

慢性気道感染症に対する 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⁾・川上 義和²⁾・大塚 義紀²⁾・平賀 洋明³⁾・大道 光秀⁸⁾
 山田 玄³⁾・井上 洋西⁴⁾・小西 一樹⁴⁾・白土 邦男⁵⁾・丹野 恭夫⁵⁾・貫和 敏博⁵⁾
 渡辺 彰⁶⁾・大石 明⁷⁾・金子光太郎⁷⁾・北村 諭⁸⁾・平冨 洋一⁸⁾・島田 馨^{9)#b)}
 佐野 靖之¹⁰⁾・荒井 康男¹⁰⁾・工藤宏一郎¹¹⁾・鈴木 直仁¹¹⁾・林 泉¹²⁾・小山 優¹³⁾
 千田 守¹³⁾・宍戸 春美¹⁴⁾・土橋 佳子¹⁴⁾・中田紘一郎^{15)b)}・中谷 龍王¹⁵⁾・坪井 永保¹⁵⁾
 工藤 翔二¹⁶⁾・吾妻安良太¹⁶⁾・松本 文夫¹⁷⁾・今井 健郎¹⁷⁾・桜井 馨¹⁷⁾・小田切繁樹^{18)b)}
 鈴木 周雄¹⁸⁾・平居 義裕¹⁸⁾・赤堀 正¹⁸⁾・大久保隆男¹⁹⁾・池田 大忠¹⁹⁾・松本 裕¹⁹⁾
 西川 正憲¹⁹⁾・荒川 正昭²⁰⁾・和田 光一²⁰⁾・塚田 弘樹²⁰⁾・青木 信樹²¹⁾・関根 理²²⁾
 鈴木 康稔²²⁾・滝沢 茂夫²³⁾・柳瀬 賢次²³⁾・田上 祥子²³⁾・佐藤 篤彦²⁴⁾・千田 金吾²⁴⁾
 妹川 史朗²⁴⁾・森田 純仁²⁴⁾・塚本 克紀²⁴⁾・田村 亨治²⁵⁾・佐藤 潤²⁵⁾・菅沼 秀基²⁵⁾
 秋山仁一郎²⁶⁾・安田 和雅²⁷⁾・山田 保夫²⁸⁾・吉友 和夫²⁹⁾・松浦 徹²⁹⁾・山本 俊幸³⁰⁾
 山本 俊信³⁰⁾・成田 亘啓³¹⁾・澤木 政好³¹⁾・三笠 桂一³¹⁾・三木 文雄³²⁾・螺良 英郎³³⁾
 小林 武彦³³⁾・副島 林造^{34)b)}・二木 芳人³⁴⁾・沖本 二郎³⁴⁾・河原 伸³⁵⁾・山木戸道郎³⁶⁾
 石岡 伸一³⁶⁾・澤江 義郎³⁷⁾・隅田 誠男³⁸⁾・井上 孝利³⁸⁾・城戸 優光³⁹⁾・二階堂義彦³⁹⁾
 荒川規矩男⁴⁰⁾・向野 賢治⁴⁰⁾・武田 誠司⁴⁰⁾・多々良一郎⁴⁰⁾・大泉耕太郎⁴¹⁾・力丸 徹⁴¹⁾
 白石 恒明⁴¹⁾・川原 正士⁴²⁾・石橋 凡雄⁴³⁾・高本 正祇⁴³⁾・北原 義也⁴³⁾・原 耕平^{44)b)}
 河野 茂⁴⁴⁾・古賀 宏延⁴⁴⁾・松本 慶蔵⁴⁵⁾・永武 毅⁴⁵⁾・宇都宮嘉明⁴⁵⁾・志摩 清⁴⁶⁾
 岳中 耐夫⁴⁶⁾・那須 勝⁴⁷⁾・後藤陽一郎⁴⁷⁾・山崎 透⁴⁷⁾・斎藤 厚⁴⁸⁾・普久原 浩⁴⁸⁾
 下地 克佳⁴⁹⁾・中島 光好^{50)c)}

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

⁴⁾岩手医科大学第三内科, ⁵⁾東北大学第一内科, ⁶⁾東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科,

⁷⁾国立霞ヶ浦病院内科, ⁸⁾自治医科大学呼吸器内科,

⁹⁾東京大学医学研究所感染症免疫内科 (*現:東京専売病院),

¹⁰⁾同愛記念病院アレルギー呼吸器科, ¹¹⁾国立国際医療センター呼吸器科,

¹²⁾財団法人癌研究会附属病院内科, ¹³⁾東京共済病院内科, ¹⁴⁾国立療養所東京病院呼吸器科,

¹⁵⁾虎の門病院呼吸器科, ¹⁶⁾日本医科大学第四内科, ¹⁷⁾神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科,

¹⁸⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, ¹⁹⁾横浜市立大学第一内科, ²⁰⁾新潟大学第二内科,

²¹⁾信楽園病院内科, ²²⁾国民健康保険水原郷病院内科, ²³⁾聖隷三方原病院呼吸器科,

²⁴⁾浜松医科大学第二内科, ²⁵⁾藤枝市立志太総合病院呼吸器科, ²⁶⁾市立島田市民病院呼吸器科,

²⁷⁾磐田市立総合病院呼吸器科, ²⁸⁾名古屋市立大学第一内科, ²⁹⁾愛知県立尾張病院内科,

³⁰⁾名古屋市厚生院内科, ³¹⁾奈良県立医科大学第二内科, ³²⁾きっこう会多根病院内科,

³³⁾結核予防会大阪府支部大阪病院内科, ³⁴⁾川崎医科大学呼吸器内科,

³⁵⁾国立療養所南岡山病院第三内科, ³⁶⁾広島大学第二内科, ³⁷⁾九州大学第一内科,

³⁸⁾唐津赤十字病院内科, ³⁹⁾産業医科大学呼吸器科, ⁴⁰⁾福岡大学第二内科,

⁴¹⁾久留米大学第一内科, ⁴²⁾雪の聖母会聖マリア病院呼吸器科, ⁴³⁾国立療養所大牟田病院内科,

⁴⁴⁾長崎大学第二内科, ⁴⁵⁾長崎大学熱帯医学研究所内科, ⁴⁶⁾熊本市市民病院内科,

⁴⁷⁾大分医科大学第二内科, ⁴⁸⁾琉球大学第一内科, ⁴⁹⁾与那原中央病院内科,

⁵⁰⁾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) の慢性気道感染症に対する有効性、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. 総投与と症例 171 例中、臨床効果の解析対象症例 144 例における有効率(「著効」+「有効」の割合)は AZM 群 94.5% (69 例/73 例)、CAM 群 83.1% (59 例/71 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 75.8% (25 例/33 例)、CAM 群 68.2% (15 例/22 例) であった(有意差なし)。

3. 副作用の発現率は AZM 群 7.6% (6 例/79 例)、CAM 群 5.1% (4 例/78 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 13.5% (10 例/74 例)、CAM 群 9.3% (7 例/75 例) であった(有意差なし)。

