

**ジスロマック®点滴静注用 500mg
ジスロマック®錠 250mg
に関する資料**

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1.4 特許状況

[REDACTED]

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

開発の経緯図を除く当該内容については、2.5.1 項参照。

図 1 開発の経緯図

試験項目		試験内容	
品質に関する試験	外国	製剤	(注射剤)
毒性試験	外国	単回投与	ラット, マウス 腹腔内投与
		反復投与	ラット, 2 週間, 静脈内 (1)
			ラット, 2 週間, 静脈内 (2)
			イヌ, 2 週間, 静脈内 (1)
			イヌ, 2 週間, 静脈内 (2)
			ラット, 1 ヶ月間, 静脈内
			イヌ, 1 ヶ月間, 静脈内
		局所刺激性	ウサギ, 血管刺激性
		その他	In vitro, 溶血性試験

図 1 開発の経緯図

試験項目		試験内容											
臨床試験	外国	第 1 相試験	066-036 : 薬物動態, バイオアベイラビリティ										
			066-044 : 薬物動態, 忍容性 (消化管)										
			066-052 : 最大耐用量の検討, 薬物動態, 忍容性 (消化管, 注射部位)										
			066-058 : 薬物動態, 忍容性 (消化管, 注射部位)										
			066-217 : 薬物動態, 安全性, 忍容性										
			066-234 : 薬物動態, 安全性, 忍容性										
			95CK33-0674 : 薬物動態, 忍容性										
			066-225 : 安全性, 忍容性 (注射部位)										
			066-226 : 安全性, 忍容性 (注射部位)										
			93CE33-0618A : 薬物動態							冬季			
	国内		93CE33-0625A : 薬物動態										
			A0661185 : 薬物動態										

図 1 開発の経緯図

試験項目		試験内容													
臨床試験	外国	第3相試験	93-CE33-0618 : セフロキシムとの非盲検比較試験			11	5								
			066-349 : ペニシリン/アモキシシリンとの非盲検比較試験												
			066-350 : セフロキシムとの非盲検比較試験												
			066-138 : ペニシリンとの非盲検比較試験												
			93CE33-0619 : セフロキシム/エリスロマイシンとの非盲検比較試験				10	6							
			93-CE33-0625 : 非盲検非対照試験												
			066-359 : 非盲検非対照試験												
			94-CE33-0649 : 非盲検非対照試験												
	国内		A0661191 : 非盲検非対照試験											2	3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

アジスロマイシンの剤型には、静脈注射用製剤、カプセル剤、錠剤、細粒剤、経口懸濁剤、経口懸濁液用徐放性製剤があり、本邦では、カプセル剤、錠剤、細粒剤、経口懸濁液用徐放性製剤が販売されている。

今回本邦で承認申請を行うアジスロマイシン注射剤は、米国において 1997 年 1 月 30 日に承認され、2011 年 2 月現在、米国、イタリア、ドイツをはじめとする 54 の国と地域において、承認されている。主要国におけるアジスロマイシン注射剤の承認状況を表 1 に示した。

また、アジスロマイシン注射剤の米国、イタリアの添付文書から効能・効果、用法・用量等を抜粋し、一覧表として表 2 に示した。

表 1 アジスロマイシン注射剤の主要国における承認状況 (2011 年 2 月現在)

地域	国名	承認年月日	販売名	適応
北米	米国	1997/01/30	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	カナダ	1999/04/15	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
欧州	ドイツ	2004/06/16	Zithromax IV	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	イタリア	2001/11/12	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	ポルトガル	2001/01/24	Zithromax IV	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	スペイン	2002/06/12	Zitromax 500mg Polvo para Solucion para Perfusion	・市中肺炎
アジア	中華人民共和国	2007/04/27	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	韓国	2001/07/12	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	香港	1999/11/01	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患
	シンガポール	2002/08/29	Zithromax	・市中肺炎 ・骨盤内炎症性疾患

表 2 米国、イタリアにおける効能・効果、用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量
米国	<p><i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> または <i>Streptococcus pneumoniae</i> による市中肺炎のため初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。</p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> または <i>Mycoplasma hominis</i> による骨盤内炎症性疾患のため初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。嫌気性菌が</p>	<p>適応菌種による市中肺炎の治療における ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) の成人の推奨用量は、500 mg 1 日 1 回静脈内投与を 2 日以上行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 500 mg 1 日 1 回の経口投与を行い (250 mg 錠を 2 錠投与)、全投与期間が 7~10 日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。</p> <p>適応菌種による骨盤内炎症性疾患の治療における ZITHROMAX (アジスロマイシン注射</p>

	<p>感染の原因菌として疑われる場合は、抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬を ZITHROMAX と併用すること。</p>	<p>剤)の成人の推奨用量は、500 mg 1日1回静脈内投与を1日または2日間行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 250 mg 1日1回の経口投与を行い(250mg 錠)、全投与期間が7日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。嫌気性菌が感染の原因菌として疑われる場合は、抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬を ZITHROMAX と併用すること。</p>
イタリア	<p>ZITROMAX 点滴静注用(凍結乾燥品)は、<i>Legionella Pneumophila</i> などの感受性菌による市中肺炎の初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。</p> <p>ZITROMAX 点滴静注用(凍結乾燥品)は、感受性菌による骨盤内炎症性疾患の初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。</p>	<p>本文書に記載した原因菌による市中肺炎を起こした成人患者の治療における ZITROMAX 点滴静注用(凍結乾燥品)の推奨用量は、500 mg 1日1回静脈内投与を2日以上行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 500 mg 1日1回の経口投与を行い、全投与期間が7～10日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。</p> <p>本文書に記載した原因菌による骨盤内炎症性疾患を有する成人患者の治療における ZITROMAX 点滴静注用(凍結乾燥品)の推奨用量は、500 mg 1日1回静脈内投与を1日または2日間行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 250 mg 1日1回の経口投与を行い、全投与期間が7日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。</p>

ZITHROMAX[®]

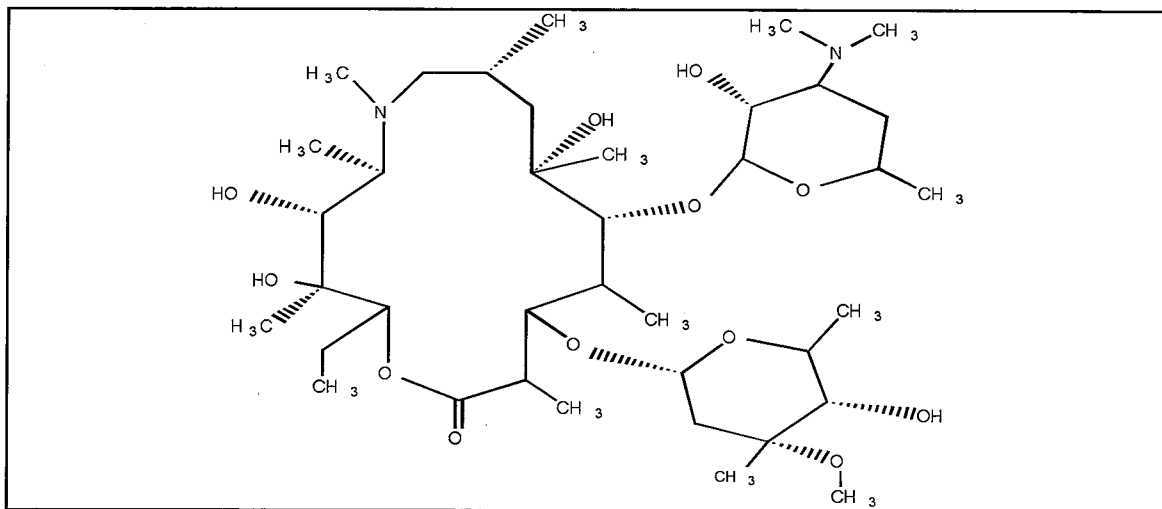
(azithromycin for injection)

For IV infusion only

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of ZITHROMAX[®] (azithromycin) and other antibacterial drugs, ZITHROMAX (azithromycin) should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

DESCRIPTION

ZITHROMAX (azithromycin for injection) contains the active ingredient azithromycin, an azalide, a subclass of macrolide antibiotics, for intravenous injection. Azithromycin has the chemical name (2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one. Azithromycin is derived from erythromycin; however, it differs chemically from erythromycin in that a methyl-substituted nitrogen atom is incorporated into the lactone ring. Its molecular formula is C₃₈H₇₂N₂O₁₂, and its molecular weight is 749.00. Azithromycin has the following structural formula:



Azithromycin, as the dihydrate, is a white crystalline powder with a molecular formula of C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O and a molecular weight of 785.0.

ZITHROMAX (azithromycin for injection) consists of azithromycin dihydrate and the following inactive ingredients: citric acid and sodium hydroxide. ZITHROMAX (azithromycin for injection) is supplied in lyophilized form in a 10-mL vial equivalent to 500 mg of azithromycin for intravenous administration. Reconstitution, according to label directions, results in approximately 5 mL of ZITHROMAX for intravenous injection with each mL containing azithromycin dihydrate equivalent to 100 mg of azithromycin.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Pharmacokinetics

In patients hospitalized with community-acquired pneumonia receiving single daily one-hour intravenous infusions for 2 to 5 days of 500-mg azithromycin at a concentration of 2 mg/mL, the mean $C_{max} \pm S.D.$ achieved was $3.63 \pm 1.60 \mu\text{g/mL}$, while the 24-hour trough level was $0.20 \pm 0.15 \mu\text{g/mL}$, and the AUC_{24} was $9.60 \pm 4.80 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$.

The mean C_{max} , 24-hour trough and AUC_{24} values were $1.14 \pm 0.14 \mu\text{g/mL}$, $0.18 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$, and $8.03 \pm 0.86 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively, in normal volunteers receiving a 3-hour intravenous infusion of 500 mg azithromycin at a concentration of 1 mg/mL. Similar pharmacokinetic values were obtained in patients hospitalized with community-acquired pneumonia who received the same 3-hour dosage regimen for 2-5 days.

Plasma concentrations ($\mu\text{g/mL} \pm S.D.$) after the last daily intravenous infusion of 500 mg azithromycin

<u>Infusion Concentration, Duration</u>	<u>Time after starting the infusion (hr)</u>									
	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	
2 mg/mL, 1 hr ^a	2.98 ± 1.12	3.63 ± 1.73	0.60 ± 0.31	0.40 ± 0.23	0.33 ± 0.16	0.26 ± 0.14	0.27 ± 0.15	0.20 ± 0.12	0.20 ± 0.15	
1 mg/mL, 3 hr ^b	0.91 ± 0.13	1.02 ± 0.11	1.14 ± 0.13	1.13 ± 0.16	0.32 ± 0.05	0.28 ± 0.04	0.27 ± 0.03	0.22 ± 0.02	0.18 ± 0.02	

a = 500 mg (2 mg/mL) for 2-5 days in community-acquired pneumonia patients.

b = 500 mg (1 mg/mL) for 5 days in healthy subjects.

The average CL_t and V_d values were 10.18 mL/min/kg and 33.3 L/kg, respectively, in 18 normal volunteers receiving 1000 to 4000-mg doses given as 1 mg/mL over 2 hours.

Comparison of the plasma pharmacokinetic parameters following the 1st and 5th daily doses of 500 mg intravenous azithromycin showed only an 8% increase in C_{max} but a 61% increase in AUC_{24} reflecting a threefold rise in C_{24} trough levels.

Following single oral doses of 500-mg azithromycin (two 250-mg capsules) to 12 healthy volunteers, C_{max} , trough level, and AUC_{24} were reported to be 0.41 $\mu\text{g/mL}$, 0.05 $\mu\text{g/mL}$, and 2.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, respectively. These oral values are approximately 38%, 83%, and 52% of the values observed following a single 500-mg I.V. 3-hour infusion (C_{max} : 1.08 $\mu\text{g/mL}$, trough: 0.06 $\mu\text{g/mL}$, and AUC_{24} : 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$). Thus, plasma concentrations are higher following the intravenous regimen throughout the 24-hour interval. The pharmacokinetic parameters on day 5 of azithromycin 250-mg capsules following a 500-mg oral loading dose to healthy young adults (age 18-40 years old) were as follows: C_{max} : 0.24 $\mu\text{g/mL}$, AUC_{24} : 2.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$. Azithromycin 250-mg capsules are no longer commercially available. Azithromycin 250-mg tablets are bioequivalent to 250-mg capsules in the fasting state.

Median azithromycin exposure (AUC_{0-288}) in mononuclear (MN) and polymorphonuclear (PMN) leukocytes following 1,500 mg of oral azithromycin, administered in single daily doses over either 5 days (two 250-mg tablets on day 1, followed by one 250-mg tablet on days 2-5) or 3 days (500 mg per day for days 1-3) to 12 healthy volunteers, was more than a 1000-fold and 800-fold greater than in serum, respectively.

Distribution

The serum protein binding of azithromycin is variable in the concentration range approximating human exposure, decreasing from 51% at 0.02 $\mu\text{g/mL}$ to 7% at 2 $\mu\text{g/mL}$.

Tissue concentrations have not been obtained following intravenous infusions of azithromycin. Selected tissue (or fluid) concentration and tissue (or fluid) to plasma/serum concentration ratios following oral administration of azithromycin are shown in the following table:

**AZITHROMYCIN CONCENTRATIONS FOLLOWING
A 500-mg DOSE (TWO-250 mg CAPSULES) IN ADULTS**

TISSUE OR FLUID	TIME AFTER DOSE (h)	TISSUE OR FLUID CONCENTRATION ($\mu\text{g/g}$ or $\mu\text{g/mL}$) ¹	CORRESPONDING PLASMA OR SERUM LEVEL ($\mu\text{g/mL}$)	<u>TISSUE (FLUID) PLASMA (SERUM) RATIO</u> ¹
SKIN	72-96	0.4	0.012	35
LUNG	72-96	4.0	0.012	>100
SPUTUM*	2-4	1.0	0.64	2
SPUTUM**	10-12	2.9	0.1	30
TONSIL***	9-18	4.5	0.03	>100
TONSIL***	180	0.9	0.006	>100
CERVIX****	19	2.8	0.04	70

¹High tissue concentrations should not be interpreted to be quantitatively related to clinical efficacy. The antimicrobial activity of azithromycin is pH related and appears to be reduced with

decreasing pH. However, the extensive distribution of drug to tissues may be relevant to clinical activity.

- * Sample was obtained 2-4 hours after the first dose.
- ** Sample was obtained 10-12 hours after the first dose.
- *** Dosing regimen of 2 doses of 250 mg each, separated by 12 hours.
- **** Sample was obtained 19 hours after a single 500-mg dose.

Tissue levels were determined following a single oral dose of 500-mg azithromycin in 7 gynecological patients. Approximately 17 hours after dosing, azithromycin concentrations were 2.7 µg/g in ovarian tissue, 3.5 µg/g in uterine tissue, and 3.3 µg/g in salpinx. Following a regimen of 500 mg on the first day followed by 250 mg daily for 4 days, concentrations in the cerebrospinal fluid were less than 0.01 µg/mL in the presence of non-inflamed meninges.

Metabolism

In vitro and *in vivo* studies to assess the metabolism of azithromycin have not been performed.

Elimination

Plasma concentrations of azithromycin following single 500-mg oral and i.v. doses declined in a polyphasic pattern with a mean apparent plasma clearance of 630 mL/min and terminal elimination half-life of 68 hours. The prolonged terminal half-life is thought to be due to extensive uptake and subsequent release of drug from tissues.

In a multiple-dose study in 12 normal volunteers utilizing a 500-mg (1 mg/mL) one-hour intravenous-dosage regimen for five days, the amount of administered azithromycin dose excreted in urine in 24 hours was about 11% after the 1st dose and 14% after the 5th dose. These values are greater than the reported 6% excreted unchanged in urine after oral administration of azithromycin. Biliary excretion is a major route of elimination for unchanged drug, following oral administration.

Special Populations

Renal Insufficiency

Azithromycin pharmacokinetics were investigated in 42 adults (21 to 85 years of age) with varying degrees of renal impairment. Following the oral administration of a single 1,000-mg dose of azithromycin, mean C_{max} and AUC_{0-120} increased by 5.1% and 4.2%, respectively in subjects with mild to moderate renal impairment (GFR 10 to 80 mL/min) compared to subjects with normal renal function (GFR >80 mL/min). The mean C_{max} and AUC_{0-120} increased 61% and 35%, respectively in subjects with severe renal impairment (GFR <10 mL/min) compared to subjects with normal renal function (GFR >80 mL/min). (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

Hepatic Insufficiency

The pharmacokinetics of azithromycin in subjects with hepatic impairment has not been established.

Gender

There are no significant differences in the disposition of azithromycin between male and female subjects. No dosage adjustment is recommended based on gender.

Geriatric Patients

Pharmacokinetic studies with intravenous azithromycin have not been performed in older volunteers. Pharmacokinetics of azithromycin following oral administration in older volunteers (65-85 years old) were similar to those in younger volunteers (18-40 years old) for the 5-day therapeutic regimen.

Pediatric Patients

Pharmacokinetic studies with intravenous azithromycin have not been performed in children.

Drug-Drug Interactions

Drug interaction studies were performed with oral azithromycin and other drugs likely to be co-administered. The effects of co-administration of azithromycin on the pharmacokinetics of other drugs are shown in Table 1 and the effects of other drugs on the pharmacokinetics of azithromycin are shown in Table 2.

Co-administration of azithromycin at therapeutic doses had a modest effect on the pharmacokinetics of the drugs listed in Table 1. No dosage adjustment of drugs listed in Table 1 is recommended when co-administered with azithromycin.

Co-administration of azithromycin with efavirenz or fluconazole had a modest effect on the pharmacokinetics of azithromycin. Nelfinavir significantly increased the C_{max} and AUC of azithromycin. No dosage adjustment of azithromycin is recommended when administered with drugs listed in Table 2. (See **PRECAUTIONS - Drug Interactions.**)

Table 1. Drug Interactions: Pharmacokinetic Parameters for Co-administered Drugs in the Presence of Azithromycin

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug	Dose of Azithromycin	n	Ratio (with/without azithromycin) of Co-administered Drug Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect = 1.00	
				Mean C _{max}	Mean AUC
Atorvastatin	10 mg/day × 8 days	500 mg/day PO on days 6-8	12	0.83 (0.63 to 1.08)	1.01 (0.81 to 1.25)
Carbamazepine	200 mg/day × 2 days, then 200 mg BID × 18 days	500 mg/day PO for days 16-18	7	0.97 (0.88 to 1.06)	0.96 (0.88 to 1.06)
Cetirizine	20 mg/day × 11 days	500 mg PO on day 7, then 250 mg/day on days 8-11	14	1.03 (0.93 to 1.14)	1.02 (0.92 to 1.13)
Didanosine	200 mg PO BID × 21 days	1,200 mg/day PO on days 8-21	6	1.44 (0.85 to 2.43)	1.14 (0.83 to 1.57)
Efavirenz	400 mg/day × 7 days	600 mg PO on day 7	14	1.04*	0.95*
Fluconazole	200 mg PO single dose	1,200 mg PO single dose	18	1.04 (0.98 to 1.11)	1.01 (0.97 to 1.05)
Indinavir	800 mg TID × 5 days	1,200 mg PO on day 5	18	0.96 (0.86 to 1.08)	0.90 (0.81 to 1.00)
Midazolam	15 mg PO on day 3	500 mg/day PO × 3 days	12	1.27 (0.89 to 1.81)	1.26 (1.01 to 1.56)
Nelfinavir	750 mg TID × 11 days	1,200 mg PO on day 9	14	0.90 (0.81 to 1.01)	0.85 (0.78 to 0.93)
Rifabutin	300 mg/day × 10 days	500 mg PO on day 1, then 250 mg/day on days 2-10	6	See footnote below	NA
Sildenafil	100 mg on days 1 and 4	500 mg/day PO × 3 days	12	1.16 (0.86 to 1.57)	0.92 (0.75 to 1.12)
Theophylline	4 mg/kg IV on days 1, 11, 25	500 mg PO on day 7, 250 mg/day on days 8-11	10	1.19 (1.02 to 1.40)	1.02 (0.86 to 1.22)
Theophylline	300 mg PO BID × 15 days	500 mg PO on day 6, then 250 mg/day on days 7-10	8	1.09 (0.92 to 1.29)	1.08 (0.89 to 1.31)
Triazolam	0.125 mg on day 2	500 mg PO on day 1, then 250 mg/day on day 2	12	1.06*	1.02*
Trimethoprim/ Sulfamethoxazole	160 mg/800 mg/day PO × 7 days	1,200 mg PO on day 7	12	0.85 (0.75 to 0.97)/ 0.90 (0.78 to 1.03)	0.87 (0.80 to 0.95)/ 0.96 (0.88 to 1.03)
Zidovudine	500 mg/day PO × 21 days	600 mg/day PO × 14 days	5	1.12 (0.42 to 3.02)	0.94 (0.52 to 1.70)
Zidovudine	500 mg/day PO × 21 days	1,200 mg/day PO × 14 days	4	1.31 (0.43 to 3.97)	1.30 (0.69 to 2.43)

NA - Not Available

* - 90% Confidence interval not reported

Mean rifabutin concentrations one-half day after the last dose of rifabutin were 60 ng/mL when co-administered with azithromycin and 71 ng/mL when co-administered with placebo.

