

皮膚科領域におけるazithromycinの第Ⅱ相試験成績

荒田次郎¹⁾・下江敬生・鳥越利加子
岡山大学医学部皮膚科学教室**

黒川一郎・魚井美由紀
兵庫県立塚口病院皮膚科

赤木 理
社会保険広島市民病院皮膚科

石橋康正[#]・土田哲也・竹原和彦・
五十棲 健・中村晃一郎・金子健彦・
窪江一城
東京大学医学部皮膚科学教室**
([#]現 東京通信病院)

長尾 洋
岡山赤十字病院皮膚科

山本昇壯・堀内賢二
広島大学医学部皮膚科学教室

梅村茂夫
岡山市立市民病院皮膚科

堀 嘉昭・古賀哲也・松田哲男
九州大学医学部皮膚科学教室**

高橋 久・渡辺晋一・大隅正義
帝京大学医学部皮膚科学教室**

片山治子
岡山済生会総合病院皮膚科

柴 孝也²⁾
東京慈恵会医科大学第二内科学教室

富澤尊儀
関東労災病院皮膚科

益田俊樹
国立岡山病院皮膚科

斎藤 厚³⁾
琉球大学医学部第一内科学教室

原田昭太郎・川端康浩
関東通信病院皮膚科

平野紀子
岡山労災病院皮膚科

島田 肇⁴⁾[#]
東京大学医科学研究所感染免疫内科
([#]現 東京専売病院)

朝田康夫・内田健一郎・原田 暁
関西医科大学皮膚科学教室**

中北 隆
高松赤十字病院皮膚科

¹⁾: 皮膚科領域治験総括医師・論文執筆者

伊庭仁樹
済生会野江病院皮膚科

上枝万純
中国中央病院皮膚科

²⁾: 体内動態試験治験総括医師

³⁾: 安全性検討実施者

⁴⁾: アジスロマイシン代表世話人

** : 前期第Ⅱ相試験参加施設

新規の経口マクロライド系抗生物質であるazithromycin (AZM)の浅在性化膿性疾患に対する有効性、安全性および有用性を検討した。原則として1日投与量は250mgまたは500mgとし、投与期間は3日間とした。総投与症例数は128例であり、そのうち評価対象症例数は臨床効果116例、安全性126例、有用性116例であった。臨床効果における有効率(「著効」+「有効」の割合)は85.3% (99/116)であった。細菌学的効果における消失率(「消失」+「菌交代」の割合)は73.4% (58/79)であった。副作用は126例中6例(4.8%)に認められ、その内訳は軟便2例、胃の痛み1例、腹部膨満感1例、胸やけ1例、アトピー性皮膚炎の悪化1例であり、いずれの症状も軽度であった。臨床検査値の異常変動は109例中1例(0.9%)に好酸球の増多が認められた。副作用、臨床検査値の異常変動ともに临床上、特に問題となるものはなかった。

Key words : azithromycin, 浅在性化膿性疾患, 臨床的検討

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る。その化学構造はerythromycinの14員環ラク톤にメチル置換窒素が導入され、15員環となっているため、アザライドとも呼ばれる¹⁾(Fig. 1)。

AZMは*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*などのグラム陽性菌, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*などのグラム陰性菌および*Mycoplasma* sp., *Legionella* sp., *Chlamydia* sp. に対して抗菌活性を有する²⁻⁶⁾。また、14員環マクロライドの特徴

である細菌バイオフィルムの形成阻害、破壊作用も具えている⁷⁾。

米国で実施された健常成人男子または手術予定の患者を対象とした薬物動態試験では、AZMは食細胞および組織、体液移行に優れ、さらに組織内の有効濃度が長時間維持されることが報告されている⁸⁾。

本邦においては1991年より第Ⅰ相試験が行われ、その安全性が確認されている⁹⁾。今回、我々は多施設共同研究により各種皮膚科領域感染症に対するAZMの有効性、安全性および有用性を評価する目的で基礎的、臨床

的検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 試験方法

1. 研究参加施設および研究期間

体内動態試験は東京大学および岡山大学において1993年2月から1993年9月までの期間に実施した(体内動態試験治験総括医師：東京慈恵会医科大学第二内科学教室 柴 孝也)。

前期第Ⅱ相試験は5施設において1992年4月から1992年9月まで、後期第Ⅱ相試験は18施設において1992年12月から1994年1月までの期間に実施した。

試験の実施に際しては「医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)」を遵守した。なお、試験参加の同意取得は本人または法定代理人に対し、試験の目的、方法および予期される効果、危険性などを十分に説明した上で、自由意志による同意を文書または口頭にて得た。

2. AZMの皮膚内濃度の検討

1) 対象患者

抗生物質の投与を必要とする16歳以上80歳未満の皮膚組織摘出術の手術患者とした。

2) 方法

投与量および投与方法はAZM 500mg(250mg力価/錠×2)の単回経口投与とした。

検体の採取および濃度測定については以下のとおり行った。

(1) 組織および血液採取法

皮膚組織は手術標本の辺縁の皮膚を材料とした。採取した皮膚組織は付着している血液をガーゼで拭き取り、生理食塩液で洗浄した後、 -20°C で凍結保存した。血液の採取は皮膚病変の摘出時に行い、1 mlを検体として -20°C で凍結保存した。

