

## 【市販後調査】

## 他剤無効例に対する cefepime の臨床効果に関する市販後特別調査

斎藤 厚<sup>1)</sup>・大塚真奈美<sup>2)</sup>・小林 一雄<sup>2)</sup>・大坪 一之<sup>2)</sup><sup>1)</sup>琉球大学医学部第一内科\*<sup>2)</sup> Bristol製薬株式会社研究開発本都市販後調査部

(平成 13 年 12 月 20 日受付・平成 13 年 12 月 27 日受理)

細菌感染症に対する  $\beta$ -lactam 系薬による治療無効例の要因の主なものとして起炎菌が産生する  $\beta$ -lactamase によるものが考えられる。Cefepime (CFPM, 注射用マキシピーム<sup>®</sup>) はこの  $\beta$ -lactamase にきわめて安定であるので、 $\beta$ -lactam 系薬治療無効例に対しても高い臨床効果が期待できることから、今回特別調査を実施した。全収集症例 563 例のうち 423 例を解析対象症例として臨床効果を検討した。全体の有効率は 68.6% であり、前治療薬剤種類別にみるとペニシリン系注射剤無効例に対して 74.0%、セフェム系注射剤無効例に対して 65.9% の高い有効率が得られた。細菌学的効果では適応菌種全体において 82.3% の高い菌消失率が得られ、緑膿菌を含むシュードモナス属でも 72.4% の菌消失率が得られた。検出菌の  $\beta$ -lactamase 産生の有無と菌消失率の関連を検討したが、両者に明らかな差を見出し得なかった。また、臨床効果でも  $\beta$ -lactamase 陽性例における有効率(72.7%)と  $\beta$ -lactamase 陰性例の有効率(80.9%)の間には有意差はみられなかった。前治療薬として使用されたペニシリン系注射剤はいずれも  $\beta$ -lactamase に不安定な薬剤であり、これらによる治療群で検出菌が  $\beta$ -lactamase 陽性であった症例に対する有効率は 88.9% と高い有効率が得られた。しかし、ペニシリン系薬剤無効例で  $\beta$ -lactamase 陰性の症例に対する CFPM の有効率は 100% とさらに高い有効率が得られ、検出菌の  $\beta$ -lactamase 産生の有無と有効率の間に差は見出し得なかった。同様に前治療薬がセフェム系注射剤であったものも検討したが、検出菌の  $\beta$ -lactamase 産生の有無による有効率に差異は見出し得なかった。以上より、 $\beta$ -lactam 系薬による前治療無効例のうち、検出菌の  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても非産生菌に対する有効率とほぼ同等の有効率が得られたことは、本剤が  $\beta$ -lactamase にきわめて安定であるということをサポートする結果と解釈することができた。また、本剤発売 6 年を経た現在、本剤開発時(1990 年)の他剤( $\beta$ -lactam 系薬)無効例に対する本剤の有効率(全体: 62.5%、ペニシリン系: 40.0%、セフェム系: 68.4%)と比較しても同等以上の有効率が得られたことは、臨床的に本剤に対する耐性菌の明らかな増加はみられないと推定することができる。

**Key words:** cefepime, セフェム系抗生物質, 市販後特別調査, 臨床効果,  $\beta$ -lactamase

現在までにさまざまな抗菌薬が開発され、臨床応用されているがそれらの抗菌薬に対する耐性菌は必ず出現し、ペニシリン系抗菌薬、セフェム系抗菌薬あるいはカルバペネム系抗菌薬もその例外ではなかった。また、近年高齢化などに伴い耐性菌による抗菌薬の他剤無効例が増加しているが、その無効例の要因として考えられる主なものは不活性化酵素である  $\beta$ -lactamase (ペニシリナーゼ, セファロスポリナーゼ)によるものである。

Cefepime (CFPM, 商品名: 注射用マキシピーム<sup>®</sup> 0.5g, 注射用マキシピーム<sup>®</sup> 1g) は、Bristol製薬株式会社により開発された注射用セフェム系抗生物質であり、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ラムを有し、また各種細菌により産生される  $\beta$ -lactamase に安定で、優れた抗菌作用が認められている<sup>1-9)</sup>。本剤は、呼吸器感染症をはじめとする各種感染症に対する臨床試験を経

て 1995 年 6 月に承認、同年 8 月に発売され、発売後の 1995 年 9 月から 1998 年 12 月までに実施した使用成績調査では 14,309 例の症例を収集し、優れた安全性および有効性が確認されている<sup>10-16)</sup>。

今回、他剤無効例に対する本剤の効果を確認するために、日常診療においてペニシリン系注射用抗菌薬(以下ペニシリン注)またはセフェム系注射用抗菌薬(以下セフェム注)に無効の呼吸器感染症を対象として、本剤の臨床効果に関する特別調査を実施した。

## I. 調査の方法

### 1. 調査対象症例, 調査方法

ペニシリン注またはセフェム注の無効例で、本剤の効能または効果のうち中等症以上の呼吸器感染症〔扁桃周囲膿瘍, 慢性気管支炎, 気管支拡張症(感染時), 慢性呼吸器疾患の二次感染, 肺炎, 肺化膿症〕の症例に限定

\*沖縄県中頭郡西原町字上原 207

し、連続調査方式にて実施した。なお、前治療薬に対する無効の判定は担当医の判断により行われた。

## 2. 調査例数

ペニシリン注またはセフェム注に無効である症例に対するCFPMの有効率を75%と仮定し、有効率の95%信頼区間を±10%以内で推定することを目標とした場合に必要な症例数は72例と算出される。しかし、起炎菌が判明し、 $\beta$ -lactamase産生の有無が確認できる症例を約30%と予測して、目標収集症例をペニシリン注、セフェム注それぞれ240例、合計480例と設定した。

## 3. 調査施設

内科、呼吸器科を主な診療科とし、日常診療のなかで細菌検査を実施している200施設を目標施設数とした。調査を実施するにあたり、本特別調査の実施を文書で依頼した後、施設と契約を締結した。

## 4. 調査期間

1999年10月1日～2000年12月31日。

## 5. 対象薬剤および用法・用量

対象薬剤は注射用マキシピーム® 0.5g、注射用マキシピーム® 1gとし、用法・用量については1日1～2g(力価)を2回に分割し、静脈内注射または点滴静注し、投与期間は原則として14日間以内とした。なお、経過中の投与量の増減については担当医の判断に委ねられた。

## 6. 調査票記入項目

1) 患者を特定するために必要な情報: 患者のイニシャル、カルテ番号

2) 患者背景: 性別、年齢、体重、入院・外来の別、妊娠の有無、診断名および重症度、基礎疾患・合併症、既往歴、アレルギー歴、医薬品副作用歴、皮内反応実施の有無

3) 前治療薬: 薬剤名、投与経路、1日投与量、効果または中止理由

4) 本剤の投与状況: 1回投与量、1日投与回数、投与経路、投与期間、総投与量

5) 併用薬剤および併用療法: 併用薬剤の有無、薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間、使用目的、併用療法名

6) 臨床経過: 投与前・後の自他覚症状(喀痰、体温、白血球数、CRPなど)

7) 細菌学的検査: 投与前・後の検査、起炎菌の判定、本剤に対する検出菌の感受性、 $\beta$ -lactamase産生の確認

8) 効果判定: 臨床効果、細菌学的効果

9) 有害事象: 有害事象の有無、種類、重篤度、発現日、転帰日、転帰、本剤との因果関係、本剤以外に考えられる要因、臨床検査値など

## 7. 効果判定

臨床効果は「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」、「悪化」の5段階および「判定不能」、細菌学的効果は「消失」、「減少および一部消失」、「菌交代」、「不変」の4段階および「不明」にそれぞれ担当医が症例ごとに評価した。

### 1) 臨床効果

担当医判定の「著効」および「有効」を有効例とし、有効率は次式により算出した。

有効率(%) = (著効 + 有効) / (著効 + 有効 + やや有効 + 無効 + 悪化) × 100

### 2) 細菌学的効果

菌消失率は、担当医が判定した細菌学的効果の4段階にもとづき、「消失」および「菌交代」を菌消失、「減少」および「不変」を存続と定義し、以下の式により算出した。

菌消失率(%) = 菌消失 / (菌消失 + 存続) × 100

なお、細菌学的効果の検討にあたっては、細菌検査が本剤投与開始前の1週間以内に実施され、本剤の適応菌種が起炎菌とされた菌種についてのみ菌消失率を算出し、複数菌感染例については投与前後の起炎菌推移により菌別に再判定し、単独菌感染例の結果と合算した。

