

2020年11月改訂（第16版）

日本標準商品分類番号
87614

## 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（1998年9月）に準拠して作成

15員環マクロライド系抗生物質製剤

処方箋医薬品

**ジスロマック<sup>®</sup>錠600mg**

**ZITHROMAC<sup>®</sup> Tablets**

アジスロマイシン水和物錠

剤形	フィルムコート錠
規格・含量	ジスロマック錠600mg：1錠中 日局 アジスロマイシン水和物628.93mg (アジスロマイシンとして600mg (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・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造・輸入承認年月日：2001年12月13日 薬価基準収載年月日：2001年12月28日 発売年月日：2002年1月30日
開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号	TEL： FAX：

本IFは2020年5月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

## IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けとIF記載要領が策定された。

### 2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

### 3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

### 4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>
1. 開発の経緯 .....	1
2. 製品の特徴及び有用性 .....	1
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>2</b>
1. 販売名 .....	2
2. 一般名 .....	2
3. 構造式又は示性式 .....	2
4. 分子式及び分子量 .....	2
5. 化学名（命名法） .....	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	3
7. CAS登録番号 .....	3
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>4</b>
1. 有効成分の規制区分 .....	4
2. 物理化学的性質 .....	4
3. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6
4. 有効成分の確認試験法 .....	6
5. 有効成分の定量法 .....	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>
1. 剤形 .....	7
2. 製剤の組成 .....	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	7
4. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	8
6. 溶出試験 .....	8
7. 生物学的試験法 .....	8
8. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	8
9. 製剤中の有効成分の定量法 .....	9
10. 力価 .....	9
11. 容器の材質 .....	9
12. その他 .....	9

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 効能又は効果 .....	10
2. 用法及び用量 .....	10
3. 臨床成績 .....	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>15</b>
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	15
2. 薬理作用 .....	15
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>16</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	16
2. 薬物速度論的パラメータ .....	20
3. 吸収 .....	21
4. 分布 .....	22
5. 代謝 .....	25
6. 排泄 .....	27
7. 透析等による除去率 .....	30
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>31</b>
1. 警告内容とその理由 .....	31
2. 禁忌内容とその理由 .....	31
3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 .....	31
4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 .....	31
5. 慎重投与内容とその理由 .....	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 .....	34
7. 相互作用 .....	36
8. 副作用 .....	42
9. 高齢者への投与 .....	56
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 .....	57
11. 小児等への投与 .....	57
12. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	57
13. 過量投与 .....	57
14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） .....	57
15. その他の注意 .....	58
16. その他 .....	58
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>59</b>
1. 一般薬理 .....	59
2. 毒性 .....	61

<b>X. 取扱い上の注意等に関する項目</b> .....	<b>65</b>
1. 有効期間又は使用期限 .....	65
2. 貯法・保存条件 .....	65
3. 薬剤取扱い上の注意点 .....	65
4. 承認条件 .....	65
5. 包装 .....	65
6. 同一成分・同効薬 .....	65
7. 国際誕生年月日 .....	65
8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 .....	65
9. 薬価基準収載年月日 .....	65
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容.....	66
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	66
12. 再審査期間 .....	66
13. 長期投与の可否 .....	66
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード .....	66
15. 保険給付上の注意 .....	66
<b>XI. 文献</b> .....	<b>67</b>
1. 引用文献 .....	67
2. その他の参考文献 .....	69
<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>70</b>
主な外国での発売状況 .....	70
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>71</b>
その他の関連資料 .....	71

---

## 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、略号：AZM）は、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。

ジスロマック錠600mgはマイコバクテリウム・アビウム及びマイコバクテリウム・イントラセルラーレから構成されるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌活性を示し、白血球等への優れた薬剤移行により、進行したHIV感染者における播種性MAC症の発症抑制効果を示す。さらに、エタンブトールとの併用投与で、進行したHIV感染者における播種性MAC症に対して治療効果を示す。

米国において進行したHIV感染者における播種性MAC症に対する発症抑制の適応が1996年に、治療の適応が2000年に承認されている。

ジスロマック錠600mgは本邦においてオーファンドラッグの指定を受け、優先審査により輸入承認された。審査の対象、承認の根拠となった資料はすべて海外の報告である。

### 2. 製品の特徴及び有用性

(1) 週1回投与で発症抑制、1日1回投与で治療効果が得られる。

（「V-3. 臨床成績」の項参照）

(2) 薬物相互作用

制酸剤、ワルファリン、シクロスポリン、メシル酸ネルフィナビル、ジゴキシシン、ベネトクラクスとの薬物相互作用が認められている。

（「VIII-7. 相互作用」の項参照）

(3) 進行したHIV感染者における播種性MAC症の発症抑制での副作用発現率は80.59%（440例/546例）、治療での副作用発現率は50.0%（42例/84例）であった。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

---

## II. 名称に関する項目

---

### 1. 販売名

(1) 和名

ジスロマック<sup>®</sup>錠 600mg

(2) 洋名

ZITHROMAC<sup>®</sup>Tablets

(3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

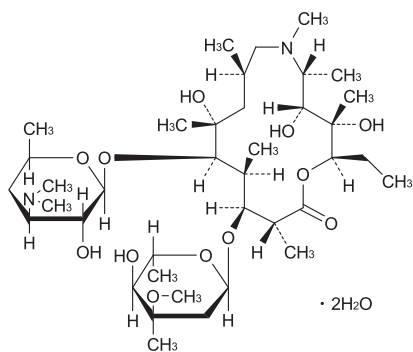
アジスロマイシン水和物（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Azithromycin Hydrate（JAN）

Azithromycin（INN）

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>38</sub>H<sub>72</sub>N<sub>2</sub>O<sub>12</sub> · 2H<sub>2</sub>O

分子量：785.02

5. 化学名 (命名法)

(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- $\beta$ -D-*xylo*-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- $\alpha$ -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)

7. CAS 登録番号

117772-70-0



### III. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

該当しない

#### 2. 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

###### 1) 各種溶媒に対する溶解性（日局通則）

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。

###### 2) 各種 pH に対する溶解度

アジスロマイシン水和物の各種 pH に対する溶解度を測定した結果、本品は酸性側で溶けやすく、塩基性側でほとんど溶けないことが確認できた。

アジスロマイシン水和物の各種 pH に対する溶解度

pH	<7 <sup>a)</sup>	7.25 <sup>a)</sup>	7.5 <sup>b)</sup>	8 <sup>b)</sup>	9 <sup>b)</sup>	10 <sup>b)</sup>	11 <sup>b)</sup>
溶解度 (mg/mL)	>100	100	35	8	0.2	0.025	0.006

a) : 自動的にリン酸を加えて pH を調整した。

b) : 0.1mol/L リン酸緩衝液を使用し、7 日間放置した。

##### (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。

アジスロマイシン水和物の各種相対湿度における吸湿増量

保存期間	吸湿増量 (%)	
	75%RH	98%RH
3 日	0.1	0.2
7 日	-0.1	-0.1
14 日	0.0	-0.1
21 日	0.1	0.2

(保存温度 : 37°C、カールフィッシャー法、初期水分 : 4.6%)

##### (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（電位差滴定法）

デソサミンの N-ジメチル基由来：pKa=8.8（電位差滴定法）

(6) 分配係数

アジスロマイシン水和物の pH2~10 におけるオクタノール/水系の分配係数は次表のとおりである。

アジスロマイシン水和物の各種 pH における分配係数

pH	分配係数
2	0.05 以下
4	0.05 以下
6	0.05 以下
7	0.39
8	20.9
10	200 以上

(試験温度：室温)

(7) その他の主な示性値

pH：アジスロマイシン水和物の各種溶液における pH を測定した結果は次表のとおりである。

アジスロマイシン水和物の各種溶液の pH

溶液	pH
水性懸濁液 (1→500)	9.01～9.18
メタノール/水混液 (1：1) 溶液 (1→500)	10.04～10.15

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

【日局十七改正より】

### 3. 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。苛酷試験では、温度（60℃ 3 ヶ月）、湿度（25℃、33%RH 3 ヶ月及び25℃、92%RH 3 ヶ月）及び光（白色蛍光灯下、1000ルクス・24時間/日 50日）の保存条件において、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。

長期保存試験（25℃ 39 ヶ月）及び加速試験（40℃、75%RH 6 ヶ月）では、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	1、2、3 ヶ月	無色ガラスバイアル（密栓）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	湿度	25℃、85%RH、暗所	1、2、3 ヶ月	無色ガラスバイアル（開栓）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
		25℃、92%RH、暗所	1、2、3 ヶ月	無色ガラスバイアル（開栓）	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
	光	室温、白色蛍光灯 （1000ルクス・24時間/日）	15、30、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）	変化なし 変化なし	変化なし 変化なし	変化なし 変化なし	変化なし 変化なし
長期保存試験	25℃、暗所	0、3、6、9、12、18、 24、30、36、39 ヶ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム入り	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	
加速試験	40℃、75%RH、暗所	1.5、3、6 ヶ月	ポリエチレン袋 ファイバードラム入り	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし	

### 4. 有効成分の確認試験法

日局「アジスロマイシン水和物」による。

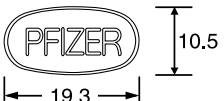

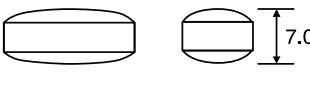
### 5. 有効成分の定量法

日局「アジスロマイシン水和物」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別及び性状

販売名	ジスロマック錠 600mg		
外形・大きさ (mm)	上面 	下面 	側面 
色/剤形/識別コード	白色/フィルムコート錠/Pfizer 308		
重量 (mg)	1113.4		

#### (2) 製剤の物性

該当資料なし

#### (3) 識別コード

錠剤：Pfizer/308

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1 錠中に日局 アジスロマイシン水和物 628.93mg [アジスロマイシンとして 600mg (力価)] を含有する。

#### (2) 添加物

部分アルファー化デンプン、無水リン酸水素カルシウム、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、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、トリアセチン

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当なし

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

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
長期保存試験	25℃、60%RH、暗所	0、3、6、9、12、18、24、30、36、42、48、60 ヶ月	ポリエチレン瓶	変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
加速試験	40℃、75%RH、暗所	3、6 ヶ月	ポリエチレン瓶	わずかに着色	変化なし	変化なし	変化なし

外観において長期保存試験 (25℃、60%RH 60 ヶ月) では変化は認められなかったが、加速試験 (40℃、75%RH 6 ヶ月) ではフィルムコーティングの色調にわずかな変化が認められた。しかし、その変化は極めて小さく素錠部分に変化は認められなかった。

また、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、錠剤 (ポリエチレン瓶入り) は通常の保存条件下において安定であり、有効期間である 24 ヶ月間はその品質を保証できるものと判断された。

#### 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. 溶出試験

試験法 : USP 溶出試験法第 2 法 (パドル法)

条件 : 回転数 75rpm

試験溶液 リン酸水素ナトリウム緩衝液 (pH6.0)

結果 : 溶出率 85%以上 (30 分間)

#### 7. 生物学的試験法

アジスロマイシンの力価は、円筒平板法により試験菌として *Staphylococcus aureus* ATCC6538P を用いて測定する。

#### 8. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィーによる。

9. 製剤中の有効成分の定量法

局外規「アジスロマイシン水和物錠」の力価試験による。

10. 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。

標準アジスロマイシン ( $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \cdot 2H_2O$ ) の 1.048mg は、1mg (力価) を含有する。

11. 容器の材質

ポリエチレン瓶

12. その他

特になし

---

## V. 治療に関する項目

---

### 1. 効能又は効果

<適応菌種>

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)

<適応症>

後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症の発症抑制及び治療

### 2. 用法及び用量

発症抑制：

成人にはアジスロマイシンとして、1200mg (力価) を週 1 回経口投与する。

治療：

成人にはアジスロマイシンとして、600mg (力価) を 1 日 1 回経口投与する。

**[用法・用量に関連する使用上の注意]**

- (1) 治療に関する海外臨床試験においてエタンブトールとの併用効果が示されているため、治療の際にはエタンブトール (1 日 15mg/kg) と併用すること<sup>1)</sup>。
- (2) 治療に際してはエタンブトールに加え、医師の判断により MAC に対する抗菌活性 (*in vitro*) を有する他の抗菌薬を併用することが望ましい。
- (3) 本剤を使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬について国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床効果

外国人データ

①進行した HIV 感染者における播種性 MAC 症発症抑制の臨床試験<sup>2)</sup>

CD4 100/mm<sup>3</sup>未満の患者を対象とした、2つの無作為二重盲検比較試験が行われた。試験1はアジスロマイシン（週1回1200mg）とプラセボを比較するもので、CD4 平均値 35/mm<sup>3</sup>の患者 182 例を登録した。試験2は723 例の患者を無作為に、アジスロマイシン（週1回1200mg）単独投与、リファブチン（1日300mg）単独投与及び両薬の併用投与の3群に分けた。CD4 の平均値は 51/mm<sup>3</sup>であった。これらの試験の主要評価項目は、播種性 MAC 症の発症とした。その他の評価項目は、臨床症状がみられた MAC 症の発現率、及び薬剤に関連した副作用による投与中止とした。

#### 【MAC 菌血症の発症抑制】

試験1では、無作為に割り付けられたアジスロマイシン投与群患者 85 例、プラセボ投与群患者 89 例が試験の選択基準に適合した。6、12、18 カ月目に集積可能であった転帰の累積発現率を以下の表に示す。

