

浅在性化膿性疾患に対する azithromycin の用量設定試験成績

荒田 次郎^{1)a,b,f)}・下江 敬生¹⁾・鳥越利加子¹⁾・大河原 章²⁾・小泉 洋子²⁾・石橋 康正^{3)b)}
 中川 秀己³⁾・竹原 和彦³⁾・土田 哲也³⁾・五十棲 健³⁾・菊池かな子³⁾・大河内仁志³⁾
 高橋 久⁴⁾・渡辺 晋一^{4)b)}・大隅 正義⁴⁾・富澤 尊儀⁵⁾・山田 耕次⁵⁾・渡辺 義弘⁵⁾
 原田昭太郎⁶⁾・川端 康浩⁶⁾・新村 真人⁷⁾・井上奈津彦⁷⁾・本田まりこ⁷⁾・橋本 透⁷⁾
 大森 一範⁷⁾・横井 清⁷⁾・峰咲 幸哲⁷⁾・長谷 哲男⁸⁾・馬場 直子⁸⁾・山本 聡⁸⁾
 清水 正之⁹⁾・高橋真知子⁹⁾・梅田 由美⁹⁾・安野 洋一¹⁰⁾・池田 佳弘¹⁰⁾・朝田 康夫¹¹⁾
 内田健一郎¹¹⁾・山本 昇壯¹²⁾・堀内 賢二¹²⁾・小玉 肇¹³⁾・山本 康生¹³⁾・堀 嘉昭^{14)b)}
 古賀 哲也^{14)#}・松田 哲男¹⁴⁾・吉田彦太郎¹⁵⁾・伯川 純一¹⁵⁾・前田 啓介¹⁵⁾・中島 光好^{16)c)}
 島田 馨^{17)d)#}・小林 寅詰^{18)e)}

¹⁾岡山大学医学部皮膚科学教室*, ²⁾北海道大学医学部皮膚科学教室, ³⁾東京大学医学部皮膚科学教室,

⁴⁾帝京大学医学部皮膚科学教室, ⁵⁾関東労災病院皮膚科, ⁶⁾関東通信病院皮膚科,

⁷⁾東京慈恵会医科大学皮膚科学教室, ⁸⁾横浜市立大学医学部皮膚科学教室, ⁹⁾三重大学医学部皮膚科学教室,

¹⁰⁾京都府立医科大学皮膚科学教室, ¹¹⁾関西医科大学皮膚科学教室, ¹²⁾広島大学医学部皮膚科学教室,

¹³⁾高知医科大学皮膚科学教室, ¹⁴⁾九州大学医学部皮膚科学教室, ([#]現:福岡大学医学部皮膚科学教室),

¹⁵⁾長崎大学医学部皮膚科学教室, ¹⁶⁾浜松医科大学薬理学教室, ¹⁷⁾東京大学医科学研究所

([#]現:東京専売病院), ¹⁸⁾三菱化学ピーシーエル化学療法研究室

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

^{d)}アジスロマイシン研究会代表世話人,

^{e)}細菌学的検討実施者, ^{f)}論文執筆者

(平成7年6月29日受付・平成7年7月27日受理)

新規の経口マクロライド系抗生物質製剤である azithromycin (以下 AZM) の皮膚感染症に対する至適臨床用量を知るための多施設共同による比較試験を行った。AZM 250 mg 1日1回 (以下 L 群), AZM 500 mg 1日1回 (以下 H 群), cefaclor (以下 CCL) 250 mg 1日3回 (以下 C 群) について, L 群と H 群間は二重盲検法, AZM 群 (L 群, H 群) と CCL 群 (C 群) 間には非盲検法を用いた。対象疾患は第 II 群 (癬, 癬腫症, よう), 第 IV 群 (蜂巣炎, 丹毒, 表在性リンパ管 (節) 炎), 第 V 群 (皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤) とした。内服期間は L 群, H 群は 3 日間, C 群は 7 日間 (第 V 群は 10 日間) とし, 3 日後, 5 日後および 7 日後 (第 V 群は 10 日後) に臨床経過を観察することとした。

1. 総症例数は 76 例 (L 群 24 例, H 群 25 例, C 群 27 例) であり, 有効性は 68 例 (それぞれ 22 例, 22 例, 24 例) を, 安全性は 74 例 (それぞれ 24 例, 24 例, 26 例) を, 有用性は 68 例 (それぞれ 22 例, 22 例, 24 例) を解析対象とした。

2. 臨床効果: 有効率は L 群 77.3%, H 群 90.9%, C 群 66.7% で, 著効率はそれぞれ 40.9%, 40.9%, 33.3% であった。L 群と H 群間および L 群あるいは H 群と C 群間に有意差は認められなかった。

3. 評価日別全般改善度: 改善率は 3 日後で L 群 68.8%, H 群 94.4%, C 群 68.8%, 5 日後でそれぞれ 76.2%, 100%, 68.2%, 7 日後 (第 V 群は 10 日後) でそれぞれ 86.4%, 100%, 70.8% であった。

4. 安全性: L 群 83.3%, H 群 87.5%, C 群 88.5% が「安全」と判定された。L 群と H 群間および L 群あるいは H 群と C 群間に有意差は認められなかった。

5. 有用性: 有用率は L 群 77.3%, H 群 90.9%, C 群 66.7% であった。L 群と H 群間および L 群あるいは H 群と C 群間に有意差は認められなかった。

6. 細菌学的効果: 消失率は L 群 80.0%, H 群 93.8%, C 群 69.2% であった。L 群と H 群間および L 群あるいは H 群と C 群間に有意差は認められなかった。

以上のように, H 群が L 群に比して, 有意差はなかったが高い有用性を示したことより, AZM 500

mg 1日1回内服が妥当な臨床用量であると結論づけた。

Key words: azithromycin, 浅在性化膿性疾患, 用量設定試験

Azithromycin (以下 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酸素を導入し、15 員環としたアザライド系マクロライドである (Fig. 1)¹⁾。本剤は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* 等のグラム陽性菌, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* 等のグラム陰性菌および *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydia* に対して抗菌活性を有する¹⁻⁶⁾。特に *H. influenzae* 等のグラム陰性菌に対しては、既存のマクロライド系抗生物質と比較し、優れた抗菌活性を示す^{1,6)}。また、米国での薬物動態試験の結果、血清中および組織内濃度の半減期が 60~70 時間と長く、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⁷⁾。

本剤の海外における用法・用量は、米国では 1 日目 500 mg, その後 250 mg の 4 日間投与が基準であったが (総量 1,500 mg), 欧州では 1 日 500 mg の 3 日間投与 (総量 1,500 mg) が用いられ、近年米国においても欧州と同様の用法・用量に接近しつつあるのが現状である。このような背景から本邦における臨床試験の用法・用量は 250 mg または 500 mg を 1 日 1 回 3 日間投与とし、第 I 相試験で安全性を確認⁸⁾、その後、前期第 II 相試験を実施し、皮膚感染症に対する有用性が示唆されたので、次いで浅在性化膿性疾患に対する本剤の至適用量を検討する目的の比較試験を計画した。

従来、対照薬としては同系統の既存薬の中で抗菌力、体内動態等の類似している薬剤のうち、もっとも有用性が高いものを選定するのが通常である。しかしながら、マクロライド系抗生物質は本領域において第一選択薬ではないこと、また先述のごとく本剤の特徴の一つは血中半減期が従来のマクロライド系抗生物質に比し極端に長期であり、かつ 3 日間という短期投与が原則とされていたため、用量設定試験の段階で同種同系の対照薬を設定することは困難と判定し、本剤のみ