(2) 濃度測定法

AZMの濃度測定は、(株)三菱化学ビーシーエル化学療法研究室において*Micrococcus luteus* ATCC9341を検定菌とするbioassay法¹⁰⁾により行った。皮膚組織の測定材料は、皮膚から皮下組織を除去した後、1% Tween 80含有0.1Mリン酸緩衝液(pH7.5)を適宜加えてホモジナイズし、遠心分離した後の上清とした。血清または血漿はそのまま測定に供した。皮膚組織内濃度の標準曲線は1% Tween 80含有0.1Mリン酸緩衝液(pH7.5)で、血中濃度の標準曲線はヒト血清で作成した。

3. 臨床的検討

1) 対象疾患

AZMに感受性が証明されるか、推定される各種グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌による以下の感染症を対象疾患とした。

第Ⅰ群：毛囊炎(毛包炎)

第Ⅱ群：癬、癬腫症、よう

第Ⅲ群：伝染性膿痂疹

第Ⅳ群：蜂巣炎、丹毒、表在性リンパ管(節)炎、瘰癧、急性爪囲炎

第Ⅴ群：皮下膿瘍、化膿性汗腺炎、感染性粉瘤

第Ⅵ群：外傷・熱傷・手術創などの二次感染(急性のものに限る)

2) 対象患者

原則として細菌感染症としての症状、所見が明確な軽症ないし中等症の16歳以上80歳未満の患者を対象とした。また、性別および入院・外来の別は不問とした。

なお、以下のいずれかに該当する患者は本試験から除外した。

(1) 従来のマクロライド系抗菌薬に対してアレルギー

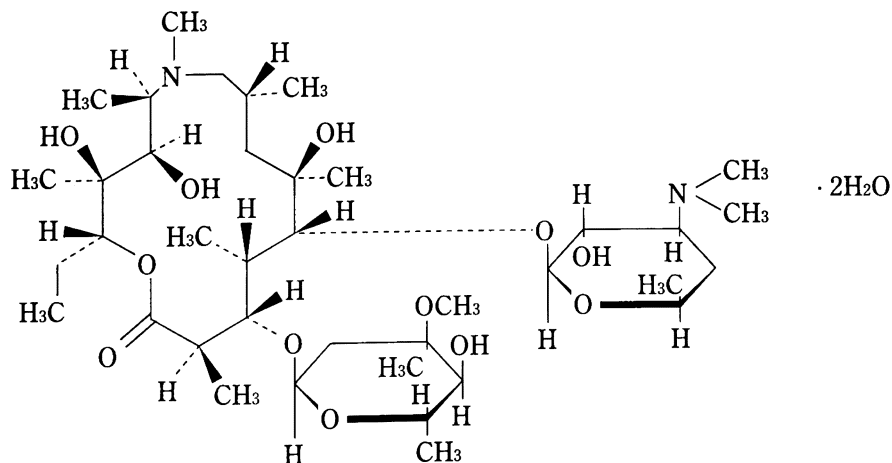


Fig. 1. Chemical structure of azithromycin.

ギーの既往のある患者

(2) 投与開始時に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

(3) 本試験の前に他の抗菌薬が投与され、既に症状の改善しつつある患者

(4) 以前にAZMが投与されたことのある患者

(5) AZMが無効と考えられるウイルス、真菌などの感染症の患者

(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) 80歳未満であっても老化が高度な患者

(9) その他、担当医師が対象として不適当と判断した患者

3) 投与量および投与方法

薬剤は250mg力価/錠を使用し、原則として1回250mgまたは500mgを1日1回3日間、食後に経口投与した。

4) 併用薬剤および外科的処置

(1) 他の抗菌薬、 γ -グロブリン製剤およびコロニー刺激因子との併用は禁止した。

(2) 副腎皮質ステロイド、非ステロイド抗炎症剤、解熱鎮痛剤、消炎酵素剤などは原則として併用しないこととした。

(3) 基礎疾患の治療に必要な薬剤を投与している場合は処方を変えることなく併用した。

(4) 原則として投与期間中の治療を目的とする外科的処置は行わないこととした。

5) 観察、検査、評価項目および実施時期

(1) 臨床所見

① 重症度

投与開始日に皮膚症状および全身症状を勘案し、以下の3段階で評価した。

1: 軽症 2: 中等症 3: 重症

② 病勢

投与開始日に以下の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

投与開始日、3日後、5日後(重点観察日)、7日後(第V群は10日後)に観察することとした。

なお、観察が所定の観察日に行われていない場合は、所定の観察日前後の観察で補填した。

体温は観察日の最高体温とした。

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た。

第I群: 丘疹、膿疱、硬結、発赤、腫脹

第II群: 硬結、自発痛、圧痛、発赤、腫脹、排膿

第III群: 発赤、水疱、びらん、発疹新生

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

第VI群: 自発痛、圧痛、発赤、腫脹、排膿、膿苔付着、浸出液

自覚症状、他覚所見の程度は以下の5段階で評価した。
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

体温、自覚症状、他覚所見について各観察日と投与開始日を比較し、治癒、著明改善、改善、やや改善、不変および増悪の6段階で評価した。

(2) 細菌学的検査

病巣からの検体採取は投与開始前および観察日毎に可能な限り実施した。細菌の分離、同定およびMICの測定は日本化学療法学会標準法¹¹⁾に従い、前期第II相試験では(株)三菱化学ビーシーエル化学療法研究室において、後期第II相試験ではファイザー製薬(株)新薬開発センター細菌研究室において一括して行った。また、各施設においても可能な限り、細菌の分離、同定およびMICの測定を実施した。

