

## 【原著・臨床】

# 急性咽喉頭炎，急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎に対する azithromycin 単回投与製剤の多施設共同，非盲検非対照試験

山中 昇・保富 宗城・藤原 啓次  
和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科\*

(平成 20 年 3 月 28 日受付・平成 20 年 6 月 2 日受理)

マクロライド系抗菌薬である azithromycin (AZM) の新剤型，経口懸濁液用の徐放性製剤（単回投与製剤）の急性咽喉頭炎，急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎患者を対象とした第 3 相，多施設共同，非盲検非対照試験を実施し，AZM 単回投与製剤 2 g 単回経口投与時の有効性および安全性を検討した。

主要評価項目である臨床効果解析対象集団の第 8 日目の臨床効果（有効率）は，全体で 88.5%（77/87 例）であり，疾患別では急性咽喉頭炎 97.1%（34/35 例），急性扁桃炎 94.4%（17/18 例）および急性鼻副鼻腔炎 76.5%（26/34 例）であった。急性鼻副鼻腔炎では，投与後の日数経過に伴い有効率が第 15 日目 91.2%，第 29 日目 100% と上昇した。

細菌学的効果解析対象集団の第 8 日目の細菌学的効果（菌消失率）は，全体で 78.1%（25/32 例），疾患別では急性咽喉頭炎 92.3%（12/13 例），急性扁桃炎 66.7%（4/6 例），急性鼻副鼻腔炎 69.2%（9/13 例）であった。急性鼻副鼻腔炎では，投与後の日数経過に伴い菌消失率が上昇し，第 15 日目に 100%（13/13 例）となった。

安全性について，因果関係を否定できない有害事象の発現率は 54.5%（54/99 例）であり，主な有害事象は下痢，腹痛であったが，いずれの有害事象も回復が確認された。重度および重篤な有害事象，死亡例および治験中止にいたった有害事象は認められなかった。

以上の成績から，AZM 単回投与製剤は，耳鼻咽喉科領域感染症（急性咽喉頭炎，急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎）に対して 2 g 単回経口投与により，優れた臨床効果および良好な忍容性を示し，実際の臨床現場では，服薬コンプライアンスを含め，有用性の高い抗菌薬と考えられた。

**Key words:** azithromycin, single-dose, extended release, acute tonsillitis, acute rhinosinusitis

azithromycin (AZM) は，ファイザー社で開発された 15 員環マクロライド系抗菌薬であり，グラム陽性菌に加え，従来のマクロライド系抗菌薬では抗菌力の弱かったグラム陰性菌に対しても抗菌活性を有する。また，組織移行性に優れ，貪食細胞へも取り込まれて感染病巣に送達される。さらに，血清中濃度半減期は 61.9 時間であり，1 日 1 回，3 日間の経口投与で，市中感染症の治療を完結できる<sup>1)</sup>。

AZM 単回投与製剤は，マイクロスフェア技術を用いた新しい経口懸濁液用の徐放性製剤であり，フロントローディング（投与後 24 時間に高い AUC）および上部消化管に対する忍容性の向上を実現し，1 回のみ服薬で市中感染症の治療を完結できる。本剤型は，米国において 2005 年 6 月に承認された。本邦においては，第 1 相試験を実施し，現行の AZM 500 mg（250 mg 錠×2），1 日 1 回，3 日間投与と薬物動態および安全性を比較検討した。その結果，AZM 単回投与製剤は，現行製剤と比較して，AUC<sub>0-∞</sub>は同様であったが，C<sub>max</sub>は約 2 倍，AUC<sub>0-24</sub>は約 3 倍と海外臨床試験と同様の結果が得られ

た。また，安全性も同様であった。

近年，耳鼻咽喉科領域感染症において，主要な原因菌である肺炎球菌の薬剤耐性化が進行し，さらに，*Haemophilus influenzae* の増加とともに，β-lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) が増加している。また，*Moraxella catarrhalis* は，β-ラクタマーゼ産生株が増加するなど大きく変貌している<sup>2)</sup>。薬剤耐性菌が増加し，急性鼻副鼻腔炎をはじめとする耳鼻咽喉科感染症の難治化の重要な要因となっており，従来までの経験的な抗菌薬治療が十分に奏効しない症例の増加が報告されるようになってきた<sup>3)</sup>。耐性菌の急増とそれに伴う感染症の難治化に対しては，抗菌薬の適正使用，可能な限り高用量を短期間投与することが重要となる。

今回，耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とする臨床試験を実施し，AZM 単回投与製剤の有効性および安全性を検討したので，その成績を報告する。

本治験は，各医療機関の治験審査委員会の承認を得るとともに，「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成 9

\*和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

年3月27日付厚生省令第28号)を遵守して実施した。

## I. 対象と試験方法

### 1. 対象患者

本試験は、2006年11月から2007年5月までに実施医療機関を受診した耳鼻咽喉科領域感染症患者のうち、以下の診断基準を満たす軽症または中等症の急性咽喉頭炎、急性扁桃炎あるいは急性鼻副鼻腔炎と診断された16歳以上の患者を対象にした。

急性咽喉頭炎、急性扁桃炎では、咽頭痛、咽喉頭部または扁桃の発赤、膿苔・膿栓、扁桃の腫脹、膿汁の症状が少なくとも1つ以上認められるものとした。

急性鼻副鼻腔炎では、自覚症状(鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛)および他覚所見(鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁がある、鼻汁性状が漿液性以上の粘度、後鼻漏がある)が、それぞれ、少なくとも1つ以上認められるものとした。

主に安全性の観点から、AZMあるいはマクロライド系またはケトライド系抗菌薬に過敏症のある患者、肝障害、重度の腎障害のある患者、重度の心疾患(NYHA分類の第IV度)の既往のある患者、重篤な基礎疾患および合併症を有し、薬剤の薬効評価が困難な患者ならびに薬剤吸収に障害を与える消化管障害を有する患者を除外した。なお、試験期間を通して避妊を指導し、妊娠可能な女性には試験薬投与開始前に妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認した。

### 2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち、試験責任(分担)医師は、同意説明文書を用いて、目的、方法、予測される不利益および健康被害の補償などについて、被験者(未成年者は本人および保護者)あるいは代諾者に十分説明し、文書にて自由意志による試験参加の同意を得た。

### 3. 試験薬の投与量および投与方法

AZM単回投与製剤2gを水60mLで懸濁液とし、食間に単回経口投与した。

### 4. 併用薬および併用療法

#### 1) 併用禁止薬・療法

全身性抗菌薬(内服薬、注射薬)、抗菌薬ネブライザー(ベストロン<sup>®</sup>耳鼻科用等)、ヒト免疫グロブリン製剤、G-CSF、M-CSF等のコロニー刺激因子製剤、副腎皮質ステロイド、解熱鎮痛薬の連用(頓用は可)、他の開発中の薬剤・医療機器については、AZM単回投与製剤投与時から第8日目の主要評価項目の評価時までの併用を禁止した。

