

細菌性肺炎に対する cefditoren pivoxil と ceftoram pivoxil の
薬効比較試験成績

柴 孝也^{a,b)}・前沢 浩美・吉田 正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

齋 藤 玲^{b)}

北海道大学医学部第二内科

中山 一朗

札幌鉄道病院第一内科

富澤 磨須美

札幌社会保険総合病院内科

田村 昌士・小西 一樹・山内 文俊・成ヶ澤 靖

岩手県医科大学第三内科

毛利 孝

八戸赤十字病院第三内科

佐藤 正男

岩手県立宮古病院内科

本宮 雅吉¹⁾・渡辺 彰

東北大学抗酸菌病研究所内科

¹⁾ 現: 仙台通信病院

今野 淳・佐山 恒夫・庄司 聡

公立学校共済組合東北中央病院内科

吉田 司・武内 健一・金山 広海・伊藤 利治

岩手県立中央病院呼吸器科

中川 潤・人見 秀昭・沼本 明美

東北厚生年金病院呼吸器科

勝 正孝^{b)}

国立霞ヶ浦病院内科

島田 馨^{b)}・木村 哲・岡 慎一

東京大学医科学研究所感染症研究部

佐野 靖之・宮本 康文・荒井 康男

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

小林 宏行^{b)}・河合 伸・酒寄 享

杏林大学医学部第一内科

可部 順三郎²⁾・工藤 宏一郎

国立病院医療センター呼吸器科

²⁾ 現: 国立療養所中野病院

小 山 優

国家公務員等共済組合連合会総合病院
東京共済病院内科

林 泉^{b)}・桜井 雅紀・一木 昌郎
財団法人癌研究会附属病院内科

松本 文夫・今井 健郎・桜井 馨
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹^{b)}・高橋 健一・庄 司 晃・萩原 恵里
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

人交昭一郎・松岡 康夫・小花 光夫
川崎市立川崎病院内科

荒 川 正 昭・和 田 光 一
新潟大学医学部第二内科

高頭 正長・星野 重幸・塚田 弘樹
新潟県厚生連中央総合病院内科

青 木 信 樹
信楽園病院内科

武 田 元
長岡赤十字病院内科

佐 藤 篤 彦・千 田 金 吾
浜松医科大学第二内科

岸 本 肇・白 井 正 浩
国立療養所天竜病院呼吸器科

谷 口 正 実
藤枝市立志太総合病院呼吸器科

松 原 環
磐田市立総合病院呼吸器科

岡 野 博 一・北 倫 子
榛原総合病院内科

斉藤 英彦・下 方 薫・一 山 智
名古屋大学医学部第一内科

村手 孝直・今泉 和良・村瀬 圭吾
名鉄病院呼吸器科

酒井 秀造・野村 史郎・南 博 信・岩 原 毅
名古屋第一赤十字病院呼吸器科

山本 雅史・長竹 正明・八木 哲也
名古屋掖済会病院内科

武内 俊彦・山本 和英・山田 保夫・山本 俊信
名古屋市立大学医学部第一内科

山本 俊幸・鈴木 幹三・松浦 徹・足立 暁
名古屋市厚生院内科

成田 亘啓・澤木 政好・三笠 桂一
奈良県立医科大学医学部第二内科

久世 文幸
京都大学胸部疾患研究所第一内科

前川 暢夫・西山 秀樹・鈴木雄二郎

堀川 禎夫・杉田 孝和
和歌山赤十字病院呼吸器科

中 井 準・長谷川 幹
神戸市立中央市民病院呼吸器科

望月 吉郎・河村 哲治・河南里江子
国立姫路病院内科

石 田 直・日下 昌平
倉敷中央病院内科

榊 野 富 彌・林 清 二
大阪大学医学部第三内科

池 田 聡 之
公立学校共済組合近畿中央病院内科

原 秀 樹
西宮市立中央病院内科

三 木 文 雄^{b)}
多根病院内科

螺 良 英 郎・中 川 勝
国立療養所刀根山病院内科

高野 尚之・滝下 佳寛・坂東 弘康
徳島県立中央病院呼吸器科

杉 田 實・北 田 修
兵庫医科大学第五内科

佐々木孝夫・松本 行雄・杉本 勇二
鳥取大学医学部第三内科

副島 林造・二木 芳人・沖本 二郎
川崎医科大学呼吸器内科

松 島 敏 春^{b)}・富 澤 貞 夫
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

山木戸道郎・長谷川健司・津谷 隆史

広島大学医学部第二内科

桑 原 正 雄・田 辺 賢

県立広島病院第三内科

栗 村 統・中野喜久雄・大宇根晃雅・大石あをい

国立呉病院内科

吉 田 実・有 富 貴 道

福岡大学医科部第二内科

大泉耕太郎^{b)}・市川洋一郎・徳永 尚登

陣内 嘉和・樋口 英一

久留米大学医学部第一内科

川原 正士・最所 正純・川口 信三

聖マリア病院呼吸器科

田 中 二 三 郎・大 塚 隆 興

貝塚病院内科

石 井 浩 三・赤 司 篤 弘

福岡県済生会大牟田病院内科

篠 田 厚・石橋 凡雄・高本 正祇

国立療養所大牟田病院内科

原 耕 平・河 野 茂・古賀 宏延・賀来 満夫

長崎大学医学部第二内科

平 井 義 修・副 島 佳 文

国民健康保険松浦市民病院内科

浅井 貞宏・須山 尚史・増本 英男・荒木 潤

佐世保市立総合病院内科

那 須 勝・後藤陽一郎・永井 寛之・山崎 透

大分医科大学第二内科

後 藤 純

国立大分病院呼吸器科

浦 上 三 郎・長 岡 博 志

健康保険南海病院内科

齋 藤 厚^{b)}

琉球大学医学部第一内科

中 島 光 好^{c)}

浜松医科大学薬理学教室

出 口 浩 一^{d)}

東京総合臨床検査センター研究部

^{a)}論文執筆者, ^{b)}判定委員, ^{c)}コントローラー, ^{d)}細菌学的検討者

(平成4年8月6日受付・平成4年8月25日受理)

新しい経口用セフェム剤 cefditoren pivoxil (CDTR-PI) 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、cefteram pivoxil (CFTM-PI) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。投与量は CDTR-PI では1回 100 mg, CFTM-PI では1回 200 mg をいずれも1日3回、原則として14日間経口投与し、以下の結果を得た。

(1) 委員会判定による臨床効果は CDTR-PI 群 89.9% (62/69), CFTM-PI 群 87.7% (50/58) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

(2) 委員会判定による細菌学的効果は、CDTR-PI 群 92.3% (24/26), CFTM-PI 群 81.3% (13/16) の菌消失率で両薬剤間に有意差は認められなかった。

(3) 委員会判定による副作用は、CDTR-PI 群 9.1% (8/88), CFTM-PI 群 7.1% (6/85), 臨床検査値異常は、それぞれ 22.4% (19/85), 25.6% (20/78) の発現率で、いずれも両薬剤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性は、有用率(有用以上) CDTR-PI 群 82.9% (58/70), CFTM-PI 群 81.7% (49/60) で両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上より、CDTR-PI は細菌性肺炎に対し、CFTM-PI 1日 600 mg (分3投与) の半量で同等の有効性と安全性が示唆され、細菌性肺炎に対して優れた臨床効果が期待できる有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: cefditoren pivoxil, 細菌性肺炎, Double blind study, CDTR, cefteram pivoxil

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) は明治製菓株式会社で開発された新規なエステル型経口セフェム剤である。本剤は内服後腸管から吸収され、腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有する cefditoren (CDTR) に加水分解される (Fig. 1)。

活性本体である CDTR は、グラム陽性、グラム陰性菌

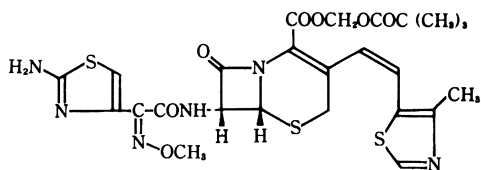
に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し、特に *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative Staphylococci (CNS) に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤に比し優れている^{1,2)}。

本剤は空腹時より食後投与の方が吸収が良好で、100 mg および 200 mg 食後投与時の最高血中濃度はそれぞれ 1.48, 2.56 $\mu\text{g/ml}$ で血中濃度半減期はいずれも約1時間であった。本剤については、すでに多くの基礎的、臨床的検討が行われており、それらの成績は第39回日本化学療法学会 (1991年6月, 東京) の新薬シンポジウムに報告された³⁾。

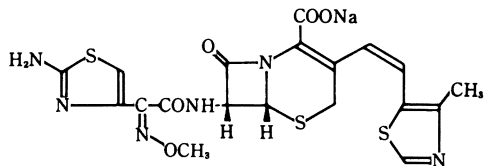
本剤の内科領域における臨床的検討では、呼吸器感染症 522例に1日投与量として 300 mg (分3), 600 mg (分3) を中心に投与され、82.2% (429/522) の有効率が得られている。このうち肺炎 137例の有効率は 89.8% (123/137) と高く、300 mg (分3) で 88.6% (39/44), 600 mg (分3) で 90.9% (80/88) と、300 mg (分3) でも十分効果が期待できると推定された。

安全性に関しては、1,576例で検討され、副作用発現率は 4.4% で、その多くは消化器症状であった。臨床検査値異常では GOT, GPT の上昇, 好酸球の増多が主に観察されたが、いずれにおいても重篤なものはなく上述の有効性と考え合わせ、本剤の高い臨床的有用性が示唆された。

今回、本剤の細菌性肺炎に対する有効性・安全性および有用性を客観的に評価する目的で CDTR-PI 300 mg/日投



Cefditoren pivoxil



ME 1206 Na

Fig. 1. Chemical structures of cefditoren pivoxil and cefditoren Na.

