

## 審議結果報告書

平成 24 年 6 月 6 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ジスロマック点滴静注用500mg、同錠250mg

[一 般 名] アジスロマイシン水和物

[申 請 者] ファイザー株式会社

[申請年月日] 平成23年8月16日

### [審議結果]

平成 24 年 5 月 31 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、再審査期間は、注射剤については平成 29 年 6 月 30 日までとされ、錠剤については 4 年とされた。

## 審査報告書

平成 24 年 5 月 17 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販 売 名]	① ジスロマック点滴静注用 500mg ② ジスロマック錠 250mg
[一 般 名]	アジスロマイシン水和物
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 16 日
[剤形・含量]	① 1 バイアル中にアジスロマイシン水和物 524.1mg [アジスロマイシンとして 500mg (力価) ] を含有する注射剤 ② 1 錠中にアジスロマイシン水和物 262.0mg [アジスロマイシンとして 250mg (力価) ] を含有する錠剤
[申請区分]	① 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 ② 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第四部

## 審査結果

平成 24 年 5 月 17 日

[販 売 名] ①ジスロマック点滴静注用 500mg

②ジスロマック錠 250mg

[一 般 名] アジスロマイシン水和物

[申 請 者 名] ファイザー株式会社

[申 請 年 月 日] 平成 23 年 8 月 16 日

### [審査結果]

提出された資料から、アジスロマイシン注射剤から錠剤への切り替え療法における骨盤内炎症性疾患に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。また、アジスロマイシン注射剤から錠剤へ切り替えた場合に、淋菌及びプレボテラ属による骨盤内炎症性疾患に対する有効性が示されたことから、アジスロマイシン注射剤及び錠剤の適応菌種として淋菌及びプレボテラ属を追加することは可能と判断する。なお、アジスロマイシンに対して低感受性の傾向が認められた菌種及び耐性が懸念される菌種に対する感受性の経時的変化、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠剤への切り替え投与における安全性及び有効性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

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

[効能・効果] ①ジスロマック点滴静注用 500mg

#### <適応菌種>

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

#### <適応症>

肺炎、骨盤内炎症性疾患

②ジスロマック錠 250mg

#### <適応菌種>

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、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、骨盤内炎症性疾患、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

(一重下線：今回追加箇所、波線：今回変更箇所)

[用法・用量]

①ジスロマック点滴静注用 500mg

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

②ジスロマック錠 250mg

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、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

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

<尿道炎、子宮頸管炎>

成人にはアジスロマイシンとして、1000mg（力価）を 1 回 経口投与する。

<骨盤内炎症性疾患>

成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイシンとして 250mg（力価）を 1 日 1 回 経口投与する。

(一重下線：今回追加箇所、波線：今回変更箇所)

## 審査報告 (1)

平成 24 年 4 月 4 日

### I. 申請品目

- [販売名] ③ ジスロマック点滴静注用 500mg  
④ ジスロマック錠 250mg
- [一般名] アジスロマイシン水和物
- [申請者] ファイザー株式会社
- [申請年月日] 平成 23 年 8 月 16 日
- [剤形・含量] ③ 1 バイアル中にアジスロマイシン水和物 524.1mg [アジスロマイシンとして 500mg (力価) ] を含有する注射剤  
④ 1 錠中にアジスロマイシン水和物 262.0mg [アジスロマイシンとして 250mg (力価) ] を含有する錠剤
- [申請時効能・効果] ① ジスロマック点滴静注用500mg  
<適応菌種>  
アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、スフィンゴモナス・パウチモビリス、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス・ジンジバリス、フソバクテリウム属、クラミジア属、マイコプラズマ属  
<適応症>  
肺炎、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎
- ② ジスロマック錠250mg  
<適応菌種>  
アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、スフィンゴモナス・パウチモビリス、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ポルフィロモナス・ジンジバリス、フソバクテリウム属、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、

骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、子宮内感染、  
子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠  
周囲炎、顎炎

(一重下線：今回追加箇所、波線：今回変更箇所)

[申請時用法・用量] ① ジスロマック点滴静注用500mg

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

② ジスロマック錠250mg

<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、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

<用法及び用量>

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

<適応症>

尿道炎、子宮頸管炎

<用法及び用量>

成人にはアジスロマイシンとして、1000mg（力価）を1回経口投与する。

<適応症>

骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、子宮内感染、  
子宮付属器炎、子宮旁結合織炎

<用法及び用量>

成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイシンとして250mg（力価）を1日1回経口投与する。

(一重下線：今回追加箇所、波線：今回変更箇所)

## II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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

なお、本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」のうち「薬物動態試験成績」及び「毒性試験成績」は提出されていない。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

本薬は、米国ファイザー社で開発された 15 員環マクロライド系抗菌薬であり、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し抗菌活性を有している。本薬の作用機序は、細菌リボソームの 50S サブユニットに結合し、細菌のタンパク合成を阻害することとされている。本邦では、ジスロマック錠 250mg（以下、AZM 錠）が 2000 年 3 月に各種細菌感染症等を効能・効果としてジスロマック細粒小児用及びジスロマックカプセル小児用 100mg とともに承認され、2004 年 5 月に尿道炎及び子宮頸管炎の効能・効果が AZM 錠に追加承認された。また、ジスロマック点滴静注用 500mg（以下、AZM 注射剤）は、2011 年 7 月に肺炎の効能・効果で承認されている。その他、2001 年 12 月にジスロマック錠 600mg が後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症の発症抑制及び治療に、2009 年 1 月にジスロマック SR 成人用ドライシロップ剤が各種細菌感染症等に対し承認されている。

骨盤内炎症性疾患は婦人科救急における代表的な感染性疾患であり、救急搬送されるような腹部の激痛等を示す場合や、不妊症及び子宮外妊娠等の原因となることがある。重症例や嘔吐等により抗菌薬の服用が困難な場合等では、症状を早期に改善するために注射用抗菌薬による治療を行うことが必要とされている。

本邦では、骨盤内炎症性疾患における主な原因菌はクラミジア・トラコマティス及び淋菌とされており、両菌種の適応を有する注射用抗菌薬はクロラムフェニコールのみであることから、骨盤内炎症性疾患に対する AZM 注射剤の開発が要望されている。このような状況を踏まえ申請者は、本邦において AZM 注射剤は、骨盤内炎症性疾患に対する新たな注射用抗菌薬としての医療上の必要性は高いと判断し、今般、骨盤内炎症性疾患に対し AZM 注射剤から AZM 錠への切り替え療法（以下、スイッチ療法）で国内外臨床試験を実施し、有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更申請を行った。

なお、海外では、AZM 注射剤は 2012 年 3 月までに、56 の国又は地域で承認されており、骨盤内炎症性疾患におけるスイッチ療法は米国をはじめ欧州（ドイツ、イタリア、ポルトガル等）及びアジア（中国、韓国、香港、シンガポール等）で承認されている。

## 2. 品質に関する資料

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### （i）薬理試験成績の概要

#### ＜提出された資料の概略＞

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていないものの、骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）における臨床分離株に対する本薬の感受性が以下のとおり検討されている。

## (1) 臨床分離株に対する感受性の検討

### 1) 国内第III相試験 [5.3.5.2.1 : A0661192 試験<2009年5月～2010年11月>]

国内第III相試験 (A0661192 試験) に組み入れられた被験者 (76 例) において同定された骨盤内炎症性疾患に関連する主な臨床分離株は、*Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*)、*Prevotella bivia* (*P. bivia*)、*Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*)、*Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) 及び *Peptostreptococcus anaerobius* (*P. anaerobius*) 等であった。また、国内第III相試験 (A0661192 試験) で得られた臨床分離株の本薬に対する感受性が、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) の方法に準じた微量液体希釀法により検討され、その結果は下表のとおりであった。

表 国内臨床試験の分離株における本薬の感受性

菌種	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
		MIC 範囲	$\text{MIC}_{90}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	5	0.12～0.25	-
<i>C. trachomatis</i>	8	0.015～0.06	-
<i>S. haemolyticus</i>	1	0.5	-
<i>S. aureus</i>	2	0.5～64<	-
CNS	8	0.5～64<	-
<i>S. agalactiae</i>	10	0.06～64<	64<
<i>S. constellatus</i>	1	0.06	-
<i>S. pneumoniae</i>	1	64<	-
<i>H. influenzae</i>	1	4	-
<i>P. anaerobius</i>	9	1～64<	-
<i>M. micros</i>	1	0.25	-
<i>E. coli</i>	4	4～8	-
<i>P. bivia</i>	11	2～64<	64<
<i>P. amnii</i>	1	0.5	-
<i>E. avium</i>	1	64<	-
<i>G. vaginalis</i>	27	$\leq 0.03 \sim 16$	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	1	8	-
<i>F. varium</i>	1	0.5	-
<i>F. nucleatum</i>	1	0.12	-
<i>P. gingivalis</i>	1	64<	-
<i>P. asaccharolytica</i>	1	0.06	-
<i>B. ovatus</i>	1	64<	-
<i>S. paucimobilis</i>	1	1	-

*S. haemolyticus* : *Staphylococcus haemolyticus*、*S. aureus* : *Staphylococcus aureus*、CNS : Coagulase negative *Staphylococcus*、*S. constellatus* : *Streptococcus constellatus*、*S. pneumoniae* : *Streptococcus pneumoniae*、*H. influenzae* : *Haemophilus influenzae*、*M. micros* : *Micromonas micros*、*E. coli* : *Escherichia coli*、*P. amnii* : *Prevotella amnii*、*E. avium* : *Enterococcus avium*、*G. vaginalis* : *Gardnerella vaginalis*、*K. pneumoniae* : *Klebsiella pneumoniae*、*F. varium* : *Fusobacterium varium*、*F. nucleatum* : *Fusobacterium nucleatum*、*P. gingivalis* : *Porphyromonas gingivalis*、*P. asaccharolytica* : *Porphyromonas asaccharolytica*、*B. ovatus* : *Bacteroides ovatus*、*S. paucimobilis* : *Sphingomonas paucimobilis*

MIC (minimum inhibitory concentration) : 最小発育阻止濃度、

$\text{MIC}_{90}$  : 90%の菌株の増殖を阻止する MIC

### 2) 海外第III相試験 [5.3.5.1.1 : 066-341 試験<19■年■月～19■年■月>、5.3.5.1.2 : 066-342

#### 試験<19■年■月～19■年■月>]

海外第III相試験 (066-341 試験及び 066-342 試験) において、ベースラインでの原因菌は、本薬に対する感受性結果が得られた被験者のみ集計された。海外第III相試験 (066-341 試験及び 066-342 試験) で同定された主な原因菌は *Chlamydia* 属 (*C. trachomatis* を含む) が最も多く、次いで *E. coli*、 $\beta$ -*streptococcus* (Group B)、*S. aureus*、*Mycoplasma hominis* (*M. hominis*)、*Enterococcus* 及び *N. gonorrhoeae* 等であった。また、海外第III相試験 (066-341 試験及び 066-342 試験) でディスク法により得られた臨床分離株の本薬に対する感受性は下表のとおりであった。

表 海外臨床試験における分離株における本薬の感受性

菌種	株数	AZMに対する感受性 <sup>a)</sup>	
		感性 [株数 (%) ]	耐性 [株数 (%) ]
嫌気性グラム陽性桿菌	1	1 (100)	0
嫌気性菌	1	1 (100)	0
嫌気性グラム陽性球菌	1	1 (100)	0
<i>B. bivius</i>	2	2 (100)	0
β-溶血性連鎖球菌	5	5 (100)	0
<i>β-streptococcus</i> (group B)	8	8 (100)	0
<i>Chlamydia</i>	11	11 (100)	0
<i>C. trachomatis</i>	11	11 (100)	0
<i>Corynebacterium</i> spp.	1	1 (100)	0
<i>Enterobacter</i> spp.	1	1 (100)	0
<i>Enterococcus</i>	8	7 (87.5)	1 (12.5)
<i>E. coli</i>	13	13 (100)	0
<i>G. vaginalis</i>	2	2 (100)	0
<i>G. haemolysans</i>	1	1 (100)	0
Gram negative cocci	1	1 (100)	0
Group D <i>streptococcus</i> (Not ENT)	2	1 (50.0)	1 (50.0)
<i>H. streptococcus</i>	1	1 (100)	0
<i>Lactobacillus</i>	3	3 (100)	0
混合性嫌気性菌叢	1	1 (100)	0
<i>M. hominis</i>	6	6 (100)	0
<i>N. gonorrhoeae</i>	4	4 (100)	0
<i>Neisseria</i> spp.	1	1 (100)	0
<i>P. anaerobius</i>	1	1 (100)	0
<i>P. magnus</i>	4	4 (100)	0
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	3	3 (100)	0
<i>P. acnes</i>	1	1 (100)	0
<i>Propionibacterium</i> spp.	2	2 (100)	0
<i>P. mirabilis</i>	2	0	2 (100)
<i>S. aureus</i>	6	6 (100)	0
<i>S. epidermidis</i>	3	3 (100)	0
<i>Staphylococcus</i> spp.	2	2 (100)	0
<i>S. sanguis</i>	1	1 (100)	0
<i>Streptococcus</i> spp.	4	2 (50.0)	2 (50.0)
<i>U. urealyticum</i>	4	4 (100)	0

<sup>a)</sup> 感性 : zone size>13mm 未満、MIC<8μg/mL、耐性 : zone size≤13mm、MIC≥8μg/mL と定義。

*B. bivius* : *Bacteroides bivius*、*G. haemolysans* : *Gernella haemolysans*、*H. streptococcus* : *Haemolytic streptococcus*、  
*M. hominis* : *Mycoplasma hominis*、*P. magnus* : *Peptostreptococcus magnus*、*P. acnes* : *Propionibacterium acnes*、  
*P. mirabilis* : *Proteus mirabilis*、*S. epidermidis* : *Staphylococcus epidermidis*、*S. sanguis* : *Streptococcus sanguis*、  
*U. urealyticum* : *Ureaplasma urealyticum*  
ENT : *enterococcus*

海外第III相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）において同定された原因菌の多くは本薬感性であり、耐性であったのは *P. mirabilis* 及び *Streptococcus* 属の各 2 株、*Enterococcus* 及び Group D *streptococcus* (Not ENT) の各 1 株であった。

#### <審査の概略>

##### (1) 国内外における適応菌種の感受性の異同について

機構は、本申請に際し、骨盤内炎症性疾患に対する本薬の有効性及び安全性を評価するための参考資料として海外第III相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）が利用されているが、その実施時期は 19[ ]～19[ ] 年であることから、国内外における骨盤内炎症性疾患の主要な原因菌の検出頻度及びその感受性の異同について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）においてベースラインに同定された骨盤内炎症性疾患の主な原因菌は、いずれの試験も *Chlamydia* 属（国内では *C. trachomatis*）及び *N. gonorrhoeae* であり、分離同定された骨盤内炎症性疾患の原因菌の検出頻度及び感受性に国内外臨床試験で大きな差異は認められなかった。なお、本申請において追加を予定している菌種のうち、*F. varium*、*F. nucleatum*、*P. gingivalis* 及び *S. paucimobilis* は、国内臨床試験で各 1 株認められているが、海外臨床試験では認められていない。また、国内臨床試験では微量液体希釈法を用いて MIC を測定しているのに対し、海外臨床試験はディスク法による測定値から感受性及び耐性を分類しており、感受性について正確には比較できないものの、*Staphylococcus*（国内では CNS）属及び *Peptostreptococcus* 属では、海外よりも国内で本薬に対する感受性の低下が認められた。

さらに、骨盤内炎症性疾患の原因菌のうち、適応菌種に含めた各菌種の感受性について、国内の近年の報告<sup>1)</sup>と海外臨床試験が実施された当時の報告<sup>2)</sup>に基づき、本薬に対する感受性を比較した。

表 国内外の公表文献における骨盤内炎症性疾患の原因菌に対する本薬の感受性

菌種	国内			海外				
	分離年	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		分離年 <sup>c)</sup>	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	
			範囲	$\text{MIC}_{90}$			範囲	$\text{MIC}_{90}$
<i>N. gonorrhoeae</i>	2004	49	$\leq 0.06 \sim 0.5$	0.5	1996	105	$0.06 \sim 2.0$	0.5
<i>C. trachomatis</i>	1999	18	$0.063 \sim 0.25$	0.25	1995	15	$0.25 \sim 2.0$	0.5
<i>B. ovatus</i>	-	-	-	-	1997	11	$1.0 \sim 64.0 <$	64.0 <
<i>B. fragilis</i>	2000	25	$0.125 \sim 32.0$	4.0	1997	65	$4.0 \sim 64.0 <$	32.0
<i>Prevotella</i> spp.	2008-2009	-	$\leq 0.015 \sim 16 <$	16 <	1997	26	$0.06 \sim 2.0$	1.0
<i>P. bivia</i>	2000	30	$0.125 \sim 32.0$	4.0	1997	23	$0.25 \sim 4.0$	2.0
<i>F. nucleatum</i>	1997-2005	153 <sup>a)</sup>	-	16.0	1997	10	$0.5 \sim 8.0$	0.5
<i>F. varium</i>	-	-	-	-	1997	17	$16.0 \sim 64.0 <$	64.0 <
<i>Porphyromonas</i> spp.	-	-	-	-	1997	14	$0.016 \sim 0.5$	0.25
<i>P. gingivalis</i>	1997-2005	48 <sup>b)</sup>	-	8.0	1997	10	$0.016 \sim 0.5$	0.25

