

【市販後調査】

Azithromycin の使用成績調査

梅崎 倫也・大竹登志郎・濱田 輝之・中村 淳子・南山 茎子・今村 恭子

ファイザー株式会社メディカル・アフェアーズ統括部*

(平成 17 年 2 月 24 日受付・平成 17 年 3 月 17 日受理)

Azithromycin(AZM, ジスロマック[®]錠 250 mg, ジスロマック[®]細粒小児用およびジスロマック[®]カプセル小児用 100 mg)の使用成績調査を, 2000 年から 3 年間にわたり連続調査方式を用いて実施した。全国 278 施設の医療機関から 4,622 例の調査票を収集し, 安全性解析対象症例 3,745 例, 有効性解析対象症例 3,126 例について安全性, 有効性の検討を行った。

安全性解析対象症例 3,745 例中 90 例に 114 件の副作用が認められ, 副作用発現率は 2.40%(90/3,745)であった。主な副作用は, 「下痢」30 件, 「嘔吐」15 件, 「アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT) 増加」11 件, 「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST) 増加」7 件, 「悪心」6 件であった。

適応疾患群別の有効率は成人の浅在性化膿性疾患 82.0%(418/510), 呼吸器感染症 82.0%(858/1,046), 耳鼻科領域感染症(副鼻腔炎)80.0%(92/115), 歯科・口腔外科領域感染症 89.4%(320/358), 小児の呼吸器感染症 80.8%(813/1,006), 耳鼻科領域感染症(中耳炎)69.2%(63/91)であった。

また, 剤形別に錠剤, 細粒剤, カプセル剤の服薬率(用法・用量に従い服薬できた割合)はそれぞれ 97.5%(2,312/2,372), 93.5%(1,128/1,206), 97.1%(133/137)であった。

以上, 安全性, 有効性, 服薬コンプライアンスともに良好な成績であった。

Key words: azithromycin, compliance, post Marketing surveillance

ファイザー社で開発された azithromycin (AZM) は erythromycin の 14 員環ラクトンにメチル置換窒素を導入した世界初の 15 員環マクロライド系抗生物質製剤である¹⁾。

AZM は, 感染病巣への優れた薬剤移行と長い消失半減期を有するため, 1 日 1 回 3 日間投与で適応感染症の主要な原因菌の MIC₉₀ 値を上回る組織内濃度が約 7 日間持続する²⁾。また, セフェム系薬剤では効果を有しないマイコプラズマ, クラミジアなどの非定型病原菌および従来のマクロライド系薬剤では比較的抗菌力の弱かったインフルエンザ菌を含め幅広い抗菌スペクトルを有し^{1,3-7)}, 海外では 1991 年より感染症治療薬として汎用されている。

本邦ではジスロマック[®]錠 250 mg, ジスロマック[®]細粒小児用およびジスロマック[®]カプセル小児用 100 mg として 2000 年に製造承認を取得した。発売開始以降, 日常診療において, 本薬を使用する患者の安全性および有効性に関する情報, その他の適正使用情報の把握を目的として, 「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」, 「医薬品の市販後調査の基準に関する省令(GPMSP) (平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号) に従い, 使用成績調査を行った。

今回, 得られた成績を早期に広く医療関係者へ提供することが治療に役立つ情報になると考え, 加えてジスロマック[®]の適正使用を図るうえで有用となることから, これまでの集計結果等について報告することとした。

I. 調査方法

2000 年 6 月から 2003 年 5 月までの 3 年間に全国 278 医療機関において本調査を実施した。本調査に参加された主な診療科は, 内科, 小児科, 皮膚科, 歯科・口腔外科, 耳鼻咽喉科等であった。

1. 使用薬剤および対象疾患

使用薬剤はジスロマック[®]錠 250 mg (成分: 1 錠中 azithromycin として 250 mg(力価)), ジスロマック[®]細粒小児用 (成分: 1 g 中 azithromycin として 100 mg(力価)) およびジスロマック[®]カプセル小児用 100 mg (成分: 1 カプセル中 azithromycin として 100 mg(力価)) であり, 調査開始時における対象疾患は以下のとおりであった。

azithromycin 感性のブドウ球菌属, レンサ球菌属, 肺炎球菌, モラクセラ(ブランハメラ)・カタラーリス, インフルエンザ菌, ペプトストレプトコッカス属^{a)}, マイコプラズマ属, クラミジア・ニューモニエによる下記感染症

- ①せつ^{a)}, せつ腫症^{a)}, よう^{a)}, 丹毒^{a)}, 蜂巣炎, リンパ管(節) 炎^{a)}, ひょう疽^{a)}, 化膿性爪囲炎^{a)}
- ②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^{a)}, 気管支拡張症(感染時^{a)}), 慢性呼吸器疾患の二次感染^{a)}, 肺炎, 肺化膿症

