

細菌性肺炎に対する SY 5555 の用量比較試験成績

斎藤 厚^{#1, #2}・普久原 浩・稻留 潤

伊良部勇栄・大城 元・下地 克佳

琉球大学医学部第一内科および関連施設*

齋藤 玲^{#2}・中山 一朗・富澤磨須美

北海道大学医療技術短期大学部および関連施設

平賀 洋明・大道 光秀

札幌鉄道病院呼吸器内科

田村 昌士・小西 一樹

岩手医科大学第三内科

渡辺 彰・本宮 雅吉・吉田 司・武内 健一

東北大学抗酸菌病研究所¹⁾内科学および関連施設

¹⁾ 現: 東北大学加齢医学研究所

宇塚 良夫

帝京大学医学部附属市原病院第三内科

島田 馨^{#2}・岡 慎一・佐野 靖之・宮本 康文

東京大学医科学研究所感染症研究部および関連施設

柴 孝也・吉田 正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

谷本 普一・小原 一夫・岡村 哲夫

東京慈恵会医科大学第四内科

齋藤 篤^{#2}

東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

中田 紘一郎・成井 浩司

虎の門病院呼吸器科

小林 宏行^{#2}・河合 伸

杏林大学医学部第一内科

工藤宏一郎・杉山 温人・有岡 仁²⁾・可部順三郎³⁾

国立病院医療センター呼吸器科

²⁾ 現: 国立がんセンター

³⁾ 現: 国立療養所中野病院

宍戸 春美・永井 英明・佐藤 紘二

国立療養所東京病院呼吸器科

入交昭一郎・松岡 康夫・塚田 健介

川崎市立川崎病院内科

嶋田 甚五郎・堀 誠 治
聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

松本文夫・今井健郎
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

小田切繁樹・高橋 宏
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

青木 信樹
信楽園病院内科

鈴木康稔・関根 理
水原郷病院内科

佐藤 篤彦・千田 金吾・吉富 淳
八木 健・岡野 昌彦・岡野 博一
浜松医科大学第二内科および関連施設

武内 俊彦・山本 和英・山田 保夫・宇佐美郁治
名古屋市立大学医学部第一内科および関連施設

山本 俊幸・鈴木 幹三・足立 暁
名古屋市厚生院内科

三木 文雄^{#2}
多根病院内科

副島 林造^{#2}・二木 芳人・沖本 二郎
川崎医科大学呼吸器内科

松島 敏春・木村 丹
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

大泉 耕太郎・矢野 敬文
久留米大学医学部第一内科

石橋 凡雄・高本 正祇
国立療養所大牟田病院内科

原 耕平^{#2}・河野 茂・古賀 宏延・賀来 満夫・渡辺 講一
須山 尚史・荒木 潤・井上 祐一・大坪 孝和
長崎大学医学部第二内科および関連施設

松本 慶蔵^{#2}・岩垣 明隆・大石 和徳・隆杉 正和
長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

那須 勝・後藤陽一郎・山崎 透
永井 寛之・後藤 純・長岡 博志
大分医科大学第二内科および関連施設

中島 光好^{#3}
浜松医科大学薬理学教室

山口 恵三¹⁾・平冨 洋一⁴⁾・榎谷 純子³⁾

¹⁾ 東邦大学医学部微生物学教室

²⁾ 東邦大学大森病院中央検査部 1 部

¹⁾ 執筆者, ²⁾ 小委員会委員,

³⁾ コントローラー, ⁴⁾ 集中細菌検査担当者

(平成 5 年 8 月 10 日受付・平成 5 年 10 月 27 日受理)

新規経口用ベネム系抗生物質 SY 5555 の細菌性肺炎に対する臨床至適用量を検討する目的で, cefotiam hexetil (CTM-HE) を対照薬として無作為割付けによる群間比較試験を行った。SY 5555 は 1 回 200 mg (L 群) または 300 mg (H 群) を, CTM-HE は 1 回 200 mg (C 群) を, 1 日 3 回, 原則として 14 日間投与し, 以下の成績を得た。

- 1) 臨床効果: 有効率は L 群 88.9% (24/27), H 群 82.6% (19/23) および C 群 78.3% (18/23) であった。
- 2) 細菌学的効果: 細菌の消失率は L 群 57.1% (4/7), H 群 81.8% (9/11) および C 群 75.0% (6/8) であった。
- 3) 副作用: 発現率は L 群 18.8% (6/32), H 群 6.9% (2/29) および C 群 0% (0/28) であったが, いずれも重篤なものは認められなかった。主たる副作用は消化器症状であった。
- 4) 臨床検査値異常: すべて軽度なものであり, 発現率は L 群 13.8% (4/29), H 群 21.4% (6/28) および C 群 14.8% (4/27) であった。
- 5) 有用性: 有用率は L 群 75.9% (22/29), H 群 82.6% (19/23) および C 群 78.3% (18/23) であった。

以上の成績から, 細菌性肺炎に対する SY 5555 の臨床用量は 1 回 300 mg, 1 日 3 回投与が至適投与量と考えられた。

Key words: SY 5555, 細菌性肺炎, 用量比較試験

SY 5555 は, 山之内製薬㈱とサントリー㈱とにより共同開発された新しい経口ベネム系抗生物質である。本薬剤は広域抗菌スペクトルを有し, *Pseudomonas aeruginosa* を除く好気性ならびに嫌気性菌に対して, 優れた抗菌力を示す。特に, 腸球菌を含むグラム陽性菌に対しては, 既存の経口抗菌剤と比較し, きわめて優れた抗菌活性を示す。また, 各種 β -lactamase に対して安定であり, β -lactamase 産生株にも強い抗菌活性を示す¹⁾ことが報告されている。

