

## Azithromycinの第I相試験 —食事の影響の検討—

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8名を対象に1群4名のクロスオーバー法により、食後または空腹時にazithromycin (AZM) 500mgを単回経口投与し、AZMの体内動態に及ぼす食事の影響を調べ、同時に安全性について検討した。

食後または空腹時投与でAZMの血清中濃度はほぼ同じ推移を示し、最高血清中濃度到達時間(T<sub>max</sub>)、最高血清中濃度(C<sub>max</sub>)、血清中濃度時間-曲線下面積(AUC)および血清中濃度半減期(T<sub>1/2</sub>)は食後または空腹時投与間でt-検定による有意差を認めなかった。また、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)において、臨床上特に問題となる検査所見は認められなかった。自他覚症状においても臨床上特に問題となる症状は認められなかった。

**Key words** : azithromycin, 第I相試験, 体内動態

Azithromycin (AZM) はerythromycin (EM) の9位にN-メチル基を導入した半合成15員環マクロライドであり、ファイザー社で開発されたアザライド系抗生物質である。

本剤は*in vitro*においてグラム陰性菌、特にインフルエンザ菌、淋菌に対してEMよりも強い抗菌力を示し、さらにグラム陽性菌、嫌気性菌にも作用することが知られている<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、本剤は食細胞に高濃度に取り込まれ感染部位に移行し、食細胞の菌貪食が引きがねとなり感染組織中へ遊離することが前臨床試験で確かめられており<sup>4)</sup>、感染動物実験においても優れた治療効果が認められている<sup>5)</sup>。

海外における臨床試験では上気道感染症<sup>6)</sup>、下気道感染症<sup>7)</sup>、皮膚科領域感染症<sup>8)</sup>、耳鼻科領域感染症<sup>9)</sup>、性行為感染症<sup>10)</sup>等において検討され、優れた有効性と安全性が確認されている。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)で本剤の安全性および体内動態が確認されている<sup>11)</sup>。

今回、健康成人男子志願者を対象として、本剤の吸収に及ぼす食事の影響と安全性について検討したのでその成績について報告する。

### I. 試験方法

#### 1. 被験者

Table 1に示す8名の健康成人男子志願者を被験者とし

た。これらの被験者は試験に先立ち、試験の目的、方法、薬剤の性質等について説明を受けた後書面により同意し、事前の健康診断において特に異常が認められなかった者である。その結果、被験者の平均年齢は22.5歳(20~27歳)、平均身長は171.8cm(166.5~178.2cm)および平均体重は57.9kg(46.5~75.0kg)であった。

#### 2. 試験薬および投与方法

AZM 250mg錠(1錠中にAZM水和物をAZMとして250mg(力価)含有する)2錠をクロスオーバー法により、食後または空腹時に単回投与した。被験者1群4名の2群をラテン方格法で割りつけし、一期と二期の休薬期間を4週間とした。

薬剤の服用は食後投与群では朝食後30分後、また、空腹時投与群では朝空腹時にAZM 250mg錠2錠を水200mlと共に服用した。

#### 3. 採血、採尿

AZM服用直前、服用後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144および168時間の各時点で血液6mlを採取した。採取後室温で約20分間放置した後4℃ 3000rpmで10分間遠心分離した後血清を分取し、分析時まで-20℃で凍結保存した。また、同時にAZM服用前、服用後0~2, 2~4, 4~6, 6~12, 12~24, 24~36, 36~48, 48~72, 72~96, 96~120, 120~144および144~168時間の間隔で蓄尿した。各時間帯の尿量を記録した後、濃度測定用として50mlを採取し、分析時まで-20℃で凍結保存した。

\*〒108 東京都港区白金5丁目9番1号北里研究所5号館

## 4. 血清および尿中濃度の測定法

血清および尿中AZM濃度を高速液体クロマトグラフィー電気化学検出法(HPLC-ECD法)<sup>12)</sup>によりファイザー製薬株式会社新薬開発センターで測定した。

## 5. 診察, 自覚症状, 体重, 血圧, 脈拍数, 体温および臨床検査

本試験の検査項目をTable 2に示した。

医師による診察(身体所見, 問診)は投与前, 投与後2, 24, 48時間目に行い, 自覚症状は発現した時点で被験者自身が調査表に記入することとした。

体重は投与前および投与後48時間目に, その他の生理学的検査(安静時座位血圧, 脈拍数, 体温)は投与前および投与後2, 24, 48時間目に行った。臨床検査は血液学的検査, 血液生化学的検査および尿検査を投与前, 投与後24, 48時間目および10日目に行った。臨床検査の測定は(株)三菱化学ビーシーエルが実施した。

## 6. 血清中濃度パラメータ

AZM投与後の血清中濃度パラメータのうちCmax, Tmaxは血清中濃度の実測値から求めた。AZMの血清中濃度推移は多相性を示したため, Tmax-9時間, 9-48時間および48-168時間(終末相)のT<sub>1/2</sub>を求めた。T<sub>1/2</sub>は対数濃度-時間曲線の線形最小二乗法により求めた消失速度定数(Kel)を用いて,  $\ln 2 / \text{Kel}$ の計算式により算出した。AUC<sub>0-168</sub>は台形法により算出し, AUC<sub>0-∞</sub>は

AUC<sub>0-168</sub>に投与後168時間の濃度(C<sub>168</sub>) / Kel (48-168)の値を加え算出した。

## 7. 解析方法

血清中濃度, 血清中濃度パラメータおよび尿中排泄率についての統計解析は空腹時投与と食後投与の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。

生理学的検査および臨床検査値についても同様に, 投与前と比較して投与後の値について対応のあるt-検定を行い, 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。

