

ジスロマック資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はファイザー製薬株式会社に帰属するものであり、本情報の全部又は一部を無断で複製、転載又は翻訳することを禁止します

ファイザー製薬株式会社

目 次

イ. 起原又は発見の経緯及び海外における使用状況等	1
ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料	53
ハ. 安定性に関する資料	54
ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性、その他の毒性に関する資料	221
ホ. 薬理作用に関する資料	289
ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄	343
ト. 臨床試験	427
効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠	633
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	665

抗生物質略号

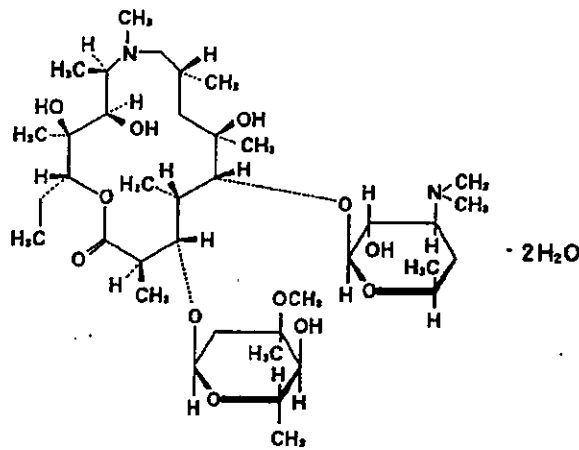
AZM: アジスロマイシン	EM: エリスロマイシン	CTRX: セフトリアキソン
CAM: クラリスロマイシン	JM: ジョサマイシン	MCIPC: クロキサシリン
MDM: ミデカマイシン	RKM: ロキタマイシン	LVFX: レボフロキサシン
RXM: ロキシスロマイシン	LM: キタサマイシン	ABPC: アンピシリン
MINO: ミノサイクリン	OFLX: オフロキサシン	CFDN: セフジニル
CPFX: シプロフロキサシン	TFLX: トスフロキサシン	CFPN: セフカペン
PCG: ベンジルペニシリン	ABPC: アンピシリン	
AMPC: アモキシシリン	CCL: セファクロル	
PL-B: ポリミキシンB	DOXY: ドキシサイクリン	
CVA/AMPC: クラブラン酸/アモキシシリン		
CTM-HE: セフォチアム ヘキセチル		
CXM-AX: セフロキシム アキセチル		
S-1108 (CFPN-PI): セフカペン ピボキシル		

イ. 起原又は発見の経緯及び海外における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

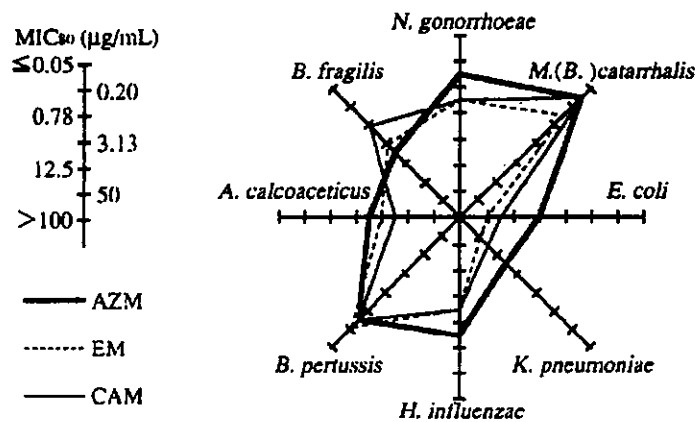
(1) 起原又は発見の経緯

ファイザー社では、従来の14員環マクロライド系抗生物質エリスロマイシンに比べて酸に対して安定で、かつ、抗菌活性に優れた新規なマクロライドの開発を目的とし、エリスロマイシンを母核とし半合成により種々の誘導体の合成・抗菌活性の研究を行った。その結果、エリスロマイシンの基本骨格9位と10位の間に窒素原子を導入し、環を14員環から15員環に拡大したアザライド系マクロライドの中からアジスロマイシン（水和物）が酸に対する安定性、抗菌活性及び薬物動態の面でユニークな特性を有することを見出した。



アジスロマイシン

アジスロマイシンの *in vitro* 抗菌力は、*Staphylococcus* 属、*Streptococcus* 属等のグラム陽性菌に加え、従来のマクロライド系抗生物質の抗菌力が弱かったグラム陰性菌にまで拡大された。例えば、*Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli* のほか *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter calcoaceticus* 等にエリスロマイシンより強い抗菌活性を示す（図イー1）。また、細胞内寄生性菌の *Chlamydia pneumoniae* 等にもエリスロマイシンと同様に抗菌活性を示す（概要311頁）。



図イー1 グラム陰性菌に対する抗菌力

アジスロマイシンの特長は他の抗菌剤に比べユニークな薬物動態プロフィールにあり、体内からの消失半減期が長く、動物での血中及び組織内濃度半減期はそれぞれ約10~30時間、約30~100時間であった。

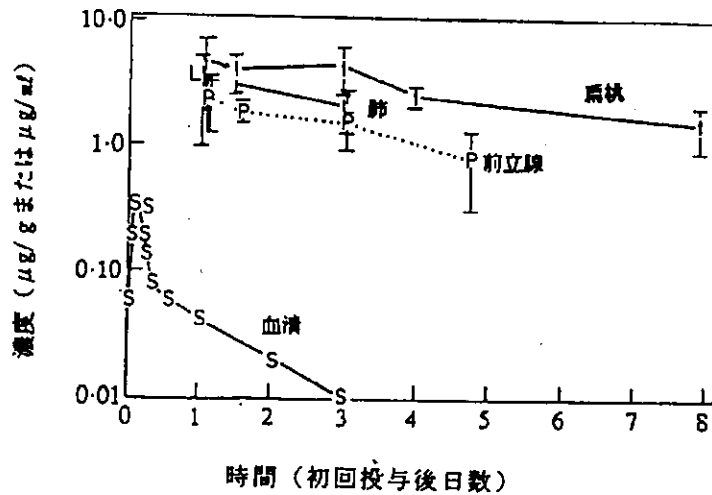
また、アジスロマイシンは経口投与により腸管から吸収された後速やかに組織内に移行するため血中濃度に比べ、組織内濃度は高く、組織内での有効濃度が長時間にわたって維持される。アジスロマイシンは食細胞へ良好に移行し、ヒト多形核白血球における細胞内外の濃度比（移行比）は約200であり、エリスロマイシンの細胞内外濃度比（約20）の約10倍に達する（概要362頁）。また、感染組織でのアジスロマイシン濃度は非感染部位に比べ高く、感染部位へ移行しやすいことが確認されている。アジスロマイシンの*in vivo*での感染治療効果は*in vitro*から推測される効果よりも良好であるが、このことは上述のような体内動態の特徴を反映しているものと考えられる。

以上のような抗菌活性及び体内動態の特徴を基盤として、短期間投与による治療効果を目指した臨床試験が計画された。

(2) 開発の経緯

【海外】

海外においては、米国において1986年に第I相試験が開始され、250~1000mgの単回経口投与が行われた。その後、連続投与試験として、初日に1回500mgを1日2回、以後5日間は500mgを1日1回の計6日間（計3.5g）、または、初日に1回250mgを1日2回、以後9日間250mgを1日1回の計10日間（計2.75g）経口投与する試験等が行われた。また、外科手術を受けた患者の組織内薬物濃度を測定した成績から、アジスロマイシンを経口投与した場合の血中濃度は高くないが肺及び扁桃等の組織内濃度は血清中濃度の約10~100倍と高く、主要起因菌*H. influenzae*, *S. aureus*, *Chlamydia trachomatis*等のMIC₉₀を超える2.0µg/gの濃度が5~7日間持続する という他のマクロライド系抗生物質にはみられない特徴を持つことが判明した（図イ-2）。さらに、副作用、臨床検査等の安全性においても問題のないことが確認され、臨床において各種感染症に対して従来の抗菌薬より、短期間の投与で同様の効果が持続することが期待された。



S : 血清, P : 前立腺, t : 扁桃, L : 肺

図イー2 ヒトにアジスロマイシン500mg単回経口投与後の組織内濃度
(平均値±標準誤差, n=10~35)

1989年より米国及びヨーロッパにおいて第Ⅱ相, 第Ⅲ相試験が実施された結果, 皮膚・軟部組織感染症, 気管支炎及び肺炎についてはアジスロマイシン5日間投与(初日に1回250mgを1日2回, 以後4日間は250mgを1日1回)でエリスロマイシン(1回400mgを1日4回)10日間投与と同程度の有効率が得られ, 副鼻腔炎についてはアモキシシリン(1回500mgを1日4回)10日間投与と同程度の有効率が認められた。さらに, クラミジア性感染症についてはアジスロマイシン1回投与(1000mg)で3日間投与(初日に500mgを1日1回, 以後2日間は250mgを1日1回)又はドキシサイクリン7日間投与(1回100mgを1日2回)と同程度の有効率が認められ, アジスロマイシンでは1日1回かつ1日~3日間の短い投与期間で満足すべき臨床効果を得られるという本剤の有用性が示された。

ファイザー社では上記の適応症及び用法・用量(一般感染症: 初日に1回250mgを1日2回, 以後4日間は250mgを1日1回, クラミジア性感染症: 1000mg 1回投与)を1990年4月にFDAに申請し, 1992年2月に承認され同年3月より米国で市販している(1999年現在49ヶ国にて上市^{註)})。

また, 英国においては, 米国と同様の5日間投与(クラミジア性感染症には1000mg 1回投与)に加え, 気管支炎を対象としたアジスロマイシン1回500mgを1日1回3日間投与とアモキシシリン1回500mg, 1日3回5日間投与との比較試験において, 両群の有効性, 安全性に差が認められなかったこと等から, 用法・用量としてはより便宜性の高い1回500mg 1日1回3日間投与を1990年3月に申請, 1991年4月に承認, 同年9月より市販されている。本邦においては英国と同様の用法・用量を取り入れている。

ファイザー社では, その後, 小児を対象とした経口懸濁剤を開発し, ヨーロッパにおいて1992年2月に上気道・下気道感染症, 皮膚・軟部組織感染症, 中耳炎(10mg/kg 3日間投与), また, 米国で

註) Pliva社(ユーゴスラビア)でも独自に開発を進めており, 1988年10月ユーゴスラビアにおいて上気道感染症, 下気道感染症及び非淋菌性尿道炎を適応症として最初に上市。

は1995年10月に急性中耳炎（1日目10mg/kg/日、2～5日目5mg/kg/日）及び咽頭炎、扁桃炎（12mg/kg/日 5日間）に対する適応が、また、1996年10月には市中肺炎（1日目10mg/kg/日、2～5日目5mg/kg/日）に対する適応が認められている。

更に、米国においては1996年6月にAIDS患者における日和見感染症*Mycobacterium avium complex* 感染症の予防投与を目的として600mg錠を開発し、週1回1200mgの用法・用量が承認されている。

また、現在米国でも1回500mg 1日1回3日間投与の用法・用量の追加を申請準備中である。

【国内^註】

本邦における臨床試験は、米国において新薬の承認申請が行われた翌年の1991年（平成3年）に開始された。第Ⅰ相試験として、①125～1000mgの単回投与、②500mg単回投与における食事の影響、③1回250mg又は500mg 3日間反復投与が実施された。

本剤の毒性試験において肝など臓器の細胞質内にリン脂質沈着が認められたことから、通常の検査項目に加え末梢リンパ球のリン脂質沈着の検査が実施されたが、異常所見は認められなかった。また、本剤の血中・組織内濃度半減期が長いことによる血中濃度の異常蓄積がないことも確認された。本剤との因果関係が疑われる自・他覚所見は、500mg単回投与の6例中2例及び3日間連続投与の6例中1例において軽度の腹痛が認められた。その他、各種臨床検査、生理学的検査、眼科的検査及び聴力検査においては異常所見は認められず、本剤の忍容性が確認された。これらの安全性に関する所見は、既に海外において得られていた成績と同様であることから、前期第Ⅱ相試験に移行することに問題がないと判断された。

また、第Ⅱ相試験開始以降さらに本剤の安全性、体内動態を確認するため、①1回500mg 1日1回5日間連続投与、②250mg又は500mg単回投与における前立腺液への移行、③3日間反復投与並びに3日間間歇投与による試験を実施した。

前期第Ⅱ相試験開始のための研究会が発足し、1992年（平成4年）1月より内科、泌尿器科（性感染症：STD）及び皮膚科領域の感染症を対象に、1日1回3日間投与を原則（投与量は1回250mg又は500mg、クラミジア性尿道炎には500mg又は1000mg 1回投与も可）として前期第Ⅱ相試験が開始され、アジスロマイシンの有効性と安全性が検討された。

国内の試験において投与期間を3日間と設定した理由は次の通りであった。

- ①本剤は組織内濃度の持続時間が長いので3日間の投与で主要菌のMIC₉₀（ $\leq 2 \mu\text{g/mL}$ ）を上回る組織内濃度が5～7日間持続すること。また、3日間の投与（1回500mg 1日1回）でも5日間投与（初日1回250mg 1日2回、以後4日間は1回250mgを1日1回、総投与量はいずれも1.5g）と同様に組織内有効濃度が維持されること。
- ②海外における臨床試験において3日間投与と5日間投与（いずれもアジスロマイシンの総投与量は1.5g）の有効性、安全性がほぼ同様であること。
- ③3日間投与は投与中の用量変更がないことから、5日間投与と比較して患者さんの誤用及び医療従事者の誤った服薬指導等の可能性を低くすることができ、服薬コンプライアンスが良好になることが予測されること。

註）海外における成人用剤型はカプセル剤が中心であったが、国内においては、より小型の250mg錠剤を、第Ⅰ相試験の段階から用いた。

④既存の経口抗菌薬の使用法に比較して、3日間投与で優れた有用性が示されれば、患者の服薬の便宜性も期待でき、本剤の存在意義は高いと考えられること。

前期第Ⅱ相試験において、本剤の有効性及び安全性が示唆されたことから、1992年（平成4年）11月より後期第Ⅱ相試験に移行し、内科、泌尿器科（クラミジア性尿道炎）、皮膚科では施設数、症例数を拡大した。さらに、外科、産婦人科（クラミジア性子宮頸管炎を含む）、耳鼻咽喉科、口腔外科領域での一般臨床試験を追加した。また、用量設定試験に関しては、肺炎及び皮膚科領域感染症を対象として1回250mg又は500mgの1日1回3日間投与の二重盲検比較試験が行われた。

その結果、肺炎に対する用量設定試験における有効率は500mg96.4%（27/28）、250mg95.8%（23/24）であったが、著効率では500mg46.4%（13/28）、250mg25.0%（6/24）であり、500mgが高い値を示した。

また、皮膚科領域の感染症に対する用量設定試験においては、500mgの有効率は90.9%（20/22）であり、250mgの有効率77.3%（17/22）に比して高い値を示した。また、対照薬のセファクロル（1回250mg、1日3回7日間投与）の有効率は66.7%（16/24）であった。

以上の成績より、アジスロマイシンの臨床推奨用量は、「一般感染症には1回500mgを1日1回、3日間投与（クラミジア性感染症では1000mg1回投与）」と考えられた。

これらの試験成績をもとに1993年11月から1994年12月までアジスロマイシンの有用性をより客観的に評価することを目的として、肺炎（対照薬：クラリスロマイシン）、慢性気道感染症（対照薬：クラリスロマイシン）、皮膚科領域感染症（対照薬：セファクロル）及び歯科・口腔外科領域感染症（対照薬：トスフロキサシン）に対する第Ⅲ相二重盲検比較試験が行われた（表イー1）。

表イー1 第Ⅲ相二重盲検比較試験の概略

疾患名	薬剤	投与日数	有効率(%)		安全率(%)		有用率(%)	
			「有効」以上	同等性の検定 ($\alpha=0.1$)	「問題なし」	Wilcoxon 2標本検定	「有用」以上	Wilcoxon 2標本検定
肺炎	アジスロマイシン (AZM)	3日間 (1回500mg 1日1回)	58/59 (98.3)	p<0.001	54/70 (77.1)	p=0.543 (N.S.)	56/59 (94.9)	p=0.165 (N.S.)
	クラリスロマイシン (CAM)	14日間 (1回200mg 1日2回)	57/63 (90.5)		51/70 (72.9)		54/62 (87.1)	
慢性気道感染症	アジスロマイシン (AZM)	3日間 (1回500mg 1日1回)	67/71 (94.4)	p<0.001	56/72 (77.8)	p=0.140 (N.S.)	63/68 (92.6)	p=0.123 (N.S.)
	クラリスロマイシン (CAM)	14日間 (1回200mg 1日2回)	57/69 (82.6)		64/73 (87.7)		52/66 (78.8)	
皮膚科感染症	アジスロマイシン (AZM)	3日間 (1回500mg 1日1回)	74/82 (90.2)	p<0.001	79/94 (84.0)	p=0.663 (N.S.)	70/87 (80.5)	p=0.237 (N.S.)
	セファクロル (CCL)	7日間 (1回250mg 1日3回)	65/82 (79.3)		82/95 (86.3)		63/87 (72.4)	
歯科・口腔外科感染症	アジスロマイシン (AZM)	3日間 (1回500mg 1日1回)	73/85 (85.9)	p=0.001	70/84 (83.3)	p=0.244 (N.S.)	70/84 (83.3)	p=0.031
	トスフロキサシン (TFLX)	7日間 (1回150mg 1日3回)	69/88 (78.4)		77/86 (89.5)		61/86 (70.9)	

N.S. : 有意差なし

肺炎については、1993年（平成5年）12月よりクラリスロマイシンを対照薬とした二重盲検比較試験が行われた。その結果、アジスロマイシン1回500mg（1日1回3日間投与）の有効率は98.3%、クラリスロマイシン（1回200mgを1日2回14日間投与）の有効率は90.5%であり、アジスロマイシンのクラリスロマイシンに対する同等性（非劣性）が検証された。安全性については有意差は認められなかった。

慢性気道感染症については、1993年（平成5年）12月よりクラリスロマイシンを対照薬として二重盲検比較試験が行われた。その結果、アジスロマイシン1回500mg（1日1回3日間投与）の有効率は94.4%、クラリスロマイシン（1回200mgを1日2回14日間投与）の有効率は82.6%であり、アジスロマイシンのクラリスロマイシンに対する同等性（非劣性）が検証された。安全性については有意差は認められなかった。

皮膚科領域感染症については、1994年（平成6年）6月よりセファクロルを対照薬として二重盲検比較試験が行われた。その結果、アジスロマイシン1回500mg（1日1回3日間投与）の有効率は90.2%、セファクロル（1回250mgを1日3回7日間投与）の有効率は79.3%であり、アジスロマイシンのセファクロルに対する同等性（非劣性）が検証された。安全性については有意差は認められなかった。

歯科・口腔外科領域感染症については、1993年（平成5年）11月よりトスフロキサシンを対照薬として二重盲検比較試験が行われた。その結果、アジスロマイシン1回500mg（1日1回3日間投与）の有効率（委員会判定）は85.9%、トスフロキサシン（1回150mgを1日3回7日間投与）78.4%であり、アジスロマイシンのトスフロキサシンに対する同等性（非劣性）が検証された。安全率にも両群間に有意差は認められなかった。

以上のようにアジスロマイシンは3日間投与で優れた臨床効果が示された。

また、経口マクロライド系抗生物質は一般的にペニシリン系抗生物質に比較して安全性が高いことなどから、小児科領域の感染症に対する薬剤として有用性の高いことが知られている。海外では小児科領域の感染症に対してアジスロマイシン水性懸濁剤が1回10mg/kg、1日1回3日間投与で承認され、上市されている（英国、1992年2月承認）。

本邦においては細粒剤及びカプセル剤を用い、1993年（平成5年）3月より治験が開始された。治験開始に際しては、成人での前期第Ⅱ相試験で有効性、安全性が確認されたこと、また、海外ではすでに小児科領域において1回10～20mg/kg、1日1回3日間投与が使用されていた（英国1992年2月、ドイツ1992年9月、イタリア1992年5月）こと等を考慮し、原則として、1回10mg/kgを1日1回3日間投与の用法・用量で行った。

抗菌活性以外の機序により、経口マクロライド系抗生物質の少量長期投与がびまん性汎細気管支炎（DPB）に対して優れた効果を有することが知られているので³⁰⁾、本剤についてもDPBに対する有効性が期待され、1992年（平成4年）11月より治験が開始された。用法・用量は、アジスロマイシンの血中・組織内半減期が極めて長いことを考慮して、1回250mg、週2回の間歇投与とした。

以上のように、アジスロマイシンは成人領域の主要感染症に対して1回500mgを1日1回3日間投

註) 武田博明ら(1989) : びまん性汎細気管支炎に対するTE-031長期投与の検討, 感染症誌, 63: 71-78.

与、クラミジア性性感染症に対しては1000mg 1回投与、また小児科領域の主要感染症に対しては1回10mg/kgを1日1回3日間投与のいずれでも良好な臨床効果が得られ、安全性も確認された。また、DPBにおいても1回250mg週2回の間歇投与で良好な臨床効果及び安全性が得られた。従来の抗菌剤では一般に1日投与回数は2～3回で、投与期間は7～14日間であるのに対し、本剤は1日1回3日間投与で有効性が期待されることから、患者にとって服薬回数が少なく、かつ投与期間が短いので、服薬の便宜性が高くなるものと考えられる。この事より、本剤を医療の場に供給することは意義があると考え、アジスロマイシンの承認申請を行った。

承認申請は1995年7月に行ったが、当局による審査過程において、臨床試験のGCP上の問題に関する指摘を受けた。その結果、全ての臨床試験成績をGCPの観点から見直し、取り扱いの再検討を行ない、1997年10月8日付にて、申請を取り下げた。

再検討の結果、国内で実施された以下の試験について評価資料から除外し、参考資料として取り扱うこととした。

- ・第Ⅰ相試験（3日間連続投与並びに3日間間歇投与試験）
- ・前期第Ⅱ相試験（内科、皮膚科領域の感染症、泌尿器科領域の性感染症）
- ・後期第Ⅱ相一般臨床試験（内科、外科、産婦人科、皮膚科、歯科・口腔外科、耳鼻咽喉科領域の感染症、泌尿器科・産婦人科領域の性感染症、複雑性尿路感染症（OFLXとの併用）、体内動態試験、腎障害者の体内動態試験）
- ・小児科領域一般臨床試験（細粒剤、カプセル剤）

なお、びまん性汎細気管支炎を対象とした一般臨床試験（以上17試験）については、平成10年7月31日付けで申請効能より取り下げた。

一方、後期第Ⅱ相用量設定試験（肺炎、皮膚科領域感染症）、第Ⅲ相二重盲検比較試験（肺炎、慢性気道感染症、皮膚科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症）の6試験については、再検討の結果、GCP上の問題はないと判断されたため評価資料とした。

国内の臨床試験成績の取り扱いの変更により、国内の成績のみでは、本剤の有効性の評価資料としては不十分であると考えられたことから、外国の臨床試験を有効性の評価資料として使用することとした。

本剤は、米国、英国を始め、56ヵ国の規制当局により承認されており、申請資料（NDA又はIRD）には、新規マクロライド系抗生物質としての本剤の臨床的有用性を示す評価資料が含まれている。

外国の臨床試験成績を使用するにあたり、日本人と欧米人の人種差について本剤の体内動態、有効性及び安全性について検討し、いずれも大きな差がないことが確認された。よってブリッジングの検討は行っていないが以下の5試験について評価資料として申請資料に組み入れることとした。

- ①レンサ球菌性咽頭炎に対する二重盲検比較試験
- ②急性副鼻腔炎に対するオープン比較試験
- ③小児 レンサ球菌性咽頭炎に対するオープン比較試験
- ④小児 中耳炎に対するオープン比較試験

⑤小児 肺炎に対する二重盲検比較試験

なお、クラミジア性感染症に対しては、用法・用量が他の適応症の用法・用量と異なっており、本適応症に対する日本人での臨床推奨用量の検討が実施されていないため、用量検討の追加臨床試験を実施した後、適応症追加の申請をすることとし、今回の申請適応症には含めないこととした。

以上のことから、成人に対しては、本剤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、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・ニューモニエによる

- ・瘰癧、瘰癧腫症、よう、丹毒、蜂巣炎、リンパ管（節）炎、瘰癧、化膿性爪囲炎
- ・咽喉頭炎（咽喉膿瘍）、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症
- ・副鼻腔炎
- ・歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

小児に対しては、本剤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、マイコプラズマ属、クラミジア・ニューモニエによる

- ・咽喉頭炎（咽喉膿瘍）、急性気管支炎、扁桃炎（扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍）、肺炎、肺化膿症
- ・中耳炎（含、乳様突起炎、錐体尖端炎）

を申請適応症として、成人用剤型として250mg錠、小児用剤型として細粒剤及び100mgカプセル剤の製造（輸入）承認申請を行うこととした。

2. 特徴及び有用性

非臨床試験からみた特徴

(1) グラム陽性及び陰性菌, *Mycoplasma*属並びに*Chlamydia*属に対して抗菌力を有する(概要296頁)。

アジスロマイシンの*in vitro*の抗菌力はグラム陽性菌に加え, 従来のマクロライド系抗菌剤では抗菌力が弱かったグラム陰性菌に対する抗菌力が改善された。

また, 細胞内寄生性菌の*Legionella*属及び*Chlamydia*属に対してもエリスロマイシン及びクラリスロマイシンと同様の抗菌力を示した。

(2) 実験的感染症モデルに対し, 感染防御効果を有する(概要325頁)。

ED₅₀の比較において, アジスロマイシンはマウスの*Haemophilus influenzae*感染に対して, エリスロマイシンの6.5倍, クラリスロマイシンの3.9倍, *Streptococcus pneumoniae*+*Moraxella (Branhanella) catarrhalis*混合感染に対してはエリスロマイシンの6.9倍以上, クラリスロマイシンの2.8倍, ペニシリン耐性*Streptococcus pneumoniae*に対してはクラリスロマイシンの20倍の感染防御効果を示した。

(3) 感染組織への高い移行性を有する(概要367頁)。

局所感染マウスにアジスロマイシンを経口投与した時の感染組織内濃度は非感染組織に比べ高く, 投与後145時間でも非感染組織の約20倍であった。

臨床試験からみた特徴

一般感染症に対しては, 成人では1回500mg, 小児では10mg/kgを1日1回3日間投与で対照薬と同程度の臨床効果及び安全性が示された。

国内における試験

(1) 肺炎に対し, アジスロマイシン1回500mg1日1回3日間投与は, クラリスロマイシン1回200mg1日2回14日間投与と同等(非劣性)の臨床効果を示した(二重盲検比較試験, 概要489頁)。

(2) 慢性気道感染症に対し, アジスロマイシン1回500mg1日1回3日間の投与は, クラリスロマイシン1回200mg1日2回14日間投与と同等(非劣性)の臨床効果を示した(二重盲検比較試験, 概要504頁)。

(3) 皮膚科領域感染症に対し, アジスロマイシン1回500mg1日1回3日間の投与は, セファクロール1回250mg1日3回7日間投与と同等(非劣性)の臨床効果を示した(二重盲検比較試験, 概要518頁)。

(4) 歯科・口腔外科領域感染症に対し, アジスロマイシン1回500mg1日1回3日間の投与は, トスフロキサシン1回150mg1日3回7日間投与と同等(非劣性)の臨床効果を示した(二重盲検比較試験, 概要534頁)。

(5) 副作用発現率は成人4.3% (82/1886), 小児3.0% (22/726) であり, 従来のマクロライド系抗菌剤と同程度であった。

外国における試験

(1) A群β溶血性レンサ球菌による咽頭炎に対し, アジスロマイシン1日1回5日間投与(初日500mg, 以降250mg 4日間)は, ペニシリンV 1回250mg 1日4回10日間投与と同様に良好な臨床効果を示した(二重盲検比較試験, 概要556頁)。

(2) 急性副鼻腔炎に対し, アジスロマイシン1日1回5日間投与(初日500mg, 以降250mg 4日間)は, アモキシシリン1回500mg 1日3回10日間投与と同様に良好な臨床効果を示した(オープン比較試験, 概要564頁)。

(3) 小児科領域の感染症(咽頭炎, 中耳炎, 肺炎)について, アジスロマイシン1回10mg/kg 1日1回3日間又は1日1回5日間投与(初日10mg/kg, 以降5mg/kg 4日間)は, ペニシリンV 1日4回10日間投与, アモキシシリン/クラバン酸1日3回10日間投与又はエリスロマイシン1日3回10日間投与と同様に良好な臨床効果を示した(概要571, 577, 583頁)。

(4) 外国臨床試験における副作用発現率は成人15.4% (624/4057), 小児8.6% (248/2887)であった(概要618, 624頁)。

3. 特許状況

表イ-3 外国の主要国における許可取得等の状況 (1999年12月調査)

国名 許可年月	販売名	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
米 国 1992年2月 (カプセル) 1995年10月 (POS) 1996年6月 (錠)	Zithromax Capsules Zithromax Powder for Oral Suspension Zithromax Tablets	カプセル剤 POS FC錠	250mg(力価) 100mg/5ml 200mg/5ml 250mg(力価) 600mg(力価)	成人： 下気道感染症：インフルエンザ菌， ブランハメラ・カタラーリス，肺 炎球菌感染による慢性閉塞性肺疾 患の急性増悪，肺炎球菌及びイン フルエンザ菌等による市中肺炎 上気道感染症：レンサ球菌感染によ る咽頭炎，扁桃炎 皮膚及び皮膚軟部組織感染症：黄色 ブドウ球菌，化膿レンサ球菌，ス トレプトコッカス・アガラクティ エによる基礎疾患の無い皮膚及び 軟部組織感染症 性感染症：クラミジア・トラコマテ イス又は淋菌による尿道炎及び子 宮頸管炎 HIV感染におけるMAC感染予防 小児： 肺炎球菌及びインフルエンザ菌等 による市中肺炎，インフルエンザ 菌，肺炎球菌，ブランハメラ・カ タラーリスによる急性中耳炎，レ ンサ球菌感染による咽頭炎，扁桃 炎	成人：1日目500mg(力価)/日，2 ～5日目250mg(力価)/日5日間 投与 クラミジア・トラコマティスによ る非淋菌性尿道炎及び子宮頸管炎 ：1g(1000mg)(力価)1回投与 淋菌性尿道炎，淋菌性子宮頸管炎 ：2g(2000mg)(力価)1回投与 HIV感染におけるMAC感染予防： 1200mg/週投与。リファブチンと併用し てよい。 小児： 急性中耳炎，市中肺炎：1日目 10mg/kg/日(1日量500mg を超えないこと)，2～5日目 5mg/kg/日投与(1日量 250mgを超えないこと) 咽頭炎，扁桃炎：12mg/kg/日 5日間投与(1日量500mgを 超えないこと)
英 国 1991年4月 (カプセル) 1992年2月 (POS)	Zithromax Capsules Zithromax Powder	カプセル剤 POS	250mg(力価) 200mg/5ml	下気道感染症：気管支炎，肺炎 皮膚及び軟部組織感染症 中耳炎 上気道感染症：咽頭炎，副鼻腔炎， 扁桃炎等 性感染症：クラミジア・トラコマテ イスによる性感染症	成人： クラミジア・トラコマティスに よる性感染症：1g1回投与 他の感染症：500mg/日3日間 投与 高齢者：成人と同様 小児：10mg/kg3日間投与
フランス 1992年11月	Zithromax Capsules Zithromax Tablets Azadose	カプセル剤 FC錠 FC錠	250mg(力価) 250mg(力価) 600mg(力価)	急性咽頭炎，急性気管支炎，慢性気 管支炎の増悪 クラミジア・トラコマティスによる 非淋菌性尿道炎，非淋菌性子宮頸管 炎 HIV感染におけるMAC感染予防	成人： 急性咽頭炎：500mg/日3日間 投与 急性気管支炎，慢性気管支炎の 重複感染：1日目500mg/日， 2～5日目250mg/日 クラミジア・トラコマティスに よる非淋菌性尿道炎，非淋菌性 子宮頸管炎：1g1回投与 HIV感染におけるMAC感染予防 ：120mg/週
オランダ 1994年1月 (カプセル) 1994年4月 (POS)	Zithromax Capsules Zithromax Oral Suspension	カプセル剤 POS	250mg(力価) 200mg/5ml	上気道感染症：副鼻腔炎，咽頭炎， 扁桃炎，急性中耳炎 下気道感染症：急性気管支炎，軽度 から中等度の肺炎 皮膚及び軟部組織感染症：熱傷を除 く クラミジア・トラコマティスによる 尿道炎，子宮頸管炎	成人： クラミジア・トラコマティスに よる性感染症：1g1回投与 他の感染症：500mg/日3日間 投与又は1日目500mg/日，2 ～5日目250mg/日5日間投与 高齢者：成人と同様 小児：1日目10mg/kg/日，2～5 日目5mg/kg/日投与

POS：水性懸濁剤，FC錠：フィルムコーティング錠，MAC：Mycobacterium avium Complex

5. 一般的名称

(1) 国内の一般的名称 (JAN)

平成5年9月30日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成5年12月17日付薬新薬第107号により通知された。

一般的名称 日本名：アジスロマイシン 水和物

英名： azithromycin hydrate

化学名 日本名：(-)-(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-13-[(2, 6-ジデオキシ-3-C-メチル-3-O-メチル- α -L-リボ-ヘキソピラノシル)オキシ]-2-エチル-3, 4, 10-トリヒドロキシ-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-ヘプタメチル-11-[[3, 4, 6-トリデオキシ-3-(ジメチルアミノ)- β -D-キシロ-ヘキソピラノシル]オキシ]-1-オキサ-6-アザシクロペンタデカン-15-オン 二水和物

英名：(-)-(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-13-[(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-heptamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one dihydrate

(2) 国際一般名 (INN)

英名： azithromycin

ラテン名： azithromycinum

化学名：(2R, 3S, 4R, 5R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13S, 14R)-13-[(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-heptamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one

(rec. INN List 28², WHO Drug Information Vol.2 (1988))

6. 販売名

アジスロマイシン錠の販売名は「ジスロマック錠 250mg」(英名：ZITHROMAC Tablets 250mg)とする。

アジスロマイシンカプセルの販売名は「ジスロマックカプセル小児用 100mg」(英名：ZITHROMAC Capsules for Pediatric use 100mg)とする。

アジスロマイシン細粒の販売名は「ジスロマック細粒小児用」(英名：ZITHROMAC Fine Granules for Pediatric use)とする。

7. 同種同効品一覧表

ロ. 物理的科学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

1. 有効成分の物理的科学的性質

一般名：アジスロマイシン 水和物 (azithromycin hydrate)

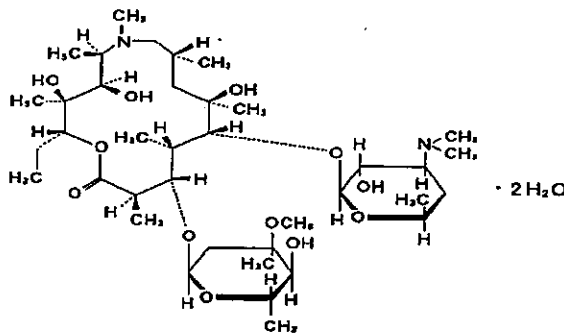
化学名：(-)-(2*R*, 3*S*, 4*R*, 5*R*, 8*R*, 10*R*, 11*R*, 12*S*, 13*S*, 14*R*)-13-[(2, 6-dideoxy-3-*C*-methyl-3-*O*-methyl- α -*L*-ribo-hexopyranosyl)oxy]-2-ethyl-3, 4, 10-trihydroxy-3, 5, 6, 8, 10, 12, 14-heptamethyl-11-[[3, 4, 6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -*D*-xylo-hexopyranosyl]oxy]-1-oxa-6-azacyclopentadecan-15-one dihydrate

分子式：C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O

分子量：785.03

融点：133~135℃

構造式：



力 価：アジスロマイシン 水和物の力価は、アジスロマイシン (C₃₈H₇₂N₂O₁₂) としての量を重量 (力価) で示す。

標準アジスロマイシン (C₃₈H₇₂N₂O₁₂ · 2H₂O) の 1.048 mg は、1 mg (力価) を含有する。

性 状：アジスロマイシン 水和物は、白色の結晶性の粉末である。

アセトニトリル、メタノール、エタノール又は無水エタノールに溶解やすく、エーテルにやや溶解やすく、水にほとんど溶けない。

2. 製剤

ジスロマック錠 250mg :

1錠中アジスロマイシン 水和物を 262.0mg (アジスロマイシンとして 250mg (力価)) 含有する

ジスロマック細粒小児用 :

1g 中アジスロマイシン 水和物を 104.8mg (アジスロマイシンとして 100mg (力価)) 含有する

ジスロマックカプセル小児用 100mg :

1カプセル中アジスロマイシン 水和物を 104.8mg (アジスロマイシンとして 100mg (力価)) を含有する

ハ. 安定性に関する資料

ジスロマック錠 250mg, ジスロマック細粒小児用, ジスロマックカプセル小児用 100mg は, 室温で3年間安定である.

二. 毒 性

総 括

急性毒性：経口致死量はラットで2000mg/kg以上，マウスで3000（雄）～4000（雌）mg/kg，イヌでは300mg/kg以上であり，経口急性毒性は弱かった。幼若ラットでの経口致死量は1000mg/kg以上，幼若イヌでの経口致死量は300mg/kg以上と幼若動物に対する急性毒性も弱かった。

亜急性慢性毒性：ラット及びイヌでの経口1ヵ月及び経口6ヵ月毒性試験を実施した。

ラットに50，100，200mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果，100mg/kg以上の群でSGOT・SGPTの上昇，肝細胞の単細胞壊死，肝細胞・胆管粘膜・腸間膜リンパ節などの細胞質内での脂質空胞形成がみられた。これらの変化は36日間投与後20日間休薬した例ではみられず，回復性が確認された。ここでみられた脂質空胞は電顕像ではリソソーム内での層状膜構造物を示すことからリン脂質空胞とみなされ，類葉を含めて親水性と脂質親和性をともに有する多くの薬物で発現することが知られている。無毒性量は50mg/kg/日とみなされる。

ラットに10，20（連日投与），40（間欠投与）mg/kgを6ヵ月間経口投与した試験ではいずれの群においても薬物投与に関連した変化は認められなかった。無毒性量は連日投与で20mg/kg/日，間欠投与で40mg/kgとみなされる。なお，AZMは組織内濃度半減期が極めて長いこと等を考慮し，40mg/kg群では10日間の連日投与と10日間の休薬とを繰り返す間欠投与とした。

イヌに25，50，100mg/kgを1ヵ月間経口投与した結果，50mg/kgで投与初期に軟便，嘔吐及び腎臓・脾臓・胆嚢・腸間膜リンパ節などの細胞質内脂質空胞が認められ，100mg/kgではさらにSGOT・SGPT・ALP・ γ -GTPの上昇，肝実重量・比体重値の増加及び肝細胞での脂質空胞形成がみられた。無毒性量は50mg/kg/日とみなされる³⁾。

イヌに10，20，30mg/kgを6ヵ月間連日経口投与した結果，30mg/kg群で軟便，嘔吐が時折みられ，SGPTの軽度上昇，肝細胞，胆嚢粘膜などの細胞質に脂質空胞形成が認められた。30mg/kg群で6ヵ月間投与後2～7ヵ月間休薬した例ではこれらの変化はほとんど認められず，回復性を示した。20/群では軟便，嘔吐がみられ，8例中6例に一時的な体重減少ないし6ヵ月後の少数例にわずかな体重低下が認められた。連日投与の無毒性量は体重に影響が認められない10mg/kg/日とみなされる。イヌに30，40，100mg/kgを6ヵ月間間欠投与した場合，100mg/kgでは上記の諸変化及び眼底の光反射性の低下がみられた。間欠投与における無毒性量は40mg/kgとみなされる。

幼若ラット（4日齢）に30，70，140mg/kgを18日間経口投与した結果，140mg/kg群で一部組織の細胞質内に脂質空胞形成が認められたが，30日間休薬により回復性が確認された。また，幼若イヌ（3～5日齢）に10，30，60mg/kgを1ヵ月経口投与した場合，投与群での一部組織の細胞質内に脂質空胞がみられた。無毒性量は幼若ラット140mg/kg/日，幼若イヌ60mg/kg/日とみなされ，幼若動物での毒性に成熟動物との差異は認められなかった。

生殖発生毒性：ラットでの受胎能及び一般生殖能試験では10，20，30mg/kgを経口投与した結果，20，30mg/kgで受胎率の軽度低下がみられたが，交尾率などには影響は認められなかった。胎児及び出生児ではいずれの群にも薬物投与による影響はみられなかった。無毒性量は親動物で10mg/kg/日，胎児及び出生児では20mg/kg/日とみなされる。受胎率の軽度低下を検討するためにさらに30mg/kgを雄または雌の片方に投与した群を設けて比較検討した結果，これらの両群ともに対照群との受胎率に差はみられず，雌雄ともに投与した場合のみに受胎率の低下が認められた。

註) イヌ6ヵ月投与試験を総括では連日投与した場合の成績（10，20，30mg/kg）と間欠投与した場合の成績（30，40，100mg/kg）に分けて記載した（用量は力価表示）。

胎児器官形成期投与試験においては、ラット、マウスでは50, 100, 200mg/kg, ウサギでは10, 20, 40mg/kgを経口投与した結果、ラットでは100mg/kg以上の群で母体体重の軽度増加抑制、胎児の軽度化骨遅延がみられたが、催奇形作用及び胎児致死作用はみられなかった。マウスでは高用量の200mg/kgにおいても母体及び胎児に対して薬物投与による影響は認められず、催奇形作用はなかった。ウサギでは10mg/kg以上の群で母体体重の軽度増加抑制、摂餌量減少がみられたが、催奇形作用など胎児への影響は認められなかった。胎児での無毒性量はラット50mg/kg/日、マウス200mg/kg/日、ウサギ40mg/kg/日とみなされる。

ラットでの周産期及び授乳期投与試験では50, 100, 200mg/kgを経口投与した結果、100mg/kg以上で出生児に軽度の発育遅延がみられたが、母体には薬物投与による影響は認められず、無毒性量は母体200mg/kg/日、出生児50mg/kg/日とみなされる。

ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験 (ICH Study 2) では50, 200mg/kgを経口投与した結果、200mg/kg群で母体の軽度な体重増加抑制、摂餌量減少、出生児の生存率低下、体重低下、軽度な発育遅延が認められた。母体、出生児とも無毒性量は50mg/kg/日とみなされる。

抗原性：モルモットにおける抗体産生能を全身性アナフィラキシー反応を指標として調べ、ウサギにおける抗体産生能をモルモットPCA反応、間接赤血球凝集反応を用いて調べた。また、マウスにおけるIgE型抗体産生能をラットPCA反応にて調べた。いずれの反応も陰性であり、AZMには抗原性は認められなかった。

変異原性：細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いた染色体異常試験を実施した結果、いずれも陰性で、AZMに変異原性は認められなかった。

聴覚毒性：ラットに50, 100mg/kgを4週間経口投与した結果、聴覚機能及び内耳の病理組織学的検査に異常は認められていない。

視覚毒性：ラットに10~200mg/kgを1~6ヵ月間経口投与した試験では、眼科学的検査及び眼の病理組織学的検査に異常は認められていない。イヌでの経口6ヵ月毒性試験では30mg/kgの間欠投与で投与2ヵ月後より眼底タペツム部の光反射性の低下、網膜での脂質空胞形成が認められた。ヒトにはタペツムがないので、先天性にタペツムが欠損したイヌに100mg/kgを1ヵ月間投与した試験では網膜などに異常はなかった。ヒトでの臨床第I相試験においては視覚異常は認められていない。この光反射性の低下は類薬でも認められているが、臨床での視覚異常は報告されていない。

リン脂質空胞の毒性学的意義：ラット及びイヌでの反復投与試験において、肝及びその他の臓器の細胞質内に薬物-リン脂質複合体によるとみられるリン脂質空胞が認められた。このリン脂質空胞と組織内薬物濃度との関連性を検討した結果、①組織内AZM濃度がラット200mg/kgまたはイヌ30mg/kgの5日間投与で500µg/g前後と高い場合に肝、リンパ球などに軽度のリン脂質空胞が認められる。②リン脂質空胞形成には肝組織、リンパ球内リン脂質量の変動を伴っていない。③これらの脂質空胞は休薬により消失する可逆性の変化である。④類薬エリスロマイシン (EM) とのイヌでの比較試験において、EMでは肝、リンパ球内薬物濃度がAZMよりも低いが、リン脂質空胞が認められた。⑤ヒトでは血清・尿・リンパ球内のリン脂質に変動はなく、リンパ球内に脂質空胞は認められない。これらの成績から、ラット、イヌでみられたリン脂質空胞はヒトでの臨床用量における組織内AZM濃度に比べて数十倍の高い組織内濃度で発現することを考慮すると、このリン脂質空胞の毒性学的意義は低いと判断されている。

表二-1 毒性試験一覧表

試験項目	動物種 試験条件	投与(処理)経路, 期間	投与量・処理濃度	成績	
急性毒性	ラット	経口, 単回	2000	致死量 (mg/kg) ♂: >2000 ♀: >2000	
	マウス	経口, 単回	1000, 3000, 4000, 5000	♂: 3000 ♀: 4000	
	イヌ	経口, 単回	300	♂: >300 ♀: >300	
	幼若ラット	経口, 単回	1000	♂: >1000 ♀: >1000	
	幼若イヌ	経口, 単回	300	♂: >300 ♀: >300	
亜急性・ 慢性毒性	ラット	経口, 1ヵ月	50, 100, 200	無毒性量(mg/kg/日) 50	
	イヌ	経口, 1ヵ月	25, 50, 100	50	
	ラット	経口, 6ヵ月	10, 20(連日), 40(間欠)	20(連日), 40(間欠)	
	イヌ	経口, 6ヵ月	10, 20(連日), 40(間欠)	10(連日), 40(間欠)	
	〃	〃	30, 100(連日)		
	〃	〃	30, 100(間欠)		
	幼若ラット	経口, 18日間	30, 70, 140	140	
幼若イヌ	経口, 1ヵ月間	10, 30, 60	60		
生殖・ 発生毒性	受胎能及び 一般生殖能	ラット	経口 { 雄: 交配前64日 ~交配中 雌: 交配前15日 ~分娩後21日	投与量 (mg/kg) 10, 20	無毒性量(mg/kg/日) 母体 胎児/出生児 10 20
		ラット	経口	30	
	胎児器官 形成期投与	ラット	経口 妊娠6~15日	50, 100, 200	50 50
		マウス	経口 妊娠6~13日	50, 100, 200	200 200
		ウサギ	経口 妊娠6~18日	10, 20, 40	<10 40
周産期及び 授乳期投与	ラット	経口 妊娠15日~ 分娩後21日	50, 100, 200	200 50	
胎児器官形成 期, 周産期, 授乳期投与	ラット	経口 妊娠6日~ 分娩後21日	50, 200	50 50	
抗原性	全身性 7αフィブリン	モルモット	感作: 皮下, 隔日, 3回 2, 10, 50mg/匹	誘発: 静脈内 5mg/匹	陰性
	PCA反応	ウサギ	感作: 皮下, 隔週, 5回 25, 50mg/匹	誘発: モルモット静脈内 15mg/匹	陰性
	間接赤血球 凝集反応	ウサギ	感作: 皮下, 隔週, 5回 25, 50mg/匹	AZM感作ヒツジ 赤血球	陰性
変異 原性	遺伝子 突然変異	サルモネラ菌, 大腸菌 マウスリンパ腫細胞	0.002~1.0μg/plate 3.91~5000μg/plate	陰性 陰性	
	染色体異常	In vitroヒトリンパ球	2.5~40μg/mL	陰性	
		マウス骨髄細胞, 経口, 単回	200mg/kg	陰性	
その他	聴覚毒性	ラット	経口, 4週間, 50, 100mg/kg	影響なし	
	視覚毒性	イヌ	経口, 1ヵ月, 100mg/kg	影響なし	
	リン脂質に関 する試験	ラット	経口, 5日間, 10, 40, 200mg/kg		組織内リン脂質量に 変動なし
		イヌ	経口, 5日間, 30mg/kg		

White Eagle: 米国 White Eagle Toxicology Laboratories. 間欠投与は10日間投与, 10日間休業の繰り返し。
用量は力価表示

毒性試験に用いた溶媒

溶 媒	試験の種類	AZM濃度
精製水	マウス及びラットにおける急性毒性試験	10%
	幼若ラットにおける急性毒性試験	5～10%
	ラット経口1ヵ月毒性試験	0.5～2%
	イヌ経口1ヵ月毒性試験	2.5～10%
<u>0.1%メチルセルロース</u>		
	ラット経口6ヵ月毒性試験	0.1～0.4%
	イヌ経口6ヵ月毒性試験	1～4%
	幼若ラット経口亜急性毒性試験	0.3～1.4%
	幼若イヌ経口1ヵ月毒性試験	0.2～1.2%
	ラット受胎能及び一般生殖能試験	0.1～0.2%
	ラット受胎能及び一般生殖能追加試験	0.3%
	ラット受胎能追加試験	0.3%
<u>0.5%メチルセルロース</u>		
	イヌ経口6ヵ月毒性試験及び回復性試験	3～10%
	イヌ経口6ヵ月毒性試験（間欠投与）及び回復性試験	3～10%
	ラット胎児器官形成期投与試験	0.05～4%
	マウス胎児器官形成期投与試験	0.05～4%
	ウサギ胎児器官形成期投与試験	0.5～2%
	ラット周産期及び授乳期投与試験	0.05～4%
	ラット胎児器官形成期，周産期及び授乳期投与試験	0.5～2%
	ラット聴覚毒性試験	0.5～1%

1. 急性毒性

(1) 成熟動物の急性毒性試験

アジスロマイシン (AZM) の単回投与毒性試験を6週齢のICR系マウス, 6週齢のSprague-Dawley系ラット及び6ヵ月齢のビーグル犬を用いて実施した (表ニ-2)。

投与経路はいずれの動物種ともに経口とした。動物数は各用量段階当りマウス, ラットでは雌雄各10匹, イヌでは雌雄各1匹とした。一般状態を投与後14日間観察し, その後マウス及びラットは屠殺剖検した。イヌについては, 投与前, 投与後6, 24時間及び投与15日目に血液学的検査及び血液生化学的検査^{注)}を行った (屠殺剖検は実施しなかった)。

経口致死量はマウス雄3000mg/kg, 雌4000mg/kgであった。また, ラット2000mg/kg及びイヌ300mg/kgの用量では, 雌雄ともに死亡例はみられず, 経口致死量はラットで2000mg/kg以上, イヌで300mg/kg以上であった。

主な毒性徴候としては, マウス, ラットでは自発運動減少, 軟便, 呼吸数減少 (マウス) が認められ, イヌでは嘔吐及び下痢がみられた。イヌの血液学的検査及び血液生化学的検査では薬物投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように, AZMの経口急性毒性は弱かった。

(2) 幼若動物の急性毒性試験

AZMが小児にも用いられることから幼若動物での単回投与毒性試験を生後5日齢のSprague-Dawley系幼若ラット及び生後21日齢の幼若ビーグル犬を用いて実施した (表ニ-2)。

投与経路は幼若ラット, 幼若イヌともに経口とし, 動物数は各用量段階当り幼若ラットでは雌雄各5匹, 幼若イヌでは雌雄各1匹とした。一般状態を投与後14日間観察し, その後, 幼若ラットは屠殺剖検した。幼若イヌについては投与前, 投与後6, 24時間及び投与15日目に血液学的検査及び血液生化学的検査^{注)}を行った (屠殺剖検は実施しなかった)。

幼若動物での投与可能な最大量である幼若ラット1000mg/kg (10mL/kg), 幼若イヌ300mg/kg (成犬で嘔吐) では, 雌雄ともに死亡例はみられず, 経口致死量は幼若ラットで1000mg/kg以上, 幼若イヌで300mg/kg以上であった。

主な毒性徴候としては, 幼若イヌで嘔吐様動作及び下痢がみられたが, 血液学的検査及び血液生化学的検査には, 薬物投与に関連した変化は認められなかった。また, 幼若ラットでは著変は認められなかった。

以上のように, AZMの幼若ラット及び幼若イヌに対する経口急性毒性は成熟動物と同様に弱かった。

注) 検査項目

血液学的検査 (赤血球数, 白血球数, 血小板数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 網状赤血球数, 白血球分画)

血液生化学的検査 (BUN, ALP, SGOT, SGPT, 総ビリルビン, 総コレステロール, トリグリセライド)

表ニ-2 急性毒性試験成績

動物		経路	性(動物数)	致死量 mg/kg (死亡例)	主な毒性徴候
成熟動物	マウス (ICR系, 6週齢)	経口	♂ (10)	3000 (4)	自発運動減少 軟便, 呼吸数減少
	♀ (10)		4000 (6)		
	ラット (SD系, 6週齢)	経口	♂ (10)	>2000 (0)	自発運動減少 軟便
♀ (10)	>2000 (0)				
幼若動物	イヌ (ビーグル, 6ヵ月齢)	経口	♂ (1)	>300 (0)	嘔吐, 下痢
	♀ (1)		>300 (0)		
幼若動物	幼若ラット (SD系, 5日齢)	経口	♂ (5)	>1000 (0)	著変なし
	♀ (5)		>1000 (0)		
幼若動物	幼若イヌ (ビーグル, 21日齢)	経口	♂ (1)	>300 (0)	嘔吐様動作, 下痢
	♀ (1)		>300 (0)		

2. 亜急性及び慢性毒性

(1) ラット経口1ヵ月毒性試験

8週齢のLong-Evans系ラット1群雌雄各10匹にA Z M 200, 100, 50, 0 (対照) mg/kgを精製水に懸濁して1日1回, 36日間経口投与し, 諸検査^{註)}を行った。200mg/kg, 100mg/kg群及び対照群の雌雄各10匹中4匹については36日間の投与後20日間休薬し, 回復性について検討した(表ニ-3)。

投与量は急性毒性が弱いことから, 急性毒性限度量の2000mg/kgの1/10量に相当する200mg/kgを高用量に選び, 以下100, 50mg/kgを設けた。これはヒトでの薬物動態試験に用いられる量の数倍に相当する。

200mg/kg群では少数例で投与初期に軟便が認められ, SGOT, SGPT, ソルビトール脱水素酵素 (SDH), 5'ヌクレオチダーゼ (5'NT, 雄) の上昇及び肝比体重値の増加 (雄) がみられた。病理所見としては, 盲腸膨大, 腎 (髄質)・肝 (肝細胞)・胆管・腸間膜リンパ節 (洞) での細胞質内脂質空胞形成, 肝細胞の単細胞壊死がみられた。この脂質空胞のみられた肝細胞の電顕像では細胞質滑面小胞体が増生し, リソソーム内に層状膜構造物が認められたことから, リン脂質空胞とみなされた。リン脂質空胞はエリスロマイシン (EM), クリンダマイシンなどのマクロライド系抗生物質, 三環系抗うつ薬などで報告されている¹⁾。これらの薬物ではその化学構造に親水性と脂質親和性とを合わせ持ち, 細胞質内リン脂質と複合体を形成するためと考えられる。また, 各種検査値異常との関連は明らかでなく, 毒性学的な意義は低いと考えられる〔8.(3), (4)参照〕。1ヵ月間投与後20日間休薬した例では, これらの変化は認められず, 回復性が認められた。

死亡例はなく, 体重, 摂餌量, 眼科学的所見, 尿所見, 血液学的所見には対照群との間に特に差はみられなかった。

註) 検査項目

一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科学的検査, 尿検査 (尿量, 比重, pH, 蛋白, 潜血, 糖, ケトン体, ウレリノーゲン, ビリルビン), 血液学的検査 (ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 赤血球数, 平均赤血球容積, 平均赤血球ヘモグロビン量, 平均赤血球ヘモグロビン濃度, 白血球数, 白血球分画), 血液生化学的検査 (BUN, クレアチニン, SGOT, SGPT, 5'NT, SDH, 総ビリルビン, 総蛋白量, アルブミン量, グロブリン量, A/G比, Ca, Na, K), 臓器重量 (肝臓, 腎臓, 精巣), 剖検, 病理組織学的検査 (肝臓, 腎臓, 心臓, 骨及び骨髓 (胸骨), リンパ節 (腸間膜), 脾臓, 胸腺, 下垂体, 甲状腺, 副腎, 気管, 肺臓, 唾液腺, 食道, 胃, 十二指腸, 盲腸, 結腸, 脾臓, 膀胱, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 精囊腺, 卵巣, 子宮, 皮膚, 乳腺, 眼球, ハグナー腺, 小脳, 大脳, 脊髄)。

1) Gray, J.E., et al. (1971) : Ultrastructural studies of the hepatic changes brought about by clindamycin and erythromycin in animals, Toxicol. Appl. Pharmacol., 19, 217-233.

Lullmann, H., et al. (1978) : Lipidosis induced by amphiphilic cationic drugs. Biochem. Pharmacol. 27, 1103-1108.

100mg/kg群ではSGOT, SGPT, SDH, 5'NT (雄)の上昇, 盲腸膨大, 胆管 (雌1例)での軽度の脂質空胞, 肝細胞の単細胞壊死がみられた。休業例では諸検査成績に对照群と差はなく, 回復性が認められた。

50mg/kg群では少数例で盲腸の軽度膨大がみられたが, 他の諸検査成績には对照群と差異は認められなかった。

なお, 肝臓由来酵素などにみられた変化は同種のマクロライド系抗生物質クラリスロマイシン (CAM)でも認められている¹⁾。しかし, AZMは他のマクロライド系抗生物質と異なりラット肝において薬物代謝酵素系の誘導は認められない²⁾。

以上より, 本試験における中毒量はSGOT, SGPT, SDHの上昇, 肝細胞での単細胞壊死がみられた100mg/kg/日^{註)}であり, 無毒性量はリン脂質空胞形成以外には对照群との間に毒性学的な差がみられなかった50mg/kg/日とみなされる (リン脂質空胞形成の毒性学的意義については8.(3), (4)に記載)。

1) 大島 隆ら (1988) : TE-031の毒性研究 (第9報) ラットの慢性毒性試験, *Chemotherapy* 36(S-3), 311-333.
2) Amacher, D.E., et al., (1991) ; Comparison of the effects of the new azalide antibiotic, azithromycin and erythromycin estolate on rat liver cytochrome P-450. *Antimicrob. Agents, Chemother.* 35, 1186-1190.
註) 毒性基準を明確にし, 毒性所見の現れる量として中毒量を記載した。

表二-3-(1) ラット経口1ヵ月毒性試験成績

動物	ラット (Long-Evans系), 8週齢, 体重♂272~375g, ♀195~261g				
投与量 設定根拠	急性毒性が弱いことから, 急性毒性での投与限度量の2000mg/kgの1/10に相当する200mg/kgを高用量に選び, 以下100, 50mg/kgを設けた。これはヒトでの薬物動態試験で予定されている量の数倍に相当する。				
投与方法	薬物を精製水に懸濁して5~20mg/mL濃度に調製し, 金属ゾンデを用いて1日1回, 36日間連続経口投与。対照群には同用量 (10mL/kg) の精製水を投与。				
投与量 検査項目	対照	50mg/kg	100mg/kg	200mg/kg	
動物数	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	♂10 ♀10	
死亡例	なし	なし	なし	♂1 ^{a)}	
一般状態	—	—	—	投与初期に軟便 (少数例)	
体重 投与終了時 平均体重(g)	♂429.5 ♀271.0	♂432.4 ♀271.7	♂427.2 ♀273.4	♂411.5 ♀268.6	
摂餌量 投与終了時 (g/週)	♂198.2 ♀139.1	♂203.1 ♀141.6	♂200.2 ♀142.9	♂181.3 ♀141.8	
眼科学的検査	—	—	—	—	
尿検査	—	—	—	—	
血液学的検査	—	—	—	—	
血液生化学的検査			GOT, GPT, SDH, 5'NT の上昇	GOT, GPT, SDH, 5'NT の上昇	
	GOT	♂68 ♀63	♂71 ♀70	♂104* ↑ ♀134** ↑	♂312** ↑ ♀194** ↑
	GPT	♂32 ♀27	♂42 ♀31	♂68** ↑ ♀59* ↑	♂158** ↑ ♀83** ↑
	SDH	♂9 ♀6	♂7 ♀9	♂32* ↑ ♀60** ↑	♂97** ↑ ♀97** ↑
	5'NT	♂15 ♀30	♂21 ♀30	♂27** ↑ ♀33	♂35** ↑ ♀28
	BUN	♂15 ♀17	♂13** ♀15	♂15 ♀16	♂19* ♀17
CREA	♂0.7 ♀0.8	♂0.7 ♀0.7**	♂0.7 ♀0.7*	♂0.5** ♀0.6**	
臓器重量				肝比体重値の増加	
肝実重量	♂10.7 ♀6.7	♂11.3 ♀6.6	♂11.5 ♀7.4	♂12.3 ♀7.6	
肝比体重値	♂2.7 ♀2.7	♂2.8 ♀2.6	♂2.9 ♀2.9	♂3.2** ↑ ♀3.1	
腎実重量	♂2.9 ♀1.8	♂2.9 ♀1.9	♂3.0 ♀2.1	♂2.9 ♀1.9	
腎比体重値	♂0.7 ♀0.7	♂0.7 ♀0.7	♂0.7 ♀0.8	♂0.7 ♀0.7	
剖検	—	少数例で盲腸膨大 (♂1/10, ♀3/10)	盲腸膨大 (♂6/6, ♀6/6)	盲腸膨大 (♂5/5, ♀6/6)	

—: 特記すべき所見なし, ↑: 増加, ↓: 減少, ±: 軽微, +: 軽度, ++: 中等度, +++: 高度

a): 200mg/kg群, 100mg/kg群及び対照群の雌雄各10匹中6匹は1ヵ月間投与後屠殺した。残りの雌雄各4匹は1ヵ月間投与後20日間休薬した後屠殺した。なお, 200mg/kg群雄1例 (No. 234401) は投与時の食道損傷により瀕死状態となったため投与12日目に切迫屠殺した。

・数値は平均値または例数, Dunnett検定: *p<0.05, **p<0.01.

・GOT: U/L, GPT: U/L, SDH(Sorbitol Dehydrogenase): U/L, 5'NT (5'Nucleotidase):U/L, BUN: mg/dL, CREA(Creatinine):mg/dL, 実重量:g, 比体重値:g/100g体重

表二-3-(2) ラット経口1ヵ月毒性試験成績

投与1ヵ月目		対照 動物数♂6, ♀6	50mg/kg 動物数♂10, ♀10	100mg/kg 動物数♂6, ♀6	200mg/kg 動物数♂6, ♀6
病理組織学的検査	リン脂質空胞, +, ++	特記すべき所見なし (-)	特記すべき所見なし (-)	(+); 胆管(♀1/6)	(+~++); 肝(♂4/6, ♀2/6) 腎(♂4/6, ♀3/6) 胆管(♂5/6, ♀3/6) 腸間膜リンパ節 (♂1/6, ♀4/6)
	リン脂質空胞, ±	特記すべき所見なし (-)	胆管 (♂2/10, ♀6/10)	胆管(♂6/6, ♀5/6) 腸間膜リンパ節 (♂2/6, ♀1/6)	肝細胞(♂1/6, ♀3/6) 胆管(♂1/6, ♀3/6) 腎(♂2/6, ♀3/6) 脾(♀2/6) 胸腺(♂2/6) 腸間膜リンパ節 (♂3/6, ♀2/6) 脳(♂5/6, ♀5/6)
	その他の所見	肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♀4/6) 腎移行上皮過形成(♀1/6) 腎盂炎(♀1/6)	肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂2/10, ♀2/10) 肝細胞の脂肪沈着 (±; ♂2/10, ♀1/10) (+; ♀1/10) 腎皮質嚢胞 (♂1/10) 腎石灰沈着 (♂1/10) 水腎症(♀1/10)	肝細胞の単細胞壊死 (±; ♂3/6, ♀2/6) (+; ♀1/6) 肝慢性炎症性細胞浸潤(±; ♀2/6) (+; ♀1/6) 肝細胞の脂肪沈着 (±; ♂4/6, ♀2/6) (+; ♂1/6, ♀3/6)	肝細胞の単細胞壊死 (±; ♂1/6, ♀4/6) (+; ♂2/6, ♀2/6) (++; ♂2/6) 肝細胞の脂肪沈着 (±; ♂1/6, ♀1/6) (+; ♂4/6, ♀4/6) (++; ♀1/6) 類洞のリンパ球集合巣 (♀2/6) 腎石灰沈着(♂3/6) 水腎症(♀1/6) 肺限局性組織球増生 (♂2/6)
回復試験 20日間休薬		対照 動物数♂4, ♀4	50mg/kg	100mg/kg 動物数♂4, ♀4	200mg/kg 動物数♂4, ♀4
病理組織学的所見	リン脂質空胞	特記すべき所見なし(-)	実施せず	回復; 特記すべき所見なし(-)	回復; 特記すべき所見なし(-)
	その他の所見	肝細胞脂肪沈着 (+; ♂1/4, ♀3/4)		肝慢性炎症性細胞浸潤(±; ♀1/4) 肝細胞の脂肪沈着 (±; ♂3/4, ♀1/4) (+; ♀1/4) 気管支拡張 (♂1/4)	肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂1/4, ♀1/4) 肝細胞の脂肪沈着 (±; ♂3/4, ♀1/4) (+; ♀2/4) 肝細胞の単細胞壊死 (±; ♂1/4, ♀1/4) 肺限局性組織球増生 (♂1/4)

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

表ニ-3-(3) ラット経口1ヵ月毒性試験成績

電子顕微鏡 検査所見 肝臓	特記すべき所見 なし (-)	特記すべき所見 なし (-)	同心円状の層状構造物 をもつリソソームの膨 大	同心円状の層状構造物 をもつリソソームの膨 大
平均血清中 薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 投与37日目の 投与24時間値		♂0.8 ♀0.9	♂1.4 ♀1.6	♂4.5 ♀2.3
平均肝臓内 薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{mg}$) 投与36日目		測定せず	測定せず	♂2.8 ♀4.1
回復試験 (20日間休業) 血清中平均 薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			♂ <0.3 ♀ <0.3	♂ <0.3 ♀0.3

- : 特記すべき所見なし, \uparrow : 増加, \downarrow : 減少, \pm : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

(2) イヌ経口1ヵ月毒性試験

12~13ヵ月齢のビーグル犬各群雌雄3匹ずつにAZMを精製水に懸濁して100, 50, 25, 0(対照)mg/kgの用量段階にて1日1回, 36日間経口投与した。投与37日目に全例を屠殺し, 諸検査^{註)}を行った(表ニ-4)。

投与量はイヌ雌雄各群2匹ずつに10mg/kgを8日間連日経口投与あるいは50mg/kgを隔日6回経口投与を行った予備試験で, 毒性徴候は認められなかったこと, また, 血中半減期が約30時間と長く, 36日間の連日投与であることを考慮して, 100mg/kgを高用量に選び, 以下50, 25mg/kgを設けた。100, 50, 25mg/kg/日はヒトでの薬物動態試験で予定されている量の数倍量に相当する。

100mg/kg群では軟便が投与初期に頻発し, その後は軟便, 嘔吐が時折みられた。軟便は抗生物質の経口投与時にしばしば観察され, 腸内細菌叢の変動に関連したもので, その毒性学的意義は低いと考えられるており, 嘔吐もイヌでは薬物の経口投与時にしばしば認められている変化であり, 毒性学的意義は低いと考えられる。SGOT・SGPT・アルカリホスファターゼ(ALP)・ γ -GTPの軽度な上昇, 肝の実重量(雄)・比体重値の増加が認められた。病理組織学的所見では腎尿細管上皮・肝細胞・胆嚢粘膜・脾洞・腸間膜リンパ節などの細胞質内に脂質空胞が認められた。この脂質空胞がみられた肝細胞の電顕所見では細胞質内にリソソームが増大し, リソソーム内に層状膜構造物としてみられたことから, ラットと同様, リン脂質空胞とみなされた。他には死亡例はみられず, 体重, 摂餌量, 心電図, 血圧, 眼科学的所見, 尿所見, 血液学的所見には著変はなかった。

50mg/kg群では軟便(投与初期), 嘔吐(時折), 細胞質内脂質空胞(腎尿細管上皮, 胆嚢粘膜, 脾洞, 腸間膜リンパ節)がみられた。その他の検査項目に著変はなかった。

25mg/kg群では胆嚢粘膜及び腸間膜リンパ節に軽度の脂質空胞がみられたが, 他の検査項目には薬物投与と関連した変化は認められなかった。

なお, これらの肝臓に関連した類似の変化はクラリスロマイシン(CAM)でも認められている¹⁾。

イヌの組織にみられたリン脂質空胞は後述のように(8.(3), (4)参照), 毒性学的意義は低いと判断されるので, 本試験における中毒量は肝由来酵素の上昇が認められた100mg/kg/日, 無毒性量は50mg/kg/日とみなされる。

註) 検査項目

一般状態, 体重, 摂餌量, 心電図, 血圧, 眼科学的検査, 尿検査(尿量, 比重, pH, 蛋白, 潜血, 糖, クレアチニン, ビリルビン, ケトン体), 血液学的検査(白血球数, 赤血球数, ヘマトクリット濃度, ヘマトクリット値, 白血球分画, 血小板数, 網状赤血球数, 平均赤血球数容積, 平均赤血球ヘマトクリット濃度), 血液生化学的検査(ナトリウム, カリウム, カルシウム, 血糖, クレアチニン, BUN, SGOT, SGPT, ALP, 総タンパク量, アルブミン量, γ -GTP, SDH, 5'NT, クロロリン量, A/G比), 臓器重量(腎臓, 肝臓, 精巣), 病理組織学的検査(腎臓, 肝臓, 胆嚢, 心臓, 大動脈, 肺臓, 脾臓, 下垂体, 甲状腺, 副腎, 胸腺, 腸間膜リンパ節, 膵臓, 唾液腺, 膀胱, 乳腺, 皮膚, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 卵巣, 子宮, 食道, 胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 結腸, 脳, 脊髄, 眼球, 骨及び骨髄), 電子顕微鏡的検査(肝臓, 脾臓, 腸間膜リンパ節)

- 1) 阪川隆司ら(1988): TE-031の毒性研究(第6報) - イヌの急性および亜急性毒性試験 - 基礎と臨床, 22(7) 1453-1482.

表二-4-(1) イヌ経口1ヵ月毒性試験成績

動物	イヌ (ビーグル), 12~13ヵ月齢, 体重♂8.3~13.0kg, ♀7.1~10.1kg				
投与量 設定根拠	投与量はヒトでの薬物動態試験で予定されている量の数倍量である100, 50, 25mg/kg/日とした。 なお, イヌ雌雄各群2匹ずつに10mg/kgを8日間連日経口投与あるいは50mg/kgを隔日6回経口投与を行った予備試験で, 毒性徴候は認められなかったこと, また, 血中半減期が約30時間と長く, 36日間の連日投与であることも考慮した。				
投与方法	薬物を精製水に25~100mg/mLの濃度で懸濁して, 胃ゾンデで1日1回, 5週間(36日間)連日経口投与。対照群には同用量(1mL/kg)の精製水を投与。				
投与量	対照	25mg/kg	50mg/kg	100mg/kg	
動物数	♂3, ♀3	♂3, ♀3	♂3, ♀3	♂3, ♀3	
死亡例	なし	なし	なし	なし	
一般状態	投与初期に軟便 (♂2/3, ♀2/3)	投与初期に軟便 (♂2/3, ♀3/3) 嘔吐 (♂1/3, ♀1/3)	投与初期に軟便(全例) 嘔吐(♂1/3, ♀3/3)	投与初期に軟便(全例) 嘔吐(全例)	
体重 投与終了時 (kg)	9.0	9.2	9.8	9.3	
心電図・血圧	—	—	—	—	
眼科学的検査	—	—	—	—	
尿検査	—	—	—	—	
血液学的検査	—	—	—	—	
血液生化学的検査	GOT	♂22 ♀21 (16~26)	♂29 ♀26 (19~32)	♂58 ♀61 (31~105)	GOT・GPT・ALP・ γ-GTPの上昇 ♂81↑ ♀97↑ (48~130)
	GPT	♂30 ♀21 (21~42)	♂44 ♀26 (22~56)	♂56 ♀39 (30~87)	♂114↑ ♀127↑ (40~179)
	ALP	♂41 ♀58 (38~64)	♂49 ♀40 (30~59)	♂33 ♀52 (22~68)	♂105↑ ♀81↑ (31~239)
	γ-GTP	♂2 ♀2 (2~3)	♂3 ♀2 (2~4)	♂2 ♀2 (2~3)	♂7↑ ♀6↑ (2~16)
	BUN	♂21 ♀25 (20~28)	♂19 ♀23 (17~25)	♂22 ♀27 (17~37)	♂26 ♀23 (18~33)
	CREA	♂0.7 ♀0.7 (0.6~0.8)	♂0.7 ♀0.7 (0.7~0.8)	♂0.7 ♀0.7 (0.6~0.8)	♂0.6 ♀0.7 (0.5~0.8)
剖検	—	—	—	—	
臓器重量	肝重量の増加				
肝実重量(g)	♂360 ♀256	♂311 ♀273	♂362 ♀295	♂445*↑ ♀345↑	
肝比体重値 (g/kg)	♂36 ♀32	♂30 ♀33	♂33 ♀34	♂47*↑ ♀38*↑	
腎実重量(g)	♂61 ♀40	♂58 ♀42	♂65 ♀42	♂71 ♀46	
腎比体重値 (g/kg)	♂6.1 ♀5.1	♂5.7 ♀5.1	♂6.0 ♀4.9	♂7.4 ♀5.3	

—: 特記すべき所見なし, ↑: 増加, ±: 軽微, +: 軽度, ++: 中等度, +++: 高度

・数値は平均値(最低値~最高値), Dunnett検定: * p<0.05

・単位はGOT: U/L, GPT: U/L, ALP: U/L, γ-GTP: U/L, BUN: mg/dL, CREA: mg/dL

表二-4-(2) イヌ経口1ヵ月毒性試験成績

投与1ヵ月目		対照 動物数♂3, ♀3	25mg/kg 動物数♂3, ♀3	50mg/kg 動物数♂3, ♀3	100mg/kg 動物数♂3, ♀3
病理組織学的検査	リン脂質空胞, +, ++	特記すべき所見なし (-)	(+); 胆嚢・腸間膜リンパ節 (♂1/3, ♀1/3)	(+~++); 胆嚢(♂1/3, ♀2/3) 腸間膜リンパ節(♀3/3) 腎臓(♂1/3, ♀1/3) 脾臓(♀1/3)	(+~++); 腎・胆嚢・脾(♂3/3, ♀3/3) 肝・腸間膜リンパ節(♂2/3, ♀3/3)
	リン脂質空胞, ±	特記すべき所見なし (-)	胆管(♂2/3, ♀2/3) 脾(♂1/3, ♀1/3) 腸間膜リンパ節(♂2/3, ♀2/3) 胸腺(♂2/3, ♀1/3)	肝細胞(♂2/3) 胆管(♂2/3, ♀1/3) 腎(♂2/3, ♀2/3) 脾(♂3/3, ♀1/3) 胸腺(♂1/3, ♀1/3) 腸間膜リンパ節(♂3/3, ♀3/3)	肝細胞(♂1/3) 胸腺(♂2/3, ♀2/3) 腸間膜リンパ節(♂1/3) 食道(♂3/3, ♀3/3) 子宮(♀2/3)
	その他の所見	特記すべき所見なし (-)	特記すべき所見なし (-)	肺限局性組織球増生(♀1/3)	肺限局性組織球増生(♂1/3)
電子顕微鏡検査 肝臓所見	特記すべき所見なし (-)	特記すべき所見なし (-)	同心円状の層状構造物をもつリソソームの膨大	同心円状の層状構造物をもつリソソームの膨大	
平均血清中薬物濃度(μg/mL) 投与29日目の投与24時間値(♂+♀)	測定せず	1.5	2.9	4.4	
平均薬物濃度(μg/mg) 投与36日目(♂+♀)	肝	測定せず	0.3	2.6	4.6
	腎	測定せず	0.2	1.2	2.3

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ± : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

・ 数値は平均値 (最低値~最高値)

(3) ラット経口6ヵ月毒性試験

8週齢のLong-Evans系ラット1群雌雄各15匹にAZMを0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁して40, 20, 10, 0(対照)mg/kgの用量段階にて1日1回, 191~193日間経口投与し, 諸検査^{註)}を行った。また, 20mg/kg群では, さらに最終投与後1ヵ月目(休薬1ヵ月目)に雌雄各5匹, 最終投与後2ヵ月目(休薬2ヵ月目)に雌雄各5匹を屠殺した。なお, 高用量の40mg/kg群については, 10日間隔で投与と休薬を交互に繰り返す間欠投与を行った(表ニ-5)。

投与量はラット経口1ヵ月毒性試験での中毒量が100mg/kgで, 無毒性量が50mg/kgであることを考慮し, 中毒量として20mg/kg, 無毒性量として10mg/kgを予測した。また, AZMは組織内濃度半減期が極めて長いこと, また, 通常の臨床適用期間が3~5日間の短期間であることを考慮し¹⁾, 10日間隔で投与と休薬を繰り返す間欠投与としての40mg/kgを高用量に選定した。10日間の期間は, 組織内濃度が一定の濃度に達するに必要な期間で, かつ休薬時にも組織内濃度が維持されうることを考慮して定めた。なお, これらの推定中毒量は臨床用量の数倍に相当し, 細胞に障害を生じない程度のリン脂質空胞が形成されうる量とした。

いずれの投与群にも薬物に関連した死亡例はみられず, 一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科学的所見, 尿所見, 血液学的所見, 血液生化学的所見, 臓器重量, 剖検及び病理組織学的所見には, 対照群との間に特に差は認められなかった。

以上より, 無毒性量は連日投与では20mg/kg/日, 10日間投与, 10日間休薬による間欠投与では40mg/kgとみなされる。

註) 検査項目

一般状態, 体重, 摂餌量, 眼科学的検査, 尿検査(尿量, 比重, pH, 蛋白, 潜血, 糖, ケトン体, コレリノゲン, ビリルビン), 血液学的検査(ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 赤血球数, 平均赤血球容積, 平均赤血球ヘモグロビン量, 平均赤血球ヘモグロビン濃度, 白血球数, 白血球分画, 血小板数), 血液生化学的検査(BUN, クレアチニン, SGOT, SGPT, 5'NT, SDH, 総蛋白量, アルブミン量, グロブリン量, A/G比, Ca, Na, K, Cl), 臓器重量(肝臓, 腎臓, 精巣), 剖検, 病理組織学的検査(肝臓, 腎臓, 心臓, 骨及び骨髓(胸骨), リンパ節(腸間膜), 脾臓, 胸腺, 下垂体, 甲状腺, 副腎, 気管, 肺臓, 唾液腺, 食道, 胃, 十二指腸, 結腸, 膵臓, 膀胱, 精巣, 精巣上体, 前立腺, 精囊腺, 卵巣, 子宮, 皮膚, 乳腺, 眼球, ハゲ腺, 小脳, 大脳, 脊髄, 坐骨神経, 骨格筋)。

- 1) Girard, A. E., et al. (1987) : Pharmacokinetic and in vivo studies with azithromycin (CP-62,993), a new macrolide with an extended half-life and excellent tissue distribution. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31, 1948-1954.

