

再審査報告書

平成 30 年 7 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ジスロマック錠 250mg
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	<p><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、<u>淋菌</u>、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、<u>プレボテラ属</u>、クラミジア属、マイコプラズマ属</p> <p><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、<u>骨盤内炎症性疾患</u>、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p>
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<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、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。</p> <p><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。</p> <p><骨盤内炎症性疾患> <u>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。</u></p>
承 認 年 月 日	<p>① 平成 12 年 3 月 10 日（各種細菌感染症等） ② 平成 16 年 5 月 21 日（尿道炎、子宮頸管炎） ③ 平成 23 年 7 月 1 日（適応菌種の追加） ④ <u>平成 24 年 6 月 22 日（骨盤内炎症性疾患）</u></p>
再 審 査 期 間	<p>① 6 年 ② ①の残余期間（平成 18 年 3 月 9 日まで） ③ なし ④ <u>4 年</u></p>
承 認 条 件	なし
備 考	

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ジスロマック錠 250mg (以下、「錠剤」) において、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

使用成績調査は表 1 に示すとおりである。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	骨盤内炎症性疾患 (以下、「PID」) に対するジスロマック点滴静注用 500mg 及びジスロマック錠 250mg へのスイッチ療法を含めた日常診療における安全性及び有効性について、以下の 3 点を調査する。 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・有効性等に影響を与えると考えられる要因の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	ジスロマック点滴静注用 500mg (以下、「注射剤」) が PID に対して投与された患者
実施期間	平成 24 年 6 月から平成 27 年 8 月まで (登録期間: 平成 24 年 6 月から平成 27 年 7 月まで)
目標症例数	登録症例として 100 例
観察期間	投与開始日を 1 日目として 29 日目まで
実施施設数	21 施設
収集症例数	99 例
安全性解析対象症例数	98 例
有効性解析対象症例数	98 例
備考	<ul style="list-style-type: none"> 目標例数に至らなかったため、途中実施計画書を変更し実施期間を延長した。 注射剤の「肺炎の使用成績調査」と「PIDの使用成績調査」は同一の実施要綱、調査票にて実施した。このうちPIDに対して投与された症例を錠剤の使用成績調査の対象とした。

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

4. 安全性

錠剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

使用成績調査における副作用発現状況を表 2 に示す。承認時までの国内臨床試験における副作用発現割合 30.3% (23/76 例) と比較して高くはなかった。本調査でみられた副作用は承認時までに認められた事象以外に特徴的なものは認められなかった。また、器官別大分類での比較でも本調査で 5%以上に発現した事象は、胃腸障害 8.2% (8/98 例) のみであり、承認時までの国内臨床試験の胃腸障害 15.8% (12/76 例) と比較して高くはなかった。重篤な副作用は 3 例 3 件認められた。いずれの症例も転帰は消失・回復であった。

表 2 使用成績調査における副作用発現状況

項目	全解析対象		経口剤への切り替え						注射剤のみ	
			錠剤		錠剤以外		小計			
	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
調査症例数	98		67		3		70		28	
副作用発現症例数 (%)	11 (11.2)	3 (3.1)	8 (11.9)	2 (3.0)	0	0	8 (11.4)	2 (2.9)	2 (7.1)	1 (3.6)
副作用発現件数	15	3	11	2	0	0	11	2	3	1

副作用名	発現症例数（発現割合）									
	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.6)	1 (3.6)
感染症および寄生虫症	2 (2.0)	2 (2.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (3.6)	1 (3.6)
ブドウ球菌性胃腸炎	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0
腹膜炎	1 (1.0)	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)
呼吸器、胸部および縦隔障害	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
呼吸困難	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
胃腸障害	8 (8.2)	1 (1.0)	6 (9.0)	1 (1.5)	0	0	6 (8.6)	1 (1.4)	1 (3.6)	0
下痢	8 (8.2)	1 (1.0)	6 (9.0)	1 (1.5)	0	0	6 (8.6)	1 (1.4)	1 (3.6)	0
肝胆道系障害	2 (2.0)	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0
肝機能異常	2 (2.0)	0	2 (3.0)	0	0	0	2 (2.9)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
紅斑	1 (1.0)	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (1.4)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0
疼痛	1 (1.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	0

MedDRA/J (18.1)