本薬剤は経口投与により, 消化管から速やかに吸収され, また, 安全性に関しても, 急性・亜急性毒性試験, 生殖毒性試験, 抗原性・変異原性試験, 腎毒性および一般薬理試験等の結果より高い安全性が確認されている²⁾。

臨床第 I 相試験が行われた結果³⁾, 危惧すべき副作用は認められず, また本薬剤の体内動態および抗菌力を考えあわせた結果, 本薬剤の臨床的有用性が期待された。

前期臨床第 II 相試験では, 呼吸器感染症および尿路感染症に対して本薬剤の有効性, 安全性および有用性が示された。すなわち, 呼吸器感染症 45 例の有効率は 73.3% であ

り, そのうち肺炎 14 例の有効率は 92.9% であった。肺炎は 1 回 200 mg または 300 mg を 1 日 3 回投与して検討が行われ, その臨床効果を 1 日投与量別にみると, 有効率は 200 mg×3 回で 87.5%, 300 mg×3 回で 100% であった。

このことから今回我々は, 細菌性肺炎に対する本剤の至適投与量を客観的に評価する目的で, 前期臨床第 II 相試験の主な投与量である 1 日 600 mg 投与群および 1 日 900 mg 投与群と, 対照薬として cefotiam hexetil (CTM-HE) の 1 日 600 mg 投与群の 3 群で無作為割付けによる群間比較試験を実施した。

以下にその成績を報告する。

I. 対象および試験方法

1. 対象患者

1991 年 8 月から 1992 年 4 月の間に全国 31 施設およびその関連施設を受診した細菌性肺炎患者を対象とした。患者の年齢は原則として 16 歳以上とし, 性別, 入院・外来の別は問わなかった。また, 感染症はその症状, 所見が明確であり, 感染症の重症度が軽症ないし中等症の患者を対象とした。ただし, 次のいずれか

の症例に該当する患者は対象から除外することとした。

- 1) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の薬効評価の判定が困難なもの
- 2) 重症感染症などで経口剤による治療が不適当と判断されるもの
- 3) 重篤な心、肝または腎機能障害を有するもの
- 4) 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のあるもの
- 5) 試験薬投与開始前に他の化学療法が施行され、すでに症状が改善しつつあるもの
- 6) 本試験前に SY 5555 または CTM-HE が投与されていたもの
- 7) β -ラクタム系抗生物質にアレルギーの既往のあるもの
- 8) 試験薬に類似のペネム系抗生物質を前治療薬として使用していたもの
- 9) 試験薬に非感性的菌種による感染症で効果が期待しがたいもの
- 10) フロセミドなどの利尿剤の使用を必要とするもの
- 11) 高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予測されるもの
- 12) その他、試験担当医が不適当と判断したもの

2. 試験薬剤および投与方法

試験薬剤として SY 5555 100 mg (L 群) あるいは 150 mg (H 群) を含有するフィルムコーティング錠を、また対照薬として 1 錠中に CTM-HE 100 mg (C 群) を含有するフィルムコーティング錠 (武田薬品工業株式会社) を用いた。これらの試験薬剤のうち、L 群と H 群は同一フィルムコーティング錠を使用し、外観上識別不能とした。いずれの薬剤も 1 日 3 回、14 日分、計 84 錠を 1 症例分とし、アルミ包装のうえ「SY 5555 (R-DFS) ○組○番」と表示した外観上識別不能な白箱に収め、厳封した。コントローラーは、3 例 1 組とし、L, H, C 群が 1 例ずつ含まれるように無作為割り付けを行った。担当医は患者の受付順に薬剤収納箱記載の番号順に投与した。箱を開封すれば C 群は判別可能であるが、L 群と H 群は判別不可能である。すなわち、担当医が患者の背景をみて薬剤選択を行わないよう配慮し、L 群と H 群は盲検下に試験が行われた。

用法・用量は 1 回 2 錠を 1 日 3 回毎食後経口投与とし、投与期間は 14 日間連続投与を原則としたが、担当医が治癒のため投与不要と判断した場合は中止してよいこととした。ただし、この場合もこの時点で投与

開始 14 日後に実施すべき所定の観察と検査を実施することとし、中止の理由、所見および中止後の経過についても記録することとした。また、重篤な副作用、検査値異常の出現、症状・所見の増悪および除外すべき条件が投与開始後判明した場合、担当医の判断で投与を中止してよいこととした。

なお、投与に先立ち試験の目的および方法、予想される効果および危険性などについて十分説明し、本人または家族の同意を文書あるいは口頭で得た。

3. 薬剤の割付けおよび含量試験

試験薬剤は、L 群、H 群、C 群各 1 列ずつの 3 症例分を 1 組としコントローラーにより無作為に割付けがなされた。割付けたキーコードは試験終了後開鍵までコントローラーが密封保管し公平性を保持した。

なお、割付け後にコントローラーが無作為に抽出した薬剤についての含量試験を星薬科大学薬剤学教室 (永井恒司教授) において行い、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。

