

**2006年10月改訂（第9版）
*2006年8月改訂



貯 法：室温保存
使用期限：外箱に表示

指定医薬品、処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

ケトライド系経口抗菌剤

ケテック[®]錠300mg

Ketek[®]

テリスロマイシン錠

日本標準商品分類番号

876149

承認番号 21500AMY00130

薬価収載 2003年12月

販売開始 2003年12月

国際誕生 2001年7月

1006-09211 D0214311

sanofi aventis

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し、過敏症の既往歴のある患者
2. ビモジド又はシサプリドを投与中の患者 [「3. 相互作用」の項参照]

3. 6日目以降（歯周組織炎、歯冠周囲炎及び顎炎の場合は4日目以降、肺炎の場合は8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。

【組成・性状】

1. 組成

成分・含量 (1錠中)	テリスロマイシン 300mg (力価)
添加物	結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910、マクロゴール6000、タルク、酸化チタン、黄色三酸化鉄、三酸化鉄

2. 製剤の性状

剤形	色	外形、大きさ、重量			識別コード
		表	裏	側面	
フィルムコーティング錠	うすいだ いだい色				38AV
		直径	厚さ	重量	
		長径 約12.6mm 短径 約7.9mm	約5.5mm	約460.1mg	

【効能又は効果】

（適応菌種）

本剤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（ブランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、プレボテラ属、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）

（適応症）

咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

肺炎球菌にはペニシリン耐性肺炎球菌及びマクロライド耐性肺炎球菌を含む。【【臨床成績】】【薬効薬理】の項参照】

【用法及び用量】

通常、成人にはテリスロマイシンとして600mg（力価）を1日1回、5日間経口投与する。なお、歯周組織炎、歯冠周囲炎及び顎炎には、1日1回、3日間経口投与とし、肺炎には症状により1日1回最大7日間まで投与できる。

（用法及び用量に関連する使用上の注意）

1. 高度の腎機能障害（クレアチニンクリアランス30mL/min未満）のある患者では、1日1回、300mg（力価）への減量を考慮すること。血液透析患者に対しては、透析日には通常用量600mg（力価）を透析終了後に投与し、透析日以外には1日1回、300mg（力価）への減量を考慮すること。
2. 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。

【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)マクロライド系抗菌剤に対し、過敏症の既往歴のある患者
- (2)重症筋無力症の患者〔症状が悪化させるおそれがある。〕
- (3)QT延長を起こすおそれのある患者〔先天性QT延長症候群の患者、補正されていない低カリウム血症、低マグネシウム血症、徐脈のある患者、あるいはクラスIa、クラスIII抗不整脈剤又はQT延長が報告されている薬剤の投与を受けている患者では、QT延長を起こすおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)意識消失、視調節障害、霧視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させないよう注意すること。投与にあたっては、これらの副作用が発現する可能性があることを患者等に十分に説明し、これらがあらわれた場合には、直ちに投与を中止し、医師の診察を受けるよう指導すること。【【副作用】】の項参照】
- (2)重症筋無力症の患者に投与した場合、症状が悪化することが報告されている。呼吸器感染症の治療目的で本剤を投与した場合、初回投与後、数時間以内に急性呼吸不全を起こすことがあり、致死的な例も報告されているので、他の治療がない場合を除き、本剤の使用は避けることが望ましい。他に治療がなく、本剤の投与が必要な場合、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP1Aで代謝される。また、CYP3A4及び軽度でCYP2D6を阻害する。CYP3A4により代謝される薬剤は併用に注意すること。

(1)併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビモジド (オーラップ)	マクロライド系抗菌剤とビモジドの併用において、ビモジドの血中濃度が上昇する。ビモジドの血中濃度を上昇させ、QT延長及び心室頻拍、心室細動及びtorsades de pointesなどの不整脈があらわれると考えられる。	本剤はこれらの薬剤の主たる代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
シサプリド	併用試験において、シサプリドの血中濃度が上昇しQTが延長した。【【薬物動態】】の項参照】 QT延長及び心室頻拍、心室細動及びtorsades de pointesなどの不整脈があらわれるおそれがある。	

(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
シンバスタチン アトルバスタチン	併用試験において、シンバスタチンの血中濃度が上昇した。【【薬物動態】】の項参照】ミオパシーの発現を助長するおそれがあるため、筋肉痛、筋脱力、顕著なCK(CPK)上昇などに注意すること。CYP3A4で代謝されるスタチンとの併用は避けることが望ましい。併用する際には、12時間あけることを考慮すること。	本剤はこれらの薬剤の主たる代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。



薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4で代謝されるベンゾジアゼピン類 ミダゾラム トリアゾラム 等	併用試験において、ミダゾラムのAUCが上昇した。【薬物動態】の項参照 鎮静作用が増強するおそれがあるので、用量調節を考慮すること。また、患者の状態を十分観察すること。	本剤はこれらの薬剤の主たる代謝酵素(CYP3A4)を阻害する。
テオフィリン	悪心、嘔吐など消化器系副作用を避けるために、両剤の投与間隔を1時間あけること。	ともに局所の消化器系副作用があらわれる。
ジゴキシン	併用試験において、ジゴキシンの血中濃度が上昇した。【薬物動態】の項参照 血中ジゴキシン濃度をモニタリングし、副作用発現に注意すること。	腸内細菌叢への影響により、ジゴキシンの不活性化が抑制され、ジゴキシンの血中濃度が上昇する。
リファンピシン	併用試験において、本剤の血中濃度が低下したので、併用を避けることが望ましい。【薬物動態】の項参照	リファンピシンは本剤の主たる代謝酵素(CYP3A4)を誘導する。
ソタロール	併用試験において、ソタロールの血中濃度とAUCが低下した。【薬物動態】の項参照	併用することによりソタロールの吸収が阻害される。
ワルファリン	ワルファリンの作用を増強したとの報告があるので、プロトロンビン時間/INRをモニタリングすることが望ましい。	機序は不明である。

(3)マクロライド系抗菌剤において、下記薬剤による相互作用が報告されている。

1) ジンピラミド、シクロスポリン、タクロリムス水和物、リトナビル、カルバマゼピン、フェニトイン、イトラコナゾール[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 [末梢の壊死を伴う重篤な血管収縮がおこることがある。]

4. 副作用

国内での承認時までの試験において1日1回テリスロマイシンとして600又は800mg(力価)が投与された安全性評価対象例613例中113例(18.4%)に自他覚的副作用が認められた。主な副作用は、下痢28例(4.6%)、軟便16例(2.6%)、肝機能異常12例(2.0%)、頭痛11例(1.8%)、腹部膨満9例(1.5%)、嘔気・悪心6例(0.9%)であった。

