

細菌性気管支炎に対する Cefixime (CFIX) と
Cefaclor (CCL) の臨床比較試験成績

今野 淳¹⁾**・齋藤 玲²⁾*・大泉耕太郎¹⁾*・渡辺 彰³⁾*・長濱文雄⁴⁾*
小野寺壮吉⁵⁾*・鈴木 明⁶⁾*・田村昌士⁷⁾*・武部和夫⁸⁾*・平賀洋明⁹⁾*
林 泉¹⁰⁾*・青沼清一³⁾*・佐久間 昭¹¹⁾***

- 1) 東北大学抗酸菌病研究所内科
- 2) 北海道大学医療技術短期大学部
- 3) 仙台厚生病院内科
- 4) 岩見沢労災病院内科
(現在 国立札幌病院内科)
- 5) 旭川医科大学第一内科
- 6) 札幌医科大学第三内科
- 7) 岩手医科大学第三内科
- 8) 弘前大学第三内科
- 9) 札幌鉄道病院呼吸器内科
- 10) 磐城共立病院呼吸器科
- 11) 東京医科歯科大学難治疾患研究所臨床薬理学

* 小委員会委員

** 執筆者, 小委員会委員

*** コントローラー

佐々木 信 博
旭川医科大学第一内科

與 澤 宏 一
市立旭川病院内科

池 田 裕 次
国立療養所道北病院内科

下 村 寿 太 郎
深川市立総合病院内科

氏 家 昭・篠原正英
滝川市立病院内科

木 村 清 延
美唄労災病院内科
(現在 岩見沢労災病院内科)

後 町 洋 一
市立美唄病院内科

近 藤 文 衛
市立三笠総合病院内科

黒 田 練 介
岩見沢市立総合病院内科

佐々木 雄 一

岩見沢労災病院内科

小野寺 次 民

札幌医科大学第三内科

菊 地 弘 毅・山 本 朝 子

札幌鉄道病院呼吸器内科

中 山 一 朗

札幌鉄道病院第一内科

富 沢 磨 須 美

北辰病院内科

高 木 浩・鈴木 克 男

幌南病院内科

平 山 亮 夫・尾 山 洋太郎

斗南病院内科

佐 藤 幹 弥

市立札幌病院第三内科

丹 呉 幹 彦

市立小樽病院内科

関 根 球 一 郎

南一条病院呼吸器内科

矢 嶋 戢

矢 嶋 内 科

阿 部 守 邦

苫小牧市立総合病院内科

菊 入 剛・村 上 匡

市立室蘭総合病院第二内科

足 永 武・菊 入 国 康・中 村 保 博

新日本製鉄株式会社室蘭製鉄所病院内科

大 島 信 一

市立函館病院呼吸器科

石 井 禎 郎・西 村 英 夫

市立釧路総合病院内科

渡 辺 一

太平洋炭礦株式会社太平洋病院内科

芝 木 秀 俊・知 本 武 久

北見赤十字病院内科

岡 本 勝 博・相 楽 衛 男

弘前市立病院内科

熊 坂 義 裕

板柳中央病院内科

田村豊一・遠藤勝実・関野圭一・入江達朗

北秋中央病院内科

増田光男・村上誠一

青森市民病院第一内科

佐々木 和 雄

百石病院内科

根 本 義 勝

八戸赤十字病院第三内科

川 守 田 淳

八戸市立市民病院第二内科

小 西 一 樹

岩手医科大学第三内科

吉 田 司・吉 沢 正 幸・水 越 和 夫

岩手県立中央病院呼吸器科

佐藤信久・谷藤一生

河南病院内科

倉光 宏・五味和俊・守屋克良・板倉康太郎

北上済生会病院内科

村 上 剛 久

岩手県立大船渡病院第二内科

古 田 守

市立秋田総合病院第三内科

海 塩 毅 一

由利組合総合病院第二内科

佐 藤 和 男

佐藤病院内科

林 雅 人・斎藤公男・座安 清・木村啓二・小丸達也

平鹿総合病院第二内科

新 藤 三 郎

一関病院第二内科

長 井 弘 策

古川市立病院内科

佐々木 昌 子

東北大学抗酸菌病研究所内科

大沼菊夫・小野玲子・本多芳宏

仙台厚生病院内科

中井祐之・斎藤純一

東北厚生年金病院呼吸器科

有路文雄・本多徳児

仙南病院内科

若狭一夫

仙南中央病院内科

蓮池照夫

東北中央病院第一内科

仁科盛章・菅原庸雄・遠藤国勝・伊藤正幸

三友堂病院内科

梅原鋭寿

白河厚生総合病院呼吸器科

玉木重

星総合病院内科

伊藤亜司

竹田総合病院呼吸器科

滝沢茂夫・鹿内健吉

聖隷三方原病院呼吸器科

(昭和61年5月24日受付)

細菌性気管支炎に対する新経口用 cephalosporin 系抗生物質 cefixime (CFIX) と cefaclor (CCL) の有効性、安全性および有用性について二重盲検法により比較検討を行なった。CFIX は1日 200 mg, CCL は1日 750 mg を7日間投与した結果、以下の成績を得た。

1) 小委員会判定による臨床効果は、CFIX 群 90 例で 76.7%, CCL 群 102 例で 78.4% の有効率であり、両群間に有意の差を認めなかった。病型別の臨床効果でも、急性型および慢性型のいずれにおいても両群間に有意の差を認めなかった。

2) 主治医判定による臨床効果は、小委員会判定と同様に両群間に有意の差を認めなかった。

3) 小委員会判定による細菌学的効果(菌消失率)は、CFIX 群 69.4%, CCL 群 66.7% であり、両群間に有意の差を認めないが、個々の菌種中 *H. influenzae* に対して CFIX 群が優れる傾向を認めた。

4) 副作用および臨床検査値異常の発現率において、両群間に有意の差を認めなかった。

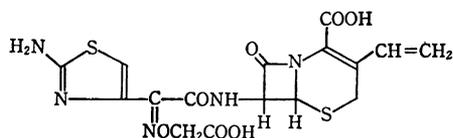
5) 小委員会判定による有用性は CFIX 群で 78.8%, CCL 群で 77.4% の有用率であり、両群間に有意の差を認めなかった。病型別にみても両群間に有意の差を認めなかった。また、主治医判定による有用性でも両群間に有意の差を認めなかった。

以上の成績より、細菌性気管支炎の治療において、CFIX は1日 200 mg (分2) 投与で CCL 1日 750 mg (分3) 投与と同様に高い臨床的有用性の得られる薬剤であることが確認された。

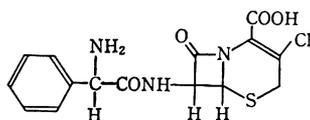
Cefixime (CFIX, 開発コード FK 027) は藤沢薬品
中央研究所で創製された新しい経口用セファロsporin
抗生物質である。構造式は Fig. 1 に示すとおりで、
ファロsporin 酸の 3 位にビニル基、7 位にカルボキ

シメトキシイミノ基を有する。CFIX は *E. coli*, *Kleb-
siella*, *P. mirabilis* などのグラム陰性菌に対して強い
抗菌力を有し、特に従来の経口用セファロsporin 系抗
生物質を臨床使用して十分な効果の得られなかった *H.*

Fig. 1 Structural formulae of cefixime (CFIX) and cefaclor (CCL)



Cefixime (CFIX)



Cefaclor (CCL)

influenzae, *Indole* (+) *Proteus*, *B. catarrhalis*, *Serratia*, *N. gonorrhoeae* に強い抗菌力を示し、また *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に対しても、他の経口用セファロsporin系抗生物質と同程度の抗菌力を有するなどの特徴がある。さらに各種の細菌が産生する β -lactamase に非常に安定で、他の経口用セファロsporin系抗生物質に耐性を示す菌株に対しても感受性株と同様の強い抗菌力を示す¹⁻⁴⁾。

CFIX のヒト血清中濃度は投与後約 4 時間でピークに達し、半減期は約 2.5 時間と持続的で、投与 12 時間後にも血清中に認められる。

本剤に関しては基礎、臨床の両面から数多くの研究がなされ、その成績は第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会で報告されている⁴⁾。その報告によると呼吸器感染症での有効率は 74.7%、そのうち急性気管支炎で 79.5%、慢性気管支炎や気管支拡張症および慢性呼吸器疾患の二次感染などの慢性気道感染症に対しては 65.2% であった。1 日投与量別臨床効果は上気道感染症および急性気管支炎では 200 mg 投与で 79.5%、400 mg 投与で 92.0%、慢性気管支炎、気管支拡張症および慢性呼吸器疾患の二次感染では 200 mg 投与で 62.6%、400 mg 投与で 67.6% であり、1 日 200 mg 分 2 投与でも満足な成績が得られた。また呼吸器感染症の分離菌別臨床効果をみると、グラム陽性菌感染症では 83.3%、グラム陰性菌感染症では 73.0% の有効率であり、*S. pneumoniae* 感染症、*H. influenzae* 感染症、*Klebsiella* 感染症に対してはそれぞれ 87.0%、78.7%、93.3% といずれも高い有効率であった。安全性については本剤の副作用発現率は従来の同系統の薬剤と差がないか、むしろ少ない成績であった。