Table 2. Drug Interactions: Pharmacokinetic Parameters for Azithromycin in the Presence of Co-administered Drugs (See PRECAUTIONS - Drug Interactions.)

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug	Dose of Azithromycin	n	Ratio (with/without co-administered drug) of Azithromycin Pharmacokinetic Parameters (90% CI); No Effect = 1.00	
				Mean C _{max}	Mean AUC
Efavirenz	400 mg/day × 7 days	600 mg PO on day 7	14	1.22 (1.04 to 1.42)	0.92*
Fluconazole	200 mg PO single dose	1,200 mg PO single dose	18	0.82 (0.66 to 1.02)	1.07 (0.94 to 1.22)
Nelfinavir	750 mg TID × 11 days	1,200 mg PO on day 9	14	2.36 (1.77 to 3.15)	2.12 (1.80 to 2.50)
Rifabutin	300 mg/day × 10 days	500 mg PO on day 1, then 250 mg/day on days 2-10	6	See footnote below	NA

NA – Not available

* - 90% Confidence interval not reported

Mean azithromycin concentrations one day after the last dose were 53 ng/mL when co-administered with 300 mg daily rifabutin and 49 ng/mL when co-administered with placebo.

Microbiology: Azithromycin acts by binding to the 50S ribosomal subunit of susceptible microorganisms and, thus, interfering with microbial protein synthesis. Nucleic acid synthesis is not affected.

Azithromycin concentrates in phagocytes and fibroblasts as demonstrated by *in vitro* incubation techniques. Using such methodology, the ratio of intracellular to extra-cellular concentration was >30 after one hour incubation. *In vivo* studies suggest that concentration in phagocytes may contribute to drug distribution to inflamed tissues.

Azithromycin has been shown to be active against most isolates of the following microorganisms, both *in vitro* and in clinical infections as described in the **INDICATIONS AND USAGE** section of the package insert for ZITHROMAX (azithromycin for injection).

Aerobic and facultative gram-positive microorganisms

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

NOTE: Azithromycin demonstrates cross-resistance with erythromycin-resistant gram-positive strains. Most strains of *Enterococcus faecalis* and methicillin-resistant staphylococci are resistant to azithromycin.

Aerobic and facultative gram-negative microorganisms

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

“Other” microorganisms

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

Beta-lactamase production should have no effect on azithromycin activity.

Azithromycin has been shown to be active against most strains of the following microorganisms, both *in vitro* and in clinical infections as described in the **INDICATIONS AND USAGE** section of the package insert for ZITHROMAX (azithromycin tablets) and ZITHROMAX (azithromycin for oral suspension).

Aerobic and facultative gram-positive microorganisms

Staphylococcus aureus

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Aerobic and facultative gram-negative microorganisms

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

“Other” microorganisms

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma pneumoniae

Beta-lactamase production should have no effect on azithromycin activity.

The following *in vitro* data are available, **but their clinical significance is unknown.**

At least 90% of the following microorganisms exhibit an *in vitro* minimum inhibitory concentration (MIC) less than or equal to the susceptible breakpoints for azithromycin.

However, the safety and effectiveness of azithromycin in treating clinical infections due to these microorganisms have not been established in adequate and well-controlled clinical trials.

Aerobic and facultative gram-positive microorganisms

Streptococci (Groups C, F, G)

Viridans group streptococci

Aerobic and facultative gram-negative microorganisms

Bordetella pertussis

Anaerobic microorganisms

Peptostreptococcus species

Prevotella bivia

“Other” microorganisms

Ureaplasma urealyticum

Beta-lactamase production should have no effect on azithromycin activity.

Susceptibility Testing Methods

When available, the results of *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial drugs used in resident hospitals should be provided to the physician as periodic reports which describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports may differ from susceptibility data obtained from outpatient use, but could aid the physician in selecting the most effective antimicrobial.

Dilution techniques

Quantitative methods are used to determine antimicrobial minimum inhibitory concentrations (MICs). These MICs provide estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. The MICs should be determined using a standardized procedure. Standardized procedures are based on a dilution method^{1,3} (broth or agar) or equivalent with standardized inoculum concentrations and standardized concentrations of azithromycin powder. The MIC values should be interpreted according to criteria provided in Table 3.

Diffusion techniques:

Quantitative methods that require measurement of zone diameters also provide reproducible estimates of the susceptibility of bacteria to antimicrobial compounds. One such standardized procedure^{2,3} requires the use of standardized inoculum concentrations. This procedure uses paper disks impregnated with 15-µg azithromycin to test the susceptibility of microorganisms to azithromycin. The disk diffusion interpretive criteria are provided in Table 3.

Table 3. Susceptibility Interpretive Criteria for Azithromycin
Susceptibility Test Result Interpretive Criteria

Pathogen	Minimum Inhibitory Concentrations (µg/mL)			Disk Diffusion (zone diameters in mm)		
	S	I	R ^a	S	I	R ^a
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 4	--	--	≥ 12	--	--
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 18	14-17	≤ 13
Streptococci including						
<i>S. pneumoniae</i> ^b	≤ 0.5	1	≥ 2	≥ 18	14-17	≤ 13

^aThe current absence of data on resistant strains precludes defining any category other than “susceptible”. If strains yield MIC results other than susceptible, they should be submitted to a reference laboratory for further testing.

^bSusceptibility of streptococci including, *S. pneumoniae* to azithromycin and other macrolides can be predicted by testing erythromycin.

No interpretive criteria have been established for testing *Neisseria gonorrhoeae*. This species is not usually tested.

A report of “susceptible” indicates that the pathogen is likely to be inhibited if the antimicrobial compound reaches the concentrations usually achievable. A report of “intermediate” indicates that the result should be considered equivocal, and, if the microorganism is not fully susceptible to alternative, clinically feasible drugs, the test should be repeated. This category implies possible clinical applicability in body sites where the drug is physiologically concentrated or in situations where high dosage of drug can be used. This category also provides a buffer zone which prevents small uncontrolled technical factors from causing major discrepancies in interpretation. A report of “resistant” indicates that the pathogen is not likely to be inhibited if the antimicrobial compound reaches the concentrations usually achievable; other therapy should be selected.

Quality Control

Standardized susceptibility test procedures require the use of quality control microorganisms to control the technical aspects of the test procedures. Standard azithromycin powder should provide the following range of values noted in Table 4. Quality control microorganisms are specific strains of organisms with intrinsic biological properties. QC strains are very stable strains which will give a standard and repeatable susceptibility pattern. The specific strains used for microbiological quality control are not clinically significant.

Table 4. Acceptable Quality Control Ranges for Azithromycin

QC Strain	Minimum Inhibitory Concentrations (µg/mL)	Disk Diffusion (zone diameters in mm)
<i>Haemophilus influenzae</i>		
ATCC 49247	1.0-4.0	13-21
<i>Staphylococcus aureus</i>		
ATCC 29213	0.5-2.0	
<i>Staphylococcus aureus</i>		
ATCC 25923		21-26
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
ATCC 49619	0.06-0.25	19-25

INDICATIONS AND USAGE

ZITHROMAX (azithromycin for injection) is indicated for the treatment of patients with infections caused by susceptible strains of the designated microorganisms in the conditions listed below. As recommended dosages, durations of therapy, and applicable patient populations vary among these infections, please see **DOSAGE AND ADMINISTRATION** for dosing recommendations.

Community-acquired pneumonia due to *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, or *Streptococcus pneumoniae* in patients who require initial intravenous therapy.

Pelvic inflammatory disease due to *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, or *Mycoplasma hominis* in patients who require initial intravenous therapy. If anaerobic microorganisms are suspected of contributing to the infection, an antimicrobial agent with anaerobic activity should be administered in combination with ZITHROMAX.

ZITHROMAX (azithromycin for injection) should be followed by ZITHROMAX by the oral route as required. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

Appropriate culture and susceptibility tests should be performed before treatment to determine the causative microorganism and its susceptibility to azithromycin. Therapy with ZITHROMAX may be initiated before results of these tests are known; once the results become available, antimicrobial therapy should be adjusted accordingly.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of ZITHROMAX (azithromycin) and other antibacterial drugs, ZITHROMAX (azithromycin) should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

CONTRAINDICATIONS

ZITHROMAX is contraindicated in patients with known hypersensitivity to azithromycin, erythromycin, any macrolide or ketolide antibiotic. Zithromax is contraindicated in patients with a history of cholestatic jaundice/hepatic dysfunction associated with prior use of azithromycin.

WARNINGS

Hypersensitivity

Serious allergic reactions, including angioedema, anaphylaxis, and dermatologic reactions, including Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis, have been reported rarely in patients on azithromycin therapy. Although rare, fatalities have been reported. (See **CONTRAINDICATIONS**.) Despite initially successful symptomatic treatment of the allergic symptoms, when symptomatic therapy was discontinued, the allergic symptoms **recurred soon thereafter in some patients without further azithromycin exposure**. These patients required prolonged periods of observation and symptomatic treatment. The relationship of these episodes to the long tissue half-life of azithromycin and subsequent prolonged exposure to antigen is unknown at present.

If an allergic reaction occurs, the drug should be discontinued and appropriate therapy should be instituted. Physicians should be aware that reappearance of the allergic symptoms may occur when symptomatic therapy is discontinued.

Hepatotoxicity

Abnormal liver function, hepatitis, cholestatic jaundice, hepatic necrosis, and hepatic failure have been reported, some of which have resulted in death. Discontinue azithromycin immediately if signs and symptoms of hepatitis occur.

Clostridium Difficile-associated diarrhea

Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including ZITHROMAX (azithromycin for injection), and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

PRECAUTIONS

General: Because azithromycin is principally eliminated via the liver, caution should be exercised when azithromycin is administered to patients with impaired hepatic function. Due to the limited data in subjects with GFR <10 mL/min, caution should be exercised when prescribing azithromycin in these patients. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY - Special Populations - Renal Insufficiency**.)

ZITHROMAX (azithromycin for injection) should be reconstituted and diluted as directed and administered as an intravenous infusion over not less than 60 minutes. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION**.)

Local I.V. site reactions have been reported with the intravenous administration of azithromycin. The incidence and severity of these reactions were the same when 500 mg azithromycin was given over 1 hour (2 mg/mL as 250 mL infusion) or over 3 hours (1 mg/mL as 500 mL infusion). (See **ADVERSE REACTIONS**.) All volunteers who received infusate concentrations above 2.0 mg/mL experienced local I.V. site reactions and, therefore, higher concentrations should be avoided.

Prolonged cardiac repolarization and QT interval, imparting a risk of developing cardiac arrhythmia and *torsades de pointes*, have been seen in treatment with other macrolides. A similar effect with azithromycin cannot be completely ruled out in patients at increased risk for prolonged cardiac repolarization.

Exacerbation of symptoms of myasthenia gravis and new onset of myasthenic syndrome have been reported in patients receiving azithromycin therapy.

Prescribing ZITHROMAX (azithromycin) in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.

Information for Patients:

Patients should be directed to discontinue azithromycin and contact a physician if any signs of an allergic reaction occur.

Patients should be counseled that antibacterial drugs including, ZITHROMAX (azithromycin) should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When ZITHROMAX (azithromycin) is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of the therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by ZITHROMAX (azithromycin) or other antibacterial drugs in the future.

Diarrhea is a common problem caused by antibiotics, which usually ends when the antibiotic is discontinued. Sometimes after starting treatment with antibiotics, patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic. If this occurs, patients should contact their physician as soon as possible.

Drug Interactions: Co-administration of nelfinavir at steady-state with a single oral dose of azithromycin resulted in increased azithromycin serum concentrations. Although a dose adjustment of azithromycin is not recommended when administered in combination with nelfinavir, close monitoring for known side effects of azithromycin, such as liver enzyme abnormalities and hearing impairment, is warranted. (See **ADVERSE REACTIONS.**)

Although, in a study of 22 healthy men, a 5-day course of azithromycin did not affect the prothrombin time from a subsequently administered dose of warfarin, spontaneous post-marketing reports suggest that concomitant administration of azithromycin may potentiate the effects of oral anticoagulants. Prothrombin times should be carefully monitored while patients are receiving azithromycin and oral anticoagulants concomitantly.

Drug interaction studies were performed with azithromycin and other drugs likely to be co-administered. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY-Drug-Drug Interactions.**) When used in therapeutic doses, azithromycin had a modest effect on the pharmacokinetics of atorvastatin, carbamazepine, cetirizine, didanosine, efavirenz, fluconazole, indinavir, midazolam, rifabutin, sildenafil, theophylline (intravenous and oral), triazolam, trimethoprim/sulfamethoxazole or zidovudine. Co-administration with efavirenz or fluconazole had a modest effect on the pharmacokinetics of azithromycin. No dosage adjustment of either drug is recommended when azithromycin is co-administered with any of these agents.

Interactions with the drugs listed below have not been reported in clinical trials with azithromycin; however, no specific drug interaction studies have been performed to evaluate potential drug-drug interaction. Nonetheless, they have been observed with macrolide products.

Until further data are developed regarding drug interactions when azithromycin and these drugs are used concomitantly, careful monitoring of patients is advised:

Digoxin - elevated digoxin concentrations.

Ergotamine or dihydroergotamine - acute ergot toxicity characterized by severe peripheral vasospasm and dysesthesia.

Terfenadine, cyclosporine, hexobarbital and phenytoin - elevated concentrations.

Laboratory Test Interactions: There are no reported laboratory test interactions.

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility: Long-term studies in animals have not been performed to evaluate carcinogenic potential. Azithromycin has shown no mutagenic potential in standard laboratory tests: mouse lymphoma assay, human lymphocyte clastogenic assay, and mouse bone marrow clastogenic assay. No evidence of impaired fertility due to azithromycin was found.

Pregnancy: Teratogenic Effects. Pregnancy Category B: Reproduction studies have been performed in rats and mice at doses up to moderately maternally toxic dose concentrations (i.e., 200 mg/kg/day by the oral route). These doses, based on a mg/m² basis, are estimated to be 4 and 2 times, respectively, the human daily dose of 500 mg by the oral route. In the animal studies, no evidence of harm to the fetus due to azithromycin was found. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, azithromycin should be used during pregnancy only if clearly needed.

Nursing Mothers: It is not known whether azithromycin is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when azithromycin is administered to a nursing woman.

Pediatric Use: Safety and effectiveness of azithromycin for injection in children or adolescents under 16 years have not been established. In controlled clinical studies, azithromycin has been administered to pediatric patients (age 6 months to 16 years) by the oral route. For information regarding the use of ZITHROMAX (azithromycin for oral suspension) in the treatment of pediatric patients, refer to the **INDICATIONS AND USAGE** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION** sections of the prescribing information for ZITHROMAX (azithromycin for oral suspension) 100 mg/5 mL and 200 mg/5 mL bottles.

Geriatric Use: Pharmacokinetic studies with intravenous azithromycin have not been performed in older volunteers. Pharmacokinetics of azithromycin following oral administration in older volunteers (65-85 years old) were similar to those in younger volunteers (18-40 years old) for the 5-day therapeutic regimen.

In multiple-dose clinical trials of intravenous azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, 45% of patients (188/414) were at least 65 years of age and 22% of patients (91/414) were at least 75 years of age. No overall differences in safety were observed between these subjects and younger subjects in terms of adverse events, laboratory abnormalities, and

discontinuations. Similar decreases in clinical response were noted in azithromycin- and comparator-treated patients with increasing age.

ZITHROMAX (azithromycin for injection) contains 114 mg (4.96 mEq) of sodium per vial. At the usual recommended doses, patients would receive 114 mg (4.96 mEq) of sodium. The geriatric population may respond with a blunted natriuresis to salt loading. The total sodium content from dietary and non-dietary sources may be clinically important with regard to such diseases as congestive heart failure.

ADVERSE REACTIONS

In clinical trials of intravenous azithromycin for community-acquired pneumonia, in which 2-5 I.V. doses were given, most of the reported side effects were mild to moderate in severity and were reversible upon discontinuation of the drug. The majority of patients in these trials had one or more co-morbid diseases and were receiving concomitant medications. Approximately 1.2% of the patients discontinued intravenous ZITHROMAX therapy, and a total of 2.4% discontinued azithromycin therapy by either the intravenous or oral route because of clinical or laboratory side effects.

In clinical trials conducted in patients with pelvic inflammatory disease, in which 1-2 I.V. doses were given, 2% of women who received monotherapy with azithromycin and 4% who received azithromycin plus metronidazole discontinued therapy due to clinical side effects.

Clinical side effects leading to discontinuations from these studies were most commonly gastrointestinal (abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea), and rashes; laboratory side effects leading to discontinuation were increases in transaminase levels and/or alkaline phosphatase levels.

Clinical

Overall, the most common side effects associated with treatment in adult patients who received I.V./P.O. ZITHROMAX in studies of community-acquired pneumonia were related to the gastrointestinal system with diarrhea/loose stools (4.3%), nausea (3.9%), abdominal pain (2.7%), and vomiting (1.4%) being the most frequently reported. Approximately 12% of patients experienced a side effect related to the intravenous infusion; most common were pain at the injection site (6.5%) and local inflammation (3.1%).

The most common side effects associated with treatment in adult women who received I.V./P.O. ZITHROMAX in studies of pelvic inflammatory disease were related to the gastrointestinal system. Diarrhea (8.5%) and nausea (6.6%) were most commonly reported, followed by vaginitis (2.8%), abdominal pain (1.9%), anorexia (1.9%), rash and pruritus (1.9%). When azithromycin was co-administered with metronidazole in these studies, a higher proportion of women experienced side effects of nausea (10.3%), abdominal pain (3.7%), vomiting (2.8%), application site reaction, stomatitis, dizziness, or dyspnea (all at 1.9%).

No other side effects occurred in patients on the multiple dose I.V./P.O. regimen of ZITHROMAX in these studies with a frequency greater than 1%.

Side effects that occurred with a frequency of 1% or less included the following:

Gastrointestinal: dyspepsia, flatulence, mucositis, oral moniliasis, and gastritis.

Nervous System: headache, somnolence.

Allergic: bronchospasm.

Special Senses: taste perversion.

Post-Marketing Experience:

Adverse events reported with azithromycin during the post-marketing period in adult and/or pediatric patients for which a causal relationship may not be established include:

Allergic: Arthralgia, edema, urticaria and angioedema.

Cardiovascular: Arrhythmias including ventricular tachycardia and hypotension. There have been rare reports of QT prolongation and *torsades de pointes*.

Gastrointestinal: Anorexia, constipation, dyspepsia, flatulence, vomiting/diarrhea rarely resulting in dehydration, pseudomembranous colitis, pancreatitis, oral candidiasis, pyloric stenosis, and rare reports of tongue discoloration.

