

細菌性肺炎に対する Cefixime (CFIX) と
Amoxicillin (AMPC) の臨床比較試験成績

今野 淳¹⁾**・斎藤 玲²⁾*・大泉耕太郎¹⁾*・青沼清一³⁾*・長濱文雄⁴⁾*
小野寺壮吉⁵⁾*・鈴木 明⁶⁾*・田村昌士⁷⁾*・武部和夫⁸⁾*・平賀洋明⁹⁾*
林 泉¹⁰⁾*・渡辺 彰⁹⁾*・佐久間 昭¹¹⁾***

- 1) 東北大学抗酸菌病研究所内科
- 2) 北海道大学医療技術短期大学部
- 3) 仙台厚生病院内科
- 4) 岩見沢労災病院内科
(現在 国立札幌病院内科)
- 5) 旭川医科大学第一内科
- 6) 札幌医科大学第三内科
- 7) 岩手医科大学第三内科
- 8) 弘前大学第三内科
- 9) 札幌鉄道病院呼吸器内科
- 10) 磐城共立病院呼吸器科
- 11) 東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学

* 小委員会委員

** 執筆者, 小委員会委員

*** コントローラー

佐々木 信 博

旭川医科大学第一内科

與 澤 宏 一

市立旭川病院内科

池 田 裕 次

国立療養所道北病院内科

下 村 寿 太 郎

深川市立総合病院内科

氏 家 昭・篠原正英

滝川市立病院内科

木 村 清 延

美唄労災病院内科

(現在 岩見沢労災病院内科)

後 町 洋 一

市立美唄病院内科

近 藤 文 衛

市立三笠総合病院内科

黒 田 練 介

岩見沢市立総合病院内科

佐々木 雄 一

岩見沢労災病院内科

小野寺 次 民

札幌医科大学第三内科

菊 地 弘 毅・山 本 朝 子

札幌鉄道病院呼吸器内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院第一内科

富 沢 磨 須 美

北辰病院内科

高 木 浩・鈴 木 克 男

幌南病院内科

平 山 亮 夫・尾 山 洋 太 郎

斗南病院内科

佐 藤 幹 弥

市立札幌病院第三内科

丹 吳 幹 彦

市立小樽病院内科

関 根 球 一 郎

南一条病院呼吸器内科

矢 嶋 戢

矢 嶋 内 科

阿 部 守 邦

苫小牧市立総合病院内科

菊 入 剛・村 上 匡

市立室蘭総合病院第二内科

足 永 武・菊 入 国 康・中 村 保 博

新日本製鉄株式会社室蘭製鉄所病院内科

大 島 信 一

市立函館病院呼吸器科

石 井 禎 郎・西 村 英 夫

市立釧路総合病院内科

渡 辺 一

太平洋炭鑛株式会社太平洋病院内科

芝 木 秀 俊・知 本 武 久

北見赤十字病院内科

岡本 勝博・相楽 衛男

弘前市立病院内科

熊坂 義裕

板柳中央病院内科

田村豊一・遠藤勝実・関野圭一・入江達朗

北秋中央病院内科

増田 光男・村上 誠一

青森市民病院第一内科

佐々木 和雄

百石病院内科

根本 義勝

八戸赤十字病院第三内科

川守田 淳

八戸市立市民病院第二内科

小西 一樹

岩手医科大学第三内科

吉田 司・吉沢正幸・水越和夫

岩手県立中央病院呼吸器科

佐藤 信久・谷藤 一生

河南病院内科

倉光 宏・五味和俊・守屋克良・板倉康太郎

北上済生会病院内科

村上 剛久

岩手県立大船渡病院第二内科

古田 守

市立秋田総合病院第三内科

海塩 毅一

由利組合病院第二内科

佐藤 和男

佐藤病院内科

林 雅人・斎藤公男・座安 清・木村啓二・小丸達也

平鹿総合病院第二内科

新藤 三郎

一関病院第二内科

長井 弘策

古川市立病院内科

佐々木 昌子

東北大学抗酸菌病研究所内科

大沼菊夫・小野玲子・本多芳宏

仙台厚生病院内科

中井祐之・斉藤純一

東北厚生年金病院呼吸器科

有路文雄・本多徳児

仙南病院内科

若狭一夫

仙南中央病院内科

蓮池照夫

東北中央病院第一内科

仁科盛章・菅原庸雄・遠藤国勝・伊藤正幸

三友堂病院内科

梅原鋭寿

白河厚生総合病院呼吸器科

玉木重

星総合病院内科

伊藤亜司

竹田総合病院呼吸器科

滝沢茂夫・鹿内健吉

聖隷三方原病院呼吸器科

(昭和61年5月24日受付)

新しい経口用セフェム剤 cefixime (CFIX) の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を検討する目的で、amoxicillin (AMPC) を対照として二重盲検比較試験を実施した。

細菌性肺炎の症状・所見の明確な16歳以上の患者を対象とし、CFIXは1回200mg、1日2回、AMPCは1回500mg、1日4回を14日間経口投与して臨床効果、細菌学的効果、安全性、有用性を検討した。

CFIX群108例、AMPC群114例の計222例中、プロトコールに基づいて違反例を除外し、有効性の解析は172例、安全性の解析は208例、有用性の解析は170例について実施した。なお、有効性および有用性の解析は細菌性肺炎・肺化膿症症例と、これにマイコプラズマ肺炎(MP肺炎)・原発性異型肺炎(PAP)症例を加えた全症例の双方について実施し、以下の成績を得た。

1) AMPCに対する起炎菌の感受性分布において、AMPC群の方がCFIX群よりも有意に感受性が低かった以外、他の背景因子に関して両群間に有意差は認められなかった。

2) 臨床効果(著効と有効を合わせた有効率)は細菌性肺炎・肺化膿症ではCFIX群73.5%、AMPC群78.6%、全症例ではCFIX群70.7%、AMPC群73.3%で、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

3) 喀痰量の4日目、15日目改善度において、CFIX群の方がAMPC群より有意に優れていた。

4) 細菌学的効果はCFIX群20例、AMPC群21例について解析され、起炎菌消失率は、CFIX群100%、AMPC群81.0%であった。

5) 安全性に関して、副作用発現率はCFIX群2.0%、AMPC群6.4%、臨床検査値異常の出

現率は CFIX 群 17.2%, AMPC 群 24.1% であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

6) 臨床効果と安全性を勘案した有用性に関し、有用率は、細菌性肺炎・肺化膿症では CFIX 群 72.1%, AMPC 群 77.9%, 全症例では CFIX 群 69.5%, AMPC 群 72.7% であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

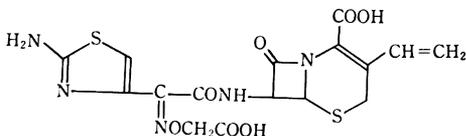
以上より、細菌性肺炎の治療において、CFIX は 1 日 400 mg (分 2) 投与で AMPC 1 日 2,000 mg (分 4) 投与と同様に有用性の高い抗菌剤と考えられる。

Cefixime (CFIX, 開発コード FK 027) は藤沢薬品中央研究所で開発された経口用セファロsporin系抗生物質で、7-アミノセファロsporin酸の 3 位にビニル基を、7 位にカルボキシメトキシイミノ基を有している (Fig. 1)。CFIX は従来の経口用セファロsporin剤、ペニシリン剤と異なり、各種 β -ラクタマーゼに安定でグラム陽性菌、陰性菌に広範な抗菌スペクトルを有し、*S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *Klebsiella*, *P. mirabilis* などに強い抗菌力を示し、従来の経口セファロsporin剤に比べ *H. influenzae*, インドール陽性 *Proteus*, *B. catarrhalis*, *Serratia*, *N. gonorrhoeae* にも強い抗菌力を示す¹⁻³⁾。

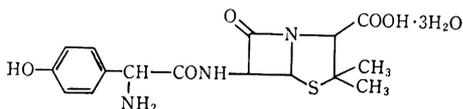
また、ヒト血清中濃度は投与後約 4 時間でピークに達し、その半減期は約 2.5 時間と持続的で、投与 12 時間後でも血中および尿中濃度が認められる⁴⁾。

本剤に関しては、既に多くの基礎的および臨床的研究がなされており、その成績は第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会の新薬シンポジウムにおいて報告されているが、その肺炎における成績は、CFIX を主として 1 日 200 mg~400 mg 1 日 2 回に分割して投与され 82.4% の有効率であった⁴⁾。また、安全性については、本剤の副作用発現率は従来の同系統の薬剤と差がないか、む

Fig. 1 Structure formulae of cefixime (CFIX) and amoxicillin (AMPC)



Cefixime (CFIX)



Amoxicillin (AMPC)

しろ少ない成績であった。

今回我々は、呼吸器感染症、特に細菌性肺炎に対する CFIX の有効性、安全性および有用性を AMPC を対照薬として二重盲検群間比較法により検討したので、その成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 対象疾患

Table 1 に示す 59 の各協同研究施設で昭和 59 年 7 月から昭和 60 年 5 月までの間に細菌性肺炎と診断された患者を対象とした。性別は問わないが、16 歳以上の成人で、原則として入院患者とし、確実に経過を観察できる場合は外来患者でもよいこととした。また、次のような患者への投与は避けることにした。

- 1) 起炎菌が CFIX, AMPC の両剤に対して耐性であることが明らかなもの (緑膿菌など)
- 2) 重篤で経口剤による治療の対象にはならないもの
- 3) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有するために、試験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難なもの
- 4) 本治療開始前の薬剤投与により、既に症状が改善しつつあるもの、経過不明のものおよび本治療開始前に CFIX または AMPC が投与されたもの
- 5) 他の抗菌剤の併用を必要とするもの
- 6) セフェム系あるいはペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往を有するもの
- 7) 妊婦および授乳中の婦人
- 8) 重篤な肝・腎機能障害を有するものおよびフロセミドなどの利尿剤の併用を必要とするもの
- 9) その他、主治医が不適当と認めたもの

なお、本試験の実施に当たっては患者または保護者の同意を得ることとした。

2. 投与薬剤および 1 日投与量

投与薬剤ならびに 1 日投与量は下記の 2 群とした。

試験薬剤: CFIX 1 日 400 mg

対照薬剤: AMPC 1 日 2,000 mg

両薬剤は 1 カプセル中に CFIX 200 mg (力価) または AMPC 250 mg (力価) を含有し、それぞれ外観と識別不能なプラセボとの組合わせを 1 回服用分ごとに服用

Table 1-1 Collaborating clinics

The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College
Department of Internal Medicine, Asahikawa Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, National Sanatorium, Dohhoku Hospital
Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Takikawa Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Bibai Rosai Hospital
Department of Internal Medicine, Bibai Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Mikasa Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital
College of Medical Technology, Hokkaido University
Department of Internal Medicine(Section 3), Sapporo Medical College
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways
The First Department of Internal Medicine, Sapporo Hospital of Japanese National Railways
Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital
Department of Internal Medicine, Kohnan Hospital
Department of Internal Medicine, Tonan Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital
Department of Respiratory Disease, Minamiichijo Hospital
Yajima Clinic
Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal General Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital
Department of Internal Medicine, Muroran Works Hospital, Nippon Steel Co.
Department of Pneumology, Hakodate Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Kushiro Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Taiheiyo Hospital
Department of Internal Medicine, Kitami Red Cross Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Hirosaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital
Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital
The First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital
Department of Internal Medicine, Momoishi Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Akita Municipal General Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Yuri Kumiai General Hospital
Department of Internal Medicine, Satoh Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College
Department of Internal Medicine, The Kitakami Saiseikai Hospital
Department of Internal Medicine, Kanan Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Ofunato Hospital
Department of Pneumology, Iwate Prefectural Central Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Ichinoseki Hospital