与と CFTM-PI 600 mg/日投与との二重盲検比較試験を実施したのでその成績を報告する。なお、本試験は平成3年1月より平成4年2月までの13か月間に全国65の基幹病院およびその協力施設において実施された。

I. 試験方法

1. 対象疾患ならびに対象症例

細菌性肺炎で膿性痰の喀出、発熱、CRP陽性、白血球増多、胸部X線所見等により、明らかに肺炎が存在すると考えられる症例で16歳以上のものを対象とした。また、入院患者を原則としたが、確実な経過観察が可能な場合は外来患者でも可とした。ただし、次のような場合は対象より除外することにした。

- 1) 重症感染症などで経口剤による治療では不十分と考えられる症例
 - 2) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な症例
 - 3) 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症例
 - 4) 本試験の対象となる感染エピソードに対してCDTR-PIまたはCFTM-PIが投与されていた症例
 - 5) *Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌であることが明らかな症例
 - 6) セフェム系またはペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有する症例
 - 7) 重篤な肝・腎機能障害を有する症例
 - 8) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある症例
 - 9) その他担当医が不適当と認めた症例
- なお、本試験の実施に際してあらかじめ試験の目的および手順、予想される効果および危険性について患者に説明し、同意を得ることとした。

2. 試験薬剤

投与薬剤は下記の通りとした。

被験薬剤: CDTR-PI 100 mg (力価) 錠

対照薬剤: CFTM-PI 100 mg (力価) 錠

両薬剤は形状が異なることから、それぞれ実薬と外観上識別不能な placebo 錠を作製し、CDTR-PI 実薬1錠または placebo 錠1錠と CFTM-PI placebo 錠2錠あるいは CFTM-PI 実薬錠2錠をそれぞれ1包とするダブルダミー方式を採用して薬剤の識別不能性を保持した (Fig. 2)。CFTM-PI およびそのプラセボ錠は富山化学工業株式会社より提供を受けた。

3. 薬剤の割付けおよび品質試験

1症例分の薬剤は、朝・昼・夕の3連包を1日分とし、その7日分をアルミニウム袋に入れたものを2袋、計14日分 (42包) を小箱に収め厳封した。コン

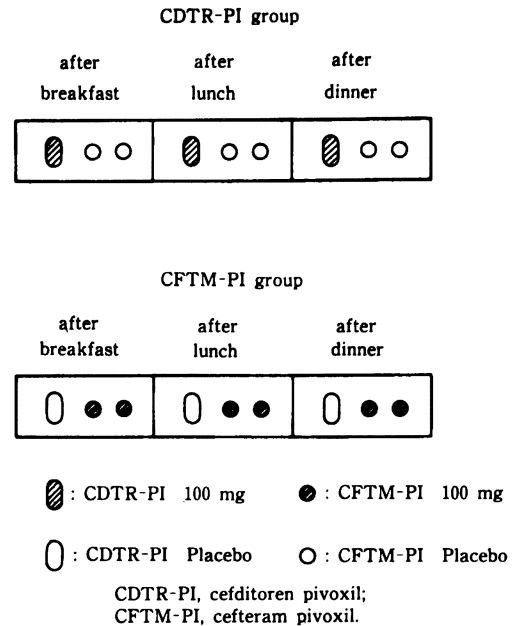


Fig. 2. Package of test drug.

トローラーがあらかじめ、4症例分を1組とし、各組とも被験薬剤、対照薬剤がそれぞれ2症例ずつとなるよう無作為に割り付けし、一連番号を付して各施設に配布した。各施設では患者の受付順に組番の若い順から開箱、投与し、同一番号の薬剤は同一患者のみに投与した。コントローラーは中島光好が担当し、両薬剤の識別不能性の保証、薬剤の無作為割り付け、Key codeの保管と開封、調査表および胸部X線フィルムに対する新番号の付与、Key code開封後のデータの不変性の保証ならびに解析を行った。

なお、薬剤割り付け後、コントローラーが抜き取った被験薬剤および対照薬剤について、崩壊試験、溶出試験、含量試験などを星薬科大学薬剤学教室永井恒司教授に依頼し、実薬はいずれも規格に適合しており、placebo錠には薬効成分を含んでいないことが確認された。

4. 投与方法および投与期間

1日投与量はCDTR-PI群は300 mg、CFTM-PI群は600 mgとし、1回1包、1日3回、朝・昼・夕食後経口投与した。投与期間は14日間連日投与を原則としたが、次のような場合には主治医の判断で投与を中止することができるとした。

- 1) 治療目的を達成し、それ以上の投与の必要を認めない場合

2) 副作用または臨床検査値の異常変動が出現し、投与継続が不可能と判断される場合

3) 薬剤投与開始後に症状、所見の改善が認められず(増悪を含む)、投与継続が好ましくないと判断される場合(ただし、この判断は投与開始後、最低72時間を経過した後に行うこととした)

4) 対象から除外するべき条件が投与開始後に判明した場合

5) 患者が中止を申し出た場合

6) その他、主治医が投与中止を必要と認めた場合
なお、投与を中止する場合には可能な限り中止時に所定の検査(終了時に準ずる)を行い、中止時期、中止理由および所見を調査表に記載するとともに、中止後も可能な限り14日目まで経過を観察し、調査表に記載することとした。

5. 併用薬剤

本比較試験実施中の併用薬剤については次のとりきめにしたがった。

1) 併用を禁止する薬剤

(1) 他の抗菌性薬剤

(2) 副腎皮質ステロイド

ただし、本試験の投与開始10日以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あるいはそれ以下の量の副腎皮質ステロイドが継続して投与される場合さしつかえない。

2) 原則として併用を避ける薬剤

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。

3) 鎮咳・去痰、消炎効果を有さない喀痰

融解剤、気管支拡張剤の投与、および治療に必要な処置などは行ってよい。

6. 観察・検査および臨床検査

1) 臨床症状・所見の観察

臨床症状・所見については、原則として連日観察することとしたが、連日観察できない場合でも少なくとも投与開始日、投与開始3日後、7日後、14日後には必ず観察することとした。投与を14日未満で中止した場合も中止時点で観察し、可能な限り14日後も観察することとした。この際の観察項目の程度は以下の基準にしたがった(Table 1)。

体温: 1日4回測定(実測値)、ただし解熱すれば、1日2回測定でよい

咳嗽: $\#$ (睡眠が障害される程度)、+、-の3段階
喀痰量: $\#$ (50 ml/日以上)、 $\#$ (10 ml/日以上50

Table 1. Criteria for evaluation of signs, symptoms and laboratory findings

Signs and symptoms	Criteria			
	-	+	$\#$	$\#$
Body temperature (°C)	<37	$\geq 37 - < 38$	$\geq 38 - < 39$	≥ 39
Cough	-	+	$\#$	
Volume of sputum (ml/day)	-	+	$\#$	$\#$
		(<10 ml)	($\geq 10 - < 50$ ml)	(≥ 50 ml)
Characteristics of sputum ¹⁾	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	$\#$	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	$\#$	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
WBC (/mm ³)	<8,000	$\geq 8,000 - < 12,000$	$\geq 12,000 - < 20,000$	$\geq 20,000$
ESR (mm/h)	<20	$\geq 20 - < 40$	$\geq 40 - < 60$	≥ 60
CRP	-	$\pm, +$	2+, 3+	$\geq 4+$