### 8. 解析方法

有効性解析対象症例について、性別、年齢、入院・外来区分、感染症重症度、基礎疾患・合併症有無、既往歴有無、アレルギー歴有無、併用薬剤有無(種類別)、投与経路、1日最大投与量、1日最大投与回数、総投与量、総投与期間の13項目において要因別に解析を行った。

臨床効果については有効率とその95%信頼区間を推定した。その他の項目の比較には $\chi^2$ 検定を実施した。

## II. 調査結果

### 1. 症例構成

本調査では112施設より563例が収集された。安全性解析対象症例は、調査期間外の投与開始例などの理由による50例を除く513例とし、有効性解析対象症例は安全性解析対象症例よりさらにペニシリン注またはセフェム注以外の前治療薬無効例に使用された症例などの90例を除く423例とした(Fig. 1)。

### 2. 患者背景

有効性解析対象423例の患者背景は以下のとおりであった(Table 1)。

#### 1) 性別、年齢

男女比はほぼ3:2であり、年齢構成は15歳未満2例(0.5%)、15歳～65歳未満80例(18.9%)、65歳～75歳未満102例(24.1%)、75歳～85歳未満144例(34.0%)、85歳以上94例(22.2%)、年齢不詳1例(0.2%)と65歳以上の高齢者が80%以上を占めていた。

#### 2) 入院・外来区分

入院414例(97.9%)、外来5例(1.2%)、入院・外来4例(0.9%)であり、ほとんどが入院患者であった。

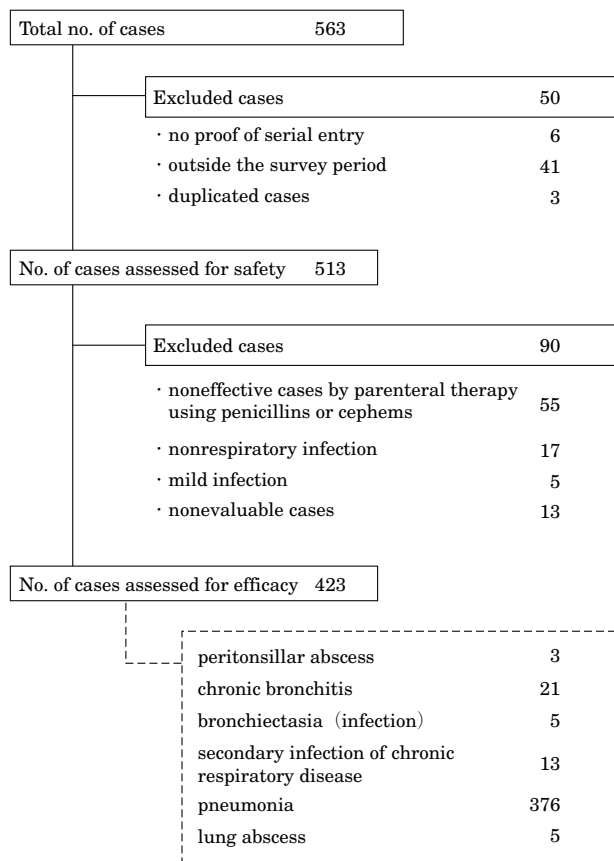


Fig. 1. Case breakdown.

### 3) 本剤の使用理由、感染症重症度

本剤の使用理由（感染症診断名）は肺炎 376 例（88.9%）、慢性気管支炎 21 例（5.0%）、慢性呼吸器疾患の二次感染 13 例（3.1%）、肺化膿症 5 例（1.2%）、気管支拡張症（感染時）5 例（1.2%）、扁桃周囲膿瘍 3 例（0.7%）であり、肺炎、肺化膿症を含めた肺炎疾患群が約 90%と圧倒的に多かった。感染症の重症度は中等度 340 例（80.4%）、重度 83 例（19.6%）であった。

### 4) 基礎疾患・合併症

基礎疾患・合併症の有無別では「なし」66 例（15.6%）、「あり」357 例（84.4%）で、主な合併症は高血圧、糖尿病、脳梗塞などで高齢者に特有の疾患が多かった。

### 5) 既往歴、アレルギー歴

既往歴の有無別では「なし」176 例（41.6%）、「あり」241 例（57.0%）と「あり」の症例が若干多かったが、アレルギー歴の有無では「なし」の症例が 398 例（94.1%）とほとんどであった。

### 6) 併用薬剤

CFPM 投与中に薬剤を併用されなかった症例 138 例（32.6%）、併用された症例 285 例（67.4%）であり、併用薬剤の種類別では抗菌薬 66 例、消炎鎮痛薬 31 例、鎮咳去痰薬 75 例、ステロイド剤 26 例であった。併用された抗菌薬の種類はマクロライド系、アミノグリコシ

ド系、リンコマイシン系、テトラサイクリン系などであった。

### 7) 投与方法、1日最大投与量、1日最大投与回数

CFPM の投与方法は静注 18 例（4.3%）、点滴 401 例（94.8%）で点滴の症例が多かった。1日投与量は 2g が 375 例（88.7%）と多く、ほとんどが 1日 2 回の投与例であった。

### 8) 総投与期間、総投与量

CFPM の投与期間は 4~7 日間が 203 例（48.0%）と全体の約半数を占め、次いで 8~14 日間が 166 例（39.2%）であり、14 日間以内の症例が全体の 9 割以上であった。総投与量は 14g~21g 未満が 152 例（35.9%）と最も多く、次いで 7g~14g 未満 110 例（26.0%）であり、ほとんどの症例が本剤の用法・用量にしたがった投与であった。

### 3. 前治療薬剤種類別の患者背景

有効性解析対象 423 例における前治療薬剤の種類は Fig. 2 に示したが、ペニシリン注では piperacillin (PIPC) が 121 例、セフェム注では cefotiam (CTM) が 70 例と多かった。

前治療薬剤の種類によりペニシリン注無効例 154 例、セフェム注無効例 252 例の 2 群に層別し、患者背景の偏りを Table 2 に示した。なお、前治療薬剤としてペニシリン注およびセフェム注がともに使用された 17 例についてはこの層別より除外した。

前治療薬剤種類別における患者背景は、既往歴、併用薬剤の有無別で有意差がみられた。既往歴がある症例は、セフェム注に比べペニシリン注で多かった。併用薬剤については、セフェム注で併用ありの症例が 159 例（63.1%）であったのに対し、ペニシリン注では 114 例（74.0%）と薬剤が併用された症例が多かったが、そのうち抗菌薬の併用についてはペニシリン注 20 例（13.0%）、セフェム注 43 例（17.1%）とほぼ同様であった。

### 4. 臨床効果

有効性解析対象 423 例における臨床効果の判定は、Table 3 に示したとおり著効 112 例（26.5%）、有効 178 例（42.1%）、やや有効 70 例（16.5%）、無効 55 例（13.0%）、悪化 8 例（1.9%）の結果であり、全体の有効率は 68.6%（290/423）[95% 信頼区間: 63.9~73.0%] となった。

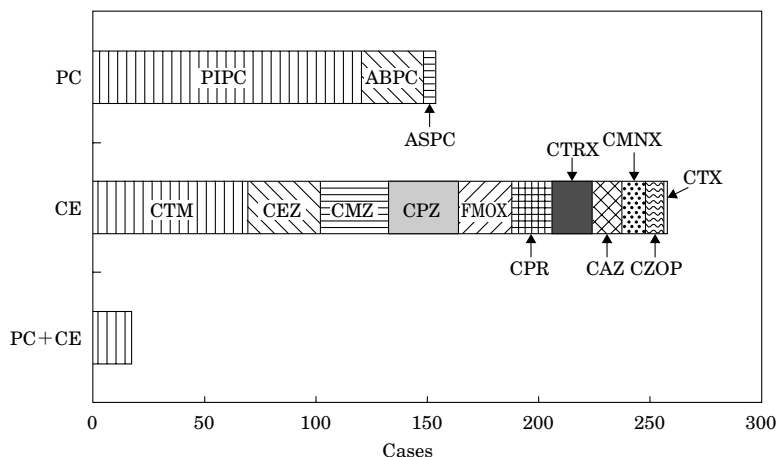
#### 1) 前治療薬剤別の臨床効果

有効性解析対象症例 423 例における、ペニシリン注無効例の有効率は 74.0%（114/154）[95% 信頼区間: 66.4~80.8%]、セフェム注無効例では 65.9%（166/252）[95% 信頼区間: 59.7~71.7%] であり、両薬剤群間には有意差は認められなかった（Table 4）。