5. 概括安全度の解析対象症例 149 例における安全率(「問題なし」の割合)は AZM 群 79.7% (59 例/74 例)、CAM 群 86.7% (65 例/75 例) であった(有意差なし)。

6. 有用性の解析対象症例 138 例における有用率(「きわめて有用」+「有用」の割合)は AZM 群 92.9% (65 例/70 例)、CAM 群 79.4% (54 例/68 例) であった(有意差なし)。

以上の成績より、慢性気道感染症に対して 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: chronic respiratory tract infection, 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系抗生物質である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、そのうち慢性気道感染症に対する有効率は 85.0% (119 例/140 例) 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、本剤の慢性気道感染症に対する有効性、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、慢性気道感染症に適応を有する経口用マクロライド系抗生物質で *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・用量は慢性気道感染症に対する比較試験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⁾の成績および一般臨床試験での慢性気道感染症に対する成績¹¹⁾より 1回 500 mg (力価) 1日 1回、3日間投与とした。

2. 実施機関と対象患者

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慢性気道感

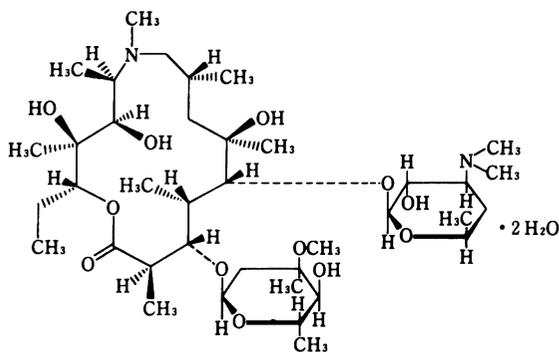


Fig. 1. Chemical structure of azithromycin.

染症（慢性気管支炎，気管支拡張症感染時，慢性呼吸器疾患の二次感染）の患者を対象とした。選択基準は発熱，咳嗽，喀痰，胸部 X 線所見，CRP，赤沈，白血球数などから慢性気道感染症の症状が明確で，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。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

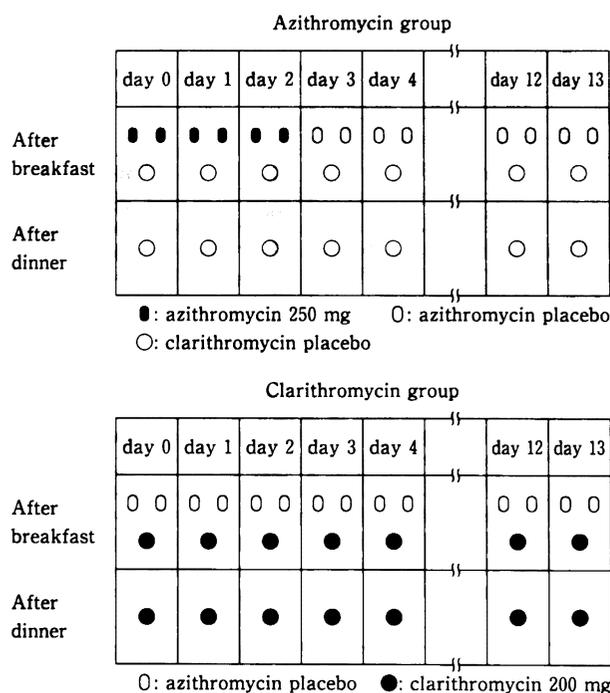


Fig. 2. Packaging of test drugs.

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), $\#$ ($50 \leq \sim < 100$ ml/日), $\#$ ($10 \leq \sim < 50$ ml/日), $+$ (< 10 ml/日), $-$ (喀痰なし) の5段階

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 | Δ | Δ | Δ | |

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

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 測定を梯三菱化学ビ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¹²⁾ (接種菌量: 10^6 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¹³⁾ (以下、化学療法学会基準と略記) 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 線所見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することとした。「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¹³⁾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: 小林宏行, 中田紘一郎, 小田切繁樹, 副島林造, 原 耕平, 島田 馨)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) 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。

(2) 感染症重症度

投与開始前の病歴, 臨床所見, 臨床検査値および胸部X線所見などから「軽症」, 「中等症」, 「重症」の3段階で判定した。

(3) 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)。

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)。

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

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 | 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) | - | ±~3+ | 4+, 5+ | ≥6+ | |
| | (<1.0) | (≥1.0~<5.6) | (≥5.6~<12.0) | (≥12) | |

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

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・合併症の有無別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171例のうち治験期間外2例、重複症例1例、初診日以降来院のなかった2例、3日後以降来院のなかった1例、基礎疾患重篤7例およびステロイドの用量変更があった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5例、感染症状不明確4例、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、偶発症(誤嚥性肺炎)発現のため6日間で中止した1例、副作用発現のため3日間未満で中止した1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日以内に実施されていない6例および実施されているが検査項目に欠落のある2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8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144例(AZM群73例, CAM群71例), 随

Table 4. Case distribution

| | No. of patients excluded | No. of patients evaluated | Statistical test (Fisher's exact test) |
|---------------------|--------------------------|---------------------------|--|
| Clinical efficacy | total 27 | total 144 | NS (P=0.676) |
| | AZM 12 | AZM 73 | |
| | CAM 15 | CAM 71 | |
| Adverse reactions | total 14 | total 157 | NS (P=0.781) |
| | AZM 6 | AZM 79 | |
| | CAM 8 | CAM 78 | |
| Laboratory findings | total 22 | total 149 | NS (P=1.000) |
| | AZM 11 | AZM 74 | |
| | CAM 11 | CAM 75 | |
| Safety | total 22 | total 149 | NS (P=1.000) |
| | AZM 11 | AZM 74 | |
| | CAM 11 | CAM 75 | |
| Usefulness | total 33 | total 138 | NS (P=0.699) |
| | AZM 15 | AZM 70 | |
| | CAM 18 | CAM 68 | |

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 | 2 | 1 | 1 | × | × | × | × | × |
| Administration same | 1 | 0 | 1 | × | × | × | × | × |
| No return visit after first consultation | 2 | 0 | 2 | × | × | × | × | × |
| No return visit after third consultation | 1 | 1 | 0 | × | × | × | × | × |
| Serious underlying disease | 7 | 3 | 4 | × | × | × | × | × |
| Ineligible disease | 5 | 1 | 4 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| Unclear symptoms of infection | 3 | 2 | 1 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| Unclear symptoms of infection + Violation of required laboratory schedule | 1 | 1 | 0 | × | ○ | × | × | × |
| Insufficient confirmation of disease under study | 2 | 1 | 1 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| Steroid dosage change | 1 | 1 | 0 | × | × | × | × | × |
| Discontinued due to accident (aspiration pneumonia) | 1 | 0 | 1 | × | ○ | ○ | ○ | × |
| Discontinued due to adverse reaction | 1 | 1 | 0 | × | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Violation of required laboratory schedule | 5 | 2 | 3 | ○ | ○ | × | × | × |
| Deficient laboratory data | 2 | 2 | 0 | ○ | ○ | × | × | × |