本調査における錠剤と注射剤の投与状況を表3に示す。経口剤¹⁾への切り替えは、入院中が62.9% (44/70例、錠剤41例、錠剤以外²⁾3例)、退院日又退院後が15.7% (11/70例、錠剤11例)であり、60%以上の症例が入院中に経口剤への切り替えが行われた。長期投与の患者 [注射剤の使用が5日を超えた症例 (以下、「注射剤5日超」)、総投与期間³⁾が7日を超えた症例 (以下、「7日超」)] の副作用は、注射剤5日超1例 (錠剤への切り替え症例) から下痢及び紅斑が、7日超2例 (錠剤への切り替え症例) から下痢が認められたが、転帰は消失・回復又は軽快であった。

表3 安全性解析対象症例における錠剤と注射剤の投与状況

項目	経口剤に切り替え			注射剤のみ
	錠剤	錠剤以外	小計	
解析対象症例数	67	3	70	28
切り替え状況	症例数 (割合%)	症例数 (割合%)	症例数 (割合%)	症例数 (割合%)
注射剤のみで終了	0 (0)	0 (0)	0 (0)	28 (100)
経口剤へ切り替え	67 (100)	3 (100)	70 (100)	0 (0)
投与期間	平均±SD 最小～最大	平均±SD 最小～最大	平均±SD 最小～最大	平均±SD 最小～最大
総投与期間 (日)	6.7±2.1 3～14	7.0±1.0 6～8	6.7±2.1 3～14	3.1±1.6 1～8
注射剤の投与期間 (日)	2.4±1.6 1～11	4.0±1.0 3～5	2.5±1.6 1～11	3.1±1.6 1～8
経口剤の投与期間 (日)	4.2±1.5 2～10	3.0±2.0 1～5	4.2±1.5 1～10	—
長期投与	症例数 (割合%)	症例数 (割合%)	症例数 (割合%)	症例数 (割合%)
注射剤投与期間 5日以内	65 (97.0)	3 (100)	68 (97.1)	27 (96.4)
5日超え	2 (3.0)	0 (0)	2 (2.9)	1 (3.6)
総投与期間 7日以内	57 (85.1)	2 (66.7)	59 (84.3)	27 (96.4)
7日超え	10 (14.9)	1 (33.3)	11 (15.7)	1 (3.6)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中、ジスロマック全製剤全適応症 (不明を含む) に使用された症例のうち、医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) へ報告した副作用は279例429件 (未知⁴⁾ 175例266件、既知137例163件 (重複症例あり)) であった (外国症例を除く)。PIDに使用された症例における副作用は3例5件 (ブドウ球菌性胃腸炎及び下痢各2件、腹膜炎1件) であり、いずれも未知の副作用であった。このうち注射剤による治療後、錠剤を投与した症例における重篤な副作用は2例4件、注射

¹⁾ ジスロマック錠 250mg、同 SR 成人用ドライシロップ 2g、同細粒小児用 10%

²⁾ ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g あるいは同細粒小児用 10%

³⁾ 総投与期間：注射剤と経口剤の使用期間の合計期間

⁴⁾ 添付文書の「使用上の注意」の項の記載から予測できない副作用

剤のみ投与された症例は1例1件であった。機構に報告した重篤で未知の副作用のうち、転帰死亡の副作用はなかった。なお、注射剤から錠剤への切り替え症例については、それぞれの剤形ごとに1件として集積した。

再審査期間中に収集された未知の副作用は455例619件であり、重篤は178例269件、非重篤は297例350件であった。10件以上集積した未知の主な副作用は表4に示すとおりであった。薬疹及び意識消失以外はいずれも非重篤であった。なお、薬疹及び意識消失は「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に発疹及び失神を記載し注意喚起を行っているが、重篤な副作用の発現が予測できないため未知として取り扱った。いずれの副作用も集積した症例から新たな安全性の懸念は認められなかった。PID症例で発現した未知の副作用は、注射剤による治療後、錠剤投与2例4件（ブドウ球菌性胃腸炎、下痢）、注射剤のみ投与1例1件（腹膜炎）であった。下痢は「使用上の注意」から重篤な副作用の発現が予測できないため、未知の副作用として評価した。

