薬 物

急性扁桃炎に対する持続性 Amoxicillin (C-AMOX) の臨床評価

(Amoxicillin capsule を対照とする二重盲検試験)

馬場 駿吉 ・和田 健二 ・波多野 努
村井 兼孝 ・木下 治二¹⁾ ・河合 岸²⁾
月山 昌夫³⁾ ・本堂 潤 ・野田 勝
梅田けい子⁴⁾ ・伊藤 博隆⁵⁾ ・大屋 靖彦⁶⁾
福岡由利子⁷⁾ ・林 裕一 ・鈴木 賢二⁸⁾
丸尾 猛⁹⁾ ・伴野 啓¹⁰⁾ ・田中 恒男¹¹⁾

A Comparative Double-blind Evaluation of a New Continuous Acting Preparation of Amoxicillin (C-AMOX) in Acute Tonsillitis

Shunkichi Baba, Kenji Wada, Tsutomu Hatano,
Kanetaka Murai and Haruji Kinoshita

(Nagoya City University)

Takashi Kawai

(Ichinomiya City Hospital)

Masao Tsukiyama

(Tokai Teishin Hospital)

Jun Hondo, Masaru Noda, Keiko Umeda

(Nagoya Second Red Cross Hospital)

Hirotaka Ito

(Nagoya City Hospital of Higashi)

Yasuhiko Oya

(Nagoya City Hospital of Midori)

¹⁾ 名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

³⁾ 東海通信病院耳鼻咽喉科

⁵⁾ 名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科・現名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

⁶⁾ 名古屋市立緑市民病院耳鼻咽喉科

⁸⁾ 愛知県厚生連榑美病院耳鼻咽喉科

¹⁰⁾ 春日井市立春日井市民病院耳鼻咽喉科

²⁾ 一宮市立市民病院耳鼻咽喉科

⁴⁾ 名古屋第二赤十字病院耳鼻咽喉科

⁷⁾ 名古屋市立城西病院耳鼻咽喉科

⁹⁾ 愛知県厚生連昭和病院耳鼻咽喉科

¹¹⁾ 東京大学医学部保健管理学教室

Yuriko Fukuoka
(Nagoya City Hospital of Jhosai)
Yuichi Hayashi, Kenji Suzuki
(Koseiren Atsumi Hospital)
Takeshi Maruo
(Koseiren Showa Hospital)
Akira Banno
(Kasugai City Hospital)
Tsuneo Tanaka
(University of Tokyo)

A double-blind study was performed in order to evaluate the efficacy and safety of continuous acting preparation of Amoxicillin (C-AMOX) (1,000 mg/day b.i.d.) as compared with Amoxicillin capsule (AMPC) (1,000 mg/day q.i.d.) in acute tonsillitis, and the following results were obtained.

- 1) The overall efficacy of C-AMOX and AMPC were 90.4% and 76.0%, respectively, and there was no statistically significant difference between the two drugs.
- 2) Global improvement rating by doctors, however, was 98.1% for C-AMOX and 78.1% for AMPC. C-AMOX tended to be more effective than AMPC and the rate of usefulness of C-AMOX was also significantly higher than that of AMPC.
- 3) The incidence of adverse reaction was 5.4% in 56 cases with C-AMOX and 9.3% in 54 cases with AMPC. No significant difference was observed between the two drugs.

The results indicate that C-AMOX showed significantly higher efficacy and usefulness, and that C-AMOX was the same as or tended to be more effective than AMPC in the therapy of acute tonsillitis.

は じ め に

Amoxicillin は、1968年に開発された経口用広域スペクトラム Penicillin 系抗生物質であり、Ampicillin より内服後の体内吸収が良く、グラム陽性菌および陰性菌などに広く抗菌活性を示し、臨床的にも高い評価を得ている。我国における Amoxicillin 製剤の使用は、昭和50年1月から実用化され、それらの製剤の用法・用量は通常1回 250mg (力価) 1日3～4回となっている。

今回開発された持続性 Amoxicillin 製剤 (C-AMOX) は、Amoxicillin を pH により溶出の異なる二種の顆粒 (胃溶性顆粒、腸溶性顆粒) を 3 : 7 (力価比) の比率で配合し、有効血中濃度持続時間が、現行 Amoxicillin 製剤の2倍以上になるように製剤化されている¹⁾²⁾。従って、1日朝晩2回の投与で良い効果が期待できるものである。また、従来の Amoxicillin 製剤の安全性は、副作用報告によると発疹等のアレルギー性副作用は約1.5%、胃腸障害約4.8%そして全副作用発現率では6.3%と比較的安全な製剤である。以上の点から我々は、本剤の急性扁桃炎に対する効果をより一層客観的に評価する目的で Amoxicillin Capsule を比較対薬とする二重盲検比較試験を行ったので、その成績について報告する。

試験計画および方法

1. 参加施設およびコントローラー

本試験には、前記10施設が参加協力した。なお、コントローラーは田中恒男（東京大学医学部保健管理学教室）が担当し、試験薬剤の弁別不能性の保証、無作為割付け、コードの保管、開鍵後のデータの不変性の保証、解析を担当した。