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

併症状判定 157 例 (AZM 群 79 例, CAM 群 78 例), 臨床検査値判定 149 例 (AZM 群 74 例, CAM 群 75 例), 概活安全度判定 149 例 (AZM 群 74 例, CAM 群 75 例), 有用性判定 138 例 (AZM 群 70 例, CAM 群 68 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 144 例の背景因子を両群間で比較した。

疾患の内訳は慢性気管支炎 67 例 (AZM 群 31 例, CAM 群 36 例), 気管支拡張症感染時 31 例 (AZM 群 16 例, CAM 群 15 例), 慢性呼吸器疾患の二次感染 46 例 (AZM 群 26 例, CAM 群 20 例) であり, 両群間に偏りはみられなかった。AZM 群の CRP は CAM 群に比べ高く, 有意な偏り ($p=0.017$) がみられた。その他の項目では, 両群間に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 144 例中, 起炎菌が判明した症例は 59 例 (AZM 群 33 例, CAM 群 26 例) であり, その

Table 6. Patient backgrounds (1)

| Item | Treatment group | No. of patients | | Statistical test |
|-------------------------------------|---|-----------------|-----|-----------------------------------|
| | | AZM | CAM | |
| | | 73 | 71 | |
| Diagnosis | chronic bronchitis | 31 | 36 | NS ¹⁾ ($p=0.560$) |
| | infected bronchiectasis | 16 | 15 | |
| | secondary infections with chronic respiratory disease | 26 | 20 | |
| Severity | mild | 37 | 40 | NS ¹⁾ ($p=0.498$) |
| | moderate | 36 | 31 | |
| Sex | male | 48 | 38 | NS ¹⁾ ($p=0.174$) |
| | female | 25 | 33 | |
| Age (yrs) | 20~29 | 1 | 0 | NS ¹⁾ ($p=0.530$) |
| | 30~39 | 5 | 1 | |
| | 40~49 | 6 | 1 | |
| | 50~59 | 6 | 15 | |
| | 60~69 | 22 | 23 | |
| | 70~79 | 29 | 22 | |
| Body weight (kg) | ~<40 | 5 | 6 | NS ¹⁾ ($p=0.827$) |
| | 40~<50 | 22 | 22 | |
| | 50~<60 | 28 | 16 | |
| | 60~<70 | 10 | 13 | |
| | 70~<80 | 1 | 2 | |
| | 80~ | 1 | 0 | |
| Underlying disease or complications | absent | 13 | 14 | NS ¹⁾ ($p=0.833$) |
| | present | 60 | 57 | |
| Pretreatment with antibiotics | absent | 64 | 62 | NS ¹⁾ ($p=1.000$) |
| | present | 9 | 9 | |

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

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

うち単独菌感染は AZM 群 25 例, CAM 群 21 例, 複数菌感染は AZM 群 8 例, CAM 群 5 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*, *Moraxella catarrhalis*, *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 25 株, CAM 群 18 株の合計 43 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 73 例中, 「著効」10 例, 「有効」59 例, 「やや有効」1 例, 「無効」3 例であった。一方,

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

| Item | Treatment group | No. of patients | | Statistical test |
|------------------|-----------------|-----------------|-----|-----------------------------------|
| | | AZM | CAM | |
| | | 73 | 71 | |
| Temperature (°C) | ~<37 | 24 | 26 | NS ¹⁾ ($p=0.353$) |
| | 37~<38 | 36 | 35 | |
| | 38~<39 | 10 | 6 | |
| | 39~ | 0 | 0 | |
| | unknown | 3 | 4 | |
| Cough | - | 0 | 0 | NS ¹⁾ ($p=0.618$) |
| | + | 35 | 37 | |
| | † | 38 | 34 | |
| Sputum volume | - | 0 | 0 | NS ¹⁾ ($p=0.864$) |
| | + | 12 | 15 | |
| | † | 52 | 45 | |
| | ‡ | 7 | 8 | |
| | ‡‡ | 2 | 3 | |
| Sputum type | M | 2 | 5 | NS ¹⁾ ($p=0.322$) |
| | PM | 28 | 29 | |
| | P | 43 | 37 | |
| Dyspnea | - | 47 | 38 | NS ¹⁾ ($p=0.195$) |
| | + | 22 | 31 | |
| | † | 3 | 2 | |
| | unknown | 1 | 0 | |
| Chest pain | - | 64 | 64 | NS ¹⁾ ($p=1.000$) |
| | + | 8 | 7 | |
| | unknown | 1 | 0 | |
| Rales | - | 27 | 23 | NS ¹⁾ ($p=0.663$) |
| | + | 29 | 31 | |
| | † | 17 | 17 | |
| Dehydration | - | 70 | 68 | NS ¹⁾ ($p=0.681$) |
| | + | 2 | 3 | |
| | unknown | 1 | 0 | |
| Cyanosis | - | 71 | 71 | NS ¹⁾ ($p=1.000$) |
| | + | 1 | 0 | |
| | unknown | 1 | 0 | |

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

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

CAM 群 71 例では「著効」9 例、「有効」50 例、「やや有効」7 例、「無効」5 例であり、両群間に有意差はみられなかった ($p=0.147$)。

また、有効率(「著効」+「有効」の割合)は AZM 群 94.5% (69 例/73 例)、CAM 群 83.1% (59 例/71 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 ($p<0.001$)。

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

| Item | Treatment group | | Statistical test |
|-------------------------|-------------------|-----|------------------|
| | AZM | CAM | |
| | No. of patients | 73 | 71 |
| WBC (/mm ³) | ~ < 8,000 | 37 | 38 |
| | 8,000 ~ < 12,000 | 27 | 20 |
| | 12,000 ~ < 20,000 | 8 | 11 |
| | 20,000 ~ | 1 | 0 |
| | unknown | 0 | 2 |
| ESR (mm/h) | ~ < 20 | 19 | 20 |
| | 20 ~ < 40 | 19 | 17 |
| | 40 ~ < 60 | 11 | 13 |
| | 60 ~ | 16 | 15 |
| | unknown | 8 | 6 |
| CRP (mg/dl) | ~ < 1.0 | 14 | 23 |
| | 1.0 ~ < 5.6 | 38 | 37 |
| | 5.6 ~ < 12.0 | 15 | 5 |
| | 12.0 ~ | 5 | 4 |
| | unknown | 1 | 2 |

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

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

有効率の差の 90% 信頼区間は (1.5%, 21.3%) であった (Table 11)。

なお、CAM の適応外菌種 (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter freundii* および *Pseudomonas aeruginosa*) の関与した 10 例 (AZM 群 4 例, CAM 群 6 例) を除いた有効率は AZM 群 95.7% (66 例/69 例)、CAM 群 84.6% (55 例/65 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 ($p=0.186$) 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)。

