

## Azithromycinの第I相試験 —5日間反復投与試験—

丁 宗鉄・児玉和夫・矢船明史・武部雅人・高柳 博  
北里研究所バイオアトリックセンター\*

健康成人男子志願者で本試験参加に同意した12名を対象として、azithromycin (AZM) 500mg, 1日1回, 5日間反復投与時の安全性および薬物動態について検討を行った。

1. AZMの5日間反復投与時の血清中濃度推移は初回投与時と大きな差はなかった。また、尿中への未変化体の排泄においても初回あるいは3日間投与時と変わらなかった。
  2. 自覚症状については、軽度から中等度の頭痛、腹痛、軟便、下痢、上腹部圧迫感などが2例に認められたが、臨床上特に問題となるほどではないと判断された。
  3. 生理学的検査、眼科的検査(視力、眼底検査)ならびに聴力検査については、臨床上特に問題となる検査所見は認められなかった。
  4. 臨床検査については、末梢血白血球数の軽度減少が2例に認められたが、一過性で、臨床上問題とならない程度であると判断された。その他、臨床的に意味のある異常変動は認められなかった。
  5. 腸内細菌叢の検査では、本剤による特に大きな変動はみられなかった。
- 以上より、AZM 500mgを5日間反復投与した場合、臨床使用上、問題となる臨床所見は認められず、また、血清中濃度推移ならびに尿中排泄においても異常な蓄積性が認められなかったことから、臨床上安全性が高い薬剤であることが確認された。

**Key words** : azithromycin, 第I相試験, 反復投与試験, 安全性, 体内動態

Azithromycin (AZM)は、ファイザー社で研究・開発された新規マクロライド系抗生物質であり、erythromycin (EM)の14員環ラクトンにメチル置換窒素を導入し、15員環とした酸に安定なアザライド系マクロライドである。

AZMは*in vitro*においてグラム陰性菌、特にインフルエンザ菌、淋菌に対しEMよりも強い抗菌力を示し、その他グラム陽性菌、嫌気性菌にも作用する<sup>1,2)</sup>。また組織への移行性が高く、半減期が長い<sup>3)</sup>等の特徴に加え、貪食細胞に高濃度にとり込まれ、感染部位に送達されることで高い濃度のAZMが感染巣に移行することが動物での感染モデル実験で認められている<sup>4)</sup>。以上の特性より臨床においても本剤の有用性が期待されている。

本邦では、健康成人男子を対象とした第I相単回投与試験(125, 250, 500および1000mg経口投与)および3日間反復投与試験(1回250または500mg経口投与)をすでに実施し、いずれの試験でも本剤の忍容性に問題はないと判断された<sup>5)</sup>。

そこで今回、AZMのびまん性汎細気管支炎(DPB)に対する臨床効果を検討するのに先立ち、第I相試験としてAZM 1回500mgの、1日1回投与による5日間反復経口投与(総投与量2.5g)試験を計画し、本剤の安全性および

体内動態を検討することとした。

なお、本試験は北里研究所バイオアトリックセンター臨床第一相試験審査委員会(IRB)で承認後、1992年1月～3月に実施された。

### I. 試験方法

#### 1. 被験者

被験者は(株)アイ・ディー・ディーに事務局を置くボランティア会会員の志願者で選択基準を満たし、試験参加に相当と判断された12名の健康成人男子を対象とした。被験者に対して事前に本試験の目的および方法、予想される効果と危険性、薬理作用、試験開始後でも随時同意を撤回できることならびに被験者の人権保護等に関する十分な説明を行い文書による本試験参加の同意を得た。

なお、被験者の年齢は、22～29歳(平均値±標準偏差: 25.0±2.3歳)、身長は160.1～191.0cm(同: 170.4±8.4cm)および体重は53.2～78.0kg(同: 64.9±7.1kg)であった(Table 1)。

#### 2. 試験薬

ファイザー製薬(株)から北里研究所バイオアトリックセンターに提供されたAZM 250 mg錠〔1錠中にAZM水和物をAZMとして250mg(力価)含有する〕および識

\*〒108 東京都港区白金5丁目9番1号北里研究所5号館

別不能なプラセボ錠を使用した。

### 3. 試験デザイン

#### 1) 投与量の設定

本邦におけるAZMの第I相単回投与試験において、最高用量1000mgまで、また、3日間反復投与試験においては1日500mgまでの用量において安全性に問題がないことが確認されている<sup>9)</sup>。

また、海外での第I相試験として健常成人男子12例にAZMを初日1000mg(500mgを2回)、その後5日間500mgを1日1回、6日間の反復投与試験(総投与量3.5g)においても、AZMの安全性に問題がないことが確認されている<sup>9)</sup>。

これらの試験成績に基づいて、本剤500mgを1日1回、5日間(総投与量2.5g)にわたり服用させることに臨床上市障はないと判断された。

#### 2) 試験方法

本試験は識別不能のプラセボ錠を用いて二重盲検法で行い、薬剤の割り付けはコントローラー(小宮山貴子助教授、北里大学薬学部臨床薬学研究室)が無作為に行い、キーコードはコントローラーが密封保管した。また、緊急時に備え、治験責任医師も被験者個々のキーコードを保管した。キーコードの開封は、最終投与(投与7日目)後168時間目の安全性評価のための検査結果が得られた後に行った。

#### 3) 被験者数・投与方法・投与量

被験者12名をAZM群6名およびプラセボ群6名に無作為に割り付け、AZM 250mg錠を2錠、または識別不能のプラセボ2錠をそれぞれ1日1回、5日間、朝空腹時に水200mlとともに服用した。

#### 4) 試験スケジュール

被験者は所定の試験スケジュールに従って諸検査を受

けた。

なお、反復投与の継続については、被験者の一般状態、医師の診察および諸検査の成績を十分考慮して、安全性を確認しながら実施した。

#### 4. 観察・検査項目および観察・検査時期

試験期間中に、自覚症状が発現した場合は被験者自身が調査表に記入することとした。

医師による診察は身体所見等について1日目ならびに2, 3, 4日目投与前および投与2時間後、最終投与前および投与2, 24, 48時間後に実施した。

体重は1日目投与前および最終投与後48時間目、生理学的検査(血圧・脈拍数・体温)は1, 2, 3, 4日目投与前および投与後2時間、最終投与前および投与後2, 24, 48時間に、心電図(12誘導)は1日目投与前、3日目投与前、最終投与前および投与後48時間目に、眼科的検査(視力検査、眼底検査)および聴力検査(オーディオメーター: 250~8000Hz)は1日目投与前、最終投与24時間後、7日後に実施した。

臨床検査はTable 2に示した血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査について検査を実施した。

また、腸内細菌叢の好気性菌総菌数、嫌気性菌総菌数および*Clostridium difficile*の菌数(C.D. check検査を含む)を測定するため、1日目投与前、最終投与7日後、28日後に糞便を採取し、腸内細菌叢の検討およびC.D. checkによる検査を(株)三菱化学ビーシーエルにて実施した。

