

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

15員環マクロライド系抗生物質製剤
アジスロマイシン水和物錠・散・カプセル

処方箋医薬品

ジスロマック[®]錠250mg
ジスロマック[®]細粒小児用10%
ジスロマック[®]カプセル小児用100mg
ZITHROMAC[®] Tablets
ZITHROMAC[®] Fine Granules for Pediatric Use 10%
ZITHROMAC[®] Capsules for Pediatric Use

剤形	フィルムコート錠、細粒、硬カプセル剤			
製剤の規制区分	処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること			
規格・含量	ジスロマック錠250mg：1錠中 日局 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））含有 ジスロマック細粒小児用10%：1g中 日局 アジスロマイシン水和物104.8mg（アジスロマイシンとして100mg（力価））含有 ジスロマックカプセル小児用100mg：1カプセル中 日局 アジスロマイシン水和物104.8mg（アジスロマイシンとして100mg（力価））含有			
一般名	和名：アジスロマイシン水和物（JAN） 洋名：Azithromycin Hydrate（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日		製造販売承認 年月日	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
	ジスロマック 錠250mg	2000年3月10日	2000年5月31日	2000年6月8日
	ジスロマック 細粒小児用10%	2009年6月19日 [※]	2009年9月25日	2009年9月29日
	ジスロマック カプセル小児用	2000年3月10日	2000年5月31日	2000年6月8日
	※販売名変更による			
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp			

本IFは2022年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	5
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	11
7. 調製法及び溶解後の安定性	12
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	13
9. 溶出性	16
10. 容器・包装	17
11. 別途提供される資材類	17
12. その他	17
V. 治療に関する項目	18
1. 効能又は効果	18
2. 効能又は効果に関連する注意	22
3. 用法及び用量	24
4. 用法及び用量に関連する注意	26
5. 臨床成績	30
VI. 薬効薬理に関する項目	43
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	43
2. 薬理作用	43
VII. 薬物動態に関する項目	60
1. 血中濃度の推移	60
2. 薬物速度論的パラメータ	62
3. 母集団（ポピュレーション）解析	63
4. 吸収	64
5. 分布	65

6. 代謝	81
7. 排泄	83
8. トランスポーターに関する情報	86
9. 透析等による除去率	86
10. 特定の背景を有する患者	87
11. その他	91
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	92
1. 警告内容とその理由	92
2. 禁忌内容とその理由	92
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	92
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	92
5. 重要な基本的注意とその理由	92
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	93
7. 相互作用	97
8. 副作用	104
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	115
10. 過量投与	115
11. 適用上の注意	116
12. その他の注意	116
IX. 非臨床試験に関する項目	118
1. 薬理試験	118
2. 毒性試験	121
X. 管理的事項に関する項目	125
1. 規制区分	125
2. 有効期間	125
3. 包装状態での貯法	125
4. 取扱い上の注意	125
5. 患者向け資材	125
6. 同一成分・同効薬	125
7. 国際誕生年月日	125
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	126
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	126
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	126
11. 再審査期間	126
12. 投薬期間制限に関する情報	127
13. 各種コード	127
14. 保険給付上の注意	127
XI. 文献	128
1. 引用文献	128
2. その他の参考文献	132
XII. 参考資料	133
1. 主な外国での発売状況	133
2. 海外における臨床支援情報	135
XIII. 備考	138
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	138
2. その他の関連資料	139

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ジスロマック（一般名：アジスロマイシン水和物）は、優れた臨床効果と急性感染症治療に求められる幅広い抗菌スペクトルを獲得することを目的として、ファイザー社が開発した世界初の 15 員環マクロライド系抗生物質製剤である。

ジスロマックはエリスロマイシンの基本骨格に窒素原子を導入することにより、感染病巣への優れた薬剤移行性と長い半減期を獲得し、主な使用対象となる軽症から中等症の急性呼吸器感染症に対して 1 日 1 回 3 日間投与*で優れた臨床効果を示す。

またβ-ラクタム薬が適応を有していないマイコプラズマ、クラミジアや従来のマクロライド薬では抗菌力が弱かったインフルエンザ菌に対しても強い抗菌力を示し、急性感染症治療に求められる幅広い抗菌スペクトルを有している。

ジスロマック錠 250mg、細粒小児用 10%、カプセル小児用 100mg は、2000 年 3 月に成人又は小児の各種細菌感染症を適応として承認された。

さらに、ジスロマック錠 250mg は、クラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎に対し、1000mg 単回投与での有効性が認められ、2004 年 5 月に効能又は効果が追加された。

また、ジスロマック細粒小児用の苦味軽減を目的とした処方変更品（フレーバー変更品）は、2004 年 8 月に承認された。

海外では既に 1991 年以来、141 の国と地域で承認されている。

2011 年 7 月には、ジスロマック点滴静注用 500mg の注射剤から経口剤への切り替えによるスイッチ療法に基づき、適応菌種にレジオネラ・ニューモフィラが追加承認された。

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¹⁾、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。

また、骨盤内炎症性疾患の症状の重い症例においては注射用抗菌薬による治療が望ましいとされている²⁾。骨盤内炎症性疾患は、劇症時や、嘔吐等の影響で経口摂取困難な状況において注射剤による治療が適用となることから、ジスロマック点滴静注用 500mg が治療薬として適切である。そのため、骨盤内炎症性疾患に対しては、ジスロマック点滴静注用による治療を開始し、ジスロマック錠 250mg を投与する。

*本剤の投与期間は 3 日間とする。また、4 日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には医師の判断で適切な他の薬剤に変更する。尿道炎、子宮頸管炎に対しては、成人には 1000mg（力価）を 1 回経口投与する。投与後 2~4 週間は経過を観察し、効果が認められない場合には適切な他の薬剤に変更する。

2. 製品の治療学的特性

(1) 1日1回3日間投与^{※1}で優れた臨床効果

(「V-5. (7) その他」の項参照)

(2) 幅広い抗菌スペクトル

肺炎球菌、インフルエンザ菌、化膿レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、マイコプラズマ・ニューモニエ、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ) など急性感染症^{※2}の主要起炎菌をカバーする幅広い抗菌スペクトルを有し、優れた効果を発揮する。

(「VI-2. (2) 薬効を裏付ける臨床成績」の項参照)

(3) 高い組織移行性と感染病巣 (マウス) へ集中的移行

組織移行性に優れ、扁桃組織では血中濃度の20倍以上高い濃度が得られる。

さらに食細胞に取り込まれやすい性質を有しているため、食細胞の遊走により感染病巣へ集中的に移行 (ファゴサイト・デリバリー) し、長時間持続する。

(「V-5. (5) 4) 扁桃組織内への移行」の項参照)

(4) 薬物相互作用

制酸剤、ワルファリン、シクロスポリン、ネルフィナビル、ベネトクラクスとの薬物相互作用が認められている。体内動態試験において、テオフィリンの薬物動態には影響をおよぼさなかった。

(「VIII-7. (2) 併用注意」の項参照)

(5) 副作用及び臨床検査値異常は、承認時 13.12% (368例/2805例)、市販後使用成績調査時 (再審査終了時) 2.40% (90例/3745例) であった。ジスロマック錠 250mg では、アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替えた (スイッチ療法) 場合の承認時 25.26% (96例/380例)、市販後の骨盤内炎症性疾患患者に対する使用成績調査時 (再審査終了時) 11.22% (11例/98例) であった。

承認時における主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢 92例 (3.28%)、好酸球数増加 75例 (2.67%)、ALT (GPT) 増加 62例 (2.21%)、白血球数減少 45例 (1.60%)、AST (GOT) 増加 40例 (1.43%) 等であり、市販後使用成績調査時では、下痢 34例 (0.91%)、嘔吐 15例 (0.40%)、ALT (GPT) 増加 11例 (0.29%)、AST (GOT) 増加 7例 (0.19%)、腹痛 7例 (0.19%) 等であった。

<ジスロマック錠 250mg のみ>

アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替えた (スイッチ療法) 場合の承認時における主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢 (9.21%)、注入部位疼痛 (4.74%)、悪心 (2.63%)、血栓性静脈炎 (1.84%)、カンジダ症 (1.32%)、腹痛 (1.32%)、発疹 (1.32%) 等であった。

市販後の骨盤内炎症性疾患患者に対する使用成績調査における主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢 (8.16%)、肝機能検査異常 (2.04%) 等であった。(再審査終了時)

重大な副作用 (頻度不明) として、ショック、アナフィラキシー、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis: TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症、薬剤性過敏症症候群、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、急性腎障害、偽膜性大腸炎、出血性大腸炎、間質性肺炎、好酸球性肺炎、QT 延長、心室性頻脈 (Torsade de pointes を含む)、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少、横紋筋融解症が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

※1 本剤の投与期間は3日間とする。また、4日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には医師の判断で適切な他の薬剤に変更する。

成人の場合、尿道炎、子宮頸管炎に対しては1回投与とし、投与後2~4週間は経過を観察し、効果が認められない場合には医師の判断で適切な他の薬剤に変更する。

※2 成人：呼吸器、耳鼻咽喉、皮膚、歯性感染症 小児：呼吸器、耳鼻咽喉感染症

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

該当しない

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ジスロマック錠 250mg
ジスロマック細粒小児用 10%
ジスロマックカプセル小児用 100mg

(2) 洋名

ZITHROMAC Tablets
ZITHROMACFine Granules for Pediatric Use 10%
ZITHROMAC Capsules for Pediatric Use

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

アジスロマイシン水和物 (JAN)

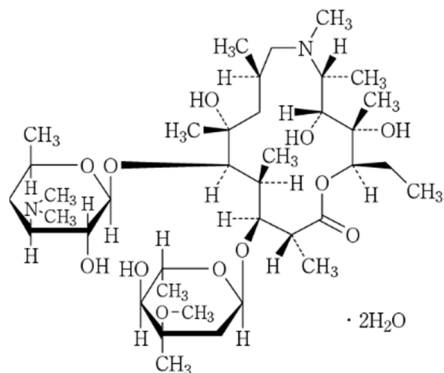
(2) 洋名 (命名法)

Azithromycin Hydrate (JAN)
Azithromycin (INN)

(3) ステム (stem)

-mycin : Streptomyces 属の微生物が産生する抗生物質

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$

分子量 : 785.02

5. 化学名（命名法）又は本質

(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 8*R*, 11*R*, 12*R*, 13*S*, 14*R*)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino- β -D-*xyl*o-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -L-*ribo*-hexopyranosyloxy)-10-aza-6, 12, 13-trihydroxy-2, 4, 6, 8, 10, 11, 13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

略号 : AZM

記号番号 : CP-62, 993 (治験番号)

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

メタノール又はエタノール (99.5) に溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

アジスロマイシン水和物の吸湿性を 37°C、3 週間の吸湿平衡法により測定した結果、本品は吸湿性を示さなかった。

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：約 133~135°C

(5) 酸塩基解離定数

15 員環上 N-メチル基由来：pKa=8.1

デソサミンの N-ジメチル基由来：pKa=8.8

(6) 分配係数

アジスロマイシン水和物の pH7 におけるオクタノール/水系の分配係数は 0.39 である。

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ ：-45~-49° (脱水物に換算したもの 0.4g、エタノール (99.5)、20mL、100mm)

【日局十八改正より】

2. 有効成分の各種条件下における安定性

アジスロマイシン水和物における安定性は、苛酷試験、長期保存及び加速試験が実施された。次表に示すいずれの条件下においても力価低下及び分解物の増加は認められず、その他の測定項目においても変化は認められず安定であった。したがって、原薬は通常の保存条件下において安定であり、長期間その品質を保証できるものと判断された。

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果				
				外観	力価	分解物 I	分解物 II	
苛酷試験	温度	60℃、暗所	3 ヶ月	無色ガラスバイアル (密栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
	湿度	25℃、33%RH、 暗所	3 ヶ月	無色ガラスバイアル (開栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
		25℃、92%RH、 暗所	3 ヶ月	無色ガラスバイアル (開栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
	光	室温、白色蛍光灯 (1000 ルクス・24 時間 ／日)	50 日	ガラスシャーレ (ポリ塩化ビニリデン フィルムで覆う)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
長期保存試験	25℃、暗所	39 ヶ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム入り	規格内	規格内	変化なし	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH、 暗所	6 ヶ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム入り	規格内	規格内	変化なし	変化なし	

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日局「アジスロマイシン水和物」による。

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形



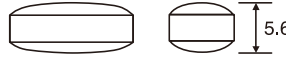
(1) 剤形の区別

錠剤：フィルムコート錠

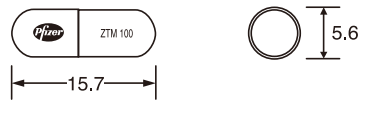
細粒小児用：細粒

カプセル剤小児用：硬カプセル剤

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ジスロマック錠 250mg		
色/剤形	白色/フィルムコート錠		
外形・大きさ (mm)	上面	下面	側面
			
重量 (mg)	468		

販売名	ジスロマック細粒小児用 10%
色/剤形/におい/味	淡いだいだい色/細粒/特異な芳香/甘い

販売名	ジスロマックカプセル小児用 100mg
色/剤形	頭部：だいだい色、胴部：淡黄白色 3号硬カプセル
外形・大きさ (mm)	
重量 (mg)	237

(3) 識別コード

錠剤 : Pfizer ZTM250

細粒剤小児用 : 無し

カプセル剤小児用 : Pfizer ZTM100

(4) 製剤の物性

1) ジスロマック錠 250mg

崩壊試験（日局）

本品は、適当なコーティング剤で剤皮を施した製剤の試験法により試験する時、適合する。

2) ジスロマック細粒小児用 10%

粒度（日局）

本品は、製剤の粒度の試験法により試験する時、適合する。

3) ジスロマックカプセル小児用 100mg

崩壊試験（日局）

本品は、カプセル剤の試験法により試験する時、適合する。

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジスロマック錠 250mg
有効成分	1錠中 日局 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))
添加剤	無水リン酸水素カルシウム、部分アルファー化デンプン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン

販売名	ジスロマック細粒小児用 10%
有効成分	1g 中 日局 アジスロマイシン水和物 104.8mg (アジスロマイシンとして 100mg (力価))
添加剤	白糖、結晶セルロース、酸化チタン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、タルク、ステアリン酸マグネシウム、アミノアルキルメタクリレートコポリマーE、キサンタンガム、L-アルギニン、香料、サッカリンナトリウム水和物、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

販売名	ジスロマックカプセル小児用 100mg
有効成分	1 カプセル中 日局 アジスロマイシン水和物 104.8mg (アジスロマイシンとして 100mg (力価))
添加剤	無水乳糖、トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム (カプセル本体) 酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム、黄色三二酸化鉄、黄色 5 号

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

アジスロマイシン水和物の力価は、アジスロマイシン ($C_{38}H_{72}N_2O_{12}$: 748.98) としての量を質量 (力価) で示す。

5. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性がある関連化合物は次のとおりである。

- ・類縁物質 I (合成中間体)
- ・類縁物質 II (合成中間体)
- ・類縁物質 III (6-N 脱メチル体)
- ・類縁物質 IV (合成副生成物)
- ・分解物 I (3'-N 脱メチル体)
- ・分解物 II (脱クラジノース体)

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) ジスロマック錠 250mg

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果				
				外観	力価	分解物 I	分解物 II	
苛酷試験	温度	50℃、暗所	6 ヶ月	褐色ガラス瓶(密封)	わずかに淡黄褐色に着色したため、規格外	規格内	わずかな増加	わずかな増加
		60℃、暗所	3 ヶ月	褐色ガラス瓶(密栓)	淡黄褐色に着色したため、規格外	規格内	わずかな増加	わずかな増加
	湿度	25℃、85%RH、暗所	6 ヶ月	褐色ガラス瓶(開栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
		25℃、92%RH、暗所	3 ヶ月	褐色ガラス瓶(開栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
	光	室温、白色蛍光灯(1000ルクス・24時間/日)	60日	ガラスシャーレ(ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
長期保存試験	25℃、暗所	39 ヶ月	PTP包装/アルミ袋入り(紙箱入り)	規格内	規格内	変化なし	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	PTP包装/アルミ袋入り(紙箱入り)	規格内	規格内	変化なし	変化なし	

(2) ジスロマック細粒小児用*

本剤の安定性を、処方変更前細粒と比較したところ、40℃/75%RH、3 ヶ月の保存で、含量、性状、確認試験、溶出試験及び水分の変化は認められず、分解物の増加も認められなかった。したがって、本剤の安定性は、市販包材（ポリエチレン瓶及びアルミ袋）で保存する時、処方変更前の製剤と同等であると判断された。

*：苦味軽減を目的とした処方変更後細粒（2004年8月承認）

〈参考〉ジスロマック細粒小児用（処方変更前細粒）の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果				
				外観	力価	分解物 I	分解物 II	
苛酷試験	温度	60℃、暗所	3 ヶ月	白色不透明ポリエチレン瓶(密封)	規格内	規格内	わずかな増加	わずかな増加
	湿度	25℃、75%RH、暗所	3 ヶ月	白色不透明ポリエチレン瓶(開封)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
		25℃、92%RH、暗所	2 ヶ月	白色不透明ポリエチレン瓶(開封)	凝集したため、規格外	水分の増加により低下したため、規格外	変化なし	変化なし
	光	室温、白色蛍光灯(1000ルクス・24時間/日)	50日	ガラスシャーレ(ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	退色したため、規格外	規格内	変化なし	変化なし
白色不透明ポリエチレン瓶(密封)				規格内	規格内	変化なし	変化なし	
長期保存試験	25℃、暗所	39 ヶ月	白色不透明ポリエチレン瓶(密封)	規格内	規格内	変化なし	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	白色不透明ポリエチレン瓶(密封)	規格内	規格内	変化なし	変化なし	

(3) ジスロマックカプセル小児用 100mg

各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存状態	結果				
				外観	力価	分解物Ⅰ	分解物Ⅱ	
苛酷試験	温度	50℃、暗所	6 ヶ月	無色ガラス瓶(密封)	淡黄褐色に着色したため、規格外	規格内	わずかな増加	変化なし
		60℃、暗所	3 ヶ月	無色ガラス瓶(密栓)	変形し、淡黄褐色に着色したため、規格外	規格内	わずかな増加	変化なし
	湿度	25℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	無色ガラス瓶(開栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
		25℃、85%RH、暗所	6 ヶ月	無色ガラス瓶(開栓)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
	光	室温、白色蛍光灯(1000ルクス・24時間/日)	60 日	ガラスシャーレ(ポリ塩化ビニリデンフィルムで覆う)	規格内	規格内	変化なし	変化なし
長期保存試験	25℃、暗所	39 ヶ月	PTP 包装/アルミ袋入り(紙箱入り)	規格内	規格内	変化なし	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH、暗所	6 ヶ月	PTP 包装/アルミ袋入り(紙箱入り)	規格内	規格内	変化なし	変化なし	

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤と他剤との配合変化を確認するため、配合が予想される固形薬剤（散剤、顆粒剤）及びシロップ剤について試験を実施した。

表1 ジスロマック細粒小児用と固形薬剤

配合薬剤 品名	配合量 ¹⁾ (g/2g)	回 数	外観				力価残存率 (%) ²⁾		
			配合直後	1日	3日	7日	1日	3日	7日
アスピリン ドライシロップ 2%	0.66	1	淡いだいだい色の細粒とだ いだい色の細粒の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	101.4	99.1	97.3
		2	淡いだいだい色の細粒とだ いだい色の細粒の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	97.2	99.2	99.2
		3	淡いだいだい色の細粒とだ いだい色の細粒の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	97.4	97.6	99
ビソルボン細粒 2%	0.16	1	淡いだいだい色の細粒と白 色の細粒の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	103	100.3	102.8
		2	淡いだいだい色の細粒と白 色の細粒の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.9	99.2	101.8
		3	淡いだいだい色の細粒と白 色の細粒の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	98.9	98.1	101.2
ムコダインDS 33.3%	0.6	1	淡いだいだい色の細粒と淡 赤白色の粉末及び粒状物と 白色の粒状物の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.7	100.8	99.6
		2	淡いだいだい色の細粒と淡 赤白色の粉末及び粒状物と 白色の粒状物の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.9	100	98.2
		3	淡いだいだい色の細粒と淡 赤白色の粉末及び粒状物と 白色の粒状物の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.7	99.4	98.9
テオドール ドライシロップ 20%	0.8	1	淡いだいだい色の細粒と白 色の粉末及び粒状の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.5	100.5	101.2
		2	淡いだいだい色の細粒と白 色の粉末及び粒状の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.4	100.4	99.4
		3	淡いだいだい色の細粒と白 色の粉末及び粒状の混合物	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.6	99.3	99.8

1) ジスロマック細粒小児用 2g に対する配合薬剤の量

2) 配合直後のジスロマック細粒小児用の力価に対する残存力価 (%)

配合薬剤 品名	配合量 ¹⁾ (g/2g)	回数	外観				力価残存率 (%) ²⁾		
			配合直後	1日	3日	7日	1日	3日	7日
ベリアクチン散 1%	0.16	1	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	97.8	97.9	99.7
		2	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	98.9	97.1	97.6
		3	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	97.2	98.8	97.3
ビオフェルミン R	0.4	1	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	99.4	99.8	99.4
		2	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	99	100.1	99.7
		3	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	100.8	99.2	99.7
ラックビー	0.8	1	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	99.7	100.6	98.1
		2	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	100.7	100.3	99.6
		3	淡いだいだい色の細粒と白色の粉末の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	101	100.5	99.1
ザジテン ドライシロップ	0.6	1	淡いだいだい色の細粒と白色の細粒の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	101	99.8	99.3
		2	淡いだいだい色の細粒と白色の細粒の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	100.1	100.8	98.8
		3	淡いだいだい色の細粒と白色の細粒の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	100.9	100.8	98.2
セルテクト ドライシロップ	0.5	1	淡いだいだい色の細粒と白色の細粒の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	101	100.4	98.9
		2	淡いだいだい色の細粒と白色の細粒の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	98.8	99.6	99.9
		3	淡いだいだい色の細粒と白色の細粒の混合物	変化なし	変化なし	変化なし	99.7	100.1	98.4

1) ジスロマック細粒小児用 2g に対する配合薬剤の量

2) 配合直後のジスロマック細粒小児用の力価に対する残存力価 (%)

表2 ジスロマック細粒小児用とシロップ剤

配合薬剤 品名	配合量 ¹⁾ (g/2g)	回数	外観				力価残存率 (%) ²⁾		
			配合直後	1日	3日	7日	1日	3日	7日
ムコソルバン シロップ	2	1	ごく淡い灰黄色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.6	100.1	99.9
		2	ごく淡い灰黄色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	99.7	99.4	99.1
		3	ごく淡い灰黄色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	98.5	99.3	99.9
アスピリン シロップ 0.5w/v%	2.7	1	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	98.4	100	100.4
		2	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	101.5	103.2	99.1
		3	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	101.2	99.3	101.2
メプチン シロップ	5	1	だいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	99.2	100.8	99.1
		2	だいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.6	100.3	100
		3	だいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	99.9	99.5	99.7
ペリアクチン シロップ	4	1	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.9	100.3	101
		2	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	98.4	97.7	98.8
		3	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.4	98	97.9
ポララミン シロップ	2	1	だいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.9	100.4	101.3
		2	だいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	99.7	99.6	98.8
		3	だいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.8	99.6	98.8
ノイチーム シロップ0.5%	2.7	1	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	102	102.3	100.7
		2	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	101.2	101	102.4
		3	淡いだいたい色の懸濁液	変化 なし	変化 なし	変化 なし	100.1	99.4	99.8

1) ジスロマック細粒小児用 2g に対する配合薬剤の量

2) 配合直後のジスロマック細粒小児用の力価に対する残存力価 (%)

(配合試験)

配合方法：ジスロマック細粒小児用 2g (アジスロマイシンとして 200mg 力価含有) に、これらの固形薬剤及びシロップ剤を配合混和したものを保存試料とした。

保存方法：室温で 7 日間保存

測定時点：配合直後及び保存後 1、3、7 日後

測定回数：3 回

(試験結果の概要)

すべての薬剤において外観変化は見られなかった。

アジスロマイシンの力価について、固形薬剤、シロップ剤において室温で 7 日間保存した時、有意な変化は認められなかった。

9. 溶出性

(1) ジスロマック錠 250mg

試験法：日局溶出試験法第 2 法 (パドル法)

条件：回転数 75rpm

試験溶液 900mL (リン酸緩衝液、pH=6.5)

結果：30 分後、85%以上溶出

(2) ジスロマック細粒小児用*

「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインについて」(平成 12 年 2 月 14 日医薬審第 67 号通知) に従い、溶出挙動を処方変更前細粒と比較した。

*：苦味軽減を目的とした処方変更後細粒 (2004 年 8 月承認)

試験法：日局溶出試験法第 2 法 (パドル法)

条件：回転数 50rpm、試験溶液 900mL (pH4.0、6.8、水)

回転数 100rpm、試験溶液 900mL (pH6.8)

結果：処方変更前後の製剤の溶出挙動は同等と判定された。

〈参考〉

ジスロマック細粒小児用 (処方変更前細粒)

試験法：日局溶出試験法第 2 法 (パドル法)

条件：回転数 75rpm

試験溶液 900mL (リン酸緩衝液、pH=6.5)

結果：30 分後、85%以上溶出

(3) ジスロマックカプセル小児用 100mg

試験法：日局溶出試験法第 2 法 (パドル法)

条件：回転数 75rpm

試験溶液 900mL (リン酸塩緩衝液、pH=6.5)

結果：30 分後、85%以上溶出

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

ジスロマック錠 250mg :	60錠[6錠 (PTP) ×10]、300錠[6錠 (PTP) ×50] 60錠[6錠 (患者さん用パッケージ入り PTP) ×10]、 300錠[6錠 (患者さん用パッケージ入り PTP) ×50]
ジスロマック細粒小児用 10% :	100g (瓶) 、60包[1g×60]
ジスロマックカプセル小児用 100mg :	60カプセル[6カプセル (PTP) ×10]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

ジスロマック錠 250mg
PTP包装 (紙箱入り)
ジスロマック細粒小児用 10%
白色不透明ポリエチレン瓶 (密栓)
ジスロマックカプセル小児用 100mg
PTP包装/アルミ袋入り (紙箱入り)

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

ジスロマック細粒小児用 10%

〈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、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、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、マイコプラズマ属

〈適応症〉

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、中耳炎

ジスロマックカプセル小児用 100mg

〈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、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、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、マイコプラズマ属

〈適応症〉

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、中耳炎

〈解説〉

本剤の効能又は効果は臨床分離株に対する抗菌力（MIC）、国内/外国の臨床試験における臨床効果並びに細菌学的効果に基づき決定した。

表1 臨床分離株に対する本剤のMIC₈₀ (μg/mL) ^{3) ~7)}

試験菌種		株数	AZM	EM	CAM	JM
グラム陽性菌	メチシリン感性黄色ブドウ球菌	174	1.56	0.78	0.39	3.13
	表皮ブドウ球菌	112	1.56	0.39	0.39	1.56
	化膿レンサ球菌	70	0.10	≤0.05	≤0.05	0.20
	肺炎球菌	53	6.25	3.13	1.56	0.78
	ペニシリン耐性肺炎球菌	28	6.25	3.13	1.56	0.39
	EM感性ペニシリン感性肺炎球菌	45	3.13	1.56	1.56	0.39
	EM耐性ペニシリン感性肺炎球菌	8	>100	>100	25	100
グラム陰性菌	モラクセラ (ブランハメラ) ・カタラーリス	62	0.10	0.39	0.10	0.78
	インフルエンザ菌	81	1.56	6.25	6.25	12.5
嫌気性菌	ペプトストレプトコッカス属	23	0.39	0.78	0.39	0.78
試験菌種		株数	AZM	EM	CAM	RXM
マイコプラズマ	マイコプラズマ・ニューモニエ	40	0.00024	0.0156	0.0078	0.03125
試験菌種		株数	AZM	EM	CAM	MI
クラミジア	クラミジア・ニューモニエ	6	0.125	0.125	-	0.015

AZM : アジスロマイシン、EM : エリスロマイシン、CAM : クラリスロマイシン
 JM : ジョサマイシン、RXM : ロキシスロマイシン、MINO : ミノサイクリン

図1 臨床効果（成人）^{8) ~15)}

（海外データを含む）

疾患名	症例数	有効率(%)		
		0	50	100
咽頭炎*	203	99.0%		
肺炎およびマイコプラズマ肺炎	111	97.3%		
慢性気管支炎	31	96.8%		
気管支拡張症（感染時）	16	93.8%		
慢性呼吸器疾患の二次感染	21	90.4%		
呼吸器感染症 小計	382	97.6%		
副鼻腔炎*	36	100%		
節、節腫症、よう	39	89.7%		
丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、 瘰癧、化膿性爪囲炎	34	94.1%		
皮膚感染症 小計	73	91.8%		
歯周組織炎	35	88.6%		
歯冠周囲炎	16	75.0%		
顎炎	34	88.2%		
歯性感染症 小計	85	85.9%		
合計	576	95.3%		

*海外データ：5日間投与（初回500mg、2～5日目250mgを1日1回経口投与）
有効率：（著効＋有効）/症例数又は（治療＋改善）/症例数

図2 臨床効果（小児）^{16) ~18)}

（海外データ）

疾患名	症例数	有効率(%)		
		0	50	100
咽頭炎	49	98.0%		
肺炎*	277	94.6%		
中耳炎	103	94.2%		
合計	429	94.9%		

*5日間投与（初日10mg/kg、2～5日目5mg/kgを1日1回経口投与）

有効率：（治療＋改善）/症例数

○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。

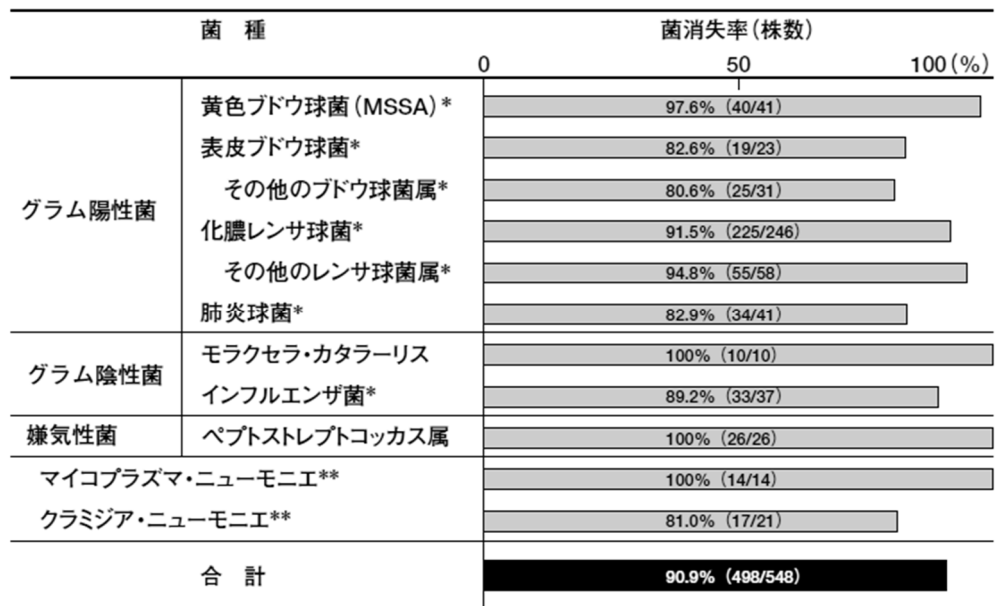
〈骨盤内炎症性疾患）成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイシンとして250mg（力価）を1日1回経口投与する。

○ジスロマック細粒小児用10%、ジスロマックカプセル小児用100mg

小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

図3 細菌学的効果（成人、小児）^{8) ~18)}

(海外データを含む)



*海外データを含む **海外データ

菌消失率：(菌消失+菌交代)/株数

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

ジスロマック錠 250mg

〈骨盤内炎症性疾患〉

5.1 淋菌を適応菌種とするのは、骨盤内炎症性疾患の適応症に限る。

〈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、副鼻腔炎〉

5.2 「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

〈肺炎〉

5.3 症状に応じてアジスロマイシン注射剤から治療を開始する必要性を判断すること。〔7.6、7.7 参照〕

ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

〈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、中耳炎〉

「抗微生物薬適正使用の手引き」¹⁹⁾を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

<解説>

ジスロマック錠 250mg

5.1 本剤の効能又は効果は、国内/外国の第3相試験における臨床成績に基づき設定した。

5.2 国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画（平成28年2月9日、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議）により策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）に基づき、抗微生物薬の適正使用の推進を目的とした「抗微生物薬適正使用の手引き 第一版」が厚生労働省健康局結核感染症課より平成29年6月1日に公表された。

これを受け、本手引きに基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起を行うこととした。なお、令和元年12月5日に「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」¹⁹⁾が公表されている。

5.3 アジスロマイシン注射剤と250mg錠の総投与期間について

肺炎

市中肺炎を対象とした国内第3相試験¹⁾において、アジスロマイシン注射剤の平均投与期間は3.7日（範囲：1～5日）であり、250mg錠も含めた平均総投与期間は7.3日（範囲：1～10日）であった。この試験における投与開始15日目の有効率は市中肺炎全体で84.5%（60/71例）と高い有効率を示している。アジスロマイシン注射剤で5日間、総投与期間で10日間を超えて投与された症例はなく、外国第3相試験¹⁾ではアジスロマイシン注射剤から経口剤への切り替えによる総投与期間は10日が最も多く40.1%（81/202例）であり、10日を超えて投与された症例は限られており、アジスロマイシンの総投与期間としては、合計7～10日間の投与が推奨される。

なお、重篤度が高い肺炎患者ではアジスロマイシン総投与期間として10日間を超え治療を必要とするような状況も想定される。国内第3相試験において、アジスロマイシン注射剤で5日間、総投与期間10日間を超えて投与された症例はなかった。症例数は限定されるが、外国臨床試験で総投与期間が10日間（最長16日間）を超えた症例が確認されている。

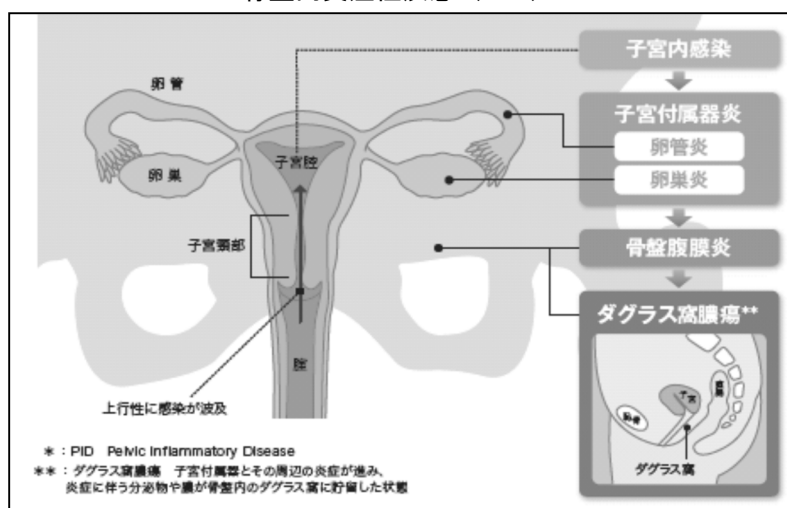
これらの症例において安全性上の問題は認められていないが、同一抗菌薬の長期間投与は、

耐性菌出現、菌交代症をきたすため避けることが好ましい点も考慮する必要がある。
アジスロマイシン注射剤から 250mg 錠へ切り替え、総投与期間が 10 日を超える場合は、経過観察を十分行う必要がある。

〈参考〉

骨盤内炎症性疾患について

骨盤内炎症性疾患 (PID*)



監修：三嶋 廣繁（愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学 主任教授）

骨盤内炎症性疾患とは、主に子宮頸管から上行性に上部生殖器に感染が波及して発症する子宮内感染（子宮内膜炎、子宮筋層炎）、子宮付属器炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、又は、子宮旁結合織に炎症が波及して起きる子宮旁結合織炎を含む骨盤内感染症の総称である。PID が重症化すると肝周囲炎、肝周囲膿瘍を惹起することがある。下腹部痛、下腹部圧痛（子宮及び子宮付属器部圧痛）、季肋部痛、季肋部圧痛に加え、体温上昇や白血球数増加などにより診断される。症状が無いまま感染が進行し、急激な下腹部痛を認めるなどさまざまな症状を呈する場合がある。

ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

国際的に脅威となる感染症対策の強化に関する基本計画（平成 28 年 2 月 9 日、国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議）により策定された薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン（2016-2020）に基づき、抗微生物薬の適正使用の推進を目的とした「抗微生物薬適正使用の手引き第一版」が厚生労働省健康局結核感染症課より平成 29 年 6 月 1 日に公表された。また、令和元年 12 月 5 日に「抗微生物薬適正使用の手引き第二版」¹⁹⁾が公表され、小児の中耳炎治療に関する内容が追加されたことから、使用上の注意改訂に関する厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知が発出された。これらを受け、両手引きに基づき、抗微生物薬の適正使用がなされるよう注意喚起するため、「効能又は効果に関連する使用上の注意」として設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

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。

ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。

ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

<解説>

ジスロマック錠 250mg

本剤の用法及び用量は以下の①～⑤のデータに基づき決定した。

①抗菌力

本剤の効果は、高い組織内濃度が持続することに関連していることから、至適投与量としては組織内濃度が臨床分離株に対するMIC₈₀^{3) ~7)}を一定期間上回ることが望ましいと考えられた。

（「V-1. 効能又は効果」の項参照）

②体内動態

Foulds ら²⁰⁾は手術予定患者に本剤500mg経口投与した時の投与後12時間～8日目の各種組織内濃度を検討し、扁桃、前立腺及び子宮組織内濃度をもとに本剤500mgを1日1回3日間反復投与した時の組織内濃度をシミュレートした結果、本剤を3日間反復投与した時の扁桃組織における組織内半減期は76時間、7日目の濃度は5.56μg/gであり、呼吸器感染症の主要起炎菌のひとつである*H. influenzae*のMIC₉₀:0.78~4μg/mLを上回る濃度が7日間持続することが推測された。また、国内の体内動態試験において500mg単回投与後に、扁桃組織では15時間後4.55μg/g²¹⁾、皮膚組織では15時間後6.36μg/g²²⁾、歯肉組織では14時間後5.6μg/g²³⁾などの組織内濃度の測定結果が得られた。従って、各組織内濃度が主要な起炎菌のMIC₈₀を長時間上回ることが国内データからも確認された。

③外国での臨床試験成績

外国において承認されている用法及び用量は、一般感染症に対しては1回500mgを1日1回3日間（英国など）、又は初日500mg1回投与の後翌日より1回250mgを1日1回4日間の計5日間投与（米国・カナダ）だが、米国においても3日間投与の申請準備中である。なお、いずれの場合も総投与量は1.5gである。

