

再審査報告書

平成 25 年 10 月 30 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジスロマック錠 600mg
有効成分名	アジスロマイシン水和物
申請者名	ファイザー株式会社
承認の 効能・効果	<適応菌種> マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) <適応症> 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
承認の 用法・用量	発症抑制：成人にはアジスロマイシンとして、1200mg (力価) を週 1 回経口投与する。 治療：成人にはアジスロマイシンとして、600mg (力価) を 1 日 1 回経口投与する。
承認年月日	平成 13 年 12 月 13 日
再審査期間	10 年 (平成 13 年 12 月 13 日～平成 23 年 12 月 12 日)

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査は、承認条件*に基づき、ジスロマック錠 600mg (以下、本剤) の使用実態下における有害事象の発生状況の把握、治療効果の確認、未知の副作用及び相互作用の検出、安全性及び有効性に影響を与える要因の把握を目的として、HRD共同調査¹の 6 年次調査にあたる平成 14 年 4 月 1 日から全例調査方式にて開始され、HRD共同調査 10 年次 (平成 18 年度) において、症例登録を承認後 8 年目の年度 (平成 22 年 3 月 31 日) である 13 年次にて満了とし、安全性情報の収集を再審査期間満了まで継続して行うことに変更²された。その結果、21 施設から 447 症例が登録され、447 例の調査票が収集された。

*承認条件

今後、再審査期間の終了までは、進行した HIV 感染者における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の目的で国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤が他剤と併用されることを踏まえて、臨床効果、副作用、併用薬、及び薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1. 安全性

安全性については、収集された 447 例から発売前に投与された症例 1 例³を除いた 446 例が安全性解析対象症例とされた。このうち播種性 MAC 症の発症抑制目的のみに使用された症例は 362 例、発症抑制及び治療目的に使用された症例は 29 例、治療目的のみに使用された症例は 55 例であった。同一症例に対し複数の目的で投与が行われた症例については、それぞれ発症抑制又は治療の使用理由別⁴に安

¹ HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬 (HIV Related Drugs :HRD) の承認を有する会社による共同使用成績調査

² 調査開始時に比べて HRD 共同調査の調査対象症例数が急激に増加しており、医師の負担を軽減し、かつ調査の精度低下を抑制するために変更された。

³ 厚生労働省エイズ治療薬研究班において個人輸入され、投与されていたと思われる症例。

⁴ 本剤を治療から開始された症例は 16 例、発症抑制から開始された症例は 13 例であった。治療から開始された 16 例すべては治療終了後、発症抑制目的にて投与は継続された。発症抑制から開始された 13 例中 9 例に播種性 MAC 症の発症が認められ、うち 7 例が引き続き本剤にて治療、他の 2 例は発症直後より他剤にて治療され、その後本剤にて治療が実施された。残り 4 例は発症抑制目的投与期間中に播種性 MAC 症の発症が認められず、投与終了後トキソプラズマ症又は播種性 MAC 症を発症し、本剤にて治療が行われた。

全性の検討が行われ、安全性解析対象症例数は発症抑制で 391 例、治療で 84 例であった。

2-1-1. 発症抑制

安全性解析対象症例 391 例中、副作用は 73 例 103 件に認められ、副作用発現症例率（以下、副作用発現率）は 18.7%（73/391 例）であった。本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用は、胃腸障害 4.9%（19/391 例）、臨床検査 4.6%（18/391 例）、肝胆道系障害 4.4%（17/391 例）であり、発現した副作用は、下痢 10 件、肝機能障害 8 件、高脂血症、悪心及び高ビリルビン血症各 5 件、高トリグリセリド血症、肝障害、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ（以下、 γ -GTP）増加及び白血球数減少各 4 件、貧血、嘔吐、発熱及び血中トリグリセリド増加各 3 件であった。重篤な副作用は 2.8%（11/391 例）認められ、内訳は、肝機能異常 3 件、貧血 2 件、特発性血小板減少性紫斑病、汎血球減少症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、十二指腸狭窄、肝障害、腎機能障害及び白血球数減少の各 1 件であった。転帰は汎血球減少症 1 例が死亡、肝障害及び十二指腸狭窄各 1 例が未回復、それ以外は回復又は軽快であった。転帰死亡症例は、本剤投与以前にも抗 HIV 薬による汎血球減少症の既往歴があり、今回の発症時にも抗 HIV 薬を併用しており、本剤との因果関係は明確ではなかった（3. 「副作用及び感染症報告」の項参照）。また、発症抑制目的で投与された症例において、1200mg/週を超えて本剤が投与された症例 11 例のうち 2 例 5 件に副作用が認められた。1 例では低カリウム血症、低ナトリウム血症、腎機能障害、血中ビリルビン増加が認められ、低カリウム血症、低ナトリウム血症、腎機能障害は重篤であったが転帰は回復又は軽快であった。もう 1 例では尿中 β 2 ミクログロブリン増加（非重篤）が認められていた。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、妊娠の有無、年齢、人種（日本人、日本人以外）、併用薬の有無、併用薬（抗 HIV 薬）の有無、併用薬（抗 MAC 抗菌薬）の有無、併用療法の有無、播種性 MAC 症を除いた合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギーの有無について検討された。その結果、人種（日本人、日本人以外）、アレルギーの有無別の副作用発現率について偏りが認められた。