#### 2) 併用注意薬・療法

薬物相互作用の観点から、ワルファリン、シクロスポリン、メシル酸ネルフィナビルを併用する場合は十分に注意した。また、AZMのチトクロームP450による代謝は確認されていないが、他のマクロライド系抗菌薬との薬物相互作用が報告されている薬剤(シサプリド、テオ

フィリン、ミダゾラム、トリアゾラム、カルバマゼピン、ヘキサバルビタール、フェニトイン、エルゴタミン含有製剤、ジゴキシン)、QT間隔を延長させることが報告されている薬剤(アミオダロン、ソタロール、プロカインアミド、ジソピラミド、キニジン、ピモジド等)を併用する場合は注意することとした。

### 5. 検査・観察項目および実施時期

#### 1) 被験者の背景調査

本試験開始前に生年月日、性別、身長、体重、感染症診断名、感染症重症度、基礎疾患・合併症および感染症に及ぼす影響の程度、現病歴、既往歴およびアレルギー既往歴、併用薬・併用療法、試験薬投与直前の抗菌薬投与の有無、喫煙嗜好・アルコール嗜好などについて調査した。

#### 2) 自覚症状・他覚所見

耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準<sup>5)</sup>(以下、薬効判定基準)による判定を行うために以下の項目を観察した。急性咽喉頭炎および急性扁桃炎については、咽頭痛、嚥下痛、発赤、腫脹、膿性分泌物、および膿苔・膿栓とした。急性鼻副鼻腔炎については、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛、鼻粘膜発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状および後鼻漏量とした。また、スコアリング・システムを用いた新評価法(以下、新評価法)による判定も行うため、以下の項目も観察した。急性咽喉頭炎、急性扁桃炎については、日常生活の困難度、咽頭痛・嚥下痛、発熱、咽頭粘膜の発赤・腫脹、咽頭の発赤・腫脹および扁桃の膿栓とした。急性鼻副鼻腔炎については、全身症状に関する項目(鼻漏・後鼻漏、発熱、顔面痛・前頭部痛)および鼻内所見に関する項目(粘膿性鼻汁・後鼻漏、漿液性鼻汁・後鼻漏、鼻粘膜腫脹、鼻粘膜発赤)とした。

#### 3) X線検査(急性鼻副鼻腔炎)

急性鼻副鼻腔炎の場合、副鼻腔部の画像所見を確認するため、AZM単回投与製剤投与前に副鼻腔X線検査を頭部正面およびWaters位の2方向について実施した。可能であれば第8日目および第15日目にも実施することとした。副鼻腔X線所見(上顎洞右・左、篩骨洞右・左の陰影の有無および程度)の推移の判定区分を基に、各評価時期におけるX線所見の改善度を4段階で判定した。

#### 4) 細菌学的検査

細菌学的検査は原因菌の特定のため、AZM単回投与製剤投与前、第4日目および第8日目に実施した。また、可能であれば第15日目も実施し、必要に応じて第29日目にも実施した。急性咽喉頭炎、急性扁桃炎の場合、咽頭ぬぐい液等の適切な検体、急性鼻副鼻腔炎の場合、鼻腔ぬぐい液等の適切な検体を検査材料とした。

検体を滅菌綿棒または嫌気性菌保存容器等に採取した後、細菌学的検査実施機関〔株式会社三菱化学ピーシー

エル(現三菱化学メディエンス株式会社))にて集中的に細菌の培養、分離、同定、菌数測定を行った。また、可能な限り各実施医療機関においても細菌学的検査を実施した。分離培養されたすべての菌株に対して AZM, clindamycin (CLDM), ampicillin (ABPC), cefditoren (CDTR), cefcapene (CFPN), clarithromycin (CAM), levofloxacin (LVFX), gatifloxacin (GFLX) の MIC を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法<sup>4)</sup>に準じた微量液体希釈法にて測定した。*Staphylococcus aureus* が分離された場合には、上述の対照薬に加え oxacillin (MPIPC), *Streptococcus pneumoniae* の場合には penicillin G (PCG) を追加して測定した。

また、*S. pneumoniae* は、マクロライド耐性(変異)遺伝子の解析をペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬 ver.2.0 (湧永製薬株式会社)を用いて、三菱化学メディエンス株式会社で実施した。

#### 5) 臨床検査

臨床検査は、赤血球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球分画、AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、 $\gamma$ -GTP、総ビリルビン、総蛋白、アルブミン、クレアチニン、BUN、Na、K、Cl、CRP、尿蛋白、尿糖を急性咽喉頭炎、急性扁桃炎の場合、AZM 単回投与製剤投与前、第4日目および第8日目(可能であれば第15日目および第29日目)に測定した。急性鼻副鼻腔炎の場合、投与前、第4日目、第8日目および第15日目(可能であれば第29日目)に測定した。

#### 6) 有害事象

有害事象は治験薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事とし、検査値異常、臨床的に意味のある症状および徴候、身体所見の変化、過敏症、原疾患の進行(または増悪)等が含まれることとした。

治験責任医師は、治験薬の初回投与日から最終来院日までの間、観察されたまたは被験者から報告されたすべての有害事象について、有害事象名、発現日、重症度(軽度、中等度、重度)、治験薬投与および被験者に対する処置、重篤または非重篤の分類、有害事象の転帰(消失の場合は消失日を含む)、治験薬との因果関係等を症例報告書へ記録した。

治験責任医師はすべての有害事象について、その因果関係を判定するための十分な情報を入手し、治験薬との因果関係が否定できない有害事象については、報告された有害事象またはその後遺症が消失するか、もしくは治験責任医師が容認しうる程度に安定し、かつ、治験依頼者がその消失または安定の判断に同意するまで継続調査した。

#### 6. 評価方法

##### 1) 有効性の評価

##### (1) 臨床効果

主要評価項目は、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎ともに、薬効判定基準により判定された臨床効果(有効率)とした。急性咽喉頭炎および急性扁桃炎は、第4日目および8日目の臨床症状の改善度により、臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階および「判定不能」で判定した。また、急性鼻副鼻腔炎は、第8日目の自覚症状および他覚所見の改善度により、臨床効果を「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階および「判定不能」で判定した。なお、第4日目、15日目および29日日も同様に判定した。

##### (2) 細菌学的効果

被験者ごとの細菌学的効果は、治験責任(分担)医師が微生物学的効果判定基準<sup>6)</sup>を参照し、「消失」、「推定消失」、「存続」、「菌交代」の4段階および「判定不能」で判定した。なお、複数菌感染例の場合は、おのおのの原因菌に対して細菌学的効果を判定した後、被験者ごとに細菌学的効果を判定した。原因菌別の細菌学的効果は、原因菌の消長を基に細菌学的効果判定基準に従って治験責任(分担)医師が判定した。