## II. 試験成績

## 1. 血清中濃度

血清中AZM濃度および血清中濃度パラメータをTable 3に, 血清中AZM濃度推移をFig. 1に示した。

血清中AZM濃度は食後投与と空腹時投与ではほぼ同様の推移を示し, ほとんどの測定時点で有意差は認められなかった。血清中濃度パラメータにおいては食後投与群のTmaxは投与後2.6時間に見られ, 空腹時投与群では2.0時間であり, Cmaxは食後投与群で0.47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 空腹時投与群で0.65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。Tmaxは食後投与群で空腹時投与群に比べ遅くなる傾向にあり, 食後投与群のCmaxは空腹時投与群に比べて平均で約28%低かったが, いずれも有意差は認められなかった。AUC<sub>0-168</sub>は

Table 1. Background of characteristics and allocation of healthy male volunteers

Group (period)	Volunteer no.	Age (y)	Height (cm)	Weight (kg)
after meal (I) ↓ fasting state (II)	1	20	177.0	75.0
	2	22	167.0	52.5
	3	20	178.2	57.0
	4	23	172.0	51.0
fasting state (I) ↓ after meal (II)	5	27	173.3	62.0
	6	21	166.5	60.0
	7	26	171.5	59.5
	8	21	168.9	46.5
Mean $\pm$ SD		22.5 $\pm$ 2.7	171.8 $\pm$ 4.3	57.9 $\pm$ 8.6

Table 2. Parameters of examination

Medical interview	Past medical history**, family history**, presense or absence of drug hypersensitivity**, present general condition
Physical examination	Inspection, auscultation, percussion, palpation, body temperature*, blood pressure, pulse rate, body weight, body height**, obesity**
Electro cardiogram	12-lead at rest**
Hematology exam.	WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, MCHC, WBC differential, platelet
Blood chemistry	Total bilirubin, direct bilirubin, GOT, GPT, guanase, LCAT, Al-P, LDH, $\gamma$ -GTP, LAP, CK, amylase, albumin, total protein, A/G ratio, creatinine, BUN, uric acid, total cholesterol, triglyceride, phospholipid, Non-esterified fatty acid, Na, K, Cl, Ca, P, glucose, CRP
Urinalysis	Specific gravity, sediment qualitative analysis (protein, glucose, urobilinogen, bilirubin, pH, occult blood, ketone body)
Others	HBs antigen titer** serological test for syphilis**

\* axillary temperature \*\* at screening only

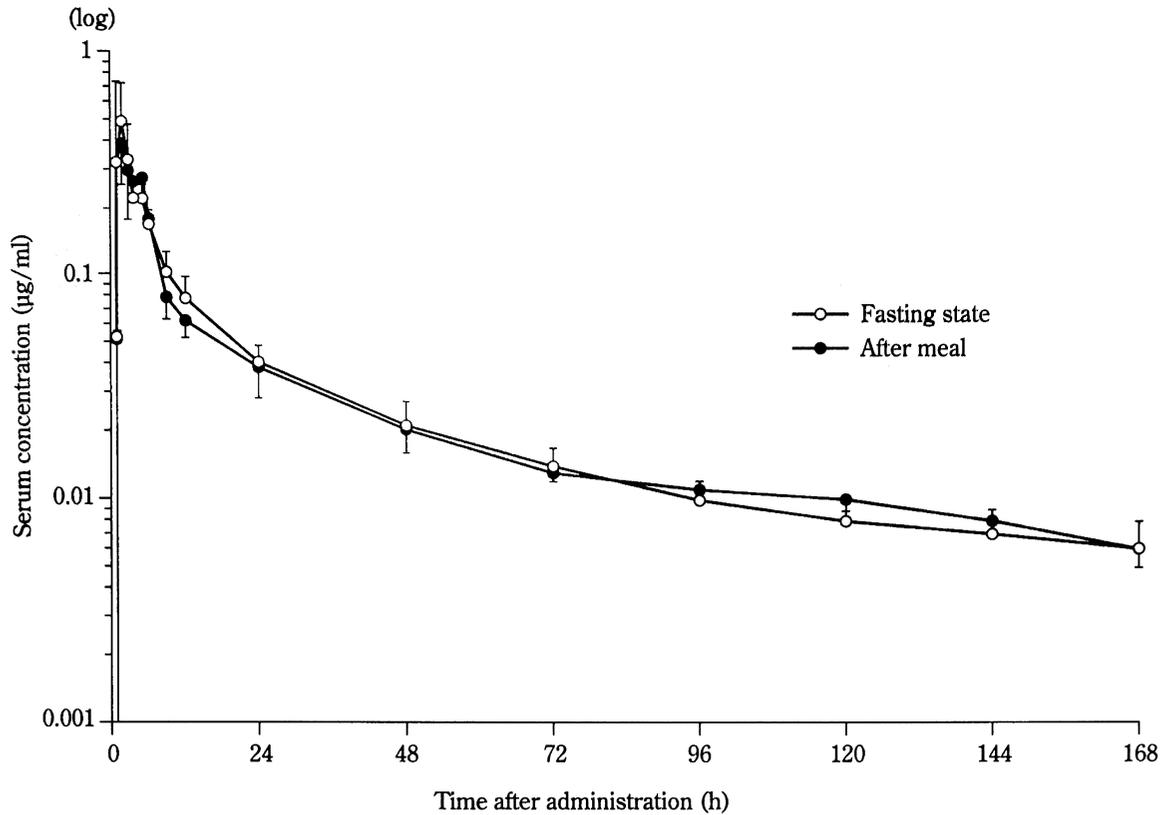


Fig. 1. Serum levels of azithromycin in healthy male volunteers after single oral administration of azithromycin at a dose of 500 mg in fasting state or after meal (Mean±SD, n=8).

