

## 細菌性肺炎に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験

原 耕平<sup>#1, #2</sup>・河野 茂・古賀 宏延・小江 俊行  
 勝又 達哉・浅井 貞宏・増本 英男・須山 尚史  
 渡辺 講一・入船 賢司・犬山 正仁

長崎大学医学部第二内科および協力施設\*

牧野 勲・森川 秋月・青島 優  
 旭川医科大学第二内科

斉藤 玲<sup>#2</sup>・富澤鷹須美・中山 一郎・芝木 秀俊  
 種市 幸二・中村 雅・酒井 勲・馬場 嘉美  
 北海道大学医療技術短期大学部および協力施設

鈴木 明・本田 泰人  
 札幌医科大学第三内科

武部 和夫<sup>#2</sup>・増田 光男・村上 誠一・村林 秀哉  
 田村 豊一・遠藤 勝実・後藤 尚・藤田 典子  
 弘前大学医学部第三内科および協力施設

田村 昌士・小西 一樹・山内 文俊・石川 浩  
 米谷 則美・伊藤 晴方・藤原 恵美  
 岩手医科大学第三内科

滝島 任・丹野 恭夫  
 東北大学医学部第一内科

島田 馨<sup>#2</sup>  
 東京大学医科学研究所感染免疫内科

林 泉・渡部 一弘  
 癌研究会附属病院および協力施設

嶋田 甚五郎<sup>#2</sup>  
 東京慈恵会医科大学第二内科  
 (現: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター)

谷本 普一<sup>#2</sup>・小原 一夫  
 東京慈恵会医科大学第四内科

小林 宏行<sup>#2</sup>  
 杏林大学医学部第一内科

松本 文夫・今井 健郎・西脇 嘉一・田村 忠司  
 神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

佐藤 篤彦・早川 啓史・田村 亨治・志知 泉  
 岡野 昌彦・秋山仁一郎・谷口 正実・妹川 史朗  
 浜松医科大学第二内科および協力施設

\* 長崎市坂本町 7-1

武内 俊彦・林 嘉光・山本 和英・山田 保夫  
 加藤 政仁・花木 英和・伊藤 剛・宇佐美郁治  
 黒木 秀明・加藤 錠一・吉友 和夫・藤岡 俊久  
 名古屋市立大学医学部第一内科および協力施設

山本 俊幸・鈴木 幹三・松浦 徹

名古屋市厚生病院附属病院内科

久世 文幸・倉澤 卓也・池上 達義・中井 準  
 梅田 文一・岩田 猛邦・南部 静洋・田口 善夫  
 柚木 由浩・三野 眞里・望月 吉郎・河村 哲治  
 平田 教至・橋本 尚子・西山 秀樹・杉田 孝和  
 堀川 禎夫・中谷 清樹・板東 憲司・長谷川吉則  
 池田宗一郎

京都大学胸部疾患研究所第一内科および協力施設

三木 文雄<sup>#2</sup>

多根病院内科

東野 一彌・田村 伸介・中川 正清・吉田 仁  
 奥野 巍一・多胡 基・岩尾 憲人・園田 隆  
 河合 嘉孝・戸川 直樹・行政 隆康

兵庫医科大学第三内科および協力施設

副島 林造<sup>#2</sup>

川崎医科大学呼吸器内科

小倉 剛・大串 文隆・川地 康司

矢野 聖二・鳥丸 博光

徳島大学医学部第三内科

澤 江 義郎・高木 宏治

九州大学医学部第一内科

大泉 耕太郎<sup>#2</sup>

久留米大学医学部第一内科

篠田 厚・石橋 凡雄・高本 正祇

北原 義也・原田 進・加治木 章

国立療養所大牟田病院内科

山田 穂積・加藤 収・末岡 尚子

佐賀医科大学内科

那須 勝<sup>#2</sup>・後藤陽一郎・山崎 透・田代 隆良

大分医科大学第二内科

齋 藤 厚<sup>#2</sup>

琉球大学医学部第一内科

小川 暢也<sup>#3</sup>

愛媛大学医学部薬理学教室

山口 恵三<sup>4)</sup>

東邦大学医学部微生物学教室

賀来 満夫・菅原 和行

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室

<sup>1)</sup>: 執筆者<sup>2)</sup>: 小委員会委員<sup>3)</sup>: コントローラー<sup>4)</sup>: 細菌集中測定実施施設責任者

(平成4年8月12日受付・平成4年9月8日受理)

細菌性肺炎に対する注射用セファロスポリン系抗生物質 cefclidin (CFCL) の有効性, 安全性および有用性を検討する目的で, ceftazidime (CAZ) を対照薬とした well-controlled study を実施した。投与量は両薬剤とも1回1g, 1日2回, 原則として14日間点滴静注投与し, 以下の成績を得た。

1) 総合臨床効果: 主治医判定による有効率は, CFCL 群 86.9% (53例/61例), CAZ 群 90.3% (56例/62例) であり, 小委員会判定による有効率は, CFCL 群 85.7% (54例/63例), CAZ 群 89.1% (57例/64例) であった。いずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2) 細菌学的効果: 菌消失率は, CFCL 群 100% (28例/28例), CAZ 群 96.4% (27例/28例) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3) 安全性: 主治医判定による副作用は, CFCL 群 77例中10例 (13.0%), CAZ 群 75例中2例 (2.7%) に認められた。臨床検査値異常発現率は, CFCL 群 16.4% (12例/73例), CAZ 群 21.1% (15例/71例) であった。副作用発現率は CFCL 群で有意に高かった ( $\chi^2$  検定,  $p < 0.05$ )。小委員会判定による副作用は, CFCL 群 77例中9例 (11.7%), CAZ 群 75例中2例 (2.7%) に認められた。臨床検査値異常発現率は, CFCL 群 27.4% (20例/73例), CAZ 群 31.0% (22例/71例) であった。いずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められなかった。また, 発現した症状および異常所見に重篤なものは認められなかった。

4) 有用性: 主治医判定による有用率は, CFCL 群 83.9% (52例/62例), CAZ 群 86.2% (56例/65例) であった。小委員会判定による有用率は, CFCL 群 76.6% (49例/64例), CAZ 群 89.1% (57例/64例) であった。いずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上 CFCL は, 細菌性肺炎に対して高い有効率と除菌効果を示し, 重篤な副作用を認めなかったことより有用性のある薬剤であると考えられた。

**Key words:** cefclidin, CFCL, ceftazidime, 細菌性肺炎, 薬効比較試験

Cefclidin (略名 CFCL, 治験番号 E 1040) はエーザイ株式会社で創製された注射用セファロスポリン系抗生物質である。構造上の特徴としては, 3位および7位側鎖にそれぞれ 4-carbamoylquinolidine 基および 5-amino-1,2,4-thiadiazolyl methoxyimino 基を有している。

本剤はグラム陰性菌およびグラム陽性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し, 特にブドウ糖非酸酵菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* さらに, 第三世代セフェム系抗生物質に高度耐性の

*Enterobacter* および *Citrobacter* に対して優れた抗菌力を有している<sup>1,2)</sup>。

一方, 一般臨床試験における成績は第38回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウムにおいて報告されており<sup>3)</sup>, 各領域感染症に良好な成績を示した。なかでも細菌性肺炎に対する成績は, 有効率 85.5% (195例/228例), 菌消失率 89.6% (86例/96例) と高く, 本剤の有用性が示唆された。

以上の成績を踏まえ, 細菌性肺炎に対する CFCL の有

用性を1990年1月から1991年3月まで、全国21の施設ならびにその協力施設においてceftazidime (CAZ) を対照薬としたwell-controlled studyにより検討した。

### I. 試験方法

#### 1. 対象疾患および対象症例

発熱、CRP陽性化(または1.0 mg/dl以上)、白血球増多、胸部レ線所見などから明らかに細菌性肺炎と考えられる16歳以上の入院患者を対象とした。なお、70歳以上の高齢者は極力避けることとし、下記に示す有効性・安全性の評価に不適格な症例は対象としないこととした。

- 1) 広範囲に進展した肺癌あるいは肺結核等を基礎疾患として有している症例
- 2) CFCLまたはCAZによる皮内反応陽性例ならびにβ-ラクタム系薬剤にアレルギーの既往がある症例
- 3) 予後不良と想定される症例および重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、有効性・安全性の判定が困難な症例(なお、膠原病を有する症例は極力避けること)
- 4) 本治療開始前に抗菌薬が投与され、すでに症状の改善しつつある症例およびCFCLまたはCAZが本試験開始直前に投与されていた症例
- 5) CFCLおよびCAZがその原因菌に明らかに無効な症例(ウイルス、マイコプラズマ、真菌など)
- 6) 高度の腎あるいは肝機能障害のある症例
- 7) 本人または血縁に緑内障およびその既往ある症例
- 8) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人
- 9) フルオレセインおよびフルオレセインナトリウム(眼科検査薬)の併用を必要とする症例
- 10) その他主治医がCFCLまたはCAZの投与を不適当と判断した症例