表ニ-5-(1) ラット経口6ヵ月毒性試験成績

動物	ラット (Long-Evans系), 8週齢, 体重♂238~320 g, ♀148~228 g				
投与量 設定根拠	ラット経口1ヵ月毒性試験での中毒量が100mg/kgで, 無毒性量が50mg/kgであることを考慮し, 中毒量として20mg/kg, 無毒性量として10mg/kgを予測した。その他, AZMは組織内濃度半減期が長いこと及び臨床適用期間が3~5日間の短期間であることから, 10日間投与, 10日間休薬を交互に繰り返す間欠投与での40mg/kgを高用量に選んだ。なお, これらの推定中毒量は臨床用量の数倍量に相当し, 細胞に二次的な障害を与えるようなリン脂質空胞を生じないと判断した。				
投与方法	薬物を0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 濃度1~4 mg/mLの薬液を調製, 1日1回191~193日間金属ゾンデを用いて経口投与。対照群には0.1%メチルセルロース水溶液を同用量(10mL/kg)投与。				
投与量	対照	10mg/kg	20mg/kg	40mg/kg ^{a)}	
動物数	♂15, ♀15	♂15, ♀15	♂25, ♀25	♂15, ♀15	
死亡例 ^{b)}	なし	♀1	♂1	♂1, ♀1	
一般状態	—	—	—	—	
体重 投与終了時 (g)	♂558.7, ♀287.9	♂560.2, ♀304.7	♂552.6, ♀298.9	♂542.7, ♀299.6	
摂餌量 投与終了時 (g)	♂183.9, ♀133.1	♂191.3, ♀139.6	♂176.6, ♀135.8	♂172.6, ♀130.5	
眼科学的検査	—	—	—	—	
尿検査	—	—	—	—	
血液学的検査	—	—	—	—	
血液生化学的検査	GOT	♂82 ♀77	♂87 ♀81	♂97 ♀86	♂108 ♀111*
	GPT	♂45 ♀34	♂50 ♀39	♂46 ♀37	♂54 ♀38
	SDH	♂8 ♀5	♂17 ♀5	♂7 ♀4	♂12* ♀7**
	5'NT	♂14 ♀15	♂8** ♀14	♂14 ♀15	♂12* ♀14
	BUN	♂13 ♀15	♂12 ♀14	♂15 ♀16	♂13 ♀13
	CREA	♂0.6 ♀0.6	♂0.5** ♀0.5	♂0.6 ♀0.6	♂0.6 ♀0.6
臓器重量					
肝実重量	♂14.2 ♀7.5	♂14.0 ♀7.4	♂13.9 ♀7.5	♂14.4 ♀7.7	
肝比体重値	♂2.6 ♀2.7	♂2.6 ♀2.6	♂2.6 ♀2.7	♂2.8 ♀2.7	
腎実重量	♂3.0 ♀1.8	♂3.0 ♀1.9	♂2.8 ♀2.0	♂3.0 ♀2.0	
腎比体重値	♂0.5 ♀0.6	♂0.5 ♀0.6	♂0.5 ♀0.7	♂0.6 ♀0.7	
剖検	—	—	—	—	

—: 特記すべき所見なし

a) : 10日間連日投与, 10日間休薬を行う間欠投与。

b) 10mg/kg群雌1例 (No. 96F) は投与中に動物を落としたため, その20分後に胸腔内出血により投与151日目に死亡, 20mg/kg群雄1例 (No. 45M) は, 投与過誤により投与65日目に死亡, 40mg/kg群雄1例 (No. 5M) は慢性前立腺炎による尿道閉鎖のため投与68日目に死亡, 40mg/kg群雌1例 (No. 18F) は食思不良, 体重減少により投与150日目に切迫屠殺した。病理学的所見では腎臓に変化はなかった。腎関連の臨床検査値として, BUN, クレアチニンは対照群雌のほぼ変動範囲内であった。また, 尿検査にも異常所見は認められず, 薬物投与と腎障害との関連性はないと判断され, 40mg/kgを無毒性量とみなした。

・数値は平均値または例数, Dunnett検定: *p<0.05, **p<0.01

・GOT: U/L, GPT: U/L, SDH: U/L, 5'NT: U/L, BUN: mg/dL, CREA: mg/dL

・実重量: g, 比体重値: g/100g体重

表二-5-(2) ラット経口6ヵ月毒性試験成績

投与6ヵ月目		対照 動物数♂15, ♀15	10mg/kg 動物数♂15, ♀15	20mg/kg 動物数♂15, ♀15	40mg/kg 動物数♂15, ♀15
病理組織学的検査	リン脂質空胞	特記すべき所見なし (-)	検査せず	特記すべき所見なし (-)	特記すべき所見なし (-)
	その他の所見	肝脂肪沈着 (♂5/15) 腎間葉細胞腫 (♀1/15) 慢性腎症 (♀1/15)	検査せず	肝明細胞性小増殖巢 (♀1/15) 肝脂肪沈着 (♂2/15) 胆管炎 (♂1/15) 腎小結石 (♂1/15)	肝脂肪沈着 (♂3/15) 門脈域線維化 (♀1/15) 慢性腎症 (♂1/15, ♀1/15) 水腎症 (♂1/15)
回復試験 1ヵ月休薬		対照	10mg/kg	20mg/kg 動物数♂5, ♀5	40mg/kg
病理組織学的所見		実施せず	実施せず	特記すべき所見なし	実施せず
回復試験 2ヵ月休薬		対照	10mg/kg	20mg/kg 動物数♂5, ♀5	40mg/kg
病理組織学的所見		実施せず	実施せず	特記すべき所見なし	実施せず
平均血漿中薬物濃度 (mg/mL) 投与170日目の投与24時間値		測定せず	♂0.1, ♀<0.05	♂0.3, ♀0.2	♂1.0, ♀0.4
平均尿中薬物濃度 (mg) 投与192日目の24時間蓄尿		測定せず	測定せず	♂1.8, ♀0.9	測定せず
平均薬物濃度 (μg/mg) 投与36日目	肝	測定せず	♂27, ♀20	♂69, ♀71	♂274, ♀229
	腎	測定せず	♂18, ♀15	♂58, ♀51	♂100, ♀139
回復試験 (1ヵ月間休薬)		実施せず	実施せず	2例でGPTの上昇がみられたが、血漿中、尿中、組織内AZM濃度はほとんど検出されず、肝臓の病理組織学的検査には著変はみられなかった。	実施せず
回復試験 (2ヵ月間休薬)		実施せず	実施せず	2例でGPTの上昇がみられたが、血漿中、尿中、組織内AZM濃度はほとんど検出されず、病理組織学的検査には異常はなかった。	実施せず

- : 特記すべき所見なし

(4) イヌ経口6ヵ月毒性試験

A Z Mのイヌ経口6ヵ月毒性試験として次の3試験を実施した。

①イヌ経口6ヵ月毒性試験(その1)

投与量; 10mg/kg(連日投与), 20mg/kg(連日投与), 40mg/kg(間欠投与)

②イヌ経口6ヵ月毒性試験及び回復性試験(その2)

投与量; 30mg/kg(連日投与), 100mg/kg(連日投与)

③イヌ経口6ヵ月毒性試験(間欠投与)及び回復性試験(その3)

投与量; 30mg/kg(間欠投与), 100mg/kg(間欠投与)

この3種の試験を実施した経緯は次の通りである。

すなわち, ①の6ヵ月毒性試験では中毒量が得られなかったので, 投与量を増量し30mg/kg, 100mg/kgを連日投与する②試験を追加した。

②の試験での中毒量は30mg/kgであったが, 100mg/kgでは投与2ヵ月目で瀕死状態の動物が認められたので薬物投与を中止せざるを得なかった。そのため, ③の試験では②の試験での投与量30mg/kg及び100mg/kgをいずれも間欠投与とした場合の中毒量を求めることを目的とした。

1) イヌ経口6ヵ月毒性試験(その1)

8ヵ月齢のビーグル犬各群雌雄4匹ずつにA Z Mを0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁して40, 20, 10, 0(対照)mg/kgの用量段階にて1日1回, 6ヵ月間(190日間)経口投与し, 諸検査^{註1)}を実施した(表ニ-6)。

投与量は臨床量に比較的近く, リン脂質空胞により組織障害を生じないと予測される40, 20, 10mg/kg/日を設定した。また, 先に実施したイヌ経口1ヵ月毒性試験での中毒量が100mg/kg/日, 無毒性量が50mg/kg/日であったことを考慮して20mg/kgを中毒量と予測し, 低用量として10mg/kgを設けた。また, A Z Mは組織内濃度半減期が極めて長いことから, 10日間投与, 10日間休薬を交互に繰り返す間欠投与^{註2)}での40mg/kgを高用量に選んだ。10日間の期間は, 組織内濃度が一定の濃度に達するに必要な期間で, かつ休薬時にも組織内濃度が維持されうることを考慮して定めた。また, 20mg/kg群では別に雌雄4匹ずつを設け, 6ヵ月間投与後, 1ヵ月間及び2ヵ月間休薬して回復性を調べた。

40mg/kg群では軟便, 嘔吐が時折みられた。これはイヌでは薬物の経口投与時にしばしば認められ, 毒性学的意義は低い。病理組織学的所見としては胆嚢粘膜細胞質内に脂質空胞が認められた。

死亡例はみられず, 体重, 摂餌量, 心拍数, 呼吸数, 直腸温, 心電図, 血圧, 眼科学的所見, 尿所見, 血液学的所見, 血液生化学的所見, 剖検所見及び臓器重量には著変はなかった。

20mg/kg群では軟便が目立ち, 嘔吐がみられ, 20mg/kg群雌8例中6例では投与1~2ヵ月後に体重低下傾向を示した。投与6ヵ月後にはこれらのうち2例では回復し, 他の2例では体重増加が認められず, 残りの2例はわずかな体重減少(0.1kg, 0.7kg)を示した。これらの体重変化は軟便, 嘔吐による二次的な影響と考えられる。剖検ではほとんどの例に胆嚢粘膜の肥厚, 帯白色, 表面の顆粒状が観察された。胆嚢に認められた脂質空胞は休薬1ヵ月目では半減し, 休薬2ヵ月目では認められず, ラットと同じく可逆性の変化であることが確認された。他の検査項目には著変はなかった。

10mg/kg群では諸検査項目に薬物投与と関連した変化は認められなかった。

以上より, 無毒性量は連日投与では体重に影響がみられなかった10mg/kg/日, 10日間投与, 10日間休薬による間欠投与では40mg/kgとみなされる。

註1) 検査項目はイヌ経口1ヵ月毒性試験に準じた。心拍数, 呼吸数, 直腸温及び血液生化学的検査の総ビリルビン, グロブリンを追加し, 血液学的検査の網状赤血球数及び血液生化学的検査の5'NTを削除。

註2) 高用量の40mg/kgでは, 6ヵ月間の投薬による忍容性及び本剤の組織内半減期の長いことを考慮し, 10日間投与, 10日間休薬を交互に繰り返す間歇投与を行った。

表二-6-(1) イヌ経口6ヵ月毒性試験成績 (その1)

動物	ビーグル犬 8ヵ月齢 ♂7.3~10.4kg, ♀6.0~9.5kg				
投与量 設定根拠	臨床量に比較的近く, リン脂質空胞により組織障害を生じないと予測される40, 20, 10mg/kg/日を設定した。また, 先に実施したイヌ経口1ヵ月毒性試験での中毒量が100mg/kg, 無毒性量は50mg/kgであったことを考慮し, 20mg/kgを中毒量と予測した。また, 高用量の40mg/kgでは6ヵ月の投薬による忍容性及び本剤の組織内濃度半減期の長いことを考慮し, 10日間投与, 10日間休薬を交互に繰り返す間欠投与を行った。10日間の投与期間は, 連続投与により組織内薬物濃度が定常状態に達すると考えられる期間であること, 10日間の休薬期間は, 本剤の組織内濃度半減期から推測して, 休薬時にも組織内薬物濃度が消失することなく一定以上の濃度が維持されることが考えられる期間であることを考慮して定めた。 他に連日投与による低用量の10mg/kgを設けた。				
投与方法	薬物を0.1%メチルセルロース水溶液に10~40mg/mL濃度で懸濁して, 1日1回, 6ヵ月間(190日間)経口投与。対照群には0.1%メチルセルロース水溶液を同用量(1mL/kg)投与。				
投与量	対照	10mg/kg	20mg/kg ^{a)}	40mg/kg ^{b)}	
動物数	♂4, ♀4	♂4, ♀4	♂8, ♀8	♂4, ♀4	
死亡例	なし	なし	なし	なし	
一般状態	—	—	時折軟便, 嘔吐	時折軟便, 嘔吐	
体重 ^{c)} 投与終了時 (kg)	♂9.9, ♀9.8	♂10.1, ♀8.8	♂9.4, ♀7.9	♂10.6, ♀7.7	
心拍数・呼吸 数・直腸温	—	—	—	—	
心電図・血圧	—	—	—	—	
眼科学的検査	—	—	—	—	
尿検査	—	—	—	—	
血液学的検査	—	—	—	—	
血液生化学的 検査	GOT	♂19 ♀17	♂16 ♀15	♂23 ♀21	♂33** ♀28*
	GPT	♂24 ♀16	♂22 ♀17	♂44 ♀39	♂40 ♀37
	SDH	♂4 ♀3	♂3 ♀3	♂4 ♀4	♂4 ♀5
	ALP	♂49 ♀38	♂52 ♀39	♂72 ♀68	♂63 ♀79
	γ-GTP	♂2 ♀2	♂3 ♀2	♂3 ♀3	♂2 ♀3
	BUN	♂16 ♀20	♂18 ♀17	♂23 ♀22	♂28* ♀24
	CREA	♂0.8 ♀1.0	♂0.6* ♀0.8	♂0.7 ♀0.7**	♂0.8 ♀0.8
臓器重量					
肝実重量(g)	♂309 ♀273	♂309 ♀264	♂270 ♀224	♂268 ♀249	
肝比体重値 (g/kg)	♂29 ♀36	♂31 ♀33	♂27 ♀26	♂27 ♀26	
腎実重量(g)	♂52 ♀35	♂50 ♀40	♂55 ♀35	♂48 ♀36	
腎比体重値 (g/kg)	♂5.1 ♀4.6	♂5.0 ♀5.1	♂5.6 ♀4.2	♂5.9 ♀3.9	
剖検	特記すべき所見なし	特記すべき所見なし	特記すべき所見なし	特記すべき所見なし	

—:薬物による変化なし, ±:極めて軽度, +:軽度

a):雌雄各2匹を1ヵ月間(30日間)及び2ヵ月間(58日間)休薬した。

b):10日間投与, 10日間休薬を行う間欠投与。

・数値は平均値(最低値~最高値)または例数, Dunnett検定:*p<0.05, **p<0.01

・GOT:U/L, GPT:U/L, SDH:U/L, ALP:U/L, γ-GTP:U/L, BUN:mg/dL, CREA:mg/dL

c):20mg/kg群雌8例中2例で0.1kg, 0.7kgのわずかな体重減少がみられた。投与群では軟便, 嘔吐が認められており, これらは本剤投与による軟便, 嘔吐に伴う二次的な影響によるものと考えられる。

表二-6-(2) イヌ経口6ヵ月毒性試験成績 (その1)

投与6ヵ月日	対照 動物数♂4, ♀4	10mg/kg 動物数♂4, ♀4	20mg/kg 動物数♂4, ♀4	40mg/kg 動物数♂4, ♀4
剖 検	特記すべき所見 なし (-)	特記すべき所見 なし (-)	胆嚢粘膜の肥厚, 白色及び表面顆粒 状	特記すべき所見 なし (-)
病理組織学的 検査	リン脂 質空胞, +	特記すべき所見 なし (-)	特記すべき所見 なし (-)	(+); 胆嚢 (♂2/4, ♀2/4)
	リン脂 質空胞, ±	特記すべき所見 なし (-)	腎臓 (♀1/4) 脾臓 (♂4/4, ♀4/4) 食道 (♂3/4, ♀3/4) 腸間膜リンパ節 (♂3/4)	肝臓 (♂4/4, ♀4/4) 胆嚢 (♂2/4, ♀2/4) 腎臓 (♂4/4, ♀4/4) 脾臓 (♂4/4, ♀4/4) 食道 (♂4/4, ♀4/4) 腸間膜リンパ節 (♂2/4 ♀1/4) 前立腺 (♂1/4)
	その他 の所見	肝慢性炎症性細胞 浸潤 (±; ♂4/4, ♀4/4) 肝門脈周囲炎 (♂4/4, ♀3/4) 腎石灰沈着 (♂3/4, ♀4/4) 亜急性腎炎 (♂1/4, ♀1/4) 肺炎 (♂2/4)	肝慢性炎症性細胞 (±; ♂4/4, ♀4/4) 肝門脈周囲炎 (♂2/4, ♀2/4) 腎石灰沈着 (♂4/4, ♀4/4)	肝慢性炎症性細胞浸 潤 (±; ♂4/4, ♀4/4) 肝門脈周囲炎 (♂4/4, ♀3/4) 腎石灰沈着 (♂4/4 ♀4/4) 肺炎 (♂1/4, ♀1/4)
電子顕微鏡 検査 肝臓所見	特記すべき所見 なし (-)	同心円状の層状構 造物をもつリソソ ームが認められた	同心円状の層状構 造物をもつリソソ ームが認められた	同心円状の層状構 造物をもつリソソ ームが認められた
平均血漿中 薬物濃度 (µg/mL) 投与170日目 の投与24時間 値 (♂+♀)	測定せず	0.5	0.8	1.4
平均尿中薬物 濃度 (mg) 投与191日目 の20時間蓄尿	測定せず	♂21, ♀19	♂39, ♀43	♂35, ♀27
平均組織内 薬物濃度 (µg/g) 投与191日 目(♂+♀)	測定せず	370 125	789 464	1400 538

- : 薬物による変化なし, ± : 極めて軽度, + : 軽度

表二-6-(3) イヌ経口6ヵ月毒性試験成績(その1)

回復試験 1ヵ月休薬		対照	10mg/kg	20mg/kg 動物数♂2, ♀2	40mg/kg
病理組織学的 所見	リン脂 質空胞, +	実施せず	実施せず	(+);胆囊(♀1/2)	実施せず
	リン脂 質空胞, ±			肝臓(♂2/2, ♀2/2) 胆囊(♂2/2, ♀1/2) 腎臓(♂1/2, ♀1/2) 脾臓(♂1/2, ♀2/2) 食道(♂2/2, ♀2/2)	
	その他 の所見			肝慢性炎症性細胞 浸潤 (±; ♂2/2, ♀2/2) 肝門脈周囲炎 (♂2/2, ♀2/2) 腎石灰沈着 (♂2/2, ♀2/2) 亜急性腎炎(♂1/2) 肺炎(♂1/2)	
平均血漿中 薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				♂ <0.05 , ♀ <0.05	
平均尿中薬物 濃度(mg)				♂0.6, ♀0.9	
平均組織 内薬物濃 度($\mu\text{g}/\text{g}$)	肝 腎			♂7.8, ♀7.4 ♂5.0, ♀6.2	
回復試験 2ヵ月休薬		対照	10mg/kg	20mg/kg 動物数♂2, ♀2	40mg/kg
病理組織学的 所見	リン脂 質空胞, ±	実施せず	実施せず	胆囊(♂1/2, ♀2/2) 食道(♂2/2, ♀2/2)	実施せず
	その他 の所見			肝慢性炎症性細胞 浸潤 (±; ♂1/2, ♀2/2) 肝門脈周囲炎 (♀1/2) 腎石灰沈着 (♂2/2, ♀2/2)	
平均血漿中 薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				♂ <0.05 , ♀ <0.05	
平均尿中薬物 濃度(mg)				♂0.1, ♀0.2	
平均組織 内薬物濃 度($\mu\text{g}/\text{g}$)	肝 腎			♂0.4, ♀0.5 ♂0.2, ♀0.4	

—:薬物による変化なし, ±:極めて軽度, +:軽度

2) イヌ経口6ヵ月毒性試験及び回復性試験(その2)

先の試験(その1)での高用量の40mg/kg群では10日間投与、10日間休薬を6ヵ月間繰り返したが、諸検査成績に毒性学的変化は認められなかったため、投与量を増量して高用量は100mg/kgとし、他に30mg/kgを設け、6ヵ月間連日経口投与した本試験を追加した^{註1)}。また、6ヵ月間投与後1~11ヵ月間の休薬による回復性についても検討した(表ニ-7)(100mg/kg群は2ヵ月間投与した時点で瀕死状態の雄2匹、雌1匹を屠殺、残りを休薬とした)。

動物は8~10ヵ月齢のビーグル犬各群雌雄6匹ずつとし、投与2ヵ月目に100mg/kg群(雄2匹、雌1匹)、対照群(雄1匹)、投与6ヵ月目に30mg/kg群(雌雄各3匹)及び対照群(雌雄各3匹)を屠殺した。休薬期間中の屠殺は100mg/kg群では休薬1ヵ月目(雌雄各1匹)及び休薬4ヵ月目(雌雄各1匹)、休薬11ヵ月目(雄2匹、雌3匹)、30mg/kg群では休薬2ヵ月目(雌雄各1匹)、休薬7ヵ月目(雌雄各2匹)に行った。

100mg/kg群では2ヵ月間投与後、食思不良、軟便、体重減少、摂餌量減少などがみられ、雄2例、雌1例が瀕死状態に陥ったので屠殺し、残りの動物は投与を中止した。なお、雄1例は休薬後も瀕死状態が持続し、休薬4日後(投与開始後66日目)に切迫屠殺した。

100mg/kg群の投与2ヵ月目の眼科学的所見では検眼鏡での眼底タペツムの光反射性低下^{註2)}が軽度ないし中等度に認められ、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値の軽度の減少がみられた。血液生化学的所見ではSGOT、SGPTアルカリホスファターゼ(ALP)の上昇が認められ、中等度ないし高度の脂質空胞形成が肝細胞質、腎皮質尿細管上皮、胆嚢上皮細胞質、脾洞、腸間膜リンパ節、膵腺房細胞質、網膜の神経節細胞層から外網状層などにみられた。これらの変化は休薬11ヵ月には回復した。他には、一般状態、体重・摂餌量、理学的検査、心電図、血圧、尿検査及び臓器重量には対照群とで特に差異はみられなかった。

30mg/kg群では、投与6ヵ月目にSGPTの軽度上昇、肝細胞、腎皮質尿細管上皮、胆嚢粘膜、脾洞、膵腺房細胞質、網膜の神経節細胞層及び外網状層に脂質空胞が認められた。なお、網膜の脂質空胞は休薬7ヵ月でほぼ回復し、その他の脂質空胞は休薬2ヵ月で回復した。他の検査項目には薬物投与に関連した変化はなかった。

100mg/kg群及び30mg/kg群でみられた変化は、1~11ヵ月間の休薬により軽減ないし回復を示した。

以上より、6ヵ月間連日投与における中毒量はSGPTの上昇がみられた30mg/kg/日であった。

註1)検査項目はイヌ経口6ヵ月毒性試験(その1)に準じた。血液生化学的検査には総コレステロール及び中性脂肪、病理組織学的検査では末梢神経(後根神経節)を追加した。

註2)タペツム(tapetum lucidum)は眼底網膜の基底層に位置して脈絡膜の血管板と脈絡毛細血管との間にみられる層で、この部分は検眼鏡での網膜を透過した反射光の形で認められている。眼球への入射光は網膜により感知された後、タペツム部により網膜に押し戻された光も感知され、暗い場所での視認性が良くなる。このようなタペツム構造は夜行性の動物に認められるが、サル、ヒトには認められない。

表二-7-(1) イヌ経口6ヵ月毒性試験成績(その2)

動物	イヌ(ビーグル) 8~10ヵ月齢, 体重♂6.8~10.3kg, ♀6.2~8.8kg			
投与量設定根拠	先に実施したイヌ経口6ヵ月毒性試験では10日間投与, 10日間休薬の間欠投与での40mg/kgは無毒性量であったことから, 連日投与における100mg/kg高用量に選び, 以下, 30mg/kgを設けた。			
投与方法	薬物を0.5%メチルセルロース水溶液に30, 100mg/mL濃度で懸濁して, 胃ゾンデで1日1回, 6ヵ月間連日投与した。対照群には0.5%メチルセルロース水溶液を同用量(1mL/kg)投与。			
投与量	対照	30mg/kg	100mg/kg ^{a)}	
動物数	♂6, ♀6	♂6, ♀6	♂6, ♀6	
死亡例	なし	なし	♂1 ^{b)}	
一般状態	-	-	食思不良, 軟便, 嘔吐	
投与終了時体重(kg)	♂9.4 ♀9.2	♂9.6 ♀8.2	♂8.3 ♀7.1	
摂餌量	-	-	摂餌量減少	
理学的検査	-	-	-	
心電図・血圧	-	-	-	
眼科学的検査	-	-	眼底タペツムの光反射性低下(全例)	
尿検査	-	-	-	
血液学的検査	投与2ヵ月目		RBC・Hb・Htの減少	
	RBC	♂6.8 ♀7.0 (6.3~7.8)	♂6.9 ♀6.9 (6.1~8.0)	♂6.7 ♀6.3↓ (5.1~7.3)
	Hb	♂16.1 ♀16.3 (15.0~18.6)	♂16.1 ♀15.6 (14.0~16.9)	♂15.4 ♀13.9↓ (11.3~17.1)
Ht	♂45.4 ♀47.0 (41.9~51.7)	♂44.8 ♀45.3 (39.4~48.2)	♂43.9 ♀41.4↓ (34.7~48.3)	
血液生化学的検査	投与2ヵ月目		GOT・GPT・ALPの上昇	
	GOT	♂34 ♀28 (20~45)	♂39 ♀31 (23~53)	♂159↑ ♀129↑ (64~275)
	GPT	♂34 ♀25 (18~40)	♂49↑ ♀50↑ (33~81)	♂126↑ ♀114↑ (53~273)
	ALP	♂86 ♀85 (43~156)	♂113 ♀106 (64~183)	♂155 ♀134↑ (42~468)
	SDH	♂15 ♀15 (11~25)	♂13 ♀12 (9~18)	♂10 ♀11 (8~16)
	γ-GTP	♂4 ♀4 (3~6)	♂4 ♀4 (2~7)	♂5 ♀5 (3~12)
	BUN	♂21 ♀31 (18~34)	♂25 ♀29 (21~36)	♂41 ♀30 (18~74)
CREA	♂0.8 ♀0.8 (0.8~1.0)	♂0.9 ♀0.9 (0.7~1.0)	♂1.1 ♀0.7 (0.7~1.7)	
血液生化学的検査	投与6ヵ月目			
	GOT	♂31 ♀26 (23~39)	♂41 ♀32 (26~71)	
	GPT	♂33 ♀27 (19~41)	♂48 ♀48 (32~96)	
	ALP	♂82 ♀78 (35~147)	♂127 ♀86 (51~194)	
	SDH	♂10 ♀8 (7~14)	♂8 ♀6 (5~12)	
	γ-GTP	♂4 ♀5 (4~6)	♂4 ♀5 (3~7)	
	BUN	♂21 ♀30 (19~34)	♂23 ♀28 (16~32)	
CREA	♂0.9 ♀0.9 (0.8~1.0)	♂0.9 ♀0.9 (0.8~1.2)		

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

a) : 100mg/kgは投与2ヵ月目に瀕死状態の雄2匹, 雌1匹を屠殺し, 残りは休薬した。

b) : 雄1例(No.27)は重度の食思不良, 体重減少がみられ, 瀕死状態となったため投与66日目(休薬4日後)に切迫屠殺。

・ 数値は平均値(最低値~最高値)または例数

・ 単位はRBC : ×10⁶/mm³, Hb : g/dL, Ht : %, GOT : U/L, GPT : U/L, ALP : U/L, SDH : U/L, γ-GTP : U/L, BUN : mg/dL, CREA : mg/dL

表二-7-(2) イヌ経口6ヵ月毒性試験成績(その2)

投与2ヵ月目				
臓器重量				
肝実重量(g)	♂272		♂374	♀346
肝比体重値(g/kg)	♂29		♂54	♀46
腎実重量(g)	♂42		♂76	♀50
腎比体重値(g/kg)	♂4		♂11	♀6
剖検		-	-	-
投与6ヵ月目				
臓器重量				
肝実重量(g)	♂268 ♀271	♂304 ♀272	検査せず	
肝比体重値(g/kg)	♂30 ♀28	♂30 ♀34		
腎実重量(g)	♂45 ♀39	♂52 ♀41		
腎比体重値(g/kg)	♂5 ♀4	♂5 ♀5		
剖検		-	-	-
投与2ヵ月目		対照 動物数♂1	30mg/kg	100mg/kg 動物数♂1, ♀1
病理組織学的検査	リン脂質空胞, +~+++	特記すべき所見なし(-)	検査せず	(+~+++); 肝, 腎, 胆嚢, 脾, 腸間膜リンパ節, 網膜, 脾, 脈絡叢, 末梢神経 (♂1/1, ♀1/1)
	リン脂質空胞, ±			膀胱, 唾液腺, 心臓, 大動脈, 胸腺, 食道, 胃・腸管 (♂1/1, ♀1/1)
	その他の所見			慢性炎症性細胞浸潤(±; ♂1/1) 腎石灰沈着(♂1/1)
				肝細胞壊死(+; ♂1/1, ♀1/1) 肝胆管壊死(±; ♂1/1, ♀1/1) 慢性炎症性細胞浸潤(+; ♂1/1, ♀1/1) 腎石灰沈着, 糸球体腎炎(♂1/1, ♀1/1)

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

表二-7-(3) イヌ経口6ヵ月毒性試験成績 (その2)

投与6ヵ月目		対照 動物数♂3, ♀3	30mg/kg 動物数♂3, ♀3	100mg/kg
病理組織学的検査	リン脂質空胞, +以上	特記すべき所見なし (-)	(+~+++); 肝, 網膜, 末梢神経 (♂3/3, ♀3/3) 脾臓 (♂2/3, ♀3/3) 腎, 胆嚢 (♂1/3, ♀3/3) 脾臓 (♂2/3, ♀1/3)	実施せず
	リン脂質空胞, ±		腎, 胆嚢 (♂2/3), 脾臓 (♂1/3), 脾臓 (♂1/3, ♀2/3), 皮膚 (♂3/3, ♀3/3) 胃・腸管 (♂2/3, ♀2/3) 唾液腺 (♂1/3)	
	その他の所見		肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂2/3, ♀3/3) (+; ♂1/3) 腎石灰沈着 (♂3/3, ♀3/3) 限局性肺炎 (♂2/3, ♀1/3) 肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂1/3, ♀2/3) (+; ♂2/3, ♀1/3) 肝細胞壊死(±; ♀1/3) 腎石灰沈着 (♂3/3, ♀3/3) 腎線維化(♀1/3) 限局性肺炎 (♂1/3) 眼底クハ'ム細胞空胞 (±; ♂1/3, ♀1/3) (+; ♂1/3, ♀1/3) (++; ♀1/3) (+++; ♂1/3)	
投与2ヵ月目 電子顕微鏡検査 肝臓所見	特記すべき所見なし (-)	検査せず	同心円状の層状構造物をもつリソソーム膨大	
投与6ヵ月目 平均血清中薬物濃度 (µg/mL) 投与178日目の 投与0.5時間値			♂1.5 ♀1.3	測定せず
平均組織内薬物濃度 (µg/g) 投与36日目	肝 腎		♂1429 ♀1722 ♂1027 ♀1616	測定せず

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

表二-7-(4) イヌ経口6ヵ月毒性試験成績 (その2)

回復試験 休業1ヵ月		対照 動物数♀1	30mg/kg	100mg/kg 動物数♂1, ♀1
病理組織学的検査	リン脂質 空胞, +~+++	特記すべき所見なし (-)	実施せず	(+~+++); 腎臓・網膜 (♂1/1, ♀1/1), 胆嚢 (♂1/1) 末梢神経 (♀1/1)
	リン脂質 空胞, ±			胆嚢 (♀1/1), 末梢神経 (♂1/1) 唾液腺 (♂1/1)
	その他の 所見			肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♀1/1) 腎石灰沈着 (♀1/1) 限局性肺炎 (♀1/1)
回復試験 休業2ヵ月		対照	30mg/kg 動物数♂1, ♀1	100mg/kg
病理組織学的検査	リン脂質 空胞, +	実施せず	(+); 網膜, 末梢神経 (♂1/1, ♀1/1)	実施せず
	リン脂質 空胞, ±		胆嚢 (♂1/1, ♀1/1)	
	その他の 所見		肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂1/1, ♀1/1) 腎石灰沈着 (♂1/1, ♀1/1)	
回復試験 休業4ヵ月		対照	30mg/kg	100mg/kg 動物数♂1, ♀1
病理組織学的検査	リン脂質 空胞, +~++	実施せず	実施せず	(+~++); 腎臓 (♂1/1) 網膜 (♂1/1, ♀1/1) 末梢神経 (♂1/1)
	リン脂質 空胞, ±			腎臓, 胆嚢 (♀1/1) 末梢神経 (♀1/1)
	その他の 所見			肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂1/1, +; ♀1/1) 腎石灰沈着 (♂1/1) 腎線維化 (♂1/1, ♀1/1) 眼底カハム細胞空胞 (+; ♂1/1, ++; ♀1/1)
回復試験 休業7ヵ月		対照 動物数♂2, ♀2	30mg/kg 動物数♂2, ♀2	100mg/kg
病理組織学的検査	リン脂質 空胞, +	特記すべき所見なし (-)	網膜 (+; ♀1/2)	実施せず
	リン脂質 空胞, ±		末梢神経 (♂2/2, ♀2/2) 網膜 (♂2/2, ♀1/2)	
	その他の 所見		肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂2/2, +; ♀1/2) 腎石灰沈着 (♂1/1, ♀1/1)	

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

表二-7-(5) イヌ経口6ヵ月毒性試験成績(その2)

回復試験 休業11ヵ月		対照	30mg/kg	100mg/kg 動物数♂2, ♀3
病理組織学的検査	リン脂質空胞, ±	実施せず	実施せず	末梢神経 (♂2/2, ♀1/3) 網膜 (♂2/2, ♀3/3)
	その他の所見			肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂1/2, +; ♀1/3) 腎石灰沈着 (♂1/2, ♀2/3) 間質性腎炎 (♂2/2) 眼底ケハム細胞空胞 (±; ♂1/2, ♀2/3) (+; ♀1/3), (+++; ♂1/2,)

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 軽微, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

3) イヌ経口6ヵ月毒性試験(間欠投与)及び回復性試験(その3)

先の試験(その2)ではAZMの100mg/kgを連日経口投与したが、投与2ヵ月目で、瀕死状態の動物がみられたので投与継続の限界とみなし、薬物投与を中止した。6ヵ月間連日投与における中毒量は30mg/kgであった。今回の試験での投与量は、先の連日投与による100mg/kg及び30mg/kgを6ヵ月間間欠投与(10日間投与, 10日間休薬)した場合の中毒量を求めるために実施した(表ニ-8)註)。また、5~6ヵ月間投与後2~8ヵ月間休薬して回復性についても検討した。

動物は8~10ヵ月齢のビーグル犬各群雌雄6匹ずつとし、5~6ヵ月間の間欠投与終了時に100mg/kg群雌雄各1匹(投与5ヵ月目)、30mg/kg群雌雄各3匹(投与6ヵ月目)、対照群雌雄各1匹(投与5ヵ月目及び6ヵ月目)を屠殺した。その後休薬を行い、休薬2ヵ月目に100mg/kg群(雌雄各2匹)、対照群(雌雄各1匹)、休薬7ヵ月目または8ヵ月目(各群雌雄3匹ずつ)に屠殺した。

100mg/kg群では投与5ヵ月目に雌雄各1例で食思不良、軟便、嘔吐、眼底タペツムの光反射性低下、体重及び摂餌量の減少、赤血球数、ヘモグロビン量の減少及びSGPT、SGOTの増加がみられたため、屠殺した。これらの屠殺例(雌雄各1例)では、脂質空胞が腎尿管上皮、肝細胞、胆嚢上皮、脾洞、腸間膜リンパ節、脾臓房細胞、網膜神経節細胞層及び外網状層などにみられた。この脂質空胞は休薬2ヵ月目では腎、胆嚢、網膜、休薬8ヵ月目では網膜にみられたのみで、休薬11ヵ月目には回復性を示した。一般状態、体重、摂餌量、心電図、血圧、理学的所見、尿所見、血液学的所見、血液生化学的所見及び臓器重量には薬物に関連した変化はなかった。

30mg/kg群では眼底タペツム部の光反射性低下及び網膜に軽度の脂質空胞が認められた。休薬2ヵ月目には眼底タペツムの光反射性の低下は回復し、網膜の脂質空胞は休薬7ヵ月目にはほぼ回復した。他には薬物投与に関連したとみられる変化はなかった。したがって、イヌ6ヵ月間欠投与での中毒量は一般状態の悪化による切迫屠殺、GPT、GOTの上昇、体重減少などが認められた100mg/kgであり、無毒性量は眼底の光反射性の低下、網膜脂質空胞以外には対照と差がなかった30mg/kgとみなされる(眼底の光反射性の低下、網膜脂質空胞に関しては8.(2)~(4)参照)。

<イヌ経口6ヵ月毒性試験における無毒性量について>

イヌ経口6ヵ月毒性試験(その1~3)を総括すると、中毒量は連日投与では30mg/kg/日、間欠投与では100mg/kgであり、無毒性量は連日投与では20mg/kg/日、間欠投与では40mg/kgとみなされる。

註) 検査項目はイヌ経口6ヵ月毒性試験(その1)に準じた。

表二-8-(1) イヌ経口6ヵ月毒性試験(間欠投与)及び回復性試験成績(その3)

動物		イヌ(ビーグル)8~10ヵ月齢, 体重♂7.7~11.0kg, ♀6.4~10.5kg		
投与量根拠		6ヵ月間間欠投与した場合の中毒量を求めるために先の試験(その2)での100mg/kg及び30mg/kgを10日間投与及び10日間休薬の間欠投与とした。		
投与量		対照	30mg/kg	100mg/kg ^{a)}
動物数		♂6, ♀6	♂6, ♀6	♂6, ♀6
死亡例		なし	なし	♀1 ^{b)}
一般状態		-	-	食思不良, 軟便, 嘔吐
投与終了時体重(kg)		♂10.5 ♀8.0	♂10.6 ♀10.3	♂11.1 ♀9.8
摂餌量		-	-	摂餌量減少
理学的検査		-	-	-
心電図・血圧		-	-	-
眼科学的検査		-	眼底タペツム境界部の色調の変化(全例)	眼底タペツム境界部の色調の変化及び光反射性低下(全例)
尿検査		-	-	-
血液学的検査	投与5ヵ月目			RBC・Hbの減少
	RBC	♂7.9 ♀7.7 (6.7~8.6)	♂7.3 ♀7.4 (6.8~8.7)	♂7.4↓ ♀7.0↓ (6.4~8.0)
	Hb	♂17.9 ♀17.2 (15.6~18.8)	♂16.6 ♀16.1 (15.3~18.4)	♂16.0↓ ♀15.0↓ (13.6~17.9)
投与6ヵ月目		-	-	検査せず
血液生化学的検査	投与5ヵ月目			GOT・GPTの上昇
	GOT	♂33 ♀25 (19~36)	♂31 ♀26 (19~34)	♂59↑ ♀58↑ (34~97)
	GPT	♂33 ♀26 (18~43)	♂32 ♀25 (17~48)	♂49↑ ♀62↑ (39~116)
	ALP	♂57 ♀61 (41~80)	♂65 ♀72 (46~140)	♂72 ♀66 (51~112)
	SDH	♂8 ♀5 (3~11)	♂7 ♀5 (3~10)	♂7 ♀5 (3~10)
	γ-GTP	♂3 ♀4 (3~6)	♂3 ♀5 (2~6)	♂4 ♀5 (4~7)
	BUN	♂21 ♀28 (18~34)	♂24 ♀26 (18~38)	♂24 ♀37 (15~93)
CREA	♂1.0 ♀0.9 (0.8~1.2)	♂1.0 ♀1.0 (0.9~1.1)	♂0.9 ♀1.3 (0.9~2.8)	
血液生化学的検査	投与6ヵ月目			
	GOT	♂31 ♀28 (23~36)	♂28 ♀29 (23~34)	♂28 ♀32 (25~37)
	GPT	♂33 ♀27 (23~40)	♂36 ♀28 (21~50)	♂31 ♀35 (27~42)
	ALP	♂60 ♀61 (41~99)	♂57 ♀58 (44~69)	♂72 ♀71 (48~105)
	SDH	♂6 ♀8 (5~10)	♂5 ♀7 (4~10)	♂6 ♀8 (3~13)
	γ-GTP	♂4 ♀4 (3~5)	♂3 ♀4 (2~7)	♂4 ♀4 (2~6)
	BUN	♂24 ♀24 (18~31)	♂26 ♀27 (23~33)	♂25 ♀33 (21~45)
CREA	♂1.0 ♀0.9 (0.8~1.1)	♂1.0 ♀0.9 (0.8~1.2)	♂0.9 ♀1.0 (0.9~1.1)	

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 極めて軽度, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

a) : 100mg/kgは投与5ヵ月目に耐薬の限界とみなし, 雌雄各1匹ずつを屠殺, 残りは休薬した。

数値は平均値, 単位はRBC: $\times 10^6/\text{mm}^3$, Hb: g/dL, GPT: U/L, GOT: U/L, ALP: U/L, SDH: U/L, γ-GTP: U/L, BUN: mg/dL, CREA: mg/dL

()内は最低値~最高値

b) : 雌1例(No.35)は重度の食思不良, 軟便, 嘔吐, 体重減少などの薬物投与の継続が困難となるような, 瀕死状態となったため投与149日目に切迫屠殺した。

表二—8—(2) イヌ経口6ヵ月毒性試験(間欠投与)及び回復性試験成績(その3)

投与5ヵ月目		動物数: ♂1, ♀1		動物数: ♂1, ♀1
臓器重量			検査せず	
肝実重量(g)		♂285 ♀302		♂385 ♀280
肝比体重値(g/kg)		♂28 ♀31		♂39 ♀43
腎実重量(g)		♂46 ♀34		♂70 ♀67
腎比体重値(g/kg)		♂4 ♀3		♂7 ♀10
剖検		—	検査せず	—
投与6ヵ月目		動物数: ♂1, ♀1	動物数: ♂3, ♀3	
臓器重量				検査せず
肝実重量(g)		♂302 ♀260	♂313 ♀353	
肝比体重値(g/kg)		♂25 ♀28	♂27 ♀31	
腎実重量(g)		♂63 ♀39	♂51 ♀48	
腎比体重値(g/kg)		♂5 ♀4	♂4 ♀4	
剖検		—	—	検査せず
投与5ヵ月目		対照 動物数 ♂1, ♀1	30mg/kg	100mg/kg 動物数 ♂1, ♀1
病理組織学的検査	リン脂質空胞, +~+++	特記すべき所見なし(-)	検査せず	(+~+++); 腎, 胆嚢, 脾, 腸間膜リンパ節, 肝(♂1/1, ♀1/1) 網膜, 脾臓(♀1/1)
	リン脂質空胞, ±			肝胆管, 腎, 胆嚢, 脾臓, 腸間膜リンパ節, 網膜(♂1/1, ♀1/1) 肝細胞, 脾臓, 心臓, 胸腺, 脳(♀1/1)
	その他の所見			肝慢性炎症性細胞浸潤(±; ♂1/1, ♀1/1) 腎糸球体低形成(♂1/1) 腎石灰沈着(♂1/1) 気管支肺炎(♂1/1)
平均血清中薬物濃度(μg/mL) 投与151日目の投与24時間値		測定せず	測定せず	動物数: ♂1 ♂2.16 (♀検査せず)
平均組織内薬物濃度(μg/g) 投与151日目	肝腎	測定せず	測定せず	動物数: ♂1, ♀1 ♂2134 ♀6693 ♂6286 ♀5420

—: 特記すべき所見なし, ↑: 増加, ↓: 減少, ±: 極めて軽度, +: 軽度, ++: 中等度, +++: 高度

表二-8-(3) イヌ経口6ヵ月毒性試験(間欠投与)及び回復性試験成績(その3)

投与6ヵ月目		対照 動物数♂1, ♀1	30mg/kg 動物数♂3, ♀3	100mg/kg 動物数♂2, ♀2
病理組織学的検査	リン脂質空胞, +	特記すべき所見なし (-)	(+); 網膜(♂1/3, ♀1/3)	検査せず
	リン脂質空胞, ±		肝胆管(♂3/3) 脾臓(♂1/3) 腸間膜リンパ節(♂2/3) 網膜(♂2/3, ♀2/3) 胆嚢(♂2/3, ♀1/3)	
	その他の所見	肝慢性炎症性細胞浸潤(±; ♂1/1, ♀1/1) 肝門脈周囲炎(♂1/1, ♀1/1) 腎糸球体低形成(♂1/1, ♀1/1) 腎石灰沈着(♂1/1, ♀1/1)	肝慢性炎症性細胞浸潤(±; ♂2/3, ♀2/3) 肝門脈周囲炎(♂2/3) 腎糸球体低形成(♂1/3, ♀2/3) 腎石灰沈着(♂1/3, ♀3/3) 眼球脈絡膜炎(♂1/3) 眼底カハツム細胞空胞(±; ♀1/3)	
平均血清中薬物濃度(μg/mL) 投与191日目の投与24時間値		測定せず	♂1.22 ♀1.38	測定せず
平均組織内薬物濃度(μg/g) 投与191日目	肝 腎	測定せず	♂681 ♀615 ♂248 ♀240	測定せず
回復試験 休薬2ヵ月		対照 動物数♂1, ♀1	30mg/kg	100mg/kg 動物数♂2, ♀2
病理組織学的検査	リン脂質空胞, +, ++	特記すべき所見なし (-)	検査せず	(+, ++); 腎臓(♂1/2, ♀2/2), 胆嚢, 網膜(♂2/2, ♀1/2)
	リン脂質空胞, ±			腎臓(♂1/2)
	その他の所見	肝慢性炎症性細胞浸潤(±; ♂1/1) 腎石灰沈着(♂1/1, ♀1/1) 腎糸球体低形成(♂1/1)		肝慢性炎症性細胞浸潤(±; ♂1/2, ♀1/2) 肝門脈周囲炎(♂1/2) 腎石灰沈着(♂2/2, ♀1/2) 腎糸球体低形成(♂1/2, ♀1/2) 眼底カハツム細胞空胞(+: ♂1/2, ♀1/2) (++: ♂1/2, ♀1/2)

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 極めて軽度, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

表二-8-(4) イヌ経口6ヵ月毒性試験(間欠投与)及び回復性試験成績(その3)

回復試験 休薬7ヵ月		対照 動物数♂3, ♀3	30mg/kg 動物数♂3, ♀3	100mg/kg
病理組織学的検査	リン脂質 空胞,	特記すべき所見なし (-)	回復; 特記すべき所見なし (-)	検査せず
	その他の 所見	肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂2/3, ♀2/3) 肝門脈周囲炎 (♂2/3, ♀1/3) 腎糸球体低形成 (♂1/3 ♀2/3) 腎石灰沈着 (♂2/3, ♀2/3)	肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂3/3, ♀3/3) 肝門脈周囲炎(♀1/3) 腎糸球体低形成 (♂3/3, ♀2/3) 腎石灰沈着(♀2/3)	
回復試験 休薬8ヵ月		対照	30mg/kg	100mg/kg 動物数♂3, ♀3
病理組織学的検査	リン脂質 空胞, +	実施せず	実施せず	(+); 網膜(♀1/3)
	リン脂質 空胞, ±			網膜(♂1/3)
	その他の 所見			肝慢性炎症性細胞浸潤 (±; ♂3/3, ♀3/3) 肝門脈周囲炎(♂1/3, ♀3/3) 腎糸球体低形成 (♂3/3 ♀3/3) 腎石灰沈着(♂3/3, ♀3/3) 慢性糸球体腎炎(♂2/3 ♀2/3) 腎盂炎(♂1/3) 胆嚢上皮過形成(♂3/3 ♀2/3) 眼底カハツム細胞空胞 (±; ♀2/3)

- : 特記すべき所見なし, ↑ : 増加, ↓ : 減少, ± : 極めて軽度, + : 軽度, ++ : 中等度, +++ : 高度

(5) 幼若ラット経口18日間毒性試験

A Z Mが小児にも適用されることを考慮し、幼若動物での反復投与毒性を調べるため、幼若ラットでの亜急性毒性試験を実施した⁴⁴⁾。生後4日齢のLong-Evans系幼若ラット1群雌雄各10匹に A Z Mを0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁して140, 70, 30, 0 (対照) mg/kgの用量段階にて1日1回、18日間 (分娩後4日~21日の授乳期間中) 経口投与した。140mg/kg群及び対照群 (別に雌雄各10匹) については、18日間の投与後30日間休薬し、回復性について検討した (表ニ-9)。

投与量の設定には生後4日齢のラットに100~140mg/kgを18日間投与した予備試験を参考にし、胆管上皮などに脂質空胞形成が認められたが、死亡例のなかった140mg/kgを高用量に、以下、公比約2で減じ70mg/kg, 30mg/kgを中間用量及び低用量とした。

140mg/kg群では、胆管 (上皮)、心臓 (心筋)、子宮 (平滑筋)、脈絡叢に脂質空胞が認められたが、30日間休薬した例では脂質空胞は認められず、回復性を示した。

70mg/kg群では、胆管に軽度の脂質空胞がみられた。

30mg/kg群では、諸検査成績において対照群との間に特に差はみられなかった。

いずれの投与群にも薬物に関連した死亡例はみられず、一般状態、体重、発育、剖検所見には対照群との間に特に差は認められなかった。

なお、幼若ラットでの毒性は、成熟ラットと比較して増強されることはなく、新たな毒性発現も認められなかった。また、幼若ラットの組織にみられた脂質空胞は他の試験での電顕検索からリン脂質空胞とみなされ、後述のように〔8(3), (4)参照〕毒性学的意義は低いと判断される。

以上より、無毒性量は諸検査成績において対照群との間に毒性学的に差がみられなかった140mg/kg/日とみなされる。

註) 検査項目

一般状態、体重、発育、臓器重量 (肝臓、腎臓、精巣)、剖検、病理組織学的検査 (肝臓、腎臓、心臓、骨及び骨髓 (胸骨、大腿骨)、リンパ節 (腸間膜)、脾臓、胸腺、下垂体、甲状腺、副腎、気管、肺臓、唾液腺、食道、胃、十二指腸、結腸、膵臓、膀胱、精巣、精巣上体、前立腺、精囊腺、卵巣、子宮、皮膚、乳腺、眼球、ハーダー腺、小脳、大脳、脊髄、末梢神経)

表二-9-(1) 幼若ラット経口18日間毒性試験成績

動物	ラット (Long-Evans系), 4日齢, 体重 ♂6.0~11.3g, ♀5.7~10.9g			
投与量	生後4日齢のラットに100~140mg/kgを18日間投与した予備試験を参考とし, 死亡例のなかった			
設定根拠	140mg/kgを高用量に, 以下公比約2で減じ70mg/kg, 30mg/kgを中間用量及び低用量とした。			
投与方法	薬物を0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 3~14mg/mL濃度薬液を3~7日毎に調製。1日1回18日間金属ゾンデを用いて経口投与。対照群には0.1%メチルセルロース水溶液を同用量(10mL/kg)投与。			
投与量	対照	30mg/kg	70mg/kg	140mg/kg
動物数 ^{a)}	♂20, ♀20	♂10, ♀10	♂10, ♀10	♂20, ♀20
死亡例 ^{b)}	なし	なし	なし	♂1
一般状態	-	-	-	-
体重	-	-	-	-
投与終了時(g)	♂55.4, ♀52.5	♂52.9, ♀51.1	♂54.7, ♀52.0	♂51.8, ♀50.3
発育	-	-	-	-
臓器重量				
肝実重量	♂2.5 ♀2.3	♂2.4 ♀2.3	♂2.4 ♀2.2	♂2.5 ♀2.6
肝比体重値	♂4.4 ♀4.4	♂4.7 ♀4.6	♂4.5 ♀4.3	♂5.0** ♀5.0**
腎実重量	♂0.7 ♀0.6	♂0.6 ♀0.6	♂0.6 ♀0.6	♂0.5** ♀0.6
腎比体重値	♂1.2 ♀1.2	♂1.2 ♀1.3	♂1.2 ♀1.2	♂1.1 ♀1.3
剖検	-	-	-	-
投与19日目	対照 動物数♂10, ♀10	30mg/kg 動物数♂10, ♀10	70mg/kg 動物数♂10, ♀10	140mg/kg 動物数♂10, ♀10
病理組織学的検査	リン脂質空胞 ^{註)} +以上	特記すべき所見 なし(-)	胆管(♂1/10)	(+); 胆管(♂1/10) (+~++); 胆管(全例) 心臓 (♂9/10, ♀7/10) 子宮(♀6/10) 脈絡叢 (♂7/10, ♀7/10)
	リン脂質空胞 ±	特記すべき所見 なし(-)	胆管(♀1/10)	胆管 (♂7/10, ♀10/10) 心臓(♂2/10) 子宮(♀2/10) 脈絡叢 (♂2/10, ♀1/10)
	その他の所見	肝細胞脂肪空胞 (±; ♂3/10, ♀2/10) (+; ♂3/10, ♀2/10) 水腎症 (♂6/10, ♀1/10)	肝細胞脂肪空胞 (±; ♂3/10, ♀2/10) (+; ♂1/10)	肝細胞脂肪空胞 (±; ♂4/10, ♀1/10)

-: 特記すべき所見なし, ±: 極めて軽度, +: 軽度, ++: 中等度

a): 140mg/kg群及び対照群は雌雄各20匹中10匹を18日間投与後, 30日間休業し, 回復試験に供した。

b): 雄1例 (No. 94) は生後19日目 (投与16日目) に共食いによる死亡。

・実重量: g, 比体重値: g/100g体重, Dunnett検定: *p<0.05, **p<0.01

註): 幼若ラットでみられた空胞は, 屠殺時には絶食しないことから肝細胞中のグリコーゲン及び脂肪が多く, 光学顕微鏡下では単に空胞としてみられ, リン脂質空胞との相違は光学顕微鏡では確認困難である。しかし, 成熟ラットではリン脂質空胞の発現が電顕的に確認されていること, ならびに本試験での対照群, 30mg/kg群, 70mg/kg群における空胞の発生頻度が140mg/kg群よりも低いことから, 高用量の140mg/kg群での空胞はリン脂質空胞と判断される。

表ニ-9-(2) 幼若ラット経口18日間毒性試験成績

回復試験 休薬30日		対照 動物数♂10, ♀10	30mg/kg	70mg/kg	140mg/kg 動物数♂9, ♀10
病理組織学的 検査	リン脂 質空胞	特記すべき所見 なし(-)	実施せず	実施せず	回復; 特記すべき所見 なし(-)
	その他 の所見	肝細胞壊死巣 (±; ♂1/10) 水腎症 (♂5/10, ♀4/10) 腎石灰沈着 (♀1/10) 間質性腎炎 (♀1/10)			肝細胞壊死巣 (±; ♂1/9) 肝細胞脂肪空胞 (±; ♀1/10) 水腎症 (♂7/9, ♀3/10) 間質性腎炎 (♂1/9)
電子顕微鏡 検査 肝臓所見		検査せず	検査せず	検査せず	同心円状の層状構造物 をもつリソソーム像
平均血清中 薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) 投与18日目の 投与24時間値 (♂+♀)		測定せず	0.18	0.85	2.7
平均肝臓内 薬物濃度 ($\mu\text{g}/\text{g}$) 投与18日目(♂ +♀)		測定せず	59	256	1000

- : 特記すべき所見なし, ± : 極めて軽度, + : 軽度, ++ : 中等度

(6) 幼若イヌ経口1ヵ月毒性試験

A Z Mが小児にも適用されることを考慮し、幼若動物での反復投与毒性試験として先に幼若ラットでの18日間毒性試験を実施した。今回、幼若イヌについての毒性を検討するために生後3～5日齢のビーグル犬各群雌雄3匹ずつにA Z Mを0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁して60, 30, 10, 0 (対照) mg/kgの用量段階にて1日1回、5週間(34～36日間)経口投与し、諸検査^{註)}を実施した(表ニ-10)。

投与量は先に行った成熟イヌ経口1ヵ月毒性試験で無毒性量が50mg/kgであったことを考慮し、やや高い用量の60mg/kgを高用量に選び、以下30, 10mg/kgを設けた。

60mg/kg群では病理組織学的所見において腎、胆嚢、脾、網膜の細胞質内に脂質空胞が認められた。

30mg/kg群では胆嚢、脾、網膜に脂質空胞がみられたが、60mg/kg群より軽減していた。

10mg/kg群では雌雄1例に網膜での軽度の脂質空胞が認められた。

胆嚢上皮細胞の散在性の壊死が60mg/kg群6例中5例、30mg/kg群6例中1例に認められている。

この胆嚢上皮の壊死には総ビリルビン量の上昇、肝内胆汁うっ滞などの胆嚢機能障害を示唆するような臨床検査所見及び病理所見は伴っておらず、毒性学的意義はないものと考えられる。

諸臓器・組織にリン脂質空胞が認められたにもかかわらず、細胞の壊死が胆嚢上皮細胞のみにみられたにすぎなかったことは、本薬物の排泄経路が胆汁を介していることから、高濃度の薬物が分布したことによる影響と解釈される。

いずれの群にも死亡例はみられず、一般状態、生後発育、体重、眼科学的所見、血液学的所見、血液生化学的所見、剖検所見、臓器重量には著変はなかった。

以上のように、本試験における無毒性量は脂質空胞形成以外に対照群との間に差がみられない60mg/kg/日とみなされ、成熟イヌに投与した場合と比べて毒性の増強はなく、新たな毒性発現もみられなかった。また、幼若イヌにみられた脂質空胞は他の試験での場合と同様、毒性学的意義は低いと判断される〔8(3), (4) 参照〕。

註) 検査項目

一般状態、体重、眼科学的検査、血液学的検査(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、白血球分画、血小板数、平均赤血球容積、平均赤血球ヘモグロビン量、平均赤血球ヘモグロビン濃度、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間)、血液生化学的検査(ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、無機リン、血糖、クレアチニン、BUN、SGOT、SGPT、Al-P、総タンパク量、アルブミン量、LDH、トリグリセリド)、臓器重量(心臓、肺臓、肝臓、腎臓、脾臓、胸腺、甲状腺、副腎、脳、下垂体、精巣、精巣上体、卵巣)、病理組織学的検査(腎臓、肝臓、胆嚢、心臓、動脈、肺臓、脾臓、下垂体、甲状腺、副腎、胸腺、腸間膜リンパ節、膵臓、顎下腺、膀胱、皮膚、乳腺、精巣、精巣上体、前立腺、卵巣、子宮、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、直腸、脳、脊髄、骨格筋、眼球、骨及び骨髄、末梢神経)

表ニ-10-(1) 幼若イヌ経口1ヵ月毒性試験成績

動物	幼若イヌ(ビーグル), 3~5日齢, 体重♂0.29~0.49kg, ♀0.29~0.45kg				
投与量 設定根拠	先に行った成熟イヌ1ヵ月毒性試験での無毒性量50mg/kgを考慮し, より高用量の60mg/kgを高用量に選び, 以下30, 10mg/kgを設けた。				
投与方法	薬物を0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁して2~12mg/mL濃度薬液を調製, 胃ゾンデで1日1回, 5週間(34~36日間)連続経口投与。対照群には0.1%メチルセルロース水溶液を同用量(5mL/kg)投与。				
投与量	対照	10mg/kg	30mg/kg	60mg/kg	
動物数	♂3, ♀3	♂3, ♀3	♂3, ♀3	♂3, ♀3	
死亡例	なし	なし	なし	なし	
一般状態	-	-	-	-	
体重 投与終了時 (kg)	♂1.52, ♀1.87	♂1.95, ♀1.44	♂1.62, ♀1.33	♂1.71, ♀1.43	
生後発育	-	-	-	-	
眼科学的検査	-	-	-	-	
血液学的検査	-	-	-	-	
血液生化学的検査	GOT	♂18 ♀17 (13~21)	♂18 ♀19 (12~28)	♂16 ♀17 (13~22)	♂15 ♀25 (14~42)
	GPT	♂13 ♀12 (10~16)	♂12 ♀15 (11~19)	♂13 ♀9 (5~17)	♂15 ♀8 (4~17)
	ALP	♂160 ♀134 (120~192)	♂167 ♀139 (107~197)	♂120 ♀127 (83~180)	♂108 ♀137 (81~182)
	LDH	♂74 ♀52 (26~138)	♂38 ♀91 (29~154)	♂48 ♀82 (40~116)	♂68 ♀281 (34~724)
	BUN	♂14 ♀17 (8~22)	♂16 ♀13 (11~19)	♂13 ♀15 (11~16)	♂19 ♀20 (13~24)
	CREA	♂0.4 ♀0.4 (0.3~0.5)	♂0.4 ♀0.4 (0.3~0.5)	♂0.4 ♀0.4 (0.3~0.6)	♂0.3 ♀0.4 (0.3~0.5)
臓器重量					
肝実重量(g)	♂89 ♀92	♂101 ♀71	♂92 ♀64	♂92 ♀82	
肝比体重値 (g/kg)	♂5.4 ♀4.8	♂5.0 ♀4.8	♂5.4 ♀4.7	♂5.3 ♀5.5	
腎実重量(g)	♂17 ♀19	♂21 ♀15	♂18 ♀14	♂15 ♀15	
腎比体重値 (g/kg)	♂1.0 ♀1.0	♂1.0 ♀1.0	♂1.0 ♀1.0	♂0.9 ♀1.0	
剖検	-	-	-	-	

-; 特記すべき所見なし, ±; 軽微, +; 軽度, ++; 中等度, +++; 高度

数値は平均値, 単位はGPT:U/L, GOT:U/L, ALP:U/L, LDH:U/L, BUN:mg/dL, CREA:mg/dL

() 内は最低値~最高値

表二-10-(2) 幼若イヌ経口1ヵ月毒性試験成績

投与1ヵ月目		対照 動物数♂3, ♀3	10mg/kg 動物数♂3, ♀3	30mg/kg 動物数♂3, ♀3	60mg/kg 動物数♂3, ♀3
病理組織学的検査	リン脂質空胞, +~+++		(+) ; 網膜 (♂1/3, ♀1/3)	(+~+++) ; 網膜 (♂3/3, ♀3/3) 胆嚢 (♀1/3) 脾臓 (♂1/3, ♀2/3)	(+~+++) ; 網膜 (♂3/3, ♀3/3) 腎臓 (♂2/3) 胆嚢 (♂3/3, ♀2/3) 脾臓 (♂2/3, ♀3/3)
	リン脂質空胞, ±	特記すべき所見なし (-)	脾臓 (♀3/3) 末梢神経 (♂1/3, ♀2/3) 網膜 (♂2/3, ♀1/3)	胆嚢 (♂1/3, ♀1/3) 脾臓 (♂2/3, ♀1/3) 頸部リンパ節 (♀2/3) 胃 (♀1/3) 腸管 (♂1/3, ♀3/3) 脈絡叢 (♀1/3) 末梢神経 (♂3/3, ♀1/3)	腎臓 (♂1/3, ♀2/3) 胆嚢 (♀1/3) 脾臓 (♂1/3) 腸間膜リンパ節 (♂2/3) 頸部リンパ節 (♂2/3, ♀3/3) 胃・腸管 (♂3/3, ♀3/3) 脈絡叢 (♂2/3, ♀2/3) 末梢神経 (♂2/3, ♀2/3)
	その他の所見	肝細胞壊死巣 (±; ♂2/3, ♀1/3) 腎石灰沈着 (♂1/3 ♀1/3) 気管支肺炎 (♂1/3, ♀1/3)	肝細胞壊死巣 (±; ♂2/3) (+; ♂1/3, ♀1/3) 肝細胞空胞変性巣 (♀1/3) 腎石灰沈着 (♂1/3, ♀2/3) 気管支肺炎 (♀1/3) 眼底カハツル細胞空胞 (±; ♂1/3)	肝細胞壊死巣 (±; ♂1/3, ♀2/3) (+; ♂1/3) (++; ♂1/3) 腎石灰沈着 (♀1/3) 胆嚢上皮壊死巣 (♀1/3) 気管支肺炎 (♂1/3 ♀1/3), 眼底カハツル細胞空胞 (±; ♂3/3, ♀1/3) (+; ♀2/3)	肝細胞壊死巣 (+; ♂1/3, ♀1/3) 腎發育不全 (♂1/3) 腎石灰沈着 (♂1/3 ♀1/3) 胆嚢上皮壊死巣 (♂3/3 ♀2/3) 気管支肺炎 (♀1/3) 眼底カハツル細胞空胞 (±; ♂1/3) (+; ♂2/3, ♀3/3)
電子顕微鏡検査所見	特記すべき所見なし (-)	ミエリン像 (層状膜様構造) : 脾臓	ミエリン像 (層状膜様構造) : 胆嚢, リンパ系組織 (脾, リンパ節), 胃腸管平滑筋, 脈絡叢	ミエリン像 (層状膜様構造) : 腎, 胆嚢, リンパ系組織 (脾, リンパ節), 胃腸管平滑筋, 脈絡叢	
平均血清中薬物濃度 (µg/mL) 投与24日目の投与24時間値 (♂+♀)		0.14	2.55	5.35	8.17
平均組織内薬物濃度 (µg/g) 最終投与24時間値 (♂+♀)	肝	2.4	197	1379	3625
	腎	1.0	107	484	1074

- ; 特記すべき所見なし, ±; 軽微, +; 軽度, ++; 中等度, +++; 高度

3. 生殖に及ぼす影響

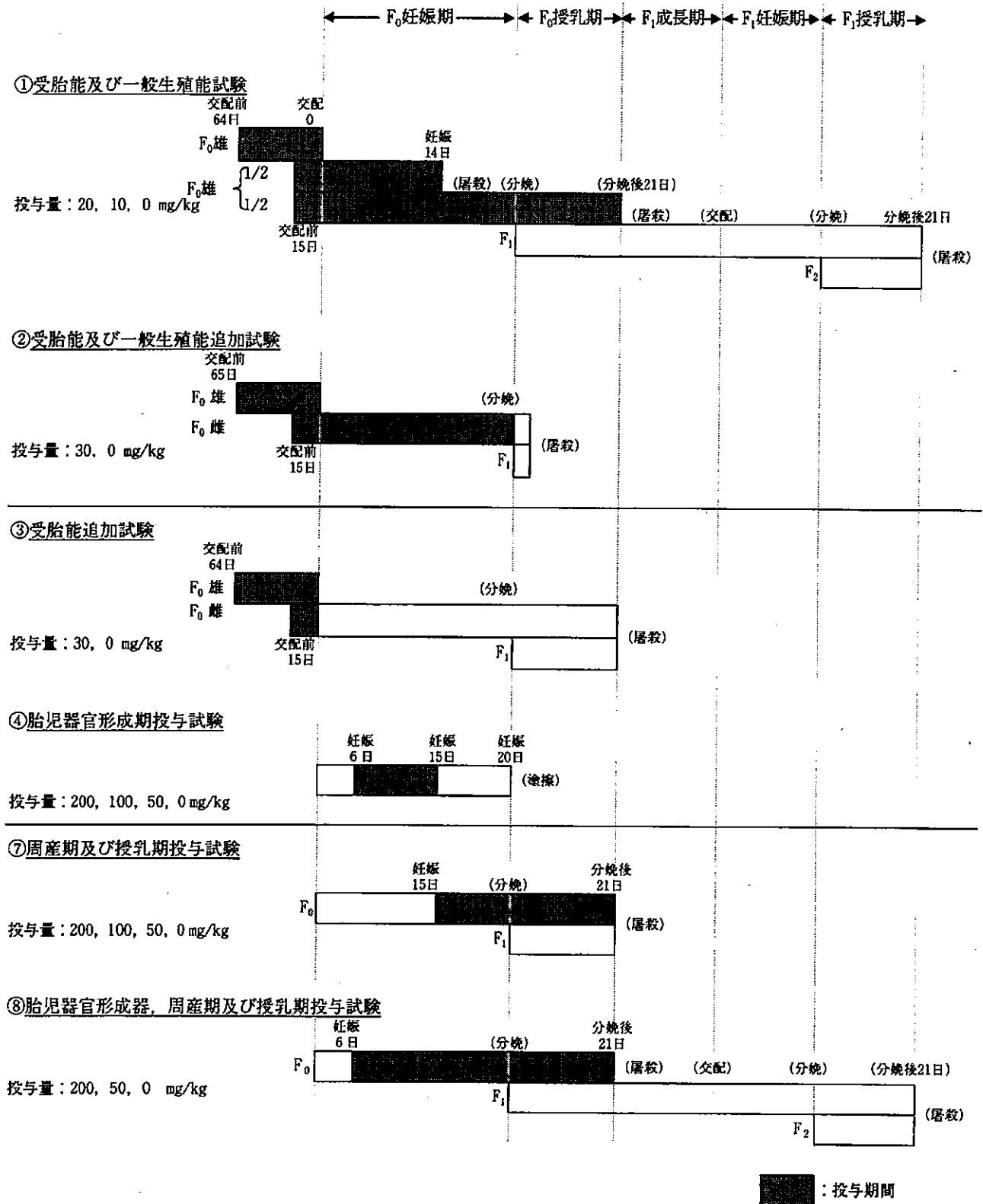
A Z Mの生殖に及ぼす影響を検討するために以下の8試験を実施した。

- ①ラット受胎能及び一般生殖能試験 (ファイザー社)
- ②ラット受胎能及び一般生殖能追加試験 (ファイザー社)
- ③ラット受胎能追加試験 (ファイザー社)
- ④ラット胎児器官形成期投与試験 (ファイザー社)
- ⑤マウス胎児器官形成期投与試験 (ファイザー社)
- ⑥ウサギ胎児器官形成期投与試験
- ⑦ラット周産期及び授乳期投与試験 (ファイザー社)
- ⑧ラット胎児器官形成期, 周産期及び授乳期投与試験

このうち, ラットを用いて実施した6試験の経緯は次の通りである (図ニ-1)。

「①受胎能及び一般生殖能試験」の20mg/kg群において受胎率の低下がみられたので, その影響を確認するため, 30mg/kgの用量を追加した試験を実施し「②受胎能及び一般生殖能追加試験」としてまとめた。さらに, 30mg/kg群でも受胎率の低下が認められたためこの影響が雌雄親動物のどちらに起因するのかを検討した試験を行い, 「③受胎能追加試験」としてまとめた。

一方, A Z Mを胎児器官形成期, 周産期及び授乳期に投与した場合のF1出生児 (行動, 生殖機能を含む) への影響については, 上記の「①受胎能及び一般生殖能試験」で調べられており, 20mg/kgの用量までA Z Mの影響はないことが確認されていた。しかし, この用量はヒトの臨床用量 (5~10mg/kg/日) に近いので, さらに高用量 (200, 50mg/kg) での影響を調べるため追加試験を行い, その成績を「⑧胎児器官形成期, 周産期及び授乳期投与試験」としてまとめた。この試験はICH生殖毒性試験法ガイドラインの「4.1.2出生前および出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験」(ICH Study 2) に相当する。



図二一1 ラット生殖・発生毒性試験における投与期間

(1) ラット受胎能及び一般生殖能試験 (Segment 1)

Long-Evans系ラット各群雄15匹, 雌30匹にAZMを0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁して20, 10, 0 (対照) mg/kgの用量段階にて1日1回, 雄では交配前64日間以上及び交配期間中, 雌では交配前15日より分娩後21日まで経口投与し, 親動物, 胎児及び出生児に及ぼす影響について検討した¹⁰⁾。

投与量は, ラット経口1ヵ月毒性試験で100mg/kg群に肝機能への影響がみられ, 無毒性量が50mg/kgであったこと, 及び本試験の投与期間が2ヵ月以上と長いことを考慮し, 6ヵ月毒性試験と同じ用量である20mg/kg, 10mg/kgを選んだ。20mg/kgは細胞に障害を与えるようなリン脂質空胞を生じない用量, 10mg/kgはほぼ臨床用量に相当する用量として設定した (表ニ-11)。また, 20mg/kgで受胎率の低下がみられたのでその影響を明らかにするために30mg/kg及び0 mg/kg (対照) での試験を追加した (表ニ-12)。なお, この追加試験での動物数は各群雄15匹, 雌30匹とし, 投与は交配前15日より分娩直前までとした。

雌親動物の半数例は妊娠14日に屠殺して卵巣, 子宮, 胎児について調べた。残り半数例の雌親は自然分娩, 哺育とし, 出生児 (F₁) の成長, 発達を観察し, 交配により生殖能力を調べ, さらにその出生児 (F₂) を観察した。なお, 30mg/kg群での追加試験は受胎率への影響をみるためとし, 全例を自然分娩させ, 母児ともに分娩後数日以内に屠殺した。

親動物では, 一般状態, 体重, 黄体数, 着床数, 妊娠期間には薬物による影響は認められなかった。交尾率及び交尾までの平均同居日数にも雌雄ともに影響は認められなかった。しかし, 受胎率の低下が雄では30mg/kg群 (73.3% : 11/15, 対照群 : 100% : 15/15), 雌では30mg/kg群 (66.7% : 20/30, 対照群 : 100% : 30/30) 及び20mg/kg群 (63.3% : 19/30, 対照群 : 86.7% : 26/30) で認められた。なお, 雄の20mg/kg群の受胎率 (86.7% : 13/15) には対照群と有意差はなかった。交尾までの平均同居日数に変化がなかったことから, 雄の交尾行動に薬物投与の影響はないと考えられた。

胎児では, 生存胎児数及び胎児死亡率に薬物による影響は認められなかった。

F₁出生児では, 20mg/kg及び10mg/kg群の生児数, 出生率, 生後4日生存率, 離乳率, 体重増加には影響はみられず, 外表及び内臓検査でも異常は認められなかった (追加試験の30mg/kg群ではF₁出生児の観察は実施しなかったが, F₁及びF₂出生児の観察は50, 200mg/kgの用量で別途実施, 概要258頁)。なお, 20mg/kg群の離乳率 (94.6%) が対照群 (100%) に比べて軽度に低下した。この離乳率の低下は20mg/kg群の母体1例が哺育行動を示さず, その出生児16例全例が生後5日までに死亡したためで, 生後4日生存率も低下した。しかし, 同じ20mg/kg群の他の母体及び出生児には著変はなかったことから, 薬物投与による影響とはみなされなかった。なお, この母体を除いた20mg/kg群の離乳率は98.8% (79/80例) であった。また逆に, 10mg/kg群の生後4日生存率 (99.4%) が対照群の生存率 (93.7%) よりもわずかに高かったが, これは対照群母体1例の出生児13例中8例が生後3日までに死亡し, 対照群の生後4日生存率がやや低下したためであった。F₁出生児の発達・行動・機能及び生殖機能にも影響は認められなかった。

註) 観察項目

- 親動物 (雄) : 死亡数, 一般状態, 体重, 交尾率, 受胎率, 剖検
- 親動物 (雌) : 死亡数, 一般状態, 体重, 交尾率, 受胎率, 黄体数, 着床数, 剖検
- 14日齢胎児 : 生存胎児数, 胎児死亡率
- 分娩母体 (F₀) : 妊娠期間, 着床数, 剖検
- 出生児 (F₁) : 生児数, 出生率, 4日生存率, 離乳率, 体重, 外表, 内臓, 発達・行動・機能検査 (毛生, 切歯萌出, 眼瞼開裂, 耳介開展, 正向反射, 背地走性, 握り反射, 断崖回避反応, 自由落下反射, 聴覚性驚愕反応, Preyer反射, 眼科学的検査, オープンフィールド試験), 生殖機能 (交尾率, 受胎率, 着床数)
- 出生児 (F₂) : 生児数, 出生率, 4日生存率, 離乳率, 体重, 外表, 内臓

F₂出生児においても生児数，出生率，生後4日生存率，離乳率，体重増加に影響はなく，外表及び内臓検査でも異常は認められなかった。なお，20mg/kg及び10mg/kg群の生後4日生存率（99.0%，95.8%）が対照群（87.4%）に比べてやや高かったが，これは対照群母体1例の出生児14例全例が生後4日までに死亡し，対照群の生存率がやや低下したためであった。以上より，雌雄親動物での受胎能における無毒性量は，20mg/kg/日で受胎能の軽度な低下がみられたことから，10mg/kg/日とみなされる。また，雌雄親動物に対する一般毒性的無毒性量は20mg/kg/日であり，初期胚発生，F₁胎児，F₁，F₂出生児に対する無毒性量は20mg/kg/日とみなされる。

表二-11 ラット受胎能及び一般生殖能試験成績

動物種・系統		Long-Evans系ラット		
投与量設定根拠		投与量は，ラット経口1ヵ月毒性試験で100mg/kg群に肝臓機能への影響がみられ，無毒性量が50mg/kgであったこと，及び本試験の投与期間が2ヵ月以上と長いことを考慮し，6ヵ月毒性試験と同じ用量である20mg/kg，10mg/kgを選んだ。20mg/kgは細胞に障害を与えるようなリン脂質空胞を生じない用量，10mg/kgはほぼ臨床用量に相当する用量として設定した。		
投与方法		薬物を0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁し，金属製胃ゾンデを用いて，雄では少なくとも交配前64日間及び交配期間中，雌では交配前15日より離乳時まで投与した。		
投与量 (mg/kg/日)		対 照	10	20
動物数 (妊娠例)	雄		15	15
	雌	14日屠殺	14 (13)	13 (11)
		自然分娩	16 (13)	17 (14)
親動物 (雄)	死亡数	0	0	0
	一般状態	—	—	—
	体 重	—	—	—
	交尾率 (%)	100	100	100
	受胎率 (%)	100	93.3	86.7
親動物 (雌)	死亡数	0	0	0
	一般状態	—	—	—
	体 重	—	—	—
	交尾率 (%)	96.7	100	96.7
	受胎率 (%)	86.7	83.3	63.3*
交尾までの平均同居日数		2.2	2.1	2.0
母 体	黄体数	16.3	16.6	16.3
	着床数	15.0	15.2	14.1
	剖検	—	—	—
14日齢 胎 児	生存胎児数	14.2	14.4	13.5
	死亡率 (%)	5.1	5.4	4.4
分 娩 母 体	妊娠期間 (日)	21.2	21.2	21.2
	着床数	15.9	13.8	15.0
	剖検	—	—	—

表二-11 ラット受胎能及び一般生殖能試験成績つづき

出生児 F ₁	生児数	14.7	12.1	14.5
	出生率 (%)	97.9	99.4	100
	4日生存率 (%)	93.7	99.4**	92.5
	離乳率 (%)	100	99.0	94.6*
	体重	—	—	—
	外表・内臓異常	0	0	0
	発達・行動・機能 ^{a)}	—	—	—
	交尾率 (%)	93.3	100	100
	受胎率 (%)	86.7	86.7	100
	着床数	12.7	13.3	14.9
出生児 F ₂	生児数	11.6	12.8	13.4
	出生率 (%)	99.3	100	97.1
	4日生存率 (%)	87.4	95.8**	99.0***
	離乳率 (%)	92.7	96.2	96.7
	体重	—	—	—
	外表・内臓異常	0	0	0

—：特記すべき所見なし

交尾率 = (交尾動物数 / 同居動物数) × 100

雄の受胎率 = (交尾雌の少なくとも1匹を妊娠させた雄の匹数 / 同居雄匹数) × 100

雌の受胎率 = (妊娠動物数 / 同居動物数) × 100

a)：毛生，切歯萌出，眼瞼開裂，耳介開展，正向反射，背地走性，握り反射，断崖回避反応，自由落下反射，聴覚性驚愕反応，Preyer反射，眼科学的検査，オープンフィールド試験

χ²検定：* (p<0.05)，** (p<0.01)，*** (p<0.001)

表ニ-12 ラット受胎能及び一般生殖能追加試験成績

動物種・系統		Long-Evans系ラット	
投与量設定根拠		先に実施した試験での20mg/kgでみられた受胎率の低下の影響を明らかにするため、30mg/kgの用量を追加した。	
投与方法		薬物を0.1%メチルセルロース水溶液に懸濁し、金属製胃ゾンデを用いて、雄では少なくとも交配前64日間及び交配期間中、雌では交配前15日より分娩時まで投与した。	
投与量 (mg/kg/日)		対 照	30
動物数 (妊娠例)	雄	15	15
	雌	14日屠殺	0
		自然分娩	30 (30)
親動物 (雄)	死亡数	0	0
	一般状態	—	—
	体 重	—	—
	交尾率 (%)	100	100
	受胎率 (%)	100	73.3*
親動物 (雌)	死亡数	0	0
	一般状態	—	—
	体 重	—	—
	交尾率 (%)	100	96.7
	受胎率 (%)	100	66.7***
交尾までの平均同居日数		2.5	2.8
出生児F ₁ 生児数		12.8	13.1

—:特記すべき所見なし

交尾率 = (交尾動物数/同居動物数) × 100

雄の受胎率 = (交尾雌の少なくとも1匹を妊娠させた雄の匹数/同居雄匹数) × 100

雌の受胎率 = (妊娠動物数/同居動物数) × 100

χ²検定: * (p<0.05), ** (p<0.01), *** (p<0.001)

<ラット受胎能の低下についての検討>

Segment I 試験でみられた受胎率の低下が親ラットの雌雄どちらへの影響が反映しているかを検討するためにラット受胎能追加試験を実施した。

Long-Evans系ラット各群雄40匹、雌80匹にAZMの30, 0 (対照) mg/kgを1日1回、雄では交配前64日間、雌では交配前15日間及び19日間の交配期間中経口投与した。交配は以下の組み合わせとした。母体は全例を自然分娩させ、受胎率について調べた。各交配の組み合わせによる受胎率は以下の通りであった(表ニ-13)。

表二-13 ラット受胎能追加試験

Group	交 配	受胎率 (%)
1	30mg/kg雄 × 30mg/kg雌	67/80 (83.8%)**
2	30mg/kg雄 × 0 mg/kg雌	71/80 (88.8%)
3	0 mg/kg雄 × 30mg/kg雌	72/80 (90.0%)
4	0 mg/kg雄 × 0 mg/kg雌	75/78 ^{註)} (96.2%)

受胎率；妊娠雌数/同居雌数

χ^2 検定：* (p<0.05), ** (p<0.01), *** (p<0.001)

註) 投与過誤による死亡例を除いた例数。

先に実施したSegment I 試験と同様、雌雄ラットにA Z Mを投与した群 (Group 1) の受胎率 (83.8%) は、雌雄とも無投与の対照群 (Group 4) の受胎率 (96.2%) に比べて軽度な低下を示した。雄または雌の一方に投与した群 (Group 2, 3) でも受胎率 (88.8%及び90.0%) に低下傾向が認められた。従って、A Z M投与による受胎率の低下は雌雄双方に起因する可能性が考えられたが、雌雄両方に投与した場合の受胎率でも当所における対照群の背景データの範囲内 (67~100%) にあり、ラット受胎能に及ぼす影響は軽度と判断された。

(2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

1) ラット胎児器官形成期投与試験

SD系妊娠ラット各群19~20匹にA Z Mを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して200, 100, 50, 0 (対照) mg/kgの用量段階にて1日1回、妊娠6日から15日まで経口投与し、母体及び胎児に及ぼす影響について検討した^{註)}。

投与量はA Z Mのラット経口1ヵ月毒性試験で肝由来酵素などに影響がみられた200mg/kgを高用量に選り、以下、100, 50mg/kgを設定した。

母体全例を妊娠20日に屠殺して卵巣、子宮、胎児などについて調べた (表二-14)。

母体では、体重増加抑制が200mg/kg群 (妊娠12~20日) 及び100mg/kg群 (妊娠12日) で認められた。黄体数、着床数には薬物投与による影響はみられず、剖検でも着変は認められなかった。

胎児では、死亡率、生児数、体重には薬物投与による影響は認められなかった。胎児の骨格観察において軽度な化骨遅延が200mg/kg群 (胸骨分節、胸椎、腰椎、仙椎、尾椎、第5中手骨) 及び100mg/kg群 (胸骨分節、仙椎、尾椎、第5中手骨) で認められた。これらの化骨遅延は母体に対する影響 (体重増加抑制) に関連した変化と考えられた。この他、臍帯ヘルニアが100mg/kg群1例、多指が対照群1例に認められたが、これらの異常は出現頻度が低く、異常の種類も自然発生的にみられることから薬物に起因するものではないと判断された。

以上より、A Z Mの中毒量は母体の体重増加抑制及び胎児の化骨遅延がみられた100mg/kg/日、無毒性量は母体、胎児とも50mg/kg/日とみなされる。また、ラット胎児に対する催奇形作用及び胚・胎児致死作用は認められなかった。

註) 観察項目

母体；死亡数、一般状態、体重、黄体数、着床数、剖検
胎児；生存胎児数、胎児死亡率、体重、外表、内臓、骨格

表二-14 ラット胎児器官形成期投与試験成績

動物種・系統・日齢		COBS-CD (SD) 系ラット, 約80日齢				
投与量設定根拠		A Z Mのラット経口1ヵ月毒性試験で肝臓機能に対する影響がみられた200mg/kgを高用量に選び, 以下, 100, 50mg/kgを設定した。				
投与方法		薬物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 金属製胃ゾンデを用いて1日1回, 妊娠6日から15日まで経口投与した。				
投与量 (mg/kg/日)		対 照	50	100	200 ^{c)}	
動物数		20	20	20	19	
母	死亡数	0	0	0	0	
	一般状態	—	—	—	—	
体	体重	—	—	増加抑制 (妊娠12日)	増加抑制 (妊娠12~20日)	
	黄体数	16.4	15.3	15.9	16.3	
	着床数	14.7	13.9	14.6	14.6	
	剖検	—	—	—	—	
胎	死亡率 (%)	8.5	3.9	9.2	9.0	
	生児数	13.4	13.4	13.3	13.3	
	体重 (g)					
児		雄	3.62	3.59	3.57	3.69
		雌	3.45	3.37	3.37	3.44
	外表異常	頻度 (%)	0.37[1/269]	0[0/268]	0.38[1/266]	0[0/252]
		型	多指	—	臍帯ヘルニア	—
	内臓異常	頻度 (%)	0[0/134]	0[0/134]	0[0/135]	0[0/126]
	骨格異常	頻度 (%)	0[0/135]	0[0/134]	0[0/131]	0[0/126]
	化骨進行状態	—	—	軽度化骨遅延 ^{a)}	軽度化骨遅延 ^{b)}	

