

〈総 説〉

アザライド系抗菌薬アジスロマイシン単回投与製剤 (AZM-SR) の特徴と臨床的有用性

河野 茂

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座

(第二内科)

(2009年6月1日受付)

■ はじめに

15員環マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシン (AZM) は、アザライド系とも呼ばれ、従来のマクロライド系薬よりもインフルエンザ菌に対する抗菌活性が改善されている。そのため、急性呼吸器感染症をはじめ多くの急性感染症に汎用されている^{1,2)}。さらに、AZMは、1日1回3日間投与という簡便な服薬方法から、その有用性は高く評価されている。一方で、本邦における経口抗菌薬の用量は諸外国と比較して低く、服薬コンプライアンスも十分ではないため、耐性菌のさらなる拡大が危惧されている³⁾。

このような背景のなか、マイクロスフェア技術を応用したアジスロマイシン単回投与製剤 (AZM-SR) が開発された。本製剤は、2gという高用量のアジスロマイシンを1回で服用することによりフロントローディング (服薬早期に十分な薬物濃度が得られること) を可能にした成人用ドライシロップ製剤である。このフロントローディ

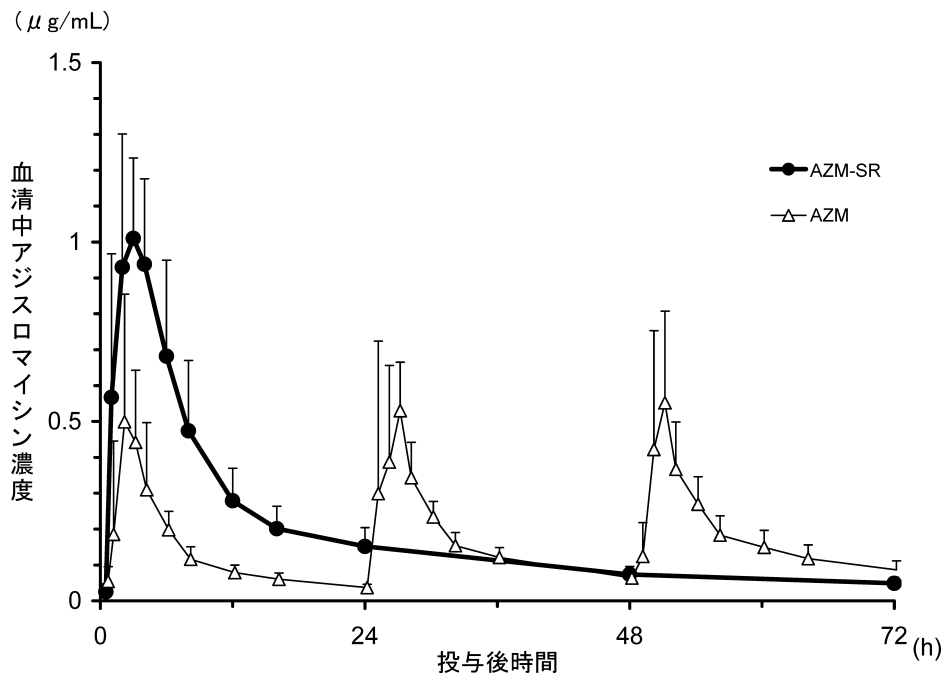
ングによる早い効果発現に加え、服薬も1回で済むことから100%の服薬コンプライアンスが期待できるため、服薬不遵守による感染症の再燃や耐性菌の出現を抑制できる抗菌薬として期待されている。本稿ではその特徴について紹介する。

■ AZM-SRの薬物動態

1. フロントローディングとファゴサイトデリバリー

AZM-SRはマイクロスフェアによって2gという高用量を1度に服薬することを可能にした単回投与製剤である。これにより、感染病巣において早期に十分な薬物濃度が得られることから、早い効果発現が期待できる。この特性はフロントローディングと呼ばれ、感染症治療を行う上では理想的な特性の1つである。健康成人男性12名を対象にAZM-SR 2g単回投与とAZM 500mg 1日1回3日間投与の血中濃度推移を比較したところ、投与後24時間のAUCは約3倍、最高血中濃度は約2倍となっている。(図1)⁴⁾。高齢者においても非