また、ペニシリン注、セフェム注のなかでもっとも使用例が多かった PIPC および CTM について、それぞれ 1 日用量別に本剤の臨床効果を検討したところ、PIPC

Table 1. Patient profiles

Background factors		No. of cases	Rate (%)
Gender	male	251	(59.3)
	female	172	(40.7)
Age (years)	≤14	2	(0.5)
	15-64	80	(18.9)
	65-74	102	(24.1)
	75-84	144	(34.0)
	≥85	94	(22.2)
	unknown	1	(0.2)
In/outpatients	inpatients	414	(97.9)
	outpatients	5	(1.2)
	in/outpatients	4	(0.9)
Diagnosis	pneumonia	381	(90.1)
	pneumonia	376	(89.9)
	lung abscess	5	(1.2)
	chronic respiratory diseases	39	(9.2)
	chronic bronchitis	21	(5.0)
	bronchiectasis (infection)	5	(1.2)
	secondary infection of chronic respiratory disease	13	(3.1)
peritonsillar abscess	3	(0.7)	
Severity of infection	moderate	340	(80.4)
	severe	83	(19.6)
Underlying disease or complication	absent	66	(15.6)
	present	357	(84.4)
Previous diseases	absent	176	(41.6)
	present	241	(57.0)
	unknown	6	(1.4)
Allergic history	absent	398	(94.1)
	present	7	(1.7)
	unknown	18	(4.3)
Concomitant drugs	absent	138	(32.6)
	present	285	(67.4)
Medication	intravenous injection	18	(4.3)
	drip infusion	401	(94.8)
	not recorded	4	(0.9)
Maximum daily dose (g)	1 ≤ <2 g	18	(4.3)
	2 g	375	(88.7)
	4 g	29	(6.9)
	unknown	1	(0.2)
Maximum daily dosing	once	15	(3.5)
	twice	407	(96.2)
	unknown	1	(0.2)
Duration treatment (days)	1-3	21	(5.0)
	4-7	203	(48.0)
	8-14	166	(39.2)
	15-21	25	(5.9)
	≥22	6	(1.4)
	unknown	2	(0.5)
Total dose (g)	<7	27	(6.4)
	7 ≤ <14	110	(26.0)
	14 ≤ <21	152	(35.9)
	21 ≤ <28	52	(12.3)
	28 ≤ <35	61	(14.4)
	≥35	18	(4.3)
unknown	3	(0.7)	
Total		423	(100)



CE: cepheids, PC: penicillins  
 PIPC: piperacillin, ABPC: ampicillin, ASPC: aspoxicillin, CTM: cefotiam,  
 CEZ: cefazolin, CMZ: cefmetazole, CPZ: cefoperazone, FMOX: flomoxef,  
 CPR: cefpirome, CTRX: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, CMNX: cefminox,  
 CZOP: ceftazopran, CTX: cefotaxime

Fig. 2. Antimicrobial agents used during previous therapy.

では用量間で有意差がみられず、CTMでは4用量間で有意差がみられたが、ほとんどは1日2gの使用例であった (Table 5)。

#### 2) 適応症別の臨床効果

肺炎と肺化膿症を合わせた肺炎群の有効率は70.1% (267/381)、慢性気管支炎、気管支拡張症 (感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染を合わせた慢性呼吸器疾患群の有効率は51.3% (20/39)であった。

#### 3) 患者背景要因別の臨床効果

有効性解析対象症例423例において、性別、年齢、入院・外来区分、感染症重症度、基礎疾患・合併症有無、既往歴有無、アレルギー歴有無、併用薬剤有無 (種類別)、投与経路、1日最大投与量、1日最大投与回数、総投与量、総投与期間の13項目において臨床効果を検討した結果をTable 7に示した。

性別、年齢別には臨床効果に有意差はみられなかった。15歳~65歳未満の成人における有効率は72.5% (58/80)、65歳以上の高齢者では67.6% (230/340)であり、高齢者における年齢別でも65歳~75歳未満67.6% (69/102)、75歳~85歳未満67.4% (97/144)、85歳以上68.1% (64/94)とほぼ同様の有効率であり、加齢による有効率の低下は認められなかった。

入院外来区分別には、ほとんどが入院の症例であったこともあり、有効率に有意差はみられなかった。

感染症重症度別の有効率は、中等度の74.1% (252/340)と比較し、重度では45.8% (38/83)と有意に低かった ( $p < 0.001$ )。

基礎疾患・合併症有無別では、「なし」80.3% (53/66)に対し、「あり」では66.4% (237/357)の有効

率で有意差が認められた ( $p = 0.025$ )。

既往歴、アレルギー歴の有無別ではともに有意差はみられなかった。

併用薬の有無別では、「なし」71.7% (99/138)、「あり」67.0% (191/285)の有効率であり、有意差は認められなかった。なお、併用薬ありの症例において、感染症の治癒に影響をおよぼす可能性がある「他の抗菌薬」、「消炎鎮痛剤」、「鎮咳去痰剤」、「ステロイド剤」の併用有無別に臨床効果を検討したところ、鎮咳去痰剤で「なし」63.8% (134/210)、「あり」76.0% (57/75)と併用例で有効率が高くなる傾向がみられた ( $p = 0.054$ )。

用法・用量に関連する項目では、投与方法、1日最大投与量、1日最大投与回数、総投与量の層別では臨床効果に有意差はみられず、総投与期間でのみ有意差が認められた。総投与期間の層別では、投与期間22日までは1~3日57.1% (12/21)、4~7日63.5% (129/203)、8~14日74.1% (123/166)、15~21日84.0% (21/25)と日数にしたがい有効率が高くなったが、22日以上では症例数は少ないものの50.0% (3/6)の有効率であった。なお、臨床効果評価可能症例の総投与期間は1~32日間であった。

#### 4) 肺炎症例における要因別の臨床効果

本特別調査においては肺炎、肺化膿症の肺炎疾患群の症例は381例と全体の約90%を占めていたが、CFPMの有効性をより客観的に評価するために、肺炎疾患群の症例において抗菌薬が併用された56例を除き、抗菌薬が併用されていない単剤治療の症例325例に限定して要因別の検討を行った (Table 8)。

肺炎症例全体における有効率は70.1% (267/381)で

Table 2. Patient profiles by previous medication

Background factors		Previous medication				$\chi^2$ analysis
		PC		CE		
Gender	male	92	(59.7)	150	(59.5)	N. S. (p = 0.966)
	female	62	(40.3)	102	(40.5)	
Age (years)	≤14	0	(0)	2	(0.8)	N. S. (p = 0.802)
	15-64	29	(18.8)	48	(19.0)	
	65-74	41	(26.6)	60	(23.8)	
	75-84	49	(31.8)	86	(34.1)	
	≥85	35	(22.7)	55	(21.8)	
	unknown	0	(0)	1	(0.4)	
In/outpatients	inpatients	152	(98.7)	245	(97.2)	N. S. (p = 0.290)
	outpatients	2	(1.3)	3	(1.2)	
	in/outpatients	0	(0)	4	(1.6)	
Diagnosis	pneumonia	138	(89.6)	232	(92.1)	N. S. (p = 0.082)
	pneumonia	136	(88.3)	229	(90.9)	
	lung abscess	2	(1.3)	3	(1.2)	
	chronic respiratory diseases	13	(8.4)	20	(7.9)	
	chronic bronchitis	2	(1.3)	13	(5.2)	
	bronchiectasis (infection)	1	(0.6)	4	(1.6)	
	secondary infection of chronic respiratory disease	10	(6.5)	3	(1.2)	
	peritonsillar abscess	3	(1.9)	0	(0)	
Severity of infection	moderate	131	(85.1)	196	(77.8)	N. S. (p = 0.072)
	severe	23	(14.9)	56	(22.2)	
Underlying disease or complication	absent	26	(16.9)	40	(15.9)	N. S. (p = 0.789)
	present	128	(83.1)	212	(84.1)	
Previous diseases	absent	56	(36.4)	110	(43.7)	p = 0.040
	present	98	(63.6)	136	(54.0)	
	unknown	0	(0)	6	(2.4)	
Allergic history	absent	149	(96.8)	232	(92.1)	N. S. (p = 0.152)
	present	1	(0.6)	6	(2.4)	
	unknown	4	(2.6)	14	(5.6)	
Concomitant drugs	absent	40	(26.0)	93	(36.9)	p = 0.023
	present	114	(74.0)	159	(63.1)	
Medication	intravenous injection	4	(2.6)	14	(5.6)	N. S. (p = 0.318)
	drip infusion	149	(96.8)	235	(93.3)	
	not recorded	1	(0.6)	3	(1.2)	
Maximum daily dose (g)	1 ≤ <2 g	6	(3.9)	12	(4.8)	N. S. (p = 0.230)
	2 g	132	(85.7)	226	(89.7)	
	4 g	15	(9.7)	14	(5.6)	
	unknown	1	(0.6)	0	(0)	
Maximum daily dosing	once	7	(4.5)	8	(3.2)	N. S. (p = 0.340)
	twice	146	(94.8)	244	(96.8)	
	unknown	1	(0.6)	0	(0)	
Duration treatment (days)	1-3	5	(3.2)	14	(5.6)	N. S. (p = 0.835)
	4-7	74	(48.1)	121	(48.0)	
	8-14	65	(42.2)	97	(38.5)	
	15-21	7	(4.5)	16	(6.3)	
	≥22	2	(1.3)	3	(1.2)	
	unknown	1	(0.6)	1	(0.4)	
Total dose (g)	<7	9	(5.8)	16	(6.3)	N. S. (p = 0.661)
	7 ≤ <14	33	(21.4)	70	(27.8)	
	14 ≤ <21	61	(39.6)	87	(34.5)	
	21 ≤ <28	20	(13.0)	32	(12.7)	
	28 ≤ <35	24	(15.6)	34	(13.5)	
	≥35	5	(3.2)	12	(4.8)	
unknown	2	(1.3)	1	(0.4)		
Total		154	(100)	252	(100)	

