

【原著・臨床】

急性気管支炎および慢性呼吸器病変の二次感染に対する
azithromycin 単回投与製剤の多施設共同非盲験非対照試験河野 茂¹⁾・青木 信樹²⁾・二木 芳人³⁾・渡辺 彰⁴⁾¹⁾ 長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染免疫学講座 (第二内科)*²⁾ 新潟市社会事業協会 信楽園病院内科³⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

(平成 20 年 8 月 8 日受付・平成 20 年 11 月 10 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) の急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染患者を対象とした第 3 相、多施設共同、非盲験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 93.3% (42/45 例) であり、疾患別では急性気管支炎が 97.0% (32/33 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染が 83.3% (10/12 例) であった。第 15 日目および第 29 日目の有効率は、全体で 97.7% (42/43 例) および 95.5% (21/22 例) であった。

細菌学的効果解析対象集団の細菌学的効果 (菌消失率) は、全体で第 4 日目が 78.9%、第 8 日目が 84.2%、第 15 日目および第 29 日目ともに 100% であった。疾患別の菌消失率は治療期間を通じて急性気管支炎は 83.3%~100%、慢性呼吸器疾患の二次感染は 71.4%~100% であった。

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 53.1% (34/64 例) であり、主な有害事象は下痢であったが、全例で回復が確認された。重度の有害事象および死亡例は認められなかった。

以上の成績から、AZM 単回投与製剤は、呼吸器感染症 (急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染) の治療に対して 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、高い有用性が期待できる抗菌薬と考えられた。

Key words: azithromycin, single-dose, extended release, acute bronchitis, chronic respiratory disease

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、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¹⁾。

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、 $AUC_{0-\infty}$ は同様であったが、 C_{max} は約 2 倍、

AUC_{0-24} は約 3 倍と外国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、市中呼吸器感染症における薬剤耐性菌の急増は、難治性感染症の重要な成立要因となっている。これらの問題に対しては、原因菌の耐性化とそれに伴う感染症の難治化の防止を考慮した化学療法デザイン、すなわち抗菌薬の適正使用と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、急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染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、その試験成績を報告する。

本試験は、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 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号) 等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 年から 2007 年までに実施医療機関を

*長崎県長崎市坂本 1-7-1

受診した呼吸器感染症患者のうち、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」²⁾を参照し、以下の診断基準を満たす軽症または中等症の急性気管支炎または慢性呼吸器疾患の二次感染と診断された16歳以上の患者を対象にした。

急性気管支炎では、細菌性感染症または非定型菌(*Mycoplasma pneumoniae* および *Chlamydia pneumoniae*)による感染症の診断基準を満たす患者とした。

慢性呼吸器疾患の二次感染では、胸部X線検査などにより肺炎や急性気管支炎を除外し、慢性呼吸器疾患の存在が確認され、喀痰または咳嗽の新たな出現あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化が認められ、かつCRP増加が認められる患者とした。

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、治験期間をとおして避妊を指導し、妊娠可能な女性には治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

本治験の実施に先立ち、治験責任(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、文書にて自由意思による治験参加の同意を得た。

3. 治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)、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

本治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、治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) 臨床効果および改善傾向の観察項目

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」²⁾に基づき臨床効果を判定するために、以下の項目を第8日目、第15日目および第29日目に観察した。細菌性急性気管支炎は体温、白血球数およびCRPの改善、非定型菌による急性気管支炎は体温、白血球数およびCRPの改善に加えて、持続する咳嗽および咽頭炎の消失を測定した。慢性呼吸器疾患の二次感染は、咳嗽・喀痰、CRP、体温および白血球数の改善を測定した。いずれの疾患でも改善傾向の有無を第4日目に確認した。

3) 細菌学的検査

細菌学的検査は、AZM単回投与製剤投与前、第4日目、第8日目および第15日目(必要に応じて第29日目)に実施した。原因菌(一般細菌、*M. pneumoniae*)の特定のために喀痰培養、また、非定型菌感染の場合は咽頭ぬぐい液培養を実施した。分離培養されたすべての菌株に対してAZMのMICをClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)法³⁾に準じた微量液体希釈法により三菱化学メディエンス株式会社にて測定した。非定型菌による感染を確認するため、血清抗体価検査をAZM単回投与製剤投与前、第8日目(可能であれば第15日目)に実施した。また、非定型菌による感染を確認するために喀痰を検体としてpolymerase chain reaction (PCR)測定をAZM単回投与製剤投与前に実施した。

