

慢性気道感染症に対する 6315-S (Flomoxef) と  
Latamoxef との二重盲検比較試験

大泉耕太郎・斎藤 玲・長浜文雄・鈴木 明  
平賀洋明・武部和夫・田村昌士・林 泉  
渡辺 彰・青沼清一・今野 淳  
15 MOX-R 研究班委員会

池田裕次

国立療養所道北病院内科

高堀 昂

砂川市立病院内科

後町洋一

市立美唄病院内科

長浜文雄

岩見沢労災病院内科

黒田練介

岩見沢市立総合病院内科

斎藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部

鈴木 明

札幌医科大学第三内科

平賀洋明・菊地弘毅・山本朝子

札幌鉄道病院呼吸器内科

佐藤幹弥

市立札幌病院内科

富沢磨須美

北辰病院内科

関根球一郎・夏井坂徹・山岸雅彦

北海道恵愛会南一条病院内科

武部和夫

弘前大学医学部第三内科

小坂志朗・木村健一

青森県立中央病院内分泌内科

田村昌士・伊藤隆司・石川 浩

岩手医科大学第三内科

根本義勝

八戸赤十字病院第三内科

佐藤正男・道又 衛

岩手県立福岡病院第三内科

佐藤信久・谷藤一生

河南病院内科

倉光 宏・板倉康太郎・五味和俊・守屋克良

北上済生会病院内科

今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰・青沼清一

東北大学抗酸菌病研究所内科

川守田淳・小犬丸貞裕

八戸市立市民病院第二内科

吉田 司・芳沢正幸

岩手県立中央病院呼吸器科

新藤三郎

一関病院第二内科

佐藤和男

佐藤病院内科

長井弘策

古川市立病院内科

中井祐之

東北厚生年金病院呼吸器科

蓮池照夫

東北中央病院第一内科

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

伊藤亜司

竹田総合病院呼吸器科

梅原鋭寿

白河厚生総合病院呼吸器内科

香坂茂美・滝沢茂夫・百々修司・榊原良一・野口ゆづる

聖隷三方原病院内科

小川暢也\*\*

愛媛大学医学部薬理学教室

\*論文執筆者

\*\*コントローラー

Oxacephem 系抗生剤 6315-S (Flomoxef) の慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、Latamoxef (LMOX) を対照薬とする二重盲検比較試験を行なった。投与方法は両薬剤とも 1 回 1 g を 1 日 2 回、原則として 14 日間点滴静注を行い、次の結果を得た。

1) 総投与症例数は 113 症例 (6315-S 群: 58 例, LMOX 群: 55 例) であり、委員会判定により有効性評価対象として採用された症例数は 101 例 (6315-S 群: 52 例, LMOX 群: 49 例) であった。両薬剤群の除外・脱落率および患者背景要因には有意差は認められなかった。

2) 委員会判定による有効率は 6315-S 群 78.9%, LMOX 群 81.6% であり、両群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果では 6315-S 群の菌消失率は 89.7% (23 株/33 株), LMOX 群のそれは 78.9% (15 株/19 株) であったが、両群間に有意差は認められなかった。

3) 副作用は 6315-S 群にのみ 1 例 (発熱) 認められた。臨床検査値の異常変動は、各群ともに 7 例に認められた。副作用および臨床検査値異常の発現率において、両群間に有意差は認められなかった。

4) 委員会判定による有用率は、6315-S 群 75.0%, LMOX 群 79.6% であり、有用性評価においては両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、6315-S は慢性気道感染症の治療において、LMOX と同等の効果を示す有用な薬剤であると考えられた。

6315-S (Flomoxef: FMOX) は、塩野義製薬株式会社研究所で、Latamoxef (LMOX) に次いで合成された oxacephem 系の注射用抗生剤である。本剤は、LMOX のもつグラム陰性菌および嫌気性菌に対する強い抗菌力を保持しつつ、多くの第三世代系 cephem 剤の弱点であるグラム陽性菌に対する抗菌力を増強し、とくに Cefazolin (CEZ) 耐性の *Staphylococcus aureus* に対して、強い抗菌力を有している<sup>1)~5)</sup>。換言すれば、本剤は、LMOX に比し、グラム陽性菌・陰性菌および嫌気性菌に対してバランスのとれた抗菌スペクトラムを有している抗生剤である。

このような特徴を有する本剤は、*Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性菌および *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus* などのグラム陽性菌が主たる原因菌となる慢性気道感染症に対して、優れた臨床効果が期待されるので、本剤の本疾患に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で LMOX を対照薬とする二重盲検法による比較検討を行なった。対照薬に LMOX を選定した理由は、本剤が LMOX の誘導体でありかつ抗菌力の面で前述の改良がなされていること、および、LMOX が慢性気道感染症に広く使用されその臨床効果に対する評価が確定していると判断されたからである。

## I. 対象および試験方法

### 1. 対象疾患ならびに対象症例

1984 年 11 月から 1985 年 5 月までの間に東北・北海

道地区の共同研究施設 30 施設を受診した慢性気道感染症患者で、試験に参加の同意が得られた患者を対象とした。年齢は 18 歳以上の成人で膿性痰の咯出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部 X 線所見などから感染症状が明確な症例に限定し、性別は不問としたが、下記のような有効性、安全性の評価が困難な症例は除外することとした。

- ① 重篤で予後不良と思われる症例
- ② 肺癌あるいは活動性の肺結核を基礎疾患とする症例
- ③ 原因菌が 6315-S または LMOX に耐性であることが明らかな症例 (腸球菌、緑膿菌またはマイコプラズマによる感染等)
- ④ 6315-S または LMOX の皮内反応陽性例ならびにペニシリンあるいはセフェム系抗生物質に対するアレルギーの既往のある症例
- ⑤ 試験開始直前に抗菌剤が投与され、すでに症状が改善しつつある症例
- ⑥ 試験開始直前に 6315-S または LMOX が投与された症例
- ⑦ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人もしくは授乳中の婦人
- ⑧ 高度の肝・腎機能障害のある症例ならびにフロセミド製剤の併用を必要とする症例

### 2. 試験薬剤

試験薬剤は、被験薬: 6315-S, 対照薬: Latamoxef (LMOX) とともに 1 バイアル中 1 g (力価) を含有する

製剤で、いずれも薬剤名を「15 MOX-R」と表示し、1症例分として30バイアル(投与用28バイアル、保存用2バイアル)を1箱に収めた。両薬剤とも同一のバイアルに充填した上、バイアル瓶を黄色不透明のビニールフィルムで被覆し、コントローラーおよび委員会により外観、大きさ、重量、包装など識別不能の製剤であることが確認された。

### 3. 薬剤の割付け

試験薬剤は4症例分を1組とし、コントローラーが各組ごとに6315-SとLMOXが同数となるように確率化操作を経て60組割り付けた。目標症例数は120例とした。Key tableは試験終了までコントローラーが保管し、公平性の保持につとめた。

なお、コントローラーにより無作為に抽出されたサンプルについて、試験開始前および試験終了後に京都薬科大学微生物学教室において含量試験(力価測定)を行ない、両薬剤ともそれぞれ規格に合うことを確認した。

### 4. 投与量、投与方法ならびに投与期間

試験薬剤は1回1バイアル、1日2回(朝、夕)投与とし、糖液、電解質液または生理食塩液に溶解し、約1時間で点滴静注することとした。投与期間は原則として14日間としたが、重篤な副作用が発現した場合、症状が悪化した場合あるいはその他主治医が投与中止の必要を認めた場合には主治医の判断で投与を中止してよいこととした。

ただし、投与薬剤を無効として他剤に変更する場合には、無効の判定は少なくとも投与開始後72時間経過後(6バイアル投与以後)に行うこととした。

### 5. 併用薬剤

試験期間中、試験薬剤以外の抗菌性物質、副腎皮質ステロイドは併用しないこととし、非ステロイド性消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤の併用はできるだけ避けることとした。ただし、副腎皮質ステロイドは、試験開始10日以前より投与され、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、かつ試験終了時まで同量のステロイドが継続して投与される場合は差し支えないものとした。また去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤については、併用を認めることとした。ただし、いずれの場合にも併用した薬剤は必ず調査表に併用量・併用期間等を記載することとした。また、補液・強心剤などの投与、酸素吸入などの一般的処置あるいは基礎疾患に対する治療等についても必ず調査表にその内容を記載することとした。

### 6. 症状・所見の観察および臨床検査

観察項目および観察基準は下記のとおりとし、原則と

して頻回観察することとしたが、少なくとも投与前、投与開始4日目、8日目および15日目または投与終了日には必ず観察することとした。

- 1) 体温：1日4回測定(実測値)
- 2) 咳嗽：+ (睡眠が障害される程度)、+、- の3段階
- 3) 喀痰量：++ (50 ml以上)、+ (10 ml以上50 ml未満)、+ (10 ml未満の喀痰を認む)、- (喀痰なし) の4段階
- 4) 喀痰性状：膿性(P)、粘膿性(PM)、粘性(M) の3段階
- 5) 喀痰血性：+、- の2段階
- 6) 呼吸困難：+ (起坐呼吸の程度)、+、- 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

また副作用については発現日より具体的に記載することとした。

臨床検査の実施項目および実施日については、Table 1に示した。

いずれの観察項目および検査項目も所定の日に実施不可能な場合には、その日にできるだけ近い前日または翌日に実施することとした。なお、何らかの理由で14日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には、中止時点で必ず観察および臨床検査を行うこととした。

### 5. 起炎菌の検索

投与開始前、投与中(8日目)および投与終了日(通常は15日目)に各施設で喀痰培養等により菌検索を行い、その消長を検討することとし、そのうち起炎菌と推定されたものは、輸送用培地に穿刺・斜面培養後、東北大学抗酸菌病研究所 内科へ送付し、菌の同定、6315-SとLMOXの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法により測定することとした。