特記すべき副作用の集積はなく、現時点で特別な対応は不要と判断した。今後も発現状況等に十分に留意し、必要に応じて対応を検討していくこととした。

なお、再審査期間中に機構へ報告した感染症症例はなく、PIDに使用された症例において相互作用が疑われた症例はなかった。

表4 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	例数	件数	例数	件数	例数	件数
合計	455	619	178	269	297	350
神経系障害	47	53	35	41	12	12
意識消失	13	13	13	13	0	0
血管障害	28	28	2	2	26	26
血管痛	17	17	0	0	17	17
胃腸障害	95	105	26	33	69	72
白色便	22	22	0	0	22	22
変色便	16	16	0	0	16	16
皮膚および皮下組織障害	47	51	25	27	24	24
薬疹	15	15	15	15	0	0
冷汗	11	11	0	0	11	11
腎および尿路障害	30	33	14	14	18	19
着色尿	12	12	0	0	12	12

MedDRA/J version (19.0)

5. 有効性

本調査における錠剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査

有効性は、観察期間中の来院時に、「有効」、「無効」、「判定不能」の区分で担当医師により評価された。また、菌の消長（菌消失割合）については、「消失」、「存続」、「判定不能」の区分で細菌学的検査結果から分類した。

有効性解析対象 98 例の臨床効果は表 5 のとおりで、有効割合は 91.2（95%信頼区間：[83.4, 96.1]）%（83/91 例）であった。患者背景や評価時期等が異なることから、承認時までの国内臨床試験の有効割合との直接比較は困難であるが、本調査での有効割合は国内臨床試験の有効割合を明らかに下回っていなかった [承認時までの国内臨床試験（A0661192 試験）の有効割合：投与開始 15 日目 94.1（95%信頼区間：[83.8, 98.8]）%（48/51 例）、投与終了（中止）時 94.1（95%信頼区間：[83.8, 98.8]）%（48/51 例）]。

長期投与の有効性は、注射剤 5 日超は 66.7% (2/3 例)、7 日超は 91.7% (11/12 例) であった。錠剤への切り替え症例の臨床効果は、注射剤 5 日超 2 例では有効及び無効が各 1 例、総投与期間 7 日超 10 例では有効 9 例及び無効が 1 例であった。

錠剤へ切り替えた症例のうち有効と判定された 61 例について、判定に寄与したと考えられる臨床所見は、下腹部自発痛改善が 52 例、CRP 低下が 49 例、WBC 改善が 46 例、下腹部圧痛改善が 42 例、及び解熱が 36 例であり、これは PID 全体で有効と判定された 83 例でも同様であった。以上から、錠剤の有効性について特記すべき事項はないと考えられた。

表 5 臨床効果

項目	全解析対象	経口剤への切り替え			注射剤のみ
		錠剤	錠剤以外	全体	
調査症例数	98	67	3	70	28
有効	83	61	2	63	20
無効	8	4	0	4	4
判定不能	7	2	1	3	4
有効割合* (%)	91.2 (83/91)	93.8 (61/65)	100 (2/2)	94.0 (63/67)	83.3 (20/24)

*：有効割合 (%) = 有効症例数 / 判定不能を除く臨床効果評価可能症例数 × 100

細菌学的解析対象 41 例において、注射剤投与開始前に同定された原因菌株数 56 株の原因菌別消失状況は表 6 のとおりであった。菌消失割合⁵⁾ は 85.7 (95%信頼区間：[57.2, 98.2]) % であった。また、錠剤に切り替えた 67 例で同定された 33 株については、消失 10 株、存続 1 株及び判定不能 22 株であり、菌消失割合は 90.9 (95%信頼区間：[58.7, 99.8]) % (10/11 株) であった。

表 6 原因菌別の菌消失状況 (PID：細菌学的解析対象症例)