2. 対象症例

昭和55年11月より翌年3月の間に前記施設を訪れた急性扁桃炎（扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍を含む）と診断され、抗生物質の投与が必要と判断された症例で、14才以上の成人を対象とした。なお、下記に該当する患者はあらかじめ対象から除外した。

- 1) 薬剤アレルギー並びに抗生剤による既往アレルギーを有する患者
- 2) 高度の腎または肝機能障害を有する患者
- 3) その他担当医が不適当と認めた患者

3. 試験薬剤

被験薬剤：C-AMOX〔1包中アモキシシリン 500mg（力価）含有顆粒〕

対照薬剤：AMPC〔1カプセル中アモキシシリン 250mg 含有〕

両薬剤とも実薬と INACTIVE PLACEBO を外観、大きさ、包装、重量など識別できないように作製し治験に供した。

4. 投薬量

被験薬剤〔C-AMOX〕 1回1包（500 mg

力価顆粒）を1日2回計 1000mg 投与

対象薬剤〔AMPC〕 1回1カプセル（250 mg 力価）を1日4回計 1000mg 投与

5. 投与方法

朝食後、昼食後、夕食後および就寝前に図1のとおり経口投与した。

6. 投与期間

6日間連続投与した。

7. 薬剤の割付け

コントローラーが、あらかじめ無作為に割付けした試験薬剤について各施設に配分し、各施設では試験薬剤の若い番号から患者の来診順に投与した。

8. 製剤試験

試験薬剤を割付け後、コントローラーが無作為に抽出した両薬剤について星薬科大学薬剤学教室（主任永井恒司教授）による製剤試験を受け適正なものであることが証明された。

9. 投薬の中止

次の場合には、担当医の判断で投薬を中止してよいが、中止時点における症例の評価をできる限り行い調査表に記入することとした。

- 1) 途中治癒した場合
- 2) 重篤な副作用の出現、或いは症状や検査所見の増悪などをきたした場合は、治験担当医の判断で投薬を中止する。

10. 併用薬剤

試験期間中他の抗菌剤、抗生物質製剤の併用

図1 投与方法

は行わず, また原則として消炎鎮痛剤, トロロチ剤の併用も行わないこととした。ただし, 患者の状態により, 止むを得ず他の薬剤を併用した場合には, 薬剤名, 投与量, 投与期間, 投与理由等をケースカードに記入することとした。これらの症例の採否は, 小委員会で判断し, 開鍵前症例固定時に決定した。

11. 症状・所見の観察

1) 観察日

下記観察項目のうち体温と自覚症状は原則として毎日記録し, 他覚所見は投与開始日(初診日), 投与後3日目および投与後6日目に観察することとした。

2) 観察項目

体温(1日の最高体温)

自覚症状: 咽頭痛, 嚥下痛

他覚所見: 発赤, 腫脹, 白苔

3) 症状・所見の程度は次の4段階で評価した。

++……極めて強い

+……明らかに病的

±……軽度

—……なし

12. 一般臨床検査

下記の検査項目を投与開始前と投与終了後に可及的に行うこととした。

赤血球数, 血色素量, ヘマトクリット, 白血球数, 血小板数, 血沈, S-GOT, S-GPT, AI-P, BUN.

13. 細菌学的検査

投与開始前に白苔または陰窩内から分泌物を採取し, 郵送用培地に検体を接種したのち集中測定機関(K.K バイオス)に送付し, 細菌の培養同定後, 起炎菌についてはMICの測定を行った。各施設でも可及的に細菌の培養, 同定を行うこととした。

解析には集中測定機関のデータを採用することとしたが, 集中測定機関のデータがない症例で施設のデータがある場合については施設のデータを採用するものとした。

14. 副作用

臨床的な副作用が認められた時には, その症状, 程度, 発現の時期, 投薬中止の有無, 処置, 経過などを出来る限り詳細に記載することとした。また臨床検査値についても異常値発現の場合は, 本剤との関係を明らかにすること

表1 Criteria for overall efficacy rating by committee 4)

1. Severity and scores of main symptoms

Acute tonsillitis (Peritonsillitis, Peritonsillar abscess)

Pharyngalgia ++(3) +(2) ±(1) —(0)

Tonsillar redness ++(3) +(2) ±(1) —(0)

Coating ++(2) + ±(1) —(0)

2. Global severity rating is determined by the total scores of main symptoms as follows:

: 6—8 1* : Only pharyngalgia or coating (1)

++ : 3—5

+ : 2—1*

± : 1** 1** : Only tonsillar redness (1)

Severity of each symptom is evaluated before and after days 3 and 6, and improvement rating at each aforementioned date is determined according to the following table.

After treatment	##	++	+	±	—	
Before treatment	##					
	++					
	+					
	±					

Markedly improved

Improved

Slightly improved

Unchanged

3. Overall efficacy rating is made by the improvement rating at day 6 as follows:

Excellent : Where marked improvement was observed. However, cases without any change of improvement at day 3 should be excluded.