4) 胸部X線検査および胸部CT検査

慢性呼吸器疾患の二次感染の画像所見を確認するため、胸部X線検査をAZM単回投与製剤投与前および第8日目(必要に応じて第4日目、第15日目および第29日目)に実施した。胸部CT検査については必要に応じて実施した。

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、 γ -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AZM単回投与製剤投与前、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できごととし、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える程度に安定し、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。

7) バイタルサイン

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、体温および呼吸数を AZM 単回投与製剤投与前、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. 評価方法

1) 臨床効果

有効性の主要評価項目は治験責任（分担）医師により判定された臨床効果とした。副次評価項目は治験責任（分担）医師により判定された改善傾向および細菌学的効果とした。

(1) 主要評価項目

有効性の主要評価項目は、急性気管支炎（細菌性および非定型菌による急性気管支炎）ならびに慢性呼吸器疾患の二次感染ともに、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」²⁾の臨床効果判定基準を参照して治験責任（分担）医師により判定された臨床効果（有効率）とした。臨床効果を第 8 日目、第 15 日目および第 29 日目に「有効」、「無効」の 2 段階および「判定不能」で判定した。

有効性の副次評価項目は、治験責任（分担）医師により判定された臨床症状の改善傾向の有無（第 4 日目）および細菌学的効果（菌消失率）（第 4 日目、第 8 日目、第 15 日目および第 29 日目）とした。

(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）医師が細菌学的効果判定基準を参照し、「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。

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症例報告書へ記録した。治験薬との因果関係は、「治験薬に関連あり」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、選択基準違反など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、PCR 等により、原因菌が同定されている被験者とした。

臨床効果（有効率）および細菌学的効果（菌消失率）の区間推定に用いる信頼区間（CI）は、両側、信頼係数 0.95（Clopper-Pearson 法による）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。有害事象の発現頻度を器官大分類別、事象別および治験薬との因果関係別に集計した。

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 64 例であり、全例に AZM 単回投与製剤が単回投与された。10 例（15.6%）が治験を中止し、その内訳は選択基準に抵触 6 例、効果不十分による中止 2 例、有害事象による中止 1 例、治験開始以降来院なし 1 例であった。解析したデータセットは、FAS 64 例（100%）、CPPS 45 例（70.3%）、BPPS 25 例（39.1%）および安全性解析対象集団 64 例（100%）であった。人口統計学的特性のいずれの項目においても集団間で大きな違いは認められなかった（Table 1）。

対象疾患の内訳については、急性気管支炎は 47 例であ

Table 1. Demographic profiles by analysis set

	FAS (N = 64)	CPPS (N = 45)	BPPS (N = 25)
Number (%) of subjects			
Age (yr)			
< 18	0 (0)	0 (0)	0 (0)
18-44	21 (32.8)	14 (31.1)	8 (32.0)
45-64	26 (40.6)	19 (42.2)	11 (44.0)
≥ 65	17 (26.6)	12 (26.7)	6 (24.0)
Mean (SD)	51.9 (16.4)	52.3 (15.5)	52.0 (16.5)
Range	20-90	21-77	21-77
Gender			
Female	34 (53.1)	24 (53.3)	12 (48.0)
Male	30 (46.9)	21 (46.7)	13 (52.0)
Height (cm)			
Mean (SD)	160.3 (9.0)	160.7 (8.8)	161.2 (7.2)
Range	139.5-178.0	139.5-178.0	143.0-175.0
Weight (kg)			
Mean (SD)	59.2 (12.5)	59.7 (12.3)	60.6 (13.9)
Range	38.0-86.0	39.5-86.0	39.5-86.0
BMI* (kg/m ²)			
Mean (SD)	23.0 (4.3)	23.1 (4.5)	23.3 (5.2)
Range	17.4-36.4	17.4-36.4	17.9-36.4
Smoking classification			
None	33 (51.6)	25 (55.6)	11 (44.0)
Ex-smoker	16 (25.0)	12 (26.7)	9 (36.0)
Smoker	15 (23.4)	8 (17.8)	5 (20.0)
Alcohol classification			
Yes	22 (34.4)	13 (28.9)	7 (28.0)
No	42 (65.6)	32 (71.1)	18 (72.0)

* BMI is calculated as weight/(height × 0.01)².

