

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 3 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ジスロマック点滴静注用500mg
[一 般 名] アジスロマイシン水和物
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成22年10月22日

[審議結果]

平成 23 年 5 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 23 年 5 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ① ジスロマック点滴静注用 500mg
② ジスロマック錠 250mg
- [一 般 名] アジスロマイシン水和物
- [申 請 者 名] ファイザー株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 22 年 10 月 22 日
- [剤型・含量] ① 1 バイアル中にアジスロマイシン水和物 524.1mg [アジスロマイシンとして 500mg (力価)] を含有する点滴静注剤
② 1 錠中にアジスロマイシン水和物 262.0mg [アジスロマイシンとして 250mg (力価)] を含有するフィルムコート錠
- [申 請 区 分] ① ジスロマック点滴静注用 500mg
医療用医薬品 (3) 新投与経路医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品
② ジスロマック錠 250mg
医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
- [特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目
- [審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 5 月 10 日作成

[販 売 名] ①ジスロマック点滴静注用 500mg

②ジスロマック錠 250mg

[一 般 名] アジスロマイシン水和物

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 10 月 22 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、アジスロマイシン注射剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。また、アジスロマイシン注射剤から錠剤へ切り替えた場合に、レジオネラ肺炎に対する有効性が示されたことから、アジスロマイシン錠剤の適応菌種としてレジオネラ・ニューモフィラを追加することは可能と判断する。なお、アジスロマイシンに対して低感受性の肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマに対する有効性、並びに長期投与時の安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] ①ジスロマック点滴静注用 500mg

＜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、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、レジオネラ・ニューモフィラ、クラミジア属、マイコプラズマ属

＜適応症＞

肺炎

②ジスロマック錠 250mg

＜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、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、レジオネラ・ニューモフィラ、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

(下線部追加)

[用法・用量]

- ① ジスロマック点滴静注用 500mg

成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価） を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

- ② ジスロマック錠 250mg

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

尿道炎、子宮頸管炎に対しては、成人にはアジスロマイシンとして、1000mg（力価） を 1 回経口投与する。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 23 年 3 月 17 日

I. 申請品目

- [販売名] ① ジスロマック点滴静注用 500mg
② ジスロマック錠 250mg
- [一般名] アジスロマイシン水和物
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 22 年 10 月 22 日
- [剤形・含量] ① 1 バイアル中にアジスロマイシン水和物 524.1mg [アジスロマイシンとして 500mg (力価)] を含有する点滴静注剤
② 1 錠中にアジスロマイシン水和物 262.0mg [アジスロマイシンとして 250mg (力価)] を含有するフィルムコート錠
- [申請時効能・効果] ① ジスロマック点滴静注用 500mg
- <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、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、レジオネラ・ニューモフィラ、クラミジア属、マイコプラズマ属
- <適応症>
肺炎、肺膿瘍
- ② ジスロマック錠 250mg
- <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、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、レジオネラ・ニューモフィラ、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
- (下線部追加)
- [申請時用法・用量] ① ジスロマック点滴静注用 500mg
成人にはアジスロマイシンとして 500mg (力価) を 1 日 1 回、2 時間以上かけて、2~5 日間点滴静注する。

② ジスロマック錠250mg

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

なお、アジスロマイシン注射剤による治療を行った肺炎および肺膿瘍に対して、本剤に切り替える場合は、成人にはアジスロマイシンとして、500mg（力価）を1日1回経口投与する。投与期間は、注射剤による治療を含め合計7～10日間とする。

尿道炎、子宮頸管炎に対しては、成人にはアジスロマイシンとして、1000mg（力価）を1回経口投与する。

(下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

アジスロマイシン水和物（以下、AZM 水和物）は、米国ファイザー社にて開発された15員環マクロライド系抗菌薬であり、インフルエンザ菌及びモラクセラ・カタラーリスなどの定型菌、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ及びレジオネラなどの非定型菌に対して抗菌活性を有している。本邦においては、アジスロマイシン製剤（以下、AZM 製剤）として錠剤（以下、AZM 錠）、ドライシロップ製剤、細粒剤及びカプセル剤（以下、AZM カプセル）が各種細菌感染症等を適応として承認されている。

感染症の治療では、感染症、合併症あるいは加齢などにより消化管機能が低下している患者、薬剤服用が困難な患者、全身状態を早期に安定化する必要がある症状の重い患者では、消化管を介すことなく直接血中から各組織へ移行する注射用抗菌薬による治療が必要となる。

このような患者のうち、定型菌による感染症には、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬などの多数の注射用抗菌薬が既に国内で使用可能であるが、非定型菌による感染症に対する注射用抗菌薬の選択肢は少ない。このような背景から、アジスロマイシン注射剤（以下、AZM 注射剤）の日本における臨床的意義は高く、学会及び医療現場からもAZM注射剤の開発が要望されてきた。申請者は、これらの要望を検討した結果、国内においても市中肺炎及び [REDACTED] の治療に対するAZM注射剤の必要性は高いと判断し、その医療ニーズに早期に応えるため、AZM注射剤を開発することとしたと説明している。

なお、AZM注射剤は、海外では市中肺炎ならびに骨盤内炎症性疾患に対する治療薬として開発され、1997年に米国で承認されている。なお、2011年2月までに、54の国又は地域で承認されている。

今般、国内臨床試験成績及び海外での臨床試験成績などを総合的に判断して、AZM注射剤の有効性及び安全性が確認できたことから、承認申請に至ったとされている。なお、AZM注射剤からAZM錠へ切り替えた場合には、レジオネラ肺炎に対する有効性が期待できることから、今回の申

請では、AZM 注射剤に合わせて AZM 錠の適応菌種としてレジオネラ・ニューモフィラを追加することとされている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

AZM 注射剤の原薬である AZM 水和物は、既承認の経口製剤と [] 及び [] が [] とされている。なお、AZM 注射剤の製造に用いる原薬には、新たに以下に示す原材料の管理が設定されている。また、AZM 水和物の規格及び試験方法は、日本薬局方（以下、日局）に準じているが、[] 及び [] の規格が追加で設定（[] ~ [] 、[] /mg 以下）されている。

原材料	管理項目	管理値
水	外観（性状）	無色澄明
	微生物限度試験法	好気性微生物数及び真菌（かび及び酵母）数の総数は [] cfu/mL 以下
	エンドトキシン	[] EU/mL 以下

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

AZM 注射剤は、1 バイアル中に AZM 水和物をアジスロマイシン（以下、AZM）として 500mg（力価）含有する点滴静注用の水性注射剤とされている。AZM 注射剤は海外市販製剤と同一処方とされており、以下に製剤処方を示す。本邦市販予定製剤は、海外市販製剤と同一のガラスバイアル（米国薬局方適合品）及び海外市販製剤と異なるゴム栓〔輸液用ゴム栓試験法（日局）に適合〕を用いるとされている。なお、AZM 注射剤は注射用水で用時溶解し、適当な輸液で 1mg/mL に希釈した後、投与に用いるとされている。

成分	配合目的	配合量 (mg)
AZM 水和物（日局）	有効成分	524.1
無水クエン酸（日局）	[]	[]
水酸化ナトリウム（日局）	[]	[]

2) 製剤開発の経緯

① 製剤設計

AZM 注射剤の開発初期段階では、AZM 由来の [] 分解生成物 (AZM N-オキシド : []) 及び分解物 I : [] 及び [] 分解生成物 (分解物 II : []) の生成が確認されている。これらの問題は、バイアルに [] し、凍結乾燥工程前の段階で溶液の [] 値を [] ~ [] に管理することで改善されている。

海外にて実施された初期の臨床試験においては、クエン酸塩緩衝液を用いた AZM 製剤（凍結乾燥品）が用いられた。その後、再溶解性及び安定性を改善する目的で、再溶解後の溶液の pH を弱酸性 (pH [] 付近) になるように処方改良を行った市販用処方が、海外及び本邦臨床試験に

用いられている。

② 製造工程の開発の経緯

薬液調整工程において、AZM 水和物をあらかじめ [] に調整した液に溶解することで、溶解時間が短縮されている。その後、溶解液を [] に調整することで薬液の安定性が向上された。また、凍結乾燥工程において、薬液充てん後のバイアルを、凍結乾燥機に入庫する際の棚温を [] °C に冷却することで効果的な凍結乾燥時間の短縮に繋がり、[] %未満の安定な凍結乾燥品が得られている。

③ 容器及び施栓系

海外市販製剤における安定性試験成績より、AZM 注射剤とガラスバイアル並びに AZM 注射剤とゴム栓の間に相互作用は認められていない。

3) 製造

AZM 注射剤は、以下の 6 工程からなる製造方法により製造され、製造はファイザー アイルランド ファーマシューティカルズ ダブリン工場（第一工程から第五工程）及びファイザー株式会社 名古屋工場（第六工程）において行うとされている。

第一工程：薬液調整、第二工程：無菌ろ過、第三工程：充てん、第四工程：凍結乾燥、第五工程：巻き締め、第六工程：包装

① 重要工程及び重要中間体の管理

AZM 注射剤の製造工程における重要工程は、第 [] 工程とされている。

4) 製剤の管理

AZM 注射剤の規格及び試験方法として、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、pH、純度試験（溶状、類縁物質）水分、不溶性異物、不溶性微粒子、[] 、無菌、エンドトキシン、製剤均一性（含量均一性）、及び含量が設定されている。

5) 標準品又は標準物質

AZM 注射剤の試験方法には、日局 AZM 標準品が使用されている。

6) 容器及び施栓系

AZM 注射剤は、容量 10mL の無色透明のホウケイ酸ガラスバイアルに充てんされ、プロモブチル製ゴム栓及びアルミキャップで密栓されている。

7) 製剤の安定性

AZM 注射剤の安定性試験について、「新投与経路医薬品等の安定性試験成績の取り扱いに関するガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 425 号）及び「新原薬及び新製剤の光安

定性試験ガイドラインについて」(平成9年5月28日付薬審第422号)にしたがい、12カ月の長期保存試験、6カ月の加速試験成績及び光安定性試験成績が提出されている（安定性試験の概略は、下表を参照）。

安定性試験の概略

試験	保存条件 (温度/湿度)	包装形態	保存期間	測定項目
長期保存試験	25°C/60%RH	ガラスバイアル 及びゴム栓	3、6、9、12 ^{a)} 、18、 24 ^{a)} 、36 ^{a)} カ月（継続中）	1. 性状（外観） 2. pH 3. 純度試験（溶状） 4. 純度試験（類縁物質） 5. 水分 6. 不溶性異物 7. 不溶性微粒子 8. [REDACTED] 9. 無菌 ^{b)} 10. 含量
加速試験	40°C/75%RH	ガラスバイアル 及びゴム栓	3、6カ月	
苛酷試験 (光安定性試験)	白色蛍光灯及 び近紫外蛍光 ランプ	ガラスバイアル 及びゴム栓	120万 lux・hr 200W・hr/m ²	

a) 長期保存試験の試験開始時、12、24、36カ月にAZM注射剤の溶解後の安定性試験を実施

b) 長期保存試験の試験開始時、12、24、36カ月に実施

① 長期保存試験、加速試験

長期保存試験において、12カ月までに分解生成物¹としてAZM N-オキシド^dは最大 [REDACTED] %、分解物 I^{*}は最大 [REDACTED] %が認められ、分解物 II^{*}は [REDACTED] %未満の結果となった。その他の分解生成物は、[REDACTED] %未満の結果となり、分解生成物の総量は、規格値 ([REDACTED] %以下) の範囲内であった。水分は [REDACTED] ~ [REDACTED] %であり、全ての試料において規格値 ([REDACTED] %) に適合していた。その他の試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。

加速試験において、6カ月までに分解生成物としてAZM N-オキシド^dは最大 [REDACTED] %、分解物 I^{*}は最大 [REDACTED] %及び分解物 II^{*}は最大 [REDACTED] %認められた。その他の分解生成物は、[REDACTED] %未満の結果となり、分解生成物の総量は、規格値 ([REDACTED] %以下) の範囲内であった。水分は [REDACTED] ~ [REDACTED] %であり、全ての試料において規格値 ([REDACTED] %) に適合していた。その他の試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。

② 光安定性試験

光安定性試験において、AZM注射剤は一次包装（ガラスバイアル）中において、分解生成物としてAZM N-オキシド^dは最大 [REDACTED] %、分解物 I^{*}は最大 [REDACTED] %が認められ、分解物 II^{*}は [REDACTED] %未満の結果となった。その他の分解生成物は、[REDACTED] %未満の結果となり、分解生成物の総量は、規格値 ([REDACTED] %以下) の範囲内であった。水分は約 [REDACTED] %の増加が認められたものの、規格値 ([REDACTED] %) に適合していた。その他の試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。

③ 溶解液や使用時の容器/用具との適合性

AZM注射剤は、適当な輸液で1.0mg/mLに希釈して点滴静脈内投与に用いるとされている。

¹ [REDACTED] : アジスロマイシン N-オキシド、[REDACTED] : 分解物 I、[REDACTED] : 分解物 II

溶解後の安定性試験²において、全ての試験項目において試験開始時と比較して変化は認められなかった。

上記試験成績及び外国市販製剤の長期保存試験（36カ月）及び加速試験（6カ月）と比較したところ、両者で安定性試験成績に差が認められなかつたことから、外国市販製剤の有効期間に基づき、AZM 注射剤の有効期間は3年と設定されている。また、溶解液は、室温条件で24時間安定とされている。

<審査の概略>

機構は、提出された資料より、AZM 注射剤において原薬の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、以下のような検討を行つた結果、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の製造工程の開発の経緯について

製剤の製造方法のうち第一工程（薬液調製）について、製剤開発の経緯として、溶解液の pH を ■ に調整することで薬液の安定性が向上したとされている。

機構は、当該パラメータを軽微変更届出事項とした理由（立証された許容範囲に調整されなかつた場合、分解生成物がどの程度生成するのかなど）について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

製造指図書には立証された許容範囲よりも狭い範囲で管理していること、海外市販用製剤の製造実績は良好であることから、当該パラメータを軽微変更届出事項としたものの、pH が立証された許容範囲から外れた pH 領域での ■ 分解物の生成についてデータがないことから、目標値である ■ を一部変更承認申請対象事項とする。

機構は、製剤開発の経緯において、溶解液の pH 値を ■ に調整することで薬液の安定性が向上したとされており、当該パラメータは AZM 注射剤の品質に影響を及ぼす重要なパラメータであると考えることから、一部変更承認申請対象事項とした申請者の対応を了承した。

(2) 製剤の配合変化試験について

機構は、AZM 注射剤は「適当な輸液で希釈して用いる」とされていることについて、本邦で市販されている輸液による配合変化試験の実施の有無について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本邦で市販されている輸液（15種類）で希釈した静脈内投与用の溶液³について、配合変化試験を実施した（試験の概略は下表、参照）。その結果、AZM 注射剤と輸液の配合によって分解生成物の増加はいずれも ■ %未満であり、その他の試験項目においても経時的な品質の変化は認められなかつた。また、配合変化試験の結果はインタビューフォーム等を用いて適切に情報提供を行う予定である。

² AZM 注射剤に注射用水 4.8mL を加えた溶解液を倒立状態で24時間保存（30°C/65%RH）した後に実施された。

³ AZM 注射剤に注射用水 4.8mL を加えた溶解液を 30°C で約 24 時間保存した後、本邦で市販されている輸液と混合して AZM の濃度が 1mg/mL に調整された。

AZM 注射剤と各種輸液との配合変化試験の概略

保存温度	保存期間	試験項目
5°C	試験開始時、24、72 時間	1. 性状（外観） 2. 浸透圧（試験開始時のみ） 3. pH 4. 純度試験（類縁物質） 5. 不溶性異物 6. 不溶性微粒子 7. 含量
30°C	試験開始時、24 時間	

機構は、AZM 注射剤と輸液との配合変化試験成績より、特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

(1) 国内外における適応菌種の感受性の異同について

申請者は、AZM の有効性及び安全性を評価するための評価資料として海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）を利用している。

機構は、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の実施時期が 1993 年～1995 年とされていることから、当該試験において分離された市中肺炎の起炎菌の種類やその感受性について、現在の国内における状況との差異がないかどうか、耐性菌発現状況も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

原因菌の種類については、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）においてベースラインに同定された主な原因菌は、いずれの試験においても *S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* であった。*S. pneumoniae* は国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）の臨床効果解析対象（Clinical Per Protocol : CPP）集団で 19.2%（14/73 例）、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の clinically evaluable 集団で 24.0%（36/150 例）、*H. influenzae* は国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）の CPP 集団で 23.3%（17/73 例）、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の clinically evaluable 集団で 11.3%（17/150 例）に同定された。このように分離同定された市中肺炎の原因の種類は、国内外臨床試験で類似していた。

また、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）において臨床分離された株に対する AZM の感受性は下表のとおりであった。

菌種	株数	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		MIC 範囲	MIC_{90}
<i>S. pneumoniae</i>	12	4～ ≥ 64	≥ 64
<i>H. influenzae</i>	15	0.25～4	1
<i>M. catarrhalis</i>	5	≤ 0.03 ～0.06	-
<i>S. aureus</i>	6	1～ ≥ 64	-
<i>M. pneumoniae</i>	4	0.00025～32	-

MIC : 最小発育阻止濃度

市中肺炎を対象とした海外臨床試験（93-CE33-0618 試験及び 93-CE33-0625 試験）における原因菌に対する AZM の感受性率は下表のとおりであった。

菌種	株数	感受性 [株数 (%)]	耐性 ^{a)} [株数 (%)]	NA ^{b)}
<i>S. pneumoniae</i> ^{c)}	139	115 (93.5)	8 (6.5)	16
<i>H. influenzae</i> ^{d)}	79	65 (100)	0	14
<i>S. aureus</i> ^{e)}	26	17 (81.0)	4 (19.0)	5
<i>M. catarrhalis</i> ^{f)}	20	16 (100)	0	4
<i>M. pneumoniae</i> ^{g)}	8	8 (100)	0	0
<i>L. pneumophila</i> ^{g)}	2	2 (100)	0	0

a) 中等度耐性を含む。 b) 分離されたが感受性の検査結果が得られなかつた菌株

c) 感受性 : MIC≤0.5μg/mL 又は Zone≥18 d) 感受性 : MIC≤4μg/mL または Zone≥12

e) 感受性 : MIC≤2μg/mL 又は Zone≥18 f) MIC : 0.01μg/mL (8 株すべて)

g) MIC : 0.07 及び 0.14μg/mL

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）で原因菌とされた *S. pneumoniae* 12 株がすべて AZM に耐性であったこと、*M. pneumoniae* に AZM の MIC が 32μg/mL の株が存在したこと以外は、海外臨床試験（93-CE33-0618 及び 93-CE33-0625 試験）と原因菌の感受性に相違はなかった。

さらに、市中肺炎の主要な原因菌に対する AZM の MIC を国内の近年の報告（2001～2008 年）と米国で AZM 注射剤が承認になった当時の報告（1997 年）に基づき、比較した⁴（下表、参照）。

菌種	国内			米国		
	分離年	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	分離年	MIC 範囲 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
<i>S. pneumoniae</i>	2008	≤0.06～≥128	≥128	1996-1997	0.06～>64	16
<i>H. influenzae</i>	2008	0.25～8	2	1996-1997	0.03～16	2
<i>M. catarrhalis</i>	2008	≤0.06～≤0.06	≤0.06	1996-1997	≤0.03～>64	0.12
<i>C. pneumoniae</i>	保存株	0.125～0.5	0.25	1995-1999	0.06～0.12	^{a)}
<i>M. pneumoniae</i>	2000-2005	0.00012～0.0005	0.0005	1995-1999	≤0.0005～≥8	≤0.0005
マクロライド感受性 <i>M. pneumoniae</i>	2002-2006	0.00024～0.00195	0.000975	NA	NA	NA
マクロライド耐性 <i>M. pneumoniae</i>	2002-2006	16～>64	64	NA	NA	NA
<i>L. pneumophila</i>	NA	NA	NA	1995-1999	0.03～0.5	0.5
<i>Legionella</i> 属 ^{b)}	2001-2008	0.004～0.062	0.062	NA	NA	NA

a) 菌株数が 9 株であったため、算出せず。

b) 臨床分離株 29 例中 25 例が国内で単離されており、うち 21 例（全体では 56 例中 52 例）が *L. pneumophila* であった。

耐性菌の発現状況については *S. pneumoniae* は国内では臨床分離株の約 80%がマクロライド系抗菌薬耐性であるという報告がある⁵のに対し、米国では約 35%と報告されている⁶。また、国内では小兒において、マクロライド系抗菌薬に MIC が高値を示す *M. pneumoniae* の増加が問題となつており⁷、2002～2006 年に小兒から分離された *M. pneumoniae* では 94 例中 30 例がマクロライド耐性

⁴ J Antimicrob Chemother 2003;52(3):497-499、新薬と臨床 2007;56(5):629-639、J Infect Chemother 2009;15:380-383、Korean J Lab Med 2010;30:28-33、Antimicrob Agents Chemother 1999;43(11):2612-2623、Clin Microbiol Infect 2002;8(4):214-221。

⁵ FEMS Microbiol Lett 2010;307(1):87-93.

⁶ Emerg Infect Dis 2009;15(8):1260-1264.

⁷ Antimicrob Agents Chemother 2008;52(1):348-350.

と報告されている⁸。

機構は以下のとおり考える。

機構は、提出された資料及び申請者の回答から、国内外における市中肺炎の主な原因菌のうち、*H. influenzae*、*M. catarrhalis*、*C. pneumoniae*、*L. pneumophila* については、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）を実施した当時と国内の現状における AZM に対する感受性に大きな差異がないことを確認した。ただし、*S. pneumoniae* 及び *M. pneumoniae* については、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）を実施した当時と比較し、国内の現状では AZM に対する感受性が低い傾向が認められており、国内外で耐性菌の発現状況も大きく異なっている。したがって、海外臨床試験成績の利用に際しては、国内外の *S. pneumoniae* 及び *M. pneumoniae* に対する AZM の感受性の差異を考慮した上で、臨床的な有効性を慎重に評価する必要があると考える。なお、*S. pneumoniae* 及び *M. pneumoniae* に対する AZM の臨床的な有効性については、「4. (iii) <審査の概略> (1) 2) ①市中肺炎に対する有効性について」の項で議論したいと考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、新たな薬物動態試験は実施されなかつたが、予備的な試験としてすでに実施していたラットを用いた静脈内投与による組織分布試験の成績が参考資料として提出された。なお、AZM の放射能濃度の測定には、液体シンチレーション計測法 (LSC)⁹による定量法が用いられた。

(1) 吸収

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(2) 分布

1) 静脈内投与によるラット組織分布試験 [4.3.1 (参考資料)]

雄ラットに AZM の ¹⁴C 標識体を単回静脈内投与した際の血液及び組織中放射能濃度はほとんどの組織において投与後 0.5 又は 2 時間で最高値を示し、肝臓、脾臓、腎臓、肺、副腎、胰臓及び甲状腺の放射能濃度は血漿中放射能濃度より 100 倍以上高い値を示した。一方で、脳及び脊髄の放射能濃度は血漿より低かった。投与後 21 日では、ほとんどの組織において検出限界以下 ($\leq 0.16\mu\text{g eq./g}$) であり、精巣では他の組織より放射能の消失が緩徐であるものの、経時的に減少した。また、静脈内投与による AZM の組織分布のパターンは、投与後 0.5 時間に最高濃度を示した組織（肺、心臓、腎臓、胰臓及び筋肉）ではやや高濃度を示す傾向が認められたものの、経口投与時とよく類似していたとされている。なお、妊娠又は授乳中の動物を用いた AZM 静脈内投与による評価は行われていないものの、AZM は初回通過効果を受けにくい薬物であることから AZM 経口投与時と静脈内投与時の組織分布及び乳汁移行性は類似すると考えられたとされている。

⁸ J Infect Chemother 2009;15:380-383.

⁹ 定量下限はバックグラウンド値の 2 倍とされた。

(3) 代謝

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(4) 排泄

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<審査の概略>

機構は、今回提出された資料より、静脈内投与による AZM の組織移行は良好であり、その組織分布パターンは経口投与時と類似していることを確認した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

AZM 注射剤としての毒性を評価する目的で、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験 (*in vitro* 溶血性及び適合性試験¹⁰⁾ が実施された。なお、各試験における投与量及び処置濃度は、遊離塩（無水物）換算で表記する。

(1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.1.1、4.2.3.2.3)

単回投与毒性については、雄性のマウス及びラットにおける AZM の腹腔内投与試験が実施された。概略の致死量は、マウスで 400mg/kg、ラットで 900mg/kg と判断されている。いずれの試験においても、死亡前に強直性痙攣が観察され、呼吸困難、呼吸数の減少、正向反射の消失、自発運動量の減少、円背歩行、衰弱、虚脱等も認められた。なお、非げっ歯類における単回投与試験は実施されていないが、雌雄イヌに 2 週間反復静脈内投与したときの初回投与後の症状観察では嘔吐及び軟便がみられ、概略の致死量は 20mg/kg を超える量と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、ラット及びイヌにおける静脈内投与試験 (2 週間及び 1 ル月間) が実施された。いずれの動物においても胆道やリンパ器官でリン脂質空胞形成がみられ、イヌでは血清酵素 [SGPT (血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)、ALP (アルカリホスファターゼ) 等] の上昇も認められた。1 ル月間投与試験での無毒性量 (ラット : 20mg/kg/日、イヌ : 10mg/kg/日) と日本人健康成人男性に AZM 注射剤 500mg を 2 時間かけて 1 日 1 回 (QD)、5 日間反復静脈内投与した国内第 I 相試験 (A0661185 試験) の曝露量の比較では、C_{max} (最高血清中濃度) はラットで 1.8 倍、イヌで 1.9 倍、AUC₀₋₂₄ (投与後 0 時間から 24 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積) はラットで 0.9 倍、イヌで 2.5 倍の安全域があるとされている。

1) ラットにおける 2 週間静脈内投与試験 (4.2.3.2.1)

SD ラット (雌雄各 10 例/群) に AZM を 0 (生理食塩水)、10 及び 20mg/kg/日の用量で QD、

¹⁰⁾ GLP 非適用で実施されたことから、参考資料として評価した。

又は 20mg/kg/日の用量で 2 日に 1 回（隔日）、14 日間静脈内投与した試験で、隔日投与では被験薬投与による影響は認められず、また、QD 投与では 10mg/kg/日以上の群で肝臓の相対重量の軽微な減少がみられたが、それに伴う血液生化学的及び形態学的な変化は認められなかつたことから、本試験の無毒性量は 20mg/kg/日と判断されている。

2) ラットにおける 2 週間（フマル酸塩）静脈内投与試験（4.2.3.2.2）

SD ラット（雌雄各 10 例/群）にアジスロマイシンフマル酸塩（以下、AZM フマル酸塩）を 0 (生理食塩水) 、 5 、 10 及び 20mg/kg/日の用量で QD 、 16 又は 17 日間静脈内投与した試験で、 20mg/kg/日群で肝臓の小葉間胆管上皮に軽微なリン脂質空胞形成が認められたが、その毒性学的意義は低いとされ、本試験の無毒性量は 20mg/kg/日と判断されている。

3) ラットにおける 1 ヶ月間静脈内投与試験（4.2.3.2.5）

SD ラット（雌雄各 10 例/群）に AZM を 0 (生理食塩水) 、 5 、 10 及び 20mg/kg/日の用量で QD 、 36~39 日間静脈内投与した試験で、 10mg/kg/日以上の群で肝臓の胆管上皮に軽微なリン脂質空胞形成が認められ、注射部位においては 5mg/kg/日以上の群で軽微な血管周囲の肉芽腫性炎症、 20mg/kg 群で軽微なリン脂質空胞形成がみられたが、いずれもその毒性学的意義は低いとされ、本試験の無毒性量は 20mg/kg/日と判断されている。

4) イヌにおける 2 週間静脈内投与試験（4.2.3.2.3）

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に AZM を 0 (生理食塩水) 、 10 及び 20mg/kg/日の用量で QD 、又は 10mg/kg/日の用量で 2 日に 1 回（隔日）、14 日間静脈内投与した試験で、 10mg/kg/日以上の群で嘔吐及び軟便がみられ、 QD 投与では 10mg/kg/日以上の群で ALP の上昇、 20mg/kg/日群で SGPT 、 SGOT （血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ）及び SDH （ソルビトール脱水素酵素）の上昇や、胆囊粘膜固有層、腸間膜リンパ節及び胃リンパ小節に軽微なリン脂質空胞形成が認められた。リン脂質空胞形成の毒性学的意義は低いとされ、また、 10mg/kg/日群で認められた変化はいずれも 1 例の動物における散発的または軽度な変化であったことから、本試験の無毒性量は 10mg/kg/日と判断されている。

5) イヌにおける 2 週間（AZM フマル酸塩）静脈内投与試験（4.2.3.2.4）

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に AZM フマル酸塩を 0 (生理食塩水) 、 5 、 10 及び 20mg/kg/日の用量で QD 、 15 日間静脈内投与した試験で、被験薬投与による影響は認められず、本試験の無毒性量は 20mg/kg/日と判断されている。

6) イヌにおける 1 ヶ月間静脈内投与試験（4.2.3.2.6）

ビーグル犬（雌雄各 3 例/群）に AZM を 0 (生理食塩水) 、 5 、 10 及び 20mg/kg/日の用量で QD 、 36 日間静脈内投与した試験で、 10mg/kg/日以上の群で肝臓の胆管上皮に軽微～軽度のリン脂質空胞形成がみられ、 20mg/kg/日群で SGPT 及び ALP の上昇、胆囊上皮、腸間膜リンパ節及び扁桃腺に軽微～軽度のリン脂質空胞形成が認められた。リン脂質空胞形成の毒性学的意義は低いとされ

るが、20mg/kg/日群では血清酵素の上昇が認められたことから、本試験の無毒性量は10mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験

新たな試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

予定される臨床での使用期間は、AZM 注射剤から AZM 錠への切り替え後の期間を含めても最長 10 日間であることから、がん原性試験は実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

AZM 注射剤の静脈内投与による生殖発生への影響については、AZM 錠の承認時に提出された経口投与による試験成績¹¹から評価可能と判断されており、新たな試験は実施されていない。

(6) 局所刺激性試験

1) ウサギにおける急性血管刺激性試験 (4.2.3.6.1)

NZW ウサギ (雌雄各 3 例) の左耳の耳介静脈に AZM フマル酸塩の生理食塩水溶液 (10mg/mL) を 1mL/kg の用量で急速静脈内投与し (投与速度 : 0.14~0.31mL/秒) 、また、比較対照として同一個体の右耳の耳介静脈に生理食塩水を同様に投与した試験で、軽微～軽度の血管周囲の発赤、極めて軽微～中等度の血管周囲出血及び静脈炎、軽微な浮腫、限局性の血栓が認められたが、いずれの所見も対照との差は認められず、AZM は血管刺激性を示さないと判断されている。

(7) その他の毒性試験

1) *In vitro* 溶血性及び適合性試験 (参考資料 : 4.3.2)

AZM の水溶液 (10mg/mL) をヒト全血と 1:1~1:100 の割合で混合し、1~6 時間後 (1 時間毎) 及び 24 時間後に遠心分離して溶血の有無を検討した試験で、1:1 で混合し 24 時間放置した検体で軽微な溶血が認められた。また、同水溶液をヒト血清又は血漿と 1:1~1:100 の割合で混合し、1~6 時間後 (1 時間毎) 及び 24 時間後に混濁、沈殿及び凝固の有無を検討した試験では、AZM による影響は認められなかった。以上の成績から、AZM は溶血性、並びに血清及び血漿との適合性に影響しないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 毒性試験での投与方法が臨床で予定されている用法と異なることについて

1) 単回投与毒性試験について

機構は、臨床で予定されている用法が点滴静脈内投与であるのに対して、げっ歯類における単回投与毒性試験を腹腔内投与で実施したことの適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

¹¹ ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要

一般に、腹腔内投与された薬物の一部は門脈を経て肝臓での初回通過代謝を受けるとされるが、ラットにおけるAZMの経口吸収率は約50%、生物学的利用率は40~46%であることから¹¹、AZMは初回通過効果をほとんど受けないことが示唆されている。また、ラット単回腹腔内投与試験における死亡の状況は、500mg/kg群では全例が生存したのに対して900mg/kg群では全例が死亡しており、死亡発現についての用量反応が急峻であり、静脈内投与による発現様式と類似すると考えられることから、AZM腹腔内投与時の血漿中濃度の推移は静脈内投与時に比較的近いと推察された。以上のことから、静脈内投与での急性毒性を評価する上で腹腔内投与による試験成績は適切であると判断した。

