

肺炎に対する azithromycin の薬効比較試験成績

—Clarithromycin との二重盲検試験—

小林 宏行^{1)a,b)}・酒寄 享¹⁾・小池 隆夫²⁾・向井 正也²⁾・平賀 洋明³⁾・大道 光秀⁸⁾
 中西 文雄⁴⁾・井上 洋西⁵⁾・小西 一樹⁵⁾・貫和 敏博⁶⁾・渡辺 彰⁶⁾・中井 祐之⁷⁾
 本田 芳宏⁷⁾・新妻 一直⁸⁾・大石 明⁹⁾・金子光太郎⁹⁾・酒井 紀¹⁰⁾・柴 孝也¹⁰⁾
 島田 馨^{11)a,b)}・岡 慎一¹¹⁾・佐野 靖之^{12)b)}・村上 敦子¹²⁾・後藤 元¹³⁾・湯浅 和美¹³⁾
 林 泉¹⁴⁾・小山 優¹⁵⁾・千田 守¹⁵⁾・中田紘一郎¹⁶⁾・中谷 龍王¹⁶⁾・坪井 永保¹⁶⁾
 中森 祥隆¹⁷⁾・宮下 吉弘¹⁷⁾・小田切繁樹¹⁸⁾・鈴木 周雄¹⁸⁾・平居 義裕¹⁸⁾・赤堀 正¹⁸⁾
 入交昭一郎¹⁹⁾・小花 光夫¹⁹⁾・大久保隆男²⁰⁾・池田 大忠²⁰⁾・松本 裕²⁰⁾・西川 正憲²⁰⁾
 荒川 正昭²¹⁾・和田 光一²¹⁾・塚田 弘樹²¹⁾・星野 重幸²²⁾・岩島 明²²⁾・岩田 文英²³⁾
 青木 信樹^{24)b)}・関根 理²⁵⁾・鈴木 康稔²⁵⁾・滝沢 茂夫²⁶⁾・田上 祥子²⁶⁾・佐藤 篤彦²⁷⁾
 田村 亨治²⁸⁾・佐藤 潤²⁸⁾・菅沼 秀基²⁸⁾・岩田 政敏²⁹⁾・小林 正³⁰⁾・川崎 聡³⁰⁾
 山田 保夫³¹⁾・宇佐美郁治³²⁾・林 嘉光³³⁾・山本 俊幸³⁴⁾・山本 俊信³⁴⁾・成田 亘啓³⁵⁾
 澤木 政好³⁵⁾・三笠 桂一³⁵⁾・三木 文雄^{36)b)}・螺良 英郎³⁷⁾・小林 武彦³⁷⁾・副島 林造³⁸⁾
 二木 芳人³⁸⁾・沖本 二郎³⁸⁾・松島 敏春³⁹⁾・田野 吉彦³⁹⁾・河原 伸⁴⁰⁾・佐々木孝夫⁴¹⁾
 松本 行雄⁴¹⁾・山木戸道郎⁴²⁾・山岡 直樹⁴²⁾・澤江 義郎⁴³⁾・熊谷 幸雄⁴⁴⁾・城戸 優光⁴⁵⁾
 二階堂義彦⁴⁵⁾・荒川規矩男⁴⁶⁾・向野 賢治⁴⁶⁾・武田 誠司⁴⁶⁾・多々良一郎⁴⁶⁾・南條 環⁴⁷⁾
 大泉耕太郎⁴⁸⁾・力丸 徹⁴⁸⁾・白石 恒明⁴⁸⁾・光武 良幸⁴⁹⁾・石橋 凡雄⁵⁰⁾・高本 正祇⁵⁰⁾
 北原 義也⁵⁰⁾・原 耕平⁵¹⁾・河野 茂⁵¹⁾・古賀 宏延⁵¹⁾・増本 英男⁵²⁾・荒木 潤⁵²⁾
 前崎 繁文⁵²⁾・松本 慶蔵⁵³⁾・永武 毅⁵³⁾・宇都宮嘉明⁵³⁾・川上 健司⁵⁴⁾・志摩 清⁵⁵⁾
 岳中 耐夫⁵⁵⁾・那須 勝⁵⁶⁾・後藤 純⁵⁷⁾・平井 一弘⁵⁷⁾・斎藤 厚^{58)b)}・普久原 浩⁵⁸⁾
 下地 克佳⁵⁹⁾・中島 光好^{60)c)}

¹⁾杏林大学第一内科*, ²⁾北海道大学第二内科, ³⁾札幌鉄道病院呼吸器科,

⁴⁾道立札幌北野病院呼吸器科, ⁵⁾岩手医科大学第三内科, ⁶⁾東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科,

⁷⁾厚生会仙台厚生病院内科, ⁸⁾県立会津総合病院内科, ⁹⁾国立霞ヶ浦病院内科,

¹⁰⁾東京慈恵会医科大学第二内科, ¹¹⁾東京大学医科学研究所感染免疫内科 (*現:東京専売病院),

¹²⁾同愛記念病院アレルギー呼吸器科, ¹³⁾東京都立駒込病院内科, ¹⁴⁾財団法人癌研究会附属病院内科,

¹⁵⁾東京共済病院内科, ¹⁶⁾虎の門病院呼吸器科, ¹⁷⁾三宿病院呼吸器科,

¹⁸⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, ¹⁹⁾川崎市立川崎病院内科,

²⁰⁾横浜市立大学第一内科, ²¹⁾新潟大学第二内科, ²²⁾新潟県厚生農業協同組合中央総合病院内科,

²³⁾新潟県厚生農業協同組合佐渡総合病院内科, ²⁴⁾信楽園病院内科, ²⁵⁾国民健康保険水原郷病院内科,

²⁶⁾聖隷三方原病院呼吸器科, ²⁷⁾浜松医科大学第二内科, ²⁸⁾藤枝市立志太総合病院呼吸器科,

²⁹⁾榛原総合病院内科, ³⁰⁾富山医科薬科大学第一内科, ³¹⁾名古屋市立大学第一内科,

³²⁾労働福祉事業団旭労災病院呼吸器科, ³³⁾春日井市民病院呼吸器科, ³⁴⁾名古屋市厚生院内科,

³⁵⁾奈良県立医科大学第二内科, ³⁶⁾きっこう会多根病院内科, ³⁷⁾結核予防会大阪府支部大阪病院内科,

³⁸⁾川崎医科大学呼吸器内科, ³⁹⁾川崎医科大学附属川崎病院第二内科,

⁴⁰⁾国立療養所南岡山病院第三内科, ⁴¹⁾鳥取大学第三内科, ⁴²⁾広島大学第二内科,

⁴³⁾九州大学第一内科, ⁴⁴⁾福岡市医師会成人病センター内科, ⁴⁵⁾産業医科大学呼吸器科,

⁴⁶⁾福岡大学第二内科, ⁴⁷⁾南川整形外科病院内科, ⁴⁸⁾久留米大学第一内科,

⁴⁹⁾甘木朝倉医師会病院内科, ⁵⁰⁾国立療養所大牟田病院内科, ⁵¹⁾長崎大学第二内科,

⁵²⁾佐世保市立総合病院内科, ⁵³⁾長崎大学熱帯医学研究所内科, ⁵⁴⁾杏林病院内科,

⁵⁵⁾熊本市市民病院内科, ⁵⁶⁾大分医科大学第二内科, ⁵⁷⁾国立大分病院呼吸器科,

⁵⁸⁾琉球大学第一内科, ⁵⁹⁾与那原中央病院内科, ⁶⁰⁾浜松医科大学薬理学教室

a)執筆者, b)症例検討委員会委員, c)コントローラー

(平成7年6月29日受付・平成7年7月12日受理)

新規経口用マクロライド系抗生物質 azithromycin (AZM) の肺炎に対する有効性、安全性および有用性を検討するために、clarithromycin (CAM) を対照薬として無作為化二重盲検比較試験を実施した。AZM は 1 回 500 mg (力価) を 1 日 1 回 3 日間、CAM は 1 回 200 mg (力価) を 1 日 2 回 14 日間投与し、以下の結果を得た。

1. 総症例 163 例中、臨床効果の解析対象症例 122 例における有効率（「著効」＋「有効」の割合）は AZM 群 98.3% (58 例/59 例)、CAM 群 90.5% (57 例/63 例) であった。両群間に有意差は認められなかったが、AZM の CAM に対する臨床的同等性は検証された ($\Delta=10\%$, $p<0.001$)。
2. 分離菌の消失率（「消失」＋「菌交代」の割合）は AZM 群 86.7% (13 例/15 例)、CAM 群 88.2% (15 例/17 例) であった（有意差なし）。
3. 随伴症状（副作用）の発現率は AZM 群 4.1% (3 例/74 例)、CAM 群 6.7% (5 例/75 例) であった（有意差なし）。
4. 臨床検査値の異常変動の発現率は AZM 群 20.8% (15 例/72 例)、CAM 群 21.4% (15 例/70 例) であった（有意差なし）。
5. 概括安全度の解析対象症例 144 例における安全率（「問題なし」の割合）は AZM 群 77.8% (56 例/72 例)、CAM 群 73.6% (53 例/72 例) であった（有意差なし）。
6. 有用性の解析対象症例 121 例における有用率（「きわめて有用」＋「有用」の割合）は、AZM 群 94.9% (56 例/59 例)、CAM 群 87.1% (54 例/62 例) であった（有意差なし）。