り、その内訳は細菌性急性気管支炎 19 例、非定型菌による急性気管支炎 27 例、特定されなかった被験者が 1 例であった。慢性呼吸器疾患の二次感染は 17 例であり、その基礎疾患の内訳は、慢性気管支炎 6 例、肺気腫 3 例、陳旧性肺結核 2 例、気管支喘息 5 例および喘息 1 例であった。既往症を有していた被験者は 64 例中 22 例 (34.4%) であり、合併症を有していた被験者は 64 例中 45 例 (70.3%) であった。

2. 有効性の評価

1) 臨床効果 (有効率)

主要評価項目の主要解析である CPPS における第 8 日目の臨床効果 (有効率) は、全体で 93.3% (42/45 例) であり、疾患別では急性気管支炎が 97.0% (32/33 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染が 83.3% (10/12 例) であった (Table 2)。副次解析の第 15 日目および第 29 日目の有効率は全体で 97.7% (42/43 例) および 95.5% (21/22 例) であり、疾患別では急性気管支炎が 96.9% (31/32 例) および 93.3% (14/15 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染が 100% (11/11 例) および 100% (7/7 例) であった (Table 2)。慢性呼吸器疾患の二次感染について、第 8 日目の基礎疾患別の有効率は慢性気管支炎 75% (3/4 例)、肺気腫

100% (2/2 例)、陳旧性肺結核 100% (1/1 例)、気管支喘息 75% (3/4 例)、喘息 100% (1/1 例) であった (Table 2)。BPPS および FAS における臨床効果の結果も CPPS と同様であった。

2) 臨床症状の改善傾向

CPPS を対象に、臨床症状の改善傾向を第 4 日目に判定した。いずれの疾患もほとんどの被験者が改善傾向ありと判定され、急性気管支炎が 100% (33/33 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染が 91.7% (11/12 例) であった (Table 3)。BPPS および FAS における改善傾向の結果も CPPS と同様であった。

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 64 例から 27 例に原因菌として 8 菌種が検出された。そのうち 21 例で単一の原因菌が、6 例で複数の原因菌が検出された。原因菌は *Haemophilus influenzae* (10 例)、*Moraxella catarrhalis*、*Streptococcus pneumoniae* (それぞれ 6 例)、*C. pneumoniae* (4 例)、*M. pneumoniae* (3 例)、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes* (それぞれ 2 例) および *Klebsiella pneumoniae* (1 例) であった。

AZM は分離菌株 *H. influenzae* および *M. catarrhalis* に対して強い抗菌力を示し、MIC 値はそれぞれ 2 μg/mL 以下および 0.06 μg/mL 以下であった (Table 4)。*S. pneumoniae* は、分離された 6 株中 3 株が高度耐性株であった (>64 μg/mL)。

(2) 疾患別および原因菌別の臨床効果 (有効率)

BPPS における第 8 日目の原因菌別の臨床効果は、無効例が 2 例 (急性気管支炎では *S. pneumoniae* を原因菌とする 1 例、慢性呼吸器疾患の二次感染では *H. influenzae*、*S. pneumoniae* の両方を原因菌とする 1 例) 認められた以外はいずれも有効であった (Table 5)。第 15 日目および第 29 日目は原因菌を問わず全例が有効であった。

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、中等度耐性および耐性に分類した (CLSI の基準)。BPPS を対象に、原因菌の感受性別の臨床効果を検討した (Table 6)。ベースライン時に AZM 耐性であった *S. pneumoniae* を原因菌とする急性気管支炎の被験者 3 例および慢性呼吸器疾患の二次感染の被験者 2 例のうちそれぞれ 1 例が無効例であったが、それ以外の被験者はいずれも有効例であった。これら無効例の原因菌である *S. pneumoniae* の AZM に対するベースライン時の MIC 値は >64 μg/mL で、高度耐性株であった。

(3) 疾患別および原因菌別の細菌学的効果 (菌消失率)

BPPS における全体の細菌学的効果 (菌消失率) は、治療期間を通じて 78.9%~100% であった。疾患別の菌消

Table 2. Clinical efficacy by primary diagnosis — CPPS

Primary diagnosis	Visit window (day)	Clinical efficacy			No. of subjects evaluated	Efficacy* (%) [95%CI]
		Effective (%)	Ineffective (%)	Indeterminate (%)		
Overall	8	42 (93.3)	3 (6.7)	0	45	93.3 [81.7, 98.6]
	15	42 (97.7)	1 (2.3)	0	43	97.7 [87.7, 99.9]
	29	21 (95.5)	1 (4.5)	0	22	95.5 [77.2, 99.9]
Acute bronchitis	8	32 (97.0)	1 (3.0)	0	33	97.0 [84.2, 99.9]
	15	31 (96.9)	1 (3.1)	0	32	96.9 [83.8, 99.9]
	29	14 (93.3)	1 (6.7)	0	15	93.3 [68.1, 99.8]
Acute bacterial bronchitis	8	14 (93.3)	1 (6.7)	0	15	93.3
	15	14 (100)	0	0	14	100
	29	10 (100)	0	0	10	100
Acute atypical bronchitis	8	18 (100)	0	0	18	100
	15	17 (94.4)	1 (5.6)	0	18	94.4
	29	4 (80.0)	1 (20.0)	0	5	80
Secondary infection in chronic respiratory disease	8	10 (83.3)	2 (16.7)	0	12	83.3 [51.6, 97.9]
	15	11 (100)	0	0	11	100 [71.5, 100]
	29	7 (100)	0	0	7	100 [59.0, 100]