PC: Noneffective on parenteral penicillins, CE: Noneffective on parenteral cepemes

Table 3. Overall clinical efficacy

Criterion	Excellent	Good	Fair	Poor	Deteriorate	Efficacy (%)
Number of cases (%)	112 (26.5%)	178 (42.1%)	70 (16.5%)	55 (13.0%)	8 (1.9%)	290/423 (68.6%)

Table 4. Clinical efficacy by previous medication

Previous medication	No.	Efficacy		Efficacy (%)	$\chi^2$ analysis
		effective	not effective		
Penicillins	154	114	40	74.0% (114/154)	N. S. (p = 0.085)
Piperacillin	121	86	35	71.1% (86/121)	
Ampicillin	28	23	5	82.1% (23/28)	
Aspoxicillin	5	5	0	100% (5/5)	
Cephems	252	166	86	65.9% (166/252)	
Cefotiam*	70	46	24	65.7% (46/70)	
Cefazolin*	32	21	11	65.6% (21/32)	
Cefmetazole*	31	25	6	80.6% (25/31)	
Cefoperazone	31	18	13	58.1% (18/31)	
Flomoxef	24	17	7	70.8% (17/24)	
Cefpirome	18	11	7	61.1% (11/18)	
Ceftriaxone	17	10	7	58.8% (10/17)	
Ceftazidime	14	11	3	78.6% (11/14)	
Cefminox*	11	5	6	45.5% (5/11)	
Cefozopran*	8	5	3	62.5% (5/8)	
Cefotaxime	1	0	1	0% (0/1)	
Penicillins + cepheids	17	10	7	58.8% (10/17)	
Total	423	290	133	68.6% (290/423)	

\*including 5 cases of noneffective on 2 cepheids

Table 5. Clinical efficacy according to doses of previous medication (piperacillin and cefotiam)

Daily dose of previous medication	No.	Efficacy		Efficacy (%)	$\chi^2$ analysis
		effective	not effective		
Piperacillin	121	86	35	71.1% (86/121)	N. S. (p = 0.228)
1 g/day	1	0	1	0% (0/1)	
2 g/day	59	44	15	74.6% (44/59)	
4 g/day	61	42	19	68.9% (42/61)	
Cefotiam	70	46	24	65.7% (46/70)	p = 0.036
0.5 g/day	3	0	3	0% (0/3)	
1 g/day	1	1	0	100% (1/1)	
2 g/day	65	45	20	69.2% (45/65)	
4 g/day	1	0	1	0% (0/1)	

Table 6. Clinical efficacy according to diagnosis

Diagnosis	No.	Efficacy		Efficacy (%)	$\chi^2$ analysis
		effective	not effective		
Pneumonia	381	267	114	70.1% (267/381)	p=0.016
Pneumonia	376	262	114	69.7% (262/376)	
Lung abscess	5	5	0	100% (5/5)	
Chronic respiratory diseases	39	20	19	51.3% (20/39)	
Chronic bronchitis	21	14	7	66.7% (14/21)	
Bronchiectasis (infection)	5	1	4	20.0% (1/5)	
Secondary infection of Chronic respiratory diseases	13	5	8	38.5% (5/13)	
Peritonsillar abscess	3	3	0	100% (3/3)	
Total	423	290	133	68.6% (290/423)	

あったのに対し、単剤治療の症例でも 70.8% (230/325) の有効率であった。要因別の解析では、性別、感染症重症度、併用薬剤ありのうち鎮咳去痰薬使用の有無、総投与期間の項目で有意差が認められた。肺炎症例全体における要因別の結果と異なっていたのは、性別、総投与期間で新たに有意差がみられ、基礎疾患・合併症の有無で有意差がみられなかったことであった。

#### 5) 菌検出例における臨床効果

本剤の適応菌種が起炎菌とされた単独菌感染例 138 例および複数菌感染例 48 例の計 186 例における臨床効果は 72.0% (134/186) の有効率であり、前治療薬種類別ではセフェム注無効例の 66.4% (75/113) と比較してペニシリン注無効例では 81.2% (56/69) と本剤の有効率が高く、有意差がみられた (Table 9)。

#### 6) 起炎菌の $\beta$ -lactamase 産生の有無による臨床効果

起炎菌検出例 186 例のうち、 $\beta$ -lactamase 産生の有無を確認し得た 102 例における臨床効果を検討した。その結果、 $\beta$ -lactamase 産生例の有効率は 72.7% (40/55) で、 $\beta$ -lactamase 陰性例の 80.9% (38/47) とほぼ同様の効果であった (Table 10)。

$\beta$ -lactamase 産生の有無が確認できた症例 102 例における CFPM の臨床効果は 76.5% (78/102) であり、ペニシリン注無効例 (94.3%: 33/35) において、セフェム注無効例 (66.7%: 42/63) に比し有意に高い有効率が得られた (Table 11)。ペニシリン注無効例において、 $\beta$ -lactamase 陽性症例に対する有効率は 88.9% (16/18) と高く、さらに  $\beta$ -lactamase 陰性の症例に対してはさらに高い 100% (17/17) の有効率であった。同様にセフェム注無効例でも、 $\beta$ -lactamase 陽性症例における有効率 (63.6%: 21/33) と  $\beta$ -lactamase 陰性症例における有効率 (70.0%: 21/30) はほぼ同様であった。

#### 5. 細菌学的効果

本剤の適応菌種が起炎菌とされた単独菌感染例 138 例および複数菌感染例 48 例の計 186 例から 221 株が分離され、うち 186 株において細菌学的効果を評価可能であった。菌消失率は全体で 82.3% (153/186) であった。評価株数が 1 株のみであったブランハマメラ・カタラーリス、プロテウス属、モルガネラ菌、バクテロイデス属を除き、適応菌種別の菌消失率は 66.7%~100% で、緑膿菌を含むシュードモナス属でも 72.4% (42/58) を示した (Table 12)。

また、これら菌検出例 186 例においてペニシリン注とセフェム注の前治療薬剤別の有効率に有意差がみられたため、起炎菌別に前治療薬剤別の細菌学的効果を検討した結果を Table 13 に示した。ペニシリン注無効例での菌消失率は 87.9% (58/66) で、セフェム注無効例の 78.6% (92/117) に比較して高い値であったが有意差は認められず ( $\chi^2$  検定: p=0.118)、菌種別の菌消失率にも有意差は認められなかった。

なお、細菌学的効果を評価し得た 186 株のうち 100 株で  $\beta$ -lactamase 産生の有無が検討され (53.8%)、産生有無別の細菌学的効果を Table 14 に示した。 $\beta$ -lactamase 陽性確認株全体では 92.6% (50/54) の菌消失率であり、陰性株の 82.6% (38/46) と比較し有意差は認められなかった ( $\chi^2$  検定: p=0.126)。