以上の成績より、肺炎に対して AZM は CAM と同様に有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: pneumonia, azithromycin, clarithromycin, comparative study

Azithromycin (AZM) は米国ファイザー社が研究・開発したマクロライド系抗生物質であり、その化学構造は erythromycin の 14 員環ラクトンにメチル置換窒素を導入し、15 員環としたアザライド系マクロライドである¹⁾ (Fig. 1)。本剤は既存のマクロライド系抗生物質と同様にグラム陽性菌、嫌気性菌および *Mycoplasma*, *Chlamydia* に対して強い抗菌活性を有するほか、*Haemophilus influenzae* 等のグラム陰性菌に対しても、優れた抗菌活性が示されている²⁻⁶⁾。また、海外における薬物動態試験⁷⁾および本邦での第 I 相試験⁸⁾の結果、血清中および組織内半減期が 60~70 時間と長く、この点他のマクロライド系抗生物質にはみられない特徴を有することが確かめられた。

これらの成績より、各種感染症に対する有用性が期待され、1 日 1 回 3 日間の投与を原則とする一般臨床試験が実施された。一般臨床試験での呼吸器感染症に対する有効率は 88.3% (286 例/324 例) であり、そのうち肺炎に対する有効

率は 89.9% (98 例/109 例) と、前臨床試験の結果から期待された良好な成績が得られた。

また、呼吸器感染症に対する至適用量を検討する目的で、肺炎を対象に AZM の 1 日 250 mg (力価) 投与群および 500 mg (力価) 投与群による比較試験⁹⁾を二重盲検法にて実施した結果、500 mg 投与群が選択された。

以上の成績を踏まえ、本剤の肺炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で clarithromycin (CAM) を対照薬として比較試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は GCP を遵守して実施した。

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、肺炎に適応を有する経口用マクロライド系抗生物質のうち *Streptococcus pneumoniae* および *H. influenzae* に抗菌活性を有し、また、日常診療に繁用され、現在もっとも高い評価を得ている CAM を選択した。CAM の用法・用量は肺炎に対する比較試験¹⁰⁾で用いられた 1 回 200 mg (力価) 1 日 2 回、14 日間投与とした。AZM の投与量は肺炎に対する用量設定試験⁹⁾の成績より 1 回 500 mg (力価) 1 日 1 回、3 日間投与とした。

2. 実施期間と対象患者

本試験は 1993 年 12 月から 1994 年 10 月までの間に、全国 41 施設およびその関連施設を受診した肺炎患者を対象とした。選択基準は発熱、咳嗽、喀痰、胸部 X 線、CRP、白血球数などから肺炎の症状が明確で、かつ経口薬の適応対象である軽症ないし中等症の症例とした。

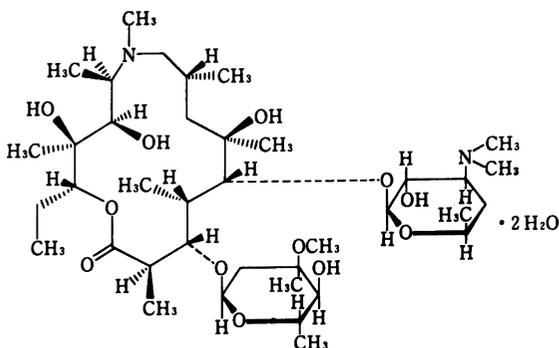


Fig. 1. Chemical structure of azithromycin.

患者の年齢は16歳以上とし、性別、入院・外来の別は問わなかった。ただし、次のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外することとした。

- 1) 従来のマクロライド系抗生物質に対してアレルギーの既往のある患者
- 2) 初診時予後不良と推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
- 3) 本試験開始前に他の抗菌薬が投与され、すでに症状の改善しつつある患者
- 4) 同一感染エピソードに対し被験薬または対照薬が以前に投与されたことのある患者
- 5) 被験薬または対照薬がその推定起炎菌に対して明らかに無効と考えられる患者
- 6) 重篤な腎あるいは肝機能障害を有する患者
- 7) 妊婦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
- 8) 高齢のため薬効評価が不適切と考えられる患者
- 9) 痴呆および脳軟化症患者など、自覚症状を表現することに障害を有する患者
- 10) その他、治験担当医師が本試験の対象として不適切と判断した患者

3. 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等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得た。

4. 試験薬剤

被験薬:1錠中に AZM 250 mg (力価) を含有する白色フィルムコーティング錠

対照薬:1錠中に CAM 200 mg (力価) を含有する白色フィルムコーティング錠

両薬剤は形状が異なるため、被験薬および対照薬にそれぞれ対応する外観上識別不能なプラセボ錠を作成し、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 およびそのプラセボ錠はファイザー製薬(株)より、CAM およびそのプラセボ錠は大正製薬(株)から提供を受けた。

5. 薬剤の割り付け

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確認したうえで、4症例分を1組として無作為に割り付け、key code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)に委託され、両剤ともに試験薬剤として適合していることが確認された。

6. 投与方法

AZM 群は1日1回(朝食後)500 mg を初めの3日間に投与し、その後11日間プラセボを投与することとした。CAM 群は1回200 mg を1日2回(朝食後、夕

食後)、14日間投与することとした。

ただし、投与開始日において昼食後から投与を開始する場合、その日の投与は朝食後投与分を昼食後に服用させることとし、また夕食後から投与を開始する場合であっても、朝食後投与分から服用させることとした。

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

7. 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。

8. 併用薬剤および処置

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)の併用は原則として行わないこととした。非ステロイド性抗炎症剤、解熱・鎮痛剤、消炎酵素剤などの併用は避けるが、やむを得ず併用した場合は、薬剤名、投与量などを症例記録用紙に記録することとした。なお、原則として治療のための特別な処置は避けることとしたが、試験期間中といえども患者の利益性のための処置は行ってよいこととした。

9. 症状・所見の観察および検査

以下の観察および検査を少なくとも投与前、投与開始3日後、7日後および14日後に実施することとした (Table 1)。所定の観察日に実施できない場合には、そ

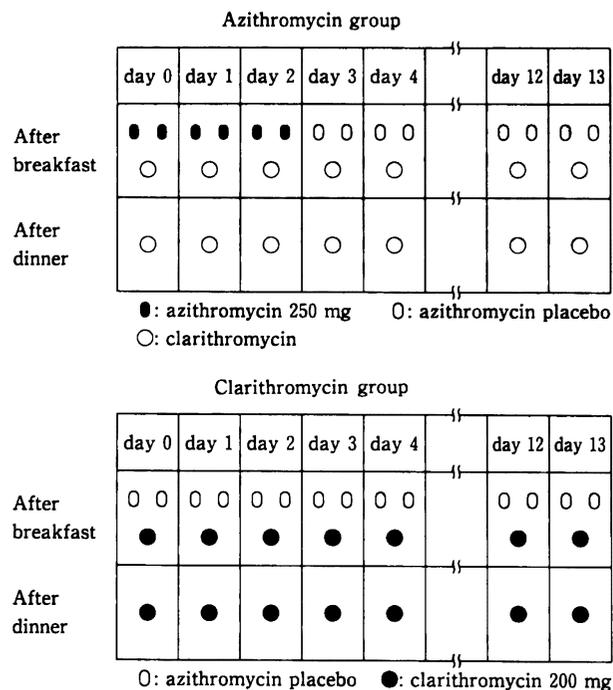


Fig. 2. Packaging of test drugs.