副作用としての主な臨床検査値異常は、ALT(GPT)上昇4.9%(26/536)、AST(GOT)上昇1.9%(10/536)、好酸球増加1.5%(8/521)、 γ -GTP上昇1.5%(8/524)、血中アマラーゼ上昇1.4%(7/510)であった。副作用の発現頻度は比較試験対照薬群と同程度であった。

(承認時：2003年10月)

(注) 国内における承認用量は、1日1回600mg(力価)である。

(1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明[※])…ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、蕁麻疹、血管浮腫等の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) 重症筋無力症の悪化(頻度不明[※])…重症筋無力症の患者で症状の悪化が報告されている。

3) 意識消失(頻度不明[※])…意識消失、意識レベルの低下等があらわれることがあるので、このような場合には投与を中止等の適切な処置を行うこと。

*4) 肝炎、肝機能障害、黄疸(頻度不明[※])…肝炎、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-Pの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸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) QT延長(頻度不明[※])…QT延長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) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じ適切な処置を行うこと。

1) 国内データ

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 [※]
消化器	下痢、軟便、血中アマラーゼ上昇、腹部膨満	嘔気・悪心、嘔吐、腹痛、便秘、口内炎、食欲不振	

	1～5%未満	1%未満	頻度不明 [※]
肝臓	肝機能異常、ALT(GPT)上昇、AST(GOT)上昇、 γ -GTP上昇	Al-P上昇	
血液	好酸球増加		
精神・神経系	頭痛	めまい、不眠、傾眠	錯感覚
感覚器		味覚異常、視調節障害、霧視	複視
皮膚		そう痒、発疹	蕁麻疹、湿疹
筋骨格		筋痙攣	
循環器系		低血圧、ほてり	心房性不整脈、徐脈
* その他			浮腫(顔面、末梢性等)、膣カンジダ症、動悸

注) 自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

*2) 外国データ

外国での承認時までの試験において1日1回テリスロマイシンとして800mg(力価)が投与された安全性評価対象例3,265例中1,005例(30.8%)に副作用が認められた。主な副作用の種類及び発生頻度は国内と同程度であった。外国のみで認められている副作用は、口腔モニリア症、神経過敏、胆汁うっ滞性黄疸、多形紅斑である。

また、大規模臨床試験(1日1回800mg(力価))において、12,159例中に発現した主な副作用は、下痢(3.2%)、悪心(2.8%)、頭痛(1.3%)、浮動性めまい(1.2%)、味覚障害、腹痛(各0.8%)、嘔吐、口渇、鼓腸(各0.6%)及び霧視(0.5%)であった。なお、霧視は可逆性の眼の調節障害であり、多くは軽度かつ一過性で、投与後数時間以内に認められ発現後数時間で消失し、後遺症はみられなかった。

(注) 国内における承認用量は、1日1回600mg(力価)である。

5. 高齢者への投与

高齢者での薬物動態試験で、本剤の血中濃度が非高齢者に比べて高くなることが認められている。【薬物動態】7. 高齢者の項参照

年齢による用量調節は必要ないが、高度の腎障害(クレアチニンクリアランス30mL/min未満)を伴う患者では、1日1回、300mg(力価)への減量を考慮すること。【薬物動態】6. 腎機能障害患者の項参照

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 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。【妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。生殖に及ぼす影響の検討において、ラットにおける生殖細胞の成熟低下、受胎率の低下傾向がみられ、ラット及びウサギにおける胎児器官形成期投与試験において、母体毒性(体重低下あるいは摂餌量低下)がみられる高用量投与時(ラット：300mg/kg/日、NZWウサギ：60mg/kg/日)では、胎児体重の低値、胎児の化骨遅延等の異常のわずかな増加に加え、無尾・短尾等の外変異常、泌尿器系の発生異常が認められた。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないこと。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。【動物実験(ラット)で乳汁中へ移行することが認められている。]

7. 小児等への投与

小児等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

急性過量投与例においては嘔吐又は胃内洗浄により胃内薬物の除去を行うこと。患者を注意深く観察し、対症的、補助的療法を行うこと。また、十分な水分補給を行い、血液電解質(特にカリウム)を管理すること。また、心電図モニタリングを実施すること。

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、更には穿孔を起こして縦隔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) 本剤の投与中又は投与後に下痢があらわれることがある。頻回又は出血を伴う場合は、偽膜性大腸炎のおそれがあるので、本剤の投与を直ちに中止し、補助療法や対症療法による処置を行うこと。

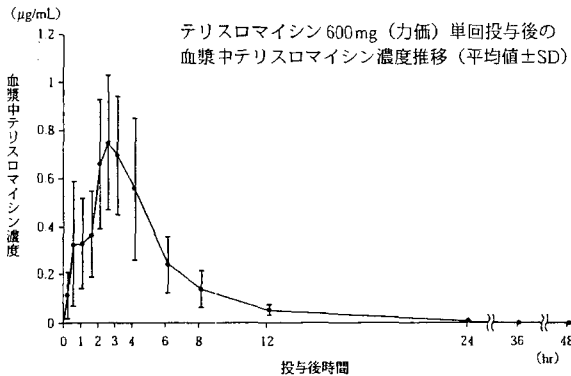
(2) 動物(ラット、イヌ)に150mg/kg/日以上を4週間反復経口投与した場合、あるいは4週間以上の長期間投与では150mg/kg/日未満の用量で様々な組織(肝臓、肺、腎臓、脾臓、腸間膜リンパ節等)にリン脂質症に関連する所見がみられた。この所見は、投薬中止により消失し、マクロライド系抗菌剤にも認められる毒性学的意義の低い変化である。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 単回投与¹⁾

健康成人6名に本剤600mg(力価)を空腹時単回経口投与したとき、血漿中テリスロマイシン濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



C _{max} (µg/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2β} ¹⁾ (hr)
0.91±0.18	2.5	4.00±1.33	9.6±2.3

: コンパートメントモデルによる解析(平均値±SD, t_{max}は中央値 n=6)

(2) 反復投与¹⁾

健康成人8名に本剤600mg(力価)を1日1回10日間食後に反復経口投与したとき、最終回投与時における血漿中テリスロマイシンのC_{max}、AUC_{0-24h}、C_{24h}はそれぞれ1.18±0.39µg/mL、7.47±1.86µg·h/mL、0.039±0.013µg/mLであった(平均値±SD)。血漿中テリスロマイシン濃度及び尿中排泄の推移から、蓄積性は認められなかった。