原因菌別	菌の消長 (%)			合計	菌消失割合 (%)
	消失	存続	判定不能		
全体 *	12 (21.4)	2 (3.6)	42 (75.0)	56	12/14 (85.7)
<i>S. aureus</i>	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2	0/0 (-)
<i>Haemophilus influenza</i>	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3	0/0 (-)
<i>C. trachomatis</i>	5 (35.7)	0 (0)	9 (64.3)	14	5/5 (100)
<i>Prevotella bivia</i>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1	0/0 (-)
<i>S. Agalactiae</i>	0 (0)	0 (0)	5 (100)	5	0/0 (-)
<i>N. gonorrhoeae</i>	4 (50.0)	0 (0)	4 (50.0)	8	4/4 (100)
<i>Staphylococcus spp.</i>	1 (33.3)	0 (0)	2 (66.7)	3	1/1 (100)
<i>Streptococcus spp.</i>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1	0/0 (-)
その他 *	2 (10.5)	2 (10.5)	15 (78.9)	19	2/4 (50.0)
<i>Bacteroides spp.</i>	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1	0/0 (-)
<i>Corynebacterium spp.</i>	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2	0/0 (-)
<i>E. coli</i>	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3	0/0 (-)
<i>Enterococcus spp.</i>	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2	0/0 (-)
<i>Gardnerella spp.</i>	1 (50.0)	0 (0)	1 (50.0)	2	1/1 (100)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	4	1/3 (33.3)
上記以外	0 (0)	0 (0)	5 (100)	5	0/0 (-)

* 複数の原因菌が分離された症例については、重複して集計した。

6. 措置報告及び研究報告

アジスロマイシンの措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

再審査期間中に、国内において、緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の措置は実

⁵⁾ 菌消失割合 (%) = 消失株数 / 判定不能を除く同定株数 × 100

施していない。機構に報告した外国の措置報告は 10 報、研究報告は 11 報であった。措置報告及び研究報告の概要は表 7 に示す。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はなく、また、新たに措置を講ずる情報もないことから、現時点で更なる安全確保措置の必要はないと考える。今後も引き続き同様の情報の収集に努めていくこととした。

表 7 措置報告及び研究報告の概要*

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 副作用に関連した措置 (6 件) 米国でのアジスロマイシン使用患者の死亡リスクに関するコホート研究の結果、アジスロマイシンを 5 日間使用した患者では、抗菌薬非使用者と比較して心血管系死亡リスク、全死因死亡リスクとも上昇が認められたという結果を受けて、FDA は注意喚起した (平成 24 年 5 月)。等 ② 相互作用に関連した措置 (1 件) 本剤の企業中核データシート (CCDS) 及び米国添付文書 (USPI) が改訂され、アトルバスタチンとの相互作用について追記された (平成 24 年 7 月)。 ③ 外国における不正表示に関連した措置 (1 件) FDA ホームページでアジスロマイシン経口懸濁液用徐放剤のパフレットの記載について、重要なリスク情報 (QT 延長等) の省略等があり、不正表示であることが通達された。(平成 24 年 7 月) ④ 小児への投与に関連した措置 (1 件) カナダ小児科学会が小児のアジスロマイシン使用に関する診療指針の提言として、他に健康上の問題がない小児の急性咽頭炎、急性中耳炎、あるいは市中肺炎に対して、原則としてアジスロマイシンを用いるべきではないとの見解を示した (平成 25 年 7 月)。 ⑤ 有効性に関する措置 (1 件) 欧州において、アジスロマイシンの淋菌に対する治療を推奨しないとする欧州診療ガイドラインに関する報告 (平成 25 年 8 月)。 ⑥ 外国における回収情報 (1 件) 米国で製造されたアジスロマイシン静脈注射用製剤の使用期限の問題に関する回収情報 (平成 25 年 12 月)
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 心血管系有害事象に関する研究報告 (7 件) アジスロマイシンの使用は、若年及び中年の成人における心臓血管が原因となる死亡増加のリスクには関連づけられず、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結果 (平成 25 年 6 月)。等 ② 乳児肥厚性幽門狭窄症に関する研究報告 (2 件) 乳児が経口アジスロマイシンを摂取した場合、幽門狭窄症の発症リスクが増加する調査結果 (平成 27 年 12 月)。等 ③ 重篤な薬疹に関する研究報告 (1 件) 機構の医薬品副作用データセット (JADER) を使用し、スティーブンス・ジョンソン症候群又は皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症を取り上げ、薬剤併用時の副作用発現リスクの評価に関する研究報告 (平成 26 年 8 月)。 ④ 肝損傷に関する研究報告 (1 件) アジスロマイシン誘発性肝障害の臨床的特徴及び転帰に関する調査結果 (前向き研究) (平成 26 年 9 月)。

※：件数は重複あり

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上