申請者は本調査で得られた本剤（発症抑制）の安全性について以下のように説明した。

本調査における副作用発現率 18.7%（73/391 例）は、直接比較は困難ではあるものの、承認時までの海外臨床試験における副作用発現率（80.6% < 440/546 例 >）ほど高い傾向ではなく、発現した副作用プロファイル⁵もほぼ同様であった。また、副作用発現率について人種間で偏りが認められたが（日本人：17.1% < 62/362 例 >、日本人以外：37.9% < 11/29 例 >）、日本人以外の評価例数が少なく、結果の解釈に留意する必要があるが、日本人以外において発現した副作用のうち、肝機能異常、高脂血症、下痢、そう痒症、 γ -GTP 増加、血中トリグリセリド増加、血中ビリルビン増加及び白血球数減少は、日本人においても発現している副作用であった。アレルギーの有無別の副作用発現率についても偏りが認められたが（アレルギー無：14.6% < 33/226 例 >、アレルギー有：25.9% < 28/108 例 >）、アレルギー有無別で副作用の内訳をみると胃腸障害の発現率がアレルギー無では 2.7%（6/226 例）であるのに対し、アレルギー有では 12.0%（13/108 例）と高く、このことも偏りを生じた原因とも考えられたが明確な理由については不明であった。なお、アレルギー有において胃腸障害が多かった理由については不明であるが、重篤例ではなく、アレルギーの有無別で胃腸障害以外の副作用プロファイルに大きな差異は認められなかったことから、特段問題はないと判断した。また、発症抑制目的でありながら、1200mg/週を超えて投与された症例については、そのほとんどが CDC 分類（Centers for Disease Control and Prevention）の C 分類、いわゆる AIDS に相当する状態かつ日和見感染症発症の危険性の高い状態の患者であった。これら用法用量外が散見されたことから、対応としては HRD 共同調査の年次報告時（9 年次報告 2006 年）と併せて「HIV 感染症治療薬の効能・効果、用法・用量のご確認」という文書を HIV 関連治療医師へ配布し注意喚起を行った。

⁵ 本剤の発症抑制承認時の海外臨床試験における主な副作用は下痢（51.0%）、腹痛（31.1%）、嘔気（28.4%）等、主な臨床検査値異常はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇（5.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇 4.6%、ヘモグロビン減少（4.3%）等

2-1-2. 治療

安全性解析対象症例 84 例中、副作用は 10 例 17 件に認められ、副作用発現率は 11.9% (10/84 例) であった。本調査において発現した主な器官別大分類別の副作用発現率は、腎および尿路障害が 3.6% (3/84 例)、耳および迷路障害、胃腸障害、臨床検査が各 2.4% (各 2/84 例) であり、発現した副作用は、進行性多巣性白質脳症、貧血、甲状腺機能低下症、高脂血症、聴力低下、難聴、胃食道逆流性疾患、下痢、肝機能異常、後天性リポジストロフィー、発疹、急性腎不全、腎機能障害、腎障害、性機能不全、 γ -GTP 増加及び血中ビリルビン増加各 1 件であった。重篤な副作用は 4.8% (4/84 例) 認められ、内訳は、進行性多巣性白質脳症、貧血、急性腎不全及び腎障害の各 1 件であった。転帰は進行性多巣性白質脳症が死亡、貧血が未回復、それ以外は回復又は軽快であった。進行性多巣性白質脳症については、本剤投与以前より MRI で異常が認められており、本剤との因果関係は明確ではなかった (3.「副作用及び感染症報告」の項参照)。治療目的に使用された安全性解析対象除外症例 1 例 (発売開始前使用例) において副作用は認められなかった。また、治療目的で投与された症例において、600mg/日を超えて本剤が投与された症例は 1 例収集されたが、副作用発現は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす要因として、性別、妊娠の有無、年齢、人種 (日本人、日本人以外)、併用薬の有無、併用薬 (抗 HIV 薬) の有無、併用薬 (抗 MAC 抗菌薬) の有無、併用療法の有無、播種性 MAC 症を除いた合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、既往歴の有無、アレルギーの有無について検討された。その結果、併用療法の有無、腎機能障害の有無の副作用発現率について偏りが認められた。

申請者は本調査で得られた本剤 (治療) の安全性について以下のように説明した。

本調査における副作用発現率 11.9% (10/84 例) は、直接比較は困難であるものの、承認時までの海外臨床試験における副作用発現率 50.0% (42/84 例) ほど高い傾向ではなく、発現した副作用のプロファイル⁶もほぼ同様であった。また、副作用発現率について、併用療法の有無で偏りが認められたが <併用療法無で 8.2% (6/73 例)、併用療法有で 36.4% (4/11 例)>、併用療法と発現した副作用の内容を検討したところ、貧血が発現している症例は輸血療法や放射線療法が併用されており、急性腎不全を発現している症例は透析療法が併用されている等、発現している事象とそれぞれの併用療法との関係は明確ではなく、併用療法が必要となった患者の状態も副作用発現に影響しているのではないかと考えられた。なお、併用療法有で発現した副作用は、貧血、聴力低下、胃食道逆流性疾患、急性腎不全、腎機能障害等であり、特に新たな対応が必要と考えられる副作用の発現は認められておらず特段問題は無いと判断した。また、腎機能障害の有無別の副作用発現率についても偏りが認められたが <腎機能障害無で 7.8% (6/77 例)、腎機能障害有で 57.1% (4/7 例)>、腎機能障害有については評価例数が少なく、結果の解釈に留意する必要があるが、腎機能障害有で発現した副作用は、進行性多巣性白質脳症 (3.「副作用及び感染症報告」の項参照)、甲状腺機能低下症、高脂血症、聴力低下、胃食道逆流性疾患、腎機能障害及び血中ビリルビン増加であり、特に新たな対応が必要と考えられる副作用の発現は認められていないことから、特段問題は無いと判断した。

以上、本剤 (発症抑制・治療) の安全性について、新たな対応が必要となるような問題点はなかったと考えた。

医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) は、以上の申請者の説明を了承し、本調査における本剤の安全性について、直接比較は困難ではあるものの、承認時における副作用発現状況と大きな差異は認められず、新たな対応が必要となる事象も発現していないこと、また用法用量、投与期間の違い及び本調査で収集された例数の違いはあるものの、発症抑制と治療の副作用発現状況に大きな差異も認められなかったことから、現段階で特段の問題点は認められていないと判断した。なお、承認用法用量外の使用については、患者の状態によりやむを得ない状況もあることは理解するが、適正使用に