##### (3) スコアリング・システムによる臨床効果

急性咽喉頭炎および急性扁桃炎は、第4日目および8日目に症状に関する評価観察項目(日常生活の困難度、咽頭痛・嚥下痛、発熱)および咽頭・扁桃に関する評価観察項目(咽頭粘膜の発赤・腫脹、扁桃の発赤・腫脹、扁桃の膿栓)についてスコアを判定した。急性咽喉頭炎については、各評価時期に症状に関する評価観察項目(日常生活の困難度、咳嗽・嘔声、咽頭痛・嚥下痛、発熱)および咽頭・扁桃に関する評価観察項目(咽頭粘膜の発赤・腫脹、喉頭の発赤・腫脹、喉頭の白苔)についてスコアを判定した。

急性鼻副鼻腔炎については、第4日目、8日目、15日目および29日目に全身症状に関する評価観察項目(鼻漏・後鼻漏、発熱、顔面痛・前頭部痛)および鼻内所見に関する評価観察項目(粘膿性鼻汁・後鼻漏、漿液性鼻汁・後鼻漏、鼻粘膜腫脹、鼻粘膜発赤)についてスコアを判定した。

臨床効果の判定について、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎では、各評価時期の症状スコアと咽頭・扁桃スコア合計を投与開始前のスコアと比較し、急性鼻副鼻腔炎では、各評価時期の全身症状スコアと鼻内所見スコア合計を投与開始前のスコアと比較して「有効」および「無効」の2段階ならびに「判定不能」で判定した。

##### 2) 安全性の評価

観察されたまたは、被験者から報告されたすべての有害事象は、有害事象名、発現日時、重症度(軽度、中等度、重度)、治験薬投与および被験者に対する処置、重篤または非重篤の分類、有害事象の転帰ならびに治験薬との因果関係等を記録した。治験薬との因果関係は、「治験

Table 1. Demographic characteristics (CPPS)

	Acute pharyngolaryngitis	Acute tonsillitis	Acute rhinosinusitis	Total
Number of subjects (%)	36 (40.9)	18 (20.5)	34 (38.6)	88
Age (yr)				
< 16	0	0	0	0
16-44	18 (50.0)	11 (61.1)	21 (61.8)	50 (56.8)
45-64	12 (33.3)	4 (22.2)	9 (26.5)	25 (28.4)
65-74	5 (13.9)	3 (16.7)	1 (2.9)	9 (10.2)
75-79	1 (2.8)	0	3 (8.8)	4 (4.5)
≥ 80	0	0	0	0
Mean (SD)	45.9 (15.9)	43.9 (16.2)	42.9 (16.9)	44.4 (16.2)
Range	19-77	17-69	21-78	17-78
Gender				
Male	11 (30.6)	6 (33.3)	15 (44.1)	32 (36.4)
Female	25 (69.4)	12 (66.7)	19 (55.9)	56 (63.6)
Weight (kg)				
Mean (SD)	60.4 (12.2)	56.9 (12.9)	59.5 (16.3)	59.4 (14.0)
Range	44.6-82.5	40.0-87.0	30.0-100.0	30.0-100.0
BMI* (kg/m <sup>2</sup> )				
Mean (SD)	23.3 (3.3)	22.3 (3.7)	22.7 (4.7)	22.8 (4.0)
Range	18.5-33.0	16.6-30.8	14.9-40.1	14.9-40.1
Smoking classification				
Never Smoker	24 (66.7)	12 (66.7)	17 (50.0)	53 (60.2)
Ex Smoker	4 (11.1)	1 (5.6)	6 (17.6)	11 (12.5)
Smoker	8 (22.2)	5 (27.8)	11 (32.4)	24 (27.3)

\* BMI was calculated as weight in kg/(height in m × 0.01)<sup>2</sup>.

薬に関連あり」および「治験薬に関連なし」を判断した。なお、「原因は不明で、治験薬が当該事象を引き起こしたかどうか判断できない」と最終判断された場合は、「治験薬に関連あり」として取り扱った。

## 7. 統計解析

解析対象集団は、最大の解析対象集団 (Full Analysis Set, FAS) およびプロトコル適合解析対象集団 (Per Protocol Set, PPS) とした。

### 1) 有効性の解析

有効性評価における主たる解析対象集団は PPS とした。本治験における PPS は臨床効果解析対象集団 (Clinical Per Protocol Set, CPPS) および細菌学的効果解析対象集団 (Bacteriologic Per Protocol Set, BPPS) とし、以下のように定義した。

CPPS は、治験薬投与が行われ、選択基準違反等の重大な治験実施計画書違反がなく、かつ治験実施計画書に定められた観察時期に規定された評価が行われている被験者とした。

BPPS は、CPPS のうち、投与開始時において、培養により原因菌が同定されている被験者とした。

有効率の区間推定に用いる信頼区間 (CI) は、両側、Clopper-Pearson 法による信頼係数 0.95 とした。

### 2) 安全性の解析

安全性解析対象集団を対象として、有害事象を ICH 国際医薬用語集 (MedDRA), version 10.0 により分類し、

集計した。投与群別に有害事象の発現頻度を器官大分類別、事象別に、また、治験薬との因果関係別、有害事象の程度別、発現時期別にも集計した。

## II. 結 果

### 1. 被験者の内訳

本治験に組み入れられた症例数は 99 例であり、全例が AZM 単回投与製剤の投与を受けた。このうち CPPS は 11 例、BPPS は 67 例が除外された。CPPS 88 例の疾患の内訳は、急性咽喉頭炎 36 例 (40.9%)、急性扁桃炎が 18 例 (20.5%) および急性鼻副鼻腔炎 34 例 (38.6%) であり、疾患ごとの患者背景には大きな差は認められなかった (Table 1)。なお、組み入れ症例 99 例中 8 例 (8.1%) が治験を中止したが、有害事象による中止はなかった。既往症を有していた被験者は 99 例中 29 例 (29.3%) であり、合併症を有していた被験者は 99 例中 57 例 (57.6%) であった。

### 2. 有効性の評価

#### 1) 臨床効果 (有効率)

有効性の主要評価項目である薬効判定基準により判定された臨床効果について、CPPS を対象とした第 8 日目の有効率は、全体で 88.5% (77/87 例) であり、疾患別では急性咽喉頭炎が 97.1% (34/35 例)、急性扁桃炎が 94.4% (17/18 例) および急性鼻副鼻腔炎が 76.5% (26/34 例) であった。CPPS における急性鼻副鼻腔炎に対する臨床効果は、追加治療なしで投与後の日数経過に伴い有効

Table 2. Clinical response by primary diagnosis (conventional evaluation method)-CPPS