2) 反復投与毒性試験について

機構は、臨床で予定されている用法が点滴静注であるのに対して、反復投与毒性試験を急速静脈内投与で実施したことの適切性について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

臨床で予定されている点滴静注時の血中薬物濃度の推移は経口投与時のものに近く、また、AZMによる毒性は主にAUCに依存して発現することが示唆されていることから、点滴静注による毒性についてはAZM錠の承認時に提出された反復投与毒性試験の成績¹¹から評価できると判断した。また、急速静脈内投与による試験においてC_{max}を反映する毒性についても検討し、これらの試験成績を合わせて評価することによって、臨床使用時の安全性をより適切に評価できたと考える。

(2) 生殖発生毒性に係わるリスクについて

機構は、静脈内投与による生殖発生毒性試験が実施されていないことに関連して、AZM注射剤の生殖発生に係わるリスクがAZM錠に比べて高まる可能性について考察を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

AZM注射剤500mgを日本人健康成人男性にQD、5日間点滴静注した国内第I相試験(A0661185試験)の曝露量は、AZM錠500mgをQD、3日間経口投与したときの曝露量¹¹よりもC_{max}で約4倍、AUC₀₋₂₄で約2.5倍高いことから、AZM注射剤の生殖発生毒性に係わるリスクはAZM錠に比べて高くなると考えられた。経口投与時の生殖発生毒性プロファイルとして、受胎能の低下、胎児の化骨遅延及び出生児の発育遅延が認められており¹¹、各所見の非発現用量と国内第I相試験(A0661185試験)での曝露量(AUC)の比較では各々0.2倍、2.3倍及び2.3倍の安全域が推定されたが、いずれの所見も臨床で予定されている使用期間よりも長期間の投与で発現した変化であり、さらに催奇形性や胎児毒性等の重篤な生殖発生毒性は認められていないことから、臨床で予定されている用量・用法でのAZM注射剤の使用においては安全性上の懸念はないと考える。なお、既存のジスロマック錠250mg及びジスロマックSR成人用ドライシロップの添付文書では生殖発生毒性に関する記載を行っており、AZM注射剤においても同様な注意喚起を行う。

(3) リン脂質空胞形成について

機構は、反復投与毒性試験で認められたリン脂質空胞形成の毒性学的意義、並びにヒトでのり

スクについて、最近の知見を踏まえた上で考察するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

薬物誘発性のリン脂質空胞形成（リン脂質症）はリソソーム中の薬物が細胞質内リン脂質と複合体を形成し蓄積することによって生じる病変で、陽イオン性両親媒性薬物について多くの報告がある（J Toxicol Pathol 2008; 21: 9-24）。リン脂質症の毒性学的意義については古くから議論され、未だに明確な結論には達してはいないが（Expert Opin Drug Metab Toxicol 2006; 2: 687-696、FEBS Lett 2006; 580: 5533-5540、Expert Opin Drug Saf 2006; 5: 567-583、Toxicol Pathol 2007; 35: 325）、AZM の反復投与毒性試験で認められたリン脂質空胞形成については、これに続発する毒性変化が認められず、回復性も示されていることから¹¹、毒性学的意義は低いと考える。なお、リン脂質空胞が発現する AZM の組織内濃度は、ラットで約 500μg/g（肝臓）、イヌでは約 400（リンパ球）～470μg/g（肝臓）程度であり¹¹、一方、ヒトの経口投与時に高い組織内濃度を示した扁桃について、AZM 注射剤 500mg を 2 時間かけて 5 日間点滴静注後に 5 日間経口投与したときの組織内濃度を予測したところ、その最高値は 40～50μg/g と推定されており（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（3）2 組織移行性」の項、参照）、ラット及びイヌでリン脂質空胞を生じる AZM の組織内濃度と臨床で想定される組織内濃度には約 10 倍以上の乖離が認められることがから、AZM 注射剤投与によるリン脂質空胞形成がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承し、提出された資料から、AZM 注射剤の毒性について AZM 錠と比べて特段の懸念はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

今回の申請に際し、AZM の薬物動態を評価した試験として、日本人健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験が 1 試験、健康成人男性又は市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅰ相試験が 11 試験提出された。また、日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）において得られた血清中 AZM 濃度の結果を含め、PPK 解析が行われた。なお、AZM の血清中濃度、血漿中濃度及び尿中濃度の測定には、国内第Ⅰ相試験（A0661185 試験）及び国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）では LC/MS/MS（液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法）¹²、海外第Ⅰ相試験では LC-EC（電気化学検出器を用いた HPLC 法）¹³による定量法が用いられた。

(1) ヒト生体試料を用いた試験

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

¹² 定量下限：0.0100μg/mL（血清中濃度）

¹³ 定量下限：066-217 及び 066-234 試験で 0.020μg/mL（血漿中濃度）、0.20μg/mL（尿中濃度）、066-036、066-044、066-052 及び 066-058 試験で 0.0104μg/mL（血清中濃度）、95CK33-0674、93CE33-0618A 及び 93CE33-0625A 試験で 0.0100μg/mL（血漿中濃度）

(2) 健康成人における検討

1) 国内第I相試験 (5.3.3.1.1 : A0661185 試験<20■年■月～20■年■月>)

日本人健康成人男性 30 例 (各投与群 10 例、薬物動態解析対象例数、以下同様) を対象に、AZM 注射剤 500mg (注射液濃度: 1mg/mL、以下同様) を 3 時間かけて、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 2 時間かけて、又は AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) を 1 時間かけて、単回点滴静注及び QD、5 日間反復点滴静注した際の AZM の薬物動態について検討された。結果は下表のとおりである。

AZM 注射剤 500mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

点滴時間 (h)	注射液濃度 (mg/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
3	1	3.00 (2.00-3.00)	1.53±0.36	65.2±14.9 ^{b)}	6.88±1.23
2	1	2.00 (1.00-2.00)	1.99±0.36	89.7±43.2	7.02±1.41
1	2	1.00 (0.50-1.00)	4.03±0.61	80.6±16.2	8.10±1.08

平均値±標準偏差

t_{max} : 最高血清中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 見かけの終末消失半減期

a) 中央値 (範囲) 、 b) 投与中止例 1 例を除いた 9 例のデータ

AZM 注射剤 500mg 反復投与時の薬物動態パラメータ (投与開始 5 日目)

点滴時間 (h)	注射液濃度 (mg/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$Rob^b)$
3 ^{c)}	1	3.00 (1.00-3.00)	1.68±0.39	9.76±1.09	1.49±0.07
2	1	2.00 (0.50-2.00)	2.23±0.67	11.2±2.6	1.59±0.18
1	2	1.00 (0.50-1.00)	4.34±0.57	12.4±1.7	1.54±0.13

平均値±標準偏差

a) 中央値 (範囲) 、 b) 累積係数 (Rob) = (5 日目の AUC_{0-24h}) / (単回投与の AUC_{0-24h}) 、

c) 投与中止例 1 例を除いた 9 例のデータ

AZM 注射剤反復投与開始 5 日目における点滴静注後の C_{max} (平均値) は、単回投与時と比較して 3、2 及び 1 時間点滴群において各々約 10%、12%及び 8%上昇したとされている。また、5 日間の反復投与によって 24 時間トラフ濃度 (C_{24h})¹⁴が約 3 倍上昇し、反復投与開始 5 日目の AUC_{0-24h} (平均値) は、単回投与時と比較して 3、2 及び 1 時間点滴群において各々 1.49、1.59 及び 1.54 倍に増加したとされている。

2) 海外バイオアベイラビリティ (BA) 試験 [5.3.3.1.2 (参考資料) : 066-036 試験<19■年■月～19■年■月>]

外国人健康成人男性 12 例 (各群 6 例) を対象に、AZM カプセル 500mg 単回経口投与時の AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) 単回点滴静注 (1 時間点滴) 時に対する絶対的 BA について検討された。その結果、AZM 注射剤及び AZM カプセル投与後における AUC_{0-72h} ¹⁵ (平均値) は、各々 9.40 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び 3.58 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、 C_{max} (平均値) は各々 3.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及び 0.385 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、絶対的 BA (平均値) は 38.0% (範囲: 27.6%～47.9%) であった。

¹⁴ 3、2 及び 1 時間点滴群の C_{24h} (平均値) は、単回投与後が各々 0.0623、0.0751 及び 0.0801 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、反復投与 5 日目が各々 0.167、0.221 及び 0.216 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

¹⁵ 投与開始後 0～72 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積

3) 海外第I相単回投与試験① [5.3.3.1.3 (参考資料) : 066-044 試験<19■年■月～19■年■月>]

外国人健康成人男性 18 例(各投与群 6 例)を対象に、AZM 注射剤 1000、2000 及び 4000mg¹⁶(各々 1mg/mL) を 2 時間かけて単回点滴静注した際の AZM の薬物動態が検討された。その結果、AZM 注射剤 1000、2000 及び 4000mg 投与後の AUC_{0-∞}¹⁷(平均値) は、各々 23.4、45.6 及び 82.1μg·h/mL、C_{max} (平均値) は各々 3.11、6.84 及び 9.91μg/mL、t_{max} (平均値) は各々 1.9、1.8 及び 1.05 時間であった。4000mg 群で t_{max} に明らかな低下が認められたのは、これらの被験者に大量の点滴液(4000mL) を投与したことが原因と申請者は考えている。また、クリアランス (CL) (平均値) は投与量によらず同程度であり、各々 10.1、9.54 及び 11.0mL/min/kg であった。

4) 海外第I相単回投与試験② [5.3.3.1.4 (参考資料) : 066-052 試験<19■年■月～19■年■月>]

外国人健康成人男性 16 例 (1mg/mL 投与例 12 例、2mg/mL 投与例 6 例、4mg/mL 投与例 4 例、5mg/mL 投与例 10 例、プラセボ投与例 6 例)¹⁸を対象に、AZM 注射剤 1000mg(1、2、4 及び 5mg/mL) 並びにプラセボを 1 時間かけて単回点滴静注した際の AZM の薬物動態が検討された。その結果、点滴終了時の血清中 AZM 濃度は、異なる注射液濃度 (1、2、4 及び 5mg/mL) で同様の範囲に重複し (各々 2.83～4.83、1.84～4.33、3.04～4.24 及び 1.03～3.67μg/mL)、注射液濃度に依存しないと考えられたとされている。

5) 海外第I相反復投与試験① [5.3.3.1.5 (参考資料) : 066-058 試験<19■年■月～19■年■月>]

外国人健康成人男性 23 例 [1mg/mL 群 6 例、2.5mg/mL 群 6 例、5mg/mL 群 6 例、4mg/mL¹⁹群 5 例] を対象に、AZM 注射剤 2000mg (1、2.5、5 及び 10mg/mL) を 1 時間かけて、QD 10 日間反復点滴静注した際の AZM の薬物動態が検討された。その結果、各投与群 (注射液濃度: 1、2.5、5 及び 4mg/mL) では投与開始 1 日目における AUC_{0-24h} (平均値) は各々 27.4、22.5、23.9 及び 25.0 μg·h/mL であり、C_{max} (平均値) は各々 12.1、11.9、9.91 及び 9.05 μg/mL であり、各投与群でほとんど差は認められなかったとされている。また、投与開始 10 日目の AUC_{0-24h} は、投与開始 1 日目と比較して 1 mg/mL 群及び 2.5 mg/mL 群において各々 54% 及び 57% 増加したとされている。

6) 海外第I相反復投与試験② [5.3.3.1.6 (参考資料) : 066-217 試験<19■年■月～19■年■月>]

外国人健康成人男性 12 例²⁰を対象に、AZM 注射剤 500mg (10mg/mL²¹) を 1 時間かけて、QD 3

¹⁶ AZM 注射剤 4000mg 群に割り付けられた 1 例が誤って AZM 注射剤 3000mg を投与されたため、4000mg 群の結果は当該症例を除いた 5 例のものである。

¹⁷ 点滴開始後 0～無限大時間まで外挿した濃度－時間曲線下面積

¹⁸ 被験者は 3 つのグループ [各グループ 8 例 (AZM 注射剤群 6 例、プラセボ群 2 例)] に分けられ、最初に 1、2 又は 5mg/mL の注射液濃度で投与された被験者は、各々 5、4 又は 1mg/mL の注射液濃度で 2 回目の投与を受けた。また、プラセボを投与された被験者は 2 回目もプラセボが投与された。

¹⁹ AZM 注射剤 2000mg (5mg/mL) 群において認められた注射部位に関する有害事象のため、注射液濃度を 10mg/mL ではなく、4mg/mL に変更して投与された。

²⁰ 投与開始 3 日目においては、投与完了した 5 例のみが薬物動態解析集団とされた。

日間点滴静注した際の AZM の薬物動態が検討された。その結果、投与開始 1 日目の C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{0-24h} （平均値）は各々 $3.95\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.79 時間及び $8.10\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であった。投与 3 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は投与開始 1 日目と比較して各々 1.06 倍及び 1.40 倍高かったことから、蓄積性が示唆されたとされている。

7) 海外第 I 相反復投与試験③ [5.3.3.1.7 (参考資料) : 066-234 試験<19■年 ■月～19■年 ■月>]

外国人健康成人男性 12 例を対象に、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 1 時間かけて、QD 5 日間反復点滴静注した際の薬物動態について検討された。その結果、投与開始 1 及び 5 日目の AUC_{0-24h} （平均値）は、各々 4.83 及び $6.78\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、投与開始 5 日目の投与開始 1 日目に対する AUC_{0-24h} の比は 1.41 であった。投与開始 1 及び 5 日目の C_{max} （平均値）は各々 2.70 及び $2.64\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 t_{max} （平均値）は各々 0.83 及び 0.85 時間であり、いずれも同程度であった。投与開始 1 及び 5 日日の 24 時間の腎クリアランス (CL_r)（平均値）は各々 11.0 及び $10.6\text{L}/\text{h}$ 、24 時間の尿中排泄率 (Ae_{24h})（平均値）は各々 10.5% 及び 14.3% であった。

8) 海外第 I 相反復投与試験④ [5.3.3.1.8 (参考資料) : 95CK33-0674 試験<19■年 ■月～19■年 ■月>]

外国人健康成人男性 16 例を対象に、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 3 時間かけて、QD 5 日間点滴静注した際の薬物動態について検討された。その結果、 C_{max} 、 t_{max} 及び AUC_{0-24h} （平均値）は、投与開始 1 日目で各々 $1.08\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2.8 時間及び $5.00\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、投与開始 5 日目で各々 $1.16\mu\text{g}/\text{mL}$ 、2.4 時間及び $8.03\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり、平均血漿中 AZM 濃度は 3 時間の点滴終了後 1 時間以内に C_{max} に到達し、速やかに低下したとされている。また、 C_{24h} （平均値）は投与開始 1、2、3、4 及び 5 日目では各々 0.06、0.10、0.13、0.14 及び $0.18\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、投与開始 5 日目では投与開始 1 日目と比べて C_{24h} が約 3 倍を示し、また AUC_{0-24h} は 61% の増加を示したものの、 C_{max} には反復投与による明らかな上昇は認められず、 t_{max} も投与 1 日目及び 5 日目で同様であったとされている。

(3) 患者における検討

1) 外国人市中肺炎患者を対象とした海外第 I 相反復投与試験① [5.3.3.2.1 (参考資料) : 93CE33-0618A 試験<1993 年 11 月～1995 年 5 月>]²¹

外国人市中肺炎患者 5 例²³を対象に、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 3 時間かけて、QD 2～5 日間点滴静注した際の薬物動態について検討された。

その結果、最終点滴投与時の C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び C_{24h} （平均値）は各々 $1.6\mu\text{g}/\text{mL}$ 、 $9.3\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 及び $0.26\mu\text{g}/\text{mL}$ （変動係数：21%、18% 及び 49%）であり、平均血漿中 AZM 濃度は C_{max} に到達後、3 時間の点滴終了後 1 時間のうちに速やかに低下したとされている。

²¹ AZM 注射剤 500mg (10mg/mL) 群において、最初の 7 例において注射部位疼痛が発現したため、2 回目の点滴後に試験を中止した。そのため、残り 5 例のうち 3 例は、投与開始 1 日目に $2.5\text{mg}/\text{mL}$ 、2 日目及び 3 日目に $1.67\text{mg}/\text{mL}$ の注射液濃度で投与され、残り 2 例は、投与開始 1～3 日目に $0.5\text{mg}/\text{mL}$ の注射液濃度で投与された。

²² 海外第 III 相試験 (93CE33-0618 試験) の治験実施計画書の補遺として実施した。

²³ 組み入れられた 6 例中、血漿中 AZM 濃度分析時に内部標準と重なる妨害ピークの影響により測定不可とされた 1 例を除いた。

2) 外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅰ相反復投与試験② [5.3.3.2.2 (参考資料) :

93CE33-0625A 試験<19■年■月～19■年■月>]²⁴

外国人市中肺炎患者 11 例を対象に、AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) を 1 時間かけて、QD 2~5 日間点滴静注した際の薬物動態について検討された。その結果、点滴静注終了後 C_{max} 、 AUC_{0-24h} 及び C_{24h} (平均値) は各々 3.6 μ g/mL、9.6 μ g·h/mL 及び 0.20 μ g/mL (変動係数 : 45%、50%、77%) であり、平均血漿中 AZM 濃度²⁵は C_{max} まで上昇後、点滴終了 1 時間以内に速やかに低下したとされている。

(4) その他

1) AZM 注射剤を単回及び反復点滴静注したときの薬物動態の比較

国内第Ⅰ相試験 (A0661185 試験) 及び海外第Ⅰ相試験 (066-036、066-044、066-058、066-217、066-234、95CK33-0674、93CE33-0618A 及び 93CE33-0625A 試験) において AZM 注射剤を単回及び反復点滴静注した際の薬物動態パラメータが比較検討された。その結果、AZM 注射剤 500mg の反復点滴静注後の R_{obs} は、いずれの試験においても 1.4~1.6 であり、5 日間反復投与による C_{max} の上昇は 10% 程度であったとされている。また、単回、反復投与のいずれにおいても、 C_{max} は点滴速度及び総投与量に比例し、 AUC_{0-24h} は点滴速度によらず一定であり、総投与量に比例したとされている。

2) 組織移行性

AZM 経口剤の組織移行性について、前立腺、扁桃、肺、腎臓、女性生殖器、泌尿器、胃、筋肉、脂肪、骨及び胃粘膜の各組織中濃度は血清中濃度と比較して約 10~100 倍高い値を示し、血清中 AZM が消失した後も高濃度を維持していたことが報告されている (J Antimicrob Chemother 1990;25 Suppl A:73-82)。

外国人健康成人の気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar Lavage ; BAL) により AZM 注射剤反復点滴静注時と AZM カプセル反復投与時の肺への移行性について検討された報告があり (Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2450-2457、Antimicrob Agents Chemother 1997;41(6):1399-1402)、気道上皮被覆液及び肺胞マクロファージ中の AZM 濃度 (平均値) は、いずれの時点においても血漿中濃度よりも高く、AZM 注射剤 500mg を 1 時間かけて、QD 5 日間点滴静注した際の投与後 24 時間では各々 2.86 μ g/mL 及び 734.0 μ g/mL であり、AZM カプセルを投与開始 1 日目に 500mg、翌日から 250mg を QD 4 日間投与した際の投与後 24 時間では各々 1.22 μ g/mL 及び 41.7 μ g/mL であったとされている。

また、外国人手術予定患者に対し AZM 経口剤 500mg [250mg 1 日 2 回 (BID) 又は 500mg QD] を投与した際の投与後 12 時間~8 日目における扁桃及び子宮組織内濃度並びに血清中濃度 (J Antimicrob Chemother 1990;25 Suppl A:73-82) を用いて、スイッチ療法²⁶時の扁桃及び子宮組織内濃度並びに血清中濃度の経時的濃度推移について線形 PK モデルを仮定した重ね合わせ法により

²⁴ 海外第Ⅲ相試験 (93CE33-0625 試験) の治験実施計画書の補遺として実施した。

²⁵ 最終投与時の点滴開始後における血漿中 AZM 濃度を測定し、評価した。

²⁶ 注射剤から経口剤への切り替え療法

推定された。その結果、市中肺炎におけるスイッチ療法の用法・用量（AZM 注射剤 500mg を 2 時間かけて、QD 2～5 日間点滴静注後に、AZM 錠 500mg を QD 5～8 日間経口投与）での扁桃内推定 AZM 濃度は 40～50 μ g/mL 以下を推移し、骨盤内炎症性疾患におけるスイッチ療法の用法・用量（AZM 注射剤 500mg を 2 時間かけて、QD 1～2 日間点滴静注後、AZM 錠 250mg を QD 5～6 日間経口投与）での子宮内推定 AZM 濃度は 10 μ g/mL 以下を推移した。なお、いずれも血清中推定 AZM 濃度よりも高く推移した。

3) 日本人及び外国人における薬物動態の比較

AZM 注射剤 500mg を点滴静注した際の薬物動態として、国内第 I 相試験（A0661185 試験）及び海外第 I 相試験（066-036、066-217、066-234、95CK33-0674、93CE33-0618A 及び 93CE33-0625A 試験）の成績を用いて、日本人及び外国人における AZM の薬物動態が比較検討された。その結果、AZM 注射剤 500mg 点滴静注後の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) の平均値は、外国人に比べて日本人で高値 (C_{max} は約 1.0～1.6 倍、 AUC_{0-24h} は約 1.0～1.8 倍) を示す傾向が認められたものの、各被験者の値を比較した場合には、被験者ごとで得られた値の範囲に大きな差はない、血清中濃度推移に大きな違いは認められなかったことから、AZM 注射剤 500mg 投与時の AZM の薬物動態は日本人と外国人で同様と判断されたとされている。また、薬物動態パラメータの平均値が外国人に比べて日本人で高値を示した原因について申請者は、日本人と外国人の体重の違い²⁷を挙げている。

4) 母集団薬物動態 (PPK) 解析

日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験（静注：A0661185 試験、経口：A0661152 試験²⁸）、外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（静注：A066-234 試験、95CK33-0674 試験、経口：A0661112 試験²⁹）、日本人市中肺炎患者を対象とした国内第 III 相試験（A0661191 試験）、外国人市中肺炎患者を対象とした海外第 III 相試験の補遺として実施された第 I 相試験（93CE33-0618A 試験及び 93CE33-0625A 試験）における血中濃度データを用いて、AZM の PPK 解析が実施された²⁹。PPK 解析には、血中濃度データとして、日本人健康成人男性 1354 点（42 例）、外国人健康成人 1332 点（40 例）、日本人市中肺炎患者 472 点（102 例）、及び外国人市中肺炎患者 183 点（17 例）が用いられた。最終モデルには、CL、V2（中枢コンパートメントの分布容積）及び Q（コンパートメント間のクリアランス）に影響を及ぼす因子として体重が、CL 及び V3（末梢コンパートメントの分布容積）に影響を及ぼす因子として年齢が組み入れられた。最終モデルから推定された日本人の $AUC_{0-24h, Day1}$ 、 C_{max} 及び $AUC_{0-24h, ss}$ の平均推定値は（各々 7.38 μ g·h/mL、2.31 μ g/mL 及び 15.8 μ g·h/mL）、外国人（各々 5.74 μ g·h/mL、1.75 μ g/mL 及び 10.1 μ g·h/mL）と比較して、各々 1.3 倍、1.3 倍及び 1.6 倍高値を示した。この要因として、最終モデルにおいて体重及び年齢が AZM の薬物動態の個体間変動において重要な因子であることが確認されたこと、

²⁷ 国内第 I 相試験（A0661185 試験）における日本人の平均体重（範囲）は 66.4 (51～88) kg であったのに対し、薬物動態の比較に用いられた海外第 I 相試験（066-036、066-217、066-234、95CK33-0674、93CE33-0618A 及び 93CE33-0625A 試験）における外国人の平均体重（範囲）は各々 74.0 (63～89) kg、69.3 (59～85) kg、76.3 (64～89) kg、74.8 (57～88) kg、86.2 (55～105) kg 及び 73.0 (45～98) kg であった。

²⁸ ジスロマック SR 承認申請時資料

²⁹ 1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを用いて、PPK 解析（NONMEN VII.2）を行った。

解析に用いられた日本人及び外国人の平均体重は各々59.5kg 及び 74.3kg であり、平均年齢は各々 48.9 歳及び 37.4 歳であったこと、また人種は有意な共変量ではなかったことから、本解析対象集団において外国人と比較して日本人の体重が低く、高年齢であったことが考えられたとされている。また、低体重者又は高齢者において曝露量の上昇が予想されたが、体重又は年齢と有害事象との関連は認められていないことから³⁰、低体重又は高年齢により曝露量が上昇した場合においても、安全性の問題はないと考えられたとされている。

5) PK-PD 解析

国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) において原因菌に対する MIC が得られた患者を対象に、PPK 解析から得られた最終モデルを用いて、各患者の血清中 AZM の PK パラメータ (AUC_{0-24} , $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max}) を算出し、細菌学的効果又は臨床効果と PK パラメータ (AUC_{0-24} , $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max})、細菌学的効果又は臨床効果と PK-PD パラメータ ($AUC_{0-\infty}/MIC$, AUC_{0-24}/MIC 及び C_{max}/MIC) との関連性について検討がなされた。その結果、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) では、臨床効果解析対象 (CPP) 集団³¹73 例のうち、原因菌の MIC が特定できた患者数は 28 例であり、このうち菌の消失が認められなかった患者はわずかに 4 例と無効例が少なかったことから、いずれのパラメータにおいても効果との関連性は確認できなかったとされている。

<審査の概略>

(1) AZM の薬物動態に影響を与える要因について

機構は、日本人における AZM 注射剤 500mg 点滴静注後の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) が外国人に比べて高値を示した原因として体重の影響が挙げられていること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 3) 日本人及び外国人における薬物動態の比較」の項、参照）、外国人患者に AZM 注射剤 500mg を反復点滴静注した際の薬物動態は被験者ごとに大きなばらつきが認められていること（「4. (ii) <提出された資料の概略> (3) 患者における検討」の項、参照）を踏まえ、AZM の薬物動態に影響を与える要因について説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

国内第Ⅰ相試験 (A0661185 試験) における日本人の平均体重は、薬物動態の比較に用いた海外第Ⅰ相試験 (066-036, 066-217, 066-234, 95CK33-0674, 93CE33-0618A, 93CE33-0625A 試験) における外国人の平均体重に比べて低値であった。日本人は外国人に比べて AZM 注射剤を点滴静注時の AZM の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) の平均値が高値を示したことから、日本人及び外国人被験者に AZM 注射剤 500mg を点滴静注した時の C_{max} ³² 及び AUC_{0-24h} と体重との関係について検討を行った。その結果、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} はいずれも体重との相関が認められ、日本人及び外国人のいずれにおいても、 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は体重の増加に伴い低下する傾向がみられた。

³⁰ A0661191 試験及び 93-CE33-0618 試験において認められた有害事象を年齢別に解析した結果、有害事象の種類、重症度及び発現頻度が 65 歳以上の高齢者に偏って認められることはなく、65 歳以上の高齢者への AZM 投与による安全性上の懸念は認められなかったとされている（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<審査の概略> (2) 4) 高齢者に対する安全性について」の項、参照）。また体重別に解析した結果、45.0kg 以下の被験者において懸念される安全性上の問題は認められなかったとされている。

³¹ 治験薬投与が行われ、選択基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく、かつ治験実施計画書に定められた観察時期に規定された評価が行われている被験者集団として定義された。

³² C_{max} は投与速度に比例することから、AZM 注射剤 500mg を 2 時間かけて点滴静注したときの投与速度 (250mg/h) に調整した値を用いた。

また、海外第Ⅰ相試験（93CE33-0625A 試験）では、市中肺炎患者 11 例に AZM 注射剤 500mg を 1 時間かけて 2～5 日間点滴静注した際の薬物動態データが得られており、 C_{max} 、 C_{24h} 、 AUC_{0-24h} に及ぼす年齢の影響について検討を行った。その結果、 C_{max} 及び C_{24h} についてはいずれも年齢との相関が認められなかつたものの、 AUC_{0-24h} は年齢とよく相関することが明らかとなった。以上の検討から、体重や年齢などが薬物動態に影響を与えることは示唆される。

機構は、以下のとおり考える。

国内外第Ⅰ相試験の結果から、体重や年齢等の背景因子が AZM 注射剤投与時の AZM の薬物動態に影響を与える可能性が示唆されたこと、また、日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）の結果を含めて行われた PPK 解析の結果（「4. (ii) <提出された資料の概略> (4) 4) 母集団薬物動態 (PPK) 解析」の項、参照）から、体重及び年齢が AZM の薬物動態の個体間変動において重要な因子であることが確認されたことを踏まえると、体重及び年齢は AZM 注射剤投与時の AZM の薬物動態に影響を与える主な因子であると考えられる。

以上より、日本人における AZM の薬物動態パラメータ (C_{max} 及び AUC) の平均値は外国人と比べて高値を示したもの、その理由として日本人及び外国人における体重差が影響していることが考えられること、また、外国人の血清中濃度は被験者間のばらつきが大きく日本人の値はほぼ外国人の範囲内にあること、血清中濃度推移に大きな差は認められなかったことから、AZM 注射剤 500mg 投与時の薬物動態が日本人と外国人で同様であったとする申請者の考えを了承した。

（iii）有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、評価資料として、日本人健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験、日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験及び外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験が各 1 試験提出された。また、参考資料として、海外第Ⅰ相試験 9 試験、第Ⅲ相試験 7 試験が提出された。臨床試験概要を下表に示す。

臨床試験一覧

試験実施地域	試験番号	対象	投与症例数	用法・用量 ^{a)}
評価資料				
国内	A0661185	日本人健康成人男性	30	A 群：AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) ^{a)} を 3 時間かけて QD 点滴静注 B 群：AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 2 時間かけて QD 点滴静注 C 群：AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) を 1 時間かけて QD 点滴静注 各々単回及び 5 日間反復投与
国内	A0661191	日本人市中肺炎患者	102	AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 2 時間以上かけて QD、2~5 日間点滴静注→AZM 錠 500mg QD 経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間：7~10 日間
海外	93-CE33-0618	外国人市中肺炎患者	AZM 群： 202 CXM 群： 201	AZM 群：AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 3 時間以上かけて QD、2~5 日間点滴静注→AZM 錠 500mg QD 経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間：7~10 日間 CXM 群：CXM 750mg TID、2~7 日間点滴静注→CXM-AX 500mg BID 経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間：7~10 日間 ^{b)}
参考資料				
海外	066-036	外国人健康成人男性	12	AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 1 時間かけて単回点滴静注、及び AZM カプセル 500mg を単回経口投与
海外	066-044	外国人健康成人男性	23	AZM 注射剤 1000mg、2000mg、4000mg (各々 1mg/mL) 又はプラセボを 2 時間かけて単回点滴静注
海外	066-052	外国人健康成人男性	24	AZM 注射剤 1000mg (1、2、4 及び 5mg/mL) 又はプラセボを 1 時間かけて単回点滴静注
海外	066-058	外国人健康成人男性	31	AZM 注射剤 2000mg (1、2.5、5 及び 4mg/mL) 又はプラセボを 1 時間かけて QD、10 日間点滴静注
海外	066-217	外国人健康成人男性	17	AZM 注射剤 500mg (0.5~10mg/mL) 又はプラセボを 1 時間かけて QD、3 日間点滴静注
海外	066-234	外国人健康成人男性	17	AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) 又はプラセボを 1 時間かけて QD、5 日間点滴静注
海外	95CK33-0674	外国人健康成人男性	23	AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) 又はプラセボを 3 時間かけて QD、5 日間点滴静注
海外	066-225	外国人健康成人男性	AZM 群:20 EM 群:4	AZM 群：AZM 注射剤 500mg (0.5mg/mL) を 2 時間かけて QD 又は AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 1 時間かけて QD EM 群：EM 500mg を 1 時間かけて TID 各々 3 日間点滴静注
海外	066-226	外国人健康成人男性	9	AZM 注射剤 500mg (0.5 又は 1mg/mL) を 2 時間かけて QD、2 日間点滴静注
海外	066-349	外国人市中肺炎患者	AZM 群:98 対照群:98	AZM 群：AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 3 時間以上かけて QD、2~5 日間点滴静注→AZM カプセル 500mg QD を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間：7~10 日間 対照群：PCG 600mg QID を 2~7 日間点滴静注又は PCG300~600mg BID を 2~7 日間筋肉内投与→AMPC 500mg TID を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間：7~10 日間 ^{c)d)}
海外	066-350	外国人市中肺炎患者	AZM 群:92	AZM 群：AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上かけて 2~5 日間点滴静注→AZM カプセル 500mg QD を 5 日間経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間：7~10 日間