### 6. 主治医による評価

各主治医の判定基準により、感染症としての重症度を3段階(重症・中等症・軽症)に、細菌学的効果を4段階(消失・減少・不変・交代)に、また、臨床効果を4段階(著効・有効・やや有効・無効)に判定した。さらに臨床効果と副作用などを勘案し、試験薬剤の有用性を5段階(極めて有用・有用・やや有用・有用でない・使用すべきでない)に判定した。

### 7. 委員会による評価

Table 1 Items and schedule of laboratory tests

Items		n th day of treatment	Before	4th day	8th day	15th day	
Chest roentgenography			○	●	●	○	
Sputum culture			○		○	○	
CRP			○	○	○	○	
ESR (1 hr value)			○	○	○	○	
Mycoplasma antibody		HA	○			○	
		CF	○			○	
Cold hemagglutination			○			○	
Blood analysis	Erythrocyte		○		○	○	
	Hemoglobin		○		○	○	
	Hematocrit		○		○	○	
	Leukocyte		○	○	○	○	
	Leukogram	Basocyte		○	○	○	○
		Eosinocyte		○	○	○	○
		Stab form leucocyte		○	○	○	○
		Segmented leucocyte		○	○	○	○
		Lymphocyte		○	○	○	○
	Monocyte		○	○	○	○	
Platelet		○		○	○		
Hepatic function test	s-GOT		○		○	○	
	s-GPT		○		○	○	
	Al-P		○		○	○	
	Total bilirubin		○		○	○	
Renal function test	BUN		○		○	○	
	s-Creatinine		○		○	○	
Blood coagulation test	Prothrombin time (PT)		●		●	●	
	Activated partial thromboplastin time		●		●	●	
Urinalysis	Protein		○		○	○	
	Sugar		○		○	○	
Direct coombs' test			●			●	
Arterial blood gas	PaO <sub>2</sub>		●	●	●	●	
	PaCO <sub>2</sub>		●	●	●	●	
	PH		●	●	●	●	
Blood culture			●				

○ : Indispensable, ● : Should be performed as much as possible

#### 1) 胸部 X 線フィルムの読影

各施設から集められた全症例の胸部 X 線フィルムについて、これを各症例ごとに撮影順にならべ、慢性気道感染症の診断に供した。

#### 2) 重症度、臨床効果および細菌学的効果の判定

各施設から集められた全症例の調査表について、その薬剤番号、患者名、施設名、主治医判定の記載部分をふせたうえで、調査表に記載された投与開始前の臨床症状

・所見から重症度を 3 段階（重症・中等症・軽症）に判定した。また、調査表に記載された臨床症状・所見の推移を勘案して、臨床効果を 4 段階（著効・有効・やや有効・無効）に判定した。細菌学的効果は起炎菌を追跡し得た症例について、次の基準にしたがって、4 段階（消失・減少・不変・交代）に判定した。

(1) 消失：起炎菌が消失したもの。また、喀痰が嚥出されなくなるか、1 日 10 ml 以下と

Table 2 Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and laboratory abnormalities	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
None	++	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	-
Moderate	±	±	-	x	x
Severe	x	x	x	x	x

++ : Markedly useful, + : Useful, ± : Slightly useful, - : Useless,  
x : Should not be administered, ? : Unevaluable

なり喀痰性状が粘性 (M) になったもの。

- (2) 減少 : 同一菌種起炎菌が再検され、菌量が明らかに減少したか、喀痰量の減少、喀痰性状の推移から改善の傾向が認められたもの。
- (3) 不変 : 同一菌種起炎菌が再検され、菌量に変化なく喀痰量・性状に改善傾向が認められなかったもの。
- (4) 菌交代 : 投与後異菌種が再検され、かつ喀痰の量・性状および臨床症状の推移から起炎性をもつと推定されたもの。

### 3) 副作用・臨床検査値異常

副作用については、主治医の記載事項（症状、程度、発現時期、投与継続の可否、処置、経過等）にもとづいて試験薬剤の影響の有無を判定した。臨床検査値については、その変動を各施設の正常値と対比し、主治医の記載事項を勘案して試験薬剤との関連性の有無を判定した。

### 4) 有用性の判定

副作用・臨床検査値異常の程度を次の基準により三段階に区分し、これと臨床効果の判定結果とを組合せ、Table 2 に基づいて有用性を5段階（極めて有用・有用・やや有用・有用でない・使用すべきでない）判定した。

- (1) 軽度 : 投与経過中あるいは終了後に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。
- (2) 中等度 : 投与経過中あるいは終了後に副作用の出現や臨床検査値の異常変動により試験薬の投与を中止し、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。

- (3) 重度 : 投与経過中あるいは終了後に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。

### 8. 症状・所見、臨床検査成績の改善度

主治医が調査表に記載した各症例の症状・所見、臨床効果の指標となる臨床検査成績について Table 3 の基準にもとづいて区分し、投与開始前、投与4日目、8日目、15日目の推移を検討した。

### 9. 症例の取り扱い

Key table 開封前に、委員会およびコントローラーの協議により、試験実施要綱に抵触する症例について、除外・脱落の取り扱いを決定した。

### 10. Key code の開封、データの解析

委員会およびコントローラーにより、症例の取り扱いが決定されたのち、各施設の試験実施担当者が集まり、委員会判定事項について報告、討議され、除外・脱落、臨床効果、細菌学的効果、副作用・臨床検査値異常および有用性の各小委員会判定に異議のないことを確認し、コンピュータに入力してある全症例のデータを固定したのち、コントローラーが Key code を開封した。

なお、検討期間中に緊急に薬剤名を知る必要のあるような事態もなく、したがって、試験終了時まで開鍵されることはなかった。

データの解析は、コントローラー指導のもと、塩野義製薬株式会社解析センターが担当し、主としてノンパラメトリック法を用い、具体的には解析項目に応じて

Table 3 Grading of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37°	37°~<38°	38°~<39°	≥39°
Cough	-	+	++	
Volume of sputum (ml)	-	+ (<10ml/day)	++ (10~<50ml/day)	+++ (≥50ml/day)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	++	
Chest pain	-	+	++	
Rale	-	+	++	
Cyanosis	-	+	++	
Dehydration	-	+	++	
CRP	-	± ~ +	++ ~ +++	≥++++
ESR (mm/hr)	<20	20~<40	40~<60	≥60
WBC (×10 <sup>3</sup> )	<8.0	8.0~12.0	12.0~<20.0	≥20.0
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	≥80	<80~60	<60~40	<40
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	<49	≥49		

Table 4 Case distribution

Case	6315-S	LMOX	Statistical test
Total No. of cases	58	55	
No. of cases excluded	1	3	N.S. χ <sup>2</sup> = 1.511 df = 2 p = 0.4699
No. of cases dropped out	5	3	
No. of cases evaluated for clinical efficacy	52	49	
No. of cases evaluated for side effects	53	55	

Wilcoxon の順位和検定法, 直接確率計算法あるいは  $\chi^2$  検定法等を適用し, 両薬剤の群間比較を行なった。有意水準は両側 0.05 とした。

## II. 試験成績

### 1. 集積症例数および症例の取扱い

集積症例の内訳は Table 4 に示すように, 総投与症

例数は 113 例 (6315-S 投与群: 58 例, LMOX 投与群: 55 例) であり, このうち除外症例 4 例および脱落症例 8 例を除いた 6315-S 投与群 52 例, LMOX 投与群 49 例について背景因子および有効性・有用性の評価を行なった。除外あるいは脱落の理由は Table 5 に一括して示してあるが, 両薬剤群の除外, 脱落率に有意差は認められなかった。安全性の評価は, これら除外, 脱

Table 5 Reasons for the exclusion and the dropping out from evaluation

## 1. Exclusion

Reason	No. of cases	
	6315-S	LMOX
Disease not included in protocol	0	3
Lung abscess		(1)
Pulmonary tuberculosis		(1)
Lung cancer with infection		(1)
Double case	1	0

## 2. Drop out

Reason	No. of cases	
	6315-S	LMOX
Severe underlying disease	1	0
Irregular administration	3	0
Once a day	(2)	
Two fold doses	(1)	
Shortage in duration of administration	1	0
Concomitant therapy with steroid	0	3

落症例のうち、基礎疾患が重篤すぎるため評価不能であった1例、重複投与（本試験薬剤投与終了後、再度別の本試験薬剤を投与）の1例、投与量あるいは投与回数違反の3例、計5例を除く6315-S投与群53例、LMOX投与群55例について行なった。なお、投与量あるいは投与回数違反の3例については、別途安全性評価を行なったが解析症例には加えなかった。

## 2. 背景要因からみた両薬剤群間の均一性

有効性および有用性評価解析対象例101例について、各種の背景要因を検討した結果をTable 6～8およびFig. 1に示した。

## 1) 構成疾患 (Table 6)

対象とした慢性気道感染症をさらに基礎疾患別に分けて両薬剤群間で比較検討を行なった。6315-S投与群は気管支拡張症および肺線維症の二次感染症例の占める割

合がLMOX投与群に比較しやや多く、逆にLMOX投与群は慢性気管支炎の急性増悪および陈旧性肺結核の二次感染症例の占める割合が比較的多かったが、疾患構成においては両薬剤群間に有意差は認められなかった。

## 2) 性、年齢、体重 (Table 6)

性別構成では、LMOX投与群は、男女比1:1であったのに対して、6315-S投与群は男女比2:1と男性の方が多かった。年齢分布では、両薬剤群とも50歳以上の症例がその大半を占めていたが、6315-S投与群の方がより高齢層に分布していた。しかし、両項目ともに両薬剤群間に有意差は認められなかった。また体重分布においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