⁶ 本剤承認時 (治療) の海外臨床試験における主な副作用は、腹痛、嘔気 (各 14%)、嘔吐 (13%) 等、主な臨床検査値異常は好中球数減少 (19%)、アルカリホスファターゼ上昇 (9.0%) 等

努めるべく臨床現場に用法用量および副作用情報の提供を行い、さらに今後も情報収集を継続し適切に対応すべきと考える。

2-2. 有効性

有効性については、発症抑制の安全性解析対象症例 391 例から対象疾患外（皮膚生検後感染予防）に使用した 1 例を除いた 390 例が発症抑制の有効性解析対象症例とされ、治療の安全性解析対象症例 84 例から対象疾患外⁷に使用された 7 例及び効果判定が判定不能 13 例の計 20 例を除いた 64 例が治療の有効性解析対象症例とされた。

2-2-1. 発症抑制

発症抑制における有効率は、複数回の発症抑制目的の投与をとおして、1 回も発症「有」とならなかった症例の有効性解析対象症例数に占める割合とされ、有効率は 96.2%（375/390 例）であった。有効性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、播種性 MAC を除いた合併症の有無、播種性 MAC 症を除いた合併症別、CD4 リンパ球数別、播種性 MAC 症のための併用薬剤の有無について検討された。その結果、性別及び CD4 リンパ球数別の有効率について偏りが認められた。

申請者は本調査で得られた本剤（発症抑制）の有効性について以下のように説明した。本調査における発症抑制の有効率は、96.2%（375/390 例）であった。一方、承認時までの海外の 2 つの臨床試験における有効性評価項目は、播種性 MAC 症の発症とされており、投与期間別に発症率が示されていたところから、直接比較は困難ではあるものの、本調査においても承認時と同様に播種性 MAC 症の発症状況をみると、播種性 MAC 症の発症率は投与 6 ヶ月後 3.6%（14/389 例）⁸、12 ヶ月後 0.0%（0/221 例）、18 ヶ月後 0.0%（0/119 例）であり、承認時の海外 2 つの臨床試験の結果、6 ヶ月後 3.5%（3/85 例）及び 3.6%（8/223 例）、12 ヶ月後 8.2%（7/85 例）及び 7.6%（17/223 例）、18 ヶ月後 11.8%（10/85 例）及び 12.1%（27/223 例）と比べ、明らかな発症率の上昇は認められなかったと考える。また、発症抑制の有効率について、性別で偏りが認められたが＜男性：96.9%（348/359 例）、女性：87.1%（27/31 例）＞、性別と CD4 リンパ球数との患者の分布について検討したところ、CD4 リンパ球数 75/μL 以下の症例が、女性 19.4%（6/31 例）、男性 11.7%（42/359 例）と女性において多く認められており、このことも偏りを生じた原因とも考えられたが明確な理由については不明であった。なお、女性の有効率も 90% 近くを示しており、本剤の有効性を否定するものではないと考えられた。また、CD4 リンパ球数別においても発症抑制の有効率に偏りが認められたが＜CD4 リンパ球数 200/μL 超：98.8%（80/81 例）、75/μL 超 200/μL 以下：99.2%（129/130 例）、CD4 リンパ球数 75 /μL 以下：89.6%（43/48 例）＞、投与前後に CD4 リンパ球数、HIV-RNA コピー数が測定された症例について、発症の有無別に検討したところ、発症有の症例は、発症無の症例に比較して CD4 リンパ球数が低く、HIV-RNA コピー数が多い症例であった。患者の HIV 症状の進行による CD4 リンパ球数の低下により免疫力が低下した結果、本剤による播種性 MAC 症の発症抑制効果が奏功せず播種性 MAC 症を発症したものとも考えられたが、CD4 リンパ球数 75 /μL 以下という低い状況でも 90% 近くの有効率を示しており、本剤の有効性を否定するものではないと考えられた。

2-2-2. 治療

治療における有効率は、複数回の治療目的の投与を通して、投与終了（中止時）に調査担当医師が臨床経過を総合的に判断して著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能の 5 段階 6 区分で評価し、そのうち、著明改善、改善と評価された症例を有効例として、有効性解析対象症例数に対する有効例の割合とされた。その結果、有効率は 79.7%（51/64 例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因として、性別、年齢、腎機能障害有無、肝機能障害有無、播種性 MAC 症を除いた合併症有無、CD4 リンパ球数別、播種性 MAC 症のための併用薬剤有無について検討さ

⁷ 化膿性関節炎治療、腸炎治療、肺炎、クリプトスポリジウム症、悪性リンパ腫、肺結核、トキソプラズマ脳症治療各 1 例

⁸ 1 例は播種性 MAC 発症が本剤投与開始前からの発症であったため、本剤投与期間中での発症例としては集計から除いている。

れた。その結果、CD4 リンパ球数別の有効率について偏りが認められた。

2-2-3. その他有効性に関する検討事項（細菌学的効果）

治療を投与目的とした症例において、細菌学的検査が実施された症例について検討された。細菌学的効果は、消失、減少、不変、増加、不明の4段階5区分で調査担当医師により評価された。その結果、細菌学的効果判定がされた18例における消失及び減少した細菌学的効果率は66.7%（12/18例）であった（表1）。

表1 細菌学的効果

例数	細菌学的効果					細菌学的効果率 (%)	
	細菌学的効果対象症例	消失	減少	不変	増加		不明・未記載
64	18	11 (61.1)	1 (5.6)	6 (33.3)	0 (0.0)	46 -	66.7

例数 (%)

細菌学的効果率= (消失例と減少例の合計) / (不明を除く細菌学的効果判定例数) × 100 (%)