Table 3. Serum concentrations and pharmacokinetic parameters of azithromycin following single oral administration of 500 mg azithromycin to healthy male volunteers under fasting state or after meal

Subject no.	Serum concentration (µg/ml)/Time after dose (h)																T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC (µg·h/ml)			T <sub>1/2</sub> (h)		
	0.5	1	2	3	4	5	6	9	12	24	48	72	96	120	144	168			0-168	0→∞	Peak-9	9-48	48-168	
After meal																								
I	1	0.077	0.286	0.452	0.258	0.252	0.242	0.167	0.079	0.062	0.036	0.024	0.014	0.011	0.010	0.009	0.007	2	0.452	4.86	5.63	3.0	23.9	76.8
	2	0.009	0.029	0.264	0.211	0.275	0.438	0.184	0.068	0.052	0.030	0.017	0.012	0.012	0.010	0.008	0.007	5	0.438	4.22	5.22	1.6	20.5	99.8
	3	0.026	0.098	0.231	0.153	0.315	0.237	0.144	0.064	0.058	0.033	0.020	0.013	0.011	0.009	0.007	0.006	4	0.315	4.04	4.67	2.2	23.2	72.1
	4	0.008	0.127	0.383	0.380	0.260	0.303	0.212	0.082	0.061	0.038	0.019	0.013	0.011	0.009	0.008	0.007	2	0.383	4.76	5.64	3.1	19.5	87.6
II	5	0.139	0.540	0.590	0.238	0.224	0.261	0.187	0.105	0.072	0.040	0.018	0.014	0.010	0.010	0.008	0.006	2	0.590	5.25	5.95	3.4	16.3	81.2
	6	0.013	0.578	0.546	0.445	0.261	0.233	0.212	0.105	0.078	0.057	0.028	0.016	0.013	0.011	0.009	0.006	1	0.578	6.20	6.72	3.1	21.9	60.7
	7	0.007	0.149	0.230	0.197	0.273	0.231	0.181	0.066	0.049	0.024	0.015	0.013	0.012	0.009	0.009	0.007	4	0.273	3.88	5.01	2.4	19.2	111.9
	8	0.114	0.735	0.432	0.444	0.223	0.300	0.169	0.072	0.066	0.042	0.019	0.012	0.009	0.009	0.006	0.005	1	0.735	5.19	5.67	2.5	20.2	66.5
mean		0.049	0.318	0.391	0.291	0.260*	0.281	0.182	0.080*	0.062	0.038	0.020	0.013	0.011	0.010	0.008	0.006	2.6	0.47	4.80	5.56	2.7	20.6	82.1
±SD		0.053	0.264	0.140	0.115	0.030	0.070	0.023	0.017	0.010	0.010	0.004	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	1.5	0.15	0.76	0.62	0.6	2.4	17.2
Fasting state																								
I	1	0.011	0.039	0.368	0.621	0.234	0.271	0.157	0.135	0.100	0.043	0.027	0.018	0.012	0.008	0.006	0.005	3	0.621	5.54	5.88	3.2	17.5	48.0
	2	0.011	0.031	0.022	0.153	0.281	0.239	0.183	0.074	0.048	0.030	0.014	0.009	0.008	0.007	0.005	0.005	4	0.281	3.30	3.90	2.5	17.7	82.6
	3	0.012	0.018	0.493	0.261	0.216	0.187	0.178	0.090	0.086	0.041	0.014	0.011	0.010	0.010	0.008	0.007	2	0.493	4.54	5.87	3.2	14.2	131.7
	4	0.038	1.076	0.625	0.302	0.284	0.215	0.189	0.106	0.100	0.051	0.029	0.016	0.010	0.009	0.007	0.005	1	1.076	6.38	6.75	2.6	20.4	51.2
II	5	0.058	0.735	0.468	0.349	0.198	0.237	0.183	0.135	0.092	0.048	0.027	0.014	0.013	0.011	0.010	0.009	1	0.735	6.07	7.20	3.4	18.0	87.3
	6	0.025	0.010	0.779	0.367	0.219	0.225	0.192	0.109	0.068	0.037	0.020	0.014	0.012	0.009	0.007	0.006	2	0.779	5.06	5.66	2.8	17.4	69.4
	7	0.037	0.083	0.635	0.354	0.185	0.253	0.153	0.095	0.073	0.038	0.016	0.011	0.007	0.006	0.005	0.004	2	0.635	4.46	4.81	2.8	15.6	61.6
	8	0.221	0.592	0.481	0.192	0.145	0.138	0.120	0.075	0.058	0.039	0.021	0.015	0.009	0.007	0.005	0.004	1	0.592	4.53	4.81	2.7	22.5	49.2
mean		0.052	0.323	0.484	0.325	0.220	0.221	0.169	0.102	0.078	0.041	0.021	0.014	0.010	0.008	0.007	0.006	2.0	0.65	4.99	5.61	2.9	17.9	72.6
±SD		0.070	0.418	0.226	0.143	0.047	0.042	0.025	0.024	0.019	0.007	0.006	0.003	0.002	0.002	0.002	0.002	1.1	0.23	1.00	1.08	0.3	2.6	28.2

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

食後投与群で $4.80\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ 、空腹時投与群では $4.99\mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり、終末相(投与後48~168時間)の $T_{1/2}$ は食後投与群で82.1時間、空腹時投与群で72.6時間であったが、いずれも有意差は認められなかった。