Primary diagnosis (Visit window)	Clinical response					No. of subjects evaluated	Efficacy rate * (%) [95%CI]
	Markedly effective (%)	Effective (%)	Mildly effective (%)	No change (%)	Indeterminate (%)		
Overall (Day 8)	47 (53.4)	30 (34.1)	7 (8.0)	3 (3.4)	1 (1.1)	88	88.5 [79.9, 94.3]
Acute pharyngolaryngitis (Day 8)	26 (72.2)	8 (22.2)	0	1 (2.8)	1 (2.8)	36	97.1 [85.1, 99.9]
Acute tonsillitis (Day 8)	12 (66.7)	5 (27.8)	0	1 (5.6)	0	18	94.4 [72.7, 99.9]
Acute rhinosinusitis (Day 4)	1 (2.9)	15 (44.1)	14 (41.2)	4 (11.8)	0	34	47.1 [29.8, 64.9]
(Day 8)	9 (26.5)	17 (50.0)	7 (20.6)	1 (2.9)	0	34	76.5 [58.8, 89.3]
(Day 15)	21 (61.8)	10 (29.4)	2 (5.9)	1 (2.9)	0	34	91.2 [76.3, 98.1]
(Day 29)	10 (76.9)	2 (15.4)	0	0	1 (7.7)	13	100 [73.5, 100]

\*: Efficacy Rate = (subjects with "Markedly effective" + subjects with "Effective") / ("No. of subjects evaluated" - subjects with "Indeterminate") × 100

Table 3. Efficacy in paranasal sinus radiographs (CPPS)

Visit	Excellent	Improved	Mildly Improved	Unchanged	Total	Excellent rate (%)	Improvement rate* (%)
Day 8	10	2	5	5	22	45.5	54.5
Day 15	16	0	4	4	24	66.7	66.7
Day 29	2	0	1	0	3	66.7	66.7

\*: Improvement rate (%) = Excellent + Improved / Total × 100

率が上昇した [第 15 日目 91.2% (31/34 例), 第 29 日目 100% (12/12 例)] (Table 2)。

## 2) X 線所見の改善度

CPPS を対象とした急性鼻副鼻腔炎における第 8 日目および 15 日目の X 線所見の改善度は、それぞれ、54.5% および 66.7% であった (Table 3)。

## 3) 細菌学的効果

### (1) 原因菌の分離頻度および薬剤感受性

ベースライン時に被験者 99 例のうち 33 例から 12 種類の原因菌が分離同定された。そのうち 29 例で単一の原因菌が同定され、4 例で複数の原因菌が同定された (Table 4)。主な原因菌は *H. influenzae* (13 例) および *S. pneumoniae* (7 例) であった。

AZM は分離菌株 *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対して  $\beta$ -lactamase 陽性、陰性にかかわらず強い抗菌力を示し、それぞれ  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  および  $0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$  で全株の発育を阻止した。*S. pneumoniae* は、分離された 7 株中 4 株が AZM に高度耐性であった ( $>64 \mu\text{g}/\text{mL}$ )。 *Streptococcus pyogenes* は、1 株が AZM 感受性 ( $0.12 \mu\text{g}/\text{mL}$ )、

1 株が高度耐性であった ( $>64 \mu\text{g}/\text{mL}$ )。

### (2) 疾患別および原因菌別の臨床効果 (有効率)

BPPS における疾患別および原因菌別の臨床効果について検討した (Table 5)。第 8 日目の有効率は、急性鼻副鼻腔炎の 1 例が「やや有効」であった以外はいずれの疾患に対しても「著効」または「有効」であった。この 1 例に認められた原因菌は *H. influenzae* および *S. pneumoniae* で、AZM に対するベースライン時の MIC 値はそれぞれ  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$  および  $>64 \mu\text{g}/\text{mL}$  であったが、第 15 日目では臨床効果は有効であった。

原因菌のうち、*H. influenzae*、*S. pneumoniae* および *S. pyogenes* については、ベースライン時の AZM に対する MIC 値で感受性および耐性に分類し、BPPS を対象に原因菌の感受性別の臨床効果について検討した (Table 6)。AZM 単回投与製剤は、ベースライン時に AZM 耐性であった原因菌に対しても、臨床的に有効であった。

### (3) 疾患別および原因菌別の細菌学的効果 (菌消失率)

BPPS における全体の菌消失率は第 4 日目および 8 日



Table 4. Azithromycin MIC against causative pathogen

Causative Pathogen	N	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )		
		Range	50%	90%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	13	0.5-2	1	2
$\beta$ -lactamase +	1	2	—	—
$\beta$ -lactamase -	12	0.5-2	1	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	6	$\leq 0.03-0.06$	—	—
$\beta$ -lactamase +	5	$\leq 0.03-0.06$	—	—
$\beta$ -lactamase -	1	$\leq 0.03$	—	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	0.12-> 64	—	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	16	—	—
<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1	0.5	—	—
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0.12-> 64	—	—
$\beta$ -HEM streptococcus	1	$\leq 0.03$	—	—
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	1	—	—
<i>Peptostreptococcus micros</i>	2	1-2	—	—
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1	1	—	—

目ともに78.1% (25/32例)であった (Table 7)。疾患ごとの菌消失率は、急性咽喉頭炎は第4日目および8日目ともに92.3% (12/13例)、急性扁桃炎は第4日目および8日目ともに66.7% (4/6例)、急性鼻副鼻腔炎は第4日目および8日目ともに69.2% (9/13例)、15日目が100% (13/13例)、29日目も100% (1/1例)であった。

原因菌別の細菌学的効果は、原因菌が存続であった急性咽喉頭炎の *H. influenzae* (第4日目および8日目ともに1株)、急性扁桃炎の *Klebsiella pneumoniae* (第4日目および8日目ともに1株)、*S. pyogenes* (第4日目および8日目ともに1株)、急性鼻副鼻腔炎の *S. pneumoniae* (第4日目および8日目ともに4株)を除き、いずれの評価時期も菌消失率は100%であった (Table 8)。

また、原因菌のうち、*H. influenzae*、*S. pneumoniae* および *S. pyogenes* については、ベースライン時の AZM に対する MIC 値で感受性および耐性に分類し、感受性別の菌消失率について検討した (Table 9)。ベースライン時にマクロライド耐性であった原因菌のうち *S. pneumoniae* の消失が確認された。

#### (4) 新評価法により判定された臨床効果

新評価法により判定された臨床効果について、CPPS 全体の有効率は第4日目が88.5%、第8日目が98.8%であった (Table 10)。疾患別の有効率は、急性咽喉頭炎の第4日目が85.7%、第8日目が97.1%、急性扁桃炎の第4日目が94.4%、第8日目が100%、急性鼻副鼻腔炎の第4日目～第29日目が88.2～100%であった。

#### (5) マクロライド耐性肺炎球菌に対する有効性

原因菌として、マクロライド耐性 *S. pneumoniae* が分離された被験者における MIC 値と耐性遺伝子およびペニシリン耐性について検討した (Table 11)。なお、本治験において、ベースライン時にマクロライド耐性 *S. pneumoniae* が原因菌として分離されたのは、急性鼻副鼻腔炎の被験者のみであった。原因菌として分離されたマクロ

ライド耐性 *S. pneumoniae* は6株であり、耐性遺伝子別では、*mefA* 2株および *ermB* 4株であった。そのうち PRSP は2株であり、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (PISP) は1株であった。菌消失率および有効率はともに日数経過に伴い上昇し、第15日目では菌消失率および有効率ともに100%となった。