累積発現率、%：プラセボ (n=89)				
	MAC 無発症で生存	MAC 発症	有害事象	追跡調査不能
6 カ月	69.7	13.5	6.7	10.1
12 カ月	47.2	19.1	15.7	18.0
18 カ月	37.1	22.5	18.0	22.5
累積発現率、%：アジスロマイシン (n=85)				
	MAC 無発症で生存	MAC 発症	有害事象	追跡調査不能
6 カ月	84.7	3.5	9.4	2.4
12 カ月	63.5	8.2	16.5	11.8
18 カ月	44.7	11.8	25.9	17.6



プラセボ投与群とアジスロマイシン投与群における播種性 MAC 症の 1 年間累積発現率の差(プラセボーアジスロマイシン)は 10.9%であり、統計的に有意 ( $p=0.037$ ) で、95%信頼区間は (0.8%、20.9%) であった。この差の解釈においては、有害事象発現患者数がほぼ同程度であり、また追跡できなかつた患者数がアジスロマイシン投与群で少なかったことを考慮する必要がある。

試験 2 では、無作為に割り付けられたリファブチン投与群患者 223 例、アジスロマイシン投与群患者 223 例及びリファブチンとアジスロマイシンの併用投与群に割り付けられた患者 218 例が選択基準に適合した。6、12、18 ヶ月目に集積可能であった転帰の累積発現率を以下の表に示す。

累積発現率、%：リファブチン (n=223)				
	MAC 無発症で生存	MAC 発症	有害事象	追跡調査不能
6 ヶ月	83.4	7.2	8.1	1.3
12 ヶ月	60.1	15.2	16.1	8.5
18 ヶ月	40.8	21.5	24.2	13.5
累積発現率、%：アジスロマイシン (n=223)				
	MAC 無発症で生存	MAC 発症	有害事象	追跡調査不能
6 ヶ月	85.2	3.6	5.8	5.4
12 ヶ月	65.5	7.6	16.1	10.8
18 ヶ月	45.3	12.1	23.8	18.8
累積発現率、%：アジスロマイシン/リファブチン (n=218)				
	MAC 無発症で生存	MAC 発症	有害事象	追跡調査不能
6 ヶ月	89.4	1.8	5.5	3.2
12 ヶ月	71.6	2.8	15.1	10.6
18 ヶ月	49.1	6.4	29.4	15.1

1 年間の累積発現率を比較すると、アジスロマイシンの単独療法はリファブチンと少なくとも同程度に有効である。リファブチン投与群とアジスロマイシン投与群における 1 年間の累積発現率の差(リファブチンーアジスロマイシン)は 7.6%であり、統計的に有意 ( $p=0.022$ ) で、多重性により調整した 95%信頼区間は (0.9%、14.3%) であった。また、アジスロマイシン/リファブチン併用療法は、リファブチン単独よりも有効であった。リファブチン単独療法とアジスロマイシン/リファブチン併用療法における 1 年間の累積発現率の差(リファブチンーアジスロマイシン/リファブチン)は 12.5%であり、統計的に有意 ( $p<0.001$ ) で、多重性により調整した 95%信頼区間は (6.6%、18.4%) であった。この差の解釈においては、有害事象発現患者数が 3 群ともにほぼ同程度であり、また追跡できなかつた患者数がリファブチン単独投与群で少なかったことを考慮する必要がある。

試験 2 では、無作為に割り付けられたアジスロマイシン、リファブチン又は両薬併用の被験者から得たすべての MAC 分離株で、感受性試験<sup>3)</sup>が実施された。全分離株の感受性試験から得たアジスロマイシンの MIC 値の分布は、被験者群間で同様であった。

#### 【播種性 MAC 症の臨床症状】

無作為に割り付けられたアジスロマイシン単独投与群又はリファブチンとアジスロマイシンの併用投与群の患者において、菌血症の発現率の低下に伴い、発熱又は寝汗、体重減少及び貧血などの播種性 MAC 症の徴候と症状の発現頻度が減少した。

#### 【薬剤に関連した有害事象による投与中止】

試験 1 においては、薬剤に関連した有害事象による投与中止は、アジスロマイシン投与患者では 8.2%、プラセボ投与患者では 2.3%であった ( $p=0.121$ )。また、試験 2 では、アジスロマイシンとリファブチンの併用投与群 (22.7%) の方が、アジスロマイシン単独投与群 (13.5%、 $p=0.026$ ) 又はリファブチン単独投与群 (15.9%、 $p=0.209$ ) よりも投与中止例は多かった。

②進行した HIV 感染者における播種性 MAC 症治療の臨床試験<sup>1)</sup>

播種性 MAC 症患者に対し二重盲検比較試験が行われた。この治験では播種性 MAC 症に罹患した 246 名の HIV 感染者に対しアジスロマイシン 250mg 1 日 1 回 (n=65)、又はアジスロマイシン 600mg 1 日 1 回 (n=91) 又は、クラリスロマイシン 500mg 1 日 2 回 (n=90) のいずれかを投与し、それぞれにエタンブトール 15mg/kg 1 日 1 回を併用し、24 週間投与した。12 週時までは、3 週ごとに培養と臨床所見の観察を行い、その後 24 週までは 1 ヶ月毎に実施した。24 週目以後は治験責任医師の判断で一般療法に切り替え、最終追跡調査まで 3 ヶ月毎に追跡調査した。患者追跡調査は観察期間訪問から 3.7 年間 (中央値: 9 ヶ月) 行った。治療中あるいは治療後に検出された MAC 分離株は可能な限り入手した。

主要エンドポイントは 24 週目の菌消失とした。血液培養で 2 回連続した MAC 陰性 (培養未実施は除く) を菌消失の定義とした。解析は MAC に対する投与前の培養が陽性であった全ての患者を対象とした。

12 週目の中間解析において、アジスロマイシン 250mg 群はクラリスロマイシン 500mg 1 日 2 回投与群と比較し、明らかに菌血症に対する効果が低かったため、中止することとした。

アジスロマイシン 600mg 1 日 1 回及びクラリスロマイシン 500mg 1 日 2 回投与時の結果を下表に示す。

アジスロマイシン 600mg 1 日 1 回又はクラリスロマイシン 500mg 1 日 2 回をエタンブトールと併用した患者の治療効果			
	アジスロマイシン	クラリスロマイシン	*差に対する 95.1%CI
投与前培養陽性の症例数	68	57	
24 週目			
菌消失率	46% (31/68)	56% (32/57)	[-28, 7]
死亡率	24% (16/68)	26% (15/57)	[-18, 13]
* (アジスロマイシン-クラリスロマイシン) の差に対する [中間解析実施のため調整した 95.1%信頼区間]			

24 週目の主要エンドポイントである血液培養による菌消失率 (2 回連続した培養陰性) は、アジスロマイシン 600mg 1 日 1 回投与群がクラリスロマイシン 500mg 1 日 2 回投与群より低い値を示した。

【投与前のコロニー数別菌消失率】

両投与群において、24 週目の菌消失率は、投与前の MAC コロニー数の増加にともない減少した。

	アジスロマイシン (n=68)	クラリスロマイシン (n=57)
投与前の MAC コロニー数	24 週目の菌消失率 (%)	24 週目の菌消失率 (%)
≤10 cfu/mL	66.7% (10/15)	70.6% (12/17)
11-100 cfu/mL	46.4% (13/28)	68.4% (13/19)
101-1,000 cfu/mL	36.8% ( 7/19)	38.5% ( 5/13)
1,001-10,000 cfu/mL	20.0% ( 1/ 5)	20.0% ( 1/ 5)
>10,000 cfu/mL	0.0% ( 0/ 1)	33.3% ( 1/ 3)

#### 【MAC 分離株の感受性】

投与前、治療時あるいは治療後の追跡調査時に分離された MAC 分離株に対する感受性試験を行った。T100 radiometric broth 法によりアジスロマイシン及びクラリスロマイシンの MIC 値を測定した。アジスロマイシンの MIC 値は <4 から >256  $\mu\text{g/mL}$ 、クラリスロマイシンは <1 から >32  $\mu\text{g/mL}$  であり、それぞれの MAC 感受性は、アジスロマイシンの MIC 値がクラリスロマイシンよりも 4 倍から 32 倍高い結果を示した。

治療中及び治療後の追跡調査期間の 3.7 年間（中央値：9 ヶ月）において、アジスロマイシン 600mg 1 日 1 回及びクラリスロマイシン 500mg 1 日 2 回に組み入れられた患者のうち、それぞれ 9% (6/68) 及び 11% (6/57) の患者に MIC 値の急増した MAC 分離株がみられた。12 株全ての MAC 分離株は、アジスロマイシンの MIC が  $\geq 256 \mu\text{g/mL}$ 、クラリスロマイシンの MIC  $> 32 \mu\text{g/mL}$  であった。これらの高い MIC 値は薬剤の耐性化が示唆された。しかしながら、現時点では、いずれのマクロライド系抗菌薬においても、MAC 感受性株と耐性株を分離する明確なブレイクポイントは確立されていない。

#### (2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

#### (3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (4) 検証的試験

##### 1) 無作為化平行用量反応試験

該当資料なし

##### 2) 比較試験

該当資料なし

##### 3) 安全性試験

該当資料なし

##### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

#### (5) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

## 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、スピラマイシン酢酸エステル等

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>4)</sup>

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。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 抗菌力<sup>5) ~10)</sup>

〈参考〉

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) に対するアジスロマイシンの感受性は、測定培地、培地 pH あるいは添加物の有無により異なった値を示す。

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックスに対する  
アジスロマイシンの各種条件における抗菌力

試験菌株	株数	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		培地 pH	測定条件	
		50%	90%			
<i>Mycobacterium avium complex</i>	16	64	128	6.5	a)	
	15	25	62	6.6	b)	
	28	16	32	6.6	c)	
	28	16	32	6.6	d)	
	25	>8	>8	6.6	e)	
	8	8	16	7.4	f)	
	16	216	513	7.5	g)	
			MIC 範囲 ( $\mu\text{g/mL}$ )			
	4		8-16		7.4	h)
	4		32-64		7.4	i)

- a) : 微量液体希釈法、7H9 液体培地に OADC 添加  
 b) : Bactec radiometric 液体希釈法、7H12 液体培地  
 c) : 寒天希釈法、Middlebrook7H11 培地  
 d) : Bactec radiometric 液体希釈法  
 e) : 微量液体希釈法、7H9 液体培地にグリセリンと OADC 添加  
 f) : 液体希釈法、Mueller Hinton 液体培地に OADC 添加  
 g) : パラフィンスライド培養法、Czapek 培地  
 h) : Bactec radiometric 液体希釈法、7H12 液体培地  
 i) : 寒天希釈法、Mueller Hinton 寒天培地に OADC 添加  
 OADC : Oleic acid-albumin-dextrose-catalase enrichment

##### 2) 抗菌作用<sup>11)</sup>

①アジスロマイシンは、*Mycobacterium avium* 及び *Mycobacterium intracellulare* から構成されるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) に対して *in vitro* で抗菌活性を示し、ベージュマウス及びラットの MAC 感染モデルにおいて、予防及び治療効果を発揮した。

②アジスロマイシンは、マウス及びヒトのマクロファージ培養細胞及びベージュマウス感染モデルにおいて、貪食された MAC に対して抗菌活性を示した。

---

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (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) 最高血中濃度到達時間<sup>12)</sup>

外国人データ（成人）

600mg 投与：2.0 時間（HIV 陽性被験者 12 例の平均値、1 日 1 回 22 日間反復）

1200mg 投与：2.5 時間（HIV 陽性被験者 12 例の平均値、単回投与）

#### (3) 通常用量での血中濃度

##### 1) 単回投与

###### ①血清中濃度<sup>12)</sup>

外国人データ

HIV 陽性被験者 12 例にアジスロマイシン 1200mg（力価）を単回経口投与した時の  $C_{max}$  は  $0.66 \mu\text{g/mL}$ 、 $AUC_{0-1ast}$  は  $6.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった。

###### ②末梢血白血球中濃度<sup>13)</sup>

外国人データ

アジスロマイシン 1200mg（力価）を単回経口投与した時の末梢血白血球中濃度（最高濃度の平均値）は  $140 \mu\text{g/mL}$  であり、 $32 \mu\text{g/mL}$  を上回る濃度が約 60 時間持続した。男性 6 例及び女性 6 例における平均消失半減期はそれぞれ 34 時間及び 57 時間であった。最高血漿中濃度（ $C_{max}$ ）に対する最高白血球中濃度の比（白血球  $C_{max}$ /血漿  $C_{max}$ ）は、男性 258（±77%）、女性 175（±60%）であり、AUC 比（白血球 AUC/血漿 AUC）は、それぞれ 804（±31%）及び 541（±28%）であった。

##### 2) 反復投与

###### ①血清中濃度<sup>12)</sup>

外国人データ

HIV 陽性被験者 7 例にアジスロマイシン 600mg（力価）を 1 日 1 回 22 日間反復経口投与した時の  $C_{max}$  は投与初日で  $0.33 \mu\text{g/mL}$ 、投与 22 日目で  $0.55 \mu\text{g/mL}$  であり、 $C_{24}$  は投与初日で  $0.039 \mu\text{g/mL}$ 、投与 22 日目で  $0.14 \mu\text{g/mL}$  であった。 $AUC_{0-24}$  は投与初日で  $2.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、投与 22 日目で  $5.8 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$  であった。アジスロマイシンの血清中濃度は投与 15 日目までに定常状態に達した。