## 3) 重症度、合併症・先行抗菌剤・併用薬の有無 (Table 6)

先行抗菌剤の有無別症例構成では、先行抗菌剤「有」

Table 6 Patients characteristics

Characteristics		6315-S	LMOX	Statistical test
No. of patients		52	49	
Underlying diseases	Chronic bronchitis	8	13	N.S. $\chi^2 = 7.758$ df = 7 p = 0.3544
	Diffuse panbronchiolitis	3	4	
	Bronchiectasis	15	10	
	Pulmonary emphysema	10	8	
	Pulmonary fibrosis	6	2	
	Bronchial asthma	2	4	
	Pulmonary tuberculosis	4	7	
	Others	4	1	
Sex	Male	34	25	p = 0.1618
	Female	18	24	
Age (years)	~ 19	0	0	N.S. Z = 1.6375 p = 0.1015
	20 ~ 29	0	1	
	30 ~ 39	2	0	
	40 ~ 49	2	4	
	50 ~ 59	9	11	
	60 ~ 69	13	16	
	70 ~ 79	20	16	
	80 ~	6	1	
Body weight (kg)	~ 39	8	8	N.S. Z = 0.9257 p = 0.3546
	40 ~ 49	16	18	
	50 ~ 59	18	18	
	60 ~ 69	8	5	
	70 ~	2	0	
Severity (Evaluated by committee members)	Mild	22	17	N.S. Z = 0.7816 p = 0.4345
	Moderate	30	32	
	Severe	0	0	
Severity (Evaluated by physicians)	Mild	19	12	N.S. Z = 0.7485 p = 0.4541
	Moderate	28	35	
	Severe	5	2	
Complications	-	34	35	N.S. p = 0.5299
	+	18	14	
Pretreatment with antimicrobial agents	-	40	44	N.S. p = 0.1730
	+	11	5	
	Unknowwn	1	0	
Concomitant drugs	-	26	22	N.S. p = 0.6914
	+	26	27	
Duration of treatment	~ 6	0	0	N.S. Z = 1.3800 p = 0.1676
	7 ~ 13	6	2	
	14 ~ 15	46	47	
Infusion time (min.)	30 ~ 59	8	7	N.S. Z = 0.1299 p = 0.8966
	60	40	38	
	61 ~ 90	2	4	
	91 ~	2	0	
Withdrawal of treatment	-	46	47	N.S. p = 0.2707
	+	6	2	

- : Absent, + : Present

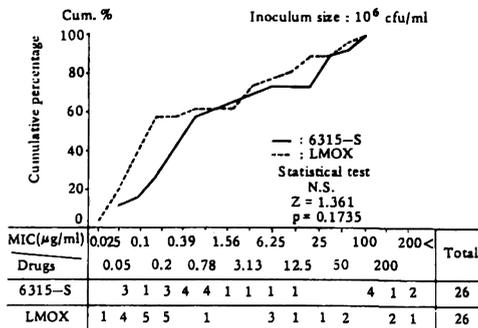
Table 7 Initial symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings		6315-S	LMOX	Statistical test
No. of patients		52	49	
Body temperature (°C)	~ <37°	13	8	N.S.
	37° ~ <38°	28	29	Z = -0.8528
	38° ~ <39°	9	11	p = 0.3938
	39° ≤ ~	2	1	
Cough	-	1	1	N.S.
	+	21	18	Z = -0.4262
	++	29	30	p = 0.6700
	Unknown	1	0	
Volume of sputum	-	0	1	N.S.
	+	15	12	Z = 0.3255
	++	22	25	p = 0.7448
	+++	15	11	
Property of sputum	-	0	1	N.S.
	M	8	4	Z = 0.3670
	PM	13	18	p = 0.7136
	P	31	26	
Dyspnea	-	12	11	N.S.
	+	31	25	Z = -0.7335
	++	9	13	p = 0.4633
Chest pain	-	45	41	N.S.
	+	7	8	p = 0.7827
	++	0	0	
Rale	-	5	6	N.S.
	+	32	25	Z = -0.5141
	++	15	18	p = 0.6072
Cyanosis	-	35	30	N.S.
	+	16	14	p = 1.0000
	Unknown	1	5	
Dehydration	-	46	42	N.S.
	+	5	6	p = 0.7554
	Unknown	1	1	
CRP	-	2	2	N.S.
	± ~ +	6	3	Z = 0.1919
	++ ~ +++	13	17	p = 0.8478
	+++ ≤	31	27	
ESR (mm/hr)	~ <20	9	9	N.S.
	20 ~ <40	19	11	Z = -0.9643
	40 ~ <60	7	8	p = 0.3349
	60 ≤ ~	17	21	
WBC (x10 <sup>9</sup> )	~ <8.0	18	14	N.S.
	8.0 ~ <12.0	25	24	Z = -0.7866
	12.0 ~ <20.0	9	11	p = 0.4315
	20.0 ≤	0	0	
PaO <sub>2</sub>	~ ≥80	3	5	N.S.
	<80 ~ 60	14	5	Z = -0.5030
	<60 ~ 40	3	8	p = 0.6149
	<40	1	0	
	Unknown	31	31	
PaCO <sub>2</sub>	~ <49	18	16	N.S.
	49 ≤ ~	3	2	p = 1.0000
	Unknown	31	31	

Table 8 Pathogens isolated

Pathogens	No. of strains isolated		Statistical test	
	Treatment groups			
	6315-S	LMOX		
<b>Single pathogen</b>				
<i>S. aureus</i>	4	1	N.S. $\chi^2 = 19.047$ $df = 14$ $p = 0.1632$	
<i>S. pneumoniae</i>	2	4		
<i>E. faecalis</i>	0	2		
<i>E. coli</i>	1	1		
<i>K. pneumoniae</i>	2	3		
<i>K. oxytoca</i>	1	1		
<i>H. influenzae</i>	10	3		
<i>Haemophilus sp.</i>	0	1		
<i>B. catarrhalis</i>	2	0		
<i>Enterobacter sp.</i>	2	2		
<i>P. aeruginosa</i>	2	0		
Other GNB	5	0		
<b>Two pathogens</b>				
<i>S. pneumoniae</i> + <i>Haemophilus sp.</i>	1	0		
<i>K. oxytoca</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	0		
<i>C. freundii</i> + <i>P. aeruginosa</i>	0	1		

Fig. 1 Distribution of MIC



例は、6315-S 投与群 11 例、LMOX 投与群 5 例であり、6315-S 投与群に先行抗菌剤を有する症例が多かったが、有意ではなかった。また、重症度等のその他の項目においても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) 投与期間、投与中止の有無、点滴時間 (Table 6) 投与期間 (投与中止日) については、6 日以内の投与

中止例は両薬剤群になく、7～13 日で投与を中止した症例は 6315-S 投与群 6 例に対し、LMOX 投与群は 2 例と少なかったが有意差は認められなかった。点滴時間の分布においては、60 分間がその大半を占めており両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 投与開始時の臨床症状・所見、臨床検査値 (Table 7)

投与開始時の臨床症状・所見および臨床検査値の有無や程度は、いずれの項目においても両薬剤群均等に分布しており、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

6) 起炎菌

試験開始前の喀痰から分離され委員会にて起炎菌と確定された症例は 101 例中 52 例 (6315-S 投与群: 33 例、LMOX 投与群: 19 例) であった。

起炎菌の内訳は、*H. influenzae*、*K. pneumoniae*、*S. pneumoniae* および *S. aureus* が多く分離されていたが、各菌種の分離頻度に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 8)。また起炎菌に対して日

Table 9 Clinical efficacy evaluated by committee members

Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
		Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on (excellent + good)
6315-S	52	5	35	4	8	76.9	N.S. Z = 0.8089 P = 0.4186	N.S. P = 0.6286
LMOX	49	6	34	6	3	81.6		

本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) を測定し得たのは 55 株中 28 株であった。6315-S および LMOX の MIC 分布に関して、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Fig. 1)。

### 3. 委員会判定による臨床効果

有効性評価解析対象例 101 例における、委員会判定による臨床効果の成績を Table 9 に示す。慢性気道感染症全例の臨床効果は、6315-S 投与群では 52 例中、著効 5 例、有効 35 例、やや有効 4 例、無効 8 例で、著効と有効を合わせたいわゆる有効率 (以下、有効率と略) は 76.9% であった。LMOX 投与群では 49 例中、著効 6 例、有効 34 例、やや有効 6 例、無効 3 例で有効率は 81.6% であった。両薬剤間の比較検定の結果、有意差は認められなかった。なお、疾患、重症度、合併症の有無および先行剤の有無別に層別した場合の両薬剤間の比較結果を下記に示す。

#### 1) 構成疾患別臨床効果

対象とした慢性気道感染症の構成疾患 (基礎疾患) 別臨床効果を Table 10 に示す。構成疾患別に層別すると、各疾患毎の症例数が少なくなり検定結果にあまり意味を持たないので成績を列挙するにとどめた。

慢性気管支炎の急性増悪例においては、6315-S 投与群の有効率は 87.5% (7 例/8 例)、LMOX 投与群の有効率は 76.9% (10 例/13 例) であった。びまん性汎細気管支炎の急性増悪例は症例が少なかったが、6315-S 投与群の有効率は 66.7% (2 例/3 例) であり、一方 LMOX 投与群のそれは 25.0% (1 例/4 例) と低かった。気管支拡張症の二次感染および肺気腫の二次感染症例においては、6315-S 投与群の有効率は各々 80.0% (12 例/15 例、8 例/10 例) であり、LMOX 投与群はやや有効、無効例が 1 例もなく有効率は各々 100.0% (10 例/10 例、8 例/8 例) であった。肺線維症の二次感染症例では、本疾患も症例数が少なかったが、6315-S 投与群の有効率は 33.3% (2 例/6 例) と低かったのに対して、LMOX 投与群では 2 症例とも有効であった。気管支喘息の二次感染も症例数が少なかったが、6315-S 投与群では 2 症例とも有効以上であり、LMOX 投与群では 4 例中 3 例が有効であった。また、陈旧性肺結核の二次感染症例では、6315-S 投与群の有効率は 75.0% (3 例/4 例)、LMOX 投与群のそれは 71.4% (5 例/7 例) であった。その他の慢性呼吸器疾患の二次感染症例では、両薬剤群とも全例有効以上であった。