の 2 段階用量比較を施行することが妥当であると考えられた。ただし、参考までに本領域で有効性、安全性が確立している cefaclor (以下 CCL) を対照薬とし、前述の理由から AZM 群と CCL 群は非盲検法とした。

なお、本試験は GCP (good clinical practice) を遵守して実施した。

I. 対象および試験方法

1. 研究参加施設と研究期間

1993 年 6 月から同年 12 月までの期間に全国 15 施設共同により実施した。

2. 対象疾患

従来から薬効評価に用いられる浅在性化膿性疾患群 (第 I~VI 群) のうち、抗菌薬の治療効果の判定にもっとも適していると考えられる以下の 3 疾患群を対象とした。

第 II 群: 癰, 癰腫症, よう

第 IV 群: 蜂巣炎, 丹毒, 表在性リンパ管 (節) 炎

第 V 群: 皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤

3. 対象患者

細菌感染症として症状、所見が明確である軽症または中等症の患者を対象とすることとした。年齢は原則として 16 歳以上 80 歳未満とし、性別および入院・外来の別は不問とした。なお、下記のいずれかに該当する患者は本治験から除外した。

- 1) 初診時、予後不良と想定される患者および重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者
- 2) 重篤な腎あるいは肝機能障害を有する患者
- 3) 従来のマクロライド系抗生物質およびセフェム系抗生物質に対してアレルギーの既往のある患者
- 4) 治験薬剤がその原因菌に明らかに無効と考えられる感染症の患者 (ウイルス, 真菌など)
- 5) 本治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
- 6) 以前に治験薬剤が投与されたことのある患者
- 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) 80 歳未満であっても老化が高度な患者
- 9) その他、治験担当医師が対象として不適当と判断した患者

4. 患者の同意

治験の実施にさき立ち、治験担当医師は被験者本人または法定代理人に治験内容を十分に説明した上で、原則として文書にて治験参加について自由意志による同意を得ることとし、やむを得ず、口頭にて同意を得る場合はその内容を記録することとした。

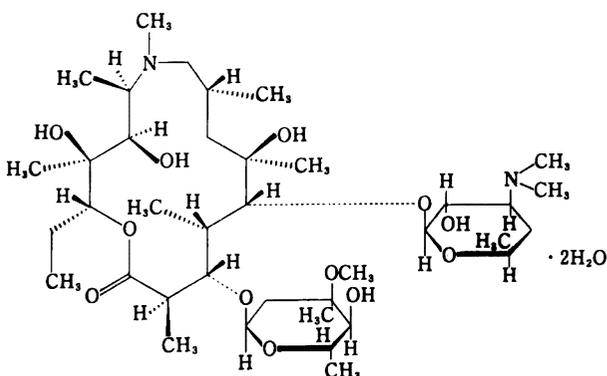


Fig. 1. Chemical structure of azithromycin.

5. 試験方法

1) 試験デザイン

AZMの2種の用量投与群 (AZM 250 mg×1回/日 [L群], AZM 500 mg×1回/日 [H群]) と CCL 投与群 (CCL 250 mg×3回/日 [C群]) 間の3群間による比較試験とした。

なお, AZMの2種の用量投与群 (L群とH群) 間は二重盲検, L群あるいはH群とC群間には非盲検とした。

2) 治験薬剤

被験薬として AZM 250 mg (力価) 錠を, 対照薬として CCL 250 mg (力価) カプセルを用いた。なお, L群には外観上, 識別不能なプラセボ錠を組み合わせることにより, H群との識別不能性を保持し, 二重盲検法の適格性を期した。治験薬剤の包装内容は Fig. 2 に示した。

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

AZM 250 mg 錠: 1錠中に AZM として 250 mg (力価) を含有する白色のフィルムコーティング錠

AZM プラセボ錠: AZM 250 mg 錠と同一外観のフィルムコーティング錠

CCL 250 mg カプセル: 1カプセル中に CCL として 250 mg (力価) を含有する白と青の2色カプセル

3) 薬剤の割り付け

6症例分を1組とし, 各組とも各薬剤群が2症例ずつになるようコントローラーが無作為に割り付け, 1症例分ずつの治験薬剤を収めた箱に組番を記載した。なお, key code は, コントローラーが密封保管した。

4) 投与方法

対象患者の受診順に薬剤組番の若い順から AZM 群の場合は1回2錠を1日1回, CCL 群の場合は1回1カプセルを1日3回, いずれも食後経口投与することとした。集積された症例について投与順序の違反はなかった。

5) 投与量および投与期間

L群: AZM 250 mg (力価) ×1回/日, 3日間

H群: AZM 500 mg (力価) ×1回/日, 3日間

C群: CCL 250 mg (力価) ×3回/日, 7日間 (ただし, 第V群については10日間)

6. 識別不能性

L群, H群の外観上の識別不能性についてはコント

ローラーが本試験前後に確認を行った。

7. 品質試験

割付け後, コントローラーが無作為に抽出した5組のサンプルについて, 試験開始前に星薬科大学薬剤学教室 (永井恒司教授) に崩壊, 溶出, 含量試験などの製剤試験を依頼し, いずれも規格に適合することが確認された。

8. 併用薬剤および外科的処置

1) 他の抗菌薬, 副腎皮質ステロイド, γ-グロブリン製剤およびコロニー刺激因子 (G-CSF, M-CSF) との併用は行わないこととした。

2) 本試験の目的に影響を与えると考えられる非ステロイド抗炎症剤, 解熱・鎮痛剤, 消炎酵素剤などの併用は原則として行わないこととした。

3) 基礎疾患の治療に必要な薬剤を投与している場合には, 原則として処方を変えることなく使用することとした。

4) 原則として, 投与期間中は治療のための特別な外科的処置は行わないこととした。

9. 観察・検査・評価項目および実施時期

1) 重症度 (投与開始日)

皮膚症状および全身症状から次の3段階で評価した。

1: 軽症, 2: 中等症, 3: 重症

2) 治験開始時病勢 (投与開始日)

次の3段階で評価した。

1: 進行停止, 2: 悪化中, 3: 急激悪化中

3) 体温・自覚症状・他覚所見 [原則として投与開始日, 3日後, 5日後 (重点観察日), 7日後 (判定日) ただし第V群に関しては10日後 (第V群判定日)]

(1) 体温は観察日の最高体温とした。

(2) 自覚症状・他覚所見の疾患群別の評価項目は以下のとおりとし, その程度を5段階で評価した。

第II群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 排膿

第IV群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹

第V群: 硬結, 自発痛, 圧痛, 発赤, 腫脹, 排膿

0: なし, 1: 軽度, 2: 中等度, 3: 高度, ③: 高度から増悪した場合

4) 全般改善度 [原則として3日後, 5日後, 7日後 ただし第V群は10日後]

観察日毎に投与開始日と比較した自覚症状, 他覚所見の改善度を総合して次の6段階で評価した。

卅: 治癒, 卅: 著明改善, +: 改善, ±: やや改善, 0: 不変, ×: 増悪

5) 細菌学的検査

細菌学的効果を検討するために, 原則として投与開始前および7日後 (第V群の場合は10日後) に病巣より採取した検体から細菌の分離同定と菌量測定を各施設で実施することとした。

また, 施設測定とは別に株式会社三菱化学ビーシーエ

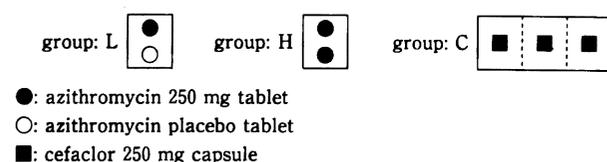


Fig. 2. Test drug design.

