

15 員環マクロライド系抗生物質製剤  
処方せん医薬品<sup>①</sup>

ジスロマック<sup>®</sup>

点滴静注用 500mg

ZITHROMAC<sup>®</sup> Intravenous use

点滴静注用アジスロマイシン水和物

貯法： 室温保存  
使用期限：3年（最終年月を外箱に記載）

日本標準商品分類番号

876149

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

1991年4月

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

**【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

**【組成・性状】**

**1. 組成**

1 パイアル中:

販売名	ジスロマック点滴静注用 500mg
成分	
有効成分	日局 アジスロマイシン水和物 524.1 mg (アジスロマイシンとして 500mg (力価))
添加物	無水クエン酸, 水酸化ナトリウム

**2. 性状**

本剤は白色の塊又は粉末である (凍結乾燥品)

pH	6.2~6.8 (4.8 mL 注射用水にて溶解した濃度 100 mg/mL の溶液)
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1 (4.8 mL 注射用水にて溶解した濃度 100 mg/mL の溶液)

**【効能・効果】**

<適応菌種>

アジスロマイシンに感性的ブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ (プランハメラ)・カタラーリス, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属, レジオネラ・ニューモフィラ, クラミジア属, マイコプラズマ属

<適応症>

肺炎

**【用法・用量】**

成人にはアジスロマイシンとして 500 mg (力価) を 1 日 1 回, 2 時間かけて点滴静注する。

**【用法・用量に関連する使用上の注意】**

- 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 本剤の投与期間として 5 日間を超える投与経験は少ないことから、投与期間が 5 日を超える場合は、経過観察を十分行うこと。
- 臨床症状の改善など経口投与可能と医師が判断した場合は、アジスロマイシン錠に切り替えることができる。なお、本剤からアジスロマイシン錠に切り替えた臨床試験は、医師が経口投与可能と判断した時点で、本剤からアジスロマイシン錠に切り替え、本剤の投与期間は 2~5 日間、総投与期間は合計 7~10 日間で実施され、総投与期間として 10 日間を超える投与経験は少ない。本剤からアジスロマイシン錠へ切り替え、

総投与期間が 10 日を超える場合は、経過観察を十分行うこと。（「臨床成績」の項参照）

**【使用上の注意】**

**1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)**

- 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
- 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、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること。]
- 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。]

**2. 重要な基本的注意**

- 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。
- ショック, アナフィラキシー様症状, 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ので注意すること。
- 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、投与を中止し、ただちに医師に連絡すること。
  - 投与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。
- 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。

**3. 相互作用**

**(1) 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
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>12)</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、アジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
シクロスポリン	シクロスポリンの最高血中濃度の上昇及び血中濃度半減期の延長の報告がある <sup>9)</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、ア

		ジスロマイシンでの機序の詳細は明らかではない。
メシル酸ネルフィナビル	アジスロマイシンの1200 mg 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 <sup>9)</sup> 。	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 <sup>9)</sup> 。	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、本剤での機序の詳細は明らかではない。

(2) 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、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。

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

(3) 他の抗菌剤との相互作用

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

4. 副作用

経口剤の承認時の臨床試験 2805 例 (250 mg 錠 2079 例、カプセル 130 例、細粒 596 例) において、368 例 (13.12%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (3.28%)、好酸球数増加 (2.67%)、ALT (GPT) 増加 (2.21%)、白血球数減少 (1.60%)、AST (GOT) 増加 (1.43%) 等であった。

市販後の使用成績調査 3745 例 (250 mg 錠 2419 例、カプセル 135 例、細粒 1191 例) (再審査終了時) において、90 例 (2.40%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (0.91%)、嘔吐 (0.40%)、ALT (GPT) 増加 (0.29%)、AST (GOT) 増加 (0.19%)、腹痛 (0.19%) 等であった。

本剤からアジスロマイシン錠に切り替えた (スイッチ療法) 場合の承認時の臨床試験 304 例において、73 例 (24.01%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

主な副作用又は臨床検査値異常は、下痢・軟便 (8.55%)、注入部位疼痛 (4.61%)、血栓性静脈炎 (2.30%)、悪心 (1.97%)、灼熱感 (1.32%)、腹痛 (1.32%) 等であった。

(1) 重大な副作用 (頻度不明)

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状 (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。
- 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)**：中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群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。

- 3) **肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全**：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。
- 4) **急性腎不全**：急性腎不全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。
- 5) **偽膜性大腸炎**：偽膜性大腸炎等の血便を伴う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。
- 6) **間質性肺炎、好酸球性肺炎**：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。
- 7) **QT 延長、心室性頻脈 (Torsades de pointes を含む)**：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。
- 8) **白血球減少、顆粒球減少、血小板減少**：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。
- 9) **横紋筋融解症**：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不全の発症に注意すること。