試験実施地域	試験番号	対象	投与症例数	用法・用量 ^{a)}
			CXM 群:97	CXM 群 : CXM 750mg TID を 2~7 日間点滴静注 CXM 500mg BID を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間 : 7~10 日間 ^{c)}
海外	066-138	外国人市中肺炎患者	AZM 群:61 対照群: 59	AZM 群 : AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上かけて 2~5 日間点滴静注→AZM カプセル 500mg QD を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間 : 7~10 日間 対照群 : ペニシリン 600mg QID を 2~7 日間点滴静注又はプロカイン PCG 300000~600000 ユニット BID を 5~7 日間筋肉内投与→ペニシリソル V (V-Cillin K) 500mg QID を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間 : 7~10 日間 ^{c)}
海外	93-CE33-0619	外国人市中肺炎患者	AZM 群:82 対照群: 84	AZM 群 : AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) QD を 1 時間以上かけて 2~5 日間点滴静注→AZM カプセル 500mg QD を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間 : 7~10 日間 対照群 : CXM 750mg TID を 2~7 日間点滴静注→CXM-AX 500mg BID を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間 : 7~10 日間 又は、EM 500~1000mg QID を最長 21 日間点滴静注又は経口投与
海外	93-CE33-0625	外国人市中肺炎患者	212	AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) QD を 1 時間以上かけて又は AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上かけて 2~5 日間点滴静注→AZM カプセル 500mg QD を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間 : 7~10 日間
海外	066-359	外国人重度下気道感染症患者	99	AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上かけて 2~5 日間点滴静注→AZM カプセル 500mg QD 経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間 : 7~10 日間
海外	94-CE33-0649	外国人レジオネラ肺炎患者	25	AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) QD を 1 時間以上かけて 2~7 日間点滴静注→AZM カプセル 500mg QD を 3 日間経口投与又は 1 日目に 500mg、2~5 日目に 250mg QD を経口投与 注射剤と経口剤の合計投与期間 : 5~12 日間

CXM : セフロキシム、CXM-AX : セフロキシムアキセチル、EM : エリスロマイシン、PCG : ペニシリン G、AMPC : アモキシシリソル

TID : 1 日 3 回投与、QID : 1 日 4 回投与

a) () 内は注射液濃度を示す。

b) 非定型肺炎が疑われた被験者には EM 500mg QID を経口投与又は 500~1000mg QID を点滴静注し、最長 21 日間併用可能とした。

c) 非定型肺炎が疑われた被験者には EM 500mg (経口投与又は点滴静注) QID、最長 14 日間併用可能とした。

d) スウェーデンでは PCG 3g TID を 2~7 日間点滴静注→ペニシリソル 1g TID を経口投与とした (計 7~10 日間)。

(1) 臨床薬理試験

1) 日本人健康成人男性を対象とした国内第 I 相試験 【5.3.3.1.1 : A0661185 試験<20■年■月～20■年■月>】

日本人健康成人男性 [目標症例数 30 例 (各群 10 例)] を対象に、AZM 注射剤の忍容性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、A 群では AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 3 時間かけて点滴静注、B 群では AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 2 時間かけて点滴静注、C 群では AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) を 1 時間かけて点滴静注することとされ、各々単回及び QD、5 日間反復投与とされた。

本試験に組み入れられた 30 例全例 (各群 10 例) が安全性解析対象集団とされた。

治験薬との因果関係を問わない有害事象（以下、有害事象）は、AZM 注射剤単回投与時では、A 群で 3 例 4 件³³（下痢、鼻咽頭炎、白血球数減少、頭痛が各 1 件）、B 群で 2 例 5 件（下痢 2 件、注射部位血管外漏出、倦怠感、頭痛が各 1 件）及び C 群で 5 例 12 件（注射部位疼痛 4 件、下痢、恶心、注射部位紅斑が各 2 件、注射部位血管外漏出、頭痛が各 1 件）に認められ、AZM 注射剤反復投与時では、A 群³⁴では 5 例 8 件〔下痢、注射部位紅斑が各 2 件、胸痛、ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）増加、血中尿酸增加、頭痛が各 1 件〕、B 群では 10 例 16 件（注射部位血管外漏出 5 件、下痢、白血球数減少が各 4 件、注射部位腫脹、好酸球数増加、頭痛が各 1 件）、C 群では 6 例 16 件（下痢、注射部位疼痛が各 3 件、注射部位血管外漏出、血中ビリルビン増加が各 2 件、注射部位紅斑、注射部位腫脹、ALT 増加、血中尿酸增加、血管迷走神経性失神、紅斑が各 1 件）に認められた。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象（以下、副作用）は、AZM 注射剤単回投与時では、A 群で 1 例 1 件（下痢 1 件）、B 群で 2 例 4 件（下痢 2 件、倦怠感、頭痛が各 1 件）及び C 群で 5 例 11 件（注射部位疼痛 4 件、下痢、恶心、注射部位紅斑が各 2 件、頭痛 1 件）に認められ、AZM 注射剤反復投与時では、A 群³⁵では 4 例 7 件（下痢、注射部位紅斑が各 2 件、胸痛、ALT 增加、頭痛が各 1 件）、B 群では 7 例 8 件（白血球数減少 4 件、下痢 3 件、頭痛 1 件）、C 群では 4 例 8 件（下痢、注射部位疼痛が各 3 件、注射部位紅斑、ALT 増加が各 1 件）に認められた。

投与中止に至った有害事象は、A 群において 1 例 1 件（鼻咽頭炎）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例、重篤な有害事象は認められなかった。

2) 外国人健康成人男性を対象とした海外 BA 試験【5.3.3.1.2 (参考資料) : 066-036 試験<19■年■月～19■年■月>】

外国人健康成人男性〔目標症例数 12 例（各群 6 例）〕を対象に、AZM カプセル 500mg 経口投与時の AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) 点滴静注時に対する絶対的 BA を検討することを目的とした非盲検無作為化クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、AZM カプセル 500mg を単回経口投与、及び AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 1 時間かけて単回点滴静注するとされた。

本試験に組み入れられた 12 例全例（各群 6 例）が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、AZM 注射剤投与時で 5 例 8 件（恶心 3 件、腹痛 2 件、浮動性めまい、呼吸困難、胸痛が各 1 件）、AZM カプセル投与時で 1 例 1 件（腹痛）に認められ、全て副作用に該当すると判断された。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相単回投与試験①【5.3.3.1.3 (参考資料) : 066-044 試験<19■年■月～19■年■月>】

外国人健康成人男性〔目標症例数 24 例（各グループ 8 例<AZM 投与群 6 例、プラセボ群 2 例>）〕を対象に、AZM 注射剤を点滴静注時の最大耐用量及び投与量が消化管に及ぼす影響を検

³³ 同一被験者に同一有害事象又は副作用が複数回発現した場合、「1 件」として集計された。以下の試験も同様。

³⁴ 投与中止例 1 例を除いた 9 例が評価対象とされている。

討することを目的とした二重盲検プラセボ対照無作為化並行群間試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 1000、2000 及び 4000mg（各々 1mg/mL）並びにプラセボを、2 時間かけて単回点滴静注するとされた。

本試験に組み入れられた 23 例全例（1000mg 群 6 例、2000mg 群 6 例、3000mg 群 1 例³⁵、4000mg 群 5 例、プラセボ群 5 例）が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、1000mg 群で 1 例 1 件（注射部位疼痛/浸潤）、2000mg 群で 4 例 6 件（恶心、嘔吐、耳鳴が各 2 件）、3000mg 群で 1 例 1 件（低体温）、4000mg 群で 5 例 12 件（耳鳴 3 件、恶心、嘔吐、耳の障害が各 2 件、胸痛、振戦、鼻炎が各 1 件）、プラセボ群で 2 例 4 件（注射部位疼痛/浸潤 2 件、腹痛、恶心が各 1 件）に認められた。副作用は、2000mg 群で 4 例 6 件（恶心、嘔吐、耳鳴が各 2 件）、4000mg 群で 5 例 12 件（耳鳴 3 件、恶心、嘔吐、耳の障害が各 2 件、胸痛、振戦、鼻炎が各 1 件）、プラセボ群で 1 例 2 件（腹痛、恶心が各 1 件）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相単回投与試験②【5.3.3.1.4（参考資料）：066-052 試験<19■年■月～19■年■月>】

外国人健康成人男性〔目標症例数 24 例（各グループ 8 例<AZM 投与群 6 例、プラセボ群 2 例>）〕を対象に、AZM 注射剤の注射液濃度の最大耐用量を検討することを目的とした二重盲検プラセボ対照無作為化クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 1000mg（1、2、4 及び 5mg/mL）又はプラセボを 1 時間かけて単回点滴静注するとされた。

本試験に組み入れられた 24 例全例（各グループ 8 例）が、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、1mg/mL 群で 5 例 12 件（腹痛 3 件、恶心、嘔吐、注射部位反応が各 2 件、おくび、鼓腸、注射部位疼痛が各 1 件）、2mg/mL 群で 5 例 10 件（恶心、注射部位疼痛が各 2 件、失神、多汗、腹痛、おくび、しぶり、注射部位反応が各 1 件）、4mg/mL 群で 4 例 11 件（関節痛 4 件、注射部位反応 3 件、体位性低血圧、感覺鈍麻、腹痛、注射部位炎症が各 1 件）、5mg/mL 群で 9 例 26 件（注射部位疼痛 4 件、体位性低血圧、恶心、注射部位反応が各 3 件、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、疼痛が各 2 件、関節痛、多汗、腹痛、おくび、しゃっくりが各 1 件）、プラセボ群で 2 例 3 件（注射部位反応 2 件、注射部位疼痛 1 件）に認められた。副作用は、1mg/mL 群で 5 例 12 件（腹痛 3 件、恶心、嘔吐、注射部位反応が各 2 件、おくび、鼓腸、注射部位疼痛が各 1 件）、2mg/mL 群で 3 例 6 件（失神、多汗、腹痛、恶心、しぶり、注射部位疼痛が各 1 件）、4mg/mL 群で 4 例 8 件（注射部位反応 3 件、関節痛 2 件、体位性低血圧、感覺鈍麻、腹痛が各 1 件）、5mg/mL 群で 8 例 25 件（体位性低血圧、恶心、注射部位疼痛、注射部位反応が各 3 件、発疹、紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、疼痛が各 2 件、関節痛、多汗、腹痛、おくび、しゃっくりが各 1 件）、プラセボ群で 1 例 1 件（注射部位反応）に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

³⁵ AZM 注射剤 4000mg 群に割り付けられた 1 例が、誤って AZM 注射剤 3000mg を投与された。

5) 外国人健康成人男性を対象とした海外第Ⅰ相反復投与試験①【5.3.3.1.5 (参考資料) : 066-058
試験<19■年■月～19■年■月>】

外国人健康成人男性 [目標症例数 32 例 (各グループ 8 例<AZM 投与群 6 例、プラセボ群 2 例>)] を対象に、AZM 注射剤 2000mg を反復点滴静注した際の各注射液濃度における注射部位反応を検討することを目的とした二重盲検プラセボ対照無作為化並行群間試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 2000mg (1、2.5、5 及び 10mg/mL) 又はプラセボを 1 時間かけて、QD 点滴静注するとされ、投与期間は 10 日間とされた。

本試験に組み入れられた 31 例全例 [2000mg (1mg/mL) 群 6 例、2000mg (2.5mg/mL) 群 6 例、2000mg (5mg/mL) 群 6 例、2000mg (4mg/mL)³⁶ 群 5 例、プラセボ群 8 例] が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、2000mg (1mg/mL) 群で 5 例 15 件 (腹痛、恶心、注射部位炎症、耳鳴が各 2 件、そう痒症、嘔吐、鼓腸、下痢、注射部位疼痛、聴力低下、静脈炎が各 1 件)、2000mg (2.5mg/mL) 群で 6 例 29 件 (注射部位疼痛 5 件、耳鳴 4 件、注射部位反応、疼痛が各 3 件、関節痛、恶心、下痢、聴力低下が各 2 件、発疹、斑状丘疹状皮疹、筋肉痛、浮動性めまい、腹痛、消化不良が各 1 例)、2000mg (5mg/mL) 群で 6 例 34 件 (注射部位反応、疼痛が各 5 件、恶心 4 件、下痢、注射部位疼痛が各 3 件、発疹、関節痛、嘔吐、腹痛、耳鳴が各 2 件、そう痒症、皮膚障害、頭痛、聴力低下が各 1 件)、2000mg (4mg/mL) 群で 5 例 20 件 (耳鳴 4 件、聴力低下、疼痛が各 3 件、錯覚、注射部位疼痛が各 2 件、関節痛、筋肉痛、感覺鈍麻、呼吸障害、注射部位反応、胸痛が各 1 件)、プラセボ群で 3 例 4 件 (浮動性めまい、注射部位炎症、注射部位反応、注射部位疼痛が各 1 件) に認められた。副作用は、2000mg (1mg/mL) 群で 4 例 11 件 (腹痛、恶心、耳鳴が各 2 件、嘔吐、鼓腸、下痢、聴力低下、静脈炎が各 1 件)、2000mg (2.5mg/mL) 群で 6 例 26 件 (注射部位疼痛 5 件、耳鳴 4 件、注射部位反応、疼痛が各 3 件、下痢、聴力低下が各 2 件、発疹、斑状丘疹状皮疹、関節痛、浮動性めまい、腹痛、消化不良、恶心が各 1 件)、2000mg (5mg/mL) 群で 6 例 33 件 (注射部位反応、疼痛が各 5 件、恶心 4 件、下痢、注射部位疼痛が各 3 件、発疹、関節痛、嘔吐、腹痛、耳鳴が各 2 件、そう痒症、頭痛、聴力低下が各 1 件)、2000mg (4mg/mL) 群で 5 例 20 件 (耳鳴 4 件、聴力低下、疼痛が各 3 件、錯覚、注射部位疼痛が各 2 件、関節痛、筋肉痛、感覺鈍麻、呼吸障害、注射部位反応、胸痛が各 1 件) に認められた。投与中止に至った有害事象は 2000mg (5mg/mL) 群で 6 例 6 件 (注射部位疼痛、疼痛が各 3 件)、2000mg (4mg/mL) 群で 4 例 6 件 (聴力低下、疼痛が各 2 件、筋肉痛、注射部位疼痛が各 1 件) であり、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

6) 外国人健康成人男性を対象とした海外第Ⅰ相反復投与試験②【5.3.3.1.6 (参考資料) : 066-217
試験<19■年■月～19■年■月>】

外国人健康成人男性 [目標症例数 18 例 (AZM 群 12 例、プラセボ群 6 例)] を対象に、AZM 注射剤 500mg QD を 3 日間点滴静注した際の安全性及び忍容性を検討することを目的とした単盲

³⁶ AZM 注射剤 2000mg(5mg/mL)群において認められた注射部位に関する有害事象のため、注射液濃度を 10mg/mL ではなく、4mg/mL に変更して投与された。

検プラセボ対照並行群間試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (10mg/mL³⁷) 又はプラセボを 1 時間かけて、QD 3 日間点滴静注するとされた。

本試験に組み入れられた 17 例全例 (AZM 群 12 例、プラセボ群 5 例) が安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、AZM 群で 12 例 46 件 (注射部位疼痛 10 件、注射部位反応 8 件、腹痛 5 件、頭痛、歯肉炎が各 3 件、下痢、恶心、疼痛が各 2 件、浮動性めまい、多汗、鼻炎、発疹、蕁麻疹、傾眠、嘔吐、鼓腸、直腸炎、結膜炎、耳鳴が各 1 件) 、プラセボ群で 4 例 8 件 (頭痛、注射部位疼痛が各 2 件、注射部位反応、歯肉炎、結膜炎、疲労が各 1 件) に認められ、全て副作用と判断された。重篤な有害事象は、AZM 群で 2 例 3 件 (下痢 2 件、メレナ 1 件) に認められ、投与中止に至った有害事象は AZM 群で 7 例 11 件 (注射部位疼痛 6 件、注射部位反応 3 件、恶心、多汗が各 1 件) に認められた。死亡例は認められなかった。

7) 外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相反復投与試験③【5.3.3.1.7 (参考資料) : 066-234

試験<19 █ 年 █ 月～19 █ 年 █ 月>】

外国人健康成人男性 [目標症例数 16 例 (AZM 群 12 例、プラセボ群 4 例)] を対象に、AZM 注射剤の安全性及び忍容性を検討することを目的とした単盲検プラセボ対照無作為化並行群間試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) 又はプラセボを 1 時間かけて、QD 点滴静注するとされ、投与期間は 5 日間とされた。

本試験に組み入れられた 17 例全例 (AZM 群 13 例、プラセボ群 4 例) が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、AZM 群 3 例 5 件 (食欲亢進、恶心が各 2 件、呼吸困難 1 件) に認められ、副作用は、AZM 群 2 例 4 件 (食欲亢進、恶心が各 2 件) に認められた。投与中止に至った有害事象は AZM 群で 1 例 1 件 (呼吸困難) に認められ、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

8) 外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相反復投与試験④【5.3.3.1.8 (参考資料) :

95CK33-0674 試験<19 █ 年 █ 月～19 █ 年 █ 月>】

外国人健康成人男性 [目標症例数 24 例 (AZM 群: 16 例、プラセボ群: 8 例)] を対象に、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 3 時間かけて、QD 5 日間点滴静注した際の薬物動態及び忍容性を検討することを目的とした非盲検無作為化試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) 又はプラセボを 3 時間かけて、QD 5 日間点滴静注するとされた。

本試験に組み入れられた 23 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、AZM 群で 9 例 19 件 (注射部位反応 4 件、注射部位疼痛、蒼白、浮動性めまい、発汗が各 2 件、事故による外傷、注射部位炎症、無力症、斑状出血、副鼻腔炎、発疹、味覚倒錯

³⁷ AZM 注射剤 500mg (10mg/mL) 群において、最初の 7 例において注射部位疼痛が発現したため、2 回目の点滴後に試験を中止した。そのため、残り 5 例のうち 3 例は、投与開始 1 日目に 2.5mg/mL、2 日目及び 3 日目に 1.67mg/mL の注射液濃度で投与され、残り 2 例は、投与開始 1～3 日目に 0.5mg/mL の注射液濃度で投与された。

が各 1 件)、プラセボ群で 2 例 4 件 (注射部位疼痛、注射部位反応、唾液分泌亢進、鼻出血が各 1 件) に認められた。副作用は、AZM 群で 2 例 2 件 (注射部位反応、味覚倒錯が各 1 件) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

9) 外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相反復投与試験⑤【5.3.3.1.9 (参考資料) : 066-225 試験<19■年 ■月～19■年 ■月>】

外国人健康成人男性 [目標症例数 24 例 (AZM 注射剤 500mg (0.5mg/mL) 群 12 例、EM 群 12 例)] を対象に、AZM 注射剤及び EM の安全性及び忍容性を検討することを目的とした単盲検被験者内プラセボ対照無作為化並行群間試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (0.5mg/mL) を 2 時間かけて、又は AZM 注射剤 500mg (1mg/mL)³⁸ を 1 時間かけて、QD 点滴静注、あるいは、EM (エリスロマイシンラクトビオニ酸塩として) 500mg (1mg/mL) を 1 時間かけて TID 点滴静注するとされ、投与期間は 3 日間とされた。

本試験に組み入れられた 24 例全例 [0.5mg/mL 群 12 例、1mg/mL 群 8 例、EM 群 4 例] が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、0.5mg/mL 群で 5 例 8 件 (消化不良 4 件、頭痛 2 件、便秘、腹痛が各 1 件)、1mg/mL 群で 2 例 2 件 (浮動性めまい、恶心が各 1 件)、EM 群で 4 例 19 件 (腹痛、消化不良、恶心、胸痛が各 3 件、口内乾燥、眼球乾燥が各 2 件、頭痛、結膜炎、倦怠感が各 1 件) に認められ、全て副作用と判断された。投与中止に至った有害事象は、EM 群で 3 例 11 件 (口内乾燥、眼球乾燥、腹痛、消化不良が各 2 件、恶心、頭痛、胸痛が各 1 件) に認められ、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

10) 海外第 I 相反復投与試験⑥【5.3.3.1.10 (参考資料) : 066-226 試験<19■年 ■月～19■年 ■月>】

外国人健康成人男性 [目標症例数 9 例 (AZM 注射剤 500mg (0.5mg/mL) 群 5 例、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) 群 4 例)] を対象に、AZM 注射剤の安全性及び忍容性を検討することを目的とした単盲検被験者内プラセボ対照無作為化並行群間試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (0.5 及び 1mg/mL) を 2 時間かけて、QD 点滴静注するとされ、投与期間は 2 日間とされた。また、全ての被験者に対して AZM 注射剤を投与していない腕にプラセボを点滴静注した。

本試験に組み入れられた 9 例全例 [0.5mg/mL 群 5 例、1mg/mL 群 4 例] が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、0.5mg/mL 群で 2 例 2 件 (鼓腸 2 件)、1mg/mL 群で 3 例 3 件 (注射部位反応、鼓腸、失神が各 1 件) 認められ、副作用は、500mg (0.5mg/mL) 群で 2 例 2 件 (鼓腸 2 件)、1mg/mL 群で 2 例 2 件 (注射部位反応、鼓腸が各 1 件) に認められた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

³⁸ エリスロマイシン群において、最初の 4 例に副作用が多く認められたため、残り 8 例は、治験実施計画書改訂により AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を投与することとされた。

以上より申請者は、国内第Ⅰ相試験（A0661185 試験）において外国承認用法・用量を日本人に投与したときの薬物動態及び安全性を確認し、その結果から、国内外で AZM の薬物動態に差がないこと、原因菌の種類及び感受性に国内外で大きな差はないこと、AZM の有効性は PK-PD から予測可能であること、国内外の診断・治療ガイドラインに大きな違いがないことなどから、国内における AZM の用法・用量を外国承認用法・用量と同様に設定することは妥当であると考えたと説明した。

(2) 第Ⅲ相試験

1) 日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験【5.3.5.2.1 : A0661191 試験<2009 年 2 月～2010 年 3 月>】

日本人市中肺炎患者³⁹（目標症例数 100 例）を対象に AZM 注射剤から AZM 錠への切り替え療法の臨床効果及び安全性を検証する目的とした非盲検非対照試験が国内 35 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 2 時間以上かけて 2～5 日間点滴静注した後に AZM 錠 500mg QD 経口投与へ切り替えることとされ、注射剤と経口剤の投与期間が合計で 7～10 日間とされた。

本試験に組み入れられた 102 例全例が治験薬を投与され Full Analysis Set (以下、FAS) に採用され、安全性解析対象集団とされた。そのうち 29 例（選択基準違反 16 例、基礎疾患による臨床効果判定不能、前抗菌薬の影響で臨床評価判定が不適切及び併用薬違反各 3 例、免疫状態の影響で臨床評価判定が不適切、投与期間不足、症例の重症度が軽微及び原因菌が AZM に対して感受性を持たないと考えられた症例各 1 例）を除いた 73 例が Clinical Per Protocol (以下、CPP) とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるデータレビュー委員会判定による投与開始 15 日目、投与終了（中止）、投与開始 29 日目の臨床効果（有効率）⁴⁰は、下表のとおりであった。

投与開始 15 日目、投与終了（中止）、投与開始 29 日目の臨床効果（有効率）

	投与終了（中止）時	投与開始 15 日目	投与開始 29 日目
評価例数	73	71	71
有効	63 (86.3)	60 (84.5)	58 (81.7)
無効	10 (13.7)	11 (15.5)	12 (16.9)
判定不能	0	0	1 (1.4)
有効率 [95%信頼区間]	86.3 [76.2～93.2]	84.5 [74.0～92.0]	82.9 [72.0～90.8]
例数 (%)			

安全性について、有害事象は 53.9% (55/102 例) に認められ、副作用は 33.3% (34/102 例) に認められた。2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

³⁹ 16 歳以上（原則 80 歳未満）の注射剤治療を必要とする市中肺炎と診断された患者で、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価案（案）」（1997 年 6 月）の肺炎の患者重篤度判定にて「中等度」又は「重度（ただし、基礎疾患・合併症重症度が「無・軽症」で肺炎の感染症重症度が「重症」の患者のみ対象）」と診断された患者を対象とした。

⁴⁰ 有効率=有効被験者数／解析対象被験者数（判定不能は分母から除く）

（社）日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」の臨床効果判定」を参考に、投与終了/中止時、投与開始 15 及び 29 日目の臨床効果を「有効」、「無効」、又は「判定不能」に分類し、評価された。市中肺炎の判定基準（PPS）は、体温：<37°C に低下、胸部 X 線点数：前値の 70%以下に低下、白血球数：<9000/mm³ に低下、CRP：前値の 30%以下に低下のうち、3 項目以上を満たす場合、又は 3 項目を満たし残りの 1 項目も増悪を認めない場合を「有効」、有効の判定基準を満たない場合を「無効」、各項目の判定が不可能な場合を「判定不能」とされた。

2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

基本語 ^{a)}	有害事象 ^{b)} (n=102)	副作用 ^{b)} (n=102)
腹部不快感	2 (2.0)	2 (2.0)
腹痛	2 (2.0)	2 (2.0)
便秘	8 (7.8)	1 (1.0)
下痢	15 (14.7)	15 (14.7)
悪心	2 (2.0)	2 (2.0)
注射部位紅斑	3 (2.9)	1 (1.0)
注射部位疼痛	6 (5.9)	6 (5.9)
肺炎	3 (2.9)	0
ALT (GPT) 増加	2 (2.0)	2 (2.0)
背部痛	3 (2.9)	0
筋肉痛	2 (2.0)	0
頭痛	8 (7.8)	2 (2.0)
不眠症	6 (5.9)	0
喘息	2 (2.0)	0
咯血	3 (2.9)	0
接触性皮膚炎	2 (2.0)	0
湿疹	2 (2.0)	0

a) MedDRA/J Ver.12.1

b) 全期間に被験者に発現した事象

死亡例は認められなかった。その他の重篤な有害事象は 9 例 10 件（肺炎 3 件、うつ血性心不全、肺の悪性新生物、気胸、気管支肺アスペルギルス症、プロトロンビン時間延長、扁桃周囲膿瘍、器質化肺炎各 1 件、重複あり）に認められ、このうちプロトロンビン時間延長（軽度）は、治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は回復であった。治験又は投与中止に至った有害事象は 7 例 7 件（肺炎 3 件、肺の悪性新生物、下痢、腹痛、器質化肺炎各 1 件）に認められ、このうち下痢及び腹痛が治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は回復であった。治験又は投与中止に至った有害事象のうち、治験中止に至った有害事象は 6 例（肺炎 3 例、肺の悪性新生物、下痢、器質化肺炎各 1 例）で、このうち下痢は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は回復であった。

2) 外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験【5.3.5.1.1 : 93-CE33-0618 試験<1993 年 11 月～1995 年 5 月>】

外国人市中肺炎患者〔目標症例数 300 例（AZM 群 150 例、CXM 群 150 例）〕を対象に、AZM の有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同並行群間無作為化非盲検実薬対照比較試験が米国 37 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 群では AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上かけて 2～5 日間点滴静注した後、AZM カプセル 500mg QD を経口投与し、合計投与期間を 7～10 日間とされた。 CXM 群では、CXM 注射剤 750mg TID を 2～7 日間点滴静注した後、CXM 錠 500mg BID を経口投与し、合計投与期間を 7～10 日間とされ、マイコプラズマ、レジオネラ又はクラミジアによる肺炎が疑われた被験者には治験責任医師の判断により EM 錠 500mg QID の経口投与又は重症の被験者には EM 注射剤 500mg～1000mg QID の点滴静注を追加投与することを可能とされた。

本試験に組み入れられた 403 例（AZM 群 202 例、CXM 群 201 例）全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされ、そのうち早期投与中止例 37 例等を除いた 291 例（AZM 群 150 例、CXM 群 141 例）が Clinically evaluable 集団⁴¹とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である臨床効果⁴²（投与終了 10～14 日目及び 4～6 週目の臨床所見ならびに症状から評価）の有効率（治癒＋改善の割合）は、下表のとおりであった。

臨床効果（clinically evaluable 集団）

	投与終了 10～14 日目		投与終了 4～6 週目	
	AZM 群	CXM 群 ^{a)}	AZM 群	CXM 群 ^{a)}
評価例数	137	131	130	122
治癒	61 (44.5)	55 (42.0)	98 (75.4)	87 (71.3)
改善	45 (32.8)	42 (32.1)	-	-
有効（治癒＋改善）	106 (77.4)	97 (74.0)	-	-
無効	31 (22.6)	34 (26.0)	32 (24.6)	35 (28.7)
χ^2 統計量（p 値）	0.359 (0.549)		0.533 (0.465)	
治癒率の差の 95% 信頼区間	-		-6.85～14.99	

例数（%）、- : 算出せず

a) CXM の点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者には EM の併用も可能とした。

安全性について、有害事象は AZM 群 81.7% (165/202 例)、CXM 群 86.6% (174/201 例) に認められ、副作用は AZM 群 19.3% (39/202 例)、CXM 群 24.4% (49/201 例) に認められた。いずれかの投与群で 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

COSTART ／基本語	有害事象 ^{a)}			副作用 ^{a)}		
	AZM (n=202)	CXM (n=105)	CXM+EM (n=96)	AZM (n=202)	CXM (n=105)	CXM+EM (n=96)
腹痛	10 (5.0)	5 (4.8)	6 (6.3)	2 (1.0)	0	2 (2.1)
注射部位感染/炎症	18 (8.9)	10 (9.5)	17 (17.7)	7 (3.5)	2 (1.9)	12 (12.5)
注射部位疼痛	16 (7.9)	2 (1.9)	14 (14.6)	11 (5.4)	1 (1.0)	11 (11.5)
注射部位合併症	11 (5.4)	7 (6.7)	2 (2.1)	3 (1.5)	2 (1.9)	1 (1.0)
背部痛	10 (5.0)	4 (3.8)	8 (8.3)	0	0	0
胸痛	12 (5.9)	7 (6.7)	12 (12.5)	0	0	0
頭痛	35 (17.3)	14 (13.3)	16 (16.7)	1 (0.5)	0	0
疼痛	11 (5.4)	7 (6.7)	4 (4.2)	0	0	1 (1.0)
心不全	4 (2.0)	3 (2.9)	5 (5.2)	0	0	0
便秘	29 (14.4)	14 (13.3)	16 (16.7)	0	0	0
下痢	20 (9.9)	8 (7.6)	20 (20.8)	11 (5.4)	4 (3.8)	12 (12.5)
消化不良	12 (5.9)	4 (3.8)	9 (9.4)	1 (0.5)	0	1 (1.0)
恶心	20 (9.9)	7 (6.7)	25 (26.0)	4 (2.0)	1 (1.0)	15 (15.6)
嘔吐	13 (6.4)	3 (2.9)	15 (15.6)	0	0	4 (4.2)

⁴¹ 以下の基準を満たす被験者とした。1) 治験計画基準に規定された基準により市中肺炎と診断され 2) 組み入れ前 24 時間以内又は治験期間中に治験薬以外の全身性抗菌薬を投与されず（ただし治験責任医師により臨床的に無効と判断された被験者は、他の感染症ために治験薬以外の抗菌薬を投与されていても clinically evaluable 集団に含めた）3) 投与終了 10～14 日目又は 4～6 週目に臨床的な評価が実施され、4) 治験薬を 5 日間以上投与され AZM 又は CXM 投与期間が 12 日間、CXM と EM の併用投与期間が 22 日間を超えない被験者。ただし、無効例については投与群に関わらず 3 日間投与されていれば含めることとした。

⁴² 臨床効果は以下に示す定義にて治験責任医師が判定することとされ、投与終了 10～14 日目には、「治癒」、「改善」及び「無効」を、投与終了 4～6 週目には「治癒」及び「無効」を判定することとされた。「治癒」は肺炎の症状および徵候が完全に消失し、すべての胸部 X 線所見の消失又は改善が認められた場合。「改善」は肺炎の症状および徵候の完全な消失は認められないが、すべての胸部 X 線所見の消失又は改善がみとめられた場合。