#### 5. 薬物動態検討のための血液・尿採取

血清中AZM濃度測定のための血液採取は1日目投与前および投与後1, 2, 3, 4, 6, 9, 12時間目、最終投与前および投与後1, 2, 3, 4, 6, 9, 12時間目、投与2~4日目は投与直前および投与後2, 3, 4時間目、最終投与時は初回と同様の時間に採血を行い、以後24時間

Table 1. Background of healthy male volunteers in the Phase I study of azithromycin

Volunteer no.	Group (drug)	Age (years)	Height (cm)	Weight (kg)
1	azithromycin	29	166.5	66.8
2	azithromycin	23	165.0	53.2
3	azithromycin	28	172.7	59.9
4	placebo	26	179.0	65.5
5	placebo	25	163.9	58.2
6	azithromycin	25	168.3	60.9
7	azithromycin	27	163.2	61.8
8	placebo	22	172.7	64.0
9	azithromycin	26	174.3	73.7
10	placebo	22	191.0	78.0
11	placebo	23	160.1	72.8
12	placebo	24	168.1	63.5
Mean ± SD		25.0 ± 2.3	170.4 ± 8.4	64.9 ± 7.1

間隔で168時間目まで行った。また、薬物の血中からの消失を確認するために、最終投与後、14日目(336時間)および28日目(672時間)に採血を行った。採血量は1回6mlとした。

採取後血液を室温で約20分間放置したのち、4℃、3000rpmで10分間遠心分離後、血清を分取して分析時まで-20℃で凍結保存した。

尿採取は投与前および投与4日目までは投与後0~2, 2~4, 4~6, 6~12および12~24時間目、最終投与後は同様に0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24時間目さらに、24~36, 36~48, 48~72, 72~84, 84~96, 96~120, 120~144, 144~156, 156~168時間目、14日目(324~336時間)、28日目(随時尿)に採取した。各尿試料は容量を測定後、それぞれ10mlずつを採取し、-20℃で分析時まで凍結保存した。

#### 6. 被験者の管理

被験者は投与40時間前より、試験終了まで下記の条件で北里研究所バイオアトリックセンターに拘束され、治験担当医師の指示に従うこととした。

飲物に関しては投与40時間前より、カフェイン含有飲料は最終投与後48時間目まで、アルコール飲料は試験終了までの間は摂取を原則として禁止した。

喫煙は毎回投与前10時間および投与後4時間目まで禁止とし、試験期間中はできるだけ安静にすることとした。

食事に関しては投与5日目までは、13:30に昼食、18:30に夕食、21:30に軽い夜食を摂らせた。その後10日目までは随時食事をとることとした。

試験期間中の帰宅等に関しては最終投与後48時間目の安全性に問題がなければ許可したが、最終投与後3日目~7日目は毎朝9時に採血、蓄尿を行うため、前日より施設内に宿泊させた。

事後検査として各被験者を投薬終了後14、28日目に来所させ、一般検査(Table 2)を行った。

#### 7. 血清中および尿中AZM濃度の測定

血清中および尿中AZM濃度測定は *Micrococcus luteus* ATCC 9341 を検定菌としたペーパーディスク法(Bioassay法<sup>7)</sup>)により行った。なお、本法における定量限界は血清で0.01 $\mu$ g/ml, 尿で0.02 $\mu$ g/mlであった。

#### 8. 統計解析

下記の項目についての統計解析は北里研究所バイオアトリックセンターが実施した。

##### 1) 体重, 血圧, 脈拍数, 体温および臨床検査値

投与前後の平均値について対応のあるt-検定(paired t-test)を行い、有意水準が5%未満( $p < 0.05$ )を統計学的に有意な変化とした。

##### 2) 体内動態解析

血中薬物動態の解析はモデルによらない方法により行った。すなわち、血清中濃度-時間曲線下面積(AUC)は初回投与後0~24時間、または96~120時間(5日目の投与後0~24時間)の濃度を用いて台形法により求めた。AUC<sub>0-∞</sub>は初回投与後24時間目の濃度を12~24時間の消失速度で除して求めたAUC<sub>24-∞</sub>に台形法で求めたAUC<sub>0-24</sub>を加えて算出した。生物学的半減期( $T_{1/2}$ )は、対数濃度-時間曲線の終末相(最終投与後120または144時間以降)の直線部から線形最小二乗法により求めた消失速度定数(Kel)を用いて、 $\ln 2/Kel$ の計算式より算出した。最高血清中濃度(Cmax)および最高血清中濃度到達時間(Tmax)は実測値を用いた。

## II. 成 績

### 1. 自他覚症状

AZM投与群の被験者No. 6に軽度~中等度の腹痛、軽度の軟便、下痢、上腹部の圧迫感、No. 7に軽度の頭痛、軟便が認められた。これらの症状は、いずれも臨床上特に問題とならないものであり、また、拘束、食事や採血などの環境因子あるいは心理的因子の影響等によるものとも考えられるが、薬剤との因果関係は不明と判断され

Table 2. Parameters of examinations in the study and follow-up

1. Medical interview	present general condition
2. Physical examination	inspection, auscultation, percussion, palpation, temperature*1, blood pressure, pulse rate, body weight
3. ECG	12-lead at rest
4. Ophthalmological test	visual acuity*3, funduscopy*3
5. Hearing acuity test	hearing acuity (250~8000 Hz)*3
6. Hematological exam.	WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, WBC differential, platelet
7. Blood chemistry	total bilirubin, direct bilirubin, GOT, GPT, guanase, LCAT, Al-P, LDH, $\gamma$ -GTP, LAP, CK, amylase, total protein, protein fraction, A/G ratio, immunoglobulin fraction, creatinine, BUN, uric acid, total cholesterol, triglyceride, NEFA, phospholipid, phospholipid fraction, cholinesterase, lipo protein fraction, lipid peroxide, Na, K, Cl, Ca, P, glucose, CRP, ANA, $\beta_2$ -microglobulin*2
8. Urinalysis	specific gravity, sediment, qualitative analysis (protein, glucose, urobilinogen, bilirubin, pH, occult blood, Ketone body), quantitative analysis (NAG, $\beta_2$ -microglobulin, creatinine clearance)*2

\*1 axillary temp    \*\*2 during the study ongoing    \*\*\*3 during the study ongoing and 2nd follow-up test  
ECG: Electro cardiogram

た。

一方、プラセボ投与群において、被験者No. 5に中等度の軟便、No. 8に軽度の腹痛、No. 10に中等度の吐き気と2回の嘔吐、No. 12に軽度の鼻水が認められた。

被験者No. 8, No. 10およびNo. 12の諸症状については、食事などの環境因子によるものと考えられ、No. 5については拘束や採血などの環境因子または心理的因子の影響等によるものと考えられた。

## 2. 生理学的検査

体重、安静時座位血圧、脈拍数および体温の平均推移をTable 3に示した。

血圧、体重については、投与後一部の項目で統計学的に有意な変動が認められたが、いずれも生理学的変動の範囲内の変化と判断され、生理学的検査については臨床上特に問題となる変化はなかった。