(3) 食事の影響(外国人データ)²⁾

健康成人18名に本剤800mg(力価)をクロスオーバー法で、空腹時又は食後に単回経口投与したとき、血漿中テリスロマイシンのC_{max}及びAUCの空腹時投与に対する食後投与時の比の90%信頼区間は、いずれも生物学的同等の許容範囲内(80~125%)であった。本剤の吸収に及ぼす食事の影響はないと考えられた。

(注) 国内における承認用量は、1日1回600mg(力価)である。

2. 吸収・代謝・排泄(外国人データ)

健康成人(18~28歳)及び高齢者(65~84歳)各12名に本剤800mg(力価)を単回経口投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、ともに約57%であった³⁾。

健康成人男子6名に¹⁴C-テリスロマイシン800mg(力価)を単回経口投与したとき、投与後7日までに投与放射能の約76及び17%がそれぞれ糞及び尿中に排泄された。投与放射能の約20及び12%がそれぞれ糞及び尿中に未変化体テリスロマイシンとして排泄された。血漿中においては、放射能AUCの約57%がテリスロマイシンであった。主要な代謝物として脱芳香環体、その他の代謝物として脱メチル体、オキサイド体、脱芳香環体酸化物が確認された⁴⁾。

健康成人男子4名にテリスロマイシン480mg(力価)を静脈内投与したとき、全身クリアランス(CL_T)は61.3±10.5L/hであり(平均値±SD)、肝及び腎クリアランスは、CL_Tのそれぞれ約65及び23%であった⁵⁾。

なお、ヒト血清蛋白結合率(*in vitro* 平衡透析法)は、約60~70%であった⁶⁾。

(注) 国内における承認用量は、1日1回600mg(力価)である。

3. 組織移行性

健康成人における白血球、気管支肺胞分泌液、肺胞マクロファージ、また、患者における喀痰、副鼻腔粘膜、口蓋扁桃、歯肉、抜歯創貯留液などへの本剤の良好な組織移行が認められ、各組織中の薬物濃度は、血漿中濃度と同等もしくはそれ以上の濃度であった。

組織	対象	組織中薬物濃度 (µg/g 又は µg/mL)	組織移行率 (組織/ 血漿比)	備考 (投与後時間)
白血球 ¹⁾	健康成人	53.9±12.5	99倍	6
肺組織 ⁷⁾ : 気管支肺胞分泌液 肺胞マクロファージ	健康成人	2.3±1.2	5.9倍	8
	健康成人	51.0±15.9	129倍	8
喀痰 ⁸⁾	患者	8.5±3.4 (C _{max} 値)	4.8倍 (C _{max} 比)	-
耳鼻咽喉組織 ⁹⁾ : 副鼻腔粘膜 口蓋扁桃	患者	1.7±0.4	4.0倍	3~6
	患者	2.6±1.9	7.8倍	3~6
唾液 ¹⁾	健康成人	0.6±0.2	1.2倍	6
口腔組織 ¹⁰⁾ : 歯肉 抜歯創貯留液	患者	1.7±1.7	3.3倍	3~6
	患者	1.1±1.0	2.2倍	3~6

1 回投与量として本剤600mg(力価)を用いた。平均値±SD

4. 薬物相互作用(外国人データ)

健康成人を対象にした薬物相互作用試験の結果は、以下のとおりであった。

なお、本剤の血漿中濃度はCYP3A4を阻害するグレープフルーツジュースの影響を受けなかった¹¹⁾。

	併用薬剤		テリスロマイシン		
	C _{max}	AUC	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg·h/mL)	
シサプラ ¹²⁾	2.0倍	3.0倍	3.0±1.1	14.7±5.0	
シンバスタチン ¹³⁾	シンバスタチン	5.3倍	8.6倍		
	シンバスタチン酸	15倍	11倍	2.2±0.8	9.4±2.4
ミダゾラム ¹⁴⁾	(静脈内)	1.1倍	2.2倍	1.5±0.4	10.3±4.1
	(経口) [*]	2.6倍	6.1倍	1.6±0.5	11.4±4.1
イトラコナゾール ¹⁵⁾	測定せず	測定せず	3.1±0.8 (1.2倍)	23.2±9.1 (1.6倍)	
リファンピシン ¹⁶⁾	0.4倍	0.4倍	0.4±0.2 (0.2倍)	1.4±0.5 (0.1倍)	
テオフィリン ¹⁷⁾	1.2倍	1.2倍	算出せず トラフ値: 0.047±0.020µg/mL	算出せず	
ジゴキシン ¹⁸⁾	1.7倍	1.4倍	2.0±0.9	9.0±2.5	
メプロロール ¹⁹⁾	1.4倍	1.4倍	1.5±0.3 (0.9倍)	9.7±1.8 (0.9倍)	
ソタロール ²⁰⁾	0.7倍	0.8倍	1.2±0.3	5.8±2.1	

いずれの試験においても、テリスロマイシンの1回投与量は800mgを用いた。

併用薬剤のC_{max}、AUCは単独投与時と比較した倍率を示した。

テリスロマイシンでは、併用時C_{max}(µg/mL)及びAUC(µg·h/mL)、又はトラフ値(µg/mL)の平均値±SDをそれぞれ示した。テリスロマイシン単独投与時と比較したものについては、その倍率を()中に示した。

* : 他の経口ベンゾジアゼピン類では検討されていない。

(注) 国内における承認用量は、1日1回600mg(力価)である。

5. 肝機能障害患者(外国人データ)²¹⁾

健康成人及び肝機能障害患者(Child Pughスコア: 平均7.4)各13名に本剤800mg(力価)を1日1回7日間反復経口投与したとき、肝機能障害患者におけるテリスロマイシンの薬物動態に、健康成人との有意な差は認められなかった。脱芳香環体のC_{max}及びAUCでは、肝機能障害患者において健康成人に比べ約50%低い値を示した。テリスロマイシンのC_{max}及びAUCにおいて、肝機能障害患者と健康成人との間に差が認められなかった理由の一つとして、肝機能障害患者におけるテリスロマイシンの腎クリアランスの増大が考えられた。なお、忍容性はいずれも良好であった。

(注) 国内における承認用量は、1日1回600mg(力価)である。

6. 腎機能障害患者(外国人データ)^{22,23)}

健康成人及び腎機能障害患者に本剤800mg(力価)を1日1回5日間反復経口投与したとき、健康成人(9名)に比べ、軽度及び中等度の腎機能障害患者(クレアチニンクリアランスC_{cr}値: 50~80及び30~49mL/min、それぞれ8名)において、テリスロマイシンの定常状態におけるC_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。これに対し、高度の腎機能障害患者(C_{cr}値: <30mL/min、8名)におけるC_{max}及びAUCは健康成人に比べて有意に増加し、それぞれ健康成人の約1.5及び2.0倍であった。なお、テリスロマイシンの腎クリアランスは、腎機能の低下に応じて低下した。血液透析患者(10名)に透析終了後2時間以上あけて本剤800mg(力価)を単回経口投与したとき、健康成人(10名)との比較において、テリスロマイシンのC_{max}及びAUCに有意な差は認められなかった。