COSTART ／基本語	有害事象 ^{a)}			副作用 ^{a)}		
	AZM (n=202)	CXM (n=105)	CXM+EM (n=96)	AZM (n=202)	CXM (n=105)	CXM+EM (n=96)
末梢性浮腫	2 (1.0)	3 (2.9)	5 (5.2)	0	0	0
不安	15 (7.4)	5 (4.8)	6 (6.3)	0	0	0
不眠症	27 (13.4)	18 (17.1)	21 (21.9)	0	0	0
呼吸困難	10 (5.0)	4 (3.8)	8 (8.3)	0	0	0
胸水	9 (4.5)	6 (5.7)	6 (6.3)	0	0	0
肺炎	14 (6.9)	6 (5.7)	6 (6.3)	0	0	0
呼吸障害	18 (8.9)	4 (3.8)	8 (8.3)	0	0	0
副鼻腔炎	3 (1.5)	6 (5.7)	0	0	0	0
発疹	6 (3.0)	0	6 (6.3)	2 (1.0)	0	2 (2.1)

例数 (%)

a) 治験期間中又は治験薬の最終投与後 35 日までに認められた事象

死亡例は、AZM 群 7 例（肺がんによる呼吸不全 3 例、呼吸不全、腎不全による敗血症、急性呼吸窮迫/うっ血性心不全/急性肝機能不全/急性腎機能不全、両側性胸水各 1 例）、CXM 群 8 例（心停止 3 例、心原性ショック、肝疾患/敗血症/腎機能不全/肺炎/肝性脳症、呼吸不全、身体機能低下/呼吸機能低下/心機能低下、急性呼吸窮迫各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を含む）は AZM 群 36 例、CXM 群 35 例に認められ、AZM 群で認められた主な事象は、呼吸障害 9 例、肺炎 11 例、呼吸困難 2 例、癌 3 例、であった。このうち、AZM 群で認められた下痢は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は消失している。投与中止に至った有害事象は、AZM 群で 29 例、CXM 群で 27 例認められ、このうち AZM 群 2 例〔発疹及び斑状丘疹状皮疹〕及び CXM 群 6 例（下痢 3 例、大腸炎、発疹、斑状丘疹状皮疹各 1 例）では、治験薬との因果関係が否定されなかつたが、AZM 群の斑状丘疹状皮疹及び CXM 群の下痢 1 例を除き、転帰は回復している。

3) 外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験【5.3.5.1.2 : 066-349 試験（参考資料）<19[]年[]月～19[]年[]月>】

外国人市中肺炎患者〔目標症例数 150 例（AZM 群 75 例、対照群 75 例）〕を対象に、AZM の有効性及び忍容性を検討することを目的とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照比較試験が欧州（オーストラリア、フィンランド、イタリア、ノルウェー、ポーランド、スウェーデン、英国）16 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 群では AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上かけて 2~5 日間点滴静注した後、AZM カプセル 500mg QD を 5 日間経口投与し、合計投与期間を 7~10 日間とされた。対照群では、PCG 600mg QID を 2~7 日間点滴静注又はプロカイン PCG 300-600mg BID を 2~7 日間筋肉内投与した後、AMPC 500mg TID を経口投与し、合計投与期間を 7~10 日間とされ⁴³、マイコプラズマ、レジオネラ又はクラミジアによる非定形肺炎が疑われた被験者には EM 500mg QID を最長 14 日間追加投与することを可能とされた⁴⁴。

本試験に組み入れられた 196 例（AZM 群 98 例、対照群 98 例）全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

⁴³ スウェーデンでは、PCG 3g TID を 2~7 日間点滴静注した後、PCG 1g TID を経口投与し、合計投与期間を 7~10 日間とされた。

⁴⁴ スウェーデンでは EM は単独投与とされた。

有害事象は、AZM 群で 20.4% (20/98 例) 、対照群で 8.2% (8/98 例) に認められ、各群で 2 例以上に発現が認められた有害事象は、AZM 群で下痢 5.1% (5/98 例) 、腹痛 4.1% (4/98 例) 、血栓性静脈炎 3.1% (3/98 例) 、恶心、錯乱、頭痛が各 2.0% (2/98 例) であり、対照群で下痢 2.0% (2/98 例) であった。副作用は AZM 群で 17.3% (17/98 例) 、対照群で 6.1% (6/98 例) に認められ、各群で 2 例以上に発現が認められた有害事象は、AZM 群で下痢、腹痛が各 4.1% (4/98 例) 、血栓性静脈炎 3.1% (3/98 例) 、錯乱 2.0% (2/98 例) であり、対照群で下痢 2.0% (2/98 例) であった。

死亡例は、AZM 群で 8 例 8 件（心停止、両側性肺炎/循環不全/呼吸不全、循環不全/呼吸不全、急性心筋梗塞、嚥下性肺炎、右気管支癌、脳卒中、脳腫瘍各 1 件）、対照群で 3 例 3 件（うつ血性心不全、悪液質/食道癌/肺炎、脳血管病変/心不全各 1 件）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を含む）は AZM 群で 18 例、対照群 16 例に認められ、AZM 群で認められた主な事象は、肺炎 4 例、胸水 3 例、肺炎悪化 2 例、気管支癌 2 例であったが、いずれも因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、AZM 群で 4 例、対照群で 1 例認められ、このうち AZM 群 3 例（錯乱、斑状丘疹状皮疹、気管支痙攣各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。錯乱、斑状丘疹状皮疹の転帰は回復したが、気管支痙攣例は既往歴として慢性痙攣性気管支炎を 10 年間有しており気管支痙攣により投与中止となり、その後呼吸不全および循環不全により死亡した。死因は治験責任医師により基礎疾患である肺炎によるものと判断された。

4) 外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験【5.3.5.1.3 : 066-350 試験（参考資料）<19■年■月～19■年■月>】

外国人市中肺炎患者〔目標症例数 150 例（AZM 群 75 例、CXM 群 75 例）〕を対象に、AZM の有効性及び忍容性を検討することを目的とした多施設共同無作為化非盲検実薬対照比較試験が欧州（ベルギー、フィンランド、ドイツ、オランダ、英国）27 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 群では AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上かけて 2~5 日間点滴静注した後、AZM カプセル 500mg QD を 5 日間経口投与し、合計投与期間を 7~10 日間とされた。CXM 群では、CXM 750mg TID を 2~7 日間点滴静注した後、CXM 500mg BID を経口投与し、合計投与期間を 7~10 日間とされ、マイコプラズマ、レジオネラ又はクラミジアによる肺炎が疑われた被験者には EM QID、最長 14 日間追加投与（経口投与又は点滴静注）すること可能とされた。

本試験に組み入れられた 191 例（AZM 群 94 例、CXM 群 97 例）のうち治験薬を投与された 189 例（AZM 群 92 例、CXM 群 97 例）が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は AZM 群で 27.2% (25/92 例) 、CXM 群で 20.6% (20/97 例) に認められ、2%以上の発現が認められた有害事象は、AZM 群で下痢 4.3% (4/92 例) 、紅斑性皮疹、頭痛、便秘、腹痛、耳鳴が各 2.2% (2/92 例) であり、CXM 群で嘔吐 4.1% (4/97 例) 、恶心 3.1% (3/97 例) 、下痢、腹痛、モリニア症が各 2.1% (2/97 例) であった。副作用は AZM 群で 21.7% (20/92 例) 、CXM 群で 11.3% (11/97 例) に認められ、2%以上の発現が認められた副作用は、AZM 群では下痢 4.3% (4/92 例) 、腹痛、耳鳴、紅斑性皮疹が各 2.2% (2/92 例) であり、CXM 群で嘔吐、恶心が各 3.1%

(3/97例)であった。

死亡例は、AZM群で5例（心停止、転移性十二指腸腺癌/転移性胰腺癌、肺癌、慢性心不全及びうっ血性心不全各1例）、CXM群で5例（冠動脈血栓症（急性）、肺血栓塞栓症、肺炎、慢性閉塞性気道疾患合併症及び穿孔性心室潰瘍各1例）認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を含む）はAZM群で26例、CXM群で25例に認められ、AZM群で認められた主な事象は、肺炎8例、効果不十分6例、肺炎の悪化2例であった。このうち、AZM群で認められた肝機能検査値上昇と心窓部痛/恶心/吐糞症/亜腸閉塞は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は消失している。治験中止に至った有害事象は、AZM群で3例、CXM群で1例認められ、このうちAZM群3例（紅斑性皮疹2例、恶心1例）及びCXM群1例（恶心）では、治験薬との因果関係が否定されなかつた。AZM群の紅斑性皮疹1例と恶心1例の転帰は回復し、他の紅斑性皮疹の1例の転帰は軽快であった。

5) 外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験【5.3.5.1.4：066-138試験（参考資料）<19■年■月～19■年■月>】

外国人市中肺炎患者〔目標症例数150例（AZM群75例、対照群75例）〕を対象に、AZMの有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同並行群間無作為化非盲検実薬対照比較試験が南米（コスタリカ、ベネズエラ、ブラジル、アルゼンチン、チリ）5施設で実施された。

用法・用量は、AZM群ではAZM注射剤500mg（1mg/mL）QDを3時間以上かけて2～5日間点滴静注した後、AZMカプセル500mg QDを5日間経口投与し、合計投与期間を7～10日間とされた。対照群では、ペニシリン600mgQIDを2～7日間点滴静注又はプロカインPCG30-60万単位BIDを5～7日間筋肉内投与した後、ペニシリンV500mg QIDを経口投与し、投与期間の合計を7～10日間とされ、マイコプラズマ、レジオネラ肺炎が疑われた被験者にはEM500mg QIDを経口投与又は重度の被験者にはQID点滴静注とし、最長14日間追加投与することを可能とされた。

本試験に組み入れられた120例（AZM群61例、対照群59例）全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象はAZM群で14.8%（9/61例）、対照群で3.4%（2/59例）に認められ、2例以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、AZM群で下痢4.9%（3/61例）のみであった。

死亡例は、AZM群3例（心肺停止/広範囲肺塞栓症、成人呼吸窮迫症候群/呼吸不全及び急性心筋梗塞各1例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を含む）はAZM群3例、対照群1例に認められ、AZM群で認められた事象は、上記死亡の3例であり、対照群1例は脳血管障害であり、死亡3例の因果関係は否定されたが、脳血管障害の因果関係については詳細不明であった。有害事象により投与中止に至った被験者はいなかつた。

6) 外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験【5.3.5.1.5：93-CE33-0619試験（参考資料）<1994年10月～1996年6月>】

外国人市中肺炎患者〔目標症例数120例（AZM群60例、対照群60例）〕を対象に、AZMの有効性及び安全性を検討することを目的とした、多施設共同並行群間無作為化非盲検実薬対照比

較試験が米国 4 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 群では AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) QD を 1 時間以上かけて 2~5 日間点滴静注した後、AZM カプセル 500mg QD を投与し、合計投与期間を 7~10 日間とされた。対照群では、CXM 750mg TID を 2~7 日間点滴静注した後、CXM 500mg BID を経口投与（合計投与期間を 7~10 日間）、または、EM 500~1000mg QID を最長 21 日間、経口投与又は点滴静注された⁴⁵。

本試験に組み入れられた 169 例（AZM 群 84 例、対照群 85 例）のうち 166 例（AZM 群 82 例、対照群 84 例）が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は AZM 群で 78% (64/82 例)、対照群で 86.9% (73/84 例) に認められ、各群で 5% 以上に発現が認められた有害事象は、AZM 群で不眠症 13.4% (11/82 例)、頭痛 12.2% (10/82 例)、呼吸障害 9.8% (8/82 例)、便秘 8.5% (7/82 例)、下痢、消化不良、低カリウム血症、気道感染が各 7.3% (6/82 例)、注射部位疼痛、無力症、胸痛、末梢性浮腫が各 6.1% (5/82 例) であり、対照群で注射部位疼痛、恶心が各 17.9% (15/84 例)、頭痛 14.3% (12/84 例)、便秘、下痢が各 10.7% (9/84 例)、嘔吐 10.7% (9/84 例)、注射部位反応 9.5% (8/84 例)、腹痛、不眠症が各 8.3% (7/84 例)、注射部位感染/炎症、無力症、うつ血性心不全、尿路感染が各 7.1% (6/84 例)、疼痛、肝機能検査異常、貧血、錯乱、浮動性めまい、呼吸障害、尿失禁が各 6.0% (5/84 例) であった。副作用は AZM 群で 14.6% (12/82 例)、対照群で 42.9% (36/84 例) に認められ、各群で 5% 以上に発現が認められた副作用は、AZM 群で注射部位疼痛 4.9% (4/82 例) であり、対照群で注射部位疼痛 15.5% (13/84 例)、恶心 10.7% (9/84 例)、注射部位反応 9.5% (8/84 例)、注射部位感染/炎症 6.0% (5/84 例) であった。

死亡例は、AZM 群 5 例（呼吸不全、腎不全/心原性ショック/心肺停止、慢性閉塞性肺疾患、肺塞栓症の疑い、脳血管発作各 1 例）、対照群 4 例（心肺停止、自然死、肺塞栓症の疑い、心肺停止各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を含む）は AZM 群 20 例、対照群 22 例に認められ、最も多く認められた事象は呼吸不全であった。対照群の 1 例（肺炎の悪化および AST 増加）を除き因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、AZM 群で 10 例、対照群で 15 例認められた。このうち最も多く認められた事象は AZM 群では呼吸障害 3 例、対照群では臨床検査異常 7 例であった。AZM 群のうち臨床検査異常による投与中止の 1 例では、治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は回復した。

7) 外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.2.2 : 93-CE33-0625 試験（参考資料）

＜19[]年 []月～19[]年 []月＞】

外国人市中肺炎患者（目標症例数 100 例）を対象に、AZM の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非照試験が米国 35 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) QD を 1 時間以上 (19[]年 []月 []日以前に組み入れられた症例は AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上) かけて 2~5 日間点滴静

⁴⁵細菌学的検査より細菌性肺炎と確定診断された場合には EM の投与を中止し、マイコプラズマ、レジオネラ又はクラミジア肺炎と確定診断された場合には CXM の投与を中止された。

注した後、AZM カプセル 500mg QD を投与し、合計投与期間を 7~10 日間とされた⁴⁶。

本試験に組み入れられた 213 例のうち 212 例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 85.4% (181/212 例) に認められ、5%以上に発現が認められた有害事象は不眠症 14.2% (30/212 例) 、頭痛 12.7% (27/212 例) 、恶心 11.8% (25/212 例) 、下痢 11.3% (24/212 例) 、腹痛 10.8% (23/212 例) 、便秘 10.4% (22/212 例) 、低カリウム血症 9.4% (20/212 例) 、注射部位疼痛 8.5% (18/212 例) 、注射部位合併症、胸痛、嘔吐が各 6.1% (13/212 例) 、末梢性浮腫 5.7% (12/212 例) 、背部痛、疼痛、電解質異常が各 5.2% (11/212 例) であった。副作用は AZM 群 27.4% (58/212 例) に認められ、5%以上に認められた副作用は、注射部位疼痛 7.5% (16/212 例) 、恶心 5.7% (12/212 例) であった。

死亡例は 7 例（壊死性肺炎による血液吸引による重度の低酸素血症、肺炎の存続/肺浸潤増加/白血球数増加、心停止/呼吸停止、敗血症/脱水、自然死、心停止/呼吸停止、冠動脈疾患による虚脱各 1 例）に認められたが、いずれも治験責任医師より因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を含む）は 35 例に認められ、主な事象は呼吸器に分類される事象 19 例であった。治験責任医師により因果関係を否定されなかった重篤な副作用は 1 例（肝機能検査異常）であった。投与中止に至った有害事象は 13 例（尿路感染 2 例、恶心/嘔吐、胃腸窮迫/持続性肺炎、下痢、肝酵素上昇、進行性低酸素血症/呼吸性アシドーシス、肝機能検査異常、嗜眠、胃潰瘍、急性貧血、低血圧/接合部調律/第三度心ブロック、心筋梗塞/心原性ショック/低酸素症各 1 例）に認められ、このうち 5 例（腹痛、嗜眠、恶心/嘔吐、肝酵素上昇、肝機能検査異常各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰はいずれも回復した。

8) 外国人下気道感染症患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.2.3 : 066-359 試験（参考資料）<19■年■月～19■年■月>】

外国人下気道感染症の入院患者〔目標症例数 100～150 例〕を対象に、AZM の有効性及び忍容性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験がオーストラリア、ニュージーランド計 13 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) QD を 3 時間以上かけて 2～5 日間点滴静注した後、AZM カプセル 500mg QD を 5 日間経口投与し、合計投与期間を 7～10 日間とされた。

本試験に組み入れられた 99 例全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 66.7% (66/99 例) に認められ、5%以上に発現が認められた有害事象は、恶心 20.2% (20/99 例) 、頭痛、下痢が各 10.1% (10/99 例) 、腹痛、胸痛が各 8.1% (8/99 例) 、注射部位炎症 7.1% (7/99 例) 、不眠症、便秘、消化不良が各 6.1% (6/99 例) 、嘔吐 5.1% (5/99 例) であった。副作用は 41.4% (41/99 例) に認められ、5%以上に発現が認められた副作用は、恶心 16.2% (16/99 例) 、下痢 9.1% (9/99 例) 、注射部位炎症 7.1% (7/99 例) 、腹痛 6.1% (6/99 例) であった。

死亡例は 5 例（慢性閉塞性肺疾患 2 例、虚血性心疾患/肺水腫、心停止及び呼吸不全 各 1 例）

⁴⁶ 投与例のうち、2/3 の被験者が AZM 500mg を 1 時間以上かけて点滴静注され、1/3 の被験者が AZM 500mg を 3 時間以上かけて点滴静注された。

に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を含む）は 23 例（深部静脈血栓症/息切れ、蓄膿、不安定狭心症/虚血性心疾患/肺水腫、鬱病、喘息の悪化、両側肺底部肺炎、心停止/心室細動/心室性頻脈、高血糖、胸水、咳嗽/発熱、腸血行不全/胆囊炎/宿便、入院期間延長、下気道感染/呼吸不全、慢性閉塞性肺疾患の悪化、ノカルジア感染、慢性閉塞性気道疾患増悪、肺癌、慢性閉塞性気道疾患、左室不全、発熱/多発性関節痛/右ふくらはぎ圧痛、全身状態の評価（入院）、心不全/息切れ/慢性閉塞性気道疾患の悪化、狭心症/心房細動各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。有害事象による投与中止は 3 例（呼吸不全、感覚障害及び下痢 各 1 例）であり、感覚障害及び下痢の 2 例では治験薬との因果関係が否定されなかつたがいずれも回復した。

9) 外国人レジオネラ肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験【5.3.5.2.4 : 94-CE33-0649 試験（参考資料）<19■年■月～19■年■月>】

入院が必要な外国人レジオネラ肺炎患者〔目標症例数 30 例〕を対象に、AZM の有効性及び安全性を検討することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が海外（米国、カナダ）34 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) QD を 1 時間以上かけて 2~7 日間点滴静注した後、AZM カプセル 500mg QD を 3 日間経口投与又は 1 日目に 500mg、2~5 日目に 250mg を経口投与し、合計投与期間を 5~12 日間とされた。

本試験に組み入れられた 25 例全例が治験薬を投与され、安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 80.0% (20/25 例)、副作用は 36.0% (9/25 例) に認められ、2 例以上に発現が認められた有害事象は、恶心 16.0% (4/25 例)、注射部位疼痛、呼吸障害及び発疹が各 12.0% (3/25 例)、胸痛、頭痛、肝機能検査異常、嘔吐、貧血、浮腫、不眠症が各 8.0% (2/25 例) であった。

死亡例は 1 例（心突然死/レジオネラ症/急性腎不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象（死亡例を含む）は 9 例（左胸水増加/心膜炎/クロストリジウムディフィシル感染、心停止/急性腎不全の悪化、胸痛、尿閉/骨痛、心不全の悪化/COPD 増悪/肺炎、呼吸不全、肺炎、重度の胸痛、慢性腎不全の悪化/肝不全の悪化）に認められ、このうち、クロストリジウムディフィシル感染は治験薬との因果関係が否定されなかつたが、転帰は回復している。投与中止に至った有害事象は 3 例（心停止、尿毒症及び肝不全、臨床検査異常各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より申請者は、注射用抗菌薬の適応となる市中肺炎患者の治療に対して、AZM の点滴静注から経口投与への切り替え（スイッチ療法）における有効性が示され、また、主な有害事象は下痢などの消化管系の有害事象であり、スイッチ療法において、新たな安全性上の問題は認められなかつたと説明した。

＜審査の概略＞

機構は主に以下の点について審査を行つた。

(1) 有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（A661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の結果を中心にして、AZM の有効性について下記のとおり審査を行った。その結果、AZM 注射剤の適応症として肺炎・肺膿瘍に対する有効性、並びにレジオネラ・ニューモフィラを含む AZM 錠の各種適応菌種に対する有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 有効性の評価について

① 有効性の臨床データパッケージについて

申請者は、本申請に係る有効性の臨床データパッケージの構成について以下のとおり説明している。

予定している適応症は、肺炎及び肺膿瘍であり、通常、求められる臨床データパッケージは、第Ⅰ相試験、用量検討・用量確認試験、主軸の感染症である呼吸器感染症のうち肺炎を対象とした比較試験である。なお、外国臨床データの利用は可能と考えたことから、呼吸器感染症の比較試験としては海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）を利用するることとし、また、用量検討・用量確認試験は、外国臨床データの利用は可能と考えること、薬物動態は日本人と外国人で類似していたこと、有効性は PK-PD から予測可能であり、外国臨床データからも AZM 点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性と安全性は証明されていることから、不要と考えた。国内では、市中肺炎を対象とした非盲検非対照試験（A0661191 試験）を実施し、日本人患者における AZM の点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性及び安全性を確認した。

申請者は、外国臨床データを利用できるとした理由について以下のとおり説明している。

内因性要因として、ジスロマック錠 250mg 初回申請時に、AZM の日本人と欧米人の人種差について体内動態、有効性及び安全性について検討し、大きな差がないことが確認されている。また、AZM 注射剤の予定している用法・用量である 500mg QD、点滴静注したときの薬物動態パラメータを日本人と外国人で比較したところ、薬物動態は日本人と外国人で類似していた（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された試験の概略＞ (3) 3) 日本人及び外国人における薬物動態の比較」の項、参照）。

外因性要因として、今回承認申請する適応症である肺炎の主要な原因菌及びその検出頻度は国内外で類似しており、国内におけるそれら臨床分離株の AZM に対する感受性は、マクロライド系抗菌薬に対する耐性化率が欧米と比較して国内で高い肺炎球菌及びマイコプラズマ・ニューモニクを除き外国と類似していることから、日本人においても外国人と同様の有効性が得られると考えられた。

AZM 単回投与製剤の市中肺炎を対象とした国内臨床試験において、肺炎球菌及びマイコプラズマ・ニューモニクに対する AZM 単回投与製剤の有効率は各々 95.2% 及び 96.8% であり⁴⁷、AUC が AZM 単回投与製剤とほぼ同等の注射剤においても、国内外で有効性に大きな差が生じる可能性は低いと考えられる。同試験において、MIC>64μg/mL の *S.pneumoniae* が原因菌とされた 12

⁴⁷ ジスロマック SR 承認申請時資料概要

例中 11 例の臨床効果は有効であり、MIC が 8 μ g/mL 以上の *M. pneumoniae* も 2 例で同定されたが、臨床効果は有効であった。

市中肺炎の診断方法について、国内及び米国の市中肺炎診療ガイドラインを比較したところ、国内では炎症マーカーとして C 反応性蛋白 (CRP) を用いる点で違いはあるが、臨床症状（発熱、咳嗽、喀痰、胸痛及び呼吸困難など）、胸部画像所見で浸潤影を認めることという共通点があり、さらに、市中肺炎の重症度や予後の予測から治療方針を決定する点でも類似していた。

また、市中肺炎の治療方法は、国内では細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行い治療方針を決定すること、欧米では細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行わず、マクロライド系抗菌薬と β ラクタム系抗菌薬との併用が第一選択薬となっている点で異なるが、外来治療及び入院治療の決定方法、治療に用いる抗菌薬等に大きな差はない。

以上から、市中肺炎の外因性要因による影響は少ないと考えた。

さらに、有効性の主要評価項目は、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (93-CE330618 試験) ともに臨床効果であり、いずれも臨床所見、症状及び胸部 X 線陰影に基づいて判定した。

主解析は、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) では CPP 集団を対象にした投与開始 15 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果、海外第Ⅲ相試験 (93-CE33-0618 試験) では clinically evaluable 集団を対象にした投与終了 10~14 日目及び 4~6 週目の治験責任医師判定による臨床効果であり、判定者が異なるものの評価対象集団、有効性の判定方法が大きく異なることから、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) と海外第Ⅲ相試験 (93-CE33-0618 試験) の臨床効果を比較することに問題はないと考えた。

また、用法・用量についても国内及び外国試験とともに、AZM の用法・用量は、注射剤 500mg を QD、2~5 日間点滴静注した後、経口剤 500mg (国内 : 250mg 錠×2、外国 : 250mg カプセル ×2) を QD 経口投与し、注射剤との投与期間の合計を 7~10 日間とした (AZM の点滴静注から経口投与への切り替え時期及び比較試験における対照薬の注射剤から経口剤への切り替え時期は、被験者の状態に合わせて、治験責任医師の判断によるものとした)。以上から、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) と海外第Ⅲ相試験 (93-CE33-0618 試験) の臨床効果を比較することに問題はないと考え、申請データパッケージに海外臨床試験を外挿することは可能であると考えた。

機構は、本申請に係る臨床データパッケージについて、以下のとおり考える。

国内外の AZM 注射剤投与時の薬物動態（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞ (3) 3 日本人及び外国人における薬物動態の比較、＜審査の概略＞ (1) AZM の薬物動態に影響を与える要因について」の項、参照）及び、AZM の各種適応菌種に対する感受性（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜審査の概略＞ (1) 国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項、参照）についてはそれぞれ該当する項で議論したとおりであり、更に、国内外の市中肺炎の病態、診断及び治療に大きな差はないという申請者の説明についても理解可能であると考えること、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) における組み入れ基準、診断基準及び評価項目は、海外第Ⅲ相試験 (93-CE33-0618 試験) の試験デザインと比べて大きな違いはない

判断したことから、海外臨床試験データを利用することは、受け入れ可能であると考えた。

ただし、国内外で AZM に対する感受性が大きく異なる肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ検出例における AZM 注射剤の有効性については、国内外で大きな有効性の乖離が認められないかどうかを十分に確認する必要があると考える（「2）①市中肺炎に対する有効性について」の項、参照）。

②スイッチ療法について

申請者は、AZM の用法・用量としてスイッチ療法（注射剤から経口剤への切り替え療法）を設定した理由について、以下のとおり説明している。

海外では、注射剤による感染症治療は、非侵襲性の治療への切り替えによる患者の負担の軽減、患者の早期社会復帰、院内感染リスクの軽減及び医療費の削減⁴⁸などの観点から、注射剤から可能な限り速やかに経口剤に切り替えるスイッチ療法が汎用されている。AZM 注射剤も外国においては、スイッチ療法を採用した臨床試験が実施され、用法として承認されている。一方、国内においては、抗菌薬使用のガイドラインなどにスイッチ療法について記載されている⁴⁹ものの、海外ほどスイッチ療法が浸透していない。しかしながら、国内においても、スイッチ療法のベネフィットは明確であり、導入することの意義は高いと思われる。

また、スイッチ療法では、本来同一成分の経口剤への切り替えが望ましいとされるが、国内で使用可能な抗菌薬で注射剤と経口剤の両方を有するものは極めて少ない⁵⁰。同一成分の AZM のスイッチ療法により、抗菌スペクトルの変化や薬剤感受性を考慮することなく切り替え後も同様の効果が期待でき、新たな薬剤に切り替えたときに懸念される副作用の心配もない⁵¹。

したがって、国内の AZM 注射剤の開発において、海外と同様のスイッチ療法を採用した国内臨床試験を実施して、日本人と外国人の有効性及び安全性を比較することとした。

機構は、AZM 注射剤について、静脈内投与から経口投与に切り替えるスイッチ療法を用法・用量として設定した臨床試験に基づき薬効評価を行うに当たっては、以下の点を留意すべきと考えた。

AZM 製剤においては、経口剤と静注剤を同量投与した場合、静注剤の方が曝露は高くなることから、切り替え時に AZM の血中濃度推移が大きく変化すると考えられる。そのため、症例毎あるいは試験間で切り替えの判断基準に大きなばらつきがあると、症例毎に血中薬物濃度推移のばらつきが大きくなり、AZM 注射剤の有効性及び安全性の結果に影響を与えることが懸念される。

したがって、スイッチ療法を用いて行われた臨床試験の評価に際しては、この点についても確認を行う必要があると考える。

⁴⁸ 化学療法の領域 2008;24(12):1744-1753.、Current Therapeutic Research 1994;55(suppl. A):30-34.、Conn Med 1998;62(11):665-668.

⁴⁹ 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 東京都: 株式会社 協和企画; 2005: 6-9.、成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007年: 61-62.

⁵⁰ 治療 2005;87(3):1279-1282.

⁵¹ Drugs of Today 2001;37(5):311-9.