*B. ovatus* : *Bacteroides ovatus*、*B. fragilis* : *Bacteroides fragilis*

a) 一部 *F. necrophorum*

b) *P. gingivalis* 44 株、*P. endodontalis* 4 株

c) 公表論文が報告された年

国内外の公表文献を比較した結果から、骨盤内炎症性疾患の原因菌の種類及び検出頻度に大きな違いは認められなかった。原因菌の感受性については、*N. gonorrhoeae*、*C. trachomatis* 及び *B. fragilis* では国内外で大きな差異は認められなかったが、*Prevotella* spp.、*P. bivia*、*F. nucleatum* 及び *P. gingivalis* では、海外と比較して国内で感受性の低下が認められた。

以上から、国内外の臨床試験及び公表文献のいずれにおいても、骨盤内炎症性疾患の主要な原因菌は *N. gonorrhoeae* 及び *C. trachomatis* であり、これらの原因菌における本薬の感受性に大きな差異は認められないことから、海外試験データを参考として評価することに問題はないと考える。

<sup>1)</sup> 小川美保他, *Pharma Medica*, 24: 109-119, 2006、永山在明, 日本化学療法学会雑誌, 53: 274-276, 2005、Mikamo H et al, *Cancer Chemotherapy*, 49: 62-65, 2003、金子明寛, 日本口腔外科学会雑誌, 56: 546-552, 2010、Kuriyama T et al, *Oral Microbiol Immunol*, 22: 285-288, 2007

<sup>2)</sup> Mehaffey PC et al, *J Clin Microbiol*, 34: 479-481, 1996、Rice RJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 39: 760-762, 1995、Ednie LM et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 41: 1037-1041, 1997、Goldstein EJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 41: 1552-1557, 1997

機構は、以下のとおり考える。

提出された資料及び申請者の説明から、骨盤内炎症性疾患の主な原因菌のうち、*Chlamydia* 属及び *N. gonorrhoeae* では、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）を実施した当時と国内の現状において、本薬の感受性に大きな差異がないと考える。ただし、本申請において追加予定の菌種のうち *F. varium*、*F. nucleatum*、*P. gingivalis* 及び *S. paucimobilis* は海外臨床試験では認められなかつたこと、既承認適応菌種である *Staphylococcus*（国内では CNS）属及び *Peptostreptococcus* 属では海外と比較して国内で感受性の低下が認められたこと、並びに国内外の公表文献では、追加予定の菌種のうち *Prevotella* spp.、*P. bivia*、*F. nucleatum* 及び *P. gingivalis*において、海外と比較して国内で感受性の低下が認められていることから、これらの菌種については、臨床的な有効性を慎重に評価する必要があると考える。なお、臨床的な有効性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (2) 有効性について」の項で議論したい。

## (2) *Prevotella* 属の本薬に対する耐性化について

機構は、追加予定の適応菌種である *P. bivia* 及び *Prevotella* 属における他の菌種に対する本薬の感受性及び耐性化の有無について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

2000 年に臨床分離された *P. bivia* 30 株における本薬の MIC は 0.125~32µg/mL の範囲に分布し、MIC<sub>90</sub> は 4µg/mL であり（「(1) 国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、ジスロマック錠 250mg 初回申請前に実施された *P. bivia* 標準株（ATCC29303）に対する本薬の MIC (3.13µg/mL) とほぼ同等であったことから、2000 年の時点では耐性化は殆ど生じていなかつたことが示唆される。一方、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）において臨床分離された *P. bivia* 11 株での本薬の MIC<sub>90</sub> は 64µg/mL 超と大きな増加が認められており、その他の各抗菌薬に対する感受性分布は下表のとおりであった。

表 国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）における *P. bivia* に対する各抗菌薬の感受性分布

菌種 (株数)	薬剤	MIC (µg/mL)												MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>		
		≤0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	2	4	8	16	32	64	64<				
<i>P. bivia</i> (11)	本薬						1	4		2	1	1	2	16	>64		
	EM							1	5		2	1		2	8	>128	
	CTRX	1	3		1					2	2	1		1	16	64	
	SBT/ABPC	1	2	2		3	3							2	4		
	TAZ/PIPC	11												≤0.03	≤0.03		
	CLDM	6	3											2	≤0.03	>128	
	MINO			3				1	6	1					8	8	
	CPFX								5	4	1			1	32	64	
	LVFX						3	4	3					1	8	16	

EM : エリスロマイシン、CTRX : セフトリアキソン、SBT/ABPC : スルバクタム/アンピシリン、TAZ/PIPC : タゾバクタム/ビペラシリン、CLDM : クリンダマイシン、MINO : ミノサイクリン、CPFX : シプロフロキサシン、LVFX : レボフロキサシン  
MIC<sub>50</sub> : 50% の菌株の増殖を阻止する MIC

臨床分離株数が 11 株と少ないことから、明確に結論付けることはできないものの、国内では本薬に対して耐性化傾向にあることは否定できないと考えるが、約半数は感受性であることから、極端な耐性化傾向はないと考える。なお、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）における *P. bivia* が原因菌とされる症例での臨床効果は 90.0% (9/10 例) と良好であった（「4. 臨床に関する資

料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (2) 有効性について」の項参照)が、その理由として、本薬の高い組織内濃度及び炎症部位への集積により、肺炎球菌等では本薬に対して *in vitro* では耐性と判断された原因菌を有する症例でも、良好な臨床効果が認められていたことから、*P. bivia* においても同様の理由により臨床的に有効性を示したと考える。

また、*Prevotella* 属における *P. bivia* 以外の菌種（主に *Prevotella intermedia*、*Prevotella oris*、*Prevotella melaninogenica*、*Prevotella oralis* 及び *Prevotella buccae*）の 2008～2009 年分離株に対する各抗菌薬の MIC は下表のとおりであった<sup>3)</sup>。さらに、2005～2007 年に分離された *Prevotella* 属に対する本薬の MIC<sub>50</sub> 及び MIC<sub>90</sub> に大きな変動は認められず、ほぼ同等の MIC を示していた<sup>4)</sup>。

表 2008～2009 年に分離された *Prevotella* 属に対する各抗菌薬の抗菌活性

菌種 (株数)	薬剤	MIC (μg/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>Prevotella</i> 属 (252)	AZM	≤0.015 ~ 16<	0.5	16<
	CTRX	≤0.015 ~ 16<	0.25	16<
	SBT/ABPC	≤0.015 ~ 8	0.12	2
	CLDM	≤0.015 ~ 16<	≤0.015	16<
	LVFX	0.06 ~ 16<	0.5	2

機構は、提出された資料及び申請者の回答を踏まえると、本薬の MIC が高値を示す *Prevotella* 属に対しても、臨床的な有効性は期待できる可能性はあると考える。ただし、*Prevotella* 属における MIC 分布は耐性化傾向が認められており、最近の国内における本薬の感受性に関する情報が十分に得られていない菌種もあると考えることから、製造販売後には、*Prevotella* 属に対する本薬の感受性について、引き続き情報収集する必要があると考える。なお、適応菌種の適切性については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (4) 効能・効果について、2) 適応菌種について」の項で議論したい。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

#### (iii) 毒性試験成績の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

<sup>3)</sup> 金子明寛、日本口腔外科学会雑誌, 56: 546-552, 2010

<sup>4)</sup> 金子明寛、Modern Physician, 28: 1364-1365, 2008-2009

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本申請に際し、新たな試験成績は提出されていないものの、日本人骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）の成績を用いて、母集団薬物動態（PPK）解析及びPK-PD 解析が行われた。

#### (1) PPK 解析及び PK-PD 解析

肺炎を対象とした AZM 注射剤の申請における PPK 解析に用いたデータ<sup>5)</sup> に、日本人骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）において得られた血清中本薬濃度 [367 点 (76 例) ] を含めて PPK 解析が行われた<sup>6)</sup>。その結果、肺炎を対象とした AZM 注射剤の申請時と同様に、体重及び年齢が本薬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。また、日本人における各パラメータ推定値 [ $AUC_{0-24h,Day1}$  (投与 1 日目における 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積) 、  $C_{max}$  (最高濃度) 及び  $AUC_{0-24h,ss}$  (定常状態における 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積) ] の平均値は、外国人と比較して 1.3~1.5 倍高値を示したものの、その要因として日本人では体重が軽く、年齢が高かったことが説明された。

PPK 解析から得られた最終モデルを用いて、PK パラメータ [ $AUC_{0-24h}$ 、  $AUC_{0-\infty}$  (0 時間から  $\infty$  時間まで外挿した濃度-時間曲線下面積) 及び  $C_{max}$ ] 及び PK-PD パラメータ ( $AUC_{0-\infty}/MIC$ 、  $AUC_{0-24h}/MIC$  及び  $C_{max}/MIC$ ) が算出され、細菌学的効果又は臨床効果と各種 PK パラメータ又は PK-PD パラメータとの関連性が検討されたが、原因菌の MIC が特定できた患者 43 例のうち、菌の消失が認められなかった患者は 6 例と無効例が少なかったことから、細菌学的効果又は臨床効果と各種パラメータの関連性を確認することはできていない。

### <審査の概略>

#### (1) 標的組織への移行性について

機構は、本申請における用法・用量 [AZM 注射剤から AZM 錠への切り替え療法（以下、スイッチ療法）] において、骨盤内炎症性疾患の標的組織に対する本薬の移行性について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

外国人手術予定患者に本薬 500mg [250mg 1 日 2 回 (BID) 又は 500mg 1 日 1 回 (QD) ] を経口投与した際の投与後 12 時間から 8 日目における本薬の子宮組織内濃度及び血清中濃度を用いて、AZM 注射剤 500mg を 2 時間かけて 1~2 日間点滴静注後、AZM 錠 250mg を 1 日 1 回、5 ~6 日間投与したときの各種濃度について、線形 PK モデルを仮定した重ね合わせ法により推定した結果、子宮組織内濃度は血清中濃度と比較して高い濃度で推移し、本薬の子宮組織内濃度

<sup>5)</sup> 日本人健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験（静注：A0661185 試験、経口：A0661152 試験）、外国人健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（静注：066-234 試験及び 95CK33-0674 試験、経口：A0661112 試験）、日本人市中肺炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661191 試験）並びに外国人市中肺炎患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の捕獲として実施された第Ⅰ相試験（93CE33-0618A 試験及び 93CE33-0625A 試験）における血中濃度データ

<sup>6)</sup> 1 次吸收過程を含む 2-コンパートメントモデルを用いて、PPK 解析 (NONMEM VI1.2) を行った。

は、AZM 注射剤 500mg を 1 又は 2 日間点滴静注した際の推定  $C_{max}$  が 4.70 又は 8.37 $\mu$ g/g、AZM 錠 250mg への切り替えた後の最終投与日における推定  $C_{max}$  が 4.11 又は 5.21 $\mu$ g/g であった。

また、ウサギに本薬 10mg/kg を単回静脈内投与した際の血漿中 AUC は 6.99 $\mu$ g·h/mL であり、肝臓及び胆汁中の AUC はそれぞれ 2067 及び 2113 $\mu$ g·h/mL、血漿中 AUC に対する比はそれぞれ 295 及び 302 倍であったと報告<sup>7)</sup>されている。一方で、子宮摘出術予定の日本人患者に対し、術前に AZM 錠 500mg を単回経口投与した際の女性器組織（子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、子宮底部、卵巣及び卵管）中の  $C_{max}$  (2.60~8.23 $\mu$ g/g) は血清中  $C_{max}$  (0.38 $\mu$ g/mL) の 6.8~22 倍であったとの報告<sup>8)</sup>があり、ウサギにおける肝臓及び胆汁中への移行と同様の移行率をヒトでも示すと仮定すると、ヒトにおける本薬の肝臓及び胆汁中濃度は女性器組織中濃度よりも 10 倍以上高いことが想定される。

さらに、皮下に *Staphylococcus aureus* を接種し膿瘍を作成したラットにおいて、膿瘍の形成までに多形核白血球及びマクロファージの蓄積が認められたとの報告<sup>9)</sup>があり、菌接種 2 日目から本薬 200mg/kg を 1 回、2 回 (100mg/kg QD、2 日間) 又は 6 回 (33mg/kg BID、3 日間) に分割して経口投与した際の薬物動態パラメータ [ ( $C_{max}$ ,  $t_{1/2}$  (消失半減期) 及び  $AUC_{48h\text{-last}}$  (48 時間から測定可能な最終時点までの濃度-時間曲線下面積) ] は、いずれの投与間隔でも同様であったことから、本薬の膿瘍内炎症液中濃度は総投与量に依存し、緩やかに定常状態に達すると考えられたと報告されている。ヒトにおいてもラットと同様に膿瘍内本薬濃度が総投与量に依存すると仮定した場合、AZM 注射剤 500mg 1 日点滴静注後、AZM 錠 250mg QD、6 日間経口投与した場合（本薬の総投与量：2000mg）、単核球及び多形核白血球中の本薬濃度は静脈内投与時の暴露量が経口投与時の約 3 倍（バイオアベイラビリティが約 37%<sup>10)</sup>）であることを踏まえると、本薬の総投与量は経口投与量に換算すると 3000mg に相当することとなり、外国人健康男女に AZM 錠 500mg QD、3 日間反復投与した際（本薬の総投与量：1500mg）の単核球及び多形核白血球中  $C_{max}$  (48.78 及び 39.70 $\mu$ g/mL)<sup>11)</sup> よりも約 2 倍高値（約 80 $\mu$ g/mL）を示すことが考えられる。また、本薬は炎症により膿瘍内に累積する多形核白血球から遊離されるファゴサイトデリバリーがあると考えられており<sup>9)</sup>、感染部位である腹腔内又は肝膿瘍内の多形核白血球から本薬が遊離されることにより、有効性を期待できる本薬の濃度が得られると考えられる。

機構は、以下のとおり考える。

本申請用法・用量における本薬の子宮組織内濃度については、外国人手術予定患者に対し本剤を経口投与した際のデータを基に考察されており、血清中本薬濃度と比較して高濃度を示したことが確認されている。また、本申請において追加予定の疾患のうち腹膜炎、腹腔内膿瘍及び肝膿瘍における組織内濃度は、ヒトで本薬の組織内濃度が検討された報告はなく、各部位に本薬がどの程度移行するのかについては明確になっていないが、ウサギに本薬を静脈内投与し

<sup>7)</sup> Cárcelos CM et al, *Vet J*, 174:154-159, 2007

<sup>8)</sup> 日本化学会誌 1995;43(Suppl 6):299-312.