4. 併用薬剤

試験薬剤投与中に他の抗菌剤 (エリスロマイシン少量投与等も含む)、副腎皮質ステロイド剤 (少量長期投与中のものも含む) および γ -グロブリン製剤は併用しないこととした。また、消炎剤、解熱鎮痛剤の新たな併用は原則として禁止したが、治療上やむを得ず使用した場合には必ず、薬剤名、投与量等を調査表に記録することとした。

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 自覚症状、他覚所見

観察、測定的项目および基準は下記の通りとし、原則として毎日行うこととしたが、少なくとも投与前、投与開始 3 日後、7 日後および 14 日後には実施することとした。

(1) 体温: 原則として 1 日 4 回測定 (実測値) する。ただし、解熱すれば 1 日 2 回測定でもかまわない。

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

(3) 喀痰量: \equiv (100 ml 以上/日), $\#$ (50~100 ml 未満/日), $\#$ (10~50 ml 未満/日), + (10 ml 未満/日), - (喀痰なし) の 5 段階、なお可能であれば、ml/日で記載する。

(4) 喀痰性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の 3 段階

(5) 呼吸困難: $\#$ (起坐呼吸程度), +, - の 3 段階

(6) 胸痛: +, - の 2 段階

(7) 胸部ラ音: $\#$, +, - の 3 段階

その他の症状については $\#$, +, - の 3 段階で評価

することとした。

2) 臨床検査

項目および実施時期を Table 1 に示した。薬剤投与後に異常変動が認められた場合、正常値に復するまで可能な限り追跡調査することとし、試験薬剤との因果関係を判定した。なお、異常変動の判定は本学会副作用判定基準検討委員会報告⁵⁾を参考にして行った。

3) 細菌学的検査

投与前、投与開始 3 日後、7 日後および 14 日後（または投与中止、終了時）に各施設の方法により病巣からの細菌の分離・同定を行い、起炎菌と交代菌の把握に努めた。起炎菌または交代菌と推定される菌については、各施設の判断で、それら菌種の再同定および SY 5555 と CTM に対する MIC 測定（日本化学療法学会標準法⁶⁾により 10^6 CFU/ml）を東邦大学医学部付属大森病院中央検査部 1 部で集中的に行った。

4) 随伴症状

随伴症状が発現した場合は原則として症状が消失す

るまで追跡調査し、その内容、程度、発現日、消失日、治験薬投与の継続状況および対症療法について調査表に記入した。治験薬剤との因果関係については治験実施責任医師を含む複数医師により、十分検討のうえ判定した。

6. 判定

感染症としての重症度を、病歴、臨床症状、胸部レ線像、臨床検査成績などにもとづき、重症、中等症、軽症の 3 段階に判定した。臨床効果は自覚症状、他覚所見、胸部レ線像、臨床検査成績などの推移にもとづき、著効、有効、やや有効あるいは無効の 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の消失の有無、新たな起炎菌の出現の有無などにもとづき、消失（陰性化）、減少または部分消失、不変あるいは菌交代の 4 段階および不明に判定した。安全性は副作用、臨床検査値変動より、安全である、ほぼ安全である、やや問題があるあるいは問題があるの 4 段階および判定不能に判定した。有用性は臨床効果と安全性を

Table 1. Schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		○	○	○	○
Sputum culture		○	○	○	○
Serum electrolyte		○		○	○
Coombs test (direct or indirect)		(○)			(○)
ESR (1 h value)		○	(○)	○	○
CRP		○	○	○	○
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)		○			○
Chlamydial antibody		○			○
Cold hemagglutination		○			○
Blood analysis	RBC	○		○	○
	Hb	○		○	○
	Ht	○		○	○
	WBC	○	○	○	○
	Differential WBC count	○	○	○	○
	Platelets	○		○	○
	Prothrombin time test	(○)		(○)	(○)
Liver function tests	S-GOT	○		○	○
	S-GPT	○		○	○
	AL-P	○		○	○
	Bilirubin (direct, total)	○		○	○
	LDH	○		○	○
	γ -GTP	○		○	○
Renal function tests	BUN	○		○	○
	S-creatinine	○		○	○
Urinalysis	Protein · Sugar · Urobilinogen	○		○	○
	Sedimentation	(○)		(○)	(○)

○: indispensable

(○): should be performed as often as possible

勘案して、きわめて有用、有用、やや有用あるいは有用でないの4段階および判定不能に判定した (Table 2)。

以上の評価項目については各施設内で判定を行った後、小委員会で検討した。問題点については各施設の治験担当医師および治験実施責任医師と協議し、両者の合意のもとに判定を統一した。

7. 開鍵およびデータの解析

本試験終了後、小委員会は全症例の調査表記載内容を確認するとともに各施設の最終同意を再確認し、データを固定した。その直後コントローラーが開鍵した。解析についてはデータの性質や尺度に応じて、Kruskal-WallisのH検定、Mann-WhitneyのU検定、 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算法にて3群間の

比較を行った。有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

Table 3に示した。総投与症例はL群32例、H群32例およびC群30例の計94例であった。このうちTable 4に示した理由により解析から除外された21例を除き、L群27例、H群23例およびC群23例の計73例を臨床効果の解析対象例とした。副作用の解析対象例は投与回数不足 (9回未満) と他の症例の残薬を使用した例を除いた、L群32例、H群29例およびC群28例の計89例であり、臨床検査値異常の解析対象例は、L群29例、H群28例およびC群27例の計84例であった。

有用性の評価対象例は、臨床効果評価症例に副作用

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
None	†	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

