

## 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	ジスロマック点滴静注用 500mg
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> 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	成人にはアジスロマイシンとして 500 mg（力価）を 1 日 1 回、2 時間かけて点滴静注する。
承 認 年 月 日	① 平成 23 年 7 月 1 日（肺炎） ② 平成 24 年 6 月 22 日（骨盤内炎症性疾患）
再 審 査 期 間	① 6 年 ② ①の残余期間（平成 29 年 6 月 30 日まで）
承 認 条 件	なし
備 考	

提出された資料から、本品目の効能・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

ジスロマック点滴静注用 500mg（以下、「注射剤」）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、特定使用成績調査は表 2 及び表 3 に示すとおりである。

表 1 使用成績調査の概要

肺炎の使用成績調査及び骨盤内炎症性疾患の使用成績調査	
目的	肺炎及び骨盤内炎症性疾患（以下、「PID」）に対する日常診療における注射剤及びジスロマック経口製剤へのスイッチ療法を含めた安全性及び有効性について、以下の3点を主目的に実施する。 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	注射剤が投与された患者
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	登録症例として肺炎 300 例及び PID 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	72 施設
収集症例数	肺炎 299 例、PID 99 例、その他 3 例*
安全性解析対象症例数	肺炎 299 例、PID 98 例、その他 3 例*
有効性解析対象症例数	肺炎 299 例、PID 98 例
備考	・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。 ・「肺炎の使用成績調査」及び「PID の使用成績調査」を同一の実施要綱及び調査票にて実施した。

※適応疾患外

表 2 特定使用成績調査の概要

レジオネラ肺炎に関する調査	
目的	国内臨床試験において症例が収集されなかったレジオネラ肺炎に対する注射剤（ジスロマック経口製剤へのスイッチ療法を含む）の安全性及び有効性について、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・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	目標症例数が集積されるまで後ろ向き調査症例を含めて収集する方法
対象患者	レジオネラ・ニューモフィラが原因菌と考えられる肺炎に対して注射剤が投与された患者
実施期間	平成 24 年 12 月から平成 27 年 12 月まで
目標症例数	20 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	10 施設
収集症例数	21 例
安全性解析対象症例数	21 例
有効性解析対象症例数	21 例
備考	

表 3 特定使用成績調査の概要

肺炎球菌等に対する薬剤感受性の調査
-------------------

目的	肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ、ブドウ球菌属、ペプトストレプトコッカス属及びクラミジア属でアジスロマイシンに対する低感受性菌や耐性菌の発現が懸念されていること、骨盤内炎症性疾患の適応追加に伴い新たに淋菌及びプレボテラ属が適応菌種として追加されたことから、これらの菌種のアジスロマイシンに対する感受性の経年変化を把握することを目的として、薬剤感受性調査を実施した。
調査方法	公益社団法人日本化学療法学会・社団法人日本感染症学会・日本臨床微生物学会が共同で実施している「三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス」のデータ（平成23年～平成26年実施分報告書）から、肺炎球菌、肺炎マイコプラズマ、淋菌、プレボテラ属、ブドウ球菌属、ペプトストレプトコッカス属及びクラミジア属の臨床分離株のアジスロマイシンに対する感受性測定結果を確認し、その経年変化を検討する（平成29年6月までに入手した報告書を利用）。
対象患者	該当なし
実施期間	平成23年7月から平成29年6月まで
目標株数	<i>Streptococcus pneumoniae</i> : 100株 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> : 5株 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : 100株 <i>Prevotella</i> spp. : 30株 <i>Staphylococcus</i> spp. : 100株 <i>Peptostreptococcus</i> : 50株 <i>Chlamydia</i> spp. : 10株
観察期間	該当なし
実施施設数	該当なし
収集株数	<i>Streptococcus pneumoniae</i> : 602株 <i>Mycoplasma pneumoniae</i> : 0株 <i>Neisseria gonorrhoeae</i> : 103株 <i>Prevotella</i> spp. : 321株 <i>Staphylococcus</i> spp. : 1,498株 <i>Peptostreptococcus</i> : 0株 <i>Chlamydia</i> spp. : 39株
安全性解析対象症例数	該当なし
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