#### 2) 重症度別臨床効果

委員会判定による重症度別臨床効果を Table 11 に示した。軽症症例における 6315-S 投与群の有効率は

Table 10 Clinical efficacy classified by underlying diseases  
(Evaluated by committee members)

Underlying disease	Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Chronic bronchitis	6315-S	8	0	7	1	0	87.5
	LMOX	13	3	7	2	1	76.9
Diffuse panbronchiolitis	6315-S	3	0	2	0	1	66.7
	LMOX	4	0	1	2	1	25.0
Bronchiectasis	6315-S	15	3	9	1	2	80.0
	LMOX	10	2	8	0	0	100.0
Pulmonary emphysema	6315-S	10	1	7	1	1	80.0
	LMOX	8	0	8	0	0	100.0
Pulmonary fibrosis	6315-S	6	0	2	1	3	33.3
	LMOX	2	0	2	0	0	100.0
Bronchial asthma	6315-S	2	1	1	0	0	100.0
	LMOX	4	0	3	0	1	75.0
Pulmonary tuberculosis	6315-S	4	0	3	0	1	75.0
	LMOX	7	0	5	2	0	71.4
Others	6315-S	4	0	4	0	0	100.0
	LMOX	1	1	0	0	0	100.0

Table 11 Clinical efficacy classified by severity, complications and pretreatment with antimicrobial agents (Evaluated by committee members)

Characteristics	Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on (excellent + good)
Severity	Mild	6315-S	0	15	2	5	68.2	N.S. Z = 1.2590 p = 0.2080	N.S. p = 0.4644
		LMOX	0	14	3	0	82.4		
	Moderate	6315-S	5	20	2	3	83.3	N.S. Z = 0.0248 p = 0.9802	N.S. p = 1.0000
		LMOX	6	20	3	3	81.3		
Complications	Absent	6315-S	2	26	2	4	82.4	N.S. Z = 1.4328 p = 0.1519	N.S. p = 0.5130
		LMOX	6	25	2	2	88.6		
	Present	6315-S	3	9	2	4	66.7	N.S. Z = -0.4006 p = 0.6887	N.S. p = 1.0000
		LMOX	0	9	4	1	64.3		
Pretreatment with antimicrobial agents	Absent	6315-S	4	30	3	3	85.0	N.S. Z = 0.7141 p = 0.4752	N.S. p = 0.7499
		LMOX	6	33	4	1	88.6		
	Present	6315-S	1	4	1	5	45.5	N.S. Z = -0.4221 p = 0.6729	N.S. p = 0.5879
		LMOX	0	1	2	2	20.0		

Table 12 Bacteriological efficacy (Evaluated by committee members)

Drug	No. of cases	Bacteriological efficacy				Elimination rate (%)	Statistical test	
		Eliminated	Decreased	Unchanged	Replaced		Wilcoxon rank sum test	Exact probability of elimination
6315-S	33	23	0	7	3	69.7	N.S. Z = 0.942 P = 0.3460	N.S. P = 0.5335
LMOX	19	15	1	3	0	78.9		

68.2%であるのに対して LMOX 投与群の有効率は 82.4%であったが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また中等症例における有効率 (6315-S 投与群: 83.3%, LMOX 投与群: 81.3%) に関しても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 3) 合併症の有無別臨床効果 (Table 11)

合併症を有する症例および合併症無し症例のいずれの群の臨床効果に関しても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 4) 先行抗菌剤の有無別臨床効果 (Table 11)

先行抗菌剤無し症例における臨床効果に関しては、両薬剤群間に有意差を認めなかった。先行抗菌剤を有する症例数は少なかったが、6315-S 投与群の有効率は 45.5% (5例/11例) であり、一方、LMOX 投与群のそれは 20.0% (1例/5例) と低かったが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 4. 委員会判定による細菌学的効果

起炎菌と確定された 52 症例についての細菌学的効果を Table 12 に示した。6315-S 投与群の消失率は 69.7% (23例/33例)、LMOX 投与群の消失率は 78.9% (15例/19例) であったが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。細菌学的効果を起炎菌別にみた成績を Table 13 に示したが、起炎菌毎の症例数が少ないことから統計学的検定は実施しなかった。*S. aureus* および *S. pneumoniae* が検出された症例においては、6315-S 投与群では投与前のこれらグラム陽性菌は菌交代 2 例を含み 6 例全例において消失していたが、LMOX 投与群では、5 例中 3 例しか消失していなかった。一方、*H. influenzae* および *K. pneumoniae* 等のグラム陰性菌が起炎菌と確定された症例においては、菌消失率は、同等かもしくは LMOX 投与群の方が高い値を示していた。

### 5. 症状・所見および臨床検査成績の推移および改善度

両薬剤投与群間の臨床症状・所見および臨床検査成績の推移ならびに改善度を投与開始 4 日目、8 日目、15 日目、投与終了時の 4 時点で比較検討した。

#### 1) 臨床症状・所見の推移および改善度

臨床症状・所見に関しては、投与開始前に少なくとも半数以上の症例に認められた項目、すなわち体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難および胸部ラ音についての推移ならびに改善度を比較検討した。その成績を Fig. 2~7 および Table 14 に示す。

喀痰量の推移に関しては投与開始 8 日目および 15 日目の時点、喀痰性状の推移に関しては投与開始 15 日目

Table 13 Bacteriological efficacy classified by causative pathogens  
(Evaluated by committee members)

Causative pathogen	Drug	No. of cases	Bacteriological efficacy			Elimination rate (%)
			Eliminated	Decreased	Unchanged	
<i>S. aureus</i>	6315-S	4	2	0	0	50.0
	LMOX	1	0	1	0	0.0
<i>S. pneumoniae</i>	6315-S	2	2	0	0	100.0
	LMOX	4	3	0	1	75.0
<i>E. faecalis</i>	6315-S	0				—
	LMOX	2	1	0	1	50.0
<i>E. coli</i>	6315-S	1	0	0	1	0.0
	LMOX	1	1	0	0	100.0
<i>K. pneumoniae</i>	6315-S	2	2	0	0	100.0
	LMOX	3	3	0	0	100.0
<i>K. oxytoca</i>	6315-S	1	0	0	1	0.0
	LMOX	1	1	0	0	100.0
<i>H. influenzae</i>	6315-S	10	9	0	1	90.0
	LMOX	3	3	0	0	100.0
<i>Haemophilus</i> sp.	6315-S	0				—
	LMOX	1	1	0	0	100.0
<i>B. catarrhalis</i>	6315-S	2	2	0	0	100.0
	LMOX	0				—
<i>Enterobacter</i> sp.	6315-S	2	1	0	1	50.0
	LMOX	2	1	0	1	50.0
<i>P. aeruginosa</i>	6315-S	2	1	0	1	50.0
	LMOX	0				—
Other GNB	6315-S	5	2	0	2	57.1
	LMOX	0				—
Infection of 2 pathogens	6315-S	2	2	0	0	100.0
	LMOX	1	1	0	0	100.0

Fig. 2 Improvement profile of body temperature (°C)

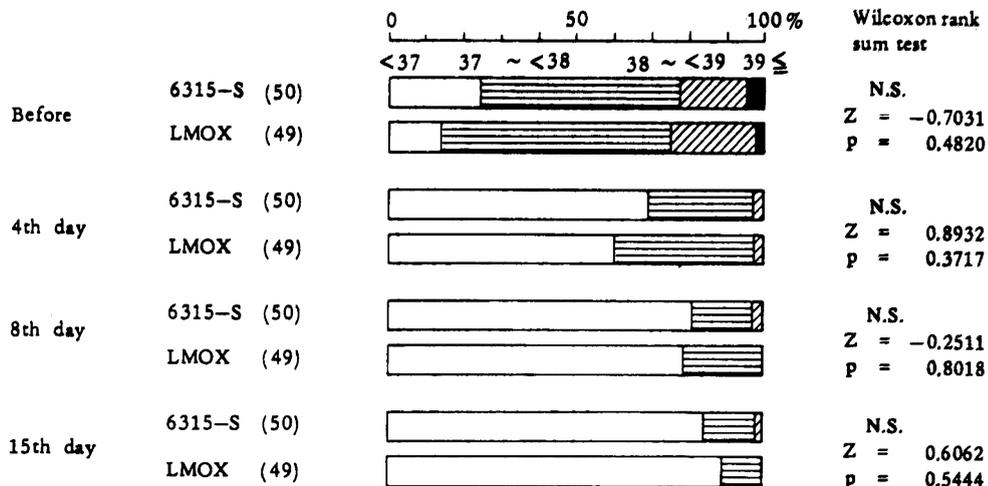
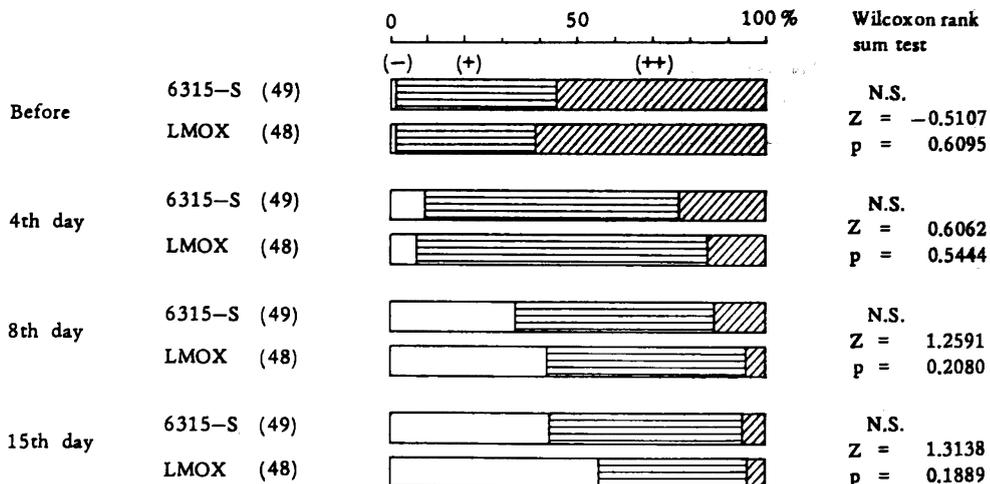