なお、9)のフルオレセインとの併用禁止条項は、CFCLの健常人での眼科学的ポランティア試験において、フルオレセインとの相互作用の結果、発疹が高頻度に出現したために設定した。

#### 2. 対照薬の選定および用量設定の根拠

対照薬としては、化学構造、抗菌特性および体内動態がCFCLに類似し<sup>1,2,4,5)</sup>、臨床効果、安全性の評価がすでに確立しているCAZが妥当であると判断した。投与量は、CFCLについては一般臨床試験ならびに慢性気道感染症を対象とした用量比較試験の成績を、CAZについては細菌性肺炎に対する常用量が1日2g(分2)であることを勘案してCFCL、CAZと

もに1回1g、1日2回と設定した。

#### 3. 試験薬剤

試験薬剤は、

被験薬剤: CFCL 1日2g(力価)投与群(以下CF-CL群と略す)

対照薬剤: CAZ 1日2g(力価)投与群(以下CAZ群と略す)

の2群とした。試験薬剤は1バイアル中に、被験薬剤ではCFCL 1g(力価)を、対照薬剤ではCAZ 1g(力価)を含有する。上記2試験薬剤は、同一バイアルを使用して不透明のビニールフィルムで被覆、さらに包装も同一とし、コントローラーにより外観上識別が不能であることが確認された。CFCL 1gバイアルおよびCAZ 1gバイアル投与群いずれも1症例分として各29バイアル(投与薬剤28バイアル、保存用1バイアル、計29バイアル)を、同一包装資材を使用して外観上識別を不能とした白箱に納め厳封した。薬剤箱には、被験薬および対照薬とも薬剤名をE1040・CAZと表示した。

#### 4. 薬剤の割付

試験薬剤は4症例分を1組とし、コントローラーによりCFCLおよびCAZ投与群が各2症例となるようにあらかじめ無作為に割り付けられ、コード番号が付された。キー・コード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、試験開始前と試験終了後に、コントローラーにより無作為に抽出された試験薬剤の含量試験を京都薬科大学微生物学教室(西野武志教授)で行い、いずれの試験薬剤とも規格に適合したものであることが確認された。

#### 5. 投与方法および投与期間

本試験の対象として組み入れられた患者に若い薬剤番号順に、CFCLおよびCAZ皮内反応試験の陰性を確認の上、1回1バイアル宛、100~300 mlの5%ブドウ糖液または電解質液などに溶解し、1時間かけて朝・夕2回点滴静注することとした。なお試験に際しては、薬剤の溶解を担当する者と評価者(主治医)とは別個とし、評価の公平性を期した。投与期間は原則として14日間としたが、重篤な異常反応のため投与継続ができない場合、症状が悪化した場合、治癒した場合、対象から除外すべき条件が投与開始後判明した場合、およびその他主治医が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。

#### 6. 併用薬剤

試験薬剤投与中、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド、フルオレセインおよびフルオレセインナトリウム

(眼科検査薬)は併用しないこととし、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、鎮痛・解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤は原則として併用を禁止することとした。また、去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を持たない喀痰融解剤、合併症および基礎疾患に対する治療剤は併用を認めることとした。なお、薬剤を使用した場合は、必ず調査表にその理由、薬剤名、用法・用量などを記録することとした。

## 7. 症状・所見の観察および臨床検査の実施

### 1) 臨床症状

観察項目および観察基準は下記の通りとし、原則として毎日記録することとしたが、毎日記録できない場合でも、少なくとも投与前、投与開始3日後、7日後、14日後は必ず記録することとした。

(1) 体温: 実測値(1日4回測定)、解熱後は1日2~3回でも可。

(2) 咳嗽:  $\#$  (睡眠が障害される程度),  $+$ ,  $-$ の3段階

(3) 喀痰量:  $\#$  ( $\geq 50$  ml),  $\#$  ( $< 50 \sim \geq 10$  ml),  $+$  ( $< 10$  ml),  $-$ の4段階。 $\#$ の場合には必ず実測値もあわせて記載する。ただし、mlまたは個数で記載してよい。

喀痰性状: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性)の3段階。

(4) 呼吸困難:  $\#$  (起坐呼吸の程度),  $+$ ,  $-$ の3段階。

(5) 胸痛:  $+$ ,  $-$ の2段階。

(6) 胸部ラ音:  $\#$ ,  $+$ ,  $-$ の3段階(判定基準は主治医の判断による)。

(7) 脱水症状:  $+$ ,  $-$ の2段階。

(8) チアノーゼ:  $+$ ,  $-$ の2段階。

### 2) 臨床検査

Table 1に示したように、血液検査、生化学検査、尿検査は投与前、7日後、14日後に必ず実施することとし、さらに白血球、赤沈、CRPについては、3日後も必ず検査することとした。投与開始以降の検査値が投与前に比べ明らかに悪化した場合は、試験薬剤との因果関係について検討を加えると共に、正常値または投与前値に復するまで、可能な限り追跡調査することとした。

### 3) 胸部レントゲン線撮影

投与前、投与開始3日後、7日後および14日後の胸部レントゲン線撮影を必ず実施し、フィルムを保管することとした。

### 4) 細菌学的検査

投与前、投与開始3日後、7日後、14日後(検索

が所定の日に実施できない場合は前日または翌日)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( $\#$ ,  $\#$ ,  $+$ 表示でも可)を行った。

また、培養にさきだち検査材料の品質管理を行うことを目的に可能な限り検体の塗抹標本を作製し、その鏡検所見もあわせて記録することとした。この際、細胞数および細菌数を測定し、数視野の平均値を下記の基準に従って表現することとした。

(1) 白血球・扁平上皮細胞数(弱拡大下: 100 $\times$ )

1.  $\sim 49$  (実数値で記載する), 2. 50 $\sim 99$ , 3. 100 $\sim$

(2) 細菌数(強拡大下: 1,000 $\times$ )

$-$ : 検出されず,  $+$ : 1 $\sim 9$ ,  $\#$ : 10 $\sim 99$ ,  $\#$ : 100 $\sim$

(3) 細菌所見

① グラム陽性

1. 連鎖球菌, 2. 双球菌, 3. ブドウ球菌, 4. 桿菌

② グラム陰性

1. 双球菌, 2. 桿菌

③ その他

上記に該当しないものを記載する。

(4) 上記所見から起炎菌の推定が可能な場合、および細菌の食食状態など特記すべき事項があれば記載する。

なお、推定起炎菌および推定交代菌について、再同定と共にCFCLならびにCAZに対するMIC測定(日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>により $10^6$ ,  $10^8$  CFU/mlで測定)を長崎大学医学部附属病院検査部細菌室で集中的に実施した。

### 8. 主治医による評価

各主治医の評価基準で、感染症としての重症度を重症・中等症・軽症の3段階に、細菌学的効果を消失・減少・部分消失・菌交代・不変の5段階および不明に、総合臨床効果を著効・有効・やや有効・無効の4段階および判定不能に、また異常反応および臨床検査値異常については、患者の状態、既往歴、併用薬、投与と発症の時間的關係などを勘案して、程度および試験薬剤との因果関係の有無を判定した。

また安全性をまったく支障なし・ほとんど支障なし・支障ありの3段階に判定した。さらに総合臨床効果と安全性を考慮し、有用性をきわめて有用、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. 小委員会による評価

小委員による判定にさきだつて、コントローラーにより全症例の調査表の薬剤番号、施設名、担当医師名および主治医による判定部分がブラインド化され、さ

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Items	Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest X-ray	○	○	○	○
ESR (1 h value)	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
Blood studies	leukocytes	○	○	○
	leukocyte, differential	○	○	○
	erythrocytes	○		○
	hemoglobin	○		○
	hematocrit	○		○
	platelets	○		○
Arterial blood gases	△	△	△	△
Prothrombin time (PT)	△			△
Mycoplasma antibody (CF or IHA)	○			○
Cold hemagglutination	○			○
Chlamydia antibody	○			○
Liver function tests	S-GOT	○		○
	S-GPT	○		○
	Al-P	○		○
	LAP	△		△
	γ-GTP	△		△
	LDH	△		△
	T-bilirubin	△		△
Renal function tests	s-creatinine	○		○
	BUN	○		○
Urinalysis	protein	○		○
	sedimentation	○		○
Direct Coombs' test	△			△
Sputum culture	○	○	○	○
Blood culture	△			△

