

細菌性肺炎に対する Cefdinir の臨床用量検討試験成績

原 耕平¹⁾²⁾・廣田正毅・河野 茂・道津安正

笹山一夫・安岡 彰・山田 洋

前崎繁文・木谷崇和・富田弘志
長崎大学医学部第二内科*および協力施設

今野 淳・大泉耕太郎²⁾・渡辺 彰

青沼清一・長井弘策・中井祐之・斎藤純一
東北大学抗酸菌病研究所内科および協力施設

林 泉

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

宮原 正・嶋田甚五郎²⁾・柴 孝也・斎藤 篤

東京慈恵会医科大学第二内科および協力施設

島田 馨・深谷一太・佐野靖之・宮本康文
東京大学医科学研究所感染免疫内科および協力施設

小林宏行²⁾

杏林大学医学部第一内科および協力施設

加藤達雄

東京厚生年金病院内科

松本文夫・桜井 馨・北條敏夫
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

関根 理²⁾・青木信樹

信楽園病院内科

武内俊彦・加藤政仁・林 嘉光

花木英和・菅 栄

名古屋市立大学医学部第一内科および協力施設

三木文雄²⁾

多根病院内科

副島林造²⁾・二木芳人・沖本二郎

日野二郎・築山邦規

川崎医科大学呼吸器内科

松島敏春²⁾・川西正泰

川崎医科大学附属川崎病院第二内科

佐久間 昭³⁾

東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学部門

山口恵三・菅原和行・松田淳一

餅田親子・林 智恵子・右田雄二

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室⁴⁾

1) 執筆者, 2) 小委員会委員

3) コントローラー, 4) 集中細菌検査機関

新しい経口用セフェム剤 cefdinir (CFDN) の呼吸器感染症に対する臨床用量を検討する目的で、細菌性肺炎を対象に CFDN 300mg/日および600mg/日投与時の有効性ならびに安全性を多施設二重盲検法により比較検討した。

対象は原則として軽症ないし中等症で、肺結核および慢性気道感染症を合併しない細菌性肺炎患者とした。年齢は15歳以上70歳以下とし、性別は問わなかった。CFDN 300mg/日投与群(以下L群と略)は1回100mg 1日3回、600mg/日投与群(以下H群と略)は1回200mg 1日3回を、原則として14日間経口投与して、臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性を検討した。

L群42例、H群45例、計87例のうち、臨床効果および有用性の解析は69例、安全性(副作用)の解析は81例、臨床検査値の解析は75例について実施した。なお、臨床効果と有用性の解析は、細菌性肺炎と、マイコプラズマ肺炎、原発性異型肺炎、クラミジア肺炎の各症例を加えた全症例の双方について実施した。

小委員会判定を主に、次のような成績を得た。

1) 両群の背景因子は、細菌性肺炎における赤赤値の投与前の値における差以外に有意な偏りは認められなかった。

2) 臨床効果は、細菌性肺炎例では、L群29例中93.1%、H群34例中82.4%であり、有意差は認められなかった。またマイコプラズマ肺炎などを含めた全症例では、L群32例中93.8%、H群37例中78.4%の有効率であり、L群の効果が有意に優れていた。

3) 細菌学的効果はL群7例とH群14例について解析され、起炎菌の消失率は、L群で71.4%、H群で78.6%で、両群間に有意差は認められなかった。

4) 副作用発現例数はL群39例中1例(2.6%)、H群42例中2例(4.8%)、臨床検査値の異常変動発現例数はL群35例中8例(22.9%)、H群40例中9例(22.5%)であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。副作用、臨床検査値異常変動を勘案した安全性では、L群39例中76.9%、H群42例中76.2%の安全率が得られ、両群間に有意差は認められなかった。

5) 有用性の検討では両群間に有意差は認められなかった。

これらの結果、L群とH群で安全性に差を認めず、臨床効果において高い有効率が得られたことから、細菌性肺炎に対するCFDNの臨床用量としては300mg/日の投与で十分と考えられた。

Key words : Cefdinir, 細菌性肺炎, 用量検討試験, 臨床的検討

Cefdinir (CFDN) は藤沢薬品研究所で開発された経口用セフェム系抗生剤で、7-aminocephalosporanic acid の3位に vinyl 基を、7位に aminothiazolyl 基と hydroxyimino 基を有している (Fig.1)。

本剤は各種 β -lactamase に安定で、従来の経口用セフェム系抗生剤に比し、グラム陽性菌ならびに陰性菌に対し広範な抗菌スペクトラムを有する。すなわち、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌に対して優れた抗菌力を示し、また methicillin-resistant *S.aureus* (MRSA), *Enterococcus faecalis* にも中等度の抗菌活性を示す。一方、グラム陰性菌では *Branhamella catarrhalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* などに対し優れた抗菌力を示し、*Haemophilus influenzae* に対しても抗菌力を示す^{1,2)}。

また、ヒト血漿中濃度は投与約4時間後にピークに達し、100mg、200mg 投与でそれぞれ1.1 μ g/ml、1.6 μ g/mlを示した。

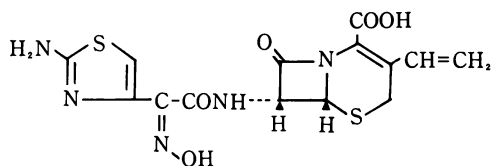


Fig. 1. Chemical structure of CFDN.

また、尿中排泄は投与10~12時間後でも7.6、10.8 μ g/mlが得られ、24時間までの平均尿中回収率は約26~31%であった²⁾。

本剤は1987年2月より前期第II相試験が実施され、呼吸器感染症領域に対して有用性があることが示された。

今回我々は、呼吸器感染症、とくに細菌性肺炎における本剤の臨床用量をより客観的に設定するため、前期第II相試験の主な投与量である1回100mg 1日3回および1回200mg 1日3回の2用量間の、有効性および安全性を多施設二重盲検間比較法により検討したので、その成績を報告する。

Table 1. Collaborating institutes

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
Division of Respiratory Disease, Tohoku Welfare Pension Hospital
Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital
Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and School of Hygiene Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital
Department of Internal Medicine, Kaisei Hospital
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
Division of Respiratory Diseases, Faculty of Medicine, Kawasaki Medical School
Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
Department of Internal Medicine, Kitakyushu Municipal Yahata Hospital
Department of Internal Medicine, Ureshino National Hospital

I. 対象ならびに方法

本試験は Table 1 に示す15施設において1987年9月から1988年3月まで実施した。

1. 対象患者

軽症ないし中等症の細菌性肺炎で、胸部レ線の変化、発熱、咳嗽、膿性痰、白血球増多、赤沈値亢進、CRP陽性などの症状・所見が明確な患者とし、確実に経過を観察できる15歳以上70歳以下の成人とした。

次のような患者への投与は避けることとした。

- 1) 重症感染症などで経口剤による治療では不十分なもの
- 2) 重篤な基礎疾患や合併症（悪性腫瘍、心不全、中枢神経障害、膠原病、糖尿病など）を有し、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難なもの
- 3) 肺結核および慢性気道感染症を合併するもの
- 4) 緑膿菌を含むブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌による感染症で、CFDNの効果期待し難いもの
- 5) 試験薬剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつあるもの、または経過不明のもの
- 6) 本試験開始直前にCFDNが投与されたもの
- 7) 他の抗菌剤の併用を必要とするもの
- 8) セフェム系またはペニシリン系抗生物質にアレルギー

ギーの既往歴を有するもの

9) 重篤な心・肝・腎機能障害を有するものおよびフロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とするもの

10) 妊婦、授乳中の婦人および本試験中に妊娠を希望する婦人

11) その他、主治医が不適当と認めたもの

2. 患者の同意

本試験の実施に際しては、患者に試験の内容等を説明し、各施設の実情に合わせた方法で同意を得ることとした。なお、20歳未満の患者または同意の能力を欠く患者では保護者の同意を得るものとした。

3. 試験薬剤および1日投与量

試験薬剤は下記の2用量群とした。

L群：CFDN 1日300mg

H群：CFDN 1日600mg

試験薬剤は1カプセル中にCFDN 100mg（力価）を含み、L群では外観上識別不能としたプラセボカプセル剤と組み合わせ、L群、H群ともに2カプセルを1包としたものを1回量とし、3包を1日分として、この14日分（84カプセル）を1箱におさめ1症例分とした（Fig. 2）。なおCFDNカプセルおよび同プラセボカプセルは藤沢薬品より提供を受けた。

4. 薬剤の割付けおよび品質試験

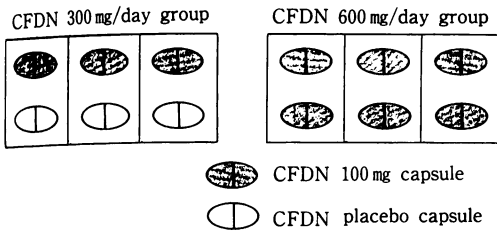


Fig. 2. Package of test drugs.