General: Asthenia, paresthesia, fatigue, malaise and anaphylaxis (rarely fatal).

Genitourinary: Interstitial nephritis and acute renal failure and vaginitis.

Hematopoietic: Thrombocytopenia.

Liver/Biliary: Adverse reactions related to hepatic dysfunction have been reported in postmarketing experience with azithromycin. (See **WARNINGS, Hepatotoxicity**.)

Nervous System: Convulsions, dizziness/vertigo, headache, somnolence, hyperactivity, nervousness, agitation and syncope.

Psychiatric: Aggressive reaction and anxiety.

Skin/Appendages: Pruritus, rarely serious skin reactions including, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

Special Senses: Hearing disturbances including hearing loss, deafness and/or tinnitus and reports of taste/smell perversion and/or loss.

Laboratory Abnormalities

Significant abnormalities (irrespective of drug relationship) occurring during the clinical trials were reported as follows:

with an incidence of 4-6%, elevated ALT (SGPT), AST (SGOT), creatinine

with an incidence of 1-3%, elevated LDH, bilirubin

with an incidence of less than 1%, leukopenia, neutropenia, decreased platelet count, and elevated serum alkaline phosphatase

When follow-up was provided, changes in laboratory tests appeared to be reversible.

In multiple-dose clinical trials involving more than 750 patients treated with ZITHROMAX (I.V./P.O.), less than 2% of patients discontinued azithromycin therapy because of treatment-related liver enzyme abnormalities.

DOSAGE AND ADMINISTRATION **(See INDICATIONS AND USAGE and CLINICAL PHARMACOLOGY.)**

The recommended dose of ZITHROMAX (azithromycin for injection) for the treatment of adult patients with community-acquired pneumonia due to the indicated organisms is: 500 mg as a single daily dose by the intravenous route for at least two days. Intravenous therapy should be followed by azithromycin by the oral route at a single, daily dose of 500 mg, administered as two 250-mg tablets to complete a 7- to 10-day course of therapy. The timing of the switch to oral therapy should be done at the discretion of the physician and in accordance with clinical response.

The recommended dose of ZITHROMAX (azithromycin for injection) for the treatment of adult patients with pelvic inflammatory disease due to the indicated organisms is: 500 mg as a single daily dose by the intravenous route for one or two days. Intravenous therapy should be followed by azithromycin by the oral route at a single, daily dose of 250 mg to complete a 7-day course of therapy. The timing of the switch to oral therapy should be done at the discretion of the physician and in accordance with clinical response. If anaerobic microorganisms are suspected of contributing to the infection, an antimicrobial agent with anaerobic activity should be administered in combination with ZITHROMAX.

Renal Insufficiency

No dosage adjustment is recommended for subjects with renal impairment ($\text{GFR} \leq 80 \text{ mL/min}$). The mean AUC_{0-120} was similar in subjects with $\text{GFR } 10\text{-}80 \text{ mL/min}$ compared to subjects with normal renal function, whereas it increased 35% in subjects with $\text{GFR} < 10 \text{ mL/min}$ compared to subjects with normal renal function. Caution should be exercised when azithromycin is administered to subjects with severe renal impairment. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations, Renal Insufficiency.**)

Hepatic Insufficiency

The pharmacokinetics of azithromycin in subjects with hepatic impairment have not been established. No dose adjustment recommendations can be made in patients with impaired hepatic function (See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations, Hepatic Insufficiency.**)

No dosage adjustment is recommended based on age or gender. (See **CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations.**)

The infusate concentration and rate of infusion for ZITHROMAX (azithromycin for injection) should be either 1 mg/mL over 3 hours or 2 mg/mL over 1 hour. ZITHROMAX (azithromycin for injection) should not be given as a bolus or as an intramuscular injection.

Preparation of the solution for intravenous administration is as follows:

Reconstitution

Prepare the initial solution of ZITHROMAX (azithromycin for injection) by adding 4.8 mL of Sterile Water For Injection to the 500 mg vial and shaking the vial until all of the drug is dissolved. Since ZITHROMAX (azithromycin for injection) is supplied under vacuum, it is recommended that a standard 5 mL (non-automated) syringe be used to ensure that the exact amount of 4.8 mL of Sterile Water is dispensed. Each mL of reconstituted solution contains 100 mg azithromycin. Reconstituted solution is stable for 24 hours when stored below 30°C (86°F).

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration. If particulate matter is evident in reconstituted fluids, the drug solution should be discarded.

Dilute this solution further prior to administration as instructed below.

Dilution

To provide azithromycin over a concentration range of 1.0-2.0 mg/mL, transfer 5 mL of the 100 mg/mL azithromycin solution into the appropriate amount of any of the diluents listed below:

Normal Saline (0.9% sodium chloride)
1/2 Normal Saline (0.45% sodium chloride)
5% Dextrose in Water
Lactated Ringer's Solution
5% Dextrose in 1/2 Normal Saline (0.45% sodium chloride) with 20 mEq KCl
5% Dextrose in Lactated Ringer's Solution
5% Dextrose in 1/3 Normal Saline (0.3% sodium chloride)
5% Dextrose in 1/2 Normal Saline (0.45% sodium chloride)
Normosol[®]-M in 5% Dextrose
Normosol[®]-R in 5% Dextrose

When used with the Vial-Mate[®] drug reconstitution device, please reference the Vial-Mate[®] instructions for assembly and reconstitution.

<u>Final Infusion Solution Concentration (mg/mL)</u>	<u>Amount of Diluent (mL)</u>
1.0 mg/mL	500 mL
2.0 mg/mL	250 mL

It is recommended that a 500-mg dose of ZITHROMAX (azithromycin for injection), diluted as above, be infused over a period of not less than 60 minutes.

ZITHROMAX (azithromycin for injection) should not be given as a bolus or as an intramuscular injection.

Other intravenous substances, additives, or medications should not be added to ZITHROMAX (azithromycin for injection), or infused simultaneously through the same intravenous line.

Storage

When diluted according to the instructions (1.0 mg/mL to 2.0 mg/mL), ZITHROMAX (azithromycin for injection) is stable for 24 hours at or below room temperature 30°C (86°F), or for 7 days if stored under refrigeration 5°C (41°F).

HOW SUPPLIED

ZITHROMAX (azithromycin for injection) is supplied in lyophilized form under a vacuum in a 10-mL vial equivalent to 500 mg of azithromycin for intravenous administration. Each vial also contains sodium hydroxide and 413.6 mg citric acid.

These are packaged as follows:

10 vials of 500 mg	NDC 0069-3150-83
10 vials of 500 mg with 1 Vial-Mate® Adaptor each	NDC 0069-3150-14

CLINICAL STUDIES

Community-Acquired Pneumonia

In a controlled study of community-acquired pneumonia performed in the U.S., azithromycin (500 mg as a single daily dose by the intravenous route for 2-5 days, followed by 500 mg/day by the oral route to complete 7-10 days therapy) was compared to cefuroxime (2250 mg/day in three divided doses by the intravenous route for 2-5 days followed by 1000 mg/day in two divided doses by the oral route to complete 7-10 days therapy), with or without erythromycin. For the 291 patients who were evaluable for clinical efficacy, the clinical outcome rates, i.e., cure, improved, and success (cure + improved) among the 277 patients seen at 10-14 days post-therapy were as follows:

Clinical Outcome	Azithromycin	Comparator
Cure	46%	44%
Improved	32%	30%
Success (Cure + Improved)	78%	74%

In a separate, uncontrolled clinical and microbiological trial performed in the U.S., 94 patients with community-acquired pneumonia who received azithromycin in the same regimen were evaluable for clinical efficacy. The clinical outcome rates, i.e., cure, improved, and success (cure + improved) among the 84 patients seen at 10-14 days post-therapy were as follows:

Clinical Outcome	Azithromycin
Cure	60%
Improved	29%
Success (Cure + Improved)	89%

Microbiological determinations in both trials were made at the pre-treatment visit and, where applicable, were reassessed at later visits. Serological testing was done on baseline and final visit specimens. The following combined presumptive bacteriological eradication rates were obtained from the evaluable groups:

Combined Bacteriological Eradication Rates for Azithromycin:

(at last completed visit)	Azithromycin
<i>S. pneumoniae</i>	64/67 (96%) ^a
<i>H. influenzae</i>	41/43 (95%)
<i>M. catarrhalis</i>	9/10
<i>S. aureus</i>	9/10

^a Nineteen of twenty-four patients (79%) with positive blood cultures for *S. pneumoniae* were cured (intent-to-treat analysis) with eradication of the pathogen.

The presumed bacteriological outcomes at 10-14 days post-therapy for patients treated with azithromycin with evidence (serology and/or culture) of atypical pathogens for both trials were as follows:

Evidence of Infection	Total	Cure	Improved	Cure + Improved
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	18	11 (61%)	5 (28%)	16 (89%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	34	15 (44%)	13 (38%)	28 (82%)
<i>Legionella pneumophila</i>	16	5 (31%)	8 (50%)	13 (81%)

ANIMAL TOXICOLOGY

Phospholipidosis (intracellular phospholipid accumulation) has been observed in some tissues of mice, rats, and dogs given multiple doses of azithromycin. It has been demonstrated in numerous organ systems (e.g., eye, dorsal root ganglia, liver, gallbladder, kidney, spleen, and pancreas) in dogs treated with azithromycin at doses which, expressed on the basis of mg/m², are approximately equal to the recommended adult human dose, and in rats treated at doses approximately one-sixth of the recommended adult human dose. This effect has been shown to be reversible after cessation of azithromycin treatment. Phospholipidosis has been observed to a similar extent in the tissues of neonatal rats and dogs given daily doses of azithromycin ranging from 10 days to 30 days. Based on the pharmacokinetic data, phospholipidosis has been seen in the rat (30 mg/kg dose) at observed C_{max} value of 1.3 µg/mL (six times greater than the observed C_{max} of 0.216 µg/mL at the pediatric dose of 10 mg/kg). Similarly, it has been shown in the dog

(10 mg/kg dose) at observed C_{\max} value of 1.5 $\mu\text{g/mL}$ (seven times greater than the observed same C_{\max} and drug dose in the studied pediatric population). On a mg/m^2 basis, 30 mg/kg dose in the neonatal rat (135 mg/m^2) and 10 mg/kg dose in the neonatal dog (79 mg/m^2) are approximately 0.45 and 0.3 times, respectively, the recommended dose in the pediatric patients with an average body weight of 25 kg. Phospholipidosis, similar to that seen in the adult animals, is reversible after cessation of azithromycin treatment. The significance of these findings for animals and for humans is unknown.

REFERENCES:

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically* – Fifth Edition. Approved Standard NCCLS Document M7-A5, Vol. 20, No. 2 (ISBN 1-56238-394-9). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, January, 2000.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests* – Seventh Edition. Approved Standard NCCLS Document M2-A7, Vol. 20, No. 1 (ISBN 1-56238-393-0). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, January, 2000.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* – Eleventh Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11, Vol. 21, No. 1 (ISBN 1-56238-426-0). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, January, 2001.

Rx only

Licensed from Pliva

Vial-Mate is a registered trademark of Baxter International Inc., Reg. U.S. Pat and TM Off.



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc
New York, NY 10017

LAB-0024-9.0

Revised January 2011

1.6.2 米国添付文書

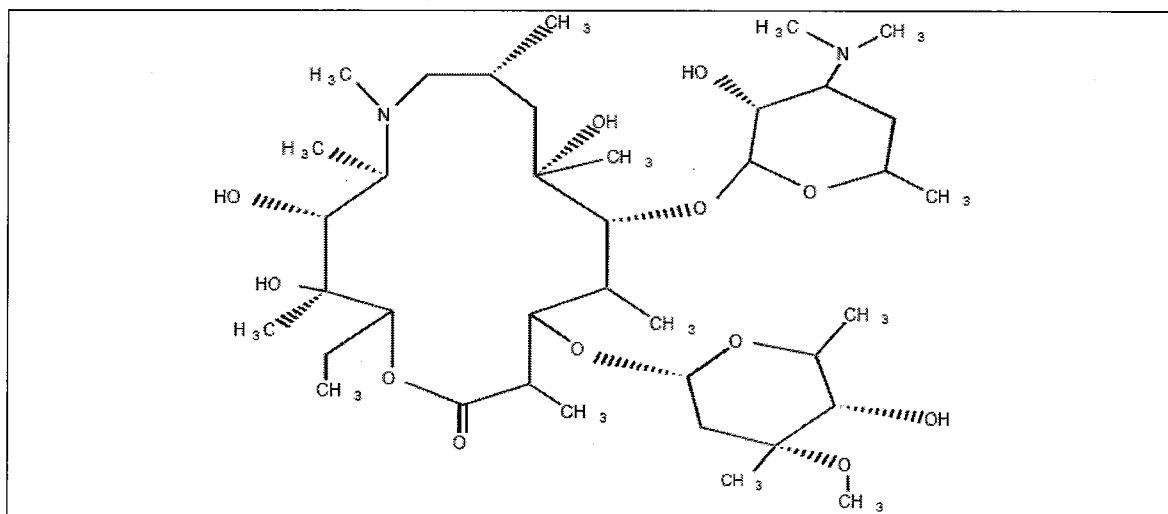
ZITHROMAX®
(アジスロマイシン注射剤)
点滴静注専用

薬剤耐性菌の出現を防ぎ、ZITHROMAX® (アジスロマイシン) および他の抗菌薬の有効性を維持するため、細菌性であることが確認された (あるいは強く疑われる) 感染症の治療または予防にのみ、ZITHROMAX (アジスロマイシン) を投与すること。

性状

ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) は、有効成分としてマクロライド系抗菌物質のサブクラスであるアザライド系のアジスロマイシンを含有する点滴静注用製剤である。

アジスロマイシンの化学名は(2*R*,3*S*,4*R*,5*R*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-13-[(2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-3,5,6,8,10,12,14-heptamethyl-11-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one である。アジスロマイシンはエリスロマイシンの誘導体であるが、メチル基で置換された窒素原子がラクトン環に導入されている点でエリスロマイシンと化学的に異なる。アジスロマイシンの分子式は $C_{38}H_{72}N_2O_{12}$ で、分子量は 749.00 である。以下にアジスロマイシンの化学構造式を示す。



アジスロマイシン水和物は白色の結晶性の粉末で、分子式は $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ 、分子量は 785.0 である。

ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) は、アジスロマイシン水和物と添加物のクエン酸および水酸化ナトリウムから成る。ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) は、アジスロマイシン 500 mg の静脈内投与用凍結乾燥製剤として 10 mL バイアルで供給される。表示に記載された指示

に従って溶解した場合、ZITHROMAX 点滴静注液約 5 mL が調製され、1 mL 中にアジスロマイシン水和物をアジスロマイシンとして 100 mg 含む。

臨床薬理

薬物動態

市中肺炎による入院患者に 2 mg/mL の濃度でアジスロマイシン 500 mg の 1 時間点滴静注を 1 日 1 回、2～5 日間行ったとき、平均 C_{\max} \pm S.D. は 3.63 ± 1.60 $\mu\text{g/mL}$ であり、24 時間トラフ濃度は 0.20 ± 0.15 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{24} は 9.60 ± 4.80 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。

健康被験者に 1 mg/mL の濃度でアジスロマイシン 500 mg の 3 時間点滴静注を行ったときの平均 C_{\max} 、24 時間トラフ濃度および AUC_{24} 値は、それぞれ 1.14 ± 0.14 $\mu\text{g/mL}$ 、 0.18 ± 0.02 $\mu\text{g/mL}$ および 8.03 ± 0.86 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。市中肺炎による入院患者に同じ 3 時間投与を 2～5 日間行った場合にも同程度の薬物濃度が得られた。

最終回のアジスロマイシン 500 mg 点滴静注後の血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL} \pm \text{S.D.}$)

投与液の濃度と投与時間	投与開始後の経過時間 (hr)								
	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24
2 mg/mL, 1 hr ^a	2.98	3.63	0.60	0.40	0.33	0.26	0.27	0.20	0.20
	± 1.12	± 1.73	± 0.31	± 0.23	± 0.16	± 0.14	± 0.15	± 0.12	± 0.15
1 mg/mL, 3 hr ^b	0.91	1.02	1.14	1.13	0.32	0.28	0.27	0.22	0.18
	± 0.13	± 0.11	± 0.13	± 0.16	± 0.05	± 0.04	± 0.03	± 0.02	± 0.02

a = 市中肺炎患者における 500 mg (2 mg/mL) の 2～5 日間投与

b = 健康被験者における 500 mg (1 mg/mL) の 5 日間投与

18 例の健康被験者に 1 mg/mL で 1000～4000 mg を 2 時間かけて投与したときの平均 CL_t および V_d 値はそれぞれ 10.18 mL/分/kg および 33.3 L/kg であった。

アジスロマイシン 500 mg 点滴静注の初回投与時と 5 回目投与時の血漿中薬物動態パラメータを比較した結果、 C_{\max} は 8% しか上昇しなかったのに対して、 AUC_{24} は 61% 増加した。この増加は、 C_{24} トラフ濃度が 3 倍に上昇したことを反映している。

12 例の健康被験者におけるアジスロマイシン 500 mg (250 mg カプセルを 2 カプセル) 単回経口投与後の C_{\max} 、トラフ濃度および AUC_{24} 値は、それぞれ 0.41 $\mu\text{g/mL}$ 、0.05 $\mu\text{g/mL}$ および 2.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。これらの経口投与時の測定値は、500 mg の 3 時間単回点滴静注後の測定値 (C_{\max} : 1.08 $\mu\text{g/mL}$ 、トラフ濃度 : 0.06 $\mu\text{g/mL}$ および AUC_{24} : 5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) のそれぞれ約 38%、83% および 52% であった。したがって、投与開始後 24 時間までの血漿中濃度は静脈内投与の方が高かった。健康

な若年成人被験者（18～40 歳）に初回投与量 500 mg の経口投与後にアジスロマイシン 250 mg カプセルを投与したときの投与 5 日目の薬物動態パラメータは、 C_{max} が 0.24 $\mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{24} が 2.1 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。アジスロマイシン 250 mg カプセルは販売が中止されている。空腹時投与におけるアジスロマイシン 250 mg 錠と 250 mg カプセルは生物学的に同等である。

12 例の健康被験者におけるアジスロマイシン 1500 mg 経口投与後の単核（MN）および多形核（PMN）白血球中のアジスロマイシンの曝露量（ AUC_{0-288} ）の中央値は、1 日 1 回の 5 日間投与（1 日目に 250 mg 錠を 2 錠投与し、2～5 日目に 250 mg 錠を 1 錠投与）と 3 日間投与（1～3 日目に 500 mg/日を投与）で血清中曝露量のそれぞれ 1000 倍超と 800 倍であった。

分布

ヒト曝露量とほぼ同等の曝露量が得られる濃度範囲において、アジスロマイシンの血清タンパク結合率が変動し、51%（0.02 $\mu\text{g/mL}$ ）から 7%（2 $\mu\text{g/mL}$ ）まで低下した。

アジスロマイシンの点滴静注では組織内濃度は測定されていない。アジスロマイシンの経口投与後の代表的な組織内（または体液中）濃度およびそれらの血漿・血清中濃度に対する比を下表に示す。

成人における 500 mg 投与後（250 mg カプセルを 2 カプセル）のアジスロマイシン濃度

組織または体液	投与後時間 (h)	組織内または 体液中濃度 ($\mu\text{g/g}$ または $\mu\text{g/mL}$) ¹	対応する血漿 または 血清中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	組織（体液）/ 血漿（血清）比 ¹
皮膚	72-96	0.4	0.012	35
肺	72-96	4.0	0.012	>100
喀痰*	2-4	1.0	0.64	2
喀痰**	10-12	2.9	0.1	30
扁桃***	9-18	4.5	0.03	>100
扁桃***	180	0.9	0.006	>100
子宮頸部****	19	2.8	0.04	70