### 3. 安全性の評価

#### 1) 有害事象

治験薬との因果関係を問わない有害事象は99例中66例 (66.7%) に106件認められ、因果関係を否定できない有害事象は54例 (54.5%) に69件認められた (Table 12)。

因果関係を問わない有害事象の器官別大分類では胃腸障害 (52例, 52.5%)、感染症および寄生虫症 (12例, 12.1%)、神経系障害 (7例, 7.1%)、呼吸器、胸郭および縦隔障害 (4例, 4.0%) の発現頻度が高かった。主な因果関係を問わない有害事象は下痢 (39例, 39.4%)、腹痛 (10例, 10.1%)、腹部膨満 (6例, 6.1%)、頭痛 (5例, 5.1%) および悪心 (4例, 4.0%) で、重症度はすべて軽度または中等度であった。下痢の発現頻度は高かったが、全例の回復が確認された。

因果関係を否定できない有害事象の器官別大分類では胃腸障害 (48例, 48.5%)、神経系障害 (6例, 6.1%) の発現頻度が高かった (Table 12)。主な因果関係を否定できない有害事象は下痢 (36例, 36.4%)、腹痛 (10例, 10.1%)、頭痛 (5例, 5.1%)、腹部膨満、悪心 (それぞれ4例, 4.0%) であった。重症度はすべて軽度または中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。また、臨床検査値異常に関連した有害事象は認められなかった。発現時期別の有害事象について、因果関係を否定できない有害事象については、第2日目以内に発現した事象が多かった。

本治験で重度の有害事象、死亡例、重篤な有害事象は

Table 5. Clinical response by primary diagnosis and causative pathogen (conventional evaluation method)-BPPS

Primary diagnosis (Visit window)	Causative pathogen *	Clinical response		
		n	N	Efficacy rate** (%)
Acute pharyngolaryngitis (Day 8) [Total subjects with pathogens: 13 Total pathogens: 6]	<i>Haemophilus influenzae</i>	6	6	100
	$\beta$ -lactamase -	6	6	100
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	5	100
	$\beta$ -lactamase +	4	4	100
	$\beta$ -lactamase -	1	1	100
	$\beta$ -HEM <i>streptococcus</i>	1	1	100
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	1	1	100
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1	100
Acute tonsillitis (Day 8) [Total subjects with pathogens: 6 Total pathogens: 4]	<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2	100
	$\beta$ -lactamase -	2	2	100
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	100
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2	100
Acute rhinosinusitis (Day 8) [Total subjects with pathogens: 13 Total pathogens: 6]	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	100
	<i>Haemophilus influenzae</i>	3	4	75.0
	$\beta$ -lactamase +	0	1	0
	$\beta$ -lactamase -	3	3	100
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1	100
	$\beta$ -lactamase +	1	1	100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	6	7	85.7
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1	1	100
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1	100
	(Day 15) [Total subjects with pathogens: 13 Total pathogens: 6]	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1
	<i>Haemophilus influenzae</i>	4	4	100
	$\beta$ -lactamase +	1	1	100
	$\beta$ -lactamase -	3	3	100
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1	100
	$\beta$ -lactamase +	1	1	100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7	7	100
	<i>Haemophilus parahaemolyticus</i>	1	1	100
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1	100

n = Total number of subjects assessed as "markedly effective" or "effective"

N = Number of subjects evaluated excluding those with missing data and those assessed as "indeterminate"

\*: More than one pathogen may be isolated from a subject.

\*\* : Calculated as n/N

認められなかった。有害事象のために治験を中止した被験者もなかった。

### III. 考 察

耳鼻咽喉科領域感染症における原因菌の薬剤耐性化は近年著しく進み、抗菌薬の投与にもかかわらず感染が遷延化・重症化さらには難治化する症例が増加している<sup>7)</sup>。したがって、耳鼻咽喉科領域感染症の治療において、PRSP、BLNAR や  $\beta$ -lactamase producing amoxicillin-clavulanate resistant *H. influenzae* 等の耐性菌に対する強い抗菌活性と感染病巣への高い組織移行性をもつ薬剤の開発が急務であることは論を待たない。

AZM 単回投与製剤は、本邦における臨床試験に先立

ち、急性細菌性副鼻腔炎を対象とした海外臨床試験が実施され、levofloxacin, 500 mg, 1日1回, 10日間投与との非劣性が検証された<sup>8)</sup>。本邦においても、抗菌薬適正使用の観点から、高用量、短期治療を実現した本薬剤の開発意義は高いと判断され、本治験が実施された。

今回、本邦における耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした臨床試験において、分離された主な原因菌は、*H. influenzae*, *S. pneumoniae* および *M. catarrhalis* であった。AZM は、これらの原因菌に対して、低感受性を示す菌株は一部あったものの、優れた抗菌活性を示し、この結果は、本邦における薬剤感受性サーベイランスの結果と一致していた<sup>9)</sup>。

Table 6. Clinical response by primary diagnosis (conventional evaluation method) and azithromycin MIC-BPPS

Primary diagnosis (Visit window)	Causative pathogen *	MIC	Clinical response		
			n	N	Efficacy rate** (%)
Acute pharyngolaryngitis (Day 8)	<i>H. influenzae</i>	Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	6	6	100
	$\beta$ -lactamase -	Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	6	6	100
Acute tonsillitis (Day 8)	<i>H. influenzae</i>	Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	2	2	100
	$\beta$ -lactamase -	Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	2	2	100
	<i>S. pyogenes</i>	Susceptible ( $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ )	1	1	100
		Resistant ( $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ )	1	1	100
Acute rhinosinusitis (Day 8)	<i>H. influenzae</i>	Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	3	4	75.0
	$\beta$ -lactamase +	Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	0	1	0
	$\beta$ -lactamase -	Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	3	3	100
	<i>S. pneumoniae</i>	Susceptible ( $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ )	1	1	100
		Resistant ( $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ )	5	6	83.3
	(Day 15)	<i>H. influenzae</i>	Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	4	4
$\beta$ -lactamase +		Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	1	1	100
$\beta$ -lactamase -		Susceptible ( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	3	3	100
<i>S. pneumoniae</i>		Susceptible ( $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$ )	1	1	100
		Resistant ( $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ )	6	6	100

n = Total number of subjects assessed as "markedly effective" or "effective"

N = Number of subjects evaluated excluding those with missing data and those assessed as "indeterminate"

\*: More than one pathogen may be isolated from a subject.