Good : Where improvement was observed. Cases who have shown marked improvement at day 6 while the symptoms were unchanged at day 3

Fair : Where the symptoms were slightly improved.

Poor : Where the symptoms were unchanged.

した。

15. 効果判定

1) 臨床効果判定

3日目および6日目(最終日)の自覚症状、他覚所見の程度を投与開始前のそれと比較総合して、担当医が改善度を判断し著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。

2) 細菌学的効果

起炎菌が検出された症例については、起炎菌の消長などにより陰性化、減少、不変、菌交代、不明の5段階に効果を判定した。なお、投与終了時症状が顕著に改善し、検査材料の採取が不可能となったものは陰性化とみなした。

3) 概括安全度

安全性については、副作用の重症度、治療薬との関係そして処置などを総合し主治医が下記の基準で判定した。

副作用の重症度：軽度、中等度、重度、

治療薬との関係：

- ① 治療薬による
- ② 治療薬によるものであろう
- ③ 治療薬かも知れない
- ④ 治療薬によるものではない
- ⑤ 不明

処置：副作用発生後の治療薬の投与継続の可否、経過ならびにその処置の有無

4) 有用性判定

効果と副作用を総合し、次の5段階に判定した。

- ① 非常に満足
- ② 満足
- ③ どちらとも云えない
- ④ 不満
- ⑤ 非常に不満

5) 小委員会判定(統一効果判定)

小委員会(名古屋市立大学：馬場駿吉、東京大学：田中恒男)で設定した基準により、著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定した。その判定基準は表1のごとくである。

16. データの取扱い

本臨床試験終了後、小委員会を開催し、全症例の調査記載内容を確認し、除外および脱落症例の決定そして解決法などについて協議決定し担当医の了承を得た上で症例を固定、開鍵した。

17. 解析法

統計的解析は、ノン・パラメトリック法を採用し、Yatesの修正を行った χ^2 検定、Fisherの直接確率検定、Wilcoxonの順位和検定(連続性の修正付き)を用いた。危険率は両側危険率を採用し、有意水準として $P=0.10$ 、 0.05 をとった。なお有意差の表現として以下の記述は、 $P=0.10$ を差の傾向あり、 $P=0.05$ を有意差ありとした。

試験解析結果

1. 検討症例

1) 収集全症例とその内訳

収集された全症例数とその内訳は表2に示した。すなわち全症例は119例であり、C-AMOX群(以下C群)61例、AMPC群(以下A群)58例であった。開鍵前の小委員会において除外、脱落の判定を行い、表3に示すごとき理由によって解析対象から除いた。その結果、解析対象としてC群52例、A群50例であり症例配分に差をみなかった。概括安全

度としては副作用情報の得られた110例(C群56例、A群54例)を採用した。

2) 除外および脱落の理由

除外、脱落の原因別一覧表は表3に示した。すなわち本臨床試験開始前に取決めた臨床比較試験要項に合致しなかった除外例2例(C群、A群各1例)の内訳は、50%以上未服薬例がC群に1例、年令違反(11才)がA群に1例であった。なお、併用薬にアミノピリンを屯用で用いたものについては、薬効判

表2 全症例数とその内訳

症 例	C-AMOX	AMPC	計
全 症 例	61*1	58*2	119
除 外	1	1	2
脱 落	8	7	15
薬 効 評 価	52	50	102
安全性評価	56	54	110
有用性評価	52	50	102

*1 扁桃周囲膿瘍 2 症例を含む

*2 2 扁桃周囲炎 1 症例を含む

表3 除外・脱落の理由

項 目		C-AMOX	AMPC	計
除外	年 齢 違 反	1	0	1
	未服薬(50%)	0	1	1
	計	1	1	2
脱落	初診日後来院 せず	7	6	13
	副作用の為投 薬中止	1	1	2
	計	8	7	15

定におよぼす影響は少ないと判断し評価の対象に加えた。また、脱落症例の内訳は、初診の後まったく来院しなかったものがC群7例、A群6例の計13例そして評価不能で副作用による中止が両薬剤群で各1例の合計2例であった。

3) 効果判定採用例の背景項目に関する検討

効果判定採用例の背景については次の項目について検討した。すなわち年齢、重症度(主治医、小委員会)、発症歴、体重、感染タイプ、起炎菌別、MIC別、開始時所見(咽頭痛、咽頭発赤、白苔の程度)については表6に示すように両薬剤間に有意の偏りはみられなかった。なお、起炎菌はC群においては *Sta. aureus* が最も多く、A群においては *Str. pyogenes* が最も多かった。しかし全体の分布状況は表7に示すように有意差は認められなかった。

表4 副作用

症 状	C-AMOX	AMPC	計
発 疹	2	1	3
下 痢	0	2	2
口 内 炎	1	0	1
嘔 吐	0	1	1
ね む け	0	1	1
計	3	5	8

表5 副作用の評価

重症度	C-AMOX (%)	AMPC (%)	計	検定
軽 度	2 (66.7)	3 (60.0)	5	N. S.
中等度・重度	1 (33.3)	2 (40.0)	3	
計	3	5	8	