図1. AZM-SRとAZMの血清中濃度の比較



薬剤名	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC _{0-last} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
AZM-SR	9.39±1.94	16.63±4.48	1.24±0.20	2.5	66.24±8.24
AZM	3.07±0.85	16.25±4.51	0.69±0.25	2.0	65.60±8.58

Mean±SD

AZM-SR：アジスロマイシン単回投与と製剤2g 1回投与，AZM：アジスロマイシン500mg 1日1回3日間投与。

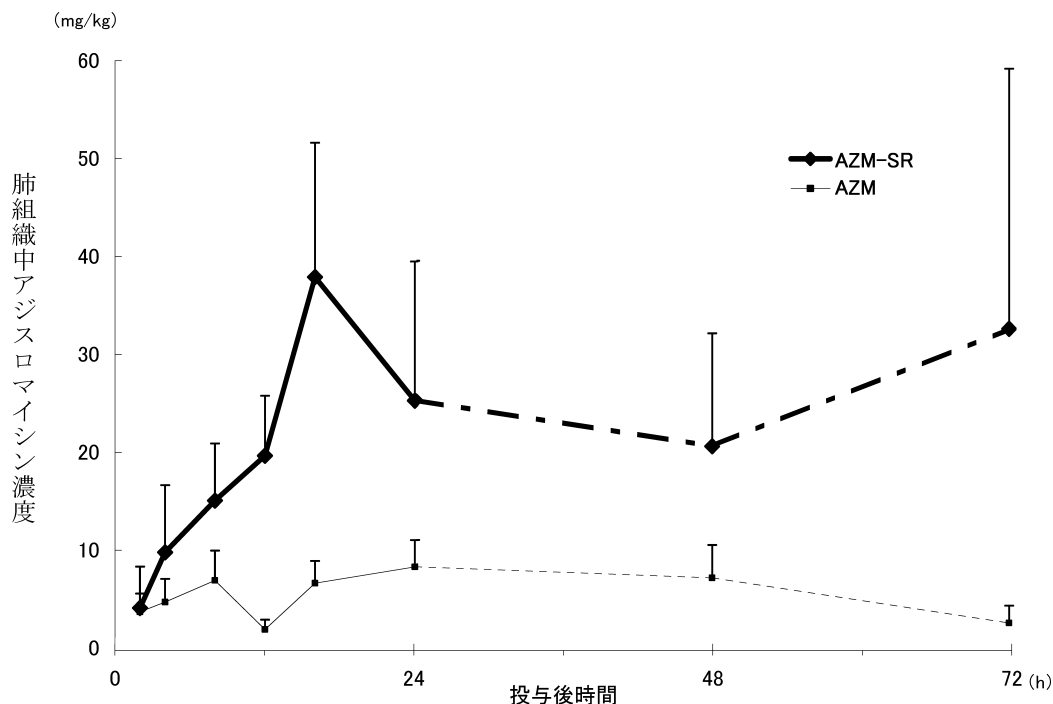
ファイザー社申請資料

高齢者と同様な体内動態を示していたことから用量調節の必要はないと考えられる。肺組織における投与後24時間のAUCにおいても、AZM-SRはAZMの約4倍高いことが明らかとなっていることから十分な臨床効果が得られると考えられる(図2)⁵⁾。血中に吸収されたAZMの多くは、白血球に取り込まれて感染病巣に速やかに輸送される。これはファゴサイトデリバリーと呼ばれ、アジスロマイシンの特性の1つである。

2. マイクロスフェア

マイクロスフェアとは、直径がミクロン単位の小さな球体であり、ドラッグ・デリバリーシステム(DDS)の1つとして臨床応用されている。このマイクロスフェアというオブラートにAZMの結晶を包みこむことで、2gという高用量のAZMを服用することによる消化管の有害事象を軽減させている。