（2000年6月時点）

④国内における用量設定試験成績

肺炎を対象とした用量設定の二重盲検比較試験（250mg または 500mg 日 1 回 3 日間投与）では、有効率は 250mg 群 95.8% (23/24)、500mg 群 96.4% (27/28) であり、両群間に有意差は認められなかった¹¹⁾。しかし、著効率では統計的に有意差はないものの 250mg 群 25.0% (6/24) に対して 500mg 群では 46.4% (13/28) と 500mg 群で高値を示した。また、発現した副作用の種類、重症度及び発現率、臨床検査値異常の種類及び発現率などから、両群間の安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった。従って、本剤の肺炎に対する至適用量は、250mg 群と同程度の有効率であったが、500mg 群において 250mg 群よりも高い著効率を示したこと、安全性において両群間で臨床的に意味のある差はみられなかったことから、比較的短時間で治療効果が確実に得られると考えられた 500mg 日 1 回 3 日間投与とした。

薬剤群	症例数	著効率	有効率*
250mg 群	24	25.0% (6/24)	95.8% (23/24)
500mg 群	28	46.4% (13/28)	96.4% (27/28)

* (著効+有効) / 症例数

皮膚科領域の感染症における用量設定の二重盲検比較試験(250mg または 500mg 日 1 回 3 日間投与)においても、両群間で有効率に有意差は認められていないが、250mg 群の 77.3% (17/22) に対して、500mg 群は 90.9% (20/22) と高値を示した⁸⁾。また、発現した副作用の種類、重症度及び発現率、臨床検査値異常の種類及び発現率などから、両群間の安全性に臨床的に意味のある差は認められなかった。250mg よりも高い有効率を示したこと、安全性において両群間で臨床的に意味のある差はみられなかったことから、本剤の皮膚科領域の感染症に対する至適用量は、治療効果が確実に得られると考えられた 500mg 日 1 回 3 日間投与とした。

薬剤群	症例数	著効率	有効率*
250mg 群	22	40.9% (9/22)	77.3% (17/22)
500mg 群	22	40.9% (9/22)	90.9% (20/22)

* (著効+有効) / 症例数

⑤国内における第Ⅲ相試験を含む臨床データ

第Ⅲ相試験として肺炎¹²⁾、慢性気道感染症¹³⁾、皮膚感染症⁹⁾及び菌性感染症¹⁵⁾を対象として、本剤 500mg 日 1 回 3 日間投与の二重盲検比較試験を行った。臨床効果は、いずれの対照薬（クラリスロマイシン、セファクロル、トスフロキサシン）との比較においても統計学的に同等性が検証された。副作用も対照薬と比較して問題となるものはなく、これらの成績から、用法及び用量として 500mg 日 1 回 3 日間投与の妥当性が示された。

以上のことから、本剤の用法及び用量は、500mg を 1 日 1 回 3 日間投与とした。

ジスロマック細粒小児用、ジスロマックカプセル小児用 100mg

欧米における小児科領域の臨床試験は、10mg/kg 日 1 回の 3 日間投与または初日 10mg/kg 日 1 回、2～5 日目 5mg/kg 日 1 回の計 5 日間投与で検討された。この投与量の設定理由は小児患者に 10mg/kg を投与したときの本剤の体内動態パラメータが成人に 500mg を投与したときの成績と同程度であり、感染組織における有効濃度が維持されることが予測できたことによる。

欧米で実施された、小児の咽頭炎²⁴⁾または中耳炎²⁵⁾を対象とした 10mg/kg 日 1 回 3 日間投与の臨床試験における有効率（治癒+改善）は咽頭炎 98.0% (48/49)、中耳炎 94.2% (97/103) でした。また、小児の肺炎²⁶⁾を対象とした初日 10mg/kg 日 1 回、2～5 日目 5mg/kg 日 1 回の計 5 日間投与の臨床試験における有効率（治癒+改善）は肺炎 94.2% (262/277) でした。成人において初日 500mg 日 1 回、2～5 日目 250mg 日 1 回の計 5 日間投与と 500mg 日 1 回 3 日間投与の治療効果に影響を及ぼすと考えられる体内動態、臨床効果および安全性に大きな違いがないことから、小児の場合も

両投与方法の治療効果は変わらないことが推測された。日本において小児製剤は服薬回数が少ないこと及び投与中の用量変更のないことが服用コンプライアンスの向上につながると考え、10mg/kg1日1回3日間投与とした。

カプセル小児用 100mg では、服用量の幅はより狭く、より明確な服用指示が望ましいため、既にPOS（水性懸濁液）の剤形で市販されていた英国の服用ガイダンスを参考にして、日本における服用ガイダンスを設定した。また、15kg未満の患児については、体重により用量幅の変動が大きいこと、カプセル剤の服用が難しいと考えられることから、細粒小児用を投与すること。なお、1日量は500mg（力価）を超えないようにすること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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〉

7.1 本剤で治療を開始し、4日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。 [16.7.2 参照]

7.2 外国の臨床における体内動態試験の成績から、本剤 500mg（力価）を1日1回3日間経口投与することにより、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約7日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与期間は3日間とする。

〈尿道炎、子宮頸管炎〉

7.3 本剤投与開始後2～4週間は経過を観察し、効果を判定すること。細菌学的検査結果又は臨床症状から効果が認められない場合には医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。 [16.7.2 参照]

7.4 本剤 1000mg（力価）を1回経口投与することにより、アジスロマイシン感性のトラコーマクラミジア（クラミジア・トラコマティス）に対して有効な組織内濃度が約10日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与回数は1回とする。

〈肺炎〉

7.5 本剤で治療を開始し、4日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。 [16.7.2 参照]

7.6 アジスロマイシン注射剤から本剤に切り替える場合は、症状に応じて投与期間を変更することができる。 [5.3、17.1.7、17.1.8 参照]

7.7 アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替え、総投与期間が10日を超える場合は、経過観察を十分に行うこと。アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠へ切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠 500mg（力価）を1日1回投与に切り替え、アジスロマイシン注射剤の投与期間は2～5日間、総投与期間は合計7～10日間で実施され、総投与期間として10日間を超える投与経験は少ない。 [5.3、17.1.7、17.1.8 参照]

7.8 レジオネラ・ニューモフィラに対して、アジスロマイシン注射剤による治療を実施せずに本剤のみで治療した場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験が少ない）。

〈骨盤内炎症性疾患〉

7.9 アジスロマイシン注射剤から本剤へ切り替え、総投与期間が10日を超える場合は、経過観察を十分に行うこと。アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠へ切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、アジスロマイシン注射剤からアジスロマイシン錠250mg（力価）を1日1回投与に切り替え、アジスロマイシン注射剤の投与期間は1～2日間、総投与期間は合計7日間で実施され、総投与期間として7日間を超える投与経験はない。

[17.1.9 参照]

7.10 アジスロマイシン注射剤による治療を実施せずに本剤のみで治療した場合の有効性及び安全性は確立していない（投与経験はない）。

ジスロマック細粒小児用 10%

7.1 分包製品の場合：体重換算による服用量の概算は、次表のとおりである。

体重	15～25kg	26～35kg	36～45kg	46kg～
1日あたりの服用量 (包数)	200mg（力価） (2包)	300mg（力価） (3包)	400mg（力価） (4包)	500mg（力価） (5包)

ジスロマックカプセル小児用 100mg

7.1 体重換算による服用量の概算は、次表のとおりである。

体重	15～25kg	26～35kg	36～45kg	46kg～
1日あたりの服用量 (カプセル数)	200mg（力価） (2カプセル)	300mg（力価） (3カプセル)	400mg（力価） (4カプセル)	500mg（力価） (5カプセル)

ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

7.2 外国の臨床における体内動態試験の成績から、本剤500mg（力価）を1日1回3日間経口投与することにより、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約7日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与期間は3日間とする。

7.3 4日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。[16.7.2 参照]

〈解説〉

ジスロマック錠 250mg : 7.1、7.3、7.5

ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg : 7.2

アジスロマイシン 250mg 錠を3日間投与したのち、4日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化した場合、あるいは臨床症状の改善が十分でない場合は、医師の判断により適切な他の抗菌薬に変更する必要がある。

本剤と他の抗菌薬との相互作用に関しては、国内における開発時の臨床試験成績において、マクロライド系、ペニシリン系、キノロン系、テトラサイクリン系、セフェム系及びカルバペネム系抗菌剤との間で相互作用によると考えられる副作用の報告はない。したがって、現在までの知見ではマクロライド系、ペニシリン系、キノロン系、テトラサイクリン系、セフェム系又はカルバ

ペネム系抗菌剤への変更は問題ないと考えられる。

しかしながら、本剤の組織内濃度持続時間は長いことが知られており、投与終了後も他の抗菌剤との間に未知の相互作用が発現する可能性は否定できないため、本剤投与後に他剤に切り替える場合には観察を十分に行うなど注意することが必要である。

〔国内臨床試験における他の抗菌薬変更後の副作用及び臨床検査値異常変動〕

国内臨床試験において本剤投与中止（終了）直後に他の抗菌薬が使用された症例は、286 例報告されている。これらの症例のうち、他の抗菌薬への変更後に発現した副作用は、「かゆみ」が1例、「発熱」が1例の計2例のみであった。

「かゆみ」が発現したのは、びまん性汎細気管支炎に本剤 250mg を週 2 回投与され、投与開始 4 週後にトスフロキサシントシル酸塩水和物の併用が開始された症例であり、併用開始から 4 週後に「かゆみ」が発現した。本剤の投与を中止して抗ヒスタミン剤を投与したことにより発現約 1 ヶ月後にかゆみは消失している。

「発熱」が発現したのは、肺炎のために本剤 250mg を 1 日 1 回 3 日間投与され、投与終了 3 日後にピペラシリンの投与が開始された症例であり、ピペラシリン投与開始 4 日後に「発熱」が発現した。副腎皮質ホルモンを投与することにより発現 12 日後に消失している。

また、薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値の異常変動は 14 例において ALT (GPT) 上昇 6 件、 γ -GTP 上昇 6 件、AST (GOT) 上昇 4 件、ALP 上昇 3 件、LDH 上昇 3 件、好酸球数増多 2 件、白血球数減少 1 件、血清クレアチニン上昇 1 件の計 26 件が認められたが、処置を必要とするなど臨床的に問題となる変動は認められなかった。

アジスロマイシン投与後に他の抗菌薬が投与された例（国内臨床試験）

薬剤	ペニシリン	セフェム	カルバペネム	ニューキノロン	マクロライド	テトラサイクリン	複数薬	その他*	計
例数	19	107	7	51	43	10	35	14	286
副作用例数	1	—	—	1	—	—	—	—	2
臨床検査値異常変動例数	1	3	2	1	2	1	3	1	14

*その他：リンコマイシン系 2 例、ホスホマイシン 1 例、クロラムフェニコール 1 例、抗真菌薬 3 例、抗結核薬 2 例、治験薬 2 例、不明 3 例

以上より、本剤投与後に他の抗菌薬に変更した場合においても、本剤単独投与時と比較して副作用及び臨床検査値異常変動の種類、程度などに差は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

ジスロマック錠 250mg : 7.2、7.4

ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg : 7.1

Fould²⁰⁾ らは手術予定者に 250mg 錠 500mg を経口投与した時の投与後 12 時間～8 日目の各種組織内濃度を検討し、扁桃、前立腺及び子宮組織内濃度をもとに、250mg 錠 500mg を 1 日 1 回 3 日間反復投与した時の組織内濃度をシミュレートしている。その結果、扁桃組織内における組織内半減期は 76 時間、7 日目の濃度は 5.56 μ g/g であり、呼吸器感染症の主要起炎菌のひとつである *H. influenzae* の MIC₉₀: 0.78～4 μ g/mL を上回る濃度が 7 日間持続することが推察された。また、国内の体内動態試験において 500mg 単回投与後に、扁桃組織では 15 時間後 4.55 μ /g²¹⁾、皮膚組織では 15 時間後 6.36 μ g/g²²⁾、歯肉組織では 14 時間後 5.6 μ g/g²³⁾などの組織内濃度の測定結果が得られた。従って、各組織内濃度が主要な起炎菌の MIC₈₀ を長時間上回ることが国内データからも確認された。

7.6～7.10 アジスロマイシン注射剤と 250mg 錠の総投与期間について

肺炎

市中肺炎を対象とした国内第 3 相試験²⁷⁾において、アジスロマイシン注射剤の平均投与期間は 3.7 日（範囲：1～5 日）であり、250mg 錠も含めた平均総投与期間は 7.3 日（範囲：1～10 日）であった。この試験における投与開始 15 日目の有効率は市中肺炎全体で 84.5%（60/71 例）と高い有効率を示している。アジスロマイシン注射剤で 5 日間、総投与期間で 10 日間を超えて投与された症例はなく、外国第 3 相試験²⁸⁾ではアジスロマイシン注射剤から経口剤への切り替えによる総投与期間は 10 日が最も多く 40.1%（81/202 例）であり、10 日を超えて投与された症例は限られており、アジスロマイシンの総投与期間としては、合計 7～10 日間の投与が推奨される。

なお、重篤度が高い肺炎患者ではアジスロマイシン総投与期間として 10 日間を超え治療を必要とするような状況も想定される。国内第 3 相試験において、アジスロマイシン注射剤で 5 日間、総投与期間 10 日間を超えて投与された症例はなかった。症例数は限定されるが、外国臨床試験で総投与期間が 10 日間（最長 16 日間）を超えた症例が確認されている。

これらの症例において安全性上の問題は認められていないが、同一抗菌薬の長期間投与は、耐性菌出現、菌交代症をきたすため避けることが好ましい点も考慮する必要がある。

アジスロマイシン注射剤から 250mg 錠へ切り替え、総投与期間が 10 日を超える場合は、経過観察を十分行う必要がある。

骨盤内炎症性疾患

骨盤内炎症性疾患を対象とした国内第 3 相試験²⁹⁾において、アジスロマイシン注射剤の平均投与期間は 1.8 日（範囲：1～2 日）であり、250mg 錠も含めた平均総投与期間は 6.9 日（範囲：2～7 日）であった。この試験における投与開始 15 日目の有効率は骨盤内炎症性疾患全体で 94.1%（48/51 例）と高い有効率を示している。なお、アジスロマイシン注射剤で 2 日間、総投与期間で 7 日間を超えて投与された症例はなかった。

骨盤内炎症性疾患に対し点滴静注用 500mg から 250mg 錠へ切り替え、総投与期間が 10 日を超える場合は、経過観察を十分行う必要がある。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

5. 臨床成績

[注] 本項に示す成績は承認時の適応症・適応菌種に関するものであり、平成16年度の抗菌薬再評価結果を踏まえたものではない。抗菌薬再評価に基づく適応症・適応菌種は「V-1. 効能又は効果」の項を参照すること。

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（第I相試験）³⁰⁾

健康成人男子24例（各投与群6例）にアジスロマイシン125mg、250mg、500mgあるいは1000mgを空腹時単回経口投与し、自覚症状・他覚所見、生理学的検査、臨床検査、眼科学的検査、聴力検査などを行った。アジスロマイシンとの関連性が否定できない自覚症状として125mg投与群に頭痛が1例、500mg投与群に腹痛が1例、頭痛・頭重感1例、腹痛・下痢1例、1000mg投与群に頭痛・目のかゆみが1例認められたが、いずれも一過性で軽度であり、臨床上問題となるものではないと判断された。一方、臨床検査所見においては、1000mg投与群にN-アセチルグルコサミニダーゼの軽度上昇が2例認められたが、いずれも臨床上問題となる程度ではなかった。その他、生理学的検査、眼科学的検査及び聴力検査等において臨床上問題となる所見は認められなかった。

2) 3日間連続投与試験（第I相試験）³⁰⁾

健康成人男子各6例にアジスロマイシン250mgあるいは500mgを1日1回3日間、朝空腹時に経口投与し、自覚症状・他覚所見、生理学的検査、臨床検査、眼科学的検査、聴力検査などを行った。アジスロマイシンとの関連性が否定できない自覚症状として250mg投与群に下痢が1例、吐気・下痢が1例、500mg投与群に腹痛・下痢が1例認められた。一方、臨床検査所見においては、500mg投与群に白血球数減少が1例、N-アセチルグルコサミニダーゼ上昇・ β_2 -ミクログロブリン上昇が1例認められたが、これらの症状はいずれも臨床上問題となるものではないと判断された。その他、生理学的検査、眼科学的検査及び聴力検査等において臨床上問題となる所見は認められなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用10%、ジスロマックカプセル小児用100mg

小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

(3) 用量反応探索試験

前期第Ⅱ相臨床試験として用量反応探索試験は行っていない。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験^{8)、11)}

① 用量設定試験

肺炎患者 52 例を対象に、アジスロマイシン 250mg (24 例) 又は 500mg (28 例) を 1 日 1 回 3 日間投与し、二重盲検比較試験を実施した。有効率は 250mg 群 95.8% (23/24)、500mg 群 96.4% (27/28) であり、両群間に有意差は認められなかったが、著効率では統計学的に有意差は認められないものの 250mg 群の 25.0% (6/24) に対して、500mg 群は 46.4% (13/28) と高値を示した。

薬剤群	症例数	著効率	有効率*
250mg 群	24	25.0% (6/24)	95.8% (23/24)
500mg 群	28	46.4% (13/28)	96.4% (27/28)

* (著効+有効) / 症例数

また、皮膚感染症において、アジスロマイシン 250mg 又は 500mg を 1 日 1 回 3 日間投与し、二重盲検比較試験を実施した。両群間で有効率に有意差は認められていないが、250mg 群の 77.3% (17/22) に対して、500mg 群は 90.9% (20/22) と高値を示した。

薬剤群	症例数	著効率	有効率*
250mg 群	22	40.9% (9/22)	77.3% (17/22)
500mg 群	22	40.9% (9/22)	90.9% (20/22)

* (著効+有効) / 症例数

したがって、アジスロマイシンは、500mg 1 日 1 回 3 日間投与が妥当であると判断された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

②国内第Ⅲ相試験

肺炎¹²⁾

肺炎患者に対してアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間、又は対照薬としてクラリスロマイシン 200mg を 1 日 2 回 14 日間投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、肺炎に対して、アジスロマイシンはクラリスロマイシンと同等の有効性が認められた。下表参照。

慢性気道感染症¹³⁾

慢性気道感染症患者 171 例に対してアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間、対照薬としてクラリスロマイシン 200mg を 1 日 2 回 14 日間投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、アジスロマイシンは慢性気道感染症に対して、クラリスロマイシンと同等の有効性が認められた。下表参照。

皮膚感染症⁹⁾

皮膚感染症患者 221 例に対してアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間、対照薬としてセファクロル 250mg を 1 日 3 回 7 日間投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、アジスロマイシンは皮膚科領域感染症に対して、セファクロルと同等の有効性が認められた。下表参照。

歯性感染症¹⁵⁾

歯性感染症患者 180 例に対してアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間、対照薬としてトスフロキサシン 150mg を 1 日 3 回 7 日間投与し、二重盲検比較試験を実施した結果、アジスロマイシンは歯性感染症に対して、トスフロキサシンと同等の有効性が認められた。下表参照。

比較試験における疾患別有効率

疾患名	薬剤群	症例数	1 日投与量 (mg)	投与期間 (日)	有効率*
肺炎	アジスロマイシン	59	500	3	98.3% (58/59)
	クラリスロマイシン	63	400	14	90.5% (57/63)
慢性気道感染症	アジスロマイシン	71	500	3	94.4% (67/71)
	クラリスロマイシン	69	400	14	82.6% (57/69)
皮膚感染症	アジスロマイシン	82	500	3	90.2% (74/82)
	セファクロル	82	750	7	79.3% (65/82)
歯性感染症	アジスロマイシン	85	500	3	85.9% (73/85)
	トスフロキサシン	88	450	7	78.4% (69/88)

* (著効+有効) / 症例数

クラミジア・トラコマティスによる性感染症（尿道炎、子宮頸管炎）³¹⁾

クラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎に対するアジスロマイシン錠 1000mg（力価）1回投与の安全性を評価するために、アジスロマイシン錠 500mg（1日1回）3日間投与との二重盲検比較試験を実施した結果、いずれの投与群においても重篤な有害事象は認められなかった。因果関係が否定できない有害事象は、1000mg 単回投与群で 33.9%（43/127）、500mg（1日1回）3日間投与群で 35.9%（23/64）であり、主な有害事象はいずれの投与群においても消化管関連であった。

これらの成績により、アジスロマイシン錠 1000mg 1回投与は既承認のアジスロマイシン錠 500mg（1日1回）3日間投与と同様の安全性を示すことが確認された。また、この試験において、アジスロマイシン錠 1000mg 単回投与は、クラミジア・トラコマティスによる尿道炎に対して 88.1%（投与 15 日目）、83.6%（投与 29 日目）、子宮頸管炎に対して 83.0%（投与 15 日目）、97.8%（投与 29 日目）の有効性を示した。

③外国臨床試験

〈外国人データ（成人）〉

レンサ球菌性咽頭炎¹⁰⁾

レンサ球菌性咽頭炎患者に対してアジスロマイシンを初日は 500mg を 1日1回、2～5 日目は 250mg を 1日1回、対照薬としてペニシリン V1 回 250mg を 6 時間毎に 10 日間投与し、二重盲検比較試験を実施した。その結果、有効率は、アジスロマイシン投与群 99%（201/203）、ペニシリン V 投与群 100%（189/189）であり、アジスロマイシンはレンサ球菌性咽頭炎に対して、ペニシリン V と同等の有効性が認められた。

急性副鼻腔炎¹⁴⁾

急性副鼻腔炎患者に対してアジスロマイシンを初日は 500mg を 1日1回、2～5 日目は 250mg を 1日1回、対照薬としてアモキシシリン 1 回 500mg を 8 時間毎に 10 日間投与し、オープン比較試験を実施した。その結果、有効率は、アジスロマイシン投与群 100%（36/36）、アモキシシリン投与群 100%（17/17）であり、アジスロマイシンは急性副鼻腔炎に対して、アモキシシリンと同等の有効性が認められた。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

[小児]

レンサ球菌性咽頭炎²⁴⁾

小児のレンサ球菌性咽頭炎患者に対してアジスロマイシンを10mg/kgを1日1回3日間、対照薬としてペニシリンVを体重20kg以上の患者に対しては250mgを1日4回10日間、体重20kg未満の患者に対しては125mgを1日4回10日間投与し、オープン比較試験を実施した。その結果、有効率は、アジスロマイシン投与群98% (48/49)、ペニシリンV投与群100% (47/47)であり、アジスロマイシンは小児のレンサ球菌性咽頭炎に対して、ペニシリンVと同等の有効性が認められた。

中耳炎²⁵⁾

小児の中耳炎患者に対してアジスロマイシンを10mg/kgを1日1回3日間、対照薬としてクラブラン酸/アモキシシリンを下記の1日投与量で1日3回10日間投与し、オープン比較試験を実施した。その結果、有効率は、アジスロマイシン投与群94.2% (97/103)、クラブラン酸/アモキシシリン投与群100% (54/54)であり、アジスロマイシンは小児の中耳炎に対して、クラブラン酸/アモキシシリンと同等の有効性が認められた。

クラブラン酸/アモキシシリンの1日用量

ドイツ Augmentan [25mg/mL] (2~6歳:6mL、7~8歳:8mLを分3)

スイス Augmentin forte [50mg/mL] (5~9kg:1.25mL、10~24kg:2.5mL、25~45kg:5mLを分3)

肺炎²⁶⁾

小児の市中肺炎患者に対してアジスロマイシンを初日は10mg/kgを1日1回、2~5日目は5mg/kgを1日1回、対照薬として5歳未満の患者にはクラブラン酸/アモキシシリン40mg/kgを1日3回に分割し、10日間、5歳以上の患者に対してはエリスロマイシン40mg/kgを1日3回に分割し、10日間投与し、二重盲検比較試験を実施した。その結果、15~19日目の評価における有効率は、アジスロマイシン投与群94.6% (262/277)、クラブラン酸/アモキシシリン投与群96.2% (125/130)であり、アジスロマイシンは小児の市中肺炎に対してクラブラン酸/アモキシシリンと同等の有効性が認められた。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○ジスロマック細粒小児用10%、ジスロマックカプセル小児用100mg

小児には、体重1kgあたり10mg(力価)を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg(力価)を超えないものとする。

〈解説〉

アジスロマイシン 3 日間投与と 5 日間投与との効果について

アジスロマイシンは 3 日間投与 (500mg 1 日 1 回 3 日間) と 5 日間投与 (初日 500mg 1 日 1 回、2～5 日目 250mg 1 日 1 回) の投与方法がある。米国では 5 日間投与が適応で、英国等ヨーロッパでは 3 日間投与が適応となっている。いずれの方法も総投与量は 1.5g と差はない。

この 2 種類の投与方法によるアジスロマイシンの薬物動態の違いをクロスオーバー法で比較検討した。その結果、3 日間投与又は 5 日間投与した時の投与 1 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} はいずれもほぼ同じ値を示した。また、初回投与から最終投与後の無限大時間までの $AUC_{0-\infty}$ は 3 日間投与の方がやや高い値を示したものの、有意差は認められなかった。最終投与後の消失半減期は 3 日間投与と 5 日間投与でほぼ同じ値であった。

3 日間及び 5 日間反復投与時のアジスロマイシンの薬物動態パラメータ

投与期間 (日)	t_{max} (hr)	C_{max}^* (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC (μ g \cdot h/mL)	
				0～24 [*]	0～ ∞
3	2.5 \pm 1.0	0.44 \pm 0.22	68.6	2.58 \pm 0.84	16.2 \pm 6.0
5	2.9 \pm 1.7	0.43 \pm 0.20	66.0	2.60 \pm 0.71	14.8 \pm 3.3

* C_{max} 及び AUC_{0-24} : 投与 1 日目の値

(HPLC 法、平均値 \pm 標準偏差)

また、Foulds らは手術予定患者にアジスロマイシン経口剤 500mg (力価) を投与した際の扁桃組織内濃度を測定し、これをもとに 3 日間投与と 5 日間投与した時の組織内濃度をシミュレートした。その結果、5 日目の扁桃組織濃度はそれぞれ 9.91 及び 8.60 μ g/g であり、ブレイクポイントを上回る薬剤濃度が 7 日間持続することが予測された³²⁾。

Craig はアジスロマイシンの効果は AUC/MIC 比に依存しており、投与方法 (投与間隔や 1 回投与量) よりも総投与量 (1500mg) が効果を決定することを報告している³³⁾。

以上より、アジスロマイシンの有効性は総投与量に依存していると考えられ、3 日間又は 5 日間投与のいずれにおいても同程度の有効性を示すものと推察されている。日本では確実な服用コンプライアンスが得られると考えた「3 日間投与」で臨床試験が実施された。

2) 安全性試験

本剤は、新薬臨床評価ガイドラインに定められた長期投与試験及び薬物依存性試験を要する医薬品に該当しない。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg (力価) を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg (力価) を超えないものとする。

(5) 患者・病態別試験

(参考)

65 歳以上の高齢者のみを対象にした臨床試験は行っていないが、国内高齢者 98 名を対象に有効率を集計した結果、若年層（64 歳以下）と同等の有効率が認められた。

高齢者と若年者における疾患別有効率

疾患名	症例数	平均年齢（歳）	著効率（%）	有効率（%）
肺炎	30	高齢者（72.9±5.0）	20.0	97.2
	57	若年者（43.8±14.3）	29.8	98.2
慢性気道感染症	45	高齢者（72.2±4.5）	20.0	95.6
	26	若年者（50.7±11.5）	3.8	96.2
皮膚感染症	14	高齢者（73.1±6.4）	64.3	100.0
	48	若年者（38.3±15.1）	47.9	93.8
菌性感染症	9	高齢者（70.9±3.7）	22.2	100.0
	76	若年者（39.5±13.7）	23.7	84.2

(平均年齢±標準偏差)

承認申請資料よりファイザー（株）集計

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

1. 使用成績調査結果（2009 年 3 月）³⁴⁾

安全性

安全性解析対象症例 3745 例のうち、副作用発現症例率（以下、副作用発現率）は 2.40%（90/3745）であり、主な副作用は、下痢 34 件、嘔吐 15 件、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 11 件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 7 件、悪心 6 件であった。

有効性

有効性の評価は、臨床経過と細菌検査等の結果を総合的に判断し、1. 著効、2. 有効、3. やや有効、4. 無効、5. 判定不能の 4 段階 5 区分による評価とし、有効率は「著効症例数」＋「有効症例数」/「有効性解析対象症例数」で算出した。

有効性解析対象症例 3126 例において、有効率は、感染症領域別では成人の浅在性化膿性疾患^{*1}82.0%（418/510）、呼吸器感染症 82.0%（858/1046）、耳鼻科領域感染症（副鼻腔炎）80.0%（92/115）、歯科・口腔外科領域感染症 89.4%（320/358）、小児の呼吸器感染症 80.8%（813/1006）、耳鼻科領域感染症（中耳炎）69.2%（63/91）であった。

*1：癰、癰腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、瘰癧、化膿性爪囲炎について調査し、集計している。

2. 使用成績調査結果（2018 年 9 月）^{*2}

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調査した。

安全性

安全性解析対象症例 98 例のうち、副作用発現割合は 11.2% (11/98) であった。また、投与経路別の副作用発現割合は、経口剤へのスイッチ療法 (70 例) では 11.4% (8/70) であり、注射剤のみ (28 例) では 7.1% (2/28) であった。5%以上に認められた副作用は、下痢 8.2% (8/98) のみであった。重篤な副作用は 3 例 3 件 (ブドウ球菌性胃腸炎、腹膜炎、下痢 各 1 件) で認められており、いずれの症例も転帰は消失・回復であった。

有効性

有効性解析対象症例 98 例の臨床効果は下表のとおりであり、有効割合は 91.2% (95%信頼区間: [83.4, 96.1]) (83/91) であった。

長期投与の有効性は、注射剤 5 日超は 66.7% (2/3)、7 日超は 91.7% (11/12) 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。

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
有効率* ³ (%)	91.2 (83/91)	93.8 (61/65)	100 (2/2)	94.0 (63/67)	83.3 (20/24)

※: 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。

*3: 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 株のうち、判定不能 42 株を除く菌消失割合*⁴は 85.7% (12/14 株) (95%信頼区間: [57.2, 98.2]) であった。主な原因菌別消失状況は、*C. trachomatis* で 100.0% (5/5 株)、*N. gonorrhoeae* で 100.0% (4/4 株) 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% (10/11 株) (95%信頼区間: [58.7, 99.8]) であった。

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

*2: ジスロマック錠 250mg、ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg 再審査報告書 (平成 30 年 7 月 10 日)

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要 該当しない

(7) その他

臨床効果

1) アジスロマイシン 250mg 錠投与のみの成績
成人（外国人データ含む）

二重盲検比較試験（呼吸器感染症（肺炎、慢性気道感染症）、皮膚科感染症、歯科・口腔外科感染症及びクラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎）を含む国内臨床試験 450 例及び外国臨床試験 239 例の成績は以下のとおりである。

疾患別臨床効果（成人）

疾患名	有効率*
浅在性化膿性疾患	
せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、化膿性爪囲炎	89.7% (35/39) 94.1% (32/34)
小計	91.8% (67/73)
呼吸器感染症	
咽頭炎**	99.0% (201/203)
慢性気管支炎	96.8% (30/31)
気管支拡張症（感染時）	93.8% (15/16)
慢性呼吸器疾患の二次感染	90.5% (19/21)
肺炎	98.0% (100/102)
マイコプラズマ肺炎	(8/9)
小計	97.6% (373/382)
耳鼻科領域感染症	
副鼻腔炎**	100% (36/36)
小計	100% (36/36)
歯科・口腔外科領域感染症	
歯周組織炎	88.6% (31/35)
歯冠周囲炎	75.0% (12/16)
顎炎	88.2% (30/34)
小計	85.9% (73/85)
合計	95.3% (549/576)

承認申請資料よりファイザー（株）集計

*（著効+有効）又は（治療+改善）/症例数

**海外データ：5日間投与（初日 500mg、2～5 日目 250mg を 1 日 1 回投与）

- ① 浅在性化膿性疾患（せつ、せつ腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、ひょう疽、化膿性爪囲炎）に対する有効率は 91.8%（67/73）であった^{8)、9)}。また、二重盲検比較試験で浅在性化膿性疾患に対する本剤の有効性が確認された⁹⁾。
- ② 呼吸器感染症（咽喉頭炎、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、マイコプラズマ肺炎）に対する有効率は 97.6%（373/382）であった^{10～13)}。また、二重盲検比較試験で肺炎¹²⁾、慢性気道感染症¹³⁾に対する本剤の有効性が確認された。
- ③ 耳鼻科領域感染症（副鼻腔炎）に対する有効率は 100%（36/36）であった¹⁴⁾。
- ④ 歯科・口腔外科領域感染症（歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎）に対する有効率は 85.9%（73/85）であった¹⁵⁾。また、二重盲検比較試験で歯科・口腔外科領域感染症に対する本剤の有効性が確認された¹⁵⁾。
- ⑤ クラミジア・トラコマティスによる尿道炎、子宮頸管炎に対する本剤 1,000mg（力価）1 回投与の有効率（PCR法による陰性化率）は主判定時期である投与開始 15 日目では 86.7%

(98/113)であった。また、副判定時期である投与開始29日目では90.7% (98/108*)であった³¹⁾。

* : 29日目の解析から除外した5症例は、投与開始15日目以降に併発疾患を発現した1例、抗菌薬を併用した1例及び投与開始15日目で観察を終了した3例であった。

菌消失率と総合臨床効果

疾患名	菌消失率		有効率*	
	15日目	29日目	15日目	29日目
尿道炎	88.1% (52/59)	83.6% (46/55)	88.1% (52/59)	83.6% (46/55)
子宮頸管炎	85.2% (46/54)	98.1% (52/53)	83.0% (39/47)	97.8% (45/46)
合計	86.7% (98/113)	90.7% (98/108**)	85.8% (91/106)	90.1% (91/101)

* (治癒+改善) / 症例数

承認申請資料より

** 29日目の解析から除外した5症例は、投与開始15日目以降に併発疾患を発現した1例、抗菌薬を併用した1例及び投与開始15日目で観察を終了した3例であった。

2) アジスロマイシン注射剤から経口剤への切り替えた (スイッチ療法) 場合の成績

2) -1 呼吸器感染症 (肺炎)

呼吸器感染症 (肺炎) を対象とした無作為化比較試験を含む国内臨床試験²⁷⁾ 73例及び外国臨床試験²⁸⁾ 137例の成績は以下のとおりである。なお、臨床試験では、アジスロマイシン注射剤 500mg を1日1回、2~5日間点滴静注した後、アジスロマイシン 250mg錠又はカプセルを 500mg (力価) 1日1回経口投与した。注射剤と経口剤の総投与期間は合計7~10日間とした。注射剤から経口剤への切り替えは、被験者の状態で医師が判断した。

2) -1-1 国内臨床試験

呼吸器感染症 (肺炎) に対する非対照試験において、投与開始15日目の有効率は84.5% (60/71)であった。

ベースラインで同定された原因菌別のデータレビュー委員会判定による投与開始15日目の菌消失率は *S. pneumoniae* が85.7% (12/14株)、*H. influenzae* が82.4% (14/17株)であった。投与開始15日目で細菌学的効果が存続であった原因菌は *S. pneumoniae* の2株 (アジスロマイシン耐性及びMIC不明)、*H. influenzae* の3株 (いずれもアジスロマイシン感受性)であった。

本試験で原因菌として分離同定された肺炎球菌はすべてアジスロマイシンに対する感受性は低かったが (MIC \geq 2 μ g/mL)、11例のうち10例が有効例であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重1kgあたり10mg (力価) を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg (力価) を超えないものとする。

肺炎球菌のアジスロマイシン感受性別、MIC 別の臨床効果（投与開始 15 日目）

	n/N ^{a)} 有効率 (%)
感受性別：	
耐性 (MIC \geq 2 μ g/mL)	10/11 (90.9)
MIC 不明	2/3 (66.7)
MIC 別：	
MIC=4 μ g/mL	1/1 (100)
MIC=8 μ g/mL	0/1 (0)
MIC=16 μ g/mL	3/3 (100)
MIC>64 μ g/mL	6/6 (100)

a) n=有効の例数、N=評価例数から判定不能を除いた例数

有効率は $n/N \times 100$ から算出した。

2) -1-2 外国臨床試験

呼吸器感染症（肺炎）に対する無作為化比較試験において、投与終了 10～14 日目における有効率は 77.4% (106/137) であった。

臨床効果

市中肺炎患者を対象にアジスロマイシン注射剤から 250mg 錠[†]への切り替え療法の多施設共同並行群間無作為化非盲検実薬対照比較試験における投与終了 10～14 日目における市中肺炎全体での有効率（治癒+改善の割合）は、本剤投与群で 77.4% (106/137 例)、対照群 74.0% (97/131 例) でした。また、投与終了 4～6 週目における有効率は、本剤投与群 75.4% (98/130 例)、対照群 71.3% (87/122 例) であった。

[†]投与方法：アジスロマイシン点滴静注用 500mg を 1 日 1 回、2～5 日間、その後アジスロマイシン錠 250mg 2 錠 (500mg) を 1 日 1 回、合計 7～10 日間となるように投与

原因菌別の臨床効果

投与開始時に分離同定された主な原因菌である肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対する投与終了 10～14 日目の有効率（治癒+改善の割合）は、肺炎球菌では本剤投与群で 86.7% (26/30 例)、対照群 74.1% (20/27 例) であった。また、インフルエンザ菌では本剤投与群で 80.0% (12/15 例)、対象群 80.0% (8/10 例) であった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg（力価）を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg（力価）を超えないものとする。

2) -2 骨盤内炎症性疾患

骨盤内炎症性疾患を対象とした国内臨床試験²⁹⁾ 51例（詳細診断名：肝周囲炎、骨盤腹膜炎、ダグラス窩膿瘍、子宮内感染、子宮付属器炎）の成績は以下のとおりである。

臨床試験では、アジスロマイシン注射剤 500mg を 1日 1回、1～2日間点滴静注した後、アジスロマイシン錠 250mg（力価）を 1日 1回経口投与した。注射剤と経口剤の総投与期間は合計 7日間とした。注射剤から経口剤への切り替えは、被験者の状態で医師が判断した。

臨床効果

骨盤内炎症性疾患患者を対象にしたアジスロマイシン注射剤から 250mg 錠^{††}への切り替え療法の非盲検非対照試験における投与開始 15 日目の有効率は、骨盤内炎症性疾患全体で 94.1%（48/51例）であった。

††投与方法：アジスロマイシン点滴静注用500mgを1日1回、1～2日間、その後アジスロマイシン錠250mg 1錠を1日1回、両剤の合計投与期間が7日間となるように投与

原因菌別の臨床効果

投与開始 15 日目の原因菌別の有効率は、クラミジア・トラコマティスが 100%（12/12例）、淋菌が 100%（6/6）、*S. agalactiae* は 85.7%（6/7例）、*P. anaerobius* は 83.3%（5/6例）、*P. bivia* は 90.0%（9/10例）で、いずれも 80%以上であった。また *M. hominis* が 75.0%（3/4例）であったほか、CNS（4例）では全例が有効であった。

無効例のうち *S. agalactiae* の 1例は単独感染であったが、他の 1例が *P. anaerobius* と *M. hominis*、1例が *P. bivia* と *E. avium*、*E. coli* の複数菌感染であった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg（力価）を 1日 1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量 500mg（力価）を超えないものとする。