6症例分を1組とし、コントローラーが各組ごとにL群、H群が各々同数になるように無作為に割付けた後、各研究施設に配布した。コントローラーは無作為割付けの他、試験薬剤の含有量の正確性、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、解析対象例の決定、開封後のデータの不変更など公平性の保証にあたった。

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試験薬剤について、本試験前後に、含量試験を含む品質試験を京都薬科大学微生物学教室（西野武志教授）に依頼した。その結果、試験薬剤が規格に適合していることをコントローラーが確認した。

5. 薬剤投与方法および投与期間

1) 投与方法

1回1包（2カプセル）を1日3回投与した。なお、患者の受診順に、薬剤収容箱に記載した薬剤番号の若い順に投与し、1つの番号の薬剤は1人の患者のみに投与することとした。

2) 投与期間

投与期間は原則として14日間とした。但し、以下の項目のいずれかに該当する場合は、主治医の判断で投与を中止することができることとした。

- (1) 重篤な副作用または臨床検査値の異常変動が出現し、継続投与が不可能と判断された場合
- (2) 試験薬剤投与開始72時間経過後に症状・所見の改善が認められず、継続投与が好ましくないと判断された場合
- (3) 完全に治癒し、それ以上投与の必要を認めなかった場合
- (4) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
- (5) 緑膿菌を含むブドウ糖非酸酵グラム陰性桿菌による感染症であることが投与開始後に判明した場合
- (6) 患者から中止の申し出があった場合

(7) その他、主治医が投与継続不適当と判断した場合
ただし、投与を中止する場合は、中止時に所定の検査を行うこととした。

6. 併用薬剤

本試験実施中は他の抗菌性薬剤の併用および副腎皮質ステロイドの新たな併用は禁止した。但し、副腎皮質ステロイドについては、本試験の投薬開始10日以上前より投与されており、しかも投与開始前10日以上にわたって副腎皮質ステロイド投与によると思われる症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで同量の副腎皮質ステロイドが継続して投与される場合はさしつかえないこととした。また、非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤、消炎酵素剤、γ-グロブリン製剤は原則として併用しないこととした。

なお、鎮咳・去痰剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤、補液、強心剤などの投与および治療に必要な処置は、行ってもよいこととした。

7. 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、血性）、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、不可能な場合は少なくとも投与開始前、投与開始4日目、8日目および15日目（または投与終了、中止時）に必ず観察することとした。なお所定の日に観察不可能な場合は、その前日または翌日に行うこととした。また、何らかの理由で14日間未滿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日目まで観察を行うこととした。

なお、これらの症状・所見の判定基準は以下のとおりとした。

- (1) 体温：1日2～4回測定（実測値）、なお1日の最高体温が37℃を越える場合にはその値も併せて記録することとした。
- (2) 咳嗽：+（睡眠が障害される程度）、+、-の3段階
- (3) 喀痰：量…+（50ml/日以上）、+（10ml/日以上50ml/日未滿）、+（10ml/日未滿）、-（喀痰なし）の4段階、+の場合には必ず実測値も併せて記録することとした。
性状…膿性（P）、粘膿性（PM）、粘性（M）の3段階
血性…+、-の2段階
- (4) 呼吸困難：+（起坐呼吸の程度）、+、-の3段階
- (5) 胸痛：+、+、-の3段階
- (6) 胸部ラ音：+、+、-の3段階
- (7) 脱水症状：+、-の2段階
- (8) チアノーゼ：+、-の2段階

2) 細菌学的検査

原則として投与開始前、投与8日目、15日目（または投与終了、中止時）に、各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を実施した。分離菌のうち起炎菌と推定される菌株について、再同定とCFDNおよびcefaclor (CCL) に対するMIC測定（日本化学療法学会標準法³⁾により 10^6 CFU/mlで測定）を長崎大学医学部附属病院検査部細菌室（山口恵三講師）で集中的に実施した。

3) 副作用

本試験開始後に生じた随伴症状については、その症状、程度、発現日、対症療法、転帰を調査した。また、試験薬剤と随伴症状との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用薬、投薬と発症との時間的關係などを勘案して判定することとした。

4) 臨床検査

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、クラミジアCF抗体、クームス反応は必要と認められる場合に実施することとした。なお、本試験開始後に異常値がみられ、これが投与前値よりも悪化の

傾向にあると判定された場合には、直ちに再検を行い、原則として正常値あるいは投与前のレベルに回復するまで追跡調査することとした。

8. 重症度ならびに効果判定

1) 小委員会判定

主治医より提出された調査票（薬剤番号、施設名、担当医師名および主治医判定部分がコントローラーにより切り取られたもの）および胸部レ線フィルムをもとに、小委員会（構成員：大泉耕太郎、小林宏行、嶋田甚五郎、関根 理、三木文雄、副島林造、松島敏春、原 耕平）が診断名、重症度、臨床効果、胸部レ線所見、細菌学的効果、安全性および有用性の各項目について判定を実施した。

(1) 胸部レ線所見の読影

主治医より提出された全症例の胸部レ線フィルムについて1枚毎に陰影の広がり性状から、0点（正常）から10点（最重症）までの11段階に分けて上記小委員が評点した。全フィルム評点終了後、これを各症例毎に撮影日時の順に整理し再び読影し評点の客観化をはかった。

(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中で、マイコプラズマ抗体価が投与前後の

Table 2. Schedule of laboratory tests

Item	Before	Day 4	Day 8	Day 15
Chest roentgenography	○	○	○	○
ESR (mm/h)	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	○		○	○
Hb (g/dl)	○		○	○
Ht (%)	○		○	○
WBC ($/\text{mm}^3$)	○	○	○	○
Differential WBC count (%)	○	○	○	○
Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	○		○	○
GOT (U/l)	○		○	○
GPT (U/l)	○		○	○
Al-p (U/l)	○		○	○
BUN (mg/dl)	○		○	○
S-Creatinine (mg/dl)	○		○	○
Urinalysis	○		○	○
Mycoplasma antibody (CF or HA)	○			○
Cold hemagglutinin titer	○			○

ペア血清で4倍以上の上昇を認めるか、補体結合反応で64倍以上あるいは間接赤血球凝集反応で320倍以上を示す症例をマイコプラズマ肺炎（以下MP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512倍以上を示した場合は原発性異型肺炎（以下PAP）とした。但し、寒冷凝集反応が異常を示した場合でも起炎菌が認められた症例は細菌性肺炎とすることとした。また、クラミジア抗体価が投与前後のペア血清で4倍以上の上昇を認めるか、補体結合反応で32倍以上を示した場合、クラミジア肺炎とした。なおこれらのMP肺炎、PAP、クラミジア肺炎の混入は現実的に排除し得ないので、解析にあたっては細菌性肺炎群での解析とは別に、このような肺炎群も含めた全症例での解析も行った。

(3) 重症度

重症度は病歴、臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査成績などから、軽症、中等症、重症の3段階で判定した。

(4) 臨床効果

臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査成績の推移をもとにして、著効、有効、やや有効、無効の4段階で判定した。

(5) 細菌学的効果

治療前後に喀痰から分離された菌の中で、起炎性が推定された菌を起炎菌とし、起炎菌の消長および交代菌の出現の有無から、消失、菌交代、部分消失、減少、不変の5段階で判定した。