Table 1-2 Collaborating clinics

The Second Department of Internal Medicine, Hachinohe Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis & Cancer, Tohoku University
Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital
Division of Respiratory Diseases, Tohoku Koseinenkin Hospital
Department of Internal Medicine, Sennan Hospital
Department of Internal Medicine, Sennan Central Hospital
Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital
The First Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers
Department of Internal Medicine, Sanyudo Hospital
Department of Respiratory Disease, Shirakawa Welfare General Hospital
Department of Internal Medicine, Hoshi General Hospital
Department of Respiratory Disease, Takeda General Hospital
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Department of Pneumology, Seirei Mikatahara Hospital

時間を表示した4連ヒートシール(1日分)に充填し、その14日分(168カプセル)を1箱に納め1症例分とした(Fig. 2)。

3. 薬剤の割付けおよび品質試験

CFIX および AMPC それぞれ 300 症例分の計 600 症例分について4症例分を1組とし、コントローラーにより両薬剤の無作為割付けを行なった。

コントローラーは無作為割付けの他、両薬剤の品質試験結果の確認、両薬剤の外観上の識別不能性、key code の保管ならびに開封、調査票より薬剤番号および主治医による効果判定部分の切り取りとその保管、切り取りずみ調査票に対する新番号の付与、開封後のデータの不変更など、公平性の保証を行なった。

なお、薬剤割付け後にコントローラーが無作為に抽出

した両薬剤について、試験開始前および終了後に含量試験を含む品質試験を京都薬科大学微生物学教室に依頼し、両薬剤とも規格に適合していることがコントローラーにより確認された。

4. 薬剤投与方法および投与期間

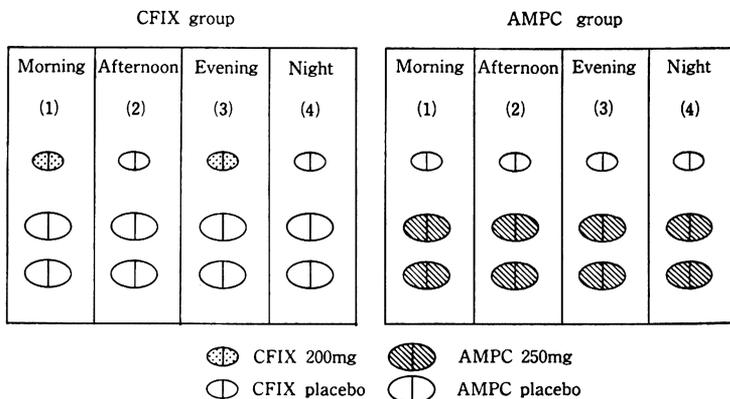
1) 投与方法

1回3カプセルずつ1日4回(毎食後および就寝前または6時間毎)服用する。なお、各カプセルの服用時間はヒートシールの表示に従うものとし、投与初日だけは第1回目の投与がプラセボにあたらないように服用させた。

2) 投与期間

投与期間は原則として14日間とした。しかし、以下の項目に該当する場合は、主治医の判断で投与を中止で

Fig. 2 Package of test drugs



きることとした。

(1) 副作用または臨床検査値異常が出現し、継続投与が不可能と判断される場合

(2) 検討薬剤投与開始 72 時間経過後に症状が期待通りに改善しない場合

(3) 細菌性肺炎が完全に治癒し、それ以上の投与の必要を認めない場合

(4) その他、主治医の判断による場合

ただし、投与を中止する場合は中止時またはその翌日に、投与終了時に行なうべき臨床検査を含む所定の検査を行なうこととした。

5. 併用薬剤

本比較試験実施中は他の抗菌性薬剤の併用を禁止した。また抗結核剤のうち streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin, viomycin, および副腎皮質ステロイドの併用を禁止した。ただし、副腎皮質ステロイドについては、本試験の投与開始 10 日以上前より投与されており、しかも投与開始 10 日以上にわたってステロイド投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ本試験の投与終了時まで同量以下のステロイドが継続される場合はさしつかえないこととした。非ステロイド性鎮痛消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤は原則として併用しないこととした。

一方、一般細菌に抗菌作用をもたない抗結核剤 (isoniazide, ethambutol, p-aminosalicylic acid, pyrazinamide, ethionamide など)、鎮咳、去痰剤、喀痰融解剤、補液、強心剤などの併用および治療に必要な処置は行なってもよいこととした。

6. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 症状・所見の観察

体温、咳嗽、喀痰 (量、性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼについては原則として毎日、困難な場合は少なくとも投与前、投与開始 4 日目、8 日目および 15 日目 (または中止時) に観察することとした。

また、何らかの理由で 14 日間未満で投与を中止した場合あるいは他剤に変更した場合も可能な限り 15 日目まで観察を行なうこととした。前記諸症状・所見の判定は以下の基準に従った。

(1) 体温：1 日 2~4 回測定 (実測値)

(2) 咳嗽： \pm (睡眠が障害される程度), +, - の 3 段階

(3) 喀痰：量… \pm (50 ml 以上), + (20~49 ml), \pm (5~19 ml), - (4 ml 以下) の 4 段階

性状…膿性 (P), 膿粘性 (PM), 粘性 (M) の

3 段階とし、血性の有無も記載する。

(4) 呼吸困難： \pm (起坐呼吸の程度), +, - の 3 段階

(5) その他、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼではその程度により、 \pm , +, - の 3 段階に分類した。

2) 細菌学的検査

原則として投与開始前、投与中 (8 日目)、投与終了後 (15 日目) または投与中止時に各施設の方法により喀痰からの細菌の分離、同定、菌量測定を行なう。分離菌のうち起炎菌と推定されるものについては東北大学抗酸菌病研究所内科へ送付し、一括して MIC 測定を行なった。MIC 測定は CFIX と AMPC の両方について MIC 2000 system (Dynatech laboratories inc.) を用いた液体培地希釈法により行なった⁹⁾。

3) 副作用

検討薬剤との因果関係が否定できない随伴症状について、その症状、程度、出現・消失の時期、処理、経過、検討薬剤との関連性などを主治医のコメントとともにできる限り詳細に記載することとした。

4) 臨床検査の実施

原則として投与開始前、投与 4 日目、8 日目、15 日目または投与終了・中止時に Table 2 に示した項目について検査を実施することとした。さらに、プロトロンビン時間、総ビリルビン、クームス試験、血清電解質などは必要と認められる場合に実施することとした。なお、投与開始以降に異常値が認められた場合は、正常値または投与前値に復するまで追跡することとした。

7. 解析対象例の検討

本試験薬剤を投与した全例について、試験終了後 key code 開封前に個々の症例の有効性、安全性および有用性の採否をコントローラーおよび小委員会 (構成委員：今野 淳、長濱文雄、小野寺壮吉、鈴木 明、田村昌士、武部和夫、斎藤 玲、平賀洋明、大泉耕太郎、林 泉、渡辺 彰、青沼清一) で検討し、解析対象例を決定した。

8. 小委員会による判定

コントローラーにより薬剤割付け番号および主治医による効果判定記載部分を切り取られた調査票と胸部レ線所見をもとにして小委員会採用症例について診断名、基礎疾患・合併症、重症度判定、効果判定 (臨床効果、細菌学的効果)、安全性判定および有用性判定を実施した。

1) 胸部レ線所見の読影

試験が終了した全症例の薬剤投与前、中、後のすべての胸部レ線フィルムを上記小委員が、過去に実施した比較試験の場合と同く同一の基準により⁶⁾ 読影し採点した。全フィルムの採点終了後これを各患者個人ごとに撮

Table 2 Schedule of laboratory test

Item	Before	4th day	8th day	15th day
Chest roentgenography	○	○	○	○
RBC	○		○	○
Hb	○		○	○
Ht	○		○	○
WBC	○	○	○	○
Differential counts of WBC	○	○	○	○
Platelet	○		○	○
S-GOT	○		○	○
S-GPT	○		○	○
Al-P	○		○	○
BUN	○		○	○
S-Creatinine	○		○	○
Urinalysis (Protein, Sediment)	○		○	○
ESR (1hr)	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
Mycoplasma antibody (CF or HA)	○			○
Cold hemagglutinin titer	○			○

影日時の順に整理し、これら点数を参考にして改善の程度を評価した。

2) 診断名

胸部レ線像およびその他の症状、所見より肺炎と診断された症例のなかで、マイコプラズマ抗体価がペア血清で投与前後に4倍以上の上昇を認めるか、HA法で320倍以上あるいはCF法で64倍以上を示す症例はマイコプラズマ肺炎とした。また、マイコプラズマ抗体価正常例で寒冷凝集反応がペア血清で投与前後に4倍以上の上昇を認めるか、あるいは512倍以上を示した場合は原発性異型肺炎とした。

3) 重症度

採用症例については薬剤投与前の臨床症状・所見および胸部レ線フィルム上の点数により重症度(重症, 中等症, 軽症の3段階)を判定した。

4) 臨床効果

薬剤投与前・中・後における臨床症状・所見および胸部レ線フィルムの改善度や改善のパターンを勘案し臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階に判定した。

5) 細菌学的効果

治療前後に喀痰から分離された起炎性をもつと推定される細菌を起炎菌とし、下記基準により消失, 菌交代, 減少, 不変の4段階に判定した。

消失: 起炎菌が消失したものの。また喀痰が出なくなるか、1日4ml以下となり、その性状が粘性(M)になったもの

菌交代: 起炎菌は消失したが、異種菌が検出され、喀痰の量・性状その他臨床所見の推移から起炎性をもつと推定されたもの

減少: 同一菌種の起炎菌が再検され、菌量が明らかに減少したか、喀痰の減少、喀痰性状の推移に改善の傾向が認められたもの

不変: 同一菌種の起炎菌が再検され、菌量が減少せず、喀痰量・性状に改善傾向が認められなかったもの

なお、2種以上の起炎菌が認められ、その一部の菌のみが消失した場合は「部分消失」とすることとした。また、投与前起炎菌が認められず投与後有意菌が出た場合は投与後出現菌として取り扱うこととした。

6) 安全性の判定

主治医が記載した内容を基にして副作用の有無について検討した。

臨床検査値異常は主治医が判定したものおよび各施設の正常値を逸脱したものについて臨床的意義を検討し、また検討薬剤との関係の有無(有, 疑, 無, 不明の4段階)の判定も行なった。

上記投与経過中、あるいは終了後に出現した副作用と

Table 3 Criteria for usefulness judgement
—Committee members—

Safety judgement	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Excluded
No problem	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	
Slightly significant	Useful	Useful	Useless	Useless	
Moderately significant	Slightly useful	Useless	Useless	Should not be used	Should not be used
Severely significant	Should not be used				

臨床検査値異常の判定を勘案して検討薬剤の安全性判定を下記の基準により4段階で行なった。

問題なし：副作用や臨床検査値の変動が認められないもの。またはみられても一過性で継続投与は可能であり、特別な対症療法も必要とせず、臨床的に問題なしと判断されるもの。

やや問題あり：副作用の出現や臨床検査値の変動がみられたものの継続投与は可能で特別な対症療法を必要としなかったが、臨床的にやや問題ありと判断されるもの。

問題あり：副作用の出現や臨床検査値の異常変動により検討薬剤の投与を中止し、特別な対症療法を必要とするなど臨床的に問題ありと判断されるもの。

大いに問題あり：出現した重篤な副作用や臨床検査値の異常変動により直ちに投与を中止し、特別な対症療法を行なうも後遺症が残ったり、死亡に至るなど臨床的に非常に問題ありと判断されるもの。

なお、肝機能検査項目(S-GOT, S-GPT, AI-P)または腎機能検査項目(BUN, S-Cr, 尿一般検査)のうち、それぞれ各1項目以上が実施してあれば安全性は採用し、肝機能または腎機能検査のいずれかの検査項目が未実施であれば臨床検査不十分とし、安全性は不採用とした。