ル化学療法研究室（責任者：小林寅詔）に検体を郵送し、細菌の分離同定、菌量測定および日本化学療法学会標準法⁹⁾に従い AZM および CCL の MIC 測定（接種菌量：10⁸ CFU/ml）を実施した。

6) 随伴症状（副作用）

投与開始後、観察日毎に随伴症状の有無を確認した。随伴症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、処置、経過などを詳細に症例記録用紙に記載することとした。また、治験薬剤との因果関係を次の5段階で判定し、1, 2, 3と判定されたものを、治験薬剤による副作用として集計した。

1. 明らかに関連あり
2. 多分関連あり
3. 関連あるかもしれない
4. 関連ないらしい
5. 関連なし
- 7) 臨床検査

原則として投与開始日および最終観察日に下記の臨床検査を実施した。

- (1) 血液検査: 白血球数, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 白血球分類, 血小板数
- (2) 肝機能検査: S-GOT, S-GPT, ALP, ビルルビン（直接・間接・総）
- (3) 腎機能検査: BUN, 血清クレアチニン
- (4) 尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣（蛋白陽性の場合）
- (5) その他: 血清電解質, 血清リン脂質, 赤血球沈降速度（1時間値）, CRP

なお、投与開始後に臨床検査値の異常変動を認めた場合には、治験薬剤との因果関係を症例記録用紙に記入し、正常値または投与前値に復するまで可能な限り追跡調査をすることとした。

異常変動の判定は日本化学療法学会「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」¹⁰⁾に従い、治験薬剤との因果関係は上記の随伴症状の項と同様に5段階で判定し、1, 2, 3と判定されたものを治験薬剤による臨床検査値の異常変動として集計した。

8) 評価・観察の補填

自他覚症状および全般改善度が所定の評価日（投与3日後、5日後、7日後ただし第V群は10日後）に観察されていない場合、その前後に観察されていれば、その成績で補填することとした。すなわち、評価日3日後の場合は4日後、2日後、評価日5日後の場合は6日後、評価日7日後の場合は8日後、6日後、評価日10日後（第V群）の場合は11日後、9日後の優先順位で補填した。

なお、自他覚症状および全般改善度の評価日別解析にあたって、所定評価日の観察が一部未実施の場合の取扱いは以下のとおりとした。

(1) 投与開始後の所定観察が未実施の場合で、開始日を除いた当該評価日より以前の所定観察が実施されている場合には、その成績を当該評価日の成績とした。

(2) 3（2～4）日後の観察が未実施の場合は3日後の成績は欠落とした。

10. 判定項目および基準

1) 治験担当医師による判定

(1) 臨床効果

自他覚症状、検査所見の推移をもとに次の4段階で評価した。

1: 著効, 2: 有効, 3: やや有効, 4: 無効

(2) 安全性

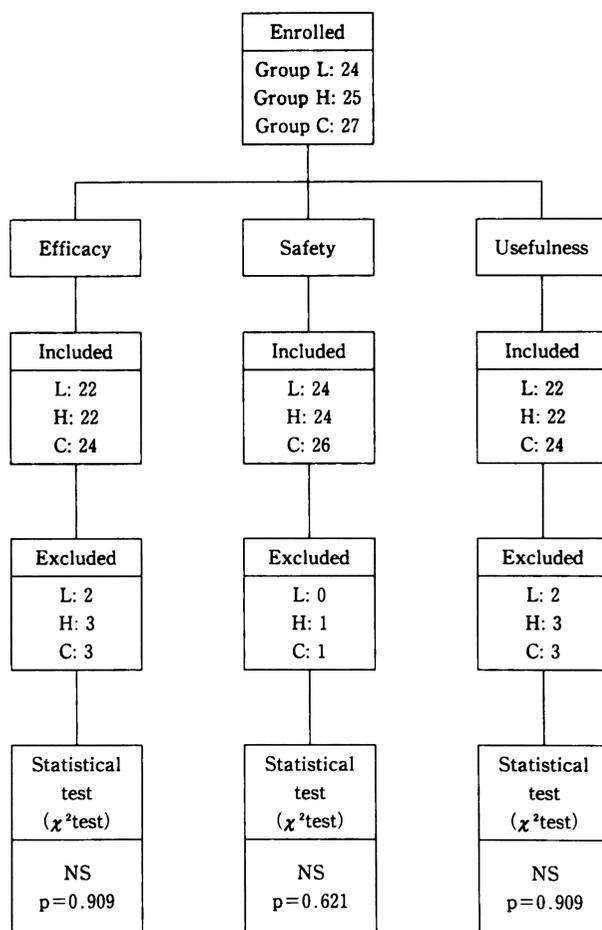
副作用および臨床検査値の異常変動の有無、程度を勘案し、次の4段階で評価した。

1: 安全である, 2: ほぼ安全である, 3: 安全性に問題がある, 4: 安全でない

(3) 有用性

臨床効果と安全性をもとに次の4段階で評価した。

1: 極めて有用, 2: 有用, 3: やや有用, 4: 有用性なし



Group L: azithromycin 250 mg/day
Group H: azithromycin 500 mg/day
Group C: cefaclor 750 mg/day
NS: not significant

Fig. 3. Patients enrolled.

(4) 細菌学的効果

分離菌の消長をもとに次の5段階で評価した。

1: 消失, 2: 減少, 3: 菌交代, 4: 不変, 5: 不明

2) 症例検討委員会による検討

Key code の開封前に治験担当医師より提出された症例記録用紙の記載事項をもとに、後述の委員会が治験担当医師による判定の妥当性を検討した。

その他、薬効評価上の問題点について治験担当医師と協議し、症例の取扱いおよび最終判定を行った。

11. 症例検討委員会

荒田次郎, 石橋康正, 堀 嘉昭, 渡辺晋一およびコントローラーで構成した。

12. コントローラー

中島光好が担当し、治験薬剤 (L 群, H 群) の外観上の識別不能性の保証, 薬剤の無作為割付け, Key code の保管と開封, 解析方針の決定, 開鍵後の試験成績の不変性の保証などを行った。

13. 解析

データ解析は、Key code の開封前に設定された解析項目にもとづいてコントローラーの指導のもとにファイザー製薬株式会社社理解析課が実施した。各主要評価項目の採否、背景因子の3投与群間の分布の偏りの検討には、カテゴリーに順序関係が存在する因子に対して

Kruskal-Wallis 検定, そうでない因子に対してカイニ乗検定を用いた。

本試験の主要目的が L 群と H 群間の比較であることから、および AZM 2 用量群と C 群間の比較が非盲検であることから、前者と後者の各評価項目の比較を別々に行った。臨床効果, 安全性, 有用性の比較には L 群と H 群間では Wilcoxon 2 標本検定, L 群あるいは H 群と C 群間では多重性を考慮して順序データに対する Dunnett 型検定を用いた。同様に、分離菌別細菌学的効果, 細菌学的効果, 分離菌の消長, 副作用の発現率, 臨床検査値の異常変動の発現率の比較には L 群と H 群間では Fisher 検定, L 群あるいは H 群と C 群間では 2 値デー

