

# ジスロマック<sup>®</sup>点滴静注用 500mg ジスロマック<sup>®</sup>250mg 錠

## 第2部（モジュール2）CTDの概要

### 2.5 臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

## 目 次

|       |                       |     |
|-------|-----------------------|-----|
| 2.5.1 | 製品開発の根拠.....          | 6   |
| 2.5.2 | 生物薬剤学に関する概括評価.....    | 26  |
| 2.5.3 | 臨床薬理に関する概括評価 .....    | 26  |
| 2.5.4 | 有効性の概括評価 .....        | 35  |
| 2.5.5 | 安全性の概括評価 .....        | 76  |
| 2.5.6 | ベネフィットとリスクに関する結論..... | 106 |
| 2.5.7 | 参考文献.....             | 120 |

薬物動態に関する略語および用語：

| 用語および略語             | 省略していない表現または用語の定義                            |
|---------------------|----------------------------------------------|
| AUC                 | Area Under the Curve：濃度－時間曲線下面積              |
| AUC <sub>0-24</sub> | 0 時間から 24 時間までの濃度－時間曲線下面積                    |
| CL <sub>cr</sub>    | Creatinine Clearance：クレアチニークリアランス            |
| C <sub>max</sub>    | Maximum Concentration：最高濃度                   |
| PD                  | Pharmacodynamics：薬力学                         |
| PK                  | Pharmacokinetics：薬物動態                        |
| PK-PD               | Pharmacokinetics - Pharmacodynamics：薬物動態－薬力学 |
| PPK                 | Population Pharmacokinetics：母集団薬物動態          |
| t <sub>max</sub>    | Time to Reach Maximum Concentration：最高濃度到達時間 |
| t <sub>1/2</sub>    | Terminal phase half-life：見かけの終末相消失半減期        |
| R <sub>obs</sub>    | Accumuration ratio (observed)：累積係数           |

主な菌の名称に関する略語および用語の定義一覧：

| 用語および略語               | 省略していない表現または用語の定義                                                                                         |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BLNAR                 | β-Lactamase non-producing ampicillin resistant <i>Haemophilus influenzae</i> ：β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 |
| <i>C. pneumoniae</i>  | <i>Chlamydophila pneumoniae</i> ：クラミドフィラ・ニューモニエ                                                           |
| <i>C. trachomatis</i> | <i>Chlamydia trachomatis</i> ：クラミジア・トラコマティス                                                               |
| ESBL                  | Extended-spectrum β-lactamase：基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ                                                            |
| <i>H. influenzae</i>  | <i>Haemophilus influenzae</i> ：インフルエンザ菌                                                                   |
| <i>L. pneumophila</i> | <i>Legionella pneumophila</i> ：レジオネラ・ニューモフィラ                                                              |
| <i>M. catarrhalis</i> | <i>Moraxella catarrhalis</i> ：モラクセラ・カタラーリス                                                                |
| <i>M. pneumoniae</i>  | <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ：マイコプラズマ・ニューモニエ                                                              |
| MRSA                  | Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> ：メチシリン耐性黄色ブドウ球菌                                        |
| PISP                  | Penicillin intermediate resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> ：ペニシリン中等度耐性肺炎球菌                         |
| PRSP                  | Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> ：ペニシリン耐性肺炎球菌                                         |
| PSSP                  | Penicillin-susceptible <i>Streptococcus pneumoniae</i> ：ペニシリン感受性肺炎球菌                                      |
| <i>S. aureus</i>      | <i>Staphylococcus aureus</i> ：黄色ブドウ球菌                                                                     |
| <i>S. pneumoniae</i>  | <i>Streptococcus pneumoniae</i> ：肺炎球菌                                                                     |
| <i>S. pyogenes</i>    | <i>Streptococcus pyogenes</i>                                                                             |
| 淋菌                    | <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                                                              |

主な薬剤の名称に関する略語

| 用語および略語 | 省略していない表現または用語の定義               |
|---------|---------------------------------|
| AMPC    | Amoxicillin : アモキシシリン           |
| AZM     | Azithromycin : アジスロマイシン         |
| CXM     | Cefuroxime : セフロキシム             |
| CXM-AX  | Cefuroxime Axetil : セフロキシムアキセチル |
| EM      | Erythromycin : エリスロマイシン         |
| PCG     | Penicillin G : ペニシリン G          |

略語および用語の定義一覧

| 用語および略語   | 省略していない表現または用語の定義                                                                                            |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADL       | Activities of Daily Living : 日常生活動作                                                                          |
| ALT (GPT) | Alanine Aminotransferase (Glutamic-Pyruvic Transaminase) : アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)           |
| AST (GOT) | Aspartate Aminotransferase (Glutamic-Oxaloacetic Transaminase) : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ) |
| ATS       | American Thoracic Society : 米国胸部学会                                                                           |
| BID       | Bis in die (twice a day) : 1 日 2 回投与                                                                         |
| BPP       | Bacteriologic Per Protocol : 細菌学的効果解析対象                                                                      |
| BUN       | Blood Urea Nitrogen : 血液尿素窒素                                                                                 |
| CDC       | Centers for Disease Control and Prevention : 米国疾病対策センター                                                      |
| CDS       | Core Data Sheet : 企業中核データシート                                                                                 |
| CLSI      | Clinical and Laboratory Standards Institute                                                                  |
| COPD      | Chronic Obstructive Pulmonary Disease : 慢性閉塞性肺疾患                                                             |
| COSTART   | Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms : FDA 副作用用語集                                          |
| CPP       | Clinical Per Protocol : 臨床効果解析対象                                                                             |
| CRP       | C-Reactive Protein : C 反応性蛋白                                                                                 |
| FAS       | Full Analysis Set : 最大の解析対象集団                                                                                |
| FDA       | Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局                                                                      |
| GCP       | Good Clinical Practice : 医薬品の臨床試験の実施の基準                                                                      |
| ICU       | Intensive-care Unit : 集中治療室                                                                                  |
| IDSA      | Infection Diseases Society of America : 米国感染症学会                                                              |
| IM        | Intramuscular Injection : 筋肉内投与                                                                              |
| ITT       | Intent-to-Treat                                                                                              |
| IV        | Intravenous Injection : 点滴静注                                                                                 |

| 用語および略語          | 省略していない表現または用語の定義                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| MIC              | Minimum Inhibitory Concentration : 最小発育阻止濃度                                |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集                 |
| NA               | Not Applicable : 該当なし                                                      |
| NCCLS            | National Committee for Clinical laboratory Standards                       |
| PCR              | Polymerase Chain Reaction : ポリメラーゼ連鎖反応                                     |
| PO               | per os (by mouth) : 経口投与                                                   |
| PaO <sub>2</sub> | Partial Pressure Oxygen : 動脈血酸素分圧                                          |
| PSUR             | Periodic Safety Update Report : 定期的安全性最新報告                                 |
| QD               | Quodque die (once daily) : 1 日 1 回投与                                       |
| QID              | Quarter in die (4 times a day) : 1 日 4 回投与                                 |
| STD              | Sexually Transmitted Diseases : 性感染症                                       |
| SpO <sub>2</sub> | Percutaneous Oxygen Saturation : 経皮的動脈血酸素飽和度                               |
| TID              | Ter in die (3 times a day) : 1 日 3 回投与                                     |
| TOC              | Test of Cure : 治癒評価                                                        |
| WHO-ART          | WHO Adverse Drug Reaction Terminology : 医薬品副作用用語集。世界保健機構が作成・管理している有害事象の用語集 |
| γ-GTP            | γ-Glutamyl Transpeptidase : γ-グルタミルトランスペプチダーゼ                              |

## 2.5.1 製品開発の根拠

### 2.5.1.1 アジスロマイシン注射剤の日本における必要性

アジスロマイシンは市中感染症の原因菌となる肺炎球菌、インフルエンザ菌およびモラクセラ・カタラーリスなどの定型菌、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエおよびレジオネラなどの非定型菌に対して優れた抗菌活性を有している(2.5.1.4.2 項参照)。また、2.5.1.4.3 項に示すように、アジスロマイシンは組織移行性に優れ、血中濃度と比較して、高い組織内濃度を示す。このようなアジスロマイシンの特徴から、アジスロマイシン経口剤は、軽症から中等症の肺炎等の各種感染症に対して優れた治療効果を示し、日本国内において医療現場で汎用されている。

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

アジスロマイシン注射剤は、一般細菌に加え、非定型菌から嫌気性菌に及ぶ広範な抗菌スペクトルおよび投与初期に高い組織内濃度が得られるという特徴から、症状の重い感染症患者に対して、全身状態を早期に安定な状態にすることが可能と考えられる。外国では市中肺炎ならびに骨盤内炎症性疾患に対する治療薬として開発され、1997年に米国で承認されて以来、ガイドラインで推奨されるなど世界各国で高く評価されている。さらに、アジスロマイシン注射剤は1日1回投与であり、薬物相互作用が少ないという特徴を有し、これまでの使用経験から安全性も確認されている。

このようなアジスロマイシン注射剤の日本における臨床的意義は高く、学会および医療現場からも本剤の開発が要望されてきた。これらの要望を検討した結果、国内においても市中肺炎および[ ]の治療に対する本剤の必要性は高いと判断し、その医療ニーズに早期に応えるため、本剤を開発することとした。

なお、[ ]を対象とした国内臨床試験(A0661192試験)は、[ ]であるため、本申請資料概要では、予定している適応症として肺炎を中心に記載した。

### 2.5.1.2 アジスロマイシン注射剤を日本に導入する意義

アジスロマイシン注射剤は、米国で市中肺炎および骨盤内炎症性疾患を対象として1997年に承認を得て以来、世界各国で承認され広く使用されており、外国での使用実績から十分な有効性・安全性情報が集積されている。また、上述したように国内における医療ニーズは高く、本剤を可能な限り早期に日本に導入することが重要であると考えた。

### 2.5.1.2.1 外国の適応症および外国臨床試験における用法・用量

外国におけるアジスロマイシン注射剤の適応症および用法・用量を表1に示す。

表1 外国におけるアジスロマイシン注射剤の適応症および用法・用量

|                     | 市中肺炎                                                                                                                                                                                                                                                     | 骨盤内炎症性疾患                                                                                                                  |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 適応症 <sup>a)</sup>   | 注射剤による初期治療を必要とする<br><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 | 注射剤による初期治療を必要とする<br><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 |
| 用法・用量 <sup>b)</sup> | アジスロマイシン注射剤 500 mg を1日1回, 2～5日間投与後, 経口剤 500 mg を1日1回 (計7～10日間投与)                                                                                                                                                                                         | アジスロマイシン注射剤 500 mg を1日1回, 1または2日間投与後, 経口剤 250 mg を1日1回 (計7日間投与)                                                           |

a) 米国添付文書から引用

b) 外国第3相試験の用法・用量

### 2.5.1.2.2 外国臨床データを利用した開発戦略

アジスロマイシン注射剤には、既に外国規制当局によって評価された外国臨床データがある。新たに注射剤の開発を国内で実施していくよりも、外国で承認された効能・効果、用法・用量を有効活用して開発することにより、本剤を早期に国内に導入することが可能と考えた。

アジスロマイシンは、ジスロマック錠 250mg 初回申請時、日本人と欧米人の人種差について体内動態、有効性および安全性について検討し、大きな差が無いことが確認されている（第1部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照）。また、アジスロマイシン注射剤の予定している用法・用量である 500 mg を1日1回、点滴静注したときの薬物動態パラメータを日本人と外国人で比較したところ、薬物動態は日本人と外国人で類似していた（2.7.2.3.3.1 項参照）。今回承認申請する適応症である肺炎の主要な原因菌およびその検出頻度は国内外で類似しており、国内におけるそれら臨床分離株のアジスロマイシンに対する感受性は、マクロライド系抗菌薬に対する耐性化率が欧米と比較して国内で高い肺炎球菌や小児におけるマイコプラズマ・ニューモニエを除き、外国と類似している（2.7.3.4.2.2 項参照）。肺炎球菌はマクロライド系抗菌薬に対する耐性化が国内で約 80%<sup>参考文献1)</sup>、米国では約 35%<sup>参考文献2)</sup>と報告されている。マイコプラズマ・ニューモニエは、マクロライドに対する耐性化が国内の小児で約 30%であり<sup>参考文献3)</sup>、成人でも 2007 年以降、耐性菌が報告されている<sup>参考文献4)</sup>が、欧米でのマクロライド耐性マイコプラズマ・ニューモニエの報告は少ない。肺炎球菌およびマイコプラズマ・ニューモニエのマクロライド系抗菌薬に対する感受性率は上述のように国内外で異なるが、国内でマクロライド系抗菌薬に最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration : MIC）が高値を示す肺炎球菌やマイコプラズマ・ニューモニエに対しても、アジスロマイシンの特徴的な薬物動態（良好な組織移行性、貪食細胞への移行性の高さおよび貪食細胞の感染部位組織への移行性）およびニューモリシンなどの病原因子抑制作

用<sup>参考文献5)</sup>や免疫賦活化作用<sup>参考文献6), 7)</sup>などから有効性が期待でき、国内外で有効性に大きな差が生じる可能性は低いと考えられる。実際、アジスロマイシン単回投与製剤の市中肺炎を対象とした国内臨床試験において、MIC > 64 µg/mL の *S. pneumoniae* が同定された 12 例中 11 例および MIC が 8 µg/mL 以上の *M. pneumoniae* が同定された 2 例全例の臨床効果は有効であった（第 1 部 ジスロマック SR 承認申請時資料概要参照）。また、市中肺炎の診断および治療法に国内と外国で大きな差はない。さらに、後述するようにアジスロマイシンの有効性は薬物動態－薬力学（Pharmacokinetics-Pharmacodynamics : PK-PD）から予測可能である（2.5.1.4.4 項参照）。以上から、外国臨床データを用いた申請により、承認取得が可能であると判断した。

#### 2.5.1.2.2.1 注射剤から経口剤への切り替え療法（スイッチ療法）

外国では、注射剤による感染症治療は、非侵襲性の治療への切り替えによる患者の負担の軽減、患者の早期社会復帰、院内感染リスクの軽減および医療費の削減<sup>参考文献8), 9), 10)</sup>などの観点から、注射剤から可能な限り速やかに経口剤に切り替えるスイッチ療法が汎用されている。アジスロマイシン注射剤も外国においては、スイッチ療法を採用した臨床試験が実施され、用法として承認されている。一方、国内においては、抗菌薬使用のガイドラインなどにスイッチ療法について記載されている<sup>参考文献11), 12)</sup>ものの、外国ほどスイッチ療法が浸透していない。しかしながら、国内においても、スイッチ療法のベネフィットは明確であり、導入することの意義は高いと思われる。

また、スイッチ療法では、本来同一成分の経口剤への切り替えが望ましいとされるが、国内で使用可能な抗菌薬で注射剤と経口剤の両方を有するものは極めて少ない<sup>参考文献13)</sup>。同一成分のアジスロマイシンのスイッチ療法により、抗菌スペクトルの変化や薬剤感受性を考慮することなく切り替え後も同様の効果が期待でき、新たな薬剤に切り替えたときに懸念される副作用の心配もない<sup>参考文献14)</sup>。

したがって、国内のアジスロマイシン注射剤の開発において、外国と同様のスイッチ療法を採用した国内試験を実施して、日本人と外国人の有効性および安全性を比較することとした。

#### 2.5.1.3 対象疾患における国内の現状および治療上の問題点

本剤の治療対象となる市中肺炎の特徴および治療上の問題点を以下に示す。

##### 2.5.1.3.1 肺炎の疫学データ

国内における肺炎の死亡率は、人口 10 万人あたり 75.3 人であり、死因の第 4 位を占める。また、受療率、罹患率共に高齢になるに従い急激に増加し、85 歳以上の男性では死因の第 2 位、90 歳以上の男性では死因の第 1 位である<sup>参考文献15)</sup>。65 歳以上 74 歳以下の高齢者人口は 2016 年にピークを迎え、75 歳以上の高齢者の人口は 2017 年に 74 歳以下の高齢者人口を上回ると予測されており、高齢者の肺炎は増加すると予想される<sup>参考文献16)</sup>。高齢者では、死亡率に影響する、あるいは肺炎を重症化させる基礎疾患を有する患者が多い<sup>参考文献16), 17)</sup>ことから、注射用抗菌薬による治療を必要とする患者は、今後も増加すると考えられる。



## 2.5.1.3.2 市中肺炎の原因菌

国内における市中肺炎の原因菌を外来患者，入院患者別に図1に示した。市中肺炎の主要な原因菌としては，肺炎球菌，インフルエンザ菌，モラクセラ・カタラーリス，マイコプラズマ・ニューモニエおよびクラミドフィラ・ニューモニエなどが報告されている<sup>参考文献18)</sup>。近年，マイコプラズマ・ニューモニエ，クラミドフィラ・ニューモニエなどの非定型菌による肺炎が増加している<sup>参考文献19)</sup>（表2）。また，レジオネラ肺炎も増加傾向にあり<sup>参考文献20)</sup>（表2），急速に進展し，重症化する可能性があるので注意すべき肺炎である<sup>参考文献21)，22)</sup>。アジスロマイシンはこれら市中肺炎の原因菌に対して優れた抗菌活性を示す（2.5.1.4.2 項参照）ため，市中肺炎の治療に対するアジスロマイシンの有用性は高い。

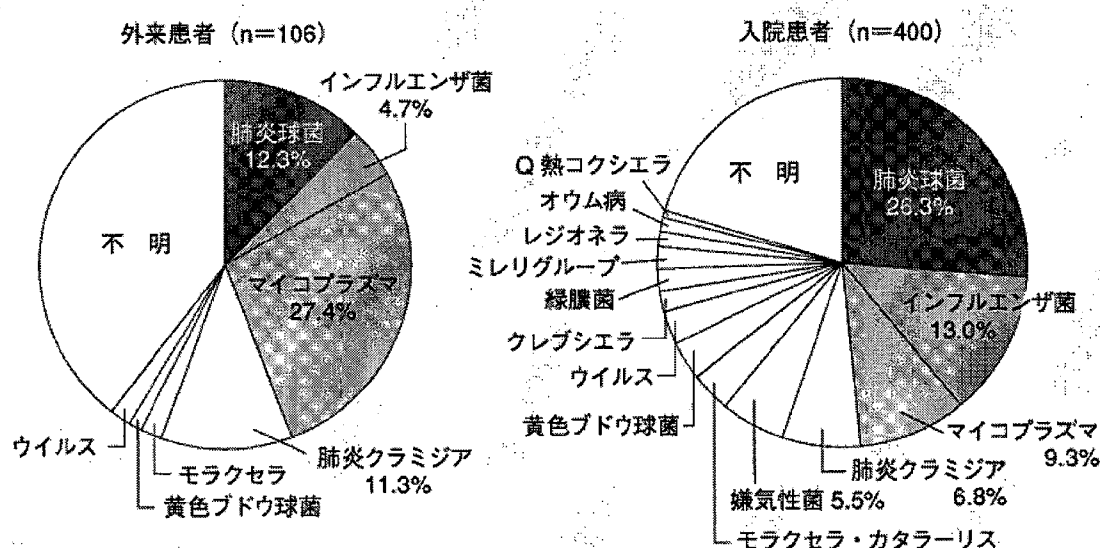
図1 国内における市中肺炎の原因菌<sup>参考文献18)</sup>

表2 クラミジア肺炎，マイコプラズマ肺炎およびレジオネラ症の報告数

| 西暦 (年) | クラミジア肺炎 (オウム病を除く) |                  | マイコプラズマ肺炎 |                  | レジオネラ症 |
|--------|-------------------|------------------|-----------|------------------|--------|
|        | 報告数               | 定点当たり<br>(週単位報告) | 報告数       | 定点当たり<br>(週単位報告) |        |
| 1999   | 129               | 0.28             | 1,134     | 2.49             | 56     |
| 2000   | 178               | 0.39             | 2,090     | 4.55             | 154    |
| 2001   | 183               | 0.39             | 4,263     | 9.07             | 86     |
| 2002   | 245               | 0.52             | 4,282     | 9.05             | 167    |
| 2003   | 201               | 0.43             | 5,691     | 12.08            | 146    |
| 2004   | 244               | 0.51             | 6,014     | 12.66            | 161    |
| 2005   | 321               | 0.68             | 7,077     | 15.03            | 281    |
| 2006   | 294               | 0.68             | 9,505     | 21.90            | 518    |
| 2007   | 489               | 1.06             | 9,565     | 20.79            | 668    |
| 2008   | 659               | 1.42             | 9,738     | 21.03            | 892    |

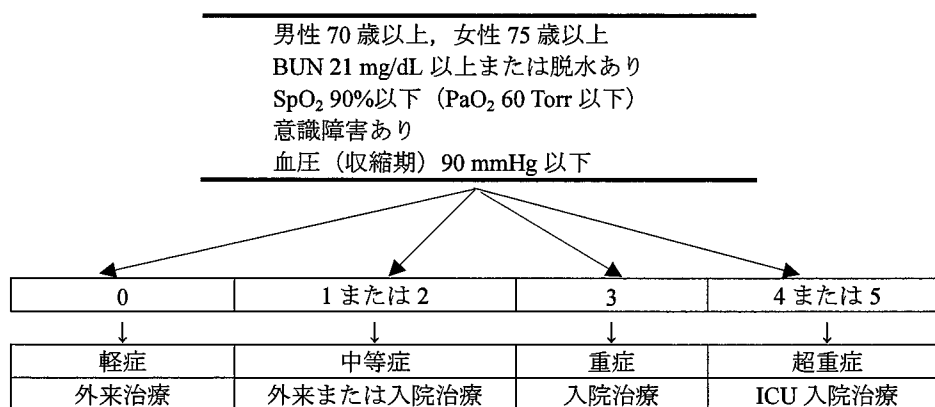
参考文献 19)，20) から作表

## 2.5.1.3.3 注射用抗菌薬による早期治療の重要性

市中肺炎とは，病院外で日常生活を送っている人に発症した肺炎であり，その重症度に応じて，

外来治療，入院治療あるいは集中治療室（Intensive-care Unit：ICU）入院治療が行われる。国内の成人市中肺炎診療ガイドラインでは臨床指標から計算した重症度スコア（A-DROP システム）による予後予測因子としての重症度分類が示されており<sup>参考文献23)</sup>，高齢者，脱水症状がある，酸素飽和度または酸素分圧の低下，血圧の低下および意識障害のうち1つまたは2つを有する場合，重症度は中等症と分類される（図2）。国内の市中肺炎患者293例を対象に実施したA-DROP システムによる重症度分類のレトロスペクティブな調査において，軽症25%，中等症48%，重症・超重症27%<sup>参考文献24)</sup>という報告がある。

図2 重症度スコア（A-DROP システム）による重症度分類と治療の場の関係<sup>参考文献23)</sup>



肺炎の重症度が高くなるに従い死亡率は増加することが報告されている<sup>参考文献24)，25)</sup>。

また，重症度が中等症以上の肺炎では，消化管機能の低下，高熱，呼吸困難，意識障害，酸素投与および人工呼吸器適応等のために薬物服用が困難となる場合が多く，注射用抗菌薬による治療が適応となる。

症状の重い市中肺炎患者では死亡率が高いことを考慮すると，早期に全身状態を改善することが必要となり，早期に適切な注射用抗菌薬を選択し，肺組織に十分な有効濃度が得られる治療が重要である。

#### 2.5.1.3.4 市中肺炎患者の治療におけるアジスロマイシン注射剤の必要性

2.5.1.1 項に示したように，注射用抗菌薬による治療が必要となる肺炎患者のうち，非定型菌が関与する肺炎に対する注射用抗菌薬の選択肢は少ない。

また，肺炎と診断された場合，培養結果を待たず早期に抗菌薬を投与することが推奨されており，問診や診察所見，あるいは迅速に得られる検査成績，患者の状態，肺炎の程度などから原因菌を推定して，治療方針を立てなければならない。第一選択薬の決定で重要なのは，細菌性肺炎か非定型肺炎かを区別することであるが，鑑別が困難なことが多く<sup>参考文献26)</sup>，感染初期に原因菌を考慮した適切な薬剤を選択できないという問題が生じている。

このような場合に，細菌性肺炎および非定型肺炎のいずれの原因菌にも抗菌活性を有し，症状の重い患者に使用可能な抗菌薬としてアジスロマイシン注射剤は有用である。

また，国内の成人市中肺炎診療ガイドラインにおいて，注射用マクロライド系抗菌薬は，非定型肺炎疑いの場合の入院治療のエンピリック治療，ICU 入院治療肺炎のエンピリック治療，レジ

オネラ感染判明時の入院治療の選択薬となっている<sup>参考文献27)</sup>が、現在、国内で使用可能な注射用マクロライド系抗菌薬の選択肢はエリスロマイシンのみである。このため、アジスロマイシン注射剤は有効性、安全性、薬物相互作用および投与回数の点から有用性が高いと考える。

加えて、米国感染症学会（Infection Diseases Society of America : IDSA）および米国胸部学会（American Thoracic Society : ATS）の市中肺炎治療ガイドライン<sup>参考文献28)</sup>ならびにカナダ感染症学会（Canadian Infectious Diseases Society）およびカナダ胸部学会（Canadian Thoracic Society）の市中肺炎ガイドライン<sup>参考文献29)</sup>において、アジスロマイシン注射剤は注射用マクロライド系抗菌薬の一つとして推奨されている。国内でも外国と同様に注射用マクロライド系抗菌薬としてアジスロマイシン注射剤が使用可能になることの臨床的意義は大きい。

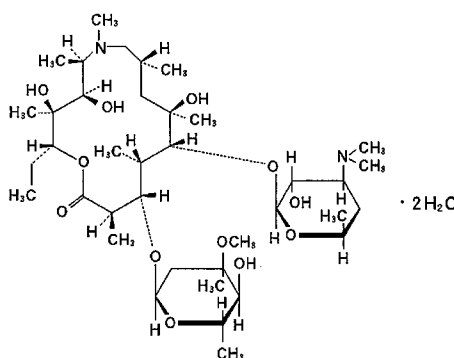
#### 2.5.1.4 アジスロマイシンの特徴

アジスロマイシン注射剤の必要性および経口剤へのスイッチ療法として開発することの意義について、アジスロマイシンの特徴を踏まえ前項までに記載したが、以下の項に、アジスロマイシンの薬理学的分類、抗菌力、薬物動態、PK-PD、経口剤（アジスロマイシン 250 mg 錠）の適応症について示した。

##### 2.5.1.4.1 薬理学的分類

アジスロマイシン水和物は、エリスロマイシンの基本骨格であるラクトン環の9位と10位の間に窒素原子を導入し、ラクトン環を14員環から15員環に拡大したアザライド系マクロライドであり、グラム陽性菌に加え、従来のマクロライド系抗菌薬では抗菌力の弱かったグラム陰性菌に対しても抗菌活性を有している（図3）。

図3 アジスロマイシン水和物の化学構造



は、市中肺炎の主要な臨床分離株である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae* および *Mycoplasma pneumoniae* 等に対して、低感受性を示す菌株は一部あったものの、優れた抗菌活性を示した。特に *H. influenzae* に対しては 8 µg/mL で、すべての菌株の発育を阻止した。*M. pneumoniae* 臨床分離株に対しても、アジスロマイシンの MIC<sub>90</sub> は 0.0005 µg/mL と優れた抗菌活性を示した<sup>参考文献30)</sup>。国内では小児において、マクロライド系抗菌薬に MIC が高値を示す *M. pneumoniae* の増加が問題となっており<sup>参考文献3)</sup>、2002～2006 年に小児から分離された *M. pneumoniae* では 94 例中 30 例がマクロライド耐性と報告されている<sup>参考文献31)</sup>。マクロライド感受性の *M. pneumoniae* に対する MIC 範囲は 0.00024～0.00195 µg/mL、マクロライド耐性の *M. pneumoniae* に対する MIC 範囲は 16～>64 µg/mL であった。分離年度はやや古いだが、*C. pneumoniae* 臨床分離株に対して、アジスロマイシンは、0.5 µg/mL で全株の発育を阻止した<sup>参考文献32)</sup>。レジオネラに対する最近の報告において、レジオネラ属に対するアジスロマイシンの MIC 範囲は 0.004～0.062 µg/mL であった<sup>参考文献33)</sup>。

表 3 市中肺炎の主要な原因菌に対するアジスロマイシンの MIC<sup>2.6.2.2.1 項, 参考文献 30), 31), 32), 33)</sup>

| 菌種                                  | 分離年       | MIC 範囲 (µg/mL)  | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
|-------------------------------------|-----------|-----------------|-------------------|-------------------|
| <i>S. pneumoniae</i>                | 2008      | ≤0.06～≥128      | ≥128              | ≥128              |
| <i>H. influenzae</i>                | 2008      | 0.25～8          | 1                 | 2                 |
| <i>M. catarrhalis</i>               | 2008      | ≤0.06～≤0.06     | ≤0.06             | ≤0.06             |
| <i>C. pneumoniae</i>                | 保存株       | 0.125～0.5       | 0.125             | 0.25              |
| <i>M. pneumoniae</i>                | 2000-2005 | 0.00012～0.0005  | 0.00025           | 0.0005            |
| MS- <i>M. pneumoniae</i>            | 2002-2006 | 0.00024～0.00195 | 0.000488          | 0.000975          |
| MR- <i>M. pneumoniae</i>            | 2002-2006 | 16～>64          | 32                | 64                |
| <i>Legionella spp</i> <sup>a)</sup> | 2001-2008 | 0.004～0.062     | 0.016             | 0.062             |

MS- *M. pneumoniae* : マクロライド感受性 *M. pneumoniae*, MR- *M. pneumoniae* : マクロライド耐性 *M. pneumoniae*

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

#### 2.5.1.4.3 薬物動態

アジスロマイシンは *in vitro* および *in vivo* で、マウスの食食系細胞に集積することが観察されたが、これはおそらくアジスロマイシンが両親媒性の正電荷を帯びていることに起因する<sup>参考文献34)</sup>。マクロファージの機能を障害せずにアジスロマイシンが取り込まれることは、感染部位に到達する薬剤の量を増すとともに、マクロファージに貪食されるが、殺菌されない *Staphylococcus aureus* のような病原体に対する抗菌活性を高めるという利点が考えられる<sup>参考文献34)</sup>。細胞内に取り込まれたアジスロマイシンはリソソーム内に活性を保ったまま保持され、リソソームが細菌を貪食したファゴソームと融合する際に直接細菌に作用する<sup>参考文献35)</sup>。動物の肺炎モデルでも感染部位特異的な薬物送達を確認されており、感染部位の濃度が上昇することが報告されている。モルモットの *Legionella* 感染モデルでは、肺組織および気管支肺泡洗浄液中のアジスロマイシン濃度は非感染の対照に比して有意に高値であった。さらにアジスロマイシンは肺泡マクロファージ内への高度の集積が認められた<sup>参考文献36)</sup>。

食食系細胞による薬物送達機構は、*S. aureus* による大腿部感染<sup>参考文献37)</sup>、*H. influenzae* による中耳炎<sup>参考文献38)</sup>、*H. influenzae* および *S. pneumoniae* による肺炎<sup>参考文献38), 39), 40)</sup>、*Streptococcus pyogenes* および *S. aureus* による膿瘍<sup>参考文献35), 41)</sup> など、ヒトの感染を模した複数のげっ歯類の感染モデルで

も示されている。以上に挙げたすべての実験において、感染部位におけるアジスロマイシン濃度は非感染の対照組織に比べて有意に高く、組織中薬物濃度の上昇は感染部位に集積したマクロファージの数に比例していた。特に *S. pyogenes* による膿瘍モデルでは感染組織中のアジスロマイシン濃度は非感染対照の 30～175 倍にも達していた<sup>参考文献 38)</sup>。アジスロマイシンの感染・炎症部位特異的な薬物送達には他の抗菌薬では観察されていない。

アジスロマイシンを経口投与したときのバイオアベイラビリティは約 37%であり、同じ投与量のアジスロマイシン注射剤を点滴静注した場合、消化管を介することなく血中に取り込まれ、約 3 倍の血中濃度が得られる。

アジスロマイシンの組織内濃度および消失半減期については、経口剤についての成績が多く報告されている。アジスロマイシンは経口投与後、上部消化管から吸収され速やかに組織へ移行することにより血中濃度に比較して高い組織内濃度を示す。また、体内からの消失は緩やかであり、日本人健康成人男性にアジスロマイシン 250 mg または 500 mg を経口投与およびアジスロマイシン 500 mg を点滴静注した後のヒト血清における消失半減期は 60～90 時間であった (2.5.3.4 項参照)。すなわち、本剤投与後、長時間にわたり組織内での有効濃度が維持される。

#### 2.5.1.4.4 曝露量と薬力学の関係 (PK-PD)

抗菌薬の薬物効果は、抗菌薬の有する抗菌活性と感染病巣における抗菌薬濃度によって規定される。すなわち、抗菌薬の薬物作用 (Pharmacodynamics : PD, ここでは抗菌活性) と薬物動態 (Pharmacokinetics : PK) のバランスによって治療効果が決まることになる<sup>参考文献 42)</sup>。PK-PD は抗菌薬の効果だけではなく、副作用、耐性菌発現などに関係するため、抗菌薬の持つ PK-PD の特徴を理解して抗菌薬の投与計画を立てることが重要となっている。重要な PK-PD パラメータとしては AUC/MIC, Cmax/MIC および血中濃度が MIC を超えている時間 (Time above MIC) があり、アジスロマイシンのようなアザライド系抗菌薬では、主要な原因菌に対する抗菌活性が AUC/MIC と最も良く相関している<sup>参考文献 43), 44), 45)</sup>。また、Cmax/MIC もアジスロマイシンの有効性に相関する PK-PD パラメータである<sup>参考文献 46)</sup>。

アジスロマイシン注射剤を点滴静注したとき、AUC および Cmax は同用量の経口剤を投与したときより高くなることから、アジスロマイシン注射剤では、患者の症状の重症度に関係なく、経口剤よりも投与初期から高い除菌効果が期待できる。

#### 2.5.1.4.5 アジスロマイシン経口剤の適応症

アジスロマイシン 250 mg 錠 (販売名 : ジスロマック<sup>®</sup>錠 250mg) は、国内において 1996 年から臨床開発を開始し、1997 年 12 月に成人の各種細菌感染症を適応として製造承認申請を行い、2000 年 3 月に承認を取得している。さらにクラミジア・トラコマティスによる性感染症 (Sexually Transmitted Diseases : STD) の適応については、2001 年から開発を開始し、2003 年 6 月にアジスロマイシン 250 mg 錠に関する製造承認事項一部変更承認申請を行い、2004 年 5 月に承認を取得した。

国内におけるアジスロマイシン 250 mg 錠の成人における効能・効果および用法・用量について以下に示す。

**【効能・効果】****<適応菌種>**

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属

**<適応症>**

深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

**【用法・用量】**

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

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

**2.5.1.5 アジスロマイシン注射剤の開発の経緯****2.5.1.5.1 開発計画の概観**

アジスロマイシン注射剤は既承認薬の新投与経路医薬品であり、米国では市中肺炎および骨盤内炎症性疾患を対象に実施した8試験の成績を基に承認申請を行い、1997年に承認を得ている。欧州においても、米国申請後に実施した2試験の成績を追加して承認申請を行い、2001年にイタリア、2004年にドイツでそれぞれ承認を得た。国内においても、アジスロマイシン注射剤は米国および欧州と同様に市中肺炎および[ ]を対象に、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン250 mg錠へのスイッチ療法として開発した。スイッチ療法におけるアジスロマイシン250 mg錠の用法・用量は、既承認の用法・用量と異なること、適応菌種として新たにレジオネラ・ニューモフィラを追加予定であること、また[ ]は国内未承認であったため、アジスロマイシン250 mg錠は新効能/新用量医薬品として開発した。なお、本CTDはアジスロマイシン注射剤（新投与経路医薬品）およびアジスロマイシン250 mg錠（一部変更承認申請）に共通の資料として作成した。

国内におけるアジスロマイシン注射剤の開発は、20[ ]年に実施した国内第1相試験から開始し、外国承認用法・用量の日本人における薬物動態および安全性を確認した。また、市中肺炎を対象とした外国第3相比較試験を主軸試験として利用し、日本人での有効性および安全性を確認するため、市中肺炎および[ ]を対象とした国内第3相試験2試験を非盲検、非対照試験として実施した。

国内での臨床開発について、20[ ]年[ ]月に治験相談（[ ]）を行い、[ ]の妥当性、[ ]の妥当性につ

いて助言を得た。その結果、

との見解が示された(2.5.1.6.1

項参照)。

したがって、国内第3相試験として、市中肺炎を対象にした非盲検、非対照試験を2009年2月、

を対象にした非盲検、非対照試験を20年 月から開始した。

なお、を対象とした国内臨床試験(A0661192試験)は、である。

#### 2.5.1.5.2 承認申請に用いる臨床データパッケージ

国内での承認申請に用いる臨床データパッケージを構成する試験の一覧を、国内試験について表4に、外国第1相試験について表5に、外国第3相試験について表6に示した。

予定している適応症は、肺炎および肺膿瘍であり、「抗菌薬臨床評価ガイドライン(平成10年8月25日 医薬審第743号)」で求められる臨床データパッケージは、第1相試験、用量検討・用量確認試験、主軸の感染症である呼吸器感染症のうち肺炎を対象とした比較試験である。このうち、呼吸器感染症の比較試験としては外国第3相比較試験(93-CE33-0618試験)を利用することとした。また、外国臨床データの利用は可能と考えること(2.5.1.5.5項参照)、アジスロマイシン注射剤の予定している用法・用量である500mgを1日1回、点滴静注したときの薬物動態パラメータを日本人と外国人で比較したところ、薬物動態は日本人と外国人で類似していたこと(2.7.2.3.3.1項参照)、有効性はPK-PDから予測可能であり、外国臨床データからもアジスロマイシン点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性と安全性は証明されていることから、用量検討・用量確認試験は不要と考えた。国内では、市中肺炎を対象とした非盲検、非対照試験を実施し、日本人患者におけるアジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性および安全性を確認した。

表 4 国内臨床試験一覧

| 資料の位置づけ | 試験区分  | 治験 No.   | 試験デザイン             | 対象         | 被験者数 | 用法・用量<br>投与期間                                                 | 注射液濃度,<br>点滴時間                              |
|---------|-------|----------|--------------------|------------|------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 評価      | 第 1 相 | A0661185 | 非盲検                | 健康成人<br>男性 | 30   | AZM 500 mg, IV<br>単回および 5 日間反復                                | 1 mg/mL・3 h,<br>1 mg/mL・2 h,<br>2 mg/mL・1 h |
|         | 第 3 相 | A0661191 | 多施設共同, 非盲検,<br>非対照 | 市中肺炎       | 102  | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→<br>AZM 500 mg, PO, QD (計 7～10 日間) | 1 mg/mL・2 h                                 |

AZM : アジスロマイシン, IV : 点滴静注, PO : 経口投与, QD : 1 日 1 回投与



表 5 外国臨床試験一覧：第 1 相試験

| 資料の位置づけ | 治験 No.           | 治験の目的                                           | 治験デザイン                                    | 対象         | 被験者数 | 用法・用量<br>投与期間                                                                 | アジスロマイシンの<br>注射液濃度,<br>点滴時間               |
|---------|------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------|------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 参考      | 066-036          | 薬物動態 <sup>a)</sup> ,<br>バイオアベイラビリティ             | 非盲検, 無作為化,<br>クロスオーバー                     | 健康成人<br>男性 | 12   | AZM 500 mg, IV,<br>AZM 500 mg, PO,<br>単回                                      | 1 mg/mL, 1 h                              |
|         | 066-044          | 薬物動態,<br>忍容性<br>(消化管)                           | 二重盲検,<br>プラセボ対照,<br>並行群間                  | 健康成人<br>男性 | 23   | AZM 1000 mg, IV,<br>AZM 2000 mg, IV,<br>AZM 4000 mg <sup>b)</sup> , IV,<br>単回 | 1 mg/mL, 2 h                              |
|         | 066-052          | 最大耐用量の<br>検討,<br>薬物動態,<br>忍容性<br>(消化管,<br>注射部位) | 二重盲検,<br>プラセボ対照,<br>クロスオーバー <sup>c)</sup> | 健康成人<br>男性 | 24   | AZM 1000 mg, IV<br>単回                                                         | 1, 2, 4, 5 mg/mL, 1 h                     |
|         | 066-058          | 薬物動態,<br>忍容性<br>(消化管,<br>注射部位)                  | 二重盲検,<br>プラセボ対照,<br>並行群間                  | 健康成人<br>男性 | 31   | AZM 2000 mg, IV, QD,<br>10 日間                                                 | 1, 2.5, 5, 4 mg/mL <sup>d)</sup> ,<br>1 h |
|         | 066-217          | 薬物動態,<br>安全性,<br>忍容性                            | 単盲検,<br>プラセボ対照,<br>並行群間                   | 健康成人<br>男性 | 17   | AZM 500 mg, IV, QD,<br>3 日間                                                   | 0.5~10 mg/mL <sup>e)</sup> , 1 h          |
|         | 066-234          | 薬物動態,<br>安全性,<br>忍容性                            | 単盲検,<br>プラセボ対照,<br>並行群間                   | 健康成人<br>男性 | 17   | AZM 500 mg, IV, QD,<br>5 日間                                                   | 1 mg/mL, 1 h                              |
|         | 95CK33-<br>0674  | 薬物動態,<br>忍容性                                    | 非盲検,<br>無作為化,<br>プラセボ対照                   | 健康成人<br>男性 | 23   | AZM 500 mg, IV, QD,<br>5 日間                                                   | 1 mg/mL, 3 h                              |
|         | 066-225          | 安全性,<br>忍容性<br>(注射部位)                           | 単盲検,<br>被験者内プラセボ<br>対照, 並行群間              | 健康成人<br>男性 | 24   | AZM 500 mg, IV, QD,<br>EM, 500 mg, IV, TID,<br>3 日間                           | 0.5 mg/mL, 2 h<br>1 mg/mL, 1 h            |
|         | 066-226          | 安全性,<br>忍容性<br>(注射部位)                           | 単盲検,<br>被験者内プラセボ<br>対照, 並行群間              | 健康成人<br>男性 | 9    | AZM 500 mg, IV, QD,<br>2 日間                                                   | 0.5, 1 mg/mL, 2 h                         |
|         | 93CE33-<br>0618A | 薬物動態                                            | 非盲検                                       | 市中肺炎<br>患者 | 6    | AZM 500 mg, IV, QD,<br>2~5 日間                                                 | 1 mg/mL, 3 h                              |
|         | 93CE33-<br>0625A | 薬物動態                                            | 非盲検                                       | 市中肺炎<br>患者 | 12   | AZM 500 mg, IV, QD,<br>2~5 日間                                                 | 2 mg/mL, 1 h                              |

AZM: アジスロマイシン, EM: エリスロマイシン, IV: 点滴静注, PO: 経口投与, QD: 1 日 1 回投与, TID: 1 日 3 回投与

a) アジスロマイシン 500 mg の点滴静注とアジスロマイシンカプセル 500 mg (250 mg カプセル×2) の経口投与とを比較するバイオアベイラビリティ試験として実施した。

b) 1 例は 4000 mg 投与を誤って 3000 mg 投与された。

c) 並行群間試験として計画していたが、本治験の投与開始後に治験実施計画書が改訂され、クロスオーバー試験として実施した。

d) 治験実施計画時、注射液濃度を 1, 2.5, 5 または 10 mg/mL と設定したが、5 mg/mL で認められた注射部位に関連する有害事象のため、注射液濃度を 10 mg/mL から 4 mg/mL へ下げた。

e) 12 例にアジスロマイシン 500 mg を 10 mg/mL の注射液濃度で点滴静注する予定であったが、最初に 10 mg/mL の注射液濃度で点滴静注された全 7 例が注射部位に関連する有害事象により投与を中止した。残り 5 例のうち 3 例は 2.5 mg/mL (投与開始 1 日目) → 1.67 mg/mL (投与開始 2 および 3 日目), 2 例は 0.5 mg/mL で点滴静注された。