(3) 臨床検査

原則として投与開始日、3~5日後、7日後または最終観察日に以下の検査を実施した。

① 血液検査

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数など

② 肝機能検査

S-GOT, S-GPT, ALP, ビリルビン(総・直接), LDHなど

③ 腎機能検査

BUN, 血清クレアチニンなど

④ 尿所見

蛋白, 糖, ウロビリノゲン, 沈渣(蛋白陽性の場合)など

⑤ その他

血清電解質, 赤血球沈降速度(1時間値), CRPなど

なお、臨床検査値の異常変動の有無は各施設の正常範囲および日本化学療法学会「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」¹²⁾(以下、化学療法学会基準と略記)を参考にして判定した。

異常変動を認めた場合は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することとした。また、AZMとの因果関係を以下の5段階で判定し、1, 2, 3と判定されたものを薬剤による臨床検査値の異常変動とした。

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

(4) 随伴症状(副作用)

随伴症状が発現した場合にはその症状、程度、発現日、処置、転帰などを詳細に記録し、さらに症状が消失するまで追跡調査した。

また、AZMとの因果関係は臨床検査の項と同様に判定し、1, 2, 3と判定されたものを副作用とした。

6) 効果判定

臨床効果、安全性、有用性の効果判定は担当医師が行い、細菌学的効果の判定は治験総括医師が行った。

(1) 臨床効果

体温、自覚症状、他覚所見の推移をもとに以下の4段階で評価し、判定ができなかった場合には「判定不能」とした。

1. 著効
2. 有効
3. やや有効
4. 無効

(2) 細菌学的効果

分離菌の消長をもとに以下の4段階で評価し、判定ができなかった場合には「不明」とした。

1. 消失
2. 減少又は一部消失
3. 不変
4. 菌交代

(3) 安全性

副作用および臨床検査値の異常変動の有無を勘案して、以下の4段階で評価し、判定できなかった場合には「判定不能」とした。

1. 問題なし
2. ほぼ問題なし
3. やや問題がある
4. 問題がある

なお、副作用および臨床検査値の異常変動並びに安全性に関する評価については、安全性検討実施者(琉球大学第一内科学教室 齋藤 厚)が化学療法学会基準¹²⁾を参考に担当医師の評価の妥当性を確認した。

(4) 有用性

臨床効果および安全性を勘案して、以下の4段階で評価し、判定できなかった場合には「判定不能」とした。

1. 極めて有用
2. 有用
3. やや有用
4. 有用性なし
- 7) 不完全症例の取扱い

選択基準を満たさない症例、治験途中で中止した症例および併用薬規定違反症例など不完全症例の評価上の取扱いは症例検討会で検討し、担当医師の了解のもとに決定した。

II. 結 果

1. AZMの皮膚内および血中濃度の検討

対象症例3例に対し、AZM 500mgを単回投与した時の皮膚組織内濃度および血中濃度をTable 1およびFig. 2に示した。投与14~15時間後の皮膚組織内濃度は2.66~6.36 $\mu\text{g/g}$ で、血中濃度は0.06~0.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. 臨床的検討

症例の構成をFig. 3に、評価対象外症例の除外理由をTable 2に示した。全128症例中、薬剤を服用しなかった1例および初診日以降、来院しなかった1例は全評価項目から除外した。また、対象外疾患1例、用法・用量違反(4日間以上投与され総投与量が1.5gを越えたもの)6例、臨床効果の判定日が著しく遅れた3例は安全性のみを評価対象とした。臨床効果の評価対象症例の背景因