Table 1. Items and schedule of laboratory findings

Item	Day of treatment			
	before	day 3	day 7	day 14
Chest X-ray	●	●	●	●
Sputum culture	●	●	●	●
Blood analysis	erythrocytes	●	●	●
	hemoglobin	●	●	●
	hematocrit	●	●	●
	reticulocyte	●	●	●
	leukocytes	●	●	●
	leukogram	●	●	●
platelets	●	●	●	
ESR (1 h value)	●	●	●	●
CRP	●	●	●	●
Mycoplasma antibody	IHA	●	●	●
	CF	●	●	●
Chlamydia antibody	●	●	●	●
Cold hemagglutination	●	●	●	●
Liver function tests	GOT	●	●	●
	GPT	●	●	●
	LDH	●	●	●
	γ-GTP	●	●	●
	Al-P	●	●	●
	bilirubin	●	●	●
Renal function tests	BUN	●	●	●
	S-creatinine	●	●	●
Others	serum electrolytes	●	●	●
	serum phospholipid	○	○	○
Urinalysis	protein	○	○	○
	sugar	○	○	○
	urobilinogen	○	○	○
	sedimentation	△	△	△

●: Indispensable, ○: Should be performed as often as possible
 △: Performed if proteinuria is present

の前日または翌日に実施することとした。

1) 自覚症状・他覚所見

(1) 体温: 原則として1日4回測定

(2) 咳嗽: † (睡眠が障害される程度), +, - の3段階

(3) 喀痰量: †† (≥100 ml/日), † (50≤~<100 ml/日), † (10≤~<50 ml/日), + (<10 ml/日), - (喀痰なし) の5段階

なお, 可能な限り喀痰量を測定することとした。

(4) 喀痰性状: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性) の3段階

(5) 呼吸困難: † (起坐呼吸の程度), +, - の3段階

(6) 胸痛: +, - の2段階

(7) 胸部ラ音: †, +, - の3段階

(8) 脱水症状: +, - の2段階

(9) チアノーゼ: +, - の2段階

その他の症状については, †, +, - の3段階で評価することとした。

2) 胸部X線

陰影像を症例記録用紙にスケッチするとともに, 撮影した写真を症例検討委員会に提出することとした。

3) 細菌学的検査

各施設の方法により菌検索を行い, その消長を検討することとした。起炎菌または交代菌と推定された菌については, 各施設の判断でそれらの菌種の再同定と AZM および CAM に対する MIC 測定を(株)三菱化学ピーシーエルで集中的に行った。なお, MIC 測定は日本化学療法学会標準法¹¹⁾ (接種菌量: 10⁶ CFU/ml, 寒天平板希釈法) に準じた。

4) 臨床検査

各検査項目および実施時期を別表に示した (Table 1)。投与開始後に検査値の異常変動が認められた場合は, 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 (以下, 化学療法学会基準と略記)¹²⁾ を参考にして行った。

5) 随伴症状

随伴症状が発現した場合は原則として症状が消失するまで追跡調査し, その症状, 程度, 発現日, 消失日, 試験薬投与の継続状況および対症療法等について症例記録用紙に記録することとした。

10. 判定項目および基準

1) 治験担当医師による判定

治験担当医師は試験薬投与開始前および試験終了時に下記の項目について判定した。なお, 各医療機関内で治験担当医師を含む複数医師により判定することを原則とした。なお, 判定ができなかった場合は「判定不能」とし, その根拠を記載することとした。

(1) 試験開始時の重症度

本試験開始前の臨床所見, 胸部X線所見および臨床検査値などから, 対象疾患の重症度を「軽症」, 「中等症」あるいは「重症」の3段階で判定した。

(2) 臨床効果

臨床所見, 胸部X線およびその他の検査所見の推移をもとに「著効」, 「有効」, 「やや有効」あるいは「無効」の4段階で判定し, その判定根拠について記載した。

(3) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長より「消失」, 「減少または部分消失」, 「不変」あるいは「菌交代」の4段階で判定するとともに起炎菌, 交代菌の推定根拠について記載した。「菌交代」の場合, 試験薬投与中 (投与後) に出現した有意菌による感染症の有無により「菌交代症」と「菌交代現象」を区別した。

(4) 安全性

① 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¹²⁾を参考に「軽度」、「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」あるいは「5: 関連なし」の5段階で判定した。なお、因果関係が1~3のものを試験薬剤による副作用または臨床検査値の異常変動として集計した。

② 概括安全度

随伴症状および臨床検査値異常変動の有無ならびにその程度により「問題なし」、「随伴症状、臨床検査値異常が軽度のもの」、「随伴症状、臨床検査値異常が中等度のもの」あるいは「随伴症状、臨床検査値異常が重度のもの」の4段階で判定した。

(5) 有用性

臨床効果と概括安全度を勘案し「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」あるいは「有用性なし」の4段階で判定した。

2) 症例検討委員会による判定

症例検討委員会(委員: 三木文雄, 佐野靖之, 青木信樹, 斎藤 厚, 島田 馨, 小林宏行)は治験担当医師より提出された胸部X線写真および症例記録用紙をもとに、症例ごとに下記項目の判定を行った。

なお、委員会と各施設判定の不一致事項については、治験担当医師らと協議のうえ最終的に判定を統一した。

(1) 胸部X線写真の読影

全症例の胸部X線写真に対し、三木ら¹³⁾が提唱した方法に従って、0点(正常)から10点(最重症)までの11段階で採点した。

(2) 診断名の確定

各症例の胸部X線写真および症例記録用紙をもとに診断名を確定した。その際、マイコプラズマ抗体価が補体結合反応(CF)で64倍以上、間接赤血球凝集反応(IHA)で320倍以上を示すか、ペア血清で2倍以上の上昇を認めた症例をマイコプラズマ肺炎とし、*Chlamydia*を分離し得た症例をクラミジア肺炎とした。なお、寒凝集反応が512倍以上を示し、かつ明らかな起炎菌を分離できず、膿性痰の喀出、白血球増多などのみられない症例は異型肺炎とした。

(3) 感染症重症度

投与開始前の病歴、臨床所見、臨床検査値およびさきに採点された胸部X線写真などから「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階で判定した。

(4) 症例の集計解析上の取り扱い

治験実施計画書にもとづき、症例ごとに臨床効果、細菌学的効果、安全性(随伴症状、臨床検査値、概括安全度)および有用性の各評価項目について集計解析上の取り扱いを決定した。なお、有用性の判定には別途定めた有用性判定基準を使用した(Table 2)。

Table 2. Criteria for usefulness evaluation

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

Table 3. Criteria for evaluation of clinical parameters

Grade	Symptoms				
	-	+	⚡	⚡⚡	⚡⚡⚡
Temperature (°C)	<37	≥37~<38	≥38~<39	≥39	
Cough	-	+	⚡		
Sputum volume	-	<10 ml/day (+)	≥10~<50 ml/day (⚡)	≥50~<100 ml/day (⚡⚡)	≥100 ml/day (⚡⚡⚡)
Sputum type	-	M	PM	P	
Dyspnea	-	+	⚡		
Chest pain	-	+	⚡		
Rales	-	+	⚡		
Dehydration	-	+	⚡		
Cyanosis	-	+	⚡		
WBC (/mm ³)	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~<20,000	≥20,000	
ESR (mm/h)	<20	≥20~<40	≥40~<60	≥60	
CRP (mg/dl)	--+	2+, 3+	4+, 5+	≥6+	
	(0~<2)	(2~5.6)	(>5.6~12.0)	(>12)	

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

11. 症状・所見の改善度

各症例の症状・所見および臨床効果の指標となる臨床検査成績について一定の基準に従い、投与開始日に対する投与3日後、7日後および14日後の改善度を求めた (Table 3)。胸部X線所見についても各評価日の点数をもとに同様に改善度を求めた。

12. 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、概括安全度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症例のうち起炎菌検出例を分母に「消失+菌交代」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症状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、基礎疾患・合併症の有無および起炎菌検出例で、細菌学的効果は細菌の種類で層別解析を行った。なお、検定における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 (Δ) を 10% とした臨床的同等性の検討¹⁴⁾を行った。

II. 試験成績

1. 集積症例数および症例の取り扱い

集積された 163 例のうち基礎疾患重篤 4 例、試験開始直前からのステロイド併用 3 例 (対象外疾患 1 例を含む)、他の治験直後に本試験を開始した 1 例、治験期間外 1 例、試験薬未投与 1 例、初診日以降来院のなかった 3 例および途中で休薬のあった服薬不遵守 1 例はすべての集計解析から除外された。

また、対象外疾患 20 例、感染症状不明確 (肺炎陰影不明確など) 5 例および不適切症例 (基礎疾患の影響によって薬効評価が困難) 2 例は臨床効果の集計解析から除外された。

安全性に関しては、投与後の臨床検査が投与終了 (中止) 日の前後 3 日以内に行われていない 3 例および実施されてはいるが検査項目に欠落のある 4 例が、臨床検査値の集計解析から除外された。

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、副作用が認められず、臨床検査値が集計解析から除外された 5 例の概括安全度は「判定不能」として集計解析から除外された。

有用性は有用性判定基準に従って症例の取り扱いが決定された。

以上のごとく症例固定を行い開鍵した。その結果、臨床効果判定 122 例 (AZM 群 59 例, CAM 群 63 例)、随伴症状判定 149 例 (AZM 群 74 例, CAM 群 75 例)、臨床検査値判定 142 例 (AZM 群 72 例, CAM 群 70 例)、概括安全度判定 144 例 (AZM 群 72 例, CAM 群 72 例)、有用性判定 121 例 (AZM 群 59 例, CAM 群 62 例) が解析対象とされた。また、両群の解析除外例数に偏りはみられなかった (Tables 4, 5)。

