

浅在性化膿性疾患に対する azithromycin と cefaclor の二重盲検比較試験成績

荒田 次郎^{1)a, b, 7)}・鳥越利加子¹⁾・大河原 章²⁾・小泉 洋子²⁾・佐藤 英嗣³⁾・古屋 和彦⁴⁾
 玉置 邦彦⁵⁾・土田 哲也⁶⁾・菊池かな子⁶⁾・高橋 久⁶⁾・渡辺 晋一^{6)b)}・近兼健一朗⁶⁾
 富澤 尊儀⁷⁾・原田昭太郎⁸⁾・五十嵐教之⁸⁾・松山 友彦⁸⁾・金子 健彦⁹⁾・足立 真⁹⁾
 新村 真人⁹⁾・本田まりこ⁹⁾・内田智恵子⁹⁾・長谷川優子⁹⁾・小松崎 真⁹⁾・栗原 理⁹⁾
 大原 国章¹⁰⁾・大隅 正義¹⁰⁾・高橋 久恵¹⁰⁾・石橋 康正^{11)b)}・戸田 淨¹¹⁾・江藤 隆史¹¹⁾
 轟 葉子¹¹⁾・福中 秀典¹¹⁾・紫芝 敬子¹²⁾・黒瀬 信行¹²⁾・貝嶋美哉子¹²⁾・齊藤 隆三¹²⁾
 漆畑 修¹³⁾・今村香代子¹³⁾・長谷 哲男¹⁴⁾・川口 博史¹⁴⁾・池澤 善郎¹⁴⁾・大沢 純子¹⁴⁾
 官本 秀明¹⁶⁾・金井塚生世¹⁶⁾・伊藤 雅章¹⁷⁾・坂本ふみ子¹⁷⁾・清水 正之¹⁸⁾・梅田 由美¹⁸⁾
 安野 洋一¹⁹⁾・池田 佳弘¹⁹⁾・加賀美 潔²⁰⁾・朝田 康夫²¹⁾・内田健一郎²¹⁾・黒川 一郎²²⁾
 魚井美由紀²²⁾・伊庭 仁樹²³⁾・白井 教文²⁴⁾・西嶋 攝子²⁵⁾・中川 光子²⁵⁾・杉山 徹²⁵⁾
 長尾 洋²⁶⁾・大野 貴司²⁷⁾・梅村 茂夫²⁸⁾・三好 薫²⁹⁾・後藤田浩三²⁹⁾・下江 敬生³⁰⁾
 上枝 万純³⁰⁾・赤木 理²¹⁾・中北 隆³²⁾・妹尾 明美³³⁾・松浦 能子³³⁾・山本 昇壯³⁴⁾
 佐藤 茂樹³⁴⁾・高路 修³⁴⁾・荒瀬 誠治³⁵⁾・冨田由美子³⁵⁾・佐々木司郎³⁶⁾・山本 忠利³⁶⁾
 原田 種雄³⁷⁾・榊 哲彦³⁸⁾・佐川 禎昭³⁹⁾・小玉 肇⁴⁰⁾・山本 康生⁴⁰⁾・堀 嘉昭^{41)b)}
 松田 哲男⁴¹⁾・利谷 昭治⁴²⁾・古賀 哲也⁴²⁾・幡本 明利⁴²⁾・澁江 賢一⁴²⁾・桐生 美磨⁴³⁾
 佐藤恵実子⁴⁴⁾・野田 淳子⁴⁴⁾・原 幸子⁴⁵⁾・久保田由美子⁴⁵⁾・松尾眞二郎⁴⁵⁾・吉田彦太郎⁴⁶⁾
 山本 憲嗣⁴⁶⁾・長戸 紀⁴⁷⁾・小野 友道⁴⁸⁾・井上 雄二⁴⁸⁾・神崎 保⁴⁹⁾・三好 逸男⁴⁹⁾
 穂積 秀樹⁴⁹⁾・島田 辰彦⁵⁰⁾・中島 光好^{51)c)}・島田 馨^{52)d)}・小林 寅詰^{53)e)}

¹⁾ 岡山大学医学部皮膚科学教室*、²⁾ 北海道大学医学部皮膚科学教室、³⁾ 帯広厚生病院皮膚科、⁴⁾ 函館中央病院皮膚科、⁵⁾ 東京大学医学部皮膚科学教室、⁶⁾ 帝京大学医学部皮膚科学教室、⁷⁾ 関東労災病院皮膚科、⁸⁾ 関東通信病院皮膚科、⁹⁾ 東京慈恵会医科大学皮膚科学教室、¹⁰⁾ 虎の門病院皮膚科、¹¹⁾ 東京通信病院皮膚科、¹²⁾ 日本赤十字社医療センター皮膚科、¹³⁾ 東邦大学医学部附属大橋病院第二皮膚科、¹⁴⁾ 横浜市立大学医学部皮膚科学教室、¹⁵⁾ 横浜市立大学医学部附属浦舟病院皮膚科、¹⁶⁾ 平塚共済病院皮膚科、¹⁷⁾ 新潟大学医学部皮膚科学教室、¹⁸⁾ 三重大学医学部皮膚科学教室、¹⁹⁾ 京都府立医科大学皮膚科学教室、²⁰⁾ 京都第一赤十字病院皮膚科、²¹⁾ 関西医科大学皮膚科学教室、²²⁾ 兵庫県立塚口病院皮膚科、²³⁾ 大阪府済生会野江病院皮膚科、²⁴⁾ 関西医科大学附属洛西ニュータウン病院皮膚科、²⁵⁾ 関西医科大学附属香里病院皮膚科、²⁶⁾ 岡山赤十字病院皮膚科、²⁷⁾ 岡山労災病院皮膚科、²⁸⁾ 岡山市立市民病院皮膚科、²⁹⁾ 川崎医科大学川崎病院皮膚科、³⁰⁾ 公立学校共済組合中国中央病院皮膚科、³¹⁾ 社会保険広島市民病院皮膚科、³²⁾ 高松赤十字病院皮膚科、³³⁾ 三豊総合病院皮膚科、³⁴⁾ 広島大学医学部皮膚科学教室、³⁵⁾ 徳島大学医学部皮膚科学教室、³⁶⁾ 徳島県立中央病院皮膚科、³⁷⁾ 厚生連阿南共栄病院皮膚科、³⁸⁾ 健康保険鳴門病院皮膚科、³⁹⁾ 小松島赤十字病院皮膚科、⁴⁰⁾ 高知医科大学皮膚科学教室、⁴¹⁾ 九州大学医学部皮膚科学教室、⁴²⁾ 福岡大学医学部皮膚科学教室、⁴³⁾ 北九州市立医療センター皮膚科、⁴⁴⁾ 九州中央病院皮膚科、⁴⁵⁾ 原三信病院皮膚科、⁴⁶⁾ 長崎大学医学部皮膚科学教室、⁴⁷⁾ 佐世保市立総合病院皮膚科、⁴⁸⁾ 熊本大学医学部皮膚科学教室、⁴⁹⁾ 鹿児島大学医学部皮膚科学教室、⁵⁰⁾ 鹿児島県立大島病院皮膚科、⁵¹⁾ 浜松医科大学薬理学教室、⁵²⁾ 東京大学医科学研究所感染免疫内科（#現：東京専売病院）、⁵³⁾ 三菱化学ピーシーエル化学療法研究室

^{a)} 治験総括医師、^{b)} 症例検討委員、^{c)} コントローラー、

^{d)} 代表世話人、^{e)} 細菌学的検討実施者、^{f)} 論文執筆者

(平成7年6月29日受付・平成7年8月25日受理)

新しい経口マクロライド系抗菌薬である azithromycin (AZM) の浅在性化膿性疾患に対する有効性、安全性、有用性を検討するために、cefaclor (CCL) を対照薬として二重盲検比較試験を多施設共同で行った。AZM は 500 mg (力価) を 1 日 1 回 3 日間、CCL は 250 mg (力価) を 1 日 3 回 7 日間投与した。対象疾患は第 II a 群 癬、癬腫症、癰、尋常性毛瘡、急性化膿性爪囲炎)、第 II b 群 (リンパ管炎、丹毒、蜂巣炎)、第 III 群 (感染性粉瘤、化膿性汗腺炎、その他の皮下膿瘍) とした。

1. 総症例 221 例中、臨床効果の解析対象症例 172 例における有効率(「著効」+「有効」の割合)は AZM 群の 90.6% (77 例/85 例)、CCL 群 80.5% (70 例/87 例) であった。両群間に有意差は認め

られなかったが、AZMのCCLに対する臨床的同等性は検証された ($\Delta = 10\%$, $p < 0.001$)。

2. 疾患群別有効率は第IIa群でAZM群 94.4% (34例/36例), CCL群 89.5% (34例/38例), 第IIb群でAZM群 100% (18例/18例), CCL群 84.2% (16例/19例), 第III群でAZM群 80.6% (25例/31例), CCL群 66.7% (20例/30例)であった。いずれの疾患群においても両群間に有意差は認められなかった。

3. 細菌学的効果における消失率(「陰性化」+「菌交代」の割合)はAZM群 87.3% (48例/55例), CCL群 82.4% (42例/51例)であり, 両群間に有意差は認められなかった。

4. 副作用の発現率はAZM群 10.6% (11例/104例), CCL群 10.2% (11例/108例)であり, 両群間に有意差は認められなかった。

5. 臨床検査値の異常変動の発現率はAZM群 4.3% (4例/93例), CCL群 3.1% (3例/96例)であり, 両群間に有意差は認められなかった。

6. 概括安全度の解析対象症例 198例における安全率(「問題なし」の割合)はAZM群 84.7% (83例/98例), CCL群 86.0% (86例/100例)であり, 両群間に有意差は認められなかった。

7. 有用性の解析対象例 181例における有用率(「きわめて有用」+「有用」の割合)はAZM群 81.1% (73例/90例), CCL群 73.6% (67例/91例)であり, 両群間に有意差は認められなかった。

以上, 浅在性化膿性疾患に対して, AZM 500 mg 1日1回3日間内服はCCL 250 mg 1日3回7日間内服と同様に有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: azithromycin, cefaclor, 浅在性化膿性疾患, 二重盲検比較試験