肘静脈血清中濃度及び子宮動脈血清中濃度はいずれも投与後約 4 時間以内にそれぞれ最高濃度 0.38 $\mu$ g/mL を示し、約 61 時間後には 0.02 $\mu$ g/mL まで低下したとされている。また、各女性器組織内濃度は、投与後約 7 時間以内に最高濃度 2.60~8.23 $\mu$ g/g、約 61 時間後の濃度は 0.81~5.25 $\mu$ g/g であったとされている。

<sup>9)</sup> Girard D et al, *J Antimicrob Chemother*, 31 Suppl E:17-28, 1993

<sup>10)</sup> Poulds G et al, *J Antimicrob Chemother*, 25 Suppl A:73-82, 1990

<sup>11)</sup> Liu P et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 51: 103-109, 2007

た場合には、本薬の肝臓及び胆汁中濃度は血漿中濃度と比較して高値を示したこと、ヒトの多形核白血球中における本薬の濃度は血清中濃度と比較して高値を示すことが報告されており（ $AUC_{0-24h}$  で約 250 倍、 $C_{max}$  で約 100 倍）<sup>11)</sup>、膿瘍内又は炎症部位に存在する多形核白血球を介し、本薬が移行する可能性があることを踏まえると、これら疾患における標的部位では、一定の本薬濃度が得られている可能性はあると考える。なお、本申請における追加予定の疾患に対する本剤の有効性及び效能・効果の適切性については、それぞれ「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (2) 有効性について及び (4) 効能・効果について」の項で議論したい。

### (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

#### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、日本人骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 1 試験が提出された。また、参考資料として、外国人骨盤内炎症性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 2 試験が提出された。なお、AZM 注射剤の注射液濃度は、全て 1mg/mL とする。

#### (1) 第Ⅲ相試験

##### 1) 日本人骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 [5.3.5.2.1 : A0661192 試験<2009 年 5 月～2010 年 11 月>]

日本人骨盤内炎症性疾患患者<sup>12)</sup>（目標症例数 60 例<sup>13)</sup>）を対象に、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 33 施設で実施された。

用法・用量は、AZM 注射剤 500mg QD を 2 時間以上かけて 1～2 日間点滴静注した後、AZM 錠 250mg 1 日 1 回（QD）経口投与することとされ、AZM 注射剤と AZM 錠の投与期間が合計 7 日間とされた。

総投与症例数 76 例（診断基準で 37°C 以上の発熱を選択項目とした被験者 60 例、診断基準で 37°C 以上の発熱を必須項目とした被験者 16 例）が FAS (Full Analysis Set) であり、安全性解析対象集団とされた。また、組み入れ基準の逸脱 5 例、併用薬違反 3 例、前治療による臨

<sup>12)</sup> 16 歳以上（原則 80 歳未満）の注射剤治療を必要とする骨盤内炎症性疾患と診断された女性患者。

骨盤内炎症性疾患の診断基準（治験実施計画書第 3 版まで）。

(1) 臨床症状〔下腹部自発痛又は下腹部圧痛（子宮体部又は子宮付属器の圧痛）、李肋部自発痛又は李肋部圧痛〕を伴う  
(2) 37°C 以上の発熱を認めるもの

(3) (1) と (2) を満たし、且つ、「白血球数増加」、「CRP 増加」、「膿性帶下や膿性分泌物（ダグラス窓穿刺や腹腔鏡検査にて確認）を認めるもの」及び「画像診断等にて骨盤内膿瘍を認めるもの」のうち 1 項目以上を満たすもの。

しかしながら治験実施中に、発熱を伴わない骨盤内炎症性疾患患者が多く存在することが確認され、治験実施計画書第 4 版において、骨盤内炎症性疾患の診断基準の「37°C 以上の発熱を認めるもの」については必須項目から選択項目に変更され、以下のとおり変更されている。

骨盤内炎症性疾患の診断基準（治験実施計画書第 4 版）。

(1) 臨床症状〔下腹部自発痛又は下腹部圧痛（子宮体部又は子宮付属器の圧痛）、李肋部自発痛又は李肋部圧痛〕を伴う  
(2) (1) を満たし、且つ、「37 度以上の発熱を認めるもの」、「白血球数増加」、「CRP 増加」、「膿性帶下や膿性分泌物（ダグラス窓穿刺や腹腔鏡検査にて確認）を認めるもの」及び「画像診断等にて骨盤内膿瘍を認めるもの」のうち 2 項目以上を満たすもの。

<sup>13)</sup> 試験開始時の目標症例数は 60 例であったが、治験実施計画書第 4 版の改訂において、変更後の診断基準で組み入れられた症例数として 60 例を目標症例数と設定することに変更された。

床効果の改善 1 例、投与期間不足 1 例及び除外基準に抵触 1 例の計 11 例を除いた 65 例（診断基準で 37°C 以上の発熱を選択項目とした被験者 51 例、診断基準で 37°C 以上の発熱を必須項目とした被験者 14 例）が臨床効果解析対象集団（Clinical Per Protocol : CPP）とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるデータレビュー委員会判定による投与終了（中止）時、投与開始 15 日目及び 29 日目の臨床効果<sup>14)</sup>（有効率）は、下表のとおりであった。

表 データレビュー委員会による臨床効果判定（投与終了（中止）時、第 15 日目及び第 29 日目）

評価 例数	臨床効果			有効率 <sup>a)</sup> (%)	95%信頼区間
	有効	無効	判定不能		
<b>診断基準で 37°C 以上の発熱を選択項目とした被験者</b>					
投与終了（中止）時	51	48 (94.1)	3 (5.9)	0	94.1 [83.8, 98.8]
投与開始 15 日目	51	48 (94.1)	3 (5.9)	0	94.1 [83.8, 98.8]
投与開始 29 日目	51	43 (84.3)	3 (5.9)	5 (9.8)	93.5 [82.1, 98.6]
<b>診断基準で 37°C 以上の発熱を必須項目とした被験者</b>					
投与終了（中止）時	14	14 (100)	0	0	100 [76.8, 100]
投与開始 15 日目	14	13 (92.9)	1 (7.1)	0	92.9 [66.1, 99.8]
投与開始 29 日目	13	12 (92.3)	1 (7.7)	0	92.3 [64.0, 99.8]

例数 (%)

a) (有効の例数) / (評価例数から判定不能を除いた例数) ×100

安全性について、有害事象は 56.6% (43/76 例) に認められ、副作用は 30.3% (23/76 例) に認められた。2%以上の発現が認められた有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象（副作用）は下表のとおりであった。

14) 臨床効果における「有効」、「無効」及び「判定不能」の判断基準は、以下のとおり。

有効：

診断基準で 37°C 以上の発熱を選択項目とした被験者では、以下の 2 項目を満たすこと

- ・「骨盤内炎症性疾患に伴う臨床症状が改善又は消失している」
- ・「骨盤内炎症性疾患の診断基準の選択項目中、異常が認められたものは改善又は消失していること」

診断基準で 37°C 以上の発熱を必須項目とした被験者では、以下の 3 項目を満たすもの。

- ・「骨盤内炎症性疾患に伴う臨床症状が改善又は消失している」
- ・「解熱（37°C）未満」
- ・「骨盤内炎症性疾患の診断基準の選択項目中、異常が認められたものは改善又は消失していること」

無効：以下のいずれかを満たす場合。

- ・「有効の基準を満たさない場合」
- ・「治療が奏効せず、他の全身抗菌薬が投与された場合」
- ・「画像、経皮的ドレナージ又は再手術により、腹腔内における感染の持続又は再発が証明された場合」
- ・「術後の手術部位感染が確認された場合」
- ・「同部位感染による死亡」

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。

表 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

発現事象 <sup>a)</sup>	有害事象	副作用
発現例数	43 (56.6)	23 (30.3)
下痢	10 (13.2)	9 (11.8)
注射部位疼痛	5 (6.6)	4 (5.3)
恶心	4 (5.3)	4 (5.3)
鼻咽頭炎	4 (5.3)	0
便秘	3 (3.9)	2 (2.6)
頭痛	3 (3.9)	1 (1.3)
腹部圧痛	3 (3.9)	0
外陰部腫瘍症	2 (2.6)	2 (2.6)
卵巢新生物	2 (2.6)	2 (2.6)
荨麻疹	2 (2.6)	2 (2.6)
上腹部痛	2 (2.6)	1 (1.3)
湿疹	2 (2.6)	1 (1.3)
発疹	2 (2.6)	1 (1.3)
胃炎	2 (2.6)	0
細菌性膿炎	2 (2.6)	0
背部痛	2 (2.6)	0
不眠症	2 (2.6)	0
卵巢出血	2 (2.6)	0
排卵痛	2 (2.6)	0
口腔咽頭痛	2 (2.6)	0

例数(%)、評価例数 76 例

a) Med DRA/J Ver.13.1 の PT

死亡例は認められず、その他の重篤な有害事象は 3 例 [卵巣出血、リンパ節炎及びイレウス各 1 例] に認められたが、因果関係は否定され、転帰は消失であった。治験又は投与中止に至った有害事象はその他重篤な有害事象が認められた 3 例の他、1 例（下腹部痛）に認められ、因果関係は否定されたが、転帰は未消失であった。

## 2) 外国人急性骨盤内炎症性疾患患者を対象とした海外第III相比較試験 [参考 5.3.5.1.1 : 066-341]

### 試験<19■年■月～19■年■月>】

外国人急性骨盤内炎症性疾患患者<sup>15)</sup> [目標症例数 213 例（各群 71 例）] を対象に、AZM 注射剤から AZM 経口剤へのスイッチ療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした並行群間無作為化非盲検実薬対照比較試験がフィンランド、ドイツ、ノルウェー、スウェーデン及び英国の 23 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では AZM 注射剤 500mg QD を 2~4 時間かけて 1 日目に点滴静注した後、2 日目から AZM カプセル<sup>16)</sup> 250mg QD を 6 日間経口投与することとされ、総投与期間は 7 日間とされた。本薬にメトロニダゾール (MNZ) の併用群（本薬+MNZ 群）では、本薬群と同一のスケジュールで本薬を投与するとともに、MNZ を点滴静注又は経口投与すること<sup>17)</sup> とされた。対照薬群では、MNZ<sup>17)</sup>、ドキシサイクリン (DOXY)、セフオキシチン及びプロベネシドを併用投与することとされた<sup>18)</sup>。

<sup>15)</sup> Hager による診断基準 (Hager WD et al, *Obstet Gynecol*, 61(1): 113-114, 1983) から急性骨盤内炎症性疾患と診断された 18 歳以上の女性患者。

<sup>16)</sup> 本邦における 250mg 錠と海外における 250mg カプセル剤の市販用及び試験用製剤は、溶出試験又は生物学的同等性試験により同等性が確認されている（ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料）。

<sup>17)</sup> MNZ の用法・用量は「1 日目に MNZ 500mg 1 日 3 回 (TID) を点滴静注後、MNZ 400mg TID を 11 日間経口投与」又は「MNZ 400mg TID を 12 日間経口投与」のいずれかとされた。

<sup>18)</sup> DOXY は 100mg 1 日 2 回 (BID) を 14 日間経口投与、セフオキシチンは 2g を投与開始 1 日目に点滴静注又は筋肉内投与、プロベネシドは 1g を投与開始 1 日目に経口投与するとされた。

総投与症例数 228 例（本薬群 76 例、本薬+MNZ 群 80 例及び対照薬群 72 例）全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち 7 例（評価未実施又は規定期間外 4 例、対象外疾患 2 例及び前治療における症状等の記載なし 1 例）を除いた 221 例（本薬群 73 例、本薬+MNZ 群 79 例及び対照薬群 69 例）が Intention to treat (ITT) 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である臨床効果<sup>19)</sup>（投与終了時及び追跡調査時の臨床所見並びに症状から評価）の有効率（治癒＋改善の割合）は、下表のとおりであった。

表 投与終了時及び追跡調査時の臨床効果 (ITT 集団)

	投与終了時 <sup>a)</sup>			追跡調査時 <sup>b)</sup>		
	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群
評価例数	73	79	69	74 <sup>c)</sup>	79	69
治癒	59 (80.8)	58 (73.4)	53 (76.8)	62 (83.8)	69 (87.3)	56 (81.2)
改善	11 (15.1)	19 (24.1)	13 (18.8)	7 (9.5)	8 (10.1)	6 (8.7)
有効（治癒＋改善）	70 (95.9)	77 (97.5)	66 (95.7)	69 (93.2)	77 (97.5)	62 (89.9)
無効	3 (4.1)	2 (2.5)	3 (4.3)	5 (6.8)	2 (2.5)	7 (10.1)
例数 (%)						

a) 投与開始 15～18 日、b) 投与開始 35～40 日目、c) 1 例は投与開始時 15 日目の評価がなく、投与開始 39 日日の評価結果はあったことから、追跡調査時の結果のみに含めた。

安全性について、有害事象は本薬群 25.0% (19/76 例)、本薬+MNZ 群 30.0% (24/80 例) 及び対照薬群 34.7% (25/72 例) に認められ、副作用は本薬群 23.7% (18/76 例)、本薬+MNZ 群 27.5% (22/80 例) 及び対照薬群 30.6% (22/72 例) に認められた。いずれかの投与群で 2% 以上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表 2%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

発現事象 <sup>a)</sup>	有害事象			副作用		
	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群
評価例数	76	80	72	76	80	72
発現例数	19 (25.0)	24 (30.0)	25 (34.7)	18 (23.7)	22 (27.5)	22 (30.6)
恶心	8 (10.5)	7 (8.8)	13 (18.1) <sup>b)</sup>	6 (7.9)	7 (8.8)	11 (15.3)
下痢	5 (6.6)	6 (7.5)	2 (2.8)	5 (6.6)	4 (5.0)	2 (2.8)
嘔吐	1 (1.3)	3 (3.8)	6 (8.3)	1 (1.3)	3 (3.8)	6 (8.3)
浮動性めまい	2 (2.6)	4 (5.0)	2 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)	2 (2.8)
腹痛	2 (2.6)	2 (2.5)	1 (1.4)	2 (2.6)	2 (2.5)	1 (1.4)
陰部そう痒症	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.4)	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.4)
食欲不振	2 (2.6)	1 (1.3)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0
軟便	2 (2.6)	1 (1.3)	0	2 (2.6)	1 (1.3)	0
呼吸困難	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.5)	0
注射部位反応	0	2 (2.5)	0	0	2 (2.5)	0
モニリア症	0	2 (2.5)	2 (2.8)	0	2 (2.5)	2 (2.8)
性器モニリア症	0	0	2 (2.8)	0	0	2 (2.8)
発現例数 (%)						

a) WHO-ART の基本語

b) 対照薬群 1 例に投与後 2 日目に認められた恶心は、症例報告書に記載されなかった。本表に集計されていない。

死亡例は認められなかつたが、その他の重篤な有害事象は本薬群で 4 例（効果不十分/骨盤内炎症性疾患、関節鏡検査、腹痛及び子宮摘出/下腹部痛各 1 例）、本薬+MNZ 群で 4 例（胸膜痛、腹痛、子宮外妊娠及び子宮摘出/卵管卵巣摘除各 1 例）、対照薬群で 2 例（卵管卵巣腫瘍/コントロール不良の糖尿病/効果不十分/卵管卵巣摘除及び不妊手術各 1 例）に認められたが、

<sup>19)</sup> 臨床効果の判定は、治験責任医師により「治癒」、「改善」、「無効」及び「判定不能」の 4 つに分類された。治癒、改善及び無効の判断基準は以下のとおり。

治癒：ベースラインの臨床症状及び臨床所見が、すべて消失した場合

改善：ベースラインの臨床症状及び臨床所見が減少又は一部消失した場合。

無効：ベースラインの症状に改善が認められない、又は悪化した場合。

いずれも因果関係が否定され、転帰は本薬+MNZ 群の腹痛（転帰不明）を除き消失している。投与中止に至った有害事象は、本薬群で 2 例（食欲不振/恶心/嘔吐及び食欲不振/浮動性めまい/恶心各 1 例）、本薬+MNZ 群で 3 例（嘔吐、湿疹及び下痢/浮動性めまい/恶心/錯覚各 1 例）、対照薬群で 7 例（恶心/嘔吐、嘔吐、皮膚炎、下痢/恶心/嘔吐、肝機能異常、不安/錯覚及び腹痛各 1 例）に認められた。因果関係は本薬群及び本薬+MNZ 群で認められた不動性めまい及び錯覚では否定されたが、その他の事象については否定されなかった。転帰は本薬群で認められた浮動性めまいのみ（転帰不明）を除き消失した。

### 3) 外国人急性骨盤内炎症性疾患患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験 [参考 5.3.5.1.2 : 066-342 試験<19[ ]年[ ]月～19[ ]年[ ]月>]

外国人急性骨盤内炎症性疾患患者<sup>15)</sup> [目標症例数 147 例（各群 49 例）] を対象に、AZM 注射剤から AZM 経口剤へのスイッチ療法の有効性及び安全性を検討することを目的とした並行群間無作為化非盲検実薬対照比較試験がベルギー、フランス、イタリア及びスペインの 14 施設で実施された。

用法・用量は、本薬群では AZM 注射剤 500mg QD を 2~4 時間かけて 2 日間点滴静注した後、3 日目から AZM カプセル<sup>16)</sup> 250mg QD を 5 日間経口投与することとされ、総投与期間は 7 日間とされた。本薬+MNZ 群では、本薬群と同一のスケジュールで本薬を投与するとともに、MNZ を点滴静注又は経口投与すること<sup>20)</sup> とされた。対照薬群では、クラブラン酸/アモキシシリン及び DOXY を併用投与することとされた<sup>21)</sup>。

総投与症例数 81 例（本薬群 30 例、本薬+MNZ 群 27 例及び対照薬群 24 例）全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち 2 例（評価未実施及び併用薬違反各 1 例）を除いた 79 例（本薬群 29 例、本薬+MNZ 群 26 例及び対照薬群 24 例）が ITT 集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である臨床効果<sup>19)</sup>（投与終了時及び追跡調査時の臨床所見並びに症状から評価）の有効率（治癒＋改善の割合）は、下表のとおりであった。

表 投与終了時及び追跡調査時の臨床効果 (ITT 集団)

	投与終了時 <sup>a)</sup>			追跡調査時 <sup>b)</sup>		
	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群
評価例数	29	26	24	29	26	24
治癒	17 (58.6)	12 (46.2)	13 (54.2)	22 (75.9)	17 (65.4)	15 (62.5)
改善	12 (41.4)	14 (53.8)	9 (37.5)	5 (17.2)	4 (15.4)	5 (20.8)
有効（治癒＋改善）	29 (100)	26 (100)	22 (91.7)	27 (93.1)	21 (80.8)	20 (83.3)
無効	0	0	2 (8.3)	2 (6.9)	5 (19.2)	4 (16.7)