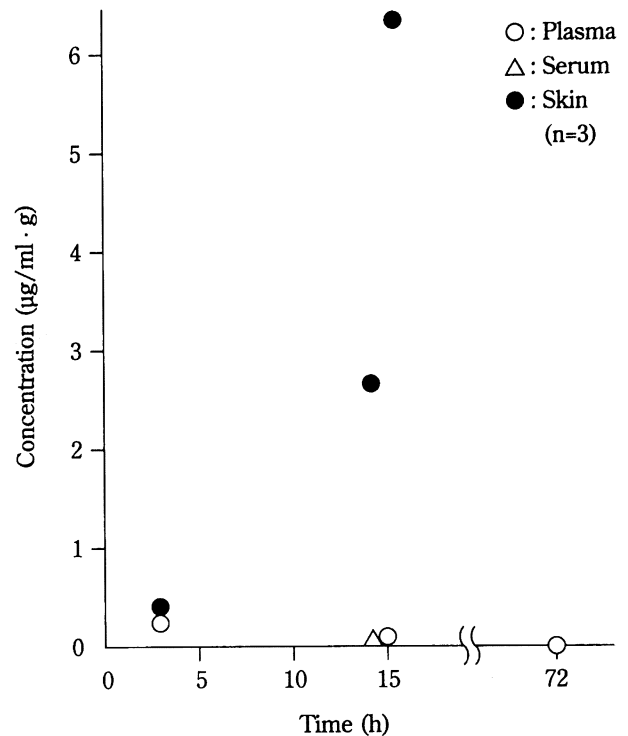


Fig. 2. Plasma, serum and skin concentrations of azithromycin after administration of 500 mg.

Table 1. Plasma, serum and skin concentrations of azithromycin

Dose/day (mg)	Patient ID	Time (h)	Concentration	
			plasma (µg/ml)	skin (µg/g) [skin/plasma ratio]
500	1	14	0.06*	2.66 [42.4]
	2	15	0.10	6.36 [61.7]
	3	3	0.25	0.42 [1.7]
		72	0.02	ND**

* serum

** not detected

子をTable 3に示した。

なお、重症の症例(9例)、80歳以上の症例(2例)は症例検討会において治験開始時の病態、基礎疾患・合併症などを検討した結果、治験対象として問題なしと判断され、臨床効果の評価対象とされた。

1) 臨床効果

(1) 疾患別臨床効果および1日投与量別臨床効果

疾患別臨床効果、1日投与量別臨床効果をそれぞれTable 4, 5に示した。疾患群別の有効率は第I群93.1% (27/29)、第II群83.3% (20/24)、第III群2/3、第IV群92.0% (23/25)、第V群70.8% (17/24)、第VI群90.9% (10/11)で、全体では85.3% (99/116)であった。投与量別の有効率は250mg投与87.8% (43/49)、500mg投与83.6% (56/67)であった。

(2) 分離菌別臨床効果

分離菌別臨床効果をTable 6に示した。

*S. aureus*単独菌感染の症例に対する有効率は89.5% (34/38)、coagulase negative staphylococci (CNS)単独菌感染は76.9% (10/13)であった。また、投与前に菌が分離された症例のうち臨床効果が判定可能であった89例における有効率は83.1% (74/89)であった。

2) 細菌学的効果

(1) 分離菌別細菌学的効果

分離菌別細菌学的効果をTable 7に示した。*S. aureus*単独菌感染症例における消失率は88.2% (30/34)であった。また、菌が分離された症例のうち細菌学的効果が判定可能であった79症例における消失率は73.4% (58/79)であった。

(2) 疾患群別細菌学的効果

疾患群別の細菌学的効果をTable 8に示した。第I~V群に比べ、第VI群の菌消失率がやや低値である印象であった。

(3) 分離菌別菌消失率

分離菌別の菌消失率をTable 9に示した。複数菌として検出されたものも含めて各菌種別の菌消失率をみるとグラム陽性菌では*S. aureus* 82.2% (37/45)、*Staphylococcus epidermidis* 80.0% (12/15)、*S. epidermidis*を除くCNSでは68.8% (11/16)であり、グラム陽性菌全体では80.4% (74/92)であった。グラム陰性菌全体では68.8% (11/16)、嫌気性菌全体では88.9% (16/18)であり、分離された菌全体では80.2% (101/126)であった。

3) 安全性

(1) 副作用

発現した副作用の一覧をTable 10に示した。副作用は126例中6例(4.8%)に認められ、その内訳は軟便2例、胃の痛み1例、腹部膨満感1例、胸やけ1例、アトピー性皮膚炎の悪化1例であり、全て軽度であった。

(2) 臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動の発現をTable 11に示した。109例中1例(0.9%)に好酸球の増多が認められた。

(3) 概括安全度

概括安全度をTable 12に示した。安全率(「問題なし」の割合)は95.2% (120/126)であった。なお、126例中、用法・用量を違反した症例が6例含まれるが、いずれも副作用および臨床検査値の異常変動は認められず、概括安全度は「問題なし」であった。

(4) 有用性

有用性をTable 13に示した。有用率(「極めて有用」+「有用」の割合)は250mg投与87.8% (43/49)、500mg投与83.6% (56/67)であり、全体では85.3% (99/116)であった。

Ⅲ. 考 察

皮膚科領域の感染病巣から分離される細菌は*S. aureus*、CNSが最も頻度が高い。そのほか頻度は高くない

Table 2. Reasons for exclusion

Reason	Efficacy	Safety	Usefulness
Drop-out without administration	1	1	1
No revisit to hospital	1	1	1
Disease not included in protocol	1		1
Dosage/Administration violation	6		6
Delayed judgement	3		3

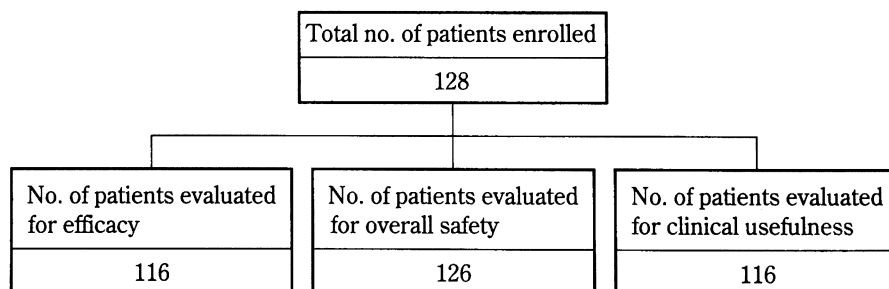


Fig. 3. No. of patients.