申請者は本調査で得られた本剤（治療）の有効性について以下のように説明した。

本調査の治療における有効率は79.7%（51/64例）であり、また例数は少なく、直接比較は困難であるものの、細菌学的効果判定が消失と最終評価された症例における菌消失率は61.1%（11/18例）であり、承認時までの海外臨床試験⁹の菌消失率46%（31/68例）と比べてもそれを下回る成績ではなかったと考える。また、治療における有効率について、CD4 リンパ球数別で偏りが認められたが、<CD4 リンパ球数 200 /μL超：91.7%（11/12例）、同 75 /μL超 200 /μL以下：83.3%（10/12例）、同 75 /μL以下：45.5%（5/11例）>投与前後にCD4 リンパ球数、HIV-RNAコピー数が測定された症例について、発症の有無別に検討したところ、やや改善又は不変となった症例は、著明改善又は改善となった症例よりもCD4 リンパ球数が低く、HIV-RNAコピー数が多い症例であった。患者のHIV症状の進行によるCD4 リンパ球数の低下により免疫力が低下し治療効果が劣ったことも考えられたが、CD4 リンパ球数 75 /μL以下の症例においても、有効率が45.5%と改善傾向を示す症例も半数近く認められており、本剤の有効性を否定するものではないと考えられた。

以上、本調査における本剤の有効性について、新たな対応が必要となるような問題点はなかったと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本調査における本剤の有効性について、患者背景等により様々な影響を受けることは否めないが、本剤の有効率や菌の消失率について、直接比較は困難ではあるものの承認時と比較しても大きく変わる状況ではなかったことから、現段階で特段の問題点は認められていないと判断した。

2-3. 重点調査項目

本剤の承認時の承認条件として、「本剤が他剤と併用されることを踏まえて、臨床効果、副作用、併用薬、及び薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。」が付されており、使用実態下における併用薬との有効性及び安全性に対する影響が検討された。（特に有効性に関しては重点調査項目として検討）。なお、播種性MAC症の併用薬剤は、播種性MAC症の併用薬として投与された薬剤、及び文献・学会¹⁰等より、抗抗酸菌作用があると考えられた薬剤を指定し、それら薬剤との併用有無による有効性及び安全性が検討された。検討結果について、申請者は以下のように説明した。

⁹ 承認時の有効性主要評価項目は24週目の菌消失率とされていた。

¹⁰ 日本結核病学会、日本呼吸器学会

2-3-1. 発症抑制

併用薬別の有効率（発症抑制）は、以下のとおりであった（表 2）。いずれも例数は少ないものの、カナマイシン併用時の有効率 0.0%（0/1 例）を除いて 80～100%の有効率を示していた。

表 2 播種性 MAC 症のための併用薬別播種性 MAC 症発症抑制率

	例数	播種性 MAC 症の発症		播種性 MAC 症 発症抑制率 (%)	
		無	有		
全集団	390	375	15	96.2	
播種性 MAC 症のための 併用薬剤有無	無	170	163	7	95.9
	有	220	212	8	96.4
播種性 MAC 症のための 併用薬剤別	カナマイシン一硫酸塩	1	0	1	0.0
	アミカシン硫酸塩	1	1	0	100.0
	セフトリアキソンナトリウム水和物	5	5	0	100.0
	イメネム水和物・シラスチンナトリウム	1	1	0	100.0
	ロキシロマイシン	3	3	0	100.0
	ミノサイクリン塩酸塩	2	2	0	100.0
	サイクロセリン	2	2	0	100.0
	リファンピシ	5	4	1	80.0
	リファブチン	5	5	0	100.0
	パラアミノサリチル酸カルシウム水和物	1	1	0	100.0
	イソニアジド	12	11	1	91.7
	ピラジナミド	5	4	1	80.0
	エチオナミド	1	1	0	100.0
	エタンブトール塩酸塩	14	13	1	92.9
	塩酸シプロフロキサシン	2	2	0	100.0
	レボフロキサシン水和物	8	7	1	87.5
	シプロフロキサシン	2	2	0	100.0
	リネゾリド	1	1	0	100.0
	ST 合剤	209	201	8	96.2

また、抗抗酸菌作用がある薬剤は複数併用により使用されているため、併用薬の組み合わせ別の有効性について、海外臨床試験等で検討されているリファブチンやエタンブトールをベースに複数薬剤の組み合わせ¹¹による有効率を検討した。その結果、評価例数が少なく、結果解釈に留意する必要があるが、「エタンブトール+リファブチン+その他薬剤」の有効率は 100.0%（5/5 例）、「エタンブトールのみ又はエタンブトール+リファブチン以外の薬剤」88.9%（8/9 例）、それ以外の薬剤組み合わせ 100.0%（19/19 例）であった。安全性¹²については、抗抗酸菌作用薬の併用有無別での副作用発現率は、21.8%（48/220 例）及び 14.6%（25/171 例）であり、特定の薬剤併用による重篤な副作用の発現も認められず特段問題はないと考えた。

2-3-2. 治療

併用薬別の有効率（治療）は、以下のとおりであった（表 3）。いずれも例数は少ないものの、3 例以上に併用されているものでスパルフロキサシンの有効率 0.0%（0/3 例）、アミカシン 71.4%（5/7 例）以外は 80%を超える有効率を示していた。

¹¹ 併用薬には ST 合剤の使用例が多く認められたものの、ST 合剤は、MAC よりも *M.kansasii* への投与が学会（日本結核病学会）においても推奨されていること、本調査においても播種性 MAC 症発症抑制を投与理由としているものはなく、ニューモシステイシス肺炎への治療又は発症抑制投与等を理由として使用されているケースが多かったことから、ST 合剤については抗 MAC 薬とはみなさず検討された。