¹⁾ M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

ml/日未満), + (10 ml/日未満), - (なし) の4段階

喀痰性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の3段階

呼吸困難: + (起坐呼吸を要する程度), +, - の3段階

胸痛: +, - の2段階

胸部ラ音: +, +, - の3段階

脱水症状: +, - の2段階

チアノーゼ: +, - の2段階

2) 細菌学的検査

投与前, 投与開始7日後, 14日後に各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を行い, 推定起炎菌および推定交代菌については再同定とCDTRおよびCFTMに対する感受性 (MIC) 測定および β -ラクタマーゼ産生の有無を東京総合臨床検査センター研究部に依頼して測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法⁴⁾にしたがった。

3) 臨床検査

白血球数, 白血球分類, 赤沈 (1時間値), CRP は投与開始日, 投与開始3, 7, 14日後に検査し, 赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 血小板数, S-GOT, S-GPT, Al-Pase, 直接ビリルビン, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, CK, 血清電解質 (Na, K, Cl), 尿所見 (蛋白, 糖, ウロビリノゲン), 尿沈渣 (赤血球, 白血球, 円柱) は投与開始日, 投与開始7, 14日後に検査することとした。なお, 胸部X線の投与開始3日目の撮影と動脈血ガス, プロトロンビン時間については可能ならば実施することにした。また, マイコプラズマ抗体価, 寒冷凝集反応およびクームス直接反応を投与開始日, 投与開始14日後に測定することとした。

投与開始後の臨床検査値に異常値がみられ投与前値よりも悪化の傾向にあると判断された場合は試験薬剤との関係, 投与継続の可否, 処置, 経過などについて調査表に記載し, 原則として再検を行い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。

7. 随判症状

随判症状についてはその種類, 程度, 発現日, 試験薬剤との関係, 投与継続の可否, 処置, 経過などについて具体的に調査表に記載することとした。

8. 判定

1) 主治医判定

主治医の判断基準により, 感染症の重症度を軽症, 中等症, 重症の3段階, 臨床効果を臨床症状, 胸部X

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段階および判定不能に判定した。細菌学的効果は, 起炎菌と推定される検出菌の消長および投与後検出菌の有無により, 消失, 減少または部分消失, 菌交代, 不変の4段階および判定不能に判定した。概括安全度については副作用および臨床検査値異常発現の有無, 種類, 程度, 経過などを勘案した主治医の総合的判断をもとに, 安全, 安全性にやや問題あり, 安全性に問題あり, 安全ではないの4段階および判定不能に判定した。また, 有用性は有効性および概括安全度等を勘案して, きわめて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階および判定不能に判定した。

2) 委員会判定

試験終了後, コントローラーによりブラインド化され, あらたに番号を付与された調査表および胸部X線フィルムをもとに委員会において各症例毎に診断名の確定, 解析対象としての採否, 胸部X線重症度点数, 感染症重症度, 臨床効果, 起炎菌の確定と細菌学的効果, 副作用・臨床検査値異常およびその程度, 概括安全度, ならびに有用性の判定を以下の要領にて行った。

① 診断名の確定と解析対象の採否

本試験開始前の臨床症状, 胸部X線所見および臨床検査値から診断名を確定した。この際, マイコプラズマ肺炎 (以下MPと略す) あるいは原発性異型肺炎 (以下PAPと略す) は対象外疾患として取扱うことにしたが, 参考のため非細菌性肺炎群として集計し, 細菌性肺炎群 (細菌性肺炎および肺化膿症) と合わせた全症例についても解析を行った。

なお, MPの診断はCF抗体価およびIHA抗体価について, ペア血清で4倍以上の上昇を認めるか, もしくは治療期間中に1回のみ検査している場合は, CF抗体価は64倍以上, IHA抗体価は320倍以上を陽性とし, PAPでは寒冷凝集反応が512倍以上を陽性とし各々の診断決定の基準とした。ただし, 寒冷凝集反応512倍以上の上昇であっても, 起炎菌を確定し得た症例ならびに白血球数 $8,500/\text{mm}^3$ 以上で膿性痰を喀出している症例は細菌性肺炎とした。

次に, 試験実施計画書にしたがって, 各症例ごとに有効性, 安全性, 有用性などの解析対象に関する採否を検討した。

② 胸部X線陰影の読影

胸部X線フィルムについては1枚ごとに陰影の拡がり, 性状などから所見の重症度を0点 (正常)~10点 (最重症) まで11段階に分けて採点した。

③ 感染症重症度

投与開始前の病歴、臨床症状、胸部X線所見および臨床検査値などから、重症、中等症、軽症の3段階で判定した。

④ 臨床効果

臨床症状、胸部X線および臨床検査値の推移から、著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能に判定した。

⑤ 細菌学的効果

起炎菌を確定した後、起炎菌の消長、投与後検出菌の有無および喀痰の量、性状の推移などにに基づき、消失、減少または部分消失、菌交代、不変の4段階および判定不能に判定した。

⑥ 副作用および臨床検査値異常

副作用および臨床検査値異常は主治医が調査表に記載した内容および推移をもとに、日本化学療法学会の「抗菌薬による治療症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁵⁾を参考に判定した。

⑦ 概括安全度

副作用、臨床検査値の悪化の種類、程度、経過などを総括し、下記の基準にしたがい、概括安全度を以下の4段階および判定不能に判定した。

- (1) 安全: 副作用や臨床検査値の悪化が認められないもの
- (2) 安全性にやや問題あり: 副作用の出現や臨床検査値の悪化が認められたが、試験薬剤の投与継続は可能であり、特別な対症療法も必要としなかったもの
- (3) 安全性に問題あり: 副作用の出現や臨床検査値の悪化が認められ、試験薬剤の投与継続は可能であったが、対症療法を必要とするなど臨床的に問題ありと考えられるもの
- (4) 安全ではない: 副作用の出現や臨床検査値の悪化が認められ、試験薬剤の投与を中止したかまたは中止すべきであったと考えられるもの

⑧ 有用性

臨床効果と副作用、臨床検査値異常の有無および程度の組み合わせにより、Table 2に示すように、きわめて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階および判定不能に判定した。

9. Key codeの開封

委員会にて症例の取り扱いの決定と委員会判定が確定した後、各参加施設の代表者およびコントローラーの立ち会いのもとで、委員会判定の確認、了承、および症例固定が行われた。コントローラーによりKey codeが開封され、あらかじめ設定された検討項目、検定手法に基づいて解析した。

10. データ解析

各背景因子、臨床効果、細菌学的効果、臨床症状・所見、臨床検査値の改善度、副作用、臨床検査値異常、有用性などについて、両薬剤間の比較を① $m \times n$ 分割表の χ^2 検定 (χ^2 -test)、② Fisherの直接確率計算法 (Fisher-test)、③ Mann-WhitneyのU検定 (U-test) を用いて検討した。患者背景因子の解析には χ^2 -test、Fisher-test、U-testのいずれかまたは併用、臨床効果、安全性、有用性、胸部X線所見についてはU-test、また、有効率、菌消失率、安全率、有用率、X線改善率はそれぞれ「著効+有効」、「消失+菌交代」、「安全」、「きわめて有用+有用」、「1段階以上改善」について算出し、Fisher-testにて検定を行った。また、副作用、臨床検査値異常の有意はFisher-testを用いた。有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

