

【原著・臨床試験】

細菌性肺炎に対する ciprofloxacin 注射薬の臨床評価

—Ceftazidime を対照薬とした第Ⅲ相臨床比較試験—

原 耕平^{1)a)}・河野 茂¹⁾・門田 淳一¹⁾・朝野 和典¹⁾・平潟 洋一¹⁾・前崎 繁文¹⁾
中富 昌夫¹⁾・浅井 貞宏¹⁾・水兼 隆介¹⁾・奥野 一裕¹⁾・福島喜代康¹⁾・伊藤 直美¹⁾
井上 祐一¹⁾・小池 隆夫²⁾・大西 勝憲²⁾・大道 光秀³⁾・山田 玄³⁾・平賀 洋明³⁾
渡辺 彰⁴⁾・貫和 敏博⁴⁾・武内 健一⁴⁾・新妻 一直⁴⁾・柳瀬 賢次⁴⁾・友池 仁暢⁵⁾
中村 秀範⁵⁾・加藤 修一⁵⁾・佐田 誠⁵⁾・池田 英樹⁵⁾・板坂美代子⁵⁾・荒川 正昭⁶⁾
和田 光一⁶⁾・原口通比古⁶⁾・星野 重幸⁶⁾・五十嵐謙一⁶⁾・嶋津 芳典⁶⁾・近 幸吉⁶⁾
瀬賀 弘行⁶⁾・関根 理⁷⁾・鈴木 康稔⁷⁾・青木 信樹⁸⁾・滝沢 敬夫⁹⁾・兼村 俊範⁹⁾
竹村 尚志⁹⁾・長尾 光修¹⁰⁾・濱島 吉男¹⁰⁾・坂本 芳雄¹¹⁾・坂田 憲史¹¹⁾・豊田 丈夫¹²⁾
大角 光彦¹²⁾・小林 宏行^{13)b)}・河合 伸¹³⁾・酒寄 享¹³⁾・杉浦 宏詩¹³⁾・押谷 浩¹³⁾
島田 馨^{14)b)}・佐野 靖之¹⁵⁾・荒井 康男¹⁵⁾・北條 貴子¹⁵⁾・小川 忠平¹⁵⁾・柴 孝也¹⁶⁾
吉田 正樹¹⁶⁾・岡田 和久¹⁶⁾・佐藤 哲夫¹⁷⁾・古田島 太¹⁷⁾・林 泉¹⁸⁾・宍戸 春美¹⁹⁾
松本 文夫^{20)b)}・桜井 馨²⁰⁾・小田切繁樹²¹⁾・鈴木 周雄²¹⁾・綿貫 祐司²¹⁾・高橋 健一²¹⁾
吉池 保博²¹⁾・山本 俊幸²²⁾・鈴木 幹三²²⁾・下方 薫²³⁾・川端 厚²³⁾・長谷川好規²³⁾
齋藤 英彦²³⁾・酒井 秀造²³⁾・西脇 敬祐²³⁾・山本 雅史²³⁾・小笠原智彦²³⁾・岩田 全充²³⁾
斉藤 博²³⁾・三木 文雄^{24)b)}・成田 亘啓²⁵⁾・三笠 桂一²⁵⁾・二木 芳人²⁶⁾・河端 聡²⁶⁾
松島 敏春²⁶⁾・副島 林造^{26)b)}・澤江 義郎²⁷⁾・高木 宏治²⁷⁾・大泉耕太郎²⁸⁾・木下 正治²⁸⁾
光武 良幸²⁸⁾・川原 正士²⁸⁾・竹田 圭介²⁸⁾・永武 毅²⁹⁾・宇都宮嘉明²⁹⁾・秋山盛登司²⁹⁾
真崎 宏則²⁹⁾・渡辺 浩²⁹⁾・那須 勝³⁰⁾・橋本 敦郎³⁰⁾・後藤 純³⁰⁾・河野 宏³⁰⁾
松倉 茂³¹⁾・平谷 一人³¹⁾・松本 亮³¹⁾・斎藤 厚³²⁾・健山 正男³²⁾・新里 敬³²⁾
伊志嶺朝彦³²⁾・上地 博之³²⁾・比嘉 太³²⁾・仲本 敦³²⁾・我謝 道弘³²⁾・中島 光好^{33)c)}

¹⁾ 長崎大学第二内科*および関連施設 (*現: 長崎大学名誉教授), ²⁾ 北海道大学第二内科および関連施設,

³⁾ 札幌鉄道病院呼吸器科, ⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設,

⁵⁾ 山形大学第一内科および関連施設, ⁶⁾ 新潟大学第二内科および関連施設, ⁷⁾ 水原郷病院内科,

⁸⁾ 信楽園病院内科, ⁹⁾ 埼玉県済生会栗橋病院内科, ¹⁰⁾ 獨協医科大学越谷病院呼吸器内科,

¹¹⁾ 埼玉医科大学第二内科, ¹²⁾ 国立療養所東埼玉病院内科, ¹³⁾ 杏林大学第一内科および関連施設,

¹⁴⁾ 東京専売病院, ¹⁵⁾ 同愛記念病院アレルギー呼吸器科, ¹⁶⁾ 東京慈恵会医科大学第二内科および関連施設,

¹⁷⁾ 東京慈恵会医科大学第四内科, ¹⁸⁾ 癌研究会附属病院内科, ¹⁹⁾ 国立療養所東京病院呼吸器科,

²⁰⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科, ²¹⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科,

²²⁾ 名古屋市厚生院内科, ²³⁾ 名古屋大学第一内科および関連施設 (*現: 予防医療部教授), ²⁴⁾ 多根病院内科,

²⁵⁾ 奈良県立医科大学第二内科, ²⁶⁾ 川崎医科大学呼吸器内科 (*現: 川崎医療福祉大学教授),

²⁷⁾ 九州大学第一内科および関連施設, ²⁸⁾ 久留米大学第一内科および関連施設, ²⁹⁾ 長崎大学熱研内科および関連施設,

³⁰⁾ 大分医科大学第二内科および関連施設, ³¹⁾ 宮崎医科大学第三内科および関連施設,

³²⁾ 琉球大学第一内科および関連施設, ³³⁾ 浜松医科大学薬理学教室

a) 治験総括医師, 論文執筆者,

b) 症例検討委員, c) コントローラー

(平成 9 年 6 月 20 日受付・平成 9 年 8 月 7 日受理)

中等症もしくは重症の細菌性肺炎に対するニューキノロン系抗菌薬 ciprofloxacin (CPFX) 注射薬の有効性、安全性および有用性を検討するため、セフェム系抗菌薬 ceftazidime (CAZ) を対照薬として比較試験を実施した。CPFX は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、CAZ は 1 回 2 g を 1 日 2 回、原則として 14 日間点滴静注し、以下の成績を得た。

1. CPFX 群 101 例、CAZ 群 100 例、合計 201 例の患者に投与された。有効性解析対象例は CPFX 群 91 例、CAZ 群 75 例、概括安全度解析対象例は CPFX 群 98 例、CAZ 群 87 例、有用性解析対象例は CPFX 群 95 例、CAZ 群 80 例であった。

2. 臨床効果における有効率は CPFX 群 85.7 % (78/91)、CAZ 群 84.0 % (63/75) で、両群間に有意差は認められなかった。許容差 Δ を 10 % とした同等性の検定では、臨床効果に関する同等性が示された。なお、背景因子の中で感染症重症度において偏りが認められたが、これを調整した場合においても、結果は変わらなかった。

3. 細菌学的効果における菌陰性化率は CPFX 群 78.9 % (30/38)、CAZ 群 100 % (28/28) で、両群間に有意差が認められた (Fisher の検定: $p < 0.05$)。

4. 副作用は CPFX 群で 11.1 % (11/99) に、CAZ 群で 13.8 % (12/87) に認められた。主な症状は CPFX 群では過敏症状および注射部位の局所症状、CAZ 群では過敏症状であった。

5. 臨床検査値異常は CPFX 群で 22.3 % (21/94)、CAZ 群で 29.4 % (25/85) に認められた。主な所見は好酸球増多およびトランスアミナーゼの上昇であった。

6. 概括安全度判定で安全と評価された症例の割合は CPFX 群で 70.4 % (69/98)、CAZ 群で 63.2 % (55/87) であり、両群間に有意差は認められなかった。

7. 有用性判定で有用と評価された症例の割合は CPFX 群で 76.8 % (73/95)、CAZ 群で 77.2 % (61/80) であり、両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、本注射薬の 300 mg \times 2 回/日投与は、細菌性肺炎の治療において高い臨床的有用性が期待される薬剤であることが確かめられた。

Key words: 細菌性肺炎, ciprofloxacin 注射薬, ceftazidime, 比較試験

Ciprofloxacin (以下 CPFX) は、ドイツ・バイエル社で開発されたニューキノロン系合成抗菌薬であり、グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、また、経口投与により良好な体液・組織移行性が認められている¹⁻³⁾。

一方、CPFX 注射薬の開発は 1984 年から開始され、中等症以上の細菌感染症を対象に前期第 II 相臨床試験⁴⁾、引き続き後期第 II 相臨床試験⁵⁾ が実施された。しかしながら、後期第 II 相臨床試験において随伴症状としてショック 2 例が報告されたことから、本注射薬の世界的な動向を見きわめることなどを前提に本邦における臨床試験は一時中断された。

再開後の後期第 II 相試験は、重症および難治性感染症患者を対象として実施され、本注射薬はかかる対象例に対してその有用性が期待でき、300 mg \times 2/日が至適投与量と考えられた⁶⁾。

そこで今回は、本注射薬と既存薬剤との薬効を比較、評価するため、対象に中等症もしくは重症の細菌性肺炎患者を選び、重症および難治性感染症に対してもその有効性が幅広く認められている ceftazidime (CAZ) を対照として、無作為化非盲検比較試験を実施した。

なお、本試験は各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、平成 2 年 10 月 1 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守して実施した。

I. 対象および試験方法

1. 対象

平成 6 年 12 月から平成 8 年 12 月までに本試験に参画した全国 67 施設を受診し、中等症ないし重症の細菌性肺炎と診断された 20 歳以上の入院患者を対象として、本試験は実施された。