○: indispensable

△: should be performed as often as possible

らに無作為に新たな症例番号が付された。

#### 1) 胸部レ線像の読影

胸部レ線フィルムについては患者氏名, 研究機関名, 撮影年月日などをブライント化し, 陰影の広がり, 性状により所見の重症度を採点した。

#### 2) 症例の採否・診断名の確定

小委員は全症例について, 治療実施計画書に基づき, 症例の採否, 診断名を確定した。マイコプラズマ抗体価がペア血清で4倍以上の上昇を認めるか, CF抗体価で64倍以上の上昇, IHA抗体価で320倍以上の上昇を認めた症例をマイコプラズマ肺炎とし, オーム病抗体価32倍以上の症例をオーム病とした。なお, 寒冷凝集反応512倍以上で, 明らかな起炎菌が分離できず, 膿性痰, 白血球数増多が認められなかった症例を原発性異型肺炎とした。

#### 3) 感染症重症度・起炎菌の確定および総合臨床効果

感染症重症度(重症・中等症・軽症の3段階), 起炎菌の確定, 細菌学的効果(消失・減少・一部消失・菌交代・不変の5段階および不明), 総合臨床効果(著効・有効・やや有効・無効の4段階および判定不能)について判定を行った。

#### 4) 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については, 採否決定後, 程度および試験薬剤との因果関係の有無を判定した。程度は, 軽度(投与継続できた場合), 中等度(投与中止に至ったもの, 治療を必要とした場合)および高度(改善せず, 患者の予後に影響するような場合)の3段階とした。また, 試験薬剤との因果関係の有無は, 主治医により記載された自・他覚的随伴症状について, 発現日, 症状の種類, 程度, 処置, 転帰(消失日)などから判定した。

#### 5) 臨床検査値異常の判定基準

検査値を各施設の正常値と対比し, 次のように判定した。

#### (1) 正常値→異常値

前値の20%以上の変動を異常変動とする。

#### (2) 異常値→異常値

前値の2倍以上の変動を異常変動とする。

(3) 次の検査項目については下記の数値を異常とする。

白血球値: 3,000/mm<sup>3</sup>未満

好酸球数: 10%以上または実数値として500/mm<sup>3</sup>以上

血小板数: 10万/mm<sup>3</sup>未満

赤血球数: 250万/mm<sup>3</sup>未満

ヘモグロビン: 10g/mm<sup>3</sup>未満

ヘマトクリット: 30%未満

(4) 投与中に一過性で異常変動を伴ったものは異常とする。

#### 6) 有用性の判定

総合臨床効果と副作用・臨床検査値異常の組み合わせによりTable 2に示す基準に従って判定した。

#### 10. 症例の取り扱いおよびキー・コードの開封

コントローラー立会いのもと, あらかじめ小委員会で症例の取り扱いが検討され, 小委員会が行われた後, 各治験担当医師が集まり, 小委員会判定事項(診断名, 感染症重症度, 細菌学的効果, 総合臨床効果, 副作用, 臨床検査値異常および有用性)について報告・討議し, 小委員会判定に異議ないことを確認した後, 全症例のデータを固定し, コントローラーがキー・コードを開封した。

#### 11. データの解析

検定方法は, データの性質や尺度に応じてMann-whitneyのU検定,  $\chi^2$ 検定を用い, 有意水準は危険率5%以下を有意差ありとした。

## II. 試験成績

### 1. 対象症例

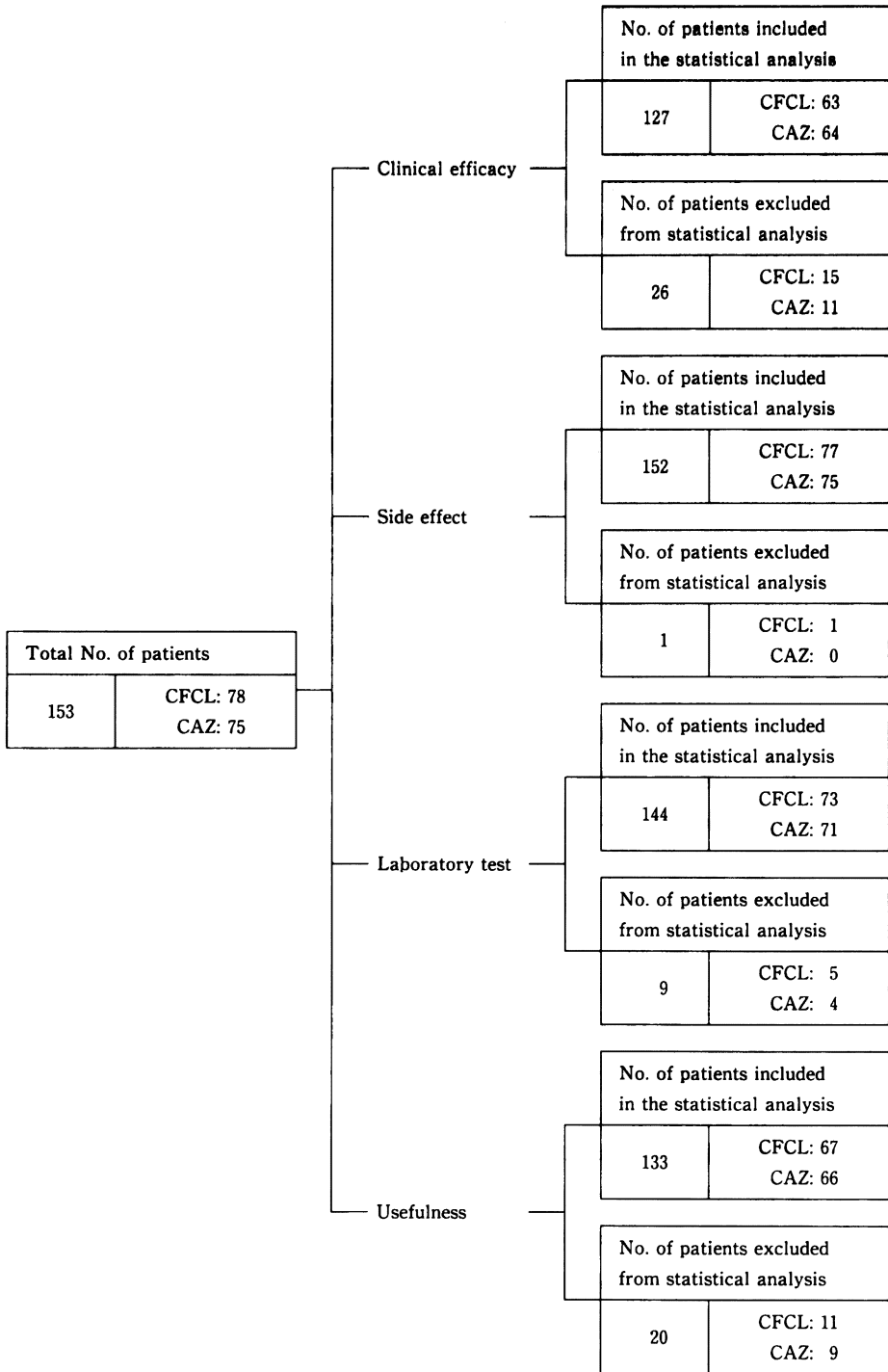
本試験でCFCLまたはCAZが投与された症例数は153例(CFCL群78例, CAZ群75例)であった

Table 2. Criteria for judgement of usefulness by the committee

Side effects and abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
No	‡	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Yes	Moderate ±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

‡: very useful +: useful ±: relatively useful -: useless ?: unevaluable

Table 3. Case distribution



CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.