2. 背景因子

臨床効果の解析対象 122 例の背景因子を両群間で比較した。

疾患の内訳は細菌性肺炎 108 例 (AZM 群 51 例, CAM 群 57 例)、マイコプラズマ肺炎 11 例 (AZM 群 6 例, CAM 群 5 例)、クラミジア肺炎 1 例 (CAM 群 1 例)、異型肺炎 2 例 (AZM 群 2 例) であり両群間に偏りはみられなかった。また、CAM 群に基礎疾患・合併症「あり」の症例、喀痰量が多い症例および胸部ラ音が観察された症例が多く、それぞれ両群間に偏り (基礎疾患・合併症の有無 $p=0.004$, 喀痰量 $p=0.013$, 胸部ラ音 $p=0.104$) がみられた。その他の項目では偏りはみられなかった (Tables 6~8)。

3. 起炎菌および薬剤感受性

臨床効果の解析対象 122 例中、起炎菌が判明した症例

Table 4. Case distribution

	No. of patients excluded	No. of patients evaluated	Statistical test (Fisher's exact text)
Clinical efficacy	total 41	total 122	NS (P=0.592)
	AZM 22	AZM 59	
	CAM 19	CAM 63	
Adverse reactions	total 14	total 149	NS (P=1.000)
	AZM 7	AZM 74	
	CAM 7	CAM 75	
Laboratory findings	total 21	total 142	NS (P=0.641)
	AZM 9	AZM 72	
	CAM 12	CAM 70	
Safety	total 19	total 144	NS (P=1.000)
	AZM 9	AZM 72	
	CAM 10	CAM 72	
Usefulness	total 42	total 121	NS (P=0.723)
	AZM 22	AZM 59	
	CAM 20	CAM 62	

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	Number of patients			Clinical efficacy	Adverse reactions	Laboratory findings	Safety	Usefulness
	total	AZM	CAM					
Violation of cut off date	1	0	1	×	×	×	×	×
No dosing	1	1	0	×	×	×	×	×
No return after first visit	3	3	0	×	×	×	×	×
Violation of administration protocol	1	1	0	×	×	×	×	×
Insufficient washout following participation in another study	1	0	1	×	×	×	×	×
Serious underlying disease	4	1	3	×	×	×	×	×
Ineligible disease	16	10	6	×	○	○	○	×
Ineligible disease+Deficient laboratory data	3	1	2	×	○	×	×	×
Ineligible disease+Development of adverse drug reaction	1	1	0	×	○	○	○	○
Unclear symptoms of infection	5	1	4	×	○	○	○	×
Insufficient confirmation of disease under study	2	2	0	×	○	○	○	×
Starting steroid use immediately prior to study entry	2	1	1	×	×	×	×	×
Ineligible disease+Starting steroid use immediately prior to study entry	1	0	1	×	×	×	×	×
Violation of required laboratory schedule	1	1	0	○	○	×	×	×
Deficient laboratory data	1	0	1	○	○	×	×	×
Violation of required laboratory schedule+Development of adverse drug reaction	2	0	2	○	○	×	○	○

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

○: evaluated, ×: excluded

Table 6. Patient backgrounds (1)

Item	Treatment group		Statistical test
	AZM	CAM	
	No. of patients	59	63
Diagnosis	Bacterial pneumonia	51	57
	Mycoplasmal pneumonia	6	5
	Chlamydial pneumonia	0	1
	Atypical pneumonia	2	0
Severity	mild	41	41
	moderate	18	22
Sex	male	31	27
	female	28	36
Age (year)	~19	1	1
	20~29	6	7
	30~39	8	6
	40~49	6	8
	50~59	9	10
	60~69	13	19
	70~79	14	8
	80~	2	4
Body weight (kg)	~<40	5	4
	40~<50	18	16
	50~<60	15	18
	60~<70	5	9
	70~<80	2	0
	80~	2	3
	unknown	12	13
Underlying disease or Complications	absent	40	26
	present	19	37
Pretreatment with antibiotics	absent	45	50
	present	11	12
	unknown	3	1

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

) Fisher's exact test,) χ^2 -test,) Wilcoxon 2 sample test

は32例 (AZM群15例, CAM群17例)であり, そのうち単独菌感染はAZM群12例, CAM群15例, 複数菌感染はAZM群3例, CAM群2例であった。単独菌感染例における起炎菌は主に *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* などであったが, これら起炎菌の分布に両群間で有意な偏りはみられなかった (Table 9)。

起炎菌のうちMICの測定を行った菌株はAZM群12株, CAM群9株の合計21株であったが, そのMIC分布に両群間で有意な偏りはみられなかった (Table 10)。

4. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果はAZM群59例中, 「著効」10例, 「有効」48例, および「無効」1例であった。一方, CAM群63例では「著効」10例, 「有効」47例, 「やや有効」3例および「無効」3例であり, 両群間に有意差はみられなかった ($p=0.325$)。

また, 有効率 (「著効」+「有効」の割合) はAZM群98.3% (58例/59例), CAM群90.5% (57例/63例)であり, $\Delta=10\%$ の同等性検定の結果より, AZMのCAMに対する臨床的同等性が検証された ($p<0.001$)。有効率の差の90%信頼区間は (-0.5%, 16.2%)であった (Table 11)。

なお, CAMの適応外菌種 (*Klebsiella pneumoniae*) の関与した2例 (AZM群1例, CAM群1例)を除いた有効率はAZM群98.3% (57例/58例), CAM群90.3% (56例/62例)であり, この解析においても両群間に有意差はみられなかった ($p=0.227$) が, AZMのCAMに対する臨床的同等性が検証された ($p<0.001$) (Table 12)。

Table 7. Patients backgrounds
(Primary symptoms and signs) (2)

Item	Treatment group	AZM	CAM	Statistical test
	No. of patients	59	63	
Temperature (°C)	~<37	11	14	NS ¹⁾ (p=0.767)
	37~<38	38	34	
	38~<39	6	9	
	39~	3	5	
	unknown	1	1	
Cough	—	1	0	NS ¹⁾ (p=0.293)
	+	35	33	
	++	23	30	
Sputum volume	—	10	4	p=0.013 ¹⁾
	+	31	27	
	++	16	29	
	+++	1	2	
	++++	1	1	
Sputum type	M	12	8	NS ¹⁾ (p=0.163)
	PM	23	29	
	P	14	22	
Dyspnea	—	47	46	NS ¹⁾ (p=0.379)
	+	11	15	
	++	1	2	
Chest pain	—	44	51	NS ¹⁾ (p=0.513)
	+	15	12	
Rales	—	27	21	p=0.104 ¹⁾
	+	27	34	
	++	4	8	
	unknown	1	0	
Dehydration	—	58	60	NS ¹⁾ (p=0.620)
	+	1	3	
Cyanosis	—	59	63	No test
	+	0	0	

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ χ^2 -test, ³⁾ Wilcoxon 2 sample test

2) 臨床効果の層別解析

(1) 疾患別臨床効果

細菌性肺炎に対する有効率は AZM 群 98.0% (50 例/51 例), CAM 群 91.2% (52 例/57 例) であり両群間に有意差はみられなかった。

マイコプラズマ肺炎に対する臨床効果は AZM 群では 6 例中, 「著効」2 例, 「有効」4 例, CAM 群では 5 例中, 「著効」2 例, 「有効」2 例および「やや有効」1 例であり両群間に有意差はみられなかった。

また, クラミジア肺炎が CAM 群に 1 例, 異型肺炎が AZM 群に 2 例みられたが, いずれも有効以上であった (Table 13)。

(2) 重症度別臨床効果

軽症例での有効率は AZM 群 100% (41 例/41 例), CAM 群 92.7% (38 例/41 例), 中等症例では AZM 群 94.4% (17 例/18 例), CAM 群 86.4% (19 例/22 例)

Table 8. Patient backgrounds (laboratory parameters) (3)

Item	Treatment group	AZM	CAM	Statistical test
	No. of patients	59	63	
WBC (/mm ³)	~< 8,000	22	25	NS ¹⁾ (p=0.642)
	8,000~<12,000	25	23	
	12,000~<20,000	10	13	
	20,000~	2	2	
ESR (mm/h)	~<20	6	6	NS ¹⁾ (p=0.473)
	20~<40	15	20	
	40~<60	9	11	
	60~	26	23	
unknown		3	3	
CRP (mg/dl)	~< 2.0	2	10	NS ¹⁾ (p=0.175)
	2.0~ 5.6	22	20	
	> 5.6~ 12.0	17	18	
	>12.0~	18	15	
Chest X-ray	1	1	0	NS ¹⁾ (p=0.926)
	2	8	13	
	3	29	25	
	4	14	17	
	5	7	4	
	6	0	4	

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ χ^2 -test, ³⁾ Wilcoxon 2 sample test

Table 9. Distribution of causative organisms

Causative organisms		AZM	CAM	Fisher's exact test
Monomicrobial infection	gram-positive cocci <i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i>	3 7	2 9	NS (p=0.645)
	gram-negative bacteria <i>M. catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i>	1 1	3	
	other <i>C. psittaci</i>		1	
Sub-total		12	15	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1		
Sub-total		3	2	
Total		15	17	

