

〈総説〉

アジスロマイシン単回投与製剤の女性性感染症治療への臨床応用

寺田道德・大木恵美子・山岸由佳・三嶋廣繁
愛知医科大学大学院医学研究科感染制御学

(2010年1月8日受付)

わが国における女性性感染症 (Sexually transmitted infection: STI) の罹患率は、平成14年以降減少傾向にあるものの、未だ社会問題として顕在化している。15員環マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンは、1g単回投与にてSTIとして最も報告件数の多いクラミジア・トラコモティス (以下、クラミジア) 性感染症に対する適応症を有しているが、この既存製剤にPharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) の観点から改良を加えた単回投与製剤2gが平成21年4月に上市され、クラミジア性感染症のみならず、淋菌による性感染症の適応も承認された。この新製剤による臨床試験は実施されていないことから、淋菌による性感染症も含む女性STIに対するアジスロマイシン単回投与製剤の臨床応用について、自験例の情報を含めて考察した。アジスロマイシン単回投与製剤は、クラミジアのみならず淋菌も関与するSTI治療において、理論的に新たな治療の選択肢の1つとなりうることが示唆されたが、STIに対して今後の臨床検討が必要であると考えられた。

I. はじめに

日本でも平成21年(2009年)4月に、アジスロマイシンの既存製剤にPharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) の観点から改良を加えた単回投与製剤2gが上市された。この新製剤は、既存製剤の3日間投与分(500mg, 3日間, 計1.5g)を1回の投与で済ませることができ、理論上、100%服薬コンプライアンスが達成できる。そのため、通常抗菌薬にみられる低用量・長期間投与による服薬コンプライアンスの低下を防ぎ、更に、治療不十分や耐性菌増加を払拭できると期待されている。

アジスロマイシン既存製剤はクラミジア性感染症(子宮頸管炎および尿道炎)に対する1g単回投与の適応症を有しているが、単回投与製剤2gは臨床試験の実施なしにクラミジアのみならず淋菌による性感染症の適応も承認された。この新製剤の性感染症に対する臨床検討は今後進められていくと思われるが、既存製剤の臨床経験等も踏まえ、このアジスロマイシン単回投与製剤の女性性感染症(Sexually transmitted infection: STI)に対する応用について考察した。

II. 女性STIの疫学、診断および治療の現状

国内におけるクラミジアによる女性STIの罹患率は、全てのSTIのうちで最も高く、国立感染症研究所の「感染症発生動向調査」によれば、平成14年度を境に減少傾向にあるものの、報告件数としては15,000件を超えており、社会問題として顕在化している(図1)¹⁾。一方、淋菌感染症の報告件数は他のSTIに比べて少ないものの、クラミジア感染との併発も報告されている^{2,3)}ことから、潜在的には多い疾患とも考えられる。

次に、女性STIの動向について、岐阜県医師会によって進められている岐阜県の性感染症実態調査を図2に示す^{4,5)}。全国の動向と同じように、平成14年度を境にSTIが減少傾向にあり、クラミジア感染症の報告が最も多い点も類似している。また、淋菌感染症も減少傾向にあるものの、クラミ

ジア感染に次いで頻度の高いSTIとして認識する必要がある。

2008年性感染症診断・治療ガイドラインによる、女性STIの代表的な性器クラミジア感染症および淋菌感染症(淋菌性子宮頸管炎)の治療薬は表1に示すとおりである⁶⁾。性器クラミジア感染症に対しては、経口剤による治療が標準とされ、アジスロマイシン既存製剤の1g単回投与を除けば、1日複数回のクラリスロマイシンおよび多くのキノロン系薬の7日間投与が推奨されている。このような長期間の投与は、服薬コンプライアンスの不遵守により、治療の失敗による性感染症の蔓延が問題となる⁷⁾。また、妊婦への投与は、FDAの基準によればアジスロマイシンのみがレベルB(動物実験では危険性はないが、ヒトでの安全性は不十分、もしくは動物では毒性があるがヒトの試験では危険性なし)として推奨されており、使用可能な薬剤は限定されている。

