

## 【市販後調査】

## 成人を対象とした azithromycin の市販後調査

青木 宏二・大竹登志郎・吉田 由希・南山 莖子・今村 恭子

ファイザー株式会社メディカル・アフケアーズ統括部\*

(平成 17 年 5 月 2 日受付・平成 17 年 6 月 27 日受理)

「ジスロマック<sup>®</sup>特別調査(指定菌種を起炎菌とする感染症での臨床効果に関する調査)」(以下、本調査)は、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma* 属, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Peptostreptococcus* 属 (以下、指定菌種) を起炎菌とする感染症に対する azithromycin (AZM; ジスロマック<sup>®</sup>) の有効性の確認を主目的として実施した。有効性解析対象例 307 例について有効性の検討を行い、また、安全性解析対象例 327 例について安全性の検討を行った。

有効性解析対象例 307 例における疾患領域別の有効率は、呼吸器感染症が 85.7% (114/133), 耳鼻科領域感染症 (副鼻腔炎) が 90.7% (107/118), 歯科・口腔外科領域感染症が 85.7% (48/56) であった。

菌種別の有効率は、*H. influenzae* 92.1% (93/101), *S. pneumoniae* 81.5% (75/92), *Mycoplasma* 属 94.1% (32/34), *C. pneumoniae* 90.9% (10/11), *M. catarrhalis* 94.6% (35/37), *Peptostreptococcus* 属 84.6% (44/52) であった (複数起炎菌を含む)。

安全性解析対象例 327 例中 11 例に 11 件の副作用が認められ、副作用発現症例率は 3.36% (11/327) であった。重篤な副作用は認められなかった。

**Key words:** azithromycin, postmarketing surveillance, efficacy, safety

Azithromycin (AZM) は世界初の 15 員環マクロライド系抗菌薬製剤であり、感染病巣への移行性に優れ、組織内濃度の半減期が長いという特性により、1 日 1 回 3 日間の投与で優れた臨床効果が得られる薬剤である。また、 $\beta$ -ラクタム系薬剤が適応を有しない *Mycoplasma* 属, *Chlamydia* 属に加えて従来のマクロライド系抗菌薬では十分な抗菌力が期待できなかった *Haemophilus influenzae* に対しても強い抗菌活性を示すことから、急性の呼吸器感染症、耳鼻科領域感染症、歯科・口腔外科領域感染症等に広く使用されている。

本調査は、AZM の本邦における製造承認申請を取得するにあたり、*H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma* 属, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Peptostreptococcus* 属を起炎菌とする感染症の治療成績に海外の臨床試験データを用いたことから実施することとしたものであり、本邦におけるジスロマック<sup>®</sup>錠 250 mg の有効性の把握を主目的に製造承認取得後の 2001 年 8 月より開始した。

なお、本調査は、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令 (GPMS)」(平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号)、「医薬品の市販後調査の基準に関する省令の一部を改正する省令」(平成 12 年 12 月 27 日厚生省令第 151 号) に基づき実施した。

## I. 調査方法

## 1. 使用薬剤および対象患者

使用薬剤は、ジスロマック<sup>®</sup>錠 250 mg (以下、本薬剤) とした。

対象患者は、2001 年 8 月からの約 3 年間に全国 38 医療機関において本薬剤による治療を受けた症例のうち①投与開始日に細菌検査を施行、②ジスロマック<sup>®</sup>の(すべての剤形を含む)投与歴を認めない、③16 歳以上、④指定菌種<sup>注1)</sup>を起炎菌とする感染症患者<sup>注2)</sup>、⑤投与後の再診あり、の 5 条件を満たした症例とした。なお、起炎菌判定は、調査担当医師が培養検査および血液検査の結果等から判断することとした。

<sup>注1)</sup>「指定菌種」は以下の菌種 (属)

- ・ *H. influenzae*
- ・ *S. pneumoniae*
- ・ *Mycoplasma* 属
- ・ *C. pneumoniae*
- ・ *M. catarrhalis* (*B. catarrhalis*)
- ・ *Peptostreptococcus* 属

<sup>注2)</sup>「指定菌種を起炎菌とする感染症」は以下の疾患

- ・ 咽喉頭炎 (咽喉膿瘍), 急性気管支炎, 扁桃炎 (扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍), 慢性気管支炎, 気管支拡張症 (感染時), 慢性呼吸器疾患の二次感染, 肺炎, 肺

## ◆Investigation of result of observation or investigation during the period indicated by arrows

Investigated items \ Observation time point (days)	7 before first administration	Day of first administration	Day of last administration	14 after first administration	35 after last administration
Patient's background		●			
Status of study drug prescription		←	→		
Status of study drug intake		←	→		
Previous medical treatment (Antibacterial drug/Non drug therapy)	←				
Concomitant drug/ Nondrug therapy		←		→	→
Clinical course/ (Laboratory test)		←		→	
Bacteriological examination <sup>1)</sup>		←		→	
Adverse events		←			→

<sup>1)</sup> Bacteriological examination: Bacterial culture, Mycoplasma antibody, *C. pneumoniae* antibody, etc.

Fig. 1. Investigated items and observation period.