(6) 安全性

i) 副作用および臨床検査値の異常変動

副作用および臨床検査値の異常変動は、主治医が記載した内容をもとにして採否を決定した。臨床検査値の異常変動の基準は、正常から異常の変動は投与後の値が投

与前の値にくらべ20%以上の悪化、異常から異常の変動は投与前の値の100%以上悪化のものとした。なお重症度を、下記の基準に従って判定した。

軽度：投与継続できた場合

中等度：投与中止に至ったもので、治療を必要とした場合

重度：改善せず、患者の予後に影響を与えた場合

ii) 安全性

副作用および臨床検査値異常変動の重症度を勘案し、安全性を下記の4段階で判定した。

問題なし：副作用、臨床検査値異常変動なし

やや問題あり：副作用、臨床検査値異常変動が軽度

問題あり：副作用、臨床検査値異常変動が中等度

大いに問題あり：副作用、臨床検査値異常変動が重度
なお、臨床検査の実施が不十分であっても、副作用の有無が確認されていれば安全性の判定に採用とした。

(7) 有用性

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、有用でないの4段階で判定した。

2) 主治医判定

各主治医の臨床的判断により、感染症の重症度を軽症、中等症の2段階、臨床効果を、臨床症状、胸部レ線所見、臨床検査成績などの推移に基づき、著効、有効、やや有効、無効の4段階、細菌学的効果を菌の消長および喀痰（量・性状）の推移をもとに消失、菌交代、減少、不変の4段階、安全性を問題なし、やや問題あり、問題あり、大いに問題ありの4段階で判定した。また臨床効果、安全性などを勘案して、有用性を極めて有用、有用、やや有用、有用でないの4段階で判定した。

9. 解析対象例の決定

Table 3. Criteria for evaluation of usefulness by committee

Severity of side effects and abnormal laboratory findings \ Clinical efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided
None	++	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

++ : very useful + : useful ± : slightly useful - : useless ? : undecided

試験終了後 key code 開封前に個々の症例について小委員会とコントローラーの間で協議し、解析対象例を決定した。但し、緑膿菌を含むブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌による症例は有効性の解析から除外した。

10. Key code の開封

小委員会判定実施後、判定内容について各研究施設の試験担当医師の確認、了承の上、各症例のデータを固定し、key code を開封した。

11. 解析

解析計画については、key code 開封前に小委員会とコントローラーの間で協議した。

解析項目は、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結果に基づいて、両投与量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、有用性などについて実施した。検定はデータの尺度、性質に応じて、分割表 χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法、Wilcoxon の 2 標本検定 (Mann-Whitney の U 検定) を用いた。臨床効果、症状・所見および臨床検査成績の改善度、細菌学的効果、安全性、有用性、それぞれの有効率、症状改善率、菌消失率、安全率および有用率は、「著効+有効」、「1 段階以上の改善」、「消失+菌交代」、「問題なし」および「極めて有用+有用」で区切って計算し両群間で比較した。なお、症状・所見および検査成績の残存率については生命表解析の一種である logrank 検定を用いた。

検定は両側 5% 水準とした。なお 1 群 5 例未満の項目では、検定の実行および百分率の表示は省いた。

II. 成績

有効性および有用性判定については、本剤の有効菌種を勘案して細菌性肺炎群の結果を主解析とし、さらに細菌性肺炎以外の肺炎群 (MP 肺炎, PAP, クラミジア肺炎) を含めた全症例での解析も実施した。また副作用、臨床検査値の解析を含めた安全性判定については全症例を対象とした。

1. 症例の内訳

本試験で CFDN 300mg/日 (L 群) あるいは 600mg/日 (H 群) が投与された症例は、Table 4 に示したごとく、L 群 42 例、H 群 45 例の計 87 例であった。そのうち小委員会判定において解析から除外された症例数ならびに除外理由を、解析項目毎に Table 5 に示した。臨床効果についての除外は、年齢違反であったもの 2 例、慢性腎不全による血液透析実施例 1 例、投与量不足 3 例、肺炎の陰影不明確 3 例、臨床経過不明 2 例、起炎菌が *Pseudomonas aeruginosa* 1 例、対象外疾患 4 例、結核が

主病変 1 例、感染症状不明確 1 例の計 18 例 (L 群 10 例、H 群 8 例) であった。副作用での除外は、年齢違反 2 例、慢性腎不全による血液透析実施例 1 例、投与量不足 3 例の計 6 例 (L 群 3 例、H 群 3 例)、臨床検査値での除外は、副作用の解析除外例 6 例と臨床検査実施規定違反 6 例の計 12 例 (L 群 7 例、H 群 5 例) であった。

安全性の解析対象症例は、副作用採用例とし、臨床検査実施規定違反例も含めることとした。

有用性の解析は、臨床効果、安全性の採用例で、計 18 例 (L 群 10 例、H 群 8 例) を除外した。

2. 患者背景因子の検討

臨床効果解析対象症例 69 例 (L 群 32 例、H 群 37 例) の患者背景因子について、両投与量群間の比較を行った。

1) 診断名

診断名の内訳を Table 6 に示した。

細菌性肺炎 63 例 (L 群 29 例、H 群 34 例)、MP 肺炎 3 例 (L 群 1 例、H 群 2 例)、PAP 2 例 (L 群、H 群各 1 例)、クラミジア肺炎 1 例 (L 群 1 例) であり、診断名別の症例分布について、両群間に有意差は認められなかった。

2) 性、年齢等

対象患者の性、年齢、体重、入院・外来の区分、治療開始病日については、Table 7-1 に示したとおり、両群間に有意差は認められなかった。

3) 前投与抗菌剤の有無・種類等

前投与抗菌剤の有無・種類、併用薬の有無・種類、感染症重症度、基礎疾患・合併症の有無・種類 (呼吸器疾患およびその他) について、両群間の分布に有意な偏りは認められなかった (Table 7-2)。

4) 投与前の症状・所見および検査成績

本試験開始前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、喀痰血性、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、細菌性肺炎群、全症例各々で両群間で比較検討した結果、細菌性肺炎群の赤沈値が H 群で有意 ($P < 0.05$) に亢進していた以外は、両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

5) 起炎菌

投与前の喀痰から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。細菌性肺炎と診断された 63 例中細菌学的検査が実施されたものは 56 例で、その中で起炎菌判明例は 22 例 (L 群 7 例、H 群 15 例) であった。起炎菌判明例のうち、L 群では単独菌感染が 6 例で複数菌感染が 1 例、H 群では単独菌感染が 15 例であった。単独菌感染の中では *H. influenzae* が 11 例と最も多く、次いで *S. aureus* 3 例、*K. pneumoniae*、*B. catarrhalis* 各 2 例で