診断基準として、胸部 X 線写真上明確な肺炎像を有し、少なくとも以下の条件のうち 3 つ以上満たすものとした。

(1) 体温が 37.5 $^{\circ}$ C 以上
(2) 白血球数が 9,000 以上または明らかな好中球核左方移動を示すもの

(3) CRP が 2+ 以上

(4) 原因菌の検出される可能性が高いもの

ただし、次のいずれかの項目に該当する場合には、対象から除外した。

① 重篤な基礎疾患・合併症を有し、薬効比較に不適と考えられる症例

② 高度な心、肝、腎機能障害を有する症例

③ てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往のある症例

④ 既往の脳障害 (脳卒中、頭部外傷、開頭手術など) のため易痙攣性が予想される症例

⑤ キノロン系または β -ラクタム系抗菌薬に対して

アレルギーまたは副作用の既往のある症例

- ⑥ CPFXX または CAZ 皮内反応が陽性の症例
- ⑦ 高齢のため全身状態が重篤な症例
- ⑧ 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある婦人
- ⑨ 他の抗菌薬により症状が改善しつつある症例
- ⑩ CPFXX または CAZ が本治験開始直前に投与された症例
- ⑪ CPFXX または CAZ が推定原因菌に対し明らかに有効性が期待できない症例
- ⑫ その他、治験担当医師が不適当と判断した症例

2. 患者の同意

治験への組み入れに先立ち、治験担当医師は説明文書にもとづいて患者または法定代理人などに治験の目的および方法、予期される効果および副作用、当該疾患に対する他の治療法の有無およびその内容、治験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと、治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること、その他、患者の人権保護に関し必要な事項について十分説明を行い、治験の参加についてその自由意志による同意を原則として文書で得た。やむを得ず口頭により同意を得た場合は、その記録を口頭で得た理由とともに診療録（カルテ）などに残した。

3. 治験薬剤およびその割り付け

治験薬剤は以下のとおりとした。

1) 治験薬剤

CPFXX 群: 1 バイアル 150 ml 中に CPFXX として 300 mg を含有する液状製剤 [CPFXX 300 mg バイアル×2 回/日]

CAZ 群: 1 バイアル中に CAZ として 1 g (力価) を含有する凍結乾燥製剤 [CAZ 1 g (力価) 2 バイアル×2 回/日]

2) 薬剤の割り付け

CPFXX と CAZ の両剤は製剤の形態から識別が可能であり、ダブル・ダミー法を用いなければ二重盲検試験の実施が不可能であった。しかし、中等症ないし重症の細菌性肺炎患者に対してダブル・ダミー法の実施は大きな負担となるため、本治験の目的と患者の便益性を考慮し、無作為化非盲検群間比較法を採用して、比較試験の適格性を期した。割り付けは電話による中央登録方式とし、登録業務は ciprofloxacin 注射薬比較試験登録センター（イーピーエス株式会社内）において 24 時間体制で行った。投与群の決定は、施設内での各群の患者数のバランスを考慮するために偏コイン法による動的な割り付けによって行った。

本治験開始前後に含量試験を大阪大学薬学部薬品分析化学教室（大森秀信教授）で実施し、両剤とも規格に適合していることが確認された。

4. 投与方法および投与期間

CPFXX および CAZ の皮内反応試験を必ず実施し、いずれの薬剤に対しても陰性であることを確認した。その後、登録センターの割り付け指示に従い、以下の方法にて CPFXX 1 回 300 mg あるいは CAZ 1 回 2 g を朝・夕の 1 日 2 回点滴静注することとした。なお、点滴時間は原則として 1 時間とした。

CPFXX 群: CPFXX 注射薬の 1 バイアルに生理食塩液 100 ml を加えて希釈し、点滴静注することとした。

CAZ 群: CAZ の 2 バイアルを、100 ml の生理食塩液で溶解し、点滴静注することとした。

投与期間は、原則として 14 日間（28 回投与）とした。ただし、次の場合には、治験担当医師の判断により投与を中止してよいこととした。

- ① 症状が治癒もしくは改善し、投与継続の必要性がなくなった場合（終了）
- ② 治験薬の効果が期待できず、無効と判断された場合（この場合、3 日間以上投与した後に判断することが望ましいとした）
- ③ 随伴症状、臨床検査値の異常変動が認められ、継続投与が好ましくない場合
- ④ 対象から除外すべき条件が投与開始後判明した場合
- ⑤ 被験者または法定代理人などから治験薬の投与中止の申し出があった場合（同意の撤回を含む）
- ⑥ その他、治験担当医師が投与継続を不適当と判断した場合

5. 併用薬

治験期間中は、他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド剤の新たな併用を禁止した。さらに、CPFXX 群においてはフェンブフェン、ケトプロフェンおよびテオフィリンとの併用は禁止とし、他のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用も可能な限り避けることとした。また CAZ 群においてはフロセミドなどのループ利尿剤との併用を禁止した。その他、抗炎症剤、解熱鎮痛剤、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤等、治療効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用は原則として禁止したが、患者の利益性のために、やむを得ずこれら薬剤の投与が行われる場合は差し支えないものとし、併用の薬剤名・用法・用量等について記録することにした。

6. 観察・検査項目および実施時期

1) 患者の背景

患者イニシャル、カルテ番号、性別、年齢、体重、感染症診断名（重症度、診断根拠）、基礎疾患・合併症（重症度）、現病歴、既往歴、アレルギーの既往歴、治験薬投与直前および直後の化学療法（薬剤名、投与方法、投与量、投与期間、効果）などについて調査表に記載した。

2) 投与状況

治験薬投与開始から終了までの1日投与回数および投与日数を調査表に記載した。なお、投与が不規則の場合には、その投与状況を詳細に記載することとした。

3) 臨床症状・所見の観察

観察・測定項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、少なくとも投与開始前、開始3日後、7日後および14日後には必ず実施することとした(14日未満で投与を中止した場合は中止時点で必ず実施することとした)。

- ・体温: 1日4回測定する(実測値)
- ・咳嗽: ++ (睡眠が障害される程度), +, -の3段階
- ・喀痰量: +++ (100 ml/日以上), ++ (99~50 ml/

日), + (49~10 ml/日), + (10 ml/日未満), - (なし)。ただし, mlあるいは個数で記載してもよいこととした。

- ・喀痰性状: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性)
- ・呼吸困難: ++ (起坐呼吸の程度), +, -の3段階
- ・胸痛: +, -の2段階
- ・胸部ラ音: ++, +, -の3段階
- ・心不全: +, -の2段階
- ・チアノーゼ: +, -の2段階
- ・脱水症状: +, -の2段階

4) 臨床検査

臨床検査などの検査項目の実施時期をTable 1に示した。経過中、臨床上有意な異常変動が認められた場

Table 1. Schedule of laboratory tests

Item		Before	Day3	Day 7	Day 14 (or the end of treatment)
Blood studies	RBC	●	○	●	●
	Hemoglobin	●	○	●	●
	Hematocrit	●	○	●	●
	WBC	●	●	●	●
	Differential WBC count	●	●	●	●
	Platelets	●	○	●	●
	ESR (1 h value)	●	●	●	●
Blood chemistry	GOT	●	○	●	●
	GPT	●	○	●	●
	ALP	●	○	●	●
	Bilirubin (total, direct)	●	○	●	●
	LDH	●	○	●	●
	γ-GTP	●	○	●	●
	Total protein	●	○	●	●
	Albumin	●	○	●	●
	BUN	●	○	●	●
	Serum creatinine	●	○	●	●
	Electrolytes (Na, K, Cl)	●	○	●	●
	Glucose (fasting)	●	●	●	●
	CRP	●	●	●	●
Urinalysis	Protein, Glucose, Urobilinogen	●	○	●	●
	pH	●	○	●	●
	Sedimentation ¹⁾	○	○	○	○
Blood gas ²⁾	PaO ₂	○	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○
	Base excess	○	○	○	○
Others	Coombs test (direct, indirect)	○			○
	Anti-Mycoplasma Ab (IHA, CF)	△			△
	Anti-Chlamydia Ab (CF)	△			△
	Anti-Legionella Ab	○			○
	Cold Agglutination	△			△
	Chest X-ray	●	●	●	●
	Bacteriology	●	●	●	●

●: indispensable, △: should be performed as often as possible, ○: should be performed if necessary

¹⁾ performed if proteinuria is present, ²⁾ performed if abnormality is found before treatment

合には、正常値または開始時の値に復するまで可能な限り追跡調査を行い、治験薬との因果関係を、1: 明らかに関係あり、2: 多分関係あり、3: 関係あるかもしれない、4: 関係ないらしい、5: 関係なしの 5 段階で判定し、因果関係が 1, 2, 3 のものについて臨床検査値異常とした。異常変動についての判定は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁷⁾を参考にして行った。

胸部 X 線写真については、その陰影を調査表にスケッチし、撮影した X 線写真は症例検討委員会に提出した。

5) 細菌学的検査

投与開始前、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、各施設において喀痰等より細菌の分離・同定および菌数測定を行った。原因菌ないし交代菌と推定される菌株については、三菱化学ビーシーエルに送付し、集中検査（再同定および MIC 測定）を行った。MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁸⁾（10⁶CFU/ml 接種）に従って実施した。

6) 随伴症状

治験薬投与開始以降に随伴症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、治験薬投与変更の有無、処置、症状の経過等について詳細に調査し、症状の程度は前述の「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁷⁾を参考として、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度の 3 段階で判定した。

追跡調査は原則として症状が消失するまで行うこととし、治験薬との因果関係は、患者の状態、既往歴、併用薬、投薬と発症との時間的な関係等を勘案して、1: 明らかに関係あり、2: 多分関係あり、3: 関係あるかもしれない、4: 関係ないらしい、5: 関係なしの 5 段階で判定し、因果関係が 1, 2, 3 のものについて副作用とした。

臨床症状の観察、臨床検査、細菌学的検査については、所定の日に実施できない場合には前日または翌日に実施することにした。

7. 効果判定

1) 治験担当医師による検討

投与終了時（途中中止の場合はその時点）に、治験担当医師は同一施設内の複数医師と協議し、以下の項目の判定を行った。

(1) 臨床効果

臨床症状、検査所見等の推移をもとに、1: 著効、2: 有効、3: やや有効、4: 無効の 4 段階、または 5: 判定不能で判定した。

(2) 細菌学的効果

推定原因菌の消長、投与後出現菌の有無および喀痰の推移をもとに、1: 消失、2: 減少または一部消失、3: 不変の 3 段階、または 4: 判定不能で判定した。治療に

よって投与後出現菌が存在した場合には、i. 菌交代現象（出現菌による感染症を伴わない場合）、ii. 菌交代症（出現菌による感染症を伴う場合）の 2 段階で判定した。

(3) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常の有無、程度等を考慮して、1: 安全である（副作用、臨床検査値の異常変動なし）、2: ほぼ安全である（軽度の副作用、臨床検査値の異常変動が認められた場合）、3: 安全性に疑問あり（中等度の副作用、臨床検査値の異常変動が認められた場合）、4: 安全とはいえない（重度の副作用、臨床検査値の異常変動が認められた場合）の 4 段階、または 5: 判定不能で判定した。

(4) 有用性

臨床効果、細菌学的効果および概括安全度を勘案して、1: 非常に満足、2: 満足、3: まずまず、4: 不満、5: 非常に不満の 5 段階、または 6: 判定不能で判定した。