(2) その他の副作用

- 1) 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。

	1%以上 <sup>①)</sup>	0.1~1%未満 <sup>②)</sup>	0.1%未満 <sup>③)</sup>	頻度不明 <sup>④)</sup>
皮膚 <sup>⑤)</sup>		発疹	蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪	光線過敏、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑
血液	好酸球数増加	白血球数減少	血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少、プロトロンビン時間延長、血小板数減少	貧血
血管障害		血栓性静脈炎		潮紅
循環器				血圧低下、動悸
肝臓	ALT (GPT) 増加	AST (GOT) 増加、ALP 増加、γ-GTP 増加、LDH 増加	肝機能検査異常、血中ビリルビン増加	
腎臓			BUN 増加、尿中蛋白陽性	クレアチニン増加
消化器	下痢・軟便	腹痛、悪心	便秘、口内	舌変色

		嘔吐、腹部不快感、腹部膨満	炎、消化不良、食欲不振、鼓腸放屁、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴	口・舌のしびれ感
精神・神経系			頭痛、めまい、灼熱感、傾眠、味覚異常、しびれ、不眠症	失神、痙攣、振戦、興奮、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚
感染症			カンジダ症	
眼				結膜炎
筋骨格系				筋痛、関節痛
呼吸器			咳嗽、呼吸困難、嗆声	
耳				難聴、耳鳴
代謝			血中カリウム減少、血中カリウム増加	脱水
注入部位		疼痛	血管外漏出、紅斑	
その他			発熱、口渇、気分不良、倦怠感、浮遊感	胸痛、無力症、浮腫、低体温、不整脈

注1)：250 mg錠、カプセル、細粒の承認時の臨床試験と市販後の使用成績調査および注射剤の承認時の臨床試験を合わせた発現頻度。

注2)：自発報告または外国での報告のため頻度不明。

注3)：このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

### 5. 高齢者への投与

アジスロマイシン(経口投与)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、投与量ならびに投与間隔に留意するなど慎重に投与すること(「慎重投与」2.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、本剤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。

### 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 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。
- (2) 動物実験(ラット)において、乳汁中に移行することが認められているので<sup>9)</sup>、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。

### 7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

### 8. 過量投与

- (1) **症状**：アジスロマイシンの過量投与により聴力障害をおこす可能性がある。  
**処置**：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。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察

ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

- (2) **症状**：外国臨床試験で総投与量が1.5gを超えた症例において、消化器症状の増加が認められている。  
**処置**：これらの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対症療法等の適切な処置を行うこと。なお、本剤の組織内半減期が長いことを考慮し、症状の観察ならびに対症療法を行う場合には十分な期間行うこと。

### 9. 適用上の注意

- (1) 投与経路：点滴静注にのみ使用すること(「用法・用量」の項参照)。
- (2) 投与速度：本剤は、2時間かけて点滴静注すること。なお、急速静注(ボラス)は行わないこと(「用法・用量」の項参照)。
- (3) 調製時：本剤を注射用水4.8 mLに溶解した液(濃度100 mg/mL)を、5%ブドウ糖注射液等の配合変化がないことが確認されている輸液を用いて注射溶液濃度1.0 mg/mLに希釈する。  
国内第1相試験で、注射液濃度が2.0 mg/mLの場合、注射部位疼痛の発現頻度が上昇したため、1.0 mg/mLを超える投与は原則として行わないこと。また、外国第1相試験で注射液濃度が2.0 mg/mLを超えた場合、注射部位疼痛及び注射部位反応の発現頻度が上昇するとの報告がある。  
本剤の使用にあたっては、完全に溶解したことを確認すること。
- (4) 本瓶は内容が減圧になっているので、容易に注射用水を注入することができる。万一、通常の操作で溶解液が入らない場合は、外気が入っている可能性があるので使用しないこと。
- (5) 調製後の使用：溶解後速やかに使用すること。

### 10. 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ヵ月以上、雌2週間以上投与)で、20 mg/kg投与の雄雌に受胎率の低下が認められた<sup>7)</sup>。
- (2) 動物(ラット、イヌ)に20~100 mg/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、投与中止後消失することが確認されている<sup>8-13)</sup>。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。
- (3) 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。

### 【薬物動態】

#### 1. 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500 mg(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>14)</sup>(図1)。

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10 mL/min/kg及び33.3 L/kgと報告されており<sup>15)</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。