が重要な細菌として*S. pyogenes*がある。臀部の慢性膿皮症、趾間の二次感染、慢性潰瘍の二次感染では分離菌が多彩となる。しかし、それでもグラム陽性球菌が優位である¹³⁾。

AZMは従来のマクロライドに較べてグラム陰性菌、特に*H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*などに対する抗菌力が強まっている点を特徴としているが^{1,4,6)}、グラム陽性菌に対しても従来のマクロライドと同じように良い抗菌力を示す^{1,4,5)}。その点でAZMは皮膚細菌感染症の治療薬剤として選択対象となると考えられる。

AZMの最大の特徴はその薬物動態学的特性にある。血中濃度はあまり高くならず速やかに組織に移行し⁹⁾、種々の組織で血中よりはるかに高い濃度が得られる⁸⁾。皮膚移行も優れていて、われわれの少数例での成績もそれを確認したこととなる。本剤の血中濃度の $T_{1/2}$ は250mg内服で 3.2 ± 1.0 h(投与後時間peak~9h), 25.7 ± 2.7 h(9~48h), 500mg内服で 2.8 ± 0.5 h(peak~9h), 17.2 ± 2.7 h(9~48h), 61.9 ± 9.4 h(48~168h)である¹⁴⁾。組

織の半減期も2~3日とされる⁸⁾。AZMは速やかに好中球に取り込まれ¹¹⁾、炎症局所へ運ばれる。また、線維芽細胞にも速やかに取り込まれ、時間とともに細胞内AZM濃度は増加する¹⁰⁾。線維芽細胞内への取り込みはEMの21倍にも達する¹⁰⁾。AZMを細胞内に蓄積した線維芽細胞と多核白血球を共存培養すると、遊離のAZMを含む液体の中で多核白血球を培養するより3~4倍のAZMが多核白血球内に取り込まれ、細胞間の相互作用によりAZMがより効率良く細胞内に取り込まれることが報告されている¹⁰⁾。これらのデータはAZMが皮膚感染症の治療に適した薬剤である可能性を示している。また、 $T_{1/2}$ が長いことは投与回数、投与期間を短くでき、コンプライアンスをよくできる点で都合が良い。

AZM 500mg1日1回3日間投与とdicloxacillin 250mg1日4回7日間投与との比較試験¹⁶⁾、AZM 250mg1日2回を初日投与、その後1日1回2~5日投与とEM 500mg1日4回7日間投与の比較試験¹⁷⁾、AZM 250mg1日2回初日投与、その後1日1回2~5日投与とcephalexin 500mg1日

Table 3. Background of the patients

No. of patients		116
Sex	male	61
	female	55
Age (yr)	range	16-82
	mean \pm SD	42.4 ± 18.9
In/out patients	in	7
	out	108
	in \rightarrow out	1
Disease group*	I	29
	II	24
	III	3
	IV	25
	V	24
	VI	11
Severity	mild	15
	moderate	92
	severe	9
Surgical intervention	no	80
	yes	36
Disease state at first visit	stationary	15
	aggravating	82
	remarkably aggravating	19
Antibiotics prior to azithromycin administration	no	109
	yes	7
Dose/day (mg \times times)	250 \times 1	49
	500 \times 1	67

* I : folliculitis

II : furuncle, furunculosis, carbuncle

III: impetigo contagiosa

IV: cellulitis, erysipelas, lymphangitis, felon, acute paronychia

V : subcutaneous abscess, hidradenitis suppurativa, infected atheroma, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens

VI: secondary infection

Table 4. Efficacy in each disease

Group	Disease	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
I	folliculitis	29	11	16	2		27/29 (93.1)
II	furuncle	12	4	7		1	11/12 (91.7)
	furunculosis	7	4	2	1		6/7
	carbuncle	5		3	2		3/5
	subtotal	24	8	12	3	1	20/24 (83.3)
III	impetigo contagiosa	3	2			1	2/3
IV	cellulitis	9	8			1	8/9
	erysipelas	1	1				1/1
	lymphangitis	2	1	1			2/2
	felon	2		1	1		1/2
	lymphangitis + felon	1	1				1/1
	acute paronychia	10	6	4			10/10 (100)
	subtotal	25	17	6	1	1	23/25 (92.0)
V	subcutaneous abscess	4	2	1		1	3/4
	hidradenitis suppurativa	4	3	1			4/4
	folliculitis abscedens et suffodiens	1				1	0/1
	infected atheroma	15	7	3	3	2	10/15 (66.7)
	subtotal	24	12	5	3	4	17/24 (70.8)
VI	secondary infection	11	5	5		1	10/11 (90.9)
	Total	116	55	44	9	8	99/116 (85.3)

