

貯 法：室温保存
有効期間：5年

処方箋医薬品^注

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

ジスロマック[®]錠600mg
ZITHROMAC[®] Tablets

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

| | |
|------|---------------|
| 承認番号 | 21300AMY00519 |
| 販売開始 | 2002年1月 |

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

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|------|--|
| 販売名 | ジスロマック錠600mg |
| 有効成分 | 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)) |
| 添加剤 | 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 |

3.2 製剤の性状

| 外形 (mm) | | 識別コード | 色調等 |
|---------|----|---------------|----------------|
| 上面 | 下面 | PFIZER 308 | 白色 フィルムコート錠 |
| 側面 | | | |
| | | | |

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を使用する際には、投与開始時期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。

6. 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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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¹⁾。

7.2 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。

7.3 本剤を使用する際には、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。

8. 重要な基本的注意

8.1 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。
[11.1.1参照]

8.2 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。

8.3 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。

8.4 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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]

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

肝機能を悪化させるおそれがある。

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^{2~4)}。

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。

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。

10. 相互作用

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 ⁵⁾ 。 | 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 ^{6,7)} 。 | 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。 |

| 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 ⁹⁾ 。 | 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 ⁹⁾ 。 | 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 ¹⁰⁾ 。 | 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。 |

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。

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。[8.1参照]

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ため、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。[8.2参照]

11.1.3 薬剤性過敏症候群（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¹¹⁾。

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（0.09%）

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）

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。

11.2 その他の副作用

| | 10%以上 | 5～10%未満 | 5%未満 | 頻度不明 |
|--------|----------|---------|---|---|
| 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増加、AST増加、肝機能検査異常、ALP増加、γ-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 | 膈炎、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 | | | 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 |
| 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、血中重碳酸塩減少 |
| 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 |

15. その他の注意

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。

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ヵ月以上、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¹²⁾。

15.2.2 動物(ラット、イヌ)に20~100mg/kgを1~6ヵ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^{13~18)}。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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

HIV陽性被験者12名にアジスロマイシン錠1200mg(力価)を単回経口投与したときのC_{max}は0.66 μg/mL、AUC_{0-1last}は6.8 μg・hr/mLであった¹⁹⁾(外国人データ)。

16.1.2 反復投与

HIV陽性被験者7名にアジスロマイシン錠600mg(力価)を1日1回22日間反復経口投与したときのC_{max}は投与初日で0.33 μg/mL、投与22日目で0.55 μg/mLであり、C₂₄は投与初日で0.039 μg/mL、投与22日目で0.14 μg/mLであった。AUC₀₋₂₄は投与初日で2.4 μg・hr/mL、投与22日目で5.8 μg・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¹⁹⁾。

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

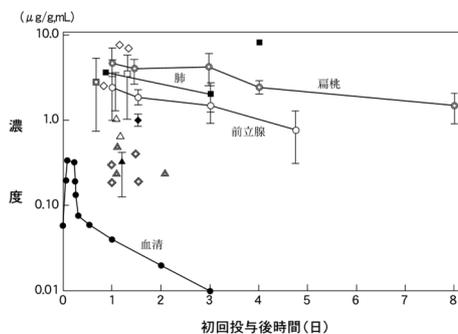
アジスロマイシン錠1200mg(力価)を食後経口投与したとき、C_{max}は31%増加したが、吸収の程度(AUC)は変化せず、アジスロマイシンの吸収に及ぼす食事の影響はないものと考えられる。

16.3 分布

16.3.1 組織内濃度

手術予定患者にアジスロマイシン経口剤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²⁰⁾(外国人データ)。

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、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²¹⁾。



●: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

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

(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)

16.3.2 末梢血白血球中濃度

アジスロマイシン錠1200mg(力価)を単回経口投与したときの末梢血白血球中濃度(最高濃度の平均値)は140 μg/mLであり、32 μg/mLを上回る濃度が約60時間持続した。男性6名及び女性6名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。

HIV陽性被験者にアジスロマイシン錠600mg(力価)を1日1回反復経口投与したときの末梢血白血球中濃度(最高濃度の平均値)は252 μg/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 μg/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²²⁾(外国人データ)。