また、淋菌性子宮頸管炎に対する推奨薬として

図1. 日本の性感染症の現状 —性感染症報告数：女性—¹⁾

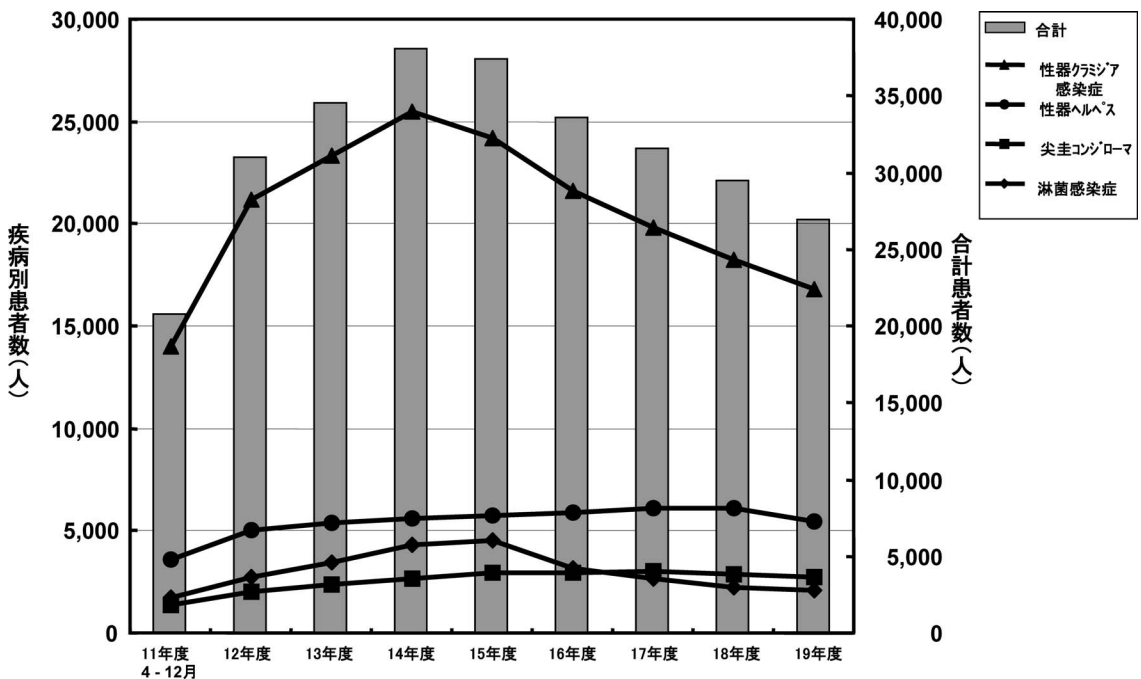
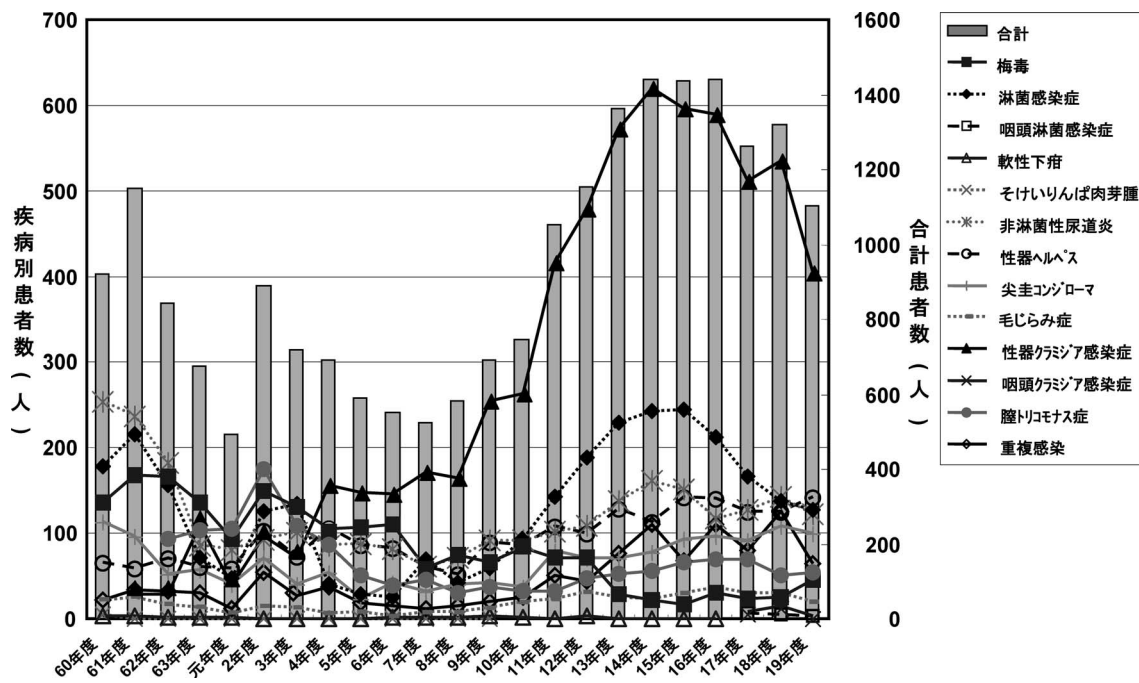


図2. 岐阜県 性感染症疾病別患者数推移 (性器カンジダ症を除く)



参考文献2) および3) を改編 (一部データ追加)

表1. 性器クラミジア感染症および淋菌感染症 (淋菌性子宮頸管炎) の推奨治療薬 (2008年性感染症診断・治療ガイドライン)

| 優先度 | 薬剤名 | 1日量・投与経路 | 投与期間 | 妊婦への投与 |
|-------------------------|-----------|----------------|-------|--------|
| 性器クラミジア感染症 | | | | |
| 1 | アジスロマイシン | 1000 mg QD, po | 1日間 | 推奨度 B |
| 2 | クラリスロマイシン | 200 mg BID, po | 7日間 | 推奨度 C |
| 3 | ミノサイクリン | 100 mg BID, po | 7日間 | 原則非投与 |
| 4 | ドキシサイクリン | 100 mg BID, po | 7日間 | 原則非投与 |
| 5 | レボフロキサシン | 100 mg TID, po | 7日間 | 原則非投与 |
| 6 | トスフロキサシン | 150 mg BID, po | 7日間 | 原則非投与 |
| 劇症例 | ミノサイクリン | 100 mg BID, iv | 3~5日間 | 原則非投与 |
| 淋菌感染症 (淋菌性子宮頸管炎) | | | | |
| 1 | セフトリアキソン | 1 g QD, iv | 1日間 | — |
| 2 | セフォジジム | 1 g QD, iv | 1日間 | — |
| 3 | スペクチノマイシン | 2 g QD, im | 1日間 | — |