*東京都渋谷区代々木 3 22 7

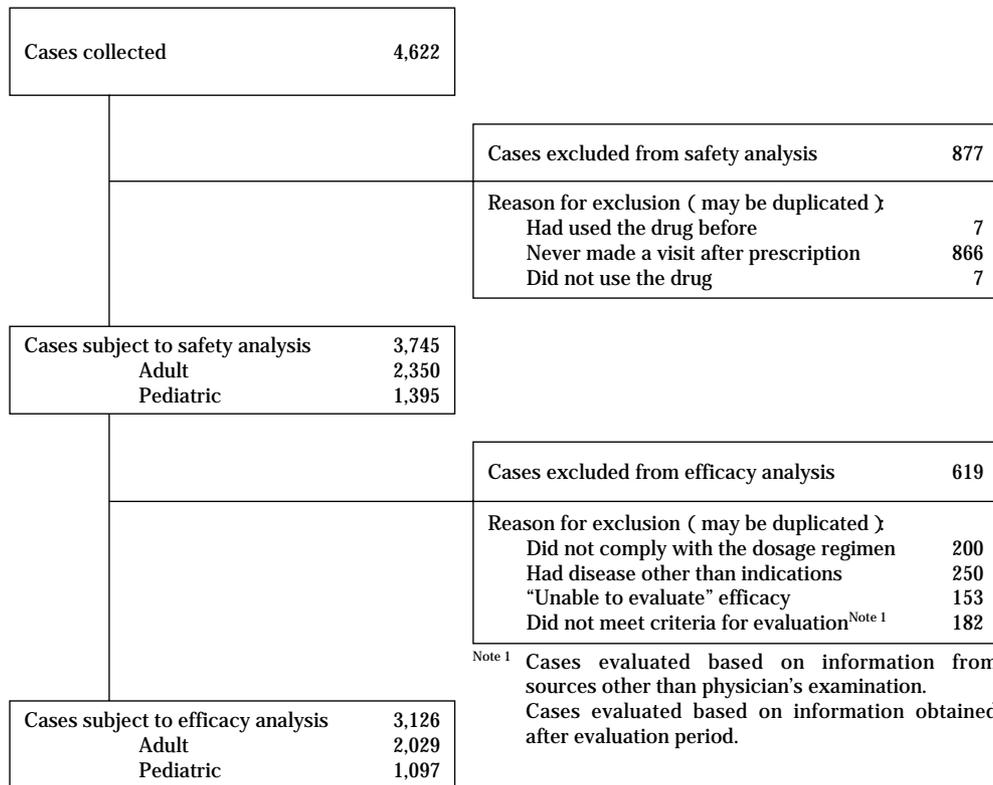


Fig. 1. Cases analyzed

③副鼻腔炎^{a)}, 中耳炎(含, 乳様突起炎, 錐体尖端炎)^{b)}

④歯周組織炎^{a)}, 歯冠周囲炎^{a)}, 顎炎^{a)}

^{a)}錠 250 mg のみ, ^{b)}細粒小児用・カプセル小児用 100 mg のみ

2. 登録対象

登録対象は登録時まで本薬の服用経験がなく初めて使用した症例とした。

3. 調査方式

本薬が投与された対象症例を契約例数に達するまですべて登録することとした(連続調査方式)。

4. 調査期間および目標症例数

調査期間は2000年6月から2003年5月までとし, 目標症例数は安全性解析対象として3,000例とした。

5. 観察期間

原則として本薬の投与開始日から投与終了後35日までとした。

6. 調査項目および評価判定

1) 調査項目

調査項目は, 患者背景, 本薬の処方および服用状況, 前治療, 併用薬剤および非薬物療法, 臨床経過・臨床検査, 細菌検査, 臨床効果, 有害事象とした。

また, 「使用上の注意」で注意喚起を行っている「2歳未満の小児, 新生児(28日齢以下), 未熟児に対する安全性」および「本薬の白血球数, 好中球に対する影響」について検討することとした。

2) 安全性

本薬の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, すべて有害事象とした。判定については「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案」⁸⁾, 「^{II}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」の一部変更⁹⁾, 「新生児領域抗菌薬臨床試験における判定基準」¹⁰⁾および「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準(改訂第二版)」¹¹⁾を参考に行うこととし, 本薬との因果関係が否定できない事象を副作用とした。

副作用の集計は「医薬品副作用・感染症症例報告書」において厚生労働省より推奨されている「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J: Medical Dictionary for Regulatory Activities/J) (Ver. 7.1) にて行った。

安全性に影響を及ぼす因子の検討については, 背景因子ごとに副作用症例数および発現率を集計し, χ^2 検定を用いた。ただし, 傾向性についても検討が必要な場合は, Cochran-Armitage の傾向性検定を用いた。各検定の有意水準は両側5%とした。副作用の発現に対して影響を及ぼすと考えられる複数の背景因子に関しては, これらの因子を交絡因子と考え, 調整を行った。なお, 交絡因子の候補を抽出する際は, 因子の各水準における副作用発現症例数が5例以上(全副作用発現症例の5%以上)であり, 検定の結果が $p < 0.10$ であることを基準とした。交絡因子の調整にはロジスティック回帰モデルを用い, 調

Table 1. Patient profiles in safety analysis

Background factor	Category	Number of cases (%)	Background factor	Category	Number of cases (%)	
Age segment	Premature babies (0.0)	(0.0)	Infectious disease	Pediatric Laryngopharyngitis (laryngopharynx abscess)	214 (5.7)	
	Newborns (< 28 days old)	(0.0)		Acute bronchitis	660 (17.6)	
	Infants (28 days to < 24 months)	305 (8.1)		Tonsillitis (peritonsillitis, peritonsillar abscess)	121 (3.2)	
	Preschool children (24 months to < 6 years)	678 (18.1)		Pneumonia	218 (5.8)	
	School children and adolescents (6 years to < 16 years)	412 (11.0)		Otitis media (including mastoiditis and petrositis)	101 (2.7)	
	Adult (16 years to < 65 years)	1,791 (47.8)		Infections other than indications	81 (2.2)	
	elderly (65 years)	559 (14.9)	Adult	Furuncle	221 (5.9)	
Age (year)	< 1	98 (2.6)	Furunculosis	30 (0.8)		
	1 to < 4	541 (14.4)	Carbuncle	28 (0.7)		
	4 to < 7	458 (12.2)	Erysipelas	9 (0.2)		
	7 to < 10	184 (4.9)	Cellulitis	93 (2.5)		
	10 to < 13	73 (1.9)	Lymphangitis (lymphadenitis)	39 (1.0)		
	13 to < 16	41 (1.1)	Whitlow	33 (0.9)		
	16 to < 20	58 (1.5)	Suppurative paronychia	77 (2.1)		
	20 to < 30	406 (10.8)	Laryngopharyngitis (laryngopharynx abscess)	264 (7.0)		
	30 to < 40	436 (11.6)	Acute bronchitis	498 (13.3)		
	40 to < 50	301 (8.0)	Tonsillitis (peritonsillitis, peritonsillar abscess)	159 (4.2)		
	50 to < 60	384 (10.3)	Chronic bronchitis	33 (0.9)		
	60 to < 70	385 (10.3)	Bronchiectasis (associated with infection)	14 (0.4)		
	70 to < 80	296 (7.9)	Infection secondary to chronic respiratory diseases	44 (1.2)		
	80 to < 90	73 (1.9)	Pneumonia	129 (3.4)		
	90 to < 100	11 (0.3)	Pulmonary suppuration	1 (0.0)		
		Mean ± standard deviation	32 ± 25.9	Sinusitis	124 (3.3)	
	Minimum to maximum	0 ~ 98	Periodontitis	233 (6.2)		
	Median	30	Pericoronitis	109 (2.9)		
Gender	Male	1,936 (51.7)	Jaw inflammation	43 (1.1)		
	Female	1,809 (48.3)	Infections other than indications	169 (4.5)		
Body weight (kg)	2.5 to < 10	134 (3.6)	Severity of infection	Mild	1,697 (45.3)	
	10 to < 20	832 (22.2)	Moderate	1,923 (51.3)		
	20 to < 30	283 (7.6)	Severe	98 (2.6)		
	30 to < 40	105 (2.8)	Unknown	27 (0.7)		
	40 to < 50	315 (8.4)	Dosage form	Pediatric	Tablets	72 (1.9)
	50 to < 60	478 (12.8)			Fine granules	1,190 (31.8)
	60 to < 70	375 (10.0)			Capsules	133 (3.6)
	70 to < 80	193 (5.2)		Adult	Tablets	2,346 (62.6)
	80 to < 90	53 (1.4)			Fine granules	1 (0.0)
	90 to < 100	12 (0.3)			Capsules	2 (0.1)
	100	2 (0.1)	Tablets + capsules	1 (0.0)		
	Unknown	963 (25.7)	Duration of drug exposure (days)	1	66 (1.8)	
	Mean ± standard deviation	39 ± 22.9		2	65 (1.7)	
	Minimum to maximum	5 ~ 120.0		3	3,591 (95.9)	
Median	42	4 or longer		23 (0.6)		
Medical service segment	Outpatient	3,565 (95.2)	Complication	None	2,129 (56.8)	
	Inpatient	180 (4.8)		Yes	1,616 (43.2)	
Type of infection	Pediatric	Respiratory tract	1,213 (32.4)	Hepatic dysfunction	None	3,004 (80.2)
		Otitis media (including mastoiditis and petrositis)	101 (2.7)		Yes	124 (3.3)
		Others	81 (2.2)		Unknown	617 (16.5)
	Adult	Dermatological	530 (14.2)	Renal impairment	None	3,073 (82.1)
		Respiratory tract	1,142 (30.5)		Yes	33 (0.9)
		Sinusitis	124 (3.3)		Unknown	639 (17.1)
Dental/oral		385 (10.3)	Concomitant drug(s)	None	686 (18.3)	
Others	169 (4.5)	Yes		3,059 (81.7)		
			Nondrug therapy	None	3,402 (90.8)	
				Yes	343 (9.2)	