図2. AZM-SRとAZMの肺組織内濃度の比較



薬剤名	AUC ₀₋₂₄ (mg·h/kg)	C _{max} (mg/kg)
AZM-SR	505	37.9
AZM	130	8.3

Mean±SD

AZM-SR : アジスロマイシン単回投与製剤 2g 1回投与, AZM : アジスロマイシン 500mg 単回投与。

LUCCHI, M., et al.: Antimicrob. Chemother. 61: 884~891, 2008

■ AZM-SRの臨床的有用性

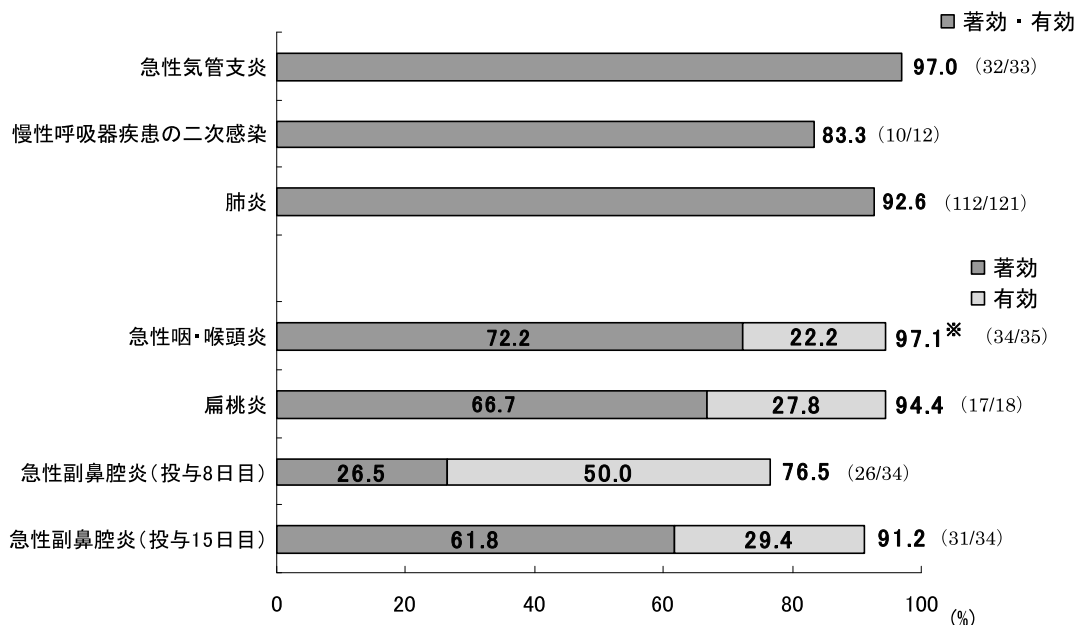
1. 急性呼吸器感染症に対する臨床効果

本邦における成人急性呼吸器感染症患者 254 例に対する AZM-SR の臨床効果の検討によると、いずれの疾患においても投与 8 日目、15 日目の評価で高い有効率が認められている (図 3)^{6~8)}。

また、海外においてはレボフロキサシン (LVFX) を対照薬とした二重盲検比較試験が実施されてい

る。副鼻腔炎患者を対象にした LVFX (1 日 1 回 500 mg 10 日間) との比較⁹⁾、さらに市中肺炎患者を対象に、LVFX (1 日 1 回 500 mg 7 日間) との比較¹⁰⁾ では、AZM-SR は、いずれも同等の有効性が示されている。さらに慢性気管支炎の急性増悪患者を対象にした LVFX (1 日 1 回 500 mg 7 日間投与) との二重盲検比較試験の結果では、慢性的な基礎疾患があるような患者の場合でも同等の臨床効果が得られている¹¹⁾。

図3. 国内臨床試験におけるAZM-SRの疾患別臨床効果



※ (「著効」と「有効」の合計例数) / (評価例数から「判定不能」を除いた例数) より算出

河野 茂, 他: 日本化学療法学会雑誌 57: 15~25, 2009
 山中 昇, 他: 日本化学療法学会雑誌 56: 525~537, 2008
 ファイザー社申請資料