Azithromycin (AZM) は米国ファイザー社により研究・開発された 15 員環の特異なアザライド系マクロライドである (Fig. 1)。AZM は従来のマクロライドと同様の抗菌活性, 抗菌スペクトルを持つほか, *Haemophilus influenzae* などのグラム陰性菌に対しても優れた抗菌活性を示す¹⁻³⁾。血清および組織内濃度の半減期が 60~70 時間と非常に長い点が特徴である^{7,8)}。

これらの点をふまえ, 1日1回3日間内服による有効性が期待されている。皮膚科領域感染症に対する一般臨床試験⁹⁾での有効率は 85.3% (99/116 例)であった。また, 皮膚科領域感染症の治療における至適用量を, cefaclor を対照におき, AZM 1日 250 mg 3日間内服群と AZM 1日 500 mg 3日間内服群の 2 群を二重盲検法で検討した。その結果, 1日 500 mg 3日間内服が適用量と考えられた¹⁰⁾。

今回は, AZM 500 mg 1日1回3日間内服と cefaclor 250 mg 1日3回7日間内服を, 皮膚科領域感染症治療における有効性, 安全性, 有用性につき二重盲検法により GCP を遵守して比較検討したので, その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 対照薬剤の選定および投与量の設定根拠

対照薬剤の選定にあたっては, マクロライド系抗菌薬が皮膚科領域の感染症において, 第一選択薬としては使われていない現状を考慮し, 浅在性化膿性疾患に適応を有する経口用抗生物質で *Staphylococcus aureus* および coagulase-negative staphylococci (CNS) に抗菌活性を有し, また, 日常診療に繁用され, 現在高い評価を得ている抗菌薬のひとつである cefaclor (CCL) を選択した。CCL の用法・用量は浅在性化膿性疾患に対する別の比較試験¹¹⁾で用いられた 1回 250 mg (力価)

を 1日3回, 7日間投与とした。AZM の投与量は浅在性化膿性疾患に対する用量設定試験¹⁰⁾の成績より, 500 mg (力価) を 1日1回, 3日間投与とした。

2. 研究参加施設と研究期間

表記の 50 施設共同により, 1994 年 6 月から同年 12 月までの期間に実施した。

3. 対象疾患

化膿性疾患のうち, 抗菌薬の治療効果の判定に適していると考えられる以下の疾患を対象とした。疾患群は荒田らの分類¹²⁾による。

第II群 深在性皮膚感染症

(a) 毛包・汗器官・爪囲感染症

癬, 癬腫症, 癰, 尋常性毛瘡, 急性化膿性爪囲炎

(b) びまん性深在性感染症

リンパ管炎, 丹毒, 蜂巣炎

第III群 慢性膿皮症(膿瘍性疾患)

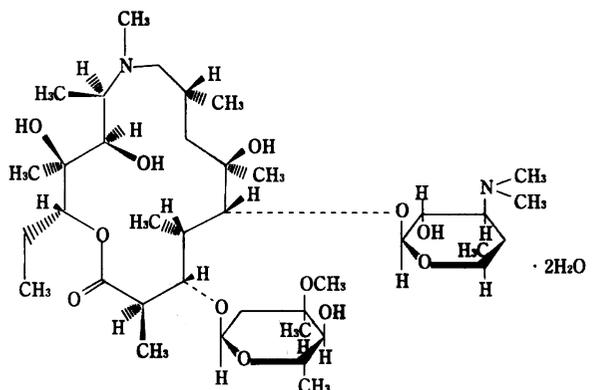


Fig. 1. Chemical structure of azithromycin.

感染性粉瘤, 化膿性汗腺炎, その他の皮下膿瘍

4. 対象患者

下記の患者を対象とした。

- 1) 原則として 16 歳以上の患者
 - 2) 性別および入院・外来は不問
 - 3) 内服抗菌薬の対象となる患者 (軽症ないし中等症の感染症患者)
 - 4) 感染症としての症状, 所見が明確 (「中等度」以上の臨床所見が 2 つ以上) な患者
- なお, 下記のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。
- 1) 従来のマクロライド系抗菌薬およびセフェム系抗菌薬に対して, アレルギーの既往のある患者
 - 2) 投与開始時に, 切開・穿刺排膿等の外科的処置が必須の患者 (ただし, 細菌学的検査材料採取のための処置は含まない)
 - 3) 投与開始時に, 予後不良と想定される患者および重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者
 - 4) 他の抗菌薬の併用治療を必要とする患者
 - 5) 本試験前に他の抗菌薬が投与され, 症状が改善しつつある患者
 - 6) 同一感染エピソードに対して, AZM または CCL が既に投与されたことのある患者
 - 7) AZM または CCL がその原因菌に対して, 明らかに無効と考えられる感染症の患者
 - 8) 重篤な腎あるいは肝機能障害を有する患者
 - 9) 妊娠または妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者
 - 10) 高齢のため対象として不適当と考えられる患者
 - 11) その他, 担当医師が対象として不適当と判断した患者

5. 患者の同意

本試験の実施に際して, 患者または法定代理人などに試験の内容および GCP に定められた事項を説明し, 自由意志による同意を原則として文書で得ることとした。

6. 試験薬剤

被験薬として AZM 250 mg (力価) 錠, 対照薬として CCL 250 mg (力価) カプセルを用いた。なお, 両薬剤は剤形が異なるため, それぞれに対応する外観上, 識別不能なプラセボを組み合わせることにより, 二重盲検法の適格性を期した。

なお, AZM 錠および同プラセボ錠はファイザー製薬株式会社, CCL カプセルおよび同プラセボカプセルは塩野義製薬株式会社から提供を受けた。

7. 試験方法

1) 試験デザイン

AZM 500 mg (分 1)/日, 3 日間投与 (AZM 群) と

CCL 750 mg (分 3)/日, 7 日間投与 (CCL 群) の 2 群間での二重盲検比較試験とした。

2) 投与方法

AZM 群は初めの 3 日間は AZM 実薬 2 錠と CCL プラセボ 3 カプセルを 1 日分とし, 3 日後以降の 4 日間は CCL プラセボ 3 カプセルを 1 日分とした。CCL 群は初めの 3 日間は AZM プラセボ 2 錠と CCL 実薬 3 カプセルを 1 日分とし, 3 日後以降は CCL の実薬 3 カプセルを 1 日分とした。

なお, 服用順序を記載した PTP 包装 (Fig. 2) を用い, 服薬指示票を添付することによって誤投与を防止した。

8. 薬剤の割り付けおよび薬剤学的試験

コントローラー (浜松医科大学薬理学教室教授 中島光好) は, 試験薬剤の識別不能性を認識したうえで, 4 症例分を 1 組として無作為に割り付け, keycode の保管および開鍵後のデータの不変性を保証した。

なお, 試験薬剤に関する製剤学的試験は, コントローラーより第三者機関である星薬科大学薬剤学教室 (教授 永井恒司) に委託し, 両剤ともに試験薬剤とし

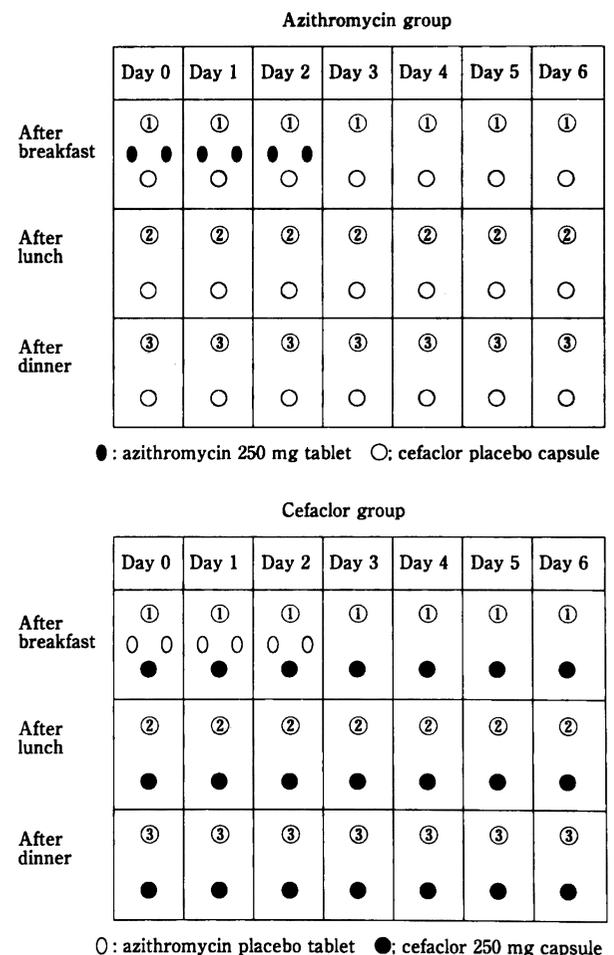


Fig. 2. Drug design.