(注) 国内における承認用量は、1日1回600mg(力価)である。

7. 高齢者(外国人データ)^{24,25)}

健康成人12名及び65歳以上の健康高齢者14名に本剤800mg(力価)を1日1回10日間反復経口投与したとき、高齢者の最終回投与時における血漿中テリスロマイシンのC_{max}及びAUC_{0-24h}は、それぞれ3.6±1.5µg/mL及び17.2±5.5µg·h/mLであった(平均値±SD)。これは、健康成人における値のそれぞれ約2倍であった。なお、忍容性はいずれも良好であった。

また、感染症患者を対象として検討した薬物動態試験では、非高齢患者に比べ高齢患者のC_{max}及びAUCは約1.4倍であった。

(注) 国内における承認用量は、1日1回600mg(力価)である。



【臨床成績】

二重盲検比較試験（肺炎）を含む国内臨床試験のうち327例の投与終了時の臨床効果は以下のとおりであった。

疾患名	投与期間	臨床効果
呼吸器感染症 ^{8, 26, 27)}	5日間投与	急性気道感染症群
		95.7% (45/47)
		咽頭・喉頭炎
	扁桃炎	
急性気管支炎	93.8% (15/16)	
肺炎	100% (10/10)	
88.5% (23/26)		
慢性呼吸器病変の二次感染（慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺炎腫、気管支喘息等）	5日間投与	91.3% (21/23)
	（7日間投与）	92.8% (154/166)
耳鼻科領域感染症 ⁹⁾	5日間投与	85.4% (35/41)
歯科・口腔外科領域感染症 ¹⁰⁾	3日間投与	副鼻腔炎
		91.7% (22/24)
	歯科・口腔外科領域感染症	100% (5/5)
歯周組織炎	100% (4/4)	
歯冠周囲炎	86.7% (13/15)	
顎炎		

また、ペニシリン耐性あるいはマクロライド耐性肺炎球菌を含む主な起炎菌に対する臨床効果及び微生物学的効果（消失率）は以下のとおりであった。

疾患名	起炎菌	臨床効果	微生物学的効果
呼吸器感染症 ^{8, 26, 27)}	ブドウ球菌属	94.7% (18/19)	89.5% (17/19)
	レンサ球菌属	86.7% (26/30)	100% (29/29)
耳鼻科領域感染症 ⁹⁾	肺炎球菌	93.5% (43/46)	93.5% (43/46)
	PRSP	100% (7/7)	100% (7/7)
歯科・口腔外科領域感染症 ¹⁰⁾	PISP	100% (13/13)	100% (13/13)
	ERSP	96.9% (31/32)	93.8% (30/32)
	EISP	(1/1)	(1/1)
	PRSP/PISP もしくは ERSP/EISP	97.1% (33/34)	94.1% (32/34)
	モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス	92.3% (12/13)	100% (13/13)
	インフルエンザ菌	93.8% (60/64)	71.9% (46/64)
	ペプトストレプトコッカス属	100% (10/10)	100% (10/10)
	プレボテラ属	100% (6/6)	100% (6/6)
	肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)	100% (5/5)	100% (5/5)

PRSP（ペニシリン耐性肺炎球菌）：ペニシリン G の MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$

PISP（ペニシリン中等度耐性肺炎球菌）：

$0.12 \mu\text{g/mL} \leq$ ペニシリン G の MIC $< 2 \mu\text{g/mL}$

ERSP（エリスロマイシン耐性肺炎球菌）：エリスロマイシンの MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$

EISP（エリスロマイシン中等度耐性肺炎球菌）：

$0.5 \mu\text{g/mL} \leq$ エリスロマイシンの MIC $< 1 \mu\text{g/mL}$

【薬効薬理】

1. 抗菌作用

- in vitro* において、ブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌等のグラム陽性菌及びモラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、プレボテラ属等のグラム陰性菌、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、肺炎クラミジア（クラミジア・ニューモニエ）、肺炎マイコプラズマ（マイコプラズマ・ニューモニエ）に対し抗菌力を示す。肺炎球菌のペニシリン耐性株、エリスロマイシン耐性株あるいはキノロン耐性株に対しても、抗菌力を示す²⁸⁻³⁸⁾。
- 肺炎球菌及びインフルエンザ菌に対して、1 MIC 濃度から殺菌的な作用を示す³⁹⁾。
- 黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌、レジオネラ等の各種細菌を用いた感染症モデルにおいて、*in vitro* の抗菌力を反映し、マクロライド系抗菌剤に比べ強い防御効果及び治療効果を示す⁴⁰⁻⁴³⁾。

2. 作用機序

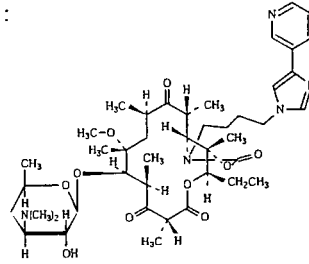
- 細菌の70S リボソームの50S サブユニット中の23S rRNA ドメイン V の2058位及び2059位アデニン残基に加えて、ドメイン II の752位アデニン残基に結合し、蛋白合成を阻害する^{44, 45)}。
- 黄色ブドウ球菌、化膿レンサ球菌、肺炎球菌においてマクロライド・リンコマイシン・ストレプトグラミン B (MLS_B) 耐性を誘導しない⁴⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：テリスロマイシン Telithromycin (JAN) 略号：TEL

化学名：(+)-(3aS, 4R, 7R, 9R, 10R, 11R, 13R, 15R, 15aR)-4-Ethylloctahydro-11-methoxy-3a, 7, 9, 11, 13, 15-hexamethyl-1-[4-[4-(3-pyridyl)imidazol-1-yl]butyl]-10-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xyllo-hexopyranosyl]oxyl]-2H-oxacyclotetradecino[4, 3-d]oxazole-2, 6, 8, 14(1H, 7H, 9H)-tetrone

構造式：



分子式：C₄₃H₆₆N₅O₁₀ 分子量：812.00

性状：テリスロマイシンは白色～微帯黄白色の粉末である。ジクロロメタンに極めて溶けやすく、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド又はメタノールに溶けやすく、水又はヘキサンにほとんど溶けない。