(Table 3)。臨床効果の解析対象例数は、除外症例 26 例 (CFCL 群 15 例, CAZ 群 11 例) を除いた 127 例 (CFCL 群 63 例, CAZ 群 64 例) であった。副作用の評価は「すでに前の症例に使用された薬剤の残りを投与した症例」1 例を除く 152 例 (CFCL 群 77 例, CAZ 群 75 例) について行い、臨床検査値異常の評価は、除外例 9 例を除く 144 例 (CFCL 群 73 例, CAZ 群 71 例) について行った。有用性は 20 例を除く 133 例 (CFCL 群 67 例, CAZ 群 66 例) を解析の対象とした。

なお、臨床効果および有用性の評価における除外・脱落の理由は別表に示した (Table 4)。

## 2. 症例の背景因子の検討

臨床効果評価対象例 127 例について背景因子の解析を行った (Tables 5, 6)。

### 1) 性別, 年齢, 体重

いずれの項目においても、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

### 2) 重症度, 基礎疾患・合併症, 試験薬投与直前の

化学療法, 併用薬, 投与期間, 投与中止理由

主治医判定による重症度において CFCL 群に重症例および軽症例が多く、両薬剤群間に有意な偏りが認められた ( $\chi^2$  検定)。他の項目においては、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

### 3) 臨床症状および臨床検査

胸部ラ音 ( $\chi^2$  検定, U 検定), 脱水症状 ( $\chi^2$  検定), PaO<sub>2</sub> (U 検定) において CFCL 群に重症例が多く両薬剤群間に有意な偏りが認められた。体温, 咳嗽, 喀痰量・性状, 呼吸困難, 胸痛, チアノーゼ, PaCO<sub>2</sub>, 血液 pH, 白血球数, 赤沈, CRP (C-reactive protein), および胸部レ線の各症状・所見および検査値においては、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

### 4) 疾患の内訳

小委員会と主治医の合意により診断名が決定されたが、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

### 5) 起炎菌および薬剤感受性

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy by the committee

Reasons	Clinical effectiveness		Utility	
	CFCL	CAZ	CFCL	CAZ
Untargeted disease	9	5	9	5
Serious underlying disease	1		1	
Unclear clinical symptoms of infection		1		1
Duration of administration too brief	2	1		
Insufficient data for evaluation		1		
Absence of chest X-ray film	2			
Duplicate administration to the same patient		2		2
Duplicate usage of the drug set	1		1	
Drug fever due to pretreatment		1		1
Total	15	11	11	9
Statistical analysis	NS		NS	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 5-1. Patient background (cases accepted by the committee)

Items	CFCL	CAZ	Statistical analysis	
Sex	male	44	33	NS
	female	19	31	
Age (yrs.)	~29	6	4	NS
	30~39	7	9	
	40~49	9	10	
	50~59	9	9	
	60~69	22	23	
	70~	10	9	
Body weight (kg)	~39	5	6	NS
	40~49	21	22	
	50~59	19	20	
	60~	17	13	
	unknown	1	3	
Severity (by committee)	severe	2	0	NS
	moderate	36	37	
	mild	25	27	
Severity (by attending physician)	severe	5	1	$\chi^2(2) = 6.433$ $p = 0.040^*$
	moderate	44	56	
	mild	14	7	
Underlying diseases or complications	present	31	35	NS
	absent	32	29	
Pretreatment with antibiotics	present	17	18	NS
	absent	46	46	
Combined drugs	present	32	38	NS
	absent	31	26	
Duration of treatment (days)	~6	1	3	NS
	7~10	15	14	
	11~13	9	16	
	14~	38	31	
Body temperature (°C)	<37	11	15	NS
	37~<38	21	25	
	38~<39	16	15	
	39≤	15	9	
Cough	-	2	2	NS
	+	36	27	
	≠	25	34	
	unknown	0	1	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 5-2. Patient background (cases accepted by the committee)

Items	CFCL	CAZ	Statistical analysis	
Volume of sputum	-	5	9	NS
	+	36	33	
	‡	21	18	
	‡‡	0	0	
	unknown	1	4	
Properties of sputum	-	5	8	NS
	M	12	4	
	PM	20	24	
	P	24	26	
	unknown	2	2	
Dyspnea	-	36	44	NS
	+	19	16	
	‡	8	3	
	‡‡	8	3	
	unknown	0	1	
Chest pain	-	40	44	NS
	+	23	20	
Rales	-	16	23	$\chi^2(2) = 7.560^*$ $p = 0.023$ $Z = -2.342^*$ $p = 0.019$
	+	25	32	
	‡	22	9	
Dehydration	-	49	58	$\chi^2(2) = 6.013^*$ $p = 0.049$
	+	14	5	
	unknown	0	1	
Cyanosis	-	57	61	NS
	+	6	3	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	80 ≤	6	10	Z = 2.518* p = 0.012
	60 ~ < 80	14	12	
	40 ~ < 60	11	3	
	< 40	2	0	
	unknown	30	39	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	< 30	2	1	NS
	30 ~ < 50	27	24	
	50 ≤	4	0	
	unknown	30	39	
pH	7.45 <	7	5	NS
	7.45 ~ 7.35	25	20	
	< 7.35	1	0	
	unknown	30	39	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 5-3. Patient background (cases accepted by the committee)

Items	CFCL	CAZ	Statistical analysis	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	< 8,000	22	21	NS
	8,000~<12,000	18	27	
	12,000~<20,000	17	13	
	20,000≤	6	3	
ESR	<20	5	5	NS
	20~<40	15	16	
	40~<60	14	15	
	60≤	21	23	
	unknown	8	5	
CRP	±~+	3	8	NS
	2+~3+	17	20	
	4+≤~	42	36	
	unknown	1	0	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 6. Distribution of initial chest X-ray findings

Score	CFCL	CAZ	Statistical analysis
0	—	—	
1	2	1	
2	7	12	
3	23	20	
4	16	20	
5	7	9	NS
6	6	1	
7	2	1	
8	—	—	
9	—	—	
10	—	—	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 7. Diagnosis classified by the committee

Diagnosis	CFCL	CAZ	Statistical analysis
Bacterial pneumonia	60	58	
Mycoplasma pneumonia	1	5	NS
Psittacosis	2	1	
Total	63	64	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

小委員会にて起炎菌が確定された症例は56例 (CFCL群28例, CAZ群28例)であり, 単独菌感染は52例 (CFCL群26例, CAZ群26例), 複数菌感

染は4例 (CFCL群2例, CAZ群2例)であった (Table 8)。また起炎菌と確定された60株中 (CFCL群30株, CAZ群30株)の32株 (CFCL群18株,

CAZ群14株)につき両薬剤に対するMIC(日本化学療法学会標準法)の測定(感受性分布)が行われたが、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Table 9)。

### 3. 主治医判定による成績

#### 1) 総合臨床効果

##### (1) 全症例

解析対象症例127例(CFCL群63例, CAZ群64例)の主治医判定による臨床効果は(Table 10), CFCL群では、著効20例, 有効33例, やや有効4例, 無効4例, 判定不能2例で、著効と有効を合わせ

た有効率は86.9%であり(以下母数から判定不能例を除く), CAZ群では著効27例, 有効29例, やや有効1例, 無効5例, 判定不能2例で有効率は90.3%であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。重症度別(主治医判定)の臨床効果は、軽症例群21例(CFCL群14例, CAZ群7例)でのCFCL群の有効率は92.9%, CAZ群全例有効, 中等症群100例(CFCL群44例, CAZ群56例)でのCFCL群の有効率86.1%, CAZ群90.7%, 重症例群6例(CFCL群5例, CAZ群1例)では症例数が少なく検討するにたならなかったが、両薬剤群間に有意差は認められな

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organisms	CFCL	CAZ	Statistical analysis
Monomicrobial infections	<i>S. aureus</i>	4	5
	<i>S. pneumoniae</i>	17	12
	<i>H. influenzae</i>	1	4
	<i>K. pneumoniae</i>	2	3
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0
	Other GNR	1	2
Polymicrobial infections	2	2	
Total	28	28	NS

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 9. Susceptibility of causative organisms to cefclidin and ceftazidime assessed by the committee

Treatment group	MICs of	Inoculum size 10 <sup>6</sup> cells/ml													Total	Statistical analysis	
		MIC (μg/ml)															
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<		
CFCL	CFCL			4	7	1	1	1		1	3					18	NS
	CAZ		2	3	5	2		1	1		4						
CAZ	CFCL		1	5	3		3		2							14	NS
	CAZ		1	4	4	3				1	1						

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 10. Overall clinical efficacy judged by attending physicians

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
CFCL	20	33	4	4	2	63	86.9 (53/61)	NS
CAZ	27	29	1	5	2	64	90.3 (56/62)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

かった (Table 11)。

### (2) 細菌性肺炎群

細菌性肺炎 118 例 (CFCL 群 60 例, CAZ 群 58 例) についての臨床効果は, CFCL 群では著効 19 例, 有効 33 例, やや有効 4 例, 無効 3 例, 判定不能 1 例であり, 有効率は 88.1% であった。CAZ 群では著効 26 例, 有効 26 例, やや有効 1 例, 無効 4 例, 判定不能 1 例で, 有効率は 91.2% となり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 12)。

### (3) MP 肺炎・オウム病群

解析対象症例数 9 例についての臨床効果は, CFCL 群では著効 1 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例で, CAZ

群では著効 1 例, 有効 3 例, 無効 1 例, 判定不能 1 例であった。両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 2) 臨床症状・所見, 臨床検査値の改善度