QD : 1日1回, BID : 1日2回, TID : 1日3回, po : 経口投与, iv : 静脈内投与, im : 筋肉内投与

は、注射剤のセフトリアキソン、セフォジジムおよびスペクチノマイシンの3剤のみであり、経口剤の推奨薬は存在していないことは臨床上大きな

問題である。

STIの治療については、クラミジア感染と淋菌感染を個別に対応することが適切であるとされて

いるが、クラミジア感染に淋菌感染が混合感染する場合は、10～20%程度ある^{2,3)}ことを考慮すると、クラミジアと淋菌のいずれにも抗菌活性を有し、単回投与で確実な効果が期待される抗菌薬の存在意義は大きいと考える。

III. アジスロマイシンについて

1. アジスロマイシン既存製剤の有効性および安全性

アジスロマイシン既存製剤のSTIに対する有効性および安全性については、本邦で実施された二重盲検比較試験において、クラミジア性感染症(非淋菌性尿道炎および子宮頸管炎)を対象として、アジスロマイシン既存製剤1g単回投与群と500mg、1日1回、3日間投与群とで比較検討されている。

1g単回投与群の投与開始15日目の菌消失率は85.2%、有効率は83.0%であり、投与開始29日目の菌消失率は98.1%、有効率は97.8%であった。一方、副作用(因果関係が否定できない有害事象)は、尿道炎と子宮頸管炎を合わせて1g単回投与群では33.9%(43/127例)、500mg×3日投与群では35.9%(23/64例)に認められた。1g単

回投与群は既承認の投与方法であった500mg×3日投与群と同様の安全性を示したことが確認されている⁸⁾。

2. アジスロマイシンの抗菌力

アジスロマイシンの抗菌力について、臨床分離株に対するMICの年次推移を考察した。

Chlamydia trachomatis 臨床分離株に対するアジスロマイシンのMICを1987年～1988年分離株と2002年分離株とで比較したが、アジスロマイシンのMIC値は、分離年度による差はなかった⁸⁾(表2)。その他に、2006年に検討した自験例によれば、*C. trachomatis*に対するアジスロマイシンのMIC値はやや上昇したが、推定されるアジスロマイシンの組織濃度からは治療可能と考えられる。

また、2004年の臨床分離株によるアジスロマイシンの *Neisseria gonorrhoeae* に対するMIC₉₀は0.5 μg/mLであった⁹⁾。2007年から2009年にかけて検討した自験例によればMIC₉₀は0.5 μg/mLであり、耐性化は認められていない(表3)。

日本ではアジスロマイシン既存製剤は淋菌に対する適応を取得していないが、我々はアジスロマイシン既存製剤の1gおよび2g(国内未承認の用量)を用いて女性STIの淋菌感染症に対する検討を行っており、自験例を報告する。淋菌感染が培

表2. *Chlamydia trachomatis* に対するMIC

| 薬物 | 1987～1988年分離株 (20株) | | 2002年分離株(10株) | | 2006年分離株(6株) | |
|-----------|------------------------|---|-------------------|---|-------------------|---|
| | MIC 範囲 (μg/mL) | MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL) | MIC 範囲 (μg/mL) | MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL) | MIC 範囲 (μg/mL) | MIC ₅₀ /MIC ₉₀ (μg/mL) |
| アジスロマイシン | 0.063 ～ 0.125 | 0.125 / 0.125 | 0.063 ～ 0.125 | 0.125 / 0.125 | 0.125 ～ 0.5 | 0.5 / 0.5 |
| エリスロマイシン | 0.125 ～ 0.25 | 0.125 / 0.25 | 0.016 ～ 0.125 | 0.125 / 0.125 | — | — |
| クラリスロマイシン | 0.008 ～ 0.016 | 0.008 / 0.016 | — | — | — | — |

表3. *Neisseria gonorrhoeae* に対する MIC

| 薬物 | 2004 年分離株 (49 株) | | 2007~2009 年分離株 (13 株) | |
|-----------|--------------------------------|--|--------------------------------|--|
| | MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$) | MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) |
| アジスロマイシン | $\leq 0.03 \sim 0.5$ | 0.25 / 0.5 | 0.0625 \sim 0.5 | 0.25 / 0.5 |
| クラリスロマイシン | $\leq 0.03 \sim 8$ | 1 / 2 | — | — |
| セフジトレン | $\leq 0.03 \sim 0.13$ | $\leq 0.06 / 0.13$ | — | — |
| セフカペン | $\leq 0.03 \sim 0.5$ | 0.13 / 0.25 | — | — |
| レボフロキサシン | $\leq 0.03 \sim 16$ | 8 / 16 | — | — |

2004年分離株：参考文献9)より引用

2007~2009年分離株：自験例

表4. アジスロマイシン既存製剤1g, 2gおよび単回投与製剤2g投与時の淋菌感染女性STI患者に対する有効性および安全性

| アジスロマイシン投与量 | 症例数 | 有効性 (菌消失例数) | 分離同定された淋菌のMIC ($\mu\text{g/mL}$) | 安全性 (有害事象発現例数) |
|-------------------|-----|----------------|------------------------------------|--|
| 既存製剤 1g 単回投与 | 5 | 4/5 | 0.0625, 0.125, 0.25, 0.25, 0.5 | 0/5 |
| 既存製剤 2g 単回投与 | 5 | 5/5 | 0.125, 0.125, 0.25, 0.25, 0.5 | 4/5 下痢4例 (<i>C. difficile</i> 腸炎1例含む) |
| 単回投与製剤 2g 単回投与 | 3 | 3/3 | 0.125, 0.25, 0.5 | 1/3 軟便1例 |