### 4. 安全性

注射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主な副作用発現状況を表4<sup>1)</sup>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、肺炎24.0%（73/304例）、PID30.3%（23/76例）と比較していずれも高くはなかった。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。死亡した1症例（肺炎の症例による呼吸困難）を除き、すべて消失・回復又は軽快であった。

表4 使用成績調査における副作用発現状況

項目	全解析対象症例	肺炎	PID
調査症例数	400	299	98
副作用発現症例数（発現割合%）	39（9.8）	28（9.4）	11（11.2）
副作用発現件数	46	31	15

<sup>1)</sup> 副作用の器官別大分類が複数例発現したもの、あるいは重篤な副作用が1例でも発現したものをまとめた。

副作用名	全体	重篤	全体	重篤	全体	重篤
感染症および寄生虫症	6 (1.5)	3 (0.8)	4 (1.3)	1 (0.3)	2 (2.0)	2 (2.0)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	3 (0.8)	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	0
ブドウ球菌性胃腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
口腔カンジダ症	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
腹膜炎	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	1 (1.0)	1 (1.0)
精神障害	3 (0.8)	0	3 (1.0)	0	0	0
不眠症	2 (0.5)	0	2 (0.7)	0	0	0
落ち着きのなさ	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
心臓障害	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
慢性心不全	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
呼吸困難	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (1.0)	0
胃腸障害	15 (3.8)	2 (0.5)	7 (2.3)	1 (0.3)	8 (8.2)	1 (1.0)
下痢	15 (3.8)	2 (0.5)	7 (2.3)	1 (0.3)	8 (8.2)	1 (1.0)
肝胆道系障害	9 (2.3)	0	7 (2.3)	0	2 (2.0)	0
肝機能異常	7 (1.8)	0	5 (1.7)	0	2 (2.0)	0
肝障害	2 (0.5)	0	2 (0.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (1.0)	0
紅斑	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
多形紅斑	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.5)	0	1 (0.3)	0	1 (1.0)	0
注射部位疼痛	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
疼痛	1 (0.3)	0	0	0	1 (1.0)	0
臨床検査	3 (0.8)	0	3 (1.0)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0
白血球数減少	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0	0	0

MedDRA/J (18.1)

本調査におけるジスロマック製剤の投与状況を表5に示す。長期投与の患者〔全体の症例で注射剤の使用が5日を超えた症例（以下、「注射剤5日超」）、肺炎の総投与期間<sup>2)</sup>が10日を超えた症例（以下、「10日超」）、PIDの総投与期間が7日を超えた症例（以下、「7日超」）〕について検討した結果、各使用期間別の副作用発現割合は、12.9%（9/70例）、23.1%（3/13例）及び16.7%（2/12例）であった。また、注射剤から経口剤<sup>3)</sup>へ切り替えた症例の切り替え時の入院状況は、肺炎は70%以上、PIDは60%以上であった。

表5 安全性解析対象症例におけるジスロマック製剤の投与状況

項目	全体	肺炎	PID
解析対象症例数	400	299	98
注射剤から経口剤への切り替え状況	症例数（割合%）	症例数（割合%）	症例数（割合%）
注射剤のみで終了	267 (66.8)	237 (79.3)	28 (28.6)
経口剤へ切り替え	133 (33.3)	62 (20.7)	70 (71.4)
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
総投与期間（日）	5.6±2.7 1～23	5.5±2.8 1～23	5.7±2.5 1～14
注射剤の投与期間（日）	4.2±2.2 1～16	4.7±2.2 1～16	2.7±1.6 1～11
経口剤の投与期間（日）	3.9±1.8 1～10	3.6±2.0 1～10	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%）
注射剤投与期間 5日以内	330 (82.5)	233 (77.9)	95 (96.9)
5日超え	70 (17.5)	66 (22.1)	3 (3.1)
総投与期間（肺炎） 10日以内	286 (95.7)	286 (95.7)	—

<sup>2)</sup> 総投与期間：注射剤と経口剤の使用期間の合計期間

<sup>3)</sup> 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%

総投与期間 (PID)	10 日超え	13 (4.3)	13 (4.3)	—
	7 日以内	86 (87.8)	—	86 (87.8)
	7 日超え	12 (12.2)	—	12 (12.2)