#### 6. 安全性

本特別調査において、本剤との因果関係を否定し得なかった有害事象を副作用として扱った。副作用の種類、発現症例数および発現件数を安全性解析対象症例、除外症例別に Table 15 に示した。安全性解析対象症例 513 例における副作用発現症例は 14 例 (19 件) で、副作用発現症例率は 2.73% であった。全収集症例において発現した副作用はいずれも軽度ないし中等度のものであり、重篤な副作用は発現しなかった。



Table 7. Clinical efficacy rate by patient profile

Background		No.	Efficacy		Efficacy (%)	$\chi^2$ analysis	
			effective	not effective			
Gender	male	251	167	84	66.5%	N. S. (p = 0.279)	
	female	172	123	49	71.5%		
Age (years)	≤14	2	2	0	100%	N. S. (p = 0.802)	
	15-64	80	58	22	72.5%		
	65-74	102	69	33	67.6%		
	75-84	144	97	47	67.4%		
	≥85	94	64	30	68.1%		
	unknown	1	0	1	0%		
In/Outpatients	inpatients	414	285	129	68.8%	N. S. (p = 0.662)	
	outpatients	5	3	2	60.0%		
	in/outpatients	4	2	2	50.0%		
Severity of infection	moderate	340	252	88	74.1%	p < 0.001	
	severe	83	38	45	45.8%		
Underlying disease or complication	absent	66	53	13	80.3%	p = 0.025	
	present	357	237	120	66.4%		
Previous disease	absent	176	129	47	73.3%	N. S. (p = 0.077)	
	present	241	157	84	65.1%		
	unknown	6	4	2	66.7%		
Allergic history	absent	398	270	128	67.8%	N. S. (p = 0.549)	
	present	7	4	3	57.1%		
	unknown	18	16	2	88.9%		
Complication drugs	absent	138	99	39	71.7%	N. S. (p = 0.327)	
	present	285	191	94	67.0%		
Drugs	antibiotics	absent	219	149	70	68.0%	N. S. (p = 0.505)
		present	66	42	24	63.6%	
	antiinflammatory analgesics	absent	254	171	83	67.3%	N. S. (p = 0.754)
		present	31	20	11	64.5%	
	antitussive expectorants	absent	210	134	76	63.8%	N. S. (p = 0.054)
		present	75	57	18	76.0%	
	steroids	absent	259	176	83	68.0%	N. S. (p = 0.289)
		present	26	15	11	57.7%	
Medication	intravenous injection	18	11	7	61.1%	N. S. (p = 0.506)	
	drip infusion	401	275	126	68.6%		
	not recorded	4	4	0	100%		
Maximum daily dose (g)	1 ≤ < 2 g	18	13	5	72.2%	N. S. (p = 0.833)	
	2 g	375	255	120	68.0%		
	4 g	29	21	8	72.4%		
	unknown	1	1	0	100%		
Maximum daily dosing	once	15	10	5	66.7%	N. S. (p = 0.877)	
	twice	407	279	128	68.6%		
	unknown	1	1	0	100%		
Total dose (g)	< 7	27	15	12	55.6%	N. S. (p = 0.250)	
	7 ≤ < 14	110	68	42	61.8%		
	14 ≤ < 21	152	109	43	71.7%		
	21 ≤ < 28	52	37	15	71.2%		
	28 ≤ < 35	61	46	15	75.4%		
	≥ 35	18	12	6	66.7%		
	unknown	3	3	0	100%		
Duration of treatment (days)	1-3	21	12	9	57.1%	p = 0.046	
	4-7	203	129	74	63.5%		
	8-14	166	123	43	74.1%		
	15-21	25	21	4	84.0%		
	≥ 22	6	3	3	50.0%		
	unknown	2	2	0	100%		
Total		423	290	133	68.6%		

Table 8. Clinical efficacy of cases with pneumonia

Background		Pneumonia				$\chi^2$ analysis	Pneumonia with monotherapy				$\chi^2$ analysis	
		no.	effective	not effective	efficacy (%)		no.	effective	not effective	efficacy (%)		
Gender	male	228	154	74	67.5%	N. S.	192	127	65	66.1%	p = 0.028	
	female	153	113	40	73.9%		133	103	30	77.4%		
Age (years)	≤14	2	2	0	100%	N. S.	2	2	0	100%	N. S.	
	15-64	70	54	16	77.1%		61	47	14	77.0%		
	65-74	89	62	27	69.7%		76	52	24	68.4%		
	75-84	130	89	41	68.5%		104	72	32	69.2%		
	≥85	89	60	29	67.4%		81	57	24	70.4%		
	unknown	1	0	1	0%		1	0	1	0%		
In/Outpatients	inpatients	375	264	111	70.4%	N. S.	319	227	92	71.2%	N. S.	
	outpatients	2	1	1	50.0%		2	1	1	50.0%		
	in/outpatients	4	2	2	50.0%		4	2	2	50.0%		
Severity of infection	moderate	305	232	73	76.1%	p < 0.001	265	201	64	75.8%	p < 0.001	
	severe	76	35	41	46.1%		60	29	31	48.3%		
Underlying disease or complication	absent	63	51	12	81.0%	p = 0.039	57	46	11	80.7%	N. S.	
	present	318	216	102	67.9%		268	184	84	68.7%		
Previous disease	absent	161	119	42	73.9%	N. S.	139	106	33	76.3%	N. S.	
	present	214	144	70	57.3%		180	120	60	66.7%		
	unknown	6	4	2	66.7%		6	4	2	66.7%		
Allergic history	absent	358	249	109	69.6%	N. S.	303	213	90	70.3%	N. S.	
	present	7	4	3	57.1%		6	3	3	50.0%		
	unknown	16	14	2	87.5%		16	14	2	87.5%		
Complication drugs	absent	131	92	39	70.2%	N. S.	131	92	39	70.2%	N. S.	
	present	250	175	75	70.0%		194	138	56	71.1%		
Drugs	antibiotics	absent	194	138	56	71.1%	N. S.					
		present	56	37	19	66.1%						
	antiinflammatory analgesics	absent	226	158	68	69.9%	N. S.	173	123	50	71.1%	N. S.
		present	24	17	7	70.8%		21	15	6	71.4%	
	antitussive expectorants	absent	185	123	62	66.5%	p = 0.041	140	93	47	66.4%	p = 0.020
		present	65	52	13	80.0%		54	45	9	83.3%	
steroids	absent	226	160	66	70.8%	N. S.	173	126	47	72.8%	N. S.	
	present	24	15	9	62.5%		21	12	9	57.1%		
Medication	intravenous injection	15	8	7	53.3%	N. S.	14	7	7	50.0%	N. S.	
	drip infusion	363	256	107	70.5%		308	220	88	71.4%		
	unknown	3	3	0	100%		3	3	0	100%		
Maximum daily dose (g)	1 ≤ < 2 g	17	12	5	70.6%	N. S.	16	11	5	68.8%	N. S.	
	2 g	334	233	101	69.8%		285	202	83	70.9%		
	4 g	29	21	8	72.4%		23	16	7	69.6%		
	unknown	1	1	0	100%		1	1	0	100%		
Maximum daily dosing	once	13	8	5	61.5%	N. S.	12	7	5	58.3%	N. S.	
	twice	367	258	109	70.3%		312	222	90	71.2%		
	unknown	1	1	0	100%		1	1	0	100%		
Total dose (g)	< 7	26	15	11	57.7%	N. S.	24	14	10	58.3%	N. S.	
	7 ≤ < 14	96	59	37	61.5%		82	50	32	61.0%		
	14 ≤ < 21	132	98	34	74.2%		117	87	30	74.4%		
	21 ≤ < 28	49	35	14	71.4%		39	28	11	71.8%		
	28 ≤ < 35	59	46	13	78.0%		51	41	10	80.4%		
	≥ 35	16	11	5	68.8%		9	7	2	77.8%		
	unknown	3	3	0	100%		3	3	0	100%		
Duration of treatment (days)	1-3	20	12	8	60.0%	N. S.	19	12	7	63.2%	p = 0.020	
	4-7	174	111	63	63.8%		154	99	55	64.3%		
	8-14	156	119	37	76.3%		127	97	30	76.4%		
	15-21	24	20	4	83.3%		19	18	1	94.7%		
	≥ 22	5	3	2	60.0%		4	2	2	50.0%		
	unknown	2	2	0	100%		2	2	0	100%		
Total		381	267	114	70.1%		325	230	95	70.8%		