養検査にて確認された女性STIの患者を対象にアジスロマイシン既存製剤1gもしくは2gに割り付け、各5例に投与した。その検討の有効性(菌消失例数)と安全性(有害事象発現例数)は表4の通りである。1g投与群では5例中4例で菌消失が確認されたが、1例においてはアジスロマイシンのMICが0.5 $\mu\text{g/mL}$ の感受性株でありながら、菌消失されず、追加治療を必要とした。しかしながら、有害事象の発現例数は0例であり、安全性の高さが確認された。一方、2g投与群では5例中5例全例で菌消失が確認され、有効性の高さが確認された。安全性としては、5例中4例に下痢が認められ、そのうち1例では*Clostridium difficile*腸炎を併発し、治療にメトロニダゾールの10日間投与を必要とした。検討症例は少ないものの、以

上の結果からは、淋菌性STIに対してはアジスロマイシン既存製剤1gは有効性の面から投与量不足が、2gは安全性の面から使用が限定されることが示唆された。

また、アジスロマイシン単回投与製剤を淋菌性STIの女性患者3例に投与したところ、3例中3例で菌消失が確認され、有害事象は3例中1例に軟便が認められたのみであり、淋菌性STIに対する有効性の高さや安全性における忍容性が確認された(表4)。今後、さらにアジスロマイシン単回投与製剤による淋菌性STI治療についてのエビデンスを構築する必要がある。

なお、米国ではアジスロマイシン経口剤は、2g単回投与として淋菌性尿道炎および子宮頸管炎、注射剤(国内未承認)投与として淋菌による骨盤

内炎症性疾患 (Pelvic inflammatory disease: PID) の適応が承認されている¹⁰⁾。

3. アジスロマイシンによる下痢発現抑制のための試み—基礎データからの知見—

アジスロマイシン単回投与製剤の国内第3相試験および外国第3相試験を併合した安全性の解析によると、もっとも頻回に認められる有害事象は下痢(軟便も含む)であり、36.1%であった¹¹⁾。さらに、本剤は食事の影響を受けることから、食間投与となっているが、処方される立場(患者)および処方する立場(医師および薬剤)のいずれにおいても下痢の発現は懸念される有害事象である。

我々の基礎実験データであるが、腸内細菌叢の異常を整えるために使用される主な3種の生菌製剤ラックビー® [1g中、ビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) を10mg含有]、ビオフィェルミンR® [1g中、耐性乳酸菌 (*Streptococcus faecalis*) を6mg含有]、およびミヤBM®細粒 [1g中、宮入菌 (*Clostridium butyricum*) を40mg含有] にアジスロマイシンを加えて培養 [測定培地: GAM寒天

培地(日水)、培養方法: 37°C、60時間、嫌気培養(嫌気チェンバー)、混合ガス N₂:O₂:CO₂=80:10:10(%)] し、各菌の増減を検討した(表5)。その結果、アジスロマイシンの添加によりミヤBM®細粒では菌量の減少がみられ、併用による効果が期待できないことが示唆された。アジスロマイシンによる下痢の発症機序は腸管蠕動運動を掌るホルモンであるモチリンの受容体への刺激作用(モチリン様作用)と報告されているが¹²⁾、生菌製剤であるラックビー®あるいはビオフィェルミンR®を併用することで、下痢を抑制できる可能性が示唆された。

4. アジスロマイシン既存製剤投与時の子宮・付属器組織内濃度

子宮摘出術予定の日本人患者に、術前にアジスロマイシン500mgを単回投与し、肘静脈血、子宮動脈血および子宮・付属器組織(子宮内膜、子宮筋層、子宮頸部、卵管および卵巣)を採取したときの、血清中および子宮・付属器組織内アジスロマイシン濃度を表6に示す¹³⁾。アジスロマイシン500mg投与後の肘静脈血および子宮動脈血清

表5. プロバイオティックスの最大発育許容濃度

| 薬剤 | 生菌製剤 | | | | | |
|------|--------|-------|------------|-------|---------|-------|
| | ラックビー® | | ビオフィェルミンR® | | ミヤBM®細粒 | |
| | ×1000 | ×100 | ×1000 | ×100 | ×1000 | ×100 |
| AZM | 1600 | 800 | 1600 | 800 | <0.20 | <0.20 |
| CDTR | 800 | ≥1600 | ≥1600 | ≥1600 | 6.25 | 25 |
| CFTM | 800 | ≥1600 | ≥1600 | ≥1600 | 50 | 200 |
| CPDX | 800 | ≥1600 | ≥1600 | ≥1600 | 50 | 200 |
| CFDN | 800 | ≥1600 | ≥1600 | ≥1600 | 1.56 | 50 |
| LVFX | 0.39 | 0.39 | 6.25 | 6.25 | 0.39 | 0.78 |
| AMPC | 12.5 | 12.5 | 100 | 100 | 0.05 | 12.5 |
| VCM | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 1.56 | 0.78 | 0.78 |
| FOM | 6.25 | 6.25 | 12.5 | 12.5 | 25 | ≥1600 |
| MINO | 1.56 | 1.56 | 25 | 25 | <0.20 | <0.20 |