### 化膿症

- ・副鼻腔炎
- ・歯周組織炎, 歯冠周囲炎, 顎炎

### 2. 調査方式

本薬剤投与例のうち, 対象患者に該当する症例を契約例数に達するまで登録する方式とした。

### 3. 調査項目および観察期間

調査項目は Fig. 1 に示すとおりであり, 患者背景, 本薬剤の処方および服用状況, 前治療, 使用薬剤および非薬物療法, 臨床経過, 細菌検査, 臨床効果, 有害事象とした。なお, 臨床経過は, 投与開始後 14 日目までに観察された各感染症に特有な症状, 他覚所見について調査し, 細菌検査については, 投与開始後 14 日目までに培養検査またはマイコプラズマ感染症, *C. pneumoniae* 感染症の診断に必要な抗体検査が施行された場合, その結果を調査することとした。また, 培養検査では, 検体材料, 菌種(属), 菌量の他に, AZM に対する感受性が測定された場合, その結果を施設の基準に基づき「S (感性)」, 「I (中間)」, 「R (耐性)」の 3 段階で調査することとした。観察期間は, 本薬剤投与終了後 35 日目までとした。

### 4. 有効性

#### 1) 臨床効果判定

有効性については, 原則として投与開始後 14 日目までに観察された各感染症に特有な症状, 他覚所見および臨床検査値から総合的に「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「判定不能」の 4 段階 5 区分で調査担当医師が評価

することとした。

#### 2) 細菌学的効果判定

細菌学的効果は, 投与開始後 14 日目までの培養検査結果の得られた症例を対象として, 菌種ごとに「消失」, 「未消失」, 「判定不能」の 2 段階 3 区分で社内判定した結果を採用することとした。

「消失」は, 投与後の培養検査で当初の起炎菌が消失した場合とした。ただし, 「推定消失」は, 培養検査の施行が試みられたにもかかわらず検体採取のできなかった場合に限定することとした。また, 「未消失」は, 投与後の培養検査において, 投与開始時の起炎菌が菌量に関係なく検出された場合と定義した。なお, 「判定不能」は, 投与開始後 14 日目までに投与後の培養検査が施行されなかった場合に加え, 培養検査は施行されたものの検体材料が投与開始日の検査と異なる等, 適正に菌の推移が判定できない場合とした。これらの定義については, 「日本化学療法学会 抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (1997 年)」<sup>1)</sup>を参考にした。

#### 5. 安全性

本薬剤投与開始後に発現した患者にとって好ましくない事象は, 臨床検査値の異常変動を含め, 本薬剤との因果関係の有無にかかわらず有害事象とすることとした。臨床検査値の異常変動の判定については, 施設基準値等を参考に調査担当医師が判定することとした。

また, 有害事象のうち, 本薬剤との因果関係が否定で

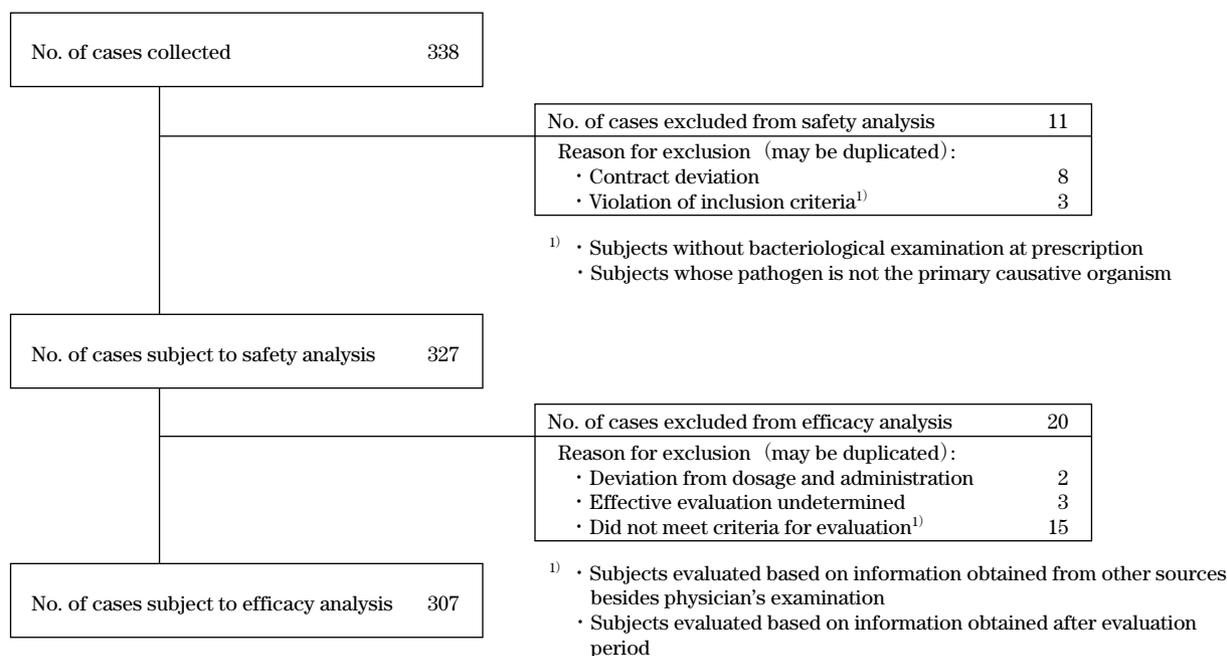


Fig. 2. Cases subject to analysis.