2. 急性感染症治療に適した抗菌スペクトル

急性呼吸器感染症患者における原因菌別臨床効果において、非定型病原体だけでなく肺炎球菌、インフルエンザ菌が原因とされる急性呼吸器感染症に対しても高い臨床効果が得られている^{6~8)}。PRSP (ペニシリン耐性肺炎球菌), PISP (ペニシリン中等度耐性肺炎球菌), BLNAR (β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌) が原因とされた市中肺炎に対しても高い有効率が得られている (図4)。急性呼吸器感染症の第1選択薬として十分に期待できる抗菌薬である。

また、AZM-SRでは淋菌の適応が追加されている。現在では淋菌の薬剤耐性化が進み、有効な内服薬がないため注射剤で治療されている。そのため患者QOL向上の観点からもAZM-SRで淋菌感染が治療できるというメリットは大きい。しかしながら国内での臨床成績が無いことから今後の臨

図4. 国内臨床試験におけるAZM-SRの肺炎球菌・インフルエンザ菌に対する臨床効果

原因菌	有効率
肺炎球菌	95.2%(20/21)
PRSP ^{※1} + PISP ^{※2}	7/7
PSSP ^{※3}	92.9%(13/14)
インフルエンザ菌	100%(16/16)
BLNAR ^{※4}	3/3
BLNAR以外	100%(13/13)

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

※2 PISP: ペニシリン中等度耐性肺炎球菌
($0.12 \mu\text{g/mL} \leq \text{ペニシリンG} \leq 1 \mu\text{g/mL}$)

※3 PSSP: ペニシリン感受性肺炎球菌
(ペニシリンG $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$)

※4 BLNAR: β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (アンピシリン $\geq 4 \mu\text{g/mL}$)

河野 茂, 他: 日本化学療法学会雑誌 57: 15~25, 2009
 山中 昇, 他: 日本化学療法学会雑誌 56: 525~537, 2008
 ファイザー社申請資料

図5. AZM-SRの安全性

a. 国内・国外臨床試験におけるAZM-SRの副作用発現率

副作用発現率(総計)		28.1%(452例/1608例)
副作用の種類	発現率(%)	
胃腸障害	下痢	264(16.4%)
	悪心	64(4.0%)
	腹痛	50(3.1%)
	腹部膨満	15(0.9%)
	嘔吐	14(0.9%)
	胃炎	8(0.5%)
	鼓腸放屁	7(0.4%)
	消化不良	7(0.4%)
	おくび	3(0.2%)
	腹部不快感	3(0.2%)
感染症および 寄生虫症	カンジダ症	6(0.4%)
	真菌感染	5(0.3%)
筋骨格系および 結合組織障害	頸部痛	3(0.2%)
	頭痛	26(1.6%)
神経系障害	めまい	7(0.4%)
	味覚障害	6(0.4%)
	脱力	5(0.3%)
全身障害および 投与局所様態	倦怠感	3(0.2%)
	浮腫	3(0.2%)
	発疹	10(0.6%)
皮膚および 皮下組織障害	そう痒症	4(0.2%)
	蕁麻疹	3(0.2%)
	ALT(GPT)増加	15(0.9%)
臨床検査	AST(GOT)増加	9(0.6%)
	γ-GTP増加	5(0.3%)
	好酸球数増加	5(0.3%)
	血小板数増加	4(0.2%)

b. 国内臨床試験におけるAZM-SRの消化管系の主な有害事象の平均持続期間

副作用の種類	平均持続日数
下痢	2.2 (115件/316例)
悪心	1.9 (13件/316例)
腹痛	1.7 (13件/316例)
腹部膨満	3.1 (7件/316例)

図6. AZM-SRの服薬方法



床データの集積が待たれる。

3. 薬物相互作用

従来のマクロライド系薬では、日常臨床で併用されることの多い、テオフィリン、Ca拮抗薬、スタチン系との相互作用が報告されているが、アザライド系であるAZMの併用注意薬剤はシクロスポリン、ワルファリン、メシル酸ネルフィナビルの3剤のみと安全性の面でも比較的使いやすい抗菌薬であると言える。