濃度: μg/mL

AZM: アジスロマイシン, CDTR: セフジトレン, CFTM: セフテラム, CPDX: セフボドキシム, CFDN: セフジニル, LVFX: レボフロキサシン, AMPC: アモキシシリン, VCM: バンコマイシン, FOM: ホスホマイシン, MINO: ミノサイクリン

中濃度はいずれも投与後約4時間以内に最高濃度0.38 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、各子宮・付属器組織内濃度は投与後約7時間以内に最高濃度2.60~8.23 $\mu\text{g}/\text{g}$ を示した。いずれの時点においても各子宮・付属器組織内濃度は血清中濃度の約10~20倍高い値を示した。

また、アジスロマイシン500mg投与時の子宮・付属器組織内濃度の実測値から予測したアジスロマイシン1g単回投与後の推定組織内濃度によれば、少なくとも投与後10日間は*C. trachomatis*の MIC_{90} を上回る濃度が子宮組織内に持続すると推定されている⁸⁾。

5. アジスロマイシン単回投与製剤2g投与時の組織移行性

外国人被験者にアジスロマイシン単回投与製剤2g投与時の組織移行性(白血球、および肺組織)について、アジスロマイシン既存製剤投与(500mg, 1日1回, 3日間投与あるいは500mg単回投与)時と比較検討されている^{14,15)}。

- ① アジスロマイシン単回投与製剤投与後の白血球中濃度推移は、血清中濃度推移と同様にアジスロマイシン既存製剤500mg, 1日1

回, 3日間投与と比較して AUC_{0-24} は約3倍高い値を示した(図3および表7)。

- ② アジスロマイシン単回投与製剤投与後の投与第1日目における組織内 AUC_{0-24} は、肺組織: 505 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$, 肺胞細胞: 7028 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{g}$, 気道上皮被覆液: 17.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ であり, IR錠500mg単回投与後と比較して, 肺組織: 3.8倍, 肺胞細胞: 4.1倍, 気道上皮被覆液: 7.6倍に上昇した。また, C_{max} で2~4倍高い値を示した(図4および表8)。

これらの組織移行性の検討結果から, アジスロマイシン単回投与製剤2g投与後の投与第1日目の各種組織内アジスロマイシン濃度は, 既存製剤500mg投与と比較して, C_{max} は約2~4倍, AUC_{0-24} は約3~8倍を示すことが確認された。このように, アジスロマイシン単回投与製剤は既存製剤と比較して, 投与後早期から, 血中および組織中において, 高濃度の抗菌薬の細菌への暴露が可能となるフロント・ローディングという概念を実現できる特徴を有すると考えられる。

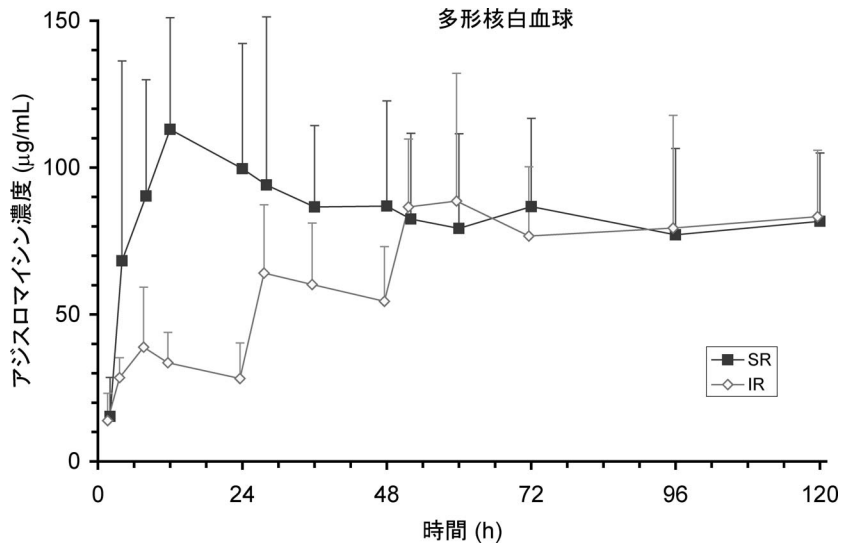
したがって, アジスロマイシンの子宮・付属器組織への移行性が高いことは, アジスロマイシン既存製剤による検討にて確認されていることから,