これらの成績から、呼吸器感染症を対象として、現在

第一選択薬として広く用いられているセファロsporin 誘導体の cefaclor (CCL) との対比においてその臨床的有用性を明確にしておく価値があると考えられた。

このたび我々は、細菌性気管支炎に対する本剤の有効性、安全性および有用性を CCL を対照薬として二重盲検群間比較法により検討したのでその成績を報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 対象疾患

Table 1 に示す 59 の研究施設からなる協同研究班を組織し、昭和 59 年 7 月から昭和 60 年 4 月までの間にこれらの施設を訪れた、あるいは入院中の患者のうち、発熱、膿性痰などの臨床症状を呈し、白血球増多、好中球左方移動、CRP 陽性などの検査所見により細菌性気管支炎と診断され、抗生物質の投与が必要と認められた患者を対象とした。原則として入院患者としたが、確実に経過を観察できる場合は外来患者でもよいこととした。年齢は 16 歳以上の成人とし、性別は不問とした。また以下の患者に対しては投与を避けることとした。

- 1) 起炎菌が CFIX, CCL の両剤に対して耐性であることが明らかなもの (緑膿菌など)
 - 2) 重篤で経口剤による治療の対象にはならないもの
 - 3) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有するために、試験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難なもの
 - 4) 本治療開始前の薬剤投与により既に症状が改善しつつあるもの、経過不明のもの、および本治療開始前に CFIX または CCL が投与されたもの
 - 5) 他の抗菌剤の併用を必要とするもの
 - 6) セフェム系またはペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有するもの
 - 7) 妊婦および授乳中の婦人
 - 8) 重篤な肝・腎機能障害を有するもの、およびフロセミドなどの利尿剤の併用を必要とするもの
 - 9) その他、主治医が不相当と認めたもの
- なお、本試験の実施に当たっては試験の内容を説明し、患者または保護者の同意を得ることとした。

2. 投与薬剤および 1 日投与量

投与薬剤および 1 日投与量は下記の 2 群とした。

試験薬剤: CFIX 1 日 200 mg

対照薬剤: CCL 1 日 750 mg

いずれもカプセル剤で、1 カプセル中に CFIX 100 mg (力価) または CCL 250 mg (力価) を含有し、それぞれ外観上識別不能としたプラセボカプセル剤との組合わせを 1 回服用分ごとに服用時間を表示した 3 連ヒートシール (1 日分) に充填し、これの 7 日分 (42 カプセル) を 1 箱におさめ 1 症例分とした。Fig. 2 に示すように、

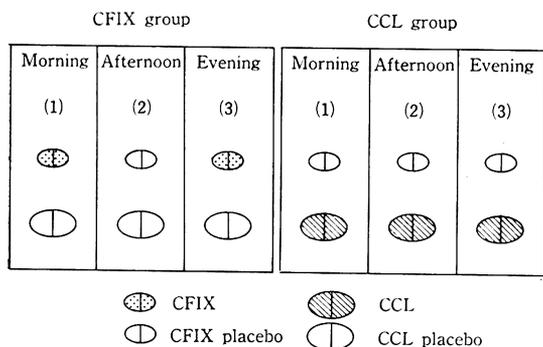
Table 1-1 Collaborating clinics

The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College
Department of Internal Medicine, Asahikawa Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, National Sanatorium, Dohhoku Hospital
Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Takikawa Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Bibai Rosai Hospital
Department of Internal Medicine, Bibai Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Mikasa Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital
College of Medical Technology, Hokkaido University
Department of Internal Medicine (Section 3), Sapporo Medical College
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways
The First Department of Internal Medicine, Sapporo Hospital of Japanese National Railways
Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital
Department of Internal Medicine, Kohnan Hospital
Department of Internal Medicine, Tonan Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital
Department of Respiratory Disease, Minamiichijo Hospital
Yajima Clinic
Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal General Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital
Department of Internal Medicine, Muroran Works Hospital, Nippon Steel Co.
Department of Pneumology, Hakodate Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Kushiro Municipal General Hospital
Department of Internal Medicine, Taiheiyō Hospital
Department of Internal Medicine, Kitami Red Cross Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine
Department of Internal Medicine, Hirosaki Municipal Hospital
Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital
Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital
The First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital
Department of Internal Medicine, Momoishi Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Akita Municipal General Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Yuri Kumiai General Hospital
Department of Internal Medicine, Satoh Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College
Department of Internal Medicine, The Kitakami Saiseikai Hospital
Department of Internal Medicine, Kanan Hospital
The Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Ofunato Hospital
Department of Pneumology, Iwate Prefectural Central Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Ichinoseki Hospital

Table 1-2 Collaborating clinics

The Second Department of Internal Medicine, Hachinohe Municipal Hospital
 Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis & Cancer, Tohoku University
 Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital
 Division of Respiratory Diseases, Tohoku Koseinenkin Hospital
 Department of Internal Medicine, Sennan Hospital
 Department of Internal Medicine, Sennan Central Hospital
 Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital
 The First Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers
 Department of Internal Medicine, Sanyudo Hospital
 Department of Respiratory Disease, Shirakawa Welfare General Hospital
 Department of Internal Medicine, Hoshi General Hospital
 Department of Respiratory Disease, Takeda General Hospital
 Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
 Department of Pneumology, Seirei Mikatahara Hospital

Fig. 2 Package of test drugs



CCL 群は1日3回とも実薬であるが、CFIX 群では朝、夕の2回が実薬で、昼服用分はプラセボを服用することとなる。

3. 薬剤の割付けおよび品質試験

薬剤の割付けは、600 症例分について1 症例分毎に1 箱に厳封した上で、コントローラーが4 症例分を1 組として各組毎に CFIX と CCL が同数になるように無作為に薬剤を割付けて組番を記載し、各研究施設に配布した。各研究施設では投薬開始の順に若い薬剤番号から投与を行なった。コントローラーは無作為割付けの他、各薬剤の含有量の正確性、両薬剤の各観上の識別不能性、key code の保管ならびに開封、調査票より薬剤番号および主治医による効果判定部分の切り取りとその保管、切り取りずみ調査票に対する新番号の付与、開封後のデータの不変性の保証などを行なった。

なお、薬剤割付け後にコントローラーが無作為に抽出した両薬剤について、試験開始前および終了後に京都薬

Table 2 Assay of test drugs before and after study medication

Drug	Study medication	
	Before(%)	After(%)
CFIX 100mg capsule	104.8	101.2
CCL 250mg capsule	109.3	104.2
CFIX placebo capsule	0	0
CCL placebo capsule	0	0

科大学微生物学教室にて含量試験を含む品質試験を実施した結果、両薬剤とも規格に適合することがコントローラーにより確認された (Table 2)。

4. 薬剤投与方法および投与期間

1) 投与方法

1 回2 カプセルずつ1 日3 回 (毎食後または相当時間に) 服用する。なお、各カプセルの服用時間はヒートシールの表示に従うものとし、投与初日だけはプラセボにあたらぬように服用させた。すなわち、投与初日のみはヒートシールに服用順を「朝、昼、夕」ではなく「1, 2, 3」と表示し、その順に服用させて CFIX 群でも1 回目の服用が必ず実薬となるように配慮した。なお、残った初日分は投与最終日に服用することとした。

2) 投与期間

原則として7 日間とした。しかし、以下の4 項目に該当する場合は主治医の判断で投与を中止できることとした。

(1) 副作用または臨床検査値異常が出現し、継続投与が不可能と判断された場合

(2) 検討薬剤投与開始 72 時間経過後に症状が期待

通りに改善しない場合

(3) 細菌性気管炎が完全に治癒し、それ以上の投与の必要を認めない場合

(4) その他、主治医の判断による場合

ただし、投与を中止する場合は中止時またはその翌日と8日目または投与終了時に行なうべき臨床検査を含む所定の検査を行なうこととした。

5. 併用薬剤

他の抗菌性薬剤の併用は禁止した。また抗結核剤のうち streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, ividomycin, capreomycin, viomycin および副腎皮質ステロイドの新たな併用は禁止した。ただし、副腎皮質ステロイドの場合は、本比較試験の投与開始 10 日以上前より投与されており、しかも投与開始前 10 日以上にあって副腎皮質ステロイド投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ本比較試験の投与終了時まで同量以下のステロイドが継続される場合はさしつかえのないこととした。非ステロイド性鎮痛消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤は原則として併用しないこととした。

一方、一般細菌に抗菌作用をもたない抗結核剤 (isoniazide, ethambutol, p-aminosalicylic acid, pyrazinamide, ethionamide など)、鎮咳・去痰剤、喀痰融解剤、補液、強心剤などの併用、および治療に必要な処置などは行なってもよいこととした。

6. 臨床検査および経過観察

1) 臨床症状の経過観察

体温、咳嗽、喀痰、胸部ラ音、胸痛、咽頭痛、咽頭発赤、扁桃肥大・発赤、嘔声、喘鳴は原則として毎日、困難な場合は少なくとも投与前、投与開始 4 日目および 8 日目（または投与終了・中止時）に、所定の日に観察不能な場合はその前日または翌日に行なうこととした。それら他覚所見の観察基準は以下のとおりとした。