小児

〈外国人データ〉^{24) ~26)}

アジスロマイシン 10mg/kg を 1 日 1 回 3 日間投与時の評価日における疾患別有効率は、咽頭炎 98.0%、肺炎 94.6%、中耳炎 94.2%であった。

疾患別臨床効果（小児）

疾患名	有効率*
咽頭炎	98.0% (48/ 49)
肺炎**	94.6% (262/277)
中耳炎	94.2% (97/103)
合計	94.9% (407/429)

* (治療+改善) /症例数

承認申請資料よりファイザー（株）集計

**5日間投与（初日 10mg/kg、2～5日目 5mg/kg を 1 日 1 回経口投与）

〈参考〉

小児

〈国内データ〉^{35)、36)}

アジスロマイシンの細粒剤とカプセル剤の臨床効果であり、起炎菌の判明症例と不明症例に分け有効率を示した。起炎菌の判明症例における有効率は、肺炎 94.9%、マイコプラズマ肺炎 100%、気管支炎 100%、咽頭炎 97.7%、扁桃炎 96.2%、中耳炎 91.7%であり、合計では 96.7%であった。一方、起炎菌の不明症例における有効率は、合計で 91.9%であった。

疾患名	有効率	
	菌判明例	菌不明例
肺炎	94.9% (56/ 59)	95.5% (85/ 89)
マイコプラズマ肺炎	100% (13/ 13)	95.5% (148/155)
クラミジア肺炎	(3/ 3)	(1/ 1)
気管支炎	100% (24/ 24)	80.6% (29/ 36)
マイコプラズマ気管支炎	0	(4/ 5)
咽頭炎	97.7% (42/ 43)	87.0% (20/ 23)
扁桃炎	96.2% (25/ 26)	85.7% (18/ 21)
中耳炎	91.7% (11/ 12)	85.2% (23/ 27)
合計	96.7% (174/180)	91.9% (328/357)

文献よりファイザー（株）集計（適応症のみ）

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg（力価）を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg（力価）を超えないものとする。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

14 員環マクロライド系抗生物質：

エリスロマイシン、クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン等

16 員環マクロライド系抗生物質：

ジョサマイシン、ミデカマイシン^{*}、ロキタマイシン^{*}、キタサマイシン^{*}、スピラマイシン酢酸エステル等

※本邦未承認

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序³⁷⁾

細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合し、細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示す。マクロライド系抗生物質の抗菌作用は静菌的といわれるが、*in vitro* の検討においてアジスロマイシンは、24～72 時間の薬剤作用において、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* 及び *Haemophilus influenzae* に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) が一致した。増殖曲線による検討においても、アジスロマイシンは *Staphylococcus aureus* PT-953 及び *Haemophilus influenzae* PT-759 に対して 1MIC 濃度以上で殺菌的に作用した。マクロライド系抗生物質間における交差耐性はよく知られており、アジスロマイシンもエリスロマイシン耐性菌に対して、他の 14 員環マクロライド系抗生物質と同様に耐性傾向を示す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 抗菌力

①標準株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (*in vitro*)

各種標準株に対するアジスロマイシンの最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した結果、アジスロマイシンは *Staphylococcus* 属 (*Staphylococcus aureus*、*Staphylococcus epidermidis*) 及び *Streptococcus* 属 (*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*) を含むグラム陽性菌から、グラム陰性菌並びに嫌気性菌に及ぶ幅広い抗菌スペクトルを示した^{3)、4)}。

また、*Chlamydia trachomatis* に対しても抗菌力を示した。

好気性菌標準株に対する抗菌力

	試験菌株 (接種菌量 : 10 ⁶ CFU/mL)	MIC (μg/mL)		
		アジスロマイシン (AZM)	エリスロマイシン (EM)	クラリスロマイシン (CAM)
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.39	0.20	0.10
	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.39	0.20	0.20
	<i>Staphylococcus aureus</i> Neuman	0.39	0.20	0.20
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	0.39	0.20	0.10
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> No. 26	0.10	0.10	≦0.05
	<i>Staphylococcus epidermidis</i> No. 27	0.20	0.10	0.10
	<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341*	0.10	≦0.05	≦0.05
	<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	<i>Streptococcus pyogenes</i> S8	0.10	≦0.05	≦0.05
	<i>Streptococcus pyogenes</i> T3	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II	0.10	≦0.05	≦0.05
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	≦0.05	≦0.05	≦0.05
	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633*	0.78	0.10	0.10
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> A-7*	≦0.05	≦0.05	≦0.05
<i>Listeria monocytogenes</i> 41001*	0.78	0.20	0.10	
グラム陰性菌	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922*	1.56	50	25
	<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2*	6.25	100	50
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID 979*	12.5	>100	>100
	<i>Citrobacter freundii</i> NIH 17*	6.25	100	50
	<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047*	25	>100	>100
	<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048*	12.5	>100	100
	<i>Serratia marcescens</i> No. 10*	100	>100	>100
	<i>Proteus vulgaris</i> IAM 1203*	100	>100	>100
	<i>Proteus mirabilis</i> 1287*	100	>100	>100
	<i>Morganella morganii</i> Kono*	50	>100	>100
	<i>Salmonella typhi</i> Tanaka*	1.56	25	12.5
	<i>Salmonella typhi</i> 0-901*	0.78	12.5	12.5
	<i>Shigella flexneri</i> 2a*	1.56	6.25	6.25
	<i>Shigella flexneri</i> 2b*	3.13	50	25
	<i>Shigella sonnei</i> EW 33*	1.56	12.5	12.5
	<i>Bordetella pertussis</i> No. 1*	0.39	0.20	0.39
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445*	>100	>100	>100
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> No. 1*	1.56	3.13	3.13
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 9327**	0.78	3.13	3.13	
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 9334**	1.56	6.25	12.5	

* : AZM、EM、CAM 適応外菌種 ** : EM 適応外菌種

嫌気性菌標準株に対する抗菌力

	試験菌株 (接種菌量 : 10 ⁶ CFU/mL)	MIC (μg/mL)		
		アジスロマイシン (AZM)	エリスロマイシン (EM)	クラリスロマイシン (CAM)
グラム陽性菌	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337**	1.56	0.20	0.10
	<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328**	6.25	6.25	3.13
	<i>Peptostreptococcus micros</i> VPI 5464-1**	1.56	1.56	0.78
	<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC 9321**	1.56	1.56	0.78
	<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953*	1.56	0.39	0.39
	<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823*	0.39	0.10	0.05
	<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27735*	0.78	0.20	0.10
	<i>Streptococcus parvulus</i> VPI 0546*	0.39	0.10	≦0.025
	<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824*	0.78	0.20	0.10
	<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828*	0.05	0.10	≦0.025
	<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564*	0.05	0.05	≦0.025
	<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559*	0.78	0.20	≦0.025
	<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35240*	≦0.025	≦0.025	≦0.025
	<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029*	>200	100	200
	<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124*	1.56	1.56	0.78
	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> JCM 1275*	0.20	0.10	0.05
	<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132*	0.10	0.10	≦0.025
<i>Gardnerella vaginalis</i> NCTC 10915*	0.20	0.10	0.05	
グラム陰性菌	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285*	6.25	3.13	0.78
	<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482*	1.56	0.78	0.20
	<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503*	1.56	0.78	0.20
	<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483*	25	12.5	6.25
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741*	25	12.5	6.25
	<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492*	6.25	3.13	1.56
	<i>Bacteroides gracilis</i> GAI 10428*	0.78	3.13	6.25
	<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC 10941*	0.39	0.78	1.56
	<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303*	3.13	3.13	0.39
	<i>Prevotella melaninogenica</i> GAI 5490*	0.78	0.78	0.39
	<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ATCC 25260*	0.39	0.10	0.05
	<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586*	3.13	50	50
	<i>Bilophila wadsworthia</i> WAL 7959*	3.13	3.13	6.25
	<i>Desulfomonas pigra</i> DSM 749*	0.39	1.56	0.78
	<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790*	12.5	25	12.5
<i>Capnocytophaga ochracea</i> GAI 5586*#	1.56	0.39	≦0.025	

* : AZM、EM、CAM 適応外菌種 ** : EM 適応外菌種 # : 通性嫌気性菌

クラミジア・トラコマティスに対する抗菌力

試験菌株 (6~10×10 ³ IFU/well)	MIC (μg/mL)		
	アジスロマイシン (AZM)	エリスロマイシン (EM)	クラリスロマイシン (CAM)
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.125	0.125	0.016

②臨床分離株に対する抗菌力 (*in vitro*)

1)呼吸器感染症（肺炎、慢性気道感染症）、皮膚科感染症、歯科・口腔外科感染症

アジスロマイシンの臨床治験で分離された菌株及び臨床分離保存株に対するアジスロマイシンのMIC₈₀を測定した結果、グラム陽性菌に対する抗菌力は、エリスロマイシン及びクラリスロマイシンの1/2~1/4であった。一方、グラム陰性菌では、*Haemophilus influenzae*に対してエリスロマイシン及びクラリスロマイシンと比較して4~16倍強い抗菌力を示した。また、*Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae*に対してもアジスロマイシンはエリスロマイシンと同程度あるいはそれ以上の抗菌力を示した^{3)~7)、38)~39)}。

*Chlamydia trachomatis*臨床分離株に対するアジスロマイシンのMICはエリスロマイシンと同程度であった。また、1987年~1988年分離株及び2002年分離株においてアジスロマイシンに対する薬剤感受性に差はなかった。

グラム陽性菌に対するMIC₈₀ (μg/mL)

試験菌種 (株数)	AZM	EM	CAM	JM	MDM
メチシリン感受性 <i>Staphylococcus aureus</i> (174)	1.56	0.78	0.39	3.13	1.56
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (112)	1.56	0.39	0.39	1.56	1.56
コアグラールゼ陰性 <i>staphylococci</i> (69)	0.78	0.39	0.20	0.78	1.56
<i>Streptococcus pyogenes</i> (70)	0.10	≤0.05	≤0.05	0.20	0.39
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (53)	6.25	3.13	1.56	0.78	6.25
<i>Streptococcus agalactiae</i> (21)	0.10	0.10	≤0.05	0.39	0.78
<i>Streptococcus sanguis</i> (25)	0.39	0.10	0.10	0.39	0.78
<i>Streptococcus salivarius</i> (5)	1.56	0.20	0.10	0.78	0.78
<i>Streptococcus mitis</i> (7)	>100	100	25	100	100
<i>Streptococcus anginosus</i> (6)	0.20	≤0.05	≤0.05	0.78	25
<i>Streptococcus constellatus</i> (12)	0.39	0.20	0.10	0.78	0.78
<i>Streptococcus MG-intermedius</i> (17)	0.39	0.10	≤0.05	0.39	0.39
<i>Streptococcus intermedius</i> (12)	0.39	0.10	0.10	0.78	1.56

AZM: アジスロマイシン EM: エリスロマイシン CAM: クラリスロマイシン JM: ジョサマイシン MDM: ミデカマイシン

グラム陰性菌に対するMIC₈₀ (μg/mL)

試験菌種 (株数)	AZM	EM	CAM	JM	MDM
<i>Moraxella catarrhalis</i> (62)	0.10	0.39	0.10	0.78	1.56
<i>Haemophilus influenzae</i> (81)	1.56	6.25	6.25	12.5	50

AZM: アジスロマイシン EM: エリスロマイシン CAM: クラリスロマイシン JM: ジョサマイシン MDM: ミデカマイシン

グラム陽性嫌気性菌に対するMIC₈₀ (μg/mL)

試験菌種 (株数)	AZM	EM	CAM	JM	MDM
<i>Peptostreptococcus magnus</i> (37)	1.56	3.13	1.56	0.78	0.78
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (17)	1.56	3.13	0.78	0.39	0.39
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> (5)	0.78	1.56	0.78	0.39	0.39
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (15)	0.39	0.10	≤0.05	0.20	0.39
<i>Peptostreptococcus micros</i> (23)	0.39	0.78	0.39	0.78	1.56

AZM: アジスロマイシン EM: エリスロマイシン CAM: クラリスロマイシン JM: ジョサマイシン MDM: ミデカマイシン

マイコプラズマ・ニューモニエに対する MIC₈₀ (μg/mL)

試験菌種 (株数)	AZM	EM	CAM	RXM
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (40)	0.00024	0.0156	0.0078	0.03125

AZM : アジスロマイシン EM : エリスロマイシン CAM : クラリスロマイシン RXM : ロキシスロマイシン

肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ) に対する MIC₈₀ (μg/mL)

試験菌種 (株数)	AZM	EM	MINO
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (6)	0.125	0.125	0.015

AZM : アジスロマイシン EM : エリスロマイシン MINO : ミノサイクリン

クラミジア・トラコマティスに対する MIC₅₀ と MIC₉₀ (μg/mL)

試験菌種 (株数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL)		
	AZM	EM	CAM
<i>Chlamydia trachomatis</i> (20) 1987-1988年分離株	0.125/0.125	0.125/0.25	0.008/0.016
<i>Chlamydia trachomatis</i> (10) 2002年分離株	0.125/0.125	0.125/0.125	—

AZM : アジスロマイシン EM : エリスロマイシン CAM : クラリスロマイシン

レジオネラ属に対する MIC₅₀ と MIC₉₀ (μg/mL) ⁴⁰⁾

試験菌種 (株数)	MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL)	
	AZM	CAM
<i>Legionella. spp</i> (56)	0.016/0.062	0.031/0.25

AZM : アジスロマイシン CAM : クラリスロマイシン

2) 骨盤内炎症性疾患

国内臨床試験で得られた臨床分離株に対する抗菌活性

菌種*	株数	アジスロマイシン			エリスロマイシン			レボフロキサシン		
		MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	5	0.12 ~ 0.25	—	—	0.5 ~ 2	—	—	4 ~ 16	—	—
<i>Chlamydia trachomatis</i>	8	0.015 ~ 0.06	—	—	0.03 ~ 0.12	—	—	0.12 ~ 0.25	—	—
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1	0.5	—	—	0.5	—	—	0.12	—	—
<i>Staphylococcus aureus</i> ^{a)}	2	0.5 ~ >64	—	—	0.25 ~ >128	—	—	0.25 ~ 0.5	—	—
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	8	0.5 ~ >64	—	—	0.25 ~ >128	—	—	0.12 ~ 2	—	—
<i>Streptococcus agalactiae</i>	10	0.06 ~ >64	0.12	>64	0.06 ~ >128	0.12	>128	0.5 ~ 2	0.5	1
<i>Streptococcus constellatus</i>	1	0.06	—	—	≤0.03	—	—	0.5	—	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	>64	—	—	>128	—	—	1	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i> ^{b)}	1	4	—	—	8	—	—	≤0.03	—	—
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	9	1 ~ >64	—	—	0.12 ~ 128	—	—	0.5 ~ 64	—	—
<i>Micromonas micros</i>	1	0.25	—	—	0.12	—	—	1	—	—
<i>Escherichia coli</i>	4	4 ~ 8	—	—	64 ~ 128	—	—	≤0.03 ~ 0.06	—	—
<i>Prevotella bivia</i>	11	2 ~ >64	16	>64	4 ~ >128	8	>128	4 ~ >128	8	16
<i>Prevotella amnii</i>	1	0.5	—	—	0.25	—	—	16	—	—
<i>Enterococcus avium</i>	1	>64	—	—	>128	—	—	1	—	—

* : 症例によっては、2種類以上の菌を分離している

a) MSSA (オキサシリンに対する MIC ≤ 2 µg/mL)

b) BLPAR: *H. influenzae* (アンピシリンに対する MIC ≥ 4 µg/mL, β-ラクタマーゼ(+))

菌種*	株数	アジスロマイシン			エリスロマイシン			レボフロキサシン		
		MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Gardnerella vaginalis</i>	27	≤0.03 ~ 16	≤0.03	0.5	≤0.03 ~ 16	≤0.03	1	0.25 ~ 8	0.5	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	8	—	—	128	—	—	0.06	—	—
<i>Fusobacterium varium</i>	1	0.5	—	—	4	—	—	2	—	—
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	0.12	—	—	4	—	—	0.5	—	—
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	1	>64	—	—	64	—	—	0.12	—	—
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1	0.06	—	—	0.06	—	—	0.5	—	—
<i>Bacteroides ovatus</i>	1	>64	—	—	>128	—	—	4	—	—
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1	1	—	—	4	—	—	0.5	—	—

* : 症例によっては, 2 種類以上の菌を分離している

③最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) との関連 (*in vitro*)

臨床分離の *Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* を用いて各種抗菌薬を 24~72 時間作用させ、MIC₉₀/MBC₉₀ の相関について経時的に比較検討したところ、アジスロマイシンはグラム陽性菌では他剤と同様に MIC₉₀ ≤ MBC₉₀ であったが、*Haemophilus influenzae* に対しては MIC₉₀ ≥ MBC₉₀ であった。また、薬剤の最大作用時間において、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* に対するアジスロマイシンの MIC₉₀ と MBC₉₀ は一致した³⁾。

Chlamydia trachomatis に対しては、アジスロマイシンは MIC の 2 倍の濃度で殺菌作用を示した。

MIC₉₀ と MBC₉₀

試験菌種 (株数)	最大作用時間	MIC ₉₀ /MBC ₉₀ (μg/mL)				
		AZM	EM	CAM	JM	CCL
<i>Staphylococcus aureus</i> (19)	24hr	2.0/128	1.0/64	0.5/64	4.0/64	4.0/8.0
	48hr	2.0/8.0	1.0/16	0.5/8.0	4.0/8.0	16/16
	72hr	2.0/2.0	1.0/1.0	0.5/0.2	4.0/4.0	64/64
<i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	24hr	0.062/16	0.031/32	0.031/8.0	0.25/>32	0.5/0.5
	48hr	0.125/0.125	0.062/0.062	0.031/0.062	0.25/0.25	0.5/0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (19)	24hr	1.0/2.0	1.0/2.0	0.5/1.0	0.125/0.25	16/64
<i>Haemophilus influenzae</i> (18)	24hr	4.0/4.0	8.0/8.0	16/16	64/64	16/32
	48hr	4.0/2.0	8.0/8.0	16/16	64/32	64/64

AZM : アジスロマイシン EM : エリスロマイシン CAM : クラリスロマイシン JM : ジョサマイシン CCL : セファクロル

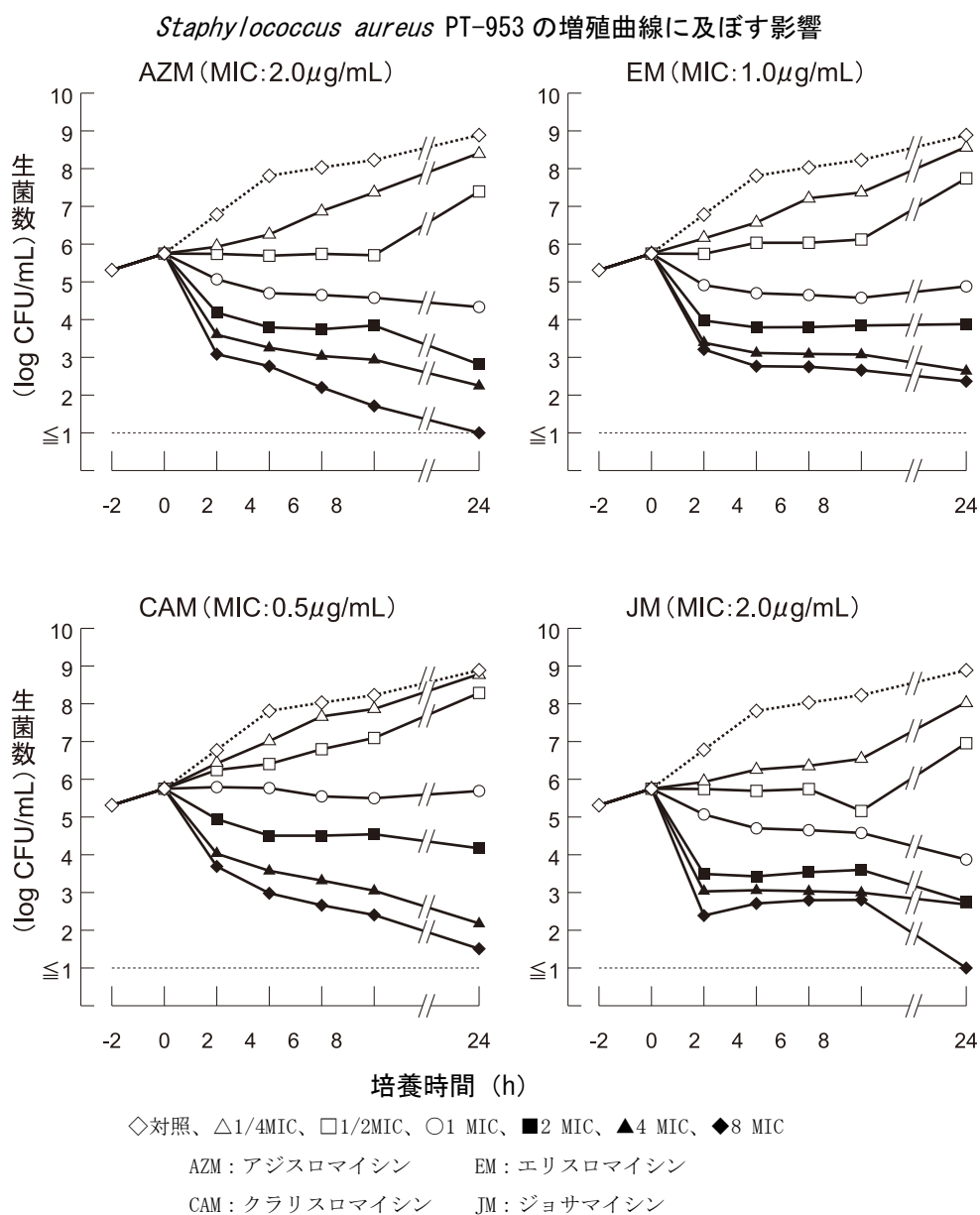
クラミジア・トラコマティスに対する MIC と MLC

試験菌株 (6~10×10 ³ IFU/well)	MIC/MLC (μg/mL)		
	アジスロマイシン (AZM)	エリスロマイシン (EM)	クラリスロマイシン (CAM)
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3/Cx	0.125/0.25	0.125/2.0	0.016/0.125

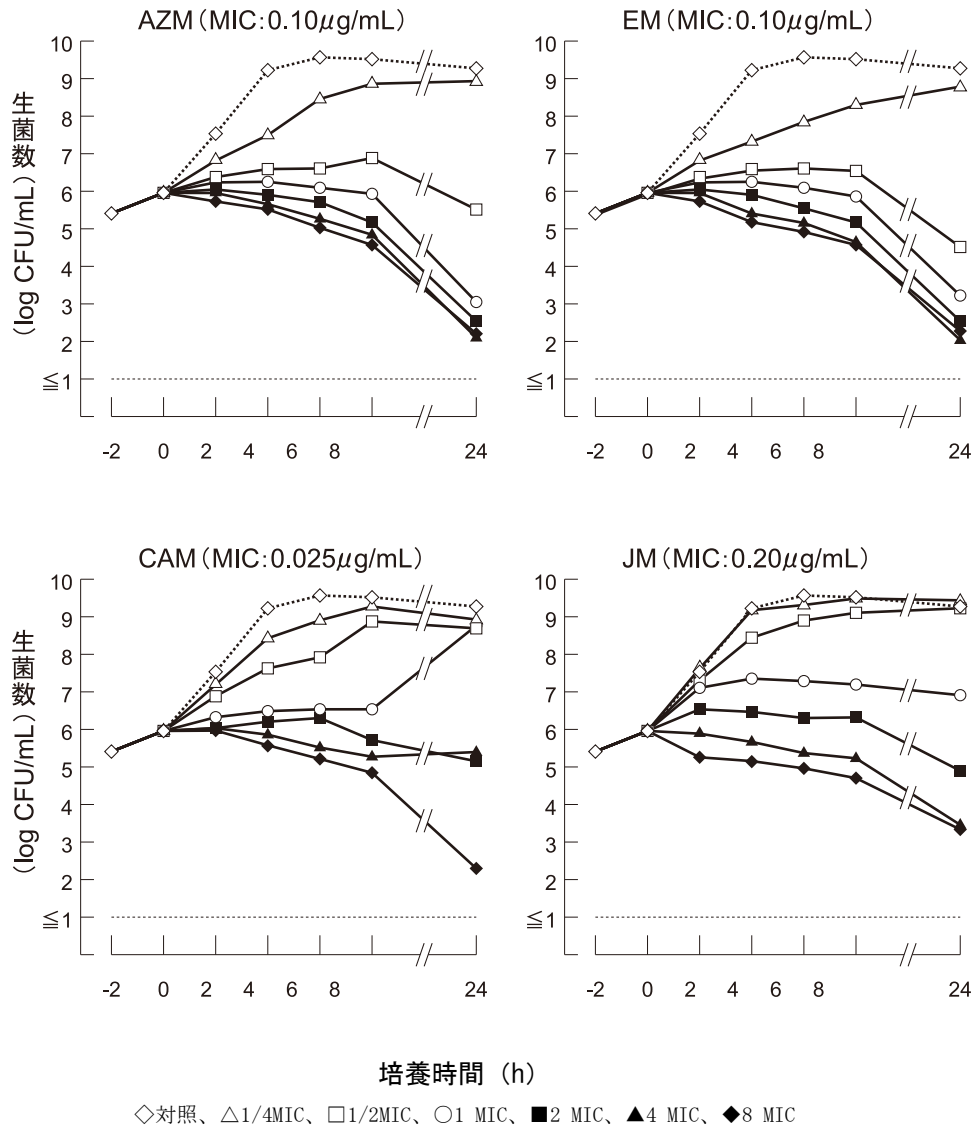
MLC : Minimum Lethal Concentration (最小殺菌濃度) の略。MBC とほぼ同義語。

④増殖曲線に対する影響 (*in vitro*)^{3)、6)}

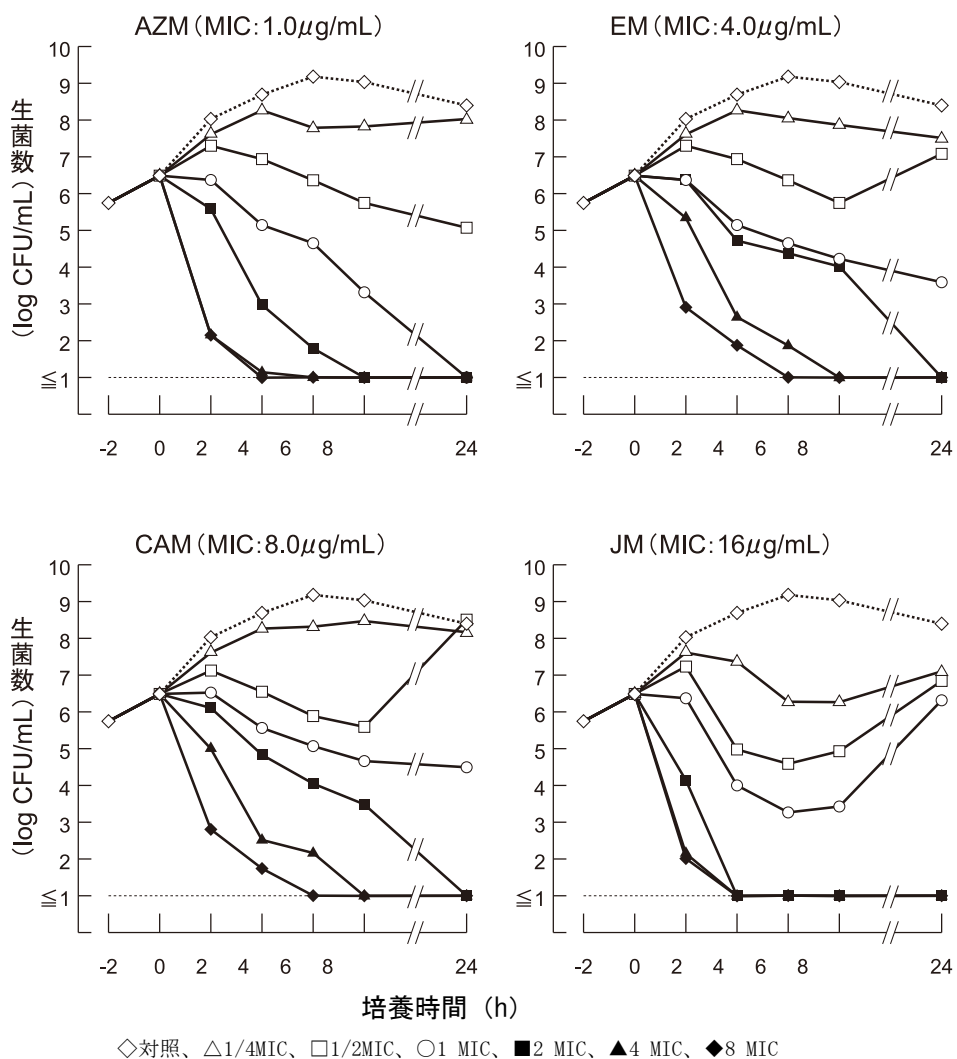
アジスロマイシンの *Staphylococcus aureus* PT-953、*Streptococcus pyogenes* ATCC19615 及び *Haemophilus influenzae* PT-759 の増殖曲線に及ぼす影響について、エリスロマイシン、クラリスロマイシン及びジョサマイシンと比較検討した結果、アジスロマイシンは *Staphylococcus aureus* PT-953 及び *Haemophilus influenzae* PT-759 に対して 1MIC 濃度以上で殺菌的に作用した。



Streptococcus pyogenes ATCC 19615 の増殖曲線に及ぼす影響



Haemophilus influenzae PT-759 の増殖曲線に及ぼす影響

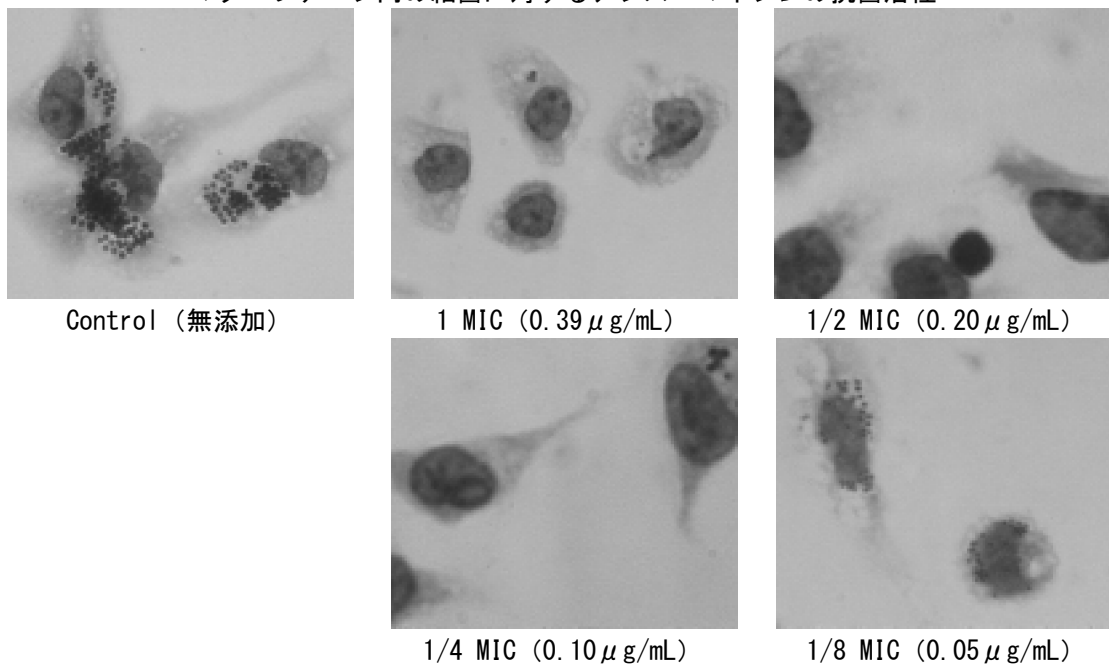


3) 食細胞内の細菌に対する抗菌活性⁷⁾

マウス腹腔マクロファージ内の細菌に対する作用 (*in vitro*)

Staphylococcus aureus 209-P を用い、各種 sub-MIC 濃度のアジスロマイシン存在下におけるマウス腹腔マクロファージ内での増殖像を光学顕微鏡で観察したところ、アジスロマイシンは *Staphylococcus aureus* に対して、sub-MIC (1/2MIC 及び 1/4MIC) 添加においても、マウスのマクロファージ内の細菌に対する抗菌作用が認められた。

マクロファージ内の細菌に対するアジスロマイシンの抗菌活性



4) 実験的感染モデルにおける生体内効果 (in vivo)

①全身感染モデル (マウス腹腔内感染モデル) ^{3)、6)、41)}

マウス腹腔内に試験菌を接種し、マウス腹腔内感染モデルに対するアジスロマイシンの生体内効果 (ED₅₀) をエリスロマイシン、クラリスロマイシン、ジョサマイシン、ロキタマイシン、セファクロル、アモキシシリンと比較検討した。

その結果、*Staphylococcus aureus* Smith 感染、*Streptococcus pneumoniae* Type III 感染、*Streptococcus pyogenes* PT-143 感染及び *Streptococcus pneumoniae* PT-G94028 感染において、アジスロマイシンは他のマクロライド系抗菌薬より強い生体内効果を示した。

マウスの腹腔内感染に対する生体内効果 (ED₅₀)

接種菌株	感染菌量 (CFU/mouse)	薬剤	ED ₅₀ [95%信頼限界] (mg/kg)
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith**	1.5 × 10 ⁶ 37LD ₅₀	AZM	7.96 (5.25~12.1)
		EM	39.8 (24.3~65.2)
		CAM	6.15 (3.72~10.2)
		JM	87.9 (54.5~142)
		RKM	122 (81.4~183)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III**	2.4 × 10 ³ 100MLD	AZM	8.31 (5.78~12.1)
		EM	71.9 (42.5~114)
		CAM	28.4 (18.7~41.8)
		JM	111 (70.1~169)
<i>Streptococcus pyogenes</i> PT-143*	5.1 × 10 ⁶ 32LD ₅₀	AZM	13.1 (9.44~18.2)
		EM	117 (84.0~183)
		CAM	21.6 (15.0~31.6)
		JM	178 (133~348)
		CCL	0.77 (0.48~1.21)
ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> PT-G 94028*	2.5 × 10 ³ 714LD ₅₀	AZM	2.79 (0.78~5.98)
		CAM	56.0 (31.9~96.1)
		AMPC	8.06 (4.32~14.2)
		CCL	113 (65.8~277)

マウス：ICR系(*)あるいはddy系(**)、4週齢、雄、1群10例

治療：感染2時間後、1回、経口投与

ED₅₀：マウスの生存率を指標とし、ED₅₀を求めた。

LD₅₀：50% Lethal Dose、50%致死量

MLD：Minimum Lethal Dose、最小致死量

感染菌量：例えば100MLDはMLDの100倍の菌量を、37LD₅₀はLD₅₀の37倍の菌量を示す。

AZM：アジスロマイシン

EM：エリスロマイシン

CAM：クラリスロマイシン

JM：ジョサマイシン

RKM：ロキタマイシン

CCL：セファクロル

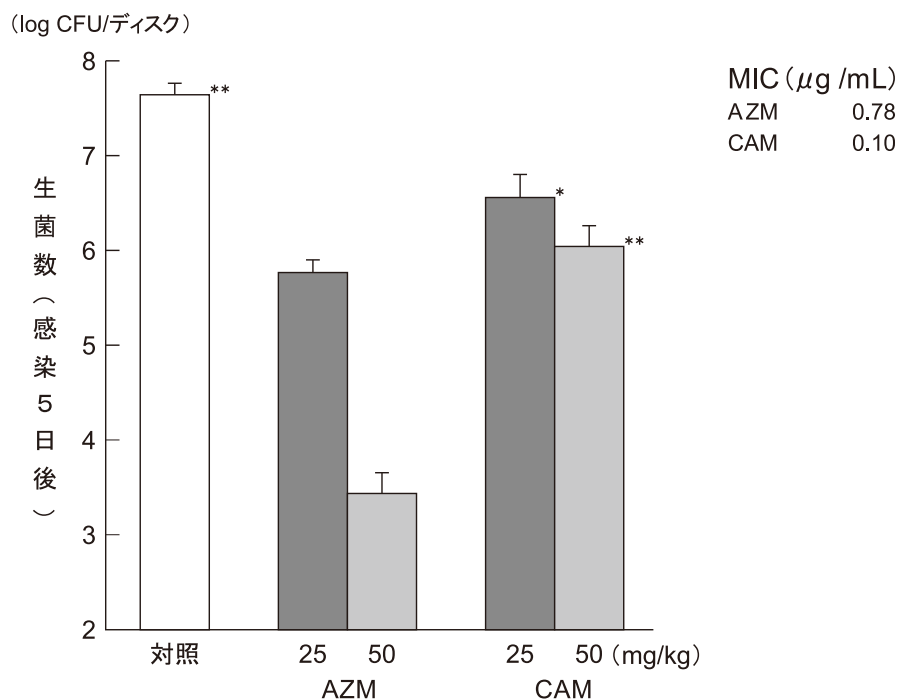
AMPC：アモキシシリン

②局所感染モデル（マウス皮下感染及びマウス呼吸器感染モデル）

②-1 マウス皮下感染⁴²⁾

マウスの背部皮下に *Streptococcus pyogenes* PT-50 を接種して感染を成立させ、アジスロマイシン 25mg/kg 又は 50mg/kg を感染後 1 日目及び 2 日目に 1 日 2 回経口投与し、生体内効果をクラリスロマイシンと比較検討した結果、アジスロマイシン 1 回 50mg/kg、1 日 2 回投与群の生菌数は対照群の約 1/10⁴、クラリスロマイシン投与群の約 1/10²まで減少した。

マウス皮下感染に対する生体内効果及び薬剤移行性



5 日後のディスク内薬剤濃度

(平均値±標準誤差、n=5)

薬剤 (mg/kg)	平均値±標準誤差 (ng/ディスク)
AZM 25	24±3
AZM 50	57±6
CAM 25	<5
CAM 50	<5

菌量 : 2.4×10⁶CFU/ディスク
* : AZM との間に有意差あり (p<0.05Dunnett の多重比較検定)
** : AZM との間に有意差あり (p<0.01Dunnett の多重比較検定)
AZM : アジスロマイシン CAM : クラリスロマイシン

