	6 (0.5)	1 (0.7)	6 (9.4)	4 (6.3)	7 (5.5)	7 (5.5)
軟便	—	—	4 (0.3)	1 (0.7)	3 (4.7)	3 (4.7)	3 (2.4)	2 (1.6)
ALT（GPT）上昇	11 (3.5)	11 (3.5)	0	0	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0
損傷（事故による外傷）	0	0	0	0	2 (3.1)	0	2 (1.6)	0
膣炎	—	—	0	0	2 (6.5) ^{g)}	2 (6.5) ^{g)}	1 (1.7)	1 (1.7)
上気道感染	1 (0.3)	0	0	0	5 (7.8)	0	4 (3.1)	0
鼻咽頭炎	14 (4.4)	0	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	1 (1.6)	0	8 (6.3)	0
頭痛	14 (4.4)	9 (2.8)	1 (0.1)	0	0	0	1 (0.8)	0

() : %

引用：Appendix IV JP Table 1.1.1, 1.2.1, 2.1.1, 2.2.1, 第1部 性感染症の適応追加承認申請時資料概要 表ト-53, ジスロマック[®]錠初回申請時資料概要 表ト-178-(1), (2)

—：MedDRA で該当する基本語なし

a) いずれかの群で3%以上

b) 500 mg を3日間投与時の対象疾患：内科感染症，皮膚科感染症，泌尿器科性感染症，肺炎，外科感染症，産婦人科感染症，歯科・口腔外科感染症および耳鼻咽喉頭科感染症

1000 mg を単回投与時の対象疾患：泌尿器科性感染症および泌尿器科・産婦人科領域性感染症

c) 対象疾患：クラミジアによる性感染症

d) アジスロマイシン IR 錠 500 mg（250 mg 錠×2）を1日1回，3日間投与

e) アジスロマイシン IR 錠 1000 mg（250 mg 錠×4）を単回投与

f) アジスロマイシン単回投与製剤：MedDRA（ver 10.0）

性感染症の適応追加承認申請時およびジスロマック[®]錠初回申請時：J-ART

g) 発現率を求める際の分母は，性別を考慮した。

2.5.5.9.1.2 死亡およびその他の重篤な有害事象

2.5.5.6.1 項に既に記載したように，国内試験でのアジスロマイシン単回投与製剤の単回投与において，重篤な有害事象は9例に認められ，このうち1例（中等度の大腸炎）は，治験薬服用直後に認められており，治験薬による副作用として下痢などが既に知られていることから，治験責任医師により，治験薬との因果関係を否定できないと判断された。死亡は認められなかった。

アジスロマイシン現行製剤（アジスロマイシン IR 錠）の投与 [500 mg（250 mg 錠×2）を1日1回3日間投与または1000 mg（250 mg 錠×4）を1回投与：ジスロマック[®]錠初回申請時および性感染症の適応追加承認申請時] において，死亡およびその他の重篤な有害事象は認められなかった。

以上の成績から，アジスロマイシン IR 錠を投与したときと比較して，アジスロマイシン単回投

与製剤の単回投与で重篤な有害事象の発現率が高くなることはないと考えた。

2.5.5.9.1.3 消化管系の有害事象

アジスロマイシン単回投与製剤を単回投与およびアジスロマイシン現行製剤（アジスロマイシン IR 錠）を投与 [500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回 3 日間投与または 1000 mg (250 mg 錠×4) を 1 回投与] したときに認められた消化管系の主な有害事象（いずれかの群で 2 例以上）を表 67 に示した。

アジスロマイシン単回投与製剤群およびアジスロマイシン IR 錠群（500 mg を 3 日間投与および 1000 mg を単回投与）において、共通して認められた消化管系の有害事象は、腹部膨満（感）／腹満感、腹痛、下痢、悪心（嘔気）、嘔吐、口内炎および口唇炎（口唇のあれ）であった。

このうち、性感染症の適応追加承認申請のアジスロマイシン IR 錠群と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤群で発現率が高かった消化管系の有害事象は下痢であった。因果関係を問わない下痢の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 37.0% (117/316 例)、アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群 20.3% (13/64 例) およびアジスロマイシン IR 錠 1000 mg 単回投与群 21.3% (27/127 例) であり、因果関係を否定できない下痢の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 36.1% (114/316 例)、アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群 18.8% (12/64 例) およびアジスロマイシン IR 錠 1000 mg 単回投与群 21.3% (27/127 例) であり、因果関係にかかわらず、アジスロマイシン IR 錠群と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤群で発現率が高かった。アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群と 1000 mg 単回投与群においては、下痢の発現率は同程度であった。認められた下痢の重症度は、アジスロマイシン単回投与製剤群およびアジスロマイシン IR 錠群 [500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回 3 日間投与または 1000 mg (250 mg 錠×4) を単回投与] のいずれにおいても、軽度または中等度であり、重度の下痢は認められなかった。なお、アジスロマイシン単回投与製剤群において認められた軟便（医師報告用語）は、MedDRA 基本語の下痢にコード化され、アジスロマイシン IR 錠群において認められた軟便は、J-ART 基本語の軟便にコード化された。アジスロマイシン IR 錠群における因果関係を問わない軟便の発現率は、500 mg を 3 日間投与群 4.7% (3/64 例) および 1000 mg 単回投与群 2.4% (3/127 例) であり、アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を問わない下痢 117 例中 22 例^{注)}の医師報告用語は軟便であった。

性感染症の適応追加承認申請のアジスロマイシン IR 錠群と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤で発現率の低かった消化管系の有害事象は腹痛および悪心（嘔気）であった。

因果関係を問わない腹痛の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 4.4% (14/316 例)、アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群 7.8% (5/64 例) およびアジスロマイシン IR 錠 1000 mg 単回投与群 15.0% (19/127 例) であり、因果関係を否定できない腹痛の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 4.1% (13/316 例)、アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群 4.7% (3/64 例) およびアジスロマイシン IR 錠 1000 mg 単回投与群 7.9% (10/127 例) であり、因果関係にかかわらず、アジスロマイシン IR 錠群と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤群で発現率が

注) 22 例中 3 例は、下痢と軟便の両方を発現していた。

低かった。アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群と 1000 mg 単回投与群においては、腹痛の発現率は 1000 mg 単回投与群で高かった。認められた腹痛の重症度は、アジスロマイシン単回投与製剤群ではすべて軽度、アジスロマイシン IR 錠群 [500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回 3 日間投与または 1000 mg (250 mg 錠×4) を 1 回投与] では軽度または中等度であり、重度の腹痛は認められなかった。

因果関係を問わない悪心（嘔気）の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 4.1% (13/316 例)、アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群 9.4% (6/64 例) およびアジスロマイシン IR 錠 1000 mg 単回投与群 5.5% (7/127 例) であり、因果関係を否定できない悪心（嘔気）の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 4.1% (13/316 例)、アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群 6.3% (4/64 例) およびアジスロマイシン IR 錠 1000 mg 単回投与群 5.5% (7/127 例) であり、因果関係にかかわらず、アジスロマイシン IR 錠群と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤群で発現率が低かった。アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群と 1000 mg 単回投与群においては、悪心（嘔気）の発現率は 500 mg を 3 日間投与群で高かった。認められた悪心（嘔気）の重症度は、アジスロマイシン単回投与製剤群およびアジスロマイシン IR 錠群のいずれにおいても軽度または中等度であり、重度の悪心（嘔気）は認められなかった。

下痢、腹痛および悪心（嘔気）を除き、その他の消化管系の有害事象の種類と頻度に、アジスロマイシン単回投与製剤群と性感染症の適応追加承認申請のアジスロマイシン IR 錠群で大きな差は認められなかった。認められた消化管系の有害事象の重症度は、アジスロマイシン単回投与製剤群およびアジスロマイシン IR 錠群のいずれにおいても、軽度または中等度であり、重度の事象は認められなかった。

なお、アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与とアジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与とを直接比較した外国第 3 相試験 (A0661119 試験) では、「消化管」に分類される因果関係を問わない有害事象の発現率は、アジスロマイシン IR 錠群と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群で高かったが、「消化管」に分類される因果関係を否定できない有害事象の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR 錠群で同程度であった。因果関係を問わない下痢および悪心の発現率は、アジスロマイシン IR 錠群と比較してアジスロマイシン単回投与製剤群で高かったが、その発現率の差は 2.1～2.7%と小さかった (2.5.5.9.2.3 項参照)。

表 67 消化管系の主な有害事象^{a)}：
アジスロマイシン単回投与製剤またはアジスロマイシン現行製剤投与時

投与群	アジスロマイシン 単回投与製剤		現行製剤（アジスロマイシン IR 錠）投与					
			ジスロマック [®] 錠初回 申請時 ^{b)}		性感染症の適応追加 承認申請時 ^{c)}			
			500 mg を 3日間投与 ^{d)}	1000 mg を 単回投与 ^{e)}	500 mg を 3日間投与 ^{d)}		1000 mg を単回投与 ^{e)}	
因果関係（副作用）	問わない	否定 できない	副作用	副作用	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない
評価対象例数	316	316	1277	137	64	64	127	127
基本語 ^{f)} MedDRA (J-ART)								
胃腸障害（消化管）	145 (45.9)	136 (43.0)	51 (4.0)	4 (2.9)	22 (34.4)	19 (29.7)	46 (36.2)	37 (29.1)
腹部膨満（感）／腹満感	9 (2.8)	7 (2.2)	3 (0.2)	0	1 (1.6)	1 (0.6)	2 (1.6)	2 (1.6)
胃不快感（胃部不快感）	0	0	2 (0.2)	0	0	0	0	0
胃痛	—	—	4 (0.3)	0	0	0	0	0
腹痛	14 (4.4)	13 (4.1)	3 (0.2)	0	5 (7.8)	3 (4.7)	19 (15.0)	10 (7.9)
上腹部痛	5 (1.6)	3 (0.9)	0	0	0	0	0	0
便秘	2 (0.6)	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0
下痢	117 (37.0)	114 (36.1)	20 (1.6)	2 (1.5)	13 (20.3)	12 (18.8)	27 (21.3)	27 (21.3)
悪心（嘔気）	13 (4.1)	13 (4.1)	6 (0.5)	1 (0.7)	6 (9.4)	4 (6.3)	7 (5.5)	7 (5.5)
軟便	—	—	4 (0.3)	1 (0.7)	3 (4.7)	3 (4.7)	3 (2.4)	2 (1.6)
嘔吐	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)
口内炎	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
口唇炎（口唇のあれ）	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
鼓腸	2 (0.6)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0

() : %

引用：Appendix IV JP Table 1.2.1, 2.2.1, 第1部 性感染症の適応追加承認申請時資料概要 表ト-53, ジスロマック[®]錠初回申請時資料概要 表ト-178-(1), (2)

—：MedDRA で該当する基本語なし

a) いずれかの群で2例以上に認められた事象

b) 500 mg を3日間投与時の対象疾患：内科感染症，皮膚科感染症，泌尿器科性感染症，肺炎，外科感染症，産婦人科感染症，歯科・口腔外科感染症および耳鼻咽喉科感染症

1000 mg を単回投与時の対象疾患：泌尿器科性感染症および泌尿器科・産婦人科領域性感染症

c) 対象疾患：クラミジアによる性感染症

d) アジスロマイシン IR 錠 500 mg (250 mg 錠×2) を1日1回，3日間投与

e) アジスロマイシン IR 錠 1000 mg (250 mg 錠×4) を単回投与

f) アジスロマイシン単回投与製剤：MedDRA (ver 10.0)

性感染症の適応追加承認申請時およびジスロマック[®]錠初回申請時：J-ART

2.5.5.9.1.4 アレルギーに関する有害事象

アジスロマイシン単回投与製剤を単回投与およびアジスロマイシン現行製剤（アジスロマイシン IR 錠）を投与 [500 mg (250 mg 錠×2) を1日1回3日間投与または1000 mg (250 mg 錠×4) を1回投与] において認められたアレルギー反応に関連する有害事象を表 68 に示した。

アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与において認められた因果関係を問わないアレルギー反応に関連する有害事象は，アレルギー性皮膚炎を除き，ジスロマック[®]錠初回申請時および性感染症の適応追加承認申請時にアジスロマイシン IR 錠を投与時においても認められた事象であった。アジスロマイシン単回投与製剤を単回投与したときの因果関係を問わないアレルギー反応に関連する有害事象の発現率は，好酸球数増加 1.6% (5/316 例)，発熱，そう痒（症），発疹，アレ

アレルギー性皮膚炎、湿疹および蕁麻疹各 0.3% (1/316 例)、因果関係を否定できないアレルギー反応に関連する有害事象の発現率は、好酸球数増加 1.3% (4/316 例)、発疹および蕁麻疹各 0.3% (1/316 例) と低かった。アジスロマイシン IR 錠投与時においても、湿疹、そう痒（症）および発疹以外のアレルギー反応に関連する事象（副作用を含む）は、各群 1 例のみに認められた。アジスロマイシン単回投与製剤群 5 例に認められた因果関係を問わない好酸球数増加の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 [1.6% (5/316 例)] とアジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与群 [性感染症の適応追加承認申請] [1.6% (1/64 例)] で同程度であった。

アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与と、アジスロマイシン IR 錠の投与 [500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回 3 日間投与または 1000 mg (250 mg 錠×4) を 1 回投与] とで、アレルギー反応に関連する有害事象の種類と発現率が異なる傾向は認められなかった。

なお、アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与とアジスロマイシン IR 錠 500 mg を 3 日間投与とを直接比較した外国第 3 相試験 (A0661119 試験) においても、アレルギー反応に関連する有害事象の発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR 錠群で同程度であった (2.5.5.9.2.4 項参照)。

表 68 アレルギー反応に関連する有害事象：
アジスロマイシン単回投与製剤またはアジスロマイシン現行製剤投与時

投与群	アジスロマイシン 単回投与製剤		現行製剤（アジスロマイシン IR 錠）投与					
			ジスロマック®錠初回 申請時 ^{a)}		性感染症の適応追加 承認申請時 ^{b)}			
			500 mg を 3日間投与 ^{c)}	1000 mg を 単回投与 ^{d)}	500 mg を 3日間投与 ^{e)}		1000 mg を単回投与 ^{f)}	
因果関係（副作用）	問わない	否定 できない	副作用	副作用	問わない	否定 できない	問わない	否定 できない
評価対象例数	316	316	1277	137	64	64	127	127
基本語 ^{e)} MedDRA (J-ART)								
アレルギー反応	—	—	0	0	1 (1.6)	0	0	0
アレルギー	—	—	0	0	0	0	1 (0.8)	0
発熱	1 (0.3)	0	1 (0.1)	0	1 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
好酸球数増加 [好酸球増多 (症)]	5 (1.6)	4 (1.3)	0	0	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
湿疹	1 (0.3)	0	0	0	0	0	2 (1.6)	2 (1.6)
そう痒（症）	1 (0.3)	0	2 (0.2) ^{d)}	0	0	0	1 (0.8)	0
発疹	1 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.2)	1 (0.7)	0	0	2 (1.6)	1 (0.8)
皮疹	—	—	1 (0.1)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.1)	0	0	0	0	0
アトピー性皮膚炎の悪化	—	—	1 (0.1)	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0	0

() : %

引用：Appendix IV JP Table 1.2.1, 2.2.1, 第 1 部 性感染症の適応追加承認申請時資料概要 表ト-53, ジスロマック®錠初回申請時資料概要 表ト-178-(1), (2)

—：MedDRA で該当する基本語なし

a) 500 mg を 3 日間投与時の対象疾患：内科感染症，皮膚科感染症，泌尿器科性感染症，肺炎，外科感染症，産婦人科感染症，歯科・口腔外科感染症および耳鼻咽喉科感染症

1000 mg を単回投与時の対象疾患：泌尿器科性感染症および泌尿器科・産婦人科領域性感染症

b) 対象疾患：クラミジアによる性感染症

c) アジスロマイシン IR 錠 500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回，3 日間投与

d) アジスロマイシン IR 錠 1000 mg (250 mg 錠×4) を単回投与

e) アジスロマイシン単回投与製剤：MedDRA (ver 10.0)