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

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みられなかった (Table 14)。

(3) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症「なし」では AZM 群 97.5% (39 例/40 例), CAM 群 96.2% (25 例/26 例), 「あり」では AZM 群 100% (19 例/19 例), CAM 群 86.5% (32 例/37 例) の有効率であり, 「なし」, 「あり」のいずれにおいても両群間に有意差はみられなかった (Table

Table 10. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10⁶cells/ml)

Tested drug	Treatment 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		2	1	2	1	1	2		1					1	12	NS (p=0.371)
	CAM				2	2		1	1	1						2	9	
CAM	AZM	2	3	1			1	2		2					1	12	NS (p=0.185)	
	CAM	1	1	1						2	1	1			1	1		9

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) [*] (95% CI)	Wilcoxon 2 sample test	Statistical test	
		excellent	good	fair	poor			Test of clinical equivalence ($\Delta=10\%$) Efficacy rate difference (AZM-CAM) (90%CI of the difference)	
AZM	59	10	48	0	1	58/59 98.3% (90.9%, 100%)	NS (p=0.325)	p<0.001 7.8% (-0.5%, 16.2%)	
CAM	63	10	47	3	3	57/63 90.5% (80.4%, 96.4%)			

^{*}(excellent+good)/No. of patients

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

CI: confidence interval

Table 12. Clinical efficacy (excluding organisms not indicated by clarithromycin)

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) [*] (95% CI)	Wilcoxon 2 sample test	Statistical test	
		excellent	good	fair	poor			Test of clinical equivalence ($\Delta=10\%$) Efficacy rate difference (AZM-CAM) (90% CI of the difference)	
AZM	58	10	47	0	1	57/58 98.3% (90.8%, 100%)	NS (p=0.227)	p<0.001 8.0% (-0.5%, 16.4%)	
CAM	62	9	47	3	3	56/62 90.3% (80.1%, 96.4%)			

^{*}(excellent+good)/ No. of patients

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant,

CI: confidence interval

Table 13. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) [*]	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	AZM	51	7	43	0	1	50/51 (98.0)	NS (p=0.339)
	CAM	57	7	45	2	3	52/57 (91.2)	
Mycoplasmal pneumonia	AZM	6	2	4	0	0	6/6	NS (p=0.838)
	CAM	5	2	2	1	0	4/5	
Chlamydial pneumonia	AZM	0						No test
	CAM	1	1	0	0	0	1/1	
Atypical pneumonia	AZM	2	1	1	0	0	2/2	No test
	CAM	0						

^{*}(excellent+good)/ No. of patients

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

Table 14. Stratified analysis of clinical efficacy

Item	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) [*]	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
			excellent	good	fair	poor		
Severity	mild	AZM	4	37	0	0	41/41 (100)	NS (p=0.832)
		CAM	6	32	2	1	38/41 (92.7)	
	Moderate	AZM	6	11	0	1	17/18 (94.4)	NS (p=0.214)
		CAM	4	15	1	2	19/22 (86.4)	
Underlying disease or complication	absent	AZM	9	30	0	1	39/40 (97.5)	NS (p=0.544)
		CAM	8	17	0	1	25/26 (96.2)	
	present	AZM	1	18	0	0	19/19 (100)	NS (p=0.206)
		CAM	2	30	3	2	32/37 (86.5)	

* (excellent+good)/ No. of patients

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

Table 15. Clinical efficacy stratified by causative organisms

Causative organism		Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate** (%)	Statistical test (Wilcoxon 2 sample test)
				excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	AZM	3	1	2		3/3	-
			CAM	2	1	1		2/2	
		<i>S. pneumoniae</i>	AZM	7	1	6		7/7	
			CAM	9	1	7	1	8/9	NS (p=0.636)
	sub-total	AZM	10	2	8		10/10 (100)		
			CAM	11	2	8	1	10/11 (90.9)	
	GNB	<i>M. catarrhalis</i>	AZM	1		1		1/1	-
			CAM	0					
		<i>H. influenzae</i>	AZM	1		1		1/1	
			CAM	3	1	2		3/3	-
	sub-total	AZM	2		2		2/2		
			CAM	3	1	2		3/3	
<i>C. psittaci</i>	AZM	0						-	
	CAM	1	1			1/1			
sub-total	AZM	12	2	10		12/12 (100)	NS (p=0.798)		
	CAM	15	4	10	1	14/15 (93.3)			
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	AZM	0					-	
		CAM	1	1			1/1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	AZM	1		1		1/1	-	
		CAM	0						
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	AZM	1		1		1/1	-	
		CAM	1		1		1/1		
<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	AZM	1		1		1/1	-		
	CAM	0							
sub-total	AZM	3		3		3/3	-		
	CAM	2	1	1		2/2			
Total	AZM	15	2	13		15/15 (100)	NS (p=0.483)		
	CAM	17	5	11	1	16/17 (94.1)			
Total*	AZM	14	2	12		14/14 (100)	NS (p=0.735)		
	CAM	16	4	11	1	15/16 (93.8)			

* excluding organisms not indicated by clarithromycin, ** (excellent+good)/ No. of patients

GPC: Gram-positive cocci, GNB: Gram-negative bacteria

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

14)。

(4) 起炎菌検出例の臨床効果

起炎菌の検出された32例 (AZM群15例, CAM群17例)の有効率はAZM群では100% (15例/15例), CAM群では94.1% (16例/17例)であり両群間に有意差はみられなかった。

また, CAMの適応外菌種が関与した症例の臨床効果はAZM群の1例は「有効」, CAM群の1例は「著効」であった (Table 15)。

5. 細菌学的効果

臨床効果の解析対象症例のうち, 起炎菌が確定された32例 (AZM群15例, CAM群17例)の細菌学的効果を検討した。消失率 (「消失」+「菌交代」の割合)は

AZM群86.7% (13例/15例), CAM群88.2% (15例/17例)であり, 両群間に有意差はみられなかった。また, 単独菌感染例の消失率においても, 両群間に有意差はみられなかった。なお, 複数菌感染例は5例であり, AZM群では3例中1例が「消失」, CAM群では2例ともに「消失」であった。

CAMの適応外菌種が関与した2例はいずれも複数菌感染例であり, AZM群の1例は「減少または部分消失」, CAM群の1例は「消失」であった。これら2例を除いた起炎菌の消失率はAZM群92.9% (13例/14例), CAM群87.5% (14例/16例)であった (Table 16)。

6. 症状・所見, 臨床検査値および胸部X線所見の改

Table 16. Bacteriological efficacy stratified by causative organisms

Causative organism			Treatment group	No. of patients	Bacteriological efficacy				Elimination rate** (%)	Statistical test (Fisher's exact test)
					eliminated	decreased or partially eliminated	replacement	unchanged		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	AZM	3	3				3/3	-
			CAM	2	2				2/2	
		<i>S. pneumoniae</i>	AZM	7	7				7/7	
		CAM	9	7	1			1	7/9	-
	sub-total	AZM	10	10				10/10 (100%)	NS (p=0.476)	
		CAM	11	9	1			1		
	GNB	<i>M. catarrhalis</i>	AZM	1	1					1/1
			CAM	0						
		<i>H. influenzae</i>	AZM	1	1				1/1	-
		CAM	3	3				3/3		
sub-total	AZM	2	2				2/2	-		
	CAM	3	3				3/3			
<i>C. psittaci</i>	AZM	0							0/0	-
	CAM	1	1					1/1		
sub-total	AZM	12	12				12/12 (100%)	NS (p=0.487)		
	CAM	15	13	1			1		13/15 (86.7%)	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	AZM	0							0/0
		CAM	1	1					1/1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	AZM	1	1					1/1	-
		CAM	0							
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	AZM	1					1	0/1	-
CAM		1	1					1/1		
<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	AZM	1			1			0/1	-	
	CAM	0								
sub-total	AZM	3	1	1			1	1/3	-	
	CAM	2	2					2/2		
Total			AZM	15	13	1		1	13/15 (86.7%)	NS (p=1.000)
			CAM	17	15	1		1	15/17 (88.2%)	
Total*			AZM	14	13			1	13/14 (92.9%)	NS (p=1.000)
			CAM	16	14	1		1	14/16 (87.5%)	

* excluding organisms not indicated by clarithromycin

** (eliminated+replacement)/ No. of patients

GPC: Gram-positive cocci, GNB: Gram-negative bacteria

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

善度

臨床症状・所見、臨床検査値および胸部X線所見の投与開始3日後、7日後、14日後の改善度を両群間で比較した。改善度は投与開始前に比較し、1段階以上改善した症例を改善とし、各評価日において投与開始前からの変動が「正常→正常」または「陰性→陰性」であったものは、対象から除いて改善率を算出した。検討したすべての項目について両群間に有意差はみられなかった (Fig. 3)。