眼科的検査(視力検査と眼底検査)および聴力検査についても、臨床上特に問題となる変化は認められなかった。

## 3. 臨床検査

臨床検査結果のそれぞれの平均値をTable 4, 5に、また、尿検査の平均値をTable 6に示した。

血液学的検査について、被験者No. 7とNo. 2に末梢血液白血球数の軽度減少(No. 2: 投与前 $6200/\text{mm}^3 \rightarrow$ 5日目投与後24h  $4300/\text{mm}^3 \rightarrow$ 5日目投与後168h  $3100/\text{mm}^3$ , No. 7: 投与前  $4400/\text{mm}^3 \rightarrow$ 5日目投与後24h  $3100/\text{mm}^3 \rightarrow$ 5日目投与後168h  $4200/\text{mm}^3$ )が認められた。これら

は採血や拘束などの影響も考えられたが、本試験薬との関連性の可能性も否定できないと判断された。なお、これらの症例の事後検査(最終投与後14日, 28日目)において、(No. 2: $7000/\text{mm}^3 \rightarrow 7400/\text{mm}^3$ , No. 7: $4200/\text{mm}^3 \rightarrow 5900/\text{mm}^3$ )基準値内に回復していることを確認した。

その他の血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査については、一部の項目で投与開始後に基準値からの軽度の逸脱が散見されたが、生理学的変動または測定誤差範囲内の変動と判断され、臨床上問題となる変化ではなかった。

## 4. 腸内細菌叢の検索

腸内細菌叢の検索結果をAZM投与群をFig. 1-1に、プラセボ投与群についてはFig. 1-2に示した。

好気性菌群および嫌気性菌群総数については大きな変化は認められなかった。AZM投与群の被験者6名中3名(No. 2, No. 3, No. 9)に本試験薬に起因すると考えられる常在菌*Lactobacillus*菌数の減少が認められた。*Clostridium difficile*の出現は認められず、C.D. checkでの検査も陰性であった。

## 5. 事後検査

最終投与後2週間目および4週間目の事後検査時に自他覚症状、生理学的検査および臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)を行ったが、臨床上特に問題となる症状等は認められなかった。

## 6. 血清中AZM濃度の推移と薬物動態学的解析

Table 3. Mean change of physical examination

Dose	Item	D1-Pre	D5-24 h	D5-48 h
Azithromycin 500 mg (n=6)	BW (kg)	63.22 ± 7.44	—	62.90 ± 6.71
	S-BP (mmHg)	104.7 ± 4.6	98.3 ± 4.1***	100.8 ± 6.6
	D-BP (mmHg)	62.5 ± 6.6	59.3 ± 6.3	58.5 ± 5.1
	HR (/min.)	64.2 ± 3.8	67.5 ± 6.4	63.8 ± 7.4
	BT (°C)	36.18 ± 0.16	36.08 ± 0.17	36.05 ± 0.29
Placebo (n=6)	BW (kg)	66.70 ± 6.83	—	66.37 ± 6.73*
	S-BP (mmHg)	107.2 ± 6.5	100.7 ± 5.6*	100.3 ± 4.7*
	D-BP (mmHg)	64.8 ± 3.2	58.2 ± 5.5**	62.2 ± 6.8
	HR (/min.)	67.0 ± 5.9	68.7 ± 8.5	67.5 ± 11.6
	BT (°C)	36.07 ± 0.29	36.10 ± 0.23	36.18 ± 0.21

—: not done Mean ± SD

Paired t-test \*: significant at  $p < 0.05$  \*\*: significant at  $p < 0.01$  \*\*\*: significant at  $p < 0.001$

血清中濃度推移をTable 7, Fig. 2に, 薬物動態パラメータをTable 8に示した。

初回投与後の血清中薬物動態は500mg単回投与<sup>5)</sup>と同

様であり,  $T_{max}$ は2.5時間,  $C_{max}$ は $0.55 \mu\text{g/ml}$ ,  $AUC_{0-24}$ は $3.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。

5日間投与後の $T_{max}$ は2.8時間,  $C_{max}$ は $0.68 \mu\text{g/ml}$ で

Table 4-1. Mean change of clinical laboratory findings (azithromycin 500 mg 5 days)

Item \ Time	D1-Pre	D5-24 h	D5-168 h
WBC (/mm <sup>3</sup> )	5616.7 ± 699.8	4550.0 ± 838.5*	4283.3 ± 897.6*
Stab (%)	2.00 ± 0.89	2.50 ± 1.38	2.67 ± 1.21
Seg (%)	44.67 ± 7.61	44.00 ± 4.82	42.75 ± 3.55
Lymph (%)	45.7 ± 9.1	46.2 ± 6.2	47.7 ± 3.1
Mono (%)	3.83 ± 1.72	5.00 ± 1.41	2.83 ± 1.83
Eosino (%)	3.67 ± 3.20	1.83 ± 2.56	4.08 ± 3.61
Baso (%)	0.2 ± 0.4	0.5 ± 0.8	0.0 ± 0.0
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	496.0 ± 31.7	483.3 ± 40.7*	495.3 ± 40.2
Hb (g/dl)	14.82 ± 0.63	14.50 ± 0.92	14.93 ± 0.85
Ht (%)	45.25 ± 2.02	43.82 ± 2.78*	45.42 ± 2.58
MCV (μm <sup>3</sup> )	91.2 ± 2.6	90.8 ± 2.6	92.0 ± 2.6*
MCH (pg)	29.92 ± 1.03	30.05 ± 0.88	30.22 ± 1.05
MCHC (%)	32.73 ± 0.44	33.08 ± 0.42	32.90 ± 0.64
Plt (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	23.20 ± 3.63	24.70 ± 4.10	23.42 ± 4.66
Glu (mg/dl)	95.7 ± 4.7	97.8 ± 3.9	96.2 ± 7.0
TP (g/dl)	6.77 ± 0.23	6.75 ± 0.47	6.98 ± 0.36
A/G (%)	1.63 ± 0.19	1.60 ± 0.14	1.53 ± 0.10
Alb% (%)	68.07 ± 2.21	69.72 ± 2.30**	67.92 ± 1.74
α <sub>1</sub> -G% (%)	2.47 ± 0.15	2.33 ± 0.10*	2.72 ± 0.16**
α <sub>2</sub> -G% (%)	6.12 ± 0.98	6.00 ± 0.82	5.98 ± 0.72
β-G% (%)	8.93 ± 0.56	8.60 ± 0.70*	9.18 ± 0.62
γ-G% (%)	14.42 ± 1.84	13.35 ± 1.91*	14.20 ± 1.85
α-LP (%)	35.35 ± 4.02	34.22 ± 3.05	34.38 ± 4.26
Pβ-LP (%)	28.17 ± 2.71	29.37 ± 3.91	24.08 ± 4.54
β-LP (%)	34.67 ± 2.51	34.68 ± 1.61	38.03 ± 1.93**
T-Cho (mg/dl)	172.2 ± 18.5	156.5 ± 11.7*	177.0 ± 19.5
TG (mg/dl)	107.3 ± 32.6	108.0 ± 34.5	81.0 ± 25.3**
NEFA (mEq/l)	0.133 ± 0.045	0.150 ± 0.059	0.168 ± 0.099
LPO (nmol/ml)	1.08 ± 0.04	0.93 ± 0.05**	1.00 ± 0.06*
PL (mg/dl)	176.0 ± 11.1	168.7 ± 13.5**	177.3 ± 17.4
Lecit (%)	88.87 ± 2.19	87.97 ± 1.99	87.73 ± 3.91
Sphi-M (%)	9.75 ± 1.81	10.87 ± 2.23	10.87 ± 3.44
Lyzo-L (%)	1.55 ± 0.54	1.33 ± 0.36	1.55 ± 0.56
BUN (mg/dl)	14.3 ± 3.9	13.3 ± 3.6	12.5 ± 2.9
UA (mg/dl)	5.62 ± 1.01	5.60 ± 1.15	5.78 ± 0.99*
T-Bil (mg/dl)	0.77 ± 0.08	0.62 ± 0.08**	0.72 ± 0.25
D-Bil (mg/dl)	0.32 ± 0.04	0.23 ± 0.08*	0.27 ± 0.12
GOT (U/l)	16.2 ± 3.8	17.8 ± 6.6	18.2 ± 4.1