†: very useful, +: useful, ±: slightly useful, -: useless, ?: unknown

Table 3. Case distribution

Total number of patients	Clinical efficacy	Number of patients excluded		Number of patients evaluated	
		L	Total	L	Total
L 32 H 32 C 30 Total 94		L 5 H 9 C 7 Total 21		L 27 H 23 C 23 Total 73	
	Side effects	L 0 H 3 C 2 Total 5		L 32 H 29 C 28 Total 89	
	Abnormal laboratory findings	L 3 H 4 C 3 Total 10		L 29 H 28 C 27 Total 84	
	Usefulness	L 3 H 9 C 7 Total 19		L 29 H 23 C 23 Total 75	

による中止例を加えた L 群 29 例, H 群 23 例および C 群 23 例の計 75 例を解析対象例とした。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例 73 例の患者背景因子について 3 群間の比較を行った。その結果を Tables 5~7 に示した。

男女差については, L 群が男性 10 例と女性 17 例, H 群が同じく 13 例と 10 例, C 群が 20 例と 3 例であ

ったので, L 群と C 群との間で有意な偏りが認められた ($P < 0.005$)。

重症度については, L 群では軽症 17 例, 中等症 10 例, H 群では軽症 17 例, 中等症 6 例, C 群では軽症 8 例, 中等症 15 例であり, C 群に比較し, H 群の方が軽症例が多い傾向にあり, 有意差が認められた ($P < 0.05$)。その他, 年齢, 体重, 基礎疾患・合併症の有無, 投与前化学療法の有無, 併用薬の有無, 投与

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reason	L	H	C
Disease not included in protocol	3	5	5
Violation of administration schedule	2	3	2
Impossible to evaluate efficacy		1	
Total	5	9	7

Table 5. Background data of patients

Item		L	H	C	Statistical analysis
Sex	Male	10	13	20	$P < 0.005^{1)}$ L v. s. C ²⁾
	Female	17	10	3	
Age (year)	≤ 19		1	1	NS
	20~29	2	3	2	
	30~39	4	2	1	
	40~49	2	2	2	
	50~59	3	4	4	
	60~69	9	4	8	
	70~79	4	5	4	
80≤	3	2	1		
Body weight (kg)	~ 49	12	4	7	NS
	50~59	8	7	6	
	60~69	3	6	7	
	70~79		2		
	80~	1			
Unknown	3	4	3		
Severity	Mild	17	17	8	$P < 0.05^{2)}$ H v. s. C ²⁾
	Moderate	10	6	15	
Underlying disease and/or complication	No	12	9	8	NS
	Yes	15	14	15	
Pretreatment with antibiotics	No	21	23	21	NS
	Yes	2		2	
	Unknown	4			
Concomitant drug	No	14	15	12	NS
	Yes	13	8	11	
Duration of test drug administration (day)	~ 6	4	2	4	NS
	7~13	9	10	8	
	14	14	11	11	

NS: not significant

¹⁾ χ^2 -test, ²⁾ Scheffe test, ³⁾ Kruskal-Wallis test

期間 (Table 5), 投与前の症状・所見 (Table 6), 起炎菌の分布 (Table 7) については3群間に有意な偏りは認められなかった。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果を Table 8 に示した。著効と有効をあわせ

た有効率はL群88.9% (24/27), H群82.6% (19/23) およびC群78.3% (18/23) であった。L群がもっとも高い値を示したが, 3群間に有意差は認められなかった。

2) 重症度別臨床効果

重症度別にみた臨床効果を Table 9 に示した。軽症

Table 6. Background data of patients (primary symptoms and laboratory findings)

Item	L	H	C	Statistical analysis	
Body temp (°C)	<37	6	9	3	NS
	37≤~<38	10	10	10	
	38≤~<39	9	3	6	
	39≤	2	1	4	
Cough	-	2	1		NS
	+	19	13	16	
	≠	6	9	7	
Volume of sputum	-	3		1	NS
	+	8	13	12	
	≠	11	9	7	
	≡	4	1	2	
	≡	1		1	
Unknown	1				
Property of sputum	-	3		1	NS
	M		2	1	
	PM	13	13	14	
	P	11	8	7	
Dyspnea	-	22	20	17	NS
	+	4	2	6	
	≠	1			
	Unknown		1		
Chest pain	-	20	15	17	NS
	+	7	8	6	
Rales	-	7	7	8	NS
	+	19	10	15	
	≠	1	6		
WBC (/mm ³)	<8,000	9	8	7	NS
	8,000≤~<12,000	11	10	6	
	12,000≤~<20,000	5	5	9	
	20,000≤	2		1	
ESR (mm/h)	<20	2	4	2	NS
	20≤~<40	7	2	2	
	40≤~<60	5	5	4	
	60≤	10	10	10	
	Unknown	3	2	5	
CRP (mg/dl)	< 2.0	6	2	5	NS
	2.0≤~< 7.0	9	8	3	
	7.0≤~<12.0	7	6	8	
	12.0≤~	5	6	6	
	Unknown		1	1	

NS: not significant

Table 7. Distribution of causative organisms

Causative organism		L	H	C	Statistical analysis
Monomicrobial infections		6	11	8	NS
Polymicrobial infections		2			
Monomicrobial infections	<i>S. aureus</i>			1	
	<i>S. pneumoniae</i>	4	4	3	
	<i>B. catarrhalis</i>	1	2	2	
	<i>H. influenzae</i>	1	5	2	
Polymicrobial infections	<i>S. aureus</i> + <i>S. marcescens</i>	1			
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1			