両薬剤群間の症状・所見, 検査値の改善度を投与開始後 3 日後, 7 日後, 14 日後の 3 時点で比較検討したが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Fig. 1)。

### 3) 副作用および臨床検査値異常

主治医判定による副作用は, CFCL 群で 77 例中 10 例 (13.0%), CAZ 群で 75 例中 2 例 (2.7%) に認められ, 発現率が, CFCL 群で有意 ( $\chi^2$  検定,  $p < 0.05$ ) に高かった (Table 13)。副作用の内訳は,

Table 11. Overall clinical efficacy judged by attending physicians and classified by severity of infection

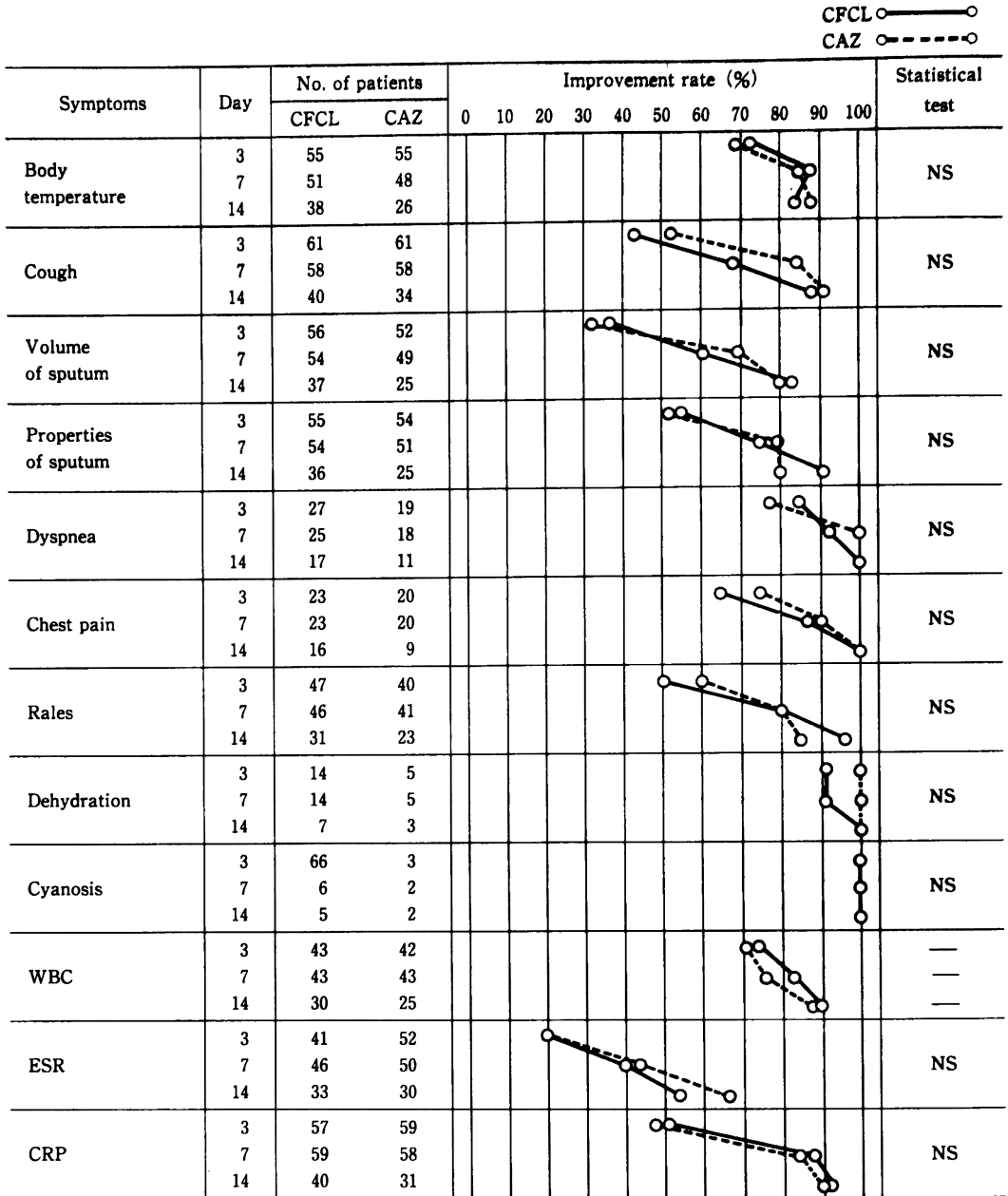
Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Severe	CFCL	0	3	1	0	1	5		NS
	CAZ	0	0	0	1	0	1		
Moderate	CFCL	13	24	2	4	1	44	86.1 (37/43)	NS
	CAZ	25	24	1	4	2	56	90.7 (49/54)	
Mild	CFCL	7	6	1	0	0	14	92.9 (13/14)	NS
	CAZ	2	5	0	0	0	7		

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 12. Clinical efficacy judged by attending physicians, according to diagnosis

Diagnosis	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Bacterial pneumonia	CFCL	19	33	4	3	1	60	88.1 (52/59)	NS
	CAZ	26	26	1	4	1	58	91.2 (52/57)	
Mycoplasma pneumonia & psittacosis	CFCL	1	0	0	1	1	3		NS
	CAZ	1	3	0	1	1	6		
Total	CFCL	20	33	4	4	2	63	86.9 (53/61)	NS
	CAZ	27	29	1	5	2	64	90.3 (56/62)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.



CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Fig. 1. Improvement profile of symptoms, signs and laboratory findings.

CFCL 群では発疹が4例で、紅斑、掻痒・発疹、発熱、発熱・口内炎・舌炎、頭痛、流涙・結膜充血・眼圧上昇が各々1例であった。CAZ 群では頭痛1例、食欲不振1例であった。

主治医判定による臨床検査値の異常は、CFCL 群で73例中12例(16.4%)、CAZ 群で71例中15例(21.1%)であり、発現率において両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 14)。異常が認められ

た項目は、GOT 上昇、GPT 上昇、好酸球増多が主なものであった。

#### 4) 安全性および有用性

Table 13. Side effects judged by attending physicians

Side effect	CFCL	CAZ
Rash	4	
Rash · itching	1	
Erythema	1	
Drug fever	1	
Drug fever · Stomatitis · Glossitis	1	
Headaché	1	1
Anorexia		1
Epiphora		
· Conjunctival injection	1	
· Rising ocular pressure		
Total	10	2
Statistical analysis	$\chi^2=4.236^*$ $p=0.040$	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

安全性解析対象症例 152 例 (CFCL 群 77 例, CAZ 群 75 例) に対する主治医判定による安全性は、CFCL 群ではまったく支障なし 53 例, ほとんど支障なし 16 例, 支障あり 7 例, 判定不能 1 例で, まったく支障なしが 69.7% を占めた (Table 15)。CAZ 群ではまったく支障なし 55 例, ほとんど支障なし 18 例, 支障あり 1 例, 判定不能 1 例で, まったく支障なしが 74.3% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

有用性については, 解析対象例 133 例 (CFCL 群 67 例, CAZ 群 66 例) のうち CFCL 群では極めて有用 20 例, 有用 32 例, やや有用 6 例, 有用性なし 4 例, 判定不能 5 例で (Table 16), 有用以上の有用率は 83.9% であった。CAZ 群では, きわめて有用 25 例, 有用 31 例, やや有用 2 例, 有用性なし 7 例, 判定不能 1 例, 有用率 86.2% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

#### 4. 小委員会判定による成績

##### 1) 全症例

CFCL 群では 63 例中著効 7 例, 有効 47 例, やや有効 5 例, 無効 4 例で有効率 85.7% で (Table 17), CAZ 群では著効 10 例, 有効 47 例, やや有効 1 例, 無効 6 例で有効率 89.1% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

重症度別の臨床効果は, 軽症例群 52 例 (CFCL 群 25 例, CAZ 群 27 例) に対する, CFCL 群の有効率

Table 14. Abnormal changes in laboratory findings judged by attending physicians

Items	CFCL	CAZ
Platelet ↓, GOT ↑, GPT ↑	1	
WBC ↓	1	
Eosino. ↑	1	7
Eosino. ↑, Baso ↑	1	
Eosino. ↑, GOT ↑, GPT ↑	1	
Eosino. ↑, GPT ↑		2
Lymph. ↓, Mono ↑, GOT ↑, GPT ↑, ALP ↑	1	
GOT ↑, GPT ↑	3	4
GOT ↑, LDH ↑		1
GPT ↑	1	1
S-Creatinine ↑	1	
Direct Coombs' test positive	1	
Total	12	15
Statistical analysis	NS	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.