Mean ± SD (n=6) Paired t-test \* : significant at p<0.05 \*\* : significant at p<0.01

Table 4-2. Mean change of clinical laboratory findings (azithromycin 500 mg 5 days)

Item \ Time	D1-Pre	D5-24 h	D5-168 h
GPT (U/l)	14.3 ± 5.8	20.0 ± 9.5*	17.7 ± 7.0
GU (IU/l)	0.35 ± 0.10	0.35 ± 0.08	0.32 ± 0.08
LCAT (nmol/ml)	65.7 ± 7.8	65.2 ± 10.9	59.0 ± 8.8
LDH (U)	213.7 ± 22.6	213.0 ± 19.3	219.8 ± 19.2
ChE (U/l)	4892.0 ± 812.3	4629.7 ± 941.2**	4579.5 ± 858.8*
γ-GTP (U/l)	13.7 ± 4.5	13.5 ± 3.6	11.5 ± 3.1*
ALP (U/l)	187.7 ± 33.7	167.0 ± 35.0**	199.7 ± 43.9
LAP (U)	119.8 ± 9.7	121.2 ± 8.6	125.7 ± 5.9
CK (U/l)	72.5 ± 20.7	63.7 ± 11.9	106.8 ± 60.6
Amy (U/l)	217.5 ± 65.6	229.3 ± 74.3	214.5 ± 64.2
Na (mEq/l)	139.5 ± 1.4	140.0 ± 1.3	143.0 ± 1.4*
K (mEq/l)	4.25 ± 0.29	4.28 ± 0.29	4.08 ± 0.38
Cl (mEq/l)	103.2 ± 1.5	102.5 ± 1.9	102.8 ± 1.3
Ca (mg/dl)	9.33 ± 0.27	9.63 ± 0.33*	9.27 ± 0.44
P (mg/dl)	3.53 ± 0.47	3.70 ± 0.22	3.52 ± 0.52
IgG (mg/dl)	1290.5 ± 222.9	1205.2 ± 300.5	1240.3 ± 203.4
IgA (mg/dl)	145.8 ± 50.3	124.3 ± 35.1	125.7 ± 36.2
IgM (mg/dl)	95.0 ± 36.9	77.3 ± 30.5*	83.0 ± 26.8*
IgD (mg/dl)	3.32 ± 2.17	3.72 ± 2.60	3.07 ± 1.63
IgE (U/ml)	100.2 ± 143.6	112.7 ± 163.8	106.0 ± 156.6
ANA (fold)	<20	<20	<20
CRP	(-)	(-)	(-)

Mean ± SD (n=6) Paired t-test \* : significant at p<0.05 \*\* : significant at p<0.01

Table 5-1. Mean change of clinical laboratory findings (placebo 5 days)

Item \ Time	D1-Pre	D5-24 h	D5-168 h
WBC (/mm <sup>3</sup> )	6000.0 ± 2068.8	5133.3 ± 1297.2	5316.7 ± 736.0
Stab (%)	3.00 ± 1.10	3.33 ± 2.42	2.92 ± 0.80
Seg (%)	49.50 ± 5.54	48.00 ± 7.77	43.50 ± 8.12
Lymph (%)	38.67 ± 4.55	43.17 ± 8.64	48.75 ± 7.72**
Mono (%)	4.67 ± 1.86	4.17 ± 1.17	3.50 ± 2.05
Eosino (%)	3.17 ± 3.37	1.33 ± 1.03	1.17 ± 0.52
Baso (%)	1.0 ± 1.1	0.0 ± 0.0	0.2 ± 0.4
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	495.8 ± 15.9	477.8 ± 17.2**	485.8 ± 38.8
Hb (g/dl)	15.08 ± 0.83	14.50 ± 0.66**	14.88 ± 1.41
Ht (%)	45.22 ± 1.79	43.28 ± 1.51***	44.33 ± 3.53
MCV (μm <sup>3</sup> )	91.3 ± 2.8	90.7 ± 2.9*	91.5 ± 3.6
MCH (pg)	30.43 ± 1.49	30.37 ± 1.49	30.65 ± 1.66*
MCHC (%)	33.35 ± 0.76	33.48 ± 0.57	33.55 ± 1.02
Plt (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	26.42 ± 9.03	26.00 ± 8.19	24.32 ± 7.84
Glu (mg/dl)	94.0 ± 5.9	95.0 ± 4.7	94.2 ± 5.1
TP (g/dl)	7.03 ± 0.29	6.87 ± 0.57	7.05 ± 0.74

Mean ± SD (n=6) Paired t-test \* : significant at p<0.05 \*\* : significant at p<0.01  
\*\*\* : significant at p<0.001

Table 5-2. Mean change of clinical laboratory findings (placebo 5 days)