###### ②末梢血白血球中濃度<sup>13)</sup>

外国人データ

HIV 陽性被験者にアジスロマイシン 600mg（力価）を 1 日 1 回反復経口投与した時の末梢血白血球中濃度（最高濃度の平均値）は  $252 \mu\text{g/mL}$ （±49%）であり、定常状態における末梢血白血球中濃度のトラフ値は  $146 \mu\text{g/mL}$ （±33%）であった。白血球  $C_{max}$ /血清  $C_{max}$  は、456（±38%）であり、白血球 AUC/血清 AUC は 816（±31%）であった。

##### 3) 食事の影響<sup>12)</sup>

外国人データ

アジスロマイシン 1200mg（力価）を食後経口投与した時、 $C_{max}$  は 31% 増加したが、吸収の程度（AUC）は変化せず、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。

#### 4) 高齢者における血清中濃度推移<sup>14)</sup>

外国人データ

65歳以上の高齢者（67～80歳）及び健常若年者（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250mg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、75～79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。

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	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )		$AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )	
		1日目	5日目	1日目	5日目
若年者 65歳未満 <sup>a)</sup>	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)
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)
高齢者 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と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。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では1200mg（力価）を週1回経口投与、治療では600mg（力価）を1日1回経口投与である。

5) 腎機能障害者における血清中濃度推移<sup>15)、16)</sup>

腎機能障害患者（成人）（透析患者を除く）17例にアジスロマイシン 500mg（力価）を単回投与した時の血清中濃度を測定し、健常成人の成績<sup>12)</sup>と比較した結果、 $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は腎障害の程度に関係なくいずれの群においても同様の値を示し、健常成人の場合と同様であった。

腎機能障害患者にアジスロマイシン 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	$C_{max}$ ( $\mu$ g/mL)	$t_{1/2}$ <sup>a)</sup> (hr)	$AUC_{0-\infty}$ ( $\mu$ g $\cdot$ hr/mL)
I群（軽度障害） 50<Ccr $\leq$ 70mL/min	71.0 $\pm$ 9.0 (60~82)	4	0.56 $\pm$ 0.07	34.1 $\pm$ 9.2	5.40 $\pm$ 2.39
II群（中等度障害） 30<Ccr $\leq$ 50mL/min	77.4 $\pm$ 4.4 (72~83)	5	0.54 $\pm$ 0.10	33.8 $\pm$ 3.8	6.09 $\pm$ 3.45
III群（高度障害） Ccr $\leq$ 30mL/min	76.9 $\pm$ 14.0 (58~97)	8	0.58 $\pm$ 0.06	29.9 $\pm$ 2.6	4.91 $\pm$ 0.55
健常成人	21.0 $\pm$ 1.3 (20~23)	6	0.58 $\pm$ 0.11	30.5 $\pm$ 4.3 <sup>b)</sup>	4.23 $\pm$ 0.41 <sup>b)</sup>

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 $\pm$ 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・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では1200mg（力価）を週1回経口投与、治療では600mg（力価）を1日1回経口投与である。

6) 肝機能障害者における血清中濃度推移<sup>17)</sup>

外国人データ

軽度及び中等度の肝機能障害患者<sup>a)</sup> (成人) 16例にアジスロマイシン 500mg (力価) を単回経口投与した時の血清中濃度を測定し、健常成人の成績と比較した結果、軽度及び中等度の肝機能障害患者において、 $C_{max}$  (平均値) はそれぞれ 0.39 及び 0.50  $\mu\text{g/mL}$  で、健常成人の値 (0.29  $\mu\text{g/mL}$ ) に比べ高い傾向を示した。また  $t_{1/2}$  も延長する傾向を示したが、 $C_{max}$ 、 $t_{1/2}$  及び AUC は、いずれの群においても有意差は認められなかった。

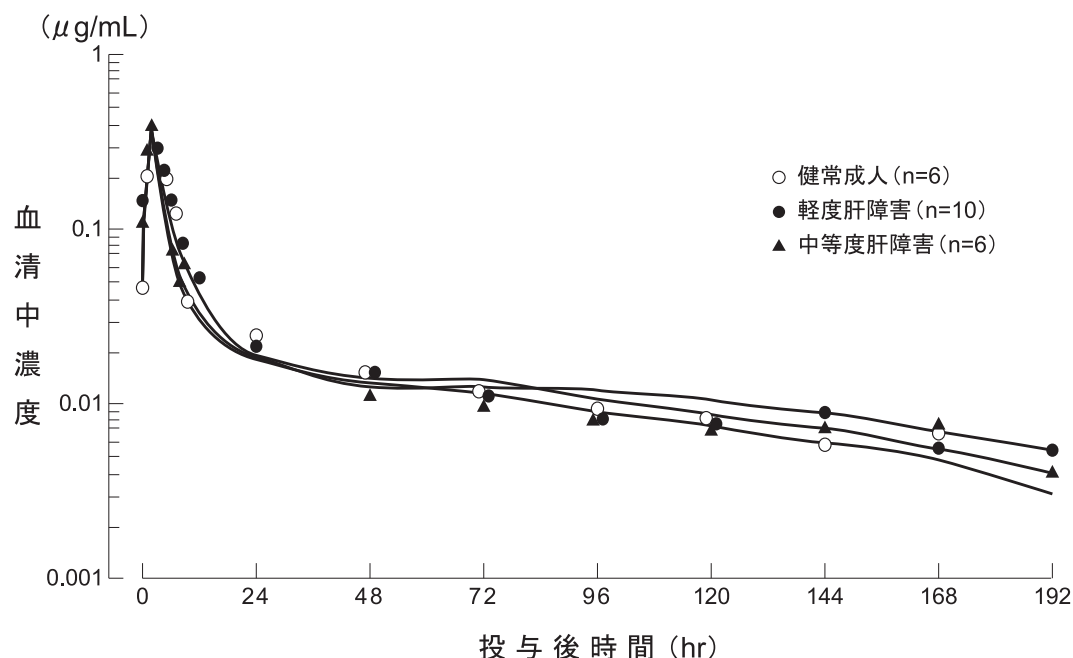
健常成人及び肝機能障害患者にアジスロマイシン 500mg を経口投与した時の  
薬物動態パラメータ (HPLC 法)

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

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



注) 本剤の承認されている用法・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では 1200mg (力価) を週 1 回経口投与、治療では 600mg (力価) を 1 日 1 回経口投与である。



(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ<sup>18)</sup>

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。AUC<sub>0-24</sub>、AUC<sub>0-48</sub>及び AUC<sub>0-72</sub>は経口投与時でそれぞれ 2.36、3.08 及び 3.39  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、静脈内投与時でそれぞれ 6.48、8.07 及び 9.08  $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、生物学的利用率は約 37%であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では 1200mg（力価）を週 1 回経口投与、治療では 600mg（力価）を 1 日 1 回経口投与である。

(3) 消失速度定数<sup>19)</sup>

〈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  $\text{h}^{-1}$

投与 6～48 時間後：0.0215  $\text{h}^{-1}$

(4) クリアランス<sup>20)</sup>

外国人データ（健常成人）

1g 静脈内投与（n=6）：10.1±0.9mL/min/kg

(5) 分布容積<sup>20)</sup>

外国人データ（健常成人）

1g 静脈内投与（n=6）：30.1±5.2L/kg

## (6) 血漿蛋白結合率

### 1) *in vitro*における蛋白結合率（超遠心法）<sup>21)</sup>

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 $\mu$ g/mL	0.5 $\mu$ g/mL	2.0 $\mu$ 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*における蛋白結合率（超遠心法）<sup>22)</sup>

健康成人男子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・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では1200mg(力価)を週1回経口投与、治療では600mg(力価)を1日1回経口投与である。

## 3. 吸収

### (1) 吸収率

〈参考〉

「VII-2. (2) バイオアベイラビリティ」の項参照。

### (2) 腸肝循環<sup>21)</sup>

〈参考〉ラットにおけるデータ

胆管瘻ラット(雄)に<sup>14</sup>C-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 $\pm$ 1.8%(n=7)が排泄され、腸肝循環はわずかであった。

#### 4. 分布

##### (1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

##### (2) 胎児への移行性<sup>23)</sup>

〈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  $\mu$ g/g)は母体の血漿中濃度(1.43  $\mu$ g/mL)より約 7 倍高い値を示した。

##### (3) 乳汁中への移行性

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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ g/mL であった<sup>24)</sup>。
- ・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<sup>25)</sup>。
- ・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<sup>26)</sup>。

〈参考〉ラットにおけるデータ<sup>21)</sup>

分娩後 14 日目の授乳ラットに <sup>14</sup>C-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-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」(2)の項]参照

##### (4) 髄液への移行性<sup>27)</sup>

外国人データ

健康成人男性 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  $\mu$ g/mL、24 時間後で 0.004  $\mu$ g/mL、48 時間後で 0~0.005  $\mu$ g/mL であり、72 時間後では検出されなかった。

## (5) その他の組織への移行性

1) 組織内放射能濃度<sup>21)</sup>

〈参考〉ラットにおけるデータ

ラットに<sup>14</sup>C-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<sup>28)</sup>

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 (μg/g、mL)			
	24hr	72hr	96hr	120hr
肺* (例数)	3.10±2.17 (6)	2.55±1.36 (5)	3.94±2.40 (5)	3.13±0.50 (4)
肺** (例数)	3.76±2.81 (5)	2.22±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 μg/mL

(平均値±標準偏差)

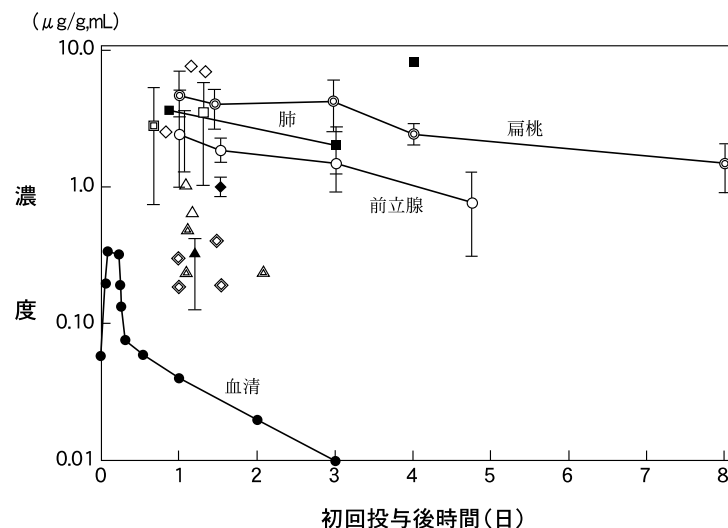
## 3) 各種組織内濃度

外国人データ

手術予定患者にアジスロマイシン 500mg（力価）を経口投与した際の投与後 12 時間～8 日目の各種組織内濃度の検討では、いずれの組織においても、血清中濃度が消失後も数日にわたって高い組織内濃度が維持された<sup>18)</sup>。

なお、アジスロマイシンのヒトにおける全身クリアランス及び分布容積はそれぞれ 10mL/min/kg 及び 33.3L/kg と報告されており<sup>20)</sup>、分布容積が大きく、組織へ移行しやすいことが示されている。

手術予定患者にアジスロマイシン 500mg（力価）を経口投与後の血清及び組織内濃度



● : 血清, □ : 腎臓, □ : 婦人科組織(子宮組織), ◆ : 泌尿器, ○ : 扁桃  
○ : 前立腺, ◇ : 胃, ◇ : 筋肉, ▲ : 脂肪, △ : 骨, ▲ : 胃粘膜, ■ : 肺

(組織内濃度: 平均値±標準偏差, n=2~35)

(血清中濃度: 平均値, n=10)

注) 本剤の承認されている用法・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では 1200mg（力価）を週 1 回経口投与、治療では 600mg（力価）を 1 日 1 回経口投与である。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>22)</sup>

代謝部位：肝臓

代謝経路：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。アジスロマイシンの大部分は代謝を受けず、未変化体として多くは糞中へ排泄されることが示された。

#### 健常成人男子にアジスロマイシン 500mg 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：0～24hr		2日目：0～24hr		3日目：0～24hr	
	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