表6. 日本人子宮摘出予定患者にアジスロマイシン500mg単回投与後の血清中および子宮・付属器組織内アジスロマイシン濃度

| 投与後時間 (h) | 血清中濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) | | 組織内濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$) | | | | | |
|-----------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 肘静脈 (N=28) | 子宮動脈 (N=27) | 子宮内膜 (N=27) | 子宮筋層 (N=31) | 子宮頸部 (N=31) | 子宮外膜 (N=28) | 卵巣 (N=21) | 卵管 (N=28) |
| 1.3-1.8 | 0.01 \pm 0.01 | 0.01 \pm 0.01 | ND | ND | ND | ND | ND | 0.04 |
| 2.1-3.9 | 0.38 \pm 0.22 | 0.38 \pm 0.23 | 4.07 \pm 2.51 | 3.16 \pm 2.50 | 1.79 \pm 1.60 | 1.89 \pm 1.50 | 3.43 \pm 3.34 | 1.88 \pm 1.22 |
| 4.0-5.2 | 0.27 \pm 0.10 | 0.32 \pm 0.13 | 4.29 \pm 2.62 | 4.36 \pm 2.03 | 2.40 \pm 1.59 | 2.37 \pm 1.31 | 1.98 \pm 1.87 | 3.12 \pm 2.42 |
| 6.1-7.3 | 0.28 \pm 0.09 | 0.33 \pm 0.19 | 8.09 \pm 3.11 | 8.23 \pm 1.93 | 2.60 \pm 1.00 | 3.24 \pm 1.09 | 2.68 \pm 2.26 | 4.97 \pm 3.90 |
| 12.7-22.3 | 0.07 \pm 0.04 | 0.06 \pm 0.02 | 4.45 | 2.52 \pm 2.11 | 2.49 \pm 3.06 | 1.68 \pm 0.95 | 1.67 | 1.52 |
| 27.2-34.0 | 0.04 \pm 0.03 | 0.04 | 4.72 \pm 5.28 | 2.75 \pm 3.28 | 1.98 \pm 1.48 | 1.44 \pm 1.36 | 1.69 | 2.49 \pm 3.00 |
| 48.0-51.5 | NT | NT | NT | 2.55 | 1.58 | NT | NT | 1.82 |
| 61.2 | 0.02 | 0.02 | 5.25 | 2.43 | 1.26 | 0.81 | 0.81 | 1.71 |
| 93.0 | 0.02 | NT | 2.03 | 0.84 | 1.14 | 1.68 | NT | 0.98 |

ND: 検出限界以下, NT: 検体なし
参考文献13)より引用

図3. アジスロマイシン単回投与製剤2g単回投与時またはアジスロマイシン既存製剤投与(500mg, 1日1回, 3日間投与)時のアジスロマイシン多形核白血球中濃度



SR : アジスロマイシン単回投与製剤2g, IR : アジスロマイシン既存製剤500mg, 1日1回, 3日間投与
参考文献 14) を改編

表7. アジスロマイシン単回投与製剤2g単回投与時またはアジスロマイシン既存製剤投与(500mg, 1日1回, 3日間投与)時の組織内アジスロマイシンのPKパラメータ

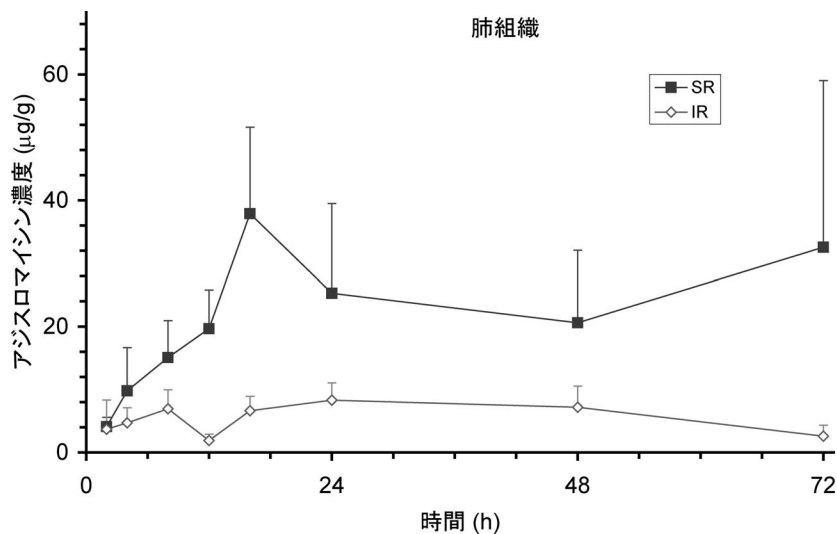
| | | AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL) | AUC ₀₋₁₂₀ (μg·h/mL) | C _{max} (μg/mL) | T _{max} (h) |
|-----------------------------|--------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| AZM 単回投与製剤 2g 単回投与 | 血清 | 7.87 ± 1.87 | 14.8 ± 3.16 | 0.725 ± 0.224 | 3.50 (1.00 - 6.00) |
| | 多形核白血球 | 2080 ± 650 | 10000 ± 2690 | 146 ± 66.0 | 12.0 (4.00 - 96.0) |
| AZM 500mg, 1日1回3日間 投与 | 血清 | 2.67 ± 0.92 | 13.7 ± 3.18 | 0.405 ± 0.161 | 2.00 (2.00 - 3.00) |
| | 多形核白血球 | 704 ± 188 | 7830 ± 1790 | 114 ± 44.2 | 60.0 (8.00 - 120) |

AZM : アジスロマイシン, AUC₀₋₂₄ : 0時間から24時間までの血清中濃度-時間曲線下面積, AUC₀₋₁₂₀ : 0時間から120時間までの血清中濃度-時間曲線下面積, C_{max} : 最高血清中濃度, T_{max} : 最高血清中濃度到達時間
参考文献 14) を改編

アジスロマイシン単回投与製剤2g投与後の投与第1日目における子宮・付属器組織内濃度のC_{max}およびAUC₀₋₂₄は, アジスロマイシン既存製剤500mg投与と比較して, 少なくともC_{max}で2倍, AUC₀₋₂₄で3倍以上高い値を示すことが予測される。

