

【臨床試験】

皮膚科領域感染症患者における telithromycin の有効性，
安全性および体内動態

荒田 次郎¹⁾・清水 宏²⁾・渡辺 晋一³⁾・宮地 良樹⁴⁾・岩月 啓氏⁵⁾
古江 増隆⁶⁾・小野 真⁷⁾・佐藤 智秀⁷⁾・岩崎 甫⁷⁾

¹⁾洋友会中島病院

²⁾北海道大学大学院医学研究科皮膚科学

³⁾帝京大学医学部皮膚科学

⁴⁾京都大学大学院医学研究科皮膚科学

⁵⁾岡山大学大学院医歯学総合研究科皮膚・粘膜・結合織学

⁶⁾九州大学大学院医学研究院皮膚科学

⁷⁾アベンティス ファーマ株式会社

(平成 16 年 12 月 16 日受付・平成 17 年 2 月 15 日受理)

経口ケトライド系抗菌薬である telithromycin (TEL) について，その皮膚への移行性を検討する臨床薬理試験，および浅在性皮膚感染症，二次感染，膿瘍性疾患を対象疾患として TEL 600 mg 1 日 1 回 5 日間投与による第 III 相一般臨床試験を実施した。

1. 皮膚組織移行性 (臨床薬理試験)

解析対象 13 例における TEL 600 mg 単回投与 5 時間 20 分～6 時間 35 分後の皮膚組織 (湿重量) 中 TEL 濃度の平均値は 0.64 $\mu\text{g/g}$ ，ほぼ同時間帯の血漿中 TEL 濃度の平均値は 0.38 $\mu\text{g/mL}$ であり，移行率 (組織中 TEL 濃度/血漿中 TEL 濃度) の平均値は 1.50 であった。

2. 臨床効果

臨床効果解析対象 80 例に対する有効率は 81.3% (65/80) であった。疾患群別の有効率は，浅在性皮膚感染症 96.0% (24/25)，二次感染 85.7% (18/21) および膿瘍性疾患 67.6% (23/34) であった。

3. 細菌学的効果

細菌学的効果解析対象 78 例のうち判定不能例 11 例を除く 67 例における消失率は 88.1% (59/67)，投与前分離菌 114 株に対する菌消失率は 93.0% (106/114) であった。

4. 安全性

安全性解析対象 98 例のうち有害事象の発現が不明であった 3 例を除く 95 例における副作用発現率は 30.5% (29/95) で，その重症度は軽度または中等度であった。

以上の結果から，TEL は皮膚組織への良好な移行性を示し，TEL 600 mg 1 日 1 回 5 日間投与により皮膚科領域感染症に対して臨床的有用性が期待できると考えられた。

Key words: telithromycin, skin and soft tissue infection, clinical efficacy

Telithromycin (TEL) は，アベンティス ファーマ社が開発した世界初のケトライド系抗菌薬である。本邦では 2003 年 10 月に承認され，同年 12 月よりすでに呼吸器感染症，副鼻腔炎および歯科・口腔外科領域感染症の治療薬として使用されている。TEL はグラム陽性菌，一部のグラム陰性菌および嫌気性菌，非定型微生物など広範囲の病原微生物に対する抗菌スペクトルが認められるが^{1,2)}，中でも *Staphylococcus aureus* などのグラム陽性菌に対する抗菌活性が優れている。このことは，皮膚科領域感染症の治療薬として望ましいことで，臨床

的にも有用な薬剤になりうると考えられたため，本領域における開発が進められた。

用法・用量については，国内で実施した第 I 相臨床試験において TEL 600 mg 単回投与時および 10 日間反復投与時の最高血漿中濃度 (C_{\max}) が，それぞれ 0.91 $\mu\text{g/mL}$ および 1.18 $\mu\text{g/mL}$ で³⁾，皮膚科領域感染症の重要分離菌である Methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)，Methicillin-susceptible *Staphylococcus epidermidis* (MSSE) および *Streptococcus pyogenes* に対する TEL の国内臨床試験開始当初の MIC₉₀

(0.032~0.25 μg/mL)を上回っていたことから、他領域感染症における既承認の用法・用量と同じ600 mg 1日1回投与に設定した。

今回、皮膚組織への移行性に関する臨床薬理試験を実施するとともに、浅在性皮膚感染症、二次感染および膿瘍性疾患に対する有効性および安全性の検討を目的として第III相一般臨床試験を実施したので、その成績を報告する。

なお本試験は各試験実施医療機関の試験審査委員会(IRB)の承認を得るとともに、平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 皮膚組織移行性(臨床薬理試験)

1) 対象

1999年8~12月までの時期に、帝京大学医学部附属病院皮膚科、東日本電信電話株式会社関東病院皮膚科および関東労災病院皮膚科を受診した皮膚外科手術または外科的処置を必要とする16歳以上80歳未満の患者13例(男性7例、女性6例)を対象とした。なお本試験の実施に先立ち、試験責任医師/試験分担医師は患者に説明文書を手渡して、試験の目的および方法、予測される効果および危険性などについて十分説明したうえで、自由意思による試験参加の同意を文書で取得した。

2) 検体採取方法および薬物濃度測定

TEL 600 mgを単回経口投与し、5時間20分~6時間35分後に皮膚被検材料(皮膚、膿)およびほぼ同時帯に血液(肘静脈血)を採取した。採取した検体は測定時まで-20℃以下で保存した。濃度は、株式会社三菱化学ピーシーエルにおいて、*Micrococcus luteus* ATCC9341を検定菌に用いたbioassay法にて測定した。

2. 第III相一般臨床試験

1) 対象

2002年4月から11月までの期間に全国の試験実施医療機関37施設(謝辞の項を参照)を受診し、一般細菌によると推定され、感染症状が明確で経口抗菌薬治療の対象となる以下の皮膚感染症患者を対象とした。なお対象疾患区分は、「皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準」¹⁾に準じた。

[浅在性皮膚感染症]

- ・ 附属器関連感染症: 毛包炎, 化膿性汗孔周囲炎
- ・ びまん性感染症: 伝染性膿痂疹, 手部(足部)水疱性膿皮症, 尋常性膿瘍

[二次感染]

- ・ 浅在性感染症: 浅達性II度熱傷の二次感染, 術創感染症, 外傷の二次感染
- ・ 深在性感染症: 深達性II度熱傷の二次感染, 術創感染症, 外傷の二次感染

[膿瘍性疾患]

- ・ 感染粉瘤, 化膿性汗腺炎, 毛巣癭, 慢性膿皮症,

深部膿瘍

対象患者の年齢は16歳以上とし、性別、入院・外来は問わないこととした。さらに以下のいずれかの条件に該当する患者は試験対象から除外した。

- ① 初診時に外科的処置(切開・排膿等)が必須の患者
- ② 他の抗菌薬(全身投与、原疾患に対する局所投与)の併用治療を必要とする患者
- ③ 妊娠中、授乳中または妊娠している可能性のある患者
- ④ QT間隔延長症候群、洞不全症候群、徐脈(心拍<55回/分)または低カリウム血症の既往を有する患者
- ⑤ マクロライド系抗菌薬に対する過敏症または重篤な有害事象の既往のある患者
- ⑥ TELとの併用により作用が増強される可能性のある薬剤(シサプリド、ピモジド)による治療を必要とする患者
- ⑦ 試験薬投与と開始前7日以内に、他の抗菌薬が投与されていた患者。ただし、原疾患治療に対し、抗菌薬が3日以上投与され、「無効」と判定された症例(アジスロマイシン投与例は、治療開始から7日間経過し「無効」と判定された症例)については登録してもよいこととした。
- ⑧ 薬物またはアルコール濫用の履歴のある患者
- ⑨ 重篤な肝あるいは腎機能障害を有する患者
- ⑩ 感染症の発症、経過および治療効果に重大な影響を及ぼすと考えられる重症の基礎疾患・合併症を有する患者および免疫不全患者
- ⑪ 過去3カ月以内に他の試験に参加したか、あるいは本試験中に他の試験への参加を予定していた患者
- ⑫ 過去にTELの試験に参加したか、あるいはTELによる治療を受けたことのある患者
- ⑬ その他、試験責任医師/試験分担医師が本試験を実施するのに不相当と判断した患者

なお本試験の実施に先立ち、試験責任医師/試験分担医師は患者に説明文書を手渡して、試験の目的および方法、予測される効果および危険性などについて十分説明したうえで、自由意思による試験参加の同意を文書で得ることとした。また、患者が未成年の場合には、代諾者からも患者を試験に参加させることの同意を文書にて得ることとした。

2) 投与量、投与期間および投与方法

TEL 300 mg(力価)錠を1回2錠、計600 mgを1日1回5日間、朝食後に経口投与した。ただし、投与開始日については昼食後または夕食後も可とした。

3) 中止

患者自身または代諾者から試験中止の申し出があった場合、試験責任医師/試験分担医師または医学専門家等が、試験の継続が患者の健康状態に不利益になると判断した場合、あるいは当該患者が選択基準に合致しないこと、もしくは除外基準に該当することが判明し、対象と