—: 特記すべき所見なし

a): 胸骨分節, 仙椎, 尾椎, 第5中手骨 b): 胸骨分節, 胸椎, 腰椎, 仙椎, 尾椎, 第5中手骨

c): A Z M濃度; 母体血漿 (1.43 μg/mL), 羊水 (1.14 μg/mL), 胎児 (10.4 μg/g)

2) マウス胎児器官形成期投与試験

ICR系妊娠マウス各群13~16匹にA Z Mを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して200, 100, 50, 0 (対照) mg/kgの用量段階にて1日1回, 妊娠6日から13日まで経口投与し, 母体及び胎児に及ぼす影響について検討した^{註)}。試験計画はECガイドラインに沿って設定した。投与期間は, ECガイドラインでは指定されていないことから, 着床から主要器官の形成 (硬口蓋の閉鎖を除く) が網羅される期間とした。

投与量はA Z Mのラット経口1ヵ月毒性試験において肝由来酵素の上昇がみられた200mg/kgを高用量に選び, 以下, 100, 50mg/kgを設定した。

母体全例を妊娠18日に屠殺して卵巣, 子宮, 胎児などについて調べた (表ニ-15)。

母体では, いずれの群においても一般状態, 体重増加, 黄体数, 着床数には薬物投与による影響はみられず, 母体の剖検でも著変は認められなかった。

胎児では, 死亡率, 生児数, 体重には影響は認められなかった。胎児の観察では100mg/kg群で臍帯ヘルニア (1例), 弯曲足 (1例) が認められたが, 出現頻度が低く, 薬物に起因するものではないと判断された。内臓及び骨格異常はいずれの群においてもみられず, 化骨状態にも影響は認められないと判断された。骨格変異では過肋骨 (14肋骨) を有する胎児の出現頻度が200mg/kg群で増加傾向 (対照群7.1%, 200mg/kg群14.3%) を示したが, 群間に統計学的な有意差は認められなかった。

以上より, A Z Mはマウス胎児に対する催奇形作用及び胚・胎児致死作用はなく, 胎児の発育に及ぼす影響も認められなかった。無毒性量は母体, 胎児とも200mg/kg/日とみなされる。

註) 観察項目

母体; 死亡数, 一般状態, 体重, 摂餌量, 黄体数, 着床数, 剖検
胎児; 生存胎児数, 胎児死亡率, 体重, 外表, 内臓, 骨格

表二-15 マウス胎児器官形成期投与試験成績

動物種・系統・日齢		ICR系マウス, 約60日齢				
投与量設定根拠		ラット経口1ヵ月毒性試験で肝由来酵素の上昇がみられた200mg/kgを高用量に選 び, 以下, 100, 50mg/kgを設定した。				
投与方法		薬物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 金属製胃ゾンデを用いて1日1回, 妊娠6日から13日まで経口投与した。				
投与量 (mg/kg/日)		対 照	50	100	200 ^{a)}	
動物数		16	13	14	15	
母	死亡数	0	0	0	0	
	一般状態	—	—	—	—	
	体重	—	—	—	—	
体	黄体数	14.3	12.6	12.3	14.3	
	着床数	12.2	11.4	10.6	13.5	
	剖検	—	—	—	—	
	胎	死亡率 (%)	9.7	8.8	12.8	8.4
胎	生児数	11.0	10.4	9.3	12.4	
	体重 (g)	雄	1.46	1.47	1.56	1.47
雌		1.39	1.45	1.47	1.42	
児	外表異常	頻度 (%)	0[0/176]	0[0/135]	1.54[2/130]	0[0/186]
		型	—	—	臍帯へん縮, 弯曲足	—
	内臓異常	頻度 (%)	0[0/91]	0[0/64]	0[0/64]	0[0/95]
	骨格異常	頻度 (%)	0[0/85]	0[0/71]	0[0/66]	0[0/91]
	過肋骨	頻度 (%)	7.1[6/85]	8.5[6/71]	12.1[8/66]	14.3[13/91]
化骨進行状態		—	—	—	—	

—: 特記すべき所見なし

a): AZM濃度; 母体血漿 (1.18 μg/mL), 羊水 (1.64 μg/mL), 胎児 (18.4 μg/g)

3) ウサギ胎児器官形成期投与試験

日本白色種妊娠ウサギ各群17~19匹にAZMを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して40, 20, 10, 0(対照)mg/kgの用量段階にて1日1回, 妊娠6日から18日まで経口投与し, 母体及び胎児に及ぼす影響について検討した^{註)}。

投与量は妊娠ウサギを用いた予備試験(150, 75, 25mg/kg)を参考とした。この試験では, 150mg/kg群で母体の死亡, 胎児死亡率の増加, 75mg/kg以上の群で流産, 母体体重及び摂餌量の減少がみられ, 25mg/kg群でも母体体重及び摂餌量の軽度な減少が認められた。これらの成績を考慮し, 高用量には40mg/kgを選び, 以下, 20, 10mg/kgを設定した。

母体全例を妊娠29日に屠殺して卵巣, 子宮, 胎児などについて調べた(表ニ-16)。

母体では, いずれの群にも薬物による死亡例はみられなかった。母体の軽度な体重増加抑制及び摂餌量の減少がすべての投与群で認められた。また, 摂餌量の減少に伴うとみられる流産が20mg/kg群の1例で認められた。黄体数は40mg/kg群(平均:11.8)で対照群(平均:10.7)より軽度増加したが, この値は当所の背景データ(10.5~13.2)の範囲内であり, 薬物投与による影響とは考え難い。着床数には薬物投与による影響はみられず, 母体の剖検でも著変は認められなかった。なお, この試験でみられた母体体重及び摂餌量に対する影響はウサギにエリスロマイシンなどの抗生物質を投与した場合にみられ¹⁻⁵⁾, 腸内細菌叢の変動に関連した変化と考えられた。

胎児では, 胎児死亡率, 生存胎児数, 胎児体重には薬物投与による影響は認められなかった。胎児の観察では投与群で角膜周囲出血が20mg/kg群1例, 10mg/kg群2例にみられ, 胆嚢低形成が40mg/kg群1例, 左心室肥大と大動脈弓拡張との合併が40mg/kg群1例に認められたが, これらの異常は出現頻度が低く, 用量との相関も明らかでないことから, 薬物に起因する異常ではないとみなされた。また, 胸骨分節の癒合が対照群3例, 20mg/kg群5例にみられたが, 10mg/kg及び40mg/kg群にみられず, 薬物投与による影響とは考えられなかった。このほか, 過肋骨(13肋骨)を有する胎児の出現頻度が対照群(27.6%)と比較して投与群(38.5~50.0%)で増加した。しかし, これらの出現頻度は当所の背景データ範囲内(25.0~51.3%)であること, ウサギの過肋骨の出現頻度には大きなばらつきがあること⁶⁾, 過肋骨は摂餌量減少などの母体毒性に関連して二次的に増加する場合があること⁷⁾から, 薬物投与による変化とは考え難かった。

以上より, AZMの母体に対する中毒量は体重増加抑制がみられた10mg/kg/日であり, 胎児に対する無毒性量は40mg/kg/日とみなされる。また, ウサギ胎児に対する催奇形作用及び胚・胎児致死作用はなく, 胎児の発育に及ぼす影響も認められなかった。

註) 観察項目

母体: 死亡数, 一般状態, 体重, 摂餌量, 黄体数, 着床数, 剖検

胎児: 生存胎児数, 胎児死亡率, 体重, 外表, 内臓, 骨格

- 1) Gray, J.E. and Lewis, C. (1966): Enigma of antibiotic-induced diarrhea in the laboratory rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 8, 342.
- 2) Madissoon, H. *et al.* (1967): Toxicologic and teratologic studies on antibiotics in rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 10, 379.
- 3) Brown, D.M. *et al.* (1968): Effect of antibiotics upon pregnancy in the rabbit. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 12, 295.
- 4) 北島省吾, 香田 繁 (1987): Rokitamycinの生殖試験. ウサギにおける胎仔の器官形成期投与試験. *Jpn. J. Antibiot.*, XL-3, 602-607.
- 5) 山田 隆 他 (1988): TE-031の生殖試験(第3報)ウサギにおける器官形成期投与試験. *Chemotherapy*, 36(S-3), 362-369.
- 6) Green, E.L. (1939): The inheritance of a rib variation in the rabbit. *Anat. Rec.*, 74, 47-60.
- 7) Khera, K.S. (1985): Maternal toxicity: A possible etiological factor in embryo-fetal deaths and fetal malformations of rodent-rabbit species. *Teratology*, 31, 129-153

表二-16 ウサギ胎児器官形成期投与試験成績

動物種・系統・週齢		日本白色種ウサギ (Kbl: JW) 14~18週齢				
投与量設定根拠		妊娠ウサギを用いた予備試験 (150, 75, 25mg/kg) において150mg/kg群で母体の死亡, 胎児死亡率の増加, 75mg/kg以上の群で流産, 母体体重及び摂餌量の減少がみられ, 25mg/kg群では母体体重及び摂餌量の軽度な減少が認められた。これらの成績より, 高用量には40mg/kgを選び, 以下, 20, 10mg/kgを設定した。				
投与方法		薬物を0.5%メチルセルロース液に懸濁し, ゴム製カテーテルを用いて1日1回, 妊娠6日から18日まで経口投与した。				
投与量 (mg/kg/日)		対 照	10	20	40	
動物数		19	18	17	17	
母	死亡数	0	0	0	0	
	流産数	0	0	1	0	
体	一般状態	—	—	—	—	
	体重	—	軽度増加抑制	軽度増加抑制	軽度増加抑制	
	摂餌量	—	減少	減少	減少	
	黄体数	10.7	10.9	11.3	11.8*	
	着床数	8.7	8.0	9.2	10.1	
	剖検	—	—	—	—	
	胎児	死亡率 (%)	6.0	6.3	6.1	7.6
	生児数	8.2	7.5	8.6	9.3	
	体重 (g)	43.08	42.34	41.03	39.40	
	胎盤重量 (g)	5.55	5.23	4.97	4.86	
胎	外表異常	頻度 (%)	0[0/156]	0[0/135]	0[0/138]	0[0/158]
		型	—	—	—	—
	内臓異常	頻度 (%)	0.64[1/156]	1.48[2/135]	0.72[1/138]	1.27[2/158]
		型	片側性小眼球	角膜周囲出血(2)	角膜周囲出血	胆嚢低形成 (1) 左心室肥大・ 大動脈弓拡張の 合併 (1)
骨格異常	頻度 (%)	1.92[3/156]	0[0/135]	3.62[5/138]	0[0/158]	
	型	胸骨分節癒合	—	胸骨分節癒合	—	
過肋骨	頻度 (%)	27.6[43/156]	38.5[52/135]*	44.9[62/138]**	50.0[79/158]***	

—: 特記すべき所見なし

Student t検定: * (p<0.05), ** (p<0.01), *** (p<0.001)

χ²検定: # (p<0.05), ## (p<0.05), ### (p<0.001)

(3) ラット周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

SD系妊娠ラット各群18~20匹にA Z Mを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、200, 100, 50, 0 (対照) mg/kgの用量段階にて1日1回、妊娠15日から分娩後21日まで経口投与して母体及び出生児に及ぼす影響について検討した^{註)}。

投与量はA Z Mのラット経口1ヵ月毒性試験で肝臓機能に対する影響がみられた200mg/kgを高用量に選び、以下、100, 50mg/kgを設定した。

母体全例を分娩させ、分娩状態、出生児の成長、発達、行動などについて調べた (表ニ-17)。

母体では、いずれの群においても分娩・哺育状態、妊娠期間、体重増加、出産率、着床数には薬物投与による影響は認められなかった。

出生児では、生児数、出生率、生後4日生存率、離乳率に影響は認められなかった。出生児体重は、生後4日では50mg/kg群と200mg/kg群の雌雄で、生後21日では200mg/kg群の雌雄で有意に低下した。このうち、50mg/kg群の生後4日体重の低下については、50mg/kg群の出生児数が多かったこと (生後24時間の1腹あたりの出生児数; 対照群14.2匹, 50mg/kg群15.5匹) による結果と考えられた。200mg/kg群の出生児体重低下は、薬物投与による発育遅延と考えられた。出生児の発達・機能検査 (切歯萌出、眼瞼開裂、正向反射、握り反射、Preyer反射、眼科学的検査) では、50mg/kg群に握り反射及び切歯萌出、100mg/kg及び200mg/kg群に握り反射、切歯萌出及び眼瞼開裂の軽度遅延が認められた。このうち、100mg/kg以上の群における切歯萌出及び眼瞼開裂は、薬物投与に起因した発育遅延と考えられた。眼科学的検査及びPreyer反射に薬物投与の影響はみられず、外表及び内臓異常も観察されなかった。

以上より、A Z Mには分娩遅延作用はみられなかったが、100mg/kg以上の群で出生児に軽度な発育遅延が認められた。従って、A Z Mの出生児に対する中毒量は100mg/kg/日であり、無毒性量は母体で200mg/kg/日、出生児で50mg/kg/日とみなされる。

註) 観察項目

母体 ; 死亡数, 一般状態, 体重, 妊娠期間, 出産率, 着床数, 剖検

出生児 ; 生児数, 出生率, 4日生存率, 離乳率, 体重, 外表, 内臓, 発達・機能検査

表二-17 ラット周産期及び授乳期投与試験成績

動物種・系統・日齢		COBS-CD (SD) 系ラット, 75~80日齢					
投与量設定根拠		A Z Mのラット経口1ヵ月毒性試験で肝臓機能に対する影響がみられた200mg/kgを高用量に選び, 以下, 100, 50mg/kgを設定した。					
投与方法		薬物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 金属製胃ゾンデを用いて1日1回, 妊娠15日から分娩後21日まで経口投与した。					
投与量 (mg/kg/日)		対 照	50	100	200		
動物数		19	18	19	20		
母	死亡数	0	0	0	0		
	一般状態	—	—	—	—		
	体重	—	—	—	—		
	妊娠期間 (日)	21.3	21.3	21.1	21.5		
体	出産率 (%)	100	100	100	100		
	着床数	15.3	16.5	15.6	16.1		
	出生数						
出	生後	生後1日	14.2	15.5	14.3	15.1	
		生後4日	14.1	15.2	14.2	14.8	
		生後21日	13.9	14.7	14.2	14.4	
	出生率 (%)	99.3	98.6	98.9	98.7		
	4日生存率 (%)	99.6	98.2	99.3	97.7		
	離乳率 (%)	98.5	96.7	99.6	97.3		
	見	体 重 (g)	生後 1日	雄	6.73	6.61	6.48
雌				6.37	6.10	6.08	6.15
生後 4日			雄	9.87	9.32*	9.36	8.89***
			雌	9.41	8.66*	9.01	8.48**
生後 21日			雄	43.25	39.53	40.68	37.99*
			雌	40.97	37.60	39.36	36.04*
外表・内臓異常		0	0	0	0		
発達・機能 ^{a)}		—	軽度遅延 ^{b)}	軽度遅延 ^{c)}	軽度遅延 ^{c)}		

—:特記すべき所見なし

a):切歯萌出, 眼瞼開裂, 正向反射, 握り反射, 眼科学的検査, Preyer反射

b):握り反射, 切歯萌出

c):握り反射, 切歯萌出, 眼瞼開裂

Student t検定: * (p<0.05), ** (p<0.01), *** (p<0.001)

(4) ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験

先に実施した受胎能及び一般生殖能試験 (Segment I) では、親動物の交配前から授乳期を通して連日薬物投与が行われており、この試験成績より、親動物の生殖能に及ぼす影響については20mg/kg以上の用量で受胎能の低下がみられることが明らかにされた。一方、出生児 (行動、生殖機能を含む) に対する無毒性量は20mg/kg/日であることが示されている。しかし、この試験では親動物への影響を考慮したため投与用量 (10, 20, 30mg/kg) が他の生殖・発生毒性試験 (Segment II, III) の用量 (50, 100, 200mg/kg) に比べて低いこと、また、30mg/kg群での出生児の観察を行っていないこと、さらに出生児の無毒性量である20mg/kg/日の用量はヒトの臨床用量 (5~10mg/kg/日) に近いことを考慮して、臨床用量の5~40倍に相当する高用量 (50, 200mg/kg/日) を用いて追加試験を実施し、A Z Mの出生児に対する影響を調べた。なお、投与期間は着床後から離乳期までとし、投与量はすでに無毒性量が得られていることから、対照群を含む3段階とした。この試験はICH生殖毒性試験法ガイドライン¹⁾の「4.1.2. 出生前及び出生後の発生ならびに母動物の機能に関する試験」(ICH Study 2) に相当する。

SD系妊娠ラット各群22~23匹にA Z Mを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して200, 50, 0 (対照) mg/kgの用量段階にて1日1回、妊娠6日から分娩後21日まで経口投与し、母体及び出生児に及ぼす影響について検討した^{註)}。

投与量はA Z Mのラット胎児器官形成期投与試験で100mg/kg及び200mg/kg群の母体体重の増加抑制や胎児の化骨遅延がみられたが、ラット周産期及び授乳期投与試験では200mg/kg群でも母体及び出生児に薬物投与による影響が認められなかったこと、ならびに本試験の投与期間が長いこと (着床~離乳) を考慮し、高用量には200mg/kg、低用量には50mg/kgを設定した。

母体全例を自然分娩させ、分娩状態、出生児の成長、発達、行動、生殖能力などについて調べた (表ニ-18)。

母体では、200mg/kg群の1例が妊娠22日の分娩中に死亡したが、この例では投与開始後より体重増加抑制がみられ、妊娠19日以降は軽度な体重減少と著明な摂餌量減少が認められていることから、薬物の影響に加えて分娩によるストレスが重なって母体が著しく衰弱して死亡したと考えられた。また、200mg/kg群の生存母体では軽度な体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられたが、妊娠期間、着床数、剖検所見には薬物による影響は認められなかった。

F₁出生児では、生児数 (生後1日) 及び出生率には薬物投与による影響はみられなかった。200 mg/kg群では出生児体重の低下 (生後1~70日)、生存率の軽度低下 (生後4日、離乳率) がみられ、さらに発達・行動・機能検査 (眼瞼開裂、自由落下反射、水迷路試験) でも軽度な発育遅延を示す所見が認められた。しかし、F₁出生児の生殖機能 (交尾率、受胎率、妊娠期間、着床数) にはいずれの群でも薬物投与による影響はみられず、F₂出生児の生児数 (生後1日)、出生率、生存率、体重増加には影響はなく、外表及び内臓検査で異常は認められなかった。

以上より、母体及びF₁出生児に対する中毒量は、母体死亡、体重増加抑制、生存率低下、発育遅延などがみられた200mg/kg/日であり、無毒性量は母体、出生児とも50mg/kg/日とみなされる。

1) ICH harmonised tripartite guideline 「Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products」 (1993, 第2回ICH会議)

註) 観察項目

母体 (F₀) : 死亡数、一般状態、体重、摂餌量、妊娠期間、出産率、着床数、剖検

出生児 (F₁) : 生児数、出生率、4日生存率、離乳率、56日生存率、体重、外表、内臓、発達・行動・機能検査、生殖機能 (交尾率、受胎率、妊娠期間、着床数)

出生児 (F₂) : 生児数、出生率、4日生存率、離乳率、体重、外表、内臓

表二-18 ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験成績

動物種・系統・週齢		Sprague-Dawley系ラット (Sic:SD), 10~13週齢				
投与量設定根拠		ラット胎児器官形成期投与試験 (200, 100, 50mg/kg) では, 100mg/kg以上の群で母体の体重増加抑制や胎児の化骨遅延がみられたが, ラット周産期及び授乳期投与試験 (200, 100, 50mg/kg) では200mg/kg群でも母体及び出生児に薬物投与に関連する変化は認められなかった。これらの成績と本試験の投与期間の長いことを考慮して高用量には200mg/kg, 低用量に50mg/kgを設定した。				
投与方法		薬物を0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し, 金属製胃ゾンデを用いて1日1回, 妊娠6日から分娩後21日まで経口投与した。				
投与量 (mg/kg/日)		対 照	50	200		
動物数		22	23	23		
母 体	死亡数	0	0	1 ^{c)}		
	一般状態	—	—	—		
	体重	—	—	軽度増加抑制		
	摂餌量	—	—	減少		
	妊娠期間 (日)	21.3	21.2	21.1		
	出産率 (%)	100	100	95.7		
	着床数	14.9	15.2	14.9		
	剖 検	—	—	—		
出 生 児	生児数 (生後1日)	12.2	14.1	12.8		
	出生率 (%)	81.9	92.6	86.1		
	4日生存率 (%)	86.8	95.4	69.0		
	離乳率 (%)	99.3	100	71.7		
	56日生存率 (%)	100	100	100		
	体 重 (g)	生後 1日	雄	6.15	6.19	5.45**
			雌	5.69	5.88	5.26*
		生後 4日	雄	9.12	8.85	6.39**
			雌	8.39	8.43	6.02**
		生後 21日	雄	41.3	43.5	34.6**
雌			39.9	41.9	34.8*	
生後 56日	雄	296.1	299.9	263.2**		
	雌	202.4	197.8	187.9**		
外表異常		0	0	0		
内臓異常		1 (肝結節性過形成)	0	0		
発達・行動・機能 ^{a)}		—	—	軽度遅延 ^{b)}		
交尾率 (%)		100	100	90.9		
受胎率 (%)		94.4	95.5	100		
妊娠期間 (日)		21.2	21.1	21.2		
着床数		14.7	14.6	13.3		

—: 特記すべき所見なし

a): 切歯萌出, 眼瞼開裂, 臍開口, 陰茎龜頭・包皮分離, 正向反射, 断崖回避反応, 自由落下反射, 聴覚性驚愕反応, 聴覚機能, オープンフィールド試験, 水迷路試験

b): 眼瞼開裂, 自由落下反射, 水迷路試験

c): 妊娠22日の朝に分娩途中で死亡しているのを発見

Trend検定: * (p<0.05), ** (p<0.01)

表ニ一18 ラット胎児器官形成期、周産期及び授乳期投与試験成績つづき

出 生 児 F ₂	生児数 (生後1日)		13.5	13.4	11.8	
	出生率 (%)		91.4	90.8	85.6	
	4日生存率 (%)		97.9	98.7	98.5	
	離乳率 (%)		100	99.4	97.5	
	体 重 (g)	生後1日	雄	6.52	6.33	6.50
			雌	6.11	6.01	6.07
		生後4日	雄	9.50	9.09	8.78
			雌	8.90	8.75	8.55
		生後21日	雄	44.8	44.3	41.7
			雌	43.6	43.2	42.8
外表・内臓異常		0	0	0		

—:特記すべき所見なし

a):切歯萌出, 眼瞼開裂, 膈開口, 陰茎龜頭・包皮分離, 正向反射, 断崖回避反応, 自由落下反射, 聴覚性驚愕反応, 聴覚機能, オープンフィールド試験, 水迷路試験

b):眼瞼開裂, 自由落下反射, 水迷路試験

c): 妊娠22日の朝に分娩途中で死亡しているのを発見

Trend検定: * (p<0.05), ** (p<0.01)

4. 依存性

A Z Mには薬理的に中枢神経作用はなく、また、抗生物質は長期間投与される薬物には属さないことより、依存性試験は実施しなかった。

5. 抗原性

モルモット全身性アナフィラキシー試験、マウスIgE型抗体産生試験、感作ウサギ血清によるPCA反応及び間接赤血球凝集反応を行ってA Z Mの抗原性を評価した。

(1) モルモット全身性アナフィラキシー試験

A Z MとComplete Freund's adjuvant (CFA) とのエマルジョンを50, 10, 2mg/匹の用量でHartley系雄モルモットの背部皮下に隔日3回投与して感作し、最終投与後24日目にA Z M 5mg/匹を静脈内投与して誘発した結果、いずれのモルモットにもアナフィラキシー症状は認められなかった(表ニ-19)。

表ニ-19 モルモット全身性アナフィラキシー試験成績

免疫投与 ^{a)}	誘 発 ^{b)}	全身性アナフィラキシー (陽性例数/検査例数)
Saline + CFA 皮下 0.5mL/匹	AZM 5mg/匹 Saline	0 / 2 0 / 2
AZM + CFA 皮下 2mg/匹 10mg/匹 50mg/匹	AZM 5mg/匹 AZM 5mg/匹 AZM 5mg/匹	0 / 5 0 / 5 0 / 5
BSA + CFA 皮下 3mg/匹	BSA 5mg/匹	5 / 5

a) : 隔日3回皮下投与。

b) : 最終投与後24日目に後肢静脈内投与。

CFA ; Complete Freund's adjuvant

BSA ; Bovine Serum Albumin

(2) マウスIgE型抗体産生試験

A Z Mとaluminium hydroxide gel (Alum) との混合物を0.4, 0.08mg/匹の用量にてBALB/c系及びC3H/He系雄マウスの腹腔内に3週間間隔で2回投与して感作し、最終投与後15日目の血清中IgE型抗体価をラットにおけるpassive cutaneous anaphylaxis反応(PCA反応)により調べた結果、IgE型抗体産生は認められなかった(表ニ-20)。

表ニ-20 マウスIgE型抗体産生試験成績

免疫投与 ^{a)}	誘 発	PCA反応(陽性例数/検査例数)	
		BALB/C系マウス	C3H/He系マウス
Vehicle ^{b)} + Alum 0.1mL/匹 腹腔内	AZM 10mg/匹 Vehicle ^{c)}	0 / 5 0 / 5	0 / 5 0 / 5
AZM+Alum 腹腔内 0.08mg/匹 0.4mg/匹	AZM 10mg/匹 AZM 10mg/匹	0 / 5 0 / 5	0 / 5 0 / 5
BSA+Alum 腹腔内 0.1mg/匹	BSA 10mg/匹	5 / 5	5 / 5

a) : マウス腹腔内に3週間間隔で2回投与、第2回目投与後15日目に全採血し、血清分離。

b) : クエン酸3.1mg/mL溶液 (pH 6.6±0.1)

c) : クエン酸15.4mg/mL溶液 (pH 6.6±0.1)

(3) 感作ウサギ血清によるPCA反応、間接赤血球凝集反応

AZMとCFAとのエマルジョンを50, 25mg/匹の用量でウサギ背部皮下に1週間間隔で5回感作して得られた抗血清について、モルモットを用いたPCA反応及び間接赤血球凝集反応によりAZMに対する抗体産生を調べた。

PCA反応及び間接赤血球凝集反応はいずれも陰性であり、AZMに対する抗体の産生は認められなかった(表ニ-21)。

表ニ-21 PCA反応、間接赤血球凝集反応成績

免疫投与 ^{a)}	検出抗原	PCA反応 ^{b)}	間接赤血凝集反応 (陽性例数/検査例数)
Saline + CFA 皮下 1 mL/匹	Saline	0 / 2	0 / 2
AZM + CFA 皮下 25mg/匹	AZM	0 / 3	0 / 3
50mg/匹	AZM	0 / 3	0 / 3
BSA + CFA 皮下 6 mg/匹	BSA	2 / 2	2 / 2

a) : ウサギ背部皮下に1週間間隔で5回投与, 最終投与後2週間目に全採血し, 血清分離。

b) : モルモットでの誘発投与量; AZM : 15mg/匹

BSA (陽性対照) : 5 mg/匹

以上の成績から、AZMはモルモット、マウス、ウサギに対して抗原性は認められなかった。

6. 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験, マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験, ヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験を行ってAZMの変異原性を評価した。

(1) 細菌を用いた復帰突然変異試験^{註)}

ヒスチジン要求性の*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537及び*Escherichia coli* WP2 *uvrA*を用い, S9 mixを添加した場合(代謝活性化法)と添加しない場合(直接法)の両方でAmes試験(プレート法)を行った。AZMの用量はTA98, TA100, TA1535及びTA1537株では0.00781~1 µg/plate, WP2 *uvrA*株では0.0391~5 µg/plateを設定し, 薬物処理時間は48時間以上とした。

いずれの菌株においても最高用量で菌の生育阻害がみられたが, 代謝活性化の有無にかかわらず復帰突然変異コロニー数の増加はいずれの用量においても認められなかった(表ニ-22)。

註) 米国ファイザー社において*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537を用いて実施された試験では, 代謝活性化の有無にかかわらず復帰突然変異コロニー数の増加は認められていない。

AZM 10~200mg/kgを単回経口投与したマウスより採取した尿を用いたAmes試験(*Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537)においても復帰突然変異コロニー数の増加はみられず, 生体内において本薬に起因した変異原物質の産生は認められない。

表二-22 細菌を用いた復帰突然変異試験成績

試験方法		プレート法						
代謝 活性化	被験物質	復帰突然変異コロニー数/プレート						
		用量 ($\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$)	TA100	TA1535	TA98	TA1537	用量 ($\mu\text{g}/7^\circ\text{プレート}$)	WP2 <i>uvr A</i>
無	陰性対照(DMSO)	0 ^{a)}	85	29	21	9	0 ^{a)}	25
	AZM	0.00781 ~0.25	74~96	19~27	17~28	4~13	0.0391 ~1.25	18~29
		0.5	43	19	11	1*	2.5	18
		1	0*	0*	0*	0*	5	1*
	ENNG	3~5	565	333	—	—	2	397
	4NQO	0.2	—	—	136	—	—	—
9AA	80	—	—	—	1582	—	—	
有	陰性対照(DMSO)	0 ^{a)}	95	26	40	13	0 ^{a)}	32
	AZM	0.00781 ~0.5	68~99	19~21	16~40	5~14	0.0391 ~2.5	23~36
		1	0*	0*	0*	0*	5	0*
2AA	0.5~2	1184	355	624	238	10	469	

復帰突然変異コロニー数：平均値

*：菌の生育阻害が認められたもの

a)：100 $\mu\text{L}/7^\circ\text{プレート}$

DMSO：dimethyl sulfoxide

ENNG：N-ethyl-N'-N-nitro-nitrosoguanidine

4NQO：4-nitroquinoline-1-oxide

9AA：9-aminoacridine hydrochloride

2AA：2-aminoanthracene10

AZMによる菌の強い生育阻害が認められたことから、誘発突然変異頻度(IMF)を求める試験を実施した。菌株はTA98及びTA100を用い、S9 mixを添加した場合(代謝活性化法)と添加しない場合(直接法)の両方で試験を行った。AZMの用量はいずれの菌株においても39.1~5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を設定した。

いずれの菌株においても5000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の最高用量で生存菌数の著しい減少が認められたが、IMF値の上昇は代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの用量においても認められなかった(表二-23)。

表二-23 誘発突然変異頻度を求める試験成績

代謝 活性化	被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	IMF値($\times 10^{-7}$)	
			TA100	TA98
無	陰性対照(DMSO)	0 ^{a)}	—	—
	AZM	39.1~5000	< 0 ~ 0.8	< 0 ~ 0
	AF-2	0.1	227	113
有	陰性対照(DMSO)	0 ^{a)}	—	—
	AZM	39.1~5000	< 0	< 0 ~ 0
	2AA	1	185	177

IMF値：平均値

AF-2:2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide

2AA:2-aminoanthracene

a)：100 $\mu\text{L}/7^\circ\text{プレート}$

(2) マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験

チミジンキナーゼが欠損したマウスリンパ腫細胞L5178Yのサブクローンを用い、S9 mixを添加した場合（代謝活性化法）と添加しない場合（直接法）の両方で試験を行った。A Z Mの用量は直接法では36~360 $\mu\text{g/mL}$ 、代謝活性化法では42~427 $\mu\text{g/mL}$ を設定し、薬物処理時間は3時間、突然変異発現時間は48時間とした。さらに選択培地及び正常培地で7~12日間培養を行い、突然変異細胞及び生存細胞が形成するコロニー数を測定した。

A Z M 101~151 $\mu\text{g/mL}$ 以上の用量で50%以上の細胞増殖抑制がみられたが、突然変異頻度の上昇は代謝活性化の有無にかかわらず、いずれの用量においても認められなかった（表ニ-24）。

表ニ-24 マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験成績

細胞マウス 試験群	リンパ腫細胞L5178Y		
	代謝活性化	用量 ($\mu\text{g/mL}$)	突然変異頻度
陰性対照(DMSO)	無	0 ^{a)}	27, 25
	有	0 ^{a)}	40, 37
EMS MC	無	621	750
	有	5.37	100
A Z M	無	36~202	15~36
		270, 360	T
	有	42~240	33~44
		320, 420	T

T：細胞毒性が強く発現し、突然変異頻度の測定は不可能であった。

DMSO；dimethylsulfoxide

EMS；ethylmethanesulphonate

MC；3-methylcholanthrene

a)：1%

(3) ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験

ヒトのリンパ球を用い、S9 mixを添加した場合（代謝活性化法）と添加しない場合（直接法）の両方で試験を行った。A Z Mの用量は直接法では2.5~10 $\mu\text{g/mL}$ 、代謝活性化法では5~50 $\mu\text{g/mL}$ を設定し、標本作製時期は直接法では薬物処理24時間後に行い、代謝活性化法では3時間の薬物処理に続く新鮮培地での21時間培養後とした。

直接法の10 $\mu\text{g/mL}$ 及び代謝活性化法の50 $\mu\text{g/mL}$ の最高用量では細胞毒性が強く発現し、標本作製ができなかった。これ以下の用量においても細胞増殖抑制がみられたが、構造的染色体異常細胞及び数的異常細胞の出現頻度の上昇は認められなかった（表ニ-25）。なお、異常細胞の出現頻度は0~2個であり、試験実施施設での背景データの正常変動範囲内で、数的異常誘発性も認められなかった。

表二-25 ヒト・リンパ球を用いた染色体異常試験成績

試験群		陰性対照		陽性対照		A Z M			
代謝活性化の有無		無	有	無	有	無		有	
用量 (μg/mL)		—		0.05	50	2.5~7.5	10	30~40	50
試験成績	染色体異常細胞の出現頻度 (%)	1	2	31	26	0.5~1.5	T	2~0.5	T
	細胞当りの染色体異常頻度 (%)	1	2	57	52	0.5~1.5	T	2~0.5	T
	数的異常細胞の出現頻度 (%)	0	0	0	0	0~1	T	0.5	T

T : 細胞毒性が強く発現し、標本観察は不可能。

陰性対照 : DMSO(dimethyl sulfoxide)

陽性対照 : 直接法 ; Mitomycin C, 代謝活性化法 ; cyclophosphamide

(4) マウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験

ICR系 (CD-1) マウス雌雄を用い、A Z M 200mg/kgを単回経口投与した後、6、24、48時間目にマウスを屠殺し、骨髄細胞標本 (2% lacto-aceto-orcein染色) を作製した。

いずれの標本作製時期においても構造的染色体異常細胞の出現頻度の上昇は認められなかった (表二-26)。

表二-26 マウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験成績

動物種・系統・週齢性・体重・動物数		マウス, ICR系(CD-1), 6~8週齢, 雌雄, 約25~35g 1群雌雄各5匹, 計雌雄各25匹									
投与経路回数 ^{b)}		経口, 単回									
試験群		陰性対照		陽性対照		A Z M					
投与用量 ^{c)}		—		3mg/kg		200mg/kg					
性別		雄	雌	雄	雌	雄		雌			
標本作製時期(時間) ^{b)}		24		24		6	24	48	6	24	48
試験成績	染色体異常細胞の出現頻度 (%)	1.6	2	16	35.2	0.4	1.6	0 ^{a)}	1.2	2.8	1.6
	細胞当りの染色体異常頻度 (%)	2.4	2	43.1	10.5	0.4	2	0 ^{a)}	1.2	4	3.6

陰性対照 : 滅菌蒸留水

陽性対照 : Mitomycin C

a) 各例50個の骨髄細胞を観察した結果、いずれの例にも染色体異常細胞は認められなかった。

b) OECDガイドライン「遺伝毒性：哺乳動物骨髄細胞を用いる *in vivo* 細胞遺伝学的試験—染色体分析[475]」を参考として設定。

c) 臨床用量を基準とし、その20倍量を投与用量に設定。

以上のように、A Z Mには変異原性は認められなかった。

7. がん原性

変異原性試験が陰性であったこと、反復投与毒性試験において進行性の前がん病変がみられていないこと、ならびに類薬では発がん性試験が行われていないこと、本薬の通常の臨床使用期間は3日間と短期間であることを考慮した結果、がん原性試験は不必要と判断し、がん原性試験は実施しなかった。

8. その他の毒性

(1) 聴覚に及ぼす影響

1) A Z Mのラット聴覚毒性試験

6週齢のSprague-Dawley系雌ラット1群5～10匹にA Z Mを0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して100, 50, 0 (対照) mg/kgの用量段階にて1日1回、28日間経口投与し、音刺激に対する耳介反射検査及び蝸牛の病理組織学的検査により、聴覚に及ぼす影響について検討した。

投与量の設定に際してはラット経口1ヵ月毒性試験において100mg/kg以上の用量ではSGOT, SGPT, SDHの上昇、肝細胞の単細胞壊死がみられたことから、100mg/kgを高用量、50/を低用量として設けた。また、ラットを用いた理由はモルモットに比べて抗生物質に対する耐薬性が良いこと、聴覚毒性が知られているkanamycinにおいてもラットを用いての聴覚毒性が確認されていることから¹⁻³⁾ラットを用いた。

100mg/kg及び50mg/kg群ともに耳介反射の消失はみられず、また、蝸牛の病理組織学的所見に異常は認められなかった。

なお、外国での臨床第I相試験においてヒトでは健常成人男子29例を対象とし、A Z Mを初回500mg、以後9日間は250mg 1日1回投与し、聴覚検査(オーディオメトリー検査等)を試験11日目及び39日目に実施した結果、A Z M投与に起因するとみられる聴覚異常は認められていない。

(2) 視覚に及ぼす影響

イヌの経口6ヵ月毒性試験では眼科学的所見で眼底タペツム部の光反射性の低下がみられ、病理組織学的所見では網膜に脂質空胞が認められた。このことから、イヌのタペツムでみられた変化とタペツムを有しないヒトとの関連性を検討するために先天性にタペツムの欠損したビーグル犬を用いた視覚毒性試験を実施した。

先天性タペツム欠損ビーグル犬及びタペツム非欠損ビーグル犬各群3匹を用い、A Z M 100, 0 (対照) mg/kgを連日35日間経口投与し、眼科学的検査及び光顕・電顕による網膜の病理組織学的検査を行った^{註)}。

眼科学的所見では、タペツム非欠損イヌでは眼底タペツム部の光反射性が低下し、タペツム部との境界が不明瞭となった。病理組織学的所見では光顕においてタペツム欠損及び非欠損イヌともに網膜の神経節細胞層、内顆粒層、内外網状層に脂質空胞が認められ、神経節細胞層の電顕では層状膜様構造物がみられた。タペツム欠損と非欠損イヌではタペツムの変化以外、網膜細胞にみられた変化に差異は認められなかった(表ニ-27)。なお、タペツム欠損イヌの網膜内薬物濃度(527

1) 秋吉正豊, 岩崎信一(1977):ラットにおけるT-1220(Piperacillin)の聴器毒性とその安全性の評価について, *Chemotherapy*, 25, 3006-3013
2) 秋吉正豊, 岩崎信一(1978):ラットにおけるT-1220(Piperacillin)の聴器毒性とその安全性の評価について-病理組織学的検索-*Chemotherapy*, 26, 615-629
3) 秋吉正豊, 梶村哲也(1978):ラットにおけるセフォキシチンの聴器に対する影響, *Chemotherapy*, 26, 643-655
註) 眼科的検査は、瞳孔反射(フラッシュライト使用)、menace反射(片方づつの手の動きによる威嚇)及び倒像検眼検査を全例について投与前2回及び剖検日に行った。検眼鏡検査は、1%トロピカミドを使用し散瞳させて行った。全例の眼底写真は眼科学的検査時に撮影した。

$\mu\text{g/mL}$) はタベツム非欠損イヌ ($830\mu\text{g/mL}$) に比べて低かった。

ラットでは1ヵ月及び6ヵ月経口毒性試験において、AZM投与群では眼科学的所見に異常はなく、角膜、水晶体、網膜、その他付属器にも病理組織学的に変化は認められなかった。また、このタベツムの光反射性の低下は同種のマイクロライド系抗生物質ロサラマイシンでも認められている¹⁾。

ロサラマイシンではビーグル犬各群雄雌3匹に80, 40, 0 (対照) /kg/日を連日30日間静脈内に投与した結果、80mg/kg群6/6例、40mg/kg群1/6例の両群眼底タベツム部に光反射性の低下がみられている。また、その後80mg/kg群雄雌1匹を14週間休薬した回復性試験ではこの光反射性の低下は10週目までの眼科学的検査で認められなくなり、AZMと同様、回復性を示している。

以上、AZM投与イヌでの眼底タベツム部の光反射性の低下はタベツム部に限局されたもので、タベツム欠損イヌの網膜への影響はみられなかった。

表二-27 AZMのイヌ視覚毒性試験

動物	ビーグル犬 7~15ヵ月齢 (タベツム非欠損ビーグル犬)		タベツム欠損ビーグル犬 7~15ヵ月齢	
	対照	AZM100mg/kg	対照	AZM100mg/kg
投与方法	薬物を0.5%メチルセルロース水溶液に100mg/mL濃度で懸濁し、1日1回、35日間経口投与。			
投与群	対照	AZM100mg/kg	対照	AZM100mg/kg
動物数	♂2, ♀1	♂1, ♀2	♂2, ♀1	♂1, ♀2
死亡例	なし	なし	なし	なし
一般状態	—	初期に軟便	—	初期に軟便
眼科学的検査	異常なし	眼底タベツム部光反射性の低下, 境界不明瞭	異常なし	異常なし
血漿中薬物濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	/	2.80 ± 0.28	/	3.75 ± 0.85
網膜内薬物濃度 ($\mu\text{g/g}$)	/	830 ± 35	/	$527 \pm 42^{***}$
病理組織学的検査 (網膜)	異常なし	網膜に脂質空胞(神経節細胞, 内顆粒層, 網状層)	異常なし	網膜に脂質空胞(神経節細胞, 内顆粒層, 網状層)
電子顕微鏡的検査 (網膜)	異常なし	神経節細胞に空胞と層状膜様構造物	異常なし	神経節細胞に空胞と層状膜様構造物

—: 薬物による変化なし

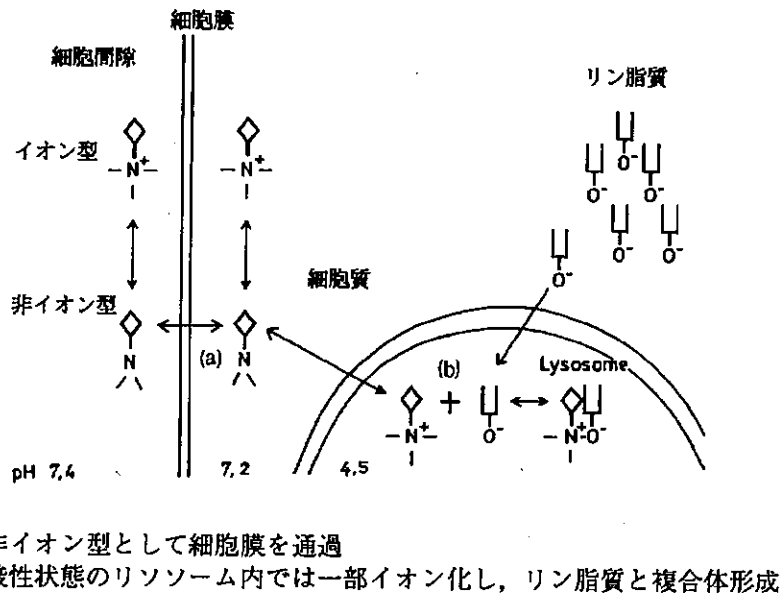
薬物濃度: 平均 \pm SD $\mu\text{g/g}$, ***: <0.001

なお、海外での臨床第I相試験において、タベツムを有しないヒト、健康成人男子(29例)にAZMを初回500mg、以後9日間は250mgを1日1回経口投与し、試験5日、11日、18日及び39日目に眼科学的検査(Snellen'sチャート、眼底、瞳孔径など)を含む視神経学的検査を実施した結果、AZM投与に起因するとみられる視覚異常は認められなかった。

1) Massa, T. et al. (1984): Tapetal changes in beagle dogs, II. Ocular changes after intravenous administration of a macrolide antibiotic-rosaramicin, Toxicol. Appl. Pharmacol., 72, 195-200.

(3) リン脂質空胞の形成について

A ZMのラット、イヌでの反復投与毒性試験において肝臓その他臓器の細胞質内にみられた脂質空胞は、電顕では細胞質リソソーム内に層状膜様構造物がみられ、リン脂質空胞としてみなされた。エリスロマイシン (EM)、クリンダマイシンなどのマクロライド系抗生物質、三環系抗うつ薬などの親水性と脂質親和性を合わせ持つ薬物を動物に反復投与した場合、リン脂質空胞が発現することが報告されている^{1, 2)}。Lüllmanら²⁾はリン脂質空胞の発生機序として、これらの薬物が非イオン型の状態で細胞膜を通過した後、リソソームに達し、酸性状態のリソソーム内で薬物の一部はイオン化して陽イオン型となり、細胞質内リン脂質と複合体を形成すると考えられている (図二-2)。この複合体が光顕的には脂質空胞として認められ、電顕ではリソソーム内に層状膜様構造物として観察されると解釈される。



図二-2 A ZM等の薬物によるリン脂質複合体形成の機序

(4) リン脂質空胞の毒性学的意義

反復投与毒性試験で認められた細胞質内リン脂質空胞についての毒性学的意義は下記の通りである。

- 1) リン脂質空胞が認められる臓器組織においては、リン脂質空胞と直接関連するとみられる毒性変化は必ずしも認められていない。
- 2) リン脂質空胞形成は動物においては高用量を反復投与した場合に発現する変化であり、休薬により消失する可逆性の変化である。
- 3) リン脂質空胞形成には組織内のリン脂質量の増加を伴っておらず、リン脂質代謝系への影響は認められていない。

1) Gray, J.E., et al. (1971) : Ultrastructural studies of the hepatic changes brought about by clindamycin and erythromycin in animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19, 217-233.
 2) Lüllmann, H., et al. (1978) : Lipidosis induced by amphiphilic cationic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27, 1103-1108.10

- 4) リン脂質空胞は類薬エリスロマイシン (EM) での動物試験においても認められている。
- 5) 国内外におけるヒトでの第I相試験などAZM投与例においては、リン脂質空胞形成は認められない。

ラット、イヌでのAZM投与試験においてリン脂質空胞が発現した場合の組織内AZM濃度は、ラットでは約500 μ g/g (肝)、イヌでは400 (リンパ球) ~470 (肝) μ g/gとかなり高い。

一方、ヒトにおける組織内濃度の高い臓器としては扁桃4.5 μ g/g、肺3.1 μ g/gなどで、ラット、イヌにおいてリン脂質空胞の認められる組織内濃度に比べて約1/100である。

従って、AZMをヒトに臨床用量 (500mg) を投与した場合の組織内AZM濃度 (扁桃4.5 μ g/g、肺3.1 μ g/g) とラット、イヌにおいてリン脂質空胞をもたらす組織内AZM濃度 (ラット肝約500 μ g/g、イヌリンパ球400 μ g/g、肝470 μ g/g) との間には隔たり (約1/100) がある点を考慮すると、ラット、イヌでの反復投与試験で認められたリン脂質空胞は臨床使用において発現する可能性は低いと判断される。

上記のリン脂質空胞の毒性学的意義に関しては、完全に解明されたわけではないが、これまでに国内外において確認された成績を下記にまとめた。

- ①リン脂質空胞は組織内薬物濃度が高い場合に一部の組織に形成される。

イヌに30mg/kgを5日間投与した場合の電顕所見では肝細胞 (469 μ g/g)、リンパ球 (399 μ g/g) で認められるが、扁桃 (196 μ g/g) では認められない。

ラットにAZM200mg/kgを5日間投与した場合には肝細胞 (AZM濃度: 507 μ g/g)、網膜色素上皮 (42 μ g/g、眼球のうと共に測定) に電顕検索でのみ確認された。

- ②これらのリン脂質空胞は、休薬により薬物濃度の低下とともに消失する可逆性の変化である。

ラットに200mg/kgを5日間投与した場合のリン脂質空胞 (電顕) は休薬23日目にはAZM濃度の低下 (肝臓507 \rightarrow 0.23 μ g/g、網膜42 \rightarrow 4.6 μ g/g) とともにほぼ消失することが確認されている。

イヌに30mg/kgを5日間投与した場合にも、休薬22日目にはAZM濃度の低下 (肝臓469 \rightarrow 1.9 μ g/g、リンパ球399 \rightarrow 2.4 μ g/g、リンパ節395 \rightarrow 15 μ g/g、網膜101 \rightarrow 7 μ g/g) とともに消失している。

網膜における薬物濃度の消失が肝に比べ遅いのは網膜細胞での薬物代謝が肝に比べて低いことによるとみなされる。

- ③リン脂質空胞形成には肝組織、リンパ球内などの組織内リン脂質量の変動 (増加) を伴っていない。

リン脂質空胞形成時の組織内リン脂質量は、ラットにAZM200mg/kgを5日間投与した場合に肝臓 (216nM/mg、対照205nM/mg) で対照との差はみられていない。

イヌに30mg/kgを5日間投与した場合も網膜 (238nM/mg、対照358nM/mg)、肝臓 (156nM/mg、対照161nM/mg)、リンパ球 (76nM/mg、対照71nM/mg) でラットと同様、対照との差はない。

④類薬EMでは組織内薬物濃度がAZMよりも低いにもかかわらず、リン脂質空胞の形成が認められている。

イヌにAZM 30mg/kgまたはEM 400mg/kg^{註)}を5日間投与した試験においてEMでは肝組織内EM濃度(78 μ g/g)がAZM(469 μ g/g)の1/6と低かったが、リン脂質空胞はAZMより強く発現した。

⑤ヒトでは血清、尿、リンパ球中のリン脂質量に変動(増加)はなく、末梢血リンパ球にもリン脂質空胞は認められない。

ヒトにAZM 500mgを1日1回3日間経口投与または500mgを1日1回3日間投与後、250mgを間欠的に3回(10日、13日、17日目)経口投与した場合の血清尿中リン脂質量を調べた結果、血清中及び尿中リン脂質に薬物投与による変動は認められず、臨床検査所見にも異常は認められていない。

ヒトにAZMを初日500mg、2~5日目に250mgを1日1回5日間経口投与し、経時的(30日目まで)に末梢血リンパ球のリン脂質空胞の有無を調べた結果、いずれの検査時期においてもリン脂質空胞を示す電顕像は認められていない。末梢血リンパ球はリン脂質空胞形成に感受性の高い細胞であるといわれていることから^{1~3)}、この成績はヒト組織中においてリン脂質空胞が生じないことを示唆していると考えられている。

また、海外では尋常性座瘡(にきび)患者にAZM(250mgを1日1回7日間、さらに250mgを週1回15週間)またはEM(250mgを1日4回7日間、ついで250mgを1日2回15週間)を投与し、経時的(150日目まで)に末梢血リンパ球のリン脂質空胞及び尿中リン脂質量を調べた結果、いずれにおいてもリン脂質空胞形成の徴候は認められず、尿中リン脂質についても、変動は認められていない。

これらの成績から、AZM投与動物で認められたリン脂質空胞は生体内に通常存在するリン脂質が細胞内レベルにおいてAZM-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、EMと同様の現象であり、その毒性学的意義は低いとみなされる。

9. 類縁化合物、分解物、代謝物の毒性

AZMの関連化合物としては類縁物質I、類縁物質II、類縁物質III(代謝物)、類縁物質IV、分解物I(代謝物)、分解物II(代謝物)が判明している。しかし、AZM原末中に含まれるこれらの関連化合物の量はほとんどが0.5%以下と極めて少なく、また、0.1~1.7%であった類縁物質IVは大量単離が困難であること、さらに、これらを含んだ原末での急性毒性試験での致死量がラット2000mg/kg以上、マウス3000(雄)~4000(雌)mg/kgと極めて弱かったことから、関連化合物単体での毒性試験は実施しなかった。

註) AZM200mg/kgは反復投与毒性試験でリン脂質空胞、肝機能酵素の上昇が認められていることから設定し、10mg/kgはヒト臨床用量に相当、30mg/kg、40mg/kgは用量反応性を検討するために設定。
エリスロマイシン(EM)は陽性対照としてリン脂質空胞形成の程度の比較評価のために用い、EM400mg/kgは臨床用量の2~3倍に相当するものとして設定。

1) Lullman-Rausch R (1975) : Chlorphentermine-induced abnormal cytoplasmic inclusions in peripheral blood cells of rats and guinea pigs. Toxicol. Appl. Pharmacol. 32, 32-39.
2) Yamamoto, A. et al., (1971) : Studies on drug-induced lipodosis, J. Biochem. (Tokyo) 70, 775-784.
3) Wernicke, J.F. (1985) : The side effect profile and safety of fluoxetine. J. Clin. Psychiatry. 46 (3), 59-67.

表ホ - 1 - (1) 効力を裏付ける試験成績一覧表

試験項目	試験成績					
	菌種 (株数) ◆: 申請菌種	MIC ₉₀ (μg/mL)				
		AZM	EM	CAM	JM	
1. 臨床分離株 に対する 抗菌力	グラム陽性菌					
	◆メチシリン感受性 <i>Staphylococcus aureus</i> (174)	1.56	0.78	0.39	3.13	
	メチシリン耐性 <i>Staphylococcus aureus</i> (74)	>100	>100	>100	>100	
	◆ <i>Staphylococcus epidermidis</i> (112)	1.56	0.39	0.39	1.56	
	◆コアグラール陰性 staphylococci (69)	0.78	0.39	0.20	0.78	
	◆ <i>Streptococcus pyogenes</i> (70)	0.10	≤0.05	≤0.05	0.20	
	◆ <i>Streptococcus pneumoniae</i> (53)	6.25	3.13	1.56	0.78	
	◆ペニシリン耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> (28)	6.25	3.13	1.56	0.39	
	◆ <i>Streptococcus agalactiae</i> (21)	0.10	0.10	≤0.05	0.39	
	◆ <i>Streptococcus sanguis</i> (25)	0.39	0.10	0.10	0.39	
	◆ <i>Streptococcus anginosus</i> (6)	0.20	≤0.05	≤0.05	0.78	
	◆ <i>Streptococcus constellatus</i> (12)	0.39	0.20	0.10	0.78	
	◆ <i>Streptococcus intermedius</i> (12)	0.39	0.10	0.10	0.78	
	グラム陰性菌					
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (11)	0.39	1.56	1.56	3.13	
	◆ <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> (62)	0.10	0.39	0.10	0.78	
	<i>Escherichia coli</i> (60)	12.5	>100	100	>100	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (73)	25	>100	100	>100	
	◆ <i>Haemophilus influenzae</i> (81)	1.56	6.25	6.25	12.5	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (66)	3.13	12.5	12.5	50	
	<i>Bordetella pertussis</i> (19)	0.39	0.20	0.39	0.78	
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (29)	6.25	12.5	25	>100	
	<i>Campylobacter jejuni</i> (29)	0.20	1.56	3.13	1.56	
	<i>Vibrio cholerae</i> (20)	1.56	6.25	25	25	
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i> (20)	1.56	6.25	25	25	
	嫌気性菌					
	◆ <i>Peptostreptococcus magnus</i> (37)	1.56	3.13	1.56	0.78	
	◆ <i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i> (17)	1.56	3.13	0.78	0.39	
	◆ <i>Peptostreptococcus brevotii</i> (5)	0.78	1.56	0.78	0.39	
	◆ <i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (15)	0.39	0.10	≤0.05	0.20	
	◆ <i>Peptostreptococcus micros</i> (23)	0.39	0.78	0.39	0.78	
	<i>Bacteroides fragilis</i> (75)	6.25	3.13	0.78	0.39	
	<i>Prevotella</i> spp. (31)	0.78	0.78	0.20	0.20	
<i>Fusobacterium</i> spp. (10)	1.56	25	12.5	25		
2. マイコプラズマ, クラミジア, レジオネラに対する抗菌力	菌種 (株数) ◆: 申請菌種	MIC ₉₀ (μg/mL)				
		AZM	EM	CAM	RXM	MIND
	◆ <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (40)	0.00024	0.0156	0.0078	0.03125	-
	◆ <i>Chlamydia pneumoniae</i> (6)	0.125	0.125	-	-	0.015
	<i>Chlamydia trachomatis</i> (20)	0.125	0.25	0.016	-	0.031
<i>Legionella pneumophila</i> (22)	0.031	0.125	0.031	0.063	-	
3. 試験管内耐性獲得	試験管内継代耐性獲得試験において, AZMのMIC上昇はEM, CAM, CCL及びOFLXと同程度であった。					
4. 形態変化	AZMの作用により <i>Haemophilus influenzae</i> では, 菌体の伸長化が観察された。					
5. 細胞内の細菌に対する抗菌活性	1/4~1MICのAZM存在下ではマクロファージ内に <i>Staphylococcus aureus</i> の増殖像はみられず, 多数の食空胞が観察された。また, AZMはマクロファージ内の <i>Legionella pneumophila</i> に対しても増殖抑制作用を示した。					

表ホ - 1 - (2) 効力を裏付ける試験成績一覧表

6. 実験的感染モデルにおける感染防御効果 (1) 全身感染モデル 1) マウス腹腔内感染 2) マウス腹腔内混合感染 3) 白血球減少症マウスの腹腔内感染	菌種	ED ₅₀ (mg/kg)				
	<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	AZM 7.96	EM 39.8	CAM 6.15	JM 87.9	CCL -
	<i>Streptococcus pyogenes</i> PT-117	7.23	41.2	6.78	-	0.48
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	8.31	71.9	28.4	111	-
	心臓耐性 <i>Streptococcus pneumoniae</i> PT-G94028	2.79	-	56.0	-	113
	菌種	ED ₅₀ (mg/kg)				
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> PT-55	AZM	EM	CAM	CCL	
	+	24.7	>171	68.8	>171	
	<i>Noraxella (Branhamella) catarrhalis</i> PT-83					
	菌種	ED ₅₀ (mg/kg)				
<i>Haemophilus influenzae</i> PT-659	AZM 29.1	EM 189	CAM 113	CCL 26.8		
(2) 局所感染モデル 1) ラットポーチ内感染 2) マウス皮下感染 3) マウス、ハムスター及びモルモット呼吸器感染	菌種	効 果				
	<i>Staphylococcus aureus</i> PT-724	AZM はポーチ内の滲出液中の生菌数を99% 以上減少させ、その効果は少なくとも感染後4日まで持続した。				
	菌種	効 果				
	<i>Streptococcus pyogenes</i> PT-50	AZM 50mg/kg 投与群の生菌数は無処置対照群の約1/10 ⁴ 、CAM投与群の約1/10 ² であった。				
	菌種	効 果				
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> PT-181	AZM 投与群のマウス肺内生菌数は、CAM 投与群及びDIFLX投与群に比較して有意(p<0.01)に低かった。				
	<i>Haemophilus influenzae</i> PT-739	AZM 投与群のマウス肺内生菌数は、CAM投与群に比較して有意(12.5mg/kg : p<0.05, 25~400mg/kg : p<0.01) に低かった。				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> M129	AZM(10mg/kg, 1日1回, 3日間) 投与群の感染11日後のハムスター肺内生菌数は、EM投与群及びCAM 投与群より有意(p<0.01)に減少した。					
<i>Legionella pneumophila</i> 80-045	AZM(10mg/kg, 1日1回, 2日間) 投与群ではEM (10mg/kg 1日2回, 4日間) 投与群より有意(p<0.05)な生存日数の延長が認められた。					

ホ. 薬理作用に関する資料

1. 効力を裏付ける試験

総 括

アジスロマイシン (AZM) の抗菌スペクトル, 臨床分離株の感受性分布, 殺菌作用, 感染動物モデルにおける感染防御効果及び作用機序について検討した。

(1) 抗菌スペクトルからみた特徴

AZMは*Staphylococcus*属, *Streptococcus*属 (*S. pneumoniae*を含む), *Peptostreptococcus*属, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*に加えて, β -ラクタム剤が無効である*Mycoplasma pneumoniae*並びに*Chlamydia*属に対しても抗菌活性を有していた。また, 既存のマクロライド系抗菌剤では抗菌活性が弱かったグラム陰性菌に対して, AZMは比較的強い抗菌活性を示した。特に*Haemophilus influenzae*に対するAZMのMICは, EM及びCAMの1/4であった。

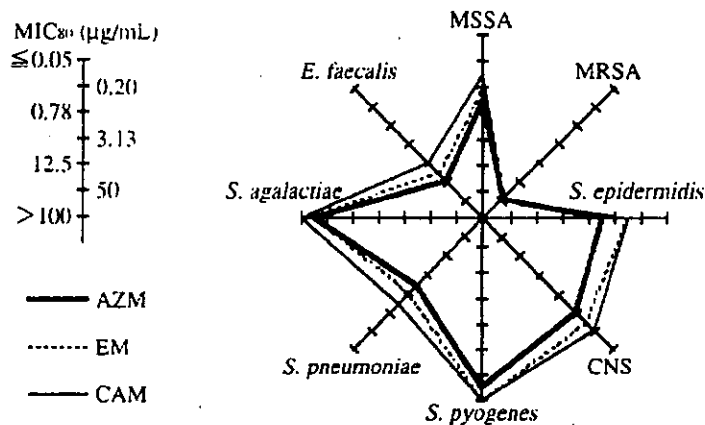
(2) 臨床分離株に対する抗菌力

1) グラム陽性菌

グラム陽性菌に対してAZMのMICは, EM及びCAMの2~4倍であった。すなわちメチシリン感受性*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*及び*Streptococcus agalactiae*に対するAZMのMIC₅₀は, それぞれ1.56 μ g/mL, 1.56 μ g/mL, 0.10 μ g/mL及び0.10 μ g/mLであった。*Streptococcus pneumoniae*に対するAZMのMIC₅₀は6.25 μ g/mLであり, EM及びCAMより2~4倍大きかった。

コアグララーゼ陰性staphylococciに対するAZMのMIC₅₀は, 0.78 μ g/mLであった。

*Peptostreptococcus*属に対するAZMのMIC₅₀は, 0.39~1.56 μ g/mLに分布した。



MSSA: メチシリン感受性 *S. aureus*
 MRSA: メチシリン耐性 *S. aureus*
 CNS: コアグララーゼ陰性 staphylococci

グラム陽性菌に対する抗菌力

2) グラム陰性菌

Haemophilus influenzae, *Neisseria gonorrhoeae*及び*Campylobacter jejuni*に対するAZMのMIC₅₀は、それぞれ1.56 µg/mL, 0.39 µg/mL及び0.20 µg/mLであり、これらの菌種に対するAZMのMICは、EM及びCAMと比較して1/4~1/16であった。

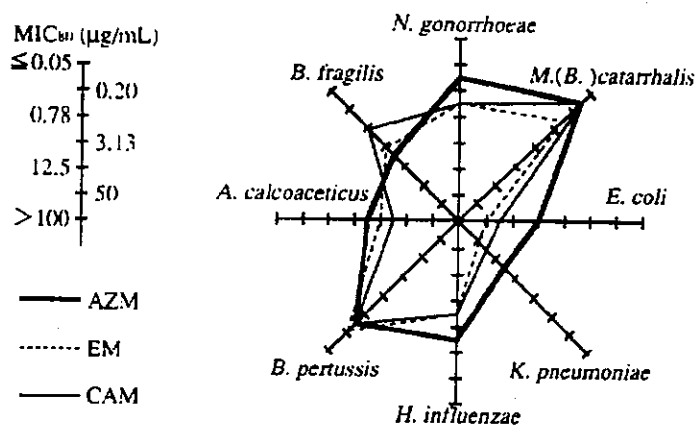
*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*に対するAZMのMIC₅₀は0.10 µg/mLであり、それはEMの1/4であり、CAMと同程度であった。

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*及び*Acinetobacter calcoaceticus*に対するAZMのMIC₅₀はそれぞれ12.5 µg/mL, 25 µg/mL及び6.25 µg/mLであり、それらはEM及びCAMの1/2~1/8であった。

*Bordetella pertussis*の場合、AZMのMIC₅₀は0.39 µg/mLであり、CAMと同値であった。

*Bacteroides fragilis*に対するAZMのMIC₅₀は6.25 µg/mLであった。

*Prevotella*属, *Fusobacterium*属の場合、AZMのMIC₅₀はそれぞれ0.78 µg/mL及び1.56 µg/mLを示した。



グラム陰性菌に対する抗菌力

(3) マイコプラズマ, ウレアプラズマ, クラミジア及びレジオネラに対する抗菌力

Mycoplasma pneumoniae, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*及び*Legionella pneumophila*に対するAZMのMIC₅₀は、それぞれ0.00024 µg/mL, 0.25 µg/mL, 0.125 µg/mL, 0.125 µg/mL及び0.031 µg/mLであった。

*Mycoplasma pneumoniae*に対するAZMのMIC₅₀は、EM, CAM及びRXMに比較して、それぞれ1/64, 1/32及び1/128であった。*Chlamydia pneumoniae*に対するAZMのMICは、EMと同程度であった。*Chlamydia*に対するAZMのMICはCAM及びMINOの4~8倍であったが、後述の*Chlamydia psittaci*感染実験ではMINOよりも優れた感染防御効果が認められている。

*Legionella pneumophila*に対するAZMのMIC₅₀は、EM及びRXMのそれぞれ1/4及び1/2であり、CAMとは同程度であった。

(4) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

AZMの抗菌力は培地の種類及び接種菌量によってほとんど影響されなかった。AZMの抗菌力は

EM及びJMと同様に培地のpHによって変動した。馬血清添加によって、AZMはEMと同様に抗菌力が増強された。

(5) 殺菌作用

24~72時間の薬剤作用において、AZMの*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*及び*Haemophilus influenzae*に対する最小発育阻止濃度 (MIC) と最小殺菌濃度 (MBC) は一致した。

増殖曲線による検討においても、AZMは*Staphylococcus aureus* PT-953及び*Haemophilus influenzae* PT-759に対して1 MIC濃度以上で殺菌的に作用した。

(6) 試験管内耐性獲得

試験管内継代耐性獲得試験において、AZMのMIC上昇はEM, CAM, CCL及びOFLXと差がなかった。

(7) 作用機序

AZMは、EMと同様に細菌のリボソームの50Sサブユニットに結合し、細菌の蛋白合成を阻害することにより抗菌作用を示す。

(8) 形態変化

AZMを作用させた*Staphylococcus aureus* 209-P JC (8MIC) では細胞壁の肥厚が認められ、*Escherichia coli* K-12 (1MIC) 及び*Haemophilus influenzae* ATCC 10211 (1MIC) の場合には、菌体の膨化及び伸長化が観察された。特に4 MIC以上のAZMで*Escherichia coli* K-12に対する強い溶菌像が観察された。

(9) 細胞内の細菌に対する抗菌活性

1/4~1MICのAZM存在下では、マクロファージ (マウス) 内に*Staphylococcus aureus*の209-Pの増殖像はみられず、多数の食空胞が観察された。また、モルモット肺胞マクロファージ内の*Legionella pneumophila* 80-045に対するAZMの増殖抑制作用は、EMより強いことが認められた。

(10) 実験的感染モデルにおける感染防御効果

1) 全身感染モデル

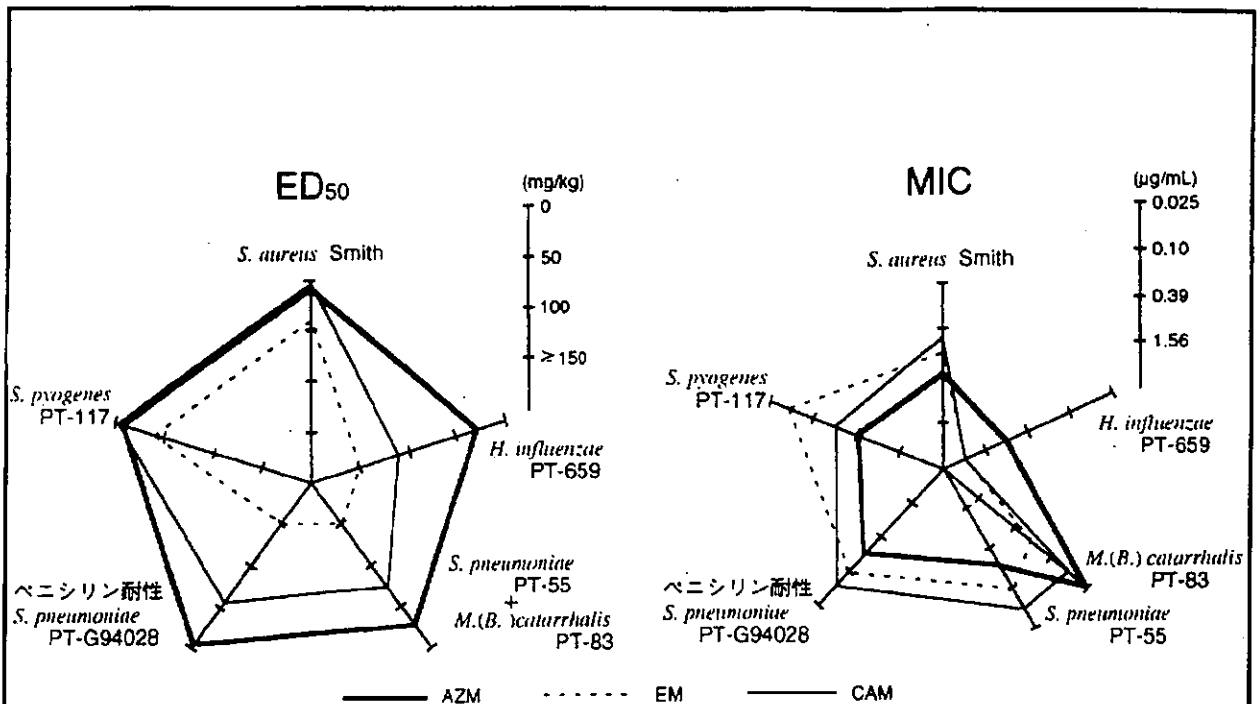
Staphylococcus aureus Smithを用いたマウス腹腔内感染において、マウスの生存率からED₅₀を求めた。AZMのED₅₀は7.96mg/kg, EM 39.8mg/kg, CAM 6.15mg/kgであり、AZMの感染防御効果はEMより強くCAMと同程度であった。

Streptococcus pyogenes PT-117に対するED₅₀は、AZM 7.23mg/kg, EM 41.2mg/kg, CAM 6.78mg/kgであり、AZMの感染防御効果はEMより強くCAMと同程度であった。

Streptococcus pneumoniae Type IIIでは、AZMのED₅₀は8.31mg/kg, EM 71.9mg/kg, CAM 28.4mg/kg, JM 111mg/kgとAZMの感染防御効果がEM, CAM及びJMより強かった。

ペニシリン耐性*Streptococcus pneumoniae* PT-G94028の場合にはAZMのED₅₀は2.79mg/kg, CAM 56.0mg/kgであり、AZMの感染防御効果はCAMの20倍であった。

Streptococcus pneumoniae PT-55と*Noraxella (Branhamella) catarrhalis* PT-83によるマウス腹腔内混合感染において、AZMのED₅₀は24.7mg/kg, EM > 171mg/kg及びCAM 68.8mg/kgであり、AZMの感染防御効果はCAMより2.8倍強かった。



感染防御効果(ED₅₀) と MIC の比較

ED₅₀とMICの比較から、AZMは、MICがEM及びCAMより大きい菌株に対してもEMより優れ、CAMと同程度以上の感染防御効果を示した。

Haemophilus influenzae PT-659を用いた白血球減少症マウスの腹腔内感染において、AZMのED₅₀は29.1mg/kg、EM 189mg/kg及びCAM 113mg/kgであり、AZMはEMの6.5倍、CAMの3.9倍強い感染防御効果を示した。

2) 局所感染モデル

Staphylococcus aureus PT-724を用いたラットポーチ内感染において、AZMの感染防御効果はTFLX及びCCLより有意(感染4日後: $p < 0.01$)に強く、*Staphylococcus aureus* 0238を用いた皮下膿瘍モデルにおいて、AZMはCAMと同程度、EM、CCL及びDPLXより有意(25mg/kg: $p < 0.01$)に強い感染防御効果が認められた。

Streptococcus pyogenes PT-50によるマウス皮下感染において、AZMはCAMより有意(50mg/kg: $p < 0.01$)に強い感染防御効果を示した。

マウス呼吸器感染において、*Streptococcus pneumoniae* PT-181を感染菌とした場合に、AZMはCAM及びDPLXより有意($p < 0.01$)に強い感染防御効果が認められた。また、*Haemophilus influenzae* PT-739呼吸器感染マウスの肺組織内の薬剤濃度を測定した結果、AZMはCAMよりも高い組織濃度が維持されることが確認された。

Mycoplasma pneumoniae M129を用いたハムスター呼吸器感染において、AZM(10mg/kg、1日1回3日間)は同投与量のEM及びCAMより有意(感染11日後: $p < 0.01$)に強い感染防御効果を示した。細胞内寄生性感染菌である*Chlamydia psittaci* Cal 10を用いた呼吸器感染マウス及び*Legionella pneumophila* 80-045による呼吸器感染モルモットにおいて、AZMはEM及びMINOより高い生存率が認められた。

以上のようにAZMはグラム陽性菌に対してはEM及びCAMの1/2~1/4の*in vitro*抗菌活性を有し、*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* などのグラム陰性菌には、EMの4~8倍の*in vitro*抗菌活性を示した。また、本剤は実験的感染モデル（細胞内寄生性菌感染を含む）において、感染組織への良好な移行性及び持続性を反映した感染防御効果を示した。

AZMの*in vitro*及び*in vivo*抗菌力を14員環マクロライド系抗菌剤のEM, CAM, RXM, 16員環マクロライド系抗菌剤のLM, JM, MDM, RKM, 経口セフェム系抗菌剤のCCL, 経口ペニシリン系抗菌剤のABPC, AMPC, ニューキノロン系抗菌剤のOFLX, TFLX, CPFX及びテトラサイクリン系抗菌剤のMINOと比較した。PCGはペニシリン耐性*Streptococcus pneumoniae*の耐性度の指標に用いた。

(1) 抗菌スペクトル

1) 好気性菌 (通性嫌気性菌を含む)

① 方法

各種標準株に対するAZMの最小発育阻止濃度 (MIC) の測定は日本化学療法学会の感受性測定法¹⁾に準じた。対照薬としてBM, CAM, JM及びMDMを用いた。

② 成績

成績は表ホ-2-(1)に示した。

AZMは*Staphylococcus*属 (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*)及び*Streptococcus*属 (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*)を含むグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に及ぶ抗菌スペクトルを示した。

特に従来のマクロライド系抗菌剤が抗菌力を示さなかった腸内細菌科菌種 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*及び*Citrobacter freundii*) に対する抗菌力が認められた。

1) 日本化学療法学会 (1981) : 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法改訂について, *Chemotherapy*, 29, 76-79.