性感染症の適応追加承認申請時およびジスロマック®錠初回申請時：J-ART

f) かゆみおよび背部かゆみを含めた。

2.5.5.9.1.5 心電図異常に関連する有害事象

心電図異常に関連する有害事象は，国内第 3 相試験のアジスロマイシン単回投与製剤群において，軽度の動悸が 1 例に認められ，アジスロマイシン現行製剤群（アジスロマイシン IR 錠）[500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回 3 日間投与または 1000 mg (250 mg 錠×4) を 1 回投与] では認められなかった。アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与において認められた動悸は，因果関係を否定された。

2.5.5.9.2 外国第 3 相 A0661119 試験における比較

A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎を対象とした外国 A0661119 試験では，アジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR 錠群^{注)}での安全性を評価した。A0661119 試験は，他の外

注) アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回，3 日間投与

国第3相試験4試験と比較しても被験者の平均年齢が低く（A0661119試験のアジスロマイシン単回投与製剤群：30.3歳，他の4試験：38.4～62.3歳），肺炎や慢性気管支炎の急性増悪の患者と比較して合併症が少ないなど，アジスロマイシン単回投与製剤の対象疾患のうち比較的全身状態の良い患者集団のみが対象とされたと考えている。しかし，今回申請する対象疾患全体におけるアジスロマイシン IR錠に対するアジスロマイシン単回投与製剤の安全性を検討するためには，本治験における直接比較の成績は有用と考えた。外国第3相試験のアジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を問わない有害事象の主な器官分類（5%以上）である「全身」，「消化管」および「呼吸器」に分類される事象のうち，A群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎を対象としたA0661119試験で他の対象疾患と比較して発現率が低かったのは「呼吸器」であり，「全身」および「消化管」に分類される事象の発現率は対象疾患によらず同程度であった。

2.5.5.9.2.1 比較的良好にみられる有害事象

A0661119試験で認められた主な有害事象を表69に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現率は，アジスロマイシン単回投与製剤群 38.9%（115/296例），アジスロマイシン IR錠 41.6%（124/298例），因果関係を否定できない有害事象の発現率はアジスロマイシン単回投与製剤群 20.3%（60/296例），アジスロマイシン IR錠群 19.5%（58/298例）であり，因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象の発現率は，アジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR錠群で同程度であった。

表 69 主な有害事象^{a), b)} : A0661119 試験

因果関係	因果関係を問わない								因果関係を否定できない							
	アジスロマイシン単回投与製剤				アジスロマイシン IR 錠 ^{c)}				アジスロマイシン単回投与製剤				アジスロマイシン IR 錠 ^{c)}			
評価例数	296				298				296				298			
有害事象発現例数	115 (38.9)				124 (41.6)				60 (20.3)				58 (19.5)			
COSTART 器官分類, 基本語																
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
全身	38 (12.8)	13	20	5	32 (10.7)	16	15	1	22 (7.4)	10	9	3	16 (5.4)	9	6	1
腹痛	11 (3.7)	3	6	2	16 (5.4)	10	5	1	9 (3.0)	3	4	2	14 (4.7)	9	4	1
事故による外傷	3 (1.0)	0	3	0	2 (0.7)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	3 (1.0)	1	2	0	1 (0.3)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	10 (3.4)	6	4	0	8 (2.7)	5	3	0	6 (2.0)	4	2	0	1 (0.3)	0	1	0
細菌感染	3 (1.0)	2	0	1	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	0	0	0	0
消化管	60 (20.3)	36	21	3	49 (16.4)	34	12	3	46 (15.5)	31	13	2	40 (13.4)	26	12	2
下痢	34 (11.5)	22	11	1	28 (9.4)	17	9	2	31 (10.5)	20	10	1	28 (9.4)	17	9	2
消化不良	1 (0.3)	1	0	0	4 (1.3)	4	0	0	1 (0.3)	1	0	0	4 (1.3)	4	0	0
嚥下障害	5 (1.7)	4	1	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	14 (4.7)	9	5	0	6 (2.0)	4	2	0	13 (4.4)	9	4	0	4 (1.3)	2	2	0
軟便	0	0	0	0	4 (1.3)	3	1	0	0	0	0	0	4 (1.3)	3	1	0
嘔吐	9 (3.0)	5	4	0	7 (2.3)	5	1	1	5 (1.7)	4	1	0	2 (0.7)	1	1	0
血液・リンパ	3 (1.0)	1	2	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	3 (1.0)	1	2	0	2 (0.7)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経	5 (1.7)	0	2	3	9 (3.0)	6	3	0	1 (0.3)	0	0	1	3 (1.0)	3	0	0
浮動性めまい	2 (0.7)	0	0	2	5 (1.7)	5	0	0	1 (0.3)	0	0	1	3 (1.0)	3	0	0
呼吸器	27 (9.1)	12	14	1	42 (14.1)	21	20	1	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1	0
咳嗽増加	0	0	0	0	6 (2.0)	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	3 (1.0)	1	2	0	1 (0.3)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	9 (3.0)	3	6	0	11 (3.7)	4	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0
気道感染	9 (3.0)	6	2	1	14 (4.7)	8	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻炎	7 (2.4)	3	4	0	9 (3.0)	5	4	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1	0
副鼻腔炎	1 (0.3)	1	0	0	3 (1.0)	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚・皮膚付属器	9 (3.0)	7	1	1	13 (4.4)	8	4	1	3 (1.0)	1	1	1	5 (1.7)	3	2	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	3 (1.0)	2	1	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0
発疹	5 (1.7)	4	0	1	7 (2.3)	4	3	0	2 (0.7)	1	0	1	4 (1.3)	2	2	0
泌尿・生殖器	10 (3.4)	3	6	1	6 (2.0)	2	4	0	4 (1.4)	1	3	0	2 (0.7)	1	1	0
月経障害	0	0	0	0	2 (1.1)	1	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
陰炎	3 (1.6)	1	2	0	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.1)	0	2	0	1 (0.5)	0	1	0

引用：総括報告書 (A0661119 試験) Table 6.1.1, 6.1.3, 6.2.1, 6.2.3 (): %

- a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。
- b) いずれかの投与群において 1%以上
- c) アジスロマイシン IR 錠 500 mg (500 mg 錠×1) を 1 日 1 回, 3 日間投与

A0661119 試験で認められた有害事象のうち, 有害事象全体および主な有害事象 (下痢, 嘔吐, 消化不良, 軟便, 腹痛, 頭痛, 悪心, 発疹および浮動性めまい) について, Adverse Event Burden^{注)}

注) Adverse Event Burden = 有害事象の発現日数 / (治験薬を投与されたすべての被験者の観察日の合計 / 365.25 日)

(有害事象の人・年あたりに換算した発現日数)を算出し、表 70 に示した。

A0661119 試験において、因果関係を否定できない有害事象の発現率は両薬剤投与群間で同程度であった [アジスロマイシン単回投与製剤群 20.3% (60/296 例), アジスロマイシン IR 錠群 19.5% (58/298 例)] が, Adverse Event Burden は, アジスロマイシン IR 錠群 (9.2 日) と比較して, アジスロマイシン単回投与製剤群 (7.6 日) で短かった。

表 70 Adverse Event Burden^{a)}: A0661119 試験

因果関係 投与群	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	アジスロマイシン 単回投与製剤	アジスロマイシン IR 錠 ^{c)}	アジスロマイシン 単回投与製剤	アジスロマイシン IR 錠 ^{c)}
総観察日数	12372	12412	12372	12412
全有害事象の Adverse Event Burden ^{b)} (日)	34.0	36.5	7.6	9.2
下痢	2.1	2.5	1.9	2.5
嘔吐	0.4	0.2	0.2	0.1
消化不良	0.3	0.2	0.3	0.2
軟便	0.0	0.7	0.0	0.7
腹痛	0.6	1.4	0.5	0.9
頭痛	1.1	0.9	0.3	0.1
悪心	0.7	0.4	0.7	0.2
発疹	2.5	3.3	0.2	1.4
浮動性めまい	0.1	0.5	0.0	0.3

引用：総括報告書 (A0661119 試験) Table 6.1.4, 6.2.4

a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) Adverse Event Burden=有害事象の発現日数 / (治験薬を投与されたすべての被験者の観察日の合計 / 365.25 日)

c) アジスロマイシン IR 錠 500 mg (500 mg 錠×1) を 1 日 1 回, 3 日間投与

2.5.5.9.2.2 死亡およびその他の重篤な有害事象

アジスロマイシン単回投与製剤群およびアジスロマイシン IR 錠群のいずれにおいても、死亡例は認められなかった。

アジスロマイシン単回投与製剤群において、重篤な有害事象として肺塞栓症が 1 例 (被験者 ID 10031005) に認められたが、治験薬投与との因果関係は否定された。本事象は第 35 日目に発現し、その後回復した。アジスロマイシン IR 錠群では、重篤な有害事象は認められなかった。

2.5.5.9.2.3 消化管系の有害事象

A0661119 試験で認められた消化管系の有害事象を表 71 に示した。

因果関係を問わない有害事象発現率は、アジスロマイシン単回投与製剤群 (38.9%, 115/296 例) とアジスロマイシン IR 錠群 (41.6%, 124/298 例) で同程度であったのに対し、「消化管」に分類される因果関係を問わない有害事象 (腹痛は含まない) の発現率は、アジスロマイシン IR 錠群 (16.4%, 49/298 例) と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤群 (20.3%, 60/296 例) で高かった。「消化管」に分類される因果関係を否定できない有害事象 (腹痛は含まない) の発現率はアジスロマイシン単回投与製剤群 (15.5%, 46/296 例) とアジスロマイシン IR 錠群 (13.4%, 40/298 例) で同程度であった。

アジスロマイシン IR 錠群と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤群で2%以上発現率が高かった因果関係を問わない事象は下痢および悪心であり、因果関係を否定できない事象は悪心であった。下痢および悪心を除き、アジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR 錠群での発現率が2%以上異なる消化管系の有害事象はなかった。

表 71 消化管系の有害事象^{a), b)} : A0661119 試験

因果関係	因果関係を問わない								因果関係を否定できない							
	アジスロマイシン単回投与製剤				アジスロマイシン IR 錠 ^{c)}				アジスロマイシン単回投与製剤				アジスロマイシン IR 錠 ^{c)}			
評価例数	296				298				296				298			
COSTART 基本語																
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
腹痛	11 (3.7)	3	6	2	16 (5.4)	10	5	1	9 (3.0)	3	4	2	14 (4.7)	9	4	1
下痢	34 (11.5)	22	11	1	28 (9.4)	17	9	2	31 (10.5)	20	10	1	28 (9.4)	17	9	2
消化不良	1 (0.3)	1	0	0	4 (1.3)	4	0	0	1 (0.3)	1	0	0	4 (1.3)	4	0	0
嚥下障害	5 (1.7)	4	1	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	14 (4.7)	9	5	0	6 (2.0)	4	2	0	13 (4.4)	9	4	0	4 (1.3)	2	2	0
軟便	0	0	0	0	4 (1.3)	3	1	0	0	0	0	0	4 (1.3)	3	1	0
嘔吐	9 (3.0)	5	4	0	7 (2.3)	5	1	1	5 (1.7)	4	1	0	2 (0.7)	1	1	0

引用：総括報告書（A0661119 試験）Table 6.1.3, 6.2.3

() : %

a) いずれかの群で1%以上

b) 治験薬の最終投与後35日までのデータを含む。

c) アジスロマイシン IR 錠 500 mg (500 mg 錠×1) を1日1回、3日間投与

A0661119 試験で認められた消化管系の有害事象の Adverse Event Burden^{注)} (有害事象の人・年あたりに換算した発現日数) を表 72 に示した。

アジスロマイシン IR 錠群と比較して、アジスロマイシン単回投与製剤群で2%以上発現率が高かった因果関係を問わない下痢および悪心、因果関係を否定できない悪心において、両薬剤投与群間での Adverse Event Burden の差は1日未満であり、Adverse Event Burden は同程度であった。その他の消化管系の有害事象の Adverse Event Burden における両薬剤投与群間での差も1日未満であり、アジスロマイシン単回投与製剤群とアジスロマイシン IR 錠群で Adverse Event Burden は同程度であった。

注) Adverse Event Burden = 有害事象の発現日数 / (治験薬を投与されたすべての被験者の観察日の合計 / 365.25 日)

表 72 消化管系の有害事象の Adverse Event Burden^{a), b)} : A0661119 試験

因果関係	因果関係を問わない		因果関係を否定できない	
	アジスロマイシン 単回投与製剤	アジスロマイシン IR錠 ^{c)}	アジスロマイシン 単回投与製剤	アジスロマイシン IR錠 ^{c)}
投与群				
評価例数	296	298	296	298
総観察日 (日)	12372	12412	12372	12412
COSTART 基本語				
腹痛	0.6	1.4	0.5	0.9
下痢	2.1	2.5	1.9	2.5
消化不良	0.3	0.2	0.3	0.2
悪心	0.7	0.4	0.7	0.2
軟便	0.0	0.7	0.0	0.7
嘔吐	0.4	0.2	0.2	0.1

引用：総括報告書 (A0661119 試験) Table 6.1.4, 6.2.4

a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) Adverse Event Burden=有害事象の発現日数 / (治験薬を投与されたすべての被験者の観察日の合計 / 365.25 日)

c) アジスロマイシン IR錠 500 mg (500 mg 錠×1) を 1 日 1 回, 3 日間投与

2.5.5.9.2.4 アレルギー反応に関連する有害事象

A0661119 試験で認められたアレルギー反応に関連する有害事象を表 73 に示した。

認められたアレルギー反応に関連する有害事象の発現率は、両薬剤投与群で同程度であった。

表 73 アレルギー反応に関連する有害事象^{a)} : A0661119 試験

因果関係	因果関係を問わない								因果関係を否定できない							
	アジスロマイシン 単回投与製剤				アジスロマイシン IR錠 ^{b)}				アジスロマイシン 単回投与製剤				アジスロマイシン IR錠 ^{b)}			
評価例数	296				298				296				298			
COSTART 基本語																
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
ほてり	2 (0.7)	0	0	2	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	3 (1.0)	2	1	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0
そう痒症	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	5 (1.7)	4	0	1	7 (2.3)	4	3	0	2 (0.7)	1	0	1	4 (1.3)	2	2	0
発汗	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0
皮膚肥厚	1 (0.3)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

引用：総括報告書 (A0661119 試験) Table 6.1.3, 6.2.3

() : %

a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) アジスロマイシン IR錠 500 mg (500 mg 錠×1) を 1 日 1 回, 3 日間投与

2.5.5.9.2.5 心電図異常に関連する有害事象

A0661119 試験では、心電図異常に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.9.3 アジスロマイシン単回投与製剤とアジスロマイシン IR錠の比較のまとめ

アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与時に認められた主な有害事象と、アジスロマイシン

IR錠の投与時（アジスロマイシン IR錠 500 mg を 1 日 1 回，3 日間投与およびアジスロマイシン IR錠 1000 mg を単回投与）に認められた主な有害事象は，いずれも腹痛，下痢，悪心および頭痛などであり，同様であった。

消化管系の有害事象において，アジスロマイシン IR錠と比較して，アジスロマイシン単回投与製剤群で下痢の発現率が高く悪心の発現率が低かった。下痢および悪心を除き，消化管系の有害事象の発現率は，アジスロマイシン単回投与製剤およびアジスロマイシン IR錠で同程度であった。なお，国内試験では下痢の発現率にアジスロマイシン IR錠群と単回投与製剤群で 10%以上の差が認められたが，アジスロマイシン単回投与製剤とアジスロマイシン IR錠を直接比較した外国試験における差は 1.1～2.1%であった。消化管系の有害事象の Adverse Event Burden（有害事象の人・年あたりに換算した発現日数）は，アジスロマイシン IR錠と比較して，アジスロマイシン単回投与製剤で短かった。以上のことから，アジスロマイシン単回投与製剤の消化管に対する忍容性は，アジスロマイシン IR錠と同様であると考えられた。

アレルギー反応に関連する有害事象は，アジスロマイシン単回投与製剤およびアジスロマイシン IR錠ともに発現例数が少なく，アレルギー反応に関連する有害事象の種類や発現率に異なる傾向は認められなかった。