2. 効果判定成績

1) 臨床効果判定

担当医により判定された臨床効果判定の結果は表8—(1)に示すとおりである。すなわち著効率はほとんど等しいが、有効率(著効+有効)においては、C群98.1%、A群78.1%でありC群の方が有効率が高い傾向を示した。

2) 細菌学的効果

細菌の陰性化率は表8—(4)に示すとおりである。すなわちC群が95.7%、A群が100.0%と高い陰性化率を示したが、両薬剤群間に有意な差はなかった。主要菌の陰性化率は、起炎菌のうち両薬剤群のそれぞれ首位を占めている *Sta. aureus*, *Str. pyogenes* の両者について検討したが表9にみるように差はなかった。しかし主要菌以外の群で有意にC群の陰性化率が高く、そのため全体の陰性化率も同様の結果を示した。またMICに関しては血中濃度等の成績を参照して、その水準を接種菌量 $1.56 \mu\text{g/ml}$ 以下と $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上の二つの群に分け解析した。その結果は、表10にみるように接種菌量 10^6 cells/ml および 10^8 cells/ml においてMIC $3.13 \mu\text{g/ml}$

表6 背景因子

項 目	区 分	C-AMOX(%)	AMPC(%)	計	検 定
全 症 例		52 (51.0)	50 (49.0)	102	N. S.
年 令	～ 29	24 (46.2)	17 (34.0)	41	N. S.
	30 ～ 49	26 (50.0)	28 (56.0)	54	
	50 ～	2 (3.9)	5 (10.0)	7	
初診日の重症度 (主治医)	軽 度	9 (17.3)	6 (12.0)	15	N. S.
	中等度・重度	43 (82.7)	44 (88.0)	87	
初診日の重症度 (小委員会)	軽度・中等度	20 (38.5)	14 (28.0)	34	N. S.
	重 度	32 (61.5)	36 (72.0)	68	
発 症 歴	～ 3 日	46 (88.5)	38 (76.0)	84	N. S.
	4 日 ～	6 (11.5)	12 (24.0)	18	
体 重	～ 60kg	38 (79.2)	30 (65.2)	68	N. S.
	61kg ～	10 (20.8)	16 (34.8)	26	
感 染 タ イ プ	単 一 菌 感 染	29 (55.8)	30 (60.0)	59	N. S.
	複 数 菌 感 染	23 (44.2)	20 (40.0)	43	
起 炎 菌 群 別	G (+)	19 (36.5)	16 (32.0)	35	N. S.
	G (-)	8 (15.4)	14 (28.0)	22	
	そ の 他	25 (48.1)	20 (40.0)	45	
M I C 10 ⁶ cells/ml	～1.56 μ g/ml	36 (60.0)	30 (46.9)	66	N. S.
	3.13 μ g/ml～	24 (40.0)	34 (53.1)	58	
M I C 10 ³ ceiis/ml	～1.56 μ g/ml	27 (45.0)	25 (39.1)	52	N. S.
	3.13 μ g/ml～	33 (55.0)	39 (60.9)	72	
開 始 時 所 見 (咽頭痛)	++	28 (53.9)	33 (66.0)	61	N. S.
	+	23 (44.2)	16 (32.0)	39	
	±	1 (1.9)	1 (2.0)	2	
	—	0 (0)	0 (0)	0	
開 始 時 所 見 (発 赤)	++	32 (61.5)	35 (70.0)	67	N. S.
	+	20 (38.5)	14 (28.0)	34	
	±	0 (0)	0 (0)	0	
	—	0 (0)	1 (2.0)	1	
開 始 時 所 見 (白 苔)	++	12 (23.1)	11 (22.0)	23	N. S.
	+	18 (34.6)	16 (32.0)	34	
	±	6 (11.5)	7 (14.0)	13	
	—	16 (30.8)	16 (32.0)	32	

表 7 分離菌の一覧表

GRAM (+)

GENUS	SPECIES	C-AMOX	AMPC
Staphylococcus	Sta. aureus	18	6
	Sta. epidermidis	2	0
		20	6
Streptococcus	Str. agalactiae	1	0
	Str. nonhaemolyticus	6	4
	Str. pyogenes	7	11
	Str. viridans	8	7
	Str. haemolyticus A	1	1
	Str. haemolyticus B	0	2
	α -Streptococcus	2	1
	β -Streptococcus	1	0
	Str. pneumoniae	1	2
		27	28
Corynebacterium	Corynebacterium sp	5	2

GRAM (-)

GENUS	SPECIES	C-AMOX	AMPC
Neisseria	Neisseria	9	6
Acinetobacter	Aci. calcoaceticus	0	2
	Aci. xyloxydans	4	1
		13	9
Echerichiae	E. coli	0	2
Citrobacter	Cit. freundii	1	0
Klebsiella	Kle. oxytoca	3	4
	Kle. pneumoniae	1	1
		4	5
Enterobacter	Ent. aerogenes	1	0
	Ent. agglomerans	0	1
	Ent. cloacae	2	6
		3	7
Serratia	Ser. marcescens	1	0
Proteus	Prot. mirabilis	0	1
Pseudomonas	Pseu. aeruginosa	5	2
	Pseu. alcaligenes	0	1
	Pseu. cepacia	1	2
	Pseu. maltophilia	2	1

