40412008

＊＊ 2020 年 9 月改訂（第 8 版）
＊ 2020 年 5 月改訂

日本標準商品分類番号
876149

15員環マクロライド系抗生物質製剤

アジスロマイシンカプセル小児用100mg「TCK」

《アジスロマイシン水和物カプセル》

AZITHROMYCIN

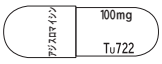
承認番号	22500AMX01419000
薬価収載	2014 年 6 月
販売開始	2014 年 7 月

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
貯法：室温保存
使用期限：外装に表示

【 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 】

アジスロマイシンカプセル小児用 100 mg「TCK」は 1 カプセル中にアジスロマイシン水和物（日局）を 104.8mg［アジスロマイシンとして 100mg（力価）］含有する。
添加物として、トウモロコシデンプン、無水乳糖、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸 Mg、ラウリル硫酸 Na、カプセル本体にゼラチン、黄色 5 号、黄色三二酸化鉄、酸化チタン、ラウリル硫酸 Na を含有する。

外形		色調 剤形	識別コード
	3 号	だいだい色／ 淡黄白色 不透明硬カプセル剤	Tu 722

【 効能又は効果 】

＜適応菌種＞
アジスロマイシンに感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、マイコプラズマ属
＜適応症＞
咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、中耳炎

＊＊［効能又は効果に関連する使用上の注意］

咽頭・喉頭炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む）、急性気管支炎、中耳炎への使用にあたっては、「抗微生物薬適正使用の手引き」[1]を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

【 用法及び用量 】

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

［用法及び用量に関連する使用上の注意］

1．本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認すること。
2．体重換算による服用量の概算は、次表のとおりである。

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

15kg 未満の患児にはアジスロマイシン細粒小児用を投与すること。

3．外国の臨床における体内動態試験の成績から、本剤 500mg（力価）を 1 日 1 回 3 日間経口投与することにより、感受性菌に対して有効な組織内濃度が約 7 日間持続することが予測されているので、治療に必要な投与期間は 3 日間とする。
4．4 日目以降においても臨床症状が不変もしくは悪化の場合には、医師の判断で適切な他の薬剤に変更すること。（「相互作用」（3）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）
（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
（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、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。］
（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。］

2．重要な基本的注意
（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。
（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ので注意すること。
（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。
（4）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ので、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
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[2]。	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[3,4]。	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。
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。	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。

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[5]。	機序不明
ジゴキシン	本剤との併用により、ジゴキシン中毒の発現リスク上昇の報告がある[6]。	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。
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。

（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、本剤のチトクローム P450 による代謝は確認されていない。
1）テオフィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、フェニトイン［これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強されるおそれがある。］
2）エルゴタミン含有製剤［四肢の虚血をおこすことがある。］

（3）**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。

4．副作用
本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（1）**重大な副作用**（頻度不明）
1）**ショック、アナフィラキシー**：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。
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**：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ので、投与終了後も注意すること。
3）**薬剤性過敏症症候群**[7]：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。
4）**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。
5）**急性腎障害**：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。
6）**偽膜性大腸炎、出血性大腸炎**：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。
7）**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。
8）**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。
9）**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。
10）**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障害の発症に注意すること。