2) 臨床効果の層別解析

(1) 疾患別臨床効果

慢性気管支炎に対する有効率は、AZM 群 96.8% (30 例/31 例)、CAM 群 83.3% (30 例/36 例) であった。

気管支拡張症感染時における有効率は AZM 群 93.8% (15 例/16 例)、CAM 群 80.0% (12 例/15 例) であった。

慢性呼吸器疾患の二次感染における有効率は AZM 群 92.3% (24 例/26 例)、CAM 群 85.0% (17 例/20 例) であった。

いずれの層においても両群間に有意差はみられなかった (Table 13)。

(2) 重症度別臨床効果

軽症例では AZM 群 94.6% (35 例/37 例) CAM 群 85.0% (34 例/40 例)、中等症例では AZM 群 94.4% (34 例/36 例)、CAM 群 80.6% (25 例/31 例) の有効率であり、軽症例、中等症例のいずれにおいても両群間

Table 9. Distribution of causative organisms

| Causative organisms | | AZM | CAM | Fisher's exact test |
|-------------------------|---|--------------------------|-----|---------------------|
| Monomicrobial infection | gram-positive cocci | <i>S. aureus</i> | 7 | 2 |
| | | <i>S. pneumoniae</i> | 7 | 5 |
| | gram-negative bacteria | <i>M. catarrhalis</i> | 3 | 1 |
| | | <i>Moraxella</i> sp. | 1 | 1 |
| | | <i>E. coli</i> | 1 | |
| | | <i>K. pneumoniae</i> | 2 | 2 |
| | | <i>C. freundii</i> | | 1 |
| | | <i>H. influenzae</i> | 2 | 6 |
| | | <i>H. parainfluenzae</i> | 1 | |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 1 | 2 |
| | <i>P. multocida</i> | | 1 | |
| Sub-total | | 25 | 21 | NS ($p=0.757$) |
| Polymicrobial infection | <i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i> | 2 | | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i> | 2 | | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> | 3 | 2 | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>C. pseudodiphtheriticum</i> | | 1 | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i> | 1 | 1 | |
| | <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i> + <i>P. aeruginosa</i> | | 1 | |
| Sub-total | | 8 | 5 | |
| Total | | 33 | 26 | |

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

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

| Tested drug | Treatment group | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | 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 | 2 | 2 | 5 | 4 | 4 | 1 | | | | | 1 | 2 | 25 | NS ($p=0.112$) |
| | CAM | | 2 | 1 | | 3 | 1 | 4 | 1 | 1 | 3 | | | | 2 | 18 | |
| CAM | AZM | 2 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | | | 4 | 1 | | | 1 | 1 | 25 | NS ($p=0.114$) |
| | CAM | 1 | 2 | 1 | 1 | | | 2 | 1 | 6 | | | | 2 | 2 | 18 | |

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 test of clinical equivalence ($\Delta=10\%$) efficacy rate difference (AZM-CAM) (90% CI of the difference) |
|-----------------|-----------------|-------------------|------|------|------|--|------------------------|--|
| | | excellent | good | fair | poor | | | |
| AZM | 73 | 10 | 59 | 1 | 3 | 69/73 94.5% (86.6%, 98.5%) | NS ($p=0.147$) | $p<0.001$ 11.4% (1.5%, 21.3%) |
| CAM | 71 | 9 | 50 | 7 | 5 | 59/71 83.1% (72.3%, 91.0%) | | |

* (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 test of clinical equivalence ($\Delta=10\%$) efficacy rate difference (AZM-CAM) (90% CI of the difference) |
|-----------------|-----------------|-------------------|------|------|------|--|------------------------|--|
| | | excellent | good | fair | poor | | | |
| AZM | 69 | 10 | 56 | 1 | 2 | 66/69 95.7% (87.8%, 99.1%) | NS ($p=0.186$) | $p<0.001$ 11.1% (1.1%, 20.9%) |
| CAM | 65 | 9 | 46 | 6 | 4 | 55/65 84.6% (73.5%, 92.4%) | | |

* (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 | | |
| Chronic bronchitis | AZM | 31 | 5 | 25 | 1 | | 30/31 (96.8) | NS ($p=0.066$) |
| | CAM | 36 | 3 | 27 | 3 | 3 | 30/36 (83.3) | |
| Infected bronchiectasis | AZM | 16 | 1 | 14 | | 1 | 15/16 (93.8) | NS ($p=0.656$) |
| | CAM | 15 | 4 | 8 | 3 | | 12/15 (80.0) | |
| Secondary infections with chronic respiratory disease | AZM | 26 | 4 | 20 | | 2 | 24/26 (92.3) | NS ($p=0.406$) |
| | CAM | 20 | 2 | 15 | 1 | 2 | 17/20 (85.0) | |

* (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 | 37 | | 35 | 1 | 1 | 35/37 (94.6) | NS (p=0.987) |
| | | CAM | 40 | 4 | 30 | 3 | 3 | 34/40 (85.0) | |
| | moderate | AZM | 36 | 10 | 24 | | 2 | 34/36 (94.4) | NS (p=0.091) |
| | | CAM | 31 | 5 | 20 | 4 | 2 | 25/31 (80.6) | |
| Underlying disease or complication | absent | AZM | 13 | 1 | 12 | | | 13/13 (100) | NS (p=0.593) |
| | | CAM | 14 | 2 | 12 | | | 14/14 (100) | |
| | present | AZM | 60 | 9 | 47 | 1 | 3 | 56/60 (93.3) | NS (p=0.089) |
| | | CAM | 57 | 7 | 38 | 7 | 5 | 45/57 (78.9) | |

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

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

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 100% (13例/13例), CAM 群 100% (14例/14例), 基礎疾患・合併症「あり」では AZM 93.3% (56例/60例), CAM 群 78.9% (45例/57例) の有効率であり, 基礎疾患・合併症「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 14)。

(4) 起炎菌検出例の臨床効果

起炎菌の検出された 59 例 (AZM 群 33 例, CAM 群 26 例) の有効率は AZM 群では 93.9% (31 例/33 例), CAM 群では 76.9% (20 例/26 例) であった。

腸内細菌科の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. cloacae* および *C. freundii* が関与した症例は AZM 群に 3 例, CAM 群に 4 例みられ, これらの症例の臨床効果は AZM 群では全例が「有効」, CAM 群では 4 例中 3 例が「有効」であった。また, *P. aeruginosa* が関与した症例は AZM 群に 1 例, CAM 群に 3 例認められ, AZM 群では「無効」, CAM 群では 3 例中 1 例が「有効」であった。

起炎菌検出例のうちこれら CAM の適応外菌種の関与した 10 例 (AZM 群 4 例, CAM 群 6 例) を除いた有効率は AZM 群では 96.6% (28 例/29 例) CAM 群では 80.0% (16 例/20 例) 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, その消長が確認された 55 例 (AZM 群 33 例, CAM 群 22 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 75.8% (25 例/33 例), CAM 群 68.2% (15 例/22 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は AZM 群 80.0% (20 例/25 例), CAM 群 73.7% (14 例/19 例) であり, グラム陽性菌では AZM 群 71.4% (10 例/14 例), CAM 群 85.7% (6 例/7 例), グラム陰性菌