6) 有用性の判定

上記基準に基づいて判定された臨床効果と安全性を勘案し、Table 3の基準に従って極めて有用、有用、やや有用、有用でない、使用すべきでないの5段階に判定した。

9. 主治医による判定

投与前の感染症重症度、臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性の判定を各主治医の判断により行なった。

10. 症状・所見および検査改善度の区分

各主治医が記録した下記14項目の症状・所見および検査成績の推移を投与前、投与4日目、8日目および15日目に下記の区分で検討した。

- 1) 体温(1日最高体温): 39°C以上, 38°C台, 37°C台, 36°C台以下の4段階
- 2) 咳嗽:(+), (+), (-)の3段階
- 3) 喀痰量(1日量):(++), (+), (±), (-)の4段階
- 4) 喀痰性状:P, PM, M, (-)の4段階
- 5) 喀痰血性の有無:(+), (-)の2段階
- 6) 呼吸困難:(++), (+), (-)の3段階
- 7) 胸痛:(++), (+), (-)の3段階
- 8) 胸部ラ音:(++), (+), (-)の3段階
- 9) 脱水症状:(++), (+), (-)の3段階
- 10) チアノーゼ:(++), (+), (-)の3段階
- 11) 胸部レ線所見:0~10点の11段階
- 12) WBC(/mm³):20,000以上, 20,000未満~12,000, 12,000未満~8,000, 8,000未満の4段階
- 13) 赤沈(1時間値):60mm以上, 40~59mm, 20~39mm, 19mm以下の4段階
- 14) CRP:(5+)以上, (4+)~(3+), (2+)~(+), (±)~(-)の4段階

11. Key code の開封

小委員会により上記の検討がなされた後、その判定内容を各研究施設の試験担当医師に連絡し、了解を得てすべてのデータを固定した。しかる後にコントローラーによりkey codeが開封されて次項に述べる解析を行なった。

12. 解析処理

各患者の臨床成績調査票の記載事項および小委員会による判定成績に基づいてCFIX投与群, AMPC投与群の2群間における症例構成、患者の背景因子、臨床効果、症状・所見の改善度、起炎菌、細菌学的効果、副作

用、臨床検査値の変動、安全性、有用性などの比較が実施された。

これらの解析方法として、症例構成、患者背景の検討では分割表 χ^2 検定 (χ_0^2)、FISHER の直接確率計算法 (P_0)、MANN-WHITNEY のU検定 (Z_0) を用いた。臨床効果、細菌学的効果、安全性、有用性については MANN-WHITNEY のU検定を用い、有効率、菌消失率、安全率および有用率はそれぞれ「著効+有効」、「消失+菌交代」、「問題なし」および「極めて有用+有用」について算出し、それらについては分割表 χ^2 検定または FISHER の直接確率計算法を用いた。症状・所見の改善度については MANN-WHITNEY のU検定を用い、また一段階以上の改善を「改善」として改善率を算出し、その検討については分割表 χ^2 検定または FISHER の直接確率計算法を用いた。症状・所見の残存率については生命表解析の一法である logrank test を用いた。副作用、臨床検査値の異常変動例については分割表 χ^2 検定または FISHER の直接確率計算法を用いた。有意水準は両側 5% とした。

なお、以上すべての項目について「不明」は率の計算

および検定には加えなかった。

II. 成績

本試験で CFIX あるいは AMPC の投与された症例は Table 4 に示したとおり CFIX 群 108 例、AMPC 群 114 例の計 222 例であった。

有効性の解析はこれら 222 例のうち、肺炎と認められなかった対象外疾患 31 例、感染症状不明確 3 例、重篤な疾患で経口剤治療としては不適格な 1 例、重篤な基礎疾患を有する 1 例、CFIX または AMPC が前投与薬剤として投与された 4 例、本試験投与薬剤が前投薬として投与された 2 例、初回投与後来院しなかった 3 例、72 時間未満で投与中止した 3 例、投与終了時の臨床症状・所見の欠損 1 例、ステロイドを新規併用した 1 例の計 50 例 (CFIX 群 26 例、AMPC 群 24 例) を除外した 172 例 (CFIX 群 82 例、AMPC 群 90 例) について行なった。

安全性の解析は全例 222 例のうち重篤な基礎疾患を有する 1 例、本試験投与薬剤が前投薬として投与された 2 例、初回投与後来院しなかった 4 例、副作用以外の理由により 72 時間未満で投与中止した 3 例、臨床検査不

Table 4 Breakdown of total patients submitted to efficacy or safety evaluation

	No. of patients excluded from statistical analysis of	No. of patients included in statistical analysis of	Statistical test
Total No. of patients CFIX 108 AMPC 114 Total 222	Efficacy CFIX 26 AMPC 24 Total 50	Efficacy CFIX 82 AMPC 90 Total 172	N.S.
	Safety CFIX 8 AMPC 6 Total 14	Safety CFIX 100 AMPC 108 Total 208	N.S.
	Usefulness CFIX 26 AMPC 26 Total 52	Usefulness CFIX 82 AMPC 88 Total 170	N.S.

自分の3例, ステロイドを新規併用した1例の計14例 (CFIX群8例, AMPC群6例) を除外した208例 (CFIX群100例, AMPC群108例) について行なっ

た。有用性の解析は有効性および安全性ともに判定された70例 (CFIX群82例, AMPC群88例) について行

った。以上の有効性, 安全性および有用性判定から除外された症例の割合については両群間で有意差は認められなかつた。除外理由を Table 5 に示した。

1. 患者背景因子

1) 診断名

小委員会により判定された診断名の内訳を Table 6 示した。小委員会の診断では細菌性肺炎135例 (CFIX群66例, AMPC群69例), 肺化膿症3例

(CFIX群2例, AMPC群1例), マイコプラズマ肺炎21例 (以下MP肺炎, CFIX群8例, AMPC群13例) および原発性異型肺炎13例 (以下PAP, CFIX群6例, AMPC群7例) であり, 疾患別症例分布に関しては両群間に有意な差は認められなかつた。

以下の解析に際しては, 全症例を一括して行なうとともに必要に応じて細菌性肺炎とMP肺炎およびPAPに層別して実施した。なお, この場合肺化膿症については, 細菌性肺炎に加えて解析を行なうこととした。

2) 性, 年齢, 体重, 入院・外来区分, 先行抗菌剤・併用薬の有無, 治療開始病日

対象患者の性, 年齢, 入院・外来の各項目については Table 7 に示すとおり両群間に有意差は認められなかつたが, 体重の分布に関してCFIX群においてAMPC群に比べ重い患者が多い傾向を示した ($P < 0.10$)。

Table 5 Distribution of patients excluded from each evaluation

Reasons	Efficacy		Safety		Usefulness	
	CFIX	AMPC	CFIX	AMPC	CFIX	AMPC
Deviated diagnosis from protocol	14 ^{a, b)}	17 ^{c)}			14 ^{a, b)}	17 ^{c)}
Symptoms of infection unclear	1	2			1	2
Severe condition to treatment with test drug	1				1	
Severe underlying disease	1		1		1	
Pretreatment with CFIX or AMPC	2	2			2	2
Pretreatment with test drug	1	1	1	1	1	1
No revisit to hospital	3		3	1 ^{c)}	3	
Administration period less than 72 hours	2	1	2 ^{a)}	1	2	1
Lack of data at the end of administration	1				1	
Data lack in laboratory findings in liver and renal functions			1 ^{b)}	2		2
Newly combined with steroid		1		1		1
Total	26	24	8	6	26	26

a)-c) the same cases

Table 6 Classification of diagnosis
(All patients adopted by committee members)

Diagnosis \ Drug	CFIX	AMPC	Total
Bacterial pneumonia	66	69	135
Lung abscess	2	1	3
Mycoplasmal pneumonia	8	13	21
Primary atypical pneumonia (PAP)	6	7	13
Total	82	90	172
Statistical test	N.S.		

Table 7 Patients' background (All patients adopted by committee members)

Item	Drug No. of patients	CFIX	AMPC	Statistical test	
		82	90		
Sex	Male	43	49	N.S.	
	Female	39	41		
Age (yrs.)	≤19	2	2	N.S.	
	20~29	11	13		
	30~39	19	22		
	40~49	11	5		
	50~59	8	11		
	60~69	15	22		
	70~79	13	10		
	80≤	3	5		
Body weight (kg)	≤39	1	4	P<0.10 (Z ₀ =1.721)	
	40~49	18	26		
	50~59	38	38		
	60≤	24	19		
	Unknown	1	3		
in- or out-patient	out	32	32	N.S.	
	in	48	56		
	in → out	1	1		
	out → in	1	1		
Day from attack of disease to study treatment	≤ 7	57	59	N.S.	
	8~14	13	19		
	15≤	11	8		
Pretreatment with antibiotics	Absent	79	82	N.S.	
	Present	3	6		
	Unknown	0	2		
	Penicillins	0	1	—	
	Cephems	2	3		
Macrolides	1 ^{a)}	1			
Tetracyclines	1 ^{a)}	1			
Combined drug	Absent	69	69	N.S.	
	Present	13	21		
	Adrenocorticoids	1 ^{b)}	1	—	
	Antituberculous drugs	0	1		
	Analgesic and anti-inflammatory drugs	7 ^{c,d)}	10 ^{e,d)}		
Antiinflammatory enzyme preparations	8 ^{b,c,d)}	11 ^{e,d)}			
Severity	by committee members	Mild	38	45	N.S.
		Moderate + Severe	44	45	
	by doctors in charge	Mild	34	27	N.S.
		Moderate + Severe	48	63	
Underlying disease & complication (by committee members)	Respiratory tract	17	12	N.S.	
	Other than respiratory tract	10	21		
	Absent	55	57		

^{a-d)} the same cases

Table 8-1 Symptoms and signs before study treatment (All patients adopted by committee members)

Item	Diagnosis Drug No. of patients	Total			Bacterial pneumonia Lung abscess			Mycoplasmal pneumonia PAP		
		CFIX	AMPC	Statistical test	CFIX	AMPC	Statistical test	CFIX	AMPC	Statistical test
		82	90		68	70		14	20	
Body temperature (°C)	<37	22	21	N.S.	18	20	N.S.	4	1	N.S.
	37~	27	40		26	31		1	9	
	38~	26	23		21	16		5	7	
	≥39	7	6		3	3		4	3	
Cough	-	7	5	N.S.	7	4	N.S.		1	N.S.
	+	39	44		32	38		7	6	
	#	36	41		29	28		7	13	
Volume of sputum	-	16	21	N.S.	14	17	P<0.10 (Z ₀ =1.657)	2	4	N.S.
	±	24	34		19	29		5	5	
	+	33	26		29	20		4	6	
	#	8	7		6	4		2	3	
	Unknown	1	2					1	2	
Appearance of sputum	-	6	7	N.S.	6	7	N.S.			N.S.
	M	16	22		14	16		2	6	
	PM	32	33		25	28		7	5	
	P	28	28		23	19		5	9	
Dyspnea	-	67	72	N.S.	55	55	N.S.	12	17	N.S.
	+	15	13		13	11		2	2	
	#		4			3			1	
	Unknown		1			1				
Chest pain	-	51	63	N.S.	40	47	N.S.	11	16	N.S.
	+	26	18		24	14		2	4	
	#	5	8		4	8		1		
	Unknown		1			1				
Râles	-	30	31	N.S.	26	26	N.S.	4	5	N.S.
	+	39	48		35	37		4	11	
	#	13	10		7	6		6	4	
	Unknown		1			1				
Dehydration	-	75	80	N.S.	63	62	N.S.	12	18	N.S.
	+	6	6		5	4		1	2	
	#		3			3				
	Unknown	1	1			1				
Cyanosis	-	78	83	N.S.	66	64	N.S.	12	19	N.S.
	+	3	5		2	5		1		
	#		1						1	
	Unknown	1	1			1				
WBC (/mm ³)	<8,000	37	41	N.S.	29	32	N.S.	8	9	N.S.
	8,000~<12,000	29	26		24	22		5	4	
	12,000~<20,000	13	19		12	13		1	6	
	≥20,000	2	4		2	3			1	
	Unknown	1			1					
ESR (mm/hr)	≤19	10	14	N.S.	7	10	N.S.	3	4	N.S.
	20~39	19	25		18	21		1	4	
	40~59	19	12		14	11		5	1	
	≥60	32	37		27	26		5	11	
	Unknown	2	2		2	2				