* (excellent + good)/no. of patients

Table 5. Efficacy in each disease by daily dose

Group	Disease	No. of patients	Efficacy rate* (%)	
			Dose/day (mg × times)	
			250 × 1	500 × 1
I	folliculitis	29	16/17 (94.1)	11/12 (91.7)
II	furuncle	12	2/3	9/9
	furunculosis	7		6/7
	carbuncle	5	1/3	2/2
	subtotal	24	3/6	17/18 (94.4)
III	impetigo contagiosa	3	2/3	
IV	cellulitis	9		8/9
	erysipelas	1		1/1
	lymphangitis	2	1/1	1/1
	felon	2	1/1	0/1
	lymphangitis + felon	1		1/1
	acute paronychia	10	4/4	6/6
	subtotal	25	6/6	17/19 (89.5)
V	subcutaneous abscess	4		3/4
	hidradenitis suppurativa	4	1/1	3/3
	perifolliculitis abscedens et suffodiens	1		0/1
	infected atheroma	15	8/8	2/7
	subtotal	24	9/9	8/15 (53.3)
VI	secondary infection	11	7/8	3/3
	Total	116	43/49 (87.8)	56/67 (83.6)

* (excellent + good)/no. of patients

Table 6. Efficacy by organism

	Organism	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	38	19	15	3	1	34/38 (89.5)
	CNS	13	6	4	3		10/13 (76.9)
	others	6	1	2		3	3/6
	subtotal	57	26	21	6	4	47/57 (82.5)
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> with others	6	4	2			6/6
	CNS with others	12	5	6	1		11/12 (91.7)
	<i>S. aureus</i> + CNS with/without others	6	2	2	1	1	4/6
	others	8	4	2		2	6/8
	subtotal	32	15	12	2	3	27/32 (84.4)
Total		89	41	33	8	7	74/89 (83.1)

* (excellent + good)/no. of patients CNS: coagulase negative staphylococci

Table 7. Bacteriologic response

	Organism	No. of patients	Bacteriologic response				Eradication rate* (%)
			eradicated	decreased or partially eradicated	unchanged	replaced	
Monomicrobial isolation	<i>S. aureus</i>	34	28		4	2	30/34 (88.2)
	CNS	12	6		5	1	7/12 (58.3)
	others	5	1		2	2	3/5
	subtotal	51	35		11	5	40/51 (78.4)
Polymicrobial isolation	<i>S. aureus</i> with others	6	4	1	1		4/6
	CNS with others	9	7	1	1		7/9
	<i>S. aureus</i> + CNS with/without others	5	3	2			3/5
	others	8	3	1	3	1	4/8
	subtotal	28	17	5	5	1	18/28 (64.3)
Total		79	52	5	16	6	58/79 (73.4)

* (eradicated + replaced)/no. of patients CNS: coagulase negative staphylococci

Table 8. Bacteriologic response in each disease group

Organism	Disease group*	No. of patients	Bacteriologic response				Eradication rate** (%)
			eradicated	decreased or partially eradicated	unchanged	replaced	
Monomicrobial isolation	I	17	14		2	1	15/17 (88.2)
	II	10	7		2	1	8/10 (80.0)
	III	2	2				2/2
	IV	7	4		2	1	5/7
	V	11	6		3	2	8/11 (72.7)
	VI	4	2		2		2/4
Polymicrobial isolation	I	5	3	1		1	4/5
	II	6	4	2			4/6
	IV	7	4		3		4/7
	V	6	5	1			5/6
	VI	4	1	1	2		1/4

* I : folliculitis

II : furuncle, furunculosis, carbuncle

III: impetigo contagiosa

IV: cellulitis, erysipelas, lymphangitis, felon, acute paronychia

V : subcutaneous abscess, hidradenitis suppurativa, infected atheroma, perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens

VI: secondary infection

** (eradicated + replaced)/no. of patients

Table 9. Bacteriologic response by MIC of azithromycin

Organisms	No. of strains	Eradication of bacteria*												Eradication rate* (%)	
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	100		>100
Gram positive	<i>S. aureus</i>	45			1/1	4/6	5/5	16/18	2/2	1/1	0/1	2/2	2/3	4/6	37/45 (82.2)
	<i>S. epidermidis</i>	15			2/2	1/2	4/5	2/3						3/3	12/15 (80.0)
	Other CNS	16		3/3	1/4	4/5	2/3							1/1	11/16 (68.8)
	<i>S. tyogenes</i>	3			3/3										3/3
	<i>S. agalactiae</i>	1					1/1								1/1
	<i>S. canis</i>	1				1/1									1/1
	<i>S. intermedius</i>	1				0/1									0/1
	<i>S. sanguis</i>	1			1/1										1/1
	α-haemolytic St.	2			1/1				1/1						2/2
	<i>E. faecalis</i>	3								1/1	0/1			1/1	2/3
	<i>Corynebacterium</i> spp.	3				3/3									3/3
	<i>Micrococcus</i> sp.	1	1/1												1/1
	subtotal	92	1/1		5/5	7/10	13/18	12/14	18/21	3/3	2/2	0/2	2/2	2/3	9/11
Gram negative	<i>Neisseria</i> sp.	1							1/1						1/1
	<i>H. influenzae</i>	1					1/1								1/1
	<i>E. coli</i>	3									1/2	0/1			1/3
	<i>C. freundii</i>	1										0/1			0/1
	<i>K. pneumoniae</i>	1									1/1				1/1
	<i>K. oxytoca</i>	1										1/1			1/1
	<i>E. aerogenes</i>	1									1/1				1/1
	<i>S. marcescens</i>	2										1/1	1/1		2/2
	<i>P. aeruginosa</i>	1										0/1			0/1
	<i>P. putida</i>	1												1/1	1/1
	<i>A. calcoaceticus</i>	1					0/1								0/1
	<i>Actinobacillus</i> sp.	1		1/1											1/1
<i>X. maltophilia</i>	1											1/1		1/1	
subtotal	16		1/1			0/1	1/1		1/1		3/4	2/5	2/2	1/1	11/16 (68.8)
Anaerobes	<i>P. anaerobius</i>	1		1/1											1/1
	<i>P. asaccharolyticus</i>	3						2/2		1/1					3/3
	<i>P. magnus</i>	5					2/2	0/1			1/1		1/1		4/5
	<i>P. micros</i>	1				1/1									1/1
	<i>P. acnes</i>	6	3/4	2/2											5/6
	<i>B. adolescentis</i>	1		1/1											1/1
	<i>B. uniformis</i>	1												1/1	1/1
subtotal	18	3/4	4/4		1/1	2/2	2/3		1/1		1/1		2/2	16/18 (88.9)	
Total	126	4/5	5/5	5/5	7/10	14/20	15/17	20/24	4/4	3/3	3/6	5/8	4/5	12/14	101/126 (80.2)

CNS: coagulase negative staphylococci * No. of strains eradicated/No. of strains

Table 10. Adverse reaction

Total no. of patients evaluated	No. of patients with adverse reaction	Patients with adverse reaction					
		sex	age (yr)	symptoms	severity	occurrence on day	relation to azithromycin
126	6 (4.8%)	M	35	loose stools	mild	3	related
		M	71	loose stools	mild	2	possible
		M	19	stomachache	mild	0	probably
		F	55	sense of abdominal fullness	mild	3	possible
		F	54	heartburn	mild	2	related
		F	26	aggravation of atopic dermatitis	mild	4	possible

Table 11. Abnormal laboratory findings

Total no. of patients evaluated	109
No. of patients with abnormal laboratory findings	1 (0.9%)
parameters [before → after]	eosinophil ↑ [0 → 11 → 7] possible

Table 12. Overall safety

Dose/day (mg)	No. of patients	Overall safety				Safety rate* (%)
		safe	almost safe	problems in safety	not safe	
250	52	50	1	1	50/52 (96.2)	
500	72	68	4		68/72 (94.4)	
500→250	2	2			2/2	
Total	126	120	5	1	120/126 (95.2)	

* safe/No. of patients

Table 13. Usefulness

Dose/day (mg)	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate* (%)
		very useful	useful	slightly useful	not useful	
250	49	24	19	3	3	43/49 (87.8)
500	67	30	26	6	5	56/67 (83.6)
Total	116	54	45	9	8	99/116 (85.3)

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

2回10日間投与の比較試験¹⁸⁾が皮膚感染症において欧米で行われていて、有効性、安全性ともに同等と報告されている¹⁹⁾。AZMを10mg/kg3日間小児皮膚感染症に使用した報告も合成ペニシリンに劣らない有効性、安全性があったと報告されている²⁰⁾。

われわれの臨床試験では250mgまたは500mg 1日1回3日間投与が行われた。有効率85.3%は抗菌薬の有効率として平均的である。投与量別にみて有効率はむしろ250mg投与例が高いが有意の差はないと考える。疾患群別にみると第V群(慢性膿皮症)の有効率(70.8%)が良くない。これは感染性粉瘤の有効率が66.7%と低いことによる。このうち250mg投与8/8, 500mg投与2/7の有効率で、500mgの有効率が低い。これは500mg投与がより重症の患者に使われたためかも知れない。この群の重症患者に対してAZM 3日間投与では不十分かも知れないが、さらに検討しなければならない。

この臨床試験で検出された *S. aureus* は45株あるがMIC 0.39 μ g/ml以下には7株しかない。しかし、臨床効果は *S. aureus* 単独感染では89.5%, 混合感染では83.3%と良好な結果となっていて、この点はAZMの特異な体内動態によるものかも知れない。