Table 1. Reasons for exclusion

Reason	Efficacy			Safety			Usefulness		
	L	H	C	L	H	C	L	H	C
Drop-out without administration			1		1				1
Disease not included in protocol	1		1				1		1
Discontinuation of treatment		2			1			2	
Cefaclor prior to test drug administration	1	1					1	1	
Noncompliance			1						1

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

Table 2. Background of the patients

Characteristics	No. of cases	Group L	Group H	Group C	Statistical test
		22	22	24	
Sex	male	12	9	11	NS ¹⁾ p=0.656
	female	10	13	13	
Age (years)	range	20~72	18~83	16~74	
	mean±SD	43.3±17.6	43.9±19.6	43.0±17.8	
In/out patients	in-patients	1	1	3	NS ¹⁾ p=0.486
	out-patients	21	21	21	
Disease group	II	7	4	9	NS ¹⁾ p=0.473
	IV	5	7	3	
	V	10	11	12	
Severity	mild	4	1	2	NS ¹⁾ p=0.212
	moderate	18	20	21	
	severe	0	1	1	
Underlying disease	no	19	18	21	NS ¹⁾ p=0.850
	yes	3	4	3	
Complication	no	15	18	19	NS ¹⁾ p=0.526
	yes	7	4	5	
Antibiotics prior to test drug administration	no	20	22	24	NS ¹⁾ p=0.116
	yes	2	0	0	
Surgical intervention	no	21	21	23	NS ¹⁾ p=0.997
	yes	1	1	1	
State of disease at first visit	stationary	3	2	3	NS ¹⁾ p=0.477
	aggravating	16	20	19	
	remarkably aggravating	3	0	2	

¹⁾χ² test, ²⁾Kruskal-Wallis test

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

NS: not significant

タに対する Dunnett 型検定を用いた。また、分離菌の分布の比較にはカイ二乗検定, MIC の分布の比較には Kruskal-Wallis 検定を用いた。なお, 検定の有意水準は両側 5% とした。

II. 結 果

1. 症例の内訳

Fig. 3 に症例の構成を示した。総投与症例数 76 例 (L 群: 24 例, H 群: 25 例, C 群: 27 例) のうち, 解析対象症例数は有効性 68 例 (それぞれ 22 例, 22 例, 24 例), 安全性 74 例 (それぞれ 24 例, 24 例, 26 例), 有用性 68 例 (それぞれ 22 例, 22 例, 24 例) であった。

いずれの評価項目も 3 薬剤群間において解析対象症例数に有意な偏りは認められなかった。

解析対象から除外した症例の内訳は Table 1 に示した。

2. 背景因子

1) 患者の背景因子 (Table 2)

有効性解析対象症例において, 性, 年齢, 入院・外来, 疾患群, 重症度, 基礎疾患・合併症の有無, 抗菌薬の前投与の有無, 外科的処置の有無, 治験開始時病勢などの背景因子の分布に関して, 3 群間に有意な偏りは認められなかった。

Table 3. Isolated organisms before treatment

Organism	Group L	Group H	Group C	Statistical test
				χ^2 test
<i>S. aureus</i>	8	4	6	NS ¹⁾ p=0.540
CNS	4	5	2	
others	4	1	3	
<i>E. faecalis</i>			1	
<i>Corynebacterium</i> spp.		1	1	
GPR	1			
<i>C. freundii</i>	1			
<i>S. marcescens</i>	1			
<i>M. morgani</i>			1	
<i>Propionibacterium</i> sp.	1			
subtotal	16	10	11	
<i>S. aureus</i> , CNS included		1		
<i>S. aureus</i> + CNS		1		
<i>S. aureus</i> included	2	2		
<i>S. aureus</i> + <i>Streptococcus</i> sp. + <i>P. aeruginosa</i>		1		
<i>S. aureus</i> + <i>Corynebacterium</i> sp.		1		
<i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i>	1			
<i>S. aureus</i> + <i>X. maltophilia</i>	1			
CNS included	3	3	4	
CNS+CNS		1	1	
CNS+CNS+NFR+ <i>P. acnes</i>	1			
CNS+ α - <i>Streptococcus</i> sp.	1			
CNS+ <i>Corynebacterium</i> sp. + <i>Peptostreptococcus</i> sp.		1		
CNS+ <i>Corynebacterium</i> sp. + <i>P. acnes</i>			1	
CNS+ <i>P. magnus</i> + <i>Bacteroides</i> sp.	1		1	
CNS+ <i>V. parvula</i>		1		
CNS+ <i>P. prevotii</i>			1	
others	1	2		
<i>C. freundii</i> + <i>Citrobacter</i> sp. + <i>Bacteroides</i> sp.		1		
NFR+ <i>P. acnes</i>	1			
<i>P. magnus</i> + <i>Peptostreptococcus</i> sp.		1		
subtotal	6	8	4	
Total	22	18	15	NS ¹⁾ p=0.434

CNS: coagulase-negative staphylococci, GPR: gram-positive rod, NFR: Non-fermentation rod

¹⁾Distribution of *S. aureus*, CNS VS others, ²⁾Distribution of organisms in monomicrobial VS polymicrobial isolated organisms

Group L: azithromycin 250 mg, Group H: azithromycin 500 mg, Group C: cefaclor 750 mg

NS: not significant

2) 分離菌 (Tables 3,4)

投与前に検出された分離菌の内訳は、3薬剤群とも *S. aureus* および coagulase-negative staphylococci (CNS) が多く分離された。各菌種の分離頻度およびその MIC 分布に関して、3薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

全分離菌に対する AZM および CCL の MIC 分布をそれぞれ L 群, H 群, C 群に分けて示した。全分離菌

74 株に対する AZM の MIC のピークは 0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり、CCL の MIC のピークは 0.78~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。MIC₉₀ および MIC₉₅ はそれぞれ AZM で 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 6.25 $\mu\text{g/ml}$, CCL で 1.56 $\mu\text{g/ml}$, 25 $\mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床効果 (Table 5)

有効率 (「有効」以上の割合) は L 群で 77.3%, H 群で 90.9%, C 群で 66.7% であり、著効率は L 群, H

Table 4. Sensitivity distribution of isolates (10⁴ CFU/ml)

Tested drug	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													Total	MIC ₉₀	MIC ₉₅
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100			
AZM	L (A 1)	1	1	3	9	3	3	2	1	1	1		1	2	28	0.39	6.25
	H (B 1)	1	1	4	5	4	6	1	1	1	1			1	26		
	C (C 1)	2	2	1	3	4	6			1				1	20		
CCL	L (A 2)		2	1	1	1	5	11	3	2				2	28	1.56	25
	H (B 2)	1	1		3	2	5	3	6				2	3	26		
	C (C 2)		1		2	2	3	3	4	2			1	2	20		

Statistical test (Kruskal-Wallis test)

A1: B1: C1 N.S. $p=0.889$ A2: B2: C2 N.S. $p=0.870$

NS: not significant

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

AZM: azithromycin, CCL: cefaclor

Table 5. Clinical efficacy

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test	
		excellent	good	fair	poor	excellent	\geq good	Wilcoxon 2 Sample test	Dunnett type test
L	22	9	8	3	2	40.9	77.3	L-H: NS $p=0.593$	L-C: NS $p=0.659$ H-C: NS $p=0.296$
H	22	9	11	2		40.9	90.9		
C	24	8	8	5	3	33.3	66.7		