例数 (%)

a) 投与開始 15~18 日、b) 投与開始 39~44 日目

安全性について、有害事象は本薬群 33.3% (10/30 例)、本薬+MNZ 群 44.4% (12/27 例) 及び対照薬群 58.3% (14/24 例) に認められ、副作用は本薬群 26.7% (8/30 例)、本薬+MNZ 群 37.0% (10/27 例) 及び対照薬群 54.2% (13/24 例) に認められた。いずれかの投与群で 5% 以

<sup>20)</sup> MNZ の用法・用量は、「MNZ 500mg TID を 2 日間点滴静注した後、MNZ 500mg TID を 10 日間経口投与」又は「MNZ 500mg TID を 12 日間経口投与」のいずれかとされた。

<sup>21)</sup> クラブラン酸/アモキシシリンは 1g TID を 5 日間点滴投与した後、500mg TID を 16 日間経口投与し、DOXY は 100mg BID を 21 日間経口投与することとされた。

上の発現が認められた有害事象及び副作用は下表のとおりであった。

表 5%以上の発現が認められた有害事象及び副作用

WHO-ART /基本語	有害事象			副作用		
	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群
評価例数	30	27	24	30	27	24
発現例数	10 (33.3)	12 (44.4)	14 (58.3)	8 (26.7)	10 (37.0)	13 (54.2)
悪心	1 (3.3)	4 (14.8)	4 (16.7)	1 (3.3)	4 (14.8)	4 (16.7)
腹痛	0	3 (11.1)	4 (16.7)	0	2 (7.4)	4 (16.7)
下痢	2 (6.7)	1 (3.7)	2 (8.3)	2 (6.7)	1 (3.7)	2 (8.3)
腫炎	2 (6.7)	1 (3.7)	2 (8.3)	2 (6.7)	1 (3.7)	2 (8.3)
浮動性めまい	0	2 (7.4)	0	0	1 (3.7)	0
口内炎	0	2 (7.4)	0	0	2 (7.4)	0
真菌感染	0	0	2 (8.3)	0	0	2 (8.3)
発現例数 (%)						

死亡例は認められなかつたが、その他の重篤な有害事象は、本薬群 2 例（骨盤内炎症性疾患及び右子宮付属器摘出各 1 例）、本薬+MNZ 群 1 例（骨盤内炎症性疾患 1 例）及び対照薬群 2 例（左子宮付属器摘出及び両側卵管形成各 1 例）に認められたが、いずれも因果関係が否定され、転帰は本薬群で認められた骨盤内炎症性疾患（未消失）を除き消失であった。投与中止に至った有害事象は、本薬+MNZ 群で 1 例（腹痛/悪心 1 例）に認められ、因果関係は否定されず、転帰は不明であった。

#### <審査の概略>

##### (1) 臨床的位置付けについて

機構は、骨盤内炎症性疾患における標準的な治療法を説明した上で、本剤の位置付け並びにスイッチ療法を行うことの利点について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

##### ① 骨盤内炎症性疾患における標準的な治療法及び本薬の位置付け

国内のガイドライン<sup>22)</sup>では、骨盤内炎症性疾患のうち、淋菌性骨盤内炎症性疾患ではセフトリニアキソン、セフォジシムの点滴静注又はスペクチノマイシンの筋肉内投与が、クラミジア性骨盤内炎症性疾患では重症例でミノサイクリンの点滴静注、軽症例で本薬又はDOXY の経口投与が第一選択として記載されており、クラミジア性骨盤内炎症性疾患の重症例においてミノサイクリンの点滴静注により、臨床的な改善が認められた場合にはミノサイクリンの経口投与に切り替えることが推奨されている。

海外では、AZM 注射剤の適応症として骨盤内炎症性疾患が承認されており、広く用いられている。米国疾病対策センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）の性感染症治療ガイドライン<sup>23)</sup>、欧州の骨盤内炎症性疾患治療のガイドライン<sup>24)</sup>及びサンフォード感染症治療ガイドライン<sup>25)</sup>では、原因菌別の治療法に関する記載はなく、軽症又は中等症の患者には経口投与で外来治療を優先すべきとされ、注射剤が必要となる患者には、主にセフェム系抗菌薬及び DOXY の併用療法、又はクリンダマイシン及びゲンタマイシンの

<sup>22)</sup> 日本性感染症学会、日本性感染症学会誌、22(1) supplement: 52-59, 60-64, 2011

<sup>23)</sup> Workowski KA et al, MMWR Recomm Rep, 55(RR-11): 1-94, 2006

<sup>24)</sup> Ross J et al, Int J STD AIDS, 18(10): 662-666, 2007

<sup>25)</sup> 戸塚恭一他監修、日本語版 サンフォード感染症治療ガイド2011（第41版），ライフサイエンス出版株式会社, 44, 2011:

併用療法で治療し、臨床的な改善が認められれば経口剤による治療へ切り替えることが推奨されている。また、経口剤による治療薬には、フルオロキノロン系抗菌薬（レボフロキサシン及びオフロキサシン）の単独療法又はオフロキサシンと MNZ の併用療法、セフェム系抗菌薬と DOXY 及び MNZ との併用療法が推奨されている。なお、本薬については、「本薬 1 週間の単独療法（少なくとも 1 回静脈内投与した後、経口投与）、MNZ 12 日間との併用投与のいずれにおいても、短期間での高い治癒率が認められた」と記載されている<sup>23)</sup>。

## ② スイッチ療法の利点について

国内外臨床試験は、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法で実施した。注射剤投与により、初期の炎症所見が消失する等、患者の状態が改善された時点で、経口剤での治療に切り替えることで、非侵襲性の治療による患者の負担の軽減及び患者の早期社会復帰などが期待でき、退院して外来治療が可能となることにより、日常生活に早期に復帰できることから、本治療法を導入するベネフィットはあると考える。

機構は、以下のとおり考える。

国内ガイドラインでは、クラミジア性骨盤内炎症性疾患の軽症例に対し本薬が第一選択薬の 1 つとされ、海外ガイドラインでも骨盤内炎症性疾患に対し、本薬の静脈内投与から経口投与へのスイッチ療法の有効性について記載されていることから、本邦においても、本薬は骨盤内炎症性疾患に対する治療の選択肢の 1 つとなり得ると考える。また、国内外のガイドラインにおいて、骨盤内炎症性疾患の重症例では各種抗菌薬の注射剤を用いて治療すること、症状が改善した時には、注射剤から経口剤に切り替えることが推奨されていることを踏まえると、注射剤による治療が必要と判断される骨盤内炎症性疾患患者において、AZM 注射剤から AZM 経口剤への切り替えが治療選択肢の 1 つになり得ると考える。

なお、AZM 注射剤から AZM 経口剤への切り替えを行うことにより、非侵襲性の治療への切り替えによる患者負担の軽減及び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等のベネフィットが得られるとする申請者の見解は理解できるものの、スイッチ療法の対象患者及び注射剤から経口剤への切り替えの判断等について、十分な情報提供が必要であると考える。

## (2) 有効性について

機構は、骨盤内炎症性疾患に対する AZM 注射剤から AZM 経口剤へのスイッチ療法の有効性について、評価資料として提出された国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）が非盲検非対照試験であることから、参考資料として提出された海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の成績も含めて評価を行った。国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）において、組み入れ時の骨盤内炎症性疾患の診断基準が治験開始後に「発熱」を必須項目から選択項目へと変更しているが、本試験の有効性評価は、当該変更後に組み入れられた症例に基づき行われていること、当該変更前と変更後に組み入れられた症例の結果に大きな差異は認められていないこと（「<提出された資料の概略> (1) 1) 日本人骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験」の項参照）から、当該変更が本薬の有効性の評価に大きな影響を与えるものではないと考えた。

提出された試験成績から、骨盤内炎症性疾患に対する AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ

療法の有効性並びに淋菌及びプレボテラ属を含む各菌種に対する本薬の有効性は期待できると判断した。なお、効能・効果及び用法・用量の具体的な記載については、「4. 臨床に関する資料、(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略> (4) 効能・効果について及び(5) 用法・用量について」において議論したい。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

### 1) 臨床データパッケージについて

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

骨盤内炎症性疾患における主要な原因菌である *C. trachomatis* 及び *N. gonorrhoeae* に対して、本薬は優れた抗菌力を示すこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、本薬は血清中と比較して女性生殖器組織に高濃度に移行し、血清中から消失した後も高い組織内濃度が維持されること（「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 標的組織への移行性について」の項参照）、本薬の臨床効果は AUC/MIC と最も相関すると報告<sup>26), 27), 28)</sup> されており、PK-PD により予測可能と考えられたことから、骨盤内炎症性疾患患者を対象に非対照試験として実施した国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）を評価資料とし、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）を参考資料とすることで、日本人の骨盤内炎症性疾患患者に対する AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の有効性及び安全性は評価可能と考えた。

機構は、国内外における骨盤内炎症性疾患の病態、診断方法及び治療法等の異同、並びに国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）と海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）との試験デザインの差異を踏まえて、本申請において海外臨床試験成績を利用することの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内外の骨盤内炎症性疾患の病態について、本邦では、小骨盤腔にある臓器（子宮、付属器、S 字結腸、直腸及びダグラス窩・膀胱子宮窩）を含む小骨盤内の細菌感染症の総称であり、婦人科的には付属器炎、卵管膿瘍、ダグラス窩膿瘍及び骨盤腹膜炎が含まれるとされている<sup>29)</sup>。また、米国 CDC の性感染症治療ガイドライン<sup>30)</sup> では、子宮内膜炎、卵管炎、卵管卵巣膿瘍及び骨盤腹膜炎を含む女性上部生殖系の感染症であるとされていることから、国内外で病態は同様と考える。

骨盤内炎症性疾患の診断方法については、国内外ともに、下腹部痛、子宮及び子宮付属器の圧痛、子宮頸部の移動痛及び体温等の臨床所見、血沈、CRP 及び白血球数等の検査、細菌

<sup>26)</sup> Craig WA, *Clin Infect Dis*, 26(1):1-10, 1998

<sup>27)</sup> Zinner SH et al editors, *Expanding indications for the new macrolides, azalides and sterptogramins*, New York: Marcel Dekker, 27-38, 1997

<sup>28)</sup> Jacobs MR, *Clin Microbiol Infect*, 7(11): 589-596, 2001

<sup>29)</sup> 保田仁介他, *産婦人科治療*, 73(4): 465-469, 1996

<sup>30)</sup> Workowski KA et al, *MMWR Recomm Rep*, 59(RR-12): 1-110, 2010

学的検査による病原体の検出をもとに、これらの臨床所見及び検査を総合的に判断して骨盤内炎症性疾患を診断している。また、診断が難しい点、除外診断が重要な点でも国内外で類似しており、骨盤内炎症性疾患の診断基準に、国内外で大きな差異はないと考える。

骨盤内炎症性疾患の治療法について、本邦では淋菌性骨盤内炎症性疾患及びクラミジア性骨盤内炎症性疾患で治療法が異なっており、淋菌性骨盤内炎症性疾患ではセフトリアキソン、セフォジシム及びスペクチノマイシン、クラミジア性骨盤内炎症性疾患の重症例ではミノサイクリンの点滴静注が、いずれも単剤による治療として推奨されている。また海外では、骨盤内炎症性疾患として広域抗菌薬による治療が推奨されており、主にセフェム系抗菌薬及びDOXY の併用療法又はクリンダマイシン及びゲンタマイシンの併用療法を実施し、いずれも臨床的な改善が認められた後は経口剤による治療へ切り替えることを推奨している。以上より、本邦では単剤による治療、海外で併用療法による治療が推奨されている点は異なるものの、骨盤内炎症性疾患の主要な原因菌であるクラミジア及び淋菌に抗菌活性を示す抗菌薬による治療が推奨されていることに差異はないと考える。

また、国内外臨床試験の試験デザインについて比較した結果、以下の①～⑤の事項に国内外で差異が認められる事項があるものの、これらの差異により本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性はないと考えられたことから、海外臨床試験を参考に評価することに大きな問題はないと考える。

- ① 本薬の用法・用量について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で 1～2 日間、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）でそれぞれ 1 日間及び 2 日間と注射剤の投与期間は規定されていたものの、本薬の総投与期間は 7 日間であり、大きな差異はないと考えられた。
- ② 骨盤内炎症性疾患の診断基準について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では C 反応性タンパク（C-reactive protein : CRP）の増加を選択項目とし、菌の検出を選択項目としていないことが国内外の臨床試験で異なるものの、腹部及び子宮付属器等の痛み（自発痛、圧痛）の臨床症状を有することを必須とし、発熱、白血球数増加、膿性分泌物を認めること、画像診断等により骨盤内膿瘍を認めること等を選択項目としており、大きな差異はないと考えられた。
- ③ 臨床効果及び細菌学的効果の評価時期について、国内外で若干異なるものの、いずれの試験においても臨床効果は投与開始約 7 日目、投与開始約 15 日目及び投与開始から約 1 カ月に評価しており、細菌学的効果も投与開始約 15 日目及び約 1 カ月で評価していることから、大きな差異はないと考えられた。
- ④ 臨床効果の判定者及び判定方法について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）ではデータレビュー委員会、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では治験責任医師とされていたが、骨盤内炎症性疾患と診断され他の全身性抗菌薬の併用がなく、ベースライン及び治験薬の投与後に臨床的な評価が実施されている被験者を対象に臨床症状の改善、消失又は悪化をもとに判定しており、定義に大きな差異はないと考えられた。
- ⑤ 細菌学的効果について、国内外で評価時期の日数に若干の差異があるものの、国内外

ともにベースラインの原因菌の消長を基に判定しており、判定基準に大きな差異はないと考えられた。

機構は、国内外における骨盤内炎症性疾患の主な原因菌のうち、*Chlamydia* 属及び *N. gonorrhoeae* については、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）を実施した当時と国内の現状とで本薬に対する感受性に大きな差異がないこと（「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<審査の概略> (1) 国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、骨盤内炎症性疾患の病態、診断及び治療方法に国内外で大きな差異はないと考えられること、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の試験デザインにいくつかの差異は認められるものの、本薬の有効性の評価に大きく影響を及ぼすものではないとする申請者の説明は理解できること、日本人と外国人で AZM 注射剤及び AZM 錠の薬物動態に大きな差異は認められないこと<sup>31)</sup> を踏まえると、骨盤内炎症性疾患患者に対する AZM 注射剤から AZM 経口剤へのスイッチ療法の有効性を評価するにあたり、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の成績を利用することは可能と考える。

なお、国内外臨床試験及び文献情報において、本薬に対する感受性が異なる *Staphylococcus* (国内では CNS) 属、*Peptostreptococcus* 属、*Prevotella* spp、*P. bivia*、*F. nucleatum* 及び *P. gingivalis* における有効性については、「3) 細菌学的効果について」の項で確認することとしている。

## 2) 臨床効果について

申請者は、本薬の点滴静注から経口投与へのスイッチ療法における臨床効果について、以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）における骨盤内炎症性疾患に対する本薬の臨床効果は、下表のとおりであった。

表 国内外臨床試験における有効率

国内第Ⅲ相試験 (A0661192 試験)	本薬投与群 <sup>a)</sup>	投与終了時	投与開始 15 日目	投与開始 29 日目
		94.1% (48/51 例)	94.1% (48/51 例)	93.5% (43/46 例)
海外第Ⅲ相試験 (066-341 試験)		投与開始 8 日目 (投与開始 6~10 日目)	投与開始 15~18 日目	追跡調査時 (投与開始 35~40 日目)
	本薬投与群	100% (45/45 例)	95.9% (70/73 例)	93.2% (69/74 例)
	本薬+MNZ 群	97.6% (40/41 例)	97.5% (77/79 例)	97.5% (77/79 例)
	対照薬群	100% (35/35 例)	95.7% (66/69 例)	89.9% (62/69 例)
海外第Ⅲ相試験 (066-342 試験)		投与開始 8 日目 (投与開始 6~10 日目)	投与開始 13~18 日目	追跡調査時 (投与開始 39~44 日目)
	本薬投与群	100% (22/22 例)	100% (29/29 例)	93.1% (27/29 例)
	本薬+MNZ 群	100% (17/17 例)	100% (26/26 例)	80.8% (21/26 例)
	対照薬群	88.9% (16/18 例)	91.7% (22/24 例)	83.3% (20/24 例)

a) 発熱を選択項目とした集団の成績

また、国内外臨床試験の臨床分離株のうち、海外と比較して本邦で感受性の低下が認められた *Staphylococcus* 属 (国内では CNS) 及び *Peptostreptococcus* 属、並びに国内の近年の公表