また、検討薬剤投与前に他の抗生剤が投与された症例およびプロトコールで併用に条件を付した薬剤が併用された症例も両群間で有意差は認められなかった。

3) 重症度、基礎疾患・合併症

小委員会および主治医により判定された重症度を Table 7 に示した。重症例が小委員会および主治医判定とも 2 例と少なく、中等症とまとめて検定したが、いずれの区分においても両群間に有意な差は認められなかった。

基礎疾患・合併症については呼吸器疾患およびそれ以外

の合併症に分類して解析を行なったが、両群間に有意な差は認められなかった (Table 7)。

4) 投与前の症状・所見および検査成績

薬剤投与前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喀痰血性の有無、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、白血球数、赤沈、CRP、胸部レ線所見に関して全症例および細菌性肺炎・肺化膿症、MP 肺炎・PAP に層別して、それぞれ両群間で比較検討を行ない、その結果を Table 8 に示した。細菌性肺炎・肺化膿症でみた喀痰量および CRP の分布で CFIX 群に AMPC 群と比

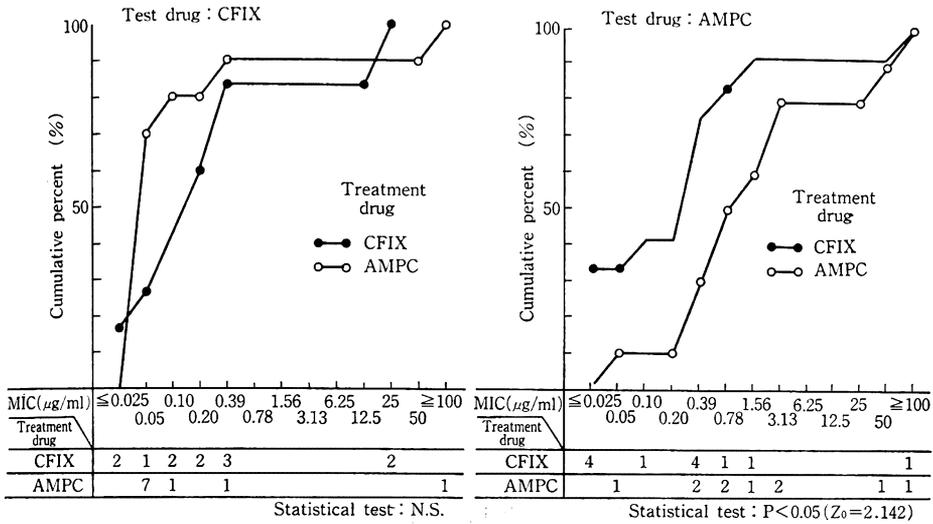
Table 8-2 Symptoms and signs before study treatment (All patients adopted by committee members)

Item	Diagnosis Drug No. of patients	Total			Bacterial pneumonia Lung abscess			Mycoplasmal pneumonia PAP		
		CFIX	AMPC	Statistical test	CFIX	AMPC	Statistical test	CFIX	AMPC	Statistical test
		82	90		68	70		14	20	
CRP	- , ±	2	3	N.S.	1	3	P<0.10 (Z ₀ =1.741)	1		N.S.
	+ ~ + 2	12	19		11	17		1	2	
	+ 3 ~ + 4	33	38		24	26		9	12	
	≥ + 5	32	28		29	22		3	6	
	Unknown	3	2		3	2				
Score of chest roentgenography	1	3	5	N.S.	3	5	N.S.			N.S.
	2	19	20		18	15		1	5	
	3	28	33		22	29		6	4	
	4	26	18		19	10		7	8	
	5	4	13		4	10			3	
	6	2	1		2	1				

Table 9 Distribution of causative organism
(All patients adopted by committee members)

Causative organism		CFIX	AMPC	Statistical test
		82	90	
Single infection	Gram(+) pathogen			N.S.
	<i>S. aureus</i>	2	1	
	<i>S. pyogenes</i>	1		
	<i>S. pneumoniae</i>	6	7	
	Gram(-) pathogen			
	<i>K. pneumoniae</i>	4	2	
<i>S. marcescens</i>	1			
<i>H. influenzae</i>	5	10		
	Sub total	19	20	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + β - <i>Streptococcus</i>	1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	
	Sub total	2	1	
	Total	21	21	
	Normal flora	56	61	
	Not tested	5	8	

Fig. 3 MIC distribution of causative organism (Inoculum size : 10^6 cells/ml)



較して高値を示す症例が多い傾向を示した ($P < 0.10$) が、その他の項目においては全症例および層別した場合でも両群間に有意な差は認められなかった。

5) 起炎菌と薬剤感受性

小委員会において投与前の喀痰より分離された菌が起炎菌と判定された症例を Table 9 に示した。172 例中細菌検査を実施できた症例は 159 例で、その内起炎菌を決定し得た症例は 42 例 (CFIX 群 21 例, AMPC 群 21 例) であった。起炎菌判明例のうち CFIX 群では単独感染 19 例, 複数菌感染 2 例, AMPC 群では単独感染 20 例, 複数菌感染 1 例であり、両群間に有意な差は認められなかった。単独感染の中では *H. influenzae* が 15 例と最も多く、次いで *S. pneumoniae* が 13 例, *K. pneumoniae* 6 例の順であり、両群間に有意な差は認め

られなかった。これら起炎菌のうち薬剤感受性検査の実施された菌は 22 株 (CFIX 群 12 株, AMPC 群 10 株) であり、 10^6 cells/ml 接種菌量における両薬剤に対する感受性分布を Fig. 3 に示した。AMPC に対する起炎菌の感受性分布は、AMPC 群の方が CFIX 群に比べ有意に低い ($P < 0.05$)、CFIX に対する感受性分布は両群間に有意な差は認められなかった。

6) 投与期間

投与期間を Table 10 に示したが、所定の 14 日間の投与を完了した症例は 172 例中 120 例 (CFIX 群 58 例, AMPC 群 62 例)、7 日以内に投与が中止された症例が 25 例 (CFIX 群 11 例, AMPC 群 14 例)、8~13 日で投与が中止された症例が 27 例 (CFIX 群 13 例, AMPC 群 14 例) 存在したが、両群間に有意差は認

Table 10 Duration of treatment and withdrawal (All patients adopted by committee members)

		Drug	CFIX	AMPC	Statistical test
			82	90	
No. of patients			82	90	N.S.
Duration of treatment (days)	14		58	62	
	8~13		13	14	
	≤ 7		11	14	
No. of patients withdrawn			24	28	
Withdrawal	Cure and improvement		7	12	
	Poor response		11	11	
	Side effect		1	3	
	Mycoplasmal pneumonia		2	1	
	Error of prescription		3		
	Changed to another clinics				1

められなかった。

投与が 14 日間完了されなかった 52 例の投与中止理由は治癒および改善 19 例 (CFIX 群 7 例, AMPC 群 12 例), 無効 22 例 (CFIX 群 11 例, AMPC 群 11 例), 副作用 4 例 (CFIX 群 1 例, AMPC 群 3 例), MP 肺炎のため中止 3 例 (CFIX 群 2 例, AMPC 群 1 例), 処方間違い 3 例 (CFIX 群 3 例) およびクモ膜下出血のため転科したもの 1 例 (AMPC 群) であった。

なお, 両群間で傾向差がみられた体重, 喀痰量および CRP については, それぞれ臨床効果に対する層別 WILCOXON 2 標本検定により偏りの影響はほとんどないことが確認された。

以上の結果より, 両群はほぼ均質で比較可能な集団であると考えられた。

2. 臨床効果

1) 小委員会判定

小委員会において全症例および細菌性肺炎・肺化膿症, MP 肺炎・PAP と層別し判定された臨床効果を Table 11 に示した。

全症例 172 例については, CFIX 群 82 例中有効 58 例 (70.7%), やや有効 13 例 (15.9%), 無効 11 例 (13.4%) で有効率は 70.7% であった。一方 AMPC 群 90 例では著効 2 例 (2.2%), 有効 64 例 (71.1%), やや有効 11 例 (12.2%), 無効 13 例 (14.4%) で有効率は 73.3% であった。著効, 有効, やや有効, 無効と判定された症例数の分布あるいは有効以上の有効率を両薬剤で比較したが, 有意な差は認められなかった。

細菌性肺炎・肺化膿症 138 例については, CFIX 群 68 例中有効 50 例 (73.5%), やや有効 11 例 (16.2%), 無効 7 例 (10.3%) で有効率 73.5%, AMPC 群 70 例

Table 11 Clinical efficacy by diagnosis

—Committee members—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Total	CFIX	82		58 (70.7)	13	11	N.S.
	AMPC	90	2 (2.2)	64 (73.3)	11	13	
Bacterial pneumonia & Lung abscess	CFIX	68		50 (73.5)	11	7	N.S.
	AMPC	70	2 (2.9)	53 (78.6)	8	7	
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CFIX	14		8 (57.1)	2	4	N.S.
	AMPC	20		11 (55.0)	3	6	

() : Cumulative %

Table 12 Clinical efficacy by severity

—Committee members—

Severity	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	CFIX	38		27 (71.1)	8	3	N.S.
	AMPC	45		36 (80.0)	6	3	
Moderate & Severe	CFIX	44		31 (70.5)	5	8	N.S.
	AMPC	45	2 (4.4)	28 (66.7)	5	10	

(.....) : Cumulative %

中著効2例(2.9%),有効53例(75.7%),やや有効8例(11.4%),無効7例(10.0%)で有効率78.6%であり,両群間に有意な差は認められなかった。

なお,MP肺炎,PAPにおいても両群間に有意な差は認められなかった。

また,重症度別に臨床効果をみた結果をTable 12に示した。軽症例ではCFIX群38例中有効27例有効率71.1%,AMPC群45例中有効36例有効率80%であっ

た。中等症・重症例ではCFIX群44例中有効31例有効率70.5%,AMPC群45例中著効2例,有効28例有効率66.7%であり,軽症および中等症・重症における臨床効果判定も両群間に有意差は認められなかった。

起炎菌を明らかにし得た42例(CFIX群21例,AMPC群21例)について,起炎菌の菌種別にみた臨床効果をTable 13に示した。全症例でみると,CFIX群21例中有効17例(81.0%),やや有効3例(14.3%),

Table 13 Clinical efficacy by causative organism
—Committee members—

Causative organism	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	
G P C	<i>S. aureus</i>	2		2			—
	AMPC	1				1	
	<i>S. pyogenes</i>	1		1			—
	AMPC	0					
Single infection	<i>S. pneumoniae</i>	6		4	2		N.S.
	AMPC	7	1	4	2		
	Sub total	9		7	2		N.S.
	AMPC	8	1	4	2	1	
G N B	<i>K. pneumoniae</i>	4		3		1	—
	AMPC	2		1	1		—
	<i>S. marcescens</i>	1			1		—
	AMPC	0					
Single infection total	<i>H. influenzae</i>	5		5			N.S.
	AMPC	10		7 (70.0)	2	1	
	Sub total	10		8 (80.0)	1	1	N.S.
	AMPC	12		8 (66.7)	3	1	
Single infection total	CFIX	19		15 (78.9)	3	1	N.S.
	AMPC	20	1 (5.0)	12 (65.0)	5	2	
<i>S. aureus</i> + β - <i>Streptococcus</i>	CFIX	1		1			—
AMPC	0						
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CFIX	1		1			—
AMPC	1				1		
Polymicrobial infection total	CFIX	2		2			—
	AMPC	1			1		
Total	CFIX	21		17 (81.0)	3	1	N.S.
	AMPC	21	1 (4.8)	12 (61.9)	6	2	