NS: not significant

Table 8. Clinical efficacy

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
L	27	4	20		3	88.9	NS
H	23	4	15	1	3	82.6	
C	23	4	14	1	4	78.3	

NS: not significant

* excellent + good

Table 9. Clinical efficacy classified by initial severity

Severity	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
Mild	L	17	2	13		2	88.2	NS
	H	17	1	14		2	88.2	
	C	8		8			100	
Moderate	L	10	2	7		1	90.0	NS
	H	6	3	1	1	1	66.7	
	C	15	4	6	1	4	66.7	

NS: not significant

* excellent + good

例の有効率は L 群 88.2% (15/17), H 群 88.2% (15/17) および C 群 100% (8/8) であった。中等症例の有効率は L 群 90.0% (9/10), H 群 66.7% (4/6) および C 群 66.7% (10/15) と L 群がもっとも高い値を示したが, 3 群間には有意差は認められなかった。

3) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症の有無と臨床効果との関連を Table 10 に示した。これらのない症例での有効率は L 群 91.7% (11/12), H 群 88.9% (8/9) および C 群 100% (8/8) と各群ともに高い有効率であったが, これらを有する症例での有効率は L 群が 86.7% (13/15), H 群 78.6% (11/14), C 群 66.7% (10/15) であり, 各薬剤群とも, 基礎疾患・合併症がない群よりも, 有効率は低かった。

4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別の臨床効果を Table 11 に示した。起炎菌が明らかとなった症例における有効率は 3 群間に有意差は認められないものの, H 群が 100% (11/11) ともっとも高く, 次いで C 群 87.5% (7/8), L 群 75.0% (6/8) という順序であった。

4. 細菌学的効果

起炎菌が分離された 27 例の細菌学的効果を菌種別にまとめて Table 12 に示した。症例別の菌陰性化率では 3 群間に有意差は認められなかったが, H 群が 81.8% (9/11) でもっとも高く, 次いで, C 群 75.0% (6/8), L 群 57.1% (4/7) という順であった。

起炎菌別にみると, H 群では *Streptococcus pneumoniae* 4 株と *Branhamella catarrhalis* 2 株はすべて

Table 10. Clinical efficacy (classified by underlying disease and complication)

Underlying disease or complication	Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
Absent	L	12	2	9		1	91.7	NS
	H	9	2	6		1	88.9	
	C	8	3	5			100	
Present	L	15	2	11		2	86.7	NS
	H	14	2	9	1	2	78.6	
	C	15	1	9	1	4	66.7	

NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy (classified by causative organisms)

Causative organisms		Treatment	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Monomicrobial infections	<i>S. aureus</i>	L	0							100
		H	0		1					
		C	1							
	<i>S. pneumoniae</i>	L	4		3		1		75.0	
		H	4	1	3				100	
		C	3	1	2				100	
	<i>B. catarrhalis</i>	L	1		1				100	
		H	2		2				100	
		C	2		1		1		50.0	
	<i>H. influenzae</i>	L	1	1					100	
		H	5	1	4				100	
		C	2	1	1				100	
Polymicrobial infections	<i>S. aureus</i> + <i>S. marcescens</i>	L	1				1		0	
		H	0							
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	L	1		1				100	
		H	0							
	C	0								
	Total	L	8	1	5		2		75.0	NS
H		11	2	9				100		
C		8	2	5		1		87.5		

NS: not significant

消失したが、L群とC群ではいずれの菌種についても1株ずつ残存した。*Haemophilus influenzae*については、H群で5株中2株が残存したが、L群の1株、C群の2株はいずれも消失した。

5. 安全性

1) 副作用

副作用解析対象89例における副作用の発現率とその内訳をTable 13に示した。発現率はL群18.8% (6/32)、H群6.9% (2/29) およびC群0% (0/28) であり、L群はC群に比し、有意に高かった。症状の

内訳は発疹、皮疹などの過敏症状がそれぞれ1例にみられた以外はすべて消化器症状であった。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値の解析対象84例における異常変動発現率とその内訳をTable 14に示した。

発現率はL群が13.8% (4/29)、H群が21.4% (6/28) およびC群が14.8% (4/27) と3群間に有意差は認められなかった。異常変動が認められた項目は白血球、好酸球などの血液像およびS-GOT、S-GPT、 γ -GTPなどの肝機能であった。程度はすべて軽度で

Table 12. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organisms		Treatment	Total	Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical analysis	
Monomicrobial infections	<i>S. aureus</i>	L	0									
		H	0									
		C	1	1							100	
	<i>S. pneumoniae</i>	L	4	3					1		75.0	
		H	4	4							100	
		C	3	2					1		66.7	
	<i>B. catarrhalis</i>	L	1						1		0	
		H	2	2							100	
		C	2	1					1		50.0	
	<i>H. influenzae</i>	L	1	1							100	
		H	5	3					2		60.0	
		C	2	2							100	
Polymicrobial infections	<i>S. aureus</i> + <i>S. marcescens</i>	L	1		1**					0		
		H	0									
		C	0									
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	L	1							1		
		H	0									
		C	0									
Total	L	8	4	1				2	1	57.1	NS	
	H	11	9					2		81.8		
	C	8	6					2		75.0		

* (Eradicated + Replaced) / (Total - Unknown), ** *S. marcescens* eradicated and *S. aureus* unchanged
NS: not significant