副作用は主として消化器症状で重篤なものはなく、検査値異常は好酸球の軽度上昇1例があったが特記すべきものはなかった。

以上より、AZMは250mgあるいは500mg 1日1回3日間投与で日常的皮膚感染症には十分有効、安全、有用な薬剤になり得ると考えられた。

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 (CP62, 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-62, 993, 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, Felon 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, Hansey 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) Kumon H, Tomochika K, Matsunaga T, Ogawa M,

- Ohmori H: A sandwich cup method for the penetration assay of antimicrobial agents through *Pseudomonas* exopolysaccharides. *Microbiol Immunol* 38(8): 615~619, 1994
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 秋山尚範, 神崎寛子, 荒田次郎: 常在菌と病原菌-皮膚, 検査と技術 18: 1043~1047, 1990
- 14) 新薬シンポジウム(島田馨): Azithromycin, 第41回日本化学療法学会東日本支部総会, 1994年11月, 東京
- 15) Gladue R P, Snider M E: Intracellular accumulation of azithromycin by cultured human fibroblasts. *Antimicrob Agents Chemother* 34: 1056~1060, 1990
- 16) Amaya-Tapia G, Aguirre-Avalos G, Andrade-Villanueva J, Peredo-Gonzales G, Morfin-Otero R, Esparza-Ahumada S, Rodriguez-Noriega E: Once-daily azithromycin in the treatment of adult skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 129~135, 1993
- 17) Lassus A: Comparative studies of azithromycin in the skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species. *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 115~121, 1990
- 18) Mallory S B: Azithromycin compared with Cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections. *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 36s~39s, 1991
- 19) 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
- 20) Rodriguez-Solares A, Perez-Gutierrez F, Prospero J, Milgram E, Martin A: A comparative study of the efficacy, safety and tolerance of azithromycin, dicloxacillin and flucloxacillin in the treatment of children with acute skin and skin-structure infections. *J Antimicrob Chemother* 31 (Suppl E): 103~109, 1993

Clinical Evaluation (Phase II) of Azithromycin in the Treatment of Skin and Skin Structure Infections

Jiro Arata, Keisei Shimoe and Rikako Torigoe

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

Yasumasa Ishibashi, Tetsuya Tsuchida, Kazuhiko Takehara, Ken Iozumi, Koichiro Nakamura,
Takehiko Kaneko and Ichijo Kuboe

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

Hisashi Takahashi, Shin-ichi Watanabe and Masayoshi Osumi

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

Takanori Tomizawa

Department of Dermatology, Kanto Rosai Hospital

Shotaro Harada and Yasuhiro Kawabata

Department of Dermatology, Kanto Teishin Hospital

Yasuo Asada, Kenichiro Uchida and Akatsuki Harada

Department of Dermatology, Kansai Medical University

Hitoki Iba

Department of Dermatology, Saiseikai Noe Hospital

Ichiro Kurokawa and Miyuki Uoi

Department of Dermatology, Hyogo Prefectural Tsukaguchi Hospital

Yoh Nagao

Department of Dermatology, Okayama Red Cross Hospital

Shigeo Umemura

Department of Dermatology, Okayama Municipal Hospital

Haruko Katayama

Department of Dermatology, Okayama Saiseikai Hospital

Toshiki Masuda

Department of Dermatology, Okayama National Hospital

Noriko Hirano

Department of Dermatology, Okayama Rosai Hospital

Takashi Nakakita

Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

Masumi Ueeda

Department of Dermatology, Chugoku Central Hospital

Osamu Akagi

Department of Dermatology, Hiroshima City Hospital

Shoso Yamamoto and Kenji Horiuchi

Department of Dermatology, Hiroshima University School of Medicine

Yoshiaki Hori, Tetsuya Koga and Tetsuo Matsuda

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Kohya Shiba

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

Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus

Kaoru Shimada

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

(Present Address: Tokyo Senbai Hospital)

A multicenter clinical evaluation of azithromycin, a new 15-membered macrolide, was performed in terms of its efficacy, safety, and usefulness in the treatment of skin and skin structure infections. Azithromycin was administered at the dosage of 250 mg or 500 mg a day for 3 days after informed consent was obtained.

128 patients were enrolled. The clinical efficacy rate was 85.3% (99/116). The bacteriologic response rate was 73.4% (58/79). Adverse reactions were seen in 6 out of 126 patients (4.8%). These were loose stool in 2 patients, stomachache in 1 patient, sense of abdominal fullness in 1 patient, heartburn in 1 patient, and aggravation of atopic dermatitis in 1 patient. Abnormal laboratory finding was observed in 1 (eosinophilia) out of 109 patients. Adverse reactions and abnormal laboratory finding were all minor in severity.

Skin penetration of azithromycin was examined in three skin surgery patients after a single oral administration of 500 mg after informed consent was obtained. The concentration of azithromycin in the skin ranged from 2.66 $\mu\text{g/g}$ to 6.36 $\mu\text{g/g}$ (sampling time: 14 ~ 15h). The corresponding serum concentration ranged from 0.06 $\mu\text{g/ml}$ to 0.10 $\mu\text{g/ml}$.

These results suggest that azithromycin penetrates well into the skin and will be effective, safe, and useful drug in the treatment of skin and skin structure infections.