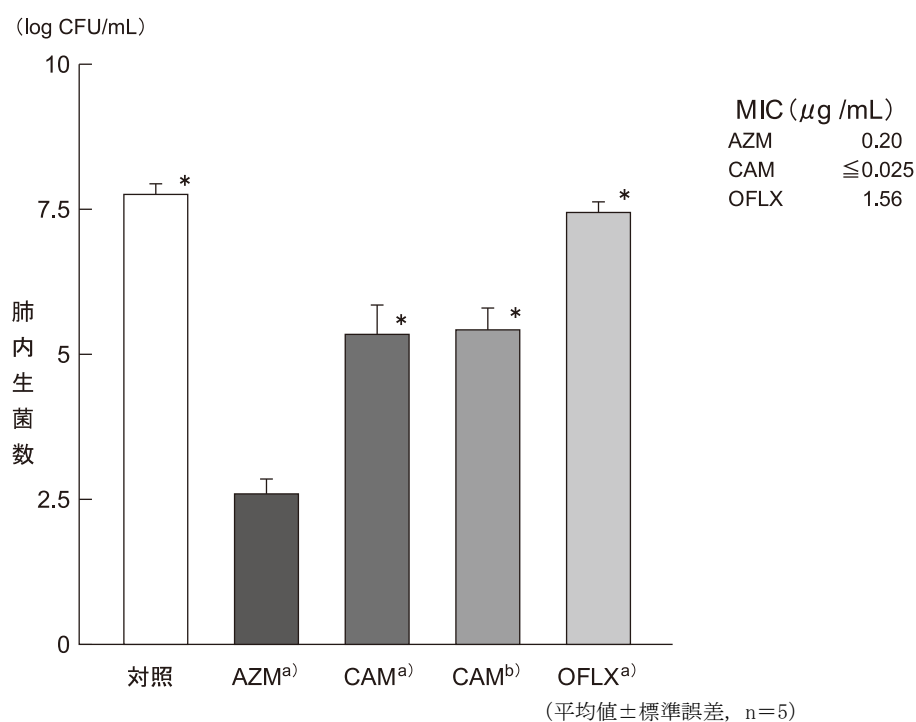
②-2 マウス呼吸器感染

呼吸器感染症の原因菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Haemophilus influenzae* によるマウス呼吸器感染モデルを用いて、アジスロマイシンの生体内効果を検討した。

Streptococcus pneumoniae マウス呼吸器感染⁶⁾

Streptococcus pneumoniae PT-181 をマウス気管内に接種して呼吸器感染モデルを作製し、アジスロマイシンの治療効果をクラリスロマイシン及びオフロキサシンと比較した結果、アジスロマイシン投与群の肺内生菌数は対照（無治療）群、クラリスロマイシン投与群及びオフロキサシン投与群に比較して有意に低く、強い生体内効果が認められた。

マウス呼吸器感染に対する生体内効果



感染菌量 : 3.9×10^6 CFU/mouse 気管内接種

治療 : a) 10mg/kg、感染4時間後、経口投与

b) 5mg/kg、感染4時間後及び8時間後、2回経口投与

* : アジスロマイシンとの間に有意差あり (p<0.01 Dunnettの多重比較検定)

AZM : アジスロマイシン

CAM : クラリスロマイシン

OFLX : オフロキサシン

Haemophilus influenzae マウス呼吸器感染^{3)、42)}

マウスに *Haemophilus influenzae* PT-739 を経気管的に接種して呼吸器感染を成立させ、アジスロマイシンの感染防御効果をクラリスロマイシンと比較した結果、アジスロマイシンは投与量依存的に肺内の生菌数を減少させ、その減少率はクラリスロマイシンより有意に優れていた。

マウス呼吸器感染に対する生体内効果

薬剤	投与量 (mg/kg)	肺内生菌数		肺内菌数減少率 ^{b)} (%)
		平均値	log CFU/g (±標準誤差)	
対照		6.54 (±0.07)		
AZM (MIC : 0.78 μg/mL) ^{a)}	400	< 2.2		< 99.99
	200	< 2.2		< 99.99
	100	2.83 (±0.39)		99.98
	50	4.92 (±0.21)		97.6
	25	5.32 (±0.31)		94.0
	12.5	5.52 (±0.31)		90.5
CAM (MIC : 6.25 μg/mL) ^{a)}	400	4.84 (±0.24) **		98.0
	200	5.92 (±0.21) **		76.0
	100	6.11 (±0.21) **		62.9
	50	6.45 (±0.15) **		18.7
	25	6.46 (±0.22) **		16.8
	12.5	6.54 (±0.29) *		0

マウス：ICR系、4週齢、雄、1群5例

感染菌量：2.8×10⁶CFU/mouse

治療：感染4時間後、経口投与

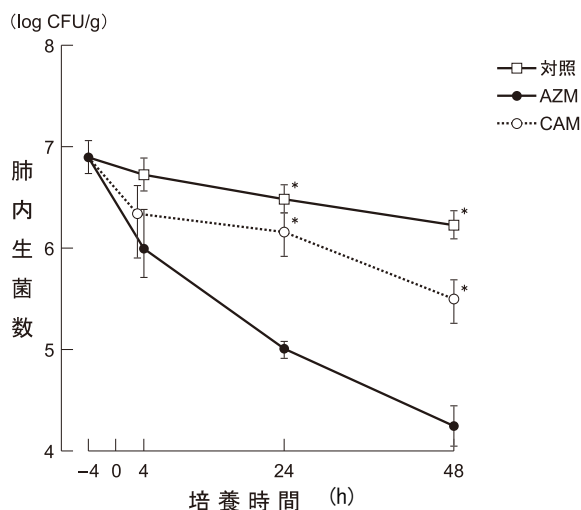
生菌数測定：感染後48時間

a) : 接種菌量 10⁶CFU/mL

b) : 無処置群との比較

* : AZMとの間に有意差あり (p<0.05 Dunnettの多重比較検定)

** : AZMとの間に有意差あり (p<0.01 Dunnettの多重比較検定)



マウス ICR系、4週齢、雄、1群5例

感染菌量：2.3×10⁶CFU/mouse

治療：50mg/kg、感染4時間後、経口投与

薬剤濃度測定：感染8、28及び52時間後の肺組織内濃度を *Micrococcus luteus* ATCC9341 を検定菌とするバイオアッセイ法により測定。

* : AZMとの間に有意差あり (p<0.01 Dunnettの多重比較検定)

(平均値±標準誤差、n=5)

AZM : アジスロマイシン CAM : クラリスロマイシン

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

起炎菌の感受性により異なる。

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈単回投与〉

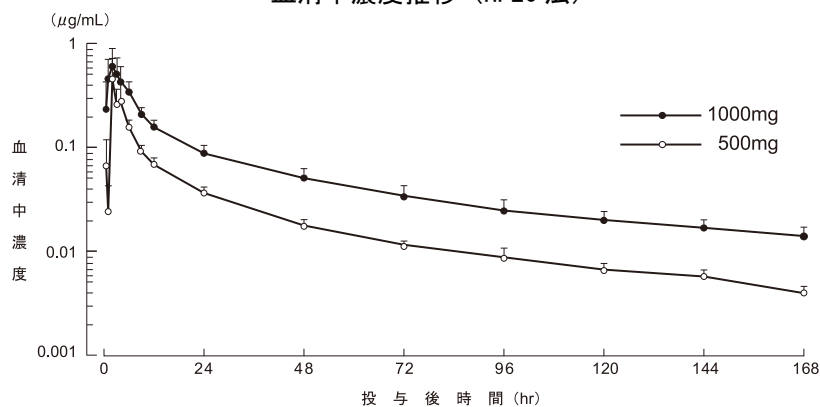
健康成人男子 6 例にアジスロマイシン錠 250、500 及び 1000mg（力価）を単回経口投与した時の薬物動態パラメータを下表に示す³⁰⁾。

それぞれの C_{max} は 0.24、0.58 及び 0.74 $\mu\text{g/mL}$ であり、500 及び 1000mg における AUC_{0-168} はそれぞれ 4.41 及び 10.51 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。また、アジスロマイシンの血清中濃度は多相性の消失を示し、投与 48 時間後以降の終末相での血清中濃度半減期 ($t_{1/2}$) は、500mg、1000mg 投与群でそれぞれ平均 61.9 時間、68.1 時間であった。

単回経口投与後の薬物動態パラメータ
(平均値±標準偏差、N=6/群)

投与量 (mg)	t_{max} (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-48} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	AUC_{0-168} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
250	2.7±0.8	0.24±0.12	NA	1.73±0.39	NA
500	2.5±0.8	0.58±0.11	61.9±9.4	3.32±0.46	4.41±0.48
1000	2.3±0.8	0.74±0.14	68.1±12.4	7.29±1.16	10.51±1.72

健康成人男子にアジスロマイシン錠 500mg 又は 1000mg を単回投与した時の
血清中濃度推移 (HPLC 法)



注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

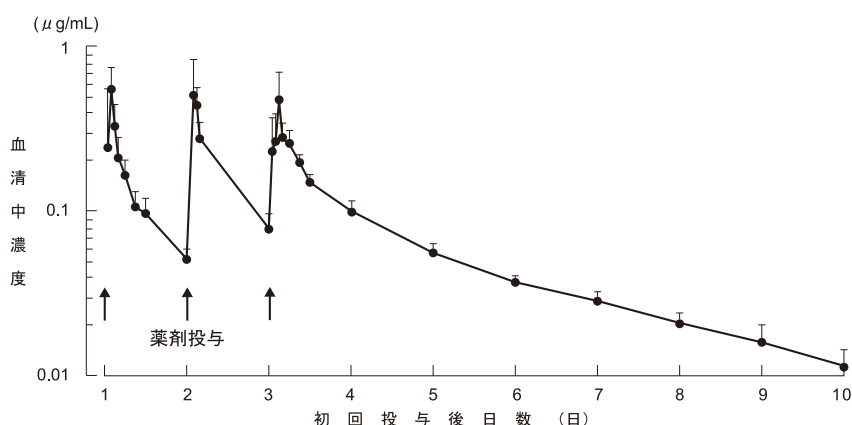
〈尿道炎、子宮頸管炎）成人にはアジスロマイシンとして、1000mg（力価）を1回経口投与する。

〈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。

<反復投与>

健康成人男子 6 例にアジスロマイシン錠 250mg 及び 500mg (力価) を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した場合、初回投与及び最終投与後の血清中濃度に差はみられず、蓄積は認められなかった³⁰⁾。

健康成人男性にアジスロマイシン錠 500mg を 3 日間反復経口投与した時の血清中濃度推移 (HPLC 法)



投与量 (mg)	投与	t _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	C ₂₄ * (µg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL)
250	1 日目	2.2 ± 1.0	0.30 ± 0.10	0.02 ± 0.00	1.25 ± 0.23
	3 日目	3.2 ± 0.4	0.29 ± 0.06	0.03 ± 0.01	1.57 ± 0.28
500	1 日目	1.7 ± 0.5	0.64 ± 0.16	0.05 ± 0.01	3.24 ± 0.64
	3 日目	2.3 ± 0.8	0.54 ± 0.19	0.10 ± 0.02	4.46 ± 0.59

*C₂₄: 投与 24 時間後の血清中濃度 (トラフ値)

(平均値 ± 標準偏差、n=6)

<参考>

最高血中濃度到達時間

成人

500mg 投与: 2.5 ± 0.8 時間 (健康成人、空腹時単回投与)

1000mg 投与: 2.3 ± 0.8 時間 (健康成人、空腹時単回投与)

外国人データ (小児)

10mg/kg 投与: 2.31 ± 0.70 時間 (小児患者、1 日 1 回 3 日間反復投与、懸濁液)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg (力価) を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg (力価) を超えないものとする。

(3) 中毒域

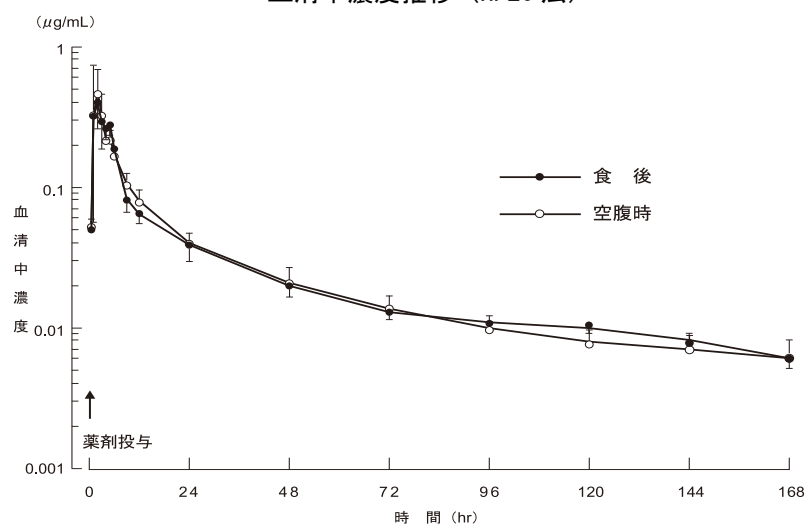
該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

健康成人男子 8 例にアジスロマイシン錠 500mg (力価) をクロスオーバー法により、空腹時又は食後に単回投与した場合の体内動態パラメータには統計学的に有意差は認められず、アジスロマイシンの吸収に及ぼす食事の影響はないものと考えられる⁴³⁾。

なお、薬剤についての相互作用は「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照。

健康成人男子にアジスロマイシン 500mg を空腹時又は食後投与した時の血清中濃度推移 (HPLC 法)



投与条件	t_{\max} (h)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}^*$ (h)	AUC_{0-168} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)
空腹時	2.0 ± 1.1	0.65 ± 0.23	72.6 ± 28.2	4.99 ± 1.00
食後	2.6 ± 1.5	0.47 ± 0.15	82.1 ± 17.2	4.80 ± 0.76

*48~168時間 (平均値±標準偏差、n=8)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数⁴⁴⁾

〈参考〉ラットにおけるデータ

ラット 20mg/kg 静脈内投与：投与 2～6 時間後：0.196 h⁻¹

投与 6～48 時間後：0.0215 h⁻¹

(4) クリアランス⁴⁵⁾

日本及び外国健康成人（82 例）並びに日本及び外国市中肺炎患者（119 例）を対象に静脈内投与及び経口投与した時のデータを用いた母集団解析によるクリアランスの推定値は 38.2L/h であった。

(5) 分布容積⁴⁵⁾

日本及び外国健康成人（82 例）並びに日本及び外国市中肺炎患者（119 例）を対象に静脈内投与及び経口投与した時のデータを用いた母集団解析による分布容積は以下のとおりであった。

中枢コンパートメントの分布容積：63.5L

末梢コンパートメントの分布容積：1810L

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析⁴⁵⁾

(1) 解析方法

母集団（ポピュレーション）解析には母集団解析ソフトウェア（NONMEM、version VI level 1.2、ICON Development Solutions、Ellicott City、MD）を用い、母集団 PK パラメータ（平均値及び個体間変動）及び PK パラメータの個体間変動の要因となる共変量について検討した。

PK モデルには、1 次吸収過程を含む 2-コンパートメントモデルを使用し、絶対バイオアベイラビリティ (F)、吸収速度定数 (ka)、クリアランス (CL)、コンパートメント間のクリアランス (Q)、中枢コンパートメントの分布容積 (V2) 及び末梢コンパートメントの分布容積 (V3) を PK パラメータとした。個体間変動はすべて指数誤差モデルで記述した。非線形混合効果モデルの最尤推定はすべて first-order conditional estimation method with $\eta - \epsilon$ interaction (FOCEI) により行い、年齢、性別、体重、人種を共変量候補とした。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg（力価）を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg（力価）を超えないものとする。

(2) パラメータ変動要因

母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因⁴⁵⁾

CL 及び V2 に対する体重の固定効果はそれぞれ 1.12 及び 0.498 と推定され、体重が 40～100 kg で変動したとき、体重 63 kg の被験者と比較して、CL は約 70%、V2 は約 30%変動すると推定された。また、年齢の影響については、本解析に用いた年齢の範囲（16～94 歳）で変動したとき、41 歳の被験者と比較して、CL は約 40%変動すると推定された。

共変量としてモデルに組み込まなかった人種及び性別の影響を確認する目的で、体重及び年齢の影響を固定し、人種または性別を共変量として CL 及び V2 への影響を推定した。CL 及び V2 の外国人に対する日本人の比（95%信頼区間）は、それぞれ 0.947（0.903～0.991）及び 0.933（0.860～1.01）と推定された。また、CL 及び V2 の男性に対する女性の比は、それぞれ 0.887（0.810～0.964）及び 1.20（0.830～1.57）と推定された。これらの結果から、人種及び性別はアジスロマイシンの薬物動態に対して有意な変動要因ではないと考えられた。

4. 吸収

(1) 吸収率

バイオアベイラビリティ³²⁾

〈外国人データ〉

健常成人男子（27～54 歳）10 例にアジスロマイシン 500mg を空腹時に懸濁液として単回経口投与又は 500mg を 20 分間かけて単回静脈内投与し比較検討した。AUC₀₋₂₄、AUC₀₋₄₈ 及び AUC₀₋₇₂ は経口投与時でそれぞれ 2.36、3.08 及び 3.39 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、静脈内投与時でそれぞれ 6.48、8.07 及び 9.08 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、生物学的利用率は約 37%であった。

(2) 腸肝循環⁴⁶⁾

〈参考〉ラットにおけるデータ

胆管瘻ラット（雄）に ¹⁴C-アジスロマイシン 20mg/kg を単回経口投与し、投与 0～6 時間後に得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与し投与 48 時間後まで採取した胆汁中には投与放射能の 3.6±1.8%（n=7）が排泄され、腸肝循環はわずかであった。

注）本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg（力価）を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg（力価）を超えないものとする。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性⁴⁷⁾

〈参考〉ラットにおけるデータ

妊娠 6 日目のラットにアジスロマイシン 200mg/kg を 10 日間反復経口投与し、妊娠 15 日目の胎児内濃度を検討した結果、最終投与 6 時間後の胎児内濃度 (10.4 μ g/g) は母体の血漿中濃度 (1.43 μ g/mL) より約 7 倍高い値を示した。

(3) 乳汁への移行性

〈外国人データ〉

- ・入院中の蜂巣炎の患者 (34 歳・白人女性) に対し発症直後にアジスロマイシン 1g を投与した。また、退院後に 1 日 500mg を 5 日間投与した。
1g 投与 48 時間後の乳汁中のアジスロマイシン濃度は 0.64 μ g/mL であった。また、500mg の初回投与 1 時間後 (1g 投与の 60 時間後) の乳汁中のアジスロマイシン濃度は 1.3 μ g/mL、さらに 500mg の 3 回目投与 30 時間後のアジスロマイシン濃度は 2.8 μ g/mL であった⁴⁸⁾。
- ・アフリカ人女性 20 例に対し分娩中にアジスロマイシン 2g を単回経口投与し、分娩 3、6、14、28 日後の母乳中アジスロマイシン濃度を評価した結果、推定絶対的累積乳児摂取量は 4.5mg/kg [95% 予測区間 (PI) 0.6~7.0mg/kg] で、母体用量の 15.7% (95%PI 2.0~27.8%) であった⁴⁹⁾。
- ・帝王切開を予定している女性 30 例 (アフリカ系アメリカ人:17 例、ヒスパニック系:8 例、白人:4 例、アジア系:1 例) を無作為化し、帝王切開 15 分前、30 分前、60 分前のいずれかにアジスロマイシン 500mg を 1 時間かけて静脈内投与し薬物動態を評価した。授乳女性 8 例から投与 12~48 時間後に採取した母乳中のアジスロマイシン濃度は、投与後時間中央値の 30.7 時間後で中央値 1713ng/mL で、単回投与後 48 時間まで持続した。算出した薬物動態パラメータのうち母乳濃度半減期は 15.6hr であった。また 12 時間毎に 3 回反復投与したシミュレーションでは、アジスロマイシンは母乳中に蓄積し 3 日で定常状態に達すると予測された⁵⁰⁾。

〈参考〉ラットにおけるデータ⁴⁶⁾

分娩後 14 日目の授乳ラットに ¹⁴C-アジスロマイシン 20mg/kg を単回経口投与し、放射能の乳汁中への移行を検討した。乳汁中放射能濃度は投与 2 時間後で最も高く、母体の血液 (全血) 中濃度の 3~10 倍高い値であった。投与 168 時間後では母体の血液中濃度及び乳汁中濃度は定量限界以下となった。

「VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

(4) 髄液への移行性

〈外国人データ⁵¹⁾

健常成人男性 9 例に初日 500mg、2～5 日目 250mg のアジスロマイシンを 1 日 1 回経口投与し、アジスロマイシン最終投与の 6、24、48 又は 72 時間後にそれぞれ 2 名ずつ（計 8 例）の腰椎穿刺を行った。脳脊髄液中のアジスロマイシン濃度は低く、6 時間後で 0.005～0.012 μ g/mL、24 時間後で 0.004 μ g/mL、48 時間後で 0～0.005 μ g/mL であり、72 時間後では検出されなかった。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

(5) その他の組織への移行性

1) 組織内放射能濃度⁴⁶⁾

〈参考〉ラットにおけるデータ

ラットに¹⁴C-アジスロマイシン 20mg/kg を単回経口投与した時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq. /g, mL}$)					
	2 時間後	6 時間後	24 時間後	5 日後	9 日後	21 日後
脳	0.17±0.05	0.27±0.09	0.27±0.02	0.17±0.04	0.11±0.04	N. D.
眼	0.50±0.27	1.44±0.19	1.55±0.11	0.63±0.06	0.21±0.06	N. D.
甲状腺	11.26±6.68	26.34±2.29	22.34±4.72	4.33±1.41	N. D.	N. D.
唾液腺	7.07±4.89	18.35±1.56	8.24±0.25	2.41±0.38	0.88±0.22	0.18±0.13
胸腺	1.23±0.63	3.85±0.39	5.45±0.57	4.04±0.55	1.60±0.19	0.36±0.19
心臓	4.32±2.49	7.19±0.85	2.97±0.29	0.37±0.05	0.14±0.04	N. D.
肺	6.04±3.49	12.36±1.73	7.14±0.72	1.30±0.23	0.39±0.14	N. D.
脾臓	10.12±6.11	32.55±3.84	34.57±1.01	6.30±0.28	1.57±0.40	0.17±0.11
膵臓	7.18±4.05	17.80±4.39	7.32±0.50	0.99±0.22	0.25±0.11	N. D.
肝臓	44.80±33.70	124.40±15.97	33.10±4.68	4.33±1.49	0.89±0.57	0.07±0.05
副腎	8.06±4.82	21.04±3.12	19.22±1.99	3.00±0.55	0.62±0.21	N. D.
腎臓	8.72±4.99	18.23±1.60	16.80±1.46	4.99±0.75	1.06±0.44	N. D.
脂肪	0.79±0.74	1.44±0.26	1.50±0.30	0.21±0.02	N. D.	N. D.
筋肉	0.99±0.64	2.30±0.53	0.97±0.05	0.18±0.01	0.08±0.06	N. D.
皮膚	1.07±0.61	3.09±0.51	2.87±0.20	0.55±0.09	0.18±0.04	N. D.
精巣	0.30±0.13	0.93±0.14	1.33±0.11	1.47±0.24	0.99±0.18	0.52±0.28
前立腺	2.26±1.44	6.57±0.54	7.72±1.26	2.73±0.50	0.75±0.34	N. D.
精囊	5.26±2.79	8.43±6.61	7.30±0.64	2.93±0.25	0.97±0.43	0.10±0.07
胃	9.14±4.61	16.73±2.55	8.92±1.11	1.35±0.26	0.34±0.07	N. D.
小腸	145.61±248.77	18.57±16.11	6.76±1.20	1.06±0.23	0.31±0.17	N. D.
大腸	6.68±5.15	19.20±12.95	7.43±0.74	0.98±0.20	0.24±0.14	N. D.
リンパ節	4.30±2.48	24.61±2.97	25.93±3.64	9.63±0.80	2.41±0.38	N. D.
脊髄	0.10±0.07	0.23±0.11	0.16±0.06	0.12±0.04	0.08±0.06	N. D.
骨髄	5.63±2.88	15.91±2.00	19.53±3.03	6.02±0.64	1.03±0.27	N. D.
血漿	0.59±0.30	0.58±0.10	0.31±0.02	N. D.	N. D.	N. D.
赤血球	1.14±0.72	0.49±0.14	0.22±0.03	0.13±0.03	N. D.	N. D.
血液	1.01±0.55	0.64±0.11	0.30±0.02	0.12±0.00	N. D.	N. D.

N. D. : <0.06 $\mu\text{g eq. /g, mL}$

(平均値±標準偏差、n=4)

2) 肺組織中への移行⁵²⁾

〈外国人データ〉

開胸手術予定肺癌患者（20～70歳）29例にアジスロマイシン 500mg 単回投与（2例は250mgを2回投与）を手術前に経口投与し、投与24、72、96及び120時間後の肺組織及び血漿中濃度を検討した結果、下記表のとおり肺組織への移行は良好であり、肺組織内濃度は持続的であった。

アジスロマイシン 500mg 単回経口投与後の肺組織内濃度

	濃度（ $\mu\text{g/g}$ 、 mL ）			
	24hr	72hr	96hr	120hr
肺* (例数)	3.10 \pm 2.17 (6)	2.55 \pm 1.36 (5)	3.94 \pm 2.40 (5)	3.13 \pm 0.50 (4)
肺** (例数)	3.76 \pm 2.81 (5)	2.22 \pm 0.67 (3)	7.4 (1)	—
血漿*	0.13	N. D.	N. D.	N. D.***

*：HPLC法

**：バイオアッセイ法

***：n=1

N. D. < 0.05 $\mu\text{g/mL}$

(平均値 \pm 標準偏差)

3) 白血球中への移行性⁵³⁾

〈外国人データ〉

健常成人男女に、アジスロマイシン単回投与製剤 2g を単回経口投与又はアジスロマイシン錠 500mg を1日1回、3日間、反復経口投与し、血清及び白血球中のアジスロマイシンの薬物動態について比較検討した。本試験において、アジスロマイシン錠 500mg を反復経口投与した成績を以下に示す。

健常成人男女にアジスロマイシン錠 500mg を1日1回、3日間、反復経口投与した時の1日目における組織中アジスロマイシンの薬物動態パラメータ (N=12/群, 幾何平均値)

組織又は組織液	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)
血清	2.55	0.38
単核球	608.93	48.78
多形核白血球	682.19	39.70

多形核白血球及び単核球中アジスロマイシン濃度は、血清中と比較して AUC₀₋₂₄ で約 250 倍、C_{max} で約 100 倍高い曝露量を示した。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量 500mg（力価）を超えないものとする。

4) 扁桃組織内への移行²⁰⁾

〈外国人データ (成人)〉

扁桃摘出予定の慢性又は再発性扁桃炎患者 (19~36 歳) 24 例にアジスロマイシン 250mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与した時の扁桃組織内濃度を検討した結果、2 回投与 9~18 時間後の扁桃組織内濃度は、血清中濃度より 150 倍高い値を示し、投与 175~179 時間後においても高い濃度が持続した。

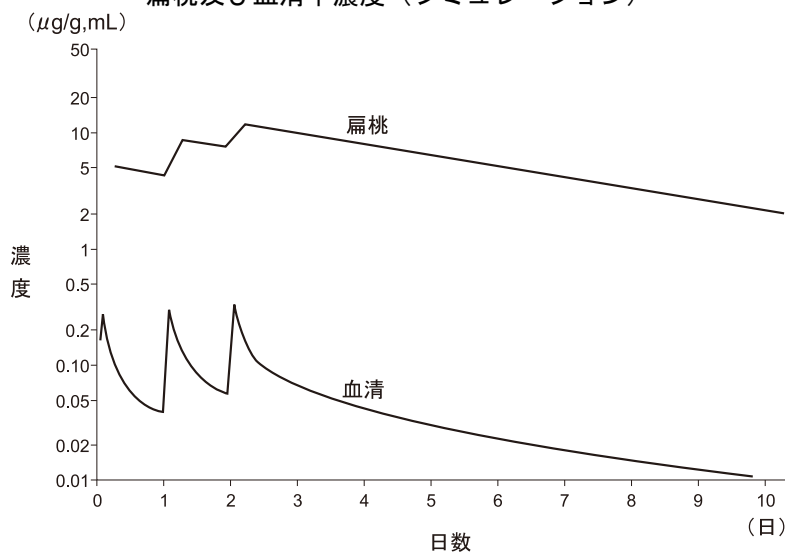
アジスロマイシン 250mg 2 回経口投与後の扁桃組織内濃度

	濃度 ($\mu\text{g/g}$, mL)					
	9~18hr	21~23hr	58~60hr	82~83hr	175~179hr	
例数	5	5	8	3	3	
扁桃	平均	4.5 \pm 2.6	3.9 \pm 1.3	4.3 \pm 1.8	2.5 \pm 0.44	0.93 \pm 0.61
	範囲	1.2~8.0	2.4~5.8	1.5~6.6	2.0~2.8	0.26~1.4
血清	平均	0.03 \pm 0.04	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.006 \pm 0.002	0.006 \pm 0.006

(HPLC 法、バイオアッセイ法、平均値 \pm 標準偏差)

さらに、上記データに基づき、3 日間反復投与した時の扁桃組織内濃度をシミュレートした結果は下記のとおりで、7 日目の濃度は 5.56 $\mu\text{g/mL}$ であった。

アジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間投与時の
扁桃及び血清中濃度 (シミュレーション)



注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

〈外国人データ（小児）〉⁵⁴⁾

扁桃摘出予定の小児患者（1～7歳）20例にアジスロマイシン 10mg/kg を1日1回3日間経口投与した時の投与終了後の扁桃組織内濃度を検討した結果、アジスロマイシン投与終了24時間後の扁桃組織内濃度は血清中濃度より約220倍高い値を示した。

アジスロマイシン 10mg/kg、1日1回3日間経口投与後の扁桃組織内濃度

		濃度 (μg/g, mL)			
		24hr	48hr	96hr	192hr
例数		5	5	8	3
扁桃	平均	10.33±3.01	7.21±4.04	9.30±3.74	1.49±0.48
	範囲	7.40～14.20	2.00～11.50	4.90～15.20	1.00～2.10
血清	平均	0.047±0.019	0.014±0.008	0.008±0.002	<0.004

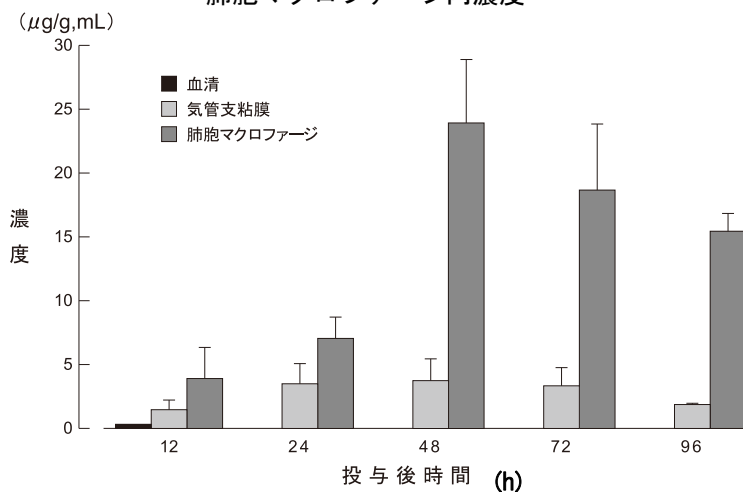
(HPLC法、平均値±標準偏差)

5) 気管支粘膜及び肺泡マクロファージへの移行⁵⁵⁾

〈外国人データ〉

気管支ファイバースコープ検査を受ける患者22例にアジスロマイシン 500mg を単回経口投与した時の血清、気管支粘膜及び肺泡マクロファージ内濃度を検討した結果、気管支粘膜内濃度は投与48時間後で最も高く、3.89μg/gであった。また、肺泡マクロファージ内濃度も投与48時間後で最高濃度23.0μg/g（血清中濃度の200倍）に達し、投与96時間後においても15.8μg/gと高い濃度が長時間持続した。

アジスロマイシン 500mg 単回経口投与時の気管支粘膜及び肺泡マクロファージ内濃度



(ハイオアッセイ法、平均値±標準誤差, n=22)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

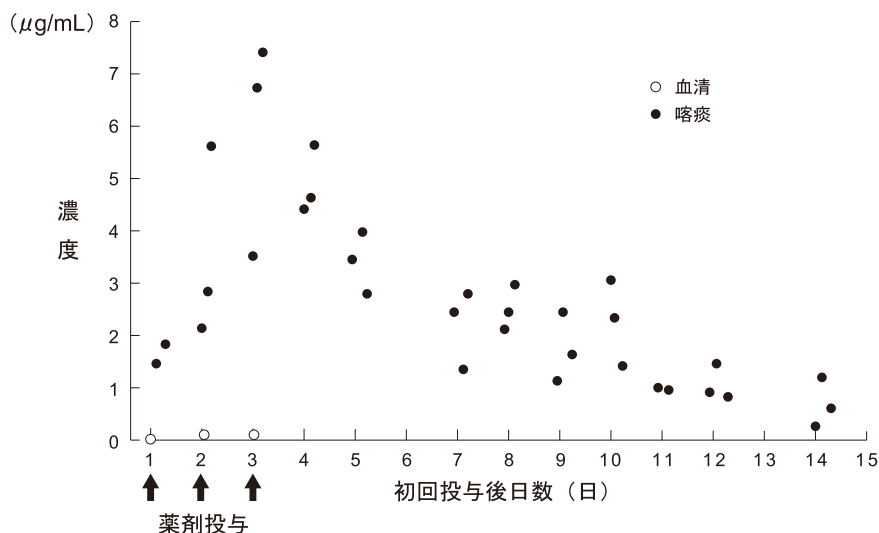
○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

6) 喀痰中濃度⁵⁶⁾

気管支拡張症（感染時）の患者 1 例にアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間反復投与した時の血清中濃度及び喀痰中濃度を検討した結果、喀痰中濃度は毎回投与 6～8 時間後に最高濃度を示し、初回投与 8 日後においても 2.20～3.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度を示した。

アジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与時の喀痰中濃度



6) 泌尿生殖器組織内濃度^{57)、58)}

〈外国人データ〉

前立腺摘出及び泌尿器関連手術予定の男性患者 29 例にアジスロマイシン 250mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与した時の泌尿生殖器組織内濃度を検討した結果、2 回投与後 13～16 時間で 0.2～5.0 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、23～26 時間で 1.0～3.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。尿管、精巣及び精管の濃度は投与後 134～137 時間においても 0.59～1.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった⁵⁹⁾。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

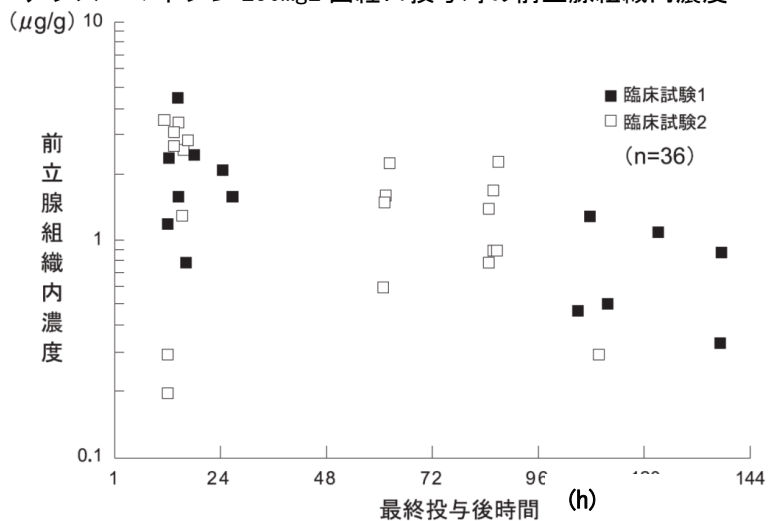
アジスロマイシン 250mg2 回経口投与後の主な泌尿生殖器組織内濃度

	濃度 (μg/g)			
	最終投与後時間 (括弧内は初回投与後時間)			
	13~16h (25~28h)	23~26h (35~38h)	106~113h (118~125h)	134~137h (146~149h)
腎臓	1.45 5.0	3.1	—	0.07
尿管	0.2 1.0	—	—	0.59
膀胱	3.1	—	1.3	—
精巣	—	1.0	7.2	1.8
精巣上部	—	1.0	1.2 5.9	—
精管	—	—	1.9	0.92

被験者 11 例の個々の成績

さらに、男性患者 22 例にアジスロマイシン 250mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与した時の前立腺組織内濃度を検討した結果、前立腺組織における平均濃度は 2 回投与後 11~17.5 時間で 2.2~2.8 μg/g、24~30 時間で 1.8 μg/g であった。投与後 137 時間においても平均 0.62 μg/g であり、前述の他の泌尿生殖器組織と同様であった⁵⁸⁾。

アジスロマイシン 250mg2 回経口投与時の前立腺組織内濃度⁵⁸⁾



注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg (力価) を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg (力価) を超えないものとする。

8) 子宮・付属器組織内濃度^{59) ~62)}

子宮摘出予定の女性患者 31 例にアジスロマイシン 500mg 単回経口投与した時の子宮・付属器組織内濃度を検討した結果、子宮腔部、頸部、筋層、内膜、卵巣及び卵管へのアジスロマイシンの移行は良好であり、高い組織内濃度が長時間持続した⁵⁹⁾。

アジスロマイシン 500mg 単回経口投与時の子宮・付属器組織内濃度

	濃度 (μg/g)							
	2.1~3.9h	4.0~5.2h	6.1~7.3h	12.7~22.3h	27.2~34.0h	48.0~51.5h	61.2h	93.0h
例数	6	7	5	3	3	2	1	1
子宮内膜 (例数)	4.1±2.5 (5)	4.3±2.6	8.1±3.1	4.4 (2)	4.7±5.3	—	5.3	2.0
子宮筋層	3.2±2.5	4.4±2.0	8.2±1.9	2.5±2.1	2.7±3.3	2.5	2.4	0.84
子宮頸部	1.8±1.6	2.4±1.6	2.6±1.0	2.5±3.1	2.0±1.5	1.6	1.3	1.1
子宮腔部 (例数)	1.9±1.5	2.4±1.3 (6)	3.2±1.1	1.7±0.95	1.4±1.4	—	0.81	1.7
卵管 (例数)	1.9±1.2	3.1±2.4	5.0±3.9 (4)	1.5 (2)	2.5±3.0	1.8	1.7	0.98
卵巣 (例数)	3.4±3.3 (5)	2.0±1.9 (4)	2.7±2.3 (4)	1.7 (2)	1.7 (2)	—	0.81	—

平均値±標準偏差 —: データなし

〈外国人データ〉^{60)、61)}

子宮摘出等の手術予定の女性患者 19 例にアジスロマイシン 500mg 単回経口投与した時の子宮・付属器組織内濃度を検討した結果、投与後 24 時間の組織内濃度 (平均値) は 1.44 μg/g であり、平均血漿中濃度 (0.02 μg/mL) より約 70 倍高い値を示した。また、投与後 72 時間、96 時間の組織内濃度から、高い濃度で長時間持続することが示された⁶⁰⁾。

さらに、子宮摘出等の手術予定の女性患者 7 例にアジスロマイシン 500mg 単回経口投与し、14~19 時間後の組織内濃度を検討した結果、アジスロマイシンの組織内濃度は卵管、卵巣、子宮及び子宮頸部において同様であり、平均血清中濃度 (0.036 μg/mL) より 75~100 倍高い値であることが示された⁶¹⁾。

〈参考〉

泌尿生殖器及び子宮・付属器組織内濃度 (外国人データを含む検討)

アジスロマイシン 500mg の経口投与時の前立腺組織及び子宮・付属器組織内濃度の実測値から予測した 1000mg 単回経口投与後の推定組織内濃度によると、少なくとも投与後 10 日間はクラミジア・トラコマティスの MIC₉₀ を上回る濃度が前立腺、子宮組織内に持続すると推定された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○ジスロマック錠 250mg