では AZM 群 90.9% (10 例/11 例), CAM 群 66.7% (8 例/12 例), さらに複数菌感染例では AZM 群 8 例中 5 例, CAM 群 3 例中 1 例が消失した。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, CAM の適応外菌種の関与した 8 例 (AZM 群 4 例, CAM 群 4 例) を除いた起炎菌の消失率は AZM 群 75.9% (22 例/29 例), CAM 群 72.2% (13 例/18 例) であった (Table 16)。

6. 症状・所見, 臨床検査値の改善度

臨床症状・所見および臨床検査値の投与開始 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 79 例中 6 例 (7.6%), CAM 群では, 78 例中 4 例 (5.1%) であり, 両群間に有意差はみられなかった。

症例の内訳は AZM 群では眼・口唇掻痒感, 頭痛, 食欲不振・口内発赤 (口内炎), 嘔気, 嘔気・嘔吐, 便秘が各 1 例であった。CAM 群では頭痛・動悸が, 口が苦く気分が悪くなる, 味覚低下・食思不振, 嘔気・嘔吐が各 1 例あった。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 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 74 例中 10 例 (13.5%), CAM 群では 75 例中 7 例 (9.3%) であり, 両群間に有意差はみられなかった。その内訳は好酸球の増多, GOT の上昇, GPT の上昇, ALP の上昇が主なものであり, CAM 群の 1 例に中等

Table 15. Clinical efficacy stratified by causative organisms

| Causative organisms | | 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 | 7 | 1 | 5 | | 1 | 6/7 | - |
| | | CAM | 2 | | 2 | | | 2/2 | | |
| | | <i>S. pneumoniae</i> | AZM | 7 | | 7 | | | 7/7 | - |
| | CAM | 5 | 1 | 4 | | | 5/5 | | | |
| | sub-total | | AZM | 14 | 1 | 12 | | 1 | 13/14 (92.9) | NS (p=0.425) |
| | | | CAM | 7 | 1 | 6 | | | 7/7 (100) | |
| | GNB | <i>M. catarrhalis</i> | AZM | 3 | 3 | | | | 3/3 | - |
| | | CAM | 1 | | 1 | | | 1/1 | | |
| | | <i>Moraxella</i> sp. | AZM | 1 | | 1 | | | 1/1 | - |
| | | CAM | 1 | | 1 | | | 1/1 | | |
| | | <i>E. coli</i> | AZM | 1 | | 1 | | | 1/1 | - |
| | | CAM | 0 | | | | | | | |
| | | <i>K. pneumoniae</i> | AZM | 2 | | 2 | | | 2/2 | - |
| | | CAM | 2 | | 2 | | | 2/2 | | |
| | | <i>C. freundii</i> | AZM | 0 | | | | | | - |
| | | CAM | 1 | | 1 | | | 1/1 | | |
| | <i>H. influenzae</i> | AZM | 2 | | 2 | | | 2/2 | - | |
| | CAM | 6 | | 2 | 2 | 2 | 2/6 | | | |
| | <i>H. parainfluenzae</i> | AZM | 1 | | 1 | | | 1/1 | - | |
| | CAM | 0 | | | | | | | | |
| <i>P. multocida</i> | AZM | 0 | | | | | | - | | |
| CAM | 1 | | 1 | | | 1/1 | | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | AZM | 1 | | | | 1 | 0/1 | - | | |
| CAM | 2 | | 1 | 1 | | 1/2 | | | | |
| sub-total | | AZM | 11 | 3 | 7 | | 1 | 10/11 (90.9) | p=0.038 | |
| | | CAM | 14 | | 9 | 3 | 2 | 9/14 (64.3) | | |
| sub-total | | AZM | 25 | 4 | 19 | | 2 | 23/25 (92.0) | NS (p=0.091) | |
| | | CAM | 21 | 1 | 15 | 3 | 2 | 16/21 (76.2) | | |
| Polymicrobial infection | <i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i> | AZM | 2 | | 2 | | | 2/2 | - | |
| | CAM | 0 | | | | | | | | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i> | AZM | 2 | | 2 | | | 2/2 | - | |
| | CAM | 0 | | | | | | | | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> | AZM | 3 | | 3 | | | 3/3 | - | |
| | CAM | 2 | | 2 | | | 2/2 | | | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>C. pseudodiphtheriticum</i> | AZM | 0 | | | | | | - | |
| CAM | 1 | | 1 | | | 1/1 | | | | |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i> | AZM | 1 | | 1 | | | 1/1 | - | | |
| CAM | 1 | | 1 | | | 1/1 | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i> + <i>P. aeruginosa</i> | AZM | 0 | | | | | | - | | |
| CAM | 1 | | | | | 1 | 0/1 | | | |
| sub-total | | AZM | 8 | | 8 | | | 8/8 | NS (p=0.206) | |
| | | CAM | 5 | | 4 | | 1 | 4/5 | | |
| Total | | AZM | 33 | 4 | 27 | | 2 | 31/33 (93.9) | p=0.046 | |
| | | CAM | 26 | 1 | 19 | 3 | 3 | 20/26 (76.9) | | |
| Total* | | AZM | 29 | 4 | 24 | | 1 | 28/29 (96.6) | p=0.060 | |
| | | CAM | 20 | 1 | 15 | 2 | 2 | 16/20 (80.0) | | |