分配係数：log P=1.6（1-オクタノール/水系、pH7）

【包装】

100錠 [10錠(PTP)×10]

【主要文献】

- 保田国伸 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，210，2003
- Bhargava, V., et al. : Scand. J. Infect. Dis., 34(11), 823, 2002
- Perret, C., et al. : Chemotherapy, 48(5), 217, 2002
- 4), 5) 社内資料
- 山崎浩子 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，206，2003
- Kadota, J., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 46(3), 917, 2002
- 渡辺 彰 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，224，2003
- 馬場駿吉 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，279，2003
- 佐々木次郎 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，293，2003
- 11)~20) 社内資料
- Cantalloube, C., et al. : Int. J. Antimicrob. Agents, 22(2), 112, 2003
- 22)~25) 社内資料
- 二木芳人 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，240，2003
- 河野 茂 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，255，2003
- 新井 進 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，7，2003
- 西野武志 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，19，2003
- 渡邊邦友 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，32，2003
- 伊藤輝代 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，38，2003
- 井上松久 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，46，2003
- 山口恵三 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，55，2003
- Ubukata, K., et al. : J. Infect. Chemother., 9(3), 221, 2003
- Yamaguchi, T., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 44(5), 1381, 2000
- Miyashita, N., et al. : J. Antimicrob. Chemother., 48(3), 403, 2001
- 斎藤 厚 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，66，2003
- 岡本博樹 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，71，2003
- 新井 進 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，77，2003
- 40) 社内資料
- 岡本博樹 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，94，2003
- Okamoto, H., et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 45(11), 3250, 2001
- 43) 社内資料
- 中島良徳 他：日本化学療法学会雑誌，51(Suppl.1)，83，2003
- 45), 46) 社内資料

**【文献請求先】

サノフィ・アベンティス株式会社
 コールセンター くすり相談室
 〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
 ☎0120-109-905 FAX(03)6301-3010

製造販売：

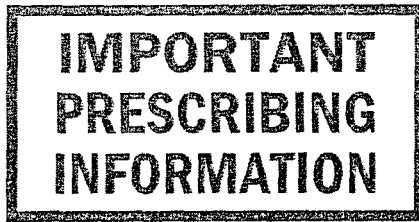
サノフィ・アベンティス株式会社

① 〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

医薬品 外国における製造等の中止、回収、廃棄等の措置 調査報告書

識別番号・報告回数	G-06000422	第2報	報告日 2007年03月30日	第一報入手日 2007年02月13日	新医薬品等の区分 該当なし	機構処理欄
一般的名称	01: テリスロマイシン	外国における措置の 公表状況	サノフィ・アベンティス (本社) のブ レスリリース (http://intranet.sanofi-aventis.com/uDocuments/press_release/2007/02/KETEK_FDA_DECISION_ENG_120207.pdf) FDAのホームページ (http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01561.html)	公表国 アメリカ		
販売名 (企業名)	01: ケテック (サノフィ・アベンティス (株))					
外国における措置の概要				使用上の注意記載状況・その他参考事項等		
<p>□製造・輸入の中止 □販売中止 □回収・廃棄 ■その他問題点 (USPI改訂)</p> <p>ケテックのUSPIが変更されるとの情報を入手した。また、処方時に患者に配布するPatient Medication Guideも作成された。本情報はFDAのホームページにも掲載されている。</p> <p>USPIの変更点は以下のとおりである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・今までの適応のうち「急性増悪慢性気管支炎」「急性細菌性副鼻腔炎」については削除し、「軽度～中等度の市中肺炎」のみの適応となった。 ・重症筋無力症患者での使用を「禁忌」に記載した。 ・視覚障害、意識消失 (失神) を「警告」に記載した。 <p>本改訂は、2006年12月14～15日に行われたFDA諮問委員会にて、ケテックによる肺炎治療のベネフィットはリスクを上回るが、副鼻腔炎 (細菌性副鼻腔炎: ABS)、気管支炎 (慢性気管支炎の増悪: AECB) に対してはリスクがベネフィットを上回るとしてケテックの使用制限を勧告されたことによる。</p> <p>【2007年3月27日入手の追加情報】</p> <p>上記のUSPI改訂に伴い、Dear Healthcare Professional LetterがFDAのWebsiteに掲載された。内容はUSPIの改訂内容、および処方時の患者への説明に関するものである。</p> <p>(処方時には注意すべき副作用 (重症筋無力症の悪化、肝毒性、視覚障害、意識消失) についての説明を行うこと。患者へMedication Guideを配布し、服用前に読むよう指導すること。)</p>				<p>【効能・効果】 (適応菌種)</p> <p>本剤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、レジオネラ属、ペプトストレプトコッカス属、ブレボテラ属、肺炎クラミジア (クラミジア・ニューモニエ)、肺炎マイコプラズマ (マイコプラズマ・ニューモニエ)</p> <p>(適応症)</p> <p>咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>「重要な基本的注意」</p> <p>重症筋無力症の患者に投与した場合、症状が悪化することが報告されている。呼吸器感染症の治療目的で本剤を投与した場合、初回投与後、数時間以内に急性呼吸不全を起こすことがあり、致死的な例も報告されているので、他の治療がない場合を除き、本剤の使用は避けることが望ましい。</p> <p>他に治療法がなく、本剤の投与が必要な場合、観察を十分に行い、異常があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>なお、当該措置は2007年2月16日にFAX報告済みである。</p> <p>また、当該措置は「治験外国措置報告」においても審査部に報告済みである。今回のUSPI改訂に伴い、Dear Healthcare Professional LetterがFDAのWebsiteに掲載された。</p>		
報告企業の意見				今後の対応		
<p>ケテックのUSPIの改訂に伴い、Dear Healthcare Professional LetterがFDAのWebsiteに掲載されたとの情報を入手したため報告を行う。今後の対応については現在、厚生労働省 安全対策課と協議中である。</p>				<p>今後の対応については現在、厚生労働省 安全対策課と協議中である。対応が確定次第、追加報告を行う。</p>		

7-06000422
(5777錠 300mg)



KETEK® (telithromycin) DEAR HEALTHCARE PROFESSIONAL LETTER

March 2007

IMPORTANT INFORMATION ABOUT KETEK® (telithromycin)

Dear Healthcare Professional:

Sanofi-aventis U.S. would like to inform you of important updated information regarding KETEK® (telithromycin) tablets. **The prescribing information has been revised to add a boxed warning and contraindication for myasthenia gravis patients. In addition, the indications for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) and acute bacterial sinusitis (ABS) have been removed from the labeling.** These revisions follow discussions with the Food and Drug Administration (FDA) regarding its decision to follow recommendations of a December 2006 Advisory Committee that the balance of the benefits and risks no longer support continued marketing of Ketek for these two indications. It is important to note that Ketek continues to be indicated only for the treatment of community-acquired pneumonia (CAP) of mild to moderate severity due to *Streptococcus pneumoniae*, (including multi-drug resistant isolates [MDRSP*]), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, or *Mycoplasma pneumoniae*, for patients 18 years old and older.