## 2. 尿中濃度

尿中AZM濃度および排泄率をTable 4に、尿中AZM濃度および累積排泄率をFig. 2に示した。

食後投与および空腹時投与いずれにおいてもAZMの尿中濃度は投与後2~4時間に最も高く、それぞれ $104.12\mu\text{g/ml}$ および $121.94\mu\text{g/ml}$ であった。投与後168時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ8.2%および8.3%と両群ともほぼ等しく、各時間毎の排泄率および168時間までの累積排泄率において食後投与および空腹時投与で有意差は認められなかった。

## 3. 自他覚症状

自覚症状として、食後投与および空腹時投与において同一被験者に軽度の腹痛と下痢が、また、空腹時投与において被験者1名に軽度の腹部不快感が認められた。いずれの症状も一過性で臨床上特に問題となるものでなかったが、これらの症状が本試験薬に起因するかは不明であった。

## 4. 体重、血圧、脈拍数、体温および臨床検査値

生理学的検査は臨床上特に問題となる変化は認められなかった(Table 5)。

血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査の臨床検査値は投与後一部の項目で基準値と比べ軽度の逸脱が散見されたが、臨床上特に問題となる変化は認められず、生理的変動もしくは測定誤差範囲内の変動と判断された(Table 6-1, 6-2)。

Table 4. Individual concentration and urinary excretion of azithromycin following single oral administration of 500 mg azithromycin to healthy male volunteers under fasting state or after meal

	Subject no.	Time after administration (h)													
		0~2	2~4	4~6	6~12	12~24	24~36	36~48	48~72	72~96	96~120	120~144	144~168	0~168	
After meal	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	123.77	74.02	39.78	6.55	8.65	2.22	5.53	3.34	1.51	1.00	1.45	0.71	—
		2	15.21	83.35	47.12	5.79	9.13	1.38	3.22	0.97	0.89	0.48	0.73	0.98	—
		3	28.88	57.80	49.61	9.75	9.49	4.14	4.29	1.39	1.87	1.69	1.19	0.84	—
		4	58.68	136.84	66.29	9.42	10.03	3.23	3.17	2.29	1.56	1.27	0.32	0.20	—
		5	101.17	91.29	41.23	16.37	22.17	4.15	7.25	6.01	4.16	4.28	1.78	2.08	—
		6	238.26	194.61	86.97	16.87	11.71	8.13	4.74	6.40	6.41	4.08	2.22	1.57	—
		7	20.78	29.69	18.91	12.67	8.62	2.18	3.70	3.72	2.34	1.35	0.98	0.55	—
		8	225.43	165.36	63.68	9.93	18.79	2.60	6.62	4.47	2.58	1.62	1.21	1.09	—
		mean $\pm$ SD	101.52 $\pm$ 89.14	104.12 $\pm$ 56.31	51.70 $\pm$ 20.54	10.92 $\pm$ 4.11	12.32 $\pm$ 5.21	3.50 $\pm$ 2.11	4.82 $\pm$ 1.53	3.57 $\pm$ 2.00	2.67 $\pm$ 1.80	1.97 $\pm$ 1.42	1.24 $\pm$ 0.59	1.00 $\pm$ 0.59	—
	Excretion (%)	1	1.8	1.3	0.8	1.1	0.9	0.8	0.5	0.8	0.4	0.3	0.3	0.2	9.2
2		0.2	1.0	1.0	0.7	0.6	0.4	0.4	0.4	0.2	0.1	0.1	0.1	5.2	
3		0.3	0.8	0.8	0.8	0.7	0.6	0.4	0.3	0.3	0.2	0.2	0.1	5.5	
4		0.7	1.4	1.0	1.0	0.8	0.6	0.5	0.5	0.4	0.2	0.1	0.1	7.3	
5		1.8	1.8	0.8	1.3	1.1	0.7	0.5	0.8	0.5	0.5	0.2	0.3	10.3	
6		2.0	1.8	1.0	1.7	2.1	1.1	0.7	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	13.1	
7		0.4	1.1	0.4	0.5	1.3	0.5	0.3	0.4	0.4	0.2	0.2	0.1	5.8	
8		1.6	1.4	0.8	1.4	1.0	0.7	0.4	0.4	0.4	0.3	0.2	0.2	8.8	
	mean $\pm$ SD	1.1 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.2	1.1 $\pm$ 0.4	1.1 $\pm$ 0.5	0.7 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1	0.6 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1	8.2 $\pm$ 2.7	
Fasting state	Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	1	41.47	211.24	105.91	12.42	10.12	2.44	2.94	3.58	1.96	1.42	1.25	0.60	—
		2	14.67	80.89	85.24	8.06	7.69	1.08	1.98	0.79	1.82	1.12	0.52	0.91	—
		3	25.25	147.80	57.07	22.68	17.83	4.44	4.13	1.75	2.90	1.33	0.91	1.12	—
		4	NS	NS	216.42	18.40	15.30	5.39	3.55	4.87	1.42	2.08	1.41	1.08	—
		5	42.62	33.93	45.99	53.21	29.73	4.48	10.74	6.02	3.04	3.55	2.07	2.34	—
		6	16.36	238.83	66.77	21.85	16.78	4.82	7.45	6.42	2.74	4.33	2.57	2.54	—
		7	46.53	60.00	19.40	6.49	8.07	2.23	5.20	5.06	1.74	2.19	1.04	0.91	—
		8	156.13	80.91	38.15	5.09	11.43	2.03	5.07	3.30	2.57	2.61	1.88	1.37	—
		mean $\pm$ SD	49.00 $\pm$ 48.97	121.94 $\pm$ 78.80	79.37 $\pm$ 61.63	18.53 $\pm$ 15.60	14.62 $\pm$ 7.22	3.36 $\pm$ 1.59	5.13 $\pm$ 2.81	3.97 $\pm$ 1.99	2.27 $\pm$ 0.61	2.33 $\pm$ 1.13	1.46 $\pm$ 0.68	1.36 $\pm$ 0.70	—
	Excretion (%)	1	0.7	1.8	1.0	1.5	1.5	0.9	0.5	0.8	0.5	0.4	0.3	0.2	10.1
2		0.1	0.6	0.9	1.1	0.8	0.4	0.2	0.3	0.2	0.2	0.1	0.1	5.0	
3		0.2	1.3	0.6	1.0	1.1	0.6	0.3	0.4	0.3	0.3	0.1	0.2	6.4	
4		NS	NS	3.7	1.4	1.4	1.0	0.5	0.8	0.5	0.4	0.3	0.2	10.2	
5		2.1	0.8	0.9	1.6	1.6	0.9	0.6	0.8	0.6	0.5	0.3	0.3	11.0	
6		0.2	2.5	0.9	1.1	1.4	1.0	0.7	0.9	0.6	0.4	0.4	0.2	9.3	
7		0.9	1.2	0.6	1.0	1.0	0.7	0.5	0.6	0.4	0.2	0.2	0.2	7.5	
8		1.5	0.9	0.6	0.8	0.6	0.6	0.4	0.5	0.4	0.3	0.3	0.2	7.1	
	mean $\pm$ SD	0.8 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 1.0	1.1 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.4	0.8 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2	0.6 $\pm$ 0.2	0.4 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.3 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.1	8.3 $\pm$ 2.1	