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

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

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

Table 16. Bacteriological efficacy stratified by causative organisms

| Causative organisms | | 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 | 7 | 5 | | 1 | 1 | 6/7 | - |
| | | CAM | 2 | 2 | | | | 2/2 | | |
| | | <i>S. pneumoniae</i> | AZM | 7 | 4 | | | 3 | 4/7 | NS (p=0.576) |
| | CAM | 5 | 4 | | | 1 | 4/5 | | | |
| | sub-total | | AZM | 14 | 9 | | 1 | 4 | 10/14 (71.4) | NS (p=0.624) |
| | | | CAM | 7 | 6 | | | 1 | 6/7 (85.7) | |
| | GNB | <i>M. catarrhalis</i> | AZM | 3 | 3 | | | | 3/3 | - |
| | | CAM | 1 | 1 | | | | | 1/1 | |
| | | <i>Moraxella</i> sp. | AZM | 1 | 1 | | | | 1/1 | - |
| | | CAM | 1 | 1 | | | | | 1/1 | |
| | | <i>E. coli</i> | AZM | 1 | 1 | | | | 1/1 | - |
| | | CAM | 0 | 0 | | | | | | |
| | | <i>K. pneumoniae</i> | AZM | 2 | 1 | 1 | | | 1/2 | - |
| | | CAM | 0 | 0 | | | | | | |
| | | <i>C. freundii</i> | AZM | 0 | | | | | | - |
| | | CAM | 1 | 1 | | | | | 1/1 | |
| | <i>H. influenzae</i> | AZM | 2 | 2 | | | | 2/2 | - | |
| | CAM | 6 | 3 | | | 3 | | 3/6 | | |
| | <i>H. parainfluenzae</i> | AZM | 1 | 1 | | | | 1/1 | - | |
| | CAM | 0 | 0 | | | | | | | |
| <i>P. multocida</i> | AZM | 0 | | | | | | - | | |
| CAM | 1 | 1 | | | | | 1/1 | | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | AZM | 1 | 1 | | | | 1/1 | - | | |
| CAM | 2 | 1 | | | | 1 | 1/2 | | | |
| sub-total | | AZM | 11 | 10 | 1 | | | 10/11 (90.9) | NS (p=0.317) | |
| | | CAM | 12 | 8 | | | 4 | 8/12 (66.7) | | |
| sub-total | | AZM | 25 | 19 | 1 | 1 | 4 | 20/25 (80.0) | NS (p=0.723) | |
| | | CAM | 19 | 14 | | | 5 | 14/19 (73.7) | | |
| Polymicrobial infection | <i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i> | AZM | 2 | 1 | 1 | | | 1/2 | - | |
| | CAM | 0 | 0 | | | | | | | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i> | AZM | 2 | 1 | 1 | | | 1/2 | - | |
| | CAM | 0 | 0 | | | | | | | |
| | <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> | AZM | 3 | 2 | 1 | | | 2/3 | - | |
| | CAM | 2 | 1 | 1 | | | | 1/2 | | |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i> | AZM | 1 | 1 | | | | 1/1 | - | | |
| CAM | 0 | 0 | | | | | | | | |
| <i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i> + <i>P. aeruginosa</i> | AZM | 0 | | | | | | - | | |
| CAM | 1 | 1 | | 1 | | | 0/1 | | | |
| sub-total | | AZM | 8 | 5 | 3 | | | 5/8 | NS (p=0.545) | |
| | | CAM | 3 | 1 | 2 | | | 1/3 | | |
| Total | | AZM | 33 | 24 | 4 | 1 | 4 | 25/33 (75.8) | NS (p=0.553) | |
| | | CAM | 22 | 15 | 2 | | 5 | 15/22 (68.2) | | |
| Total* | | AZM | 29 | 21 | 3 | 1 | 4 | 22/29 (75.9) | NS (p=1.000) | |
| | | CAM | 18 | 13 | 1 | | 4 | 13/18 (72.2) | | |

*excluding organisms not indicated by CAM, ** (eliminated+replacement)/No. of patients

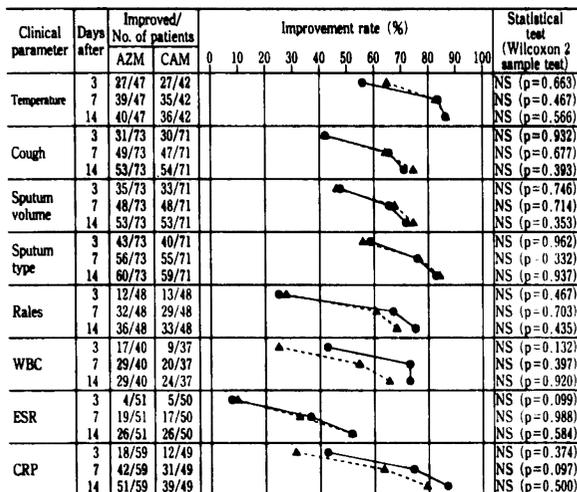
GPC: gram-positive cocci, GNB: gram-negative bacteria

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

度の GOT, GPT, LDH, γ -GTP, ALP の上昇が認められたが, 追跡検査では改善していた (Table 18)。

3) 概括安全度



AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin
NS: not significant

Fig. 3. Clinical parameter improvement rates.

Table 17. Adverse reactions

| Item | Severity | Treatment group | |
|---|----------|-----------------|---------|
| | | AZM | CAM |
| Itching of eyes and lips | mild | 1 | |
| Headache | mild | 1 | |
| Headache/Palpitation | moderate | | 1 |
| Bitterness/Feeling sick | mild | | 1 |
| Taste diminished/Appetite loss | mild | | 1 |
| Anorexia/Oral Erythema (stomatitis) | mild | 1 | |
| Nausea | mild | 1 | |
| Nausea/Vomiting | moderate | 1 | 1 |
| Constipation | mild | 1 | |
| No. of patients evaluated for adverse reactions | | 79 | 78 |
| No. of patients with adverse reactions (%) | | 6 (7.6) | 4 (5.1) |
| Statistical test (Fisher's exact test) | | NS (p=0.746) | |

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin
NS: not significant

Table 18. Abnormal laboratory findings

| Item | Treatment group | |
|---|-----------------|---------|
| | AZM | CAM |
| WBC↓ | 1 | |
| WBC↓・GPT↑ | 1 | |
| Eosinophil↑ | 3 | 2 |
| Eosinophil↑・ALP↑ | 1 | |
| GOT↑ | 1 | |
| GOT↑・GPT↑ | 1 | 3 |
| GOT↑・GPT↑・ALP↑ | | 1 |
| GOT↑・GPT↑・ALP↑・ γ -GTP↑ | 1 | |
| GOT↑・GPT↑・ALP↑・LDH↑・ γ -GTP↑ | | 1 |
| ALP↑ | 1 | |
| No. of patients evaluated laboratory findings | 74 | 75 |
| No. of patients with abnormal laboratory findings (%) | 10 (13.5) | 7 (9.3) |
| Statistical test (Fisher's exact test) | NS (p=0.452) | |

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin
NS: not significant

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 | 74 | 59 | 14 | 1 | 0 | 59/74 (68.8%, 88.2%) | NS (p=0.306) | |
| CAM | 75 | 65 | 7 | 3 | 0 | 65/75 (76.8%, 93.4%) | | |

*no problem/No. of patients
AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin
NS: not significant
CI: confidence interval

概括安全度は AZM 群では 74 例中「問題なし」59 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」1 例であり, 安全率 (「問題なし」の割合) は 79.7% であった。また CAM 群では 75 例中「問題なし」65 例, 「随伴症状・臨床検査値異常が軽度のもの」7 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 86.7% 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 70 例中, 「きわめて有用」10 例, 「有用」55 例, 「やや有用」1 例および「有用性なし」4 例で有用率 (「きわめて有用」+「有用」の割合) は 92.9% であった。また CAM 群では 68 例中, 「きわめて有用」9 例, 「有用」45 例, 「やや有用」8 例および「有用性なし」6 例で有用率は 79.4% であり, 両群間に有意差はみられなかった。 (Table 20)。

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 | 70 | 10 | 55 | 1 | 4 | 92.9% (84.1%, 97.6%) | NS (p=0.123) |
| CAM | 68 | 9 | 45 | 8 | 6 | 79.4% (67.9%, 88.3%) | |