Table 13. Side effects

Side effects	L	H	C	Statistical analysis
No. of cases	32	29	28	P < 0.05*
No. of cases with side effects	6 (18.8%)	2 (6.9%)	0	L _{v.s} C**
Rash	2			
Stomach discomfort		1		
Stomachache	1			
Abdominal pain, watery stools	1			
Diarrhea	1	1		
Diarrhea, vomiting	1			

* χ^2 -test, ** Scheffe test

あった。

3) 概括安全度

副作用と臨床検査値異常変動を総合して判定した概括安全度判定を Table 15 に示した。安全であると判定された割合は L 群 71.9% (23/32), H 群 72.4% (21/29) および C 群 85.7% (24/28) で、3 群間に有意差は認められなかった。

6. 有用性

有用性解析対象 75 例における有用性を Table 16 に示した。きわめて有用と有用とをあわせた有用率は 3 群間に有意差は認められなかったものの、H 群が 82.6% (19/23) ともっとも高く、次いで C 群 78.3% (18/23), L 群 75.9% (22/29) の順であった。

Table 14. Abnormal laboratory findings

Abnormal laboratory findings	L	H	C	Statistical analysis
No. of cases	29	28	27	NS
No. of cases with abnormal laboratory findings	4 (13.8%)	6 (21.4%)	4 (14.8%)	
Eosinophilia		1	1	
WBC ↓ *			1	
WBC ↓ Prothrombin time ↑ **	1			
GPT ↑	1	2	1	
γ-GTP ↑		1		
GOT ↑ GPT ↑		2		
GOT ↑ LDH ↑	1			
GOT ↑ GPT ↑ γ-GTP ↑	1		1	

NS: not significant

* ↓: decrease, ** ↑: increase

Table 15. Safety

Treatment	No. of cases	Safe	Virtually safe	Some problem with safety	Problem with safety	Statistical analysis
L	32	23	3	0	6	NS
H	29	21	7	1	0	
C	28	24	3	0	1	

NS: not significant

Table 16. Usefulness

Treatment	Total	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness* rate (%)	Statistical analysis
L	29	4	18	2	5	75.9	NS
H	23	2	17	1	3	82.6	
C	23	4	14	1	4	78.3	

*(Very useful+Useful)/Total

NS: not significant

III. 考 察

今回、SY 5555 の肺炎に対する至適用量の検討を行った。基礎試験の結果から、本薬剤の抗菌力はグラム陽性菌からグラム陰性菌にいたるまで広範囲におよぶものではあるが、グラム陽性菌により強い抗菌力を有することおよび前期臨床第II相試験の結果を踏まえて、慢性気道感染症よりも本剤の特徴がよく反映されると考えられた細菌性肺炎を対象疾患として選択した。また、対照薬としては、本剤と抗菌力および体内動態が類似し、その有効性と安全性が確認されているCTM-HEを選定した。

本試験の総投与例数は94例であったが、臨床効果の解析対象からは21例が除外された。これは本試験

が用量設定試験であるので、対象疾患をより厳密に選択したために、対象外疾患と判定された例が21例中13例と多かったことによるものである。

患者の背景因子はC群に比し、L群に女性が多く集まった。また、感染症重症度ではC群に比し、H群に軽症例が多く集まった。その他の項目に関しては3群間に有意差は認められず、ほぼ同質な集団であると考えられた。

有効率はL群88.9%、H群82.6%およびC群78.3%であり、3群間に有意差は認められなかったものの、本薬剤のL群はH群より高い有効率を示した。しかし、著効率においてはL群(14.8%)よりもH群(17.4%)の方が高い結果であった。このような現

象はこれまで行われた同様な比較試験において散見される^{7,9)}が、その理由は明らかではない。今回の背景因子の有意な偏りとして、C群に比しL群に女性が多く、H群に感染症の軽症例が多く集まったが、L群とH群の間には有意な偏りはなかった。呼吸器感染症においては、女性の有効率が高いとする報告⁹⁾もみられ、上記背景因子の偏りが有効率に影響を与えた可能性も考えられるが、本試験においても他剤と同様、その理由は明らかではない。

呼吸器感染症のなかでも特に肺炎では起炎菌を分離同定することは困難であり、今回も起炎菌が同定されたのは73例中27例で、同定率は37.0%であり、肺炎を対象とした比較試験における諸家の報告^{10,11)}と同程度であり、本疾患における起炎菌の分離同定が難しいことを示している。起炎菌が明らかとなった例における臨床効果はL群75.0% (6/8)、H群100% (11/11) およびC群87.5% (7/8)であった。症例数が少なく、断定はできないものの、前述の全例における臨床効果とは異なり、H群はL群よりも高い有効率を示し、妥当な結果とみることができる。

細菌学的検討では、細菌の消失率はL群57.1%、H群81.8%、C群75.0%であった。3群間に有意差は認められないものの、H群はL群よりも高い値であった。起炎菌が分離された例においては、H群が臨床効果、細菌学的効果ともに良好な結果を示していたことから、肺炎に対してはH群が臨床用量としては妥当と考えられた。ところで、H群の2例において*H. influenzae*が残存したが、臨床的にはいずれも有効であった。また、菌の消長と臨床効果が一致しない例はL群、C群においてもみられた。