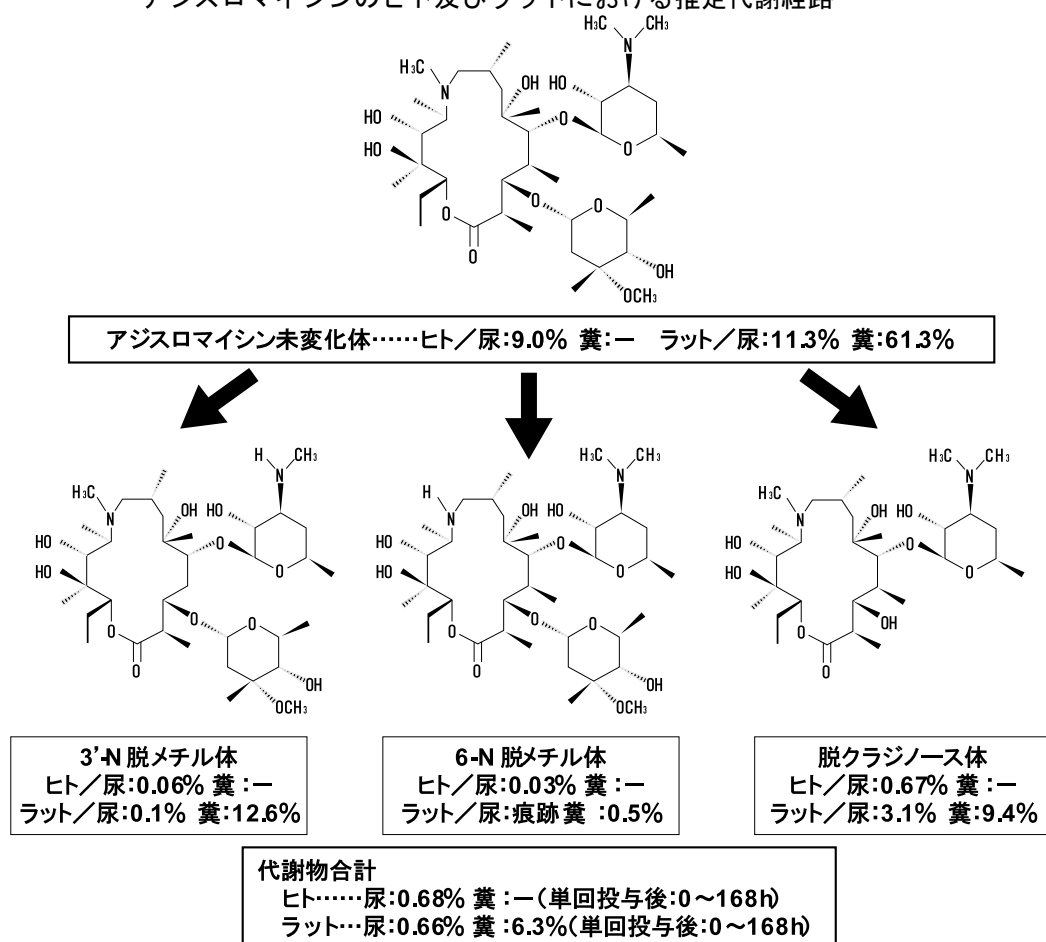
(HPLC法、平均値±標準偏差、n=6)

#### 〈参考〉

ラットに <sup>14</sup>C-標識アジスロマイシン 20mg/kg を単回経口投与した時、投与後 168 時間までに投与量の 80.3%が糞中に、13.3%が尿中に排泄され、また投与後 72 時間までに投与量の 3.1%が呼気中に排泄された<sup>24)</sup>。

これらの結果から、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<sup>21)、22)</sup>



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

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<sup>29)</sup>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

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率<sup>30)</sup>

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。

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位

### (2) 排泄率

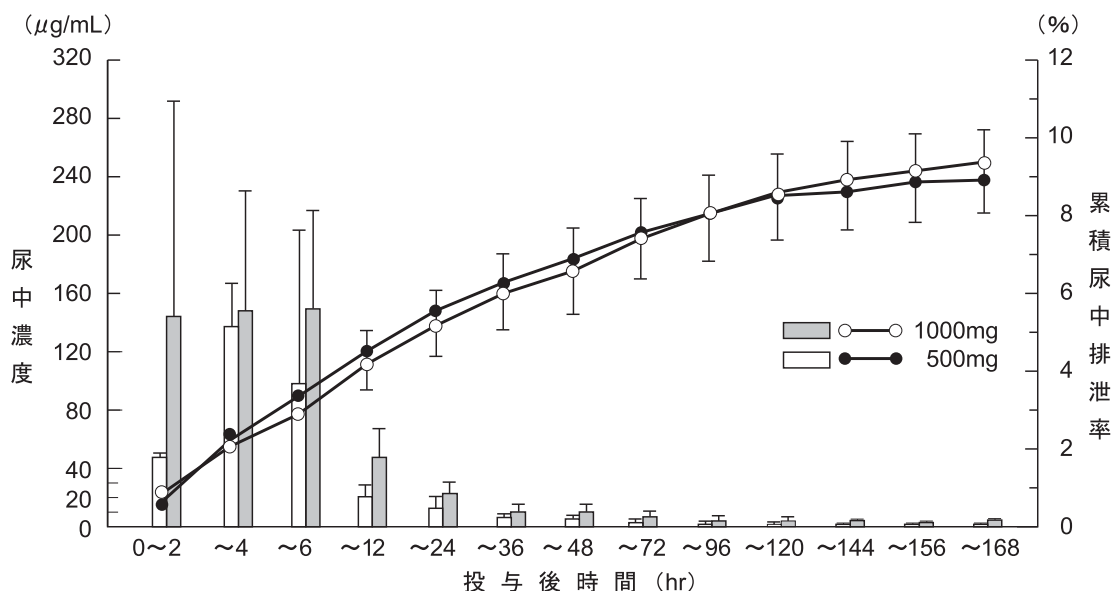
### (3) 排泄速度

#### 1) 尿中排泄<sup>31)</sup>

##### 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。

健康成人男子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 $\pm 31.42$	138.84 $\pm 26.70$	98.84 $\pm 106.04$	22.36 $\pm 5.40$	14.59 $\pm 5.93$	6.86 $\pm 2.31$	6.35 $\pm 2.92$	3.61 $\pm 1.21$	2.65 $\pm 0.73$	2.34 $\pm 0.79$	1.88 $\pm 1.00$	1.63 $\pm 0.94$	1.44 $\pm 0.53$	6.9 $\pm 0.8$	9.0 $\pm 1.2$
1000	145.02 $\pm 145.73$	149.32 $\pm 81.78$	151.63 $\pm 66.03$	49.22 $\pm 17.29$	23.59 $\pm 6.98$	11.23 $\pm 3.96$	11.98 $\pm 5.53$	7.17 $\pm 2.72$	5.76 $\pm 1.59$	5.15 $\pm 1.30$	4.28 $\pm 0.72$	3.75 $\pm 0.45$	4.31 $\pm 1.04$	6.6 $\pm 1.1$	9.4 $\pm 1.3$

(HPLC法、平均値 $\pm$ 標準偏差、n=6)

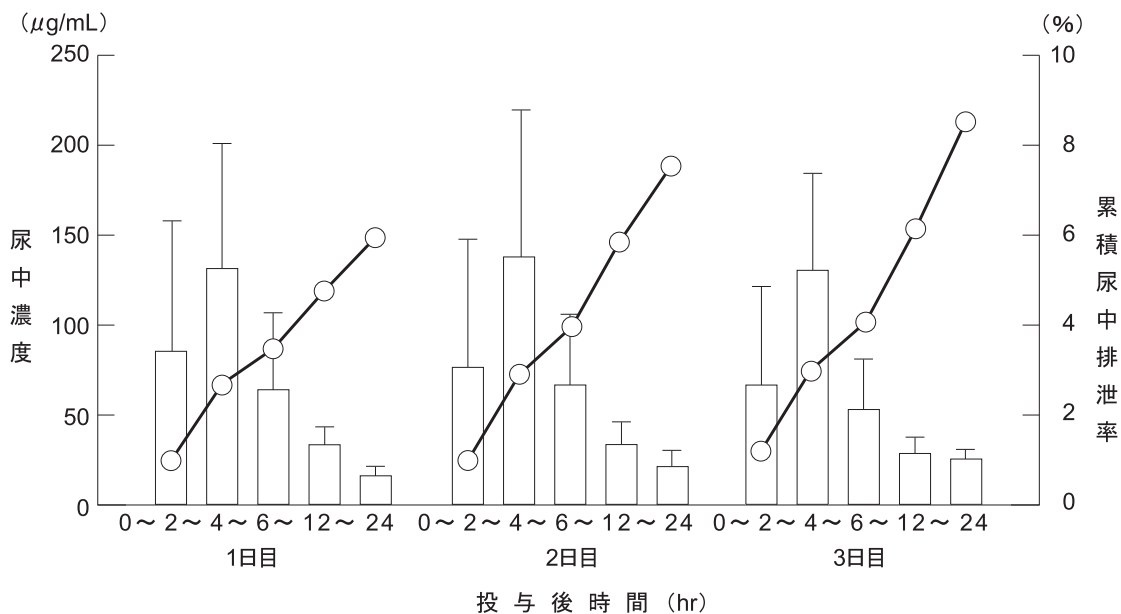
注) 本剤の承認されている用法・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では 1200mg (力価) を週 1 回経口投与、治療では 600mg (力価) を 1 日 1 回経口投与である。



②3日間反復投与<sup>31)</sup>

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。

健常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	6.7	7.3	8.3	9.0	9.5	9.9	10.2	10.4
±1.0	±1.2	±1.0	±1.1	±1.2	±1.3	±1.3	±1.3	±1.4

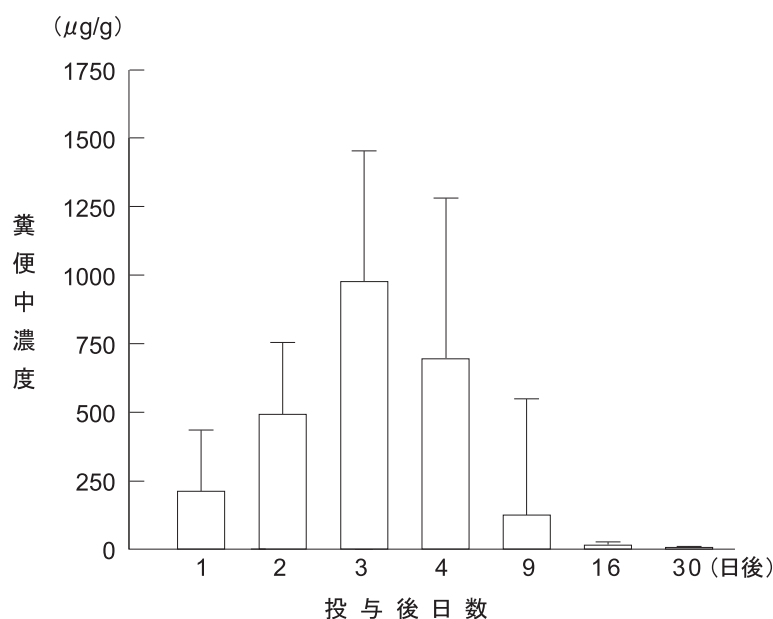
(HPLC法、平均値±標準偏差、n=6)

注) 本剤の承認されている用法・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では1200mg(力価)を週1回経口投与、治療では600mg(力価)を1日1回経口投与である。

## 2) 糞中排泄<sup>32)</sup>

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



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

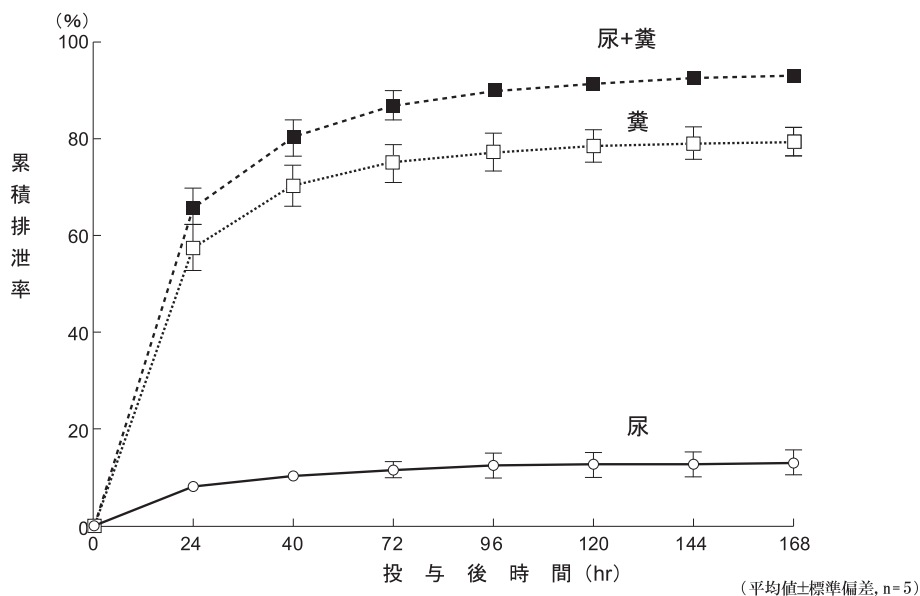
(平均値±標準偏差、n=6)

注) 本剤の承認されている用法・用量は、成人にはアジスロマイシンとして発症抑制では1200mg(力価)を週1回経口投与、治療では600mg(力価)を1日1回経口投与である。

〈参考〉ラットにおけるデータ

1) 尿中、糞中排泄（単回投与）<sup>21)</sup>、<sup>24)</sup>

雄ラットに <sup>14</sup>C-アジスロマイシン 20mg/kg を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<sup>21)</sup>

胆管瘻ラット（雄）に <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 (hr)
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。

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

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

該当しない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 【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〉

マクロライド系抗生物質製剤共通の注意事項である。進行した HIV 感染者における播種性 MAC の発症抑制及び治療に関する外国の臨床試験において発疹（それぞれ 8.61%、2%）が報告されている。一般感染症に関する国内臨床試験において発疹等の過敏症が成人で 15 例（0.8%）、小児で 6 例（0.83%）に認められた。本剤に過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤な過敏症状を起こす可能性があるため、その既往歴のある患者への投与は禁忌である。