して不相当である場合には投与を中止することとした。投与を中止した時点で、最終日に予定されている検査を可能な限り実施し、中止時期、中止理由、中止時および追跡調査時の臨床症状、検査所見等を症例報告書に記載することとした。

4) 併用薬剤の取り扱い

以下の如くとした。

- ①本治験実施中は他の抗菌薬の全身および局所投与、副腎皮質ステロイド薬の全身および局所投与、消炎・鎮痛薬の局所投与、 γ グロブリン製剤、コロン刺激因子製剤は、効果判定に影響を与える可能性があるとして併用を禁止。ただし、副腎皮質ステロイド薬の全身投与については、合併症治療のために以前から投与されており、プレドニゾロン換算で10 mg/日以下であれば併用可。
- ②消毒薬は細菌学的検査実施のための穿刺の際など、最小限の使用であれば併用可。
- ③全身投与による解熱・鎮痛・消炎薬の連用等、効果判定に影響を与える薬剤の併用は、原則として避ける。ただし、患者の利益性のための頓用は可。
- ④TELとの併用により作用が増強される可能性のある薬剤(シサプリド、ピモジド)の併用は禁忌。
- ⑤その他のTELとの相互作用が報告されている薬剤(アトルバスタチンカルシウム水和物、シンバスタチン、テオフィリン、ジゴキシン、ミダゾラム、トリアゾラム等のCYP3A4で代謝されるベンゾジアゼピン類、リファンピシン、塩酸ソタロール、エルゴタミン含有製剤)は併用注意。

5) 調査項目および調査時期

(1) 患者の背景調査

本治験開始前に患者の同意を取得し、次いで生年月日、性別、体重、入院・外来の別、診断名およびその重症度、合併症、既往歴、治験薬投与直前の化学療法の有無およびその内容、他科・他医療機関での受診の有無などについて問診した。

(2) 症状・所見の観察

以下の症状・所見について、浅在性皮膚感染症および二次感染は投与開始日、4日後、7日後または中止時に、膿瘍性疾患は投与開始日、4日後、7日後または中止時、14日後に観察を行った。

[浅在性皮膚感染症]

- ・附属器関連感染症(毛包炎、化膿性汗孔周囲炎): 発赤、腫脹、紅色丘疹・膿疱、発疹新生
- ・びまん性感染症(伝染性膿痂疹、手部(足部)水疱性膿皮症、尋常性膿瘡): 発赤、水疱、膿疱、びらん、滲出液(性状)、発疹新生

[二次感染]

- ・浅在性感染症(浅達性II度熱傷の二次感染、術創感染症、外傷の二次感染): 発赤、水疱、膿疱、び

らん、滲出液(性状)、発疹新生

- ・深在性感染症(深達性II度熱傷の二次感染、術創感染症、外傷の二次感染): 自発痛、発赤、腫脹、発熱

[膿瘍性疾患]

- ・感染粉瘤、化膿性汗腺炎、毛巣癬、慢性膿皮症、深部膿瘍: 自発痛、発赤、腫脹、排膿(膿汁性状)、膿瘍・膿疱

観察した各症状・所見の程度は以下の基準に従い判定した。なお投与開始日の症状の程度が2以上(発赤は、範囲、局所熱感および色調の合計が4以上、発熱は38以上)の項目が2つ以上ある患者を対象とした。また、これらの症状・所見を総合的に勘案し、感染症の重症度判定を行った。

- ・発赤
範囲、局所熱感: なし(0)、軽度(1)、中等度(2)、高度(3)
色調: 暗紅色または発赤なし(0)、紅色(1)、鮮紅色(2)
- ・腫脹、紅色丘疹・膿疱、水疱、膿疱、びらん、自発痛、膿瘍・膿疱: なし(0)、軽度(1)、中等度(2)、高度(3)
- ・排膿(膿汁性状)、滲出液(性状): 排膿(または滲出液)なし(0)、漿液性(1)、膿・漿液性(2)、膿性(3)
- ・発疹新生: なし(0)、あり(1)
- ・発熱: 1日の最高体温

(3) 細菌学的検査

細菌学的検査は投与開始日、7日後または中止時に実施することとした。検体(膿等)は、病巣部から滅菌綿棒による擦過(排膿が認められた場合のみ)あるいは穿刺により採取し、検査集中実施機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)において、一般細菌の分離・同定および塗抹検鏡を行うとともに、分離株に対するTELを含む各種抗菌薬の薬剤感受性(MIC)を、NCCLS法に準じて測定した。

(4) 臨床検査

臨床検査は以下の①、②および③を投与開始日、7日後または中止時に実施することとした(*: 必要に応じて実施)。

- ①一般血液学的検査: 赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類
- ②生化学的検査: AST, ALT, γ -GTP, LDH, Al-P, 総ビリルビン, 総コレステロール, BUN, アルブミン, 血清クレアチニン, 尿酸, 総タンパク, グルコース*, リン脂質*, アミラーゼ
- ③尿検査: 糖*, タンパク*, 沈渣*

臨床検査値の異常変動が認められた場合には、有害事象として症例報告書に記入するとともに、その後の経過

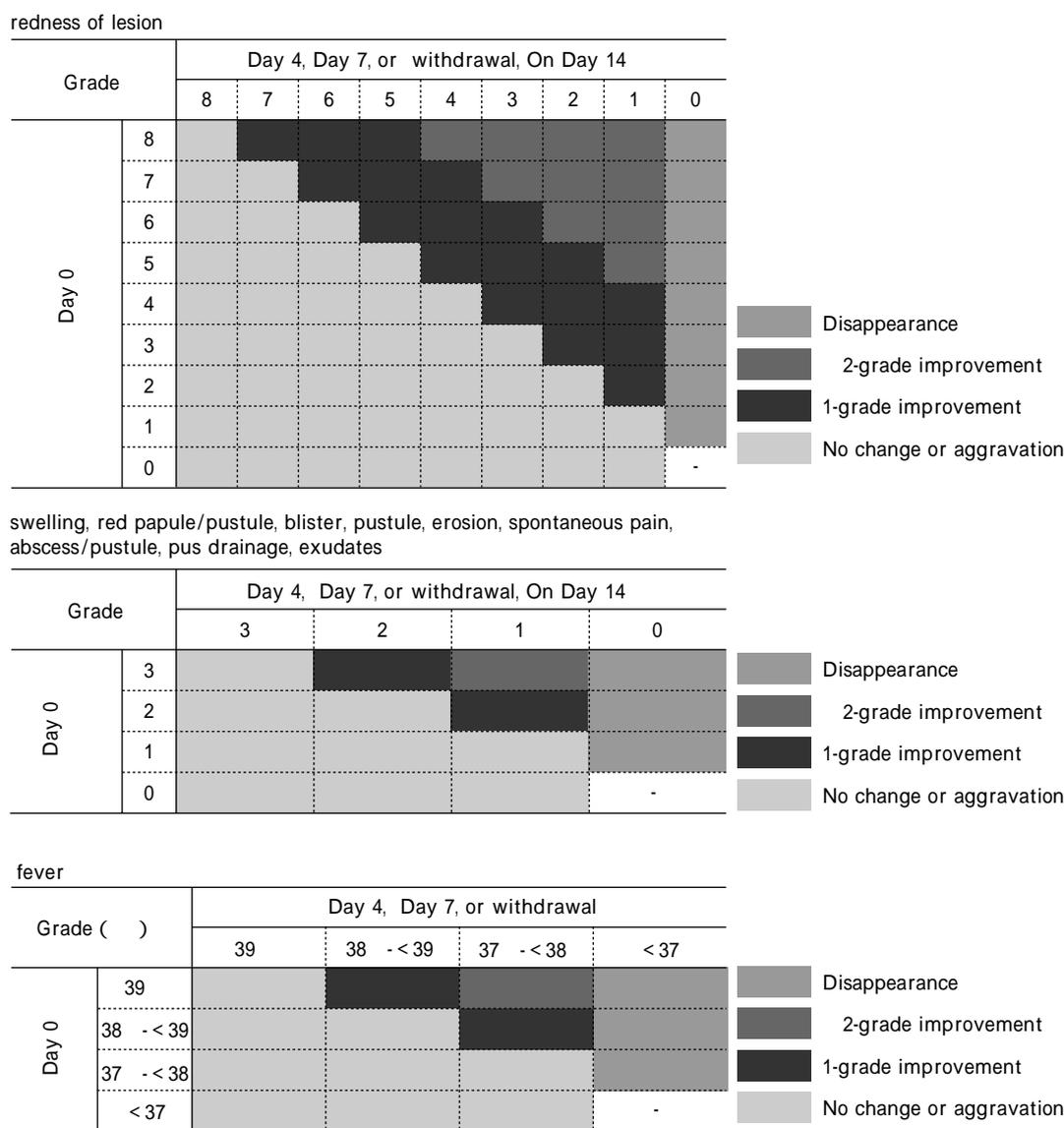


Fig. 1. Improvement.