表 7 (つづき)

	Pseu. putida	0	3
		8	9
Haemophilus	H. influenzae	0	1
	H. haemolyticus	0	1
		0	2
Alcaligenes	Alcaligenes sp	1	1
Flavobacterium	Flavobacterium sp	3	2
EUMYCETES			
GENUS	SPECIES	C-AMOX	AMPC
Candida	Can. albicans	1	2
Eumycetes		1	0
TOTAL		88	76

以上の群でいずれも C 群の陰性化率が高い傾向があり、優れた抗菌性がみとめられた。

3) 有用性判定

有用性の判定は主治医が 5 段階によって行ったが、その成績は表 8—(6)に示すとおりで、有用率(非常に満足と満足を併せた割合)は C 群が 98.1%, A 群が 82.0%であり、有意に C 群の有用率が高かった。

4) 概括安全度

今回の臨床治験実施中に発生した副作用は、C 群で 56 例中 3 例 (5.4%), A 群で 54 例中 5 例 (9.3%)であった。その内訳は表 5 に示すとおり発疹、下痢、嘔吐、口角炎、ねむけであり、このうち両薬剤群でそれぞれ 1 例ずつ途中投薬中止例がみとめられた。両薬剤群間における発現副作用の重症度別発生率には有意な差はみられなかった。なお、臨床検査結果については図—4 に示した。薬剤投与の原因により異常値の発生は両薬剤群とも認められなかった。

5) 統一効果判定

小委員会による効果判定基準により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に判定した。その結果は表 8—(2), (3)に示した如くであ

る。3 日目の効果判定では C 群の有効率 48.1%, A 群 28.6%であった。また、6 日目(最終日)では C 群 90.4%, A 群 76.0%であり有意な差はなかった。

6) 層別解析

背景因子項目〔年令、初診日の重症度(主治医、小委員会)、発症歴、体重、感染タイプ、起炎菌別、MIC 層別(接種菌量 10^6 cells/ml, 10^8 cells/ml)、開始時所見(咽頭痛、咽頭発赤、白苔)、主要菌別、主要菌の MIC 別について小委員会が定めた判定基準により著効、有効、やや有効、無効の 4 段階に層別し解析を行った結果は、表 11のとおりである。すなわち年令、初診日の重症度(主治医)、発症歴、体重、感染タイプ、起炎菌別、MIC 接種菌量 10^6 cells/ml、開始時所見(咽頭痛)、主要菌別、主要菌の MIC 別では両薬剤群間に差はなかった。また、初診日の重症度(小委員会)の重症度、MIC 層別接種菌量 10^8 cells/ml の $3.13\mu\text{g/ml}$ 以上そして開始時所見(咽頭発赤)の ++ の項では、C 群に優れた傾向がみられ、さらに開始時所見(白苔)±においては C 群が有意に優れていた。

表 8 効果判定成績

項 目	区 分	C-AMOX(%)	AMPC(%)	計	検 定
(1) 臨床効果判定 (主治医)	著 効 有 効	31(59.6) 20(38.5)	24(48.0) 15(30.0)	55 35	W P<0.1
	小 計	51(98.1)	39(78.0)	90	
	や や 有 効 無 効	1 (1.9) 0 (0)	7 (14.0) 4 (8.0)	8 4	
	合 計	52	50	102	
(2) 統一効果判定 (小委員会) 3 日目	著 効 有 効	12(23.1) 13(25.0)	9 (18.4) 5 (10.2)	21 18	N. S.
	小 計	25(48.1)	14(28.6)	39	
	や や 有 効 無 効	22(42.3) 5 (9.6)	32(65.3) 3 (6.1)	54 8	
	合 計	52	49	101	
(3) 統一効果判定 (小委員会) 6 日目 (最終判定)	著 効 有 効	39(75.0) 8 (15.4)	31(62.0) 7 (14.0)	70 15	N. S.
	小 計	47(90.4)	38(76.0)	85	
	や や 有 効 無 効	5 (9.6) 0 (0)	12(24.0) 0 (0)	17 0	
	合 計	52	50	102	
(4) 細菌学的効果	陰 性 化 不 変	44(95.7) 1 (2.2)	37(100.0) 0 (0)	81 1	N. S.
	菌 交 代 (不 明)	1 (2.2) (6)	0 (0) (13)	1 (19)	
	合 計	46	37	83	
(5) 概 括 安全度	軽 度 中等度・重度	2 (3.6) 1 (1.8)	3 (5.6) 2 (3.7)	5 3	N. S.
	小 計	3 (5.4)	5 (9.3)	8	
	副作用なし	53	49	102	
	合 計	56	54	110	
(6) 有用性の判定	非常に満足 満 足	31(59.6) 20(38.5)	22(44.0) 19(38.0)	53 39	W P<0.05
	小 計	51(98.1)	41(82.0)	92	
	どちらとも云 えない	1 (1.9)	3 (6.0)	4	
	不 満	0 (0)	6 (12.0)	6	
	非常に不満	0 (0)	0 (0)	0	
	合 計	52	50	102