Table 2. Incidence of adverse drug reactions

Upon approval				Postmarketing study			Total					
Number of institutions				241			278			499		
Number of patients				2,805			3,745			6,550		
Number of patients with adverse drug reactions				368			90			458		
Number of adverse drug reactions occurred				495			114			609		
Incidence of adverse drug reactions (%)				13.12			2.40			6.99		
Number and incidence of adverse drug reaction by type (%)				Number and incidence of adverse drug reaction by type (%)								
Adverse drug reaction		Upon approval	Postmarketing study	Total	Adverse drug reaction		Upon approval	Postmarketing study	Total			
Infections and infestations		3 (0.11)		3 (0.05)	Hepatobiliary disorders			3 (0.08)	3 (0.05)			
Vaginitis		3 (0.11)		3 (0.05)	Hepatic function abnormal			3 (0.08)	3 (0.05)			
Blood and lymphatic system disorders		1 (0.04)		1 (0.02)	Skin and subcutaneous tissue disorders		24 (0.86)	8 (0.21)	32 (0.49)			
Reticulocytosis		1 (0.04)		1 (0.02)	Pruritus		4 (0.14)		4 (0.06)			
Metabolism and nutrition disorders		1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)	Dermatitis atopic		1 (0.04)		1 (0.02)			
Appetite decreased			1 (0.03)	1 (0.02)	Eczema		2 (0.07)		2 (0.03)			
Anorexia		1 (0.04)		1 (0.02)	Generalized erythema			1 (0.03)	1 (0.02)			
Psychiatric disorders		1 (0.04)		1 (0.02)	Rash		12 (0.43)	4 (0.11)	16 (0.24)			
Insomnia		1 (0.04)		1 (0.02)	Drug eruption			2 (0.05)	2 (0.03)			
Nervous system disorders		7 (0.25)	2 (0.05)	9 (0.14)	Urticaria		5 (0.18)	1 (0.03)	6 (0.09)			
Hypoesthesia			1 (0.03)	1 (0.02)	Musculoskeletal and connective tissue disorders		1 (0.04)		1 (0.02)			
Somnolence		3 (0.11)		3 (0.05)	Musculoskeletal stiffness		1 (0.04)		1 (0.02)			
Dizziness postural		1 (0.04)		1 (0.02)	Renal and urinary disorders			1 (0.03)	1 (0.02)			
Headache		1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)	Pollakiuria			1 (0.03)	1 (0.02)			
Dizziness		2 (0.07)		2 (0.03)	Reproductive system and breast disorders		2 (0.07)		2 (0.03)			
Vascular disorders			1 (0.03)	1 (0.02)	Genital pruritus female		1 (0.04)		1 (0.02)			
Pallor			1 (0.03)	1 (0.02)	Vaginal erythema		1 (0.04)		1 (0.02)			
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders		1 (0.04)	2 (0.05)	3 (0.05)	General disorders and administration site conditions		10 (0.36)	3 (0.08)	13 (0.20)			
Pharynx discomfort			1 (0.03)	1 (0.02)	Feeling abnormal		3 (0.11)		3 (0.05)			
Cough		1 (0.04)		1 (0.02)	Chest pain			1 (0.03)	1 (0.02)			
Dyspnea		1 (0.04)		1 (0.02)	Fatigue		1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)			
Asthma			1 (0.03)	1 (0.02)	Thirst		1 (0.04)	1 (0.03)	2 (0.03)			
Gastrointestinal disorders		134 (4.78)	63 (1.68)	197 (3.01)	Fever		4 (0.14)		4 (0.06)			
Nausea		19 (0.68)	6 (0.16)	25 (0.38)	Peripheral edema		1 (0.04)		1 (0.02)			
Abnormal feces		1 (0.04)		1 (0.02)	Investigations		214 (7.63)	13 (0.35)	227 (3.47)			
Gastritis			1 (0.03)	1 (0.02)	Aspartate aminotransferase increased		40 (1.43)	7 (0.19)	47 (0.72)			
Stomach discomfort		6 (0.21)	2 (0.05)	8 (0.12)	Alanine aminotransferase increased		62 (2.21)	11 (0.29)	73 (1.11)			

Lower abdominal pain	3 (0.11)	1 (0.03)	4 (0.06)	Prothrombin time shortened	1 (0.04)	1 (0.02)
Diarrhea	76 (2.71)	30 (0.80)	106 (1.62)	Leucine aminopeptidase increased	1 (0.04)	1 (0.02)
Chapped lips	1 (0.04)		1 (0.02)	Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased	1 (0.04)	1 (0.02)
Stomatitis	1 (0.04)		1 (0.02)	Gamma-glutamyltransferase increased	11 (0.39)	2 (0.05) 13 (0.20)
Black hairy tongue	1 (0.04)		1 (0.02)	Platelet count decreased	1 (0.04)	1 (0.02)
Parotid gland enlargement		1 (0.03)	1 (0.02)	Platelet count increased	5 (0.18)	5 (0.08)
Dyspepsia	1 (0.04)		1 (0.02)	Blood alkaline phosphatase increased	13 (0.46)	1 (0.03) 14 (0.21)
Upper abdominal pain	8 (0.29)	2 (0.05)	10 (0.15)	Blood potassium decreased	1 (0.04)	1 (0.02)
Stools watery	1 (0.04)		1 (0.02)	Blood potassium increased	1 (0.04)	1 (0.02)
Glossitis		1 (0.03)	1 (0.02)	Blood bilirubin increased	6 (0.21)	6 (0.09)
Coated tongue	1 (0.04)		1 (0.02)	Blood lactate dehydrogenase increased	8 (0.29)	8 (0.12)
Enterocolitis		1 (0.03)	1 (0.02)	Blood urea increased	4 (0.14)	4 (0.06)
Bowel sounds abnormal	1 (0.04)		1 (0.02)	Basophil count increased	3 (0.11)	3 (0.05)
Loose stools	14 (0.50)	4 (0.11)	18 (0.27)	Eosinophil count increased	75 (2.67)	75 (1.15)
Abdominal pain	10 (0.36)	4 (0.11)	14 (0.21)	Red blood cells urine positive	1 (0.04)	1 (0.02)
Abdominal discomfort	1 (0.04)		1 (0.02)	Protein urine present	2 (0.07)	2 (0.03)
Abdominal distension	6 (0.21)	1 (0.03)	7 (0.11)	White blood cell count decreased	45 (1.60)	1 (0.03) 46 (0.70)
Constipation	2 (0.07)		2 (0.03)	White blood cell count increased		2 (0.05) 2 (0.03)
Vomiting	7 (0.25)	15 (0.40)	22 (0.34)	Granulocyte count decreased	2 (0.07)	2 (0.03)

Data compiled using PT, MedDRA/J 7.1.