<sup>31)</sup> ジスロマック錠初回申請時資料及びジスロマック点滴静注用初回申請時資料

文献と海外臨床試験が実施された当時の公表文献で、海外と比較して本邦で感受性の低下が認められた菌種について（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）における臨床効果は下表のとおりであり、これら菌種における有効率は80%以上であったことから、本薬はこれら菌種に対しても優れた効果を示すと考える。

表 国内外臨床分離株の比較において国内で感受性の低下が認められた菌種に対する  
国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）での本薬の有効率

菌種	投与終了時	投与開始 15 日目	投与開始 29 日目
CNS	100% (4/4 例)	100% (4/4 例)	100% (3/3 例)
<i>P. anaerobius</i>	83.3% (5/6 例)	83.3% (5/6 例)	75.0% (3/4 例)
<i>P. bivia</i>	90.0% (9/10 例)	90.0% (9/10 例)	87.5% (7/8 例)
<i>F. nucleatum</i>	100% (1/1 例)	100% (1/1 例)	-
<i>P. gingivalis</i>	100% (1/1 例)	100% (1/1 例)	100% (1/1 例)

機構は、骨盤内炎症性疾患患者を対象としたAZM注射剤からAZM経口剤へのスイッチ療法の臨床効果について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び066-342 試験）で同様の傾向であったことを確認した。

また、既承認の適応菌種である *Staphylococcus* 属及び *Peptostreptococcus* 属については、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）の臨床分離株において、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び066-342 試験）における臨床分離株と比較して感受性の低下が認められているが（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）ではそれぞれに対して臨床的有効性が認められており、本薬に対する感受性が低下したこれら菌種に対しても臨床的な有効性は示唆されることを確認した。さらに、国内外公表文献において海外と比較して本邦で感受性の低下が認められた *P. bivia* についても、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では約90%の有効率が認められていること、*F. nucleatum* 及び *P. gingivalis* については、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で認められた症例は各1例と限定的ではあるが、いずれも臨床的に有効であったことを確認した。なお、適応菌種の適切性については、「（4）効能・効果について、2) 適応菌種について」の項で議論したいと考える。

### 3) 細菌学的効果について

申請者は、本薬の原因菌別の細菌学的効果について以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では、ベースラインで同定された原因菌は主に *C. trachomatis* 12例、*P. bivia* 10例、*S. agalactiae* 7例、*N. gonorrhoeae* 及び *P. anaerobius* 各6例であった。2例以上に同定された原因菌別の投与終了（中止）時、投与開始15日目及び29日目の菌消失率は下表のとおりであった。なお、*M. hominis* 4例、CNS 4例、*E. coli* 2例 及びその他各1例で同定された菌に対する投与開始15日目の細菌学的効果についても、存続であった *M. hominis*、*E. avium* 及び *E. coli* の各1例を除き、消失又は推定消失と判定された。

表 国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）における原因菌別の細菌学的效果（データレビュー委員会判定、BPP 集団）

菌種	菌消失率 <sup>a)</sup>		
	投与終了（中止）時	投与開始 15 日目	投与開始 29 日目
<i>C. trachomatis</i>	100% (8/8 例)	100% (11/11 例)	100% (11/11 例)
<i>P. bivia</i>	80.0% (8/10 例)	77.8% (7/9 例)	75.0% (6/8 例)
<i>S. agalactiae</i>	57.1% (4/7 例)	71.4% (5/7 例)	71.4% (5/7 例)
<i>N. gonorrhoeae</i>	100% (2/2 例)	100% (6/6 例)	100% (4/4 例)
<i>P. anaerobius</i>	83.3% (5/6 例)	83.3% (5/6 例)	75.0% (3/4 例)
CNS	100% (4/4 例)	100% (2/2 例)	100% (3/3 例)
<i>M. hominis</i>	0% (0/1 例)	66.7% (2/3 例)	66.7% (2/3 例)
<i>E. Coli</i>	50.0% (1/2 例)	50.0% (1/2 例)	50.0% (1/2 例)

BPP : Bacteriologic Per Protocol、細菌学的效果解析対象

a) 菌消失率は（消失又は推定消失と判定された原因菌数）/（評価例数から判定不能を除いた例数）  
×100 から算出

また、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の ITT 集団における投与終了時及び追跡調査時の主な原因菌別の細菌学的效果は下表のとおりであった。海外第Ⅲ相試験（066-341 試験）では、*Mycoplasma* 属で投与終了時の細菌学的效果に存続例が認められたが、存続例の割合はいずれの投与群でも同様であった。海外第Ⅲ相試験（066-342 試験）では、投与終了時の細菌学的效果が存続であった原因菌は、本薬+MNZ 群の *Chlamydia* 属 1 例であった。追跡調査時に本薬群で細菌学的效果に存続例が認められた主な原因菌は、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験）において、*Mycoplasma* 属 1 例、嫌気性菌（Anaerobe）1 例、腸球菌（Enterobacteriaceae）1 例、*Enterococcus* 属 1 例であり、海外第Ⅲ相試験（066-342 試験）では、*Chlamydia* 属 1 例、*Streptococcus* 属 2 例であった。

表 海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）における原因菌別の細菌学的效果（ITT 集団）

	菌消失率 <sup>a)</sup>					
	066-341 試験			066-342 試験		
	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群
投与終了時 <sup>b)</sup>						
<i>Chlamydia</i> <sup>d)</sup>	100% (14/14 例)	100% (20/20 例)	100% (24/24 例)	100% (10/10 例)	80% (4/5 例)	100% (6/6 例)
<i>N. gonorrhoeae</i>	100% (4/4 例)	100% (5/5 例)	100% (4/4 例)	100% (2/2 例)	—	100% (1/1 例)
<i>Mycoplasma</i> <sup>d)</sup>	80.0% (8/10 例)	80.0% (12/15 例)	77.8% (7/9 例)	100% (2/2 例)	100% (3/3 例)	100% (2/2 例)
<i>Anaerobe</i>	100% (8/8 例)	100% (6/6 例)	100% (3/3 例)	100% (1/1 例)	100% (5/5 例)	100% (4/4 例)
<i>Enterobacteriaceae</i>	100% (7/7 例)	100% (5/5 例)	100% (3/3 例)	100% (1/1 例)	—	100% (2/2 例)
<i>Enterococcus</i> <sup>d)</sup>	100% (3/3 例)	100% (3/3 例)	100% (1/1 例)	—	100% (1/1 例)	—
<i>Streptococcus</i> <sup>d)</sup>	100% (3/3 例)	100% (8/8 例)	100% (2/2 例)	100% (3/3 例)	100% (2/2 例)	100% (2/2 例)
追跡投与時 <sup>c)</sup>						
<i>Chlamydia</i> <sup>d)</sup>	100% (13/13 例)	100% (17/17 例)	100% (19/19 例)	88.9% (8/9 例)	100% (5/5 例)	100% (3/3 例)
<i>N. gonorrhoeae</i>	100% (4/4 例)	80.0% (4/5 例)	100% (4/4 例)	100% (1/1 例)	—	100% (1/1 例)
<i>Mycoplasma</i> <sup>d)</sup>	87.5% (7/8 例)	85.7% (12/14 例)	83.3% (5/6 例)	100% (2/2 例)	50.0% (1/2 例)	100% (2/2 例)
<i>Anaerobe</i>	85.7% (6/7 例)	100% (6/6 例)	100% (3/3 例)	100% (1/1 例)	100% (5/5 例)	100% (3/3 例)
<i>Enterobacteriaceae</i>	85.7% (6/7 例)	100% (5/5 例)	100% (2/2 例)	100% (1/1 例)	—	—
<i>Enterococcus</i> <sup>d)</sup>	66.7% (2/3 例)	100% (4/4 例)	100% (1/1 例)	—	—	—
<i>Streptococcus</i> <sup>d)</sup>	100% (3/3 例)	100% (8/8 例)	100% (2/2 例)	33.3% (1/3 例)	100% (1/1 例)	100% (2/2 例)

a) 菌消失率は（菌消失例数）/（評価例数）×100 から算出

b) 066-341 試験では投与開始 15～18 日目、066-342 試験では本薬群及び本薬+MNZ 群では投与開始 13～18 日目、対照薬群では投与開始 20～23 日目

c) 066-341 試験では投与開始 35～40 日目、066-342 試験では 39～44 日目

d) 種属での表記。

機構は、本薬の細菌学的效果について以下のとおり考える。

国内外の第Ⅲ相試験における原因菌別の細菌学的效果の結果から、骨盤内炎症性疾患の主要な原因菌である *Clamydia* 属（国内では *C. trachomatis*）及び *N. gonorrhoeae* を含む各菌種では、高い菌消失率を示しており、国内外で大きく異なる傾向は認められなかったことを確認した。

また、国内外臨床試験における臨床分離株の比較から、海外と比較して本邦で感受性低下が認められた *Staphylococcus* 属（国内では CNS）及び *Peptostreptococcus* 属においても（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）ではほとんどの症例で消失又は推定消失とされていることから、これらの菌種に対する本薬の細菌学的効果は期待されるものと判断した。さらに、国内外の公表文献から、本邦で本薬に対する感受性の低下が認められた *P. bivia* についても、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）ではほとんどの症例で消失又は推定消失とされていることを確認した。なお、本申請における適応菌種の適切性については、「（4）効能・効果について、2) 適応菌種について」の項で議論したい。

### （3）安全性について

機構は、AZM 注射剤及び AZM 錠のスイッチ治療における安全性について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）を中心に、海外第Ⅲ相試験（066-431 試験及び 066-342 試験）及び既承認効能における安全性データを参考に以下の項目について審査を行った結果、現時点で骨盤内炎症性疾患患者の安全性において特段の問題はないと考える。なお、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で検討された症例は限られていることから、製造販売後に引き続き安全性について情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

#### 1) 国内外の安全性プロファイルの差異について

申請者は、国内臨床試験と海外臨床試験での安全性プロファイルの比較に関して、以下のように説明した。

骨盤内炎症性疾患患者に対する国内外臨床試験における安全性について、国内臨床試験と海外臨床試験では実施時期が異なり、有害事象及び臨床検査異常の取り扱い、安全性情報の集積方法、因果関係判定及び医学用語辞書が国内で異なっていることから、国内外の試験成績を直接比較することには限界があると考える。なお、国内外の臨床試験における有害事象及び副作用の発現率は下表のとおりであり、認められた事象は国内外臨床試験とともに、多くは軽度～中等度で、胃腸障害（消化管）に関する事象が多く認められた（「＜提出された資料の概略＞（1）第Ⅲ相試験」の項参照）。

表 国内臨床試験（A0661192 試験）及び海外臨床試験（066-341 試験及び 066-342 試験）における有害事象及び副作用発現率

	国内臨床試験		海外臨床試験（066-341 試験）		海外臨床試験（066-342 試験）		
	本薬群	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群	本薬群	本薬+MNZ 群	対照薬群
評価例数	76	76	80	72	30	27	24
有害事象	43 (56.6)	19 (25.0)	24 (30.0)	25 (34.7)	10 (33.3)	12 (44.4)	14 (58.3)
副作用	23 (30.3)	18 (23.7)	22 (27.5)	22 (30.6)	8 (26.7)	10 (37.0)	13 (54.2)

例数 (%)

機構は、以下のとおり考える。

骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）と海外臨床試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では、治験実施時期が異なり、有害事象の収集状況や因果関係の判定基準が異なることから、有害事象の発現状況を厳密に比較することは困難と考え

るが、国内外臨床試験のいずれにおいても胃腸障害（消化管）に関する事象が多く認められ、多くは軽度～中等度であったことから、特に重大な懸念となる差異は認められないと考える。ただし、国内臨床試験における検討症例は限定されていることから、骨盤内炎症性疾患患者に本薬を投与した際の安全性については、引き続き情報収集する必要があると考える。

## 2) 既承認効能と骨盤内炎症性疾患における安全性プロファイルの差異について

機構は、既承認効能と比較して、骨盤内炎症性疾患で新たな安全性上の懸念はないか説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

市中肺炎患者を対象とした国内臨床試験（A0661191 試験）では AZM 注射剤から AZM 経口剤へのスイッチ療法を行っており、当該試験における安全性プロファイルと、これまでに得られている AZM 経口剤における安全性プロファイルに大きな差がないことが確認されている<sup>32)</sup>。また、骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）と市中肺炎患者を対象とした国内臨床試験（A0661191 試験）の安全性プロファイルの比較結果は下表のとおりであり、両試験における本薬の用法・用量に差異はあるものの、有害事象の種類、発現頻度及び重症度に安全性上問題となる差異は認められないと判断した。また、両試験で認められた有害事象の多くは、回復が確認されていることから、有害事象の転帰についても大きな差異はないと考える。

表 市中肺炎を対象とした国内臨床試験（A0661191 試験）及び骨盤内炎症性疾患を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）における因果関係を問わない 5%以上の発現が認められた有害事象の発現頻度及び重症度

対象疾患	市中肺炎患者（A0661191 試験）				骨盤内炎症性疾患患者（A0661192 試験）			
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
評価例数	102				76			
有害事象発現例数	55 (53.9)				43 (56.6)			
	合計	軽度	中等度	重度	合計	軽度	中等度	重度
便秘	8 (7.8)	8	0	0	3 (3.9)	3	0	0
下痢	15 (14.7)	14	1	0	10 (13.2)	7	3	0
悪心	2 (2.0)	2	0	0	4 (5.3)	4	0	0
注射部位疼痛	6 (5.9)	6	0	0	5 (6.6)	5	0	0
鼻咽頭炎	1 (1.0)	1	0	0	4 (5.3)	4	0	0
頭痛	8 (7.8)	8	0	0	3 (3.9)	3	0	0
不眠症	6 (5.9)	6	0	0	2 (2.6)	1	1	0

例数（%）、A0661191 試験：MedDRA ver 12.1、A0661192 試験：MedDRA ver13.1

さらに、骨盤内炎症性疾患を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）、市中肺炎患者を対象とした国内臨床試験（A0661191 試験）、AZM SR 及び AZM 錠（性感染症、肺炎）別の有害事象の発現状況、重篤な有害事象の発現状況及び有害事象による投与又は治験の中止例数は下表のとおりであり、対象疾患により有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかつた。

<sup>32)</sup> ジスロマック点滴静注用初回申請時資料参照

表 市中肺炎を対象とした国内臨床試験（A0661191 試験）、骨盤内炎症性疾患を対象とした国内第III相試験（A0661192 試験）及び AZM SR 及び AZM 錠（性感染症、肺炎）別の因果関係を問わない有害事象の発現状況

	A0661192 試験 <sup>a)</sup> (骨盤内炎症性疾患)		A0661191 試験 <sup>b)</sup> (市中肺炎)		AZM SR <sup>c)</sup>	AZM 錠 <sup>d)</sup>	
	全期間	注射剤 投与期間	全期間	注射剤 投与期間		性感染症	肺炎
評価例数	76	76	102	102	316	64	72
有害事象発現件数	91	24	116	63	343	61	4
有害事象発現例数 (%)	43 (56.6)	15 (19.7)	55 (53.9)	42 (41.2)	208 (65.8)	31 (48.4)	4 (5.6)
重篤な有害事象発現例数 (%)	3 (3.9)	0	9 (8.8)	2 (2.0)	9 (2.8)	0	-
重度の有害事象発現例数 (%)	0	0	2 (2.0)	0	2 (0.6)	0	0
有害事象による投与又は治験の中断例数 (%)	4 (5.3)	0	7 (6.9)	3 (2.9)	9 (2.8)	0	-
有害事象による減量又は一時中止例数	0	0	0	0	0	0	-

a) AZM 注射剤 500mg QD、1～2 日間点滴静注した後、AZM 経口剤 250mg QD 投与し、注射剤との投与期間の合計を 7 日間とした。

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

c) AZM SR 2000mg を単回経口投与した（ジスロマック SR 成人用ドライシロップ剤承認申請時資料概要）。

d) AZM 錠 500mg (250mg 錠×2) を QD、3 日間投与した（ジスロマック錠初回申請時資料概要）。

以上より、日本人骨盤内炎症性疾患患者に対する AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法は、既承認効能に対し本薬を投与したときの安全性プロファイルと大きな差異は認められず、新たな安全性上の懸念はないと考える。

機構は、骨盤内炎症性疾患患者を対象とした国内第III相試験（A0661192 試験）と市中肺炎患者を対象とした国内臨床試験（A0661191 試験）において、AZM 注射剤及び AZM 錠の用法・用量（投与期間も含む）は異なるが、両試験の安全性プロファイルに大きな差異は認められないこと、肺炎に対して AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法が既に承認されており、骨盤内炎症性疾患患者における AZM 注射剤の投与期間及び総投与期間（それぞれ 1～2 日間及び 7 日間）は、市中肺炎患者における投与期間及び総投与期間（それぞれ 2～5 日間及び 7～10 日間）よりも短期間であり、骨盤内炎症性疾患患者における切り替え後の AZM 錠の 1 回投与量（250mg）は市中肺炎患者の 1 回投与量（500mg）よりも少ないことを考慮すると、日本人骨盤内炎症性疾患患者において新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、国内臨床試験における検討症例は限定されていることから、骨盤内炎症性疾患患者に本薬を投与した際の安全性については、引き続き情報収集する必要があると考える。