Table 15. Safety judged by attending physicians

Drug	Very safe	Relatively safe	Unsafe	Unevaluable	Total	Safety rate (%)	Statistical analysis
CFCL	53	16	7	1	77	69.7 (53/76)	NS
CAZ	55	18	1	1	75	74.3 (55/74)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 16. Usefulness judged by attending physicians

Drug	Highly satisfactory	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory	Undecided	Total	Satisfactory rate	Statistical analysis
CFCL	20	32	6	4	5	67	83.9 (52/62)	NS
CAZ	25	31	2	7	1	66	86.2 (56/65)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 17. Overall clinical efficacy judged by the committee

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
CFCL	7	47	5	4	0	63	85.7	NS
CAZ	10	47	1	6	0	64	89.1	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 18. Overall clinical efficacy judged by the committee, according to the severity of infection

Severity	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Severe	CFCL	0	2	0	0	0	2		
	CAZ	0	0	0	0	0	0		
Moderate	CFCL	6	23	4	3	0	36	80.6	NS
	CAZ	9	22	0	6	0	37	83.8	
Mild	CFCL	1	22	1	1	0	25	92.0	NS
	CAZ	1	25	1	0	0	27	96.3	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

92.0%, CAZ群96.3%, 中等症群73例(CFCL群36例, CAZ群37例)に対するCFCL群の有効率80.6%, CAZ群83.8%であり, 重症例はCFCL群の2例のみでいずれも有効であった。いずれの群におい

ても両薬剤群間に有意差は認められなかった(Table 18)。

## 2) 細菌性肺炎

細菌性肺炎における118例(CFCL群60例, CAZ

群 58 例) の臨床効果は、CFCL 群では著効 7 例、有効 46 例、やや有効 5 例、無効 2 例で有効率 88.3%、CAZ 群では著効 10 例、有効 43 例、やや有効 1 例、無効 4 例で有効率 91.4% であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 19)。

### 3) MP 肺炎・オウム病

解析対象例 9 例 (CFCL 群 3 例、CAZ 群 6 例) の臨床効果は CFCL 群で有効 1 例、無効 2 例、CAZ 群では有効 4 例、無効 2 例で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

### 4) 起炎菌別臨床効果

小委員会にて起炎菌が確定された症例は 56 例

Table 19. Clinical efficacy judged by the committee, according to diagnosis

Diagnosis	Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Bacterial pneumonia	CFCL	7	46	5	2	0	60	88.3	NS
	CAZ	10	43	1	4	0	58	91.4	
Mycoplasma pneumoniae & psittacosis	CFCL	0	1	0	2	0	3		NS
	CAZ	0	4	0	2	0	6		
Total	CFCL	7	47	5	4	0	63	85.7	NS
	CAZ	10	47	1	6	0	64	89.1	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 20. Clinical effectiveness judged by the committee, according to causative organism

Causative organisms	Drug	Clinical efficacy				Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		Excellent	Good	Fair	Poor			
<i>S. aureus</i>	CFCL	0	4	0	0	4		NS
	CAZ	1	2	0	2	5		
<i>S. pneumoniae</i>	CFCL	5	11	0	1	17	94.1	NS
	CAZ	2	9	0	1	12	91.7	
<i>H. influenzae</i>	CFCL	0	0	1	0	1		NS
	CAZ	1	3	0	0	4		
<i>K. pneumoniae</i>	CFCL	1	1	0	0	2		-
	CAZ	0	3	0	0	3		
<i>P. aeruginosa</i>	CFCL	0	1	0	0	1		-
	CAZ	0	0	0	0	0		
Other GNR	CFCL	0	1	0	0	1		-
	CAZ	0	2	0	0	2		
Sub total	CFCL	6	18	1	1	26	92.3	NS
	CAZ	4	19	0	3	26	88.5	
Polymicrobial infections	CFCL	0	2	0	0	2		-
	CAZ	1	1	0	0	2		
Total	CFCL	6	20	1	1	28	92.9	NS
	CAZ	5	20	0	3	28	89.3	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 21. Bacteriological efficacy judged by the committee, according to causative organism

Causative organisms	Drug	Eradicated	Decreased	Partially eradicated	Replaced	Unchanged	Unknown	Total	Eradication rate (%)	Statistical test
<i>S. aureus</i>	CFCL	4	0	0	0	0	0	4		—
	CAZ	4	0	0	0	1	0	5		
<i>S. pneumoniae</i>	CFCL	16	0	0	1	0	0	17	100.0	NS
	CAZ	12	0	0	0	0	0	12	100.0	
<i>H. influenzae</i>	CFCL	0	0	0	1	0	0	1		—
	CAZ	4	0	0	0	0	0	4		
<i>K. pneumoniae</i>	CFCL	2	0	0	0	0	0	2		—
	CAZ	3	0	0	0	0	0	3		
<i>P. aeruginosa</i>	CFCL	1	0	0	0	0	0	1		—
	CAZ	0	0	0	0	0	0	0		
Other GNR	CFCL	1	0	0	0	0	0	1		—
	CAZ	2	0	0	0	0	0	2		
Sub total	CFCL	24	0	0	2	0	0	26	100.0	NS
	CAZ	25	0	0	0	1	0	26	96.2	
Polymicrobial infections	CFCL	2	0	0	0	0	0	2		—
	CAZ	2	0	0	0	0	0	2		
Total	CFCL	26	0	0	2	0	0	28	100.0	NS
	CAZ	27	0	0	0	1	0	28	96.4	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 22. Degree of improvement in X-ray findings

Day	Drug	Improvement	Unchanged	Aggravated	Total	Improvement rate (%)	Statistical analysis
3	CFCL	33	19	6	58	56.9	NS
	CAZ	37	14	8	59	62.7	
7	CFCL	46	7	4	57	80.7	NS
	CAZ	49	5	1	55	89.1	
14	CFCL	39	3	0	42	92.9	NS
	CAZ	41	0	0	41	100.0	
Final day	CFCL	54	6	2	62	87.1	NS
	CAZ	60	1	2	63	95.2	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

(CFCL 群 28 例, CAZ 群 28 例) で, 小委員会判定による有効率は CFCL 群 92.9% (26 例/28 例), CAZ 群 89.3% (25 例/28 例) であった (Table 20)。起炎菌別には, もっとも検出頻度の高かった *Streptococcus pneumoniae* で CFCL 群 94.1% (16 例/17 例), CAZ 群 91.7% (11 例/12 例) の有効率であった。次に検出頻度の高かった *Staphylococcus aureus* では CFCL 群 4 例中 4 例, CAZ 群 5 例中 3 例に有効であった。

#### 5) 細菌学的効果

小委員会にて起炎菌が確定された 56 症例 60 株 (CFCL 群 30 株, CAZ 群 30 株) の菌の消長は, CAZ 群の *S. aureus* 1 株が存続しただけであり, 細菌学的効果は, CFCL 群で消失率 100%, CAZ 群で 96.4% であった (Table 21)。

#### 6) レ線改善度 (Table 22)

胸部レ線所見ではいずれの時点の改善度においても, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

#### 7) 副作用および臨床検査値異常

対象症例 152 例 (CFCL 群 77 例, CAZ 群 75 例) のうち, 主治医が副作用と判定した 12 例のうち 11 例が小委員会により採用された。副作用として採用されなかった症例は主治医が drug fever と判断した 1 例で, 投与後であり, 微熱であったため不採用となった。副作用発現率は, CFCL 群 11.7% (9 例/77 例), CAZ 群 2.7% (2 例/75 例) で, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 23)。

副作用の内訳は CFCL 群でアレルギー症状が多かった。なお, CFCL 群の 1 例に流涙・結膜充血・眼圧上昇が認められたが, 特異な症状であることからこの症例の要約を以下に示した。

Table 23. Side effects judged by the committee

Side effect	CFCL	CAZ
Rash	4	
Rash · Itching	1	
Erythema	1	
Drug fever · Stomatitis · Glossitis	1	
Headache	1	1
Anorexia		1
Epiphora · Conjunctival injection · Rising ocular pressure	1	
Total	9	2
Statistical analysis	NS	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

症例 肺炎の診断にて入院の 83 歳の男性。

薬剤投与開始 3 日目の夕方頃から右の眼痛, 流涙を訴えた。他覚的検査所見としては右毛様充血, 角膜浮腫, 中等度の散瞳, 対光反射消失, 虹彩後癒着, 眼圧上昇, 角膜後面沈着物, ほぼ全周におよぶ隅角閉塞が認められた。以上により眼科医にて閉塞隅角緑内障発作と診断され, フルクトマント, ダイアモックス静注後レーザーイリデクトミー施行。その後眼圧は正常域に低下した。また, 左眼には狭隅角が認められた。薬剤との因果関係については, 主治医は“関連は疑わしい”との印象を持ち, 眼科医は“関連は不明”とコメ