2) 症例検討委員会による検討

症例検討委員会では、客観性の保持のため薬剤群をブラインドし、新たにランダムコードを付した症例記録用紙および胸部 X 線写真をもとに、症例ごとに感染症診断名、感染症重症度、臨床効果、細菌学的効果、随伴症状、臨床検査値の異常変動、概括安全度および有用性に対する治験担当医師の判定ならびに症例の採否が検討された。治験担当医師の判定と不一致な点については、治験担当医師に再度検討を要請し、合議の上で両者の一致を求めた。また、治験担当医師から提出されたすべての胸部 X 線写真について、1 枚ごとに陰影の拡がり性状から、0 点（異常陰影を認めない）～10 点（異常陰影が両肺野全域にわたるもの）の 11 段階に採点し⁹⁾、検討の参考とした。有用性の判定は臨床効果と副作用、臨床検査値異常の有無およびその重症度の組み合わせから、あらかじめ定めた基準（Table 2）にもとづき判定した。

3) 症状所見改善度の検討

調査表に記載された各症例の症状所見について、一定の基準に従って区分し（Table 3）、投与開始日を基準として、投与開始 3 日後、7 日後、14 日後の改善度を求めた。改善度は投与開始前と比較して 1 段階以上改善した症例を改善例として集計した。

8. 中止症例の取り扱い

14 日間使用しなかった場合は、投与を中止した時点で必ず症状の観察、臨床検査等を実施し、効果判定を行った。中止理由が治癒または改善のため以外の場合には投与中止例として取り扱った。

9. 症例の取り扱いと固定

客観性の保持のため薬剤群をブラインドし、ランダムコードを付した症例記録用紙および胸部 X 線写真をもとに、コントローラー立ち合いのもと症例検討委員

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and laboratory abnormalities		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	unknown
No		very useful	useful	slightly useful	not useful	unknown
Yes	mild	useful	useful	slightly useful	not useful	unknown
	moderate	slightly useful	slightly useful	not useful	not useful	not useful
	severe	not useful	not useful	not useful	very deleterious	not useful

Table 3. Grading of symptoms, signs, and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Degree				
	0	1	2	3	4
Temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥39	
Cough	-	+	+		
Volume of sputum (ml/day)	-	+ (<10ml)	++ (10~<50ml)	+++ (50~<100ml)	++++ (≥100ml)
Property of sputum	-	M	PM	P	
Dyspnea	-	+	+		
Chest pain	-	+			
Rales	-	+	+		
Dehydration	-	+			
Cyanosis	-	+			
WBC (×1,000/mm ³)	<8	8~<12	12~<20	≥20	
ESR (mm/h)	<20	20~<40	40~<60	≥60	
CRP	-	±~+	2+~3+	4+~5+	≥6+
	(0~<0.1)	(0.1~<1.6)	(1.6~<7.1)	(7.1~<14.1)	(14.1~)

会で統一的な観点から症例の採否について協議決定し、治験担当医師の再検討後の意見を考慮し、そのうえで症例を固定した。また不完全症例に関しては「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」¹⁰⁾に準拠して、①不適格、②中止、③脱落、④処置違反、⑤処置不遵守の5つの分類に区分した。

10. 統計解析

症例固定にさきだち、解析計画書がコントローラーにより作成され、症例検討委員会です承された。

また、データの解析はコントローラーの指導のもとにバイエル薬品株式会社開発統括部門/企画解析にて行った。

まず、群間の比較可能性を確認するために、両群の背景因子の分布を有意水準 15% で比較した。偏りが認められた項目については、臨床効果の同等性の検証において Mantel-Haenszel 型の検定により調整を行った¹¹⁾。

主要な集計・解析項目は臨床効果、細菌学的効果、概括安全度とし、検定には Fisher の検定 (以下 Fisher) および Wilcoxon の順位和検定 (以下 Wilcoxon) を用いた。また、臨床効果に関しては、許容差 Δ を 10% とした同等性の検定¹²⁾を行うとともに、有効率の差の 90% 信頼区間を算出した。

さらに副次的項目として、臨床効果では重症度別、基礎疾患の有無別、合併症の有無別、併用薬の有無別、直前の化学療法の有無別、原因菌の有無別、原因菌別

の各臨床効果を、その他原因菌の消長、胸部 X 線写真を含む炎症所見の改善度、副作用発現率、臨床検査値異常の発現率、有用率を求め、両群間で比較した。

II. 成績

1. 症例構成

投与症例数は CPFYX 群 101 例、CAZ 群 100 例の計 201 例であった。

臨床効果解析対象例は 166 例 (CPFYX 群 91 例、CAZ 群 75 例) で、不適格 17 例 (対象外疾患 8 例、合併症に問題あり薬効評価に不適 5 例、軽症 3 例、前投薬違反 1 例)、中止 6 例 (副作用出現例)、処置違反 12 例の計 35 例 (CPFYX 群 10 例、CAZ 群 25 例) を解析除外例とした。

副作用解析対象例は 186 例 (CPFYX 群 99 例、CAZ 群 87 例) で、15 例 (前投薬違反 1 例、対象外疾患で中止 1 例、処置違反 13 例) を解析除外例とした。

臨床検査値解析対象例は 179 例 (CPFYX 群 94 例、CAZ 群 85 例) で、22 例 (前投薬違反 1 例、中止 7 例、処置違反 13 例、検査日のずれ 1 例) を解析除外例とした。

概括安全度解析対象例は 185 例 (CPFYX 群 98 例、CAZ 群 87 例) で、16 例 (前投薬違反 1 例、対象外疾患で中止 1 例、処置違反 13 例、臨床検査値検査日のずれ 1 例) を解析除外例とした。

有用性解析対象例は 175 例 (CPFYX 群 95 例、CAZ 群 80 例) で、26 例 (不適格 10 例、処置違反 12 例、

Table 4. Case distribution

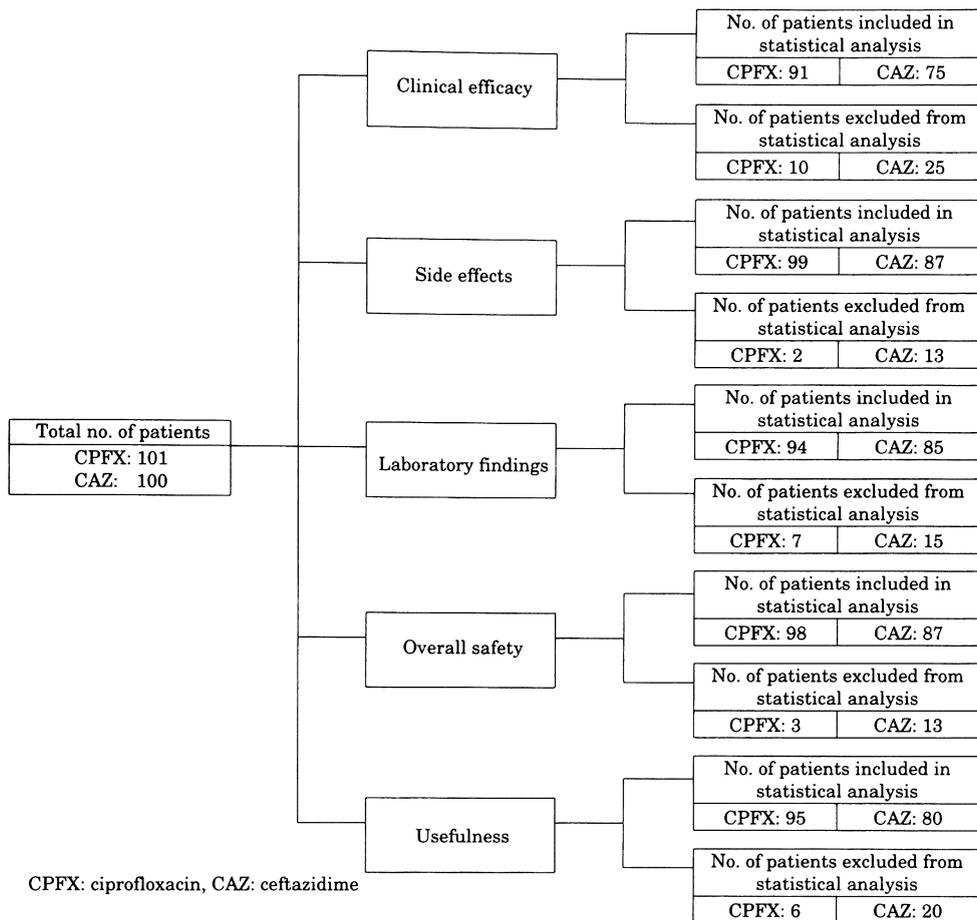


Table 5. Reason for excluded/drop-out cases

Category	Reason	Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Overall safety	Usefulness	No. of cases	
							CPFX	CAZ
Ineligible								
Ineligible disease ^{a)}		×	○	○	○	×	2	6 ^{c)}
Ineligible case due to complication ^{b)}		×	○	○	○	×		5
Mild infection		×	○	○	○	○ ^{e)}	1	2
Case with CPFX pretreatment		×	×	×	×	×	1	
Discontinuance								
Side effect (less than 3 days administration)		×	○	×	○	○	4	2
Ineligible disease (less than 3 days administration)		×	×	×	×	×		1
Treatment violation								
Violation of drug allocation		×	×	×	×	×	1	1
Use of commercial drug		×	×	×	×	×		4
New concomitant steroid use		×	○	○	○	×	1	
Deficient dosage		×	×	×	×	×		7
Non compliance								
Discrepancy in day of laboratory test		○	○	×	×	×	1	
Total		35	15	22	16	26	11	25

a) tuberculosis 4, mycoplasma pneumonia 2, chlamydia pneumonia 1, bronchiectasis 1

b) tuberculosis 2, mycoplasma pneumonia 1, empyema 1, lung cancer 1

c) including treatment violation (use of commercial drug 2) and discontinuance (ineligible disease 1)

d) one case was evaluable for usefulness due to abnormal laboratory findings

e) all 3 cases were evaluable for usefulness due to abnormal laboratory findings and side effects

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

不適格+処置違反 2 例, 対象外疾患で中止 1 例, 臨床検査値検査日のずれ 1 例) を解析除外例とした (Table 4)。

なお, 治験実施計画書より逸脱した不完全症例の内訳を Table 5 に示した。

2. 患者背景因子

有効性解析対象例 166 例の両群間の患者背景因子について検討した (Tables 6~9)。

1) 性別, 年齢, 体重, 感染症重症度

性別, 年齢, 体重の分布において, 両群間に有意な偏りは認められなかった。感染症重症度においては偏りが認められ (Fisher: $p=0.122$), CAZ 群に重症例が多かった (Table 6)。