整後のオツズ比およびその95%信頼区間により副作用発現への影響を検討した。検定および推定の計算はSAS (Windows版 Ver. 8.2)を用いて行った。なお、併用薬剤、既往歴、合併症の影響が示唆された場合は、使用したコード体系の中で薬剤分類、病名分類を行った後、再度影響を検討し、交絡因子として用いた。併用薬剤は医薬品名データベースのコードの上2桁を用いて分類し、既往歴、合併症はMEDIS病名コードの上3桁 (ICD標準病名)を用いて分類した。

3) 有効性

臨床経過および細菌検査等の結果を総合的に判断し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階にて調査担当医師が判定することとした。有効性の集計は感染症別にを行った。

II. 調査成績

1. 解析対象

安全性解析対象症例数、有効性解析対象症例数および解析除外症例数等を Fig. 1 に示す。本調査では全国278施設から4,622例の調査票を収集した。調査票を収集した症例4,622例中、「服薬経験あり」、「処方日以降再診なし」、「服薬なし」に該当する877例を安全性解析除外とし、成人2,350例、小児1,395例、計3,745例を安全性解析対象とした。安全性解析対象症例3,745例中、「用法、用量外」、「対象疾患外」、「有効性評価『判定不能』」、「判定条件満たさず」に該当する619例を有効性解析除外とし、成人2,029例、小児1,097例、計3,126例を有効性解析対象とした。

2. 安全性

安全性解析対象症例の患者背景を Table 1 に示す。年齢は0~98歳で、平均32.1歳であり、16歳未満の小児が37.2%、65歳以上の高齢者が14.9%含まれていた。入院・外来別ではほとんどが外来の症例であり、95.2%を占めていた。感染症領域別では成人、小児ともに呼吸器感染症が多く含まれており、それぞれ30.5%、32.4%であった。ついて成人の皮膚科領域感染症14.2%、歯科・口腔外科領域感染症10.3%が多く含まれていた。感染症の重症度は軽度45.3%、中等度51.3%、重度2.6%であった。服用日数が3日の症例は95.9%であった。合併症を有する症例は43.2%であり、併用薬を使用していた症例は81.7%であった。

1) 副作用発現状況

副作用発現状況を Table 2 に示す。3,745例中90例に114件の副作用が認められ、副作用発現率は2.40% (90/3,745)であった。114件の副作用中、重篤な副作用が小児で「AST増加」、「ALT増加」、「γ-Gルタミルトランスフェラーゼ(γ-GTP)増加」、「嘔吐」の各1件認められたが、いずれの副作用についても適切な処置が行われ軽快、回復したことが確認されている (Table 3)。

2) 副作用の発現に影響を与えると考えられる要因

Table 3. Two cases with serious adverse drug reactions

Severe adverse drug reaction	Aspartate aminotransferase increased Alanine aminotransferase increased Gamma-glutamyltransferase increased	Vomiting
Gender/Age	Male/1 year	Female/1 year
Disease	Pneumonia	Otitis media (including mastoiditis and petrositis)
Medical history/Complications	/	/ Upper respiratory infection
Dosage	10.0 mg/kg × 1 time × 1 day	10.0 mg/kg × 1 time × 3 days
Severe adverse drug reaction of outcome	Disappeared/recovered	Alleviated

Data compiled using PT, MedDRA/J 7.1.

Table 4. Incidence of adverse drug reaction by patient profile

Background factor		Incidence of ADR (%)	Test results	Background factor		Incidence of ADR (%)	Test results
All patients		2.40 (90/3,745)		Type	Acute	1.92 (38/1,980)	p = 0.424 NS ¹⁾
Age segment	Under 16 years	2.87 (40/1,395)	p = 0.007 ** ¹⁾		Acute exacerbation	2.57 (9/350)	
	16-65 years	2.62 (47/1,791)	p = 0.009 ** ²⁾		Unknown	3.04 (43/1,415)	
	65 years or over	0.54 (3/559)		Severity	Mild	1.77 (30/1,697)	p = 0.076 NS ¹⁾
Age (year)	< 10	2.97 (38/1,281)	p = 0.120 NS ¹⁾		Moderate	2.91 (56/1,923)	
	10 to < 20	2.33 (4/172)	p = 0.003 ** ²⁾		Severe	2.04 (2/98)	
	20 to < 30	3.69 (15/406)			Unknown	7.41 (2/27)	
	30 to < 40	2.75 (12/436)		Dosage form	Tablets	2.07 (50/2,418)	p = 0.346 NS ¹⁾
	40 to < 50	1.99 (6/301)			Fine granules	3.02 (36/1,191)	
	50 to < 60	1.82 (7/384)			Capsules	2.96 (4/135)	
	60 to < 70	1.82 (7/385)			Tablets + capsules	0.00 (0/1)	
	70 to < 80	0.00 (0/296)		Medical history	None	2.32 (77/3,323)	p = 0.335 NS ¹⁾
	80 to < 90	1.37 (1/73)			Yes	3.08 (13/422)	
	90 to < 100	0.00 (0/11)		Complications	None	2.63 (56/2,129)	p = 0.298 NS ¹⁾
Gender	Male	2.01 (39/1,936)	p = 0.108 NS ¹⁾		Yes	2.10 (34/1,616)	
	Female	2.82 (51/1,809)		Hepatic dysfunction	None	2.50 (75/3,004)	p = 0.231 NS ¹⁾
Body weight (kg)	< 10	3.73 (5/134)	p = 0.834 NS ¹⁾		Yes	0.81 (1/124)	
	10 to < 20	2.88 (24/832)	p = 0.031 ** ²⁾		Unknown	2.27 (14/617)	
	20 to < 30	2.83 (8/283)		Renal impairment	None	2.41 (74/3,073)	p = 0.367 NS ¹⁾
	30 to < 40	2.86 (3/105)			Yes	0.00 (0/33)	
	40 to < 50	2.86 (9/315)			Unknown	2.50 (16/639)	
	50 to < 60	2.09 (10/478)		Concomitant drug	None	1.31 (9/686)	p = 0.039 * ¹⁾
	60 to < 70	1.60 (6/375)			Yes	2.65 (81/3,059)	
	70 to < 80	1.55 (3/193)			Gastric antacid	12.50 (4/32)	
	80 to < 90	0.00 (0/53)			Warfarin	0.00 (0/9)	
	90 to < 100	0.00 (0/12)			Cyclosporin	0.00 (0/3)	
	100	0.00 (0/2)			Cisapride	0.00 (0/1)	
	Unknown	2.28 (22/963)			Theophylline	1.97 (9/456)	
					Triazolam	0.00 (0/12)	
					Carbamazepine	0.00 (0/4)	
					Phenytoin	0.00 (0/4)	
					Digoxin	0.00 (0/9)	
				Nondrug therapy	None	2.44 (83/3,402)	p = 0.646 NS ¹⁾
					Yes	2.04 (7/343)	