(1) 体温：1 日 2~4 回測定

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

(3) 喀痰量： \pm (50 ml 以上)、 $+$ (20~49 ml)、 \pm (5~19 ml)、 $-$ (4 ml 以下) の 4 段階。なお、喀痰量が少ない場合は個数を記入し、また \pm の場合には実測値も併せて記録する。

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

(5) 胸部ラ音： \pm 、 $+$ 、 $-$ の 3 段階

その他胸痛、咽頭痛、咽頭発赤、扁桃肥大・発赤、嘔声および喘鳴については $+$ 、 $-$ の 2 段階に分類した。

2) 細菌学的検査

原則として投与開始前、8 日目（または投与中止・終了時）に各施設の方法により細菌の分離、同定、菌量測定 (\pm 、 $+$ の表示でも可) を行ない、分離菌中起炎菌と推定される菌株を記録することとした。

分離し得た起炎菌は、輸送用培地に穿刺・斜面塗抹培養後、東北大学抗酸菌病研究所内科へ送付し、一括して MIC 測定を行なった。MIC 測定は CFIX と CCL の両方について MIC 2000 system (Dynatech laboratories inc.) による液体培地希釈法を用いて行なった⁹⁾。

3) 副作用

検討薬剤との因果関係が否定できない随伴症状について、その症状、程度、出現・消失の時期、処置、経過、検討薬剤との関連性などを主治医のコメントとともにできる限り詳細に記載することとした。

4) 臨床検査の実施

赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類、血小板数、GOT、GPT、Al-P、BUN、S-Cr、尿蛋白、尿沈渣、赤沈 (1 時間値)、CRP、マイコプラズマ CF 抗体または HA 抗体および寒冷凝集反応について、原則として投与開始前、8 日目または投与終了・中止時に実施することとし、このうち効果判定の参考とするため白血球数、白血球分類、赤沈、CRP については 4 日目にも検査することとした。さらに、胸部レ線、プロトロンビン時間、総ビリルビン、クームス試験、血清電解質などは必要と認められる場合に実施することとした。投与開始以降に異常値が認められた場合は正常値または投与前値に復するまで追跡することとした。

7. 解析対象例の検討

本試験薬剤を投与した全例について試験終了後 key code 開封前に個々の症例の有効性、安全性および有用性におけるそれぞれの採否を 12 名の構成委員 (今野淳、長濱文雄、小野寺壮吉、鈴木 明、田村昌士、武部和夫、斎藤 玲、平賀洋明、大泉耕太郎、林 泉、渡辺彰、青沼清一) からなる小委員会およびコントローラーが検討し、解析対象例を決定した。

8. 小委員会による判定

薬剤割付け番号および主治医による効果判定記載部分をコントローラーにより切り取られた調査票と胸部レ線所見その他をもとにして小委員会採用症例について診断名、基礎疾患・合併症、病型判定、重症度判定、効果判定 (臨床効果、細菌学的効果)、安全性判定 (副作用、臨床検査値の変動と薬剤との因果関係) および有用性判定を以下に行なった。

1) 診断名および基礎疾患・合併症

調査票および胸部レ線所見をもとにして診断名、基礎

疾患・合併症の有無と病名を判定した。

2) 病型

種々の慢性気道感染症における急性増悪と判定された症例は「慢性型」として取り扱い、急性気管支炎の「急性型」とは区別して層別解析することとした。

3) 重症度判定

薬剤投与前の感染症状に基づいて重症、中等症および軽症の3段階に判定した。

4) 臨床効果

白血球数、赤沈、CRPなどの検査所見および体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状などの自他覚所見の改善の程度と改善の速さを考慮して著効、有効、やや有効および無効の4段階に判定した。

5) 細菌学的効果

小委員会において採用された症例で喀痰、咽頭粘液などから分離された起炎性をもつと推定される細菌を起炎菌とし、以下の基準により消失、菌交代、減少、不変の4段階に判定した。

消失：起炎菌が消失した。または喀痰が喀出されなくなるか1日4ml以下となり、その性状が粘性(M)になったもの

菌交代：起炎菌は消失したが、異菌種が検出され、喀痰量、性状その他臨床所見の推移から起炎性をもつと推定されたもの

減少：同一菌種の起炎菌が再検出されたが、菌量が明らかに減少したか喀痰量の減少、喀痰性状の推移から改善の傾向が認められたもの

不変：同一起炎菌が再検出され、菌量が減少せず喀痰量、性状に改善傾向が認められなかったもの

なお、2種以上の起炎菌が認められ、その一部の菌のみが消失した場合は「部分消失」とすることとした。また、投与前に起炎菌が認められず、投与後に有意菌が出

た場合は投与後出現菌として取り扱うこととした。

6) 安全性判定

主治医が記載した内容をもとにして副作用の有無について検討した。

臨床検査値異常は主治医が判定したものおよび各施設の正常値を逸脱したものについて臨床的意義を検討し、また検討薬剤との関係の有無(有、疑、不明、無の4段階)の判定も行なった。

上記投与経過中、あるいは終了後に出現した副作用と臨床検査値異常の判定を勘案して検討薬剤の安全性判定を下記の基準により4段階で行なった。

問題なし：副作用や臨床検査値の変動が認められないか、みられても一過性で投与継続は可能であり、特別な対症療法も必要とせず、臨床的に問題なしと判断されるもの

やや問題あり：副作用の出現や臨床検査値の変動がみられたものの継続投与は可能で特別な対症療法を必要としなかったが、臨床的にやや問題ありと判断されるもの

問題あり：副作用の出現や臨床検査値の異常変動により検討薬剤の投与を中止し、特別な対症療法を必要とするなど臨床的に問題ありと判断されるもの

大いに問題あり：重篤な副作用や臨床検査値の異常変動により直ちに投与を中止し、特別な対症療法を行なうも後遺症が残ったり、死亡に至るなど臨床的に非常に問題ありと判断されるもの

なお、肝機能検査項目(GOT, GPT, Al-P)また腎機能検査項目(BUN, S-Cr, 尿一般検査)のうち、それぞれ各1項目以上が実施してあれば安全性は採用し、肝機能または腎機能検査のいずれかの検査項目が未実施であれば臨床検査不十分として、安全性判定は不採用とした。

Table 3 Criteria for usefulness judgement
—Committee members—

Safety judgement \ Clinical efficacy	Excellent	Good	Fair	Poor	Excluded
	No problem	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless
Slightly significant	Useful	Useful	Useless	Useless	
Moderately significant	Slightly useful	Useless	Useless	Should not be used	Should not be used
Severely significant	Should not be used				

7) 有用性判定

上記の基準に基づいて判定された臨床効果と安全性を勘案し、Table 3 の基準に従って極めて有用、有用、やや有用、有用でない、使用すべきでないの5段階に判定した。

9. 主治医による判定

投与前の感染症重症度（重症、中等症、軽症の3段階）、臨床効果（著効、有効、やや有効、無効の4段階）、細菌学的効果（消失、菌交代、減少、不変の4段階）、安全性（問題なし、やや問題あり、問題あり、大いに問題ありの4段階）および有用性（極めて有用、有用、やや有用、有用でない、使用すべきでないの5段階）の判定を各主治医の判断により行なった。

10. 検査および症状・所見改善度の区分

各主治医が記録した下記14項目の症状・所見および検査成績の推移を投与前、投与4日目および8日目に下記の区分で検討した。

- 1) 体温（1日最高体温）：39°C 以上、38°C 台、37°C 台、37°C 未満の4段階
- 2) 咳嗽：(++)、(+)、(-) の3段階
- 3) 喀痰量（1日量）：(++)、(+)、(±)、(-) の4段階
- 4) 喀痰性状：P、PM、M、(-) の4段階
- 5) ラ音：(++)、(+)、(-) の3段階
- 6) 胸痛：(+)、(-) の2段階
- 7) 咽頭痛：(+)、(-) の2段階
- 8) 咽頭発赤：(+)、(-) の2段階
- 9) 扁桃肥大・発赤：(+)、(-) の2段階
- 10) 嘎声：(+)、(-) の2段階
- 11) 喘鳴：(+)、(-) の2段階
- 12) 白血球数：12,000 以上、8,000~12,000 未満、8,000 未満の3段階
- 13) 赤沈：60 mm 以上、40~59、20~39、20 mm 未満の4段階
- 14) CRP：+5 以上、+3~+4、+~+2、-・± の4段階

11. Key code の開封

小委員会により上記の検討がなされた後、その判定内容を各研究施設の試験担当医師に連絡し、了解を得て、すべてのデータを固定した。しかるのちにコントローラーにより key code が開封されて次項に述べる解析を行なった。