表 6 外国臨床試験一覧：第 3 相試験（市中肺炎）

| 資料の位置づけ | 治験 No.                     | 治験デザイン                                 | 対象            | 被験者数<br>AZM/<br>対照薬 | 用法・用量、投与期間                                                                                                                                                                                                                  |
|---------|----------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価      | 93-CE33-0618               | 無作為化、<br>非盲検、<br>多施設共同、<br>並行群間、<br>比較 | 市中肺炎          | 202/<br>201         | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM 500 mg, PO, QD<br>(計 7～10 日間)<br>CXM 750 mg, IV, TID, 2～7 日間 →CXM-AX 500 mg, PO,<br>BID (計 7～10 日間) <sup>a)</sup>                                                                            |
| 参考      | 93-CE33-0625               | 非盲検、<br>非対照、<br>多施設共同                  | 市中肺炎          | 212                 | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM 500 mg, PO, QD<br>(計 7～10 日間)                                                                                                                                                                |
|         | 066-349                    | 無作為化、<br>非盲検、<br>多施設共同、<br>比較          | 市中肺炎          | 98/<br>98           | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM 500 mg, PO, QD<br>(計 7～10 日間)<br>PCG 600 mg, IV, QID または 300～600 mg, IM, BID, 2～7 日<br>間→AMPC 500 mg, PO, TID (計 7～10 日間) <sup>b), c)</sup>                                                  |
|         | 066-350                    | 無作為化、<br>非盲検、<br>多施設共同、<br>比較          | 市中肺炎          | 92/<br>97           | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM 500 mg, PO, QD<br>(計 7～10 日間)<br>CXM 750 mg, IV, TID, 2～7 日間 →CXM-AX 500 mg, PO,<br>BID (計 7～10 日間) <sup>b)</sup>                                                                            |
|         | 066-359                    | 非盲検、<br>非対照、<br>多施設共同                  | 重度の下<br>気道感染症 | 99                  | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM 500 mg, PO, QD<br>(計 7～10 日間)                                                                                                                                                                |
|         | 066-138                    | 無作為化、<br>非盲検、<br>多施設共同、<br>並行群間、<br>比較 | 市中肺炎          | 61/<br>59           | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM 500 mg, PO, QD, (計<br>7～10 日間)<br>ペニシリン 600 mg, IV, QID, 2～7 日間またはプロカイン<br>ペニシリン G 300000～600000 ユニット, IM, BID, 5～7 日<br>間→ペニシリン V (V-Cillin K) 500 mg, PO, QID (計 7～10<br>日間) <sup>b)</sup> |
|         | 93-CE33-0619 <sup>d)</sup> | 無作為化、<br>非盲検、<br>多施設共同、<br>並行群間、<br>比較 | 市中肺炎          | 82/<br>84           | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM 500 mg, PO, QD<br>(計 7～10 日間)<br>CXM 750 mg, IV, TID, 2～7 日間 →CXM-AX 500 mg, PO,<br>BID (計 7～10 日間)<br>EM 500 mg～1000 mg IV, QID/EM 500 mg～1000 mg, PO,<br>QID (計 21 日間)                     |
|         | 94-CE33-0649               | 非盲検、<br>非対照、<br>多施設共同                  | レジオネ<br>ラ肺炎   | 25                  | AZM 500 mg, IV, QD, 2～7 日間→AZM 250 mg/500 mg, PO,<br>QD (計 5～12 日間)                                                                                                                                                         |

AZM：アジスロマイシン、CXM：セフロキシム、CXM-AX：セフロキシムアキセチル、PCG：ペニシリン G、AMPC：アモキシシリン、EM：エリスロマイシン、IV：点滴静注、PO：経口投与、IM：筋肉内投与、QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与、TID：1 日 3 回投与、QID：1 日 4 回投与

a) 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシン 500 mg を 1 日 4 回経口投与または 500～1000 mg を 1 日 4 回点滴静注を最長 21 日間併用可能とした。

b) 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシン 500 mg (経口投与または点滴静注) を 1 日 4 回、最長 14 日間投与可能とした。

c) スウェーデンでは PCG 3 g, IV, TID, 2～7 日間→ペニシリン 1 g, PO, TID (計 7～10 日間) 投与とした。

d) 93-CE33-0619 試験は第 2/3 相試験として実施した。

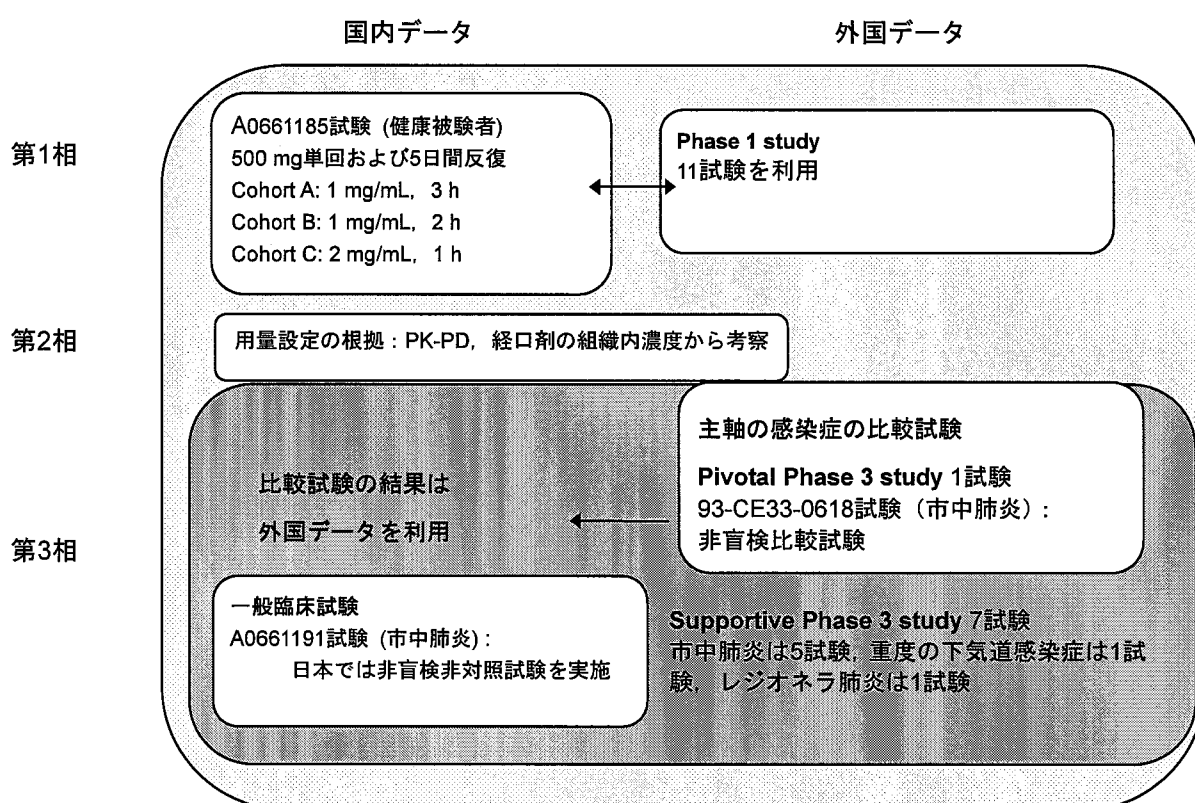
第 1 相試験は、国内試験 1 試験および外国試験 11 試験の計 12 試験を臨床データパッケージに含めた。このうち、日本人健康成人男性を対象とした単回および反復投与試験 (A0661185 試験) を評価資料とし、その他の外国第 1 相試験はすべて参考資料とした。第 1 相試験のうち、2 試験

は忍容性を検討した試験であり薬物動態の検討は行っておらず、安全性の評価にのみ含めた。また、市中肺炎患者を対象に実施した第3相試験の補遺として実施した外国第1相試験2試験（93CE33-0618A および 93CE33-0625A 試験）では薬物動態のみ評価した。

第3相試験は、国内試験1試験および外国試験8試験の計9試験を臨床データパッケージに含めた。市中肺炎を対象に実施した国内試験（A0661191 試験）および市中肺炎の比較試験として、外国第3相比較試験（93-CE33-0618 試験）を評価資料とし、その他の外国第3相試験7試験（重度の下気道感染症およびレジオネラ肺炎を対象にした各1試験を含む）はすべて参考資料とした。なお、第3相試験における安全性はすべての試験を対象に評価した。

国内臨床データパッケージを図4に示した。

図4 国内臨床データパッケージ



### 2.5.1.5.3 国内試験の概観

#### 2.5.1.5.3.1 国内第1相試験のデザイン

国内第1相試験（A0661185 試験）は年齢20～45歳の日本人健康成人男性30例を対象に、薬物動態、忍容性および安全性を検討する非盲検、単回および反復投与試験として実施した。各投与群において単回点滴静注時の忍容性および安全性を確認した後、同じ用法で5日間点滴静注を行い、忍容性および安全性を確認した（表4参照）。

### 2.5.1.5.3.2 国内第 3 相試験の用量設定根拠

国内第 1 相試験および外国第 1 相試験の結果から日本人と外国人でアジスロマイシンの薬物動態に差がないこと、原因菌の種類および感受性に国内と外国で大きな差がないこと、アジスロマイシンの有効性は PK-PD から予測可能なこと、国内外の市中肺炎の診断・治療ガイドラインに大きな違いがないことなどの観点から、国内におけるアジスロマイシンの用法・用量を外国承認用法・用量と同様にすることは妥当であると考えた。国内用法・用量（案）の適切性は、国内臨床試験で確認した。

国内第 3 相試験では、市中肺炎の患者を対象に、外国承認用法・用量の日本人での有効性および安全性を確認することとした。アジスロマイシン 500 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で、1 日 1 回、2 時間以上かけて 2～5 日間点滴静注した後、経口剤 500 mg を 1 日 1 回投与し、注射剤との投与期間の合計を 7～10 日間とした。なお、外国承認用法・用量では、アジスロマイシン注射剤は「1 mg/mL または 2 mg/mL の注射液濃度で、1 時間以上かけて点滴静注」の投与方法としたが、国内第 1 相試験の結果から、2 mg/mL の注射液濃度で 1 時間かけて点滴静注した場合に注射部位の疼痛が認められたこと、およびアジスロマイシンの臨床効果に最も関連する  $AUC_{0-24}$  は、注射液濃度および点滴時間によらず同様であったことから、国内第 3 相試験では「1 mg/mL の注射液濃度で 2 時間以上かけて点滴静注」の投与方法を用いることとした。

### 2.5.1.5.3.3 国内第 3 相試験のデザインと評価項目

国内 A0661191 試験は、16 歳以上（原則 80 歳未満）の注射剤治療を必要とする市中肺炎患者で、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（1997 年 6 月）の肺炎の患者重篤度判定にて「中等度」と診断された患者、基礎疾患・合併症重症度が「無・軽症」の場合で肺炎の感染症重症度が「重症」の場合の「重度」の患者を対象にアジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性および安全性を確認する、多施設共同、非盲検、非対照試験として実施した。また、日本人における注射剤から経口剤への切り替えの目安を設定するため、注射剤から経口剤への切り替え時の体温、臨床症状および臨床検査値等の情報を収集することとした。

なお、有効性の評価に際し、日本人市中肺炎患者 102 例を対象にした国内試験での有効性の判定においては、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」の効果判定を参照した。また、専門家による独立した組織であるデータレビュー委員会を設け、全症例について原因菌の特定、原因菌を考慮した診断名の決定、臨床効果の判定、原因菌ごとの細菌学的効果の判定、および被験者の細菌学的効果の判定を行った。有効性の主要評価項目は、データレビュー委員会判定による投与開始 15 日目の臨床効果とし、治験責任医師判定による臨床効果は副次評価項目とした。なお、データレビュー委員会の判定に際しては、治験実施医療機関および治験責任医師による情報等をマスクして実施することで、より客観性を高めた。

### 2.5.1.5.4 外国試験の概観

外国では第 1 相試験として、健康成人男性を対象に 9 試験、市中肺炎患者を対象に 2 試験が実

施され（表 5 参照）、薬物動態、安全性および忍容性（消化管への影響、注射部位への影響を含む）が確認された。このうち、6 試験（066-036, 066-234, 95CK33-0674, 066-225, 066-226 および 93CE33-0618A 試験）では、国内第 3 相試験と同様の用量および注射液濃度のアジスロマイシン注射剤 500 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で点滴静注された。

外国第 3 相試験として、市中肺炎を対象に 8 試験（重度の下気道感染症およびレジオネラ肺炎を対象にした各 1 試験を含む）が実施された（表 6 参照）。8 試験のうち 5 試験はアジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法と対照薬のスイッチ療法を検討する非盲検、比較試験として実施し、3 試験は非盲検、非対照試験として実施した。

#### 2.5.1.5.5 外国臨床データを利用可能と考えた根拠

国内の承認申請で予定している臨床データパッケージのうち、呼吸器感染症の市中肺炎を対象とした比較試験としては外国第 3 相比較試験（93-CE33-0618 試験）を利用することとした。また、市中肺炎を対象に実施したその他の外国試験も臨床データパッケージに含め、本剤の有効性および安全性を評価するための参考資料として使用することとした。

ICH E5「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」を参考に、外国臨床データの利用可能性について、内因性要因および外因性要因から検討し、外国試験の結果を利用可能と考えた理由を以下に示した。

内因性要因として、ジスロマック錠 250mg 初回申請時に、アジスロマイシンの日本人と欧米人の人種差について体内動態、有効性および安全性について検討し、大きな差がないことが確認されている（第 1 部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照）。アジスロマイシン注射剤の予定している用法・用量である 500 mg を 1 日 1 回、点滴静注したときの薬物動態パラメータを日本人と外国人で比較したところ、薬物動態は日本人と外国人で類似していた（2.7.2.3.3.1 項参照）。

外因性要因として、今回承認申請する適応症である肺炎の主要な原因菌およびその検出頻度は国内外で類似しており、国内におけるそれら臨床分離株のアジスロマイシンに対する感受性は、マクロライド系抗菌薬に対する耐性化率が欧米と比較して国内で高い肺炎球菌およびマイコプラズマ・ニューモニエを除き外国と類似している（2.7.3.4.2.2 項参照）ことから、日本人においても外国人と同様の有効性が得られると考えられた。また、国内でマクロライド系抗菌薬に MIC が高値を示す肺炎球菌およびマイコプラズマ・ニューモニエに対しても、アジスロマイシンの特徴的な薬物動態（良好な組織移行性、貪食細胞への移行性の高さおよび貪食細胞の感染部位組織への移行性）およびニューモリシンなどの病原因子抑制作用<sup>参考文献 5)</sup>や免疫賦活化作用<sup>参考文献 6), 7)</sup>などから有効性が期待でき、国内外で有効性に大きな差が生じる可能性は低いと考えられる。肺炎球菌に対するアジスロマイシンの臨床効果については、*in vitro* 抗菌活性と臨床効果が乖離することが報告されている<sup>参考文献 47)</sup>。アジスロマイシン単回投与製剤の市中肺炎を対象とした国内臨床試験において、肺炎球菌およびマイコプラズマ・ニューモニエに対するアジスロマイシン単回投与製剤の有効率はそれぞれ 95.2%および 96.8%であり（第 1 部 ジスロマック SR 承認申請時資料概要参照）、AUC がアジスロマイシン単回投与製剤とほぼ同等の注射剤においても、国内外で有効性に大きな差が生じる可能性は低いと考えられる。同試験において、MIC > 64 µg/mL の *S. pneumoniae* が原因菌とされた 12 例中 11 例の臨床効果は有効であり（第 1 部 ジスロマック SR 承

認申請時資料概要参照), MIC が 8 µg/mL 以上の *M. pneumoniae* も 2 例で同定されたが, 臨床効果は有効であった (第 1 部 ジスロマック SR 承認申請時資料概要参照)。市中肺炎の診断方法について, 国内および米国の市中肺炎診療ガイドラインを比較したところ, 国内では炎症マーカーとして C 反応性蛋白 (C-Reactive Protein : CRP) を用いる点で違いはあるが, 臨床症状 (発熱, 咳嗽, 喀痰, 胸痛および呼吸困難など), 胸部画像所見で浸潤影を認めることという共通点があり, さらに, 市中肺炎の重症度や予後の予測から治療方針を決定する点でも類似していた。また, 市中肺炎の治療方法は, 国内では細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行い治療方針を決定すること, 欧米では細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行わず, マクロライド系抗菌薬とβ-ラクタム系抗菌薬との併用が第一選択薬となっている点で異なるが, 外来治療および入院治療の決定方法, 治療に用いる抗菌薬等に大きな差はない。以上から, 市中肺炎の外因性要因による影響は少ないと考えた。

また, アジスロマイシンの有効性と最も相関する PK-PD パラメータは AUC/MIC 次いで Cmax/MIC と報告されており (2.5.1.4.4 項参照), アジスロマイシンの有効性は PK-PD から予測可能である。

以上のことから, 外国第 3 相試験と同様の用法・用量を用いた国内試験を実施し, 日本人における本剤の有効性と安全性が外国人と同様であった場合, 外国臨床データを用いた申請により, 承認取得が可能であると考え, 市中肺炎を対象とした比較試験として外国第 3 相比較試験 (93-CE33-0618 試験) を利用することとし, その他の外国試験も本剤の有効性および安全性を評価するための参考資料として使用することとした。

#### 2.5.1.6 医薬品開発に対する助言

国内における抗菌薬に関する各種ガイダンス, 「抗菌薬臨床評価ガイドライン (平成 10 年 8 月 25 日 医薬審第 743 号)」および外部専門家の助言を基に国内における本剤の臨床開発を立案した。立案した本剤の開発計画および試験計画について対面助言を行い, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構からの助言を踏まえて開発を進めた。

以下に対面助言における相談内容を示した。

##### 2.5.1.6.1 [REDACTED] 相談 (20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日)

20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月, [REDACTED], [REDACTED] の妥当性, [REDACTED] の妥当性および [REDACTED] の妥当性について, 独立行政法人医薬品医療機器総合機構と対面助言を実施し, 以下の助言を得た。なお, 当該治験相談は, 20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月時点で得られている [REDACTED], また, [REDACTED] に基づき実施された。

(1) 相談事項 1: [REDACTED] について

と考える。ただし、  
については、  
と考える。

(2) 相談事項 2 : [REDACTED] について

本剤の

については、

と考える。

考える。また、

と考える。なお、

と考える。

(3) 相談事項 3 :  
 ■■■■■ について

えるが、本剤の

を勧める。

については,

と考える。

なお、

と考えるが、

を勧める。また、

を勧める。

と考える。

(4) 相談事項 4 : について

について、と考える。

以上の相談内容を踏まえ、外国第3相試験の用法・用量と同様の用法・用量とし、国内第3相試験として市中肺炎患者100例を対象にしたA0661191試験および患者60例を対象にしたA0661192試験を実施した。このうち、市中肺炎を対象に実施した国内A0661191試験、国内第1相試験1試験および外国試験19試験を本承認申請の臨床データパッケージとした。また、国内第1相試験の結果から、2 mg/mLの注射液濃度で1時間かけて点滴静注した場合、注射部位の疼痛が認められたこと、およびアジスロマイシンの臨床効果に最も関連するAUC<sub>0-24</sub>は、注射液濃度および点滴時間によらず同様であったことから、相談内容を踏まえ、国内第3相試験における投与方法は「1 mg/mLの注射液濃度で2時間以上かけて点滴静注」とした。

#### 2.5.1.6.2 (20 年 月 申込み)

20 年 月、および の申込みを行い、以下の評価を20 年 月（ ）および 月（ ）に得た。

##### (1) の評価

機構は、提出された資料より、と判断した。なお、については、, については、と考える。

##### (2) の評価

本剤の と考える。

##### (3) の評価

1) について

,



と考える。したがって、[REDACTED]については、  
[REDACTED]と考える。

2) 本剤 について

と考えるが、

と考える。

3) 本剤の [redacted] について

ものの、                    については、

と考える。

#### 2.5.1.7 外国における承認状況

市中肺炎および骨盤内炎症性疾患に対するアジスロマイシン注射剤から経口剤のスイッチ療法の有効性が確認されたことから米国では 1996 年に承認申請を行い、1997 年に承認を得ている。その後、イタリアでは 2001 年、ドイツでは 2004 年にそれぞれ承認され、2010 年 9 月現在、アジスロマイシン注射剤は、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。

#### 2.5.1.8 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請資料に用いた国内臨床試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守した。なお、外国臨床試験は、ヘルシンキ宣言および試験実施時の各国の規制を遵守した。

## 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

## 2.5.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者 10 例を対象に、空腹時にアジスロマイシン 500 mg を懸濁液として経口投与および 20 分間点滴静注したとき、アジスロマイシンの経口バイオアベイラビリティは約 37%<sup>参考文献<sup>48)</sup></sup>であった。

## 2.5.2.2 食事の影響

健康被験者 8 例を対象として、食事の影響について検討した（第 1 部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照）。食後にアジスロマイシン 500 mg を単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して、最高血清中濃度（C<sub>max</sub>）到達時間（t<sub>max</sub>）は平均値で 0.6 時間遅れ、C<sub>max</sub> が平均で約 30%低下したものの、0 時間から 168 時間までの血清中濃度-時間曲線下面積（AUC<sub>0-168</sub>）および見かけの終末相消失半減期（t<sub>1/2</sub>）は同様の値を示した。以上の結果から、食事はアジスロマイシンの吸収に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示唆された。

## 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

## 2.5.3.1 日本人健康被験者における検討

## 2.5.3.1.1 日本人健康被験者に点滴静注したときの薬物動態

国内第 1 相試験（A0661185 試験）では、アジスロマイシン 500 mg を、注射液濃度および点滴速度を変えて、1 日 1 回、点滴静注したときの薬物動態を検討した。

日本人健康成人男性（20～45 歳、30 例）を対象に、非盲検でアジスロマイシンを単回および 1 日 1 回、5 日間反復点滴静注した。各 10 例の 3 つの投与群において、アジスロマイシン 500 mg を、1 mg/mL の濃度で 3 時間、1 mg/mL の濃度で 2 時間、2 mg/mL の濃度で 1 時間かけて点滴静注し、単回および 1 日 1 回、5 日間反復投与後の薬物動態を評価した。日本人健康成人男性にアジスロマイシン 500 mg を単回および 1 日 1 回、5 日間、反復点滴静注したときの血清中アジスロマイシン濃度の薬物動態パラメータをそれぞれ表 7 および表 8 に示す。

表 7 日本人健康成人男性にアジスロマイシン 500 mg を単回点滴静注したときの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差，N = 10/群）

| 注射液濃度<br>点滴時間   | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h)   | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg·h/mL) | AUC <sub>0-last</sub> <sup>b)</sup><br>(μg·h/mL) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(μg·h/mL) |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------|
| 1 mg/mL<br>3 時間 | 3.00 (2.00-3.00)                      | 1.53 ± 0.36                 | 65.2 ± 14.9 <sup>c)</sup> | 6.88 ± 1.23                      | 10.1 ± 1.3                                       | 10.9 ± 1.0 <sup>c)</sup>        |
| 1 mg/mL<br>2 時間 | 2.00 (1.00-2.00)                      | 1.99 ± 0.36                 | 89.7 ± 43.2               | 7.02 ± 1.41                      | 11.4 ± 2.5                                       | 13.2 ± 3.0                      |
| 2 mg/mL<br>1 時間 | 1.00 (0.50-1.00)                      | 4.03 ± 0.61                 | 80.6 ± 16.2               | 8.10 ± 1.08                      | 12.6 ± 1.8                                       | 14.3 ± 2.0                      |

引用：総括報告書（A0661185 試験）Table I3.5.2.1

a) 中央値（範囲）

b) AUC<sub>0-last</sub>：0 時間から測定可能な最終時点までの AUC

c) N=9

表 8 日本人健康成人男性にアジスロマイシン 500 mg を 1 日 1 回, 5 日間, 反復点滴静注したときの投与開始 5 日目の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差, N = 10/群)

| 注射液濃度<br>点滴時間                 | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | C <sub>max</sub><br>(μg/mL) | AUC <sub>0-24</sub><br>(μg·h/mL) | Robs <sup>b)</sup> |
|-------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|--------------------|
| 1 mg/mL<br>3 時間 <sup>c)</sup> | 3.00 (1.00-3.00)                      | 1.68 ± 0.39                 | 9.76 ± 1.09                      | 1.49 ± 0.07        |
| 1 mg/mL<br>2 時間               | 2.00 (0.50-2.00)                      | 2.23 ± 0.67                 | 11.2 ± 2.6                       | 1.59 ± 0.18        |
| 2 mg/mL<br>1 時間               | 1.00 (0.50-1.00)                      | 4.34 ± 0.57                 | 12.4 ± 1.7                       | 1.54 ± 0.13        |

引用: 総括報告書 (A0661185 試験) Table 13.5.2.2

a) 中央値 (範囲)

b) 累積係数 (Robs) = (反復投与開始 5 日目の AUC<sub>0-24</sub>) / (単回投与開始 1 日目の AUC<sub>0-24</sub>)

c) 単回投与開始 5 日目以降採血が行われなかった被験者については算出されなかったため, 9 例のデータ

単回点滴静注後の C<sub>max</sub> は概ね投与速度の上昇に伴って上昇したが, AUC<sub>0-24</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>および AUC<sub>0-last</sub> は投与速度に関わらず同様であった。単回点滴静注後の t<sub>1/2</sub> は, 65~90 時間であった (表 7)。単回投与時と比較して, 反復投与 5 日目において C<sub>max</sub> は約 8%~12% 上昇, AUC<sub>0-24</sub> は約 1.5~1.6 倍に増加した (表 8)。

#### 2.5.3.1.2 日本人健康被験者に経口投与したときの薬物動態

日本人健康成人男性被験者 24 例 (各投与群 6 例) にアジスロマイシン 125, 250, 500 および 1000 mg を空腹時に単回経口投与したとき, C<sub>max</sub> (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.09 ± 0.02, 0.24 ± 0.12, 0.58 ± 0.11 および 0.74 ± 0.14 μg/mL, AUC<sub>0-48</sub> はそれぞれ 0.76 ± 0.13, 1.73 ± 0.39, 3.32 ± 0.46 および 7.29 ± 1.16 μg·h/mL であり, ほぼ投与量に比例して増加した。また, 500 mg および 1000 mg 群における AUC<sub>0-168</sub> はそれぞれ 4.41 ± 0.48 および 10.51 ± 1.72 μg·h/mL であり, ほぼ投与量に比例して増加した。アジスロマイシンの血清中濃度は多相性の消失を示し, 終末相 (投与後 48~168 時間) の t<sub>1/2</sub> は 62~68 時間であった (第 1 部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照)。

日本人健康成人男性被験者 12 例を 2 群に分け, それぞれアジスロマイシン 250 および 500 mg を 1 日 1 回, 3 日間反復経口投与したとき, 投与開始 1 日目の C<sub>max</sub> (平均値±標準偏差) はそれぞれ 0.30 ± 0.10 および 0.64 ± 0.16 μg/mL, AUC<sub>0-24</sub> はそれぞれ 1.25 ± 0.23 および 3.24 ± 0.64 μg·h/mL であり, ほぼ投与量に比例して増加した。アジスロマイシン 250 mg を 3 日間反復経口投与したとき, 投与開始 1 日目と 3 日目の C<sub>max</sub> はそれぞれ 0.30 ± 0.10 および 0.29 ± 0.06 μg/mL でほぼ同じ値を示し, 投与後 24 時間の血清中濃度 (C<sub>24</sub>) および AUC<sub>0-24</sub> は投与開始 1 日目と比較して, 投与開始 3 日目でそれぞれ 1.5 倍および 1.3 倍に増加した。アジスロマイシン 500 mg を反復経口投与したとき, 投与開始 1 日目と 3 日目の C<sub>max</sub> はそれぞれ 0.64 ± 0.16 および 0.54 ± 0.19 μg/mL でほぼ同じ値を示し, C<sub>24</sub> および AUC<sub>0-24</sub> は投与開始 1 日目と比較して, それぞれ 2.0 倍および 1.4 倍に増加した (第 1 部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照)。

### 2.5.3.2 分布

#### 2.5.3.2.1 タンパク結合

日本人健康成人男性被験者 3 例にアジスロマイシン 500 mg を単回経口投与後 1, 2 および 4 時間における血清試料より得られたヒト血清タンパク結合率は, 12.2%~20.3% (*in vivo*, 超遠心法) であった (第 1 部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照)。

#### 2.5.3.2.2 組織移行性

外国人健康被験者にアジスロマイシン 1000, 2000 および 4000 mg を 2 時間かけて点滴静注したときのアジスロマイシンの全身クリアランスおよび分布容積は, それぞれ 10 mL/min/kg および 33.3 L/kg と報告されており<sup>参考文献49)</sup>, アジスロマイシンの分布容積は大きく, 全身に広く分布することが示唆される。

アジスロマイシン 500 mg (250 mg を 12 時間ごとに 2 回または 500 mg を 1 回) を外国人手術予定患者に経口投与後の肺, 腎臓, 扁桃, 泌尿器, 前立腺, 女性生殖器, 胃, 胃粘膜, 筋肉, 脂肪および骨中のアジスロマイシン濃度は, ほとんどの組織において, 血清中濃度と比較して, 10~100 倍高い値を示し, 血清中から消失した後も組織中濃度は高濃度に維持された<sup>参考文献48)</sup>。

外国人健康被験者にアジスロマイシン 500 mg を 1 日 1 回, 3 日間反復経口投与し, 白血球への移行性を検討した<sup>参考文献50)</sup>。血清, 単球および多形核白血球中アジスロマイシンの  $C_{max}$  はそれぞれ, 0.405, 72.7 および 114  $\mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ, 2.67, 647 および 704  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  であった。さらに, 外国人肺がん患者にアジスロマイシン 500 mg を単回経口投与し, 肺への移行性<sup>参考文献51)</sup>を検討した。血清, 気道上皮被覆液, 肺胞マクロファージおよび肺組織中アジスロマイシンの  $C_{max}$  はそれぞれ, 0.39, 1.2, 194 および 8.3  $\mu\text{g/mL}$  (または  $\mu\text{g/g}$ ),  $AUC_{0-24}$  はそれぞれ, 3.1, 2.3, 1674 および 130  $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  (または  $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ ) であった。白血球および肺組織中のアジスロマイシン濃度は, 血清中濃度よりも高値を示し, 約 1~500 倍の  $C_{max}$  および  $AUC_{0-24}$  が得られた。

アジスロマイシン 500 mg (250 mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回または 500 mg を 1 日 1 回) を外国人手術予定患者に経口投与したときの投与後 12 時間~8 日目における組織内濃度における扁桃, 前立腺および子宮組織内濃度を用いて, アジスロマイシンの 5 日間経口投与 (初日に 500 mg, 翌日から 250 mg を 1 日 1 回, 4 日間投与) および 3 日間経口投与 (500 mg, 1 日 1 回, 3 日間投与) 後の扁桃, 前立腺および子宮組織内濃度ならびに血清中濃度の経時的濃度推移を, 線形 PK モデルを仮定した重ね合わせ法により推定した<sup>参考文献52)</sup>。いずれにおいても, 子宮組織内濃度は血清中濃度を大きく上回り, 約 5 日間にわたり, 1.0~2.0  $\mu\text{g/mL}$  以上の濃度を持続した。

アジスロマイシンを静脈内投与後の白血球中への移行性を検討した試験<sup>参考文献53)</sup>では, 外国人健康被験者にアジスロマイシン 500 mg を 1 時間かけて 3 日間点滴静注したとき, 白血球中最高濃度は血漿中濃度の 100 倍を超え, 3 日間の推定曝露量は血漿中曝露量の 1000 倍を超えた。

アジスロマイシンを静脈内投与後の肺への移行性を検討した試験<sup>参考文献54)</sup>では, 外国人健康被験者にアジスロマイシン 500 mg を 1 時間かけて 5 日間点滴静注したとき, 投与後 24 時間における気道上皮被覆液中および肺胞細胞中アジスロマイシン濃度 (平均値  $\pm$  標準偏差) は, それぞれ  $2.86 \pm 1.75 \mu\text{g/mL}$  および  $734.0 \pm 769.8 \mu\text{g/mL}$  を示した。気道上皮被覆液中  $AUC_{0-24}$  は  $45.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$

と算出され、血漿中  $AUC_{0-24}$  ( $8.2 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) と比較して約 5.6 倍高い値を示した。また、肺細胞中  $AUC_{0-24}$  は  $14944 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  と算出され、血漿中  $AUC_{0-24}$  と比較して約 1800 倍高い値を示した。肺細胞中アジスロマイシン濃度はいずれの時点においても血漿中および気道上皮被覆液中濃度よりも有意に高かった。

### 2.5.3.3 代謝

日本人健康成人男性にアジスロマイシン 500 mg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに尿中には未変化体が投与量の 9.0% 検出され、代謝物として 3'-N 脱メチル体、6-N 脱メチル体および脱クラジノース体がそれぞれ投与量の 0.06%, 0.03% および 0.67% 検出された。胆道ドレナージ施行中患者にアジスロマイシン 500 mg を単回経口投与したとき、胆汁中の代謝物として 3'-N 脱メチル体、6-N 脱メチル体および脱クラジノース体が確認され、胆汁中濃度は、測定したすべての時点において、未変化体が代謝物より 3 倍以上高い濃度を示した。

代謝物の抗菌活性については、グラム陽性菌に対して 6-N 脱メチル体は未変化体の約 1/2, 3'-N 脱メチル体は未変化体の約 1/10 の抗菌活性を示し、脱クラジノース体はほとんど抗菌活性を示さなかった。なお、ヒト血液中には代謝物の存在は確認されなかったことから、体内での薬効は未変化体によるものと考えられる（第 1 部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照）。

### 2.5.3.4 排泄

日本人健康成人男性にアジスロマイシン 250 または 500 mg を経口投与およびアジスロマイシン 500 mg を点滴静注した後の血清中濃度は多相性の消失を示し、 $t_{1/2}$  は 60~90 時間であった。

日本人健康成人男性にアジスロマイシン 500 mg を単回経口投与したとき、投与後 168 時間までに尿中に未変化体として投与量の 9% が排泄された。日本人健康成人男性にアジスロマイシン 250 mg または 500 mg を 1 日 1 回、3 日間反復経口投与したとき、最終投与後 7 日目までにおける未変化体の累積尿中排泄率は、250 mg 投与時で 6.7%, 500 mg 投与時で 10.4% であった。胆汁中および糞便中には未変化体が高濃度で検出されており、胆汁中に確認された代謝物もわずかであった。したがって、アジスロマイシンは胆汁排泄も含め、未変化体としてほとんど糞中に排泄されると考えられる（第 1 部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照）。

### 2.5.3.5 日本人および外国人における薬物動態の比較

#### 2.5.3.5.1 点滴静注したときの比較

アジスロマイシン 500 mg を点滴静注したときの薬物動態として、国内第 1 相試験（A0661185 試験）および外国第 1 相試験（066-036, 066-217, 066-234, 95CK33-0674, 93CE33-0618A および 93CE33-0625A 試験）の成績を用いて、日本人および外国人におけるアジスロマイシンの薬物動態を比較した（2.7.2.3.3.1 項参照）。

反復投与後の  $C_{\text{max}}$  の上昇は、日本人および外国人いずれにおいても、点滴速度に関わらず約 10% 以下であった。投与 1 日目および投与最終日において、日本人は外国人と比較して、 $C_{\text{max}}$  の平均値が約 1.0~1.6 倍を示し、各被験者の値を比較した場合には、日本人の値は概して外国人の

範囲内にあり、大きく上回る値は認められなかった。

5日間反復投与後のAUC<sub>0-24</sub>の増加は、日本人および外国人いずれにおいても、点滴速度に関わらず約37%~61%であった。投与開始1日目および投与最終日において、日本人では外国人と比較して、AUC<sub>0-24</sub>の平均値が約1.0~1.8倍を示し、各被験者の値を比較した場合には、日本人の値は概して外国人の範囲内にあり、大きく上回る値は認められなかった。

A0661185試験における日本人の平均体重(範囲)は66.4(51~88)kgであったのに対し、比較に用いた各外国試験における平均体重(全試験における範囲)は、それぞれ、74.8, 86.2, 76.3, 69.3, 74.0および73.0(45~105)kgであった。アジスロマイシン経口投与後の薬物動態には体重の影響が認められていることから、点滴静注後のC<sub>max</sub>およびAUC<sub>0-24</sub>の平均値が外国人と比較して日本人では高い値を示したことについても、体重が影響している可能性が考えられる。

C<sub>max</sub>およびAUC<sub>0-24</sub>それぞれの平均値を比較すると、日本人では外国人のそれぞれ約1.0~1.6倍および約1.0~1.8倍の値が認められたものの、各被験者の値の範囲に大きな差はなく、アジスロマイシン500mgを点滴静注時の薬物動態は日本人と外国人で同様と判断された。

#### 2.5.3.5.2 経口投与したときの比較

国内および外国において健康被験者または患者を対象にアジスロマイシンを単回経口投与または反復経口投与したときの薬物動態の成績を第1部 ジスロマック錠250mg 初回申請時資料概要から引用し、表9に示した。

アジスロマイシンを単回および反復経口投与時のC<sub>max</sub>およびAUCに、日本人と外国人で大きな違いは認められていない。アジスロマイシンは組織への分布が大きく、臨床効果には血清中濃度より組織内濃度が重要と考えられる。日本人と外国人の間で比較可能であった扁桃、喀痰、前立腺(前立腺液)、子宮および卵管の各組織内濃度は、いずれも日本人と外国人で同様の値を示しており、アジスロマイシンの組織への分布は、日本人および外国人で同様であった。また、代謝および排泄のいずれにおいても日本人の成績は外国人と同様の値を示し、アジスロマイシンの薬物動態に差は認められなかった。

表 9 日本人および外国人におけるアジスロマイシン 500 および 1000 mg を経口投与したときの PK パラメータの比較

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

引用：第 1 部 ジスロマック SR 承認申請時資料概要

算術平均値±標準偏差

a) 消失半減期：範囲

b) AUC<sub>0-168</sub>

c) AUC<sub>0-120</sub>

d) 組織採取時間

### 2.5.3.6 年齢の影響

日本人健康高齢者（65～77 歳）におけるアジスロマイシン単回投与製剤を単回経口投与時の薬物動態は、日本人健康成人（非高齢者）における結果と同様であり、アジスロマイシンの薬物動態に年齢の影響は認められないことが示唆された（第 1 部 ジスロマック SR 承認申請時資料概要参照）。

外国人および日本人健康被験者ならびに日本人および外国人市中肺炎患者にアジスロマイシンを静脈内投与および経口投与後の薬物濃度データを用いた母集団薬物動態（population pharmacokinetic : PPK）解析の結果から、年齢はアジスロマイシンのクリアランスの共変量であることが示された。本解析対象集団において、80 歳の患者では 40 歳の患者と比較して、投与開始日の AUC<sub>0-24</sub> (AUC<sub>0-24, Day 1</sub>) および C<sub>max</sub> にはほとんど影響が認められないものの、定常状態時の AUC<sub>0-24</sub> (AUC<sub>0-24, ss</sub>) が約 1.6 倍に上昇すると推定された。しかしながら、これらの患者を含めた集団において年齢と有害事象との関連は認められておらず（2.7.4.5.1 項参照）、高年齢により曝露量が 1.6 倍程度まで上昇した場合においても、安全性の問題はないと考えられた。

### 2.5.3.7 肝機能障害の影響

アジスロマイシンを外国人肝機能障害患者に経口投与した結果を以下に示す。

Child-Pugh 分類により層別した外国人軽度肝機能障害患者 ( $57.6 \pm 11.4$  歳, 10 例) および中等度肝機能障害患者 ( $61.0 \pm 9.7$  歳, 6 例) ならびに健康被験者 ( $33.7 \pm 5.6$  歳, 6 例) を対象に, アジスロマイシン 500 mg を単回投与したとき, 肝機能障害患者では健康被験者に比べて  $C_{max}$  が上昇し,  $t_{1/2}$  が延長する傾向が認められたが, 有意差は認められなかった。また, 尿中排泄率にも有意な変動は認められなかった<sup>参考文献55)</sup>。

### 2.5.3.8 腎機能障害の影響

日本人腎機能障害患者において, クレアチニンクリアランス ( $CL_{Cr}$ ) を指標として軽度障害群 ( $50 < CL_{Cr} \leq 70$  mL/min, 60~82 歳, 4 例), 中等度障害群 ( $30 < CL_{Cr} \leq 50$  mL/min, 72~83 歳, 5 例) および高度障害群 ( $CL_{Cr} \leq 30$  mL/min, 58~97 歳, 8 例) に分類し, アジスロマイシン 500 mg を単回投与したとき, 各群においてアジスロマイシンの薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。投与後 72 時間までの尿中回収率は, 軽度障害群, 中等度障害群および高度障害群において, それぞれ, 4.48%, 4.51%および 2.87%であり, 中等度障害群と高度障害群の間には有意差が認められた<sup>参考文献56)</sup>。

### 2.5.3.9 薬物相互作用

アジスロマイシン経口投与時の薬物相互作用試験結果の概要については 2.7.2.3.4 項に記載する。アジスロマイシン (250~1200 mg) と他剤 (アトルバスタチン, カルバマゼピン, セチリジン, ジダノシン, エファビレンツ, フルコナゾール, インジナビル, ミダゾラム, シルデナフィル, テオフィリン静注および経口製剤, トリアゾラム, トリメトプリム・スルファメトキサゾール, ジドブジン) との併用において, 薬物動態的に大きな影響は認められていない。アジスロマイシン 1200 mg とネルフィナビルの併用により, 血清中アジスロマイシンの  $C_{max}$  および AUC が約 2 倍に上昇したが, 臨床的に重要と思われる影響は認められていない。

### 2.5.3.10 PPK 解析

外国人および日本人健康被験者ならびに日本人および外国人市中肺炎患者におけるアジスロマイシン静脈内投与および経口投与後の薬物動態の特徴を明らかにするとともに, アジスロマイシンの薬物動態における個体間変動の要因を特定し, 国内第 3 相試験において得られた血清中アジスロマイシン濃度から患者ごとの曝露量 (AUC) を推定することを目的として, 非線形混合効果モデルを用いた PPK 解析を実施した。

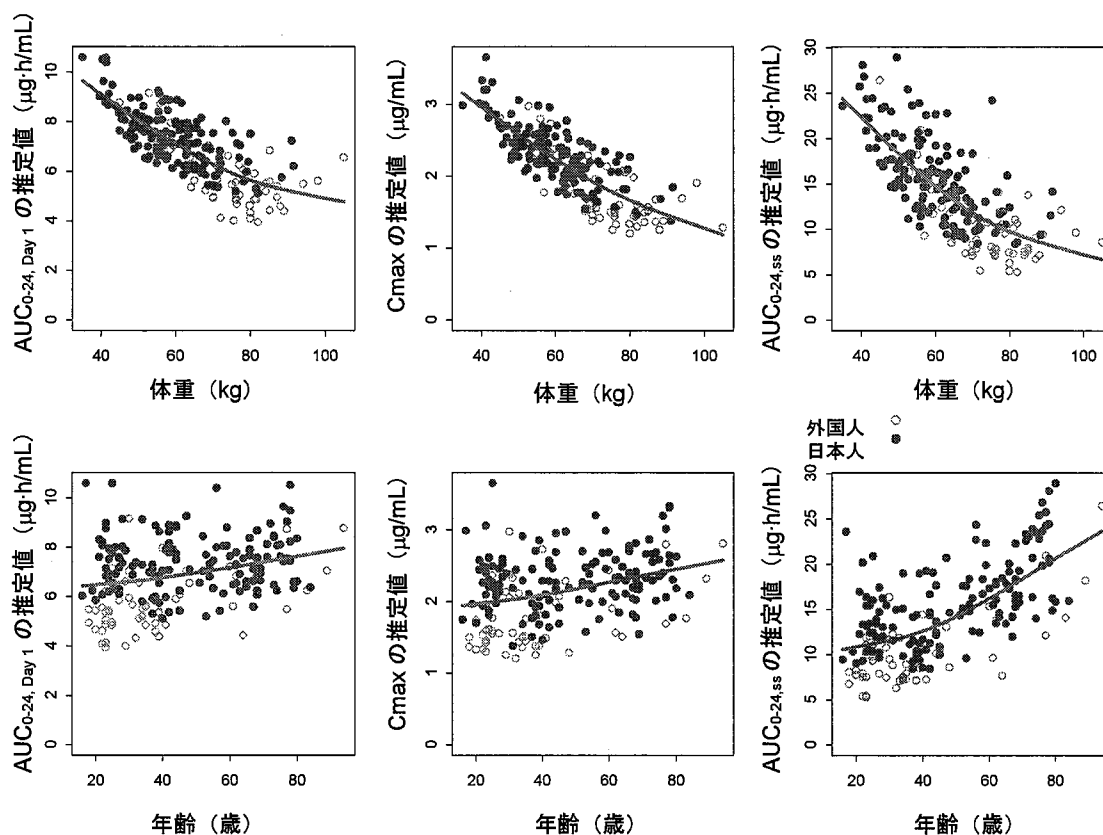
最終モデルから推定された日本人および外国人の投与第 1 日目の  $AUC_{0-24, Day 1}$  の平均値 (範囲) は, それぞれ,  $7.38 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ( $5.11 \sim 10.6 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) および  $5.74 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ( $3.95 \sim 9.16 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) であり, 日本人の  $AUC_{0-24, Day 1}$  の平均推定値は外国人と比較して約 1.3 倍高い値を示した。最終モデルから推定された日本人および外国人の投与第 1 日目の  $C_{max}$  の平均値 (範囲) は, それぞれ,  $2.31 \mu\text{g/mL}$  ( $1.38 \sim 3.65 \mu\text{g/mL}$ ) および  $1.75 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ( $1.20 \sim 2.97 \mu\text{g/mL}$ ) であり, 日本人の  $C_{max}$



の平均推定値は外国人と比較して約 1.3 倍高い値を示した。最終モデルから推定された日本人および外国人の  $AUC_{0-24, ss}$  の平均値（範囲）は、それぞれ、 $15.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ( $8.41\sim 29.0 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) および  $10.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$  ( $5.29\sim 26.4 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) であり、日本人の  $AUC_{0-24, ss}$  の平均推定値は外国人と比較して約 1.6 倍高い値を示した。最終モデルにおいて、体重および年齢がアジスロマイシンの薬物動態の個体間変動において重要な因子であることが確認された。本解析に用いた日本人および外国人の平均体重（範囲）は、それぞれ  $59.5 \text{ kg}$  ( $35.0\sim 91.5 \text{ kg}$ ) および  $74.3 \text{ kg}$  ( $45.0\sim 105 \text{ kg}$ )、平均年齢（範囲）は、それぞれ 48.9 歳 ( $16\sim 84$  歳) および 37.4 歳 ( $18\sim 94$  歳) であった。PPK 解析において、人種は有意な共変量でなかったことから、各パラメータ推定値の平均値が日本人において 1.3~1.6 倍高い値を示した要因として、本解析対象集団において外国人と比較して日本人の体重が低く、高年齢であったことが考えられた。