ントしている。

また、新潟大学眼科大石正夫助教授は「本症例は83歳という高齢者であり、本剤投与前より両眼に狭隅角所見を有していたことが考えられ、薬剤投与の有無にかかわらず緑内障発作を起こすことは十分に考えられる。CFCLはこれまでの臨床治験で370例中、眼圧上昇を認めた症例は1例もなく、うち緑内障患者7例に投与しても眼圧、瞳孔の異常は認められていない。また、北里大学眼科にて健康人ボランティア12例にCFCLを1日2~4g、10~14日間投与して眼圧、トノグラフィー、隅角検査、視野検査を実施したが、まったく異常は認められなかった。以上のことより薬剤

との関連性は考えにくい」との判断を示したが、主治医の判定に従い副作用として扱った。

臨床検査値の異常は144例（CFCL群73例、CAZ群71例）のうち、CFCL群では27.4%（20例/73例）、CAZ群では32.4%（23例/71例）であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった（Table 24）。異常が認められた検査項目は、GOT・GPT上昇、好酸球増多が主で、いずれも従来のセフェム剤投与の際にも認められるものであり、程度も軽度なものであった。

#### 8) 有用性

有用性は133例について小委員会による有用性判定基準に従い有用度を集計した結果、CFCL群76.6%、CAZ群89.1%であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。（Table 25）。

### III. 考 察

Cefclidinの特長は、幅広い抗菌スペクトルと強力な抗*P. aeruginosa*活性を有することにある。本剤の特長は一般臨床試験の成績によく反映され、内科領域感染症に対しては有効率82.2%（407例/495例）、菌消失率79.6%（214例/269例）であり、そのうち*P. aeruginosa*検出例に対しては有効率72.6%（69例/95）、菌消失率60.2%（56例/93例）と優れた成績であった。今回の比較試験の対象である細菌性肺炎に対しては有効率85.5%（195例/228例）、菌消失率89.6%（86例/96例）で、そのうち*P. aeruginosa*検出例に対しては有効率61.1%（11例/18例）、菌消失率77.8%（14例/18例）と優れた成績であった。一般臨床試験では本剤の特長が反映された成績が得られたが、本比較試験においては安全性の確保ならびに薬効評価に不適格な症例の混入を避けるため年齢制限（70歳以上は極力避けること）を設け、中等症を中心とした症例を選んだため、*P. aeruginosa*検出例は2例にとどまり、本剤の特長の1つである強い抗*P. aeruginosa*活性を評価することはできなかった。

本比較試験における総投与症例は153例（CFCL群

Table 24. Abnormal changes in laboratory findings judged by the committee

Items	CFCL	CAZ
WBC↓, GPT↑	1	
Eosino. ↑	2	6
Eosino. ↑, Al-p ↑	1	
Eosino. ↑, GOT↑		1
Eosino. ↑, GOT↑, GPT↑	1	
Eosino. ↑, GPT↑		2
GOT↑	1	3
GOT↑, GPT↑	3	2
GOT↑, GOT↑, BUN↑		1
GPT↑	6	4
GPT↑・Direct Coombs	1	
Al-p ↑	1	1
LDH		1
γ-GTP	1	
BUN↑	1	2
Direct Coombs	1	
Total	20	23
Statistical analysis	NS	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

Table 25. Usefulness judged by the committee

Drug	Very useful	Useful	Relatively useful	Useless	Unevaluable	Total	Usefulness rate (%)	Statistical analysis
CFCL	7	42	10	5	3	67	76.6 (49/64)	NS
CAZ	7	50	1	6	2	66	89.1 (57/64)	

CFCL, cefclidin; CAZ, ceftazidime.

78例CAZ群75例)であったが、このうち26例を小委員会において薬効評価上不適な症例として除外した。本試験の対象疾患は細菌性肺炎としたが、結果的にはマイコプラズマ肺炎6例、クラミジア肺炎3例に投薬された。副作用の評価は、投薬されたすべての症例について行うことを原則としたが、CFCL群で同一組番号の薬剤の重複使用例があり、この症例を除外とした。

小委員会における臨床効果解析対象症例の背景因子では、胸部ラ音、脱水症状、 $\text{PaO}_2$ でCFCL群に重症例が多く、両薬剤群間に有意な偏りが認められた。このため、これらの偏りが今回の解析結果に影響があるか否かを検討する目的でMantel-Haenzel法による補正を行い解析したが、両薬剤群間の薬効評価の比較には支障のないものと考えられた。

主治医判定による有効率は、CFCL群86.9%、CAZ群90.3%であり、一般臨床試験の成績と同様の高い有効率であった。小委員会判定による有効率はCFCL群85.7%、CAZ群89.1%で、主治医判定と良く一致した。症例毎に両判定を比較した結果は、主治医が有効と判定して小委員会でやや有効と判定された症例が1例、主治医がやや有効として小委員会で有効と判定された症例が2例あり、有効以上とやや有効以下で区切った場合、その一致率はきわめて高かった。一方、著効率を比較すると、主治医判定では、CFCL群32.8%、CAZ群43.5%に対して、小委員会判定ではCFCL群11.1%、CAZ群15.6%と主治医判定と小委員会判定で大きな隔りが認められた。これを症例毎に見ると、主治医が著効と判定した47症例のうち40例は小委員会判定は有効であり、著効判定は7例にすぎなかった。また主治医が有効と判定した62例のうち10例は小委員会判定で著効と判定された。このように著効か有効かの判定に関しては両者に大きくない違いが認められた。これは、小委員会では、投与後3日目の発熱、CRP、WBC、レ線の改善度を主要な判定材料として著効判定を行っているのに対して、主治医判定では投与後3日目にこだわらずに自・他覚所見、CRP、レ線の改善度に重みが置かれ著効判定が行われたことが主な原因として考えられた。小委員会にて起炎菌が確定された症例は解析対象症例127例中56例であった。菌種としては*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*Klebsiella pneumoniae*が主なものであった。起炎菌判明例での有効率は、CFCL群92.9%、CAZ群89.3%と共に良好な成績であった。CFCL群の無効例は2例で、1例は陈旧性肺結核を基礎疾患に持つ中等症(主治医:重症)の肺炎で*Haemophilus*

*influenzae*が消失し、一端は症状が軽快したが、*Xanthomonas maltophilia*へ菌交代していた。他の1例は、脳血管障害後遺症を持つ中等症の肺炎で*S. pneumoniae*から*S. aureus*へ菌交代していた。*P. aeruginosa*はCFCL群の2例で検出されたが、1例目は、筋萎縮性側索硬化症を基礎疾患に持つ症例で起炎菌の*P. aeruginosa* (MIC: 0.78  $\mu\text{g/ml}$ ) および*S. aureus*はともに消失し、臨床効果は有効であった。2例目は基礎疾患のない肺炎で*P. aeruginosa* (MIC: 1.56  $\mu\text{g/ml}$ )は消失し、有効であった。細菌学的効果は、CFCL群100% (30株/30株)、CAZ群96.7% (29株/30株)の高い菌消失率を示した。起炎菌判明例での高い有効率ならびに菌消失率は、CFCLの幅広い抗菌スペクトルが反映されたものと考えられた。副作用は、主治医判定ではCFCL群13.0% (10/77)、CAZ群2.7% (2/75)に認められ、CFCL群の発現率が有意に高かった ( $\chi^2$ 検定,  $p < 0.05$ )。小委員会では、CFCL群の10例の副作用のうち1例は投与終了後であり、微熱であったため不採用となり、副作用発現率は、CFCL群11.7% (9例/77例)、CAZ群2.7% (2例/75例)で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。CFCL群の副作用発現頻度がやや高率であったのは、発疹の発現が多く認められたことによった。CFCLの一般臨床試験での発疹発現率は、内科領域で4.3%、肺炎症例で5.5%程度であり、今回の7.8% (6例/77例)はやや高率であった。しかし、症状は軽度で、臨床使用上特に問題はないと考えられた。

臨床検査値の異常変動発現率は、主治医判定ではCFCL群16.4% (12例/73例)、CAZ群21.1% (15例/71例)であり、小委員会判定ではCFCL群27.4% (20例/73例)、CAZ群32.4% (23例/71例)であった。両薬剤群間に有意差は認められなかった。小委員会判定による発現率が両薬剤ともやや高かったが、最近実施されたCZON-CTM肺炎比較試験でのCZON群28.4%、CTM群31.3%と同等であり、CFCLの検査値異常は頻度的に問題はないと考えられた。その主なものはGOT、GPTの上昇、好酸球増多であり、CAZ群1例で投与中止例があったが、他はいずれも軽度であった。