について追跡調査を行うこととした。異常変動の有無とその重症度は、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⁵⁾」に準じて判定した。

(5) 有害事象

投与開始時から7日後の観察日、途中で中止した場合には中止時まで新たに発現または悪化した症状・徴候(臨床検査値異常変動を含む)を有害事象とした。また、原疾患に対して行われた外科的処置は有害事象とせず、投与開始時から7日後または中止時まで発症または確認された手術を必要とするような疾患・症状は有害事象とした。なお7日後または中止時以降に有害事象が認められた場合は、治験薬との関連が否定できないもの(副作用)を報告対象とした。有害事象が認められた場合には、その後の経過の追跡調査を行うこととした。

6) 評価方法

(1) 臨床効果

浅在性皮膚感染症および二次感染は投与開始日、4日後、7日後または中止時、膿瘍性疾患は投与開始日、4日後、7日後または中止時、14日後の各症状・所見の程度の推移をもとに、Fig. 1の基準に従い、各症状・所見の改善度を判定した。さらに、各改善度の判定をもとにTable 1の基準に従い、7日後または中止時の臨床効果を、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」および「判定不能」の5段階で判定した。

また、膿瘍性疾患では、Table 2の基準に従い、14日後の臨床効果を、「著効」、「有効」、「無効」および「判定不能」の4段階で判定した。

臨床効果の判定基準は「皮膚科領域感染症の薬効評価基準⁶⁾」および「皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準⁴⁾(14日後判定)」に準じた。

(2) 細菌学的効果

Table 1. Clinical outcome assessment criteria

All signs and symptoms disappeared on Day 4. More than 60% of signs and symptoms improved by 2 or more grades or disappeared on Day 4 and further improvement was seen on Day 7.	Markedly effective
More than 60% of signs and symptoms improved by 2 or more grades or disappeared on Day 7.	Effective
Improvement on Day 7 was rated less than the above criteria.	Slightly effective
Signs and symptoms did not change or worsened on Day 7. New lesion developed. Signs and symptoms did not improve and surgical intervention(incision, pus drainage, etc.)became necessary.	Not effective
Assessment such as "Effective" or "Not effective" was not possible due, e.g., to no visit on the predefined day or early termination of the study medication for a reason not related to the study medication.	Indeterminate

Table 2. Clinical outcome assessment criteria on Day 14

All signs and symptoms disappeared on Day 14.	Markedly effective
More than 60% of signs and symptoms improved by 2 or more grades or disappeared on Day 14.	Effective
Improvement on Day 14 was rated less than the above criteria. Signs and symptoms did not change or worsened on Day 14.	Not effective
Assessment such as "Effective" or "Not effective" was not possible due, e.g., to no visit on the predefined day or early termination of the study medication for a reason not related to the study medication.	Indeterminate

Table 3. Bacteriological outcome assessment criteria

A (-) Sample taking was not possible due to healing or improvement on Day 7 (at completion or discontinuation of the study medication)	Eradicated
A A A, B B A, B B, C	No change
A C	Colonization ^{a)} Superinfection ^{b)}
The bacteriological test result was negative at start of the study medication or the bacteriological test was not done at start of the study medication. Sample taking was possible on Day 7 (at completion or discontinuation of the study medication) but bacteriological tests were not done.	Indeterminate

A, B, C: Causative pathogen (but *Bacillus* spp., *Yeast* spp. and fungi were not handled as causative pathogens)

^{a)} Colonization: New pathogens were detected even though signs and symptoms improved.

^{b)} Superinfection: Signs and symptoms persisted or new infectious signs and symptoms appeared.

Table 3 の基準に従い、治験薬投与前後の細菌学的検査をもとに、「陰性化」、「不変」、「菌交代 (Colonization)」、「菌交代 (Superinfection)」および「判定不能」の 5 段階で判定した。

(3) 臨床検査値異常変動

臨床上有意な異常変動が否かの判断は、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」⁵⁾を参考にして行い、異常変動ありと判定された検査項目を有害事象とした。

(4) 有害事象

有害事象の症状の程度は、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」⁵⁾に準じて「軽度」、「中等度」、「重度」の 3 段階で判定した。

治験薬との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用薬、薬剤投与と有害事象発現との時間的關係などから、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連なしとはいえない」および「関連なし」の 4 段階で判定し、「関連なし」以外の事象については副作用として取り扱った。

なお重篤な有害事象は「死亡」、「生命を脅かすもの」、「治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの」、「永続的もしくは顕著な障害、機能不全に陥るもの」、「先天異常を来すもの」、「その他の重要な医学的事象」のいずれかにあてはまる場合とした。

Table 4. Skin and plasma concentrations of telithromycin after single oral administration of 600 mg

Case No.	Skin		Plasma		Penetration ratio ^{a)}
	Time after administration (h:min)	Concentration ($\mu\text{g/g}$)	Time after administration (h:min)	Concentration ($\mu\text{g/mL}$)	
1	6:00	0.950	5:35	0.389	
2	6:35	1.380	6:15	0.315	
3	6:25	0.427	6:05	0.524	
4	6:00	0.235	6:00	0.226	1.040
5	6:00	0.232	6:00	0.406	0.571
6	6:00	0.540	6:00	0.385	1.403
7	5:20	1.050	5:20	0.462	2.273
8	5:40	1.290	5:40	0.745	1.732
9	5:45	0.436	6:00	0.299	1.458
10	6:15	0.285	6:25	0.375	0.760
11	5:45	0.232	5:50	0.207	1.121
12	6:20	0.545	6:20	0.184	2.962
13	6:15	0.720	6:05	0.430	1.674
Number of cases		13		13	10 ^{b)}
Mean		0.6402		0.3805	1.4964
S.D.		0.40514		0.14912	
Minimum		0.232		0.184	
Median		0.5400		0.3850	
Maximum		1.380		0.745	
95% confidence interval		0.3953, 0.8850		0.2904, 0.4706	1.0005, 1.9320

^{a)} skin concentration/plasma concentration

^{b)} Three cases in which time lag between skin and plasma sampling exceeded ± 15 minutes were not included in calculation.

II. 試験成績

1. 皮膚組織移行性(臨床薬理試験)

解析対象となった13例(男性7例,女性6例)の年齢は20~72歳(平均47.3歳),体重は46.5~105.0kg(平均65.2kg)であった。血漿中のTEL濃度,皮膚組織中のTEL濃度,移行率(組織中TEL濃度/血漿中TEL濃度)の症例ごとの測定値をTable 4に示した。TEL 600mg単回投与5時間20分~6時間35分後の皮膚組織(湿重量)中TEL濃度は0.23~1.38 $\mu\text{g/g}$ (平均値0.64 $\mu\text{g/g}$)であり,5時間20分~6時間25分後の血漿中TEL濃度は0.18~0.75 $\mu\text{g/mL}$ (平均値0.38 $\mu\text{g/mL}$)であった。また,血液採取時刻が組織切除時刻から前後15分以上の開きがあった3例を除いた10例における移行率は0.57~2.96(平均値1.50)を示した。

有害事象は,13例中1例(7.7%)に因果関係が否定できない軽度の嘔気が認められた。この有害事象はTEL投与1時間後に発現し,無治療にて3時間後に消失した。

2. 第III相一般臨床試験

1) 症例構成

解析対象症例の症例構成および解析除外内容をFig. 2に示した。

総登録症例は100例で,このうち安全性解析対象は98例,7日後または中止時の臨床効果解析対象は80例(浅在性皮膚感染症25例,二次感染21例,膿瘍性疾患34例),細菌学的効果解析対象は78例であった。また,14

日後の臨床効果は膿瘍性疾患についてのみ検討し,34例が解析対象となった。

中止・脱落症例における中止・脱落理由をTable 5に示した。安全性解析対象98例のうち中止・脱落症例は9例で,このうち有害事象によるものは2例,不変または悪化によるものは1例であった。

2) 患者背景因子

臨床効果解析対象80例の背景因子をTable 6に示す。性別は,男性57例(71.3%),女性23例(28.8%),年齢は16~81歳(平均45.3 \pm 17.5歳)で,78例(97.5%)が外来患者であった。疾患群は,浅在性皮膚感染症25例(附属器関連感染症12例,びまん性感染症13例),二次感染21例(浅在性感染症14例,深在性感染症7例),膿瘍性疾患34例よりなる。

3) 分離菌の薬剤感受性

原因菌と推定された分離菌のうち,分離頻度の高かった*S. aureus*(33株),*S. epidermidis*(14株),coagulase-negative staphylococci(CNS)(12株),*S. pyogenes*(11株)および*Propionibacterium acnes*(13株)に対する各種抗菌薬の薬剤感受性をTable 7に示した。TELのMIC₉₀は,*S. aureus* 0.25 $\mu\text{g/mL}$,*S. epidermidis* 0.25 $\mu\text{g/mL}$,CNS 0.12 $\mu\text{g/mL}$,*S. pyogenes* 0.03 $\mu\text{g/mL}$ および*P. acnes* 0.015 $\mu\text{g/mL}$ であり,いずれの菌種においても良好な感受性が認められた。また,*S. aureus*および*S. epidermidis*で認められたマクロライドおよびセフェム高

Subjects with informed consent			
Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
36	23	41	100

Subjects enrolled			
Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
36	23	41	100

Safety analysis set			
Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
35	23	40	98