③全般的な有効性について

申請者は、AZM 注射剤から AZM 経口剤へのスイッチ療法における有効性について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）

CPP 集団において、主要評価項目であるデータレビュー委員会判定による投与開始 15 日目の臨床効果（有効率）は 84.5% (60/71 例) (95%信頼区間：74.0%～92.0%) であった。投与終了（中止）時及び投与開始 29 日目の有効率は、各々 86.3% (63/73 例) (95%信頼区間：76.2%～93.2%) 及び 82.9% (58/70 例) (95%信頼区間：72.0%～90.8%) であった。

臨床効果（CPP 集団、データレビュー委員会判定）

評価時期	投与終了（中止）時	投与開始 15 日目	投与開始 29 日目
評価例数	73	71	71
有効	63 (86.3)	60 (84.5)	58 (81.7)
無効	10 (13.7)	11 (15.5)	12 (16.9)
判定不能	0	0	1 (1.4)
有効率 ^{a)} [95%信頼区間]	86.3 [76.2～93.2]	84.5 [74.0～92.0]	82.9 [72.0～90.8]

() : %

a) 有効率は（有効の例数）／（評価例数から判定不能を除いた例数）×100 から算出した。

海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）

clinically evaluable 集団において、治験責任医師判定による投与終了 10～14 日目における有効率（治癒＋改善の割合）は、AZM 群 77.4% (106/137 例) 及び CXM 群 74.0% (97/131 例) であり、投与終了 4～6 週目における治癒率は、AZM 群 75.4% (98/130 例) 及び CXM 群 71.3% (87/122 例) であった。投与終了 4～6 週目の治癒率の差の 95%信頼区間は-6.85%～14.99% であった。

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）と海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の比較

TOC 評価にあたる国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）のデータレビュー委員会判定による投与開始 15 日目の有効率及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の治験責任医師判定による投与終了 10～14 日目の有効率（治癒＋改善の割合）は、各々 84.5% 及び 77.4% であった。追跡調査時の評価にあたる国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）の投与開始 29 日目の有効率及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の投与終了 4～6 週目の治癒率（治癒の割合）は、各々 82.9% 及び 75.4% であった。

また、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の臨床効果は治験責任医師判定によるため、治験責任医師判定による国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）の臨床効果と海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の臨床効果の比較も行った。国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）の投与開始 15 日目の有効率及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の投与終了 10～14 日目の有効率（治癒＋改善の割合）は、各々 98.4% (61/62 例) 及び 77.4% (106/137 例) であった。追跡調査時の評価にあたる国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）の投与開始 29 日目の有効率及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の投与終了 4～6 週目の治癒率は、各々 95.1% (58/61 例)

及び 75.4% (98/130 例) であった。

以上から、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) の CPP 集団及び海外第Ⅲ相試験 (93-CE33-0618 試験) の clinically evaluable 集団において、判定者によらず、いずれの評価時点においても同様の有効性（有効率）を示した。

機構は、国内外の臨床試験における有効性について全般的に同様の傾向であったことを確認した。ただし、両試験において、AZM 注射剤から AZM 経口剤への切り替えについては、その判断基準が、明確に設定されておらず、被験者の状態に基づいて治験責任（分担）医師が判断するとされていたことから、各症例でその判断についてばらつきが生じ、有効性の結果に大きな影響を与えた可能性について検討しておく必要があると考え、次項で議論したいと考える。

④スイッチ療法の有効性について

申請者は、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験)、海外第Ⅲ相試験 (93-CE33-0618 試験) における AZM 注射剤から AZM 経口剤への切り替えの判断基準について以下のとおり説明している。

国内 A0661191 試験では、AZM 注射剤から AZM 経口剤への切り替えは、被験者の状態に応じて治験責任医師が判断した。なお、米国感染症学会及び米国胸部学会合同の市中肺炎ガイドライン（2007 年改訂）には、以下の状態になった場合に経口剤に変更できるとしており、切り替え基準の参考となると考えた。

①血行動態の安定、②臨床症状の改善 [体温、白血球数、CRP、経皮的血中酸素飽和度 (SpO_2) なども含む]、③薬物の経口摂取可能、④胃腸管機能の改善

海外第Ⅲ相試験 (93-CE33-0618 試験) では、AZM 注射剤から AZM 経口剤への切り替えについて、被験者の状態に基づいて (depending upon the patient's clinical response) 治験責任（分担）医師が決定するとされている。被験者の状態は、被験者の胸部 X 線、臨床症状・所見（体温、咳嗽、喀痰ラ音、胸痛、呼吸困難など）から判定された。AZM 注射剤から AZM 経口剤への切り替えは、米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA) 及び米国胸部学会 (American Thoracic Society: ATS) の市中肺炎の治療ガイドラインで示されるように経口剤が投与可能となる「臨床的に安定な状態」になった場合に行われるものであり、「臨床的に安定な状態」は複数の項目で定義される。また、このような状態になったことの判断は、有効性判定とは異なり、個々の患者の臨床的な状態で総合的に判断されるため、一概に解熱、白血球数の正常化など炎症所見の客観的な指標のみで判断できるものではない。

以上から、国内外の臨床試験では事前に治験実施計画書で切り替えの判断基準を設定せず、国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) では、外国臨床試験の治験実施計画書を参考に、また、IDSA 及び ATS の市中肺炎の治療ガイドラインの記述を目安として示した。なお、注射剤から経口剤への切り替えの目安を国内及び海外の臨床試験で比較すると、国内臨床試験でのみ血行動態の安定を、外国試験でのみ胸部 X 線を用いている点で異なるが、胸部 X 線は国内臨床試験で臨床所見として評価していることから、スイッチ療法の切り替えの目安は国内外で類似していたと考える。

機構は、スイッチ療法においては、AZM 注射剤から AZM 経口剤へ切り替えるタイミングの判断時期が有効性の判定に影響する可能性があることから、国内外の臨床試験における切り替えの判断に、差がなかったかどうか確認する必要があると考え、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

国内臨床試験について

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）において、CPP 集団を対象にした場合の主な切り替え理由は体温、白血球数及び CRP の改善が 62 例（93.9%）、その他の臨床症状の改善が 4 例（6.1%）であった。また、投与開始 15 日目にデータレビュー委員会により臨床効果が有効と判定された 60 例を対象にした場合の主な切り替え理由は体温、白血球数及び CRP の改善が 56 例（93.3%）、その他の臨床症状の改善が 4 例（6.7%）であった。臨床症状（咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水及び咽頭痛）、体温、白血球数、CRP 及び SpO₂は経口剤への切り替え時には改善が認められており（及び参照）、切り替え理由の結果が支持されるものであった。

A0661191 試験における臨床症状の推移^{a)}（治験責任医師判定、CPP 集団）

	ベース ライン ^{b)} (n=73)	切り替え時 (n=66)		ベース ライン ^{b)} (n=73)	切り替え時 (n=66)
咳嗽			胸痛		
なし	3(4.1)	17(25.8)	なし	51(69.9)	60(90.9)
軽度	34(46.6)	43(65.2)	軽度	17(23.3)	5(7.6)
中等度	30(41.1)	6(9.1)	中等度	4(5.5)	1(1.5)
重度	6(8.2)	0	重度	1(1.4)	0
喀痰量（mL/日）			胸部ラ音		
なし	19(26.0)	26(39.4)	なし	32(43.8)	52(78.8)
<10	28(38.4)	34(51.5)	あり	41(56.2)	14(21.2)
≥10～<50	19(26.0)	5(7.6)	未実施	0	0
≥50～<100	7(9.6)	1(1.5)			
≥100	0	0			
喀痰性状			脱水		
なし	19(26.0)	26(39.4)	なし	60(82.2)	66(100)
透明	6(8.2)	8(12.1)	あり	13(17.8)	0
粘性	11(15.1)	21(31.8)			
膿粘性	20(27.4)	9(13.6)			
膿性	17(23.3)	2(3.0)			
呼吸困難			咽頭痛		
なし	46(63.0)	62(93.9)	なし	58(79.5)	65(98.5)
Hugh-Jones 分類Ⅰ以上	21(28.8)	3(4.5)	軽度	13(17.8)	1(1.5)
Hugh-Jones 分類Ⅱ以上	6(8.2)	1(1.5)	中等度	2(2.7)	0
Hugh-Jones 分類Ⅲ以上	0	0	重度	0	0

() : %

a) 他の全身性抗菌薬が投与された後のデータは含まれない。

b) 投与開始 1 日目の投与前

外国臨床試験について

海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）では、注射剤から経口剤への切り替えを、被験者の

状態に基づいて (depending upon the patient's clinical response) 治験責任 (分担) 医師が決定するとされていた。被験者の状態は、被験者の胸部 X 線、臨床症状・所見（体温、咳嗽、喀痰ラ音、胸痛、呼吸困難など）から判定された。海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の clinically evaluable 集団におけるベースライン及び AZM 経口剤に切り替え時の臨床症状を下表に示した。

93-CE33-0618 試験におけるベースライン及び AZM 経口剤に切り替え時の臨床症状（clinically evaluable 集団）

評価時期	ベースライン ^{a)}		切り替え時 ^{b)}	
	AZM	対照薬 ^{c)}	AZM	対照薬 ^{c)}
被験者数	150	141	150	141
臨床症状				
ラ音				
あり	92 (61)	90 (64)	63 (47)	45 (35)
なし	58 (39)	51 (36)	71 (53)	83 (65)
低音性連続性ラ音				
あり	70 (47)	64 (45)	30 (22)	23 (18)
なし	80 (53)	77 (55)	104 (78)	105 (82)
喘鳴				
あり	59 (39)	64 (45)	35 (26)	31 (24)
なし	91 (61)	77 (55)	99 (74)	97 (76)
硬化像（浸潤影）				
あり	58 (39)	48 (34)	24 (18)	23 (18)
なし	92 (61)	93 (66)	110 (82)	105 (82)
悪寒				
あり	45 (30)	31 (22)	3 (2)	1 (1)
なし	105 (70)	110 (78)	131 (98)	127 (99)
呼吸数異常				
あり	73 (49)	88 (62)	31 (23)	20 (16)
なし	77 (51)	53 (38)	103 (77)	108 (84)
喀痰				
あり	129 (86)	122 (87)	85 (63)	73 (57)
なし	21 (14)	19 (13)	49 (37)	55 (43)
発熱				
あり	87 (58)	82 (58)	14 (10)	6 (5)
なし	63 (42)	59 (42)	120 (90)	122 (95)
咳嗽				
なし	4 (3)	3 (2)	16 (12)	22 (17)
軽度	21 (14)	24 (17)	93 (70)	82 (65)
中等度	87 (58)	72 (51)	23 (17)	21 (17)
重度	38 (25)	42 (30)	0	1 (1)
呼吸困難				
なし	17 (11)	21 (15)	55 (41)	64 (51)
軽度	46 (31)	34 (24)	63 (47)	55 (44)
中等度	61 (41)	67 (48)	15 (11)	7 (6)
重度	26 (17)	19 (13)	0	1 (1)
胸痛				
なし	63 (42)	57 (40)	92 (69)	98 (78)
軽度	25 (17)	30 (21)	33 (25)	24 (19)
中等度	43 (29)	42 (30)	7 (5)	4 (3)
重度	19 (13)	12 (9)	1 (1)	1 (1)

() : %

a) ラ音、低音性連続性ラ音、喘鳴、硬化像（浸潤影）、悪寒、呼吸数異常、喀痰及び発熱について、あり、又はなしの記録がなかった被験者は「なし」に集計した。

b) 臨床症状の記録があった被験者のみ集計に含めた。

c) CXM の点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者には EM の併用も可能とした。

AZM 群の切り替え時に発熱が認められた被験者の割合は、ベースライン時の 58% (87/150 例) から 10% (14/134 例) へ低下した。また、低音性連續性ラ音、喘鳴、硬化像（浸潤影）、悪寒及び呼吸数異常が認められた被験者の割合も、切り替え時にはベースラインと比較して低下した。咳嗽の重症度は、ベースラインでは過半数が中等度または重度であったのに対し、切り替え時には 70% の被験者は軽度であった。また、ベースラインに重症度が中等度又は重度の呼吸困難が約 60%、胸痛は約 40% に認められたが、切り替え時には 4~11% に低下し、大部分の被験者の呼吸困難又は胸痛は認められないか、あるいは軽度であった。

上述の目安で AZM 経口剤へ切り替えられた AZM 注射剤の平均投与期間は、3.41 日（範囲：1~8 日）であり、clinically evaluable 集団における投与終了 10~14 日目の有効率（治癒＋改善の割合）は、77.4% (106/137 例) であった。

以上より、国内外臨床試験の注射剤から経口剤への切り替えの目安は、評価された臨床症状は完全に一致しないものの、臨床症状・所見から判断されている点で類似しており、その結果として、スイッチ時の臨床症状・所見は国内外臨床試験共にベースライン時と比較して同様に改善していたことから、治験責任（分担）医師の切り替え時の判断に大きな差は無かったと考え、外国臨床試験成績を利用可能と考えた。国内臨床試験において、外国臨床試験と同様の有効性と安全性が確認できたことから、国内外臨床試験成績に基づいて、用法・用量を設定することが可能であると考えた。

機構は、以下のとおり考える。

AZM 注射剤から AZM 経口剤への切り替えの判断について、国内外試験ともに被験者の状態に基づいて判断するとされ、また、国内臨床試験での切り替え基準として海外ガイドラインが参考として利用されているなど、国内外ともに経口剤が投与可能となる臨床的に安定な状態を判断の目安としていたものと考える。ただし、臨床的に安定な状態を判断する明確な基準は、事前に設定されておらず、両試験間で考慮すべきとされた項目については、必ずしも同様の設定がされていたとは言い難い。以上を踏まえ、切り替え時の、臨床症状、臨床検査値の詳細の確認は困難であることから、厳密な比較は困難であるが、ベースラインと比べて、咳嗽、喀痰性状をはじめとして、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音の改善した傾向は国内外で大きく異なるものではないこと、また、切り替え時期についても、経口剤へ切り替えられた注射剤の平均投与期間は、国内臨床試験では 3.7 日（範囲：1~5 日）、海外試験では 3.41 日（範囲：1~8 日）と、大きく異なることが確認できたことから、国内外で切り替えの判断やその時期は有効性の評価に影響を与えるほど大きく異なると判断し、海外試験を利用して有効性を評価することは可能であると考えた。

2) 適応疾患別の有効性について

①市中肺炎に対する有効性について

機構は、市中肺炎に対する有効性について、以下のとおり考える。

i) 国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）の主要評価項目である投与開始 15 日目の臨床効果（有効率）が 84.5% (60/71 例) (95%信頼区間: 74.0%~92.0%) であり、投与終了（中止）時が 86.3% (63/73 例) (95%信頼区間: 76.2%~93.2%) 及び投与開始 29 日目が 82.9% (58/70 例) (95%信頼区間: 72.0%~90.8%) であったこと、ii) 診断名別では、細菌性肺炎ではいずれの評価時点においても 80%を超える有効率を示し、非定型肺炎の 8 例及び細菌性肺炎と非定型肺炎の混合感染の 1 例では評価時期に関わらず臨床効果はいずれも有効であったこと、iii) 海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）において、投与終了 10~14 日目における有効率（治癒+改善の割合）は、AZM 群 77.4% (106/137 例) 及び対照薬（CXM）群 74.0% (97/131 例) であり、投与終了 4~6 週目における治癒率は AZM 群 75.4% (98/130 例) 及び CXM 群 71.3% (87/122 例) で、投与終了 4~6 週目の治癒率の差の 95%信頼区間は-6.85%~14.99% と対照薬と同様の有効性が示されたことから、市中肺炎に対する AZM 注射剤の有効性は期待できると判断した。また、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）における臨床効果（有効率）は、下表のとおりであり、軽症、中等症の症例では重症度の違いによる大きな影響は認められない傾向にあることを確認した。

A0661191 試験における感染症重症度別の臨床効果（有効率）

肺炎の感染症重症度 ^{a)}	投与終了（中止）時	投与開始 15 日目	投与開始 29 日目
軽症	8/8(100)	7/7(100)	6/6(100)
中等症	54/64(84.4)	52/63(82.5)	51/63(81.0)
重症	1/1(100)	1/1(100)	1/1(100)

[有効被験者数/解析対象被験者数] から「判定不能」を除いた被験者数（有効率%）

a) 軽症：体温<37.5°C、胸部 X 線陰影点数<4 点、白血球数<10,000/mm³、CRP<10 mg/dL の 4 項目中 3 項目以上を満たした症例、中等症：軽症と重症のいずれにも該当しない症例、重症：体温≥38.6°C、胸部 X 線陰影点数≥6 点、白血球数≥20,000/mm³、CRP≥20 mg/dL の 4 項目中 3 項目以上を満たした症例

また、国内外で感受性が異なっているとされる（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜審査の概略＞ (1) 国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項、参照）、肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマ検出例における有効性について、以下のとおり確認した。

国内第Ⅲ相試験（A661191 試験）における有効率（投与終了（中止）時、投与開始 15 日目、29 日目）は肺炎球菌 [85.7% (12/14 例)、85.7% (12/14 例)、85.7% (12/14 例)]、肺炎マイコプラズマ [100% (5/5 例)、100% (4/4 例)、100% (4/4 例)]、また、海外試験における有効率（投与終了 10~14 日日の有効率、4~6 週日の治癒率）は肺炎球菌 [86.7% (26/30 例)、82.6% (19/23 例)]、肺炎マイコプラズマ [66.7% (2/3 例)、66.7% (2/3 例)] であった。

国内第Ⅲ相試験（A661191 試験）における感受性別の臨床評価は、下表のとおりであった。

A0661191 試験における原因菌の MIC 値別、感受性別の臨床効果
(データレビュー委員会判定、BPPS)

原因菌 ^{a)}	MIC 値 (感受性)	臨床効果					
		投与終了(中止)時		第 15 日目		第 29 日目	
		n/N	有効率 ^{b)}	n/N	有効率 ^{b)}	n/N	有効率 ^{b)}
<i>S. pneumoniae</i>	MIC $\geq 2\mu\text{g/mL}$ (耐性)	10/11	90.9	10/11	90.9	10/11	90.9
	MIC 不明	2/3	66.7	2/3	66.7	2/3	66.7
<i>M. pneumoniae</i>	MIC=0.00025 $\mu\text{g/mL}$	2/2	100	2/2	100	2/2	100
	MIC=0.005 $\mu\text{g/mL}$	1/1	100	0	-	0	-
	MIC 不明	2/2	100	2/2	100	2/2	100

n=有効例数、N=評価例数から判定不能を除いた例数。

a) 1 例で複数の原因菌が分離されている被験者も存在する。

b) n/N×100 より算出。

また、海外臨床試験においてベースライン時の肺炎球菌、肺炎マイコプラズマの AZM に対する感受性及び肺炎球菌についての感受性別の臨床効果は、下表のとおりであった。

93-CE33-0618 及び 93-CE33-0625 試験における
ベースライン時の主な分離株の AZM に対する感受性

分離株	N	感受性	耐性 ^{a)}	NA ^{b)}
<i>S. pneumoniae</i> ^{c)}	139	115(93.50)	8(6.50)	16
<i>M. pneumoniae</i> ^{d)}	8	8(100.00)	0	0

() : %

a) 中等度耐性を含む。

b) 分離されたが感受性の検査結果が得られなかった菌株

c) 感受性 : MIC ≤ 0.5 又は Zone ≥ 18

d) MIC : 0.01 $\mu\text{g/mL}$ (8 株すべて)

93-CE33-0618 及び 93-CE33-0625 試験における
S. pneumoniae の MIC 別の臨床効果

AZM に 対する MIC ($\mu\text{g/mL}$)	治癒	改善	無効
0.016	1	0	1
0.03	4	0	0
0.06	6	0	2
0.12	34	1	2
8	1	0	0

機構は、肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマについて、国内外の耐性菌の発現状況に差異が認められるものの、国内外で同様の有効性が認められており、MIC が高値を示す AZM 耐性の肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマに対しても、臨床的に有効であると示唆される結果が得られていると考えた。なお、国内臨床試験における低感受性の肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマに対する検討は、症例数が限定されていることから、今後も当該症例を集積して検討を行っていく必要があると考える。

以上から、AZM 注射剤の市中肺炎に対する有効性は、原因菌が国内では AZM に対して低感受性とされる肺炎球菌あるいは肺炎マイコプラズマである場合を含め、期待できると判断した。

② 肺膿瘍に対する有効性について

機構は、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）において組み入れられなかつた肺膿瘍に対する AZM 注射剤の有効性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

肺膿瘍（肺化膿症）の主な感染経路は、口腔内常在菌の誤嚥であり、糖尿病、アルコール多飲、上部消化管の手術、繰り返す誤嚥及び免疫低下などが危険因子である⁵²。原因菌は嫌気性菌が主体であり、ペプトストレプトコッカス属、フソバクテリウム属、*Prevotella melaninogenica* 及びバクテロイデス属、好気性菌では黄色ブドウ球菌が最も多く分離され、大腸菌、肺炎桿菌及び *Streptococcus milleri* group などの分離頻度が高いとされている。

AZM の肺化膿症の主要な原因菌に対する抗菌力は、MSSA で、 $0.25\sim\geq128\mu\text{g}/\text{mL}$ (MIC_{50} : $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$) 、ペプトストレプトコッカス属で、 $\leq0.015\sim>16\mu\text{g}/\text{mL}$ (MIC_{50} : $1.0\mu\text{g}/\text{mL}$) 及びプレボテラ属で、 $\leq0.015\sim>16\mu\text{g}/\text{mL}$ (MIC_{50} : $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$) であったと報告されている⁵³。

AZM 注射剤及び経口剤共に、投与後 24 時間における気道上皮被覆液ならびに肺胞マクロファージ中 AZM 濃度は、肺化膿症の主要な原因菌である黄色ブドウ球菌、ペプトストレプトコッカス属及びプレボテラ属の MIC 値を上回り、肺化膿症に対する AZM の臨床効果が期待できる。

また、肺膿瘍に対する AZM 製剤投与症例は、AZM 経口剤の臨床試験及び製造販売後調査ならびに公表文献なども含めて国内外で 3 例の報告のみである。これらの症例の臨床データは、AZM 注射剤の肺膿瘍に対する有効性を補完すると考える。

以上より、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）で肺炎に対する AZM 製剤の有効性が確認されていること、肺膿瘍の臨床効果は肺炎から予測可能と考えられること、AZM は肺膿瘍の主要な原因菌に対して優れた抗菌力を有すること、AZM 注射剤は、血漿中濃度として経口剤の約 3 倍の AUC が得られ、肺胞マクロファージでは約 17 倍の濃度が得られ、肺組織への移行性に優れること、貪食細胞へ集積し膿瘍への移行性も高いことから肺化膿症の主要な原因菌の MIC 値を上回ることを勘案すると、AZM 注射剤の肺膿瘍に対する有効性は予測できると考える。

機構は、肺膿瘍に対する AZM 注射剤の有効性について、以下のとおり考える。

肺組織への移行性や原因菌の感受性分布のみから有効性の評価を行うことは困難であること、AZM 注射剤は既存の AZM 経口剤の新投与経路（静脈注射剤）として開発されること、及び、国内外の AZM 製剤の肺膿瘍に対する投与経験を示す症例報告も数例と極めて限られていることから、本来であれば国内臨床試験において肺膿瘍患者に対しての AZM 注射剤の有効性を、安全性とともに確認することが望ましかったと考える。

しかしながら、既承認の AZM 経口剤の適応症として肺膿瘍が含まれていること、及び静注剤では AZM の肺組織内濃度が経口剤に比べて上昇すると考えられること（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（3）2) 細胞移行性」の項、参照）から、肺膿瘍に対する AZM 注射剤の有効性は経口剤と同様に期待できるものと考える。なお、国内での検討症例

⁵²日本臨牀 別冊 呼吸器症候群 1 2008; 37-40.

⁵³歯科におけるくすりの使い方 2011-2014; 2010: 51-53.

が認められなかつたことから、その旨を医療現場に情報提供するとともに、製造販売後には、AZM 注射剤の肺膿瘍に対する有効性について、臨床経過、合併症、重症度等の情報も含めて調査を行い、AZM 注射剤の肺膿瘍に対する位置付けをより明確にする必要があると考える。

3) 細菌学的効果について

申請者は、AZM の原因菌別の細菌学的効果について以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験 (A0661191 試験) では、ベースラインに同定された原因菌は *S. pneumoniae* (14 例)、*H. influenzae* (17 例)、*M. catarrhalis* 及び *M. pneumoniae* (各 5 例) であり、投与開始 15 日目及び 29 日目の菌消失率は下表のとおりである。

投与開始 15 日目及び 29 日目に細菌学的効果が存続だったのは *S. pneumoniae* が 2 例、*H. influenzae* が 3 例であった。*S. pneumoniae* の 2 例中 1 例ではベースラインでは MIC のデータは無く、投与開始 3 日目に $\text{MIC} > 64 \mu\text{g/mL}$ であり、他の 1 例のベースラインの MIC は $8 \mu\text{g/mL}$ であったが、いずれも投与中止時の細菌学的効果は存続、他の全身性抗菌薬を投与されたため、投与開始 15 日目及び 29 日目の細菌学的効果も存続と判定された。投与開始 15 日目及び 29 日目に細菌学的効果が存続であった *H. influenzae* の 3 例のベースラインの MIC はいずれも $1 \mu\text{g/mL}$ と AZM に感受性であり、2 例では投与中止時の細菌学的効果は消失であったが、他の全身性抗菌薬を投与されたため投与開始 15 日目及び 29 日日の細菌学的効果は存続と判定された。他の 1 例では、投与開始 3 日目、投与終了時、投与開始 15 日目及び 29 日日のいずれにおいても喀痰から *H. influenzae* が分離同定され、細菌学的効果は存続であった。

海外第Ⅲ相試験 (93-CE33-0618 試験) のベースラインに分離同定された主な原因菌は、*S. pneumoniae* 及び *H. influenzae* であった。全体的な菌消失率は、CXM 群と比較して AZM 群で高かつた。*S. pneumoniae* が同定された被験者の菌消失率は、AZM 群 [96.8% (30/31 例)] と CXM 群 [92.9% (26/28 例)] で同程度であった。*H. influenzae* が同定された被験者の菌消失率は、CXM 群 [72.7% (8/11 例)] と比較して AZM 群 [93.8% (15/16 例)] で高かつた。

原因菌別の細菌学的効果 (A0661191 及び 93-CE33-0618 試験)

評価対象集団	A0661191 試験						93-CE33-0618 試験		
	BPP 集団						bacteriologically evaluable 集団		
判定者	データレビュー委員会						治験依頼者		
	AZM						AZM		
評価時期	投与開始 15 日目			投与開始 29 日目			a)		
細菌学的効果	N ^{b)}	n ^{c)}	菌消失率 ^{d)}	N ^{b)}	n ^{c)}	菌消失率 ^{d)}	N ^{e)}	消失 ^{c)}	存続 ^{f)}
原因菌									
<i>S. pneumoniae</i>	14	12	85.7	14	12	85.7	31	30 (96.8)	1 (3.2)
<i>H. influenzae</i>	17	14	82.4	17	14	82.4	16	15 (93.8)	1 (6.3)
<i>S. aureus</i>	0	-	-	0	-	-	5	4 (80.0)	1 (20.0)
<i>M. catarrhalis</i>	5	5	100	5	5	100	3	3 (100)	0
<i>M. pneumoniae</i>	2	2	100	2	2	100	3	2 (66.7)	1 (33.3)
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	0	-	-	0	-	-	1	1 (100)	0
<i>L. pneumophila</i>	0	-	-	0	-	-	1	1 (100)	0

() : %, - : 算出せず

a) ベースライン後の培養結果及び各被験者の最終評価時の臨床効果から総合的に評価した、b) 判定不能を除く原因菌数

c) 消失または推定消失と判定された原因菌数、d) 菌消失率は n/N から算出した、e) ベースラインに同定された原因菌数

f) 存続及び推定存続と判定された原因菌数

機構は、AZM の細菌学的効果について、以下のとおり考える。

国内外臨床試験の結果から、主な原因菌（肺炎球菌及びインフルエンザ菌）については、いずれも高い菌消失率を示しており、試験間で大きく異なる傾向は認められていない。また、AZM の原因菌別の細菌学的効果については、検討例が限られている菌種があるものの、経口剤では既に適応菌種として認められていること、経口剤に比べて注射剤では曝露が高まること、及び、国内外臨床試験では、ほとんどの症例で消失または推定消失とされていることから、これら菌種においても AZM 注射剤の細菌学的効果は期待されるものと判断した。

なお、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ検出例について、国内臨床試験で認められた肺炎球菌・肺炎マイコプラズマに対する感受性では低感受性の菌株が多く認められたにも拘らず（「3. (i) 薬理試験成績の概要＜審査の概略＞（1）国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項、参照）、菌消失率は国内外のほとんどの症例で消失又は推定消失していることを確認した。

以上より、AZM 注射剤の細菌学的効果は、AZM 経口剤と同様に認められると判断した。

なお、既承認の AZM 錠では適応菌種とされておらず、今回新たに適応菌種として申請されているレジオネラ・ニューモフィラについては、以下の項で AZM の細菌学的効果を確認することとした。

①レジオネラ・ニューモフィラ

機構は、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）において分離されなかった *Legionella pneumophila* を適応菌種に含める妥当性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

AZM は *Legionella pneumophila* に対して優れた抗菌活性を示し、また、日本を含む 13 力国（日本、オーストラリア、ベルギー、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ポルトガル、スペイン、スウェーデン及びアメリカ）で 1999 年から 2004 年にかけて実施された調査で *L. pneumophila* に対する AZM の MIC 範囲は $\leq 0.06\sim 0.5 \mu\text{g/mL}$ と、5 年間ほぼ一定した抗菌活性を示している。

レジオネラ属に対する AZM の MIC

菌種	国内 ^{a)}			米国 ^{b)}		
	分離年	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ ($\mu\text{g/mL}$)	分離年	MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$)	$\text{MIC}_{50}/\text{MIC}_{90}$ ($\mu\text{g/mL}$)
<i>L. pneumophila</i>	NA	NA	NA	1995-1999	0.03~0.5	0.12/0.5
<i>Legionella spp</i> ^{c)}	2001-2008	0.004~0.062	0.016/0.062	NA	NA	NA

a) Korean J Lab Med 2010; 30: 28-33.

b) Clin Microbiol Infect 2002; 8(4): 214-21.

c) 臨床分離株 29 例中 25 例が国内で単離されており、うち 21 例（全体では 56 例中 52 例）が *L. pneumophila* であった。

AZM の肺組織への分布は良好で、肺組織内濃度は、*L. pneumophila* に対する AZM の MIC を超えており、レジオネラ肺炎に対する有効性が期待できる。

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）では、*L. pneumophila* が原因菌として同定されレジオネラ

肺炎と診断された被験者はいなかったが、外国臨床試験⁶（93-CE33-0618 試験、93-CE33-0625 試験、066-349 試験、066-350 試験、066-359 試験及び 94-CE33-0649 試験）において、レジオネラ肺炎に対する有効性が確認されており、そのうち 2 試験（93-CE33-0618 試験及び 94-CE33-0649 試験）において、*L. pneumophila* が原因菌とされる肺炎に対する有効性が確認された。

さらに、AZM 注射剤は、IDSA 及び ATS の市中肺炎治療ガイドライン⁵⁴及びハリソン内科学（第 17 版 Table 141-3）においても、レジオネラ肺炎に対して第一推奨薬とされており、本菌種を適応菌種に含めることは妥当と考える。

機構は、①*L. pneumophila* に対する AZM の MIC 値は国内外で類似していること、②AZM の肺組織内濃度は、*L. pneumophila* に対する AZM の MIC を超えていること、③外国臨床データでレジオネラ肺炎被験者に対する有効性が確認されていることから、国内においても他の適応菌種と同様に AZM 注射剤のレジオネラ・ニューモフィラに対する有効性は期待できると考える。

（2）安全性について

機構は、AZM 注射剤の安全性について国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅲ相試験及び海外市販後の安全性情報を中心に、下記のとおり審査を行った結果、注射部位反応、下痢等の消化管系の有害事象、アナフィラキシー等のアレルギー症状、QT 関連事象については、その発現状況に留意する必要があり、製造販売後には重点的に情報収集を行う必要があると判断した。

なお、これまでの国内における AZM 注射剤の投与症例数は限られており、特に AZM 注射剤のみでの投与症例数は少なかったことから、引き続き、製造販売後には、日本人における AZM 注射剤の安全性情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

1) 投与経路別（点滴静注及び経口投与）の安全性について

機構は、AZM 注射剤と AZM 経口剤の安全性プロファイルに相違がないか、臨床試験成績を踏まえた説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

AZM 注射剤と AZM 経口剤の安全性プロファイルについて、国内臨床試験での安全性成績を用いて比較を行い、検討した。

有害事象の要約として、有害事象の発現件数、有害事象の発現例数、重篤な有害事象の発現例数、有害事象による投与または治験の中止例数を、AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間、AZM 単回投与製剤、AZM 錠（性感染症、肺炎）別に下表に示した。

⁵⁴ Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2):27-72.