4. 副作用

国内・国外で行われた臨床試験を併合して安全性を評価したデータによると、副作用の発現率は28.1%で、主な副作用は下痢(16.4%)、悪心(4.0%)、腹痛(3.1%)などの胃腸障害であった。また、臨床検査値に与える影響としては、ALT(GPT)の増加を0.9%、AST(GOT)の増加を0.6%に認めた¹²⁾。国内の臨床試験でみられた有害事象の多くは軽度であり、平均持続日数も下痢

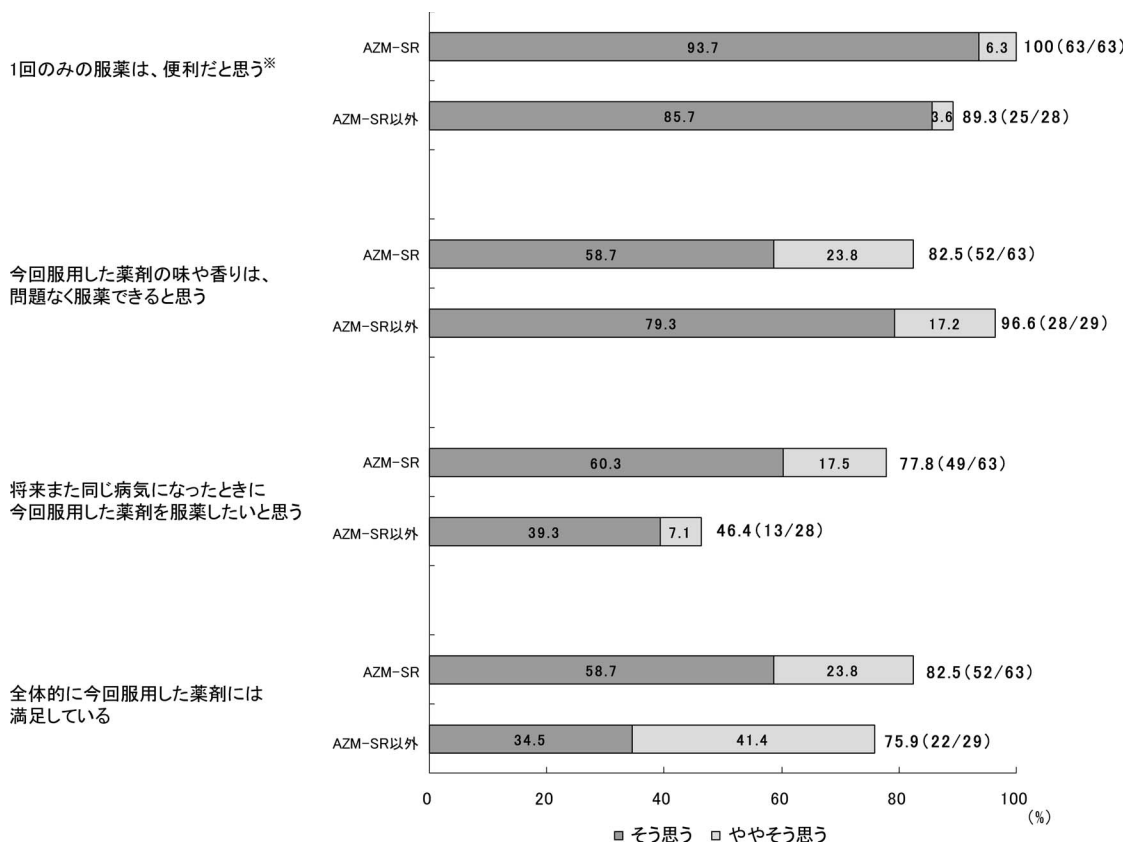
で2.2日間と長引く傾向は認められなかった(図5)。また、年齢別の有害事象発現率を見ても高齢者で低い傾向が認められている¹³⁾。