#### （4）効能・効果について

機構は、「（2）有効性について」及び「（3）安全性について」の項における議論を踏まえ、AZM 注射剤及び AZM 錠における適応症及び適応菌種について、以下のとおりとすることが適当と考える。

##### 1) 適応症について

申請された適応症は以下のとおりである。

AZM 注射剤	AZM 錠
<p>&lt;適応症&gt;</p> <p><u>肺炎、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎</u></p>	<p>&lt;適応症&gt;</p> <p>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、<u>骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</u></p>

下線部追加

申請者は、本申請の適応症について以下のとおり説明している。

国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）における、投与開始 15 日目（有効率）の臨床効果は、骨盤腹膜炎 90.9%（10/11 例）、ダグラス窓膿瘍 50.0%（1/2 例）、肝周囲炎 100%（1/1 例）、子宮内感染 88.9%（8/9 例）、子宮付属器炎 100%（14/14 例）であった。さらに、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では集積されなかったが、子宮旁結合織炎は骨盤内炎症性疾患に内包される病態であることから、子宮旁結合織炎を含めて、「骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎」を適応症として申請した。

#### ① 骨盤内炎症性疾患より波及した疾患を適応症に含めることの適切性について

機構は、本申請における「肝膿瘍」並びに「腹膜炎」及び「腹腔内膿瘍」は、骨盤内炎症性疾患より波及したものが対象と考えられることから、これらの疾患を適応症に含めることの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、適応症について、「肝膿瘍」を「肝周囲炎」及び「肝周囲膿瘍」、「腹膜炎」を「骨盤腹膜炎」並びに「腹腔内膿瘍」を「ダグラス窓膿瘍」と修正することを説明した上で、その理由及び適切性について以下のとおり回答した。

##### i) 肝周囲炎及び肝周囲膿瘍

「肝周囲炎」は、「性感染症診断・治療ガイドライン 2011<sup>33)</sup>」において記載されており、10 歳代後半～30 歳代前半の若い女性に多く認められ、骨盤内炎症性疾患の 15～30% に発症し、罹患率が増加傾向にあると報告されている<sup>34)</sup>。肝周囲炎は、骨盤内感染が重症化し、炎症が上腹部まで達すると発症するとされており、急性腹症として救急搬送されるような腹部の激痛等の激しい症状を示す場合もあることから、適応症として「肝周囲炎」を記載する意義・必要性があると考えた。また、「肝周囲炎」の感染が波及すると、「肝周囲膿瘍」を引き起こすことから<sup>33), 35)</sup>、「肝周囲膿瘍」についても適応症として記載する意義・必要性があると考えた。

##### ii) 骨盤腹膜炎及びダグラス窓膿瘍

国内外教科書及びガイドラインにおいて、一般的腹腔内感染症（腹膜炎、肝・胆道感染症）に対し、本薬の有効性に関する記載はなく、一般的腹腔内感染症の治療に本薬は推奨されている薬剤ではない。しかしながら、「骨盤腹膜炎」は、小骨盤腔に位置する壁側腹膜及び臓側腹膜に発症する限局性腹膜炎のことであり、子宮内膜炎、子宮付属器炎に引き続い

<sup>33)</sup> 日本性感染症学会、日本性感染症学会誌 22(1): 52-64, 2011

<sup>34)</sup> 岩破一博、化学療法の領域 26 (11): 2186-2193, 2010

<sup>35)</sup> 高桑好一他、産科と婦人科 69: Suppl: 88-92, 2002

て発症することが多く、虫垂炎等の消化管破裂に続発することもある。特に子宮付属器炎は周囲組織に進展しやすく、骨盤腹膜炎を併発しているとみなすべきとされている<sup>36)</sup>。また、子宮付属器とその周辺の炎症が進展し、炎症に伴う分泌物及び膿が骨盤底に貯留した状態が「ダグラス窩膿瘍」とされている。なお、骨盤腹膜炎及びダグラス窩膿瘍は疾患概念として骨盤内炎症性疾患に含まれると考える。以上より、一般の腹腔内感染症に対して本薬は推奨できないものの、これらの疾患については、適応症として記載する意義・必要性があると考えた。

## ② 骨盤内炎症性疾患と骨盤内臓器の病態を適応症として併記することの適切性について

機構は、骨盤内炎症性疾患と骨盤内臓器の病態である骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎及び子宮旁結合織炎を併記することの適切性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

骨盤内炎症性疾患とは、小骨盤腔にある臓器（子宮、付属器、S字結腸、直腸及びダグラス窓・膀胱子宮窩）を含む小骨盤腔内の細菌感染症の総称であり、婦人科的には付属器炎、卵管膿瘍、ダグラス窩膿瘍及び骨盤腹膜炎が含まれる。通常、骨盤内炎症性疾患の感染経路は膿からの上行性感染であり、子宮内膜炎、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎へと進行する<sup>37)</sup>。本申請では、海外の適応症と同様に、「骨盤内炎症性疾患（Pelvic Inflammatory Disease；PID）」のみとすることも検討したが、本邦では総合的な診断名ではなく、個々の診断名を診療録に記載する傾向があると考えられたことから、総合的な診断名である「骨盤内炎症性疾患」と併せて、個々の診断名である「子宮内感染」、「子宮旁結合織炎」、「骨盤腹膜炎」及び「ダグラス窓膿瘍」についても記載することで、医療現場での混乱が避けられると考えた。

機構は、①及び②での議論を踏まえ、適応症について以下のとおり考える。

肝周囲炎及び肝周囲膿瘍については、骨盤内炎症性疾患から波及した病態であることは理解するものの、AZM 注射剤及び AZM 錠の適応症として記載することにより、骨盤内炎症性疾患に起因しない肝周囲炎及び肝周囲膿瘍として誤認される可能性が否定できないと考えることから、適応症として記載することは適切ではないと考える。

また、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の成績から、骨盤内炎症性疾患に対する有効性は期待できると考えられたことから（「(2) 有効性について」の項参照）、骨盤内炎症性疾患を適応症に含めることは可能と考える。なお、申請者は適応症として、骨盤内炎症性疾患に加え、子宮及び子宮に近接する組織の疾患である骨盤腹膜炎、ダグラス窓膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎及び子宮旁結合織炎を併記することを説明しているが、骨盤内炎症性疾患は、骨盤内臓器である子宮及び子宮内膜、卵巣・卵管、骨盤腹膜並びにダグラス窓等の周辺組織へ上行性に感染が波及する周辺部位の病態を包含した疾患概念と考えられており、個々の診断名を併記することで、骨盤内

<sup>36)</sup> 三鶴廣繁他, 救急医学, 30(2): 216-220, 2006

<sup>37)</sup> 保田仁介他, 産婦人科治療, 73(4):465-469, 1996

炎症性疾患と別の疾患と考えられることが想定されることから、効能・効果における適応症は「骨盤内炎症性疾患」のみを記載し、その疾患概念については、関連学会とも協力の上、医師等の医療従事者に対する情報提供資材等を作成し、臨床現場に適切に情報提供することで適正使用を推進することが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

## 2) 適応菌種について

申請された適応菌種は以下のとおりである。

AZM 注射剤及び AZM 錠
<適応菌種> アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、 <u>スフィンゴモナス・パウチモビリス</u> 、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、 <u>バクテロイデス属</u> 、 <u>プレボテラ属</u> 、 <u>ポルフィロモナス・ジンジバリス</u> 、 <u>フソバクテリウム属</u> 、 <u>クラミジア属</u> 、 <u>マイコプラズマ属</u>

下線部追加

機構は、新たに適応菌種として申請された菌種のうち、*N. gonorrhoeae*に対する本薬の感受性について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）の臨床分離株（5 株）における MIC 範囲は 0.12 ~ 0.25 μg/mL であり、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の臨床分離株（4 株）における本薬の感受性率は 100%（4/4 株）であったこと（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要＜提出された資料の概略＞（1）臨床分離株に対する感受性の検討」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では、いずれの時点においても 100% の有効率<sup>38)</sup> 及び菌消失率が得られていることから、*N. gonorrhoeae*に対する本薬の有効性は期待できると考える。また、*Prevotella* 属について、産婦人科領域の感染症において代表的な原因菌種である *P. bivia* に対し、海外と比較し国内で感受性の低下が示唆されたものの（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では、投与終了（中止）時及び投与開始 15 日目で 90.0%（9/10 例）、投与開始 29 日目で 87.5%（7/8 例）の有効率が得られていること（「（2）有効性について、2）臨床効果について」の項参照）、菌消失率は投与終了（中止）時で 80.0%（8/10 例）、投与開始 15 日目で 77.8%（7/9 例）及び投与開始 29 日目で 75.0%（6/8 例）であったことから（「（2）有効性について、3）細菌学的効果について」の項参照）、*P. bivia*に対する本薬の有効性は期待できると考える。なお、*Prevotella* 属における他の菌種の 2008~2009 年分離株に対する本薬の MIC は *P. bivia*に対する MIC より低値を示しており<sup>39)</sup>、2005~2007 年に分離された *Prevotella* 属に対する MIC とほぼ同等であったことから<sup>40)</sup>、*Prevotella* 属の他の菌種についても臨床的な有効性は期待できる可能性はあると考える（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（2）*Prevotella* 属の本薬に対する耐性化について」の項参照）。

以上より、淋菌及びプレボテラ属を AZM 注射剤及び AZM 錠の適応菌種に含めることは可

<sup>38)</sup> 国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では投与終了（中止）時及び投与開始 15 日目に 100%（6/6 例）、投与開始 29 日目に 100%（4/4 例）であり、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では AZM 群において投与終了時に 100%（それぞれ 4/4 例及び 2/2 例）、追跡調査時に 100%（それぞれ 4/4 例及び 1/1 例）であった。

能と考える。ただし、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で臨床分離された株数が限定されていることから、製造販売後にも本薬に対する感受性情報を引き続き収集し、臨床現場に対し情報提供する必要があると考える。

機構は、淋菌及びプレボテラ属以外の菌種（バクテロイデス属、フソバクテリウム属、ポルフィロモナス・ジンジバリス及びスフィンゴモナス・パウチモビリス）について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で同定された症例がそれぞれ 1 例のみであったことから、公表文献等を踏まえて本薬の有効性について考察した上で、適応菌種として含めることの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

#### ① バクテロイデス属

国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で原因菌とされた症例は *B. ovatus* 1 例であり、本剤の MIC は  $>64\mu\text{g}/\text{mL}$  であったものの、臨床効果及び細菌学的効果は投与終了時からいずれの時点でも有効及び消失と判定された。また、バクテロイデス属の代表菌種である *B. fragilis* について、2000 年に臨床分離された 25 株に対する本薬の MIC は、 $0.125\sim32\mu\text{g}/\text{mL}$  ( $\text{MIC}_{50}$  及び  $\text{MIC}_{90}$  はそれぞれ  $0.5\mu\text{g}/\text{mL}$  及び  $4\mu\text{g}/\text{mL}$ ) と報告されている<sup>39)</sup>。また、子宮内感染及び子宮付属器炎を対象とした AZM 経口剤（250 又は 500mg、1 日 1 回 3 日間投与）の国内臨床試験における菌消失例は、*B. fragilis* で 1/1 例、*B. vulgatus* で 1/1 例、*B. thetaiotaomicron* で 2/2 例であり<sup>40)</sup>、子宮内膜炎及びバルトリン腺膿瘍を対象とした AZM 経口剤（250 又は 500mg、1 日 1 回 3 日間投与）の国内臨床試験における菌消失率は、*B. vulgatus* 及び *B. thetaiotaomicron* で 1/1 例であった<sup>41)</sup>。さらに、外科感染症（浅在性化膿性疾患、乳腺炎、肛門周囲膿瘍及び外科・熱傷・手術創による表在性二次感染等）を対象とした AZM 経口剤（250 又は 500mg、1 日 1 回 3 日間投与）の国内臨床試験における菌消失率は、*B. fragilis* で 90%（9/10 例）、*B. distasonis* で 2/2 例、*B. vulgatus* で 1/1 例、*B. ureolyticus* で 2/2 例及び *B. caccae* で 1/1 例であり<sup>42)</sup>、歯周組織炎、歯冠周囲炎及び顎炎を対象とした AZM 経口剤（250 又は 500mg、1 日 1 回 3 日間投与）の国内臨床試験における *Bacteroides* sp. の菌消失例は 2/2 例であった<sup>43)</sup>。

#### ② フソバクテリウム属

国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で原因菌とされた症例は *F. varium* 及び *F. nucleatum* 各 1 例であり、各菌種に対する本薬の MIC はそれぞれ  $0.5$  及び  $0.12\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与開始 15 日目の臨床効果は有効と判定され、細菌学的効果は消失及び推定消失と判定された。また、2008～2009 年に分離された *Fusobacterium* spp. 及び 1997 年～2005 年に分離された *F. nucleatum* の臨床分離株（それぞれ 44 株及び 153 株）に対する本薬の  $\text{MIC}_{50}$  並びに  $\text{MIC}_{90}$  は、それぞれ  $1\mu\text{g}/\text{mL}$  並びに  $8\mu\text{g}/\text{mL}$  及び  $2\mu\text{g}/\text{mL}$  並びに  $16\mu\text{g}/\text{mL}$  であった<sup>44),45)</sup>。さらに、外科感染症（浅在性化

<sup>39)</sup> Mikamo H et al. *Cancer Chemotherapy*, 49(1-2): 62-65, 2003

<sup>40)</sup> 松田静治他, 日本化学会誌, 43(Suppl.6): 299-312, 1995

<sup>41)</sup> 保田仁介他, 日本化学会誌, 43(Suppl.6): 319-325, 1995

<sup>42)</sup> 中山一誠他, 日本化学会誌, 43(Suppl.6): 284-298, 1995

<sup>43)</sup> 佐々木次郎他, 日本化学会誌, 43(Suppl.6): 339-354, 1995

<sup>44)</sup> Kuriyama T et al. *Oral Microbiol Immunol*, 22(4): 285-288, 2007

<sup>45)</sup> 金子明寛, 日本口腔外科学会誌, 56(10): 546-552, 2010

膿性疾患、乳腺炎、肛門周囲膿瘍及び外科・熱傷・手術創による表在性二次感染等)を対象としたAZM経口剤(250又は500mg、1日1回3日間投与)の国内臨床試験における*F. varium*の菌消失例は3/3例であり<sup>42)</sup>、歯周組織炎、歯冠周囲炎及び顎炎を対象としたAZM経口剤(250又は500mg、1日1回3日間投与)の国内臨床試験における*Fusobacterium* spp.の菌消失例は3/3例であった<sup>43)</sup>。

### ③ スフィンゴモナス・パウチモビリス

国内第Ⅲ相試験(A0661192試験)で*S. paucimobilis*が原因菌とされた症例は1例であり、*S. paucimobilis*に対する本薬のMICは1μg/mL、臨床効果及び細菌学的效果は投与終了時からいずれの時点でも有効及び消失と判定された。スフィンゴモナス・パウチモビリスに関する臨床研究は少なく、海外臨床試験及び公表文献を含めて本剤投与における臨床効果、細菌学的效果に関する情報は認められなかった。

### ④ ポルフィロモナス・ジンジバリス

国内第Ⅲ相試験(A0661192試験)で原因菌とされた症例は1例であり、本剤のMICは>64μg/mLであったが、臨床効果及び細菌学的效果は投与終了時からいずれの時点でも有効及び消失と判定された。また、1997～2005年に分離された*P. gingivalis*の臨床分離株(48株)に対する本剤のMIC<sub>50</sub>及びMIC<sub>90</sub>は0.5μg/mL及び8μg/mLであった<sup>44)</sup>。当該菌を対象とした臨床研究は少なく、海外臨床試験及び公表文献を含めて本剤投与における臨床効果、細菌学的效果に関する情報は認められなかった。

以上①～④の国内外臨床試験及び公表文献等の検討を踏まえ、バクテロイデス属、フソバクテリウム属、スフィンゴモナス・パウチモビリス及びポルフィロモナス・ジンジバリスについて、骨盤内炎症性疾患において重要な原因菌と考えられることから、これらの菌種を適応菌種とすることは適切と考えた。