12. 解析処理

固定された各症例の臨床成績調査票の記載事項および小委員会による判定成績に基づいて、CFIX 投与群、CCL 投与群の2群間における症例構成、患者の背景因

子、臨床効果、症状・所見の改善度、起炎菌、細菌学的効果、副作用、臨床検査値の変動、安全性、有用性などの比較が検討された。

これらの解析方法として、症例構成、患者背景の検討では分割表 χ^2 検定 (χ_0^2)、FISHER の直接確率計算法 (P_0)、MANN-WHITNEY の U 検定 (Z_0) を用いた。臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性については MANN-WHITNEY の U 検定を用い、有効率、菌消失率、安全性および有用率はそれぞれ「著効+有効」、「消失+菌交代」、「問題なし」および「極めて有用+有用」について算出し、それらについては分割表 χ^2 検定または FISHER の直接確率計算法を用いた。症状・所見の改善度については MANN-WHITNEY の U 検定を用い、また一段階以上の改善を「改善」として改善率を算出し、その検討については分割表 χ^2 検定または FISHER の直接確率計算法を用いた。症状・所見の残存率については生命表解析の手法である logrank test を用いた。副作用、臨床検査の異常変動例については分割表 χ^2 検定または FISHER の直接確率計算法を用いた。有意水準は両側 5% とした。

なお、以上すべての項目について「不明」は率の計算および検定には加えなかった。

II. 成績

本試験で CFIX あるいは CCL の投与された症例は Table 4 に示したとおり、CFIX 群 99 例、CCL 群 109 例の計 208 例であった。有効性の解析はこれら 208 例のうち、小委員会を対象外疾患とされた 9 例、重篤な腎機能障害を有するもの、本治療開始前の他の抗生剤投与により既に症状が改善しつつあったもの、およびセフェム系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有するもの各々 1 例、投与後患者が来院せず経過不明のもの、副作用のため 72 時間未満で投与を中止されたもの各々 2 例の計 16 例 (CFIX 群 9 例、CCL 群 7 例) を除外した 192 例 (CFIX 群 90 例、CCL 群 102 例) について行なった。

安全性の解析は、臨床検査値が欠測しているため、臨床検査不十分のもの 18 例、重篤な腎機能障害を有するもの、セフェム系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有するもの各 1 例、投与後患者が来院せず経過不明のもの 2 例の計 22 例 (CFIX 群 8 例、CCL 群 14 例) を除外した 186 例 (CFIX 群 91 例、CCL 群 95 例) について行なった。

有用性の解析は、有効性および安全性ともに判定された 177 例および副作用のため 72 時間未満で投与を中止され、有効性から除外されたが、安全性判定で「問題あり」とされた CCL 群の 1 例の計 178 例 (CFIX 群 85

Table 4 Breakdown of total patients submitted to efficacy or safety evaluation

	No. of patients excluded from statistical analysis of	No. of patients included in statistical analysis of	Statistical test
Total No. of patients CFIX 99 CCL 109 Total 208	Efficacy CFIX 9 CCL 7 Total 16	Efficacy CFIX 90 CCL 102 Total 192	N.S.
	Safety CFIX 8 CCL 14 Total 22	Safety CFIX 91 CCL 95 Total 186	N.S.
	Usefulness CFIX 14 CCL 16 Total 30	Usefulness CFIX 85 CCL 93 Total 178	N.S.

Table 5 Distribution of patients excluded from each evaluation

Reasons	Efficacy		Safety		Usefulness	
	CFIX	CCL	CFIX	CCL	CFIX	CCL
Deviated diagnosis from protocol	6 ^{a)}	3 ^{b,c)}			6 ^{a)}	3 ^{b,c)}
Severe underlying disease		1		1		1
Some improvement by prior chemotherapy		1				1
Allergic history for cephem antibiotics	1		1		1	
No revisit to hospital	1	1	1	1	1	1
Administration period less than 72 hours due to side effect	1	1			1	
Data lack in laboratory findings in liver and renal functions			6 ^{a)}	12 ^{b,c)}	5	10
Total	9	7	8	14	14	16

^{a)-c)} the same cases

例, CCL 群 93 例) について行なった。

以上の有効性, 安全性および有用性判定から除外された症例の割合について, 両群間で有意な偏りは認められなかった。除外理由を Table 5 に示した。

1. 患者背景

1) 性, 年齢, 体重, 入院・外来区分, 治療開始日, 先行抗菌剤・併用薬の有無
対象患者の性, 年齢, 体重, 入院・外来, 発症から治

Table 6 Patients' background (All patients adopted by committee members)

Item	Drug No. of patients	CFIX	CCL	Statistical test	
		90	102		
Sex	Male	53	45	P<0.10 ($\chi^2=3.605$)	
	Female	37	57		
Age (yrs.)	≤19	4		N.S.	
	20~29	3	7		
	30~39	17	20		
	40~49	17	11		
	50~59	18	22		
	60~69	16	24		
	70~79	11	17		
80≤	4	1			
Body weight (kg)	≤39	3	4	N.S.	
	40~49	26	26		
	50~59	35	38		
	60≤	20	25		
	Unknown	6	9		
In- or out-patients	Out	67	76	N.S.	
	In	23	25		
	Out→In		1		
Day from attack of disease to study treatment	≤7	60	70	N.S.	
	8~14	14	13		
	15≤	8	9		
	Unknown	8	10		
Pretreatment with antibiotics	Absent	79	92	N.S.	
	Present	9	7		
	Unknown	2	3		
	Penicillins	2	2	N.S.	
	Cephems	4	2 ^{a)}		
	Macrolides		1		
	Tetracyclines	1			
Pyridon carboxylic acids	1	3 ^{a)}			
Sulfamethoxazole-trimethoprim	1				
Combined drugs	Absent	74	83	N.S.	
	Present	16	19		
	Adrenocorticoids	3 ^{b,c)}	4	N.S.	
	Analgesic and antiinflammatory drugs	4 ^{d)}	4 ^{e,f,g)}		
Antiinflammatory enzyme preparations	12 ^{b,c,d)}	14 ^{e,f,g)}			
Type of infection	Acute	46	53	N.S.	
	Chronic	44	49		
Severity	by committee members	Mild	64	60	N.S.
		Moderate + Severe	26	42	
	by doctors in charge	Mild	34	40	N.S.
		Moderate	56	62	
Underlying disease & complication (by committee members)	Respiratory tract	46	50	N.S.	
	Other than respiratory tract	15	15		
	Absent	29	37		

^{a)-g)} the same cases

Table 7 Symptoms and signs before study treatment (All patients adopted by committee members)

Item	Type of infection	Total			Acute bronchitis group			Chronic bronchitis group		
	Drug	CFIX	CCL	Statistical test	CFIX	CCL	Statistical test	CFIX	CCL	Statistical test
	No. of patients	90	102		46	53		44	49	
Body temperature (°C)	<37	28	37	N.S.	9	13	N.S.	19	24	N.S.
	37~	45	42		29	24		16	18	
	38~	15	21		6	15		9	6	
	≥39	2	2		2	1		1	1	
Cough	-	1	7	N.S.		4	N.S.	1	3	N.S.
	+	48	50		25	24		23	26	
	#	41	45		21	25		20	20	
Volume of sputum	-	8	8	N.S.	6	8	N.S.	2		P<0.05 (Z ₀ =1.980)
	±	39	37		23	25		16	12	
	+	34	40		15	15		19	25	
	#	8	17		2	5		6	12	
	Unknown	1						1		
Appearance of sputum	-	3	6	N.S.	1	6	N.S.	2		N.S.
	M	11	10		8	6		3	4	
	PM	36	43		18	21		18	22	
	P	40	43		19	20		21	23	
Râles	-	40	45	N.S.	33	33	N.S.	7	12	N.S.
	+	30	38		8	15		22	23	
	#	20	19		5	5		15	14	
Chest pain	-	74	82	N.S.	32	39	N.S.	42	43	N.S.
	+	16	20		14	14		2	6	
Pharyngeal pain	-	73	71	P<0.10 ($\chi^2=2.789$)	29	27	N.S.	44	44	P<0.10 (P ₀ =0.058)
	+	17	31		17	26		5	5	
Pharyngeal redness	-	75	75	N.S.	33	34	N.S.	42	41	P<0.10 (P ₀ =0.095)
	+	15	27		13	19		2	8	
Tonsillar hypertrophy · redness	-	88	99	N.S.	44	50	N.S.	44	49	--
	+	2	2		2	2				
	Unknown		1			1				
Hoarseness	-	84	95	N.S.	41	49	N.S.	43	46	N.S.
	+	5	5		4	2		1	3	
	Unknown	1	2		1	2				
Stridor	-	62	68	N.S.	34	44	N.S.	28	24	N.S.
	+	26	32		11	7		15	25	
	Unknown	2	2		1	2		1		
WBC (/mm ³)	< 8,000	37	47	N.S.	16	19	N.S.	21	28	N.S.
	8,000~11,900	36	43		26	29		10	14	
	12,000~19,900	14	11		4	4		10	7	
	Unknown	3	1			1		3		
ESR (mm/hr)	≤19	28	33	N.S.	19	18	P<0.10 (Z ₀ =1.751)	9	15	N.S.
	20~39	25	23		11	12		14	11	
	40~59	14	13		7	9		7	4	
	≥60	11	28		3	12		8	16	
	Unknown	12	5		6	2		6	3	
CRP	- , ±	13	18	N.S.	8	7	N.S.	5	11	N.S.
	+ ~ + 2	43	47		22	27		21	20	
	+ 3 ~ + 4	17	20		10	11		7	9	
	≥ + 5	10	11		3	3		7	8	
	Unknown	7	6		3	5		4	1	