\*\* : Calculated as n/N

Table 7. Bacteriological response by primary diagnosis-BPPS

Primary diagnosis	Visit window	n	N	Eradication rate* (%)
				[95%CI]
Overall	Day 4	25	32	78.1 [60.0, 90.7]
	Day 8	25	32	78.1 [60.0, 90.7]
Acute pharyngolaryngitis	Day 4	12	13	92.3 [64.0, 99.8]
	Day 8	12	13	92.3 [64.0, 99.8]
Acute tonsillitis	Day 4	4	6	66.7 [22.3, 95.7]
	Day 8	4	6	66.7 [22.3, 95.7]
Acute rhinosinusitis	Day 4	9	13	69.2 [38.6, 90.9]
	Day 8	9	13	69.2 [38.6, 90.9]
	Day 15	13	13	100 [75.3, 100]
	Day 29	1	1	100 [2.5, 100]

n = Total number of subjects assessed as showing "eradication", "presumed eradication" or "replacement bacterium"

N = Number of subjects evaluated for bacteriological efficacy excluding those with missing data and those assessed as "indeterminate"

\*: Calculated as n/N

本治験における有効性の主要評価項目である CPBS を対象とした第 8 日目の有効率は、全体で 88.5% (77/87 例) であり、疾患別では急性咽喉頭炎が 97.1% (34/35 例)、急性扁桃炎が 94.4% (17/18 例) および急性鼻副鼻腔炎が 76.5% (26/34 例) であり、優れた臨床効果が得られた。急性鼻副鼻腔炎に対する臨床効果は、追加治療なしで投与後の日数経過に伴い有効率が上昇した [第 15 日目 91.2% (31/34 例)、29 日目 100% (12/12 例)]。このような AZM 単回投与製剤の優れた臨床効果は、AZM に低感受性を示すマクロライド耐性菌についても、本薬

剤が有効であることからもたらされた結果と考えられた。

海外における健康成人被験者を対象とした薬物動態試験において、AZM 単回投与製剤 2 g 単回経口投与後 24 時間の血清中および末梢白血球中濃度は、AZM 即放性製剤 500 mg 錠、1 日 1 回、3 日間投与の 1 日目と比較して有意に高く、 $AUC_{0-24}$  は約 3 倍、最高血清中濃度 ( $C_{max}$ ) は約 2 倍に達した<sup>10)</sup>。両投与方法において、単核白血球および多形核白血球中の平均総曝露量は血清中の平均総曝露量と比べて約 300~600 倍高く、投与開始後少なくとも 5



Table 8. Bacteriological response by primary diagnosis and causative pathogen-BPPS

	Causative pathogen*	Day 4		Day 8		Day 15		Day 29	
		n/N	Eradication rate** (%)	n/N	Eradication rate** (%)	n/N	Eradication rate** (%)	n/N	Eradication rate** (%)
Acute pharyngolaryngitis	<i>H. influenzae</i>	5/6	83.3	5/6	83.3	—	—	—	—
	$\beta$ -lactamase -	5/6	83.3	5/6	83.3	—	—	—	—
	<i>M. catarrhalis</i>	5/5	100	5/5	100	—	—	—	—
	$\beta$ -lactamase +	4/4	100	4/4	100	—	—	—	—
	$\beta$ -lactamase -	1/1	100	1/1	100	—	—	—	—
	$\beta$ -HEM <i>streptococcus</i>	1/1	100	1/1	100	—	—	—	—
	<i>H. haemolyticus</i>	1/1	100	1/1	100	—	—	—	—
	<i>P. micros</i>	1/1	100	1/1	100	—	—	—	—
Acute tonsillitis	<i>F. nucleatum</i>	1/1	100	1/1	100	—	—	—	—
	<i>H. influenzae</i>	2/2	100	2/2	100	—	—	—	—
	$\beta$ -lactamase -	2/2	100	2/2	100	—	—	—	—
	<i>K. pneumoniae</i>	0/1	0	0/1	0	—	—	—	—
	<i>S. pyogenes</i>	1/2	50.0	1/2	50.0	—	—	—	—
Acute rhinosinusitis	<i>P. melaninogenica</i>	1/1	100	1/1	100	—	—	—	—
	<i>S. aureus</i>	1/1	100	1/1	100	1/1	100	—	—
	<i>H. influenzae</i>	4/4	100	4/4	100	4/4	100	1/1	100
	$\beta$ -lactamase +	1/1	100	1/1	100	1/1	100	—	—
	$\beta$ -lactamase -	3/3	100	3/3	100	3/3	100	1/1	100
	<i>M. catarrhalis</i>	1/1	100	1/1	100	1/1	100	—	—
	$\beta$ -lactamase +	1/1	100	1/1	100	1/1	100	—	—
	<i>S. pneumoniae</i>	3/7	42.9	3/7	42.9	7/7	100	—	—
	<i>H. parahaemolyticus</i>	1/1	100	1/1	100	1/1	100	—	—
<i>P. micros</i>	1/1	100	1/1	100	1/1	100	—	—	

n = Total number of subjects assessed as showing "eradication", "presumed eradication" or "replacement bacterium"

N = Number of subjects evaluated for bacteriological efficacy excluding those with missing data and those assessed as "indeterminate"

—: NA

\*: More than one pathogen may be isolated from a subject.

\*\* : Calculated as n/N

日間は  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  を越える単核白血球および多形核白血球中濃度を維持した。

AZM の治療効果と最も相関する PK/PD パラメータは AUC/MIC であり<sup>11)</sup>,  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  も重要と報告されている<sup>12)</sup>。AZM の治療効果における AUC/MIC および  $C_{\text{max}}$  の重要性が明らかとなり、初回投与後 24 時間の AUC/MIC は、治療効果の決定因子として最も重要であると考えられた。すなわち、「フロントローディング(投与初期の高曝露)」することにより、より治療効果を高めることが可能であり、AZM は即放性製剤の総投与量を単回投与することにより、治療効果をより高めることになると考えられた。この「フロントローディング」の概念は、スナネズミの中耳炎モデルにおいても証明された<sup>13)</sup>。

AZM は貪食細胞の細胞内へ取り込まれ、感染細胞へと輸送されるため<sup>14~16)</sup>、感染に伴う炎症が最も激しい時期に可能な限り早期に高用量の AZM を投与することは有効であると思われる。また、感染部位に高い初期濃度を曝露することにより、感受性の低い病原菌のサブポ

ピュレーションが、耐性を獲得することを防止すると考えられる。

本治験では、スコアリング・システムを用いた新評価法による薬効評価についても検討した<sup>17)</sup>。新評価法により判定された臨床効果について、CPPS 全体の有効率は第 4 日目が 88.5%、8 日目が 98.8% であり、疾患別では急性咽喉頭炎の第 4 日目が 85.7%、8 日目が 97.1%、急性扁桃炎の第 4 日目が 94.4%、8 日目が 100%、急性鼻副鼻腔炎の第 4 日目~29 日目が 88.2~100% であった。新評価法と薬効判定基準による判定を比較すると、急性鼻副鼻腔炎の有効率は、新評価法による判定のほうがやや高かったが、それ以外の疾患は同様の結果であった。

AZM 単回投与製剤 2 g 単回経口投与の安全性について、因果関係を否定できない有害事象は、54 例 (54.5%) に 69 件認められた。主な因果関係を否定できない有害事象は下痢 (36 例, 36.4%)、腹痛 (10 例, 10.1%)、頭痛 (5 例, 5.1%)、腹部膨満、悪心(それぞれ 4 例, 4.0%)であった。重症度はすべて軽度または中等度であった。下