### 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

### 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

(1) 治療に関する海外臨床試験においてエタンブトールとの併用効果が示されているため、治療の際にはエタンブトール（1日 15mg/kg）と併用すること<sup>1)</sup>。

〈解説〉

エタンブトールとの併用で進行した HIV 感染者の播種性 MAC 症に対する治療効果が示されている<sup>1)</sup>。

(2) 治療に際してはエタンブトールに加え、医師の判断により MAC に対する抗菌活性（*in vitro*）を有する他の抗菌薬を併用することが望ましい。

〈解説〉

本剤とエタンブトールに加えて、さらにリファブチンなどの併用を推奨する報告<sup>33)</sup>もあるので、医師の判断により MAC に対する抗菌活性（*in vitro*）を有する他の抗菌薬を併用することが望まれる。

(3) 本剤を使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬について国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。

〈解説〉

HIV 感染者の治療方針は研究が進むにつれて変化しており、それに従い、MAC 症の予防、治療薬の投与開始時期、投与期間、併用薬等についても新しい知見が得られているので、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与をおこなうことが望まれる。

「V. 治療に関する項目」の項参照。

## 5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(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

〈解説〉

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<sup>34)</sup>。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薬剤に対し既往歴のある患者については慎重投与とした。やむを得ず他のマクロライド系薬剤に対して過敏症の既往歴がある患者に投与する場合には、投与の必要性が危険性を上回っているか否かについて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、適切な処置を行うこと。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。テリスロマイシンがケトライド系薬剤として使用されていることから、マクロライド系抗生物質と分けて記載した。

(2) 高度な肝機能障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがあるので、慎重に投与すること。]

〈解説〉

アジスロマイシンは吸収後、ほとんどが代謝をされずに、主として胆汁を介して排泄される。アジスロマイシンを軽度及び中等度の肝機能障害患者に単回投与した時の体内動態パラメータを下記に示す。

[肝機能障害者における薬物動態<sup>35)</sup>]

軽度及び中等度の肝機能障害者 16 例及び健常成人 6 例を対象（外国人）にアジスロマイシン 500mg を単回経口投与した時の血清中濃度を測定し、薬物動態パラメータを比較検討した。その結果、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はいずれの群においても有意な差は認められなかった。しかしながら、本剤は主として胆汁を介して排泄されるため、高度な肝機能障害を有する患者では、慎重に投与することが望まれる。

肝機能障害者<sup>a)</sup>及び健常成人にアジスロマイシン 500mg を  
単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

被験者	症例数	t <sub>max</sub> (hr)	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/mL)	有意差 検定 <sup>b)</sup>	
軽度肝障害						} NS	
ALT (GPT)	122.5±78.7	10	2.8±1.3	0.39±0.25	60.6±19.2		4.8±2.0
AST (GOT)	121.3±98.6						
T-Bil.	19.8±7.2						
中等度肝障害							
ALT (GPT)	118.2±60.1	6	2.2±1.2	0.50±0.60	68.1±13.2		4.0±2.0
AST (GOT)	61.0±45.3						
T-Bil.	57.5±31.1						
健常成人							
ALT (GPT)	20.7±6.7	6	3.0±1.1	0.29±0.10	53.5±7.1	4.9±2.4	
AST (GOT)	20.5±9.0						
T-Bil.	10.3±4.6						

a) Child Pugh の分類による

(HPLC 法 平均値±標準偏差)

b) 軽度又は中等度肝機能障害者と健常成人の各パラメータについて分散分析にて解析

ALT (GPT)、AST (GOT) : U/L、T-Bil. : μmol/L

(3) 心疾患のある患者 [QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む) をおこすことがある。]

〈解説〉

心疾患のある患者において、QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes : トルサード ド ポアン) があらわれることがあるので、心疾患のある患者は慎重投与とした。

「VIII-8. (1) 1) ⑦QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む)」の項参照。

## 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 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。

### 〈解説〉

進行した HIV 感染者における播種性 MAC 症の発症抑制及び治療に関する外国の臨床試験及び一般感染症に関する国内の臨床試験では認められていないが、国内の一般感染症における市販後報告、外国の臨床試験及び市販後報告において、本剤投与例でショック、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、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ものは、既往歴の問診であり、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。

- (2) 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) があらわれることがあるので注意すること。また、本剤は組織内半減期が長いことから、上記副作用の治療中止後に再発する可能性があるため注意すること。

### 〈解説〉

進行した HIV 感染者における播種性 MAC 症の発症抑制及び治療に関する外国の臨床試験及び一般感染症に関する国内の臨床試験では認められていないが、国内の一般感染症における市販後報告、外国の臨床試験及び市販後報告において、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) 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。国内市販後の報告では、本剤投与直後から 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、ステロイド投与、血管確保等を症状に合わせて選択する<sup>36)</sup>。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。

また、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、粘膜などにあらわ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、原因薬剤に暴露開始から 1~3 週間に発症するといわれている<sup>37)</sup>。国内の市販後報告では、本剤の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。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<sup>38)</sup>。

(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。

- ・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。

〈解説〉

中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群は、皮膚、粘膜などにあらわ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、すみやかに医師へ連絡するように指導する。国内の一般感染症における市販後報告では、本剤の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。

(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。

〈解説〉

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。

(5) 本剤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。

〈解説〉

国内の一般感染症における臨床試験において発現した副作用は、投与期間中に73.9%が発現しており、投与終了後発現する副作用の発現頻度は高率ではなかった。しかしながら、本剤では組織内半減期が長いという特徴があり、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。



## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

該当しない

### (2) 併用注意とその理由

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）	本剤の最高血中濃度低下の報告がある <sup>39)</sup> 。	機序不明

〈解説〉

外国人データ<sup>39)</sup>

健常成人男子（外国人）にアジスロマイシン 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、本剤の薬物動態パラメータを比較検討した。

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、アジスロマイシンの  $C_{max}$  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	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	$t_{max}$ (hr)	$AUC_{0-48}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ )
アジスロマイシン単独投与	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系薬剤の投与 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<sup>40)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 <sup>41)、42)</sup> 。	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、本剤での機序の詳細は明らかではない。

〈解説〉

外国人データ

アジスロマイシン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ではない。

症例 1<sup>41)</sup>

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 に低下し、ワルファリンの投与を再開した。その後 6 週間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 2<sup>42)</sup>

SLE 及び高血圧を合併し、最近痙攣発作を起こし、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、またステロイド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の徴候が悪化し、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。

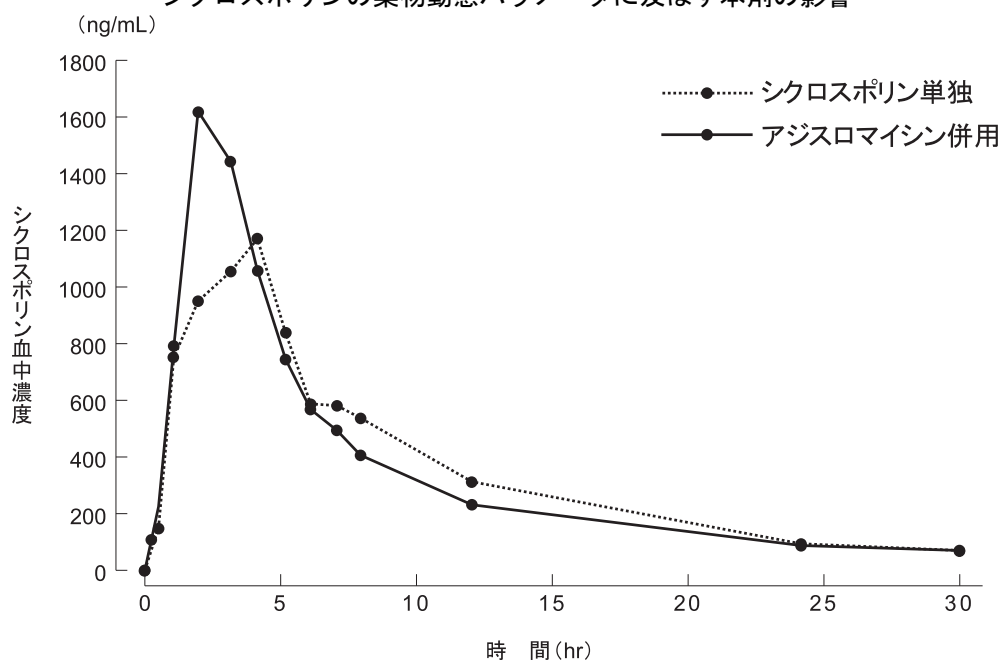
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある <sup>43)</sup> 。	マクロライド系薬剤はシクロスポリンの主たる代謝酵素であるチトクローム P450を阻害するので、シクロスポリンの血中濃度が上昇することがあるが、本剤での機序の詳細は明らかではない。

〈解説〉

外国人データ<sup>43)</sup>

健常成人男子（各 10 例）にシクロスポリン 10mg/kg/日を単独単回経口投与、もしくはアジスロマイシン 500mg/日を 3 日間併用投与し、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。

シクロスポリンの薬物動態パラメータに及ぼす本剤の影響



投与群	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-4}$ (ng · hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
メシル酸ネルフィナビル	本剤の 1200mg 投与で、本剤の濃度・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 <sup>44)</sup> 。	機序不明

〈解説〉

外国人データ<sup>44)</sup>

健常成人 12 例 (外国人: 18~45 歳) にアジスロマイシン 1200mg を単回単回経口投与した時、及びメシル酸ネルフィナビル 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) を併用投与した時のアジスロマイシン、メシル酸ネルフィナビル、メシル酸ネルフィナビルの活性代謝物 M8 (メシル酸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。

メシル酸ネルフィナビルの併用により、アジスロマイシンの  $C_{max}$  及び  $AUC_{\infty}$  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、メシル酸ネルフィナビルの  $t_{max}$ 、 $t_{1/2}$  の有意な短縮と  $AUC_{\infty}$  の有意な減少、活性代謝物 M8 の  $AUC_{\infty}$  の有意な減少が認められた。ただし、アジスロマイシンとメシル酸ネルフィナビル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メシル酸ネルフィナビルの影響

投与群	$C_{max}$ (mg/L)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (mg・hr/L)
単独投与時 <sup>a)</sup> 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 <sup>c)</sup> 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***

#### メシル酸ネルフィナビル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)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (mg・hr/L)
単独投与時 <sup>b)</sup> 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 <sup>c)</sup> 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)	$t_{max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{\infty}$ (mg・hr/L)
単独投与時 <sup>b)</sup> 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 <sup>c)</sup> 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) メシル酸ネルフィナビル (750mg を 8 時間毎) 単独投与

c) メシル酸ネルフィナビル (750mg を 8 時間毎) +9 日目にジスロマック (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)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジゴキシシン	本剤との併用により、ジゴキシシン中毒の発現リスク上昇の報告がある <sup>45)</sup> 。	P-糖蛋白質を介したジゴキシシンの輸送が阻害されることにより、ジゴキシ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、本剤での機序の詳細は明らかではない。

〈解説〉

本剤とジゴキシシンの併用により、抗生物質の併用投与を行わない場合と比較すると、ジゴキシ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。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シン輸送の阻害が示唆されている<sup>45)</sup>。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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〉

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。

(3) 他のマクロライド系薬剤における相互作用

<p>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。</p> <p>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。]</p> <p>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。]</p> <p>3) リファンピシン [他のマクロライドの血中濃度を低下させる。]</p>
--

〈解説〉

1) ～2) はマクロライド系抗生物質によるチトクローム P450 薬物代謝酵素に対する活性阻害によると考えられている。  
3) はリファンピシンによりチトクローム P450 が誘導されることによると考えられている。  
ただし、アジスロマイシンのチトクローム P450 による代謝は確認されていない。  
なお、アジスロマイシンと下記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 <sup>46)</sup>	テオフィリンの $C_{max}$ 及び AUC に変化なし
テルフェナジン <sup>47)</sup>	テルフェナジンの活性代謝物の $C_{max}$ 及び AUC に変化なし
ミダゾラム <sup>48)</sup>	ミダゾラムの $C_{max}$ 及び AUC に変化なし
カルバマゼピン <sup>49)</sup>	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 <sup>50)</sup>	メチルプレドニゾロンの $C_{max}$ 及び AUC に変化なし
シメジチン <sup>39)</sup>	アジスロマイシンの $C_{max}$ 及び AUC に変化なし

#### (4) 他の抗菌剤との相互作用

本剤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。しかしながら、本剤の組織内濃度持続時間は長く、投与終了後も他の抗菌剤との間に相加作用又は相乗作用の可能性は否定できないので、本剤投与後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。