療までの日数、投与前の抗菌剤投与の有無、併用薬剤の有無などについての分布を Table 6 に示した。性別では CFIX 群に男性が多い傾向 ($P < 0.10$) にあった他はすべての項目において有意差は認められなかった。

2) 病型, 重症度, 基礎疾患・合併症

対象患者の病型, 重症度, 基礎疾患・合併症についての両群症例数と検定結果は Table 6 に示したようにいずれの項目においても小委員会および主治医判定ともに有意差は認められなかった。なお, 小委員会判定で重症と判定された症例は CFIX 群の 1 例のみであったので, 中等症と合わせて解析した。

3) 投与前の症状・所見および検査成績

薬剤投与前の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰の性状, ラ音, 胸痛, 咽頭痛, 咽頭発赤, 扁桃肥大・発赤, 嗄声, 喘鳴, 白血球数, 赤沈および CRP について気管支炎全体および急性型 99 例 (CFIX 群 46 例, CCL 群 53

例), 慢性型 93 例 (CFIX 群 44 例, CCL 群 49 例) に層別してそれぞれ両群間で比較検討を行ない, その結果を Table 7 に示した。これらの症状・所見のうち, 慢性型で喀痰量が多い症例が CCL 群に有意に多く ($P < 0.05$), また慢性型および気管支炎全例での咽頭痛を訴える症例, 急性型の赤沈亢進例および慢性型で咽頭発赤が存在する症例が CCL 群にそれぞれ多い傾向を認めた ($P < 0.10$)。その他はいずれも有意差は認められなかった。扁桃肥大・発赤および嗄声を示した患者は少なかった。

4) 起炎菌と薬剤感受性

投与前の細菌学的検査成績を小委員会で判定した結果を Table 8 に示した。192 例中細菌学的検査を実施できた症例は 174 例で, そのうち起炎菌を決定し得た症例は 73 例 (CFIX 群 36 例, CCL 群 37 例) であった。起炎菌判明例のうち, CFIX 群では単独感染 33 例, 複

Table 8 Distribution of causative organism
(All patients adopted by committee members)

Causative organism		CFIX	CCL	Statistical test
		90	102	
Single infection	Gram(+) pathogen			N.S.
	<i>S. aureus</i>	2	1	
	<i>S. pyogenes</i>		4	
	<i>S. pneumoniae</i>	6	5	
	Gram(-) pathogen			
	<i>B. catarrhalis</i>		1	
	<i>E. coli</i>		2	
	<i>Citrobacter</i>		1	
	<i>K. ozaenae</i>	1		
	<i>K. pneumoniae</i>	1	3	
	<i>Enterobacter</i>		1	
	<i>E. cloacae</i>	1	1	
	<i>S. liquefaciens</i>	1		
	<i>P. mirabilis</i>		1	
	<i>Pseudomonas</i>		1	
<i>P. aeruginosa</i>	3	1		
<i>H. influenzae</i>	19	13		
<i>A. lwoffii</i>		1		
	Sub total	33	36	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i>	1		
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	
	<i>K. oxytoca</i> + <i>H. influenzae</i>	1		
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. faecalis</i>	1		
	Sub total	3	1	
Total		36	37	
Normal flora		41	60	
Not tested		13	5	

Fig. 3-1 MIC distribution of causative organism (Test drug : CCL)

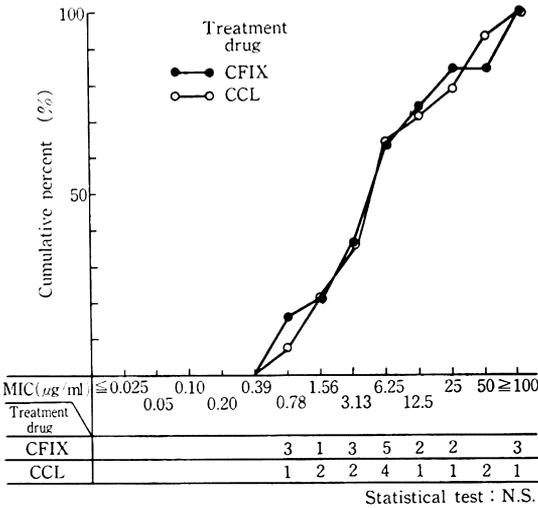
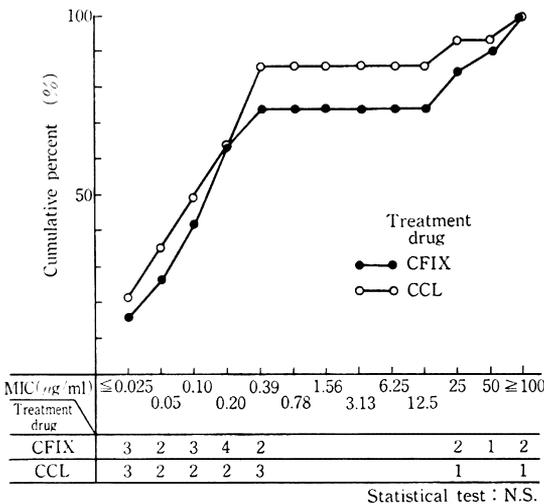


Fig. 3-2 MIC distribution of causative organism (Test drug : CFIX)



数菌感染 3 例, CCL 群では単独感染 36 例, 複数菌感染 1 例であり, 両群間に有意な差は認められなかった。

単独感染の中では *H. influenzae* が 32 例と最も多く, 次いで *S. pneumoniae* が 11 例であったが, いずれも両群間に有意な差はなかった。これら起炎菌のうち薬剤感受性検査が実施された菌株は 33 株 (CFIX 群 19 株, CCL 群 14 株) であり, 10^6 cells/ml 接種菌量における両薬剤に対する感受性分布を Fig. 3 (Fig. 3-1 および Fig. 3-2) に示した。CFIX および CCL に対する感受性分布は両群間に有意差はなかった。

5) 投与期間

所定の 7 日間の投与を完了した症例は 192 例中 181 例 (CFIX 群 88 例, CCL 群 93 例) で, 残り 11 例 (CFIX 群 2 例, CCL 群 9 例) は 3 日以上 6 日以内の投与であり, CCL 群の方が投与期間が短い傾向が認められた ($P < 0.10$)。投与が 6 日以内であった患者の内訳を Table 9 に示したが, 治癒 2 例 (CCL 群), 無効 6 例 (CFIX 群 2 例, CCL 群 4 例), 副作用のため中止 2 例 (CCL 群) および心不全による死亡のため 1 例 (CCL 群) であった。

なお, 両群間で有意差あるいは傾向差がみられた気管支炎全体の咽頭痛, 急性型の赤沈亢進例, 慢性型の喀痰量および咽頭発赤については, それぞれ臨床効果に対する層別 WILCOXON 2 標本検定により偏りの影響はほとんどないことが確認された。

以上の結果より, 両群はほぼ均質で比較可能な集団であると考えられた。

2. 臨床効果

1) 小委員会判定

小委員会による効果判定結果を Table 10 に示した。臨床効果は全症例 192 例のうち, CFIX 群では 90 例中著効 5 例 (5.6%), 有効 64 例 (71.1%), やや有効 12 例 (13.3%), 無効 9 例 (10.0%) で有効率は 76.7% であった。一方 CCL 群では 102 例中著効 6 例 (5.9%), 有効 74 例 (72.5%), やや有効 12 例 (11.8%), 無効

Table 9 Duration of treatment and withdrawal (All patients adopted by committee members)

Drug		CFIX	CCL	Statistical test
No. of patients		90	102	
Duration of treatment (days)	7	88	93	$P < 0.10$ ($P_0 = 0.064$)
	3 ~ 6	2	9	
Withdrawal	Cure		2	—
	Poor response	2	4	
	Side effect		2	
	Other reason		1	

10例(9.8%)で有効率は78.4%であった。著効、有効、やや有効、無効と判定された症例数の分布あるいは、有効以上の有効率を両薬剤で比較したが、有意な差は認められなかった。

病型別の臨床効果を Table 11 に示した。急性型 99

例では CFIX 群 46 例中著効 2 例 (4.3%), 有効 37 例 (80.4%), やや有効 4 例 (8.7%), 無効 3 例 (6.5%) で有効率は 84.8% であった。一方 CCL 群 53 例中著効 5 例 (9.4%), 有効 43 例 (81.1%), やや有効 4 例 (7.5%), 無効 1 例 (1.9%) で有効率 90.5% であり、

Table 10 Clinical efficacy
—Committee members—

Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
		Excellent	Good	Fair	Poor	
CFIX	90	5 (5.6%)	64 (76.7%)	12	9	N.S.
CCL	102	6 (5.9%)	74 (78.4%)	12	10	

(): Cumulative %

Table 11 Clinical efficacy by type of infection
—Committee members—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Acute bronchitis group	CFIX	46	2 (4.3%)	37 (84.8%)	4	3	N.S.
	CCL	53	5 (9.4%)	43 (90.6%)	4	1	
Chronic bronchitis group	CFIX	44	3 (6.8%)	27 (68.2%)	8	6	N.S.
	CCL	49	1 (2.0%)	31 (65.3%)	8	9	