2) 基礎疾患, 合併症, 直前化学療法, 併用薬, 投与期間

これらの分布において有意な偏りは認められなかつ

た (Table 6)。

3) 本治験開始時の症状, 所見, 臨床検査

これらの分布において有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

4) 原因菌, 薬剤感受性

有効性解析対象例 166 例のうち, 原因菌が推定された症例は 69 例 (CPFX 群 40 例, CAZ 群 29 例) であった。単独菌感染は CPFX 群 32 例, CAZ 群 25 例, 複数菌感染は CPFX 群 8 例, CAZ 群 4 例であり, 菌種別では感染形態にかかわらず *Streptococcus pneumoniae* と *Haemophilus influenzae* が多く分離された (Table 8)。原因菌と推定された 81 株中, 最小発育阻止濃度 (MIC: 10^6 CFU/ml 接種時) を測定することができた株は 57 株 (CPFX 群 31 株, CAZ 群 26 株) であり, その内訳は, *Staphylococcus aureus* 2 株, *S. pneumoniae* 24 株, *Moraxella catarrhalis* 3 株,

Table 6. Patient characteristics

Characteristics		CPFX	CAZ	P value
No. of patients		91	75	(Test statistic)
Sex	male	60	55	F: 0.317
	female	31	20	
Age (year)	20~29	6	1	W: 0.237 (1.398)
	30~39	9	4	
	40~49	8	7	
	50~59	15	11	
	60~69	21	23	
	70~79	24	24	
	80~	8	5	
Body weight (kg)	<40	11	2	W: 0.229 (1.445)
	≥40~<50	33	26	
	≥50~<60	21	21	
	≥60~<70	16	17	
	≥70~<80	4	3	
	≥80	4	1	
	unknown	2	5	
Severity of infection	moderate	85	64	F: 0.122
	severe	6	11	
Underlying disease	yes	41	34	F: 1.000
	no	50	41	
Complication	yes	36	29	F: 1.000
	no	55	46	
Pretreatment with antimicrobial agents	yes	23	17	F: 0.717
	no	65	56	
	unknown	3	2	
Concomitant drugs	yes	69	57	F: 1.000
	no	22	18	
Duration of test drug administration (day)	~ 3	1	1	W: 0.359 (0.841)
	4~ 7	20	13	
	8~13	36	29	
	14	33	31	
	15	1	1	

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

Table 7. Patient background: Initial symptoms, signs and laboratory findings

Characteristics		CPFX	CAZ	P value (Test statistic)
No. of patients		91	75	
Temperature (°C)	< 37	16	15	W: 0.412 (0.673)
	≥ 37 ~ < 38	29	26	
	≥ 38 ~ < 39	32	26	
	≥ 39	14	8	
Cough	-	4	4	W: 0.420 (0.651)
	+	55	49	
	2+	32	22	
Volume of sputum	-	7	7	W: 0.473 (0.515)
	+	34	29	
	2+	41	32	
	3+	9	5	
	unknown		2	
Property of sputum	M	8	8	W: 0.637 (0.223)
	PM	30	25	
	P	46	35	
	unknown	7	7	
Dyspnea	-	56	48	W: 0.835 (0.044)
	+	32	23	
	2+	3	4	
Chest pain	-	62	56	W: 0.357 (0.849)
	+	29	19	
Rales	-	29	25	W: 0.589 (0.292)
	+	43	38	
	2+	19	12	
Heart failure	-	90	73	W: 0.883 (0.022)
	+	1	1	
	unknown		1	
Dehydration	-	78	62	W: 0.582 (0.303)
	±	1		
	+	11	12	
	unknown	1	1	
Cyanosis	-	88	69	W: 0.305 (1.053)
	+	3	5	
	unknown		1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	14	11	W: 0.979 (0.001)
	≥ 8,000 ~ < 12,000	35	30	
	≥ 12,000 ~ < 20,000	36	29	
	≥ 20,000	6	5	
ESR (mm/h)	< 20	6	6	W: 0.665 (0.188)
	≥ 20 ~ < 40	12	12	
	≥ 40 ~ < 60	19	10	
	≥ 60	40	40	
	unknown	14	7	
CRP	+	4		W: 0.272 (1.207)
	2+, 3+	17	14	
	4+, 5+	32	24	
	≥ 6+	38	37	
PaO ₂ (mm/Hg)	≥ 80	7	4	W: 0.605 (0.267)
	≥ 60 ~ < 80	25	16	
	≥ 40 ~ < 60	11	9	
	unknown	48	46	
PaCO ₂ (mm/Hg)	< 49	40	28	W: 0.524 (0.405)
	≥ 49	3	1	
	unknown	48	46	
Chest X-ray findings	2	3	2	W: 0.901 (0.015)
	3~4	50	41	
	5~6	32	26	
	7~8	5	3	
	unknown	1	3	

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test

Table 8. Patient background: Causative organisms

Causative organisms			Treatment group		P value (Test statistic)	
			CPFX	CAZ		
Total no. of patients			91	75		
Isolation of causative organisms	no		51	46	F: 0.529	
	yes		40	29		
Causative organisms	Mono- microbial infection	<i>S. aureus</i>	1		W: 0.625 (12.7)	
		<i>S. pyogenes</i>	1			
		<i>S. pneumoniae</i>	13	8		
		<i>M. catarrhalis</i>	1	2		
		<i>K. pneumoniae</i>	1	2		
		<i>K. oxytoca</i>	1			
		<i>S. marcescens</i>		1		
		<i>P. aeruginosa</i>	3	3		
		<i>H. influenzae</i>	11	8		
		<i>H. parahaemolyticus</i>		1		
	subtotal		32	25		
	Poly- microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>		1		
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>		1		1
		<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		2		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		4	1			
<i>E. coli</i> + <i>S. marcescens</i>			1			
<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>			1			
subtotal		8	4			

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

Table 9. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10⁶cells/ml)

Tested drug	Treatment group	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													P value (Test statistic)		
			≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100	
CPFX	CPFX	31	9	3			9	7	1	1			1					W: 0.468 (0.528)
	CAZ	26	10	3	2	1	1	7	1			1						
CAZ	CPFX	31	2	1	5	4	9	1	2	3	1	3						W: 0.436 (0.606)
	CAZ	26			6	3	4	3	3	4	1	2						

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test

Klebsiella pneumoniae 4 株, *Pseudomonas aeruginosa* 4 株, *H. influenzae* 17 株, その他 3 株であった。両薬剤に対する MIC 分布は両群間で類似していた (Table 9)。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象例 166 例における臨床効果を検討した (Table 10)。CPFX 群 91 例中著効 12 例, 有効 66 例, やや有効 2 例, 無効 11 例で有効率は 85.7%, 一方 CAZ 群 75 例中, 著効 12 例, 有効 51 例, やや有効 4 例, 無効 8 例で有効率は 84.0% であり, 両群間の有効率および臨床効果判定の分布に有意差は認められなかった (Fisher: $p=0.829$, Wilcoxon: $p=0.854$)。

2) 背景因子による層別解析

投与開始時の感染症重症度, 基礎疾患の有無, 合併症の有無, 前治療の有無別臨床効果を検討した (Table 11)。重症度別, 基礎疾患の有無別, 合併症の有無別, 前治療の有無別のいずれにおいても両群間の有効率および臨床効果判定の分布に有意差は認められなかった。

3) 原因菌検出例での臨床効果

原因菌が決定された 69 例 (CPFX 群 40 例, CAZ 群 29 例) での臨床効果を検討した (Tables 11, 12)。原因菌検出例での有効率は CPFX 群で 82.5% (33/40), CAZ 群で 93.1% (27/29) と両群間に有意差は認められなかったが (Fisher: $p=0.285$), 臨床効果判定の分布においては両群間に有意な差が認められた (Wilcoxon: $p=0.028$)。単独菌感染では, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* 検出例がもっとも多く, *S. pneu-*

Table 10. Clinical efficacy

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	P value (Test statistic)
		excellent	good	fair	poor		
CPFX	91	12	66	2	11	85.7	W: 0.854 (0.034) F: 0.829
CAZ	75	12	51	4	8	84.0	
Total	166	24	117	6	19	84.9	

* (excellent + good)/No. of cases × 100

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

Table 11. Stratified analysis of clinical efficacy

Characteristics		Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	P value (Test statistic)
				excellent	good	fair	poor		
Severity of infection	moderate	CPFX	85	11	66	1	7	90.6	W: 0.711 (0.137)
		CAZ	64	11	46	2	5	89.1	F: 0.789
	severe	CPFX	6	1		1	4	16.7	W: 0.186 (1.752)
		CAZ	11	1	5	2	3	54.5	F: 0.304
Underlying disease	no	CPFX	50	7	35	1	7	84.0	W: 0.684 (0.165)
		CAZ	41	6	30	1	4	87.8	F: 0.766
	yes	CPFX	41	5	31	1	4	87.8	W: 0.855 (0.034)
		CAZ	34	6	21	3	4	79.4	F: 0.359
Complication	no	CPFX	55	9	40	2	4	89.1	W: 0.610 (0.260)
		CAZ	46	7	32	2	5	84.8	F: 0.563
	yes	CPFX	36	3	26		7	80.6	W: 0.373 (0.795)
		CAZ	29	5	19	2	3	82.8	F: 1.000
Pretreatment with antimicrobial agents	no	CPFX	65	9	47	1	8	86.2	W: 0.664 (0.189)
		CAZ	56	9	40	3	4	87.5	F: 1.000
	yes	CPFX	23	3	16	1	3	82.6	W: 0.923 (0.009)
		CAZ	17	3	10	1	3	76.5	F: 0.702
	unknown	CPFX	3		3				—
		CAZ	2		1		1		
Causative organism	no	CPFX	51	10	35	1	5	88.2	W: 0.170 (1.881)
		CAZ	46	6	30	3	7	78.3	F: 0.273
	yes	CPFX	40	2	31	1	6	82.5	W: 0.028 (4.800)
		CAZ	29	6	21	1	1	93.1	F: 0.285

* (excellent + good)/No. of cases × 100

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

moniae 検出例での有効率は CPFX 群が 84.6 % (11/13), CAZ 群が 100 % (8/8), *H. influenzae* 検出例での有効率は CPFX 群が 90.9 % (10/11), CAZ 群が 100 % (8/8) であり両群間の有効率および臨床効果判定の分布に有意差は認められなかった (Fisher: $p = 0.505$, $p = 1.000$, Wilcoxon: $p = 0.145$, $p = 1.000$)。単独菌検出例全体での有効率は CPFX 群 81.3 % (26/32), CAZ 群 96.0 % (24/25) と両群間に有意差は認められなかったが (Fisher: $p = 0.122$), 臨床効果判定の分布においては有意差が認められた (Wilcoxon: $p = 0.050$)。