Subjects excluded from safety analysis set				
	Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
Total	1	0	1	2
Reason for exclusion:				
• No investigational drug taking	0	0	1	1
• Judged to be inappropriate to participate in study by investigator or subinvestigator	1	0	0	1

Clinical outcome (PPc)			
Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
25	21	34	80

Subjects excluded from clinical outcome				
	Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
Total	10	2	6	18
Reason for exclusion:				
• Non-target disease	7	0	0	7
• Insufficient drug taking for efficacy evaluation	2	0	4*	6*
• Concomitant use of any other antibacterial agent, topical use of disinfectant for the target disease (prohibited concomitant drug use)	0	1	1*	2*
• Systemic use of an antipyretic/analgesic/antiphlogistic agent other than sedative (prohibited concomitant drug use)	0	1	3*	4*
• Concomitant use of any other antibacterial agent, topical use of a disinfectant for the target disease and systemic use of an antipyretic/analgesic/antiphlogistic agent (prohibited concomitant drug use)	1	0	0	1

*overlapping

Bacteriological outcome (PPb)			
Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
24	21	33	78

Subjects excluded bacteriological outcome				
	Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
Total	1	0	1	2
Reason for exclusion:				
• Concomitant use of any other antibacterial agent, topical use of a disinfectant for the target disease (prohibited concomitant drug use)	0	0	1	1
• Tests not done	1	0	0	1

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

PPb: per protocol population for analysis of bacteriological outcome

Fig. 2. Case distribution.

Table 5. Reason for withdrawal and dropout (safety analysis set)

		Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	Total
Number of subjects in safety analysis set		35	23	40	98
Withdrawal or dropout (%)	no	33 (94.3)	21 (91.3)	35 (87.5)	89 (90.8)
	yes	2 (5.7)	2 (8.7)	5 (12.5)	9 (9.2)
Reason : adverse event		0	0	2	2
no change or aggravation		0	0	1	1
consent withdrawal by patient or proxy consent giver		1	0	1	2
judgment of investigator or sub investigator (continuous administration of other antibacterial drugs required)		0	1	1	2
inclusion criteria not applicable or exclusion criteria applicable		1	0	0	1
discontinuation of drug based on patient's judgment		0	1	0	1

度耐性株 (MIC が 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上) の一部に対しても本薬の感受性は良好であった。

4) 臨床効果

(1) 臨床効果

7 日後または中止時の臨床効果解析対象 80 例における臨床効果を Table 8 に示した。全体での成績は、「著効」31 例、「有効」34 例、「やや有効」8 例、「無効」7 例で、有効率(「有効」以上)は 81.3% (65/80) を示した。疾患群別の有効率は、浅在性皮膚感染症が 96.0% (24/25)、二次感染が 85.7% (18/21)、膿瘍性疾患が 67.6% (23/34) であった。

14 日後の臨床効果解析対象例(膿瘍性疾患 34 例)における臨床効果を Table 9 に示した。膿瘍性疾患の 14 日後の有効率は、67.6% (23/34) と、7 日後または中止時の成績と同じであったが、著効例が 10 例から 17 例に増加した。

診断別臨床効果(7 日後または中止時)は Table 10 のとおりで、皮膚科領域感染症の代表的な疾患における有効率は、毛包炎 100.0% (11/11)、伝染性膿痂疹 100.0% (3/3)、手部(足部)水疱性膿皮症 85.7% (6/7)、浅在性外傷の二次感染 92.3% (12/13)、感染粉瘤 71.4% (15/21)、慢性膿皮症 83.3% (5/6) であった。

感染症重症度別の有効率は、軽症 81.8% (9/11)、中等症 81.0% (47/58)、重症 81.8% (9/11) で、重症度の違いによる有効率の差はなかった。しかしながら、年齢層別の有効率は、65 歳未満の 86.2% (56/65) に対し、65 歳以上では 60.0% (9/15) であった。

(2) 分離菌別臨床効果

分離菌別臨床効果を Table 11 に示した。分離頻度の高かった 5 菌種における菌種別有効率は、*S. aureus* 87.9% (29/33)、*S. epidermidis* 85.7% (12/14)、*P. acnes* 92.3% (12/13)、CNS 66.7% (8/12)、*S. pyogenes* 100.0% (11/11) であり、また、疾患群別に分離頻度の高かった菌種における有効率を比較すると、浅在性皮膚感染症では *S. aureus* 94.1% (16/17)、*P. acnes* 100.0% (5/5)、二次感

染では *S. aureus* 90.9% (10/11)、*S. pyogenes* 100.0% (5/5)、膿瘍性疾患では CNS 60.0% (6/10)、*S. epidermidis* 75.0% (6/8)、*P. acnes* 85.7% (6/7) であった。

5) 細菌学的効果

(1) 細菌学的効果(消失率)

細菌学的効果解析対象 78 例から細菌学的効果判定が「判定不能」の 11 例を除いた 67 例において細菌学的効果を検討した (Table 12)。疾患群別の消失率は、浅在性皮膚感染症 91.3% (21/23)、二次感染 93.3% (14/15)、膿瘍性疾患 82.8% (24/29) であった。

(2) 菌消失率

TEL 投与前に分離された菌 114 株について菌消失率を検討した (Table 13)。菌消失率は 93.0% (106/114) で、疾患群別では、浅在性皮膚感染症 94.3% (33/35)、二次感染 96.3% (26/27)、膿瘍性疾患 90.4% (47/52) であった。分離頻度の高かった 5 菌種における菌消失率は、*S. aureus* 93.5% (29/31)、*S. epidermidis* 85.7% (12/14)、*P. acnes* 100.0% (13/13)、CNS 83.3% (10/12)、*S. pyogenes* 100.0% (11/11) であった。

6) 安全性

安全性解析対象 98 例のうち、有害事象の発現が不明であった 3 例を除く 95 例において有害事象の発現率を検討した (Table 14)。有害事象の発現は 43.2% (41/95) の症例に認められ、このうち副作用(治験薬との因果関係を否定できない有害事象)は 30.5% (29/95) であった。

事象別副作用を Table 15 に示した。発現率が高かった器官分類は、胃腸障害、臨床検査値異常変動および神経系障害で、発現率はそれぞれ 14.3% (14/98)、13.3% (13/98) および 9.2% (9/98) であった。発現率が高かった事象(発現率 2% 以上)は、下痢 5.1% (5/98)、軟便 4.1% (4/98)、浮動性めまい 3.1% (3/98)、味覚異常 3.1% (3/98)、頭痛 3.1% (3/98)、血中アミラーゼ増加 2.2% (2/91)、血中ビリルビン増加 2.1% (2/94)、LDH 増加 2.1% (2/96) であり、それらの重症度は、いずれも「軽度」または「中等度」と判定されている。

Table 6. Patient profiles (PPc)

		No. of subjects (%)	
Subjects analyzed		80	
Gender	male	57	(71.3)
	female	23	(28.8)
Age (yr)	< 65	65	(81.3)
	65	15	(18.8)
	16 - < 20	2	(2.5)
	20 - < 30	19	(23.8)
	30 - < 40	14	(17.5)
	40 - < 50	13	(16.3)
	50 - < 60	13	(16.3)
	60 - < 65	4	(5.0)
	65 - < 70	5	(6.3)
	70 - < 75	6	(7.5)
	75	4	(5.0)
	mean	45.3	
	S.D.	17.47	
	range	16-81	
Body weight (kg)	< 50	12	(15.0)
	50 - < 70	41	(51.3)
	70	26	(32.5)
	unknown	1	(1.3)
In-patient or out-patient	in-patients	1	(1.3)
	out-patients	78	(97.5)
	in-patients/out-patients	1	(1.3)
Target disease group Diagnosed infection	Superficial skin infections		25 (31.3)
	Appendage-related infections		12 (15.0)
	Folliculitis		11 (13.8)
	Suppurative periporitis		1 (1.3)
	Diffuse infections		13 (16.3)
	Contagious impetigo		3 (3.8)
	Bullous pyoderma of hand (foot)		7 (8.8)
	Ecthyma		3 (3.8)
	Secondary infections		21 (26.3)
	Superficial infections		14 (17.5)
	Secondary infection of superficial Grade II burn		1 (1.3)
	Secondary infection of superficial trauma		13 (16.3)
	Deep-seated infections		7 (8.8)
	Infection in deep surgical wound		1 (1.3)
Infection secondary to deep trauma		6 (7.5)	
Miscellaneous abscesses		34 (42.5)	
Infected atheroma		21 (26.3)	
Suppurative hidradenitis		2 (2.5)	
Chronic pyoderma		6 (7.5)	
Deep abscess		5 (6.3)	
Severity of infections	mild	11	(13.8)
	moderate	58	(72.5)
	severe	11	(13.8)
Medical history	no	34	(42.5)
	yes	46	(57.5)
Complication	no	29	(36.3)
	yes	51	(63.8)
Antibiotic administration before study	no	76	(95.0)
	yes	4	(5.0)
Class	cephems	2	
	aminoglycosides	1	
	quinolones	1	
Concomitant drug	no	27	(33.8)
	yes	53	(66.3)
Concomitant therapy other than medication	no	78	(97.5)
	yes	2	(2.5)