で適合していることが確認された。

9. 投与の中止

治癒した場合あるいは随伴症状の発現等により試験継続が困難な場合には、治験担当医師の判断で投与を中止してよいこととした。ただし、無効の判定は少なくとも投与開始後 3 日間を経過した時点で行うこととした。また、中止する場合には中止時に所定の観察・検査を可能な限り実施することとした。

10. 併用薬

本試験中は他の抗菌薬、ステロイド製剤、 γ -グロブリン製剤およびコロニー刺激因子 (G-CSF, M-CSF) との併用は局所投与を含め禁止した。非ステロイド抗炎症剤、解熱・鎮痛剤、消炎酵素剤などの併用は原則として避けることとした。基礎疾患の治療に必要な薬剤を投与している場合には、原則として処方を変えることなく使用することとした。

11. 処置

本試験中は処置を目的とする切開・穿刺などの外科的処置を禁止した。

12. 評価・観察の項目および時期 (Table 1)

1) 重症度

投与開始日の皮膚症状および全身症状から次の 2 段階で評価した。

1: 軽症, 2: 中等症

2) 病勢

投与開始日の状態から次の 3 段階で評価した。

1: 進行停止, 2: 悪化中, 3: 急激悪化中

3) 臨床所見

投与開始日, 投与 4 日後 (3~5 日後), 7 日後 (6~8 日後) に観察を行うこととした。

(1) 観察項目

疾患群別に主に下記の症状について観察した。

第 II a 群: 自発痛, 腫脹^{*1}, 発赤^{*2}, 排膿 (膿汁症状), 発疹新生

第 II b 群: 自発痛, 腫脹^{*1}, 発赤^{*2}, 発熱

第 III 群: 自発痛, 腫脹^{*1}, 発赤^{*2}, 排膿 (膿汁症状), 膿瘍・膿疱

*¹腫脹は、みずみずしいものを指し、硬結は含めなかった。

*²発赤は、新鮮なものを指し、範囲・色調および局所熱感を観察した。

(2) 程度および改善度

(i) 自発痛, 腫脹, 膿瘍・膿疱

各症状の程度を下記の基準で評価した。

0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度

投与開始後は、各症状の改善度を下記の基準で評価した。

R: 消失 (Resolved)

I: 改善 (Improved)

S: やや改善 (Slightly improved)

U: 不変 (Unchanged) または増悪 (Aggravated)

-: 投与前より症状なし

(ii) 発赤

範囲, 局所熱感および色調の程度を下記の基準で評価した。

範囲, 局所熱感: 0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度

色調: 0: 暗紅色 (または発赤ないし)*, 1: 紅色, 2: 鮮紅色

*いわゆる Resterythem

投与開始後は、発赤の改善度を範囲, 局所熱感および色調の消長を総合的に判断し、下記の基準で評価した。

R: 消失 (Resolved)

I: 改善 (Improved)

S: やや改善 (Slightly improved)

U: 不変 (Unchanged) または増悪 (Aggravated)

-: 投与前より症状なし

(iii) 排膿 (膿汁性状)

膿汁の性状について、下記の基準で評価した。

Table 1. Evaluation items

Item	Evaluation day		
	Start of treatment	4 (3~5) days after start	7 (6~8) days after start
Severity	○		
State of disease at first visit	○		
Confirmation of drug Compliance	○	○	○
Clinical signs and symptoms	○	○	○
Overall clinical evaluation		○	○
Adverse reaction	○	○	○
Laboratory examination	(-7~0 days before treatment)	0~7 day after treatment completion	
Bacteriologic examination	○	○	○
		Between 2 days before start and after treatment completion	

0: 排膿なし, 1: 漿液性, 2: 膿・漿液性, 3: 膿性

投与開始後は、排膿の改善度を、排膿の有無、膿性状の推移により下記の基準で評価した。

R: 消失 (Resolved)

I: 改善 (Improved)

S: やや改善 (Slightly improved)

U: 不変 (Unchanged) または増悪 (Aggravated)

-: 投与前より排膿なし

(iv) 発疹新生

発疹新生の有無を観察した。

0: なし, 1: あり

(v) 発熱

1日の最高体温を記録し、投与開始後は Table 2 に従い、改善度を評価した。

R: 消失 (Resolved)

I: 改善 (Improved)

S: やや改善 (Slightly improved)

U: 不変 (Unchanged) または増悪 (Aggravated)

-: 投与前より発熱なし

4) 細菌学的検査

細菌学的効果を検討するために、投与前、投与 4 日後、7 日後 (投与終了時) に菌検索のための検体を採取した。検体は株式会社三菱化学ビーシーエル化学療法研究室に送付し、細菌の分離同定、菌数測定および日本化学療法学会標準法¹³⁾による MIC 測定 (接種菌量: 10⁶ CFU/ml, 寒天平板希釈法) を実施した。

病変表面の擦過物を検体とする時は、排膿が認められる場合に限り、治療・改善により検査材料が採取不能となった場合には、陰性化と判定した。

5) 臨床検査

投与前、投与 7 日後 (投与終了時) に下記の臨床検査を実施した。

血液: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 網状赤血球数, 白血球数, 白血球分類, 血小板数

肝機能: S-GOT, S-GPT, LDH, γ -GTP, ALP, ビリルビン

腎機能: BUN, 血清クレアチニン

尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣

その他: 血清電解質 (Na, K, Cl), 赤血球沈降速度

(1 時間値), CRP, 血清リン脂質

なお、投与開始後に検査値が異常変動した場合は、正常値または投与前値に復するまで、可能な限り追跡調査することとした。なお、異常変動の判定は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告¹⁴⁾ (以下、化学療法学会基準) にもとづいて行った。

6) 随伴症状

随伴症状が発現した場合は、その症状、程度、発現日、処置、経過を症例記録用紙に記録し、原則として症状が消失するまで追跡調査を行うこととした。

13. 効果判定¹⁵⁾

1) 治験担当医師による判定

(1) 全般改善度

投与 4 日後 (3~5 日後), 7 日後 (6~8 日後) に評価した。4 日後, 7 日後の観察がない場合には、それぞれ 5 日後, 8 日後の観察より評価し, 5 日後, 8 日後の観察もない場合には、それぞれ 3 日後, 6 日後の観察より評価した。

指標とする症状 (観察項目参照) は投与開始日 (排膿については、それが最初に観察された日) に、程度が 2 あるいは 3 であったもの (発疹新生はその有無) とし、以下の 4 段階で判定した。

治癒: すべての症状が消失 (R) した場合

改善: 指標項目の 60% 以上がそれぞれ 2 段階 [消失 (R) または改善 (I)] 以上軽快した場合

やや改善: 軽快傾向は認められるが、軽快度が上記に満たない場合

不変または増悪: 軽快傾向が認められない場合、発疹新生が認められた場合または症状の改善が認められず、切開・穿刺排膿等の外科的処置のやむなきに至った場合

(2) 臨床効果

投与 4 日後, 7 日後の全般改善度より、以下の 4 段階で判定した。

著効: 4 日後に治癒 (C) した場合、または 4 日後に改善 (I) で、7 日後までにさらに症状の軽快傾向が認められた場合

有効: 7 日後の全般改善度が改善 (I) 以上であった場合

やや有効: 7 日後の全般改善度がやや改善 (S) であった場合

無効: 7 日後の全般改善度が不変または増悪 (U) であった場合、発疹新生が認められた場合または症状の改善が認められず、切開・穿刺排膿等の外科的処置のやむなきに至った場合

(3) 安全性

i) 随伴症状または臨床検査値の異常変動

随伴症状または臨床検査値の異常変動が発現した場合、その程度は化学療法学会基準にもとづき、「軽度」

Table 2. Evaluation of body temperature

Start of treatment (°C)	After start of treatment (°C)			
	<37	37≤~<38	38≤~<39	39≤
<37	-	U	U	U
37≤~<38	R	U	U	U
38≤~<39	R	I	U	U
39≤	R	I	S	U

R: Resolved, I: Improved, S: Slightly improved, U: Unchanged or Aggravated, -: no fever

「中等度」, 「重度」の3段階で判定した。また, 試験薬剤との因果関係は「1: 明らかに関連あり」, 「2: 多分関連あり」, 「3: 関連あるかもしれない」, 「4: 関連ないらしい」, 「5: 関連なし」の5段階で判定した。

なお, 因果関係が1, 2, 3のものを副作用または臨床検査値の異常変動として集計した。

ii) 概括安全度

副作用および臨床検査値の異常変動を総括して, 「問題なし」, 「副作用, 臨床検査値の異常変動が軽度のもの」, 「副作用, 臨床検査値の異常変動が中等度のもの」, 「副作用, 臨床検査値の異常変動が重度のもの」の4段階で判定した。

(4) 有用性

臨床効果と安全性をもとに, Table 3 に従って, 「きわめて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用性なし」の4段階で判定した。

(5) 細菌学的効果

投与前および投与7日後(投与終了時)の検査成績により, 以下の5段階で判定した。

- 1: 陰性化: 7日後(投与終了時)に, 治癒・改善により, 検査材料が採取不能となった場合
- 2: Colonization: 感染症状が改善しているにもかかわらず, 新たな菌が認められた場合
- 3: Superinfection: 感染症状が持続している場合または新たに感染症状が加わった場合
- 4: 不変: 投与開始時に認められた菌種が投与終了時にも認められた場合
- 5: 判定不能: 投与開始時に菌陰性または細菌学的検査が未実施であった場合もしくは7日後(投与終了時)に, 検査材料が採取可能であったが, 未実施であった場合

2) 症例検討委員会による検討

症例検討委員会(荒田次郎, 堀 嘉昭, 石橋康正, 渡辺晋一)は, Key code を開鍵する前に, 治験担当医師から提出された症例記録用紙の記載事項をもとに, 治験実施計画書にもとづき症例の適否, 疾患の分類, 臨床効果, 安全性, 有用性および細菌学的効果の判定の妥当性などについて検討した。

なお, 委員会と治験担当医師判定の不一致事項については治験担当医師と協議のうえ最終的に判定を統一

した。

14. 開鍵およびデータの解析

各症例の集計解析上の取り扱いを決定後, コントローラーが開鍵を行った。主要評価項目は臨床効果, 細菌学的効果, 概括安全度および有用性とした。臨床効果, 安全性および有用性については Wilcoxon 2 標本検定, 細菌学的効果については Fisher の直接確率法を用いて薬剤群間の比較を行った。ただし, 細菌学的効果における消失率は臨床効果の解析対象例のうち分離菌検出例を分母に「消失+菌交代症例」を分子として算出した。背景因子は臨床効果採用例について薬剤群別に示し, 各因子の薬剤群間の偏りについて検討した。副次的評価項目は随伴症状および臨床検査値の異常変動などとした。随伴症状および臨床検査値の異常変動については項目ごとに薬剤群別に集計し, Fisher の直接確率法を用いて発現率の比較を行った。さらに副次的解析として臨床効果は疾患別, 重症度別, 分離菌別に, 細菌学的効果は細菌の種類で層別解析を行った。なお, 検定において有意水準は患者背景については両側 15%, それ以外については両側 5% とし, 確率値(p 値)を算出した。さらに有効率等の 95% 信頼区間を算出した。また, 有効性に関しては許容差を 10% とした臨床的同等性の検討を行った。

15. Emergency key

重大な有害作用の発生に際して, 治験担当医師が試験薬の種別を知る必要が生じた場合は, 治験総括医師の判断で該当症例の Emergency key を開鍵し, 速やかに治験担当医師に連絡することとした。

II. 試験成績

1. 総投与症例および解析対象例

集積された 221 例のうち初診日以降来院のなかった 2 例, 基礎疾患が重篤であった 1 例, 進行性の合併症を有した 1 例, 投与回数が 8 回未満(副作用, 臨床検査値の異常変動なし)の 4 例はすべての集計解析から除外した。

臨床効果に関しては, 対象外患者の症例, 緑膿菌感染の症例, 感染症状不明確の症例, 開始日に外科的処置を実施した症例, ステロイドを感染部位に局所投与した症例, 判定日がずれた症例, 治癒または無効以外の理由により途中で中止し, 投与回数が 18 回未満の症

Table 3. Evaluation of usefulness

Adverse reactions and/or abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
No	++	+	-	-	?
Yes	mild	+	-	-	-
	moderate	±	±	-	-
	severe	-	-	-	-
Unevaluable	?	?	-	-	?