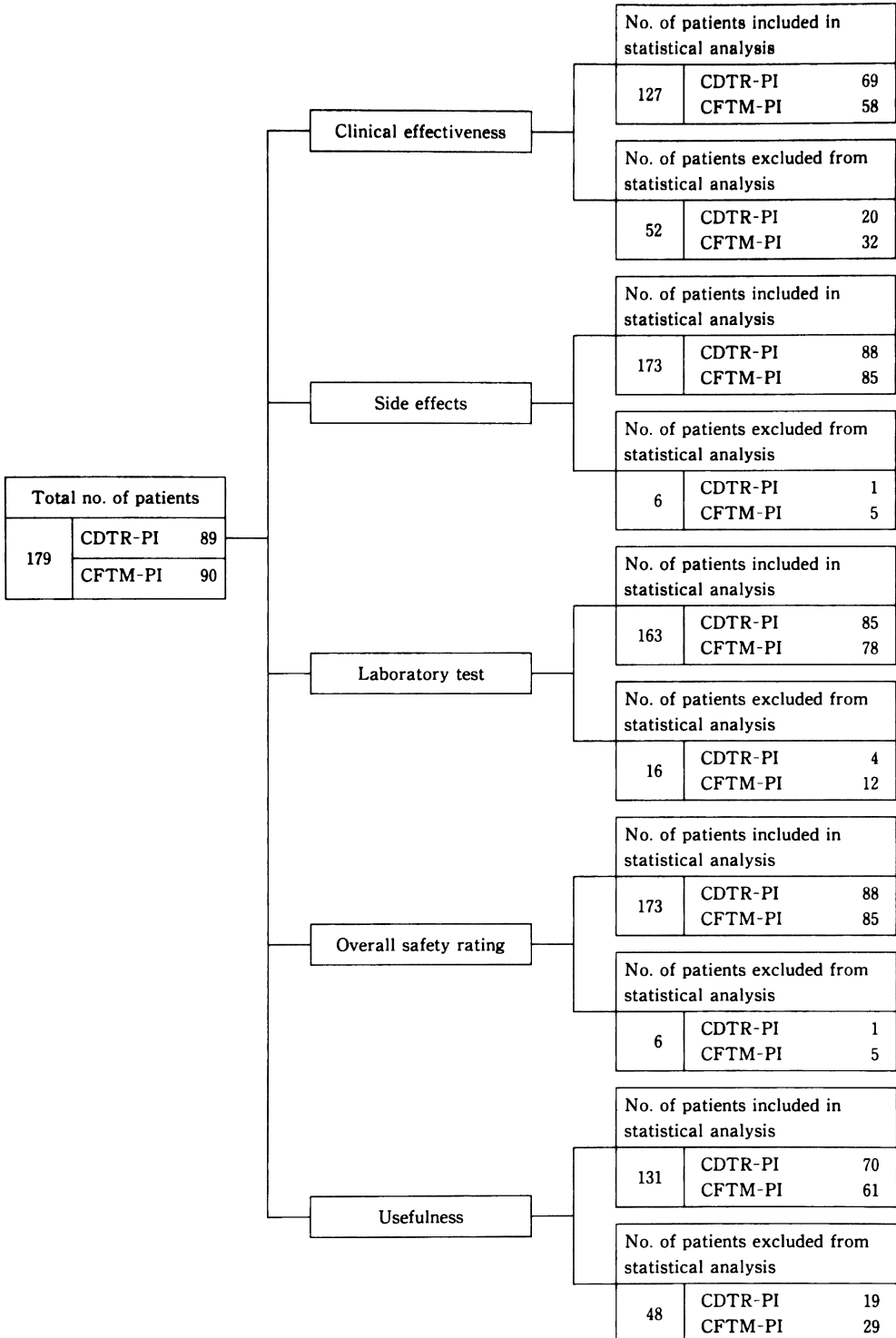
本試験でCDTR-PIあるいはCFTM-PIの投与が行われた症例は179例 (CDTR-PI群89例、CFTM-PI群90例)であった (Table 3)。委員会において、解析対象としての採否を検討した結果、除外例は対象外疾患の35例 (マイコプラズマ肺炎13例、原発性異

Table 2. Criteria for usefulness judged by committee members

Severity of side effects & laboratory abnormalities	Clinical effectiveness				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
None	+	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

+: Very useful, +: Useful, ±: Relatively useful, -: Useless, ?: Unknown

Table 3. Distribution of patients submitted to efficacy or safety evaluation



CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftam pivoxil.

型肺炎2例, 気管支拡張症+感染1例, 肺繊維症+感染1例, 肺気腫+感染4例, 陳旧性肺結核+感染3例, 中葉症候群+気道感染3例, 慢性閉塞症肺疾患+感染1例, びまん性汎細気管支炎1例, 胸膜炎1例, PIE症候群2例, 肺結核2例, アレルギー性肺臓炎1例, 基礎疾患重症1例, 感染症状不明確3例, 肺炎陰影不明確3例, *P. aeruginosa*による感染1例, 直前化療による改善傾向がみられた1例の計9例, 脱落例は併用薬規定違反4例(抗菌剤併用3例, ステロイド併用1例), X線経過観察不明1例, 初回以降来院せず2例, 副作用中止1例の計8例で, 以上計52例(CDTR-PI群20例, CFTM-PI群32例)を臨床効果の不採用例とした(Table 4)。

副作用の検討にあたっては対象外疾患(マイコプラ

ズマ肺炎)かつ投与量不足であった1例, 基礎疾患重症1例, 併用薬規定違反3例(対象外疾患(び慢性汎細気管支炎)1例を含む), 初回以降来院せず1例の計6例(CDTR-PI群1例, CFTM-PI群5例)を不採用とした。なお併用薬規定に違反していたが併用期間が1~2日間と短期間であった2例と初回以降来院しなかったが, 後日患者から安全が確認された1例の計3例は採用とした。

臨床検査値の検討では, 副作用検討不採用とした6例のほか, 服用量未達2例, 投与終了後の検査が未実施または実施していても検査日がずれている(原則として±3日を越えた症例)8例を含め, 計16例(CDTR-PI群4例, CFTM-PI群12例)を不採用とした。

Table 4. Reasons for exclusion and dropping out from evaluation of clinical effectiveness

Reason		CDTR-PI	CFTM-PI
Exclusion	(1) Ineligible disease	13	22
	Mycoplasma pneumonia	6	7
	Primary atypical pneumonia	0	2
	Infected bronchiectasis	1	0
	Infected pulmonary fibrosis	0	1
	Infected pulmonary emphysema	3	1
	Secondary infection of old pulmonary tuberculosis	1	2
	Infected respiratory tract with middle lobe syndrome	0	3
	Infected chronic obstructive pulmonary disease	0	1
	Diffuse panbronchiolitis	0	1
	Pleurisy	0	1
	Pulmonary infiltration with eosinophilia (PIE syndrome)	1	1
	Pulmonary tuberculosis	1	1
	Allergic pneumonitis	0	1
(2) Severe underlying disease	0	1	
(3) Unclear infectious signs and symptoms of pneumonia	1	2	
(4) Unclear shadows on X-ray	1	2	
(5) Infection due to <i>P. aeruginosa</i>	1	0	
(6) Improvement with pre-chemotherapy	1	0	
Subtotal		17	27
Drop-out	(1) Concomitant medication with prohibited drugs	2	2
	(2) Impossible to evaluate efficacy on chest X-ray	0	1
	(3) No visit after first consultation	1	1
	(4) Discontinued due to side effects	0	1
Subtotal		3	5
Total		20	32

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftam pivoxil.

概括安全度の検討は副作用解析対象の173例を解析対象とした。

有用性の検討は原則として臨床効果の解析対象症例127例を対象としたが、対象外疾患で副作用の発現した2例、肺炎陰影不明確で除外された症例のうち、副作用の発現した1例、副作用中止による1例を検討に加え、計131例(CDTR-PI群70例、CFTM-PI群61例)を解析対象例とした。

以上を総括すると、臨床効果解析対象例127例(CDTR-PI群69例、CFTM-PI群58例)、副作用解析対象例173例(CDTR-PI群88例、CFTM-PI群85例)、臨床検査値解析対象症例163例(CDTR-PI群85例、CFTM-PI群78例)、概括安全度解析対象例173例(CDTR-PI群88例、CFTM-PI群85例)、有用性解析対象例131例(CDTR-PI群70例、CFTM-PI群61例)であった。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例127例(CDTR-PI群69例、CFTM-PI群58例)の各背景因子について、両薬剤群間の比較を行った。

1) 診断名

本剤が使用された症例の内訳は、細菌性肺炎126例(CDTR-PI群69例、CFTM-PI群57例)、肺炎膿性1例(CFTM-PI群1例)の計127例(CDTR-PI群69例、CFTM-PI群58例)で、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Table 5)。

2) 性、年齢、体重

対象患者の性別、年齢別、体重別の分布構成には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Table 6)。

3) 入院・外来区分、感染症重症度、基礎疾患・合併症の分布、前投与抗菌剤の有無、併用薬の有無、投与日数の分布

委員会判定による感染症の重症度分布には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

Table 5. Diagnosis classified by committee members

Diagnosis	CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
Bacterial pneumonia	69	57	NS ($p=0.274$)
Lung abscess	0	1	
Total	69	58	

Statistical test: χ^2 -test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 6. Background of patients

Item	CDTR-PI CFTM-PI		Statistical test	
	69	58		
Sex	Male	31	NS $\text{\textcircled{1}}$ ($p=0.339$)	
	Female	38		27
Age (yrs)	-19	1	NS $\text{\textcircled{1}}$ ($p=0.070$) $\text{\textcircled{3}}$ ($p=0.070$)	
	20-29	5		6
	30-39	13		6
	40-49	6		4
	50-59	16		11
	60-69	19		14
	70-79	7		9
	80-	2		8
Body weight (kg)	-39	4	NS $\text{\textcircled{1}}$ ($p=0.944$) $\text{\textcircled{3}}$ ($p=0.458$)	
	40-49	17		16
	50-59	24		21
	60-69	15		12
	70-	9		5

Statistical test: $\text{\textcircled{1}}\chi^2$ -test $\text{\textcircled{3}}U$ -test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

