

【短報】

アジスロマイシンの高濃度希釈投与における安全性の検討

—2 mg/mL 希釈液の末梢静脈投与—

内田 裕之^{1,2)}・岡 秀昭²⁾・前野 努²⁾・三村 一行²⁾・小野 大輔²⁾・石井 嘉之¹⁾¹⁾ 関東労災病院薬剤部*²⁾ 同 感染症治療管理部

(平成 25 年 8 月 15 日受付・平成 26 年 2 月 18 日受理)

アジスロマイシン点滴静注用 (AZM) は、静脈炎予防の観点から 1 mg/mL に希釈して投与しなければならない。しかし体液貯留状態の患者に対して 1 回 500 mL の輸液負荷は過剰輸液になるおそれがあり、適応が難しい現状がある。米国では 2 mg/mL での投与が承認されており、希釈用輸液を制限して投与を行える可能性が考えられることから、本邦での忍容性を評価することとした。

疼痛評価可能な肺炎症例を対象に、AZM 500 mg を 250 mL の希釈用輸液 (5% ブドウ糖液 : 10 例、生理食塩液 : 2 例) を用いて 2 mg/mL に調製し末梢静脈から 2 時間かけて点滴静注した際の忍容性について評価した。AZM を 12 症例 21 回投与した。19 回は忍容性良好であった。1 例で投与 4 日目に静脈炎所見が認められたが、抜針経過観察で改善した。点滴漏れが発生した投与が 1 回あり、評価対象から除外した。患者危険因子および希釈用輸液の種類と忍容性に関連を認めなかった。

本検討は症例数が少なく、本邦での忍容性について十分検討できていないことから 2 mg/mL での画一的な投与は避け輸液負荷が問題となる症例に限り選択肢の一つとすべきと考える。

Key words: azithromycin, high concentration solution, peripheral injection, safety

アジスロマイシン (AZM) は経口投与製剤と点滴静注用製剤があり、患者の状態に合わせて投与方法を選択することができる。感染症急性期は全身状態が悪く消化管からの薬物吸収が期待できない場合が多く、特に高齢者の肺炎では嚥下機能の低下を伴っていることも多い。このような疾患背景から敗血症を伴う重症例や高齢者に対して点滴静注での投与が好まれる。しかし AZM 点滴静注用は、静脈炎予防の観点から 1 mg/mL に希釈して投与しなければならない¹⁾、心不全など体液貯留状態の患者に対して 1 回 500 mL の水分負荷は過剰輸液になるおそれがあり、適応は難しい現状がある。米国では 2 mg/mL に調製し 1 時間かけて投与する方法が承認されており^{2,3)}、本邦においても希釈用輸液を制限して投与を行っても安全に使用できる可能性が考えられる。そこで点滴速度は本邦承認用法に沿って 1 時間ではなく 2 時間とし、AZM を 2 mg/mL に調製して投与した場合の忍容性を検討した。

AZM 500 mg を注射用水 4.8 mL で溶解した後、配合変化のないことが確認されている適切な希釈用輸液 250 mL を用いて最終濃度を 2 mg/mL に調製し、末梢静脈路から 2 時間かけて点滴静注した。

血管痛の評価尺度として Tolerability Score (TS) を用

いて、5 段階と静脈炎ありの 6 段階で評価した。TS=1 は痛みを感じない、TS=2 は弱い痛みを感じる、TS=3 は痛みを感じるが継続できる、TS=4 は強い痛みを感じ、次回は中止してほしい、TS=5 は痛みが強くだちに投与を中止してほしい、疼痛の程度にかかわらず静脈炎所見を認めた場合は TS=6 とした。評価は、担当医師、担当看護師によって投与開始 1 時間後、投与終了時、投与終了 1 時間後、投与終了 2 時間後に行い、最も悪い TS を記録した。TS=4 を認めた場合は次回から、TS=5 および 6 を認めた場合はただちに AZM の投与を中止、もしくは必要に応じて従来法や他剤に変更するなど治療の質を損なわないよう適切な治療を継続することとした。

本研究は、最新のヘルシンキ宣言を遵守して実施した。また院内倫理委員会での承認 (承認番号 : 2012-02) および患者へ文書で同意を取得して行った。

2 mg/mL に調製した AZM を 12 症例 21 回投与した。症例の内訳は男性 9 名、女性 3 名、平均年齢 60 歳 (22~85)、肺炎重症度 (A-DROP) は軽症 4 例、中等症 8 例であった。

AZM を 2 mg/mL に調製し投与した結果、21 回中 19 回は TS=1~2 であり忍容性は良好であった (Table 1)。

Table 1. Tolerability of 2 mg/mL AZM administration and risk factor of phlebitis

Case	Tolerability Score				Risk factor					
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Age (over 61)	Diabetes	Cancer	Immuno-compromised	Number of risk factors	Diluent
1	1	1			+	-	+	+	3	D ₅ W
2	2				-	-	-	-	0	D ₅ W
3	2				+	-	-	-	1	D ₅ W
4	1	3			-	-	-	-	0	D ₅ W
5	2	2	3	6	+	-	-	-	1	D ₅ W
6	2	2			-	-	-	-	0	D ₅ W
7	1				+	-	-	-	1	D ₅ W
8	1	2			-	-	-	-	0	D ₅ W
9	1	N.D	1	2	+	-	-	-	1	NS
10	1				-	+	-	-	1	D ₅ W
11	1				+	-	-	-	1	D ₅ W
12	1				+	-	+	-	2	NS