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

NS: not significant

Table 6. Clinical efficacy by severity

Severity	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test	
			excellent	good	fair	poor	excellent	\geq good	Wilcoxon 2 Sample test	Dunnett type test
Mild	L	4	1	3			1/4	4/4	L-H: NS $p=1.000$	L-C: NS $p=0.938$ H-C: NS $p=0.992$
	H	1		1		0/1	1/1			
	C	2	1			1	1/2	1/2		
Moderate	L	18	8	5	3	2	44.4	72.2	L-H: NS $p=0.671$	L-C: NS $p=0.611$ H-C: NS $p=0.274$
	H	20	8	10	2		40.0	90.0		
	C	21	6	8	5	2	28.6	66.7		
Severe	L	0							No test done	
	H	1	1				1/1	1/1		
	C	1	1				1/1	1/1		

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

NS: not significant

群ともに40.9%，C群で33.3%であった。L群とH群間およびL群あるいはH群とC群間において、有意差は認められなかった。

4. 重症度別臨床効果 (Table 6)

軽症例は7例 (L群4例, H群1例, C群2例), 中等症例は59例 (それぞれ18例, 20例, 21例) であり, 重症例は2例 (H群1例, C群1例) であった。2例の重症例は前述の症例検討委員会にて採否の検討が行われ経口薬での治療が可能な範疇にあると判断されたため採用した。軽症例における有効率はL群で4例中4例, H群で1例中1例, C群で2例中1例であった。L群とH群間およびL群あるいはH群とC群間において、有意差は認められなかった。

中等症例における有効率はL群で72.2%, H群で90.0%, C群で66.7%であった。L群とH群間, およびL群あるいはH群とC群間において、有意差は認められなかった。

重症例における有効以上の症例はH群, C群ともに1例中1例であった。

5. 疾患群別臨床効果 (Table 7)

第II群における有効率はL群で7例中4例, H群で4例中4例, C群で9例中7例であった。第IV群における有効率はL群で5例中4例, H群で7例中6例, C群で3例中1例であった。第V群における有効率はL群で90.0%, H群で90.9%, C群で66.7%であった。いずれの疾患群もL群とH群間, およびL群あるいはH群とC群間において、有意差は認められなかった。

6. 分離菌検出例での臨床効果 (Table 8)

投与開始前の分離菌が検出された症例における有効率はL群で85.0%, H群で93.8%, C群で80.0%であった。L群とH群間, およびL群あるいはH群とC群間において有意差は認められなかった。

7. 評価日別全般改善度 (Table 9)

評価日 (投与3日後, 5日後, 7日後ただし第V群は10日後) 別に全般改善度を比較した。3日後の改善率 (「改善」以上の割合) はL群で68.8%, H群で94.4%, C群で68.8%, 5日後の改善率はL群で76.2%, H群で100%, C群で68.2%, 7日後 (第V群は10日後) の改善率はL群で86.4%, H群で100%, C群で70.8%であった。いずれの評価日もL群とH群間において有意差は認められなかった。また, L群あるいはH群とC群間においては, 評価日が3日ありその多重性を考慮しておらず, 非盲検の比較ではあるが, 5日後の全般改善度においてH群とC群との間に, 統計的に有意差が認められた ($p=0.029$)。3日後, 7日後または10日後のL群あるいはH群とC群間において有意差は認められなかった。

8. 評価日別自他覚症状の推移 (Table 10)

各症状の程度の分布および平均を群および評価日毎に示した。すべての群において, 投与後3日後, 5日後, 7日後 (ただし第V群は10日後) と経過するにつれて症状の軽減が認められた。

9. 細菌学的効果 (Table 11)

消失率 (消失および菌交代の割合) はL群で80.0%, H群で93.8%, C群で69.2%であり, L群とH群間およびL群あるいはH群とC群間において有意差は認められなかった。

10. 分離菌別細菌学的効果 (Table 12)

単独菌分離症例における *S. aureus* の消失率はL群で7例中7例, H群で4例中4例, C群で5例中4例であった。単独菌分離症例の消失率はL群で85.7%, H群で90.0%, C群で9例中7例 (10例未満のため%表示は避けた) であった。複数菌分離症例の消失率はL群で6例中4例, H群で6例中6例, C群で4例中2

Table 7. Clinical efficacy by disease group

Disease group	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test	
			excellent	good	fair	poor	excellent	≥good	Wilcoxon 2 Sample test	Dunnett type test
II	L	7	2	2	2	1	2/7	4/7	L-C: NS p=0.723 L-H: NS p=0.275 H-C: NS p=0.672	
	H	4	2	2		2/4	4/4			
	C	9	3	4	2	3/9	7/9			
IV	L	5	2	2		1	2/5	4/5	L-C: NS p=0.257 L-H: NS p=0.861 H-C: NS p=0.133	
	H	7	3	3	1	3/7	6/7			
	C	3	1	1	1	0/3	1/3			
V	L	10	5	4	1		50.0	90.0	L-C: NS p=0.547 L-H: NS p=0.640 H-C: NS p=0.842	
	H	11	4	6	1		36.4	90.9		
	C	12	5	3	2	2	41.7	66.7		

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

NS: not significant

Table 8. Clinical efficacy by organisms

Organisms	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		Statistical test		
			excellent	good	fair	poor	excellent	≥good	Wilcoxon 2 Sample test	Dunnett type test	
<i>S. aureus</i>	L	7	4	1	2	0	4/7	5/7	L-H: NS p=0.835	L-C: NS p=0.973 H-C: NS p=0.881	
	H	4	2	2	0	0	2/4	4/4			
	C	6	2	4	0	0	2/6	6/6			
Monomicrobial isolation	others	L	7	3	4	0	3/7	7/7	L-H: NS p=0.521	L-C: NS p=0.602 H-C: NS p=0.949	
		H	6	2	3	1	0	2/6			5/6
		C	5	2	1	2	0	2/5			3/5
subtotal	L	14	7	5	2	0	50.0	85.7	L-H: NS p=0.773	L-C: NS p=0.742 H-C: NS p=0.922	
	H	10	4	5	1	0	40.0	90.0			
	C	11	4	5	2	0	36.4	81.8			
Polymicrobial isolation	L	6	2	3	1	0	2/6	5/6	L-H: NS p=0.423	L-C: NS p=0.904 H-C: NS p=0.438	
	H	6	3	3	0	0	3/6	6/6			
	C	4	1	2	1	0	1/4	3/4			
Total	L	20	9	8	3	0	45.0	85.0	L-H: NS p=0.833	L-C: NS p=0.690 H-C: NS p=0.568	
	H	16	7	8	1	0	43.8	93.8			
	C	15	5	7	3	0	33.3	80.0			