きない事象は副作用とした。

## II. 調査成績

### 1. 収集症例数, 症例構成および患者背景別内訳

症例数および症例構成を Fig. 2 に示した。回収された 338 例のうち, 327 例を安全性解析対象例とし, 307 例を有効性解析対象例とした。

本調査で集積した安全性解析対象例における患者背景を Table 1 に示した。年齢では 30 歳以上 40 歳未満の患者層が最も多く全体の 31.5% を占めた。65 歳以上の高齢者は全体の 16.5% であった。外来・入院別では, 外来が 96.0% であった。疾患領域別では, 呼吸器感染症が 43.7%, 耳鼻科領域感染症(副鼻腔炎)が 37.9%, 歯科・口腔外科領域感染症が 18.3% であった。重症度では中等症および軽症が 96.0% と大多数を占め, 重症患者は 4.0% のみであった。また, 病型では急性および慢性の急性増悪が 99.1% で, 慢性例は 0.9% であった。

### 2. 起炎菌の同定割合

Table 2 に, 各疾患領域別に各指定菌種が起炎菌と同定された割合を示した。

複数起炎菌例を含む集計では, 呼吸器感染症 133 例のうち *H. influenzae* が 40% (53 例), *Mycoplasma* 属が 26% (34 例), *S. pneumoniae* が 21% (28 例) *M. catarrhalis* が 10% (13 例), *C. pneumoniae* が 8% (11 例) の割合であった。

耳鼻科領域感染症(副鼻腔炎) 118 例では, *S. pneumoniae* が 54% (64 例), *H. influenzae* が 37% (44 例), *M. catarrhalis* が 20% (24 例) であった。

歯科・口腔外科領域感染症 56 例では, *Peptostrepto-*

*coccus* 属が 93% (52 例), *H. influenzae* が 7% (4 例) であった。

### 3. 有効性

#### 1) 感染症別有効率

Table 3 に示すとおり, 疾患領域別の有効率は, 呼吸器感染症が 85.7% (114/133), 耳鼻科領域感染症(副鼻腔炎)が 90.7% (107/118), 歯科・口腔外科領域感染症が 85.7% (48/56) であった。また, 感染症別の有効率は, 咽喉頭炎 81.6% (31/38), 急性気管支炎 88.2% (30/34), 扁桃炎 92.3% (12/13), 肺炎 89.7% (35/39), 副鼻腔炎 90.7% (107/118), 歯周組織炎 100.0% (13/13), 顎炎 83.8% (31/37) であった。

#### 2) 起炎菌別(指定菌種別)有効率

指定菌種別の有効率を疾患領域別に Table 4 に示した。

*H. influenzae* を起炎菌とする感染症に対する有効率は, 呼吸器感染症では 88.7% (47/53), 耳鼻科領域感染症(副鼻腔炎)では, 95.5% (42/44) であり, 全体の有効率は 92.1% (93/101) であった。

*S. pneumoniae* に対する有効率は, 呼吸器感染症では 71.4% (20/28), 副鼻腔炎では 85.9% (55/64) であり, 全体の有効率は 81.5% (75/92) であった。

*Mycoplasma* 属が起炎菌と同定された症例はいずれも呼吸器感染症例であり, 有効率は 94.1% (32/34) であった。

*C. pneumoniae* が起炎菌と同定された症例はいずれも呼吸器感染症例であり, 有効率は 90.9% (10/11) であった。

Table 1. Patient profiles in safety analysis

Background			Background		
	No. of cases subject to safety analysis	327 (%)		No. of cases subject to safety analysis	327 (%)
Age (year)	16 ≤ to < 65	273 (83.5)	Type of infectious disease	Acute	276 (84.4)
	≥ 65	54 (16.5)		Acute exacerbation of chronic disease	48 (14.7)
	10 ≤ to < 20	12 (3.7)		Chronic	3 (0.9)
	20 ≤ to < 30	63 (19.3)	Total dosage (mg)	< 1500	2 (0.6)
	30 ≤ to < 40	103 (31.5)		1500	325 (99.4)
	40 ≤ to < 50	33 (10.1)		≥ 1500	0 (0.0)
	50 ≤ to < 60	44 (13.5)	Duration of drug exposure (days)	1	1 (0.3)
	60 ≤ to < 70	48 (14.7)		2	1 (0.3)
	70 ≤ to < 80	17 (5.2)		3	325 (99.4)
80 ≤ to < 90	6 (1.8)	4 or more		0 (0.0)	
≥ 90	1 (0.3)	Unknown		0 (0.0)	
Body weight (kg)	30 ≤ to < 40	2 (0.6)	History	None	256 (78.3)
	40 ≤ to < 50	36 (11.0)		Yes	71 (21.7)
	50 ≤ to < 60	60 (18.3)	Complication	None	225 (68.8)
	60 ≤ to < 70	30 (9.2)		Yes	102 (31.2)
	70 ≤ to < 80	20 (6.1)	Hepatic dysfunction	None	292 (89.3)
	80 ≤ to < 90	5 (1.5)		Yes	11 (3.4)
	≥ 90	5 (1.5)		Unknown	24 (7.3)
	Unknown	169 (51.7)	Renal impairment	None	300 (91.7)
In/Outpatient	Outpatient	314 (96.0)		Yes	1 (0.3)
	Inpatient	13 (4.0)		Unknown	26 (8.0)
Type of infection	Respiratory tract infections	143 (43.7)	Concomitant drug (s)	None	32 (9.8)
	Sinusitis	124 (37.9)		Yes	295 (90.2)
	Dental or oral surgery infection	60 (18.3)	Nondrug therapy	None	288 (88.1)
Severity of infection	Mild	113 (34.6)		Yes	39 (11.9)
	Moderate	201 (61.5)			
	Severe	13 (4.0)			

*M. catarrhalis* に対する有効率は、呼吸器感染症では 84.6% (11/13), 副鼻腔炎では 100.0% (24/24) であり、全体の有効率は 94.6% (35/37) であった。