(): Cumulative %

Table 12 Clinical efficacy by severity
—Committee members—

Severity	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Mild	CFIX	64		48 (75.0%)	9	7	N.S.
	CCL	60		46 (76.7%)	10	4	
Moderate + Severe	CFIX	26	5 (19.2%)	16 (80.8%)	3	2	N.S.
	CCL	42	6 (14.3%)	28 (81.0%)	2	6	

(): Cumulative %

Table 13-1 Clinical efficacy by causative organism
 —Committee members—

Causative organism	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test	
			Excellent	Good	Fair	Poor		
GPC	<i>S. aureus</i>	CFIX CCL	2 1		2 1			—
	<i>S. pyogenes</i>	CFIX CCL	0 4	2	2			—
	<i>S. pneumoniae</i>	CFIX CCL	6 5		4 4	1	1 1	N.S.
	Sub total	CFIX CCL	8 10	2	6 7	1	1 1	N.S.
Single infection BZG	<i>B. catarrhalis</i>	CFIX CCL	0 1		1			—
	<i>E. coli</i>	CFIX CCL	0 2		1		1	—
	<i>Citrobacter</i>	CFIX CCL	0 1		1			—
	<i>K. ozaenae</i>	CFIX CCL	1 0			1		—
	<i>K. pneumoniae</i>	CFIX CCL	1 3		1 3			—
	<i>Enterobacter</i>	CFIX CCL	0 1			1		—
	<i>E. cloacae</i>	CFIX CCL	0 1		1			—
	<i>S. liquefaciens</i>	CFIX CCL	1 0		1			—
	<i>P. mirabilis</i>	CFIX CCL	0 1		1			—
	<i>Pseudomonas</i>	CFIX CCL	0 1			1		—
	<i>P. aeruginosa</i>	CFIX CCL	3 1		1	1	1 1	—
	<i>H. influenzae</i>	CFIX	19	2 (10.5%)	12 (73.7%)	3	2	N.S.
		CCL	13		7 (53.8%)	4	2	
	<i>A. lwoffii</i>	CFIX CCL	0 1			1		—
Sub total	CFIX	25	2 (8.0%)	15 (68.0%)	5	3	N.S.	
	CCL	26		15 (57.7%)	7	4		

(): Cumulative %

Table 13-2 Clinical efficacy by causative organism
—Committee members—

Causative organism	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Single infection Total	CFIX	33	2 (6.1%)	21 (69.7%)	6	4	N.S.
	CCL	36	2 (5.6%)	22 (66.7%)	7	5	
Polymicrobial infection Total	CFIX	3			1	2	—
	CCL	1				1	
Total	CFIX	36	2 (5.6%)	21 (63.9%)	7	6	N.S.
	CCL	37	2 (5.4%)	22 (64.9%)	7	6	

(): Cumulative %

両群間に有意な差は認められなかった。また慢性型 93 例では CFIX 群 44 例中著効 3 例 (6.8%)、有効 27 例 (61.4%)、やや有効 8 例 (18.2%)、無効 6 例 (13.6%)、CCL 群 49 例中著効 1 例 (2.0%)、有効 31 例 (63.3%)、やや有効 8 例 (16.3%)、無効 9 例 (18.4%) であり、両群間に有意差は認められなかった。さらに重症度別臨床効果も Table 12 に示すように軽症、中等症以上のい

れも両群間に有意差は認められなかった。

起炎菌別臨床効果は Table 13 に示したように菌種ごとにもグラム陽性・陰性菌の区分、単独菌・複数菌の区分でみてもいずれも有意差は認められなかった。

2) 主治医判定

主治医による効果判定の結果を Table 14 に示した。CFIX 群では 90 例中著効 12 例 (13.3%)、有効 51 例

Table 14 Clinical efficacy
—Doctors in charge—

Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Statistical test
		Excellent	Good	Fair	Poor	
CFIX	90	12 (13.3%)	51 (70.0%)	17	10	N.S.
CCL	101	12 (11.9%)	61 (72.3%)	17	11	

(): Cumulative %

Table 15 Bacteriological effect
—Committee members—

Drug	No. of patients	Bacteriological effect					Statistical test
		Eradicated	Replaced	Decreased	Partially eradicated	Unchanged	
CFIX	36	23 (63.9%)	2 (69.4%)	2	1	8	N.S.
CCL	33	22 (66.7%)				11	

(): Cumulative %

Table 16 Bacteriological effect by causative organism

—Committee members—

Causative organism		Drug	No. of strains	Bacteriological effect			Statistical test
				Eradicated	Decreased	Unchanged	
GPC	<i>S. aureus</i>	CFIX	3	2		1	—
		CCL	1	1			
	<i>S. pyogenes</i>	CFIX	0				—
		CCL	4	4			
<i>S. pneumoniae</i>	CFIX	6	4	1	1	N.S.	
	CCL	5	4		1		
Sub total		CFIX	9	6	1	2	N.S.
		CCL	10	9		1	
GNB	<i>B. catarrhalis</i>	CFIX	0				—
		CCL	1	1			
	<i>E. coli</i>	CFIX	0				—
		CCL	2			2	
	<i>K. ozaenae</i>	CFIX	1	1			—
		CCL	0				
	<i>K. pneumoniae</i>	CFIX	1	1			—
		CCL	3	3			
	<i>K. oxytoca</i>	CFIX	1	1			—
		CCL	0				
	<i>Enterobacter</i>	CFIX	0				—
		CCL	1	1			
	<i>E. cloacae</i>	CFIX	0				—
		CCL	1	1			
<i>S. liquefaciens</i>	CFIX	1	1			—	
	CCL	0					
<i>P. mirabilis</i>	CFIX	1	1			—	
	CCL	1	1				
<i>Pseudomonas</i>	CFIX	0				—	
	CCL	1			1		
<i>P. aeruginosa</i>	CFIX	4	1		3	—	
	CCL	0					
<i>H. influenzae</i>	CFIX	20	16 (80.0%)	1	3	CFIX > CCL P < 0.10 (Z ₀ = 1.878)	
	CCL	12	6 (50.0%)		6		
<i>A. lwoffii</i>	CFIX	0				—	
	CCL	1			1		
<i>A. faecalis</i>	CFIX	1			1	—	
	CCL	0					
Sub total		CFIX	30	22 (73.3%)	1	7	N.S.
		CCL	23	13 (56.5%)		10	
Total		CFIX	39	28 (71.8%)	2	9	N.S.
		CCL	33	22 (66.7%)		11	

(56.7%), やや有効17例(18.9%), 無効10例(11.1%)で有効率は70.0%であった。一方CCL群では臨床効果不明と判定された1例を除く101例中著効12例(11.9%), 有効61例(60.4%), やや有効17例(16.8%), 無効11例(10.9%)で有効率は72.3%であり, 両群間に有意差は認められなかった。

3. 細菌学的効果

小委員会により細菌学的効果を判定し得た症例は69例(CFIX群36例, CCL群33例)で, その結果をTable 15に示した。CFIX群では消失23例(63.9%), 菌交代2例(5.6%), 減少2例(5.6%), 部分消失1例(2.8%), 不変8例(22.2%)で消失率は69.4%であった。CCL群では消失22例(66.7%), 菌交代, 減少ともなし, 不変11例(33.3%)で消失率は66.7%であり, 両群間に有意差は認められなかった。複数菌感染4例を含む73例における菌種別細菌学的効果をTable 16に示した。全菌種の細菌学的効果はCFIX群39株中消失28株(71.8%), 減少2株(5.1%), 不変9株(23.1%), CCL群は33株中消失22株(66.7%), 減少なし, 不変11株(33.3%)であり, 両群間に有意差はなかった。各菌種別に細菌学的効果をみると, *H. influenzae*ではCFIX群が20株中消失16株(80.0%), CCL群が12株中消失6株(50.0%)とCFIX群が優れる傾向がみられた($P < 0.10$)。これらの菌種をグラム陽性菌とグラム陰性菌に大別してみた場合, グラム陽性菌ではCFIX群9株中6株消失, CCL群10株中9株消失, グラム陰性菌ではCFIX群30株中22株消失, CCL群23株中13株消失であり, 両群間に有意差は認められなかった。

投与後出現菌としては, CFIX群では6例に4菌種7株(*S. pneumoniae* 4株, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *H. parainfluenzae* 各1株), CCL群では3例に3菌種3株(*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. parainfluenzae* 各1株)が出現した。

4. 症状・所見および検査成績の改善度

体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰の性状, ラ音, 胸痛, 咽頭痛, 咽頭発赤, 喘鳴, 白血球数, 赤沈およびCRPの各項目について投与前値に比べた4日目および8日目の改善度をTable 17に示した。なお, 扁桃肥大・発赤および嘔声は各々の有症状例数が少なかったので改善度の対象症状から除外した。

おのおのの改善率をみると, 4日目においてWBCおよび喀痰量はCCL群がCFIX群より高い傾向($P < 0.10$)を示し, CRPにおいてはCFIX群がCCL群より高い傾向($P < 0.10$)を示したが, 8日目ではいずれの項目でも両群間に有意差は認められなかった。