本解析対象集団において、最終モデルから推定した個々の  $AUC_{0-24, \text{Day } 1}$ 、 $C_{\text{max}}$  および  $AUC_{0-24, ss}$  と体重の関係をプロットしたとき、低体重の被験者に高い曝露が認められ、体重が  $60 \text{ kg}$  から  $40 \text{ kg}$  に減少すると、 $AUC_{0-24, \text{Day } 1}$  は約 1.3、 $C_{\text{max}}$  は約 1.3 および  $AUC_{0-24, ss}$  は約 1.6 倍に上昇した（図 5，上図）。また、個々の  $AUC_{0-24, \text{Day } 1}$ 、 $C_{\text{max}}$  および  $AUC_{0-24, ss}$  と年齢の関係をプロットしたとき、 $AUC_{0-24, \text{Day } 1}$  および  $C_{\text{max}}$  に及ぼす年齢の影響は顕著でなかったが、高齢者において  $AUC_{0-24, ss}$  推定値が上昇する傾向が示され、年齢が 80 歳の患者では、40 歳の患者に比べて約 1.6 倍に上昇した（図 5，下図）。低体重患者または高齢者において曝露量の上昇が予想されたが、体重または年齢と有害事象との関連は認められておらず（2.7.4.5.1 項参照）、低体重または高年齢により曝露量が増加した場合においても、安全性の問題はないと考えられた。

図5 本解析対象集団にアジスロマイシン注射剤 500 mg を2時間かけて点滴静注したときの最終モデルによる  $AUC_{0-24, \text{Day 1}}$ 、 $C_{\text{max}}$  および  $AUC_{0-24, \text{ss}}$  の推定値と体重および年齢との関係



\*図中の線はスプライン曲線

#### 2.5.4 有効性の概括評価

アジスロマイシンは、ジスロマック錠 250mg 初回申請時に、日本人と欧米人の人種差について体内動態、有効性および安全性について検討し、大きな差が無いことが確認されている（第1部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照）。また、アジスロマイシン注射剤の予定している用法・用量である 500 mg を 1 日 1 回、点滴静注したときの薬物動態パラメータを日本人と外国人で比較したところ、薬物動態は日本人と外国人で類似していた（2.7.2.3.3.1 項参照）。今回承認申請する適応症である肺炎の主要な原因菌およびその検出頻度は国内外で類似しており、国内におけるそれら臨床分離株のアジスロマイシンに対する感受性は、マクロライド系抗菌薬に対する耐性化率が欧米と比較して国内で高い肺炎球菌およびマイコプラズマ・ニューモニエを除き外国と類似している（2.7.3.4.2.2 項参照）。肺炎球菌およびマイコプラズマ・ニューモニエのマクロライド系抗菌薬に対する感受性率は国内外で異なるが、国内でマクロライド系抗菌薬に最小発育阻止濃度（Minimum Inhibitory Concentration : MIC）が高値を示す肺炎球菌およびマイコプラズマ・ニューモニエに対しても、アジスロマイシンの特徴的な薬物動態（良好な組織移行性、貪食細胞への移行性の高さおよび貪食細胞の感染部位組織への移行性）およびニューモリシンなどの病原因子抑制作用<sup>参考文献<sup>5)</sup></sup>や免疫賦活化作用<sup>参考文献<sup>6), 7)</sup></sup>などから有効性が期待でき、国内外で有効性に大きな差が生じる可能性は低いと考えられる。また、市中肺炎の診断および治療法に国内と外国で大きな差はない。さらに、アジスロマイシンの有効性と最も相関する薬物動態－薬力学（Pharmacokinetics-Pharmacodynamics : PK-PD）パラメータは AUC/MIC 次いで C<sub>max</sub>/MIC と報告されており（2.5.1.4.4 項参照）、アジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性は PK-PD パラメータから予測可能である。以上のことから外国臨床データの利用が可能であると考えた。

市中肺炎を対象に実施した国内 A0661191 試験と外国 93-CE33-0618 試験の有効性を比較した。市中肺炎の日本人被験者に対するアジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性は、国内 A0661191 試験の結果から確認し、対照薬との比較については外国 93-CE33-0618 試験のデータから評価した。本項には、国内 A0661191 試験ならびに外国 93-CE33-0618 試験のデータを記載した。

##### 2.5.4.1 有効性の臨床データパッケージ

市中肺炎に対する有効性を検討した第3相試験を表10に示した。国内第3相試験1試験および外国第3相試験7試験の計8試験の成績から市中肺炎に対するアジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性を評価した。

国内 A0661191 試験および比較試験として、外国 93-CE33-0618 試験を評価資料とし、その他の外国第3相試験6試験（重度の下気道感染症およびレジオネラ肺炎を対象とした各1試験を含む）はすべて参考資料とした。

表 10 市中肺炎に対する有効性を検討するために用いた試験の一覧

| 国内/<br>外国 | 治験 No.                     | 試験デザイン                                 | 被験者数<br>(AZM/<br>対照薬) | 用法・用量<br>投与期間                                                                                                                                                                                                | 評価/<br>参考 |
|-----------|----------------------------|----------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 国内        | A0661191                   | 多施設共同, 非<br>盲検, 非対照                    | 102                   | AZM 500 mg, IV, QD, 2~5 日間→AZM 500 mg,<br>PO, QD (計 7~10 日間)                                                                                                                                                 | 評価        |
| 外国        | 93-CE33-0618               | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>並行群間,<br>比較 | 202/<br>201           | AZM 500 mg, IV, QD, 2~5 日間→AZM 500 mg,<br>PO, QD (計 7~10 日間)<br><br>CXM 750 mg, IV, TID, 2~7 日間 →CXM-AX<br>500 mg, PO, BID (計 7~10 日間) <sup>a)</sup>                                                         | 評価        |
|           | 93-CE33-0625               | 非盲検,<br>非対照,<br>多施設共同                  | 212                   | AZM 500 mg, IV, QD, 2~5 日間→AZM 500 mg,<br>PO, QD (計 7~10 日間)                                                                                                                                                 | 参考        |
|           | 066-349                    | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>比較          | 98/<br>98             | AZM 500 mg, IV, QD, 2~5 日間→AZM 500 mg,<br>PO, QD (計 7~10 日間)<br><br>PCG 600 mg, IV, QID または 300~600 mg, IM,<br>BID, 2~7 日間→AMPC 500 mg, PO, TID (計 7<br>~10 日間) <sup>b), c)</sup>                            | 参考        |
|           | 066-350                    | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>比較          | 92/<br>97             | AZM 500 mg, IV, QD, 2~5 日間→AZM 500 mg,<br>PO, QD (計 7~10 日間)<br><br>CXM 750 mg, IV, TID, 2~7 日間 →CXM-AX<br>500 mg, PO, BID (計 7~10 日間) <sup>b)</sup>                                                         | 参考        |
|           | 066-359                    | 非盲検,<br>非対照,<br>多施設共同                  | 99                    | AZM 500 mg, IV, QD, 2~5 日間→AZM 500 mg,<br>PO, QD (計 7~10 日間)                                                                                                                                                 | 参考        |
|           | 93-CE33-0619 <sup>d)</sup> | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>並行群間,<br>比較 | 82/<br>84             | AZM 500 mg, IV, QD, 2~5 日間→AZM 500 mg,<br>PO, QD (計 7~10 日間)<br><br>CXM 750 mg, IV, TID, 2~7 日間 →CXM-AX<br>500 mg, PO, BID (計 7~10 日間)<br>EM 500 mg~1000 mg IV, QID/EM 500 mg~<br>1000 mg, PO, QID (計 21 日間) | 参考        |
|           | 94-CE33-0649               | 非盲検,<br>非対照,<br>多施設共同                  | 25                    | AZM 500 mg, IV, QD, 2~7 日間 → AZM<br>250 mg/500 mg, PO, QD (計 5~12 日間)                                                                                                                                        | 参考        |

対象疾患：市中肺炎（ただし、066-359 試験では重度の下気道感染症、94-CE33-0649 試験ではレジオネラ肺炎を対象とした）  
 AZM：アジスロマイシン、CXM：セフロキシム、CXM-AX：セフロキシムアキセチル、PCG：ペニシリン G、  
 AMPC：アモキシシリン、EM：エリスロマイシン、IV：点滴静注、PO：経口投与、IM：筋肉内投与、QD：1日1回投与、  
 BID：1日2回投与、TID：1日3回投与、QID：1日4回投与

a) 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシン 500 mg を 1 日 4 回経口投与または 500~1000 mg を 1 日 4 回、点滴  
 静注を最長 21 日間併用可能とした。

b) 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシン 500 mg（経口投与または点滴静注）を 1 日 4 回、最長 14 日間併用可  
 能とした。

c) スウェーデンでは PCG 3 g, IV, TID, 2~7 日間→ペニシリン 1 g, PO, TID (計 7~10 日間) 投与とした。

d) 93-CE33-0619 試験は第 2/3 相試験として実施した。

#### 2.5.4.2 治験デザイン

国内 A0661191 試験は、注射剤治療を必要とする市中肺炎患者で、日本化学療法学会の「呼吸器  
 感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（1997 年 6 月）の肺炎の患者重篤度判定にて  
 「中等度」と診断された患者、基礎疾患・合併症重症度が「無・軽症」の場合で肺炎の感染症重  
 症度が「重症」の場合の「重度」の患者を対象にアジスロマイシンの点滴静注から経口投与への  
 スイッチ療法の有効性および安全性を確認する、多施設共同、非盲検、非対照試験として実施し  
 た。外国 93-CE33-0618 試験は、点滴静注による初期治療のための入院加療が必要な市中肺炎患者

を対象に、アジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性および安全性をセフロキシムと比較する無作為化、非盲検、多施設共同、並行群間、比較試験として実施した。有効性の主要評価項目は、A0661191 試験および 93-CE330618 試験ともに臨床効果であり、いずれも臨床所見、症状および胸部 X 線陰影に基づいて判定した。

その他の外国試験 6 試験のうち 3 試験（066-349, 066-350 および 93-CE33-0619 試験）は、点滴静注による初期治療のための入院加療が必要な市中肺炎患者を対象に、アジスロマイシンのスイッチ療法の有効性および安全性（066-349 および 066-350 試験では忍容性）を対照薬と比較する、無作為化、非盲検、多施設共同、並行群間、比較試験として実施し、残りの 3 試験は点滴静注による初期治療のための入院加療が必要な、市中肺炎患者（93-CE33-0625 試験）、重度の下気道感染症患者（066-359 試験）<sup>注1)</sup>、レジオネラ肺炎患者（94-CE33-0649 試験）を対象に、非盲検、非対照、多施設共同試験として実施した。有効性の主要評価項目は、6 試験ともに臨床効果であった。

レジオネラ肺炎を対象に実施した外国試験 1 試験を除き、国内試験および外国試験ともに、アジスロマイシンの用法・用量は、注射剤 500 mg を 1 日 1 回、2～5 日間点滴静注した後、経口剤 500 mg（国内：250 mg 錠×2, 外国：250 mg カプセル×2）を 1 日 1 回経口投与し、注射剤との投与期間の合計を 7～10 日間とした。レジオネラ肺炎を対象に実施した 94-CE33-0649 試験では、アジスロマイシンの用法・用量は注射剤 500 mg を 1 日 1 回、2～7 日間点滴静注した後、アジスロマイシнкаプセル 500 mg（250 mg カプセル×2）を 1 日 1 回、3 日間投与、または、アジスロマイシнкаプセル 500 mg（250 mg カプセル×2）を 1 回投与、その後 250 mg（250 mg カプセル×1）を 4 日間投与し、注射剤との投与期間の合計を 5～12 日間とした。

アジスロマイシンの点滴静注から経口投与への切り替え時期および比較試験における対照薬の注射剤から経口剤への切り替え時期は、被験者の状態に合わせて、治験責任医師の判断によるものとした。

### 2.5.4.3 有効性の評価項目

#### 2.5.4.3.1 評価項目

国内 A0661191 試験の組み入れ基準、診断基準および評価項目は、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」（1997 年 6 月）を参考に設定した。

外国 93-CE33-0618 試験の組み入れ基準および評価項目は、米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America : IDSA）および米国食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）のガイドライン（1992 年）<sup>参考文献<sup>57)</sup></sup>に沿ったものであり、FDA の Guidance for industry, Community-acquired pneumonia-Developing antimicrobial drugs for treatment（1998 年）にも沿っていた。

国内 A0661191 試験および外国 93-CE33-0618 試験における評価項目を表 11 に示した。主要評価項目はいずれも臨床効果であった。

注1) 肺炎、慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD）の急性増悪、急性気管支炎、他の肺疾患を合併している急性気管支炎が含まれた。

表 11 A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験の評価項目

| 治験 No. | A0661191                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 93-CE33-0618                               |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 主要評価項目 | ・データレビュー委員会判定による臨床効果[投与終了（中止）時，投与開始 15 日目および 29 日目]                                                                                                                                                                                                                                                                   | ・治験責任医師判定による臨床効果 [投与終了 10～14 日目および 4～6 週目] |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・治験責任医師判定による臨床効果 [投与終了（中止）時，投与開始 15 日目および 29 日目]</li> <li>・治験責任医師判定による改善傾向の確認（投与開始 3 日目）</li> <li>・データレビュー委員会判定による細菌学的効果 [投与開始 3 日目，投与終了（中止）時，投与開始 15 日目および 29 日目]</li> <li>・治験責任医師判定による細菌学的効果 [投与開始 3 日目，投与終了（中止）時，投与開始 15 日目および 29 日目]</li> <li>・注射剤から経口剤への切り替え理由</li> </ul> | ・細菌学的効果                                    |

#### 2.5.4.3.2 臨床効果の評価時期，判定者，評価対象集団および判定基準

国内 A0661191 試験および外国 93-CE33-0618 試験の臨床効果の評価時期，判定者，評価対象集団および判定基準を表 12 に示した。

国内外ともに治癒評価時（Test of Cure : TOC）および追跡調査時に評価することとしており，評価時期は，A0661191 試験では投与終了（中止）時，投与開始 15 日目および 29 日目とし，93-CE33-0618 試験では投与終了 10～14 日目および 4～6 週目であった。

A0661191 試験は，評価の公平性および客観性を保ち，効果判定の質をさらに高めるために，感染症の評価および治療に十分な専門知識・経験を有している呼吸器感染症専門医および細菌学専門家から構成される第三者組織としてデータレビュー委員会を設置した。A0661191 試験の臨床効果の判定者はデータレビュー委員会および治験責任医師とし，データレビュー委員会判定を主要評価とした。一方，93-CE33-0618 試験の臨床効果は治験責任医師が判定しており，判定者は国内外で異なっていた。

臨床効果判定は国内外ともに，臨床所見，症状および胸部 X 線陰影に基づいて判定した。

主解析は，A0661191 試験では臨床効果解析対象（Clinical Per Protocol : CPP）集団を対象にした投与開始 15 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果，93-CE33-0618 試験では clinically evaluable 集団を対象にした投与終了 10～14 日目および 4～6 週目の治験責任医師判定による臨床効果であった。

判定者が異なるものの評価対象集団，有効性の判定方法が大きく異ならないことから，A0661191 試験と 93-CE33-0618 試験の臨床効果を比較することに問題はないと考える。

表 12 A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験の臨床効果の評価時期, 判定者, 評価対象集団  
および判定基準

| 治験 No. | A0661191                                                                                                                                                                                                                                 | 93-CE33-0618                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価時期   | 投与終了 (中止) 時, 投与開始 15 日目<br>および 29 日目                                                                                                                                                                                                     | 投与終了 10~14 日目および 4~6 週目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 判定者    | データレビュー委員会, 治験責任医師                                                                                                                                                                                                                       | 治験責任医師                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 評価対象集団 | FAS: 治験薬の投与が行われた被験者<br><br>CPP 集団: 治験薬投与が行われ, 選択基準違反などの重大な治験実施計画書違反がなく, かつ治験実施計画書に定められた観察時期に規定された評価が行われている被験者                                                                                                                            | ITT 集団: 以下の基準を満たす被験者とした。1) 治験薬の投与が確認され, 2) 治験実施計画書に規定された基準により市中肺炎と診断され, 3) ベースラインおよび投与後に臨床的な評価が実施された被験者。<br><br>Clinically evaluable 集団: 以下の基準を満たす被験者とした。1) 治験実施計画書で規定された基準により市中肺炎と診断され, 2) 組み入れ前 24 時間以内または治験期間中に治験薬以外の全身性抗菌薬を投与されず (ただし, 治験責任医師により無効と判断された被験者は, 他の感染症のために治験薬以外の抗菌薬を投与されていても, clinically evaluable 集団に含めた), 3) 投与終了 10~14 日目または投与終了 4~6 週目に臨床評価が実施され, 4) 治験薬を 5 日間以上投与され, アジスロマイシンまたはセフロキシムの投与期間が 12 日間, セフロキシムとエリスロマイシンの併用投与期間が 22 日間を超えない被験者。ただし, 無効例については投与群に関わらず 3 日間投与されていれば含めるとした。                                              |
| 判定基準   | 有効: 有効条件 (体温: <37℃に低下, 胸部 X 線陰影点数: 投与前の 70%以下に低下, 白血球数: <9000/mm <sup>3</sup> に低下, CRP: 投与前の 30%以下に低下) の 4 項目のうち, 3 項目を満たした場合, 3 項目のみを満たす場合は, 残る 1 つも増悪を認めないもの。<br>無効: 有効の基準を満たさない, または, 他の全身性抗菌薬が投与された場合<br>判定不能: 各項目が未実施等により判定されなかった場合 | 肺炎による臨床症状および臨床検査値異常の消失または改善 (解熱, 白血球数の低下, 膿性痰消失または減少, 全身状態の安定, 胸部 X 線による肺浸潤影の消失) をもとに, 投与終了 10~14 日目の臨床効果は治癒, 改善および無効に判定し, 投与終了 4~6 週目は治癒および無効に判定した。<br><br>治癒: 肺炎の症状および徴候が完全に消失し, すべての胸部 X 線所見の消失または改善が認められた場合。<br>改善: 肺炎の症状および徴候の完全な消失は認められないが, すべての胸部 X 線所見の消失または改善が認められた場合。<br>無効: 以下の項目のうち, いずれかに該当する場合。1) 投与開始 3 日目までに肺炎の症状および徴候が持続または悪化が認められた場合, 2) 感染症による新たな臨床症状が認められた場合, 3) 胸部 X 線所見が不変または悪化した場合, 4) 肺炎により死亡した場合, 5) 有害事象により治験を継続できない場合。<br>臨床的に無効と判断され治験を中止した場合, 臨床効果は無効とした。同様に, 効果不十分のため治験薬以外の全身性抗菌薬を投与された場合も, 治験中止あるいは継続に関わらず, 臨床効果は無効とした。 |
| 主解析    | CPP 集団を対象にした投与開始 15 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果に基づく有効率とその 95%信頼区間                                                                                                                                                                             | Clinically evaluable 集団を対象にした投与終了 10~14 日目および投与終了 4~6 週目の治験責任医師判定による臨床効果                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

#### 2.5.4.3.3 細菌学的効果の評価時期, 判定者, 評価対象集団および判定基準

国内 A0661191 試験および外国 93-CE33-0618 試験の細菌学的効果の評価時期, 判定者, 評価対象集団および判定基準を表 13 に示した。

細菌学的効果の評価時期は A0661191 試験では投与開始 3 日目, 投与終了 (中止) 時, 投与開始 15 日目および 29 日目とした。一方, 93-CE33-0618 試験では細菌学的効果の評価時期を特定せず, ベースライン後の培養結果および各被験者の最終評価時の臨床効果から評価した。

A0661191 試験の細菌学的効果の判定者はデータレビュー委員会および治験責任医師とし, データレビュー委員会判定を主として使用した。一方, 93-CE33-0618 試験の細菌学的効果は治験責任医師の臨床効果に基づき治験依頼者が治験実施計画書の基準に従い分類しており, 細菌学的効果の判定者は国内外で異なっていた。

評価対象集団は, A0661191 試験は細菌学的効果解析対象 (Bacteriologic Per Protocol : BPP) 集団, 93-CE33-0618 試験は bacteriologically evaluable 集団であり, いずれも原因菌が同定されていることを必須としていた。93-CE33-0618 試験では, 治験薬に感受性を示す原因菌が同定された被験者を bacteriologically evaluable 集団の条件としていたことが, A0661191 試験とは異なっていた。

細菌学的効果の判定基準は, A0661191 試験では原因菌の消長を基にしていたのに対し, 93-CE33-0618 試験では原因菌の消長に加え臨床効果を加味していた。

細菌学的効果の評価時期, 判定者, 評価対象集団および判定基準に異なる部分があることから, A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験の細菌学的効果を比較する際には, これらの差異を考慮した。



表 13 A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験の細菌学的効果の評価時期、判定者、評価対象集団および判定基準

| 治験 No. | A0661191                                                                                                                                                                                                                                                                             | 93-CE33-0618                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 評価時期   | 投与開始 3 日目、投与終了（中止）時、投与開始 15 日目および 29 日目                                                                                                                                                                                                                                              | a)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 判定者    | データレビュー委員会、治験責任医師                                                                                                                                                                                                                                                                    | 治験責任医師の臨床効果に基づき治験依頼者が治験実施計画書の基準に従い分類                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 評価対象集団 | BPP 集団：CPP 集団のうち、投与開始時において、培養、血清抗体価検査および PCR 等により原因菌が分離同定されている被験者                                                                                                                                                                                                                    | Bacteriologically evaluable 集団：clinically evaluable 集団のうち、以下の基準を満たす被験者とした。<br>1) ベースラインに血液あるいは喀痰培養から原因菌が分離同定され、2) 同定された原因菌のうち 1 株以上が治験薬に感受性を示し、3) ベースライン後の細菌学的検査において、ベースラインに原因菌が同定された同部位の検体から原因菌が分離同定された、あるいは、被験者から喀痰の喀出がない、または、臨床症状から細菌学的検査が必要ないと判断された被験者。                                                                                     |
| 判定基準   | <p>消 失：原因菌が適切に採取・培養された検体（喀痰、咽頭スワブ等）から分離されない場合。</p> <p>推定消失：当初の感染病巣から検査に適した検体が得られなくなった場合。</p> <p>存 続：原因菌が当初の感染病巣から検査に適した検体から分離される場合。</p> <p>菌交代症：当初の原因菌は消失したが、同じ部位から分離された新たな菌による臨床症状を認め、他の抗菌薬による治療が必要と判断される場合。</p> <p>判定不能：何らかの理由により細菌学的効果が判定できない場合（治験薬投与開始前に原因菌が分離同定されなかった場合など）。</p> | <p>消 失：治験薬の投与期間中または投与終了後にベースラインと同部位から得られた検体から原因菌が分離されない場合。</p> <p>推定消失：被験者が臨床的に改善し、喀痰が得られない、または、胸水の反復吸引が必要ないと判断されたため、適切な検体が得られなかった場合。</p> <p>存 続：肺炎の症状および徴候の消失、存続に関わらず、ベースラインと同部位から得られた検体から原因菌が分離された場合。</p> <p>推定存続：代替治療を開始したときに検体が得られず、被験者の臨床効果が無効であった場合。</p> <p>重複感染：原因菌とは別の新たに検出された菌または耐性菌により、治験薬の投与期間中または投与終了後 3 日以内に新たな下気道感染症が認められた場合。</p> |

a) ベースライン後の培養結果および各被験者の最終評価時の臨床効果から評価した。

#### 2.5.4.3.4 原因菌の薬剤感受性の分類

国内 A0661191 試験では、市中肺炎の原因菌の薬剤感受性について検討した。原因菌の感受性は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準（表 14）に従い、分類した。本分類に従って、薬剤感受性別での臨床効果および細菌学的効果の解析を行った。

表 14 原因菌に対する MIC の感受性分類<sup>参考文献58)</sup> (A0661191 試験)

| 原因菌                  | 最小発育阻止濃度 (MIC)<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |       |          |                      |       |          |
|----------------------|----------------------------------------|-------|----------|----------------------|-------|----------|
|                      | アジスロマイシン                               |       |          | マクロライド<br>(エリスロマイシン) |       |          |
|                      | 感受性                                    | 中等度耐性 | 耐性       | 感受性                  | 中等度耐性 | 耐性       |
| <i>H. influenzae</i> | $\leq 4$                               | -     | -        | -                    | -     | -        |
| <i>S. pneumoniae</i> | $\leq 0.5$                             | 1     | $\geq 2$ | $\leq 0.25$          | 0.5   | $\geq 1$ |

-: 該当なし

外国 93-CE33-0618 試験においても、原因菌の MIC を測定し、CLSI (旧 National Committee for Clinical Laboratory Standards : NCCLS) の基準に従って原因菌の治験薬に対する感受性を決定した。分離同定された原因菌のうち、治験薬に感受性を示す菌種のみ bacteriologically evaluable 集団における細菌学的効果評価の集計に含めた。93-CE33-0618 試験では、臨床効果および細菌学的効果の薬剤感受性別の解析は実施しなかった。

表 15 原因菌に対する感受性分類 (93-CE33-0618 試験)

| 原因菌                     | 最小発育阻止濃度 (MIC)<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) |       |          |          |       |           |             |       |          |
|-------------------------|----------------------------------------|-------|----------|----------|-------|-----------|-------------|-------|----------|
|                         | アジスロマイシン                               |       |          | セフロキシム   |       |           | エリスロマイシン    |       |          |
|                         | 感受性                                    | 中等度耐性 | 耐性       | 感受性      | 中等度耐性 | 耐性        | 感受性         | 中等度耐性 | 耐性       |
| <i>H. influenzae</i> 以外 | $\leq 2$                               | 4     | $\geq 8$ | $\leq 8$ | 16    | $\geq 32$ | $\leq 0.5$  | 1~4   | $\geq 8$ |
| <i>H. influenzae</i>    | $\leq 4$                               | -     | -        | $\leq 4$ | 8     | $\geq 16$ | -           | -     | -        |
| <i>Streptococci</i>     | $\leq 0.5$                             | -     | $\geq 2$ | -        | -     | -         | $\leq 0.25$ | -     | $\geq 1$ |

引用：総括報告書 (93-CE33-0618 試験) 3.4.2.1 項

-: 該当なし

#### 2.5.4.3.5 統計解析

##### A0661191 試験

国内 A0661191 試験の主解析は、データレビュー委員会により判定された CPP 集団における投与開始 15 日目の臨床効果 (有効率) およびその 95%信頼区間を算出することであった。

有効率は、欠測または「判定不能」の被験者を除いた評価例数に対する「有効」の被験者数の割合として求めた。

細菌学的効果は、被験者別の菌消失率、原因菌別の菌消失率およびその 95%信頼区間を算出した。被験者別の菌消失率は、欠測または「判定不能」と判定された被験者を除いた評価例数に対する「消失」、「推定消失」または「菌交代症」と判定された被験者数の割合として求めた。原因菌別の菌消失率は、欠測または「判定不能」を除いた原因菌数に対する「消失」または「推定消失」と判定された原因菌数の割合として求めた。

また、背景因子 (年齢および性別) および予後因子 (肺炎の患者重篤度、肺炎の感染症重症度、基礎疾患・合併症重症度、基礎疾患としての慢性呼吸器病変の有無、基礎疾患としての糖尿病の有無、A-DROP システムによる重症度および他の全身性抗菌薬による前治療の有無) に基づき臨床効果および細菌学的効果を解析した。原因菌として *Streptococcus pneumoniae* が分離同定された

被験者を対象としてペニシリン耐性肺炎球菌（Penicillin-resistant *S. pneumoniae* : PRSP）別およびマクロライド耐性肺炎球菌別，ならびに *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* が分離同定された被験者を対象として，β-ラクタマーゼ産生，非産生別での臨床効果および細菌学的効果の解析も実施した。*H. influenzae* については，β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性（β-Lactamase non-producing ampicillin resistant : BLNAR）の臨床効果および細菌学的効果も検討した。さらに，*S. pneumoniae* についてアジスロマイシン感受性別，MIC 別およびマクロライド耐性遺伝子別，*H. influenzae* についてアジスロマイシン感受性別，MIC 別の臨床効果および細菌学的効果の解析も行った。

### 93-CE33-0618 試験

臨床効果における投与終了 10～14 日目の有効率は，評価例数に対する「治癒」および「改善」と判定された被験者の割合として算出し，投与終了 4～6 週目の治癒率は評価例数に対する「治癒」と判定された被験者の割合として算出した。

細菌学的効果における菌消失率は，「消失」および「推定消失」と判定された原因菌の割合に基づき算出した。

Clinically evaluable 集団における投与終了 10～14 日目および 4～6 週目の臨床効果について，アジスロマイシン群と対照群間の差をみるために $\chi^2$ 統計量を算出し，有意水準を 5%として投与群間を比較した。また，投与終了 4～6 週目の治癒責任医師判定による臨床効果について，アジスロマイシン群と対照群間の差の 95%信頼区間を算出した。

臨床効果について，背景因子（年齢および性別）別解析を行った。

#### 2.5.4.4 対象集団

##### 2.5.4.4.1 被験者背景

国内 A0661191 試験は注射剤治療を必要とする市中肺炎と診断された 16 歳以上（原則 80 歳未満）の男性または女性患者を対象とし，外国 93-CE33-0618 試験では，市中肺炎と診断され，点滴静注による初期治療のための入院加療が必要な 16 歳以上の男性または女性患者を対象とした。A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験におけるベースラインの被験者背景を表 16 に示した。

A0661191 試験では，治験薬の投与が行われたすべての被験者（最大の解析対象集団，Full Analysis Set : FAS）において，男性は 63/102 例（61.8%），女性は 39/102 例（38.2%）であり，男性の占める割合が高かった。被験者の年齢（平均±標準偏差）は 55.4 ± 18.6 歳（範囲：16～84 歳）であり，65 歳以上の被験者の割合は 43/102 例（42.2%）であった。そのうち 75 歳以上の被験者は 16 例（15.7%）であった。CPP 集団の被験者背景は，FAS と同様であった。

93-CE33-0618 試験では，治験薬を投与された全被験者において，ベースラインにおける被験者背景はアジスロマイシン群と対照薬群で同様であった。女性と比較して男性の割合が高く（60%以上），約 45%の被験者が 65 歳以上であった。Clinically evaluable 集団の被験者背景は，治験薬を投与された全被験者と同様であった。

A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験におけるベースラインの被験者背景に大きな差は認められなかった。

表 16 ベースラインの被験者背景 (A0661191 および 93-CE33-0618 試験)

| 治験 No.     | A0661191     |              | 93-CE33-0618      |                   |                         |                   |
|------------|--------------|--------------|-------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|
| 評価対象集団     | FAS          | CPP 集団       | 治験薬を投与された<br>全被験者 |                   | clinically evaluable 集団 |                   |
| 投与群        | アジスロ<br>マイシン | アジスロ<br>マイシン | アジスロ<br>マイシン      | 対照薬 <sup>a)</sup> | アジスロ<br>マイシン            | 対照薬 <sup>a)</sup> |
| 評価例数       | 102          | 73           | 202               | 201               | 150                     | 141               |
| 年齢 (歳)     |              |              |                   |                   |                         |                   |
| 平均値 ± 標準偏差 | 55.4 ± 18.6  | 54.0 ± 18.8  | 58.87 ± 18.37     | 58.53 ± 18.06     | 60.24 ± 18.06           | 59.23 ± 17.88     |
| 範囲         | 16~84        | 16~80        | 19~94             | 18~93             | 19~93                   | 18~93             |
| 性別         |              |              |                   |                   |                         |                   |
| 男性         | 63 (61.8)    | 46 (63.0)    | 125 (61.9)        | 127 (63.2)        | 88 (58.7)               | 88 (62.4)         |
| 女性         | 39 (38.2)    | 27 (37.0)    | 77 (38.1)         | 74 (36.8)         | 62 (41.3)               | 53 (37.6)         |

引用：総括報告書 (A0661191 試験) Table 13.2.1.1, 13.2.1.2, (93-CE33-0618 試験) Table 2.1.1, 2.1.2 ( ) : %

a) セフロキシム点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

#### 2.5.4.4.2 ベースラインの基礎疾患・合併症

国内 A0661191 試験には、基礎疾患・合併症が無いか、基礎疾患・合併症の重症度が軽症および中等症の被験者を組み入れた。A0661191 試験において、基礎疾患および合併症を有していた被験者は 76/102 例 (74.5%) であった。主な基礎疾患は糖尿病 (13 例) および喘息 (12 例)、主な合併症は、高血圧 (33 例)、高脂血症 (12 例)、便秘 (11 例) であった。また、慢性呼吸器病変として上述の喘息の他に、慢性閉塞性肺疾患 (6 例)、肺気腫 (4 例)、気管支拡張症 (2 例) および肺結核 (既往歴として 2 例) が認められた。CPP 集団では、基礎疾患として慢性呼吸器病変を有した被験者は 21.9% (16/73 例)、糖尿病を有した被験者は 12.3% (9/73 例) であった。

外国 93-CE33-0618 試験では、治験薬を投与された被験者の全例 (アジスロマイシン群 202 例、対照薬群 201 例) がベースラインに基礎疾患および合併症を有していた。主な基礎疾患および合併症はタバコ使用障害 (tobacco use disorder) および本態性高血圧症 (詳細不明) であった。アジスロマイシン群 22% (44/202 例) および対照薬群 22% (45/201 例) では、肺炎 (原因菌不明) の既往があった。基礎疾患として認められた主な慢性呼吸器病変は、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫および喘息 (詳細不明) であった。また、糖尿病が認められた被験者は、アジスロマイシン群 19% (39/202 例) および対照薬群 20% (40/201 例) であった。

#### 2.5.4.4.3 ベースラインの臨床症状

国内 A0661191 試験の CPP 集団のベースラインにおいて、主な臨床症状は咳嗽、喀痰および胸部ラ音であった。軽度から重度の咳嗽が認められた被験者は 70 例 (95.9%)、喀痰が認められた被験者は 54 例 (74.0%)、胸部ラ音が認められた被験者は 41 例 (56.2%) であった。その他、呼吸困難は 27 例 (37.0%)、胸痛は 22 例 (30.1%)、脱水は 13 例 (17.8%)、咽頭痛は 15 例 (20.5%) に認められた。全例において意識障害はなかった。

外国 93-CE33-0618 試験の clinically evaluable 集団において、ベースラインの臨床症状はアジスロマイシン群と対照薬群で同様であった。ベースラインの主な臨床症状は、咳嗽、呼吸困難、喀痰およびラ音であった。ベースラインに軽度から重度の咳嗽が認められた割合はアジスロマイシ

ン群で 97.3% (146/150 例) および対照薬群で 97.9% (138/141 例), 軽度から重度の呼吸困難が認められた割合はアジスロマイシン群で 88.7% (133/150 例) および対照薬群で 85.1% (120/141 例), 喀痰が認められた割合はアジスロマイシン群で 86.0% (129/150 例) および対照薬群で 86.5% (122/141 例), ラ音が認められた割合はアジスロマイシン群で 61.3% (92/150 例) および対照薬群で 63.8% (90/141 例) であった。

A0661191 および 93-CE33-0618 試験のいずれも, 主な症状は咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音等であり, ベースラインの症状に大きな違いはなかった。

A0661191 および 93-CE33-0618 試験の咳嗽, 呼吸困難, 胸痛の重症度を表 17 に示した。咳嗽, 呼吸困難および胸痛の重症度が中等度または重度の被験者の割合が A0661191 試験と比較して 93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で若干高かった。

表 17 ベースラインの咳嗽, 呼吸困難および胸痛の重症度  
(A0661191 および 93-CE33-0618 試験)

| 治験 No.               | A0661191  | 93-CE33-0618            |                   |
|----------------------|-----------|-------------------------|-------------------|
| 評価対象集団               | CPP 集団    | clinically evaluable 集団 |                   |
| 投与群                  | アジスロマイシン  | アジスロマイシン                | 対照薬 <sup>a)</sup> |
| 評価例数                 | 73        | 150                     | 141               |
| 咳嗽                   |           |                         |                   |
| なし                   | 3 (4.1)   | 4 (2.7)                 | 3 (2.1)           |
| 軽度                   | 34 (46.6) | 21 (14.0)               | 24 (17.0)         |
| 中等度                  | 30 (41.1) | 87 (58.0)               | 72 (51.1)         |
| 重度                   | 6 (8.2)   | 38 (25.3)               | 42 (29.8)         |
| 呼吸困難 <sup>b)</sup>   |           |                         |                   |
| なし                   | 46 (63.0) | 17 (11.3)               | 21 (14.9)         |
| Hugh-Jones 分類 I 以上   | 21 (28.8) | 46 (30.7)               | 34 (24.1)         |
| Hugh-Jones 分類 II 以上  | 6 (8.2)   | 61 (40.7)               | 67 (47.5)         |
| Hugh-Jones 分類 III 以上 | 0         | 26 (17.3)               | 19 (13.5)         |
| 胸痛                   |           |                         |                   |
| なし                   | 51 (69.9) | 63 (42.0)               | 57 (40.4)         |
| 軽度                   | 17 (23.3) | 25 (16.7)               | 30 (21.3)         |
| 中等度                  | 4 (5.5)   | 43 (28.7)               | 42 (29.8)         |
| 重度                   | 1 (1.4)   | 19 (12.7)               | 12 (8.5)          |

引用: 総括報告書 (A0661191 試験) Table 13.4.7.1, (93-CE33-0618 試験) Table 2.4.2 ( ): %

a) セフトロキシム点滴静注から経口投与へのスイッチ療法, 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

b) 93-CE33-0618 試験では, なし, 軽度, 中等度および重度に分類した。

#### 2.5.4.4.4 ベースラインの肺炎の患者重篤度, 肺炎の感染症重症度, 基礎疾患・合併症重症度

国内 A0661191 試験では, 有効性に影響を及ぼすと考えられるベースラインの肺炎の患者重篤度, 肺炎の感染症重症度, 基礎疾患・合併症重症度を評価した。A0661191 試験の CPP 集団において, ベースラインにおける肺炎の患者重篤度は大部分が中等度 [中等度 98.6% (72/73 例), 重度 1.4% (1/73 例)], 肺炎の感染症重症度は大部分が中等症 [軽症 11.0% (8/73 例), 中等症 87.7% (64/73 例), 重症 1.4% (1/73 例)] であった。基礎疾患・合併症重症度は, なし 28.8% (21/73 例), 軽症 39.7% (29/73 例), 中等症 31.5% (23/73 例) であった。

#### 2.5.4.5 治験薬の投与期間

##### A0661191 試験

国内 A0661191 試験の CPP 集団において、アジスロマイシンの総投与期間の平均値は 7.8 日（範囲：2～10 日）、注射剤の投与期間の平均値は 3.8 日（範囲：2～5 日）であった。注射剤の投与期間が 3 日の被験者は 42.5%，4 日は 23.3%，5 日は 30.1%であり、約 90%被験者が注射剤を 3 日以上投与していた。また、経口剤の投与期間が 4 日の被験者は 27.4%，5 日は 34.2%，6 日は 11.0%，7 日は 2.7%であり、約 70%の被験者が経口剤を 4 日以上投与していた。

##### 93-CE33-0618 試験

外国 93-CE33-0618 試験の clinically evaluable 集団において、治験薬の総投与期間の平均値は、アジスロマイシン群で 8.57 日（範囲：3～12 日）、セフロキシム群で 9.16 日（範囲：2～14 日）、セフロキシム+エリスロマイシン群で 10.29 日（範囲：4～17 日）日、注射剤の投与期間の平均値はアジスロマイシン群で 3.63 日（範囲：2～8 日）、セフロキシム群で 4.05 日（範囲：2～8 日）、セフロキシム+エリスロマイシン群で 4.01 日（範囲：2～10 日）であった。アジスロマイシン群において、注射剤の投与期間が 3 日の被験者は 32.7%，4 日は 26.7%，5 日は 18.7%，6 日以上は 4.7%であった。

#### 2.5.4.6 臨床試験成績

##### 2.5.4.6.1 臨床効果

国内 A0661191 試験の臨床効果を表 18 に示し、外国 93-CE33-0618 試験の臨床効果を表 19 に示した。

##### A0661191 試験

A0661191 試験の CPP 集団において、主要評価項目であるデータレビュー委員会判定による投与開始 15 日目の臨床効果（有効率）は 84.5%（60/71 例）（95%信頼区間：74.0%～92.0%）であった。投与終了（中止）時および投与開始 29 日目の有効率は 86.3%（63/73 例）（95%信頼区間：76.2%～93.2%）および 82.9%（58/70 例）（95%信頼区間：72.0%～90.8%）であった。

診断名別では、細菌性肺炎の有効率は投与終了（中止）時 84.4%（54/64 例）、投与開始 15 日目 82.5%（52/63 例）、投与開始 29 日目 80.6%（50/62 例）であり、非定型肺炎の被験者 8 例および細菌性肺炎と非定型肺炎の混合感染の被験者 1 例では評価時期に関わらず臨床効果はいずれも有効であった。

##### 93-CE33-0618 試験

93-CE33-0618 試験の clinically evaluable 集団において、治験責任医師判定による投与終了 10～14 日目における有効率（治癒+改善の割合）は、アジスロマイシン群 77.4%（106/137 例）および対照薬群 74.0%（97/131 例）であり、投与終了 4～6 週目における治癒率はアジスロマイシン群 75.4%（98/130 例）および対照薬群 71.3%（87/122 例）であった。投与終了 4～6 週目の治癒率の差の 95%信頼区間は-6.85%～14.99%であった。

分離培養または血清学的診断から非定型肺炎（マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎およびレジオネラ肺炎）と診断された被験者において、治験責任医師判定による投与終了 10～14 日目にお

ける有効率（治癒＋改善の割合）は、アジスロマイシン群 76.0%（19/25 例）および対照薬群 78.6%（22/28 例）であり、投与終了 4～6 週目における治癒率はアジスロマイシン群 76.9%（20/26 例）および対照薬群 78.6%（22/28 例）であった。

市中肺炎に対して、アジスロマイシン 500 mg を 1 日 1 回、2～5 日間点滴静注した後、500 mg を 1 日 1 回投与し、注射剤との投与期間の合計を 7～10 日間とするアジスロマイシンのスイッチ療法は、対照薬と同様の有効性を示した。

#### A0661191 試験と 93-CE33-0618 試験の比較

国内 A0661191 試験と外国 93-CE33-0618 試験におけるアジスロマイシン群の有効性結果を比較した。主要評価項目（臨床効果）が同様であり、評価時期、評価対象集団の定義、有効性の判定方法が大きく異なること（2.5.4.3.1, 2.5.4.3.2 および 2.5.4.3.3 項参照）、評価対象集団の被験者背景、ベースライン特性、アジスロマイシンの総投与期間および注射剤の投与期間ともに両試験で大きな差がないこと（2.5.4.4 および 2.5.4.5 項参照）から、A0661191 試験と 93-CE33-0618 試験の結果を比較することに問題はないと考える。

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

また、93-CE33-0618 試験の臨床効果は治験責任医師判定によるため、治験責任医師判定による A0661191 試験の臨床効果と 93-CE33-0618 試験の臨床効果の比較も行った。A0661191 試験の治験責任医師判定による投与開始 15 日目の有効率および 93-CE33-0618 試験の治験責任医師判定による投与終了 10～14 日目の有効率（治癒＋改善の割合）は、それぞれ 98.4%（61/62 例）および 77.4%（106/137 例）であった。追跡調査時の評価にあたる A0661191 試験の治験責任医師判定による投与開始 29 日目の有効率および 93-CE33-0618 試験の治験責任医師判定による投与終了 4～6 週目の治癒率は、それぞれ 95.1%（58/61 例）および 75.4%（98/130 例）であった（2.7.3.3.2.1.3(1)項参照）。

A0661191 試験の CPP 集団および 93-CE33-0618 試験の clinically evaluable 集団において、判定者によらず、いずれの評価時点においても優れた臨床効果を示した。

表 18 臨床効果 (A0661191 試験)

|                             |                  |                  |                  |
|-----------------------------|------------------|------------------|------------------|
| 治験 No.                      | A0661191         |                  |                  |
| 評価対象集団                      | CPP 集団           |                  |                  |
| 判定者                         | データレビュー委員会       |                  |                  |
| 投与群                         | アジスロマイシン         |                  |                  |
| 評価時期                        | 投与終了 (中止) 時      | 投与開始 15 日目       | 投与開始 29 日目       |
| 市中肺炎全体                      |                  |                  |                  |
| 評価例数                        | 73               | 71               | 71               |
| 有効                          | 63 (86.3)        | 60 (84.5)        | 58 (81.7)        |
| 無効                          | 10 (13.7)        | 11 (15.5)        | 12 (16.9)        |
| 判定不能                        | 0                | 0                | 1 (1.4)          |
| 有効率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] | 86.3 [76.2～93.2] | 84.5 [74.0～92.0] | 82.9 [72.0～90.8] |
| 細菌性肺炎                       |                  |                  |                  |
| 評価例数                        | 64               | 63               | 63               |
| 有効                          | 54 (84.4)        | 52 (82.5)        | 50 (79.4)        |
| 無効                          | 10 (15.6)        | 11 (17.5)        | 12 (19.0)        |
| 判定不能                        | 0                | 0                | 1 (1.6)          |
| 有効率 <sup>a)</sup>           | 84.4             | 82.5             | 80.6             |
| 非定型肺炎                       |                  |                  |                  |
| 評価例数                        | 8                | 7                | 7                |
| 有効                          | 8 (100)          | 7(100)           | 7(100)           |
| 無効                          | 0                | 0                | 0                |
| 判定不能                        | 0                | 0                | 0                |
| 有効率 <sup>a)</sup>           | 100              | 100              | 100              |
| 細菌性肺炎と非定型肺炎の混合感染            |                  |                  |                  |
| 評価例数                        | 1                | 1                | 1                |
| 有効                          | 1 (100)          | 1 (100)          | 1 (100)          |
| 無効                          | 0                | 0                | 0                |
| 判定不能                        | 0                | 0                | 0                |
| 有効率 <sup>a)</sup>           | 100              | 100              | 100              |