Table 9. Bacteriological response by primary diagnosis and azithromycin MIC-BPPS

Primary diagnosis	Causative pathogen*	MIC	Day 4		Day 8		Day 15		Day 29	
			n/N	Eradication rate** (%)	n/N	Eradication rate** (%)	n/N	Eradication rate** (%)	n/N	Eradication rate** (%)
Acute pharyngolaryngitis	<i>H. influenzae</i>	Susceptible	5/6	83.3	5/6	83.3	—	—	—	—
	$\beta$ -lactamase -	( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	5/6	83.3	5/6	83.3	—	—	—	—
Acute tonsillitis	<i>H. influenzae</i>	Susceptible	2/2	100	2/2	100	—	—	—	—
	$\beta$ -lactamase -	( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	2/2	100	2/2	100	—	—	—	—
	<i>S. pyogenes</i>	Susceptible	1/1	100	1/1	100	—	—	—	—
		Resistant ( $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ )	0/1	0	0/1	0	—	—	—	—
Acute rhinosinusitis	<i>H. influenzae</i>	Susceptible	4/4	100	4/4	100	4/4	100	1/1	100
	$\beta$ -lactamase +	( $\leq 4 \mu\text{g/mL}$ )	1/1	100	1/1	100	1/1	100	—	—
	$\beta$ -lactamase -		3/3	100	3/3	100	3/3	100	1/1	100
	<i>S. pneumoniae</i>	Susceptible	1/1	100	1/1	100	1/1	100	—	—
		Resistant ( $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ )	2/6	33.3	2/6	33.3	6/6	100	—	—

n = Total number of subjects assessed as showing "eradication", "presumed eradication" or "replacement bacterium"

N = Number of subjects evaluated for bacteriological efficacy excluding those with missing data and those assessed as "indeterminate"

—: NA

\*: More than one pathogen may be isolated from a subject.

\*\* : Calculated as n/N

Table 10. Clinical response by primary diagnosis (new evaluation method)-CPPS

Primary Diagnosis	Visit window	Effective (%)	Ineffective (%)	Indeterminate (%)	No. of subjects evaluated	Efficacy Rate* (%) [95%CI]
Overall	Day 4	77 (87.5)	10 (11.4)	1 (1.1)	88	88.5 [79.9, 94.3]
	Day 8	84 (97.7)	1 (1.2)	1 (1.2)	86	98.8 [93.6, 100]
Acute pharyngolaryngitis	Day 4	30 (83.3)	5 (13.9)	1 (2.8)	36	85.7 [69.7, 95.2]
	Day 8	33 (94.3)	1 (2.9)	1 (2.9)	35	97.1 [84.7, 99.9]
Acute tonsillitis	Day 4	17 (94.4)	1 (5.6)	0	18	94.4 [72.7, 99.9]
	Day 8	17 (100)	0	0	17	100 [80.5, 100]
Acute rhinosinusitis	Day 4	30 (88.2)	4 (11.8)	0	34	88.2 [72.5, 96.7]
	Day 8	34 (100)	0	0	34	100 [89.7, 100]
	Day 15	33 (97.1)	1 (2.9)	0	34	97.1 [84.7, 99.9]
	Day 29	13 (100)	0	0	13	100 [75.3, 100]

\*: Efficacy rate = subjects with "Effective"/("No. of subjects evaluated - subjects" with "Indeterminate") $\times$ 100

痢の発現頻度は高かったが、全例の回復が確認された。臨床検査値に関する有害事象は認められなかった。有害事象の発現時期については、第2日目以内に最初の有害事象を発現する被験者が多かった。本治験では重度の有

害事象、死亡例、重篤な有害事象は認められず、有害事象のために治験を中止した被験者もなかった。

有効性および安全性について、前述の急性細菌性副鼻腔炎を対象とした海外臨床試験と比較した。

Table 11. Azithromycin MIC and genotype of macrolide-resistant *S. pneumoniae* isolated at baseline in case of acute rhinosinusitis

Strain	Genotype	AZM MIC ( $\mu$ g/mL)	Penicillin Resistant	Clinical Response (Day 8)	Bacteriological Response (Day 8)
1	<i>mefA</i>	8	PSSP	Effective	Persistence
2	<i>ermB</i>	> 64	PRSP	Mildly Effective	Persistence
3	<i>mefA</i>	8	PRSP	Markedly Effective	Eradication
4	<i>ermB</i>	> 64	PSSP	Effective	Eradication
5	<i>ermB</i>	> 64	PISP	Markedly Effective	Persistence
6	<i>ermB</i>	> 64	PSSP	Effective	Persistence

Table 12. Incidence of treatment-emergent adverse events occurring in more than one patient

System organ class and MedDRA (version 10.0) preferred term*	Number of subjects (%)	
Number of subjects evaluated	99	
Causality	All-causality	Treatment-related
Number of subjects with adverse events	66 (66.7)	54 (54.5)
Number of adverse events reported	106	69
Gastrointestinal disorders	52 (52.5)	48 (48.5)
Abdominal distension	6 (6.1)	4 (4.0)
Abdominal pain	10 (10.1)	10 (10.1)
Abdominal pain upper	2 (2.0)	1 (1.0)
Diarrhoea	39 (39.4)	36 (36.4)
Nausea	4 (4.0)	4 (4.0)
Stomatitis	2 (2.0)	1 (1.0)
Infections and infestations	12 (12.1)	0
Gastroenteritis viral	3 (3.0)	0
Nasopharyngitis	2 (2.0)	0
Pharyngitis	2 (2.0)	0
Nervous system disorders	7 (7.1)	6 (6.1)
Headache	5 (5.1)	5 (5.1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (4.0)	1 (1.0)
Pharyngolaryngeal pain	2 (2.0)	0

\* If the same subject in a given treatment had more than one occurrence in the same preferred term event category, only the most severe occurrence was taken. Subjects were counted only once per treatment in each row.

Includes data up to 999 days after last dose of the study drug.

MedDRA (version 10.0) coding dictionary applied.