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day
NS: not significant

Table 9. Improvement rating by evaluation day

Evaluation day	Treatment group	No. of cases	Improvement rating					Improvement rate (%)			Statistical test		
			⊥	⊥	+	±	0	×	⊥	≥⊥	≥+	Wilcoxon 2 Sample test	Dunnett type test
3	L	16	2	2	7	3	1	1	2/16 (12.5)	4/16 (25.0)	11/16 (68.8)	L-H: NS p=0.277	L-C: NS p=0.942 H-C: NS p=0.261
	H	18	1	4	12	1		1/18 (5.6)	5/18 (27.8)	17/18 (94.4)			
	C	16	1	2	8	3	2	1/16 (6.3)	3/16 (18.8)	11/16 (68.8)			
5	L	21	3	7	6	3	1	1	3/21 (14.3)	10/21 (47.6)	16/21 (76.2)	L-H: NS p=0.253	L-C: NS p=0.390 H-C: NS p=0.029
	H	22	3	10	9			3/22 (13.6)	13/22 (59.1)	22/22 (100)			
	C	22	1	6	8	4	2	1	1/22 (4.5)	7/22 (31.8)	15/22 (68.2)		
7 (10)	L	22	12	4	3	1	1	1	12/22 (54.5)	16/22 (72.7)	19/22 (86.4)	L-H: NS p=0.909	L-C: NS p=0.254 H-C: NS p=0.244
	H	22	9	10	3			9/22 (40.9)	19/22 (86.4)	22/22 (100)			
	C	24	9	4	4	4	2	1	9/24 (37.5)	13/24 (54.2)	17/24 (70.8)		

⊥: cured, ⊥: markedly improved, +: moderately improved, ±: slightly improved, 0: unchanged, ×: aggravated
Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day
NS: not significant

例であった。いずれもL群とH群間およびL群あるいはH群とC群間において有意差は認められなかった。

11. 分離菌の消長 (Table 13)

分離菌全体における消失率はL群で86.2%, H群で95.8%, C群で73.7%であった。L群とH群間およびL群あるいはH群とC群間において有意差は認められなかった。

12. 副作用 (Table 14)

副作用はL群に軽度の便秘 (1例) と軽度の胃部不快感 (1例) の計2例, H群に軽度の下痢 (1例) と軽度の下痢・口唇の荒れ (1例) の計2例およびC群に中等度のむかつき (1例) と軽度の眠気 (1例) の計2例が認められた。その発現頻度に関してL群とH群間およびL群あるいはH群とC群間において有意差は認めら

Table 10. Clinical course of symptoms on each evaluation day

Evaluation day	Start of treatment			3 days after start			5 days after start			7 (10) days after treatment		
	L	H	C	L	H	C	L	H	C	L	H	C
Redness	③											
	3	11	11	8	3	1	1	2	1	1	2	2
	2	10	10	13	5	5	5	6	4	8	2	1
	1	1	1	3	5	10	8	7	10	10	5	10
	0				3	2	2	6	7	3	13	11
	mean	2.5	2.5	2.2	1.5	1.3	1.3	1.2	1.0	1.3	0.7	0.5
SD	0.6	0.6	0.7	1.0	0.8	0.8	1.0	0.8	0.8	1.0	0.6	
Swelling	③											
	3	12	9	6	2		2	1		2	2	1
	2	8	12	17	5	3	4	6	2	7	1	4
	1	2	1	1	6	12	7	4	11	7	5	8
	0				3	3	3	10	9	6	14	14
	mean	2.5	2.4	2.2	1.4	1.0	1.3	0.9	0.7	1.2	0.6	0.4
SD	0.7	0.6	0.5	1.0	0.6	0.9	1.0	0.6	1.0	1.0	0.5	
Spontaneous pain	③											
	3	7	6	5	1			1			1	
	2	8	7	8	2	3	2	2	2	2		1
	1	3	6	9	4	5	7	3	4	6	3	1
	0	4	3	2	9	10	7	15	16	14	18	20
	mean	1.8	1.7	1.7	0.7	0.6	0.7	0.5	0.4	0.5	0.3	0.1
SD	1.1	1.0	0.9	0.9	0.8	0.7	0.9	0.7	0.7	0.7	0.5	
Tenderness	③											
	3	8	9	10	2		1	2			1	1
	2	10	10	10	3	4	5	2	2	8		4
	1	2	2	2	5	8	7	7	8	7	5	4
	0	2	1	2	6	6	3	10	12	7	16	18
	mean	2.1	2.2	2.2	1.1	0.9	1.3	0.8	0.5	1.0	0.4	0.2
SD	0.9	0.8	0.9	1.1	0.8	0.9	1.0	0.7	0.8	0.7	0.4	
Induration	③											
	3	5	6	7	1			1			1	
	2	13	12	14	4	6	6	5	5	10	2	2
	1		2	1	7	9	7	10	11	9	10	8
	0	4	2	2	4	3	3	5	6	3	9	12
	mean	1.9	2.0	2.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.0	1.3	0.8	0.5
SD	1.0	0.9	0.8	0.9	0.7	0.8	0.8	0.7	0.7	0.8	0.7	
Pus	③											
	3	2	1	2	1							1
	2	9	7	8	2	1	3	3	1	5	1	
	1	4	6	3	5	7	2	7	7	2	3	2
	0	6	5	10	7	8	10	10	11	14	17	17
	mean	1.3	1.2	1.1	0.8	0.6	0.5	0.7	0.5	0.6	0.2	0.1
SD	1.0	0.9	1.1	0.9	0.6	0.8	0.7	0.6	0.9	0.5	0.3	

③: aggravated from severe, 3: severe, 2: moderate, 1: mild, 0: none

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

れなかった。いずれの副作用も投与終了後、2日以内に消失した。

13. 臨床検査値の異常変動 (Table 15)

臨床検査値の異常変動はL群に2例(総ビリルビンの軽度上昇1例, BUNの軽度上昇1例), H群に1例(ALPの軽度上昇)およびC群に1例(好酸球の軽度増多)に認められた。その発現頻度に関してL群とH

群間およびL群あるいはH群とC群間において有意差は認められなかった。

14. 安全性 (Table 16)

安全率(「安全である」の割合)はL群で83.3%, H群で87.5%, C群で88.5%であった。L群とH群間およびL群あるいはH群とC群間において有意差は認められなかった。

Table 11. Bacteriologic response

Treatment No. of group	cases	Bacteriologic response				Eradication rate ¹⁾ (%)	Statistical test	
		eradicated	decreased	replaced	unchanged		Fisher's exact test	Dunnett type test
L	20	15	1	1	3	80.0	L-H: NS p=0.355	L-C: NS p=0.644 H-C: NS p=0.160
H	16	13		2	1	93.8		
C	13	7	1	2	3	69.2		

¹⁾eradicated+replaced/No. of cases

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

NS: not significant

Table 12. Bacteriologic response by organisms

Organisms	Treatment No. of group	cases	Bacteriologic response				Eradication rate ¹⁾ (%)	Statistical test		
			eradicated	decreased	replaced	unchanged		Fisher's exact test	Dunnett type test	
<i>S. aureus</i>	L	7	6		1		7/7	No test done		
	H	4	3		1		4/4			
	C	5	4			1	4/5			
Monomicrobial isolation	others	L	7	5		2	5/7	L-H: NS p=1.000	L-C: NS p=0.986 H-C: NS p=0.933	
		H	6	4		1	5/6			
		C	4	2		1	3/4			
	subtotal	L	14	11		1	2	85.7	L-H: NS p=1.000	L-C: NS p=0.822 H-C: NS p=0.676
		H	10	7		2	1	90.0		
		C	9	6		1	2	7/9		
Polymicrobial isolation	L	6	4	1		1	4/6	L-H: NS p=0.455	L-C: NS p=0.775 H-C: NS p=0.142	
	H	6	6				6/6			
	C	4	1	1	1	1	2/4			