Table 4. Breakdown of total patients evaluated for efficacy or safety

	No. of patients excluded from evaluation on	No. of patients evaluated for	Statistical test																								
<table><tr><td colspan="2">Total no. of patients</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>42</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>45</td></tr><tr><td>Total</td><td>87</td></tr></table>	Total no. of patients		300 mg/day	42	600 mg/day	45	Total	87	<table><tr><td colspan="2">Clinical efficacy</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>10</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>8</td></tr><tr><td>Total</td><td>18</td></tr></table>	Clinical efficacy		300 mg/day	10	600 mg/day	8	Total	18	<table><tr><td colspan="2">Clinical efficacy</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>32</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>37</td></tr><tr><td>Total</td><td>69</td></tr></table>	Clinical efficacy		300 mg/day	32	600 mg/day	37	Total	69	NS
	Total no. of patients																										
	300 mg/day	42																									
	600 mg/day	45																									
Total	87																										
Clinical efficacy																											
300 mg/day	10																										
600 mg/day	8																										
Total	18																										
Clinical efficacy																											
300 mg/day	32																										
600 mg/day	37																										
Total	69																										
	<table><tr><td colspan="2">Side effects</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>3</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>3</td></tr><tr><td>Total</td><td>6</td></tr></table>	Side effects		300 mg/day	3	600 mg/day	3	Total	6	<table><tr><td colspan="2">Side effects</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>39</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>42</td></tr><tr><td>Total</td><td>81</td></tr></table>	Side effects		300 mg/day	39	600 mg/day	42	Total	81	NS								
Side effects																											
300 mg/day	3																										
600 mg/day	3																										
Total	6																										
Side effects																											
300 mg/day	39																										
600 mg/day	42																										
Total	81																										
	<table><tr><td colspan="2">Laboratory tests</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>7</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>5</td></tr><tr><td>Total</td><td>12</td></tr></table>	Laboratory tests		300 mg/day	7	600 mg/day	5	Total	12	<table><tr><td colspan="2">Laboratory tests</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>35</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>40</td></tr><tr><td>Total</td><td>75</td></tr></table>	Laboratory tests		300 mg/day	35	600 mg/day	40	Total	75	NS								
Laboratory tests																											
300 mg/day	7																										
600 mg/day	5																										
Total	12																										
Laboratory tests																											
300 mg/day	35																										
600 mg/day	40																										
Total	75																										
	<table><tr><td colspan="2">Usefulness</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>10</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>8</td></tr><tr><td>Total</td><td>18</td></tr></table>	Usefulness		300 mg/day	10	600 mg/day	8	Total	18	<table><tr><td colspan="2">Usefulness</td></tr><tr><td>300 mg/day</td><td>32</td></tr><tr><td>600 mg/day</td><td>37</td></tr><tr><td>Total</td><td>69</td></tr></table>	Usefulness		300 mg/day	32	600 mg/day	37	Total	69	NS								
Usefulness																											
300 mg/day	10																										
600 mg/day	8																										
Total	18																										
Usefulness																											
300 mg/day	32																										
600 mg/day	37																										
Total	69																										

NS : not significant

あった。なお、*H.influenzae* が起炎菌であった症例の分布が、L群では0例であったのにH群では11例と、H群に偏りがみられた。このため単独菌感染の菌種別の分布に有意な偏りが認められた（ $P<0.05$ ）。

6) 投与期間

所定の14日間の投与を完了した症例は、全症例の69例中42例（L群19例、H群23例）で、7日以内に中止された症例が14例（L群、H群各7例）、8～13日で中止された症例が13例（L群6例、H群7例）あったが、その分布については両群間に有意差は認められなかった（Table 10）。

3. 臨床効果

1) 疾患別の臨床効果

細菌性肺炎群の臨床効果を Table 11に示した。L群29例では著効2例、有効25例、無効2例で、その有効率は93.1%、H群34例では有効28例、やや有効4例、無効2

例で、その有効率は82.4%であり、有意差は認められなかった。なおMP肺炎、PAP、クラミジア肺炎を含めた全症例では、L群32例では、著効2例、有効28例、無効2例で、有効率は93.8%、H群37例では、有効29例、やや有効4例、無効4例となり、その有効率は78.4%となり、L群の効果が有意に優っていた（U検定： $P<0.05$ ）。

2) 重症度別臨床効果

重症度別臨床効果を Table 12に示した。細菌性肺炎についての検討では、軽症例においては、L群21例では有効19例、無効2例で、有効率は90.5%、H群24例では有効20例、やや有効3例、無効1例で、有効率は83.3%であった。中等症例では、L群8例では著効2例、有効6例で、有効率は100%、H群10例では有効8例、やや有効1例、無効1例で、有効率は80.0%で、有意差は認められなかった。

Table 5. Reasons for exclusion from evaluations

Reasons	Efficacy		Side effects		Laboratory tests		Usefulness	
	300 mg/day	600 mg/day	300 mg/day	600 mg/day	300 mg/day	600 mg/day	300 mg/day	600 mg/day
Age outside of limits	1	1	1	1	1	1	1	1
Patients under hemodialysis		1		1		1		1
Violation of medication schedule	2	1	2	1	2	1	2	1
Pneumonia shadow poorly defined, laboratory tests unsatisfactory		1				1		1
Clinical symptoms of infection unclear, laboratory tests unsatisfactory	1	1			1	1	1	1
Pseudomonas infection, laboratory tests unsatisfactory	1				1		1	
Disease not included in protocol	3	1					3	1
Tuberculosis as main lesion		1						1
Pneumonia shadow poorly defined	2						2	
Symptoms of infection unclear		1						1
Laboratory tests unsatisfactory					2			
Total	10	8	3	3	7	5	10	8

Table 6. Classification by diagnosis of patients evaluated by committee

Diagnosis	300 mg/day	600 mg/day	Total
Bacterial pneumonia	29	34	63
Mycoplasmal pneumonia	1	2	3
Primary atypical pneumonia	1	1	2
Psittacosis	1		1
Total	32	37	69
Statistical test	NS		

3) 基礎疾患・合併症の有無別による臨床効果
細菌性肺炎群での基礎疾患・合併症の有無と臨床効果との関連を Table 13 に示した。基礎疾患・合併症の無い症例では、L 群19例中著効1例、有効16例、無効2例で、有効率は89.5%，H 群22例中有効21例、やや有効1例で、有効率は95.5%で、有意差は認められなかった。なお、基礎疾患・合併症のある症例では、L 群10例では著効1例、有効9例で、有効率は100%，H 群12例では有効7例、やや有効3例、無効2例で、有効率は58.3%で、L

群が有意に優っていた (U 検定, χ^2 検定: $P < 0.05$)。

4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が明らかであった22例 (L 群7例, H 群15例) について、起炎菌の菌種別にみた臨床効果を Table 14 に示した。

単独菌感染では菌種毎の症例数が1~2例と少ない中で *H. influenzae* は11例と多かったが、すべてH 群に偏っていた。その効果は11例中9例が有効で有効率は81.8%であった。単独菌感染例合計ではL 群6例では著効1例、有効5例で、有効率は100%，H 群15例では有効11例、やや有効2例、無効2例で、有効率は73.3%で両群間に有意差は認められなかった。

附：主治医による判定

各主治医の臨床効果判定を、細菌性肺炎および全症例に層別して参考までに Table 15 に示した。成績は小委員会判定の結果とほぼ同様であった。

4. 細菌学的効果

細菌学的効果を判定し得た症例は、起炎菌が明らかであった22例から菌の経過を追えなかった1例を除いた21例 (L 群7例, H 群14例) で、その結果を Table 16 に示した。これら21例の細菌学的効果を比較すると、L 群では7例中消失5例、部分消失1例、減少1例で、消失率

Table 7-1. Background of patients evaluated by committee

No. of patients Item		Bacterial pneumonia			All patients		
		300 mg/day	600 mg/day	statistical test	300 mg/day	600 mg/day	statistical test
		29	34		32	37	
Sex	male female	15 14	14 20	NS	16 16	16 21	NS
Age (yrs)	16~19			NS		1	NS
	20~29	4	3		6	4	
	30~39	8	8		8	8	
	40~49	3	5		3	6	
	50~59	6	6		7	6	
	60~69	6	10		6	10	
	70~76	2	2		2	2	
Body weight (kg)	25~39	1	3	NS	1	3	NS
	40~49	8	8		9	8	
	50~59	14	11		15	12	
	60~68	4	10		5	12	
	unknown	2	2		2	2	
In- or Out- patients	in	13	22	NS	15	23	NS
	out	10	9		10	11	
	in → out	3	2		3	2	
	out → in	3	1		4	1	
Day from attack of disease to treatment	≤7	22	26	NS	23	29	NS
	8~14	5	4		6	4	
	≥15	2	4		3	4	

は71.4%，H群では14例中消失10例，菌交代1例，不変3例で，消失率は78.6％で，両群間に有意差は認められなかった。

また，複数菌感染1例を含む21例（22菌株）の各菌種別の成績を Table 17 に示した。全菌種の細菌学的効果は，L群8株中消失6株，減少1株，不変1株で，消失率は75.0％，H群14株中消失11株，不変3株で，消失率は78.6％であり，両群間に有意差は認められなかった。各菌種別には，*H.influenzae* 12株，*S.aureus* 3株が認められたが，*H.influenzae* ではL群で1株，H群で11株，*S.aureus* 3株ではいずれもL群と，分布に偏りがみられたため，起炎菌毎の比較は不可能であった。