Safety information regarding visual disturbances and loss of consciousness, previously in the precautions section, has been added to the warnings section. **In prescribing KETEK, it is important for healthcare professionals to inform and discuss with patients the four highlighted toxicities: exacerbation of myasthenia gravis, hepatotoxicity, visual disturbances, and loss of consciousness.**

A Medication Guide has been developed that replaces the Patient Information section of the US prescribing information for KETEK, to better inform and educate patients. The Medication Guide must be provided by pharmacists to patients when KETEK® is dispensed. Healthcare professionals should advise patients to read the medication guide prior to taking KETEK.

Important changes to the updated KETEK® Prescribing Information include:

IMPORTANT DRUG SAFETY INFORMATION:

1. Add a **BOXED WARNING** regarding what is now a **CONTRAINDICATION** for patients with myasthenia gravis;
2. Include a **WARNING** concerning visual disturbances and loss of consciousness, including information previously listed in the **PRECAUTIONS** section;
3. Include a Medication Guide for patients that replaces the Patient Information section

page 1 of 6

IMPORTANT PRESCRIBING INFORMATION:

1. **Remove** from the labeling recommendations for the use of Ketek in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB) and acute bacterial sinusitis (ABS) in the **INDICATIONS AND USAGE, DOSAGE AND ADMINISTRATION** and **CLINICAL STUDIES** sections.

These changes have been approved by the US Food and Drug Administration.

The most important changes in the prescribing information relating to the above are as follows:

MYASTHENIA GRAVIS

Clinicians are advised to review carefully the **Boxed Warning** shown below, which has been added to the prescribing information.

Ketek is contraindicated in patients with myasthenia gravis. There have been reports of fatal and life-threatening respiratory failure in patients with myasthenia gravis associated with the use of Ketek. (See **CONTRAINDICATIONS**.)

CONTRAINDICATIONS

Added:

“KETEK is contraindicated in patients with myasthenia gravis. Exacerbations of myasthenia gravis have been reported in patients and sometimes occurred within a few hours of the first dose of telithromycin. Reports have included fatal and life-threatening acute respiratory failure with a rapid onset and progression.”

VISUAL DISTURBANCES AND SYNCOPE

WARNINGS

Added 2 new subsections:

“Visual disturbances”**

KETEK may cause visual disturbances particularly in slowing the ability to accommodate and the ability to release accommodation. Visual disturbances included blurred vision, difficulty focusing, and diplopia. Most events were mild to moderate; however, severe cases have been reported.

“Loss of Consciousness”**

There have been post-marketing adverse event reports of transient loss of consciousness including some cases associated with vagal syndrome.

***Because of potential visual difficulties or loss of consciousness, patients should attempt to minimize activities such as driving a motor vehicle, operating heavy machinery or engaging in other hazardous activities during treatment with KETEK. If patients experience visual disorders or loss of consciousness while taking KETEK, patients should not drive a motor vehicle, operate heavy machinery or engage in other hazardous activities. (See PRECAUTIONS, Information for Patients.)”**

page 2 of 6

REMOVED: ACUTE EXACERBATION of CHRONIC BRONCHITIS (AECB) and ACUTE BACTERIAL SINUSITIS (ABS) INDICATIONS

INDICATIONS AND USAGE

Removed from the indications section acute exacerbation of chronic bronchitis (AECB) and acute bacterial sinusitis (ABS).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Revised the dosing information to delete references to infection type and to be specific for the community acquired-pneumonia indication as follows:

"The dose of KETEK tablets is 800 mg (2 tablets of 400 mg) taken orally once every 24 hours; for 7–10 days. KETEK tablets can be administered with or without food."

We also remind healthcare professionals of the June 2006 labeling changes concerning hepatotoxicity. The current version of the warning follows.

"WARNINGS

"Acute hepatic failure and severe liver injury, in some cases fatal, have been reported in patients treated with KETEK. These hepatic reactions included fulminant hepatitis and hepatic necrosis leading to liver transplant, and were observed during or immediately after treatment. In some of these cases, liver injury progressed rapidly and occurred after administration of a few doses of KETEK.

"Physicians and patients should monitor for the appearance of signs or symptoms of hepatitis, such as fatigue, malaise, anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, liver tenderness or hepatomegaly. Patients with signs or symptoms of hepatitis must be advised to discontinue KETEK and immediately seek medical evaluation, which should include liver function tests. If clinical hepatitis or transaminase elevations combined with other systemic symptoms occur, KETEK should be permanently discontinued.

"Ketek must not be re-administered to patients with a previous history of hepatitis and/or jaundice associated with the use of KETEK tablets, or any macrolide antibiotic.

"In addition, less severe hepatic dysfunction associated with increased liver enzymes, hepatitis and in some cases jaundice was reported with the use of KETEK. These events associated with less severe forms of liver toxicity were reversible."

At sanofi-aventis U.S., patient safety is our highest priority and we are committed to ensuring that healthcare professionals continue to have the information necessary to prescribe KETEK appropriately. Please carefully review this information and the revised labeling including the Medication Guide which are enclosed. Contact sanofi-aventis if you have any questions about this information or the safe and effective use of KETEK.

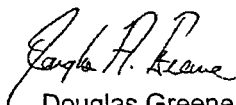
We also encourage you to report any adverse events experienced by your patients. Call sanofi-aventis U.S. at 1-800-633-1610 (option #2) to report adverse events occurring in connection with the use of KETEK. Alternatively, this information may be reported to FDA's MedWatch Reporting System by phone at 1-800-FDA-1088, by facsimile at 1-800-FDA-0178, or by mail using the Form 3500 at <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>.

page 3 of 6



The revised product information including the Medication Guide will be included in Ketek® (telithromycin) packages manufactured after February 12, 2007, and is available on the company and product websites (www.sanofi-aventis.us and www.ketek.com) or by contacting Medical Information Services at 1-800-633-1610 (option #1) from 9 am to 5 pm (EST) Monday–Friday.

Sincerely,



Douglas Greene, MD

Senior Vice President US Medical Affairs & Chief Medical Officer
Sanofi-aventis U.S.