#### 4.2 特定使用成績調査 (レジオネラ肺炎に関する調査)

本調査における安全性解析対象 21 例のうち、副作用は 2 例 2 件あり、副作用発現割合は 9.5% (2/21 例) であった。副作用の内訳は表 6 に示す。重篤な副作用は認められなかった。

表 6 レジオネラ肺炎に関する調査における副作用発現状況

副作用名	発現症例数 (発現割合%)
肝胆道系障害 肝機能異常	1 (4.8)
腎および尿路障害 結晶尿	1 (4.8)

本調査におけるジスロマック製剤の投与状況を表 7 に示す。長期投与の患者の副作用は、注射剤 5 日超 1 例に結晶尿 (転帰: 回復) が認められたが、10 日超には副作用は認められなかった。注射剤の承認用量である 1 日 500mg を超えて投与された症例は 1 例あり (1 日平均投与量 538.5mg)、副作用は認められなかった。

表 7 安全性解析対象症例におけるジスロマック製剤の投与状況

項目	レジオネラ肺炎	
解析対象症例数	21	
注射剤から経口剤への切り替え状況	症例数 (割合%)	
注射剤のみで終了	11 (52.4)	
経口剤へ切り替え	10 (47.6)	
投与期間	平均±SD	最小～最大
総投与期間 (日)	12.0±6.4	3～26
注射剤の投与期間 (日)	9.4±6.2	3～24
経口剤の投与期間 (日)	3.5±3.0	1～10
長期投与	症例数 (割合%)	
注射剤投与期間 5 日以内	9 (42.9)	
5 日超え	12 (57.1)	
総投与期間 10 日以内	11 (52.4)	
10 日超え	10 (47.6)	

#### 4.3 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 411 例 623 件 (未知<sup>4)</sup> 259 例 390 件、既知 196 例 233 件 (重複症例あり) であった (外国症例を除く)。なお、再審査期間中に感染症報告はなかった。

注射剤を使用した症例における副作用のうち、機構へ報告した重篤な副作用は 55 例 73 件 (未知 34 例 39 件、既知 28 例 34 件) であった (外国症例を除く)。このうち肺炎における副作用は 32 例 46 件 (未知 21 例 24 件、既知 16 例 22 件)、PID における副作用は 3 例 3 件 (未知 3 例 3 件) であった。

転帰が死亡であった副作用は、骨髄機能不全、アナフィラキシーショック、心不全、呼吸困難 (各 1 件) であり、すべて肺炎の症例であった。いずれの症例も原疾患、既往歴や併用薬の影響が考えられ、本剤との因果関係は特定できなかった。アナフィラキシーショック及び呼吸困難は、「使

<sup>4)</sup> 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

用上の注意」に記載され、注意喚起している。その他の副作用は、症例数が少なく本剤との関連性は明白ではないことから、現時点で特別な対応は不要と判断した。

再審査期間中に収集された未知の副作用は 679 例 899 件であり、重篤は 263 例 394 件、非重篤は 443 例 505 件あった。10 件以上集積した未知の主な副作用は表 8 のとおりであった。

いずれも集積した症例から新たな安全性の懸念は認められないことから、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、必要に応じて検討していくこととした。

表 8 「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	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	679	899	263	394	443	505
神経系障害	64	71	46	53	18	18
意識消失	16	16	16	16	0	0
痙攣発作	11	11	10	10	1	1
眼障害	21	23	1	1	20	22
眼脂	10	10	0	0	10	10
血管障害	53	53	4	4	49	49
血管痛	36	36	0	0	36	36
胃腸障害	154	168	39	50	115	118
下痢	11	13	11	13	0	0
白色便	35	35	1	1	34	34
変色便	23	23	0	0	23	23
嚥下障害	18	18	2	2	16	16
皮膚および皮下組織障害	71	76	40	43	33	33
薬疹	22	22	22	22	0	0
冷汗	15	15	1	1	14	14
腎および尿路障害	38	41	17	18	22	23
着色尿	14	14	0	0	14	14
一般・全身障害および投与部位の状態	70	78	34	40	36	38
悪寒	12	13	1	1	11	12
発熱	12	12	11	11	1	1

MedDRA/J version (20.0)