有害事象の要約；AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間、AZM 単回投与製剤、AZM 錠
(肺炎及び性感染症)

投与群	AZM スイッチ療法 (500mg) ^{a)}				AZM 単回投与 製剤 (1000mg) ^{b)}		AZM 錠 (500mg) ^{c)}			
	全期間		注射剤投与期間				性感染症		肺炎	
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	問わない	否定できない
評価例数	102	102	102	102	316	316	64	64	72	72
有害事象発現件数	116	44	63	32	343	214	61	34	4	3
有害事象発現例数 (%)	55 (53.9)	34 (33.3)	42 (41.2)	26 (25.5)	208 (65.8)	157 (49.7)	31 (48.4)	23 (35.9)	4 (5.6)	3(4.2)
重篤な有害事象発現例数 (%)	9 (8.8)	1 (1.0)	2 (2.0)	1 (1.0)	9 (2.8)	1 (0.3)	0	0	-	-
重度の有害事象発現例数 (%)	2 (2.0)	0	0	0	2 (0.6)	0	0	0	0	0
有害事象による投与または治験の中止例数 (%)	7 (6.9)	2 (2.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	9 (2.8)	0	0	0	-	-
有害事象による減量または一時中止例数	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-

a) AZM 注射剤 500mg QD、2~5 日間点滴常駐した後、AZM 経口剤 500mg QD 投与し、注射剤との投与期間の合計を 7 ~10 日間とした。

b) AZM 単回投与製剤 1000mg を単回経口投与した。

c) AZM 錠 500mg QD、3 日間投与した。

また、治験薬との因果関係を問わない主な有害事象の発現頻度を、AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間、AZM 単回投与製剤、AZM 錠（性感染症、肺炎）別に下表に示した。

治験薬との因果関係を問わない主な有害事象の発現頻度^{a)}：

AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間、AZM 単回投与製剤、AZM 錠（肺炎及び性感染症）

投与群	AZM スイッチ療法		AZM 単回投与製剤	AZM 錠 (性感染症) ^{d)}	AZM 錠 (肺炎)
	全期間 ^{b)}	注射剤投与期間 ^{c)}			
集計期間	102	102	316	64	72
	MedDRA 12.1 基本語		MedDRA 10.0 基本語	J-ART 基本語	基本語
腹部膨満	1	1	9(2.8)	1(1.6)	0
腹部不快感	2(2.0)	1(1.0)	0	0	0
腹痛	2(2.0)	1(1.0)	14(4.4)	5(7.8)	0
上腹部痛	1	0	5(1.6)	0	0
便秘	8(7.8)	3(2.9)	1(0.3)	0	0
下痢	15(14.7)	11(10.8)	117(37)	13(20.3)	0
恶心	2(2.0)	2(2.0)	13(12)	0	0
嘔気	0	0	0	6(9.4)	0
軟便	0	0	0	3(4.7)	1(1.4)
注射部位紅斑	3(2.9)	3(2.9)	0	0	0
注射部位疼痛	6(5.9)	6(5.9)	0	0	0
鼻咽頭炎	1	0	14(4.4)	0	0
上気道感染	0	0	1(0.3)	5(7.8)	0
インフルエンザ	0	0	5(1.6)	0	0
肺炎	3(2.9)	1(1.0)	6(1.9)	0	0
AST (GOT) 増加	1	0	6(1.9)	1(1.6)	0
ALT (GPT) 増加	2(2.0)	1(1.0)	11(3.5)	2(3.1)	0

投与群	AZM スイッチ療法		AZM 単回投与製剤	AZM 錠 (性感染症) ^{d)}	AZM 錠 (肺炎)
集計期間	全期間 ^{b)}	注射剤投与期間 ^{c)}			
評価例数	102	102	316	64	72
	MedDRA 12.1 基本語		MedDRA 10.0 基本語	J-ART 基本語	基本語
好酸球数増加	0	0	5(1.6)	0	0
γ-GTP 増加	0	0	5(1.6)	1(1.6)	0
血小板数増加	1	0	4(1.3)	0	0
背部痛	3(2.9)	1(1.0)	5(1.6)	0	0
筋肉痛	2(2.0)	2(2.0)	1(0.3)	0	0
事故による外傷	0	0	0	2(3.1)	0
頭痛	8(7.8)	7(6.9)	14(4.4)	0	0
不眠症	6(5.9)	3(2.9)	0	0	0
喘息	2(2.0)	0	2(0.6)	0	0
咯血	3(2.9)	1(1.0)	0	0	0
接触性皮膚炎	2(2.0)	1(1.0)	1(0.3)	0	0
湿疹	2(2.0)	1(1.0)	1(0.3)	0	0
臍炎 ^{e)}	0	0	0	2(6.5)	0

() : %

a) いづれかの投与群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象。b) 最終来院時までのデータを含む。

c) 注射剤投与期間に発現したデータを含む。d) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

e) 発現率を求める際の分母は、性別を考慮した。

有害事象、重篤な有害事象及び投与または治験中止に至った有害事象の発現頻度及び種類について比較、検討した結果、AZM スイッチ療法の注射剤投与期間では、下痢及び腹痛等の消化管系の有害事象の発現頻度が AZM 経口剤と比較して低い値を示した。注射部位に関連する有害事象は、注射剤投与期間のみ報告された。その他の有害事象、重篤な有害事象及び投与又は治験中止に至った有害事象の発現頻度及び種類に、AZM スイッチ療法の全期間、注射剤投与期間、AZM 単回投与製剤、AZM 錠で特徴的な差は認められなかった。

以上の安全性成績の比較より、AZM 注射剤では注射部位に関連する事象に注意する必要があることを除き、AZM 注射剤と AZM 経口剤の安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、上記申請者の回答を概ね了解でき、特に重大な懸念となる事象は認められないものと判断した。しかしながら、国内臨床試験では注射剤単剤の安全性情報は少ないとから、今後も情報収集を行うべきであると考える。

また、AZM 注射剤と AZM 経口剤で安全性プロファイルは大きく異なると考えるものの、国内外で下痢などの消化器系有害事象の発現頻度が比較的高いこと、第Ⅰ相試験では、投与濃度及び速度が国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）で検討された用法・用量と異なったものの、注射部位疼痛が認められたことから、これらの事象の発現状況について以下で詳細に確認することとした。また、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）は年齢別の記述統計、薬物動態の検討を行うために高齢者 30 例を目標にした症例集積が行われており、これら集団において一定数の症例が集積されていることから、高齢者における AZM 注射剤の安全性のプロファイルを検討することは重要と考え、以下で確認することにした（「4）高齢者に対する安全性について」の項、参照）。

2) 注射部位反応について

申請者は、注射部位反応について、以下のとおり説明している。

国内第I相試験（A0661185 試験）で認められた注射部位に関連する有害事象は、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 1 時間かけて点滴静注した被験者では注射部位紅斑 (2/10 例)、AZM 注射剤 500mg (1mg/mL) を 2 時間かけて点滴静注した被験者では注射部位血管外漏出 (5/10 例) 及び注射部位腫脹 (1/10 例)、AZM 注射剤 500mg (2mg/mL) を 1 時間かけて点滴静注した被験者では注射部位疼痛 (5/10 例)、注射部位血管外漏出 (3/10 例)、注射部位紅斑 (2/10 例) 及び注射部位腫脹 (1/10 例) であり、いずれも重症度は軽度であった。注射部位疼痛が 2mg/mL の注射液濃度で認められたことから、国内第3相試験（A0661191 試験）における注射液濃度を 1mg/mL とすることとした。

海外第1相試験 9 試験のうち 1 試験 (066-044 試験) では用量の影響を検討し、2 試験 (066-052 試験及び 066-058 試験) では注射液濃度の影響を検討した。用量の影響を検討した 066-044 試験において、AZM 群では注射部位疼痛／浸潤が 1000mg 群の 1 例のみに認められ、用量と注射部位に関連する有害事象の発現頻度に明らかな関係は認められなかった。

AZM の用量を 1000 又は 2000mg として注射液濃度の影響を検討した 066-052 試験及び 066-058 試験において、2mg/mL を超える注射液濃度で 1 時間かけて点滴静注された被験者では注射部位反応及び注射部位疼痛の発現頻度が高かったが、2mg/mL 以下の注射液濃度では、これらの有害事象の発現頻度は低く、用量に関わらず重症度は軽度であった。

注射液濃度が高くなることによって、注射部位に関連する有害事象の発現頻度が上昇する理由は明確ではないが、局所刺激及び血栓性静脈炎が原因である可能性は否定されている⁵⁵。

国内第III相試験（A0661191 試験）において主な因果関係を問わない注射部位に関連する有害事象は注射部位疼痛 6/102 例及び注射部位紅斑 3/102 例であった。注射部位に関連する有害事象の重症度はいずれも軽度であり、これらの有害事象による治験中止又は投与中止はなかった。主な因果関係を否定できない注射部位に関連する有害事象は注射部位疼痛 (6/102 例) であった。

海外第III相試験（93-CE33-0618 試験）において主な因果関係を問わない注射部位に関連する有害事象は注射部位感染／炎症 18/202 例、注射部位疼痛 16/202 例及び注射部位合併症 11/202 例であった。注射部位に関連する有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、これらの有害事象による治験中止又は投与中止はなかった。他の外国 7 試験で認められた注射部位に関連する有害事象の種類及び重症度は試験間で大きく異ならなかった。海外第III相試験（93-CE33-0618 試験）で主な因果関係を否定できない注射部位に関連する有害事象は、注射部位疼痛 11/202 例、注射部位感染／炎症 7/202 例、注射部位合併症 3/202 例に認められた。

国内外の第III相試験から、AZM 群で認められた主な注射部位に関連する有害事象は軽度又は中等度の注射部位疼痛であった。注射部位合併症により 1 例が治験を中止したが、因果関係は否定されており、注射部位に関連する安全性上の問題は認められなかった。

⁵⁵ Ann Pharmacother. 1997;31(9):965-969.、Antimicrob Agents Chemother 1996;40(11):2577-2581.

機構は、以下の通り考える。

国内第Ⅰ相試験（A0661185 試験）において AZM 注射剤を 2mg/mL の注射液濃度で 1 時間かけて点滴静注した場合、高い頻度で投与部位疼痛が認められたことから、本事象は注射液濃度に依存して発現する可能性が高いと考え、2mg/mL の注射液濃度で末梢静脈内投与した際に当該事象が多く認められた旨を添付文書において、注意喚起を行うべきであると考える。また、1mg/mL の注射液濃度で検討が行われた国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）では投与部位反応に関する有害事象の発現頻度が国内第Ⅰ相試験（A0661185 試験）に比べると低くなっているものの散見されていたことから、製造販売後には、引き続き情報を収集する必要があると考える。

また、AZM 注射剤の注射液濃度については「(4) 用法・用量について」の項で議論したいと考える。

3) 消化管系の有害事象について

申請者は、消化管系の有害事象について、以下のとおり説明している。

国内外で市販されている AZM 製剤において、多く認められた有害事象は消化管系の有害事象であり、国内外の臨床試験成績においても AZM 点滴静注後に消化管系の有害事象が多く認められたため、消化管系の有害事象として下痢、軟便、腹痛、鼓腸、恶心及び嘔吐を対象に、国内外の第Ⅲ相試験で精査した。

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）では主な因果関係を問わない有害事象として下痢 14.7% (15/102) 例、腹痛及び恶心各 2.0% (2/102 例) 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た。重症度は軽度又は中等度であった。1 例は因果関係を否定できない下痢のために治験を中止したが、中止後に下痢は消失した。なお、因果関係を否定できない腹痛により 1 例が投与を中止したが、中止後に腹痛は消失した。

海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）では因果関係を問わない下痢、恶心が各 20/202 例、嘔吐が 13/202 例、腹痛が 10/202 例、鼓腸が 2/202 例に報告がされ、これらの重症度は、重度 1 件（嘔吐）を除き、軽度又は中等度であった。外国臨床試験 8 試験で認められた因果関係を問わない消化管系の有害事象の種類及び重症度は試験間で大きく異ならなかった。海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）で因果関係を否定できない消化管系の有害事象は、下痢 11/202 例、恶心 4/202 例、腹痛 2/202 例に認められたが、因果関係を否定できない消化管系の有害事象による治験中止はなかった。また、1 例は因果関係を否定できない下痢により投与を中止したが、追跡調査時に来院し、治験を完了した（下痢の転帰：消失）。他の外国 7 試験で因果関係を否定できない消化管系の有害事象による治験中止は恶心・嘔吐、恶心、下痢、腹痛各 1 例に認められたが、いずれも消失が認められた。

因果関係を問わない消化管系の有害事象の種類及び重症度は国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）で大きく異ならなかった。国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）で主な因果関係を否定できない消化管系の有害事象は下痢、腹痛及び恶心であった。

国内外の第Ⅲ相試験成績から、AZM のスイッチ療法における下痢、軟便、腹痛、鼓腸、恶心及び嘔吐の発現について検討した結果、主に下痢、腹痛、恶心が認められた。国内外の第Ⅲ相試

験とも因果関係を否定できない下痢による治験中止が認められたが、いずれも中止後に消失が認められており、消化管系に関連する安全性上の問題は認められなかった。

機構は、AZM 注射剤による消化管系有害事象について、海外製造販売後における発現状況を示したうえで、AZM 経口剤（AZM 錠及び AZM 単回投与製剤）との消化管有害事象の発現頻度と持続時間の差異について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

消化管系の有害事象の発現頻度について比較した結果、AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間での下痢、腹痛及び恶心（嘔気）の発現頻度は、AZM 経口剤と比較して低い値を示した。その他の消化管系の有害事象の発現頻度に関しては、AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間と AZM 経口剤で大きく異なることはなかった。また、消化管系の有害事象の重症度も、AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間ならびに AZM 経口剤で同様であった（下表参照）。

治験薬との因果関係を問わない消化管系の有害事象の発現頻度及び重症度^{a)}：

AZM スイッチ療法の全期間、注射剤投与期間

集計期間	全期間				注射剤投与期間 ^{b)}			
	評価例数 102				102			
重症度	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
基本語								
下痢	15(14.7)	14	1	0	11(10.8)	10	1	0
便秘	8(7.8)	8	0	0	3(2.9)	3	0	0
腹部不快感	2(2.0)	2	0	0	1(1.0)	1	0	0
腹痛	2(2.0)	0	2	0	1(1.0)	0	1	0
恶心	2(2.0)	2	0	0	2(2.0)	2	0	0
腹部膨満	1(1.0)	1	0	0	1(1.0)	1	0	0
上腹部痛	1(1.0)	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	1(1.0)	1	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1(1.0)	1	0	0	1(1.0)	1	0	0
胃炎	1(1.0)	1	0	0	1(1.0)	1	0	0
びらん性胃炎	1(1.0)	1	0	0	0	0	0	0
口内炎	1(1.0)	1	0	0	0	0	0	0

() : %, MedDRA 12.1

a) 最終来院時までのデータを含む。

b) 注射剤投与期間に発現したデータを含む。

治験薬との因果関係を問わない消化管系の有害事象の発現頻度及び重症度^{a)}：AZM 単回投与製剤

評価例数	316				
	重症度	合計	軽度	中等度	重度
基本語					
腹部膨満	9 (2.8)	9	0	0	
腹痛	14 (4.4)	14	0	0	
下腹部痛	1 (0.3)	1	0	0	
上腹部痛	5 (1.6)	5	0	0	
口唇炎	3 (0.9)	3	0	0	
大腸炎	1 (0.3)	0	1	0	

評価例数		316		
重症度	合計	軽度	中等度	重度
基本語				
便秘	2 (0.6)	2	0	0
下痢	117 (37.0)	113	4	0
消化不良	1 (0.3)	1	0	0
おくび	1 (0.3)	1	0	0
硬便	1 (0.3)	1	0	0
鼓腸	2 (0.6)	2	0	0
びらん性胃炎	1 (0.3)	1	0	0
舌炎	1 (0.3)	0	1	0
舌痛	1 (0.3)	0	1	0
恶心	13 (4.1)	12	1	0
口腔内不快感	1 (0.3)	1	0	0
逆流性食道炎	1 (0.3)	1	0	0
胃不快感	1 (0.3)	1	0	0
口内炎	3 (0.9)	3	0	0
黒毛舌	1 (0.3)	1	0	0
嘔吐	1 (0.3)	0	1	0

() : % 、 MedDRA 10.0 、引用：ジスロマック SR 承認申請時資料概要

a) 最終来院時までのデータを含む

治験薬との因果関係を問わない消化管系の有害事象の発現頻度及び重症度^{a)}：AZM 錠^{b)}

投与群		AZM 錠		
評価例数		64		
重症度	合計	軽度	中等度	重度
基本語				
腹部膨満	1 (1.6)	1	0	0
腹痛	5 (7.8)	5	0	0
下痢	13 (20.3)	13	0	0
嘔気	6 (9.4)	6	0	0
軟便	3 (4.7)	3	0	0
嘔吐	0	0	0	0

() : % 、 J-ART

a) 治験薬の最終投与後 35 日までのデータを含む。

b) クラミジアによる性感染症の患者にジスロマック錠 500 mg (250 mg 錠×2) を 3 日間経口投与した。

AZM 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又は上部消化管の平滑筋及び神經終末に存在するモチリン受容体刺激作用が考えられる⁵⁶。注射剤では、消化管を介することなく直接血中に入るため、濃度依存的な消化管刺激作用、上部消化管の平滑筋に存在するモチリン受容体刺激作用はない。また、AZM1、2 及び 4g を点滴静注したときの投与量と血清中モチリン濃度に相関が認められないとの報告がある⁵⁷。このため、経口剤と比較して血中濃度が高くなる注射剤であっても、消化管系の有害事象の発現頻度が高値を示すことはないと考えられ、AZM 注射剤では、経口剤と比較して下痢、腹痛及び恶心の発現頻度が低くなったものと考えられる。

消化管系の有害事象の持続期間について、AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間ならびに AZM 単回投与製剤で大きく異なることはなかった（下表参照）。

⁵⁶ Science 1999;284:2184-2188.

⁵⁷ Antimicrob Agents Chemother 1996;11:2577-2581.

**治験薬との因果関係を問わない消化管系の有害事象の持続期間：
AZM スイッチ療法の全期間及び注射剤投与期間**

集計期間 評価例数	全期間 ^{a)}			注射剤投与期間 ^{b)}		
	102			102		
基本語	発現件数	平均値 ±標準偏差	範囲	発現件数	平均値 ±標準偏差	範囲
下痢	16	2.7±1.1	1~5	11	2.7±0.9	1~4
便秘	8	6.3±5.7	1~17	3	4.7±3.2	1~7
腹部不快感	2	2.0±0.0	2~2	1	2.0	2~2
腹痛	2	8.0±7.1	3~13	1	13.0	13~13
恶心	2	2.5±2.1	1~4	2	2.5±2.1	1~4
腹部膨満	1	2.0	2~2	1	2.0	2~2
上腹部痛	1	1.0	1~1	0	-	-
消化不良	1	5.0	5~5	0	-	-
鼓腸	1	10.0	10~10	1	10.0	10~10
胃炎	1	9.0	9~9	1	9.0	9~9
びらん性胃炎	1	4.0	4~4	0	-	-
口内炎	1	3.0	3~3	0	-	-

- : 該当なし、MedDRA 12.1

消失日が欠測の場合、中止例については中止日までの期間を、完了例については最終来院日までの期間を有害事象の持続期間とした。

- a) 最終来院時までのデータを含む。
- b) 注射剤投与期間に発現したデータを含む。

治験薬との因果関係を問わない消化管系の有害事象の持続期間 ^{a)}：AZM 単回投与製剤

評価例数	316		
基本語	発現件数	平均値	範囲
腹部膨満	10	2.8	1~12
腹痛	14	1.9	1~6
下腹部痛	1	2.0	2~2
上腹部痛	5	1.6	1~3
口唇炎	3	20.0	16~24
大腸炎	1	8.0	8~8
便秘	2	3.0	3~3
下痢	121	2.2	1~14
消化不良	1	4.0	4~4
おくび	1	2.0	2~2
硬便	1	23.0	23~23
鼓腸	2	29.0	23~35
びらん性胃炎	1	27.0	27~27
舌炎	1	30.0	30~30
舌痛	1	13.0	13~13
恶心	13	1.9	1~4
口腔内不快感	1	10.0	10~10
逆流性食道炎	1	27.0	27~27
胃不快感	1	10.0	10~10
口内炎	3	3.7	1~5
黒毛舌	1	14.0	14~14
嘔吐	1	1.0	1~1

MedDRA 10.0、引用：ジスロマック SR 承認申請時資料概要

- a) 最終来院時までのデータを含む。

機構は、AZM 注射剤による消化管系の有害事象の発現について、以下のとおり考える。

国内臨床試験における AZM 製剤の全投与期間と注射剤投与期間の有害事象の発現状況について確認したが、AZM 注射剤と経口剤とで投与期間が異なるなど観察期間が異なることを鑑みても、現在のところ特段の懸念となる事象は、認められないと判断した。なお、スイッチ療法を検討した国内臨床試験における全投与期間と注射剤投与期間の比較から、AZM 注射剤と経口剤の有害事象の発現率を比較することは困難であるため、申請者の主張する「注射剤では、経口剤と比較して下痢、腹痛及び恶心の発現頻度が低い」と結論づけることは、了承できないと考える。

ただし、国内臨床試験における消化管系の有害事象の発現率は、AZM 注射剤と経口剤単独投与例でほぼ同様であると考えるもの、AZM 注射剤が対象となる症例は、経口剤よりも重症度の高い症例が想定されること、国内での検討症例数は限られていることから、消化器系の有害事象の発現状況については、投与される症例の重症度等の背景情報、有害事象の症状の詳細、治療内容、ディフィシル腸炎の検索の有無等を含めて製造販売後に重点的に情報収集する必要があると考える。

4) 高齢者に対する安全性について

申請者は、国内外の臨床試験における年齢別の有害事象の発現状況から 65 歳以上の高齢者に対する AZM 注射剤の安全性について以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）で認められた有害事象を年齢別（16～44 歳、45～64 歳、65～74 歳及び 75 歳以上）に解析した。

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）で認められた主な因果関係を問わない有害事象のうち、各年齢層（16～44 歳、45～64 歳、65～74 歳及び 75 歳以上）での有害事象の発現頻度が年齢の増加に伴い数値的に増加した有害事象は、肺炎及び喀血であった。いずれも治験薬との因果関係を否定された。

主な因果関係を否定できない有害事象のうち、各年齢層（16～44 歳、45～64 歳、65～74 歳及び 75 歳以上）での有害事象の発現頻度が年齢の増加に伴い数値的に増加した有害事象はなく、これらの有害事象の種類及び発現頻度は概して 65 歳以上（65～74 歳及び 75 歳以上）と 64 歳以下（16～44 歳及び 45～64 歳）の層で大きく異ならなかった。

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）で認められた有害事象の種類、重症度及び発現頻度が 65 歳以上の高齢者の層に偏って認められることはなく、65 歳以上の高齢者への AZM 投与による安全性上の懸念は認められなかった。一方、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）で認められた主な因果関係を問わない有害事象のうち、各年齢層（16～44 歳、45～64 歳、65～74 歳及び 75 歳以上）での有害事象の発現頻度が年齢の増加に伴い数値的に増加した有害事象は、AZM 群で、心不全、便秘、肺炎、呼吸障害、CXM 群で、末梢性浮腫、CXM+EM 群では注射部位感染／炎症及び呼吸困難であった。主な因果関係を否定できない有害事象のうち、各年齢層（16～44 歳、45～64 歳、65～74 歳及び 75 歳以上）での有害事象の発現頻度が年齢の増加に伴い数値的に増加した有害事象は AZM 群で、口腔モリニア症、CXM 群では該当なし、CXM+EM 群では注射部位反応であった。いずれも少数例での発現であり、年齢の増加に伴う明らかな有害事象の発現頻度の上昇は認められなかった。

海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）で認められた有害事象の種類、重症度及び発現頻度が65歳以上の高齢者の層に偏って認められることはなかった。因果関係を否定できない有害事象として認められたAZM群の注射部位疼痛及び口腔モニリア症は75歳以上の層で発現頻度が高かつたが、重症度は口腔モニリア症1例（重度）を除き軽度または中等度であった。一方、AZM群の因果関係を否定できない下痢は16～44歳の層で発現頻度が高かった。65歳以上の高齢者へのAZM投与による安全性上の懸念は認められなかった。

以上から、65歳以上の高齢者へのAZM投与による安全性上の懸念は認められなかった。

機構は、上記回答を了承した。

5) 製造販後の安全性情報について

申請者は、AZM製剤の製造販売後の安全情報について以下のとおり説明している。

20■年■月■日から20■年■月■日までの調査単位期間中に発現したとして機構へ報告を行った副作用は、以下のとおりである。

600mg錠では3例3件の副作用報告があった（外国症例を除く）。副作用の内訳は貧血及び腎障害が各1件（未知・重篤）及び好中球数減少1件（既知・重篤）であった。

AZM単回投与製剤では30例64件（未知・重篤は19例47件、既知・重篤は15例17件）の副作用が報告された（外国症例を除く）。未知・重篤な副作用の内訳は下痢7件、浮動性めまい、嘔吐が各5件、腹痛4件、恶心3件、上腹部痛、倦怠感が各2件、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、失神、頭痛、急性心不全、口腔咽頭水疱形成、マロリー・ワイス症候群、メレナ、亜イレウス、胃腸の炎症、鼓腸、口唇潰瘍、口内炎、舌潰瘍、多汗症、剥脱性皮膚炎、冷汗、関節痛、無力症、白血球数増加が各1件であった。既知・重篤な副作用の内訳は、ショック3件、肝機能異常2件、偽膜性大腸炎、アナフィラキシーショック、好酸球性肺炎、血便排泄、出血性腸炎、肝炎、肝障害、胆汁うつ血、横紋筋融解、急性腎不全、血圧低下、血小板数減少が各1件であった。

未知・重篤な副作用で、急性心不全による死亡例、及び使用上の注意の「その他の副作用」の項に記載されていない事象のうち、器官別大分類 胃腸障害に分類されるマロリー・ワイス症候群、メレナ、亜イレウス、口唇潰瘍、舌潰瘍について、マロリー・ワイス症候群はAZM単回投与製剤との関連は否定できないと考えられたが、その他の事象についてはいずれもAZM単回投与製剤との関連性は低い、あるいはAZM単回投与製剤との因果関係を特定できなかつたことから、今後も同様な症例の集積状況を十分に留意したうえ、対応を検討する。また、既知の副作用については、その発生傾向に注意すべき変化はみられなかつたことから、添付文書改訂等の具体的な対策は行わないが、今後も集積状況には十分留意する。

AZM250mg錠、細粒剤及びカプセル剤では11例13件（未知・重篤は5例7件、既知・重篤は6例6件）の副作用報告があった（外国症例を除く）。未知・重篤な副作用の内訳は胃潰瘍、上腹部痛、腹部膨満、変色便、意識消失、低血糖症、蕁麻疹が各1件であった。既知・重篤な副作用の内訳は肝炎、Stevens-Johnson症候群、間質性肺疾患、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、アナフィラキシー反応、急性腎不全が各1件であった。未知・重篤な副作用のうち、胃潰瘍、変色便及び低血糖症は非重篤例も含めて検討したが原因を特定することが困難であり、現段階で使

用上の注意の改訂は行わない。また、既知の副作用については、その発生傾向に注意すべき変化はみられなかったことから、添付文書改訂等の具体的な対策は行わないが、今後も集積状況には十分留意する。

また、海外安全性について多くのデータが集積され、主な有害事象として下痢、恶心、嘔吐及び腹痛などの消化管系の有害事象が報告されている。

点滴静注に関連した肝胆系事象、精神系事象、筋関連事象及び点滴静注に関連したQT関連事象については、医学的に重要と考えられる有害事象であること、企業中核データシート (Core Data Sheet : CDS) に未記載の有害事象であること、及び規制当局または医薬品市販承認取得者 (Marketing Authorization Holders) から継続モニタリングが推奨されている有害事象のため、データを調査している。最新の定期的安全性最新報告 (Periodic Safety Update Report : PSUR) (調査対象期間: 20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日)において、点滴静注に関連した肝胆系事象は8件、錯乱状態や譫妄など特定の精神系事象は50件、血中CPK増加や横紋筋融解など特定の筋関連事象は26件及び点滴静注に関連したQT関連事象は10件報告された。

また、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年以降、20[■]年までの情報をPSURから収集し、要約した。

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 (Stevens-Johnson 症候群) 及び中毒性表皮壊死融解症を含む皮膚反応などの重篤なアレルギー反応について

重篤なアレルギー反応として、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 及び中毒性表皮壊死融解症について、19[■]～19[■]年、19[■]～20[■]年及び最近の5年間 (20[■]～20[■]年) の報告件数を下表に示した。

いずれの事象も発現頻度は極めて低いと考えられるが、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。

なお、重篤なアレルギー反応について、国内及び海外での有害事象報告を同一基準で評価したファイザー社安全性データベースから集計された有害事象報告総例数に対する発現率は、日本人と外国人との間で差がみられなかった。

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		
	19[■]年[■]月[■]日～ 19[■]年[■]月[■]日	19[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日	20[■]年[■]月[■]日～ 20[■]年[■]月[■]日
推定使用患者数	約 6020 万 ^{b)}	約 12 億 8670 万 ^{b)}	— ^{c)}
アナフィラキシーショック	5	28	38
アナフィラキシー反応	0	0	14
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)	24	80	56
中毒性表皮壊死融解症	4 ^{d)}	25 ^{c)}	17

a) 各PSURの調査期間の集計、各PSURのデータロック後の追加情報等により副作用名の変更や症例重複等によるデータ更新があった場合でも当該PSURにおける集計結果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) 20[■]年[■]月[■]日～20[■]年[■]月[■]日までの販売実績に基づく推定使用患者数は約3億4656万人であった(Summary Bridging Report)。

②QT 延長関連事象について

QT 延長、心室性頻脈及びトルサード ド ポアンについて、19[]～19[]年、19[]～20[]年及び最近の 5 年間（20[]～20[]年）の報告件数を下表に示した。

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		
	19[]年 []月 []日～ 19[]年 []月 []日	19[]年 []月 []日～ 20[]年 []月 []日	20[]年 []月 []日～ 20[]年 []月 []日
推定使用患者数	約 6020 万 ^{b)}	約 12 億 8670 万 ^{b)}	— ^{c)}
QT 延長	1	25	23
心室性頻脈	6	13	13
トルサード ド ポアン (TdP)	—	15	16

a) 各 PSUR の調査期間の集計、各 PSUR のデータロック後の追加情報等により副作用名の変更や症例重複等によるデータ更新があった場合でも当該 PSUR における集計結果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) 20[]年 []月 []日～20[]年 []月 []日までの販売実績に基づく推定使用患者数は約 3 億 4656 万人であった（Summary Bridging Report）。

また、国内においても AZM 錠の製造販売後に「QT 延長」、「トルサード ド ポアン」が各 1 例報告された。QT 延長及びトルサード ド ポアンと AZM との因果関係については確立されていないが、他のマクロライド系薬剤においても認められていることから、2003 年 9 月より AZM の各種製剤（錠剤、カプセル剤、細粒剤等）の添付文書の使用上の注意（「慎重投与」及び「重大な副作用」）の項に記載し、注意喚起を行っている。

以上の①、②の事象について発現率を日本人と外国人で比較した（下表参照）。

日本人及び外国人における有害事象報告例数に対するこれらの重篤な有害事象の発現率は、各々 0.1～0.8% 及び 0.1～1.0% と低いものであった。アナフィラキシー反応は日本人での発現率（0.1%）が外国人の発現率（0.6%）に比べわずかに低かったものの、その他は日本人と外国人との間で発現率に差はみられなかった。

重篤なアレルギー反応及び QT 延長関連有害事象における日本人と外国人との比較
(20[]年 []月 []日～20[]年 []月 []日)

有害事象 (MedDRA 12.1)	日本人	外国人
有害事象報告例数	3329	3874
有害事象報告件数	6545	9507
アナフィラキシーショック	27 (0.8)	24 (0.6)
アナフィラキシー反応	3 (0.1)	22 (0.6)
アナフィラキシー様反応	6 (0.2)	2 (0.1)
皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)	25 (0.8)	40 (1.0)
中毒性表皮壊死融解症	3 (0.1)	17 (0.4)
QT 延長	8 (0.2)	19 (0.5)
トルサード ド ポアン (TdP)	6 (0.2)	14 (0.4)
心室性頻脈	3 (0.1)	11 (0.3)

(%) : 有害事象報告例数に対する発現率として示した。

機構は、上記を確認し、海外で製造販売後に報告されている点滴静注に関連したアレルギー反応、QT 関連事象について以下の項で詳細に確認することとした。

6) アレルギー反応について

申請者は、国内外で市販されている AZM 製剤の製造販売後情報から、Stevens-Johnson 症候群等が報告されていることを踏まえて、AZM 注射剤を点滴静注した国内外の臨床試験からアレルギー反応に関する安全性について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）で AZM を投与された被験者において、因果関係を問わないアレルギー反応に関する有害事象は、発疹 1 例（軽度、因果関係なし）のみであり、本事象による治験中止又は投与中止はなかった。

海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）において主な因果関係を問わないアレルギー反応に関する有害事象は発疹が 6/202 例に認められ、重症度は軽度又は中等度であった。

アレルギー反応に関する有害事象：93-CE33-0618 試験（AZM 群）

評価例数	202	
因果関係	問わない	否定できない ^{a)}
斑状丘疹状皮疹	1(0.5)	1(0.5)
そう痒症	1(0.5)	1(0.5)
発疹	6(3.0)	2(1.0)

例数 (%)

a) 治験薬との因果関係は「あり」、「なし」の 2 段階に分類した。

他の外国 7 試験で認められたアレルギー反応に関する有害事象の種類及び重症度は試験間で大きく異ならなかった。

海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）で因果関係を否定できないアレルギー反応に関する有害事象は、発疹 2 例、斑状丘疹状皮疹及びそう痒症各 1 例に認められ、このうち、発疹及び斑状丘疹状皮疹各 1 例が治験を中止したが、中止後に消失が確認された。他の外国 7 試験では因果関係を否定できない紅斑性皮疹 2 例及び斑状丘疹状皮疹 1 例が治験を中止したが、中止後に改善又は消失が認められた。

以上、国内外の第Ⅲ相試験成績から、AZM の注射剤から経口剤へのスイッチ療法において、アレルギー反応に関する安全性上の問題は認められなかった。

なお、AZM 製剤における市販後に認められた重篤なアレルギーの定期的安全性最新報告（PSUR）からの情報は「（2）5）市販後安全性情報について」の項で示したとおりである。

機構は、以下のとおり考える。

AZM 製剤の国内外の市販後情報において、重篤なアレルギー反応である Stevens-Johnson 症候群が報告されているものの、海外第 I 相試験 9 試験における AZM 注射剤の投与例において、注射液濃度及び投与日数によりアレルギー反応に関する有害事象の種類や発現頻度が増加することはなく、国内外の第Ⅲ相試験成績からも、アレルギー反応に関するリスクが高くなる可能性

を示唆する所見は得られていないことから、AZM 注射剤についてアレルギー反応に関する安全性上の問題が認められなかつたとする申請者の見解を了解する。ただし、日本人における AZM 注射剤の検討症例が限られていること、重篤なアレルギー反応は一旦発症すると重篤な転帰をたどることがあるから、その発現の可能性については注意喚起を行い、製造販売後には症例を収集し発現状況を確認する必要があると考える。