Enclosures: KETEK® (telithromycin) Full Prescribing Information

US.TEL.07.02.022

About Ketek

Ketek is contraindicated in patients with myasthenia gravis. There have been reports of fatal and life-threatening respiratory failure in patients with myasthenia gravis associated with the use of Ketek.

KETEK tablets are indicated for the treatment of community-acquired pneumonia (of mild to moderate severity) due to *Streptococcus pneumoniae*, (including multi-drug resistant isolates [MDRSP*]), *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Chlamydophila pneumoniae*, or *Mycoplasma pneumoniae*, for patients 18 years old and above.

*MDRSP, Multi-drug resistant *Streptococcus pneumoniae* includes isolates known as PRSP (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*), and are isolates resistant to two or more of the following antibiotics: penicillin, 2nd generation cephalosporins, e.g., cefuroxime, macrolides, tetracyclines and trimethoprim/sulfamethoxazole.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of KETEK and other antibacterial drugs, KETEK should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy.

KETEK is contraindicated in patients with myasthenia gravis. Exacerbations of myasthenia gravis have been reported in patients and sometimes occurred within a few hours of the first dose of telithromycin. Reports have included fatal and life-threatening acute respiratory failure with a rapid onset and progression.

KETEK is contraindicated in patients with previous history of hepatitis and/or jaundice associated with the use of KETEK tablets, or any macrolide antibiotic.

KETEK is contraindicated in patients with a history of hypersensitivity to telithromycin and/or any components of KETEK tablets, or any macrolide antibiotic.

Concomitant administration of KETEK with cisapride or pimozide is contraindicated.

Acute hepatic failure and severe liver injury, in some cases fatal, have been reported in patients treated with KETEK. These hepatic reactions included fulminant hepatitis and hepatic necrosis leading to liver transplant, and were observed during or immediately after treatment. In some of these cases, liver injury progressed rapidly and occurred after administration of a few doses of KETEK.

Physicians and patients should monitor for the appearance of signs or symptoms of hepatitis, such as fatigue, malaise, anorexia, nausea, jaundice, bilirubinuria, acholic stools, liver tenderness or hepatomegaly. **Patients with signs or symptoms of hepatitis must be advised to discontinue KETEK and immediately seek medical evaluation, which should include liver function tests.** If clinical hepatitis or transaminase elevations combined with other systemic symptoms occur, KETEK should be permanently discontinued.

Ketek must not be re-administered to patients with a previous history of hepatitis and/or jaundice associated with the use of KETEK tablets, or any macrolide antibiotic.

In addition, less severe hepatic dysfunction associated with increased liver enzymes, hepatitis and in some cases jaundice was reported with the use of KETEK. These events associated with less severe forms of liver toxicity were reversible.

Telithromycin has the potential to prolong the QTc interval of the electrocardiogram in some patients. QTc prolongation may lead to an increased risk for ventricular arrhythmias, including torsades de pointes. Thus, telithromycin should be avoided in patients with congenital prolongation of the QTc interval, and in patients with ongoing proarrhythmic conditions such as uncorrected hypokalemia or hypomagnesemia, clinically significant bradycardia, and in patients receiving Class IA (e.g., quinidine and procainamide) or Class III (e.g., dofetilide) antiarrhythmic agents.

Cases of torsades de pointes have been reported post-marketing with KETEK. In clinical trials, no cardiovascular morbidity or mortality attributable to QTc prolongation occurred with telithromycin treatment in 4780 patients in clinical trials, including 204 patients having a prolonged QTc at baseline.

KETEK may cause visual disturbances particularly in slowing the ability to accommodate and the ability to release accommodation. Visual disturbances included blurred vision, difficulty focusing, and diplopia. Most events were mild to moderate; however, severe cases have been reported.

There have been post-marketing adverse event reports of transient loss of consciousness including some cases associated with vagal syndrome.

Because of potential visual difficulties or loss of consciousness, patients should attempt to minimize activities such as driving a motor vehicle, operating heavy machinery or engaging in other hazardous activities during treatment with KETEK. If patients experience visual disorders or loss of consciousness while taking KETEK, patients should not drive a motor vehicle, operate heavy machinery or engage in other hazardous activities.

Clostridium difficile associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including KETEK, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon leading to overgrowth of *C. difficile*.

C. difficile produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.

If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.

Therapy with simvastatin, lovastatin, or atorvastatin should be suspended during the course of KETEK treatment. Concomitant treatment of KETEK with rifampin, a CYP 3A4 inducer, should be avoided.

Most adverse events were mild to moderate and included diarrhea, nausea, headache, dizziness, and vomiting.

7-06000422
(47,7錠 300mg)

NDA 21-144/S-012
Page 21

MEDICATION GUIDE
KETEK® (KEE tek) Tablets
(telithromycin)

READ THE MEDICATION GUIDE THAT COMES WITH KETEK BEFORE YOU START TAKING IT. TALK TO YOUR DOCTOR IF YOU HAVE ANY QUESTIONS ABOUT KETEK. THIS MEDICATION GUIDE DOES NOT TAKE THE PLACE OF TALKING WITH YOUR DOCTOR ABOUT YOUR MEDICAL CONDITION OR TREATMENT.

WHAT IS THE MOST IMPORTANT INFORMATION I SHOULD KNOW ABOUT KETEK?

1. **Do not take KETEK if you have Myasthenia Gravis (a rare disease which causes muscle weakness). Worsening of myasthenia gravis symptoms including life-threatening breathing problems have happened in patients with myasthenia gravis after taking KETEK in some cases leading to death.**

KETEK can cause other serious side effects, including:

2. **SEVERE LIVER DAMAGE (HEPATOXICITY). SEVERE LIVER DAMAGE, IN SOME CASES LEADING TO A LIVER TRANSPLANT OR DEATH HAS HAPPENED IN PATIENTS TREATED WITH KETEK. SEVERE LIVER DAMAGE HAS HAPPENED DURING TREATMENT, EVEN AFTER A FEW DOSES, OR RIGHT AFTER TREATMENT WITH KETEK HAS ENDED.**

Stop KETEK and call your doctor right away if you have signs of liver problems. Do not take another dose of KETEK unless your doctor tells you to do so.

Signs of liver problems include:

- increased tiredness
- loss of appetite
- yellowing of the skin and/or eyes
- right upper belly pain
- light-colored stools
- dark urine
- itchy skin

Do not take KETEK if you have ever had side effects of the liver while taking KETEK or macrolide antibiotics. Macrolide antibiotics include erythromycin, azithromycin (Zithromax®), clarithromycin (Biaxin®) or dirithromycin (Dynabac®).