図2 MIC別起炎菌分布

図3 MIC別起菌分布

図4 臨床検査結果

表9 主要菌の陰性化率

菌 名	区 分	C-AMOX(%)	AMPC(%)	計	検 定
Sta. aureus	陰 性 化	15(88.2)	6 (85.7)	21	N. S.
	そ の 他	2 (11.8)	1 (14.3)	3	
Str. pyogenes	陰 性 化	6 (85.7)	8 (72.7)	14	N. S.
	そ の 他	1 (14.3)	3 (27.3)	4	
その他の菌種	陰 性 化	56(93.3)	48(77.4)	104	χ_o^2 P<0.05
	そ の 他	4 (6.7)	14(22.6)	18	P P<0.05
計	陰 性 化	77(91.7)	62(77.5)	139	χ_o^2 P<0.05
	そ の 他	7 (8.3)	18(22.5)	25	P P<0.05

表10 MIC別の菌陰性化率

M I C	μ g/ml	C-AMOX(%)	AMPC(%)	計	検 定
10 ⁶ cells/ml	～1.56	33(91.7)	26(86.7)	59	N. S.
		3 (8.3)	4 (13.3)	7	
	3.13～	22(91.7)	24(70.6)	46	χ_o^2 N. S.
		2 (8.3)	10(29.4)	12	P P<0.1
10 ³ cells/ml	～1.56	25(92.6)	22(88.0)	47	N. S.
		2 (7.4)	3 (12.0)	5	
	3.13～	30(90.9)	28(71.8)	58	χ_o^2 P<0.1
		3 (9.1)	11(28.2)	14	P P<0.1

考 察

C-AMOX は、持続型のアモキシシリン顆粒剤である。すなわち pH により溶出の異なる二種の顆粒（胃溶性顆粒，腸溶性顆粒）を3：7（力価比）で配合し，有効血中濃度持続時間が，現行アモキシシリン製剤の2倍以上になるように製剤化したのが特徴である。

今回われわれは，C-AMOX のこの特性が臨床効果にどのように反映するかを客観的に検討する目的で AMPC を対象薬として二重盲検比較試験を計画したが，本剤の有効血中濃度持続時間が AMPC より2倍以上であることを考慮して AMPC は1回 250mg を1日4回計 1000 mg 投与，C-AMOX は1回

500mg 1日2回計 1000mg 投与した。投与した症例は119例（C群61例，A群58例）でこのうち除外，脱落が17例（C群9例，A群8例）であり，解析対象として102例であった。

臨床治験の解析結果は前述のとおりであるが，ここではその要点をふり返って若干の考察を加えてみたい。対象症例の背景についてみると，いずれの項目においても両薬剤群間に有意な偏りはなく，病態として均一であると考えられた。

次に効果判定成績についてみると細菌学的効果，概括安全度そして小委員会による統一

表II 層別の統一効果判定

項 目	区 分	薬 剤	著効(%)	有効(%)	やや有効(%)	無効(%)	計	検 定
年 令	～29	C-AMOX	18(75.0)	2 (8.3)	4 (16.7)	0 (0)	24	N. S.
		AMPC	12(70.6)	1 (5.9)	4 (23.5)	0 (0)	17	
	30～49	C-AMOX	19(73.1)	6 (23.1)	1 (3.9)	0 (0)	26	N. S.
		AMPC	16(57.1)	5 (17.9)	7 (25.0)	0 (0)	28	
	50～	C-AMOX	2 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2	N. S.
		AMPC	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0 (0)	5	
初診日の重症度 (主治医)	軽 度	C-AMOX	9 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9	N. S.
		AMPC	5 (83.3)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	6	
	中等・ 重度	C-AMOX	30(69.8)	8 (18.6)	5 (11.6)	0 (0)	43	N. S.
		AMPC	26(59.1)	6 (13.6)	12(27.3)	0 (0)	44	
初診日の重症度 (小委員会)	軽・ 中等度	C-AMOX	15(75.0)	3 (15.0)	2 (10.0)	0 (0)	20	N. S.
		AMPC	10(71.4)	3 (21.4)	1 (7.1)	0 (0)	14	
	重 度	C-AMOX	24(75.0)	5 (15.6)	3 (9.4)	0 (0)	32	W P<0.1
		AMPC	21(58.3)	4 (11.1)	11(30.6)	0 (0)	36	
発 症 歴	～3日	C-AMOX	35(76.1)	7 (15.2)	4 (8.7)	0 (0)	46	N. S.
		AMPC	24(63.2)	5 (13.2)	9 (23.7)	0 (0)	38	
	4日～	C-AMOX	4 (66.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0 (0)	6	N. S.
		AMPC	7 (58.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	0 (0)	12	
体 重	～60kg	C-AMOX	32(84.2)	4 (10.5)	2 (5.3)	0 (0)	38	N. S.
		AMPC	21(70.0)	2 (6.7)	7 (23.3)	0 (0)	30	
	61kg～	C-AMOX	5 (50.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	0 (0)	10	N. S.
		AMPC	8 (50.0)	5 (31.3)	3 (18.8)	0 (0)	16	
感 染 タ イ プ	単一菌 感染	C-AMOX	21(72.4)	5 (17.2)	3 (10.3)	0 (0)	29	N. S.
		AMPC	18(60.0)	6 (20.0)	6 (20.0)	0 (0)	30	
	複数菌 感染	C-AMOX	18(78.3)	3 (13.0)	2 (8.7)	0 (0)	23	N. S.
		AMPC	13(65.0)	1 (5.0)	6 (30.0)	0 (0)	20	
起 炎 菌 別	G(+)	C-AMOX	14(73.7)	4 (21.1)	1 (5.3)	0 (0)	19	N. S.
		AMPC	10(62.5)	3 (18.8)	3 (18.8)	0 (0)	16	
	G(-)	C-AMOX	6 (75.0)	0 (0)	2 (25.0)	0 (0)	8	N. S.
		AMPC	8 (57.1)	3 (21.4)	3 (21.4)	0 (0)	14	
	その他	C-AMOX	19(76.0)	4 (16.0)	2 (8.0)	0 (0)	25	N. S.
		AMPC	13(65.0)	1 (5.0)	6 (30.0)	0 (0)	20	