複数菌検出例全体での有効率は CPFX 群 87.5 % (7/8), CAZ 群 75.0 % (3/4) と両群間の有効率および臨床効果判定の分布において有意な差は認められなかった (Fisher: $p = 1.000$, Wilcoxon: $p = 0.310$)。

なお、原因菌が決定されなかった症例での有効率は、CPFX 群 88.2 % (45/51), CAZ 群 78.3 % (36/46) であり、両群間の有効率および臨床効果判定の分布において有意差は認められなかった (Fisher: $p = 0.273$, Wilcoxon: $p = 0.170$, Table 11)。

4. 細菌学的効果

Table 12. Clinical efficacy classified by causative organisms

Causative organism		Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	P value (Test statistic)	
				excellent	good	fair	poor			
Mono-microbial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	CPFX	1		1			—	
			CAZ							
		<i>S. pyogenes</i>	CPFX	1				1	—	
			CAZ							
		<i>S. pneumoniae</i>	CPFX	13	1	10		2	84.6	W: 0.145 (2.126) F: 0.505
			CAZ	8	2	6			100	
	GNB	<i>M. catarrhalis</i>	CPFX	1		1			—	
			CAZ	2	1	1				
		<i>K. pneumoniae</i>	CPFX	1				1	—	
			CAZ	2	1	1				
		<i>K. oxytoca</i>	CPFX	1		1			—	
			CAZ							
		<i>S. marcescens</i>	CPFX						—	
			CAZ	1		1				
		<i>P. aeruginosa</i>	CPFX	3		2		1	—	
			CAZ	3		3				
		<i>H. influenzae</i>	CPFX	11	1	9	1		90.9	W: 1.000 (0.000) F: 1.000
			CAZ	8		8			100	
<i>H. parahaemolyticus</i>	CPFX						—			
	CAZ	1			1					
Subtotal		CPFX	32	2	24	1	5	81.3	W: 0.050 (3.848) F: 0.122	
		CAZ	25	4	20	1		96.0		
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	CPFX	1		1			—		
		CAZ								
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	CPFX	1		1			—		
		CAZ	1		1					
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	CPFX	2		2			—		
		CAZ								
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX	4		3		1	—		
		CAZ	1	1						
	<i>E. coli</i> + <i>S. marcescens</i>	CPFX						—		
		CAZ	1				1			
<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX						—			
	CAZ	1	1							
Subtotal		CPFX	8		7		1	87.5	W: 0.310 (1.031) F: 1.000	
		CAZ	4	2	1		1	75.0		
Total		CPFX	40	2	31	1	6	82.5	W: 0.028 (4.800) F: 0.285	
		CAZ	29	6	21	1	1	93.1		

* (excellent + good)/No. of cases × 100

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

原因菌が推定された症例における細菌学的効果を検討した (Table 13)。全体での菌陰性化率は CPFX 群 78.9% (30/38), CAZ 群 100%, (28/28) であり, 両群間に有意な差が認められた (Fisher: $p=0.017$)。

さらに原因菌 77 株の菌別の消長を検討したところ,

菌消失率は CPFX 群 82.2% (37/45), CAZ 群 100% (32/32) であった。存続した菌株はいずれも CPFX 群で *S. pneumoniae* 5 株, *P. aeruginosa* 3 株であった (Table 14)。

治療期間中に新たな菌が検出され, 菌交代症とされ

Table 13. Bacteriological response classified by causative organisms

Causative organism		Treatment group	No. of patients	Bacteriological response				Elimination rate* (%)	P value (Test statistic)		
				eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	unknown				
Mono-microbial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	CPFX	1	1				—		
			CAZ								
		<i>S. pyogenes</i>	CPFX	1	1					—	
			CAZ								
		<i>S. pneumoniae</i>	CPFX	13	7		5	1		58.3	W: 0.040 (4.222) F: 0.055
			CAZ	8	8					100	
	GNB	<i>M. catarrhalis</i>	CPFX	1	1				—		
			CAZ	2	2						
		<i>K. pneumoniae</i>	CPFX	1	1				—		
			CAZ	2	2						
		<i>K. oxytoca</i>	CPFX	1	1				—		
			CAZ								
		<i>S. marcescens</i>	CPFX						—		
			CAZ	1	1						
		<i>P. aeruginosa</i>	CPFX	3		1	2		—		
			CAZ	3	3						
		<i>H. influenzae</i>	CPFX	11	11				100	—	
			CAZ	8	8				100		
		<i>H. parahaemolyticus</i>	CPFX						—		
			CAZ	1				1			
Subtotal		CPFX	32	23	1	7	1	74.2	W: 0.008 (7.097) F: 0.007		
		CAZ	25	24			1	100			
Poly-microbial infection	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	CPFX	1	1				—			
		CAZ									
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	CPFX	1	1				—			
		CAZ	1	1							
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	CPFX	2	2				—			
		CAZ									
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX	4	3			1	—			
		CAZ	1	1							
	<i>E. coli</i> + <i>S. marcescens</i>	CPFX						—			
		CAZ	1	1							
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CPFX						—			
		CAZ	1	1							
Subtotal		CPFX	8	7			1	100	—		
		CAZ	4	4				100			
Total		CPFX	40	30	1	7	2	78.9	W: 0.010 (6.594) F: 0.017		
		CAZ	29	28			1	100			

*eliminated/(total - unknown) × 100

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

た症例は、CAZ 群で *Pseudomonas* spp. が検出された 1 例であった。

5. 症状所見改善率

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、WBC、ESR、CRP および胸部 X 線写真所見の開始日に対する改善度を 3

Table 14. Elimination rate of causative organisms

Causative organism	Treatment group	No. of strains	eliminated	decreased	unchanged	Elimination rate* (%)
<i>S. aureus</i>	CPFX	2	2			
	CAZ					
<i>S. pyogenes</i>	CPFX	1	1			
	CAZ					
<i>S. pneumoniae</i>	CPFX	19	14		5	73.7
	CAZ	10	10			100
<i>M. catarrhalis</i>	CPFX	2	2			
	CAZ	3	3			
<i>E. coli</i>	CPFX					
	CAZ	1	1			
<i>K. pneumoniae</i>	CPFX	3	3			
	CAZ	3	3			
<i>K. oxytoca</i>	CPFX	1	1			
	CAZ					
<i>S. marcescens</i>	CPFX					
	CAZ	2	2			
<i>P. aeruginosa</i>	CPFX	3		1	2	
	CAZ	3	3			
<i>H. influenzae</i>	CPFX	14	14			100
	CAZ	10	10			100
Total	CPFX	45	37	1	7	82.2
	CAZ	32	32			100

*eliminated/total × 100

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

日後, 7 日後, および 14 日後 (終了日) の各時点で比較検討した (Fig. 1)。いずれの項目においても各評価日で両群間に有意差は認められなかった。

6. 安全性

1) 副作用

副作用解析対象例 186 例中, 副作用 (治験薬との因果関係が「関係あるかもしれない」以上) が認められた症例は CPFX 群で 99 例中 11 例 (11.1%) に 16 件, CAZ 群で 87 例中 12 例 (13.8%) 20 件であり, 両群間の発現率に有意差は認められなかった (Table 15)。症状の内訳は CPFX 群では消化器症状 2 件, 中枢神経症状 2 件, 過敏症状 (発熱を含む) 6 件, 注射部位の局所症状 6 件であり, いずれも軽度ないし中等度のものであった。CAZ 群では消化器症状 2 件, 中枢神経症状 4 件, 過敏症状 (発熱を含む) 8 件, 悪寒 2 件, その他, 間質性肺炎の増悪, 倦怠感, 頸部リンパ節腫脹, 血圧の上昇の各 1 件で, このうち蕁麻疹 1 件, 間質性肺炎の増悪は重度の副作用であったが, その他は軽度ないし中等度のものであった。間質性肺炎の増悪を除くその他の症状はすべて後日消失したことを確認した。

間質性肺炎の増悪は, CAZ 投与中止後 5 日目の胸部

CT で確認され, CAZ 投与中止後 9 日目に死亡した。本症例は基礎疾患に軽度の間質性肺炎を有していたが, 治験薬投与中に好酸球の増多を伴っていたこと, CAZ による間質性肺炎の報告があることから, 薬剤との因果関係は「関係あるかもしれない」と判断された。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値解析対象例 179 例中, 臨床検査値異常 (治験薬との因果関係が「関係あるかもしれない」以上) は, CPFX 群で 94 例中 21 例 (22.3%) に 36 件, CAZ 群で 85 例中 25 例 (29.4%) に 37 件であり, 両群間の発現率に有意差は認められなかった (Table 16)。主な所見は両群共に好酸球増多と GOT, GPT などのトランスアミナーゼの上昇であり, いずれも軽度であった。

3) 概括安全度

概括安全度解析対象例 185 例中, 「安全である」と判定された症例は CPFX 群で 98 例中 69 例 (70.4%), CAZ 群で 87 例中 55 例 (63.2%) であり, 両群間に有意差は認められなかった (Table 17)。軽度の副作用あるいは臨床検査値異常が発現したため, 「ほぼ安全である」と判定された症例は CPFX 群で 18 例, CAZ 群で

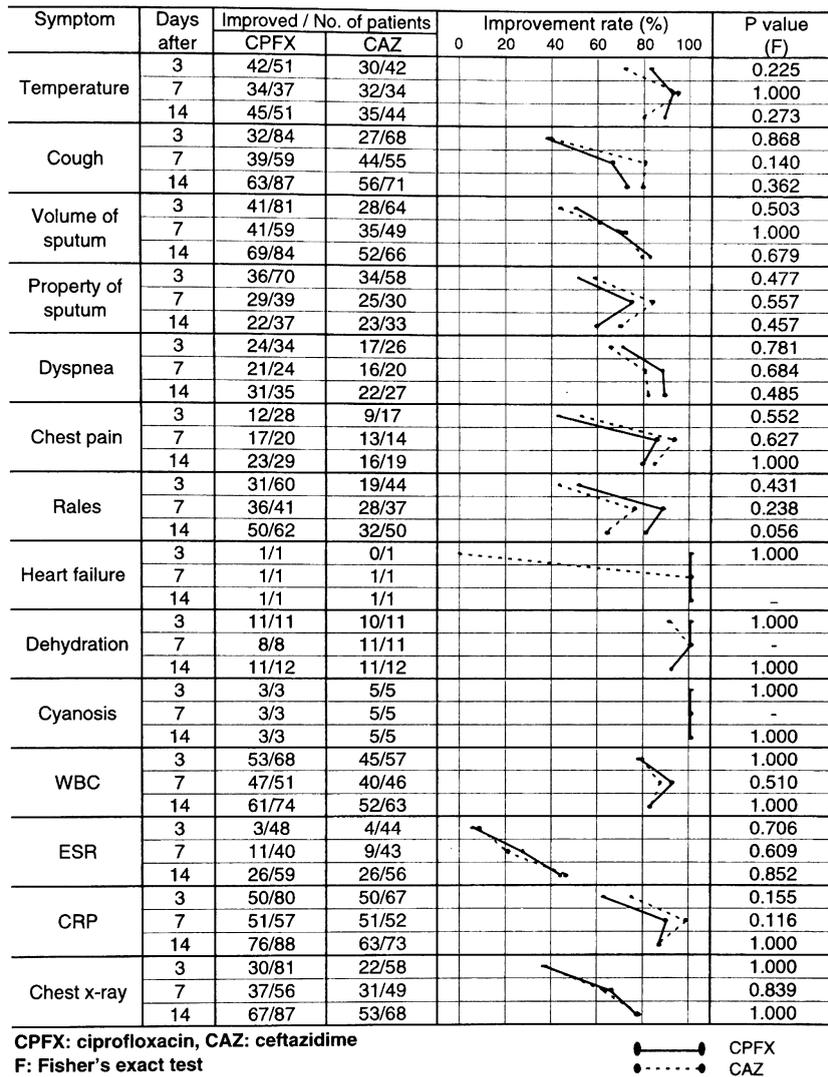


Fig. 1. Improvement rates of clinical symptoms.