¹⁾ Chi-square test

²⁾ Cochran-Armitage trend test; NS, no significant difference

* p < 0.05; ** p < 0.01

背景因子別の副作用発現状況を Table 4 に示す。有意差が認められた背景因子は、「年齢区分」、「年齢」、「体重」および「併用薬の有無」であった。これらのうち相対的に大きな影響因子を特定するために、ロジスティック回帰モデルを用いて交絡因子を調整した解析を行った。なお、「年齢」との相関がある「年齢区分」、「体重」および

副作用発現率が全体の 5% 未満(副作用症例数 4 例以下)の因子は統計的分析に適切ではないため検討対象より除外した。「併用薬の有無」については、集計・解析方法に述べた手順に基づき抽出された「中枢神経系用薬」、「呼吸器官用薬」、「消化器官用薬」、「その他の代謝性医薬品」、「アレルギー用薬」および「抗生物質製剤」を用いて検討

Table 5. Results of logistic regression analysis (incidence of adverse drug reactions)

Background factor		No. of patients	No. of patients with ADRs	Odds ratio (95% CI)	Test results
Age (pediatric/adult/elderly)	Pediatric	1,395	40 (2.87%)	1.000	.
	Adult +	2,350	50 (2.13%)	0.697 (0.403 - 1.204)	p = 0.1955 NS
Concomitant use of CNS drugs	None	2,661	54 (2.03%)	1.000	.
	Yes	1,084	36 (3.32%)	1.507 (0.952 - 2.387)	p = 0.0804 NS
Concomitant use of respiratory drugs	None	1,805	34 (1.88%)	1.000	.
	Yes	1,940	56 (2.89%)	1.191 (0.723 - 1.962)	p = 0.4930 NS
Concomitant use of gastrointestinal drugs	None	3,110	59 (1.90%)	1.000	.
	Yes	635	31 (4.88%)	2.420 (1.505 - 3.891)	p = 0.0003 ***
Concomitant use of other metabolic drugs	None	3,211	70 (2.18%)	1.000	.
	Yes	534	20 (3.75%)	1.495 (0.890 - 2.510)	p = 0.1285 NS
Concomitant use of antiallergics	None	2,783	60 (2.16%)	1.000	.
	Yes	962	30 (3.12%)	1.213 (0.713 - 2.065)	p = 0.4755 NS
Concomitant use of antibiotics	None	3,310	71 (2.15%)	1.000	.
	Yes	435	19 (4.37%)	1.596 (0.934 - 2.729)	p = 0.0875 NS

NS, no significant difference; *** p < 0.001; ** p < 0.01; * p < 0.05

した。この結果は Table 5 に示すとおりで、統計的に有意な因子 (p < 0.05) は、「消化器官用薬」であった。消化器官用薬併用の有無別の副作用発現状況を Table 6 に示した。「消化器官用薬の併用あり」の症例における副作用発現率は 4.88% (31/635) であり、「消化器官用薬の併用なし」の症例における副作用発現率は 1.90% (59/3,110) であった。「消化器官用薬の併用あり」の症例における副作用一覧を Table 7 に示した。

また、添付文書で併用注意している薬剤の使用例で認められた副作用は、制酸薬を併用した 4 例に 6 件、テオフィリンを併用した 9 例に 10 件認められた (Table 4)。副作用の内訳は、制酸薬併用例では「下痢」4 件、「悪心」、「腹痛」の各 1 件であり、テオフィリン併用例では「嘔吐」4 件、「下痢」3 件、「軟便」、「腹痛」、「蒼白」の各 1 件であった。

3) 2 歳未満の小児、新生児、低出生体重児に対する安全性

小児における 2 歳未満・2 歳以上別の副作用発現状況を Table 8 に示す。「2 歳未満の症例」における副作用発現率は 3.93% (12/305) であり、主な副作用は「下痢」5 件、「嘔吐」5 件であり、「胃腸障害」の副作用発現率は 3.28% (10/305) であった。「2 歳以上の症例」における副作用発現率は 2.57% (28/1,090) であり、主な副作用は「下痢」10 件、「嘔吐」9 件、「腹痛」3 件であり、「胃腸障害」の副作用発現率は 2.02% (22/1,090) であった。なお、新生児および低出生体重児の症例は収集されなかった (Table 1)。

4) 小児の白血球数、好中球数に対する影響

小児の症例において「白血球数減少」または「好中球数減少」の副作用は認められなかった (Table 8)。

3. 有効性

適応疾患群別の有効率を Table 9 に示す。成人の浅在性化膿性疾患 82.0% (418/510)、呼吸器感染症 82.0% (858/1,046)、耳鼻科領域感染症 (副鼻腔炎) 80.0% (92/115)、歯科・口腔外科領域感染症 89.4% (320/358)、小児の呼吸器感染症 80.8% (813/1,006)、耳鼻科領域感染症 (中耳炎) 69.2% (63/91) であった。

4. 服薬コンプライアンス

錠剤を投与された成人における服薬率 (用法・用量に従い服薬できた割合) は 97.5% (2,312/2,372)、細粒剤を投与された小児における服薬率は 93.5% (1,128/1,206)、カプセル剤を投与された小児における服薬率は 97.1% (133/137) であった。

III. 考 察

医療用医薬品は市販後、日常診療下におけるあらゆる治療ニーズに応じて使用されることから、種々の背景因子をもつ症例やさまざまな病態の症例に投与され、その際の情報収集は重要となる。特に、市販前には十分に把握されていない小児、高齢者および肝・腎機能障害を有する症例等における安全性や有効性、併用薬との相互作用の情報等の把握は有用と考えられる。今回、日常診療下において実施された使用成績調査の結果を得たので以下のとおり検討した。

本薬の承認時における副作用発現率は 13.12% (368/2,805) であり、主な副作用は「下痢」76 件、「好酸球増加」75 件、「ALT 増加」62 件、「白血球数減少」45 件、「AST 増加」40 件であった。本調査における副作用発現率は 2.40% (90/3,745) であり、承認時の副作用発現率を超えるものではなかった。主な副作用は「下痢」30 件、「嘔吐」15 件、「ALT 増加」11 件、「AST 増加」7 件、「悪