7) QT 延長について

申請者は、QT 延長の有害事象について、以下のとおり説明している。

国内第 I 相試験（A0661185 試験）では、測定日ごとに評価された心電図の結果はすべて正常であった。

海外第 I 相試験 9 試験においても、心電図に臨床的に意味のある異常は認められなかつた。また、海外第 I 相試験（066-058 試験）では AZM 注射剤 2000mg を点滴静注し、投与前後に心電図を測定したが、点滴後に QT 又は QTc 間隔の著明な延長は認められなかつた。なお、国内外第 III 相試験で安全性のための心電図測定は行つていない。

AZM の各種製剤は全世界で広く使用されており、その安全性データについて多くのデータが集積されている。そのうち、QT 延長関連事象として、QT 延長、心室性頻脈及びトルサード ド ポアンについて、19[]～19[]年、19[]～20[]年及び最近の 5 年間（20[]～20[]年）の報告件数及び国内発現状況は「(2) 5) 市販後安全性情報について」の項で示したとおりである。

機構は、製造販売後に認められた QT 延長関連事象について更に詳しく説明するよう求めた。申請者は以下のとおり説明した。

PSUR（調査対象期間：20[]年 []月 []日～20[]年 []月 []日）において、AZM の各種製剤（錠剤、経口懸濁剤、カプセル剤、注射剤等）に、QT 関連事象（トルサード ド ポアン、QT 延長、心電図 QT 間隔異常、心電図 QT 延長、QT 延長症候群、先天性 QT 延長症候群、トルサード ド ポアント、心室性頻脈、さらに心停止、心突然死、突然死）は 27 件中、AZM 注射剤の静脈内投与に伴うものは 10 件（2 件は重複した報告）であった。内訳は、心停止が 6 件、心電図 QT 延長が 2 件、心室性頻脈が 1 件であり、10 件中 7 件が死亡に至った。7 件中 2 件は、報告者により AZM とは関連がないと判断されたが、5 件中 2 件は、病歴、併用薬、投与情報等が不明で、詳細な評価はできなかつた。残りの 3 件は、AZM の急速静脈内投与またはボーラス投与後に心停止が報告された。

AZM 注射剤の添付文書において、既承認の各種製剤（錠剤、経口懸濁剤、カプセル剤、細粒剤等）の添付文書と同様に、使用上の注意（「慎重投与」及び「重大な副作用」）の項に QT 関連事象について記載し、注意喚起を行つている。さらに、ボーラスまたは筋肉内投与を行わないよう、「用法・用量」の項で「2 時間以上かけて点滴静注する。」、「適用上の注意」の項で「2 時間以上かけて点滴静注すること。なお、急速静注（ボーラス）は行わないこと。」と記載し注意喚起を行つている。

機構は、AZM 注射剤投与とともに QT 延長関連事象について、これまでに報告のあった死亡

例のうち3例がボーラスあるいは短時間投与後の発現であることから、点滴時間と本事象の発現について関連を完全に否定することはできないと考え、AZM注射剤の点滴時間については、本事象を含む安全性のリスクの可能性も含めて注意喚起を行うことが必要であると考える。製造販売後においても、本事象を重点的に収集する必要があると考える。

この機構判断について専門協議にて議論したいと考える。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

1) 臨床的位置付けについて

AZM注射剤について、申請者は以下のとおり説明している。

AZMは市中感染症の原因菌となる肺炎球菌、インフルエンザ菌及びモラクセラ・カタラーリスなどの定型菌、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエ及びレジオネラなどの非定型菌に対して優れた抗菌活性を有している。また、AZMは組織移行性に優れ、血中濃度と比較して、高い組織内濃度を示す。このようなAZMの特徴から、AZM経口剤は、軽症から中等症の肺炎等の各種感染症に対して優れた治療効果を示し、日本国内において医療現場で汎用されている。

感染症の治療では、感染症、合併症あるいは加齢などにより消化管機能が低下している患者、薬物服用が困難な患者、全身状態を早期に安定化する必要がある症状の重い患者では、消化管を介することなく直接血中から各組織へ移行する注射用抗菌薬による治療が必要となる。このような患者のうち、定型菌による感染症には、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬などの多数の注射用抗菌薬が既に国内で使用可能であるが、非定型菌が関与する感染症に対する注射用抗菌薬の選択肢は少ない。非定型菌に対して抗菌活性を有するマクロライド系抗菌薬のうち、国内で唯一上市されているEMは、注射回数、薬物相互作用及び副作用の観点から汎用されていないため、新たな注射用マクロライド系抗菌薬の開発が求められている。

AZM注射剤は、一般細菌に加え、非定型菌から嫌気性菌に及ぶ広範な抗菌スペクトル及び投与初期に高い組織内濃度が得られるという特徴から、症状の重い感染症患者に対して、全身状態を早期に安定な状態にすることが可能と考えられる。外国では市中肺炎ならびに骨盤内炎症性疾患に対する治療薬として開発され、1997年に米国で承認されて以来、ガイドラインで推奨されるなど世界各国で高く評価されている。さらに、AZM注射剤はQD投与であり、薬物相互作用が少ないという特徴を有し、これまでの使用経験から安全性も確認されている。

このようなAZM注射剤の日本における臨床的意義は高く、学会及び医療現場からも開発が要望してきた。これらの要望を検討した結果、国内においても市中肺炎及び[REDACTED]の治療に対するAZM注射剤の必要性は高いと判断し、その医療ニーズに早期に応えるため、AZM注射剤を開発することとした。

申請者は、更に、スイッチ療法について、以下のとおり説明している。

欧米では、医療経済の観点からスイッチ療法が汎用されている⁵⁸。一方、国内においては抗菌薬使用のガイドラインにおいてスイッチ療法について記載され⁵⁹、入院期間の短縮が推奨されているものの、外国ほどスイッチ療法が浸透しておらず、欧米と比較して入院治療の比率が高く、入院日数も長い傾向がある。

抗菌薬による治療において、静脈内投与により感染初期に高用量をフロントローディング（投与初期の高曝露）することにより早期に臨床症状を改善し、その後は経口剤に切り替えるスイッチ療法には以下のようなメリットがあると考えられる。

- ・ 侵襲性の治療（静脈内投与）から非侵襲性の治療（経口投与）に切り替えることにより、患者の負担が軽減される。
- ・ 症状の早期安定化により入院期間の短縮を促し、患者の早期社会復帰を可能とする。
- ・ 高齢者の日常生活動作（Activities of Daily Living : ADL）低下が軽減される。
- ・ 静脈炎やカテーテル感染などの院内感染のリスクが軽減される。
- ・ 入院期間の短縮により、医療費が削減される。

本剤⁶⁰が国内の臨床現場に導入されることによって、上述のスイッチ療法のベネフィットが理解されて浸透し、日本の医療の改善につながると考える。また、スイッチ療法では、本来同一成分の経口剤への切り替えが望ましいとされているが、国内で使用可能な抗菌薬で注射剤と経口剤の両方を有するものは極めて少数である⁶¹。同一成分のAZMのスイッチ療法により、抗菌スペクトルの変化や薬剤感受性を考慮することなく切り替え後も同様の効果が期待でき、新たな薬剤に切り替えたときに懸念される副作用の心配もないと考える。

したがって、わが国においても、AZM注射剤は外国と同様にスイッチ療法として、感染症治療に貢献できるものと考える。

機構は、以下のとおり考える。

AZM注射剤については、AZMの曝露が経口剤に比べて上昇すること及び消化管を介さずに直接血中に入り病巣へ到達可能となることから、より確実な有効性が期待でき、また、経口摂取が困難な症例に対しても投与可能となる等、医療上のメリットは認められると考える。また、AZM注射剤によるスイッチ療法には、入院期間の短縮を促し、患者の早期社会復帰を可能とするなどのメリットがあるとする申請者の見解は、了承可能と考える。

医療現場においては、スイッチ療法という呼称が移入される以前から、抗菌薬による治療を行う際に、病状の軽快に伴い注射剤から経口剤への切り替えは症例を選択して行なわれていたものと考える。ただし、国内においてスイッチ療法という概念が広く一般的に認知されていない現状を踏まえ、今回の臨床試験で用いられた、スイッチ療法の対象となる患者層、注射剤から経口剤への切り替えの判断、総投与期間、切り替え後に症状が増悪した場合における対処等については、

⁵⁸ Conn Med 1998; 62(11): 665-668., Drugs of Today 2001; 37(5): 311-319., Chest 1989; 96: 528-537., Am J Med 1991; 91: 462-470., Postgraduate Medicine 1997; 101 (4): 111-128.

⁵⁹ 抗菌薬使用のガイドライン 2005: 6-9.、成人市中肺炎診療ガイドライン 2007年: 61-62.

⁶⁰ AZM注射剤及びAZM経口剤の両者に関する事項については、以下、「本剤」として記す。

⁶¹ 治療 2005; 87(3): 1279-1282.

具体的な例示を含めた十分な情報提供が必要であると考える。

なお、提出されている臨床試験は、AZM 製剤による切り替え療法としての有効性及び安全性についてのみ検討を行っており、静脈内投与又は経口投与のみによる治療との比較検討を目的としていないことから、AZM のスイッチ療法の臨床現場における位置付けなどに関する情報が限られていると考える。したがって、製造販売後には、臨床現場での使用実態を調査し、臨床試験で対象となった症例以外における有効性、安全性情報とともに、その際の切り替え判断基準等の情報についても情報収集し適宜、臨床現場に情報提供すること、並びに、関連学会などと協力し、AZM のスイッチ療法の適正使用について検討を行っていくこと等が必要であると考える。

2) 効能・効果について

機構は、上記の「(1) 有効性について」、「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえ、機構は、AZM 注射剤の適応症及び適応菌種について、以下のとおり考える。

①適応症について

機構は、i) 国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の成績から、市中肺炎に対する AZM 注射剤の有効性は期待できること、ii) 肺炎及び肺膿瘍は既承認の経口剤の適応症であること、iii) AZM 注射剤の反復点滴静注時に AZM の血中及び組織内濃度が経口剤と比べて上昇すると、肺炎及び肺膿瘍を AZM 注射剤の適応症に含めて差し支えないと考える。

ただし、肺膿瘍については、i) 今回の申請に際して実施された国内臨床試験では検討されていないこと、及び ii) 今般のスイッチ療法の治療対象は中等症以上の入院患者における肺炎であるとされているものの、重症肺炎として治療が選択される肺膿瘍は本申請における臨床試験で検討された対象患者との一致性に乏しいこと、さらに iii) 経口剤における AZM の肺膿瘍に対する投与経験も限定的であることから、その旨を情報提供し、製造販売後も引き続き有効性及び安全性情報を収集する必要があると考える。

②適応菌種について

機構は、「(1) 有効性について」の項の議論及び AZM 注射剤の反復点滴静注時に AZM の血中及び組織内濃度が経口剤と比べて上昇することが予想されることを踏まえると、既承認の AZM 経口剤と同一の適応菌種を AZM 注射剤の適応菌種に含めて差し支えないと考える。

更に、今回の申請に際して追加されるレジオネラ・ニューモフィラについては、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）において分離されなかったものの、i) *L. pneumophila* に対する AZM の MIC 値は国内外で類似していること、ii) AZM の肺組織内濃度は、*L. pneumophila* に対する AZM の MIC を超えていること、iii) 外国臨床データでレジオネラ肺炎被験者に対する有効性が確認されていることから、本菌種に対する注射剤の有効性は期待できると判断したことから（「(1) 有効性について」の項、参照）、AZM 注射剤の適応菌種に含めて差し支えないと考える。

ただし、レジオネラ・ニューモフィラを含め、AZM 注射剤の国内臨床試験で臨床分離された株数が、認められない若しくは少ない菌種に対しては、AZM の各菌種に対する感受性情報を収

集し、適宜、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

(4) 用法・用量について

AZM 製剤の申請用法・用量は、以下のとおりである。

AZM 注射剤	成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間以上かけて、2~5 日間点滴静注する。
AZM 経口剤 (注射剤からの切り替え)	なお、アジスロマイシン注射剤による治療を行った肺炎および肺膿瘍に対して、本剤に切り替える場合は、成人にはアジスロマイシンとして、500mg（力価）を 1 日 1 回経口投与する。投与期間は、注射剤による治療を含め合計 7~10 日間とする。

1) AZM 注射剤の用法・用量について

申請者は、AZM 注射剤の用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

市中肺炎に対して AZM 注射剤 500mg QD 点滴静注した後に、AZM 経口剤 500mg QD 経口投与するスイッチ療法は、外国で既に広く使用され、有効性及び安全性が確認されている。国内では、第 I 相試験（A0661185 試験）において外国承認用法・用量の日本人における薬物動態及び安全性を確認した。国内第 I 相試験（A0661185 試験）の結果から日本人と外国人で AZM の薬物動態に差がないこと、原因菌の種類及び感受性に国内と外国で大きな差がないこと、AZM の有効性は PK-PD から予測可能であること、国内外の診断・治療ガイドラインに大きな違いがないことなどの観点から、国内における AZM の用法・用量を外国承認用法・用量と同様にすることは妥当であると考えた。国内用法・用量（案）の適切性は、国内臨床試験で確認した。なお、海外第 III 相試験における用法・用量の設定根拠については、以下のとおりである。

1回投与量（注射剤 500mg、経口剤 500mg）

重症度が高く初期状態が悪い患者では、消化管機能が低下しているなど薬物服用が困難となる場合が多く、消化管を介することなく直接血中に入り早期に確実に血中濃度が得られる注射用抗菌薬が必要とされる。また、点滴静注は菌血症のように血流中に原因菌が蔓延している場合にも有利である。

AZM 注射剤の開発以前の AZM 即放性（Immediate Release : IR）製剤開発時（19[] 年及び 19[] 年）に、AZM500mg の経口投与と点滴静注の薬物動態を比較する第 I 相試験が行われ、AZM500mg を点滴静注したときの忍容性が確認されていた。また、AZM を経口投与したときの BA は約 37% であり、同じ用量の AZM を点滴静注した場合、消化管を介することなく血清中に取り込まれ、約 3 倍の血清中濃度が得られる。このことから、同じ 500mg の用量の投与で、点滴静注では経口投与と同等あるいはそれ以上の有効性が期待できると考え、AZM 注射剤の用量は 500mg として開発を開始した。AZM の用量を 500mg とし、注射液濃度及び点滴時間を変えて点滴静注した種々の海外第 I 相試験の結果から、AZM 注射剤 500mg を点滴静注したときの安全性及び忍容性が確認された。

AZM 注射剤により臨床症状の改善が認められた後の経口剤による維持用量は、既に米国で市

販され軽症から中等症の市中肺炎に対する有効性が確認されている 500mg を選択した。

注射剤の投与量、注射液濃度及び点滴時間

海外第 I 相試験において、AZM 注射剤の投与量、注射液濃度及び点滴時間の薬物動態に対する影響を検討した。

C_{max} 及び AUC_{0-24} は注射液濃度によらず一定であることが示され（066-217 試験）、注射液濃度が 2mg/mL を超えると注射部位における有害事象の発現頻度が増加するが、その他の有害事象の発現頻度と注射液濃度との明らかな関連は認められなかった。これらの結果から、外国人では注射液濃度 2mg/mL までの忍容性が確認された。

AZM 注射剤（1mg/mL）1000～4000mg を 2 時間かけて単回点滴静注し、投与量及び投与速度を漸増した海外第 I 相試験（066-044 試験）の結果から、注射液濃度及び点滴時間が等しく、投与速度のみ 500～2000mg/h に漸増したとき、 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量（投与速度）に比例して上昇し、薬物動態の線形性が確認された（「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要＜提出された試験の概略＞（2）3 海外第 I 相単回投与試験①」の項、参照）。また、海外第 I 相試験（066-044 試験）における因果関係を否定できない有害事象は、2000mg 以上の用量で発現頻度が高かったものの重症度は軽度又は中等度であり、有害事象による投与中止も認められず、投与速度 500～2000mg/h までの忍容性が確認された（4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）3 外国人健康成人男性を対象とした海外第 I 相単回投与試験①」の項、参照）。

以上から、海外第 III 相試験では AZM 注射剤 500mg を点滴静注時の注射液濃度及び点滴時間について、1mg/mL の注射液濃度で 3 時間以上（投与速度 167mg/h）又は 2mg/mL の注射液濃度で 1 時間以上（500mg/h）と設定した。

機構は、AZM 注射剤については、国内第 III 相試験（A0661191 試験）における注射液濃度を 1mg/mL に設定した経緯と、AZM 注射剤の注射溶液の容量（500mL）が、他の主な抗菌薬よりも多く、臨床現場で使用する際、輸液治療による総補液量を少なくしたい症例に、より高濃度で投与される場合が想定されることを踏まえ、適切な注意喚起が必要であると考える。この点について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

海外では、AZM 注射剤は 2mg/mL の注射液濃度の使用が認められているのに対し、国内第 I 相試験（A0661185 試験）では注射部位疼痛の発現頻度が、1mg/mL（0/10 例）より 2mg/mL（5/10 例）の注射液濃度で明らかに高かったため、国内では 1mg/mL の注射液濃度を推奨することとした。

臨床現場では、補液量を少なくしたい症例に対して、1mg/mL（AZM 注射剤の注射溶液 500mL）より高濃度での投与が検討される場合も想定される。そこで、「適用上の注意」の項で推奨する注射液濃度とその理由を記載し、高い注射液濃度での投与を避けるよう注意喚起する。また、注射液濃度の影響を検討した海外第 I 相試験（066-052 試験及び 066-058 試験）では、2mg/mL を超えると注射部位に関連する有害事象（注射部位疼痛及び注射部位反応）の発現頻度が高くなるこ

とが報告されていることから、この情報についても添付文書に記載し情報提供する。

機構は、AZM 注射剤の用法・用量について、以下のとおり考える。

AZM 注射剤について、国内外における薬物動態、有効性及び安全性に大きな差異が認められないであれば、海外承認用法・用量をもって国内の用法・用量とすることについては、了承可能であると考える。その上で、「4. (ii) 臨床薬理試験成績の概要<審査の概略> (1) AZM の薬物動態に影響を与える要因について」、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえて、AZM 注射剤の用法・用量として、AZM として 1 回 500mg(1mg/mL) QD を 2 時間以上かけて点滴静注すると設定することは、了承可能であると考える。

ただし、「(2) 安全性について」の項でも議論したとおり、注射液濃度・点滴時間については、これまでに集積された安全性情報から予想される注射部位反応、QT 延長関連事象等の有害事象の発現リスクとともに、注意喚起を行うべきと考える。

2) 投与期間について

①AZM 注射剤の投与期間について

機構は、AZM 注射剤の投与期間について、申請者の案では「2~5 日間」と設定されているものの、臨床試験で検討した用法・用量はスイッチ療法としての用法・用量のみであることから、AZM 注射剤の用法・用量としては、AZM 注射剤の臨床的な位置付けも踏まえて慎重に判断すべきと考える。

申請者は、スイッチ療法における AZM 注射剤の投与期間について、以下のとおり説明している。

AZM は組織移行性が高く、組織中濃度が維持されるという AZM の薬物動態の特性（「4. (ii) 臨床薬理試験の概要<審査の概略> (3) 2) 組織移行性」の項、参照）を考慮して、第Ⅲ相試験における AZM 注射剤の投与期間は 2~5 日間と設定した。

なお、1993 年の ATS の市中肺炎治療ガイドライン⁶²では、スイッチ療法における AZM 注射剤の投与期間に関する明確な記載はなかった。本ガイドラインに記載のある 2 つの無作為化比較試験では、スイッチする薬剤例として取り上げているシプロフロキサシン注射剤の平均投与期間は 3 日間及び 6 日間であった⁶³。海外第Ⅲ相試験実施とほぼ同時期に、市中肺炎患者を対象にした注射剤から経口剤へのスイッチ療法に関する研究が報告されており⁶⁴、「体温 37.8 度以下、心拍数 100 拍/分以下、呼吸数 24 回/分以下、収縮期血圧 90mmHg 以上、動脈血酸素飽和度 90% 以上または動脈血酸素分圧 60mmHg 以上、薬物服用可能、精神状態正常」を肺炎の「臨床的安定」の目安として、入院市中肺炎患者 686 人を対象に検討した結果、収縮期血圧・心拍数が安定化する期間は 2 日、呼吸数・発熱・酸素飽和度が安定化する期間は 3 日であり、一般的に市中肺炎の臨床症状の改善は 3 日目から認められるが、原因菌や患者の年齢、基礎疾患等に

⁶² Am Rev Respir Dis 1993;148(5):1418-1426.

⁶³ Chest 1989;96(3):528-537. 、 AM J Med 1991;91:462-470.

⁶⁴ JAMA 1998;13;279(18):1452-1457.

より遅れることもあるとされた⁶⁵。この報告から、注射剤2～5日間の投与期間が支持される。

また、国内第Ⅲ相試験（A0661191試験）のCPP集団において、体温及び白血球数は投与開始3日目には大きく改善し、切り替え時の平均体温は36°C台、平均白血球数は8000/mm³未満とベースラインと比較して低下しており、CRPも若干遅はあるものの切り替え時にはベースラインから約7mg/dLの低下が認められた。投与開始3日目以降、臨床症状〔ラ音、低音性連続性ラ音、喘鳴、硬化像（浸潤影）、悪寒、呼吸数異常、喀痰、発熱、咳嗽、呼吸困難及び胸痛〕が「なし」と判定された被験者の割合、より軽い症状を呈した被験者の割合も増加した。このような臨床症状の推移から、注射剤2～5日間の投与で臨床症状の安定化が認められることが確認された。

CPP集団において注射剤の投与期間が2日の被験者は4.1%（3/73例）、3日の被験者は42.5%（31/73例）、4日は23.3%（17/73例）、5日は30.1%（22/73例）であり、切り替えが行なわれた66例すべては5日間までの投与期間中に切り替えが可能であった。また、2例と少数ではあるが、早期に体温、白血球数、CRP及び臨床症状の改善が認められたことから、注射剤の投与を2日までとして経口剤に切り替えた被験者も認められた。

以上より、注射剤2～5日間の投与により大部分の被験者が経口剤を服用できるほどに回復していたと考えられた。

機構は、AZM注射剤の対象となる適応症において、5日間を超えてAZM注射剤を投与すべき状況は想定されるのかどうか、また、想定される場合、その国内外の使用実態及び安全性について説明するよう求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

国内第Ⅲ相試験（A0661191試験）に組み入れられた症例は、一定の肺炎の患者重篤度の症例までに限定されており、より重篤な症例については除外された。本試験における無効例では、AZMが適応を有しない菌種による肺炎、あるいは、そのことが疑われる肺炎と考えられ、他の抗菌薬に切り替えられている。このように薬効評価に適した肺炎患者の範囲内であれば、注射剤の投与期間は5日間以内で治療可能と考える。

しかしながら、実際の臨床では、肺炎の患者重篤度が重度の患者及び集中治療室（Intensive Care Unit：ICU）管理が必要とされる患者には、AZM注射剤とβ-ラクタム系抗菌薬の併用が国内外のガイドライン⁶⁶で推奨されており、抗菌薬の投与終了時期の目安は、わが国の成人市中肺炎診療ガイドラインでも示されているように、重篤な患者には、抗菌薬の併用療法及び治療期間も長くなると予測され、AZM注射剤の5日間を超えた投与の可能性があると考える。

一方、海外試験では、合計28例に注射剤が5日間を超えて投与されている。AZM注射剤の投与期間が5日間を超えた被験者のうち、8日間及び10日間が各2例であった。これらの症例のうち、喘息、不整脈、冠動脈粥状硬化症、糖尿病あるいは慢性閉塞性肺疾患（COPD）を合併している症例もあり、基礎疾患・合併症の影響による肺炎の難治化により注射剤の投与期間が5日間を超えたと予測された。また、海外における注射剤から経口剤への切り替え基準は、咳嗽

⁶⁵ Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): 27-72.

⁶⁶ 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007年: 39-43., Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl 2): 27-72.

の改善、経口摂取、解熱及び白血球数の正常化で判定され、薬剤の実態調査によると、当該基準を満たすまでの平均日数は、AZM 注射剤で 2.56 日、入院期間は平均 4.30 日間であった⁶⁷。

したがって、海外においても、入院加療が必要とされるが、ICU 管理までは必要の無い市中肺炎に対する AZM 注射剤の投与期間は 5 日間以内で治療可能と考える。ただし、国際的な治療ガイドラインにおいても、初期治療が有効でなかった場合、あるいは、肺炎の重篤度及び基礎疾患・合併症の重症度など患者の状態により、長期間投与の必要性が指摘されていることから AZM 注射剤の 5 日間を超えた投与の可能性があると考える。

マクロライド系抗菌薬とセファロスボリン系抗菌薬が併用された症例の肺炎重症度 (Pneumonia Severity Index; PSI) は高く、注射用抗菌薬の投与期間の中央値が 5 日間と最も長いとの報告⁶⁸及び肺炎による重度の敗血症患者にエンピリック治療としてマクロライド (AZM 含む) を投与した場合、死亡率が低下しており、投与期間は明記されていないものの、平均入院期間は 10.6 日であったとの報告⁶⁹があり、同様の期間、注射用抗菌薬が使用されていたと推測され、AZM 注射剤の 5 日間を超えた投与の可能性があると考える。

また、5 日間を超える安全性について、外国臨床試験及び外国市販後情報における、投与開始 6 日目以降に認められた有害事象に注目して検討した。

海外で肺炎患者を対象とした臨床試験において AZM 注射剤 500mg の投与期間が 5 日間を超えた 28 例 (6 日間が 15 例、7 日間が 9 例、8 日間及び 10 日間が各 2 例) に認められた有害事象を評価したところ、これらの被験者に、投与開始 6 日目以降に認められた有害事象の多くは、安全性評価例全例における主な有害事象と同様の事象であった。また、その多くの重症度が軽度または中等度で、重篤とは判断されず、治験薬との因果関係は否定された。

投与開始 6 日目以降に認められた有害事象のうち、重症度が重度の事象は 3 例に 7 件 (アルブミン尿、肝損傷、腎機能異常、心不全の悪化、敗血症、傾眠及び死亡) 認められ、傾眠を除き、いずれも重篤と判断されたが治験薬との因果関係は否定された。傾眠は因果関係を否定されず、転帰は消失であった。その他の重篤な有害事象が 1 例に 2 件 (低色素性貧血、血尿) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与開始 6 日目以降に認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定されなかつたのは上述の傾眠以外に、注射部位合併症、注射部位感染/炎症、口腔モニリア症、AST (GOT) 増加、ALP 増加及び発疹であったが、重症度は軽度又は中等度で、いずれも消失した。以上から、安全性上に問題は認められなかつた。

また海外市販後情報 (臨床試験を除く自発報告、文献報告等) において 20 [] 年 [] 月 [] 日時点の安全性情報データベースに登録されている症例情報から、5 日を超えて AZM 注射剤の投与を受けた患者のうち、投与開始 6 日目以降に有害事象が発現したものは 13 例、31 件であり、転帰が回復または軽快のものは 18 件であった。このうち 2 例以上報告された有害事象は、肝機能検査異常 3 例、注射部位疼痛 3 例 (注入部位疼痛 1 例含む) 、疼痛 2 例及び注射部位反応 2 例であり、転帰不明の肝機能検査異常の 1 例及び未回復の注射部位疼痛の 1 例を除く全例が、これらの事象から回復している。重篤な有害事象は 6 例 12 件で認められた。死亡例が 1 例報告さ

⁶⁷ Arch Intern Med 2003; 163: 1718-1726.

⁶⁸ Can Respir J 2004; 11 (2): 131-137.

⁶⁹ Eur Respir J 2009; 33 (1): 153-159.

れたが、報告医師により死亡と AZM 注射剤との関連性は無いと評価されている。また、上記の死亡例と転帰不明な幽門狭窄及び肺炎以外は、いずれも軽快または回復している。

以上から、症例数は限られていたが、AZM 注射剤の投与期間が 5 日間を超えた場合にも安全性上の問題は認められなかった。日本人における安全性は、2~5 日間の投与期間について確認されており、外国臨床試験結果及び外国市販後情報で、AZM 注射剤の投与期間が 5 日間を超えた場合にも安全性上の問題は認められなかつたことから、患者の状態に応じて、医師の裁量により、AZM 注射剤を 5 日間以上投与することも可能と考える。

以上より、AZM 注射剤の適応症である肺炎及び肺膿瘍の治療において、肺炎の患者重篤度が重度の患者及び集中治療室管理が必要とされる患者ならびに肺炎よりも効果発現の遅い肺膿瘍では、5 日間を超えて AZM 注射剤を投与すべき状況が想定され、5 日間を超えた投与の安全性については、外国臨床試験及び外国市販後情報において症例数は限定されているが使用経験がある。

したがって、AZM 注射剤の 5 日間を超える投与については、主治医により必要と判断された患者には安全性を確認しながら慎重に行うことが可能と考えており、注射剤の投与期間については、「2~5 日間」のように期間を限定せず、患者の臨床症状の安定化が認められた時点で経口剤に切り替えることを推奨し、医療現場において、患者の状態により、医師の裁量で投与期間を判断することが適當と考える。なお、用法・用量には注射剤の投与期間を明記せず、添付文書の「用法・用量に関する使用上の注意」の項において「疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること」との注意喚起を行い、臨床試験で設定された投与期間を「臨床成績」の項に記載し、情報提供することとした。

機構は、以下の通り考える。

AZM 注射剤単独での投与期間について、患者重篤度が重度の患者及び集中治療室管理が必要とされる患者ならびに肺炎よりも効果発現の遅い肺膿瘍の症例においては、投与期間を「2~5 日間」と限定した場合には、5 日を超えた投与が臨床上必要であるにも関わらず、投与不可能となる症例が一定の割合で生じ、患者の不利益につながる可能性は否定できない。したがって、投与期間を限定しないことで発生する安全性上の問題に格別の懸念がないのであれば、注射剤の投与期間について規定を行う必要性は高くないと考える。

ただし、今回提出された国内臨床試験では、注射剤として 2~5 日間投与での検討であることから、AZM 注射剤の有効性及び安全性については、当該投与期間でのみ検討を行った旨の情報提供を行うとともに、AZM 注射剤単剤での有効性及び安全性の検討は行っていないこと、及び 5 日を超える期間の投与については、検討症例数がほとんど確認されていないことを添付文書等にて注意喚起する必要があると考える。

また、AZM 注射剤による 5 日間を超える投与症例については、製造販売後に安全性情報を収集し、新たな知見が得られた際には、適宜、医療現場に情報提供することが必要であると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

②スイッチ療法における投与期間について

既承認のAZM経口剤のみの治療では、投与期間は3日間と設定されている。一方、AZM注射剤からAZM経口剤へのスイッチ療法においては、総投与期間として7~10日と設定され、AZM経口剤としても3日を超える投与が推奨されている。

機構は、AZM経口剤のみ及びスイッチ療法の対象となるそれぞれの疾患で、なぜ異なる投与期間を設定することが適切であると考えるのか説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

AZM経口剤のみ及びAZMスイッチ療法の対象となるそれぞれの疾患で、異なる投与期間をAZM経口剤に設定する理由は、主に対象疾患の患者重篤度の違いにある。

AZM経口剤は、患者重篤度が「軽度から中等度」で、経口摂取が可能な外来患者が主な対象となる。

一方、スイッチ療法の対象患者はAZM注射剤の対象と重なり、患者重篤度が「中等症以上」で、入院患者が主な対象となる。これは、感染症、合併症あるいは加齢などにより消化管機能が低下している患者、薬物服用が困難な患者、全身状態を早期に安定化する必要がある症状の重い患者では、静注により直接血中から各組織へ移行し、高い組織内濃度が得られる注射用抗菌薬による治療が必要となるためである。

国内第Ⅲ相試験（A0661191試験）では、AZM注射剤を2~5日間点滴静注した後、治験責任（分担）医師がAZM経口剤への切り替えを判断し、総投与期間7~10日間で、有効性と安全性が確認された。すなわち、AZM注射剤投与後に被験者がAZM経口剤を服薬できる状態まで回復したと治験責任（分担）医師に判断された場合であっても、AZM経口剤3日間を超える投与が必要と判断された被験者も認められている。これらAZM経口剤3日間を超える投与の必要性は、臨床症状の改善のみではなく、個々の患者の年齢や基礎疾患・合併症などの臨床的な状態で総合的に判断され、AZM経口剤が最初から適用となる肺炎患者とは異なっている。

さらに、実際の臨床において、肺炎の患者重篤度が重度の患者及び集中治療室（Intensive Care Unit：ICU）管理が必要とされる患者には、AZM注射剤とβ-ラクタム系抗菌薬の併用が国内外のガイドライン^{70,71}で推奨されているが、このような重症度の高い肺炎患者が、経口剤投与可能となるまでに回復した状態は、経口摂取が可能な外来患者（経口剤の治療が適用となる患者重篤度が「軽度から中等度」の患者）の状態と比較して、より悪い状態であると考えられ、再増悪の危険性があることから、注射剤の治療期間をより長く要する患者重篤度の高い患者については、経口剤投与可能となるまで回復した後も、肺炎が完全に治癒するまで、経口剤の投与をより長い期間要することになる。

以上のことから、AZMスイッチ療法が適用となる肺炎の患者重篤度が中等度以上の患者、さらには、β-ラクタム系抗菌薬との併用療法が推奨されるICU管理を必要とするなどの重症度の

⁷⁰ Clin Infect Dis 2007;44(Suppl 2):27-72

⁷¹ 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007年: 39-43.