Fig. 3 Improvement profile of severity of cough



の時点において、LMOX 投与群が有意な改善を示した。胸部ラ音の推移に関しても、投与開始 15 日目の時点において、LMOX 投与群の方が 6315-S 投与群に比し改善傾向にあった。また、投与終了日の改善度においても、喀痰量および胸部ラ音に関して、LMOX 投与群が有意な改善度を示した。その他の臨床症状・所見に関しては、いずれの項目においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

## 2) 臨床検査成績の推移および改善度

CRP, 赤沈および WBC について、その推移ならびに改善度を比較検討した成績を Fig. 8~10 および Table 14 に示したが、いずれの項目においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

## 6. 安全性の評価

### 1) 副作用

安全性評価解析対象例 108 例 (6315-S 投与群: 53 例、

Fig. 4 Improvement profile of volume of sputum

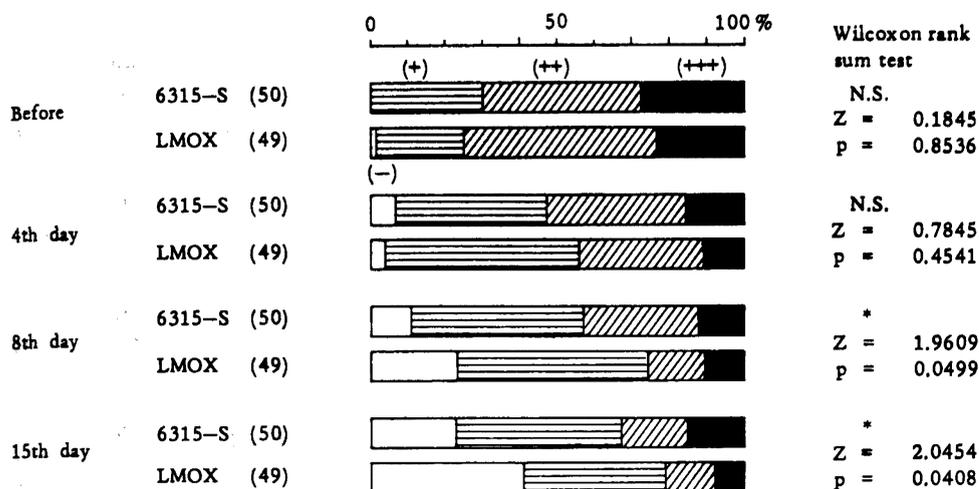
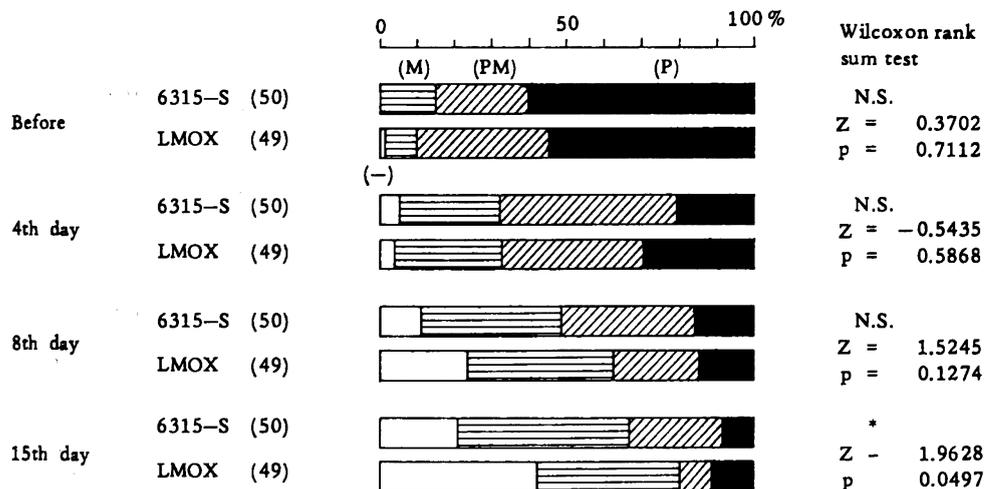


Fig. 5 Improvement profile of property of sputum



LMOX 投与群: 55例)において、副作用は6315-S投与群に薬剤熱の1例が認められた (Table 15)。本剤の投与を中止したところ副作用発現後3日目に消退治癒した。また、副作用発現頻度に関しては両薬剤群間に有意差は認められなかった。

試験薬剤投与中に3例 (6315-S投与群2例, LMOX投与群1例)の死亡例を認めた。6315-S投与群の1例は肺性心を伴う慢性呼吸不全の急性増悪によるものであ

り、他の1例は喀痰の喀出困難状態に基づく心不全および呼吸不全によるものであった。LMOX投与群の症例はレスピレーターによる呼吸管理中、夜中に自分でチューブを抜去したことによるものであった。したがって、その死亡は、いずれの症例においても、投与薬剤に起因するものではなかった。

## 2) 臨床検査値の異常変動

血液所見、肝・腎機能検査および血液凝固系検査等に

Fig. 6 Improvement profile of severity of dyspnea

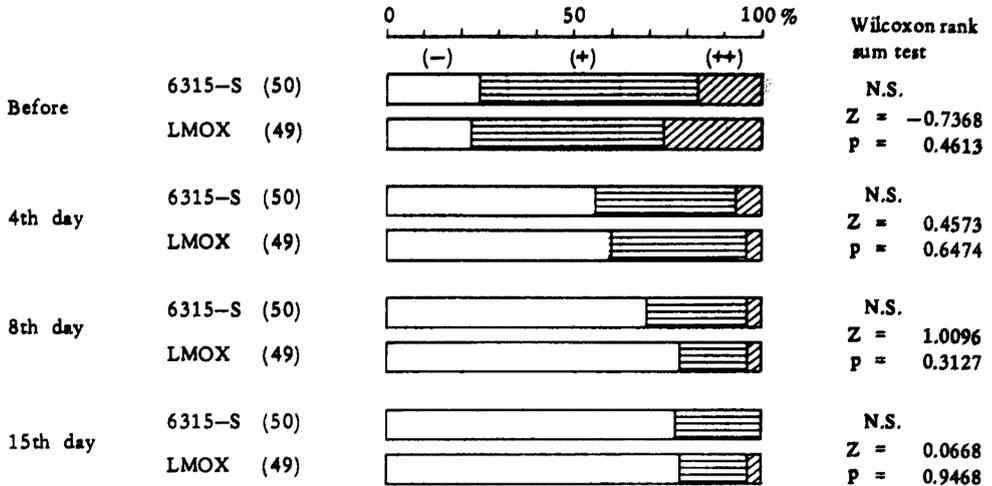
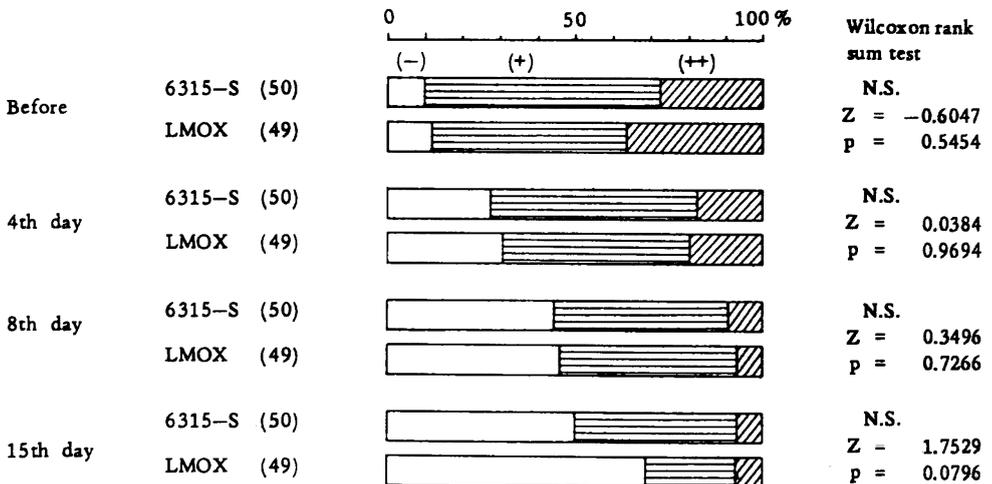


Fig. 7 Improvement profile of rale



ついて、投薬前後における検査値の変動を検討した。異常変動を認めた症例は、6315-S 投与群 53 例中 7 例 (13.2%)、LMOX 投与群 55 例中同数の 7 例 (12.7%) であり、その発現頻度に有意差は認められなかった (Table 16)。検査値異常の認められた項目は、S-GOT、S-GPT 等の肝機能検査および血液所見等であったが、いずれも既知のものであり、またその異常変動の程度は軽度ないし中等度であったため、投薬が中止された症例