Table 6. Incidence of adverse drug reactions by gastrointestinal drug

	Gastrointestinal drug	
	None	Yes
Number of patients	3,110	635
Number of patients with adverse drug reactions	59	31
Number of adverse drug reactions occurred	80	34
Incidence of adverse drug reactions (%)	1.90	4.88
Adverse drug reaction	Number and incidence of adverse drug reaction according to its type (%)	
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.03)	
Appetite decreased	1 (0.03)	
Nervous system disorders	2 (0.06)	
Hypoesthesia	1 (0.03)	
Headache	1 (0.03)	
Vascular disorders	1 (0.03)	
Pallor	1 (0.03)	
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (0.03)	1 (0.16)
Pharynx discomfort		1 (0.16)
Asthma	1 (0.03)	
Gastrointestinal disorders	43 (1.38)	20 (3.15)
Nausea	4 (0.13)	2 (0.31)
Gastritis		1 (0.16)
Stomach discomfort	1 (0.03)	1 (0.16)
Lower abdominal pain	1 (0.03)	
Diarrhea	16 (0.51)	14 (2.20)
Parotid gland enlargement	1 (0.03)	
Upper abdominal pain	1 (0.03)	1 (0.16)
Glossitis		1 (0.16)
Enterocolitis		1 (0.16)
Loose stools	4 (0.13)	
Abdominal pain	3 (0.10)	1 (0.16)
Abdominal distension	1 (0.03)	
Vomiting	15 (0.48)	
Hepatobiliary disorders		3 (0.47)
Hepatic function abnormal		3 (0.47)
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (0.13)	4 (0.63)
Generalized erythema	1 (0.03)	
Rash	1 (0.03)	3 (0.47)
Drug eruption	1 (0.03)	1 (0.16)
Urticaria	1 (0.03)	
Renal and urinary disorders	1 (0.03)	
Pollakiuria	1 (0.03)	
General disorders and administration site conditions	3 (0.10)	
Chest pain	1 (0.03)	
Fatigue	1 (0.03)	
Thirst	1 (0.03)	
Investigation	9 (0.29)	4 (0.63)
Aspartate aminotransferase increased	7 (0.23)	
Alanine aminotransferase increased	9 (0.29)	2 (0.31)
Gamma-glutamyltransferase increased	2 (0.06)	
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.03)	
White blood cell count decreased	1 (0.03)	
White blood cell count increased		2 (0.31)

Data compiled using PT, MedDRA/J 7.1.

Table 7. Incidence of adverse drug reactions in patients using gastrointestinal drugs concomitantly

No.	Age (years)	Adverse drug reactions	Severity	Treatment	Outcome	ADR occurred after using gastrointestinal drugs concomitantly
1	0	Diarrhea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	
2	0	Diarrhea	Slight	Yes	Alleviated	
3	0	Diarrhea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	Yes
4	1	Diarrhea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	
5	2	Diarrhea	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
6	3	White blood cell count increased	Moderate	None	Disappeared/recovered	Yes
7	3	Diarrhea	Slight	Yes	Alleviated	
8	4	White blood cell count increased	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
9	6	Diarrhea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	
10	6	Diarrhea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	
11	8	Alanine aminotransferase increased	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
		Diarrhea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	
12	10	Diarrhea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	
13	18	Rash	Slight	Yes	Unknown	Yes
14	21	Stomach discomfort	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
15	23	Diarrhea	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
16	24	Diarrhea	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
17	28	Abdominal pain	Slight	Yes	Unchanged	
		Diarrhea	Slight	Yes	Unchanged	
18	28	Alanine aminotransferase increased	Slight	None	Unknown	Yes
19	30	Upper abdominal pain	Slight	Yes	Disappeared/recovered	Yes
20	31	Gastritis	Slight	Yes	Alleviated	
21	31	Rash	Moderate	Yes	Disappeared/recovered	Yes
22	33	Diarrhea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	Yes
		Nausea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	Yes
23	33	Nausea	Slight	Yes	Disappeared/recovered	Yes
24	39	Rash	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
25	39	Enterocolitis	Slight	Yes	Disappeared/recovered	Yes
26	42	Hepatic function abnormal	Slight	Yes	Disappeared/recovered	Yes
27	46	Hepatic function abnormal	Moderate	Yes	Disappeared/recovered	Yes
28	64	Pharynx discomfort	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
29	64	Hepatic function abnormal	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes
30	68	Drug eruption	Slight	Yes	Disappeared/recovered	Yes
31	81	Glossitis	Slight	None	Disappeared/recovered	Yes

Data compiled using PT, MedDRA/J 7.1.

心」6件であり、承認時と比較して新たに注意すべき副作用は認められなかった。

開発時に十分な症例が収集できない小児(16歳未満)、高齢者(65歳以上)、肝・腎機能障害を有する症例は本調査ではそれぞれ1,395例, 559例, 124例, 33例収集された。それぞれの副作用発現率は小児2.87%(40/1,395)、高齢者0.54%(3/559)、肝機能障害0.81%(1/124)、腎機能障害0%(0/33)であり、薬剤に対して忍容性が乏しいと考えられる背景を有していても特に高い副作用発現率を示す因子はなかった。これらの背景因子を有する症例は、薬剤の代謝について成人もしくは健康人との差は

認められないと報告されており¹²⁻¹⁴⁾、本薬の安全性において、これらは問題となるものではないと考えられた。

副作用発現率について検定の結果、統計的に有意な因子として「消化器官用薬の併用あり」の症例と特定され、この因子における副作用発現率は4.88%(31/635)であった。この因子では、特に「下痢」の副作用を多く認めたが(14件)、このうち9件は「下痢」の処置薬として消化器官用薬を併用している症例であった。このように消化器官用薬の併用前に発現した副作用を除いた場合、副作用発現率は3.46%(22/635)、「下痢」の発現率は0.79%(5/635)となり、この因子は特に問題ではないと考えら

Table 8. Incidence of adverse drug reactions by pediatrics (< 2 years / 2 years)

	< 2 years	2 years
Number of patients	305	1,090
Number of patients with adverse drug reactions	12	28
Number of adverse drug reactions occurred	14	34
Incidence of adverse drug reactions (%)	3.93	2.57
Adverse drug reaction	Number and incidence of adverse drug reaction by type (%)	
Vascular disorders	1 (0.33)	
Pallor	1 (0.33)	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1 (0.09)	
Asthma	1 (0.09)	
Gastrointestinal disorders	10 (3.28)	22 (2.02)
Diarrhea	5 (1.64)	10 (0.92)
Parotid gland enlargement		1 (0.09)
Loose stools		1 (0.09)
Abdominal pain		3 (0.28)
Vomiting	5 (1.64)	9 (0.83)
Skin and subcutaneous tissue disorders		1 (0.09)
Rash		1 (0.09)
Investigation	1 (0.33)	6 (0.55)
Aspartate aminotransferase increased	1 (0.33)	2 (0.18)
Alanine aminotransferase increased	1 (0.33)	4 (0.37)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.33)	
White blood cell count increased		2 (0.18)

Data compiled using PT, MedDRA/J 7.1.