¹² 併用薬の有無別での発症抑制における副作用発現状況は、併用薬有無別でそれぞれ 18.9%（73/387 例）及び 0.00%（0/4 例）であり、また本剤の適応は、HIV 感染者における播種性 MAC 症の治療及び発症抑制となっているため、抗 HIV 薬の併用有無別での影響についても検討したところ、抗 HIV 薬併用有で 19.0%（71/373 例）、併用無では 11.1%（2/18 例）であった。

表3 播種性 MAC 症のための併用薬別有効率（治療）

		例数	有効性					有効率 (%)
			著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	
計		64	12	39	3	10	0	79.7
播種性 MAC 症のための併用薬剤有無	無	3	0	1	0	2	0	33.3
	有	61	12	38	3	8	0	82.0
播種性 MAC 症のための併用薬剤別	カナマイシン ^一 硫酸塩	1	0	1	0	0	0	100.0
	アミカシ ^ン 硫酸塩	7	1	4	1	1	0	71.4
	クラリスロマイシ ^ン	1	0	1	0	0	0	100.0
	サイクロセリ ^ン	1	0	0	0	1	0	0.0
	リファンピ ^シ	3	1	2	0	0	0	100.0
	リファブチ ^ン	22	7	11	0	4	0	81.8
	イゾニアジ ^ド	8	2	5	0	1	0	87.5
	ピラジナミ ^ド	3	0	3	0	0	0	100.0
	エチオナミ ^ド	1	0	1	0	0	0	100.0
	エタンブトール塩酸塩	60	12	37	3	8	0	81.7
	塩酸シ ^ブ ロフロキサシ ^ン	23	6	15	1	1	0	91.3
	ス ^パ ルフロキサシ ^ン	3	0	0	1	2	0	0.0
	レボ ^フ ロキサシ ^ン 水和物	7	0	6	0	1	0	85.7
	ガ ^チ フロキサシ ^ン 水和物	1	0	1	0	0	0	100.0
	モキシフロキサシ ^ン 塩酸塩	1	0	1	0	0	0	100.0
	シ ^ブ ロフロキサシ ^ン	1	0	1	0	0	0	100.0
ST 合剤	25	6	15	1	3	0	84.0	

また、本剤の「使用上の注意」に「治療に際してはエタンブトールに加え、医師の判断によりMACに対する抗菌活性 (*in vitro*) を有する他の抗菌薬を併用することが望ましい。」と注意喚起されており、これらの抗抗酸菌作用がある薬剤は複数併用¹³により使用されていたため、リファブチンやエタンブトールと他の薬剤の併用投与時の有効率についても追加で検討した。その結果、有効率は、例数が少ないものもあるが、「エタンブトール+キノロン+ α (α は薬剤なし又はリファブチン以外の薬剤)」81.0% (17/21 例)、「エタンブトールのみ」82.4% (14/17 例)、「エタンブトール+リファブチン+キノロン+ α (α は薬剤なし又は左記3剤以外)」84.6% (11/13 例)、「エタンブトール+リファブチン+ α (α は薬剤なし又はキノロン以外の薬剤)」75.0% (6/8 例)、「エタンブトール+ (キノロン、リファブチン以外の薬剤)」100.0% (1/1 例)であり、いずれも本剤単独投与時の有効率33.3% (1/3 例)に比べて高かった。細菌学的効果については、「エタンブトール+キノロン+ α (α は薬剤なし又はリファブチン以外の薬剤)」「エタンブトールのみ」が各75.0%、「エタンブトール+リファブチン+キノロン+ α (α は薬剤なし又は左記3剤以外)」が、80.0%等であった。

以上の結果より、多くの患者では、エタンブトールに加え他の抗菌薬との併用投与が実施されており、有効率は本剤単独投与時よりも高く、エタンブトールと他の抗菌薬の併用投与を継続することが重要と考えられた。また、安全性¹⁴については、抗抗酸菌作用薬の併用有無別での副作用発現率は、11.7% (9/77 例)及び14.3% (1/7 例)であり、特定の薬剤併用による重篤な副作用の発現も認められず特段問題は無いと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、使用実態下での発症抑制及び治療における併用薬との有効性及び安全性について現段階で特段問題となる事項は認められなかったと判断した。また、治療については、エタンブトールに加え、医師の判断によりMACに対する抗菌活性 (*in vitro*) を有する他の

¹³ 治療においても発症抑制の時と同様に、ST合剤は播種性MAC症治療を投与理由にしているものがなく、ニューモシスティス肺炎等への治療又は発症抑制を使用理由としているため、ST合剤については抗MAC薬とはみなさず検討された。

¹⁴ 治療において安全性解析対象症例の併用薬無の症例は収集されず、すべて併用薬有の症例であり副作用発現率は11.9% (10/84 例)であった。また本剤の適応は、HIV感染者における播種性MAC症の治療及び発症抑制となっているため、抗HIV薬の併用有無別での影響についても検討したところ、抗HIV薬併用有で11.4% (9/79 例)、併用無では20.0% (1/5 例)であった。

抗菌薬を併用することが望ましいという結果が本調査によっても示されたと判断した。

2-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）及び長期投与に関する情報について、それぞれ安全性及び有効性について検討され、その結果について、申請者は以下のように説明した。