7. 安全性

1) 随伴症状 (副作用)

随伴症状 (副作用) の認められた症例は AZM 群では 74 例中 3 例 (4.1%)、CAM 群では 75 例中 5 例 (6.7%) であり、両群間に有意差はみられなかった。

症状の内訳は AZM 群では皮疹、軟便、浮揚感が各 1 例、CAM 群では皮疹、皮疹の増悪・発熱、吐き気・便秘、腹部不快、発熱・腹部膨満感・食思不振が各 1 例であった。程度はいずれも軽度ないし中等度であり、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 17)。

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 72 例中 15 例 (20.8%)、CAM 群では 70 例中 15 例 (21.4%) であり、両群間に有意差はみられなかった。その内訳は一過性の好酸球増多、GOT、GPT の上昇が主なものであり、CAM 群の 1 例に中等度の GOT、GPT、 γ -GTP の上昇が認められたが、追跡検査では正常に復していた (Table 18)。

3) 概括安全度

概括安全度は AZM 群では 72 例中「問題なし」56 例、「随伴症状・臨床検査値異常が軽度のもの」14 例、

「随伴症状・臨床検査値異常が中等度のもの」2 例であり、安全率 (「問題なし」の割合) は 77.8% であった。また、CAM 群では 72 例中「問題なし」53 例、「随伴症状・臨床検査値異常が軽度のもの」16 例、「随伴症状・臨床検査値異常が中等度のもの」3 例で安全率は 73.6% であり、両群間に有意差はみられなかった (Table 19)。

8. 有用性

前述した基準にもとづいて判定された有用性は AZM 群では 59 例中、「きわめて有用」8 例、「有用」48 例、「やや有用」1 例および「有用性なし」2 例で、有用率

Table 17. Adverse reactions

Item	Treatment group	
	AZM	CAM
	Severity	
Worsening of rash · Fever	moderate	1
Rash	mild	1
Rash	moderate	1
Nausea · Constipation	mild	1
Abdominal discomfort	mild	1
Loose stools	mild	1
Fever · Abdominal distension · Appetite loss	moderate	1
Floating feeling	moderate	1
No. of patients evaluated for adverse reactions	74	75
No. of patients with adverse reactions (%)	3 (4.1)	5 (6.7)
Statistical test (Fisher's exact test)	NS (p=0.719)	

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

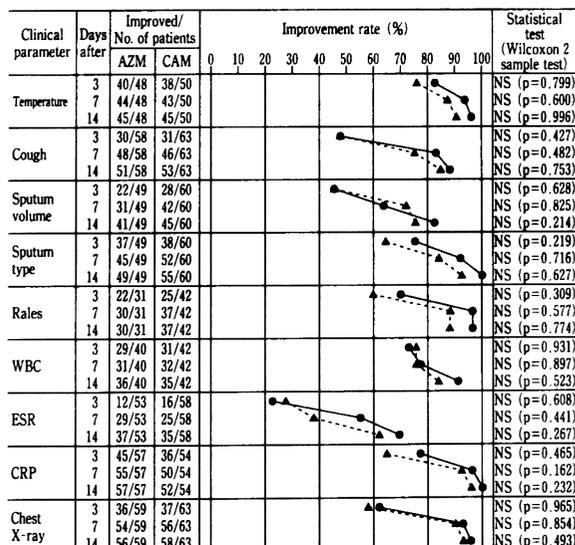
NS: not significant

Table 18. Abnormal laboratory findings

Item	Treatment group	
	AZM	CAM
WBC ↓	2	1
Basophil ↑	1	
Basophil ↑ · Eosinophil ↑ · GPT ↑	1	
Eosinophil ↑	2	5
Eosinophil ↑ · GPT ↑		1
GOT ↑		2
GOT ↑ · GPT ↑	3	3
GOT ↑ · GPT ↑ · γ -GTP ↑		1
GOT ↑ · ALP ↑ · γ -GTP ↑		1
GPT ↑	3	1
γ -GTP ↑	1	
Protein in urine ↑	1	
Urinary sediment (RBC) ↑	1	
No. of patients evaluated for laboratory findings	72	70
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	15 (20.8)	15 (21.4)
Statistical test (Fisher's exact test)	NS (p=1.000)	

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant



AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

AZM: ●—● CAM: ▲-----▲

Fig. 3. Clinical parameter improvement rates.

Table 19. Overall safety

Treatment group	No. of patients	Safety				Safety rate* (95% CI)	Statistical test Wilcoxon 2 sample test
		no problem	adverse reactions and/or abnormal laboratory findings				
			mild	moderate	severe		
AZM	72	56	14	2	0	56/72 77.8% (66.4%, 86.7%)	NS (p=0.545)
CAM	72	53	16	3	0	53/72 73.6% (61.9%, 83.3%)	

*no problem/No. of patients

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

CI: Confidence interval

Table 20. Usefulness

Treatment group	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate* (95% CI)	Statistical test Wilcoxon 2 sample test
		very useful	useful	slightly useful	not useful		
AZM	59	8	48	1	2	56/59 94.9% (85.9%, 98.9%)	NS (p=0.165)
CAM	62	6	48	4	4	54/62 87.1% (76.1%, 94.3%)	

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

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

CI: Confidence interval

(「きわめて有用」+「有用」の割合)は94.9%であった。また、CAM群では62例中、「きわめて有用」6例、「有用」48例、「やや有用」4例、「有用性なし」4例で有用率は87.1%であり、両群間に有意差はみられなかった (Table 20)。

III. 考 察

AZMは血清中半減期が60~70時間ときわめて長く^{7,8)}、1日1回3日間の投与で既存のマクロライド系抗生物質を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。

本邦ではこれまでに内科、外科、産婦人科、皮膚科、耳鼻咽喉科、歯科・口腔外科および感染症領域で臨床試験が実施され、各種感染症に対する優れた効果が確認されている¹⁵⁾。また、びまん性汎細気管支炎 (DPB) を対象に長期投与の試験 (250 mg×2/週×3か月) が行われ、84.6%の有効率が得られ、安全性においても特に問題のないことが確認されている¹⁶⁾。

今回我々はAZMの肺炎に対する有効性、安全性および有用性を評価する目的でCAMを対照薬とした比較試験を実施した。

本試験において集積された総症例数は163例であったが、臨床効果の解析対象からは、開鍵前の段階で41例が除外された。その主な理由は前述のとおりであるが、従来のこの種の試験と比較してその数は多いと思われる。従来の第III相比較試験においては、一般的傾向とし

て薬剤が投与された症例はなるべく広範に採用するという考え方が背景にあったようである。このことは、いわゆる不適格症例あるいはこれに近い症例も解析対象として採用されることになり、結果的には適応条件を逸脱した症例が評価されていたことも否定できなかった。抗菌薬の治験においては、その治療開始の緊急性の点から、患者背景が十分に把握されていない時点で、治験薬が用いられることが多く、後になって不適格条件が判明することもときとしてみられている。このこと自体は、ある程度やむを得ないこととしても、これら症例を評価対象に加えた場合評価段階においてノイズが混入することが考えられている。この点が、抗菌薬評価における困難性の要因の一つになっていた。本試験では評価を少しでも厳密なものにすること、またそれによってより真実に近い薬効評価を得ることを目的に、プロトコル上の適応基準をより厳密に遵守しつつ、各症例に対して十分な検討を加えた。その結果41例の除外例が出現したわけである。このように従来のこのような治験に比し、多くの除外例が発生した際に懸念されることは、どちらかの群に除外例が偏ることであるが、本試験においてはそのような偏りは認められなかった。しかし、この方法がすべての点で正しいとは断言できない。したがって以下、成績については、本方法による結果を中心に、除外とされた例のうち従来の方法では評価対象に入ると考えられる症例を加えた成績も参考に記しつつ、考察をすすめた

い。

背景因子では基礎疾患・合併症の有無、喀痰量および胸部ラ音で両群間に偏りがみられた。しかし、喀痰性状には両群間に偏りはみられていない。また、「やや有効」および「無効」の症例に着目すると、AZM群の無効1例の開始時の喀痰量は「 $\#$ 」であり、その重症度は中等症であったのに対して、CAM群の6例の喀痰量は「 $-$ 」2例、「 $+$ 」1例、「 $\#$ 」2例および「 $\#$ 」1例と分散していた。また、これら6例の重症度は軽症3例、中等症3例であり、かつ喀痰量と重症度との間に相関性は認められなかった。さらに喀痰量で層別した有効率のBreslow-Day検定では喀痰量と薬剤の間に有意な交互作用は認められず ($p=0.261$)、喀痰量について調整したMantel-Haenszel検定では両群間に有意な差が認められた ($p=0.049$)。しかしながら喀痰量について調整しない場合のカイ二乗検定の確率値は $p=0.063$ であり、これらの結果より喀痰量の偏りの影響はほとんどないものと考えられた。また、全体の喀痰量の分布に合わせた直接修正比率 (Direct Standardization) による有効率の調整を試みたが、調整後の有効率はAZM群 97.7%、CAM群 88.7% であり、調整前の有効率 (AZM群 98.3%、CAM群 90.5%) とほぼ同じであった。以上のことから、喀痰量の偏りが臨床効果におよぼす影響は少ないと推察された。胸部ラ音についても同様に検討を行った結果、胸部ラ音の偏りが臨床効果におよぼす影響もわずかであると推察された。