心電図異常に関連する有害事象は，アジスロマイシン IR錠では認められず，国内試験のアジスロマイシン単回投与製剤では 1 例に動悸が認められたのみであり，アジスロマイシン単回投与製剤またはアジスロマイシン IR錠の投与において，心電図異常に関連する有害事象が増加する傾向は認められなかった。

2.5.5.10 特別な集団および状況下における安全性

2.5.5.10.1 年齢

2.5.5.10.1.1 日本人健康高齢者を対象に実施した治験

日本人健康高齢者（65～77 歳）16 例を対象に，12 例にアジスロマイシン単回投与製剤，4 例にプラセボを経口投与した第 1 相試験（A0661173 試験）を実施した。死亡およびその他の重篤な有害事象ならびに有害事象による中止例は認められなかった。因果関係を問わない有害事象は，アジスロマイシン単回投与製剤群で 12 例中 8 例（66.7%）に 17 件，プラセボ群で 4 例中 3 例（75.0%）に 8 件認められ，因果関係を否定できない有害事象は，アジスロマイシン単回投与製剤群で 12 例中 8 例（66.7%）に 12 件，プラセボ群では 4 例中 2 例（50.0%）に 4 件認められた。有害事象の重症度はすべて軽度であり，第 14 日目までにすべて消失した。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を否定できない有害事象は，すべて「胃腸障害」に分類され，下痢が最も多く，12 例中 8 例（66.7%）に認められた。臨床検査，血圧・脈拍数，心電図および身体的所見から，安全性上問題となる所見はなかった。

2.5.5.10.1.2 第 3 相試験

年齢別の主な有害事象（いずれかの群で 3%以上）の発現率について，国内第 3 相試験 3 試験（A0661174，A0661175 および A0661176 試験）の結果を表 74 に示し，外国第 3 相試験 5 試験

(A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験) の結果を表 75 に示した。

国内第 3 相試験 3 試験では、因果関係を問わない下痢の発現率は、年齢の増加に伴い低下する傾向が認められた。外国第 3 相試験 5 試験では、アジスロマイシン単回投与製剤群の下痢の発現率に年齢による差は認められなかった。外国第 3 相試験 5 試験において、嘔吐の発現率は、年齢が高くなるに伴い低下する傾向が認められた。嘔吐および下痢を除き、アジスロマイシン単回投与製剤の有害事象の発現率に年齢による影響は認められなかった。

有害事象および臨床検査値異常を検討した結果、安全性プロファイルに臨床上問題となる年齢による影響は認められなかった。

表 74 年齢別の因果関係を問わない有害事象^{a), b)} : 国内第 3 相試験^{c)} (3 試験併合)

年齢 (歳)	16~44	45~64	≥65 ^{d)}	≥75
評価例数	158	101	57	21
有害事象発現例数	106 (67.1)	71 (70.3)	31 (54.4)	9 (42.9)
MedDRA (ver 10.0) 基本語				
下痢	68 (43.0)	34 (33.7)	15 (26.3)	5 (23.8)
腹痛	9 (5.7)	3 (3.0)	2 (3.5)	1 (4.8)
鼻咽頭炎	6 (3.8)	4 (4.0)	4 (7.0)	1 (4.8)
悪心	7 (4.4)	5 (5.0)	1 (1.8)	1 (4.8)
頭痛	7 (4.4)	5 (5.0)	2 (3.5)	0
ALT (GPT) 増加	3 (1.9)	6 (5.9)	2 (3.5)	1 (4.8)
腹部膨満	3 (1.9)	3 (3.0)	3 (5.3)	0
肺炎	1 (0.6)	4 (4.0)	1 (1.8)	1 (4.8)
AST (GOT) 増加	0	4 (4.0)	2 (3.5)	1 (4.8)
インフルエンザ	3 (1.9)	1 (1.0)	1 (1.8)	1 (4.8)
γ-GTP 増加	0	5 (5.0)	0	0
浮動性めまい	1 (0.6)	0	2 (3.5)	0

引用：Appendix IV JP Table 3.1.1.1, 3.1.1.2, 3.1.1.3, 3.2.1.1, 3.2.1.2, 3.2.1.3

() : %

a) いずれかの群で 3%以上

b) 最終来院日までのデータを含む。

c) A0661174, A0661175 および A0661176 試験

d) 75 歳以上の被験者も含まれる。

表 75 年齢別の因果関係を問わない有害事象^{a), b)}：外国第3相試験^{c)}

年齢	アジスロマイシン単回投与製剤					対照薬 ^{d)}				
	≤15	16~44	45~64	≥65 ^{e)}	≥75	≤15	16~44	45~64	≥65 ^{e)}	≥75
評価例数	19	652	407	214	59	30	657	423	194	59
有害事象発現例数	7 (36.8)	259 (39.7)	175 (43.0)	85 (39.7)	21 (35.6)	12 (40.0)	261 (39.7)	171 (40.4)	74 (38.1)	20 (33.9)
COSTART 基本語										
下痢	2 (10.5)	89 (13.7)	38 (9.3)	27 (12.6)	6 (10.2)	3 (10.0)	42 (6.4)	22 (5.2)	2 (1.0)	0
悪心	1 (5.3)	30 (4.6)	18 (4.4)	7 (3.3)	2 (3.4)	2 (6.7)	19 (2.9)	12 (2.8)	6 (3.1)	1 (1.7)
頭痛	1 (5.3)	21 (3.2)	20 (4.9)	6 (2.8)	2 (3.4)	0	28 (4.3)	20 (4.7)	4 (2.1)	0
腹痛	0	26 (4.0)	13 (3.2)	5 (2.3)	1 (1.7)	0	22 (3.3)	10 (2.4)	5 (2.6)	1 (1.7)
嘔吐	1 (5.3)	15 (2.3)	7 (1.7)	2 (0.9)	1 (1.7)	1 (3.3)	15 (2.3)	6 (1.4)	2 (1.0)	1 (1.7)
気道感染	1 (5.3)	12 (1.8)	7 (1.7)	5 (2.3)	0	2 (6.7)	21 (3.2)	5 (1.2)	1 (0.5)	0
咽頭炎	1 (5.3)	14 (2.1)	5 (1.2)	2 (0.9)	0	2 (6.7)	14 (2.1)	2 (0.5)	1 (0.5)	0
呼吸障害	0	11 (1.7)	12 (2.9)	4 (1.9)	0	0	13 (2.0)	12 (2.9)	8 (4.1)	1 (1.7)
鼻炎	0	20 (3.1)	8 (2.0)	3 (1.4)	0	0	21 (3.2)	9 (2.1)	2 (1.0)	1 (1.7)
呼吸困難	0	5 (0.8)	8 (2.0)	5 (2.3)	2 (3.4)	0	4 (0.6)	6 (1.4)	5 (2.6)	1 (1.7)
無力症	1 (5.3)	8 (1.2)	6 (1.5)	2 (0.9)	2 (3.4)	0	12 (1.8)	6 (1.4)	2 (1.0)	0
浮動性めまい	0	7 (1.1)	5 (1.2)	2 (0.9)	1 (1.7)	0	12 (1.8)	10 (2.4)	4 (2.1)	3 (5.1)
肺炎	0	4 (0.6)	6 (1.5)	3 (1.4)	1 (1.7)	0	4 (0.6)	5 (1.2)	6 (3.1)	0
鼓腸	0	1 (0.2)	6 (1.5)	3 (1.4)	2 (3.4)	0	5 (0.8)	1 (0.2)	0	0
胃炎	0	6 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.5)	0	0	2 (0.3)	3 (0.7)	2 (1.0)	2 (3.4)
嚥下障害	3 (15.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
リンパ節症	1 (5.3)	2 (0.3)	0	0	0	1 (3.3)	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0
錯感覚	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0	0	0	0	1 (0.2)	2 (1.0)	2 (3.4)

引用：Appendix III Table 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3, 2.2.4, 2.2.5, 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5 ()：%

- a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。
- b) 16~44 歳, 45~64 歳および 65 歳以上, 75 歳以上の被験者において, いずれかの群で 3%以上に認められた事象または 16 歳未満の被験者で 2 例以上に認められた事象を示した。
- c) A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験
- d) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験 (クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1 日 1 回, 7 日間投与),
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験 (レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回, 7 日間投与),
A0661078 試験 (レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回, 10 日間投与),
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験 (アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回, 3 日間投与)
- e) 75 歳以上の被験者を含む。

2.5.5.10.2 性別

性別による因果関係を問わない主な有害事象 (いずれかの群で 3%以上) の発現率について, 国内第 3 相試験 3 試験 (A0661174, A0661175 および A0661176 試験) の結果を表 76 に示し, 外国第 3 相試験 5 試験 (A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験) の結果を表 77 に示した。

最も多く認められた下痢の発現率に, 男性と女性で大きな差は認められなかった。国内試験では, 因果関係を問わない頭痛および悪心の発現率は, 男性 (頭痛 1.6%, 悪心 1.6%) と比較して女性 (頭痛 6.3%, 悪心 5.7%) で高く, ALT (GPT) 増加および AST (GOT) 増加の発現率は, 女性 [ALT (GPT) 増加 1.0%, AST (GOT) 増加 0.5%] と比較して男性 [ALT (GPT) 増加 7.3%, AST (GOT) 増加 4.0%] で高かった。外国試験では, 国内試験と同様に悪心の発現率は男性 (2.5%) と比較して女性 (6.2%) で高かった。また, 表 77 にはないが, 外国試験では, 因果関係を問わない嘔吐の発現率も男性 [1.1% (7/644 例)] と比較して女性 [2.8% (18/648 例)] で高かった。その他の有害事象の発現率は, 男性と女性で同程度であった。

有害事象および臨床検査値異常を検討した結果、アジスロマイシン単回投与製剤の安全性プロファイルに臨床上問題となる性別による差は認められなかった。

表 76 性別の因果関係を問わない有害事象^{a), b)}：国内第3相試験^{c)}（3試験併合）

性別	男性	女性
評価例数	124	192
有害事象発現例数	81 (65.3)	127 (66.1)
MedDRA (ver 10.0) 基本語		
下痢	51 (41.1)	66 (34.4)
腹痛	4 (3.2)	10 (5.2)
鼻咽頭炎	5 (4.0)	9 (4.7)
頭痛	2 (1.6)	12 (6.3)
悪心	2 (1.6)	11 (5.7)
ALT (GPT) 増加	9 (7.3)	2 (1.0)
腹部膨満	4 (3.2)	5 (2.6)
AST (GOT) 増加	5 (4.0)	1 (0.5)

引用：Appendix IV JP Table 5.2.1

()：%

a) いずれかの群で3%以上

b) 最終来院日までのデータを含む。

c) A0661174, A0661175 および A0661176 試験

表 77 性別の因果関係を問わない有害事象^{a), b)}：外国第3相試験^{c)}

投与群	アジスロマイシン 単回投与製剤		対照薬 ^{d)}	
	男性	女性	男性	女性
性別				
評価例数	644	648	653	651
有害事象発現例数	249 (38.7)	277 (42.7)	232 (35.5)	286 (43.9)
COSTART 基本語				
下痢	74 (11.5)	82 (12.7)	27 (4.1)	42 (6.5)
悪心	16 (2.5)	40 (6.2)	12 (1.8)	27 (4.1)
頭痛	25 (3.9)	23 (3.5)	24 (3.7)	28 (4.3)
腹痛	20 (3.1)	24 (3.7)	10 (1.5)	27 (4.1)

引用：Appendix III Table 2.1.1, 2.1.2, 3.1.1, 3.1.2

()：%

a) 治験薬の最終投与後35日までのデータを含む。

b) いずれかの群で3%以上

c) 外国試験：A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験

d) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1日 1回, 7日間投与）,
レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1日 1回, 7日間投与）,
A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1日 1回, 10日間投与）,
アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1日 1回, 3日間投与）

2.5.5.10.3 体重の影響

体重別の因果関係を問わない主な有害事象（いずれかの群で3%以上^{注)}）の発現率について、国内第3相試験3試験（A0661174, A0661175 および A0661176 試験）の結果を表 78 に示し、外国第3相試験5試験（A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験）の結果を表 79 に示した。

注) 国内試験の<40 kg では2例以上とした。

国内第3相試験3試験および外国第3相試験5試験のいずれにおいても、最も多く認められた下痢の発現率に、体重による影響は認められなかった。その他の有害事象の発現率も、体重による影響は認められなかった。

国内試験において、体重50 kg未満の男性11例、体重40 kg未満の女性8例を低体重者として、有害事象および臨床検査値異常について個々の安全性を評価した結果、安全性上の問題は認められなかった。

安全性プロファイルに臨床上問題となる体重による影響は認められなかった。

表 78 体重別の因果関係を問わない有害事象^{a), b)}：国内第3相試験^{c)}（3試験併合）

体重	<40 kg	40～ <50 kg	50～ <60 kg	60～ <70 kg	70～ <80 kg	≥80 kg
評価例数	9	87	105	60	40	15
有害事象発現例数	4 (44.4)	57 (65.5)	74 (70.5)	40 (66.7)	25 (62.5)	8 (53.3)
MedDRA (ver 10.0) 基本語						
下痢	2 (22.2)	25 (28.7)	44 (41.9)	24 (40.0)	16 (40.0)	6 (40.0)
腹痛	1 (11.1)	7 (8.0)	4 (3.8)	1 (1.7)	0	1 (6.7)
鼻咽頭炎	0	4 (4.6)	6 (5.7)	2 (3.3)	1 (2.5)	1 (6.7)
頭痛	0	2 (2.3)	9 (8.6)	3 (5.0)	0	0
悪心	0	4 (4.6)	8 (7.6)	0	1 (2.5)	0
ALT (GPT) 増加	0	0	2 (1.9)	5 (8.3)	3 (7.5)	1 (6.7)
腹部膨満	0	1 (1.1)	5 (4.8)	0	2 (5.0)	1 (6.7)
肺炎	0	1 (1.1)	2 (1.9)	3 (5.0)	0	0
AST (GOT) 増加	0	0	2 (1.9)	3 (5.0)	1 (2.5)	0
インフルエンザ	0	4 (4.6)	0	1 (1.7)	0	0
好酸球数増加	0	1 (1.1)	1 (1.0)	2 (3.3)	0	1 (6.7)
γ-GTP 増加	0	0	1 (1.0)	4 (6.7)	0	0
背部痛	0	3 (3.4)	1 (1.0)	0	0	1 (6.7)
口唇炎	0	0	1 (1.0)	2 (3.3)	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.7)	2 (5.0)	0
鼓腸	0	0	0	2 (3.3)	0	0