*Peptostreptococcus* 属が起炎菌と同定された症例は 52 例であり、いずれも歯科・口腔外科領域感染症例であった。有効率は 84.6% (44/52) であった。

### 3) 細菌学的効果

指定菌種別の菌消失率を Table 4 に示した。*H. influenzae* では 97.6% (40/41), *S. pneumoniae* は 79.5% (35/44), *M. catarrhalis* は 100.0% (14/14), *Peptostreptococcus* 属は 93.3% (14/15) であった。

### 4) 指定菌種別感受性別有効率

投与開始日の培養検査で分離・同定された起炎菌のうち、本薬剤に対する感受性が測定された症例の有効率を Table 5 に示した。

## 4. 安全性

### 1) 副作用発現状況

Table 6 に示すとおり、安全性解析対象の 327 例中 11 例に 11 件の副作用が認められ、副作用発現症例率は 3.36% であった。その内訳は、「肝機能異常」4 件、「眼瞼紅斑」、「回転性眩暈」、「悪心」、「下痢」、「上腹部痛」、「腹痛」、「発疹」各 1 件であった。いずれの副作用も重篤度

は軽微であった。転帰については、「肝機能異常」で不明、未回復が各 1 件認められた以外、残り 9 件の副作用はいずれも消失・回復が確認された。

また、「肝機能異常」を認めた 4 例において異常変動とされた検査値の推移を Table 7 に示した。

## III. 考 察

一般に医薬品が承認を得る過程で実施される臨床試験は、対象集団が限定されており、また、限られた症例数で実施、評価されるため、市販後において収集された情報は重要である<sup>2)</sup>。最近では、海外の臨床試験成績を用いて薬剤の製造承認を取得する事例も増加し、製造承認取得後の本邦におけるデータ集積の重要性は益々高くなっている。

本調査は、本薬剤の製造承認申請の評価資料として一部に海外成績を用いたことから、本邦における *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *Mycoplasma* 属, *C. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *Peptostreptococcus* 属を起炎菌とする感染症に対する有効性の確認を主目的に実施した。

本薬剤の疾患領域別の有効率は、呼吸器領域感染症が 85.7% (114/133), 耳鼻科領域感染症 90.7% (107/118), 歯科・口腔外科領域感染症 85.7% (48/56) であり、いず

Table 2. Ratio of becoming primary causative organism

Causative organism		No. of cases with identified causative organism (%)		Ratio of becoming primary causative organism (including subjects with polymicrobial infections)
Respiratory tract infections	<i>H. influenzae</i>	43	(32)	40% (53/133)
	<i>S. pneumoniae</i>	25	(19)	21% (28/133)
	<i>Mycoplasma</i> spp.	33	(25)	26% (34/133)
	<i>C. pneumoniae</i>	11	(8)	8% (11/133)
	<i>M. catarrhalis</i>	9	(7)	10% (13/133)
	Mixture bacillus	12	(9)	
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	2		
	<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1		
	<i>H. influenzae</i> + <i>Mycoplasma</i> spp.	1		
	<i>H. influenzae</i> + others	4		
	<i>M. catarrhalis</i> + others	2		
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1			
<i>H. influenzae</i> + others + others	1			
Total	133	(100)		
Sinusitis	<i>H. influenzae</i>	30	(25)	37% (44/118)
	<i>S. pneumoniae</i>	53	(45)	54% (64/118)
	<i>M. catarrhalis</i>	21	(18)	20% (24/118)
	Mixture bacillus	14	(12)	
	<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	10		
	<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	2		
<i>H. influenzae</i> + others	1			
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1			
Total	118	(100)		
Dental or oral surgery infection	<i>H. influenzae</i>	2	(4)	7% (4/56)
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	42	(75)	93% (52/56)
	Mixture bacillus	12	(21)	
	<i>H. influenzae</i> + others	2		
	<i>Peptostreptococcus</i> spp. + others	8		
<i>Peptostreptococcus</i> spp. + others + others	2			
Total	56	(100)		

Table 3. Efficacy by diagnosis

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy (%)	
		excellent	good	fair	poor		
Respiratory tract infections	Laryngopharyngitis	38	16	15	5	2	81.6 (31/38)
	Acute bronchitis	34	16	14	4	0	88.2 (30/34)
	Tonsillitis	13	9	3	0	1	92.3 (12/13)
	Chronic bronchitis	2	0	2	0	0	— (2/2)
	Bronchiectasis	1	0	1	0	0	— (1/1)
	Secondary infections with chronic respiratory disease	6	1	2	3	0	— (3/6)
	Pneumonia	39	20	15	3	1	89.7 (35/39)
Subtotal	133	62	52	15	4	85.7 (114/133)	
Sinusitis		118	65	42	7	4	90.7 (107/118)
	Subtotal	118	65	42	7	4	90.7 (107/118)
Dental or oral surgery infection	Periodontitis	13	7	6	0	0	100.0 (13/13)
	Pericoronitis	6	3	1	1	1	— (4/6)
	Osteitis of jaw	37	20	11	5	1	83.8 (31/37)
	Subtotal	56	30	18	6	2	85.7 (48/56)
Total	307	157	112	28	10	87.6 (269/307)	