また、基礎疾患・合併症の偏りのおよぼす影響についても検討を行ったので後述する。

臨床効果についてはAZM群 98.3%、CAM群 90.5%の有効率が得られ、両群ともに90%を上回る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CAMに対する臨床的同等性は検証された。また、参考として全症例を対象とした臨床効果の解析を試みた。ただし、初診日以降来院のなかった3例、試験薬未投与1例、服薬不遵守1例、治験期間外1例、肺梗塞・肺癌・間質性肺炎・器質性肺炎・好酸球性肺炎など感染症以外の肺疾患5例、肺結核2例、非定型抗酸菌症1例の14例および担当医が除外基準該当症例と判断し「判定不能」としていた1例の15例については、この解析からも除外し、148例を対象とした。その結果、AZM群の有効率は93.3% (70例/75例)、CAM群の有効率は83.6% (61例/73例) であった。

また、CAMの適応外菌種の関与した2例を除いた臨床効果においても、両群間に有意差はみられなかった。

さらに、臨床効果について服薬期間別の層別解析を試みた。7日未満、7~13日間、14日間投与例において、CAM群の有効率をみるとそれぞれ40% (2例/5例)、87.5% (14例/16例)、97.6% (41例/42例) となり、この成績はAZM群での100% (3例/3例)、92.9%

(13例/14例)、100% (42例/42例) と、服薬期間別の層別でも両群間に有意差はみられなかった。CAM群での14日間投与例における有効率97.6%の成績は、CAMが14日間投与されれば肺炎における十分な有効率が得られることを示しているが、反面その間における効果不十分による中止例 (5例) が除外されたことにもよろう。

なお、AZMの肺炎に対する用量設定試験⁹⁾での500mg投与群の有効率は96.4%、CAMの肺炎に対するmidcamycin acetate (MDM) を対照薬とした比較試験¹⁰⁾における有効率は小委員会判定で90.1%であり、今回の成績はこれらとほぼ同様な成績であった。

一方、基礎疾患・合併症の有無別に臨床効果を比較すると、基礎疾患・合併症「なし」の層、基礎疾患・合併症「あり」の層のいずれにおいても両群間に有意差はみられなかった。また、基礎疾患・合併症で層別した有効率のBreslow-Day検定では有意な交互作用は見られなかった ($p=0.219$)。Mantel-Haenszel検定の確率値は $p=0.120$ であり、層別しない場合のカイ二乗検定の確率値 $p=0.063$ に比べやや高かった。これは基礎疾患・合併症「なし」の層の有効率の方が「あり」の層の有効率よりも多少高いことが影響したものと思われる。さらにDirect Standardizationによる有効率の調整を試みるべく、両薬剤群間の基礎疾患・合併症の有無の割合を調整し、同条件で有効率の比較検討を行った。調整後のAZM群とCAM群の有効率はそれぞれ98.6%、91.7%であり、有効率の差は調整前よりもやや小さくなったものの (有効率の差: 7.8%→6.9%)、大きな違いはなかった。よって本試験においては基礎疾患・合併症の有無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。

なお、CAM群の「やや有効」または「無効」6例のうち5例が基礎疾患・合併症を有する症例であったが、このうち呼吸器系の基礎疾患を有するものは3例であった。この3例がCAM群全体の有効率に影響していた可能性は否定できない。

肺炎では起炎菌の確定が困難なことが多く、今回の試験においても菌の分離には努力したにもかかわらず、起炎菌の確認された症例は32例に過ぎなかった。そのうち、*S. pneumoniae* が検出された症例が単独菌感染で16例、複数菌感染で3例の計19例と過半数を占めており、市中肺炎において重要視されている菌種が起炎菌となっていた。起炎菌の消失率はAZM群で86.7%、CAM群で88.2%と両群ともに高い消失率であり、有意差は認められなかった。ちなみに臨床効果の項と同様に、細菌学的効果についても全症例を対象とした解析を試みた。臨床効果の全症例での解析で対象とした症例の起炎菌の消失率はAZM群85.0% (17例/20例)、CAM群84.2% (16例/19例) であり、逆にAZM群の消失率の方がわずかに高かったが、両薬剤の細菌学的効果に本質

的な差はないものと考えられる。

菌の消失しなかった症例は両群ともに2例ずつであるが、CAM群の1例を除く3例は臨床症状の好転がみられ「有効」と判定された。残る1例はWBC, CRPの改善はみられたが、膿性痰が14日後まで持続していることから「やや有効」と判定されたものである。

随伴症状(副作用)はAZM群4.1%, CAM群6.7%に認められたが、アレルギー、消化器症状が主であり、重度なものはなかった。

臨床検査値の異常変動はAZM群20.8%, CAM群21.4%に認められたが、従来の経口抗菌薬と同様に軽度の好酸球の増多, GOT, GPTの上昇が主なものであった。発生頻度については両群ともに約20%と、AZMの用量設定試験(3.2%)⁹⁾, CAMの肺炎に対するMDMを対照薬とした比較試験(5.5%)¹⁰⁾に比べ高率であったが、これは化学療法学会基準¹²⁾を参考にし、基準域をわずかでも超えた変動は、異常変動として集計したためと考えられる。

概括安全度における「問題なし」の割合はAZM群77.8%, CAM群73.6%と両群ともにやや低かったが、これは臨床検査値の異常変動の発現頻度が高かったことによるものであり、「随伴症状・臨床検査値異常が軽度なもの」までを含めた割合は、AZM群97.2%(70例/72例), CAM群95.8%(69例/72例)であることから、安全性の面では両剤ともに特に問題はないものと考えられる。

有用率はAZM群94.9%, CAM群87.1%であり、両群間に有意差はみられなかった。

以上、肺炎に対するAZMとCAMの比較試験を実施した結果、AZMは500mg(力価)を1日1回3日間の投与方法で、CAMの200mg(力価)を1日2回14日間の投与方法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、高い有用性が得られた。このことから、AZMは肺炎に対しCAMと同様に臨床的有用性の高い薬剤であることが示唆された。

文 献

- Retsema J, Girard A, Schjalkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrum and mode of action of azithromycin (CP 62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 1939~1947, 1987
- 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
- 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
- Neu H C: Clinical microbiology of azithromycin. *Am. J. Med.* 91 (Suppl. 3 A): 12 S~18 S, 1991
- 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
- 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
- Foulds G, Shepard R M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J. Antimicrob. Chemother.* 25 (Suppl. A): 73~82, 1990
- 丁宗鉄, 児玉和夫, 矢船明史, 武部雅人, 高柳博: Azithromycinの第I相試験。日本化学療法学会雑誌: 投稿中
- 小林宏行, 他(25施設): 肺炎に対するazithromycinの用量設定試験。日本化学療法学会雑誌 43: 746~756, 1995
- 原耕平, 他(39施設および関連施設): 肺炎に対するTE-031と midecamycin acetateの薬効比較試験成績。Chemotherapy 37: 200~225, 1989
- 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
- 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
- 三本文雄: シンポジウム—呼吸器感染症の効果判定基準(肺炎, 肺化膿症)。Chemotherapy 28: 1416~1420, 1980
- 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
- 日本化学療法学会雑誌: Azithromycin新薬特集号: 投稿中
- 小林宏行, 他(20施設): びまん性汎細気管支炎(DPB)に対するAzithromycinの臨床的検討。感染症学雑誌 69: 711~722, 1995

Clarithromycin-controlled randomized double-Blind studies
of azithromycin for treatment of pneumonia