Table 9. Clinical efficacy of cases with isolated organisms in previous medication group

Previous medication	No.	Clinical efficacy		Efficacy (%)	$\chi^2$ analysis
		effective	not effective		
Penicillins	69	56	18	81.2% (56/69)	p = 0.031
Cephems	113	75	38	66.4% (75/113)	
Penicillins + cepheims	4	3	1	75.0% (3/4)	
Total	186	134	52	72.0% (134/186)	

Table 10. Clinical efficacy of cases with/without  $\beta$ -lactamase positive organisms

$\beta$ -lactamase production	No.	Clinical efficacy		Efficacy (%)	$\chi^2$ analysis
		effective	not effective		
Positive	55	40	15	72.7% (40/55)	N.S. (p = 0.335)
Negative	47	38	9	80.9% (38/47)	
Total	102	78	24	76.5% (78/102)	

Table 11. Clinical efficacy of cases with  $\beta$ -lactamase positive organisms

Previous medication	No.	Clinical efficacy		Efficacy (%)	$\chi^2$ analysis
		effective	not effective		
Penicillins	35	33	2	94.3% (33/35)	P = 0.002
$\beta$ -lactamase positive	18	16	2	88.9% (16/18)	
$\beta$ -lactamase negative	17	17	0	100% (17/17)	
Cephems	63	42	21	66.7% (42/63)	
$\beta$ -lactamase positive	33	21	12	63.6% (21/33)	
$\beta$ -lactamase negative	30	21	9	70.0% (21/30)	
Penicillins + cepheims	4	3	1	75.0% (3/4)	
Total	102	78	24	76.5% (78/102)	

安全性解析対象症例 513 例において患者背景要因別に副作用発現状況の解析を行った結果、Table 16 に示したとおり、1 日最大投与量、総投与期間のみに有意差がみられたが、投与量または期間に依存した一定の傾向は認められなかった。

### III. 考 察

現在、ペニシリン系注射剤やセフェム系注射剤に対する耐性菌の増加が臨床現場では問題となっている。今回、他剤 ( $\beta$ -lactam 系薬) 無効例の呼吸器感染症に対する CFPM の臨床効果に関する特別調査を実施したが、全体の有効率は 68.6% (290/423) であり、他剤無効例に対する有効率としては臨床現場での本剤の使用が期待される結果であったといえる。

有効性に与える要因として、性別、年齢、入院・外来区分、感染症重症度、基礎疾患・合併症有無、既往歴有無、アレルギー歴有無、併用薬剤有無 (種類別)、投与経路、1 日最大投与量、1 日最大投与回数、総投与量、総投与期間について検討したところ、感染症重症度、基

礎疾患・合併症有無別、総投与期間に有意差が認められ、これらは有効性に影響をおよぼす要因であった。感染症重症度では重症であるほど有効率が低く、基礎疾患・合併症の有無別では「あり」の症例で有効率が低くなった。総投与期間の層別において、1~3 日で有効率が 57.1% (12/21) と低かったのは本剤が無効のためさらに他剤へ切り替えた症例が多かったことを反映したものであり、また 22 日以上で症例数は少ないものの 50% (3/6) と有効率が低く、これは難治性の感染例に使用されたためと考えられた。

また、ペニシリン注無効例およびセフェム注無効例での臨床効果はそれぞれ 74.0% (114/154) と 65.9% (166/252) であり、前治療薬剤の種類による差はみられておらず、臨床では他剤無効例に対し未治療例とほぼ同様の有効性を示すものと推察される。

前治療薬として使用されたペニシリン注はいずれも  $\beta$ -lactamase に不安定な薬剤であり、これらによる治療群で検出菌が  $\beta$ -lactamase 陽性であった症例に対する

Table 12. Microbiological efficacy

Microbial species	No.	Microbiological efficacy		Not evaluated	Eradication	
		eradication	persisted			
<i>Staphylococcus</i> spp.	37	23	5	9	82.1%	(23/28)
<i>Staphylococcus</i> sp.	4	4	0	0	100%	(4/4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	12	4	8	75.0%	(12/16)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5	4	0	1	100%	(4/4)
CNS	4	3	1	0	75.0%	(3/4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16	14	0	2	100%	(14/14)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	1	0	1	0	0%	(0/1)
<i>Escherichia coli</i>	7	4	2	1	66.7%	(4/6)
<i>Citrobacter</i> spp.	3	3	0	0	100%	(3/3)
<i>Citrobacter ferundii</i>	2	2	0	0	100%	(2/2)
<i>Citrobacter koseri</i>	1	1	0	0	100%	(1/1)
<i>Klebsiella</i> spp.	38	30	4	4	88.2%	(30/34)
<i>Klebsiella</i> sp.	3	1	1	1	50.0%	(1/2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	32	27	3	2	90.0%	(27/30)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3	2	0	1	100%	(2/2)
<i>Enterobacter</i> spp.	11	7	0	4	100%	(7/7)
<i>Enterobacter</i> sp.	3	1	0	2	100%	(1/1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	4	0	2	100%	(4/4)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1	0	0	100%	(1/1)
<i>Enterobacter sakazakii</i>	1	1	0	0	100%	(1/1)
<i>Serratia</i> spp.	7	6	0	1	100%	(6/6)
<i>Serratia</i> sp.	1	1	0	0	100%	(1/1)
<i>Serratia marcescens</i>	6	5	0	1	100%	(5/5)
<i>Proteus</i> spp.	3	0	1	2	0%	(0/1)
<i>Proteus</i> sp.	1	0	1	0	0%	(0/1)
<i>Proteus mirabilis</i>	2	0	0	2	—	
<i>Morganella morganii</i>	1	0	1	0	0%	(0/1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	67	42	16	9	72.4%	(42/58)
<i>Pseudomonas</i> sp.	8	8	0	0	100%	(8/8)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	57	34	16	7	68.0%	(34/50)
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1	0	0	1	—	
<i>Pseudomonas alcaligenes</i>	1	0	0	1	—	
<i>Haemophilus</i> spp.	20	17	1	2	94.4%	(17/18)
<i>Haemophilus</i> sp.	1	1	0	0	100%	(1/1)
<i>Haemophilus influenzae</i>	18	15	1	2	93.8%	(15/16)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1	0	0	100%	(1/1)
<i>Acinetobacter</i> spp.	9	6	2	1	75.0%	(6/8)
<i>Acinetobacter</i> sp.	7	5	2	0	71.4%	(5/7)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	1	0	1	100%	(1/1)
<i>Bacteroides</i> spp.	1	1	0	0	100%	(1/1)
Total	221	153	33	35	82.3%	(153/186)

Table 13. Eradication by previous medication

Microbial species	Eradication by previous medication		
	penicillins (PC)	cephemes (CE)	PC + CE
<i>Staphylococcus</i> spp.	87.5% (7/8)	80.0% (16/20)	—
<i>Staphylococcus</i> sp	100% (1/1)	100% (3/3)	—
<i>Staphylococcus aureus</i>	83.3% (5/6)	70.0% (7/10)	—
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	—	100% (4/4)	—
CNS	100% (1/1)	66.7% (2/3)	—
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100% (4/4)	100% (10/10)	—
<i>Branhamella catarrhalis</i>	—	0% (0/1)	—
<i>Escherichia coli</i>	100% (3/3)	33.3% (1/3)	—
<i>Citrobacter</i> spp.	100% (1/1)	100% (2/2)	—
<i>Citrobacter freundii</i>	100% (1/1)	100% (1/1)	—
<i>Citrobacter koseri</i>	—	100% (1/1)	—
<i>Klebsiella</i> spp.	91.3% (21/23)	80.0% (8/10)	100% (1/1)
<i>Klebsiella</i> sp.	100% (1/1)	0% (0/1)	—
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	90.5% (19/21)	87.5% (7/8)	100% (1/1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100% (1/1)	100% (1/1)	—
<i>Enterobacter</i> spp.	100% (5/5)	100% (2/2)	—
<i>Enterobacter</i> sp.	100% (1/1)	—	—
<i>Enterobacter cloacae</i>	100% (2/2)	100% (2/2)	—
<i>Enterobacter aerogenes</i>	100% (1/1)	—	—
<i>Enterobacter sakazakii</i>	100% (1/1)	—	—
<i>Serratia</i> spp.	100% (2/2)	100% (4/4)	—
<i>Serratia</i> sp.	—	100% (1/1)	—
<i>Serratia marcescens</i>	100% (2/2)	100% (3/3)	—
<i>Proteus</i> spp.	—	0% (0/1)	—
<i>Morganella morganii</i>	—	0% (0/1)	—
<i>Pseudomonas</i> spp.	68.8% (11/16)	73.2% (30/41)	100% (1/1)
<i>Pseudomonas</i> sp.	100% (1/1)	100% (6/6)	100% (1/1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	66.7% (10/15)	68.6% (24/35)	—
<i>Haemophilus</i> spp.	100% (3/3)	92.9% (13/14)	100% (1/1)
<i>Haemophilus</i> sp.	—	100% (1/1)	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	100% (3/3)	91.7% (11/12)	100% (1/1)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	—	100% (1/1)	—
<i>Acinetobacter</i> spp.	—	75.0% (6/8)	—
<i>Acinetobacter</i> sp.	—	71.4% (5/7)	—
<i>Acinetobacter baumannii</i>	—	100% (1/1)	—
<i>Bacteroides</i> spp.	100% (1/1)	—	—
Total	87.9% (58/66)	78.6% (92/117)	100% (3/3)