() : Cumulative %

無効1例(4.8%)で有効率81.0%, AMPC群21例中著効1例(4.8%), 有効12例(57.1%), やや有効6例(28.6%), 無効2例(9.5%)で有効率61.9%であった。単独感染でみると, グラム陽性菌においては *S. pneumoniae* でCFIX群6例中有効4例, やや有効2例, AMPC群7例中著効1例, 有効4例, やや有効2例であった。グラム陽性菌全体ではCFIX群9例中有効7例, やや有効2例で, AMPC群8例中著効1例, 有効4例, やや有効2例, 無効1例であった。一方グラム陰性菌においては, *H. influenzae* でCFIX群5例中5例有効で, AMPC群10例中有効7例, やや有効2例, 無効1例で有効率70.0%であった。グラム陰性菌全体ではCFIX群10例中有効8例, やや有効および無効各1例で有効率80.0%で, AMPC群12例中有効8例,

やや有効3例, 無効1例で有効率66.7%であった。複数菌感染3例ではCFIX群2例有効, AMPC群1例やや有効であった。以上いずれの成績についても両群間に有意な差は認められなかった。

2) 主治医判定

各主治医の臨床効果判定を全症例および細菌性肺炎・肺化膿症とMP肺炎・PAPに層別しTable 14に示した。全症例172例についてみると, CFIX投与群は臨床効果不明とされた1例を除く81例中著効18例(22.2%), 有効44例(54.3%), やや有効6例(7.4%), 無効13例(16.0%)で有効率76.5%, AMPC群は90例中著効22例(24.4%), 有効48例(53.3%), やや有効7例(7.8%), 無効13例(14.4%)で有効率77.8%であり, 両群間に有意な差は認められなかった。

Table 14 Clinical efficacy by diagnosis
—Doctors in charge—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Total	CFIX	81	18 (22.2)	44 (76.5)	6	13	N.S.
	AMPC	90	22 (24.4)	48 (77.8)	7	13	
Bacterial pneumonia & Lung abscess	CFIX	68	16 (23.5)	37 (77.9)	6	9	N.S.
	AMPC	70	15 (21.4)	44 (84.3)	5	6	
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CFIX	13	2 (15.4)	7 (69.2)		4	N.S.
	AMPC	20	7 (35.0)	4 (55.0)	2	7	

(): Cumulative %

Table 15 Clinical efficacy by severity
—Doctors in charge—

Severity	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	CFIX	34	7 (20.6)	21 (82.4)	2	4	N.S.
	AMPC	27	6 (22.2)	17 (85.2)	1	3	
Moderate & Severe	CFIX	47	11 (23.4)	23 (72.3)	4	9	N.S.
	AMPC	63	16 (25.4)	31 (74.6)	6	10	

(): Cumulative %

診断名で層別した場合も両群間に有意な差は認められなかった。

主治医が判定した重症度別臨床効果を Table 15 に示した。軽症および中等症・重症において両群間に有意差

は認められなかった。

3. 細菌学的効果

小委員会により細菌学的効果を判定し得た症例は 41 例 (CFIX 群 20 例, AMPC 群 21 例) で、その結果を

Table 16 Bacteriological effect

—Committee members—

Drug	No. of patients	Bacteriological effect					Statistical test
		Eradicated	Replaced	Decreased	Partially eradicated	Unchanged	
CFIX	20	20 (100)					N.S.
AMPC	21	17 (81.0)				4	

(): %

Table 17 Bacteriological effect by causative organism

—Committee members—

Causative organism	Drug	No. of strains	Bacteriological effect			Statistical test
			Eradicated	Decreased	Unchanged	
G P C	<i>S. aureus</i>	CFIX	3	3		—
	AMPC	1		1		
	<i>S. pyogenes</i>	CFIX	1	1		—
	AMPC	0				
	<i>S. pneumoniae</i>	CFIX	7	7		—
AMPC	8	8				
<i>β-Streptococcus</i>	CFIX	1	1		—	
AMPC	0					
Sub total	CFIX	12	12 (100)			N.S.
	AMPC	9	8		1	
G N B	<i>K. pneumoniae</i>	CFIX	3	3		—
	AMPC	2	2			
	<i>S. marcescens</i>	CFIX	1	1		—
	AMPC	0				
<i>H. influenzae</i>	CFIX	6	6		N.S.	
AMPC	11	8 (72.7)		3		
Sub total	CFIX	10	10 (100)			N.S.
	AMPC	13	10 (76.9)		3	
Total	CFIX	22	22 (100)			N.S.
	AMPC	22	18 (81.8)		4	

(): %

Table 18-1 Improvement of symptoms and signs

Symptoms	On day	Drug	No. of patients	Improvement							Statistical test
				Improved			Un- changed	Aggravated			
				+ 3	+ 2	+ 1		- 1	- 2	- 3	
Body temperature	4	CFIX	59	2	15	26 (72.9)	14	2			N.S.
		AMPC	71	2	10	38 (70.4)	17	4			
	8	CFIX	54	3	18	27 (88.9)	4	2			N.S.
		AMPC	60	2	17	35 (90.0)	5	1			
	15	CFIX	41	2	16	21 (95.1)	2				N.S.
		AMPC	54	3	16	32 (94.4)	2	1			
Cough	4	CFIX	74		1	30 (41.9)	43				N.S.
		AMPC	85		3	38 (48.2)	41	2	1		
	8	CFIX	67		11	36 (70.1)	20				AMPC > CFIX P < 0.10 (Z ₀ = 1.727)
		AMPC	74		19	41 (81.1)	13	1			
	15	CFIX	54		18	25 (79.6)	11				N.S.
		AMPC	64		27	30 (89.1)	7				
Volume of sputum	4	CFIX	65		2	36 (58.5)	26	1			CFIX > AMPC P < 0.05 (Z ₀ = 2.035) P < 0.10 (χ ₀ ² = 3.260)
		AMPC	70		2	27 (41.4)	37	3	1		
	8	CFIX	60	2	15	33 (83.3)	9	1			N.S.
		AMPC	58	1	13	38 (89.7)	6				
	15	CFIX	48	4	23	19 (95.8)	1	1			CFIX > AMPC P < 0.05 (Z ₀ = 2.065)
		AMPC	51	2	15	33 (98.0)	1				
Appearance of sputum	4	CFIX	75	2	2	32 (48.0)	39				N.S.
		AMPC	83		6	28 (41.0)	48	1			
	8	CFIX	68	9	19	24 (76.5)	16				N.S.
		AMPC	71	7	19	21 (66.2)	24				

() : Cumulative %

Table 18-2 Improvement of symptoms and signs

Symptoms	On day	Drug	No. of patients	Improvement						Statistical test	
				Improved			Un- changed	Aggravated			
				+ 3	+ 2	+ 1		- 1	- 2		- 3
Appearance of sputum	15	CFIX	55	13	24	11 (87.3)	7			CFIX > AMPC P < 0.10 (Z ₀ = 1.919)	
		AMPC	62	10	19	22 (82.3)	11				
Dyspnea	4	CFIX	16			13 (81.3)	2	1		N.S.	
		AMPC	19		2	11 (68.4)	4	2			
	8	CFIX	15			13 (86.7)	1	1		N.S.	
		AMPC	16		2	13 (93.8)	1				
	15	CFIX	9			9 (100.0)				N.S.	
		AMPC	16		3	12 (93.8)	1				
Chest pain	4	CFIX	28		1	15 (57.1)	12			N.S.	
		AMPC	27		3	13 (59.3)	10	1			
	8	CFIX	31		5	23 (90.3)	2	1		N.S.	
		AMPC	22		5	16 (95.5)	1				
	15	CFIX	27		5	20 (92.6)	1	1		N.S.	
		AMPC	18		4	14 (100.0)					
Râles	4	CFIX	48			22 (45.8)	25	1		N.S.	
		AMPC	56			30 (53.6)	24	2			
	8	CFIX	47		7	31 (80.9)	9			N.S.	
		AMPC	53		4	44 (90.6)	4	1			
	15	CFIX	41		9	29 (92.7)	3			N.S.	
		AMPC	43		6	34 (93.0)	2	1			
WBC	4	CFIX	32	1	4	18 (71.9)	4	5		N.S.	
		AMPC	41	1	12	21 (82.9)	3	4			

() : Cumulative %

Table 18-3 Improvement of symptoms and signs

Symptoms	On day	Drug	No. of patients	Improvement							Statistical test
				Improved			Un-changed	Aggravated			
				+ 3	+ 2	+ 1		- 1	- 2	- 3	
WBC	8	CFIX	41	2	11	15 (68.3)	10	3		AMPC>CFIX P<0.10 ($\chi^2=3.488$)	
		AMPC	41	3	11	22 (87.8)	3	2			
	15	CFIX	33	2	10	16 (84.8)	4	1		N.S.	
		AMPC	35	3	13	16 (91.4)	3				
ESR	4	CFIX	49		1	18 (38.8)	19	10	1	N.S.	
		AMPC	51		2	14 (31.4)	26	8	1		
	8	CFIX	58	2	11	23 (62.1)	18	3	1	N.S.	
		AMPC	61	2	11	21 (55.7)	25	1	1		
	15	CFIX	50	4	19	18 (82.0)	8		1	N.S.	
		AMPC	53	3	20	20 (81.1)	8	2			

Symptoms	On day	Drug	No. of patients	Improvement											Statistical test	
				Improved								Un-changed	Aggravated			
				+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1		-1	-2		-3
CRP	4	CFIX	49				1	5	8	10	11 (71.4)	11	2	1	N.S.	
		AMPC	57			1	1	8	6	15	10 (71.9)	11	4	1		
	8	CFIX	60		3	2	10	16	12	4	8 (91.7)	4	1		N.S.	
		AMPC	64	1		5	12	14	12	13	3 (93.8)	2	2			
	15	CFIX	52		6	9	11	11	6	3	6 (100.0)				N.S.	
		AMPC	63		6	5	14	18	8	6	4 (96.8)	2				

(): Cumulative %

Table 16 に示した。これら 41 例の細菌学的効果を比較すると、CFIX 群では 20 例全例消失し、消失率 100% であり、AMPC 群 21 例では消失 17 例、不変 4 例で消失率 81.0% であったが両群間に有意な差は認められなかった。また、複数菌感染 3 例を含む 41 例について菌

種別細菌学的効果を Table 17 に示した。全菌種の細菌学的効果は CFIX 群 22 株中全株消失、AMPC 群 22 株中消失 18 株 (81.8%)、不変 4 株 (18.2%) であり、両群間に有意な差は認められなかった。各菌種別には *H. influenzae* が最も多く 17 株で、CFIX 群 6 株中 6 株が

消失し、AMPC 群 11 株中 8 株 (72.7%) が消失し、3 株が不変であった。次に多い株は *S. pneumoniae* 15 株で CFIX 群 7 株、AMPC 群 8 株の全株が消失した。これらの菌種をグラム陽性菌と陰性菌に大別してみた場合、グラム陽性菌では CFIX 群 12 株全株消失、AMPC 群 9 株中 8 株消失、グラム陰性菌では CFIX 群 10 株全株消失、AMPC 群 11 株中 8 株消失した。以上の成績については両群間に有意差は認められなかった。

なお、投与後出現菌として判定されたものは CFIX 群では *S. pneumoniae* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株の計 2 株であり、AMPC 群では *K. pneumoniae* 1 株、*P. aeruginosa* 1 株の計 2 株であった。