16.3.3 血清蛋白結合率

アジスロマイシンのヒト血清蛋白との結合率は12.2~20.3%(*in vivo*、超遠心法)であった²³⁾。

16.4 代謝

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。

16.5 排泄

16.5.1 健常成人男子6名にアジスロマイシン錠500mg(力価)を単回経口投与したとき、投与後168時間までの尿中に未変化体として投与量の9%が排泄された²⁴⁾。

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²³⁾。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。

16.5.2 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とき、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²⁾。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者(成人)16例にアジスロマイシンカプセル^(注)500mg(力価)を単回経口投与したとき、健常成人男子に比べて、C_{max}が増加し、t_{1/2}が延長する傾向が認められたが、有意差は認められなかった。また尿中排泄率においても有意差は認められなかった²⁵⁾(外国人データ)。

(注) 国内で承認されている成人用製剤は錠剤及び注射剤である。

16.6.2 腎機能障害患者

腎機能障害患者(成人)17例にアジスロマイシン錠500mg(力価)を単回経口投与したとき、アジスロマイシンの体内動態は健常成人と有意差は認められなかった^{26,27)}。

16.7 薬物相互作用

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。

16.7.1 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。

16.7.2 エルゴタミン含有製剤

四肢の虚血を起こすことがある。

16.7.3 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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

(1) MAC菌血症の発症抑制

CD4 100/mm³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/mm³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/mm³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²⁸⁾。

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ヵ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ヵ月 | 69.7 | 13.5 | 6.7 | 10.1 |
| 12ヵ月 | 47.2 | 19.1 | 15.7 | 18.0 |
| 18ヵ月 | 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ヵ月 | 84.7 | 3.5 | 9.4 | 2.4 |
| 12ヵ月 | 63.5 | 8.2 | 16.5 | 11.8 |
| 18ヵ月 | 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-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ヵ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ヵ月 | 83.4 | 7.2 | 8.1 | 1.3 |
| 12ヵ月 | 60.1 | 15.2 | 16.1 | 8.5 |
| 18ヵ月 | 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ヵ月 | 85.2 | 3.6 | 5.8 | 5.4 |
| 12ヵ月 | 65.5 | 7.6 | 16.1 | 10.8 |
| 18ヵ月 | 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ヵ月 | 89.4 | 1.8 | 5.5 | 3.2 |
| 12ヵ月 | 71.6 | 2.8 | 15.1 | 10.6 |
| 18ヵ月 | 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-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-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。

(2) 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。

(3) 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。

17. 1.2 進行したHIV感染者における播種性MAC症治療の臨床試験

(1) MAC菌血症の治療

播種性MAC症患者に対し二重盲検比較試験が行われた。この試験では播種性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錠250mg1日1回(n=65)、又はアジスロマイシン錠600mg1日1回(n=91)又は、クラリスロマイシン錠500mg1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錠15mg/kg1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ヵ月毎に実施した。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ヵ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ヵ月)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¹⁾。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500mg1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600mg1日1回及びクラリスロマイシン500mg1日2回投与時の結果を下表に示す。

| アジスロマイシン600mg1日1回又はクラリスロマイシン500mg1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 ^{a)} |
| 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] |

a) (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600mg1日1回投与群がクラリスロマイシン500mg1日2回投与群より低い値を示した。

(2) 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 (%) |
| ≤10cfu/mL | 66.7% (10/15) | 70.6% (12/17) |
| 11-100cfu/mL | 46.4% (13/28) | 68.4% (13/19) |
| 101-1,000cfu/mL | 36.8% (7/19) | 38.5% (5/13) |
| 1,001-10,000cfu/mL | 20.0% (1/5) | 20.0% (1/5) |
| >10,000cfu/mL | 0.0% (0/1) | 33.3% (1/3) |

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

細菌の70Sリボソームの50Sサブユニットと結合し、蛋白合成を阻害する²⁹⁾。

18.2 抗菌作用

18.2.1 アジスロマイシンは、*Mycobacterium avium*及び*Mycobacterium intracellulare*から構成されるMACに対して*in vitro*で抗菌活性を示し、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³⁰⁾。