れた。

マクロライド系薬剤は CYP3A4 で代謝される他の薬剤に対し、代謝阻害作用を有しているが、AZM はその大部分が肝代謝されず未変化体のまま胆汁中へ排泄されるため、この阻害作用が少なく、その相互作用の報告も少ない¹⁷⁻²⁰⁾。感染症症例では、種々の合併症を有することも多く、それらの治療薬として多様な併用薬を用いることが多いため、相互作用が少ない薬剤は治療上、大きなメリットとなる。本薬では他のマクロライド系薬剤において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、ヘキサバルピタル、フェニトイン、エルゴタミン含有製剤、ジゴキシン)について添付文書の「使用上の注意」に記載し、注意喚起しているが、本調査ではこれらの薬剤を併用した症例において、特に問題となる副作用は認められなかった。また、薬物動態試験において制酸薬、ワルファリン、シクロスポリンおよびメシル酸ネルフィナビルは AZM との併用による相互作用が報告されているため²¹⁻²⁴⁾、これらの薬剤との併用についても注意喚起している。本調査では制酸薬併用 32 例のうち 4 例に副作用が認められたが、いずれも副作用の処置薬として制酸薬が使用されているものであり、問題はなかった。

本薬はその他「使用上の注意」で注意喚起を行って

る内容として、「2歳未満の小児に対する安全性」がある。これは承認時までの成績における下痢・軟便の発現頻度が「2歳未満の小児」では 6.45% (8/124)、「2歳以上の小児」では 1.00% (6/602) と「2歳未満の小児」における消化器系の副作用の発現頻度が高かったためであった。本調査において「2歳未満の小児」における主な副作用は「嘔吐」1.64% (5/305)、「下痢」1.64% (5/305) であり、「2歳以上の小児」における主な副作用は「嘔吐」0.83% (9/1,090)、「下痢」0.92% (10/1,090) であり、大きな差異は認められなかった。抗菌薬を小児に投与した場合、腸内細菌叢の変化を伴う下痢が発現しやすく、特に2歳前後では副作用の発現にはっきりとした差がみられると報告されているが²⁵⁾、本調査では他の副作用も含め、報告にあるような2歳前後ではっきりとした差は認められなかった。

また、同様に「本薬の白血球数、好中球数に対する影響」についても「使用上の注意」で注意喚起を行っている。これは承認時までの成績において、小児では 442 例中 33 例に本薬投与による「白血球数減少」が認められ、副作用発現率は 7.47% (33/442) であり、このうち 9 例において好中球数が 1,000/mm³ 以下に減少したためであるが、本調査の小児において「白血球数減少」または「好中球数減少」の副作用は認められなかった。この件に

Table 9. Efficacy in patients by infection

Classification of indication		Indication	Efficacy (%)
Adult	Dermatological infection	Furuncle	82.6 (176 / 213)
		Furunculosis	84.6 (22 / 26)
		Carbuncle	77.8 (21 / 27)
		Erysipelas	100.0 (9 / 9)
		Cellulitis	79.5 (70 / 88)
		Lymphangitis (lymphadenitis)	63.2 (24 / 38)
		Whitlow	90.9 (30 / 33)
		Suppurative paronychia	86.8 (66 / 76)
		Subtotal	82.0 (418 / 510)
	Respiratory tract infection	Laryngopharyngitis (laryngopharynx abscess)	82.1 (197 / 240)
		Acute bronchitis	82.0 (377 / 460)
		Tonsillitis (peritonsillitis, peritonsillar abscess)	88.1 (119 / 135)
		Chronic bronchitis	61.3 (19 / 31)
		Bronchiectasis (associated with infections)	85.7 (12 / 14)
		Infection secondary to chronic respiratory diseases	73.2 (30 / 41)
		Pneumonia	83.1 (103 / 124)
		Pulmonary suppuration	100.0 (1 / 1)
		Subtotal	82.0 (858 / 1,046)
	Sinusitis		80.0 (92 / 115)
	Dental/oral infection	Periodontitis	87.9 (189 / 215)
Pericoronitis		89.2 (91 / 102)	
Jaw inflammation		97.6 (40 / 41)	
Subtotal		89.4 (320 / 358)	
Total			83.2 (1,688 / 2,029)
Pediatric	Respiratory tract infection	Laryngopharyngitis (laryngopharynx abscess)	84.9 (141 / 166)
		Acute bronchitis	77.7 (426 / 548)
		Tonsillitis (peritonsillitis, peritonsillar abscess)	86.1 (87 / 101)
		Pneumonia	83.2 (159 / 191)
		Pulmonary suppuration	(0 / 0)
	Subtotal	80.8 (813 / 1,006)	
	Otitis media (including mastoiditis and petrositis)		69.2 (63 / 91)
Total			79.9 (876 / 1,097)

ついて現時点では新たに注意喚起を行うような問題は認められなかったが、今後、本調査の他にしている特別調査の結果もふまえて検討する必要があると考えている。

感染症治療において耐性菌の存在は大きな問題となっており、医療現場では新薬に対する期待が大きい環境にある。使用実態下の本調査における適応疾患群別の有効率は成人の浅在性化膿性疾患 82.0% (418/510)、呼吸器感染症 82.0% (858/1,046)、副鼻腔炎 80.0% (92/115)、歯科・口腔外科領域感染症 89.4% (320/358)、小児の呼吸器感染症 80.8% (813/1,006)、中耳炎 69.2% (63/91) であり、小児の中耳炎は他の適応疾患に比べて、有効率が低率であった。小児の中耳炎については、小児の耳管が細菌感染を起こしやすい構造をしていることやこの疾患

の主な原因菌である肺炎球菌およびインフルエンザ菌が抗菌薬に対して耐性化していることなどのため、抗菌薬による治療や鼓膜切開の外科術を施したとしても遷延したり反復したりする難治例が増加し、医療現場において問題となっている²⁶⁻²⁸⁾。これらの医療現場での実態が本調査における中耳炎の有効率に影響を与えているとも考えられるが、本調査では原因菌の同定や感受性測定はほとんど行われておらず、どの要因によるものかは特定できていないため、今後の報告が待たれるところである。

本薬は1日1回3日間という短期間の服薬方法である。短期間の治療の利点は、服薬コンプライアンスの改善、副作用の減少、耐性菌発現を減少させるなどであると Pichichero らは報告している²⁹⁾。小児の急性扁桃・咽頭炎の症例において AZM とペニシリン V を比較した試

験における服薬状況はそれぞれ約 95%、62% の服薬率であり、AZM は良好な服薬コンプライアンスの薬剤と報告されている³⁰⁾。本調査における服薬率も各剤形ともに約 95% であり、調査担当医師の服薬指導に従い、ほぼ確実に服薬されていた。これらのことより本薬の服薬方法は飲み忘れを防ぎ、服薬コンプライアンスの向上に寄与していると考えられた。