5. 症状残存率

症状・所見および臨床成績のうち最高体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰の性状, 胸部ラ音, 胸痛, 咽頭痛, WBC, 赤沈およびCRPの残存率をlogrank testにより検定したが, Fig. 4に示すとおりいずれの項目においても両群間に有意差を認めなかった。このうち最高体温, 胸痛および咽頭痛の50%以下症状残存率は投与後4日以内の比較的早期に到達したのに対し, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰の性状, WBC, 赤沈, CRPでは7日以上と症状消失に時間を要した。

6. 副作用, 臨床検査値異常および安全性判定

1) 副作用

小委員会にて採用された副作用検討対象症例203例中副作用の認められた症例をTable 18に示した。CFIX群96例中2例(2.1%), CCL群107例中4例(3.7%)で, 両群間に有意差は認められなかった。副作用の内訳はCFIX群で腹痛, 嘔吐が各1例であり, CCL群では, 発疹, 下痢, 胃痛・嘔気, 嘔気の各1例であった。副作用出現症例のうち, 副作用のため投与を中止した症例は, CFIX群では嘔吐の1例, CCL群では発疹, 胃痛・嘔気, 嘔気の各1例計3例であった。

2) 臨床検査値異常

小委員会により臨床検査値異常と判定された症例はCFIX群90例中7例(7.8%), CCL群94例中10例(10.6%)で, 両群間に有意差は認められなかった(Table 19)。項目ごとの検査値異常の頻度をTable 20に示すが, 最も高い項目はトランスアミナーゼであり, CFIX群88例中4例(4.5%), CCL群91例中4例(4.4%)に認められ, 次いで好酸球増多3例で, CFIX群86例中2例(2.3%), CCL群90例中1例(1.1%)に認められた。その他の臨床検査値異常としてAl-Pの上昇が2例で, CFIX群85例中1例(1.2%), CCL群89例中1例(1.1%), またWBC減少, S-Cr上昇が各1例でいずれもCCL群に認められた。これら臨床検査値異常について出現項目別にみても両群間に有意差は認められなかった。いずれも重篤な異常値ではなく, 投与終了後追跡し得た症例では正常範囲または投与前値に回復した。その他血液学的検査, 血清電解質, 尿検査などには異常値は認められなかった。

3) 安全性判定

小委員会における安全性判定基準に従って判定を行った成績をTable 21に示した。CFIX群91例中「問題なし」87例(95.6%), 「やや問題あり」4例(4.4%)で, 「問題あり」, 「大いに問題あり」はなく, 安全率は95.6%であった。一方, CCL群95例中「問題なし」86例(90.5%), 「やや問題あり」8例(8.4%), 「問題

Fig. 4 Rates of symptoms and signs remaining after treatment

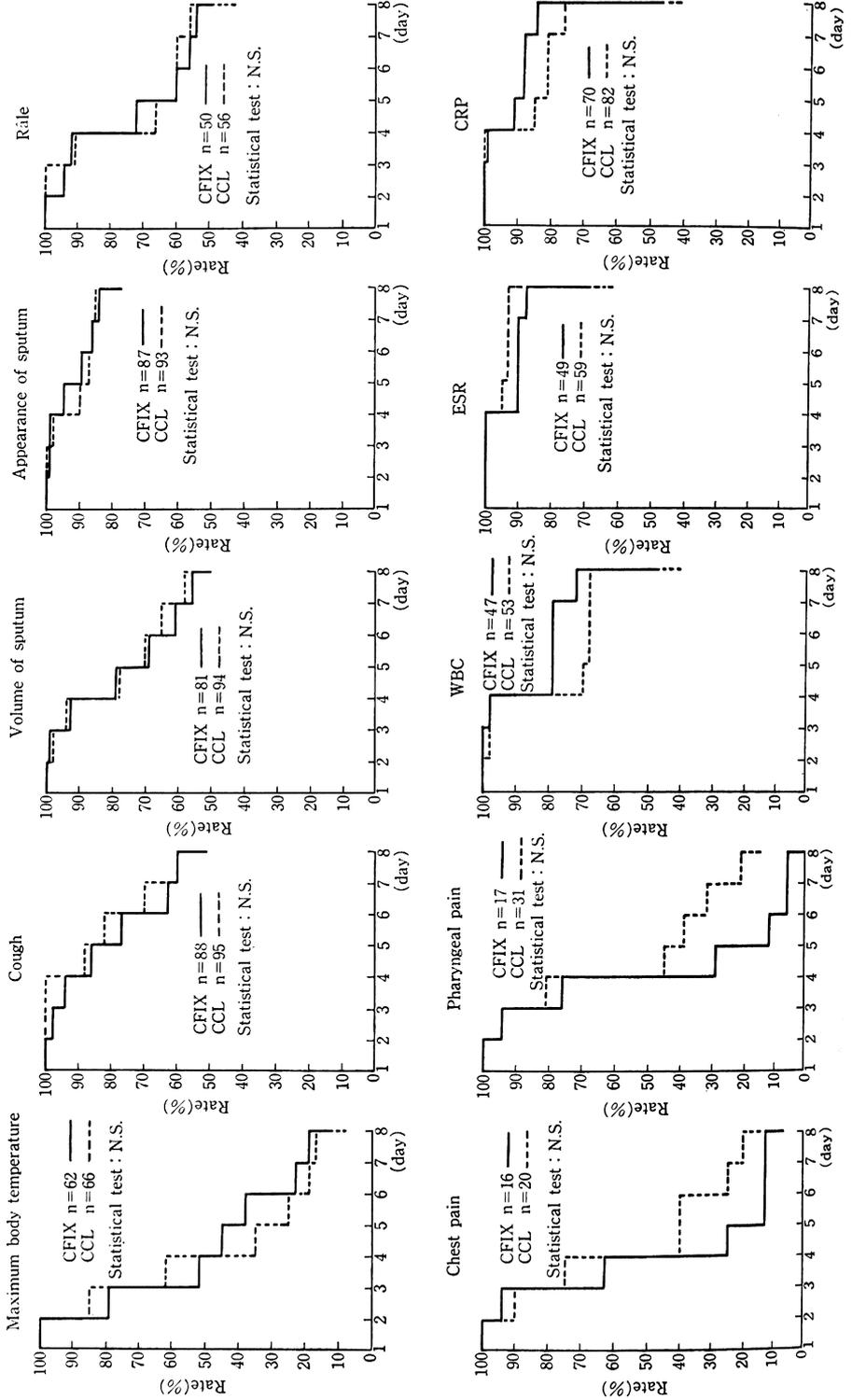


Table 17-1 Improvement of symptoms and signs

Symptom	On day	Drug	No. of patients	Improvement							Statistical test
				Improved			Un- changed	Aggravated			
				+ 3	+ 2	+ 1		- 1	- 2	- 3	
Body temperature	4	CFIX	61	2	9	36 (77.0)	12	1	1		N.S.
		CCL	67	1	14	39 (80.6)	11	1	1		
	8	CFIX	60	2	13	39 (90.0)	5	1			N.S.
		CCL	63	1	18	38 (90.5)	3	2	1		
Cough	4	CFIX	87		4	42 (52.9)	41				N.S.
		CCL	93		2	44 (49.5)	46	1			
	8	CFIX	87		14	53 (77.0)	20				N.S.
		CCL	90		22	43 (72.2)	24	1			
Volume of sputum	4	CFIX	80		4	31 (43.8)	43	2			CCL > CFIX P < 0.10 ($\chi^2_0 = 3.253$)
		CCL	92	1	4	49 (58.7)	34	4			
	8	CFIX	79		17	41 (73.4)	21				N.S.
		CCL	90	2	18	51 (78.9)	19				
Appearance of sputum	4	CFIX	84		16	32 (57.1)	36				N.S.
		CCL	92	1	14	34 (53.3)	42		1		
	8	CFIX	84	7	29	25 (72.6)	23				N.S.
		CCL	89	5	31	29 (73.0)	24				
Râles	4	CFIX	42		3	22 (59.5)	17				N.S.
		CCL	43		4	22 (60.5)	17				
	8	CFIX	49		9	23 (65.3)	17				N.S.
		CCL	52		7	29 (69.2)	16				

() : Cumulative %

Table 17-2 Improvement of symptoms and signs

Symptom	On day	Drug	No. of patients	Improvement							Statistical test
				Improved			Un- changed	Aggravated			
				+ 3	+ 2	+ 1		- 1	- 2	- 3	
Chest pain	4	CFIX	19			12 (63.2)	4	3			N.S.
		CCL	20			12 (60.0)	8				
	8	CFIX	17			14 (82.4)	1	2			N.S.
		CCL	18			15 (83.3)	3				
Pharyngeal pain	4	CFIX	17			13 (76.5)	4				N.S.
		CCL	29			17 (58.6)	12				
	8	CFIX	15			15 (100.0)					N.S.
		CCL	28			24 (85.7)	4				
Pharyngeal redness	4	CFIX	14			10 (71.4)	4				N.S.
		CCL	24			16 (66.7)	8				
	8	CFIX	14			14 (100.0)					N.S.
		CCL	26			24 (92.3)	2				
Stridor	4	CFIX	24			11 (45.8)	13				N.S.
		CCL	30			16 (53.3)	13	1			
	8	CFIX	25			21 (84.0)	4				N.S.
		CCL	29			23 (79.3)	6				
WBC	4	CFIX	29		4	10 (48.3)	10	5			CCL>CFIX P<0.10 ($\chi^2_0=2.927$)
		CCL	33		4	20 (72.7)	6	3			
	8	CFIX	54		6	24 (55.6)	17	6	1		N.S.
		CCL	52		6	25 (59.6)	15	6			