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

Table 7. Drug susceptibility of telithromycin and control drugs (PPc)

<i>S. aureus</i> (N = 33)																				
Drug	MIC (µg/mL)															MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)		
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	16 <	32				64	64 <
TEL					2	21	7										3	0.06 - 64 <	0.12	0.25
EM							2	15	10								6	0.25 - 64 <	0.5	64 <
CAM						1	11	15									6	0.12 - 64 <	0.5	64 <
AZM								1	8	16	2						6	0.5 - 64 <	2	64 <
CFDN							8	21				2					2	0.25 - 64 <	0.5	4
CFPN									10	19							2	1 - 64 <	2	16
LVFX						3	24	1		3		2						0.12 - 8	0.25	2
MPIPC						2	10	12	5								2	0.12 - 64 <	0.5	16
<i>S. epidermidis</i> (N = 14)																				
Drug	MIC (µg/mL)															MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)		
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	16 <	32				64	64 <
TEL					4	7	3											0.06 - 0.25	0.12	0.25
EM							6	4								1	3	0.25 - 64 <	0.5	64 <
CAM						3	6	1					1			1	2	0.12 - 64 <	0.25	64 <
AZM								5	5							1	3	0.5 - 64 <	1	64 <
CFDN					9	1		1	1	1	1							0.06 - 4	0.06	2
CFPN							9	1		1	3							0.25 - 4	0.25	4
LVFX							13					1						0.25 - 8	0.25	0.25
CNS (N = 12)																				
Drug	MIC (µg/mL)															MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)		
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	16 <	32				64	64 <
TEL			1		9	2												0.015 - 0.12	0.06	0.12
EM					1	2	8	1										0.06 - 0.5	0.25	0.25
CAM				1		7	4											0.03 - 0.25	0.12	0.25
AZM					1		1	9	1									0.06 - 1	0.5	0.5
CFDN					2	3	5	1								1		0.06 - 64 <	0.25	0.5
CFPN					1		2	2	5	1							1	0.06 - 64 <	1	2
LVFX							7	2		1	1	1						0.25 - 8	0.25	4
<i>S. pyogenes</i> (N = 11)																				
Drug	MIC (µg/mL)															MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)		
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	16 <	32				64	64 <
TEL			3	8														0.015 - 0.03	0.03	0.03
EM				1	7	3												0.03 - 0.12	0.06	0.12
CAM				3	8													0.03 - 0.06	0.06	0.06
AZM						7	4											0.12 - 0.25	0.12	0.25
CFDN		9	2															0.008 - 0.015	0.008	0.015
CFPN		10	1															0.008 - 0.015	0.008	0.008
LVFX								6	4	1								0.5 - 2	0.5	1
<i>P. acnes</i> (N = 13)																				
Drug	MIC (µg/mL)															MIC range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)		
	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	16 <	32				64	64 <
TEL			12	1														0.015 - 0.03	0.015	0.015
EM					9	4												0.06 - 0.12	0.06	0.12
CAM				10	3													0.03 - 0.06	0.03	0.06
AZM						9	4											0.12 - 0.25	0.12	0.25
CFDN			1	5	4	3												0.015 - 0.12	0.06	0.12
CFPM			1	3	2	4	3											0.015 - 0.25	0.12	0.25
LVFX							2	9	2									0.25 - 1	0.5	1

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

TEL: telithromycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, AZM: azithromycin, CFDN: cefdinir, CFPN: cefcapene, LVFX: levofloxacin, MPIPC: oxacillin

Table 8. Clinical outcome on Day 7 or withdrawal (PPc)

Target disease group	Assessment of clinical outcome on Day 7 or withdrawal / No. of subjects (%)						Clinical efficacy ^{a)}	
	markedly effective	effective	slightly effective	not effective	total	indeterminate	point estimate	confidence interval ^{b)}
All diseases	31 (38.8)	34 (42.5)	8 (10.0)	7 (8.8)	80	0 (0.0)	81.3	[72.1, 90.4]
Superficial skin infections	11 (44.0)	13 (52.0)	0 (0.0)	1 (4.0)	25	0 (0.0)	96.0	[86.3, 100.0]
Secondary infections	10 (47.6)	8 (38.1)	3 (14.3)	0 (0.0)	21	0 (0.0)	85.7	[68.4, 100.0]
Miscellaneous abscesses	10 (29.4)	13 (38.2)	5 (14.7)	6 (17.6)	34	0 (0.0)	67.6	[50.5, 84.8]

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

^{a)} Clinical efficacy = (no. of subjects assessed as "markedly effective" or "effective" for clinical outcome assessment on Day 7 or withdrawal) / (no. of subjects in population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 9. Clinical outcome on Day 14 (PP_{CROC})

Target disease group	Assessment of clinical outcome on Day 14 / No. of subjects (%)					Clinical efficacy ^{a)}	
	Markedly effective	effective	not effective	total	indeterminate	point estimate	confidence interval ^{b)}
Miscellaneous abscesses	17 (50.0)	6 (17.6)	11 (32.4)	34	0 (0.0)	67.6	[50.5, 84.8]

PP_{CROC}: per protocol population for analysis of clinical outcome at test of cure

^{a)} Clinical efficacy = (no. of subjects assessed as "markedly effective" or "effective" for clinical outcome assessment on Day 14) / (no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 10. Clinical outcome by diagnosis (PPc)

Diagnosed infection	Clinical efficacy ^{a)} (%)	Confidence interval ^{b)}
Superficial skin infections	24/25 (96.0)	[86.3, 100.0]
Appendage-related infections	12/12 (100.0)	[95.8, 100.0]
Folliculitis	11/11 (100.0)	[95.5, 100.0]
Suppurative periporitis	1/1	
Diffuse infections	12/13 (92.3)	[74.0, 100.0]
Contagious impetigo	3/3	
Bullous pyoderma of hand (foot)	6/7 (85.7)	[52.6, 100.0]
Ecthyma	3/3	
Secondary infections	18/21 (85.7)	[68.4, 100.0]
Superficial infections	13/14 (92.9)	[75.8, 100.0]
Secondary infection of superficial Grade II burn	1/1	
Secondary infection of superficial trauma	12/13 (92.3)	[74.0, 100.0]
Deep-seated infections	5/7 (71.4)	[30.8, 100.0]
Infection in deep surgical wound	1/1	
Infection secondary to deep trauma	4/6 (66.7)	[20.6, 100.0]
Miscellaneous abscesses	23/34 (67.6)	[50.5, 84.8]
Infected atheroma	15/21 (71.4)	[49.7, 93.1]
Suppurative hidradenitis	1/2	
Chronic pyoderma	5/6 (83.3)	[45.2, 100.0]
Deep abscess	2/5 (40.0)	[0.0, 92.9]

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

^{a)} Clinical efficacy = (no. of subjects assessed as "markedly effective" or "effective" for clinical outcome assessment on Day 7 or withdrawal) / (no. of subjects in population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 11. Clinical outcome by causative pathogen (PPc)

Target disease group	Clinical efficacy ^{a)} (%)			
	Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	All diseases
No. of subjects in analysis	25	21	34	80
Aerobic gram-positive bacteria				
<i>S. aureus</i>	16/17 (94.1)	10/11 (90.9)	3/5 (60.0)	29/33 (87.9)
<i>S. epidermidis</i>	3/3	3/3	6/8 (75.0)	12/14 (85.7)
<i>S. capitis</i>	1/1		0/1	1/2
CNS	1/1	1/1	6/10 (60.0)	8/12 (66.7)
<i>S. pyogenes</i>	4/4	5/5 (100.0)	2/2	11/11 (100.0)
<i>S. agalactiae</i>			1/1	1/1
<i>Streptococcus, group G</i>		1/1		1/1
<i>E. avium</i>			1/1	1/1
<i>E. faecalis</i>		1/2		1/2
<i>Corynebacterium</i> spp.			1/2	1/2
Aerobic gram-negative bacteria				
<i>E. coli</i>		0/1		0/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1			1/1
<i>E. cloacae</i>	1/1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	0/1			0/1
<i>A. calcoaceticus</i>		1/1		1/1
GNF-GNR		1/1		1/1
Aerobic gram-negative bacteria				
<i>P. anaerobius</i>			1/2	1/2
<i>P. asaccharolyticus</i>	1/1		2/3	3/4
<i>P. magnus</i>			4/4	4/4
<i>Peptostreptococcus</i> spp.			1/2	1/2
<i>A. odontolyticus</i>			1/1	1/1
<i>P. acnes</i>	5/5 (100.0)	1/1	6/7 (85.7)	12/13 (92.3)
Aerobic gram-negative bacteria				
<i>P. oralis</i>			1/1	1/1
<i>Prevotella</i> spp.	1/1			1/1
<i>Porphyromonas</i> spp.			1/1	1/1
<i>F. nucleatum</i>			1/1	1/1
GNR			0/1	0/1

PPc: per protocol population for analysis of clinical outcome

: No subject

^{a)} Clinical efficacy = (no. of subjects assessed as “ markedly effective ” or “ effective ” for clinical outcome assessment on Day 7 or withdrawal) / (no. of subjects in population) - (no. of subjects assessed as “ indeterminate ”)