24例であった。「安全である」と「ほぼ安全である」の両者をあわせるとCPFX群で98例中87例(88.8%)、CAZ群で87例中79例(90.8%)であった。

7. 有用性

臨床効果、概括安全度などを勘案して判定した有用性については、有用性解析対象例175例中、CPFX群では非常に満足10例、満足63例、まずまず4例、不満18例、CAZ群では非常に満足10例、満足51例、まずまず6例、不満12例であった(Table 18)。「非常に満足」と「満足」とを合わせた有用率はCPFX群で76.8%(73/95)、CAZ群で77.2%(61/80)であり、両群間に有意差は認められなかった。

8. 全登録症例での臨床効果の解析

臨床効果について除外症例の影響を検討するために、全登録例を対象とし補助的に解析を行った。ただし、判定不能例については、有効率の比較に関しては無効と分類して解析対象に含めたが、順序尺度の比較からは除外した。全登録症例においてCAZ群に除外・脱落

例が有意に多かったが(Fisher: $p=0.005$)、これらを加えた全登録例での有効率は、CPFX群78.2%(79/101)、CAZ群73.0%(73/100)と両群間の有効率および臨床効果判定の分布に有意差は認められなかった(Table 19)。

9. 同等性検証

臨床効果について、同等性の検定を実施したところ、 p 値は0.018となり、CPFX群はCAZ群と比較して有効率において10%以上劣らないことが確認された(Table 20)。

本治験の対象症例の背景因子の中で偏りが認められた感染症重症度に関してMantel-Haenszel型の検定を用いて調整を行った結果、 p 値が0.038となり、結論に変わりがないことが確認された(Table 20)。

同様に全登録例においても同等性の検定を行ったところ、 p 値は0.006となりCPFX群はCAZ群と比較して有効率において10%以上劣らないことが確認された(Table 20)。

Table 15. Side effects

		Treatment group					
		CPFX			CAZ		
No. of patients evaluated		99			87		
No. of patients with side effect (s) (%)		11 (11.1)			12 (13.8)		
P value		F: 0.658					
No. of side effects		16			20		
		mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
Side effects	diarrhea		1			1	
	nausea	1			1		
	dizziness				1		
	light-headedness				1		
	headache		1		1	1	
	constricted feeling of head (after infusion)	1					
	rash		1			3	
	papule (right elbow, femoral)				1		
	urticaria		1				1
	itching		2				
	fever	2			1	2	
	vasculitis	2	1				
	vascular pain	1					
	vascular redness	2					
	aggravation of interstitial pneumonia						1
	rigors				1	1	
	malaise					1	
	swelling of lymph node (neck)					1	
	elevated blood pressure					1	
	Total	9	7		7	11	2

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

F: Fisher's exact test

III. 考 察

CPFX 注射薬の開発は、1984 年から欧米諸国で開始され、欧州諸国では 1987 年に、また、米国では 1991 年に各々重症感染症の治療薬として市販化され、現在多くの感染症の治療に汎用されている。わが国においては、CPFX 注射薬の開発は 1984 年から開始され、1985 年から中等症以上の細菌感染症を対象に前期第 II 相臨床試験が行われ、引き続いて 1987 年から後期第 II 相臨床試験が実施された。しかし、後期第 II 相臨床試験において随伴症状としてショック 2 例が報告されたことから、本注射薬の臨床評価の世界的な動向を見定めることなどを前提に、本邦における臨床試験は一時中断された。それまでに得られた臨床試験成績（1 日 200 mg または 400 mg 投与）では、基礎疾患や合併症

を有する症例が多く、その有効率は 60.7 % (119/196) であったが、他剤無効例に対し速やかに奏功した有効例も数例みられた。副作用は血管痛、下痢、頭痛などが 10.0 % (22/220) にみられ、臨床検査値異常は GOT, GPT の上昇などが 13.4 % (29/216) に認められた^{4,6)}。

一方欧米諸国では、本注射薬が許可・上市され、さらには多くの国際学会において本注射薬の臨床的有用性が報告され、安全性に関しても確立した評価が得られるに至った。そこでこれら国外における治療成績および本邦で得られている第 II 相試験成績を考慮し、また本注射薬の感染症治療における位置付けを確定し、かつ患者に対する risk-benefit-balance など考慮して、対象を重症および難治性感染症患者に限定して、1992

Table 16. Abnormal laboratory findings

		Treatment group	
		CPFX	CAZ
No. of patients evaluated		94	85
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)		21 (22.3)	25 (29.4)
P value		F: 0.307	
Content	WBC ↓	1	2
	WBC ↓, GOT ↑, GPT ↑	1	1
	Eosino ↑	5	6
	Eosino ↑, GPT ↑	1	
	Eosino ↑, GPT ↑, γ-GTP ↑	1	
	GOT ↑	2	
	GOT ↑, GPT ↑	5	3
	GOT ↑, GPT ↑, ALP ↑, γ-GTP ↑	1	1
	GOT ↑, GPT ↑, γ-GTP ↑		1
	GOT ↑, γ-GTP ↑		1
	GPT ↑	2	4
	GPT ↑, ALP ↑, γ-GTP ↑	1	
	ALP ↑	1	1
	ALP ↑, γ-GTP ↑		1
	γ-GTP ↑		1
	LDH ↑		2
Glucose ↓		1	

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

F: Fisher's exact test

年に後期第Ⅱ相試験を再開した。

再開後の重症および難治性感染症患者を対象とした後期第Ⅱ相試験では、186例が集積・評価され、その臨床効果は全体で70.6% (108/153)の有効率であり、投与量別に層別すると200 mg×2/日投与で67.2% (45/67)、200 mg×3/日投与で80.0% (4/5)および300 mg×2/日投与で71.4% (55/77)であった。安全性に関しては、6.6% (11/166)に副作用が、10.4% (17/163)に臨床検査値異常がみられたが、重篤なものはなく用量相関も認められなかった。これらの成績から、本注射薬はかかる対象例に対してその有用性が期待された。なお、中等症以上の肺炎に対する有効率は78.9% (30/38)であり、投与量別に層別すると200 mg×2/日で54.5% (6/11)、300 mg×2/日投与で87.0% (20/23)であったことより、CPFX注射薬の至適投与量は300 mg×2/日と考えられた⁶⁾。そこで、第Ⅲ相臨床試験として前相の試験を継承した重症あるいは難治性感染症に対する一般臨床試験、ならびに既存抗菌薬中の本注射薬の位置付けを明らかにするために、中等症ないし重症の細菌性肺炎を対象とした比較試験を計画、実施した。本比較試験では、CPFX注射薬は至適用量と考えられた300 mg×2/日を、対照薬は難治性および重症感染症治療に広く用いられているCAZの最高承認用量2 g×2/日を用いた。

今回の治験において、両群間の背景因子の比較では、感染症重症度に関して偏りが認められた。このため臨床効果の同等性の検証においては調整を行い、背景の偏りが解析結果に及ぼす影響を検討することとした。

臨床効果解析対象例166例における有効率はCPFX

Table 17. Overall safety

Treatment group	No. of patients	safe	essentially safe	less safe	not safe	unknown	Safety rate* (%)	P value (Test statistic)
CPFX	98	69	18	9	2	0	70.4	W: 0.408 (0.686)
CAZ	87	55	24	6	2	0	63.2	
Total	185	124	42	15	4	0	67.0	F: 0.348

*safe/No. of cases×100

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

Table 18. Usefulness

Treatment group	No. of patients	very useful	useful	slightly useful	not useful	very deleterious	unknown	Usefulness rate* (%)	P value (Test statistic)
CPFX	95	10	63	4	18	0	0	76.8	W: 0.709 (0.139)
CAZ	80	10	51	6	12	0	1	77.2	
Total	175	20	114	10	30	0	1	77.0	F: 1.000

* (very useful + useful)/(total - unknown) × 100

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

Table 19. Clinical efficacy (intent to treat)

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate* (%)	P value (Test statistic)
		excellent	good	fair	poor	unknown		
CPFX	101	12	67	2	12	8	78.2	W: 0.720 (0.128)
CAZ	100	14	59	6	8	13	73.0	
Total	201	26	126	8	20	21	75.6	F: 0.415

* (excellent + good)/No. of cases (including unknown cases) × 100

CPFX: ciprofloxacin, CAZ: ceftazidime

W: Wilcoxon rank sum test, F: Fisher's exact test

Table 20. Verification of clinical equivalence

Population		Efficacy rate (%)	
		protocol compatible	intent to treat
Treatment group	CPFX	85.7 (78/91)	78.2 (79/101)
	CAZ	84.0 (63/75)	73.0 (73/100)
Equivalence margin (Δ)		10%	
Test of clinical equivalence	P value	0.018 (0.038)*	0.006
	test statistic	2.089	2.497
Difference (%)		1.7	5.2
90% confidence interval	lower limit (%)	-7.5	-4.7
	upper limit (%)	10.9	15.2

*P value adjusted for severity of infection using Mantel-Haenszel type procedure

群 85.7 %, CAZ 群 84.0 %であり, 両群間に有意差は認められなかった。臨床効果の解析対象例において, CAZ 群の除外・脱落率が有意に高かったが, 解析対象例および全登録例 (intent to treat) での解析結果は矛盾せず, 群間の除外・脱落率の違いが解析結果におよぼす影響は少ないと考えられた。また, 重症度別, 基礎疾患の有無別, 合併症の有無別, 前治療の有無別の有効率のいずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。従来の細菌性肺炎を対象とした注射薬の比較試験では軽症ないし中等症を対象としていて, 有効率は 87.5 %~96.0 %の成績が得られている¹³⁻¹⁶⁾ が, 本治療では中等症以上を対象としていたので, 若干有効率が劣るものかと推測された。しかし, CPFX 群 85.7 %, CAZ 群 84.0 %という有効率は, これらに比較して色のないものであった。