なお，投与後出現菌はH群の1例で，*H.influenzae* 消失後に *Pseudomonas aeruginosa* が分離された。

5. 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，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日目の改善度を検討した。喀痰血性の有無，呼吸困難，脱水症状およびチアノーゼは，各群の有症状症例が少なかったため改善度の解析症状から除外したが，検討した全項目の改善度分布，改善率において両群間に有意差は認められなかった。

6. 症状残存率
症状・所見および検査成績のうち，解析可能な有症状例数のある最高体温，咳嗽，喀痰量，喀痰性状，胸痛，胸部ラ音，白血球数，赤沈およびCRPの細菌性肺炎群および全例における残存率について logrank 検定を行ったが，いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

7. 副作用，臨床検査値異常および安全性
1) 副作用

Table 7-2. Background of patients evaluated by committee

No. of patients Item			Bacterial pneumonia			All patients		
			300 mg/day	600 mg/day	statistical test	300 mg/day	600 mg/day	statistical test
			29	34		32	37	
Pretreatment with antibiotics	absent		28	26	NS	30	29	NS
	present		1	3		1	3	
	unknown			5		1	5	
	penicillins			1	—		1	—
Concomitant drug	aminoglycosides		1			1		
	new quinolones			2			2	
	absent		27	31	NS	30	34	NS
	present		2	3		2	3	
	adrenocorticoides		1			1		
Severity	analgesic and antiinflammatory drugs		2	2	—	2	2	—
	antiinflammatory preparations			1			1	
	by committee	mild	21	24	NS	23	26	NS
		moderate	8	10		9	11	
Underlying disease & complication (by committee)	by doctors in charge	mild	23	23	NS	23	26	NS
		moderate	6	11		9	11	
	respiratory tract		4	5	NS	4	5	NS
	other than respiratory tract		6	7		6	7	
	absent		19	22		22	25	

副作用の発現頻度はL群39例中1例（2.6%），H群42例中2例（4.8%）で両群間に有意差は認められなかった（Table 18）。副作用の内訳は，L群では中等度下痢が1例，H群では中等度発疹，軽度ふらつきが各1例で，これらはいずれも投与終了後か中止後に消失した。

2）臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動と判定された症例は，L群35例中8例（22.9%），H群40例中9例（22.5%）で両群間に有意差は認められなかった（Table 19）。項目ごとの検査値異常変動（Table 20）で，最も頻度の高いものは好酸球増多で，L群34例中6例（17.6%），H群39例中4例（10.3%）でその出現頻度に有意差はなかった。次いでトランスアミナーゼでは，S-GOT上昇がH群39例中3例（7.7%），S-GPT上昇がL群34例中1例（2.9%），H

群40例中4例（10.0%）に認められた。その程度はすべて軽度で，投与後追跡し得た症例では正常値あるいは投与前のレベルに回復したことが確認された。

3）安全性

小委員会における安全性判定基準に従って判定を行った成績をTable 21に示した。L群は39例中問題なし30例，やや問題あり8例，問題あり1例で安全率76.9%であった。またH群は42例中問題なし32例，やや問題あり9例，問題あり1例で安全率76.2%であり，両群間に有意差は認められなかった。両群各1例の問題ありと判定された症例はいずれも副作用が中等度の症例であった。

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参考までにTable 22に示したが，小委員会判定と同様両群間に有意差は認められなかった。

Table 8. Background (primary symptoms and laboratory parameters) of patients evaluated by committee

No. of patients Item		Bacterial pneumonia			All patients		
		300 mg/day	600 mg/day	statistical test	300 mg/day	600 mg/day	statistical test
		29	34		32	37	
Body temperature (°C)	<37	5	6	NS	5	7	NS
	37~<38	12	10		13	10	
	38~<39	11	17		13	18	
	≥39	1	1		1	2	
Cough	—			NS			NS
	+ ‡	14 15	17 17		16 16	18 19	
Volume of sputum	—	5	1	NS	6	1	NS
	+	19	27		20	30	
	‡	5	6		6	6	
Appearance of sputum	—	5	1	NS	6	1	NS
	M	2	10		2	13	
	PM	17	14		18	14	
	P	5	9		6	9	
Bloody sputum	—	22	32	NS	24	34	NS
	+	1	1		1	1	
	unknown	6	1		7	2	
Dyspnea	—	28	32	NS	30	35	NS
	+	1	2		2	2	
Chest pain	—	20	22	NS	23	24	NS
	+	9	11		9	12	
	‡		1			1	
Rales	—	12	13	NS	12	14	NS
	+	15	18		17	20	
	‡	2	3		3	3	
Dehydration	—	25	27	NS	28	30	NS
	+	4	7		4	7	
Cyanosis	— unknown	29	34	—	32	36 1	—
WBC(/mm³)	<8,000	5	11	NS	6	13	NS
	8,000~<12,000	16	15		18	16	
	12,000~<20,000	7	8		7	8	
	≥20,000	1			1		
ESR(mm/h)	≤19	2	1	P<0.05 (Z ₀ =2.050)	2	2	NS
	20~39	10	7		10	8	
	40~59	9	7		10	8	
	≥60	8	18		9	18	
	unknown		1		1	1	
CRP	—	2	1	NS	2	1	NS
	±, +	2	2		2	3	
	+2	6	6		6	8	
	+3	3	6		3	6	
	+4	7	6		8	6	
	≥+5	9	13		11	13	
Score of chest roentgenography	1	1		NS	1	1	NS
	2	10	11		11	12	
	3	11	13		11	13	
	4	4	8		5	8	
	5	1	1		1	2	
	6	2	1		3	1	

Table 9. Distribution of causative organisms

		300 mg/day	600 mg/day	Statistical test
		29	34	
Single infection	Gram-positive pathogen <i>S.aureus</i> <i>S.pneumoniae</i> <i>β-Streptococcus</i>	2	1 1 1	P<0.05 ($\chi^2_0 = 15.283$)
	Gram-negative pathogen <i>K.pneumoniae</i> <i>B.catarrhalis</i> <i>E.coli</i> <i>H.influenzae</i>	2 1 1	1 11	
	sub-total	6	15	
Polymicrobial infection	<i>S.aureus</i> + <i>H.influenzae</i>	1		
	sub-total	1	0	
Total		7	15	
Normal flora		18	16	
Not tested		4	3	

Table 10. Duration of treatment and withdrawal

		300 mg/day	600 mg/day	Statistical test
No. of patients		32	37	
Duration of treatment (days)	14	19	23	NS
	8 ~13	6	7	
	≤7	7	7	
No. of patients withdrawn		13	14	
Withdrawal	cure	7	4	
	poor or unsatisfactory response	2	6	
	no visit	1	3	
	side effects	1	1	
	mycoplasmal pneumonia	1		
	abnormal laboratory findings	1		

Table 11. Clinical efficacy by diagnosis evaluated by committee

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			excellent	good	fair	poor	
Bacterial pneumonia	300 mg/day	29	2 (6.9)	25 (93.1)	0	2	NS
	600 mg/day	34	0	28 (82.4)	4	2	
Mycoplasmal pneumonia, PAP, Psittacosis	300 mg/day	3	0	3	0	0	—
	600 mg/day	3	0	1	0	2	
All patients	300 mg/day	32	2 (6.3)	28 (93.8)	0	2	300 mg>600 mg* (U test)
	600 mg/day	37	0	29 (78.4)	4	4	

() : cumulative %, * : P<0.05

Table 12. Clinical efficacy by severity evaluated by committee

Diagnosis		Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
				excellent	good	fair	poor	
Bacterial pneumonia	mild	300 mg/day	21	0	19 (90.5)	0	2	NS
		600 mg/day	24	0	20 (83.3)	3	1	
	moderate	300 mg/day	8	2 (25.0)	6 (100)	0	0	NS
		600 mg/day	10	0	8 (80.0)	1	1	

() : cumulative %

Table 13. Clinical efficacy by underlying disease and complication evaluated by committee