（2）**その他の副作用**
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。

	頻度不明
皮膚[注1]	発疹、蕁麻疹、そう痒症、アトピー性皮膚炎増悪、光線過敏性反応、紅斑、水疱、皮膚剥離、多形紅斑、寝汗、多汗症、皮膚乾燥、皮膚変色、脱毛
血液	好酸球数増加、白血球数減少[注2]、血小板数増加、好塩基球数増加、顆粒球数減少[注2]、血小板数減少、貧血、リンパ球数減少、ヘモグロビン減少、白血球数増加、プロトロンビン時間延長
血管障害	潮紅、血栓性静脈炎
循環器	血圧低下、動悸、血圧上昇
肝臓	ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加、ALP増加、γ-GTP増加、LDH増加、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常
腎臓	BUN増加、尿中蛋白陽性、クレアチニン増加、腎臓痛、排尿困難、尿潜血陽性、頻尿
消化器	下痢[注2]、腹痛、悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、便秘、口内炎、消化不良、食欲不振、口唇のあれ、黒毛舌、舌炎、舌苔、腹鳴、舌変色、口・舌のしびれ感、おくび、胃炎、口内乾燥、唾液増加、膵炎、鼓腸放屁、アフタ性口内炎、口腔内不快感、消化管障害、口唇炎
精神・神経系	頭痛、めまい、傾眠、感覚鈍麻、不眠症、失神、痙攣、振戦、激越[注2]、嗅覚異常、無嗅覚、神経過敏、不安、錯感覚、攻撃性、灼熱感、味覚異常
感染症	カンジダ症、真菌感染、胃腸炎、咽頭炎、皮膚感染、肺炎、β溶血性レンサ球菌感染、膣炎
眼	結膜炎、眼瞼浮腫、霧視、ぶどう膜炎、眼痛、視力障害
筋骨格系	筋肉痛、関節痛、頚部痛、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、嗄声
耳	耳痛、難聴、耳鳴、聴力低下、耳の障害
生殖器	精巣痛、不正子宮出血、卵巣嚢腫
代謝	血中カリウム増加、血中カリウム減少、脱水、血中重炭酸塩減少、低カリウム血症
その他	発熱、口渇、気分不良、倦怠感、浮遊感、胸痛、無力症、浮腫、低体温、不整脈、咽喉頭異物感、局所腫脹、粘膜異常感覚、疼痛、疲労

注1）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。
注2）「小児等への投与」の項参照。

5．高齢者への投与
アジスロマイシン製剤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。

（2）授乳婦

ヒト母乳中に移行することが報告されている[8]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。

7．小児等への投与

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

（2）他社製剤の承認時において、小児で白血球数減少が認められたのは 442 例中 33 例で、このうち 9 例において好中球数が 1000/mm^3 以下に減少した。白血球数減少が認められた症例の多くは、投与開始 7 日後あるいは 8 日後の検査日において回復がみられた。したがって、顆粒球数（好中球数）減少もあわせて十分観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、必要があれば、他の抗菌薬に切り替えた上、症状に応じて対症療法等の適切な処置を行うこと。

（3）他社製剤の承認時の小児における下痢の発現頻度は、2 歳未満（124 例中 8 例）では 2 歳以上（602 例中 6 例）と比べて高いので注意し、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。

（4）他社製剤による市販後の自発報告において、小児における興奮の報告が成人に比べて多い傾向が認められているので注意すること。

8．過量投与

（1）**症状**：本剤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**：外国の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

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

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、20mg/kg 投与の雄雌に受胎率の低下が認められた。

（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。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）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。

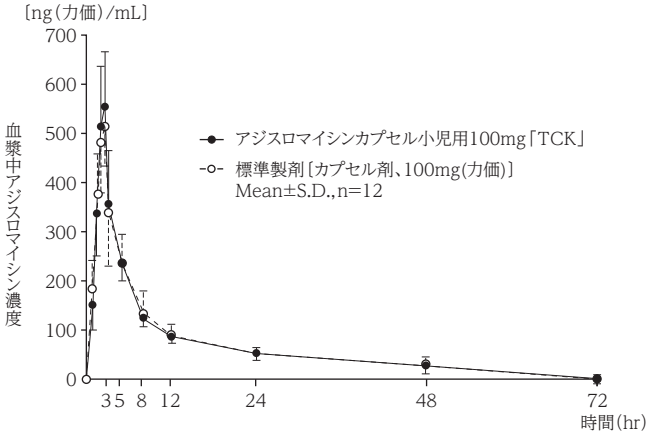
【　薬物動態　】

生物学的同等性試験

アジスロマイシンカプセル小児用 100mg「TCK」と標準製剤を、クロスオーバー法によりそれぞれ 5 カプセル〔アジスロマイシンとして 500mg（力価）〕健康成人男子に絶食単回経口投与して血漿中未変化体濃度を測定し、得られた薬物動態パラメータ（AUC、Cmax）について 90% 信頼区間法にて統計解析を行った結果、log(0.80) ～ log(1.25) の範囲内であり、両剤の生物学的同等性が確認された。[9]