機構は、淋菌及びプレボテラ属以外の各菌種に対する本薬の有効性について、以下のとおり考える。

バクテロイデス属について、国内第Ⅲ相試験(A0661192試験)で原因菌とされた症例は*B. ovatus*の1例のみであり、臨床効果及び細菌学的效果は認められたものの、当該臨床分離株における本薬のMICは>64μg/mLと低感受性を示しており、標的組織において予想される本薬の暴露量を上回ると考えられること(「(ii)臨床薬理試験成績の概要<審査の概略>(1)標的組織への移行性について」の項参照)、子宮内感染を含む患者におけるAZM経口剤の国内臨床試験において、バクテロイデス属における本薬の有効性について説明はされているが、いずれも2000年以前の情報であり、骨盤内炎症性疾患の代表菌種とされる*B. fragilis*を含むバクテロイデス属の国内臨床分離株に対する近年の本薬の感受性データについては得られていないことから、本邦におけるバクテロイデス属に対する本薬の有効性については不明と考える。また、フソバクテリウム属、スフィンゴモナス・パウチモビリス及びポルフィロモナス・ジンジバリスについては、国内第Ⅲ相試験(A0661192試験)で骨盤内炎症性疾患の原因菌とされた症例は*F. varium*、*F. nucleatum*、*P. gingivalis*及び*S. paucimobilis*が各1例と極めて限定

的であり、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では検出されておらず、各菌種に対する本薬投与における臨床効果や細菌学的効果に関する情報は認められないこと、又は他の疾患領域における本薬の菌消失に関する報告があるものの、1995 年の報告であり近年の情報がないこと等も踏まえると、各菌種に対する本薬の有効性に関する情報が不足していると考えられることから、本薬の有効性については不明と考える。

以上を踏まえ機構は、本申請における追加の適応菌種のうち、淋菌及びプレボテラ属については追加可能と考えるが、バクテロイデス属、フソバクテリウム属、スフィンゴモナス・ハウチモビリス及びポルフィロモナス・ジンジバリスについては、適応菌種として追加することは適切ではないと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

#### (5) 用法・用量について

骨盤内炎症性疾患における AZM 注射剤及び AZM 錠の申請用法・用量は、以下のとおりである。

AZM 注射剤	成人にはアジスロマイシンとして 500mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。
AZM 錠	成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイシンとして、250mg（力価）を 1 日 1 回経口投与する。

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

海外では、骨盤内炎症性疾患の治療に対して AZM 注射剤 500mg を QD、1 日又は 2 日間点滴静注した後、AZM 経口剤 250mg を QD、1 日 1 回投与し、本薬の投与期間として 7 日間とする治療は既に承認されており、国内第 I 相試験（A0661185 試験）及び海外第 I 相試験（066-036 試験、066-217 試験、066-234 試験、95CK33-0674 試験、93CE33-0618A 試験及び 93CE33-0625A 試験）の結果から、日本人と外国人で本薬の薬物動態に差が認められないと考えられたこと<sup>46)</sup>、骨盤内炎症性疾患の原因菌の種類、検出頻度に大きな差異はなく、感受性は海外と比較して本邦で一部低下している菌種があるものの、骨盤内炎症性疾患の主な起炎菌である *C. trachomatis* 及び *N. gonorrhoeae* については大きな差異は認められていないこと（「3. 非臨床に関する資料、

（i）薬理試験成績の概要、<審査の概略>（1）国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、本薬の有効性は PK-PD から予測可能と考えられ、本薬は女性生殖器組織中の濃度が血清中濃度と比較して高い値を示したこと（「（ii）臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>、（1）標的組織への移行性について」の項参照）等から、国内第 III 相試験（A0661192 試験）では海外承認用法・用量と同様に設定し、本剤の有効性及び安全性が確認されたことを踏まえ、骨盤内炎症性疾患における用法・用量を海外承認用法・用量と同様に設定することは適切と考えた。

また、海外第 III 相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）における用法・用量の設定根拠は、以下のとおりであった。

<sup>46)</sup> ジスロマック点滴静注用初回申請時資料

### AZM 注射剤及び AZM 錠の 1 回投与量

本薬 500mg を経口投与した時のバイオアベイラビリティは約 37%であることから、同一投与量であれば、本薬の投与方法として経口投与と比較して点滴静注では同等以上の有効性が期待できると考えられたこと、骨盤内炎症性疾患の主要な原因菌である *C. trachomatis* 及び *N. gonorrhoeae* における本薬の MIC<sub>90</sub> は 0.5µg/mL 以下と低く、本薬は女性器組織へ高濃度に移行すること（「(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<審査の概略>、(1) 標的組織への移行性について」の項参照）を踏まえ、本薬を初日に 500mg、以後 4 日間 250mg QD にて経口投与した時の子宮内濃度をシミュレーションした結果、初回投与後 4 日目に 3.77µg/g となり、初回投与後 7 日目でも 1.46µg/g を維持すると予測された<sup>47)</sup>。また、投与初日に AZM 注射剤 500mg を用いることで、本薬の子宮内濃度はより高濃度を維持することが推測され、骨盤内炎症性疾患の主要な原因菌の MIC<sub>90</sub> を十分上回る女性器組織内濃度が得られると推測されたことから、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では AZM 注射剤 500mg、AZM 経口剤 250mg QD にて投与することとした。

### AZM 注射剤の投与期間及び本薬の総投与期間

AZM 注射剤の開発を行っていた当時の 1989 年及び 1993 年の米国 CDC 性感染症治療ガイドラインでは、骨盤内炎症性疾患の注射用抗菌薬による治療法としてセフォキシチン又はセフォテタン注射剤による治療後、DOXY を計 14 日間経口投与、又はクリンダマイシン/ゲンタマイシン注射剤による治療後、DOXY 又はクリンダマイシンを計 14 日間経口投与することが推奨されていた<sup>48), 49)</sup>。

本薬の非臨床及び臨床における薬物動態プロファイルから、本薬は十分な組織内濃度が最終投与後にも維持され、さらに貪食細胞等により感染部位へ高濃度に移行することから、ライフサイクルの長いクラミジア感染にも対応できると考えられたことから、本薬ではガイドラインで推奨されている投与期間（14 日間）よりも短い 7 日間の投与期間で十分な治療効果が得られると考え、骨盤内炎症性疾患における海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）における本薬の総投与期間を 7 日間と設定した。

また、AZM 注射剤の投与期間については、骨盤内炎症性疾患の治療では、組織移行性が高く、組織中濃度が維持されるという本薬の薬物動態を考慮して、1 又は 2 日間と設定した。

なお、国内の性感染症 診療・治療ガイドライン<sup>50)</sup> 及び米国 CDC 性感染症治療ガイドラインでは、投与期間について明確な記載はないものの、国内外臨床試験の成績から、AZM 注射剤 500mg の投与期間を海外第Ⅲ相試験と同様に 1~2 日間とするることは適切と考えた。また、国内の性感染症 診療・治療ガイドライン<sup>50)</sup> では、性器クラミジア感染症に対する抗菌薬の投与期間は 7 日間、淋菌性骨盤内炎症性疾患に対するセフトリアキソン、セフォジジム及びスペクチノマイシンの各注射剤の投与期間は 1~7 日間（スペクチノマイシンは間歇投与）<sup>51)</sup> とされて

<sup>47)</sup> ジスロマック錠 250mg 初回申請時資料

<sup>48)</sup> MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 38 Suppl 8: 1-43, 1989

<sup>49)</sup> MMWR Recomm Rep, 42(RR-14): 1-102, 1993

<sup>50)</sup> 日本性感染症学会、日本性感染症学会誌、19 (1) suppl. 57-61, 2008

<sup>51)</sup> 日本性感染症学会誌、2008; 19 (1) supplement. 49-56.

おり、本薬の点滴静注から経口投与へのスイッチ療法における総投与期間 7 日間と同様であった。

機構は、AZM 注射剤及び AZM 錠の申請用法・用量では投与期間が設定されていないことから、AZM 注射剤の投与期間並びに本薬の総投与期間を設定する必要はないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では、AZM 注射剤の投与期間を 1 又は 2 日と設定し、具体的な投与期間については患者の状態に応じて医師の判断により投与期間が決定された。国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では、AZM 注射剤の投与期間は 1 日が 23.5%（12/51 例）、2 日が 76.5%（39/51 例）であった。ベースライン時に認められた臨床症状（軽度～重度）は下腹部自発痛 98.0%（50/51 例）、下腹部圧痛 96.1%（49/51 例）、体動時痛 84.3%（43/51 例）、膿汁帯下 66.7%（34/51 例）、深呼吸時痛 43.1%（22/51 例）、季肋部圧痛 31.4%（16/51 例）及び季肋部自発痛 23.5%（12/51 例）であったのに対し、AZM 錠への切り替え時にはそれぞれ下腹部自発痛 50.0%（25/50 例）、下腹部圧痛 82.0%（41/50 例）、体動時痛 46.0%（23/50 例）、膿汁帯下 32.0%（16/50 例）、深呼吸時痛 22.0%（11/50 例）、季肋部圧痛 14.0%（7/50 例）及び季肋部自発痛 12.0%（6/50 例）であり、ベースライン時に認められた臨床症状は AZM 錠への切り替え時には治まっていたことから、初期の炎症所見及び各種臨床症状は注射剤の 1～2 日間投与で改善していたと考えられた。一方で、感染の経過に影響を及ぼすと考えられる基礎疾患有する場合、卵管又は虫垂等に消化管の癒着があり、手術により剥離が必要な場合、ドレナージが必要とされる場合及び膿瘍破裂や敗血症性ショック等を有する患者では、2 日間を超える注射剤投与が必要となる症例も存在することが考えられることから、本剤の用法・用量として AZM 注射剤の投与期間を設定せず、用法・用量に関連する使用上の注意の項で臨床試験における AZM 注射剤の投与期間を記載することが適切と考えた。

また、本薬の総投与期間は国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）では 7 日間を超える症例は認められなかつたが、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では 7 日間を超える投与例が認められていること、市中肺炎を対象とした国内臨床試験（A0661191 試験）では 7 日間を超える 10 日間までの総投与期間における安全性が確認されていること、臨床現場では患者の状態により医師の裁量で投与期間が設定されることが適当であると考えられることから、本薬の総投与期間については、用法・用量の項で設定せず、用法・用量に関連する使用上の注意の項で臨床試験における総投与期間を記載することが適切と考えた。

機構は、日本人骨盤内炎症性疾患における AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の用法・用量について、本薬の薬物動態に国内外で大きな差異が認められないこと、国内外における骨盤内炎症性疾患の主な原因菌のうち、*C. trachomatis* 及び *N. gonorrhoeae* について、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）を実施した当時と国内の現状における本薬の感受性に大きな差異がないこと（「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）国内外における適応菌種の感受性の異同について」の項参照）、骨盤内炎

症性疾患患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（A0661162 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の有効性及び安全性に大きな差異は認められないこと（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）を踏まえると、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法として、国内第Ⅲ相試験（A0661162 試験）における用法・用量を設定することについては了承可能と考える。また、AZM 注射剤の投与期間及び AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法における総投与期間について、疾患の重篤度が重度の患者及び感染症の重症度に影響を及ぼすと思われる基礎疾患有する症例等では、AZM 注射剤の投与期間を「1～2 日間」及び本薬の総投与期間を「7 日間」と限定した場合には、設定期間を越えた投与が臨床上必要であるにも関わらず、投与不可能となる症例が一定の割合で生じ、患者の不利益につながる可能性は否定できないと考えることから、用法・用量として規定せず、用法・用量に関連する使用上の注意において、本薬の総投与期間として 7 日間で確認したことを注意喚起とした申請者の回答を了解した。ただし、機構は、AZM 注射剤の投与期間として 1～2 日間であったことについても注意喚起する必要があると考える。なお、AZM 注射剤による 2 日間を超える投与症例については、製造販売後に安全性情報を収集し、新たな知見が得られた得られた際には、臨床現場に情報提供することが必要であると考える。

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断したいと考える。

#### (6) AZM 注射剤から経口剤へのスイッチ療法が行われるべき投与対象について

機構は、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法が適応となる投与対象について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のとおり説明した。

骨盤内炎症性疾患の治療では、国内外のガイドラインに記載があるように（「(1) 臨床的位置付けについて」の項参照）、軽症例では経口剤による治療が可能であることから、注射剤による治療が適応となる骨盤内炎症性疾患患者が AZM 注射剤（経口剤へのスイッチ療法を含む）の投与対象となると考えられる。しかしながら、骨盤内炎症性疾患は特異的な症状に乏しく、鑑別診断が困難な疾患であるため、注射剤による治療が適応となる基準は国内外のいずれのガイドラインにおいても確立されていない。

したがって、国内外のガイドライン<sup>52)</sup>、<sup>53)</sup> 及び公表文献<sup>36)</sup>、<sup>53)</sup>、<sup>54)</sup> を参考に、AZM 注射剤（経口剤へのスイッチ療法を含む）の対象となる症例は以下のとおりと考えられる。

- ・ 問診、触診及び内診により、下腹部自発痛、季肋部自発痛、下腹部圧痛、季肋部圧痛、子宮頸部移動痛、子宮体部圧痛又は両側付属器圧痛のいずれかを認め、通常の日常生活が妨げられる場合。
- ・ 発熱、白血球数增多、CRP 値の上昇等が上述の腹痛に伴っている場合。ただし、クラミジアが原因菌の場合等では、これらの炎症所見が認められない場合があるため、腹痛の程度で判断する。

<sup>52)</sup> 日本性感染症学会、日本性感染症学会誌、22(1) suppl., 33-35, 2011

<sup>53)</sup> 素奈峰子他、産科と婦人科、73(11): 1558-1562, 2006

<sup>54)</sup> 菅生元康、産婦人科の実際、55 (Suppl.): 230-234, 2006

- ・ 腹部超音波、経腔超音波検査、CT 及び MRI 等の画像検査により、膿瘍及び腹水が認められる場合。
- ・ 卵管卵巢膿瘍、ダグラス窩膿瘍、骨盤腹膜炎、肝周囲炎及び肝周囲膿瘍を認める又は疑われる場合。

機構は、以下のとおり考える。

国内外のガイドラインでは、骨盤内炎症性疾患における注射剤による治療の対象患者は、主に重症患者とされており、軽症の場合には経口剤の使用が推奨されていることから、AZM 注射剤の投与対象患者（AZM 経口剤へのスイッチ療法も含む）は、入院適応症例や重症度が高い骨盤内炎症性疾患患者であると考える。また、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では、注射剤による治療が必要とされる骨盤内炎症性疾患患者を対象に、AZM 注射剤から AZM 経口剤へのスイッチ療法による有効性及び安全性が評価されると踏まえると、AZM 注射剤（AZM 経口剤へのスイッチ療法を含む）は、経口剤による治療が可能である軽症の骨盤内炎症性疾患患者を対象とすることがないよう、臨床現場に対して注意喚起する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したいと考える。

#### (7) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のとおり説明している。

本剤（AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法を含む）の製造販売後の使用実態下において、安全性及び有効性に関する情報を把握することを目的として使用成績調査を実施する。当該使用成績調査では、以下の 3 点について調査する。

1. 使用上の注意から予測できない副作用（未知の副作用）
2. 使用実態下における副作用の発生状況
3. 安全性及び有効性等に影響を与えると考えられる要因

目標症例数として、既承認の肺炎の使用成績調査症例を含め、安全性解析対象症例として合計 300 例とし、骨盤内炎症性疾患の症例として 60 例以上を含む予定である。

調査方式は中央登録方式にて、調査期間は 2 年を予定している。

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項での検討を踏まえて、製造販売後には、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考える。

- ・ AZM 注射剤から AZM 錠に切り替えた際の判断理由（臨床症状の改善等の項目）
- ・ AZM 注射剤の投与期間が 2 日間を超えた症例における安全性
- ・ 新たに追加された菌種（淋菌及びプレボテラ属）及び本薬に低感受性の傾向が認められた菌種（ブドウ球菌属及びペプトストレプトコッカス属）に対する本薬の経年的な感受性について

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

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

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### IV. 総合評価

提出された資料から、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の骨盤内炎症性疾患に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法は、注射剤の投与が必要な骨盤内炎症性疾患における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。なお、骨盤内炎症性疾患の原因菌のうち、淋菌及びプレボテラ属については本薬の有効性が認められたことから、今回新たに AZM 注射剤及び AZM 錠の適応菌種に追加することは可能と考えるが、バクテロイデス属、フソバクテリウム属、スフィンゴモナス・パウチモビリス及びポルフィロモナス・ジンジバリスについては、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で原因菌とされた症例は *B. ovatus*、*F. varium*、*F. nucleatum*、*P. gingivalis* 及び *S. paucimobilis* が各 1 例と極めて限定的であり、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）では検出されておらず、各菌種に対する本薬の有効性に関する情報が不足していることから、これらの菌種を追加するのは困難であると考える。

また機構は、今回実施された国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）において、低感受性の傾向が認められた菌種に対する本薬の感受性については、製造販売後において引き続き情報収集する必要があると考える。また、AZM 注射剤から AZM 錠への切り替え時の判断理由及び投与期間等については、製造販売後調査において検討することが必要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 17 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	①ジスロマック点滴静注用 500mg ②ジスロマック錠 250mg
[一 般 名]	アジスロマイシン水和物
[申 請 者 名]	ファイザー株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 8 月 16 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 有効性について