2-4-1. 小児

本調査において15歳未満の小児の症例は、収集されなかった。

2-4-2. 高齢者（65歳以上）

発症抑制目的で投与された症例において、65歳以上の高齢者の症例は安全性解析対象症例として10例収集され、1例2件の副作用が認められた。高齢者における副作用発現率は10.0%（1/10例）であり、非高齢者の副作用発現率は18.9%（72/381例）であった。高齢者において認められた副作用は、糖尿病及び発疹各1件で、いずれも非重篤な副作用であった。高齢者に特徴的に発現したと考えられる副作用は認められなかった。また、発症抑制目的で投与された症例において、65歳以上の高齢者の症例は有効性解析対象症例として10例収集され、評価例数が少なく、結果の解釈に留意する必要があるが、有効率は100.0%（10/10例）であり、非高齢者の有効率は96.1%（365/380例）であった。治療目的で投与された症例において、65歳以上の高齢者の症例は安全性解析対象症例として1例収集され、副作用は認められなかった。また、治療目的で投与された症例において、65歳以上の高齢者の症例は有効性解析対象症例として1例収集され、評価例数が少なく、結果の解釈に留意する必要があるが、有効率は100.0%（1/1例）であり、非高齢者の有効率は79.4%（50/63例）であった。

2-4-3. 妊産婦

本調査において妊産婦の症例は、収集されなかった。

2-4-4. 腎機能障害を有する患者

発症抑制目的で投与された症例において、腎機能障害を有する症例は安全性解析対象症例として13例収集され、2例3件の副作用が認められた。腎機能障害を有する症例における副作用発現率は15.4%（2/13例）であり、腎機能障害を有していない症例における副作用発現率は18.8%（71/378例）であった。腎機能障害を有する症例で認められた副作用は、高脂血症、そう痒症及び薬疹の各1件であり、いずれも非重篤な副作用であった。腎機能障害を有する患者において特徴的に発現したと考えられる副作用は認められなかった。また、発症抑制目的で投与された症例において、腎機能障害を有する症例は有効性解析対象症例として13例収集され、有効率は84.6%（11/13例）であり、腎機能障害を有していない症例の有効率は96.6%（364/377例）であった。治療目的で投与された症例において、腎機能障害を有する症例は安全性解析対象症例として7例収集され、4例7件の副作用が認められた。腎機能障害を有する症例における副作用発現率は57.1%（4/7例）であり、腎機能障害を有していない症例における副作用発現率7.8%（6/77例）との間で副作用発現率に偏りが認められたが、発現した副作用は、進行性多巣性白質脳症（3。「副作用及び感染症報告」の項参照）、甲状腺機能低下症、高脂血症、聴力低下、胃食道逆流性疾患、腎機能障害及び血中ビリルビン増加であり特に腎機能障害有で新たな対応が必要と考えられる副作用の発現は認められなかった。また、治療目的で投与された症例において、腎機能障害を有する症例は有効性解析対象症例として5例収集され、評価例数が少なく、結果解釈に留意する必要があるが、有効率は60.0%（3/5例）であり、腎機能障害を有していない症例の有効率は81.4%（48/59例）であった。

2-4-5. 肝機能障害を有する患者

発症抑制目的で投与された症例において、肝機能障害を有する症例は安全性解析対象症例として71例収集され、14例19件の副作用が認められた。肝機能障害を有する症例における副作用発現率は19.7%（14/71例）であり、肝機能障害を有していない症例における発現率は18.4%（59/320例）であった。肝機能障害を有する症例で認められた副作用は、肝機能異常及び肝障害の各3件、悪心2件、C型肝炎、高脂血症、うつ病、徐脈、十二指腸潰瘍、高ビリルビン血症、そう痒症、薬疹、発熱、 γ -GTP増加及び白血球数減少の各1件であった。そのうち、肝機能異常2件、肝障害及び白血球数減少の各1

件は重篤な副作用であった。転帰は肝障害が未回復であったが、その他の事象は軽快であった。肝機能障害を有する患者に特徴的と考えられる副作用は認められなかった。また、発症抑制目的で投与された症例において、肝機能障害を有する症例は有効性解析対象症例として 71 例収集され、有効率は 95.8% (68/71 例) であり、肝機能障害を有していない症例の有効率は 96.2% (307/319 例) であった。治療目的で投与された症例において、肝機能障害を有する症例は安全性解析対象症例として 15 例収集され、3 例 4 件の副作用が認められた。肝機能障害を有する症例における副作用発現率は 20.0% (3/15 例) であり、肝機能障害を有していない症例における発現率は 10.1% (7/69 例) であった。肝機能障害を有する症例で認められた副作用は、進行性多巣性白質脳症(3。「副作用及び感染症報告」の項参照)、甲状腺機能低下症、高脂血症及び聴力低下の各 1 件であった。肝機能障害を有する患者に特徴的と考えられる副作用は認められなかった。また、治療目的で投与された症例において、肝機能障害を有する症例は有効性解析対象症例として 9 例収集され、評価例数が少なく、結果解釈に留意する必要があるが、有効率は 55.6% (5/9 例) であり、肝機能障害を有していない症例の有効率は 83.6% (46/55 例) であった。

2-4-6. 長期投与症例

発症抑制目的で投与された症例において、1 年を超えて本剤が投与された長期投与症例は安全性解析対象症例として 119 例収集された。最長の投与期間は 2717 日であった。このうち、投与後 1 年を超えて発現した副作用は 9 例 10 件認められ、発現した副作用と発現時期は、貧血、甲状腺機能亢進症、胃潰瘍及び γ -GTP 増加の各 1 件は投与開始より 1 年超 2 年以内に、肝障害、発熱及び血中クレアチニン増加の各 1 件は 2 年超 3 年以内に、徐脈、下痢及び γ -GTP 増加の各 1 件は 3 年超に発現していた。そのうち貧血の症例は重篤であったが、転帰は回復であった。また、長期投与患者に特徴的と考えられる副作用は認められなかった。治療目的で投与された症例において、1 年を超えて本剤が投与された長期投与症例は安全性解析対象症例として 46 例収集された。最長の投与期間は 2240 日であった。投与後 1 年を超えて発現した副作用は 2 例 5 件認められ、発現した副作用と発現時期は、胃食道逆流性疾患、後天性リポジストロフィー、腎機能障害、性機能不全及び血中ビリルビン増加の各 1 件が投与開始より 1 年超 2 年以内に発現しており、いずれも非重篤な症例であった。長期投与患者に特徴的と考えられる副作用は認められなかった。多くの副作用は 6 ヶ月以内に発現していた。