¹：高い組織内濃度と臨床的有效性とに量的な関係はないと解釈する必要がある。アジスロマイシンの抗菌活性は pH と関連しており、pH の低下に伴い活性も低下するものと思われる。しかし、組織への広範囲な薬物分布が臨床効果と関連している可能性がある。

* 初回投与後 2～4 時間に得られた試料

** 初回投与後 10～12 時間に得られた試料

*** 250 mg を 12 時間毎に 2 回投与

**** 500 mg 単回投与後 19 時間に得られた試料

7 例の婦人科患者を対象として、アジスロマイシン 500 mg の単回経口投与後の組織内濃度を測定した。投与後約 17 時間のアジスロマイシンの卵巣組織内濃度は 2.7 µg/g, 子宮組織内濃度は 3.5 µg/g, 卵管内濃度は 3.3 µg/g であった。1 日目に 500 mg を投与し、続けて 250 mg/日を 4 日間投与したときの、髄膜に炎症のない脳脊髄液中の濃度は 0.01 µg/mL 未満であった。

代謝

アジスロマイシンの代謝を評価するための *in vitro* および *in vivo* 試験は行われていない。

排泄

500 mg 単回経口および静脈内投与後の血漿中アジスロマイシン濃度は、多相性の消失を示し、みかけの血漿クリアランスと終末相の消失半減期の平均値は、それぞれ 630 mL/分と 68 時間であった。長い消失半減期は、広範な組織への取り込みとそれに続く組織からの薬物の消失によるものと考えられる。

12 例の健康被験者に 500 mg (1 mg/mL) 1 時間静脈内投与を 5 日間行った反復投与試験では、アジスロマイシンの 24 時間尿中排泄量の投与量に対する比率は、初回投与後は約 11%, 5 回目投与後では 14%であった。これらの数値は、アジスロマイシンの経口投与後の未変化体の尿中排泄率として報告された 6%よりも高かった。経口投与後の未変化体は主に胆汁に排泄される。

特殊患者集団

腎機能不全

様々な程度の腎機能障害を有する成人 (21~85 歳) 42 例を対象にアジスロマイシンの薬物動態を検討した。軽度から中等度の腎機能障害 (GFR 10~80 mL/分) を有する患者におけるアジスロマイシン 1000 mg 単回経口投与後の平均 C_{max} および AUC_{0-120} は、腎機能正常被験者 (GFR > 80 mL/分) と比較してそれぞれ 5.1%と 4.2%上昇した。重度の腎機能障害 (GFR < 10 mL/分) を有する被験者における平均 C_{max} および AUC_{0-120} は、腎機能正常被験者 (GFR > 80 mL/分) と比較してそれぞれ 61%と 35%上昇した (用法・用量の項を参照)。

肝機能不全

肝機能障害を有する被験者におけるアジスロマイシンの薬物動態は検証されていない。

性別

男性被験者と女性被験者でアジスロマイシンの体内動態に意味のある差は認められていない。性別による用量調整は不要である。

高齢者

高齢者を対象としたアジスロマイシンの静脈内投与による薬物動態試験は実施されていない。ア

ジスロマイシンを5日間経口投与したときの薬物動態は、高齢者（65～85歳）と若年者（18～40歳）で類似していた。

小児患者

小児を対象としたアジスロマイシンの静脈内投与による薬物動態試験は実施されていない。

薬物相互作用

経口アジスロマイシンについて、併用される可能性の高い薬剤との薬物相互作用試験が実施されている。併用薬剤の薬物動態に及ぼすアジスロマイシンの影響を表1に、アジスロマイシンの薬物動態に及ぼす併用薬剤の影響を表2に示した。

治療用量のアジスロマイシンを併用したところ、表1に示した薬剤の薬物動態への影響は軽度であった。アジスロマイシンを併用するとき、表1に示された薬剤の用量調整は不要である。

アジスロマイシンとエファビレンツまたはフルコナゾールを併用したとき、アジスロマイシンの薬物動態に及ぼす影響は軽度であった。ネルフィナビルとの併用により、アジスロマイシンの C_{max} および AUC は意味のある上昇が認められた。表2に示された薬剤との併用ではアジスロマイシンの用量調整は不要である（使用上の注意－薬物相互作用の項を参照）。

表 1：薬物相互作用：アジスロマイシンと併用した薬剤の薬物動態パラメータ

併用薬剤	併用薬剤の用量	アジスロマイシンの用量	例数	併用薬の薬物動態パラメータの比（アジスロマイシンと併用/単独投与）（90%信頼区間），影響なし=1.00	
				平均 C _{max}	平均 AUC
アトルバスタチン	10 mg/日 8 日間	6 日目から 8 日目まで 500 mg/日経口投与	12	0.83 (0.63-1.08)	1.01 (0.81-1.25)
カルバマゼピン	200 mg/日 2 日間投与後， 200 mg を 1 日 2 回 18 日間	16 日目から 18 日目まで 500 mg/日経口投与	7	0.97 (0.88-1.06)	0.96 (0.88-1.06)
セチリジン	20 mg/日 11 日間	7 日目に 500 mg 経口投与， 8 日目から 11 日目まで 250 mg/日経口投与	14	1.03 (0.93-1.14)	1.02 (0.92-1.13)
ジダノシン	200 mg を 1 日 2 回 21 日間経口投与	8 日目から 21 日目まで 1200 mg/日経口投与	6	1.44 (0.85-2.43)	1.14 (0.83-1.57)
エファビレンツ	400 mg/日 7 日間	7 日目に 600 mg 経口投与	14	1.04*	0.95*
フルコナゾール	200 mg 単回経口投与	1200 mg 単回経口投与	18	1.04 (0.98-1.11)	1.01 (0.97-1.05)
インジナビル	800 mg を 1 日 3 回 5 日間	5 日目に 1200 mg 経口投与	18	0.96 (0.86-1.08)	0.90 (0.81-1.00)
ミダゾラム	3 日目に 15 mg 経口投与	500 mg/日 3 日間経口投与	12	1.27 (0.89-1.81)	1.26 (1.01-1.56)
ネルフィナビル	750 mg を 1 日 3 回 11 日間	9 日目に 1200 mg 経口投与	14	0.90 (0.81-1.01)	0.85 (0.78-0.93)
リファブチン	300 mg/日 10 日間	1 日目に 500 mg 経口投与， 2 日目から 10 日目まで 250 mg/日経口投与	6	脚注参照	NA
シルデナフィル	1, 4 日目に 100 mg	500 mg/日 3 日間経口投与	12	1.16 (0.86-1.57)	0.92 (0.75-1.12)
テオフィリン	1, 11, 25 日目に 4 mg/kg 静脈内投与	7 日目に 500 mg 経口投与， 8 日目から 11 日目まで 250 mg/日経口投与	10	1.19 (1.02-1.40)	1.02 (0.86-1.22)
テオフィリン	300 mg を 1 日 2 回 15 日間経口投与	6 日目に 500 mg 経口投与， 7 日目から 10 日目まで 250 mg/日経口投与	8	1.09 (0.92-1.29)	1.08 (0.89-1.31)
トリアゾラム	2 日目に 0.125 mg	1 日目に 500 mg 経口投与， 2 日目に 250 mg/日経口投与	12	1.06*	1.02*
トリメトプリム・スルファメトキサゾール	トリメトプリム 160 mg・スルファメトキサゾール 800 mg/日 7 日間経口投与	7 日目に 1200 mg 経口投与	12	0.85 (0.75-0.97)/ 0.90 (0.78-1.03)	0.87 (0.80-0.95)/ 0.96 (0.88-1.03)
ジドブジン	500 mg/日 21 日間経口投与	600 mg/日 14 日間経口投与	5	1.12 (0.42-3.02)	0.94 (0.52-1.70)
ジドブジン	500 mg/日 21 日間経口投与	1200 mg/日 14 日間経口投与	4	1.31 (0.43-3.97)	1.30 (0.69-2.43)

NA：該当なし

*：90%信頼区間の報告なし

アジスロマイシン併用時とプラセボ併用時におけるリファブチン最終投与から 1.5 日後のリファブチン平均濃度は、それぞれ 60 ng/mL および 71 ng/mL であった。

表 2：薬物相互作用：他剤と併用したときのアジスロマイシン薬物動態パラメータ（使用上の注意 - 薬物相互作用の項を参照）

併用薬剤	併用薬剤の用量	アジスロマイシンの用量	例数	アジスロマイシンの薬物動態パラメータの比（他剤との併用/単独投与）（90%信頼区間），影響なし=1.00	
				平均 C _{max}	平均 AUC
エファビレンツ	400 mg/日 7日間	7日目に 600 mg 経口	14	1.22 (1.04-1.42)	0.92*
フルコナゾール	200 mg 単回経口	1200 mg 単回経口	18	0.82 (0.66-1.02)	1.07 (0.94-1.22)
ネルフィナビル	750 mg を 1 日 3 回 11 日間	9日目に 1200 mg 経口	14	2.36 (1.77-3.15)	2.12 (1.80-2.50)
リファブチン	300 mg/日 10 日間	1日目に 500 mg 経口， 2日目から 10日目まで 250 mg/日	6	脚注参照	NA

NA：該当なし

*：90%信頼区間の報告なし

リファブチン 300 mg 1 日 1 回併用時とプラセボの併用時において，最終投与 1 日後のアジスロマイシン平均濃度はそれぞれ 53 ng/mL および 49 ng/mL であった。

微生物学：アジスロマイシンは感受性菌の 50S リボゾームに結合し，細菌のタンパク合成を阻害することにより抗菌活性を発揮する。核酸合成には影響を与えない。

アジスロマイシンが食細胞と線維芽細胞に高濃度で取り込まれることが *in vitro* 培養法により実証された。この方法による 1 時間培養後の細胞外濃度に対する細胞内濃度の比は 30 倍超であった。*In vivo* 試験において，食細胞に高濃度で取り込まれることが炎症組織への薬物分布に寄与することが示唆されている。

アジスロマイシンは，ZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）の添付文書の適応症および使用法の項に記載されているように，*in vitro* 試験および臨床試験で，次に挙げる細菌の大部分の菌株に対して有効であることが示されている。

通性好気性グラム陽性菌

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

注意：アジスロマイシンは，エリスロマイシン耐性グラム陽性菌に対して交差耐性を示す。

Enterococcus faecalis およびメチシリン耐性ブドウ球菌の大部分の菌株は，アジスロマイシンに対して耐性を示す。

通性好気性グラム陰性菌

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

その他の菌

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae

アジスロマイシンの抗菌活性は、 β -ラクタマーゼ産生の影響を受けない。

アジスロマイシンは、ZITHROMAX（アジスロマイシン錠および経口懸濁液用徐放性製剤）の添付文書の適応症および使用法の項に記載されているように、*in vitro* 試験および臨床試験で、次に挙げる細菌の大部分の菌株に対して有効であることが示されている。

通性好気性グラム陽性菌

Staphylococcus aureus

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

通性好気性グラム陰性菌

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Neisseria gonorrhoeae

その他の菌

Chlamydia pneumoniae

Chlamydia trachomatis

Mycoplasma pneumoniae

アジスロマイシンの抗菌活性は、 β -ラクタマーゼ産生の影響を受けない。

次の菌種に対する *in vitro* のデータが得られているが、その臨床的意義は不明である。

アジスロマイシン最小発育阻止濃度 (MIC) は、以下の微生物の少なくとも 90% の菌株に対して、感受性ブレイクポイント以下である。しかし、これら菌種による感染症を治療する際のアジスロマイシンの安全性および有効性は、適切かつ十分に管理された臨床試験で証明されていない。

通性好気性グラム陽性菌

Streptococci (Groups C, F, G)

Viridans group streptococci

通性好気性グラム陰性菌

Bordetella pertussis

嫌気性菌

Peptostreptococcus 属

Prevotella bivia

その他の菌

Ureaplasma urealyticum

アジスロマイシンの抗菌活性は、 β -ラクタマーゼ産生の影響を受けない。

感受性試験：

可能であれば、市民病院で使用されている抗菌薬を用いた *in vitro* 感受性試験の結果を、院内および市中感染における原因菌の感受性プロファイルを記述した定期報告として医師に提供すること。これらの報告は、外来での使用で得られた感受性データとは異なる場合もあるが、医師が最も有効な抗菌薬を選択するための情報となり得る。

希釈法：

抗菌薬の最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するために定量法を使用する。MIC により、抗菌薬に対する細菌の感受性が推定できる。MIC は標準化された手順で測定する。標準法は、定められた接種菌量およびアジスロマイシンの濃度を用いた希釈法^{1,3} (液体または寒天) で実施する。MIC 値の評価基準を表 3 に示した。

拡散法：

阻止円直径を測定する定量法においても、抗菌薬に対する細菌の感受性は高い再現性で推定できる。この標準法^{2,3}では、定められた接種菌量を用いる。この方法では、アジスロマイシンに対する細菌の感受性を検査するため 15 μ g のアジスロマイシンを浸した紙製のディスクを用いる。ディスク拡散の評価基準を表 3 に示す。

表 3 : アジスロマイシン感受性試験結果判定のための感受性評価基準

菌種	最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/mL}$)			ディスク拡散 (阻止円直径 mm)		
	S	I	R ^a	S	I	R ^a
<i>Haemophilus</i> spp.	≤ 4	--	--	≥ 12	--	--
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4	≥ 8	≥ 18	14-17	≤ 13
<i>S. pneumoniae</i> を含む Streptococci ^b	≤ 0.5	1	≥ 2	≥ 18	14-17	≤ 13

^a : 現在耐性株に関するデータがないため、「感受性」以外の分類では評価対象外とする。菌株から「感受性」以外の MIC 値が得られた場合は、追加試験のため関連研究施設へ提出すること。

^b : *S. pneumoniae* を含むレンサ球菌のアジスロマイシンおよびその他のマクロライド系抗菌薬に対する感受性は、エリスロマイシンを用いた試験により予測可能である。

Neisseria gonorrhoeae の評価基準は、確立されていない。通常、本菌種は試験対象とされていない。

「感受性」の場合は、抗菌薬が感染部位に通常到達可能な濃度で、該当菌株に対して薬効を示すことを意味する。「中等度耐性」の場合は、結果の判断が不確かなものと考えられ、その菌種に対して臨床使用可能な代替薬がない場合は、再試験を実施すること。また、ここに分類された薬剤が感染部位に高濃度移行する場合、もしくは高用量使用できる場合に臨床使用できる可能性がある。この基準は、制御できない軽微な技術的要因によって解釈に大きなずれが生じることを防ぐ緩衝領域として設けられている。「耐性」の場合は、感染部位に到達できる薬物濃度においても抗菌薬が該当菌株に対して薬効を示す可能性が低いことから、その他の治療法を選択すべきである。

品質管理：

感受性試験の標準化方法では、試験の技術面を管理するため、品質管理用菌株を使用する必要がある。試験に使用するアジスロマイシンは品質管理用菌株に対して表 4 に示した次の範囲をとるものでなければならない。品質管理用菌株は、その菌が本来持つ生物学的特性を有する特定の菌株である。品質管理用菌株は極めて安定しているため、標準となりかつ再現性のある感受性パターンが得られる。品質管理に用いられる特定菌株に臨床的意義はない。

表 4 : アジスロマイシンに対する品質管理用菌株の感受性許容範囲

品質管理用菌株	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	ディスク拡散 (阻止円直径 mm)
<i>Haemophilus influenzae</i>		
ATCC 49247	1.0-4.0	13-21
<i>Staphylococcus aureus</i>		
ATCC 29213	0.5-2.0	
<i>Staphylococcus aureus</i>		
ATCC 25923		21-26
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
ATCC 49619	0.06-0.25	19-25

適応症および使用法

ZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）は、以下に示す条件で指定された感受性菌に起因する感染症患者の治療に適応される。推奨用量、投与期間および治療対象となる患者集団は感染症ごとに異なるため、推奨投与量については用法・用量の項を参照すること。

Chlamydia pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* または *Streptococcus pneumoniae* による市中肺炎のため初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。

Chlamydia trachomatis, *Neisseria gonorrhoeae* または *Mycoplasma hominis* による骨盤内炎症性疾患のため初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。嫌気性菌が感染の原因菌として疑われる場合は、抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬を ZITHROMAX と併用すること。

ZITHROMAX の経口投与を行う必要がある場合は、ZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）の投与後に経口投与を行うこと（用法・用量の項を参照）。

治療開始前には適切な菌培養検査および感受性試験を実施し、原因菌の同定とアジスロマイシンに対する感受性を確認すべきである。これらの試験結果が判明する前に ZITHROMAX による治療を開始してもよいが、結果が入手できた時点で、それに従った抗菌薬治療を選択すべきである。

薬剤耐性菌の出現を防ぎ、ZITHROMAX（アジスロマイシン）および他の抗菌薬の有効性を維持するために、細菌性であることが確認された（あるいは強く疑われる）感染症の治療または予防にのみ、ZITHROMAX（アジスロマイシン）を使用すること。培養検査結果および感受性試験の結果が得られた場合には、抗菌薬療法の選択および変更を考慮すること。それらの検査結果が得

られていない場合には、各地域における疫学調査あるいは薬剤感受性パターンを参考に抗菌薬を経験的に選択すること。

禁忌

ZITHROMAX はアジスロマイシン、エリスロマイシンまたは他のマクロライド系およびケトライド系抗生物質に対し過敏症がある患者には禁忌である。ZITHROMAX はアジスロマイシンを投与する前に胆汁うっ滞性黄疸、肝機能障害の既往歴がある患者には禁忌である。

警告

過敏症

血管浮腫、アナフィラキシーならびにスティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症を含む皮膚反応などの重篤なアレルギー反応が、アジスロマイシン投与患者でまれに報告されている。まれではあるが、死亡例も報告されている（禁忌の項を参照）。当初、アレルギー症状への対症療法が成功したが、対症療法中止後まもなく、アジスロマイシンを更に投与していないにもかかわらずアレルギー症状が再発した患者が何例かみられた。このような患者では、観察および対症療法の期間を延長する必要があった。これらの事例と、アジスロマイシンの組織内半減期が長いこと、その結果抗原への曝露期間が延長することとが関連しているか否かは、現在のところ不明である。

アレルギー反応が発現した場合は、本剤の投与を中止し、適切な治療を行うこと。医師は、対症療法を中止したときにアレルギー症状が再発する可能性があることに注意すること。

肝毒性

肝機能異常、肝炎、胆汁うっ滞性黄疸、肝壊死、肝不全が報告されており、致命的転帰に至った症例も報告されている。肝炎の徴候や症状が認められた場合には、直ちに本剤の使用を中止すること。

Clostridium difficile 関連下痢症

ZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）を含むほぼすべての抗菌薬の使用に伴い、*Clostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）が報告されており、その重症度は軽度の下痢から致命的な大腸炎までと様々である。抗菌薬療法により、結腸の正常細菌叢が変化し、*C. difficile* が過剰増殖する。

C. difficile は、CDAD の発症原因である毒素 A および B を産生する。これらの感染症が抗菌薬治療に抵抗性で、場合によっては結腸切除が必要となるため、*C. difficile* の高毒素産生菌株は罹病率および死亡率を上昇させる原因となる。抗菌薬使用後に下痢を発現した全ての患者において、CDAD を考慮しなければならない。CDAD は抗菌薬投与後 2 ヶ月を経過してから発現することが

報告されているため、病歴を慎重に聴取する必要がある。

CDAD が疑われるか、または、確認された場合、*Clostridium difficile* に対して指定されていない抗菌薬を使用している場合には使用中の抗菌薬を中止する必要がある。臨床的に必要な場合には、適切な輸液および電解質の管理、タンパク質の補給、*Clostridium difficile* の抗菌薬治療、および外科的評価を実施すること。

使用上の注意

一般的注意：アジスロマイシンは主に肝臓を介して排泄されるため、肝機能障害を有する患者には慎重に投与すること。GFR が 10 mL/分未満の被験者におけるデータが限られているため、このような患者にアジスロマイシンを投与する場合には注意すること（臨床薬理 - 特殊患者集団 - 腎機能不全の項を参照）。

ZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）は、指示どおりに溶解・希釈を行い、60 分以上かけて点滴静注として投与すること（用法・用量の項を参照）。

アジスロマイシンの静脈内投与で注射部位局所反応が報告されている。アジスロマイシン 500 mg を 1 時間かけて投与したとき (2 mg/mL で 250 mL 点滴静注) と 3 時間かけて投与したとき (1 mg/mL で 500 mL 点滴静注) とで、これらの反応の発現率と重症度は同じであった（副作用の項を参照）。2.0 mg/mL を超える濃度の投与液の投与を受けた全被験者に注射部位局所反応が認められたため、高濃度の投与は避けること。

不整脈およびトルサード ド ポアンの発現リスクを知らせる再分極遅延および QT 間隔延長が、他のマクロライド系抗菌薬の投与中に認められている。再分極延長のリスクが増大している患者において、アジスロマイシンによる同様な影響を完全に除外することはできない。

重症筋無力症の症状の増悪および初発筋無力症候群がアジスロマイシンの投与を受けた患者に報告されている。

細菌感染が確認されていない(または強く疑われていない)あるいは予防適応として ZITHROMAX（アジスロマイシン）を投与しても、患者にベネフィットはほとんどなく、耐性菌出現のリスクを増大させる。

患者向け情報：

アレルギー反応の徴候が現れた場合は、アジスロマイシンの使用を中止し、医師の指示を受けるよう指導すること。

ZITHROMAX（アジスロマイシン）を含む抗菌薬は細菌感染の治療としてのみ服用するよう指導すること。ウィルス感染（感冒など）のために服用しないこと。細菌感染の治療のため ZITHROMAX（アジスロマイシン）を処方する場合は、投与初期に気分が良好となることが比較的多いが、指示どおりに正確に服用する必要があることを伝えること。服薬を忘れた場合や投与を完了できない場合は、（1）早期治療における有効性が減弱し、また（2）耐性菌が生じる可能性が増大し、将来、ZITHROMAX（アジスロマイシン）あるいはその他の抗菌薬での治療が困難となる可能性がある。

下痢は抗菌薬により引き起こされることの多い問題で、抗菌薬を中止すれば回復する。ときに抗菌薬治療開始後、患者は水様便や血便（胃痙攣および発熱を伴う場合も伴わない場合もある）を発現することがあり、抗菌薬の最終投与を受けてから 2 ヶ月以上後に発現することさえある。このような症状が生じた場合、患者は直ちに医師の診断を受けなければならない。

薬物相互作用：ネルフィナビル投与後の定常状態において、アジスロマイシンを単回投与したとき、アジスロマイシンの血清中濃度が上昇した。ネルフィナビルと併用するときのアジスロマイシンの用量調整は不要であるが、肝酵素異常や聴覚障害などアジスロマイシンの既知の副作用について慎重なモニタリングが必要である（副作用の項を参照）。

22 例の健康男性を対象とした試験において、アジスロマイシンの 5 日間投与は、その後のワルファリン投与によるプロトロンビン時間に影響を及ぼさなかったが、市販後の自発報告によりアジスロマイシンの併用が経口抗凝固薬の作用を増強させる可能性があることが示唆された。アジスロマイシンと経口抗凝固薬を併用している患者では、プロトロンビン時間を注意深くモニタリングすること。

アジスロマイシンと併用される可能性のある薬剤との薬物相互作用試験を実施した（臨床薬理 - 薬物相互作用の項を参照）。治療用量で使用した場合、アトルバスタチン、カルバマゼピン、セチリジン、ジダノシン、エファビレンツ、フルコナゾール、インジナビル、ミダゾラム、リファブチン、シルデナフィル、テオフィリン（静脈内および経口投与）、トリアゾラム、トリメトプリム/スルファメトキサゾールまたはジドブジンの薬物動態に対して、アジスロマイシンの影響は軽度であった。エファビレンツまたはフルコナゾールと併用したとき、アジスロマイシンの薬物動態に対する影響は軽度であった。上述の薬剤とアジスロマイシンとを併用する場合には、いずれの薬剤も用量調整は不要である。

アジスロマイシンの臨床試験において、次に示す薬剤との薬物相互作用は報告されておらず、薬物相互作用試験は実施されていない。マクロライド系薬剤ではこれらの薬物相互作用が報告されており、アジスロマイシンとの薬物相互作用に関して新たなデータが得られるまでは、これらの薬剤を併用する場合には、患者を慎重にモニタリングすることを推奨する：

ジゴキシン：ジゴキシン濃度の上昇

エルゴタミンまたはジヒドロエルゴタミン：重度の末梢血管痙攣および異常感覚を特徴とする急性麦角毒性

テルフェナジン、シクロスポリン、ヘキサバルビタールおよびフェニトイン濃度の上昇

臨床検査における相互作用：臨床検査における相互作用は報告されていない。

がん原性、遺伝毒性、受胎能：がん原性を評価する実験動物を用いた長期投与試験は実施されていない。マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常誘発試験およびマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験ではアジスロマイシンの遺伝毒性は認められていない。また、アジスロマイシンは受胎能に影響を及ぼさなかった。

妊娠：催奇形性作用。妊娠分類 B：生殖試験は、ラットおよびマウスで母動物に中等度の毒性がみられる用量（200 mg/kg/日、経口投与）まで実施した。これらの用量は、mg/m²換算で、ヒトの1日経口量 500 mg のそれぞれ 4 倍と 2 倍に相当する。動物実験において、アジスロマイシンによる胎児への有害作用はみられなかった。しかし、妊婦を対象とした適切かつ十分に管理された臨床試験は実施されていない。動物の生殖試験の結果が必ずしもヒトに外挿できるものではないため、アジスロマイシンの妊娠への投与は、明らかに必要とされる場合のみ用いること。

授乳婦：アジスロマイシンがヒト乳汁中に移行するか否かは不明である。多くの薬剤がヒトの乳汁中に排泄されるので、授乳婦へのアジスロマイシンの投与は慎重に行うこと。

小児への投与：16 歳未満の小児におけるアジスロマイシン注射剤の安全性と有効性は確立されていない。対照臨床試験では、アジスロマイシンの小児（6 ヶ月齢～16 歳）への経口投与が行われている。アジスロマイシンの小児患者への投与に関する情報は、ZITHROMAX（アジスロマイシン経口懸濁液用製剤）100 mg/5 mL および 200 mg/5 mL 瓶製剤の処方情報の適応症および使用法と用法・用量の項を参照のこと。

高齢者への投与：高齢者を対象としたアジスロマイシンの静脈内投与による薬物動態試験は実施されていない。アジスロマイシンを 5 日間経口投与したときの薬物動態は、高齢者（65～85 歳）と若年者（18～40 歳）で類似していた。

市中肺炎に対するアジスロマイシン静脈内投与の反復投与臨床試験では、65 歳以上の患者の割合は 45%（188/414）、75 歳以上は 22%（91/414）であった。高齢者と若年者において、有害事象、臨床検査値異常および中止率から評価した安全性に全体的な差は認められていない。アジスロマイシンと対照薬の投与を受けた患者の臨床効果を比較したところ、年齢の増加に伴い同程度の減弱が認められた。

ZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）は、1 バイアル中に 114 mg（4.96 mEq）のナトリウムを含有する。通常の推奨用量で 114 mg（4.96 mEq）のナトリウムが投与される。高齢者では、食塩負荷に対するナトリウム排泄が減少することがある。うっ血性心不全などの疾患に関しては、食事および食事以外の摂取源に含まれる総ナトリウム量が臨床的に重要となる。

副作用

市中肺炎に対してアジスロマイシンを2～5回静脈内投与した臨床試験では、報告された副作用の重症度は、ほとんどが軽度から中等度であり、投与を中止すると回復した。これらの試験の大部分の患者には1つ以上の合併症があり、併用薬の投与を受けていた。患者の約1.2%が、ZITHROMAXの静脈内投与を中止し、2.4%が副作用のため、アジスロマイシンの静脈内投与または経口投与のいずれかを中止した。

骨盤内炎症性疾患患者を対象として1～2回静脈内投与を行った臨床試験では、アジスロマイシン単独療法を受けた女性の2%およびアジスロマイシンとメトロニダゾール併用療法を受けた女性の4%が副作用のため治療を中止した。

これらの試験を中止するに至った副作用は、消化器系の副作用（腹痛、悪心、嘔吐、下痢）および発疹が最も多かった。試験の中止に至った臨床検査値に関する副作用は、トランスアミナーゼ増加および／またはアルカリホスファターゼ増加であった。

臨床試験：

市中肺炎を対象とした試験でZITHROMAXの静脈内／経口投与を受けた成人患者に最も多く認められた副作用は、消化器系の事象であり、下痢／軟便（4.3%）、悪心（3.9%）、腹痛（2.7%）および嘔吐（1.4%）の報告が多かった。患者の約12%に静脈内注入に関連する副作用が発現し、注射部位疼痛（6.5%）および局所炎症（3.1%）が多く認められた。

骨盤内炎症性疾患を対象とした試験で ZITHROMAX の静脈内／経口投与を受けた成人女性患者に最も多く認められた副作用は、消化器系の事象であった。下痢（8.5%）および悪心（6.6%）の報告が最も多く、次いで膣炎（2.8%）、腹痛（1.9%）、食欲不振（1.9%）、発疹およびそう痒症（1.9%）が多かった。これらの試験においてアジスロマイシンとメトロニダゾールの併用療法を受けた女性患者で発現頻度が高かった副作用は、悪心（10.3%）、腹痛（3.7%）、嘔吐（2.8%）、適用部位反応、口内炎、浮動性めまいおよび呼吸困難（いずれも1.9%）であった。

その他に、これらの試験において、ZITHROMAXの静脈内／経口反復投与を受けた患者に発現頻度が1%を超える副作用は認められなかった。

発現頻度が1%以下の副作用を以下に示す：

消化管：消化不良，鼓腸，粘膜炎，口腔モニリア症，胃炎

神経：頭痛，傾眠

アレルギー：気管支痙攣

特殊感覚器：味覚倒錯

市販後調査：

市販後にアジスロマイシンが投与された成人および／または小児患者に報告された有害事象を以下に示したが、これらには因果関係が確立されていないものも含まれている：

アレルギー：関節痛、浮腫、蕁麻疹、血管浮腫

心臓血管：心室性頻脈を含む不整脈と低血圧。まれに QT 延長とトルサード ド ポアンが報告されている。

消化管：食欲不振、便秘、消化不良、鼓腸、嘔吐・下痢（まれに脱水に至る）、偽膜性大腸炎、膵炎、口腔カンジダ症、幽門狭窄、舌変色（まれな報告）

全身：無力症、錯感覚、疲労、倦怠感、アナフィラキシー（まれに致死的である）

泌尿生殖器：間質性腎炎、急性腎不全、膣炎

血液・リンパ：血小板減少症

肝・胆道：肝機能障害に関連した副作用がアジスロマイシンの市販後の経験で報告されている（警告 - 肝毒性の項を参照）。

神経：痙攣、浮動性めまい・回転性めまい、頭痛、傾眠、運動亢進、神経過敏、激越、失神

精神：攻撃的反応、不安

皮膚・皮膚付属器：そう痒症、まれに多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死融解症などの重篤な皮膚反応

特殊感覚器：難聴、ろうおよび（または）耳鳴などの聴覚障害、まれに報告される味覚倒錯、嗅覚倒錯および／または味覚消失、嗅覚消失

臨床検査値異常

臨床試験において認められた意味のある異常（薬剤との因果関係にかかわらない）は次のとおりである：

発現頻度 4～6%：ALT（血清 GPT）増加，AST（血清 GOT）増加，クレアチニン増加

発現頻度 1～3%：LDH 増加，ビリルビン増加

発現頻度 1%未満：白血球減少症，好中球減少症，血小板数減少および血清アルカリホスファターゼ増加

追跡調査の結果、臨床検査値異常は可逆的であった。

750 例以上の患者に ZITHROMAX を静脈内または経口投与した反復投与臨床試験において、肝酵素異常によるアジスロマイシン投与中止率は 2%未満であった。

用法・用量

(適応症および使用法および臨床薬理の項を参照)

適応菌種による市中肺炎の治療における ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) の成人の推奨用量は、500 mg 1 日 1 回静脈内投与を 2 日以上行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 500 mg 1 日 1 回の経口投与を行い (250 mg 錠を 2 錠投与)、全投与期間が 7～10 日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。

適応菌種による骨盤内炎症性疾患の治療における ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) の成人の推奨用量は、500 mg 1 日 1 回静脈内投与を 1 日または 2 日間行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 250 mg 1 日 1 回の経口投与を行い (250mg 錠)、全投与期間が 7 日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。嫌気性菌が感染の原因菌として疑われる場合は、抗嫌気性菌作用を有する抗菌薬を ZITHROMAX と併用すること。

腎機能不全

腎機能障害 ($\text{GFR} \leq 80 \text{ mL}$) を有する患者に対する用量調整は不要である。平均 AUC_{0-120} は、 GFR が 10～80 mL/分の患者と腎機能正常被験者で同程度であったが、 GFR が 10 mL/分未満の患者では腎機能正常被験者と比較して 35%増加した。重度腎機能障害患者へのアジスロマイシンの投与は慎重に行うこと (臨床薬理 - 特殊患者集団 - 腎機能不全の項を参照)。

肝機能不全

肝障害を有する患者におけるアジスロマイシンの薬物動態は確認されていない。肝機能障害を有する患者に対する用量調整は不要である (臨床薬理 - 特殊患者集団 - 肝機能不全の項を参照)。

年齢または性別による用量調整は不要である (臨床薬理 - 特殊患者集団の項を参照)。

ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) の注入液の濃度および注入速度は、1 mg/mL の 3 時間点滴静注または 2 mg/mL の 1 時間点滴静注のいずれかとする。ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) は、ボーラス注射または筋肉内注射として投与しないこと。

静脈内投与液の調製方法は以下のとおりである：

溶解

ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) の最初の溶液は、500 mg バイアルに滅菌注射用水 4.8 mL を加え、本剤が完全に溶解するまでバイアルを振盪して調製する。ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) は真空包装で供給されるため、正確な量 (4.8 mL) の滅菌注射用水が確実に分取できるよう、標準的な 5 mL (手動的に吸引するタイプの) シリンジを使用することが推奨される。

溶解した溶液は 1mL 中にアジスロマイシン 100 mg を含有する。溶解した溶液は 30°C (86°F) 以下で 24 時間安定である。

非経口薬剤は、投与前に粒子状物質が混入していないことを肉眼的に確認しなければならない。溶液中に粒子状物質が確認された場合は、その薬液は廃棄しなければならない。

以下の指示に従ってこの溶液をさらに希釈してから患者に投与すること：

希釈

以下に示す希釈剤のいずれかの適切な量を取り、アジスロマイシン 100 mg/mL 溶液 5 mL を加え、アジスロマイシンの濃度を 1.0～2.0 mg/mL とする。

生理食塩水 (0.9%塩化ナトリウム)

1/2 生理食塩水 (0.45%塩化ナトリウム)

5 %ブドウ糖水溶液

乳酸リンゲル液

20 mEq の塩化カリウムを含む 5 %ブドウ糖加 1/2 生理食塩水 (0.45%塩化ナトリウム)

5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液

5%ブドウ糖加 1/3 生理食塩水 (0.3%塩化ナトリウム)

5%ブドウ糖加 1/2 生理食塩水 (0.45%塩化ナトリウム)

Normosol®-M を含む 5%ブドウ糖溶液

Normosol®-R を含む 5%ブドウ糖溶液

Vial-Mate®薬剤溶解装置を使用する場合は、準備と溶解の方法について Vial-Mate®の使用説明書を参照すること。

<u>最終注射液の濃度 (mg/mL)</u>	<u>希釈剤の量 (mL)</u>
1.0 mg/mL	500 mL
2.0 mg/mL	250 mL

上記の方法で調製した ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) 500 mg の希釈溶液は、60 分以上かけて点滴静注することが推奨される。

ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) は、ボーラス注射または筋肉内注射として投与しないこと。

その他の静脈注射剤、添加物または薬剤を ZITHROMAX (アジスロマイシン注射剤) に追加したり、同じ静脈ラインから同時に投与したりしないこと。

保存

指示に従って希釈した場合（1.0 mg/mL～2.0 mg/mL）、ZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）は室温 30°C（86°F）以下で 24 時間まで、あるいは冷蔵 5°C（41°F）保存では 7 日間まで安定である。

包装形態

ZITHROMAX（アジスロマイシン注射剤）は、アジスロマイシン 500 mg の静脈内投与用凍結乾燥製剤として 10 mL バイアルに真空充填されて供給される。1 バイアル中に水酸化ナトリウムとクエン酸 413.6 mg も含む。

包装形態は以下のとおりである：

500 mg 入りバイアル 10 本	NDC 0069-3150-83
各バイアルに Vial-Mate®アダプター1 個を装着した	
500 mg 入りバイアル 10 本	NDC 0069-3150-14

臨床試験

市中肺炎

米国で市中肺炎患者を対象として実施した対照試験では、アジスロマイシン（500 mg 1 日 1 回静脈内投与を 2～5 日間行った後、500 mg/日の経口投与を行い、全投与期間が 7～10 日間となるように継続）をセフロキシム（2250 mg/日の 3 分割静脈内投与を 2～5 日間行った後、1000 mg/日の 2 分割経口投与を行い、全投与期間が 7～10 日間となるように継続）をエリスロマイシンの併用または非併用で比較した。臨床的有効性の評価可能例 291 例のうち、投与後 10～14 日目に評価を受けた 277 例において臨床効果〔治癒、改善および治療成功（治癒＋改善）〕が認められた患者の割合を以下に示す：

臨床効果	アジスロマイシン	対照薬
有効（治癒）	46%	44%
改善	32%	30%
治療成功（治癒＋改善）	78%	74%

米国で実施した別の非対照臨床微生物学的試験では、同じ投与方法でアジスロマイシンの投与を受けた 94 例の市中肺炎患者を臨床的有効性の評価対象とした。投与後 10～14 日目に評価を受けた 84 例において臨床効果〔治癒、改善および治療成功（治癒＋改善）〕が認められた患者の割合を以下に示す：

臨床効果	アジスロマイシン
有効（治癒）	60%
改善	29%
治療成功（治癒＋改善）	89%

両試験における微生物的評価は、投与前来院時に行い、投与開始後の来院時にも適宜再評価を行った。血清学的検査は投与前と最終来院時に採取した検体を用いて実施した。併合した評価可能集団より推定した細菌学的除菌率を以下に示す：

2 試験を併合したアジスロマイシンによる細菌学的除菌率：

（最後に評価を行った来院時）	アジスロマイシン
<i>S. pneumoniae</i>	64/67 (96%) ^a
<i>H. influenzae</i>	41/43 (95%)
<i>M. catarrhalis</i>	9/10
<i>S. aureus</i>	9/10

^a : *S. pneumoniae* が血液培養陽性であった 24 例中 19 例（79%）が、原因菌の除去により治癒した（intent to treat 解析）。

両試験において非定型病原菌の証拠（血清学的検査および／または培養検査）が認められた患者において、アジスロマイシンの投与後 10～14 日目に推定された細菌学的効果を以下に示す：

感染の証拠	合計	有効（治癒）	改善	治癒＋改善
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	18	11 (61%)	5 (28%)	16 (89%)
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	34	15 (44%)	13 (38%)	28 (82%)
<i>Legionella pneumophila</i>	16	5 (31%)	8 (50%)	13 (81%)

動物に対する毒性

アジスロマイシンを反復投与したマウス、ラットおよびイヌの一部組織にリン脂質症（細胞内へのリン脂質の蓄積）が認められている。この所見は、mg/m² 換算で成人ヒト推奨用量とほぼ等しい用量のアジスロマイシンを投与したイヌと約 1/6 用量を投与したラットにおいて、多くの臓器（眼、後根神経節、肝臓、胆嚢、腎臓、脾臓、膵臓など）に認められた。この所見はアジスロマイシン投与中止後に回復した。アジスロマイシンの連日投与を 10 日間から 30 日間の範囲でラットとイヌの新生仔に投与したところ、リン脂質症が組織内に同程度の範囲で認められた。薬物動

態データに基づく、 C_{\max} が $1.3 \mu\text{g/mL}$ (小児用量 10 mg/kg の投与時の C_{\max} $0.216 \mu\text{g/mL}$ の 6 倍) のラット (30 mg/kg) でリン脂質症が認められている。同様に、 C_{\max} が $1.5 \mu\text{g/mL}$ (試験対象の小児集団において同量を投与した時の C_{\max} の 7 倍) のイヌ (10 mg/kg) でもリン脂質症が認められている。用量を mg/m^2 に換算すると、ラット新生仔の用量 30 mg/kg (135 mg/m^2) とイヌ新生仔の用量 10 mg/kg (79 mg/m^2) は、平均体重 25 kg の小児患者への推奨用量のそれぞれ約 0.45 倍と 0.3 倍であった。リン脂質症は、成熟動物で認められた結果と同様に、アジスロマイシン投与中止後に回復した。この所見の動物およびヒトに対する毒性学的意義は不明である。

参考文献：

1. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically* – Fifth Edition. Approved Standard NCCLS Document M7-A5, Vol. 20, No. 2 (ISBN 1-56238-394-9). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, January, 2000.
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests* - Seventh Edition. Approved Standard NCCLS Document M2-A7, Vol. 20, No. 1 (ISBN 1-56238-393-0). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, January, 2000.
3. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing* – Eleventh Informational Supplement. NCCLS Document M100-S11, Vol. 21, No. 1 (ISBN 1-56238-426-0). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898, January, 2001.