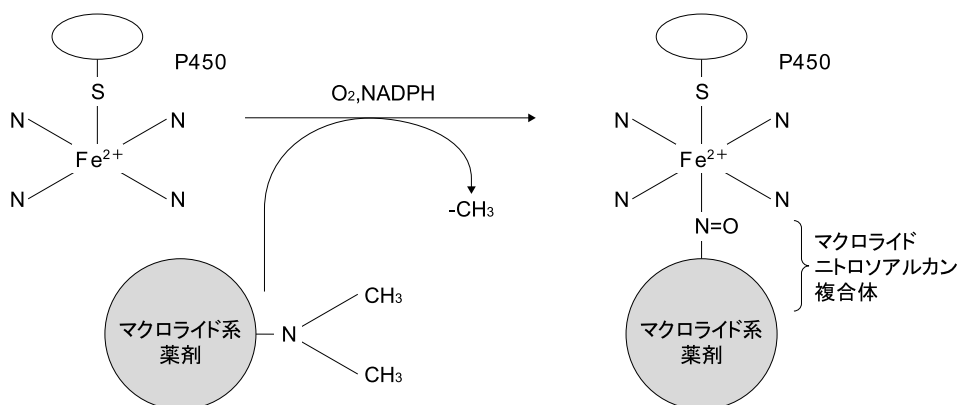
〈解説〉

#### 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

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。

マクロライド系薬剤による P450 薬物代謝酵素活性阻害の機序<sup>51)</sup>



アジスロマイシンは、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、約 30%程度しか代謝されない。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<sup>52)</sup>。

## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

HIV 感染者における播種性 MAC 症

#### 【発症抑制】

発症抑制の外国臨床試験において、成人では、546 例中 440 例（80.59%）に副作用が認められ、主な副作用は、下痢（50.92%）、腹痛（31.14%）、悪心（28.39%）等であった。主な臨床検査値異常は、AST（GOT）増加（5.15%）、ALT（GPT）増加（4.59%）、ヘモグロビン減少（4.33%）等であった。（承認時）

#### 【治療】

治療の外国臨床試験において、成人では、84 例中 42 例（50%）に副作用が認められ、主な副作用は、腹痛（14%）、悪心（14%）、嘔吐（13%）等であった。

主な臨床検査値異常は、好中球数減少（19%）及び ALP 増加（9%）等であった。（承認時）

国内で実施された製造販売後の使用成績調査における安全性評価対象例 446 例中、副作用の発現は 83 例（18.61%）であった。主な副作用は、肝機能検査異常（2.91%）、下痢（2.47%）、悪心（1.12%）、発疹（1.12%）、 $\gamma$ -GTP 増加（1.12%）等であった。（再審査終了時）

### 1) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

① **ショック、アナフィラキシー（頻度不明）<sup>注)</sup>**：ショック、アナフィラキシー（呼吸困難、喘鳴、血管浮腫等）をおこすことがあるので、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し、適切な処置を行うこと。

注)：自発報告のため頻度不明。

#### 〈解説〉

国内の一般感染症における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<sup>36)</sup>。国内の市販後報告では、本剤投与直後から 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、ステロイド投与、血管確保等を症状に合わせて適切な処置を行うこと<sup>36)</sup>。

②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（いずれも頻度不明）<sup>注）</sup>：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、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。これらの副作用は本剤の投与中または投与終了後 1 週間以内に発現しているため、投与終了後も注意すること。  
注）：自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

国内の一般感染症における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、粘膜などにあらわ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、原因薬剤に暴露開始から 1～3 週間に発症するといわれている<sup>37)</sup>。国内の市販後報告では、本剤の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。

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<sup>38)</sup>。

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<sup>38)</sup>。

③薬剤性過敏症症候群<sup>54)</sup>（頻度不明）<sup>注）</sup>：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ので、観察を十分に行い、このような症状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。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。  
注）：自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

市販後に、薬剤性過敏症症候群の報告<sup>55)</sup>、<sup>56)</sup>がある。

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。



④**肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全（いずれも頻度不明）**<sup>注)</sup>：肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全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し、適切な処置を行うこと。

注)：自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

国内の一般感染症における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ヵ月で消化器症状、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、すぐに服薬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<sup>57)</sup>。

⑤**急性腎障害（0.09%）**：急性腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、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。

〈解説〉

国内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。

⑥**偽膜性大腸炎、出血性大腸炎（いずれも頻度不明）**<sup>注)</sup>：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。

注)：自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

国内の一般感染症における市販後報告において、偽膜性大腸炎、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。<sup>58)</sup>

⑦間質性肺炎、好酸球性肺炎（いずれも頻度不明）<sup>注)</sup>：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。

注)：自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

国内の一般感染症における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、好酸球性肺炎は一つの症候群で、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ステロイド療法が行われる<sup>59)</sup>。

⑧QT 延長、心室性頻脈（Torsades de pointes を含む）（いずれも頻度不明）<sup>注)</sup>：QT 延長、心室性頻脈（Torsades de pointes を含む）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、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、QT 延長等の心疾患のある患者には特に注意すること。

注)：自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

国内の一般感染症における市販後報告において、QT 延長、心室性頻脈（Torsades 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 Torsades 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がある。なお、一般的に症状のある患者には、治療が行われる。Torsades 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<sup>60)～61)</sup>。

⑨白血球減少、顆粒球減少、血小板減少（いずれも頻度不明）<sup>注)</sup>：白血球減少、顆粒球減少、血小板減少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し、適切な処置を行うこと。

注)：自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

国内の一般感染症における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い。また、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、直ちに服用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の投与や血小板輸血を行う<sup>62)～63)</sup>。

⑩横紋筋融解症（頻度不明）<sup>注)</sup>：横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、筋肉痛、脱力感、CK（CPK）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。

注)：自発報告のため頻度不明。

〈解説〉

国内の一般感染症における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（クレアチニンキナーゼ；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<sup>64)</sup>。

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。症状に応じて、血液透析や血漿交換療法を行う<sup>65)</sup>。

2) その他の副作用<sup>1)、2)</sup>

以下のような症状があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

①HIV感染者における播種性MAC症の発症抑制（1回1200mgを週1回投与時）

（申請時：評価症例数546例）<sup>注1)</sup>

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
皮膚		発疹	そう痒症、皮膚変色、脱毛	蕁麻疹、アトピー性皮膚炎増悪、光線過敏性反応、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、紅斑
血液			ヘモグロビン減少、顆粒球数減少、血小板数減少、白血球数減少、貧血	好酸球数増加、血小板数増加、好塩基球数増加、リンパ球数減少、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(GPT)増加、AST(GOT)増加、肝機能検査異常、ALP増加、 $\gamma$ -GTP増加、血中ビリルビン増加、LDH増加	
腎臓			頻尿、クレアチニン増加	BUN増加、尿中蛋白陽性、腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性
消化器	下痢、腹痛、悪心	嘔吐	鼓腸放屁、消化不良、食欲不振、消化管障害、腹部不快感、胃炎、舌変色	腹部膨満、便秘、腹鳴、口内炎、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、口・舌のしびれ感、おくび、口内乾燥、唾液増加、腭炎、アフタ性口内炎、口腔内不快感、口唇炎
精神・神経系			頭痛、めまい、味覚異常、不眠症	傾眠、感覚鈍麻、失神、痙攣、振戦、激越、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚、攻撃性、灼熱感
感染症			カンジダ症	膣炎、真菌感染、胃腸炎、咽頭炎、皮膚感染、肺炎、 $\beta$ 溶血性レンサ球菌感染
眼			ぶどう膜炎、視力障害、眼痛、結膜炎	眼瞼浮腫、霧視
筋骨格系			関節痛	筋肉痛、頸部痛、背部痛、四肢痛、関節腫脹

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>注2)</sup>
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			耳鳴、難聴、聴力低下、耳の障害	耳痛
生殖器				精巣痛、不正子宮出血、卵巣嚢腫
代謝			低カリウム血症、脱水	血中カリウム増加、血中カリウム減少、血中重炭酸塩減少
その他			発熱、疲労、倦怠感、口渇、無力症、疼痛	胸痛、浮腫、気分不良、浮遊感、低体温、不整脈、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚

注1：アジスロマイシンとリファブチンの併用群で発生した副作用も含む。

注2：本剤による臨床試験と製造販売後の使用成績調査ではでは発現していないため頻度不明。

## ②HIV感染者における播種性MAC症の治療（1回600mgを1日1回投与時）

（申請時：評価症例数84例）

	10%以上	5~10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
皮膚			発疹、そう痒症、脱毛	蕁麻疹、アトピー性皮膚炎増悪、光線過敏性反応、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、紅斑
血液	ヘモグロビン減少、顆粒球数減少		貧血、白血球数減少、血小板数減少	好酸球数増加、血小板数増加、好塩基球数増加、リンパ球数減少、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
肝臓		ALP増加	肝機能異常、ALT(GPT)増加、AST(GOT)増加、LDH増加	γ-GTP増加、肝機能検査異常、血中ビリルビン増加
腎臓			頻尿	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
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、下痢		舌変色、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、消化管障害、食欲不振	腹部不快感、腹部膨満、便秘、腹鳴、口内炎、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、口・舌のしびれ感、おくび、口内乾燥、唾液増加、腭炎、アフタ性口内炎、口腔内不快感、口唇炎
精神・神経系			めまい、不眠症、頭痛、味覚異常	傾眠、感覚鈍麻、失神、痙攣、振戦、激越、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚、攻撃性、灼熱感

	10%以上	5～10%未満	5%未満	頻度不明 <sup>注1)</sup>
感染症				カンジダ症、膣炎、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
眼			結膜炎、視力障害、眼痛	眼瞼浮腫、霧視、ぶどう膜炎
筋骨格系			関節痛	筋肉痛、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			難聴、耳の障害、耳鳴	耳痛、聴力低下
生殖器				精巣痛、不正子宮出血
代謝			脱水、低カリウム血症	血中カリウム増加、血中カリウム減少、血中重炭酸塩減少
その他			無力症、発熱、倦怠感、疼痛	胸痛、浮腫、気分不良、浮遊感、低体温、不整脈、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚、口渇、疲労

注1：本剤による臨床試験では発現していないため頻度不明。

〈解説〉

①HIV感染者における播種性MAC症の発症抑制（成人）

「皮膚」

発疹、そう痒症、皮膚変色が認められた。

本剤の投与中止や症状に応じて抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬、副腎皮質ホルモン剤等の投与を行うことを考慮する。

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」

ヘモグロビン減少、血小板数減少、白血球数減少、顆粒球数減少が認められた。

「肝臓」

AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、ALP 増加が認められた。

#### 「消化器」

下痢、腹痛、悪心、鼓腸放屁、嘔吐、消化不良、食欲不振が認められた。

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<sup>66)~68)</sup>。

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があるため、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。

#### 「精神・神経系」

めまい、頭痛、味覚異常が認められた。

#### 「眼」

ぶどう膜炎が認められた。

#### 「筋骨格系」

関節痛が認められた。

#### 「耳」

耳鳴、聴力低下が認められた。

発現機序は不明であるが、本剤の過量投与により耳鳴、聴力低下等の聴力障害を起こす可能性がある。転帰が観察された臨床成績において、本剤による耳鳴り等の聴力障害は可逆性で本剤の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。異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うことを考慮する。

Wallace, M. R. ら<sup>69)</sup>の報告では、マイコバクテリウム・アビウム感染症を併発した HIV 陽性患者 21 例にアジスロマイシン 500mg/日、クロファジミン 100mg/日及びエタンブトール 15mg/kg/日を併用投与したところ、本剤投与 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, A. L. ら<sup>70)</sup>の報告では、MAC 感染症を併発した HIV 陽性患者 46 例に本剤を平均 600mg/日（300~1500mg/日）投与したところ、本剤投与 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。

Lo, S. H. ら<sup>71)</sup>は上記の文献等を考慮し、本剤を長期間、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。

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、本剤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。エイズ患者（30歳代、女性）。平成10年12月10日より本剤を週1回1200mg経口投与した。平成11年6月中旬より難聴が出現したので、耳鼻科を受診し、水平型閉言型難聴と診断された。症状が改善しないため7月5日に本剤の投与を中止し、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、本剤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、ネルフェナビル、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、難聴を起しやすいため患者と思われた。

なお、本剤は組織内半減期が長いという特性があり、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。

「その他」

発熱、疲労、倦怠感、口渇が認められた。

## ②HIV感染者における播種性MAC症の治療（成人）

「皮膚」

発疹、そう痒症、脱毛が認められた。

本剤の投与中止や症状に応じて抗ヒスタミン薬又は抗アレルギー薬、副腎皮質ホルモン剤等の投与を行うことを考慮する。

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」

ヘモグロビン減少、顆粒球数減少、貧血、白血球数減少、血小板数減少が認められた。

「肝臓」

ALP増加、肝機能異常、ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、LDH増加が認められた。

「腎臓」

頻尿が認められた。

「消化器」

腹痛、悪心、嘔吐、下痢、舌変色、消化不良、鼓腸放屁、胃炎、消化管障害、食欲不振が認められた。

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<sup>66)～68)</sup>。

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があるため、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。

「精神・神経系」

めまい、不眠症、頭痛、味覚異常が認められた。



#### 「眼」

結膜炎、視力障害、眼痛が認められた。

#### 「筋骨格系」

関節痛が認められた。

#### 「耳」

難聴、耳の障害、耳鳴が認められた。

発現機序は不明であるが、本剤の過量投与により耳鳴、聴力低下等の聴力障害を起こす可能性がある。転帰が観察された臨床成績において、本剤による耳鳴り等の聴力障害は可逆性で本剤の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。異常が認められた場合には投与を中止し、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うことを考慮する。

Wallace, M. R. ら<sup>69)</sup>の報告では、マイコバクテリウム・アビウム感染症を併発した HIV 陽性患者 21 例にアジスロマイシン 500mg/日、クロファジミン 100mg/日及びエタンブトール 15mg/kg/日を併用投与したところ、本剤投与 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, A. L. ら<sup>70)</sup>の報告では、MAC 感染症を併発した HIV 陽性患者 46 例に本剤を平均 600mg/日 (300～1500mg/日) 投与したところ、本剤投与 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, E. L. ら<sup>71)</sup>は上記の文献等を考慮し、本剤を長期間、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。