Diagnosis	Underlying disease & complication	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
				excellent	good	fair	poor	
Bacterial pneumonia	absent	300 mg/day	19	1 (5.3)	16 (89.5)	0	2	NS
		600 mg/day	22	0	21 (95.5)	1	0	
	present	300 mg/day	10	1 (10.0)	9 (100)	0	0	300 mg>600 mg* (U test, χ^2 test)
		600 mg/day	12	0	7 (58.3)	3	2	

() : cumulative %, * : P<0.05

8. 有用性

臨床効果および安全性を勘案して判定された有用性を Table 23 に示した。

細菌性肺炎群で、L 群では29例中極めて有用 2 例、有用24例、やや有用 1 例、有用でない 2 例で、有用率は 89.7%、H 群では34例中有用27例、やや有用 5 例、有用でない 2 例で、有用率は79.4%であり、両群間に有意差は認められなかった。

また、小委員会にて採用された症例の主治医による有用性判定を参考までに Table 24 に示した。細菌性肺炎群で

は、L 群では29例中極めて有用 8 例、有用18例、やや有用 1 例、有用でない 2 例で、有用率は89.7%、H 群では 34例中極めて有用 2 例、有用25例、やや有用 5 例、有用でない 2 例で、有用率は79.4%で、L 群がH 群に有意に優っていた (U 検定 : P<0.05)。

III. 考 察

近年の経口用セフェム系抗生剤の開発の進歩は著しいものがある。それは β -lactamase 産生による耐性菌の出現や患者の高齢化に起因する immunocompromised

Table 14. Clinical efficacy by causative organisms evaluated by committee

Causative organisms			Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
					excellent	good	fair	poor	
Single infection	GPC	<i>S.aureus</i>	300 mg/day	2	0	2	0	0	—
			600 mg/day	1	0	0	0	1	
		<i>S.pneumoniae</i>	300 mg/day	0					—
			600 mg/day	1	0	1	0	0	
		<i>β-Streptococcus</i>	300 mg/day	0					—
			600 mg/day	1	0	0	1	0	
	GNB	<i>B.catarrhalis</i>	300 mg/day	1	0	1	0	0	—
			600 mg/day	1	0	1	0	0	
		<i>E.coli</i>	300 mg/day	1	0	1	0	0	—
			600 mg/day	0					
		<i>K.pneumoniae</i>	300 mg/day	2	1	1	0	0	—
			600 mg/day	0					
	•	<i>H.influenzae</i>	300 mg/day	0					—
			600 mg/day	11	0	9(81.8)	1	1	
Sub-total			300 mg/day	6	1(16.7)	5(100)	0	0	NS
			600 mg/day	15	0	11(73.3)	2	2	
Polymicrobial infection	<i>S.aureus</i> + <i>H.influenzae</i>		300 mg/day	1	0	1	0	0	—
			600 mg/day	0					
Sub-total			300 mg/day	1	0	1	0	0	—
			600 mg/day	0					
Total			300 mg/day	7	1(14.3)	6(100)	0	0	NS
			600 mg/day	15	0	11(73.3)	2	2	

GPC : Gram-positive cocci
GNB : Gram-negative bacilli

Table 15. Clinical efficacy by diagnosis evaluated by doctors in charge

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			excellent	good	fair	poor	
Bacterial pneumonia	300 mg/day	29	9 (31.0)	17 (89.7)	1	2	300 mg > 600 mg* (U test)
	600 mg/day	34	2 (5.9)	26 (82.4)	4	2	
All patients	300 mg/day	32	10 (31.3)	19 (90.6)	1	2	300 mg > 600 mg* (U test)
	600 mg/day	37	3 (8.1)	26 (78.4)	4	4	

() : cumulative %, * : P < 0.05

Table 16. Bacteriological effect evaluated by committee

Drug	No. of patients	Bacteriological effect					Statistical test
		eradicated	replaced	partially eradicated	decreased	unchanged	
300 mg/day	7	5 (71.4)	0	1	1	0	NS
600 mg/day	14	10 (71.4)	1 (7.6)	0	0	3	

() : cumulative %

Table 17. Bacteriological effect by causative organisms evaluated by committee

Causative organisms		Drug	No. of strains	Bacteriological effect			Statistical test
				eradicated	decreased	unchanged	
GPC	<i>S.aureus</i>	300 mg/day 600 mg/day	3 0	3	0	0	—
	<i>S.pneumoniae</i>	300 mg/day 600 mg/day	0 1	1	0	0	—
	<i>β-Streptococcus</i>	300 mg/day 600 mg/day	0 1	1	0	0	—
	sub-total	300 mg/day 600 mg/day	3 2	3 2	0 0	0 0	—
GNB	<i>B.catarrhalis</i>	300 mg/day 600 mg/day	1 1	1 1	0 0	0 0	—
	<i>E.coli</i>	300 mg/day 600 mg/day	1 0	1	0	0	—
	<i>K.pneumoniae</i>	300 mg/day 600 mg/day	2 0	1	1	0	—
	<i>H.influenzae</i>	300 mg/day 600 mg/day	1 11	0 8(72.7)	0 0	1 3	—
	sub-total	300 mg/day 600 mg/day	5 12	3(60.0) 9(75.0)	1 0	1 3	—
Total		300 mg/day 600 mg/day	8 14	6(75.0) 11(78.6)	1 0	1 3	NS

GPC : Gram-positive cocci
GNB : Gram-negative bacilli

() : cumulative %

hostの増加に対して、従来使用されてきた cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX) などの同系統の薬剤や amoxicillin (AMPC) などの経口用ペニシリン剤では、なお効果の不十分な例が出現したことが一因と思われる。このような現状に則して、第三世代の注射用セフェム系抗生剤に匹敵する抗菌力をもつ cefixime (CFIX) や cefteram pivoxil (CFTM-PI) などの経口用セフェム系抗生剤が登場してきた。これら経口用セフェム系抗生剤は、グラム陰性桿菌に対する抗菌力を増大させることがその開発の目標の1つとされたのであるが、逆にグラム

陽性球菌に対する抗菌力の低下をもたらした。CFDNは藤沢薬品研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生剤で、既に上市されている cefixime (CFIX) と同様 β -lactamase に安定でグラム陰性菌に対する強い抗菌力を保ちながら、グラム陽性菌、とくにブドウ球菌や腸球菌に対しても、従来の経口用セフェム系抗生剤より強い抗菌力を示すことが特徴とされている^{1,2)}。すなわち呼吸器感染症の主要起炎菌に対する MIC₈₀は、methicillin-sensitive *S.aureus* 0.78 μ g/ml, *S.pneumoniae* $\leq$ 0.05 μ g/ml, *Escherichia coli* 0.39 μ g/

Table 18. Side effects

	300 mg/day		600 mg/day	
No. of patients evaluated for side effects	39		42	
No. of patients with side effects	1 (2.6%)		2 (4.8%)	
Statistical test	NS			
Study treatment	continued	withdrawn	continued	withdrawn
	0	1	1	1
Eruption				1
Light headedness			1	
Diarrhea		1		

Table 19. Abnormal laboratory findings

	300 mg/day	600 mg/day	Statistical test
No. of patients analyzed for laboratory findings	35	40	
No. of patients with abnormal laboratory findings	8 (22.9%)	9 (22.5%)	NS
Eos. ↑	6	4	—
GOT ↑		1	
GOT ↑ · GPT ↑		2	
GPT ↑	1	2	
BUN ↑	1		

Table 20. Abnormal findings in laboratory tests

Abnormal findings	300 mg/day		600 mg/day		Statistical test
	no. of patients evaluated	no. of patients with abnormal findings	no. of patients evaluated	no. of patients with abnormal findings	
Eos. ↑	34	6(17.6%)	39	4(10.3%)	NS
GOT ↑	34	0	39	3(7.7%)	NS
GPT ↑	34	1(2.9%)	40	4(10.0%)	NS
BUN ↑	33	1(3.0%)	39	0	NS

Table 21. Safety evaluated by committee

Drug	No. of patients	Safety				Statistical test
		no problem	slightly significant	moderately significant	severely significant	
300 mg/day	39	30 (76.9)	8	1	0	NS
600 mg/day	42	32 (76.2)	9	1	0	