* : Efficacy = (subjects with “effective”)/(number of subjects evaluated - “indeterminate” subjects) × 100

Table 3. Clinical improvement on day 4 by primary diagnosis — CPPS

Primary diagnosis	Improvement			No. of subjects evaluated
	Improved (%)	Worsened (%)	Indeterminate (%)	
Overall	44 (97.8)	0	1 (2.2)	45
Acute bronchitis	33 (100)	0	0	33
Secondary infection in chronic respiratory disease	11 (91.7)	0	1 (8.3)	12

Table 4. Azithromycin MIC versus baseline pathogen

Baseline pathogen*	No.	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
		Range (%)
<i>S. aureus</i>	2	1->64
<i>H. influenzae</i>	9	0.5-2
β -lactamase -	9	0.5-2
<i>M. catarrhalis</i>	6	$\leq 0.03-0.06$
β -lactamase +	6	$\leq 0.03-0.06$
<i>S. pneumoniae</i>	6	0.12->64
<i>K. pneumoniae</i>	1	8
<i>S. pyogenes</i>	2	0.12-16
<i>M. pneumoniae</i>	1	≤ 0.00012

* : A subject may have more than one isolated pathogen.

失率は、急性気管支炎で 83.3%~100%、慢性呼吸器疾患の二次感染で 71.4%~100% であった (Table 7)。細菌学的効果が存続であった被験者は、急性気管支炎の症例で第 4 日目の 2 例、第 8 日目の 1 例、慢性呼吸器疾患の二次感染の症例で第 4 日目および第 8 日目ともに 2 例であった。BPPS において、6 例の被験者が判定不能と判断され

た。その内訳は血清抗体価検査または PCR で菌の存在は確認されたが、原因菌は分離されず細菌学的効果が判定されなかった 5 例および治験責任 (分担) 医師が原因菌不明と判断した 1 例であった。

BPPS において、治験責任 (分担) 医師により判定された臨床効果の判定と細菌学的効果の判定の相関について検討した。概ね臨床効果と細菌学的効果は高い相関が認められた (Table 8)。BPPS において第 8 日目の臨床効果が有効であった被験者 23 例のうち、細菌学的効果が判定不能であった 6 例を除く、17 例中 16 例が細菌学的効果で消失または推定消失であった。一方、第 8 日目の細菌学的効果で存続であり、臨床効果で有効であった被験者が慢性呼吸器疾患の二次感染で 1 例認められた。第 15 日目および第 29 日目では、BPPS のすべての被験者が臨床効果で有効と判定され、これらの被験者の細菌学的効果も判定不能であった 6 例を除き消失または推定消失であった。

原因菌別の細菌学的効果は、原因菌が存続であった急性気管支炎の *S. aureus* (第 4 日目, 1 株), *S. pneumoniae*

Table 5. Clinical efficacy by primary diagnosis and baseline pathogen — BPPS

Primary diagnosis	Baseline pathogen*	Clinical efficacy								
		Day 8			15			29		
		n	N	Efficacy** (%)	n	N	Efficacy** (%)	n	N	Efficacy** (%)
Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	2	2	100	2	2	100	1	1	100
	<i>H. influenzae</i>	4	4	100	4	4	100	4	4	100
	<i>β</i> -lactamase -	4	4	100	4	4	100	4	4	100
	<i>M. catarrhalis</i>	4	4	100	4	4	100	3	3	100
	<i>β</i> -lactamase +	4	4	100	4	4	100	3	3	100
	<i>S. pneumoniae</i>	3	4	75.0	3	3	100	2	2	100
	<i>S. pyogenes</i>	1	1	100	1	1	100	1	1	100
	<i>M. pneumoniae</i>	2	2	100	2	2	100	2	2	100
Secondary infection in chronic respiratory disease	<i>C. pneumoniae</i>	3	3	100	3	3	100	1	1	100
	<i>H. influenzae</i>	4	5	80.0	4	4	100	4	4	100
	<i>β</i> -lactamase -	4	5	80.0	4	4	100	4	4	100
	<i>M. catarrhalis</i>	2	2	100	2	2	100	1	1	100
	<i>β</i> -lactamase +	2	2	100	2	2	100	1	1	100
	<i>S. pneumoniae</i>	1	2	50.0	1	1	100	1	1	100
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	100	1	1	100	1	1	100
<i>M. pneumoniae</i>	1	1	100	1	1	100	0	0	—	

n = Number of subjects assessed as "effective"

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

*: A subject may have more than one isolated pathogen.