引用：Appendix IV JP Table 7.1.1, 7.2.1

()：%

a) <40 kg で2例以上、その他の群では3%以上に認められた事象を含めた。

b) 最終来院日までのデータを含む。

c) A0661174, A0661175 および A0661176 試験

表 79 体重別の因果関係を問わない有害事象^{a), b)}：外国第3相試験^{c)}

投与群	アジスロマイシン単回投与製剤					
	<40 kg	40~ <50 kg	50~ <60 kg	60~ <70 kg	70~ <80 kg	≥80 kg
評価例数	17	82	244	275	250	415
COSTART 基本語						
下痢	2 (11.8)	4 (4.9)	21 (8.6)	35 (12.7)	35 (14.0)	59 (14.2)
頭痛	1 (5.9)	0	7 (2.9)	5 (1.8)	14 (5.6)	21 (5.1)
悪心	1 (5.9)	3 (3.7)	23 (9.4)	13 (4.7)	5 (2.0)	11 (2.7)
腹痛	0	3 (3.7)	6 (2.5)	14 (5.1)	9 (3.6)	12 (2.9)
鼻炎	0	2 (2.4)	8 (3.3)	9 (3.3)	2 (0.8)	10 (2.4)
呼吸障害	0	0	5 (2.0)	6 (2.2)	3 (1.2)	13 (3.1)
気道感染	1 (5.9)	0	4 (1.6)	5 (1.8)	6 (2.4)	9 (2.2)
嘔吐	1 (5.9)	2 (2.4)	6 (2.5)	8 (2.9)	2 (0.8)	6 (1.4)
咳嗽増加	0	1 (1.2)	1 (0.4)	5 (1.8)	5 (2.0)	10 (2.4)
浮動性めまい	1 (5.9)	0	2 (0.8)	3 (1.1)	3 (1.2)	5 (1.2)
喘息	0	0	2 (0.8)	2 (0.7)	2 (0.8)	6 (1.4)
肺炎	1 (5.9)	1 (1.2)	3 (1.2)	2 (0.7)	2 (0.8)	4 (1.0)
疼痛	0	1 (1.2)	2 (0.8)	2 (0.7)	3 (1.2)	3 (0.7)
食欲不振	0	0	1 (0.4)	1 (0.4)	0	2 (0.5)
下痢	0	4 (4.1)	7 (3.5)	17 (5.7)	13 (4.9)	26 (6.2)
頭痛	0	2 (2.0)	6 (3.0)	10 (3.4)	9 (3.4)	24 (5.7)
悪心	0	2 (2.0)	10 (5.0)	8 (2.7)	11 (4.2)	8 (1.9)
腹痛	0	4 (4.1)	5 (2.5)	9 (3.0)	10 (3.8)	9 (2.1)
鼻炎	0	2 (2.0)	4 (2.0)	6 (2.0)	6 (2.3)	14 (3.3)
呼吸障害	0	1 (1.0)	6 (3.0)	3 (1.0)	9 (3.4)	14 (3.3)
気道感染	0	2 (2.0)	3 (1.5)	4 (1.3)	3 (1.1)	17 (4.1)
嘔吐	0	3 (3.1)	4 (2.0)	3 (1.0)	5 (1.9)	8 (1.9)
咳嗽増加	0	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.3)	5 (1.9)	13 (3.1)
浮動性めまい	0	1 (1.0)	3 (1.5)	11 (3.7)	5 (1.9)	6 (1.4)
喘息	0	1 (1.0)	1 (0.5)	4 (1.3)	6 (2.3)	13 (3.1)
肺炎	0	3 (3.1)	2 (1.0)	5 (1.7)	1 (0.4)	4 (1.0)
疼痛	1 (6.3)	5 (5.1)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.8)	4 (1.0)
食欲不振	2 (12.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.5)	1 (0.2)

引用：Appendix V Table 3.2

()：%

- a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。
- b) <40 kg で 2 例以上、その他の群では 3%以上に認められた事象を含めた。
- c) 外国試験：A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験
- d) クラリスロマイシン ER 剤群：A0661075 試験（クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1 日 1 回、7 日間投与）、レボフロキサシン群：A0661103 および A0661102 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回、7 日間投与）、A0661078 試験（レボフロキサシン 500 mg を 1 日 1 回、10 日間投与）、アジスロマイシン IR 錠群：A0661119 試験（アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1 日 1 回、3 日間投与）

2.5.5.10.4 人種

アジスロマイシン単回投与製剤の安全性に関して、主な有害事象、消化管系の有害事象、心電図異常に関連する有害事象、アレルギー反応に関連する有害事象を国内試験と外国試験とで比較した結果、認められた有害事象の種類および発現率は、下痢を除き大きな差は認められなかった。

外国第3相試験5試験（A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験）において、人種による層別解析を実施した。なお、外国第3相試験5試験の治験実施国にはインドが含まれ、インド人はアジア人として集計されたことから、アジア人にはインド人が含まれる。白人の割合はアジスロマイシン単回投与製剤群で 72.1%（931/1292 例）、対照薬群全体で 71.2%

(928/1304 例) と、白人の被験者が多かった。全般的な有害事象の発現率および個々の有害事象の発現率は、他の人種と比較してアジア人で低かった (2.7.4.5.1.4.2 項参照)。

2.5.5.11 呼吸器感染症の対象疾患別の安全性

呼吸器感染症の対象疾患別の安全性を、国内第 3 相試験および外国第 3 相試験から評価した。国内第 3 相試験において、対象疾患別の因果関係を問わない有害事象の発現率は、市中肺炎 64.7% (99/153 例)、急性気管支炎 70.2% (33/47 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染 58.8% (10/17 例)、急性咽・喉頭炎 65.8% (25/38 例)、急性扁桃炎 68.2% (15/22 例) および急性鼻副鼻腔炎 66.7% (26/39 例) であり、因果関係を問わない有害事象の発現率に対象疾患による違いは認められなかった。いずれの対象疾患においても、消化管系の有害事象が多く認められ、最も多く認められた事象は下痢であった。因果関係を問わない下痢の発現率は、市中肺炎 32.0% (49/153 例)、急性気管支炎 42.6% (20/47 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染 52.9% (9/17 例)、急性咽・喉頭炎 26.3% (10/38 例)、急性扁桃炎 54.5% (12/22 例) および急性鼻副鼻腔炎 43.6% (17/39 例) であり、いずれの対象疾患においても高かった。また、市中肺炎では、ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加およびγ-GTP 増加などの「臨床検査」に分類される有害事象が 3%以上に認められたのに対し、他の対象疾患ではほとんど (0 または 1 例) 認められなかった。一般にマイコプラズマ肺炎では、一過性の肝機能障害を伴うことも多いとされている^{参考文献 75)} ため、市中肺炎でこれらの有害事象が他の対象疾患と比較して多く認められたものと考えられる。その他の有害事象の多くは各対象疾患で数例のみに認められ、因果関係を問わない有害事象の種類および発現率が対象疾患により異なる傾向は認められなかった。重篤な有害事象および治験中止の報告は少なく、対照疾患により重篤な有害事象の発現率および治験中止率が異なる傾向は認められていない。

外国第 3 相試験において、アジスロマイシン単回投与製剤群における対象疾患別の因果関係を問わない有害事象の発現率は、市中肺炎 43.7% (200/458 例)、慢性気管支炎の急性増悪 42.9% (115/268 例)、急性鼻副鼻腔炎 35.6% (96/270 例) および A 群溶連菌による咽頭炎または扁桃炎 38.9% (115/296 例) であり、因果関係を問わない有害事象の発現率に対象疾患による違いは認められなかった。いずれの対象疾患においても、消化管系の有害事象が多く認められ、最も多く認められた事象は下痢であった。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を問わない主な有害事象のうち、呼吸器系の事象は、急性鼻副鼻腔炎 [9.6% (26/270 例)] および A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎 [9.1% (27/296 例)] と比較して、市中肺炎 [16.6% (76/458 例)] および慢性気管支炎の急性増悪 [16.4% (44/268 例)] で高かったが、その他の主な有害事象の種類、頻度および重症度に、対象疾患による違いは認められなかった。アジスロマイシン単回投与製剤群における対象疾患別の重篤な有害事象の発現率は、市中肺炎 3.7% (17/458 例)、慢性気管支炎の急性増悪 2.2% (6/268 例)、急性鼻副鼻腔炎 0.4% (1/270 例) および A 群溶連菌による咽頭炎または扁桃炎 0.3% (1/296 例) であり、重篤な有害事象の発現率は、市中肺炎および慢性気管支炎の急性増悪で、急性鼻副鼻腔炎および A 群溶連菌による咽頭炎または扁桃炎と比較して高かった。認められた重篤な有害事象の多くは呼吸器系の事象であり、対象疾患によるものとされ、治験対象とした疾患を有する患者集団で認められるものであった。有害事象による治験中止率は、市中肺炎 2.6% (12/458 例)、慢性気管支炎の急性増悪 1.5% (4/268 例)、急性鼻副鼻腔炎 1.9% (5/270

例)、A群溶連菌による咽頭炎、扁桃炎1.0%(3/296例)であり、市中肺炎において他の対象疾患と比較して高かったが、多くは対象疾患によるものであった。

以上より、呼吸器感染症の対象疾患別の安全性を、国内第3相試験および外国第3相試験から評価した結果、治験対象とした疾患を有する患者集団で認められる事象や、対象疾患によるものとされる一部の事象を除き、有害事象の種類、頻度および重症度に対象疾患による大きな違いは認められず、アジスロマイシン単回投与製剤の呼吸器疾患に対する安全性は、対象疾患にかかわらず同様であると考えた。外国試験では、市中肺炎の被験者における重篤な有害事象や治験中止に至る有害事象などの発現率が他の呼吸器疾患と比較して高いが、他の呼吸器疾患と比較して疾患の重症度が高いことによるものと考えられ、他の呼吸器疾患と同様にアジスロマイシン単回投与製剤に対する安全性に問題はないと考えられる。

2.5.5.12 呼吸器感染症以外の適応疾患に対する安全性

ジスロマック[®]錠初回申請時に実施した肺炎、慢性気道感染症、皮膚科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症を対象にした比較試験ならびに性感染症を対象とした治験のいずれにおいても、主な副作用は「皮膚・皮膚付属器障害」および「消化管障害」に分類されるものであった。副作用の種類に対象疾患による違いは認められず、アジスロマイシンによる安全性に、対象疾患による違いは認められていない(第1部 ジスロマック[®]錠初回申請時資料概要参照)。

さらに、アジスロマイシン単回投与製剤を用いて呼吸器感染症を対象に実施した国内第3相試験3試験において認められた因果関係を否定できない有害事象と、アジスロマイシン現行製剤(アジスロマイシンIR錠)を用いて各種対象疾患(皮膚科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症および性感染症)を対象として実施したジスロマック[®]錠初回申請時の治験で認められた副作用を、適応疾患別に比較した。アジスロマイシンIR錠を投与したときの皮膚科領域感染症における副作用は、下痢、悪心、発疹、嘔気、腹痛、腹鳴および白苔、歯科・口腔外科領域感染症における副作用は、下痢、胃痛、かゆみ、背部かゆみ、腹痛、腹満感、めまい、不眠、黒毛舌の悪化、性感染症における副作用は、下痢、発疹、傾眠傾向、胃部不快感、軟便、嘔気および気分不快であり(第1部 ジスロマック[®]錠初回申請時資料概要参照)、国内第3相試験3試験においてアジスロマイシン単回投与製剤を投与したときに認められた因果関係を否定できない主な有害事象は、下痢、腹痛、悪心、頭痛、ALT(GPT)増加および腹部膨満であった。国内第3相試験3試験において呼吸器感染症を対象に、アジスロマイシン単回投与製剤を投与したときに認められた因果関係を否定できない有害事象の種類と、ジスロマック[®]錠初回申請時における皮膚科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症および性感染症の各疾患で認められた副作用の種類に、大きな差は認められなかった。また、性感染症の適応追加承認申請時に実施した性感染症を対象にした治験における因果関係を否定できない主な有害事象は、下痢、腹痛および嘔気であり(第1部 性感染症の適応追加承認申請時資料概要参照)、国内第3相試験3試験において認められた因果関係を否定できない有害事象の種類と大きな差は認められなかった。以上のことから、アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与においても、呼吸器感染症以外の適応疾患において認められる有害事象の種類は、呼吸器感染症を対象として実施した国内第3相試験3試験で認められた有害事象と大きく異なることはないと考えられる。

アジスロマイシン単回投与製剤の適応疾患である、呼吸器感染症、皮膚科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症および性感染症のうち、肺炎が最も重症な疾患であり、患者の状態が悪いと考えられ、肺炎以外の疾患を有する患者における有害事象は、肺炎の患者に比べて種類が少なく、重症度も軽いと考えられる。呼吸器感染症を対象に実施した国内第3相試験3試験のうち、市中肺炎を対象に実施した A0661174 試験において、因果関係を問わない有害事象の発現率は64.7% (99/153例)、因果関係を否定できない有害事象の発現率は45.1% (69/153例)であり、因果関係を問わない主な有害事象は、下痢、鼻咽頭炎および ALT (GPT) 増加であった。重度の事象は認められず、臨床的に問題となる有害事象も認められていない。国内第3相試験の結果から、アジスロマイシン単回投与製剤を肺炎以外の疾患を有する患者に投与したときの安全性に大きな問題はないと考えられる。

以上のことから、呼吸器感染症を有する患者にアジスロマイシン単回投与製剤を投与した国内第3相試験3試験において安全性上の問題が認められなかったことから、アジスロマイシン単回投与製剤を呼吸器感染症以外の適応疾患を有する患者に投与したときにも、安全性上の問題はないと考えた。

2.5.5.13 薬物相互作用

外国試験 A0661115 試験において、健康成人被験者にアジスロマイシン単回投与製剤と消化性潰瘍治療剤*[®] [(消化性潰瘍治療剤*[®]), 水酸化アルミニウムと水酸化マグネシウムを含有する制酸剤, 20 mL] を併用したときの、薬物動態、安全性および忍容性を検討した結果、アジスロマイシン単回投与製剤+消化性潰瘍治療剤*[®]併用投与の忍容性は良好であり、消化性潰瘍治療剤*[®]の併用はアジスロマイシン単回投与製剤の全般的な忍容性に影響を与えることはないものと考えられた (2.7.4.5.3 項参照)。

アジスロマイシン単回投与製剤の薬物相互作用については、主成分が現行製剤 (ジスロマック[®]錠) と同一であることから、ジスロマック[®]錠の添付文書 使用上の注意「3.相互作用」に基づき、以下の通り記載し、注意を喚起する。

<添付文書 (案) >

(1) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ワルファリン	国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある。	マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。

* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

メシル酸ネルフィナビル	アジスロマイシン 600 mg 錠を 1200 mg (力価) 投与した時、アジスロマイシンの濃度・時間曲線下面積 (AUC) 及び平均最高血中濃度が上昇した報告がある。	機序不明
-------------	---	------

(2) 他のマクロライド系抗菌薬において、下記の薬剤による相互作用が報告されている。

なお、アジスロマイシンのチトクローム P450 による代謝は確認されていない。

- 1) シサプリド [QT 延長、心室性不整脈 (Torsades de pointes を含む) 等の重篤な心血管系の副作用があらわれるおそれがある。]
- 2) テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、ヘキサバルビタール、フェニトイン [これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。]
- 3) エルゴタミン含有製剤 [四肢の虚血をおこすことがある。]
- 4) ジゴキシン [ジゴキシンの作用を増強させるおそれがある。]

2.5.5.14 妊婦および授乳時の使用

妊婦または授乳中の女性は国内、外国とも臨床試験への組み入れから除外した。また、妊娠の可能性を有する女性には治験期間中、適切な避妊を行うことと規定したので、妊婦および授乳時における安全性についての成績は得られていない。

なお、国内第 3 相試験において、治験組み入れ時に妊娠検査陰性であった 2 例 (A0661174 試験: 被験者 ID aaab1005*, A0661175 試験: 被験者 ID aaag1005*) が治験期間中に陽性を示した。2 例とも無事出産、新生児に異常ないことが報告された (20██年██月)。外国第 1 相試験において、予定外妊娠が 1 例 (A0661058 試験: 被験者 ID 15) 報告され、本被験者は妊娠中絶を受けた。外国第 3 相試験において、予定外妊娠が 1 例 (A0661119 試験: 被験者 ID 10691002) 報告された。本被験者は第 22 日目に妊娠検査で陽性を示し、その後、妊娠中絶を受けた。

アジスロマイシン単回投与製剤の添付文書 (案) 使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項には、現行市販アジスロマイシン製品の添付文書に基づき、以下の通り記載し、注意を喚起する。

<添付文書 (案) >

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、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。
- (2) 動物実験 (ラット) において、乳汁中に移行することが認められているので、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

2.5.5.15 過量投与

国内外の治験において、アジスロマイシン単回投与製剤の予定用量以上を投与された被験者はなかった。国内外第 3 相試験では、被験者は治験実施計画書の規定どおり院内でアジスロマイシ

*; 新薬承認情報提供時に置き換えた

ン単回投与製剤を単回投与された。国内試験では、アジスロマイシン単回投与製剤投与後に嘔吐した場合には再投与しないこととした。被験者 1 例で第 1 日目に嘔吐がみられたが、筋緊張性頭痛または低髄液圧症候群によるとされ、アジスロマイシン単回投与製剤との因果関係は否定された。

外国試験では 5 分以内に嘔吐した場合にのみ再投与されることとしたが、5 分以内に嘔吐、再投与された被験者はなかった。

なお、アジスロマイシン単回投与製剤は、1 回飲みきりの製剤であることから、過量投与の可能性はない。

2.5.5.16 市販後安全性成績

2.5.5.16.1 世界での市販後情報 (PSUR)