表II (つづき)

項 目	区 分	薬 剤	著効(%)	有効(%)	やや有効(%)	無効(%)	計	検 定
M I C 層別 10 ⁶ cells/ml	~1.56	C-AMOX	27(75.0)	6 (16.7)	3 (8.3)	0 (0)	36	N. S.
		AMPC	21(70.0)	5 (16.7)	4 (13.3)	0 (0)	30	
	3.13~	C-AMOX	18(75.0)	4 (16.7)	2 (8.3)	0 (0)	24	N. S.
		AMPC	21(61.8)	3 (8.8)	10(29.4)	0 (0)	34	
M I C 層別 10 ⁸ cells/ml	~1.56	C-AMOX	19(70.4)	6 (22.2)	2 (7.4)	0 (0)	27	N. S.
		AMPC	19(76.0)	3 (12.0)	3 (12.0)	0 (0)	25	
	3.13~	C-AMOX	26(78.8)	4 (12.1)	3 (9.1)	0 (0)	33	W P<0.1
		AMPC	23(59.0)	5 (12.8)	11(28.2)	0 (0)	39	
開 始 時 所 見 (咽頭痛)	++	C-AMOX	21(75.0)	4 (14.3)	3 (10.7)	0 (0)	28	N. S.
		AMPC	20(60.6)	3 (9.1)	10(30.3)	0 (0)	33	
	+	C-AMOX	17(73.9)	4 (17.4)	2 (8.7)	0 (0)	23	N. S.
		AMPC	10(62.5)	4 (25.0)	2 (12.5)	0 (0)	16	
	±	C-AMOX	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	N. S.
		AMPC	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	
	-	C-AMOX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	N. S.
		AMPC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	
開 始 時 所 見 (咽頭発赤)	++	C-AMOX	24(75.0)	6 (18.8)	2 (6.3)	0 (0)	32	W P<0.1
		AMPC	21(60.0)	4 (11.4)	10(28.6)	0 (0)	35	
	+	C-AMOX	15(75.0)	2 (10.0)	3 (15.0)	0 (0)	20	N. S.
		AMPC	9 (64.3)	3 (21.4)	2 (14.3)	0 (0)	14	
	±	C-AMOX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	N. S.
		AMPC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	
	-	C-AMOX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	N. S.
		AMPC	1 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	
開 始 時 所 見 (白 苔)	++	C-AMOX	9 (75.0)	2 (16.7)	1 (8.3)	0 (0)	12	N. S.
		AMPC	8 (72.7)	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0)	11	
	+	C-AMOX	11(61.1)	4 (22.2)	3 (16.7)	0 (0)	18	N. S.
		AMPC	10(62.5)	1 (6.3)	5 (31.3)	0 (0)	16	
	±	C-AMOX	6 (100.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6	W P<0.05
		AMPC	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (42.9)	0 (0)	7	
	-	C-AMOX	13(81.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	0 (0)	16	N. S.
		AMPC	11(68.8)	3 (18.8)	2 (12.5)	0 (0)	16	

表II (つづき)