++: very useful, +: useful, ±: slightly useful, -: not useful, ?: unevaluable

例は集計解析から除外した。実施計画書に規定された投与回数は 21 回であるが、投与開始日は昼食後から服用が始まることもあり、「初日③, After dinner」は服用されていなくとも不問とした。また規定された効果判定日は 7 (6~8) 日後であり、6 日後に判定が行われた場合は「6 日後②, After lunch」, 「6 日後③, After dinner」が服用される前に判定が行われた。したがって実施計画書を遵守した場合でも 3 回分の服用がなされない場合があると考えられ、全 21 回投与のうち、18 回以上服用した症例を臨床効果の解析対象例とした。

概括安全度に関しては、投与回数が 8 回未満の症例、投与後の臨床検査が投与終了 (中止) 後 7 日以内に実施されていない症例および臨床検査項目のうち肝・腎機能検査に欠落のある症例は集計解析から除外した。

なお、副作用または臨床検査値の異常変動が認められた症例の概括安全度はすべて集計に加えたが、副作用は認められなくとも、臨床検査が未実施の症例の概括安全度は集計解析から除外した。

上記の基準にもとづき症例固定を行ったのち開鍵した。その結果、臨床効果判定 172 例 (AZM 群 85 例, CCL 群 87 例), 随伴症状判定 212 例 (AZM 群 104 例, CCL 群 108 例), 臨床検査値判定 189 例 (AZM 群 93 例, CCL 群 96 例), 概括安全度判定 198 例 (AZM 群 98 例, CCL 群 100 例), 有用性判定 181 例 (AZM 群 90 例, CCL 群 91 例) が解析対象とされた。なお、両群の解析除外例数に偏りは認められなかった (Fig. 3, Table 4)。

2. 背景因子

臨床効果の解析対象例 172 例の背景因子を両群間で比較した。

	No. of patients evaluated	No. of patients excluded	Statistical test (Fisher's exact test)
Clinical efficacy	Total 172	Total 49	NS (p=0.517)
	AZM 85	AZM 21	
	CCL 87	CCL 28	
Adverse reactions	Total 212	Total 9	NS (p=0.174)
	AZM 104	AZM 2	
	CCL 108	CCL 7	
Laboratory findings	Total 189	Total 32	NS (p=0.445)
	AZM 93	AZM 13	
	CCL 96	CCL 19	
Overall safety	Total 198	Total 23	NS (p=0.195)
	AZM 98	AZM 8	
	CCL 100	CCL 15	
Usefulness	Total 181	Total 40	NS (p=0.297)
	AZM 90	AZM 16	
	CCL 91	CCL 24	

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

Fig. 3. Number of patients evaluated.

疾患の内訳は第Ⅱa 群 74 例 (AZM 群 36 例, CCL 群 38 例), 第Ⅱb 群 37 例 (AZM 群 18 例, CCL 群 19 例), 第Ⅲ群 61 例 (AZM 群 31 例, CCL 群 30 例) であり、両群間に偏りは認められなかった。CCL 群に中等症の症例が多く、両群間に偏りが認められた ($p=0.096$)。その他の項目では偏りは認められなかった (Table 5)。

3. 分離菌および薬剤感受性分布

臨床効果の解析対象 172 例中、菌が分離された症例は 109 例 (AZM 群 56 例, CCL 群 53 例) であり、そのうち単独菌感染例は AZM 群 32 例, CCL 群 23 例, 複数菌感染例は AZM 群 24 例, CCL 群 30 例であった。また、単独菌感染例における分離菌種 (*S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, CNS+その他の菌種) の分布および複数菌感染例における分離菌種 (*S. aureus*+*S. pyogenes*+CNS, *S. aureus*+*S. pyogenes*+その他の菌種, *S. aureus*+CNS+その他の菌種, *S. aureus*+その他の菌種, CNS・その他の菌種, その他の菌種) の分布において両群間に偏りが認められた ($p=0.071$, $p=0.106$) (Table 6)。

これら分離菌のうち、MIC の測定を行った菌株は AZM 群 92 例, CCL 群 93 株の合計 185 株であり、その MIC 分布に両群間に偏りは認められなかった。AZM の MIC 分布のピークは $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$ と $0.20 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ の 2 か所にあり、 MIC_{50} は $0.39 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $1.56 \mu\text{g/ml}$ であった。一方、CCL の MIC 分布のピークは $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ にあり、 MIC_{50} は $1.56 \mu\text{g/ml}$, MIC_{90} は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 7)。

分離された *S. aureus* 33 株の AZM の MIC_{50} , MIC_{90} はともに $0.78 \mu\text{g/ml}$, CCL の MIC_{50} , MIC_{90} はともに $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. pyogenes* 11 株の AZM の MIC は $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$, CCL の MIC は $0.05 \sim 0.2 \mu\text{g/ml}$ に分布していた。CNS 59 株の AZM の MIC_{50} , MIC_{90} は、 0.39 , $0.78 \mu\text{g/ml}$, CCL の MIC_{50} , MIC_{90} は 1.56 , $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。*S. pyogenes* の AZM の MIC 分布において両群間に偏りが認められた ($p=0.049$) が、*S. aureus*, CNS の MIC 分布および *S. pyogenes* の CCL の MIC 分布においては両群間に偏りは認められなかった (Tables 8~10)。

4. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果は AZM 群 85 例で「著効」40 例, 「有効」37 例, 「やや有効」5 例, 「無効」3 例, CCL 群 87 例では「著効」34 例, 「有効」36 例, 「やや有効」12 例, 「無効」5 例であり、両群間に有意差は認められなかった ($p=0.125$)。

また、有効率 (「著効」+「有効」の割合) は AZM 群 90.6% (77例/85例), CCL 群 80.5% (70例/87例) であり、 $\Delta = 10\%$ の同等性検定¹⁵⁾の結果、AZM の

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	No. of patients			Clinical efficacy	Adverse reactions	Laboratory findings	Safety	Usefulness
	total	AZM	CCL					
· No revisit to hospital	2	1	1	×	×	×	×	×
· Severe underlying disease	1	1	0	×	×	×	×	×
· Progressive complication	1	0	1	×	×	×	×	×
· No definite signs of infection	8	8	5	×	○	○	○	×
· No definite signs of infection + Poor drug compliance* (Discontinued due to cure)	1	0	1	×	×	×	×	×
· No definite signs of infection + Poor drug compliance* (Discontinued due to side effect)	3	3	0	×	○	×	○	○
· No definite signs of infection + No laboratory tests	1	0	1	×	○	×	×	×
· Topical steroid application + Abnormal laboratory value noted	1	1	0	×	○	○	○	○
· Disease not included in protocol	1	1	0	×	○	○	○	×
· Infection with <i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	×	○	○	○	×
· Surgical intervention performed on day 0	3	2	1	×	○	○	○	×
· Poor drug compliance* (major drug compliance deviation)	1	0	1	×	×	×	×	×
· Poor drug compliance** (Violation of protocol) + Deviation from required laboratory schedule	1	0	1	×	○	×	×	×
· Poor drug compliance* (No revisit after midway in the trial)	1	0	1	×	×	×	×	×
· Poor drug compliance** (No revisit after midway in the trial) + No laboratory tests	5	1	4	×	○	×	×	×
· Poor drug compliance* (Incision performed at another hospital)	1	0	1	×	×	×	×	×
· Poor drug compliance* (Discontinued due to side effect)	3	1	2	×	○	×	○	○
· Poor drug compliance** (Discontinued due to side effect)	5	2	3	×	○	○	○	○
· Poor drug compliance** (Discontinued due to side effect) + No laboratory tests	1	0	1	×	○	×	○	○
· Poor drug compliance** (Discontinued due to side effect) + Deviation from required laboratory schedule	1	1	0	×	○	×	○	○
· Delayed assessment	6	3	3	×	○	○	○	×
· Delayed assessment + Absence of laboratory date	1	1	0	×	○	×	×	×
· No laboratory tests	3	1	2	○	○	×	×	×
· Deviation from required laboratory schedule	2	2	0	○	○	×	×	×
· Discontinued due to insufficient efficacy + No laboratory tests	1	1	0	○	○	×	×	○
· Discontinued due to insufficient efficacy + Poor drug compliance*	1	0	1	○	×	×	×	○
· Side effect + No laboratory tests	1	0	1	○	○	×	○	○

*Taking test drugs fewer than 8 times in total, **Taking test drugs 8 or more times but fewer than 18 times

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, ○: evaluated, ×: excluded

CCL に対する臨床的同等性が検証された ($p < 0.001$)。なお、有効率の差の 90% 信頼区間は (0.2%, 20.0%) であった (Table 11)。

2) 臨床効果の層別解析

(1) 疾患群別臨床効果

疾患群別の有効率は、第Ⅱa 群で AZM 群 94.4% (34 例/36 例), CCL 群 89.5% (34 例/38 例), 第Ⅱb 群で AZM 群 100% (18 例/18 例), CCL 群 84.2% (16 例/19 例) 第Ⅲ群で AZM 群 80.6% (25 例/31 例), CCL 群 66.7% (20 例/30 例) であり、いずれの疾患群においても両群間に有意差は認められなかった (Table