主治医による安全性の評価では、支障ありがCFCL群に7例、CAZ群に1例あった。CFCL群の7例はいずれも副作用の発現により投与を中止した症例で、CAZ群の1例はGOT、GPTの上昇により投与を中止した症例であった。

有用性の評価では、主治医判定での有用度はCFCL

群で83.8%, CAZ群86.2%であった。小委員会が定めた有用性判定基準に従い集計された有用度は、CFCL群76.5%, CAZ群89.1%であり、主治医判定と差異が見られた。これは小委員会の判定基準では投与中止に至った症例の有用度がやや有用以下に位置付けられているのに対して、主治医判定では投与を中止した時点で治癒している場合には、有用性ありと判定されていたためであった。

以上、細菌性肺炎に対するCFCL 1g×2回/日とCAZ 1g×2回/日の治療成績を比較した結果、CFCLでは発疹がやや高率に出現したが、主治医の有用性評価においてはCAZと同等であり、検出された起炎菌の全株が消失し、起炎菌判明例での有効率も92.9%と高く、さらに重症例にも有効であったことなどから、CFCLは細菌性肺炎に対し臨床上有用な薬剤であると考えられた。

#### 文 献

1) Watanabe N, Katsu K, Morita M, Kitoh K: In

vitro evaluation of E 1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 693~701, 1988

- 2) Neu H C, Chin N, Novell A: In vitro activity of E 1040 a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 1666~1675, 1988
- 3) 斎藤 玲, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会東日本支部総会新薬シンポジウム。E 1040, 札幌, 1991
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, Morishita N: Phase I study of E 1040, a new parent eral cephem antibiotic. *J. Clin. Pharmacol.* 28: 144~150, 1989
- 5) 原 耕平, 他: 呼吸器感染症に対するCeftazidimeとCefotiamとの薬効比較試験成績。感染症学雑誌 58: 663~702, 1984
- 6) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemo-therapy 29: 76~79, 1981

### A comparative study of cefclidin and ceftazidime in bacterial pneumonia

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga,

Toshiyuki Oe, Tatsuya Katsumata, Sadahiro Asai,

Hideo Mashimoto, Takashi Suyama, Koichi Watanabe,

Kenji Irifune and Masahito Inuyama

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of  
Medicine and Related Hospitals, Nagasaki, Japan

Isao Makino, Akizuki Morikawa and Yuu Aoshima

The Second Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

Akira Saito, Masumi Tomizawa, Ichiro Nakayama,

Hidetoshi Shibaki, Koji Taneichi, Masashi Nakamura,

Isao Sakai and Kazumi Baba

College of Medical Technology, Hokkaido University and Related Hospitals

Akira Suzuki and Yasuhito Honda

The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical College

Kazuo Takebe, Mitsuo Masuda, Seiichi Murakami,

Hideya Murabayashi, Toyokazu Tamura, Katsumi Endo,

Hisashi Goto and Noriko Fujita

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,

Hirosaki University and Related Hospitals

Masashi Tamura, Kazuki Konishi, Fumitoshi Yamauchi,  
Hiroshi Ishikawa, Noriyoshi Yonetani, Harukata Ito  
and Megumi Fujiwara

The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical School

Tamotsu Takishima and Yasuo Tanno

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

Kaoru Shimada

Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, The University of Tokyo

Izumi Hayashi and Kazuhiro Watanabe

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital and Related Hospital

Jingoro Shimada

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

(Division of Clinical Pharmacology Institute of Medical Science,

St. Marianna University, School of Medicine)

Hiroichi Tanimoto and Kazuo Obara

The Department of Internal Medicine IV, The Jikei University, School of Medicine

Hiroyuki Kobayashi

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

Fumio Matsumoto, Takeo Imai, Kazuichi Nishiwaki  
and Tadashi Tamura

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and  
Nurses Training School of Hospital

Atsuhiko Sato, Keishi Hayakawa, Ryoji Tamura,  
Izumi Shichi, Masahiko Okano, Niichiro Akiyama,  
Masami Taniguchi and Shiro Imokawa

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hamamatsu University and Related Hospitals

Toshihiko Takeuchi, Yoshimitsu Hayashi, Kazuhide Yamamoto,

Yasuo Yamada, Masahito Kato, Hidekazu Hanaki,

Takeshi Ito, Yuji Usami, Hideaki Kuroki,

Joichi Kato, Kazuo Yoshitomo and Toshihisa Fujioka

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University,  
School of Medicine and Related Hospitals

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki and Toru Matsuura

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital



Fumiyuki Kuze, Takuya Kurasawa, Tatsuyoshi Ikegami,  
Jun Nakai, Bunichi Umeda, Takekuni Iwata,  
Shizuhiro Nanbu, Yoshio Taguchi, Yoshihiro Yunoki,  
Mari Sanno, Yoshiro Mochizuki, Tetsuji Kawamura,  
Takashi Hirata, Naoko Hashimoto, Hideki Nishiyama,  
Takakazu Sugita, Sadao Horikawa, Seiki Nakatani,  
Kenji Bando, Yoshinori Hasegawa and Soichiro Ikeda  
The First Clinic of Medicine, Chest Disease Research Institute,  
Kyoto University and Related Hospitals

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Kazuya Higashino, Shinsuke Tamura, Masakiyo Nakagawa,  
Hitoshi Yoshida, Giichi Okuno, Motoshi Tako,  
Norito Iwao, Takashi Sonoda, Yoshitaka Kawai,  
Naoki Togawa and Takayasu Yukimasa

The Third Department of Internal Medicine, Hyogo Medical School and Related Hospitals

Rinzo Soejima

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

Takeshi Ogura, Fumitaka Ogushi, Koji Kawaji,  
Seiji Yano and Hiromitsu Torimaru

The Third Department of Internal Medicine, Tokushima University, School of Medicine

Yoshiro Sawae and Koji Takaki

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Kotaro Oizumi

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

Atsushi Shinoda, Tsuneo Ishibashi, Masahiro Takamoto,  
Yoshinari Kitahara, Susumu Harada and Akira Kajiki  
Department of Internal Medicine, National Omuta Hospital

Hozumi Yamada, Osamu Katoh and Naoko Sueoka  
Department of Internal Medicine, Saga Medical School

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Toru Yamasaki  
and Takayoshi Tashiro

The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

Atsushi Saito

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

Nobuya Ogawa

Department of Pharmacology, Ehime University

Keizo Yamaguchi

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

## Mitsuo Kaku and Kazuyuki Sugawara

Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

We carried out a well-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and usefulness of cefclidin (CFCL) in bacterial pneumonia, using ceftazime (CAZ) as the reference drug. Either drug was given intravenously in a dose of 1 g twice a day for 14 days. The following results were obtained:

1) The overall clinical efficacy rate determined by attending physicians was 86.9% (53/61) for CFCL and 90.3% (56/62) for CAZ. The efficacy rates judged by the Efficacy Assessment Committee (Study Committee) were 85.7% (54/63) for CFCL and 89.1% (57/64) for CAZ. There was no statistically significant difference in efficacy between the two drugs.

2) As for bacteriological responses, the eradication rate was 100% (28/28) in patients receiving CFCL and 96.7% (27/28) in patients receiving CAZ, with no statistically significant difference between them.

3) Adverse reactions were observed by attending physicians in 10/77 (13.0%) patients treated with CFCL and in 2/75 (2.7%) patients receiving CAZ ( $\chi^2$ -test,  $p < 0.05$ ). The incidence of adverse reactions was significantly higher for CFCL than for CAZ. The incidence of abnormal laboratory findings assessed by attending physicians was 16.4% (12/73) for CFCL and 21.1% (15/71) for CAZ. The Study Committee judged that adverse reactions occurred in 9/77 (11.7%) patients receiving CFCL and 2/75 (2.7%) patients receiving CAZ, with no statistically significant difference between the two drugs. In addition, the Study Committee judged that the incidence of abnormal laboratory findings was 27.4% (20/73) for CFCL and 31.0% (22/71) for CAZ, with no statistically significant difference between them. None of the symptoms or abnormal changes were severe.

4) The usefulness rate judged by attending physicians was 83.9% (52/62) for CFCL and 86.2% (56/65) for CAZ. The usefulness rate according to the Study Committee was 76.6% (49/64) for CFCL and 89.1% (57/64) for CAZ, with no significant difference between the two drugs.

On the basis of these results, CFCL was concluded to be useful in the treatment of bacterial pneumonia, providing a high clinical and bacteriological response without severe adverse reactions.