** : Calculated as n/N

Table 6. Clinical efficacy by primary diagnosis and azithromycin MIC — BPPS

Primary diagnosis	Baseline pathogen*	MIC (μ g/mL)	Clinical efficacy		
			Day 8	15	29
			n/N (%)**	n/N (%)**	n/N (%)**
Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	Susceptible (≤ 4)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)
	<i>β</i> -lactamase (-)	Susceptible (≤ 4)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)
	<i>S. pneumoniae</i>	Susceptible (≤ 0.5)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
		Resistant (≥ 2)	2/3 (66.7)	2/2 (100)	1/1 (100)
	<i>S. pyogenes</i>	Susceptible (≤ 0.5)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Secondary infection in chronic respiratory disease	<i>H. influenzae</i>	Susceptible ($\leq 4L$)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	4/4 (100)
	<i>β</i> -lactamase (-)	Susceptible (≤ 4)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	4/4 (100)
	<i>S. pneumoniae</i>	Resistant (≥ 2)	1/2 (50.0)	1/1 (100)	1/1 (100)

n = Number of subjects assessed as "effective"

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

*: A subject may have more than one isolated pathogen.

** : Calculated as n/N

(第4日目および第8日目ともに1株), 慢性呼吸器疾患の二次感染の *H. influenzae* (第4日目および第8日目ともに1株), *S. pneumoniae* (第4日目1株, 第8日目2株)を除き, いずれの評価時期でも消失または推定消失であった (Table 9)。

原因菌の感受性別の細菌学的効果を Table 10 に示す。ベースライン時に AZM 耐性であった原因菌は急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染ともに *S. pneumoniae* であり, 株数は, それぞれ, 3株および2株であった。

AZM 投与後, 両疾患で, それぞれ, 1株が存続であったが, それ以外は治験期間内に消失または推定消失が確認された。

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64例中43例 (67.2%) に60件認められ, 因果関係を否定できない有害事象は34例 (53.1%) に40件認められた (Table 11)。有害事象の重症度はすべて軽度または中等度であっ

Table 7. Bacteriological efficacy subject — BPPS

Primary diagnosis	Visit window (day)	n	N	Eradication* (%) [95%CI]
Overall	4	15	19	78.9 [54.4, 93.9]
	8	16	19	84.2 [60.4, 96.6]
	15	17	17	100 [80.5, 100]
	29	12	12	100 [73.5, 100]
Acute bronchitis	4	10	12	83.3 [51.6, 97.9]
	8	11	12	91.7 [61.5, 99.8]
	15	11	11	100 [71.5, 100]
	29	7	7	100 [59.0, 100]
Secondary infection in chronic respiratory disease	4	5	7	71.4 [29.0, 96.3]
	8	5	7	71.4 [29.0, 96.3]
	15	6	6	100 [54.1, 100]
	29	5	5	100 [47.8, 100]

n = Total number of subjects assessed as “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

Table 8. Bacteriological and clinical efficacy by primary diagnosis — BPPS

Primary diagnosis	Visit window (day)	Clinical efficacy	Bacteriological efficacy					Total
			Eradication	Presumed eradication	Persistence	Replacement bacterium	Indeterminate	
Acute bronchitis	8	Effective	2 (13.3)	9 (60.0)	0	0	4 (26.7)	15
		Ineffective	0	0	1 (100)	0	0	1
		Indeterminate	0	0	0	0	0	0
	15	Effective	2 (13.3)	9 (60.0)	0	0	4 (26.7)	15
		Ineffective	0	0	0	0	0	0
		Indeterminate	0	0	0	0	0	0
	29	Effective	1 (11.1)	6 (66.7)	0	0	2 (22.2)	9
		Ineffective	0	0	0	0	0	0
		Indeterminate	0	0	0	0	0	0
Secondary infection in chronic respiratory disease	8	Effective	2 (25.0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0	2 (25.0)	8
		Ineffective	0	0	1 (100)	0	0	1
		Indeterminate	0	0	0	0	0	0
	15	Effective	2 (25.0)	4 (50.0)	0	0	2 (25.0)	8
		Ineffective	0	0	0	0	0	0
		Indeterminate	0	0	0	0	0	0
	29	Effective	1 (16.7)	4 (66.7)	0	0	1 (16.7)	6
		Ineffective	0	0	0	0	0	0
		Indeterminate	0	0	0	0	0	0