3. **Vision problems.** KETEK may cause blurred vision, trouble focusing, and double vision. You may notice vision problems if you look quickly from near objects to far objects.
4. **Fainting.** You may faint especially if you are also having nausea, vomiting, and lightheadedness.
 - BE AWARE THAT VISION PROBLEMS AND FAINTING WHILE TAKING KETEK MAY AFFECT YOUR ABILITY TO DRIVE OR DO DANGEROUS ACTIVITIES. LIMIT DRIVING AND OTHER DANGEROUS ACTIVITIES.
 - IF YOU HAVE VISION PROBLEMS OR FAINT WHILE TAKING KETEK
 - DO NOT DRIVE, OPERATE HEAVY MACHINES, OR DO DANGEROUS ACTIVITIES.
 - CALL YOUR DOCTOR BEFORE TAKING ANOTHER DOSE OF KETEK IF YOU HAVE VISION PROBLEMS OR FAINT.

See "What are the possible side effects of KETEK?" for other side effects of KETEK.

WHAT IS KETEK?

KETEK is an antibiotic. KETEK is used to treat adults 18 years of age and older with a lung infection called "community acquired pneumonia" that is caused by certain bacteria germs.

- KETEK is not for other types of infections caused by bacteria
- KETEK, like other antibiotics, does not kill viruses.

WHO SHOULD NOT TAKE KETEK?

Do not take KETEK if you:

- have myasthenia gravis
- have had side effects on the liver while taking KETEK or macrolide antibiotics.
- have ever had an allergic reaction to KETEK or macrolide antibiotics.
- take cisapride (Propulsid[®]) or pimozone (Orap[®]).

KETEK may not be right for you. Before taking KETEK, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:

- have myasthenia gravis
- have liver problems
- have (or have a family history of) a heart problem called "QTc prolongation"
- have other heart problems
- are pregnant or breastfeeding

Tell your doctor about all of the medicines you take, including prescription and nonprescription medicines, vitamins, and herbal supplements. KETEK and other medicines may affect or interact with each other, sometimes causing serious side effects.

You should not take the following cholesterol lowering medicines while taking KETEK:

- simvastatin (Zocor[®], Vytorin[®])
- lovastatin (Mevacor[®])
- atorvastatin (Lipitor[®])

Know the medicines you take. Keep a list of your medicines with you to show your doctor or pharmacist.

Do not take other medicines with KETEK without first checking with your doctor. Your doctor will tell you if you can take other medicines with KETEK.

HOW SHOULD I TAKE KETEK?

- Take KETEK exactly as your doctor tells you. Skipping doses or not taking all of an antibiotic may:
 - make the treatment not work as well
 - increase the chance that the bacteria will develop resistance to the antibiotic
- The usual dose is two 400 mg KETEK Tablets taken at the same time once a day for 7 to 10 days. If you have kidney disease, your doctor may prescribe a lower dose for you.
- Take KETEK with or without food.
- Swallow KETEK tablets whole.
- Call your doctor if you took too much KETEK.

WHAT ARE THE POSSIBLE SIDE EFFECTS OF KETEK?

See "What is the most important information I should know about KETEK?" for worsening of myasthenia gravis symptoms, and serious liver, vision, and fainting side effects.

Other serious side effects include:

- **Pseudomembranous colitis** (an intestine infection). Pseudomembranous colitis can happen with most antibiotics, including KETEK. Call your doctor if you get watery diarrhea, diarrhea that does not go away, or bloody stools. You may also have stomach cramps and a fever. Pseudomembranous colitis can happen up to 2 months after you have finished your antibiotic.

The most common side effects of KETEK are nausea, headache, dizziness, vomiting, and diarrhea.

These are not all of the side effects of KETEK. Ask your doctor or pharmacist for more information.

HOW SHOULD I STORE KETEK?

- Store KETEK tablets at room temperature, 59° to 86°F (15° to 30°C).
- **Keep KETEK and all medicines out of the reach of children.**

GENERAL INFORMATION ABOUT KETEK

- Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide.
- Do not use KETEK for a condition for which it was not prescribed.
- Do not share KETEK with other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about KETEK. If you would like more information, talk with your doctor. You can ask your doctor or pharmacist for information about KETEK that was written for healthcare professional. This information is also available on the KETEK website at www.KETEK.com.

What are the ingredients in KETEK?

Active Ingredient: telithromycin

Inactive Ingredients: croscarmellose sodium, hypromellose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, povidone, red ferric oxide, talc, titanium dioxide, and yellow ferric oxide

Rx Only

Medication Guide as of February 2007

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

sanofi-aventis U.S. LLC
Bridgewater, NJ 08807

BIAXIN® (clarithromycin) is a registered trademark of Abbott Laboratories.

ZITHROMAX® (azithromycin) is a registered trademark of Pfizer Inc.

DYNABAC® (dirithromycin) is a registered trademark of Eli Lilly and Company.

PROPULSID® (cisapride) is a registered trademark of Johnson & Johnson.

ORAP® (pimozide) is a registered trademark of Teva Pharmaceuticals USA, Inc.

LIPITOR® (atorvastatin) is a registered trademark of Pfizer Inc.

ZOCOR® (simvastatin) is a registered trademark of Merck & Co Inc.

VYTORIN® (simvastatin and ezetimibe) is a registered trademark of Merck/Schering Plough Pharmaceuticals.

MEVACOR® (lovastatin) is a registered trademark of Merck & Co Inc..

7-06000422
(ケテック錠 300mg)

NDA 21-144/S-012

Rev February 2007
KETEK[®]
(telithromycin) Tablets

Ketek is contraindicated in patients with myasthenia gravis. There have been reports of fatal and life-threatening respiratory failure in patients with myasthenia gravis associated with the use of Ketek. (See **CONTRAINDICATIONS.**)

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of KETEK and other antibacterial drugs, KETEK should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria.

DESCRIPTION

KETEK[®] tablets contain telithromycin, a semisynthetic antibacterial in the ketolide class for oral administration. Chemically, telithromycin is designated as Erythromycin, 3-de[(2,6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribohexopyranosyl)oxy]-11,12-dideoxy-6-O-methyl-3-oxo-12,11-[oxycarbonyl][[4-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl]butyl]imino]]-

Telithromycin, a ketolide, differs chemically from the macrolide group of antibacterials by the lack of α -L-cladinose at position 3 of the erythronolide A ring, resulting in a 3-keto function. It is further characterized by a C11-12 carbamate substituted by an imidazolyl and pyridyl ring through a butyl chain. Its empirical formula is $C_{43}H_{65}N_5O_{10}$ and its molecular weight is 812.03. Telithromycin is a white to off-white crystalline powder. The following represents the chemical structure of telithromycin.