また、基礎疾患・合併症については、悪性腫瘍、中枢神経障害、心疾患、膠原病、糖尿病をA群、その他をB群として分類した時の分布に有意な偏りを認めなかった。入院・外来の区分、本治験開始前の抗菌剤治療の有無、併用薬の有無、投与日数の分布においても両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Table 7)。

4) 症状・所見の観察および臨床検査値

本治験開始前の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、白血球数、赤沈値およびCRPについては、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Table 8)。

5) 胸部X線所見

本治験開始前の胸部X線の委員会判定による重症度点数の分布においては、両薬剤投与群間に有意な偏りは認められなかった(Table 9)。

6) 起炎菌および薬剤感受性

臨床効果解析対象とした127例中、起炎菌が決定された症例は44例(CDTR-PI群27例、CFTM-PI群17例)でそのうち混合感染は2例(CDTR-PI群1例、CFTM-PI群1例)のみで他はすべて単独感染であった(Table 10)。単独感染における起炎菌としてもっとも多く検出されたのは、*Streptococcus pneu-*

Table 7. Background of patients

Item		CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
		69	58	
In/Out Patient	In	35	25	NS① (p=0.627)
	Out	30	31	
	In→out	1	1	
	Out→in	3	1	
Severity	Mild	48	38	NS② (p=0.704)
	Moderate	21	20	
Underlying diseases and complications	No	46	30	NS① (p=0.314)
	A	3	6	
	B	17	19	
	A+B	3	3	
Pretreatment with antibiotics	No	60	51	NS① (p=0.869)
	Yes	9	7	
Combined drugs	No	30	31	NS① (p=0.263)
	Yes	39	27	
Duration of treatment (days)	- 3	3	2	NS① (p=0.531) ③ (p=0.149)
	4- 7	16	9	
	8-13	16	11	
	14	34	36	

Statistical test: ① χ^2 -test ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

moniae 17株, *Haemophilus influenzae* 17株であった。

単独感染例, 混合感染例のいずれにおいても起炎菌の分布には, 両薬剤投与群間に有意な偏りは認められなかった。

これらの起炎菌のうち薬剤感受性試験が実施されたものは27株 (CDTR-PI群19株, CFTM-PI群8株) で, その薬剤感受性分布には両薬剤間に有意な偏りは認められなかった (Table 11)。

3. 委員会判定による臨床効果

1) 委員会判定による臨床効果

委員会による臨床効果判定はCDTR-PI群69例, CFTM-PI群58例について行われた。CDTR-PI群では著効1例 (1.4%), 有効61例 (88.4%), やや有効4例 (5.8%), 無効3例 (4.3%) で有効率89.9%, CFTM-PI群では著効3例 (5.2%), 有効47例 (82.5%), やや有効3例 (5.3%), 無効4例 (7.0%), 判定不能1例で, 有効率87.7%で, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 12)。肺化膿症

はCFTM-PI群の1例のみであったが, 臨床効果は無効と判定された。

2) 感染症重症度別臨床効果

委員会により判定された感染症重症度別に臨床効果を検討した (Table 13)。

軽症例の有効率ではCDTR-PI群48例中有効以上46例で有効率95.8%, CFTM-PI群38例中有効以上34例で有効率89.5%であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。また, 中等症例では, CDTR-PI群の21例中有効以上16例で有効率76.2% CFTM-PI群20例中 (うち1例は判定不能) 有効以上16例で有効率84.2%と, 同様に両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が確定された43例について起炎菌別の臨床効果を検討した (Table 14)。

ME 1207群27例の有効率は88.9% (24/27), CFTM-PI群16例の有効率は93.8% (15/16)であり, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

Table 8. Background of patients (Initial signs and symptoms)

Item		CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
		69	58	
Body temperature (°C)	<37	15	13	NS (p=0.134)
	≥37- <38	35	19	
	≥38- <39	17	20	
	≥39	2	6	
Cough	-	1	3	NS (p=0.138)
	+	35	34	
	‡	33	21	
Volume of sputum	-	7	5	NS (p=0.855)
	+	35	33	
	‡	26	17	
	‡‡	1	3	
Characteristics of sputum	-	7	5	NS (p=0.528)
	M	9	9	
	PM	26	25	
	P	27	18	
	Unknown	0	1	
Dyspnea	-	63	47	NS (p=0.088)
	+	6	10	
	‡	0	1	
Chest pain	-	49	38	NS (p=0.603)
	+	20	19	
	Unknown	0	1	
Rales	-	33	27	NS (p=0.792)
	+	34	28	
	‡	2	3	
Dehydration	-	65	54	NS (p=0.902)
	+	4	3	
	Unknown	0	1	
Cyanosis	-	67	56	NS (p=0.683)
	+	2	1	
	Unknown	0	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	17	19	NS (p=0.543)
	≥ 8,000- <12,000	29	20	
	≥12,000- <20,000	11	12	
	≥20,000	2	0	
	Unknown	10	7	
ESR (mm/h)	<20	5	3	NS (p=0.186)
	≥20- <40	14	8	
	≥40- <60	15	10	
	≥60	18	20	
	Unknown	17	17	
CRP	-	1	1	NS (p=0.202)
	±, +	5	3	
	2+, 3+	23	15	
	≥4+	29	32	
	Unknown	11	7	

Statistical test: U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftem pivoxil.

4. 細菌学的効果

起炎菌が確定され、その消長について検討できた42例の細菌学的効果、および起炎菌別の消長について検討した (Tables 15, 16)。CDTR-PI 群 26 例では

消失 23 例、減少 1 例、菌交代 1 例、不変 1 例、で消失率 92.3%、CFTM-PI 群 16 例では消失 13 例、減少 1 例、菌交代 0 例、不変 2 例で消失率 81.3% であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

起炎菌別の消長においても CDTR-PI 群 27 株では消失 25 株、減少または不変 2 株で消失率 92.6%、CFTM-PI 群 17 株では消失 14 株、減少または不変 3 株で消失率 82.6% と両薬剤群間に有意差は認められなかった。

菌種別の消長を比較すると、*S. aureus* は CDTR-PI 群 3 株、CFTM-PI 群 2 株検出され、CDTR-PI 群は全株消失したのに対し CFTM-PI 群は 2 株とも存続していたが、両薬剤群間に有意な差は認められなかった。*S. pneumoniae* は CDTR-PI 群 8 株、CFTM-PI 群に 9 株検出され消失率はそれぞれ 87.5%、88.9% で両薬剤群間に有意差を認めなかった。*H. influenzae* は CDTR-PI 群 15 株、CFTM-PI 群 3 株に検出され、消失率はそれぞれ 93.3%、100% で両薬剤群間に有意差は見られなかった。

5. X線所見改善度

委員会により判定したX線評点を投与開始前と比較し、改善、不変、悪化と分類した。CDTR-PI 群、CFTM-PI 群の改善率はそれぞれ 3 日目 56.1%、51.6%、7 日目 90.4%、76.6%、14 日目 94.6%、

Table 9. Background of patients (Initial chest X-ray findings)

Chest X-ray findings	CDTR-PI 68	CFTM-PI 58	Statistical test
0	0	0	NS (p=0.234)
1	5	1	
2	16	18	
3	33	19	
4	10	10	
5	3	5	
6	1	5	
7	0	0	
8	0	0	
9	0	0	
10	0	0	

Statistical test: U-test
CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 10. Background of patients (Causative organisms)

Causative organisms	CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test	
	69	58		
Monomicrobial infection	26	16	NS (p=0.484)	
Polymicrobial infection	1	1		
Unknown	42	41		
	<i>S. aureus</i>	4	1	NS (p=0.127)
	<i>S. pneumoniae</i>	7	10	
	Subtotal	11	11	
Monomicrobial infection	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	NS (p=0.125)
	<i>E. aerogenes</i>	0	1	
	<i>H. influenzae</i>	14	3	
	Subtotal	15	5	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	0	1	NS (p=0.157)
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	
	Subtotal	1	1	

Statistical test: χ^2 -test
CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 11. Susceptibility distribution of causative organisms

Inoculum size	Tested drug	Treatment drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)							Total	Statistical test
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56		
10 ⁶ cells/ml	CDTR-PI	CDTR-PI	6	5	3	2	2	1	0	19	NS ($p=0.355$)
		CFTM-PI	2	1	0	3	2	0	0	8	
	CFTM	CDTR-PI	7	5	2	2	0	1	2	19	NS ($p=0.264$)
		CFTM-PI	2	1	0	2	1	1	1	8	

Statistical test: U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 12. Clinical effectiveness classified by diagnosis judged by committee members

Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical test
CDTR-PI	69	1	61	4	3	0	89.9	NS② ($p=0.780$)
CFTM-PI	58	3	47	3	4	1	87.7	③ ($p=0.859$)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 13. Clinical effectiveness classified by diagnosis judged by committee members