引用：総括報告書 (A0661191 試験) Table 13.4.2.1, 13.4.2.7

( ) : %

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



表 19 臨床効果 (93-CE33-0618 試験)

|                     |                         |                   |               |                   |
|---------------------|-------------------------|-------------------|---------------|-------------------|
| 治験 No.              | 93-CE33-0618            |                   |               |                   |
| 評価対象集団              | clinically evaluable 集団 |                   |               |                   |
| 判定者                 | 治験責任医師                  |                   |               |                   |
| 評価時期                | 投与終了 10～14 日目           |                   | 投与終了 4～6 週目   |                   |
| 投与群                 | アジスロマイシン                | 対照薬 <sup>a)</sup> | アジスロマイシン      | 対照薬 <sup>a)</sup> |
| 市中肺炎全体              |                         |                   |               |                   |
| 評価例数                | 137                     | 131               | 130           | 122               |
| 治癒                  | 61 (44.5)               | 55 (42.0)         | 98 (75.4)     | 87 (71.3)         |
| 改善                  | 45 (32.8)               | 42 (32.1)         | -             | -                 |
| 有効 (治癒+改善)          | 106 (77.4)              | 97 (74.0)         | -             | -                 |
| 無効                  | 31 (22.6)               | 34 (26.0)         | 32 (24.6)     | 35 (28.7)         |
| $\chi^2$ 統計量 (p 値)  | 0.359 (0.549)           |                   | 0.533 (0.465) |                   |
| 治癒率の差の 95%信頼区間      | -                       |                   | -6.85～14.99   |                   |
| 非定型肺炎 <sup>b)</sup> |                         |                   |               |                   |
| 評価例数                | 25                      | 28                | 26            | 28                |
| 治癒                  | 11 (44.0)               | 11 (39.3)         | 20 (76.9)     | 22 (78.6)         |
| 改善                  | 8 (32.0)                | 11 (39.3)         | -             | -                 |
| 有効 (治癒+改善)          | 19 (76.0)               | 22 (78.6)         | -             | -                 |
| 無効                  | 6 (24.0)                | 6 (21.4)          | 6 (23.1)      | 6 (21.4)          |

引用：総括報告書 (93-CE33-0618 試験) Table 5.2, 5.4.1.2, 5.4.1.3, 5.4.1.4, 5.4.2.2, 5.4.2.3, 5.4.2.4 ( ) : %

- : 算出せず

a) セフロキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

b) 培養または血清学的診断からマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎およびレジオネラ肺炎と診断された被験者

#### 2.5.4.6.2 原因菌別の臨床効果

国内 A0661191 試験の原因菌別の臨床効果を表 20 に示し、外国 93-CE33-0618 試験の原因菌別の臨床効果を表 21 に示した。

##### A0661191 試験

A0661191 試験の BPP 集団において、ベースラインに同定された原因菌は、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* および *Mycoplasma pneumoniae* であり、それぞれの原因菌に対する投与開始 15 日目の有効率は、*S. pneumoniae* が 85.7% (12/14 例), *H. influenzae* が 88.2% (15/17 例), *M. catarrhalis* が 100% (5/5 例) および *M. pneumoniae* が 100% (4/4 例) であった。評価時点を通じて無効例が認められたのは *S. pneumoniae* が同定された 2 例, *H. influenzae* が同定された 2 例のみであった。

上述のように市中肺炎の主な原因菌に対する優れた臨床効果が確認された。

##### 93-CE33-0618 試験

93-CE33-0618 試験において、ベースラインに分離同定された主な原因菌は *S. pneumoniae* および *H. influenzae* であった。投与終了 10～14 日目において、*S. pneumoniae* が原因菌であった被験者における有効率 (治癒+改善の割合) はアジスロマイシン群で 86.7% (26/30 例), 対照薬群で 74.1% (20/27 例), 治癒率はアジスロマイシン群で 56.7% (17/30 例), 対照薬群で 44.4% (12/27 例) であった。有効率および治癒率ともに対照薬群と比較してアジスロマイシン群で高かった。*H. influenzae* が原因菌であった被験者では、対照薬群と比較してアジスロマイシン群で治癒率 [アジスロマイシン群 : 46.7% (7/15 例), 対照薬群 : 20.0% (2/10 例)] が高かったが、有効率 [アジスロマイシン群 : 80.0% (12/15 例), 対照薬群 : 80.0% (8/10 例)] は同程度であった。

#### A0661191 試験と 93-CE33-0618 試験の比較

A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験のいずれにおいても、ベースラインに同定された主な原因菌は *S. pneumoniae* および *H. influenzae* であった。

ベースラインに *S. pneumoniae* が同定された被験者において、TOC 評価にあたる A0661191 試験の投与開始 15 日目の有効率および 93-CE33-0618 試験の投与終了 10～14 日目の有効率（治癒＋改善の割合）は、それぞれ 85.7%（12/14 例）および 86.7%（26/30 例）であった。追跡調査時の評価にあたる A0661191 試験の投与開始 29 日目の有効率および 93-CE33-0618 試験投与終了 4～6 週目の治癒率は、それぞれ 85.7%（12/14 例）および 82.6%（19/23 例）であった。

ベースラインに *H. influenzae* が同定された被験者において、TOC 評価にあたる A0661191 試験の投与開始 15 日目の有効率および 93-CE33-0618 試験の投与終了 10～14 日目の有効率（治癒＋改善の割合）は、それぞれ 88.2%（15/17 例）および 80.0%（12/15 例）であった。追跡調査時の評価にあたる A0661191 試験の投与開始 29 日目の有効率および 93-CE33-0618 試験投与終了 4～6 週目の治癒率は、それぞれ 88.2%（15/17 例）および 78.6%（11/14 例）であった。

ベースラインに *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が同定された被験者における臨床効果は、評価時期に関わらず A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験のいずれも高かった。

表 20 原因菌別の臨床効果 (A0661191 試験)

|                       |             |            |            |
|-----------------------|-------------|------------|------------|
| 治験 No.                | A0661191    |            |            |
| 評価対象集団                | BPP 集団      |            |            |
| 判定者                   | データレビュー委員会  |            |            |
| 投与群                   | アジスロマイシン    |            |            |
| 評価時期                  | 投与終了 (中止) 時 | 投与開始 15 日目 | 投与開始 29 日目 |
| <i>S. pneumoniae</i>  |             |            |            |
| 評価例数                  | 14          | 14         | 14         |
| 有効                    | 12 (85.7)   | 12 (85.7)  | 12 (85.7)  |
| 無効                    | 2 (14.3)    | 2 (14.3)   | 2 (14.3)   |
| 判定不能                  | 0           | 0          | 0          |
| 有効率 <sup>a)</sup>     | 85.7        | 85.7       | 85.7       |
| <i>H. influenzae</i>  |             |            |            |
| 評価例数                  | 17          | 17         | 17         |
| 有効                    | 15 (88.2)   | 15 (88.2)  | 15 (88.2)  |
| 無効                    | 2 (11.8)    | 2 (11.8)   | 2 (11.8)   |
| 判定不能                  | 0           | 0          | 0          |
| 有効率 <sup>a)</sup>     | 88.2        | 88.2       | 88.2       |
| <i>M. catarrhalis</i> |             |            |            |
| 評価例数                  | 5           | 5          | 5          |
| 有効                    | 5 (100)     | 5 (100)    | 5 (100)    |
| 無効                    | 0           | 0          | 0          |
| 判定不能                  | 0           | 0          | 0          |
| 有効率 <sup>a)</sup>     | 100         | 100        | 100        |
| <i>M. pneumoniae</i>  |             |            |            |
| 評価例数                  | 5           | 4          | 4          |
| 有効                    | 5 (100)     | 4 (100)    | 4 (100)    |
| 無効                    | 0           | 0          | 0          |
| 判定不能                  | 0           | 0          | 0          |
| 有効率 <sup>a)</sup>     | 100         | 100        | 100        |

引用：総括報告書 (A0661191 試験) Table 13.4.2.8

( ) : %

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

表 21 原因菌別の臨床効果 (93-CE33-0618 試験)

| 治験 No.                | 93-CE33-0618            |                   |             |                   |
|-----------------------|-------------------------|-------------------|-------------|-------------------|
| 評価対象集団                | clinically evaluable 集団 |                   |             |                   |
| 判定者                   | 治験責任医師                  |                   |             |                   |
| 評価時期                  | 投与終了 10～14 日目           |                   | 投与終了 4～6 週目 |                   |
| 投与群                   | アジスロマイシン                | 対照薬 <sup>a)</sup> | アジスロマイシン    | 対照薬 <sup>a)</sup> |
| 原因菌 <sup>b), c)</sup> |                         |                   |             |                   |
| <i>S. pneumoniae</i>  |                         |                   |             |                   |
| 評価例数                  | 30                      | 27                | 23          | 26                |
| 治癒                    | 17 (56.7)               | 12 (44.4)         | 19 (82.6)   | 18 (69.2)         |
| 改善                    | 9 (30.0)                | 8 (29.6)          | -           | -                 |
| 有効 (治癒+改善)            | 26 (86.7)               | 20 (74.1)         | -           | -                 |
| 無効                    | 4 (13.3)                | 7 (25.9)          | 4 (17.4)    | 8 (30.8)          |
| <i>H. influenzae</i>  |                         |                   |             |                   |
| 評価例数                  | 15                      | 10                | 14          | 10                |
| 治癒                    | 7 (46.7)                | 2 (20.0)          | 11 (78.6)   | 8 (80.0)          |
| 改善                    | 5 (33.3)                | 6 (60.0)          | -           | -                 |
| 有効 (治癒+改善)            | 12 (80.0)               | 8 (80.0)          | -           | -                 |
| 無効                    | 3 (20.0)                | 2 (20.0)          | 3 (21.4)    | 2 (20.0)          |
| <i>S. aureus</i>      |                         |                   |             |                   |
| 評価例数                  | 5                       | 3                 | 5           | 4                 |
| 治癒                    | 2 (40.0)                | 1 (33.3)          | 4 (80.0)    | 2 (50.0)          |
| 改善                    | 2 (40.0)                | 0                 | -           | -                 |
| 有効 (治癒+改善)            | 4 (80.0)                | 1 (33.3)          | -           | -                 |
| 無効                    | 1 (20.0)                | 2 (66.7)          | 1 (20.0)    | 2 (50.0)          |
| <i>M. catarrhalis</i> |                         |                   |             |                   |
| 評価例数                  | 3                       | 3                 | 2           | 3                 |
| 治癒                    | 1 (33.3)                | 0                 | 1 (50.0)    | 1 (33.3)          |
| 改善                    | 1 (33.3)                | 1 (33.3)          | -           | -                 |
| 有効 (治癒+改善)            | 2 (66.7)                | 1 (33.3)          | -           | -                 |
| 無効                    | 1 (33.3)                | 2 (66.7)          | 1 (50.0)    | 2 (66.7)          |
| <i>M. pneumoniae</i>  |                         |                   |             |                   |
| 評価例数                  | 3                       | 2                 | 3           | 2                 |
| 治癒                    | 2 (66.7)                | 1 (50.0)          | 2 (66.7)    | 1 (50.0)          |
| 改善                    | 0                       | 0                 | -           | -                 |
| 有効 (治癒+改善)            | 2 (66.7)                | 1 (50.0)          | -           | -                 |
| 無効                    | 1 (33.3)                | 1 (50.0)          | 1 (33.3)    | 1 (50.0)          |
| <i>L. pneumophila</i> |                         |                   |             |                   |
| 評価例数                  | 1                       | 0                 | 1           | 0                 |
| 治癒                    | 0                       | 0                 | 0           | 0                 |
| 改善                    | 0                       | 0                 | -           | -                 |
| 有効 (治癒+改善)            | 0                       | 0                 | -           | -                 |
| 無効                    | 1 (100)                 | 0                 | 1 (100)     | 0                 |
| その他 <sup>d)</sup>     |                         |                   |             |                   |
| 評価例数                  | 1                       | 4                 | 1           | 4                 |
| 治癒                    | 0                       | 2 (50.0)          | 1 (100)     | 2 (50.0)          |
| 改善                    | 1 (100)                 | 0                 | -           | -                 |
| 有効 (治癒+改善)            | 1 (100)                 | 2 (50.0)          | -           | -                 |
| 無効                    | 0                       | 2 (50.0)          | 0           | 2 (50.0)          |

引用：総括報告書 (93-CE33-0618 試験) Table 5.4.1.1, 5.4.2.1

( ) : %

- : 算出せず

a) セフロキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

b) 複数の原因菌が同定された被験者では、各原因菌にそれぞれ集計した。

c) ペースラインに分離培養により同定された原因菌のみ集計に含めた。他の同定方法から非定型肺炎と診断され、分離培養されなかった非定型菌は集計には含めなかった。

d) *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* および *Enterobacter aerogenes*

#### 2.5.4.6.3 被験者別の細菌学的効果

国内 A0661191 試験では、複数菌感染例や混合感染例が認められたため、原因菌別の細菌学的効果を評価した後に被験者別の細菌学的効果を評価した。外国試験では原因菌別の細菌学的効果のみ評価した。以下に A0661191 試験の被験者別の細菌学的効果の評価結果を記載した。

A0661191 試験の BPP 集団におけるデータレビュー委員会判定による被験者別の細菌学的効果を表 22 に示した。なお、投与終了後、投与開始 15 日目までに他の全身性抗菌薬が投与され、効果不十分により治験を中止した 4 例については、投与開始 15 日目および 29 日目のデータレビュー委員会判定による細菌学的効果を「存続」とし、評価例数にも含めた。

BPP 集団におけるデータレビュー委員会判定による被験者別の細菌学的効果（菌消失率）は、投与開始 3 日目で 71.4% (20/28 例)、投与終了（中止）時で 80.6% (25/31 例)、投与開始 15 日目で 83.3% (25/30 例) および投与開始 29 日目で 83.3% (25/30 例) であり、投与終了（中止）時以降の菌消失率は 80%以上であった。

診断名別では、投与開始 15 日目および 29 日目のいずれにおいても、細菌性肺炎 23/28 例、判定不能を除く非定型肺炎 1/1 例、細菌性肺炎と非定型肺炎の混合感染（*S. pneumoniae* + *M. pneumoniae*）1/1 例で細菌学的効果は消失または推定消失であった。

複数菌感染であった *S. pneumoniae* + *H. influenzae* の 3 例、*S. pneumoniae* + *M. catarrhalis*, *H. influenzae* + *M. catarrhalis* および *S. pneumoniae* + *H. influenzae* + *M. catarrhalis* の各 1 例において、投与開始 15 日目および 29 日目のいずれにおいても被験者別の細菌学的効果は消失または推定消失であった。

表 22 被験者別の細菌学的効果 (A0661191 試験)

| 治験 No.                       | A0661191         |                  |                  |                  |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 評価対象集団                       | BPP 集団           |                  |                  |                  |
| 判定者                          | データレビュー委員会       |                  |                  |                  |
| 投与群                          | アジスロマイシン         |                  |                  |                  |
| 評価時期                         | 投与開始<br>3 日目     | 投与終了<br>(中止) 時   | 投与開始<br>15 日目    | 投与開始<br>29 日目    |
| 市中肺炎全体                       |                  |                  |                  |                  |
| 評価例数                         | 30               | 33               | 32               | 32               |
| 細菌学的効果：消失                    | 20 (66.7)        | 15 (45.5)        | 8 (25.0)         | 5 (15.6)         |
| 推定消失                         | 0                | 10 (30.3)        | 17 (53.1)        | 20 (62.5)        |
| 存続                           | 8 (26.7)         | 6 (18.2)         | 5 (15.6)         | 5 (15.6)         |
| 菌交代症                         | 0                | 0                | 0                | 0                |
| 判定不能                         | 2 (6.7)          | 2 (6.1)          | 2 (6.3)          | 2 (6.3)          |
| 菌消失率 <sup>a)</sup> [95%信頼区間] | 71.4 [51.3～86.8] | 80.6 [62.5～92.5] | 83.3 [65.3～94.4] | 83.3 [65.3～94.4] |
| 細菌性肺炎                        |                  |                  |                  |                  |
| 評価例数                         | 25               | 28               | 28               | 28               |
| 細菌学的効果：消失                    | 17 (68.0)        | 12 (42.9)        | 7 (25.0)         | 5 (17.9)         |
| 推定消失                         | 0                | 10 (35.7)        | 16 (57.1)        | 18 (64.3)        |
| 存続                           | 8 (32.0)         | 6 (21.4)         | 5 (17.9)         | 5 (17.9)         |
| 菌交代症                         | 0                | 0                | 0                | 0                |
| 判定不能                         | 0                | 0                | 0                | 0                |
| 菌消失率 <sup>a)</sup>           | 68.0             | 78.6             | 82.1             | 82.1             |
| 非定型肺炎                        |                  |                  |                  |                  |
| 評価例数                         | 4                | 4                | 3                | 3                |
| 細菌学的効果：消失                    | 2 (50.0)         | 2 (50.0)         | 0                | 0                |
| 推定消失                         | 0                | 0                | 1 (33.3)         | 1 (33.3)         |
| 存続                           | 0                | 0                | 0                | 0                |
| 菌交代症                         | 0                | 0                | 0                | 0                |
| 判定不能                         | 2 (50.0)         | 2 (50.0)         | 2 (66.7)         | 2 (66.7)         |
| 菌消失率 <sup>a)</sup>           | 100              | 100              | 100              | 100              |
| 細菌性肺炎と非定型肺炎の混合感染             |                  |                  |                  |                  |
| 評価例数                         | 1                | 1                | 1                | 1                |
| 細菌学的効果：消失                    | 1 (100)          | 1 (100)          | 1 (100)          | 0                |
| 推定消失                         | 0                | 0                | 0                | 1 (100)          |
| 存続                           | 0                | 0                | 0                | 0                |
| 菌交代症                         | 0                | 0                | 0                | 0                |
| 判定不能                         | 0                | 0                | 0                | 0                |
| 菌消失率 <sup>a)</sup>           | 100              | 100              | 100              | 100              |

引用：総括報告書 (A0661191 試験) Table 13.4.5.1, Appendix 1 JP Table 2.7

( ) : %

a) 菌消失率は (消失, 推定消失または菌交代症と判定された被験者数の合計) / (判定不能を除く評価例数) × 100 から算出した。

#### 2.5.4.6.4 原因菌別の細菌学的効果

国内 A0661191 試験の BPP 集団におけるデータレビュー委員会判定による原因菌別の細菌学的効果を表 23 に示し, 外国 93-CE33-0618 試験の bacteriologically evaluable 集団における治験依頼者判定による原因菌別の細菌学的効果を表 24 に示した。

#### A0661191 試験

A0661191 試験では, ベースラインに同定された原因菌は *S. pneumoniae* (14 例), *H. influenzae* (17 例), *M. catarrhalis* および *M. pneumoniae* (各 5 例) であった。

データレビュー委員会判定による投与開始 15 日目の原因菌別の菌消失率は *S. pneumoniae* が 85.7% (12/14 例), *H. influenzae* が 82.4% (14/17 例) であった。投与開始 15 日目および 29 日目に

細菌学的効果が存続だったのは *S. pneumoniae* が 2 例、*H. influenzae* が 3 例であり、それ以外の細菌学的効果は消失または推定消失であった。投与開始 15 日目および 29 日目に細菌学的効果が存続だった *S. pneumoniae* の 2 例中 1 例ではベースラインでは MIC のデータは無く、投与開始 3 日目に MIC >64 µg/mL であり、他の 1 例のベースラインの MIC は 8 µg/mL であった。いずれも投与中止時の細菌学的効果は存続、他の全身性抗菌薬を投与されたため、投与開始 15 日目および 29 日目の細菌学的効果も存続と判定された。投与開始 15 日目および 29 日目に細菌学的効果が存続であった *H. influenzae* の 3 例のベースラインの MIC はいずれも 1 µg/mL とアジスロマイシンに感受性であり、2 例では投与中止時の細菌学的効果は消失であったが、他の全身性抗菌薬を投与されたため投与開始 15 日目および 29 日目の細菌学的効果は存続と判定された。他の 1 例では、投与開始 3 日目、投与終了時、投与開始 15 日目および 29 日目のいずれにおいても喀痰から *H. influenzae* が分離同定され、細菌学的効果は存続であった。

*M. catarrhalis* および *M. pneumoniae* の細菌学的効果は、評価時点を通じて判定不能であった *M. pneumoniae* の 2 例を除き、いずれの評価時点においても消失または推定消失と判定された。

### 93-CE33-0618 試験

93-CE33-0618 試験のベースラインに分離同定された主な原因菌は、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* であった。全体的な菌消失率は、対照薬群と比較してアジスロマイシン群で高かった。*S. pneumoniae* が同定された被験者の菌消失率は、アジスロマイシン群 [96.8% (30/31 例)] と対照薬群 [92.9% (26/28 例)] で同程度であった。*H. influenzae* が同定された被験者の菌消失率は、対照薬群 [72.7% (8/11 例)] と比較してアジスロマイシン群 [93.8% (15/16 例)] で高かった。

### A0661191 試験と 93-CE33-0618 試験の比較

A0661191 および 93-CE33-0618 試験のいずれも、ベースラインに同定された主な原因菌は *S. pneumoniae* および *H. influenzae* であった。

*S. pneumoniae* において、A0661191 試験の BPP 集団における投与開始 15 日目の菌消失率は 85.7% (12/14 例) であった。一方、ベースライン後の培養結果および各被験者の最終評価時の臨床効果から総合的に評価した 93-CE33-0618 試験の bacteriologically evaluable 集団における菌消失率（消失＋推定消失の割合）は 96.8% (30/31 例) であった。

*H. influenzae* において、A0661191 試験の BPP 集団における投与開始 15 日目の菌消失率は 82.4% (14/17 例) であり、93-CE33-0618 試験の bacteriologically evaluable 集団における菌消失率（消失＋推定消失の割合）は 93.8% (15/16 例) であった。

細菌学的効果の判定基準は、A0661191 試験では原因菌の消長を基にしていたのに対し、93-CE33-0618 試験では原因菌の消長に臨床効果を加味していた。A0661191 試験の投与開始 15 日目または 29 日目の細菌学的効果が「消失」または「推定消失」と判定され、臨床効果が「無効」であった被験者は認められず、投与開始 15 日目または 29 日目の細菌学的効果が「存続」と判定され、臨床効果が「有効」であったのは 1 例 (*H. influenzae*, MIC 1 µg/mL) であった。A0661191 試験において投与開始 15 日目または 29 日目の臨床効果と細菌学的効果の判定に乖離が認められたのは 1 例のみであり、この 1 例を考慮した場合にも、*H. influenzae* における菌消失率は A0661191 試験と 93-CE33-0618 試験で大きく異なることはないと考ええる。

A0661191 試験の BPP 集団では、アジスロマイシンの適応菌種の耐性菌 (*S. pneumoniae* : MIC >

64 µg/mL 等) は除外しなかったが、93-CE33-0618 試験の bacteriologically evaluable 集団では、アジスロマイシンの適応菌種であっても耐性を示す原因菌を除外していた。93-CE33-0618 試験において、治験薬に耐性を示す原因菌も含む Intent-to-Treat (ITT) 集団におけるアジスロマイシン群の菌消失率 (消失+推定消失の割合) は、*S. pneumoniae* で 90.0% (36/40 例)、*H. influenzae* で 94.1% (16/17 例) であった。93-CE33-0618 試験の治験薬を投与された全被験者のうち治験薬に対する感受性検査を実施した 52 例のうち、CLSI (旧 NCCLS) の基準からアジスロマイシンに対する感受性が低下していた *S. pneumoniae* が得られたのは 5 例 (MIC >32 µg/mL : 1 例, MIC 16 µg/mL : 2 例, MIC 8 µg/mL : 1 例, MIC 1 µg/mL : 1 例) であった。5 例中 1 例 (MIC 8 µg/mL) はアジスロマイシン群の被験者で、本被験者の臨床効果は治癒であった。アジスロマイシンに対する感受性が低下した *H. influenzae* はなかった (MIC は 2 µg/mL 以下)。

表 23 原因菌別の細菌学的効果 (A0661191 試験)

| 治験 No.                  | A0661191     |                |               |               |
|-------------------------|--------------|----------------|---------------|---------------|
| 評価対象集団                  | BPP 集団       |                |               |               |
| 判定者                     | データレビュー委員会   |                |               |               |
| 投与群                     | アジスロマイシン     |                |               |               |
| 評価時期                    | 投与開始<br>3 日目 | 投与終了<br>(中止) 時 | 投与開始<br>15 日目 | 投与開始<br>29 日目 |
| <i>S. pneumoniae</i> :  |              |                |               |               |
| 評価例数                    | 13           | 14             | 14            | 14            |
| 細菌学的効果: 消失              | 6 (46.2)     | 4 (28.6)       | 4 (28.6)      | 3 (21.4)      |
| 推定消失                    | 0            | 5 (35.7)       | 8 (57.1)      | 9 (64.3)      |
| 存続                      | 7 (53.8)     | 5 (35.7)       | 2 (14.3)      | 2 (14.3)      |
| 判定不能                    | 0            | 0              | 0             | 0             |
| 菌消失率 <sup>a)</sup>      | 46.2         | 64.3           | 85.7          | 85.7          |
| <i>H. influenzae</i> :  |              |                |               |               |
| 評価例数                    | 15           | 17             | 17            | 17            |
| 細菌学的効果: 消失              | 14 (93.3)    | 10 (58.8)      | 5 (29.4)      | 3 (17.6)      |
| 推定消失                    | 0            | 6 (35.3)       | 9 (52.9)      | 11 (64.7)     |
| 存続                      | 1 (6.7)      | 1 (5.9)        | 3 (17.6)      | 3 (17.6)      |
| 判定不能                    | 0            | 0              | 0             | 0             |
| 菌消失率 <sup>a)</sup>      | 93.3         | 94.1           | 82.4          | 82.4          |
| <i>M. catarrhalis</i> : |              |                |               |               |
| 評価例数                    | 5            | 5              | 5             | 5             |
| 細菌学的効果: 消失              | 5 (100)      | 3 (60.0)       | 2 (40.0)      | 2 (40.0)      |
| 推定消失                    | 0            | 2 (40.0)       | 3 (60.0)      | 3 (60.0)      |
| 存続                      | 0            | 0              | 0             | 0             |
| 判定不能                    | 0            | 0              | 0             | 0             |
| 菌消失率 <sup>a)</sup>      | 100          | 100            | 100           | 100           |
| <i>M. pneumoniae</i> :  |              |                |               |               |
| 評価例数                    | 5            | 5              | 4             | 4             |
| 細菌学的効果: 消失              | 3 (60.0)     | 3 (60.0)       | 1 (25.0)      | 0             |
| 推定消失                    | 0            | 0              | 1 (25.0)      | 2 (50.0)      |
| 存続                      | 0            | 0              | 0             | 0             |
| 判定不能                    | 2 (40.0)     | 2 (40.0)       | 2 (50.0)      | 2 (50.0)      |
| 菌消失率 <sup>a)</sup>      | 100          | 100            | 100           | 100           |

引用: 総括報告書 (A0661191 試験) Table 13.4.5.2

( ) : %

a) 菌消失率は (消失または推定消失と判定された原因菌数) / (判定不能を除く原因菌数) × 100 から算出した。



表 24 原因菌別の細菌学的効果 (93-CE33-0618 試験)

|                       |                                |                   |
|-----------------------|--------------------------------|-------------------|
| 治験 No.                | 93-CE33-0618                   |                   |
| 評価対象集団                | bacteriologically evaluable 集団 |                   |
| 判定者                   | 治験依頼者                          |                   |
| 投与群                   | アジスロマイシン                       | 対照薬 <sup>b)</sup> |
| 原因菌                   |                                |                   |
| <i>S. pneumoniae</i>  |                                |                   |
| 評価例数                  | 31                             | 28                |
| 消失 (消失+推定消失)          | 30 (96.8)                      | 26 (92.9)         |
| 存続 (存続+推定存続)          | 1 (3.2)                        | 2 (7.1)           |
| <i>H. influenzae</i>  |                                |                   |
| 評価例数                  | 16                             | 11                |
| 消失 (消失+推定消失)          | 15 (93.8)                      | 8 (72.7)          |
| 存続 (存続+推定存続)          | 1 (6.3)                        | 3 (27.3)          |
| <i>S. aureus</i>      |                                |                   |
| 評価例数                  | 5                              | 4                 |
| 消失 (消失+推定消失)          | 4 (80.0)                       | 2 (50.0)          |
| 存続 (存続+推定存続)          | 1 (20.0)                       | 2 (50.0)          |
| <i>M. catarrhalis</i> |                                |                   |
| 評価例数                  | 3                              | 3                 |
| 消失 (消失+推定消失)          | 3 (100)                        | 2 (66.7)          |
| 存続 (存続+推定存続)          | 0                              | 1 (33.3)          |
| <i>M. pneumoniae</i>  |                                |                   |
| 評価例数                  | 3                              | 2                 |
| 消失 (消失+推定消失)          | 2 (66.7)                       | 1 (50.0)          |
| 存続 (存続+推定存続)          | 1 (33.3)                       | 1 (50.0)          |
| <i>L. pneumophila</i> |                                |                   |
| 評価例数                  | 1                              | 0                 |
| 消失 (消失+推定消失)          | 1 (100)                        | 0                 |
| 存続 (存続+推定存続)          | 0                              | 0                 |
| その他 <sup>c)</sup>     |                                |                   |
| 評価例数                  | 1                              | 4                 |
| 消失 (消失+推定消失)          | 1 (100)                        | 4 (100)           |
| 存続 (存続+推定存続)          | 0                              | 0                 |

引用：総括報告書 (93-CE33-0618 試験) Table 5.5

( ) : %

- a) ベースライン後の培養結果および各被験者の最終評価時の臨床効果から総合的に評価した。
- b) セフトロキシム点滴静注から経口投与へのスイッチ療法, 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。
- c) *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* および *Enterobacter aerogenes*

#### 2.5.4.6.5 外国臨床試験との有効性の比較

臨床効果, 原因菌別の臨床効果および原因菌別の細菌学的効果を, 国内 A0661191 試験および外国 93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で比較した結果, 臨床効果および細菌学的効果に大きな差は認められなかった。

A0661191 試験と 93-CE33-0618 試験の有効性に大きな差は認められなかったことから, 国内におけるアジスロマイシンの有効性の評価に 93-CE33-0618 試験の対照薬との比較の結果ならびにその他の外国試験成績を利用することに問題はないと考えた。外国試験成績を利用可能と考えた根拠の詳細は, 2.7.3.3.2.1 項に記載した。

#### 2.5.4.6.6 ベースラインの被験者背景別の臨床効果および細菌学的効果

内因性要因として、国内 A0661191 試験のベースラインの被験者背景別の臨床効果および細菌学的効果ならびに外国 93-CE33-0618 試験の ITT 集団におけるベースラインの被験者背景別の臨床効果についてのデータを以下に示した。93-CE33-0618 試験では、ベースラインの被験者背景別の臨床効果は ITT 集団で実施し、clinically evaluable 集団では実施しなかったため ITT 集団の結果を提示した。A0661191 試験の CPP 集団における臨床効果および BPP 集団における細菌学的効果を年齢別（16～44 歳，45～64 歳，65～74 歳および 75 歳以上）ならびに性別に層別して検討し、93-CE33-0618 試験の ITT 集団における臨床効果を年齢別（16～64 歳，65 歳以上）および性別に層別して検討した。

国内 A0661191 試験の CPP 集団におけるデータレビュー委員会判定による臨床効果において、年齢別の投与開始 15 日目の有効率は、16～44 歳で 86.4%（19/22 例），45～64 歳で 85.0%（17/20 例），65～74 歳で 85.0%（17/20 例），75 歳以上で 77.8%（7/9 例）であった。性別の投与開始 15 日目の有効率は、男性で 84.4%（38/45 例），女性で 84.6%（22/26 例）であった。年齢別，性別の有効率に明らかな違いは認められなかった（2.7.3.3.3.1(1)項参照）。BPP 集団におけるデータレビュー委員会判定による年齢別の細菌学的効果において、投与開始 15 日目の細菌学的効果が消失または推定消失であった被験者の割合（判定不能を除く）は、16～44 歳で 9/12 例，45～64 歳で 6/6 例，65～74 歳で 8/10 例，75 歳以上で 2/2 例であった。性別の投与開始 15 日目の菌消失率は、男性 81.3%（13/16 例），女性 85.7%（12/14 例）であった。年齢別，性別の菌消失率にも明らかな違いは認められなかった（2.7.3.3.3.1(2)項参照）。

外国 93-CE33-0618 試験の ITT 集団における投与終了 10～14 日目および 4～6 週目での治験責任医師判定による臨床効果において、アジスロマイシン群および対照薬群のいずれにおいても年齢別および性別の有効率に明らかな違いは認められなかった（2.7.3.3.3.1(1)項参照）。

#### 2.5.4.6.7 ベースラインの予後因子別の臨床効果および細菌学的効果

有効性に影響を及ぼすと考えられるベースラインの予後因子別（肺炎の患者重篤度，肺炎の感染症重症度，基礎疾患・合併症重症度，基礎疾患としての慢性呼吸器病変の有無，基礎疾患としての糖尿病の有無，A-DROP システムによる重症度および他の全身性抗菌薬による前治療の有無）の臨床効果および細菌学的効果は、国内 A0661191 試験でのみ評価し、外国試験では評価しなかった。A0661191 試験のベースラインの予後因子別の臨床効果（有効率）および細菌学的効果（菌消失率）を表 25 に示した。

他の全身性抗菌薬による前治療の有無による有効率への影響が認められ、他の全身性抗菌薬による前治療の有無別の投与開始 15 日目の有効率は、他の全身性抗菌薬による前治療有りで 63.6%（7/11 例），無しで 88.3%（53/60 例）であった。他の全身性抗菌薬による前治療が無効と判断され、本治験に組み入れられた被験者では、少数例ではあるが、他の全身性抗菌薬による前治療が無かった被験者と比較して有効率が低かった。注射剤が適用となる市中肺炎では、他の抗菌薬による前治療が奏功しなかった場合、より治療が困難になると推察された。

肺炎の患者重篤度，肺炎の感染症重症度，基礎疾患・合併症重症度，基礎疾患としての慢性呼吸器病変の有無，基礎疾患としての糖尿病の有無および A-DROP システムによる重症度別による

投与開始 15 日目の有効率に明らかな影響は認められなかった。また、肺炎の感染症重症度、基礎疾患・合併症重症度、基礎疾患としての慢性呼吸器病変の有無、基礎疾患としての糖尿病の有無および A-DROP システムによる重症度別による細菌学的効果の明らかな違いは認められなかった。

表 25 ベースラインの予後因子別の臨床効果および細菌学的効果（A0661191 試験）

| 治験 No.                        | A0661191                     |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 判定者                           | データレビュー委員会                   |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 投与群                           | アジスロマイシン                     |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 評価時期                          | 投与開始 3 日目                    |                               | 投与終了（中止）時                    |                               | 投与開始 15 日目                   |                               | 投与開始 29 日目                   |                               |
| 評価項目                          | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        |
| 評価対象集団                        | CPP 集団                       | BPP 集団                        | CPP 集団                       | BPP 集団                        | CPP 集団                       | BPP 集団                        | CPP 集団                       | BPP 集団                        |
| ベースラインの予後因子                   | n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) |
| 肺炎の患者重篤度                      |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 中等度 <sup>c)</sup>             | -                            | 20/28 (71.4)                  | 62/72 (86.1)                 | 25/31 (80.6)                  | 59/70 (84.3)                 | 25/30 (83.3)                  | 57/69 (82.6)                 | 25/30 (83.3)                  |
| 重度                            | -                            | 0 -                           | 1/1 (100)                    | 0 -                           | 1/1 (100)                    | 0 -                           | 1/1 (100)                    | 0 -                           |
| 肺炎の感染症重症度                     |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 軽症                            | -                            | 4/4 (100)                     | 8/8 (100)                    | 4/4 (100)                     | 7/7 (100)                    | 3/3 (100)                     | 6/6 (100)                    | 3/3 (100)                     |
| 中等症                           | -                            | 16/24 (66.7)                  | 54/64 (84.4)                 | 21/27 (77.8)                  | 52/63 (82.5)                 | 22/27 (81.5)                  | 51/63 (81.0)                 | 22/27 (81.5)                  |
| 重症                            | -                            | 0 -                           | 1/1 (100)                    | 0 -                           | 1/1 (100)                    | 0 -                           | 1/1 (100)                    | 0 -                           |
| 基礎疾患・合併症重症度                   |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| なし                            | -                            | 9/10 (90.0)                   | 19/21 (90.5)                 | 11/11 (100)                   | 18/20 (90.0)                 | 9/10 (90.0)                   | 18/20 (90.0)                 | 9/10 (90.0)                   |
| 軽症                            | -                            | 4/10 (40.0)                   | 23/29 (79.3)                 | 6/11 (54.5)                   | 22/28 (78.6)                 | 9/11 (81.8)                   | 21/28 (75.0)                 | 9/11 (81.8)                   |
| 中等症                           | -                            | 7/8 (87.5)                    | 21/23 (91.3)                 | 8/9 (88.9)                    | 20/23 (87.0)                 | 7/9 (77.8)                    | 19/22 (86.4)                 | 7/9 (77.8)                    |
| 基礎疾患としての慢性呼吸器病変 <sup>d)</sup> |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| あり                            | -                            | 6/8 (75.0)                    | 14/16 (87.5)                 | 7/8 (87.5)                    | 13/16 (81.3)                 | 7/8 (87.5)                    | 12/16 (75.0)                 | 7/8 (87.5)                    |
| なし                            | -                            | 14/20 (70.0)                  | 49/57 (86.0)                 | 18/23 (78.3)                  | 47/55 (85.5)                 | 18/22 (81.8)                  | 46/54 (85.2)                 | 18/22 (81.8)                  |
| 基礎疾患としての糖尿病 <sup>e)</sup>     |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| あり                            | -                            | 2/3 (66.7)                    | 9/9 (100)                    | 3/3 (100)                     | 9/9 (100)                    | 3/3 (100)                     | 9/9 (100)                    | 3/3 (100)                     |
| なし                            | -                            | 18/25 (72.0)                  | 54/64 (84.4)                 | 22/28 (78.6)                  | 51/62 (82.3)                 | 22/27 (81.5)                  | 49/61 (80.3)                 | 22/27 (81.5)                  |
| A-DROP システムによる重症度             |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 軽症                            | -                            | 14/20 (70.0)                  | 39/45 (86.7)                 | 19/22 (86.4)                  | 37/43 (86.0)                 | 17/21 (81.0)                  | 36/42 (85.7)                 | 17/21 (81.0)                  |
| 中等症                           | -                            | 5/6 (83.3)                    | 20/24 (83.3)                 | 5/7 (71.4)                    | 19/24 (79.2)                 | 6/7 (85.7)                    | 18/24 (75.0)                 | 6/7 (85.7)                    |
| 重症                            | -                            | 1/2 (50.0)                    | 4/4 (100)                    | 1/2 (50.0)                    | 4/4 (100)                    | 2/2 (100)                     | 4/4 (100)                    | 2/2 (100)                     |

表 25 ベースラインの予後因子別の臨床効果および細菌学的効果 (A0661191 試験) (つづき)

| 治験 No.               | A0661191                     |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
|----------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 判定者                  | データレビュー委員会                   |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 投与群                  | アジスロマイシン                     |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 評価時期                 | 投与開始 3 日目                    |                               | 投与終了 (中止) 時                  |                               | 投与開始 15 日目                   |                               | 投与開始 29 日目                   |                               |
| 評価項目                 | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        |
| 評価対象集団               | CPP 集団                       | BPP 集団                        | CPP 集団                       | BPP 集団                        | CPP 集団                       | BPP 集団                        | CPP 集団                       | BPP 集団                        |
| ベースラインの予後因子          | n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) |
| 他の全身性抗菌薬による前治療<br>あり | -                            | 3/3 (100)                     | 8/12 (66.7)                  | 4/5 (80.0)                    | 7/11 (63.6)                  | 2/4 (50.0)                    | 7/11 (63.6)                  | 2/4 (50.0)                    |
| なし                   | -                            | 17/25 (68.0)                  | 55/61 (90.2)                 | 21/26 (80.8)                  | 53/60 (88.3)                 | 23/26 (88.5)                  | 51/59 (86.4)                 | 23/26 (88.5)                  |

引用: Appendix 1 JP Table 2.2, 2.5

-: 算出せず

a) n=有効の例数, N=評価例数から判定不能を除いた例数。有効率は  $n/N \times 100$  から算出した。

b) n=消失, 推定消失または菌交代症と判定された被験者数の合計, N=判定不能を除く評価例数。菌消失率は  $n/N \times 100$  から算出した。

c) ベースライン (投与開始 1 日目の投与前) のデータでは軽度となったが, データレビュー委員会では, 組み入れ時の臨床症状および徴候または体温から中等度と判定された被験者を含む。

d) 慢性呼吸器病変に含まれるもの: 気管支拡張症 (合併症), 肺結核 (合併症, 既往症), 喘息 (合併症), 慢性閉塞性肺疾患 (合併症) および肺気腫 (合併症)

e) 糖尿病に含まれるもの: 糖尿病 (合併症), 糖尿病合併症 (合併症), 糖尿病性ニューロパチー (合併症) および 2 型糖尿病 (合併症)

#### 2.5.4.6.8 原因菌の感受性別の臨床効果および細菌学的効果

原因菌の感受性別およびマクロライド耐性遺伝子別の臨床効果および細菌学的効果は国内 A0661191 試験でのみ評価し、外国 93-CE33-0618 試験では評価しなかった。以下に、A0661191 試験の評価結果を記載した。

##### (1) ベースラインの原因菌の耐性状況別の臨床効果および細菌学的効果

A0661191 試験の BPP 集団における投与終了（中止）時、投与開始 15 日目および 29 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果、BPP 集団における投与開始 3 日目、投与終了（中止）時、投与開始 15 日目および 29 日目のデータレビュー委員会判定による細菌学的効果を、ベースラインの原因菌の耐性状況別に表 26 に示した。

*S. pneumoniae* が同定された 14 例のうち感受性が測定された 11 例において、4 例がペニシリン耐性肺炎球菌 [1 例が PRSP, 3 例がペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (Penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* : PISP)] であり、この 4 例の投与開始 15 日目の臨床効果はいずれも有効であった。これらペニシリン耐性株が分離同定された 4 例に対する投与開始 15 日目の細菌学的効果は、全例で消失または推定消失であった。また、感受性が測定された 11 例全例でマクロライド（エリスロマイシン）耐性 (MIC  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) であり、投与開始 15 日目の臨床効果は無効例 1 例を除き有効であった。これらのマクロライド耐性株に対する投与開始 15 日目の細菌学的効果は、存続 1 例を除き消失または推定消失であった。

*H. influenzae* が同定された 17 例のうち感受性が測定された 15 例において、1 例が $\beta$ -ラクタマーゼ産生であり、本被験者の投与開始 15 日目の臨床効果は有効、細菌学的効果は消失であった。 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生であった 14 例の投与開始 15 日目の有効率は 85.7% (12/14 例)、菌消失率は 78.6% (11/14 例) であった。BLNAR が同定されたのは 3 例であり、投与開始 15 日目の臨床効果は 2/3 例で有効、細菌学的効果は 2/3 例で推定消失であった。

*M. catarrhalis* が同定された 5 例のうち感受性が測定された 4 例において、全例で $\beta$ -ラクタマーゼ産生であり、投与開始 15 日目の臨床効果はいずれも有効、細菌学的効果はいずれも消失または推定消失であった。

臨床効果および細菌学的効果にベースラインの原因菌の耐性状況による明らかな違いは認められず、感受性が測定された全例で CLSI の基準からマクロライド耐性であった *S. pneumoniae* を含め、ベースラインの原因菌の耐性状況に関わらずアジスロマイシンの有効性が認められた。