Table 4. Clinical/Bacteriological efficacy stratified by type of infection

Causative organism		Efficacy (%)	Elimination (%)
<i>H. influenzae</i>	Respiratory tract infections	88.7 (47/53)	94.1 (16/17)
	Sinusitis	95.5 (42/44)	100.0 (24/24)
	Dental or oral surgery infection	— (4/4)	— (—/—)
	Sub total	92.1 (93/101)	97.6 (40/41)
<i>S. pneumoniae</i>	Respiratory tract infections	71.4 (20/28)	60.0 (6/10)
	Sinusitis	85.9 (55/64)	85.3 (29/34)
	Sub total	81.5 (75/92)	79.5 (35/44)
<i>Mycoplasma</i> spp.	Respiratory tract infections	94.1 (32/34)	— (—/—)
	Sub total	94.1 (32/34)	— (—/—)
<i>C. pneumoniae</i>	Respiratory tract infections	90.9 (10/11)	— (—/—)
	Sub total	90.9 (10/11)	— (—/—)
<i>M. catarrhalis</i>	Respiratory tract infections	84.6 (11/13)	— (5/5)
	Sinusitis	100.0 (24/24)	— (9/9)
	Sub total	94.6 (35/37)	100.0 (14/14)
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	Dental or oral surgery infection	84.6 (44/52)	93.3 (14/15)
	Sub total	84.6 (44/52)	93.3 (14/15)

\* Calculation including subjects with polymicrobial infections

Table 5. Efficacy by susceptibility of causative organism

Causative organism	Susceptibility <sup>1)</sup>	No. of isolates <sup>2)</sup>	Efficacy				Efficacy (%)	Resistant (I+R)/(S+I+R)
			excellent	good	fair	poor		
<i>H. influenzae</i>	S	31	21	8	2	0	93.5 (29/31)	13.9% (5/36)
	I	2	1	1	0	0	— (2/2)	
	R	3	1	2	0	0	— (3/3)	
	Unknown	65	36	23	4	2	90.8 (59/65)	
<i>S. pneumoniae</i>	S	17	8	6	2	1	82.4 (14/17)	37.0% (10/27)
	I	0	0	0	0	0	— (0/0)	
	R	10	1	6	2	1	70.0 (7/10)	
	Unknown	65	26	28	7	4	83.1 (54/65)	
<i>M. catarrhalis</i>	S	15	9	6	0	0	100.0 (15/15)	0.0% (0/15)
	I	0	0	0	0	0	— (0/0)	
	R	0	0	0	0	0	— (0/0)	
	Unknown	22	15	5	2	0	90.9 (20/22)	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	S	13	5	7	1	0	92.3 (12/13)	23.5% (4/17)
	I	1	0	1	0	0	— (1/1)	
	R	3	0	0	3	0	— (0/3)	
	Unknown	35	22	9	2	2	88.6 (31/35)	

<sup>1)</sup> S; Susceptible, I; Intermediate, R; Resistant

<sup>2)</sup> Calculation including subjects with polymicrobial infections

れの領域においても良好な結果が得られ、これらの成績は承認申請時までには本邦で実施された臨床試験成績<sup>3~5)</sup>と同程度のものであった。

以下に本調査の有効性成績を起炎菌別に検討した結果について述べる。

*H. influenzae* は、呼吸器感染症および耳鼻科領域感染症（副鼻腔炎）における主要な病原菌として知られている<sup>6,7)</sup>。一般にマクロライド系抗菌薬は脂溶性が高く、菌体外膜の透過性が良好でないため、*H. influenzae* 等のグ

ラム陰性桿菌に対して十分な抗菌活性は期待できないとされている。しかし、本薬剤は erythromycin のラク톤環の 9a 位に N-メチル基を導入したことにより菌体外膜の透過性が高まり、*H. influenzae* 等のグラム陰性桿菌に対し強い抗菌活性を示す<sup>8)</sup>。本調査の結果、*H. influenzae* による呼吸器感染症に対する本薬剤の有効率は 88.7% (47/53)、細菌学的効果判定が可能であった 17 株の菌消失率は 94.1% (16/17)、また、副鼻腔炎に対する有効率は 95.5% (42/44)、菌消失率は 100.0% (24/24)

Table 6. Incidence of adverse drug reactions (ADRs)