海外臨床試験での主要解析対象集団における TOC (Test of Cure) 来院 (第 17~24 日目) の AZM 単回投与製剤の臨床効果は、94.5% (242/256 例) であった。本試験の第 15 日目の有効率は 91.2% (31/34 例) であり、海外臨床試験と同様の有効性が得られたと考える。

また、安全性については、海外臨床試験での因果関係を否定できない有害事象の発現率は、23.3% (63/270 例) であった。一方、本試験の有害事象の発現率は 54.5% (54/99 例) であり、この違いは下痢や腹痛等の消化器系有害事象の発現率の違いによるものであった。海外臨床試験では、下痢の持続期間が 1~2 日間であった症例が 55.6% (15/27 例) であり、本試験では、下痢の持続期間が 1 日間であった症例が 41.7% (15/36 例)、2 日間であった症

例が 27.8% (10/36 例) と同様の傾向を示した。本試験で認められた有害事象の重症度はすべて軽度または中等度であり、有害事象のために臨床試験を中止した被験者もなかったことから、忍容性には問題ないものとする。

昨今、服薬コンプライアンスの不遵守による問題が注目され、米国 FDA では、服薬コンプライアンスの低下により、「初期治療の有効性が低下すること」および「原因菌の薬剤耐性化が起りやすく、現治療だけではなく、その後の他の抗菌薬による治療にも反応しなくなる可能性が増大すること」から、服薬コンプライアンスの重要性について、医師が患者に指導できるような添付文書の記載にすべきであると勧告している<sup>18)</sup>。AZM 単回投与製剤は、単回投与により各種市中感染症の治療を完結する

薬剤であり、医師の監督下における服薬も実現できることから、服薬コンプライアンスを100%保証できる薬剤である。

以上の成績から、AZM単回投与製剤は、強い抗菌活性、良好な組織内および感染部位への移行性をフロントローディングにより増強し、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎に対して、優れた臨床効果を示した。また、その安全性と良好な忍容性が確認されたことから、耳鼻咽喉科領域感染症の治療において有用な第1選択薬の一つであると考えられた。

#### 謝 辞

急性咽喉頭炎、急性扁桃炎および急性鼻副鼻腔炎患者を対象としたAZM単回投与製剤の有効性および安全性を検討する臨床試験の実施に際し、ご参加いただいた以下の医療機関の治験責任医師の先生方に心より感謝の意を表します（敬称略）。

社会保険紀南病院 寒川高男、独立行政法人労働者健康福祉機構和歌山労災病院 横山道明、医療法人佐々会しらさぎ台耳鼻咽喉科 林泰弘、国保日高総合病院 木下和也。

#### 文 献

- 1) 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—. 日化療会誌 1995; 43: 139-63
- 2) 原測保明: 急性咽頭・扁桃炎の起炎菌と治療— $\beta$  溶連菌だけが起炎菌か. 化学療法の領域 2005; 21: 63-73
- 3) 杉田麟也: 耳鼻咽喉科感染症における耐性菌の現状と外来での対策—たかが鼻水, されど鼻水—. 日耳鼻感染症研究会誌 2004; 24: 190-9
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wane, PA, 2004; M100-S14
- 5) 馬場駿吉: 臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価. 海老原昭夫, 小椋 力, 中野重行, 他 編, 情報開発研究所, 東京, 1987; 320-32
- 6) 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 (案). 日化療会誌 1997; 45: 762-78
- 7) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 惇, 小林俊光, 夜陣絃治, 山中 昇, 他: 第3回耳鼻咽喉科領域感染症分離菌全国サーベイランス結果報告. 日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2004; 22: 12-23
- 8) Murray J J, Emparanza P, Lesinskas E, Tawadrous M, Breen J D: Efficacy and safety of a novel, single-dose azithromycin microsphere formulation versus 10 days of levofloxacin for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133: 194-200
- 9) 北里研究所抗感染症研究センター: 第1回日本化学療法学会分離菌感受性調査—呼吸器感染症—報告書, 2006年12月
- 10) Chandra R, Liu P, Breen J D, Fisher J, Xie C, LaBadie R, et al: Clinical pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability of novel extended-release microsphere formulation of azithromycin. Clin Pharmacokinet 2007; 46: 247-59
- 11) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10
- 12) den Hollander J G, Knudsen J D, Mouton J W, Fuursted K, Frimodt-Moller N, Verbrugh H A, et al: Comparison of pharmacodynamics of azithromycin and erythromycin *in vitro* and *in vivo*. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 377-82
- 13) Babl F E, Pelton S I, Li Z: Experimental acute otitis media due to nontypeable *Haemophilus influenzae*: comparison of high and low azithromycin doses with placebo. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2194-9
- 14) Gladue R P, Bright G M, Isaacson R E, Newborg M F: *In vitro* and *in vivo* uptake of azithromycin by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33: 277-82
- 15) Retsema J A, Bergeron J M, Girard D, Milisen W B, Girard A E: Preferential concentration of azithromycin in an infected mouse thigh model. J Antimicrob Chemother 1993; 31(Suppl E): 5-16
- 16) McDonald P J, Pruul H: Phagocyte uptake and transport of azithromycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10: 828-33
- 17) 保富宗城, 藤原啓次, 宇野芳史, 寒川高男, 木下和也, 小林政美, 他: 急性鼻副鼻腔炎に対する gatifloxacin の有用性—スコアリングシステムを用いた評価—. 日化療会誌 2008; 56: 7-15
- 18) FDA: Labelling requirements for systemic antibacterial drug products intended for human use. Accessed on June 28, 2004  
URL: [http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/anti\\_resist.html](http://www.fda.gov/oc/opacom/hottopics/anti_resist.html)

A multicenter, open label study of a sustained-release formulation of azithromycin (azithromycin SR) for the treatment of acute pharyngolaryngitis, acute tonsillitis and acute rhinosinusitis

Noboru Yamanaka, Muneki Hotomi and Keiji Fujihara

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University,  
811-1 Kimiidera, Wakayama, Japan

A Phase 3, multicenter, open-label study was conducted to confirm the clinical efficacy and safety of a single 2.0 g dose of a new formulation of the macrolide antibiotic azithromycin, namely, a sustained-release oral suspension formulation (azithromycin SR), in patients with acute pharyngolaryngitis, acute tonsillitis or acute rhinosinusitis.

The clinical efficacy (efficacy rate) on Day 8, which was the primary endpoint, in the “clinical per protocol set” was 88.5% (77/87 subjects) for the entire population. The efficacy rate by disease was 97.1% (34/35 subjects) for acute pharyngolaryngitis, 94.4% (17/18 subjects) for acute tonsillitis, and 76.5% (26/34 subjects) for acute rhinosinusitis. The efficacy rate increased over time in subjects with acute rhinosinusitis (91.2 and 100% on Days 15 and 29, respectively).

The bacteriological response (eradication rate) on Day 8 in the “bacteriologic per protocol set” was 78.1% (25/32 subjects) for the entire population. The eradication rate by disease was 92.3% (12/13 subjects) for acute pharyngolaryngitis, 66.7% (4/6 subjects) for acute tonsillitis, and 69.2% (9/13 subjects) for acute rhinosinusitis. The eradication rate increased over time in subjects with acute rhinosinusitis [100% (13/13 subjects) on Day 15].

As for safety, the incidence of treatment-related adverse events was 54.5% (54/99 subjects). The incidence of diarrhoea and/or abdominal pain (36.4%) was high, but all of these cases recovered. No severe or serious adverse events, deaths or discontinuations due to adverse events were noted in this study.

Based on the abovementioned results, we conclude that azithromycin SR administered as a single 2.0 g oral dose is highly effective and well tolerated for the treatment of acute pharyngolaryngitis, acute tonsillitis and acute rhinosinusitis. Azithromycin SR is considered as a very useful antibiotic from various aspects, including drug compliance, for the treatment of otorhinolaryngological infections in clinical practice.