た。有害事象により治験を中止した被験者は1例（有害事象名：インフルエンザ）であった。当該事象は治験薬との因果関係を否定され、回復が確認された。本治験において死亡例は認められなかったが、重篤な有害事象は2例（医師報告用語：急性大腸炎、気管支喘息の二次感染の悪化）に認められた。急性大腸炎（重症度：中等度）は、治験薬投与後直後に認められており、入院加療が必要と判断され、重篤な有害事象となった。治験責任医師によ

り、治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが、回復が確認された。気管支喘息の二次感染の悪化（重症度：中等度）は、治験薬との因果関係が否定された。

因果関係を問わない有害事象の器官別大分類の発現頻度は、胃腸障害（32例，50.0%）、神経系障害（7例，10.9%）、感染症および寄生虫症（5例，7.8%）であった。主な因果関係を問わない有害事象は下痢（29例，45.3%）、頭痛（6例，9.4%）、インフルエンザ（3例，4.7%）、腹痛（2

Table 9. Bacteriological efficacy by primary diagnosis and baseline pathogen — BPPS

	Baseline pathogen *	Bacteriological efficacy			
		Day 4 n/N (%) **	8 n/N (%) **	15 n/N (%) **	29 n/N (%) **
Acute bronchitis	<i>S. aureus</i>	1/2 (50.0)	2/2 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)
	<i>H. influenzae</i>	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)
	β -lactamase (-)	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)
	<i>M. catarrhalis</i>	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)
	β -lactamase (+)	4/4 (100)	4/4 (100)	4/4 (100)	3/3 (100)
	<i>S. pneumoniae</i>	3/4 (75.0)	3/4 (75.0)	3/3 (100)	2/2 (100)
	<i>S. pyogenes</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
	<i>M. pneumoniae</i>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Secondary infection in chronic respiratory disease	<i>H. influenzae</i>	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	4/4 (100)
	β -lactamase (-)	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	4/4 (100)
	<i>M. catarrhalis</i>	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)
	β -lactamase (+)	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)
	<i>S. pneumoniae</i>	1/2 (50.0)	0/2 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)
	<i>K. pneumoniae</i>	1/1 (100)	—	—	—

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

N = Number of pathogens identified excluding those assessed as "indeterminate"

—: NA

*: A subject may have more than one isolated pathogen.

** : Calculated as n/N

Table 10. Bacteriological efficacy by primary diagnosis and azithromycin MIC — BPPS

Primary diagnosis	Baseline pathogen *	MIC (μ g/mL)	Bacteriological efficacy			
			Day 4 n/N (%) **	8 n/N (%) **	15 n/N (%) **	29 n/N (%) **
Acute bronchitis	<i>H. influenzae</i>	Susceptible (≤ 4)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)
		β -lactamase (-)	3/3 (100)	3/3 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)
	<i>S. pneumoniae</i>	Susceptible (≤ 0.5)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
		Resistant (≥ 2)	2/3 (66.7)	2/3 (66.7)	2/2 (100)	1/1 (100)
	<i>S. pyogenes</i>	Susceptible (≤ 0.5)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
Secondary infection in chronic respiratory disease	<i>H. influenzae</i>	Susceptible (≤ 4)	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	4/4 (100)
		β -lactamase (-)	4/5 (80.0)	4/5 (80.0)	4/4 (100)	4/4 (100)
	<i>S. pneumoniae</i>	Resistant (≥ 2)	1/2 (50.0)	0/2 (0)	1/1 (100)	1/1 (100)

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

N = Number of pathogens identified excluding those assessed as "indeterminate"

*: A subject may have more than one isolated pathogen.

** : Calculated as n/N

例, 3.1%) および悪心 (2例, 3.1%) であった。下痢を
発現した被験者 29 例のうち 1 例で治療 (止瀉薬, 整腸薬
の投与) を要したが, 全例が軽度で回復が確認された。

因果関係を否定できない有害事象の器官別大分類の発
現頻度は, 胃腸障害 (32 例, 50.0%), 神経系障害 (3
例, 4.7%) および臨床検査 (2 例, 3.1%) であった。主
な因果関係を否定できない有害事象は下痢 (29 例,
45.3%), 頭痛 (3 例, 4.7%) および悪心 (2 例, 3.1%) で
あった。重症度はすべて軽度または中等度であり, 全例
について回復が確認された。因果関係を否定できない有
害事象を発現時期別で集計した結果, 第 2 日目以内に発