	Upon approval	Postmarketing surveillance		Upon approval	Postmarketing surveillance
No. of cases subject to analysis for safety	2,079	327	No. of cases subject to analysis for safety	2,079	327
No. of cases with ADRs	265	11	No. of cases with ADRs	265	11
No. of ADRs	376	11	No. of ADRs	376	11
Incidence of ADRs (%)	12.75	3.36	Incidence of ADRs (%)	12.75	3.36
No. and incidence of ADRs by type (%)			No. and incidence of ADRs by type (%)		
Infections and infestations	3 (0.14)	—	Hepatobiliary disorders	—	4 (1.22)
Vaginitis	3 (0.14)	—	Hepatic function abnormal	—	4 (1.22)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.05)	—	Skin and subcutaneous tissue disorders	18 (0.87)	1 (0.31)
Reticulocytosis	1 (0.05)	—	Pruritus	4 (0.19)	—
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.05)	—	Dermatitis atopic	1 (0.05)	—
Anorexia	1 (0.05)	—	Eczema	2 (0.10)	—
Psychiatric disorders	1 (0.05)	—	Rash	10 (0.48)	1 (0.31)
Insomnia	1 (0.05)	—	Urticaria	1 (0.05)	—
Nervous system disorders	7 (0.34)	—	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.05)	—
Somnolence	3 (0.14)	—	Musculoskeletal stiffness	1 (0.05)	—
Dizziness postural	1 (0.05)	—	Reproductive system and breast disorders	2 (0.10)	—
Headache	1 (0.05)	—	Genital pruritus female	1 (0.05)	—
Dizziness	2 (0.10)	—	Vaginal erythema	1 (0.05)	—
Eye disorders	—	1 (0.31)	General disorders and administration site conditions	10 (0.48)	—
Erythema of eyelid	—	1 (0.31)	Feeling abnormal	3 (0.14)	—
Ear and labyrinth disorders	—	1 (0.31)	Malaise	1 (0.05)	—
Vertigo	—	1 (0.31)	Thirst	1 (0.05)	—
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (0.05)	—	Pyrexia	4 (0.19)	—
Cough	1 (0.05)	—	Edema peripheral	1 (0.05)	—
Dyspnea	1 (0.05)	—	Investigations	129 (6.20)	—
Gastrointestinal disorders	117 (5.63)	4 (1.22)	Aspartate aminotransferase increased	34 (1.64)	—
Nausea	19 (0.91)	1 (0.31)	Alanine aminotransferase increased	50 (2.41)	—
Stomach discomfort	6 (0.29)	—	Prothrombin time shortened	1 (0.05)	—
Abdominal pain lower	3 (0.14)	—	Leucine aminopeptidase increased	1 (0.05)	—
Diarrhea	66 (3.17)	1 (0.31)	Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased	1 (0.05)	—
Chapped lips	1 (0.05)	—	Gamma-glutamyltransferase increased	11 (0.53)	—
Stomatitis	1 (0.05)	—	Platelet count increased	2 (0.10)	—
Tongue black hairy	1 (0.05)	—	Blood alkaline phosphatase increased	13 (0.63)	—
Dyspepsia	1 (0.05)	—	Blood potassium decreased	1 (0.05)	—
Abdominal pain upper	8 (0.38)	1 (0.31)	Blood potassium increased	1 (0.05)	—
Tongue coated	1 (0.05)	—	Blood bilirubin increased	6 (0.29)	—
Bowel sounds abnormal	1 (0.05)	—	Blood lactate dehydrogenase increased	7 (0.34)	—
Loose stools	12 (0.58)	—	Blood urea increased	4 (0.19)	—
Abdominal pain	10 (0.48)	1 (0.31)	Basophil count increased	3 (0.14)	—
Abdominal discomfort	1 (0.05)	—	Eosinophil count increased	35 (1.68)	—
Abdominal distension	6 (0.29)	—	Red blood cells urine positive	1 (0.05)	—
Constipation	2 (0.10)	—	Protein urine present	2 (0.10)	—
Vomiting	4 (0.19)	—	White blood cell count decreased	12 (0.58)	—
			Granulocyte count decreased	2 (0.10)	—

Data compiled using PT, MedDRA/J 7.1.

Table 7. Transitional clinical laboratory test results in 4 hepatic dysfunction subjects

No.	Test item	Per-site (IU/L)	Clinical laboratory test result (IU/L) (Measurement day)		Seriousness	Outcome	Doctor's comments
			Day of the first administration	After administration			
1	AST	≤ 40	15	49 6 day	Slight	Unchanged	—
	ALT	≤ 40	17	48 6 day			
2	AST	10 ~ 33	21	23 6 day	Slight	Unknown	Improved and no hospital visit thereafter
	ALT	6 ~ 35	22	30 6 day			
3	AST	≤ 40	24	45 6 day	Slight	Disappeared/ Recovered	—
	ALT	≤ 40	40	50 6 day			
4	AST	≤ 40	22	57 8 day	Slight	Disappeared/ Recovered	—
	ALT	≤ 40	27	38 8 day			

で、いずれの疾患領域においても高い有効性が確認された。*H. influenzae* による感染症に良好な有効性が示されたのは、本薬剤の構造特性に基づく *H. influenzae* への高い抗菌活性を反映する結果と考えられた。

*S. pneumoniae* については、本邦において多剤耐性化が問題となっており、抗菌薬の臨床効果の低下が懸念されている<sup>9-11</sup>。しかし、この *S. pneumoniae* の耐性化の影響が深刻な耳鼻科領域および小児科領域における AZM 耐性 *S. pneumoniae* による感染症例に対し、本薬剤は良好な臨床効果、細菌学的効果を示したとの報告がある<sup>12,13</sup>。この理由として、肺、扁桃、副鼻腔腔等における AZM の濃度が血中濃度の数倍から数百倍に達する点<sup>14-16</sup>や AZM が食細胞に多く取り込まれ感染病巣に効率的に輸送される (ファゴサイト・デリバリー) 特性<sup>17,18</sup>が挙げられている。本調査で集積された *S. pneumoniae* の耐性株の比率は 37.0% (10/27) で、他の菌種で耐性株が占める割合 (0~23.5%) に比し高率であった。しかし、*S. pneumoniae* による感染症に対する有効性は、呼吸器感染症例に対する有効率が 71.4% (20/28)、菌消失率は 60.0% (6/10) であり、また、副鼻腔炎例においての有効率は 85.9% (55/64)、菌消失率は 85.3% (29/34) であった。さらに、両感染症領域を合わせた集計では本薬剤耐性株を起炎菌とする症例に対する有効率が 70.0% (7/10) に達していた。*S. pneumoniae* の 53.4~84% を PRSP, PISP が占め<sup>9-11</sup>、また、マクロライド耐性遺伝子を有する株が 78% を占める<sup>10</sup>といった報告にもみられるように、*S. pneumoniae* の多剤耐性化が進んでいる状況下において、本調査における成績は十分な結果であり、この結果には本薬剤の優れた薬物動態が寄与した可能性が考えられた。