4. 症状・所見および検査成績の改善度

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸

部ラ音、白血球数、赤沈、CRP および胸部レ線所見の各項目について投与前値と比べた 4 日目、8 日目および 15 日目の改善度を Table 18, 19, 20 に示した。なお、喀痰血性の有無、脱水症状およびチアノーゼは各群の有症状例数が少なかったため、改善度の対象症状から除外した。各項目のうち咳嗽の 8 日目改善度および白血球数の 8 日目改善率においては AMPC 群は CFIX 群に比べて優れる傾向 ($P < 0.10$) を示し、一方喀痰量の 4 日目改善率および喀痰性状の 15 日目改善度において CFIX 群が AMPC 群に比べて優れる傾向 ($P < 0.10$) を示し、喀痰量の 4 日目、15 日目改善度においては CFIX 群が AMPC 群に比べ有意に優れた成績を示した ($P < 0.05$)。胸部レ線所見、その他の項目の改善率、改善度においては両薬剤に有意差は認められなかった。

Table 19 Improvement of chest roentgenogram

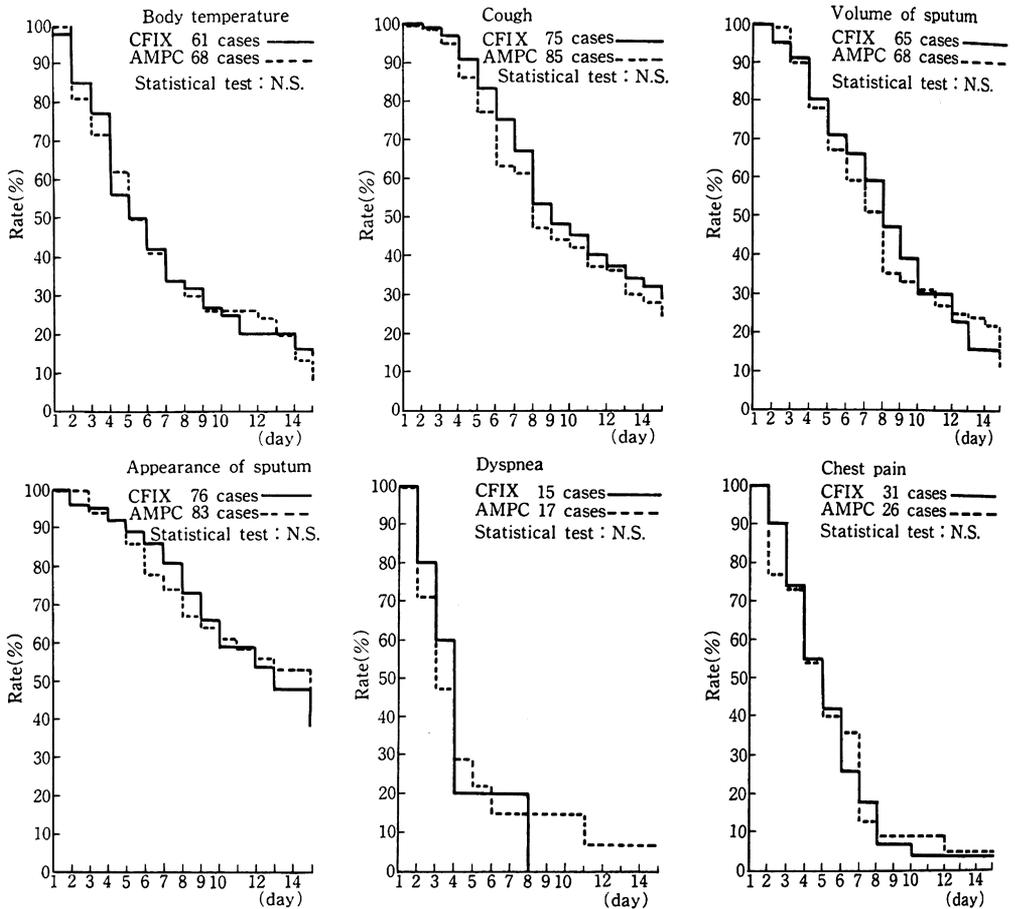
	Drug	No. of patients	Improvement									Statistical test
			Improved					Un-changed	Aggravated.			
			+5	+4	+3	+2	+1		-1	-2	-3	
Day 4	CFIX	55			1	15	22 (69.1)	7	7	2	1	N.S.
	AMPC	63			1	11	26 (60.3)	16	4	5		
Day 8	CFIX	69		2	11	19	25 (82.6)	10	2			N.S.
	AMPC	75		1	14	26	24 (86.7)	8	2			
Day 15	CFIX	54	2	8	12	19	9 (92.6)	3	1			N.S.
	AMPC	63	2	6	19	19	15 (96.8)	1	1			

() : Cumulative %

Table 20 Changes in distribution of severity of chest roentgenogram

	Drug	No. of patients	Degree							Statistical test	
			0	1	2	3	4	5	6		7
Pretreatment	CFIX	82		3	19	28	26	4	2		N.S.
	AMPC	90		5	20	33	18	13	1		
Day 4	CFIX	55	1	17	13	8	9	5	1	1	N.S.
	AMPC	63	4	14	16	13	10	3	3		
Day 8	CFIX	69	8	34	11	9	5	2			N.S.
	AMPC	75	15	26	15	13	4	1	1		
Day 15	CFIX	54	22	21	6	3	2				N.S.
	AMPC	63	24	25	5	6	2	1			

Fig. 4-1 Rates of signs and symptoms remaining after treatment



5. 症状残存率

症状、所見および検査成績のうち最高体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、WBC、赤沈、CRP および胸部レ線所見の残存率を logrank test により検定したが、Fig. 4 に示すとおり、いずれの項目においても両群間に有意差は認めなかった。

6. 副作用、臨床検査値異常および安全性判定

1) 副作用

小委員会にて採用された副作用検討対象症例 211 例中副作用の認められた症例を Table 21 に示した。CFIX 群 101 例中 2 例 (2.0%)、AMPC 群 110 例中 7 例 (6.4%) で、両群間に有意差は認められなかった。副作用の内訳は、CFIX 群で下痢、腹痛が各 1 例であり、AMPC 群では発疹、蕁麻疹、掻痒感・心窩部痛、下痢、下痢・下腹部痛・口渇、軟便、嘔吐・腹痛の各 1 例 (延べ 11 件) であった。

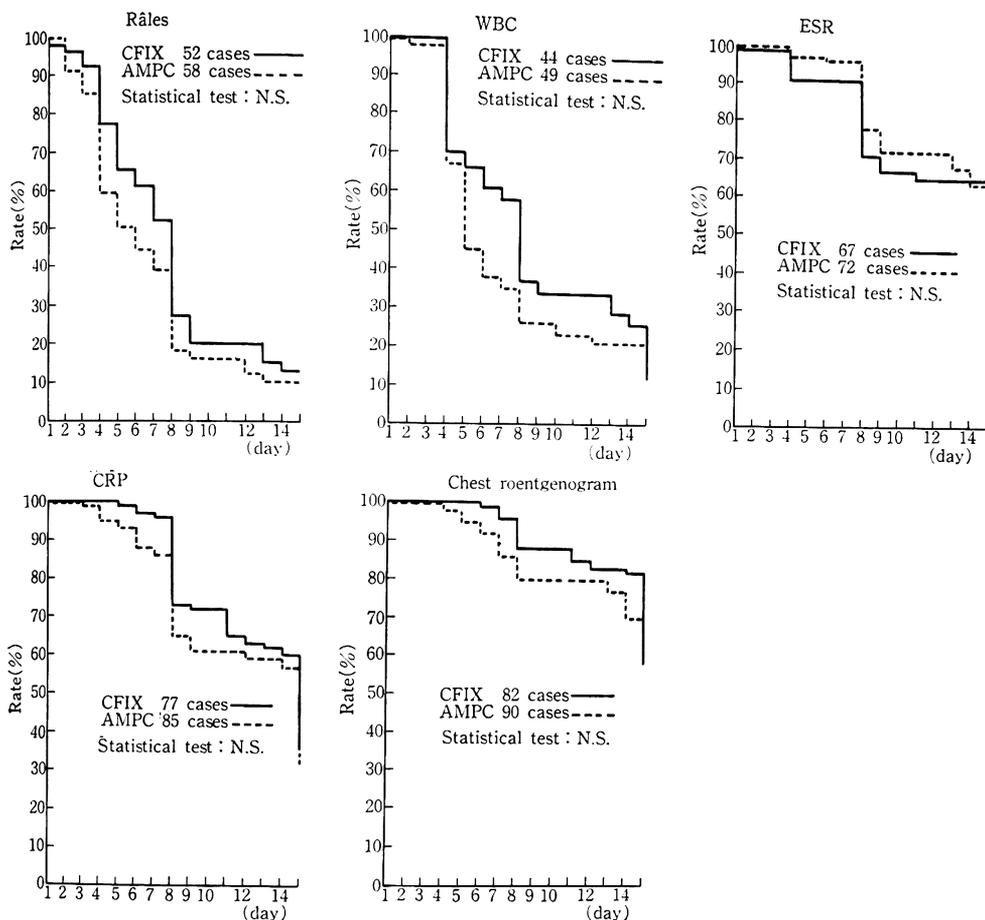
副作用出現症例のうち、副作用のため投与を中止した

症例は、CFIX 群では腹痛の 1 例で、AMPC 群では発疹、蕁麻疹、下痢・下腹部痛・口渇の各 1 例の計 3 例であった。また、CFIX 群で軽度の下痢を認め、患者の判断で中止した症例が 1 例あったが、この症例の安全性判定に関してはやや問題ありとした。なお、これら症状はいずれも中止後速やかに消失した。

2) 臨床検査値異常

小委員会により臨床検査値異常と判定された症例は CFIX 群 99 例中 17 例 (17.2%)、AMPC 群 108 例中 26 例 (24.1%) で両群間に有意差は認められなかった (Table 22)。項目ごとの検査値異常の頻度を Table 23 に示すが、最も頻度が高い項目はトランスアミナーゼであり、S-GOT 上昇は CFIX 群 88 例中 5 例 (5.7%)、AMPC 群 96 例中 8 例 (8.3%)、S-GPT 上昇は CFIX 群 89 例中 9 例 (10.1%)、AMPC 群 96 例中 12 例 (12.5%)、Al-P 上昇は CFIX 群 83 例中 4 例 (4.8%)、AMPC 群 94 例中 3 例 (3.2%) であった。次が好酸球

Fig. 4-2 Rates of signs and symptoms remaining after treatment



増多で CFIX 群 89 例中 3 例 (3.4%), AMPC 群 99 例中 8 例 (8.1%) に認められた。その他白血球数減少が AMPC 群に 3 例 (2.9%), 総ビリルビン上昇が CFIX 群に 1 例 (2.1%), BUN 上昇が CFIX 群 1 例 (1.2%), AMPC 群 1 例 (1.1%) に認められたが、両群間に有意な差は認められなかった。いずれもその程度は軽度であり、投与後追跡し得た症例では正常範囲または投与前値に回復した。

その他血液学的検査、血清電解質、尿検査などには異常は認められなかった。

3) 安全性判定

小委員会における安全性判定基準に従って判定を行なった成績を Table 24 に示した。CFIX 群 100 例中「問題なし」84 例 (84.0%), 「やや問題あり」15 例 (15.0%), 「問題あり」1 例 (1.0%) で安全率 84.0% であった。一方、AMPC 群 108 例中「問題なし」83 例 (76.9%), 「やや問題あり」22 例 (20.4%), 「問題あ

り」3 例 (2.8%) で安全率 76.9% であり、両群間に有意差は認められなかった。

小委員会で採用された症例の主治医による安全性判定を Table 25 に示したが、小委員会判定同様両群間に有意差は認められなかった。

なお、臨床検査不十分のため、安全性判定から除外された 3 例 (CFIX 群 1 例, AMPC 群 2 例) については、副作用症状は認められなかった。

7. 有用性判定

小委員会により臨床効果および安全性判定を勘案して判定された有用性の結果を全症例および細菌性肺炎・肺化膿症, MP 肺炎・PAP に層別して Table 26 に示した。