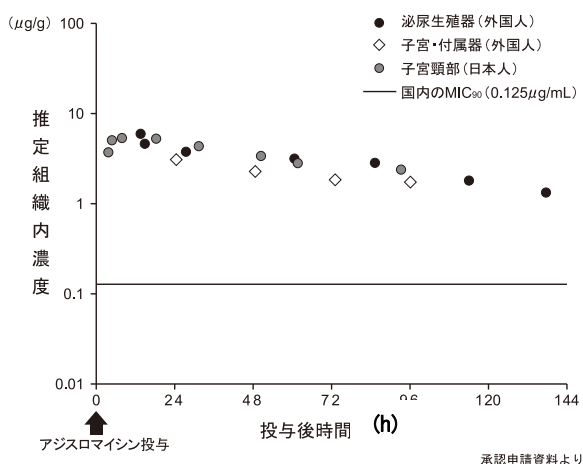
(深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、咽頭・喉頭炎、扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎) 成人にはアジスロマイシンとして、500mg (力価) を 1 日 1 回、3 日間合計 1.5g (力価) を経口投与する。
(尿道炎、子宮頸管炎) 成人にはアジスロマイシンとして、1000mg (力価) を 1 回経口投与する。

(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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg (力価) を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg (力価) を超えないものとする。

アジスロマイシン 1000mg 単回経口投与時の推定組織内濃度
(500mg 経口投与時の前立腺組織及び子宮・付属器組織の平均濃度から予測した値)



また、アジスロマイシン 500mg (250mg を 12 時間ごとに 1 日 2 回又は 500mg を 1 日 1 回) を外国人手術予定患者に経口投与した時の投与後 12 時間～8 日目における組織内濃度における扁桃、前立腺及び子宮組織内濃度を用いて、アジスロマイシンの 5 日間経口投与 (初日に 500mg、翌日から 250mg を 1 日 1 回、4 日間投与) 及び 3 日間経口投与 (500mg、1 日 1 回、3 日間投与) 後の扁桃、前立腺及び子宮組織内濃度並びに血清中濃度の経時的濃度推移を、線形 PK モデルを仮定した重ね合わせ方により推定した⁶²⁾。いずれにおいても、子宮内組織濃度は血清中濃度を大きく上回り、約 5 日間にわたり、1.0～2.0 µg/mL 以上の濃度を持続した。アジスロマイシン錠の絶対バイオアベイラビリティは 37% であることから³²⁾、アジスロマイシン 500mg を点滴静注した時には、経口投与時と比較して約 3 倍の濃度が得られることが推測され、3.0～6.0 µg/mL の子宮内組織中濃度が持続することが期待される。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

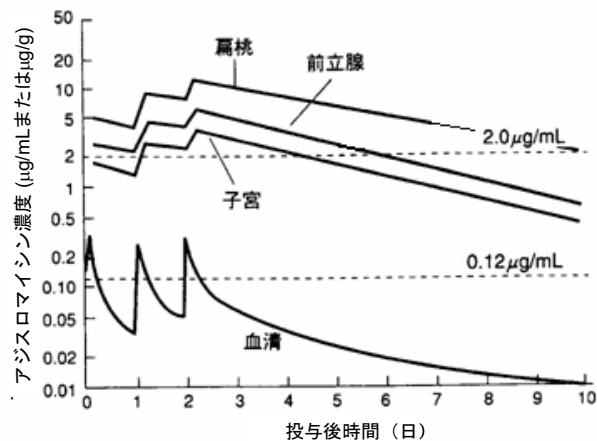
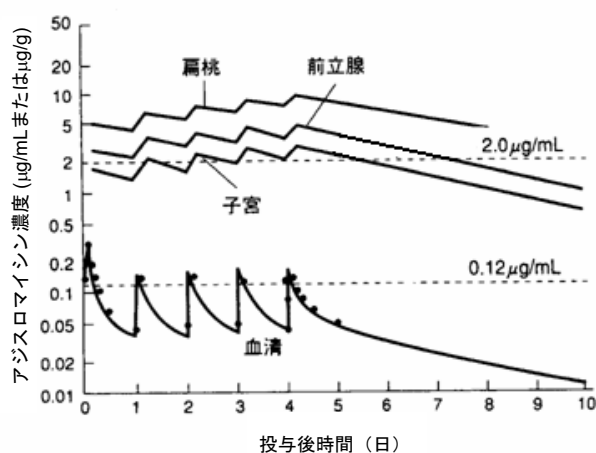
○ジスロマック錠 250mg

〈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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg (力価) を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg (力価) を超えないものとする。

アジスロマイシン錠を5日間（初日に500mg、翌日から250mgを1日1回、4日間）及び3日間（500mg、1日1回、3日間）経口投与した時の血清及び組織内推定濃度



注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

(6) 血漿蛋白結合率

1) *in vitro*におけるヒト血清蛋白結合率（超遠心法）⁴⁶⁾

ヒト血清を用いてアジスロマイシン、クラリスロマイシン、エリスロマイシンの蛋白結合率を *in vitro* にて検討した。アジスロマイシンの蛋白結合率は15～17%で、クラリスロマイシン（67～71%）及びエリスロマイシン（71～78%）と比較して低い値を示した。

in vitro ヒト血清蛋白結合率（%）

薬剤	添加量		
	0.1 μ g/mL	0.5 μ g/mL	2.0 μ g/mL
アジスロマイシン	16.8 \pm 1.7	15.4 \pm 2.9	17.2 \pm 1.4
クラリスロマイシン	68.8 \pm 2.1	71.3 \pm 9.2	67.3 \pm 3.0
エリスロマイシン	77.6 \pm 9.4	71.3 \pm 2.1	75.5 \pm 4.0

（平均値 \pm 標準偏差、n=3）

2) *in vivo*におけるヒト血清蛋白結合率（超遠心法）⁶³⁾

健常成人男子3例にアジスロマイシン500mgを経口投与した時の血清を用いて *in vivo* における蛋白結合率を超遠心法により検討した。アジスロマイシンのヒト血清蛋白結合率は *in vivo* においても12.2～20.3%を示し、*in vitro* の成績とよく一致した。

in vivo ヒト血清蛋白結合率（%）

時間	1hr	2hr	4hr
蛋白結合率	12.2 \pm 6.4	12.8 \pm 5.8	20.3 \pm 6.7

（平均値 \pm 標準偏差、n=3）

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

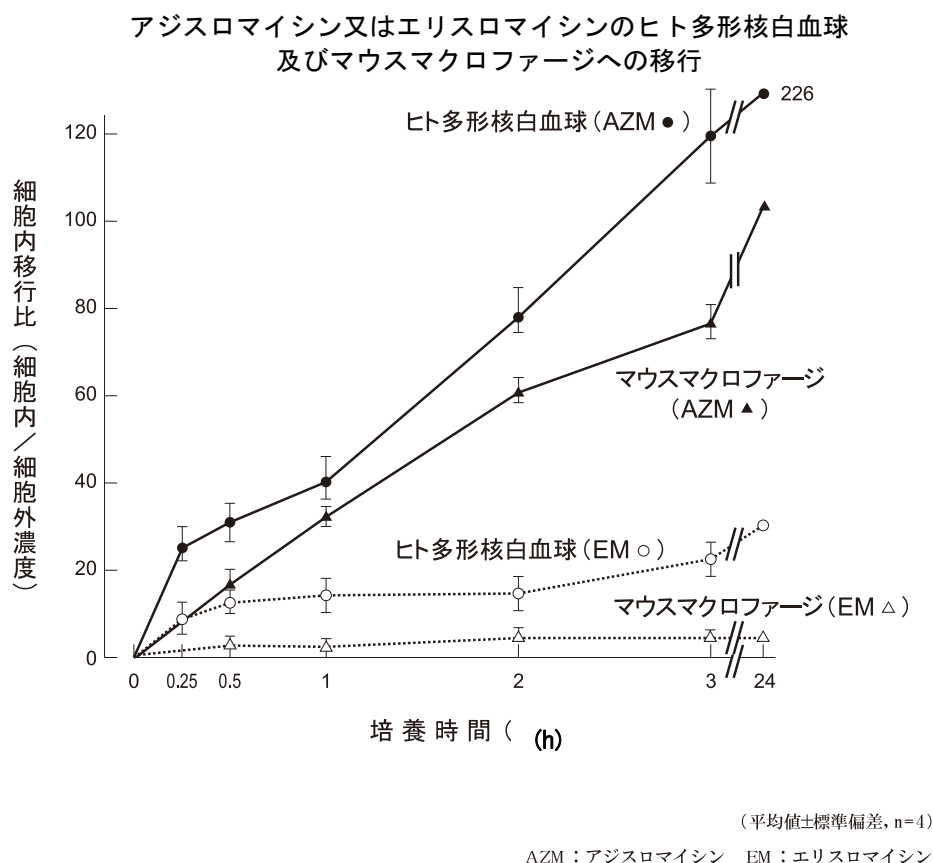
○ジスロマック細粒小児用10%、ジスロマックカプセル小児用100mg

小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

(7) 食細胞による感染病巣への選択的移行 (ファゴサイト・デリバリー)

1) 食細胞への移行 (*in vitro*)⁶⁴⁾

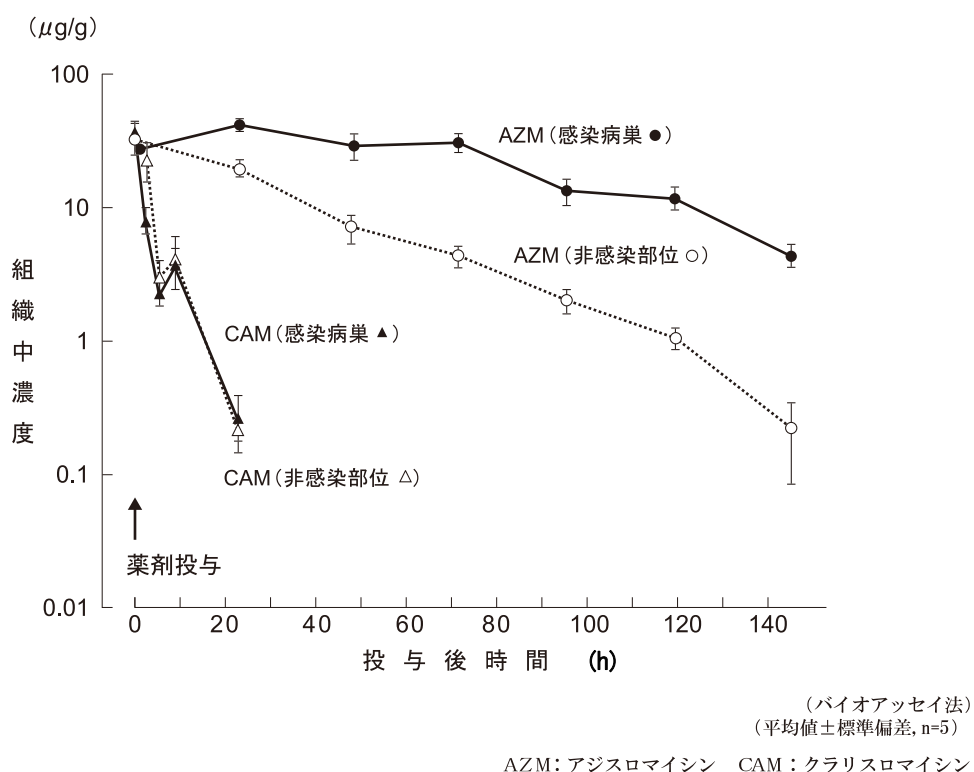
食細胞であるヒト多形核白血球及びマウスマクロファージに¹⁴C-アジスロマイシン又は¹⁴C-エリスロマイシンを添加した培地で培養した時のアジスロマイシン又はエリスロマイシンの細胞内濃度を測定し、細胞内移行比(細胞内濃度/細胞外濃度)を比較検討した結果、培養開始24時間後のヒト多形核白血球におけるアジスロマイシンの細胞内移行比は226であり、エリスロマイシンの約10倍高い値を示した。



2) 感染病巣への移行 (マウス) ^{65), 66)}

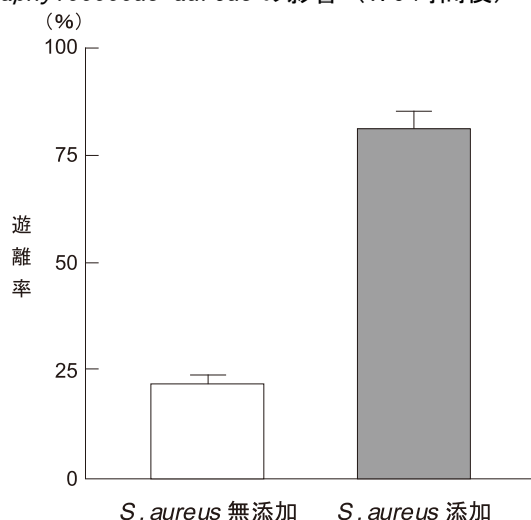
マウス左足大腿部に *Staphylococcus aureus* を筋肉内接種し、接種 18 時間後 (局所感染成立時) にアジスロマイシン又はクラリスロマイシンを単回経口投与し、感染病巣及び非感染組織 (菌接種していない右足大腿部筋肉) の薬剤濃度を比較した結果、アジスロマイシンの感染病巣内濃度は高く、かつ持続性を示し、投与 145 時間後の感染病巣内濃度は非感染組織より 19 倍高い値を示した。一方、クラリスロマイシン投与時の感染病巣内濃度は非感染組織内濃度とほぼ同じ値で推移し、投与後 48 時間では検出限界以下となった。

感染モデルにおけるアジスロマイシン及びクラリスロマイシンの感染病巣への移行



3) アジスロマイシンのマクロファージからの遊離に対する *Staphylococcus aureus* の影響 (*in vitro*)⁶⁴⁾
 マウスマクロファージを ¹⁴C-アジスロマイシン添加培地で 24 時間培養し、アジスロマイシンを取り込ませた後、*Staphylococcus aureus* 添加又は無添加培地で培養した時のアジスロマイシンの遊離を比較した結果、アジスロマイシンを取り込ませたマクロファージを *Staphylococcus aureus* 添加培地で培養した時、培養開始後 1.5 時間の遊離率は無添加培地で培養した時よりも高く、細菌を貪食することによりアジスロマイシンの遊離が促進されることが確認された。

アジスロマイシンのマクロファージからの遊離に対する
Staphylococcus aureus の影響 (1.5 時間後)

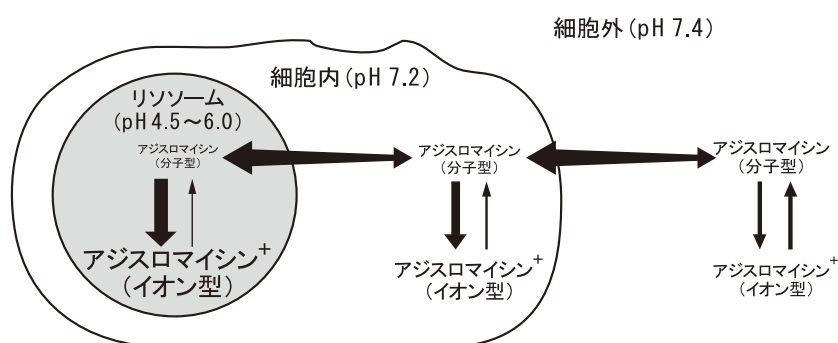


(平均値±標準偏差, n=8)

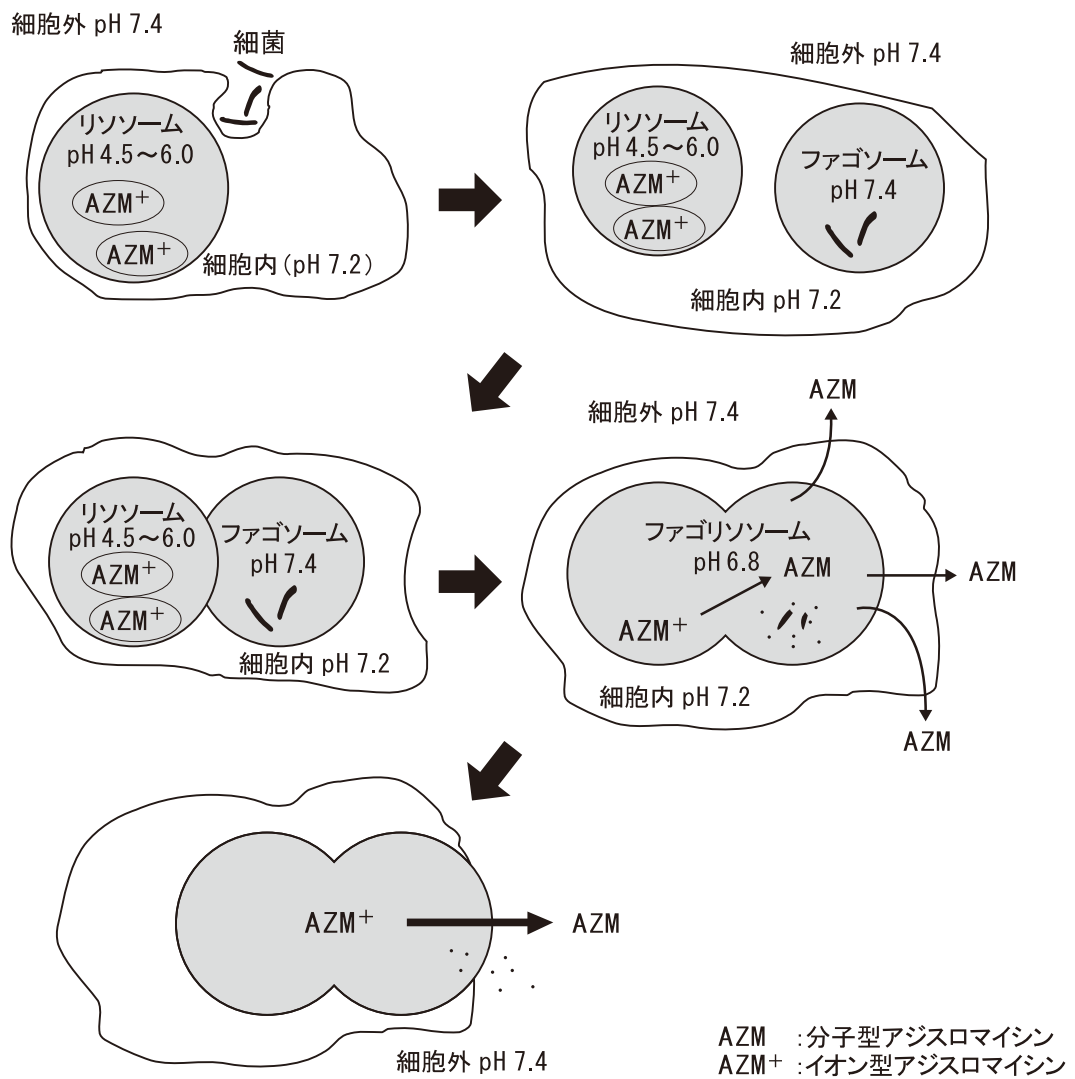
〈解説〉食細胞におけるアジスロマイシンの取込みと遊離のメカニズム

アジスロマイシンは分子内にアミノ基 (ラクトン環及びデソサミンのアミノ基) を 2 つ有しており、アルカリ性条件下では主に分子型、酸性条件下では電価を帯びた型 (イオン型) で存在する。生体内の pH は、細胞外 pH7.4、細胞内 pH7.2、細胞中のリソソーム内 pH4.5~6.0 に保たれており、細胞外の分子型のアジスロマイシンが細胞膜を通過すると、細胞内は細胞外に比べて、やや pH が低いため、細胞外に比べイオン型の割合が多くなる。さらに、分子型のアジスロマイシンがリソソーム膜を通過すると、pH が低いため、リソソーム内では多くのアジスロマイシンがイオン型で存在する。イオン型のアジスロマイシンは生体膜を通過できないため、結果として細胞内及びリソソーム内に集積される。食細胞の遊走によりアジスロマイシンは食細胞内に取込まれた状態で感染病巣へ運ばれる。

食細胞への取込み



感染病巣において食細胞が細菌を貪食した結果、食細胞内にファゴソームが形成され、リソソームと融合しファゴリソームとなる。ファゴリソーム内の pH は中性付近となりリソソーム内でイオン型であったアジスロマイシンは分子型となり、食細胞からの遊離が促進されるものと考えられる。



6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路⁶⁷⁾

代謝部位：肝臓

代謝経路：健常成人男性6例にアジスロマイシン500mg（力価）を1日1回3日間経口投与した時の尿及び糞中の未変化体及び代謝物について検討した結果、3日目の尿中に排泄された未変化体及び代謝物の割合は、それぞれ8.4%と0.66%で、糞中に排泄された未変化体及び代謝物の割合は、それぞれ23.9%と6.3%であった³⁰⁾。

健常成人男子の尿及び患者の胆汁中代謝物について検討した結果、いずれもほとんどは未変化体で、代謝物として脱メチル体、脱クラジノース体が確認された⁶³⁾。アジスロマイシンは胆汁、消化管分泌を介して、未変化体としてほとんど糞中へ排泄される。

健常成人男子にアジスロマイシン500mg（力価）を1日1回3日間経口投与した時の尿及び糞中のアジスロマイシン及び代謝物

	アジスロマイシン及びその代謝物の割合（投与量に対する%）					
	1日目：0～24h		2日目：0～24h		3日目：0～24h	
	尿中	糞中	尿中	糞中	尿中	糞中
アジスロマイシン（未変化体）	5.9±1.0	6.2±7.8	7.6±1.5	27.9±18.9	8.4±1.0	23.9±14.5
3'-N脱メチル体	0.09±0.03	1.0±1.6	0.13±0.07	5.2±4.2	0.15±0.04	3.2±0.6
6-N脱メチル体	0.06±0.04	0.5±0.8	0.08±0.05	2.0±1.3	0.09±0.05	1.8±0.3
脱クラジノース体	0.23±0.17	0.2±0.3	0.34±0.11	1.6±1.4	0.42±0.24	1.3±1.4

(HPLC法、平均値±標準偏差、n=6)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

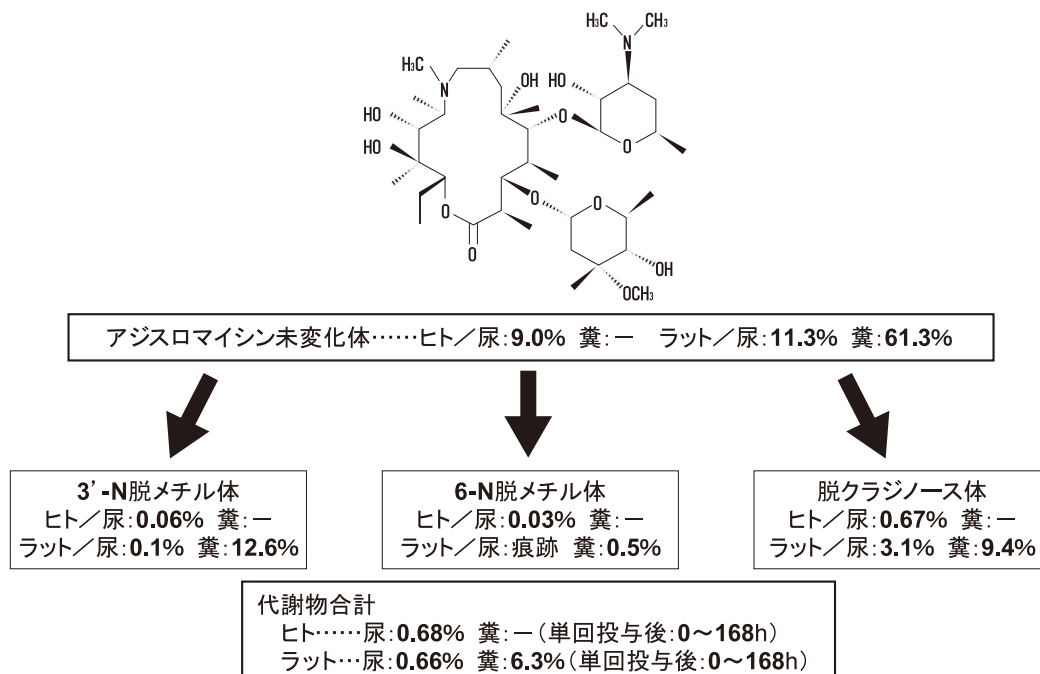
〈骨盤内炎症性疾患）成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイシンとして250mg（力価）を1日1回経口投与する。

○ジスロマック細粒小児用10%、ジスロマックカプセル小児用100mg

小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

これらの結果及びラットにおける検討から、アジスロマイシンのヒト及びラットの代謝経路は以下のとおりであると考えられた。

アジスロマイシンのヒト及びラットにおける推定代謝経路^{46)、63)}



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

代謝に関与する酵素については確認されていないが、アジスロマイシンと同じ側鎖 (デソサミン環) を有するエリスロマイシンにおいて側鎖のN-メチル基がCYP3A4により脱メチル化されることが報告⁶⁸⁾されており、アジスロマイシンにおいてもデソサミン環上のN-メチル基 (3'-Nメチル基) はCYP3A4により脱メチル化されると推察される。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

初回通過効果: あり
割合: 該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁶⁹⁾

3'-N脱メチル体及び6-N脱メチル体はそれぞれアジスロマイシンの約1/10、1/2の抗菌活性を示す。
各種標準株に対するアジスロマイシン及びその主要代謝物である3'-N脱メチル体、6-N脱メチル体及び脱クラジノース体の抗菌活性を検討するために、日本化学療法学会標準法に従ってMICを測定した。
脱クラジノース体はほとんど抗菌活性を示さなかったが、3'-N脱メチル体及び6-N脱メチル体はそれぞれアジスロマイシンの約1/10、1/2の抗菌活性を示した。

7. 排泄

(1) 排泄部位

アジスロマイシンは胆汁、消化管分泌を介して、未変化体としてほとんど糞中に排泄される。

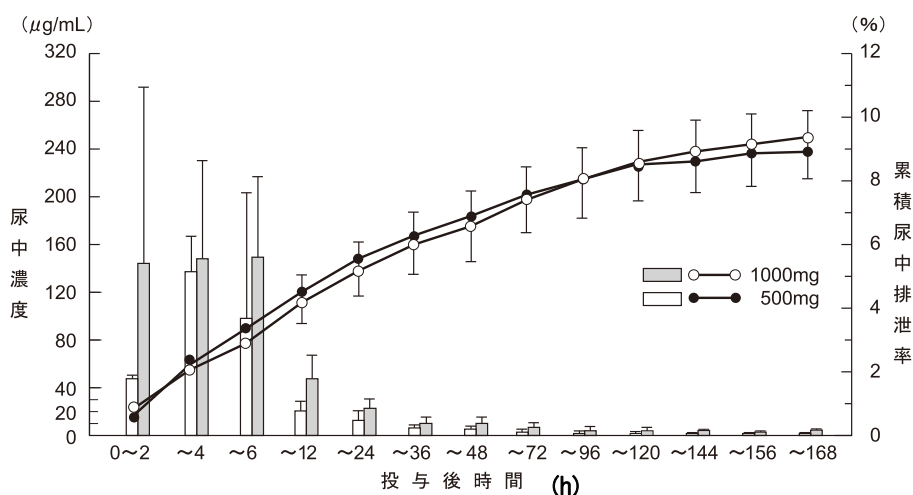
(2) 排泄率及び排泄速度

1) 尿中排泄³⁰⁾

① 単回投与

健康成人男子 12 例（各投与群 6 例）にアジスロマイシン 500mg 又は 1000mg を単回経口投与した時の尿中濃度を測定した結果、500mg の場合、2～4 時間で最も高く平均 138.84 $\mu\text{g/mL}$ 、1000mg の場合、4～6 時間で最も高く平均 151.63 $\mu\text{g/mL}$ であった。なお 168 時間までの 500mg と 1000mg の尿中排泄率はそれぞれ 9.0% と 9.4% であった。

健康成人男性にアジスロマイシン 500mg 又は 1000mg を経口投与した時の尿中濃度及び排泄率



投与量 (mg)	尿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)													累積尿中排泄率 (%)	
	0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	24~36	36~48	48~72	72~96	96~120	120~144	144~156	156~168 (hr)	0~48	0~168 (hr)
500	47.58 ± 31.42	138.84 ± 26.70	98.84 ± 106.04	22.36 ± 5.40	14.59 ± 5.93	6.86 ± 2.31	6.35 ± 2.92	3.61 ± 1.21	2.65 ± 0.73	2.34 ± 0.79	1.88 ± 1.00	1.63 ± 0.94	1.44 ± 0.53	6.9 ± 0.8	9.0 ± 1.2
1000	145.02 ± 145.73	149.32 ± 81.78	151.63 ± 66.03	49.22 ± 17.29	23.59 ± 6.98	11.23 ± 3.96	11.98 ± 5.53	7.17 ± 2.72	5.76 ± 1.59	5.15 ± 1.30	4.28 ± 0.72	3.75 ± 0.45	4.31 ± 1.04	6.6 ± 1.1	9.4 ± 1.3

(HPLC 法、平均値 \pm 標準偏差、n=6)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

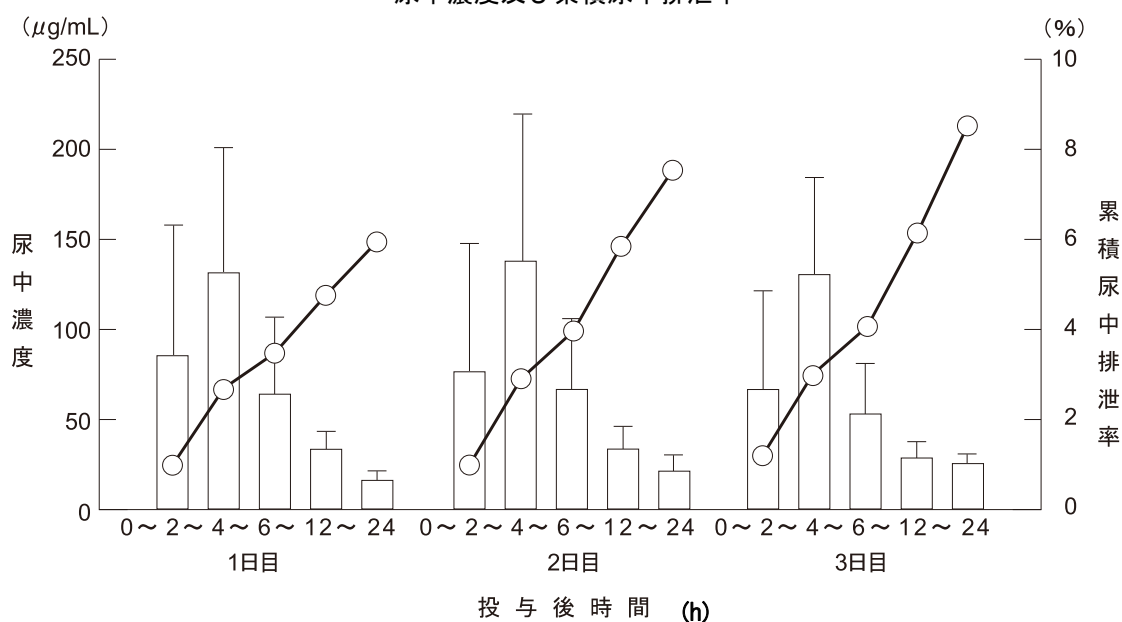
○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg（力価）を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg（力価）を超えないものとする。

② 3日間反復投与³⁰⁾

健康成人男子6例にアジスロマイシン錠500mg(力価)を1日1回3日間反復経口投与した時の尿中濃度及び尿中排泄率を測定した結果、3日間反復投与の総投与量(1500mg)に対する開始9日目(最終投与後6日目)の累積尿中排泄率は平均10.4%であった。

健康成人男子にアジスロマイシン500mgを3日間反復経口投与した時の尿中濃度及び累積尿中排泄率



アジスロマイシン総投与量(1500mg)に対する累積尿中排泄率(%)

累積排泄率(%)								
投与1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	8日目	9日目
5.9 ±1.0	6.7 ±1.2	7.3 ±1.0	8.3 ±1.1	9.0 ±1.2	9.5 ±1.3	9.9 ±1.3	10.2 ±1.3	10.4 ±1.4

(HPLC法、平均値±標準偏差、n=6)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

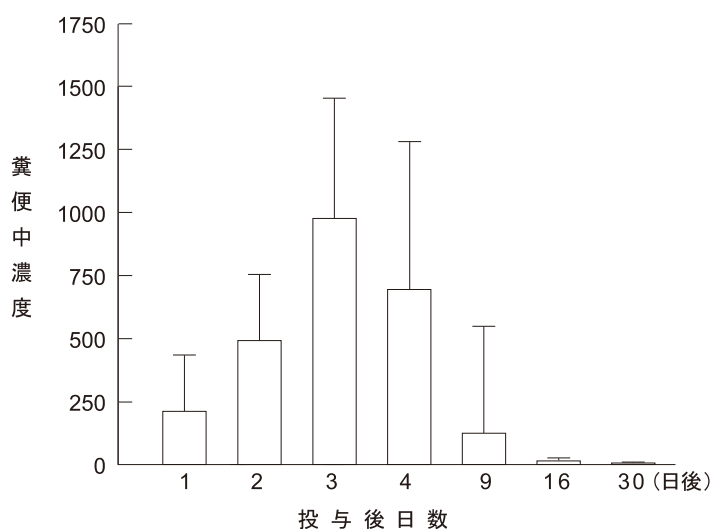
〈尿道炎、子宮頸管炎)成人にはアジスロマイシンとして、1000mg(力価)を1回経口投与する。

〈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。

2) 糞中排泄⁷⁰⁾

健常成人男子 6 例にアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した時の糞中濃度を測定した結果、糞便中アジスロマイシン濃度は被験者間でバラツキが大きい、反復投与 3 日後の糞便中濃度は 465～1555 $\mu\text{g/g}$ であり、糞便中排泄の多いことが示唆された。また、投与開始 9 日目（最終投与 6 日後）までにほとんどが排泄された。各投与 24 時間後までの平均糞便中濃度は投与 1 日目で 222.3 $\mu\text{g/g}$ 、投与 2 日目で 495.5 $\mu\text{g/g}$ 、投与 3 日目で 963.9 $\mu\text{g/g}$ であった。被験者 No. 1 では最終投与後 1 日目の濃度が最も高く、1925.0 $\mu\text{g/g}$ を示したが、他の被験者では最終投与日もしくはその前日の濃度が最も高かった。その後、糞便中濃度は減少し、投与終了 14 日目においては平均 16.6 $\mu\text{g/g}$ 、28 日目では平均 2.3 $\mu\text{g/g}$ が検出された。

アジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間経口投与後の糞便中濃度 ($\mu\text{g/g}$)



被験者 No.	糞便中濃度 ($\mu\text{g/g}$)							
	投与前	1 日後	2 日後	3 日後	4 日後	9 日後	16 日後	30 日後
1	N. D.	1.1	268.5	1,147.5	1,925.0	30.3	11.7	1.1
2	N. D.	72.0	535.0	1,555.0	501.8	106.4	13.0	3.4
3	N. D.	390.0	614.0	464.5	191.5	30.2	12.5	1.8
4	N. D.	18.6	305.0	596.5	580.5	96.0	13.2	2.0
5	N. D.	365.0	410.5	915.0	307.5	893.0	27.3	1.2
6	N. D.	487.0	840.0	1,105.0	271.5	33.0	22.1	4.1
平均値	—	222.3	495.5	963.9	629.6	198.2	16.6	2.3
標準偏差	—	215.2	214.2	397.4	651.3	342.1	6.5	1.2

N. D. : 検出限界以下

(平均値±標準偏差、n=6)

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

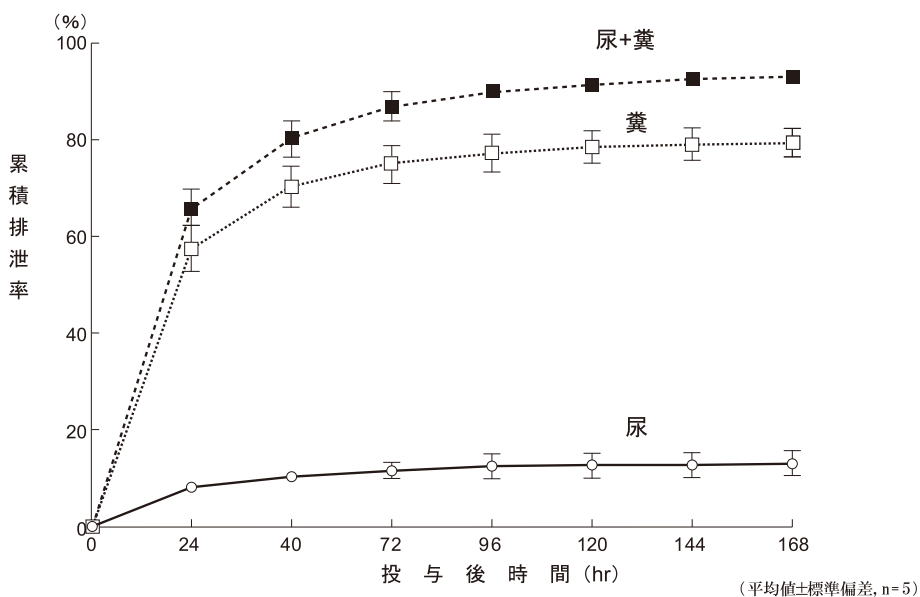
〈骨盤内炎症性疾患〉成人にはアジスロマイシン注射剤による治療を行った後、アジスロマイシンとして 250mg（力価）を 1 日 1 回経口投与する。

〈参考〉

ラットにおけるデータ

1) 尿中、糞中排泄 (単回投与) ^{46), 48)}

雄ラットに ¹⁴C-標識アジスロマイシン 20mg/kg を単回経口投与した時の尿、糞中放射能排泄率を調べた結果、投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率はそれぞれ 13.3%及び 80.3%であり、投与 7 日後のラットの全身からは 3.3%が回収され、尿及び糞中排泄率、呼気中排泄 (3.1%) と合わせると 100%が回収された。



2) 胆汁排泄 ⁴⁶⁾

胆管瘻ラット (雄) に ¹⁴C-アジスロマイシン 20mg/kg を経口投与した時の胆汁中放射能排泄率を調べた結果、投与 48 時間後までに 8.1%が胆汁中に排泄された。

ラットに ¹⁴C-アジスロマイシン 20mg/kg を単回経口投与後の胆汁中放射能排泄率

	累積排泄率 (%)		
	0~6	0~24	0~48 (h)
胆汁	2.6±0.9	6.1±1.7	8.1±1.5

(平均値±標準偏差, n=7)

以上のようにラットの排泄試験の結果からアジスロマイシンは尿よりも糞中への排泄が多く、その糞中への排泄には腸管への滲出及び胆汁排泄の寄与が大きいことが示唆された。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