表ホ-2-(1) 好気性菌標準株に対する抗菌力

試験菌株	MIC(μg/mL)				
	AZM	EM	CAM	JM	MDM
グラム陽性菌					
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.39	0.20	0.10	1.56	3.13
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.39	0.20	0.20	0.20	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> Neuman	0.39	0.20	0.20	0.39	0.39
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	0.39	0.20	0.10	0.20	0.20
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.10
<i>Staphylococcus epidermidis</i> No.26	0.10	0.10	≦0.05	0.20	0.39
<i>Staphylococcus epidermidis</i> No.27	0.20	0.10	0.10	0.39	0.39
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.10	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
<i>Streptococcus pyogenes</i> Cook	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.10	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> S8	0.10	≦0.05	≦0.05	0.10	0.20
<i>Streptococcus pyogenes</i> T3	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type I	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type II	0.10	≦0.05	≦0.05	0.10	0.20
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Type III	≦0.05	≦0.05	≦0.05	0.10	0.20
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.78	0.10	0.10	0.39	0.20
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> A-7	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05	≦0.05
<i>Listeria monocytogenes</i> 41001	0.78	0.20	0.10	0.78	0.78
グラム陰性菌					
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1.56	50	25	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	6.25	100	50	>100	>100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID 979	12.5	>100	>100	>100	>100
<i>Citrobacter freundii</i> NIH 17	6.25	100	50	>100	>100
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 13047	25	>100	>100	>100	>100
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	12.5	>100	100	>100	>100
<i>Serratia marcescens</i> No.10	100	>100	>100	>100	>100
<i>Proteus vulgaris</i> IAM 1203	100	>100	>100	>100	>100
<i>Proteus mirabilis</i> 1287	100	>100	>100	>100	>100
<i>Morganella morganii</i> Kono	50	>100	>100	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> Tanaka	1.56	25	12.5	>100	>100
<i>Salmonella typhi</i> O-901	0.78	12.5	12.5	12.5	25
<i>Shigella flexneri</i> 2a	1.56	6.25	6.25	12.5	100
<i>Shigella flexneri</i> 2b	3.13	50	25	>100	>100
<i>Shigella sonnei</i> EW 33	1.56	12.5	12.5	100	100
<i>Bordetella pertussis</i> No.1	0.39	0.20	0.39	0.39	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 3445	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> No.1	1.56	3.13	3.13	6.25	12.5

接種菌量：10⁸CFU^{2D}/mL

2) 嫌気性菌

① 方法

各種標準株に対するAZMのMICの測定は、日本化学療法学会の嫌気性菌感受性測定法¹⁾に準じた。対照薬としてEM, CAM, ABPC及びCCLを用いた。

1) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会(1979): 嫌気性菌の最小発育阻止濃度(MIC)の測定法, Chemotherapy, 27, 559-560
註) CFU: Colony Forming Units, コロニー形成単位

② 成績

成績は表ホ-2-(2)に示した。

AZMはグラム陽性菌 (*Peptostreptococcus*属, *Propionibacterium*属, *Mobiluncus*属, *Clostridium*属, *Bifidobacterium*属及び*Lactobacillus*属など) 及びグラム陰性菌 (*Bacteroides*属, *Prevotella*属, *Porphyromonas*属及び*Fusobacterium*属など) に及ぶ抗菌スペクトルを示した。

表ホ-2-(2) 嫌気性菌標準株に対する抗菌力

試験菌株	MIC(μg/mL)				
	AZM	EM	CAM	ABPC	CCL
グラム陽性菌					
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC 27337	1.56	0.20	0.10	0.20	0.78
<i>Peptostreptococcus magnus</i> ATCC 29328	6.25	6.25	3.13	0.39	6.25
<i>Peptostreptococcus micros</i> VPI 5464-1	1.56	1.56	0.78	0.05	1.56
<i>Peptostreptococcus prevotii</i> ATCC 9321	1.56	1.56	0.78	0.10	0.39
<i>Staphylococcus saccharolyticus</i> ATCC 14953	1.56	0.39	0.39	≤0.025	0.05
<i>Streptococcus constellatus</i> ATCC 27823	0.39	0.10	0.05	0.39	3.13
<i>Streptococcus intermedius</i> ATCC 27735	0.78	0.20	0.10	0.39	6.25
<i>Streptococcus parvulus</i> VPI 0546	0.39	0.10	≤0.025	0.78	0.78
<i>Gemella morbillorum</i> ATCC 27824	0.78	0.20	0.10	≤0.025	0.78
<i>Propionibacterium acnes</i> ATCC 11828	0.05	0.10	≤0.025	0.39	1.56
<i>Propionibacterium granulosum</i> ATCC 25564	0.05	0.05	≤0.025	≤0.025	0.39
<i>Eubacterium lentum</i> ATCC 25559	0.78	0.20	≤0.025	3.13	25
<i>Mobiluncus mulieris</i> ATCC 35240	≤0.025	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.78
<i>Clostridium difficile</i> GAI 10029	>200	100	200	0.78	12.5
<i>Clostridium perfringens</i> ATCC 13124	1.56	1.56	0.78	≤0.025	0.10
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> JCM 1275	0.20	0.10	0.05	0.39	1.56
<i>Lactobacillus acidophilus</i> JCM 1132*	0.10	0.10	≤0.025	0.78	25
<i>Gardnerella vaginalis</i> NCTC 10915*	0.20	0.10	0.05	0.05	1.56
グラム陰性菌					
<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC 25285	6.25	3.13	0.78	25	200
<i>Bacteroides vulgatus</i> ATCC 8482	1.56	0.78	0.20	1.56	6.25
<i>Bacteroides distasonis</i> ATCC 8503	1.56	0.78	0.20	1.56	6.25
<i>Bacteroides ovatus</i> ATCC 8483	25	12.5	6.25	50	>200
<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC 29741	25	12.5	6.25	25	100
<i>Bacteroides uniformis</i> ATCC 8492	6.25	3.13	1.56	3.13	12.5
<i>Bacteroides gracilis</i> GAI 10428	0.78	3.13	6.25	3.13	0.78
<i>Bacteroides ureolyticus</i> NCTC 10941	0.39	0.78	1.56	≤0.025	0.39
<i>Prevotella bivia</i> ATCC 29303	3.13	3.13	0.39	50	25
<i>Prevotella melaninogenica</i> GAI 5490	0.78	0.78	0.39	0.10	0.39
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i> ATCC 25260	0.39	0.10	0.05	≤0.025	≤0.025
<i>Fusobacterium nucleatum</i> ATCC 25586	3.13	50	50	0.05	1.56
<i>Bilophila wadsworthia</i> WAL 7959	3.13	3.13	6.25	25	6.25
<i>Desulfomonas pigra</i> DSM 749	0.39	1.56	0.78	25	100
<i>Veillonella parvula</i> ATCC 10790	12.5	25	12.5	0.10	0.10
<i>Capnocytophaga ochracea</i> GAI 5586*	1.56	0.39	≤0.025	0.39	1.56

接種菌量: 10⁸CFU/mL

*: 通性嫌気性菌

(2) 臨床分離株に対する抗菌力

1) 臨床分離株の感受性分布

①方 法

AZMの臨床治験で分離された菌株及び臨床分離保存株に対するAZMのMICは、日本化学療法学会の感受性測定法¹⁾及び同学会の嫌気性菌感受性測定法²⁾に従って測定した。

対照薬にはEM, CAM, RXM, JM, MDM, LM, RKM, CCL, PCG, ABPC及びAMPCを用いた。

供試した菌株の分離期間は1985年から1994年にわたっている。

②成 績

臨床分離株の感受性分布成績を図ホ-1-(1)~(7)に示した。

i) グラム陽性菌

a) *Staphylococcus aureus* (申請菌種)

メチシリン感受性 (MIC $\leq 6.25 \mu\text{g/mL}$) *Staphylococcus aureus* (以後MSSA) に対するAZMのMIC₅₀は $1.56 \mu\text{g/mL}$ で、EM及びCAMより2~4倍大きかったが、MDMとは同値であり、JM及びCCLの1/2であった。EM感受性 (MIC $\leq 6.25 \mu\text{g/mL}$) MSSAに対するAZMのMICは、 $0.10 \sim 25 \mu\text{g/mL}$ に分布した。一方、EM耐性 (MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/mL}$) のMSSAに対するAZM、EM及びCAMのMIC₅₀は $>100 \mu\text{g/mL}$ であった。本菌に対するcefotiam (CTM), cefdinir (CFDN) 及びlevofloxacin (LVFX) のMIC₅₀はそれぞれ $0.78 \mu\text{g/mL}$, $0.78 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.39 \mu\text{g/mL}$ と報告されている³⁾。

メチシリン耐性 (MIC $\geq 12.5 \mu\text{g/mL}$) *Staphylococcus aureus* (以後MRSA) に対するAZMのMIC₅₀は、他のマクロライド系抗菌剤と同様に $>100 \mu\text{g/mL}$ であった。本菌に対するCTM, CFDN 及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ $>100 \mu\text{g/mL}$, $>100 \mu\text{g/mL}$ 及び $50 \mu\text{g/mL}$ と報告されている³⁾。

b) *Staphylococcus epidermidis* (申請菌種)

*Staphylococcus epidermidis*に対するAZMのMIC₅₀は $1.56 \mu\text{g/mL}$ であり、EM及びCAMより4倍大きかったが、JM及びMDMと同値で、CCLの1/4であった。本菌に対するCTM, CFDN及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ $3.13 \mu\text{g/mL}$, $>100 \mu\text{g/mL}$ 及び $6.25 \mu\text{g/mL}$ と報告されている³⁾。

c) コアグララーゼ陰性staphylococci (申請菌種)

コアグララーゼ陰性staphylococci (以後CNS) に対するAZMのMIC₅₀は $0.78 \mu\text{g/mL}$ とEM及びCAMより2~4倍大きく、JMと同値で、MDM及びCCLの1/2~1/4であった。本菌 (*Staphylococcus haemolyticus*) に対するCTM, CFDN及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ $50 \mu\text{g/mL}$, $>100 \mu\text{g/mL}$ 及び $25 \mu\text{g/mL}$ と報告されている³⁾。

d) *Streptococcus*属 (申請菌種)

AZMは*Streptococcus pyogenes*に対して全株の発育を $0.39 \mu\text{g/mL}$ で阻止した。他のマクロライド系抗菌剤でも $0.10 \sim 1.56 \mu\text{g/mL}$ で同様の効果が認められた。本菌に対するCTM, CFDN及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ $0.10 \mu\text{g/mL}$, $0.013 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.78 \mu\text{g/mL}$ と報告されている³⁾。

-
- 1) 日本化学療法学会 (1981) : 最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法改訂について, *Chemotherapy*, 29, 76-79
 - 2) 嫌気性菌MIC測定法検討委員会 (1979) : 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) の測定法, *Chemotherapy*, 27, 559-560
 - 3) 木村美司ほか (1998) : 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対するサーベイランスーその1, *Chemotherapy*, 46(9), 324-342 (MIC₅₀は感受性分布表から算出した)

*Streptococcus pneumoniae*に対する各薬剤のMIC₅₀は、AZM 6.25 μg/mL, EM 3.13 μg/mL, CAM 1.56 μg/mL, JM 0.78 μg/mL, MDM 6.25 μg/mLであり、CCLのMIC₅₀は50 μg/mLとAZMより8倍大きかった。本菌に対するCTM, CFDN, cefcapene (CFPN), LVFX及びroxithromycinのMIC₅₀はそれぞれ3.13 μg/mL¹⁾, 1.56 μg/mL¹⁾, 0.20 μg/mL¹⁾, 1.56 μg/mL¹⁾及び3.13 μg/mL と報告されている。EM感受性*Streptococcus pneumoniae*に対するAZMのMICは、EMと同様に≤0.05~6.25 μg/mLに分布した。EM耐性*Streptococcus pneumoniae*に対するAZMのMIC₅₀は、EMと同様に>100 μg/mLであった。

PCGに0.10 μg/mL以上のMICを示すペニシリン耐性*Streptococcus pneumoniae*に対するAZMのMIC₅₀は6.25 μg/mLであり、CCLの1/16であった。また、ペニシリン耐性*Streptococcus pneumoniae*に対するCTM, CFDN, CFPN及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ6.25 μg/mL, 3.13 μg/mL, 0.39 μg/mL及び1.56 μg/mLと報告されている¹⁾。

*Streptococcus agalactiae*に対してAZMは0.78 μg/mLで全株の発育を阻止した。本菌に対するCTM, CFDN及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ0.39 μg/mL, 0.05 μg/mL及び0.78 μg/mLと報告されている¹⁾。

e) その他の*Streptococcus*属 (申請菌種)

*Streptococcus sanguis*及び*Streptococcus salivarius*に対するAZMのMIC₅₀は、それぞれ0.39 μg/mL及び1.56 μg/mLであった。*Streptococcus mitis* 7株中5株 (71.4%)はAZMに0.39 μg/mL以下のMICを示した。本菌に対するCTM, CFDN及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ25 μg/mL, 25 μg/mL及び1.56 μg/mLと報告されている¹⁾。

Streptococcus anginosus, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus MG-intermedius*及び*Streptococcus intermedius*に対する各薬剤のMIC₅₀は、AZM 0.20~0.39 μg/mL, EM ≤0.05~0.20 μg/mL, CAM ≤0.05~0.10 μg/mL, JM 0.39~0.78 μg/mL, MDM 0.39~25 μg/mL, CCL 6.25~12.5 μg/mLに分布した。

f) *Enterococcus faecalis*

*Enterococcus faecalis*に対するAZMのMICは0.39~>100 μg/mLに分布し、MIC₅₀は50 μg/mLであった。

ii) グラム陰性菌

a) *Neisseria gonorrhoeae*

AZMは0.39 μg/mLで*Neisseria gonorrhoeae*全株の発育を阻止した。同様の効果を得るのにEM及びCAMでは3.13及び1.56 μg/mL, JM及びMDMでは6.25 μg/mLの薬剤濃度を必要とした。

b) *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (申請菌種)

AZMは0.39 μg/mLで*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*全株の発育を阻止した。同様の効果を得るのにCAMではAZMの8倍, EM及びMDMでは16倍, JMでは32倍, CCLでは>256倍の薬剤濃度を必要とした。本菌に対するCTM, CFDN及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ3.13 μg/mL, 0.39 μg/mL及び0.10 μg/mLと報告されている²⁾。

-
- 1) 木村美司ほか (1998) : 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランスーその1, *Chemotherapy*, 46(9), 324-342 (MIC₅₀は感受性分布表から算出した)
 - 2) 吉田 勇ほか (1998) : 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランスーその2, *Chemotherapy*, 46(9), 343-362 (MIC₅₀は感受性分布表から算出した)

c) 腸内細菌科

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*及び*Klebsiella oxytoca*に対して、AZMのMIC₅₀は12.5~25 µg/mLであったが、他のマクロライド系抗菌剤にはほとんど抗菌活性(MIC₅₀=100~>100 µg/mL)が認められなかった。

d) *Haemophilus* 属

Haemophilus influenzae (申請菌種) に対するAZMのMIC₅₀は1.56 µg/mLで、EM及びCAMの1/4, JMの1/8, MDMの1/32, CCLの1/16であり、AZMは試験薬剤中最も小さいMICを示した。本菌に対するCTM, CPDN及びLVFXのMIC₅₀はそれぞれ6.25 µg/mL, 1.56 µg/mL及び0.025 µg/mLと報告されている¹⁾。

AZMは*Haemophilus parainfluenzae*に対して試験薬剤中最も小さいMICを示し、AZMのMIC₅₀は3.13 µg/mLで、EM及びCAMの1/4, JM及びCCLの1/16, MDMの1/32であった。

e) *Bordetella pertussis*

AZMは0.39 µg/mLで*Bordetella pertussis*全株の発育を阻止した。同様の効果を得るのにEMでは0.20 µg/mL, CAM及びJMでは0.78 µg/mL, MDMでは3.13 µg/mL, CCLでは100 µg/mLの薬剤濃度を必要とした。

f) ブドウ糖非発酵菌

Acinetobacter calcoaceticus に対するAZMのMIC₅₀は6.25 µg/mLで、EMの1/2, CAMの1/4, JM及びMDMの<1/16であり、AZMは試験薬剤中最も小さいMICを示した。

g) *Campylobacter* 属

*Campylobacter jejuni*に対してAZMは試験薬剤中で最も小さいMICを示した。AZMのMIC₅₀は0.20 µg/mLで、EM, JM及びRKMの1/8, CAMの1/16, RXMの1/32であった。

*Campylobacter coli*に対するAZMのMIC₅₀は>100 µg/mLと他のマクロライド系抗菌剤と同程度の値であったが、MIC₅₀の比較ではAZMが0.10 µg/mLと最も小さいMICを示した。

h) *Vibrio* 属

AZMは1.56 µg/mLで*Vibrio cholerae*全株の発育を阻止した。同様の効果を得るのにAZMと比較してCCLでは2倍, ABPCでは4倍, EMでは8倍, JM, LM及びRKMでは16倍, CAM及びMDMでは32倍の薬剤濃度を必要とした。

*Vibrio parahaemolyticus*全株の発育が阻止されたMICは、AZM及びCCLで1.56 µg/mL, EMで6.25 µg/mL, LMで12.5 µg/mL, JM, RKM及びABPCで25 µg/mL, CAM及びMDMで50 µg/mLであった。

1) 吉田 勇ほか(1998) : 種々の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス-その2, *Chemotherapy*, 46(9), 343-362 (MIC₅₀は感受性分布表から算出した)

iii) グラム陽性嫌気性菌

a) *Peptostreptococcus*属 (申請菌種)

*Peptostreptococcus magnus*に対するAZMのMIC₅₀は1.56 μg/mLで、JM及びMDMより2倍大きかったが、CAMと同値で、EM及びCCLの1/2～1/4であった。本菌に対するcefuroxime (CMX) 及びCFDNのMIC₅₀は0.78 μg/mL及び0.39 μg/mL¹⁾、LVFXのMIC₅₀は0.39 μg/mL²⁾と報告されている。

*Peptostreptococcus asaccharolyticus*に対する各薬剤のMIC₅₀は、AZMで1.56 μg/mL、EMで3.13 μg/mL、CAMで0.78 μg/mL、JM及びMDMで0.39 μg/mL、CCLで1.56 μg/mLであった。本菌に対するCMX及びCFDNのMIC₅₀は0.10 μg/mL及び0.20 μg/mL¹⁾、LVFXのMIC₅₀は6.25 μg/mL²⁾と報告されている。

AZM、JM及びCCLは0.78 μg/mLで*Peptostreptococcus prevotii*全株の発育を阻止した。同様の効果を得るのに、AZMと比較してEM及びCAMでは2～4倍、MDMでは>128倍の薬剤濃度を必要とした。

*Peptostreptococcus anaerobius*に対してAZMは、MDMと同様に1.56 μg/mLで全株の発育を阻止した。他のマクロライド系抗菌剤では0.10～0.39 μg/mL、CCLでは>100 μg/mLで同様の効果が認められた。本菌に対するCMX及びCFDNのMIC₅₀は0.20 μg/mL及び0.78 μg/mL¹⁾、LVFXのMIC₅₀は0.39 μg/mL²⁾と報告されている。

*Peptostreptococcus micros*に対するAZMのMIC₅₀は0.39 μg/mLで、CAMと同値、EM及びJMの1/2、MDMの1/4、CCLの1/128であった。

iv) グラム陰性嫌気性菌

a) *Bacteroides*属

*Bacteroides fragilis*に対する各薬剤のMIC₅₀は、AZM 6.25 μg/mL、EM 3.13 μg/mL、CAM及びMDM 0.78 μg/mL、JM 0.39 μg/mLであった。

他の*Bacteroides fragilis*グループに対するAZMのMIC₅₀は12.5 μg/mLで、他のマクロライド系抗菌剤より4～32倍大きかったが、CCLの1/4であった。

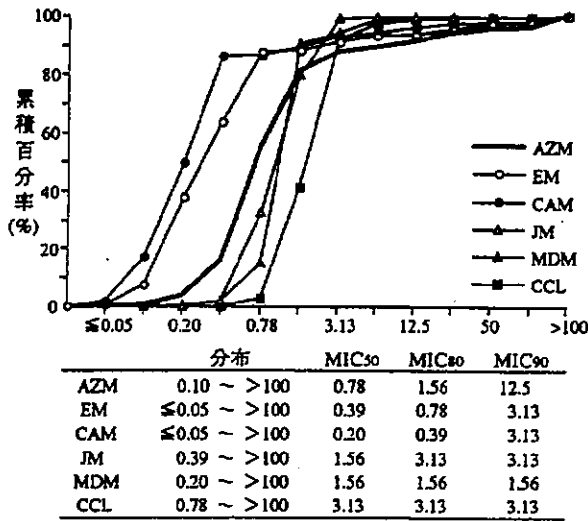
b) その他

Prevotella spp. に対するAZMのMIC₅₀は0.78 μg/mLで、CAM、JM及びMDMより2～4倍大きかったが、EMと同値でCCLの1/64であった。

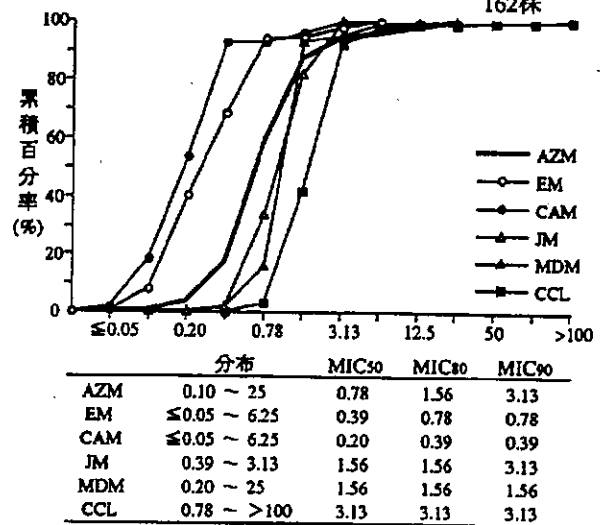
Fusobacterium spp. に対してAZMは試験薬剤中最も小さいMICを示し、AZMのMIC₅₀は1.56 μg/mLで、CAM及びCCLの1/8、EM及びJMの1/16、MDMの1/32であった。

-
- 1) 加藤直樹ほか (1989) : 新経口セファロスポリン系抗生物質Cefdinirの嫌気性菌に対する抗菌力, *Chemotherapy*, 37(S-2), 65-76 (MIC₅₀は感受性分布表から算出した)
 - 2) 加藤直樹ほか (1992) : Levofloxacinの嫌気性菌に対する抗菌活性, *Chemotherapy*, 40(S-3), 57-63

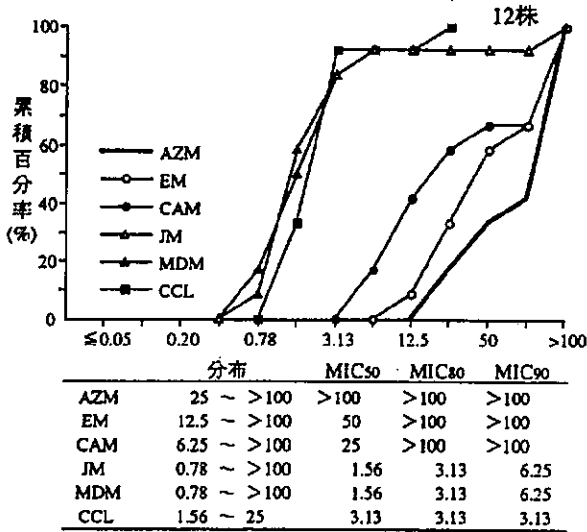
(1) メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* 174株



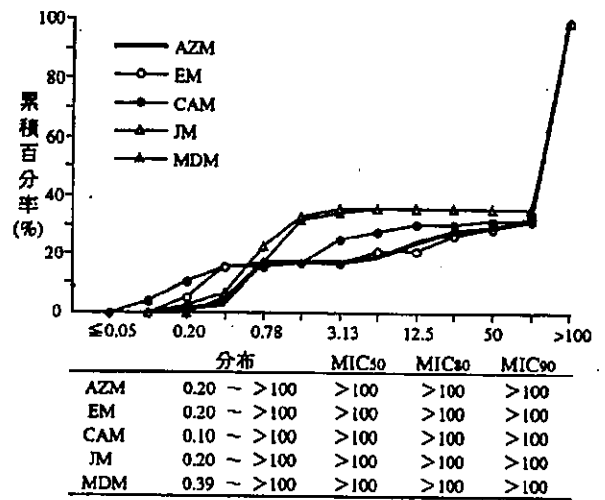
(2) EM感受性メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* 162株



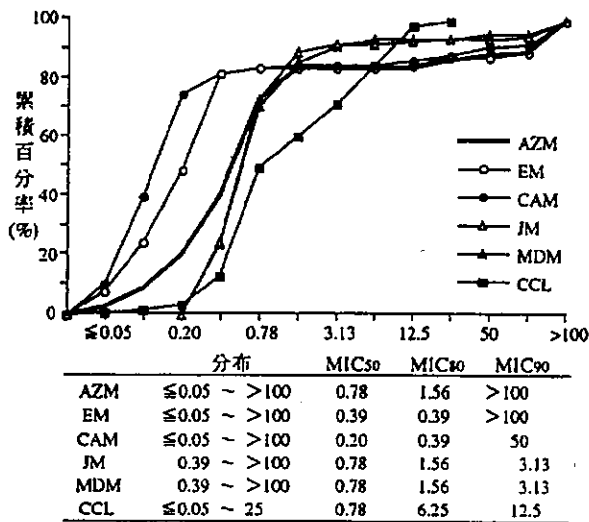
(3) EM耐性メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* 12株



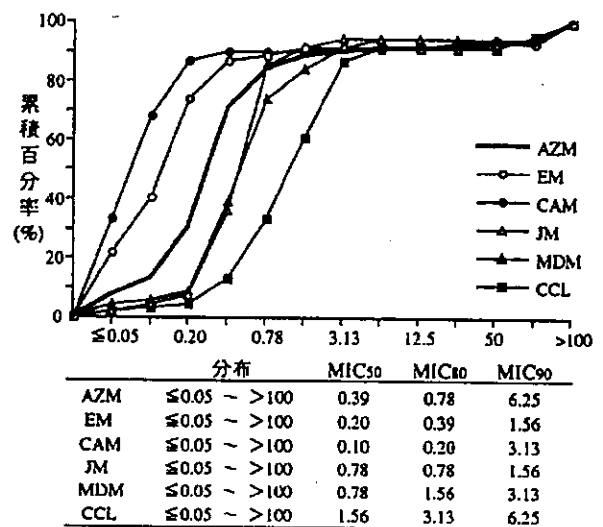
(4) メチシリン耐性 *Staphylococcus aureus* 74株



(5) *Staphylococcus epidermidis* 112株

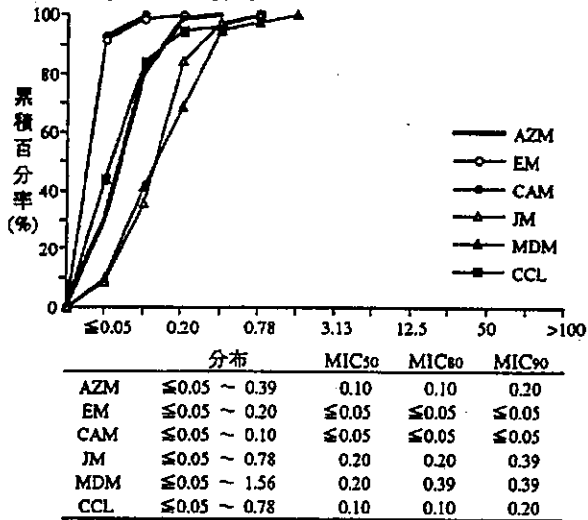
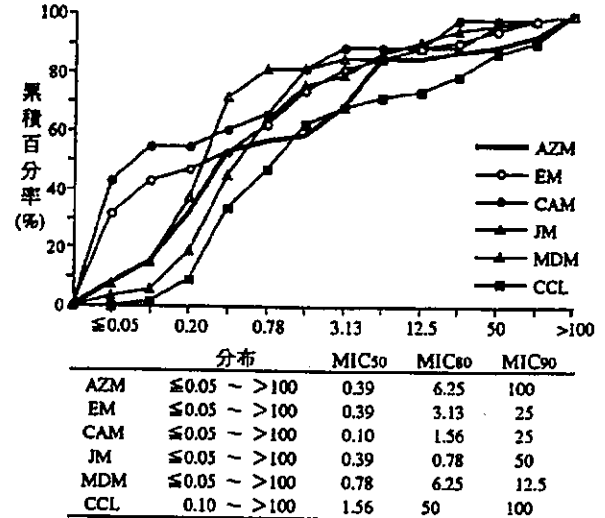
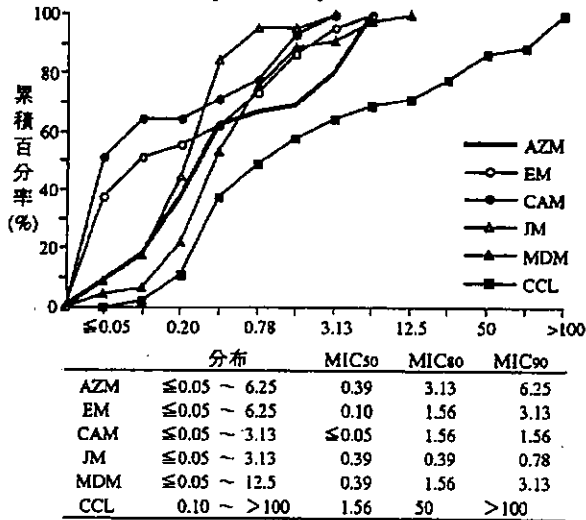
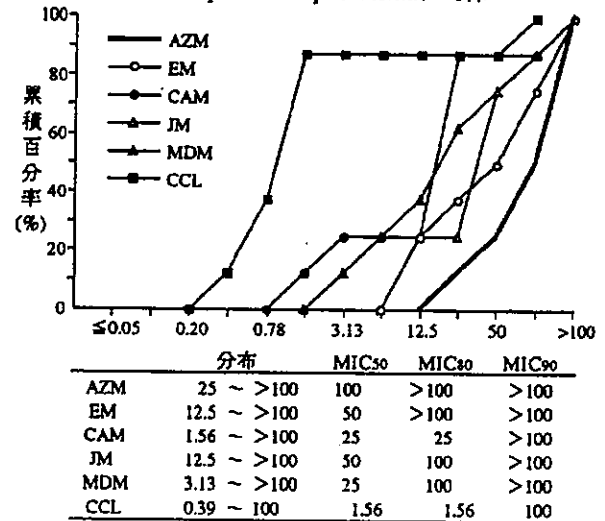
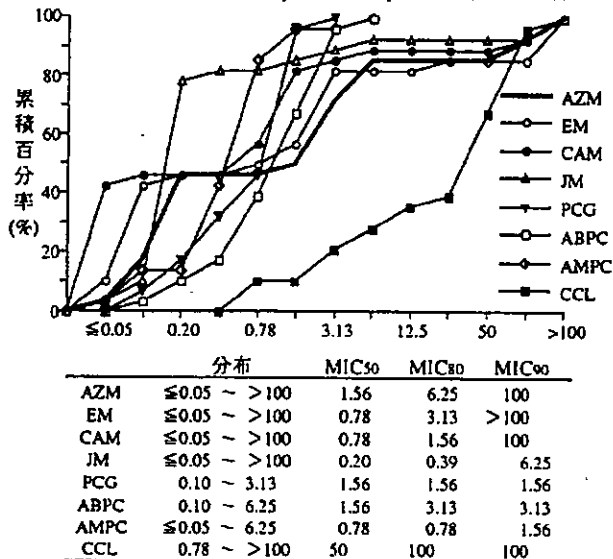
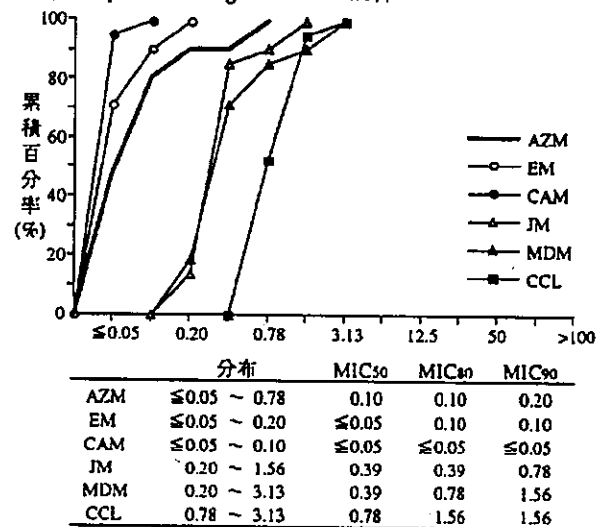


(6) コアグララーゼ陰性 staphylococci 69株



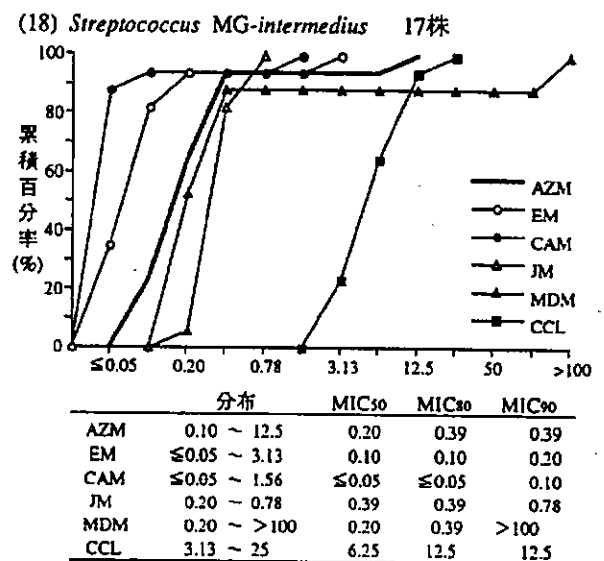
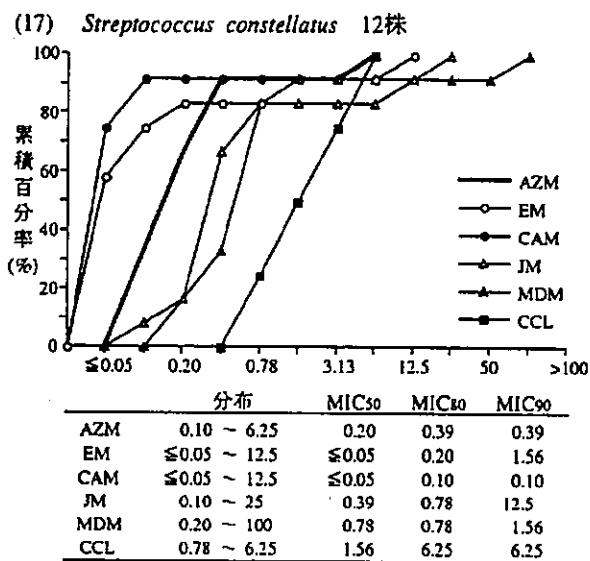
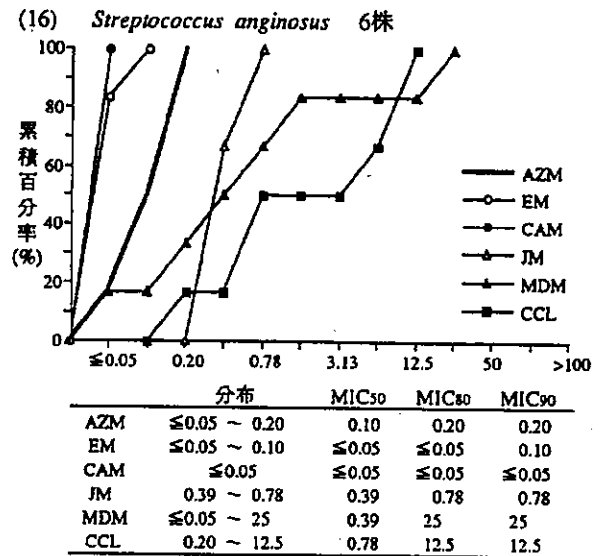
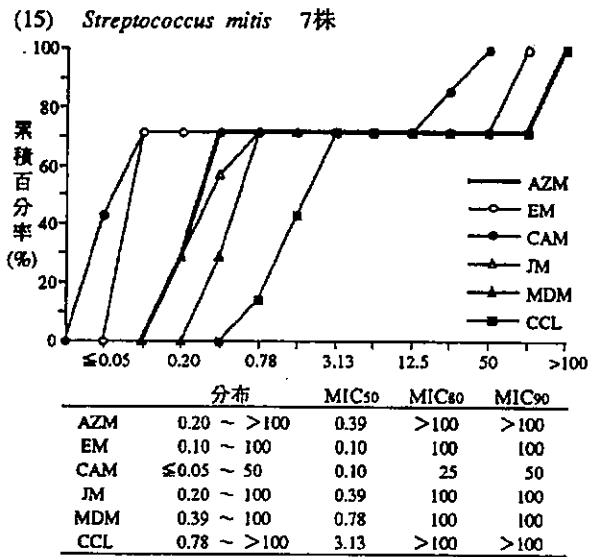
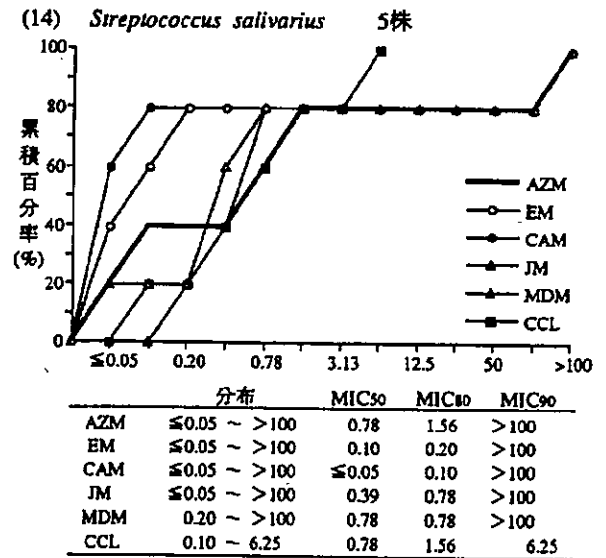
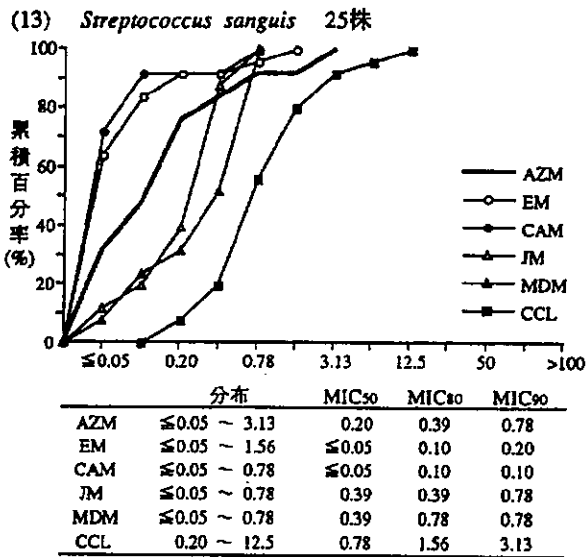
図ホ-1-(1) 臨床分離株に対する抗菌力

接種菌量: 10⁶CFU/mL

(7) *Streptococcus pyogenes* 70株(8) *Streptococcus pneumoniae* 53株(9) EM感受性 *Streptococcus pneumoniae* 45株(10) EM耐性 *Streptococcus pneumoniae* 8株(11) ペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* 28株(12) *Streptococcus agalactiae* 21株

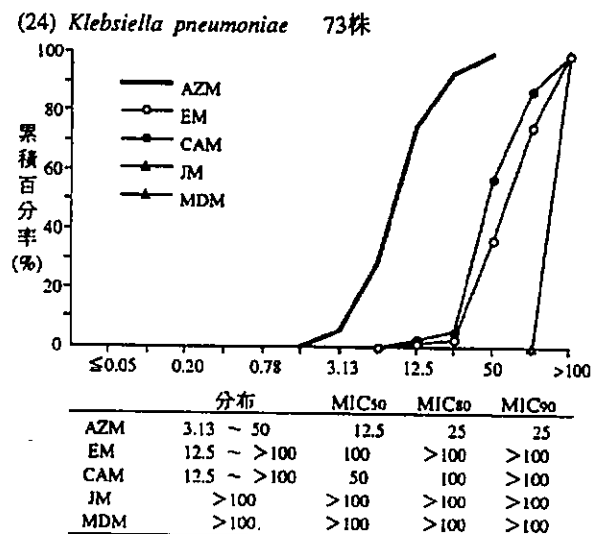
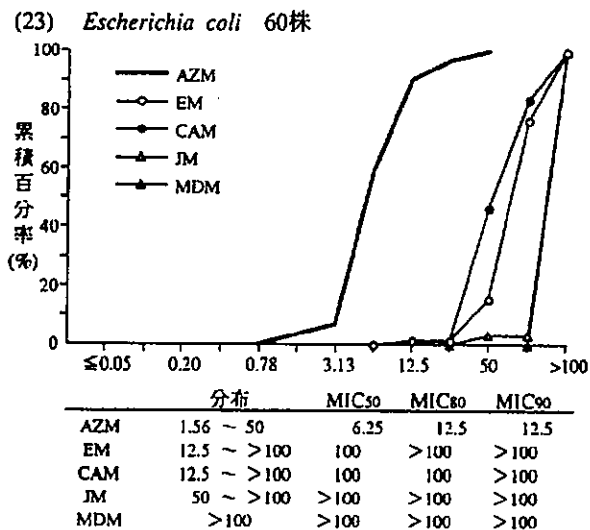
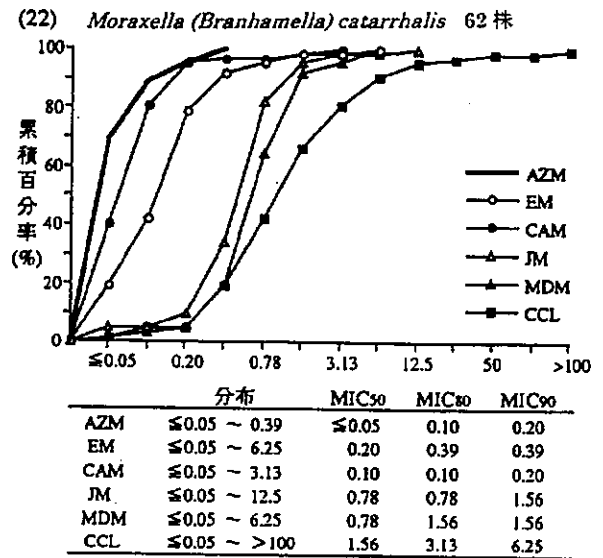
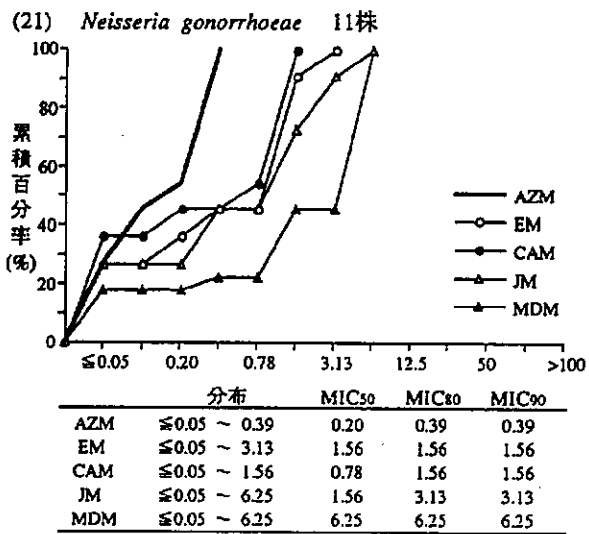
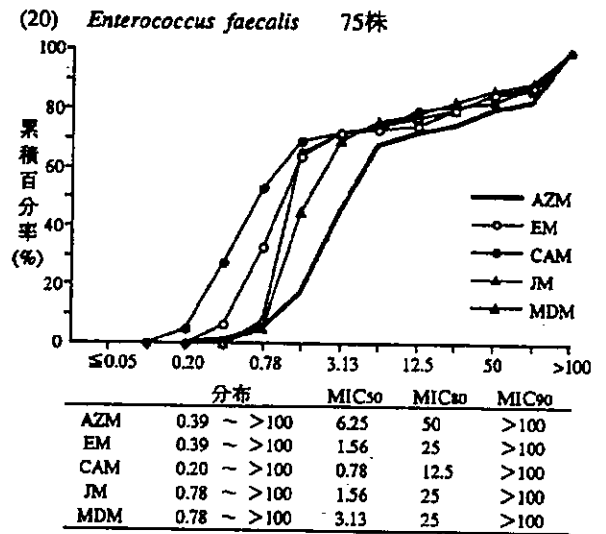
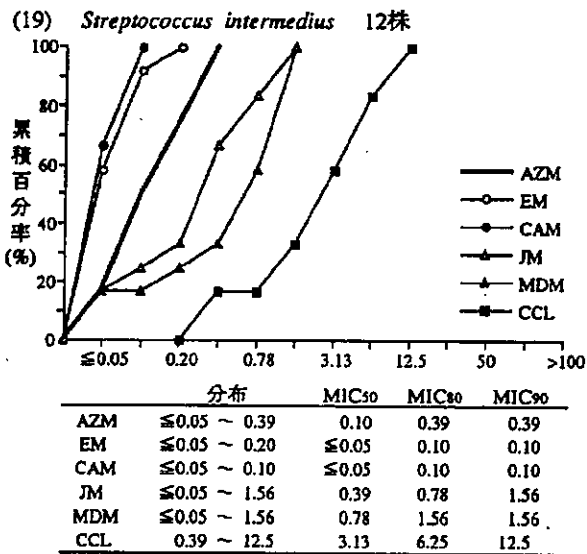
図ホ-1-(2) 臨床分離株に対する抗菌力

接種菌量: 10^6 CFU/mL



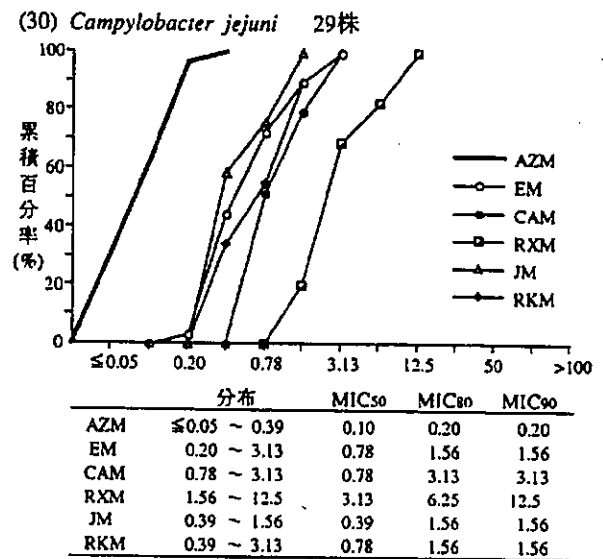
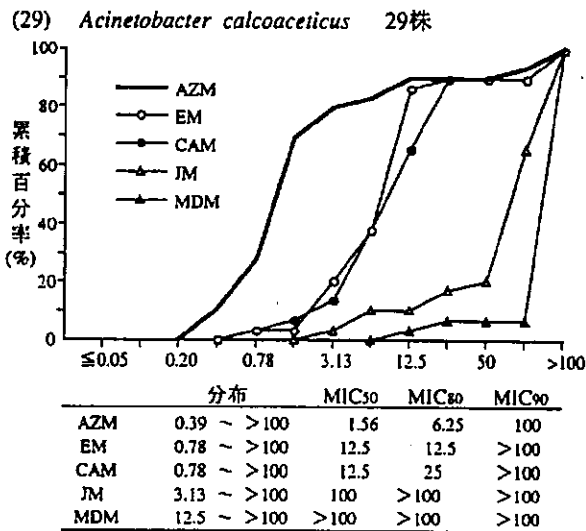
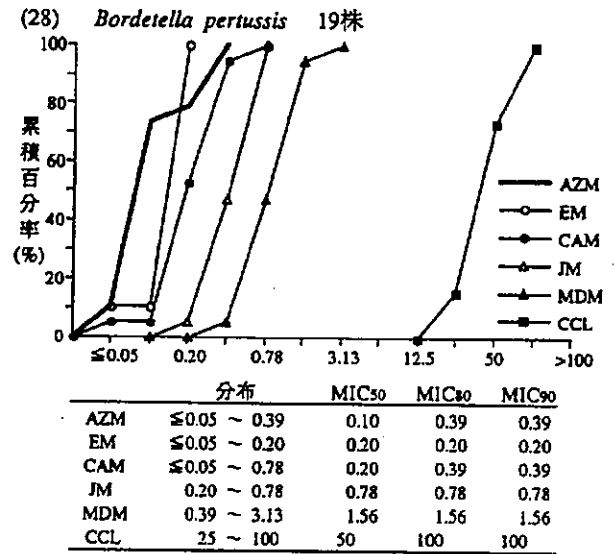
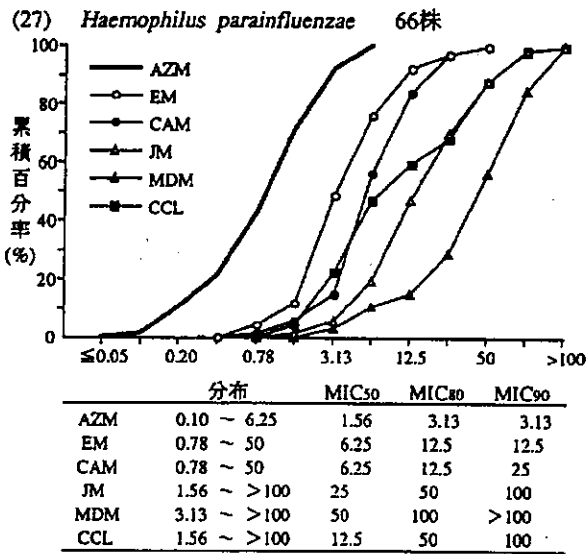
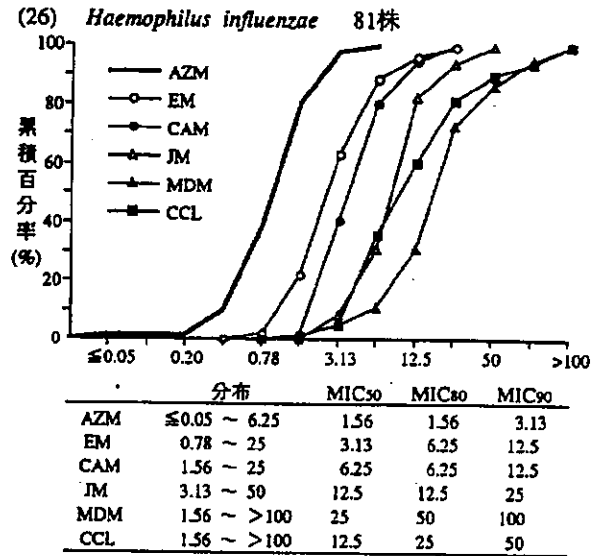
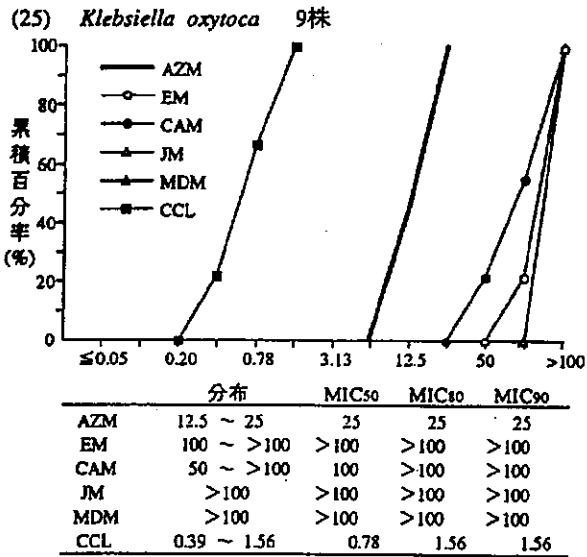
図ホ-1-(3) 臨床分離株に対する抗菌力

接種菌量: 10^6 CFU/mL



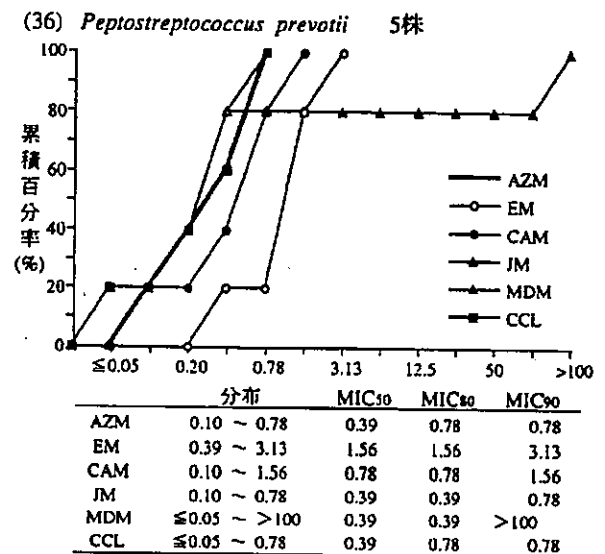
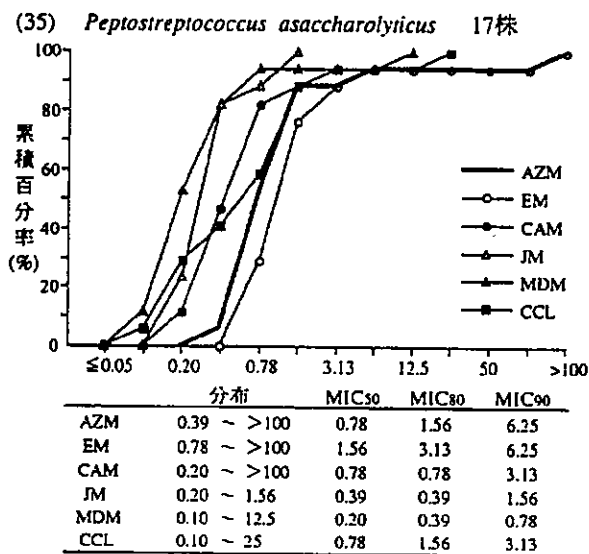
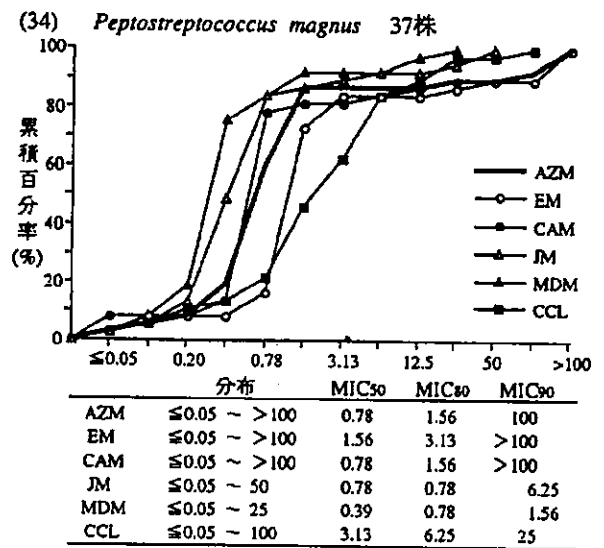
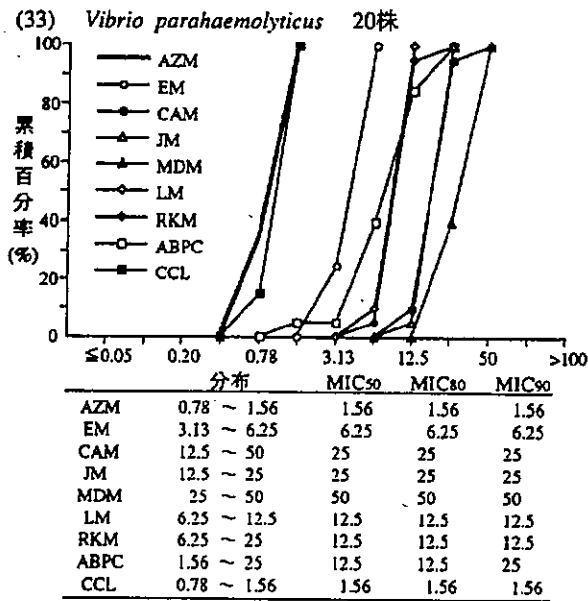
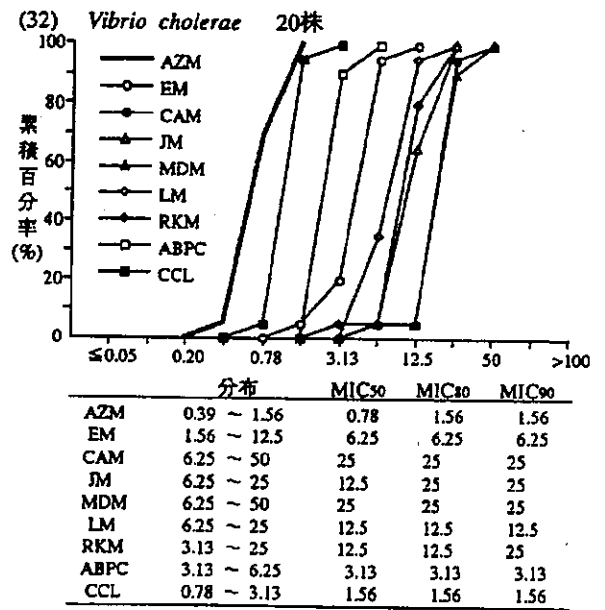
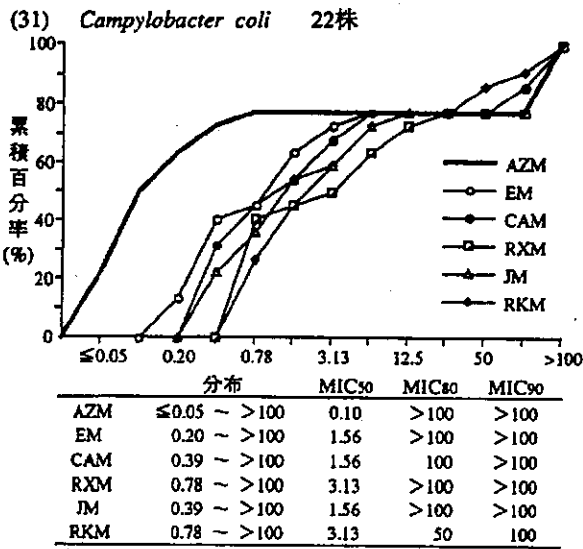
図ホ-1-(4) 臨床分離株に対する抗菌力

接種菌量: 10^6 CFU/mL



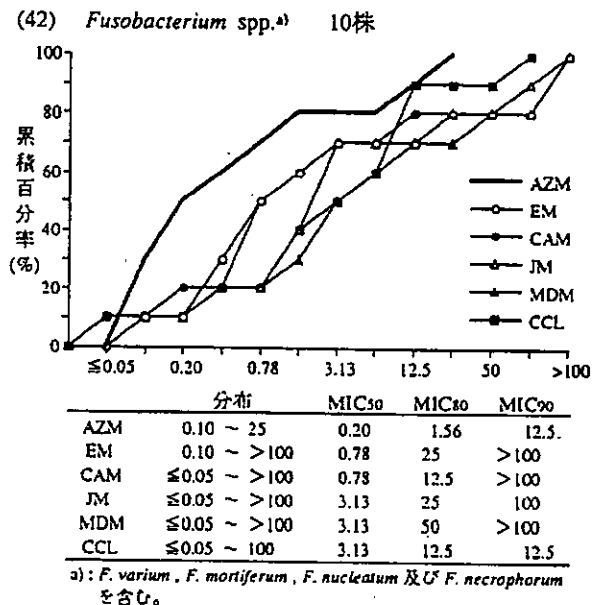
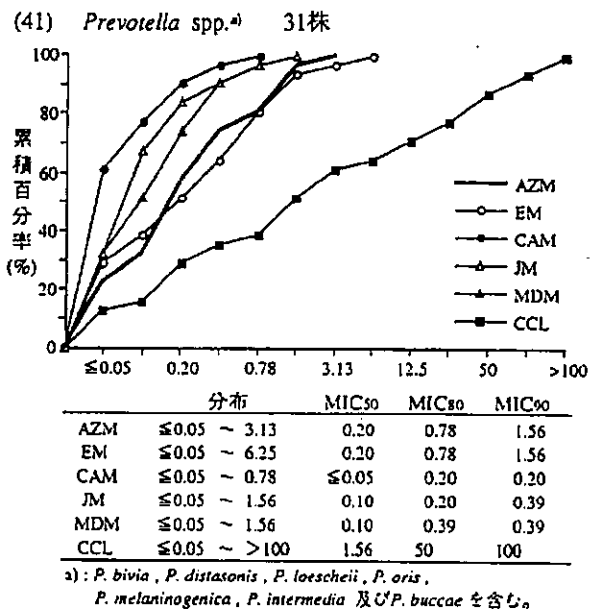
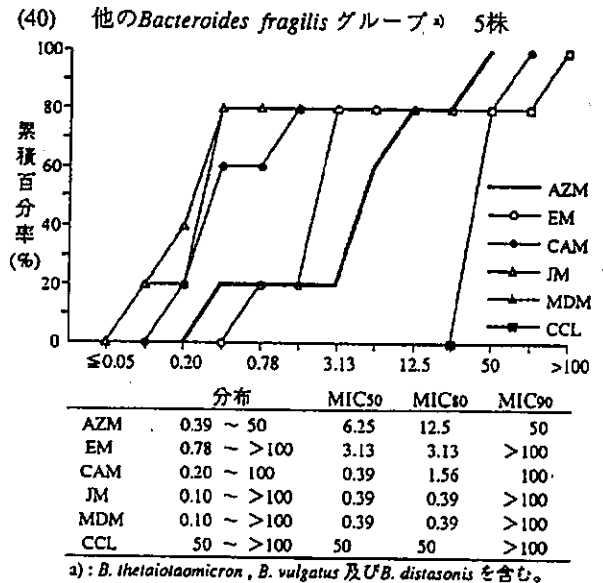
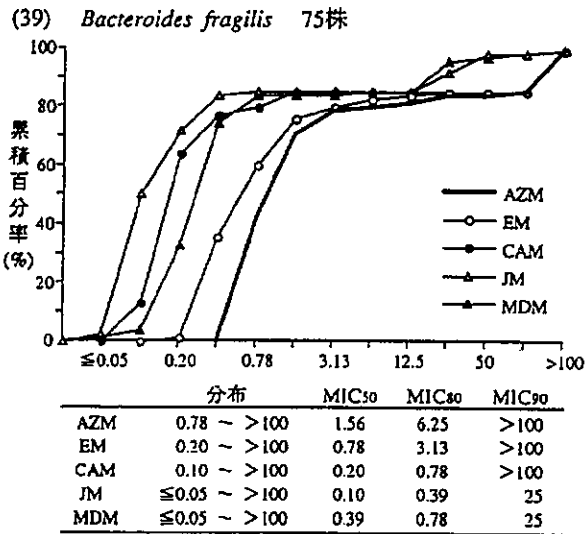
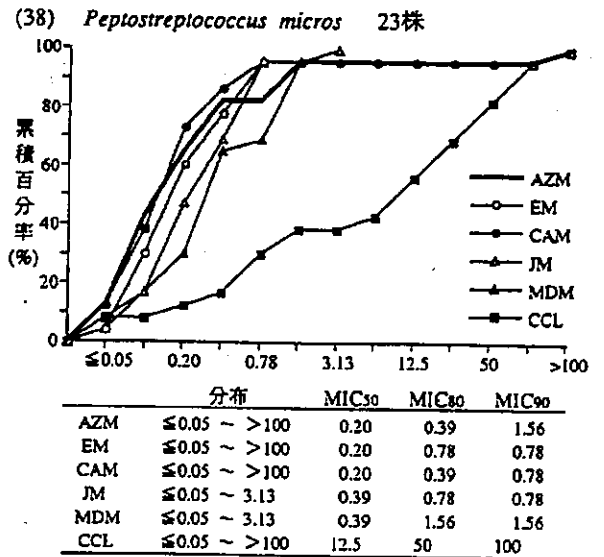
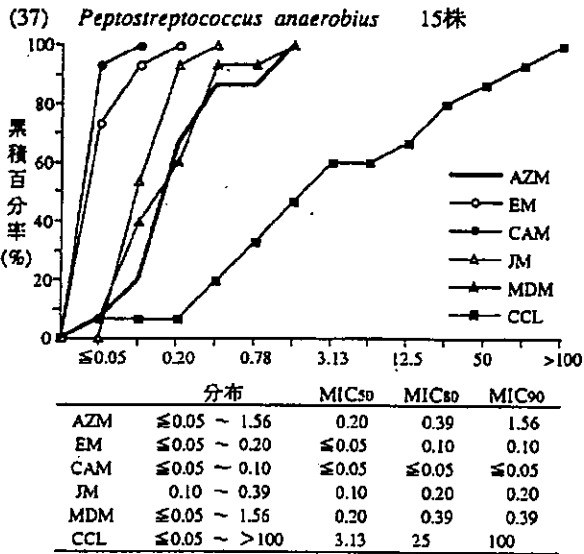
図ホ-1-(5) 臨床分離株に対する抗菌力

接種菌量: 10⁶CFU/mL



図ホ-1-(6) 臨床分離株に対する抗菌力

接種菌量: 10⁸CFU/mL



図ホ-1-(7) 臨床分離株に対する抗菌力

接種菌量: 10⁴CFU/mL

(3) マイコプラズマ、ウレアプラズマ、クラミジア及びレジオネラに対する抗菌力

臨床から分離されたマイコプラズマ、ウレアプラズマ、クラミジア及びレジオネラに対する抗菌力を測定した。

1) マイコプラズマ（申請菌種）に対する抗菌力

① 方法

*Mycoplasma pneumoniae*に対するMICは改良Chanock液体培地を用いた微量液体希釈法により行い、 10^5 CFU/mL接種後37°Cで培養し、薬剤無添加の対照が黄変した時点でMICを判定した。対照薬としてEM, CAM及びRXMを用いた。

② 成績

AZMの*Mycoplasma pneumoniae*臨床分離株に対するMICは0.00006~0.00024 μ g/mLに分布し、EM, CAM及びRXMより小さい値を示した（表ホ-3）。

表ホ-3 マイコプラズマ臨床分離株に対する抗菌力

試験菌種（株数）	薬剤	MIC (μ g/mL)			
		分布	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (40)	AZM	0.00006~0.00024	0.00012	0.00024	0.00024
	EM	0.0039~0.03125	0.0078	0.0156	0.0156
	CAM	0.00195~0.0156	0.0039	0.0078	0.0078
	RXM	0.0039~0.03125	0.0156	0.03125	0.03125

測定法：微量液体希釈法 培地：改良Chanock液体培地 接種菌量： 10^5 CFU/mL
 培養：37°C，薬剤無添加の対照が黄変した時点でMICを判定。
 分離年度：1988年~1992年

2) ウレアプラズマに対する抗菌力

① 方法

*Ureaplasma urealyticum*に対するMICはT-brothを用いた微量液体希釈法（尿素代謝阻止試験法¹⁾）により測定した。ウレアプラズマを 10^2 ~ 10^3 CFU/well接種し、37°C，72時間培養後MICを判定した。対照薬としてEM, CAM及びMINOを用いた。

② 成績

*Ureaplasma urealyticum*臨床分離株に対し、AZMは0.125~0.25 μ g/mLにMICが分布し、EMより小さいMICを示した（表ホ-4）。

1) 加藤直樹(1985)：非淋菌性尿道炎における*Ureaplasma urealyticum*と*Clostridium difficile*の病原的意義，感染症学雑誌，59，687-700

表ホ-4 ウレアプラズマ臨床分離株に対する抗菌力

試験菌種 (株数)	薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)			
		分布	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀
<i>Ureaplasma urealyticum</i> (15)	AZM	0.125~0.25	0.25	0.25	0.25
	EM	0.25~0.5	0.5	0.5	0.5
	CAM	$\leq 0.03 \sim 0.06$	≤ 0.03	0.06	0.06
	MINO	0.125~0.5	0.125	0.25	0.25

測定法：微量液体希釈法 培地：T-broth
 接種菌量： $10^2 \sim 10^3 \text{CFU}/\text{well}$
 培養：37°C, 72時間
 分離年度：1986年~1993年

3) クラミジアに対する抗菌力

① 方法

Chlamydia spp. に対するMICは、日本化学療法学会標準法¹⁾ に準じて行った。

細胞はHeLa 229, 培地はEagle's MEM (10%に熱非働化牛胎仔血清及び1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にcycloheximideを添加) を用い、 10^4IFU (封入体形成単位)/wellを接種した。35~37°C, 5% CO₂下で48~72時間培養後、MICを判定した。対照薬としてEM, CAM, RXM, MINO, CPFX, OFLX及びTFLXを用いた。

② 成績

Chlamydia spp. に対する抗菌力の成績を表ホ-5, 6に示した。

*Chlamydia pneumoniae*臨床分離株に対し、AZMはEMと同様に全株0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で発育を阻止した。

*Chlamydia trachomatis*臨床分離株に対しては、AZMはEMより小さいMICを示し、AZMのMICは0.063~0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布した。なお、本菌に対するLVFXのMIC₉₀は1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と報告されている²⁾。

AZMは*Chlamydia psittaci*標準株に対して、0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のMICを示し、EM, CPFX及びOFLXより小さいMICが認められた。*Chlamydia psittaci*は臨床分離株の成績がないために、標準株の成績を用いた。

表ホ-5 *Chlamydia pneumoniae*及び*Chlamydia trachomatis* (臨床分離株) に対する抗菌力

試験菌種 (株数)	薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)				資料番号
		分布	MIC ₅₀	MIC ₈₀	MIC ₉₀	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ^{a)} (6)	AZM	0.125	0.125	0.125	0.125	ホ-7
	EM	0.125	0.125	0.125	0.125	
	MINO	0.015	0.015	0.015	0.015	
<i>Chlamydia trachomatis</i> ^{b)} (20)	AZM	0.063~0.125	0.125	0.125	0.125	ホ-8
	EM	0.125~0.25	0.125	0.25	0.25	
	CAM	0.008~0.016	0.008	0.016	0.016	
	MINO	0.031~0.063	0.031	0.031	0.031	

測定法：日本化学療法学会標準法に準じた。細胞：HeLa 229 接種菌量： $10^4 \text{IFU}/\text{well}$
 培地：Eagle's MEM(10%熱非働化牛胎仔血清及び1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ cycloheximideを添加)
 培養：35~37°C, 5%CO₂, 48~72時間
 a)：分離年度：1992年~1993年 b)：分離年度：1987年~1988年

- 1) 日本化学療法学会標準法 (1992) : クラミジアMIC 測定法, *Chemotherapy*, 40(3), 303-307
- 2) 斎藤 厚 (1991) : Levofloxacin新薬シンポジウム, 第39回日本化学療法学会西日本支部総会 42

表ホ-6 *Chlamydia psittaci* (標準株) に対する抗菌力

試験菌株	MIC($\mu\text{g/mL}$)							
	AZM	EM	CAM	RXM	MINO	CPFX	OFLX	TFLX
<i>Chlamydia psittaci</i> Budgerigar	0.125	0.25	0.015	0.125	0.015	1.0	0.5	0.063
<i>Chlamydia psittaci</i> California 10	0.125	0.25	0.015	0.125	0.015	-	0.5	0.063

測定法：日本化学療法学会標準法に準じた。細胞:HeLa 229 接種菌量:10⁴IFU/well
 培地：Eagle's MEM(10% 熱非働化牛胎仔血清及び1 $\mu\text{g/mL}$ cycloheximideを添加)
 培養：37°C, 5%CO₂, 48~72時間

4) レジオネラに対する抗菌力

① 方法

*Legionella pneumophila*に対するMIC測定は、BYE α 液体培地を用いた微量液体希釈法により実施した。*Legionella pneumophila*を10⁵CFU/mL接種し、35°Cで48時間培養後、MICを判定した。対照薬としてEM, CAM及びRXMを用いた。

② 成績

*Legionella pneumophila*臨床分離株に対するAZMのMIC₅₀/MIC₉₀は、0.031/0.063 $\mu\text{g/mL}$ であり、CAMのMIC₅₀/MIC₉₀と同値であった(表ホ-7)。

表ホ-7 レジオネラ臨床分離株に対する抗菌力

試験菌種(株数)	薬剤	MIC($\mu\text{g/mL}$)			
		分布	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₉₉
<i>Legionella pneumophila</i> (22)	AZM	0.008~0.063	0.031	0.031	0.063
	EM	0.031~0.25	0.125	0.125	0.25
	CAM	0.008~0.063	0.031	0.031	0.063
	RXM	0.031~0.125	0.063	0.063	0.125

測定法：微量液体希釈法 培地:BYE α 液体培地 接種菌量:10⁵CFU/mL
 培養:35°C, 48時間
 分離年度:1980年~1991年

MICのまとめ

メチシリン感受性*Staphylococcus aureus*, EM感受性*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*などの主要な起因菌に対するAZMのMIC₉₀は、0.00024~3.13 $\mu\text{g/mL}$ の範囲に分布していた。

AZM 500mgを経口投与した時、血清中のCmaxは0.58 $\mu\text{g/mL}$ であるが、組織内にはさらに高濃度の薬剤が移行し、各組織の薬剤濃度は肺で2~4 $\mu\text{g/g}$ (投与後24~120時間) , 肺胞マクロファージ内で23.0 $\mu\text{g/g}$ (投与後48時間) , 扁桃で4.5 $\mu\text{g/g}$ (投与後9~18時間) , 皮膚6.4 $\mu\text{g/g}$ (投与後15時間) , 子宮で3.5 $\mu\text{g/g}$ (投与後14~19時間) に達する。これらの成績は、AZM 500mgの投与によって組織内に主要な起因菌のMIC₉₀をはば上回る濃度の薬剤が移行することを示しており、本剤の臨床的な有効性を示唆するものと考えられた。

(4) 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

1) 方法

Staphylococcus aureus ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228及び *Escherichia coli* NIHJ JC-2を用いて, AZMの抗菌力に及ぼす培地種 (NA, HI, BHI, TS, DST, ST, MH), 培地pH (pH6, 7, 8), 馬血清添加 (5, 10, 20%) 及び接種菌量 (10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 CFU/mL) の影響をEM及びJMと比較検討した。なお, 馬血清を用いた理由は, 菌の発育のために馬血清が一般的に使用されることにある。

2) 成績

培地の種類によってAZMの抗菌力はほとんど影響されなかった。AZMの抗菌力はEM及びJMと同様に培地のpHによって変動し, アルカリ側で抗菌力が増強された。馬血清添加によって, AZMはEMと同様に抗菌力が増強された。Retsemaら¹⁾はヒト血清の添加によっても同様の増強作用が認められることを報告している。またAZMの抗菌力は接種菌量による影響をほとんど受けなかった (表ホ-8)。

表ホ-8 抗菌力に及ぼす諸因子の影響

諸因子	菌株 薬剤	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923			<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228			<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2		
		AZM	EM	JM	AZM	EM	JM	AZM	EM	JM
培地 種	NA	0.39	0.20	0.78	0.10	0.10	0.10	12.5	100	>100
	HI	0.39	0.39	1.56	0.10	0.10	0.10	6.25	50	>100
	BHI	0.39	0.20	0.78	0.20	0.10	0.10	3.13	50	>100
	TS	0.20	0.10	0.39	0.10	≤0.05	≤0.05	3.13	50	>100
	DST	0.20	0.10	0.78	0.10	0.10	0.10	1.56	50	>100
	ST	0.39	0.20	0.78	0.10	0.10	≤0.05	12.5	100	>100
	MH	0.39	0.20	1.56	0.10	≤0.05	≤0.05	3.13	50	>100
培地 pH	6	12.5	0.78	3.13	3.13	0.39	0.20	100	>100	>100
	7	0.39	0.20	0.78	0.10	0.10	0.10	3.13	50	>100
	8	≤0.05	≤0.05	0.39	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.78	6.25	>100
馬血清 (%)	0	0.39	0.20	0.78	0.10	0.10	0.10	3.13	50	>100
	5	0.20	0.10	0.78	0.10	≤0.05	0.10	3.13	25	>100
	10	0.20	0.10	0.78	≤0.05	≤0.05	0.10	1.56	25	>100
	20	≤0.05	≤0.05	0.78	≤0.05	≤0.05	0.10	0.78	12.5	>100
接種菌量 (CFU/mL)	10^8	1.56	0.39	1.56	0.39	0.20	0.39	6.25	100	>100
	10^7	0.78	0.20	1.56	0.39	0.20	0.20	6.25	50	>100
	10^6	0.39	0.20	0.78	0.20	0.10	0.10	3.13	50	>100
	10^5	0.39	0.10	0.78	0.10	≤0.05	≤0.05	3.13	25	>100

NA:nutrient agar (日水), HI:heart infusion agar (栄研),
BHI:brain heart infusion agar(Difco), TS:trypto-soya agar (日水),
DST:diagnostic sensitivity test agar(Oxoid),
ST:sensitivity test agar(日水), MH:Mueller-Hinton agar(Difco)

a): 接種菌量; 10^6 CFU/mL

b): 培地; MH

1) Retsema J. A. et al. (1991): Effects of environmental factors on the in vitro potency of azithromycin, Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 10, 834-842

(5) 殺菌作用

1) 最小発育阻止濃度(MIC)と最小殺菌濃度(MBC)との関連

① 方法

MICは日本化学療法学会標準法に基づく微量液体希釈法^{1, 2)}により行い、24、48及び72時間培養後の各時点でMICを判定した。各時点でMICの培養菌液を約2 µL採取し、薬剤無添加の増殖用寒天平板上に接種し、37°C、48時間培養後、肉眼的に菌の発育が認められない最小薬剤濃度をMBCと判定した。対照薬としてEM、CAM、JM及びCCLを用いた。

② 成績

*Staphylococcus aureus*に対するAZMのMIC₉₀とMBC₉₀は24時間作用では一致しなかったが、作用時間の延長に伴い隔たりは縮小し、72時間作用では一致した。EM及びJMもAZMと同様の傾向を示したが、CAMでは72時間作用でもMBC₉₀はMIC₉₀より4倍高かった。一方、CCLのMIC₉₀とMBC₉₀はほぼ同値であったが、作用時間の延長に伴って菌の再増殖が始まり、MIC₉₀及びMBC₉₀が上昇した。*Streptococcus pyogenes*も*Staphylococcus aureus*と同様の傾向を示し、48時間作用でAZMのMIC₉₀とMBC₉₀は一致した。*Haemophilus influenzae*に対するAZMのMIC₉₀とMBC₉₀は、他のマクロライド系抗菌剤と同様に24時間作用で同値であった。AZMのMIC₉₀とMBC₉₀は48時間後でも変化しなかったが、CCLではMIC₉₀及びMBC₉₀が2~4倍上昇した(表ホ-9)。

表ホ-9 MICとMBC

試験菌種 (株数)	作用 時間	MIC ₉₀ /MBC ₉₀ (µg/mL)				
		AZM	EM	CAM	JM	CCL
<i>Staphylococcus aureus</i> (19)	24hr	2.0/128	1.0/64	0.5/64	4.0/64	4.0/8.0
	48hr	2.0/8.0	1.0/16	0.5/8.0	4.0/8.0	16/16
	72hr	2.0/2.0	1.0/1.0	0.5/2.0	4.0/4.0	64/64
<i>Streptococcus pyogenes</i> (20)	24hr	0.062/16	0.031/32	0.031/8.0	0.25/>32	0.5/0.5
	48hr	0.125/0.125	0.062/0.062	0.031/0.062	0.25/0.25	0.5/0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (19)	24hr	1.0/2.0	1.0/2.0	0.5/1.0	0.125/0.25	16/64
<i>Enterococcus faecalis</i> (12)	24hr	4.0/32	2.0/16	1.0/16	2.0/16	128/256
	48hr	4.0/16	2.0/2.0	1.0/2.0	4.0/8.0	>512/>512
	72hr	4.0/8.0	2.0/2.0	2.0/2.0	4.0/8.0	>512/>512
<i>Escherichia coli</i> (23)	24hr	16/16	>128/>128	128/>128	>128/>128	128/128
	48hr	16/16	>128/>128	128/128	>128/>128	>128/>128
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (23)	24hr	32/>512	256/>512	128/>512	>512/>512	2.0/2.0
	48hr	32/32	256/256	128/128	>512/>512	8.0/8.0
<i>Haemophilus influenzae</i> (18)	24hr	4.0/4.0	8.0/8.0	16/16	64/64	16/32
	48hr	4.0/2.0	8.0/8.0	16/16	64/32	64/64

1) 日本化学療法学会MIC測定委員会(1990): 微量液体希釈法によるMIC測定法, *Chemotherapy*, 38:103-105
 2) 日本化学療法学会MIC測定委員会(1993): 微量液体希釈法によるMIC(日本化学療法学会標準法)一部修正, *Chemotherapy*, 41, 184-189

2) 増殖曲線に及ぼす影響

AZMの*Staphylococcus aureus* PT-953, *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615 及び *Haemophilus influenzae* PT-759の増殖曲線に及ぼす影響について、EM, CAM及びJMと比較検討した。

① 方 法

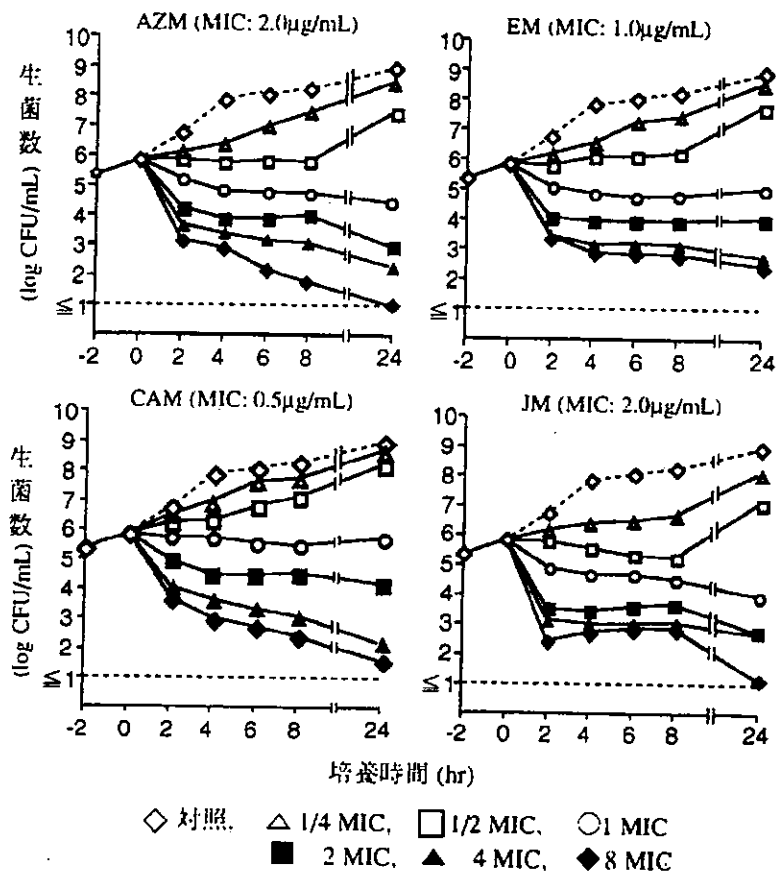
振盪培養して得た対数増殖期の菌液に各薬剤を1/4MIC, 1/2MIC, 1MIC, 2MIC, 4MIC及び8MIC濃度に添加し、経時的に生菌数を測定した。

② 成 績

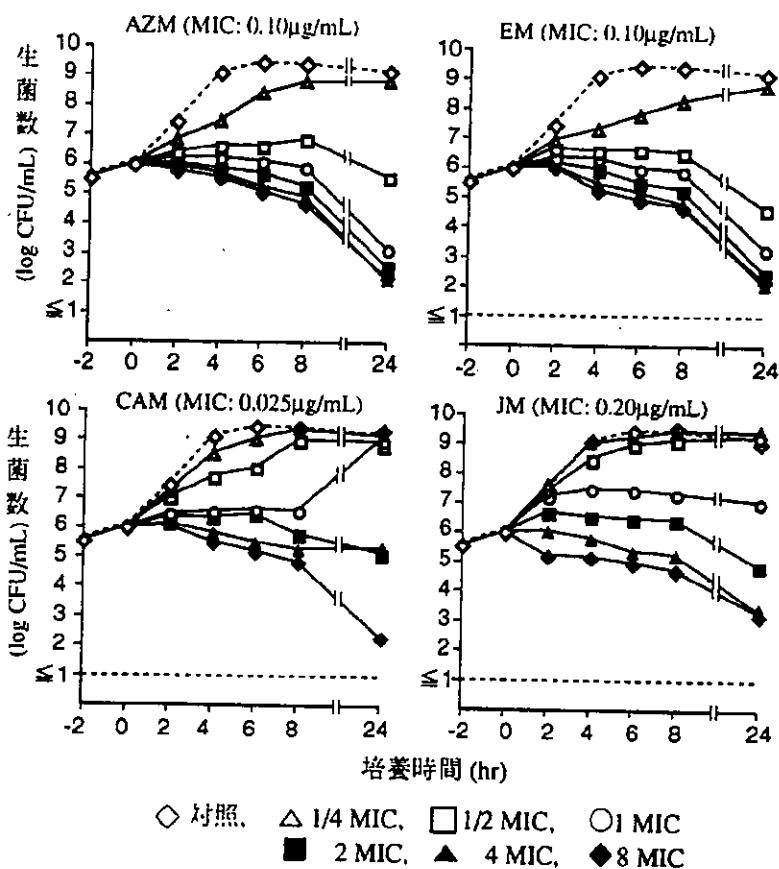
Staphylococcus aureus PT-953に対してAZMは1MIC濃度 ($2.0 \mu\text{g/mL}$) 以上で殺菌的に作用し、菌の再増殖を認めなかった。他のマクロライド系抗菌剤も同様の傾向であった (図ホ-2-(1))。

Streptococcus pyogenes ATCC 19615に対してAZMはEMと同様に2MIC濃度 ($0.20 \mu\text{g/mL}$) で24時間まで殺菌的作用を示した。一方、CAMの2MIC濃度では24時間まで静菌的作用を示した (図ホ-2-(2))。

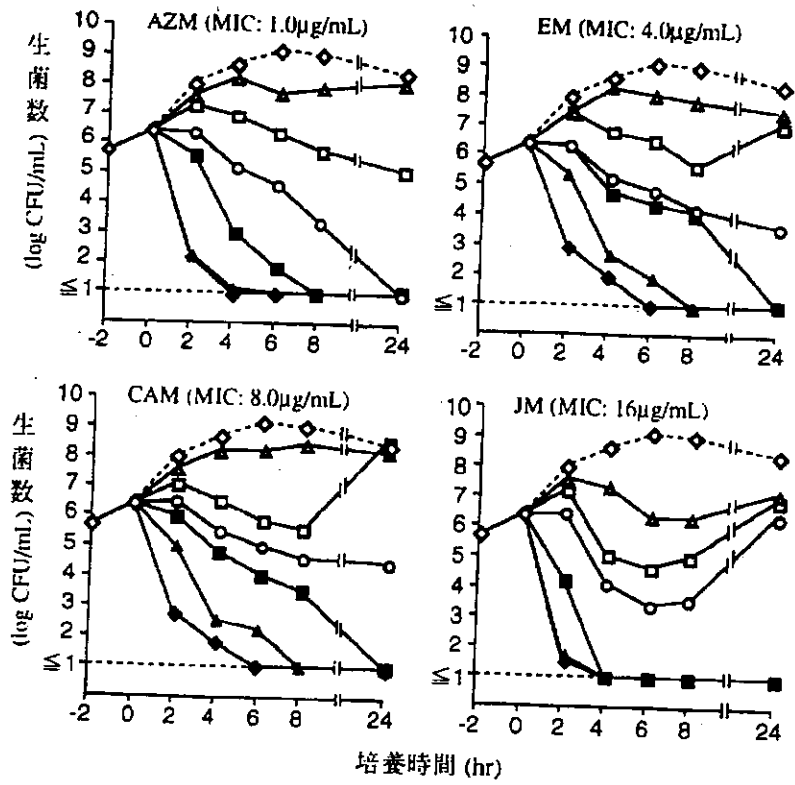
Haemophilus influenzae PT-759に対してAZMは1MIC濃度 ($1.0 \mu\text{g/mL}$) 以上で殺菌的に作用し、8時間後に約99.9%の菌が殺菌された。同様の効果を得るのに、EM及びCAMは4MICを必要とした (図ホ-2-(3))。



図ホ-2-(1) *Staphylococcus aureus* PT-953の増殖曲線に及ぼす影響



図ホ-2-(2) *Streptococcus pyogenes* ATCC 19615の増殖曲線に及ぼす影響



◇ 対照, △ 1/4 MIC, □ 1/2 MIC, ○ 1 MIC
 ■ 2 MIC, ▲ 4 MIC, ◆ 8 MIC
 図木-2-(3) *Haemophilus influenzae* PT-759の増殖曲線に及ぼす影響

(6) 試験管内耐性獲得

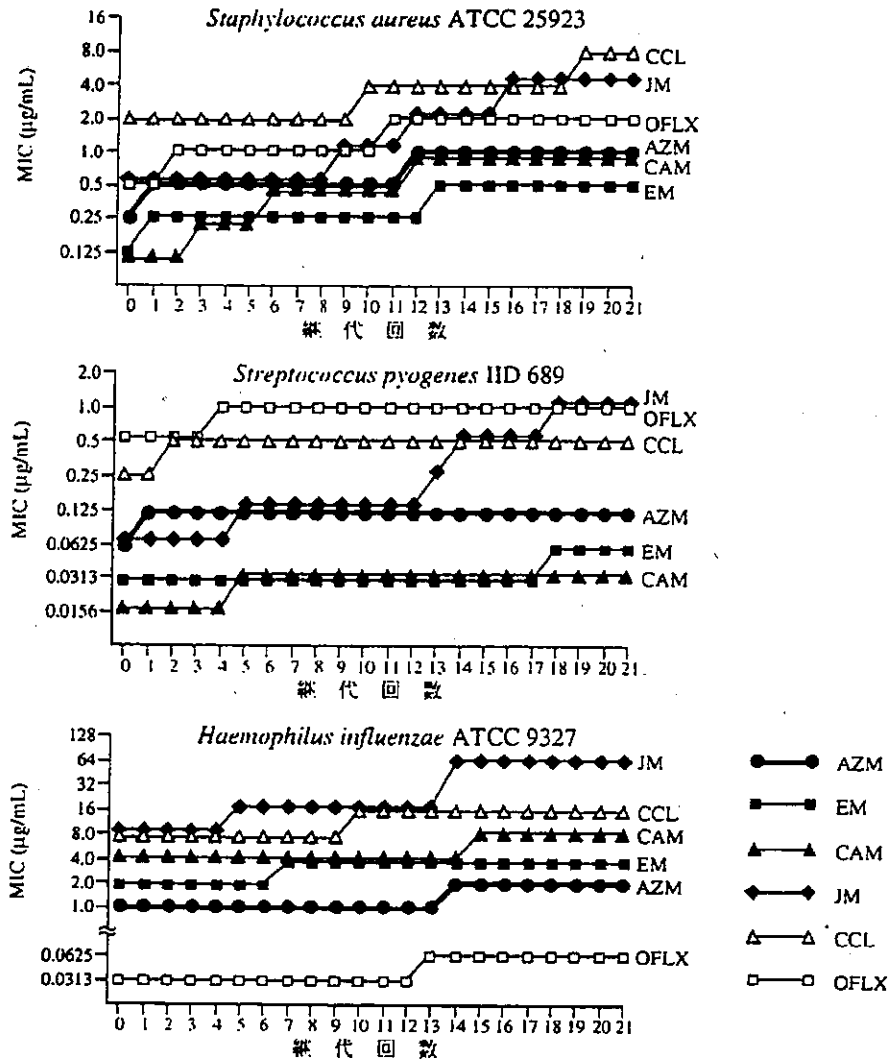
Staphylococcus aureus ATCC 25923, *Streptococcus pyogenes* IID 689及び*Haemophilus influenzae* ATCC 9327を用いて、継代培養法によりAZM に対する試験管内耐性獲得をマクロライド系抗菌剤としてEM, CAM及びJM, 一般によく使用されているキノロン系抗菌剤としてOFLX及び経口セフェム系抗菌剤としてCCLと比較検討した。

1) 方法

Retsemaら¹⁾の方法に基づいて行った。すなわち微量液体希釈法によって初期のMICを測定し、1/8MICで良好な発育が認められるウエルを希釈して、次回のMIC測定の際接種菌液とした。この操作を21回繰り返して、21回連続継代におけるMICの変動を観察した。

2) 成績

21継代後に*Staphylococcus aureus* ATCC 25923に対するMICは、AZM, EM, CCL及びOFLXでは4倍、CAM及びJMでは8倍上昇した。また、*Streptococcus pyogenes* IID689及び*Haemophilus influenzae* ATCC 9327に対するMICは、21継代後にAZM, EM, CAM, CCL及びOFLXで2倍、JMでは16倍及び8倍上昇した(図ホ-3)。



図ホ-3 試験管内耐性獲得試験

1) Retsema J.A. et al. (1991) : Lack of emergence of significant resistance in vitro and in vivo to the new azalide antibiotic azithromycin. Eur. J. Clin. Microbiol., Infect. Dis. 10, 843-846

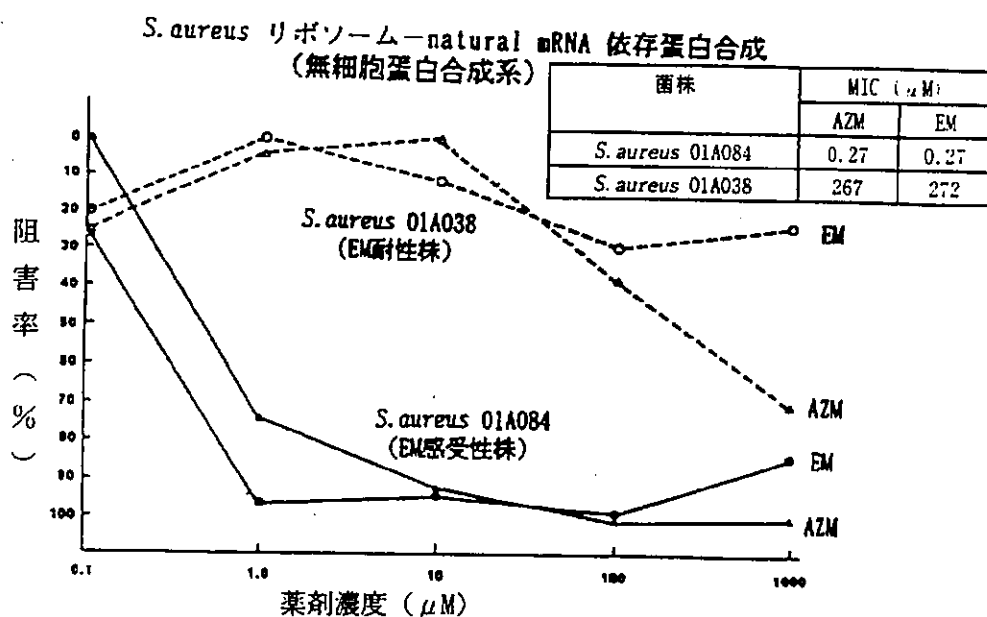
(7) 作用機序

AZMは細菌リボソームの50Sサブユニットに結合し、細菌の蛋白合成阻害により抗菌作用を示す。AZMの細菌の蛋白合成阻害効果を検討した成績を図ホ-4に示した。

1) 蛋白合成阻害効果

Retsemaらは、EM感受性*Staphylococcus aureus*及びEM耐性*Staphylococcus aureus*から調整した無細胞蛋白合成系を用いて、AZMとEMの蛋白合成阻害効果を比較した。無細胞蛋白合成系にH³-アミノ酸を加え、37°C、30分の反応後に蛋白質画分に取り込まれた放射能を測定して生成された蛋白量を算出した。

AZMはEM感受性*Staphylococcus aureus* 01A084 (図ホ-4, 実線) に対してEMと同様に蛋白合成を強く阻害したが、EM耐性*Staphylococcus aureus* 01A038 (図ホ-4, 点線) では、AZMの蛋白合成阻害効果はEMと同様に弱かった (図ホ-4)。



図ホ-4 蛋白合成阻害効果

2) グラム陰性菌に対する作用

抗菌剤の外膜透過性の一般的な*in vitro*試験モデル^{1) 2)}である*Escherichia coli*を用いてAZMの外膜透過性の機序が検討された。その結果、ポーリンの変異及びマグネシウム添加によるMICの変動を比較した成績から、AZMが効率的に*Escherichia coli*の外膜を透過するのは、マクロライド環上にN-メチル基が導入されたことにより生じた新たな陽電荷と外膜を構成するLPSの二価カチオン結合部位との相互作用によることが示唆された。なお、外膜は全てのグラム陰性菌に共通してみられる構造であるため、*Escherichia coli*以外のグラム陰性菌においても、AZMは同様の機序により外膜を透過する可能性が考えられる。

- 1) Hancock R. E. W., et al. (1988): Antibiotic uptake into gram-negative bacteria, *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 7, 713-720.
- 2) Nikaido, H., et al. (1985): Molecular basis of bacterial outer membrane permeability, *Microbiol. Rev.*, 49, 1-32.