Item \ Time	D1-Pre	D5-24 h	D5-168 h
A/G (%)	1.65 ± 0.19	1.62 ± 0.24	1.47 ± 0.16**
Alb% (%)	67.40 ± 3.40	68.85 ± 3.07*	67.17 ± 2.79
α1-G% (%)	2.65 ± 0.29	2.52 ± 0.31*	2.73 ± 0.27
α2-G% (%)	6.27 ± 1.05	6.07 ± 0.80	5.98 ± 0.44
β-G% (%)	9.23 ± 0.85	8.92 ± 0.94	9.62 ± 0.88*
γ-G% (%)	14.45 ± 2.08	13.65 ± 1.90*	14.50 ± 1.98
α-LP (%)	38.85 ± 3.28	37.33 ± 3.12	37.00 ± 4.67
Pβ-LP (%)	25.63 ± 4.00	26.55 ± 3.24	23.33 ± 4.03
β-LP (%)	33.73 ± 4.07	34.37 ± 2.78	36.60 ± 2.59
T-Cho (mg/dl)	160.3 ± 27.4	149.5 ± 29.5	152.3 ± 20.7
TG (mg/dl)	95.3 ± 26.1	92.0 ± 20.9	81.2 ± 24.9
NEFA (mEq/l)	0.195 ± 0.110	0.218 ± 0.066	0.135 ± 0.092
LPO (nmol/ml)	1.02 ± 0.08	1.05 ± 0.19	1.02 ± 0.15
PL (mg/dl)	181.0 ± 15.4	175.8 ± 19.2	165.5 ± 12.5
Lecit (%)	90.28 ± 1.80	88.45 ± 2.53*	89.02 ± 1.99
Sphi-M (%)	9.13 ± 1.51	10.62 ± 2.24	9.45 ± 1.93
Lyzo-L (%)	1.25 ± 0.40	1.43 ± 0.70	1.70 ± 0.56
BUN (mg/dl)	12.8 ± 1.7	13.3 ± 1.6	13.7 ± 4.5
UA (mg/dl)	5.65 ± 0.84	5.60 ± 0.62	6.20 ± 1.56
T-Bil (mg/dl)	0.80 ± 0.24	0.60 ± 0.20*	0.73 ± 0.33
D-Bil (mg/dl)	0.35 ± 0.14	0.22 ± 0.13*	0.32 ± 0.17
GOT (U/l)	16.0 ± 3.2	16.2 ± 6.0	17.3 ± 4.9
GPT (U/l)	12.7 ± 6.9	17.2 ± 11.9	16.0 ± 8.1*
GU (U/l)	0.27 ± 0.08	0.32 ± 0.12	0.27 ± 0.10
LCAT (nmol/ml)	64.2 ± 12.6	56.3 ± 14.8*	52.5 ± 10.7**
LDH (U)	243.7 ± 30.6	235.7 ± 48.2	277.0 ± 122.6
ChE (U/l)	4776.3 ± 1071.3	4344.2 ± 949.6**	4355.3 ± 1003.3*
γ-GTP (U/l)	15.7 ± 8.1	15.2 ± 7.4	14.3 ± 3.8
ALP (U/l)	186.5 ± 24.6	169.8 ± 26.4**	205.0 ± 13.9
LAP (U)	134.3 ± 18.3	132.7 ± 17.1	137.3 ± 18.9
CK (U/l)	78.0 ± 13.4	69.8 ± 11.7*	89.5 ± 33.9
Amy (U/l)	197.0 ± 63.7	217.2 ± 71.5*	180.3 ± 51.6*
Na (mEq/l)	139.5 ± 2.1	141.2 ± 1.3*	142.3 ± 1.9
K (mEq/l)	4.15 ± 0.31	4.30 ± 0.22*	3.90 ± 0.18
Cl (mEq/l)	101.3 ± 0.8	102.7 ± 1.8	101.3 ± 3.9
Ca (mg/dl)	9.45 ± 0.22	9.55 ± 0.29	9.12 ± 0.28*
P (mg/dl)	3.60 ± 0.47	4.03 ± 0.50*	3.73 ± 0.45
IgG (mg/dl)	1380.0 ± 214.4	1169.0 ± 256.6***	1221.0 ± 295.2
IgA (mg/dl)	213.7 ± 65.1	194.8 ± 73.2*	195.3 ± 39.0
IgM (mg/dl)	105.8 ± 21.7	79.8 ± 18.7***	90.7 ± 26.4
IgD (mg/dl)	9.53 ± 5.38	10.55 ± 5.35*	8.98 ± 4.32
IgE (U/ml)	119.0 ± 156.7	123.8 ± 157.6	86.2 ± 99.3

Mean ± SD (n=6) Paired t-test \* : significant at p < 0.05 \*\* : significant at p < 0.01  
 \*\*\* : significant at p < 0.001

Table 5-3. Mean change of clinical laboratory findings (placebo 5 days)

Item \ Time	D1-Pre	D5-24 h	D5-168 h
ANA (fold)	<20 n=3 20 n=3	<20 n=2 20 n=2 40 n=2	<20 n=3 20 n=2 40 n=1
CRP	(-)	(-)	(-)

Table 6-1. Mean change of clinical laboratory findings (azithromycin 500 mg o.a.d, 5 days)

Item \ Time	D1-pre	D5-24 h	D5-168 h
U-D	1.0255 ± 0.0085	1.0260 ± 0.0055	1.0263 ± 0.0086
U-pH	6.00 ± 0.55	6.17 ± 0.26	6.08 ± 0.20
U-Pro	(-) n=4 (±) n=2	(-) n=5 (±) n=1	(-) n=4 (±) n=2
U-Glu	(-)	(-)	(-)
U-Uro	(±)	(±)	(±)
U-Bil	(-)	(-)	(-)
U-H	(-)	(-)	(-)
U-Ket	(-)	(-)	(-)
Sedi-R (/10f)	3.5 ± 0.8	5.0 ± 5.4	3.3 ± 1.0
Sedi-W (/10f)	2.2 ± 1.0	5.2 ± 5.0	4.5 ± 1.2*
CCr (ml/min)*1	94.3 ± 12.2	98.8 ± 7.1	84.5 ± 21.3
NAG (mU/h)*1	98.13 ± 18.77	134.82 ± 42.78	103.98 ± 14.63
U-β <sub>2</sub> -MG (μg/h)*1	7.75 ± 3.65	7.08 ± 0.65	5.63 ± 2.47

Mean ± SD (n=6) Paired t-test \* : significant at p < 0.05

\*1: Measured from urine collected within 12 hrs period

Table 6-2. Mean change of clinical laboratory findings (placebo)

Item \ Time	D1-pre	D5-24 h	D5-168 h
U-D	1.0230 ± 0.0052	1.0277 ± 0.0069	1.0263 ± 0.0072
U-pH	5.92 ± 0.20	6.00 ± 0.55	5.92 ± 0.38
U-Pro	(-) n=5 (±) n=1	(-) n=3 (±) n=3	(-)
U-Glu	(-)	(-)	(-)
U-Uro	(±)	(±)	(±)
U-Bil	(-)	(-)	(-)
U-H	(-)	(-)	(-)
U-Ket	(-)	(-)	(-)
Sedi-R (/10f)	3.3 ± 1.0	3.0 ± 1.7	3.0 ± 0.9
Sedi-W (/10f)	1.7 ± 0.5	6.3 ± 4.4*	4.8 ± 1.0**
CCr (ml/min)*1	69.7 ± 29.6	86.0 ± 30.9	79.5 ± 26.6
NAG (mU/h)*1	115.58 ± 54.14	139.17 ± 73.13	110.97 ± 39.87
U-β <sub>2</sub> -MG (μg/h)*1	21.70 ± 39.29	34.77 ± 72.54	23.93 ± 46.72