処方せん医薬品

ライセンス提携先：Pliva 社

Vial-Mate は、Baxter International Inc.社の米国特許商標庁登録済みの商標である。



Distributed by
Pfizer Labs
Division of Pfizer Inc
New York, NY 10017

LAB-0024-9.0

2011 年 1 月改訂

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ZITROMAX 500 mg powder for solution for infusion

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each vial contains:

Active principle:

Azithromycin dihydrate 524.1 mg
equal to azithromycin base 500 mg

For a full list of excipients see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder for solution for infusion.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

ZITROMAX powder for solution for infusion is indicated for the treatment of community acquired pneumonia caused by susceptible organism, including *Legionella Pneumophila*, in patients who require initial intravenous therapy.

ZITROMAX powder for solution for infusion is indicated for the treatment of pelvic inflammatory disease caused by susceptible organism, in patients who require initial intravenous therapy.

4.2 Posology and method of administration

The recommended dose of ZITROMAX powder for solution for infusion for the treatment of adult patients with community acquired pneumonia due to the indicated organisms is 500 mg as a single daily dose by the intravenous route for at least two days. Intravenous therapy should be followed by azithromycin by the oral route as a single daily dose of 500 mg to complete a 7 to 10 day course of therapy. The timing of the conversion to oral therapy should be done at the discretion of the physician and in accordance with clinical response.

The recommended dose of ZITROMAX powder for solution for infusion for the treatment of adult patients with pelvic inflammatory disease due to the indicated organisms is 500 mg as a single daily dose by the intravenous route for one or two days. Intravenous therapy should be followed by azithromycin by the oral route as a single daily dose of 250 mg to complete a 7 day course of therapy. The timing of the conversion to oral therapy should be done at the discretion of the physician and in accordance with clinical response.

Use in the Elderly

The same dosage as in adults patients is used in the elderly.

Use in Children

Safety and effectiveness of azithromycin powder for solution for infusion for the treatment of infections in children or adolescents under 16 years have not been established. In controlled clinical studies, azithromycin has been administered to pediatric patients (age 6 months to 16 years) by the oral route. For information regarding the use of azithromycin in the treatment of pediatric patients, refer to the Summary of Product Characteristics of the oral forms of azithromycin.

In Patients with Renal Impairment

No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate (GFR 10 - 80 ml/min), while caution should be applied in patients with severe (GFR < 10 ml/min) renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

In Patients with Hepatic Impairment

The same dosage as in patients with normal hepatic function may be used in patients with mild to moderate hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Administration

ZITROMAX powder for solution for infusion after reconstitution and dilution is for administration by intravenous infusion. ZITROMAX powder for solution for infusion should not be given as a bolus or as intramuscular injection. (see sections 4.4 and 6.6).

The infusate concentration and rate of infusion for azithromycin powder for solution for infusion should be either 1 mg/ml over 3 hours or 2 mg/ml over 1 hour.

Preparation of the solution for intravenous administration is as follows:

Reconstitution

Prepare the initial solution of azithromycin powder for solution for infusion by adding 4.8 ml of sterilised Water for Injections to the 500 mg vial and shaking the vial until all of the drug is dissolved. It is recommended that a standard 5 ml (non-automated) syringe be used to ensure that the exact amount of 4.8 ml of sterilised Water for Injections is dispensed. Each ml of reconstituted solution contains 100 mg azithromycin.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration. If particulate matter is evident in reconstituted fluids, the drug solution should be discarded.

Dilute this solution further prior to administration as instructed below.

Dilution

To provide azithromycin over a concentration range of 1.0-2.0 mg/ml, transfer 5 ml of the 100 mg/ml azithromycin solution into the appropriate amount of any of the diluents listed in section 6.6.

<u>Final Infusion Solution Concentration (mg/ml)</u>	<u>Amount of diluent (ml)</u>
1.0 mg/ml	500 ml
2.0 mg/ml	250 ml

It is recommended that a 500 mg dose of ZITROMAX powder for solution for infusion, diluted as above, be infused over a period of not less than 60 minutes.

4.3 Contraindications

The use of this product is contraindicated in patients with hypersensitivity to azithromycin, erythromycin, any macrolide or ketolide antibiotic, or to any excipients listed in Section 6.1 (List of excipients).

4.4 Special warnings and precautions for use

As with erythromycin and other macrolides, rare serious allergic reactions, including angioedema and anaphylaxis (rarely fatal) have been reported. Some of these reactions with azithromycin have resulted in recurrent symptoms and required a longer period of observation and treatment.

Since liver is the principal route of elimination for azithromycin, the use of azithromycin should be undertaken with caution in patients with significant hepatic disease. Cases of fulminant hepatitis potentially leading to life-threatening liver failure have been reported with azithromycin (see Section 4.8) Liver function tests/investigations should be performed in cases where signs and symptoms of liver dysfunction occur such as rapid developing asthenia associated with jaundice, dark urine, bleeding tendency or hepatic encephalopathy.

In patients receiving ergot derivatives, ergotism has been precipitated by co-administration of some macrolide antibiotics. There are no data concerning the possibility of an interaction between ergot and azithromycin. However, because of the theoretical possibility of ergotism, azithromycin and ergot derivatives should not be co-administered.

As with any antibiotic preparation, observation for signs of superinfection with non-susceptible organisms, including fungi, is recommended.

Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including azithromycin, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

In patients with severe renal impairment (GFR <10 ml/min) a 33% increase in systemic exposure to azithromycin was observed (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties).

Prolonged cardiac repolarization and QT interval, imparting a risk of developing cardiac arrhythmia and torsades de pointes, have been seen in treatment with other macrolides. A similar effect with azithromycin cannot be completely ruled out in patients at increased risk for prolonged cardiac repolarization (see section 4.8 Undesirable effects), therefore caution is required when treating patients:

- With congenital or documented QT prolongation
- Currently receiving treatment with other active substances known to prolong QT interval such as antiarrhythmics of classes IA and III, cisapride and terfenadine
- With electrolyte disturbance, particularly in cases of hypokalaemia and hypomagnesaemia
- With clinically relevant bradycardia, cardiac arrhythmia or severe cardiac insufficiency

Exacerbations of the symptoms of myasthenia gravis and new onset of myasthenia syndrome have been reported in patients receiving azithromycin therapy (See Section 4.8).

The safety and efficacy of intravenous azithromycin for the treatment of infections in children has not been established.

ZITROMAX powder for solution for infusion should be reconstituted and diluted as directed and administered as an intravenous infusion over not less than 60 minutes. Do not administer as an intravenous bolus or an intramuscular injection (see sections 4.2 Posology and method of administration and 6.6 Instructions for use and handling, and disposal).

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

The following information on drug interactions refers to oral azithromycin.

Antacids

In a pharmacokinetic study investigating the effects of simultaneous administration of oral antacid with azithromycin, no effect of overall bioavailability of azithromycin was seen although peak serum concentrations were reduced by approximately 25%. Therefore, in patients receiving both azithromycin and aluminium and magnesium containing antacids, the drugs should not be taken simultaneously. Administration of oral antacids is not expected to affect the disposition of azithromycin given intravenously.

Cetirizine

In healthy volunteers, coadministration of a 5-day regimen of azithromycin with cetirizine 20 mg at steady-state resulted in no pharmacokinetic interaction and no significant changes in the QT interval.

Didanosine

Coadministration of daily doses of 1200 mg/day azithromycin with 400 mg/day didanosine in 6 HIV-positive subjects did not appear to affect the steady-state pharmacokinetics of didanosine as compared with placebo.

Digoxin

Some of the macrolide antibiotics have been reported to impair the microbial metabolism in the gut in some patients. In patients receiving concomitant azithromycin, a related azalide antibiotic, and digoxin the possibility of raised digoxin levels should be born in mind.

Zidovudine

Single 1000 mg doses and multiple 1200 mg or 600 mg doses of azithromycin had little effect on the plasma pharmacokinetics or urinary excretion of zidovudine or its glucuronide metabolite. However, administration of azithromycin increased the concentrations of phosphorylated zidovudine, the clinically active metabolite, in peripheral blood mononuclear cells. The clinical significance of this finding is unclear, but it may be of benefit to patients.

Azithromycin does not interact significantly with the hepatic cytochrome P450 system. It is not believed to undergo the pharmacokinetic drug interactions as seen with erythromycin and other macrolides. Hepatic cytochrome P450 induction or inactivation via cytochrome-metabolite complex does not occur with azithromycin.

Ergotamine

Due to the theoretical possibility of ergotism, the concurrent use of azithromycin with ergot derivatives is not recommended (see section 4.4).

Pharmacokinetic studies have been conducted between azithromycin and the following drugs known to undergo significant cytochrome P450 mediated metabolism.

Atorvastatin

Coadministration of atorvastatin (10 mg daily) and azithromycin (500 mg daily) did not alter the plasma concentrations of atorvastatin (based on a HMG CoA-reductase inhibition assay).

Carbamazepine

In a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers, no significant effect was observed in the plasma levels of carbamazepine or its active metabolite in patients receiving concomitant azithromycin.

Cimetidine

In a pharmacokinetic study investigating the effects of a single dose of cimetidine, given 2 hours before azithromycin, on the pharmacokinetics of azithromycin, no alteration of azithromycin pharmacokinetics was seen.

Cyclosporin

In a pharmacokinetic study with healthy volunteers that were administered a 500 mg/day oral dose of azithromycin for 3 days and were then administered a single 10 mg/kg oral dose of cyclosporin, the resulting cyclosporin C_{max} and AUC_{0-5} were found to be significantly elevated. Consequently, caution should be exercised before considering concurrent administration of these drugs. If coadministration of these drugs is necessary, cyclosporin levels should be monitored and the dose adjusted accordingly.

Efavirenz

Co-administration of a 600 mg single dose of azithromycin and 400 mg efavirenz daily for 7 days did not result in any clinically significant pharmacokinetic interactions.

Fluconazole

Co-administration with a single dose of 1200 mg azithromycin did not alter the pharmacokinetics of a single dose of 800 mg fluconazole. Total exposure and half-life of azithromycin were unchanged by the co-administration of fluconazole, but a clinically insignificant decrease in C_{max} (18%) of azithromycin was observed.

Indinavir

Co-administration of a single dose of 1200 mg azithromycin had no statistically significant effect on the pharmacokinetics of indinavir 800 mg three times daily for 5 days.

Methylprednisolone

In a pharmacokinetic interaction study in healthy volunteers, azithromycin had no significant effect on the pharmacokinetics of methylprednisolone.

Midazolam

In healthy volunteers, coadministration of azithromycin 500 mg/day for 3 days did not cause clinically significant changes in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single 15 mg dose of midazolam.

Nelfinavir

Coadministration of azithromycin (1200 mg) and nelfinavir at steady state (750 mg three times daily) resulted in increased azithromycin concentrations. No clinically significant adverse effects were observed and no dose adjustment is required.

Rifabutin

Coadministration of azithromycin did not affect the serum concentrations of either drug.

Neutropenia was observed in subjects receiving concomitant treatment with azithromycin and rifabutin. Although neutropenia has been associated with use of rifabutin, a causal relationship to combination with azithromycin has not been established (see section 4.8 Undesirable effects).

Sildenafil

In normal healthy male volunteers, there was no evidence of an effect of azithromycin (500mg daily for 3 days) on the AUC and C_{max} of sildenafil or its major circulating metabolite.

Theophylline

There is no evidence of a clinically significant pharmacokinetic interaction when azithromycin and theophylline are coadministered to healthy volunteers.

Terfenadine Pharmacokinetic studies have reported no evidence of an interaction between azithromycin and terfenadine. There have been rare cases reported where the possibility of such an interaction could not be entirely excluded; however there was no specific evidence that such an interaction had occurred.

Triazolam

In 14 healthy volunteers, coadministration of azithromycin 500 mg on Day 1 and 250 mg on Day 2 with 0.125 mg triazolam on Day 2 had no significant effect on any of the pharmacokinetic variables for triazolam compared to triazolam and placebo.

Trimethoprim/sulfamethoxazole

Co-administration of trimethoprim/sulfamethoxazole (160 mg/800 mg) for 7 days with azithromycin 1200 mg on the Day 7 had no significant effect on peak concentrations, total exposure or urinary excretion of either trimethoprim or sulfamethoxazole. Azithromycin serum concentrations were similar to those seen in other studies.

Coumarin-Type Oral Anticoagulants

In a pharmacokinetic interaction study, azithromycin did not alter the anticoagulant effect of a single 15 mg dose of warfarin administered to healthy volunteers. There have been reports received in the post-marketing period of potentiated anticoagulation subsequent to coadministration of azithromycin and coumarin-type oral anticoagulants. Although a causal relationship has not been established, consideration should be given to the frequency of monitoring prothrombin time, when the drug is used in patients receiving coumarin-type anticoagulants.

4.6 Pregnancy and lactation

Animal reproduction studies have been performed at doses up to moderately maternally toxic dose concentrations. In these studies, no evidence of harm to the foetus due to azithromycin was found. There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal

reproduction studies are not always predictive of human response, azithromycin should be used during pregnancy only if clearly needed.

There are no data on secretion in breast milk. As many drugs are excreted in human milk, azithromycin should not be used in the treatment of a lactating woman unless the physician feels that the potential benefits justify the potential risks to the infant.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There is no evidence to suggest that azithromycin may have an effect on a patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

The table below lists the adverse reactions identified through clinical trial experience and post-marketing surveillance by system organ class and frequency. Adverse reactions identified from post-marketing experience are included in *italics*. The frequency grouping is defined using the following convention: Very common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100$ to $<1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$); Rare ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$); Very Rare ($< 1/10,000$); and Not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Adverse reactions possibly or probably related to azithromycin based on clinical trial experience and post-marketing surveillance:

System Organ Class	Adverse reaction	Frequency
Infections and Infestations	Candidiasis, oral candidiasis, vaginal infection	Uncommon
	<i>Pseudomembranous colitis</i> (see section 4.4)	Not known
Blood and Lymphatic System Disorders	Leukopenia, neutropenia	Uncommon
	<i>Thrombocytopenia, haemolytic anaemia</i>	Not known
Immune System Disorders	Angioedema, hypersensitivity	Uncommon
	<i>Anaphylactic reaction</i> (see section 4.4)	Not known
Metabolism and Nutrition Disorders	Anorexia	Common
Psychiatric Disorders	Nervousness	Uncommon
	Agitation	Rare
	<i>Aggression, anxiety</i>	Not known
Nervous System Disorders	Dizziness, headache, paraesthesia, dysgeusia	Common
	Hypoaesthesia, somnolence, insomnia	Uncommon
	<i>Syncope, convulsion, psychomotor hyperactivity, anosmia, ageusia, parosmia</i>	Not known
	<i>Myasthenia gravis</i> (see Section 4.4)	
Eye Disorders	Visual impairment	Common
Ear and Labyrinth Disorders	Deafness	Common
	Hearing impaired, tinnitus	Uncommon
	Vertigo	Rare
Cardiac Disorders	Palpitations	Uncommon
	<i>Torsades de pointes</i> (see section 4.4), <i>arrhythmia</i> (see section 4.4) including <i>ventricular tachycardia</i>	Not known
Vascular Disorders	<i>Hypotension</i>	Not known
Gastrointestinal Disorders	Diarrhea, abdominal pain, nausea, flatulence	Very common
	Vomiting, dyspepsia	Common
	Gastritis, constipation	Uncommon

	<i>Pancreatitis, tongue discolouration</i>	Not known
Hepatobiliary Disorders	Hepatitis	Uncommon
	Hepatic function abnormal	Rare
	<i>Hepatic failure (see section 4.4)**, hepatitis fulminant, hepatic necrosis, jaundice cholestatic</i>	Not known
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders	Rash, pruritus	Common
	Stevens-Johnson syndrome, photosensitivity reaction, urticaria	Uncommon
	<i>Toxic epidermal necrolysis, erythema multiforme</i>	Not known
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	Arthralgia	Common
Renal and Urinary Disorders	<i>Renal failure acute, nephritis interstitial</i>	Not known
General Disorders and Administration Site Conditions	Injection site pain,* injection site inflammation,* fatigue	Common
	Chest pain, oedema, malaise, asthenia	Uncommon
Investigations	Lymphocyte count decreased, eosinophil count increased, blood bicarbonate decreased	Common
	Aspartate aminotransferase increased, alanine aminotransferase increased, blood bilirubin increased, blood urea increased, blood creatinine increased, blood potassium abnormal	Uncommon
	<i>Electrocardiogram QT prolonged (see section 4.4)</i>	Not known

* for powder for solution for infusion only

**which has rarely resulted in death

4.9 Overdose

Adverse events experienced in higher than recommended doses were similar to those seen at normal doses. In the event of overdosage, general symptomatic and supportive measures are indicated as required.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antibacterial agent: macrolide

ATC code: J01FA10

Azithromycin is the first of a subclass of macrolide antibiotic, known as azalides, and is chemically different from erythromycin. Chemically it is derived by insertion of a nitrogen atom into the lactone ring of erythromycin A. The chemical name of azithromycin is 9-deoxy-9a-aza-methyl-9a-homoerythromycin A. The molecular weight is 749.0.

The mode of action of azithromycin is inhibition of protein synthesis in bacteria by binding to the 50s ribosomal subunit and preventing translocation of peptides.

Azithromycin demonstrates activity *in vitro* against a wide range of microorganisms including:

Gram-positive aerobic bacteria: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (group A beta-haemolytic streptococci), *Streptococcus pneumoniae*, alpha-haemolytic streptococci (viridans group) and other streptococci, and *Corynebacterium diphtheriae*. Azithromycin demonstrates cross resistance with erythromycin resistant Gram-positive strains, including *Streptococcus faecalis* (enterococcus) and most strains of methicillin-resistant *Staphylococci*.

Gram-negative aerobic bacteria: *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* species, *Yersinia* species, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* species, *Pasteurella* species, *Vibrio cholera* and *parahaemolyticus*, *Pleisiomonas shigelloides*.

Activity against *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* species, *Aeromonas hydrophila* and *Klebsiella* species is variable and susceptibility tests should be performed in case of infections due to these bacteria. *Proteus* species, *Serratia* species, *Morganella* species, and *Pseudomonas aeruginosa* are usually resistant.

Anaerobic bacteria: *Bacteroides fragilis* and *Bacteroides* species, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* species and *Peptostreptococcus* species, *Fusobacterium necrophorum* and *Propionibacterium acnes*.