腎機能障害患者における血清中濃度推移^{71)、72)}

腎機能障害患者（成人）17例にアジスロマイシン錠500mg（力価）を単回投与した時、アジスロマイシンの体内動態は健常成人と統計学的に有意差は認められなかった。

腎機能障害患者にアジスロマイシン錠500mgを経口投与した時の
薬物動態パラメータ（バイオアッセイ法）

被験者	年齢（歳）	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{1/2}$ ^{a)} (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
I群（軽度障害） 50<Ccr≤70mL/min	71.0±9.0 (60~82)	4	0.56±0.07	34.1±9.2	5.40±2.39
II群（中等度障害） 30<Ccr≤50mL/min	77.4±4.4 (72~83)	5	0.54±0.10	33.8±3.8	6.09±3.45
III群（高度障害） Ccr≤30mL/min	76.9±14.0 (58~97)	8	0.58±0.06	29.9±2.6	4.91±0.55
健康成人	21.0±1.3 (20~23)	6	0.58±0.11	30.5±4.3 ^{b)}	4.23±0.41 ^{b)}

各パラメータについて一元配置分散分析を実施、有意差なし

(平均値±標準偏差)

a) : 投与後24~72時間の消失半減期

b) : 投与後72時間までの血清中濃度から算出した

Ccr : クレアチニン・クリアランス

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

(2) 肝機能障害患者

肝機能障害患者における血清中濃度推移⁷³⁾

〈外国人データ〉

軽度及び中等度の肝機能障害患者(成人)^{a)} 16 例及び健康成人 6 例にアジスロマイシンカプセル 500mg (力価) を単回経口投与した時、健康成人に比べて、 C_{max} が増加し、 $t_{1/2}$ が延長する傾向が認められたが、統計学的に有意差は認められなかった。

肝機能障害患者^{a)} 及び健康成人にアジスロマイシンカプセル 500mg を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ (HPLC 法)

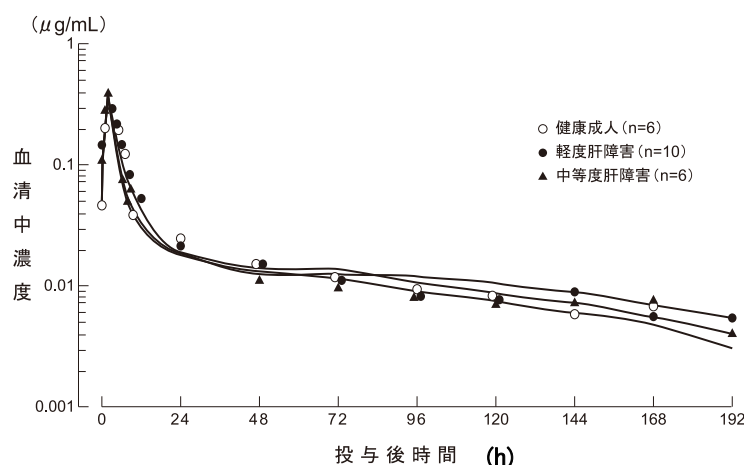
被験者	年齢 (歳)	例数	t_{max} (h)	C_{max} (μ g/mL)	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g \cdot h/mL)	有意差検定 ^{b)}
軽度肝障害 GPT (U/L) 122.5 \pm 78.7 GOT (U/L) 121.3 \pm 98.6 T-Bil (μ mol/L) 19.8 \pm 7.2	57.6 \pm 11.4	10	2.8 \pm 1.3	0.39 \pm 0.25	60.6 \pm 19.2	4.8 \pm 2.0	N. S.
中等度肝障害 GPT (U/L) 118.2 \pm 60.1 GOT (U/L) 61.0 \pm 45.3 T-Bil (μ mol/L) 57.5 \pm 31.1	61.0 \pm 9.7	6	2.2 \pm 1.2	0.50 \pm 0.60	68.1 \pm 13.2	4.0 \pm 2.0	
健康成人 GPT (U/L) 20.7 \pm 6.7 GOT (U/L) 20.5 \pm 9.0 T-Bil (μ mol/L) 10.3 \pm 4.6	33.7 \pm 5.6	6	3.0 \pm 1.1	0.29 \pm 0.10	53.5 \pm 7.1	4.9 \pm 2.4	

a) : Child Pugh の分類に従って患者を軽度、中等度に分けた。

(平均値 \pm 標準偏差)

b) : 軽度又は中等度肝障害患者群と健康成人の各パラメータについて分散分析にて解析

GPT, GOT: U/L、T-Bil: μ mol/L



注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

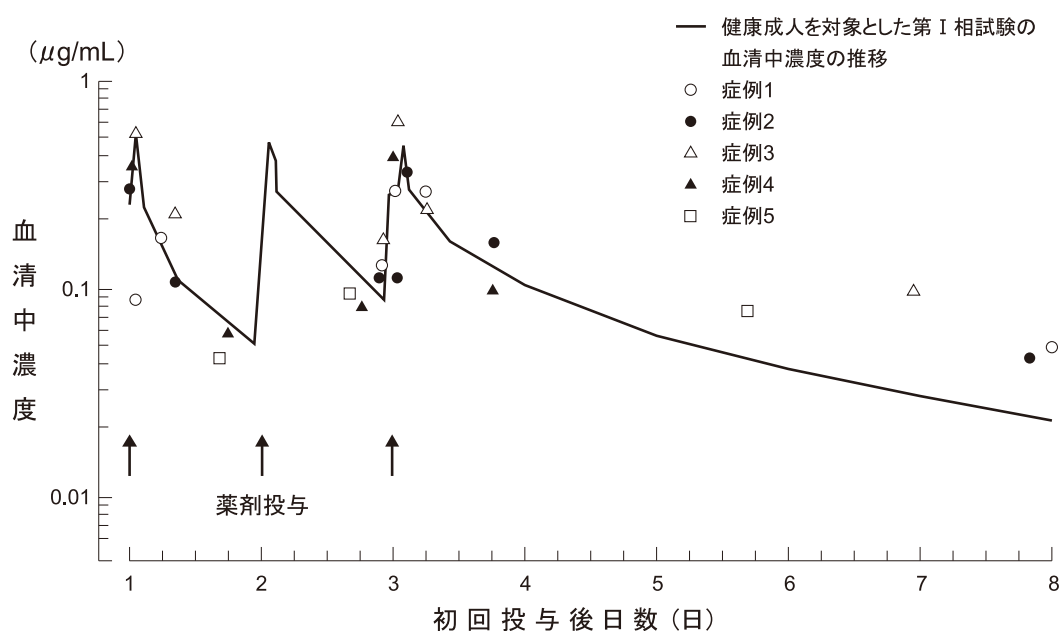
小児には、体重1kgあたり10mg (力価) を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg (力価) を超えないものとする。

(3) 高齢者

高齢者における血清中濃度推移⁵⁶⁾

高齢者（呼吸器感染症患者 5 例：72～78 歳）を対象に、感染症に対する治療としてアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間投与した時の体内動態を検討した結果、高齢者の血清中濃度は投与期間中は健常成人とほぼ同じ値を示したが、最終投与後（投与 3 日目の血清中濃度）は健常成人の平均血清中濃度よりやや高い値も認められた。

高齢者にアジスロマイシン 500mg を 1 日 1 回 3 日間
反復経口投与した時の血清中濃度（HPLC 法）



注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重 1kg あたり 10mg（力価）を 1 日 1 回、3 日間経口投与する。ただし、1 日量は成人の最大投与量 500mg（力価）を超えないものとする。

〈外国人データ〉⁷⁴⁾

65歳以上高齢者（67～80歳）及び健康若年者（22～39歳）を対象（外国人）に本剤を5日間反復経口投与（初日500mgを1日1回、2～5日目250mgを1日1回経口投与）した時の本剤の血漿中濃度を測定し、薬物動態パラメータ（投与1日目と5日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} ）を比較検討した。

高齢者及び若年者にアジスロマイシンを5日間反復経口投与（初日500mgを1日1回、2～5日目250mgを1日1回経口投与）した時の薬物動態パラメータ

被験者		t_{max} (h)	C_{max} (μ g/mL)	C_{min} (μ g/mL)	AUC_{0-24} (μ g·h/mL)
高齢者 (67～80歳)	1日目	3.8	0.38	0.05	3.0
	5日目	4.4	0.26	0.05	2.7
若年者 (22～39歳)	1日目	2.5 ^{a)}	0.41	0.05	2.5
	5日目	3.2 ^{b)}	0.24	0.05	2.1 ^{c)}

高齢者との間に有意差あり a) : $p=0.005$, b) : 0.047, c) : 0.041

(平均値、 $n=12$)

投与初日及び5日目の C_{max} は高齢者でそれぞれ0.38及び0.26 μ g/mL、若年者でそれぞれ0.41及び0.24 μ g/mLであり、いずれも高齢者と若年者の間で有意な差は認められなかった。また、 AUC_{0-24} については投与初日では高齢者と若年者の間で有意な差は認められなかったものの、投与5日目では高齢者で2.7 μ g·h/mL、若年者で2.1 μ g·h/mLであり高齢者の方が有意に高い値を示した。高齢者と若年者における血漿中濃度の差はわずかであり、血漿中濃度と平衡状態にある組織内濃度に大きな差が生じる可能性は低く、有効性及び安全性においても高齢者と若年者で同様であったことから、高齢者において用法及び用量を変更する必要はないと判断された。

注) 本剤の承認されている用法及び用量は以下のとおりである。

○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。

○ジスロマック細粒小児用10%、ジスロマックカプセル小児用100mg

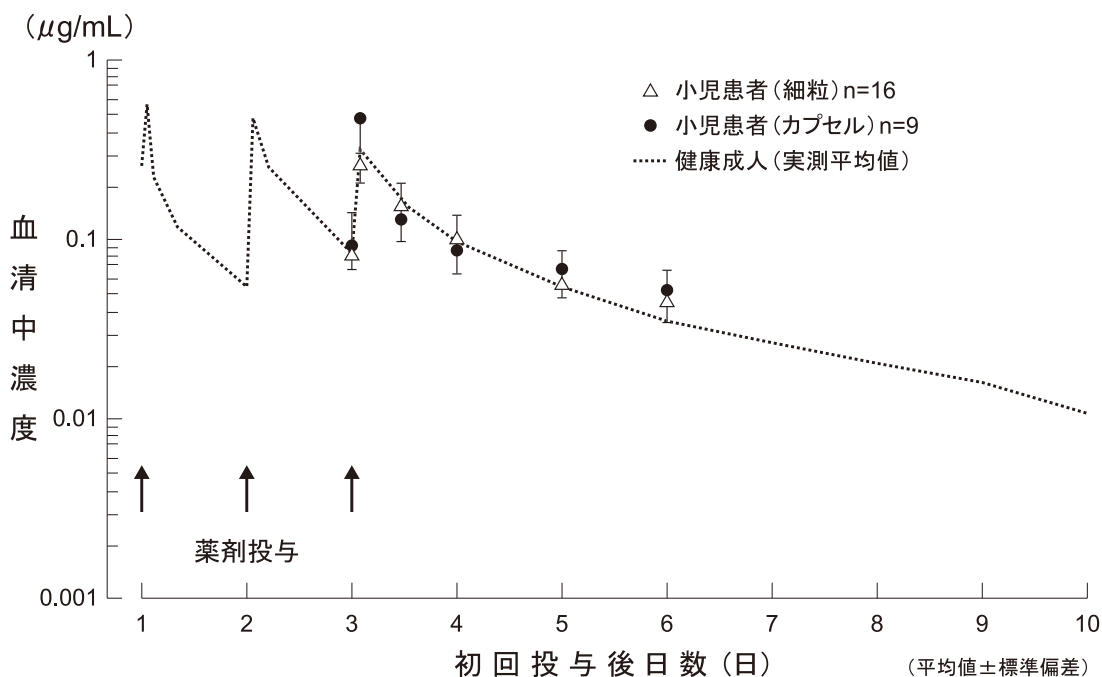
小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

(4) 小児

小児における検討^{35)、36)}

小児患者 (2~13 歳) 25 例を対象に感染症に対する治療としてアジスロマイシンの細粒又はカプセル剤 10mg/kg を 3 日間反復経口投与し、血清中濃度の経時的推移を検討した結果、小児患者の血清中濃度推移は健常成人の場合と比較して特に差は認められなかった。

小児患者にアジスロマイシン 10mg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復投与した時の血清中濃度推移 (バイオアッセイ法)



〈外国人データ〉⁷⁵⁾

皮膚又は下気道感染症の小児患者 (1~9 歳) 16 例を対象にアジスロマイシン (懸濁剤) 10mg/kg を 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した時の最終投与日の血漿中濃度を検討した結果、薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

投与量 (mg/kg)	例数	t_{max} (h)	C_{max} (μ g/mL)	AUC_{0-24} (μ g·h/mL)
10	16	2.31±0.70	0.31±0.26	2.35±1.90

(平均値±標準偏差)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。本剤の投与にあたっては、問診等によって、本剤に対する過敏症の既往歴を事前に確認し、該当する患者に対しては本剤の投与を避けること。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本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すること。

8.2 アナフィラキシー・ショックがあらわれるおそれがあるので、アレルギー既往歴、薬物過敏症等について十分な問診を行うこと。〔11.1.1 参照〕

8.3 本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して、次の点を指導すること。〔11.1.2 参照〕

・中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群が疑われる症状〔発疹に加え、粘膜（口唇、眼、外陰部）のびらんあるいは水ぶくれ等の症状〕があらわれた場合には、服用を中止し、ただちに医師に連絡すること。

・服用終了後においても上記症状があらわれることがあるので、症状があらわれた場合にはただちに医師に連絡すること。

8.4 意識障害等があらわれることがあるので、自動車の運転等、危険を伴う機械の操作に従事する際には注意するよう患者に十分に説明すること。

8.5 アジスロマイシンは組織内半減期が長いことから、投与終了数日後においても副作用が発現する可能性があるため、観察を十分に行うなど注意すること。

___下線はジスロマック錠 250mg のみ

<解説>

- 8.1 1993年1月19日厚生省より院内感染対策を徹底的に推進するために指針「施設内感染総合対策」が出された（薬安第5号）。この指針の大意は院内感染対策であるが、「抗生物質製剤の適正使用の徹底」も一項目として盛り込まれ、すべての抗菌薬の「使用上の注意」に記載を行うこととなった。
- 8.2 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告、外国での点滴静注並びに経口投与における市販後報告において報告されており、使用上の注意に記載し注意喚起を行った。アジスロマイシン経口投与製剤の国内市販後報告では、投与終了1週間以内に発現した症例もあるため、投与終了後も観察を十分に行うこと。
ショック、アナフィラキシーは、アレルギー反応の中で最も重大なもので、早期に発見し、適切な治療がなされなければ、重篤な転帰をとりうる副作用である。ショック、アナフィラキシーを予防するために欠かせないのは、既往歴の問診である。本剤の投薬を行う際には、過去のアレルギー既往歴や薬物過敏症等について十分な問診を行う必要がある。
ショック、アナフィラキシーは、通常、原因薬剤投与後、約10分以内に各種症状が出現することが多いとされている。
一般に初期症状としては、皮膚の発赤・そう痒感、口唇や手足のしびれ、悪心等に始まり、病状が進むと、顔面蒼白、気道狭窄、呼吸困難等が起こる。速やかな診断と初期治療が重要となるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤の投与を中止し、気道確保、酸素投与、副腎皮質ホルモン剤投与、血管確保等を症状に合わせて治療すること⁷⁶⁾。治療中止後に再発する可能性があるため、症状の観察並びに対症療法は十分な期間行うこと。
アジスロマイシン製剤の成分に過敏症の既往歴のある患者に対しては「禁忌」となるため、本剤の投与を避けるようにする。（「VIII-2. 禁忌内容とその理由」の項参照）
- 8.3 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis:TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）は、皮膚、粘膜などに現れる重症型の薬疹であり、予後不良なこともあるので注意を要する。早期に発見し、治療を開始することが重要である。一般的な初期症状として、発疹に加え、口唇、眼、外陰部といった粘膜にびらんあるいは水ぶくれがみられるので、これらの症状を患者に注意喚起し、これらの症状がみられた場合には、服用を中止し、すみやかに医師へ連絡するように指導する。アジスロマイシン経口投与製剤の国内市販後報告では、アジスロマイシン投与中又は投与終了1週間以内に発現しているため、投与終了後も観察を十分に行うことを指導する。
- 8.4 危険を伴う機械操作時のリスクを鑑み、注意喚起を行うこととした。
- 8.5 アジスロマイシンは組織内半減期が長く、投与終了数日後にも副作用が発現する可能性があるため注意することが必要である。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

9.1.2 心疾患のある患者

QT延長、心室性頻脈（Torsade de pointes を含む）を起こすことがある。 [11.1.8 参照]

<解説>

- 9.1.1 動物実験（モルモット、マウス、ウサギ）において、本剤の抗原性は認められていない⁷⁷⁾。交差性に関しては化学構造上その可能性は否定できないため、類薬であるマクロライド系又はケトライド系抗生物質に対し過敏症の既往歴のある患者について注意喚起した。やむを得ず、他のマクロライド系薬剤又はケトライド系薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与する場合には、投与の必要性が危険性を上回っているか否かを慎重に判断するとともに、投与を開始した場合には、過敏症状の発現に注意する。もし、過敏症が発現した場合には投与を中止し、適切な処置を行う。
- なお、アジスロマイシンは組織内半減期が長いという特性があり、対症療法を中止した時にアレルギー症状が再発する可能性があるため、症状の観察並びに対症療法は、十分な期間行うことを考慮する。
- 9.1.2 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、QT 延長、心室性頻脈（Torsade de pointes：トルサード ド ポアン）を含む心室性頻脈の集積があり、使用上の注意に記載し注意喚起を行った。（「VIII-8. 副作用」の項参照）

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 高度な肝機能障害のある患者

投与量並びに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。肝機能を悪化させるおそれがある。

<解説>

国内外のアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、肝機能障害の集積があり、使用上の注意に記載し注意喚起を行っている。また、肝機能障害のある患者においては、本剤投与により症状が悪化するおそれがあることより注意喚起を行った。

アジスロマイシン経口投与後、ほとんどが代謝されずに、主として胆汁を介して排泄される。（「VII-6. 代謝」の項参照）

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

<解説>

臨床試験では、妊娠中の患者に投与した経験はなく、安全性は確立されていないので、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

ラットの受胎能及び一般生殖試験^{78),79)}では10、20mg/kg、30mg/kgを経口投与した結果、20、30mg/kgで受胎率の軽度低下がみられたが、交尾率などには影響は認められなかった。胎児及び出生児ではいずれの群にも薬物投与による影響はみられなかった。

胎児器官形成期投与試験において、SD系妊娠ラット⁸⁰⁾マウス⁸¹⁾では50、100、200mg/kg、ウサギ⁸²⁾では10、20、40mg/kgを経口投与した結果、ラットでは100mg/kg以上の群で母体体重の軽度増加抑制、胎児の軽度化骨遅延がみられた。催奇形性作用及び胎児致死作用は認められなかった。マウスでは高用量の200mg/kgにおいても母体及び胎児に対して薬物投与による影響は認められず、催奇形性作用など胎児への影響も認められなかった。ウサギでは10mg/kg以上の群で母体体重の軽度増加抑制、摂餌量減少がみられたが、催奇形性作用など胎児への影響は認められなかった。胎児での無毒性量はラット50mg/kg/日、マウス200mg/kg/日、ウサギ40mg/kg/日と推定された。

ラットでの周産期及び授乳期投与試験⁸³⁾において、50、100、200mg/kgを経口投与した結果、100mg/kg以上で出生児に軽度の発育遅延がみられたが、母体には薬物投与による影響は認められなかった。無毒性量は母体200mg/kg/日、出生児50mg/kg/日と推定された。

ラットでの胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験⁸⁴⁾では50、200mg/kgを経口投与した結果、200mg/kgで母体の軽度な体重増加抑制、摂餌量減少、出生児の生存率低下、体重低下、軽度な発育遅延が認められた。母体、出生児とも無毒性量は50mg/kg/日と推定された。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に移行することが報告されている^{48)~50)}。

<解説>

「VII-5. (3) 乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 白血球数減少が認められることがあるので、顆粒球数(好中球数)減少も合わせて十分観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、必要があれば、他の抗菌薬に切り替えた上、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。承認時に、小児で白血球数減少が認められたのは442例中33例で、このうち9例において好中球数が1000/mm³以下に減少した。白血球数減少が認められた症例の多くは、投与開始7日後あるいは8日後の検査日において回復がみられた。[11.1.9、11.2参照]

9.7.3 下痢が認められた場合には症状に応じて投与中止あるいは対症療法等の適切な処置を行うこと。承認時の小児における下痢の発現頻度は、2歳未満(124例中8例)では2歳以上(602例中6例)と比べて高い。[11.2参照]

9.7.4 市販後の自発報告において、小児における興奮の報告が成人に比べて多い傾向が認められている。[11.2参照]

<解説>

9.7.1 成人用製剤、小児用細粒剤、小児用カプセル剤の臨床試験において低出生体重児、新生児に投与した経験はなく、安全性は確立されていない。

9.7.2 国内における小児の臨床試験において白血球減少が認められたのは442例中33例で、このうち好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下に減少した症例は9例であった。白血球減少が認められたほとんどの症例で投与開始3日あるいは4日後の検査日において異常変動がみられ、その多くは7日あるいは8日後の検査日において回復がみられた。

また、19例(58%)がマイコプラズマ肺炎の症例であり、白血球減少により本剤の投与を中止した症例あるいは処置を施した症例はない。しかしながら、顆粒球(好中球)減少又は白血球減少が認められた場合には、本剤を中止するとともに、十分な観察を行う。

なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察並びに対症療法を行う場合には十分な期間行うことを注意する。

9.7.3 国内における小児の臨床試験において、副作用が発現した症例を副作用の種類及び年齢区分別に検討した結果、2歳未満の小児は2歳以上の小児と比べ下痢、軟便等の消化器症状の発現頻度が高いことが認められた。下痢・軟便はほとんどの症例で投与開始後2日以内に発現しており、重症度分類では軽度あるいは中等度であり、1日に5回以上の下痢がみられた症例はない。多くの症例で止痢薬等の処置が施され、ほとんどが4日以内に回復した。

下痢・軟便等の消化器症状が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは下記の対症療法等を行うことを考慮する。

下痢・軟便：止痢薬(タンニン酸製剤、天然ケイ酸アルミニウム等。ただし、ロペラミド塩酸塩は未熟児、新生児及び6ヵ月未満の乳児へは投与禁忌)、整腸薬(乳酸菌製剤)の投与を症状に応じて考慮するとともに、脱水症状に対しては輸液を用いる。

嘔吐：重症の場合は鎮吐薬の投与を考慮し、脱水症状には輸液を用いる。

なお、本剤は組織内半減期が長いという特性を有しているため、症状の観察並びに対症療法を行う場合には十分な期間行うことを考慮する。

9.7.4 市販後の自発報告の集計結果から、小児における興奮の報告が成人に比べて多い傾向が認められているため、注意喚起を行った。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の一般状態に注意して投与すること。アジスロマイシン経口剤の一般感染症の臨床試験成績から、高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者と同様であったが、一般に高齢者では、生理機能が低下しており、血中・組織内濃度が高くなることがある。

<解説>

「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」(平成9年4月25日、薬発第607号)に従って設定した。

高齢者に対するアジスロマイシン経口投与時における薬物動態は、非高齢者と同様であったが、高齢者は腎機能、肝機能等の生理機能が低下していることが多く、医薬品の副作用が発現しやすい傾向があり、一般に医薬品の投与に際しては、常に十分な注意が必要である。

[高齢者における薬物動態（経口投与）]

■アジスロマイシン反復経口投与

65 歳以上の高齢者（67～80 歳）及び健康若年者（22～39 歳）を対象(外国人)にアジスロマイシンを 5 日間反復経口投与（初日 500mg を 1 日 1 回、2～5 日目 250 mg を 1 日 1 回経口投与）した時のアジスロマイシンの血漿中濃度を測定し、高齢者群を 65～74 歳、75 歳～79 歳及び 80 歳以上の 3 群に分け、薬物動態パラメータ（投与 1 日目及び 5 日目の C_{max} 及び AUC_{0-24} ）を 65 歳未満の若年者群と比較検討した⁷⁴⁾。

高齢者及び若年者にアジスロマイシンを 5 日間反復経口投与（初日 500mg を 1 日 1 回、2～5 日目 250mg を 1 日 1 回経口投与）した時の薬物動態パラメータ

年齢群		例数	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)	
			1 日目	5 日目	1 日目	5 日目
若年者	65 歳未満 ^{a)}	12	0.41±0.12 (0.27～0.59)	0.24±0.08 (0.07～0.36)	2.5±0.5 (1.7～3.5)	2.1±0.6 (0.9～2.8)
高齢者	65～74 歳	8	0.34±0.10 (0.22～0.52)	0.25±0.07 (0.17～0.36)	2.8±0.5 (2.0～3.5)	2.6±0.8 (1.8～4.1)
	75～79 歳	3	0.46±0.15 (0.28～0.55)	0.29±0.15 (0.16～0.45)	3.2±0.9 (2.3～4.0)	2.8±0.6 (2.4～3.5)
	80 歳以上	1	0.44	0.27	3.3	3.1

a) 65 歳未満年齢群は、40 歳以下のみ 平均値±標準偏差、() は範囲

C_{max} については若年者と高齢者の間で有意な差はなく、高齢者を 3 群に分けた場合においても加齢に伴う C_{max} の上昇は認められなかった。 AUC_{0-24} は、高齢者を 3 群に分け比較した場合、平均値では年齢の高い群ほど高い値を示す傾向がみられた。しかし、個々の患者における年齢と AUC_{0-24} との相関性を検討した結果では、年齢の上昇に伴う増加は認められなかった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
制酸剤（水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム）	アジスロマイシンの最高血中濃度低下の報告がある ⁶²⁾ 。	機序不明
ワルファリン	国際標準化プロトロンビン比上昇の報告がある ^{85)、86)} 。	マクロライド系薬剤はワルファリンの肝臓における主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、ワルファリンの作用が増強することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある ⁸⁷⁾ 。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクロームP450を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
ネルフィナビル	アジスロマイシン錠の1200mg投与で、アジスロマイシンの濃度・時間曲線下面積（AUC）及び平均最高血中濃度の上昇の報告がある ⁸⁸⁾ 。	機序不明
ジゴキシン	アジスロマイシンとの併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある ⁸⁹⁾ 。	P-糖蛋白質を介したジゴキシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシンの血中濃度が上昇することを示唆した報告があるが、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
ベネトクラクス	ベネトクラクスの効果が減弱するおそれがあるので、併用を避けることが望ましい。	機序は不明であるが、ベネトクラクスの血中濃度が低下する可能性がある。

<解説>

【制酸剤（水酸化マグネシウム、水酸化アルミニウム）との薬物相互作用】

<外国人データ>

健康成人男子に本剤 500mg を単独経口投与、もしくは制酸剤（懸濁液 5mL あたり、水酸化アルミニウム 225mg と水酸化マグネシウム 200mg を含有）を 30mL 併用投与し、アジスロマイシンの薬物動態パラメータを比較検討した⁶²⁾。

両群間でアジスロマイシンの t_{max} 及び AUC_{0-48} に有意差は認められていないが、制酸剤の併用投与により、 C_{max} の有意な減少（約 24%減少）が認められ、制酸剤との併用により、アジスロマイシンの作用が減弱する可能性が示唆された。しかしながら、その作用機序に関しては明らかではない。

アジスロマイシン 250mg 錠の薬物動態パラメータに及ぼす制酸剤の影響

投与群	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	AUC_{0-48} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
アジスロマイシン 500mg 単独投与	0.34±0.26	2.3±0.5	3.08±0.92
制酸剤併用投与	0.26±0.09*	2.3±0.5	3.03±1.14

* : $p < 0.05$ (t-検定) (平均値±標準偏差、n=10)

なお、一般にマクロライド薬の投与 2 時間前あるいは 2 時間後に制酸剤を服用することで、相互作用を避けることができる⁹⁰⁾。

[ワルファリンとの薬物相互作用]

アジスロマイシン経口投与製剤とワルファリンとの併用により、国際標準化プロトロンビン比が上昇した文献報告例を示す。ただし、アジスロマイシンとワルファリンとの相互作用の機序の詳細は明らかになっていない。

症例 1⁸⁵⁾

糖尿病性の末期腎障害のために透析を施行している 41 歳の女性。カテーテル凝固防止のためにワルファリンを服用。国際標準化プロトロンビン比 (INR : International Normalized Ratio) は 1.5~2.7 に維持されていた。数日間咳が続いたため 5 月 29 日~6 月 2 日、アジスロマイシンを 1 日目 500mg、2 日目から 250mg/日を 4 日間経口投与した。6 月 5 日、INR が 4.88 となり、ワルファリンの投与を中止した。6 月 9 日、INR は 1.8 と低下し、ワルファリンの投与を再開した。その 6 週間後ワルファリンの投与量は変更しなかったが、INR は 1.8~3.4 の値を示した。

症例 2⁸⁶⁾

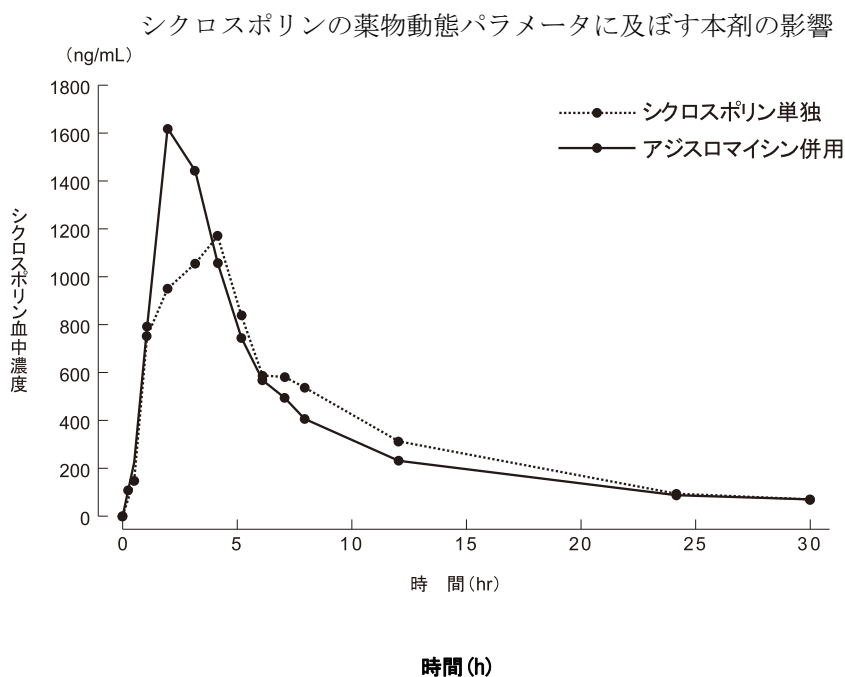
SLE 及び高血圧を合併し、痙攣発作を起こし、また、心筋梗塞に伴う血管形成術及びバイパス手術の既往を持ち、ジゴキシン、プレドニン、フェニトイン、ファモチジン、アスピリン等を数ヵ月服用している 53 歳の男性。僧帽弁修復のため、ワルファリンを 1 日 2.5~5mg、数年間服用。INR は直近 8 ヶ月にわたり 2.0~2.8 に維持されていた。上気道感染症が疑われたため、アジスロマイシンを 1 日目 500mg、2 日目から 250mg/日を 4 日間経口投与したところ、投与 7 日後、血痰のため入院 (プロトロンビン時間 106 秒)。ワルファリンの投与を中止し、新鮮凍結血漿とフィトナジオンを 1 日 10mg、4 日間投与した。INR は 7.7 (入院 3 日目) ~2.93 (入院 4 日目) と低下し、その後も低下を続けた。入院 11 日目、急性腎不全をきたし、透析を行い、また副腎皮質ホルモン剤の全身投与を行った。さらに、入院時より認められた心不全徴候が悪化し、上室性不整脈が生じ、プロカインアミドを投与した。敗血症が疑われ、セフトリアキソン、ゲンタマイシン、アズトレオナム、フルコナゾールなどを投与したが、多臓器不全となり、12 日目に死亡した。

[シクロスポリンとの薬物相互作用⁸⁷⁾]

〈外国人データ〉

健康成人男子にシクロスポリン 10mg/kg/日を単独経口投与、もしくはアジスロマイシン 500mg/日を併用経口投与し、シクロスポリンの薬物動態パラメータを比較検討した。

アジスロマイシンの併用経口投与により、シクロスポリンの C_{max} 及び AUC_{0-4} の有意な上昇と $t_{1/2}$ の有意な延長が認められ、アジスロマイシンはシクロスポリンの作用を増強する可能性が示唆された。ただし、アジスロマイシンとシクロスポリンとの相互作用の機序の詳細は明らかではない。



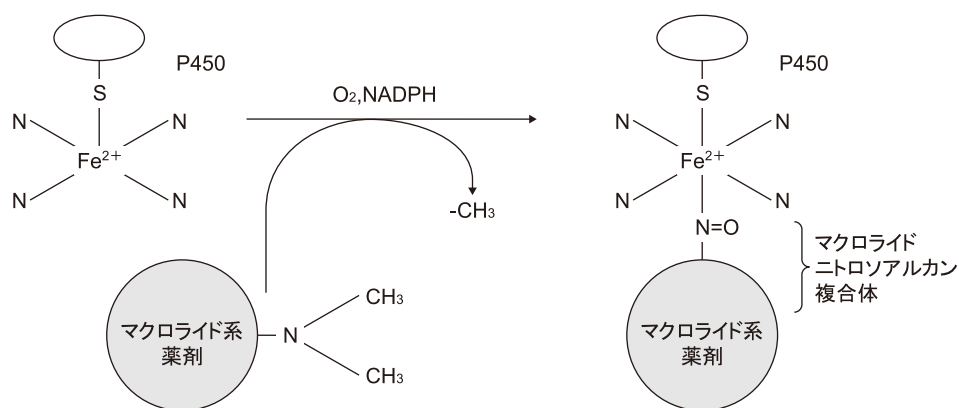
投与群	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-4} (ng · h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)
シクロスポリン 単独投与	1334 ± 253	2.9 ± 1.3	7.83 ± 1.24	3206 ± 1075	11616 ± 1697
アジスロマイシン 併用投与	1651 ± 253***	2.1 ± 0.3	9.20 ± 0.78*	4198 ± 579**	11557 ± 1909

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$ *** : $p < 0.005$ (t-検定)
(平均値 ± 標準偏差、n = 10)

・マクロライド系薬剤とシクロスポリン及びワルファリンとの薬物相互作用に関する機序⁹¹⁾

アジスロマイシンとこれらの薬剤との相互作用のメカニズムは、エリスロマイシンなど従来のマクロライド系薬剤のメカニズムと同じであるかどうか判明していないが、一般に、マクロライド系薬剤では以下の機序が知られている。

一般的にマクロライド系薬剤は、チトクローム P450 で代謝される薬物と薬物相互作用を示す。マクロライド系薬剤は、主に肝ミクロソームにある薬物代謝酵素チトクローム P450 により、脱メチル化反応が起こり代謝される。この過程でマクロライド系薬剤はチトクローム P450 と結合し安定なニトロソアルカン体を形成する。これによりチトクローム P450 は不活化され、チトクローム P450 で代謝される他の薬物の代謝を阻害する。



生体内においてエリスロマイシンが 90%以上代謝されるのに対し、アジスロマイシンは約 30%程度しか代謝されず、チトクローム P450 による代謝かどうか確認されていない。さらに、アジスロマイシンとエリスロマイシンのチトクローム P450-代謝物複合体（ニトロソアルカン体）の形成に関して検討した結果、エリスロマイシンではニトロソアルカン体の形成が認められたが、アジスロマイシンでは認められなかった⁹²⁾。

[ネルフィナビルとの薬物相互作用]

〈外国人データ〉⁸⁸⁾

健康成人 12 例 (外国人 : 18~45 歳) にアジスロマイシン 1200mg を単独単回経口投与した時、及びネルフィナビルメシル酸塩 750mg を 8 時間毎に 11 日間経口投与し、9 日目にアジスロマイシン 1200mg (単回) を併用経口投与した時のアジスロマイシン経口投与製剤、ネルフィナビル、ネルフィナビルの活性代謝物 M8 (ネルフィナビルの水酸化物で同等の抗ウイルス活性を示す) の薬物動態パラメータを比較検討した。

ネルフィナビルメシル酸塩の併用投与により、アジスロマイシンの C_{max} 及び AUC_{∞} の有意な上昇が認められた。また、アジスロマイシンの併用により、ネルフィナビルの t_{max} 、 $t_{1/2}$ の有意な短縮と AUC_{∞} の有意な減少及び、活性代謝物 M8 の AUC_{∞} の有意な減少が認められた。ただし、アジスロマイシンとネルフィナビルメシル酸塩との相互作用の機序は明らかではない。

アジスロマイシンの薬物動態パラメータに及ぼすネルフィナビル酸塩の影響

投与群	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (mg · h/L)
単独投与時 ^{a)} の薬物動態パラメータ	1.04±0.71	3.0±0.8	52.9±5.7	12.0±3.6
併用投与時 ^{c)} の薬物動態パラメータ	2.15±0.50***	2.3±0.9	49.8±5.5	24.8±4.7***

ネルフィナビルメシル酸塩の薬物動態パラメータに及ぼす本剤の影響

投与群	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (mg · h/L)
単独投与時 ^{b)} の薬物動態パラメータ	3.37±0.9	3.2±0.9	3.84±1.6	26.8±13
併用投与時 ^{c)} の薬物動態パラメータ	3.03±0.8	2.6±0.8**	2.95±0.5*	19.2±6.6***

活性代謝物 M8 の薬物動態パラメータに及ぼすアジスロマイシンの影響

投与群	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (mg · h/L)
単独投与時 ^{b)} の薬物動態パラメータ	1.29±0.4	3.7±1.4	2.37±0.7	8.08±2.5
併用投与時 ^{c)} の薬物動態パラメータ	1.18±0.4	3.4±1.0	2.02±0.3	6.22±1.8**

a) アジスロマイシン (1200mg 単回) 単独投与

b) ネルフィナビルメシル酸塩 (750mg を 8 時間毎) 単独投与

c) ネルフィナビルメシル酸塩 (750mg を 8 時間毎) +9 日目にアジスロマイシン (1200mg 単回) 併用

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.005$ *** : $p < 0.001$ (t-検定) (平均値±標準偏差, n=12)

[ジゴキシンの薬物相互作用⁸⁹⁾]

ジゴキシンをアジスロマイシンと併用投与した場合と、ジゴキシンを抗生物質と併用投与しない場合と比較すると、併用投与した場合にジゴキシン毒性発現のオッズ比上昇が認められたとの報告があることから注意喚起を行った。相互作用の機序は明確ではないが、P-糖蛋白質を介したジゴキシン輸送の阻害が示唆されている。

国内において、アジスロマイシンとジゴキシンの相互作用に関連する副作用報告は集積されていないが、ジゴキシンの治療域は狭く、薬物血中濃度モニタリングが必要な薬剤であることを鑑み、注意喚起を行うこととした。

[ベネトクラクスとの薬物相互作用]

2019年11月にベネトクラクス（ベネクレクタ錠）が発売され、同添付文書の「併用注意」の項にて、アジスロマイシンが記載されたことを受け、ジスロマックにおいても注意喚起を行うこととした。

※ベネクレクタ錠の添付文書との整合を目的としており、臨床試験は実施していない。

[他のマクロライド系薬剤における相互作用]

