

ジスロマック[®]点滴静注用 500mg ジスロマック[®]錠 250mg

第2部（モジュール2）CTDの概要

2.2 緒言

ファイザー株式会社

2.2 緒言

骨盤内炎症性疾患は婦人科救急でみられ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などの激しい症状を示す場合や、不妊症、子宮外妊娠等の原因となることのある重要な疾患である。感染経路は、通常は膣からの上行性感感染であり、子宮内膜炎、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎と進行し、軽症から中等症、重症まで幅広い重症度の疾患がある。子宮付属器とその周辺の炎症が進み、炎症に伴う分泌物や膿が骨盤底に貯留した状態がダグラス窩膿瘍であり、症状が強く表れる。また、感染が肝臓周囲に波及すると肝周囲炎、肝周囲膿瘍を引き起こす。主要な原因菌は、クラミジア・トラコマティスおよび淋菌であり、嫌気性グラム陰性桿菌、マイコプラズマ・ジェニタリウムおよびその他の細菌も関与する。

このような症状の重い患者や、嘔吐などにより抗菌薬の服用が困難な場合、感染が上腹部に拡がり肝周囲炎、肝周囲膿瘍を発症している場合には、症状を早期に改善するために注射用抗菌薬による治療が望ましい。さらに、重症化すると開腹手術による排膿や病変の切除を必要とすることもあることから、注射用抗菌薬による早期の適切な治療が望ましいと考える。早期治療で治癒を図ることがその後の卵管や骨盤腹膜の癒着、通過障害等の後遺症を予防するために重要である。

わが国において、骨盤内炎症性疾患に関連する適応症を有し、かつ、クラミジア属を適応菌種として有する注射用抗菌薬はクロラムフェニコール以外にはないため、医療現場および関連学会から新たな注射用マクロライド系抗菌薬開発の要望は大きい。

アジスロマイシン水和物は、アザライド系マクロライドであり、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阻害により抗菌作用を示す。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。また、骨盤内炎症性疾患の主要な原因菌であるクラミジア・トラコマティスおよび淋菌、さらには嫌気性グラム陰性桿菌およびマイコプラズマ・ジェニタリウムに対して十分な抗菌力を有している。

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。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。さらに、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、感染部位組織へと輸送される。

上述の特徴を有し、投与初期から高い感染部位濃度が得られるアジスロマイシン注射剤は、急性腹症として救急搬送されたり、膿瘍破裂による開腹手術を要したり、敗血症性ショックとなる場合もある骨盤内炎症性疾患患者に対して、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。外国においては、市中肺炎および骨盤内炎症性疾患を対象として 1997 年に米国で承認を得て以来、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および安全性情報が集積されている。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、肺炎を適応症として既に国内で承認済みである。

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。20 年 月に治験相談 () を行い、 ならびに 妥当性、 の妥当性について相談し、医薬品医療機器総合機構と合意を得た。

市中肺炎は国内臨床試験 (A0661191 試験) の結果から、アジスロマイシンのスイッチ療法の日本人に対する有効性および安全性が確認され、肺炎を適応症として 2011 年 7 月に製造販売承認された。臨床試験の が ことから、市中肺炎と骨盤内炎症性疾患を別々に製造販売承認申請することとした。アジスロマイシン注射剤においては、骨盤内炎症性疾患に対して新効能医薬品、アジスロマイシン 250 mg 錠においては、骨盤内炎症性疾患に対して用法・用量が既承認の用法・用量と異なるため、新効能医薬品および新用量医薬品として開発した。

アジスロマイシン 500 mg 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。また、アジスロマイシンを単回および反復経口投与時の薬物動態に、日本人と外国人で大きな違いは認められていない。

国内第 3 相試験の結果から、アジスロマイシン点滴静注から経口投与へのスイッチ療法は、骨盤内炎症性疾患に対して優れた臨床効果および細菌学的効果を示した。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と対照薬を比較した外国第 3 相試験の結果から、アジスロマイシンのスイッチ療法は、対照薬と同様の臨床効果を示した。アジスロマイシン点滴静注からの切り替え時の臨床症状に改善が認められ、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。

国内外の臨床試験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、安全性上の問題は認められなかった。また、A0661192 試験および肺炎を対象とした国内 A0661191 試験の比較から、対象集団、注射剤の投与期間ならびに経口剤の用量および投与期間が異なっても、有害事象の種類、発現頻度および重症度に安全性上問題となる差は認められなかった。

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。

以上のことから、アジスロマイシン注射剤は、注射剤による治療が適応となる骨盤内炎症性疾患に対する第一選択薬の 1 つとして位置づけられるものと考えられる。

アジスロマイシン注射剤は、新たな注射用マクロライド系抗菌薬として医療上の必要性が高く、国内外の臨床試験成績などから骨盤内炎症性疾患に対して、十分な有効性および安全性を有すると判断し、製造販売承認申請に至った。