5. 効能・効果、用法・用量及び服薬時の注意事項

AZM-SRは深在性皮膚感染症、リンパ管、リンパ節炎、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、慢性呼吸器病変の二次感染症、尿道炎、子宮頸管炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎に適応のある1回のみ服用する成人用ドライシロップ製剤である。AZM-SRが封入された専用ボトルに水約60mLを注ぎ、数秒間懸濁させて空腹時に服用する。アジスロマイシンは全量溶解しないため、懸濁後はすぐに服用することが必要となる。また、残量がある場合は再度同様の操作を繰り返す。以上で投薬が完了する(図6)。

AZM-SRは食後服用すると消化管系の有害事象が増加することがあるため、食後2時間以上の空

図7. AZM-SRの患者満足度



*該当しない場合は、想像で回答

ファイザー社社内資料

腹時に服用する指導が必要である。また、AZM-SRの投与から4日目以降でも症状改善が認められない場合は、他剤に変更するなどの対策を行う必要がある。

6. 患者満足度

AZM-SR国内臨床試験時に全国21施設の医療機関において抗生物質を服薬している患者を対象に、服薬満足度調査(PSAS: Patient Satisfaction with Antibacterial drug in a Single dose)を行った結果を示す(図7)¹⁴⁾。94症例の服薬調査票をもとに、AZM-SRを投与された患者(単回投与)とAZM-SR以外の薬剤を投与された患者(1日数回

数日間投与)の2群に分けて患者満足度を比較検討したところ、1回だけの服薬に対する受け入れは高く、全体的な満足度は「そう思う」「ややそう思う」の合算でAZM-SR投与群で82.5%、AZM-SR以外の薬剤投与群で75.9%であった。将来服薬する際にAZM-SRを再度希望する患者が77.8%であり、AZM-SR以外の薬剤を服用された患者の46.4%を大きく上回っていることから、AZM-SRは患者満足度の高い経口抗菌薬であると示唆される。

■ まとめ

以上述べてきたように、AZM-SRは、フロントローディング（投与初期に高い血中濃度が得られること）による早期の臨床症状改善が期待できるだけでなく、服薬コンプライアンス遵守率の向上による耐性菌発現リスクの減少も期待できることから、急性呼吸器感染症治療の新たな選択肢として大いに期待される。

文献

- 1) ISHIDA, K.; M. KAKU, K. IRIFUNE, *et al.*: *In vitro* and *in vivo* activities of macrolides against *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 790~798, 1994
- 2) NIKI, Y.; M. KIMURA, N. MIYASHITA, *et al.*: *In vitro* and *in vivo* activities of azithromycin, a new azalide antibiotic, against *Chlamydia*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 2296~2299, 1994
- 3) 二木芳人：耐性菌を考慮した経口抗菌薬の適正使用。 *Physicians' Therapy Manual* 5: 2008
- 4) ファイザー社申請資料
- 5) LUCCHI, M.; B. DAMLE, A. FANG, *et al.*: Pharmacokinetics of azithromycin in serum, bronchial washings, alveolar macrophages and lung tissue following a single oral dose of extended or immediate release formulations of azithromycin. *Antimicrob. Chemother.* 61: 884~891, 2008
- 6) 河野 茂, 青木信樹, 二木芳人, 他：急性気管支炎および慢性呼吸器病変の二次感染に対する azithromycin 単回投与製剤の多施設共同非盲験非対照試験。 *日本化学療法学会雑誌* 57: 15~25, 2009
- 7) 山中 昇, 保富宗城, 藤原啓次, 他：急性咽喉頭炎, 急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎に対する azithromycin 単回投与製剤の多施設共同, 非盲験非対照試験。 *日本化学療法学会雑誌* 56: 525~537, 2008
- 8) ファイザー社申請資料
- 9) MURRAY, J. J.; P. EMPARANZA, E. LESINSKAS, *et al.*: Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 133: 194~201, 2005
- 10) D'IGNAZIO, J.; M. A. CAMERE, D. E. LEWIS, *et al.*: Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49: 4035~4041, 2005
- 11) ZERVOS, M.; D. B. JEANNE, M. J. DANIEL, *et al.*: Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus levofloxacin for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infect. Dis. Clin. Practice* 13: 115~121, 2005
- 12) ファイザー社申請資料
- 13) ファイザー社申請資料
- 14) ファイザー社社内資料