は全くなかった。これらの異常値は、その後の検査が追跡調査し得た症例においては、いずれも正常値に復していた。なお、血液凝固系検査に関する異常変動は、検査が実施し得た症例においては、1 例も認められなかった。

### 3) 別集計した症例の安全性評価

投与量あるいは投与回数違反のあった 3 症例について別途安全性評価を行なったが、自覚的副作用あるいは臨床検査値の異常変動は、いずれの症例においても認めら

Table 14 Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Drug	No. of cases	Improved			Unchanged	Aggravated		Statistical test
			3°	2°	1°	0°	1°	2°	
Body temperature	6315-S	40	2	8	24	4	2	0	N.S. Z = 0.4220 p = 0.6730
	LMOX	42	1	11	25	4	1	0	
Cough	6315-S	50		12	23	15	0		N.S. Z = 1.3782 p = 0.1681
	LMOX	47		17	20	10	0		
Volume of sputum	6315-S	52	2	8	21	19	1	1	* Z = 2.0845 p = 0.0371
	LMOX	48	1	16	20	10	1	0	
Property of sputum	6315-S	52	6	15	18	13	0	0	N.S. Z = 1.5434 p = 0.1227
	LMOX	48	8	20	11	9	0	0	
Dyspnea	6315-S	40		6	24	9	1		N.S. Z = 0.7249 p = 0.4685
	LMOX	38		8	22	8	0		
Rale	6315-S	47		3	26	18	0		* Z = 2.0215 p = 0.0432
	LMOX	43		10	22	11	0		
CRP	6315-S	49	17	16	6	9	1	0	N.S. Z = 0.4868 p = 0.6264
	LMOX	45	16	14	13	2	0	0	
ESR	6315-S	42	4	7	10	19	1	1	N.S. Z = 0.5244 p = 0.6000
	LMOX	39	1	11	12	12	1	2	
WBC	6315-S	33		5	23	3	2		N.S. Z = 0.9067 p = 0.3646
	LMOX	34		8	22	4	0		

れなかった。

#### 7. 小委員会判定による有用性評価

臨床効果と副作用・臨床検査値異常の程度との組み合わせによる有用性評価の成績を Table 17 に示したが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### Ⅲ. 考 案

慢性気道感染症を対象疾患として、6315-S と LMOX との有効性、安全性および有用性を二重盲検法により客観的に比較検討した。

対照薬に LMOX を選定した理由は緒言で述べたとおりであるが、用法・用量を両薬剤とも 1 回 1g、1 日 2

Fig. 8 Improvement of profile of CRP value

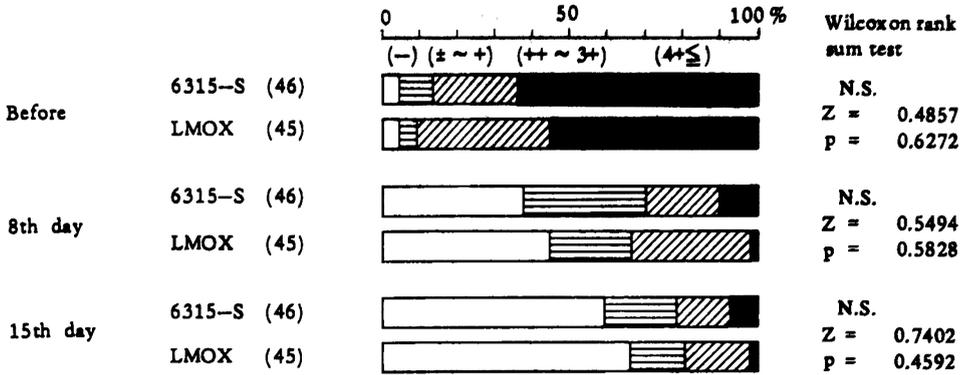


Fig. 9 Improvement profile of ESR (mm/hr)

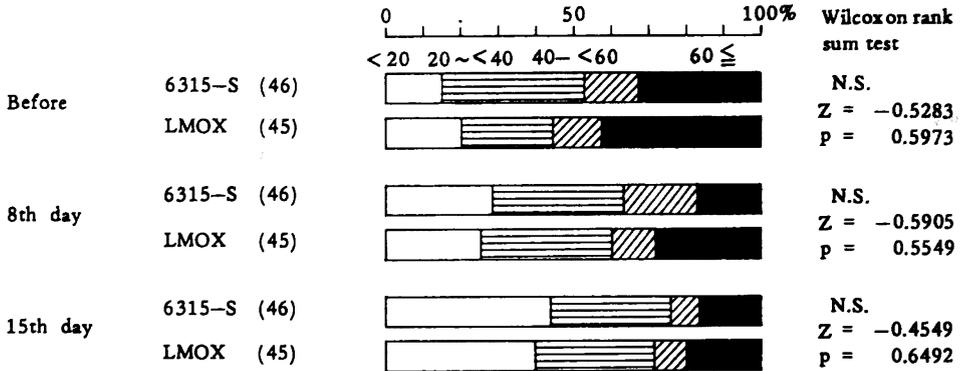


Fig. 10 Improvement profile of WBC count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )

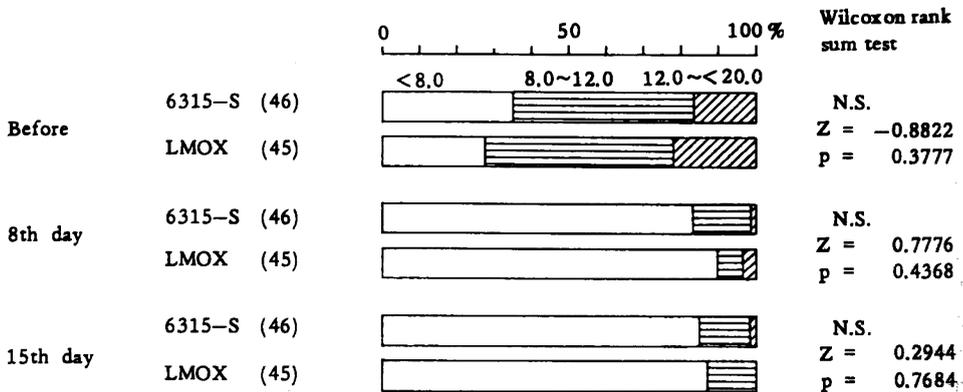


Table 15 Undesirable symptoms and signs

Treatment group	No. of patients with undesirable symptoms and signs	Total No. of patient evaluated	Incidence (%)	Statistical test
6315-S	1*	53	1/53 (1.9)	N.S.
LMOX	0	55	0/55 ( 0)	p = 0.4907

\* A patient, 72 y.o., male, developed moderate drug fever on 6th day of the treatment with 6315-S which disappeared 1 day after discontinuation of the drug.

Table 16 Abnormal laboratory findings observed in patients treated with 6315-S or LMOX

Drug	Age	Sex	Changes in laboratory findings	Incidence (%)	Statistical test
6315-S	68	M	RBC (349 → 368 → 292), HB (10.5 → 10.7 → 8.8), Ht (30.5 → 32.1 → 25.9)	7/53 (13.2)	N.S. P = 1.0000
	74	M	Eos. [1.0% (86) → 8.0% (552)]		
	59	F	Eos. [0.0% → 22.0% (1364) → 17.0% (1173)]		
	65	M	Platelet (20.3 → 16.2 → 12.1)		
	70	M	GOT (20 → 35 → 43), GPT (16 → 35 → 47)		
	70	M	GOT (28 → 22 → 40), GPT (28 → 27 → 34)		
LMOX	52	F	WBC (6300 → 3700 → 1900), GOT (23 → 34 → 72), GPT (14 → 20 → 38)	7/55 (12.7)	
	77	M	RBC (315 → 259 → 190), Hb (10.4 → 8.6 → 8.8), Ht (30.7 → 25.5 → 20.2)		
	71	F	GOT (7 → 25 → 132), GPT (5 → 37 → 169)		
	55	M	GOT (32 → 36 → 40)		
	64	F	GOT (22 → 48 → 41)		
	48	M	GPT (27 → 61 → 44)		
	70	M	GOT (27 → 56 → 48), GPT (18 → 43 → 49), Al-P (6.8 → 11.4 → 12.0)		
58	M	BUN (10.4 → 18.9 → 30.9)			

Table 17 Usefulness evaluated by committee members

Drug	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical test	
		Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless		Wilcoxon rank sum test	Exact probability on usefulness rate
6315-S	52	5	34	5	8	75.0	N.S. Z = 0.7978 p = 0.4250	N.S. p = 0.6402
LMOX	49	6	33	7	3	79.6		

回の点滴静注としたのは次の理由からである。すなわち、6315-Sについては呼吸器感染症に対する臨床第Ⅱ相試験の成績をわれわれが解析した結果、1回1g、1日2回の2g/日投与が全体の75% (187例/249例) を占め、かつその投与方法による有効率が76% (143例/187例)

であったこと、投与量を2倍にあげた4g/日投与群の有効率も71% (25例/35例) と2g/日投与群とほぼ同率であったことによる。なお、全体で認められた副作用11例のうち10例が2g/日の用量において発現しており、かつ臨床検査値異常変動例の大半 (42例/48例) も

その用量で発現していた。したがって、その用量で有効性のみならず安全性の評価を行なうことが妥当であると判断された。

一方、LMOXについては、過去にわれわれが実施した慢性気道感染症の比較試験<sup>9)</sup>においても、上述の6315-Sの場合と同様の理由で1g×2/日の投与量を設定しており、さらには市販後の現在その常用量が2g/日であること、およびその投与量でLMOXの有効性・安全性についての評価が確定していることから、1g×2/日の投与量を設定した。