Table 12. Bacteriological outcome (PPb)

Target disease groups	Assessment of bacteriological outcome / No. of subjects (%)						Bacteriological efficacy ^{c)}	
	eradicated	no change	colonization ^{a)}	superinfection ^{b)}	total	indeterminate	point estimate	confidence interval ^{d)}
All diseases	55 (70.5)	8 (10.3)	4 (5.1)	0 (0.0)	67	11 (14.1)	88.1	[79.5, 96.6]
Superficial skin infections	21 (87.5)	2 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	23	1 (4.2)	91.3	[77.6, 100.0]
Secondary infections	14 (66.7)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	15	6 (28.6)	93.3	[77.4, 100.0]
Miscellaneous abscesses	20 (60.6)	5 (15.2)	4 (12.1)	0 (0.0)	29	4 (12.1)	82.8	[67.3, 98.2]

PPb: per protocol population for analysis of bacteriological outcome

^{a)} Colonization: New pathogens detected even though signs and symptoms improved

^{b)} Superinfection: Signs and symptoms persisted or new infectious signs and symptoms appeared

^{c)} Bacteriological efficacy rate = (no. of subjects assessed as “ eradicated ” or “ colonization ” for bacteriological outcome assessment) / (no. of subjects in population) - (no. of subjects assessed as “ indeterminate ”)

^{d)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

Table 13. Eradication by baseline causative pathogen (PPb)

Target disease groups	Eradication ^{a)} (%)			
	Superficial skin infections	Secondary infections	Miscellaneous abscesses	All diseases
Aerobic gram-positive bacteria				71/77 (92.2)
<i>S. aureus</i>	15/16 (93.8)	11/11 (100.0)	3/4	29/31 (93.5)
<i>S. epidermidis</i>	3/3	3/3	6/8 (75.0)	12/14 (85.7)
<i>S. capitis</i>	1/1		1/1	2/2
CNS	1/1	1/1	8/10 (80.0)	10/12 (83.3)
<i>S. pyogenes</i>	4/4	5/5 (100.0)	2/2	11/11 (100.0)
<i>S. agalactiae</i>			1/1	1/1
<i>Streptococcus, group G</i>		1/1		1/1
<i>E. avium</i>			1/1	1/1
<i>E. faecalis</i>		2/2		2/2
<i>Corynebacterium spp.</i>			2/2	2/2
Aerobic gram-negative bacteria				4/6 (66.7)
<i>E. coli</i>		0/1		0/1
<i>K. pneumoniae</i>	1/1			1/1
<i>E. cloacae</i>	1/1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	0/1			0/1
<i>A. calcoaceticus</i>		1/1		1/1
GNF-GNR		1/1		1/1
Aerobic gram-negative bacteria				26/26 (100.0)
<i>P. anaerobius</i>			2/2	2/2
<i>P. asaccharolyticus</i>	1/1		3/3	4/4
<i>P. magnus</i>			4/4	4/4
<i>Peptostreptococcus spp.</i>			2/2	2/2
<i>A. odontolyticus</i>			1/1	1/1
<i>P. acnes</i>	5/5 (100.0)	1/1	7/7 (100.0)	13/13 (100.0)
Aerobic gram-negative bacteria				5/5 (100.0)
<i>P. oralis</i>			1/1	1/1
<i>Prevotella spp.</i>	1/1			1/1
<i>Porphyromonas spp.</i>			1/1	1/1
<i>F. nucleatum</i>			1/1	1/1
GNR			1/1	1/1
Total	33/35 (94.3)	26/27 (96.3)	47/52 (90.4)	106/114 (93.0)

PPb: per protocol population for analysis of bacteriological outcome

: No subject

^{a)} Eradication = (no. of subjects in the population in whom the causative pathogen had been isolated at pretherapy was not isolated at post therapy) / (no. of subjects in the population in whom the causative pathogen had been isolated at pretherapy) - (no. of the subjects with " indeterminate " for bacteriological outcome)

副作用により薬剤投与を中止した症例は95例中1例(1.1%)であった。本症例は、71歳、男性の感染粉瘤患者で、合併症として胆石症、高血圧症、前立腺肥大症を有していた。初回治験薬服用後まもなく上腹部痛(中等度)、約1時間後に浮動性めまい(中等度)、眼の異常感(中等度)が発現したため、同日治験が中止されたが、これらの事象は対症療法なく同日に消失した。

III. 考 察

TELの抗菌スペクトルは広域で、グラム陽性菌、一部のグラム陰性菌および嫌気性菌、非定型微生物に対して抗菌活性を示すほか、グラム陽性菌を中心とする一部の耐性菌に対しても強い抗菌活性を示す^{1,2)}。こうした抗菌作用はTELが標的部位である細菌リボソーム50Sサブ

ユニットの23SリボソームRNAの2カ所(ドメインIIおよびV)に結合できることによる。マクロライド系抗菌薬も類似した作用機序を有するが、主な結合部位は1カ所(ドメインV)しかない。この違いが耐性菌に対する抗菌活性の差になっており、標的部位の1カ所(ドメインV)が変異するとマクロライド系抗菌薬は結合能が消失し耐性化するが、別の結合部位が残っているTELは抗菌活性を発揮することが可能となる^{1,2)}。さらにTELは、14員環マクロライド系抗菌薬で認められる耐性誘導を示さないことが実験により証明されている¹⁾。TELは、耐性菌の増加が問題となっている呼吸器感染症、副鼻腔炎および歯科・口腔外科領域感染症に対して高い有効性を示すことが確認され、2003年10月に承認された。

Table 14. Incidence of adverse events (safety analysis set)

	No. of subjects in safety analysis	Incidence of adverse events ^{a)} (%)	Unknown	Incidence of adverse events confidence interval ^{b)}
All adverse events	98	41/95 (43.2)	3	[32.7, 53.6]
Adverse events related to study medication	98	29/95 (30.5)	3	[20.7, 40.3]

^{a)} Incidence of adverse events =(no. of subjects with adverse events in population)/(no. of subjects in population) - (no. of the subjects with " unknown ")

^{b)} Two-sided 95% confidence interval using normal approximation with continuity correction

皮膚科領域感染症では原因菌としてグラム陽性菌，特に *S. aureus* や，*S. epidermidis* を代表とする CNS が高頻度で分離される。また，分離頻度は高くないが，病原性の高い *S. pyogenes* などの β 溶血性レンサ球菌も重要な分離菌である⁷⁾。したがって，TEL は皮膚科領域感染症において臨床的にも高い有用性が期待された。

TEL は 1 日 1 回の投与で治療が可能となるため，皮膚科領域でも従来の治療薬に比して良好な服薬コンプライアンスが期待できる。また半減期が長く，投与回数が少ない薬剤において危惧される蓄積性は，第 I 相臨床試験における TEL 600 mg 10 日間反復投与時の血中 TEL 濃度推移の検討でも認められていない³⁾。

TEL 600 mg 単回投与による皮膚組織（湿重量）中 TEL 濃度の平均値は 0.64 $\mu\text{g/g}$ ，血漿中 TEL 濃度の平均値は 0.38 $\mu\text{g/mL}$ で，移行率（組織中 TEL 濃度/血漿中 TEL 濃度）の平均値は 1.50 であった。第 III 相一般臨床試験での分離菌に対する TEL の MIC₉₀ は，*S. aureus* 0.25 $\mu\text{g/mL}$ （33 株），*S. epidermidis* 0.25 $\mu\text{g/mL}$ （14 株），CNS 0.12 $\mu\text{g/mL}$ （12 株），*S. pyogenes* 0.03 $\mu\text{g/mL}$ （11 株），*P. acnes* 0.015 $\mu\text{g/mL}$ （13 株）であり，皮膚組織中 TEL 濃度はこれらの菌種の MIC₉₀ の 2 倍以上に達する。

第 III 相一般臨床試験において，7 日後または中止時の臨床効果の有効率は 81.3%（65/80）で，疾患群別の有効率は，浅在性皮膚感染症が 96.0%（24/25），二次感染が 85.7%（18/21），膿瘍性疾患が 67.6%（23/34）であった。別途実施している TEL の第 III 相二重盲検比較試験で対照薬として用いた cefdinir（CFDN）では，申請時の一般臨床試験における有効率が浅在性化膿性疾患全体で 86.7%（222/256）と報告されている⁸⁾。評価基準が異なるため適正な比較はできないものの，TEL の浅在性皮膚感染症と二次感染の有効率は，CFDN の臨床試験成績とほぼ同程度といえる。

第 III 相一般臨床試験における菌消失率は 93.0%（106/114）であり，分離頻度の高かった 5 菌種における菌消失率は，*S. aureus* で 93.5%（29/31），*S. epidermidis* で 85.7%（12/14），*P. acnes* で 100.0%（13/13），CNS で 83.3%（10/12），*S. pyogenes* で 100.0%（11/11）と，いずれも高かった。同様の結果が，TEL の皮膚科領域感染症における第 III 相二重盲検比較試験においても認め