項 目		区 別	薬 剤	著効(%)	有効(%)	やや有効(%)	無効(%)	計	検 定
主 要 菌 別		Sta. aureus	C-AMOX	15(88.2)	0 (0)	2 (11.8)	0 (0)	17	N. S.
			AMPC	5 (71.4)	1 (14.3)	1 (14.3)	0 (0)	7	
		Str. pyogenes	C-AMOX	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (14.3)	0 (0)	7	N. S.
			AMPC	6 (54.6)	2 (18.2)	3 (27.3)	0 (0)	11	
		その他の菌種	C-AMOX	46(76.7)	10(16.7)	4 (6.7)	0 (0)	60	N. S.
			AMPC	42(67.7)	6 (9.7)	14(22.6)	0 (0)	62	
主 要 菌 別 ・ M I C 別	Sta. aureus	～1.56	C-AMOX	13(92.9)	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	14	N. S.
			AMPC	3 (75.0)	1 (25.0)	0 (0)	0 (0)	4	
		31.3～	C-AMOX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	N. S.
			AMPC	2 (66.7)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	3	
	Str. pyogenes	～1.56	C-AMOX	3 (42.9)	3 (42.9)	1 (14.3)	0 (0)	7	N. S.
			AMPC	6 (54.6)	2 (18.2)	3 (27.3)	0 (0)	11	
		3.13～	C-AMOX	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	N. S.
			AMPC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	
	その他の菌種	～1.56	C-AMOX	11(73.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	0 (0)	15	N. S.
			AMPC	12(80.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0)	15	
		3.13～	C-AMOX	18(75.0)	4 (16.7)	2 (8.3)	0 (0)	24	N. S.
			AMPC	19(61.3)	3 (9.7)	9 (29.0)	0 (0)	31	

効果判定では、いずれも両薬剤群間に有意の差はなかった。ちなみに小委員会による最終の統一効果判定の有効率はC群が90.4%、A群が76.0%であった。また主治医による臨床効果判定およびMIC接種菌量 10⁸ cells/ml 3.13 μg/ml ではC群が優れている傾向があり、起炎菌の陰性化率においてもC群に優れた有意差がみられた。その結果、有用性においてもC群はA群に比し有意に優れていた。

層別解析では、初診日の重症度（小委員会判定の重度）、MIC層別接種菌量 10⁸ cells/

ml 3.13μg/ml 以上、開始時所見（咽頭発赤＋）でそれぞれC群の方に優れた傾向がみられ、開始時所見（白苔±）ではC群がA群に比し有意に優れていた。なお、出現菌全体のMIC分布に関してはMIC接種菌量 10⁶ μg/ml と 10⁸ μg/ml ともC群において感受性がA群に比し2～3管優れている結果を得た（図2、3）。

以上の結果からみて本臨床治験の成績は、C-AMOX の製剤的特質を反映したものと考える。

む す び

急性扁桃炎に対する持続性 Amoxicillin 〔(C-AMOX) 1日 1000mg 分2〕の有効性と安全性を客観的に評価するため、Amoxicillin Capsule 〔(AMPC) 1日 1000mg 分4〕を比較対照薬として二重盲検比較試験を実施し下記の成績を得た。

細菌学的効果, 概括安全度, 統一効果判定については両薬剤群間に有意差はなかったが, 主治医による臨床効果判定の項目では C-AMOX 群が優れている傾向があり, 有用性の判定ではやはり C-AMOX 群が有意に優れていた。

層別解析では年令, 初診日の重症度(主治医), 発症歴, 体重, 感染タイプ, 起炎菌別, 主要菌のMIC別 10^6 cells/ml, 開始時所見(咽頭痛)については両薬剤群間に有意な差はなかったが, 初診日の重症度(小委員会判定: 重度), MIC別 (10^8 cells/ml $3.13 \mu\text{g/ml}$ 以上), 開始時所見(咽頭発赤++)の項目については, いずれも C-AMOX 群が優れている傾向があった。また開始時所見(白苔±)で C-AMOX 群が有意に優れていた。

副作用は C-AMOX 群に発疹, 口内炎そして AMPC 群には発疹, 下痢, 嘔吐, ねむけがみられたが発生頻度において両薬剤群に有意な差はなかった。副作用発生率は 5.4% (56例中3例)であった。また先に行った C-AMOX の臨床治験 Open Trial より得られた副作用集計結果によると502例中17件(発生率 3.4%)であり, 本薬剤は比較的安全な薬剤であると思われた。

臨床検査成績についても, C-AMOX 群, AMPC 群いずれも薬剤投与に起因すると思われる異常値は見られなかった。

以上の成績から C-AMOX は, AMPC に比しほぼ同等の効果を期待し得るか或いは有用性などの点で優れている薬剤であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) 河内 毅, 他: Amoxicillin の作用時間と殺菌効果について, (in vitro の殺菌作用). Jap. J. Antibiotics 34: 1395~1400, 1981.
- 2) 河内 毅, 他: 持続性アモキシシリン製剤の検討 Jap. J. Antibiotics 34: 1470~1476, 1981.
- 3) 医薬品副作用情報 (No. 32) 厚生省薬務局日本医事新報 No. 2837 (昭和53. 9. 9) 115~120.
- 4) 馬場駿吉: 急性化膿性中耳炎化学療法の薬効判定標準に関する一試案, 第8回耳鼻咽喉科感染症研究
- 5) 小山 優, 他: 持続性アモキシシリン製剤の Open trial における有用性の検討. 第28回化学療法学会東日本支部総会口演.

原稿到着: 昭和56年8月31日 急載
別刷請求先: 馬場駿吉
〒467 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1
名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室