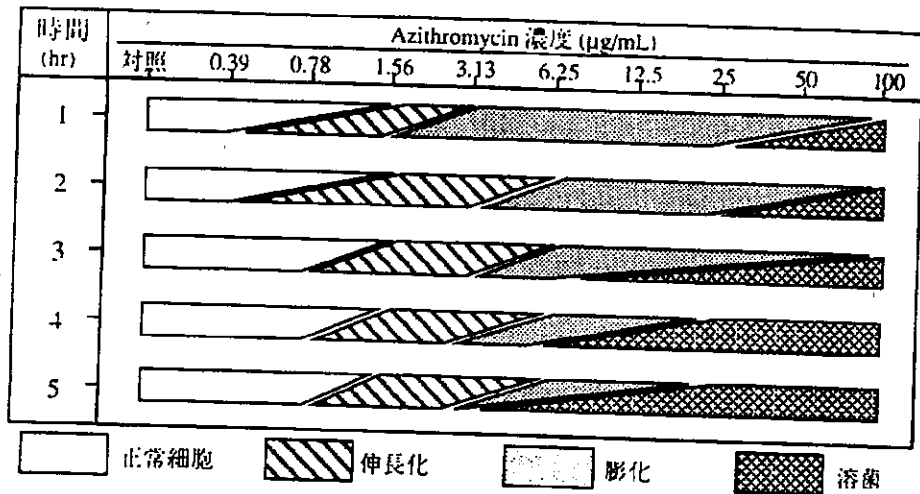
(8) 形態変化

1) 方法

Staphylococcus aureus 209-P JC, *Escherichia coli* K-12及び*Haemophilus influenzae* ATCC 10211を各種濃度のAZMの存在下で一定時間培養し、その形態変化像を走査型及び透過型電子顕微鏡で観察した。また、*Escherichia coli* K-12及び*Haemophilus influenzae* ATCC 10211に対する殺菌作用を測定した。なお、*Escherichia coli* K-12は形態変化と殺菌作用との経時的な関連性を明らかにする*in vitro*試験モデルとして用いた。

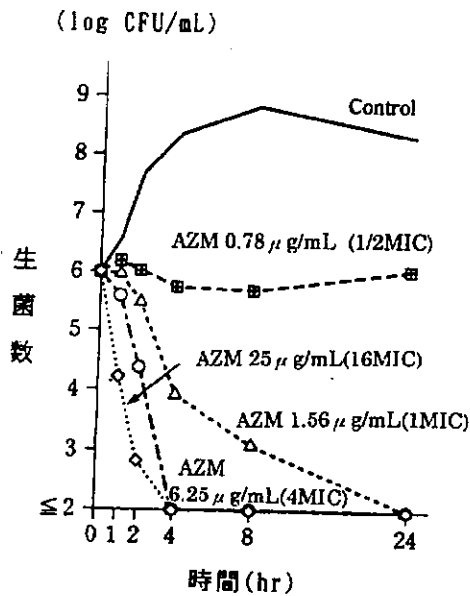
2) 成績

AZM (8 MIC) の作用により、グラム陽性菌の*Staphylococcus aureus* 209-P JCでは細胞壁の肥厚が観察された。一方、グラム陰性菌の*Escherichia coli* K-12及び*Haemophilus influenzae* ATCC 10211では、AZM (1 MIC) の作用により菌体の膨化及び伸長化が観察された (図ホ-5-(1))。また、AZMを作用させた時の*Escherichia coli* K-12及び*Haemophilus influenzae* ATCC 10211の殺菌曲線は、両菌種とも1MIC以上で濃度依存的に殺菌されることを示していた (図ホ-5-(3)~(4))。*Escherichia coli* K-12の経時的形態変化像からは、1MICの作用では伸長化以上の変化はみられず、4MIC以上では膨化した菌体が時間経過とともに溶菌して行く様子が認められた (図ホ-5-(2))。これらの試験結果から、AZMの殺菌作用の発現には、菌体の形態変化を伴うことが示唆された。

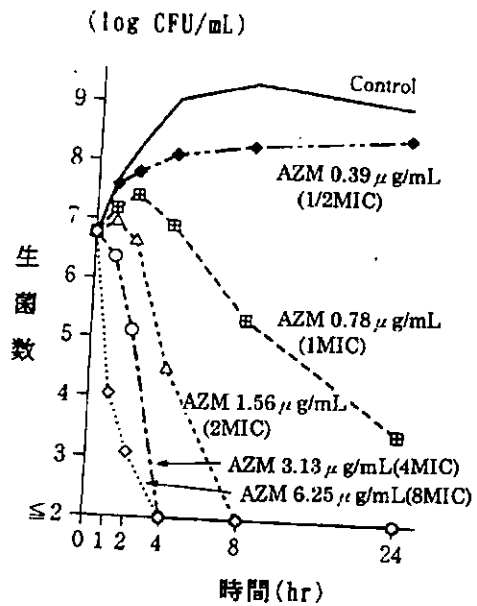


形態変化判定：正常細胞，伸長化細胞，膨化細胞及び溶菌細胞の比較を表す。たとえば，0.78 μg/mL，1時間作用時には50%が正常細胞で50%が伸長化細胞であったことを示す。また，12.5 μg/mL，3時間作用時には75%が膨化細胞で25%が溶菌細胞であったことを示す。

図ホ-5-(2) AZMの作用による*Escherichia coli* K-12 の経時的形態変化



図ホ-5-(3) *Escherichia coli* K-12 に対する殺菌作用



図ホ-5-(4) *Haemophilus influenzae* に対する殺菌作用

(9) 細胞内の細菌に対する抗菌活性

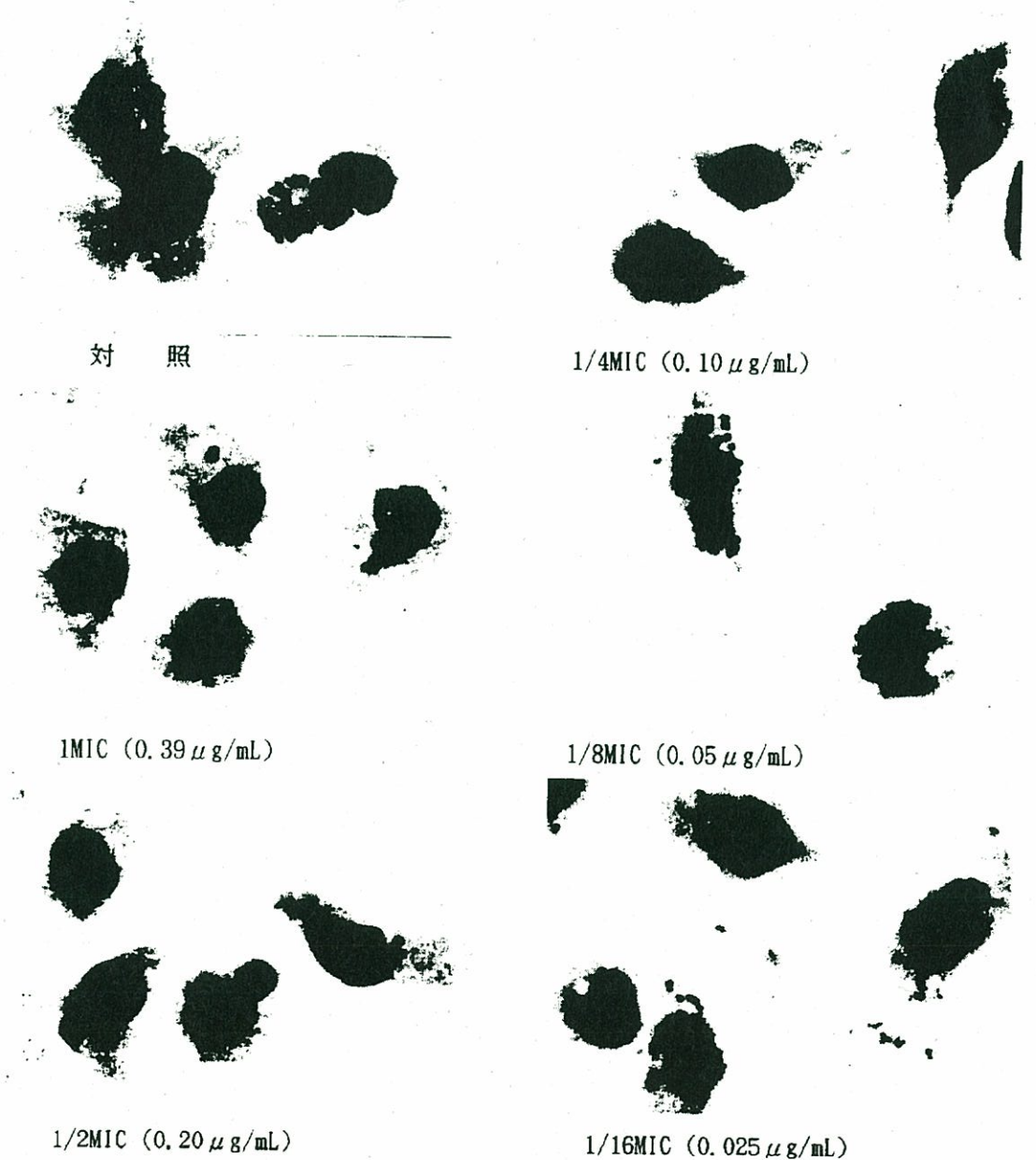
1) *Staphylococcus aureus*

① 方 法

マクロファージは、ICR系雄マウスの腹腔洗浄液から得たものを24穴プレートの底に沈めたカバースリップに付着させ、20%L-CM (L-929マウス線維芽細胞によるConditioned medium) 加F12培地で2時間CO₂培養してマクロファージを活性化させたものを用いた。1:50の比率でこの細胞に*Staphylococcus aureus* 209-Pを接種し、AZMを1/16~1MICになるように各ウェルに添加した。培養4時間後にカバースリップを取り出してギムザ染色を行い、光顕像を撮影した。

② 成 績

薬剤無添加対照及び1/16~1/8MICのAZM存在下においては、*Staphylococcus aureus* 209-Pの増殖像が観察された。1/4~1MICのAZM存在下では*Staphylococcus aureus* 209-Pの増殖像は認められず、多数の食空胞が観察された(図ホ-6)。これはAZMの菌細胞に対する抗菌活性とマクロファージの食菌作用との効果によるものと考えられた。



図ホ-6 マクロファージ内の*Staphylococcus aureus* 209-Pに対する抗菌活性

2) *Legionella pneumophila*

草野らはモルモット肺胞マクロファージを用いて、*Legionella pneumophila* 80-045の細胞内増殖に対するAZMの抑制作用を検討した。対照薬としてEMを用いた。

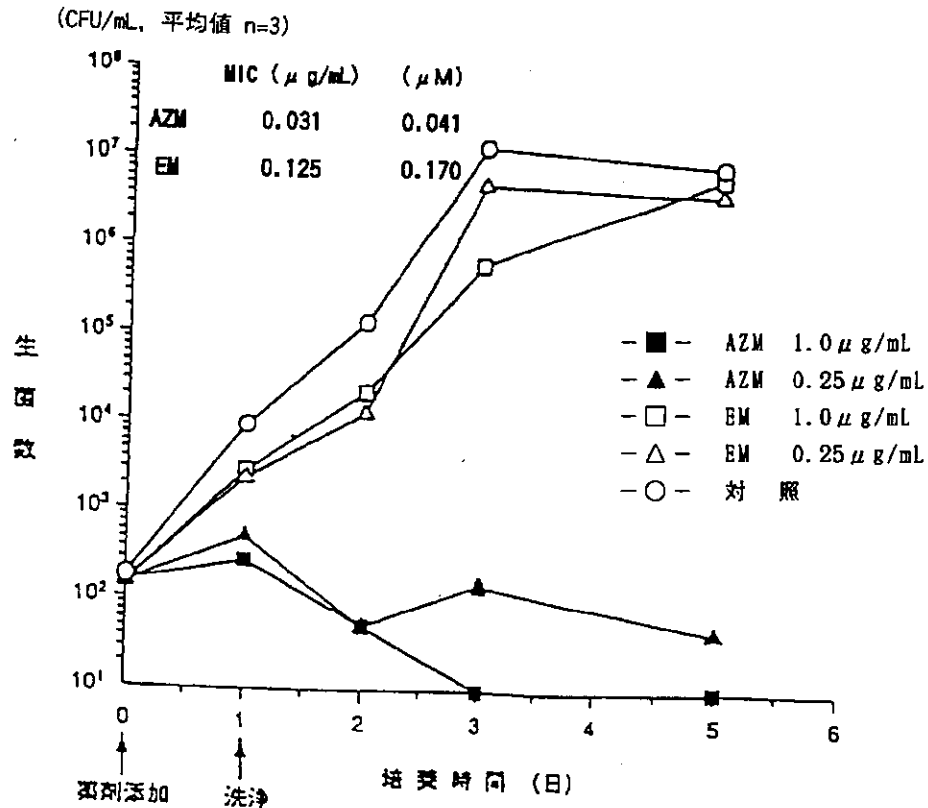
① 方 法

マクロファージは、Hartley系モルモットの肺胞洗浄液から得たものを24穴マイクロプレートに付着させ、RPMI 1640 培地で、37°C、5%CO₂下で培養したものを用いた。1:5の比率でこの細胞に*Legionella pneumophila* 80-045を接種し、37°Cで1時間振盪培養した。感染終了後に0.25 µg/mL及び1.0 µg/mLの薬剤を添加し、24時間培養後に各ウエルをRPMI 1640培地で5回洗浄して細胞外の薬剤と菌を除去した。薬剤添加濃度はヒトにAZMを投与した時の最高血清中濃度(0.5~0.7 µg/mL, 概要382頁,)から、1.0 µg/mLとそれより低い0.25 µg/mLに設定した。効果判定には薬剤添加後1日、2日、3日及び5日目にマクロファージ内の生菌数を測定した。

② 成 績

成績は図ホ-7に示した。

0.25 µg/mLのAZMの添加により、マクロファージ内における菌の増殖は抑制されたが、生菌数の減少は明らかではなかった(図ホ-7)。また、1.0 µg/mLのAZMを添加した場合には薬剤添加3日目以降に菌数が1/10に減少し、殺菌効果が認められた。AZMの添加3日目以降では、薬剤濃度に依存的な効果が認められたが、2日目までdose-responseは明確ではなかった。このように初期のdose-responseが明確でない原因としては、AZMの殺菌作用の発現には24~72時間必要であるという本剤の特徴(概要314頁, 表ホ-9)によることが考えられた。一方、EMを添加した場合の生菌数は対照と同様に増加し、抑制効果はみられなかった。EMの添加においてdose-responseが少ないのは、EMのマクロファージ内への移行比がAZMの1/10と低く(概要362頁, 図ヘ-11)、1.0 µg/mLの添加によってもマクロファージ内には増殖抑制効果を発揮する濃度に達しなかったことが原因と考えられた。



図ホ-7 AZMの*Legionella pneumophila* 80-045のマクロファージ内増殖に対する作用

3) まとめ

AZMはマクロファージに取り込まれた*Staphylococcus aureus* 209-P及び*Legionella pneumophila* 80-045に対して増殖抑制あるいは殺菌作用を示し、細胞内の菌に対しても抗菌力を発揮することが裏付けられた。AZMの細胞内移行比(細胞内/細胞外比: 約100, 概要362頁, 図へ-11)から推察して、細胞内のAZM濃度は両菌株のMIC(*Staphylococcus aureus* 209-P: 0.39 $\mu\text{g/mL}$, *Legionella pneumophila* 80-045: 0.031 $\mu\text{g/mL}$)を越えているものと推察される。従って、細胞内移行性がよいAZMは、MICの比較的高い細胞内の菌に対しても、抗菌力を発揮するものと考えられる。

(10) 実験的感染モデルにおける感染防御効果

AZMの*in vitro*抗菌力が全身感染モデル及び局所感染モデルを用いた*in vivo*効果にどのように反映されるかを他のマクロライド系抗菌剤、経口 β -ラクタム系抗菌剤、キノロン系抗菌剤及びテトラサイクリン系抗菌剤と比較検討した。

1) 全身感染モデル

① マウス腹腔内感染

i) 方法

感染菌をマウス腹腔内に接種し、2時間後にAZM及び対照薬剤を1回経口投与し、感染7日後のマウスの生存率から感染防御効果を検討した。*Staphylococcus aureus* Smith, *Streptococcus pyogenes* C-203, *Streptococcus pneumoniae* Type IIIを用いた感染では、ddYマウスを使用し、*Staphylococcus aureus* PT-724, *Streptococcus pyogenes* PT-117,

Streptococcus pyogenes PT-143, *Streptococcus pneumoniae* PT-55, *Streptococcus pneumoniae* PT-181, *Streptococcus pneumoniae* PT-G94028を用いた感染では、ICRマウスを使用した。ED₅₀はProbit法あるいはLitchfield-Wilcoxon法により算出した。対照薬としてマクロライド系抗菌剤のEM, CAM, JM, MDM及びRKM, 経口ペニシリン系抗菌剤のAMPC及び経口セフェム系抗菌剤のCCLを用いた。

ii) 成績

成績は表ホ-10に示した。*Staphylococcus aureus* Smith感染(接種菌量: 1.5×10^6 CFU/mouse) に対してAZMのED₅₀は7.96mg/kgであり, CAM 6.15mg/kgと同程度の感染防御効果であったが, EM 39.8mg/kg, JM 87.9mg/kg及びRKM 122mg/kgより強い感染防御効果が認められた。

Staphylococcus aureus PT-724 感染(接種菌量: 3.9×10^7 CFU/mouse) に対してAZMのED₅₀は35.8mg/kg, EM > 156mg/kg, MDM > 156mg/kg及びCCL 104 mg/kgを示し, AZMはEM, MDM及びCCLより強い感染防御効果を示した。

Streptococcus pyogenes C-203感染(接種菌量: 4.0×10^3 CFU/mouse) の場合, ED₅₀はAZM 5.90mg/kg, CAM 16.9mg/kg, EM 139mg/kg及びJMでは183mg/kgを示し, AZMは他のマクロライド系抗菌剤より強い感染防御効果が認められた。

Streptococcus pyogenes PT-117感染(接種菌量: 4.2×10^8 CFU/mouse) におけるAZMのED₅₀は7.23mg/kg, CAM 6.78mg/kg, EM 41.2mg/kg, MDM 53.2mg/kgであり, AZMの感染防御効果はCAMと同程度で, EM, MDMより強いことが認められた。

Streptococcus pyogenes PT-143感染(接種菌量: 5.1×10^6 CFU/mouse) の場合にはAZMのED₅₀は13.1mg/kgであり, CAM 21.6mg/kg, EM 117mg/kg及びJM 178mg/kgより強いことが認められた。

Streptococcus pneumoniae Type III感染(接種菌量: 2.4×10^3 CFU/mouse) におけるAZMのED₅₀は8.31mg/kg, EM 71.9mg/kg, CAM 28.4mg/kg, JM 111mg/kgであり, AZMは他のマクロライド系抗菌剤より強い感染防御効果が認められた。

Streptococcus pneumoniae PT-55感染(接種菌量: 1.3×10^4 CFU/mouse) では, AZMのED₅₀は42.2mg/kgであり, CCL 60.9mg/kg, CAM 69.5mg/kg, EM及びMDMではともに > 172mg/kgの値であり, CCL及び他のマクロライド系抗菌剤より強い感染防御効果を示した。

Streptococcus pneumoniae PT-181感染(接種菌量: 4.3×10^4 CFU/mouse) においても, AZMのED₅₀は18.4mg/kgであり, CCL 69.9mg/kg, CAM 87.3mg/kg, EM及びMDM > 168mg/kgより強い感染防御効果が認められた。

ペニシリン耐性*Streptococcus pneumoniae* PT-G94028感染(接種菌量: 2.5×10^3 CFU/mouse) では, AZMのED₅₀は2.79mg/kg, CAM 56.0mg/kg, CCL 113mg/kg及びAMPC 8.06mg/kgであり, AZMが最も強い感染防御効果を示した。

註)ED₅₀: マウスの50%生存率を指標としたときの用量

表ホ-10 マウスの腹腔内感染に対する感染防御効果

感染菌株	感染菌量 (CFU/mouse)	ムチン	薬剤	MIC (μ g/mL) 10 ⁶ CFU/mL	ED ₅₀ (95%信頼限界) (mg/kg)
<i>Staphylococcus</i> ** <i>aureus</i> Smith	1.5×10 ⁶ 37LD ₅₀	(+)	AZM	0.39	7.96 ^{a)} (5.25~12.1)
			EM	0.20	39.8 (24.3~65.2)
			CAM	0.10	6.15 (3.72~10.2)
			JM	1.56	87.9 (54.5~142)
			RKM	1.56	122 (81.4~183)
<i>Staphylococcus</i> * <i>aureus</i> PT-724	3.9×10 ⁷ 61LD ₅₀	(+)	AZM	1.56	35.8 ^{b)} (22.6~55.3)
			EM	0.78	>156
			CAM	0.39	19.0 (12.7~28.3)
			MDM	1.56	>156
			CCL	3.13	104 (73.2~182)
<i>Streptococcus</i> ** <i>pyogenes</i> C-203	4.0×10 ³ 21LD ₅₀	(-)	AZM	0.10	5.90 ^{a)} (3.32~10.5)
			EM	0.05	139 (79.9~241)
			CAM	0.05	16.9 (10.5~27.3)
			JM	0.20	183 (114~294)
<i>Streptococcus</i> * <i>pyogenes</i> PT-117	4.2×10 ⁶ 29LD ₅₀	(-)	AZM	0.39	7.23 ^{b)} (5.41~9.65)
			EM	0.20	41.2 (29.1~58.0)
			CAM	0.05	6.78 (5.02~9.13)
			MDM	0.10	53.2 (38.5~73.6)
			CCL	0.10	0.48 (0.33~0.69)
<i>Streptococcus</i> * <i>pyogenes</i> PT-143	5.1×10 ⁶ 32LD ₅₀	(-)	AZM	0.10	13.1 ^{b)} (9.44~18.2)
			EM	0.05	117 (84.0~183)
			CAM	≤0.025	21.6 (15.0~31.6)
			JM	0.20	178 (133~348)
			CCL	0.10	0.77 (0.48~1.21)
<i>Streptococcus</i> ** <i>pneumoniae</i> Type III	2.4×10 ³ 100MLD	(-)	AZM	0.10	8.31 ^{a)} (5.78~12.1)
			EM	0.05	71.9 (42.5~114)
			CAM	0.05	28.4 (18.7~41.8)
			JM	0.20	111 (70.1~169)
<i>Streptococcus</i> * <i>pneumoniae</i> PT-55	1.3×10 ⁴ 1000MLD	(-)	AZM	0.20	42.2 ^{b)} (31.4~56.7)
			EM	0.10	>172
			CAM	0.05	69.5 (51.6~93.5)
			MDM	0.10	>172
			CCL	0.39	60.9 (44.0~84.5)
<i>Streptococcus</i> * <i>pneumoniae</i> PT-181	4.3×10 ⁴ 1.3×10 ⁴ MLD	(-)	AZM	0.20	18.4 ^{b)} (12.4~25.0)
			EM	0.10	>168
			CAM	≤0.025	87.3 (73.8~116)
			JM	0.10	>168
			CCL	0.39	69.9 (53.3~97.6)
ペニシリン耐性* <i>Streptococcus</i> <i>pneumoniae</i> PT-G94028	2.5×10 ³ 714LD ₅₀	(-)	AZM	0.20	2.79 ^{b)} (0.78~5.93)
			CAM	0.05	56.0 (31.9~96.1)
			AMPC	0.78	8.06 (4.32~14.2)
			CCL	100	113 (65.8~277)

マウス：ICR系(*)あるいはddy系(**)，4週齢，雄，1群10匹

処置：感染2時間後，1回，経口投与

ED₅₀：マウスの生存率を指標とし，ED₅₀を求めた。

ED₅₀計算法：a)：Litchfield-Wilcoxon法

b)：Probit法

LD₅₀：50% Lethal Dose, 50%致死量

MLD：Minimum Lethal Dose, 最小致死量

感染菌量：例えば37LD₅₀はLD₅₀の37倍の菌量，
100MLDはMLDの100倍の菌量を示す。

② マウス腹腔内混合感染

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*は*Streptococcus pneumoniae*などの他の病原菌と複数菌感染を惹起することが多いため¹⁾, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*と*Streptococcus pneumoniae*との混合感染モデルを用いて, AZMの感染防御効果を検討した。対照薬としてマクロライド系抗菌剤のEM, CAM及びMDM, 経口セフェム系抗菌剤のCCLを用いた。

i) 方法

Streptococcus pneumoniae PT-55と*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* PT-83をマウス腹腔内にそれぞれ 5.1×10^8 CFU/mouse, 2.5×10^8 CFU/mouseを同時接種して混合感染を成立させ, AZMの感染防御効果を検討した。薬剤は感染2時間後に1回経口投与した。ED₅₀は感染7日後の生存率からProbit法により算出した。

ii) 成績

AZMのED₅₀は24.7mg/kg, EM>171mg/kg, CAM 68.8mg/kg, MDM及びCCLでは>171mg/kgであり, AZMの感染防御効果は, CAMの約3倍, EM, MDM及びCCLより明らかに強かった(表ホ-11)。

表ホ-11 マウス腹腔内混合感染に対する感染防御効果

混合感染菌種	感染菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC (μg/ml)		ED ₅₀ (95%信頼限界) (mg/kg)
			<i>S. pneumoniae</i>	<i>B. catarrhalis</i>	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> PT-55 + <i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i> PT-83	5.1×10^8 + 2.5×10^8	AZM	0.20	≤ 0.025	24.7 (18.7-32.7)
		EM	0.10	0.20	> 171
		CAM	0.05	0.05	68.8 (51.1-92.6)
		MDM	0.10	0.39	> 171
		CCL	0.39	0.78	> 171

マウス: ICR系, 4週齢, 雄, 1群10匹
処置: 感染2時間後, 1回, 経口投与
ED₅₀: Probit法
a) : MLD = 1.3×10^8 CFU/mouse

1) 松本慶蔵ほか(1985): ブランハメラ・カタラーリス性感染症—特に呼吸器感染症を中心に, 感染・炎症・免疫, 15, 147-158

③ 白血球減少症マウスの腹腔内感染

シクロホスファミド投与による白血球減少症マウスを用いて全身感染モデルを作製し、AZMの感染防御効果を検討した。

i) 方法

感染4日前にシクロホスファミド200mg/kgをマウス腹腔内に投与し、白血球減少症モデルを作製した。*Haemophilus influenzae* PT-659の菌液 1.2×10^9 CFU/mouseを当該マウス腹腔内に接種し、感染後0.5、4及び24時間に薬剤を経口投与した。ED₅₀値は、感染7日後の生存率からProbit法により算出した。

また、ED₅₀値は3回投与した薬剤の総量で示した。対照薬としてEM、CAM、MDM及びCCLを用いた。

ii) 成績

AZMのED₅₀は29.1mg/kg、CCL 26.8mg/kgとほぼ同値、EM 189mg/kg及びCAM 113mg/kgであり、AZMはEMの6.5倍、CAMの3.9倍強い感染防御効果を示した。MDMのED₅₀は>262mg/kgであり、AZMより>9.0倍大きかった(表ホ-12)。なお、マウスの白血球数は菌を接種した日以降から漸増して、感染後4日目にはほぼ元の数にまで回復していたと推測される¹⁾。従って、本試験の感染防御効果は白血球数の回復をある程度考慮する必要があるが、無処置対照群は感染後3日目に全て死亡しており、主に薬剤による感染防御効果が発揮された結果であろうと考えられる。

表ホ-12 白血球減少症マウスの実験的腹腔内感染に対する感染防御効果

感染菌株	感染菌量 (CFU/mouse)	薬剤	MIC (μ g/mL) 10 ⁶ CFU/mL	ED ₅₀ (95%信頼限界) (mg/kg)
<i>Haemophilus influenzae</i> PT-659	1.2×10 ⁹ 2LD ₅₀	AZM	0.78	29.1 (11.9~91.3)
		EM	3.13	189 (70.7~>262)
		CAM	3.13	113 (29.1~>262)
		MDM	25	>262
		CCL	1.56	26.8 (5.59~128)

マウス：ICR系，4週齢，雄，1群10匹，感染4日前にシクロホスファミドを200mg/kg腹腔内投与して白血球減少状態にした。

処置：感染後0.5時間，4時間及び24時間に経口投与

ED₅₀：Probit法

2) 局所感染モデル

① ラットポーチ内感染

*Staphylococcus aureus*によるポーチ内局所感染モデルを用い、AZMの持続性を比較する目的で、ポーチ内の生菌数と薬剤濃度の変動を他剤と比較検討した。

註) シクロホスファミド250mg/kg投与マウスにおける白血球数の推移¹⁾

投与前	投与後1時間	投与後2日	投与後4日	投与後6日	投与後8日
52.8±4.3	52.7±3.3	20.0±1.4	9.2±1.1	25.8±3.3	81.9±11.0

白血球数の単位：×10²cells/mm³

1) 川崎賢二ほか(1980):Opportunistic pathogenと宿主防衛機能の関連について, Chemotherapy, 28(1), 14-21

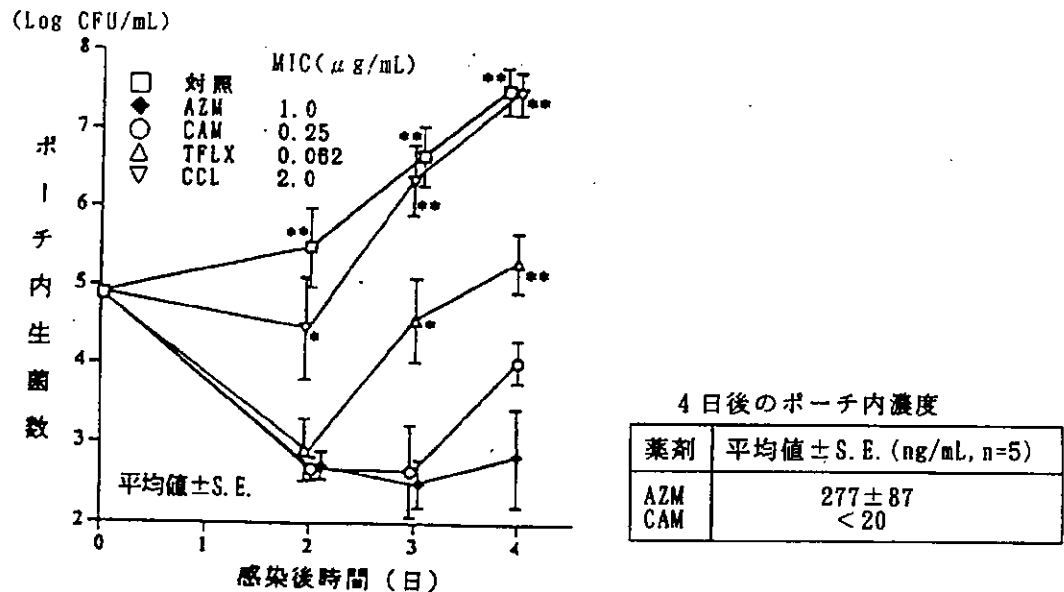
i) 方法

ラットの背部皮下に作製したポーチ内に *Staphylococcus aureus* PT-724 の 8×10^5 CFU/mL の菌液を 1 mL 接種し、薬剤 30 mg/kg を感染直後、6 及び 24 時間後に経口投与した。感染防御効果は滲出液中の生菌数を指標に検討した。また、感染後 4 日目にポーチ内の滲出液中の薬剤濃度を HPLC-ECD 法により測定した。

対照薬には CAM, TFLX 及び CCL を用いた。

ii) 成績

AZM はポーチ内生菌数を 2 日目で 99% 以上減少させ、その効果は少なくとも感染後 4 日まで持続した。AZM 投与群の感染 4 日後のポーチ内生菌数は、無処置対照群、CCL 投与群及び TFLX 投与群に比較して有意 ($p < 0.01$) に低かった。感染 4 日後の滲出液中の薬剤濃度を測定した結果、AZM では 277 ± 87 ng/mL の濃度が検出されたが、CAM は検出限界以下 (20 ng/mL) であった (図ホ-8)。



ラット: Wister 系, 5 週齢, 雄, 1 群 5 匹
 感染菌量: 8×10^5 CFU/rat
 処置: 30 mg/kg を感染後 0, 6, 24 時間に経口投与。
 薬剤濃度測定: 感染後 4 日目の滲出液中濃度を HPLC-ECD 法により測定。
 * : AZM との間に有意差あり ($p < 0.05$ Dunnett の多重比較検定)
 ** : AZM との間に有意差あり ($p < 0.01$ Dunnett の多重比較検定)
 (TFLX 及び CCL については、ポーチ内の滲出液中の薬剤濃度を測定していない)

図ホ-8 *Staphylococcus aureus* PT-724 ラットポーチ内感染に対する感染防御効果及び組織移行性

② マウス皮下感染

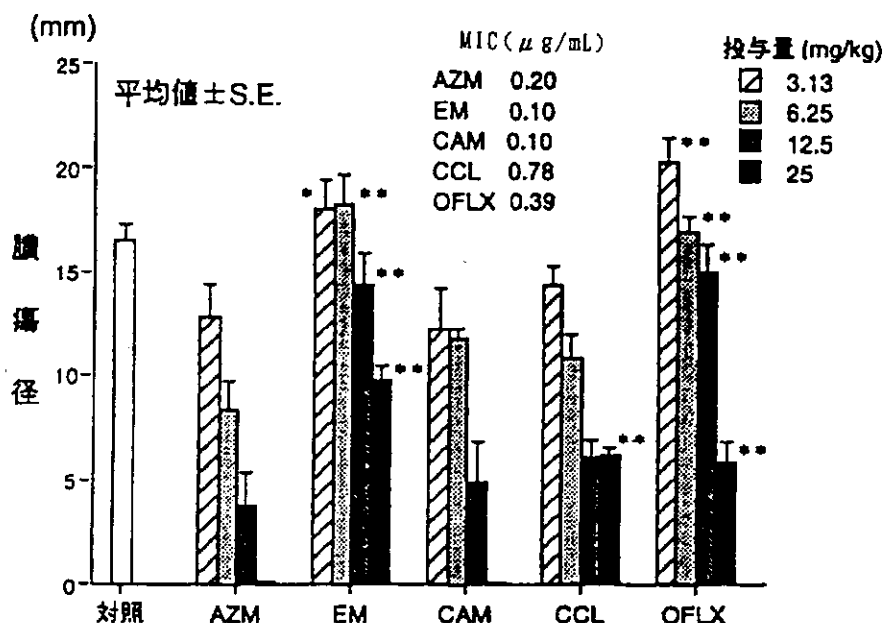
i) *Staphylococcus aureus* マウス皮下膿瘍

a) 方法

マウスの皮下に *Staphylococcus aureus* 0238 を 3.7×10^7 CFU/mouse 接種し、感染直後に薬剤を経口投与して膿瘍形成阻止効果を検討した。対照薬には EM, CAM, CCL 及び OFLX を用いた。感染 2 日後に皮下の膿瘍径を測定した。

b) 成績

AZMは用量依存的に皮下膿瘍形成を抑制した。AZM 6.25mg/kg投与群では、皮下膿瘍径はEM及びOFLX投与群に比較して有意 ($p < 0.01$) に小さかった (図ホ-9)。



マウス：ddy系，4週齢，雄，1群5匹
 感染：皮下接種 *S. aureus* 0238 (3.7×10^7 CFU/mouse)
 処置：感染直後に経口投与。
 評価：感染2日後に皮下の膿瘍径を測定。
 *：AZMとの間に有意差あり ($p < 0.05$ Dunnettの多重比較検定)
 **：AZMとの間に有意差あり ($p < 0.01$ Dunnettの多重比較検定)

図ホ-9 *Staphylococcus aureus* 0238マウス皮下膿瘍に対する感染防御効果

ii) *Streptococcus pyogenes*マウス皮下感染

a) 方法

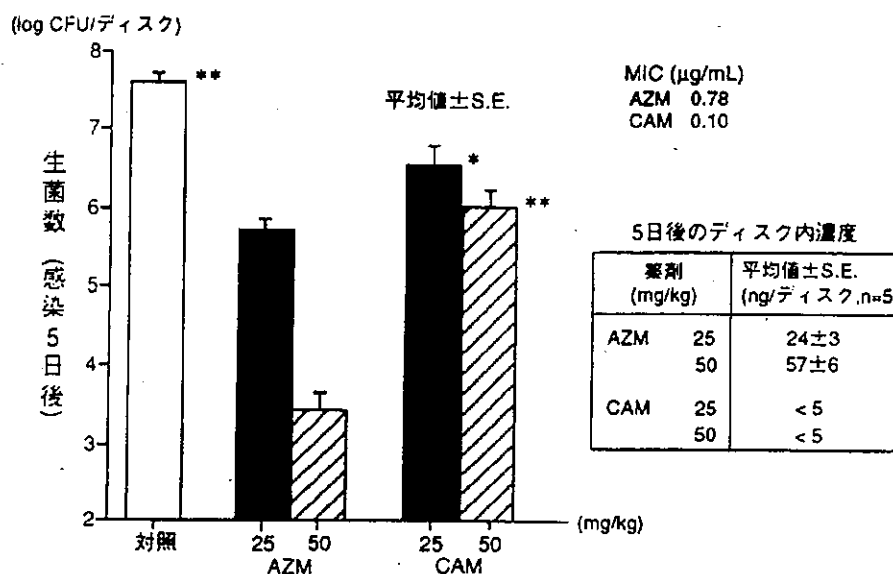
Streptococcus pyogenes PT-50 (2.4×10^8 CFU/ディスク) を含有したペーパーディスクを2枚，マウスの背部皮下に接種して感染を成立させ，AZMの感染防御効果及びディスク内濃度をCAMと比較した。薬剤は25mg/kgあるいは50mg/kgを感染後1日目及び2日目に1日2回経口投与した。

感染5日目に2枚のディスクを摘出し，1枚は生菌数測定に他の1枚はHPLC-ECD法を用いて薬剤濃度を測定した。対照薬にはCAMを用いた。

b) 成績

AZM 1回50mg/kg，1日2回投与群の生菌数は無処置対照群の約 $1/10^4$ ，CAM投与群の約 $1/10^2$ まで減少した (図ホ-10)。

ディスク中の薬剤濃度をCAMと比較するとAZMのディスク中の濃度は1回50mg/kg，1日2回投与において 57 ± 6 ng/ディスクであったが，CAMでは検出限界以下 (< 5 ng/ディスク) であった。



マウス：ICR系，4週齢，雄，1群5匹
 感染及び処置：皮下にディスクを埋め込み (2.4×10^6 CFU/ディスク)，感染後1日目及び2日目に薬剤を1日2回，経口投与。
 評価：感染5日目にディスク中の生菌数及び薬剤濃度を測定。
 薬剤濃度測定：感染5日目にディスク中の薬剤濃度をHPLC-ECD法により測定。
 *：AZMとの間に有意差あり ($p < 0.05$ Dunnettの多重比較検定)
 **：AZMとの間に有意差あり ($p < 0.01$ Dunnettの多重比較検定)

図ホ-10 *Streptococcus pyogenes* PT-50マウス皮下感染に対する感染防御効果及び薬剤移行性

③ マウス，ハムスター及びモルモットの呼吸器感染

呼吸器感染症の原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* 及び *Legionella pneumophila* による呼吸器感染モデルを用いて，AZMの感染防御効果を検討した。

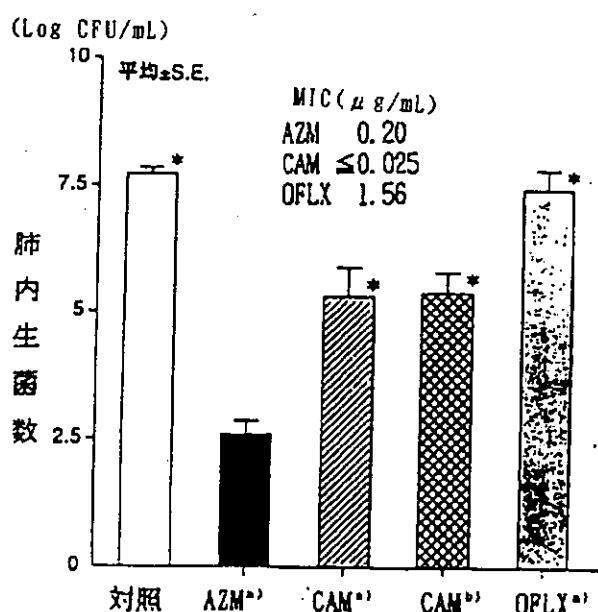
i) *Streptococcus pneumoniae* マウス呼吸器感染

a) 方法

Streptococcus pneumoniae PT-181をマウス気管内に 3.9×10^6 CFU/mouse 接種して呼吸器感染を成立させ，AZMの治療効果をCAM及びOFLXと比較した。AZM及びOFLXは感染後4時間の1回経口投与，CAMは感染後4時間の1回経口投与及び感染後4時間，8時間の2回経口投与を実施した。感染24時間後に肺を摘出し，BHI broth 3mLを加えてホモジナイズし，10倍段階希釈により，それぞれの希釈液の0.1mLを培地に滴下し，平板に発育したコロニー数から，生菌数を測定した。対照薬にはマクロライド系抗菌剤のCAM及びキノロン系抗菌剤のOFLXを用いた。

b) 成績

AZM投与群の肺内生菌数は無処置対照群の約 $1/10^5$ であり，無処置対照群，CAM投与群及びOFLX投与群と比較して有意 ($p < 0.01$) に低かった (図ホ-11)。



マウス：ICR系，4週齢，雄，1群5匹
 感染菌量： 3.9×10^8 CFU/mouse 気管内接種
 処置：a)：10mg/kg，感染後4時間，経口投与
 b)：5mg/kg，感染後4時間及び8時間，2回経口投与
 生菌数測定：感染後24時間
 *：AZMとの間に有意差あり ($p < 0.01$ Dunnettの多重比較検定)

図ホ-11 *Streptococcus pneumoniae* PT-181マウス呼吸器感染に対する感染防御効果

ii) *Haemophilus influenzae* マウス呼吸器感染

a) 方法

Cashら¹⁾の方法を応用して，寒天ビーズ内に包埋した*Haemophilus influenzae* PT-739を経気管的に 2.8×10^8 CFU/mouse接種して呼吸器感染を成立させ，AZMの感染防御効果をCAMと比較した。薬剤は感染4時間後に経口投与した。効果判定は感染48時間後あるいは経時的にマウスの肺を摘出し，生菌数を測定した。経時的な生菌数の変化を検討した実験では，肺内の薬剤濃度も同時に測定した。また，*Haemophilus influenzae* PT-739を感染させていない無処置マウス（非感染マウス）に同量の薬剤を経口投与して，感染実験と同様に肺内の薬剤濃度を測定し，感染時と非感染時の肺組織への薬剤の移行性を比較した。対照薬にはCAMを用いた。

b) 成績

AZMは投与量に従って肺内の生菌数を減少させ，100mg/kg投与では無処置対照群と比較して99.98%の生菌数を減少させた（残存菌は0.02%）。CAMは100mg/kg投与でも無処置対照群と比較して62.9%の生菌数を減少させた（残存菌は37.1%）。AZMの治療効果は同じ投与量のCAMより有意（12.5mg/kg： $p < 0.05$ ，25~400mg/kg： $p < 0.01$ ）に優れていた（表ホ-13）。

1) Cash H.A. et al. (1979) : A rat model of chronic respiratory infection with *P. aeruginosa*. Am. Rev. Respir. Dis., 119, 453-459.

表ホ-13 *Haemophilus influenzae* PT-739マウス呼吸器感染に対する感染防御効果

薬 剤	投与量 (mg/kg)	肺内生菌数		肺内菌数減少率 ^{b)}
		平均値	log CFU/g(±S. E.)	(%)
対 照		6.54 (±0.07)		
AZM (0.78) ^{a)}	400	< 2.2		> 99.99
	200	< 2.2		> 99.99
	100	2.83 (±0.39)		99.98
	50	4.92 (±0.21)		97.6
	25	5.32 (±0.31)		94.0
	12.5	5.52 (±0.31)		90.5
CAM (6.25) ^{a)}	400	4.84 (±0.24)**		98.0
	200	5.92 (±0.21)**		76.0
	100	6.11 (±0.21)**		62.9
	50	6.45 (±0.15)**		18.7
	25	6.46 (±0.22)**		16.8
	12.5	6.54 (±0.29)*		0

マウス：ICR系，4週齢，雄，1群5匹

感染菌量： 2.8×10^8 CFU/mouse

処置：感染後4時間，経口投与

生菌数測定：感染後48時間

a)：MIC(μ g/mL)； 10^8 CFU/mL

b)：無処置群との比較

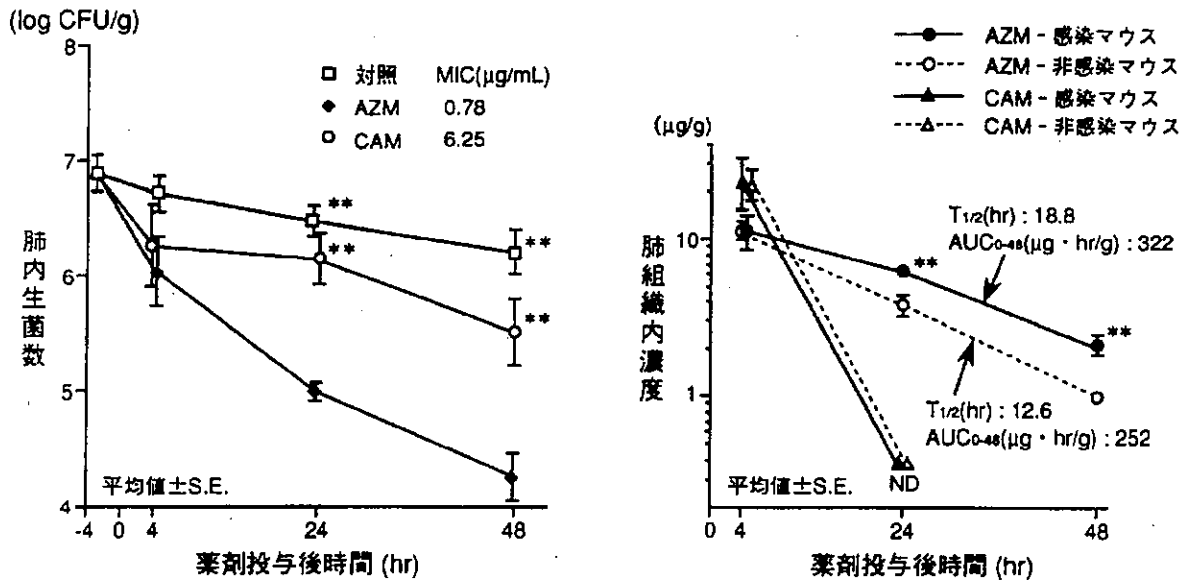
*：AZMとの間に有意差あり ($p < 0.05$ Dunnettの多重比較検定)

**：AZMとの間に有意差あり ($p < 0.01$ Dunnettの多重比較検定)

経時的に肺内の生菌数と薬剤濃度を測定した実験で，AZM投与群の生菌数はCAMに比較して有意 ($p < 0.01$) に低かった。そして，AZMは薬剤投与後48時間でも肺内に2.3 μ g/gの薬剤が検出されたが，CAMは薬剤投与後24時間でも検出されなかった(図ホ-12)。また，AZMの肺内濃度は非感染時より感染時で有意 ($p < 0.01$) に高かった。

Valléeら¹⁾は*Haemophilus influenzae*を用いたマウスの呼吸器感染モデルにおいて，AZM投与群では肺内生菌数がEM投与群より減少し，AZMが好中球及びマクロファージ等の食細胞内へEMより高濃度に移行し，細胞からAZMが放出されることによって，細胞外の有効濃度が供給されることを報告している。

したがって，この良好な感染防御効果は，*in vitro*のMICとAZMが感染部位へ好中球などによって運搬されることにより，感染部位で有効な薬剤濃度が十分な時間維持されることを反映したものと考えられる。



マウス：ICR系，4週齢，雄，1群5匹

感染菌量： 2.3×10^8 CFU/mouse

処置：50mg/kg，感染後4時間，1回経口投与

薬剤濃度測定：感染後8，28及び52時間目の肺組織内濃度を *Micrococcus luteus* ATCC9341 を検定菌とするBioassay法により測定。

**：肺内生菌数の比較ではAZMとCAM及びAZMと対照との間に有意差あり ($p < 0.01$ Dunnettの多重比較検定)

**：肺組織内濃度の比較では非感染マウスにAZMを投与した群と感染マウスにAZMを投与した群との間に有意差あり ($p < 0.01$ Dunnettの多重比較検定)

ND：検出されなかった。

図ホ-12 *Haemophilus influenzae* PT-739マウス呼吸器感染に対する経時的感染防御効果及び組織移行性

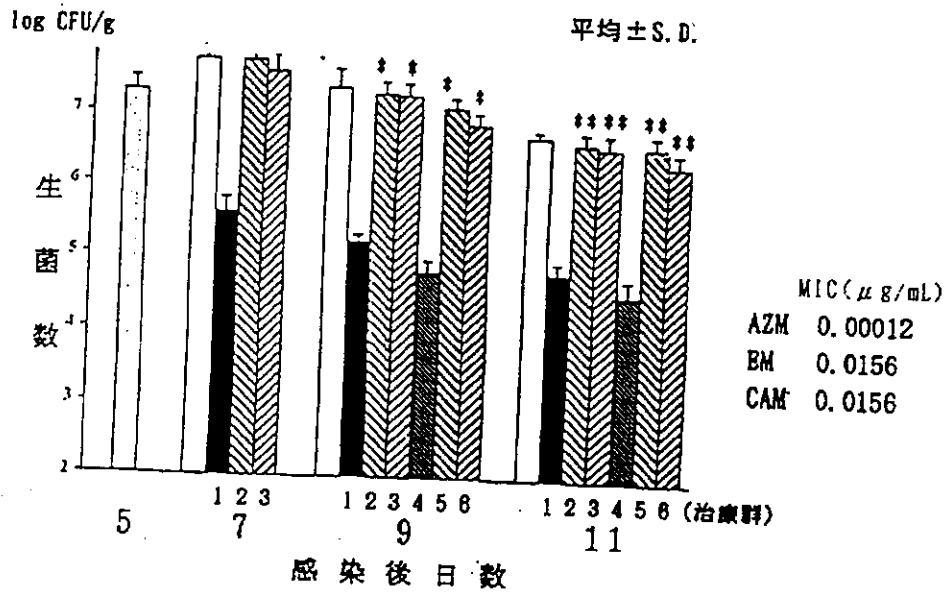
iii) *Mycoplasma pneumoniae*ハムスター呼吸器感染

a) 方法

ハムスターの気管内に *Mycoplasma pneumoniae* M129の 5.1×10^7 CFU/mLの菌液を0.15mL接種して呼吸器感染を成立させ，AZMの感染防御効果をEM及びCAMと比較した。薬剤は10mg/kgを感染後5日目から単回投与（図ホ-12，1，2，3投与）または1日1回3日間（図ホ-12，4，5，6投与）の経口投与を行った。感染後7日，9日及び11日目にハムスターの肺を摘出し，生菌数を測定した。対照薬にEM及びCAMを用いた。

b) 成績

AZM投与群では肺内生菌数が無処置対照群 (10^7 CFU/g) の約1/100までに減少した。一方，EM及びCAM投与では生菌数はほとんど減少しなかった（図ホ-13）。10mg/kgのAZMを感染後5日目から1日1回3日間投与した群では有意 ($p < 0.01$ ，感染後11日目) にEM及びCAMより強い感染防御効果が認められた。



- 对照
- 無処置对照
- 1 ■ AZM 10mg/kg 単回
- 2 ▨ EM 10mg/kg 単回
- 3 ▩ CAM 10mg/kg 単回
- 4 ▤ AZM 10mg/kg 1日1回, 3日間
- 5 ▥ EM 10mg/kg 1日1回, 3日間
- 6 ▧ CAM 10mg/kg 1日1回, 3日間

ハムスター: Syrian golden hamster, 6週齢, 雄, 1群5匹

- * : AZM単回投与とEM単回投与, AZM単回投与とCAM単回投与の間に有意差あり (p<0.05 Mann-Whitney U 検定)
 AZM反復投与とEM反復投与, AZM反復投与とCAM反復投与の間に有意差あり (p<0.05 Mann-Whitney U 検定)
- ** : AZM単回投与とEM単回投与, AZM単回投与とCAM単回投与の間に有意差あり (p<0.01 Mann-Whitney U 検定)
 AZM反復投与とEM反復投与, AZM反復投与とCAM反復投与の間に有意差あり (p<0.01 Mann-Whitney U 検定)

図ホ-13 *Mycoplasma pneumoniae* M129ハムスター呼吸器感染に対する感染防御効果

IV) *Chlamydia psittaci* マウス呼吸器感染

a) 方法

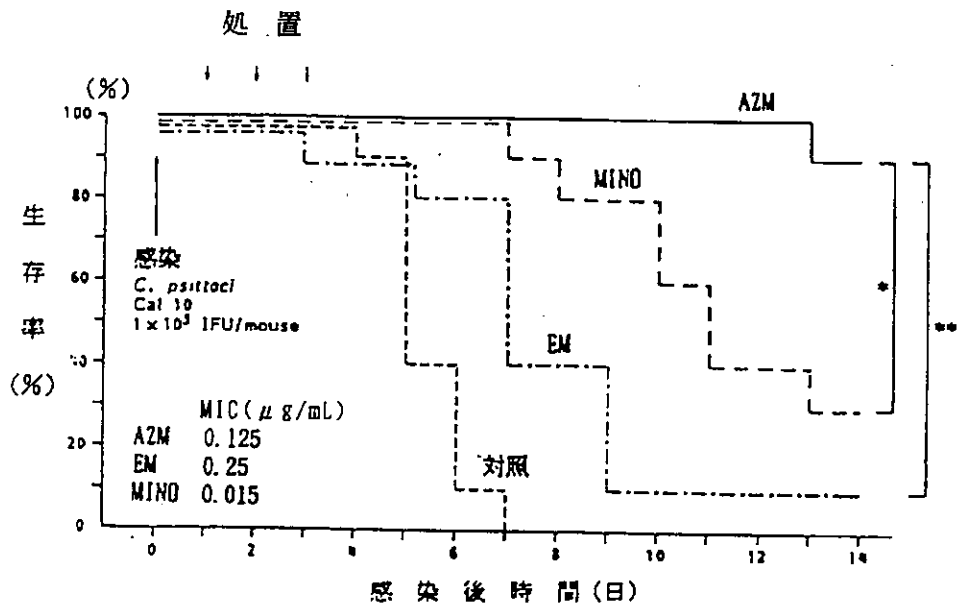
Chlamydia psittaci Cal 10を経鼻的にマウスに 1×10^5 IPU/mouse接種して呼吸器感染を成立させ, AZMの感染防御効果をEM及びMINOと比較した。感染後24時間から10mg/kgをAZMは1日1回3日間, EM及びMINOは1日2回3日間経口投与を行った。感染防御効果は生存率により判定した。

b) 成績

感染14日目のマウス生存率は, AZM 90%, EM 10%及びMINO 30%であり, AZMにはEM (p<0.001) 及びMINO (p<0.05) と比較して有意に強い感染防御効果が認められた(図ホ-14)。

10mg/kgをマウスに経口投与した時の血清中の最高濃度(概要350頁, 表へ-2のデータから計算した値)は, AZMでは $0.33 \mu\text{g/mL}$ とMICの約3倍高い値であるが, EMでは 0.18

$\mu\text{g/mL}$ とMICより低い値を示している。また肺の薬剤濃度は、血漿中濃度と比較してAZMでは約12倍高く、EMでは約6倍高い(概要357頁, 図へ-9)。さらに、AZMの血清中濃度の半減期及びAUC(概要350頁, 表へ-2)並びに細胞内への薬剤移行比(概要362頁, 図へ-11)はEMより約7~10倍大きい値を示している。これらの成績から、*Chlamydia psittaci*呼吸器感染症モデルにおけるアジスロマイシンの感染防御効果は、感染細胞内(*Chlamydia*は細胞内偏性寄生性菌であるため)への良好な薬剤移行性を反映した結果であると考えられた。なお、申請菌種の*Chlamydia pneumoniae*については適切な感染モデルが確立されていないため感染防御試験を実施しなかった。



マウス：MCH系，5週齢，雄，1群10匹

処置：感染後24時間から10mg/kgをAZMは1日1回，EM及びMINDは1日2回，3日間経口投与。

* : $p < 0.05$ (生存日数, log-rank検定及び生存率, Fisherの直接確率法)

** : $p < 0.001$ (生存日数, log-rank検定及び生存率, Fisherの直接確率法)

図ホ-14 *Chlamydia psittaci* Cal 10マウス呼吸器感染に対する感染防御効果

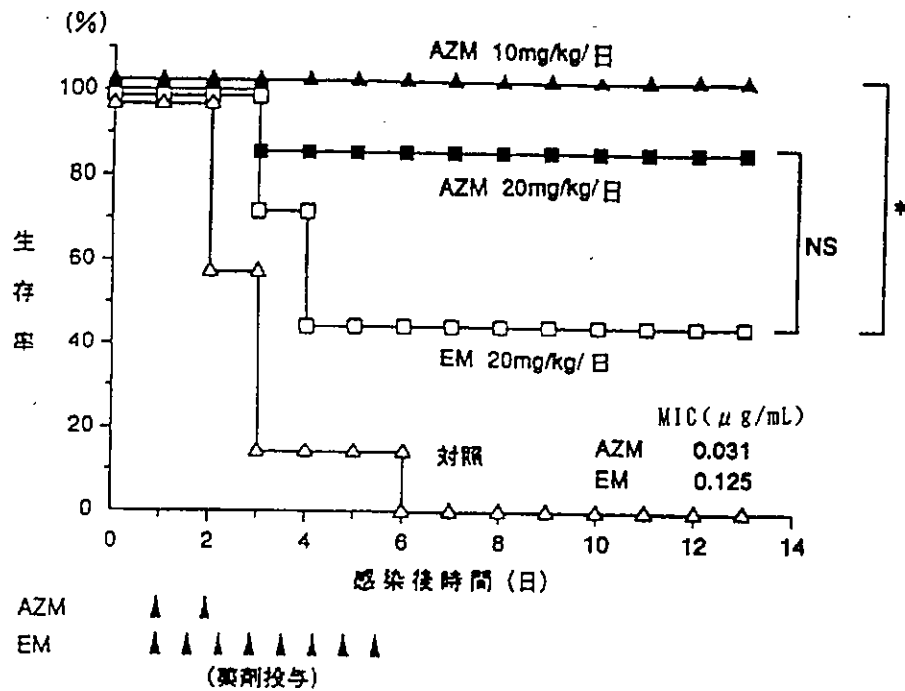
V) *Legionella pneumophila* 80-045 モルモット呼吸器感染

a) 方 法

Legionella pneumophila 80-045 を経気管的に 1×10^7 CFU/モルモット接種して呼吸器感染を成立させ、AZMの感染防御効果をEMと比較した。AZMは10mg/kg又は20mg/kgを感染後24時間から1日1回2日間投与、EMは10mg/kgを感染後24時間から12時間毎に1日2回4日間投与した。感染防御効果はモルモットの生存日数及び生存率により判定した。

b) 成 績

無処置対照群は感染6日後までに全例死亡したが、処置群の感染14日後の生存率はAZM投与群で85.7~100%、EM投与群で42.8%であった(図ホ-15)。AZM 10mg/kgの1日1回2日間投与群ではEM 10mg/kgの1日2回4日間投与群より有意 ($p < 0.05$) な生存日数の延長が認められた。



モルモット: Hartley系, 300~350g, 雄, 1群7匹

感染: 経気管的に 1×10^7 CFU/モルモット接種

処置: AZM 10mg/kg, 20mg/kgを感染後24時間から1日1回2日間投与。

EM 10mg/kgを感染後24時間から12時間毎に1日2回4日間投与。

* : $p < 0.05$ (生存日数, log-rank検定)

NS: 有意差なし (生存日数, log-rank検定)

図ホ-15 実験的*Legionella pneumophila* 80-045モルモット呼吸器感染に対する感染防御効果

2. 一般薬理作用

要 約

AZMの一般薬理作用について検討した成績の概要は以下の通りである（表ホ-14）。

マウスに AZMを経口投与した場合、100mg/kg及び1000mg/kgでは一般症状の変化はなく、300mg/kgで1例にのみ耳介反射及び痛覚反射の消失等がみられた。また、500mg/kgで小腸輸送能の抑制、1000mg/kgで酢酸ライシンの軽度抑制が認められた。ラットでは 300mg/kgで胃液量及び酸分泌量の減少、500mg/kgで尿中Na⁺及びCl⁻排泄量（24時間値）の増加傾向が認められた。

500mg/kgではラットの胆汁分泌量、神経-筋伝達、プロトンポンプ時間及び血糖値に対する作用は認められず、1000mg/kgではマウスの自発運動量、ヘキサバルビタール睡眠時間、協調運動、懸垂能への影響並びに抗痙攣作用、ラットの体温及び条件回避反応に対する影響は認められなかった。

覚醒下及び麻酔下のイヌの血行動態に対し、AZMは 10mg/kgで影響を及ぼさなかったが、覚醒イヌでは80mg/kgの経口投与により一過性の血圧上昇、心拍数の増加が、また麻酔イヌでは40mg/kg以上の十二指腸内投与により一過性の軽度血圧上昇、呼吸数及び心拍数の増加等が認められた。

摘出した回腸、右心房及び子宮（妊娠、非妊娠）の自動運動、回腸、大動脈、気管及び輸精管の各種刺激薬による収縮、並びに血小板凝集に対してAZM 10^{-6} 又は 10^{-5} mol/L（0.785 μ g/mLまたは7.85 μ g/mL）は影響を示さなかった。

また、ウシ脳膜標品を用いた各種リガンド結合に対する競合的阻害実験において各種受容体（ α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 , ドパミンD₂, アデノシンA₁, セロトニン5-HT_{1A}及び5-HT₂, ヒスタミンH₁, ムスカリンM₁, M₂, M₃, M₄, M₅, オピオイド μ , GABA_A）に対する AZMの結合能はほとんど認められなかった（IC₅₀> 10^{-5} mol/L）。

以上のように、AZMの高用量で認められた一般薬理作用は他のマクロライド系抗菌剤で認められている作用（クラリスロマイシン(CAM)¹⁾、エリスロマイシン(EM)²⁾）と同種なものであり、また軽度であった。本剤の臨床用量（500mg：約10mg/kgに相当）を考慮すると、上記の一般薬理作用に関連する副作用の発現する可能性は少ないものと考えられる。

1) 妹尾直樹, 成田聡, 垣内美佐子, 若松朋子(1988): 新規マクロライド系抗生物質TE-031の一般薬理作用, Chemotherapy 36, S-3, 394-425.