高い肺炎患者は、経口剤を服薬できる状態まで回復したと医師に判断された場合であっても、AZM 経口剤が最初から適用となる肺炎患者とは状態が異なり、経口剤 3 日間を超える投与が必要と判断される場合が想定され、AZM 経口剤のみ及びスイッチ療法の対象となるそれぞれの疾患で、異なる投与期間を AZM 経口剤に設定する必要があると考えた。

機構は、スイッチ療法における総投与期間については「注射剤による治療を含め合計 7~10 日間」と設定されているが、このような投与期間を推奨することの必要性について説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

肺炎の治療においては、患者の臨床症状が改善し、臨床的に安定した状態になった場合、経口剤への切り替えが可能となる。肺炎の完全な回復が得られる投与期間として、切り替えた後の経口剤の投与期間は「注射剤による治療を含め合計 7~10 日間」と設定した。

AZM の注射剤から経口剤へのスイッチ療法における経口剤の投与期間「注射剤による治療を含め合計 7~10 日間」は、外国試験において有効性及び安全性が確認されている。この結果を用いて 1997 年に米国で承認されて以来、AZM 注射剤は世界各国において承認され、広く使用されており、外国での使用実績から十分な有効性・安全性情報が集積されている。

また、ガイドラインにおける投与終了の目安及び投与終了の時期について 2007 年の IDSA 及び ATS の市中肺炎治療ガイドラインにおいても、市中肺炎患者の最低治療期間は 5 日であり、大半の市中肺炎患者のこれまでの治療期間は 7~10 日間であったとの記載等を認めている。このように、スイッチ療法における「注射剤による治療を含め合計 7~10 日間」の投与期間は、国内外のガイドラインで推奨される抗菌薬の投与期間と同様である。

また、経口剤の投与期間を「注射剤による治療を含め合計 7~10 日間」とした国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）で、肺炎の臨床症状の軽快が認められている（「4. (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要<提出された試験の概略> (2) 1) 日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項、参照）。

このように、注射剤による治療が必要な市中肺炎患者の大部分が、臨床試験において注射剤による治療を含め合計 7~10 日間で回復していることから、肺炎の患者重篤度が中等度の患者や、基礎疾患・合併症重症度が「無・軽症」で感染症重症度が「重症」の場合の肺炎の患者重篤度が重度の患者のような、入院を必要とするが重篤でない（集中治療室管理や人工呼吸器装着を必要としない）患者では、注射剤による治療を含め合計 7~10 日間で十分な治療効果が得られると考えること、また、長期間の同一抗菌薬の投与は、耐性菌出現、菌交代症をきたすため避けるべきと考えることから、注射剤による治療を含め合計 7~10 日間の投与を推奨することとした。

しかしながら、「①AZM 注射剤の投与期間について」の項で回答したとおり、感染症の発症、経過に影響を及ぼす可能性がある基礎疾患や合併症を有する肺炎患者、集中治療室管理や人工呼吸器装着を必要とするような重篤度が高い肺炎患者、注射剤による治療が必要な肺膿瘍の患者では、10 日間を超えて AZM により治療を継続するような状況も想定される。

安全性の面では、日本人における安全性はスイッチ療法として総投与期間 7~10 日間までの安全性に問題がないことが確認されている。10 日間を超える投与時の安全性について外国臨床試験において肺炎患者に対する AZM スイッチ療法の総投与期間が 10 日間を超えた 37 例(11 日間 : 16 例、12 日間 : 12 例、13 日間 : 2 例、14 日間 : 3 例、15 日間及び 16 日間 : 各 1 例) のうち 29 例に、投与開始 11 日目以降に認められた有害事象を評価したところ、認められた有害事象の多くは、安全性評価例全例における主な有害事象と同様の事象であり、重症度が軽度または中等度で、重篤とは判断されず、治験薬との因果関係は否定された。

AZM スイッチ療法の総投与期間が 10 日間を超えた被験者に、投与開始 11 日目以降に認められた有害事象のうち、重症度が重度の事象は 2 例に 2 件（骨障害、狭心症）認められ、いずれも重篤と判断されたが、治験薬との因果関係は否定された。

また、上述の重度で重篤な有害事象の他に、重篤な有害事象が 1 例に 1 件（胸痛）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与開始 11 日目以降に認められた有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定されなかったのは肝機能検査異常、消化管系の有害事象（下痢及び腹痛）のみで、いずれも重症度は軽度または中等度であり、腹痛を除き消失した。

以上、外国臨床試験において、AZM スイッチ療法は最長 16 日間投与まで使用実績があり、AZM スイッチ療法の総投与期間が 10 日間を超えた被験者に、投与開始 11 日目以降に認められた有害事象を評価した結果では、安全性上に問題は認められなかった。以上から、AZM 注射剤から経口剤のスイッチ療法で 10 日間を超えて投与することは可能と考える。

以上を踏まえて、注射剤による治療を含めた AZM の総投与期間としては、合計 7~10 日間の投与を推奨するが、10 日間を超えて AZM により治療を継続することが望ましい場合もあり、医療現場において、患者の状態により医師の裁量で投与期間が設定されることが適当と考え、投与期間を制限することは適切ではないと考える。

添付文書では、臨床試験で設定された投与方法を「臨床成績」の項で情報提供を行う。また、臨床試験においてスイッチ療法での総投与期間が 10 日間を超える症例は限られており、安全性上の問題は認められなかったものの、慎重に経過を観察する必要があると考えことから、「用法・用量に関する使用上の注意」に総投与期間が 10 日を超える場合は経過観察を行うこと、また、その理由について記載する。

機構は、以下の通り考える。

AZM 剤については、既承認の用法・用量では、500mg（力価）QD を 3 日間投与すること、と期間を限った設定がなされている。一方、注射剤からの切り替えに経口剤を用いる場合、対象患者の重篤度が異なるために、より長期の投与が必要となる場合があること、スイッチ療法の期間を 7~10 日間と設定した臨床試験にて有効性及び安全性が確認されていることから、経口剤について 3 日間を超えて投与することは可能であると考える。ただし、臨床試験にて確認されているとおり、注射剤から経口剤への切り替え時期は、臨床症状の改善が認められた場合であり、このようなスイッチ療法が適用となる患者において 10 日間を超える長期投与が必要となる症例が想定しにくいと考えることから、切り替え投与時の AZM 経口剤については、安易な

長期投与を行わないように、また、国内臨床試験で忍容性が確認されているのは 10 日までであることから、総投与期間として 10 日間を超えない旨、注意喚起する必要があるのではないかと考える。さらに、スイッチ療法については、その投与対象が AZM 経口剤の投与対象と異なること、規定された用法・用量の試験で、有効性及び安全性の検討がなされたことは、情報提供することが望ましいと考える。

(5) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のとおり説明している。

製造販売後の使用実態下において、安全性及び有効性に関する情報を把握するため、①使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）、②使用実態下における副作用の発生状況、③安全性・有効性等に影響を与えると考えられる要因について使用成績調査（調査予定症例数 300 例、中央登録方式、調査期間 2 年）を実施する。また、特定使用成績調査として、国内臨床試験にて症例が集積されなかったレジオネラ肺炎に対する AZM 注射剤の安全性・有効性について調査（調査予定症例数 20 例、調査期間 3 年）することを計画している。

機構は、「(1) 有効性について」、及び「(2) 安全性について」の項で議論したように、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）により得られた AZM 注射剤の有効性及び安全性に関するエビデンスのうち、肺膿瘍及びレジオネラ肺炎の情報は限定的であると考えている。したがって、製造販売後には安全性のみならず有効性の観点からも一定の情報を収集する必要があると考えることから、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・肺膿瘍に対する有効性に関する情報
- ・注射剤、経口剤それぞれの投与期間の実態と安全性に関する情報
- ・スイッチ療法の実態（経口薬への切り替えの判断基準等）に関する情報
- ・長期投与が行なわれた場合の安全性に関する情報

以上の機構の判断及びその他の必要な検討事項については、専門協議において議論したいと考える。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

IV. 総合評価

提出された資料から、AZM 注射剤の肺炎に対する有効性は示され、認められたベネフィットを

踏まえると安全性は許容可能と考える。また、AZM 注射剤から経口剤への切り替えた場合には、レジオネラ肺炎に対する有効性が期待できることから、AZM 注射剤に合わせて AZM 錠の適応菌種としてレジオネラ・ニューモフィラを追加することは可能と考える。ただし、肺膿瘍及びレジオネラ肺炎については、臨床試験成績により得られた情報は限定的であり、AZM 注射剤の有効性が十分に検討されたとは言い難いことから、製造販売後には有効性及び安全性について更なる情報収集を行う必要があると考える。

機構は、以下の点については、更に検討が必要と考える。専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、AZM 注射剤を承認して差し支えないと考える。

[専門協議での論点]

- ・ 有効性及び安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討内容について

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 10 日

I. 申請品目

[販売名]	① ジスロマック点滴静注用 500mg ② ジスロマック錠 250mg
[一般名]	アジスロマイシン水和物
[申請者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 10 月 22 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、国内外のアジスロマイシン（AZM）注射剤投与時の薬物動態及び AZM の各種適応菌種に対する感受性の結果を踏まえ、①国内外の細菌性肺炎の病態、診断及び治療に大きな差はないとする申請者の説明についても理解可能であると考えること、②国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）における組み入れ基準、診断基準及び評価項目は、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の試験デザインと比べて大きな違いはないと判断したことから、海外臨床試験データを利用することは受け入れ可能であると考えた。

その上で、主に国内第Ⅲ相試験（A661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の結果を踏まえて、AZM の有効性について検討を行った結果、AZM 注射剤の肺炎に対する有効性は期待できると判断した。また、肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマについて、国内外の耐性菌の発現状況に差異が認められたが、国内外で同様の有効性が認められており、MIC が高値を示す AZM 耐性の肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマに対しても、臨床的に有効であると示唆される結果が得られていると考えた。なお、国内臨床試験における低感受性の肺炎球菌の症例数が限定されていること、及び低感受性の肺炎マイコプラズマの症例は認められなかつたことから、製造販売後も引き続き当該症例を集積して検討を行っていく必要があると考えた。

以上から、AZM 注射剤の市中肺炎に対する有効性は、AZM に対して低感受性とされる肺炎球菌あるいは肺炎マイコプラズマである場合を含め、期待できると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは、妥当であるとの意見の他に、以下のような意見が述べられた。

- ・ 海外第Ⅲ相臨床試験を利用可能とする機構の判断は、妥当と考える。
- ・ AZM投与により血中濃度及び細胞内濃度はかなりのレベルに達することから、検査上のAZM耐性又は低感受性という基準と、期待される臨床効果には乖離があると考えられる。そのため、AZM耐性と検査で判定されている肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマに対しても、AZMは臨床的に有効と考えられる。
- ・ 国内における肺炎球菌に対するAZMの耐性率は、1999年時点では77.6%と高い上、2004年時にはさらに81.4%に上昇しており、欧州などと比べて高いこと（臨牀と研究、86巻10号、1263-1267、2009.）から、耐性菌に対する有効性については慎重に評価を行う必要がある。国内第Ⅲ相試験（A661191試験）における検討症例数は限られているものの、*S.pneumoniae*が原因菌と同定された14例中、感受性が同定できた11例全例がAZM耐性で国内の現状を反映していると考えられること、及びこの14例のうち12例（85.7%）が臨床効果で有効、細菌学的評価も有効、対象症例全体でも共に80%以上の有効率、菌消失率（投与開始3日目は71.4%）であることから、AZM注射剤の肺炎に対する有効性は期待できるとする機構の判断は妥当と考える。
- ・ AZM注射剤の主たる対象は市中肺炎と考えられ、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマは最も頻度が高く重要な原因菌であるとされるが、AZMの肺炎球菌に対する感受性は低く、臨床的有効性については疑問がある。国内第Ⅲ相試験（A661191試験）における肺炎球菌症例は14例のみであり、少数例の検討においてAZM耐性の肺炎球菌に対する有効性を判断することは困難であると考える。耐性菌に対してAZMが有効であるのであれば、その機序を明らかにする必要がある。マイコプラズマ肺炎に対しても検討症例数は5例のみで、かつマイコプラズマ肺炎は自然寛解傾向のある肺炎であることを考慮すると、今回の臨床試験成績からAZMの有効性を評価することは困難であると考える。また、肺炎全体に対しての評価対象症例は73例のみであり、AZMの有効性を論じるに十分な症例の集積は行われていないと考える。

機構は、専門協議の議論を踏まえ、以下のように判断した。

海外第Ⅲ相試験を利用可能とする機構の判断は、専門委員に支持された。国内第Ⅲ相試験（A661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験の結果も含めて検討を行ったところ、AZM 注射剤の肺炎に対する有効性は示されていると考えた。ただし、国内検討症例数が比較的少数であることから、製造販売後においては、AZM 注射剤の有効性について引き続き情報収集を行う必要があると考える。特に、主な原因菌である肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマについては、国内外で耐性菌発現状況が異なることから、当該原因菌による肺炎に対する本剤の有効性については、検出菌のAZM耐性情報を含めて検討を行い、適宜、臨床現場に情報提供する必要があると考える。また、耐性菌に対する本剤の有効性については、現時点では明確でない旨を情報提供すべきであると考え、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(2) 安全性について

機構は、AZM 注射剤の安全性について国内第Ⅲ相試験（A661191 試験）、海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）及び海外市販後の安全性情報を中心に、検討を行った。その結果、AZM 注射剤は AZM 経口剤とその安全性プロファイルに大きな違いはないと考えられるものの、下痢などの消化器系の有害事象の発現頻度が比較的高いこと、国内第Ⅰ相試験（A0661185 試験）では注射部位疼痛が認められたことから、これら事象については、適切な注意喚起を行う必要があると考えた。なお、これまでの国内における AZM 注射剤の投与症例数は限られていることから、製造販売後には、引き続き、日本人における AZM 注射剤の安全性情報を収集する必要があると考えた。

また、海外市販後の安全性情報を踏まえて、稀な事象ではあるものの、特にアナフィラキシー等のアレルギー症状、QT 延長関連事象については、適切な注意喚起を行うとともに、製造販売後には重点的に情報収集を行う必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられ、概ね支持された。

- ・ 注射剤の特徴である注射部位疼痛については、適切な注意喚起を行う必要があると考える。
- ・ マクロライド系薬に特有のモチリン様作用による下痢の場合、一般の抗菌薬による下痢対策である整腸剤の併用では対処出来ないと考えられ、適正使用に際して重要な情報となる可能性がある。また、AZM は、ほとんどが未変化体として胆汁中に排泄されるので、広域な抗菌スペクトルと強い抗菌活性から考えて、*Clostridium difficile* による腸炎に対する注意喚起が必要である。

機構は、製造販売後調査において、消化器系の有害事象の発現時には、ディフィシル腸炎の検索の有無について情報を収集するとともに、便培養検査や *C. difficile* 抗原検査の実施の有無及び検査を行った場合の結果についても詳細に情報収集する必要があること、また、アナフィラキシー等のアレルギー症状、QT 延長関連事象については、重点的に情報収集を行う必要があると判断し、その旨を申請者に指示した。また、AZM 注射剤の点滴時間、注射液濃度と安全性のリスク（注射部位反応、QT 延長など）について、適切な情報提供を行うよう申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(3) 効能・効果について

1) 適応症について

機構は、①国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）及び海外第Ⅲ相試験（93-CE33-0618 試験）の成績から、市中肺炎に対する AZM 注射剤の有効性は示されたこと、②肺炎及び肺膿瘍は既承認の AZM 経口剤の適応症であり、AZM 注射剤では AZM の血中及び組織内濃度が経口剤と比べて上昇することを踏まえると、肺炎及び肺膿瘍を AZM 注射剤の適応症に含めて差し支えないと判断した。

ただし、肺膿瘍については、①今回の申請に際して実施された国内臨床試験では検討されていないこと、及び②今般のスイッチ療法の治療対象は中等症以上の注射剤が適応となる肺炎であるとされているものの、一般的に重症肺炎として治療が行われる肺膿瘍は、本申請における臨床試

験で検討された対象患者との一致性に乏しいこと、さらに③経口剤におけるAZMの肺膿瘍に対する投与経験も限定的であることから、その旨を情報提供するとともに、製造販売後も引き続き、本剤の肺膿瘍に対する有効性について情報を収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられた。

- ・ 肺炎及び肺膿瘍は既承認のAZM経口剤では適応症とされていることから、整合性という意味において肺炎及び肺膿瘍をAZM注射剤の適応症とするのが妥当と考えられる。しかし、肺膿瘍に対するAZM注射剤の有効性については、適切に情報提供するとともに製造販売後に情報収集を行う必要があると考える。
- ・ 肺膿瘍は、国内臨床試験で1例も検討されておらず、適応症に含めて差し支えないとの判断には疑問がある。既承認のAZM経口剤では肺膿瘍が適応症とされていることが機構の判断根拠の1つとして挙げられているが、経口剤の開発時に検討された肺膿瘍の症例数が十分であり、承認時に肺膿瘍に対する有効性が示されていることが前提となる。
- ・ 肺膿瘍については、肺炎の重症型と考えるより、膿瘍を形成しやすい原因菌の特徴を背景としたものとも考えられるため、AZMが抗菌力を有する菌によるものであれば、肺炎でも肺膿瘍でも適応症として差し支えないと考える。
- ・ 肺膿瘍が特段の条件なしにAZM注射剤の適応症となるのは問題がないか再検討する必要がある。一般的に、海外において有効性のエビデンスが集積されている場合や国内外のガイドラインにおいて推奨されている場合などでは、少ない症例数でも他の臨床試験成績から有効性が推定出来るのであれば、製造販売後調査で引き続き情報を集積することも一案であると考えるが、既承認のAZM経口剤で適応症とされているという根拠のみの場合には何らかの条件を付す必要があるのでないかと考える。なお、米国における適応症は、注射剤による初期治療を必要とする市中肺炎、及び骨盤内感染症である。

機構は、専門協議の議論を踏まえて再検討を行い、以下ように判断した。

既承認のAZM経口剤では肺膿瘍の適応を取得しているものの、AZM注射剤の国内臨床試験において肺膿瘍の症例が認められておらず、肺膿瘍に対するAZM注射剤の有効性は必ずしも明確になったとは言い難い。加えて、AZMは、海外では経口剤及び注射剤が、国内では経口剤が承認されてから一定の年月が経過しているにもかかわらず、これまでに集積された肺膿瘍に対する投与経験が極めて限られている（審査報告（1）「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）2）②肺膿瘍に対する有効性について」の項、参照）ことから、AZM注射剤が肺膿瘍に対する第一選択薬の1つであるとする申請者の主張は臨床現場での使用実態に即していないのではないかと考えた。

以上を勘案した結果、AZM注射剤の適応症として肺膿瘍は含めずに、肺炎のみとすることが適切であると判断した。

この機構判断について、専門委員に確認を行ったところ、以下のような意見が述べられ、機構の判断は支持された。

- ・ AZM 経口剤との整合性よりも、科学的なエビデンスに基づき判断すべきである。

機構は、AZM 注射剤の適応症として、肺炎のみとすることを申請者に指示した。

申請者は、了解し、経口剤と適応疾患が異なる点については、適正使用のため、適宜、適切な情報提供を行う旨、説明した。

2) 適応菌種について

機構は、①国内外臨床試験の結果から、主な原因菌（肺炎球菌及びインフルエンザ菌）については、いずれも高い菌消失率を示しており、試験間で大きく異なる傾向は認められなかつたこと、②AZM の原因菌別の細菌学的効果については、検討例が限られている菌種があるものの、経口剤では既に適応菌種として認められていること、③経口剤に比べて注射剤では曝露が高まること、及び、国内外臨床試験では、ほとんどの症例で消失又は推定消失とされていることから、これら菌種においても AZM 注射剤の細菌学的効果は期待されるものと判断した。なお、肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマは国内外の耐性菌の発現状況に差異が認められるものの、菌消失率は国内外臨床試験のほとんどの症例で消失又は推定消失していることを確認した。

以上より、既承認の AZM 経口剤と同一の適応菌種を AZM 注射剤の適応菌種とすることは差し支えないと考えた。

また、今回の申請に際して AZM の適応菌種として追加されるレジオネラ・ニューモフィラについては、国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）において分離されなかつたものの、①*L. pneumophila*に対する AZM の MIC 値は国内外で類似していること、②AZM の肺組織内濃度は、*L. pneumophila*に対する AZM の MIC を超えていること、③海外臨床データでレジオネラ肺炎被験者に対する有効性が確認されていることから、本菌種に対する AZM 注射剤の有効性は期待できると判断し、AZM 注射剤の適応菌種に含めて差し支えないと考えた。

ただし、レジオネラ・ニューモフィラを含め、AZM 注射剤の国内臨床試験で臨床分離された株数が認められない、若しくは少ない菌種に対しては、製造販売後に、AZM の各菌種に対する感受性情報を収集し、適宜、臨床現場に情報提供する必要があると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられた。

- ・ 国内における評価症例数が限定されていると考えられ、有効性の情報が不足していると考えられる。
- ・ AZM の適応菌種としてレジオネラ・ニューモフィラを追加することは妥当であるが、レジオネラ肺炎はレジオネラ・ニューモフィラ以外の菌種でも発症すること、薬剤感受性はレジオネラ・ニューモフィラと他のレジオネラ属の菌で大きな違いはないと思われることからレジオネラ属という表現が望ましいと考える。
- ・ 効能・効果のうち適応菌種として「アジスロマイシンに感性の」という表記は、抗菌薬の添付文書では一般的な表現である。ただし、例えば肺炎球菌では、国内の臨床分離株はほとんどが感性のない菌と判断されることになる。なお、耐性菌に対しても AZM の有効性が期待できるのであれば、細菌培養結果から耐性と判定された場合の AZM の使用について、臨床

現場で混乱が生じないような情報提供が重要である。

機構は、既承認のAZM経口剤の適応菌種に加えてレジオネラ・ニューモフィラを適応菌種に含めることは適切であると判断した他、以下のように考える。

適応菌種をレジオネラ属とすることについては、臨床試験においてはレジオネラ・ニューモフィラによるレジオネラ肺炎の症例のみ検討が行われたことから、レジオネラ属の他の菌種に対してはAZMの有効性に関する情報が不足していると判断し、適応菌種としてレジオネラ・ニューモフィラに限定することが適切であると判断した。なお、AZMの感受性が低下している肺炎球菌、及び肺炎マイコプラズマに対するAZMの有効性については、国内臨床試験における検討症例が限られていることから（審査報告（1）「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）2) ①市中肺炎に対する有効性について」の項、参照）、現時点では、これら耐性菌に対するAZMの有効性については情報が限られていると考え、現時点で得られている情報を適切に臨床現場に提供するよう申請者に指示した。

申請者は、了解した。

（4）用法・用量について

機構は、審査報告（1）「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜審査の概略＞（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における検討を踏まえて、AZM注射剤の用法・用量として、AZMとして1回500mg（1mg/mL）、1日1回（QD）を2時間以上かけて点滴静注すると設定することは可能であると考えた。ただし、「（2）安全性について」の項でも議論したとおり、注射液濃度及び点滴時間については、これまでに集積された安全性情報から予想される注射部位反応、QT延長関連事象等の有害事象の発現リスクとともに、注意喚起を行うべきと考えた。

1) 注射剤の投与期間について

申請「用法・用量」では、AZM注射剤の投与期間として「2～5日間」が設定されていた。

機構は、AZM注射剤単独での投与期間について、肺炎の患者重篤度が重度の患者及び集中治療室管理が必要とされる患者並びに肺炎よりも効果発現の遅い肺膿瘍の症例においては、投与期間を「2～5日間」と限定した場合には、5日を越えた投与が臨床上必要であるにも関わらず、投与不可能となる症例が一定の割合で生じ、患者の不利益につながる可能性は否定できないと考えた。以上を踏まえ投与期間設定の必要性について検討した結果、投与期間を限定しないことで発生する安全性上の問題に特段の懸念がないと判断し、AZM注射剤の投与期間について規定を設ける必要性は高くないと考えた。

ただし、今回提出された国内臨床試験では、注射剤として2～5日間投与での検討であることから、AZM注射剤の有効性及び安全性については、当該投与期間でのみ検討を行った旨の情報提供を行うとともに、AZM注射剤単剤での有効性及び安全性の検討は行っていないこと、及び5日を超える期間の投与については、投与症例が限られていることを添付文書等にて注意喚起する必要があると考えた。また、製造販売後には、5日間を超えるAZM注射剤の投与症例について、安全性情報を収集し、新たな知見が得られた際には、適宜、医療現場に情報提供することが必要

であると考えた。

以上の機構の判断について、専門委員からは、以下のような意見が述べられた。

- ・投与期間を「2~5日間」と設定することは中途半端に治療を中断する症例が増加する可能性があり、問題が生じると考えられる。ただし、臨床試験において、5日間を越えて投与された症例が限られていることは、副作用の発現等の観点からは注意すべき点であり、積極的な安全性情報の収集が必要と考える。
- ・本邦では欧米と比較して入院治療率が高く、入院日数も長い傾向があるため、注射用抗菌薬がより長期に使用される傾向があること、AZM 経口剤は3日間投与が推奨されており、AZM 注射剤の投与期間を設定しない場合には、仮にスイッチ療法を行ったとしても、注射剤の投与期間として5日を超える症例が多くなることが予想される。注射剤から経口剤への切り替え投与時と同様に、注射剤の5日を超える投与については投与症例数が限られていることを注意喚起することが望ましいと考える。
- ・投与期間設定の必要性が高くないとする機構の判断は妥当と考えるが、安易な長期投与が行われないように、他の広域抗菌薬の添付文書と同様の注意喚起を行うべきである。

機構は、AZM 注射剤については、5日間を超えて投与した経験が少ないと、漫然と長期に投与せず、経過観察を慎重に行う旨の注意喚起を行うべきと考え、申請者に指示した。

申請者は、了解した。

2) 錠剤の投与期間について

既承認のAZM 経口剤の用法・用量では、500mg（力価）QDを3日間投与することとされており、投与期間を3日間に限定するように規定されている。なお、AZM 注射剤からAZM 錠へ切り替えられる患者は、はじめからAZM 経口剤を投与すべき患者とは重篤度が異なると考えられること及び注射剤と経口剤の投与期間を合計7~10日間と設定した臨床試験において、有効性及び安全性が確認されていることから、注射剤から経口剤への切り替え時に限り3日間を超えてAZM 錠を投与することは可能であると考えた。ただし、臨床試験において確認されているとおり、注射剤から経口剤への切り替え時期は、臨床症状の改善が認められた場合であり、①経口剤への切り替えが適用となる患者においては、総投与期間として10日間を超える長期投与が必要となる症例が想定しにくいと考えること、②国内臨床試験で容忍性が確認されているのは10日までであることから、安易な長期投与を行わないように注意喚起する必要があるのではないかと考えた。

注射剤から切り替えた場合の投与期間については、申請者が提案しているように、3日間投与ではなく症状に応じて投与期間を変更する旨を注意喚起すべきとの考え方も理解できるが、具体的な投与期間については明確な設定根拠もないことから、あえて「用法・用量」として明記する意義は低いと考えた。これまでも、同一の有効成分を含有する注射剤と経口剤がある場合には、医師の判断により、適宜、切り替え投与が行われており、投与期間等について特段の注意喚起は行われていない。

したがって、AZM 注射剤から切り替えた場合のAZM 経口剤の投与期間については、「用法・

「用量」では明記せず、「用法・用量に関する使用上の注意」の項で、症状に応じて投与期間を変更する旨を注意喚起するとともに、臨床試験で設定された投与期間に関して情報提供することで十分ではないかと考えた。

以上の機構の判断について、専門委員から以下のような意見が述べられ、機構の判断は概ね支持された。

- ・治療開始時に静脈内投与が必要であった根拠が明らかではなく、また、経口剤への切り替え後に薬剤血中濃度が低下したにもかかわらず本剤が有効であったとすれば、多くの症例は臨床試験開始時から経口剤を投与しても有効であった可能性がある。したがって、提出された臨床試験から薬剤投与期間を含めて、スイッチ療法の有効性を評価することは困難と考える。
- ・スイッチ療法そのものが我が国の感染症治療の現場で十分な検討がされていない状況で、極めて限られた症例の臨床試験成績からスイッチ療法を承認することには疑問があるようと思われる。
- ・注射剤から経口剤への切り替え投与における総投与期間として10日間を目安とする明確な根拠はないが、安易な長期投与を注意喚起する意味では妥当と考える。

機構は、以下のとおり考える。

AZM の注射剤から経口剤へ切り替えた場合の有効性及び安全性の評価を行ったが、設定された投与期間が適切か否かの評価は困難である。しかしながら、設定された投与期間において、肺炎に対する AZM の有効性及び安全性は確認できたことから、その旨は情報提供すべきであること、また、注射剤と合わせた総投与期間が10日間を超える症例は少なかったことから、総投与期間が10日間を超える場合には、注意喚起する必要があると判断した。また、AZM 注射剤から切り替えた場合の AZM 経口剤の投与期間については、「用法・用量」では明記せず、「用法・用量に関する使用上の注意」の項で、症状に応じて投与期間を変更する旨を注意喚起するとともに、臨床試験で設定された投与期間に関して情報提供することを申請者に指示した。

申請者は、了解した。

(5) 製造販売後の検討内容について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のとおり説明している。

製造販売後の使用実態下において、安全性及び有効性に関する情報を把握するため、①使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）、②使用実態下における副作用の発生状況、③安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因について、使用成績調査（調査予定症例数300例、中央登録方式、調査期間2年間）を実施する。また、特定使用成績調査として、国内臨床試験にて症例が集積されなかつたレジオネラ肺炎に対する AZM 注射剤の安全性及び有効性について調査（調査予定症例数20例、調査期間3年）することを計画している。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項での検討を踏まえて、製造販売後には安全性のみならず有効性の観点からも一定の情報を収集する必要があると考え、申

請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考えた。

- ・肺膿瘍に対する有効性に関する情報
- ・注射剤、経口剤それぞれの投与期間の実態と安全性に関する情報
- ・スイッチ療法の実態（経口薬への切り替えの判断基準等）に関する情報
- ・長期投与が行なわれた場合の安全性に関する情報

以上の機構の判断は、専門委員から支持されるとともに、以下の点についても情報収集する必要があるとの意見が述べられた。

- ・肺炎球菌及び肺炎マイコプラズマによる肺炎に対する本剤の有効性について、検出菌の AZM 耐性を含めた情報について

機構は、肺膿瘍についての情報収集は、效能・効果における議論を踏まえて、不要であると判断した。その他の事項については、「(2) 安全性について」の項での議論及び専門委員から指摘された事項を含めて、情報収集するよう申請者に指示した。

申請者は、了解した。

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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD : 5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（併用禁止薬の投与）及び原資料と症例報告書との不整合（解熱鎮痛薬の投与期間）が認められ、また、治験依頼者において、上記の原資料と症例報告書との不整合に関しモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、效能・効果及び用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、ジスロマック点滴静注用 500mg の再審査期間は、6 年、原体及び製剤はいずれも劇薬及び毒薬に該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] ①ジスロマック点滴静注用 500mg

<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、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、レジオネラ・ニューモフィラ、クラミジア属、マイコプラズマ属

<適応症>

肺炎

②ジスロマック錠 250mg

<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、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、レジオネラ・ニューモフィラ、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

(下線部追加)

[用法・用量] ① ジスロマック点滴静注用 500mg

成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。

② ジスロマック錠 250mg

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

尿道炎、子宮頸管炎に対しては、成人にはアジスロマイシンとして、1000mg（力価）を 1 回経口投与する。

(下線部追加)