本薬の安全性について本調査における副作用発現率は、承認時の副作用発現率を超えるものではなく、また、薬剤に対して忍容性が低いと考えられる背景因子でも問題は認められなかった。有効性は小児の耳鼻科領域（中耳炎）を除く感染症領域において 80% 以上の有効率を示しており、また、服薬コンプライアンスも良好であった。これらのことから本薬は現段階では問題は認められず、有用性の存続が確認された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり本薬の使用成績調査にご協力賜り、貴重なデータ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) Retsema J, Girard A, Schelkly W, et al: Spectram and mode of action of azithromycin (CP-62, 993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31: 1939 ~ 1947, 1987
- 2) Foulds G, Johnson R B: Selection of dose regimens of azithromycin. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 31: 39 ~ 50, 1993
- 3) Rylander M, Hallander H O: In vitro comparison of the activity of doxycycline, tetracycline, erythromycin and a new macrolide, CP62993, against *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 53: 12 ~ 17, 1988
- 4) Chirgwin K, Roblin P M, Hammerschlag M R: In vitro susceptibilities of *Chlamydia pneumoniae* (*Chlamydia* sp. Strain TWAR). *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 33: 1634 ~ 1635, 1989
- 5) Neu H C: Clinical microbiology of azithromycin. *The American journal of Medicine* 91: 12 ~ 18, 1991
- 6) Ridgway G L, Mumtaz G, Fenelon L: The in-vitro activity of clarithromycin and other macrolides against the type strain of *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 27: 43 ~ 45, 1991
- 7) Fernandes P B, Hardy D J: Comparative in vitro potencies of nine new macrolides. *Drugs under Experimental and Clinical Research* XIV: 445 ~ 451, 1988
- 8) 国井乙彦: 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案。日化療会誌 39: 687 ~ 689, 1991
- 9) 紺野昌俊: 「抗菌薬による治療症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」の一部変更について。日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 10) 藤井良知, 小林 裕, 西村忠史, 他: 「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」。日化療会誌 51: 709 ~

719, 1998

- 11) 「新生児領域抗菌薬臨床試験における判定基準」。日化療会誌 49: 744 ~ 753, 1996
- 12) Mazzei T, Surrenti C, Novelli A, et al: Pharmacokinetics of azithromycin in patients with impaired hepatic function. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 31: 57 ~ 63, 1993
- 13) 柴 孝也, 吉田正樹, 酒井 紀, 他: 腎機能障害者における azithromycin の体内動態の検討。日化療会誌 43: 186 ~ 192, 1995
- 14) 高本正祐, 原田 進, 原田泰子, 他: 呼吸器感染症に対する azithromycin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 43: 250 ~ 256, 1995
- 15) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 他: 小児科領域における azithromycin (細粒剤) の総合評価。The Japanese journal of antibiotics 48: 1051 ~ 1073, 1995
- 16) 藤井良知, 阿部敏明, 田島 剛, 他: 小児科領域における azithromycin (カプセル剤) の総合評価。The Japanese journal of antibiotics 48: 1074 ~ 1092, 1995
- 17) 丁 宗鉄, 児玉和夫, 矢船明史, 他: 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 43: 139 ~ 163, 1995
- 18) Foulds G, Shepard M, Johnson R B: The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 25: 73 ~ 82, 1990
- 19) 内野卯津樹, 金山明子, 長谷川美幸, 他: Azithromycin の健常成人の腸内細菌叢へ及ぼす影響。The Japanese journal of antibiotics 48: 1119 ~ 1130, 1995
- 20) 越前宏俊: アジスロマイシン水和物 (ジスロマック®) Azithromycin hydrate。Medicina 37: 2060 ~ 2061, 2000
- 21) Foulds G, Hilligoss D M, Henry E B, et al: The effects of antacid or cimetidine on the serum concentrations of azithromycin. *Journal of Clinical Pharmacology* 31: 164 ~ 167, 1991
- 22) Woldtvedt B R, Cahoon C L, Bradley L A, et al: Possible increased anticoagulation effect of warfarin induced by azithromycin. *The Annals of Pharmacotherapy* 32: 269 ~ 270, 1998
- 23) Lane G: Increased hypoprothrombinemic effect of warfarin possibly induced by azithromycin. *The Annals of Pharmacotherapy* 30: 884 ~ 885, 1996
- 24) Amsden G W, Nafziger A N, Foulds G, et al: A study of pharmacokinetics of azithromycin and nelfinavir when coadministered in healthy volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 40: 1522 ~ 1527, 2000
- 25) 砂川慶介, 岩田 敏: 小児における抗菌薬投与時の下痢。化学療法の領域 14: 1000 ~ 1007, 1998
- 26) 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 他: 肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的, 臨床的検討。1997年9月から1998年8月までの1年間の検討。日化療会誌 47: 387 ~ 395, 1999
- 27) 山中 昇, 保富宗城: 中耳炎難治化の要因。小児科 40: 1093 ~ 1099, 1999
- 28) 山中 昇, 保富宗城: 変貌する急性感染症 薬剤耐性菌への対策。耳鼻臨床 93: 431 ~ 437, 2000
- 29) Pichichero M E, Cohen R: Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and ton-

- sillopharyngitis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 16: 680 ~ 695, 1997
- 30) Cohen R, Reinert P, Rocque F D L, et al: Comparison of two dosages of azithromycin for three days versus

penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 21: 297 ~ 303, 2002

Drug use investigation of azithromycin

Tomoya Umezaki, Toshiro Otake, Teruyuki Hamada, Junko Nakamura,
Keiko Minamiyama and Kyoko Imamura

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

We conducted a drug use investigation of azithromycin -Zithromac[®] Tablets 250 mg, Zithromac[®] Fine Granules for Pediatric Use, and Zithromac[®] Capsules for Pediatric Use 100 mg- for 3 years from 2000. We collected reports on 4,622 cases from 278 medical institutions nationwide and evaluated safety and efficacy of azithromycin in 3,745 cases subject to safety analysis and 3,126 cases subject to efficacy analysis.

The incidence of adverse reactions was 2.40% (90/3,745) Major adverse reactions included 30 cases of diarrhea, 15 of vomiting, 11 of increased alanine aminotransferase(ALT), 7 of increased aspartate aminotransferase (AST) and 6 of nausea.

Efficacy by to indication was 82.0%(418/510)for adult dermatological infection, 82.0%(858/1,046)for adult respiratory tract infection, 80.0% (92/115) for adult sinusitis, 89.4% (320/358) for adult dental/oral infection, 80.8% (813/1,006) for pediatric respiratory tract infection, and 69.2% (63/91) for pediatric otitis media.

Compliance by dosage form -patients who took the drug following the instruction provided- was 97.5% (2,312/2,372) for tablets, 93.5% (1,128/1,206) for fine granules, and 97.1% (133/137) for capsules.

Results were favorable for safety, efficacy, and compliance.