Severity	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical test
Mild	CDTR-PI	48	0	46	0	2	0	95.8	NS② ($p=0.399$)
	CFTM-PI	38	0	34	2	2	0	89.5	③ ($p=0.274$)
Moderate	CDTR-PI	21	1	15	4	1	0	76.2	NS② ($p=0.698$)
	CFTM-PI	20	3	13	1	2	1	84.2	③ ($p=0.348$)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

93.9% でいずれの評価日においても両薬剤群間に有意差を認めなかった。

6. 主治医判定による臨床効果

CDTR-PI 群 69 例, CFTM-PI 群 58 例について主治医の臨床効果判定を検討した (Table 18)。CDTR-PI 群では著効 13 例 (18.8%), 有効 46 例 (66.7%), やや有効 5 例 (7.2%), 無効 5 例 (7.2%) で, 有効率 85.5%, CFTM-PI 群では著効 8 例 (13.8%), 有効 43 例 (74.1%), やや有効 2 例 (3.4%), 無効 5 例 (8.6%) で有効率 87.9% であり, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

7. 副作用および臨床検査

副作用の検討対象症例は 173 例で, CDTR-PI 群 88 例中 8 例 (9.1%), CFTM-PI 群 85 例中 6 例 (7.1%) に副作用が認められたが, 両薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 19)。副作用の内訳は, CDTR-PI 群では発疹 2 例, 嘔気 2 例, 下痢 3 例, 下痢+胃部不快感 1 例で, その程度は軽度 2 例, 中等度の 6 例であった。CFTM-PI 群では食欲不振 2 例, 嘔気 1 例, 下痢 2 例で, その程度は軽度 2 例, 中等度 4 例であった。

臨床検査値の検討対象例は 163 例で, CDTR-PI 群 85 例中 19 例 (22.4%), CFTM-PI 群 78 例中 20 例 (25.6%) に臨床検査値異常が認められたが, 両薬剤

Table 14. Clinical effectiveness classified by causative organisms judged by committee members

Causative organisms	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test	
<i>S. aureus</i>	CDTR-PI	4	0	2	0	2	50.0	NS② (p=1.000) ③ (p=0.683)	
	CFTM-PI	1	0	1	0	0	100		
<i>S. pneumoniae</i>	CDTR-PI	7	0	6	1	0	85.7	NS② (p=0.437) ③ (p=0.198)	
	CFTM-PI	9	1	8	0	0	100		
Mono-microbial infection	<i>K. pneumoniae</i>	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	—
	CFTM-PI	1	0	1	0	0	100		
<i>E. aerogenes</i>	CDTR-PI	0	0	0	0	0		—	
	CFTM-PI	1	0	1	0	0	100		
<i>H. influenzae</i>	CDTR-PI	14	1	13	0	0	100	NS③ (p=0.758)	
	CFTM-PI	3	0	3	0	0	100		
Subtotal	CDTR-PI	26	1	22	1	2	88.5	NS② (p=0.854) ③ (p=0.207)	
	CFTM-PI	15	1	14	0	0	100		
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	CDTR-PI	0	0	0	0	0	—	
	CFTM-PI	1	0	0	1	0	0		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	—
	CFTM-PI	0	0	0	0	0	0		
Subtotal	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	NS② (p=1.000)	
	CFTM-PI	1	0	0	1	0	0		
Total	CDTR-PI	27	1	23	1	2	88.9	NS② (p=0.893) ③ (p=0.505)	
	CFTM-PI	16	1	14	1	0	93.8		
Unknown	CDTR-PI	42	0	38	3	1	90.5	NS② (p=0.520) ③ (p=0.876)	
	CFTM-PI	41	2	33	2	4	85.4		

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 15. Bacteriological effectiveness

Drug	No. of patients	Eradicated	Decreased (partially eradicated)	Replaced	Unchanged	Eradication rate ¹⁾ (%)	Statistical test
CDTR-PI	26	23	1	1	1	92.3	NS① (p=0.608) ② (p=0.763)
CFTM-PI	16	13	1	0	2	81.3	

Statistical test: ① χ^2 -test ②Fisher-test¹⁾: Er + Re/Er + P. Er + De + Re + Unc

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 16. Bacteriological effectiveness classified by causative organisms

Causative organisms	Drug	No. of isolates	Eradicated	Unchanged/Decreased	Eradicated rate ¹⁾ (%)	Statistical test	
Gram-positive	<i>S. aureus</i>	CDTR-PI	3	3	0	100	NS (p=0.100)
		CFTM-PI	2	0	2	0	
	<i>S. pneumoniae</i>	CDTR-PI	8	7	1	87.5	NS (p=1.000)
		CFTM-PI	9	8	1	88.9	
	<i>E. faecalis</i>	CDTR-PI	0	0	0		-
		CFTM-PI	1	1	0	100	
Subtotal	CDTR-PI	11	10	1	90.9	NS (p=0.590)	
	CFTM-PI	12	9	3	75.0		
Gram-negative	<i>E. aerogenes</i>	CDTR-PI	0	0	0		-
		CFTM-PI	1	1	0	100	
	<i>K. pneumoniae</i>	CDTR-PI	1	1	0	100	-
		CFTM-PI	1	1	0	100	
	<i>H. influenzae</i>	CDTR-PI	15	14	1	93.3	NS (p=1.000)
		CFTM-PI	3	3	0	100	
	Subtotal	CDTR-PI	16	15	1	93.8	NS (p=1.000)
		CFTM-PI	5	5	0	100	
Total	CDTR-PI	27	25	2	92.6	NS (p=0.359)	
	CFTM-PI	17	14	3	82.6		

Statistical test: Fisher-test

¹⁾: Er/Er+Dec+Unc

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 17. Improved chest X-ray findings

Days	Drug	No. of patients	Improved (%)	Unchanged	Aggravated	Statistical test
3	CDTR-PI	41	23 (56.1)	12	6	NS (p=0.812)
	CFTM-PI	31	16 (51.6)	12	3	
7	CDTR-PI	52	47 (90.4)	1	4	NS (p=0.099)
	CFTM-PI	47	36 (76.6)	8	3	
14	CDTR-PI	37	35 (94.6)	0	2	NS (p=1.000)
	CFTM-PI	33	31 (93.9)	1	1	

Statistical test: Fisher-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 18. Clinical effectiveness judged by the attending physicians

Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
CDTR-PI	69	13	46	5	5	85.5	NS② (p=0.796)
CFTM-PI	58	8	43	2	5	87.9	③ (p=0.746)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 19. Side effects judged by committee members

Item		CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
No. of patients with side effects		8/88	6/85	NS
Total no. of patients evaluated		(9.1%)	(7.1%)	(p=0.782)
Severity	Mild	2	2	
	Moderate	6	4	
Side effect	Eruption	2	0	
	Anorexia	0	2	
	Nausea	2	1	
	Vomiting	0	1	
	Stomach disorder + Diarrhea	1	0	
	Diarrhea	3	2	

Statistical test: Fisher-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

群間に有意差は認められなかった (Table 20)。

臨床検査値異常の内訳は両薬剤群とも, GOT, GPTの上昇 (CDTR-PI群10例, CFTM-PI群12例) および好酸球増多 (CDTR-PI群10例, CFTM-PI群8例) が主であった。

これらの副作用, 臨床検査値異常には特に重篤なもの認められなかった。

8. 委員会判定による概括安全度

概括安全度は副作用解析対象例と同じ173例と比較した。「安全」であると判定された症例はCDTR-PI群61例, CFTM-PI群59例で, 安全率はそれぞれ69.3%, 69.4%であり両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 21)。

9. 委員会判定による有用性

臨床効果解析対象127例に, 対象外疾患で副作用発現した2例, 肺炎陰影不明確で副作用発現した2例, 副作用中止となった1例 (CFTM-PI群) を加えた計131例について有用性を比較検討した (Table 22)。

委員会においてあらかじめとりきめられた判定基準 (Table 2) で判定された有用性は, CDTR-PI群70

例中, きわめて有用1例 (1.4%), 有用57例 (81.4%), やや有用7例 (10.0%), 有用性なし5例 (7.1%), で有用率 (82.9%), CFTM-PI群61例中, きわめて有用3例 (4.9%), 有用46例 (75.4%), やや有用4例 (6.6%), 有用性なし7例 (11.5%), 判定不能1例で有用率81.7%であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

10. 主治医判定による有用性

主治医により判定された有用性は, CDTR-PI群70例, CFTM-PI群60例について比較検討した (Table 23)。

有用性は, CDTR-PI群では80.0% (56/70), CFTM-PI群では85.0% (51/60) の有用率であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

III. 総括ならびに考察

経口用セフェム系抗生物質は, 従来, 主として外来の軽症ないしは中等症の感染症治療に cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX) などが用いられてきたが, 近年, グラム陰性菌や β -lactamase 産生株に対する抗菌力の不十分さを補う薬剤とし

Table 20. Abnormal laboratory findings judged by committee members

Item	CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
No. of patients with abnormal findings			
Total no. of patients evaluated	19/85 (22.4%)	20/78 (25.6%)	NS (p=0.714)
Eos ↑	7	5	
Eos, GOT ↑	1	0	
Eos, GPT ↑	1	2	-
Eos, GOT, GPT, BUN ↑	0	1	
Eos, CK ↑	1	0	
PLT ↓, GOT, GPT ↑	1	0	
GOT ↑	2	1	
GOT, GPT ↑	4	4	
GOT, GPT, Al-p ↑	0	1	
GPT ↑	1	2	
GPT, BUN ↑	0	1	
Al-p ↑	0	1	
BUN ↑	0	1	
K ↑	1	1	

Statistical test: Fisher-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceferam pivoxil.