アジスロマイシン単回投与製剤投与後には, 各子宮・付属器組織内濃度の最高濃度値は, 約5~16μg/gに到達すると推定され, 投与初期に高い組織濃度が得られ, 早期の治療効果が期待される。

図4. アジスロマイシン単回投与製剤2g単回投与時またはアジスロマイシン既存製剤500mg単回投与時のアジスロマイシン肺組織内濃度



SR : アジスロマイシン単回投与製剤2g, IR : アジスロマイシン既存製剤500mg単回投与
参考文献15)を改編

表8. アジスロマイシン単回投与製剤2g単回投与時またはアジスロマイシン既存製剤500mg単回投与時の組織内アジスロマイシンのPKパラメータ

| | | AUC ₀₋₂₄ (µg·h/mL) | AUC ₀₋₇₂ (µg·h/mL) | C _{max} (µg/mL) | T _{max} (h) |
|-------------------------|---------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------|
| AZM 単回投与製剤 2g単回投与 | 血清 | 10.04 ± 3.45 | 18.81 ± 6.94 | 0.94 ± 0.54 | 4.00 (2.00 - 8.00) |
| | 肺組織 | 505* | 1693* | 37.9** | 16 |
| | 肺胞細胞 | 7028* | 20403* | 669** | 16 |
| | 気道上皮被覆液 | 17.6 | 131 | 3.2 | 48 |
| AZM 500 mg 単回投与 | 血清 | 3.14 ± 1.83 | 5.03 ± 2.61 | 0.39 ± 0.34 | 4.00 (2.00 - 16.00) |
| | 肺組織 | 130* | 432* | 8.3** | 24 |
| | 肺胞細胞 | 1674* | 5804* | 194** | 16 |
| | 気道上皮被覆液 | 2.3 | 33.5 | 1.2 | 48 |

AZM : アジスロマイシン, AUC₀₋₂₄ : 0時間から24時間までの血清中濃度-時間曲線下面積, AUC₀₋₁₂₀ : 0時間から120時間までの血清中濃度-時間曲線下面積, C_{max} : 最高血清中濃度, T_{max} : 最高血清中濃度到達時間

*: µg·h/g, **: µg/g
参考文献15)を改編

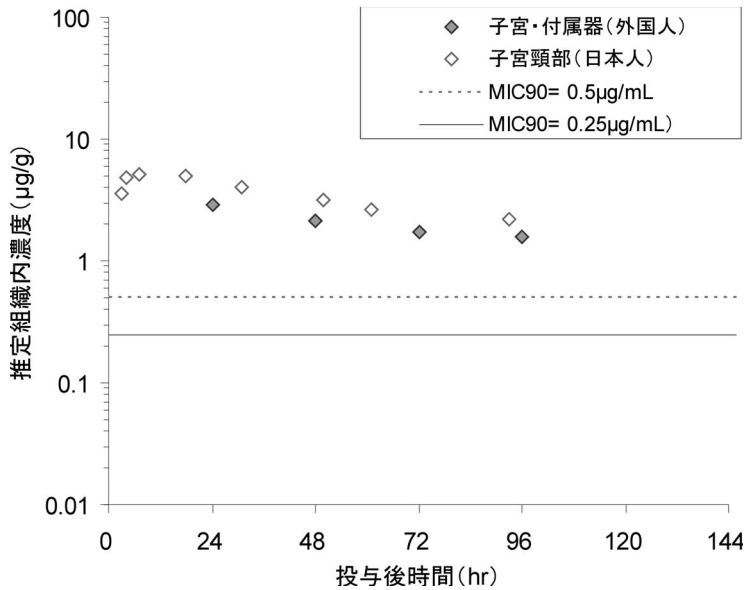
IV. アジスロマイシン単回投与製剤によるSTI治療への応用

STIに対するアジスロマイシン単回投与製剤のPK-PDパラメータを総括すると、臨床的有効性が

以下のように予測できる。

アジスロマイシンの有効性と最も関連するPK-PDパラメータはAUC/MICと言われており、投与回数、投与間隔に依存することなく、効果が認められる¹⁶⁾。アジスロマイシン単回投与製剤2g投与時のアジスロマイシンの各組織内AUC₀₋₂₄は既

図5. アジスロマイシン単回投与製剤2g経口投与時の推定組織内濃度



500 mg 経口投与時の子宮・付属器組織の平均濃度から予測した値 (500 mg 投与時の2倍として)

存製剤 500 mg 投与時の少なくとも3倍以上を示すと推定されており、投与初期から十分な除菌効果が期待できる。アジスロマイシン単回投与製剤は既存製剤と比較して、投与後早期から、血中および組織中において、高濃度の抗菌薬の細菌への暴露が可能となるフロント・ローディングという概念を実現できる特徴を有すると考えられる。

PDパラメータであるアジスロマイシンのMIC₉₀は、2002年臨床分離株の*C. trachomatis*では0.125 µg/mLであった。FOULDSらは、本疾患の治療においては*C. trachomatis*に対するMIC₉₀ (0.125 µg/mL)を上回る濃度が5~10日間持続することが重要であるとしており¹⁷⁾、アジスロマイシン既存製剤1g単回投与により、この濃度が持続することが推定されている。また、アジスロマイシン単回投与製剤2g投与時のアジスロマイシンの各組織内濃度は既存製剤500 mg投与時の少なくとも2倍以上を示し、子宮・付属器組織内C_{max}は5 µg/gを超えると推定されることから、クラミジア