2) 国内資料, 外国資料

表ホ-14-(1) AZMの一般薬理試験成績一覧表

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績 ^注
1. 中枢神経系に対する作用				
(1) 一般症状	多次元観察法	マウス	経口	100mg/kg: 作用なし 300mg/kg: 群居せず, 耳介反射, 痛覚反射消失(1/5例) 1000mg/kg: 作用なし
(2) 自発運動	回転かご法	マウス	経口	100, 300, 500, 1000mg/kg: 作用なし
(3) 睡眠延長作用	キツバノビタ-睡眠	マウス	経口	100, 300, 1000mg/kg: 作用なし
(4) 抗痙攣作用	電撃痙攣	マウス	経口	100, 300, 500, 1000mg/kg: 作用なし
	ベンチラゾ-痙攣	マウス	経口	100, 300, 500, 1000mg/kg: 作用なし
	ストリキ-痙攣	マウス	経口	100, 300, 500, 1000mg/kg: 作用なし
(5) 鎮痛作用	酢酸ライソソ法	マウス	経口	100, 300, 500mg/kg: 作用なし 1000mg/kg: 抑制傾向
(6) 協調運動	回転棒法	マウス	経口	100, 300, 1000mg/kg: 作用なし
(7) 懸垂能	懸垂法	マウス	経口	100, 300, 1000mg/kg: 作用なし
(8) 体温	正常体温	ラット	経口	100, 300, 500, 1000mg/kg: 作用なし
(9) 条件回避反応	音-電気刺激	ラット	経口	100, 300, 1000mg/kg: 作用なし
2. 呼吸, 循環器系に対する作用				
(1) 血圧, 心拍数 心電図 ^{a)}	覚醒下	イヌ	経口	10mg/kg: 作用なし 80mg/kg: 一過性の血圧上昇(3/5例, 最大変化20~56mmHg), 心拍数増加
(2) 呼吸, 血圧 心拍数, 心電図 大腿動脈血流量	麻酔下	イヌ	十二指腸内 ^{b)}	10mg/kg: 作用なし 40mg/kg: 一過性の軽度血圧上昇(3/3例, 収縮期12~21mmHg, 拡張期6~19mmHg) 心拍数及び血流量増加
				80mg/kg: 一過性の軽度血圧上昇(2/3例, 収縮期8mmHg, 拡張期5~8mmHg) 心拍数増加, 呼吸数増加または減少(各1/3例) 血流量増加または減少(各1/3例)
(3) 血圧上昇に及ぼす影響	総頸動脈閉塞 ノルエピネフリン	イヌ	静脈内	10mg/kg: 作用なし
		イヌ	静脈内	10mg/kg: 作用なし
(4) 血圧下降に及ぼす影響	アセチルコリン	イヌ	静脈内	10mg/kg: 作用なし
	ヒスタミン	イヌ	静脈内	10mg/kg: 作用なし
	イプロテレノール	イヌ	静脈内	10mg/kg: 作用なし
(5) 呼吸 ^{a)}	pO ₂ , pCO ₂ , pH	ラット	経口	80mg/kg: 作用なし
(6) 摘出右心房	収縮力 拍動数	モルモット	in vitro	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L: 作用なし
		モルモット	in vitro	10 ⁻⁸ ~10 ⁻⁵ mol/L: 作用なし

注) 10⁻⁸, 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵mol/Lはそれぞれ7.85×10⁻⁹, 7.85×10⁻⁸, 7.85×10⁻⁷, 7.85×10⁻⁶g/mLに相当

a) 外国資料

b) 投与容量一匹あたり3.9~10.0mL

表木-14-(2) AZMの一般薬理試験成績一覧表

試験項目	方法	動物	投与経路	試験成績 ^註
3. 自律神経系に対する作用				
(1) 胃液分泌	胃液量, 酸度	ラット	十二指腸内	100mg/kg: 作用なし 300, 500mg/kg: 胃液量及び酸分泌量減少
(2) 胆汁分泌	胆汁量	ラット	十二指腸内	100, 300, 500mg/kg: 作用なし
(3) 小腸輸送能	炭末輸送	マウス	経口	100, 300mg/kg: 作用なし 500mg/kg: 抑制
4. 摘出平滑筋に対する作用				
(1) 摘出大動脈 ^{a)}	エピネフリン収縮	モルモット	in vitro	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
(2) 摘出腸管	自動運動	ウサギ	in vitro	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
(3) 摘出回腸	アセチルコリン収縮	モルモット	in vitro	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
	ヒスタミン収縮	モルモット	in vitro	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
	セロトニン収縮	モルモット	in vitro	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
	塩化バリウム収縮	モルモット	in vitro	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
(4) 摘出気管	アセチルコリン収縮	モルモット	in vitro	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
	静止時張力	モルモット	in vitro	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
(5) 摘出輸精管	エピネフリン収縮	モルモット	in vitro	$10^{-8} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
(6) 摘出子宮自動運動 (非妊娠及び妊娠子宮)	収縮力	ラット	in vitro	$10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
	収縮頻度			$10^{-9} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし
5. 体性神経系に対する作用				
神経-筋伝達	坐骨神経-腓腹筋	ラット	十二指腸内	100, 300, 500mg/kg: 作用なし
6. 水及び電解質代謝に及ぼす影響				
	尿量 (24時間値)	ラット	経口	100, 300, 500mg/kg: 作用なし
	尿中電解質 (24時間値)			100, 300mg/kg: 作用なし 500mg/kg: Na ⁺ , Cl ⁻ 排泄増加傾向
7. 血液凝固系に及ぼす影響	プロトロンビン時間	ラット	経口	100, 300, 500mg/kg: 作用なし
8. 血小板凝集に及ぼす影響	ADP凝集 コラーゲン凝集	ラット	in vitro	$10^{-7} \sim 10^{-5}$ mol/L: 作用なし $10^{-8} \sim 10^{-6}$ mol/L: 作用なし
9. 血糖値に及ぼす影響	血糖	ラット	経口	100, 300, 500mg/kg: 作用なし
10. 受容体結合能 ^{a)}	競合的結合阻害実験 ($\alpha_1, \alpha_2, \beta_1, \beta_2, \beta_3, \text{FブリンD}_2, \text{アピニンA}_1, \text{セロトニン5-HT}_{1A}, \text{5-HT}_2, \text{ヒスタミンH}_1, \text{ムスカリンM}_1, \text{M}_2, \text{M}_3, \text{M}_4, \text{M}_5, \text{アピニフェル}, \text{GABA}_A$)	ウシ 脳膜製品	in vitro	受容体親和性ほとんどなし ($\text{IC}_{50} > 10^{-5}$ mol/L)

註) $10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}$ mol/Lはそれぞれ $7.85 \times 10^{-10}, 7.85 \times 10^{-9}, 7.85 \times 10^{-8}, 7.85 \times 10^{-7}, 7.85 \times 10^{-6}$ g/mLに相当

a) 外国資料

へ。吸収、分布、代謝、排泄

表へー1 吸収、分布、代謝、排泄に関する試験一覧表

1. 動物

試験項目		動物種	被験物質	投与経路	投与量
吸 収	血中濃度 単回投与	マウス(雌雄) ラット(雄)	AZM EM	経口	50mg/kg 単回
		イヌ(雄) サル(雌)			10mg/kg 単回
	用量相関性	ラット(雄)	AZM	経口	10~50mg/kg 単回
	生物学的利用率	ラット(雄) イヌ(雄)		経口, 静脈内	20mg/kg 単回 250mg 単回
		性差		ラット(雌雄) イヌ(雌雄)	経口
分 布	組織内濃度 単回投与	ラット(雄)	¹⁴ C-AZM AZM, EM	経口	20mg/kg 単回 50mg/kg 単回
		反復投与	ラット(雄) イヌ(雄)		AZM
	全身オートラジオグラフィ	マウス(雄)	¹⁴ C-AZM		20mg/kg 単回
	胎児移行	ラット(雌)	AZM		200mg/kg, 10日間
	乳汁移行		¹⁴ C-AZM		20mg/kg 単回
感 染 部 位 へ の 薬 物 移 送	食細胞への移行	ヒト多形核白血球 マウスマクロファージ*	¹⁴ C-AZM ¹⁴ C-EM	<i>in vitro</i>	添加濃度: 10 μg/mL
		イヌ(雌雄)	AZM	経口	20mg/kg, 5日間
	食細胞からの遊離	マウスマクロファージ*	¹⁴ C-AZM ¹⁴ C-EM	<i>in vitro</i>	添加濃度: 10 μg/mL
	感染への移行	マウス(雄)	AZM, CAM	経口	200mg/kg 単回
感染部位オートラジオ グラフィ	¹⁴ C-AZM		20mg/kg 単回		
蛋 白 結 合 率	血清蛋白との結合	ラット, イヌ ヒト血清	AZM, CAM EM	<i>in vitro</i>	添加濃度: 0.1, 0.5, 2.0 μg/mL
		ヒト血清	AZM		500mg 単回
代 謝	ビリルビン-血清アルブミン 結合に対する影響	ヒト血清アルブミン	AZM		添加濃度: 200, 400, 800 μg/mL
	尿、糞及び胆汁中代謝物 代謝物の抗菌活性	ラット(雄)	AZM	経口 <i>in vitro</i>	20mg/kg 単回
肝薬物代謝酵素系に対する作用		ラット(雄)	AZM EM	経口	200mg/kg 7日間 800mg/kg 7日間
排 泄	尿及び糞中排泄	ラット(雄)	¹⁴ C-AZM	経口, 静脈内	20mg/kg 単回
	胆汁中排泄, 腸肝循環				
幼若犬における血清中濃度		幼若犬(雄)	AZM	静脈内	10mg/kg 単回

2. ヒト

試験項目		被験者	被験物質	投与経路	投与量
吸 収	血清中濃度 単回投与	健常成人	A Z M	経口	125, 250, 500, 1000mg 単回
	反復投与				250, 500mg 3日間 500mg 5日間 500mg 6日間 250mg 10日間
	食事の影響				500mg 単回
	患者における検討	腎機能障害患者			500mg 単回
		肝機能障害患者			500mg 単回
	高齢者における検討	患者			初日 500mg, 2～5日 250mg
	小児における検討	患者			初日 10mg/kg 2～5日 5mg/kg
分 布	喀痰中濃度	患者	A Z M	経口	初日 500mg, 2～5日 250mg
	肺組織内濃度				500mg 単回
	扁桃組織内濃度				又は 250mg 2回
	耳鼻咽喉組織内濃度				
	皮膚組織内濃度				
	胆嚢, 胆汁中濃度				
	前立腺組織内濃度				
	子宮等の組織内濃度				
口腔組織内濃度					
代謝	尿中代謝物	健常成人	A Z M	経口	500mg 単回
	胆汁中代謝物	患者			
薬物相互作用		健常成人	A Z M	経口	500mg 単回, 反復
尿中排泄	単回投与	健常成人	A Z M	経口	125, 250, 500, 1000mg 単回
	反復投与	健常成人			500mg 単回
3日間と5日間の薬物動態の比較			A Z M	経口	500mg 単回
同等性	生物学的同等性 成人用製剤 小児用製剤	健常成人	A Z M	経口	500mg 単回

3. 日本人と外国人の薬物動態の比較

試験項目		被験者	被験物質	投与経路	投与量
成人	記述統計的比較	健常成人, 患者	A Z M	経口	500mg 単回 500mg 3日間
	メタ・アナリシスによる比較	健常成人			500mg 単回
小児患者における比較		小児患者			

動物における成績

1. 吸 収

アジスロマイシン (AZM) 又はエリスロマイシン (EM) をマウス(50mg/kg), ラット (50mg/kg), イヌ (10mg/kg) 及びサル (10mg/kg) に単回経口投与した時の血清中濃度推移を比較した。AZMを各動物に投与した時の消失半減期 ($T_{1/2}$) は10~34時間であり, EM (1~2時間) と比較して長く, 血清中濃度-時間曲線下面積 (AUC) もEMの2~7倍高い値を示した。

ラットにAZM (10~50mg/kg) を単回経口投与した時の血清中濃度はほぼ用量とともに増加し, 投与後3~4時間で最高濃度 (C_{max}) に達し, 20~23時間の半減期で減衰した。ラット及びイヌにAZM (それぞれ20mg/kg及び250mg) を単回経口投与した時の生物学的利用率はそれぞれ約45及び約100%であった。

2. 分 布

ラットに ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回経口投与した時の肝臓, 脾臓, 腎臓及び肺の最高濃度は, 最高血漿中濃度 ($0.59 \mu g \text{ eq. / mL}$) の20~200倍高い値を示した。その他の組織内濃度も血漿中濃度より高かった。組織からの放射能の消失は緩やかであり, 投与後21日においても唾液腺, 胸腺, 脾臓, 肝臓, 精巣及び精嚢に放射能が検出された。これらの組織について存在形態を検討したところ, 大部分が未変化体 (肝臓で約60%, その他の組織では80%以上) であった。ラットにAZM 50mg/kgを経口投与した時の肝臓, 脾臓, 腎臓及び肺の組織内濃度-時間曲線下面積 (AUC) はそれぞれ882, 555, 292及び227 $\mu g \cdot \text{hr/g}$ であり, EM (50mg/kg) 投与時のAUCと比較すると30~50倍高く, 組織への移行が良好であった。

ラット及びイヌにAZM 20mg/kgを7日間反復経口投与した時の最終投与後24時間の組織内濃度はラットでは初回投与時の2~5倍, イヌでは5~8倍であった。これらの蓄積比は各組織内濃度の $T_{1/2}$ (ラット: 31~47時間, イヌ: 83~101時間) から求めた理論値にほぼ一致していた。

授乳ラットに ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回経口投与した時の乳汁中濃度は母体の血液中濃度 (約 $1.0 \mu g \text{ eq. / mL}$) の3~10倍高い値を示した。またラットにAZM 200mg/kgを10日間反復経口投与した時の最終投与後6時間の胎児内濃度 ($10.4 \mu g/g$) 母体の血漿中濃度 ($1.43 \mu g/mL$) より約7倍高い値を示した。

3. 感染部位への薬物移送

ヒト多形核白血球を ^{14}C -AZM ($10 \mu g/mL$) 添加培地で培養した時, 培養開始後24時間における多形核白血球細胞内への移行比 (細胞内濃度/細胞外濃度) は226であり, ^{14}C -EM ($10 \mu g/mL$) 添加培地で培養した時の移行比より約10倍高い値を示した。また, イヌにAZM 20mg/kgを5日間反復経口投与した時の多形核白血球 ($1071 \mu g/g$) 及び単球中濃度 ($273 \mu g/g$) は, 血漿中濃度 ($2.48 \mu g/mL$) よりそれぞれ400及び100倍高く, AZMはこれらの食細胞に高濃度に取り込まれることが確認された。

局所感染モデルマウスに ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回経口投与した時のオートラジオグラムでは感染組織の濃度は非感染組織よりはるかに高く, AZMが感染組織に高濃度に移行することが示された。

マウス大腿部に*S. aureus*を接種し, 感染成立後18時間にAZM 200mg/kgを単回経口投与した時, 高い感染組織内濃度が長時間持続した (投与後97時間まで $20\sim40 \mu g/g$)。AZMの感染組織のAUC $_{0-\infty}$ ($3552 \mu g \cdot \text{hr/g}$) は同用量のクラリスロマイシン (CAM) 投与時のAUC $_{0-\infty}$ ($187 \mu g \cdot \text{hr/g}$) に比べて19倍高い値であった。

4. 蛋白結合

AZMの*in vitro*における血清蛋白結合率はヒトで15~17%であり, CAM (67~71%) 及びEM (71~78%) と比較して低い値を示した。また, ラット及びイヌ血清ではそれぞれ10~18%及び17~23%であり, ヒトとほぼ同じ値を示した。

AZMは臨床用量での血清中濃度範囲 (0.2~2 µg/mL) より100倍以上高い濃度 (200~800 µg/mL) においてもビリルビン-血清アルブミン結合に影響を与えなかった。

5. 代謝

ラットにAZM 20mg/kgを単回経口投与した時の投与後168時間までの尿及び糞中にはともに未変化体が最も多く認められ, それぞれ投与量の11.3及び61.3%であった。尿中の主要代謝物は脱クラジノース体であり, 投与量の3.1%であった。また, 糞中の主要代謝物は3'-N脱メチル体及び脱クラジノース体であり, それぞれの投与量の12.6%及び9.4%が認められた。これら主要代謝物はヒト尿中でも認められており, AZMの代謝経路はヒトとラットと同様であった。

6. 肝薬物代謝酵素系に対する作用

ラットにAZM200mg/kg (臨床投与量の約20倍) を7日間反復経口投与した場合, N-脱メチル化酵素活性がやや上昇したものの, NADPH-チトクロムc還元酵素活性及びチトクロムP-450含量は変動しておらず, 肝薬物代謝酵素系に対する影響はEMよりも明らかに少ないことが示された。

7. 排泄

ラットに¹⁴C-AZM 20mg/kgを単回経口投与した時の投与後168時間 (投与後7日) までの尿及び糞中放射能排泄率は投与量のそれぞれ13.3及び80.3%であった。投与後7日目のラットの全身からは投与放射能の3.3%が回収され, 投与後72時間までの呼気中排泄 (3.1%) と合わせて100%が回収された。¹⁴C-AZM 20mg/kgを静脈内投与した時の投与後168時間までの尿及び糞中放射能排泄率は, それぞれ26.9及び58.7%であった。投与後7日目のラットの全身からは投与後放射能の6.1%が回収され, 投与後72時間までの呼気中排泄 (3.5%) と合わせて95.2%が回収された。

胆管瘻ラットに¹⁴C-AZM 20mg/kgを単回静脈内投与した時, 投与後48時間までの胆汁及び糞中排泄率はそれぞれ投与放射能の17.6及び6.0%であった。腸管内容物中に投与量の3.0%の放射能が検出され, AZMは腎排泄, 胆汁中排泄に加えて腸管滲出による3つの経路により排泄されるものと考えられる。

8. 幼若動物

幼若犬にAZM 10mg/kgを単回静脈内投与した時, 血清中濃度は成犬とほぼ同じ推移を示した。尿中排泄率は幼若犬24.5%, 成犬14.4%であった。

ヒトにおける成績

1. 血清中濃度及び尿中排泄

健康成人における検討

AZM 125, 250, 500及び1000mgを単回経口投与した時のC_{max}は, それぞれ0.09, 0.24, 0.58及び0.74 µg/mLであり, AUC_{0-48h}はそれぞれ0.76, 1.73, 3.32及び7.29 µg·hr/mLといずれもほぼ用量に対応して増加した。また, AZMの血清中濃度は多相性の減衰を示し, 各投与量におけるT_{1/2}は, T_{max}から投与後

9時間では2.8～4.0時間，投与後9時間から48時間では17～39時間，投与後48時間以降の終末相では62～68時間であった。累積尿中排泄率は投与後0～48時間で投与量の約6%，500mg，1000mg投与群では，投与後0～168時間で約9%であった。

AZM 500mgを空腹時及び食後に経口投与した場合， AUC_{0-168} はそれぞれ4.99及び4.80 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり，吸収に及ぼす食事の影響は少なかった。

AZM 250又は500mgを3日間反復経口投与した時並びに500mgを5日間反復経口投与した時の血清中濃度は，単回投与試験のデータをもとにシミュレーションした時の血清中濃度と良く一致し，反復投与による異常な蓄積は認められなかった。

腎機能及び肝機能障害患者における検討

腎機能障害患者にAZM 500mgを経口投与した時，血清中濃度推移は健常成人の場合とほぼ同様であった。

肝機能障害患者にAZM 500mgを経口投与した場合には，健常成人に比べて有意差はなかったが， C_{max} が高くなり， $T_{1/2}$ が延長する傾向にあった。

高齢者における検討

高齢者にAZMを5日間反復経口投与（初日500mg，2～5日250mg）したときの5日目の AUC_{0-24} は高齢者の方が高い値を示したが，AZMの投与期間は3～5日間であることから，この高齢者と若年者の間でみられた AUC_{0-24} の差により用法・用量を変更する必要のないものと判断されている。

小児患者における検討

小児患者にAZM 10mg/kgを3日間反復経口投与した時の投与3日目の C_{max} は2～4歳の患者で0.42 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，5～9歳の患者で0.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり， AUC_{0-24} はそれぞれ2.90及び2.08 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。

2. 分布

患者にAZMを経口投与した時の組織内濃度は次の通りであった。AZMを5日間経口投与（初日500mg，2～5日250mg）した時の投与1日目の喀痰中濃度は C_{max} で血清中濃度の5.8倍， AUC_{0-24} で14.4倍高い値を示した。AZM 500mg単回経口投与又は250mg 1日2回経口投与後24～120時間の肺組織内濃度は2～4 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり，高い濃度が長時間持続した。AZM 250mgを2回経口投与後9～18時間の扁桃組織内濃度は4.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり，血清中濃度より100倍以上高い値を示した。扁桃組織におけるAZMの消失半減期は76時間であった。AZM 500mg単回経口投与後15時間の皮膚組織内濃度は6.36 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。AZM 500mg単回投与後の歯肉及び嚢胞壁の組織内濃度はそれぞれ5.60及び14.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。AZM 500mg経口投与後23～28時間の前立腺組織内濃度は2.8 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり，血漿中濃度より100倍以上高い値を示した。前立腺組織における消失半減期は60時間であった。また，AZM 500mg単回経口投与後14～19時間の子宮組織内濃度は3.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ であり，消失半減期は67時間であった。

3. 代謝

健常成人にAZM 500mgを単回経口投与した時，投与後168時間までの尿中には未変化体が投与量の9.0%検出され，代謝物として脱クラジノース体，3'-N脱メチル体及び6-N脱メチル体がそれぞれ投与量の0.67，0.06及び0.03%検出された。

患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の胆汁中代謝物を検討したところ、未変化体濃度が最も高く、代謝物として3'-N脱メチル体、6-N脱メチル体及び脱クラジノース体が検出された。

4. 薬物相互作用

AZMは制酸剤との併用によりC_{max}の低下が見られたが、AUC_{0-48h}は変動しなかった。シメチジンとの併用ではAZMの体内動態は変化しなかった。また、AZMはテオフィリン、ワルファリン、カルバマゼピン、メチルプレドニゾン及びミダゾラムの血中濃度に影響を与えなかったが、シクロスポリンのC_{max}及びAUCはAZMとの併用により増大し、T_{1/2}も延長した。テルフェナジンに対してはEM、CAMがその活性代謝物のC_{max}、AUCを増大させたのに対し、AZMは影響を与えなかった。

5. 3日間及び5日間反復経口投与時の薬物動態の比較

AZM3日間及び5日間反復経口投与後の血清中濃度及び組織内濃度の比較により、本剤の有効性は投与方法よりも総投与量に依存していると考えられ、3日又は5日間投与の両投与法は同程度の有効性を示すものと推察された。

6. 生物学的同等性

日本の試験用250mg錠剤と海外の試験用250mgカプセル剤並びに日本の小児用細粒剤及び小児用100mgカプセル剤と海外の小児用懸濁剤はいずれも生物学的に同等であった。

日本人と外国人の薬物動態の比較

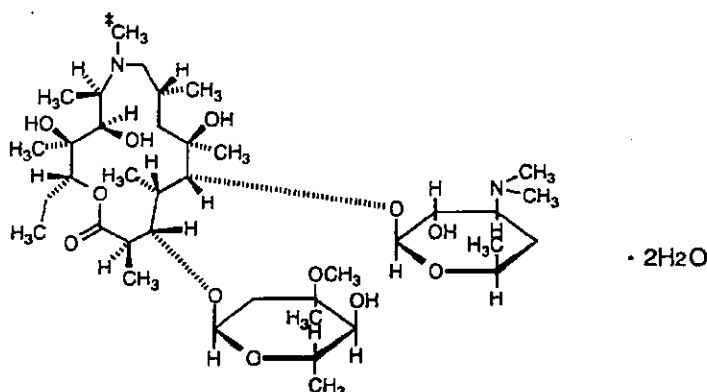
日本人と外国人におけるAZMの薬物動態について記述統計的並びにメタ・アナリシスにより比較した結果、同様であることが示された。また、小児患者においてもAZMの薬物動態は日本人と外国人で類似していることが示された。

1. 被験物質及びその定量法

(1) 標識化合物

1) 被験物質

試験に用いた ^{14}C で標識したアジスロマイシン(AZM)は米国ファイザー社において合成された。標識位置はラクトン環上の6-Nメチル基^{註)}であり、放射化学的純度は98%以上、比放射能は1.6MBq/mg及び2.2MBq/mgであった。なお、投与に際しては非標識化合物で適宜希釈して用いた(図へー1)。



図へー1 ^{14}C -AZMの構造 (* : ^{14}C -標識位置)

2) 放射能測定法

組織、糞等の固形試料及び血液は自動燃焼装置により処理後、また尿及び胆汁等の液体試料は直接シンチレーターを加えて溶解後、液体シンチレーション計測法により放射能を測定した。

なお、試料中放射能濃度はAZM量に換算して示した。

(2) 非標識化合物

1) 被験物質

前臨床試験にはAZMの原薬(純度92.5~92.7%, 無水物換算を含む)を用いた。投与量等の表示単位については純度補正されたAZMとしての量で示した。

2) 定量分析法

バイオアッセイ法

検定菌には臨床検体等の測定に用いるため本剤に最も高感度であった*Micrococcus luteus* ATCC9341を用い、検定用培地はantibiotic medium No.11を用いた。血清及び尿等の試料は0.1Mリン酸緩衝液(1% Tween 80, pH 7.5)で適宜希釈してペーパーディスク法により測定した(検出限界: 血清0.006 $\mu\text{g/mL}$, 尿0.04 $\mu\text{g/mL}$, 胆汁0.02 $\mu\text{g/mL}$)。

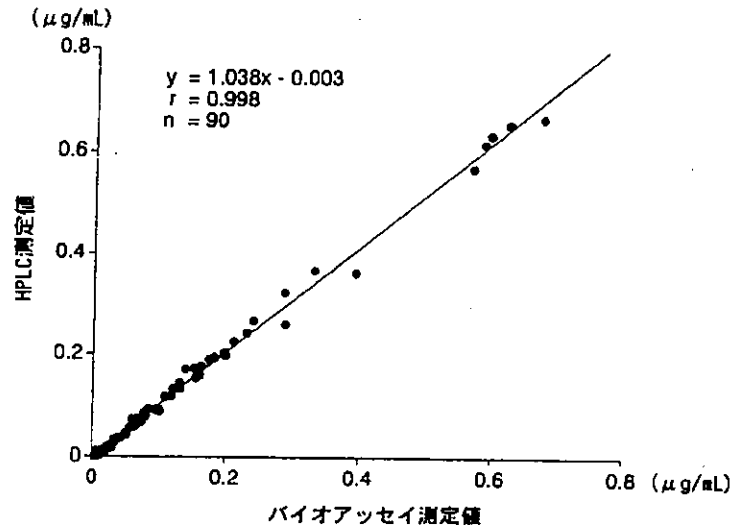
高速液体クロマトグラフ法(HPLC法)

AZM及びその代謝物の定量は、試料をアルカリ条件下でエーテル抽出した後、逆相カラムを用

註) 非標識のAZMをラットに単回経口投与した時の尿及び糞中代謝物について検討した結果、6-N位の脱メチル化の程度は低く、標識部位の代謝は起こりにくいと考えられることから、分布及び排泄等を検討する上で問題はないと判断している。

いたHPLC-電気化学検出法により行った（検出限界：血清 0.004 $\mu\text{g/mL}$ ，尿 0.1 $\mu\text{g/mL}$ ）。

なお、血清中AZM濃度の測定結果はバイオアッセイ法及びHPLC法の両法でよく一致し、良好な相関性が認められた（図へー2）。



図へー2 バイオアッセイ法とHPLC法の相関

2. 動物における成績

(1) 吸収

1) 各種動物における血清中濃度

マウス(雌雄)及びラット(雄)にはAZM又はエリスロマイシン(EM)を50mg/kgの用量で、イヌ(雄)及びサル(雌)にはAZM又はEMを10mg/kgの用量で単回経口投与した時の薬物動態を検討した(図へー3)。

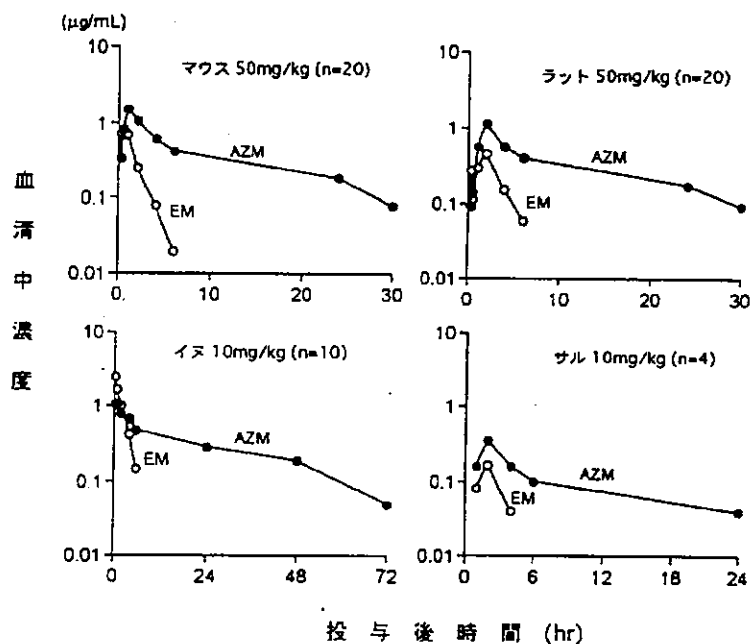
AZMのAUCはマウス、ラット、イヌ及びサルでそれぞれ10.87、8.4、11.12及び2.28 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、EMのAUCより2~7倍高い値を示した。また、AZMの $T_{1/2}$ はマウス、ラット及びサルで10.6~13.7時間、イヌで33.6時間であり、EMの $T_{1/2}$ (1.3~1.7時間)より7~22倍大きい値を示した。これらの成績から、AZMの血清中濃度は、いずれの動物においてもEMの血清中濃度より高い濃度で長時間持続することが認められた。

表へー2 各種動物にAZM又はEMを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

動物(例数)	薬剤	用量 (mg/kg)	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
マウス(20)	AZM	50	1.4 \pm 0.8	1.67 \pm 0.75	10.6 \pm 3.0	10.87 \pm 3.38 ^{a)}
	EM		0.86 \pm 0.47	0.91 \pm 0.48	1.3 \pm 0.5	1.56 \pm 0.80 ^{b)}
ラット(20)	AZM	50	1.9 \pm 0.9	1.27 \pm 0.63	11.6 \pm 4.4	8.4 \pm 3.50 ^{a)}
	EM		1.7 \pm 0.6	0.56 \pm 0.34	1.7 \pm 0.7	1.9 \pm 0.49 ^{b)}
イヌ(10)	AZM	10	0.90 \pm 0.46	1.35 \pm 0.37	33.6 \pm 14.6	11.12 \pm 2.94 ^{a)}
	EM		0.50 \pm 0.00	2.45 \pm 1.07	1.5 \pm 0.2	5.37 \pm 2.55 ^{b)}
サル(4)	AZM	10	0.25 \pm 1.26	0.43 \pm 0.17	13.7 \pm 5.1	2.28 \pm 0.39 ^{a)}
	EM		1.50 \pm 0.70	0.17 \pm 0.24	1.3 \pm 0.7	0.39 \pm 0.50 ^{c)}

a) AUC_{0-24} , b) $AUC_{0-\infty}$, c) AUC_{0-6}

(バイオアッセイ法, 平均値 \pm 標準偏差)

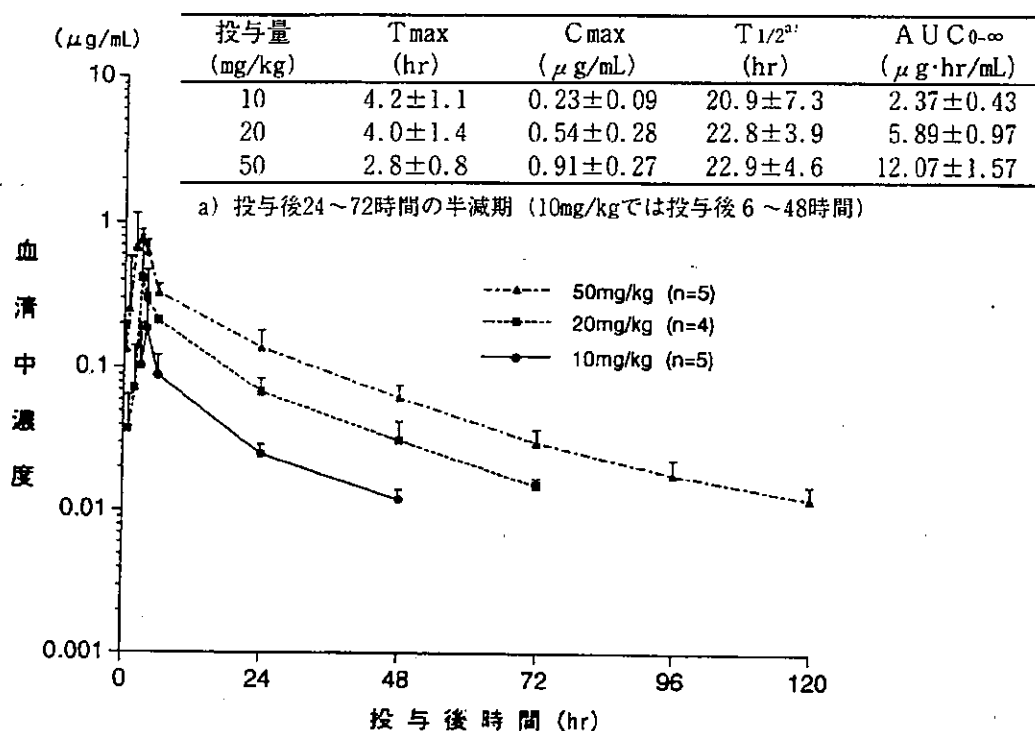


図へー3 各種動物にAZM又はEMを単回経口投与した時の血清中濃度推移

2) 血清中濃度・用量相関性

雄ラットにAZM 10, 20及び50mg/kgを単回経口投与した時の薬物動態を検討した(図へー4)。

AZMの血清中濃度は投与後2.8~4.2時間で最高濃度を示し、 C_{max} は10, 20及び50mg/kg投与でそれぞれ0.23, 0.54及び0.91 $\mu\text{g/mL}$, $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ2.37, 5.89及び12.07 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、いずれも投与量に対応して増加した。



図へー4 ラットにAZM 10, 20及び50mg/kgを単回経口投与した時の血清中濃度推移 (バイオアッセイ法, 平均値 \pm 標準偏差)

3) 生物学的利用率

① ラット

雄ラットにAZM 20mg/kgを単回経口投与又は単回静脈内投与した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図へー5に示した。

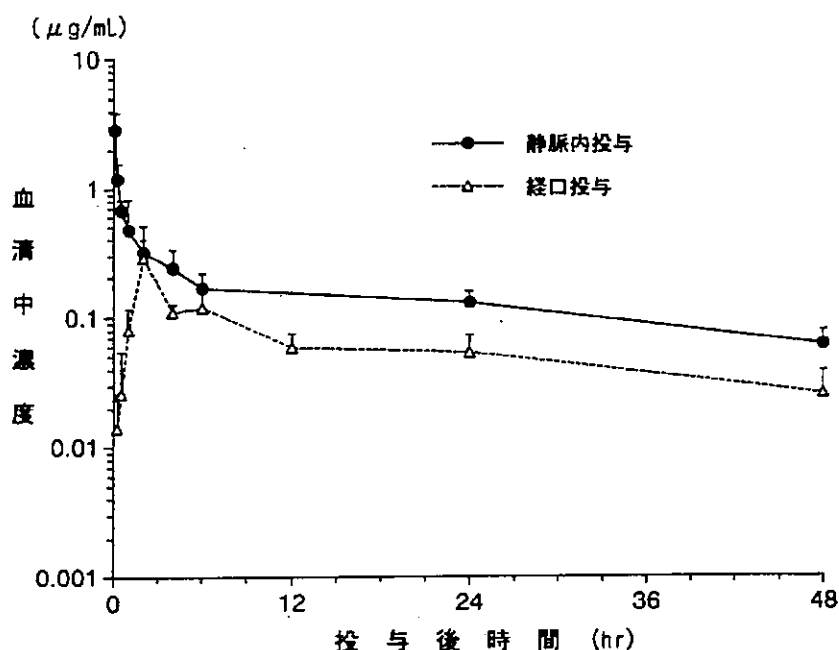
血清中濃度の減衰はいずれも多相性を示し、投与後2～6及び6～48時間の $T_{1/2}$ は経口投与でそれぞれ4.0及び22.7時間、静脈内投与でそれぞれ4.0及び34.3時間であった。投与後0～24、0～48及び0～ ∞ 時間のAUCは経口投与でそれぞれ2.34、3.30及び4.16 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ 、静脈内投与でそれぞれ5.05、7.32及び10.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。これらの成績からAZMのラットにおける生物学的利用率は40～46%と算出された。

なお、静脈内投与時の分布容積(Vd)は98.6L/kgと大きく、本剤の移行性が高いことを示唆している。本剤は後述(概要348～351頁)するように多形核白血球、マクロファージ等の食細胞あるいは線維芽細胞などリソソームを持つ細胞内に高濃度に移行することが報告されている。リソソームは上皮細胞、線維芽細胞又は細網細胞など、組織を構成するほとんどの細胞内に存在することから、結果として組織内濃度が高くなるものと考えられる。

投与経路	C ₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)			Vd (L/kg)
			2-6	6-48 ^{a)}	0-24	0-48	0- ∞	
静脈内	4.0±1.4	—	4.0±1.5	34.3±9.6	5.05±1.59	7.32±1.97	10.5±2.9	98.6±31.4
経口	—	0.29±0.11	4.0±1.6	22.7±2.7	2.34±0.77	3.30±1.12	4.16±1.55	—
生物学的利用率 (%)					46	45	40	

T_{1/2}: Kelから算出, C₀: 初期濃度

a) 経口投与では投与後12～48時間



図へー5 ラットにAZM 20mg/kgを単回経口投与又は単回静脈内投与した時の血清中濃度推移
(バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, n = 4)

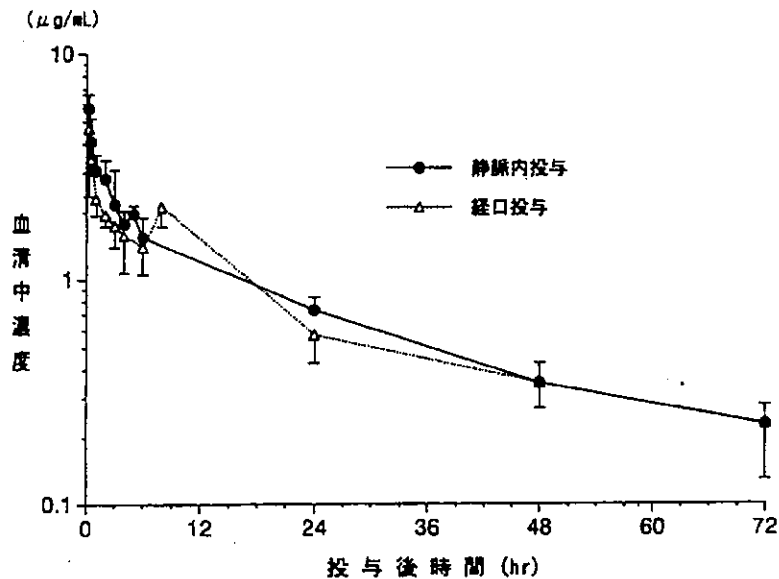
② イヌ

雄イヌにAZM 250mgを単回経口投与又は単回静脈内投与した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図-6に示した。

血清中濃度の減衰はいずれも多相性を示し、投与後1~4及び24~72時間の $T_{1/2}$ は経口投与でそれぞれ4.7及び38.5時間であり、静脈内投与でそれぞれ3.6及び30.4時間であった。投与後0~24, 0~72及び0~ ∞ 時間のAUCは経口投与でそれぞれ36.6, 54.6及び69.0 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であり、静脈内投与でそれぞれ36.5, 56.5及び67.2 $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ であった。これらの成績からAZMのイヌにおける生物学的利用率は約100%と算出された。

投与経路	C ₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)		AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)			Vd (L/kg)
			1-4	24-72	0-24	0-48	0- ∞	
静脈内	9.6 \pm 4.1	—	3.6 \pm 0.6	30.4 \pm 8.9	36.5 \pm 3.8	56.5 \pm 4.1	67.2 \pm 4.8	15.2 \pm 3.4
経口	—	5.0 \pm 2.0	4.7 \pm 2.0	38.5 \pm 13.2	36.6 \pm 5.5	54.6 \pm 8.7	69.0 \pm 18.8	—
生物学的利用率 (%)					100	97	103	

T_{1/2}: Kelから算出, C₀: 初期濃度



図へー6 イヌにAZM 250mgを単回経口投与又は単回静脈内投与した時の血清中濃度推移 (バイオアッセイ法, 平均値 \pm 標準偏差, n = 6)

以上のようにAZMの生物学的利用率は、EM (ラット: 17% , イヌ: 49%)と比較して2~3倍高い値を示した。AZMの生物学的利用率がイヌにおいてラットよりも高かったのは、ラットの肝クリアランスが大きかったことが原因と考えられる。すなわち、ラットにおいては、イヌよりも総クリアランスが大きいこと (ラット: 33.7mL/min/kg , イヌ: 6.0mL/min/kg) , また、AZMの糞中排泄率 (胆汁中排泄, 腸管滲出) が高く、胆汁中代謝物の割合が多いことなど、AZMの体内からの消失には肝クリアランスの寄与が大きいことが明らかにされている。

なお、ヒトにおける生物学的利用率については、Fouldsらにより37% もしくは44%^{註1)}と報告されている。また、サルにおける生物学的利用率は約35%^{註2)}と報告されており、その低い原因として

註1) Luke, D.R., Foulds, G., Friedman, H.L. and Curatolo, W.J. (1996): Clinical Pharmacology of azithromycin given at various sites along the gastrointestinal tract in healthy subjects. Proceeding of the 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides, and Streptogramins, Lisbon.

註2) Foulds, G., Connolly, A.G., Fortner, J.H. and Fletcher, A.M. (1996): Separation of presystemic and post-absorptive influences on the bioavailability of azithromycin in cynomolgus monkeys. Proceeding of the 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides, and Streptogramins, Lisbon.

AZMの吸収が完全でないこと並びに初回通過効果の寄与が考えられており、ヒトにおいても同様のことが推察される。

4) 性差

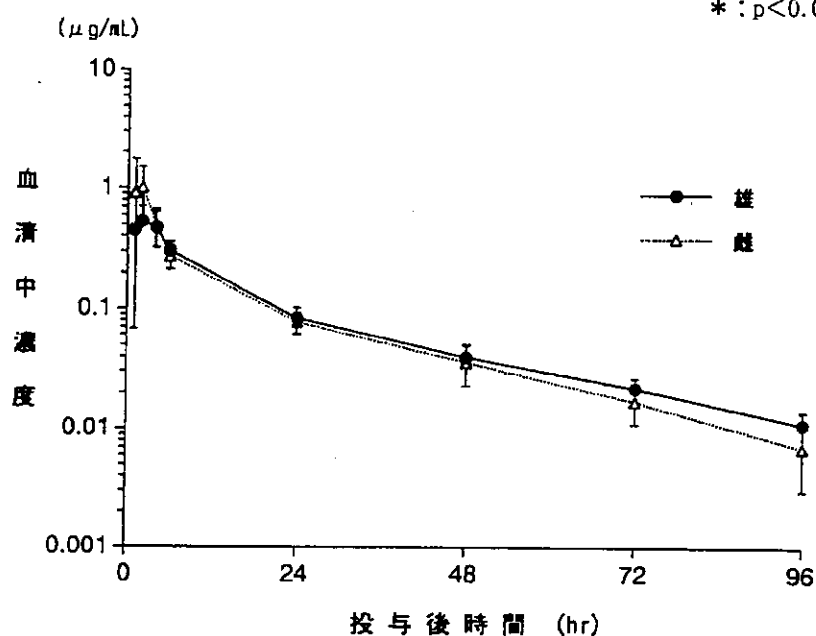
① ラット

ラット（雌雄）にAZM 50mg/kgを単回経口投与した時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータを図へー7に示した。

雌雄ラットのT_{max}はそれぞれ1.6及び2.6時間であったが、雄の個体差が大きく有意差は認められなかった。C_{max}は雌1.45 μg/mL, 雄0.67 μg/mLと雌が高い値を示した。T_{1/2}（投与後24～96時間）は雌 21.8時間, 雄 25.4時間と雄のほうが長かった。しかしAUC_{0-∞}には雌雄間の有意差はなく、かつ各時点における血清中濃度に雌雄間の有意差がないことから、ラットにおいて性差はほとんどないものと考えられる。

性別	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
雄	2.6±1.3	0.67±0.31	25.4±0.5	9.08±2.37
雌	1.6±0.5	1.45±0.54*	21.8±2.0*	9.38±2.23

* : p<0.05 (t-検定)



図へー7 ラット(雌雄)にAZM 50mg/kgを単回経口投与した時の血清中濃度推移
(バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, n=5)

② イヌ

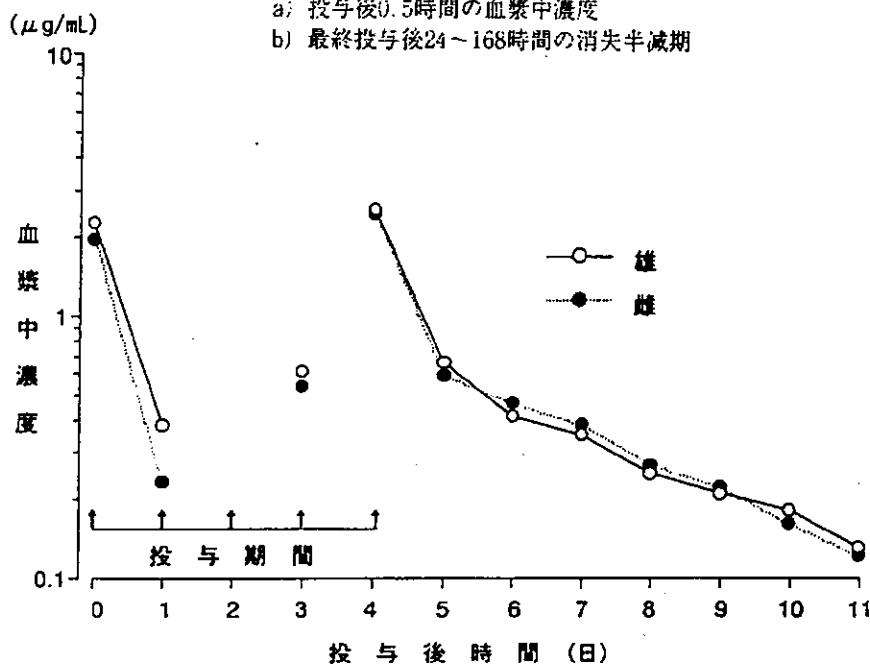
イヌ(雌雄)にAZM 20mg/kgを5日間反復経口投与した時の血漿中濃度推移を比較した。

図へ-8に示したように反復投与期間中及び最終投与後の血漿中濃度は雌雄でほぼ同じ推移を示し、性差は認められなかった。

性別	C _{0.5} ^{a)} (μg/mL)		T _{1/2} ^{b)} (hr)	AUC _{0-∞} (μg·hr/mL)
	1日目	5日目		
雄	2.24	2.52	68.9	95.2
雌	1.95	2.44	64.1	86.1

a) 投与後0.5時間の血漿中濃度

b) 最終投与後24~168時間の消失半減期



図へ-8 イヌ(雌雄)にAZM 20mg/kgを5日間反復経口投与した時の血漿中濃度推移 (HPLC法, 平均値, n = 2)

(2) 分布

1) 組織内濃度 (標識化合物を用いた試験)

雄ラットに¹⁴C-AZM 20mg/kgを単回経口投与した時の血液及び組織内放射能濃度を表へ-3に示した。放射能濃度はほとんどの組織において投与後6又は24時間で最高濃度を示し、肝臓 (124.40 μg eq./g), 脾臓 (34.54 μg eq./g), 腎臓 (18.23 μg eq./g) 及び肺 (12.36 μg eq./g) の放射能濃度は血漿中放射能濃度 (0.59 μg eq./mL)より20~200倍高い値を示した。その他の組織においても血漿中放射能濃度より10倍以上高い値を示したが、脳及び脊髄の放射能濃度は血漿より低かった。投与後21日目ではほとんどの組織において検出限界以下 (<0.06 μg eq./g, mL) となったが、唾液腺, 胸腺, 脾臓, 肝臓, 精巣及び精囊の放射能濃度はそれぞれ0.18, 0.36, 0.17, 0.07, 0.52及び0.10 μg eq./gであった。これらの組織における放射能のT_{1/2}を求めた結果, 精巣以外の組織では57~115時間, 精巣では267時間であった²¹⁾。精巣では他の組織より放射能の消失

註) 表へ-3に記載された平均値からT_{1/2}を算出

が緩徐であるものの、経時的に減少した。

組織内放射能の存在形態について検討した結果、肝臓では約60%が、その他の組織では80%以上が未変化体であり、主な代謝物として3-N脱メチル体及び脱クラジノース体が検出された。

赤血球^註/血漿の放射能濃度比は投与後2時間では1.9であったが、投与後24時間以降は0.7~0.8であり、赤血球及び血漿中の放射能濃度は同様の値であった。

表へー3 ラットに¹⁴C-AZM 20mg/kgを単回経口投与した時の組織内放射能濃度

組織	組織内放射能濃度 ($\mu\text{g eq./g, mL}$)					
	2時間	6時間	24時間	5日	9日	21日
脳	0.17±0.05	0.27±0.09	0.27±0.02	0.17±0.04	0.11±0.04	N.D.
眼	0.50±0.27	1.44±0.19	1.55±0.11	0.63±0.06	0.21±0.06	N.D.
甲状腺	11.26±6.68	26.34±2.29	22.34±4.72	4.33±1.41	N.D.	N.D.
唾液腺	7.07±4.89	18.35±1.56	8.24±0.25	2.41±0.38	0.88±0.22	0.18±0.13
胸腺	1.23±0.63	3.85±0.39	5.45±0.57	4.04±0.55	1.60±0.19	0.36±0.19
心臓	4.32±2.49	7.19±0.85	2.97±0.29	0.37±0.05	0.14±0.04	N.D.
肺	6.04±3.49	12.36±1.73	7.14±0.72	1.30±0.23	0.39±0.14	N.D.
脾臓	10.12±6.11	32.55±3.84	34.54±1.01	6.30±0.28	1.57±0.40	0.17±0.11
膵臓	7.18±4.05	17.80±4.39	7.32±0.50	0.99±0.22	0.25±0.11	N.D.
肝臓	44.80±33.70	124.40±15.97	33.10±4.68	4.33±1.49	0.89±0.57	0.07±0.05
副腎	8.06±4.82	21.04±3.12	19.22±1.99	3.00±0.55	0.62±0.21	N.D.
腎臓	8.72±4.99	18.23±1.60	16.80±1.46	4.99±0.75	1.06±0.44	N.D.
脂肪	0.79±0.74	1.44±0.26	1.50±0.30	0.21±0.02	N.D.	N.D.
筋肉	0.99±0.64	2.30±0.53	0.97±0.05	0.18±0.01	0.08±0.06	N.D.
皮膚	1.07±0.61	3.09±0.51	2.87±0.20	0.55±0.09	0.18±0.04	N.D.
精巣	0.30±0.13	0.93±0.14	1.33±0.11	1.47±0.24	0.99±0.18	0.52±0.28
前立腺	2.26±1.44	6.57±0.54	7.72±1.26	2.73±0.50	0.75±0.34	N.D.
精囊	5.26±2.79	8.43±6.61	7.30±0.64	2.93±0.25	0.97±0.43	0.10±0.07
胃	9.14±4.61	16.73±2.55	8.92±1.11	1.35±0.26	0.34±0.07	N.D.
小腸	145.61±248.77	18.57±16.11	6.76±1.20	1.06±0.23	0.31±0.17	N.D.
大腸	6.68±5.15	19.20±12.95	7.43±0.74	0.98±0.20	0.24±0.14	N.D.
リンパ節	4.30±2.48	24.61±2.97	25.93±3.64	9.63±0.80	2.41±0.38	N.D.
脊髄	0.10±0.07	0.23±0.11	0.16±0.06	0.12±0.04	0.08±0.06	N.D.
骨髄	5.63±2.88	15.91±2.00	19.53±3.03	6.02±0.64	1.03±0.27	N.D.
血漿	0.59±0.30	0.58±0.10	0.31±0.02	N.D.	N.D.	N.D.
赤血球	1.14±0.72	0.49±0.14	0.22±0.03	0.13±0.03	N.D.	N.D.
血液	1.01±0.55	0.64±0.11	0.30±0.02	0.12±0.00	N.D.	N.D.

N.D. : <0.06 $\mu\text{g eq./g, mL}$

(平均値±標準偏差, n = 4)

註) ヘパリン加採血し遠心分離した後、白血球に富むバフィーコート部を吸引除去し、下層部分を赤血球として測定した。

2) 組織内濃度 (非標識化合物を用いた試験)

① 単回投与

雄ラットにAZM又はEM 50mg/kgを単回経口投与した時の組織内濃度推移及び薬物動態パラメータを図へー9に示した。

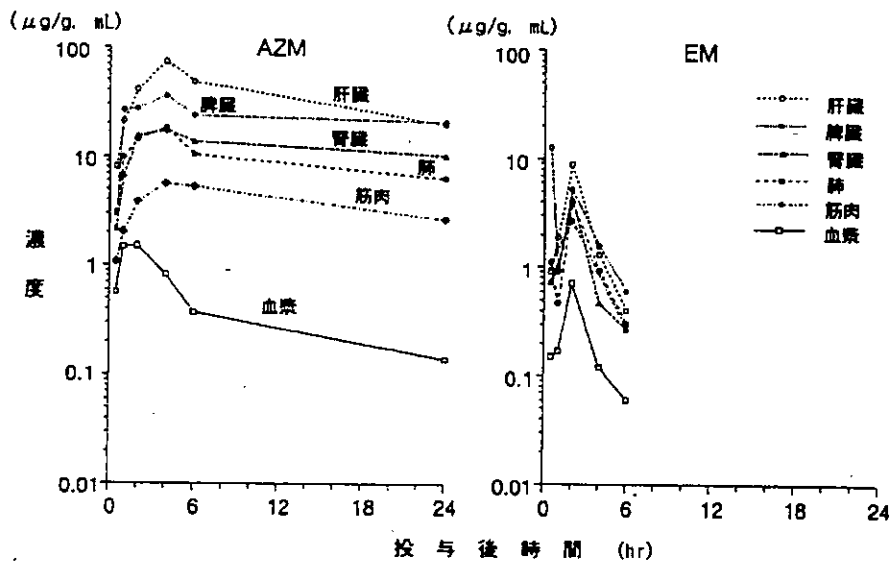
AZMの組織内濃度は投与後4時間で最高値を示し、C_{max}は肝臓 73.40 μg/g、脾臓 35.60 μg/g、肺 18.20 μg/g、腎臓 17.10 μg/g及び筋肉 5.57 μg/gであり、血漿中濃度 (1.49 μg/mL) より4~50倍高い値を示した。AZMの各組織のAUC₀₋₂₄はEMのAUC₀₋₆より20~50倍高く、AZMはEMと比較して組織への分布が良好であった。また、各組織のAZMのT_{1/2}は11.7~36.8時間であり、EMのT_{1/2} (0.9~1.3時間) の10倍以上であった。

これらの成績から、AZMはEMと比較して組織への移行性及び持続性に優れることが明らかである。

組織	C _{max} (μg/g, mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} ^{a)} (hr)	AUC _{0-t} ^{b)} (μg·hr/g, mL)	AUC比 (組織/血漿)
AZM					
肝臓	73.40	4.0	11.7	882.1	86.5
脾臓	35.60	4.0	36.8	554.5	54.4
腎臓	17.10	4.0	32.0	291.7	28.6
肺	18.20	4.0	16.0	226.8	22.2
筋肉	5.57	4.0	18.3	95.1	9.3
血漿	1.49	2.0	9.3	10.2	1.0
EM					
肝臓	8.87	2.0	0.89	18.16	11.6
脾臓	12.60	0.5	1.28	18.56	11.8
腎臓	4.20	2.0	1.01	8.63	5.5
肺	3.93	2.0	1.08	8.87	5.6
筋肉	2.67	2.0	1.21	4.83	3.1
血漿	0.71	2.0	1.12	1.57	1.0

a) AZM: 4-24hr, EM: 2-6hr

b) AZM: AUC₀₋₂₄, EM: AUC₀₋₆



図へー9 ラットにAZM又はEM 50mg/kgを単回経口投与した時の組織内濃度推移 (バイオアッセイ法, 平均値, n=3)

② 反復投与

i) ラット

雄ラットにAZM 20mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した時の初回投与及び最終投与後24時間の脾臓、リンパ節、腎臓、肝臓、肺、眼、脂肪及び筋肉の組織内濃度を検討した(表へー4)。

各組織のAZM濃度は7日間の反復投与により脾臓、リンパ節、腎臓、肺、眼及び脂肪で約4~5倍、肝臓及び筋肉では約2倍上昇した。これらの蓄積率は各組織の終末相の半減期(31.0~47.3時間)から求めた理論蓄積率^{註)}(2.4~3.4)とほぼ一致した。

表へー4 ラットにAZM 20mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した時の組織内濃度

組織	投与後24時間の組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$, mL)		濃度比 7日目/1日目
	1日目	7日目	
脾臓	29±4.5	145±72	5.0
リンパ節	19±4.1	89±46	4.7
腎臓	8.1±1.5	30±2.0	3.7
肝臓	16±2.5	26±5.1	1.6
肺	4.2±0.83	17±6.1	4.0
眼	1.8±0.26	7.2±1.2	4.0
脂肪	0.51±0.12	2.2±1.0	4.3
筋肉	0.78±0.12	1.5±0.22	1.9
血清	N.D.	0.06±0.06	—

N.D. : <0.05 $\mu\text{g/mL}$

(HPLC法, 平均値±標準偏差, n = 4)

ii) イヌ

雄イヌにAZM 20mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した時の初回投与及び最終投与後24時間の脾臓、リンパ節、腎臓、肝臓、肺、眼、脂肪及び筋肉の組織内濃度を検討した(表へー5)。

各組織のAZM濃度は7日間の反復投与により脾臓、リンパ節、眼及び脂肪で約6~8倍、腎臓、肝臓、肺及び筋肉では約5倍上昇した。これらの蓄積率は、終末相の半減期(83~101時間)から求めた理論蓄積率^{註)}(5.5~6.6)とほぼ一致した。

註)

$$\text{理論蓄積率} = \frac{1}{1 - \exp(-K \cdot \tau)}, \quad K = \text{消失速度定数}, \quad \tau = \text{投与間隔}$$

表へー5 イヌにAZM 20mg/kgを1日1回7日間反復経口投与した時の組織内濃度

組 織	投与後24時間の組織内濃度 ($\mu\text{g/g}$, mL)		濃度比 7日目/1日目
	1日目	7日目	
脾 臓	52 \pm 19	326 \pm 29	6.3
リンパ節	29 \pm 16	189 \pm 41	6.5
腎臓	26 \pm 19	116 \pm 18	4.5
肝臓	96 \pm 23	457 \pm 133	4.8
肺	32 \pm 19	150 \pm 36	4.7
眼	3.7 \pm 0.42	23 \pm 1.0	6.2
脂肪	0.62 \pm 0.28	5.2 \pm 2.4	8.4
筋肉	1.9 \pm 0.96	9.3 \pm 3.6	4.9
血清	0.34 \pm 0.21	1.05 \pm 0.16	3.1

(HPLC法, 平均値 \pm 標準偏差, n = 3)

<まとめ>

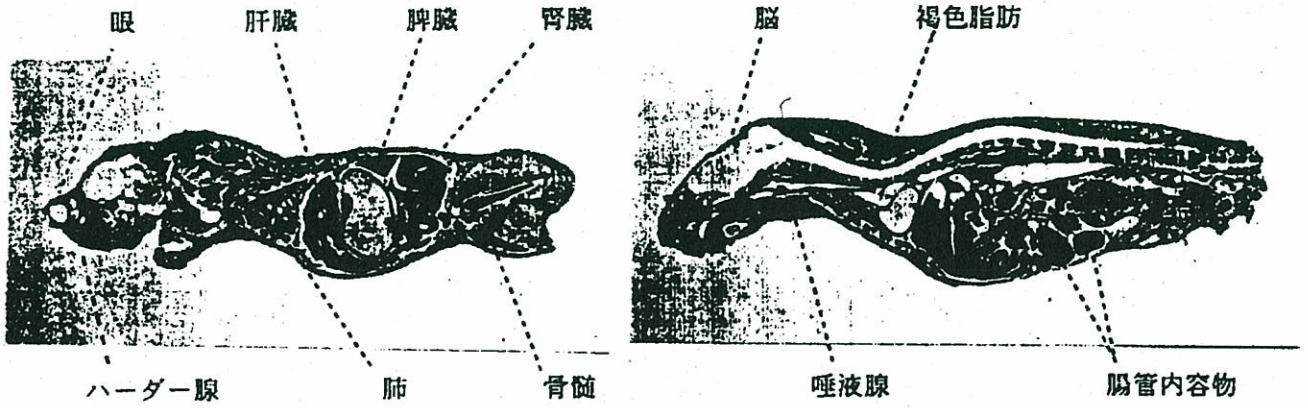
AZMの血清及び組織内濃度の消失半減期は各試験でその解析時間帯によってまちまちであり, 多相性の消失を示すが, 終末相の半減期としてとらえた場合これらは概ねラットで30~50時間, イヌでは60~100時間であった。

3) 全身オートラジオグラフィー

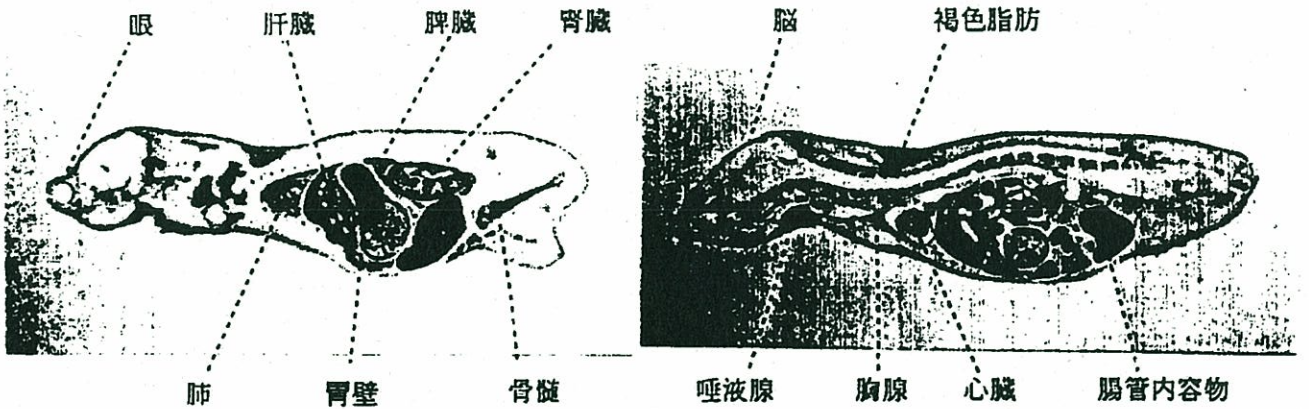
雄マウスに¹⁴C-AZM 20mg/kgを単回経口投与し、投与後6、24及び72時間の全身オートラジオグラムを作成した(図へー10)。

投与後6時間で放射能は各組織に分布し、特に肝臓、脾臓、肺、腎臓、唾液腺及び骨髄への移行が良好であり、他の組織より高い放射能が認められた。投与後24時間ではほとんどの組織において放射能は減衰したが唾液腺、胸腺、胃壁及び肺に高い放射能が認められた。投与後72時間では胸腺、胃壁、脾臓等に放射能が認められたものの、その他の組織からはほとんど消失した。

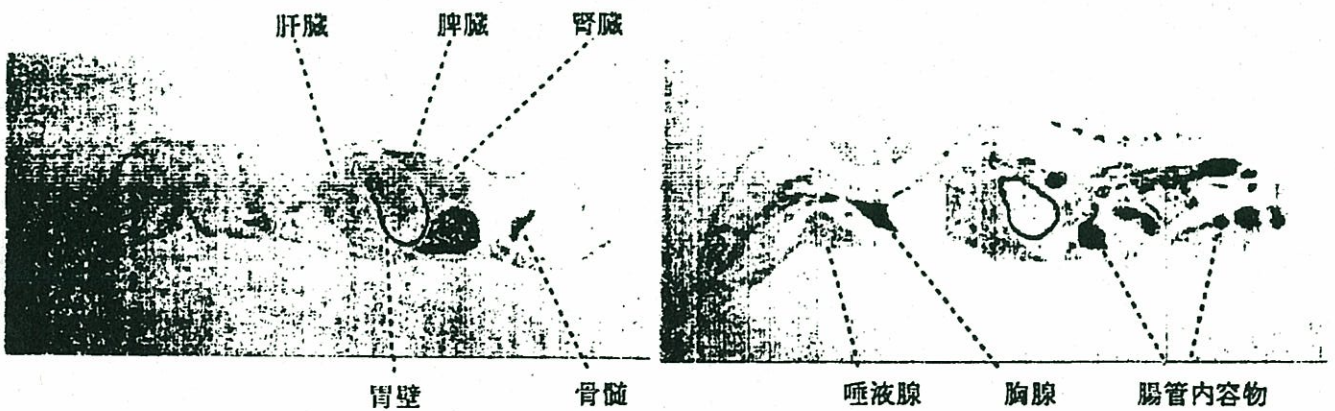
投与後6時間



投与後24時間



投与後72時間



図へー10 マウスに¹⁴C-AZM 20mg/kgを単回経口投与後6、24及び72時間のオートラジオグラム

4) 胎仔への移行

妊娠6日目のラットにAZM 200mg/kgを10日間反復経口投与し、妊娠15日目の母体の血漿中濃度、羊水中濃度及び胎仔内濃度を検討した(表へー6)。

最終投与後6時間の羊水中濃度(1.14 μ g/mL)は、血漿中濃度(1.43 μ g/mL)とほぼ同じ値であったが、この時の胎仔内濃度(10.4 μ g/g)は母体の血漿中濃度より約7倍高い値を示した。

表へー6 妊娠ラットにAZM 200mg/kgを反復経口投与した時の母体の血漿、羊水中濃度及び胎仔内濃度

組織	濃度(μ g/g, mL) / 最終投与後時間		
	1 hr	3 hr	6 hr
母体			
血漿	1.01 \pm 0.32	1.87 \pm 0.71	1.43 \pm 0.18
羊水	-	-	1.14 \pm 0.32
胎仔	-	-	10.4 \pm 1.8

- : 血漿のみサンプリングした。(平均値 \pm 標準偏差, n = 5)

5) 乳汁移行

分娩後14日目の授乳ラットに 14 C-AZM 20mg/kgを単回経口投与し、放射能の授乳中への移行を検討した(表へー7)。

乳汁中放射能濃度は投与後2時間で最も高く、母体の血液(全血)中濃度の3~10倍高い値であった。投与後168時間では母体の血液中濃度及び乳汁中濃度は検出限界以下となった。

表へー7 ラットに 14 C-AZM 20mg/kgを単回経口投与した時の乳汁移行

投与後時間 (hr)	母体の血液中濃度 (μ g eq./mL)	乳汁中濃度 (μ g eq./g)	乳汁/血液
2	1.20	11.86	9.9
	1.14	3.27	2.9
24	0.10	0.31	3.1
72	0.08	0.09	1.1
	N.D.	0.12	-
168	N.D.	N.D.	-

N.D. < 0.05 μ g eq./g, mL

(乳汁は乳汁魂として採取)

(3) 感染部位への薬物移送

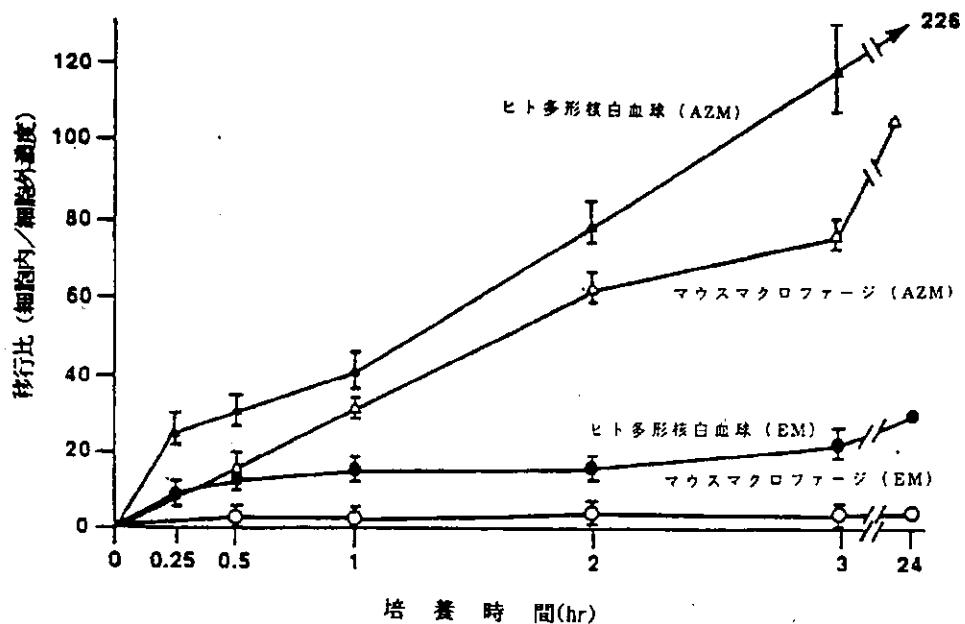
本剤の感染モデル動物実験、特に局所感染モデルにおいては、他剤に比較して*in vitro*薬効試験成績 (MIC) から予測される以上に良好な成績が得られている。このことは本剤の組織移行性、持続性が高いことに関連し、特に本剤の感染組織への高い移行性が重要な役割を持っていると考えられている。以下に本剤の①食細胞への取り込み、②食細胞からの薬物の遊離、③感染組織・非感染組織での薬物濃度比較、④感染部位オートラジオグラフィーについて検討した。

1) 食細胞への移行

① *In vitro*における試験

食細胞であるヒト多形核白血球及びマウスマクロファージに¹⁴C-AZM又は¹⁴C-EM(いずれも10 µg/mL)を添加した培地で培養した時のAZM又はEMの細胞内濃度を測定し、細胞内移行比(細胞内濃度/細胞外濃度)を求めた(図へー11)。培養開始後24時間の多形核白血球におけるAZMの移行比は226であり、EMの移行比(20)の約10倍高い値を示した。AZMの多形核白血球への移行はEMと比較して良好であった。

また、マウスマクロファージにおいても同様の知見が得られた。



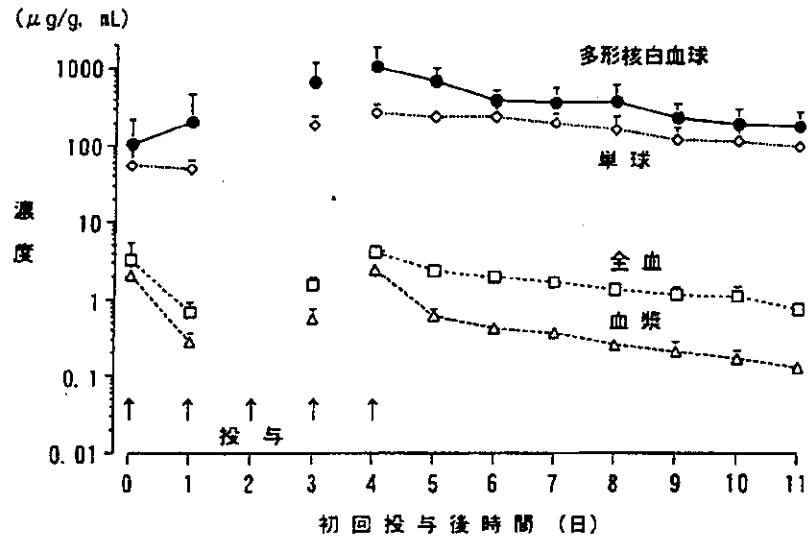
図へー11 AZM又はEMのヒト多形核白血球及びマウスマクロファージへの移行
(平均値±標準偏差, n = 4)

② *In vivo*における試験

イヌ（雌雄）にAZM 20mg/kgを5日間反復経口投与した時の多形核白血球及び単球中濃度を血液（全血）及び血漿中濃度と比較した（図へー12）。

最終投与後0.5時間の多形核白血球及び単球中濃度はそれぞれ1071及び273 μ g/gであり、血漿中濃度（2.48 μ g/mL）の100倍以上高い値を示した。また最終投与後24～168時間の血漿、多形核白血球及び単球中AZMの $T_{1/2}$ はそれぞれ65.4、78.5及び99.7時間であった。

*in vivo*においても*in vitro*と同様に食細胞への良好な移行が認められた。



図へー12 イヌにAZM 20mg/kgを5日間反復経口投与した時の血漿、全血、多形核白血球及び単球中濃度推移 (HPLC法、平均値±標準偏差、n=4)

なお、下記の試験ではAZMがマウス多形核白血球及びマクロファージ中へ取り込まれても、その機能を損なわないことが明らかにされており、生体防御への影響は少なかった。

過酸化水素 (H₂O₂) 産性能及びスーパーオキシドラジカル (O₂⁻) 産性能

食細胞の殺菌作用 (H₂O₂産性能) に対するAZMの影響を検討するため、マウス多形核白血球をAZM (50 μ g/mL) と2時間インキュベートし、細胞内に取り込ませた後、phorbol myristate acetate (PMA) を添加することにより呼吸バーストを誘発させ、過酸化水素産性能を調べた。過酸化水素産性能に対するAZM添加の影響は認められなかった。(AZM処理群: 5.26 \pm 0.4 μ mol, 対照群: 5.85 \pm 0.4 μ mol)。

また、同様に食細胞の殺菌作用の一要因であるスーパーオキシドラジカル (O₂⁻) 産性能に対するAZMの影響を検討するため、マウス腹腔マクロファージをAZM (50 μ g/mL) と24時間インキュベートした後、PMA又はオプソニン化したlatexを加えることにより、呼吸バーストを誘発させ、O₂⁻産性能を調べた。この試験においてもAZMはnitroblue tetrazolium (NBT) 還元能を指標としたO₂⁻産生に影響を与えなかった (AZM処理群: 2.84 \pm 0.6 μ g, 対照群: 3.00 \pm 0.2 μ g)。

食細胞の食菌能及び殺菌能

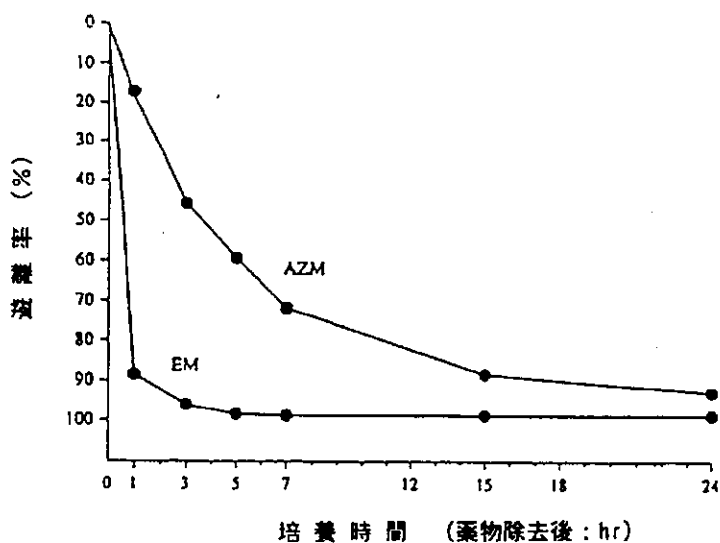
マウス腹腔マクロファージの食菌能及び殺菌能に対するAZMの影響を検討するため、マウス腹腔マクロファージをAZM (10 μ g/mL) と24時間インキュベートし、AZMを食細胞内に取り込ませた後、オプソニン化した*S. aureus*とインキュベートした。マクロファージ内に取り込まれた細菌数をアクリジンオレンジで染色して数えた。AZMによる前処理の有無で食細胞内の細菌数は変化なく、マクロファージの食菌能に対するAZMの影響は認められなかった。また、マクロファージ内で殺菌された細菌数と生菌数（アクリジンオレンジでそれぞれ赤色、緑色に呈色する）の割合にもAZMの前処理による変化はなかった。

2) 食細胞からの遊離

<マクロファージからのAZM及びEMの遊離>

マクロファージに¹⁴C-AZM又は¹⁴C-EM (いずれも10 μ g/mL) を添加した培地で24時間培養して取り込ませた後、薬物無添加培地に交換し、培地中に遊離されるAZM及びEMの遊離速度を経時的に検討した。

図へー13に示したようにEMは培地交換後3時間でほとんどが細胞外に遊離したのに対し、AZMは培地交換24時間後においても細胞内に残存（添加濃度の6.7%）しており、マクロファージからの遊離はEMと比較して緩やかであった。このようなAZMの細胞から緩やかな放出特性が感染での濃度持続性に寄与するものと考えられている。また、細胞内濃度の持続性は*Chlamydia*等の細胞内感染菌に対する本剤の有効性を示唆している。



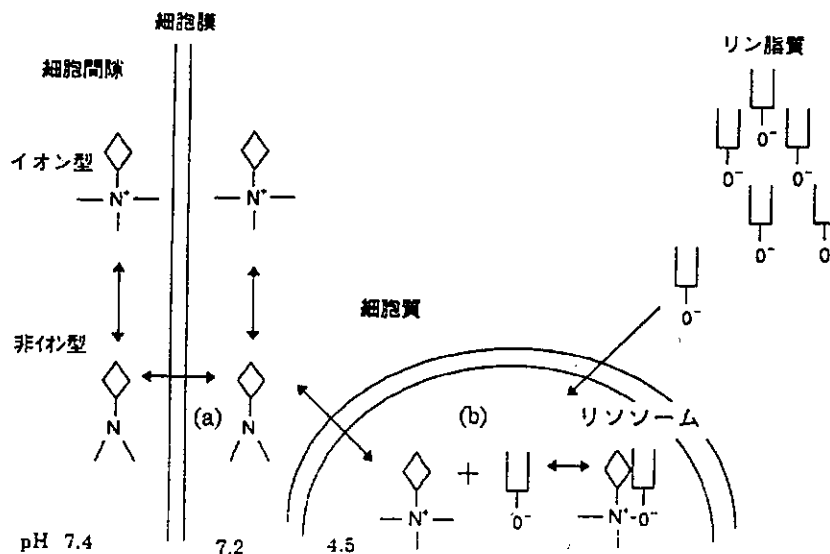
図へー13 マウスマクロファージからのAZM及びEMの遊離

<AZMの細胞からの遊離機序>

AZMは分子内にアミノ基（アグリコン環及びデソサミン環のアミノ基）を2個持つ化合物であり、細胞内に移行し、さらにリソソーム内に移行すると、酸性状態のリソソーム内（pH 4.5～6.0）ではその一部がイオン化される。イオン化されたAZMは、細胞質内のリン脂質と複合体を形成することが知られており^{註1)}、リソソーム内に蓄積しやすく、結果として細胞内の薬物濃度が細胞外濃度に比べ非常に高くなることが報告されている（図へー11参照）。

リソソームからのAZMの遊離はこのプロセスの逆の現象が起こるものと考えられており、休業（投与終了後）により、リソソーム内に形成したリン脂質との複合体から解離したイオン型のAZMは、リソソームから徐々に遊離され、細胞外、血清へと移行する。薬物がリソソームから放出されるためには非イオン型（分子型）であることが必要であるが、AZMはリソソーム内においてほとんどイオン型で存在するため、リソソーム膜を通過しにくく、遊離が緩徐であると報告されている^{註2)}（図へー14）。

なお、次頁に示したようにマクロファージ及び多形核白血球等の食細胞では、上述の機序に加え、細菌を貪食することによりAZMの細胞外への遊離が促進することが知られている。



図へー14 AZMの細胞からの遊離機序

註1) Lüllman, H. et al. (1978): Lipidosis induced by amphiphilic cationic drugs. *Biochem. Pharmacol.* 27: 1103-1108

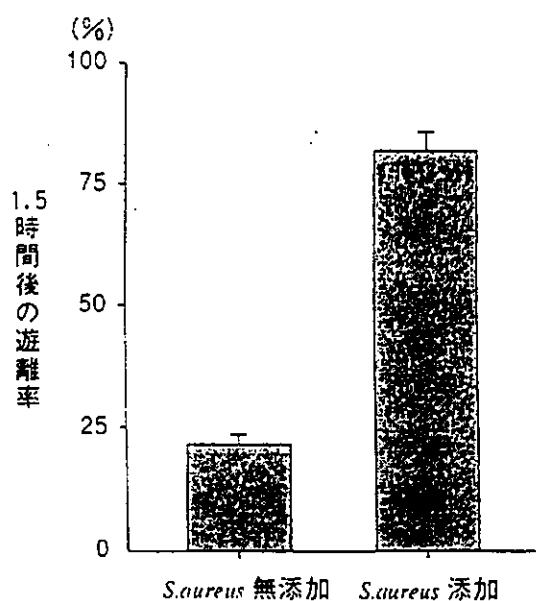
註2) Fietta, A., Merlini, C. and Grassi, G.G. (1997): Requirements for intracellular accumulation and release of clarithromycin and azithromycin by human phagocytes. *J. Chemother.* 9: 23-31

<AZMのマクロファージからの遊離に対する*S. aureus*の影響>

マウスマクロファージを ^3H C-AZM ($10\ \mu\text{g/mL}$) 添加培地で24時間培養し、AZMを取り込ませた後、*S. aureus*添加又は無添加培地で培養した時のAZMの遊離を比較した (図へー15)。

AZMを取り込ませたマクロファージを*S. aureus*添加培地で培養した時、培養開始後1.5時間の遊離率は無添加培地で培養した時より高く、細菌を貪食することによりAZMの遊離が促進されることが確認された。

マクロファージ等の食細胞が細菌を貪食した場合、食細胞内にファゴソームが形成され、リソソームと融合し、ファゴリソソームとなる。ファゴリソソーム内のpHは中性付近になるため、リソソーム内に取り込まれていたAZMは非イオン型 (分子型) となり、食細胞からの遊離が促進するものと考えられる。

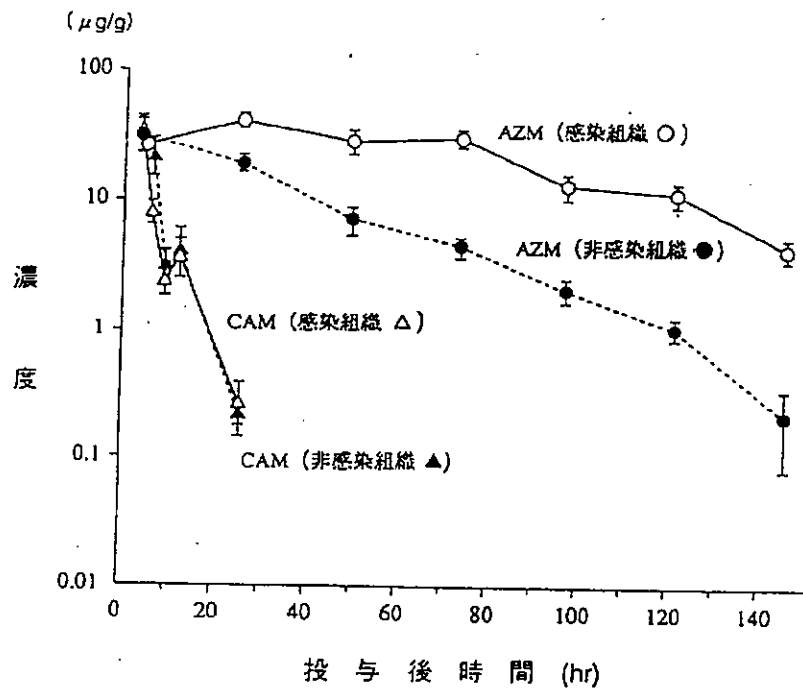


図へー15 AZMのマクロファージからの遊離に対する*S. aureus*の影響
(平均値±標準偏差, n=8)

3) 感染組織への移行

マウス左足大腿部に*S.aureus*を筋肉内接種し、接種後18時間目(局所感染成立時)にAZM 200mg/kg又はクラリスロマイシン(CAM) 200mg/kgを単回経口投与し、感染組織及び非感染組織(菌接種していない右足大腿部筋肉)の薬剤濃度を比較した。

図へー16に示したようにAZMの感染組織内濃度は高く、かつ持続性(投与後97時間まで20~40 $\mu\text{g/g}$)を示し、投与後24時間以降において非感染組織より有意に高い値を示した($p=0.0002$)。一方、CAM投与時の感染組織内濃度は非感染組織とほぼ同じ値で推移し、有意な差は認められなかった($p=0.54$)。このようにAZMの長い消失半減期を反映して、AZMの感染組織のAUC_{0-∞}は3552 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$ と、CAMの感染組織のAUC_{0-∞}(187 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/g}$)より19倍高い値を示した。



図へー16 感染モデルにおけるAZM及びCAMの感染組織への移行
(バイオアッセイ法, 平均値±標準誤差, n=5)

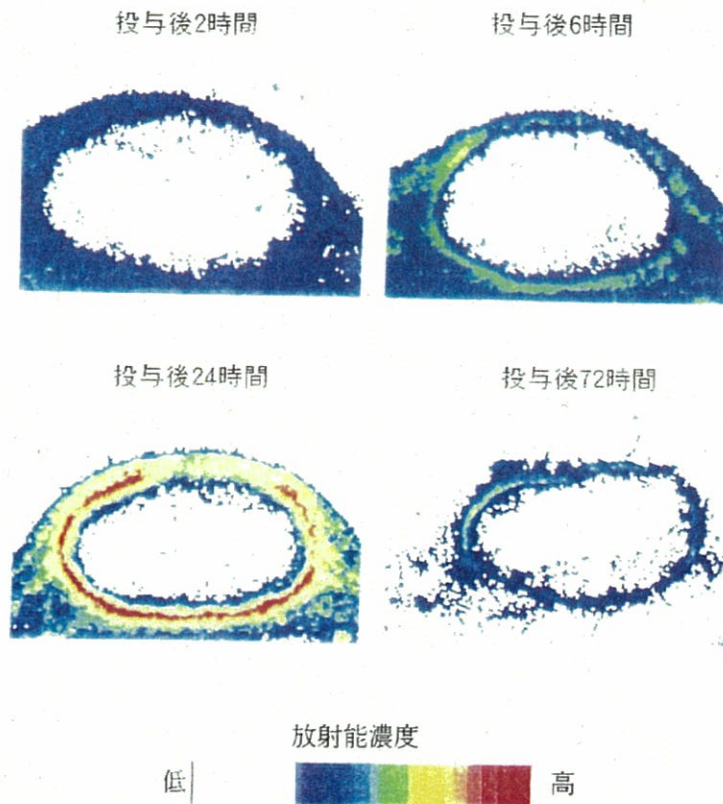
4) 感染部位オートラジオグラフィ

S.aureus (3×10^6 CFU) の菌液を染み込ませたペーパーディスクを背部皮下に埋め込み感染させ、感染5日目のマウスに ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回経口投与した時のオートラジオグラムを作成し、感染部位における放射能の分布を調べた(図へー17)。

投与後6時間よりペーパーディスクの周囲(感染部位)に放射能が集積し始め、投与後24時間では明らかに非感染部位より高くなるのが観察された。投与後72時間でも感染部位は周辺の皮下と比べ明らかに高く、 ^{14}C -AZMが感染部位に保持されていることが示された。

また、投与後24時間の感染部位の標本及びマイクロオートラジオグラムからペーパーディスクの周囲の感染部位には多形核白血球及びマクロファージが集まり、同部位に存在する線維芽細胞^{註)}も含めこれらの細胞上に放射能が分布していることが観察された。

前述のように*in vitro*及び*in vivo*試験でAZMが高濃度に食細胞内に移行することを考慮すると食細胞内に取り込まれたAZMが食細胞の遊走により標的である感染部位に効率的に送達されているものと考えられる。



図へー17 AZMの感染部位オートラジオグラフィ

註) GladueらはAZMの線維芽細胞への移行について検討した

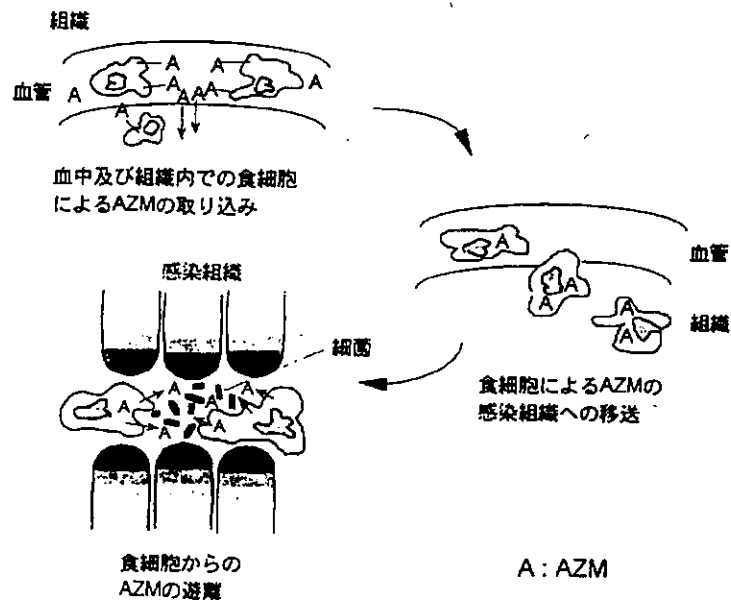
ヒト線維芽細胞をAZM ($10 \mu\text{g}/\text{mL}$) を添加した培地で培養した場合、高濃度のAZMが細胞内に移行した。また、あらかじめAZMを取り込ませた線維芽細胞と多形核白血球を培養した場合、より高濃度のAZMが白血球内に移行した。このことはAZMの線維芽細胞への取り込みが感染病巣の薬物濃度保持に大きく関与していることを示唆している。

<まとめ>

以上のことをまとめて図へー18に示した。

AZMは血液及び組織で白血球等の食細胞に取り込まれた後、食細胞の遊走により感染部位に運ばれる。これにより感染組織のAZM濃度は高い濃度となり、かつ持続性を示す。感染組織では食細胞が細菌を食食することにより食細胞からのAZMの遊離が促進されるため、細菌に対して効果的に作用する。これらのことから本剤自体が食細胞に良好に取り込まれ、感染組織に効率的に送達されるといういわばphagocyte delivery又はdrug deliveryの機能を有することが示唆される

註1。



図へー18 AZMの食細胞による感染部位への薬物移送

(4) 血清蛋白との結合

1) *In vitro*

ラット、イヌ及びヒト血清を用いてAZM、CAM及びEMの蛋白結合率を超遠心法により検討した結果を表へー8に示した。いずれの血清においてもAZMの蛋白結合率は10~23%であった。ヒト血清に対するAZMの蛋白結合率(15~17%)はCAM(67~71%)及びEM(71~78%)と比較して低い値を示した。

なお、ロキシシロマイシン^{註1)}及びロキタマイシン^{註2)}のヒトの血清蛋白結合率はそれぞれ85~95%及び88.5~91.5%であることが報告されており、AZMはマクロライド系抗生物質の中でも特に蛋白結合率の低いことが示された。

表へー8 動物及びヒト血清に対するAZM、CAM及びEMの蛋白結合率 (*in vitro*)

薬物	動物種	蛋白結合率 (%)		
		0.1 μ g/ml	0.5 μ g/ml	2.0 μ g/ml
AZM	ラット	17.6 \pm 0.8	14.3 \pm 2.8	10.9 \pm 3.4
	イヌ	22.7 \pm 4.2	22.5 \pm 4.7	17.2 \pm 2.8
	ヒト	16.8 \pm 1.7	15.4 \pm 2.9	17.2 \pm 1.4
CAM	ヒト	68.8 \pm 2.1	71.3 \pm 9.2	67.3 \pm 3.0
EM	ヒト	77.6 \pm 9.4	71.3 \pm 2.1	75.5 \pm 4.0

(平均値 \pm 標準偏差, n=3)

2) *In vivo*

健常成人男子にAZM 500mgを単回経口投与した時の血清を用いて*in vivo*における蛋白結合率を超遠心法により検討した(表へー9)。

AZMのヒト血清蛋白結合率は*in vivo*においても12~20%を示し、*in vitro*の成績とよく一致した。

表へー9 ヒト血清に対するAZMの蛋白結合率 (*in vivo*)

蛋白結合率 (%)		
1 hr	2 hr	4 hr
12.2 \pm 6.4	12.8 \pm 5.8	20.3 \pm 6.7

(平均値 \pm 標準偏差, n=3)

註1) Zini, R. et al. (1988): *In vitro* study of roxithromycin binding to serum proteins and erythrocytes in man, *Brit. J. of Clin. Prac.*, 42, Suppl. 55: 54