12)。

(2) 重症度別臨床効果

軽症例に対する有効率は AZM 群 91.3% (21 例/23 例), CCL 群 78.6% (11 例/14 例), 中等症例では AZM 群 90.3% (56 例/62 例), CCL 群 80.8% (59 例/73 例) であり、軽症例, 中等症例のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (Table 13)。

(3) 分離菌検出例の臨床効果

分離菌が検出された 109 例における有効率は AZM 群で 94.6% (53 例/56 例), CCL 群で 86.8% (46 例/53 例) であり、両群間に有意差は認められなかった。

Table 5. Patient backgrounds

Characteristic	Drug group		Statistical test	
	No. of patients			
Sex	male	85	NS ¹⁾ (p=0.879)	
	female	87		
Age (yrs)	range	17~84	18~86	
	mean ± SD	45.6 ± 18.4	45.7 ± 17.8	
In/Out patients	in	3	7	
	out	82	80	
Disease group	II (a)	furuncle	20	13
		furunculosis	6	4
		carbuncle	3	3
		syccosis barbae	1	2
		paronychia	6	16
	subtotal		36	38
	II (b)	lymphangitis	5	3
		erysipelas	4	4
		cellulitis	9	10
		lymphangitis + erysipelas	0	1
		lymphangitis + cellulitis	0	1
	subtotal		18	19
	III	infected atheroma	29	24
		hidradenitis suppurativa	1	2
subcutaneous abscess		1	1	
pyoderma chronica glutealis		0	2	
perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens		0	1	
subtotal		31	30	
Severity	mild	23	14	
	moderate	62	73	
			p=0.096 ¹⁾	
State of disease at first visit	stationary	11	10	
	aggravating	63	68	
	remarkably aggravating	11	9	
			NS ¹⁾ (p=0.813)	
Underlying disease or complication	no	64	59	
	yes	21	28	
			NS ¹⁾ (p=0.313)	
Antibiotics prior to test drug administration	no	81	84	
	yes	4	3	
			NS ¹⁾ (p=0.718)	
Combination drugs	no	64	73	
	yes	21	14	
			NS ¹⁾ (p=0.187)	

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

¹⁾Fisher's exact test, ²⁾χ²-test

Table 6. Clinical isolates before treatment

Organism	Drug group		Statistical test (χ ² test)
	AZM	CCL	
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	9	10
	<i>S. pyogenes</i>	0	3
	CNS	12	6
	Others	11	4
	subtotal		32
			p=0.071
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> and CNS	0	1
	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> and others	2	5
	<i>S. aureus</i> , CNS and others	0	2
	<i>S. aureus</i> and others	1	3
	CNS and others	19	12
	Others	2	7
subtotal		24	30
			NS (p=0.151)
Total		56	53

CNS: coagulase-negative staphylococci

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

Table 7. Sensitivity distribution of isolates (10^6 CFU/ml)

Test drug	Drug group	MIC (μ g/ml)														Total	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
AZM	AZM	12	5	6	20	21	13	2	2	1	2		1	3	4	92	NS
	CCL	12	4	11	10	16	18	2	2	3	5	5	1	2	4	93	(p=0.269)
CCL	AZM		1	4	3	9	23	13	25	4	2	2	1	1	4	92	NS
	CCL	2	4	6	6	2	21	12	21	6	1	4	1	5	2	93	(p=0.878)

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

Table 8. Sensitivity distribution of *Staphylococcus aureus*

Test drug	Drug group	MIC (μ g/ml)														Total	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
AZM	AZM				1	4	4	1		1					1	12	NS
	CCL					5	14				1				1	21	(p=0.694)
CCL	AZM							3	8	1						12	NS
	CCL						1	6	13					1		21	(p=0.538)

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

Table 9. Sensitivity distribution of *Streptococcus pyogenes*

Test drug	Drug group	MIC (μ g/ml)														Total	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
AZM	AZM				2											2	p=0.049
	CCL			7	2											9	
CCL	AZM			2												2	NS
	CCL		2	5	2											9	(p=1.000)

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

Table 10. Sensitivity distribution of CNS

Test drug	Drug group	MIC (μ g/ml)														Total	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
		≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
AZM	AZM			3	10	16	3							3	1	36	NS
	CCL			2	6	8		1	1	1			1		3	23	(p=0.520)
CCL	AZM			1	1	3	12	5	9	2	1	1		1		36	NS
	CCL				1	1	8	1	6	3	1	2				23	(p=0.370)

CNS: coagulase-negative staphylococci

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy

Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate ¹⁾ (%) (95% CI)	Statistical test	
		excellent	good	fair	poor		Wilcoxon 2 sample test	Test of clinical equivalence ($\Delta=10\%$) Efficacy rate difference (AZM-CCL) (90% CI of the difference)
AZM	85	40	37	5	3	77/85 (90.6) (82.3%, 95.8%)	NS	p<0.001
CCL	87	34	36	12	5	70/87 (80.5) (70.6%, 88.2%)	(p=0.125)	10.1% (0.2%, 20%)

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant, CI: confidence interval

¹⁾ (excellent + good)/No. of patients

Table 12. Clinical efficacy by disease group

Disease group	Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate ¹⁾ (%)	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
			excellent	good	fair	poor		
II a	AZM	36	19	15	1	1	34/36 (94.4)	NS
	CCL	38	17	17	2	2	34/38 (89.5)	(p=0.412)
II b	AZM	18	10	8			18/18 (100)	NS
	CCL	19	11	5	3		16/19 (84.2)	(p=0.782)
III	AZM	31	11	14	4	2	25/31 (80.6)	NS
	CCL	30	6	14	7	3	20/30 (66.7)	(p=0.127)

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

¹⁾ (excellent+good)/No. of patients

Table 13. Clinical efficacy by severity

severity	Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate ¹⁾ (%)	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
			excellent	good	fair	poor		
Mild	AZM	23	9	12	2		21/23 (91.3)	NS
	CCL	14	4	7	3		11/14 (78.6)	(p=0.333)
Moderate	AZM	62	31	25	3	3	56/62 (90.3)	NS
	CCL	73	30	29	9	5	59/73 (80.8)	(p=0.173)

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

¹⁾ (excellent+good)/No. of patients

単独菌感染において *S. aureus* が検出された症例の有効率は AZM 群 9 例中 9 例, CCL 群 70.0% (7 例/10 例) であり, 両群間に有意差が認められた (p=0.003)。 *S. pyogenes* が検出された症例の有効率は CCL 群 3 例中 3 例であった。 CNS が検出された症例の有効率は AZM 群 91.7% (11 例/12 例), CCL 群 6 例中 6 例であり, 両群間に有意差は認められなかった。

また *S. aureus* を含む複数菌感染例の有効率は AZM 群 3 例中 3 例, CCL 群 90.9% (10 例/11 例) であった。そのうち, *S. pyogenes* を含むものの有効率は AZM 群 2 例中 2 例, CCL 群 6 例中 5 例であった。また *S. aureus*, *S. pyogenes* を含まず, CNS とその他の菌種が検出された複数菌感染例の有効率は AZM 群 89.5% (17 例/19 例), CCL 群 100% (12 例/12 例) であった。いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (Table 14)。

5. 細菌学的効果

臨床効果の解析対象例のうち, 試験薬投与前に菌が分離された 106 例 (AZM 群 55 例, CCL 群 51 例) の細菌学的効果を検討した。菌検出例における消失率 (「陰性化」+「菌交代」の割合) は AZM 群 87.3% (48 例/55 例), CCL 群 82.4% (42 例/51 例) であり, 両群間に有意差は認められなかった (Table 15)。

単独菌感染例の消失率は AZM 群 87.5% (28 例/32 例), CCL 群 86.4% (19 例/22 例) であった。単独菌感染例の分離菌種別の消失率は, *S. aureus* が検出された症例で AZM 群 9 例中 9 例, CCL 群 9 例中 7 例, *S.*

pyogenes が検出された症例で CCL 群 3 例中 3 例, CNS が検出された症例で AZM 群 66.7% (8 例/12 例), CCL 群 6 例中 5 例であった。また, 複数菌感染例の消失率は AZM 群 87.0% (20 例/23 例), CCL 群 79.3% (23 例/29 例) であった。 *S. aureus* を含む複数菌感染例の消失率は AZM 群 3 例中 3 例, CCL 群 90.9% (10 例/11 例) であった。そのうち *S. pyogenes* を含むものの消失率は AZM 2 例中 2 例, CCL 群 6 例中 6 例であった。 *S. aureus*, *S. pyogenes* を含まず CNS とその他の菌種が検出された複数菌感染例の消失率は, AZM 群 83.3% (15 例/18 例), CCL 群 83.3% (10 例/12 例) であった。いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (Table 16)。

分離菌株別の消失率は *S. aureus* で AZM 100% (12 株/12 株), CCL 群 85.0% (17 株/20 株), *S. pyogenes* で AZM 群 2 株中 2 株, CCL 群 9 株中 9 株, CNS で AZM 群 80.0% (28 株/35 株), CCL 群 91.3% (21 株/23 株) であり, 好気性グラム陽性菌全体では AZM 群 89.2% (58 株/65 株), CCL 群 88.7% (55 株/62 株) であった。また, 好気性グラム陰性菌では AZM 群 3 株中 3 株, CCL 群 90.9% (10 株/11 株), 嫌気性菌では AZM 群 90.9% (20 株/22 株), CCL 群 80.0% (12 株/15 株) であった。いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった (Table 17)。