¹⁾eradicated+replaced/No. of cases

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

NS: not significant

Table 13. Bacteriologic response stratified by isolated organisms

Organisms	Treatment No. of group	strains	Bacteriologic response		Eradication rate (%)	Statistical test
			eradicated	persisted		
<i>S. aureus</i>	L	9	9		9/9	No test done
	H	5	5		5/5	
	C	5	4	1	4/5	
CNS	L	4	3	1	3/4	No test done
	H	4	3	1	3/4	
	C	4	2	2	2/4	
Others	L	16	13	3	81.3	No test done
	H	15	15		100	
	C	10	8	2	80.0	
Total	L	29	25	4	86.2	L-H: NS p=0.362
	H	24	23	1	95.8	
	C	19	14	5	73.7	

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

NS: not significant

15. 有用性 (Table 17)

有用率(有用以上)は、L群で77.3%、H群で90.9%、C群で66.7%であった。L群とH群間、およびL群あるいはH群とC群間において有意差は認められなかった。

III. 考 按

AZMは、①15員環アザライド系である、②血清および組織中の半減期が60~70時間である、③*S. aureus*, *S. pyogenes*に対する抗菌活性はエリスロマイシンとほぼ同等である、④多核白血球に高濃度に取り込まれ炎症部位で放出されるため炎症部位での濃度が高くなるなどの特徴を持つ。皮膚内移行については、500 mg単回投与14~15時間後の2例で2.66 μg/g, 6.36 μg/g, それぞれ皮膚/血清比は42.4, 61.7のデータがえられている¹¹⁾。また、初日500 mg, 2~5日250 mg投与終了72時間後で0.42 μg/gの皮膚内濃度が得られ、その時の血漿中濃度が0.011 μg/mlで皮膚/血漿比は38.2と報告

Table 14. Adverse reactions

Treatment group	Total no. of cases evaluated	No. of cases with adverse reaction	Incidence of adverse reaction	Patients with adverse reaction					
				symptoms	severity	day of onset	relation to test drug	drug administration	outcome
L	24	2	8.3%	Constipation	mild	2	Possible	continued	cured
				Abdominal discomfort	mild	1	Possible	continued	cured
H	24	2	8.3%	Diarrhea	mild	1	Probable	continued	cured
				Diarrhea	mild	2	Probable	finished	cured
				Dry lip	mild	0	Probable	continued	cured
C	26	2	7.7%	Nausea	moderate	1	Probable	continued	cured
				Drowsiness	mild	0	Probable	continued	cured

Statistical test

• Fisher's exact test L-H: NS p=1.000

• Dunnett type test L-C: NS p=0.995

H-C: NS p=0.995

NS: not significant

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

Table 15. Abnormal laboratory findings

Treatment group	L	H	C
Total No. of cases evaluated	23	21	24
No. of cases with abnormal laboratory findings	2	1	1
Incidence of abnormal laboratory findings	8.7%	4.8%	4.2%
Parameters (before→after)	BUN↑* (17→18→29) T-Bil↑** (0.79→1.20→0.52)	ALP↑* (171→300)	eosinophil↑* (4→11)

Relation to test drug: *possible, **probable

Statistical test

• Fisher's exact test L-H: NS p=1.000

• Dunnett type test L-C: NS p=0.739

H-C: NS p=0.995

NS: not significant

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

されている¹²⁾。500 mg 内服 3 時間後血清 0.25 µg/ml, 皮膚 0.42 µg/g の成績もある¹¹⁾。

これらのことを総合すると, AZM は皮膚科領域の感染症の治療に使用してみる価値のある薬剤と考えられた。我が国での本剤の臨床試験は 1 日 1 回 250 mg または 500 mg 3 日間内服ですすめられている。今回は 1 日内服量 250 mg と 500 mg を比較した。

対照薬としては, (1)現在広く臨床の場で使用されている, (2)安全性が確認されている¹³⁾, (3)皮膚科領域の一般細菌感染症に対する有効性も広く認められているなどにより CCL を選んだ。

AZM 250 mg と 500 mg の間は二重盲検としたが, CCL は盲検としなかった。これは AZM の適当な臨床用量を選ぶのが目的で, 評価の定まっている CCL を対照として, AZM の両用量の有用性がどのあたりにあり, その上でどちらの用量がより適切かを瀬踏みするためである。

対象疾患には, 皮膚科領域の代表的急性感染症である II 群, IV 群と, 本剤の組織浸透性が良好と考えられることより膿瘍群である V 群を選んだ。

Table 16. Overall safety

Treatment group	No. of cases	Overall safety				Safety rate (%)	Statistical test	
		safe	nearly safe	safety problems	not safe		Wilcoxon 2 Sample test	Dunnett type test
L	24	20	4	0	0	83.3	L-H: NS p=0.698	C-L: NS
H	24	21	3	0	0	87.5		p=0.821
C	26	23	3	0	0	88.5		C-H: NS p=0.993

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day

NS: not significant

Table 17. Usefulness

Treatment group	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate (%)		Statistical test	
		remarkably useful	useful	slightly useful	not useful	remarkably useful	≥ useful	Wilcoxon 2 Sample test	Dunnett type test
L	22	8	9	0	5	36.4	77.3	L-H: NS p=0.459	C-L: NS p=0.50
H	22	9	11	0	2	40.9	90.9		C-H: NS p=0.13
C	24	6	10	0	8	25.0	66.7		

Group L: azithromycin 250 mg/day, Group H: azithromycin 500 mg/day, Group C: cefaclor 750 mg/day
NS: not significant

II群とIV群をまとめると、AZM 250 mg 3日群 (L群) 12例, AZM 500 mg 3日群 (H群) 11例, CCL群 (C群) 12例で有効性が解析され, またV群ではL群10例, H群11例, C群12例で有効性が解析されたので, 各群間の症例分布には偏りはないと考えてよい。

全体の有効率はL群77.3%, H群90.9%, C群66.7%でC群<L群<H群となっている。II群+IV群では, L群8/12 (66.7%), H群10/11 (90.9%), C群8/12 (66.7%) でC群=L群<H群である。V群ではL群90.0%, H群90.9%, C群66.7%でC群<L群≤H群である。いずれも統計学的に有意差はないが数字の上ではH群がL群, C群よりよい有効率を示している。C群の有効率は過去の報告¹⁴⁻¹⁷⁾に較べると低いが, 症例数も少なくこれでC群を評価することはできないし, それはこの臨床試験の目的ではない。前述したように, 評価の定まっているCCLを対照として, AZMの適切な投与量を探るのが目的である。そうすると, AZMは250 mg 1日1回3日間投与でもCCL 250 mg, 1日3回7日間 (V群は10日間) 投与に匹敵する効果があり, AZM 500 mg 1日1回3日間はさらに高い効果を示しそうだと考えられる。

菌検出例の有効率もC群 (80.0%) <L群 (85.0%) <H群 (93.8%) である。S. aureus 検出例は少ないがL群5/7, H群4/4, C群6/6の臨床的有效率である。菌消失率はC群 (69.2%) <L群 (80.0%) <H群 (93.8%) で, S. aureusはL群9/9, H群5/5, C群4/5で消失した。この点でもAZMのH群が他群より劣っていない。