さて、今回の検討で101症例が有効性および有用性の評価解析対象例として選択された訳であるが、この中に実施要綱の対象外菌種として指定されている腸球菌および緑膿菌が起炎菌と判定された6症例(うち複数菌感染2例)が含まれている。本症例の取扱いについて委員会で論議されたが、これら6症例の起炎菌はいずれも「15 MOX-R」投与開始時点においては確定されておらず、したがって除外症例としないということで委員会の意見の一致をみた。これら6症例の投与薬剤別内訳は、6315-S投与群に3例、LMOX投与群に3例であり、均等に振り分けられたと判断される。さらに、本剤が慢性気道感染症に一般に使用された場合には、これらの細菌が当然起炎菌として入ってくるであろうし、その際の有効性を予測するという含みもある。

対象患者の背景要因については、いずれの項目においても両薬剤群間に有意差は認められず、したがって、両薬剤群を均質の背景を有する集団として解析を行なった。しかし、6315-S投与群は、いくつかの背景要因において、統計的に有意ではないものの、有効性評価上不利と思われる症例が多くみられた。すなわち、年齢構成において高齢者(70歳以上)の占める割合が多く(6315-S投与群:26例、LMOX投与群:17例)、さらに先行抗菌剤「有」例、すなわち前化学療法剤無効例も6315-S投与群に多かった(6315-S投与群:11例、LMOX投与群:5例)。このことが、6315-S投与群の臨床症状・所見の改善度については臨床効果に少なからず影響を及ぼしたことも考えられる。そこで、これらの背景要因が臨床効果および臨床症状・所見の改善度に影響を及ぼすか否かをロジスティック回帰モデルを適用し検討した。ここでは説明変数として年齢、先行抗菌剤の有無、年齢×先行抗菌剤の有無(一次、二次)、応答変数として臨床効果および症状改善度に違いの認められた喀痰量、喀痰性状、胸部ラ音をそれぞれ評点化して用いた。その結果、各回帰係数の有意性から、臨床効果には先行抗菌剤の有無(有意確率 $p=0.0039$ )、年齢(有意確率 $p=0.1358$ )

が、また喀痰量、喀痰性状、胸部ラ音の改善度には先行抗菌剤の有無(それぞれの有意確率 $p=0.0198$ ,  $p=0.0408$ ,  $p=0.0058$ )が影響を及ぼしていることが示された(Table 18, 19)。そこで、症状改善度に違いの認められた3項目について、先行抗菌剤の影響を考慮して、先行抗菌剤の有無別に頻度を求め、Mantel-Haenszel検定により両薬剤間の改善度を比較した。その結果、Table 20に見られるように胸部ラ音(有意確率 $p=0.0766$ )を除く喀痰量、喀痰性状の改善度において、いずれも有意確率はそれぞれ $p=0.1368$ ,  $p=0.3018$ となり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。したがって、症状・所見のうち喀痰量および喀痰性状の推移ならびに改善度において両薬剤群間に有意差が認められた原因は、薬効評価上不利に働く背景要因、とくに先行抗菌剤の影響が他の要因と複合的に作用した結果がその主因を成していると考えられる。また、両薬剤群間の有効率(6315-S投与群:76.9%, LMOX投与群:81.6%)には有意差は認められなかったが、有効率の4.7%の差は上述の臨床効果に影響を及ぼす背景要因に起因すると考えられる。

委員会判定による臨床効果は、主治医判定による臨床効果とも非常によく相関( $r=0.682$ )しており、両判定間で2段階異なった症例はなく、一致率は71.3%であった(Table 21)。また、今回得られた6315-S投与群の成績(有効率76.9%)は、我々が解析した前述の臨床第Ⅱ相試験の2g/日投与群の成績(有効率76%)とも非常によく一致しており、直接比較には問題があるものの、過去の慢性気道感染症に対する比較試験成績との比較においても、Cefotaxime(有効率69.6%)<sup>1)</sup>、Ceftizoxime(有効率62.9%)<sup>9)</sup>およびCefotetan(有効率65.0%)<sup>9)</sup>より優れ、Cefmenoxime(有効率77.0%)<sup>10)</sup>と同程度であり、従来の第三世代cephem剤に優るとも劣らないものであった。

つぎに、細菌学的検討に関してであるが、起炎菌を検索決定することは呼吸器感染症においては常に困難な問題であり、この点今回の試験においても起炎菌の捕捉には鋭意努力したにもかかわらず、有効性評価対象例101例中解析対象となった症例は52例(51.5%)すなわち約半数にすぎなかった。また、52例から検出された菌株数は延べ55株であった。その内訳は、*H. influenzae* 13株、*Haemophilus* spp. 2株、*K. pneumoniae* 5株、*K. oxytoca* 3株、*Enterobacter* spp. 4株、*Pseudomonas aeruginosa* 4株、*S. pneumoniae* 7株、*S. aureus* 5株等であり、従来から慢性気道感染症において分離頻度が高く臨床上重視され<sup>11) 12)</sup>ている *H.*

Table 18 Clinical efficacy evaluated by committee members and degree of improvement of signs, classified by age and pretreatment with antimicrobial agents (1)

Characteristics		Clinical efficacy	Improvement of signs		
			Volume of sputum	Property of sputum	Rate
Age (years)	~ 59	24/28 (85.7%)*	20/28 (71.4%)**	23/28 (82.1%)**	16/22 (72.7%)**
	60 ~ 69	23/29 (79.3%)	19/28 (67.9%)	20/28 (71.4%)	18/27 (66.7%)
	70 ~	32/43 (74.4%)	29/43 (67.4%)	35/43 (81.4%)	26/40 (65.0%)
Pretreatment with antimicrobial agents	Absent	73/84 (86.9%)	62/83 (74.7%)	71/83 (85.5%)	55/73 (75.3%)
	Present	6/16 (37.5%)	6/16 (37.5%)	7/16 (43.8%)	5/16 (31.3%)

Pretreatment with antimicrobial agents	Age (years)	Clinical efficacy	Improvement of signs		
			Volume of sputum	Property of sputum	Rate
Absent	~ 59	22/25 (88.0%)*	19/25 (76.0%)**	21/25 (84.0%)**	15/19 (78.9%)**
	60 ~ 69	22/25 (88.0%)	18/24 (75.0%)	19/24 (79.2%)	17/23 (73.9%)
	70 ~	29/34 (85.0%)	25/34 (73.5%)	31/34 (91.2%)	23/31 (74.2%)
Present	~ 59	2/ 3 (66.7%)	1/ 3 (33.3%)	2/ 3 (66.7%)	1/ 3 (33.3%)
	60 ~ 69	1/ 4 (25.0%)	1/ 4 (25.0%)	1/ 4 (25.0%)	1/ 4 (25.0%)
	70 ~	3/ 9 (33.3%)	4/ 9 (44.4%)	4/ 9 (44.4%)	3/ 9 (33.3%)

\* : Excellent + good / No. of patients (Efficacy rate)

\*\* : No. of patients improved / No. of patients (Improvement rate)

Table 19 Influence of characteristics on clinical efficacy evaluated by committee members and improvement of signs (2)

Characteristics	Significance probability <sup>1)</sup>			
	Clinical efficacy	Volume of sputum	Property of sputum	Rate
Age	0.1358	0.9347	0.5480	0.9776
Pretreatment <sup>2)</sup>	0.0039**	0.0196*	0.0408*	0.0058**
Age X Pretreatment <sup>2)</sup> (linear)	0.2758	0.9599	0.3010	0.8791
Age X Pretreatment <sup>2)</sup> (quadratic)	0.9085	0.8128	0.8239	0.2756

1) : Significance probability of logistic regression coefficients, based on normal deviation

2) : Pretreatment with antimicrobial agents

*influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* および *S. pneumoniae* の 4 菌種が起炎菌となっている症例が多かった。したがって、その評価し得た細菌学的成績は、本比較試験の全容を正確に把握したものではないが、ある程度の傾向を窺い知ることが可能と思われた。細菌学的効果の面では、*S. aureus* および *S. pneumoniae* が検出された症例においては、6315-S 投与群ではこれらグラム陽性菌は 6 例全例において消失していたが、

LMOX 投与群では 5 例中 3 例 (60.0%) の消失にとどまった。一方、*H. influenzae* および *K. pneumoniae* 等のグラム陰性菌が検出された症例においては、消失率は同等かもしくは LMOX 投与群の方が幾分高い傾向にあった。これは、6315-S のグラム陰性菌に対する抗菌力が LMOX に比し僅かに劣るものの、グラム陽性菌に対する抗菌力が増強されていることを示唆するものである。このことは、Fig. 11 に示した MIC を測定し得た

Table 20 Results of Mantel-Haenszel test

Signs	Pretreatment with antimicrobial agents	Drug	No. of cases	Improved				Unchanged	Contribution to $\chi^2$ value (normal deviation)	Mantel-Haenszel test
				3°	2°	1°	1°			
Volume of sputum	Absent	6315-S	40	2	7	18	13	1.3612	$\chi^2 = 2.2137$ df = 1 p = 0.1368	
		LMOX	43	1	15	19	8			
	Present	6315-S	11	0	1	3	7	0.1267		
		LMOX	5	0	1	1	3			
Property of sputum	Absent	6315-S	40	5	12	17	6	1.1127	$\chi^2 = 1.0661$ df = 1 p = 0.3018	
		LMOX	43	7	20	10	6			
	Present	6315-S	11	1	3	1	6	-0.0802		
		LMOX	5	1	0	1	3			
Rale	Absent	6315-S	35	0	3	21	11	1.7286	$\chi^2 = 3.1357$ df = 1 p = 0.0766	
		LMOX	38	0	9	22	7			
	Present	6315-S	11	0	0	4	7	0.0422		
		LMOX	5	0	1	0	4			