機構は、①国内外における骨盤内炎症性疾患の主な原因菌のうち、*Chlamydia* 属及び *N. gonorrhoeae* については、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）を実施した当時と国内の現状において本薬に対する感受性に大きな差異がないこと、②骨盤内炎症性疾患の病態、診断及び治療方法に国内外で大きな差異はないと考えられること、③国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）及び海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の試験デザインにいくつかの差異は認められるものの、本薬の有効性の評価に大きく影響を及ぼすものではないとする申請者の説明は理解できること、④日本人と外国人でジスロマック点滴静注用 500mg（以下、AZM 注射剤）及びジスロマック錠 250mg（以下、AZM 錠）の薬物動態に大きな差異は認められないこと<sup>55)</sup> を踏まえ、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の成績を利用して有効性を評価することは可能と考えた。

その上で機構は、骨盤内炎症性疾患に対する AZM 注射剤から AZM 錠への切り替え療法（以下、スイッチ療法）の有効性について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）とともに、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）の成績も含めて評価した結果、骨盤内炎症性疾患に対する有効性は期待できると判断した。また、国内外の第Ⅲ相試験における原因菌別の細菌学的效果の結果から、骨盤内炎症性疾患の主な原因菌である *Chlamydia* 属及び *N. gonorrhoeae* を含む各菌種で高い菌消失率を示しており、国内外で大きな差異は認められなかったことを確認した。なお、既承認の適応菌種である *Staphylococcus* 属及び *Peptostreptococcus* 属について、海外第Ⅲ相試験（066-341 試験及び 066-342 試験）における臨床分離株と比較して国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）の臨床分離株では感受性の低下が認められているものの、国内第Ⅲ相試験

<sup>55)</sup> ジスロマック錠初回申請時資料及びジスロマック点滴静注用初回申請時資料

(A0661192 試験) ではそれぞれの菌種に対して臨床的有効性が認められており、細菌学的效果についてもほとんどの症例で消失又は推定消失とされていることを確認した。さらに、国内外公表文献において海外と比較して本邦で感受性の低下が認められた *P. bivia* についても、国内第Ⅲ相試験 (A0661192 試験) では約 90% の有効率が認められていること、細菌学的効果についてもほとんどの症例で消失又は推定消失とされていることを確認した。

以上から、淋菌及びプレボテラ属を含む各菌種に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## (2) 安全性について

機構は、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ治療における安全性について、国内第Ⅲ相試験 (A0661192 試験) を中心に、海外第Ⅲ相試験 (066-341 試験及び 066-342 試験) 及び肺炎患者を対象とした国内臨床試験 (A0661191 試験) を参考に審査を行った結果、①国内外臨床試験のいずれにおいても胃腸障害（消化管）に関する事象が多く認められ、多くは軽度～中等度であったことから、国内外で大きな差異は認められないと考えること、②市中肺炎患者を対象とした国内臨床試験 (A0661191 試験) との比較では安全性プロファイルに大きな差異は認められず、肺炎に対し本薬のスイッチ療法が既に承認されており、AZM 注射剤の投与期間（骨盤内炎症性疾患及び肺炎、それぞれ 1～2 日間及び 2～5 日間）及び総投与期間（それぞれ 7 日間及び 7～10 日間）は、肺炎と比較して骨盤内炎症性疾患で短期間であり、AZM 錠の 1 回投与量（それぞれ 250mg 及び 500mg）も少ないことを考慮すると、骨盤内炎症性疾患の治療において新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えることから、現時点で骨盤内炎症性疾患患者の安全性に特段の問題はないと判断した。なお、国内第Ⅲ相試験 (A0661192 試験) で検討された症例は限られていることから、製造販売後に引き続き安全性について情報収集を行う必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

## (3) 効能・効果について

### 1) 適応症について

機構は、国内第Ⅲ相試験 (A0661192 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (066-341 試験及び 066-342 試験) の成績から、骨盤内炎症性疾患に対する有効性は期待できると考えられたことから、「骨盤内炎症性疾患」を適応症に含めることは可能と考えた。なお、「骨盤腹膜炎」、「ダグラス窩膿瘍」、「子宮内感染」、「子宮付属器炎」及び「子宮旁結合織炎」については、骨盤内炎症性疾患が骨盤内臓器である子宮及び子宮内膜、卵巣・卵管、骨盤腹膜並びにダグラス窩等の周辺組織へ上行性に感染が波及する周辺部位の病態を包含した疾患概念と考えられており、これらを併記することで、骨盤内炎症性疾患と別の疾患と考えられることが想定されることから、適応症については「骨盤内炎症性疾患」のみを記載するのが妥当と判断した。

また、「肝周囲炎」及び「肝周囲膿瘍」については、骨盤内炎症性疾患から波及した病態であり、AZM 注射剤及び AZM 錠の適応症として記載することにより、骨盤内炎症性疾患に起因しない肝周囲炎及び肝周囲膿瘍として誤認される可能性が否定できないと考えることから、適応症として記載することは適切ではないと考えた。

ただし、適応症についてはその疾患概念も含め、関連学会とも協力の上、医師等の医療従事者に対する情報提供資材等を作成し、臨床現場に適切に情報提供することで適正使用を推進することが適切と判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。なお、専門委員から、以下のとおり意見が述べられた。

- ・ クラミジアは肝臓近くにも波及することがあり、Fitz-Hugh-Curtis 症候群との関連が疑われている。Fitz-Hugh-Curtis 症候群も骨盤内炎症性疾患の延長線上にある疾患と捉えれば、肝周囲炎及び肝周囲膿瘍を適応症から除外することは問題ないと考える。
- ・ 骨盤内感染症については疾患名を整理するべきと考えるが、一方で臨床現場では、子宮内感染、子宮付属器炎、子宮旁結合織炎等の疾患名も依然として使用されている。

以上の専門委員の意見を踏まえ機構は、適応症については「骨盤内炎症性疾患」とするが、その疾患概念については適切に臨床現場に周知させる必要があると考えることから、医師等の医療従事者に対する情報提供資材を関連学会とも協力の上、作成するよう申請者に指示した。

申請者は了解し、関連学会等と協力の上、情報提供資材（製品情報概要、リーフレット）を作成し、疾患概念の普及及び浸透に努めることを説明し、機構は了承した。

## 2) 適応菌種について

機構は、「淋菌」及び「プレボテラ属」については、国内外の臨床試験において高い有効率及び菌消失率が得られたことから、本薬の有効性は期待できると考え、AZM 注射剤及び AZM 錠の適応菌種に含めることは可能と判断した。ただし、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で臨床分離された株数が限られていることから、製造販売後にも本薬に対する感受性情報を引き続き収集し、臨床現場に対し情報提供する必要があると考えた。

また、バクテロイデス属について、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で原因菌とされた症例は 1 例のみであり、臨床効果及び細菌学的効果は認められたものの、当該臨床分離株における本薬の MIC は  $> 64\mu\text{g}/\text{mL}$  と低感受性を示し、標的組織において予想される本薬の暴露量を上回ると考えられること、子宮内感染を含む患者における AZM 経口剤の国内臨床試験において、バクテロイデス属における本薬の有効性は説明されているが、骨盤内炎症性疾患の代表菌種とされる *B. fragilis* を含むバクテロイデス属の国内臨床分離株に対する近年の本薬に対する感受性データについては得られていないことから、本邦におけるバクテロイデス属に対する本薬の有効性は不明と考えた。また、フソバクテリウム属、スフィンゴモナス・パウチモビリス及びポルフィロモナス・ジンジバリスについては、国内第Ⅲ相試験（A0661192 試験）で骨盤内炎症性疾患の原因菌とされた症例は極めて限定的であり、海外第Ⅲ相試験（066-341

試験及び 066-342 試験) では検出されていないこと、各菌種に対する本薬投与における臨床効果や細菌学的効果に関する情報は認められない又は他の疾患領域における本薬の菌消失に関する報告があるものの、近年の情報がないこと等も踏まえると、各菌種に対する本薬の有効性に関する情報が不足していると考えられることから、これらの菌種に対する本薬の有効性については不明と考えた。

以上を踏まえ機構は、本申請における追加の適応菌種のうち、「淋菌」及び「プレボテラ属」については追加可能と考えたが、「バクテロイデス属」、「フソバクテリウム属」、「スフィンゴモナス・パウチモビリス」及び「ポルフィロモナス・ジンジバリス」については、適応菌種として追加することは適切ではないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (4) 用法・用量について

機構は、日本人骨盤内炎症性疾患における AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の用法・用量について、本薬の薬物動態に国内外で大きな差異が認められないこと、国内外における骨盤内炎症性疾患の主な原因菌のうち、*C. trachomatis* 及び *N. gonorrhoeae* について、海外第Ⅲ相試験 (066-341 試験及び 066-342 試験) を実施した当時と国内の現状における本薬の感受性に大きな差異は認められないこと、国内第Ⅲ相試験 (A0661192 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (066-341 試験及び 066-342 試験) の有効性及び安全性に大きな差異は認められないことを踏まえると、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法として、国内第Ⅲ相試験 (A0661192 試験) における用法・用量を設定することは了承できると考えた。また、AZM 注射剤の投与期間及び AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法における総投与期間について、疾患の重篤性が重度の患者及び感染症の重症度に影響を及ぼすと思われる基礎疾患有する症例等では、AZM 注射剤の投与期間を「1~2 日間」及び本薬の総投与期間を「7 日間」のみに限定した場合には、設定期間を越えた投与が臨床上必要であるにも関わらず、本薬を投与できない症例が生じる可能性は否定できないと考えることから、用法・用量として規定せず、用法・用量に関連する使用上の注意において、AZM 注射剤の投与期間及び本薬の総投与期間として、それぞれ 1~2 日間及び 7 日間で臨床試験を実施したことを注意喚起することが適切と判断した。なお、AZM 注射剤による 2 日間を超える投与症例については、製造販売後に安全性情報を収集し、新たな知見が得られた際には、臨床現場に情報提供することが必要であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員により支持された。

#### (5) スイッチ療法が行われるべき投与対象について

機構は、国内外のガイドラインでは、骨盤内炎症性疾患における注射剤での治療対象となる患者は、主に重症患者とされており、軽症の場合には経口剤による治療が推奨されていることから、AZM 注射剤の投与対象患者 (AZM 経口剤へのスイッチ療法も含む) は、入院適応症例や重症の骨盤内炎症性疾患患者であると考えた。また、国内外の第Ⅲ相試験では、注射剤によ

る治療が必要とされる骨盤内炎症性疾患患者を対象に、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法による有効性及び安全性が評価されていることも踏まえると、AZM 注射剤（AZM 経口剤へのスイッチ療法を含む）は、経口剤による治療が可能である軽症の骨盤内炎症性疾患患者を対象とすることがないよう、臨床現場に対して注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、概ね支持された。なお、一部の専門委員から以下のとおり意見が述べられた。

- ・ 骨盤内炎症性疾患は、原因菌により大きく 2 つに分類され、クラミジアによる骨盤内感染症では軽い下腹部痛、通常より多い帶下程度の症状が認められるが、発熱等はほとんど認められない。一方で、大腸菌及び嫌気性菌等による骨盤内感染症には激烈なものもあり、多くが外科的治療を要するものであることから、このような患者に対し、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法による治療を行うことは適切ではないと考える。
- ・ 1 又は 2 日間の AZM 注射剤投与の対象として重症例は必ずしも適切ではないと考えることから、投与対象については疾患の重症度のみで判断するべきではないと考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ機構は、以下のとおり考えた。

骨盤内炎症性疾患における AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の対象について、疾患の重症度のみで判断するべきではないと考えるもの、軽症例に対しては、国内外ガイドライン<sup>22) -25)</sup>に記載があるように経口剤による治療が可能であることから、本スイッチ療法の対象とすべきではなく、1 又は 2 日間の AZM 注射剤投与では有効性が期待できないような重症な患者や外科的治療等の他の治療が推奨されるような患者についても、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の対象とすべきではないと判断した。なお、現時点では、注射剤が適応となる骨盤内炎症性疾患の明確な基準については国内外ガイドライン等においても確立されていないことから、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の対象となる患者について、十分に整理していく必要があると考える。

以上を踏まえ機構は、AZM 注射剤から AZM 錠へのスイッチ療法の対象となる患者について、関連学会とも協力し整理した上で、その情報を臨床現場に提供するよう申請者に指示した。

申請者は以上について了解し、関連学会とも協力の上、医師等の医療従事者への情報提供資料（リーフレット）を作成し、適性使用を推進することを説明し、機構はこれを了承した。

#### (6) 製造販売後調査について

機構は、「審査報告（1）、4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、<審査の概略>（7）製造販売後調査について」の項で議論したように、製造販売後には、申請者の提案した調査内容に加えて、以下の点についても情報収集する必要があると考えた。

- ・ AZM 注射剤から AZM 錠に切り替えた際の判断理由（臨床症状の改善等の項目）
- ・ AZM 注射剤の投与期間が 2 日間を超えた症例における安全性
- ・ 新たに追加された菌種（淋菌及びプレボテラ属）及び本薬に低感受性の傾向が認められ

た菌種（ブドウ球菌属及びペプトストレプトコッカス属）に対する本薬の経年的な感受性について

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。また、専門委員から以下のとおり意見が述べられた。

- ・ 調査目標症例数について、既承認の適応症である肺炎を含め合計300例とされているが、骨盤内炎症性疾患に対してはAZM注射剤からAZM錠へのスイッチ療法として使用されることを踏まえると、肺炎とは別に骨盤内炎症性疾患における目標症例数を設定し、より多くの症例で適切に情報収集することが望ましい。
- ・ 骨盤内炎症性疾患は再発を繰り返すことが多く、そのような患者では、AZM注射剤及びAZM錠の総投与期間7日間では不十分な症例も存在する可能性がある。
- ・ マクロライド系抗菌薬に対する耐性が懸念されることから、骨盤内炎症性疾患における主要な菌種については本薬に対する感受性の動向を注視する必要があると考える。

以上の専門委員の意見を踏まえ機構は、現時点で得られている日本人骨盤内炎症性疾患患者に対するAZM注射剤からAZM錠へのスイッチ療法における安全性情報は限られていること、肺炎と骨盤内炎症性疾患は別疾患であることを踏まえると、各疾患ごとに症例数を設定した上で、安全性情報をより多くの症例数で比較することが必要であると考えた。また、本薬に対する低感受性が認められたブドウ球菌属、ペプトストレプトコッカス属及びプレボテラ属については、それぞれ一定の症例数を集積した上で本薬の有効性を確認する必要があると考えた。

以上を踏まえ機構は、実施予定の製造販売後調査について、骨盤内炎症性疾患の症例数設定について再度検討すること、申請者の提示した内容及び機構が情報収集する必要があると判断した上記の項目に加えて、以下の点についても適切に情報収集するよう申請者に指示した。

- ・ 本薬に対する低感受性が認められたブドウ球菌属、ペプトストレプトコッカス属及びプレボテラ属におけるAZM注射剤からAZM錠への切り替え療法の有効性について
- ・ AZM注射剤からAZM錠への切り替え投与の実態【切り替え療法が行われた患者の詳細（病態、入院の有無等）、AZM注射剤の投与期間及びAZM錠との総投与期間等】に関する情報、並びにその安全性及び有効性について
- ・ マクロライド系抗菌薬に対する耐性が懸念されるため主要な原因菌（淋菌等）における本薬の経年的な感受性又は耐性遺伝子の頻度について

申請者は上記について了解した。また、実施予定の製造販売後調査について、肺炎及び骨盤内炎症性疾患における目標症例数として、それぞれ300例及び100例とし、各疾患ごとに適切な情報を収集できるよう調査票等にも配慮した上で実施することを説明し、機構はこれを了承した。

### III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差

し支えないと判断する。なお、AZM 注射剤の再審査期間は残余期間（平成 29 年 6 月 30 日まで）及び AZM 錠の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

①ジスロマック点滴静注用 500mg

<適応菌種>

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

<適応症>

肺炎、骨盤内炎症性疾患

②ジスロマック錠 250mg

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、淋菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ・ニューモフィラ、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、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、骨盤内炎症性疾患、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

（一重下線：今回追加箇所、波線：今回変更箇所）

[用法・用量]

①ジスロマック点滴静注用 500mg

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

②ジスロマック錠 250mg

<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、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎>

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

<尿道炎、子宮頸管炎>

成人にはアジスロマイシンとして、1000mg（力価）を 1 回 経口投与する。

<骨盤内炎症性疾患>

成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイ  
シンとして 250mg（力価）を 1 日 1 回経口投与する。

(一重下線：今回追加箇所、波線：今回変更箇所)