PC + CE: noneffective on both parenteral penicillins and cepheims

Table 14. Eradication of  $\beta$ -lactamase positive/negative cases

Microbial species	Eradication by $\beta$ -lactamase-producing		
	positive	negative	not detected
<i>Srrophylococcus</i> spp.	87.5% (7/8)	77.8% (7/9)	81.8% (9/11)
<i>Staphylococcus</i> sp.	—	100% (2/2)	100% (2/2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	83.3% (5/6)	75.0% (3/4)	66.7% (4/6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	100% (1/1)	100% (2/2)	100% (1/1)
CNS	100% (1/1)	0% (0/1)	100% (2/2)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	100% (5/5)	100% (5/5)	100% (4/4)
<i>Branhamella catarrhalis</i>	0% (0/1)	—	—
<i>Escherichia coli</i>	—	50.0% (2/4)	100% (2/2)
<i>Citrobacter</i> spp.	—	100% (1/1)	100% (2/2)
<i>Citrobacter freundii</i>	—	100% (1/1)	100% (1/1)
<i>Citrobacter koseri</i>	—	—	100% (1/1)
<i>Klebsiella</i> spp.	91.7% (11/12)	100% (8/8)	78.6% (11/14)
<i>Klebsiella</i> sp.	—	—	50.0% (1/2)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	90.9% (10/11)	100% (8/8)	81.8% (9/11)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	100% (1/1)	—	100% (1/1)
<i>Enterobacter</i> spp.	—	—	100% (7/7)
<i>Enterobacter</i> sp.	—	—	100% (1/1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	—	—	100% (4/4)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	—	—	100% (1/1)
<i>Enterobacter sakazakii</i>	—	—	100% (1/1)
<i>Serratia</i> spp.	100% (2/2)	—	100% (4/4)
<i>Serratia</i> sp.	—	—	100% (1/1)
<i>Serratia marcescens</i>	100% (2/2)	—	100% (3/3)
<i>Proteus</i> spp.	—	—	0% (0/1)
<i>Morganella morganii</i>	—	—	0% (0/1)
<i>Pseudomonas</i> spp.	95.0% (19/20)	50.0% (3/6)	62.5% (20/32)
<i>Pseudomonas</i> sp.	100% (6/6)	—	100% (2/2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	92.9% (13/14)	50.0% (3/6)	60.0% (18/30)
<i>Haemophilus</i> spp.	100% (5/5)	90.9% (10/11)	100% (2/2)
<i>Haemophilus</i> sp.	100% (1/1)	—	—
<i>Haemophilus influenzae</i>	100% (4/4)	90.0% (9/10)	100% (2/2)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	—	100% (1/1)	—
<i>Acinetobacter</i> spp.	100% (1/1)	100% (2/2)	60.0% (3/5)
<i>Acinetobacter</i> sp.	100% (1/1)	100% (1/1)	60.0% (3/5)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	—	100% (1/1)	—
<i>Bacteroides</i> spp.	—	—	100% (1/1)
Total	92.6% (50/54)	82.6% (38/46)	75.6% (65/86)

Table 15. Incidence of adverse reactions

	Special investigation		
	no. of cases analyzed	excluded cases	total
No. of cases surveyed	513	50	563
No. of cases with adverse reactions	14	2	16
No. of occurrences of adverse reactions	19	3	22
Incidence of adverse reactions	2.73%	4.00%	2.84%
Type of adverse reactions	No. of occurrences of adverse reactions (%)		
Skin and appendages disorders	3 (0.58)		3 (0.53)
Eruption	2 (0.39)		2 (0.36)
Drug eruption	1 (0.19)		1 (0.18)
Gastrointestinal system disorders	3 (0.58)		3 (0.53)
Nausea	1 (0.19)		1 (0.18)
Colitis pseudomembranous	1 (0.19)		1 (0.18)
Diarrhoea	1 (0.19)		1 (0.18)
Liver and biliary system disorders	6 (1.17)	2 (4.00)	8 (1.42)
Hepatic function disorder	2 (0.39)		2 (0.36)
GOT increased	3 (0.58)	1 (2.00)	4 (0.71)
GPT increased	2 (0.39)		2 (0.36)
Hepatic enzymes increased	1 (0.19)		1 (0.18)
$\gamma$ -GTP increased		1 (2.00)	1 (0.18)
Metabolic and nutritional disorders		1 (2.00)	1 (0.18)
LDH increased		1 (2.00)	1 (0.18)
Red blood cell disorders	1 (0.19)		1 (0.18)
Anemia	1 (0.19)		1 (0.18)
Urinary system disorders	3 (0.58)		3 (0.53)
Renal function disorder	2 (0.39)		2 (0.36)
Nephropathy	1 (0.19)		1 (0.18)
Whole-body general disorders	1 (0.19)		1 (0.18)
Chest discomfort	1 (0.19)		1 (0.18)

有効率は 88.9% (16/18) と高い有効率が得られた。しかし、ペニシリン注無効例で  $\beta$ -lactamase 陰性の症例に対する CFPM の有効率は 100% (17/17) とさらに高い有効率が得られ、検出菌の  $\beta$ -lactamase 産生の有無と有効率の間に差は見出し得なかった。同様の検討を前治療薬がセフェム注でも行ったが、検出菌の  $\beta$ -lactamase 産生の有無による有効率に差異は見出し得なかった。

以上より、 $\beta$ -lactam 系薬による前治療無効例のうち、検出菌の  $\beta$ -lactamase 産生菌に対しても非産生菌に対する有効率とほぼ同等の有効率が得られたことは、本剤が  $\beta$ -lactamase にきわめて安定であるということを示す結果と解釈することができた。

細菌学的効果でも、適応菌種全体で 82.3% (153/186) の菌消失率で、さらに  $\beta$ -lactamase 産生菌の検討では、産生の有無にかかわらずほぼ同等の菌消失率を示した (陽性: 92.6%, 陰性: 82.6%)。さらに、 $\beta$ -lactamase

を産生した起炎菌による感染症に対し 72.7% (40/55) の有効率を示したことは、 $\beta$ -lactamase にきわめて安定であるという CFPM の *in vitro* での特徴を支持するものであり、本剤は他剤無効例に対しても一定の有効性を示すことを裏付けていると考えられる。

また、発売後の隔年にて 3 回実施した MIC 感受性に対する特別調査では各種臨床分離株に CFPM に対する感受性の低下はみられていない<sup>17)</sup>。さらに、本剤発売 6 年を経た現在、開発時 (1990 年) の他剤 ( $\beta$ -lactam 系薬) 無効例に対する本剤の有効率 (全体: 62.5%, ペニシリン系: 40.0%, セフェム系: 68.4%)<sup>18)</sup> と比較しても、今回の特別調査で同等以上の有効率が得られたことは、臨床的に本剤に対する耐性菌の明らかな増加はみられないと推定することができる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、注射用マキシピーム®の市販後特別調査にご協力いただき、貴重なデータをご提供いた