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、本剤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。エイズ患者 (30 歳代、女性)。平成 10 年 12 月 10 日より本剤を週 1 回 1200mg 経口投与した。平成 11 年 6 月中旬より難聴が出現したので、耳鼻科を受診し、水平型閉言型難聴と診断された。症状が改善しないため 7 月 5 日に本剤の投与を中止し、ロキシスロマイシン (600mg/日) に変更した。7 月 26 日来院時、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、本剤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、ネルフェナビル、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。

なお、本剤は組織内半減期が長いという特性があり、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。

#### 「代謝」

脱水、低カリウム血症が認められた。

#### 「その他」

無力症、発熱、倦怠感、疼痛が認められた。

## (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

## 1) HIV 感染者における播種性 MAC 症の発症抑制 (1 回 1200mg を週 1 回投与時)

外国人データ

## 副作用発現頻度 (成人、外国人)

		アジスロマイシン投与群					対照群			
		試験 1		試験 2		合計	試験 1		試験 2	
		単独	単独	リファブチン併用	プラセボ		リファブチン			
副作用評価症例数		89	233	224	546		91		236	
平均投与期間 (日)		402.9	315	344.4	—		303.8		296.1	
副作用発現症例数 (%)		—	—	—	440 (80.59)		—		—	
副作用発現件数		150	421	418	989		55		247	
		件数	件数	件数	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)	件数	発現率 (%)
過敏症	そう痒	0	9	17	26	4.76	3	3.30	8	3.39
	発疹	3	19	25	47	8.61	2	2.20	22	9.32
	皮膚変色		0	5	5	0.92	0	0.00	5	2.12
消化管	下痢	47	117	114	278	50.92	14	15.38	45	19.07
	軟便	17	30	21	68	12.45	6	6.59	7	2.97
	腹痛	24	75	71	170	31.14	6	6.59	29	12.29
	消化不良	8	11	4	23	4.21	1	1.10	4	1.69
	食欲不振	0	5	7	12	2.20	1	1.10	5	2.12
	鼓腸放屁	8	25	13	46	8.42	4	4.40	12	5.08
	嘔気	29	63	63	155	28.39	10	10.99	39	16.53
	嘔吐	6	21	13	40	7.33	1	1.10	9	3.81
中枢・末梢神経	めまい	1	9	1	11	2.01	0	0.00	4	1.69
	頭痛	0	7	10	17	3.11	0	0.00	13	5.51
感覚器	耳鳴	3	2	2	7	1.28	4	4.40	3	1.27
	聴力低下	1	2	0	3	0.55	2	2.20	1	0.42
	味覚異常	0	3	3	6	1.10	0	0.00	6	2.54
	ぶどう膜炎	0	1	4	5	0.92	0	0.00	3	1.27
その他	口渇	0	0	6	6	1.10	0		7	2.97
	発熱	0	5	11	16	2.93	1	1.10	10	4.24
	疲労	2	9	7	18	3.30	0	0.00	5	2.12
	倦怠 (感)	1	1	5	7	1.28	0	0.00	0	0.00
	関節痛	0	7	16	23	4.21	0	0.00	10	4.24

社内資料

臨床検査値異常発現頻度（成人、外国）

		アジスロマイシン*			プラセボ			リファブチン		
		検討 症例数	臨床検 査値異 常発現 例数	臨床検 査値異 常発現 頻度(%)	検討 症例数	臨床検 査値異 常発現 例数	臨床検 査値異 常発現 頻度(%)	検討 症例数	臨床検 査値異 常発現 例数	臨床検 査値異 常発現 頻度(%)
一般血液 学的検査	ヘモグロビン減少	277	12	4.33	51	1	1.96	114	4	3.51
	血小板減少	441	10	2.27	71	1	1.41	182	2	1.10
	白血球数減少	113	2	1.77	8	0	0.00	47	2	4.26
	好中球数減少	184	6	3.26	26	0	0.00	82	3	3.66
血液生化学的検査	AST (GOT) 上昇	272	14	5.15	41	1	2.44	121	3	2.48
	ALT (GPT) 上昇	283	13	4.59	49	0	0.00	130	3	2.31
	Al-P 上昇	411	7	1.70	80	1	1.25	172	2	1.16

\*リファブチンとの併用を含む

社内資料

2) HIV 感染者における播種性 MAC 症の治療（1 回 600mg を 1 日 1 回投与時）  
外国人データ

副作用発現頻度（成人、外国人）

副作用評価症例数		84	
副作用発現例数（%）		42（50.0）	
副作用発現件数		98	
		件数	発現率（%）
過敏症	発疹	2	2
	脱毛	1	1
	そう痒	1	1
血液	貧血	1	1
	血小板減少症	0	0
肝臓	肝機能異常	1	1
	LDH 上昇	1	1
消化器	腹痛	12	14
	嘔気	12	14
	嘔吐	11	13
	下痢	10	12
	舌変色	1	1
	消化不良	3	4
	鼓腸放屁	4	5
	胃炎	1	1
	消化管障害	2	2
	食欲不振	1	1
精神・神経科	めまい	2	2
	不眠	1	1
感覚器	視覚異常	4	5
	難聴	4	5
	耳の障害	3	4
	眼痛	1	1
	味覚障害	2	2
	結膜炎	1	1
	耳鳴	1	1
代謝・栄養障害	脱水症状	1	1
	低カリウム血症	1	1
その他	無力症	1	1
	発熱	2	2
	頭痛	4	5
	倦怠感	2	2
	疼痛	1	1
	関節痛	1	1
	頻尿	2	2

社内資料

臨床検査値異常発現頻度（成人、外国）

		検討症例数	臨床検査値 異常発現例数	臨床検査値 異常発現頻度（%）
一般血液学的検査	ヘモグロビン減少	8	4	50
	血小板減少	59	2	3
	白血球減少	25	1	4
	好中球減少	52	10	19
血液生化学的検査	AST（GOT）上昇	35	1	3
	ALT（GPT）上昇	56	2	4
	Al-P 上昇	35	3	9

社内資料

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

年齢別発現率を「Ⅷ-8. (2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」に含めて記載した。

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、重大な副作用の項参照。

〔市販直後調査結果〕

国内の市販直後調査期間（平成 14 年 1 月 30 日から 7 月 29 日）中に以下の 3 例 3 件の副作用が報告された。なお、いずれの症例も重篤なものではなかった。

使用目的の内訳は、発症抑制 2 例、治療 1 例であり、いずれも成人であった。

副作用発現頻度（成人、外国人）

器官別大分類	副作用名	使用目的	件数
肝胆道系障害	肝機能異常	発症抑制	1
皮膚及び皮下組織障害	発疹	発症抑制	1
	薬剤性皮膚炎	治療	1

いずれの症例も重篤ではなかった。

9. 高齢者への投与

アジスロマイシン錠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のあるので、患者の一般状態に注意して投与すること。なお、高度な肝機能障害を有する場合は、慎重に投与すること〔「慎重投与」の項参照〕。

投与後に異常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。なお、アジスロマイシンの組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

「Ⅷ-1. (3) 通常用量での血中濃度」4) ～6) の項参照。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

### (1) 妊婦

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。

「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照。

### (2) 授乳婦

ヒト母乳中に移行することが報告されている<sup>24)</sup>、<sup>26)</sup>、<sup>27)</sup>ので、授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。

〈解説〉

[「VII-4. 分布」(3)の項]参照

## 11. 小児等への投与

播種性 MAC 症の発症抑制及び治療については、小児等に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈解説〉

小児等における播種性 MAC 症の発症抑制及び治療については、本剤の臨床試験において有効性及び安全性は確立していない。

## 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

## 13. 過量投与

該当資料なし

## 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当資料なし

## 15. その他の注意

(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<sup>72)</sup>。

「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照。

(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。なお、リン脂質空胞はアジスロマイシンー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<sup>73)～78)</sup>。

「IX-2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

(3) 本剤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。

外国市販後有害事象として、間質性腎炎、肝壊死、運動亢進の報告があることから記載した。

## 16. その他

該当資料なし

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理<sup>79)</sup>、<sup>80)</sup>

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
	ペンテトラゾール痙攣	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-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	イヌ	静脈内	10mg/kg：作用なし
	ノルエピネフリン	イヌ	静脈内	10mg/kg：作用なし
血圧下降に 及ぼす影響	アセチルコリン	イヌ	静脈内	10mg/kg：作用なし
	ヒスタミン	イヌ	静脈内	10mg/kg：作用なし
	イソプロテレノール	イヌ	静脈内	10mg/kg：作用なし
呼吸	PO <sub>2</sub> 、PCO <sub>2</sub> 、pH	ラット	経口	80mg/kg：作用なし
摘出右心房	収縮力	モルモット	<i>in vitro</i>	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> mol/L：作用なし
	拍動数	モルモット	<i>in vitro</i>	10 <sup>-8</sup> ~10 <sup>-5</sup> mol/L：作用なし

註) 10<sup>-8</sup>、10<sup>-5</sup>mol/Lはそれぞれ7.85×10<sup>-9</sup>、7.85×10<sup>-6</sup>g/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：胃液量及び胃酸分泌量減少
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（非妊娠および妊娠子宮）	収縮力	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-9}$ ~ $10^{-5}$ mol/L：作用なし
	収縮頻度			$10^{-9}$ ~ $10^{-5}$ mol/L：作用なし

註)  $10^{-9}$ 、 $10^{-5}$ mol/Lはそれぞれ $7.85 \times 10^{-10}$ 、 $7.85 \times 10^{-6}$ g/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： $\text{Na}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 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	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-7}$ ~ $10^{-5}$ mol/L：作用なし
	コラーゲン凝集	ラット	<i>in vitro</i>	$10^{-8}$ ~ $10^{-6}$ mol/L：作用なし

註)  $10^{-8}$ 、 $10^{-7}$ 、 $10^{-6}$ 、 $10^{-5}$ mol/Lはそれぞれ $7.85 \times 10^{-9}$ 、 $7.85 \times 10^{-8}$ 、 $7.85 \times 10^{-7}$ 、 $7.85 \times 10^{-6}$ g/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 (海外)

方法	動物	投与経路	試験成績
競合的結合阻害試験 ( $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 、 $\beta_3$ 、ドパミンD <sub>2</sub> 、アデノシA <sub>1</sub> 、セロトニン5-HT <sub>1A</sub> 、5-HT <sub>2</sub> 、ヒスタミンH <sub>1</sub> 、ムスカリンM <sub>1</sub> 、M <sub>2</sub> 、M <sub>3</sub> 、M <sub>4</sub> 、M <sub>5</sub> 、オピオイド $\mu$ 、GABA <sub>A</sub> )	ウシ 脳膜標品	<i>in vitro</i>	受容体親和性ほとんどなし (IC <sub>50</sub> > $10^{-5}$ mol/L)

註)  $10^{-5}$ mol/Lは、 $7.85 \times 10^{-6}$ g/mLに相当。

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験<sup>81)、82)</sup>

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<sup>73)</sup>

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<sup>74)</sup>

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・Al-P・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<sup>83)</sup>

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<sup>84)</sup>

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、投与群での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<sup>75)</sup>

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<sup>76)~78)</sup>

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) 生殖発生毒性試験

#### 1) ラット受胎能及び一般生殖能試験<sup>72) ~85)</sup>

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）<sup>85)</sup>

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<sup>23)、86)、87)</sup>

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<sup>82)</sup>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<sup>88)</sup>

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<sup>89)</sup>

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。

#### (4) その他の特殊毒性

##### 1) 抗原性<sup>34)</sup>

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) 変異原性<sup>90)</sup>

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。

##### 3) 聴覚毒性<sup>91)</sup>

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。

##### 4) 視覚毒性<sup>92)</sup>

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。

##### 5) 依存性

アジスロマイシンは薬理学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。

##### 6) がん原性

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。

##### 7) リン脂質空胞の毒性学的意義<sup>28)、31)、93)~97)</sup>

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  $\mu$ 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。

---

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

---

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：5年（最終年月をラベル・外箱等に記載）  
「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品  
注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

ジスロマック錠 600mg：30錠（瓶）

6. 同一成分・同効薬

同一成分：ジスロマック錠 250mg、細粒小児用 10%、カプセル小児用 100mg、点滴静注用 500mg、  
SR 成人用ドライシロップ 2g（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

7. 国際誕生年月日

1991年4月4日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

	輸入承認年月	承認番号
ジスロマック錠 600mg	2001年12月13日	21300AMY00519

9. 薬価基準収載年月日

2001年12月28日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2013年12月19日

「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（昭和35年法律第145号）」第14条の4第3項の規定による再審査が終了し、厚生労働省発薬食1219第2号（平成25年12月19日付）により再審査結果が通知された。再審査結果に伴う「効能・効果」及び「用法・用量」の変更はない。

12. 再審査期間

2001年12月13日～2011年12月12日（終了）

13. 長期投与の可否

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。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ジスロマック錠 600mg：6149004F2024