全症例では、CFIX 群 82 例中「有用」57 例 (69.5%), 「やや有用」13 例 (15.9%), 「有用でない」12 例 (14.6%) で有用率は 69.5% であった。一方 AMPC 群は 88 例中「極めて有用」2 例 (2.3%), 「有用」62 例 (70.5

Table 21 Side effects

Drug	CFIX		AMPC	
No. of patients evaluated for side effects	101		110	
No. of patients with side effects	2 (2.0%)		7 (6.4%)	
Statistical test	N.S.			
Study treatment	Continued	Withdrawn	Continued	Withdrawn
	1	1	4	3
Eruption				1
Urticaria				1
Itching · Epigastric pain			1	
Diarrhea	1		1	
Diarrhea · Abdominal pain · Thirst				1
Stool's loose			1	
Abdominal pain		1		
Abdominal pain · Vomiting			1	

Table 22 Abnormal laboratory findings

Drug	CFIX	AMPC	Statistical test
No. of patients evaluated for laboratory findings	99	108	
No. of patients with abnormal laboratory findings	17 (17.2%)	26 (24.1%)	N.S.
Leukopenia		3	—
Eosinophilia	3	8	
Elevated GOT	1	1	
Elevated GPT	3	5	
Elevated GOT · GPT	4	5	
Elevated GOT · GPT · Al-P		2	
Elevated GPT · Al-P	1		
Elevated Al-P	3	1	
Elevated BUN		1	
Elevated GPT · BUN	1		
Elevated T-Bil.	1		

%), 「やや有用」 5例 (5.7%), 「有用でない」 18例 (20.5%), 「使用すべきでない」 1例 (1.1%) で有用率は 72.7% であり両群間に有意差は認められなかった。なお、臨床検査不十分のため安全性除外となった症例は、副作用なしのため安全性問題なしとして有用性判定を仮に行なうと、AMPC 群有用 1例、有用でない 1例であった。

細菌性肺炎・肺化膿症では、CFIX 群 68例中「有用」 49例 (72.1%), 「やや有用」 11例 (16.2%), 「有用でない」 8例 (11.8%) で有用率 72.1% であった。AMPC 群 68例では「極めて有用」 2例 (2.9%), 「有用」 51

例 (75.0%), 「やや有用」 4例 (5.9%), 「有用でない」 10例 (14.7%), 「使用すべきでない」 1例 (1.5%) で有用率 77.9% であり両群間に有意差は認められなかった。

MP 肺炎・PAP においても同様に両群間に有意差は認められなかった。

また小委員会判定の行なわれた症例における主治医の有用性判定を Table 27 に示した。

全症例に対し、CFIX 群 81例中「極めて有用」 27例 (33.3%), 「有用」 33例 (40.7%), 「やや有用」 8例 (9.9%), 「有用でない」 13例 (16.0%) であり有用率

Table 23 Abnormal findings in laboratory tests

Abnormal findings	CFIX		AMPC		Statistical test
	No. of patients evaluated	No. of patients with abnormal findings	No. of patients evaluated	No. of patients with abnormal findings	
Leukopenia	94	0	105	3 (2.9%)	N.S.
Eosinophilia	89	3 (3.4%)	99	8 (8.1%)	N.S.
Elevated GOT	88	5 (5.7%)	96	8 (8.3%)	N.S.
Elevated GPT	89	9 (10.1%)	96	12 (12.5%)	N.S.
Elevated Al-P	83	4 (4.8%)	94	3 (3.2%)	N.S.
Elevated T-Bil.	48	1 (2.1%)	59	0	N.S.
Elevated BUN	86	1 (1.2%)	93	1 (1.1%)	N.S.

Table 24 Safety judgement
—Committee members—

Drug	No. of patients	Safety judgement				Statistical test
		No problem	Slightly significant	Moderately significant	Severely significant	
CFIX	100	84 (84.0)	15	1		N.S.
AMPC	108	83 (76.9)	22	3		

() : %

Table 25 Safety judgement
—Doctors in charge—

Drug	No. of patients	Safety judgement				Statistical test
		No problem	Slightly significant	Moderately significant	Severely significant	
CFIX	99	92 (92.9)	7			N.S.
AMPC	107	94 (87.9)	10	3		

() : %

は74.1%であった。一方 AMPC 群 87 例中「極めて有用」18 例 (20.7%), 「有用」47 例 (54.0%), 「やや有用」12 例 (13.8%), 「有用でない」10 例 (11.5%) で有用率は 74.7% であり両群間に有意差は認められなかった。

細菌性肺炎・肺化膿症では, CFIX 群 68 例中「極めて有用」25 例 (36.8%), 「有用」26 例 (38.2%), 「やや有用」8 例 (11.8%), 「有用でない」9 例 (13.2%) で有用率は 75.0% であった。AMPC 群では 67 例中「極めて有用」12 例 (17.9%), 「有用」43 例 (64.2%),

「やや有用」9 例 (13.4%), 「有用でない」3 例 (4.5%) で有用率は 82.1% であり両群間に有意な差は認められなかった。

MP 肺炎・PAP についても両群間に有意な差は認められなかった。

III. 総括ならびに考按

近年, 注射用セフェム系抗生剤においては, グラム陰性菌への抗菌スペクトルの拡大, 抗菌力の増強, β -lactamase に対する安定性の向上, さらには体内動態に特徴を有するいわゆる第3世代のセフェム剤が種々開発さ

Table 26 Usefulness judgement by diagnosis
—Committee members—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Usefulness judgement					Statistical test
			Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Should not be used	
Total	CFIX	82		57 (69.5)	13	12		N.S.
	AMPC	88	2 (2.3)	62 [1] (72.7)	5	18 [1]	1	
Bacterial pneumonia & Lung abscess	CFIX	68		49 (72.1)	11	8		N.S.
	AMPC	68	2 (2.9)	51 (77.9)	4	10	1	
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CFIX	14		8 (57.1)	2	4		N.S.
	AMPC	20		11 (55.0)	1	8		

(): Cumulative %

Table 27 Usefulness judgement by diagnosis
—Doctors in charge—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Usefulness judgement					Statistical test
			Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Should not be used	
Total	CFIX	81	27 (33.3)	33 (74.1)	8	13		N.S.
	AMPC	87	18 (20.7)	47 (74.7)	12	10		
Bacterial pneumonia & Lung abscess	CFIX	68	25 (36.8)	26 (75.0)	8	9		N.S.
	AMPC	67	12 (17.9)	43 (82.1)	9	3		
Mycoplasmal pneumonia & PAP	CFIX	13	2 (15.4)	7 (69.2)		4		N.S.
	AMPC	20	6 (30.0)	4 (50.0)	3	7		

(): Cumulative %

れている。

一方、経口用セフェム系抗生剤においては、cefactor, cefadroxil などが開発されて以来約 10 年間新しい薬剤は開発されなかった。この度、藤沢薬品中央研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質 CFIX は、従来の経口セフェム剤、ペニシリン剤と異なり各種 β -lactamase に安定で、グラム陽性菌、陰性菌に及ぶ広範な抗菌スペクトルを有し、特にグラム陰性菌に対し優れ

た抗菌力を示す¹⁻³⁾。また、ヒト血清中濃度は投与後約 4 時間でピークに達し、その半減期は約 2.5 時間と持続的で、投与 12 時間後でも血清中および尿中濃度が認められる⁴⁾。

本剤の一般臨床試験において、各科領域の感染症約 1,400 例について臨床検討が行なわれた⁴⁾。そのなかで呼吸器感染症 379 例についてみると、主に 1 回 100~200 mg を 1 日 2 回の投与で有効率は上気道感染症

93.8%, 下気道感染症 69.5%, 肺炎 82.4% と優れた成績であった。また、分離菌別臨床効果をみると、*S. aureus*, *S. pneumoniae* などグラム陽性菌が分離された症例では有効率が 83.3% であり、*Klebsiella*, *H. influenzae* などのグラム陰性菌分離例では 73.0% であった。

今回、我々は東北地区および北海道地区の 59 施設において、細菌性肺炎に対する CFIX の有効性、安全性、および有用性を AMPC を対照薬に二重盲検群間比較法により検討した。AMPC を対照薬に選んだのは、AMPC が経ロセフェム剤、ペニシリン剤のなかで *S. pneumoniae*, *H. influenzae* などの呼吸器感染症の起炎菌に良好な感受性を示し、呼吸器感染症（特に細菌性肺炎）に対する適応を有し、かつ今日も広く治療に用いられてその有効性および安全性が確認されていることによる。

AMPC は 1 回 500 mg を 1 日 4 回投与とした。一方、CFIX の場合は肺炎を対象とする一般臨床試験で 1 日量 200 mg 投与 45 例中 77.8%, 1 日量 400 mg 投与 42 例中 88.1% の有効率が得られている⁹。このことと先に述べた体内動態から 1 回 200 mg（力価）を 1 日 2 回投与とした。

投与方法は両薬剤の投与回数を一致させるため、CFIX 群に placebo を組み合わせ、朝と夕が実薬、昼と就寝前に placebo となるようにした。また両薬剤の外観上識別不能な placebo を組み合わせる double dummy 法にし、1 回服用分ごとに服用時期を表示した。また、肺炎という急性病態に対する倫理的配慮および試験の公平性を考慮し、初回投与には必ず実薬が投与されるようにした。

本試験の総投与例数は 222 例であったが、有効性の解析は、小委員会において 50 例が除外され細菌性肺炎・肺炎膿症 138 例、MP 肺炎・PAP 34 例の計 172 例を対象とした。除外例数が 50 例と総投与例数の約 20% に及んだが、そのなかで対象外疾患が 31 例と過半数を占めていた。その理由は二重盲検試験という性格上、客観的に肺炎と診断されるもののみを対象としたので、主治医が肺炎と診断した症例でも胸部レ線所見を小委員会で検討し、肺炎の陰影が不確実な症例や、基礎疾患・合併症のため肺炎陰影が遮蔽された症例は除外したためである。対象外疾患で最も多いのは気管支炎（19 例）であった。

患者背景因子をみると、体重および細菌性肺炎における投与前の喀痰量、CRP において CFIX 群により高値のものが分布している傾向を示した（ $P < 0.10$ ）以外は両群間に有意差はなく、ほぼ均質を集団であった。

起炎菌を決定し得た 42 例のうち感受性検査の実施された 22 株について両薬剤を比較すると、AMPC 投与群

が CFIX 投与群に比べ AMPC に対する感受性の低い菌が有意に多く分布していた。しかし CFIX に対する 22 株の MIC 分布は両群間に有意差はみられなかった。

小委員会判定、主治医判定とも疾患別、重症度別、起炎菌別臨床効果に有意な差は認められなかった。なお、背景因子で偏りのみられた体重、喀痰量、CRP の分布が臨床効果に対して影響しているか否か検定を行なったが、いずれの項目についても臨床効果にほとんど影響していなかった。

今回の成績について、CFIX の細菌性肺炎に対する有効率（73.5%）を、CFIX の一般臨床試験成績（82.4%）と比較してみると、今回の有効率がやや低いが、主治医判定でみると 84.3% の有効率でありほぼ同様の成績と考えられた。また、今回の AMPC の細菌性肺炎に対する有効率は 78.6% であり、過去に行なわれた二重盲検比較試験⁸⁻¹⁰における AMPC の有効率とほぼ同様の成績であった。

細菌学的効果を判定し得た 41 例をみると、CFIX 群は 20 例全例消失し（消失率 100%）、AMPC 群 21 例では消失 17 例、不変 4 例（消失率 81.0%）であった。不変の 4 例は *S. aureus* 1 例（AMPC の MIC : 200 $\mu\text{g/ml}$ ）、*H. influenzae* 3 例（AMPC の MIC : 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 3.13 $\mu\text{g/ml}$, 1 例不明）であった。