以上より、特別な背景を有する患者及び長期投与症例の安全性、有効性について、現段階では新たな対応が必要となるような問題点はなかったと考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者及び長期投与症例の有効性及び安全性について現段階で特段問題となる事項は認められなかったと判断した。

3. 副作用及び感染症報告

再審査期間中(平成 13 年 12 月 13 日～平成 23 年 12 月 12 日)に収集された副作用症例は 112 例 160 件(外国症例を除く)であり、使用成績調査から 92 例 130 件、自発報告から 20 例 30 件であった。重篤な副作用は 22 例 28 件であり、主な副作用は貧血、肝機能異常各 3 件、肝障害 2 件等であった。また、使用上の注意から予測できない(以下、「未知」)副作用は 43 例 57 件であり、このうち未知重篤な副作用は 12 例 17 件であった。未知重篤副作用は貧血 3 件、トキソプラズマ症、進行性多巣性白質脳症、汎血球減少症、特発性血小板減少性紫斑病、無顆粒球症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、眼瞼浮腫、閉塞隅角緑内障、十二指腸狭窄、サルコイドーシス、腎機能障害、腎障害、眼圧上昇各 1 件であり、転帰は、進行性多巣性白質脳症、汎血球減少症各 1 件が死亡、貧血、十二指腸狭窄各 1 件が未回復、サルコイドーシスが不明以外は回復又は軽快であった。死亡例は 2 例 2 件であり進行性多巣性白質脳症、汎血球減少症の各 1 例 1 件であった。

再審査期間終了以降から平成 25 年 6 月時点までに機構へ報告された副作用症例は 2 例 4 件であり、内訳は、汎血球減少症、 γ -GTP 増加、血小板数減少、血中アルカリホスファターゼ増加各 1 件であった。死亡例は認められなかった。

再審査期間中及び再審査期間終了以降から平成 25 年 6 月までに感染症報告は報告されなかった。

申請者は、上記の副作用報告状況について以下のように説明した。

死亡例について、進行性多巣性白質脳症 1 件については、本剤投与以前より MRI で異常が認められており CD4 リンパ球数からも HIV 感染症による高度の免疫不全状態であり、本剤投与よりも HIV 感染症が関与していた可能性が高いと考えられ、本剤との因果関係は明確ではなかったことから現時点では特別な対応は不要と考えた。汎血球減少症については、本剤投与以前にも抗 HIV 薬による汎血球減少症の既往歴があり、今回の発症時にも抗 HIV 薬を併用していること、合併症に大腸炎、貧血を有しておりリスクの高い患者であり、本剤との因果関係は明確ではなかったことから現時点では特別な対応は不要と考えた。未知重篤症例について、貧血は既に使用上の注意の「その他副作用」にて注意喚起されているが、重篤性から未知と判断したものの、本剤を継続した状態で併用薬剤を減量、中止したところ回復していることや、本剤投与開始前から貧血が発現していたことなど、本剤との因果関係が明確ではなかったことから現時点では特別な対応は不要と考えた。他、未知重篤副作用を含めて報告された副作用について本剤との因果関係が明確な症例は認められなかったことから、現時点では特別な対応は不要と考えた。

機構は、申請者の説明を了承し副作用及び感染症報告に基づき、現時点で新たな措置は不要と判断した。

4. 相互作用

再審査期間中、他の薬剤との相互作用が疑われたものは 1 例 1 件で、ネルフィナビルメシル酸塩との併用によりアジスロマイシンの血中濃度の上昇、嘔気、嘔吐が認められた症例であった。

再審査期間終了以降から平成 25 年 6 月までに相互作用による副作用の報告はなかった。

申請者は上記の相互作用の報告について、以下のように説明した。

ネルフィナビルメシル酸塩との相互作用については、現在「使用上の注意」の「相互作用」において注意喚起を行っており、現在までの症例集積状況からも特別な注意喚起の必要はないと考えるが、今後とも発現状況等に十分留意し、必要に応じて対応を検討する。

機構は、申請者の説明を了承し、相互作用の報告に基づき現時点で新たな措置は不要と判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 23 年 12 月時点、欧州、米国など 6 ヶ国において販売されている。

再審査期間中、国内外において安全性に関する重大な措置はなかった。

その他、外国での措置報告として 14 件が機構へ報告された。

14 件中 6 件は海外におけるアジスロマイシン製剤の回収の報告、1 件はラベルの不備の報告であり、国内製品への影響がないことから、特別な対応は行われていない。他の 7 件について申請者は以下のように説明している。なお、有効性に関する報告はなかった。

7 件中 6 件は CCDS (Company Core Data Sheet) 又は米国添付文書の改訂に関する報告であった。1、2 件目は、CCDS 及び米国添付文書の禁忌の項へ「エリスロマイシン、ケトライド系抗生物質に対して過敏症を有する患者」が追記されたとの報告であり、本邦においては、本剤の「使用上の注意」の「慎重投与」に本剤以外の成分への過敏症に対する注意喚起として既に「他のマクロライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者」と注意喚起を行っていたが、本邦において本記載内容を新たに「禁忌」とするまでの状況ではなかったことから注意喚起レベルは現状のままとし、マクロライド系と区別して注意喚起するために本記載を「他のマクロライド系又はケトライド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者」との記載に改める対応を行った。3 件目は、FDA からの抗菌薬の Class labeling の指示により米国添付文書及び CCDS に *Clostridium difficile* 関連下痢に関する注意喚起がなされたものである。本剤の「使用上の注意」の「重大な副作用」には既に偽膜性大腸炎に関する注意喚起を行っていることから、特別な対応は行わなかった。4 件目は、米国添付文書の PRECAUTION に重症筋無力症、INTERACTION にワルファリンとの相互作用に関する情報が追記されたとの報告であった。ワルファ