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Susumu Sakayori¹⁾, Takao Koike²⁾, Masaya Mukai²⁾,
Yohmei Hiraga³⁾, Mitsuhide Ohmichi³⁾, Fumio Nakanishi⁴⁾, Yohsei Inoue⁵⁾,
Kazuki Konishi⁵⁾, Toshihiro Nukiwa⁶⁾, Akira Watanabe⁶⁾, Yushi Nakai⁷⁾,
Yoshihiro Honda⁷⁾, Kazunao Niizuma⁸⁾, Akira Ohishi⁹⁾, Kohtaro Kaneko⁹⁾,
Osamu Sakai¹⁰⁾, Kouya Shiba¹⁰⁾, Kaoru Shimada¹¹⁾, Shinichi Oka¹¹⁾,
Yasuyuki Sano¹²⁾, Atsuko Murakami¹²⁾, Hajime Goto¹³⁾, Kazumi Yuasa¹³⁾,
Izumi Hayashi¹⁴⁾, Masaru Koyama¹⁵⁾, Mamoru Chida¹⁵⁾, Koichiro Nakata¹⁶⁾,
Tatsuo Nakatani¹⁶⁾, Eiyasu Tsuboi¹⁶⁾, Yoshitaka Nakamori¹⁷⁾, Yoshihiro Miyashita¹⁷⁾,
Shigeki Odagiri¹⁸⁾, Kaneo Suzuki¹⁸⁾, Yoshihiro Hirai¹⁸⁾, Masashi Akahori¹⁸⁾,
Shoichiro Irimajiri¹⁹⁾, Mitsuo Obana¹⁹⁾, Takao Okubo²⁰⁾, Hirotada Ikeda²⁰⁾,
Hiroshi Matsumoto²⁰⁾, Masanori Nishikawa²⁰⁾, Masaaki Arakawa²¹⁾, Koichi Wada²¹⁾,
Hiroki Tsukada²¹⁾, Sigeyuki Hoshino²²⁾, Akira Iwashima²²⁾, Fumihide Iwata²²⁾,
Nobuki Aoki²⁴⁾, Osamu Sekine²⁵⁾, Yasutoshi Suzuki²⁵⁾, Shigeo Takizawa²⁶⁾,
Shoko Tagami²⁶⁾, Atsuhiko Sato²⁷⁾, Ryoji Tamura²⁸⁾, Jun Sato²⁸⁾,
Hideki Suganuma²⁸⁾, Masatoshi Iwata²⁹⁾, Masashi Kobayashi³⁰⁾, Satoshi Kawasaki³⁰⁾,
Yasuo Yamada³¹⁾, Ikuji Usami³²⁾, Yoshimitsu Hayashi³³⁾, Toshiyuki Yamamoto³⁴⁾,
Toshinobu Yamamoto³⁴⁾, Nobuhiro Narita³⁵⁾, Masayoshi Sawaki³⁵⁾, Keiichi Mikasa³⁵⁾,
Fumio Miki³⁶⁾, Eiro Tsubura³⁷⁾, Takehiko Kobayashi³⁷⁾, Rinzo Soejima³⁸⁾,
Yoshihito Niki³⁸⁾, Niro Okimoto³⁸⁾, Toshiharu Matsushima³⁹⁾, Yoshihiko Tano³⁹⁾,
Susumu Kawahara⁴⁰⁾, Takao Sasaki⁴¹⁾, Yukio Matsumoto⁴¹⁾, Michio Yamakido⁴²⁾,
Naoki Yamaoka⁴²⁾, Yoshiro Sawae⁴³⁾, Yukio Kumagai⁴⁴⁾, Masamitsu Kido⁴⁵⁾,
Yoshihiko Nikaido⁴⁵⁾, Kikuo Arakawa⁴⁶⁾, Kenji Kohno⁴⁶⁾, Seiji Takeda⁴⁶⁾,
Ichiro Tatara⁴⁶⁾, Tamaki Nanjo⁴⁷⁾, Kotaro Oizumi⁴⁸⁾, Toru Rikimaru⁴⁸⁾,
Tsuneaki Shiraishi⁴⁸⁾, Yoshiyuki Mitsutake⁴⁹⁾, Tsuneo Ishibashi⁵⁰⁾, Masahiro Takamoto⁵⁰⁾,
Yoshinari Kitahara⁵⁰⁾, Kohei Hara⁵¹⁾, Shigeru Kohno⁵¹⁾, Hironobu Koga⁵¹⁾,
Hideo Mashimoto⁵²⁾, Jun Araki⁵²⁾, Shigefumi Maesaki⁵²⁾, Keizo Matsumoto⁵³⁾,
Tsuyoshi Nagatake⁵³⁾, Yoshiaki Utsunomiya⁵³⁾, Kenji Kawakami⁵⁴⁾, Kiyoshi Shima⁵⁵⁾,
Shinobu Takenaka⁵⁵⁾, Masaru Nasu⁵⁶⁾, Jun Goto⁵⁷⁾, Kazuhiro Hirai⁵⁷⁾,
Atsushi Saito⁵⁸⁾, Hiroshi Fukuhara⁵⁸⁾, Katsuyoshi Shimoji⁵⁹⁾ and
Mitsuyoshi Nakashima⁶⁰⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

²⁾Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

³⁾Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

⁴⁾Department of Respiratory Diseases, Sapporo Kitano Hospital

⁵⁾Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

⁶⁾Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

⁷⁾Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital

⁸⁾Department of Internal Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

⁹⁾Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

¹⁰⁾The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

¹¹⁾Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo

¹²⁾Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

¹³⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

- ¹⁴⁾Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
- ¹⁵⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
- ¹⁶⁾Division of Respiratory Disease, Toranomon Hospital
- ¹⁷⁾Department of Respiratory Disease, Mishuku Hospital
- ¹⁸⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
- ¹⁹⁾Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- ²⁰⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama Prefectural University of Medicine
- ²¹⁾Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine
- ²²⁾Department of Internal Medicine, Nagaoka Chuo Hospital
- ²³⁾Department of Internal Medicine, Sado Sogo Hospital
- ²⁴⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ²⁵⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ²⁶⁾Department of Respiratory Disease, Seirei Mikatahara Hospital
- ²⁷⁾Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine
- ²⁸⁾Department of Respiratory Disease, Fujieda City-Sida General Hospital
- ²⁹⁾Department of Internal Medicine, Haibara General Hospital
- ³⁰⁾First Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University
- ³¹⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University
- ³²⁾Division of Respiratory Disease, Asahi Rosai Hospital
- ³³⁾Division of Respiratory Disease, Kasugai Municipal Hospital
- ³⁴⁾Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital
- ³⁵⁾Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ³⁶⁾Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ³⁷⁾Department of Internal Medicine, Osaka Hospital
- ³⁸⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- ³⁹⁾Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
- ⁴⁰⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital
- ⁴¹⁾Third Department of Internal Medicine, Tottori University School of Medicine
- ⁴²⁾Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University
- ⁴³⁾First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Science, Kyushu University
- ⁴⁴⁾Department of Internal Medicine, Fukuoka City Ishi-kai Adult Disease Center
- ⁴⁵⁾Department of Respiratory Diseases, University of Occupational and Environmental Health
- ⁴⁶⁾Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine
- ⁴⁷⁾Department of Internal Medicine, Minamikawa Seikeigeka Hospital
- ⁴⁸⁾First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine
- ⁴⁹⁾Department of Internal Medicine, Amagi Asakura Medical Association Hospital
- ⁵⁰⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
- ⁵¹⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
- ⁵²⁾Department of Internal Medicine, Sasebo General Hospital
- ⁵³⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
- ⁵⁴⁾Department of Internal Medicine, Kyorin Hospital
- ⁵⁵⁾Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital
- ⁵⁶⁾Second Department of Internal Medicine, Ohita Medical University
- ⁵⁷⁾Division of Respiratory Diseases, National Ohita Hospital
- ⁵⁸⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus
- ⁵⁹⁾Department of Internal Medicine, Yonabaru General Hospital
- ⁶⁰⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

The efficacy, safety and usefulness of a newly developed oral macrolide antibiotic, azithromycin (AZM), for treatment of pneumonia were investigated using a randomized double blind trial with clarithromycin (CAM) as the control drug. AZM was administered at a dose of 500 mg (titer) once a day for 3 days, and CAM was administered at a dose of 200 mg (titer) twice a day for 14 days. The following results were obtained:

1. The efficacy rate (proportion of patients in whom clinical efficacy was excellent or good) was determined in a total of 122 patients in whom clinical efficacy could be analyzed, out of a total of 163 patients to whom the drug had been administered. The rate was 98.3% (58/59) in the AZM group, and 90.5% (57/63) in the CAM group. There was no significant difference between the two groups, and the clinical equivalency of AZM to CAM was demonstrated ($\Delta=10\%$, $p < 0.001$).

2. The elimination rate of isolated bacteria was 86.7% (13/15) in the AZM group, and 88.2% (15/17) in the CAM group (no significant difference).

3. The incidences of adverse reactions were 4.1% (3/74), in the AZM group, and 6.7% (5/75), in the CAM group (no significant difference).

4. The incidences of abnormal changes in clinical laboratory test values were 20.8% (15/72), in the AZM group, and 21.4% (15/70), in the CAM group (no significant difference).

5. The rate of safety (proportion of patients in whom the drug was not problematic) was determined in 144 patients in whom the degree of general safety could be analyzed. The rate was 77.8% (56/72) in the AZM group, and 73.6% (53/72) in the CAM group (no significant difference).

6. The rate of usefulness (proportion of patients in whom the drug was extremely useful or useful) was determined in 121 patients in whom usefulness could be analyzed. The rate was 94.9% (56/59) in the AZM group, and 87.1% (54/62) in the CAM group (no significant difference).

These results suggest that AZM is a very useful drug, comparable to CAM, for the treatment of pneumonia.