Mean ± SD (n=6) Paired t-test \* : significant at p < 0.05 \*\* : significant at p < 0.01

\*1: Measured from urine collected within 12 hrs period

初回投与時に較べて、若干、上昇した。投与後24時間の血清中濃度( $C_{24}$ )は漸増し、5日目の $C_{24}$ は $0.14\mu\text{g/ml}$ であった。また、 $\text{AUC}_{96-120}$ (5日目投与後0~24時間のAUC)は $5.65\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ であり、初回投与時の $\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $5.46\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )と同等であった。終末相(最終投与後120または144時間以降)の $T_{1/2}$ は98.9時間で500mg単回投与時(投与後48~168時間の $T_{1/2}$ ; 61.9時間)と比べて

若干延長したがAZMの $T_{1/2}$ は経時的に延長する傾向があり、反復投与による変動は顕著ではなかった。

#### 7. 尿中排泄

尿中濃度および尿中排泄率をTable 9に示した。

尿中濃度は毎回投与後0~4時間で最高値を示し、毎回投与後24時間の排泄率は1日投与量に対して6.9%~10.9%であり、初回投与後11日間の累積排泄率は総投

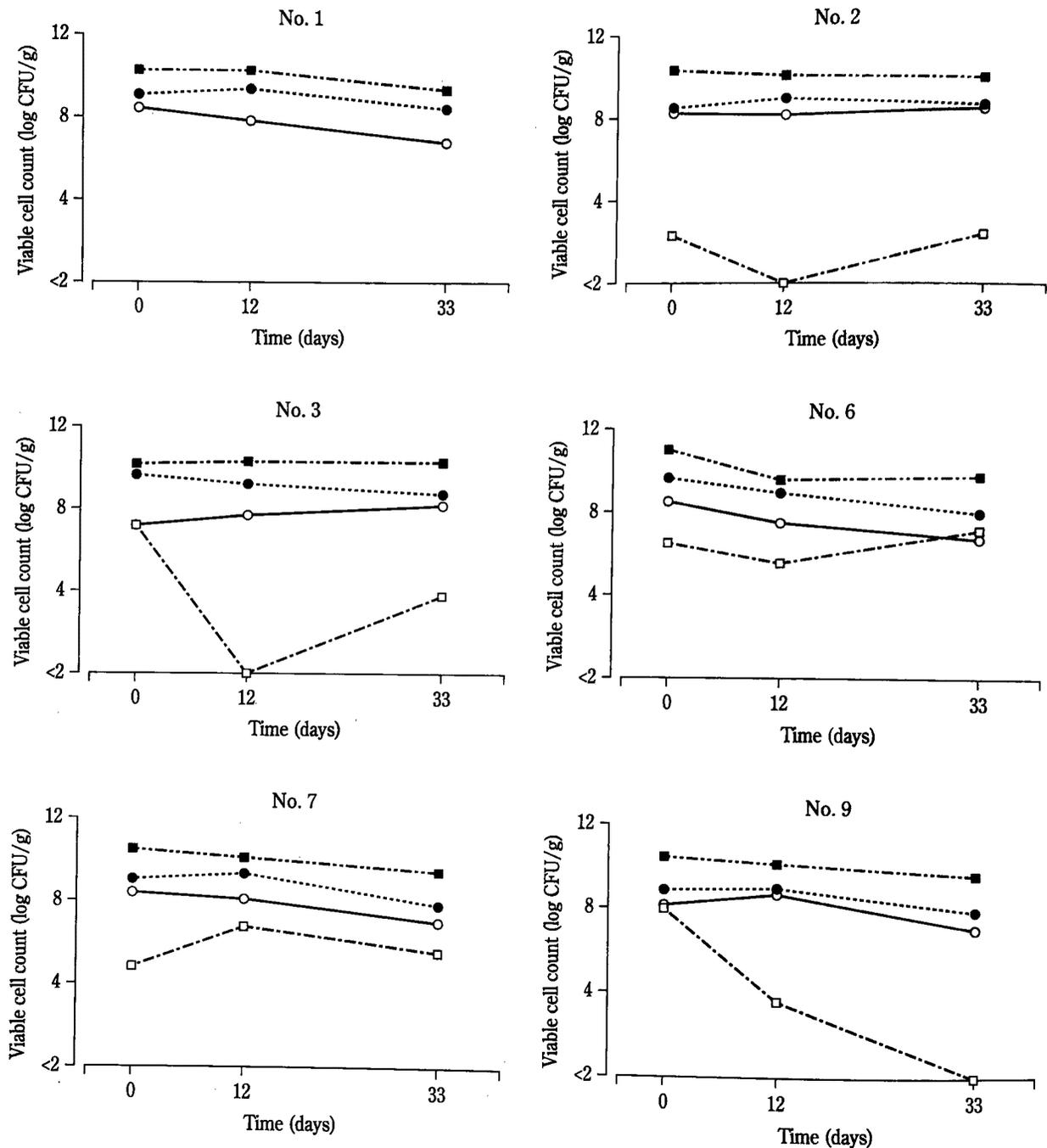


Fig. 1-1. Changes in the intestinal microflora of healthy volunteers after oral administration of azithromycin (500 mg o.a.d, 5 days).

○—○: Total aerobes ●—●: *Bifidobacterium* □—□: *Lactobacillus* ■—■: Total anaerobes

与量の12.0%であった。

### Ⅲ. 考 察

健康成人12名に対しAZM 500mgの1日1回、5日間反復投与時の安全性および薬物動態の検討を行った。

AZMの5日間反復投与時のCmaxは投与期間中増大せず、先に行った、500mg3日間反復投与時と同様の傾向がみられた<sup>5)</sup>。このことは動物試験<sup>6)</sup>で認められている

ようにAZMが極めて高い組織移行性を示し、血清中濃度は組織内濃度の1/20~1/200程度に過ぎないことからCmaxに差がでなかったと考えられる。また、毎回投与後24時間の血清中濃度(C<sub>24</sub>)は徐々に増加するが、4~5日目で上昇傾向が緩やかとなったこと、ならびにAUC<sub>96~120</sub>が初回投与時のAUC<sub>0~∞</sub>と同等であったことから5日間の反復投与でほぼ定常状態になることが推