*Mycoplasma* 属、*C. pneumoniae* などの非定型病原体

にはマクロライド系またはテトラサイクリン系抗菌薬等が良好な抗菌活性を示すことが知られ、一般に 1 日 2 回または 3 回の 1 週間から 2 週間投与が推奨されている<sup>7,19</sup>。特に、*C. pneumoniae* 感染症では、その特殊な増殖様式に起因した再発や持続感染を防ぐ目的で 2 週間程度の投薬が必要とされている<sup>20</sup>。本調査における有効率は、マイコプラズマ感染症で 94.1% (32/34)、*C. pneumoniae* で 90.9% (10/11) であり、良好な成績が確認された。本調査の結果は、本薬剤が 1 日 1 回 3 日間投与された症例における成績であり、良好な服薬コンプライアンスを考慮すると、*Mycoplasma* 属、*C. pneumoniae* などの非定型病原体による感染症に対する本薬剤の有用性が示されたと考えられた。

*M. catarrhalis* が起炎菌とされた感染症に対する有効率は、呼吸器感染症で 84.6% (11/13)、副鼻腔炎では 100.0% (24/24) であった。また、細菌学的効果判定が可能であった呼吸器感染症の 5 株、副鼻腔炎の 9 株のすべてで菌消失が確認され、本薬剤の *M. catarrhalis* に対する有効性は良好と考えられた。

*M. catarrhalis* は、呼吸器感染症および副鼻腔炎の主要な起炎菌である一方、培養に選択培地を要するなど必ずしも分離・同定頻度は高くない<sup>21</sup>。本調査においても *M. catarrhalis* は呼吸器感染症の 10%、副鼻腔炎の 20% の検出頻度にとどまっており、上記の報告と同様の検出頻度であった。しかしながら、*M. catarrhalis* は、 $\beta$ -lactamase 産生による間接的病原性を有するとの報告<sup>21</sup>もあることから、分離・同定されていなくても呼吸器感染症や副鼻腔炎例に関与している可能性を考慮する必要がある。このような症例に  $\beta$ -lactamase によって不活化される抗菌薬を適用した場合は、期待する効果が得られないことも知られている<sup>21</sup>。これに対し、本薬剤はマク

ロライド系の抗菌薬であることから  $\beta$ -lactamase により失活しない。したがって、*M. catarrhalis* が主要菌として関与する呼吸器感染症例や副鼻腔炎例の治療に有用な薬剤であると考えることができる。

*Peptostreptococcus* 属は、*Streptococcus* 属と並び歯科・口腔外科領域感染症の主要な病原菌として知られている<sup>22)</sup>。本調査でも歯科・口腔外科領域感染症に投与された56例中52例は *Peptostreptococcus* 属が占めていた。有効率は84.6% (44/52)、菌消失率は93.3% (14/15)であり、良好な成績が確認された。本薬剤は菌周組織(歯肉、歯槽骨)および唾液へ高濃度で移行するとされ<sup>23)</sup>、また、この優れた組織移行性に基づく高い臨床的有用性も報告されている<sup>24)</sup>ことから、本調査の成績はこれらの報告に沿うものであったと考えられた。

以上、本調査の有効性成績から本薬剤はマクロライド系抗菌薬全般が抗菌活性を示す *S. pneumoniae*、*Mycoplasma* 属、*C. pneumoniae*、*M. catarrhalis* のみならず、グラム陰性桿菌である *H. influenzae* に対しても良好な抗菌活性を示すことが確認された。また、嫌気性菌である *Peptostreptococcus* 属に対する良好な抗菌活性も確認された。今回の調査ではいずれの感染症にも良好な有効率であり、また、一部の耐性菌による感染症にも有効性が示されており、これには非臨床において認められている AZM の感染病巣への良好な移行性が関与したものと推察された。

次に、本薬剤の安全性について以下に述べる。本調査では、11例に11件の軽微な副作用が認められ、副作用発現症例率は3.36% (11/327)であった。転帰については、「肝機能異常」で未回復または不明が各1件認められたが、残り9件の副作用ではいずれも消失・回復であった。この成績は、本薬剤の承認申請時までに行われた臨床試験の副作用発現症例率12.75% (265/2,079)を上回るものではなかった。なお、本調査で最も頻度の高かった副作用は4例4件に認められた「肝機能異常」であり、その発現症例率は1.22% (4/327)であった。

一般に、多くの薬剤は薬剤性肝障害を引き起こす可能性があり、その症状として発熱、発疹、痒痒感等のアレルギー症状や全身の倦怠感や黄疸の出現等が知られており<sup>25)</sup>、異常が認められた場合には、被疑薬の中止や副腎皮質ホルモン投与等適切な処置が必要とされている。今回の調査において認められた「肝機能異常」については、その重篤度はいずれも軽微であり、処置も必要とされないものであったことから、安全性上特に問題となるものではないと考えられた。