Data are expressed as the mean value  $\pm$  SD for 8 volunteers NS: Sample was not collected

All individual excretions have no significant difference at  $p < 0.05$  between after meal and fasting state

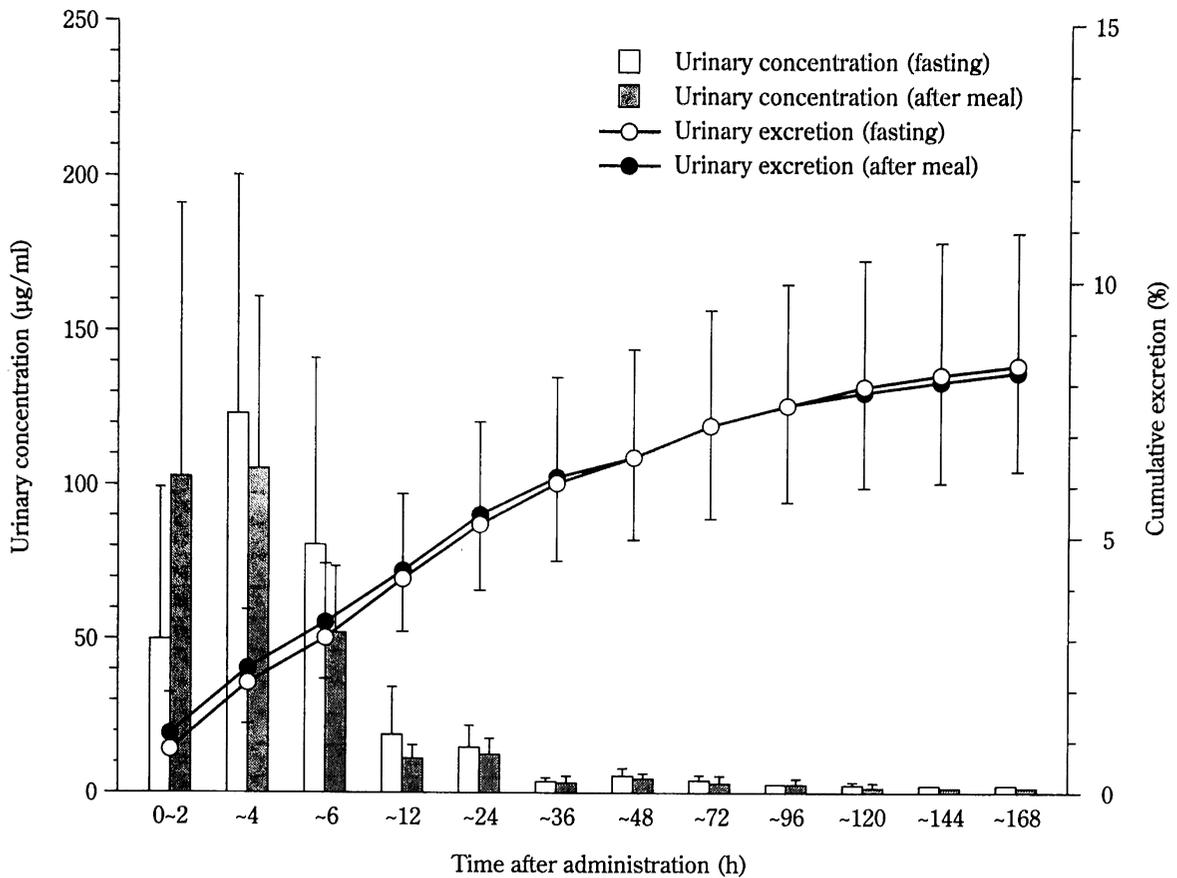


Fig. 2. Urinary excretions of azithromycin in healthy male volunteers after single oral administration of azithromycin at a dose of 500 mg in fasting state or after meal (Mean $\pm$ SD, n=8).