臨床効果の同等性検証においては, CPFX 群は CAZ 群と比較して有効率において 10 % 以上劣らないことが確認された。感染症重症度の偏りを調整した解析および全登録例 (intent to treat) における解析からも同様の結果が示された。Khan and Basir¹⁷⁾ は中等症以上の下気道感染症 112 例を対象に CPFX 注射薬の 200 ないし 300 mg × 2/日から経口薬 500 mg × 2/日の sequential therapy と CAZ の 1 ないし 2 g × 2/日との比較を行い, 有効率が CPFX 群 91.0 % (42/46), CAZ

群 90.0 % (38/42) と報告している。また, Levine et al.¹⁸⁾ は重症感染症 113 例を対象に CPFX 注射薬 200 mg × 2/日と CAZ 2 g × 2/日の無作為化二重盲検比較試験を実施し, このうち細菌性肺炎での有効率が CPFX 群 71.4 % (10/14), CAZ 群 80.0 % (12/15) の成績を得ている。両剤の投与量に違いがあるものの, 今回の成績はこれらの成績と矛盾するものではないといえる。

原因菌検出例での臨床効果は, 有効率でみると CPFX 群で 82.5 %, CAZ 群で 93.1 %と, 両群間に有意差は認められなかったが, 臨床効果判定の分布では両群間に有意差が認められた。また, 細菌学的効果においても, 菌陰性化率は CPFX 群 78.9 %, CAZ 群 100 % と有意差が認められた。さらに原因菌別の消長においても, 菌消失率は CPFX 群 82.2 % (37/45), CAZ 群 100 % (32/32) であった。原因菌分布の特徴としては, 市中肺炎の主な原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が多く, 原因菌同定例のうち CPFX 群では 40 例中 32 例 (80.0 %), CAZ 群では 29 例中 19 例 (65.5 %) からこれらの菌が分離された。しかし株数が少ないこともあり, 原因菌分布がこれらに影響を与えた可能性について明らかにすることはできなかった。

原因菌検出例での CPFX 群の無効例 6 例の内訳は,

単独菌感染で *Streptococcus pyogenes* 感染例 1 例, *S. pneumoniae* 感染例 2 例, *K. pneumoniae* 感染例 1 例, *P. aeruginosa* 感染例 1 例, 複数菌感染では *S. pneumoniae* + *H. influenzae* 感染例 1 例であった。これらの症例での細菌学的効果は, *S. pyogenes* 感染例 1 例では消失, *S. pneumoniae* 感染例 2 例では不変 1 例, 判定不能 1 例, *K. pneumoniae* 感染例 1 例では消失, *P. aeruginosa* 感染例 1 例では不変, *S. pneumoniae* + *H. influenzae* 感染例 1 例では判定不能であり, 原因菌の存続と臨床効果との相関が明らかな症例は *S. pneumoniae* 感染例の 1 例と *P. aeruginosa* 感染例の 1 例のみであった。換言すれば判定不能を除く他の 2 例については, 未検出菌による影響あるいは基礎疾患等の宿主側の因子の影響により, CPFX による治療効果が得られなかったことが考えられた。

CPFX 群で原因菌が消失しなかった症例は, *S. pneumoniae* 感染例 5 例と *P. aeruginosa* 感染例 3 例の合計 8 例であり, 各原因菌の消長でも, *S. pneumoniae* 5 株と *P. aeruginosa* 3 株が存続していた。しかし, これら 8 例の臨床効果は *S. pneumoniae* 感染例 5 例のうち 1 例が無効で有効率は 80.0 %, *P. aeruginosa* 感染例 3 例のうち 1 例が無効で有効率は 66.7 %であり, *S. pneumoniae* 感染例に対して臨床的に CPFX が奏効しなかったとは結論できなかつた。また, これら 8 株が原因菌と推定されたにもかかわらず, 8 例のうち 6 例が CPFX により治癒または改善に至ったということは, 細菌学的効果で「減少」であった 1 例を除く 5 例については, 原因菌と推定された菌以外の未検出菌による感染であった可能性も考えられる。

副作用発現率は CPFX 群で 11.1 %, CAZ 群で 13.8 %であり, 両群間の発現率に有意差は認められなかつた。従来の注射薬の報告では副作用発現率は 3~6 %であり¹³⁻¹⁶⁾, それらに比較すると若干高い値を示した。CPFX 群に関しては重症および難治性感染症を対象とした後期第 II 相臨床試験⁶⁾での副作用発現率が内科系では 9.8 %であり, それとの比較においては大差はなかつた。症状の内訳は, CPFX 群では消化器症状, 中枢神経症状, 注射部位の局所症状, 過敏症状 (発熱を含む), CAZ 群では消化器症状, 中枢神経症状, 過敏症状 (発熱を含む), 全身症状として悪寒, 倦怠感, 頸部リンパ節腫脹, 血圧の上昇, 間質性肺炎の増悪であり, 間質性肺炎の増悪を除くその他の症状はすべて後日消失し, 特に問題となる所見は認められなかつた。CPFX 群については後期第 II 相臨床試験 (中断前)⁵⁾で重篤な副作用を認め, 一時開発の中断を余儀なくされたが, 再開後の重症および難治性感染症を対象とした後期第 II 相臨床試験から皮内反応試験を導入したこともあってか, 重篤な副作用は発現しなかつた。一方 CAZ 群において, 重篤な副作用として間質性肺炎の増悪が認め

られた。本症例は約 3 年前より特発性間質性肺炎で加療中であったが, 両側肺の浸潤影の出現, 白血球数増多および CRP の上昇により細菌性肺炎の診断を受け, 本試験の対象となった。投与開始以来胸部 X 線上はやや悪化傾向を示し, その後 11 日目より咳嗽, 血性痰が出現し, 臨床的に無効と判断されたため, その翌日に薬剤の投与が中止された。中止後 minocycline および fluconazole による治療が続けられ肺炎様陰影の改善は認められたが, 別種のすりガラス状の陰影の出現により, 間質性肺炎の急性増悪が疑われたため, methylprednisolone, ulinastatin, cyclophosphamide などの投与を開始したが, 陰影の全肺野への進展ならびに低酸素血症を主体とする呼吸不全を呈し, 死亡した。間質性肺炎の急性増悪が惹起された原因は明確ではなかつたが, 経過中に好酸球の増多を伴っていたこと, CAZ による間質性肺炎の報告¹⁹⁾があることから, 因果関係は否定できないと判断した。

臨床検査値異常は CPFX 群で 22.3 %に, CAZ 群で 29.4 %に認められ, 両群間の発現率に有意差は認められなかつた。従来の注射薬の報告では臨床検査値異常発現率は 18.3~36.4 %であり¹³⁻¹⁶⁾, それらとほぼ同等の成績を示した。主な異常変動は両群共に好酸球増多とトランスアミナーゼの上昇で, いずれも軽度であり, 特に問題となる所見は認められなかつた。

本試験で認められた副作用, 臨床検査値異常は, 米国での CPFX 注射薬と CAZ との比較試験において報告されたものとはほぼ同様であった²⁰⁾。

副作用および臨床検査値異常を考慮した安全率は CPFX 群で 70.4 %, CAZ 群で 63.2 %であり, 両群間に有意な差は認められなかつた。これらの値は従来の細菌性肺炎を対象とした注射薬の比較試験成績^{13,16)}とほぼ同等であり, CPFX は CAZ を含むセフェム系注射薬とほぼ同等の安全性を有するものと考えられた。

臨床効果, 概括安全度などを勘案した有用性では, CPFX 群 76.8 %, CAZ 群 77.2 %の有用率であり, 両群間に有意な差は認められなかつた。従来の注射薬の報告¹³⁻¹⁶⁾では 87.0~94.8 %であり, これらと比較して若干値は低いが, 本試験では中等症以上を対象としていることから, 有効率が CPFX 群 85.7 %, CAZ 群 84.0 %とやや低かつたことに起因していると考えられ, それを考慮に入れば十分満足できる結果と思われた。

以上, 細菌性肺炎に対する CPFX と CAZ の比較試験を実施した結果, 臨床効果において同等性が証明された。また, CPFX 群においては臨床上特に問題とすべき副作用および臨床検査値異常は認められなかつた。したがって CPFX 注射薬は中等症もしくは重症の細菌性肺炎に対して臨床的有用性を有することが示された。

今回用いられた CPFX 注射薬は, ニューキノロンの注射薬としてわが国では最初のものである。細菌性肺

炎における本薬使用の利点については、1) 広域抗菌注射薬の多くが β -ラクタム系抗菌薬であるため、これらにアレルギーを有する患者にも用い得ること、2) 同じく本注射薬もきわめて広域であるため、従来の広域抗菌注射薬が無効ないしは治療効果が不十分な場合に、これらに代えてあるいは併用の形で用い得ること、3) 嚥下障害を伴う場合やレスピレーターの使用により、経口投与が困難な症例においても用い得ること、4) 経口薬との sequential therapy が可能になり、患者の負担を軽減するとともに治療費用を低減し得ることなどが考えられ、従来の広域注射薬とは別の観点において、その開発の意義を認めることができる。しかし、すでに述べた副作用の発現も 11.1% に認められていることから、その適応については専門医に相談するなど、十分な対処が必要であると考えられた。