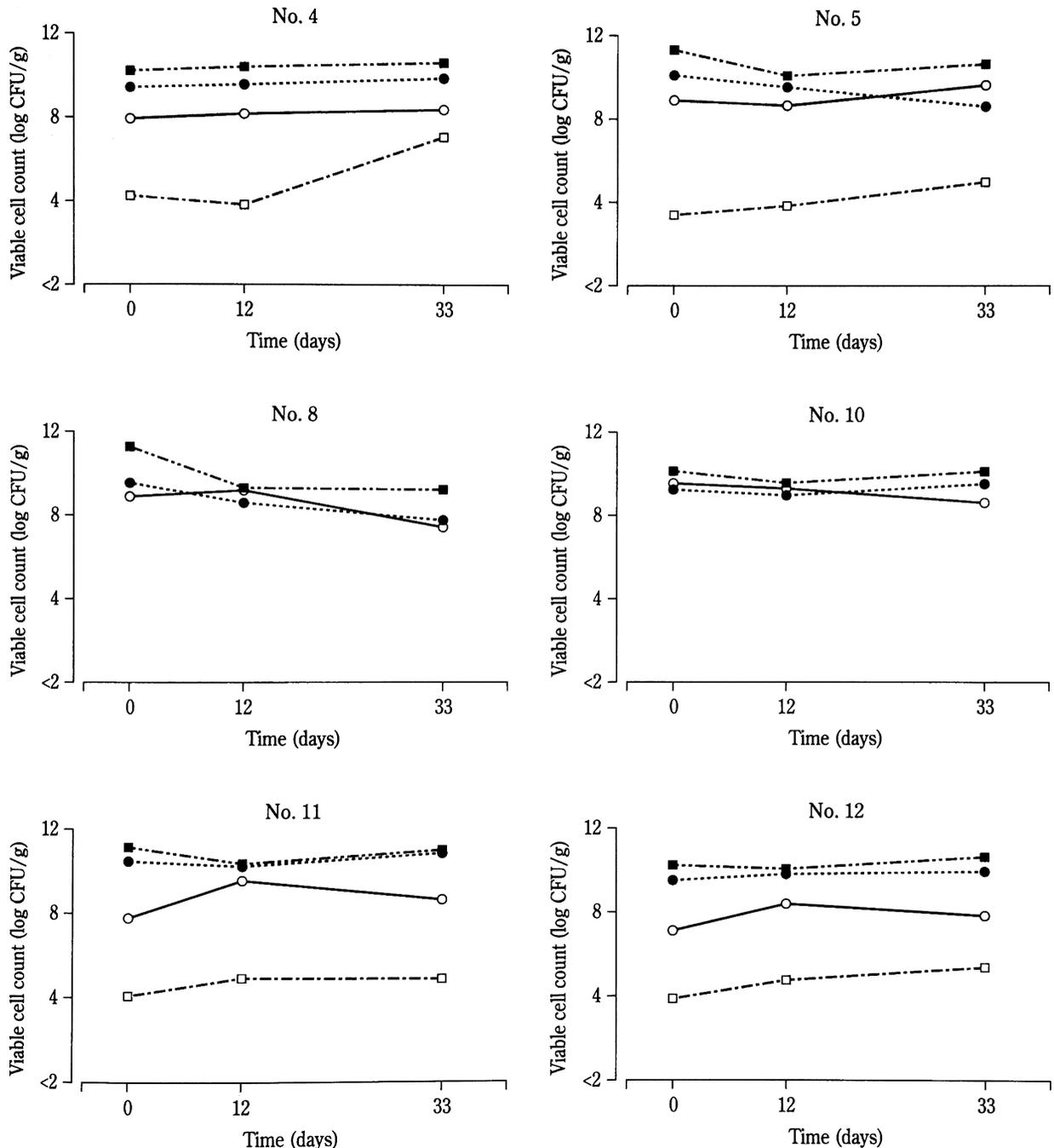


Fig. 1-2. Changes in the intestinal microflora of healthy volunteers after oral administration of placebo (5 days).

○—○: Total aerobes ●—●: *Bifidobacterium* □—□: *Lactobacillus* ■—■: Total anaerobes

察された。

一方、AZMの尿中排泄は5日間投与においても低く、単回ならびに3日間投与時<sup>5)</sup>と変わらず、投与薬物の多くは胆汁<sup>6)</sup>や腸管腔への分泌<sup>6)</sup>を介して糞便中に排泄されるものと考えられた。

また、安全性については、6例中2例に軽度から中等度の頭痛、腹痛、軟便、下痢、上腹部圧迫感が認められたが、臨床的特に問題となるほどではないと判断された。

以上の結果より、本剤は5日間反復投与試験において、安全性に関しては特には問題となる点は認められず、ま

Table 7. Serum concentration of azithromycin after multiple oral administration (500 mg o.a.d, 5 days)

( $\mu\text{g/ml}$ )

	Time after administration (h)															
	1	2	3	4	6	9	12	24	48	72	96	120	144	168	336	672
Day 1	0.208 $\pm 0.206$	0.410 $\pm 0.272$	0.335 $\pm 0.224$	0.258 $\pm 0.058$	0.232 $\pm 0.061$	0.143 $\pm 0.029$	0.115 $\pm 0.025$	0.065 $\pm 0.012$								
Day 2	—	0.455 $\pm 0.324$	0.523 $\pm 0.129$	0.368 $\pm 0.057$	—	—	—	0.093 $\pm 0.020$								
Day 3	—	0.418 $\pm 0.224$	0.597 $\pm 0.206$	0.395 $\pm 0.079$	—	—	—	0.123 $\pm 0.026$								
Day 4	—	0.587 $\pm 0.331$	0.435 $\pm 0.069$	0.372 $\pm 0.090$	—	—	—	0.140 $\pm 0.035$								
Day 5	0.340 $\pm 0.315$	0.418 $\pm 0.369$	0.343 $\pm 0.208$	0.443 $\pm 0.109$	0.313 $\pm 0.026$	0.240 $\pm 0.042$	0.195 $\pm 0.021$	0.142 $\pm 0.027$	0.110 $\pm 0.026$	0.075 $\pm 0.023$	0.052 $\pm 0.017$	0.043 $\pm 0.012$	0.033 $\pm 0.005$	0.027 $\pm 0.005$	0.007 $\pm 0.005$	ND

Data are expressed as the mean value  $\pm$  SD for 6 volunteers —: Sample was not collected  
ND: not detected ( $< 0.01 \mu\text{g/ml}$ )