アジスロマイシンの各種製剤 (錠剤, 経口懸濁剤, カプセル剤など) は 1991 年英国, 米国などで発売されて以来, 全世界約 100 カ国以上で販売されており, 本邦においても 2000 年から販売されている。このように, アジスロマイシンの各種製剤は全世界で広く使用されており, その安全性についても多くのデータが集積され, 主な有害事象として下痢, 悪心, 嘔吐および腹痛などの消化管系の有害事象が報告されている。

本項では「XXXXXXXXXX相談 (平成 XX年 XX月 XX日)」での独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言を考慮し, 発現頻度は極めて低いが, 医学的に重要と考えられる以下の有害事象に関して, 世界で最初に発売された 1991 年から 2006 年までの情報を定期的安全性最新報告 (PSUR) から収集し, 要約した (表 80)。

- ① アナフィラキシー・ショック, アナフィラキシー反応ならびに皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) および中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群) を含む皮膚反応などの重篤なアレルギー反応
- ② 近年, 医薬品全般について問題とされ, 他のマクロマイド系薬剤についても認められている QT 延長関連事象

重篤なアレルギー反応事象の発現頻度は極めて低いが, これらの有害事象については日本をはじめ各国の添付文書において, すでに注意喚起されている。

QT 間隔に関連する心臓関連有害事象が発現する可能性は低いと考えられ, QT 延長およびトルサード ド ポアの発現が報告されている。国内においてもアジスロマイシン IR 錠 (ジスロマック[®]錠) 市販後に「QT 延長」, 「トルサード ド ポア」が報告されたことから, 使用上の注意 (「慎重投与」および「重大な副作用」) を改訂 (平成 15 年 9 月) し, 注意喚起を図っている。

表 80 定期的安全性最新報告 (PSUR) からの情報^{a)}

事象名	PSUR 調査期間		
	1991年4月1日～ 1996年10月31日	1996年11月1日～ 2001年10月31日	2001年11月1日～ 2006年11月30日
推定使用患者数	約 6020 万 ^{b)}	約 12 億 8670 万 ^{b)}	— ^{d)}
アナフィラキシー・ショック	5	28	44
アナフィラキシー反応	0	0	23
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群)	24	80	64
中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	4 ^{c)}	25 ^{c)}	11
QT 延長	1	25	23
心室性頻脈	6	13	19
トルサード ド ポアン	—	15	15

a) 各 PSUR の調査期間の集計, 各 PSUR のデータロックポイント後の追加情報などにより副作用名の変更や症例重複などによるデータ更新があった場合でも当該 PSUR における集計結果は反映されていない。

b) 販売実績に基づく推定使用患者数

c) Epidermal necrolysis とコーディングされた事象集計

d) 2001 年 11 月 1 日～2004 年 10 月 31 日の 3 年間の推定使用患者数は約 1 億 5255 万人であった。

市販後のアジスロマイシンの安全性プロファイルは, 国内および外国においてアジスロマイシン IR 申請時に使用した臨床試験から得られた成績と大きな相違はないものと考えられる。

2.5.5.16.2 市販後情報の国内外の比較

アジスロマイシン投与後にまれにみられる重篤なアレルギー反応であるアナフィラキシー反応, アナフィラキシー・ショック, 皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群) および中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群) ならびに心臓関連有害事象 (トルサード ド ポアン, 心室性頻脈) について, その発現率を日本人と外国人で比較した。調査期間は 2001 年 1 月 1 日～2006 年 12 月 31 日とし, ファイザー社 ARISg データベース^{注)}に基づいて, 集計した (表 81)。なお, この期間における投与患者総例数は不明のため, 有害事象報告総例数に対する発現率として示した。

日本人および外国人における有害事象報告総例数に対する重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 0.1～1.1%, 0.3～1.1%とわずかに低いものであった。アナフィラキシー反応で外国人の発現率が 0.7%であったのに対し, 日本人では 0.1%とわずかに低かった以外, 日本人と外国人との間で発現率に差は認められなかった。

注) ファイザー社が有害事象を収集, 評価, 報告および管理するために構築した中央データベースであり, 重篤な有害事象発現時の緊急連絡報告書に基づいている。

表 81 重篤なアレルギー反応関連有害事象および心臓関連有害事象における日本人と外国人との比較 (2001年1月1日～2006年12月31日)

有害事象	日本人	外国人
有害事象報告例数	3190	3827
有害事象報告件数	7337	10745
アナフィラキシー反応	3 (0.1%)	26 (0.7%)
アナフィラキシー・ショック	28 (0.9%)	26 (0.7%)
皮膚粘膜眼症候群 (スティーブンス・ジョンソン症候群)	34 (1.1%)	42 (1.1%)
中毒性表皮壊死症 (ライエル症候群)	3 (0.1%)	11 (0.3%)
トルサード ド ボアン (TdP)	4 (0.1%)	13 (0.3%)
心室性頻脈	4 (0.1%)	19 (0.5%)

(%)：有害事象報告総例数に対する発現率として示した。

日本でのアジスロマイシンの発売は2000年6月である。

2.5.5.17 安全性のまとめ

アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与において認められた有害事象は、主に軽度または中等度の腹痛および下痢など消化管系の有害事象であった。外国試験と比較して、国内試験では下痢の発現率が高かったが、重症度は明らかに低く、多くは単回投与後早期に出現し、特別な処置なく消失し、アジスロマイシン単回投与製剤による治療に際し問題となる所見は認められなかった。その他の有害事象の発現率は低く、臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。なお、外国試験 (A0661119 試験) ではアジスロマイシン単回投与製剤の単回投与とアジスロマイシン IR錠の投与 (500 mg を1日1回, 3日間) において、有害事象の発現率は同程度であり、消化管に分類される因果関係を否定できない有害事象の発現率も同程度であった。したがって、アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与は、アジスロマイシン IR錠と同様に安全であり、忍容性に問題はないものと考えられた。

アジスロマイシン単回投与製剤について報告された重篤な有害事象は、国内第3相試験 (A0661175 試験) で認められた急性大腸炎を除き、因果関係を否定された。アジスロマイシン単回投与製剤群で報告された死亡は外国第3相試験の1例であり、治験薬との因果関係は否定された。

安全性上の問題を示唆する臨床検査値、バイタルサインまたは心電図データはみられなかった。

代謝能の低下などにより高曝露が懸念される高齢者について、日本人健康高齢者を対象に実施した第1相試験および国内第3相試験ならびに外国第3相試験における高齢者の有害事象、臨床検査値を検討した結果、安全性プロファイルに临床上問題となる年齢による影響は認められなかった。また、分布容積の低下などにより、高曝露が懸念される低体重者について、国内第3相試験ならびに外国第3相試験における低体重者の有害事象、臨床検査値を検討した結果、安全性プロファイルに临床上問題となる体重による影響は認められなかった。

アレルギー反応に関連する有害事象および心電図異常に関する有害事象について、アジスロマイシン単回投与製剤の臨床試験データの他に、ジスロマック[®]錠初回申請時および性感染症の適応追加承認申請時のデータおよび市販後の情報を含め調査したが、アジスロマイシンとアレルギー反応または心電図異常の関連を強く示唆する結果は認められなかった。

アジスロマイシン単回投与製剤の安全性および忍容性プロファイルは、人種、年齢、性別または体重とは関係なく、これらの部分集団における用量調節は不要と考えられた。

以上のことから、成人における申請用法・用量（2gを単回投与）でのアジスロマイシン単回投与製剤の使用は安全性および忍容性に問題は認められなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 緒言

アジスロマイシン経口懸濁液用徐放性製剤（以下、アジスロマイシン単回投与製剤）は、現行製剤（ジスロマック[®]錠 250 mg 錠）の新剤型医薬品であり、現行製剤が有する適応菌種・適応症を網羅する。さらに、現行製剤 500 mg（250 mg 錠×2）、1 日 1 回、3 日間投与したときの比較において、総曝露量が同様でありながら、投与 1 日目の C_{max} および AUC_{0-24} はそれぞれ約 2 倍および 3 倍高値を示すことから、現行製剤と同様かそれ以上の臨床効果が期待でき、現行製剤が適応を有していない淋菌にも有効性が期待できる抗菌薬である。

国内および外国臨床試験、非臨床試験および PK-PD 理論に基づくベネフィットおよびリスクを以下に示す。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 呼吸器感染症に対して高い有効性を示す

2.5.6.2.1.1 市中肺炎

市中肺炎に対する国内第 3 相試験（A0661174 試験）の主要評価項目である第 8 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果（有効率）は、92.6%（112/121 例）であり、近年、マクロライド系抗菌薬に低感受性が懸念されている肺炎球菌が原因菌（原因菌が同定された 82 例中 23 例）であった市中肺炎を含め、高い有効性が確認された。

外国第 3 相試験（A0661075 試験および A0661103 試験）においては、主要評価項目である有効性評価（Test of Cure：TOC）来院時（第 14～21 日目）の治験依頼者判定による臨床効果は、それぞれ 92.6%（187/202 例）、89.7%（156/174 例）と高い有効性が確認され、対照薬であるクラリスロマイシン徐放性製剤（以下、ER 剤）1 g、1 日 1 回、7 日間投与およびレボフロキサシン 500 mg、1 日 1 回、7 日間投与との非劣性が検証された。

2.5.6.2.1.2 慢性呼吸器疾患の二次感染

慢性呼吸器疾患の二次感染に対する国内第 3 相試験（A0661175 試験）の主要評価項目である第 8 日目の治験責任医師判定による臨床効果（有効率）は、83.3%（10/12 例）であり、高い有効性が確認された。

日本における慢性呼吸器疾患の二次感染の一部に包含される慢性気管支炎の急性増悪^{参考文献76)}を対象とした外国第 3 相試験（A0661102 試験）においては、主要評価項目である TOC 来院時（第 14～21 日目）の治験依頼者判定による臨床効果が 93.6%（206/220 例）と高い有効性が確認されており、対照薬であるレボフロキサシン 500 mg、1 日 1 回、7 日間投与との非劣性が検証された。

2.5.6.2.1.3 急性気管支炎

急性気管支炎に対する国内第 3 相試験（A0661175 試験）の主要評価項目である第 8 日目の治験責任医師判定による臨床効果（有効率）は、国内第 3 相試験（A0661175 試験）で 97.0%（32/33

例) であり、高い有効性が確認された。

2.5.6.2.1.4 急性咽・喉頭炎，急性扁桃炎

急性咽・喉頭炎，急性扁桃炎に対する国内第3相試験（A0661176試験）の主要評価項目である第8日目の薬効判定基準により判定された臨床効果（有効率）は，国内第3相試験（A0661176試験）でそれぞれ97.1%（34/35例），94.4%（17/18例）であり，高い有効性が確認された。

A群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎を対象とした外国第3相試験（A0661119試験）においては，副次評価項目ではあるがTOC来院時（第24～28日目）の治験依頼者判定による臨床効果が99.0%（203/205例）と高い有効性が確認されており，対照薬であるアジスロマイシン即放性錠剤（以下，IR錠）500mg，1日1回，3日間投与との非劣性が検証された。

2.5.6.2.1.5 急性鼻副鼻腔炎

急性鼻副鼻腔炎に対する国内第3相試験（A0661176試験）の主要評価項目である第8日目の薬効判定基準により判定された臨床効果（有効率）は，国内第3相試験（A0661176試験）で76.5%（26/34例）であった。なお，第15日目の有効率は91.2%（31/34例）であった。

外国第3相試験（A0661078試験）においては，主要評価項目であるTOC来院時（第17～24日目）の治験依頼者判定による臨床効果が94.5%（242/256例）と高い有効性が確認されており，対照薬であるレボフロキサシン500mg，1日1回，10日間投与との非劣性が検証された。

2.5.6.2.1.6 原因菌別の有効性

国内第3相試験3試験において，分離同定された主な原因菌は，*S. pneumoniae*，*H. influenzae*，*M. catarrhalis* および *M. pneumoniae* であった。これら原因菌に対する第8日目の細菌学的効果（菌消失率）は，それぞれ，70.6%，89.2%，100%および93.3%であった。第15日目では，それぞれ，93.8%，89.3%，100%および100%となり，第29日目ではすべての菌に対して100%となった。

国内および外国で実施された臨床試験から，アジスロマイシン現行製剤（ジスロマック[®]錠250mg錠）が有する適応菌種（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（ペニシリン耐性肺炎球菌も含む），モラクセラ・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，クラミジア属およびマイコプラズマ属）に対する有効性（細菌学的効果）が確認された（2.7.3A.3.2.2項参照）。

以上，各呼吸器感染症およびその原因菌に対する有効性（臨床効果および細菌学的効果）が示された。

2.5.6.2.2 呼吸器感染症以外の適応疾患に対する有効性の推定

呼吸器感染症以外の適応疾患（皮膚・軟部組織感染症，性感染症および歯科・口腔外科感染症）については，本剤の第3相試験において対象としていない。本剤は現行製剤の投与初日の曝露量を上回る製剤であることから，呼吸器感染症（市中肺炎，急性気管支炎，慢性呼吸器疾患の二次

感染、ならびに急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎)を対象とした国内第3相試験(A0661174, A0661175 および A0661176 試験)において十分な有効性が確認され、かつ、各組織中濃度と主要な原因菌のMICから呼吸器感染症以外の適応疾患に対する有効性が推定できると考えた。

上述 2.5.6.2.1 項に示したようにアジスロマイシン単回投与製剤 2 g の単回投与は、呼吸器感染症を対象とした国内第3相試験(A0661174, A0661175 および A0661176 試験)から有効性が確認された。

アジスロマイシン単回投与製剤 2 g 単回投与後の投与第1日目における各種組織中濃度の C_{max} および AUC_{0-24} は、IR錠投与と比較して、少なくとも C_{max} で2倍、 AUC_{0-24} で3倍以上高い値を示すことが予測された。また、アジスロマイシンが有する良好な組織移行性に加え、アジスロマイシンの貪食細胞への移行性の高さ^{参考文献 22)}と貪食細胞の感染部位組織への移行性^{参考文献 22)}から、より低感受性の原因菌に対する本剤の有効性が示唆された。

2.5.6.2.2.1 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）

アジスロマイシン現行製剤 500 mg の投与で十分な皮膚組織中濃度が得られることから、単回投与製剤では更に高い組織中濃度が期待できる。単回投与製剤投与時の皮膚組織中濃度は、アジスロマイシン感受性菌のMICを十分に上回ることが予測されることから、皮膚・軟部組織感染症に対する有効性が示唆された。

さらに、アジスロマイシンの良好な組織移行性に加え、貪食細胞への移行性の高さ^{参考文献 22)}と貪食細胞の感染部位へ移行^{参考文献 22)}することから、感染部位のアジスロマイシン濃度はより高くなると予測され、より低感受性の原因菌に対する本剤の有効性が示唆された。

よって、アジスロマイシン単回投与製剤は、皮膚・軟部組織感染症に対して現行製剤と同様あるいはそれ以上の有効性を示し、速やかな除菌効果が期待できるものと考えた(2.7.3B.3.2.2.4 項参照)。

2.5.6.2.2.2 性感染症（尿道炎、子宮頸管炎）

アジスロマイシン現行製剤 500 mg あるいは 500 mg, 1日1回, 3日間の投与で十分な泌尿生殖器組織および子宮・付属器組織中濃度が得られることから、単回投与製剤では更に高い組織中濃度が期待できる。単回投与製剤投与時の泌尿生殖器組織および子宮・付属器組織中濃度は、性感染症の主な原因菌である *Chlamydia trachomatis* のMICを十分に上回ることが予測されることから、性感染症に対する有効性が示唆された。

また、アジスロマイシン単回投与製剤の組織中濃度は *Neisseria gonorrhoeae* のMICを十分に上回る。淋菌感染の初期治療として、実際の臨床現場では、注射剤ではなく、耐性菌が懸念されているにもかかわらず、ニューキノロン系薬、経口セフェム系薬、テトラサイクリン等が経口剤投与されていることを鑑みると、アジスロマイシン単回投与製剤のように単回投与で十分な抗菌力を有している経口抗菌薬は、淋菌感染が疑われる患者の初回治療として有用であり、また、高い組織中濃度が維持されることから、耐性菌対策にもなると考えられる。