Table 5. Physical examination

After meal (n=8)

Item \ Time	Before	2 hours	24 hours	48 hours
BW (kg)	57.19 $\pm$ 8.37	—	—	57.38 $\pm$ 8.28
S-BP (mmHg)	97.1 $\pm$ 5.4	95.6 $\pm$ 4.0	95.6 $\pm$ 3.1	99.8 $\pm$ 5.7
D-BP (mmHg)	60.8 $\pm$ 6.8	56.1 $\pm$ 3.4	56.0 $\pm$ 4.0*	55.5 $\pm$ 5.2*
HR (/min)	69.1 $\pm$ 7.4	71.9 $\pm$ 9.4	68.6 $\pm$ 8.1	69.0 $\pm$ 10.3
BT ( $^{\circ}$ C)	35.66 $\pm$ 0.38	36.33 $\pm$ 0.25**	35.85 $\pm$ 0.19	35.89 $\pm$ 0.33

Fasting state (n=8)

Item \ Time	Before	2 hours	24 hours	48 hours
BW (kg)	57.06 $\pm$ 8.56	—	—	57.31 $\pm$ 8.54
S-BP (mmHg)	102.1 $\pm$ 7.5	96.1 $\pm$ 7.4*	92.5 $\pm$ 8.5**	99.1 $\pm$ 6.9
D-BP (mmHg)	60.5 $\pm$ 8.2	58.8 $\pm$ 4.7	55.6 $\pm$ 5.4	58.0 $\pm$ 6.4
HR (/min)	68.8 $\pm$ 9.5	67.0 $\pm$ 4.6	69.0 $\pm$ 8.8	67.4 $\pm$ 8.1
BT ( $^{\circ}$ C)	35.74 $\pm$ 0.31	36.00 $\pm$ 0.32	35.93 $\pm$ 0.30*	35.90 $\pm$ 0.24

Mean  $\pm$  SD, —: Not done

Paired t-test (change from baseline) \* : significant at  $p < 0.05$  \*\* : significant at  $p < 0.01$

Table 6-1. Clinical laboratory findings (after meal n=8)

Item	Before	24 h	48 h	Follow-up
WBC (/mm <sup>3</sup> )	7112.5±1739.0	5037.5±1064.9***	5200.0±1290.6**	5650.0±1563.0*
Stab (%)	3.5±2.5	3.5±1.7	3.4±1.4	4.4±1.9
Seg (%)	49.5±12.6	46.4±9.5	50.8±9.2	55.5±9.9
Lymph (%)	38.6±11.5	39.6±8.2	36.1±11.0	31.8±10.1
Mono (%)	3.8±2.4	4.9±1.9	3.6±2.4	4.1±2.3
Eosino (%)	4.3±2.3	5.1±2.5	5.9±2.4	4.3±3.1
Baso (%)	0.4±0.5	0.5±0.8	0.3±0.7	0.0±0.0
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	475.0±25.7	474.8±35.8	480.0±36.2	458.1±21.9*
Hb (g/dl)	15.38±0.71	14.98±1.01	15.43±1.19	14.70±0.98*
Ht (%)	44.98±2.38	44.61±2.88	45.26±2.90	43.35±2.21*
MCV (μm <sup>3</sup> )	94.8±1.6	94.3±2.7	94.3±2.6	94.9±1.2
MCH (pg)	32.40±1.15	31.56±1.15**	32.15±0.97	32.08±1.01
MCHC (%)	34.20±0.83	33.56±0.75*	34.05±0.83	33.90±0.76
Plt (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	21.89±2.52	21.71±1.61	22.10±2.00	21.40±2.30
T-Bil (mg/dl)	0.66±0.17	0.81±0.11	0.75±0.19	0.64±0.27
D-Bil (mg/dl)	0.24±0.11	0.35±0.08*	0.26±0.09	0.24±0.17
GOT (mU/ml)	17.9±4.8	18.5±5.3	20.0±6.8	19.3±3.8
GPT (mU/ml)	12.0±6.4	14.0±7.7*	12.5±7.5	16.0±8.4*
ALP (mU/ml)	205.1±64.3	206.6±67.5	205.3±61.4	211.3±53.4
LDH (U)	216.8±17.9	215.9±17.3	209.6±12.6	237.3±31.1
γ-GTP (mU/ml)	10.6±3.2	13.3±4.9	10.9±4.0	10.3±3.1
LAP (U)	141.3±21.4	135.3±20.5*	141.1±19.6	147.4±21.9
CK (mU/ml)	83.5±26.6	71.6±24.3*	61.3±20.1**	118.8±71.3
TP (g/dl)	6.89±0.40	6.98±0.49	7.06±0.37*	7.04±0.40
A/G	1.54±0.17	1.44±0.16	1.51±0.12	1.65±0.12*
Cre (mg/dl)	0.99±0.08	0.90±0.08***	0.96±0.12	0.95±0.14
BUN (mg/dl)	14.4±1.9	12.0±1.4**	12.0±2.4*	12.3±1.8*
UA (mg/dl)	5.49±1.06	5.13±0.80*	5.14±0.86	5.49±1.20
T-Cho (mg/dl)	155.1±14.3	149.1±10.1	149.3±13.1	154.4±13.7
TG (mg/dl)	104.8±57.3	97.3±40.3	96.9±39.0	63.8±13.3
PL (mg/dl)	180.5±15.2	161.0±14.2**	164.5±16.6**	173.9±19.5
Na (mEq/l)	139.4±1.6	139.0±1.3	140.3±1.6	140.4±1.2
K (mEq/l)	4.10±0.28	4.28±0.21	4.35±0.34	4.10±0.21
Cl (mEq/l)	103.8±1.3	101.3±2.0**	102.8±2.1	104.1±1.2
Ca (mg/dl)	9.56±0.29	9.51±0.24	9.68±0.19	9.70±0.40
P (mg/dl)	4.43±0.47	3.78±0.36**	3.44±0.40***	4.34±0.40
Amy (mU/ml)	229.3±28.7	216.1±18.3	250.3±79.4	207.1±32.8
Alb (g/dl)	4.21±0.12	4.15±0.29	4.29±0.16	4.41±0.24
Glu (mg/dl)	90.9±8.3	91.1±3.7	94.5±3.5	95.8±7.1
NEFA (mEq/l)	0.380±0.228	0.264±0.159*	0.216±0.105	0.356±0.416
CRP	(-)	(-)	(-)	(-)
LCAT (nmol/ml)	43.8±6.2	52.0±9.8*	53.4±10.5*	38.1±8.8
GU (IU/l)	0.30±0.14	0.25±0.12*	0.34±0.07	0.24±0.17
U-Pro	(-) n=7 (±) n=1	(-)	(-)	(-) n=6 (±) n=2
U-Glu	(-)	(-)	(-)	(-)
U-Uro	(±)	(±)	(±)	(±)
U-Bil	(-)	(-)	(-)	(-)
U-pH	6.19±0.26	6.19±0.37	6.19±0.26	6.00±0.46
U-H	(-)	(-)	(-)	(-)
U-D	1.0245±0.0036	1.0203±0.0061	1.0224±0.0048	1.0243±0.0086
U-Ket	(-)	(-)	(-)	(-) n=7 (±) n=1
Sedi-R (/10f)	2.5±1.2	2.0±1.4	1.8±0.9	1.6±1.1
Sedi-w (/10f)	4.9±4.4	2.6±1.2	2.4±0.9	2.4±1.3