他のマクロライド系薬剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。

なお、本剤のチトクローム P450 による代謝は確認されていない。

- 1) テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、フェニトイン
これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。
- 2) エルゴタミン含有製剤
四肢の虚血をおこすことがある。

<解説>

アジスロマイシンのチトクローム P450 (CYP450) による代謝は確認されていないが、他のマクロライド系抗生物質では、下記薬剤の CYP450 に対する活性阻害による相互作用が考えられているため、本剤についても注意喚起を行った。

なお、アジスロマイシン経口投与製剤と以下の薬剤との併用時の体内動態を検討した結果、薬物動態パラメータに変動がなかったと報告されている。

併用薬剤	併用時の体内動態
テオフィリン ⁹³⁾	テオフィリンの C_{max} 及び AUC に変化なし
テルフェナジン ⁹⁴⁾	テルフェナジンの活性代謝物の C_{max} 及び AUC に変化なし
シメチジン ⁸⁵⁾	本剤の C_{max} 及び AUC に変化なし
ミダゾラム ⁹⁵⁾	ミダゾラムの C_{max} 及び AUC に変化なし
カルバマゼピン ⁹⁶⁾	カルバマゼピンの C_{max} 及び AUC に変化なし
メチルプレドニゾロン ⁹⁷⁾	メチルプレドニゾロンの C_{max} 及び AUC に変化なし

〔他の抗菌剤との相互作用〕

アジスロマイシンと他の抗菌剤との相互作用に関しては、これまでの国内又は外国における臨床試験成績から、マクロライド系、ペニシリン系、キノロン系、テトラサイクリン系、セフェム系及びカルバペネム系抗菌剤との間で相互作用によると考えられる有害事象の報告はない。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック（頻度不明）、アナフィラキシー（頻度不明）

呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等を起こすことがある。また、アジスロマイシンは組織内半減期が長いことから、これらの副作用の治療中止後に再発する可能性があるので注意すること。〔8.2 参照〕

11.1.2 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。これらの副作用はアジスロマイシンの投与中又は投与終了後1週間以内に発現しているので、投与終了後も注意すること。また、アジスロマイシンは組織内半減期が長いことから、これらの副作用の治療中止後に再発する可能性があるので注意すること。〔8.3 参照〕

11.1.3 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること⁹⁸⁾。

11.1.4 肝炎（頻度不明）、肝機能障害（頻度不明）、黄疸（頻度不明）、肝不全（頻度不明）

11.1.5 急性腎障害（頻度不明）

乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.6 偽膜性大腸炎（頻度不明）、出血性大腸炎（頻度不明）

偽膜性大腸炎、出血性大腸炎等の重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢、血便等があらわれた場合にはただちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.7 間質性肺炎（頻度不明）、好酸球性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部X線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎、好酸球性肺炎があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

11.1.8 QT 延長（頻度不明）、心室性頻脈（Torsade de pointes を含む）（頻度不明）

QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。 [9. 1. 2 参照]

11. 1. 9 白血球減少（頻度不明）、顆粒球減少（頻度不明）、血小板減少（頻度不明）
[9. 7. 2 参照]

11. 1. 10 横紋筋融解症（頻度不明）

筋肉痛、脱力感、CK 上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇等があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎障害の発症に注意すること。

<解説>

11. 1. 1 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、ショック、アナフィラキシーの報告がある。ショック、アナフィラキシーは、通常、原因薬剤投与後、約 10 分以内に各種症状が出現することが多い。国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告では、投与直後から 24 時間以内に症状が発現した。

一般に初期症状としては、皮膚の発赤・そう痒感、口唇や手足のしびれ、悪心等に始まり、病状が進むと、顔面蒼白、気道狭窄、呼吸困難、血管浮腫等が起こる。速やかな診断と初期治療が重要となるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、気道確保、酸素投与、副腎皮質ホルモン剤投与、血管確保等を症状に合わせて適切な処置を行うこと⁷⁶⁾。

11. 1. 2 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症の報告がある。

中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) は、皮膚、粘膜などに現れる重症型の薬疹であり、予後不良なこともあるので注意を要する。一般に、原因薬剤に曝露開始から 1~3 週間に発症するといわれている⁹⁹⁾。

急性汎発性発疹性膿疱症は、通常粘膜疹は伴わず、皮膚にあらわれる重症型の薬疹であり、一般的な初期症状として、小膿疱が紅斑上に多発する。一般に、原因薬剤に曝露開始から数時間~数日以内に発症する場合 (すでに薬剤に対して感作されている場合) と曝露開始から 1~2 週間後に発症する場合 (初めて服用した場合) がある¹⁰⁰⁾。

早期発見、早期治療が重要であるため、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う。治療中止後に再発する可能性があるため、症状の観察並びに治療は十分な期間行う¹⁰¹⁾。

11. 1. 3 アジスロマイシン市販後において、薬剤性過敏症症候群の報告がある^{102)、103)}。

薬剤性過敏症症候群は、高熱と臓器障害を伴って全身にあらわれる重症型の薬疹であり、投与中止後も進行し、軽快するまで 1 ヶ月以上の経過を要することがしばしば認められる。

一般に、原因薬剤投与後 2~6 週間に発症するといわれている。また、発症後 2~3 週間後に HHV-6 の再活性化を伴うことが多い。異常が認められた場合には、ステロイド全身投与等の適切な処置を行う。

11. 1. 4 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全の報告がある。

薬剤による肝機能障害の初期症状としては、通常、発熱 (38~39℃)、発疹などのアレルギー性症状が早期に現れ、しだいに強くなる全身倦怠感と嘔気、嘔吐などの消化器症状が出現する。一般的に多くの症例で、2 週間以内に発熱、約 3 週間で発疹、約 1 ヶ月で消化器症状、黄疸が出現する。原因薬剤の特定においては、まず初期症状から 4 週間以内に投与された薬剤を疑う。

初期症状に気づいたら、すぐに投与を中止し安静を保ち、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行う¹⁰⁴⁾。

- 11.1.5 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、急性腎障害の報告がある。
- 急性腎障害の自覚症状としては、食欲不振、嘔吐、下痢、腹痛、血尿、体重減少、関節痛、倦怠感、発熱、全身性の紅潮、皮疹、やがて乏尿、浮腫、手足のむくみ、目が腫れぼったい等が生じるといわれている。腎障害を知る指標として、血中クレアチニン濃度、BUN、糸球体濾過量が一般的に使用される。
- 薬剤性腎障害の多くは発症初期の適切な対応によって、不可逆的な状態への移行を防ぐことができる。乏尿等の症状や血中クレアチニン値上昇等の腎機能低下所見が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 11.1.6 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、偽膜性大腸炎及び出血性大腸炎の報告がある。偽膜性大腸炎とは、抗菌薬の使用などによって大腸の細菌叢に変化がおこり、クロストリジウム・ディフィシル菌が増殖した大腸粘膜に滲出物による偽膜を形成する大腸炎である。治療の原則としては、原因となっている薬剤の投与を中止し、クロストリジウム・ディフィシル菌に対する治療を開始する¹⁰⁵⁾。
- 薬剤に起因する出血性大腸炎は、腹部痙痛、下痢、下血など急性腹症として抗菌薬使用後の比較的短期間に発症する。発症機序については解明されていないが、大腸細菌叢の菌交代現象、アレルギーによるなどいくつかの説がある。症状に気づいたら、すぐに投与を中止し、対症療法として整腸剤や鎮痙剤の投与を行うこと¹⁰⁶⁾。
- 11.1.7 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、間質性肺炎、好酸球性肺炎の報告がある。
- 間質性肺炎、好酸球性肺炎はひとつの症候群で、薬剤性としての特異的な所見はなく、原因の一つとして薬剤が疑われる。症状は呼吸困難、乾性咳嗽、発熱などで、胸部X線やCTで粒状影やスリガラス状の陰影を呈する。薬剤性の肺病変は、その機序から免疫学的なものや細胞毒性によるものに分かれる。免疫学的機序によるものは、好酸球が肺や末梢血で増加することが多く、その程度が著しい場合に好酸球性肺炎と呼ぶ。免疫学的機序による場合はDLST（リンパ球幼若化試験）で薬剤との因果関係を検査できる。予後は一般に原因薬剤の中止、治療により回復するが、死亡する重症例もある。重症例では呼吸管理とともに副腎皮質ホルモン療法を行うこと¹⁰⁷⁾。
- 11.1.8 アジスロマイシン経口投与製剤の国内の市販後報告において、QT延長、心室性頻脈（Torsade de pointes：トルサードドポアン）の報告がある。
- QT延長だけでは必ずしも症状はないが、めまい、動悸、胸痛、胸部不快感などを覚えた場合はTorsade de pointesなどの不整脈が生じている可能性がある。このような症状がみられた場合、又は心電図に異常が認められた場合は服薬を中止する。また前駆症状がなく、失神や痙攣がみられる可能性もある。
- なお、一般的に症状のある患者様には、治療が行われる。Torsade de pointesの急性治療としては、ICUのような施設に入院した上で硫酸マグネシウム（マグネゾール注）投与などが有効であるという報告がある^{108)、109)}。
- 11.1.9 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、白血球減少、顆粒球減少、血小板減少の報告がある。
- 薬剤起因性の白血球減少、顆粒球減少は発症が急激で、初期症状として高熱、悪寒、口腔粘膜の壊疽・潰瘍形成をきたす。血小板減少は初期症状として、点状出血、紫斑が発現することが多く、鼻出血、歯肉出血がみられることもある。
- 初期症状に気がついた時点で、直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。白血球減少、顆粒球減少の場合、抗菌薬や免疫抑制剤の投与も考慮する。血小板減少の場合は、症状に応じて副腎皮質ホルモン剤の投与や血小板輸血を行う^{110)、111)}。

11.1.10 国内におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後報告において、横紋筋融解症の報告がある。

横紋筋融解症は骨格筋の壊死（融解）により筋細胞由来の酵素（クレアチンキナーゼ；CK、乳酸脱水素酵素、AST、ALT、ミオグロビン）が血中に急激に増加する病態であり、その増悪により急性腎障害を伴う場合がある。

自覚症状として、急激に発症する筋肉の障害（四肢の脱力、しびれ、筋肉痛、腫脹）や赤褐色尿（ミオグロビン尿）などがあり、腎不全症状として、無尿、乏尿が加わる場合もある。

検査所見としては、血中・尿中ミオグロビンのほか、CK（CPK）などの筋逸脱酵素の著明な上昇が認められる¹¹²⁾。

対症療法は、初期症状に気がついた時点で、直ちに服用を中止し、輸液と利尿剤・マンニトールにより尿量の増加、重曹投与による尿のアルカリ化を行う。また症状に応じて、血液透析や血漿交換療法を行う¹¹³⁾。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用 ジスロマック錠 250mg				
	1%以上 ^{a)}	0.1~1%未満 ^{a)}	0.1%未満 ^{a)}	頻度不明
皮膚		発疹、蕁麻疹、そう痒症	アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、脱毛
血液	好酸球数増加	白血球数減少 ^{b)}	血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少 ^{b)} 、プロトロンビン時間延長、血小板数減少	貧血、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加
血管障害		血栓性静脈炎		潮紅
循環器				血圧低下、動悸、血圧上昇
肝臓	ALT 増加	AST 増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加、LDH 増加、肝機能検査異常	血中ビリルビン増加	
腎臓			BUN 増加、尿中蛋白陽性	クレアチニン増加、腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性、頻尿
消化器	下痢 ^{c)}	腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	便秘、口内炎、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴	舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、腭炎、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、感覚鈍麻、不眠症	失神、痙攣、振戦、激越 ^{d)} 、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚、攻撃性
感染症		カンジダ症	胃腸炎	真菌感染、咽頭炎、皮膚感染、肺炎、 β 溶血性レンサ球菌感染、膣炎
眼				結膜炎、眼瞼浮腫、霧視、ぶどう膜炎、眼痛、視力障害
筋骨格系				筋肉痛、関節痛、頸部痛、背部痛、四肢痛、関節腫脹
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嘔声	鼻出血、アレルギー性鼻炎、くしゃみ、ラ音、気管障害、低音性連続性ラ音、鼻部障害、鼻閉、鼻漏、羊鳴性気管支音、痰貯留
耳				耳痛、難聴、耳鳴、聴力低下、耳の障害
生殖器			卵巣嚢腫	精巣痛、不正子宮出血
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水、血中重炭酸塩減少、低カリウム血症
注入部位		疼痛	血管外漏出、紅斑	
その他			発熱、口渇、気分不良、倦怠感、浮遊感	胸痛、無力症、浮腫、低体温、不整脈、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚、疼痛、疲労

a) 250mg 錠、カプセル、細粒の承認時の臨床試験と市販後の使用成績調査及び注射剤の承認時の臨床試験を合わせた発現頻度。
b) [9.7.2 参照]
c) [9.7.3 参照]
d) [9.7.4 参照]

<解説>

申請時までの臨床試験及び、250mg錠、カプセル、細粒の承認時の臨床成績と市販後の使用成績調査を合わせて集計し、副作用発現頻度を記載した。

皮膚

発疹、蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪、光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、脱毛が認められた。

発疹等の過敏症が発現した場合には、投与を中止する。軽症例では投与中止により改善することもあるが、症状により抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の経口もしくは静注投与あるいは副腎皮質ホルモンの外用剤を用い、重症例では副腎皮質ホルモンの経口又は静注投与を行うことも考慮する。なお、本剤は組織内半減期が長いという特性があり、対症療法を中止した時にアレルギー症状が再発する可能性があるため、症状の観察並びに対症療法は十分な期間行うことを考慮する。

血液

好酸球数増加、白血球数減少、血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少、プロトロンビン時間延長、血小板数減少、貧血、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加が認められた。国内における小児の臨床試験において白血球減少が認められたのは33例で、このうち好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下に減少した症例は9例であった。白血球減少が認められたほとんどの症例で投与開始3日あるいは4日後の検査日において異常変動がみられ、その多くは7日あるいは8日後の検査日において回復がみられた。

また、19例(58%)がマイコプラズマ肺炎の症例であり、白血球減少により本剤の投与を中止した症例あるいは処置を施した症例はない。しかしながら、顆粒球(好中球)減少又は白血球減少が認められた場合には、本剤を中止するとともに、十分な観察を行う。

また、好酸球増多が認められた40例のうち26例(65%)がマイコプラズマ肺炎の症例であった。マイコプラズマ感染症において末梢血に好酸球の増多がみられることは従来より知られており、「マイコプラズマ肺炎には何らかのアレルギー反応あるいは好酸球のもつ炎症反応が関与している可能性が考えられる」と報告^{114)~116)}されている。本剤の臨床試験において認められたマイコプラズマ肺炎における好酸球増多がマイコプラズマによる変動かあるいは薬剤による変動かの判定は難しく、明らかに薬剤以外の要因によると判定された症例以外はすべて集計に加えた。また、発疹等のアレルギー症状を伴って発現した症例は、1例に認められたのみである。

国内の市販後報告において貧血の報告がある。貧血の症状が認められた場合は、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等を行うことを考慮する。

なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察並びに対症療法を行う場合には、十分な期間行うことに注意する。

消化器

下痢、腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、便秘、口内炎、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴、舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、腭炎、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎が認められた。

下痢等の消化器症状が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは下記の対症療法等を行うことを考慮する。

下痢：止痢薬（タンニン酸製剤、天然ケイ酸アルミニウム等。ただし、ロペラミド塩酸塩は未熟児、新生児及び6ヵ月未満の乳児へは投与禁忌）、整腸薬（乳酸菌製剤）の投与を症状に応じて考慮するとともに、脱水症状に対しては輸液を用いる。

嘔吐：重症の場合は鎮吐薬の投与を考慮し、脱水症状には輸液を用いる。

なお、本剤は組織内半減期が長いという特性を有しているため、症状の観察並びに対症療法を行う場合には十分な期間行うことを考慮する。

11.2 その他の副作用

ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

	1%以上 ^{a)}	0.1~1%未満 ^{a)}	0.1%未満 ^{a)}	頻度不明
皮膚		発疹	蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、脱毛
血液	好酸球数増加	白血球数減少 ^{b)}	血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少 ^{b)} 、血小板数減少	貧血、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加、プロトロンビン時間延長
血管障害				潮紅、血栓性静脈炎
循環器				血圧低下、動悸、血圧上昇
肝臓	ALT 増加	AST 増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加、LDH 増加、	血中ビリルビン増加	肝機能検査異常
腎臓			BUN 増加、尿中蛋白陽性	クレアチニン増加、腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性、頻尿
消化器	下痢 ^{c)}	腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	便秘、口内炎、消化不良、食欲不振、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴	舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、膝炎、鼓腸放屁、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎
精神・神経系			頭痛、めまい、傾眠、感覚鈍麻、不眠症	失神、痙攣、振戦、激越 ^{d)} 、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚、攻撃性、灼熱感、味覚異常
感染症			カンジダ症	真菌感染、胃腸炎、咽頭炎、皮膚感染、肺炎、 β 溶血性レンサ球菌感染、膣炎
眼				結膜炎、眼瞼浮腫、霧視、ぶどう膜炎、眼痛、視力障害
筋骨格系				筋肉痛、関節痛、頸部痛、背部痛、四肢痛、関節腫脹
呼吸器			咳嗽、呼吸困難	鼻出血、アレルギー性鼻炎、くしゃみ、ラ音、気管障害、低音性連続性ラ音、鼻部障害、鼻閉、鼻漏、羊鳴性気管支音、痰貯留、嘔声
耳				耳痛、難聴、耳鳴、聴力低下、耳の障害
生殖器				精巣痛、不正子宮出血、卵巣嚢腫
代謝			血中カリウム増加、血中カリウム減少	脱水、血中重碳酸塩減少、低カリウム血症
その他			発熱、口渇、気分不良、倦怠感、浮遊感	胸痛、無力症、浮腫、低体温、不整脈、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚、疼痛、疲労

a) 250mg 錠、カプセル、細粒の承認時の臨床試験と市販後の使用成績調査を合わせた発現頻度。

b) [9.7.2 参照]

c) [9.7.3 参照]

d) [9.7.4 参照]

<解説>

申請時までの臨床試験における副作用発現状況、及び市販後の自発報告等による副作用症状を種類別に記載した。

皮膚

発疹、蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪、光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、脱毛が認められた。

発疹等の過敏症が発現した場合には、投与を中止する。軽症例では投与中止により改善することもあるが、症状により抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬の経口もしくは静注投与あるいは副腎皮質ホルモンの外用剤を用い、重症例では副腎皮質ホルモンの経口又は静注投与を行うことも考慮する。なお、本剤は組織内半減期が長いという特性があり、対症療法を中止した時にアレルギー症状が再発する可能性があるため、症状の観察並びに対症療法は十分な期間行うことを考慮する。

血液

好酸球数増加、白血球数減少、血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少、血小板数減少、貧血、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加、プロトロンビン時間延長が認められた。国内における小児の臨床試験において白血球減少が認められたのは 33 例で、このうち好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 以下に減少した症例は 9 例であった。白血球減少が認められたほとんどの症例で投与開始 3 日あるいは 4 日後の検査日において異常変動がみられ、その多くは 7 日あるいは 8 日後の検査日において回復がみられた。

また、19 例 (58%) がマイコプラズマ肺炎の症例であり、白血球減少により本剤の投与を中止した症例あるいは処置を施した症例はない。しかしながら、顆粒球 (好中球) 減少又は白血球減少が認められた場合には、本剤を中止するとともに、十分な観察を行う。

また、好酸球増多が認められた 40 例のうち 26 例 (65%) がマイコプラズマ肺炎の症例であった。マイコプラズマ感染症において末梢血に好酸球の増多がみられることは従来より知られており、「マイコプラズマ肺炎には何らかのアレルギー反応あるいは好酸球のもつ炎症反応が関与している可能性が考えられる」と報告^{114)~116)}されている。本剤の臨床試験において認められたマイコプラズマ肺炎における好酸球増多がマイコプラズマによる変動かあるいは薬剤による変動かの判定は難しく、明らかに薬剤以外の要因によると判定された症例以外はすべて集計に加えた。また、発疹等のアレルギー症状を伴って発現した症例は、1 例に認められたのみである。

国内の市販後報告において貧血の報告がある。貧血の症状が認められた場合は、症状に応じて投与中止あるいは対症療法等を行うことを考慮する。

なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察並びに対症療法を行う場合には、十分な期間行うことに注意する。

消化器

下痢、腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、便秘、口内炎、消化不良、食欲不振、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴、舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、腭炎、鼓腸放屁、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎が認められた。

下痢等の消化器症状が認められた場合には、症状に応じて投与中止あるいは下記の対症療法等を行うことを考慮する。

下痢：止痢薬 (タンニン酸製剤、天然ケイ酸アルミニウム等。ただし、ロペラミド塩酸塩は未熟児、新生児及び 6 ヶ月未満の乳児へは投与禁忌)、整腸薬 (乳酸菌製剤) の投与を症状に応じて考慮するとともに、脱水症状に対しては輸液を用いる。

嘔吐：重症の場合は鎮吐薬の投与を考慮し、脱水症状には輸液を用いる。

なお、本剤は組織内半減期が長いという特性を有しているため、症状の観察並びに対症療法を行う場合には十分な期間行うことを考慮する。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現頻度(アジスロマイシン経口投与製剤 250mg 錠、カプセル、細粒)

	承認時までの状況 (含む尿道炎・ 子宮頸管炎)	使用成績調査累計 (平成11年11月1日～ 平成15年10月31日)	合計
調査症例数	2,805	3,745	6,550
副作用等の発現症例数	368	90	458
副作用等の発現件数	495	114	609
副作用等の発現症例率(%)	13.12	2.40	6.99

副作用の種類	発現症例件数 (%)		
感染症及び寄生虫症	3(0.11)	—	3(0.05)
膿炎	3(0.11)	—	3(0.05)
血液及びリンパ系障害	1(0.04)	—	1(0.02)
*網状赤血球増加症	1(0.04)	—	1(0.02)
代謝及び栄養障害	1(0.04)	1(0.03)	2(0.03)
食欲不振	1(0.04)	1(0.03)	2(0.03)
精神障害	1(0.04)	—	1(0.02)
不眠症	1(0.04)	—	1(0.02)
神経系障害	7(0.25)	2(0.05)	9(0.14)
しびれ	—	1(0.03)	1(0.02)
傾眠	3(0.11)	—	3(0.05)
めまい	3(0.11)	—	3(0.05)
頭痛	1(0.04)	1(0.03)	2(0.03)
血管障害	—	1(0.03)	1(0.02)
*蒼白	—	1(0.03)	1(0.02)
呼吸器、胸部及び縦隔障害	1(0.04)	2(0.05)	3(0.05)
*咽頭不快感	—	1(0.03)	1(0.02)
咳嗽	1(0.04)	—	1(0.02)
呼吸困難	1(0.04)	—	1(0.02)
喘息	—	1(0.03)	1(0.02)
胃腸障害	134(4.78)	63(1.68)	197(3.01)
悪心	19(0.68)	6(0.16)	25(0.38)
*胃炎	—	1(0.03)	1(0.02)
胃不快感	6(0.21)	2(0.05)	8(0.12)
下痢・軟便	92(3.28)	34(0.91)	126(1.92)
口唇のひび割れ	1(0.04)	—	1(0.02)
口内炎	1(0.04)	—	1(0.02)
黒毛舌	1(0.04)	—	1(0.02)
*耳下腺腫大	—	1(0.03)	1(0.02)
消化不良	1(0.04)	—	1(0.02)
舌炎	—	1(0.03)	1(0.02)
舌苔	1(0.04)	—	1(0.02)
*腸炎	—	1(0.03)	1(0.02)
腸雑音異常	1(0.04)	—	1(0.02)
腹痛	22(0.78)	7(0.19)	29(0.44)
腹部膨満	6(0.21)	1(0.03)	7(0.11)
便秘	2(0.07)	—	2(0.03)
嘔吐	7(0.25)	15(0.14)	22(0.34)

副作用の種類	発現症例件数 (%)		
肝胆道系障害	—	3 (0.08)	3 (0.05)
肝機能異常	—	3 (0.08)	3 (0.05)
皮膚及び皮下組織障害	24 (0.86)	8 (0.21)	32 (0.49)
そう痒症	4 (0.14)	—	4 (0.06)
アトピー性皮膚炎	1 (0.04)	—	1 (0.02)
紅斑	—	1 (0.03)	1 (0.02)
発疹	14 (0.50)	6 (0.16)	20 (0.31)
蕁麻疹	5 (0.18)	1 (0.03)	6 (0.09)
筋骨格系及び結合組織障害	1 (0.04)	—	1 (0.02)
筋骨格硬直	1 (0.04)	—	1 (0.02)
腎及び尿路障害	—	1 (0.03)	1 (0.02)
頻尿	—	1 (0.03)	1 (0.02)
生殖系及び乳房障害	2 (0.07)	—	2 (0.03)
女性陰部そう痒症	1 (0.04)	—	1 (0.02)
膺紅斑	1 (0.04)	—	1 (0.02)
全身障害及び投与局所様態	10 (0.36)	3 (0.08)	13 (0.20)
気分不良	2 (0.07)	—	2 (0.03)
浮遊感	1 (0.04)	—	1 (0.02)
胸痛	—	1 (0.03)	1 (0.02)
倦怠感	1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)
口渇	1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)
発熱	4 (0.14)	—	4 (0.06)
末梢性浮腫	1 (0.04)	—	1 (0.02)
臨床検査	214 (7.63)	13 (0.35)	227 (3.47)
AST (GOT) 増加	40 (1.43)	7 (0.19)	47 (0.72)
ALT (GPT) 増加	62 (2.21)	11 (0.29)	73 (1.11)
*プロトロンビン時間短縮	1 (0.04)	—	1 (0.02)
*ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1 (0.04)	—	1 (0.02)
*β-N アセチルD グルコサミニダーゼ増加	1 (0.04)	—	1 (0.02)
γ-GTP 増加	11 (0.39)	2 (0.05)	13 (0.20)
血小板数減少	1 (0.04)	—	1 (0.02)
血小板数増加	5 (0.18)	—	5 (0.08)
ALP 増加	13 (0.46)	1 (0.03)	14 (0.21)
血中カリウム減少	1 (0.04)	—	1 (0.02)
血中カリウム増加	1 (0.04)	—	1 (0.02)
血中ビリルビン増加	6 (0.21)	—	6 (0.09)
LDH 増加	8 (0.29)	—	8 (0.12)
BUN 増加	4 (0.14)	—	4 (0.06)
好塩基球数増加	3 (0.11)	—	3 (0.05)
好酸球数増加	75 (2.67)	—	75 (1.15)
*尿中赤血球陽性	1 (0.04)	—	1 (0.02)
尿中蛋白陽性	2 (0.07)	—	2 (0.03)
白血球数減少	45 (1.60)	1 (0.03)	46 (0.70)
*白血球数増加	—	2 (0.05)	2 (0.03)
顆粒球数減少	2 (0.07)	—	2 (0.03)

*：添付文書「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症（平成16年10月改訂の添付文書に基づく）
MedDRA/J7.0 の PT で集計した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与により聴力障害を起こす可能性がある。

<解説>

発現機序は不明だが、アジスロマイシン経口投与製剤の過量投与により耳鳴り等の聴力障害を起こす可能性がある。異常が認められた場合には、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。

なお、アジスロマイシンは組織内半減期が長いという特性を有するため、症状の観察並びに対症療法は十分な期間行うことを考慮すること。

アジスロマイシンの投与による聴力障害のうち、転帰が観察された症例においては、症状は可逆的で、投与を中止することにより症状は改善したと報告されている。

Wallace らの報告¹¹⁷⁾では、マイコバクテリウム感染症（MAC 感染症）を併発した HIV 陽性患者 21 例に本剤 500mg/日、クロファジミン 100mg/日及びエタンブトール 15mg/kg/日を併用経口投与したところ、アジスロマイシン投与 30～90 日後に難聴が 3 例（14%）に発現し、投与中止後 2～4 週間以内に難聴は消失した。

Tseng らの報告¹¹⁸⁾では、MAC 感染症を併発した HIV 陽性患者 46 例にアジスロマイシンを平均 600mg/日（300～1500mg/日）経口投与したところ、投与 4～20 週間後に難聴が 8 例（17%）に発現し、8 例中 6 例は投与中止後平均 4.9 週間以内（2～11 週間）に難聴は消失した。なお、残り 2 例では消失時期は不明であるが、症状は消失した。

Shiaw-Huei ら¹¹⁹⁾は上記の文献などを考慮し、アジスロマイシンを長期間、高用量投与される症例においては聴覚障害に留意することを推奨している。

なお国内では、厚生科学研究費補助金エイズ対策研究推進事業「エイズと日和見感染症に関する臨床研究」において、アジスロマイシン投与により難聴が発現した報告がある。難聴発現例の詳細は以下のとおりである。

[症例]

エイズ患者（34 歳、女性）。平成 10 年 12 月 10 日よりアジスロマイシンを週 1 回 1,200mg 経口投与した。平成 11 年 6 月中旬より難聴が発現したため、耳鼻科を受診し、水平型閉音型難聴と診断された。症状が改善しないため 7 月 5 日にアジスロマイシンの投与を中止し、ロキシスロマイシン（600mg/日）に変更した。7 月 26 日入院時、症状の回復を認め、その後再発はなかった。投与中止後の症状回復により、アジスロマイシンと因果関係があると考えられた。併用薬の投与期間は不明であるが、プレドニゾロン、アミカシン、スパルフロキサシン、フルコナゾール、ネルフィナビル、テプレノンなどが併用されていた。本患者は平成 10 年 11 月にも、アミカシン投与により聴力の低下がみられ、アミカシンの減量により回復しており、難聴を起こしやすい患者と思われた。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

ジスロマック錠 250mg、ジスロマックカプセル小児用 100mg

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

ジスロマック細粒小児用 10%

14.1 薬剤調製時の注意

調剤時につぶした場合には、苦味が発現することがあるので、避けることが望ましい。

14.2 薬剤交付時の注意

本剤は小児が確実に服用できるように主薬の苦味を防ぐためのコーティングが施してあるので、水又は牛乳等の中性飲料で速やかに服用すること。なお、酸性飲料（オレンジジュース、乳酸菌飲料及びスポーツ飲料等）で服用したり、噛んで服用した場合には、苦味が発現することがあるので、避けることが望ましい。

<解説>

14.1 PTP 包装の薬剤共通の注意（日薬連発第 240 号及び第 304 号に基づく）。

14.2 本剤の原薬であるアジスロマイシン水和物は苦味を有するため、本細粒剤では苦味を防ぐ目的でコーティングを施してある。本剤を中性飲料で服用した場合、飲料中又は口腔内でフィルムコート層は溶解しないまま胃内に到達する。しかし、本剤を酸性飲料と共に服用した場合、一部のフィルムコートが溶解し、その結果、苦味が発現する可能性がある。その苦味によって小児が服用拒否したり、服薬量が守られない可能性がある。したがって、確実に服用できるように、水、牛乳又はアイスクリーム等の中性飲料で速やかに服用させる。酸性飲料（オレンジジュース、乳酸菌飲料及びスポーツ飲料等）で服用したり、噛んで服用した場合、また、調剤時につぶした場合には苦味が発現することがある。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

アジスロマイシンとの因果関係は不明だが、心悸亢進、間質性腎炎、肝壊死、運動亢進があらわれたとの報告がある。

<解説>

外国におけるアジスロマイシン経口投与製剤の市販後有害事象として、心悸亢進、尿細管間質性腎炎、肝壊死、精神運動亢進の報告があることから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 ラットの受胎能及び一般生殖能試験（雄 2 ヶ月以上、雌 2 週間以上投与）で、20mg/kg 投与の雄雌に受胎率の低下が認められた⁷⁸⁾。

15.2.2 動物（ラット、イヌ）に 20~100mg/kg を 1~6 ヶ月間反復投与した場合に様々な組織（眼球網膜、肝臓、肺臓、胆嚢、腎臓、脾臓、脈絡叢、末梢神経等）にリン脂質空胞形成がみられたが、投薬中止後消失することが確認されている^{120)~125)}。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシン-リン脂質複合体を形成することによる組織像と解釈され、その毒性学的意義は低い。

<解説>

15.2.1 ラットの受胎能及び一般生殖試験^{78)、79)}では、アジスロマイシンを 10、20、30mg/kg 経口投与した結果、20、30mg/kg で受胎能の軽度低下がみられたが、交尾率などには影響は認められなかった。胎児及び出生児では、いずれの投与群においても、薬物投与による影響はみられなかった。

15.2.2 ラット及びイヌでの反復投与毒性試験において、肝及びその他の臓器の細胞質内に薬物-リン脂質複合体によるとみられるリン脂質空胞が認められた。

このリン脂質空胞と組織内薬物濃度との関連性を検討した結果^{30)、126)、127)}

- ① ラット 200mg/kg 又はイヌ 30mg/kg の 5 日間投与で、ラットでは約 500 μ g/g（肝臓）、イヌでは 400（リンパ球）~470（肝臓） μ g/g と高用量を反復投与した場合に、リン脂質空胞が認められた。
- ② このリン脂質空胞形成には肝組織、リンパ球内リン脂質量の変動は伴っていない。
- ③ これらの脂質空胞は休薬により消失する可逆性の変化であった。
- ④ 類薬エリスロマイシンとのイヌでの比較試験において、エリスロマイシンでは肝、リンパ球内薬物濃度がアジスロマイシンよりも低い、リン脂質空胞は認められた。
- ⑤ ヒトでは血清・尿・リンパ球内のリン脂質量に変動はなく、リンパ球内に脂質空胞は認められなかった。

これらの成績から、ラット、イヌでみられたリン脂質空胞は、ヒトでの臨床用量における組織内濃度に比べて約 10 倍高い組織内濃度で発現すると考えられることから、このリン脂質空胞がヒトで発現する可能性は低いと判断される。なお、リン脂質空胞は、他のマクロライド系抗菌薬¹²⁸⁾や三環系抗うつ薬¹²⁹⁾などの、親水性と脂質親和性を併せ持つ薬物を、動物に反復投与した場合に発現することが報告されている。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 安全性薬理試験

一般薬理^{130)、131)}

アジスロマイシンの一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等を用いて検討した。

1) 中枢神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
一般症状	多次元観察法	マウス	経口	100mg/kg：作用なし 300mg/kg：群居せず、耳介反射 痛覚反射消失（1/5例） 1000mg/kg：作用なし
自発運動	回転かご法	マウス	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
睡眠延長作用	ヘキソバルビタール睡眠	マウス	経口	100、300、1000mg/kg：作用なし
抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
	ペントトラゾール痙攣	マウス	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
	ストリキニーネ痙攣	マウス	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
鎮痛作用	酢酸ライシング法	マウス	経口	100、300、500mg/kg：作用なし 1000mg/kg：抑制傾向
協調運動	回転棒法	マウス	経口	100、300、1000mg/kg：作用なし
懸垂能	懸垂法	マウス	経口	100、300、1000mg/kg：作用なし
体温	正常体温	ラット	経口	100、300、500、1000mg/kg：作用なし
条件回避反応	音一電気刺激	ラット	経口	100、300、1000mg/kg：作用なし

2) 呼吸・循環器系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
血圧、心拍数 心電図	覚醒下	イヌ	経口	10mg/kg：作用なし 80mg/kg：一過性の血圧上昇 心拍数増大
呼吸、血圧 心拍数、心電図 大腿動脈血流量	麻酔下	イヌ	十二指腸内	10mg/kg：作用なし 40mg/kg：一過性の軽度血圧上昇 心拍数及び血流量増加 80mg/kg：一過性の軽度血圧上昇 心拍数増加 呼吸数増加又は減少 (各 1/3 例) 血流量増加又は減少 (各 1/3 例)
血圧上昇に 及ぼす影響	総頸動脈閉塞 ノルエピネフリン	イヌ イヌ	静脈内 静脈内	10mg/kg：作用なし 10mg/kg：作用なし
血圧下降に 及ぼす影響	アセチルコリン ヒスタミン イソプロテレノール	イヌ イヌ イヌ	静脈内 静脈内 静脈内	10mg/kg：作用なし 10mg/kg：作用なし 10mg/kg：作用なし
呼吸	PO ₂ 、PCO ₂ 、pH	ラット	経口	80mg/kg：作用なし
摘出右心房	収縮力 拍動数	モルモット モルモット	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし

注) 10⁻⁸、10⁻⁵mol/L はそれぞれ 7.85×10⁻⁹、7.85×10⁻⁶g/mL に相当。

3) 自律神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
胃液分泌	胃液量、酸度	ラット	十二指腸内	100mg/kg：作用なし 300、500mg/kg：胃液量及び酸分泌量減少
胆汁分泌	胆汁量	ラット	十二指腸内	100、300、500mg/kg：作用なし
小腸輸送能	炭末輸送	マウス	経口	100、300mg/kg：作用なし 500mg/kg：抑制

4) 摘出平滑筋に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
摘出大動脈	ノルエピネフリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出腸管	自動運動	ウサギ	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出回腸	アセチルコリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
	ヒスタミン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
	セロトニン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
	塩化バリウム収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出気管	アセチルコリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
	静止時張力	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出輸精管	エピネフリン収縮	モルモット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし
摘出子宮自動 運動（非妊娠及 び妊娠子宮）	収縮力 収縮頻度	ラット	<i>in vitro</i>	10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁹ ~10 ⁻⁵ mol/L：作用なし

注) 10⁻⁹、10⁻⁸、10⁻⁵mol/L はそれぞれ 7.85×10⁻¹⁰、7.85×10⁻⁹、7.85×10⁻⁶g/mL に相当。

5) 体性神経系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
神経－筋伝達	坐骨神経－腓腹筋	ラット	十二指腸内	100、300、500mg/kg：作用なし

6) 水及び電解質代謝に対する作用

方法	動物	投与経路	試験成績
尿量 (24時間値)	ラット	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
尿中電解質 (24時間値)	ラット	経口	100、300mg/kg：作用なし 500mg/kg：Na ⁺ 、Cl ⁻ 排泄増加傾向

7) 血液系に対する作用

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績
血液凝固系に 及ぼす影響	プロトロンビン時間	ラット	経口	100、300、500mg/kg：作用なし
血小板凝集に 及ぼす影響	ADP凝集 コラーゲン凝集	ラット ラット	<i>in vitro</i> <i>in vitro</i>	10 ⁻⁷ ～10 ⁻⁵ mol/L：作用なし 10 ⁻⁸ ～10 ⁻⁶ mol/L：作用なし

注) 10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵mol/Lはそれぞれ7.85×10⁻⁹、7.85×10⁻⁸、7.85×10⁻⁷、7.85×10⁻⁶g/mLに相当。

8) 血糖値に及ぼす影響

方法	動物	投与経路	試験成績
血糖	ラット	経口	100、300、500mg/kg：作用なし

9) 受容体結合能

方法	動物	投与経路	試験成績
競合的結合阻害試験 (α ₁ 、α ₂ 、β ₁ 、β ₂ 、β ₃ 、ドパミン D ₂ 、アデノシン A ₁ 、セロトニン 5-HT _{1A} 、5-HT ₂ 、ヒスタミン H ₁ 、ムスカリン M ₁ 、M ₂ 、M ₃ 、M ₄ 、M ₅ 、オピオイド μ、GABA _A)	ウシ 脳膜標品	<i>in vitro</i>	受容体親和性ほとんどなし (IC ₅₀ >10 ⁻⁵ mol/L)