よって、アジスロマイシン単回投与製剤は、淋菌による性感染症の治療に対しても有効性が期

待できる (2.7.3B.3.2.3.5 項参照)。

2.5.6.2.2.3 歯科・口腔外科感染症 (歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎)

アジスロマイシン現行製剤 500 mg あるいは 500 mg, 1 日 1 回, 3 日間の投与で十分な組織中濃度が得られることから, 単回投与製剤では更に高い組織中濃度が期待できる。単回投与製剤投与時の口腔組織中濃度は, アジスロマイシン感受性菌の MIC を十分に上回ることが予測されることから, 歯科・口腔外科感染症に対する有効性が示唆された。

さらに, アジスロマイシンの良好な組織移行性に加え, 貪食細胞への移行性の高さと貪食細胞の感染部位組織へ移行^{参考文献 22)}することから, 感染部位のアジスロマイシン濃度はより高くなると予測され, より低感受性の原因菌に対する本剤の有効性が示唆された。

よって, アジスロマイシン単回投与製剤は, 歯科・口腔外科感染症に対して, 現行製剤と同等あるいはそれ以上の有効性を示し, 速やかな除菌効果が期待できるものと考えた (2.7.3B.3.2.4.4 項参照)。

以上から, アジスロマイシン単回投与製剤 2 g 単回投与は, 呼吸器感染症以外の適応疾患 (皮膚・軟部組織感染症, 性感染症および歯科・口腔外科感染症) に対しても, 現行製剤と同様あるいはそれ以上の有効性を示し, 速やかな除菌効果が期待できるものと考えた (2.7.3B.3.3 項参照)。

2.5.6.2.3 フロントローディング (投与初期の高曝露) によるベネフィット

アジスロマイシン単回投与製剤は「フロントローディング (投与初期の高曝露)」により, ①より早期に治療効果が得られる, ②耐性菌の発現を防止できる可能性が高い, ③マクロライド耐性菌に対しても臨床効果が期待できるといったベネフィットが得られる。

2.5.6.2.3.1 より早期に治療効果が得られる

スナネズミ中耳炎モデルを用いた *in vivo* 殺菌速度試験において, アジスロマイシン (総投与量 200 mg/kg) を単回投与, 2 日間分割投与および 3 日間分割投与した (総投与量 200 mg/kg/コース)。ペニシリン感受性 *H. influenzae* に対するアジスロマイシン投与の成績を比較したところ, 単回投与では中耳から病原菌が速やかに除去され, 2 日間分割投与および 3 日間分割投与では病原菌が全く除去されないことが示された (図 10)。また, ペニシリン耐性 *H. influenzae* 分離株 (β -ラクタマーゼ陽性) でも同様のプロファイルが示され, 単回投与による除菌効果は速やかに発現した (図 11)^{参考文献 60)}。これらのデータから, 「フロントローディング (投与初期の高曝露)」により, C_{max} は最適な値に達し, 細菌量が最大値に達する期間に 24 時間までの AUC/MIC も増加し, その結果 2 日間分割投与および 3 日間分割投与方法と比べて *H. influenzae* に対する殺菌作用が速やかに発現することが示された (2.6.2.2.2.3 項参照)。

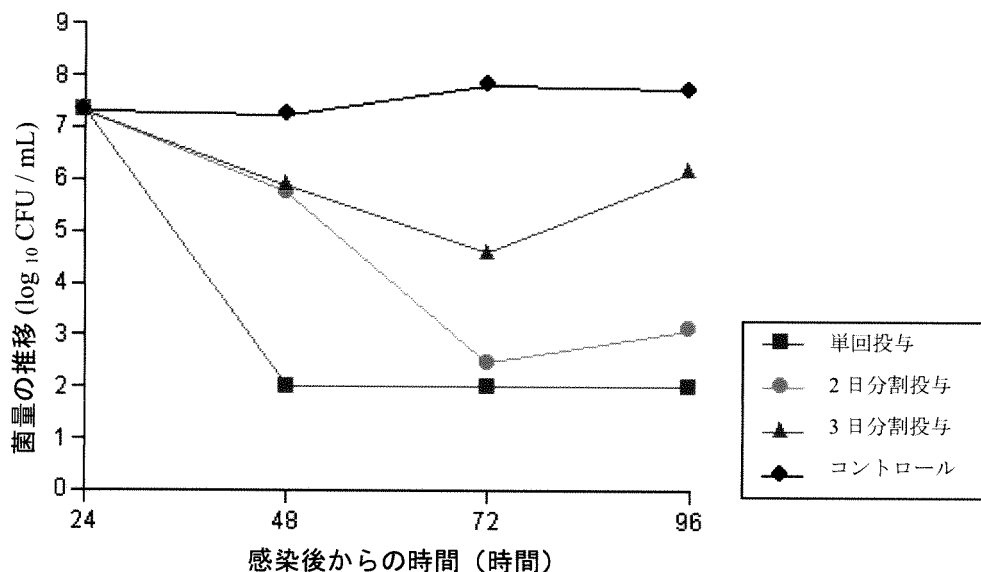


図 10 感染スナネズミの水疱からの *H. influenzae* の除去に対するアジスロマイシン短期投与の影響

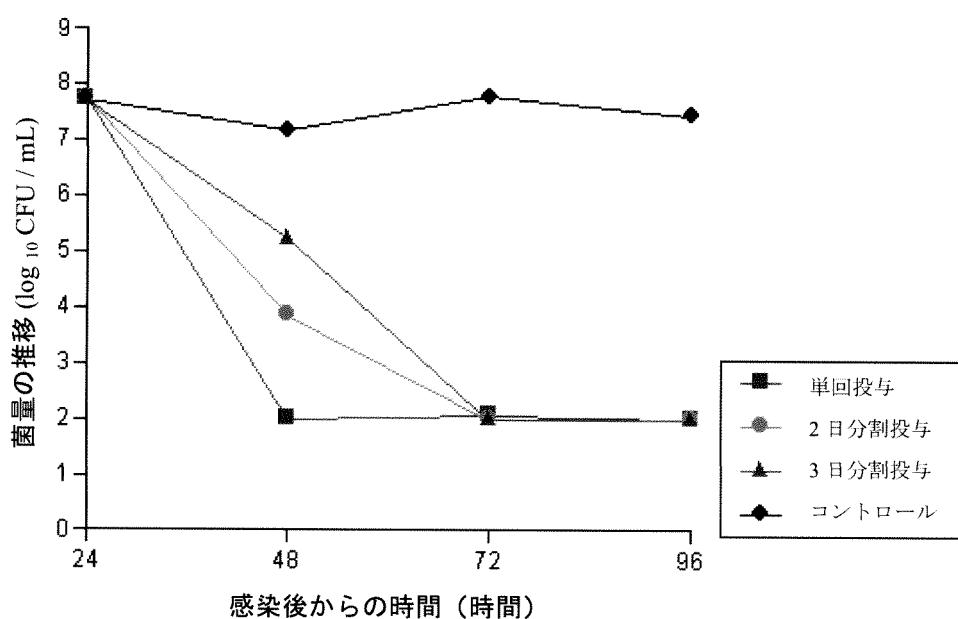


図 11 感染スナネズミの水疱からの *H. influenzae* (β -ラクタマーゼ陽性) の除去に対するアジスロマイシン短期投与の影響^{参考文献⁶⁰⁾} (原著から改変)

国内第3相試験においては、初期段階の第4日目に臨床症状の改善傾向を確認しており、市中肺炎を対象としたA0661174試験では95.8% (115/120例)、急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染を対象としたA0661175試験では97.8% (44/45例)の被験者で「改善傾向あり」と判定され、早期の臨床症状の改善が示唆された。また、A0661174、A0661175およびA0661176試験のいずれの試験においても、臨床症状の推移において、いずれの臨床症状も、第4日目から症状が

「なし」と判定された被験者の割合および、より軽い症状を呈した被験者の割合が増加し、臨床症状が改善する傾向が認められた (2.7.3A.3.2.2.1 項参照)。

2.5.6.2.3.2 耐性菌の発現を防止できる可能性がある

生体内において、アジスロマイシンは貪食細胞への移行性の高さと貪食細胞の感染部位組織へ移行^{参考文献 22)}することから、感染部位のアジスロマイシン濃度はより高くなると予測され、感染に伴う炎症が最も激しい時期に、可能な限り早期に高用量のアジスロマイシンを投与することは有効であると思われる。感染部位に高い初期濃度を曝露させることにより、潜在的な耐性菌サブポピュレーションを除菌することで、耐性菌の発現を防止できると考えられる。

2.5.6.2.3.3 マクロライド耐性菌に対し臨床効果が期待される

本剤の投与によって、耐性菌の発現を防止できると考えられるだけでなく、最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration : MIC) が高値を示すマクロライド耐性菌に対しても、感染部位に高い初期濃度を曝露させることにより、菌の増殖を抑えることができ、更には pneumolysin といった病原性因子を抑制するという報告もあり^{参考文献77)}、臨床効果が期待される。

市中肺炎を対象とした国内第3相試験 (A0661174 試験) では、アジスロマイシン耐性肺炎球菌 (MIC : $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) ^{注)} が原因菌とされた感染症において、第8日目の臨床効果 (有効率) は、市中肺炎では 92.9% (13/14 例) であった。一方、細菌学的効果 (菌消失率) は、第8日目で 78.6% (11/14 例)、第15日目で 85.7% (12/14 例) および第29日目で 100% (8/8 例) と低感受性菌の除菌には時間を要したが、アジスロマイシン単回投与製剤の高い臨床効果が認められた (2.7.3A.3.3.1 項参照)。

外国第3相試験では、ベースライン時にアジスロマイシン耐性および中等度耐性肺炎球菌 (MIC : $\geq 1 \mu\text{g/mL}$) ^{注)} が分離された感染症において、TOC 来院時の臨床効果は、市中肺炎 (A0661075 試験および A0661103 試験) では 50% (3/6 例)、慢性気管支炎の急性増悪 (A0661102 試験) では 100% (3/3 例) および急性鼻副鼻腔炎 (A0661078 試験) では 80% (4/5 例) であった。また、A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎を対象とした A0661119 試験では、ベースライン時にアジスロマイシン耐性および中等度耐性 A 群溶連菌 (MIC : $\geq 1 \mu\text{g/mL}$) ^{注)} が分離された症例において、TOC 来院時の細菌学的効果 (主要評価項目) は 29.4% (5/17 例) であったが、臨床効果 (副次評価項目) は 100% (17/17 例) であった。いずれの臨床試験においても、アジスロマイシン耐性の原因菌に対しても、高い臨床効果が認められた (2.7.3A.3.3.2 項参照)。

生体内において、アジスロマイシンは貪食細胞への移行性の高さと貪食細胞の感染部位組織へ移行^{参考文献 22)}することから、感染部位のアジスロマイシン濃度はより高くなると予測される。更に、アジスロマイシン単回投与製剤は、感染に伴う炎症が最も激しい時期に、可能な限り早期に高用量のアジスロマイシンを投与することができ、マクロライド耐性の原因菌に対し高い臨床効果が期待される。

注) CLSI の基準

2.5.6.2.4 100%服薬コンプライアンスが得られるベネフィット

2.5.1.1.1 項に示したように、COMPLY サーベイランスにて、本邦は世界各国の中で中国に次いで経口抗菌薬の服薬コンプライアンスの悪い国であるとの結果が公表されたことから、本邦において未だ服薬コンプライアンスが低いことで治療の失敗や長期化といった様々な問題が起きていると予測される。

一方で、アジスロマイシン単回投与製剤は、単回投与で治療が完結することから、100%服薬コンプライアンスが得られ、治療効果が高いことが想定された。

2.5.6.2.4.1 本剤では 100%服薬コンプライアンスが得られる

国内第3相試験3試験（A0661174, A0661175 および A0661176 試験）は、非盲検、非対照試験であったことから、投与回数がアジスロマイシン単回投与製剤の1回のみであり、全例で100%服薬コンプライアンスが得られた。

外国第3相試験5試験（A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験）においては、被験者による治験薬の服薬忘れや紛失は、アジスロマイシン単回投与製剤群では認められず、対照薬群^{注)}で認められた。A0661075 試験のクラリスロマイシン ER 剤群では、服薬忘れ3例および紛失1例、A0661103 試験のレボフロキサシン群では、服薬忘れ2例および自己中止1例、A0661102 試験のレボフロキサシン群では、服薬忘れ3例、紛失1例および自己中止2例、A0661078 試験のレボフロキサシン群では、服薬忘れ2例であった。

すべての外国第3相試験において、対照薬群において実際に投与された被験者のうち100%服薬コンプライアンスが得られた被験者の割合は、それぞれの治験のアジスロマイシン単回投与製剤群よりも2.0~5.9%低かった（2.7.3A.3.2.1 項参照）。

厳格に服薬コンプライアンスが管理された臨床試験においても、反復投与の薬剤では、不遵守が認められたことから、実際の臨床現場では、垣木らの報告^{参考文献7)}のように反復投与が必要な場合には不遵守率が増大すると考えられる。

2.5.6.2.4.2 外国第3相試験5試験を通しての TOC 来院時における有効性評価と服薬コンプライアンスの関係

外国第3相試験5試験において、100%服薬コンプライアンスが得られなかった場合の有効性に対する影響を評価するために、100%服薬コンプライアンスが得られなかった被験者における臨床効果あるいは細菌学的効果を解析した。なお、アジスロマイシン単回投与製剤群では投与された被験者はすべて100%服薬コンプライアンスが得られることが既に確立しているため、対照薬群に割付けられた被験者のみで検討した。

対照薬の投与を開始したが100%の服薬コンプライアンスが得られなかった被験者は42例であり、これら被験者は、投与を中止した、あるいは投与は完了したが投与の間隔が治験実施計画書

注) A0661075 試験：クラリスロマイシン ER 剤 1g を 1日1回、7日間投与、
A0661103 および A0661102 試験：レボフロキサシン 500 mg を 1日1回、7日間投与
A0661078 試験：レボフロキサシン 500 mg を 1日1回、10日間投与
A0661119 試験：アジスロマイシン IR 錠 500 mg を 1日1回、3日間投与

で規定されている期間よりも長かった被験者であった。42 例中 20 例では、対照薬の投与は 50% 未満であり、これらの被験者は TOC 来院時に「治療無効」と判定されたか、あるいは TOC 来院前に治験対象疾患に対する抗菌薬の使用により TOC 来院時に「治療無効」と判定された。1 例（A0661103 試験、被験者 ID 10691012）のみ TOC 来院時の胸部 X 線検査で「改善」が認められ、臨床評価に基づき「治癒」と判定された。なお、これら 20 例の投与中止の理由は、有害事象、効果不十分、追跡不能であった。残りの 22 例は 50% 以上～100% 未満の対照薬の投与を受けており、このうち半数の 11 例は「治癒」と評価されたが、11 例は「治療無効」と見なされた。「治療無効」と判定された被験者のうち 6 例は、TOC 来院前に治験対象疾患に対する抗菌薬の使用により、TOC 来院時に「治療無効」と判定されたものであった（2.7.3A.3.2.2.4 項参照）。

以上の結果から、100% 服薬コンプライアンスが得られない場合、治療失敗の可能性が高まることから、100% 服薬コンプライアンスが得られることにより、治療効果が高くなることが示唆された。

2.5.6.2.5 高齢者および低体重者における安全性は他の患者集団と同様である

本邦では、欧米に比べ、高齢者（超高齢者を含む）の割合が高い。一般的に高齢者においては、代謝能の低下などにより、また、低体重者においては、分布容積の低下などにより、高曝露が懸念される。これらの被験者における曝露量および安全性を検討した。