肺炎においては起炎菌が同定されない場合が多いことはさきに述べたが、起炎菌が同定されなかった肺炎においては、嫌気性菌や口腔内常在菌がその起炎菌として関与していると考えられる¹²⁾。本薬剤は嫌気性菌および口腔内常在菌にはきわめて優れた抗菌力を有していることから、起炎菌不明例に対して、被験薬剤群(L群、H群)が高い有効率を示したことも理解できる。しかし一方、本薬剤の喀痰中移行は他のβ-ラクタム剤と同様に必ずしも良好であるとはいえず、症例によりパラツキも大きいため³⁾、病巣への薬剤移行が不十分である例が生じることが予想される。本剤は経口剤であるので、市中肺炎が主な対象となることを考えると、最重要菌は*S. pneumoniae*や*Streptococcus milleri* groupであり¹²⁾、本菌群に対しては本薬剤はきわめて優れた抗菌力を有している。ところが、L群においては、*S. pneumoniae*が消失しない症例もあっ

た。このことは本薬剤の病巣部位への移行性のパラツキのために、十分な有効濃度に達しない例があることを示すものと考えられたが、*S. pneumoniae*が単なるcolonizationであり真の起炎菌ではなかったという可能性も否定できない。さらに、本試験では対象とはならなかったが呼吸器系に基礎疾患を持っている症例における続発性の肺炎においては、グラム陰性桿菌がより重要となり、実際の臨床場ではそのような症例が混入することが予想され、本剤のグラム陰性桿菌に対する抗菌力と、本剤の病巣部位への移行性のパラツキを考えあわせると、本剤の投与量は200 mg×3回投与では不十分な例が生じる可能性もあり、300 mg×3回投与が必要と考えられた。

安全性に関しては、副作用発現率はL群がC群より有意に高かった。副作用の内容はアレルギー症状2例(すべてL群)および消化器症状6例(L群4例、H群2例)であり、消化器症状が発現した例はすべて女性であった。さきに述べた背景因子の偏り、すなわちL群に女性が多くみられたことが、副作用の発現率の偏りに影響を与えた可能性も考えられた。副作用はいずれも一過性で、本薬剤投与中あるいは中止後にすべて消失しており、重篤な経過をたどったものはなかった。試験薬剤との関連が否定できないと判定された臨床検査値異常の発現率はL群13.8%、H群21.4%およびC群14.8%であり、3群間に有意差は認められなかった。異常の内容はいずれの投与群においても、S-GOT、S-GPTなどの肝酵素の上昇と好酸球増多などの血液学的検査におけるものであり、すべて軽度のものであった。

総合的な安全性評価においては、L群に問題ありと判定された例が若干多かったが、その理由はL群に副作用による中止例が多かったためである。しかしながら、前述の通り副作用の内容は同系統の薬剤にみられるものと同様であり、経過も重篤なものではなく、また安全性全体では3群間に有意差はみられなかったことも併せ考えると、L群、H群ともC群に比し、特別に安全性に問題があるとは思われなかった。

以上のことから、安全性の面からみても本剤の投与量を300 mg×3回とすることに問題はないと考えられた。

臨床効果と安全性を勘案した有用率は3群間に有意差は認められなかったものの、H群82.6%、C群78.3%およびL群75.9%とH群の値がもっとも高いものであった。

以上のようにSY 5555に関して、全例での有効率はL群の方がH群よりやや高いものの、著効率はH

群が高く、また起炎菌が明らかとなった例における有効率および細菌学的効果はH群の方が高く、安全性においてもH群に特に問題はみられなかった。さらに、有用率においてもH群の方がやや優れており、C群に比し遜色ない成績が得られた。

したがって、細菌性肺炎に対するSY 5555の臨床用量を300 mg×3回/日と設定するとCTM-HE 200 mg×3回/日と比較して、優るとも劣ることのない臨床的有用性が期待されると考えられた。

文 献

- 1) Nishino T, Maeda Y, Ohtsu E, Koizuka S, Nishihara T, Adachi H, Okamoto K, Ishiguro M: Studies on penem antibiotics II. *In vitro* activity of SUN 5555, a new oral penem. *J Antibiotics* 42: 977~988, 1989
- 2) Rylander M, Nord C E, Norrby S R: Comparative *in vitro* activity of the new oral penem ALP-201 against aerobic and anaerobic bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 919~924, 1989
- 3) 齋藤 篤, 國井乙彦: 第41回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SY 5555, 東京, 1993
- 4) 中島光好, 植松俊彦, 吉長孝二, 末吉俊幸, 菊地康博, 平林 隆, 和田 徹, 杉田 修: 新規経口ペネム系抗生物質SY 5555の第I相臨床試験. *Chemotherapy* 41: 1277~1292, 1993
- 5) 國井乙彦: 第39回日本化学療法学会総会, 副作用判定基準検討委員会報告. 浦安, 1991
- 6) 日本化学療法学会 MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 7) 原 耕平, 河野 茂, 古賀宏延, 他 (24施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する Meropenem の臨床用量の検討. *Chemotherapy* 40 (S-1): 447~463, 1992
- 8) 柴 孝也, 嶋田基五郎, 齋藤 篤, 他 (23施設および関連施設): 慢性気管支炎に対する ME 1207 の用量検討試験. *Chemotherapy* 40 (S-2): 459~478, 1992
- 9) 後藤昌司, 土屋佳英, 勘場 貢, 他9名: 呼吸器感染症における抗生剤の特徴評価; 臨床試験データの事後検討. *最新医学* 39: 1033~1048, 1984
- 10) 松本文夫, 今井健郎, 齋藤 玲, 他 (46施設および関連施設): 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
- 11) 柴 孝也, 前沢浩美, 吉田正樹, 他 (70施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する cefditroren pivoxil と ceftoram pivoxil の薬効比較試験. *Chemotherapy* 40: 1472~1498, 1992
- 12) 齋藤 厚: 肺炎の診断. *日内会誌* 82: 340~346, 1993