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

AZM: azithromycin, CAM: clarithromycin

NS: not significant

CI: confidence interval

III. 考 察

近年、14員環マクロライド系抗生物質はびまん性汎細気管支炎 (DPB) に対する長期投与の有効性¹⁵⁻¹⁸⁾、さらには感染症難治化の要因である緑膿菌等の biofilm に対し形成阻止/破壊効果を示す等の報告^{19,20)}があり、抗菌活性以外の薬理活性が注目を集めている。

新規な15員環構造を有するAZMは、14員環マクロライド系抗生物質のこれらの特徴¹⁹⁻²¹⁾に加え、多核白血球等の食細胞への移行性に優れ、感染部位の濃度は非感染部位と比較し2~6倍高いことが認められている²²⁾。また、本剤は血清中濃度半減期が60~70時間ときわめて長いことから、3日間投与を原則として第II相試験が行われ、従来のマクロライドと同様の臨床効果を示すことが確かめられている¹¹⁾。

今回我々はAZMの慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、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171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27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が多いとみられる。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、プロトコール上の適応

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27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、多いと思われる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。

背景因子ではAZM群のCRPはCAM群に比べて高かったが、その他の項目、特に、感染症の重症度および診断根拠となり得る項目における偏りは認められなかった。したがって、背景因子の分布に本質的な偏りはなかったと考えられる。

臨床効果でAZM群94.5%、CAM群83.1%の有効率が得られ、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CAMに対する臨床的同等性は検証された。

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、治験期間外2例、重複症例1例、初診日以降来院のなかった2例、3日後以降来院のなかった1例および対象外疾患5例(呼吸器以外の感染症2例、非定型抗酸菌症2例およびアスペルギローマ1例)の11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5例の16例についてはこの解析からも除外し、155例を対象とした。その結果、AZM群の有効率は87.3% (69例/79例)、CAM群の有効率は77.6% (59例/76例)であった。

また、CAMの適応外菌種の関与した10例を除いた臨床効果においても有意差は見られなかった。

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0% (0例/3例)、81.3% (13例/16例)、88.5% (46例/52例)となり、この成績はAZM群での100% (1例/1例)、91.3%

(21例/23例), 95.9% (47例/49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88.5%の成績は, CAMが14日間投与されれば慢性気道感染症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(4例)が除外されたことにもよろう。

なお, AZMの第II相試験¹¹⁾における慢性気道感染症に対する500mg投与群の有効率は86.0%, CAMのcefaclor (CCL)を対照薬とした慢性気道感染症に対する比較試験¹⁰⁾における有効率は小委員会判定で77.3%であり, 両群ともに今回の試験成績の方が上回る結果が得られた。

起炎菌の消失率はAZM群75.8% (25例/33例), CAM群68.2% (15例/22例)であり, 両群間に有意差はみられなかった。

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。臨床効果の解析で対象とした症例の起炎菌の消失率はAZM群75.0% (27例/36例), CAM群62.5% (15例/24例)となる。

随伴症状(副作用)はAZM群7.6%, CAM群5.1%に認められたが重度のものではなく, マクロライド系抗生物質の副作用として従来より報告されている症状であり, 特筆すべきものはなかった。

臨床検査値の異常変動はAZM群13.5%, CAM群9.3%に認められたが, 従来の抗菌薬と同様に軽度の好酸球の増多, GOT, GPTの上昇などが主なものであった。

概括安全度における「問題なし」の割合はAZM群79.7%, CAM群86.7%であり, 両群間に有意差はみられなかった。また, 「随伴症状・臨床検査値異常が軽度のもの」までを含めた割合はAZM群98.6% (73例/74例), CAM群96.0% (72例/75例)であり, 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た。

有用率はAZM群92.9%, CAM群79.4%であり, 両群間に有意差はみられなかった。

以上, 慢性気道感染症に対する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は慢性気道感染症に対して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

- 1) Retsema J, Girard A, Schjellkly 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
- 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. 3A): 12S~18S, 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 azithromycin 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, 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
- 9) 小林宏行, 他(23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
- 10) 原耕平, 他(26施設): 慢性気道感染症に対するTE-031とcefaclor (CCL)の二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 37 (S-3): 314~335, 1989
- 11) 第41回日本化学療法学会東日本支部総会: 新薬シンポジウム。Azithromycin, 東京, 1994
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 広津千尋: 臨床試験における統計的諸問題(1) 一同等性検定を中心として。臨床評価 14: 467~475, 1986
- 15) 工藤翔二, 他: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果に関する研究。日本胸部疾患学会雑誌 25: 632~642, 1987
- 16) 澤木政好, 三上理一郎, 三笠桂一, 国松幹和, 伊藤新作, 成田亘啓: 慢性下気道感染症におけるerythromycin長期化学療法の検討。第一報 amoxicillinと対比。感染症学雑誌 60: 37~44, 1986
- 17) 山本正彦: DPBに対するエリスロマイシンの治療効果—二重盲検による検討—。厚生省特性疾患びまん性肺疾患調査研究班平成2年研究報告書 p. 18, 1991
- 18) 武田博明, 三浦洋, 小林宏行, 小友進, 中池司郎: びまん性汎細気管支炎に対するTE-031長期投与の検討。感染症学雑誌 63: 71~78, 1989
- 19) Kobayashi H, Ohgaki N, Takeda H: Therapeutic

- possibilities for diffuse panbronchiolitis. *Int. J. Antimicrob. Ag.* 3:81, 1993
- 20) 小林宏行: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライドの作用機序. 第42回日本化学療法学会総会「宿題報告」(1994.6 福岡市). *日本化学療法学会雑誌* 43: 96~101, 1995
- 21) 小林宏行, 他 (20施設): びまん性汎細気管支炎に対する azithromycin の臨床的検討. *感染症学雑誌* 69: 711~722, 1995
- 22) 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

Clarithromycin-controlled randomized double-blind studies of azithromycin in chronic respiratory tract infection