症状の改善度・改善率をみると、咳嗽の 8 日目改善度および白血球数の 8 日目改善率で AMPC 群が CFIX 群に比べて優れる傾向（ $P < 0.10$ ）を示し、一方、喀痰量の 4 日目改善率および喀痰性状の 15 日目改善度で CFIX 群が優れる傾向（ $P < 0.10$ ）を示し、喀痰量の 4 日目と 15 日目改善度において CFIX 群が有意に優れていた（ $P < 0.05$ ）。その他の項目および生命表解析を用いた症状残存率は両群間に有意差を認めなかった。

副作用は、CFIX 群 101 例中 2 例（2.0%）と少なく、下痢と腹痛が各 1 例ずつであった。AMPC 群は 110 例中 7 例（6.4%）にみられ、アレルギー症状または消化器症状で占められていた。

臨床検査値の異常を来したのは、CFIX 群 99 例中 17 例（17.2%）にみられ、AMPC 群 108 例中 26 例（24.1%）にみられた。多くは血清トランスアミナーゼ値の上昇であり、次いで好酸球増多となっている。

以上の副作用、臨床検査値異常の出現率は、両群間に有意差を認めなかった。

副作用および臨床検査値異常を勘案して行なった安全性判定で両群間に有意差を認めなかった。しかし、副作用が AMPC 群に多くみられたため、安全率は CFIX 群の方が高い値を示した。

臨床効果と安全性をもとにした有用性判定では、小委

員会判定, 主治医判定とも両群間に有意差はみられなかった。

以上より, 細菌性肺炎に対して CFIX 1回 200 mg, 1日2回の投与は, AMPC 1回 500 mg, 1日4回投与と比較して, 臨床効果および安全性において同等の成績が得られた。よって CFIX は1日2回投与で優れた臨床効果が期待でき, 外来患者の場合, 昼の服薬が不要である利点を考え合わせ, 細菌性肺炎の治療に際して有用な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK 027. *J. Antibiotics* 37: 790~796, 1984
- 2) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK 027, a new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 25: 98~104, 1984
- 3) NEU, U. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR 017027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 26: 174~180, 1984
- 4) 第31回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム FK 027. 1984 (横浜)
- 5) 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 榎 知果夫, 畑地康助, 仁平寛巳: MIC 2000 システムによる MIC 測定方法の検討: 日本化学療法学会標準法による MIC 測定との比較。 *Chemotherapy* 33: 537~543, 1985
- 6) 松本慶蔵, 斎藤 玲, 志摩 清, 楠 正, 小里芳頭: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究 (第二報)。 *臨床薬理* 11(1): 37~47, 1980
- 7) ABPC 耐性インフルエンザ菌感染症研究会 (世話人: 三橋 進, 松本慶蔵): 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況。 *Chemotherapy* 33: 673~681, 1985
- 8) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 肺炎, 肺化膿症を対象とした Amoxicillin と Ampicillin の臨床効果比較試験成績。 *Chemotherapy* 21: 1535~1563, 1973
- 9) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 二重盲検法による Cephadrine と Amoxicillin の肺炎に対する薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 24: 1624~1656, 1976
- 10) 塩田憲三, 三木文雄, 他: 細菌性肺炎に対する Bacampicillin と Amoxicillin の薬効比較検討成績。 *Chemotherapy* 27: 725~759, 1979

COMPARATIVE TEST OF THE EFFICACY OF CEFIXIME AND AMOXICILLIN ON PNEUMONIA BY DOUBLE BLIND METHOD

KIYOSHI KONNO¹⁾, AKIRA SAITO²⁾, KOTARO OIZUMI¹⁾, SEICHI AONUMA³⁾,
 FUMIO NAGAHAMA⁴⁾, SOKICHI ONODERA⁵⁾, AKIRA SUZUKI⁶⁾,
 MASAO TAMURA⁷⁾, KAZUO TAKEBE⁸⁾, YOHMEI HIRAGA⁹⁾,
 IZUMI HAYASHI¹⁰⁾, AKIRA WATANABE³⁾ and AKIRA SAKUMA¹¹⁾

- 1) Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis & Cancer, Tohoku University
- 2) College of Medical Technology, Hokkaido University
- 3) Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital
- 4) Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital
(Present address: Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital)
- 5) The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College
- 6) Department of Internal Medicine (Section 3), Sapporo Medical College
- 7) The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College
- 8) The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine
- 9) Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways
- 10) Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
- 11) Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

NOBUHIRO SASAKI

The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

HIROKAZU YOZAWA

Department of Internal Medicine, Asahikawa Municipal Hospital

YUJI IKEDA

Department of Internal Medicine, National Sanatorium, Dohhoku Hospital

JUTARO SHIMOMURA

Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal General Hospital

AKIRA UJIIE and MASAHIDE SHINOHARA

Department of Internal Medicine, Takikawa Municipal Hospital

KIYONOBU KIMURA

Department of Internal Medicine, Bibai Rosai Hospital

(Present address : Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital)

YOICHI GOCHO

Department of Internal Medicine, Bibai Municipal Hospital

FUMIE KONDO

Department of Internal Medicine, Mikasa Municipal General Hospital

RENSUKE KURODA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital

YUICHI SASAKI

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

TSUGUTAMI ONODERA

Department of Internal Medicine (Section 3), Sapporo Medical College

KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways

ICHIRO NAKAYAMA

The First Department of Internal Medicine, Sapporo
Hospital of Japanese National Railways

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

HIROSHI TAKAGI and KATSUO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Kohnan Hospital

AKIO HIRAYAMA and YOTARO OYAMA

Department of Internal Medicine, Tonan Hospital

MIKIYA SATO

The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Municipal Hospital

MIKIHICO TANGO

Department of Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital

KYUICHIRO SEKINE

Department of Internal Medicine, Minamiichijo Hospital

OSAMU YAJIMA

Yajima Clinic

MORIKUNI ABE

Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal General Hospital

TSUYOSHI KIKUURI and TADASHI MURAKAMI

The Second Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital

TAKESHI ASHIE, KUNIYASU KIKUURI and YASUHIRO NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Muroran Works Hospital, Nippon Steel Co.

SHINICHI OSHIMA

Department of Pneumology, Hakodate Municipal Hospital

MAKIO ISHII and HIDEO NISHIMURA

Department of Internal Medicine, Kushiro Municipal General Hospital

HAJIME WATANABE

Department of Internal Medicine, Taiheiyu Hospital

HIDETOSHI SHIBAKI and TAKEHISA CHIMOTO

Department of Internal Medicine, Kitami Red Cross Hospital

KATSUHIRO OKAMOTO and MORIO SAGARA

Department of Internal Medicine, Hirosaki Municipal Hospital

YOSHIHIRO KUMASAKA

Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital

TOYOKAZU TAMURA, KATSUMI ENDO, KEICHI SEKINO and TATSUO IRIE

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital

MITSUO MASUDA and SEIICHI MURAKAMI

The First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

KAZUO SASAKI

Department of Internal Medicine, Momoishi Hospital

YOSHIKATSU NEMOTO

The Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

KIYOSHI KAWAMORITA

The Second Department of Internal Medicine, Hachinohe Municipal Hospital

KAZUKI KONISHI

The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College

TSUKASA YOSHIDA, MASAYUKI YOSHIKAWA and KAZUO MIZUKOSHI

Department of Pneumology, Iwate Prefectural Central Hospital

NOBUHISA SATO and KAZUO TANIFUJI

Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

HIROSHI KURAMITSU, KAZUTOSHI GOMI, KATSUYOSHI MORIYA and KOTARO ITAKURA
Department of Internal Medicine, The Kitakami Saiseikai Hospital

TAKEHISA MURAKAMI

The Second Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Ofunato Hospital

MAMORU FURUTA

The Third Department of Internal Medicine, Akita Municipal General Hospital

KIICHI KAISHIO

The Second Department of Internal Medicine, Yuri Kumiai General Hospital

KAZUO SATO

Department of Internal Medicine, Satoh Hospital

MASATO HAYASHI, KUNIO SAITO, KIYOSHI ZAYASU,

KEIJI KIMURA and TATSUYA KOMARU

The Second Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

SABURO SHINDO

The Second Department of Internal Medicine, Ichinoseki Hospital

KOHSAKU NAGAI

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

MASAKO SASAKI

Department of Internal Medicine, The Research Institute for
Tuberculosis & Cancer, Tohoku University

KIKUO OHNUMA, REIKO ONO and YOSHIHIRO HONDA

Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital

YUSHI NAKAI and JUNICHI SAITO

Division of Respiratory Diseases, Tohoku Koseinenkin Hospital

FUMIO ARIJI and TOKUJI HONDA

Department of Internal Medicine, Sennan Hospital

KAZUO WAKASA

Department of Internal Medicine, Sennan Central Hospital

TERUO HASUIKE

The First Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital
of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

MORIAKI NISHINA, TSUNEO SUGAWARA, KUNIKATSU ENDO and MASAYUKI ITO

Department of Internal Medicine, Sanyudo Hospital

EIJU UMEHARA

Department of Respiratory Disease, Shirakawa Welfare General Hospital

SHIGERU TAMAKI

Department of Internal Medicine, Hoshi General Hospital

TsUGUSHI ITO

Department of Respiratory Disease, Takeda General Hospital

SHIGEO TAKIZAWA and KENKICHI SHIKANAI

Department of Pneumology, Seirei Mikatahara Hospital

Efficacy, safety and usefulness of cefixime (CFIX), a new oral cephem, in the treatment of bacterial pneumonia, were evaluated by the double-blind comparative method using amoxicillin (AMPC) as a reference drug.

Patients with bacterial pneumonia, aged 16 or older, were treated by oral administration of either 200 mg of CFIX twice a day or of 500 mg of AMPC four times a day for 14 days.

Out of a total of 222 patients thus treated, 172 patients (82 with CFIX : 90 with AMPC) were used for comparative evaluation of clinical efficacy, 208 patients (100 with CFIX : 108 with AMPC) for that of safety, and 170 patients (82 with CFIX : 88 with AMPC) for that of usefulness.

There were no significant differences in characteristics of the patients between the two treatment groups, except that susceptibility to AMPC of the causative organisms which had been isolated from the patients belonging to the AMPC treatment group was significantly lower than that of the patients treated with CFIX.

Rate of cure was 73.5% in the patients treated with CFIX, and 78.6% in those treated with AMPC. When patients with viral or mycoplasmal pneumonia were included in the evaluation, a slight degree of decline in the cure rates was observed, i. e. 70.7% with CFIX and 73.3% in the AMPC-treatment groups.

Thus, there was no difference in efficacy rates between the two treatment groups.

Decrease in amount of purulent sputum on the fourth and 15th days of the treatment was more marked in the CFIX treatment group than in the AMPC group and was statistically significant.

Bacteriological effects were examined in a total of 41 of the bacteriologically documented cases (20 patients treated with CFIX : 21 with AMPC). Rate of eradication of the causative organisms was 100% in the CFIX group and 81% in the AMPC group.

Side effects observed were mainly due to functional disturbances of gastrointestinal tracts including nausea, epigastric pain, diarrhea and so forth. Incidences were 2.0% in the CFIX group and 6.4% in the AMPC group.

Abnormalities in laboratory findings, mainly a slight degree of elevation in serum transaminases, were detected both during and after the treatment. These incidences were 17.2% in the CFIX group and 24.7% in the AMPC group. This difference between the two treatment groups in the incidence of abnormal laboratory findings was not statistically significant.

Taking efficacy and safety into consideration, the usefulness of both drugs in the treatment of bacterial pneumonia or lung abscess is estimated as follows :

CFIX was evaluated to be very useful or useful in 72.1% of the patients treated with it, and AMPC in 77.9% of the patients so treated.

From the results mentioned above, it is concluded that CFIX is one of oral cepheims with high utility in the treatment of bacterial pneumonia or lung abscess, when administered in a twice daily dosage of 200 mg.