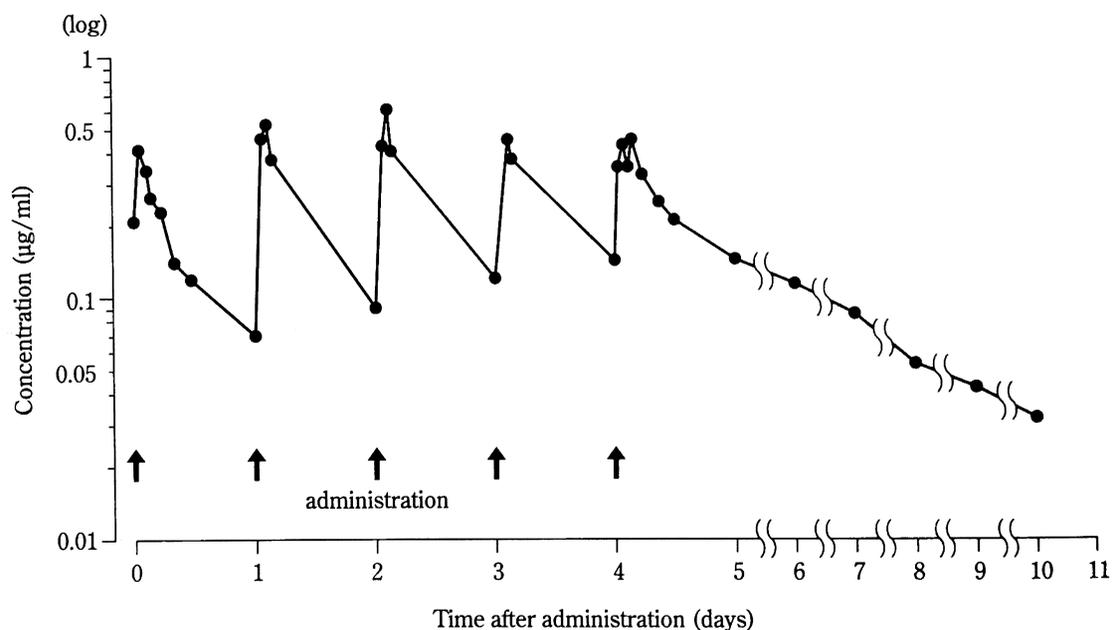


Fig. 2. Serum concentration of azithromycin after multiple dose (500 mg o.a.d, 5 days) (Mean, n=6).

Table 8. Pharmacokinetic parameters of azithromycin in healthy male volunteers after multiple oral administration (500 mg o.a.d, 5 days)

Dose (mg)	Tmax (h)	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC <sub>0-24</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	AUC <sub>96-120</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)
500	Day 1	2.5 $\pm$ 1.9	0.55 $\pm$ 0.20	3.60 $\pm$ 0.75	5.46 $\pm$ 1.12	—
	Day 5	2.8 $\pm$ 1.3	0.68 $\pm$ 0.27	—	—	5.65 $\pm$ 1.14
						98.9 $\pm$ 14.8

Data are expressed as the mean value  $\pm$  SD for 6 volunteers —: not calculated T<sub>1/2</sub>: terminal phase

Table 9. Urinary concentration and excretion of azithromycin in healthy male volunteers after multiple oral administration (500 mg o.a.d, 5 days)

Dose		Time after administration (h)					Cumulative excretion (% of daily dose)	
		0~2	2~4	4~6	6~12	12~24		
500 mg	day 1	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	61.37 $\pm 74.14$	87.18 $\pm 63.41$	40.96 $\pm 41.12$	23.07 $\pm 9.69$	18.15 $\pm 6.50$	6.9 $\pm 2.1$
		excretion (% of dose)	1.2 $\pm 1.0$	1.7 $\pm 1.0$	1.1 $\pm 0.5$	1.7 $\pm 0.5$	1.3 $\pm 0.4$	
	day 2	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	51.72 $\pm 46.35$	93.82 $\pm 47.89$	21.99 $\pm 12.60$	29.53 $\pm 9.43$	29.58 $\pm 14.34$	8.3 $\pm 1.7$
		excretion (% of dose)	1.0 $\pm 0.8$	2.3 $\pm 0.6$	1.1 $\pm 0.6$	1.9 $\pm 0.3$	2.0 $\pm 0.5$	
	day 3	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	37.72 $\pm 30.32$	141.82 $\pm 98.38$	51.41 $\pm 36.88$	41.73 $\pm 18.80$	30.82 $\pm 6.55$	9.7 $\pm 2.4$
		excretion (% of dose)	0.8 $\pm 0.9$	2.7 $\pm 0.9$	1.3 $\pm 0.3$	2.3 $\pm 0.6$	2.5 $\pm 0.5$	
	day 4	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	66.12 $\pm 58.03$	76.80 $\pm 29.26$	49.07 $\pm 22.91$	45.37 $\pm 12.83$	39.95 $\pm 9.57$	10.9 $\pm 2.6$
		excretion (% of dose)	1.5 $\pm 1.1$	2.7 $\pm 0.5$	1.6 $\pm 0.5$	2.4 $\pm 0.8$	2.8 $\pm 0.5$	
	day 5	concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	51.82 $\pm 45.28$	49.16 $\pm 42.91$	33.63 $\pm 17.66$	38.08 $\pm 8.22$	30.20 $\pm 9.09$	10.8 $\pm 2.9$
		excretion (% of dose)	1.6 $\pm 1.4$	1.9 $\pm 1.2$	1.5 $\pm 0.5$	2.9 $\pm 0.6$	2.9 $\pm 0.5$	

Dose	Cumulative excretion (% of total dose)										
	day 1	day 2	day 3	day 4	day 5	day 6	day 7	day 8	day 9	day 10	day 11
500 mg	6.9 $\pm 2.1$	7.6 $\pm 1.7$	8.3 $\pm 1.7$	8.9 $\pm 1.9$	9.3 $\pm 2.0$	10.2 $\pm 2.2$	10.8 $\pm 2.4$	11.2 $\pm 2.4$	11.5 $\pm 2.5$	11.8 $\pm 2.6$	12.0 $\pm 2.6$

Data are expressed as the mean value  $\pm$  SD for 6 volunteers

た、体内動態についても5日間反復投与によりほぼ定常状態に達することが認められた。

### 文 献

- 1) Retsema J A, Girard A, Schelkly 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Pechere J C: The activity of azithromycin in animal model of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*: Vol. 10. No. 10, 821~827, 1991
- 5) 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* 43(S-6): 139~163, 1995
- 6) Wise R: The pharmacokinetics of Azithromycin. *Rev. Contemp. Pharmacother*: VOL. 5. No. 5, 329~340, 1994
- 7) 沢田安房, 武藤秀弥, 榎垣一憲, 下岡新雄: Azithromycinの体内濃度測定法に関する研究。 *日本化学療法学会雑誌* 43(S-6): 100~109, 1995
- 8) 武藤秀弥, 窪江有夏, 木村泰子, 斎藤享, 関口金雄, 榎垣一憲, 下岡新雄: Azithromycinの動物における体内動態に関する研究。 *日本化学療法学会雑誌* 43(S-6): 110~121, 1995

Phase I study of azithromycin  
— Multiple dose for 5 days —

Jong-Chol Cyong, Kazuo Kodama, Akifumi Yafune, Masato Takebe and Hiroshi Takayanagi

Kitasato Institute Bio-latric Center

5-9-1 Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108, Japan

A phase I multiple dose studies of azithromycin (AZM) was carried out in healthy male volunteers to evaluate safety and pharmacokinetics.

No appreciable change was observed in the pharmacokinetics of AZM during repeated oral dosing.

Safety was assessed by physical examinations, including ophthalmological and hearing acuity tests performed prior to and after administration. No clinically significant changes were observed in any of the safety parameters. There were no side effects, other than mild to moderate headache, abdominal pain, upper abdomen pressure sensation, loose stools and diarrhea, observed in two patients and there were no abnormal laboratory findings attributable to azithromycin.

We conclude that AZM was generally well tolerated, and there were no clinically significant adverse effects.

Azithromycin is potentially useful antimicrobial agent which merits further clinical study.