() : %

Table 22. Safety evaluated by doctors in charge

Drug	No. of patients	Safety				Statistical test
		no problem	slightly significant	moderately significant	severely significant	
300 mg/day	39	35 (89.7)	4	0	0	NS
600 mg/day	42	36 (85.7)	5	1	0	

() : %

Table 23. Usefulness by diagnosis evaluated by committee

Diagnosis	Drug	No. of patients	Usefulness				Statistical test
			very useful	useful	slightly useful	useless	
Bacterial pneumonia	300 mg/day	29	2 (6.9)	24 (89.7)	1	2	NS
	600 mg/day	34	0	27 (79.4)	5	2	
All patients	300 mg/day	32	2 (6.3)	27 (90.6)	1	2	NS
	600 mg/day	37	0	28 (75.7)	5	4	

() : cumulative %

ml, *B.catarrhalis* 0.39 μ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.2 μ g/ml, *H.influenzae* 0.39 μ g/ml である。CFDNの100mg および200mg 単回投与した時の最高血中濃度はそれぞれ1.1 μ g/ml と1.6 μ g/ml で、これらの濃度はそのMIC₈₀値を上まわっていた²⁾。従って、グラム陽性菌が関与する上気道炎や急性気管支炎、肺炎の急性呼吸器感染症に対しても期待されるものと考えられる。

このたび我々は、後述の前期第II相試験の結果を踏まえ、臨床用量検討試験として全国13基幹施設およびその協力施設において、細菌性肺炎を対象に本剤 1 回100mg もしくは200mg 1 日 3 回の 2 用量間で二重盲検比較試験を実施した。今回の比較試験では軽症肺炎を対象疾患として選んだが、肺炎は呼吸器感染症の主要な疾患の一つであり、胸部レ線所見、CRP、体温、白血球数などの客観的な指標を用いて薬剤の臨床評価を実施しうる疾患であった。また、経口抗生剤の適応である一次性の軽症肺

炎ではグラム陽性菌の関与が高い⁴⁾ことから、グラム陽性菌に対する強い抗菌力を有する本剤の特徴を反映させる上では、対象疾患として適切と考えられた。

前期第II相試験での肺炎に対する検討結果では、1 日 300mg (1 回100g 1 日 3 回) 投与で86.7% (13/15)、1 日600mg (1 回200mg 1 日 3 回) 投与で72.7% (8/11)、計80.8% (21/26) の有効率が得られており、現在繁用されている CCL, CFIX, CFTM-PI のそれぞれ 83.9%、73.5%、88.9%といった有効率⁵⁻⁷⁾と比較しても遜色なく、肺炎に対して有効な薬剤であると考えられた。また、副作用は内科をはじめ泌尿器科領域なども含めた 392例の検討で、発現率は4.1%、投与量別では1 日300mg で3.8% (10/263)、1 日600mg で6.1% (5/82) であり、ともに重篤な副作用もなく安全性にもほぼ問題がないと考えられた。従って標準的な臨床用量検討は1 日300mg、1 日600mg の 2 用量間で検討することが妥当と考えら

Table 24. Usefulness by diagnosis evaluated by doctors in charge

Diagnosis	Drug	No. of patients	Usefulness				Statistical test
			very useful	useful	slightly useful	useless	
Bacterial pneumonia	300 mg/day	29	8 (27.6)	18 (89.7)	1	2	300mg>600mg* (U test)
	600 mg/day	34	2 (5.9)	25 (79.4)	5	2	
All patients	300 mg/day	32	9 (28.1)	20 (90.6)	1	2	300mg>600mg* (U test)
	600 mg/day	37	3 (8.1)	25 (75.7)	5	4	

() : cumulative % , * : P<0.05

れた。

試験方法は、より厳密な客観的な評価を可能とするために二重盲検群間比較法とした。本試験では、少数例で2用量間の比較検討を可能とするため、症例の背景を均質化する意味で、従来の比較試験では設定されていなかった対象患者の年齢の上限を定め、70歳以下とした。これは高齢になるに従い、基礎疾患・合併症などのために難治化の傾向があり⁹⁾、今回の試験の趣旨からは対象として適当でないと考えたためである。同様に重篤な基礎疾患や合併症（悪性腫瘍、心不全、中枢神経障害、膠原病、糖尿病など）を有するものは、呼吸器感染症の予後に影響を与えることから、除外することとした。

なお、症例の採否は小委員会での個々の症例検討の結果、若干の変更を行い、報告⁹⁾に従い80歳以下の症例、重篤な基礎疾患や合併症を有するもの、および肺結核や慢性気道感染症を合併するものは、薬効評価の対象として採用しようと判断された。

本試験において総投与例数は87例であったが、対象外疾患、投与量不足などの理由で18例が除外され、69例が臨床効果の解析対象例となった。その中で細菌性肺炎以外にMP肺炎3例、PAP2例、クラミジア肺炎1例の計6例も解析対象例とされたが、セフェム系抗生剤にとって適応外疾患であることから、これら6例をその他の肺炎群とし、細菌性肺炎群での解析を主としたが両方を合わせた全症例についても併せて解析した。従って、臨床効果解析対象例は、細菌性肺炎群63例（L群29例、H群34例）で、全症例は69例（L群32例、H群37例）であった。

患者の背景因子は、細菌性肺炎群の赤沈値でH群に有意に高値のものが分布し、また、投与前起炎菌の分布でH群に*H. influenzae*が多かったことから菌の分布に有意な偏りが認められた。その他の項目については両群間

に有意差はなく、ほぼ対等な集団と考えられた。

臨床効果では、L群がH群に比し有効率で上回り、全症例では有意に優っていた。但し、細菌性肺炎群において、赤沈値の分布に偏りがみられたことからその影響を検討する目的で層別Wilcoxon 2標本検定を実施したところ、細菌性肺炎群でみられていたPo値0.0896は補正後0.1374と大きくなった。これにより赤沈値の分布についてはH群に若干不利に働いた可能性が示唆された。臨床効果を重症度別にみても、H群に比しL群が有効率で上回る傾向は変わらなかった。起炎菌別臨床効果では単独菌感染および起炎菌判明例全例においても同様の傾向であった。なお、*H. influenzae*が起炎菌である症例の分布に偏りがみられたが、11例すべてがH群であり、その臨床効果が11例中有効9例、やや有効1例、無効1例、有効率81.8%と、*H. influenzae*起炎例の偏りが臨床効果の有効率に影響を与えていなかったものと推測された。

第37回日本化学療法学会総会での抗菌薬臨床評価検討委員会報告⁹⁾において、肺炎では基礎疾患の有無でその病態がかわり、有効率も影響されることが報告された。本試験でも基礎疾患や合併症の有無別に臨床効果を検討したが、細菌性肺炎群で基礎疾患や合併症が無い群ではH群がL群に比べ高い有効率を示した。逆に基礎疾患や合併症が有る群では例数が多くはなかったが、L群がH群より高い有効率を示した。

今回の2用量における臨床効果を、一般に繁用されているCCLの成績と比較検討してみた。本試験での細菌性肺炎症例に対する有効率はL群で93.1%、H群で82.4%であったが、一方CCLの比較試験成績⁹⁾、さらにcefopodoxime proxetil (CPDX-PR)、cefotiam-hexetil (CTM-HE)の対照薬としてのCCLの成績^{10,11)}はそれぞれ83.9%、82.1%、87.3%であり、L、H両群ともにCCLの成績と比べ遜色なく、経口セフェム剤で期待でき

る臨床効果は達せられていると考えられた。

症状の改善度、改善率および生命表法による症状残存率の各項目において、両群間に有意差は認められなかった。このように臨床効果では差は認められたものの客観的な指標では両群間に差は認められなかった。