以上、本調査の実施に基づく結果において、有効性および安全性上の問題点は認められなかった。

#### 謝 辞

稿を終えるにあたり、ジスロマック®特別調査(指定菌種を起炎菌とする感染症での臨床効果に関する調査)に

ご協力を賜り、貴重な情報をご提供いただきました多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 斎藤 厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 他: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日治療会誌 45: 762~778, 1997
- 2) 厚生省: 医療用医薬品の使用成績調査等の実施方法に関するガイドライン。平成9年3月27日薬安第34号厚生省薬務局安全課長通知, 1997
- 3) 大泉耕太郎: 呼吸器感染症におけるアジスロマイシンの臨床的評価。Jpn J Antibiot 53: 72~81, 2000
- 4) 宮本直哉: 耳鼻咽喉科領域感染症に対するアジスロマイシンの臨床的検討。Jpn J Antibiot 53: 103~110, 2000
- 5) 佐々木次郎: 急性菌性感染症におけるアジスロマイシンの臨床評価。Jpn J Antibiot 53: 117~124, 2000
- 6) 二木芳人: 呼吸器感染症。抗菌薬使用の手引き(日本感染症学会, 日本化学療法学会 編), p. 56~75, 協和企画, 東京, 2001
- 7) 鈴木賢二: 耳鼻咽喉科領域感染症。抗菌薬使用の手引き(日本感染症学会, 日本化学療法学会 編), p. 136~141, 協和企画, 東京, 2001
- 8) 香本晃良, 大槻雅子, 西野武志: Azithromycin の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対する *in vitro* 抗菌作用。日治療会誌 43: 55~63, 1995
- 9) 吉田 勇, 木村美司, 東山伊佐夫, 他: 各種抗菌薬に対する臨床分離株の感受性サーベイランス—2000年分離グラム陽性球菌および嫌気性菌に対する抗菌力—。日治療会誌 51: 179~208, 2003
- 10) 生方公子, 小林玲子, 千葉菜穂子, 他: 本邦において1998年から2000年の間に分離された *Streptococcus pneumoniae* の分子疫学解析—肺炎球菌等による市中感染症研究会収集株のまとめ—。日治療会誌 51: 60~70, 2003
- 11) 島田 馨, 中野邦夫, 猪狩 淳, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について(2002年)。Jpn J Antibiot 57: 213~245, 2004
- 12) 深澤啓二郎, 高安 定, 橋本喜輝, 他: 急性副鼻腔炎に対するアジスロマイシンの臨床効果—投与方法による臨床効果の差はあるか—。耳鼻臨床 97: 833~838, 2004
- 13) 成相昭吉, 沖津尚弘, 井上松久: 耐性機構の多様性を示すマクロライド耐性肺炎球菌分離小児市中肺炎症例に対する azithromycin の臨床効果。感染症学雑誌 78: 490~495, 2004
- 14) Cazzola M, Siniscalchi C, Vinciguerra A, et al: Evaluation of lung tissue and hilar lymph node concentrations of azithromycin. Int J Clin Pharmacol Ther 32: 88~91, 1994
- 15) Foulds G, Chan K H, Johnson J T, et al: Concentrations of Azithromycin in Human Tonsillar Tissue. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10: 853~856, 1991
- 16) Karma P, Pukander J, Penttila M: Azithromycin Concentrations in Sinus Fluid and Mucosa after Oral Administration. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10: 856~859, 1991
- 17) Retsema J A, Bergeron J M, Girard D, et al: Preferential concentration of azithromycin in an infected mouse thigh model. J Antimicrob Chemother 31: 5~

- 16, 1993
- 18) 横山秀一, 三浦和美, 武藤秀弥, 他: Azithromycin の感染組織への移行—オートラジオグラフィ—による検討—。日化療会誌 43: 122~126, 1995
- 19) 宮下修行, 松島敏春: 非定型肺炎。臨床医薬 18: 775~783, 2002
- 20) 岸本寿男: 非定型菌。臨床と微生物 27: 801~804, 2000
- 21) 前田重隆, 吉田伸子, 林 雪子, 他: 臨床材料から分離した *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の過去 5 年間の検出状況。医学検査 50: 1433~1437, 2001
- 22) 佐々木次郎: 歯科・口腔外科感染症への抗菌化学療法薬の使い方。治療 82: 563~567, 2000
- 23) Malizia T, Tejada M R, Ghelardi E, et al: Periodontal Tissue Disposition of Azithromycin. J Periodontol 68: 1206~1209, 1997
- 24) 佐々木次郎, 金子明寛, 唐木田一成, 他: 急性菌性感染症に対する Azithromycin の薬効評価。Jpn J Antibiot 48: 1093~1118, 1995
- 25) 川原 弘, 高瀬修二郎: 薬剤性肝障害。日本臨床 60: 226~232, 2002

## Postmarketing Surveillance of azithromycin in adult patients

Kouji Aoki, Toshiro Otake, Yuki Yoshida  
Keiko Minamiyama and Kyoko Imamura

Medical Affairs, Pfizer Inc., 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo, Japan

Azithromycin (AZM: Zithromac<sup>®</sup>) was approved in March 2000 and launched in June 2000 in Japan. A special investigation of Zithromac<sup>®</sup> for clinical efficacy evaluation of infectious diseases caused by 6-pathogens was begun to collect and confirm efficacy information on infectious diseases caused by *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, and *Peptostreptococcus* spp. In total, 327 patients were analyzed for safety and 307 for efficacy.

In the 307 in efficacy analysis, efficacy was 85.7% (114/133) for respiratory tract infection, 90.7% (107/118) for sinusitis, and 85.7% (48/56) for dental or oral surgery infection.

Efficacy for the commonest causative organisms was 92.1% (93/101) for *H. influenzae*, 81.5% (75/92) for *S. pneumoniae*, 94.1% (32/34) for *Mycoplasma* spp., 90.9% (10/11) for *C. pneumoniae*, 94.6% (35/37) for *M. catarrhalis*, and 84.6% (44/52) for *Peptostreptococcus* spp.

Of the 327 in safety analysis, 11 cases of adverse drug reactions (ADRs) were reported in 11 patients, with an ADR incidence of 3.36% (11/327). No cases of serious ADR were seen.