注) 10⁻⁵mol/Lは、7.85×10⁻⁶g/mLに相当。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{132)、133)}

動物		経路	性(動物数)	致死量 mg/kg (死亡例)	主な毒性徴候
成熟動物	マウス (ICR系、6週齢)	経口	♂ (10)	3000 (4)	自発運動減少 軟便、呼吸数減少
	♀ (10)		4000 (6)		
	ラット (SD系、6週齢)	経口	♂ (10)	>2000 (0)	自発運動減少 軟便
♀ (10)	>2000 (0)				
イヌ (ビーグル、6ヵ月齢)	経口	♂ (1)	>300 (0)	嘔吐、下痢	
		♀ (1)	>300 (0)		
幼若ラット (SD系、5日齢)	経口	♂ (5)	>1000 (0)	著変なし	
		♀ (5)	>1000 (0)		
幼若イヌ (ビーグル、21日齢)	経口	♂ (1)	>300 (0)	嘔吐様動作、下痢	
		♀ (1)	>300 (0)		

(2) 反復投与毒性試験

1) ラット経口1ヵ月毒性試験¹²⁰⁾

8週齢のLong-Evans系ラット(雌雄)にアジスロマイシン50、100、200mg/kgを1日1回、1ヵ月間経口投与した結果、100mg/kg以上の群でSGOT・SGPTの上昇、肝細胞の単細胞壊死、肝細胞・胆管粘膜・腸間膜リンパ節などの細胞質内での脂質空胞形成がみられたが、回復性が確認された。本試験における中毒量は100mg/kg、無毒性量は50mg/kg/日と推定された。

2) イヌ経口1ヵ月毒性試験¹²¹⁾

12~13ヵ月齢のビーグル犬(雌雄)にアジスロマイシン25、50、100mg/kgを1日1回、1ヵ月間経口投与した結果、50mg/kg群で投与初期に軟便、その後嘔吐及び一部組織の細胞質内に脂質空胞が認められ、100mg/kg群では軟便、嘔吐以外にSGOT・SGPT・ALP・γ-GTPの上昇、肝実重量・比体重値の増加及び肝細胞での脂質空胞形成がみられた。本試験における中毒量は100mg/kg/日、無毒性量は50mg/kg/日と推定された。

3) 幼若ラット経口18日間毒性試験¹³⁴⁾

生後4日齢のLong-Evans系幼若ラット(雌雄)にアジスロマイシン30、70、140mg/kgを1日1回、18日間経口投与した結果、140mg/kg群で一部組織の細胞質内に脂質空胞形成が認められたが、30日間休薬により回復性が確認された。無毒性量は140mg/kg/日と推定された。

4) 幼若イヌ経口1ヵ月毒性試験¹³⁵⁾

生後3~5日齢のビーグル犬(雌雄)にアジスロマイシン10、30、60mg/kgを1日1回、1ヵ月間経口投与した結果、投与群で一部組織の細胞質内に脂質空胞がみられた。無毒性量は60mg/kg/日と推定された。

5) ラット経口6ヵ月毒性試験¹²²⁾

8週齢のLong-Evans系ラット(雌雄)にアジスロマイシン10、20(連日投与)、40(間欠投与)mg/kgを1日1回、6ヵ月間経口投与した結果、薬物投与に関連した変化は認められなかった。無毒性量は20mg/kg/日(連日投与)、40mg/kg(間欠投与)と推定された。

6) イヌ経口6ヵ月毒性試験^{123) ~125)}

8ヵ月齢のビーグル犬(雌雄)にアジスロマイシン 10、20、30mg/kg を1日1回、6ヵ月間経口投与した結果、40mg/kg 群で軟便、嘔吐が時折みられ、SGPTの軽度上昇、細胞質内に脂質空胞形成が認められたが、40mg/kg 群で6ヵ月間投与後2~7ヵ月休薬した例ではこれらの変化はほとんどが認められず、回復性が確認された。20mg/kg 群では軟便、嘔吐がみられ、8例中6例に一時的な体重減少ないし6ヵ月後の少数例にわずかな体重低下が認められた。連日投与における無毒性量は10mg/kg/日と推定された。また、30、40、100mg/kg を6ヵ月間間欠投与した場合、100mg/kg では上記の諸変化及び眼底の光反射性の低下がみられた。間欠投与における無毒性量は40mg/kg と推定された。

(3) 遺伝毒性試験¹³⁶⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験を行った結果、いずれも陰性でアジスロマイシンに変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

変異原性試験が陰性であったこと、反復投与毒性試験において進行性の前がん病変がみられていないこと、並びに類薬では発がん性試験が行われていないこと、本薬の通常の臨床使用期間は3日間と短期間であることを考慮した結果、がん原性試験は不必要と判断し、実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び一般生殖能試験^{78)、79)}

Long-Evans 系ラット(雌雄)にアジスロマイシン 10、20、30mg/kg を経口投与し、親動物、胎児及び出生児に及ぼす影響について検討した結果、20及び30mg/kg で受胎率の軽度低下がみられたが、交尾率などには影響は認められなかった。胎児及び出生児ではいずれの群にも薬物投与による影響はみられなかった。無毒性量は親動物で10mg/kg/日、胎児及び出生児では20mg/kg/日と推定された。

2) ラット受胎能及び一般生殖能試験(追加試験)⁷⁹⁾

受胎率の軽度低下が親ラットの雌雄どちらへの影響が反映しているかについて Long-Evans 系ラットにアジスロマイシン 30mg/kg を、雄又は雌の片方に経口投与した群を設けて比較検討した結果、雄又は雌の一方に投与した群の受胎率に差はみられず、雌雄ともに投与した場合のみに受胎率の低下が認められた。

3) 胎児の器官形成期投与試験^{47)、81)、82)}

胎児器官形成期投与試験において、SD系妊娠ラット及びICR系妊娠マウスでは50、100、200mg/kg、日本白色種妊娠ウサギでは10、20、40mg/kg を経口投与¹³³⁾した結果、ラットでは100mg/kg 以上の群で母体体重の軽度増加抑制、胎児の軽度化骨遅延がみられたが、催奇形作用及び胎児致死作用はみられなかった。マウスでは高用量の200mg/kg においても母体及び胎児に対して薬物投与による影響は認められなかった。ウサギでは10mg/kg 以上の群で母体体重の軽度増加抑制、摂餌量減少がみられたが、催奇形作用など胎児への影響は認められなかった。胎児での無毒性量はラット50mg/kg/日、マウス200mg/kg/日、ウサギ40mg/kg/日とみなされた。

4) ラット周産期及び授乳期投与試験⁸³⁾

SD系妊娠ラットにアジスロマイシン 50、100、200mg/kg を経口投与し、母体及び出生児に及ぼす影響について検討した結果、100mg/kg 以上で出生児に軽度の発育遅延がみられたが、母体には薬物投与による影響は認められなかった。無毒性量は母体 200mg/kg/日、出生児 50mg/kg/日とみなされた。

5) ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験⁸⁴⁾

SD系妊娠ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験 (ICH Study2) では 50、200mg/kg を経口投与した結果、200mg/kg で母体の軽度な体重増加抑制、摂餌量減少、出生児の生存率低下、体重低下、軽度な発育遅延が認められた。母体、出生児とも無毒性量は 50mg/kg/日とみなされた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 抗原性⁷⁷⁾

モルモット全身性アナフィラキシー試験、マウス IgE 型抗体産生試験、感作ウサギ血清による PCA 反応及び間接赤血球凝集反応を行い、アジスロマイシンの抗原性を評価した結果、いずれの反応も陰性で、アジスロマイシンに抗原性は認められなかった。

2) 聴覚毒性¹³⁷⁾

6 週齢の Sprague-Dawley 系雌ラットにアジスロマイシン 50、100mg/kg を 1 日 1 回、4 週間経口投与し、聴覚に及ぼす影響について検討した結果、聴覚機能及び内耳の病理組織学的検査に異常は認められなかった。

3) 視覚毒性¹³⁸⁾

ラットに 10~200mg/kg を 1~6 ヶ月間経口投与した試験では眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査に異常は認められなかった。先天性タペツム欠損ビーグル犬及びタペツム非欠損ビーグル犬にアジスロマイシン 100mg/kg を 1 ヶ月間経口投与して視覚毒性を検討した結果、眼底タペツム部の光反射性の低下はタペツム部に限局されたもので、タペツム欠損イヌの網膜への影響はみられなかった。

4) 依存性

アジスロマイシンは薬理的に中枢神経作用はなく、また、抗生物質は長期間投与される薬物には属さないことから、依存性試験は実施しなかった。

5) リン脂質空胞の毒性学的意義^{30)、51)、126)~129)、139)}

ラット及びイヌでの反復投与試験において、肝及びその他の臓器の細胞質内に薬物-リン脂質複合体によるとみられるリン脂質空胞が認められた。このリン脂質空胞と組織内薬物濃度との関連性を検討した結果、①ラット 200mg/kg 又はイヌ 30mg/kg の5日間投与で、組織内アジスロマイシン濃度が 500 μ g/g 前後と高い場合に、肝、リンパ球などに軽度のリン脂質空胞が認められた。②このリン脂質空胞形成には肝組織、リンパ球内リン脂質量の変動は伴っていない。③これらの脂質空胞は休薬により消失する可逆性の変化であった。④類薬エリスロマイシンとのイヌでの比較試験において、エリスロマイシンでは肝、リンパ球内薬物濃度がアジスロマイシンよりも低い、リン脂質量は認められていない。⑤ヒトでは血清・尿・リンパ球内のリン脂質量に変動はなく、リンパ球内に脂質空胞は認められていない。これらの成績から、ラット、イヌでみられたリン脂質空胞はヒトでの臨床用量における組織内の本剤濃度に比べて数十倍高い組織内濃度で発現することを考慮すると、このリン脂質空胞がヒトで発現する可能性は低いと判断される。なお、リン脂質空胞は他のマクロライド系抗生物質や三環系抗うつ薬などの親水性と脂質親和性を併せ持つ薬物を動物に反復投与した場合に発現することが報告されている。

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジスロマック錠250mg	2000年3月10日	21200AMZ00160	2000年5月31日	2000年6月 8日
ジスロマック細粒小児用10% (ジスロマック細粒小児用： 2010年6月30日 経過措置期間終了)	2009年6月19日 (2000年3月10日)	22100AMX00911 (21200AMZ00160)	2009年9月25日	2009年9月29日
ジスロマックカプセル 小児用100mg	2000年3月10日	21200AMZ00161	2000年5月31日	2000年6月 8日

() 内は旧販売名

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

[ジスロマック錠 250mg]

効能又は効果追加年月日：2004年5月21日

クラミジア・トラコモティスによる尿道炎、子宮頸管炎

効能又は効果追加年月日：2011年7月1日

レジオネラ・ニューモフィラ

効能又は効果追加年月日：2012年6月22日

<適応菌種>

淋菌、プレボテラ属

<適応症>

骨盤内炎症性疾患

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月：2004年9月

再審査結果公表年月：2009年3月 [ジスロマック錠 250mg、ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg (各種細菌感染症等)]

再審査結果公表年月：2018年7月 [ジスロマック錠 250mg (骨盤内炎症性疾患、淋菌、プレボテラ属)]

11. 再審査期間

ジスロマック錠 250mg、ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg (各種細菌感染症等)：

2000年3月10日～2006年3月9日 (終了)

ジスロマック錠 250mg (骨盤内炎症性疾患、淋菌、プレボテラ属)：

4年 (2012年6月22日～2016年6月21日) (終了)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：該当しない

2. 有効期間

有効期間：3年（最終年月を外箱等に記載）

（「IV-6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 包装状態での貯法

貯 法：室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：ジスロマック錠剤成人患者服薬指導箋

ジスロマック錠剤クラミジア感染症患者用指導箋

小児飲み合わせシート

（「XⅢ-2. その他の関連資料」の項参照）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ジスロマック錠 600mg、点滴静注用 500mg

（有効成分は同一であるが、規格により適応は異なる）

同 効 薬：クラリスロマイシン、ロキシスロマイシン、エリスロマイシン、ジョサマイシン、スピラマイシン酢酸エステル

7. 国際誕生年月日

1991年4月4日（英国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製品名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジスロマック錠250mg	2000年3月10日	21200AMZ00160	2000年5月31日	2000年6月 8日
ジスロマック細粒小児用10% (ジスロマック細粒小児用： 2010年6月30日 経過措置期間終了)	2009年6月19日 (2000年3月10日)	22100AMX00911 (21200AMZ00160)	2009年9月25日	2009年9月29日
ジスロマックカプセル 小児用100mg	2000年3月10日	21200AMZ00161	2000年5月31日	2000年6月 8日

() 内は旧販売名

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

[ジスロマック錠 250mg]

効能又は効果追加年月日：2004年5月21日

クラミジア・トラコモティスによる尿道炎、子宮頸管炎

効能又は効果追加年月日：2011年7月1日

レジオネラ・ニューモフィラ

効能又は効果追加年月日：2012年6月22日

<適応菌種>

淋菌、プレボテラ属

<適応症>

骨盤内炎症性疾患

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果公表年月：2004年9月

再審査結果公表年月：2009年3月 [ジスロマック錠 250mg、ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg (各種細菌感染症等)]

再審査結果公表年月：2018年7月 [ジスロマック錠 250mg (骨盤内炎症性疾患、淋菌、プレボテラ属)]

11. 再審査期間

ジスロマック錠 250mg、ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg (各種細菌感染症等)：

2000年3月10日～2006年3月9日 (終了)

ジスロマック錠 250mg (骨盤内炎症性疾患、淋菌、プレボテラ属)：

4年 (2012年6月22日～2016年6月21日) (終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジスロマック錠250mg	6149004F1028	6149004F1028	113485801	610443026
ジスロマック 細粒小児用10%	6149004C1030	6149004C1030	113484101	621348401
ジスロマック カプセル小児用100mg	6149004M1027	6149004M1027	113486501	610443024

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 日本性感染症学会. 性感染症 診断・治療ガイドライン 2008 : 日本性感染症学会誌 19(1) supplement : 57-61, 2008 [L20090108001]
- 2) 野口 靖之ほか : PID (骨盤内炎症性疾患) 産婦人科治療 84 : 986-993, 2002 [L20120418125]
- 3) 松永 敏幸ほか : 日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 68-83, 1995 [L19990122001]
- 4) 加藤 直樹ほか : 日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 31-39, 1995 [L19990308153]
- 5) 松永 敏幸ほか : 日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 84-94, 1995 [L19990308149]
- 6) 長島 正人ほか : 日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 8-23, 1995 [L19981005042]
- 7) 栗原 京子ほか : 日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 24-30, 1995 [L19990308154]
- 8) 社内資料 : 皮膚科領域感染症に対する用量設定試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.3.2) [L20000216002]
- 9) 社内資料 : 皮膚科領域感染症に対する二重盲検比較試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.4.3) [L20000216005]
- 10) 社内資料 : レンサ球菌性咽頭炎を対象とした二重盲検比較試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.7.1) [L20000216007]
- 11) 社内資料 : 後期第Ⅱ相試験 肺炎に対する用量設定試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.3.1) [L20000216001]
- 12) 社内資料 : 肺炎に対する二重盲検比較試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.4.1) [L20000216003]
- 13) 社内資料 : 慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.4.2) [L20000216004]
- 14) 社内資料 : 急性副鼻腔炎を対象としたオープン比較試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.7.2) [L20000216008]
- 15) 社内資料 : 歯科・口腔外科領域感染症に対する二重盲検比較試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要ト.1.4.4) [L20000216006]
- 16) 社内資料 : 小児のレンサ球菌性咽頭炎を対象としたオープン比較試験 [L20000216009]
- 17) 社内資料 : 小児の中耳炎を対象としたオープン比較試験 [L20000216011]
- 18) 社内資料 : 小児の肺炎を対象とした二重盲検試験 [L20000216010]
- 19) 厚生労働省健康局結核感染症課編 : 抗微生物薬適正使用の手引き
- 20) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl.E) : 39-50, 1993 (PMID : 8396095) [L19981009048]
- 21) 馬場 駿吉ほか : 耳鼻と臨床 41:946-963, 1995 [L19981013018]
- 22) 荒田 次郎ほか : 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl.6) : 326-338, 1995 [L19990219046]
- 23) 佐々木 次郎ほか : 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl.6) : 339-354, 1995 [L19981215018]
- 24) Hamill, J. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl.E) : 89-94, 1993 (PMID : 8396102) [L19980922054]
- 25) Daniel, R. R. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl.E) : 65-71, 1993 (PMID : 8396099) [L19980922045]
- 26) Harris, J. S. : Pediatr Infect Dis J 17 (10) : 865-871, 1998 (PMID : 9802626) [L19981208024]
- 27) 社内資料 : 市中肺炎に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の非対照試験 [L20110309006]
- 28) 社内資料 : 市中肺炎に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の比較試験 (2011年7月1日承認、CTD2.7.6 (93-CE33-0618 試験)) [L20110309007]
- 29) 社内資料 : 骨盤内炎症性疾患に対する注射剤から経口剤への切り替え療法の非対照試験 (2012年6月22日承認、CTD2.7.6 (A0661192 試験)) [L20111117014]
- 30) 丁 宗鉄ほか : 日本化学療法学会雑誌 43 (S-6) : 139-163, 1995 [L19981023009]

- 31) 社内資料：クラミジア・トラコモティスによる性感染症に対する国内第Ⅲ相
二重盲検比較試験 [L20040423003]
- 32) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother 25 (Suppl.A) : 73-82, 1990
(PMID : 2154441) [L19981006040]
- 33) Craig, W. et al. : Clin Infect Dis 26 (1) : 1-10, 1998 (PMID : 9455502) [L19990303065]
- 34) 梅崎 倫也ほか：日本化学療法学会雑誌 53(5) : 313-325, 2005 [L20050606026]
- 35) 藤井 良知ほか：Jpn J Antibiot 48 (9) : 1051-1073, 1995 [L19981013033]
- 36) 藤井 良知ほか：Jpn J Antibiot 48 (9) : 1074-1092, 1995 [L19981013032]
- 37) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother 31 (12) : 1939-1947, 1987
(PMID : 2449865) [L19981005010]
- 38) Ishida, K. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38 (4) : 790-798, 1994
(PMID : 8031048) [L19981019036]
- 39) Niki, Y. et al. : Antimicrob Agents Chemother 38 (10) : 2296-2299, 1994
(PMID : 7840560) [L19980916012]
- 40) Choi, G. E. et al. : Korean J Lab Med 30 (1) : 28-33, 2010
(PMID : 20197719) [L20110414066]
- 41) 西野 武志ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 40-54, 1995 [L19990308152]
- 42) 松永 敏幸ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 95-99, 1995 [L19990308148]
- 43) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 177-185, 1995 [L19990308145]
- 44) 社内資料：ラットにおける組織および血中濃度 [L20000216017]
- 45) 社内資料：母集団解析 [L20110512116]
- 46) 武藤 秀弥ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 110-121, 1995 [L19990308111]
- 47) 社内資料：ラット胎児器官形成期投与試験 [L20000216040]
- 48) Kelsey, J. et al. : Am J Obstet Gynecol 170 (5-1) : 1375-1376, 1994
(PMID : 8178871) [L19990226027]
- 49) Salman, S. et al. : Antimicrob Agents Chemother 60(3) : 1592-1599, 2015
(PMID : 26711756) [L20160307216]
- 50) Sutton, AL. et al. : Am J Obstet Gynecol 212(6) : 812. e1-e6, 2015
(PMID : 25595580) [L20150616120]
- 51) 社内資料：脳脊髄液中の存在を確認するため、および末梢血リンパ球のリン脂質
蓄積を調べるための第Ⅰ相反復投与試験 [L19990301093]
- 52) Morris, D. L. et al. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10 : 859-861, 1991
(PMID : 1662633) [L19981009029]
- 53) Liu, P et al. : Antimicrob Agents Chemother 51(1) : 103-109, 2007
(PMID : 17060516) [L20070305063]
- 54) Vaudaux, B. P. et al. : J Antimicrob Chemother 37 (Suppl.C) : 45-51, 1996
(PMID : 8818845) [L19980924047]
- 55) Baldwin, D. R. et al. : Eur Respir J 3 (8) : 886-890, 1990
(PMID : 1963411) [L19981009031]
- 56) 大道 光秀ほか：日本化学療法学会雑誌 43(Suppl.6) : 193-197, 1995 [L19990308143]
- 57) 社内資料：泌尿生殖器における組織内濃度 [L20040914011]
- 58) 社内資料：前立腺における組織内濃度（同条件で行われた2試験の合算） [L20040914012]
- 59) 社内資料：子宮における組織内濃度 [L20040914013]
- 60) Krohn, K. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10 : 864-868, 1991
(PMID : 1662635) [L19981009050]
- 61) 社内資料：子宮・付属組織における組織内濃度 [L20040914014]
- 62) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol 31 (2) : 164-167, 1991
(PMID : 1849152) [L19981029016]
- 63) 社内資料：ヒトにおける尿及び胆汁中代謝物の検討（2000年3月10日承認、
申請資料概要へ. 3.1.3） [L20000216018]

- 64) Gladue, R. P. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33 (3) : 277-282, 1989 (PMID : 2543276) [L19980911010]
- 65) Retsema, J. A. et al. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl.E) : 5-16, 1993 (PMID : 8396096) [L19980910035]
- 66) 横山 秀一ほか : 日本化学療法学会雑誌 43(Suppl. 6) : 122-126, 1995 [L19990308147]
- 67) Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (11) : 2577-2581, 1996 (PMID : 8913468) [L19970513016]
- 68) Wang, R. W. et al. : Drug Metab Dispos 25 (4) : 502-507, 1997 (PMID : 9107550) [L20000216057]
- 69) 社内資料 : 主要代謝物及び類縁物質の抗菌活性 [L20000216020]
- 70) 内野 卯津樹ほか : Jpn J Antibiot 48 (9) : 1119-1130, 1995 [L19981013034]
- 71) 柴 孝也ほか : 日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 186-192, 1995 [L19990308144]
- 72) Hoffler, D. et al. : Infection 23(6) : 356-361, 1995 (PMID : 8655206) [L19981012081]
- 73) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother 31 (Suppl.E) : 57-63, 1993 (PMID : 8396098) [L19980922044]
- 74) Coates, P. et al. : Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10 : 850-852, 1991 (PMID : 1662630) [L19980922034]
- 75) 社内資料 : 小児における反復経口投与時の体内動態の検討 [L20000216014]
- 76) 秋山 一男 : 今日の治療指針 医学書院 多賀須幸男監修 44 : 499-500, 2002 [L20020408023]
- 77) 社内資料 : Azithromycin の抗原性試験 [L20000216045]
- 78) 社内資料 : ラット受胎能及び一般生殖能試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要二. 3.1) [L20000216038]
- 79) 社内資料 : ラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216039]
- 80) 社内資料 : ラット胎児器官形成期投与試験 [L20000216040]
- 81) 社内資料 : マウス胎児器官形成期投与試験 [L20000216041]
- 82) 社内資料 : ウサギ胎児器官形成期投与試験 [L20000216042]
- 83) 社内資料 : ラット周産期及び授乳期投与試験 [L20000216043]
- 84) 社内資料 : ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験 [L20000216044]
- 85) Lane, G. et al. : Ann Pharmacother 30 (7/8) : 884-885, 1996 (PMID : 8826581) [L19980925042]
- 86) Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32 (2) : 269-270, 1998 (PMID : 9496419) [L19980924044]
- 87) 社内資料 : シクロスポリンとの薬物相互作用 (2000年3月10日承認、申請資料概要へ. 3.1.4) [L20000216021]
- 88) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40 (12-2) : 1522, -1527 2000 (PMID : 11185676) [L20001215065]
- 89) Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther 86 (4) : 383-386, 2009 (PMID : 19606089) [L20090928014]
- 90) Von Rosenstiel, N.A. et al. : Drug Saf 13:105-122, 1994 (PMID : 7576262) [L19961105502]
- 91) 越前 宏俊 : 治療 76 (9) : 2239-2244, 1994 [L19990520002]
- 92) Amacher, D. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 35 (6) : 1186-1190, 1991 (PMID : 1656856) [L19990301110]
- 93) 社内資料 : テオフィリンの血漿中濃度プロファイルに及ぼす影響を検討するためのプラセボを対照とした二重盲検並行群間比較試験 [L20000216022]
- 94) Honig, P. K. et al. : Drug Invest 7 (3) : 148-156, 1994 [L19980929037]
- 95) Zimmermann, T. et al. : Drug Res 46 (2) : 213-217, 1996 (PMID : 8720318) [L19981012075]
- 96) 社内資料 : カルバマゼピンの薬物動態に対する影響 [L20000216024]
- 97) 社内資料 : メチルプレドニゾロンの薬物動態に対する影響 [L20000216025]
- 98) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群

- 99) Roujeau, J. C. et al. : N Engl Med 331 (19) : 1272-1285, 1994 (PMID : 7794310) [L20020408021]
- 100) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 急性汎発性発疹性膿疱症
- 101) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：142-144, 1997 [L19980518009]
- 102) Pursnani, A. et al. : Ann Intern Med 150 (3) : 225-226, 2009 (PMID : 19189924) [L20090217071]
- 103) Bauer, K. A. et al. : Pediatr Dermatol 28 (6) : 741-743, 2011 (PMID : 22010986) [L20111208202]
- 104) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：49-52, 1997 [L20020617267]
- 105) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：58-60, 1997 [L20011010014]
- 106) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：110-111, 1997 (2011年7月1日承認、CTD2.7.6 (A0661191 試験)) [L20110809006]
- 107) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：46-48, 1997 [L20011218046]
- 108) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：158-161, 1997 [L20030425050]
- 109) 矢野 捷介ほか：臨床成人病 29 (11) : 1567-1576, 1999 [L49990081852]
- 110) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：79-81, 1997 [L20030425047]
- 111) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：192-195, 1997 [L39990102323]
- 112) 佐藤 信範ほか：厚生科学省研究費補助金 医薬安全総合研究事業各種薬剤による横紋筋融解症の発生機序に関する研究 平成12年度総括研究報告書：22, 2001 [L20040901071]
- 113) 日本病院薬剤師会編：重大な副作用回避のための服薬指導集 1 第1版 薬業時報社：29-31, 1997 [L20040413053]
- 114) 池田 紀子ほか：小児科診療 49 (3) : 385-392, 1986 [L20000126013]
- 115) 角谷 不二雄ほか：小児科診療 52 (3) : 523-528, 1989 [L20000126014]
- 116) 市川 光太郎ほか：小児科診療 54 (6) : 1337-1342, 1991 [L20000126015]
- 117) Wallace, M. R. et al. : Lancet 343 (8891) : 241, 1994 (PMID : 7904701) [L19990217090]
- 118) Tseng, A. L. et al. : Clin Infect Dis 24 (1) : 76-77, 1997 (PMID : 8994766) [L19970519002]
- 119) Lo S. H. et al. : Am J Health Syst Pharm 56 (4) : 380-383, 1999 (PMID : 10690220) [L19990602009]
- 120) 社内資料：ラット経口1ヵ月毒性試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要二.2.1) [L20000216030]
- 121) 社内資料：イヌ経口1ヵ月毒性試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要二.2.2) [L20000216031]
- 122) 社内資料：ラット経口6ヵ月毒性試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要二.2.3) [L20000216034]
- 123) 社内資料：イヌ経口6ヵ月毒性試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要二.2.4.1) [L20000216035]
- 124) 社内資料：イヌ経口6ヵ月毒性試験及び回復性試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要二.2.4.2) [L20000216036]
- 125) 社内資料：イヌ経口6ヵ月毒性試験 (間欠投与) 及び回復性試験 (2000年3月10日承認、申請資料概要二.2.4.3) [L20000216037]
- 126) 社内資料：ラット、イヌでのリン脂質空胞に関する試験 [L20000216049]

- 127) 社内資料：健常成人における連続投与時の安全性の検討
-血清中および尿中のリン脂質濃度の変動を中心に- [L20000216052]
- 128) Gray, J. E. et al. : Toxicol Appl Pharmacol 19 : 217-233, 1971
(PMID : 4328315) [L20000128015]
- 129) Lumann, H. et al. : Biochem Pharmacol 27 : 1103-1108, 1978
(PMID : 358990) [L20000128014]
- 130) 山中 教造ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl.6) : 127-138, 1995 [L19990308146]
- 131) 社内資料：一般薬理試験 [L20000216027]
- 132) 社内資料：マウス及びラットにおける急性毒性試験 [L20000216028]
- 133) 社内資料：イヌ、幼若ラット及び幼若イヌにおける急性毒性試験 [L20000216029]
- 134) 社内資料：幼若ラット経口亜急性毒性試験 [L20000216032]
- 135) 社内資料：幼若イヌ1ヵ月毒性試験 [L20000216033]
- 136) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験 [L20000216046]
- 137) 社内資料：ラット聴覚毒性試験 [L20000216047]
- 138) 社内資料：イヌ視覚毒性試験 [L20000216048]
- 139) 社内資料：ヒト末梢血リンパ球における電子顕微鏡像 [L20000216054]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アジスロマイシンは、1991年に英国において発売開始以来、2020年6月現在、世界141の国と地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

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

【用法及び用量】

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。

ジスロマック細粒小児用 10%、ジスロマックカプセル小児用 100mg

小児には、体重1kgあたり10mg（力価）を1日1回、3日間経口投与する。

ただし、1日量は成人の最大投与量500mg（力価）を超えないものとする。

主な外国での発売状況<2022年7月現在>

国名	英国
発売年月/ 剤形	1991年9月/カプセル 250mg 1991年9月/POS200mg/bottle
効能又は 効果	<ul style="list-style-type: none"> ・気管支炎 ・市中肺炎・副鼻腔炎 ・咽頭炎/扁桃炎 ・中耳炎 ・皮膚・軟部組織における感染症 ・<i>Chlamydia trachomatis</i> 及び淋菌による単純性器感染症
用法及び 用量	<p>【成人及び体重45kg以上の小児】500mg 1日1回3日間。 * <i>Chlamydia trachomatis</i> による単純性器感染症は、1000mg 単回投与。 * 淋菌感染症に対しては、ガイドラインに従って、アジスロマイシンとして1000mg 又は2000mg とセフトリアキソンとして250mg 又は500mg を併用することが推奨されている。</p> <p>【小児】250mg カプセル：体重45kgの小児は適応外である。 経口懸濁液：10mg/kg 1日1回3日間。（体重45kg未満）生後6ヵ月未満の乳児の情報はない。</p>
国名	米国
発売年月/ 剤形	1991年/カプセル 250mg 1994年/POS1000mg 1995年/POS200mg、300mg/bottle 1996年/FC錠 600mg、FC錠 250mg 1998年/IV 500mg (2009年: Abbreviated New Drug Application) 2002年/FC錠 500mg
効能又は 効果	<p>【成人】以下に示す軽症、中等症の感染症に対して用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性気管支炎の細菌感染による急性増悪 <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ・急性副鼻腔炎 <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ・市中肺炎 <i>Chlamydophila pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ・咽頭炎/扁桃炎 (second choice) <i>Streptococcus pyogenes</i> ・単純性皮膚・軟部組織感染症 <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pyogenes</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i> ・尿道炎/子宮頸管炎 <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ・男性の性器潰瘍 (軟性下疳) <i>Haemophilus ducreyi</i> 女性に対する軟性下疳治療の有効性は確立されていない。 ・骨盤内炎症性疾患 (静注のみ) <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Mycoplasma hominis</i> <p>【小児】以下に示す軽症、中等症の感染症に対して用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・急性中耳炎 (>6 months of age) <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ・市中肺炎 (>6 months of age) <i>Chlamydophila pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> ・咽頭炎/扁桃炎 (second choice) (>2years of age) <i>Streptococcus pyogenes</i> <p>【HIV感染者】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・播種性 <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) 症予防 ・播種性 <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) 症治療
用法及び 用量	<p>【成人】 (静注以外) 市中肺炎、咽頭炎、扁桃炎、単純性皮膚・軟部組織感染症 初日 500mg 1日1回、翌日から 250mg 1日1回4日間 ・慢性閉塞性肺疾患の急性細菌性増悪は、500mg 1日1回3日間投与も可。 ・急性副鼻腔炎は、500mg 1日1回3日間。 ・<i>Chlamydia trachomatis</i> や、<i>Haemophilus ducreyi</i> による生殖器感染症は、1g 単回投与。 ・<i>Neisseria gonorrhoeae</i> による尿道炎/子宮頸管炎は、2g 単回投与。 (静注) 市中肺炎…500mg 1日1回投与、最低2日間投与後、経口に切り替えて全部で7~10日間治療。 骨盤内炎症性疾患…500mg 1日1回投与、1日又は2日間投与後、経口に切り替えて全部で7日間治療。</p> <p>【小児】 市中肺炎は、初日 10mg/kg 1日1回、翌日から 5mg/kg 1日1回4日間。 ・急性中耳炎は、30mg/kg 単回投与又は10mg/kg 1日1回3日間投与も可。 ・咽頭炎/扁桃炎は、12mg/kg 1日1回を5日間投与。</p> <p>【HIV感染者】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・播種性 <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) 発症抑制：成人に1200mg を週1回投与。 ・播種性 <i>Mycobacterium avium</i> Complex (MAC) 治療：成人に600mg を1日1回投与。

POS：水性懸濁剤

FC錠：フィルムコート錠

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.5 妊婦、9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国（米国添付文書）、オーストラリア分類とは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト母乳中に移行することが報告されている。

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2021年11月)</p>	<p>Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from published literature and postmarketing experience over several decades with azithromycin use in pregnant women have not identified any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Developmental toxicity studies with azithromycin in rats, mice, and rabbits showed no drug-induced fetal malformations at doses up to 4, 2, and 2 times, respectively, an adult human daily dose of 500 mg based on body surface area. Decreased viability and delayed development were observed in the offspring of pregnant rats administered azithromycin from day 6 of pregnancy through weaning at a dose equivalent to 4 times an adult human daily dose of 500 mg based on body surface area (see Data). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.</p> <p>Data <i>Human Data</i> Available data from published observational studies, case series, and case reports over several decades do not suggest an increased risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes with azithromycin use in pregnant women. Limitations of these data include the lack of randomization and inability to control for confounders such as underlying maternal disease and maternal use of concomitant medications.</p> <p>Lactation <u>Risk Summary</u></p>

	<p>Azithromycin is present in human milk (see Data). Non-serious adverse reactions have been reported in breastfed infants after maternal administration of azithromycin (see Clinical Considerations). There are no available data on the effects of azithromycin on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZITHROMAX and any potential adverse effects on the breastfed infant from ZITHROMAX or from the underlying maternal condition.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> Advise women to monitor the breastfed infant for diarrhea, vomiting, or rash.</p> <p><u>Data</u> Azithromycin breastmilk concentrations were measured in 20 women after receiving a single 2 g oral dose of azithromycin during labor. Breastmilk samples collected on days 3 and 6 postpartum as well as 2 and 4 weeks postpartum revealed the presence of azithromycin in breastmilk up to 4 weeks after dosing. In another study, a single dose of azithromycin 500 mg was administered intravenously to 8 women prior to incision for cesarean section. Breastmilk (colostrum) samples obtained between 12 and 48 hours after dosing revealed that azithromycin persisted in breastmilk up to 48 hours.</p>
<p>オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)</p>	<p>分類 : B1 (2022 年 1 月)</p> <p>< 参考 : 分類の概要 > B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.</p>

(2) 小児に関する海外情報

本邦における特定の背景を有する患者に関する注意「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

【9. 特定の背景を有する患者に関する注意】

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年11月)	Safety and effectiveness in the treatment of pediatric patients with acute otitis media, acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia under 6 months of age have not been established. Use of ZITHROMAX for the treatment of acute bacterial sinusitis and community-acquired pneumonia in pediatric patients (6 months of age or greater) is supported by adequate and well-controlled trials in adults. Pharyngitis/Tonsillitis: Safety and effectiveness in the treatment of pediatric patients with pharyngitis/tonsillitis under 2 years of age have not been established.
英国のSPC (2022年6月)	Paediatric population In children under 45 kg body weight: <Capsules> Zithromax Capsules are not suitable for children under 45 kg. <Powder for Oral Suspension> There is no information on children less than 6 months of age. The dose in children is 10 mg/kg as a single daily dose for 3 days: <i>Up to 15 kg (less than 3 years):</i> Measure the dose as closely as possible using the 10 ml oral dosing syringe provided. The syringe is graduated in 0.25 ml divisions, providing 10 mg of azithromycin in every graduation. <i>For children weighing more than 15 kg, Zithromax Suspension should be administered using the spoon provided according to the following guidance:</i> 15-25 kg (3-7 years): 5 ml (200 mg) given as 1 x 5 ml spoonful, once daily for 3 days. 26-35 kg (8-11 years): 7.5 ml (300 mg) given as 1 x 7.5 ml spoonful, once daily for 3 days. 36-45 kg (12-14 years): 10 ml (400 mg) given as 1 x 10 ml spoonful, once daily for 3 days.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉砕^{※)}

【粉砕・脱カプセル】

ジスロマック錠 250mg 粉砕後の安定性

保存容器	保存条件	試験項目	保存期間 (日)			
			0	7	14	30
透明ガラス瓶	開栓	含量 (%) *	100.0	95.5	101.1	99.9
		重量増加率 (%)	100.0	100.4	100.6	100.3
		水分 (%)	3.7	4.2	4.4	3.6
		外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	密栓	含量 (%) *	100.0	98.3	99.3	100.6
		重量増加率 (%)	100.0	100.0	100.0	100.2
		水分 (%)	3.7	3.9	4.0	4.3
		外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末

*粉砕直後を100%とした

ジスロマックカプセル小児用 100mg 脱カプセル後の安定性

保存容器	保存条件	試験項目	保存期間 (日)			
			0	7	14	30
透明ガラス瓶	開栓	含量 (%) *	100.0	98.5	102.3	98.6
		重量増加率 (%)	100.0	100.1	100.3	100.0
		水分 (%)	4.1	4.3	4.5	4.2
		外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末
	密栓	含量 (%) *	100.0	99.6	103.1	97.7
		重量増加率 (%)	100.0	100.0	100.0	99.9
		水分 (%)	4.1	4.1	4.1	4.1
		外観	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末	白色の粉末

*脱カプセル直後を100%とした

※) 社内資料

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

下記方法でデータを参照のこと。

- 1) 医療用製品情報サイト「ファイザーメディカルインフォメーション」にアクセス
<https://www.pfizermedicalinformation.jp/>
- 2) 「私は日本国内に在住の医療関係者です」をクリック
- 3) 「製品情報・Q&A を探す」の検索ボックスに、「ジスロマック錠 250mg 簡易懸濁」もしくは「ジスロマック細粒 簡易懸濁」と入力し検索
- 4) 表示された Q&A をクリック

2. その他の関連資料

患者向け資料：

ジスロマック錠剤成人患者服薬指導箋

ジスロマック錠剤クラミジア感染症患者用指導箋

小児飲み合わせシート

(ファイザープロ (医療関係者向けサイト) の「資料宅配便」のページ；会員登録が必要です。

https://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/r/Page/1259676334348?aid=top_gn_tool)

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