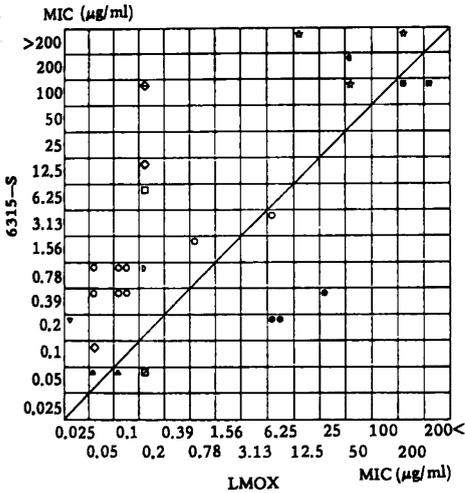
Table 21 Correlation between clinical efficacies evaluated by committee members and those by physicians in charge

		Evaluation by physicians				
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total
Evaluation by committee members	Excellent	3	8			11
	Good	7	53	9		69
	Fair		2	7	1	10
	Poor			2	9	11
	Total	10	63	18	10	101

Spearman rank correlation

Correlation coefficient = 0.682 (p = 0.000)

Fig. 11 Correlogram of MIC between 6315-S and LMOX

26 strains were tested : Inoculum size  $10^6$  cfu/ml● : *S. aureus* 3 strains■ : *E. faecalis* 2 strains

○ : *H. influenzae* 8 strains  
 □ : *K. pneumoniae* 1 strain  
 ⊠ : *K. oxytoca* 1 strain  
 ◇ : *E. cloacae* 2 strains  
 ◊ : *E. aerogenes* 1 strain  
 △ : *E. coli* 2 strains  
 ▽ : *B. catarrhalis* 1 strain  
 ○ : *A. xylosoxydans* 1 strain  
 D : *A. hydrophila* 1 strain  
 ☆ : *P. aeruginosa* 3 strains

26株の相関図からもある程度窺い知ることが可能である。

また、発現した副作用は6315-S投与群の薬剤熱1例であり、頻度的にも低値でかつ安全性の点でも特に問題となるような種類のものではなかった。また、臨床検査値の異常変動はトランスアミナーゼ値が主体であり、その程度および頻度も特に問題はなかった。したがって、本剤は安全性の面でも臨床使用上特に問題はないと考えられる。

以上、慢性気道感染症に対する6315-Sの有効性および安全性を総合的に評価すると、本剤はLMOXと同等の有用性を示す薬剤であると結論される。

## 文 献

- 1) YOSHIDA, T. ; T. TSUJI, S. MATSUURA, T. MATSUBARA & Y. HARADA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral use : Antibacterial activity and pharmacology. 23rd. ICAAC, Abst. 130, Oct. 24~26, 1983 (Las Vegas Hilton)
- 2) GOTO, S. ; M. OGAWA, S. MIYAZAKI, Y. KANEKO & S. KUWAHARA : 6315-S, a novel oxacephem for parenteral : Bacteriological *in vitro* and *in vivo* study. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8~10, 1984 (Washington)
- 3) SUZUKI, E. ; N. KATO & T. YOKOTA : Binding affinities of 6315-S, a new oxacephem, to PBPs of various bacteria including methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

- (MRSA). 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8 ~ 10, 1984 (Washington)
- 4) MURAKAMI, K. ; M. DOI, Y. KAMEDA & T. YOSHIDA : Contribution of  $\beta$ -lactamase stability of 6315-S to its activity against cephem-resistant *Staphylococcus aureus*. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8 ~ 10, 1984 (Washington)
  - 5) UENO, K. ; K. WATANABE, K. KAGAWA, M. BUNAI, T. KOBAYASHI & K. SAWA : The *in vitro* and *in vivo* activity of 6315-S against anaerobic bacteria. 24th. ICAAC, Abst. 201, Oct. 8 ~ 10, 1984 (Washington)
  - 6) 今野 淳, 他 (45 施設) : 呼吸器感染症に対する 6059-S と Cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績。Chemotherapy 30 : 25~60, 1982
  - 7) 北本 治, 他 (45 施設および関連施設) : 呼吸器感染症に対する Cefotaxime と Cefazolin の薬効比較試験。感染症学雑誌 54 : 471~517, 1980
  - 8) 塩田憲三, 他 (34 施設および関連施設) : 呼吸器感染症に対する Ceftizoxime (CZX) と Cefazolin の薬効比較試験成績 (第 2 報) -Ceftizoxime 2 g と Cefazolin 4 g の Well Controlled Study による比較-。Chemotherapy 29 : 994~1043, 1981
  - 9) 中川圭一, 他 (65 施設) : 呼吸器感染症に対する Cefotetan と Cefmetazole との薬効比較試験成績。Jap. J. Antibiotics 36 : 316~388, 1983
  - 10) 松本慶蔵, 他 (41 施設) : 慢性呼吸器感染症を対象とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床評価 -Cefotiam を対照とする二重盲検比較試験-。Chemotherapy 30 : 613~636, 1982
  - 11) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 永武 毅, 野口行雄, 鈴木 寛, 力富直人 : 難治性慢性呼吸器感染症における菌交代症とその化学療法デザイン。日内会誌 70 : 534~545, 1981
  - 12) 松本慶蔵, 高橋 淳, 山本眞志, 永武 毅, 力富直人, 大石和徳, 宇塚良夫, 宍戸春美 : 慢性呼吸器感染症を対象とした化学療法剤の効果判定に関する研究。Chemotherapy 34 : 316~330, 1982

COMPARATIVE DOUBLE-BLIND STUDY OF THE EFFICACY  
OF 6315-S (FLOMOXEF) AND LATAMOXEF  
ON CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

YUJI IKEDA

Department of Internal Medicine, Dohhoku National Hospital

TAKASHI TAKAHORI

Department of Internal Medicine, Sunagawa Municipal Hospital

YOICHI GOCHO

Department of Internal Medicine, Bibai Municipal Hospital

HUMIO NAGAHAMA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

RENSUKE KURODA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital

AKIRA SAITO

College of Medical Technology, Hokkaido University

AKIRA SUZUKI

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

YOMEI HIRAGA, KOHKI KIKUCHI and TOMOKO YAMAMOTO  
Department of Respiratory Disease, Sapporo Railway Hospital

MIKIYA SATOH

Department of Internal Medicine, Sapporo Municipal Hospital

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Hokushin Hospital

KYUICHIRO SEKINE, TOHRU NATSUISAKA and MASAHIKO YAMAGISHI  
Department of Internal Medicine, Minami 1-Joh Hospital

KAZUO TAKEBE

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine

SIRO KOSAKA and KEN-ICHI KIMURA

Department of Endocrinology, Aomori Prefectural Central Hospital

MASAO TAMURA, TAKASHI ITO and YUTAKA ISHIKAWA

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College

YOSHIKATSU NEMOTO

Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

MASAO SATOH and MAMORU MICHIMATA  
Third Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Fukuoka Hospital

NOBUHISA SATOH and KAZUO TANIFUJI  
Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

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

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE  
and SEIICHI AONUMA  
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Disease and Cancer,  
Tohoku University

KIYOSHI KAWAMORITA and SADAHIRO KOINUMARU  
Second Department of Internal Medicine, Hachinohe Municipal Hospital

TSUKASA YOSHIDA and MASAYUKI YOSHIKAWA  
Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital

SABUROH SHINDOH  
Second Department of Internal Medicine, Ichinoseki Hospital

KAZUO SATOH  
Department of Internal Medicine, Satoh Hospital

KOHSAKU NAGAI  
Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

HIROYUKI NAKAI  
Department of Respiratory Disease, Tohoku Koseinenkin Hospital

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

IZUMI HAYASHI  
Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital

TSUGUSHI ITOH  
Division of Respiratory Diseases, Takeda Soogo Hospital

EIJYU UMEHARA  
Department of Respiratory Diseases, Shirakawa Kosei General Hospital

SHIGEMI KOHSAKA, SHIGEO TAKIZAWA, SHUJI DODO,  
RYOICHI SAKAKIBARA and YUZURU NOGUCHI  
First Department of Respiratory Diseases, Seirei Mikatagahara Hospital

NOBUYA OGAWA  
Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

The efficacy and usefulness of 6315-S (flomoxef), a new oxacephem antibiotic, in the treatment of chronic respiratory tract infections were evaluated by a comparative double-blind method, using latamoxef (LMOX) as a drug of reference, in thirty institutions and clinics in the Tohoku and Hokkaido districts of Japan.

Either of the two drugs in a unit dose of 1 g was administered to patients by i. v. drip infusion twice daily for 14 days, and the following results were obtained.

1. Out of 113 patients included in this study, 58 received 6315-S and the remaining 55 LMOX. Twelve patients (6315-S, 6 ; LMOX, 6) were excluded from the efficacy evaluation and five (6315-S, 5 ; LMOX, 0) were excluded from the analysis of adverse reactions. There was no statistically significant difference between the two regimens.

2. Overall clinical efficacy rates evaluated by the committee members were 76.0% for the 6315-S group and 81.6% for the latamoxef group. There was no statistically significant difference between the two. Bacteriological efficacy, evaluated in terms of the eradication rate of the causative organism, were 69.7% for the 6315-S group and 78.9% for the latamoxef group. Again, the difference was not statistically significant.

3. Only one case of drug-induced fever was observed in the 6315-S group, and seven cases each of deterioration in laboratory data were observed in both regimens. Thus, there was no statistically significant difference between the two groups.

4. Overall usefulness rates evaluated by the committee members were 75.0% for 6315-S and 79.6% for latamoxef. There was no statistically significant difference between the two groups.

From the above results, we conclude that 6315-S is as effective and useful as latamoxef in the treatment of chronic respiratory tract infections.