られていて，TEL の分離菌別菌消失率の合計は 100.0%（114/114）であった⁹⁾。

分離された重要 5 菌種に対する TEL の MIC₉₀ は，0.015～0.25 $\mu\text{g/mL}$ であり，皮膚組織中 TEL 濃度の平均値が 0.64 $\mu\text{g/g}$ であることを考慮すると，臨床効果を発揮するには十分なレベルにあると判断できる。なお重要 5 菌種の中で，TEL の MIC が 4 $\mu\text{g/mL}$ 以上の耐性株（NCCLS 暫定基準）は *S. aureus* の 3 株に認められたが，これらは他の薬剤感受性試験の結果¹⁰⁻¹³⁾から Methicillin-resistant *S. aureus*（MRSA）と推察される。これら TEL 耐性株は浅在性皮膚感染症の 2 例，および膿瘍性疾患の 1 例の計 3 例から分離され，このうち浅在性皮膚感染症の 1 例および膿瘍性疾患の 1 例は複数菌感染例であった。3 例の 7 日後の臨床効果はいずれも有効以上で，細菌学的効果は浅在性皮膚感染症の 2 例が「陰性化」，膿瘍性疾患の 1 例が「不変」であった。

副作用は 30.5%（29/95）の症例に認められたが，すべて軽度または中等度であり，発現した副作用の種類も抗菌薬で一般的に認められる胃腸障害および臨床検査値異常変動，神経系障害が主なものであった。この結果は，国内で同時期に実施した TEL の皮膚科領域感染症における第 III 相二重盲検比較試験⁹⁾の TEL および対照薬の CFDN の成績と類似していた。本治験および前述の比較試験⁹⁾におけるこれら事象の TEL 投与群の発現率は，胃腸障害がそれぞれ 14.3%（14/98），15.4%（19/123）と最も高く，次いで臨床検査値異常変動が 13.3%（13/98），11.4%（14/123），神経系障害が 9.2%（9/98），4.1%（5/123）であり，試験間で大きな相違は認められなかった。また，前述の比較試験⁹⁾における CFDN 群の発現率も，胃腸障害が 19.7%（24/122），臨床検査値異常変動が 13.9%（17/122），神経系障害が 4.1%（5/122）であり，TEL 群とほぼ同程度の成績であった。TEL の 1 日用量を 800 mg とした海外臨床試験¹⁴⁾では，胃腸系の症状，霧視，肝機能異常，味覚倒錯および中枢神経系の症状が主な副作用として報告されている。このうち，胃腸系の症状は国内臨床試験と同様，発現率が最も高く，下痢で 10% 以上，嘔気で 5～10%，腹痛および嘔吐で 1～5% であった。また，国内臨床試験でも比較的多く認められた中枢神経系の症状は，頭痛およびめまいが主な事象であり，発現率はいずれも 1～5% であった。

Table 15. Frequency and severity of adverse events related with study medication (safety analysis set)

System organ class	adverse event	analyzed cases	severity			total	(%)
			mild	moderate	severe		
		95	23	6	0	29	(30.5)
Eye disorders	abnormal eye sensation	98	0	1	0	1	(1.0)
	total	98	0	1	0	1	(1.0)
General disorders and administration site conditions	fall	98	1	0	0	1	(1.0)
	malaise	98	1	0	0	1	(1.0)
	thirst	98	1	0	0	1	(1.0)
	total	98	3	0	0	3	(3.1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	muscle fatigue	98	1	0	0	1	(1.0)
	total	98	1	0	0	1	(1.0)
Gastrointestinal disorders	abdominal distension	98	1	0	0	1	(1.0)
	abdominal pain lower	98	1	0	0	1	(1.0)
	abdominal pain upper	98	0	1	0	1	(1.0)
	constipation	98	1	0	0	1	(1.0)
	diarrhea	98	3	2	0	5	(5.1)
	flatulence	98	1	0	0	1	(1.0)
	loose stools	98	3	1	0	4	(4.1)
	nausea	98	1	0	0	1	(1.0)
	oral discomfort	98	1	0	0	1	(1.0)
total	98	10	4	0	14	(14.3)	
Nervous system disorders	dizziness	98	1	2	0	3	(3.1)
	dysgeusia	98	2	1	0	3	(3.1)
	headache	98	3	0	0	3	(3.1)
	total	98	6	3	0	9	(9.2)
Abnormal changes in clinical laboratory variables	increased ALT	96	1	0	0	1	(1.0)
	increased AST	96	1	0	0	1	(1.0)
	increased blood amylase	91	2	0	0	2	(2.2)
	increased blood bilirubin	94	2	0	0	2	(2.1)
	increased LDH	96	2	0	0	2	(2.1)
	increased eosinophil count	95	1	0	0	1	(1.1)
	Increased -GTP	95	1	0	0	1	(1.1)
	urine positive for glucose	84	1	0	0	1	(1.2)
	decreased lymphocyte count	95	1	0	0	1	(1.1)
	increased lymphocyte count	95	1	0	0	1	(1.1)
	decreased neutrophil count	95	1	0	0	1	(1.1)
	WBC positive in urine	82	1	0	0	1	(1.2)
	urine positive for protein	84	1	0	0	1	(1.2)
total	98	13	0	0	13	(13.3)	
Metabolism and nutrition disorders	anorexia	98	1	0	0	1	(1.0)
	total	98	1	0	0	1	(1.0)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	cough	98	1	0	0	1	(1.0)
	rhinorrhea	98	1	0	0	1	(1.0)
	total	98	2	0	0	2	(2.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	papular rash	98	1	0	0	1	(1.0)
	total	98	1	0	0	1	(1.0)

本試験において副作用により投与を中止した症例は1例のみであった。この結果は、過去に実施した TEL の臨床試験および前述の国内比較試験の成績⁹⁾と類似するものであり、臨床的大きな問題はないと考えられた。

TEL の皮膚科領域感染症に対するこれらの成績は、この領域の治療薬として汎用される CFDN と比較しても遜色ない結果と考えられるが、その中で膿瘍性疾患だけ

が他の疾患群に比較して有効率が低い結果であった。この理由として、第 III 相一般臨床試験で使用した薬効判定基準が大きく影響していることが推察される。膿瘍性疾患は元来、抗菌薬治療に加え、切開・排膿等の手術的侵襲を必要とする疾患であることから、2001 年に発表された「皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準」⁴⁾(新判定基準)では、本疾患群に限り外科的処置の実施を

Table 16. Patients with surgical intervention before Day 7 or withdrawal

Case No.	Gender Age (yr)	Diagnosed infection Severity of infection	Assesment of clinical outcome on Day 7 or withdrawal	Progression of signs and symptoms ^{a)}				Content of surgical treatment Day of treatment	
			Assesment of clinical outcome on Day 14 Assesment of bacteriological outcome	Item	Day 0	Day 4	Day7		Day 14
1	Female 26	Suppurative hidradenitis Moderate	Not effective	Spontaneous pain	2	1	0	0	Pus drainage (4)
			Not effective	Redness (region)	3	2	0	0	
				Redness (color tone)	2	2	0	0	
			Eradicated	Redness (local heat sensation)	2	2	0	0	
				Swelling	3	3	1	0	
			Abscess/pustule	3	3	0	0		
2	Male 26	Chronic pyoderma Moderate	Not effective	Spontaneous pain	3	2	0	0	Pus drainage (1,4)
			Not effective	Redness (region)	2	2	0	0	
				Redness (color tone)	2	1	0	0	
			Colonization	Redness (local heat sensation)	3	1	0	0	
				Swelling	3	2	1	0	
			Abscess/pustule	1	2	1	0		
3	Male 74	Infected atheroma Moderate	Not effective	Spontaneous pain	3	2	0	0	Pus drainage (5)
			Not effective	Redness (region)	3	2	1	0	
				Redness (color tone)	2	1	1	0	
			No change	Redness (local heat sensation)	3	2	0	0	
				Swelling	3	2	1	1	
			Abscess/pustule	2	2	1	1		
4	Male 31	Deep abscess Moderate	Not effective	Spontaneous pain	2	3	1	Incision and pus drainage (3)	
			Not effective	Redness (region)	2	3	1		
				Redness (color tone)	2	2	0		
			No change	Redness (local heat sensation)	2	3	1		
				Swelling	3	3	1		
			Abscess/pustule	2	0	0			

: No data

^{a)} Signs and symptoms

Redness (region, local heat sensation) 3: Severe 2: Moderate 1: Mild 0: None

Redness (color tone) 2: Bright red 1: Red 0: Dark red or no redness

Spontaneous pain, swelling, abscess/pustule 3: Severe 2: Moderate 1: Mild 0: None

Pus drainage 3: Purulent 2: Purulent/serous 1: Serous 0: No pus drainage

認めている。しかし従来の「皮膚科領域感染症の薬効評価基準⁶⁾(旧判定基準)では正当な薬効評価の観点から、やむをえず外科的処置を行った場合は、臨床効果を「無効」とするよう規定しており、いずれかの判定基準を用いるかによって有効率は大きく異なるが、TELの開発では、旧判定基準を使用した。

膿瘍性疾患において7日後または中止時までには外科的処置が実施され、「無効」となった症例が4例あるが(Table 16)、外科的処置直後から消毒薬が併用された1例(No. 1)を除いた3例(No. 2, 3, 4)は、以後の観察で症状・所見に改善が認められており、新判定基準では有