表 26 ベースラインの原因菌の耐性状況別の臨床効果および細菌学的効果 (A0661191 試験)

| 治験 No.                      | A0661191                     |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 評価対象集団                      | BPP 集団                       |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 判定者                         | データレビュー委員会                   |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 投与群                         | アジスロマイシン                     |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 評価時期                        | 投与開始 3 日目                    |                               | 投与終了 (中止) 時                  |                               | 投与開始 15 日目                   |                               | 投与開始 29 日目                   |                               |
| 原因菌の耐性状況 <sup>a)</sup>      | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        | 臨床効果                         | 細菌学的効果                        |
|                             | n/N <sup>b)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>c)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>c)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>c)</sup><br>菌消失率 (%) | n/N <sup>b)</sup><br>有効率 (%) | n/N <sup>c)</sup><br>菌消失率 (%) |
| <i>S. pneumoniae</i>        |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| ペニシリンに対する感受性 <sup>d)</sup>  |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| PRSP+PISP                   | -                            | 2/4 (50.0)                    | 4/4 (100)                    | 3/4 (75.0)                    | 4/4 (100)                    | 4/4 (100)                     | 4/4 (100)                    | 4/4 (100)                     |
| PRSP                        | -                            | 0/1 (0)                       | 1/1 (100)                    | 0/1 (0)                       | 1/1 (100)                    | 1/1 (100)                     | 1/1 (100)                    | 1/1 (100)                     |
| PISP                        | -                            | 2/3 (66.7)                    | 3/3 (100)                    | 3/3 (100)                     | 3/3 (100)                    | 3/3 (100)                     | 3/3 (100)                    | 3/3 (100)                     |
| PSSP                        | -                            | 3/6 (50.0)                    | 6/7 (85.7)                   | 4/7 (57.1)                    | 6/7 (85.7)                   | 6/7 (85.7)                    | 6/7 (85.7)                   | 6/7 (85.7)                    |
| データ無し                       | -                            | 1/3 (33.3)                    | 2/3 (66.7)                   | 2/3 (66.7)                    | 2/3 (66.7)                   | 2/3 (66.7)                    | 2/3 (66.7)                   | 2/3 (66.7)                    |
| マクロライドに対する感受性 <sup>e)</sup> |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| 耐性 (MIC ≥1 µg/mL)           | -                            | 5/10 (50.0)                   | 10/11 (90.9)                 | 7/11 (63.6)                   | 10/11 (90.9)                 | 10/11 (90.9)                  | 10/11 (90.9)                 | 10/11 (90.9)                  |
| データ無し                       | -                            | 1/3 (33.3)                    | 2/3 (66.7)                   | 2/3 (66.7)                    | 2/3 (66.7)                   | 2/3 (66.7)                    | 2/3 (66.7)                   | 2/3 (66.7)                    |
| <i>H. influenzae</i>        |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| β-ラクタマーゼ産生の有無               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| β-ラクタマーゼ産生                  | -                            | 1/1 (100)                     | 1/1 (100)                    | 1/1 (100)                     | 1/1 (100)                    | 1/1 (100)                     | 1/1 (100)                    | 1/1 (100)                     |
| β-ラクタマーゼ非産生                 | -                            | 11/12 (91.7)                  | 12/14 (85.7)                 | 13/14 (92.9)                  | 12/14 (85.7)                 | 11/14 (78.6)                  | 12/14 (85.7)                 | 11/14 (78.6)                  |
| β-ラクタマーゼ不明                  | -                            | 2/2 (100)                     | 2/2 (100)                    | 2/2 (100)                     | 2/2 (100)                    | 2/2 (100)                     | 2/2 (100)                    | 2/2 (100)                     |
| アンピシリンに対する感受性               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |                              |                               |
| BLNAR <sup>f)</sup>         | -                            | 2/2 (100)                     | 2/3 (66.7)                   | 3/3 (100)                     | 2/3 (66.7)                   | 2/3 (66.7)                    | 2/3 (66.7)                   | 2/3 (66.7)                    |
| BLNAR 以外                    | -                            | 12/13 (92.3)                  | 13/14 (92.9)                 | 13/14 (92.9)                  | 13/14 (92.9)                 | 12/14 (85.7)                  | 13/14 (92.9)                 | 12/14 (85.7)                  |

表 26 ベースラインの原因菌の耐性状況別の臨床効果および細菌学的効果 (A0661191 試験) (つづき)

| 治験 No.                 | A0661191                             |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
|------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| 評価対象集団                 | BPP 集団                               |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| 判定者                    | データレビュー委員会                           |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| 投与群                    | アジスロマイシン                             |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| 評価時期                   | 投与開始 3 日目                            |                                         | 投与終了 (中止) 時                          |                                         | 投与開始 15 日目                           |                                         | 投与開始 29 日目                           |                                         |
| 原因菌の耐性状況 <sup>a)</sup> | 臨床効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>c)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>c)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>c)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>c)</sup><br>菌消失率 (%) |
| <i>M. catarrhalis</i>  |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| β-ラクタマーゼ産生の有無          |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| β-ラクタマーゼ産生             | -                                    | 4/4 (100)                               | 4/4 (100)                            | 4/4 (100)                               | 4/4 (100)                            | 4/4 (100)                               | 4/4 (100)                            | 4/4 (100)                               |
| β-ラクタマーゼ不明             | -                                    | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               |

引用 : Appendix 1 JP Table 2.3, 2.6

- : 算出せず

a) *S. pneumoniae* のペニシリンに対する感受性は、2007 年の Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の基準に従い分類し、その他は 2010 年の CLSI の基準に従い分類した。

b) n=有効の例数, N=評価例数から判定不能を除いた例数。有効率は  $n/N \times 100$  から算出した。

c) n=消失または推定消失と判定された原因菌数の合計, N=判定不能を除く原因菌数。菌消失率は  $n/N \times 100$  から算出した。

d) PRSP : ペニシリン耐性 (ペニシリン  $G \geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) 肺炎球菌, PISP : ペニシリン中等度耐性 ( $0.12 \mu\text{g/mL} \leq \text{ペニシリン } G \leq 1 \mu\text{g/mL}$ ) 肺炎球菌, PSSP : ペニシリン感受性 (ペニシリン  $G \leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ ) 肺炎球菌

e) エリスロマイシンに対する MIC ; 感受性 :  $\text{MIC} \leq 0.25 \mu\text{g/mL}$ , 中等度耐性 :  $\text{MIC} = 0.5 \mu\text{g/mL}$ , 耐性 :  $\text{MIC} \geq 1 \mu\text{g/mL}$

f) BLNAR : β-Lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae* (β-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌)



## (2) 原因菌のアジスロマイシン感受性別の臨床効果および細菌学的効果

## 1) アジスロマイシン感受性

CLSI の基準に基づいて、A0661191 試験のベースラインにおける主な原因菌のアジスロマイシンに対する感受性を表 27 に示した。*S. pneumoniae* が同定された 14 例のうち感受性が測定された 11 例において、全例がアジスロマイシンに耐性であった。また、*H. influenzae* が同定された 17 例のうち感受性が測定された 15 例において、全例がアジスロマイシン感受性であった。

表 27 ベースラインにおける主な原因菌のアジスロマイシンに対する感受性 (A0661191 試験)

| 治験 No.               | A0661191 |           |       |           |          |
|----------------------|----------|-----------|-------|-----------|----------|
| 評価対象集団               | BPP 集団   |           |       |           |          |
| 評価例数                 | 33       |           |       |           |          |
| 原因菌                  | 分離例数     |           |       |           |          |
|                      | 合計       | 感受性       | 中等度耐性 | 耐性        | 不明       |
| <i>S. pneumoniae</i> | 14       | 0         | 0     | 11 (78.6) | 3 (21.4) |
| <i>H. influenzae</i> | 17       | 15 (88.2) | -     | -         | 2 (11.8) |

引用：Appendix 1 JP Table 1.3

( ) : %

- : 設定なし

2) *S. pneumoniae* のアジスロマイシン感受性別の臨床効果および細菌学的効果

A0661191 試験の BPP 集団におけるデータレビュー委員会判定による臨床効果および細菌学的効果を、*S. pneumoniae* のアジスロマイシン感受性別、MIC 別およびマクロライド耐性遺伝子別に表 28 に示した。

マクロライド系抗菌薬に低感受性化が懸念されている *S. pneumoniae* が同定された 14 例のうち、感受性が測定された 11 例において、全例がアジスロマイシン耐性肺炎球菌 (MIC  $\geq 2$   $\mu\text{g/mL}$ ) であった。*S. pneumoniae* が同定された 14 例において、投与開始 15 日目の臨床効果が無効であったのは MIC 8  $\mu\text{g/mL}$  の *S. pneumoniae* が分離同定された 1 例および MIC 不明の *S. pneumoniae* が同定された 1 例であった。これら 2 例を除き、投与開始 15 日目の臨床効果は MIC  $>64$   $\mu\text{g/mL}$  の高度耐性株が分離同定された 6 例を含め、MIC に関わらずいずれも有効であった。同様に、投与開始 15 日目の細菌学的効果が存続であったのは MIC 8  $\mu\text{g/mL}$  の *S. pneumoniae* の 1 例および MIC 不明の *S. pneumoniae* が同定された 1 例であり、これら 2 例を除き、投与開始 15 日目の細菌学的効果は MIC  $>64$   $\mu\text{g/mL}$  の高度耐性株が分離同定された 6 例を含め、MIC に関わらずいずれも消失または推定消失であった。アジスロマイシン耐性にも関わらず高い有効性が確認された。

アジスロマイシン耐性 *S. pneumoniae* が分離同定された 11 例のマクロライド耐性遺伝子の内訳は、*mefA* が 5 例、*ermB* が 4 例、*mefA* + *ermB* が 2 例であった。*ermB* で MIC  $>64$   $\mu\text{g/mL}$  (4 例) および *mefA* + *ermB* で MIC  $>64$   $\mu\text{g/mL}$  (2 例) の株が同定されたが、これらも投与開始 15 日目の臨床効果は有効、細菌学的効果は消失または推定消失であった。

このように本剤に対して高度耐性を示す肺炎球菌が原因菌であった場合でも、優れた有効性が認められたことについて以下のように考察した。

アジスロマイシンを点滴静注した場合、消化管を介することなく血清中に取り込まれ、同じ用量を経口投与したときと比較して約 3 倍の血清中濃度が得られる (2.5.1.4.3 項参照)。アジスロマ

イシンは組織移行性に優れ、血清中濃度と比較して高い組織内濃度を示すことが知られている (2.5.3.2.2 項参照)。また、生体内において、アジスロマイシンは貪食細胞への移行性が高く、貪食細胞は感染部位に移行することから、感染部位のアジスロマイシン濃度はより高くなると予測される (2.5.1.4.3 項参照)。さらに、アジスロマイシンのスイッチ療法では、感染に伴う炎症が最も激しい時期にアジスロマイシンを点滴静注することにより、感染部位に高い初期濃度を曝露させることが可能である。上述のように感染部位に高い初期濃度を曝露させることにより菌を死滅させることが可能と考える。さらにはニューモリシンといった病原性因子を抑制するという報告<sup>参考文献 5)</sup>もあることから、MIC が高値を示すアジスロマイシン耐性 *S. pneumoniae* に対して高い有効性が示されものとする。

表 28 *S. pneumoniae* のアジスロマイシン感受性別、MIC 別およびマクロライド耐性遺伝子別の臨床効果および細菌学的効果 (A0661191 試験)

| 治験 No.<br>評価対象集団<br>判定者<br>投与群<br>評価時期<br>原因菌, 感受性 | A0661191<br>BPP 集団<br>データレビュー委員会<br>アジスロマイシン |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |  |  |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--|--|
|                                                    | 投与開始 3 日目                                    |                                         | 投与終了 (中止) 時                          |                                         | 投与開始 15 日目                           |                                         | 投与開始 29 日目                           |                                         |  |  |
|                                                    | 臨床効果<br>n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%)         | 細菌学的効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) |  |  |
|                                                    |                                              |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |  |  |
| 感受性別：                                              |                                              |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |  |  |
| 全耐性分離株 (MIC ≥ 2 µg/mL)                             | -                                            | 5/10 (50.0)                             | 10/11 (90.9)                         | 7/11 (63.6)                             | 10/11 (90.9)                         | 10/11 (90.9)                            | 10/11 (90.9)                         | 10/11 (90.9)                            |  |  |
| MIC 不明                                             | -                                            | 1/3 (33.3)                              | 2/3 (66.7)                           | 2/3 (66.7)                              | 2/3 (66.7)                           | 2/3 (66.7)                              | 2/3 (66.7)                           | 2/3 (66.7)                              |  |  |
| MIC 別：                                             |                                              |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |  |  |
| MIC = 4 µg/mL                                      | -                                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               |  |  |
| MIC = 8 µg/mL                                      | -                                            | 0/0                                     | 0/1 (0)                              | 0/1 (0)                                 | 0/1 (0)                              | 0/1 (0)                                 | 0/1 (0)                              | 0/1 (0)                                 |  |  |
| MIC = 16 µg/mL                                     | -                                            | 1/3 (33.3)                              | 3/3 (100)                            | 2/3 (66.7)                              | 3/3 (100)                            | 3/3 (100)                               | 3/3 (100)                            | 3/3 (100)                               |  |  |
| MIC > 64 µg/mL                                     | -                                            | 3/6 (50.0)                              | 6/6 (100)                            | 4/6 (66.7)                              | 6/6 (100)                            | 6/6 (100)                               | 6/6 (100)                            | 6/6 (100)                               |  |  |
| マクロライド耐性遺伝子別：                                      |                                              |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |  |  |
| <i>mefA</i> のみ                                     | -                                            | 2/4 (50.0)                              | 4/5 (80.0)                           | 3/5 (60.0)                              | 4/5 (80.0)                           | 4/5 (80.0)                              | 4/5 (80.0)                           | 4/5 (80.0)                              |  |  |
| 全分離株                                               | -                                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               |  |  |
| MIC = 4 µg/mL                                      | -                                            | 0/0                                     | 0/1 (0)                              | 0/1 (0)                                 | 0/1 (0)                              | 0/1 (0)                                 | 0/1 (0)                              | 0/1 (0)                                 |  |  |
| MIC = 8 µg/mL                                      | -                                            | 1/3 (33.3)                              | 3/3 (100)                            | 2/3 (66.7)                              | 3/3 (100)                            | 3/3 (100)                               | 3/3 (100)                            | 3/3 (100)                               |  |  |
| MIC = 16 µg/mL                                     | -                                            |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |  |  |
| <i>ermB</i> のみ                                     | -                                            | 2/4 (50.0)                              | 4/4 (100)                            | 2/4 (50.0)                              | 4/4 (100)                            | 4/4 (100)                               | 4/4 (100)                            | 4/4 (100)                               |  |  |
| MIC > 64 µg/mL                                     | -                                            |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |  |  |
| <i>mefA+ermB</i>                                   | -                                            | 1/2 (50.0)                              | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               |  |  |
| MIC > 64 µg/mL                                     | -                                            |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |  |  |

引用：Appendix 1 JP Table 2.8, 2.9

-：算出せず

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

b) n=消失または推定消失判定された原因菌数の合計, N=判定不能を除く原因菌。菌消失率は n/N×100 から算出した。

3) *H. influenzae* に対する MIC 別の細菌学的効果および臨床効果

A0661191 試験のベースラインに *H. influenzae* が同定された被験者におけるアジスロマイシンに対する MIC 別の臨床効果および細菌学的効果を表 29 に示した。

*H. influenzae* が同定された 17 例のうち感受性が測定された 15 例において、全例でアジスロマイシン感受性 ( $\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g/mL}$ ) であった。*H. influenzae* が同定された 17 例において、投与開始 15 日目の臨床効果が無効であった 2 例 ( $\text{MIC} 1 \mu\text{g/mL}$ ) を除き、投与開始 15 日目の臨床効果は MIC に関わらずいずれも有効であった。

*H. influenzae* が同定された 17 例において、投与開始 15 日目の細菌学的効果は  $\text{MIC} 1 \mu\text{g/mL}$  の *H. influenzae* の存続 3 例を除き消失または推定消失であった。

$\beta$ -ラクタマーゼ産生だった 1 例の投与開始 15 日目の臨床効果は有効、細菌学的効果は消失であり、 $\beta$ -ラクタマーゼ非産生であった 14 例の投与開始 15 日目の有効率は 85.7% (12/14 例)、菌消失率は 78.6% (11/14 例) であった。

表 29 ベースラインに *H. influenzae* が同定された被験者におけるアジスロマイシンに対する MIC 別の臨床効果および細菌学的効果 (A0661191 試験)

| 治験 No.          | A0661191                             |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
| 評価対象集団          | BPP 集団                               |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| 判定者             | データレビュー委員会                           |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| 投与群             | アジスロマイシン                             |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| 評価時期            | 投与開始 3 日目                            |                                         | 投与終了 (中止) 時                          |                                         | 投与開始 15 日目                           |                                         | 投与開始 29 日目                           |                                         |
|                 | 臨床効果<br>n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) | 臨床効果<br>n/N <sup>a)</sup><br>有効率 (%) | 細菌学的効果<br>n/N <sup>b)</sup><br>菌消失率 (%) |
| 全分離株            | -                                    | 14/15 (93.3)                            | 15/17 (88.2)                         | 16/17 (94.1)                            | 15/17 (88.2)                         | 14/17 (82.4)                            | 15/17 (88.2)                         | 14/17 (82.4)                            |
| MIC =0.25 µg/mL | -                                    | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               |
| MIC =0.5 µg/mL  | -                                    | 5/5 (100)                               | 5/5 (100)                            | 5/5 (100)                               | 5/5 (100)                            | 5/5 (100)                               | 5/5 (100)                            | 5/5 (100)                               |
| MIC =1 µg/mL    | -                                    | 5/6 (83.3)                              | 6/8 (75.0)                           | 7/8 (87.5)                              | 6/8 (75.0)                           | 5/8 (62.5)                              | 6/8 (75.0)                           | 5/8 (62.5)                              |
| MIC =4 µg/mL    | -                                    | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               |
| MIC 不明          | -                                    | 2/2 (100)                               | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               |
| β-ラクタマーゼ産生 :    |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| MIC =4 µg/mL    | -                                    | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               |
| β-ラクタマーゼ非産生 :   |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| 全分離株            | -                                    | 11/12 (91.7)                            | 12/14 (85.7)                         | 13/14 (92.9)                            | 12/14 (85.7)                         | 11/14 (78.6)                            | 12/14 (85.7)                         | 11/14 (78.6)                            |
| MIC =0.25 µg/mL | -                                    | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               | 1/1 (100)                            | 1/1 (100)                               |
| MIC =0.5 µg/mL  | -                                    | 5/5 (100)                               | 5/5 (100)                            | 5/5 (100)                               | 5/5 (100)                            | 5/5 (100)                               | 5/5 (100)                            | 5/5 (100)                               |
| MIC =1 µg/mL    | -                                    | 5/6 (83.3)                              | 6/8 (75.0)                           | 7/8 (87.5)                              | 6/8 (75.0)                           | 5/8 (62.5)                              | 6/8 (75.0)                           | 5/8 (62.5)                              |
| β-ラクタマーゼ不明 :    |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |                                      |                                         |
| MIC 不明          | -                                    | 2/2 (100)                               | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               | 2/2 (100)                            | 2/2 (100)                               |

引用：総括報告書 (A0661191 試験) Table 13.4.2.9, 13.4.5.3

- : 算出せず

a) n=有効の例数, N=評価例数から判定不能を除いた例数。有効率は  $n/N \times 100$  から算出した。b) n=消失または推定消失と判定された原因菌数の合計, N=判定不能を除く原因菌数。菌消失率は  $n/N \times 100$  から算出した。

## 2.5.4.6.9 無効例についての考察

A0661191 試験

国内 A0661191 試験の CPP 集団において、データレビュー委員会判定による臨床効果が無効と判定された被験者は投与終了（中止）時で 10 例、投与開始 15 日目で 11 例および投与開始 29 日目で 12 例であった。

無効例のうち、ベースラインに原因菌が同定されたのは 4 例で、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* が各 2 例であった。*S. pneumoniae* が分離同定された 2 例のうち 1 例は、ベースラインでは MIC のデータは無く、投与開始 3 日目の *S. pneumoniae* のアジスロマイシンに対する MIC は  $>64 \mu\text{g/mL}$  であり、アジスロマイシンの感受性は低かった。投与開始 3 日目および投与中止時の細菌学的効果は存続であり、他の全身性抗菌薬を投与されたため投与開始 15 日目および 29 日目の細菌学的効果も存続と判定された。他の 1 例の *S. pneumoniae* のアジスロマイシンに対する MIC は  $8 \mu\text{g/mL}$  であり、投与中止時の細菌学的効果は存続であり、他の全身性抗菌薬を投与されたため投与開始 15 日目および 29 日目の細菌学的効果も存続と判定された。

*H. influenzae* が分離同定された 2 例において、*H. influenzae* のアジスロマイシンに対する MIC はいずれも  $1 \mu\text{g/mL}$  でありアジスロマイシンに対して感受性を示し、細菌学的効果は投与中止時には消失であったが、他の全身性抗菌薬を投与されたため投与開始 15 日目および 29 日目の細菌学的効果は存続と判定された。

また、無効例のうち慢性呼吸器病変等の呼吸器に関連する基礎疾患を有していたのは 5 例〔肺気腫、肺結核（既往歴）、慢性閉塞性肺疾患、喘息および気管支癌（既往）・石綿肺症各 1 例〕であった。また、1 例は第 XIII 因子欠乏症を有しており、第 XIII 因子製剤投与により速やかに回復した。基礎疾患として糖尿病を有していた被験者はなかった。これらの基礎疾患を有していても臨床効果が有効であった被験者が認められており、2.5.4.6.7 項に示したように、基礎疾患としての慢性呼吸器病変の有無別の臨床効果に影響は認められなかったことから、明確な原因は不明であった。

治験開始前に全身性抗菌薬の投与を受けていたのは 4 例であった。2.5.4.6.7 項に示したように、他の全身性抗菌薬の前治療が無効と判断され本治験に組み入れられた被験者では、他の全身性抗菌薬の前治療が無かった被験者と比較して有効率が低かった。このことから、注射剤が適用となる市中肺炎では、これら無効例 4 例のように、他の全身性抗菌薬の前治療が無効と判断された被験者（前治療無効例）の治療は困難となることが考えられた。

他の 4 例では原因菌も同定されず、慢性呼吸器病変または糖尿病等の基礎疾患もなく、他の全身性抗菌薬の前治療もなかった。

93-CE33-0618 試験

Clinically evaluable 集団において、臨床効果が無効と判定されたのはアジスロマイシン群 32 例、対照薬群 35 例であった。このうち、アジスロマイシン群 3 例および対照薬群 2 例は重複感染であった。ベースラインに分離同定された原因菌の消失が認められなかったのは、アジスロマイシン群 9 例、対照薬群 8 例であった。また、アジスロマイシン群 26 例、対照薬群 22 例は、無効の要因となる慢性呼吸器病変または糖尿病をベースラインに基礎疾患として有していた。

アジスロマイシン群 2 例および対照薬群 8 例は原因菌が分離同定されず、ベースラインに基礎

疾患として呼吸系疾患または糖尿病もなく、無効の理由は不明であった。

#### 2.5.4.6.10 レジオネラ肺炎に対する臨床効果

アジスロマイシンは *L. pneumophila* に対して優れた抗菌活性を示し (2.5.1.4.2 項参照), 日本を含む 13 カ国で 1999 年から 2004 年にかけて実施された調査で *L. pneumophila* に対するアジスロマイシンの MIC 範囲は  $\leq 0.06 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$  と, ほぼ一定した抗菌活性を示した (2.6.2.2.1(3)項参照)。このように *L. pneumophila* に対して優れた抗菌活性を示すアジスロマイシンのレジオネラ肺炎の治療に対する有用性は高い。

国内 A0661191 試験では, *L. pneumophila* が原因菌として同定されレジオネラ肺炎と診断された被験者はいなかった。以下にレジオネラ肺炎を対象に実施した外国 94-CE33-0649 試験の結果および 93-CE33-0618 試験を含むその他の外国試験 (93-CE33-0625, 066-349, 066-350 および 066-359 試験) の結果を示した。なお, 外国 93-CE33-0619 試験では *L. pneumophila* は同定されなかった。

#### (1) レジオネラ肺炎と診断された被験者における臨床効果

##### 1) 94-CE33-0649 試験のレジオネラ肺炎と診断された被験者における臨床効果

レジオネラ肺炎を対象に実施した 94-CE33-0649 試験の clinically evaluable 集団において, 分離培養または尿中抗原検査からレジオネラ肺炎と診断された被験者の臨床効果を表 30 に示した。投与終了 10~14 日目の治癒率は 94.1% (16/17 例), 投与終了 4~6 週目の治癒率は 100% (20/20 例) であった。

表 30 レジオネラ肺炎と診断された被験者の臨床効果 (94-CE33-0649 試験)

|        |                         |             |
|--------|-------------------------|-------------|
| 試験 No. | 94-CE33-0649            |             |
| 評価対象集団 | clinically evaluable 集団 |             |
| 判定者    | 試験責任医師                  |             |
| 投与群    | アジスロマイシン                |             |
| 評価時期   | 投与終了 10~14 日目           | 投与終了 4~6 週目 |
| 評価例数   | 17                      | 20          |
| 臨床効果   |                         |             |
| 治癒     | 16 (94.1)               | 20 (100)    |
| 無効     | 1 <sup>a)</sup> (5.9)   | 0           |

引用: 総括報告書 (94-CE33-0649 試験) Table 5.2 ( ): %

a) 本被験者は投与終了 10~14 日目には改善が認められており, 投与終了 4~6 週目に治癒と判定された。

94-CE33-0649 試験でレジオネラ肺炎と診断された被験者のうち, *L. pneumophila* がベースラインに分離同定されたのは 4 例で, 投与終了 10~14 日目の臨床効果が治癒であったのは 2 例, 投与終了 4~6 週目の臨床効果が治癒であったのは 3 例であった。1 例は投与終了 10~14 日目の評価が許容期間外であったために投与終了 10~14 日目の評価対象に含まれなかった。また, 他の 1 例は, 有害事象により試験を中止したために, 投与終了 10~14 日目および 4~6 週目の評価に含まれなかった。

2) 93-CE33-0618, 93-CE33-0625, 066-349, 066-350 および 066-359 試験のレジオネラ肺炎と診断された被験者における臨床効果

93-CE33-0618 および 93-CE33-0625 試験において分離培養または血清学的診断からレジオネラ肺炎と診断された被験者における臨床効果を表 31 に示し, 066-349, 066-350 および 066-359 試験において血清学的診断からレジオネラ肺炎と診断された被験者における臨床効果を表 32 に示した。

93-CE33-0618 および 93-CE33-0625 試験のアジスロマイシン群のうち, レジオネラ肺炎と診断された被験者において, 投与終了後 10～14 日目ではそれぞれ 3/4 例および 10/12 例が有効（治癒＋改善）とされ, 投与終了後 4～6 週目ではそれぞれ 4/5 例および 12/14 例が治癒とされた。

066-349, 066-350 および 066-359 試験のアジスロマイシン群においても, 投与開始 14 日目の臨床効果は 1 例を除き, 有効（治癒＋改善）であった。

表 31 レジオネラ肺炎と診断<sup>a)</sup>された被験者の臨床効果  
(93-CE33-0618 および 93-CE33-0625 試験)

| 評価対象集団          | clinically evaluable 集団 |                   |             |                   |
|-----------------|-------------------------|-------------------|-------------|-------------------|
| 判定者             | 治験責任医師                  |                   |             |                   |
| 評価時期            | 投与終了 10～14 日目           |                   | 投与終了 4～6 週目 |                   |
| 投与群             | アジスロマイシン                | 対照薬 <sup>b)</sup> | アジスロマイシン    | 対照薬 <sup>b)</sup> |
| 93-CE33-0618 試験 |                         |                   |             |                   |
| 評価例数            | 4                       | 5                 | 5           | 4                 |
| 治癒              | 1 (25.0)                | 0                 | 4 (80.0)    | 3 (75.0)          |
| 改善              | 2 (50.0)                | 4 (80.0)          | -           | -                 |
| 無効              | 1 (25.0)                | 1 (20.0)          | 1 (20.0)    | 1 (25.0)          |
| 93-CE33-0625 試験 |                         |                   |             |                   |
| 評価例数            | 12                      |                   | 14          |                   |
| 治癒              | 4 (33.3)                | NA                | 12 (85.7)   | NA                |
| 改善              | 6 (50.0)                | NA                | -           | NA                |
| 無効              | 2 (16.7)                | NA                | 2 (14.3)    | NA                |

引用：総括報告書（93-CE33-0618 および 93-CE33-0625 試験）Table 5.4.1.4, 5.4.2.4

( ) : %

- : 算出せず, NA : 該当なし

a) 分離培養または血清学的診断からレジオネラによる肺炎と診断

b) セフトキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法, 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。



表 32 レジオネラ肺炎と診断された被験者の臨床効果 (066-349, 066-350 および 066-359 試験)

| 評価対象集団     | clinically evaluable 集団 |                   |
|------------|-------------------------|-------------------|
| 判定者        | 治験責任医師                  |                   |
| 評価時期       | 投与開始 14 日目              |                   |
| 投与群        | アジスロマイシン                | 対照薬 <sup>a)</sup> |
| 066-349 試験 |                         |                   |
| 評価例数       | 2                       | 1                 |
| 有効 (治癒+改善) | 1 (50.0)                | 1 (100)           |
| 無効         | 1 (50.0)                | 0                 |
| 066-350 試験 |                         |                   |
| 評価例数       | 1                       | 1                 |
| 有効 (治癒+改善) | 1 (100)                 | 1 (100)           |
| 無効         | 0                       | 0                 |
| 066-359 試験 |                         |                   |
| 評価例数       | 3                       | -                 |
| 有効 (治癒+改善) | 3 (100)                 | -                 |
| 無効         | 0                       | -                 |

引用：総括報告書 (066-349, 066-350 および 066-359 試験) Table 8B ( ): %

-: 該当なし

a) 066-349 試験：ペニシリンの点滴静注または筋肉内投与からペニシリンまたはアモキシシリン経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。066-350 試験：セフロキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

## (2) ベースラインに *L. pneumophila* が分離同定された被験者における細菌学的効果

ベースラインに *L. pneumophila* が分離同定された試験のうち、ベースラインに *L. pneumophila* が分離同定された被験者における bacteriologically evaluable 集団の細菌学的効果を評価したのは 93-CE33-0618 試験のみであった。

93-CE33-0618 試験の bacteriologically evaluable 集団において、ベースラインに *L. pneumophila* が同定されたアジスロマイシン群 1 例の細菌学的効果は消失であった。対照薬群では、ベースラインに *L. pneumophila* が分離同定された被験者はなかった。

### 2.5.4.6.11 注射剤投与終了の目安と投与期間

国内試験および外国試験ともに、治験責任医師の判断に基づいてアジスロマイシン注射剤の投与を終了し、経口剤に切り替えた。

国内 A0661191 試験において、投与開始 15 日目にデータレビュー委員会により有効と判定された被験者を対象にした場合の主な切り替え理由は、体温、白血球数、CRP の改善であった (2.7.3.3.2.2.9 項参照)。切り替え時には体温および白血球数はベースラインと比較して低下しており、CRP も若干遅れはあるものの低下が認められた。切り替え時に呼吸困難、胸痛、脱水および咽頭痛が認められた被験者の割合は 10%未満とベースラインと比較して大きく低下しており、咳嗽の重症度は大部分で軽度であった。切り替え時に症状が残っていた主な臨床症状は、咳嗽、喀痰および胸部ラ音であり、切り替え時に認められた割合は咳嗽が 74.2%、喀痰が 60.6%および胸部ラ音が 21.2%であった (2.7.3.3.2.2.10 項参照)。

外国 93-CE33-0618 試験では、切り替え時には低音性連続性ラ音、喘鳴および呼吸数異常が認められた割合は約 20%まで低下しており、発熱が認められたのは 10%、咳嗽の重症度は大部分で軽

度、呼吸困難または胸痛は認められないか、または軽度であった。切り替え時に症状が残っていた主な臨床症状は喀痰およびラ音であり、切り替え時に認められた割合は喀痰が 63%およびラ音が 47%であった。

以上から、スイッチ療法における経口剤への切り替えの目安は、体温、白血球数および CRP 等の初期の炎症症状が治まった時点と考えられ、さらに、咳嗽、呼吸困難、胸痛、脱水および咽頭痛等の臨床症状が治まった時点も、スイッチ療法における経口剤への切り替えの目安となると考えられる。

国内 A0661191 試験と外国 93-CE33-0618 試験で、アジスロマイシンの注射剤の投与期間の平均値は同程度であった (2.5.4.5 項参照)。しかし、A0661191 試験の CPP 集団において注射剤の投与期間が 3 日の被験者は 42.5%、4 日は 23.3%、5 日は 30.1%、93-CE33-0618 試験の clinically evaluable 集団において注射剤の投与期間が 3 日の被験者は 32.7%、4 日は 26.7%、5 日は 18.7%、6 日以上は 4.7%であり、注射剤を 5 日間投与された被験者の割合は 93-CE33-0618 試験 (18.7%) と比較して A0661191 試験 (30.1%) で高かった (2.5.4.5 項参照)。A0661191 試験の投与開始 3 日目においても体温、白血球数および SpO<sub>2</sub> は切り替え時とほぼ同程度まで改善しており、CRP は投与開始 3 日目には切り替え時より若干高いものの、ベースラインと比較して改善していた。また、投与開始 3 日目において中等度または重度の咳嗽は認められたものの、呼吸困難、胸痛および咽頭痛が認められた被験者の割合は切り替え時とほぼ同程度まで低下していた (2.7.3.3.2.2.6(1)項参照)。このことから、投与開始 3 日目で既に注射剤から経口剤への切り替えが可能であったにも関わらず、注射剤が投与されていたことが考えられた。外国ではスイッチ療法のメリットから、スイッチ療法が汎用されている。日本では、外国ほどスイッチ療法が浸透しておらず、今回の治験結果からも注射剤を長く投与していることが示唆された。日本においてスイッチ療法のメリットが理解され、汎用されることが期待される。

また、A0661191 試験では、入院期間の中央値が CPP 集団で 8.9 日 (範囲 3~29 日) であり、CPP 集団のうち投与開始 15 日目にデータレビュー委員会により有効と判定された被験者でも 9.4 日 (範囲 4~29 日) であった (2.7.3.3.2.2.1(1)項参照)。また、A0661191 試験の CPP 集団において、投与開始 15 日目にデータレビュー委員会により有効と判定された 60 例のうち入院例は 46 例であり、経口投与初日までに退院した被験者の割合は 8/60 例 (13.3%)、経口投与 2 日目から投与終了日翌日までに退院した被験者の割合は 27/60 例 (45.0%)、投与終了日翌々日から投与開始 15 日目翌日までに退院した被験者の割合は 8/60 例 (13.3%)、投与開始 15 日目翌日より後に退院した被験者の割合は 3/60 例 (5.0%) であった。この結果から、経口剤への切り替えにより退院した被験者も認められるものの、大部分の被験者は臨床症状が改善し経口剤の投与に切り替え後も入院治療を継続したことが示唆された。医療経済学的な観点や患者の早期社会復帰を勘案すれば、わが国においてもスイッチ療法を積極的に推奨し、注射用抗菌薬の投与期間の短縮による入院期間の短縮が重要である。

#### 2.5.4.7 有効性のまとめ

以下に、市中肺炎を対象としたアジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法に関する有効性のまとめを示す。

- 国内 A0661191 試験における臨床効果は、主要評価項目である投与開始 15 日目の有効率が 84.5%であり、投与終了（中止）時が 86.3%および投与開始 29 日目が 82.9%であり、いずれの評価時点も 80%を超える有効率を示した。診断名別では、細菌性肺炎ではいずれの評価時点においても 80%を超える有効率を示し、非定型肺炎の 8 例および細菌性肺炎と非定型肺炎の混合感染の 1 例では評価時期に関わらず臨床効果はいずれも有効であった。*S. pneumoniae* の投与開始 15 日目の有効率は 85.7% (12/14 例) であり、*H. influenzae* では 88.2% (15/17 例)、*M. catarrhalis* では 100% (5/5 例) および *M. pneumoniae* では 100% (4/4 例) であり、いずれの原因菌に対しても有効であることが示された。
- 国内 A0661191 試験の細菌学的効果について、投与開始 3 日目の菌消失率は 71.4%、投与終了（中止）時は 80.6%、投与開始 15 日目および投与開始 29 日目はいずれも 83.3%であり、投与終了（中止）時以降は 80%を越える菌消失率を示した。*S. pneumoniae* の投与開始 15 日目の菌消失率は 85.7% (12/14 例) であり、*H. influenzae* では 82.4% (14/17 例)、*M. catarrhalis* では 100% (5/5 例) および *M. pneumoniae* では 100% (2/2 例) であり、いずれの原因菌に対しても 80%を超える菌消失率を示した。
- 国内 A0661191 試験で同定された *S. pneumoniae* は 11 例がアジスロマイシンに耐性 (MIC  $\geq 2$   $\mu$ g/mL) であった。アジスロマイシン耐性 *S. pneumoniae* に対する投与開始 15 日目の有効率および菌消失率はいずれも 90.9%であり、アジスロマイシン耐性 *S. pneumoniae* に対しても優れた効果が認められた。耐性菌に対する効果は、アジスロマイシンの高い血清中濃度および組織中濃度ならびに感染部位への移行性の関与によると考えられる。
- 国内 A0661191 試験で同定された *H. influenzae* のうち BLNAR は 3 例であり、投与開始 15 日目の臨床効果は 2/3 例で有効、細菌学的効果は 2/3 例で推定消失であった。
- 国内 A0661191 試験のデータを外国 93-CE33-0618 試験のデータと比較した結果、臨床効果と細菌学的効果に国内試験と外国試験で大きな差は認められず、両試験で優れた有効性が示された。また、外国第 3 相比較試験の結果から、アジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法は対照薬と同様の臨床効果を示した。
- 国内市中肺炎患者に対して、アジスロマイシン 500 mg を 2～5 日間、1 日 1 回、点滴静注した後に 500 mg を経口投与に切り替え、計 7～10 日間投与する用法・用量が有効であることが確認できた。
- 国内 A0661191 試験の結果から、投与開始 3 日目または切り替え時の臨床症状に改善が認められ、アジスロマイシン点滴静注により全身状態が早期に安定な状態になることが示された。
- 国内 A0661191 試験の結果から、注射剤から経口剤への主な切り替え理由は体温、白血球数、CRP の改善であり、切り替え時には体温、白血球数および CRP が低下しており、咳嗽、呼吸困難、胸痛および咽頭痛も改善していたことから、スイッチ療法における経口剤への切り替えの目安は、体温、白血球数および CRP 等の初期の炎症症状が治まった時点であることが示された。

注射用抗菌薬の適応となる市中肺炎患者の治療に対して、アジスロマイシンの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法の有効性が示された。

## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 緒言

市中肺炎に対して、アジスロマイシン 500 mg を 1 日 1 回、点滴静注した後にアジスロマイシン 500 mg を維持療法として 1 日 1 回、経口投与するスイッチ療法は、既に米国を始め諸外国で承認され、広く使用されている。また、米国で承認されてから 10 年以上が経過しており、市販後の安全性データから十分な安全性情報が集積され、既に安全性が確立している。

本 2.5.5 項では外国で承認されている用法・用量によるアジスロマイシンのスイッチ療法について、日本人における安全性を国内試験および外国試験の結果から評価した。

第 1 相試験ではアジスロマイシンを点滴静注したときの安全性を検討し、アジスロマイシンの注射液濃度および点滴時間と有害事象の関係についても評価した。第 3 相試験ではアジスロマイシンを点滴静注した後に経口投与に切り替えるスイッチ療法の安全性を評価した。

アジスロマイシンを点滴静注または経口投与したときの主な有害事象は、消化管系の有害事象であることから、消化管への影響を詳細に検討した。また、注射剤に特有の有害事象を精査し、アジスロマイシンを点滴静注したときの注射部位への影響についても検討した。アジスロマイシン製剤の国内外の市販後情報から、Stevens-Johnson 症候群が報告されているため、アレルギー関連の有害事象についても評価した。

安全性解析対象集団は、治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。有害事象、重篤な有害事象、有害事象による中止、臨床検査値、バイタルサインおよび心電図についてのデータの収集および解析方法は 2.7.4 項に記載した。

有害事象について、国内試験では MedDRA、外国試験では COSTART または WHO-ART 等を用いてまとめられており、本 CTD では基本語は MedDRA\_J を用いて翻訳した。

### 2.5.5.2 安全性評価に用いた臨床試験および評価方法

安全性評価に用いた第 1 相試験の試験一覧を表 33 に示した。

国内第 1 相試験（A0661185 試験）では、日本人健康成人男性にアジスロマイシン 500 mg を 3 つの投与群 [1 mg/mL の注射液濃度で 3 時間かけて点滴静注, 1 mg/mL の注射液濃度で 2 時間かけて点滴静注, 2 mg/mL の注射液濃度で 1 時間かけて点滴静注] において、単回点滴静注後、同じ用法で 1 日 1 回、5 日間反復点滴静注したときの安全性を評価した。

外国第 1 相試験の安全性評価には、健康被験者にアジスロマイシン 500 mg を 1 日 1 回、点滴静注したときの薬物動態を検討した 4 試験 (066-036, 066-217, 066-234 および 95CK33-0674 試験), アジスロマイシン 500 mg を 1 日 1 回、点滴静注したときの注射部位に対する忍容性を検討した 2 試験 (066-225 および 066-226 試験), アジスロマイシン 1000 mg を 1, 2, 4 または 5 mg/mL の注射液濃度で 1 日 1 回、点滴静注したときの薬物動態ならびに消化管および注射部位に対する忍容性を検討した 066-052 試験, アジスロマイシン 2000 mg を 1, 2.5, 5 および 4 mg/mL の注射液濃度で 1 日 1 回、点滴静注したときの注射液濃度の影響ならびに消化管および注射部位に対する忍容性を検討した 066-058 試験, アジスロマイシンを 1000, 2000 または 4000 mg の用量で 1 日 1 回、点滴静注したときの消化管に対する用量漸増の影響を評価した 066-044 試験の計 9 試験の安全性

を含めた。国内第 3 相試験と同様の用量および注射液濃度であるアジスロマイシン 500 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で 1 日 1 回、点滴静注された外国試験は 066-036, 066-234, 95CK33-0674, 066-225 および 066-226 試験であった。

表 33 安全性評価に用いた試験一覧：第 1 相試験

| 治験の種類        | 治験の目的                 | 治験 No.      | 治験デザイン                              | アジスロマイシンの投与量、投与期間                            | 注射液濃度、点滴時間                                      | 被験者数             |
|--------------|-----------------------|-------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------|
| 国内試験         |                       |             |                                     |                                              |                                                 |                  |
| 単回, 反復       | 薬物動態, 忍容性, 安全性        | A0661185    | 非盲検, 3 群                            | 500 mg, 1 日 1 回<br>単回および<br>5 日間             | 1 mg/mL, 3 時間<br>1 mg/mL, 2 時間<br>2 mg/mL, 1 時間 | 30               |
| 外国試験         |                       |             |                                     |                                              |                                                 |                  |
| 単回           | 薬物動態 <sup>a)</sup>    | 066-036     | 非盲検, 無作為化, クロスオーバー                  | 500 mg <sup>b)</sup> , 単回                    | 1 mg/mL, 1 時間                                   | 12               |
| 単回, 用量の影響    | 薬物動態, 忍容性 (消化管)       | 066-044     | 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間                  | 1000, 2000, 3000 <sup>c)</sup> , 4000 mg, 単回 | 1 mg/mL, 2 時間                                   | 23               |
| 単回, 注射液濃度の影響 | 薬物動態, 忍容性 (消化管, 注射部位) | 066-052     | 二重盲検, プラセボ対照, クロスオーバー <sup>d)</sup> | 1000 mg, 単回                                  | 1, 2, 4, 5 mg/mL, 1 時間                          | 24               |
| 反復, 注射液濃度の影響 | 薬物動態, 忍容性 (消化管, 注射部位) | 066-058     | 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間                  | 2000 mg, 1 日 1 回<br>10 日間                    | 1, 2.5, 5, 4 mg/mL <sup>e)</sup> , 1 時間         | 31               |
| 反復           | 薬物動態, 安全性, 忍容性        | 066-217     | 単盲検, プラセボ対照, 並行群間                   | 500 mg, 1 日 1 回<br>3 日間                      | 0.5~10 mg/mL <sup>f)</sup> , 1 時間               | 17               |
| 反復           | 薬物動態, 安全性, 忍容性        | 066-234     | 単盲検, プラセボ対照, 並行群間                   | 500 mg, 1 日 1 回<br>5 日間                      | 1 mg/mL, 1 時間                                   | 17               |
| 反復           | 薬物動態, 忍容性             | 95CK33-0674 | 非盲検, 無作為化, プラセボ対照                   | 500 mg, 1 日 1 回<br>5 日間                      | 1 mg/mL, 3 時間                                   | 23               |
| 反復           | 忍容性 (注射部位), 安全性       | 066-225     | 単盲検, 被験者内プラセボ対照, 並行群間               | 500 mg, 1 日 1 回<br>3 日間                      | 0.5 mg/mL, 2 時間<br>1 mg/mL, 1 時間                | 24 <sup>g)</sup> |
| 反復           | 忍容性 (注射部位), 安全性       | 066-226     | 単盲検, 被験者内プラセボ対照                     | 500 mg, 1 日 1 回<br>2 日間                      | 0.5, 1 mg/mL, 2 時間                              | 9                |

a) アジスロマイシン 500 mg の点滴静注とアジスロマイシンカプセル 500 mg (250 mg カプセル×2) の経口投与とを比較する バイオアベイラビリティ試験として実施した。

b) アジスロマイシン 500 mg を単回点滴静注またはカプセル (250 mg カプセル×2) を単回経口投与

c) 1 例は 4000 mg 投与を誤って 3000 mg 投与された。

d) 並行群間試験として計画していたが、本治験の投与開始後に治験実施計画書が改訂され、クロスオーバー試験として実施した。

e) 治験実施計画時、注射液濃度を 1, 2.5, 5 または 10 mg/mL と設定したが、5 mg/mL で認められた注射部位に関連する有害事象のため、注射液濃度を 10 mg/mL から 4 mg/mL へ下げた。

f) 12 例にアジスロマイシン 500 mg を 10 mg/mL の注射液濃度で点滴静注する予定であったが、最初に 10 mg/mL の注射液濃度で点滴静注された全 7 例が注射部位に関連する有害事象により投与を中止した。残り 5 例のうち 3 例は 2.5 mg/mL (投与開始 1 日目) → 1.67 mg/mL (投与開始 2 および 3 日目), 2 例は 0.5 mg/mL で点滴静注された。

g) 4 例はエリスロマイシン 500 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で 1 時間かけて、1 日 3 回、3 日間点滴静注された。