D₅W: 5% glucose solution, NS: normal saline

連日投与を行った症例5は、4日目に静脈炎所見が認められ、TS=6と評価された。投与終了後抜針し経過観察で改善した。投与中に点滴漏れが1回発生したので、評価対象から除外した。鎮痛薬など試験結果に影響を及ぼす可能性のある薬剤が併用された症例はなかった。

Dychter ら⁴⁾は注射薬による静脈炎の患者側危険因子として女性、61歳以上、脆弱な血管、糖尿病、感染症、がん、免疫不全などを報告していることから、危険因子および希釈用輸液の種類と忍容性の関連について検討した。症例1は3項目の危険因子を保有していたが、TS=1であり忍容性は良好であった。またTS=6を認めた症例5は1項目の危険因子を保有するのみであり、危険因子と静脈炎の発生に関連を認めなかった。AZMの調製に用いた希釈用輸液は、5%ブドウ糖液が10例、生理食塩液2例であったが、静脈炎の発生と関連を認めなかった。

静脈炎の薬剤側危険因子として高浸透圧物質の血管内投与による内皮細胞の剥離、強酸性や強塩基性による血管内皮の損傷、および血管内皮に触れる薬剤濃度が高いことなどによる損傷、さらには抗菌薬自体が静脈炎の発生リスクであることが知られている⁵⁾。AZMは生理食塩液に対する浸透圧比は約1であり、pHは6.2~6.8と中性である¹⁾。また動物実験で血管刺激性がないこと¹⁾が示されている一方、Vorbachらはヒト血管内皮細胞を用いた*in vitro*の検討で2 mg/mLのAZMによって細胞毒性が示唆されたことから忍容性について議論の余地が残されており⁶⁾、今後も情報の蓄積が不可欠であると考えられる。

継続投与により忍容性が低下する傾向を認めたことから、経口投与可能となれば、経口投与製剤へstep-downするなど経静脈投与を最小限にするべきと考えられた。

米国でのアジスロマイシンの静脈炎発生率は3.1%と

されている²⁾。本検討では1例で静脈炎を認めたが、全12症例と少数例であること、対照群を設けていないことなどから、忍容性について十分検討するにいたっていない。2 mg/mLでの画一的な投与は避け輸液負荷が問題となる症例に限り選択肢の一つとすべきと考える。AZM点滴静注の投与に際して、症例ごとに調製投与法を工夫する必要性が示唆された。

謝 辞

本試験の臨床試験申請にあたり貴重な御指導をいただきました。横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター 金子猛教授に深くお礼申し上げます。また本論文の作成に関して、丁寧な御助言をいただきました東邦大学医学部微生物・感染症学講座 館田一博教授に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) ファイザー株式会社：医薬品インタビューフォーム ジスロマック点滴静注用 500 mg, 2011
- 2) Pfizer Labs Division of Pfizer Inc: ZITHROMAX IV U.S Physician Prescribing Information, 2011
- 3) Luke D R, Foulds G: Toleration of intravenous azithromycin. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 965-9
- 4) Dychter S S, Gold D A, Carson D, Haller M: Intravenous therapy: a review of complications and economic considerations of peripheral access. *J Infus Nurs* 2012; 35: 84-91
- 5) Mestre Roca G, Berbel Bertolo C, Tortajada Lopez P, Gallemi Samaranch G, Aguilar Ramirez M C, Caylà Buqueras J, et al: Assessing the influence of risk factors on rates and dynamics of peripheral vein phlebitis: an observational cohort study. *Med Clin (Barc)* 2012; 139: 185-91
- 6) Vorbach H, Armbruster C, Robibaro B, Griesmacher A, El-Menyawi I, Daxecker H, et al: Endothelial cell compatibility of azithromycin and erythromycin. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 407-9

Tolerability of 2 mg/mL administration of azithromycin in Japanese patients

Hiroyuki Uchida^{1,2)}, Hideaki Oka²⁾, Tsutomu Maeno²⁾,
Kazuyuki Mimura²⁾, Daisuke Ono²⁾ and Yoshiyuki Ishii¹⁾

¹⁾ Department of Pharmacy, Kanto Rosai Hospital, 1-1 Kizukisumiyoshi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa, Japan

²⁾ Department of Infection Control, Kanto Rosai Hospital

In Japan, azithromycin (AZM) must be administered at a dilution of 1 mg/mL according to the package insert to prevent peripheral phlebitis. On the other hand, a dilution of 2 mg/mL of AZM administration has been approved in the United States. The administration of AZM at a dilution of 1 mg/mL needs 500 mL solvent, which could lead to the risk of excessive volume for patients with a fluid overload state. Thus, we evaluated the safety and tolerability of 2 mg/mL of AZM in 2 hrs.

Twenty-one cases were received AZM. We evaluated the tolerability based on a scoring system. Nineteen cases tolerated the dosage well, one had phlebitis findings, and one was excluded because of the drip leakage. Patient risk factors were not related to the tolerability. This study has several limitations, but based on the results it is possible that the tolerability of 2 mg/mL administration of AZM could be expected in Japan.