Dose-finding study on SY 5555 in bacterial pneumonia

Atsushi Saito, Hiroshi Fukuhara, Jun Inadome,
Yuei Irabu, Hajime Ohshiro
and Katsuyoshi Shimoji

First Department of Internal Medicine, University of Ryukyus and
Affiliated Hospitals, Okinawa, Japan

Akira Saito, Ichiro Nakayama and Masumi Tomizawa
College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospitals

Yohmei Hiraga and Mitsuhide Ohmichi
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Masashi Tamura and Kazuki Konishi
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

Akira Watanabe, Masakichi Motomiya, Tsukasa Yoshida
and Kenichi Takeuchi
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University and Affiliated Hospitals

Yoshio Uzuka
Third Department of Internal Medicine, Ichihara Hospital, School of Medicine, Teikyo University

Kaoru Shimada, Shinichi Oka and Yasuyuki Sano
Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science,
University of Tokyo and Affiliated Hospitals

Kohya Siba, Masaki Yoshida and Osamu Sakai
Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Hiroichi Tanimoto, Kazuo Ohara and Tetsuo Okamura
Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,

Atushi Saito
Kashiwa Hospital Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Koichiro Nakata and Koji Narui
Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Hiroyuki Kobayashi and Shin Kawai
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Koichiro Kudo, Haruhito Sugiyama, Hitoshi Arioka
and Junzaburo Kabe
Department of Respiratory Diseases, National Medical Center Hospital

Harumi Shishido, Hideaki Nagai and Koji Sato
Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Kensuke Tsukada
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Jingoro Shimada and Seiji Hori
Division of Clinical Pharmacology Institute of Medical Science,
St. Marianna University, School of Medicine

Fumio Matsumoto and Takeo Imai
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural School of Nursing
and Hygiene Hospital

Shigeki Odagiri and Hiroshi Takahashi
Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular
and Respiratory Diseases Center Hospital

Nobuki Aoki
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Yasutoshi Suzuki and Osamu Sekine
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
Atsuhiko Sato, Kingo Chida, Atsushi Yoshitomi,
Takeshi Yagi, Akihiko Okano
and Hirokazu Okano

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Hamamatsu University and Affiliated Hospitals

Toshihiko Takeuchi, Kazuhide Yamamoto, Yasuo Yamada
and Ikuji Usami
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City
University and Affiliated Hospitals

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki and Satoru Adachi
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Fumio Miki
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Rinzo Soejima, Yoshihito Niki and Niro Okimoto
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

Toshiharu Matsushima and Makoto Kimura
Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Kotaro Oizumi and Takafumi Yano
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

Tsuneo Ishibashi and Masahiro Takamoto
Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga, Mitsuo Kaku,
Koichi Watanabe, Naofumi Suyama, Jun Araki,
Yuichi Inoue and Takakazu Ohtsubo

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
and Affiliated Hospitals

Keizo Matsumoto, Akitaka Iwagaki, Kazunori Ohishi
and Masakazu Takasugi

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
and Affiliated Hospitals

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Toru Yamasaki,
Hiroyuki Nagai, Jun Goto
and Hiroshi Nagaoka

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University and Affiliated Hospitals

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

Keizo Yamaguchi¹⁾, Yoichi Hirakata¹⁾ and Fusako Kashitani²⁾

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University¹⁾
and 1st Clinical Laboratory, Omori Hospital, Toho University²⁾

To evaluate the appropriate dosage regimen for SY 5555, a new oral penem, in the treatment of bacterial pneumonia, a dose-finding comparative study, using cefotiam hexetil (CTM-HE) as the control drug, was conducted in various clinical institutes. Patients were given a daily dose of 600 mg (L-group) of SY 5555, 900 mg of SY 5555 (H-group) or 600 mg of CTM-HE (C-group) for a period of 14 days. All dosages were divided into three administrations per day.

1. The clinical efficacy rates were 88.9% (24/27) in the L-group, 82.6% (19/23) in the H-group and 78.3% (18/23) in the C-group. There were no significant differences between the 3 groups.

2. Bacteriologically, the eradication rates were 57.1% (4/7) in the L-group, 81.8% (9/11) in the H-group and 75.0% (6/8) in the C-group.

3. As side effects, gastro-intestinal symptoms were mainly observed in 6 of 32 patients in the L-group and 2 of 29 patients in the H-group. No adverse reaction was observed in the C-group.

4. The incidence of abnormal changes in laboratory findings were 13.8% (4/29) in the L-group, 21.4% (6/28) in the H-group and 14.8% (4/27) in the C-group.

5. The total usefulness rates were 75.9% (22/29) in the L-group, 82.6% (19/23) in the H-group and 78.3% (18/23) in the C-group. There were no significant differences between the 3 groups.

From the above findings, especially, the results of bacteriological effect and usefulness, we concluded that a daily dose of 300 mg t.i.d. was the suitable clinical dosage regimen for SY 5555 in the treatment of bacterial pneumonia.