文 献

- 1) 小林宏行: 最新の抗菌薬 XXXII Ciprofloxacin. Jap J Antibiotics 41: 1563~1577, 1988
- 2) Campoli-Richards D M, Monk J, Price A, et al.: Ciprofloxacin A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 35: 373~447, 1988
- 3) Davis R, Markham A, Balfour J A: Ciprofloxacin An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. Drugs 51: 1019~1074, 1996
- 4) 小林宏行, 原 耕平, 熊澤浄一: Ciprofloxacin 注射薬の前期第II相臨床試験。日化療会誌 45: 820~832, 1997
- 5) 小林宏行, 原 耕平, 熊澤浄一, 他: Ciprofloxacin 注射薬の後期第II相臨床試験。日化療会誌 45: 833~845, 1997
- 6) 小林宏行, 河合 伸, 押谷 浩, 他: Ciprofloxacin 注射薬の後期第II相臨床試験—重症および難治性感染症における臨床的検討—。日化療会誌 45: 846~871, 1997
- 7) 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 8) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 9) 三木文雄: シンポジウム—呼吸器感染症の判定基準 (肺炎, 肺化膿症)。Chemotherapy 28: 1416~1420, 1980
- 10) 厚生省薬務局新医薬品課長通知: 臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて。薬新薬第 20 号, 1992
- 11) Tango T: Mantel-Haenszel type procedure for testing equivalence in comparative clinical trials. 第 50 回日本統計学会 211~212, 1992
- 12) 広津千尋: 臨床試験における統計的諸問題(1)—同等性検定を中心として—。臨床評価 14: 467~475, 1986
- 13) 原 耕平, 坂本 晃, 小森清和, 他: 細菌性肺炎に対する meropenem と imipenem/cilastatin sodium の薬効比較試験成績。Chemotherapy 40: 1343~1364, 1992
- 14) 小林宏行, 河合 伸, 小野寺壮吉, 他: 細菌性肺炎に対する cefozopran と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較試験。Chemotherapy 41: 963~988, 1993
- 15) 松本文夫, 今井健郎, 桜井 馨, 他: 細菌性肺炎に対する biapenem と imipenem/cilastatin sodium の臨床的有用性に関する比較試験。日化療会誌 43: 41~62, 1995
- 16) 副島林造, 二木芳人, 守屋 修, 他: 細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験成績。日化療会誌 43: 421~435, 1995
- 17) Khan F A, Basir R: Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. Chest 96: 528~537, 1989
- 18) Levine D P, McNeil P, Lerner S A: Randomized, double-blind comparative study of intravenous ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of serious infections. Am J Med, 87 (Suppl 5A): 160S~163S, 1989
- 19) 鈴木幹三, 稲垣俊明, 足立 暁, 他: セフトラジジムによると思われる薬剤性肺臓炎の 1 例。日本胸部疾患学会雑誌 31: 512~516, 1993
- 20) Arcieri G M, Becker N, Esposito B, et al.: Safety of intravenous ciprofloxacin. Am J Med, 87 (Suppl 5A): 92S~97S, 1989

Clinical evaluation of ciprofloxacin for bacterial pneumonia

—Phase III comparative study of intravenous ciprofloxacin versus ceftazidime—

Kohei Hara^{1a)}, Shigeru Kohno¹⁾, Jun-ichi Kadota¹⁾, Kazunori Tomono¹⁾, Yoichi Hirakata¹⁾, Shigefumi Maesaki¹⁾, Masao Nakatomi¹⁾, Sadahiro Asai¹⁾, Ryusuke Mizukane¹⁾, Kazuhiro Okuno¹⁾, Kiyoyasu Fukushima¹⁾, Naomi Itoh¹⁾, Yuichi Inoue¹⁾, Takao Koike²⁾, Katsunori Onishi²⁾, Mitsuhide Omichi³⁾, Gen Yamada³⁾, Yomei Hiraga³⁾, Akira Watanabe⁴⁾, Toshihiro Nukiwa⁴⁾, Kenichi Takeuchi⁴⁾, Kazunao Niizuma⁴⁾, Kenji Yanase⁴⁾, Hitonobu Tomoike⁵⁾, Hidenori Nakamura⁵⁾, Shuichi Kato⁵⁾, Makoto Sata⁵⁾, Hideki Ikeda⁵⁾, Miyoko Itasaka⁵⁾, Masaaki Arakawa⁶⁾, Kouichi Wada⁶⁾, Michihiko Haraguchi⁶⁾, Shigeyuki Hoshino⁶⁾, Kenichi Igarashi⁶⁾, Yoshinori Shimazu⁶⁾, Yukiyoshi Kon⁶⁾,

Hiroyuki Sega⁶⁾, Osamu Sekine⁷⁾, Yasutoshi Suzuki⁷⁾, Nobuki Aoki⁸⁾,
 Takao Takizawa⁹⁾, Toshinori Kanemura⁹⁾, Hisashi Takemura⁹⁾, Kohshu Nagao¹⁰⁾,
 Yoshio Hamashima¹⁰⁾, Yoshio Sakamoto¹¹⁾, Kenji Sakata¹¹⁾, Takeo Toyoda¹²⁾,
 Mitsuhiro Ohsumi¹²⁾, Hiroyuki Kobayashi^{13(b)}, Shin Kawai¹³⁾, Susumu Sakayori¹³⁾,
 Hiroshi Sugiura¹³⁾, Hiroshi Oshitani¹³⁾, Kaoru Shimada^{14(b)}, Yasuyuki Sano¹⁵⁾,
 Yasuo Arai¹⁵⁾, Takako Hojo¹⁵⁾, Chuhei Ogawa¹⁵⁾, Kohya Shiba¹⁶⁾,
 Masaki Yoshida¹⁶⁾, Kazuhisa Okada¹⁶⁾, Tetsuo Sato¹⁷⁾, Futoshi Kotajima¹⁷⁾,
 Izumi Hayashi¹⁸⁾, Harumi Shishido¹⁹⁾, Fumio Matsumoto^{20(b)}, Iwao Sakurai²⁰⁾,
 Shigeki Odagiri²¹⁾, Kaneo Suzuki²¹⁾, Yuji Watanuki²¹⁾, Kenichi Takahashi²¹⁾,
 Yasuhiro Yoshiike²¹⁾, Toshiyuki Yamamoto²²⁾, Kanzo Suzuki²²⁾, Kaoru Shimokata²³⁾,
 Atsushi Kawabata²³⁾, Yoshinori Hasegawa²³⁾, Hidehiko Saito²³⁾, Shuzo Sakai²³⁾,
 Keisuke Nishiwaki²³⁾, Masashi Yamamoto²³⁾, Tomohiko Ogasawara²³⁾, Masamitsu Iwata²³⁾,
 Hiroshi Saito²³⁾, Fumio Miki^{24(b)}, Nobuhiro Narita²⁵⁾, Keiichi Mikasa²⁵⁾,
 Yoshihito Niki²⁶⁾, Satoru Kawabata²⁶⁾, Toshiharu Matsushima²⁶⁾, Rinzo Soejima^{26(b)}
 Yoshiro Sawae²⁷⁾, Koji Takaki²⁷⁾, Kotaro Oizumi²⁸⁾, Shouji Kinoshita²⁸⁾,
 Yoshiyuki Mitsutake²⁸⁾, Masashi Kawahara²⁸⁾, Keisuke Takeda²⁸⁾, Tsuyoshi Nagatake²⁹⁾,
 Yoshiaki Utsunomiya²⁹⁾, Moritoshi Akiyama²⁹⁾, Hironori Masaki²⁹⁾, Hiroshi Watanabe²⁹⁾,
 Masaru Nasu³⁰⁾, Atsuro Hashimoto³⁰⁾, Jun Goto³⁰⁾, Hiroshi Kawano³⁰⁾,
 Shigeru Matsukura²⁷⁾, Kazuhito Hiratani³¹⁾, Kiyoshi Matsumoto³¹⁾, Atsushi Saito³²⁾,
 Masao Tateyama³²⁾, Takashi Shinzato³²⁾, Tomohiko Ishimine³²⁾, Hiroyuki Uechi³²⁾,
 Futoshi Higa³²⁾, Atsushi Nakamoto³²⁾, Michihiro Gaja³²⁾
 and Mitsuyoshi Nakashima^{33(c)}

¹⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine*, and Affiliated Hospitals, 7-1, Sakamoto 1-chome, Nagasaki, 852, Japan

²⁾ The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine, and Affiliated Hospital

³⁾ Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

⁴⁾ Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, and Affiliated Hospitals

⁵⁾ The First Department of Internal Medicine, Yamagata University School of Medicine, and Affiliated Hospitals

⁶⁾ Department Medicine (II), Niigata University School of Medicine, and Affiliated Hospitals

⁷⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

⁸⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁹⁾ Department of Internal Medicine, Saiseikai Kurihashi Hospital

¹⁰⁾ Department of Respiratory Medicine, Koshigaya Hospital, Dokkyo University, School of Medicine

¹¹⁾ The Second Department of Internal Medicine, Saitama Medical School

¹²⁾ Department of Internal Medicine, National Higashi-Saitama Hospital

¹³⁾ The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals

¹⁴⁾ Tokyo Senbai Hospital

¹⁵⁾ Department of Allergy and Respiratory Diseases, Doai Memorial Hospital

¹⁶⁾ The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine, and Affiliated Hospital

¹⁷⁾ The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

¹⁸⁾ Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

¹⁹⁾ Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

²⁰⁾ Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

- ²¹⁾ Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center
- ²²⁾ Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital
- ²³⁾ First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ²⁴⁾ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ²⁵⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ²⁶⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- ²⁷⁾ First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, and Affiliated Hospital
- ²⁸⁾ The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ²⁹⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, and Affiliated Hospitals
- ³⁰⁾ Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, and Affiliated Hospital
- ³¹⁾ The Third Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College, and Affiliated Hospital
- ³²⁾ The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, and Affiliated Hospital
- ³³⁾ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

^{a)} Principal investigator, Author

^{b)} Committee member, ^{c)} Controller

*All correspondence should be addressed to Kohei Hara, E. Prof.

We compared intravenously administered ciprofloxacin (CPFX) with ceftazidime (CAZ) in a randomized, well-controlled manner in terms of clinical efficacy, safety and usefulness. Patients with moderate to severe bacterial pneumonia received either CPFX 300 mg b.i.d. or CAZ 2 g b.i.d. intravenously for 14 days. The following results were obtained in this trial:

1. A total of 201 patients were enrolled in this study. The cases evaluable for clinical efficacy, safety and usefulness were 91, 98 and 95 in the CPFX group, and 75, 87 and 80 in the CAZ group, respectively. Although a statistical bias was found in the severity of infections, it had no effect on the evaluation of clinical efficacy.

2. The clinical efficacy rate was 85.7% (78/91) in the CPFX group and 84.0% (63/75) in the CAZ group. There was no statistically significant difference between the two groups, and the statistical equivalence between them was shown at $\Delta = 10\%$.

3. The elimination rate of causative organisms was 78.9% (30/38) in the CPFX group and 100% (28/28) in the CAZ group. Statistical significance was demonstrated between these values ($p = 0.017$, Fisher's exact test).

4. Side effects were noted in 11.1% (11/99) in the CPFX group and 13.8% (12/87) in the CAZ group. The major events were local reactions at injection sites, hypersensitivity symptoms and central nervous system disorders.

5. Abnormal laboratory findings were detected in 22.3% (21/94) in the CPFX group and 29.4% (25/85) in the CAZ group. The major events were eosinophilia and elevation of transaminases.

6. The safety rate was 70.4% (69/98) in the CPFX group and 63.2% (55/87) in the CAZ group. There was no significant difference between these values.

7. The ratios judged as better than useful in the CPFX and CAZ groups were 76.8% (73/95) and 77.2% (61/80), respectively, not significantly different.

These results indicate that CPFX is a highly effective drug for the treatment of bacterial pneumonia.