Table 21. Overall safety rating judged by committee members

Drug	No. of patients	Safe	Virtually safe	Slight problem with safety	Not safe	Safety rate	Statistical test
CDTR-PI	88	61	18	2	7	69.3	NS② (p=1.000)
CFTM-PI	85	59	21	1	4	69.4	③ (p=0.845)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceferam pivoxil.

Table 22. Usefulness judged by committee members

Drug	No. of patients	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility rate (%)	Unknown ¹⁾	Statistical test
CDTR-PI	70	1	57	7	5	82.9	0	NS② (p=1.000)
CFTM-PI	61	3	46	4	7	81.7	1	③ (p=0.882)

¹⁾: Patient who was excluded from the calculation of percentage and from the statistical test

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceferam pivoxil.

て第三世代経口セフェム剤と呼ばれる cefixime (CFIX), ceferam pivoxil (CFTM-PI), などが相次いで開発された。しかし、これら薬剤はグラム陰性菌に対する抗菌力は大幅に改善されたものの、グラム

陽性菌、特にブドウ球菌に対する抗菌力はむしろ CCL よりも劣るものであった。

CDTR-PI は明治製菓株式会社薬品総合研究所において合成された新規経口セフェム系抗菌剤で、グラム

Table 23. Usefulness judged by the attending physicians

Drug	No. of patients	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility rate (%)	Statistical test
CDTR-PI	70	13	43	7	7	80.0	NS② (p=0.497) ③ (p=0.821)
CFTM-PI	60	7	44	3	6	85.0	

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

陰性菌、グラム陽性菌ともに強い抗菌力を有し、特に、*S. aureus* に対しては CCL, cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) よりも強い抗菌力を有することが報告されている³⁾。

CDTR-PI の臨床試験は全国規模の研究会を組織して実施され、呼吸器感染症に対する有効率は 82.2% (429/522) と報告された³⁾。このうち肺炎に対する成績は本剤 300 mg/日 (分3) 投与で 88.6% (39/44), 600 mg/日 (分2) 投与で 90.9% (80/88) といずれの投与量においても高い有効率を示した。

また、本剤は慢性気管支炎を対象として用量検討試験を実施しているが、この報告でも慢性気管支炎に対して 300 mg/日投与で有用性が認められるとしている⁶⁾。

これらのことから本剤は、経口剤による治療対象となる軽症ないし中等症の肺炎に対しては 300 mg/日投与で十分な有効性を有すると考えられるが、今回、さらに客観的に細菌性肺炎に対する CDTR-PI の有効性、安全性および有用性を評価することを目的として二重盲検比較試験を実施した。

対照薬には、本剤と同じエステル型の経口セフェム

剤で、抗菌スペクトル、体内動態が比較的類似しており、広く肺炎の治療に使われ有用性評価の確立している CFTM-PI を選択し、投与量は肺炎に対する承認用量である 1日 600 mg (分3) とした。

本試験の総投与症例は 179 例であったが、開鍵前に委員会において試験計画書の規定に合致せず、臨床評価の目的に適さないと判断された 52 例を有効性の解析より除外または脱落とした。この中には、マイコプラズマ肺炎 (MP) の 13 例、原発性異型肺炎 (PAP) の 2 例が含まれている。これらの疾患は混入が避けられないとして解析対象に加えることも多いが⁷⁻¹⁰⁾、今回はより厳密に評価するため開鍵前に除外とすることを委員会において取り決めた。

ただし、従来の比較試験の成績との照合のためこれら 2 疾患を含めた解析も参考として行うことにした。なお、肺化膿症 1 例は本質的に細菌性肺炎と差異が少ないと考えられることから細菌性肺炎に加えて細菌性肺炎群とし、一括して集計解析することにした。

最終的に有効性の解析対象となったのは CDTR-PI 群 69 例、CFTM-PI 群 58 例であった。

これらの患者の背景因子について検討した結果、両

Table 24. Clinical effectiveness by diagnosis judged by committee members

	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown ¹⁾	Efficacy rate (%)	Statistical test
Bacterial pneumonia	CDTR-PI	69	1	61	4	3	0	89.9	NS② (p=0.780) ③ (p=0.859)
	CFTM-PI	58	3	47	3	4	1	87.7	
MP & PAP	CDTR-PI	6	0	4	0	1	1	80.0	NS② (p=0.385) ③ (p=0.268)
	CFTM-PI	8	0	8	0	0	0	100	
Total	CDTR-PI	75	1	65	4	4	1	89.2	NS② (p=1.000) ③ (p=0.628)
	CFTM-PI	66	3	55	3	4	1	89.2	

¹⁾: Patients who were excluded from the calculation of percentage and from the statistical test

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

薬剤群間に有意な偏りはなく、両群均質な集団と考えられた。

委員会判定による臨床効果 (有効率) は、CDTR-PI 群 89.9%、CFTM-PI 群 87.7% といずれも高い有効率を示し、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

今回得られた ME 1207 の有効率 89.9% を最近実施された他の経口セフェム系薬剤の比較試験における細菌性肺炎群に対する有効率と比較してみると、cefetamet pivoxil (CEMT-PI) 88.9%⁷⁾、CPDX-PR 88.4%⁸⁾ とほぼ同様で、cefotiam hexetil (CTM-HE) 80.5%⁹⁾、cefprozil (CFPZ) 81.7%¹⁰⁾ などよりは高い有効率であり、本剤の有効性はこれら薬剤と比較しても遜色ないものであった。

なお、さきに述べたように今回の検討では MP、PAP を除外したが、参考のためこれら疾患を加えて解析したところ CDTR-PI 群 89.2% (66/74)、CFTM-PI 群 89.2% (58/65) の有効率となり、両薬剤群間に有為な差を認めなかった (Table 24)。

感染症重症度別、起炎菌別の臨床効果、胸部 X 線の改善度についても両薬剤群間に有意差を認めなかった。

呼吸器感染症、特に肺炎においては起炎菌の確定が困難なことが多く、本比較試験でも起炎菌を確定し得た症例は 44 例であった。これら起炎菌確定例における細菌学的効果は CDTR-PI 群 92.6%、CFTM-PI 群 82.6% の消失率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、分離頻度の高かった *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、に対する菌消失率は、CDTR-PI 群が 87.5% (7/8)、93.3% (14/15)、CFTM-PI 群が 88.9% (8/9)、100% (3/3) でいずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。

副作用は CDTR-PI 群 88 例中 8 例 (9.1%)、CFTM-PI 群 85 例中 6 例 (7.1%) に認められたが両薬剤群間に有意差を認めず、また、症状も消化器症状が主で重篤なものではなかった。臨床検査値異常は、CDTR-PI 群 85 例中 19 例 (22.4%)、CFTM-PI 群

78 例中 20 例 (25.6%) にみられたが、従来の経口セフェム剤と同様に軽度の好酸球増多、GOT、GPT の上昇が主で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、CDTR-PI 1 日 300 mg (分 3 投与) は細菌性肺炎に対し、CFTM-PI 1 日 600 mg (分 3 投与) と同等の高い有効性と安全性が示された。したがって、新規エステル型経口セフェム剤 CDTR-PI は細菌性肺炎に対して優れた臨床効果が期待できる有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, Yoshida T, Nishihata K, Fukatsu S: Synthesis and oral activity of ME 1207, a new orally active cephalosporin. *J Antibiot* 43: 1047~1050, 1990
- 2) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME 1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1421~1426, 1988
- 3) 第 39 回日本化学療法学会総会、新薬シンポジウム。ME 1207, 東京, 1991
- 4) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 5) 第 39 回日本化学療法学会総会、特別委員会報告。副作用判定基準検討委員会, 東京, 1992
- 6) 柴 孝也, 他: 慢性気管支炎に対する ME 1207 の用量検討成績。 *Chemotherapy* 40 (S-2): 459~476, 1992
- 7) 松本文夫, 他: 細菌性肺炎に対する cefetamet pivoxil の二重盲検比較試験。 *Chemotherapy* 39: 864~882, 1991
- 8) 柴 孝也, 他: 細菌性肺炎に対する CS-807 と Cefaclor の薬効比較試験成績。 *感染症学雑誌* 62: 973~1001, 1988
- 9) 齋藤 厚, 他: 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
- 10) 大泉耕太郎, 他: 細菌性肺炎に対する BMJ 28100 と cefaclor の二重盲検法による臨床評価の比較。 *Jap J Antibiot* 43: 1914~1947, 1990