安全性評価に用いた第3相試験の試験一覧を表34に示した。

第3相試験では、市中肺炎を対象とした国内1試験（A0661191試験）および外国8試験（重度の下気道感染症およびレジオネラ肺炎を対象にした試験各1試験を含む）を対象に安全性を評価した。いずれも非盲検試験として実施した。また、外国8試験のうち5試験は対照薬を用いた比較試験として実施した。

第3相試験ではいずれもアジスロマイシンを点滴静注した後、アジスロマイシンの経口投与に切り替えるスイッチ療法を用いた。

国内第3相試験での用法・用量は、外国第3相試験を参考に、アジスロマイシン 500 mg を2～5日間点滴静注した後、アジスロマイシン経口剤 500 mg を1日1回投与し、注射剤との投与期間の合計を7～10日間とした。外国第3相試験では、94-CE33-0649試験を除き、アジスロマイシン 500 mg を被験者の状態に合わせて2～5日間点滴静注した後、アジスロマイシン経口剤 500 mg を1日1回投与し、注射剤との投与期間の合計を7～10日間とした。94-CE33-0649試験ではアジスロマイシン 500 mg を被験者の状態に合わせて2～7日間点滴静注した後、アジスロマイシン経口剤 500 mg を1日1回3日間投与または1日目に 500 mg、2～5日目に 250 mg を経口投与し、注射剤との投与期間の合計を5～12日間とした。なお、アジスロマイシンの注射液濃度および点滴時間は、国内第3相試験で 1 mg/mL および2時間以上とし、外国第3相試験では 1 mg/mL および3時間以上または 2 mg/mL および1時間以上とした。投与速度を除きアジスロマイシンのスイッチ療法における用法・用量は国内試験と外国試験で同様であった。

表 34 安全性評価に用いた第 3 相試験

| 国内／外国 | 治験 No.                     | 治験<br>デザイン                             | 投与量, 投与期間                                                                                                                                                                                                                     | アジスロマイ<br>シンの注射液<br>濃度・点滴時間 | 評価<br>例数   |
|-------|----------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|
| 国内    | A0661191                   | 非盲検,<br>非対照,<br>多施設共同                  | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM<br>500 mg, PO, QD (計 7～10 日間)                                                                                                                                                                  | 1 mg/mL・2 h                 | 102        |
| 外国    | 93-CE33-0618               | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>並行群間,<br>比較 | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM<br>500 mg, PO, QD (計 7～10 日間)<br>CXM 750 mg, IV, TID, 2～7 日間 →CXM-AX<br>500 mg, PO, BID (計 7～10 日間) <sup>a)</sup>                                                                              | 1 mg/mL・3 h                 | 202<br>201 |
| 外国    | 93-CE33-0625               | 非盲検,<br>非対照,<br>多施設共同                  | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM<br>500 mg, PO, QD (計 7～10 日間)                                                                                                                                                                  | 2 mg/mL・1 h<br>1 mg/mL・3 h  | 212        |
| 外国    | 066-349                    | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>比較          | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM<br>500 mg, PO, QD (計 7～10 日間)<br>PCG 600 mg, IV, QID または 300～600 mg,<br>IM, BID, 2～7 日間→AMPC 500 mg, PO, TID<br>(計 7～10 日間) <sup>b), c)</sup>                                                  | 1 mg/mL・3 h                 | 98<br>98   |
| 外国    | 066-350                    | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>比較          | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM<br>500 mg, PO, QD (計 7～10 日間)<br>CXM 750 mg, IV, TID, 2～7 日間 →CXM-AX<br>500 mg, PO, BID (計 7～10 日間) <sup>b)</sup>                                                                              | 1 mg/mL・3 h                 | 92<br>97   |
| 外国    | 066-359                    | 非盲検,<br>非対照,<br>多施設共同                  | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM<br>500 mg, PO, QD (計 7～10 日間)                                                                                                                                                                  | 1 mg/mL・3 h                 | 99         |
| 外国    | 066-138                    | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>並行群間,<br>比較 | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM<br>500 mg, PO, QD, (計 7～10 日間)<br>ペニシリン 600 mg, IV, QID, 2～7 日間また<br>はプロカインペニシリン G 300000～600000<br>ユニット, IM, BID, 5～7 日間→ペニシリン<br>V (V-Cillin K) 500 mg, PO, QID (計 7～10<br>日間) <sup>b)</sup> | 1 mg/mL・3 h                 | 61<br>59   |
| 外国    | 93-CE33-0619 <sup>d)</sup> | 無作為化,<br>非盲検,<br>多施設共同,<br>並行群間,<br>比較 | AZM 500 mg, IV, QD, 2～5 日間→AZM<br>500 mg, PO, QD (計 7～10 日間)<br>CXM 750 mg, IV, TID, 2～7 日間 →CXM-AX<br>500 mg, PO, BID (計 7～10 日間)<br>EM 500 mg～1000 mg IV, QID/EM 500 mg<br>～1000 mg, PO, QID (計 21 日間)                      | 2 mg/mL・1 h                 | 82<br>84   |
| 外国    | 94-CE33-0649               | 非盲検,<br>非対照,<br>多施設共同                  | AZM 500 mg, IV, QD, 2～7 日間→AZM<br>250 mg/500 mg, PO, QD (計 5～12 日間)                                                                                                                                                           | 2 mg/mL・1 h                 | 25         |

対象疾患：市中肺炎（ただし、066-359 試験では重度の下気道感染症、94-CE33-0649 試験ではレジオネラ肺炎を対象とした）  
 AZM：アジスロマイシン，CXM：セフロキシム，CXM-AX：セフロキシムアキセチル，PCG：ペニシリン G，AMPC：アモ  
 キシリン，EM：エリスロマイシン，IV：点滴静注，PO：経口投与，IM：筋肉内投与，QD：1 日 1 回投与，BID：1 日 2 回投  
 与，TID：1 日 3 回投与，QID：1 日 4 回投与

a) 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシン 500 mg を 1 日 4 回経口投与または 500～1000 mg の 1 日 4 回点滴静注を  
 最長 21 日間併用可能とした。

b) 非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシン 500 mg（経口投与または点滴静注）を 1 日 4 回，最長 14 日間併用可能  
 とした。

c) スウェーデンでは PCG 3 g, IV, TID, 2～7 日間→ペニシリン 1 g, PO, TID (計 7～10 日間) 投与とした。

d) 93-CE33-0619 試験は第 2/3 相試験として実施した。

国内および外国第 1 相試験および国内および外国第 3 相試験における安全性評価の詳細は、2.7.4  
 項および 2.7.6 項に示した。

### 2.5.5.3 治験薬の曝露

#### 2.5.5.3.1 第1相試験

国内第1相試験1試験（A0661185試験）を実施し、30例にアジスロマイシン 500 mg を点滴静注した。30例全例を安全性解析対象集団とした。

外国第1相試験では141例にアジスロマイシンが点滴静注され、全例を安全性解析対象集団とした。アジスロマイシン 500 mg を点滴静注された被験者は82例であり、そのうち1 mg/mL の注射液濃度で点滴静注された被験者は53例であった。

#### 2.5.5.3.2 第3相試験

国内A0661191試験でアジスロマイシンの投与を受けた102例全例を安全性解析対象集団とした。アジスロマイシンを点滴静注した後に経口投与に切り替えるスイッチ療法での平均投与期間はA0661191試験で7.3日であった。

外国8試験に組み入れられた被験者のうち、計1410例が治験薬（アジスロマイシンまたは対照薬）の投与を受け、1410例を安全性評価の対象とした。外国8試験でのアジスロマイシン投与例は計871例であった。外国8試験のうち、比較試験5試験におけるアジスロマイシン投与例は計535例、対照薬投与例は計539例であった。外国8試験でのアジスロマイシン投与例において、アジスロマイシンの注射剤から経口剤に切り替えるスイッチ療法での平均投与期間は7.2～8.7日であり、いずれの試験も大部分の被験者が治験実施計画書に規定した投与を受けた。

### 2.5.5.4 人口統計学的特性

#### 2.5.5.4.1 第1相試験

健康成人男性を対象に実施したA0661185試験において、1 mg/mL の注射液濃度で3時間かけて点滴静注、1 mg/mL の注射液濃度で2時間かけて点滴静注または2 mg/mL の注射液濃度で1時間かけて点滴静注に割付けられた各10例の被験者背景に投与群間で大きな違いはなかった。

外国第1相試験9試験は成人男性被験者を対象に実施した。各治験に組み入れられた被験者の平均年齢は20.0～30.7歳であり、年齢の範囲は18～44歳であった。被験者の大部分は白人であった。

#### 2.5.5.4.2 第3相試験

国内A0661191試験に組み入れられた被験者の平均年齢は55.4歳、男性（63/102例）が過半数を占め、平均体重は男性で59.4 kg、女性で53.7 kgであった。

外国8試験では被験者の大部分が白人で、平均年齢は43～64歳（範囲：16～98歳）であった。年齢の範囲、性別、体重の範囲において、概して試験間で大きな違いは認められなかった。

なお、後述するように（2.5.5.5.2項参照）、国内試験と外国試験の成績を比較する際には欧米の申請資料中で評価試験および比較試験とした93-CE33-0618試験の結果を用いた。

国内A0661191試験と外国93-CE33-0618試験の被験者背景を表35に示した。被験者の平均年齢



は A0661191 試験（55.4 歳）と 93-CE33-0618 試験（58.5～58.9 歳）で同程度であり、平均体重は A0661191 試験（男性で 59.4 kg, 女性で 53.7 kg）より 93-CE33-0618 試験（男性で 77.63～79.03 kg, 女性で 71.21～72.84 kg）の被験者で重かったが、年齢および体重の範囲は大きく異ならなかった。

表 35 被験者背景：A0661191 および 93-CE33-0618 試験

|            |     | 国内          | 外国               |                   |
|------------|-----|-------------|------------------|-------------------|
| 治験 No.     |     | A0661191    | 93-CE33-0618     |                   |
| 投与群        |     | アジスロマイシン    | アジスロマイシン         | 対照薬 <sup>a)</sup> |
| 評価例数       |     | 102         | 202              | 201               |
| 男性         |     | 63          | 125              | 127               |
| 女性         |     | 39          | 77               | 74                |
| 年齢（歳）      |     |             |                  |                   |
| 16～44      |     | 29          | 51               | 51                |
| 45～64      |     | 30          | 59               | 58                |
| 65～74      |     | 27          | 92 <sup>b)</sup> | 92 <sup>b)</sup>  |
| ≥75        |     | 16          |                  |                   |
| 平均値 ± 標準偏差 |     | 55.4 ± 18.6 | 58.9 ± 18.4      | 58.5 ± 18.1       |
| 範囲         |     | 16～84       | 19～94            | 18～93             |
| 体重（kg）     |     |             |                  |                   |
| 男性         | 平均値 | 59.4        | 77.63            | 79.03             |
|            | 範囲  | 40.3～91.0   | 45.00～134.09     | 36.36～141.59      |
| 女性         | 平均値 | 53.7        | 72.84            | 71.21             |
|            | 範囲  | 35.0～91.5   | 44.09～114.55     | 34.09～118.00      |
| 人種         |     |             |                  |                   |
| 白人         |     | 0           | 143              | 149               |
| 黒人         |     | 0           | 47               | 47                |
| アジア人       |     | 102         | 1                | 0                 |
| その他        |     | 0           | 11               | 5                 |

引用：総括報告書（A0661191 試験）Table 13.2.1.1,（93-CE33-0618 試験）Table 2.1.1

a) セフトキシム点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

b) 93-CE33-0618 試験では、65 歳以上の被験者数を示した。

## 2.5.5.5 比較的良好にみられる有害事象

### 2.5.5.5.1 第 1 相試験

#### 2.5.5.5.1.1 国内試験

A0661185 試験において治験薬との因果関係を問わない有害事象は、1 mg/mL の注射液濃度で 3 時間かけて点滴静注で 8/10 例、1 mg/mL の注射液濃度で 2 時間かけて点滴静注では 10/10 例、2 mg/mL の注射液濃度で 1 時間かけて点滴静注では 7/10 例に認められた。主な因果関係を問わない有害事象は、下痢（10 例）、注射部位血管外漏出（8 例）、注射部位疼痛（5 例）および白血球数減少（5 例）であり、注射部位血管外漏出 8 例、下痢 1 例および白血球数減少 1 例を除き、因果関係を否定されなかった。認められた有害事象の重症度はすべて軽度であった。

1 mg/mL の注射液濃度では、点滴時間（2 または 3 時間）と有害事象の種類および発現頻度に一定の傾向は認められなかった。注射液濃度を 1 および 2 mg/mL として点滴静注したときに、有害事象の発現頻度は同程度であり、認められた有害事象の種類においても大きな違いはなかった。ただし、注射部位疼痛は 2 mg/mL の注射液濃度でのみ発現頻度が高く（5/10 例）、いずれも因果

関係を否定されなかった。

#### 2.5.5.5.1.2 外国試験

外国第1相試験9試験において認められた主な有害事象は、消化管系の有害事象（悪心、腹痛、下痢、嘔吐等）および注射部位に関連する有害事象（注射部位疼痛、注射部位反応等）であった。消化管系の有害事象および注射部位に関連する有害事象の大部分は、治験薬との因果関係を否定されなかった。

アジスロマイシンの用量の影響を検討した066-044試験<sup>注1)</sup>において、因果関係を問わない有害事象の発現頻度は、1000 mg群で1/6例、2000 mg群で4/6例、3000 mg群で1/1例、4000 mg群で5/5例と2000 mg以上の用量で高かったが、注射部位に関連する有害事象および消化管系の有害事象の発現頻度に用量の増加による明らかな影響は認められなかった。（2.7.4.2.1.1.1.2項参照）。

アジスロマイシンの注射液濃度の影響を検討した066-052試験<sup>注2)</sup>および066-058試験<sup>注3)</sup>において、注射部位に関連する有害事象を除き、全般的な有害事象の発現頻度に注射液濃度による影響は認められなかった。注射部位に関連する有害事象の発現頻度と重症度には、注射液濃度との関連性が認められた。アジスロマイシン1000 mgを点滴静注した066-052試験では、4～5 mg/mLの注射液濃度で点滴静注した場合に、1～2 mg/mLの注射液濃度と比較して注射部位反応ならびに注射部位疼痛が多く認められたが（注射部位反応：1～2 mg/mLで3/18例、4～5 mg/mLで6/14例、注射部位疼痛：1～2 mg/mLで3/18例、4～5 mg/mLで4/14例）、重症度は中等度1例をのぞき、いずれも軽度であった。アジスロマイシン2000 mgを点滴静注した066-058試験では、2.5 mg/mL以上の注射液濃度で点滴静注した場合に、1 mg/mLの注射液濃度と比較して注射部位反応および注射部位疼痛の発現頻度と重症度<sup>注4)</sup>が高かった（注射部位反応：1 mg/mLで0/6例、2.5 mg/mL以上で9/17例、注射部位疼痛：1 mg/mLで1/6例、2.5 mg/mL以上で10/17例）。注射部位に関連する有害事象の発現頻度は、2 mg/mLを超える注射液濃度で1時間かけて点滴静注された被験者で高かったが、2 mg/mL以下の注射液濃度では、これらの有害事象の発現頻度は低く、用量に関わらず重症度は軽度であった。

#### 2.5.5.5.2 第3相試験

国内試験と外国試験では治験実施時期が異なり94-CE33-0649試験を除く外国7試験は、ICH E2Aの施行前に実施された。このため、外国第3相試験では有害事象や臨床検査異常の取扱い、

注1) アジスロマイシン1000～4000 mgを1 mg/mLの注射液濃度で2時間かけて単回点滴静注した試験。1例は4000 mg投与を誤って3000 mg投与された。

注2) アジスロマイシン1000 mgを1, 2, 4または5 mg/mLの注射液濃度で、1時間かけて単回点滴静注した試験：本治験の投与開始後に治験実施計画書が改訂され、クロスオーバーにより、アジスロマイシン群では3つのグループに分け1回目と2回目の投与で注射液濃度を変えた（1 mg/mL→5 mg/mL, 5 mg/mL→1 mg/mL, 2 mg/mL→4 mg/mL）。1回目と2回目の投与の間は少なくとも17日間空けることとした。

注3) アジスロマイシン2000 mgを1, 2.5, 4または5 mg/mLの注射液濃度で1日1回、1時間かけて10日間点滴静注した試験：治験実施計画時、注射液濃度を1, 2.5, 5または10 mg/mLと設定したが、5 mg/mLで認められた注射部位に関連する有害事象のため、注射液濃度を10 mg/mLから4 mg/mLへ下げた。

注4) 2.5 mg/mL以上の注射液濃度では、重度の注射部位反応が3例および重度の注射部位疼痛が8例に認められた。1 mg/mLの注射液濃度では認められなかった。

安全性データの集積方法、因果関係判定や医学用語辞書が国内第 3 相試験とは異なっていた (2.7.4.1.1.3 項参照)。したがって、有害事象や臨床検査異常の頻度を一概に国内試験と外国試験で比較することは適切ではないと考え、国内試験および外国試験で認められたアジスロマイシンの安全性プロファイルの相違については、有害事象の種類や重症度から検討した。外国第 3 相試験間においても有害事象や臨床検査異常の取扱い、安全性データの集積方法、因果関係判定や医学用語辞書が異なるが、アジスロマイシン群で認められた主な有害事象の種類および重症度から外国試験のアジスロマイシンの安全性プロファイルは試験によらず同様と判断し (2.7.4 項参照)、国内試験で認められたアジスロマイシンの安全性プロファイルとの相違については、外国試験成績として 93-CE33-0618 試験の成績を検討に用いた。

### 国内試験

A0661191 試験で認められた主な有害事象を表 36 に示した。

A0661191 試験で因果関係を問わない有害事象は 55/102 例 (53.9%) に、因果関係を否定できない有害事象は 34/102 例 (33.3%) に認められた。

主な因果関係を問わない有害事象は、下痢 [15/102 例 (14.7%)], 便秘および頭痛 [各 8/102 例 (各 7.8%)], 注射部位疼痛および不眠症 [各 6/102 例 (各 5.9%)] であった。主な因果関係を否定できない有害事象は下痢 [15/102 例 (14.7%)] および注射部位疼痛 [6/102 例 (5.9%)] であった。

因果関係を問わない有害事象の重症度は肺炎 (医師報告用語: 原疾患の悪化) および肺の悪性新生物各 1 例 (いずれも重度) を除き、軽度または中等度であった。因果関係を否定できない有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

表 36 主な有害事象<sup>a)</sup>: A0661191 試験

| 投与群                    | アジスロマイシン  |                      |
|------------------------|-----------|----------------------|
| 評価例数                   | 102       |                      |
| 因果関係                   | 問わない      | 否定できない <sup>b)</sup> |
| 有害事象発現例数 (%)           | 55 (53.9) | 34 (33.3)            |
| MedDRA 基本語 (ver. 12.1) |           |                      |
| 腹部不快感                  | 2 (2.0)   | 2 (2.0)              |
| 腹痛                     | 2 (2.0)   | 2 (2.0)              |
| 便秘                     | 8 (7.8)   | 1 (1.0)              |
| 下痢                     | 15 (14.7) | 15 (14.7)            |
| 悪心                     | 2 (2.0)   | 2 (2.0)              |
| 注射部位紅斑                 | 3 (2.9)   | 1 (1.0)              |
| 注射部位疼痛                 | 6 (5.9)   | 6 (5.9)              |
| 肺炎                     | 3 (2.9)   | 0                    |
| ALT (GPT) 増加           | 2 (2.0)   | 2 (2.0)              |
| 背部痛                    | 3 (2.9)   | 0                    |
| 筋肉痛                    | 2 (2.0)   | 0                    |
| 頭痛                     | 8 (7.8)   | 2 (2.0)              |
| 不眠症                    | 6 (5.9)   | 0                    |
| 喘息                     | 2 (2.0)   | 0                    |
| 咯血                     | 3 (2.9)   | 0                    |
| 接触性皮膚炎                 | 2 (2.0)   | 0                    |
| 湿疹                     | 2 (2.0)   | 0                    |

引用: 総括報告書 (A0661191 試験) Table 13.6.2.1, 13.6.2.3, 13.6.3.1, 13.6.3.3

a) 因果関係を問わない有害事象のうち、いずれかの群で 2.0%以上に認められた事象を提示

b) 治験薬との因果関係は「はい・不明」、「いいえ」の 2 段階で分類し、「はい・不明」の場合を因果関係を否定できない有害事象として集計した。

なお、A0661191 試験では、有害事象の発現時期や持続期間の検討も行った。

A0661191 試験での有害事象の発現時期に関する検討では、同じ基本語に分類される有害事象が複数回認められた場合は、最初に発現した有害事象を集計した [2.7.4.2.1.1.2.1(2)項参照]。主な因果関係を否定できない有害事象として認められた下痢および注射部位疼痛は投与開始 5 日目までに認められた。投与開始 22 日目以降に認められた因果関係を否定できない有害事象はなかった。

A0661191 試験で認められた有害事象の持続期間を集計した [2.7.4.2.1.1.2.1(3)項参照]。有害事象の消失日が欠測の場合、中止例については中止日までの期間を、完了例については最終来院日までの期間を有害事象の持続期間とした。主な因果関係を否定できない有害事象の平均持続期間 (範囲) は、下痢では 2.7 日 (1~5 日)、注射部位疼痛では 1.3 日 (1~3 日) であった。

## 外国試験

外国 8 試験のアジスロマイシン群では主な因果関係を問わない有害事象として、下痢、腹痛、悪心、嘔吐などの消化管系の有害事象、注射部位感染/炎症または注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位合併症などの注射部位に関連する有害事象、頭痛、不眠症などが認められ、このうち、消化管系の有害事象および注射部位に関連する有害事象の大部分は因果関係を否定されなかった。因果関係を問わない有害事象の重症度は大部分が軽度または中等度であった。

93-CE33-0618 試験で認められた主な有害事象を表 37 に示した。

因果関係を問わない有害事象はアジスロマイシン群で 165/202 例 (81.7%)、セフロキシム群で 84/105 例 (80.0%) およびセフロキシム+エリスロマイシン群で 90/96 例 (93.8%) に認められた。

主な因果関係を問わない有害事象（各群 10%以上）は、アジスロマイシン群で頭痛 [35/202 例 (17.3%)], 便秘 [29/202 例 (14.4%)], 不眠症 [27/202 例 (13.4%)] であった。対照薬群のセフロキシム群では不眠症 [18/105 例 (17.1%)], 頭痛, 便秘 [各 14/105 例 (各 13.3%)], セフロキシム+エリスロマイシン群では悪心 [25/96 例 (26.0%)], 不眠症 [21/96 例 (21.9%)], 下痢 [20/96 例 (20.8%)], 注射部位感染/炎症 [17/96 例 (17.7%)], 頭痛, 便秘 [各 16/96 例 (各 16.7%)], 嘔吐 [15/96 例 (15.6%)], 注射部位疼痛 [14/96 例 (14.6%)], 胸痛 [12/96 例 (12.5%)] であり、アジスロマイシン群で認められた主な有害事象の種類および発現率は対照薬群と大きく異ならなかった [頭痛 (アジスロマイシン群 vs 対照薬群として表記, 以下同様): 17.3% vs 13.3%~16.7%, 便秘: 14.4% vs 13.3%~16.7%, 不眠症: 13.4% vs 17.1%~21.9%]。因果関係を問わない有害事象の重症度の大部分は、投与群によらず軽度または中等度であった (2.7.4.2.1.1.2.2 項参照)。

因果関係を否定できない有害事象はアジスロマイシン群で 39/202 例 (19.3%), セフロキシム群で 10/105 例 (9.5%) およびセフロキシム+エリスロマイシン群で 39/96 例 (40.6%) に認められた。

主な因果関係を否定できない有害事象 (各群 3%以上) は、アジスロマイシン群で注射部位疼痛, 下痢 [各 11/202 例 (各 5.4%)], 注射部位感染/炎症 [7/202 例 (3.5%)], セフロキシム群で下痢 [4/105 例 (3.8%)], セフロキシム+エリスロマイシン群で悪心 [15/96 例 (15.6%)], 注射部位感染/炎症, 下痢 [各 12/96 例 (各 12.5%)], 注射部位疼痛 [11/96 例 (11.5%)], 嘔吐 [4/96 例 (4.2%)] であった。因果関係を否定できない下痢は投与群によらず認められ、アジスロマイシン群 (5.4%) とセフロキシム群 (3.8%) に比べ、セフロキシム+エリスロマイシン群 (12.5%) で発現率がやや高かった。因果関係を否定できない注射部位疼痛および注射部位感染/炎症はアジスロマイシン群 (順に 5.4%, 3.5%), セフロキシム群 (1.0%, 1.9%) に比べ、セフロキシム+エリスロマイシン群 (11.5%, 12.5%) で発現率がやや高かった。因果関係を否定できない有害事象の重症度の大部分は投与群によらず軽度または中等度であった (2.7.4.2.1.1.2.2 項参照)。

表 37 主な有害事象<sup>a)</sup>: 93-CE33-0618 試験

| 投与群                | アジスロマイシン   |                      | セフロキシム    |                      | セフロキシム+エリスロマイシン |                      |
|--------------------|------------|----------------------|-----------|----------------------|-----------------|----------------------|
| 評価例数               | 202        |                      | 105       |                      | 96              |                      |
| 因果関係               | 問わない       | 否定できない <sup>b)</sup> | 問わない      | 否定できない <sup>b)</sup> | 問わない            | 否定できない <sup>b)</sup> |
| 有害事象発現例数 (%)       | 165 (81.7) | 39 (19.3)            | 84 (80.0) | 10 (9.5)             | 90 (93.8)       | 39 (40.6)            |
| 有害事象 (COSTART 基本語) |            |                      |           |                      |                 |                      |
| 注射部位感染/炎症          | 18 (8.9)   | 7 (3.5)              | 10 (9.5)  | 2 (1.9)              | 17 (17.7)       | 12 (12.5)            |
| 注射部位疼痛             | 16 (7.9)   | 11 (5.4)             | 2 (1.9)   | 1 (1.0)              | 14 (14.6)       | 11 (11.5)            |
| 胸痛                 | 12 (5.9)   | 0                    | 7 (6.7)   | 0                    | 12 (12.5)       | 0                    |
| 頭痛                 | 35 (17.3)  | 1 (0.5)              | 14 (13.3) | 0                    | 16 (16.7)       | 0                    |
| 便秘                 | 29 (14.4)  | 0                    | 14 (13.3) | 0                    | 16 (16.7)       | 0                    |
| 下痢                 | 20 (9.9)   | 11 (5.4)             | 8 (7.6)   | 4 (3.8)              | 20 (20.8)       | 12 (12.5)            |
| 悪心                 | 20 (9.9)   | 4 (2.0)              | 7 (6.7)   | 1 (1.0)              | 25 (26.0)       | 15 (15.6)            |
| 嘔吐                 | 13 (6.4)   | 0                    | 3 (2.9)   | 0                    | 15 (15.6)       | 4 (4.2)              |
| 不眠症                | 27 (13.4)  | 0                    | 18 (17.1) | 0                    | 21 (21.9)       | 0                    |

引用: 総括報告書 (93-CE33-0618 試験) Table 6.2.1, 6.3.1, 6.4.1, 6.5.1

( ): %

a) 因果関係を問わない有害事象のうち、いずれかの群で 10%以上に認められた事象を提示

b) 治験薬との因果関係は「あり」、「なし」の 2 段階に分類した。

### まとめ

因果関係を問わない有害事象は A0661191 試験で 55/102 例 (53.9%) に認められた。A0661191 試験で認められた主な因果関係を問わない有害事象は下痢 [15/102 例 (14.7%)], 便秘および頭痛 [各 8/102 例 (各 7.8%)], 注射部位疼痛および不眠症 [各 6/102 例 (各 5.9%)] であった。因果関係を問わない有害事象の重症度は肺炎および肺の悪性新生物各 1 例を除き、軽度または中等度であった。因果関係を否定できない有害事象は 34/102 例 (33.3%) に認められた。A0661191 試験で認められた主な因果関係を否定できない有害事象は下痢 [15/102 例 (14.7%)] および注射部位疼痛 [6/102 例 (5.9%)] であった。因果関係を否定できない有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

因果関係を問わない有害事象は 93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で 165/202 例 (81.7%) に認められた。93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で主な因果関係を問わない有害事象 (10% 以上) は、頭痛 [35/202 例 (17.3%)], 便秘 [29/202 例 (14.4%)], 不眠症 [27/202 例 (13.4%)] であった。因果関係を問わない有害事象の重症度の大部分は軽度または中等度であった。93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で因果関係を否定できない有害事象は 39/202 例 (19.3%) に認められた。93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で主な因果関係を否定できない有害事象は、注射部位疼痛、下痢 [各 11/202 例 (各 5.4%)], 注射部位感染／炎症 [7/202 例 (3.5%)] であった。

外国 8 試験では主な因果関係を問わない有害事象として、下痢、腹痛、悪心、嘔吐などの消化管系の有害事象、注射部位感染／炎症または注射部位炎症、注射部位疼痛、注射部位合併症などの注射部位に関連する有害事象、その他、頭痛、不眠症などが認められ、このうち、消化管系の有害事象および注射部位に関連する有害事象の大部分は因果関係を否定されなかった。外国試験で認められた有害事象の種類および重症度は試験間で大きく異ならなかった。

国内外の第 3 相試験成績から、アジスロマイシンの注射剤から経口剤に切り替えるスイッチ療法において有害事象の種類や重症度は大きく異ならず、安全性上の問題は認められなかった。

### 2.5.5.6 死亡および重篤な有害事象

#### 2.5.5.6.1 第 1 相試験

A0661185 試験では死亡および重篤な有害事象は認められなかった。

外国第 1 相試験 9 試験において死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象は、外国第 1 相試験 9 試験のうち 1 試験 (066-217 試験) で、アジスロマイシン 500 mg を点滴静注された 2 例に認められた。重篤な有害事象の内訳は、下痢 1 例、下痢・メレナ 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係を否定されなかった。

#### 2.5.5.6.2 第 3 相試験

### 国内試験

A0661191 試験において、治験期間中に死亡例は認められなかった。

A0661191 試験でその他の重篤な有害事象は 9 例に 10 件認められた。主な重篤な有害事象は肺

炎であった（医師報告用語：肺炎増悪，原疾患の悪化，肺炎の悪化各 1 例）。重篤な有害事象のうち，肺の悪性新生物および肺炎（医師報告用語：原疾患の悪化）各 1 例（いずれも未回復）を除き軽快または回復が確認された。67 歳男性に認められたプロトロンビン時間延長（軽度）のみが治験責任医師により因果関係を否定できないと判断された。プロトロンビン時間延長は投与開始 4 日目に認められ，投与開始 7 日目に回復した。本被験者はアジスロマイシンを 4 日間点滴静注した後，肺炎（医師報告用語：原疾患の悪化）により投与開始 5 日目に治験を中止し，最終投与 37 日後に肺胞出血（合併症）のため死亡した。

### 外国試験

外国 8 試験において，アジスロマイシンを投与された 871 例中 41 例が死亡した。比較試験 5 試験ではアジスロマイシン群 535 例中 28 例および対照薬群 539 例中 20 例が死亡した。93-CE33-0618 試験ではアジスロマイシン群 7/202 例，対照薬群 8/201 例の死亡が報告された。外国 8 試験のいずれの試験においても，死因は他の疾患または対象疾患によるものと判断され，治験薬との因果関係を否定できない死亡は認められなかった。治験薬によらず試験間で死因は大きく異ならなかった（2.7.4.7 項参照）。

外国 8 試験に認められた重篤な有害事象（死亡を含む）は，アジスロマイシンを投与された 871 例中 170 例に認められた。外国 8 試験のうち，比較試験 5 試験ではアジスロマイシン群 535 例中 103 例および対照薬群 539 例中 99 例に認められた。93-CE33-0618 試験ではアジスロマイシン群 36/202 例，対照薬群 35/201 例〔セフロキシム群 16/105 例およびセフロキシム＋エリスロマイシン群 19/96 例〕に重篤な有害事象が認められた。外国 8 試験のいずれの試験においても，投与群によらず，主な因果関係を問わない重篤な有害事象は呼吸器系および心臓血管系に分類される事象であった。重篤な有害事象の大部分は，他の疾患または対象疾患によるものと判断された（2.7.4.7 項参照）。因果関係を問わない重篤な有害事象の大部分は消失が認められた。

外国 8 試験で治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は，アジスロマイシン群で計 5 例に認められ，内訳は下痢 1 例（93-CE33-0618 試験），肝機能検査異常 2 例（93-CE33-0625 および 066-350 試験で各 1 例），心窩部痛・吐糞症・悪心および亜腸閉塞 1 例（066-350 試験）および左胸水増加・心膜炎・クロストリジウム・ディフィシレ感染 1 例（94-CE33-0649 試験）であった。

外国 8 試験で認められた治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象の詳細を表 38 に示した。アジスロマイシン群に認められた因果関係を否定できない重篤な有害事象はいずれも消失した。

表 38 治験薬との因果関係を否定できないと判断された重篤な有害事象の詳細：外国第 3 相試験

| 投与群                  | 治験 No.                     | 年齢性別   | 有害事象名                               | 症例経過                                                           |
|----------------------|----------------------------|--------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| アジスロマイシン             | 93-CE33-0618               | 76 歳男性 | 下痢                                  | 投与 8 日目に認められたが、投与中止することなく消失した。                                 |
|                      | 93-CE33-0625               | 78 歳女性 | 肝機能検査異常 <sup>a)</sup>               | 投与 4 日目に認められ、投与中止後に消失した。                                       |
|                      | 066-350                    | 73 歳男性 | 肝機能検査異常 <sup>b)c)</sup>             | 投与 4 日目に認められ、投与中止後に消失した。                                       |
|                      |                            | 56 歳男性 | 心窩部痛、吐瀉症、悪心、<br>亜腸閉塞                | 投与 53 日目（投与終了後）に認められた（転帰：消失）。<br>投与 129 日目（投与終了後）に発現した（転帰：消失）。 |
|                      | 94-CE33-0649 <sup>d)</sup> | 61 歳女性 | 左胸水増加、心膜炎、<br>クロストリジウム・<br>ディフィシル感染 | 投与 4 日目に認められ、処置を要さず消失した。                                       |
| セフロキシム               | 93-CE33-0618               | 88 歳男性 | 大腸炎                                 | 投与 7 日目に認められ、投与中止した。大腸炎の治験期間中での消失は確認されなかった。                    |
|                      |                            | 75 歳男性 | 低ナトリウム血症                            | 投与 11 日目に認められ、処置を要さず、消失した。                                     |
| セフロキシム<br>+ エリスロマイシン | 93-CE33-0618               | 53 歳男性 | 下痢                                  | 投与 17 日目（エリスロマイシン投与時）に認められ、投与中止後に消失した。                         |
|                      | 93-CE33-0619               | 72 歳女性 | AST (GOT) 増加                        | 投与 2 日目に認められ、投与中止後に消失した。                                       |

引用：総括報告書（93-CE33-0618 試験）Appendix 1 Table 3.1, (93-CE33-0625 試験）Appendix 1 Table 3.1, 4.2, (066-350 試験）Appendix 1A Table 1B, 5, (93-CE33-0619 試験）Table 6.8, (94-CE33-0649 試験）Table 6.4

a) ALT (GPT) 上昇および AST (GOT) 上昇により中止に至った。

b) ALP 上昇, ALT (GPT) および γ-GTP 上昇により中止に至った。

c) 医師報告用語は肝機能検査値上昇であった。

d) 本被験者に認められた重篤な有害事象のうち、治験薬との因果関係を否定されなかったのは、クロストリジウム・ディフィシル感染であった〔総括報告書（94-CE33-0649 試験）8.2.2 項から補足〕。

## まとめ

A0661191 試験において、治験期間中に死亡例は認められなかった。

93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群では 7/202 例の死亡が報告されたが、治験薬との因果関係を否定できない死亡は認められなかった。他の外国 7 試験においても治験薬との因果関係を否定できない死亡は認められなかった。治験薬によらず試験間で死因は大きく異ならなかった。

A0661191 試験でその他の重篤な有害事象は 9 例に 10 件報告され、うち 3 例に肺炎が認められた（医師報告用語：肺炎増悪、原疾患の悪化、肺炎の悪化各 1 例）。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象としてプロトンポンプ時間延長が認められ、本事象は回復したが、本被験者は最終投与 37 日後に肺出血（合併症）のため死亡した。

93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で因果関係を問わない重篤な有害事象は 36/202 例に認められた。主な重篤な有害事象は呼吸器系および心臓血管系に分類される事象であった。93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で因果関係を否定できない重篤な有害事象は下痢 1 例に認められ、下痢（軽度）は投与中止することなく消失した。

他の外国 7 試験においても主な因果関係を問わない重篤な有害事象は呼吸器系および心臓血管系に分類される事象であった。外国 7 試験で因果関係を否定できない重篤な有害事象はアジスロ



マイシン群で肝機能検査異常 2 例, 心窩部痛・吐糞症・悪心および亜腸閉塞 1 例およびクロストリジウム・ディフィシレ感染 1 例に認められたが, いずれも消失が認められた。また, 比較試験 5 試験で対照薬群に認められた治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は大腸炎, 低ナトリウム血症, 下痢および AST (GOT) 増加各 1 例であった。

A0661191 試験および 93-CE33-0618 試験でアジスロマイシンを投与した被験者に認められた重篤な有害事象の種類は, 主に呼吸器系および心臓血管系に分類される事象であった。両試験でアジスロマイシン群に認められた因果関係を否定できない重篤な有害事象はいずれも消失した。

国内外の第 3 相試験成績から, アジスロマイシンの注射剤から経口剤に切り替えるスイッチ療法における安全性上の問題は認められなかった。

#### 2.5.5.7 有害事象による中止

##### 2.5.5.7.1 第 1 相試験

国内第 1 相試験 (A0661185 試験) において, アジスロマイシン 500 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で 3 時間かけて点滴静注された 1 例が単回投与開始 5 日目に認められた治験薬との因果関係が否定された有害事象 (鼻咽頭炎) により, 反復投与を受けることなく中止した。

外国第 1 相試験 9 試験において, 有害事象により投与を中止した被験者は, アジスロマイシン群で 18 例, 対照薬群 (エリスロマイシン群) で 3 例であり, アジスロマイシン群の 1 例 (呼吸困難) を除きいずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

アジスロマイシンの注射液濃度が高い (4, 5 または 10 mg/mL) 場合に注射部位疼痛または疼痛による投与中止が多かった。

##### 2.5.5.7.2 第 3 相試験

###### 国内試験

A0661191 試験で 102 例中 6 例が有害事象により治験を中止した。肺炎 (医師報告用語: 肺炎増悪, 原疾患の悪化, 肺炎の悪化各 1 例, いずれも重篤) による中止が多かった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象による治験中止は下痢 1 例 (非重篤, 中等度, 消失) であった (2.7.4.2.1.4.1.2 項参照)。この他, 1 例が因果関係を否定できない腹痛 (非重篤, 中等度, 消失) によりアジスロマイシンの投与を中止したが, 本被験者は治験を継続し完了した (2.7.4.2.1.4.1.2 項参照)。

###### 外国試験

有害事象または臨床検査異常による治験中止は, 外国 8 試験ではアジスロマイシン群の 871 例中 67 例, 比較試験 5 試験ではアジスロマイシン群 535 例中 48 例および対照薬群 539 例中 44 例, 93-CE33-0618 試験ではアジスロマイシン群で 202 例中 29 例, 対照薬群で 201 例中 27 例に認められた。外国 8 試験のアジスロマイシン群で有害事象による治験中止として下痢などの消化管系の有害事象, 発疹などのアレルギー反応に関する有害事象が多く認められた。

因果関係を否定できない有害事象または臨床検査異常による治験中止は, 外国 8 試験ではアジ

スロマイシン投与例 871 例中 15 例，外国 8 試験のうち比較試験 5 試験ではアジスロマイシン群 535 例中 19 例および対照薬群 539 例中 10 例，93-CE33-0618 試験ではアジスロマイシン群で 202 例中 2 例，対照薬群で 201 例中 6 例に認められた。外国 8 試験におけるアジスロマイシン群の因果関係を否定できない治験中止例では，066-349 試験の気管支痙攣 1 例（治験を中止後，肺炎により死亡）を除き，中止後に改善または回復が認められた。

治験薬との因果関係を否定できない治験中止理由（有害事象または臨床検査異常）を表 39 に示した。93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群では発疹および斑状丘疹状皮疹各 1 例，ALP 上昇および AST（GOT）上昇各 1 例が治験を中止したが，中止に至った有害事象または臨床検査異常は中止後消失した。

表 39 治験薬との因果関係を否定できない治験中止（有害事象または臨床検査異常）

| 投与群               | 治験 No.       | 有害事象        | 臨床検査異常                                                      |
|-------------------|--------------|-------------|-------------------------------------------------------------|
| アジスロマイシン          | 93-CE33-0618 | 発疹 1 例      | ALP 上昇 1 例                                                  |
|                   |              | 斑状丘疹状皮疹 1 例 | AST (GOT) 上昇 1 例                                            |
|                   | 93-CE33-0625 | 悪心・嘔吐 1 例   | 肝機能検査異常 2 例                                                 |
|                   |              | 腹痛 1 例      |                                                             |
|                   |              | 傾眠 1 例      |                                                             |
|                   | 066-349      | 錯乱 1 例      | 肝機能検査異常 1 例                                                 |
|                   |              | 斑状丘疹状皮疹 1 例 |                                                             |
|                   |              | 気管支痙攣 1 例   |                                                             |
|                   | 066-350      | 紅斑性皮疹 1 例   | AST (GOT) 上昇・ALP 上昇・ALT (GPT) 上昇・γ-GTP 上昇 1 例 <sup>b)</sup> |
|                   |              | 発疹 1 例      |                                                             |
|                   |              | 悪心 1 例      |                                                             |
|                   | 066-359      | 下痢 1 例      | なし                                                          |
|                   |              | 感覚障害 1 例    |                                                             |
|                   | 066-138      | なし          | なし                                                          |
|                   | 93-CE33-0619 | なし          | なし                                                          |
|                   | 94-CE33-0649 | なし          | なし                                                          |
| 対照薬 <sup>a)</sup> | 93-CE33-0618 | 下痢 3 例      | なし                                                          |
|                   |              | 大腸炎 1 例     |                                                             |
|                   |              | 発疹 1 例      |                                                             |
|                   |              | 斑状丘疹状皮疹 1 例 |                                                             |
|                   | 066-349      | なし          | なし                                                          |
|                   | 066-350      | 悪心 1 例      | ALT (GPT) 上昇 1 例                                            |
|                   | 066-138      | なし          | なし                                                          |
|                   | 93-CE33-0619 | 消化不良 1 例    | 臨床検査異常（トランスアミナーゼ・LDH 上昇）1 例                                 |

引用：総括報告書（93-CE33-0618 試験）Table 4.1, 6.6, Appendix V Table 5, (93-CE33-0625 試験）Table 4.1, Appendix I Table 4.2, Appendix V Table 5, 15（066-349 試験）XC1, XC2 項, Table 6A, Appendix IA Table 1A, 1B, Appendix IVA Table 1, (066-350 試験）Table 6A, 6B, Appendix IA Table 1A, 1B, Appendix IVA Table 1, (066-359 試験）Table 6A, 6B, (066-138 試験）Table 5A, 5B, 5C, (93-CE33-0619 試験）5.2.1.1 項, Table 4, Appendix V Table 5, (94-CE33-0649 試験）Table 4.2.1

a) 93-CE33-0618 および 066-350 試験：セフロキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法，非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

066-349 試験：ペニシリンの点滴静注または筋肉内投与からペニシリンまたはアモキシシリン経口投与へのスイッチ療法，非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした。

066-138 試験：ペニシリンの点滴静注またはプロカインペニシリン G の筋肉内投与からペニシリン V 経口投与へのスイッチ療法，非定型肺炎が疑われた被験者には，エリスロマイシンの併用も可能とした。