Organisms of sexually transmitted diseases: *Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Nisseria gonorrhoeae* and *Haemophilus ducreyi*.

Other organisms: *Borrelia burgdorferi* (Lyme disease agent), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter* species and *Listeria monocytogenes*.

Opportunistic Pathogens Associated with HIV Infections: *Mycobacterium-intracellulare* complex, *Pneumocystis carinii* and *Toxoplasma gondii*.

Clinical pharmacological data

Treatment of Community Acquired Pneumonia

In an open, non-comparative study, patients were given azithromycin by I.V. infusion (for 2 to 5 days) followed by azithromycin orally (to complete a total of 7 to 10 days therapy) for the treatment of community acquired pneumonia. The clinical success rates (cure plus improvement) at 10-14 days post therapy was 88% (74/84) and at 4-6 weeks was 86% (73/85) among evaluable patients.

In an open, randomized comparative trial of azithromycin (IV followed by oral therapy) versus cefuroxime (IV followed by oral therapy, with erythromycin as required) for the treatment of community acquired pneumonia, no statistical differences between these therapies were observed.

These two studies indicated an overall cure rate for patients serologically positive for *Legionella pneumophila* of 84% (16/19). Additionally, in an open, non-comparative study patients diagnosed as positive for *Legionella pneumophila* (serogroup 1) using a specific urinary antigen test were treated with azithromycin IV followed by oral azithromycin. At 10-14 days, 16 out of 17 evaluable patients were clinically cured and at 4-6 weeks, 20 out of 20 evaluable patients were clinically cured.

Treatment of Pelvic Inflammatory Disease

The results of an open study indicate that three treatment regimens (azithromycin versus azithromycin/metronidazole versus doxycycline, metronidazole, cefoxitin and probenecid) were comparable in terms of efficacy and safety in subjects with acute pelvic inflammatory disease. In another open, comparative study in patients with acute pelvic inflammatory disease, patients were treated with azithromycin IV/oral versus azithromycin IV plus metronidazole IV/oral versus oral doxycycline plus co-amoxiclav IV/oral. These treatment regimens were also comparable in terms of efficacy and safety. The data from these studies showed an overall clinical success rate (cured plus improved) of $\geq 97\%$ in all treatments groups at the end of treatment, with $\geq 96\%$ of pathogens eradicated. At follow-up, $\geq 90\%$ of pathogens were eradicated.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption/Distribution

Following oral administration in humans, azithromycin is widely distributed throughout the body, bioavailability is approximately 37%. The time taken to peak plasma levels is 2-3 hours.

In patients hospitalized with community acquired pneumonia receiving single daily one-hour intravenous infusions for 2 to 5 days of 500 mg azithromycin at a concentration of 2 mg/ml, the mean C_{max} achieved was 3.63 ± 1.60 $\mu\text{g/ml}$, while the 24-hour trough level was 0.20 ± 0.15 $\mu\text{g/ml}$, and the AUC_{24} was 9.60 ± 4.80 $\mu\text{g h/ml}$.

The mean C_{max} , 24-hour trough and AUC_{24} values were 1.14 ± 0.14 $\mu\text{g/ml}$, 0.18 ± 0.02 $\mu\text{g/ml}$, and 8.03 ± 0.86 $\mu\text{g h/ml}$, respectively, in normal volunteers receiving a 3-hour intravenous infusion of 500 mg azithromycin at a concentration of 1 mg/ml.

In animal studies, high azithromycin concentration have been observed in phagocytes. In experimental models, higher concentrations of azithromycin are released during active phagocytosis than from non-stimulated phagocytes. In animal models this results in high concentrations of azithromycin being delivered to the site of infections.

Pharmacokinetic studies in humans have shown markedly higher azithromycin levels in tissue than in plasma (up to 50 times the maximum observed concentration in plasma), indicating that the drug is heavily tissue bound. Concentrations in target tissues, such as lung, tonsil and prostate exceed the MIC_{90} for likely pathogens after a single dose of 500 mg. High concentrations of azithromycin were found in gynaecological tissue 96 hours after a single 500 mg oral dose of azithromycin.

Metabolism/Elimination

Plasma terminal elimination half-life closely reflects the tissue depletion half-life of 2 to 4 days. In a multiple-dose study in 12 normal volunteers utilizing a 500 mg (1 mg/ml) one-hour intravenous-dosage regimen for five days, the amount of administered azithromycin dose excreted in urine in 24 hours was about 11% after the 1st dose and 14% after the 5th dose. These values are greater than the reported 6% excreted unchanged in urine after oral administration of azithromycin. Biliary excretion is a major route of elimination for unchanged drug, following oral administration. Very high concentrations of unchanged drug have been found in human bile, together with 10 metabolites, formed by N- and O-demethylation, by hydroxylation of the desosamine and aglycone rings, and by cleavage of the cladinose conjugate. Comparison with HPLC and microbial assays in tissues suggests that metabolites play no part in the microbiological activity of Azithromycin powder for solution for infusion.

Pharmacokinetics in Special Patient Groups

Elderly

During a study conducted on healthy volunteers (> 65 years), slightly higher AUC values were seen after a 5 day regimen than in young volunteers (< 40 years), but these are not considered clinically significant, and hence no dose adjustment is recommended.

Renal Impairment

Following a single dose of azithromycin 1 gram orally, the pharmacokinetics in subjects with mild to moderate renal impairment (GFR 10 - 80 ml/min) were not affected. Statistically significant differences in AUC₀₋₁₂₀ (8.8 µg·hr/ml vs. 11.7 µg·hr/ml), C_{max} (1.0 µg/ml vs. 1.6 µg/ml) and CL_r (2.3 ml/min/kg vs. 0.2 ml/min/kg) were observed between the group with severe renal impairment (GFR < 10 ml/min) and the group with normal renal function.

Hepatic Impairment

In patients with mild (Class A) to moderate (Class B) hepatic impairment, there is no evidence of a marked change in serum pharmacokinetics of azithromycin compared to those with normal hepatic function. In these patients urinary clearance of azithromycin appears to increase, perhaps to compensate for reduced hepatic clearance.

5.3 Preclinical safety data

In high-dose animal studies, giving drug concentrations 40-fold higher than those expected in clinical practice, azithromycin has been noted to cause reversible phospholipidosis, generally without discernible toxicological consequences. The effect has been shown to be reversible after cessation of azithromycin treatment. The significance of the finding for animals and for humans is unknown.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Citric Acid, Anhydrous - Sodium Hydroxide.

6.2 Incompatibilities

The reconstituted solution for infusion may be diluted using the instructions and compatible infusion solutions provided in Section 6.6.

6.3 Shelf life

3 years.

The reconstituted concentrated solution (in accordance with directions) is chemically and physically stable for 24 hours when stored below 30 °C.

However, from a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally be no longer than 24 hours at 2 to 8 °C, unless reconstitution/dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product requires no special precautions for storage..

6.5 Nature and contents of container

One 10 ml type I flint glass vial and closed with a grey butyl rubber stopper and aluminium over-seal, containing 500 mg of active principle.

6.6 Instructions for use and handling, and disposal

Azithromycin powder for solution for infusion is supplied in single use vials. The vial contents are reconstituted with 4.8 ml of Sterilised Water For Injections (azithromycin 100 mg/ml). For administration, the required volume of reconstituted solution is added to a compatible infusion solution to produce a final azithromycin solution of 1.0 mg to 2.0 mg/ml.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter prior to administration. If particulate matter is evident in reconstituted fluids, the drug solution should be discarded.

Chemical and physical in-use stability of the reconstituted product has been demonstrated for 24 hours at 30 °C. When diluted according to the instructions the diluted solution is chemically and physically stable for 24 hours at or below 30 °C or for 7 days if stored under refrigeration (5°C). However, from a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, the in-use storage times and conditions are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8 °C, unless reconstitution and dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

The reconstituted solution can be diluted with:

Normal Saline (0.9 % sodium chloride)

1/2 Normal Saline (0.45 % sodium chloride)

5 % Dextrose in Water

Lactated Ringer's Solution

5 % Dextrose in 1/2 Normal Saline (0.45 % sodium chloride) with 20 mEq KCl

5 % Dextrose in Lactated Ringer's Solution

5% Dextrose in 1/3 Normal Saline (0.3% sodium chloride)

5% Dextrose in 1/2 Normal Saline (0.45% sodium chloride)

It is recommended that a 500mg dose of ZITHROMAX powder for solution for infusion, diluted as described above, should be infused over a period of not less than 60 minutes.

ZITROMAX powder for solution for infusion should not be given as a bolus or as an intramuscular injection.

Any unused product or waste material should be disposed in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER AND FIRST MARKETING DATE

MA number: 027860156

9. DATE OF FIRST AUTHORIZATION/RENEWAL OF AUTHORIZATION

14 November 2001/30 April 2007

10. **DATE OF REVISION OF THE TEXT**

27 October 2009

1.6.3 欧州製品特性概要（イタリア添付文書）

1. 医薬品名

ZITROMAX 500 mg 点滴静注用（凍結乾燥品）

2. 成分・含量

本剤 1 バイアル中に有効成分としてアジスロマイシン水和物 524.1 mg（アジスロマイシンとして 500 mg に相当）を含む。

全添加物の一覧表は「6.1 添加物」を参照のこと。

3. 剤形

点滴静注用（凍結乾燥品）

4. 臨床特性

4.1 適応症

ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）は、*Legionella Pneumophila* などの感受性菌による市中肺炎の初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。

ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）は、感受性菌による骨盤内炎症性疾患の初期治療として静注療法を必要とする患者の治療に適応される。

4.2 用量および投与方法

本文書に記載した原因菌による市中肺炎を起こした成人患者の治療における ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）の推奨用量は、500 mg 1 日 1 回静脈内投与を 2 日以上行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 500 mg 1 日 1 回の経口投与を行い、全投与期間が 7～10 日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。

本文書に記載した原因菌による骨盤内炎症性疾患を有する成人患者の治療における ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）の推奨用量は、500 mg 1 日 1 回静脈内投与を 1 日または 2 日間行うことである。静脈内投与後に、アジスロマイシン 250 mg 1 日 1 回の経口投与を行い、全投与期間が 7 日間となるように継続する。経口投与への切り替えの時期は、医師が臨床効果に基づき判断すること。

高齢者への投与

成人用量と同量を高齢者に投与する。

小児への投与

16 歳未満の小児の感染症治療におけるアジスロマイシン点滴静注用（凍結乾燥品）の安全性と有

効性は確立されていない。臨床試験では、アジスロマイシンの小児（6 ヶ月齢～16 歳）への経口投与が行われている。アジスロマイシンの小児への投与に関する情報は、アジスロマイシン経口剤の製品概要を参照のこと。

腎機能障害患者への投与

軽度から中等度の腎機能障害患者（GFR 10～80 mL/分）に対する用量調節は不要であるが、重度の腎機能障害患者（GFR < 10 mL/分）に投与する場合は注意を要する（4.4 および 5.2 を参照のこと）。

肝機能障害患者への投与

軽度から中等度の肝機能障害患者に対しては、肝機能正常患者の用量と同量を投与できる（4.4 および 5.2 を参照のこと）。

投与方法

ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）は、溶解・希釈後に点滴静注として投与する。ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）は、ボーラス注射または筋肉内注射として投与しないこと（4.4 および 6.6 を参照のこと）。

アジスロマイシン点滴静注用（凍結乾燥品）の注入液の濃度および注入速度は、1 mg/mL の 3 時間点滴静注または 2 mg/mL の 1 時間点滴静注のいずれかとする。

静脈内投与液の調製方法は以下のとおりである：

溶解

アジスロマイシン点滴静注用（凍結乾燥品）の最初の溶液は、500 mg バイアルに滅菌注射用水 4.8 mL を加え、本剤が完全に溶解するまでバイアルを振盪して調製する。正確な量（4.8 mL）の滅菌注射用水が確実に分取できるよう、標準的な 5 mL（手動的に吸引するタイプの）シリンジを使用することが推奨される。溶解液は 1 mL 中にアジスロマイシン 100 mg を含有する。

非経口薬剤は、投与前に粒子状物質が混入していないことを肉眼的に確認しなければならない。溶解液中に粒子状物質が確認された場合は、その薬液は廃棄しなければならない。

以下の指示に従って投与前に溶解液を希釈する。

希釈方法

6.6 に示す希釈剤のいずれかの適切な量を取り、アジスロマイシン 100 mg/mL 溶液 5 mL を加え、アジスロマイシンの濃度を 1.0～2.0 mg/mL とする。

<u>最終注射液の濃度 (mg/mL)</u>	<u>希釈剤の量 (mL)</u>
1.0 mg/mL	500 mL
2.0 mg/mL	250 mL

上記の方法で調製した ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）500 mg の希釈溶液は、60 分以上かけて点滴静注することが推奨される。

4.3 禁忌

アジスロマイシン、エリスロマイシン、マクロライド系/ケトライド系抗菌薬または 6.1「添加物」に示すいずれかの添加物に対する過敏症を有する患者への本剤の投与は禁忌である。

4.4 使用上の特別な警告および注意

エリスロマイシンおよびその他のマクロライド系抗菌薬と同様に、血管浮腫およびアナフィラキシー（致死的事象はまれ）を含む重篤な反応がまれに報告されている。これらの反応の一部では症状が再発し、長期の観察や治療が必要になっている。

肝臓はアジスロマイシンの主要な排泄経路であるため、重度の肝機能障害患者にアジスロマイシンを投与する場合は、慎重に使用する必要がある。アジスロマイシンにより劇症肝炎から生命を脅かす肝不全に至った症例が報告されている（4.8 を参照のこと）。黄疸、暗色尿、出血傾向または肝性脳症を伴う無力症の急速な発症など肝機能障害の徴候・症状が認められる症例に対しては、肝機能の検査と評価を行うこと。

麦角誘導体の投与を受けている患者では、一部のマクロライド系抗菌薬の併用投与により麦角中毒が誘発されている。麦角誘導体とアジスロマイシンの間の相互作用の可能性に関するデータは存在しない。しかし、理論的には麦角中毒が起こる可能性があるため、アジスロマイシンと麦角誘導体は併用投与してはならない。

あらゆる抗菌薬療法と同様にアジスロマイシン療法中は、真菌を含む非感受性菌による重複感染の徴候を観察することが推奨される。

アジスロマイシンを含むほぼすべての抗菌薬の投与で *C.lostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）が報告されており、その重症度は軽度下痢から致死性の大腸炎に及ぶ。抗菌薬投与により大腸の正常細菌叢が変化し、*C. difficile* が増殖する。

C. difficile は、CDAD 発症の原因となる毒素 A および B を産生する。*Clostridium difficile* の高毒素産生株による感染症は、抗菌薬療法に抵抗性を示すことがあり、結腸切除術が必要となる場合もあるため、罹患率および死亡率を増加させる。抗菌薬の使用で下痢が発現したすべての患者につ

いて CDAD を考慮しなければならない。CDAD は抗菌薬投与後 2 ヶ月まで発現が報告されているため、慎重な既往歴の確認が必要である。

重度の腎機能障害患者（GFR<10 mL/分）では、アジスロマイシンの全身曝露量が 33%上昇した（「5.2.薬物動態学的特性」を参照のこと）。

不整脈およびトルサード ド ポアンの発現リスクを示す再分極遅延および QT 間隔延長が、他のマクロライド系抗菌薬の投与中に認められている。再分極遅延のリスクが増大している患者において、アジスロマイシンによる同様な影響を完全に除外することはできない（「4.8 望ましくない作用」を参照のこと）。したがって、次のような患者への投与は慎重に行う必要がある。

- ・ 先天性 QT 延長を有する患者または QT 延長と診断された患者
- ・ クラス IA および III の抗不整脈薬、シサプリド、テルフェナジンなど、QT 間隔を延長させることがわかっているその他の活性物質の投与を受けている患者
- ・ 電解質障害、特に低カリウム血症および低マグネシウム血症を有する患者
- ・ 臨床的に重要な徐脈、不整脈または重度の心不全を有する患者

重症筋無力症の症状の増悪および初発筋無力症候群がアジスロマイシンの投与を受けた患者に報告されている（4.8 を参照のこと）。

小児感染症治療におけるアジスロマイシンの静脈内投与の安全性と有効性は確立されていない。

ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）は、指示どおりに溶解・希釈し、60 分以上かけて点滴静注として投与すること。ボラス注射または筋肉内注射として投与しないこと（「4.2 用量および投与方法」および「6.6 使用上、取扱い上および廃棄上の注意」を参照のこと）。

4.5 その他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

アジスロマイシン経口剤に関する薬物相互作用の情報を以下に示す。

制酸薬

アジスロマイシンと経口制酸薬の同時投与の影響を検討した薬物動態試験では、アジスロマイシンの総バイオアベイラビリティへの影響は認められなかったが、最高血清中濃度は約 25%低下した。そのため、アジスロマイシンとアルミニウムおよびマグネシウム含有制酸薬を併用投与する場合は、投与時間をずらす必要がある。アジスロマイシンの静脈内投与後の分布に対する制酸薬経口投与の影響はないと考えられる。

セチリジン

健常被験者に 5 日間処方のアジスロマイシンをセチリジン 20 mg 投与後の定常状態において併用投与したとき、薬物相互作用や QT 間隔の著明な変化は認められなかった。

ジダノシン

HIV 陽性被験者 6 名に 1200 mg/日のアジスロマイシンを 400 mg/日のジダノシンと併用投与したとき、プラセボ群と比較して、ジダノシンの定常状態時の薬物動態への影響は認められなかった。

ジゴキシン

一部のマクロライド系抗菌薬がジゴキシンの代謝に影響を及ぼす可能性のあることが報告されている。そのため、アジスロマイシンとジゴキシンを併用投与する場合は、ジゴキシン濃度が上昇する可能性を考慮する必要がある。

ジドブジン

アジスロマイシン 1000 mg を単回投与および 1200 mg または 600 mg を反復投与したとき、ジドブジンまたはそのグルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態や尿中排泄への影響はほとんど認められなかった。しかし、アジスロマイシンの投与により、末梢血単核球において、臨床的に活性な代謝物であるリン酸化ジドブジンの濃度が上昇した。この所見の臨床的意義は不明であるが、患者には有用であると考えられる。

アジスロマイシンは、肝チトクローム P450 系と意味のある相互作用を示さない。エリスロマイシンおよび他のマクロライド系抗菌薬にみられるような薬物相互作用が起こるとは考えられない。アジスロマイシンによる肝チトクローム P450 の誘導または不活性化は起こらない。

エルゴタミン

理論的には麦角中毒が起こる可能性があるため、アジスロマイシンとエルゴタミンまたは麦角誘導体の併用投与は推奨されない（4.4 を参照のこと）。

チトクローム P450 による意味のある代謝を受けることが知られている以下の薬剤と、アジスロマイシンとの薬物動態試験を実施した。

アトルバスタチン

アトルバスタチン（1 日 10 mg）とアジスロマイシン（1 日 500 mg）の併用投与では、アトルバスタチンの血漿中濃度は変化しなかった（HMG CoA 還元酵素阻害評価に基づく）。

カルバマゼピン

健康被験者を対象とした試験では、アジスロマイシンと併用投与した場合に、カルバマゼピンまたはその活性代謝物の血清中濃度に意味のある影響は認められなかった。

シメチジン

アジスロマイシン投与の 2 時間前に単回投与されたシメチジンのアジスロマイシンの薬物動態に

対する影響を検討する薬物動態試験では、アジスロマイシンの薬物動態に変化は認められなかった。

シクロスポリン

薬物動態試験において健康被験者に 500 mg/日のアジスロマイシンを 3 日間経口投与し、続けて 10 mg/kg のシクロスポリンを単回経口投与したとき、シクロスポリンの C_{\max} および $AUC_{0.5}$ に意味のある上昇が認められた。したがって、これらの薬剤を併用投与する場合は注意を要する。これらの薬剤の併用投与が必要な場合は、シクロスポリン濃度をモニタリングして用量調節する必要がある。