6. 安全性

1) 副作用

副作用は AZM 群で 104 例中 11 例 (10.6%), CCL

Table 14. Clinical efficacy by organism

Organism	Drug group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate ¹⁾ (%)	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)	
			excellent	good	fair	poor			
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	AZM	9	9			9/9	p=0.003	
		CCL	10	3	4	1	2		7/10 (70.0)
	<i>S. pyogenes</i>	AZM						-	
		CCL	3	3					3/3
	CNS	AZM	12	1	10	1		11/12 (91.7)	NS
		CCL	6	2	4			6/6	(p=0.156)
	others	AZM	11	6	5			11/11 (100)	NS
		CCL	4	2	2			4/4	(p=0.880)
	subtotal	AZM	32	16	15	1		31/32 (96.9)	NS
		CCL	23	10	10	1	2	20/23 (87.0)	(p=0.418)
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus, S. pyogenes</i> and CNS	AZM						NS	
		CCL	1	1					1/1
	<i>S. aureus, S. pyogenes</i> and others	AZM	2	2				2/2	(p=0.564)
		CCL	5	4		1		4/5	NS
	<i>S. aureus, CNS</i> and others	AZM							(p=0.854)
		CCL	2	1	1			2/2	
	<i>S. aureus</i> and others	AZM	1		1			1/1	NS
		CCL	3	1	2			3/3	
	CNS and others	AZM	19	10	7	1	1	17/19 (89.5)	NS
		CCL	12	4	8			12/12 (100)	(p=0.524)
others	AZM	2	2				2/2	NS	
	CCL	7	2	2	1	2	4/7	(p=0.123)	
subtotal	AZM	24	14	8	1	1	22/24 (91.7)	NS	
	CCL	30	13	13	2	2	26/30 (86.7)	(p=0.272)	
Total	AZM	56	30	23	2	1	53/56 (94.6)	NS	
	CCL	53	23	23	3	4	46/53 (86.8)	(p=0.179)	

CNS: coagulase-negative staphylococci, NS: not significant

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor

¹⁾ (excellent + good) / No. of patients

Table 15. Bacteriologic response

Drug group	No. of patients	Bacteriologic response				Eradication rate ¹⁾ % (95% CI)	Statistical test (Fisher's exact test)
		eradicated	unchanged	colonization	superinfection		
AZM	55	47	7	1	0	48/55 (87.3) (75.5%, 94.7%)	NS (p=0.590)
CCL	51	39	9	1	2	42/51 (82.4) (69.1%, 91.6%)	

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant, CI: confidence interval

¹⁾ (eradicated + colonization + superinfection) / No. of patients

群では 108 例中 11 例 (10.2%) に認められ、その発現頻度に両群間に有意差は認められなかった。

副作用の内訳は AZM 群では下痢 3 例、腹痛 1 例、腹鳴 1 例、悪心 3 例、発疹 2 例、白苔 1 例であった。CCL 群では下痢 4 例、下痢 + 蕁麻疹 1 例、軟便 2 例、腹痛 1 例、胃部不快感 1 例、頭痛 1 例、脳貧血様症状 1 例であった。程度はいずれも軽度または中等度であり、試験薬投与の終了 (中止) 後、全症状の消失が確認されている (Table 18)。

脳貧血様症状が認められた 1 例では、場合によっては危険を伴うと判断されたため、コントローラーと協

議のうえ、症例の集計解析上の取り扱いを治験担当医師と協議決定後、Emergency key を開鍵した。その結果、本症例は CCL 群であり、CCL にはその種の副作用 (めまい) がまれに発現することが予期されていること、また本症状の程度が一過性であり、重篤ではなかったことより試験継続に問題はないと判断した。

2) 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動が認められた症例は、AZM 群では 93 例中 4 例 (4.3%)、CCL 群では 96 例中 3 例 (3.1%) であり、その発現頻度において両群間に有意差は認められなかった。その内訳は好酸球の増多、GOT、

Table 16. Bacteriologic response by organism

Organism	Treatment group	No. of patients	Bacteriologic response				Eradication rate ¹⁾ (%)	Statistical test (Fisher's exact test)
			eradicated	unchanged	colonization	superinfection		
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	AZM	9	9			9/9	NS
		CCL	9	6	2	1	7/9	(p=0.471)
	<i>S. pyogenes</i>	AZM						—
		CCL	3	3			3/3	
	CNS	AZM	12	8	4		8/12 (86.7)	NS
		CCL	6	5	1		5/6	(p=0.815)
	others	AZM	11	10	1		11/11 (100)	—
		CCL	4	3	1		4/4	
	subtotal	AZM	32	27	4	1	28/32 (87.5)	NS
		CCL	22	17	3	1	19/22 (86.4)	(p=1.000)
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus, S. pyogenes</i> and CNS	AZM						
		CCL	1	1			1/1	
	<i>S. aureus, S. pyogenes</i> and others	AZM	2	2			2/2	
		CCL	5	4		1	5/5	NS
	<i>S. aureus, CNS</i> and others	AZM						(p=1.000)
		CCL	2	2			2/2	
	<i>S. aureus</i> and others	AZM	1	1			1/1	
		CCL	3	2	1		2/3	
	CNS and others	AZM	18	15	3		15/18 (83.3)	NS
		CCL	12	10	2		10/12 (83.3)	(p=1.000)
others	AZM	2	2			2/2	NS	
	CCL	6	3	3		3/6	(p=0.464)	
subtotal	AZM	23	20	3		20/23 (87.0)	NS	
	CCL	29	22	6	1	23/29 (79.3)	(p=0.714)	

CNS: coagulase-negative staphylococci

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

¹⁾ (eradicated + colonization + superinfection) / No. of patients

Table 17. Bacteriologic response by isolated organism

Organism	Drug group	No. of strains	Bacteriologic response		Eradication rate ¹⁾ (%)	Statistical test (Fisher's exact test)	
			eradicated	persisted			
Aerobes	<i>S. aureus</i>	AZM	12	12		12/12 (100)	NS
		CCL	20	17	3	17/20 (85.0)	(p=0.274)
	<i>S. pyogenes</i>	AZM	2	2		2/2	—
		CCL	9	9		9/9	
	CNS	AZM	35	28	7	28/35 (80.0)	NS
		CCL	23	21	2	21/23 (91.3)	(p=0.295)
	other GPB	AZM	16	16		16/16 (100)	NS
		CCL	10	8	2	8/10 (80.0)	(p=0.138)
	subtotal	AZM	65	58	7	58/65 (89.2)	NS
		CCL	62	55	7	55/62 (88.7)	(p=1.000)
GNR	AZM	3	3		3/3	NS	
	CCL	11	10	1	10/11 (90.9)	(p=1.000)	
Anaerobes	AZM	22	20	2	20/22 (90.9)	NS	
	CCL	15	12	3	12/15 (80.0)	(p=0.377)	
Total	AZM	90	81	9	81/90 (90.0)	NS	
	CCL	88	77	11	77/88 (87.5)	(p=0.641)	

CNS: coagulase-negative staphylococci, GPB: gram-positive bacteria, GNR: gram-negative rods

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

¹⁾ eradicated/No. of strains

Table 18. Adverse reactions

Symptoms	Severity	Drug group	
		AZM	CCL
Diarrhea	mild	2	1
Diarrhea	moderate	1	3
Diarrhea/Urticaria	moderate/mild		1
Loose stools	mild		2
Abdominal pain	mild		1
Abdominal pain	moderate	1	
Borborygmus	mild	1	
Abdominal discomfort	moderate		1
Nausea	moderate	3	
Skin rash	moderate	2	
Headache	moderate		1
Dizziness	moderate		1
White coating of tongue	moderate	1	
No. of patients evaluated for side effects		104	108
No. of patients with side effects		11	11
(%)		(10.6)	(10.2)
Statistical test (Fisher's exact test)		NS (p=1.000)	

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

GPTの上昇などであり、その程度はいずれも軽度であった (Table 19)。

3) 概括安全度

概括安全度は AZM 群では 98 例中「問題なし」83 例、「副作用・臨床検査値の異常変動が軽度のもの」7 例、「副作用・臨床検査値の異常変動が中等度のもの」8 例であり、安全率（「問題なし」の割合）は 84.7%であった。また CCL 群では 100 例中「問題なし」86 例、「副作用・臨床検査値の異常変動が軽度のもの」7 例、「副作用・臨床検査値の異常変動が中等度のもの」7 例であり、安全率は 86.0%であり、両群間に有意差は認められなかった (Table 20)。

7. 有用性

有用性は AZM 群では 90 例中、「きわめて有用」35 例、「有用」38 例、「やや有用」1 例および「有用性なし」16 例で有用率（「きわめて有用」+「有用」の割合）は 81.1%であった。また CCL 群では 91 例中、「きわめ

Table 19. Abnormal laboratory findings

	Drug group	
	AZM	CCL
No. of patients evaluated for laboratory findings	93	96
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	4 (4.3)	3 (3.1)
Statistical test (Fisher's exact test)	NS (p=0.718)	
Parameters [before→after]	Eosinophil ↑ [3.8% (285) →13.3% (1,037)]	Eosinophil ↑ [6.3% (353) →9.4% (602)]
	Eosinophil ↑ Basophil ↑ [3.4% (381) →10.0% (610)] [1.0% (112) →3.4% (207)]	GOT ↑ GPT ↑ [31→45] [37→52]
	Segmented neutrophil ↓ [64% (5,056) →26% (832)]	Serum phospholipid ↑ [249→310]
	I-Bil ↑ · D-Bil ↑ · T-Bil ↑ [0.4→0.9] [0.2→0.5] [0.6→1.4]	

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant

Table 20. Overall safety

Drug group	No. of patients	Overall safety			Safety rate (%) ¹⁾ (95% CI)	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
		no problem	Adverse reactions and Abnormal laboratory findings			
			mild	moderate		
AZM	98	83	7	8	83/98 (84.7) (76.0%, 91.2%)	NS (p=0.785)
CCL	100	86	7	7	86/100 (86.0) (77.6%, 92.1%)	

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant, CI: confidence interval

¹⁾ no problem/No. of patients

Table 21. Usefulness

Drug group	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%) ¹⁾ (95% CI)	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
		very useful	useful	slightly useful	not useful		
AZM	90	35	38	1	16	73/90 (81.1) (71.5%, 88.6%)	NS (p=0.198)
CCL	91	29	38	1	23	67/91 (73.6) (63.3%, 82.3%)	

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor, NS: not significant, CI: confidence interval

¹⁾ (very useful+useful)/No.of patients

て有用」29例, 「有用」38例, 「やや有用」1例および「有用性なし」23例で有用率は73.6%であった。両群間に有意差は認められなかった (Table 21)。