93-CE33-0619 試験：セフロキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法およびエリスロマイシンの点滴静注または経口投与との併用とした。

b) 本臨床検査異常は重篤な有害事象（肝機能検査異常）としても報告された（表 38）。

## まとめ

A0661191 試験で 102 例中 6 例が有害事象により治験を中止した。A0661191 試験では肺炎（医師報告用語：肺炎増悪，原疾患の悪化，肺炎の悪化各 1 例，いずれも重篤）による治験中止が多かった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象による治験中止は下痢 1 例のみであり，中止後に下痢は消失した。

93-CE33-0618 試験ではアジスロマイシン群で 202 例中 29 例が有害事象または臨床検査異常により治験を中止した。治験薬との因果関係を否定できない治験中止は発疹および斑状丘疹状皮疹各 1 例，ALP 上昇および AST (GOT) 上昇各 1 例であり，中止に至った有害事象または臨床検査異常は中止後に消失した。他の外国試験での因果関係を否定できない有害事象または臨床検査異常による治験中止例では，066-349 試験の気管支痙攣 1 例（治験を中止後，肺炎により死亡）を除

き、中止後に改善または回復が認められた。

国内外の第3相試験成績から、因果関係を否定できない有害事象（または臨床検査異常）による治験中止例の大部分で改善または回復が確認されており、アジスロマイシンの注射剤から経口剤に切り替えるスイッチ療法における安全性上の問題は認められなかった。

## 2.5.5.8 重要な有害事象

### 2.5.5.8.1 注射部位への影響

アジスロマイシンを点滴静注したときの主な有害事象は注射部位に関連する有害事象であり、第1相試験で注射液濃度を変えて点滴静注した際、注射液濃度が高い場合に、注射部位に関連する有害事象が多く認められた。このため、国内外の試験を対象に注射部位への影響を精査した。

#### 2.5.5.8.1.1 第1相試験における注射部位に関連する有害事象と投与量・注射液濃度の関係

国内第1相試験（A0661185試験）で認められた注射部位に関連する有害事象は、アジスロマイシン 500 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で1時間かけて点滴静注した被験者では注射部位紅斑（2/10例）、1 mg/mL の注射液濃度で2時間かけて点滴静注した被験者では注射部位血管外漏出（5/10例）および注射部位腫脹（1/10例）、2 mg/mL の注射液濃度で1時間かけて点滴静注した被験者では注射部位疼痛（5/10例）、注射部位血管外漏出（3/10例）、注射部位紅斑（2/10例）および注射部位腫脹（1/10例）であり、いずれも重症度は軽度であった。注射部位疼痛が 2 mg/mL の注射液濃度で認められたことから、国内第3相試験における注射液濃度を 1 mg/mL とすることとした。また、注射部位血管外漏出は長時間の針の留置を避けるために主に翼状針を使用した群のみに認められ、注射部位の固定措置が必要であることが示唆された。注射部位血管外漏出および注射部位血管外漏出によるものと考えられる注射部位腫脹は、治験薬との因果関係を否定され、これらの事象はいずれも短時間で消失した。

外国第1相試験9試験のうち1試験（066-044試験<sup>注1)</sup>）では用量の影響を検討し、2試験（066-052<sup>注2)</sup>および066-058試験<sup>注3)</sup>）では注射液濃度の影響を検討した。用量の影響を検討した066-044試験において、アジスロマイシン群では注射部位疼痛／浸潤が1000 mg 群の1例のみに認められ、用量と注射部位に関連する有害事象の発現頻度に明らかな関係は認められなかった。

アジスロマイシンの用量を1000または2000 mg として注射液濃度の影響を検討した066-052試験および066-058試験において、2 mg/mL を超える注射液濃度で1時間かけて点滴静注された被験者では注射部位反応および注射部位疼痛の発現頻度が高かったが、2 mg/mL 以下の注射液濃度

注1) アジスロマイシン 1000～4000 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で2時間かけて単回点滴静注した試験。1例は4000 mg 投与を誤って3000 mg 投与された。

注2) アジスロマイシン 1000 mg を 1, 2, 4 または 5 mg/mL の注射液濃度で、1時間かけて単回点滴静注した試験：本治験の投与開始後に治験実施計画書が改訂され、クロスオーバーにより、アジスロマイシン群では3つのグループに分け1回目と2回目の投与で注射液濃度を変えた（1 mg/mL→5 mg/mL, 5 mg/mL→1 mg/mL, 2 mg/mL→4 mg/mL）。1回目と2回目の投与の間は少なくとも17日間空けることとした。

注3) アジスロマイシン 2000 mg を 1, 2.5, 4 または 5 mg/mL の注射液濃度で1日1回、1時間かけて10日間点滴静注した試験：治験実施計画時、注射液濃度を1, 2.5, 5 または 10 mg/mL と設定したが、5 mg/mL で認められた注射部位に関連する有害事象のため、注射液濃度を10 mg/mL から4 mg/mL へ下げた。

では、これらの有害事象の発現頻度は低く、用量に関わらず重症度は軽度であった（2.5.5.5.1.2 項参照）。

注射液濃度が高くなることによって、注射部位に関連する有害事象の発現頻度が上昇する理由は明確ではないが、局所刺激および血栓性静脈炎が原因である可能性は否定されている（参考文献<sup>49)</sup>、<sup>59)</sup>）。

#### 2.5.5.8.1.2 注射部位に対する忍容性を検討した第1相試験

外国第1相試験4試験（066-225<sup>注1)</sup>、066-226<sup>注2)</sup>、066-052 および 066-058 試験）において、注射部位に対する忍容性を検討した。アジスロマイシン 500 mg を 0.5 mg/mL の注射液濃度で2時間または1 mg/mL の注射液濃度で1もしくは2時間かけて点滴静注したときの注射部位に対する忍容性を検討した 066-225 および 066-226 試験では、注射部位に対する忍容性に問題は認められなかった。

アジスロマイシンの用量を 1000 または 2000 mg として注射液濃度の影響を検討した 066-052 および 066-058 試験では、4 mg/mL 以上の注射液濃度で1時間かけて点滴静注した場合に、1～2 mg/mL または 1～2.5 mg/mL の注射液濃度の場合と比較して注射部位に関連する事象の発現頻度および重症度が高くなり、注射部位に対する忍容性が低下すると考えられた。

以上、アジスロマイシンの用量、注射液濃度および点滴時間を変えて点滴静注した国内および外国第1相試験において、注射液濃度が高い場合に、注射部位に関連する有害事象が多く認められたが、2 mg/mL 以下の注射液濃度では注射部位に関連する有害事象の発現頻度および重症度は低かった。また、注射部位に対する忍容性を検討した試験の結果、4 mg/mL 以上の注射液濃度で1時間かけて点滴静注した場合に、注射部位に対する忍容性が低下すると考えられたが、0.5 mg/mL の注射液濃度で2時間または1 mg/mL の注射液濃度で1もしくは2時間かけて点滴静注した場合には注射部位に対する忍容性に問題は認められなかった。

#### 2.5.5.8.1.3 国内および外国第3相試験で認められた注射部位に関連する有害事象

本項では国内外の第3相試験で認められたアジスロマイシン群での注射部位に関連する有害事象を比較するため、国内 A0661191 試験および外国 93-CE33-0618 試験の成績を示した。他の外国第3相試験で認められた注射部位に関連する有害事象については 2.7.4.2.1.5.1.2(2)項に示した。

##### 国内 A0661191 試験

A0661191 試験で認められた因果関係を問わない注射部位に関連する有害事象は、注射部位疼痛 6/102 例（5.9%）、注射部位紅斑 3/102 例（2.9%）、注射部位不快感、注射部位血管外漏出および注射部位腫脹各 1/102 例（1.0%）であった。これらの事象の重症度はいずれも軽度であった。因果

注1) アジスロマイシン 500 mg を 0.5 mg/mL の注射液濃度で2時間または1 mg/mL の注射液濃度で1時間かけて1日1回、3日間点滴静注、もしくはエリスロマイシン 500 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で1時間かけて1日3回、3日間点滴静注した試験

注2) アジスロマイシン 500 mg を 0.5 および 1 mg/mL の注射液濃度で1日1回、2時間かけて2日間点滴静注した試験

関係を問わない注射部位に関連する有害事象による治験中止または投与中止はなかった。因果関係を問わない注射部位に関連する有害事象は投与開始 5 日目以内に認められ、持続期間は 1～3 日の範囲であり、大部分は発現当日に消失した。

因果関係を否定できない注射部位に関連する有害事象は注射部位疼痛 [6/102 例 (5.9%)] および注射部位紅斑 [1/102 例 (1.0%)] であった。因果関係を否定できない注射部位疼痛は投与開始 1～3 日目に認められ、持続期間は 1～3 日間、注射部位紅斑は投与開始 2 日目に認められ、持続期間は 2 日間であった。

### 外国 93-CE33-0618 試験

93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で認められた注射部位に関連する有害事象を表 40 に示した。

93-CE33-0618 試験で主な因果関係を問わない注射部位に関連する有害事象は、注射部位感染／炎症 18/202 例、注射部位疼痛 16/202 例および注射部位合併症 11/202 例に認められた。因果関係を問わない注射部位に関連する有害事象の重症度は軽度または中等度であり、これらの有害事象による治験中止または投与中止はなかった。

主な因果関係を否定できない注射部位に関連する有害事象は、注射部位疼痛 11/202 例、注射部位感染／炎症 7/202 例、注射部位合併症 3/202 例に認められた。因果関係を否定できない注射部位に関連する有害事象は軽度または中等度の事象であった。

なお、他の外国 7 試験で認められた注射部位に関連する有害事象の種類および重症度は試験間で大きく異ならなかった [2.7.4.2.1.5.1.2(2)項参照]。

表 40 注射部位に関連する有害事象：93-CE33-0618 試験（アジスロマイシン群）

| 評価例数      | 202      |                      |
|-----------|----------|----------------------|
| 因果関係      | 問わない     | 否定できない <sup>a)</sup> |
| 注射部位感染／炎症 | 18 (8.9) | 7 (3.5)              |
| 注射部位膿瘍    | 1 (0.5)  | 0                    |
| 注射部位疼痛    | 16 (7.9) | 11 (5.4)             |
| 注射部位反応    | 1 (0.5)  | 1 (0.5)              |
| 注射部位合併症   | 11 (5.4) | 3 (1.5)              |

引用：総括報告書（93-CE33-0618 試験）Table 6.4.1, 6.5.1

( ) : %

a) 治験薬との因果関係は「あり」、「なし」の 2 段階に分類した。

なお、93-CE33-0618 試験で認められた因果関係を否定できない注射部位に関連する有害事象の医師報告用語例を以下に示した。

| 有害事象基本語   | 医師報告用語                                                                                                                                                  |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 注射部位感染／炎症 | Thrombophlebitis                                                                                                                                        |
| 注射部位疼痛    | Burning during infusion, Burning at IV (infusion) site, IV site tenderness, Burning at IV site after infusion, Aching at IV site, Aching after infusion |
| 注射部位反応    | Reddened and tender saline lock site                                                                                                                    |
| 注射部位合併症   | IV infiltration                                                                                                                                         |

引用：総括報告書（93-CE33-0618 試験）Appendix V Table 15

### まとめ

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

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

A0661191 および 93-CE33-0618 試験とも主な因果関係を否定できない注射部位に関連する有害事象は注射部位疼痛であった。

国内外の第 3 相試験から、アジスロマイシン群で認められた主な注射部位に関連する有害事象は軽度または中等度の注射部位疼痛であった。注射部位合併症により 1 例が治験を中止したが、因果関係は否定されており、注射部位に関連する安全性上の問題は認められなかった。

#### 2.5.5.8.2 消化管への影響

国内外で市販されているアジスロマイシン製剤において、多く認められた有害事象は消化管系の有害事象であった。また、国内外の臨床試験成績においてもアジスロマイシンの点滴静注後に消化管系の有害事象が多く認められている。このため、国内外の試験を対象に消化管への影響を精査した。

##### 2.5.5.8.2.1 第 1 相試験における消化管系の有害事象と投与量・注射液濃度の関係

国内第 1 相試験（A0661185 試験）において、アジスロマイシン 500 mg を 1 または 2 mg/mL の注射液濃度で 1, 2 または 3 時間かけて点滴静注したときに認められた消化管系の有害事象は下痢および悪心（いずれも軽度）であった。下痢の発現頻度に注射液濃度および点滴時間との関連性は認められなかった。2 mg/mL までの注射液濃度において、消化管に対する忍容性は良好であった。

外国第 1 相試験 9 試験のうち 2 試験（066-052<sup>注1)</sup> および 066-058 試験<sup>注2)</sup>）では注射液濃度の影

注1) アジスロマイシン 1000 mg を 1, 2, 4 または 5 mg/mL の注射液濃度で、1 時間かけて単回点滴静注した試験：本治験の投与開始後に治験実施計画書が改訂され、クロスオーバーにより、アジスロマイシン群では 3 つのグループに分け 1 回目と 2 回目の投与で注射液濃度を変えた（1 mg/mL→5 mg/mL, 5 mg/mL→1 mg/mL, 2 mg/mL→4 mg/mL）。1 回目と 2 回目の投与の間は少なくとも 17 日間空けることとした。

注2) アジスロマイシン 2000 mg を 1, 2.5, 4 または 5 mg/mL の注射液濃度で 1 日 1 回、1 時間かけて 10 日間点滴静注した試験：治験実施計画時、注射液濃度を 1, 2.5, 5 または 10 mg/mL と設定したが、5 mg/mL で認められた注射部位に関連する有害事象のため、注射液濃度を 10 mg/mL から 4 mg/mL へ下げた。

響を検討し、1 試験（066-044 試験<sup>注1)</sup>）では用量の影響を検討した。注射液濃度の影響を検討した 2 試験のうち、066-052 試験で認められた主な消化管系の有害事象は腹痛および悪心、066-058 試験において認められた主な消化管系の有害事象は腹痛、悪心および下痢であった。重症度は、重度の悪心 2 例（いずれも 5 mg/mL の注射液濃度）および重度の腹痛 1 例（2.5 mg/mL の注射液濃度）を除き、軽度または中等度であった。消化管系の有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較してアジスロマイシン群で高かったが、注射液濃度と消化管系の有害事象の発現頻度および重症度に明らかな関係は認められなかった。

用量の影響を検討した 066-044 試験において認められた消化管系の有害事象は、悪心および嘔吐（アジスロマイシン 2000 mg 群および 4000 mg 群で各 2 例）であり、重症度はいずれも軽度であった。用量と消化管系の有害事象の発現頻度および重症度に明らかな関係は認められなかった。

#### 2.5.5.8.2.2 消化管系に対する忍容性を検討した第 1 相試験

外国第 1 相試験 3 試験（066-044、066-052 および 066-058 試験）において、消化管系に対する忍容性を検討した。アジスロマイシンの用量の影響を検討した 066-044 試験では、消化管系の事象の発現頻度は 4000 mg の用量で高かったが、治験中止に至る消化管系の事象は認められず、消化管に対する忍容性に問題は認められなかった。アジスロマイシンの用量を 1000 または 2000 mg とし、注射液濃度の影響を検討した 066-052 および 066-058 試験では、プラセボ群と比較してアジスロマイシン群で消化管系の事象が認められた被験者が多かったが、アジスロマイシンの注射液濃度と消化管系の事象が認められた被験者数に明らかな関係は認められなかった。

以上、アジスロマイシンの用量、注射液濃度および点滴時間を変えて点滴静注した国内および外国第 1 相試験において、消化管系の有害事象の発現頻度および重症度に、用量および注射液濃度との明らかな関係は認められなかった。第 1 相試験において消化管系の有害事象が主に認められたが、消化管系の有害事象の重症度は大部分が軽度または中等度であり、消化管系に対する忍容性に問題は認められなかった。

#### 2.5.5.8.2.3 国内および外国第 3 相試験で認められた消化管系の有害事象

国内外の第 3 相試験で下痢などの消化管系の事象が多く認められた。本項では、消化管系の事象として、下痢、軟便、腹痛、鼓腸、悪心および嘔吐について検討した。なお、軟便は MedDRA 基本語では下痢に集計されるため、国内試験では下痢、腹痛、鼓腸、悪心および嘔吐を対象とした。国内外の第 3 相試験で認められたアジスロマイシン群での消化管系の事象の比較には国内 A0661191 試験および外国 93-CE33-0618 試験の成績を用いた。他の外国第 3 相試験で認められた消化管系の有害事象については 2.7.4.2.1.5.2.2(2)項に示した。

注1) アジスロマイシン 1000～4000 mg を 1 mg/mL の注射液濃度で 2 時間かけて単回点滴静注した試験。1 例は 4000 mg 投与を誤って 3000 mg 投与された。



### 国内 A0661191 試験

下痢、腹痛、鼓腸、悪心および嘔吐のうち、A0661191 試験では下痢 15/102 例（14.7%）、腹痛、悪心各 2/102 例（2.0%）および鼓腸 1/102 例（1.0%）が因果関係を問わない有害事象として認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。これらの事象の重症度は下痢 1 例および腹痛 2 例（いずれも中等度）を除き、軽度であった。消化管系の有害事象による治験中止は下痢 1 例であり、下痢に対して輸液および耐性乳酸菌整腸剤が投与された。この他、1 例が因果関係を否定できない腹痛（非重篤、中等度、消失）によりアジスロマイシンの投与を中止したが、本被験者は治験を継続し完了した。

### 外国 93-CE33-0618 試験

93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で認められた下痢、軟便、腹痛、鼓腸、悪心および嘔吐の発現頻度を表 41 に示した。93-CE33-0618 試験では因果関係を問わない下痢、悪心が各 20/202 例、嘔吐が 13/202 例、腹痛が 10/202 例および鼓腸が 2/202 例に報告がされ、これらの重症度は、重度 1 件（嘔吐）を除き、軽度または中等度であった。なお、他の外国 7 試験で認められた因果関係を問わない消化管系の有害事象の種類および重症度は試験間で大きく異ならなかった [2.7.4.2.1.5.2.2(2)項参照]。

因果関係を否定できない消化管系の有害事象は、下痢 11/202 例、悪心 4/202 例、腹痛 2/202 例に認められ、これらの重症度は軽度または中等度であった。

腹痛により 1 例が治験を中止したが、中止後に消失が確認された。本事象と治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬との因果関係を否定できない中等度の下痢により 1 例が投与を中止したが、追跡調査時に来院し、治験を完了した（下痢は消失した）。下痢に対する処置（治療）は必要としなかった。なお、他の外国 7 試験で因果関係を否定できない消化管系の有害事象による治験中止は悪心・嘔吐、悪心、下痢、腹痛各 1 例に認められたが、いずれも消失が認められた [2.7.4.2.1.5.2.2(2)項参照]。

表 41 下痢、軟便、腹痛、鼓腸、悪心、嘔吐：93-CE33-0618 試験（アジスロマイシン群）

| 評価例数 | 202      |                      |
|------|----------|----------------------|
| 因果関係 | 問わない     | 否定できない <sup>a)</sup> |
| 下痢   | 20 (9.9) | 11 (5.4)             |
| 軟便   | 0        | 0                    |
| 腹痛   | 10 (5.0) | 2 (1.0)              |
| 鼓腸   | 2 (1.0)  | 0                    |
| 悪心   | 20 (9.9) | 4 (2.0)              |
| 嘔吐   | 13 (6.4) | 0                    |

引用：総括報告書（93-CE33-0618 試験）Table 6.4.1, 6.5.1 ( ) : %

a) 治験薬との因果関係は「あり」、「なし」の 2 段階に分類した。

### まとめ

消化管系の有害事象として下痢、軟便、腹痛、鼓腸、悪心および嘔吐を対象に、国内外の第 3 相試験で精査した。

A0661191 試験では下痢 15/102 例、腹痛、悪心各 2/102 例および鼓腸 1/102 例が因果関係を問わ

ない有害事象として認められ、いずれも治験薬との因果関係を否定できないと判断された。重症度は軽度または中等度であった。1例は因果関係を否定できない下痢のために治験を中止したが、中止後に消失が認められた。また、因果関係を否定できない腹痛（非重篤，中等度，消失）によりアジスロマイシンの投与を中止した1例は治験を継続し完了した。

93-CE33-0618 試験では因果関係を問わない下痢，悪心が各 20/202 例，嘔吐が 13/202 例，腹痛が 10/202 例，鼓腸が 2/202 例に報告がされ，これらの重症度は，重度 1 件（嘔吐）を除き，軽度または中等度であった。他の外国 7 試験で認められた因果関係を問わない消化管系の有害事象の種類および重症度は試験間で大きく異ならなかった [2.7.4.2.1.5.2.2(2)項参照]。93-CE33-0618 試験で因果関係を否定できない消化管系の有害事象は，下痢 11/202 例，悪心 4/202 例，腹痛 2/202 例に認められたが，これらの有害事象による治験中止はなかった。他の外国 7 試験で因果関係を否定できない消化管系の有害事象による治験中止は悪心・嘔吐，悪心，下痢，腹痛各 1 例に認められたが，いずれも消失が認められた。

A0661191 および 93-CE33-0618 試験とも主な治験薬との因果関係を否定できない消化管系の有害事象は，下痢，腹痛，悪心であった。

国内外の第 3 相試験成績から，アジスロマイシンの注射剤から経口剤へのスイッチ療法における下痢，軟便，腹痛，鼓腸，悪心および嘔吐の発現について検討した結果，主に下痢，腹痛，悪心が認められた。国内外の第 3 相試験とも因果関係を否定できない下痢による治験中止が認められたが，いずれも中止後に消失が認められており，消化管系に関連する安全性上の問題は認められなかった。

#### 2.5.5.8.3 アレルギー反応

抗菌薬一般に認められる重篤なアレルギー症状として，アナフィラキシーショック，アナフィラキシー様症状，皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），中毒性表皮壊死融解症があらわれることがある。アジスロマイシン製剤の国内外の市販後情報において，Stevens-Johnson 症候群がまれに報告されているため，アレルギー反応に関連する有害事象について検討した。アレルギー反応に関連する有害事象は，そう痒症，発疹，紅斑性皮疹，斑状丘疹状皮疹，アレルギー性皮膚炎，紅斑，湿疹，蕁麻疹および好酸球数増加を対象とした。

国内第 1 相試験（A0661185 試験）において，過敏症などのアレルギー反応に関連する有害事象は認められなかった。

外国第 1 相試験 9 試験のアジスロマイシン投与例において，発疹およびそう痒症などの有害事象が散発的に認められたが，注射液濃度および投与日数によりアレルギー反応に関連する有害事象の種類や発現頻度が増加することはなかった。

#### 国内 A0661191 試験

A0661191 試験では，発疹（軽度）が 1 例に認められたが，治験薬との因果関係は否定された。発疹は投与開始 21 日目に認められ，投与中止等の処置を必要とせず，翌日消失した。

**外国 93-CE33-0618 試験**

本項では、国内外の第 3 相試験で認められたアジスロマイシン群でのアレルギー反応に関する有害事象を比較するため、外国 93-CE33-0618 試験の成績を示した。他の外国第 3 相試験で認められたアレルギー反応に関する有害事象の種類および重症度は試験間で大きく異ならず、因果関係を否定できない紅斑性皮疹 2 例および斑状丘疹状皮疹 1 例が治験を中止したが、中止後に改善または消失が認められた [2.7.4.2.1.5.3.2(2)項参照]。

93-CE33-0618 試験のアジスロマイシン群で認められたアレルギー反応に関する有害事象を表 42 に示した。因果関係を問わないアレルギー反応に関する有害事象は、発疹、斑状丘疹状皮疹およびそう痒症であり、これらの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

因果関係を否定できない発疹 1 例、斑状丘疹状皮疹 1 例が治験を中止したが、中止後に消失が確認された。

**表 42 アレルギー反応に関する有害事象：93-CE33-0618 試験（アジスロマイシン群）**

| 評価例数    | 202     |                      |
|---------|---------|----------------------|
| 因果関係    | 問わない    | 否定できない <sup>a)</sup> |
| 紅斑性皮疹   | 0       | 0                    |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (0.5) | 1 (0.5)              |
| そう痒症    | 1 (0.5) | 1 (0.5)              |
| 発疹      | 6 (3.0) | 2 (1.0)              |

引用：総括報告書（93-CE33-0618 試験）Table 6.4.1, 6.5.1 ( ) : %

a) 治験薬との因果関係は「あり」、「なし」の 2 段階に分類した。

**まとめ**

A0661191 試験でアジスロマイシンを投与された被験者において、因果関係を問わないアレルギー反応に関する有害事象は、発疹 1 例（軽度、因果関係なし）のみであり、本事象による治験中止または投与中止はなかった。

93-CE33-0618 試験において主な因果関係を問わないアレルギー反応に関する有害事象は発疹 6/202 例であり、重症度は軽度または中等度であった。他の外国 7 試験で認められたアレルギー反応に関する有害事象の種類および重症度は試験間で大きく異ならなかった [2.7.4.2.1.5.3.2(2)項参照]。

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

国内外の第 3 相試験成績から、アジスロマイシンの注射剤から経口剤へのスイッチ療法において、アレルギー反応に関する安全性上の問題は認められなかった。

### 2.5.5.9 臨床検査

#### 2.5.5.9.1 第1相試験

国内第1相試験（A0661185 試験）における臨床検査値の推移では、アジスロマイシン 500 mg を1 mg/mL の注射液濃度で2時間かけて点滴静注した被験者において、白血球数のベースラインからの減少幅がやや大きかったが、その他の検査項目ではベースラインからの変化は小さかった。主な臨床検査異常は、好酸球増加、単球増加および尿潜血（定性）陽性であった。

また、臨床検査値に関する有害事象として、白血球数減少が5例、ALT（GPT）増加、血中ビリルビン増加および血中尿酸増加が各2例、好酸球数増加が1例に認められ、このうち白血球数減少4例およびALT（GPT）増加2例は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。白血球数減少が認められた5例は、追跡検査の結果、いずれも白血球数の回復が確認された。

外国第1相試験のうち、アジスロマイシンの用量の影響を検討した066-044 試験<sup>注1)</sup>で認められた因果関係を否定できない臨床検査異常は、好中球数減少および好酸球数増加であり、因果関係を否定できない臨床検査異常の発現頻度と用量に関連性は認められなかった。アジスロマイシンの用量を1000 または2000 mg として注射液濃度の影響を検討した2試験（066-052 <sup>注2)</sup>および066-058 <sup>注3)</sup> 試験）で認められた因果関係を否定できない臨床検査異常は、066-052 試験で好中球数減少、リンパ球数減少および好中球数増加であり、066-058 試験で肝機能検査値[ALT（GPT）、AST（GOT）、 $\gamma$ -GTP] 上昇であった。因果関係を否定できない臨床検査異常の発現頻度に注射液濃度との関連性は認められなかった。

その他、外国第1相試験で認められた主な因果関係を否定できない臨床検査異常はトリグリセリド増加であった。

外国第1相試験で認められた因果関係を否定できない臨床検査異常の発現頻度にアジスロマイシンの用量および注射液濃度との関連は認められなかった。

#### 2.5.5.9.2 第3相試験

A0661191 試験ではいずれの検査項目においても、ベースライン値と比較して変化は少なかった。

A0661191 試験における臨床検査異常は有害事象とは別にファイザー社で規定した基準により集計した。主な臨床検査異常は尿潜血陽性（ベースライン基準範囲内が4/69例、範囲外が17/32例）、随時血糖増加（ベースライン基準範囲内が6/40例、範囲外が11/61例）、リンパ球減少（ベースライン基準範囲内が4/25例、範囲外が7/76例）であった。

臨床検査値のベースラインからの変化量を解析した93-CE33-0618, 93-CE33-0625, 93-CE33-0619

注1) アジスロマイシン 1000~4000 mg を1 mg/mL の注射液濃度で2時間かけて単回点滴静注した試験。1例は4000 mg 投与を誤って3000 mg 投与された。

注2) アジスロマイシン 1000 mg を1, 2, 4 または5 mg/mL の注射液濃度で、1時間かけて単回点滴静注した試験：本治験の投与開始後に治験実施計画書が改訂され、クロスオーバーにより、アジスロマイシン群では3つのグループに分け1回目と2回目の投与で注射液濃度を変えた（1 mg/mL→5 mg/mL, 5 mg/mL→1 mg/mL, 2 mg/mL→4 mg/mL）。1回目と2回目の投与の間は少なくとも17日間空けることとした。

注3) アジスロマイシン 2000 mg を1, 2.5, 4 または5 mg/mL の注射液濃度で1日1回、1時間かけて10日間点滴静注した試験：治験実施計画時、注射液濃度を1, 2.5, 5 または10 mg/mL と設定したが、5 mg/mL で認められた注射部位に関連する有害事象のため、注射液濃度を10 mg/mL から4 mg/mL へ下げた。

および 94-CE33-0649 試験で認められたベースラインからの変化（中央値）の多くは対象疾患からの回復に伴うものと考えられ、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

外国 8 試験のアジスロマイシン群で認められた因果関係を否定できない臨床検査異常による治験中止例では、中止後にいずれも回復が認められた [2.7.4.2.1.4.1.2(2)項参照]。

#### 2.5.5.10 特別な集団および状況下における安全性

内因性要因として、年齢、性別および体重のアジスロマイシンの安全性に及ぼす影響について検討した。検討に際し、国内 A0661191 試験および外国 93-CE33-0618 試験の成績を用いた。

A0661191 および 93-CE33-0618 試験で認められた有害事象を年齢別（16～44 歳，45～64 歳，65～74 歳および 75 歳以上）、性別または体重別（45.0 kg 以下および 45.0 kg 超）に層別して検討したところ、有害事象の種類、重症度および発現頻度の点から、A0661191 および 93-CE33-0618 試験で特定の層にアジスロマイシンの注射剤から経口剤へのスイッチ療法における安全性上の問題は認められなかった（2.7.4.5.1 項参照）。

#### 2.5.5.11 薬物相互作用

アジスロマイシン 250～1200 mg の経口投与について、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。アジスロマイシンを点滴静注したときの薬物相互作用試験は実施していない。

アジスロマイシンの注射剤の薬物相互作用については、主成分が現行製剤と同様であることから、現行製剤の添付文書 使用上の注意「3. 相互作用」の項と同様に以下のとおり注意喚起する。

| 3.相互作用                   |                                                          |                                                                                              |
|--------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1)併用注意(併用に注意すること)       |                                                          |                                                                                              |
| 薬剤名等                     | 臨床症状・措置方法                                                | 機序・危険因子                                                                                      |
| 制酸剤(水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム) | 本剤の最高血中濃度低下の報告がある。                                       | 機序不明                                                                                         |
| ワルファリン                   | 国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある。                                   | マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。 |
| シクロスポリン                  | シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある。                     | マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクローム P450 を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。   |
| メシル酸ネルフィナビル              | 本剤の 1200 mg 投与で、本剤の濃度・時間曲線下面積 (AUC) 及び平均最高血中濃度の上昇の報告がある。 | 機序不明                                                                                         |
| ジゴキシン                    | 本剤との併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある。                         | P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇することを示唆した報告があるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。                |

#### 2.5.5.12 妊婦および授乳時の使用

第 1 相試験では国内、外国ともに男性被験者を対象としたため、妊婦および授乳時における安全性に関する情報は得られていない。

国内外の第 3 相試験では、妊婦または授乳中の女性は臨床試験への組み入れから除外した。また、妊娠の可能性を有する女性には治験期間中、適切な避妊を行うことと規定したので、妊婦および授乳時における安全性についての成績は得られていない。

アジスロマイシン注射剤および 250 mg 錠の添付文書（案）使用上の注意「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項には、現行市販アジスロマイシン製品の添付文書に基づき、以下の通り記載し、注意を喚起する。

<添付文書（案）>

#### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- (2) 動物実験（ラット）において、乳汁中に移行することが認められているので、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

#### 2.5.5.13 過量投与

国内第 1 相試験においてアジスロマイシンを予定用量以上投与された被験者はなかった。

アジスロマイシンを 500 mg よりも高用量で点滴静注した外国第 1 相試験 3 試験のうち 2 試験

(066-044 および 066-058 試験)において、耳の障害、聴力低下、耳鳴が認められている。

国内外の第3相試験において、アジスロマイシン注射剤または250 mg 錠の投与で1回投与量が500 mg を超えた過量投与の報告はなかった。

#### 2.5.5.14 市販後安全性成績

アジスロマイシンの各種製剤（錠剤、経口懸濁剤、カプセル剤等）は1991年に英国、米国等で発売されて以来、全世界約100カ国以上で販売されており、国内においてもジスロマック®（錠剤、カプセル剤、細粒剤）として2000年から販売されている。アジスロマイシンの各種製剤の安全性については世界各国から多くの市販後データが集積され、主な有害事象として下痢、悪心、嘔吐および腹痛などの消化管系の有害事象が報告されている。

点滴静注に関連した肝胆系事象、特定の精神系事象、特定の筋関連事象および点滴静注に関連したQT関連事象については①医学的に重要と考えられる有害事象、②企業中核データシート（Core Data Sheet : CDS）に未記載の有害事象および③規制当局または医薬品市販承認取得者（Marketing Authorization Holders）から継続モニタリングが推奨されている有害事象のため、データを調査した。最新の定期的安全性最新報告（Periodic Safety Update Report : PSUR）（調査対象期間：2004年11月1日～2008年4月30日）において、それぞれ8件、50件、26件および10件報告された。いずれもCDSの変更を伴うものではなかったが、今後もモニタリングを継続する。

本項では発現頻度は極めて低い、医学的に重要と考えられる以下の有害事象に関して、世界で最初に発売された1991年以降、2008年までの情報をPSURから収集し、要約した（表43）。

- ① アナフィラキシーショック、アナフィラキシー反応ならびに皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）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
- ② 近年、医薬品全般について問題とされ、他のマクロライド系薬剤においても認められているQT延長関連事象

重篤なアレルギー反応関連有害事象およびQT延長関連有害事象（QT延長、心室性頻脈およびトルサード ドポアン）の発現頻度は極めて低いと考えられるが、これらの有害事象については日本をはじめ各国の添付文書において、すでに注意喚起されている。

表 43 定期的安全性最新報告 (PSUR) からの情報<sup>a)</sup>

| 事象名                               | PSUR 調査期間                           |                                      |                                    |
|-----------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|
|                                   | 1991 年 4 月 1 日～<br>1996 年 10 月 31 日 | 1996 年 11 月 1 日～<br>2001 年 10 月 31 日 | 2003 年 5 月 1 日～<br>2008 年 4 月 30 日 |
| 推定使用患者数                           | 約 6020 万 <sup>b)</sup>              | 約 12 億 8670 万 <sup>b)</sup>          | — <sup>d)</sup>                    |
| アナフィラキシーショック                      | 5                                   | 28                                   | 38                                 |
| アナフィラキシー反応                        | 0                                   | 0                                    | 14                                 |
| 皮膚粘膜眼症候群<br>(Stevens-Johnson 症候群) | 24                                  | 80                                   | 56                                 |
| 中毒性表皮壊死融解症                        | 4 <sup>c)</sup>                     | 25 <sup>c)</sup>                     | 17                                 |
| QT 延長                             | 1                                   | 25                                   | 23                                 |
| 心室性頻脈                             | 6                                   | 13                                   | 13                                 |
| トルサード ド ポアン (TdP)                 | —                                   | 15                                   | 16                                 |

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

b) 販売実績に基づく推定使用患者数

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

d) 2003 年 4 月 1 日～2007 年 12 月 31 日までの販売実績に基づく推定使用患者数は約 3 億 4656 万人であった (Summary Bridging Report)。

また, 最近 7 年間のアジスロマイシン投与後にみられた重篤なアレルギー反応関連有害事象および QT 延長関連有害事象における日本人と外国人との比較を表 44 に示した。調査期間は 2003 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日とし, 国内および外国での有害事象報告を同一基準で評価したファイザー社安全性データベースに基づいて, 集計した。なお, この期間における投与患者例数は不明のため, 有害事象報告例数に対する発現率として示した。

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

表 44 重篤なアレルギー反応関連有害事象および QT 延長関連有害事象における日本人と外国人との比較 (2003 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日)

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

(%) : 有害事象報告例数に対する発現率として示した。

#### 2.5.5.15 安全性のまとめ

市中肺炎を対象とした国内第 3 相試験 1 試験 (A0661191 試験) および外国第 3 相試験 8 試験 (重



度の下気道感染症およびレジオネラ肺炎を対象にした試験各 1 試験を含む) を用いてアジスロマイシンの注射剤から経口剤へのスイッチ療法の安全性を検討した。

アジスロマイシン群に認められた主な因果関係を問わない有害事象は、国内 A0661191 試験 (5% 以上) で下痢、便秘、頭痛、注射部位疼痛および不眠症であり、外国 93-CE33-0618 試験 (10% 以上) では頭痛、便秘および不眠症であった。主な因果関係を否定できない有害事象 (3% 以上) は A0661191 試験で下痢および注射部位疼痛であり、93-CE33-0618 試験では注射部位疼痛、下痢、注射部位感染/炎症であった。

両試験で認められた有害事象の種類および重症度 (大部分が軽度または中等度) は概して同様であった。外国 8 試験間においてもアジスロマイシン群で認められた有害事象の種類および重症度に大きく異ならなかった。

A0661191 試験では治験期間中に死亡は報告されなかった。外国 8 試験ではアジスロマイシン群の 41/871 例で死亡が認められたが、いずれも治験薬との因果関係を否定された。

A0661191 試験で 102 例中 9 例に報告された重篤な有害事象のうち、3 例は肺炎 (医師報告用語: 肺炎増悪, 原疾患の悪化, 肺炎の悪化各 1 例) であった。因果関係を否定できない重篤な有害事象はプロトンポンプ時間延長 (軽度) 1 例に認められ、本事象は回復したが、本被験者は最終投与 37 日後に肺出血 (合併症) のため死亡した。外国 8 試験のアジスロマイシン群で 871 例中 170 例に報告された重篤な有害事象は、主に呼吸器系および心臓血管系に分類される事象であった。このうち、5 例に認められた因果関係を否定できない重篤な有害事象 (下痢、肝機能検査異常など) はいずれも消失が確認された。

A0661191 試験で有害事象により治験を中止した 6 例のうち、因果関係を否定できない治験中止は下痢 1 例のみであり、中止後に下痢は消失した。外国 8 試験のアジスロマイシン群で 871 例中 15 例が因果関係を否定できない下痢、発疹、斑状丘疹状皮疹、悪心、肝機能検査異常などにより治験を中止したが、1 例 (治験中止後、肺炎により死亡) を除き、中止後に改善または回復した。

比較試験 5 試験においても対照薬群に比べてアジスロマイシン群で懸念される安全性上の問題は認められなかった。

全般的に臨床検査値およびバイタルサインに臨床問題となる変化は認められなかった。

A0661191 および 93-CE33-0618 試験において、65 歳以上の高齢者や 45 kg 以下の低体重者の被験者で有害事象の重症度や発現頻度が上昇するような傾向は認められなかった。

市販後情報から、アジスロマイシンの安全性プロファイルに変更はなく、アジスロマイシンと重篤なアレルギー反応および QT 延長関連有害事象との関連を示唆する結果は得られていない。

国内外の臨床試験および市販後情報から、主な有害事象は下痢などの消化管系の有害事象であり、アジスロマイシンの注射剤から経口剤に切り替えるスイッチ療法において、新たな安全性上の問題は認められなかった。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 緒言

アジスロマイシン注射剤は、既承認薬の新投与経路医薬品である。市中肺炎および骨盤内炎症性疾患を対象に注射剤から経口剤へ切り替えるスイッチ療法として、米国で 1997 年に承認されて以来、世界各国で広く使用されている。スイッチ療法におけるアジスロマイシン 250 mg 錠の用法・用量は、既承認の用法・用量と異なるため、アジスロマイシン 250 mg 錠は新効能/新用量医薬品として開発した。国内および外国臨床試験、非臨床試験および PK-PD 理論に基づくベネフィットとリスクを以下に示す。

### 2.5.6.2 ベネフィット

#### 2.5.6.2.1 中等度以上の市中肺炎に対する優れた臨床効果

国内 A0661191 試験は、注射剤が適応となる肺炎の患者重篤度が中等度以上の市中肺炎を対象とした。本試験の CPP 集団において、ベースラインにおける肺炎の患者重篤度は大部分が中等度であり、主要評価項目である投与開始 15 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果（有効率）は、84.5%（60/71 例）であった。また、細菌学的効果（菌消失率）は、83.3%（25/30 例）であった。

外国 93-CE33-0618 試験は、点滴静注による初期治療のための入院加療が必要な市中肺炎を対象とした。本試験の clinically evaluable 集団において、投与終了 10～14 日目の臨床効果<sup>注1)</sup>（治癒＋改善の割合）は、アジスロマイシン群と対照薬群で、それぞれ 77.4%（106/137 例）、74.0%（97/131 例）であり、投与終了 4～6 週目における治癒率は、アジスロマイシン群で 75.4%（98/130 例）であり、対照薬群 71.3%（87/122 例）であった。市中肺炎に対して、アジスロマイシン 500 mg を 1 日 1 回、2～5 日間点滴静注した後、500 mg を 1 日 1 回経口投与し、注射剤との投与期間の合計を 7～10 日間とするアジスロマイシンのスイッチ療法は、対照薬群（セフロキシムの点滴静注から経口投与へのスイッチ療法、非定型肺炎が疑われた被験者にはエリスロマイシンの併用も可能とした）と同様の有効性を示した。被験者別の細菌学的効果は、国内 A0661191 試験でのみ評価し、外国試験では評価しなかった。外国 93-CE33-0618 試験の clinically evaluable 集団における投与終了 10～14 日目の原因菌別の臨床効果（治癒＋改善の割合）は、*S. pneumoniae* ではアジスロマイシン群 86.7%（26/30 例）、対照薬群 74.1%（20/27 例）および *H. influenzae* ではアジスロマイシン群 80%（12/15 例）、対照薬群 80%（8/10 例）であった。

投与終了 4～6 週目では、*Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* が原因菌であった被験者の治癒率は、投与終了 10～14 日目の有効率と同程度であった。

#### 2.5.6.2.2 早期に十分な血中濃度が得られる注射剤

市中肺炎の主要な原因菌に対するアジスロマイシンの抗菌活性は、*S. pneumoniae* に対して MIC<sub>90</sub> は ≥64 µg/mL、*H. influenzae* に対して MIC<sub>90</sub> は 1 µg/mL であった（2.6.2.2.1 項参照）。また、

注1) Clinically evaluable 集団における治験責任医師判定による臨床効果

*M. pneumoniae* に対して MIC<sub>90</sub> 0.0005 µg/mL であった<sup>参考文献 30)</sup>。日本人健康成人男性にアジスロマイシン注射剤 500 mg を 1 mg/mL の濃度で 2 時間かけて単回点滴静注したときの AUC<sub>0-24</sub> は 7.02 ± 1.41 µg·h/mL, C<sub>max</sub> は 1.99 ± 0.36 µg/mL であった。一方, 日本人健康成人男性に経口剤 500 mg を空腹時に単回経口投与したときの AUC<sub>0-48</sub> は 3.32 ± 0.46 µg·h/mL, C<sub>max</sub> は 0.58 ± 0.11 µg/mL であり, 注射剤は経口剤と比較して早期に高い血中濃度が得られる (フロントローディング)。また, 消化管を介することなく直接血中に入るため, 消化管機能が低下した患者や薬物服用が困難な患者においても確実に血中濃度が得られる。

早期に十分な血中濃度が得られることは, 臨床症状の早期改善に反映され则认为られた。実際, 国内 A0661191 試験において, 治験責任医師判定による投与開始 3 日目の臨床症状の改善傾向は, CPP 集団 68/73 例 (93.2%) および BPP 集団 30/33 例 (90.9%) が改善傾向ありと判定された。

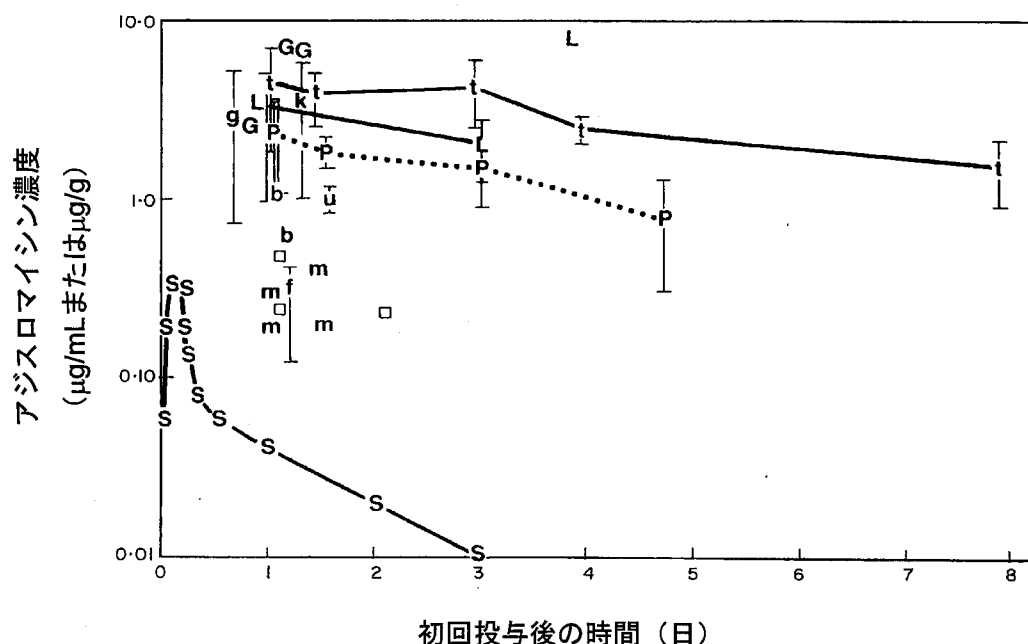
来院時に高熱, 呼吸困難および血圧低下等が認められる全身状態が不良の肺炎患者では, 患者の全身状態を早期に安定な状態にするためにも, 消化管を介することなく直接血中に入り, 速やかに組織へ移行し, 早期の効果が期待できるアジスロマイシン注射剤の臨床的意義は大きい。