18.2.2 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³⁰⁾。

18.3 MAC分離株の感受性

18.3.1 MAC菌血症の発症抑制に関する試験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³¹⁾。

18.3.2 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ヵ月）において、アジスロマイシン錠600mg1日1回及びクラリスロマイシン錠500mg1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¹⁾。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。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アジスロマイシン水和物 (Azithromycin Hydrate)

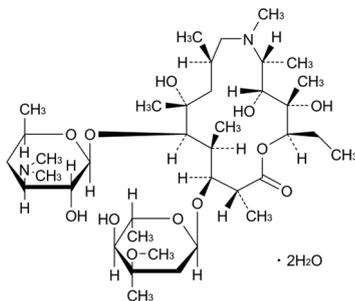
化学名：(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*, 8*R*, 11*R*, 12*R*, 13*S*, 14*R*)-5-(3, 4, 6-*Trideoxy-3-dimethylamino- β -D-xylo-hexopyranosyloxy*)-3-(2, 6-dideoxy-3-*C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyloxy*)-10-aza-6, 12, 13-trihydroxy-2, 4, 6, 8, 10, 11, 13-heptamethylhexadecan-14-olide dihydrate

分子式： $\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

分子量：785.02

性状：アジスロマイシン水和物は、白色の結晶性の粉末である。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。

化学構造式：



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 ($\text{C}_{38}\text{H}_{72}\text{N}_2\text{O}_{12}$: 748.98) としての量を質量（力価）で示す。

略号：AZM

22. 包装

30錠 [瓶]

23. 主要文献

- 1) Dunne, M. et al. : Clin Infect Dis. 2000 ; 31 (5) : 1245-1252
- 2) Kelsey, J. et al. : Am J Obstet Gynecol. 1994 ; 170 (5-1) : 1375-1376
- 3) Salman, S. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2015 ; 60 (3) : 1592-1599
- 4) Sutton, AL. et al. : Am J Obstet Gynecol. 2015 ; 212 (6) : 812, e1-e6
- 5) Foulds, G. et al. : J Clin Pharmacol. 1991 ; 31 (2) : 164-167
- 6) Woldtvedt, B. R. et al. : Ann Pharmacother. 1998 ; 32 (2) : 269-270
- 7) Lane, G. : Ann Pharmacother. 1996 ; 30 (7/8) : 884-885
- 8) 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]
- 9) Amsden, G. W. et al. : J Clin Pharmacol. 2000 ; 40 (12-2) : 1522-1527
- 10) Gomes, T. et al. : Clin Pharmacol Ther. 2009 ; 86 (4) : 383-386

- 11) 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
- 12) 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]
- 13) 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]
- 14) 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]
- 15) 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]
- 16) 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]
- 17) 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]
- 18) 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]
- 19) 社内資料：HIV陽性被験者にアジスロマイシン1200mgを単回投与及び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]
- 20) Foulds, G. et al. : J Antimicrob Chemother. 1990 ; 25 (Suppl. A) : 73-82
- 21) Luke, D. R. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 (11) : 2577-2581
- 22) 社内資料：HIV陽性被験者にアジスロマイシン1200mgを単回投与及び600mgを反復投与した場合の末梢白血球における薬物動態の検討 [L20020107015]
- 23) 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]
- 24) 丁 宗鉄ほか：日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl. 6) : 139-163
- 25) Mazzei, T. et al. : J Antimicrob Chemother. 1993 ; 31 (Suppl. E) : 57-63
- 26) 柴 孝也ほか：日本化学療法学会雑誌. 1995 ; 43 (Suppl. 6) : 186-192
- 27) Höffler, D. et al. : Infection. 1995 ; 23 (6) : 356-361
- 28) 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]
- 29) Retsema, J. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1987 ; 31 (12) : 1939-1947
- 30) Dunne, M. W. et al. : Am J Med. 1997 ; 102 (5C) : 37-49
- 31) Inderlied, C. B. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1987 ; 31 (11) : 1697-1702

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社
Pfizer Connect/メディカル・インフォメーション
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
TEL 0120-664-467

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7