III. 考 察

AZMは血清・組織内濃度の半減期が60~70時間と長くて^{7,8)}, 1日1回3日間の投与で既存のマクロライド系抗菌薬を7~14日間投与した場合と同等の臨床効果が期待されている。また, 本剤は従来の14員環マクロライドの特徴に加え¹⁰⁾, 多核白血球等の食細胞への移行性に優れ, 感染部位の薬剤濃度は非感染部位に比べ2~6倍高いことが認められている¹⁷⁾。ヒトに作成した水疱部の濃度も血清濃度より高くなり, かつ炎症のある場合により高くなる^{18,19)}。

今回の二重盲検比較試験の対象疾患は*S. aureus*が起炎菌となりやすい代表的な急性化膿性疾患である第IIa群, *S. aureus*, *S. pyogenes*が主な原因菌で, 真皮および皮下組織の広範な感症で適切な抗菌療法に対し速やかな軽快が認められる第IIb群および膿腫等の病変などが先行し, 一次感染症ではないが抗菌薬による治療が有効な第III群とした。

本試験において, 臨床効果の解析対象から49例が除外された。これはAZM3日間内服とCCL7日間内服を比較する臨床試験であるため試験実施計画書に定められた基準を遵守したためである。両群の除外例数ならびにその内訳に偏りは認められなかった。

臨床効果では両群ともに優れた成績であり, 両群間に有意差はみられなかったが, AZMのCCLに対する臨床的同等性は検証された。

各疾患群別の臨床効果はいずれの疾患群においても, 両群間に有意差は認められなかった。AZMの特徴のひとつは組織移行性に優れていることであり^{16~19)}, 皮膚内移行については, 500mg単回投与の2例で14~15時間後に2.66 μ g/g, 6.36 μ g/g, また皮膚/血清比でそれぞれ42.4, 61.7の成績が得られている⁹⁾。AZM群の第IIa群, 第IIb群に対する有効率は94.4%, 100%と高率であり, 第III群では80.6%とやや低率であったが, CCL群の第III群の有効率66.7%に比べ高かった。このことは第IIa群のような深在性感染症および第IIb群のよう

なびまん性深在性感染症など薬剤が容易に病巣部に移行する病変ではAZMはその抗菌力を十分発揮したのは当然として, 薬剤の組織移行が比較的困難と考えられる膿瘍性疾患に対しても十分な有効性が得られたことは, 本剤の十分な組織移行性が臨床的にも証明されたと考えられる。

背景因子の重症度において両群間に偏りが認められたが, 重症度別に臨床効果を比較すると, 軽症例, 中等症例のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。また, 重症度で層別した有効率のBreslow-Day検定では, 有意な交互作用は認められなかった (p=0.818)。Mantel-Haenszel検定の確率値はp=0.062であったが, 層別しない場合のカイ2乗検定の確率値はp=0.060であり, ほとんど差はなかった。さらに, direct standardizationによる有効率の調整を試みたが, 調整後のAZM群とCCL群の有効率はそれぞれ90.5%, 80.3%であり, 調整なしの場合と大きな違いはなかった。したがって本試験においては重症度の偏りは結果に大きな影響を与えていないと考えられた。

一方, 投与前分離菌の菌種分布において両群間に偏りが認められたが, 分離菌のMIC分布を検討した成績では両群間に有意差が認められないことより, 菌種分布の偏りの影響は少ないものと考えられた。

分離菌検出例での臨床効果では*S. aureus*の単独菌感染において有意差が認められた。*S. aureus*感染症におけるAZM群の臨床効果は著効11例, 有効1例であり, 著効率91.7%, 有効率100%であった。また投与前に分離された*S. aureus*はAZM群で12株中12株が消失し, CCL群では20株中17株が消失, 3株が存続した。これは本試験で分離された*S. aureus*に対するMIC₉₀がAZMでは0.78 μ g/mlであるのに対し, CCLでは3.13 μ g/mlで, 両薬剤間に4倍の差がある点, また, CCLの血中濃度はAZMのそれよりはるかに高いが組織移行および組織濃度持続性ではAZMがはるかに優れている点が*S. aureus*感染の有効率および*S. aureus*の消失率に関係していると考えられる。AZMは*S. aureus*感染に対して有効な薬剤であることが示唆された。

副作用発現率、種類では AZM 群, CCL 群で差はなく重度なものはなかった。発現頻度については両群ともに約 10%と、AZM の用量設定試験 (8.3%)¹⁰⁾, CCL が対照薬として用いられた最近の二重盲検試験 (1.1~5.2%)^{11, 20~23)} に比べ高率であった。CCL の副作用発現率は、その安全性調査においても 0.2%と報告されている²⁰⁾。中等度の副作用が AZM 群 8 例, CCL 群 7 例とやや多かったが、これは化学療法学会基準¹⁴⁾にもとづき、投与中止した場合は程度を中等度として集計したためと考えられる。以上より、AZM の副作用発現率は CCL と同程度であり、症状および程度も臨床、特に問題となるものではないと考えられた。

臨床検査値の異常変動は両群とも従来の経口抗菌薬と同様に軽度の好酸球の増多, GOT, GPT の軽度上昇などであり、特筆すべきものはなかった。随伴症状と臨床検査値の異常変動を勘案した概括安全度において「問題なし」は、AZM 群 84.7%, CCL 群 86.0%と、両群ともにやや低かったが、これは副作用の発現頻度が高かったことによるものである。しかしながら、「随伴症状・臨床検査値異常が軽度なもの」までを含めて集計すると AZM 群 91.8%, CCL 群 93.0%となり前述のごとく安全性の面で両剤ともに特に問題はないものと考えられた。

有用率でも両群間に有意差はみられなかった。

以上、浅在性化膿性疾患に対して AZM 500 mg (力価) 1 日 1 回 3 日間内服は、CCL の 250 mg (力価) 1 日 3 回 7 日間内服と有効性において臨床的同等性が検証され、安全性においても問題はなく、高い有用性が示されたことになる。AZM 500 mg 3 日間投与は皮膚科領域感染症に対し CCL 250 mg 1 日 3 回 7 日間内服と同様に臨床的に高い有用性を有する薬剤であると結論された。

文 献

- 1) Retsema J, Girard A, Schjelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gramnegative organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 31: 1939~1947, 1987
- 2) Rylander M, Hallander H O: *In vitro* comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and new macrolide, CP-62993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scand J Infect Dis Suppl* 53: 12~17, 1988
- 3) Chirgwin K, Roblin P M, Hammerschlag M R: *in vitro* susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* sp. Strain TWAR). *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1634~1635, 1989
- 4) Neu H C: Clinical microbiology of azithromycin. *Am J Med* 91 (Suppl. 3 A): 12 S~18 S, 1991
- 5) Ridway G L, Mumtaz G, Fenelon L: The *in-vitro* activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl. A): 43~45, 1991
- 6) Hardy D J, Hensey D M, Beyer J M, Vojtko C, McDonald E J, Fernandes P B: Comparative *in vitro* activities of new 14-, 15-, and 16-membered macrolides. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1710~1719, 1988
- 7) Foulds G, Shepard R M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithrom 2 in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl. A): 73~82, 1990
- 8) 丁 宗鉄, 児玉和夫, 矢船明史: Azithromycin の第 I 相試験。日本化学療法学会雑誌: 投稿中
- 9) 荒田次郎, 他 (18 施設): 浅在性化膿性疾患に対する azithromycin の第 II 相試験成績。日本化学療法学会雑誌: 投稿中
- 10) 荒田次郎, 他 (15 施設): 浅在性化膿性疾患に対する azithromycin の用量設定試験成績。日本化学療法学会雑誌 43, 836~850, 1995
- 11) 荒田次郎, 他 (35 施設): 浅在性化膿性疾患に対する S-1108 と cefaclor の二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 42: 326~345, 1994
- 12) 荒田次郎, 他: 皮膚科領域における抗菌薬効果判定基準。第 42 回日本化学療法学会総会, 福岡, 1994 年 6 月
- 13) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 14) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 15) 広津千尋: 臨床試験における統計的諸問題(1), -同等性検定を中心として-。臨床評価 14: 467~475, 1986
- 16) Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277~282, 1989.
- 17) 松永敏幸, 下平博仕, 小川正俊, 沢田安房, 武藤秀弥, 榎垣一憲, 下岡新雄: 動物局所感染モデルにおける azithromycin の治療効果および組織移行性。日本化学療法学会雑誌: 投稿中
- 18) Freeman C D, Nightingale C H, Nicolau D P, Belliveau P P, Banevicius M A, Quintiliani R: Intracellular and extracellular penetration of azithromycin into inflammatory and noninflammatory blister fluid. *Antimicrob Agents chemother* 38: 2449~2451, 1994
- 19) Cooper M A, Nye K, Andrews J M, Wise R: The pharmacokinetics and inflammatory fluid penetration of orally administered azithromycin J. *Antimicrob Chemotherapy* 26: 533~538, 1990
- 20) 荒田次郎, 他: 浅在性化膿性疾患に対する Cefdinir と Cefaclor との二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 37 (S-2): 1016~1042, 1989
- 21) 荒田次郎, 他 (14 施設, 関連施設): 浅在性化膿性疾患に対する Cefditoren pivoxil と cefaclor との二重

- 盲検比較試験成績。chemotherapy 41: 57~77, 1993
- 22) 荒田次郎, 他 (36施設): 浅在性化膿性疾患に対する SY 5555 と Cefaclor の二重盲検比較試験。Chemotherapy 42: 740~760, 1994
- 23) 島田 馨, 鈴木修二, 砂川慶介, 安田正俊, 小原賢治, 西川 隆, 伊藤昌男: Cefaclor の安全性調査 - 全国規模における prospective study -。日本化学療法学会雑誌 43: 27~40, 1995

A multicenter, double-blind, double placebo clinical trial of azithromycin versus cefaclor in the treatment of skin and skin structure infections