#### 2.5.6.2.3 高い組織移行性と感染部位への集積

アジスロマイシンは, 組織移行性に優れ, 血清中濃度と比較して高い組織中濃度が得られる。

アジスロマイシン 500 mg (250 mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回または 500 mg を 1 日 1 回) を外国人手術予定患者に経口投与した際の投与後 12 時間～8 日目における前立腺, 扁桃, 肺, 腎臓, 女性生殖器, 泌尿器, 胃, 筋肉, 脂肪, 骨および胃粘膜の組織中濃度を測定した。アジスロマイシンの各組織中濃度は, 血清中濃度と比較して約 10～100 倍高い値を示し, 血清中アジスロマイシンが消失した後も高濃度を維持していたことが報告されている (図 6) <sup>参考文献 48)</sup> (2.7.2 項参照)。

図6 外国人手術予定患者にアジスロマイシン 500 mg を経口投与したときの  
アジスロマイシンの組織中濃度推移 (平均値±標準偏差) 参考文献 48) から改変



S: 血清, P: 前立腺, t: 扁桃, L: 肺, k: 腎臓, g: 女性生殖器, u: 泌尿器, G: 胃, m: 筋肉, f: 脂肪, b: 骨, □: 胃粘膜

生体内においてアジスロマイシンは、食食細胞の細胞内に取り込まれ、感染部位組織へと輸送されるため<sup>参考文献 34), 38), 40), 60), 61)</sup>, 感染に伴う炎症が最も激しい時期に可能な限り早期にアジスロマイシン注射剤を投与することは有効であると思われる。また、感染部位に高い初期濃度を曝露することにより、感受性の低い病原菌のサブポピュレーションが耐性を獲得することを防止する、すなわち、感受性菌の自然突然変異の可能性を減少させると考えられる。

アジスロマイシンの良好な組織移行性に加え、アジスロマイシンが有する食食細胞への移行性の高さと食食細胞の感染部位への移行<sup>参考文献 37)</sup> から、アジスロマイシン耐性である原因菌に対する有効性も示唆された。このような本剤の薬物動態的な特徴は、国内 A0661191 試験において、アジスロマイシン耐性肺炎球菌 (MIC $\geq$ 2  $\mu$ g/mL) に対しても臨床効果が確認された一因と考えられた (2.5.6.2.4 項参照)。

また、長時間にわたり組織中有効濃度が高く維持されるため、アジスロマイシンでは 1 日 1 回投与が可能である。

#### 2.5.6.2.4 耐性菌に対する優れた臨床効果

国内 A0661191 試験の BPP 集団における投与開始 15 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果および細菌学的効果を、原因菌として *S. pneumoniae* が分離同定された被験者を対象としてペニシリン耐性肺炎球菌およびマクロライド耐性肺炎球菌分離例、ならびに *H. influenzae* および *Moraxella catarrhalis* が分離同定された被験者を対象として、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生、非産生別で解析した。*H. influenzae* については、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生アンピシリン耐性 ( $\beta$ -Lactamase non-producing ampicillin resistant : BLNAR) についても検討した。

A0661191 試験の BPP 集団における投与開始 15 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果および細菌学的効果にベースラインの原因菌の耐性状況による明らかな違いは認められず、アジスロマイシンは優れた有効性を示した (2.5.4.6.8 項参照)。

国内 A0661191 試験において、近年、マクロライド系抗菌薬に低感受性化が懸念されている肺炎球菌が原因菌 (原因菌が同定された 33 例中 14 例) であった被験者のうち、感受性が測定された 11 例すべてがアジスロマイシン耐性肺炎球菌 ( $\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) であった。BPP 集団において、アジスロマイシン耐性肺炎球菌が原因菌であった被験者に対する投与開始 15 日目の臨床効果 (有効率) および細菌学的効果 (菌消失率) は、共に 90.9% (10/11 例) であり、アジスロマイシン耐性にもかかわらず高い有効性が確認された。

原因菌として *H. influenzae* が同定された 17 例のうち感受性が測定された 15 例においてアジスロマイシン感受性 ( $\text{MIC} \leq 4 \mu\text{g/mL}$ ) であり、投与開始 15 日目の臨床効果が無効であったのは、 $\text{MIC} 1 \mu\text{g/mL}$  の *H. influenzae* が同定された 2 例のみであった。これら 2 例を除き、投与開始 15 日目の臨床効果は  $\text{MIC}$  にかかわらず、いずれも有効であった。

アジスロマイシンは、その良好な組織移行性に加え、感染部位へ高濃度に集積することによって、アジスロマイシンに低感受性を示す原因菌による市中肺炎患者に対しても、有効率および菌消失率は高かったと考えられる (2.5.6.2.3 項参照)。

ベースラインの原因菌の耐性状況にかかわらず有効性が認められたことから、アジスロマイシンはペニシリン耐性肺炎球菌、マクロライド耐性肺炎球菌および BLNAR を含む耐性菌による市中肺炎患者に対する第一選択薬の 1 つとして有用である。

#### 2.5.6.2.5 注射剤から経口剤へのスイッチ療法のベネフィット

外国では、医療経済の観点からスイッチ療法が汎用されている (参考文献 10), 14), 62), 63), 64)。一方、国内においては抗菌薬使用のガイドラインにおいてスイッチ療法について記載されており、入院期間の短縮が推奨されているものの、外国ほどスイッチ療法が浸透しておらず、外国と比較して入院治療の比率が高く、入院日数も長い傾向がある。

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

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

本剤が国内の臨床現場に導入されることによって、上述のスイッチ療法のベネフィットが理解

され、浸透していくと考えられる。スイッチ療法の浸透は、日本の医療の改善につながると考えられる。

#### 2.5.6.2.5.1 患者の負担の軽減

侵襲性の治療である静脈内投与では、注射剤投与のための点滴用カテーテルおよび注射針が装着されるなど患者の行動が制限され、投与開始時に針挿入による疼痛などしばしば不快感を伴う。静脈内注射から非侵襲性の治療である経口投与に切り替えることにより、注射部位疼痛などの不快感から解放され、自由に動くことができるなど行動に制限がなくなり、患者の負担が軽減される。

#### 2.5.6.2.5.2 患者の早期社会復帰が可能

一般に早期社会復帰を切望する患者が多いことから、隔離状態に近い入院治療から早期に経口剤による治療に切り替え、社会的活動を部分的にでも進めることができる外来治療を可能にすることによるメリットは大きい。

国内 A0661191 試験と外国 93-CE33-0618 試験で、アジスロマイシン注射剤の投与期間の平均値は同程度であった。しかし、注射剤を 5 日間投与された被験者の割合は外国 93-CE33-0618 試験 (18.7%) と比較して国内 A0661191 試験 (30.1%) で高かった (2.5.4.5 項参照)。国内 A0661191 試験の CPP 集団において、投与開始 15 日目に有効であった被験者 60 例のうち入院例は 46 例であった。経口投与初日までに退院した被験者の割合は 8/60 例 (13.3%) であったのに対し、経口投与 2 日目から投与終了日翌日までに退院した被験者の割合は 27/60 例 (45.0%)、投与終了日翌々日から投与開始 15 日目翌日までに退院した被験者の割合は 8/60 例 (13.3%)、投与開始 15 日目翌日より後に退院した被験者の割合は 3/60 例 (5.0%) であった。2.5.6.2.2 項に示したように、治験責任医師による投与開始 3 日目の判定では、ほとんどの被験者が改善傾向ありと判定された。したがって、経口剤への切り替えにより退院した被験者も認められるものの、大部分の被験者は臨床症状が改善し経口剤の投与に切り替え後も入院治療を継続したことが示唆された (2.7.3.3.2.2.10 項参照)。

スイッチ療法のメリットとして入院期間の短縮があり、他剤での報告ではあるが、セファマンドール注射剤のみとセファマンドール注射剤からセファクロール経口剤へのスイッチ療法の比較試験において、入院期間はそれぞれ 9.71 日、7.3 日であり、入院期間は有意に短縮されたことが報告されている<sup>参考文献<sup>65)</sup></sup>。このように外国では早期社会復帰が可能なことから、スイッチ療法が汎用されている。国内においてもスイッチ療法を積極的に推奨し、注射用抗菌薬の投与期間の短縮によって入院期間の短縮による患者の早期社会復帰を実現することの意義は大きい。

また、注射剤による外来治療では、治療が終了するまで通院する必要があるが、患者の生活に制限が生じるが、経口剤による外来治療では投与のための通院が必ずしも必要ではなく、患者の通院の負担が軽減されるため、注射剤から経口剤へのスイッチ療法は、患者の満足度を高めると考えられる。

### 2.5.6.2.5.3 高齢者の ADL 低下の軽減

市中肺炎は、高齢者における罹患率が高いが、高齢者の場合、長期臥床が不隠・譫妄などの精神症状の発症や ADL の低下につながる。また、高齢者に多い痴呆患者では、住み慣れた自宅から病棟への入院によって精神的変調をきたすことも珍しくなく、肺炎は治癒したが退院後の身体状況は悪化する可能性もあることから、できる限り早期の離床と退院が勧められる<sup>参考文献66)</sup>。

### 2.5.6.2.5.4 院内感染のリスクの軽減

入院による代表的なリスクは、院内感染であり、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA)、基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (Extended-spectrum β-lactamase : ESBL)、多剤耐性緑膿菌など多くの原因菌が報告されている。これら院内感染菌により呼吸器系、泌尿器系、血液などの感染症を併発した場合、入院原因となった肺炎よりも重症化する恐れがある<sup>参考文献67)</sup>。外来での治療では、このような院内感染のリスクが軽減される。さらに、侵襲性の治療 (静脈内投与) から非侵襲性の治療 (経口投与) に切り替えることにより、静脈炎、蜂巣炎、敗血症あるいは心内膜炎等のカテーテル感染のリスクも軽減される<sup>参考文献68)</sup>。

### 2.5.6.2.5.5 医療費の削減

注射剤から経口剤へのスイッチ療法およびそれに伴う入院治療から外来治療への変更により、抗菌薬の費用、調剤・投与に伴う費用および入院費用の削減が可能である。

国内における肺炎患者の医療費は、2 週間の入院治療費で約 32 万円となるのに対し、外来治療では総医療費は 1/6 程度に減少し、患者負担も外来治療では安価となる<sup>参考文献 67)</sup>。

米国における 1 日当たりの抗菌薬の費用および調剤・投与に伴う費用は、レボフロキサシンの注射剤では 33 ドルであるのに対し、経口剤では 5.45 ドルであり、ドキシサイクリンやエリスロマイシンなどの薬剤に関しても注射剤と比較して経口剤では 1/6 以下になると報告されている<sup>参考文献 64)</sup>。また、セファマンドール注射剤のみとセファマンドール注射剤からセファクロール経口剤へのスイッチ療法の比較試験において、抗菌薬の費用、調剤・投与に伴う費用、入院費用、検査費用を含む総医療費は、注射剤のみでは 5002 ドルであったが、スイッチ療法では 2953 ドルと安価となることが報告されている<sup>参考文献 65)</sup>。

日本では欧米と比較して入院医療費が安価であること、薬価が異なることを考慮しても、今後の医療費の増加が問題となっているわが国において、スイッチ療法を用いることで注射用抗菌薬の投与期間が短縮し、入院期間が短縮することで、医療費削減が可能となるメリットは大きいと考える。

### 2.5.6.2.5.6 同一有効成分での切り替えが可能

スイッチ療法では、本来同一有効成分の経口剤への切り替えが望ましいとされるが、国内で使用可能な抗菌薬で注射剤と経口剤の両方を有するものは極めて少ない。アジスロマイシンのスイッチ療法では同一有効成分での切り替えになるため、他剤への切り替え時に懸念される抗菌スペ

クトルの変化や薬剤感受性を考慮する必要もなく、経口剤へ切り替え後も同様の効果が期待できる。さらには、新たな薬剤に切り替えたときに懸念される副作用の心配もない。

#### 2.5.6.2.6 エンピリック治療に有用な抗菌薬

市中肺炎の抗菌薬による治療は、身体所見、レントゲン、喀痰グラム染色に基づき原因菌を想定し、原因菌が確定する前に抗菌薬を用いた治療を開始するエンピリック治療を行い、その後、喀痰培養、血液培養および尿中抗原の結果に基づきスペクトルを絞った抗菌薬に変更することが望ましい<sup>参考文献 27), 69), 70)</sup>。エンピリック治療における第一選択薬の決定で重要なのは細菌性肺炎と非定型肺炎を区別することであるが、鑑別が困難であることが多いため<sup>参考文献 8)</sup>、エンピリック治療に有用な抗菌薬として、細菌性肺炎および非定型肺炎のいずれの原因菌にも抗菌活性を有するアジスロマイシンが有用である。前述したように国内 A0661191 試験の投与開始 15 日目の有効率は 84.5% (60/71 例) であり、細菌性肺炎で 82.5% (52/63 例)、非定型肺炎で 100% (7/7 例)、細菌性肺炎と非定型肺炎の混合感染で 100% (1/1 例) であった。アジスロマイシンは、細菌性肺炎、非定型肺炎ともに高い有効率を示した。

また、国内 A0661191 試験において、同定された原因菌は、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* および *Mycoplasma pneumoniae* であり、それぞれの原因菌に対する投与開始 15 日目の有効率は、*S. pneumoniae* で 85.7% (12/14 例)、*H. influenzae* で 88.2% (15/17 例)、*M. catarrhalis* で 100% (5/5 例) および *M. pneumoniae* で 100% (4/4 例) であった。アジスロマイシンは、肺炎球菌などのグラム陽性菌、レジオネラ・ニューモフィラ、マイコプラズマ・ニューモニエおよびクラミジア・ニューモニエなどの非定型菌に対し、優れた抗菌力を有する。さらに、モラクセラ・カタラーリスやインフルエンザ菌などのグラム陰性菌への抗菌力を有している。重症の市中肺炎患者には、救命を第一の目的として、細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別を行うことなく、重症の市中肺炎を引き起こす原因菌のすべてをカバーする抗菌薬を併用で投与する<sup>参考文献 27)</sup>。アジスロマイシンは、重症化する市中肺炎の原因菌である肺炎球菌、レジオネラ・ニューモフィラおよびマイコプラズマに対して優れた抗菌活性を有することから、重症の肺炎患者に対する第一選択薬の 1 つとして有用である。

#### 2.5.6.2.7 高い安全性

アジスロマイシン注射剤は、外国において市中肺炎および骨盤内炎症性疾患に対する治療薬として開発され、1997 年に米国で承認されて以来、ガイドラインで推奨されるなど世界各国で広く使用されており、外国での使用実績から十分な有効性・安全性情報が集積されている。

国内 A0661191 試験で因果関係を問わない有害事象は、55/102 例 (53.9%) に、因果関係を否定できない有害事象は 34/102 例 (33.3%) に認められた。

主な因果関係を問わない有害事象は、下痢 [15/102 例 (14.7%)], 便秘および頭痛 [各 8/102 例 (各 7.8%)], 注射部位疼痛および不眠症 [各 6/102 例 (各 5.9%)] であった。主な因果関係を否定できない有害事象は下痢 [15/102 例 (14.7%)] および注射部位疼痛 [6/102 例 (5.9%)] であった。

因果関係を問わない有害事象の重症度は肺炎および肺の悪性新生物各 1 例を除き、軽度または



中等度であった。因果関係を否定できない有害事象の重症度は軽度または中等度であった。

外国 93-CE33-0618 試験で因果関係を問わない有害事象はアジスロマイシン群で 165/202 例 (81.7%), セフロキシム群で 84/105 例 (80.0%) およびセフロキシム+エリスロマイシン群で 90/96 例 (93.8%) に認められた。

主な因果関係を問わない有害事象 (各群 10%以上) は, アジスロマイシン群で頭痛 [35/202 例 (17.3%)], 便秘 [29/202 例 (14.4%)], 不眠症 [27/202 例 (13.4%)] であった。対照薬群のセフロキシム群では不眠症 [18/105 例 (17.1%)], 頭痛, 便秘 [各 14/105 例 (各 13.3%)], セフロキシム+エリスロマイシン群では悪心 [25/96 例 (26.0%)], 不眠症 [21/96 例 (21.9%)], 下痢 [20/96 例 (20.8%)], 注射部位感染/炎症 [17/96 例 (17.7%)], 頭痛, 便秘 [各 16/96 例 (各 16.7%)], 嘔吐 [15/96 例 (15.6%)], 注射部位疼痛 [14/96 例 (14.6%)], 胸痛 [12/96 例 (12.5%)] であり, アジスロマイシン群で認められた主な有害事象の種類および発現率は対照薬群と大きく異ならなかった。因果関係を問わない有害事象の重症度の大部分は, 投与群によらず軽度または中等度であった (2.7.4.2.1.1.2.2 項参照)。

因果関係を否定できない有害事象はアジスロマイシン群で 39/202 例 (19.3%), セフロキシム群で 10/105 例 (9.5%) およびセフロキシム+エリスロマイシン群で 39/96 例 (40.6%) に認められた。

主な因果関係を否定できない有害事象 (各群 3%以上) は, アジスロマイシン群で注射部位疼痛, 下痢 [各 11/202 例 (各 5.4%)], 注射部位感染/炎症 [7/202 例 (3.5%)], セフロキシム群で下痢 [4/105 例 (3.8%)], セフロキシム+エリスロマイシン群で悪心 [15/96 例 (15.6%)], 注射部位感染/炎症, 下痢 [各 12/96 例 (各 12.5%)], 注射部位疼痛 [11/96 例 (11.5%)], 嘔吐 [4/96 例 (4.2%)] であった。アジスロマイシン群で 3%以上の被験者に認められた因果関係を否定できない下痢は投与群によらず認められ, アジスロマイシン群 (5.4%) とセフロキシム群 (3.8%) に比べ, セフロキシム+エリスロマイシン群 (12.5%) で発現率がやや高かった。因果関係を否定できない注射部位疼痛および注射部位感染/炎症はアジスロマイシン群 (順に 5.4%, 3.5%), セフロキシム群 (1.0%, 1.9%) に比べ, セフロキシム+エリスロマイシン群 (11.5%, 12.5%) で発現率がやや高かった。因果関係を否定できない有害事象の重症度の大部分は, 投与群によらず軽度または中等度であった (2.7.4.2.1.1.2.2 項参照)。

#### 2.5.6.2.8 高齢者および低体重者に懸念される安全性上の問題はなかった

日本では, 欧米に比べ高齢者の割合が高い。一般的に高齢者においては代謝機能の低下などにより, また, 低体重者においては分布容積の低下などにより, 薬剤の高曝露が懸念される。国内外の臨床試験成績から, 高齢者または低体重者における曝露量および安全性を検討した。

日本人健康高齢者 (65~77 歳) におけるアジスロマイシン単回投与製剤を単回経口投与時の薬物動態は, 日本人健康成人 (非高齢者) における結果と同様であり, アジスロマイシンの薬物動態に加齢の影響は認められないことが示唆された (第 1 部 ジスロマック SR 承認申請時資料概要参照)。

国内で実施した日本人健康成人男性を対象とした静脈内投与の第 1 相試験 (A0661185 試験) お

よび経口投与の第1相試験（A0661152 試験<sup>注1)</sup>）、外国で実施した健康成人を対象とした静脈内投与の第1相試験（066-234 および 95CK33-0674 試験）および経口投与の第1相試験（A0661112 試験<sup>注2)</sup>）、国内で実施した市中肺炎患者を対象としたアジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン経口剤へのスイッチ療法の第3相試験（A0661191 試験）および外国で実施した市中肺炎患者を対象としたアジスロマイシンの第3相試験の補遺として実施された第1相試験（93CE33-0618A および 93CE33-0625A 試験）の被験者を PPK 解析対象とし、母集団薬物動態解析を行った結果、年齢および体重はアジスロマイシンのクリアランスの共変量であることが示された（2.7.2.3.6 項参照）。

本解析対象集団において、最終モデルから推定した個々の  $AUC_{0-24, Day 1}$ 、 $C_{max}$  および  $AUC_{0-24, ss}$  と年齢の関係をプロットしたとき、 $AUC_{0-24, Day 1}$  および  $C_{max}$  に及ぼす年齢の影響は顕著でなかったが、高齢者において  $AUC_{0-24, ss}$  推定値が上昇する傾向が示され、年齢が 80 歳の患者では、40 歳の患者に比べて約 1.6 倍に上昇した。また、個々の  $AUC_{0-24, Day 1}$ 、 $C_{max}$  および  $AUC_{0-24, ss}$  と体重の関係をプロットしたとき、低体重の被験者に高い曝露が認められ、体重が 60 kg から 40 kg に減少すると、 $AUC_{0-24, Day 1}$  は約 1.3、 $C_{max}$  は約 1.3 および  $AUC_{0-24, ss}$  は約 1.6 倍に上昇した。

国内 A0661191 試験および外国 93-CE33-0618 試験で、高齢者または低体重者で懸念される安全性上の問題はなかった。したがって、体重や年齢により用量調節の必要はないと考える。

#### 2.5.6.2.9 少ない薬物相互作用

アジスロマイシン（250～1200 mg）と他剤（アトルバスタチン、カルバマゼピン、セチリジン、ジダノシン、エファビレンツ、フルコナゾール、インジナビル、ミダゾラム、シルデナフィル、テオフィリン静注および経口製剤、トリアゾラム、トリメトプリム・スルファメトキサゾール、ジドブジン）との併用において、薬物動態学的に大きな影響は認められていない。

アジスロマイシン 1200 mg とネルフィナビルの併用により、血清中アジスロマイシンの  $C_{max}$  および  $AUC$  が約 2 倍に上昇したが、臨床的に重要と思われる影響は認められていない。

アジスロマイシンの吸収に及ぼす制酸剤の影響を検討するため、アジスロマイシンカプセル 500 mg と制酸剤（水酸化アルミニウムおよび水酸化マグネシウム含有）を併用した。併用によりアジスロマイシンの  $t_{max}$  および  $AUC_{0-48}$  に有意な差は認められなかったが、 $C_{max}$  は併用時で約 24%減少した（第1部 ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料概要参照）。

本邦において唯一上市されている注射用マクロライド系抗菌薬のエリスロマイシンは、注射部位の副作用、投与回数の多さ、CYP3A 代謝活性抑制による薬物相互作用などの点から使用し難いといわれている。アジスロマイシン経口剤は併用禁忌となる薬物相互作用はなく、また、用量調整が必要となる薬物相互作用もないことから、アジスロマイシン注射剤の投与に際して、併用薬剤を考慮する必要性が低いと考えられる。

注1) ジスロマック SR 承認申請時資料として提出済み

注2) ジスロマック SR 承認申請時資料として提出済み

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

##### 2.5.6.2.10.1 肝機能障害の影響

アジスロマイシン注射剤を肝機能障害患者に投与した成績は得られていないため、アジスロマイシン経口剤を外国人肝機能障害患者に投与した結果を以下に示す。

Child-Pugh 分類により層別した外国人軽度肝機能障害患者（ $57.6 \pm 11.4$  歳，10 例）および中等度肝機能障害患者（ $61.0 \pm 9.7$  歳，6 例）ならびに健康被験者（ $33.7 \pm 5.6$  歳，6 例）を対象にアジスロマイシン 500 mg を単回経口投与したとき、肝機能障害患者では健康被験者に比べて  $C_{max}$  が上昇し、 $t_{1/2}$  が延長する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。また、尿中排泄率にも有意な変動は認められなかった<sup>参考文献 55)</sup>。

##### 2.5.6.2.10.2 腎機能障害の影響

アジスロマイシン注射剤を腎機能障害患者に投与した成績は得られていない。

アジスロマイシンは主に未変化体として胆汁中に排泄されることから、腎機能障害はアジスロマイシンの薬物動態に大きな影響を及ぼさないと予想される。

日本人腎機能障害患者において、クレアチニークリアランス ( $CL_{Cr}$ ) を指標として軽度障害群 ( $50 < CL_{Cr} \leq 70$  mL/min)、中等度障害群 ( $30 < CL_{Cr} \leq 50$  mL/min) および高度障害群 ( $CL_{Cr} \leq 30$  mL/min) に分類し、アジスロマイシン 500 mg を単回経口投与したとき、各群においてアジスロマイシンの薬物動態パラメータに有意な差は認められなかった。投与後 72 時間までの尿中回収率は軽度障害群 (60~82 歳，4 例)、中等度障害群 (72~83 歳，5 例) および高度障害群 (58~97 歳，8 例) においてそれぞれ 4.48%、4.51% および 2.87% であり、中等度障害群と高度障害群の間には有意差が認められた<sup>参考文献 56)</sup>。

#### 2.5.6.3 リスク

2.5.6.2.7 項に示したように国内外の臨床試験成績および外国の市販後情報からアジスロマイシンのスイッチ療法において、安全性に重大な問題は認められておらず、経口剤で観察された安全性プロファイルとの違いは認められなかった。市中肺炎を対象とした国内外の第 3 相試験で、アジスロマイシンを点滴静注したときに認められた主な因果関係を否定できない有害事象は消化管系の有害事象および注射剤に特有の注射部位に関連する有害事象であり、これらの事象については本項にリスクとして記載した。

##### 2.5.6.3.1 注射部位への影響

国内および外国試験で認められた注射部位に関連する有害事象ならびに注射部位における忍容性について検討した試験結果について以下に述べる。

アジスロマイシン注射剤を 1 mg/mL の注射液濃度で 2 時間以上かけて点滴静注した国内 A0661191 試験で認められた注射部位に関する因果関係を否定できない有害事象は、注射部位疼痛 6/102 例 (5.9%) および注射部位紅斑 1/102 例 (1.0%) であった。これらの事象の重症度はいずれも軽度であった。注射部位に関連する有害事象による治験中止はなかった。

アジスロマイシン注射剤を 1 mg/mL の注射液濃度で 3 時間かけて点滴静注した外国 93-CE33-0618 試験において、治験薬との因果関係を否定できない主な注射部位に関連する有害事象は、注射部位疼痛 11/202 例 (5.4%)、注射部位感染/炎症 7/202 例 (3.5%) および注射部位合併症 3/202 例 (1.5%) であった。因果関係を否定できない注射部位に関連する有害事象の多くは軽度または中等度の事象であった。

注射部位に関連する因果関係が否定できない有害事象の重症度は軽度もしくは中等度であり、処置を必要とせずに回復した (2.7.4.2.1.5.1 項参照)。

### 2.5.6.3.2 消化管系の有害事象

国内外の臨床試験成績においてアジスロマイシン点滴静注後に主な有害事象として認められた消化管系の有害事象について以下に述べる。

国内 A0661191 試験で認められた因果関係を問わない消化管系の有害事象は、下痢 15/102 例 (14.7%)、腹痛および悪心各 2/102 例 (2.0%) ならびに鼓腸 1/102 例 (1.0%) であり、いずれも因果関係を否定できないと判断された。これらの事象の重症度は、中等度の下痢 1 例および腹痛 2 例 (いずれも中等度) を除き軽度であった。治験薬との因果関係を否定できない下痢により 1 例が治験を中止し、また、因果関係を否定できない腹痛により 1 例が投与を中止したが、いずれも中止後に消失した。消化管系の有害事象の発現時期は投与開始 5 日目までであり、持続期間は 2.7 日 (1~5 日) であった。

外国 93-CE33-0618 試験で因果関係を否定できない主な消化管系の有害事象は、下痢 (11/202 例)、悪心 (4/202 例)、腹痛 (2/202 例) であった。因果関係を否定できない消化管系の有害事象は中等度 2 例を除き軽度であった。治験薬との因果関係を否定できない下痢により 1 例が投与を中止したが、追跡調査時に来院し、治験を完了した (下痢の転帰：消失)。

因果関係を否定できない消化管系の有害事象の重症度は軽度もしくは中等度であり、大部分が処置を必要とせずに回復した (2.7.4.2.1.5.2 項参照)。

### 2.5.6.4 臨床的位置付け

海外では 1997 年にアジスロマイシン注射剤が米国で承認されて以来、54 の国と地域で承認されている。アジスロマイシン注射剤は、米国感染症学会 (Infectious Disease Society of America: IDSA) および米国胸部学会 (American Thoracic Society: ATS) の市中肺炎治療ガイドライン<sup>参考文献 28)</sup>において、入院治療 (集中治療室以外) を必要とする患者に対してβ-ラクタム系抗菌薬との併用により第一推奨薬とされている。また、レジオネラ肺炎に対しても第一推奨薬とされている。

国内の成人市中肺炎診療ガイドラインでは、市中肺炎患者における注射剤使用の目安として、重症、超重症の肺炎、あるいは中等症の肺炎で食事摂取が不可能な場合とされている<sup>参考文献 71)</sup>。本ガイドラインにおいて、マクロライド系抗菌薬の注射剤が推奨されているのは、非定型肺炎が疑われ、入院加療が必要な場合、入院加療が必要となるレジオネラ肺炎および ICU 治療肺炎である。

アジスロマイシンは、市中肺炎の主要な原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌およびモラクセラ・カタラーリスなどの定型菌、マイコプラズマ・ニューモニエ、クラミドフィラ・ニューモニエおよびレジオネラなどの非定型菌に対して優れた抗菌活性を有する。また、血中から速やかに組織へ移行し、高い組織内濃度が得られることに加え、感染部位へ高濃度に集積される。

したがって、アジスロマイシン注射剤は、原因菌およびその感受性が判明する前の市中肺炎患者の第一選択薬の1つとして有用である。さらに、国内のガイドラインでは、欧米と異なり、最初に細菌性肺炎と非定型肺炎を区別してから治療薬を選択することが推奨されているが、2.5.6.2.6項に示したように、実際には鑑別が困難なことが多いことから、非定型肺炎にも有効である本剤を最初に選択することは有用である。

アジスロマイシン注射剤は、市中肺炎の患者重篤度が「中等度以上」で、入院加療が必要となる患者が主な対象となる。さらに、市中肺炎の感染症重症度が軽度であっても、基礎疾患を有するなど肺炎の難治化が予測される患者も対象となる。また、患者の状態により経口摂取が困難、あるいは消化管からの薬剤吸収が悪いと考えられる患者も対象になると考える。アジスロマイシン注射剤は、1日1回投与であるため、患者状態によっては外来治療も可能である。

注射剤投与によって、初期の炎症所見が消失するなど患者状態が改善された場合、可能な限り速やかに経口剤に切り替えるスイッチ療法を用いることで、非侵襲性の治療への切り替えによる患者の負担の軽減、患者の早期社会復帰、院内感染リスクの軽減および医療費の削減などのメリットが期待できる。日本において、スイッチ療法は認知されているものの、普及していないため、本剤の導入によりスイッチ療法が普及し、そのメリットが得られることを期待している。アジスロマイシン注射剤投与後の経口剤への切り替えについては、その必要性を判断し、臨床症状および炎症所見の改善傾向に基づいて速やかに行うことが望ましい。

高齢、感染の経過に影響を及ぼすと思われる基礎疾患を有する、酸素飽和度・血圧などの臨床状態が悪い等により注射剤による治療が必要とされた場合、通常は入院治療が必要とされる。しかし、外来治療であっても注射剤を選択する場合もあり、実際、国内の開業医が集積した軽度および中等度の市中肺炎の外来治療例 168 例を対象としたプロスペクティブ・スタディにおいて、市中肺炎の治療方法の内訳は、経口剤 37 例、注射剤単独投与 59 例、注射剤から経口剤への切り替え 21 例、注射剤と経口剤の併用投与 51 例と、外来治療における注射剤の投与が報告されている<sup>参考文献 8)</sup>。外来治療におけるキノロン系抗菌薬の汎用など、偏った抗菌薬の使用は耐性菌の出現を助長する危険性があり、治療の選択肢を広げるためにも、外来治療が可能である本剤は有用である。

アジスロマイシン注射剤は、肺炎の患者重篤度が中等度以上など注射剤による治療が適応となる市中肺炎に対する第一選択薬の1つとして有用と考えられる。

#### 2.5.6.5 結論

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

抗菌力を有している。また、生体内においてアジスロマイシンは貪食細胞の細胞内に取り込まれ感染部位へと輸送されるため、感染部位への移行性も高い。

国内 A0661191 試験の主要評価項目である投与開始 15 日目のデータレビュー委員会判定による臨床効果（有効率）は、84.5%（60/71 例）であった。また、細菌学的効果（菌消失率）は、83.3%（25/30 例）であった。国内 A0661191 試験において、原因菌として同定された菌は *S. pneumoniae*（14 例）、*H. influenzae*（17 例）、*M. catarrhalis* および *M. pneumoniae*（各 5 例）であった。国内 A0661191 試験において、肺炎球菌が原因菌（原因菌が同定された 33 例中 14 例）であった被験者のうち、感受性が測定された 11 例すべてがアジスロマイシン耐性肺炎球菌（MIC $\geq$ 2  $\mu$ g/mL）であった。BPP 集団において、アジスロマイシン耐性肺炎球菌が原因菌であった被験者に対する投与開始 15 日目の臨床効果（有効率）および細菌学的効果（菌消失率）は、共に 90.9%（10/11 例）であった。

国内第 3 相試験の結果から、アジスロマイシン注射剤から経口剤へのスイッチ療法により、アジスロマイシン耐性肺炎球菌（MIC $\geq$ 2  $\mu$ g/mL）が原因菌の市中肺炎を含む、市中肺炎に対して高い臨床効果および細菌学的効果が認められ、高い有効性を有することが示された。このことから、血清中濃度から予測されるよりも低感受性の原因菌に対する有効性が期待できる。

また、アジスロマイシン注射剤から同一成分の経口剤へのスイッチ療法は、抗菌スペクトルの変化や薬剤感受性を考慮することなく切り替え後も同様の効果が期待でき、新たな薬剤に切り替えたときに懸念される副作用の心配もない。

さらに、注射剤から経口剤へのスイッチ療法は、侵襲性の治療から非侵襲性の治療への切り替えによる患者の負担の軽減、患者の早期社会復帰、院内感染リスクの軽減および医療費の削減が期待できることから、外国同様、今後は日本においても患者の利益に繋がると考えられる。

以上のことから、アジスロマイシン注射剤は、細菌性肺炎のみならず非定型肺炎に対しても有効性および安全性が確認されたことから、注射剤の適用となる市中肺炎に対する第一選択薬の 1 つとして位置付けられるものと考ええる。

わが国における予定する推奨用法・用量および適応菌種、適応症を次の通りとする。

<用法・用量（案）>

| 適応症 | アジスロマイシン注射剤                                         | アジスロマイシン 250 mg 錠                                              |
|-----|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 肺炎  | 成人にはアジスロマイシンとして 500 mg（力価）を 1 日 1 回, 2 時間かけて点滴静注する。 | 成人にはアジスロマイシンとして, 500 mg（力価）を 1 日 1 回, 3 日間合計 1.5 g（力価）を経口投与する。 |

<スイッチ療法の適応菌種>

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, レジオネラ・ニューモフィラ, クラミジア属, マイコプラズマ属

<スイッチ療法の適応症>

肺炎

## 2.5.7 参考文献

- 1) Takaya A, Kitagawa N, Kuroe Y, et al. Mutational analysis of reduced telithromycin susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated clinically in Japan. *FEMS Microbiol Lett* 2010;307(1):87-93.
- 2) Jenkins SG, Farrell DJ. Increase in pneumococcus macrolide resistance, United States. *Emerg Infect Dis* 2009;15(8):1260-4.
- 3) Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K, et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52(1):348-50.
- 4) Morozumi M, Takahashi T, Ubukata K. Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*: characteristics of isolates and clinical aspects of community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2010;16(2):78-86.
- 5) Fukuda Y, Yanagihara K, Higashiyama Y, et al. Effects of macrolides on pneumolysin of macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Eur Respir J* 2006;27(5):1020-5.
- 6) Murphy DM, Forrest IA, Corris PA, et al. Azithromycin attenuates effects of lipopolysaccharide on lung allograft bronchial epithelial cells. *J Heart Lung Transplant* 2008;27(11):1210-6.
- 7) Sugiyama K, Shirai R, Mukae H, et al. Differing effects of clarithromycin and azithromycin on cytokine production by murine dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 2007;147(3):540-6.
- 8) 中浜 力. 市中肺炎の外来治療. 化学療法の領域 2008;24(12):1744-53.
- 9) Ramirez JA. Advances in antibiotic use: switch therapy. *Current Therapeutic Research* 1994;55(suppl. A):30-4.
- 10) Bui K, Quintiliani R. Antimicrobial switch therapy. *Conn Med* 1998;62(11):665-8.
- 11) 抗菌薬選択と使用の原則 抗菌薬選択の注意事項. In: 日本感染症学会 日本化学療法学会, 編. 抗菌薬使用のガイドライン. 第1版. 東京都: 株式会社 協和企画; 2005: 6-9.
- 12) 治療開始時期, 治療効果判定, 治療終了時期, 退院時期の基準. In: 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007 年: 61-2.
- 13) 加藤 元一. 市中肺炎: 外来静注療法とスイッチ療法のメリット. 治療 2005;87(3):1279-82.
- 14) Cunha BA. Intravenous to Oral Antibiotic Switch Therapy. *Drugs of Today* 2001;37(5):311-9.
- 15) 肺炎とは. In: 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007 年: 6.
- 16) 宮良 高維. 市中肺炎の治療 高齢者市中肺炎の特徴とその治療. 化学療法の領域 2008;24(12):1768-74.
- 17) Kaplan V, Angus DC, Griffin MF, et al. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly: age- and sex-related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(6):766-72.
- 18) 宮下 修行, 清水 大樹, 岡 三喜男. 市中肺炎の病原微生物 非定型肺炎. 最新医学 2008;63(3): 378-84.



- 19) 国立感染症研究所 感染症情報センター 感染症発生動向調査 年別報告数一覧表 その2：定点把握 (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Jb.html>)
- 20) 国立感染症研究所 感染症情報センター 感染症発生動向調査 年別報告数一覧表 その1：全数把握 (<http://idsc.nih.go.jp/idwr/ydata/report-Ja.html>)
- 21) レジオネラ肺炎に対する考え方. In: 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007 年: 33-5.
- 22) 健山 正男. レジオネラ市中肺炎の最近の動向. 最新医学 2008;63(3):385-92.
- 23) 重症度の判定. In: 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007 年: 9-12.
- 24) 田代 将人, 福島 喜代康, 原 敦子, 他. 日米のガイドラインに基づく市中肺炎の重症度の検討. 日本呼吸器学会雑誌 2008;46(12):981-6.
- 25) Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997;336(4):243-50.
- 26) 細菌性肺炎と非定型肺炎の鑑別. In: 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007 年: 24-7.
- 27) 成人市中肺炎のエンピリック治療. In: 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007 年: 39-43.
- 28) Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in Adults. Clin Infect Dis 2007;44 (Supl 2):27-72.
- 29) Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 2000;31(2):383-421.
- 30) 小林寅詔, 田代みさき, 舘脇光弘, 他. クラリスロマイシンの呼吸器感染症主要原因菌に対する抗菌活性. 新薬と臨床 2007; 56(5): 629-39.
- 31) Matsubara K, Morozumi M, Okada T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infections in pediatric patients. J Infect Chemother 2009;15(6):380-3.
- 32) Miyashita N, Fukano H, Yoshida K, et al. In vitro activity of cethromycin, a novel antibacterial ketolide, against Chlamydia pneumoniae. J Antimicrob Chemother 2003;52(3):497-9.
- 33) Choi GE, Kang JE, Lee EY, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of Legionella isolates in the environment and in patients. Korean J Lab Med 2010; 30(1): 28-33.
- 34) Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, et al. In vitro and in vivo uptake of azithromycin (CP-62,993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. Antimicrob Agents Chemother 1989;33(3):277-82.
- 35) Ballow CH, Amsden GW. Azithromycin: the first azalide antibiotic. Ann Pharmacother

- 1992;26:1253-61.
- 36) Stamler DA, Edelstein MA, Edelstein PH. Azithromycin pharmacokinetics and intracellular concentrations in *Legionella pneumophila*-infected and uninfected guinea pigs and their alveolar macrophages. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(2): 217-22.
- 37) Retsema JA, Bergeron JM, Girard D, et al. Preferential concentration of azithromycin in an infected mouse thigh model. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl E:5-16.
- 38) Girard AE, Cimochoowski CR, Faiella JA. Correlation of increased azithromycin concentrations with phagocyte infiltration into sites of localized infection. *J Antimicrob Chemother* 1996;37 Suppl C:9-19.
- 39) Vallee E, Azoulay-Dupuis E, Pocard JJ, et al. Activity and local delivery of azithromycin in a mouse model of *Haemophilus influenzae* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1992;36(7):1412-7.
- 40) Veber B, Vallee E, Desmonts JM, et al. Correlation between macrolide lung pharmacokinetics and therapeutic efficacy in a mouse model of pneumococcal pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 1993;32(3):473-82.
- 41) Girard D, Bergeron JM, Milisen WB, et al. Comparison of azithromycin, roxithromycin and cephalexin penetration kinetics in early and mature abscesses. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 Suppl E:17-28.
- 42) 堀 誠治. 科学的な抗菌薬の使用法. In: 日本化学療法学会 抗菌化学療法認定医認定制度審議委員会, 編. 抗菌薬適正使用生涯教育テキスト. 第1版. 東京都: 社団法人 日本化学療法学会; 2008: 30-41.
- 43) Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):1-10.
- 44) Craig WA. Postantibiotic effects and the dosing of macrolides, azalides and streptogramins. In: Zinner SH, Young LS, Acar JF, Neu HC, editors. *Expanding indications for the new macrolides, azalides and streptogramins*. New York: Marcel Dekker; 1997: p. 27-38.
- 45) Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(11):589-96.
- 46) Girard D, Finegan SM, Dunne MW, et al. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(2):365-71.
- 47) Yanagihara K, Izumikawa K, Higa F, et al. Efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia, including patients with macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection. *Intern Med* 2009;48(7):527-35.
- 48) Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990;25 Suppl A:73-82.
- 49) Luke DR, Foulds G, Cohen SF, et al. Safety, toleration, and pharmacokinetics of intravenous azithromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40(11):2577-81.
- 50) Liu P, Allaudeen H, Chandra R, et al. Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day

- immediate-release regimen. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(1):103-9.
- 51) Lucchi M, Damle B, Fang A, et al. Pharmacokinetics of azithromycin in serum, bronchial washings, alveolar macrophages and lung tissue following a single oral dose of extended or immediate release formulations of azithromycin. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:884-91.
- 52) Foulds G, Johnson RB. Selection of dose regimens of azithromycin. *J Antimicrob. Chemother* 1993; 31 (Suppl E): 39-50.
- 53) Chiu LM, Menhinick AM, Johnson PW, et al. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2002;50:1075-9.
- 54) Rodvold KA, Danziger LH, Gotfried MH. Steady-State Plasma and Bronchopulmonary Concentrations of Intravenous Levofloxacin and Azithromycin in Healthy Adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2450-7.
- 55) Mazzei T, Surrenti C, Novelli A, et al. Pharmacokinetics of azithromycin in patients with impaired hepatic function. *J Antimicrob Chemother* 1993;31:57-63.
- 56) 柴孝也, 吉田正樹, 酒井紀, 他. 腎機能障害者における azithromycin の体内動態の検討. *日本化学療法学会雑誌* 1995;43 (Suppl 6):186-91.
- 57) Beam TR, Jr., Gilbert DN, Kunin CM. General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. *Clin Infect Dis* 1992;15 Suppl 1:S5-32.
- 58) Clinical and laboratory standards institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Document M100-S20. January 2010.
- 59) Luke DR, Foulds G. Toleration of intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother.* 1997;31(9):965-9.
- 60) Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34(6):1056-60.
- 61) McDonald PJ, Pruul H. Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991;10(10):828-33.
- 62) Khan FA, Basir R. Sequential intravenous –oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* 1989; 96: 528-37.
- 63) Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, et al. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med* 1991; 91: 462-70.
- 64) Burke A, Cunha MD. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy. A cost-effective approach. *Postgraduate Medicine* 1997; 101 (4): 111-28.
- 65) Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, et al. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respiratory Medicine* 1998; 92 (8): 1032-9.
- 66) 前本 英樹, 上村 恭生, 木口 和明, 他. 高齢肺炎患者の ADL 低下に影響を与える要因の検討.

- 理学療法学 2007 年; 第 34 巻第 1 号: 16-20.
- 67) 中浜 力. 肺炎の診断と治療-新しい流れ 肺炎の外来治療. 成人病と生活習慣病 2004; 34 (10): 1321-5.
- 68) Ramirez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 1995, 22(1-2): 219-23.
- 69) 原因菌判明時の抗菌薬の選択 In: 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007 年: 44-50.
- 70) 谷口 俊文. 市中肺炎 市中肺炎の治療. Medicina 2008; 45 (10): 1782-9.
- 71) 経口薬, 注射薬使用の目安 In: 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会. 成人市中肺炎診療ガイドライン. 日本呼吸器学会; 2007 年: 51-2.