#### 4.4 相互作用

注射剤を使用した症例において相互作用が疑われた症例は 2 例 2 件で、併用薬はジゴキシン及びプレガバリンであった。ジゴキシンについては、「使用上の注意」の併用注意の項に記載し注意喚起を行っている。プレガバリンとの相互作用が疑われる症例は、紫斑を伴う横紋筋融解症が発現したが、情報不足で相互作用の検討は困難だったことから、現時点で対応は不要と判断した。

### 5. 有効性

注射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。

有効性解析対象の臨床効果は、表 9 のとおりである。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 [A0661191試験 (肺炎) の有効割合：投与開始15日目84.5% (60/71例)、投与終了 (中止) 時86.3% (63/73例)、投与開始29日目82.9% (58/70例)、A0661192試験 (PID) の有効割合：投与開始15日目94.1% (48/51例)、投与終了 (中止) 時94.1% (48/51例)、投与開始29日目93.5% (43/46例) ]。

長期投与の患者の有効性は、注射剤5日超：肺炎86.2% (50/58例)、PID66.7% (2/3例)、10日超 (肺炎)：91.7% (11/12例)、7日超 (PID)：91.7% (11/12例) であった。

表9 臨床効果

疾患	臨床効果 (例数)			合計	有効割合* (%)	95%両側信頼区間
	有効	無効	判定不能			
肺炎	232	27	40	299	89.6	85.2, 93.0
PID	83	8	7	98	91.2	83.4, 96.1

\*：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 (肺炎：100例、PID：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 (肺炎：138株、PID：56株) の原因菌別消失状況は表10 (肺炎) 及び表11 (PID) のとおりであった。菌消失割合<sup>5)</sup> は、肺炎は83.6 (95%信頼区間： [71.2, 92.2] ) %、PIDは85.7 (95%信頼区間： [57.2, 98.2] ) %であった。承認時までの国内臨床試験 (肺炎：A0661191試験) では投与開始15日目の評価で肺炎球菌が85.7% (12/14株)、インフルエンザ菌が82.4% (14/17株) であり、承認時までの国内臨床試験との直接的な比較は困難であるが、これらの菌については本調査での菌消失割合が100%であり、特記すべき事項はないと考えた。

表10 原因菌別の菌消失状況 (肺炎：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 ※	46 (33.3)	9 (6.5)	83 (60.1)	138	46/55 (83.6)
<i>S. aureus</i>	9 (45.0)	2 (10.0)	9 (45.0)	20	9/11 (81.8)
<i>S. pyogenes</i>	—	—	—	—	—
<i>S. pneumonia</i>	16 (47.1)	0 (0)	18 (52.9)	34	16/16 (100)
<i>M. pneumonia</i>	0 (0)	2 (40.0)	3 (60.0)	5	0/2 (0)
<i>Legionella pneumophila</i>	0 (0)	0 (0)	5 (100)	5	0/0 (—)
<i>Haemophilus influenza</i>	4 (26.7)	0 (0)	11 (73.3)	15	4/4 (100)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3 (33.3)	0 (0)	6 (66.7)	9	3/3 (100)
<i>Chlamydia pneumonia</i>	1 (50.0)	0 (0)	1 (50.0)	2	1/1 (100)
<i>S. agalactiae</i>	2 (50.0)	0 (0)	2 (50.0)	4	2/2 (100)
<i>Prevotella</i> spp.	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1	0/0 (—)
<i>Staphylococcus</i> spp.	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1	0/0 (—)
<i>Streptococcus</i> spp.	2 (66.7)	0 (0)	1 (33.3)	3	2/2 (100)
その他 ※	9 (23.1)	5 (12.8)	25 (64.1)	39	9/14 (64.3)
<i>Corynebacterium</i> spp.	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1	1/1 (100)
<i>E. coli</i>	3 (50.0)	0 (0)	3 (50.0)	6	3/3 (100)
<i>Enterococcus</i> spp.	1 (50.0)	0 (0)	1 (50.0)	2	1/1 (100)
<i>Klebsiella</i> spp.	1 (50.0)	0 (0)	1 (50.0)	2	1/1 (100)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	1 (7.7)	3 (23.1)	9 (69.2)	13	1/4 (25.0)
<i>Mycobacterium</i> spp.	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1	0/0 (—)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (20.0)	1 (20.0)	3 (60.0)	5	1/2 (50.0)
<i>Pseudomonas</i> spp.	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1	0/0 (—)
その他の起炎菌	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (75.0)	8	1/2 (50.0)