Comparative clinical study of cefditoren pivoxil and
cefteram pivoxil for bacterial pneumonia
by a double-blind method

Kohya Shiba, Hiromi Maezawa, Masaki Yoshida and Osamu Sakai

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Akira Saito

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

Ichiro Nakayama

First Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Masao Tamura, Kazuki Konishi, Fumitoshi Yamauch
and Yasushi Narugasawa

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

Takashi Mohri

Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

Masao Sato

Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Miyako Hospital

Masakichi Motomiya¹⁾ and Akira Watanabe

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Disease and Cancer, Tohoku University

¹⁾ Present address: Department of internal Medicine, Sendai Teishin Hospital

Kiyoshi Konno, Tsuneo Sayama and Akira Shoji

Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital

Tsukasa Yoshida, Kenichi Takeuchi, Hiromi Kanayama
and Toshiharu Ito

Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital

Jun Nakagawa, Hideaki Hitomi and Akemi Numamoto

Department of Respiratory Disease, Tohoku Koseinenkin Hospital

Masataka Katsu

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Kaoru Shimada, Satoshi Kimura and Shinichi Oka

Department of Infectious Disease and Applied Immunology, Institute
of Medical Science, University of Tokyo

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto and Yasuo Arai

Department of Internal Medicine Doai-Kinen Hospital

Hiroyuki Kobayashi, Shin Kawai and Toru Sakayori

The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

Junzaburou Kabe²⁾ and Kouichirou Kudou

Division of Respiratory Disease, National Medical Center Hospital

²⁾ Present address: National Sanatorium Nakao Hospital

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Izumi Hayashi, Masanori Sakurai and Masao Ichiki

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Fumio Matsumoto, Takeo Imai and Iwao Sakurai

Department of Infectious Disease, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

Shigeki Odagiri, Kenichi Takahashi, Akira Shohji

and Eri Hagiwara

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Disease Center

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Mitsuo Obana

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Masaaki Arakawa and Kouichi Wada

Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

Masanaga Takato, Shigeyuki Hoshino and Hiroki Tsukada

Department of Internal Medicine, Koseiren Central General Hospital

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Hajimu Takeda

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

Atsuhiko Sato and Kingo Chida

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University

Hajime Kishimoto and Masahiro Shirai

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Tenryu Hospital

Masami Taniguchi

Department of Respiratory Disease, Fujieda City-Shida General Hospital

Tamaki Matsubara

Department of Respiratory Disease, Iwate Municipal General Hospital

Hirokazu Okano and Tomoko Kita

Department of Internal Medicine, Haibara General Hospital

Hidehiko Saito, Kaoru Shimokata and Satoshi Ichiyama

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine

Takanao Murate, Kazuyoshi Imaizumi and Keigo Murase

Division of Respiratory Disease, Meitetsu Hospital

Shuzo Sakai, Fumio Nomura, Hironobu Minami
and Takeshi Iwahara

Division of Respiratory Disease, The Japanese Red Cross Nagoya First Hospital

Masashi Yamamoto, Masaaki Nagatake and Tetsuya Yagi
Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

Toshihiko Takeuchi, Kazuhide Yamamoto, Yasuo Yamada
and Toshinobu Yamamoto

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki, Toru Matsuura
and Satoru Adachi

Department of Internal Medicine, Nagoyashi Koseiin Geriatric Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Fumiyuki Kuze

First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

Akio Maekawa, Hideki Nishiyama, Yujiro Suzuki,
Sadao Horikawa and Takakazu Sugita

Department of Respiratory Disease, Wakayama Red Cross Hospital

Hitoshi Nakai and Takashi Hasegawa

Department of Respiratory Disease, Kobe Municipal Hospital

Yoshiro Mochizuki, Tetsuji Kawamura and Reiko Kanan
Department of Internal Medicine, National Himeji Hospital

Tadashi Ishida and Shohei Kusaka

Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

Tomiya Masuno and Seiji Hayashi

Internal Medicine III, Osaka University Medical School

Toshiyuki Ikeda

Department of Internal Medicine, Kinki Central Hospital

Hideki Hara

Department of Internal Medicine, Nishinomiya Municipal Hospital

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Eiro Tsubura and Masaru Nakagawa

Department of Internal Medicine, National Sanatorium, Toneyama Hospital

Naoyuki Takano, Yoshihiro Takishita and Hiroyasu Bando
Department of Respiratory Disease, Tokushima Prefectural Central Hospital

Minoru Sugita and Osamu Kitada

Fifth Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto and Yuji Sugimoto

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

Rinzo Soejima, Yoshihito Niki and Niro Okimoto

Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Toshiharu Matsushima and Sadao Tomizawa

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

Michio Yamakido, Kenji Hasegawa and Takashi Tsuya

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University

Masao Kuwabara and Masaru Tanabe

Third Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital

Toru Kurimura, Kikuo Nakano, Akio Oune
and Aoi Oishi

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

Minoru Yoshida and Takamichi Aritomi

Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine, School
of Medicine, Fukuoka University

Kotaro Oizumi, Yoichiro Ichikawa, Naoto Tokunaga,
Yoshikazu Jinnai and Eiichi Higuchi

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

Masao Kawahara, Masazumi Saisho and Shinzou Kawaguchi

Department of Respiratory Disease, St. Mary's Hospital

Fumio Tanaka and Takaoki Otsuka

Department of Internal Medicine, Kaizuka Hospital

Kozo Ishii and Atsuhiko Akashi

Department of Internal Medicine, Fukuoka Prefecture Saiseikai Ohmuta Hospital

Atsushi Shinoda, Tsuneo Ishibashi and Masahiro Takamoto

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga
and Mistuo Kaku

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

Yoshinobu Hirai and Yoshifumi Soejima

Department of Internal Medicine, National Insurance Matsuura Municipal Hospital

Sadahiro Asai, Naofumi Suyama, Hideo Mashimoto
and Jun Araki

Department of Internal Medicine, Sasebo Municipal General Hospital

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Hiroyuki Nagai
and Toru Yamasaki

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

Jun Goto

Department of Respiratory Disease, Oita National Hospital

Saburo Urakami and Hiroshi Nagaoka

Department of Internal Medicine, Nankai Hospital

Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

Mitsuyoshi Nakashima

Department of pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Koichi Deguchi

Research Section, Tokyo Clinical Research Center

A double-blind comparative study on cefditoren pivoxil (CDTR-PI) was carried out to evaluate objectively its efficacy, safety and usefulness in the treatment of bacterial pneumonia, using ceftam pivoxil (CFTM-PI) as the active reference drug. In principle, CDTR-PI at a dose of 300 mg/day or CFIM-PI at a dose of 600 mg/day was administered in three divided doses for 14 days. The following results were obtained.

1. The efficacy rate as judged by the committee was 89.9% (62/69) in the CDTR-PI group and 87.7% (50/58) in the CFTM-PI group, with no significant difference between the two treatment groups.

2. The eradication rate of the causative organisms as confirmed by the committee was 92.3% (24/26) in the CDTR-PI group and 81.3% (13/16) in the CFTM-PI group, the difference between the two treatment groups not being significant.

3. The incidence of side effects was 9.1% (8/88) in the CDTR-PI group and 7.1% (6/85) in the CFTM-PI group. Laboratory abnormalities were observed in 22.4% (19/85) and 25.6% (20/78) of cases, respectively. There were no significant intergroup differences in the incidences of side effects or laboratory abnormalities.

4. The usefulness rate as judged by the committee was 82.9% (58/70) in the CDTR-PI group and 81.7% (49/60) in the CFTM-PI group, with no significant difference between the two treatment groups.

From these results it is indicated that CDTR-PI at a dose of 300 mg/day (in three divided doses) (one half the dose of CFTM-PI) is equally effective and safe to CFTM-PI at a dose of 600 mg (in three divided doses) in the treatment of bacterial pneumonia, and we conclude that CDTR-PI is a useful drug with high efficacy for bacterial pneumonia.