15. 保険給付上の注意

該当しない

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Dunne, M. et al. : *Clini Infect Dis* 31 (5) : 1245, 2000 [L20010205013]
- 2) 社内資料 : 進行した HIV 感染者における播種性 MAC 症発症抑制の臨床試験 [L20020109021]
- 3) Inderlied, C. B. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 31 (11) : 1697, 1987 [L20011214007]
- 4) Retsema, J. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 31 (12) : 1939, 1987 [L19981005010]
- 5) Naik, S. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 33 (9) : 1614, 1989 [L20011212001]
- 6) Ollar, R. A. : *Tubercle* 72 (3) : 198, 1991 [L19990216003]
- 7) Inderlied, C. B. et al. : *J Infect Dis* 159 (5) : 994, 1989 [L19990216004]
- 8) Yew, W. W. et al. : *J Antimicrob Chemother* 34 (3) : 343, 1994 [L19990215065]
- 9) Cynamon, M. H. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 38 (7) : 1452, 1994 [L19980921085]
- 10) Heifets, L. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 37 (11) : 2364, 1993 [L19990215070]
- 11) Dunne, M. W. et al. : *Am J Med* 102 (5C) : 37, 1997 [L19980918005]
- 12) 社内資料 : HIV 陽性被験者にアジスロマイン 1200mg を単回投与および 600mg を反復投与した場合の血清における薬物動態の検討 [L20020107014]
- 13) 社内資料 : HIV 陽性被験者にアジスロマイン 1200mg を単回投与および 600mg を反復投与した場合の末梢血白血球における薬物動態の検討 [L20020107015]
- 14) Coates, P. et al. : *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10 (10) : 850, 1991 [L19980922034]
- 15) 柴 孝也ほか : *日本化学療法学会雑誌* 43 (Suppl. 6) : 186, 1995 [L19990308144]
- 16) Höffler, D. et al. : *Infection* 23 (6) : 356, 1995 [L19981012081]
- 17) Mazzei, T. et al. : *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl. E) : 57, 1993 [L19980922044]
- 18) Foulds, G. et al. : *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl. A) : 73, 1990 [L19981006040]
- 19) 社内資料 : ラットにおける組織および血中濃度 [L20000216017]
- 20) Luke, D. R. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 40 (11) : 2577, 1996 [L19970513016]
- 21) 武藤 秀弥ほか : *日本化学療法学会雑誌* 43 (S-6) : 110, 1995 [L19990308111]
- 22) 社内資料 : Azithromycin のヒトにおける尿および胆汁中代謝物の検討 [L20000216018]
- 23) 社内資料 : ラット胎児器官形成期投与試験 [L20000216040]
- 24) Kelsey, J. et al. : *Am J Obstet Gynecol* 170 (5-1) : 1375, 1994 [L19990226027]
- 25) Salman, S. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 60(3) : 1592, 2015 [L20160307216]
- 26) Sutton, AL. et al. : *Am J Obstet Gynecol* 212 (6) : 812. e1, 2015 [L20150616120]
- 27) 社内資料 : 脳脊髄液中の存在、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 [L20000216053]
- 28) Morris, D. L. et al. : *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10 : 859, 1991 [L19981009029]
- 29) Wang, R. W. et al. : *Drug Metab Disp* 25 (4) : 502, 1997 [L20000216057]
- 30) 社内資料 : 主要代謝物及び類縁物質の抗菌活性 [L20000216020]
- 31) 丁 宗鉄ほか : *日本化学療法学会雑誌* 43 (Suppl. 6) : 139, 1995 [L19981023009]
- 32) 内野 卯津樹 : *Japanese Journal of Antibiotics* 48 (9) : 1119, 1995 [L19981013034]
- 33) Miller, R. A. et al. : *HIV マニュアル* (Ed by Spach D. H. & Hooton T. M. 矢野 邦夫 監訳) 日本医学館 : 143, 1997 [L20001031002]
- 34) 社内資料 : 抗原性試験 [L20000216045]
- 35) Mazzei, T. et al. : *J Antimicrob Chemother.* 31 (Suppl. E) : 57, 1993 [L19980922044]
- 36) 秋山 一男ほか : *今日の治療指針 医学書院 多賀須 幸男 ほか編* 44 : 499, 2002 [L20020408023]
- 37) Roujeau, J. C. et al. : *New Engl J Med* 331 (19) : 1272, 1994 [L20020408021]
- 38) 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情報集 1 第 1 版* 薬業時報社 : 142, 1997 [L19980518009]



- 39) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol 31 (2) : 164, 1991 [L19981029016]
- 40) Von Rosenstiel, N. A. et al. : Drug Saf 13 (2) : 105, 1995 [L19961105502]
- 41) Lane, G. et al. : Ann Pharmacother 30 (7/8) : 884, 1996 [L19980925042]
- 42) Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother 32 (2) : 269, 1998 [L19980924044]
- 43) 社内資料 : シクロスポリンの薬物動態に対する AZM の影響 [L20000216021]
- 44) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol 40 (12-2) : 1522, 2000 [L20001215065]
- 45) Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther 86 (4) : 383, 2009 [L20090928014]
- 46) 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経口投与の影響を検討  
 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]
- 47) Honig, P. K. et al. : Drug Invest 7 (3) : 148, 1994 [L19980929037]
- 48) Zimmermann, T. et al. : Drug Res 46 (2) : 213, 1996 [L19981012075]
- 49) 社内資料 : カルバマゼピンの薬物動態に対する影響 [L20000216024]
- 50) 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]
- 51) 越前 宏俊ほか : 治療 76 (9) : 2239, 1994 [L19990520002]
- 52) Amacher, D. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 35 (6) : 1186, 1991 [L19990301110]
- 53) 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
- 54) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- 55) Pursnani, A. et al. : Ann Intern Med 150 (3) : 225, 2009 [L20090217071]
- 56) Bauer, K. A. et al. : Pediatr Dermatol. 28 (6) : 741, 2011 [L20111208202]
- 57) 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, 1997 [L20020617267]
- 58) 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, 1997 [L20011010014]
- 59) 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, 1997 [L20011218046]
- 60) 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, 1997 [L20030425050]
- 61) 矢野 捷介ほか : 臨床成人病 29 (11) : 1567, 1999 [L49990081852]
- 62) 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, 1997 [L20030425047]
- 63) 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, 1997 [L39990102323]
- 64) 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]
- 65) 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, 1997 [L20040413053]
- 66) 谷 礼夫 : 今日の治療指針 1999 年版 (多賀須 幸男・尾形 悦郎 編) 医学書院 : 461, 1999  
 [L20000221004]
- 67) 右田 琢生 : 今日の小児治療指針 (矢田 純一・柳澤 正義・山口 規容子 編)  
 医学書院 : 16, 1997 [L20000221007]
- 68) 清水 俊明 : 小児科診療 55 (S) : 80, 1992 [L20000221008]
- 69) Wallace, M. R. et al. : Lancet 343 (8891) : 241, 1994 [L19990217090]
- 70) Tseng, A. L. et al. : Clin Infect Dis 24 (1) : 76, 1997 [L19970519002]
- 71) Lo, S. H. et al. : Am J Health Syst Pharm 56 (4) : 380, 1999 [L19990602009]
- 72) 社内資料 : Azithromycin のラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216038]
- 73) 社内資料 : Azithromycin のラット経口 1 ヶ月毒性試験 [L20000216030]
- 74) 社内資料 : Azithromycin のイヌ経口 1 ヶ月毒性試験 [L20000216031]

- 75) 社内資料：Azithromycin のラットにおける経口 6 ヶ月毒性試験 [L20000216034]
- 76) 社内資料：Azithromycin のイヌ経口 6 ヶ月毒性試験（その 1） [L20000216035]
- 77) 社内資料：Azithromycin のイヌ経口 6 ヶ月毒性試験及び回復性試験（その 2） [L20000216036]
- 78) 社内資料：Azithromycin のイヌ経口 6 ヶ月毒性試験（間欠投与）及び回復性試験（その 3） [L20000216037]
- 79) 山中 教造ほか：日本化学療法学会雑誌 43 (S-6) : 127, 1995 [L19990308146]
- 80) 社内資料：一般薬理試験 [L20000216027]
- 81) 社内資料：マウス及びラットにおける急性毒性試験 [L20000216028]
- 82) 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]
- 83) 社内資料：幼若ラット経口亜急性毒性試験 [L20000216032]
- 84) 社内資料：幼若イヌ 1 ヶ月毒性試験 [L20000216033]
- 85) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖能試験 [L20000216039]
- 86) 社内資料：マウス胎児器官形成期投与試験 [L20000216041]
- 87) 社内資料：ウサギ胎児器官形成期投与試験 [L20000216042]
- 88) 社内資料：ラット周産期及び授乳期投与試験 [L20000216043]
- 89) 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]
- 90) 社内資料：細菌を用いた復帰突然変異試験 [L20000216046]
- 91) 社内資料：ラット聴覚毒性試験 [L20000216047]
- 92) 社内資料：イヌ視覚毒性試験 [L20000216048]
- 93) 社内資料：ラット、イヌでのリン脂質空胞に関する試験 [L20000216049]
- 94) 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]
- 95) 社内資料：ヒト末梢血リンパ球における電子顕微鏡像 [L20000216054]
- 96) Lullmann, H. et al. : Biochem Pharmacol 27 : 1103, 1978 [L20000128014]
- 97) Gray, J. E. et al. : Toxicol Appl Pharmacol 19 : 217, 1971 [L20000128015]

## 2. その他の参考文献

- 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第 3 版 P41、東京、じほう、2015 [L20090521009]
- 2) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第 3 版 P92、268、東京、じほう、2015
- 3) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第 3 版 P280、東京、じほう、2015 [L20090707091]

---

## XII. 参考資料

---

### 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カ国の地域で承認されている。

## XIII. 備考

### その他の関連資料

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）

#### 【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

【崩壊懸濁試験】「内服薬経管投与ハンドブック第3版」<sup>1)</sup>より抜粋。

試験方法：

注入器のピストン部を抜き取り、注入器に錠剤またはカプセルをそのまま1個入れてピストンを戻し注入器に55℃の温湯20 mLを吸い取り、筒先の蓋をして5分間自然放置する。5分後に注入器を手で90度15往復横転し、崩壊・懸濁の状況を観察する。5分後に崩壊しない場合、さらに5分間放置後、同様の操作を行う。10分間放置しても崩壊・懸濁しない場合、この方法を中止する。この中止する薬品のうち、粉砕可能な錠剤はコーティング破壊をしてから、開封可能なカプセル剤は開封して充填薬を注入器内に入れて同様に試験を行う。コーティング破壊はシートの上から錠剤を乳棒で数回叩いて行う。

錠剤粉砕・カプセル開封の可否は下記による（「内服薬経管投与ハンドブック第3版 表8」<sup>1)</sup>より抜粋）。

1. 粉砕化の可否判断は、原則としてインタビューフォームを参考とする。インタビューフォームにデータの記載がない場合、「錠剤・カプセル剤粉砕ハンドブック第6版」（じほう，2012）を参考に判断する。
  2. インタビューフォーム内の「原薬の安定性」中の「苛酷試験」の項目で「温度・湿度・光」の全条件が「4週間あるいは30日間安定」の場合、「可」とする。
    - ① 光の条件は、「室内散光」程度が安定であれば「可」とする。
    - ② 「安定」とは、含量・力価が90%以上維持される場合とする（含量・力価の試験結果が記載されている場合）。
    - ③ 多少の着色・吸湿はあっても安定で服用可能なら「可」とする。
  3. 苦み・酸味・麻痺性などがある場合は「可」とする（経管栄養チューブ投与では影響がないため）
  4. 製剤の工夫（徐放性・腸溶性など）がされており、粉砕化することでその特性が失われる可能性がある場合は「不可」とする。
  5. その他
    - ① 抗がん剤はバイオハザードを考慮し、原則として「不可」とする。
- 内容が液状・油状などで、散剤として調剤できないものは「不可」とする。

【通過性試験】「内服薬経管投与ハンドブック第3版」<sup>1)</sup>より抜粋。

試験方法：

崩壊懸濁試験で得られた懸濁液をディスペンサーに吸い取り、経管チューブの注入端より約2～3mL/秒の速度で注入する。チューブはベッド上の患者を想定し、体内挿入端から3分の2を水平にし、他端（注入端）を30cmの高さにセットする。サイズ8Fr.（フレンチ）、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.のチューブに注入し、通過性を観察する。薬を注入した後に適量の水を同じ注入器で吸い取り、注入してチューブ内を洗う時、注入器内・チューブ内に薬が残存していなければ通過性に問題なしとする。

試験結果：「内服薬経管投与ハンドブック第3版」<sup>3)</sup>より

剤型	簡易懸濁法					
	判定*1	通過性試験	崩壊懸濁試験			
		最小通過 サイズ	水（約55℃）		破壊→水	
			5分	10分	5分	10分
ジスロマック錠250mg	適1	8Fr.	○*2			
ジスロマック細粒小児用	適1	8Fr.		良*3		

\*1 適1：10分以内に崩壊・懸濁し、8Fr.チューブまたはガストロボタンを通過する（凡例3 [適否]より）<sup>2)</sup>

\*2 ○：崩壊可能<sup>3)</sup>

\*3 良：散剤の分酸性（簡易懸濁法可能医薬品一覧表の注釈）<sup>3)</sup>

- 1) その他の参考文献 参照
- 2) その他の参考文献 参照
- 3) その他の参考文献 参照

---

**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