2.5.6.2.5.1 日本人健康高齢被験者における安全性および曝露量

日本人の健康高齢者（65 歳以上）16 例を対象に、12 例にアジスロマイシン単回投与製剤、4 例にプラセボを経口投与した第 1 相試験（A0661173 試験）を実施した。死亡およびその他の重篤な有害事象ならびに有害事象による中止例は認められなかった。日本人健康高齢者（65～77 歳）にアジスロマイシン単回投与製剤を経口投与したときの薬物動態パラメータ（平均値 ± 標準偏差）は、 $AUC_{0-\infty}$ は $23.0 \pm 9.25 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 C_{max} は $1.09 \pm 0.33 \mu\text{g/mL}$ であり、21～37 歳の日本人健康成人男性を対象に実施した第 1 相試験（A0661152 試験）から得られた値（ $AUC_{0-\infty}$: $17.9 \pm 4.70 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、 C_{max} : $1.24 \pm 0.20 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ ）と大きな違いはなく、加齢による本剤の薬物動態への明らかな影響は認められなかった。また、認められた有害事象の重症度はすべて軽度であり、第 14 日目までにすべて消失した。アジスロマイシン単回投与製剤群で認められた因果関係を否定できない有害事象は、すべて胃腸障害に分類され、下痢が最も多かったが、すべて処置なく回復した。臨床検査、血圧・脈拍数、心電図および身体的所見から、安全性上、問題となる所見はなかった（2.7.4.5.1.1.1 項参照）。

2.5.6.2.5.2 国内および外国第 3 相試験での高齢者における安全性

国内第 3 相試験 3 試験（A0661174、A0661175 および A0661176 試験）および外国第 3 相試験 5 試験（A0661075、A0661103、A0661102、A0661078 および A0661119 試験）において、年齢による層別解析により、アジスロマイシン単回投与製剤の有害事象および臨床検査値異常を検討した結果、安全性プロファイルに臨床上問題となる年齢による差は認められなかった。ただし、国内

試験では年齢が高くなるに従い下痢の発現率が低下する傾向が認められた(2.7.4.5.1.1.2項参照)。

2.5.6.2.5.3 国内および外国第3相試験での低体重者における安全性

国内第3相試験3試験(A0661174, A0661175 および A0661176 試験) および外国第3相試験5試験(A0661075, A0661103, A0661102, A0661078 および A0661119 試験)において、体重の層別解析により、アジスロマイシン単回投与製剤の有害事象および臨床検査値異常を検討した結果、安全性プロファイルにおいて、臨床上問題となる体重による差は認められなかった(2.7.4.5.1.3項参照)。

以上のことから、高齢者や低体重者に対する安全性は非高齢者、非低体重者と同様であり、アジスロマイシン単回投与製剤の投与にあたっては、高齢者や低体重者に対しても、用量を調節する必要はないと考えられる。

2.5.6.2.6 薬物相互作用が起こる可能性が低い

外国人健康被験者にアジスロマイシン単回投与製剤2gを水酸化アルミニウムおよび添加物B*を含有する制酸剤(消化性潰瘍治療剤*[®]; Regular Strength 消化性潰瘍治療剤*[®])と併用投与したとき、アジスロマイシンのC_{max}およびAUCに有意な影響は認められなかった(A0661115試験)。

A0661115試験を除き、アジスロマイシン単回投与製剤について薬物相互作用を検討する治験は実施していないが、アジスロマイシン単回投与製剤とIR製剤は、薬効成分であるアジスロマイシンは共通であるため、吸収以降の過程で予想される薬物相互作用に関しては、IR製剤の知見を用いて評価可能と考えた。

アジスロマイシンIR製剤(250~1200mg)を用いた薬物相互作用試験結果の概要については2.7.2.3.7項に記載する。アジスロマイシンIR製剤(250~1200mg)と他剤(アトルバスタチン、カルバマゼピン、セチリジン、ジダノシン、エファビレンツ、フルコナゾール、インジナビル、ミダゾラム、シルデナフィル、テオフィリン静注および経口製剤、トリアゾラム、トリメトプリム・スルファメトキサゾールおよびジドブジン)との併用において、薬物動態的に大きな影響は認められていない。アジスロマイシンIR錠1200mg(600mg錠×2)とネルフィナビルの併用により、血清中アジスロマイシンのC_{max}およびAUCが約2倍に上昇したが、臨床的に重要と思われる影響は認められていない。

アジスロマイシン単回投与製剤投与後の総曝露量は、アジスロマイシンIR錠を治療用量で投与したときと同様であることから、現行製剤と同様に薬物相互作用に関して臨床的に重要と思われる影響は認められないものとする(2.7.3A.4.7項参照)。

現行製剤においては、併用禁忌となる薬物相互作用はなく、また、用量調節が必要となる薬物相互作用もないことから、アジスロマイシン単回投与製剤の投与にあっても、併用薬剤を考慮する必要性が低いと考えられる。

*; 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.5.6.2.7 腎機能障害や肝機能障害を有する患者に対して用量調節の必要がない

アジスロマイシン単回投与製剤の腎機能障害や肝機能障害を有する被験者に対する安全性や薬物動態は検討されていない。しかしながら、アジスロマイシン現行製剤は中等度までの腎機能障害（クレアチニンクリアランス： $> 30 \text{ mL/min}$ ）や中等度まで肝機能障害（Child-Pug 分類）を有する患者に投与しても、薬物動態に影響を与えないことから（2.5.3.8 および 2.5.3.9 項参照）、用量調節の必要はないとしている（第 1 部 ジスロマック[®]錠初回申請時資料概要参照）。

アジスロマイシン単回投与製剤も中等度までの腎機能障害や中等度までの肝機能障害を有する患者に対して用量調節は必要ないと考えられる。

2.5.6.2.8 過量投与を回避できる

アジスロマイシン単回投与製剤は、1 回飲みきりの製剤であることから、過量投与を回避することができる。

2.5.6.3 リスク

2.5.6.3.1 全般的な安全性

臨床試験で認められた主な有害事象は消化管系の有害事象で、その他に特に安全性上問題となる有害事象は認められなかった。認められた有害事象の重症度は大部分が軽度または中等度であり、いずれも安全性上問題となるものではなかった。

2.5.6.3.2 消化管系の有害事象（下痢、悪心、腹痛など）

国内および外国試験で認められた主な有害事象である消化管系の有害事象について以下に述べる。

2.5.6.3.2.1 国内第 1 相試験（A0661152 試験）

国内第 1 相試験（A0661152 試験）において、健康成人被験者を対象に、アジスロマイシン単回投与製剤またはアジスロマイシン IR 錠を 500 mg（250 mg 錠×2）を 1 日 1 回、3 日間投与したときに認められた消化管系の有害事象を比較した。

アジスロマイシン単回投与製剤投与群では、腹痛 16.7%（2/12 例）および下痢 33.3%（4/12 例）、アジスロマイシン IR 錠群では、腹痛 8.3%（1/12 例）および下痢 25.0%（3/12 例）が認められた。いずれも軽度で、処置なく回復した。すべて治験薬との因果関係を否定できないと判断された（2.7.4.2.1.5.1.1 項参照）。

2.5.6.3.2.2 国内第 3 相試験

国内第 3 相試験（3 試験併合）では、消化管系の因果関係を問わない主な有害事象の発現率は、下痢 37.0%（117/316 例）、腹痛 4.4%（14/316 例）、悪心 4.1%（13/316 例）および腹部膨満 2.8%（9/316 例）であり、このうち下痢 36.1%（114/316 例）、腹痛 4.1%（13/316 例）、悪心 4.1%（13/316 例）

および腹部膨満 2.2% (7/316 例) が因果関係を否定できないと判定された。消化管系の因果関係を否定できない有害事象の重症度は軽度もしくは中等度であり，大部分が処置を必要とせずに回復した (2.7.4.2.1.5.1.2 項参照)。

2.5.6.3.2.3 消化管系の忍容性について検討した外国第 1 相試験 (A0661086 試験)

外国第 1 相試験 (A0661086 試験) において，健康成人被験者を対象に，アジスロマイシン単回投与製剤^{注)}またはアジスロマイシン IR 分包装剤 2 g を投与したときの消化管に対する忍容性を比較した (表 82)。

アジスロマイシン単回投与製剤 2 g の投与群ではアジスロマイシン IR 分包装剤群と比較して，悪心，嘔吐，下痢またはこれら消化管系有害事象を複合して発現した被験者の割合は低かった (2.7.4.2.1.5.1.1 (5)項参照)。

表 82 アジスロマイシン単回投与製剤およびアジスロマイシン IR 分包装剤を投与したときの消化管系の忍容性の比較

消化管系の有害事象 COSTART 基本語	アジスロマイシン 単回投与製剤 (N=106)	アジスロマイシン IR 分包装剤 (N=108)	割合の差 ^{a)}	差の 95%CI
悪心	18 (17.0)	59 (54.6)	-0.38	[-0.49~-0.25]
嘔吐	4 (3.8)	28 (25.9)	-0.22	[-0.30~-0.12]
下痢	19 (17.9)	30 (27.8)	-0.10	[-0.20~0.02]
腹痛	38 (35.8)	35 (32.4)	0.03	[-0.08~0.17]
悪心・嘔吐・下痢	35 ^{b)} (33.0)	74 ^{b)} (68.5)	-0.35	[-0.47~-0.22]
悪心・嘔吐・下痢・腹痛	58 ^{c)} (54.7)	82 ^{c)} (75.9)	-0.21	[-0.33~-0.08]

引用：総括報告書 (A0661086 試験) Table 5.3.4, Section 11, Item 11 Table 1, Table 5 から改変 () : %

a) アジスロマイシン単回投与製剤群—アジスロマイシン IR 分包装剤群

b) 悪心，嘔吐，下痢を単独，またはこれらを複合して発現した被験者の例数

c) 悪心，嘔吐，下痢，腹痛を単独，またはこれらを複合して発現した被験者の例数

2.5.6.3.2.4 外国第 3 相試験

外国第 3 相試験のアジスロマイシン単回投与製剤群 (5 試験併合) において，消化管系の因果関係を問わない主な有害事象の発現率は，下痢 12.1% (156/1292 例)，軟便 0.9% (12/1292 例)，悪心 4.3% (56/1292 例)，腹痛 3.4% (44/1292 例) および嘔吐 1.9% (25/1292 例) であり，このうち，下痢 10.9% (141/1292 例)，軟便 0.8% (10/1292 例)，悪心 3.9% (51/1292 例)，腹痛 2.7% (35/1292 例) および嘔吐 1.1% (14/1292 例) が因果関係を否定できないと判定された。これら消化管系の有害事象の大部分は，重症度が軽度または中等度で，処置を必要とせずに回復した (2.7.4.2.1.1.2.2 項参照)。

一方，A 群溶連菌による咽頭炎および扁桃炎を対象とした A0661119 試験の対照薬であるアジスロマイシン IR 錠群 (500 mg, 1 日 1 回, 3 日間投与) において，消化管系の因果関係を問わない主な有害事象の発現率は，下痢 9.4% (28/298 例)，軟便 1.3% (4/298 例)，悪心 2.0% (6/298 例)，腹痛 5.4% (16/298 例) および嘔吐 2.3% (7/298 例) であり，このうち，下痢 9.4% (28/298 例)，

注) 外国市販用製剤とは異なる処方^{a)}の製剤 (添加物 B*無添加の製剤) に添加物 B*を添加した製剤

軟便 1.3% (4/298 例), 悪心 1.3% (4/298 例), 腹痛 4.7% (14/298 例) および嘔吐 0.7% (2/298 例) が因果関係を否定できないと判定された (2.7.4.2.1.1.2.2 項参照)。これら消化管系の有害事象の大部分は, 重症度が軽度または中等度で, 処置を必要とせずに回復した (2.7.4.2.1.5.1.2 項参照)。

アジスロマイシン単回投与製剤の消化管系の有害事象の種類, 重症度および発現率は, アジスロマイシン IR 錠群と同程度であり, 本剤の忍容性はアジスロマイシン IR 錠と同程度と考える。

2.5.6.3.2.5 アジスロマイシン現行製剤のクラミジア性感染症を対象とした二重盲検比較試験での消化管系の有害事象との比較

本邦において, アジスロマイシン単回投与製剤の単回投与およびアジスロマイシン IR 錠を投与 [アジスロマイシン IR 錠 500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回, 3 日間投与および 1000 mg (250 mg 錠×4) を単回投与] したときの安全性を直接比較する臨床試験は実施していない。アジスロマイシン現行製剤の対象疾患および実施時期は異なるものの, 日本人における安全性プロファイルが明らかにされているアジスロマイシン IR 錠とアジスロマイシン単回投与製剤の安全性を比較検討することは, 本剤の安全性を評価することに有用と考えた。そのため, アジスロマイシン現行製剤のクラミジア性感染症を対象とした二重盲検比較試験 (A0661066 試験) [1000 mg (250 mg 錠×4) を単回投与およびアジスロマイシン IR 錠 500 mg (250 mg 錠×2) を 1 日 1 回, 3 日間投与] で認められた有害事象とアジスロマイシン単回投与製剤の国内第 3 相試験で認められた有害事象を比較した。

本邦で実施したアジスロマイシン現行製剤のクラミジア性感染症を対象とした二重盲検比較試験 (A0661066 試験) において, 認められた消化管系の因果関係を問わない主な有害事象の発現率は, アジスロマイシン 1000 mg 単回投与群で, 下痢 21.3% (27/127 例), 軟便 2.4% (3/127 例), 悪心 (嘔気) 5.5% (7/127 例), 腹痛 15.0% (19/127 例) および嘔吐 1.6% (2/127 例) であった。このうち, 下痢 21.3% (27/127 例), 軟便 1.6% (2/127 例), 悪心 (嘔気) 5.5% (7/127 例), 腹痛 7.9% (10/127 例) および嘔吐 1.6% (2/127 例) が因果関係を否定できないと判定された。

一方, 対照薬のアジスロマイシン 500 mg, 1 日 1 回, 3 日間投与群では, 下痢 20.3% (13/64 例), 軟便 4.7% (3/64 例), 悪心 (嘔気) 9.4% (6/64 例) および腹痛 7.8% (5/64 例) であった。このうち, 下痢 18.8% (12/64 例), 軟便 4.7% (3/64 例), 悪心 (嘔気) 6.3% (4/64 例) および腹痛 4.7% (3/64 例) が因果関係を否定できないと判定された。

両投与群に認められた消化管系の有害事象の重症度は, 軽度または中等度で, 大部分が処置を必要とせずに回復した (第 1 部 ジスロマック[®]錠性感染症の適応追加承認申請時資料概要参照)。

アジスロマイシン単回投与製剤の消化管系の有害事象の発現率は, アジスロマイシン 1000 mg 単回投与群やアジスロマイシン 500 mg, 1 日 1 回, 3 日間投与群と比較すると, 下痢を除き同程度であり, また, 本剤で発現率が高かった下痢の重症度は中等度以下であることから, 本剤の忍容性はアジスロマイシン 1000 mg 単回投与やアジスロマイシン 500 mg, 1 日 1 回, 3 日間投与と同程度と考える。

2.5.6.3.2.6 消化管系の有害事象のまとめ

アジスロマイシン単回投与製剤は, 当初の製剤開発戦略のとおり, IR 分包製剤 2 g 単回投与と

比較して、良好な忍容性が確認できた。

外国第3相試験（A0661119試験）にて、アジスロマイシン IR錠群（500 mg, 1日1回, 3日間投与）と比較した結果、消化管系の有害事象の種類、重症度および発現率は同程度であり、本剤の忍容性はアジスロマイシン IR錠と同程度と考えられた。

また、本邦におけるアジスロマイシン現行製剤のクラミジア性感染症を対象とした二重盲検比較試験におけるアジスロマイシン 1000 mg 単回投与群および 500 mg, 1日1回, 3日間投与群の消化管系の有害事象の発現率との比較においても、アジスロマイシン単回投与製剤の発現率は下痢を除き同程度であり、また、本剤で発現率が高かった下痢の重症度は中等度以下であることから、本剤の忍容性はアジスロマイシン現行製剤（IR錠）と同程度と考えられた。

なお、これら消化管系の有害事象が発現した場合は、ほとんどが処置を必要とせずに回復するが、必要に応じて、対症療法等の適切な処置を行うこととする。

2.5.6.3.3 妊婦、授乳婦における安全性

臨床試験においては、妊婦または授乳婦は組み入れから除外することを規定していたが、国内第3相試験にて、治験組み入れ時の妊娠検査で陰性であった2例（A0661174試験：被験者 ID aaab1005*, A0661175試験：被験者 ID aaag1005*）が本剤投与後に妊娠していることが判明した。2例とも無事出産、新生児に異常はないことが報告された（20██年██月██日時点）。