Jiro Arata^{1)a, b, d}, Rikako Torigoe¹⁾, Akira Ohkawara²⁾, Hiroko Koizumi²⁾, Hidetsugu Sato³⁾, Kazuhiko Furuya⁴⁾, Kunihiro Tamaki⁵⁾, Tetsuya Tsuchida⁵⁾, Kanako Kikuchi⁵⁾, Hisashi Takahashi⁶⁾, Shin-ichi Watanabe^{6)b}, Ken-ichiro Chikakane⁶⁾, Takanori Tomizawa⁷⁾, Shotaro Harada⁸⁾, Atsuyuki Igarashi⁸⁾, Tomohiko Matsuyama⁸⁾, Takehiko Kaneko⁸⁾, Makoto Adachi⁸⁾, Michihito Niimura⁸⁾, Mariko Honda⁸⁾, Chieko Uchida⁸⁾, Yuko Hasegawa⁸⁾, Makoto Komatsuzaki⁸⁾, Osamu Kurihara⁸⁾, Kuniaki Ohara¹⁰⁾, Masayoshi Ohsumi¹⁰⁾, Hisae Takahashi¹⁰⁾, Yasumasa Ishibashi^{11)b}, Kiyoshi Toda¹¹⁾, Takafumi Eto¹¹⁾, Yohko Todoroki¹¹⁾, Hidenori Fukunaka¹¹⁾, Takako Shishiba¹²⁾, Nobuyuki Kurose¹²⁾, Miyako Kaishima¹²⁾, Ryuzo Saito¹³⁾, Osamu Urushibata¹³⁾, Kayoko Imamura¹³⁾, Tetsuo Nagatani¹⁴⁾, Hiroshi Kawaguchi¹⁴⁾, Zenro Ikezawa¹⁵⁾, Junko Osawa¹⁵⁾, Hideaki Miyamoto¹⁶⁾, Ikuyo Kanaizuka¹⁶⁾, Masaaki Ito¹⁷⁾, Fumiko Sakamoto¹⁷⁾, Masayuki Shimizu¹⁸⁾, Yumi Umeda¹⁸⁾, Hirokazu Yasuno¹⁹⁾, Yoshihiro Ikeda¹⁹⁾, Kiyoshi Kagami²⁰⁾, Yasuo Asada²¹⁾, Ken-ichiro Uchida²¹⁾, Ichiro Kurokawa²²⁾, Miyuki Uoi²²⁾, Hitoki Iba²²⁾, Norifumi Shirai²⁴⁾, Shouko Nishijima²⁵⁾, Mitsuko Nakagawa²⁵⁾, Tohru Sugiyama²⁵⁾, Yoh Nagao²⁵⁾, Takashi Ohno²⁷⁾, Shigeo Umemura²⁸⁾, Kaoru Miyoshi²⁹⁾, Kozo Gotoda²⁹⁾, Takao Shimoe³⁰⁾, Masumi Ueeda³⁰⁾, Osamu Akagi³¹⁾, Takashi Nakakita³²⁾, Akemi Imoo³³⁾, Yoshiko Matsuura³³⁾, Shoso Yamamoto³⁴⁾, Shigeki Sato³⁴⁾, Osamu Kouro³⁴⁾, Seiji Arase³⁵⁾, Yumiko Nameta³⁵⁾, Sirou Sasaki³⁶⁾, Tadatoshi Yamamoto³⁶⁾, Taneo Harada³⁷⁾, Tetsuhiko Sakaki³⁸⁾, Sadaaki Sagawa³⁹⁾, Hajime Kodama⁴⁰⁾, Yasuo Yamamoto⁴⁰⁾, Yoshiaki Hori^{41)b}, Tetsuo Matsuda⁴¹⁾, Shoji Toshitani⁴²⁾, Tetsuya Koga⁴²⁾, Akitoshi Hatamoto⁴²⁾, Ken-ichi Shibue⁴²⁾, Yoshimaro Kiryu⁴³⁾, Emiko Sato⁴⁴⁾, Junko Noda⁴⁴⁾, Sachiko Hara⁴⁵⁾, Yumiko Kubota⁴⁵⁾, Shinjiro Matsuo⁴⁵⁾, Hikotaro Yoshida⁴⁶⁾, Noritsugu Yamamoto⁴⁶⁾, Nori Nagato⁴⁷⁾, Tomomichi Ono⁴⁸⁾, Yuuji Inoue⁴⁸⁾, Tamotsu Kanzaki⁴⁹⁾, Hayao Miyoshi⁴⁹⁾, Hideki Hozumi⁴⁹⁾, Tatsuhiko Shimada⁵⁰⁾, Mitsuyoshi Nakashima^{51)c}, Kaoru Shimada^{52)d} and Intetsu Kobayashi^{53)e}

¹⁾ Department of Dermatology, Okayama University Medical School, Shikata-cho, 2-5-1, Okayama 700, Japan

²⁾ Department of Dermatology, School of Medicine, Hokkaido University

³⁾ Department of Dermatology, Obihiro Kosei Hospital

⁴⁾ Department of Dermatology, Hakodate Chuo Hospital

⁵⁾ Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

⁶⁾ Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

⁷⁾ Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

⁸⁾ Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

⁹⁾ Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine

¹⁰⁾ Department of Dermatology, Toranomon Hospital

¹¹⁾ Department of Dermatology, Tokyo Teishin Hospital

¹²⁾ Department of Dermatology, Japanese Red Cross Medical Center

¹³⁾ 2nd Department of Dermatology, Toho University, School of Medicine, Ohashi Hospital

¹⁴⁾ Department of Dermatology, Yokohama City University, School of Medicine

- 15) Department of Dermatology, Yokohama City University, School of Medicine, Urafune Hospital
- 16) Department of Dermatology, Hiratsuka Kyosai Hospital
- 17) Department of Dermatology, Niigata University, School of Medicine
- 18) Department of Dermatology, Mie University, School of Medicine
- 19) Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine
- 20) Department of Dermatology, Kyoto Daiichi Red Cross Hospital
- 21) Department of Dermatology, Kansai Medical University
- 22) Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital
- 23) Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital
- 24) Department of Dermatology, Kansai Medical University, Rakusei New Town Hospital
- 25) Department of Dermatology, Kansai Medical University, Kohri Hospital
- 26) Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital
- 27) Department of Dermatology, Okayama Rosai Hospital
- 28) Department of Dermatology, Okayama Municipal Hospital
- 29) Department of Dermatology, Kawasaki Medical school, Kawasaki Hospital
- 30) Department of Dermatology, Chugoku Chuo Hospital
- 31) Department of Dermatology, Hiroshima City Hospital
- 32) Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital
- 33) Department of Dermatology, Mitoyo Hospital
- 34) Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine
- 35) Department of Dermatology, School of Medicine, The University of Tokushima
- 36) Department of Dermatology, Tokushima Prefectural central Hospital
- 37) Department of Dermatology, Kouseiren Anan Kyoei Hospital
- 38) Department of Dermatology, Naruto Hospital
- 39) Department of Dermatology, Komatsujima Red Cross Hospital
- 40) Department of Dermatology, Kochi Medical school
- 41) Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University
- 42) Department of Dermatology, Fukuoka University, School of Medicine
- 43) Department of Dermatology, Kitakyushu City Center
- 44) Department of Dermatology, Kyushu Chuo Hospital
- 45) Department of Dermatology, Hara Sanshin Hospital
- 46) Department of Dermatology, School of Medicine, Nagasaki University
- 47) Department of Dermatology, Sasebo City Hospital
- 48) Department of Dermatology, Kumamoto University, Medical School
- 49) Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
- 50) Department of Dermatology, Kagoshima Prefectural Ohshima Hospital
- 51) Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
- 52) Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo
(Present Address: Tokyo Senbai Hospital)
- 53) Chemotherapy Division Mitsubishi-Chemical Bio Clinical Laboratories

^{a)} Study director, ^{b)} Case examination committee,

^{c)} Controller, ^{d)} Representative,

^{e)} Investigator for bacteriological examination, ^{f)} Author of this article

Azithromycin (AZM), a 15-membered new macrolide, was compared with cefaclor (CCL) in a multicenter, double-blind, double-placebo trial in the treatment of skin and skin structure infections. Patients, more than 16 years of age, with hair follicle- and nail-associated deep infections (furuncle, furunculosis, carbuncle, sycosis barbae, and acute suppurative paronychia: group IIa), diffuse deep infections (lymphangitis, erysipelas, and cellulitis: group IIb), and cutaneous and subcutaneous abscesses (infected atheroma, suppurative hidradenitis, and miscellaneous abscesses: group III) were enrolled after informed consent had been obtained. Patients assigned to the AZM group received two 250 mg tablets once a day for three days and one CCL placebo capsule three times a day for seven days. Patients assigned to the CCL group received two AZM placebo tablets once a day for three days and one CCL 250 mg capsule three times a day for seven

days. The patients were observed on day 4 (3-5) and day 7 (6-8). Cure on day 4 or an apparent improvement on day 4 followed by a further improvement was evaluated as "markedly effective". An apparent improvement on day 7 was evaluated as "effective". A slight improvement on day 7 was evaluated as "slightly effective". The absence of improvement or aggravation after three days of the treatment, therapeutic incision or paracentesis during the course of treatment, or development of new infectious lesions were evaluated as "not effective". The clinical efficacy rates were 90.6% (77/85) for the AZM group and 80.5% (70/87) for the CCL group. The difference was not statistically significant. However, the clinical equivalence of the two drug groups was statistically demonstrated ($\Delta = 10\%$, $p < 0.001$). The efficacy rates, classified according to the disease group, were 94.4% (34/36) for the AZM group and 89.5% (34/38) for the CCL group in group II a, 100% (18/18) for the AZM group and 84.2% (16/19) for the CCL group in group II b, and 80.6% (25/31) for the AZM group and 66.7% (20/30) for the CCL group in group III. Differences was not statistically significant among disease groups. The bacteriologic response rates were 87.3% (48/58) for the AZM group and 82.4% (42/51) for the CCL group. The difference was not statistically significant. Adverse reactions were seen in 10.6% (11/104) of the AZM group and in 10.2% (11/108) of the CCL group. The difference was not statistically significant. The incidences of abnormal laboratory findings were 4.3% (4/93) for the AZM group and 3.1% (3/96) for the CCL group showing no statistically significant difference. Neither the general safety rate nor the usefulness rate were not statistically different between the two drug groups. These results suggest that AZM at a dosage of 500 mg once a day for three days is as effective, safe and useful as CCL at a dosage of 250 mg t.i.d. for seven days in the treatment of skin and skin structure infections.