によるSTIに対して既存製剤1g投与時と同様あるいはそれ以上の有効性および速やかな除菌効果が期待できる。

次に、*N. gonorrhoeae*に対するアジスロマイシンのMIC₉₀は0.5 µg/mLと感受性を有している。アジスロマイシン単回投与製剤2g投与時のアジスロマイシンの各組織内C_{max}は既存製剤500 mg投与時の約2~4倍を示すことから、十分なアジスロマイシンが投与初期から各組織に移行し、1週間はその濃度が維持すると考えられ、淋菌によるSTIの治療に対しても有効性が期待できる(図5)。

以上から、アジスロマイシン単回投与製剤は、クラミジアのみならず淋菌も関与するSTI治療において、理論的に新たな治療の選択肢の1つとなりうることが示唆される。しかし、アジスロマイシン単回投与製剤については、STIに対して今後の臨床検討が必要である。

参考文献

- 1) 国立感染症研究所ホームページ, 感染症発生動向調査
- 2) 野口昌良, 野口靖之, 保科眞二: [Chlamydia trachomatis 感染症の疫学調査と効果的な蔓延防止に関する研究], 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「性感染症の効果的な蔓延防止に関する研究」平成15年度~平成17年度総合研究報告書
- 3) 野口靖之, 大石秋子, 藤田 将, 他: 子宮頸管及び咽頭における *Chlamydia trachomatis* (CT) と *Neisseria gonorrhoeae* (淋菌) の混合感染率に関する検討。東海産科婦人科学会雑誌 43: 226, 2006
- 4) 坂 義人, 大谷道広, 尾関信彦, 他: 岐阜県における性感染症 (STD) 実態調査 昭和60~平成11年の15年間の推移。岐阜県医師会医学雑誌 14: 97~118, 2001
- 5) 坂 義人, 小林 博, 川出靖彦, 他: 岐阜県における性感染症の22年間の推移 (第1報) 各疾患の患者数と年齢の変遷を中心とした検討。岐阜県医師会医学雑誌 22: 109~116, 2009
- 6) 日本性感染症学会。性感染症診断・治療ガイドライン 2008。日本性感染症学会誌 19(1): Suppl. 2008
- 7) 三嶋廣繁, 玉舎輝彦: クラミジア子宮頸管炎患者における服薬コンプライアンスの検討。日本化学療法学会雑誌 50: 171~173, 2002
- 8) ジスロマック®錠 250 mg, 細粒小児用, カプセル小児用 100 mg 医薬品インタビューフォーム (2007年1月, 改訂第11版)
- 9) 小川美保, 市村禎宏, 平野英二, 他: 2004年臨床分離菌の各種経口抗菌薬に対する感受性。Pharma Medica 24: 109~119, 2006
- 10) Zithromax®注射剤 (静脈内注射用) 米国添付文書 (2009年1月)
- 11) ジスロマック® SR成人用ドライシロップ 2g 医薬品インタビューフォーム (2009年1月, 第1版)
- 12) SIFRIM, D.; H. MATSUO, J. JANSSENS, *et al.*: Comparison of the effects of midecamycin acetate and azithromycin on gastrointestinal motility in man. *Drugs Exp. Clin. Res.* 20: 121~126, 1994
- 13) 松田静治, 安藤三郎, 王 欣暉, 他: 産婦人科領域における azithromycin の基礎的・臨床的検討。日本化学療法学会雑誌 43 (Suppl. 6): 229~312, 1995
- 14) LIU, P.; H. ALLAUDEEN, R. CHANDRA, *et al.*: Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51: 103~109, 2007
- 15) 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. *J. Antimicrob. Chemother.* 61: 884~891, 2008
- 16) GIRARD, D.; S. M. FINEGAN, M. W. DUNNE, *et al.*: Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in pre-clinical infection models. *J. Antimicrob. Chemother.* 56: 365~371, 2005
- 17) FOULDS, G. & R. B. JOHNSON: Selection of dose regimens of azithromycin. *J. Antimicrob. Chemother.* 31 (Suppl. E): 39~50, 1993

Clinical application of azithromycin extended-release (ER) formulation to treat female sexually transmitted infection

MICHINORI TERADA, EMIKO OHKI, YUKA YAMAGISHI and HIROSHIGE MIKAMO
Department of Infection Control and Prevention, Aichi Medical University
Graduate School of Medicine

The prevalence of female sexually transmitted infection (STI) in Japan is in the decreasing tendency after 2002, however it still actualizes as a social problem. Azithromycin, which is 15-member macrolide antimicrobial agent, has indication to treat the chlamydia STI in a single dose of 1 g. In April 2009, a single dose of 2 g of azithromycin extended release (ER) formulation, which is improved formulation by the viewpoint of pharmacokinetics-pharmacodynamics, was approved and has indications to treat not only chlamydial STI but also gonococcal STI. We considered the clinical application of azithromycin ER to treat female STI, including our new our own experiences because the clinical studies of azithromycin ER for STI had not been conducted. In conclusion, azithromycin ER was suggested theoretically becoming one of the choices of new treatment STI caused by not only chlamydia but also gonococcus, more clinical consideration to treat STI will be necessary in the future.