2.5.6.4 結論

アジスロマイシンは、従来のマクロライド系抗菌薬と同様に肺炎球菌、などのグラム陽性菌、マイコプラズマ・ニューモニエおよびクラミジア・ニューモニエなどの非定型菌に対し、優れた抗菌力を有する。さらに、モラクセラ・カタラーリスやインフルエンザ菌などのグラム陰性菌への抗菌力を有している。

アジスロマイシンの良好な組織移行性、貪食細胞への移行性の高さと貪食細胞の感染部位組織へ移行性に加え、アジスロマイシン単回投与製剤は「フロントローディング（投与初期の高曝露）」により、①より早期に治療効果が得られる、②耐性菌の発現を防止できる可能性が高い、③マクロライド耐性菌に対しても臨床効果が期待できるといったベネフィットが得られ、より低感受性の原因菌への有効性が示唆された。

アジスロマイシン単回投与製剤は、国内第3相試験において、呼吸器感染症（市中肺炎、急性気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎および急性副鼻腔炎）に対して有効性（各疾患の第8日目の有効率は、76.5～97.1%）かつ十分な忍容性（有害事象の重症度は大部分が軽度）が確認された。

また、呼吸器感染症において有効性が認められ、かつ、感染部位の組織中濃度の予測値および主要な原因菌の MIC 値から PK-PD 理論を用いて本剤の有効性を説明でき、アジスロマイシン現行製剤が有する呼吸器感染症以外の適応疾患（皮膚・軟部組織感染症、性感染症および歯科・口腔外科感染症）に対しても、アジスロマイシン単回投与製剤は有効であり、現行製剤と同様あるいはそれ以上の有効性および速やかな除菌効果が期待できると考えられた。

また、国内試験において、MIC が 64 µg/mL 超の高度マクロライド耐性肺炎球菌や BLNAR に対

しても臨床効果が認められたことから、原因菌を考慮することなく使用できる（2.7.3A3.3.1 項参照）。したがって、従来のマクロライド系抗菌薬よりも広い原因菌に対して有効であると考えられた。

アジスロマイシン単回投与製剤は、各種市中感染症に対して、1 回のみ服用で感染症治療を完結し、特長的な薬物動態および抗菌作用から優れた有効性を有し、安全性にも問題のない経口抗菌薬である。100%服用コンプライアンスが保証されることにより、治療の失敗を減少させ、不確実な服薬に起因する耐性菌の発現を防止することが期待され、これからの経口抗菌薬治療の中心となりうると考える。

したがって、本剤は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一つであると考ええる。

以上より、本剤の各適応疾患に対する位置付けは、次のように考えられた。

市中肺炎（軽症あるいは中等症）においては、非定型肺炎のみではなく、細菌性肺炎に対しても有効であったことから、経口抗菌薬の対象となる市中肺炎に対する第一選択薬の一つとして位置付けされるものと考えられる。

急性気管支炎においても、市中肺炎と同様の位置付けになると考えられる。

慢性呼吸器疾患の二次感染においては、アジスロマイシン感受性の細菌が原因菌である場合に有効であると考えられる。

急性咽・喉頭炎、急性扁桃炎においては、レンサ球菌群、A 群β溶血性レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性菌を中心に、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスなどのグラム陰性菌も原因となる^{参考文献78)}。アジスロマイシンは、これらの細菌に対しても感受性を有していることから、第一選択薬に位置付けされると考えられる。

急性鼻副鼻腔炎においては、肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリスなどが原因菌として重要であり、黄色ブドウ球菌、嫌気性菌にも注意が必要とされていることから、第一選択薬に位置付けされると考えられる。

皮膚・軟部組織感染症においては、アジスロマイシン感受性の細菌が原因菌である場合に有効であると考えられ、組織移行性の高さが必要となる慢性膿皮症などに有効と考えられる。

性感染症においては、アジスロマイシン現行製剤の 1000 mg 単回投与が有するクラミジア・トラコマティスによる尿道炎および子宮頸管炎に対する第一選択薬としてだけでなく、経口抗菌薬として、単回投与で十分な抗菌力と高い組織中濃度を有することから、外来患者に対して有用であり、また、耐性菌対策にもなると考えられ、淋菌による尿道炎および子宮頸管炎の治療に対しても有効性が期待できる。

歯科・口腔外科感染症においては、組織移行性の高さから、第一選択薬に位置付けされると考えられる。

アジスロマイシン単回投与製剤は、国内試験および外国試験にて、アジスロマイシンとして 2 g を 1 回のみ経口投与により優れた有効性と安全性が確認されたことから、本邦における推奨用法・用量および適応菌種、適応症を次の通りとする。

<推奨用法・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。

<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

2.5.7 参考文献

- 1) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人院内肺炎診療の基本的考え方. 日本呼吸器学会, 2002年; 27-34頁.
- 2) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会, 2005年; 4-39頁.
- 3) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン作成委員会. 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2004. 日本小児呼吸器疾患学会・日本小児感染症学会, 2004年; 72-80頁.
- 4) 性感染症診断・治療ガイドライン 2006. 日本性感染症学会 日性感染症会誌, 2006; 17(1): 35-9.
- 5) Cockburn J, Gibberd RW, Reid AL, et al. Determinants of non-compliance with short term antibiotic regimens. *Br Med J* 1987; 295: 814-8.
- 6) Bergman AB, Werner RJ. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med* 1963; 268(24): 1334-8.
- 7) 垣木 由子, 片山 博和, 中村 明弘, 他. 外来患者の薬に対する意識調査. *日病薬誌*. 1997; 33(6): 41-5.
- 8) Pechère JC, Hughes D, Kardas P, et al. Non-compliance with antibiotic therapy for acute community infections: a global survey. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 29(3): 245-53.
- 9) Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al. Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998; 279(5): 365-70.
- 10) ISCAP study group. Three day versus five day treatment with amoxicillin for non-severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2004; 328: 791-4.
- 11) Pakistan Multicentre Amoxicillin Short Course Therapy (MASCOT) pneumonia study group. Clinical efficacy of 3 days versus 5 days of oral amoxicillin for treatment of childhood pneumonia: a multicentre double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 835-41.
- 12) Ball AP, Bartlett JG, Craig WA, et al. Future trends in antimicrobial chemotherapy: expert opinion on the 43rd ICAAC. *J Chemother* 2004; 16(5): 419-36.
- 13) FDA. Labeling Requirements for Systemic Antibacterial Drug Products Intended for Human use. Accessed on June 28, 2004. URL: http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/anti_resist.html
- 14) Fietta A, Merlini C, Grassi GG. Requirements for intracellular accumulation and release of clarithromycin and azithromycin by human phagocytes. *J Chemother* 1997; 9(1): 23-31.
- 15) Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, et al. *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33(3): 277-82.
- 16) 北里研究所 抗感染症研究センター. 第1回日本化学療法学会 分離菌感受性調査—呼吸器感染症—報告書. 2006年12月.
- 17) Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, et al. Emergence of Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA Gene Mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2302-6.

- 18) Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al. *In vitro* activity of cethromycin, a novel antibacterial ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2003; 52: 497-9.
- 19) 小川 美保, 市村 禎宏, 平野 英二, 他. 2004年臨床分離菌の各種経口抗菌薬に対する感受性. Pharma Medica 2006; 24 (3): 109-19.
- 20) Ballow CH, Amsden GW. Azithromycin: the first azalide antibiotic. Ann Pharmacother 1992; 26: 1253-61.
- 21) Stamler DA, Edelstein MA, Edelstein PH. Azithromycin pharmacokinetics and intracellular concentrations in Legionella pneumophila-infected and uninfected guinea pigs and their alveolar macrophages. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38(2): 217-22.
- 22) Retsema JA, Bergeron JM, Girard D, et al. Preferential concentration of azithromycin in an infected mouse thigh model. J Antimicrob Chemother 1993; 31 Suppl E: 5-16.
- 23) Girard AE, Cimochoowski CR, Faiella JA. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. J Antimicrob Chemother 1996; 37 Suppl C: 9-19.
- 24) Vallee E, Azoulay-Dupuis E, Pocidal JJ, et al. Activity and local delivery of azithromycin in a mouse model of Haemophilus influenzae lung infection. J Antimicrob Chemother 1992; 36 (7): 1412-17.
- 25) Veber B, Vallee E, Desmonts JM, et al. Correlation between macrolide lung pharmacokinetics and therapeutic efficacy in a mouse model of pneumococcal pneumonia. J Antimicrob Chemother 1993; 32(3): 473-82.
- 26) Girard D, Bergeron JM, Milisen WB, et al. Comparison of azithromycin, roxithromycin and cephalexin penetration kinetics in early and mature abscesses. J Antimicrob Chemother 1993; 31 Suppl E: 17-28.
- 27) 抗菌薬臨床評価のガイドライン (厚生省医薬安全局審査管理課). 日本化学療法学会雑誌 1998; 46(10): 410-37.
- 28) 平潟 洋一, 河野 茂. 市中肺炎の原因微生物診断率向上の秘訣. 呼吸器診療二頁の秘訣 (福地義之助編), 金原出版, 東京, 2003年, 120-1.
- 29) File TM. Community-acquired pneumonia. Lancet 2003; 362: 1991-2001.
- 30) 国立感染症研究所 感染症情報センター 感染症発生動向調査.
(<http://idsc.nih.gov/idwr/kanja/weeklygraph/18myco.html>)
- 31) 抗菌薬使用のガイドライン, 日本感染症学会, 日本化学療法学会編集, 協和企画, 東京, 2005年, 106-21.
- 32) National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2007 Chart book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, URL:
<http://www.nhlbi.nih.gov/health/public/lung/copd/index.htm>
- 33) World Health Report. World Health Organization. URL:
<http://www.who.int/features/qa/18/en/print.htm>

- 34) Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004; 9(4): 458-65.
- 35) 呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床治験実施計画書と症例報告書(案), 日本化学療法学会臨床試験委員会プロトコル作製委員会呼吸器系委員会報告 2000年12月.
- 36) 中森 祥隆, 坪井 永保, 成井 浩司, 他. DPB 長期観測例における EM 療法の有用性に関する検討. 厚生省びまん性肺疾患調査研究班平成6年度報告書. 1995年; 242-4.
- 37) 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人気道感染症診療の基本的考え方. 2003年; 3-4, 21-6.
- 38) Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, Weber M. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(11): 685-94
- 39) 保富 宗城, 山中 昇. 経口抗菌薬を選ぶ視点, 使うコツ-市中耐性菌感染症の時代に経口抗菌薬の選び方・使い方 成人の上気道炎. *感染と抗菌薬*. 2003; 6(4): 361-7.
- 40) 原測 保明. 急性咽頭・扁桃炎の起炎菌と治療—β溶連菌だけが起炎菌か. *化学療法の領域* 2005; 21(1): 63-73.
- 41) Hadley JA, Tillotson GS, Tosiello R, et al. Faropenem medoxomil: a treatment option in acute bacterial rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(6): 923-37.
- 42) 保富 宗城, 山中 昇. 耳鼻咽喉科領域におけるガイドライン(2) 日本におけるガイドライン. *化学療法の領域* 2002; 18 S-1: 70-8.
- 43) 山中 昇, 保富 宗城. 変貌する急性感染症—薬剤耐性菌への対策—. *耳鼻臨床* 2000; 93(6): 431-7.
- 44) Goettsch WG, Bouwes Bavinck JN, Herings RMC. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 834-9.
- 45) Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373-406.
- 46) 山崎 修: 皮膚並びに軟部組織感染症の診断と治療に関する実践ガイドライン. *化学療法の領域* 2006; 22 S-1: 182-90.
- 47) 抗菌薬使用のガイドライン, 日本感染症学会, 日本化学療法学会編集, 協和企画, 東京, 2005年, 146-51.
- 48) 熊本悦明, 塚本 泰司, 杉山 徹, 他. 日本における性感染症サーベイランス. *日性感染症会誌*, 2004; 15(1): 17-45.
- 49) 性感染症診断・治療ガイドライン 2006. 日本性感染症学会 *日性感染症会誌*, 2006; 17 (1): 40-3.
- 50) 広瀬 崇興. 性器クラミジア感染症/男性. *性感染症/HIV 感染*. (財)性の健康財団 2001年, 120-5.
- 51) 中部 健, 野口 昌良. 性器クラミジア感染症/女性. *性感染症/HIV 感染*. (財)性の健康財団 2001年, 126-33.
- 52) 抗菌薬使用のガイドライン. 日本感染症学会, 日本化学療法学会編集, 協和企画, 東京, 2005年, 213-6.

- 53) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-10.
- 54) Craig WA. Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides and streptogramins. In: Zinner SH, Young LS, Acar JF, Neu HC, editors. Expanding indications for the new macrolides, azalides and streptogramins. New York: Marcel Dekker; 1997: p. 27-38.
- 55) den Hollander JG, Knudsen JD, Mouton JW, et al. Comparison of pharmacodynamics of azithromycin and erythromycin *in vitro* and *in vivo*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42(2): 377-82.
- 56) Babl FE, Pelton SI, Li Z. Experimental acute otitis media due to nontypeable *Haemophilus influenzae*: comparison of high and low azithromycin doses with placebo. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46(7): 2194-9.
- 57) Bergman KL, Olsen KM, Peddicord TE, et al. Antimicrobial activities and postantibiotic effects of clarithromycin, 14-hydroxy-clarithromycin, and azithromycin in epithelial cell lining fluid against clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43(5): 1291-3.
- 58) Gladue RP, Snyder ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34(6): 1056-60.
- 59) McDonald PJ and Pruell H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eu J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10(10): 828-33.
- 60) Girard D, Finegan SM, Dunne MW, Lame ME. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56: 365-71.
- 61) Zithromax[®]経口剤（錠剤および経口懸濁用製剤）米国添付文書
- 62) Zithromax[®]注射剤（静脈内注射用）米国添付文書
- 63) Feighner SD, Tan CP, McKee KK, et al. Receptor for motilin identified in the human gastrointestinal system. *Science* 1999; 284: 2184-8.
- 64) Drusano GL, Craig WA. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics in the selection of antibiotics for respiratory tract infections. *J Chemother* 1997; 9 Suppl 3: 38-44.
- 65) Craig WA. Re-evaluating current antibiotic therapy. *Respir Med* 2001; 95 (Suppl A): S 12-S19.
- 66) Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 73-82.
- 67) Luke DR, Foulds G, Cohen SF, Levy B. Safety, Tolerantion, and Pharmacokinetics of Intravenous Azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2577-81.
- 68) Mazzei T, Surrenti C, Novelli A, et al. Pharmacokinetics of azithromycin in patients with impaired hepatic function. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 (Suppl E): 57-63.
- 69) 柴孝也, 吉田正樹, 酒井紀, 他. 腎機能障害者における azithromycin の体内動態の検討. *日本化学療法学会雑誌* 1995; 43 (Suppl 6): 186-191.
- 70) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.

- 71) Anon JB. Treatment of acute bacterial rhinosinusitis caused by antimicrobial-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Am J Med*. 2004; 117 (3A): 23S-28S.
- 72) 岡 裕也, 平井慎二, 堀井泰樹. 男性尿道炎に対するアジスロマイシン単回投与の臨床的検討. *京都医学会雑誌*, 2006; 53 (1): 35-9
- 73) 田中正利, 熊澤浄一, 松本哲朗, 他 性感染症として男性尿道炎における Azithromycin の基礎的・臨床的検討. *日本性感染症誌*, 1996; 7 (1): 76-91.
- 74) 田中正利. 薬剤耐性淋菌のサーベイランスと耐性淋菌を考慮した抗菌化学療法に関する基本的検討— 厚生労働科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 平成 15 年度~平成 17 年度総合研究報告書, 2006 年 3 月
- 75) 木村一博, 中田紘一郎. 肺炎の診断と治療 新しい流れ マイコプラズマ肺炎. *成人病と生活習慣病*. 2004; 34(10): 1370-5
- 76) 二木 芳人, 青木 信樹, 小林 宏行, 他 新規抗微生物薬の臨床評価法における日欧の比較. *日本化学療法学会雑誌* 2000; 48 (10): 786-92.
- 77) Fukuda Y, Yanagihara K, Higashiyama Y, et al., Effect of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur Respir J* 2006; 27: 1020-5.
- 78) 抗菌薬使用のガイドライン 日本感染症学会・日本化学療法学会, 2005 年, 204-7.