観察日毎の全般改善度は薬剤の速効性をみるのに役立つ。3日目, 5日目の著明改善率, 改善率ともに有意差はないがC群≤L群<H群である。

副作用ではいずれの群にも重篤なものはなく発現率および副作用症状ともに3群間に差はない。臨床検査値異常はL群2例, H群1例, C群1例であり, いずれも軽度のものである。

有用性もC群<L群<H群の順になっていて, AZMは250 mgまたは500 mg 1日1回3日間投与で, CCL 250 mg 1日3回7~10日間投与に劣らないと考えられ

た。

以上, どの点からみてもAZM 500 mg群の方が250 mg群より高い有効率となっていて, 副作用にも差がないことからAZM 500 mg 1日1回3日間投与を皮膚感染症の標準投与法にしてよいこととした。

文 献

- 1) Retsema J, Girard A, Schjeldkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennan L, Mason R: Spectrun 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
- 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. Stran 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—単回投与および3日間反復投与試験。日本化学療法学会雑誌: 投稿中
- 9) 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
- 10) 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
- 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年11月
- 12) ファイザー製薬: アジスロマイシン概要, 1993年5月, pp. 48~49.
- 13) 島田 馨, 鈴木修二, 砂川慶介, 安田正俊, 小原賢治, 西川 隆, 伊藤昌男: Cefaclorの安全性調査—全国規模における prospective study—日本化学療法学会雑誌 43: 27~40, 1995
- 14) 荒田次郎, 他 (11施設, 関連施設): 浅在性化膿性疾患に対する Cefdinir と Cefaclor との二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 37 (S-2): 1016~1042, 1989
- 15) 荒田次郎, 他 (14施設, 関連施設): 浅在性化膿性疾患に対する Cefditoren pivoxil と cefaclor との二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 41: 57~77, 1993
- 16) 荒田次郎, 他 (15施設, 関連施設): 浅在性化膿性疾患に対する S1108 と Cefaclor の二重盲検比較試験成績。Chemotherapy 42: 326~345, 1994
- 17) 荒田次郎, 他 (36施設): 浅在性化膿性疾患に対する SY 5555 と Cefaclor の二重盲検比較試験。Chemotherapy 42: 740~760, 1994

Clinical dose-finding study on azithromycin in the treatment of skin and skin structure infections

Jiro Arata^{1)a,b,f)}, Takao Shimoe¹⁾, Rikako Torigoe¹⁾, Akira Ohkawara²⁾, Hiroko Koizumi²⁾, Yasumasa Ishibashi^{3)b)}, Hideki Nakagawa³⁾, Kazuhiko Takehara³⁾, Tetsuya Tsuchida³⁾, Ken Iozumi³⁾, Kanako Kikuchi³⁾, Hitoshi Ohkouchi³⁾, Hisashi Takahashi⁴⁾, Shin-ichi Watanabe^{4)b)}, Masayoshi Ohsumi⁴⁾, Takanori Tomizawa⁵⁾, Kouji Yamada⁵⁾, Yoshihiro Watanabe⁵⁾, Shotaro Harada⁶⁾, Yasuhiro Kawabata⁶⁾, Michihito Niimura⁷⁾, Natsuhiko Inoue⁷⁾, Mariko Honda⁷⁾, Touru Hashimoto⁷⁾, Kazuki Ohmori⁷⁾, Kiyoshi Yokoi⁷⁾, Yukitetsu Hachisaki⁷⁾, Tetsuo Nagatani⁸⁾, Naoko Baba⁸⁾, Satoshi Yamamoto⁸⁾, Masayuki Shimizu⁹⁾, Machiko Takahashi⁹⁾, Yumi Umeda⁹⁾, Hirokazu Yasuno¹⁰⁾, Yoshihiro Ikeda¹⁰⁾, Yasuo Asada¹¹⁾, Ken-ichiro Uchida¹¹⁾, Shoso Yamamoto¹²⁾, Kenji Horiuchi¹²⁾, Hajime Kodama¹³⁾, Yasuo Yamamoto¹³⁾, Yoshiaki Hori^{14)b)}, Tetsuya Koga¹⁴⁾, Tetsuo Matsuda¹⁴⁾, Hikotaro Yoshida¹⁵⁾, Jun-ichi Hakukawa¹⁵⁾ • Keisuke Maeda¹⁵⁾, Mitsuyoshi Nakashima^{16)c)}, Kaoru Shimada^{17)d)}, Intetsu Kobayashi^{18)e)}

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

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

³⁾Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

⁴⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

⁵⁾Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

⁶⁾Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

⁷⁾Department of Dermatology, The Jikei University School of Medicine

⁸⁾Department of Dermatology, Yokohama City University, School of Medicine

⁹⁾Department of Dermatology, Mie University, School of Medicine

¹⁰⁾Department of Dermatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

¹¹⁾Department of Dermatology, Kansai Medical University

¹²⁾Department of Dermatology, Hiroshima University, School of Medicine

¹³⁾Department of Dermatology, Kochi Medical School

¹⁴⁾Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

¹⁵⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Nagasaki University

¹⁶⁾Department of Dermatology, Hamamatsu University School of Medicine

¹⁷⁾Department of Infectious Disease Institute of Medical Science, University of Tokyo (Present Address: Tokyo Senbai Hospital)

¹⁸⁾Chemotherapy Division Mitsubishi-Chemical Bio Clinical Laboratories

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

^{d)}Representative, ^{e)}Investigator for bacteriological examination,

^{f)}Author of this article

A multicenter clinical trial was conducted to determine an appropriate dosing of azithromycin (AZM), a new 15-membered antibiotic macrolide, in the treatment of skin and skin structure infections. AZM at 250 mg a day for three days (L-group), AZM at 500 mg a day for three days (H-group), and cefaclor at 250 mg t. i. d. for 7-10 days were compared. Patients were assigned randomly to a drug group after informed consent had been obtained. The L-group and H-group were given AZM in a double-blind fashion. The C-group was not blinded. The infections treated were (1)deep-seated hair follicle infections: furuncle, furunculosis and carbuncle; (2)diffuse deep-seated infections: cellulitis, erysipelas, lymphangitis, and lymphadenitis; (3)miscellaneous abscesses: subcutaneous abscess, suppurative hidradenitis, and infected atheroma. The total number of patients enrolled was 76 (L-group, 24; H-group, 25; C-group, 27). Clinical efficacy was evaluated in 68 patients (L-group, 22; H-group, 22; C-group, 24). Safety was analyzed in 74 patients (L-group, 22; H-group, 22; C-group, 24). Clinical usefulness was evaluated in 68 patients (L-group, 22; H-group, 22; C-group, 24). Clinical efficacy rates were 77.3% for the L-group, 90.9% for the H-group, and 66.7% for C-group. Differences were not statistically significant. The overall clinical improvement rates on days 3 and 5 were in descending order of H-group < L-group \geq C-group. Differences were not statistically significant. Safety rates were 83.3% for the L-group, 87.5% for the H-group, and 88.5% for the C-group. Differences were not statistically significant. Usefulness rates were 77.3% for the L-group, 90.9% for the H-group, and 66.7% for the C-group. Differences were not statistically significant. Bacteriologic response rates were 80.0% for the L-group, 93.8% for the H-group, and 69.2% for the C-group. The incidence of adverse reactions and abnormal laboratory findings were low in all three groups, and were all mild. These results suggest that the appropriate dosage of azithromycin is 500 mg once a day for 3 days in the treatment of skin and skin structure infections.