	判定パラメータ		参考パラメータ	
	$AUC_{0\rightarrow72hr}$〔ng(力価)・hr/mL〕	Cmax〔ng(力価)/mL〕	Tmax(hr)	$T_{1/2}$(hr)
アジスロマイシンカプセル小児用100mg「TCK」	4520.69±728.30	575.12±105.82	2.46±0.33	22.69±8.96
標準製剤〔カプセル剤、100mg(力価)〕	4559.14±1083.84	557.03±68.38	2.38±0.31	22.20±8.04

（Mean±S.D.,n=12）



血漿中濃度並びに AUC、Cmax 等のパラメータは、被験者の選択、体液の採取回数・時間等の試験条件によって異なる可能性がある。

【　薬効薬理　】

細菌の 70S リボソームの 50S サブユニットと結合してたん白合成を阻害することにより、抗菌作用を現す。従来のマクロライド系抗生物質よりも広い抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌属、レンサ球菌属等のグラム陽性菌、モラクセラ（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌等の一部グラム陰性菌、ペプトストレプトコッカス属、マイコプラズマ属、クラミジア属にも有効である。[10]

【　有効成分に関する理化学的知見　】

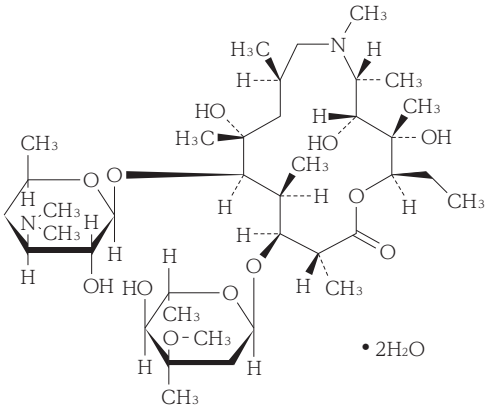
一般名：アジスロマイシン水和物（Azithromycin Hydrate）

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：$C_{38}H_{72}N_2O_{12}\cdot 2H_2O$

分子量：785.02

構造式：



性　状：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。

【　取扱い上の注意　】

安定性試験

加速試験（40℃、相対湿度 75%、6 ヵ月）の結果、アジスロマイシンカプセル小児用 100mg「TCK」は通常の市場流通下において 3 年間安定であることが推測された。[11]

【　包装　】

60 カプセル（PTP）

【　主要文献　】

1）厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
2）Foulds,G.et al.：J Clin Pharmacol 31（2）：164,1991
3）Woldtvedt,B.R.et al.：Ann Pharmacother 32（2）：269,1998
4）Lane,G.：Ann Pharmacother 30（7/8）：884,1996
5）Amsden,G.W.et al.：J Clin Pharmacol 40（12-2）：1522,2000

6）Gomes,T.et al.：Clin Pharmacol Ther 86（4）：383,2009
7）厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル　薬剤性過敏症症候群
8）Kelsey,J.et al.：Am J Obstet Gynecol 170（5-1）：1375,1994
9）辰巳化学株式会社：生物学的同等性試験
10）第十六改正　日本薬局方解説書
11）辰巳化学株式会社：安定性試験

【　文献請求先　】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求下さい。
辰巳化学株式会社　薬事・学術課
〒921-8164　金沢市久安３丁目406番地
ＴＥＬ 076-247-2132
ＦＡＸ 076-247-5740

製　造　販　売　元
辰巳化学株式会社
金沢市久安３丁目４０６番地