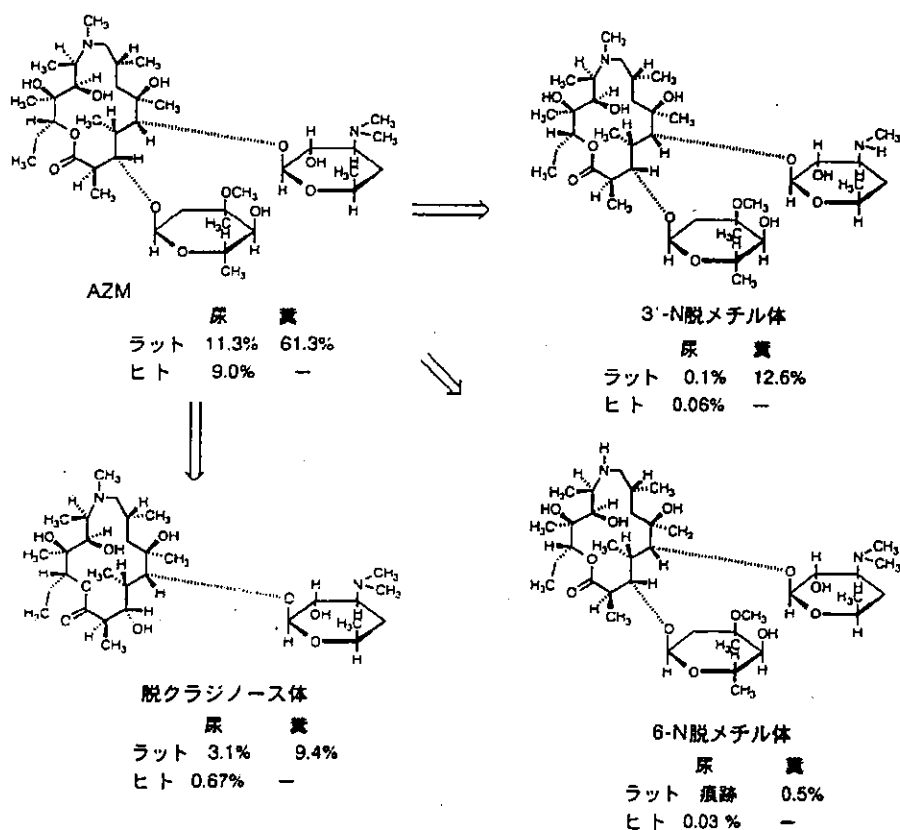
註2) 最近の新薬 No. 35: 96-98, (1984)

(5) 代謝

1) 尿及び糞中代謝物^{注)}

雄ラットにAZM 20mg/kgを単回経口投与後168時間までの尿及び糞中の未変化体及び代謝物濃度を測定し、投与量に対する割合を次頁の表へ-10に示した。また、これらの成績から推定した代謝経路を図へ-19に示した。

投与後168時間までの尿及び糞中には未変化体が最も多く検出され、それぞれ投与量の11.3及び61.3%であった。尿中には未変化体の他に脱クラジノース体(3.1%)が認められ、3'-N脱メチル体、6-N脱メチル体はいずれも0.1%以下であった。糞中には未変化体の他に3'-N脱メチル体(12.6%)及び脱クラジノース体(9.4%)が検出され、6-N脱メチル体は投与量の0.5%であった。AZMの大部分は代謝を受けず、未変化体として排泄されることが示された。



図へ-19 ラットにおけるAZMの推定代謝経路

注) ヒトの胆汁中においても未変化体が最も多く認められ、代謝物としては3'-N脱メチル体、6-N脱メチル体及び脱クラジノース体が認められている(図へ-30)

表へー10 ラットにAZM 20mg/kgを単回経口投与した時の尿及び糞中AZM及びその代謝物の割合

A Z M及び その代謝物	A Z M及びその代謝物の割合 (投与量に対する%)			
	0~24hr		0~168hr	
	尿	糞	尿	糞
A Z M	7.5±0.7	40.6±4.5	11.3±0.8	61.3±4.5
脱クラジノース体	1.8±0.6	6.0±0.9	3.1±1.2	9.4±1.0
3'-N脱メチル体	0.1±0.0	7.6±1.2	0.1±0.0	12.6±1.7
6-N脱メチル体	t	0.5±0.7	t	0.5±0.7
合 計	9.4±1.1	54.7±5.1	14.5±1.8	83.8±3.9

t : 痕跡量 (平均値±標準偏差, n = 4)

2) 胆汁中代謝物

雄ラットにAZM 20mg/kgを単回経口投与した時の胆汁中代謝物の割合を表へー11に示した。

胆汁においても尿及び糞と同様未変化体が最も多く、投与後48時間までに投与量の4.7%が確認された。胆汁中の主要代謝物は3'-N脱メチル体 (3.7%) であり、脱クラジノース体及び6-N脱メチル体は少なかった。

なお、微量代謝物として脱ジメチル体、クラジノースの0-脱メチル体、アグリコン又はデソサミンの水酸化体が確認されている。

表へー11 ラットにAZM 20mg/kgを単回経口投与した時の胆汁中AZM及びその代謝物の割合

A Z M及び その代謝物	A Z M及びその代謝物の割合 (投与量に対する%)	
	0~24hr	0~48hr
A Z M	4.1±1.3	4.7±1.4
脱クラジノース体	0.8±0.8	1.0±0.9
3'-N脱メチル体	2.9±0.4	3.7±0.6
6-N脱メチル体	0.3±0.1	0.4±0.1
合 計	8.1±1.3	9.8±1.4

(平均値±標準偏差, n = 4)

3) 代謝物の抗菌活性

各種標準株に対するAZM及びその主要代謝物である3'-N脱メチル体、6-N脱メチル体及び脱クラジノース体のMICを日本化学療法学会標準法に従って測定し、表へ-12に示した。

グラム陽性菌に対して6-N脱メチル体はAZMの約1/2、3'-N脱メチル体はAZMの約1/10の抗菌活性を示したのに対し、脱クラジノース体はほとんど抗菌活性を示さなかった。また、各代謝物ともAZMより弱いながらグラム陰性菌に対する抗菌活性も認められた。

なお、後述するようにヒト血液には代謝物の存在が確認されなかった(概要379頁)ことから、体内での薬効は未変化体であるAZMによるものと考えられる。

表へ-12 AZM及びその代謝物の抗菌活性

試験菌株	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
	AZM	3'-N脱メチル体	6-N脱メチル体	脱クラジノース体
グラム陽性菌				
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.39	3.13	0.78	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.39	12.5	0.78	>100
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.39	3.13	0.78	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.20	3.13	0.39	>100
<i>Staphylococcus epidermidis</i> No. 26	0.20	1.56	0.20	>100
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	0.05	0.39	0.10	>100
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1.56	25	1.56	>100
グラム陰性菌				
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	3.13	50	6.25	50
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IID 979	6.25	50	25	25
<i>Citrobacter freundii</i> NIH17	3.13	50	25	25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> No. 1	1.56	6.25	6.25	12.5

接種菌量： 10^6 CFU/mL

(6) 肝薬物代謝酵素系に対する作用

EMでは、ラットに高用量(1.5g/kgを1日1回4日間又は800mg/kgを1日1回7日間)で反復経口投与した時、N-脱メチル化酵素(CYP3A)の自己誘導を惹起し、さらに誘導した酵素と解離しにくい複合体(チトクロムP-450-代謝物複合体)を形成することで、選択的な阻害が起こることが報告されている^{註1), 註2)}。

そこで本試験においてはAZMの肝薬物代謝酵素系に対する影響をEMと比較するため、雄ラットにAZM 200mg/kg (臨床量の約20倍) 又はEM 800mg/kg (臨床量の約30倍) を1日1回7日間反復経口投与し、肝重量、NADPH-チトクロムc還元酵素及びN-脱メチル化酵素活性並びにチトクロムP-450含量について検討した(表へ-13)。

AZM投与群では、N-脱メチル化酵素活性が対照群よりも高い値を示した(p<0.05)が、肝重量の変化及びNADPH-チトクロムc還元酵素の誘導は認められず、また、チトクロムP-450-代謝物複合体の形成も観察されなかった。

一方、EM投与群では肝重量の変化は観察されなかったが、N-脱メチル化酵素活性、NADPH-チトクロムc還元酵素活性の誘導が認められた(p<0.05)。また、チトクロムP-450-代謝物複合体の形成も観察され、代謝阻害が示唆された。

以上のようにAZMの肝薬物代謝酵素系に対する影響はEMよりはるかに弱いものと思われる。

表へ-13 AZM及びEMの肝薬物代謝酵素系に対する影響

測定項目		対照群	AZM投与群	対照群	EM投与群
肝組織内濃度(μg/g)		-	1531±207	-	13.0±4.3
肝重量(g)		3.4±0.2	3.3±0.1	3.3±0.3	3.5±0.3
NADPH-チトクロムc還元酵素 (nmol/min/mg protein)		296±25	323±52	243±31	355±49*
チトクロムP-450 (nmol/mg protein)	非複合体	0.749±0.286	0.590±0.213	0.752±0.369	0.815±0.138
	複合体	0	0	0	0.665±0.197*
	総量 ^{a)}	0.600±0.124	0.631±0.177	0.676±0.128	1.710±0.398*
N-脱メチル化酵素活性 (nmol HCHO/15min/mg protein)	AZM ^{b)}	5.18±1.55	12.56±4.60*	8.35±3.91	21.60±4.72*
	EM ^{b)}	7.90±5.30	17.20±5.21*	7.23±4.73	23.43±4.43*

a) 非複合体、複合体及び総チトクロムP-450含量をそれぞれについて (平均値±標準偏差, n=6) 測定したので非複合体+複合体=総量とならなかった。

b) N-脱メチル化酵素活性の測定に基質として用いた。

* : p<0.05(t-検定)

註1) Danan, G., Descatoire, V. and Pessayre D. (1981): Self-induction by erythromycin of its own transformation into a metabolite forming an inactive complex with reduced cytochrome P-450. J. Pharmacol. Exp. Ther. 218: 509-514

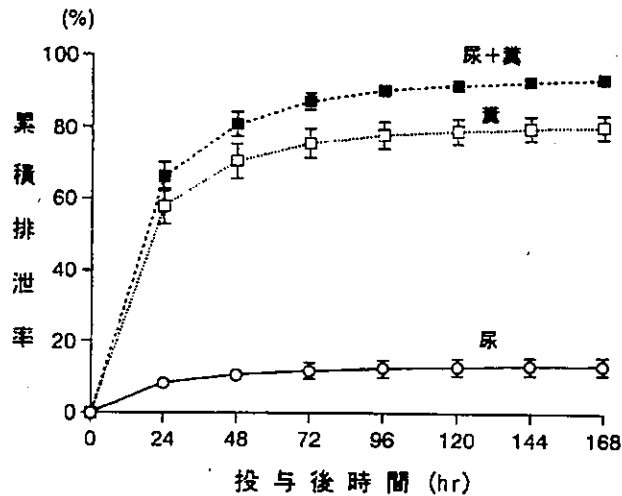
註2) Villa, P., Sassella, D., Corada, M. and Bartosek, I. (1987): Effect of roxithromycin, a new semisynthetic macrolide, and two erythromycins on drug metabolizing enzymes in rat liver. J. Antibiot. 41(4): 563-569

(7) 排泄

1) 尿, 糞中排泄

① 経口投与

雄ラットに ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回経口投与した時の尿, 糞中放射能排泄率を図へー20に示した。投与後24時間までの尿及び糞中放射能排泄率はそれぞれ投与放射能の8.2及び57.7%であり, 投与後168時間までの累積放射能排泄率は, それぞれ投与放射能の13.3及び80.3%であった。また投与後72時間までの呼気中にも3.1%が排泄され, 投与後7日目のラットの全身からは投与放射能の3.3%が回収されており, 尿及び糞中排泄率と合わせると100%が回収された。



図へー20 ラットに ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回経口投与後の尿及び糞中放射能排泄 (平均値±標準偏差, n = 5)

② 静脈内投与

雄ラットに ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回静脈内投与した時の尿, 糞中放射能排泄率を検討した。投与後168時間までの尿及び糞中放射能排泄率は, それぞれ投与放射能の26.9及び58.7%であった。また, 投与後72時間までの呼気中にも投与放射能の3.5%が排泄され, 投与後7日目のラットの全身からは投与放射能の6.1%が回収されており, 尿及び糞中排泄率と合わせると95.2%が回収された。

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環

① 経口投与

胆管瘻ラット（雄）に ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回経口投与した時の胆汁中放射能排泄率を検討した（表へー14）。投与後48時間までに投与放射能の8.1%が胆汁中に排泄された。また、投与後0～6時間に得られた胆汁を別のラットの十二指腸内に投与し、投与後48時間までの胆汁中排泄率を測定した。投与後48時間までの胆汁中には投与放射能の $3.6 \pm 1.8\%$ （ $n = 7$ ）が排泄され、腸肝循環はわずかであった。

表へー14 ラットに ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回経口投与後の胆汁中放射能排泄

	累積排泄率 (%)		
	0～6	0～24	0～48 (時間)
胆汁	2.6 ± 0.9	6.1 ± 1.7	8.1 ± 1.5

(平均値±標準偏差, $n = 7$)

② 静脈投与

胆管瘻ラット（雄）に ^{14}C -AZM 20mg/kgを単回静脈内投与し、胆汁、糞及び腸管内容物の放射能を測定した（表へー15）。

投与後48時間までの胆汁中放射能排泄率は投与放射能の17.6%であった。カニューレを施した総胆管から胆汁を体外に導いた状態で静脈投与しているにも関わらず、糞及び腸管内容物中にそれぞれ投与放射能の6.0及び3.0%が検出されたことから、Richard^(註)も報告しているようにAZMは一部腸管への滲出により排泄されることが示唆された。

表へー15 ラットに ^{14}C -AZM を単回静脈内投与後の胆汁及び糞中排泄

	累積排泄率 (%)		
	0～6 hr	0～24hr	0～48hr
胆汁	12.2 ± 4.0	15.5 ± 4.3	17.6 ± 4.7
糞	—	1.8 ± 1.1	6.0 ± 2.7
腸管内容物 (投与後48時間)	—	—	3.0 ± 1.8

(平均値±標準偏差, $n = 9$)

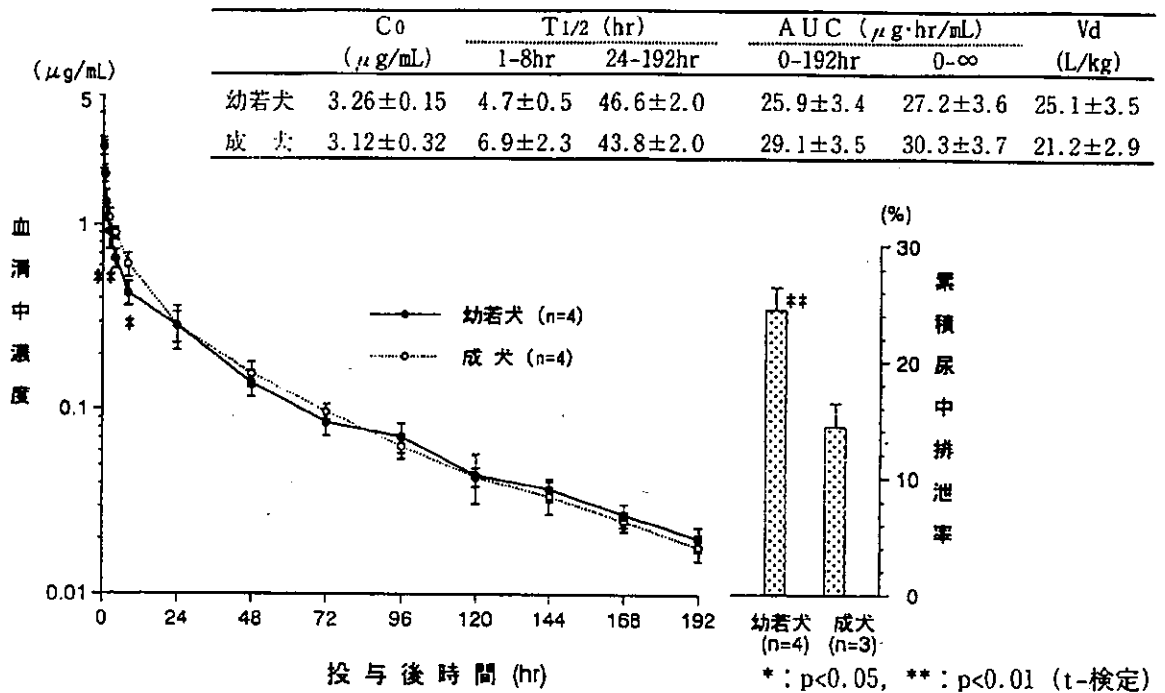
以上のように経口投与及び静脈内投与時の排泄試験の成績からAZMは尿よりも糞中への排泄が多く、その糞中への排泄には腸管への滲出及び胆汁中排泄の寄与が大きいことが示唆された。

註) Richard, W. (1994) : The pharmacokinetics of Azithromycin, Rev. Contemp. Pharmacother. 5, 329-340

(8) 幼若ビーグル犬と成犬における薬物動態の比較

生後35日齢の幼若ビーグル犬及び成犬にAZM 10mg/kgを単回静脈内投与した時の薬物動態を検討した(図へー21)。

投与後4及び8時間の血清中濃度は成犬の方がやや高かったが、その他の血清中濃度はほぼ同じ値を示し有意な差はなかった。C₀は幼若犬 3.26 μg/mL, 成犬 3.12 μg/mL, AUC_{0-∞}は幼若犬 27.2 μg·hr/mL, 成犬 30.3 μg·hr/mLであり、投与後24時間以降のT_{1/2}は幼若犬46.6時間, 成犬43.8時間といずれのパラメータにおいても有意な差は認められなかった。投与後192時間までの尿中排泄率は幼若犬24.5%, 成犬14.4%であり有意差(p<0.01)が認められた。幼若犬では成犬と比べて尿中濃度は低い(成犬の約1/3)が体重あたりの尿量が多い(成犬の4~7倍)ため尿中排泄率が高くなったものと考えられる。

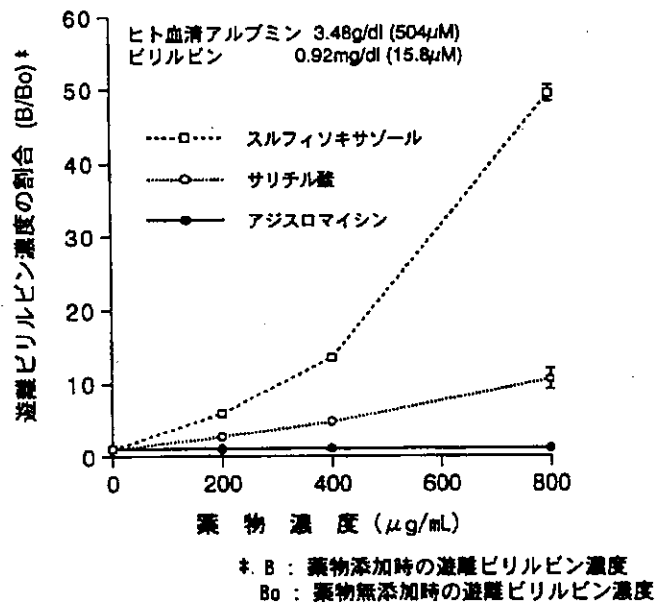


図へー21 幼若犬及び成犬にAZM 10mg/kgを単回静脈内投与後の血清中濃度推移及び尿中排泄
(血清: バイオアッセイ法, 尿: HPLC法, 平均値±標準偏差)

(9) ビリルビン-血清アルブミン結合に及ぼす影響

AZMのビリルビン-血清アルブミン結合に及ぼす影響を検討するため、ヒト血清アルブミン (HSA) 及びビリルビンをそれぞれ小児期における濃度 (HSA: 3.48g/dl^{註1)}, ビリルビン: 0.92mg/dl^{註2)}) に設定し、薬物と *in vitro* でインキュベートした時の遊離ビリルビン濃度を Brodersen の酵素法^{註3)} に従って測定した (図へ-22)。

陽性対照として使用したサリチル酸、スルフィソキサゾールは 200 μ g/mL 以上の濃度で明らかにビリルビンを HSA から遊離させたが、AZM は臨床濃度域 (0.2 ~ 2 μ g/mL) より 100 倍以上高い濃度域 (200 ~ 800 μ g/mL) においてもビリルビン-血清アルブミン結合にまったく影響を与えなかった。



図へ-22 AZMのビリルビン-血清アルブミン結合に対する影響
(平均値 \pm 標準偏差, n = 3)

註1) 河井 忠ら (1976) : 総蛋白・蛋白分画, 日本臨床 34, 1812~1820

註2) 岩波文門ら (1976) : ビリルビン (小児科領域), 日本臨床 34, 1964~1970

註3) Brodersen, R. (1974): Competitive binding of bilirubin and drugs to human serum albumin studied by enzymatic oxidation. J. Clin. Invest. 54:1353-1364

3. ヒトにおける成績

(1) 健常人における検討

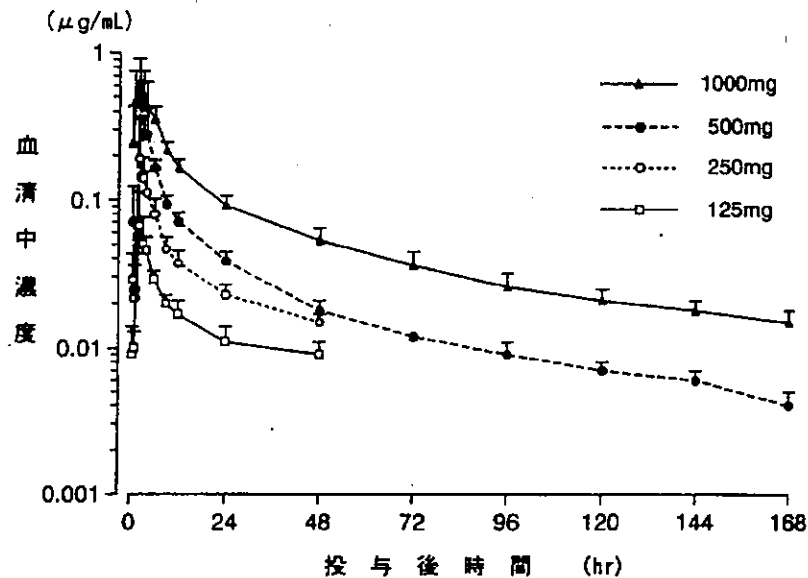
1) 血清中濃度

① 単回投与

健常成人男子24例（各投与群6例）にAZM 125, 250, 500及び1000mgを空腹時に単回経口投与した時の薬物動態を検討した。

AZM 125, 250, 500及び1000mgを経口投与した時の C_{max} はそれぞれ0.09, 0.24, 0.58及び0.74 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与後48時間値 (C_{48}) はそれぞれ0.009, 0.015, 0.018及び0.053 $\mu\text{g/mL}$ であり、500mg投与群の48時間以降の血清中濃度推移は予測より低い値を示したが、 AUC_{0-48} はそれぞれ0.76, 1.73, 3.32及び7.29 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と投与量に対応して増加し、500mg及び1000mg投与群についての AUC_{0-168} もそれぞれ4.41及び10.51 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と投与量に対応して増加した。AZMの血清中濃度は多相性の消失を示し、 $T_{1/2}$ は最高濃度を示した時点から投与後9時間では2.8~4.0時間、投与後9~48時間では17~39時間、投与後48時間以降（500及び1000mg投与）では62~68時間であった（図へ-23）。

また、HPLCによる分析では血清中に代謝物は検出されず、HPLCによるAZMの測定値はバイオアッセイの測定値とほぼ同じであったことからヒト血液中にAZM以外の抗菌活性を示す代謝物はほとんど存在しないものと推測された。



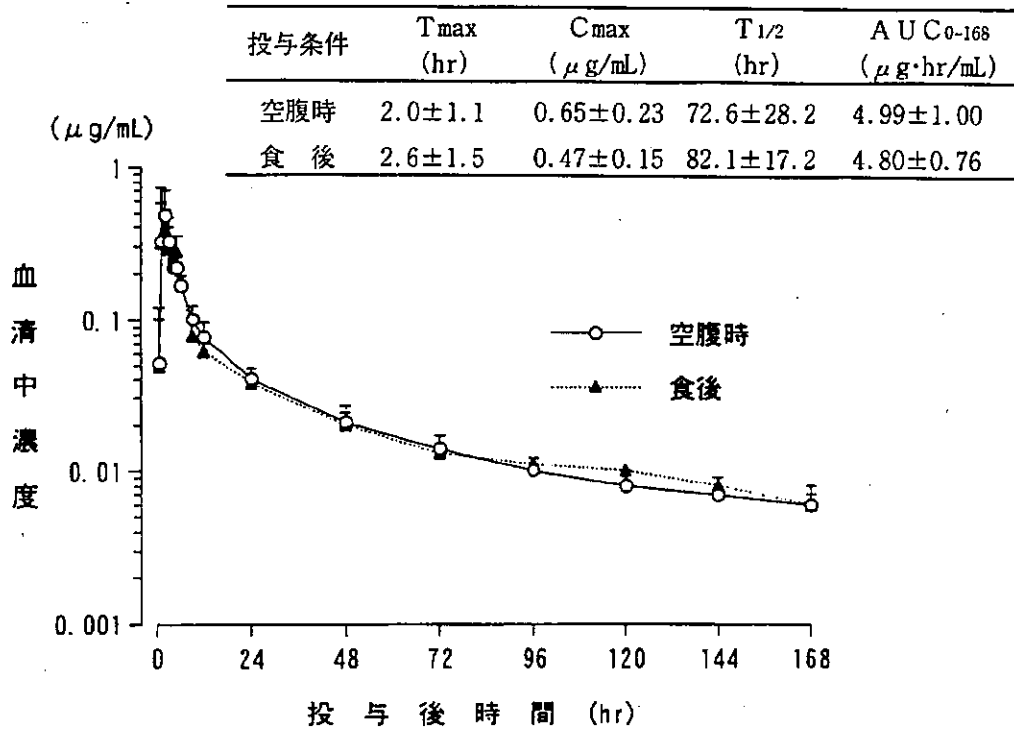
投与量 (mg)	T_{max} (hr)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$T_{1/2}$ (hr)			AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	
			Peak-9	9-48	48-168	0-48	0-168
125	2.5±0.8	0.09±0.02	3.5±0.6	39.0±11.7	—	0.76±0.13	—
250	2.7±0.8	0.24±0.12	3.2±1.0	25.7±2.7	—	1.73±0.39	—
500	2.5±0.8	0.58±0.11	2.8±0.5	17.2±2.7	61.9±9.4	3.32±0.46	4.41±0.48
1000	2.3±0.8	0.74±0.14	4.0±0.7	20.2±2.2	68.1±12.4	7.29±1.16	10.51±1.72

図へ-23 健常成人男子にAZM 125, 250, 500及び1000mgを単回経口投与した時の血清中濃度推移 (HPLC法, 平均値±標準偏差, n=6)

② 食事の影響

健康成人男子8例にAZM 500mgを空腹時又は食後にクロスオーバー法で単回経口投与し、AZMの吸収に及ぼす食事の影響を検討した(図へ-24)。

T_{max}は空腹時で2.0時間、食後で2.6時間と食後投与で遅くなる傾向にあった。C_{max}は空腹時で0.65 μg/mL、食後で0.47 μg/mLと食後投与で約30%減少したが有意な差(t-検定)はなかった。AZMの臨床効果には組織内濃度が重要と考えられており、AUC₀₋₁₆₈は空腹時で4.99 μg·hr/mL、食後で4.80 μg·hr/mLと同様の値を示したことから、また、投与後48~168時間のT_{1/2}は空腹時で72.6時間、食後で82.1時間であり、組織内濃度の持続性に関与すると考えられるこれらのパラメータのいずれにおいても有意差は認められていないことから、本薬の薬物動態に対する食事の影響はないと判断された。



図へ-24 健康成人男子にAZM 500mgを空腹時又は食後単回経口投与した時の血清中濃度推移 (HPLC法, 平均値±標準偏差, n=8)

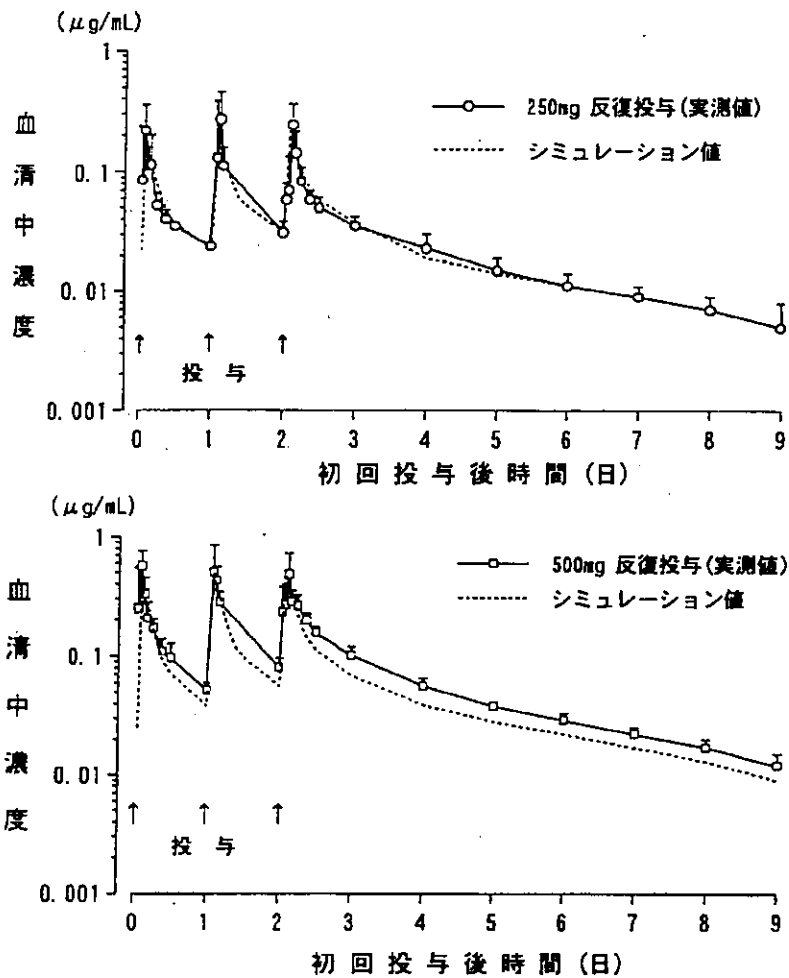
③ 反復投与

i) 3日間反復投与

健康成人男子12例を2群に分け、それぞれAZM 250又は500mgを1日1回3日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した(図へ-25)。

AZM 250mgを反復経口投与した時のC_{max}は3日間を通して変動は認められなかったが、C₂₄及びAUC₀₋₂₄の蓄積率はそれぞれ1.5及び1.3であった。また、AZM 500mgを反復経口投与した時のC_{max}も250mg投与の場合と同様、3日間を通して変動は認められなかったが、C₂₄及びAUC₀₋₂₄の蓄積率はそれぞれ2.0及び1.4であった。3日間反復経口投与時の血清中濃度推移

は、250又は500mg単回投与時の血清中濃度をもとに重ね合わせ法^{註)}によりシミュレーションした場合とはほぼ同じ濃度推移を示した。いずれの投与群においても血清中濃度の減衰は単回投与時のデータを基礎としたシミュレーションカーブとよく一致しており、終末相の濃度推移に反復投与による変動はなかった。



投与量 (mg)	Tmax (hr)	Cmax (μg/mL)	C24 (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	蓄積率(3日目/1日目)			
					Cmax	C ₂₄	AUC ₀₋₂₄	
250	1日目	2.2±1.0	0.30±0.10	0.02±0.00	1.25±0.23	1.0	1.5	1.3
	3日目	3.2±0.4	0.29±0.06	0.03±0.01	1.57±0.28			
500	1日目	1.7±0.5	0.64±0.16	0.05±0.01	3.24±0.64	0.8	2.0	1.4
	3日目	2.3±0.8	0.54±0.19	0.10±0.02	4.46±0.59			

図へー25 健康成人男子にAZM 250又は500mgを1日1回3日間反復経口投与した時の血清中濃度推移 (HPLC法, 平均値±標準偏差, n = 6)

註) Wagner, J.G. (1975): Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Pub, Hamilton, IL., 137-143

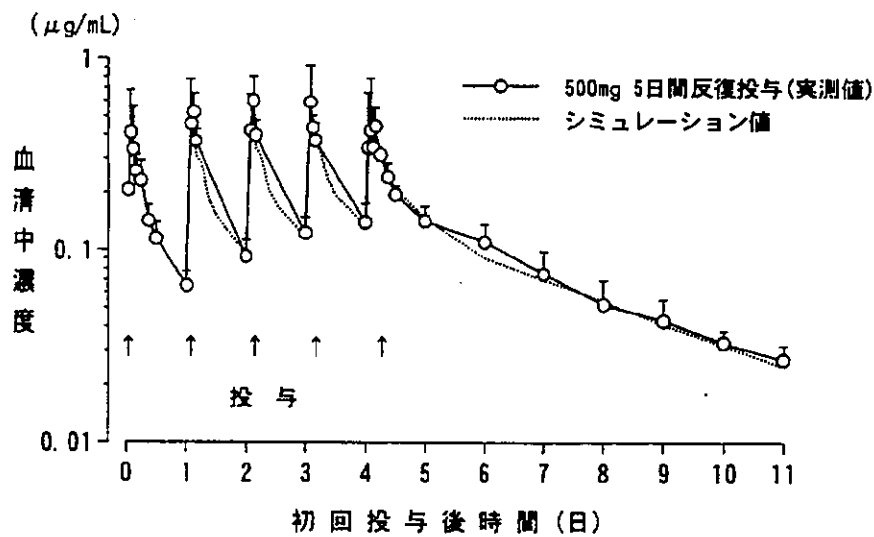
ii) 5日間反復投与

健常成人男子12例にAZM 500mg又はプラセボを1日1回5日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した(図へ-26)。

C_{max}は5日間を通して0.5~0.7 $\mu\text{g/mL}$ の範囲にあり、明らかな上昇傾向は認められなかった。投与初日及び5日目のC₂₄はそれぞれ0.07及び0.14 $\mu\text{g/mL}$ であり、5日間の反復投与による蓄積率は2.0であった。また、AUC₀₋₂₄は1日目3.60 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、5日目5.65 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、蓄積率は1.6であった。5日間反復投与時の血清中濃度は初回投与時の血清中濃度と最終投与後48~168時間のT_{1/2}をもとに重ね合わせ法によりシミュレーションした時の濃度推移とよく一致しており、反復投与によるT_{1/2}の変動はなかった。

AZMをヒトに単回投与した時のT_{1/2}は60~70時間(図へ-23)とかなり大きい値を示すものの、3日間又は5日間反復経口投与時の実測値はいずれも単回投与時のデータをもとにシミュレーションした値とよく一致しており、反復投与による体内動態の変化はなかった。

なお、プラセボを投与した被験者6例の血清検体についてバイオアッセイ法により測定したが、血清中濃度は検出限界以下(<0.006 $\mu\text{g/mL}$)であった。



投与量 (mg)	T _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C ₂₄ ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	蓄積率(5日目/1日目)			
					C _{max}	C ₂₄	AUC ₀₋₂₄	
500	1日目	2.5±1.9	0.55±0.20	0.07±0.01	3.60±0.75			
	5日目	2.8±1.3	0.68±0.27	0.14±0.03	5.65±1.14	1.2	2.0	1.6

図へ-26 健常成人男子にAZM 500mgを1日1回5日間反復経口投与した時の血清中濃度推移(バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, n=6)

[参考資料]

6日間反復投与

[外国データ]

健康成人男子18例を2群に分け、12例にはAZMを初日500mgを1日2回、以後5日間500mgを1日1回計6日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した(総投与量3.5g)。6例は対照群とし、プラセボカプセルを投与した。

投与初日及び6日目のAZMのC_{max}はそれぞれ0.41及び0.62 μg/mL、C₂₄はそれぞれ0.08及び0.12 μg/mLであった。AUC₀₋₁₂は投与初日で1.77 μg·hr/mL、6日目で3.18 μg·hr/mLであり、いずれのパラメータも6日間の反復投与により1.5~1.8倍上昇した(表へ-16)。これらの蓄積率は5日間反復投与時の成績(国内データ、図へ-26)と同様であった。

最終投与後24~144時間のT_{1/2}は56時間であり、500mgを単回経口投与した時のT_{1/2}(61.9時間)とほぼ同じ値を示した。

表へ-16 健康成人男子にAZMを6日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	C ₂₄ (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	蓄積率(6日目/1日目)		
					C _{max}	C ₂₄	AUC ₀₋₁₂
1日目	2.1±0.7	0.41±0.19	0.08±0.03	1.77±0.58	1.5	1.5	1.8
6日目	2.6±0.8	0.62±0.27	0.12±0.03	3.18±0.72			

(HPLC法, 平均値±標準偏差, n=12)

10日間反復投与

[外国データ]

健康成人男子20例にAZMを初日250mgを1日2回、以後9日間250mgを1日1回計10日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した(総投与量2.75g)。

投与初日及び10日目のAZMのC_{max}は同様の値を示したが、C₂₄はそれぞれ0.03及び0.05 μg/mL、AUC₀₋₁₂はそれぞれ0.80及び1.22 μg·hr/mLであり、10日間の反復投与により1.5~1.7倍上昇した(表へ-17)。これらの蓄積率は5日間(国内データ、図へ-26)及び6日間反復投与時の成績(表へ-16)と同様であった。

表へ-17 健康成人男子にAZMを10日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	C ₂₄ (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	蓄積率(10日目/1日目)		
					C _{max}	C ₂₄	AUC ₀₋₁₂
1日目	2.9±1.1	0.20±0.12	0.03±0.01	0.80±0.39	1:1	1.7	1.5
10日目	3.3±1.6	0.21±0.11	0.05±0.02	1.22±0.51			

(HPLC法, 平均値±標準偏差, n=20)

<まとめ>

以上のように5日、6日及び10日間反復経口投与時の各パラメータの蓄積率がほぼ同じであったこと、また、10日間反復経口投与試験において投与7~10日目のC₂₄が同じ値(0.05 μg/mL)を示したことから、AZMは5~7日間の反復投与により定常状態に達するものと考えられる。また、国内で実施された3日及び5日間反復投与時の血清中濃度推移は単回投与時の体内動態のデータをもとにシミュレーションした値とよく一致し、反復投与による異常な蓄積は認められ

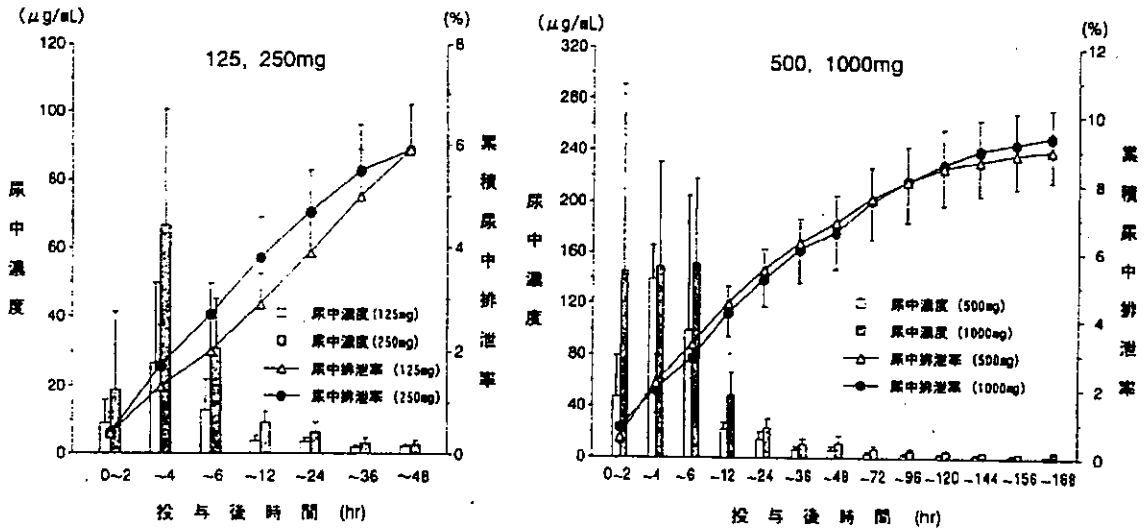
なかった。

2) 排泄

① 単回投与

健常成人男子24例（各投与群6例）にAZM 125, 250, 500及び1000mgを単回経口投与した時の尿中排泄を検討した（図へ-27）。

AZMの尿中濃度は投与後2～6時間で最も高く、125, 250, 500及び1000mg投与群でそれぞれ26.6, 66.6, 138.8及び151.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。投与後48時間までの尿中にはいずれの投与群においても投与量の6～7%が排泄された。なお、500及び1000mg投与群では投与後168時間までの尿中に投与量の約9%が排泄された。



図へ-27 健常成人男子にAZM 125, 250, 500及び1000mgを単回経口投与した時の尿中濃度及び排泄率 (HPLC法, 平均値±標準偏差, n=6)

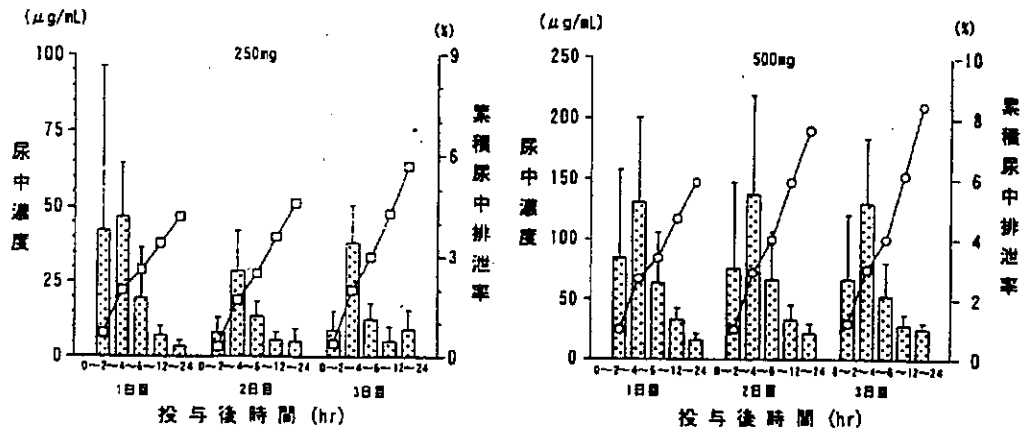
② 反復投与

i) 3日間反復投与

健常成人男子12例を2群に分け、AZM 250又は500mgを1日1回3日間反復経口投与した時の尿中排泄を検討した（図へ-28）。

投与1～3日目の投与後2～4時間の尿中濃度は、250mg投与時で30～50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、500mg投与時で130～140 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また、投与後0～24時間の尿中排泄率は、250mg投与時で1日投与量の4.2～5.7%、500mg投与時で1日投与量の5.9～8.4%であった。

3日間の総投与量に対する最終投与後7日目までの累積尿中排泄率は250mg投与時で6.7%、500mg投与時で10.4%であった。



図へー28 健常成人男子にAZM 250又は500mgを1日1回3日間反復経口投与した時の尿中濃度及び排泄率 (HPLC法, 平均値±標準偏差, n = 6)

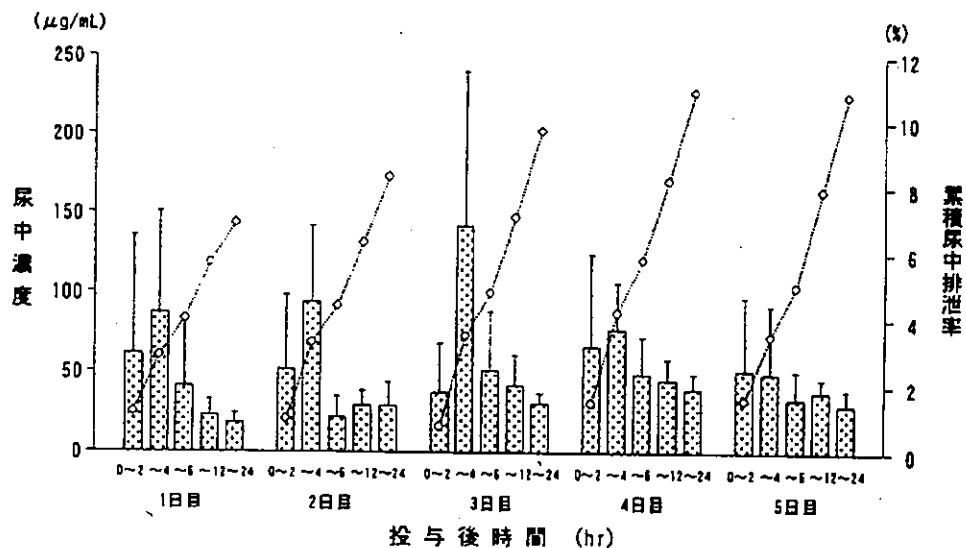
なお、糞便中濃度も測定した。反復投与3日目の糞便中濃度は465~1555 $\mu\text{g/g}$ であり、糞便中への排泄が多いことが示唆された。同時に実施された腸内細菌叢の検索では、好気性菌及び嫌気性菌の一部の減少を認めしたが、下痢症状等は観察されなかった。

ii) 5日間反復投与

健常成人男子6例にAZM 500mgを1日1回5日間反復経口投与した時の尿中排泄を検討した (図へー29)。

AZMの尿中濃度は投与後0~2又は2~4時間で最高濃度を示し、50~140 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与後0~24時間の尿中排泄率は投与初日で1日投与量の6.9%、4日目で10.9%であり、反復投与により上昇したが、5日目の排泄率は10.8%と4日目と同様の値を示した。

なお、5日間の総投与量に対する最終投与後7日目までの累積尿中排泄率は12.0%であり、3日間反復投与時の累積尿中排泄率 (10.4%)と同様であった。



図へー29 健常成人男子にAZM 500mgを1日1回5日間反復経口投与した時の尿中濃度及び排泄率 (バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, n = 6)

3) 代謝

① 尿中代謝物

健常成人男子6例にAZM 500mgを単回経口投与した時の尿中代謝物を検討した(表へー18)。投与後168時間までの尿中には、未変化体が投与量の9.0%、脱クラジノース体が投与量の0.67%検出され、この他3'-N脱メチル体及び6-N脱メチル体が微量検出された(いずれも投与量の0.1%以下)。ヒトにおいてもラットと同様、未変化体の割合が多く、代謝物の割合もほぼ同じであった。

表へー18 健常成人男子にAZM 500mgを単回経口投与した時の尿中AZM及びその代謝物の割合

AZM及びその代謝物	AZM及びその代謝物の割合(投与量に対する%)	
	0-24hr	0-168hr
A Z M	5.5±0.6	9.0±1.2
3'-N脱メチル体	0.06±0.03	0.06±0.03
6-N脱メチル体	0.03±0.01	0.03±0.01
脱クラジノース体	0.30±0.38	0.67±0.83
合計	5.9±0.4	9.7±0.9

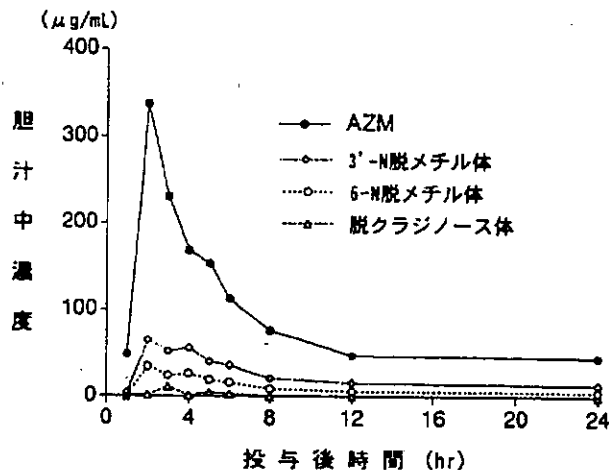
(平均値±標準偏差, n=6)

② 胆汁中代謝物

胆道ドレナージ施行中の患者3例にAZM 500mgを単回経口投与した時の投与後24時間までの胆汁中代謝物濃度を検討した(図へー30)。

胆汁においても尿と同様、未変化体の割合が最も多く、投与後2時間の胆汁中AZM濃度は338 µg/mLであり、3'-N脱メチル体(65 µg/mL)、6-N脱メチル体(34 µg/mL)及び脱クラジノース体(2 µg/mL)と比較して5倍以上高い値を示した。AZM濃度は測定した全ての時点においていずれの代謝物濃度より3倍以上高かった。

ヒトの胆汁中代謝物としてラットの胆汁中に認められたものと同種の代謝物(3'-N脱メチル体、6-N脱メチル体及び脱クラジノース体)が認められ、またラットと同じく未変化体の割合が最も多いことなどからAZMのヒトにおける代謝プロファイルはラットと基本的に同じであると考えられる。



図へー30 患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の胆汁中代謝物濃度(平均値, n=3)

4) 薬物相互作用

AZMを制酸剤又はシメチジンと併用投与し、AZMの薬物動態に対する制酸剤又はシメチジンの影響を検討した。また、AZMをテオフィリン、ワルファリン、カルバマゼピン、シクロスポリン、テルフェナジン、メチルプレドニゾロン及びミダゾラムと併用投与し、各薬物の薬物動態又は薬理作用に対するAZMの影響を検討した(表へー19)。その結果、制酸剤、シクロスポリンとの併用において軽度の相互作用がみられたが、その他の薬剤との相互作用はみられなかった。

また、これまでの国内又は外国における臨床試験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ベネム系抗菌薬との間で相互作用によると考えられる有害事象は認められていない。

表へー19 AZMと併用薬物の相互作用

薬物	併用による薬物動態又は薬理作用の変化
① 制酸剤	AZMのC _{max} 低下, AUC変化なし
② シメチジン	AZMのC _{max} 及びAUC変化なし
③ テオフィリン	C _{max} 及びAUC変化なし
④ ワルファリン	プロトロンビン時間変化なし
⑤ カルバマゼピン	C _{max} 及びAUC変化なし
⑥ シクロスポリン	C _{max} , AUC上昇, T _{1/2} 延長
⑦ テルフェナジン	C _{max} 及びAUC変化なし
⑧ メチルプレドニゾロン	C _{max} 及びAUC変化なし
⑨ ミダゾラム	C _{max} 及びAUC変化なし
⑩ 他の抗菌薬	相互作用によると考えられる有害事象は認められていない

① 制酸剤

健常成人男子10名を対象にAZM 500mgと制酸剤(水酸化アルミニウム及び水酸化マグネシウム含有)を併用投与した時のAZMの薬物動態に対する制酸剤の影響を検討した(表へー20)。

AZM単独投与及び制酸剤併用投与のT_{max}はいずれも2.3時間であり、差はみられなかった。C_{max}は単独投与時で0.34 µg/mL, 併用投与時で0.26 µg/mLであり、制酸剤併用投与により約24%減少した(p<0.05)が、AUC₀₋₄₈に有意な差は認められなかった。

表へー20 AZMの薬物動態に対する制酸剤の影響(クロスオーバー法)

投与群	T _{max} (hr)	C _{max} (µg/mL)	AUC ₀₋₄₈ (µg·hr/mL)
AZM単独投与	2.3±0.5	0.34±0.14	3.08±0.92
AZM+制酸剤併用投与	2.3±0.5	0.26±0.09*	3.03±1.14

* : p<0.05 (t-検定)

(平均値±標準偏差, n=10)

② シメチジン

健康成人男子12例を2群に分け、両群にAZM 500mgを単回経口投与した。さらに8日目にシメチジン800mg又はプラセボを単回経口投与し、2時間後にAZM 500mgを単回経口投与し、AZMの薬物動態に対するシメチジンの影響を検討した(表へ-21)。

プラセボ投与群及びシメチジン併用投与群におけるAZMのC_{max}、T_{max}及びAUC₀₋₄₈には、両群間に有意な差は認められず、シメチジンはAZMの薬物動態に影響を及ぼさないものと考えられる。

表へ-21 AZMの薬物動態に対するシメチジンの影響

投与群	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL)	有意差検定 ^{a)}
プラセボ投与群				} N.S.
AZM (1日目)	3.5±1.4	0.37±0.11	3.60±1.33	
AZM+プラセボ (8日目)	2.3±0.52	0.47±0.14	3.77±0.95	
シメチジン併用群				
AZM (1日目)	2.7±0.82	0.35±0.09	3.51±0.79	} N.S.
AZM+シメチジン (8日目)	2.0±0.89	0.45±0.08	3.70±0.68	

a) 両投与群の各パラメータの1日目と8日目の差について2標本t-検定にて解析
(平均値±標準偏差, n = 6)

③ テオフィリン

健康成人男子16例を対象にテオフィリン300mgを1日2回15日間反復経口投与した。6日目に2群に分け、6~10日の間はAZM(6日目500mgを1日1回, 7~10日目250mgを1日1回)又はプラセボを併用投与し、テオフィリンの薬物動態に対するAZMの影響を検討した(表へ-22)。

AZM併用投与群の血漿中テオフィリンのC_{max}及びAUC₀₋₁₂はプラセボ投与群に比べて有意差は認められなかった。

表へ-22 テオフィリンの薬物動態に対するAZMの影響

投与群	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₁₂ (μg·hr/mL)	有意差検定 ^{a)}
プラセボ投与群				} N.S.
テオフィリン (5日目)	3.8±2.7	8.66±1.48	78.78±17.18	
テオフィリン+プラセボ (10日目)	4.4±2.3	8.36±1.97	75.29±16.05	
AZM併用投与群				
テオフィリン (5日目)	5.6±2.7	8.64±1.59	81.99±17.77	} N.S.
テオフィリン+AZM (10日目)	4.5±1.5	9.37±1.62	87.89±15.34	

a) 両投与群の各パラメータの5日目と10日目の差について2標本t-検定にて解析
(平均値±標準偏差, n = 8)

④ ワルファリン

健常成人男子22例を対象にAZMを1日1回5日間反復経口投与（1日目500mg，2～5日目250mg）し，最終日にワルファリン15mgを単回経口投与した時のプロトロンビン時間に対するAZMの影響を検討した。

AZMはワルファリンによるプロトロンビン時間の延長に影響を与えなかった（表へー23）。

表へー23 ワルファリンによるプロトロンビン時間に対するAZMの影響

投与群	プロトロンビン時間 (投与前値からの最大変化 (秒))
プラセボ投与群	2.66±0.60
AZM投与群	2.34±0.50

(平均値±標準偏差, AZM: n=15, プラセボ: n=7)

⑤ カルバマゼピン

健常成人男子14例^{1E)}を対象にカルバマゼピンを20日間反復経口投与（1日目及び2日目200mgを1日1回，3～20日目200mgを1日2回経口投与）した。この被験者に16日目から18日目までAZM 500mg又はプラセボを1日1回3日間反復経口投与し，カルバマゼピン及びそのエポキシド代謝物の薬物動態に対するAZMの影響を検討した。

カルバマゼピンのC_{max}，T_{max}及びAUC₀₋₁₂は，プラセボ投与群及びAZM併用投与群の間で有意な差は認められなかった（表へー24）。また，カルバマゼピンのエポキシド代謝物の薬物動態パラメータにおいても両群間に有意差はみられなかった。これらの成績よりカルバマゼピン及びエポキシド代謝物の薬物動態に対するAZMの影響はないものと考えられる。

表へー24 カルバマゼピンの薬物動態に対するAZMの影響

投与群	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)	有意差検定 ^{a)}
プラセボ投与群				} N.S.
カルバマゼピン (15日目)	2.7±2.1	7312.1±1369.3	79150.8±15822.2	
カルバマゼピン +プラセボ (18日目)	3.2±1.2	7299.5±1168.5	78311.4±14084.9	
AZM併用投与群				
カルバマゼピン (15日目)	3.4±0.8	7872.6±811.3	84159.9±8235.0	} N.S.
カルバマゼピン +AZM (18日目)	4.0±1.0	7589.2±505.5	80793.2±5914.9	

a) 両投与群の各パラメータの15日目と18日目の差について2標本t-検定にて解析
(平均値±標準偏差, AZM: n=7, プラセボ: n=6)

註) プラセボ投与群において1例が被験者の都合により試験を中止した。

⑥ シクロスポリン

健康成人男子10例を対象にAZM 500mgを1日1回3日間反復経口投与した。最終投与後1時間にシクロスポリン10mgを単回経口投与し、シクロスポリンの薬物動態に対するAZMの影響を検討した(表へ-25)。

AZMとの併用によりシクロスポリンのC_{max}、AUC₀₋₄は有意に増大し、T_{1/2}も有意に延長した。

表へ-25 シクロスポリンの薬物動態に対するAZMの影響

パラメータ	シクロスポリン単独投与	シクロスポリン+AZM併用投与
C _{max} (ng/mL)	1334±253	1651±253 ^{***}
T _{max} (hr)	2.9±1.3	2.1±0.3
T _{1/2}	7.83±1.24	9.20±0.78 [*]
AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL)	3206±1075	4198±579 ^{**}
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	11616±1697	11557±1909
CL/F(L/hr)	61.7±10.2	62.1±8.6

*: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.005 (t-検定) (平均値±標準偏差, n=10)

⑦ テルフェナジン

健康成人18例を対象にテルフェナジン60mgを1日2回15日間反復経口投与した。9日目に3群(各6例)に分け、AZM(9日目500mgを1日1回, 10~15日目250mgを1日1回, 計7日間反復経口投与)、EM(500mgを1日3回7日間反復経口投与)又はCAM(500mgを1日2回7日間反復経口投与)を併用投与し、投与8及び15日目のテルフェナジンの活性代謝物の薬物動態を検討した。

AZM併用投与群ではテルフェナジンの活性代謝物のC_{max}、T_{max}及びAUCに影響はみられなかった。一方、EM及びCAM併用投与群ではテルフェナジンの活性代謝物のC_{max}及びAUC₀₋₁₂が有意に増大した(表へ-26)。

表へ-26 テルフェナジンの活性代謝物の薬物動態に対するAZM、EM及びCAMの影響

投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)
テルフェナジン単独投与	265±37	1.8±0.3	1712±217
テルフェナジン+AZM	276±43	2.3±0.3	1749±267
テルフェナジン単独投与	182±32	1.8±0.2	1312±237
テルフェナジン+EM	341±69 [*]	3.3±0.7	2747±585 [*]
テルフェナジン単独投与	162±16	3.3±0.4	1053±90
テルフェナジン+CAM	339±36 [*]	4.0±0.0	2670±235 [*]

*: 単独投与との比較 (p<0.05) (平均値±標準誤差, n=6)

⑧ メチルプレドニゾロン

健康成人男子12例を対象に1日目にメチルプレドニゾロン24mgを静脈内投与した。2日目に2群に分け、AZM(2日目500mgを1日1回, 3~6日目250mgを1日1回反復経口投与)又はプラセボを6日目まで5日間反復経口投与した。6日目(最終投与後2時間)及び34日目にメチ

ルプレドニゾン24mgを静脈内投与し、メチルプレドニゾンの薬物動態に対するAZMの影響を検討した(表へ-27)。

AZM投与群とプラセボ投与群においてメチルプレドニゾンのAUC_{0-∞}及びKelには有意差はなく、メチルプレドニゾンの薬物動態に対するAZMの影響はみられなかった。

表へ-27 メチルプレドニゾンの薬物動態に対するAZMの影響

投与群	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	Kel (hr ⁻¹)	有意差検定 ^{a)}
プラセボ投与群			
メチルプレドニゾン (1日目)	1318.95±340.76	0.3055±0.0254	} N.S.
メチルプレドニゾン+プラセボ (6日目)	1467.86±382.23	0.3301±0.0342	
メチルプレドニゾン (34日目)	1318.71±423.88	0.3098±0.0423	
AZM併用投与群			
メチルプレドニゾン (1日目)	1528.28±428.65	0.3148±0.0436	} N.S.
メチルプレドニゾン+AZM (6日目)	1563.27±376.57	0.3111±0.0426	
メチルプレドニゾン (34日目)	1419.16±272.64	0.3087±0.0395	

a) 両投与群の各パラメータの1日目と6日目又は1日目と34日目の差について2標本t-検定にて解析(平均値±標準偏差, n=6)

⑨ ミダゾラム

健康成人12例を対象にAZM 500mgを1日1回3日間又はEM 500mgを1日3回5日間反復経口投与した後、最終投与日にミダゾラム15mgを単回経口投与することにより、ミダゾラムの薬物動態に対するAZM又はEMの影響を検討した(表へ-28)。

EM前投与群ではミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-∞}はいずれも対照群及びAZM前投与群と比較して有意に高い値を示した。AZM前投与群ではミダゾラムのC_{max}及びAUC_{0-∞}はいずれも対照群と有意な差はなく、ミダゾラムの薬物動態に対するAZMの影響はみられなかった。

表へ-28 ミダゾラムの薬物動態に対するAZM及びEMの影響

投与群	T _{max} ^{a)} (hr)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
対照群	0.5	67.23±11.39	2.21	173.77±24.66
AZM前投与群	0.5	86.70±12.47	2.41	220.02±30.55
EM前投与群	0.5	182.29±22.85 ^{b,c)}	4.85	662.71±76.52 ^{b,c)}

a) 中央値

(平均値±標準誤差, n=12)

b) 対照群との間に有意差あり(p<0.05)

c) AZM前投与群との間に有意差あり(p<0.05)

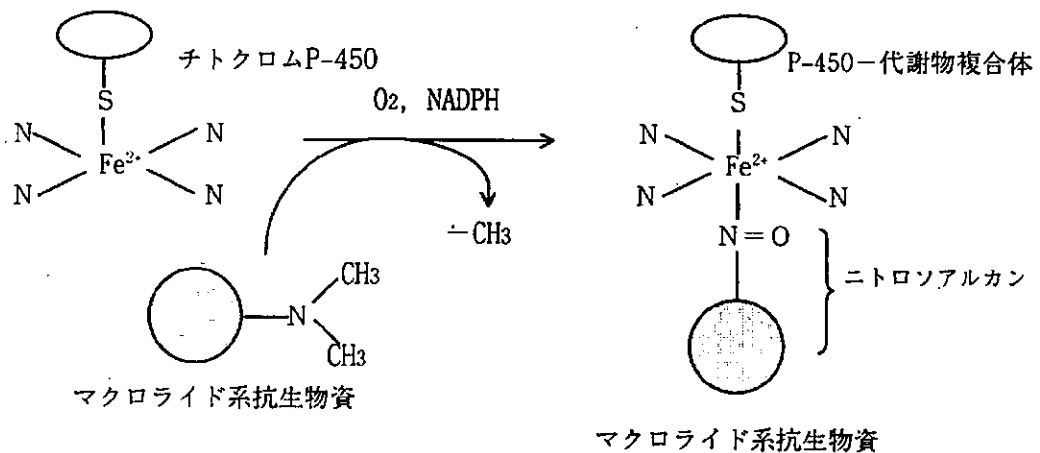
⑩ 他の抗菌薬との相互作用

これまでの国内又は外国における臨床試験から、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薬との間で相互作用によると考えられる有害事象は認められていない。

まとめ

EM及びトロレアンドマイシン (TAO) などのマクロライド系抗生物質はチトクロムP-450 (CYP3A4) により代謝され、生成したニトロソアルカン体がCYP3A4と複合体を形成し (図へ-31), その酵素活性を阻害するため、CYP3A4で代謝される薬物と相互作用を示すことが知られている²¹⁾。このため、AZMの臨床試験ではCYP3A4で代謝される薬物を中心に相互作用について検討されたが、シクロスポリンと軽度の相互作用が認められたのみであった。また、前臨床試験ではラットに臨床用量の約20倍の投与量 (200mg/kg) で7日間反復投与した時においてもEM投与群に認められたP-450との複合体の形成はみられず、代謝酵素の誘導もEM投与群より弱いことが確認されており (表へ-13), AZMの代謝酵素系への影響は他のマクロライド系抗生物質に比べて非常に少ないものと考えられる。

なお、AZMのヒト血清蛋白結合率は20%以下と小さく、単回投与時の尿中排泄率も投与量の約9%と低いことから、蛋白結合及び尿中排泄に基づく相互作用もほとんどないものと思われる。



図へ-31 マクロライド系抗生物質によるチトクロムP-450薬物代謝酵素活性阻害の機序

註) 澤田康文ら (1996) : 薬物間相互作用と医薬品の適正使用, 月刊薬事2月臨時増刊号, 薬事時報社, 東京, 117-122

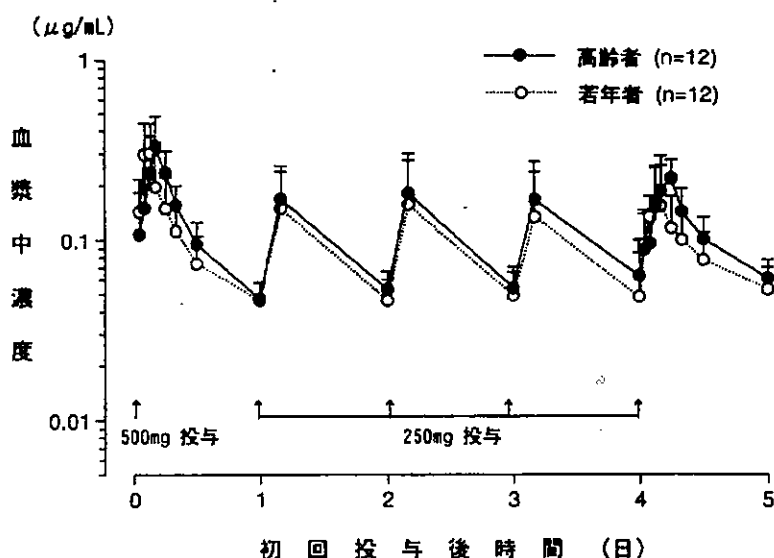
5) 高齢者と若年者における薬物動態の比較

健常高齢者（65～85歳）及び健常若年者（18～40歳）を対象にAZMを5日間反復経口投与（初日500mgを1日1回，2～5日目250mgを1日1回経口投与）した時の薬物動態を検討した（図へー32）。

投与初日及び5日目のC_{max}は高齢者でそれぞれ0.38及び0.26 μg/mL，若年者でそれぞれ0.41及び0.24 μg/mLであり，いずれも高齢者と若年者の間で有意な差は認められなかった。また，AUC₀₋₂₄については投与初日では高齢者と若年者の間で有意な差は認められなかったものの，投与5日目では高齢者で2.7 μg·hr/mL，若年者で2.1 μg·hr/mLであり高齢者の方が有意に高い値を示した（p<0.05）。

被験者		T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	C _{min} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)
高齢者 (65～85歳)	1日目	3.8±1.0**	0.38±0.11	0.05±0.01	3.0±0.6
	5日目	4.4±1.4*	0.26±0.09	0.05±0.02	2.7±0.7*
若年者 (18～40歳)	1日目	2.5±0.9	0.41±0.12	0.05±0.01	2.5±0.5
	5日目	3.2±1.3	0.24±0.08	0.05±0.02	2.1±0.6

*: p<0.05, **: p<0.01 (2標本t-検定)



図へー32 高齢者及び若年者にAZMを5日間反復経口投与した時の血漿中濃度推移 (HPLC法，平均値±標準偏差，n=12)

なお，C_{max}及びAUC₀₋₂₄について高齢者群を65～74歳，75～79歳及び80歳以上の3群に分け，若年者群と比較した結果，C_{max}については若年者と高齢者との間で有意な差はなく，高齢者を3群に分けた場合においても加齢に伴うC_{max}の上昇は認められなかった。AUC₀₋₂₄は，高齢者を3群に分け比較した場合，平均値では年齢の高い群ほど高い値を示す傾向がみられた。しかし，個々の値を比較するとAUC₀₋₂₄についても年齢の上昇に伴う増加は認められなかった。

表へー29 高齢者及び若年者にアジスロマイシンを5日間反復経口投与(初日500mgを1日1回、2～5日目250mgを1日1回経口投与)した時の薬物動態パラメータ

年齢群	例数	C _{max} (μg/mL)		AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)		
		1日目	5日目	1日目	5日目	
若年者	18～40歳	12	0.41±0.12 (0.27-0.59)	0.24±0.08 (0.07-0.36)	2.5±0.5 (1.7-3.5)	2.1±0.6 (0.9-2.8)
	65～74歳	8	0.34±0.10 (0.22-0.52)	0.25±0.07 (0.17-0.36)	2.8±0.5 (2.0-3.5)	2.6±0.8 (1.8-4.1)
高齢者	75～79歳	3	0.46±0.15 (0.28-0.55)	0.29±0.15 (0.16-0.45)	3.2±0.9 (2.3-4.0)	2.8±0.6 (2.4-3.5)
	80歳以上	1	0.44	0.27	3.3	3.1

平均値±標準偏差, 括弧内は範囲

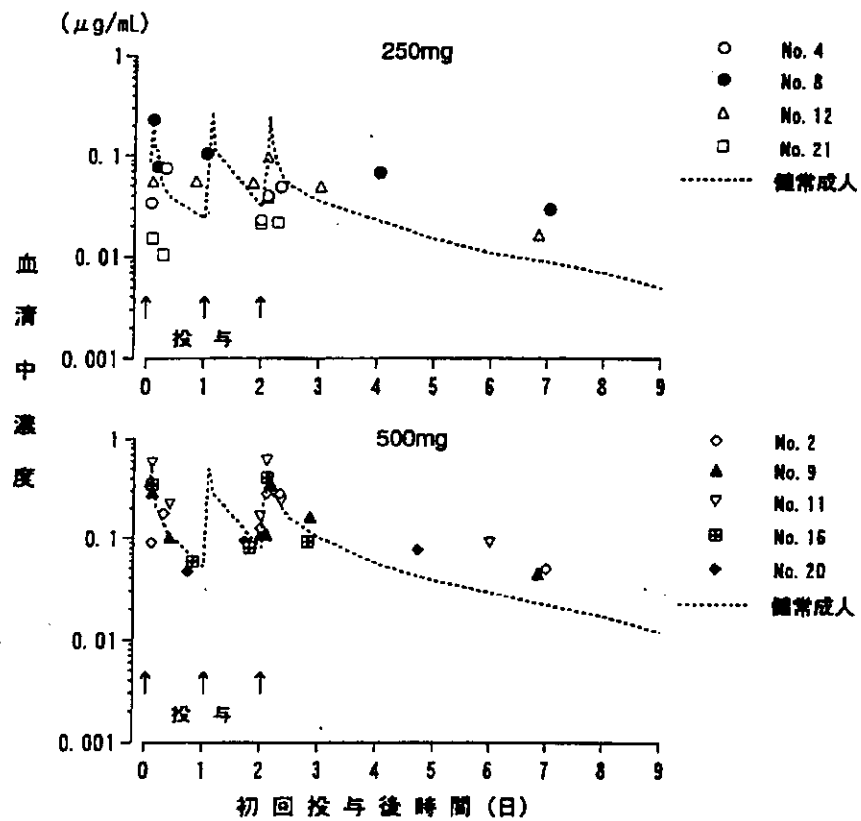
ヒトの身体組成は加齢に伴い変化し、25歳と75歳を比較した場合、脂肪は15%から30%に上昇し、組織は17%から12%に減少することが報告されており、老年期においては体脂肪率が高くなり、組織の割合が低下することが知られている^{註)}。ヒトにおける脂肪組織のAZM濃度は500mg経口投与後24時間で約0.4 μg/g であり、他の組織(肺、扁桃及び前立腺組織等)より低く、体脂肪率が高い高齢者においてもAZMの分布容積が極端に高くなることはないと考えられる。高齢者と若年者における血漿中濃度の差はわずかであり、血漿中濃度と平衡状態にある組織内濃度に大きな差が生じる可能性は低く、有効性及び安全性においても高齢者と若年者で同様であったこと(概要599及び611頁)から、高齢者において用法・用量を変更する必要はないと判断している。

註) Macdonald, E.T. and Macdonald, J.B. (1983): Drug treatment in the elderly. John Wiley and Sons, Chichester, pp.1-17

[参考資料]

高本らは後期臨床第Ⅱ相試験に組み入れられた高齢者（呼吸器感染症患者：70～80歳）を対象に、感染症に対する治療として、AZM 250mg（4例）又は500mg（5例）を1日1回3日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した（図へ-33）。

高齢者（症例毎）の血清中濃度を健常成人（20～25歳）の平均血清中濃度推移（3日間反復経口投与時、図へ-25）にプロットした。高齢者の血清中濃度は投与期間中は健常成人とはほぼ同じ値を示したが、投与3日目（最終投与後）においては健常成人の平均血清中濃度よりやや高い値も認められた。この差は高齢のため代謝・排泄機能が一般的に低下したことに起因すると推察される。



図へ-33 高齢者にAZM 250又は500mgを1日1回3日間反復経口投与した時の血清中濃度 (HPLC法)

(2) 患者における検討

1) 腎機能、肝機能障害患者における薬物動態

【参考資料】

① 腎機能障害患者

透析患者を除く腎機能障害患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の血清及び尿中濃度を検討した(表へ-30)。

腎機能障害患者におけるAZMの尿中排泄率は腎機能障害の程度が高くなるにつれ低くなる傾向にあったが、C_{max}及びAUC_{0-∞}はいずれの患者においても同様の値を示し、有意差は認められなかった。AZMの尿中排泄率は健常成人においても投与量の約9%と寄与が低く、また、動物試験の成績(表へ-15)からAZMの排泄には腎排泄、胆汁中排泄に加え腸管渗出の寄与も推定されている。これらのことからAZMの排泄は腎機能が低下していても他の経路で代償され血清中濃度に影響を与えないものと考えられる。

表へ-30 腎機能障害患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

被験者	n	C _{max} ^{a)} (μg/mL)	T _{1/2} ^{a)} (hr)	AUC _{0-∞} ^{a)} (μg·hr/mL)	尿中排泄率(%) ^{b)} (0-72hr)
I群(軽度障害) 50<Ccr≤70mL/min	4	0.56±0.07	34.1±9.2 ^{c)}	5.40±2.39	4.48±1.04
II群(中等度障害) 30<Ccr≤50mL/min	5	0.54±0.10	33.8±3.8 ^{c)}	6.09±3.45	4.51±0.64
III群(高度障害) Ccr≤30mL/min	8	0.58±0.06	29.9±2.6 ^{c)}	4.91±0.55	2.87±1.31 ^{d)}
健常成人 ^{ト-1)}	6	0.58±0.11	30.5±4.3 ^{c)}	4.23±0.41 ^{e)}	—

a) 各パラメータについて一元配置分散分析を実施、有意差なし (バイオアッセイ法、平均値±標準偏差)

b) 2標本t-検定を実施(I群対II群:p=0.959, II群対III群:p=0.032)

c) 投与後24~72時間の消失半減期

d) n=6

e) 投与後72時間までの血清中濃度から算出

Ccr: クレアチニンクリアランス

なお、外国ではHöfflerら^{註1)}により腎機能障害患者におけるAZMの薬物動態について検討されており、同様の成績が得られている。

② 肝機能障害患者

健常成人男子、軽度及び中等度の肝機能障害患者^{註2)}にAZM 500mgを単回経口投与した時の薬物動態を検討した(表へ-31)。

AZMのC_{max}は肝機能障害患者において高く、T_{1/2}は延長する傾向にあったが個体差が大きく有意な差は認められなかった。また、投与後192時間までの尿中排泄率は健常成人11.0±3.3%、軽度肝機能障害患者11.6±4.4%及び中等度肝機能障害患者15.7±4.1%であり、有意な差はな

註1) Höffler, D. et al., (1995): Pharmacokinetics of azithromycin in normal and impaired renal function. Infection 23: 356-361

註2) Pughの分類に従って患者を軽度、中等度に分けた。(Pugh, R.N.H. et al., (1973): Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices, Brit. J. Surg. 60: 644-649)

かった。

しかしながら、AZMは主として胆汁を介して排泄されるので、肝機能障害のある患者に投与する場合には投与量並びに投与間隔に留意するなどの注意が必要と考えられる。

表へー31 健常成人及び肝機能障害患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

被験者	n	T _{max} (hr)	C _{max} (μ g/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (μ g·hr/mL)	有意差 検定 ^{a)}
健常成人	6	3.0±1.1	0.29±0.10	53.5±7.1	4.9±2.4	} N.S.
軽度肝障害	10	2.8±1.3	0.39±0.25	60.6±19.2	4.8±2.0	
中等度肝障害	6	2.2±1.2	0.50±0.60	68.1±13.2	4.0±2.0	

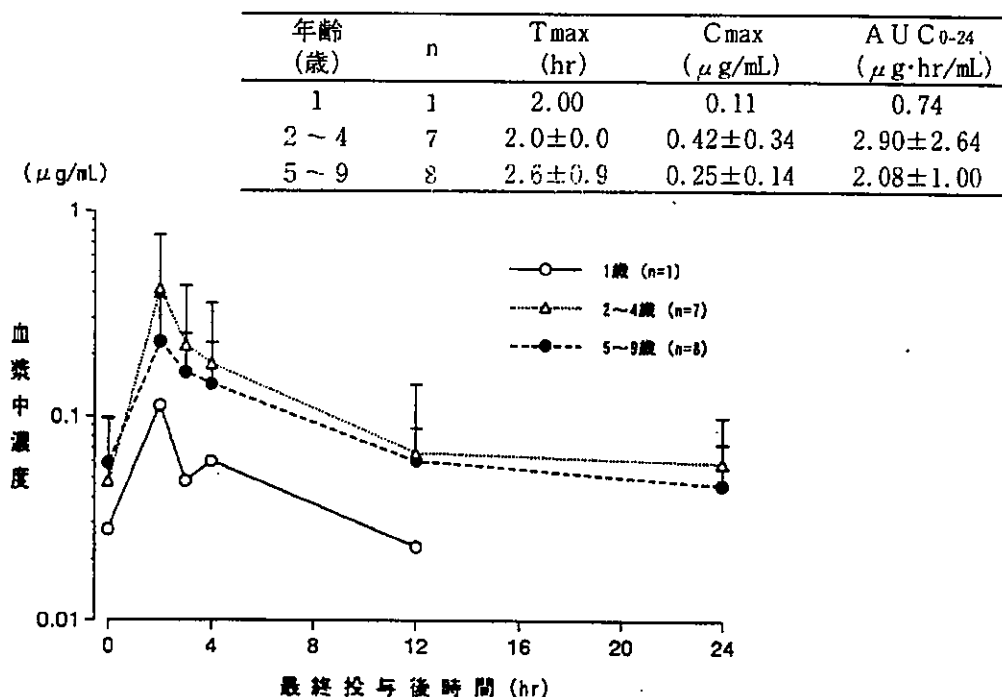
a) 軽度又は中等度肝障害患者と健常成人の各パラメータについて分散分析にて解析 (HPLC法, 平均値±標準偏差)

2) 小児患者における薬物動態

① 3日間反復投与

皮膚又は下気道感染症の小児患者 (1~9歳) を対象にAZM (懸濁剤) 10mg/kgを1日1回3日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した (図へー34)。

最終投与後のC_{max}は2~4歳の患者で0.42 μ g/mL, 5~9歳の患者で0.25 μ g/mLであり, AUC₀₋₂₄はそれぞれ2.90及び2.08 μ g·hr/mLであった。

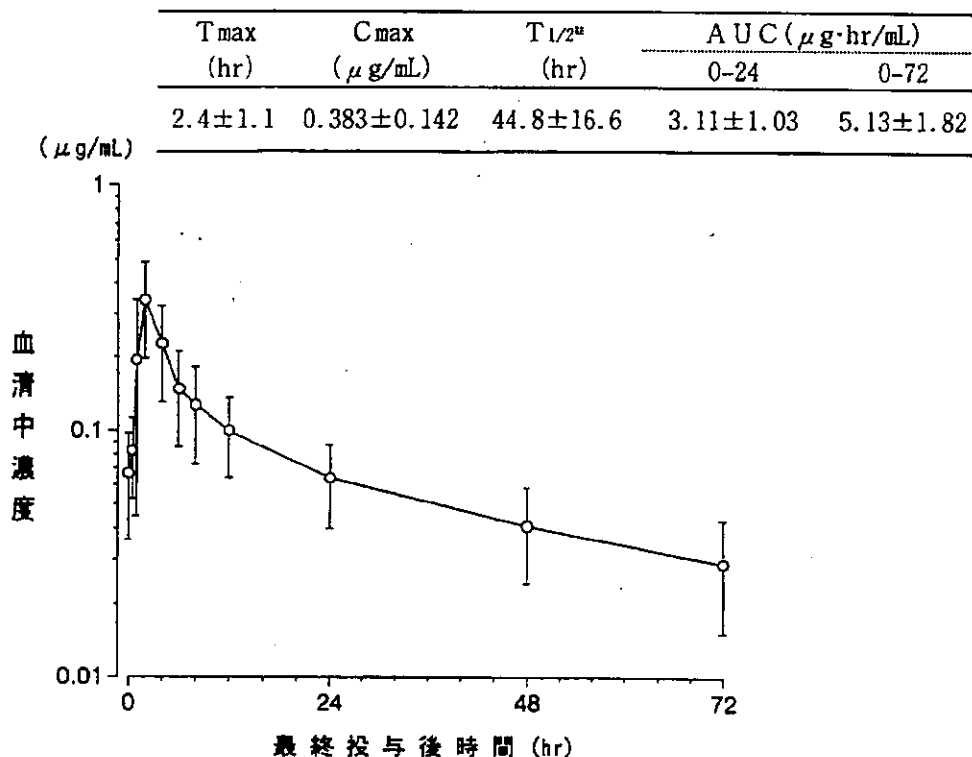


図へー34 小児患者にAZM 10mg/kgを1日1回3日間反復経口投与した時の投与3日目の血漿中濃度推移 (HPLC法, 平均値±標準偏差)

② 5日間反復投与

レンサ球菌咽頭炎の小児患者(6~15歳)14例を対象にAZM(懸濁剤)を5日間反復経口投与(1日目10mg/kgを1日1回, 2~5日目5mg/kgを1日1回経口投与)した時の薬物動態を検討した(図へ-35)。

AZM 5日間反復経口投与後の血清中濃度は投与後1~4時間(平均2.4時間)で最高濃度を示し, C_{max} は $0.383 \mu\text{g/mL}$, AUC_{0-24} は $3.11 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。



図へ-35 小児患者にAZMを5日間反復経口投与した時の投与5日目の血清中濃度推移(HPLC法, 平均値±標準偏差, n=14)