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Susumu Sakayori¹⁾, Yoshikazu Kawakami²⁾, Yoshinori Otsuka²⁾,
Yohmei Hiraga³⁾, Mitsuhide Ohmichi³⁾, Gen Yamada³⁾, Yosei Inoue⁴⁾,
Kazuki Konishi⁴⁾, Kunio Shirato⁵⁾, Yasuo Tanno⁵⁾, Toshihiro Nukiwa⁶⁾,
Akira Watanabe⁶⁾, Akira Ohishi⁷⁾, Kohtaro Kaneko⁷⁾, Satoshi Kitamura⁸⁾,
Yoichi Hirakata⁸⁾, Kaoru Shimada⁹⁾, Yasuyuki Sano¹⁰⁾, Yasuo Arai¹⁰⁾,
Koichiro Kudo¹¹⁾, Naohito Suzuki¹¹⁾, Izumi Hayashi¹²⁾, Masaru Koyama¹³⁾,
Mamoru Chida¹³⁾, Harumi Shishido¹⁴⁾, Keiko Dobashi¹⁴⁾, Koichiro Nakata¹⁵⁾,
Tatsuo Nakatani¹⁵⁾, Eiyasu Tsuboi¹⁵⁾, Shoji Kudo¹⁶⁾, Arata Azuma¹⁶⁾,
Fumio Matsumoto¹⁷⁾, Takeo Imai¹⁷⁾, Iwao Sakurai¹⁷⁾, Shigeki Odagiri¹⁸⁾,
Kaneo Suzuki¹⁸⁾, Yoshihiro Hirai¹⁸⁾, Masashi Akahori¹⁸⁾, Takao Okubo¹⁹⁾,
Hirotada Ikeda¹⁹⁾, Hiroshi Matsumoto¹⁹⁾, Masanori Nishikawa¹⁹⁾, Masaaki Arakawa²⁰⁾,
Koichi Wada²⁰⁾, Hiroki Tsukada²⁰⁾, Nobuki Aoki²¹⁾, Osamu Sekine²²⁾,
Yasutoshi Suzuki²²⁾, Shigeo Takizawa²³⁾, Kenji Yanase²³⁾, Shoko Tagami²³⁾,
Atsuhiko Sato²⁴⁾, Kingo Chida²⁴⁾, Shiro Imokawa²⁴⁾, Junji Morita²⁴⁾,
Katsunori Tsukamoto²⁴⁾, Ryoji Tamura²⁵⁾, Jun Sato²⁵⁾, Hideki Suganuma²⁵⁾,
Jinichiro Akiyama²⁶⁾, Kazuo Yasuda²⁷⁾, Yasuo Yamada²⁸⁾, Kazuo Yoshitomo²⁹⁾,
Toru Matsuura²⁹⁾, Toshiyuki Yamamoto³⁰⁾, Toshinobu Yamamoto³⁰⁾, Nobuhiro Narita³¹⁾,
Masayoshi Sawaki³¹⁾, Keiichi Mikasa³¹⁾, Fumio Miki³²⁾, Eiro Tsubura³³⁾,
Takehiko Kobayasi³³⁾, Rinzo Soejima³⁴⁾, Yoshihito Niki³⁴⁾, Niro Okimoto³⁴⁾,
Susumu Kawahara³⁵⁾, Michio Yamakido³⁶⁾, Shinichi Ishioka³⁶⁾, Yoshiro Sawae³⁷⁾,
Ikuo Sumida³⁸⁾, Takatoshi Inoue³⁸⁾, Masamitsu Kido³⁹⁾, Yoshihiko Nikaido³⁹⁾,
Kikuo Arakawa⁴⁰⁾, Kenji Kohno⁴⁰⁾, Seiji Takeda⁴⁰⁾, Ichiro Tataru⁴⁰⁾,
Kotaro Oizumi⁴¹⁾, Toru Rikimaru⁴¹⁾, Tsuneaki Shiraishi⁴¹⁾, Masashi Kawahara⁴²⁾,
Tsuneo Ishibashi⁴³⁾, Masahiro Takamoto⁴³⁾, Yoshinari Kitahara⁴³⁾, Kohei Hara⁴⁴⁾,
Shigeru Kohno⁴⁴⁾, Hironobu Koga⁴⁴⁾, Keizo Matsumoto⁴⁵⁾, Tsuyoshi Nagatake⁴⁵⁾,
Yoshiaki Utsunomiya⁴⁵⁾, Kiyoshi Shima⁴⁶⁾, Shinobu Takenaka⁴⁶⁾, Masaru Nasu⁴⁷⁾,
Yoichiro Goto⁴⁷⁾, Toru Yamasaki⁴⁷⁾, Atsushi Saito⁴⁸⁾, Hiroshi Fukuhara⁴⁸⁾,
Katsuyoshi Shimoji⁴⁹⁾ and Mitsuyoshi Nakashima⁵⁰⁾

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

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

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

⁴⁾Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

⁵⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University

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

⁷⁾Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

- ⁹⁾Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo
¹⁰⁾Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital
¹¹⁾Division of Respiratory Disease, International Medical Center
¹²⁾Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
¹³⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
¹⁴⁾Department of Respiratory Disease, Tokyo National Chest Hospital
¹⁵⁾Division of Respiratory Disease, Toranomon Hospital
¹⁶⁾Fourth Department of Internal Medicine, Nihon Medical University
¹⁷⁾Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses Training School Hospital
¹⁸⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center
¹⁹⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama Prefectural University School of Medicine
²⁰⁾Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine
²¹⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
²²⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
²³⁾Department of Respiratory Disease, Seirei Mikatahara Hospital
²⁴⁾Second Department of Internal Medicine, Hamamatu University School of Medicine
²⁵⁾Department of Respiratory Disease, Fujieda City-Sida General Hospital
²⁶⁾Department of Respiratory Disease, Shimada Municipal Hospital
²⁷⁾Division of Respiratory Disease, Iwata City General Hospital
²⁸⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University
²⁹⁾Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital
³⁰⁾Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital
³¹⁾Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
³²⁾Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
³³⁾Department of Internal Medicine, Osaka Hospital
³⁴⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
³⁵⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital
³⁶⁾Second Department of Internal Medicines, School Medicine, Hiroshima University
³⁷⁾First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Science, Kyushu University
³⁸⁾Department of Internal Medicine, Karatsu Red Cross Hospital
³⁹⁾Department of Respiratory Diseases, University of Occupational and Environmental Health
⁴⁰⁾Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University School of Medicine
⁴¹⁾First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine
⁴²⁾Division of Respiratory Diseases, St. Mary's Hospital
⁴³⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
⁴⁴⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
⁴⁵⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
⁴⁶⁾Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital
⁴⁷⁾Second Department of Internal Medicine, Ohita Medical University
⁴⁸⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus
⁴⁹⁾Department of Internal Medicine, Yonabaru General Hospital
⁵⁰⁾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 chronic respiratory infection 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 the clinical efficacy was excellent or good) was determined in a total of 144 patients in whom clinical efficacy could be analyzed, out of a total of 171 patients to whom the drug had been administered. The rate was 94.5% (69/73) in the AZM group, and 83.1% (59/71) 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 75.8% (25/33) in the AZM group, and 68.2% (15/22) in the CAM group (no significant difference).

3. The incidences of adverse reactions were 7.6% (6/79), in the AZM group, and 5.1% (4/78), in the CAM group (no significant difference).

4. The incidences of abnormal changes in clinical laboratory test values were 13.5% (10/74), in the AZM group, and 9.3% (7/75), 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 149 patients in whom the degree of general safety could be analyzed. The rate was 79.7% (59/74) in the AZM group, and 86.7% (65/75) in the CAM group (no significant difference).

6. The rate of usefulness (proportion of patients in whom the drug was very useful or useful) was determined in 138 patients in whom the degree of usefulness could be analyzed. The rate was 92.9% (65/70), in the AZM group, and 79.4% (54/68), in the CAM group (no significant difference).

These results suggest that AZM is very useful for chronic respiratory infection and is comparable to CAM.