現した有害事象が多かった (データ非開示)。

2) 臨床検査値およびバイタルサイン

臨床検査のいずれの項目においても, ベースラインから
最終測定時までの変化は少なかった。臨床検査値異常
に関連する有害事象は血中 Al-P 増加, 好酸球数増加およ
び肝機能検査異常がそれぞれ 1 例に認められたが, 重症
度はいずれも軽度であった。

収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数および体温のいずれの
項目についてもベースライン値からの変化は小さかった。

III. 考 察

近年, 市中呼吸器感染症の原因菌の薬剤耐性化は顕著

Table 11. 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 for adverse events	64	
Causality	All-causality	Treatment-related
Number (%) of subjects with adverse events	43 (67.2)	34 (53.1)
Number of adverse events reported	60	40
Number (%) of subjects with serious adverse events	2 (3.1)	1 (1.6)
Number (%) of subjects with severe adverse events	0	0
Number (%) of subjects discontinued due to adverse events	1 (1.6)	0
Number (%) of subjects with dose reduced or temporary discontinuation due to adverse events	0	0
Gastrointestinal disorders	32 (50.0)	32 (50.0)
Abdominal pain	2 (3.1)	1 (1.6)
Diarrhea	29 (45.3)	29 (45.3)
Nausea	2 (3.1)	2 (3.1)
Infection and infestation	5 (7.8)	0
Influenza	3 (4.7)	0
Nervous system disorder	7 (10.9)	3 (4.7)
Headache	6 (9.4)	3 (4.7)

* 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 is taken. Subjects are counted only once per treatment in each row. MedDRA (version 10.0) coding dictionary applied.

であり、難治性感染症の大きな成立要因となっている。呼吸器感染症の治療において、PRSP、 β -lactamase non-producing ampicillin resistant *H. influenzae* や β -lactamase producing amoxicillin-clavulanate resistant *H. influenzae* など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求められている。また、これらの問題に対しては、薬剤耐性化や感染症難治化の防止を考慮した抗菌薬の使用が重要である。抗菌薬は、安全性を勘案しながら、可能な限り高用量を短期間使用することにより、服薬コンプライアンスの問題を解決し、本来の有効性が得られ、さらには耐性菌の出現を最小限に抑えることができる。

AZM 単回投与製剤は、本邦における臨床試験に先立ち、市中肺炎および慢性気管支炎の急性増悪を対象とした外国臨床試験が実施され、levofloxacin, 500 mg/日、7日間投与および clarithromycin 徐放性製剤, 1 g/日、7日間投与との非劣性が検証された^{4,5)}。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。

今回の軽症および中等症の急性気管支炎または慢性呼吸器疾患の二次感染のいずれかを罹患した患者を対象とした臨床試験において、有効性の主要評価項目である CPPS における第 8 日目の有効率は、全体で 93.3% であり、疾患別では急性気管支炎が 97.0%、慢性呼吸器疾患の二次感染が 83.3% で、高い臨床効果が得られた。BPPS における菌消失率は、全体で第 4 日目が 78.9%、第 8 日目

が 84.2%、第 15 日目および第 29 日目ともに 100% であった。疾患ごとの菌消失率は、治療期間を通じて急性気管支炎は 83.3%~100%、慢性呼吸器疾患の二次感染は 71.4%~100% であり、高い細菌学的効果が得られた。BPPS では無効例は第 8 日目のみに認められ、それ以外はいずれの時期も原因菌を問わず全例が有効であった。

外国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⁶⁾。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 日間は $10 \mu\text{g/mL}$ 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⁷⁾、 C_{max}/MIC も重要と報告されている⁸⁾。AZM の治療効果における AUC/MIC および C_{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(投与後 24 時間に高い AUC)」することにより、より治療効果を高める可能性があり、AZM は即放性製剤の総投与量を単回投与することにより、高い治療効果が期待される⁹⁾。この「フロントローディング」の概念は、マウスの肺炎モデルやスナネズミの中耳炎モデルにおいても証明され

た¹⁰⁾。

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¹¹⁻¹³⁾、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。

AZM単回投与製剤2g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、34例(53.1%)に40件認められた。主な有害事象は下痢であったが、全例で回復が確認された。発現した有害事象の重症度はすべて軽度または中等度であった。

これらのことから、今回実施した臨床試験においても、急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染に対して、本薬剤の高い臨床効果が確認されたと考えられる。特筆すべきは、原因菌にCLSIの基準でAZM耐性肺炎球菌が含まれ、これらが分離された症例に対しても本薬剤が臨床的に有効であったことである。

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¹⁴⁾。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、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、急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染に対して、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、呼吸器感染症(急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染)の治療において有用な第1選択薬の一つと考えられた。