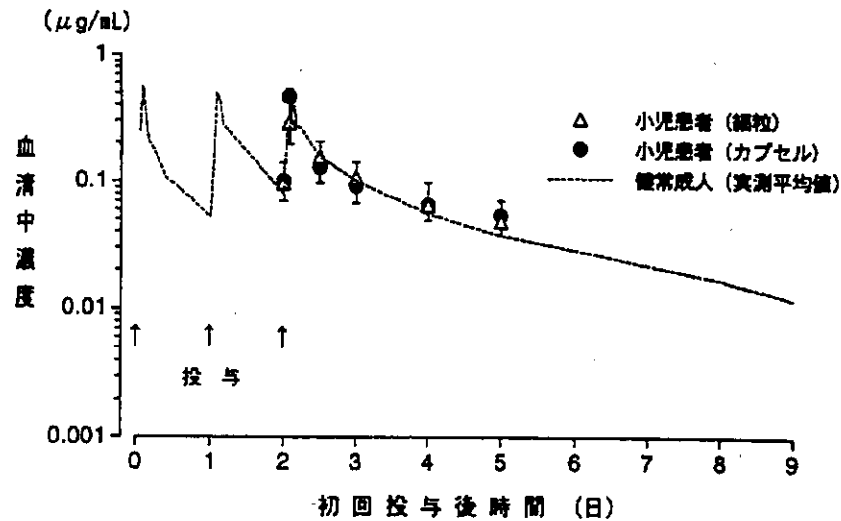
[参考資料]

小児患者(2~13歳)を対象に感染症に対する治療としてAZM(細粒剤又はカプセル剤)10mg/kgを1日1回3日間反復経口投与した時の薬物動態を検討した。(図へ-36)。

投与開始3日目の血清中濃度推移から $T_{1/2}$ (最終投与後24~72時間)は細粒剤で42.0時間, カプセル剤で52.7時間であり, $AUC_{0-\infty}$ は細粒剤で $10.72 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$, カプセル剤で $12.09 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。また, 健常成人と比較するため小児患者の血清中濃度を健常成人の血清中濃度推移上(図へ-25, 500mg 3日間)にプロットした。小児患者の血清中濃度推移は健常成人の場合と比較して差はみられなかった。

なお, 初回投与後0~120時間の累積尿中排泄率は細粒剤で総投与量の9.1%, カプセル剤で7.3%であり, 健常成人の排泄(9.0%)とほとんど差は認められなかった。

註) 最終投与後 24~72時間のデータをもとに算出した値



図へ-36 小児患者にAZM 10mg/kgを1日1回3日間反復経口投与した時の血清中濃度推移
(バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, 細粒 n=16, カプセル n=9)

3) 組織内濃度

① 喀痰中濃度

慢性気管支炎の急性増悪がみられる患者21例にAZMを5日間反復経口投与（初日500mgを1日1回，2～5日目250mgを1日1回経口投与）し，投与初日のAZMの血清及び喀痰中濃度を検討した（表へ-32）。

AZMの喀痰及び血清中濃度のC_{max}はそれぞれ3.7及び0.64 μg/mL，AUC₀₋₂₄はそれぞれ59.9及び4.15 μg·hr/mLであり，喀痰中濃度はC_{max}で血清の5.8倍，AUC₀₋₂₄で14.4倍高い値を示した。

表へ-32 患者にAZMを5日間反復経口投与した時の血清及び喀痰の薬物動態パラメータ
(投与初日)

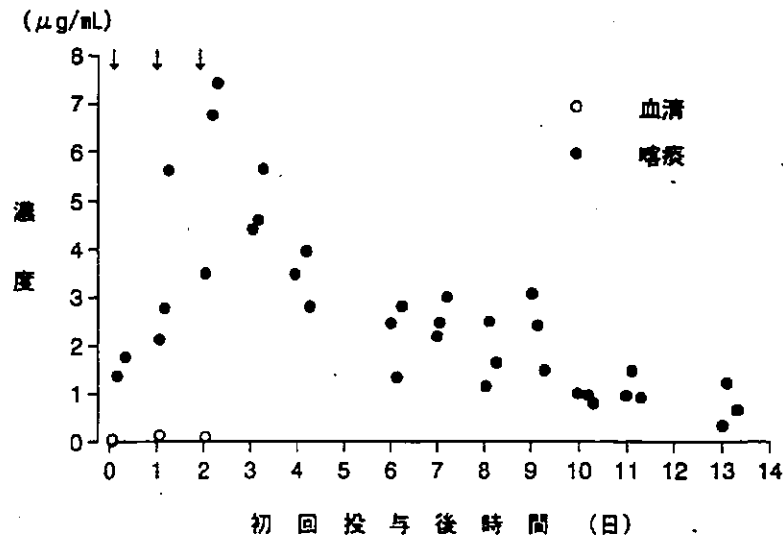
体液	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	喀痰/血清中濃度比	
				C _{max}	AUC ₀₋₂₄
血清	3.7±3.0	0.64±0.52	4.15±2.60		
喀痰	15.5±8.0	3.7±2.4	59.9±38.7	5.8	14.4

(バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, n=21)

[参考資料]

気管支拡張症の患者1例にAZM 500mgを1日1回3日間反復経口投与した時の血清中濃度及び喀痰中濃度を検討した（図へ-37）。

喀痰中濃度は毎回投与後6～8時間に最高濃度を示し，1日目1.76 μg/mL，2日目5.62 μg/mL，3日目7.42 μg/mLであった。また，初回投与後7日目においても2.20～3.00 μg/mLの濃度を示した。なお，終末相のT_{1/2}は89時間であった。



図へー37 患者にAZM 500mgを3日間反復経口投与した時の喀痰及び血清中濃度 (バイオアッセイ法)

また、別の気管支拡張症の患者1例にAZM 500mgを1日1回3日間反復経口投与し、喀痰への移行を検討した。喀痰中濃度の最高値は $3.54 \mu\text{g/mL}$ であり、初回投与後7日目においても $2.16 \mu\text{g/mL}$ であった。

② 肺組織内濃度

開胸手術予定患者（肺癌）13例にAZM 500mgを経口投与（500mgを単回経口投与又は250mgを2回経口投与）した時の血漿及び肺組織内濃度を検討した（表へー33）。

投与後24～120時間の肺組織内濃度は $2 \sim 4 \mu\text{g/g}$ で推移し、投与後120時間においても $3.13 \mu\text{g/g}$ と高い値を示した。AZMの肺組織への移行は良好であり、肺組織内濃度は持続的であった。

表へー33 患者にAZM 500mgを経口投与した時の血漿及び肺組織内濃度

組織	濃度 ($\mu\text{g/mL}$, g)			
	24hr	72hr	96hr	120hr
血漿 (n=6～10)	0.13	N.D.	N.D.	N.D. ^{a)}
肺 (n=4～6)	3.10 ± 2.17	2.55 ± 1.36	3.94 ± 2.40	3.13 ± 0.50

a) n=1

(HPLC法, バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差)

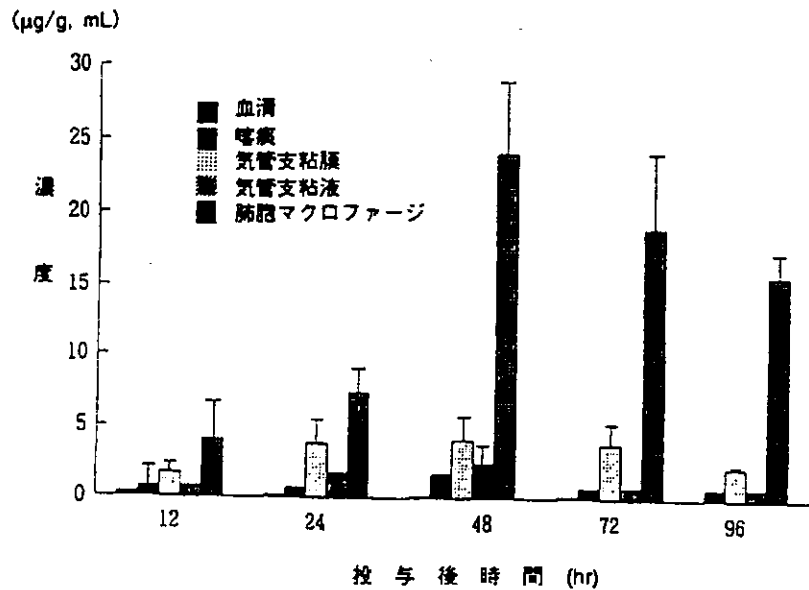
N.D. < $0.05 \mu\text{g/mL}$

③ 気管支粘膜及び肺胞マクロファージ内濃度

気管支ファイバースコープ検査を受ける患者22例を対象にAZM 500mgを単回経口投与した時の血清、喀痰、気管支粘膜、気管支粘液及び肺胞マクロファージ内濃度を検討した（図へー38）。

喀痰、気管支粘液及び気管支粘膜内濃度は投与後48時間で最も高く、それぞれ 1.56 、 $2.18 \mu\text{g/mL}$ 及び $3.89 \mu\text{g/g}$ であり、血清中濃度（投与後12時間： $0.13 \mu\text{g/mL}$ ）の10倍以上であった。

また、肺胞マクロファージ内濃度も投与後48時間で最高濃度 $23.0 \mu\text{g/g}$ （血清中濃度の200倍）に達し、投与後96時間においても $15.8 \mu\text{g/g}$ と高い濃度が長時間持続した。



図へー38 患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の喀痰、気管支粘膜、粘液及び肺胞マクロファージ及び血清中濃度 (バイオアッセイ法, 平均値±標準誤差, n=22)

④ 扁桃組織内濃度

扁桃摘出予定の患者 (慢性又は再発性扁桃炎) 26例にAZM 500mgを経口投与 (250mgを12時間間隔で2回経口投与) した時の血清及び扁桃組織内濃度を検討した (表へー34)。

AZM 250mgを2回投与後9~18時間の扁桃組織内濃度は $4.5 \mu\text{g/g}$ であり, 血清中濃度 ($0.03 \mu\text{g/mL}$) より150倍高い値を示し, 投与後175~179時間においても $0.93 \mu\text{g/g}$ と高い濃度が持続した。この時の扁桃におけるAZMの $T_{1/2}$ は76時間であった。

表へー34 患者にAZM 500mgを経口投与 (250mgを12時間間隔で2回経口投与) した時の血清及び扁桃組織内濃度

組織	濃度 ($\mu\text{g/mL, g}$)				
	9-18hr (n=5)	21-24hr (n=5)	58-60hr (n=8)	82-83hr (n=3)	175-179hr (n=5)
血清	0.03 ^{a)}	0.013 ± 0.013	0.011 ± 0.011	0.006 ± 0.002	0.006 ± 0.006
扁桃	4.5 ± 2.6	3.9 ± 1.3	4.3 ± 1.8	2.5 ± 0.44	0.93 ± 0.61

a) 平均値

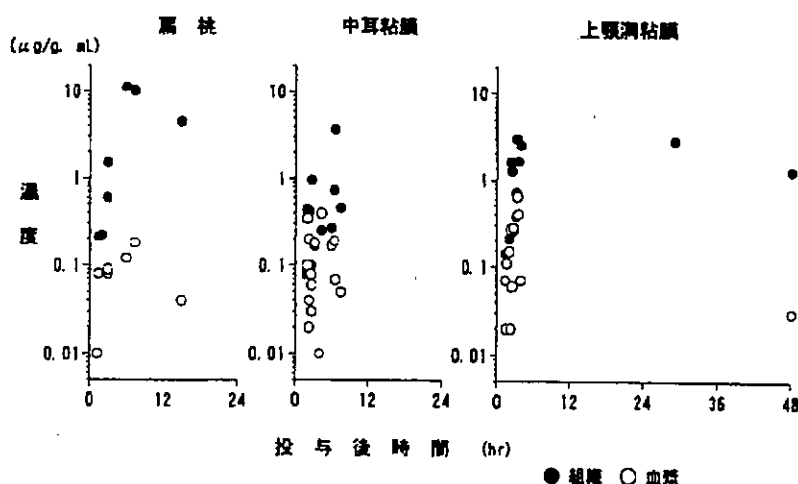
(HPLC法, バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差)

[参考資料]

手術予定患者 (44例) を対象にAZM 500mgを経口投与した時の扁桃, 中耳粘膜等の耳鼻咽喉組織内濃度を検討した。

扁桃組織内濃度は投与後6.0時間で最高濃度 ($11.3 \mu\text{g/g}$) を示し血漿中濃度 ($0.12 \mu\text{g/mL}$) の94倍高い値であり, 投与後15時間においても $4.55 \mu\text{g/g}$ の組織内濃度が認められた。中耳粘膜の濃度は投与後6.6時間で最高濃度 ($3.71 \mu\text{g/g}$) を示し血漿中濃度 ($0.07 \mu\text{g/mL}$) の53倍高い値であった。上顎洞粘膜の濃度は投与後3.3時間で最高濃度 ($2.97 \mu\text{g/g}$) を示し, 投与後29及び48時間

においてもそれぞれ2.88及び1.30 $\mu\text{g/g}$ と高い濃度を示した。また、篩骨洞粘膜の濃度は投与後3時間で0.49 $\mu\text{g/g}$ 、顎下腺組織内濃度は投与後4時間で4.92 $\mu\text{g/g}$ であり、血漿中濃度より8~16倍高い値を示した(図へ-39)。



図へ-39 患者にAZM 500mgを経口投与した時の耳鼻咽喉組織内濃度(バイオアッセイ法)

⑤ 皮膚組織内濃度

[参考資料]

皮膚摘出手術予定の患者3例にAZM 500mgを単回経口投与した時の血清及び皮膚組織内濃度を検討した(表へ-35)。

投与後14及び15時間の皮膚組織内濃度はそれぞれ2.66及び6.36 $\mu\text{g/g}$ であり、血清中濃度(それぞれ0.06及び0.10 $\mu\text{g/mL}$)の40~60倍高い値を示した。

表へ-35 患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の血清(又は血漿)及び皮膚組織内濃度

組織	濃度 ($\mu\text{g/mL}$, g)			
	3 hr	14hr	15hr	72hr
血清	0.25	0.06	0.10	0.02
皮膚	0.42	2.66	6.36	—

—: 試料なし

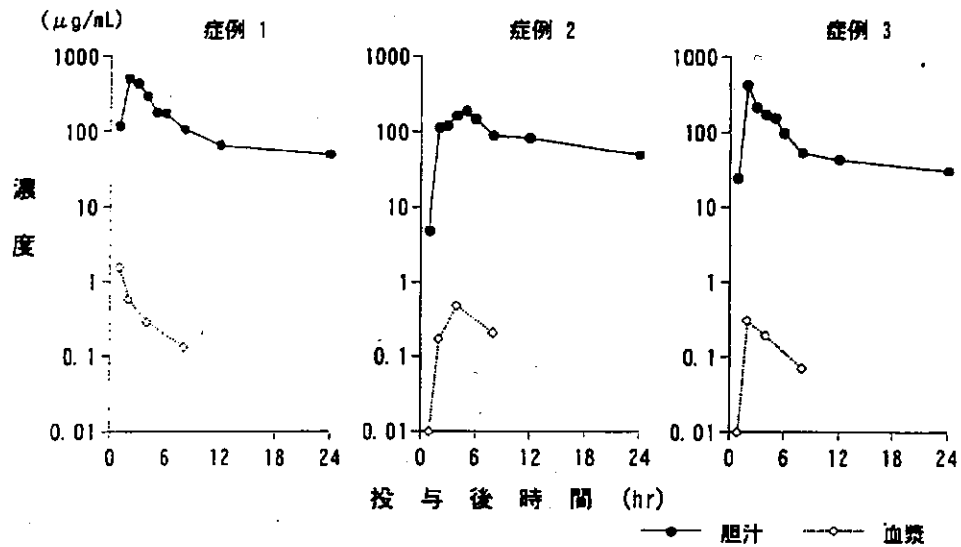
(バイオアッセイ法, n=1)

⑥ 胆汁中濃度

[参考資料]

胆道ドレーン施行中の患者3例にAZM 500mgを経口投与した時の血漿及び胆汁中濃度を図へ-40に示した。

血漿中濃度は投与後1~4時間で最高濃度に達し0.30~1.53 $\mu\text{g/mL}$ であった。胆汁中濃度は投与後2~5時間に最高濃度186~509 $\mu\text{g/mL}$ に達し、血漿中濃度の100倍以上であった。



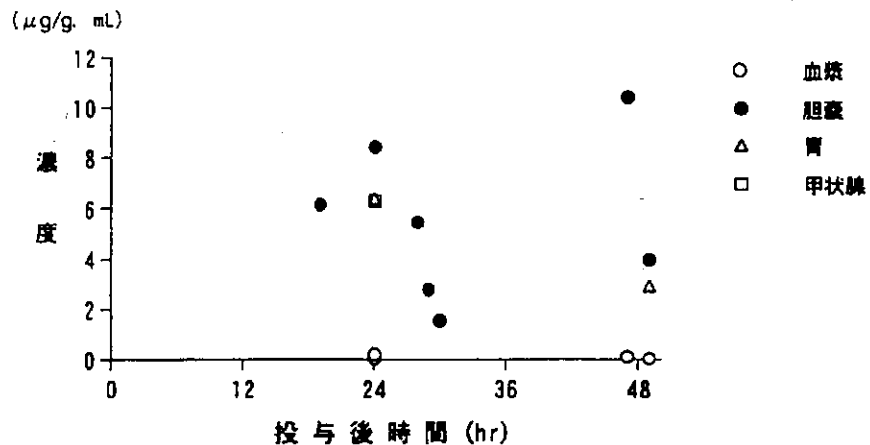
図へー40 胆道ドレナージ施行中の患者にAZM 500mgを経口投与した時の血漿及び胆汁中濃度 (バイオアッセイ法)

⑦ 胆嚢、甲状腺及び胃組織内濃度

[参考資料]

患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の胆嚢、甲状腺及び胃組織内濃度を検討した (図へー41)。

胆嚢組織内濃度は投与後24時間で $8.42 \mu\text{g/g}$ であり、血漿中濃度 ($0.07 \mu\text{g/mL}$) の100倍以上高い値を示し、投与後49時間においても $3.92 \mu\text{g/g}$ であった。甲状腺組織内濃度は投与後24時間で $6.27 \mu\text{g/g}$ を示し、血漿中濃度 ($0.21 \mu\text{g/mL}$) より30倍高い値であった。胃組織内濃度は投与後24時間で $6.39 \mu\text{g/g}$ 、投与後49時間で $2.89 \mu\text{g/g}$ であり高い濃度が持続した。AZMの各組織への移行は良好であった。



図へー41 患者にAZM 500mgを経口投与した時の胆嚢、甲状腺及び胃組織内濃度 (バイオアッセイ法)

⑧ 子宮、卵巣及び卵管等の組織内濃度

婦人科手術予定の患者19例にAZM 500mgを単回経口投与した時の血漿中濃度並びに子宮、卵巣及び卵管等の組織内濃度を検討した(表へ-36)。

AZM 500mg単回経口投与後21.5~27.5時間の子宮、卵巣及び卵管等の組織内濃度は $1.44 \mu\text{g/g}$ であり、血漿中濃度($0.02 \mu\text{g/mL}$)より70倍高い値を示した。その組織内濃度は投与後71~74及び95~100時間においてもそれぞれ 0.85 及び $0.78 \mu\text{g/g}$ であり、高い濃度が長時間持続した。これらの組織におけるAZMの消失半減期は67時間であった。

表へ-36 患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の血漿中濃度並びに子宮、卵巣及び卵管等の組織内濃度

組織	濃度 ($\mu\text{g/mL}$, g)			
	21.5-27.5hr (n=5)	47-55hr (n=5)	71-74hr (n=5)	95-100hr (n=4)
血漿	0.02	N.D.	N.D.	N.D.
組織 ^{a)}	1.44 ± 0.22	1.08 ± 0.32	0.85 ± 0.67	0.78 ± 0.51

a) 子宮、卵巣及び卵管等の組織
N.D. < $0.02 \mu\text{g/mL}$
(HPLC法, 平均値±標準偏差)

また、別の試験では婦人科手術予定の患者7例にAZM 500mgを単回経口投与した時の卵巣、子宮及び子宮頸部の組織内濃度を検討した(表へ-37)。投与後14~19時間の組織内濃度はそれぞれ 2.7 、 3.5 及び $2.8 \mu\text{g/g}$ であり、血清中濃度($0.036 \mu\text{g/mL}$)より75~100倍高い値であった。

表へ-37 患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の子宮、卵巣及び子宮頸部組織内濃度

組織	n	濃度 ($\mu\text{g/mL}$, g)
		14-19hr
血清	7	0.036 ± 0.036
卵巣	5	2.7 ± 2.1
子宮	4	3.5 ± 3.8
子宮頸部	3	2.8 ± 2.8

(HPLC法, 平均値±標準偏差)

[参考資料]

松田らは子宮摘出手術予定の患者31例にAZM 500mgを経口投与した時の肘静脈血及び組織内濃度を検討した。

摘出した各組織(子宮腔部、頸部、筋層、内膜、卵巣及び卵管)へのAZMの移行は良好であり、最高濃度は投与後4~6時間(子宮頸部は19時間)で $4 \sim 12 \mu\text{g/g}$ を示し、最高血中濃度(肘静脈血: $0.6 \mu\text{g/mL}$)の7~20倍高い値であった。各組織のAZM濃度は投与後60時間においても $1 \sim 5 \mu\text{g/g}$ を示し、高い濃度が長時間持続した。子宮組織(腔部、頸部、筋層及び内膜)における終末相の $T_{1/2}$ は40~60時間であり、海外の成績(67時間)とほぼ同じであった。

⑨ 前立腺組織内濃度

前立腺摘出予定の患者20例にAZM 500mgを経口投与（250mgを12時間間隔で2回経口投与）した時の血漿及び前立腺組織内濃度を検討した（表へー38）。

AZM 1回目投与後23～28時間の前立腺組織内濃度（平均値）は $2.8 \mu\text{g/g}$ であり、血漿中濃度（ $0.02 \mu\text{g/mL}$ ）より100倍以上高い値を示した。前立腺組織内濃度は投与後96～98及び121時間においてもそれぞれ 1.3 及び $0.3 \mu\text{g/g}$ であり、高い濃度が長時間持続した。前立腺組織におけるAZMの消失半減期はFouldsらにより60時間であることが報告されている。

表へー38 患者にAZM 500mgを経口投与（250mgを12時間間隔で2回経口投与）した時の血漿及び前立腺組織内濃度

組織	濃度 ($\mu\text{g/mL}$, g)			
	23-28hr (n=8)	72-73hr (n=5)	96-98hr (n=6)	121hr (n=1)
血漿	0.02	N. D.	N. D.	N. D.
前立腺	2.8 ± 0.7	1.5 ± 0.6	1.3 ± 0.6	0.3
N. D. < $0.02 \mu\text{g/mL}$		(バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差)		

[前立腺液への移行]

健常成人男子10例を2群に分けAZM 250又は500mgを単回経口投与した時の血清及び前立腺液中濃度を検討した（表へー39）。

投与後4時間の前立腺液中濃度は、250mg投与時で $0.389 \mu\text{g/mL}$ 、500mg投与時で $2.172 \mu\text{g/mL}$ であり、それぞれ血清中濃度の2倍又は16倍高い値を示した。一般に塩基性の薬物は前立腺液への移行が良好であることが報告¹²⁾されており、AZMも同様に前立腺液へ移行しやすいことが示された。

表へー39 健常成人男子にAZM250又は500mgを単回経口投与した時の血清及び前立腺液中濃度

投与量		濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
		2hr	4hr
250mg	血清	0.114 ± 0.137	0.215 ± 0.060
	前立腺液	$0.218^{\text{a)}$	0.389 ± 0.142
	前立腺液/血清 ^{b)}	$0.86^{\text{a)}$	2.01 ± 1.09
500mg	血清	0.523 ± 0.190	0.138 ± 0.023
	前立腺液	0.521 ± 0.380	2.172 ± 1.081
	前立腺液/血清 ^{b)}	1.00 ± 0.64	16.10 ± 9.38

(バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, n=5)

a) 検出された2例の平均値を表示

b) 各被験者の前立腺液/血清を求め、平均値±標準偏差を算出

註) Stamey, T. A., et al. (1970): Chronic bacterial prostatitis and diffusion of drugs into prostatic fluids, J. Urol. 103: 187-194.

⑩ 口腔組織内濃度

[参考資料]

口腔外科手術施行予定の患者9例にAZM 500mgを単回経口投与した時の口腔組織内濃度を検討した(表へ-40)。

投与後14及び15時間の歯肉組織内濃度は0.50~5.60 $\mu\text{g/g}$ であり、血清中濃度(0.02~0.24 $\mu\text{g/mL}$)の13~25倍高い値を示した。また、投与後14~28時間の嚢胞壁の濃度は0.57~14.1 $\mu\text{g/g}$ と、血清中濃度(0.05~0.24 $\mu\text{g/mL}$)より11~59倍高い値であった。また、上顎骨への移行も良好であり、AZMは口腔組織へ移行しやすいことが示された。

表へ-40 患者にAZM 500mgを単回経口投与した時の口腔組織内濃度 (バイオアッセイ法)

組織	投与時間 (hr)	濃度 ($\mu\text{g/g, mL}$)		移行比 (組織/血清)
		血清	組織	
歯肉	3	0.30	2.35	7.83
	4	-	0.27	-
	14	0.24	5.60	23.3
	15	0.02	0.50	25.0
	15	0.09	1.20	13.3
	15	0.13	2.80	21.5
嚢胞壁	4	-	0.81	-
	14	0.24	14.1	58.8
	15	0.13	2.50	19.2
	16	0.05	0.58	11.6
	27	0.08	1.37	17.1
	28	0.05	0.57	11.4
上顎骨	14	0.24	2.50	10.4
	15	0.13	0.60	4.62

⑪ まとめ

ヒトにAZM 500mgを経口投与した時の最高組織内濃度を表へ-41にまとめて示した。いずれの組織においてもAZMの移行は良好なことが示されている。

表へ-41 ヒトにAZM 500mgを経口投与した時の最高組織内濃度

組織又は体液	投与後時間 (hr)	組織又は体液中 濃度 ($\mu\text{g/g, mL}$)	血清(血漿)中濃 度 ($\mu\text{g/g, mL}$)	組織(体液)/ 血清(血漿)比
喀痰	16	3.7	0.64	5.8
扁桃	9~18	4.5	0.03	150
肺	24	3.1	0.13	24
子宮	14~19	3.5	0.036	97
前立腺	23~28	2.8	0.02	140

(3) 3日間及び5日間反復経口投与時の薬物動態の比較

本剤の一般感染症に対する総投与量 (1.5g) は各国とも共通であるが、投与日数は欧米では5日間投与 (初日500mg, 2～5日目250mg) が中心であった。その後、ヨーロッパでは3日間投与 (500mg, 3日間) も追加され、本邦では3日間投与による使用を予定している。ここでは3日間及び5日間投与時の薬物動態 (血清中濃度及び組織内濃度) の比較を行った。

1) 血清中濃度の比較

健常成人12例 (男女6例ずつ) にAZM 500mgを1日1回3日間又は初日500mgを1日1回, 2～5日目250mgを1日1回計5日間反復経口投与した時のAZMの薬物動態をクロスオーバー法で検討した。

健常成人にAZMを3日又は5日間反復経口投与した時の投与1日目のC_{max}はそれぞれ0.44及び0.43 μg/mL, AUC₀₋₂₄はそれぞれ2.58及び2.60 μg·hr/mLであり, いずれも同じ値を示した。初回投与(0時間)から最終投与後の無限時間までのAUC_{0-∞}は3日間投与で16.2 μg·hr/mL, 5日間投与で14.8 μg·hr/mLであり, その比 (3日間/5日間) は1.09と, 3日間投与の方が高い値を示したが, 有意な差は認められなかった。最終投与後の血清中AZMの消失半減期は3日間投与で68.6時間, 5日間投与で66.0時間であり, 同様の値であった。なお, AZMの薬物動態パラメータは3日間投与, 5日間投与のいずれにおいても男女間で差はなかった (表へ-42)。

表へ-42 3日間及び5日間反復投与時のAZMの薬物動態パラメータ

被験者	投与期間 (日)	T _{max} (hr)	C _{max} ¹⁾ (μg/mL)	T _{1/2} (hr)	AUC ²⁾ (μg·hr/mL)	
					0-24	0-∞
男性 (n=6)	3	3.0±0.9	0.45±0.26	69.3	2.32±0.62	14.7±4.3
	5	3.7±1.9	0.37±0.15	72.2	2.40±0.72	14.2±3.4
女性 (n=6)	3	2.0±0.9	0.44±0.21	68.6	2.83±1.00	17.8±7.4
	5	2.2±1.2	0.50±0.24	61.3	2.81±0.70	15.4±3.5
全体	3	2.5±1.0	0.44±0.22	68.6	2.58±0.84	16.2±6.0
	5	2.9±1.7	0.43±0.20	66.0	2.60±0.71	14.8±3.3
比 (3日/5日)		—	1.02	—	0.99	1.09

C_{max}及びAUC₀₋₂₄: 投与1日目の値

(HPLC法, 平均値±標準偏差)

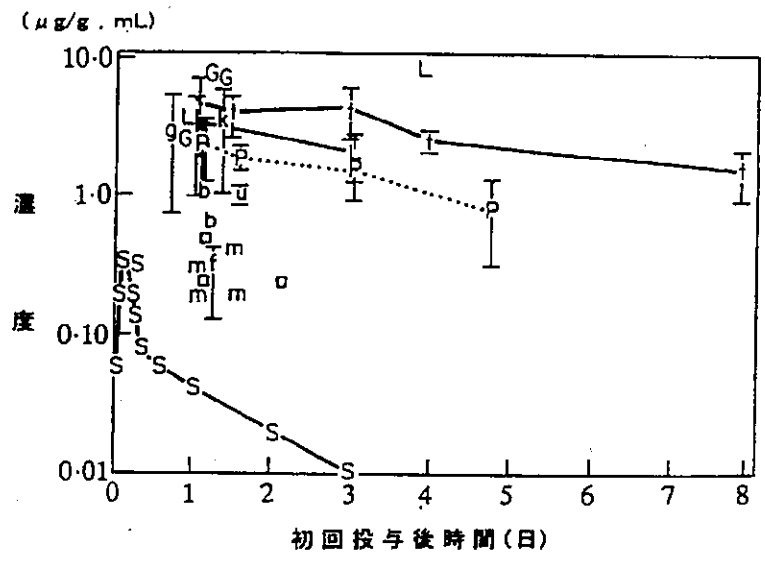
AUC_{0-∞}: 最終投与後無限時間までのAUC (被験者ごとにNONMEMを用いたあてはめにより算出)

2) 組織内濃度の比較

Fouldsら は手術予定患者にAZM 500mgを経口投与 (500mgを単回又は250mgを12時間間隔で2回投与) した時の投与後12時間～8日目の各種組織内濃度を検討した (図へ-42)。

いずれの組織においても血清中濃度が消失後も高い濃度を維持し, 感染時の有効性の持続性が示唆された。

註) C_{max}及びAUCは添付資料中のデータをもとに平均値を算出



S:血清, P:前立腺, t:扁桃(感染組織), L:肺, k:腎臓, g:婦人科組織(子宮組織)
 u:泌尿器, G:胃, m:筋肉, f:脂肪, b:骨, □:胃粘膜

図へー42 手術予定患者にAZM500mgを経口投与後の血清及び組織内濃度
 (平均値±標準偏差, n = 2~35)

また、これらの組織内濃度(扁桃, 前立腺及び子宮組織)をもとにAZM(総投与量1.5g)を3日間(500mgを1日1回)又は5日間(1日目500mgを1日1回, 2~5日目250mgを1日1回)反復経口投与した時の組織内濃度をシミュレートし, 3日及び5日間投与した時のAZMの有効性について, 主要起炎菌のMIC₉₀を考慮に入れて検討した(表へー43, 図へー44)。

AZM 3日又は5日間反復経口投与した時の扁桃組織内濃度をシミュレートした結果, 7日目の濃度はそれぞれ5.56及び6.76 μg/gであり, 呼吸器感染症の主要起炎菌である*H. influenzae*のMIC₉₀: 0.78~4 μg/mLを上回る濃度が7日間以上持続することが予測された。

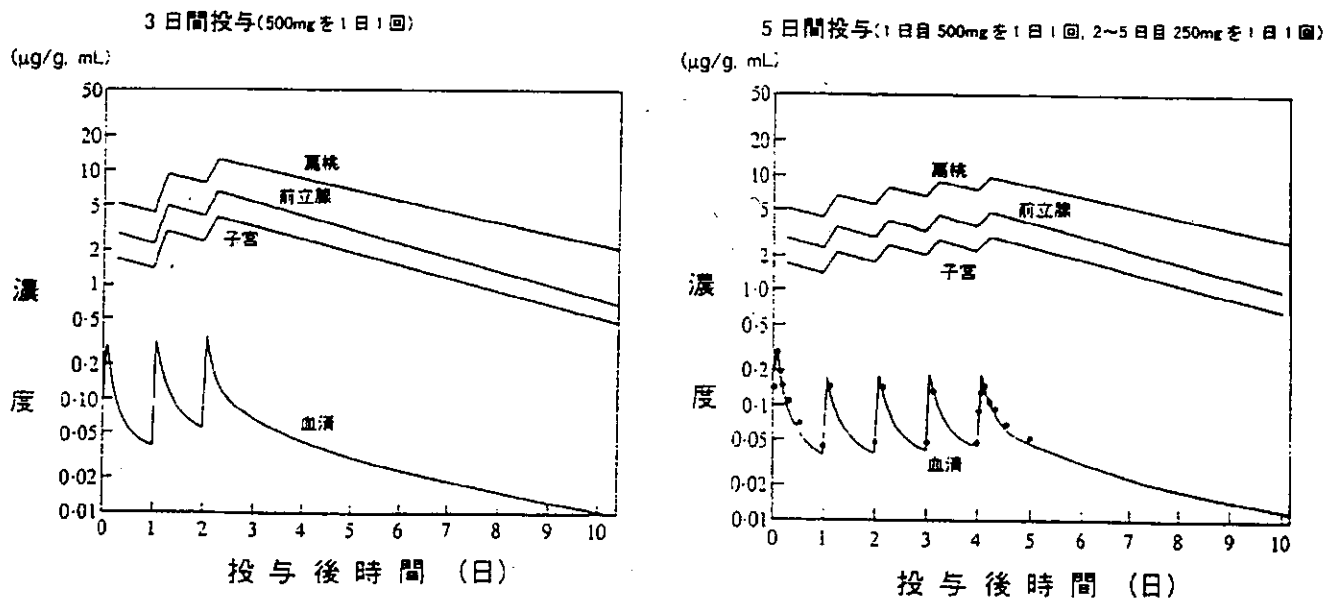
また, 前立腺組織内濃度をシミュレートした結果, 3日及び5日間投与でそれぞれ7日目に2.35及び3.01 μg/g, 子宮組織では3日及び5日間投与でそれぞれ5日目に2.53 μg/g, 6日目に2.45 μg/gの値を示し, これらの組織内濃度はいずれの投与方法においても軟部組織などの主要起炎菌である*S. aureus*のMIC₉₀: 2 μg/mLを5日ないし7日間上回ることが予測された。ヒトの組織内濃度には組織による差異があまり認められないこと(表へー41)から, これらの予測値は他の多くの組織にも適合しうるものと考えられる。

一方, これよりも少ない投与量(250mg, 3日間)では有効組織内濃度が十分な時間維持されず, またこれよりも多い投与量では不必要な量が生体に投与されることになるので, 体内動態の観点から判断して3日間投与又は5日間投与(総投与量1.5g)が推奨されると結論している。

表へー43 AZMを3日間又は5日間反復経口投与後の各組織のシミュレーション値

組織	初回投与後 (日)	各組織のシミュレーション値 ($\mu\text{g/mL}$, g)	
		5日間投与 ^{a)}	3日間投与 ^{b)}
血清	3	0.16	0.41
	4	0.14	0.06
	5	0.16	0.01
	6	0.06	-
前立腺	3	4.14	6.64
	4	4.56	5.40
	5	4.88	4.09
	6	3.97	3.10
	7	3.01	2.35
扁桃	3	7.96	12.60
	4	9.12	10.70
	5	9.91	8.60
	6	8.41	6.92
	7	6.76	5.56
子宮	3	2.50	4.00
	4	3.77	3.29
	5	2.98	2.53
	6	2.45	1.95
	7	1.46	1.16

a) 初日500mg, 以後4日間250mgを1日1回投与, b) 500mgを1日1回3日間投与



図へー43 AZMを3日間又は5日間反復経口投与した時の血清及び組織内推定濃度

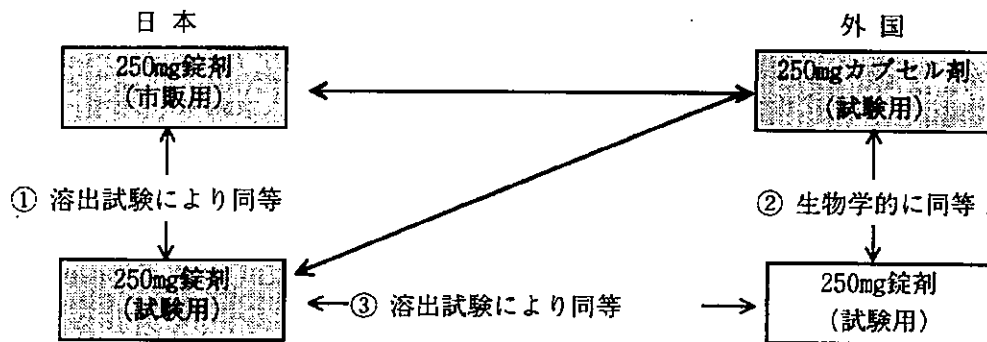
<まとめ>

AZM 3日間及び5日間投与後の血清中AZMの消失半減期は両投与方法で変わらず、吸収量を表すAUCにおいても、若干の差はあるが有意な差ではなかった。また、ヒト組織内濃度（扁桃、前立腺及び子宮）のシミュレーションからも、両投与方法において対象菌種のMICを上回る濃度が5日ないし7日間持続することが予測された。よって、本剤の場合、その有効性は投与方法よりも総投与量に依存していると考えられ、3日間又は5日間投与のいずれにおいても同程度の有効性を示すものと推察される。

(4) 生物学的同等性

1) 成人用製剤の生物学的同等性

成人を対象とした臨床試験において日本では試験用又は市販用250mg錠剤が、外国では試験用250mg カプセル剤がそれぞれ用いられた。日本では試験用及び市販用錠剤は溶出試験^{へ-25)}により同等であることが確認されている。一方、外国では試験用250mgカプセル剤と試験用250mg錠剤の生物学的同等性試験が実施され、両製剤は同等であることが確認されている。外国と日本の試験用錠剤は同一処方であり、フィルムコートの色が異なるに過ぎないことから、医薬品製造指針に従い溶出性試験を実施したところ、溶出性に差がないことが確認され、両製剤は同等であると結論した。よって、日本の市販用及び試験用錠剤と外国の試験用カプセル剤は間接的ではあるが同等であると判断した。



図へ-44 日本の錠剤と外国のカプセル剤の生物学的同等性

① 日本の試験用錠剤と市販用錠剤の同等性

試験用錠剤と市販用錠剤の溶出性試験による同等性の検討を行った。その結果、両製剤の溶出性に差はなく同等であることが確認された。

② 外国の試験用カプセル剤と試験用錠剤の生物学的同等性

健常成人男子16例^{注)}を対象にAZM試験用カプセル剤500mg (250mg×2カプセル)又は試験用錠剤500mg (250mg×2錠)をクロスオーバー法で単回経口投与した時の生物学的同等性を検討した(表へ-44)。

試験用錠剤及び試験用カプセル剤の T_{max} 、 C_{max} 及び AUC_{0-72} を分散分析した結果、いずれのパラメータにおいても持ち込み効果、薬剤ともに有意差は認められなかった。平均値の差の90%信頼区間は C_{max} :-17~21%、 AUC_{0-72} :-1~17%とほぼ基準値内(±20%)にあり、両製剤は生物学的に同等と判断した。

注) 薬物動態の評価は12例

表へー44 外国の試験用カプセル剤と試験用錠剤の生物学的同等性

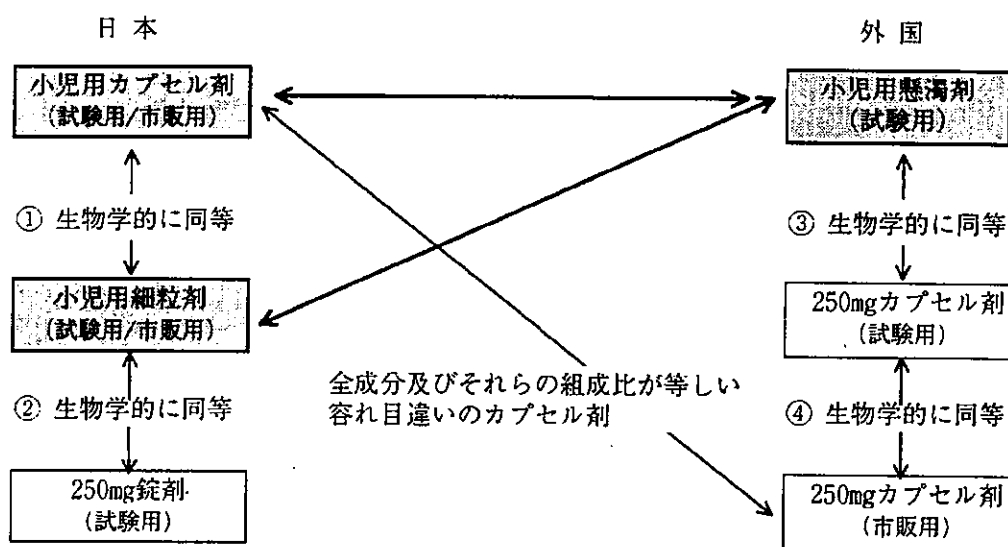
項目	Tmax (hr)	Cmax ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
薬物動態パラメータ			
カプセル剤	3.0 \pm 1.0	0.420 \pm 0.148	4.53 \pm 0.85
錠剤	3.6 \pm 1.6	0.429 \pm 0.144	4.89 \pm 1.29
分散分析			
持ち込み	N.S.	N.S.	N.S.
薬剤	N.S.	N.S.	N.S.
平均値の差の90%信頼区間	—	-17~21%	-1~17%
本臨床試験実施当時の外国の生物学的同等性試験の基準を適用 (HPLC法, 平均値 \pm 標準偏差, n=12)			

③ 日本の試験用錠剤と外国の試験用錠剤の同等性

日本の試験用錠剤と外国の試験用錠剤は、同一処方であり、フィルムコートの色が異なるに過ぎないことから、医薬品製造指針に従い溶出試験による同等性の検討を行った。その結果、両剤の溶出性に差はなく同等であることが確認された。

2) 小児用製剤の生物学的同等性

小児を対象とした臨床試験においては日本では小児用細粒剤又は小児用カプセル剤が、外国では小児用懸濁剤が用いられた。日本では小児用カプセル剤と小児用細粒剤、小児用細粒剤と試験用250mg錠剤の生物学的同等性試験が、外国では小児用懸濁剤と試験用カプセル剤、試験用カプセル剤と市販用カプセル剤の生物学的同等性試験がそれぞれ実施され、いずれの製剤間においても同等であることが確認されている。さらに、日本の小児用カプセル剤及び外国の市販用カプセル剤は、全成分及びそれらの組成比が等しい容れ目違いのカプセル剤であることから、日本の小児用カプセル剤及び小児用細粒剤と外国の小児用懸濁剤は間接的ではあるが同等であると判断した。



図へー45 日本の小児用カプセル剤と外国の小児用懸濁剤の同等性

① 日本の小児用カプセル剤と小児用細粒剤の生物学的同等性

健常成人男子14例を対象にAZM 小児用カプセル剤500mg (100mg×5カプセル) 又は小児用細粒剤5g (500mg力価) をクロスオーバー法により単回経口投与した時の生物学的同等性を検討した(表へ-45)。

小児用カプセル剤及び小児用細粒剤のC_{max}, AUC₀₋₁₆₈及び平均滞留時間(MRT₀₋₁₆₈)を比較項目とした分散分析の結果並びに本試験の実験精度を示した。

C_{max}, AUC₀₋₁₆₈及びMRT₀₋₁₆₈において平均値の差はいずれも20%以内であり, その95%信頼区間も20%以内を示したことから, 両製剤は生物学的に同等であった。

表へ-45 小児用カプセル剤と小児用細粒剤の生物学的同等性

項目	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₁₆₈ (μg·hr/mL)	MRT ₀₋₁₆₈ (hr)
薬物動態パラメータ			
小児用カプセル剤	0.48±0.18	4.73±1.53	25.0±5.4
小児用細粒剤	0.46±0.16	4.87±1.73	26.3±6.0
分散分析			
群又は持ち込み 薬剤	N.S.	N.S.	N.S.
検出力(%) (α=0.05, Δ=0.2)	99.4	99.9	98.2
最小検出差(%) (α=0.05, 1-β=0.8)	12.4	9.9	13.7
平均値の差の95%信頼区間	±12.4	±8.6	±12.8

N.S. : α=0.05で有意差なし (バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, n=14)

② 日本の小児用細粒剤と試験用錠剤の生物学的同等性

健常成人男子14例を対象にAZM 小児用細粒剤5g (500mg力価) 又は試験用錠剤500mg (250mg×2錠) をクロスオーバー法により単回経口投与した時の生物学的同等性を検討した。

小児用細粒剤及び試験用錠剤のC_{max}, AUC₀₋₁₆₈及びMRT₀₋₁₆₈を比較項目とした分散分析の結果並びに本試験の実験精度を表へ-46に示した。

C_{max}においては平均値の差は-30.2%と大きく, その95%信頼区間も±42.4%であった。これはAZM自体の吸収は速やかであるが, 細粒化により製剤の溶出性が緩徐になりC_{max}が低くなったためと考えられる。しかしながら, AZMの場合, その消失半減期が長いことから有効濃度が長時間持続することが治療上重要であり, C_{max}が臨床上的有効性に大きな差を与えるとは考え難い。これらのことを考慮したとき, 有効性の指標となるパラメータと考えられるAUC及びMRTは, 共に生物学的同等性の基準を満たしていた。よって, 両製剤は生物学的に同等であると判断した。

表へー46 小児用細粒剤と試験用錠剤の生物学的同等性

項目	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₁₆₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	MRT ₀₋₁₆₈ (hr)
薬物動態パラメータ			
小児用細粒剤	0.36±0.08	6.17±1.06	43.0±5.2
試験用錠剤	0.52±0.12	6.99±0.89	42.8±5.8
分散分析			
群又は持ち込み 薬剤	N.S. P<0.05	N.S. P<0.05	N.S. N.S.
検出力 (%) ($\alpha=0.05, \Delta=0.2$)	76.0	98.4	99.8
最小検出差 (%) ($\alpha=0.05, 1-\beta=0.8$)	21.0	13.6	11.2
平均値の差の95%信頼区間	±42.4	±19.7	±8.1

N.S. : $\alpha=0.05$ で有意差なし (バイオアッセイ法, 平均値±標準偏差, n=14)

③ 外国の小児用懸濁剤と試験用カプセル剤の生物学的同等性

健常成人男子16例を対象にAZM小児用懸濁剤(200mg/5mL, 12.5mL)又は試験用カプセル剤500mg(250mg×2カプセル)を単回経口投与した時の生物学的同等性を検討した(表へー47)。

小児用懸濁剤及び試験用カプセル剤のT_{max}, C_{max}及びAUC₀₋₂₄を分散分析した結果, いずれのパラメータにおいても持ち込み効果, 薬剤ともに有意差は認められなかった。平均値の差の90%信頼区間はC_{max}: -4~39%, AUC₀₋₂₄: -3~16%であり, C_{max}については±20%を超えていた。しかしながら, AZMの場合, その消失半減期も長いことから, 有効濃度が長時間持続することが治療上重要であり, C_{max}が臨床上的有効性に大きな差を与えるとは考え難い。AZMの有効性の重要な指標となると考えられるAUC₀₋₂₄は両製剤で同様であり, 生物学的同等性の基準を満たしていた。よって, 両製剤は生物学的に同等であると判断した。

表へー47 小児用懸濁剤と試験用カプセル剤の生物学的同等性

項目	T _{max} (hr)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
薬物動態パラメータ			
小児用懸濁剤	2.4±0.6	0.44±0.17	2.77±0.73
試験用カプセル剤	2.6±0.7	0.38±0.09	2.60±0.40
分散分析 ^{註)}			
持ち込み 薬剤	N.S. N.S.	N.S. N.S.	N.S. N.S.
平均値の差の90%信頼区間	-	-4~39%	-3~16%

本臨床試験実施当時の外国の生物学的同等性試験の基準を適用 (HPLC法, 平均値±標準偏差, n=16)

註) 添付資料中のデータをもとに分散分析を行った。

④ 外国の市販用カプセル剤と試験用カプセル剤の生物学的同等性

健康成人男子16例を対象にAZM市販用カプセル剤500mg (250mg×2カプセル) 又は試験用カプセル剤500mg (250mg×2カプセル) を単回経口投与した時の生物学的同等性を検討した (表へ-48)。

市販用及び試験用カプセル剤のT_{max}, C_{max}及びAUC₀₋₄₈を分散分析した結果, いずれのパラメータにおいても持ち込み効果, 薬剤ともに有意差は認められなかった。平均値の差の90%信頼区間はC_{max}で-20~17%, AUC₀₋₄₈で-6~15%と基準値内 (±20%) にあり, 両製剤は生物学的に同等であると判断した。

表へ-48 市販用カプセル剤と試験用カプセル剤の生物学的同等性

項目	T _{max} (hr)	C _{max} (μg/mL)	AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL)
薬物動態パラメータ			
市販用カプセル剤	2.4±1.2	0.404±0.214	3.69±0.98
試験用カプセル剤	2.4±0.6	0.410±0.138	3.54±0.99
分散分析			
持ち込み	N.S.	N.S.	N.S.
薬剤	N.S.	N.S.	N.S.
平均値の差の90%信頼区間	—	-20~17%	-6~15%

本臨床試験実施当時の外国の生物学的同等性試験の基準を適用 (HPLC法, 平均値±標準偏差, n=16) 市販用カプセル剤では原薬としてタイプAを, 試験用カプセル剤では原薬としてタイプBを使用した⁴⁾。

註) タイプAは二水和物であり非吸湿性で熱学的にも安定であるため, 最終的に原薬として採用されている。一方, タイプBは他の再結晶溶媒から結晶化し, 水含量が特定されておらず吸湿性を示す。開発初期の段階では原薬としてタイプBを用いた試験用カプセル剤で試験され, その後タイプAの原薬を用いた市販用カプセル剤で試験が進められた。なお, 両製剤ともその他の組成及び製造方法については同様である。

4. 日本人と外国人の薬物動態の比較

(1) 成人

外国で実施された臨床試験成績を日本において申請資料として使用するにあたり、日本人及び外国人におけるAZMの薬物動態の成績を記述統計的及びメタ・アナリシスにより検討した。

記述統計においては、本剤の薬物動態が日本人と外国人の間でどの程度近似しているかを把握するため、国内外の臨床第I相試験等の結果に基づき吸収、分布、代謝及び排泄の各項目について比較した(表へ-55)。さらに、メタ・アナリシスにより、被験者背景及び試験方法等を考慮に入れて薬物動態パラメータの比較を行った(表へ-59)。

1) 記述統計的比較

① 吸収

AZMのC_{max}及びAUCは、日本人において臨床用量域(125~1000mg)で良好な線形性を示し、外国人(500及び1000mg)でも同様の傾向が見られた。

食事の影響

日本及び外国で実施されたAZMの食事の影響に関する試験の概要を表へ-49に、試験の成績を表へ-50に示した。

国内では標準的な日本食が用いられ、外国では高脂肪食を用いて試験が実施された。

表へ-49 日本及び外国で行われた食事の影響試験の概要

	国内試験	外国試験
投与量	500 mg	500 mg
被験者数	8	12
使用した製剤	250mg錠剤	250mg 錠剤
投与方法		
空腹時投与	投与前一晚絶食後200mLの水とともに単回経口投与	投与前一晚絶食後240mLの水とともに単回経口投与
食後投与	食後30分に200mLの水とともに単回経口投与	食直後に240mLの水とともに単回経口投与
食事	日本食(ご飯, 味噌汁, 卵焼き, 味噌汁, おひたし, 佃煮, 漬物)	高脂肪食(トースト, ハンコンエッグ, ハッシュドポテト, 牛乳240mL)

表へー50 日本人と外国人におけるAZMの薬物動態の比較(食事の影響)

パラメータ	投与条件	日本人 (n=8)	外国人 (n=12)	検定(p値) ^{a)}
C _{max} (μg/mL)	食後	0.47±0.15	0.41±0.19	0.486
	空腹時	0.65±0.23	0.34±0.08	<0.001
AUC ₀₋₄₈ ^{b)} (μg·hr/mL)	食後	3.47±0.70	2.40±0.68	0.003
	空腹時	3.74±0.79	2.49±0.64	0.001
T _{max} (hr)	食後	2.6±1.5	2.3±0.8	—
	空腹時	2.0±1.1	2.1±0.7	—

a) 2標本t-検定を実施(両側検定)

(平均値±標準偏差)

b) 日本人のAUC₀₋₄₈: 添付資料

のデータから算出

—: 検定せず

食後投与では薬物の胃内容排出速度が遅れ、薬物の吸収が緩徐になることによりC_{max}が低下することが一般に知られている。日本における食事の影響の検討では、標準食(日本食)を摂取後30分にAZMを経口投与することによりT_{max}が遅延していることから、AZMの胃内容排出速度が遅れ、C_{max}が低下したものと考えられる。一方、外国の試験では高脂肪食を摂取直後に経口投与しているため、食事中の脂質並びに脂肪成分の摂取による胆汁分泌の亢進によりAZMの吸収速度がわずかに増加し、食後でC_{max}が高い値を示したものと考えられる。

しかしながら、日本及び外国の試験ともにAUC₀₋₄₈は食後投与及び空腹時投与で同様の値を示しており、AZMの吸収量に対する食事の影響は認められなかった。

外国では小児用懸濁剤を開発する際、健常成人を対象にAZM懸濁剤500mgを経口投与した時の食事の影響について高脂肪食及び低脂肪食を用いて検討しており、低脂肪食摂取後の投与ではC_{max}の比(食後/空腹時)は81%(90%信頼区間:59%-117%)と空腹時より低い値を示したのに対し、高脂肪食摂取後の投与ではC_{max}の比は103%(90%信頼区間:74%-147%)であり、C_{max}は食物中の脂肪量により影響の受け方が異なることが報告されている^{註)}。一方、AUCは食物中の脂肪量により影響を受けないことが確認されている。

以上のようにAZMのC_{max}は食事の内容により影響の受け方が異なることが知られており、日本の食事の影響の検討では脂肪量が低い日本食が用いられていることから、日本人と外国人の間でみられたC_{max}の食事の影響の受け方の違いは、両試験における食事の内容の違いにより生じたものと推察される。

なお、空腹時投与後のC_{max}及びAUC₀₋₄₈並びに食後投与後のAUC₀₋₄₈は、日本人において外国人より有意に高い値を示した。しかしながら、後述(概要409頁)するように空腹時投与後のC_{max}及びAUC₀₋₄₈について体重を共変量として共分散分析を行った結果、有意な差は認められず、これらの差は体重の差に依存しているものと考えられた。

反復投与

日本人及び外国人にAZM 500mgを空腹時に1日1回3日間反復経口投与した時のC_{max}及びAUC_{0-t}を表へー51に、血清中AZM濃度推移を図へー46にそれぞれ示した。

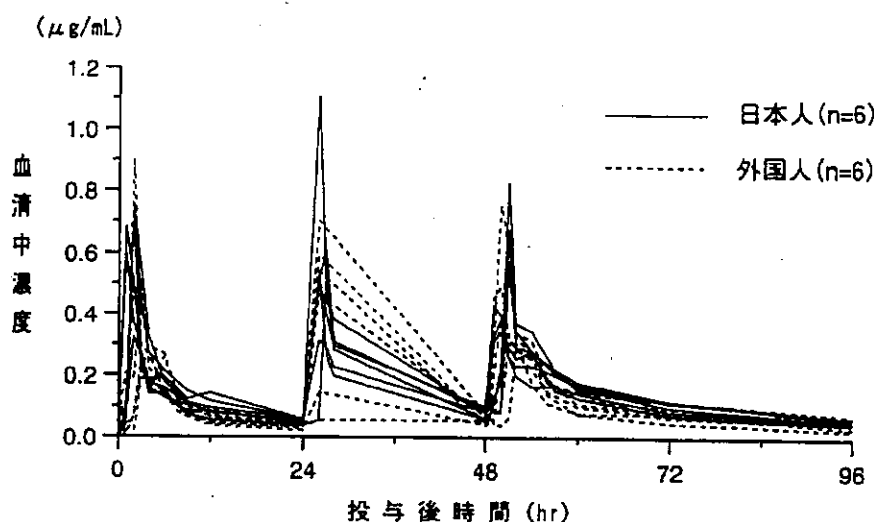
註) Foulds, G., Luke, D.R. and Willavize, S.A., et al. (1996): Effect of food and formulation on bioavailability of azithromycin. Proceeding of the 3rd International Conference on the Macrolides, Azalides, and Streptogramins, Lisbon.

C_{max}及びAUC_{0-t}はいずれも日本人の方が高い値を示したが、日本人と外国人の間で有意な差は認められず、血清中AZM濃度も両人種で同様の推移を示した。

表へー51 日本人及び外国人にAZMを反復投与した時の薬物動態の比較

パラメータ	投与日	日本人 (n=6)	外国人 (n=6)	検定(p値) ^{a)}
C _{max} ^{b)} ($\mu\text{g/mL}$)	1日目	0.64 \pm 0.16	0.45 \pm 0.26	0.158
	3日目	0.54 \pm 0.19	0.49 \pm 0.18	0.678
AUC _{0-t} ^{c)} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)		18.5 \pm 2.5	16.7 \pm 6.0	0.519

- a) 2標本t-検定を実施(両側検定) (平均値 \pm 標準偏差)
 b) 外国人：添付資料のデータから平均値 \pm 標準偏差を算出
 c) 初回投与(0時間)から最終検出時点(t)までのAUC



図へー46 AZM 500mgを1日1回3日間反復経口投与した時の血清中濃度推移 (日本人と外国人の比較)

② 分布

日本及び外国の試験で得られたAZM 500mg経口投与後の組織内濃度を表へー52に、血清又は組織からのAZMの消失半減期を表へー53に示した。

日本人及び外国人におけるAZMの組織内濃度を比較した結果、扁桃、子宮及び卵管において有意な差はなく、喀痰中濃度にも大きな差はみられなかった。また、AZMの消失半減期は、血清及び組織ともに両人種で概ね60~80時間であり、同様の値を示した。

以上のことから、AZMの分布並びに組織及び血清からの消失は日本人と外国人で同様であることが示された。

表へ-52 日本人及び外国人における組織内AZM濃度の比較

組織	日本人		外国人		検定(p値) ^{a)}
	投与後時間 (hr)	組織内濃度 ($\mu\text{g/g, mL}$)	投与後時間 (hr)	組織内濃度 ($\mu\text{g/g, mL}$)	
扁桃	6~15	8.7 \pm 3.6(n=3)	9~18	4.5 \pm 2.6(n=5)	0.105
肺		—	24	3.1 \pm 2.2(n=6)	—
喀痰	8	1.8(n=1)	10~12	2.9 \pm 2.0(n=21)	—
前立腺		—	23~28	2.8 \pm 0.7(n=8)	—
前立腺液	4	2.2 \pm 1.1(n=4)		—	—
子宮	13~22	2.5 \pm 2.1(n=3)	14~19	3.5 \pm 3.8(n=4)	0.718
卵管	7~19	2.8 \pm 1.8(n=4)	14~19	3.3 \pm 1.8(n=5)	0.694

a) 2標本t-検定を実施(両側検定)

(平均値 \pm 標準偏差)

—: データなし

表へ-53 日本人及び外国人におけるAZMの消失半減期の比較

	消失半減期 ^{a)} (hr)	
	日本人	外国人
血清	62~82	61~72
組織	40~60(子宮), 89(喀痰)	60~76(前立腺, 子宮, 扁桃)

a) 概要379~407頁に記載されている半減期の幅を記載した。

③ 代謝及び排泄

日本人及び外国人にAZM 500mgを単回経口投与した時の尿中排泄率並びに代謝物の検出された割合を比較した結果、尿中の未変化体及び代謝物(3'-N脱メチル体, 6-N脱メチル体及び脱クラジノース体)の排泄率並びにその比率においても日本人と外国人で同様であった(表へ-54)。

表へ-54 日本人及び外国人における尿中排泄並びに尿中代謝物の比較

		日本人 (n=6)	外国人 (n=6)	検定(p値) ^{a)}
尿中排泄 ^{b)} (% of dose)	AZM	5.5 \pm 0.6	4.6 \pm 0.9	0.068
尿中代謝物 の割合 ^{b)} (% of dose)	3'-N脱メチル体	0.06 \pm 0.03	0.06	—
	6-N脱メチル体	0.03 \pm 0.01	0.10 (n=2)	
	脱クラジノース体	0.30 \pm 0.38	0.54	

a) 2標本t-検定を実施(両側検定)

(平均値 \pm 標準偏差)

b) 投与後0~24時間

—: 検定せず

日本人と外国人で比較した結果をまとめて表へ-55に示した。組織内濃度、尿中排泄率、尿中代謝物の割合、消失半減期のいずれにおいても日本人と外国人は同様の値を示した。記述統計的比較ではAZMの薬物動態は日本人と外国人で類似していると判断した。

表へ-55 日本人と外国人におけるAZMの薬物動態の比較

		日本人	外国人
吸収			
単回投与	C _{max} , AUC	線形 (125~1000mg)	線形 (500, 1000mg)
食事の影響 (単回, 500mg)	C _{max} (μ g/mL)	食後	0.47 \pm 0.15
		空腹時	0.65 \pm 0.23
	AUC ₀₋₄₈ ^{a)} (μ g·hr/mL)	食後	3.47 \pm 0.70
		空腹時	3.74 \pm 0.79
反復投与 (500mg, 1日1回3日間)	C _{max} ^{b)} (μ g/mL)	1日目	0.64 \pm 0.16
		3日目	0.54 \pm 0.19
	AUC _{0-t} ^{c)} (μ g·hr/mL)		18.5 \pm 2.5
分布			
組織及び体液中濃度 (μ g/g, mL)	扁桃	8.7 \pm 3.6 (6~15hr)	4.5 \pm 2.6 (9~18hr)
	肺	—	3.1 \pm 2.2 (24hr)
	喀痰	1.8 (8hr)	2.9 \pm 2.0 (10~12hr)
	前立腺	—	2.8 \pm 0.7 (23~28hr)
	前立腺液	2.2 \pm 1.1 (4hr)	—
	子宮	2.5 \pm 2.1 (13~22hr)	3.5 \pm 3.8 (14~19hr)
	卵管	2.8 \pm 1.8 (7~19hr)	3.3 \pm 1.8 (14~19hr)
代謝			
尿中代謝物 (投与量に対する百分率)	3'-N脱メチル体	0.06 \pm 0.03	0.06
	6-N脱メチル体	0.03 \pm 0.01 (0~24hr)	0.10 (0~24hr)
	脱クラジノース体	0.30 \pm 0.38	0.54
排泄			
尿中排泄率 (投与量に対する百分率)	AZM	5.5 \pm 0.6 (0~24hr)	4.6 \pm 0.9 (0~24hr)
消失半減期 ^{d)} (hr)	血清	62~82	61~72
	組織	40~60(子宮), 89(喀痰)	60~76(前立腺, 子宮, 扁桃)

- a) 日本人のAUC₀₋₄₈: 添付資料 のデータから算出 (平均値 \pm 標準偏差)
 b) 外国人: 添付資料 のデータから平均値 \pm 標準偏差を算出
 c) 初回投与(0時間)から最終検出時点(t)までのAUC
 d) 概要365~393頁に記載されている半減期の幅を記載した

2) メタ・アナリシスによる比較

記述統計的比較では、人種以外の薬物動態パラメータに影響を及ぼす可能性が考えられる内因的要因は考慮されていない。よって、これらの要因を含めて日本人と外国人における薬物動態を比較する方法として、メタ・アナリシスを用いた。尚、ここでのメタ・アナリシスとは、日本及び外国で実施された試験から、同一条件のもとで解析可能な試験を選択し、選択された試験の各被験者の薬物動態パラメータ及び背景等を集積し、共分散分析を用いて民族差を検討する方法である。

① メタ・アナリシスに用いた試験の選択

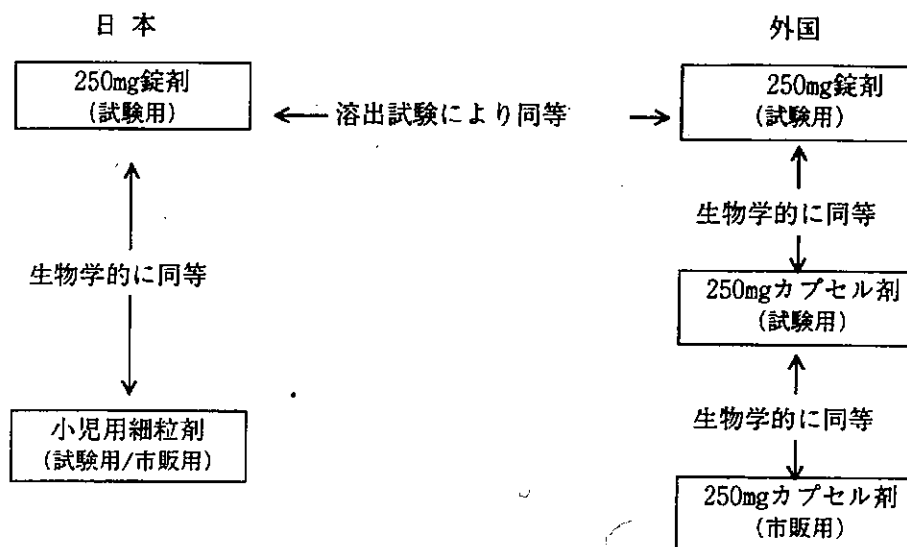
日本人及び外国人において被験者背景、試験方法、分析方法等が同一条件下で解析可能な試験として、健常成人男子を対象とした空腹時単回投与試験の成績を選択した。これらの試験は日本及び外国ともに薬物動態の検討を目的とした試験であり、患者を対象とした試験とは異なり、血清試料の採取時点、薬物動態パラメータの解析方法等がかなり一致していることから、メタ・アナリシスによる検討に適切と判断した。なお、日本及び外国で実施された試験ではAUCの解析時間帯が試験により異なるため、表へ-57で選択した試験で共通のAUC₀₋₄₈を解析に用いた。

投与量は臨床での中心用量である500mgとし、同等性が証明されている製剤が用いられた試験を選択した。これらの選択基準を表へ-56に示し、選択した試験で用いられた製剤の関係を図へ-47に示した。

表へ-56 メタ・アナリシスに用いた試験の選択基準

項目	選択基準
被験者	健常成人男子
試験法	単回投与, 空腹時投与
投与量	臨床用量 (500mg)
投与剤形	生物学的に同等な製剤 (R Cap, C Cap, R Tab, FG)

R Cap: 試験用カプセル, C Cap: 市販用カプセル, R Tab: 試験用錠剤, FG: 細粒



図へー47 メタ・アナリシスで用いた試験で使用された製剤の同等性
(各製剤の同等性に関する詳細な成績については概要397～401頁に記載)

表へー57 メタ・アナリシスに用いた試験

投与量	日本の試験			外国の試験		
	試験	製剤	被験者数	試験	製剤	被験者数
500mg	単回投与	R Tab	6	025(同等性)	R Cap, C Cap	16×2
	食事の影響	R Tab	8	042(同等性)	R Tab, C Cap	36×2
	同等性	R Tab, FG	14×2	055(食事の影響)	R Tab	12
				023(同等性)	R Tab, R Cap	12×2
総被験者数	42			140		

R Cap：試験用カプセル，C Cap：市販用カプセル，R Tab：試験用錠剤，FG：細粒

② 共分散分析モデル

メタ・アナリシスに用いた試験の日本人及び外国人被験者の体重を表へー58に示した。日本人の体重は外国人より平均で12.9kg低く、体重の違いは本剤の日本人及び外国人における薬物動態の比較に影響することが予想された。

表へー58 解析対象とした日本人及び外国人被験者の体重

人種	n	体重 (kg)
日本人	42	62.0±6.7
外国人	140	74.9±7.7

(平均値±標準偏差)

メタ・アナリシスにおいては被験者の年齢、身長、体重、用量、試験及び人種を影響因子としてとりあげ、逐次選択法に基づいて変数を選択してモデルを検討した。その結果、体重を共変量とした共分散分析モデルを選択した(式へー1)。

式へー1 共分散分析モデル

$$Y = \alpha_i + \beta W + \epsilon$$

Y: $\log(C_{\max})$ 又は $\log(AUC_{0-48})$
 α_i : 人種 (日本人: α_1 , 外国人: α_2)
 β : 体重の回帰係数
W: 体重
 ϵ : 誤差項

③ メタ・アナリシスの結果

対数変換したAUC₀₋₄₈及びC_{max}について体重を共変量として共分散分析を行い、調整済平均値を求めた。AUC₀₋₄₈の平均値の比(日本人/外国人)は103.46%であり有意な差はなく(p=0.5588), その95%信頼区間は92.26~116.01%であった。同様に、C_{max}でも平均値の比は101.54%であり有意な差はなく(p=0.8915), その95%信頼区間は86.50~119.19%であった(表へー59)。

表へー59 メタ・アナリシスの結果

パラメータ	人種	調整済平均値	比(%)	95%信頼区間(%)	
				下限	上限
AUC ₀₋₄₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	日本人	3.6852	103.46	92.26	116.01
	外国人	3.5620			
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	日本人	0.4348	101.54	86.50	119.19
	外国人	0.4282			

3) 総括

日本人におけるAZMのC_{max}及びAUC₀₋₄₈は、外国人よりわずかに高い値を示したが、体重を共変量として共分散分析した結果、いずれも外国人との間で有意な差は認められなかった。また、表へー41に示したように組織内濃度、尿中排泄率、尿中代謝物の割合、消失半減期のいずれにおいても日本人と外国人は同様の値を示しており、これらのことは、AZMの吸収、分布、代謝及び排泄の基本的な特性は両人種で類似していることを示唆している。

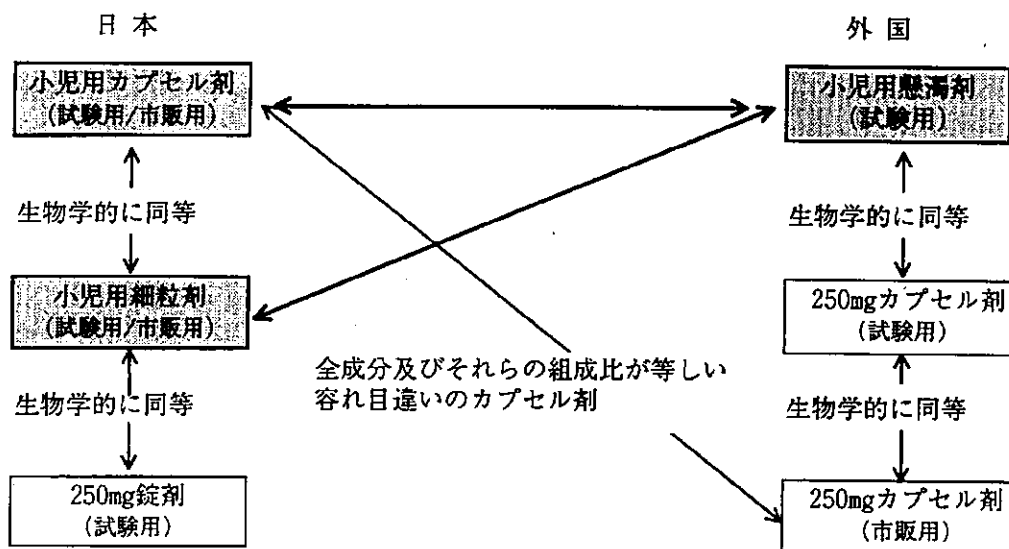
AZMの有効性は総曝露量と関係があることが報告されており²¹⁾、日本人においてAZMの曝露量がわずかに高いことは、日本人における有効性は少なくとも外国人と同等以上であることを示唆するものと考えられる。事実、日本及び外国で実施された臨床試験(皮膚軟部組織感染症、肺炎及び下気道感染症)の成績を比較した結果から、有効性(臨床効果、細菌学的効果)並びに安全性の成績は日本人と外国人で概ね同様であることが示唆されている(概要548~555頁)。

以上のことを考慮すると、成人におけるAZMの薬物動態に民族的要因による差はないものと判断され、有効性及び安全性の成績を支持しているものと考えられる。

註) Craig, W. (1997): Postantibiotic Effects and the Dosing of Macrolides, Azalides, and Streptogramins. In "Expanding Indications for the New Macrolides, Azalides, and Streptogramins", Marcel Dekker, Inc. New York, NY. PP27-38

(2) 小児患者

日本人小児患者のデータは小児用細粒剤又は小児用カプセル剤によるデータであり、この2製剤は生物学的に同等であることが確認されている。一方、外国人小児患者のデータは小児用懸濁剤によるデータであり、外国の小児用懸濁剤は日本の小児用細粒剤及び小児用カプセル剤と生物学的に同等と判断されている（概要412～415頁）。よって、日本人の小児患者では細粒剤とカプセル剤の両成績を用いて、外国人小児患者の懸濁剤の成績と比較可能と判断した。図へ-48にはこれらの小児用製剤の生物学的同等性を示した。



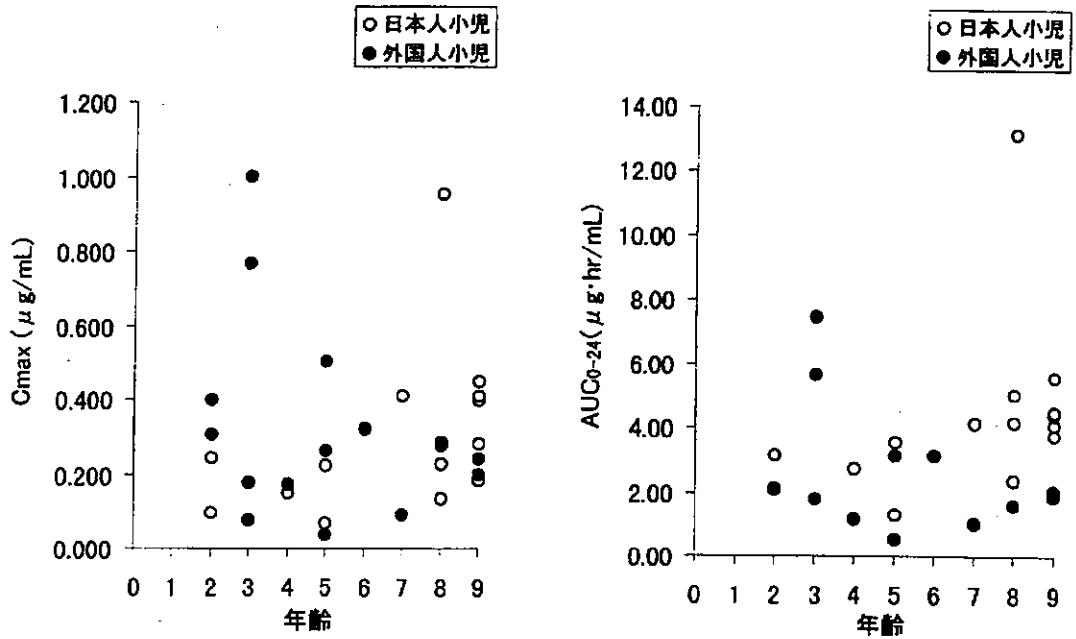
図へ-48 日本の小児用細粒剤及びカプセル剤と外国の小児用懸濁剤の同等性
(生物学的同等性の詳細については概要398～401頁に記載)

日本人及び外国人の小児患者(2～9歳^{註)})にAZM 10mg/kgを1日1回3日間反復経口投与した時の投与3日目のC_{max}及びAUC₀₋₂₄の値を年齢別及び体重別にそれぞれ図へ-49及び50に示し、小児患者におけるC_{max}及びAUC₀₋₂₄に対する年齢又は体重の影響を調べた。

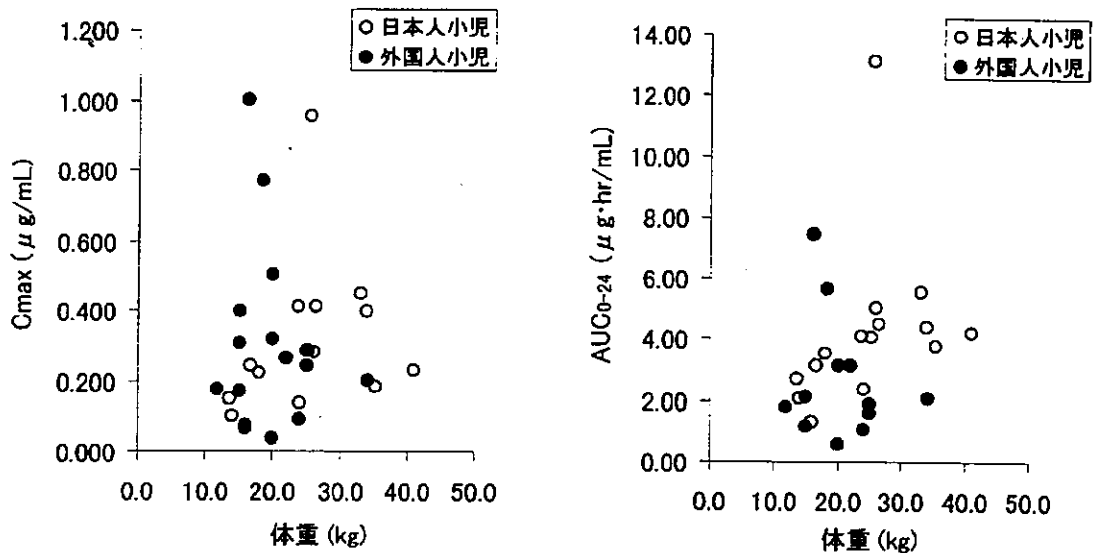
日本人及び外国人の小児患者いずれにおいても、AZMのC_{max}及びAUC₀₋₂₄と患者の年齢又は体重との間に明らかな相関はみられず、これらのパラメータに対する年齢又は体重の影響はないものと推察された。また、日本人及び外国人の小児患者ともに各々15例と症例数が少ないこと、年齢及び体重の分布に大きな差がみられないことを考慮すると、日本人の小児患者と外国人の小児患者におけるAZMの薬物動態を比較する場合、試験に組み込まれた小児患者(2～9歳)全例の成績を用いて比較して差し支えないものと判断した。

註) 日本人小児患者及び外国人小児患者における年齢の分布に大きな差はみられなかった。

日本人及び外国人の小児患者における年齢の分布								
年齢(歳)	2	3	4	5	6	7	8	9
日本人(n)	2	0	1	2	0	1	4	5
外国人(n)	2	4	1	3	1	1	1	2



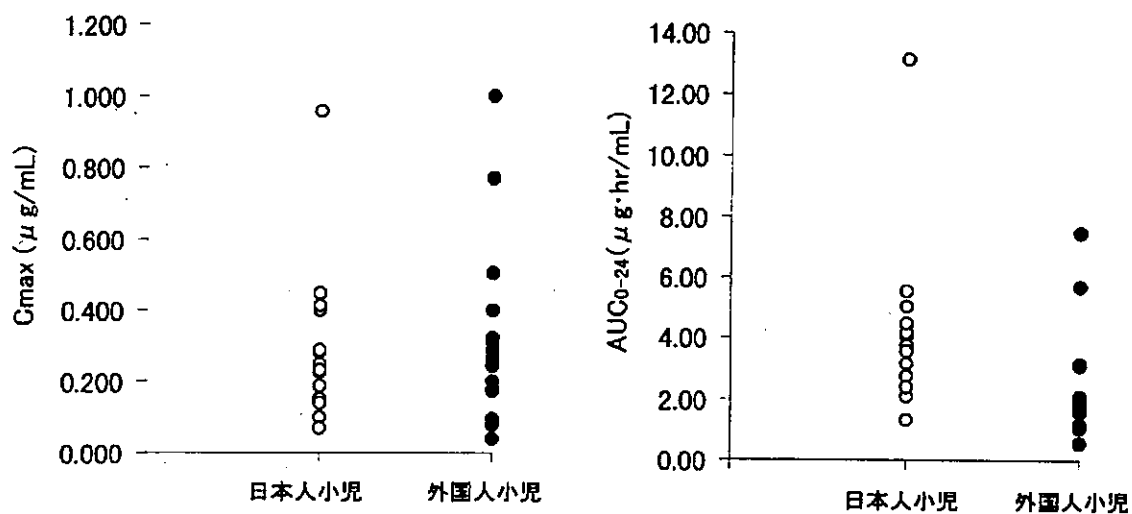
図へー49 日本人及び外国人の小児患者(2~9歳)における投与3日目のC_{max}及びAUC₀₋₂₄(年齢別)



図へー50 日本人及び外国人の小児患者(2~9歳)における投与3日目のC_{max}及びAUC₀₋₂₄(体重別)

日本人と外国人の小児患者にAZM 10mg/kgを1日1回3日間反復経口投与した時の投与3日目のC_{max}及びAUC₀₋₂₄を図へー51に、これらのパラメータの平均値及び標準偏差を表へー60に示した。小児患者におけるC_{max}及びAUC₀₋₂₄の個々の値は、いずれも日本人と外国人の間で大きな差はなく、有意な差は認められなかった。

なお、成人では記述統計的及びメタ・アナリシスの結果から本剤の薬物動態には民族的要因による差のないことが示されており、これらのことを考慮すると小児、成人を含めて本剤の薬物動態は両人種で同様と考えられる。



図へー51 日本人及び外国人の小児患者(2~9歳)における投与3日目のC_{max}及びAUC₀₋₂₄の比較

表へー60 日本人及び外国人の小児患者(2~9歳)にAZM 10mg/kgを1日1回3日間
反復経口投与した時の投与3日目のC_{max}及びAUC₀₋₂₄の比較^{a)}

パラメータ	日本人 ^{b)} (n=15)	外国人 ^{c)} (n=15)
C _{max} (μg/mL)	0.30±0.22	0.32±0.26
AUC ₀₋₂₄ (μg·hr/mL)	4.27±2.71 ^{d)}	2.68±1.94 ^{e)}

a) 2標本t-検定を実施(両側検定), C_{max}: p=0.806, AUC₀₋₂₄: p=0.091

b) の成績から平均値±標準偏差を算出

c) 2~9歳で平均値±標準偏差を算出

d) 添付資料中のデータからAUC₀₋₂₄を算出

e) n=13