※：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。

\*：判定不能：種々の理由により投与後の細菌学的検査がまったく実施されなかった場合

—：本剤投与開始前に原因菌が同定されなかった。

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

表 11 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>S. pyogenes</i>	—	—	—	—	—
<i>S. pneumoniae</i>	—	—	—	—	—
<i>M. pneumoniae</i>	—	—	—	—	—
<i>Legionella pneumophila</i>	—	—	—	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3	0/0 (—)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	—	—	—	—	—
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	—	—	—	—	—
<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>P. anaerobius</i>	—	—	—	—	—
<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 pneumoniae</i>	1 (25.0)	2 (50.0)	1 (25.0)	4	1/3 (33.3)
その他の起炎菌	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。

\*：判定不能：種々の理由により投与後の細菌学的検査がまったく実施されなかった場合

—：本剤投与開始前に原因菌が同定されなかった。

## 5.2 特定使用成績調査（レジオネラ肺炎に関する調査）

有効性（臨床効果）は、観察期間中の来院時に、「有効」、「無効」、「判定不能」の2段階3区分で調査医師が評価した。菌の消長（菌消失割合）については、細菌学的検査の結果から「消失」、「存続」、「判定不能」の2段階3区分に分類した。

有効性解析対象症例の臨床効果の有効割合は表12のとおりであり、細菌学的解析対象症例における原因菌別消失状況表13のとおりであった。

表 12 臨床効果

疾患	臨床効果（例数）			合計	有効割合*（%）	95%両側信頼区間
	有効	無効	判定不能			
レジオネラ肺炎	20	1	0	21	95.2	76.2, 99.9

\*：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

表 13 原因菌別の菌消失状況（肺炎：細菌学的解析対象症例）

原因菌別	菌の消長（株数）			合計	菌消失割合（%）*
	消失	存続	判定不能		
<i>Legionella pneumophila</i>	2	1	18	21	66.7 (2/3)

\*：菌消失割合（%）＝消失株数／判定不能を除く同定株数×100

## 5.3 特定使用成績調査（肺炎球菌等に対する薬剤感受性の調査）

「三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス」のデータのうち、再審査期間が満了する平成29年6月までに入手した報告書（平成23年～平成26年実施分）から、合計で肺炎球菌602株、淋菌103株、



プレボテラ属321株、ブドウ球菌属1,498株及びクラミジア属39株のアジスロマイシンに対する感受性データを確認した。肺炎マイコプラズマ及びペプトストレプトコッカス属のデータは含まれなかった。

以前から低感受性の傾向がみられていた肺炎球菌、黄色ブドウ球菌等では、本調査においても注射剤が承認された平成23年からMIC値は高かったが、更なる耐性化を示唆する結果とは考えられなかった。淋菌及びクラミジア属については、調査期間中に把握できたのは単年度での結果のみであったが、注射剤の承認以前の感受性サーベイランス結果より、耐性化を示す経年変化はみられなかった。肺炎マイコプラズマ及びペプトストレプトコッカス属については、文献情報から検討したところ、大きな変化はみられなかったものの、ペプトストレプトコッカス属では注射剤の承認以降に若干の感受性低下傾向がみられた。

以上より、追加の安全対策は不要と考えるが、既に「用法・用量に関連する使用上の注意」で注意喚起しているとおり、注射剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめるなど、他の抗菌薬使用時と同様に継続して注意する必要があると考える。

## 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。

国内において、再審査期間中に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施していない。機構に報告した外国の措置報告は13報、研究報告は11報であった。措置報告及び研究報告は表14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14 措置報告及び研究報告の概要\*

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 副作用に関連した措置（8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</li> <li>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）。</li> <li>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）。</li> <li>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）。</li> <li>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）。</li> <li>⑥ 外国における回収情報（2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）。</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>

	<p>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</p> <p>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）。</p> <p>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）</p>
--	---

※：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