効以上に該当する症例であった。

このように、外科的処置は膿瘍性疾患の治療効果を高める大きな要因と考えられ、医療現場において、必要に応じて外科的処置が実施されることを勧告すれば、今後TELが医療現場で使用される場合は、第III相一般臨床試験で得た成績を上回る有効性が期待される。

なお本臨床試験では、新判定基準も念頭に置き、膿瘍性疾患の14日後の臨床効果を評価した。膿瘍性疾患における14日後の有効率は67.6%(23/34)であり、7日後または中止時の臨床効果が有効以上であった23例のうち22例で14日後も臨床効果が持続し、再燃も認められな

かった。残りの1例は、残存した症状の改善のため7日後以降に追加抗菌薬が投与され、14日後臨床効果は「無効」と判定された。この結果は、膿瘍性疾患に対して、TEL単独治療で、7日後または中止時までには有効性が認められたことを示している。

年齢層別の有効率が65歳以上では60.0%(9/15)と低かったが、これは有効域に達しなかった6例中5例が膿瘍性疾患であったことが影響していると考えられる。同じ65歳以上でも、浅在性皮膚感染症および二次感染では8例中7例が有効以上であり、また、第III相二重盲検比較試験で検討した深在性皮膚感染症の有効率も84.2%(16/19)⁹⁾であったことから、65歳以上の高齢者に対してTELの効果が高い可能性は少ないと考えられる。

以上、TELの皮膚組織への移行性、浅在性皮膚感染症、二次感染および膿瘍性疾患に対する有効性および安全性を検討した結果、TELは1日1回5日間投与でこれら感染症の治療において有用な薬剤になりうると考えられた。また、TELは1日1回の服薬であることから、現在これらの感染症に汎用される1日2~3回投与の治療薬と比較すると、服薬コンプライアンスの向上が期待される。

謝 辞

臨床薬理試験および第III相一般臨床試験の実施に際し、参加いただいた下記37施設の治験責任医師の先生方(治験実施時の所属を記載)に深謝いたします(敬称略)。

市立小樽病院皮膚科：山中清光，北海道厚生農業共同組合連合会帯広厚生病院皮膚科：佐藤英嗣，国家公務員共済組合連合会斗南病院皮膚科：松村哲理，青森県立中央病院皮膚科：野村和夫，医療法人石井会石井病院皮膚科：割田昌司，帝京大学医学部附属病院皮膚科：渡辺晋一，独立行政法人労働者健康福祉機構東京労災病院皮膚科：林健，東日本電信電話株式会社関東病院皮膚科：五十嵐敦之，同愛記念病院財団同愛記念病院皮膚科：金子健彦，公立学校共済組合関東中央病院皮膚科：日野治子，財団法人自警会東京警察病院皮膚科：五十棲健，東京通信病院皮膚科：江藤隆史，国立国際医療センター皮膚科：玉木毅，独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院皮膚科：岩田充，金沢大学医学部附属病院皮膚科：竹原和彦，静岡市立清水病院皮膚科：杉浦丹，名古屋第一赤十字病院皮膚科：安藤浩一，藤田保健衛生大学病院皮膚科：松永佳世子，財団法人田附興風会医学研究所北野病院皮膚科：戸田憲一，関西医科大学附属香里病院皮膚科：西嶋攝子，大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科：片岡葉子，岡山大学医学部・歯学部附属病院皮膚科：秋山尚範，川崎医学振興財団川崎病院皮膚科：荒川謙三，財団法人倉敷中央病院皮膚科：宮内東光，広島県厚生農業協同組合連合会尾道総合病院皮膚科：篠田勲，独立行政法人労働者健康福祉機構中国労災病院皮膚科：森保，公立学校共済組合中国中央病院皮膚科：下

江敬生，県立広島病院皮膚科：高路修，三豊総合病院皮膚科：妹尾明美，九州大学病院皮膚科：占部和敬，医療法人松田ひふ科医院：松田哲男，医療法人松田知子皮膚科医院：松田知子，としたに皮ふ科医院：利谷昭人，長崎市民市民病院皮膚科：西本勝太郎，独立行政法人国立病院機構長崎医療センター皮膚科：鶴殿雅子，健康保険天草中央総合病院皮膚科：栗崎道紀，独立行政法人労働者健康福祉機構熊本労災病院皮膚科：平井俊二

文 献

- 1) 井上松久，賀来満夫，西野武志，他：新規ケトライド系抗菌薬の細菌学的検討 Telithromycin を中心に。日化療会誌 51: 278~288, 2003
- 2) 西野武志：「Telithromycin」抗菌力。日化療会誌 51: 511~514, 2003
- 3) 保田国伸，石原浪砂，鈴木比紅江，他：Telithromycin の第I相臨床試験 単回および反復経口投与。日化療会誌 51 (Suppl 1) 210~223, 2003
- 4) 荒田次郎，古江増隆，宮地良樹，他(日本化学療法学会抗菌薬感受性測定・臨床評価委員会)：皮膚科領域抗菌薬臨床試験における効果判定基準。日化療会誌 49: 992~994, 2001
- 5) 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。Chemother 39: 687~689, 1991
- 6) 荒田次郎：皮膚科領域感染症の薬効評価基準。感染症 25: 191~195, 1995
- 7) 秋山尚範，多田譲治，荒田次郎：耐性菌感染症とその緊急具体策。化学療法の領域 16 (Suppl 2) 196~202, 2000
- 8) セフジニルカプセル添付文書：2003年10月改訂(第6版)
- 9) 荒田次郎，清水 宏，渡辺晋一，他：皮膚科領域感染症に対する Telithromycin の臨床評価 Cefdinir を対照薬とした第III相二重盲検比較試験。日化療会誌(投稿中)
- 10) 新井 進，岡本博樹，野口恵子，他：Telithromycin の *in vitro* 抗菌力 嫌気性菌を含む標準菌株，臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 51 (Suppl 1) 7~18, 2003
- 11) 西野武志，大槻雅子，原田秀明：Telithromycin の抗菌力試験 各種菌株に対する抗菌力・諸因子の影響・形態変化。日化療会誌 51 (Suppl 1) 19~31, 2003
- 12) 伊藤輝代，堀 典子，黒田博子，他：Telithromycin の各臨床分離株に対する抗菌力の検討 主に呼吸器感染症起炎菌の臨床分離株に対する抗菌力。日化療会誌 51 (Suppl 1) 38~45, 2003
- 13) 井上松久，佐藤優子，岡本一：Telithromycin の細菌学的検討 臨床分離株に対する抗菌力と耐性誘導能。日化療会誌 51 (Suppl 1) 46~54, 2003
- 14) Zhanell G G, Walters M, Noreddin A, et al: The Ketolides, A Critical Review. Drugs 62: 1771~1804, 2002

Efficacy, safety, and pharmacokinetics of telithromycin in patients with skin and soft tissue infections

Jirô Arata¹⁾, Hiroshi Shimizu²⁾, Shinichi Watanabe³⁾,
Yoshiki Miyachi⁴⁾, Keiji Iwatsuki⁵⁾, Masutaka Furue⁶⁾,
Makoto Ono⁷⁾, Tomohide Sato⁷⁾ and Masaru Iwasaki⁷⁾

¹⁾Yoyukai Nakashima Hospital, 1878 Senoo, Okayama, Japan

²⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

³⁾Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

⁴⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

⁵⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medicine and Dentistry, Okayama University

⁶⁾Department of Dermatology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

⁷⁾Aventis Pharma Ltd.

A clinical pharmacological study to evaluate telithromycin (TEL), an oral ketolide antibiotic, for its skin penetration, and a phase III Open clinical study of administration of TEL 600 mg once daily for 5 days to patients with superficial skin infection, secondary infection, and miscellaneous abscesses were conducted.

1. Penetration of skin tissues

In the 13 patients evaluated, mean skin concentration at 5 hours 20 minutes to 6 hours 35 minutes was 0.64 $\mu\text{g/g}$ and plasma concentrations at the almost same time was 0.38 $\mu\text{g/mL}$ after a single oral dose of TEL 600 mg, and the skin concentration/plasma concentration ratio was 1.50.

2. Clinical outcome

In the 80 patients evaluated for clinical outcome, clinical efficacy was 81.3% (65/80). Clinical efficacy for superficial skin infection, secondary infection and miscellaneous abscesses was 96.0% (24/25), 85.7% (18/21), and 67.6% (23/34).

3. Bacteriological outcome

The bacteriological outcome was evaluated in 78 patients, and bacteriological efficacy in 67 patients, excluding 11 patients for whom the bacteriological outcome could not be determined, was 88.1% (59/67). Total eradication for all pathogens isolated prior to administration was 93.0% (106/114).

4. Safety

Safety was evaluated in 98 patients. The incidence of side effects in 95, excluding 3 for whom safety was not determined, was 30.5% (29/95). All side effects observed were mild or moderate.

Findings thus suggest that TEL penetrated skin well and that the administration of TEL 600 mg once daily for 5 days is clinically effective and safe in the treatment of skin and soft tissue infection.