Table 16. Incidence of adverse reactions by patient profiles

Background		No.	Adverse reactions		Incidence of adverse reaction	$\chi^2$ analysis
			no. of cases with adverse reactions	no. of episodes of adverse reactions		
Gender	male	308	9	11	2.92%	N. S. (p = 0.742)
	female	205	5	8	2.44%	
Age (years)	≤14	2	0	0	0%	N. S. (p = 0.778)
	15-64	109	4	5	3.67%	
	≥65	401	10	14	2.49%	
	unknown	1	0	0	0%	
In/Outpatients	inpatients	496	13	18	2.62%	N. S. (p = 0.148)
	outpatients	10	0	0	0%	
	in/outpatients	7	1	1	14.29%	
Severity of infection	mild	15	1	1	6.67%	N. S. (p = 0.285)
	moderate	385	12	17	3.12%	
	severe	112	1	1	0.89%	
	not recorded	1	0	0	0%	
Underlying disease and complication	absent	83	1	1	1.20%	N. S. (p = 0.352)
	present	430	13	18	3.02%	
Allergic history	absent	480	14	19	2.92%	N. S. (p = 0.603)
	present	9	0	0	0%	
	unknown	24	0	0	0%	
Complication drugs	absent	157	1	1	0.64%	N. S. (p = 0.053)
	present	356	13	18	3.65%	
Medication	intravenous injection	27	0	0	0%	N. S. (p = 0.369)
	drip infusion	481	14	19	2.91%	
	not recorded	5	0	0	0%	
Maximum daily dose (g)	1 ≤ < 2 g	28	3	4	10.71%	P = 0.028
	2 g	450	10	14	2.22%	
	3-4 g	34	1	1	2.94%	
	unknown	1	0	0	0%	
Maximum daily dosing	once	24	2	3	8.33%	N. S. (p = 0.224)
	twice	487	12	16	2.46%	
	3 times	1	0	0	0%	
	unknown	1	0	0	0%	
Duration of treatment (days)	1-3	31	3	4	9.68%	P = 0.025
	4-7	243	4	6	1.65%	
	8-14	202	5	7	2.48%	
	15-21	28	1	1	3.57%	
	≥22	6	1	1	16.67%	
	unknown	3	0	0	0%	
Total dose (g)	<7	41	3	4	7.32%	N. S. (p = 0.493)
	7 ≤ < 14	129	3	4	2.33%	
	14 ≤ < 21	182	4	7	2.20%	
	21 ≤ < 28	62	2	2	3.23%	
	28 ≤ < 35	74	1	1	1.35%	
	≥35	21	1	1	4.76%	
	unknown	4	0	0	0%	
Total		513	14	19	2.73%	



だいた各施設の先生方に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 益吉眞次, 三橋 進, 井上松久, 他: Cefepime (BMY-28142) に対する細菌学的検討。日化療会誌 39 (S-2): 1~14, 1991
- 2) 加藤直樹, 坂東香お里, 武藤吉徳, 他: 新セファロスポリン系抗生剤 Cefepime (BMY-28142) の嫌気性菌に対する抗菌力。日化療会誌 39 (S-2): 43~51, 1991
- 3) 横田 健, 神智恵子, 新井京子: Cefepime の試験管内抗菌力, 作用点 PBP<sub>s</sub> に対する結合親和性および血清補体とマウス培養マクロファージ (MΦ) との協力的細菌作用。日化療会誌 39 (S-2): 20~27, 1991
- 4) 神智恵子, 宮崎修一, 金子康子, 他: 新注射用セフェム剤 Cefepime (CFPM) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。日化療会誌 39 (S-2): 28~42, 1991
- 5) 西野武志, 大槻雅子, 益吉眞次, 他: Cefepime (BMY-28142) の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。日化療会誌 39 (S-2): 59~67, 1991
- 6) 益吉眞次, 平野 実, 藤村裕子, 他: 新規注射用セフェム剤 Cefepime の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用。日化療会誌 39 (S-2): 75~83, 1991
- 7) 平岡聖樹, 三橋 進, 益吉眞次, 他: Cefepime のセファロスポリナーゼ産生菌に対する抗菌力とセファロスポリナーゼとの相互作用について。日化療会誌 39 (S-2): 15~19, 1991
- 8) Fung-Tomc J, Huczko E, Pearce M, et al.: Frequency of *in vitro* resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to Cefepime, Ceftazidime, and Cefotaxime. Antimicrob. Agents Chemother. 32: 1443~1445, 1988
- 9) Marchou B, Michea-Hamzhepour M, Lucain C, et al.: Development of  $\beta$ -lactam-resistant *Enterobacter cloacae* in mice. J. Infect. Dis. 156: 369~373, 1987
- 10) 原 耕平: Cefepime。Jap. J. Antibiotics 49: 766~781, 1996
- 11) 斎藤 厚, 重野芳輝, 伊良部勇栄, 他: 慢性気道感染症に対する cefepime の臨床用量比較試験成績。感染症学雑誌 66: 837~858, 1992
- 12) 熊澤浄一, 松本哲郎, 田中正利, 他: 複雑性尿路感染症における Cefepime の臨床用量検討試験。西日本泌尿器科 54: 285~298, 1992
- 13) 斎藤 厚, 重野芳輝, 伊良部勇栄, 他: 慢性気道感染症に対する cefepime (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 66: 886~908, 1992
- 14) 斎藤 厚, 重野芳輝, 伊良部勇栄, 他: 細菌性肺炎に対する cefepime (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 66: 859~885, 1992
- 15) 熊澤浄一, 松本哲郎, 大越正秋, 他: 複雑性尿路感染症に対する Cefepime と Ceftazidime の比較試験。西日本泌尿器科 54: 970~985, 1992
- 16) 社内資料: 注射用マキシピーム再審査申請資料
- 17) 井上松久, 荒明美奈子, 平田泰良, 他: 各種臨床分離株の cefepime に対する感受性サーベイランス。日化療会誌, 投稿中
- 18) 原 耕平: 第 38 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。Cefepime, 長崎, 1990

## Clinical efficacy of cefepime in nonresponders to other antibiotics of postmarketing special surveillance

Atsushi Saito<sup>1)</sup>, Manami Otsuka<sup>2)</sup>, Kazuo Kobayashi<sup>2)</sup>  
and Kazuyuki Otsubo<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus, 207 Uehara, Nishihara-machi, Nakagami-gun, Okinawa, Japan

<sup>2)</sup>Post Marketing Surveillance, Clinical Research & Product Development Division, Bristol Pharmaceuticals K.K.

The production of  $\beta$ -lactamase by pathogens is considered one of the major nonresponse factors to  $\beta$ -lactam antibiotics in bacterial infectious diseases. We conducted this special investigation because cefepime (CFPM, Maxipime<sup>®</sup> FOR INJECTION) is extremely stable in  $\beta$ -lactamase production and can be expected to exhibit high clinical efficacy even in nonresponders to  $\beta$ -lactam antibiotics. Of the 563 patients recruited, 423 were analyzed to evaluate clinical efficacy. The overall response rate was 68.6%, and when compared against the type of previous treatment, high efficacy rates of 65.9% in nonresponders to parenteral cephalosporins and 74.0% in nonresponders to parenteral penicillins were obtained. Bacteriological effects demonstrated a high overall eradication of 82.3% in indicated strains and an eradication of 72.4% even in *Pseudomonas* species, including *Pseudomonas aeruginosa*. Detected strains were examined to see whether there was an eradication ratio relationship, dependent on the presence or absence of  $\beta$ -lactamase production, but no clear difference was observed with either type. No significant difference was observed in clinical efficacy between those subjects who were  $\beta$ -lactamase positives (72.7%) or  $\beta$ -lactamase negatives (80.9%). All parenteral penicillins used as previous treatment were unstable with  $\beta$ -lactamase, and of those patients treated with such penicillins, the efficacy obtained in detected strains that were  $\beta$ -lactamase positive was high at 88.9%. However, for those nonresponders to penicillins who were  $\beta$ -lactamase negative, CFPM efficacy was even higher, at 100%, suggesting no significant difference occurred in response rate regardless of whether bacteria detected were producing  $\beta$ -lactamase or not. Similarly, those previously treated with parenteral cephalosporins were also examined, and no significant difference in response rate was observed in detected strains, regardless of whether they produced  $\beta$ -lactamase or not. In conclusion, the extreme stability of CFPM is supported by, and can be interpreted from, similar results in efficacy observed in nonresponders to previous treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics where strains detected were either producing or not producing  $\beta$ -lactamase. In addition, in the 6 years since its launch, the efficacy of CFPM in those who did not respond to other drugs ( $\beta$ -lactam antibiotics) at CFPM development (1990) remains the same or higher (62.5% overall, 40.0% penicillins, 68.4% cephalosporins), suggesting no obvious increase in bacteria clinically resistant to this drug.