Mean ± SD Paired t-test (change from baseline)

\* : significant at p&lt;0.05 \*\* : significant at p&lt;0.01 \*\*\* : significant at p&lt;0.001

Table 6-2. Clinical laboratory findings (fasting state n=8)

Item	Before	24 h	48 h	Follow-up
WBC (/mm <sup>3</sup> )	6225.0 ± 1451.8	5237.5 ± 1116.0**	5837.5 ± 924.2	5650.0 ± 1563.0
Stab (%)	2.9 ± 1.4	5.3 ± 2.8*	5.0 ± 1.9*	4.4 ± 1.9
Seg (%)	41.69 ± 5.65	50.63 ± 4.90**	50.13 ± 8.39**	55.50 ± 9.87**
Lymph (%)	47.0 ± 6.5	32.8 ± 6.3***	35.0 ± 8.5**	31.8 ± 10.1**
Mono (%)	2.8 ± 1.7	5.1 ± 2.6*	4.3 ± 2.7**	4.1 ± 2.3
Eosino (%)	5.5 ± 2.5	6.3 ± 2.5	5.6 ± 2.9	4.3 ± 3.1
Baso (%)	0.19 ± 0.37	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
RBC (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	458.5 ± 31.5	464.5 ± 25.6	477.8 ± 21.6*	458.1 ± 21.9
Hb (g/dl)	14.85 ± 1.18	14.75 ± 1.12	15.34 ± 1.01*	14.70 ± 0.98
Ht (%)	43.40 ± 2.90	43.56 ± 2.79	45.24 ± 2.30*	43.35 ± 2.21
MCV (μm <sup>3</sup> )	94.8 ± 2.0	93.9 ± 1.8	94.8 ± 2.3	94.9 ± 1.2
MCH (pg)	32.38 ± 1.03	31.74 ± 1.30*	32.08 ± 1.22*	32.08 ± 1.01
MCHC (%)	34.20 ± 0.64	33.85 ± 0.86	33.90 ± 0.91	33.90 ± 0.76
Plt (10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	21.70 ± 2.76	22.45 ± 2.18	23.90 ± 2.85*	21.40 ± 2.30
T-Bil (mg/dl)	0.74 ± 0.14	0.86 ± 0.14*	0.69 ± 0.20	0.64 ± 0.27
D-Bil (mg/dl)	0.30 ± 0.08	0.36 ± 0.05*	0.25 ± 0.11	0.24 ± 0.17
GOT (mU/ml)	17.8 ± 4.3	17.4 ± 3.3	17.5 ± 3.9	19.3 ± 3.8
GPT (mU/ml)	11.9 ± 6.1	11.3 ± 4.9	10.8 ± 5.8	16.0 ± 8.4*
ALP (mU/ml)	201.1 ± 56.4	203.8 ± 51.9	204.9 ± 55.0	211.3 ± 53.4
LDH (U)	227.5 ± 54.6	223.4 ± 44.6	217.0 ± 30.7	237.3 ± 31.1
γ-GTP (mU/ml)	10.5 ± 4.0	10.6 ± 2.9	10.3 ± 3.5	10.3 ± 3.1
LAP (U)	136.8 ± 19.3	130.5 ± 19.0*	141.8 ± 23.1	147.4 ± 21.9**
CK (mU/ml)	83.3 ± 22.7	76.1 ± 19.9	72.6 ± 18.3	118.8 ± 71.3
TP (g/dl)	6.73 ± 0.37	6.84 ± 0.30	7.13 ± 0.49**	7.04 ± 0.40*
A/G	1.56 ± 0.09	1.46 ± 0.24	1.50 ± 0.11*	1.65 ± 0.12
Cre (mg/dl)	0.95 ± 0.11	0.89 ± 0.10*	0.95 ± 0.09	0.95 ± 0.14
BUN (mg/dl)	13.8 ± 2.1	12.3 ± 1.9*	11.8 ± 1.5*	12.3 ± 1.8*
UA (mg/dl)	5.64 ± 1.00	5.43 ± 1.10	5.19 ± 1.02*	5.49 ± 1.20
T-Cho (mg/dl)	152.6 ± 14.5	143.9 ± 11.1**	146.4 ± 10.4	154.4 ± 13.7
TG (mg/dl)	63.9 ± 15.8	80.4 ± 20.6**	90.5 ± 27.0*	63.8 ± 13.3
PL (mg/dl)	166.9 ± 19.8	152.9 ± 14.6**	162.5 ± 13.0	173.9 ± 19.5
Na (mEq/l)	139.9 ± 1.8	139.3 ± 1.4	140.5 ± 2.1	140.4 ± 1.2
K (mEq/l)	4.24 ± 0.18	4.39 ± 0.43	4.15 ± 0.29	4.10 ± 0.21
Cl (mEq/l)	104.9 ± 3.4	102.4 ± 1.1*	102.8 ± 2.3	104.1 ± 1.2
Ca (mg/dl)	9.56 ± 0.24	9.44 ± 0.17	9.64 ± 0.32	9.70 ± 0.40
P (mg/dl)	4.38 ± 0.32	3.78 ± 0.44***	3.58 ± 0.23***	4.34 ± 0.40
Amy (mU/ml)	212.6 ± 25.1	209.3 ± 34.2	226.9 ± 38.7	207.1 ± 32.8
Alb (g/dl)	4.14 ± 0.23	4.05 ± 0.24	4.33 ± 0.23*	4.41 ± 0.24**
Glu (mg/dl)	93.6 ± 4.4	91.3 ± 5.3	93.8 ± 5.5	95.8 ± 7.1
NEFA (mEq/l)	0.313 ± 0.129	0.330 ± 0.136	0.215 ± 0.107	0.356 ± 0.416
CRP	(-)	(-)	(-)	(-)
LCAT (nmol/ml)	39.3 ± 9.2	44.5 ± 13.1	54.4 ± 17.1**	38.1 ± 8.8
GU (IU/l)	0.28 ± 0.09	0.24 ± 0.07	0.35 ± 0.09	0.24 ± 0.17
U-Pro	(-) n=7 (±) n=1	(-)	(-)	(-) n=6 (±) n=2
U-Glu	(-)	(-)	(-)	(-)
U-Uro	(±)	(±)	(±)	(±)
U-Bil	(-)	(-)	(-)	(-)
U-pH	6.44 ± 0.32	6.13 ± 0.35*	6.00 ± 0.38**	6.00 ± 0.46*
U-H	(-)	(-)	(-)	(-)
U-D	1.0194 ± 0.0065	1.0198 ± 0.0066	1.0219 ± 0.0050	1.0243 ± 0.0086
U-Ket	(-)	(-)	(-)	(-) n=7, (±) n=1
Sedi-R (/10f)	3.5 ± 1.7	2.1 ± 1.4	1.5 ± 0.9	1.6 ± 1.1*
Sedi-w (/10f)	4.4 ± 4.9	2.8 ± 1.4	3.3 ± 1.7	2.4 ± 1.3