リンについては、既に「使用上の注意」の「相互作用」に記載し注意喚起を行っていることから、特別な対応は行わなかった。重症筋無力症に関しては、FDA からの指示による改訂であり、改訂理由の詳細は入手できなかったこと、国内においては発現症例がなく海外症例 2 件のみであったことから、特別な対応は行わなかった。5 件目は、米国添付文書に幽門狭窄が追記されたとの報告であった。幽門狭窄は、国内においては発現症例がなく海外症例 3 件のみであることから、特別な対応は行わなかった。6 件目は、米国添付文書の CONTRAINDICATION、WARNINGS、ADVERSE REACTIONS に肝機能障害に関する改訂がなされたとの報告であった。本剤の「使用上の注意」には、既に「重大な副作用」及び「慎重投与」に肝機能障害に関する記載を行っており、禁忌については、今回の改訂根拠について詳細な理由が不明であったこと、国内症例においても根拠となりうる症例の集積がなかったことから、現時点において禁忌に関して更なる注意喚起は不要と考えた。

他の 1 件は、米国ファイザー社に対し平成 21 年に FDA による査察が実施され平成 22 年 5 月 26 日付で WARNING LETTER が発出された報告であった。WARNING LETTER の内容は、主として、FDA への副作用報告の不備（未報告、報告遅延）等、市販後の有害事象報告の取扱いについての指摘であった。米国ファイザー社は、指摘内容は有害事象報告のタイムラインとカテゴリーの問題であり、製品の安全性・有効性に関する問題ではないと述べていること、米国での業務に係る指摘であり国内症例報告に対する影響はないことから、特別な対応は行わなかった。

また、再審査期間終了以降から平成 25 年 6 月までに報告された外国での措置報告は 3 件報告された。1 件目は、アジスロマイシン使用と死亡リスクに関するコホート研究の結果を受け FDA よりアジスロマイシン使用にあたっての投与継続の要否、投与時の QT 間隔延長及び不整脈の可能性などについて注意喚起された報告であった。本邦においては心関連にて死亡した症例の集積は 7 例あったが、いずれも死因を含め本剤との因果関係は明確ではなく、また使用上の注意の「慎重投与」及び「重大な副作用」において QT 間隔延長含め心疾患関連については注意喚起されており、現段階では特段の対応は不要と判断した。2 件目は、CCDS 及び米国添付文書の改訂についての報告であり、内容は過敏反応、肝毒性、QT 延長、相互作用、乳汁移行についてであり、過敏反応及び肝毒性による致死については関連事項が既に使用上の注意の「重大な副作用」等にて注意喚起されていること、国内の集積情報も確認したところ新たな対応が必要な状況ではなかったことから対応不要と考えた。また QT 間隔延長についても前述の通り対応済みと考えた。相互作用（アトルバスタチン）については根拠不十分のため追記不要と判断した。乳汁移行については国内において関連した症例の集積もあったことから、使用上の注意の「妊婦・産婦・授乳婦への投与」の項へ追記した。3 件目は、米国において製品情報概要の不正表示についての報告であり、国内では流用されていない資材についての報告であったことから対応不要と判断した。

機構は、措置報告に基づく対応がなされており、現時点で新たな措置を講じる必要はないと判断したが、国内にて対応不要と判断されている事項を含め今後も関連情報に留意し適切に対応すべきと考える。

6. 研究報告

再審査期間中に、厚生労働省又は機構に報告された研究報告は 5 件であり、安全性に関する報告 4 件、有効性に関する報告 3 件であった（重複 2 件含む）。1 件目は本剤とトロンビン阻害剤である Ximelagatran（国内未承認）との併用について、2 件目はジゴキシンの併用によるジゴキシンの毒性との関連について、3、4 件目は急性 A 群レンサ球菌性咽頭炎の小児を対象とした本剤とペニシリンの有効性及び安全性について、5 件目はトラコーマ治療に本剤を投与した時のトラコーマ再感染率についての報告であった。また、再審査期間終了以降から平成 25 年 6 月までに報告された研究報告は 1 件報告され、アジスロマイシン投与による心血管系死亡についての報告であったが、心血管系死亡に対する影響は心血管系疾患を有する患者に限定的である可能性を示したものであった。

これらの研究報告について、申請者は以下のように説明した。

1 件目については国内未承認薬との併用についての報告であることから現段階では特段の対応は行わない。2 件目については平成 22 年 6 月に使用上の注意の「併用注意」へ追記し注意喚起を行った。3、4、5 件目については、本剤はレンサ球菌属及びトラコーマへの適応を有していないこと、重篤性や転帰などで問題となる副作用報告もなく特段の対応は不要と考えた。また、再審査期間終了以降から

平成 25 年 6 月までに報告された 1 件については、現行、使用上の注意の「慎重投与」及び「重大な副作用」において QT 間隔延長含め心疾患関連については注意喚起されており、現段階では特段の対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現段階で新たな措置は不要と判断した。

7. 承認条件

本剤の初回承認時に以下の承認条件が付された。

承認条件

今後、再審査期間の終了までは、進行した HIV 感染者における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の目的で国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与症例を市販後調査の対象とし、本剤が他剤と併用されることを踏まえて、臨床効果、副作用、併用薬、及び薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

承認条件への対応として、申請者は以下のように説明した。

市販開始から再審査期間中、全例調査方式により、HIV 感染症治療薬開発会社による HRD 共同調査として、特定の施設における全投与症例を調査の対象とし、平成 14 年 4 月 1 日より調査を開始しデータの収集及び検討を行い、本再審査申請資料として提出した。

機構は、今回実施された調査内容等を踏まえ、今回の再審査対象効能・効果に係る承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上