謝 辞

急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染患者を対象としたazithromycin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、ご参加いただいた治験実施施設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)。

医療法人社団尽徳会酒寄医院 酒寄享, 医療法人社団鈴木内科 鈴木道彦, 医療法人社団圭徳会神代クリニック 蓬田茂, 医療法人社団健悠会井上内科クリニック 井上玄, 医療法人恵済会高安クリニック 高安聡, 医療法人慶友会守谷慶友病院 今村明, 財団法人日産厚生会

玉川病院 小澤志朗, 医療法人社団圭徳会井上医院 井上明夫, 医療法人社団仁友会仁友クリニック 杉原徳彦, 小田切呼吸器科クリニック 小田切繁樹, 医療法人よしけ内科クリニック 吉池保博, 茨城県立中央病院 鍋木孝之, 茨城県厚生農業協同組合連合会総合病院土浦協同病院 篠原陽子, 株式会社日立製作所水戸総合病院 菅野千秋, 日本赤十字社長崎原爆病院 橋口浩二, 社会福祉法人新潟市社会事業協会信楽園病院 青木信樹, おのだクリニック 三浦洋, 医療法人美星会小林診療所 小林武彦, 財団法人三友堂病院 池田英樹

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) 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
- 3) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA 2004; M100-S14
- 4) D'Ignazio J, Camere M A, Levis D E, Jorgensen D, Breen J D: Novel, single-dose microsphere formulation of azithromycin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of mild to moderate community-acquired pneumonia in adults. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 4035-41
- 5) Drehobl M A, De Salvo M C, Lewis D E, Breen J D: Single-dose azithromycin microsphere vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. Chest 2005; 128: 2230-7
- 6) Liu P, Allaudeen H, Chandra R, Phillips K, Jungnik A, Breen J D, et al: Comparative pharmacokinetics of azithromycin in serum and white blood cells of healthy subjects receiving a single-dose extended-release regimen versus a 3-day immediate-release regimen. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 103-9
- 7) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-10
- 8) den Hollander J G, Knudsen J D, Mouton J W, Fuursted K, Frimodt-Møller 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
- 9) Kegel S, McCoig C, Jorgensen D: Single-dose azithromycin microspheres versus three-day azithromycin for the treatment of group A beta-haemolytic streptococcal (GABHS) pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents [abstract]. Clin Microbiol Infect 2005; 11 (suppl 2): 432. Abstract 1347.
- 10) 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
- 11) 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
 - 12) 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
 - 13) McDonald P J, Pruul H: Phagocyte uptake and transport of azithromycin. *Eu J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 828-33
 - 14) FDA: Labeling 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

Multicenter, open-label study of the sustained-release formulation of azithromycin (azithromycin SR) for treatment of acute bronchitis and secondary infection of chronic respiratory disease

Shigeru Kohno¹⁾, Nobuki Aoki²⁾, Yoshihito Niki³⁾ and Akira Watanabe⁴⁾

¹⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Dentistry, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

³⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

⁴⁾ Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

A phase 3 multicenter open-label study was conducted to confirm the efficacy and safety of a single 2.0 g dose of a new formulation of a macrolide antibiotic azithromycin, i.e., the sustained-release formulation for oral suspension (azithromycin SR), in patients with acute bronchitis or secondary infection in chronic respiratory disease.

Clinical efficacy on day 8, evaluated as the primary end point in the clinical per protocol set, was 93.3% (42/45 subjects) for the entire population. Clinical efficacy by disease was 97.0% (32/33 subjects) in acute bronchitis and 83.3% (10/12 subjects) in secondary infection in chronic respiratory disease. Clinical efficacy for the entire population was 97.7% (42/43 subjects) on day 15 and 95.5% (21/22 subjects) on day 29.

The bacteriological response (eradication) in the "bacteriologic per protocol set" was 78.9% on day 4, 84.2% on day 8, and 100% on days 15 and 29 for the entire population. Eradication by disease ranged from 83.3% to 100% for acute bronchitis and from 71.4% to 100% for secondary infection in chronic respiratory disease throughout the study.

In safety, the incidence of treatment-related adverse events was 53.1% (34/64 subjects). The most frequent adverse event was diarrhea, for which all cases were confirmed to have recovered. No severe adverse events or deaths were reported during the study.

Based on these results, we concluded that azithromycin SR administered as a single 2.0 g oral dose is highly effective and well tolerated in the treatment of acute bronchitis and secondary infection in chronic respiratory disease. Azithromycin SR is therefore considered very useful for treating of respiratory tract infection in clinical practice from various aspects, including drug compliance.