Mean ± SD Paired t-test (change from baseline)

\* : significant at p &lt; 0.05 \*\* : significant at p &lt; 0.01 \*\*\* : significant at p &lt; 0.001

### Ⅲ. 考 察

健康成人男子8名を対象に1群4名のクロスオーバー法により、食後および空腹時にAZM 500mgを単回経口投与し、血清中濃度推移および尿中排泄に対する食事の影響を検討した。また、安全性についても検討した。

血清中濃度推移に対する食事の影響では、空腹時投与のTmax 2.0時間に対し、食後投与では2.6時間、またCmaxは空腹時投与の0.65 $\mu$ g/mlに対し、食後投与で0.47 $\mu$ g/mlであり、食後投与ではTmaxはやや遅く、Cmaxはやや低くなる傾向が見られたが、いずれも有意差は認められなかった。食後投与のAUC<sub>0-168</sub> 4.80 $\mu$ g $\cdot$ h/mlは空腹時投与の4.99 $\mu$ g $\cdot$ h/mlとほぼ等しく、食事の影響が認められていないことから、本薬のbioavailabilityは食事による影響を受けないものと判断される。

このことは尿中排泄にも反映され、各時間における尿中排泄率および累積尿中排泄率はいずれも食後投与および空腹時投与で有意差は認められなかった。

また、本試験における自覚症状、生理学的検査および臨床検査ではAZM投与により臨床上特に問題となる症状、検査所見および変動は認められなかった。

以上の結果より、AZMの吸収は食事による影響を受けず、また、安全性の点からも特に問題はないものと考えられる。

### 文 献

- 1) Retsema J A, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, Borovoy R, Brennal 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) Glaolve R P: *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin (CP-62, 993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites infection. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 277~282, 1989
- 5) Pecher J C: The activity of azithromycin in animal model of infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 821~827, 1991
- 6) Muller D: Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 137~146, 1993
- 7) Bradbery F: Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 153~162, 1993
- 8) Kiani R: Double-blind, double-dummy comparison of azithromycin and cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10: 880~884, 1991
- 9) Casiano R R: Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 27~30, 1991
- 10) Steingrimsson O, Olafsson H J, Thorarinsson H, Ryan R W, Johnson R B, *et al.*: Azithromycin in the treatment of sexually transmitted disease. *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 109~114, 1990
- 11) 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
- 12) 沢田安房, 武藤秀弥, 榎垣一憲, 下岡新雄: Azithromycinの体液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

## Phase I study of azithromycin — The effect of meal —

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

Kitasato Institute Bio-iatoric center

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

The effect of meal fasting state or after meal on the 500 mg oral administration of azithromycin was investigated using a cross-over design study with 8 healthy male volunteers.

Time of maximum concentration ( $T_{max}$ ), maximum concentration ( $C_{max}$ ), area under the concentration-time curve (AUC), and elimination half-life ( $T_{1/2}$ ) of serum azithromycin concentrations showed no statistically significant difference between after-meal and fasting. Total urine excretion rates also showed no statistically significant difference.

No abnormal findings in clinical symptoms definitely attributable to azithromycin were found throughout these studies.