エファビレンツ

アジスロマイシン 600 mg 単回投与とエファビレンツ 1 日 400 mg 7 日間投与を併用したとき、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。

フルコナゾール

アジスロマイシン 1200 mg 単回投与を併用したとき、フルコナゾール 800 mg 単回投与の薬物動態に影響は認められなかった。アジスロマイシンの総曝露量および消失半減期はフルコナゾールとの併用により変化しなかったが、アジスロマイシンの C_{\max} に臨床的に問題とはならない低下 (18%) が観察された。

インジナビル

アジスロマイシン 1200 mg 単回投与を併用した場合に、インジナビル 800 mg の 1 日 3 回 5 日間投与時の薬物動態に統計的に有意な影響は認められなかった。

メチルプレドニゾロン

健康被験者を対象とした薬物相互作用試験では、アジスロマイシンのメチルプレドニゾロンの薬物動態に対する意味のある影響は認められなかった。

ミダゾラム

健康被験者にアジスロマイシン 500 mg/日を 3 日間併用投与したとき、ミダゾラム 15 mg 単回投与時の薬物動態および薬力学に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ネルフィナビル

アジスロマイシン (1200 mg) をネルフィナビル (750 mg 1 日 3 回) 投与後の定常状態において併用投与したとき、アジスロマイシンの濃度が上昇した。臨床的に意味のある副作用は認められていないため、用量調節は不要である。

リファブチン

アジスロマイシンとリファブチンを併用したとき、いずれの薬剤の血清中濃度にも影響はなかった。

アジスロマイシンとリファブチンとの併用治療を受けた被験者に、好中球減少症が観察された。好中球減少症はリファブチンの使用に関連付けられてきたが、アジスロマイシン併用との因果関係については確立されていない（「4.8 望ましくない作用」を参照のこと）。

シルデナフィル

健康男性被験者では、アジスロマイシン（500 mg を 3 日間）のシルデナフィルまたはその主代謝物の AUC および C_{max} に対する影響は認められなかった。

テオフィリン

アジスロマイシンとテオフィリンを健康被験者に併用投与したとき、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められていない。

テルフェナジン

薬物動態試験において、アジスロマイシンとテルフェナジンの相互作用についての報告はない。相互作用の可能性を完全には排除できない例がまれに報告されているが、このような相互作用が起きたことを示す具体的なエビデンスはない。

トリアゾラム

健康被験者 14 名に、1 日目に 500 mg、2 日目に 250 mg のアジスロマイシンを、2 日目のトリアゾラム 0.125 mg と併用投与したとき、トリアゾラムおよびプラセボ投与時と比較して、トリアゾラムの薬物動態評価項目のいずれにも意味のある影響は認められなかった。

トリメトプリム/スルファメトキサゾール

トリメトプリム/スルファメトキサゾール（160 mg/800 mg）7 日間と併用してアジスロマイシン 1200 mg を 7 日目に投与したとき、トリメトプリムとスルファメトキサゾールのいずれの最高血清中濃度、総曝露量または尿中排泄量にも、意味のある影響は認められなかった。血清中アジスロマイシン濃度は、他の試験における血清中濃度と同程度であった。

クマリン系経口抗凝固薬

健康被験者を対象とした薬物相互作用試験では、アジスロマイシンはワルファリン 15 mg 単回投与の抗凝固作用に影響を及ぼさなかった。アジスロマイシンとクマリン系経口抗凝固薬の併用投与後に抗凝固作用が増強することが、市販後期間に報告されている。因果関係は確立されていないが、アジスロマイシンをクマリン系抗凝固薬の投与を受けている患者に使用する場合は、プロトロンビン時間のモニタリング頻度を考慮する必要がある。

4.6 妊娠および授乳

生殖毒性試験は、中等度の母体毒性が認められる投与量まで増量して実施された。これらの試験

では、アジスロマイシンによる胎児への有害作用はみられなかった。しかし、妊婦を対象とした適切かつ十分に管理された臨床試験は実施されていない。動物の生殖毒性試験の結果が必ずしもヒトに外挿できるものではないため、アジスロマイシンの妊娠への投与は、明らかに必要とされる場合のみ用いること。

母乳への分泌に関するデータは存在しない。ヒト乳汁中に移行する薬剤は多いため、ベネフィットが胎児への潜在的なリスクを上回ると医師が判断した場合を除き、授乳婦の治療においては本剤を投与しないこと。

4.7 車の運転および機械の操作の能力への影響

アジスロマイシンが車の運転および機械の操作の能力への影響があるという証拠は存在しない。

4.8 望ましくない作用

臨床試験および市販後調査で認められた副作用を、器官別大分類ごとに頻度と併せて下表に示す。市販後使用成績として報告された副作用はイタリック体で示した。次の基準を用いて頻度を分類した：きわめて多い（10%以上）、多い（1～10%未満）、少ない（0.1～1%未満）、まれ（0.01～0.1%未満）、きわめてまれ（0.01%未満）または不明（入手データからは推定不能）。各発現頻度内で、重症度の高い順に副作用を示した。

臨床試験および市販後調査で認められ、アジスロマイシンと「関連あるかもしれない」または「多分関連あり」と評価された副作用

器官別大分類	副作用	頻度
感染症および寄生虫症	カンジダ症, 口腔カンジダ症, 膣感染	少ない
	偽膜性大腸炎 (4.4を参照のこと)	不明
血液およびリンパ系障害	白血球減少症, 好中球減少症	少ない
	血小板減少症, 溶血性貧血	不明
免疫系障害	血管浮腫, 過敏症	少ない
	アナフィラキシー反応 (4.4を参照のこと)	不明
代謝および栄養障害	食欲不振	多い
精神障害	神経過敏	少ない
	激越	まれ
	攻撃性, 不安	不明
神経系障害	浮動性めまい, 頭痛, 錯感覚, 味覚異常	多い
	感覚鈍麻, 傾眠, 不眠症	少ない
	失神, 痙攣, 精神運動亢進, 無嗅覚, 味覚消失, 嗅覚錯誤 重症筋無力症 (4.4を参照のこと)	不明
眼障害	視力障害	多い
耳および迷路障害	難聴	多い
	聴覚障害, 耳鳴	少ない
	回転性めまい	まれ
心臓障害	動悸	少ない
	トルサード ド ポアン(4.4を参照のこと), 不整脈 (心室性頻脈を含む) (4.4を参照のこと)	不明
血管障害	低血圧	不明
胃腸障害	下痢, 腹痛, 悪心, 鼓腸	きわめて多い
	嘔吐, 消化不良	多い
	胃炎, 便秘	少ない
	肺炎, 舌変色	不明
肝胆道系障害	肝炎	少ない
	肝機能異常	まれ
	肝不全 (4.4 を参照のこと)*, 劇症肝炎, 肝壊死, 胆汁うっ滞性黄疸	不明
皮膚および皮下組織障害	発疹, そう痒症	多い
	ステイブンス・ジョンソン症候群, 光線過敏性反応, 蕁麻疹	少ない
	中毒性表皮壊死融解症, 多形紅斑	不明
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	多い
腎および尿路障害	急性腎不全, 間質性腎炎	不明
全身障害および投与局所様態	注射部位疼痛,* 注射部位炎症,* 疲労	多い
	胸痛, 浮腫, 倦怠感, 無力症	少ない
臨床検査	リンパ球数減少, 好酸球数増加, 血中重炭酸塩減少	多い
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加, アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加, 血中ビリルビン増加, 血中尿素増加, 血中クレアチニン増加, 血中カリウム異常	少ない
	心電図QT延長 (4.4を参照のこと)	不明

*点滴静注用（凍結乾燥品）のみを対象とする。

**まれに致死的である。

4.9 過量投与

推奨用量より高い用量において発現した有害事象は、正常用量で発現した有害事象と類似してい

た。過量投与の場合は、必要に応じて全身への対症療法および支持療法が適応される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：抗菌薬：マクロライド系抗菌薬 ATC コード：J01FA10

アジスロマイシンは、アザライドとして知られているマクロライド系抗菌薬の初のサブクラスであり、エリスロマイシンとは化学的に異なる。化学的には、エリスロマイシン A のラクトン環に窒素原子が導入された誘導体である。アジスロマイシンの化学名は 9-deoxy-9a-aza-methyl-9a-homoerythromycin A である。分子量は 749.0 である。

アジスロマイシンの作用機序は、50S リボソームサブユニットに結合してペプチドの転座を阻止することで細菌のタンパク質合成を阻害することである。

アジスロマイシンは、*in vitro* において、以下の多様な微生物に対して抗菌活性を示した。

グラム陽性好気性菌：*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* (group A beta-haemolytic streptococci), *Streptococcus pneumoniae*, alpha-haemolytic streptococci (viridans group) およびその他の連鎖球菌ならびに *Corynebacterium diphtheriae*。アジスロマイシンは、*Streptococcus faecalis* (enterococcus) を含むエリスロマイシン耐性グラム陽性菌株およびほとんどのメチシリン耐性ブドウ球菌に対して交差耐性を示した。

グラム陰性好気性菌：*Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Acinetobacter* 属, *Yersinia* 属, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Shigella* 属, *Pasteurella* 属, *Vibrio cholera* および *parahaemolyticus*, *Pleisiomonas shigelloides*。

Escherichia coli, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Enterobacter* 属, *Aeromonas hydrophila* および *Klebsiella* 属に対する活性にはばらつきがあるため、これらの細菌による感染症の症例を対象とした感受性試験を実施する必要がある。*Proteus* 属, *Serratia* 属, *Morganella* 属および *Pseudomonas aeruginosa* は通常耐性を示す。

嫌気性菌：*Bacteroides fragilis* および *Bacteroides* 属, *Clostridium perfringens*, *Peptococcus* 属および *Peptostreptococcus* 属, *Fusobacterium necrophorum* ならびに *Propionibacterium acnes*。

性感染症の原因菌：*Chlamydia trachomatis*, *Treponema pallidum*, *Nesisseria gonorrhoeae* および *Haemophilus ducreyi*

その他の微生物：*Borrelia burgdorferi* (ライム病の原因菌), *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma*

pneumoniae, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Campylobacter* 属および *Listeria monocytogenes*

HIV 感染に伴う日和見病原体: *Mycobacterium-intracellulare* 複合体, *Pneumocystis carinii* および *Toxoplasma gondii*

臨床薬理データ

市中肺炎の治療

非盲検・非比較試験において、市中肺炎患者の治療としてアジスロマイシンの静脈内投与（2～5日間）に続けてアジスロマイシンの経口投与（全投与期間を7～10日間とする）を行った。評価可能例における治療成功率（治癒＋改善）は、投与後10～14日目で88%（74/84例）であり、4～6週目では86%（73/85例）であった。

アジスロマイシン（静脈内投与後に経口投与）とセフロキシム（静脈内投与後に経口投与、必要に応じてエリスロマイシンを併用）を市中肺炎の治療薬として比較した非盲検・無作為化・対照試験では、2剤間で統計的な差は認められなかった。

これら2試験により、血清 *Legionella pneumophila* 抗体陽性患者における全体の治癒率は84%（16/19例）であることが示された。さらに、特異性の高い尿中抗原検査で *Legionella pneumophila* 陽性と診断された患者（血清群1）を対象とした非盲検・非比較試験において、アジスロマイシンの静脈内投与後にアジスロマイシンの経口投与を行った。評価可能例における臨床的治癒率は、10～14日目で17例中16例、4～6週目で20例中20例であった。

骨盤内炎症性疾患の治療

3種類の治療法（アジスロマイシン、アジスロマイシンとメトロニダゾールの併用またはドキシサイクリン、メトロニダゾール、cefoxitin およびプロベネシドの併用）を比較した非盲検試験の結果から、急性骨盤内炎症性疾患に対するこれらの治療法の有効性と安全性は同等であることが示された。急性骨盤内炎症性疾患患者を対象とした別の非盲検比較試験では、患者にアジスロマイシン静脈内／経口投与、アジスロマイシン静脈内投与とメトロニダゾール静脈内／経口投与の併用またはドキシサイクリン経口投与と co-amoxiclav 静脈内／経口投与の併用のいずれかを行った。これらの治療法も有効性と安全性において同等であった。これらの試験のデータから、投与終了時における全治療群での治療成功率（治癒＋改善）は97%以上であり、原因菌の96%以上が除菌されたことが示された。追跡調査時の原因菌の除菌率は90%以上であった。

5.2 薬物動態学的特性

吸収／分布

ヒトにおいて、アジスロマイシンは経口投与後に全身に広く分布し、バイオアベイラビリティは約37%である。最高血漿中濃度到達時間は2～3時間である。

市中肺炎のため入院し、2 mg/mL 濃度のアジスロマイシン 500 mg の1日1回、1時間点滴静注を2～5日間受けた患者における平均 C_{max} は $3.63 \pm 1.60 \mu\text{g/mL}$ であり、24時間トラフ濃度は $0.20 \pm 0.15 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{24} は $9.60 \pm 4.80 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

1 mg/mL濃度のアジスロマイシン 500 mg の3時間点滴静注を受けた健常被験者における平均 C_{max} 、24時間トラフ濃度および AUC_{24} 値は、それぞれ $1.14 \pm 0.14 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.18 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$ および $8.03 \pm 0.86 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。

動物試験において、アジスロマイシンは食細胞中での濃度が高いことが認められた。実験モデルでは、活発な食作用中に放出されたアジスロマイシンの濃度は、無刺激の食細胞での濃度より高かった。動物モデルを用いたところ、この結果として感染部位に高濃度のアジスロマイシンが送達された。

ヒトを対象とした薬物動態試験では、血漿中に比べて組織中のアジスロマイシン濃度が著明に高かったことから（最高血漿中濃度の50倍まで上昇した）、本剤の組織結合性が高いことが示された。500 mg 単回投与後の肺、扁桃、前立腺などの標的組織中の濃度は、病原体となり得る細菌に対する MIC_{90} を上回った。アジスロマイシン 500 mg の単回経口投与後96時間の時点で、アジスロマイシンは婦人科組織中に高濃度で存在した。

代謝／排泄

血漿中濃度の終末相の消失半減期は、組織中からの半減期である2～4日とほぼ一致した。12例の健常被験者を対象として500 mg（1 mg/mL）の1時間点滴静注を5日間行った反復投与試験において、アジスロマイシンの24時間尿中排泄量の投与量に対する比率は、初回投与後は約11%であり、5回目投与後では14%であった。これらの数値は、アジスロマイシンの経口投与後の未変化体の尿中排泄率として報告された6%よりも高かった。経口投与時の主要排泄経路は胆汁排泄である。ヒト胆汁中において未変化体は高濃度で排泄され、これと共にN-およびO-脱メチル化、デソサミン環とアグリコン環の水酸化およびクラジノース抱合体の開裂により生成された10種類の代謝物が検出された。HPLCと組織の微生物学的検定の結果を比較したところ、代謝物はアジスロマイシン点滴静注用（凍結乾燥品）の微生物学的活性に関与しないことが示唆された。

特殊な患者集団の薬物動態

高齢者

健康被験者（>65歳）を対象として実施した試験において、若齢被験者（<40歳）と比較して5日間処方による投与後のAUC値がわずかに高かったが、臨床的に意味のある差とは判断されなかったため、用量調節は不要である。

腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害患者（GFR 10～80 mL/分）では、アジスロマイシン 1 g 単回経口投与時の薬物動態に対する腎機能障害の影響は認められなかった。重度の腎機能障害群（GFR < 10

mL/分)と腎機能正常群の AUC_{0-120} ($8.8 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 対 $11.7 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$), C_{max} ($1.0 \mu\text{g/mL}$ 対 $1.6 \mu\text{g/mL}$) および CL_r (2.3 mL/分/kg 対 0.2 mL/分/kg) に、統計的に有意な差が観察された。

肝機能障害

軽度 (クラス A) から中等度 (クラス B) の肝機能障害患者では、肝機能正常者と比較して、アジスロマイシンの血清中薬物動態に意味のある変化は認められていない。これらの患者においては、肝クリアランスの低下を代償するために、アジスロマイシンの尿中クリアランスが増加する可能性がある。

5.3 前臨床安全性データ

臨床使用で予測される濃度の 40 倍に相当する薬物濃度に到達するよう高用量を投与した動物試験では、アジスロマイシンが可逆性のリン脂質症を引き起こしたことが認められたが、明らかな毒性学的影響はほとんど認められなかった。アジスロマイシンの投与を休止するとリン脂質症は回復性を示すことが確認されている。この所見の動物およびヒトに対する毒性学的意義は不明である。

6. 製剤に関する情報

6.1 添加物

無水クエン酸、水酸化ナトリウム

6.2 配合禁忌

溶解した投与液は、6.6 に記載した指示に従い、同項に示した適合変化を起こさない静注溶液を用いて希釈することができる。

6.3 使用期限

3 年間

溶解した高濃度の溶液は (指示に従って調製した場合)、 30°C 以下の保存で 24 時間まで化学的・物理的に安定であるが、微生物学的観点から、本剤は速やかに使用するべきである。すぐに使用しない場合には、使用時までの保存時間および保存条件は使用者の責任となり、また厳格に管理されバリデートされた無菌条件下で溶解/希釈が行われない限り、通常 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で 24 時間を超えないこととする。

6.4 保存に関する注意事項

本医薬品については、保存に関する特別な注意事項はない。

6.5 容器の材質および内容

グレーのブチルゴム栓を施し、アルミニウムのオーバーシールで密封した 10 mL 容量のタイプ I

の鉛ガラス製バイアル 1 バイアル中に有効成分 500 mg を含む。

6.6 使用上、取扱い上および廃棄上の注意

アジスロマイシン点滴静注用（凍結乾燥品）は、使い捨てバイアルで供給される。バイアルの内容物を滅菌注射用水 4.8 mL で溶解する（アジスロマイシン 100 mg/mL）。溶解した溶液の必要量を、配合変化を起こさない静注溶液に加えて、1.0～2.0 mg/mL のアジスロマイシンの最終溶液を調製する。

非経口薬剤は、投与前に粒子状物質が混入していないことを肉眼的に確認しなければならない。溶解液中に粒子状物質が確認された場合は、その薬液は廃棄しなければならない。

溶解後の製剤の使用時の化学的・物理的安定性は 30℃で 24 時間であることが実証されている。指示に従って希釈した場合、希釈した溶液は 30℃以下で 24 時間まで、あるいは冷蔵（5℃）保存では 7 日間まで化学的・物理的に安定である。

ただし、微生物学的観点から、本剤は速やかに使用するべきである。すぐに使用しない場合には、使用時までの保存時間および保存条件は使用者の責任となり、また厳格に管理されバリデートされた無菌条件下で溶解／希釈が行われない限り、通常 2～8℃で 24 時間を超えないこととする。

溶解した溶液は、以下の溶液で希釈することができる：

生理食塩水（0.9%塩化ナトリウム）

1/2 生理食塩水（0.45%塩化ナトリウム）

5%ブドウ糖水溶液

乳酸リンゲル液

20 mEq の塩化カリウムを含む 5%ブドウ糖加 1/2 生理食塩水（0.45%塩化ナトリウム）

5%ブドウ糖加乳酸リンゲル液

5%ブドウ糖加 1/3 生理食塩水（0.3%塩化ナトリウム）

5%ブドウ糖加 1/2 生理食塩水（0.45%塩化ナトリウム）

上記の方法で調製した ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）500 mg の希釈溶液は、60 分以上かけて点滴静注することが推奨される。

ZITROMAX 点滴静注用（凍結乾燥品）は、ボラス注射または筋肉内注射として投与しないこと。

未使用の製剤または廃棄物は、地域の規制要件に従って処分すること。

7. 販売承認取得者

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. 販売承認番号および最初の発売日

MA 番号 : 027860156

9. 初回販売承認日/販売承認更新日

2001 年 11 月 14 日 / 2007 年 4 月 30 日

10. 本文の改訂日

2009 年 10 月 27 日



CORE DATA SHEET

Product Document Title:

Azithromycin

Date of Last Revision:

[REDACTED]

[REDACTED]