副作用はL群39例中1例(2.6%)と少なく、下痢のみで、またH群も42例中2例(4.8%)のみで発疹、ふらつきが各1例ずつみられた。臨床検査値の異常発現症例は、L群35例中8例(22.9%)にみられ、H群では40例中9例(22.5%)にみられた。その多くは好酸球増多(L群6例、H群4例)と血清トランスアミナーゼの上昇(L群1例、H群7例)であった。これらの副作用や、臨床検査値の異常はいずれも重篤なものではなく、両群間の発現率に有意差は認められなかった。今回の副作用、臨床検査値異常変動の発現頻度をCCLの成績^{5,10,11)}と比較すると、副作用発現率ではCCL3.0~4.8%、臨床検査値異常では14.3%~26.9%であり、今回のL、H両群の成績はCCLの成績とほぼ同等の安全性であると考えられた。従って副作用や臨床検査値の異常を勘案した安全性判定において両群間に有意差は認められなかった。

臨床効果と安全性判定をもとに有用性判定を実施したが、安全性判定で両群間に差が認められなかったことから、臨床効果とほぼ同様の結果であった。なお、主治医判定でも同様の成績であった。

以上、本臨床用量検討試験においては、全症例で有意に300mg/日投与群が優ったが、細菌性肺炎群では両群間に有意差はなく、また300mg/日投与で高い有効率が認められていること、100mgと200mgの単回投与時の血中濃度は1.1, 1.6 μ g/mlとそのいずれもが呼吸器感染症の主要起炎菌であるmethicillin-sensitive *S.aureus*, *S.pneumoniae*, *E.coli*, *B.catarrhalis*, *K.pneumoniae*, *H.influenzae*のMIC₈₀を上まわっており、いずれの投与量でも効果が期待できることを勘案し、細菌性肺炎の治療に際しては300mg/日の投与で十分な有用性が得られるものと考えられた。

文 献

- 1) MINE Y, KAMIMURA T, WATANABE Y, TAWARA S, MATSUMOTO Y, SHIBAYAMA F, KIKUCHI H, TAKAYA T, KUWAHARA S: *In vitro* antibacterial activity of FK482, a new orally active cephalosporin. J Antibiotics 41:1873~1887, 1988
- 2) 第36回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. FK482, 高知, 1988
- 3) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 29:76~79, 1981
- 4) 原 耕平, 重野芳輝: 呼吸器感染症, 上田 泰・清水喜八郎編, 化学療法ハンドブック, pp.241~249, 永井書店, 大阪, 1986
- 5) 大泉耕太郎, 他(47施設): 細菌性肺炎に対するS6472, CefaclorとAmoxicillinの二重盲検法による臨床評価の比較. Jap J Antibiotics 39: 853~886, 1986
- 6) 今野 淳, 他(56施設): 細菌性肺炎に対するCefixime(CFIX)とAmoxicillin(AMPC)の臨床比較試験成績. Chemotherapy 34: 1184~1218, 1986
- 7) 小林宏行, 他(54施設および関連施設): 細菌性肺炎に対するT-2588とBacampicillinの薬効比較試験成績. 感染症学雑誌 60:1078~1106, 1986
- 8) 上田 泰, 松本文夫, 平林哲郎: 年齢の推移からみたわが国感染症患者の変遷. 日本医事新報 No.3215 (昭和60.12.7日): 22~26
- 9) 第37回日本化学療法学会総会, 抗菌薬臨床評価検討委員会報告. 東京, 1988
- 10) 柴 孝也, 他(45施設および関連施設): 細菌性肺炎に対するCS807とCefaclorの薬効比較試験成績. 感染症学雑誌62: 973~1001, 1988
- 11) 斉藤 厚, 他(59施設および協力施設): Cefotiam hexetilの細菌性肺炎に対する臨床評価—Cefaclorを対照薬とした二重盲検比較試験—. Chemotherapy 37: 59~83, 1989

DOUBLE-BLIND DOSE RANGE STUDY ON CEFDINIR IN

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

KOHEI HARA, MASAKI HIROTA, SHIGERU KOHNO, YASUMASA DOUTSU,
KAZUO SASAYAMA, AKIRA YASUOKA, HIROSHI YAMADA, SHIGEFUMI MAESAKI
YASUKAZU KIYA and HIROSHI TOMITA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University and Related Hospitals
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki, Japan

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA
KOHSAKU NAGAI, YUSHI NAKAI and JUN-ICHI SAITO
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University, Sendai, and Related Hospitals

IZUMI HAYASHI
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital, Iwaki

TADASHI MIYAHARA, JINGORO SHIMADA, KOHYA SHIBA and ATSUSHI SAITO
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, The Jikei University, Tokyo,
and Related Hospital

KAORU SHIMADA, KAZUFUTO FUKAYA, YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO
Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science,
University of Tokyo, Tokyo, and Related Hospitals

HIROYUKI KOBAYASHI
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University, Tokyo,
and Related Hospital

TATSUO KATO
Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital, Tokyo

FUMIO MATSUMOTO, IWAO SAKURAI and TOSHIO HOJO
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural
Nursing and School of Hygiene Hospital, Yokohama

OSAMU SEKINE and NOBUKI AOKI
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital, Niigata

TOSHIHIKO TAKEUCHI, MASAHIITO KATO, YOSHIMITSU HAYASHI
HIDEKAZU HANAKI and SAKAE KAN
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University, Nagoya,
and Related Hospitals

FUMIO MIKI
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital, Osaka

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI, JIRO OKIMOTO, JIRO HINO and KUNINORI TSUKIYAMA
Division of Respiratory Diseases, Faculty of Medicine, Kawasaki Medical School, Kurashiki

TOSHIHARU MATSUSHIMA and MASAYOSHI KAWANISHI

Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital, Okayama

AKIRA SAKUMA

Clinical Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo

KEIZO YAMAGUCHI, KAZUYUKI SUGAHARA, JUN-ICHI MATSUDA

CHIKAKO MOCHIDA, CHIEKO HAYASHI and YUJI MIGITA

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital, Nagasaki

We compared the efficacy and safety of cefdinir (CFDN), a new oral cephem, in bacterial pneumonia at two doses by the double-blind comparative method to determine the optimal dosage for respiratory tract infections.

Patients with mild or moderate bacterial pneumonia were aged 15 to 70 years, of both sexes, and patients with either pulmonary tuberculosis or chronic airway infection were excluded. Patients given test drug in doses of 100 mg t.i.d. (L-group) or 200 mg t.i.d. (H-group) for 14 days as a rule were evaluated for clinical and bacteriological effects, safety and usefulness.

Out of the 87 patients (42 at 100 mg t.i.d., 45 at 200 mg t.i.d.), 69 were evaluated for clinical efficacy and usefulness, 81 for safety and 75 for laboratory evaluation. A comparative evaluation of clinical efficacy and usefulness was performed mainly by the committee in patients with bacterial pneumonia and in all patients, including those with mycoplasmal pneumonia, primary atypical pneumonia, and psittacosis. The results were as follows.

1. There was no significant difference between the two groups in characteristics except the distribution of ESR values, which was higher in the H-group in the bacterial pneumonia group.

2. The overall clinical efficacy rate assessed by the committee in patients with bacterial pneumonia was 93.1% (27/29) in the L-group and 82.4% (28/34) in the H-group. There was no significant difference between the two groups. The clinical efficacy rate in all patients was 93.8% (30/32) in the L-group and 78.4% (29/37) in the H-group. There was a significant difference between the two groups.

3. The bacteriological eradication rate was 71.4% (5/7) in the L-group and 78.6% (11/14) in the H-group. There was no significant difference between the two groups.

4. The incidence of side effects was 2.6% (1/39) in the L-group and 4.8% (2/42) in the H-group. The incidence of abnormal laboratory findings was 22.9% (8/35) in the L-group and 22.5% (9/40) in the H-group. There was no significant difference between the two groups. Considering side effects and laboratory findings, the safety rate was 76.9% in the L-group and 76.2% in the H-group. There was no significant difference between the two groups.

5. In usefulness evaluation under consideration of clinical efficacy combined with safety evaluation, there was no significant difference between the two groups.

As described above, there was no difference in safety evaluation between the two groups, and efficacy rate was high even in the L-group. From these results, it is concluded that CFDN 100 mg t.i.d. is very useful in the treatment of bacterial pneumonia.