() : Cumulative %

Table 17-3 Improvement of symptoms and signs

Symptom	On day	Drug	No. of patients	Improvement						Statistical test	
				Improved			Un-changed	Aggravated			
				+ 3	+ 2	+ 1		- 1	- 2		- 3
ESR	4	CFIX	29		2	11 (44.8)	12	4			N.S.
		CCL	31			15 (48.4)	15	1			
	8	CFIX	50		8	18 (52.0)	18	6			N.S.
		CCL	50	4	10	17 (62.0)	14	5			

Symptom	On day	Drug	No. of patients	Improvement											Statistical test		
				Improved								Un-changed	Aggravated				
				+8	+7	+6	+5	+4	+3	+2	+1		-1	-2		-3	-4
CRP	4	CFIX	35					2	7	11	12 (91.4)	2			1		CFIX>CCL P<0.10 (P ₀ =0.075)
		CCL	43				1	2	6	15	8 (74.4)	10			1		
	8	CFIX	69			2	4	9	13	27	7 (89.9)	3	1	1		2	N.S.
		CCL	73		2	1	5	5	16	22	16 (91.8)	3	3				

() : Cumulative %

Table 18 Side effects

Drug	CFIX		CCL	
No. of patients evaluated for side effects	96		107	
No. of patients with side effects	2 (2.1%)		4 (3.7%)	
Statistical test	N.S.			
Study treatment	Continued	Withdrawn	Continued	Withdrawn
	1	1	1	3
Eruption				1
Diarrhea			1	
Abdominal pain	1			
Gastric pain · Nausea				1
Nausea				1
Vomiting		1		
Total	1	1	1	3

Table 19 Abnormal laboratory findings

Drug	CFIX	CCL	Statistical test
No. of patients evaluated for laboratory findings	90	94	
No. of patients with abnormal laboratory findings	7 (7.8%)	10 (10.6%)	N.S.
Leukopenia		1	—
Eosinophilia	2	1	
Elevated GOT		2	
Elevated GPT		2	
Elevated GOT · GPT	4	2	
Elevated Al-P	1	1	
Elevated S-Cr		1	

Table 20 Abnormal findings in laboratory tests

	CFIX		CCL		Statistical test
	No. of patients evaluated	No. of patients with abnormal findings	No. of patients evaluated	No. of patients with abnormal findings	
Leukopenia	90	0	93	1 (1.1%)	N.S.
Eosinophilia	86	2 (2.3%)	90	1 (1.1%)	N.S.
Elevated S-GOT	88	4 (4.5%)	91	4 (4.4%)	N.S.
Elevated S-GPT	88	4 (4.5%)	91	4 (4.4%)	N.S.
Elevated Al-P	85	1 (1.2%)	89	1 (1.1%)	N.S.
Elevated S-Cr	78	0	81	1 (1.2%)	N.S.

Table 21 Safety judgement
—Committee members—

Drug	No. of patients	Safety judgement				Statistical test
		No problem	Slightly significant	Moderately significant	Severely significant	
CFIX	91	87 (95.6%)	4			N.S.
CCL	95	86 (90.5%)	8	1		

あり」1例(1.1%)で、「大いに問題あり」はなく、安全率は90.5%であり、両群間に有意差は認められなかった。

小委員会にて採用された症例についての主治医安全性判定をTable 22に示したが、小委員会判定同様両群間に有意差は認められなかった。

なお、臨床検査不十分のため安全性判定から除外された18例(CFIX群6例, CCL群12例)については副作用症状は認められなかった。

7. 有用性

小委員会により臨床効果と安全性判定を勘案して判定された有用性の結果を全症例および急性型、慢性型に層別してTable 23に示した。全症例ではCFIX群85例中「極めて有用」5例(5.9%)、「有用」62例(72.9%)、「やや有用」11例(12.9%)、「有用でない」7例(8.2%)で、「使用すべきでない」は1例もなく、有用率は78.8%であった。一方CCL群93例中「極めて有用」5例(5.4%)、「有用」67例(72.0%)、「やや有用」11例

Table 22 Safety judgement
—Doctors in charge—

Drug	No. of patients	Safety judgement				Statistical test
		No problem	Slightly significant	Moderately significant	Severely significant	
CFIX	91	86 (94.5%)	5			N.S.
CCL	95	89 (93.7%)	4	2		

Table 23 Usefulness judgement by type of infection
—Committee members—

Diagnosis	Drug	No. of patients	Usefulness judgement					Statistical test
			Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Should not be used	
Total	CFIX	85	5 (5.9%)	62 [2] (78.8%)	11	7 [3]		N.S.
	CCL	93	5 [1] (5.4%)	67 [7] (77.4%)	11	9 [2]	1	
Acute bronchitis group	CFIX	42	2 (4.8%)	35 (88.1%)	3	2		N.S.
	CCL	46	4 (8.7%)	37 (89.1%)	4		1	
Chronic bronchitis group	CFIX	43	3 (7.0%)	27 (69.8%)	8	5		N.S.
	CCL	47	1 (2.1%)	30 (66.0%)	7	9		

(): Cumulative %

Table 24 Usefulness judgement
—Doctors in charge—

Drug	No. of patients	Usefulness judgement					Statistical test
		Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Should not be used	
CFIX	85	14 (16.5%)	48 (72.9%)	16	6	1	N.S.
CCL	91	16 (17.6%)	49 (71.4%)	16	10		

(): Cumulative %

(11.8%), 「有用でない」 9例 (9.7%), 「使用すべきでない」 1例 (1.1%) で有用率は 77.4% であり, 両群間に有意差は認められなかった。また急性型, 慢性型の別に分けてそれぞれ検討しても 両群間に有意差はなかった。

なお, 臨床検査不十分のため安全性除外となった症例は副作用が認められなかったため, 仮に安全性問題なしとして有用性判定を行なうと, CFIX 群「有用」2例お

よび「有用でない」3例, CCL 群「極めて有用」1例, 「有用」7例および「有用でない」2例であった。

小委員会で採用された症例に対する主治医の有用性判定を Table 24 に示した。全症例に対し, CFIX 群 85 例中「極めて有用」14例 (16.5%), 「有用」48例 (56.5%), 「やや有用」16例 (18.8%), 「有用でない」6例 (7.1%), 「使用すべきでない」1例 (1.2%) で有用率は 72.9% であった。一方 CCL 群では 91 例中「極めて有用」16

例 (17.6%), 「有用」 49 例 (53.8%), 「やや有用」 16 例 (17.6%), 「有用でない」 10 例 (11.0%), 「使用すべきでない」 はなく有用率は 71.4% であり, 両群間に有意差はなかった。

III. 考 案

近年の cephem 系抗生物質の発達には目覚ましいものがあり, 特に注射剤においてそれが著しい。すなわち, 種々の腸内細菌や *H. influenzae*, *B. catarrhalis* などのグラム陰性菌に対して MIC が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ あるいはそれ以下のレベルで強力な殺菌作用を示すような, いわゆる第 3 世代の薬剤が続々と開発されるに至った。これに対し, 経口用の cephem 系抗生物質においては本研究開始時, cephalexin (CEX), cefradine, cefatrizine, cefroxadine, cefadroxil, cefaclor (CCL) の 6 薬剤が臨床使用されているが, これらはいずれもその抗菌スペクトラムが注射用の第 1 世代 cephem 系抗生物質とほぼ同一であり, また β -lactamase に対しても極めて不安定で, その意味でこれら薬剤は, 経口用 cephem 系抗生物質における第 1 世代の薬剤として分類されるべきものである。これらの中で CCL は最も新しく, かつ高い臨床評価が得られている。

これに対し, 藤沢薬品(株)で開発された経口用の新 cephem 系抗生物質の cefixime (CFIX) については, 既に第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会において, 多数の基礎的ならびに臨床的研究に関する成績⁴⁾が発表されている。それによれば, 本剤は CCL と比較して特にグラム陰性桿菌に対して幅広い抗菌スペクトラムを有し, かつ *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *Indole (+) proteus*, *B. catarrhalis* などに対して強い抗菌力を示す。また, グラム陽性菌については *S. aureus* に対する本剤の抗菌力は CCL より若干劣るものの, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* に対しては同等の抗菌力を示す。さらに, CFIX は各種細菌が産生する β -lactamase に対して非常に安定であり, CCL を含む他の経口用 cephem 系抗生物質に耐性を示す菌株に対しても感受性株と同様の強い抗菌力を示す。

体内動態についてみると, 健康成人を対象として CFIX 100 mg および CCL 250 mg の内服を比較した成績⁴⁾では, CFIX の最高血清中濃度は投与後 4 時間で 1.66 $\mu\text{g/ml}$ で, 半減期は 2.5 時間であり, 投与後 12 時間でも血清中および尿中に認められた。一方, CCL の最高血清中濃度は 30 分で 6.03 $\mu\text{g/ml}$ で, 半減期は 0.5 時間であり, その後早期に血中より消失して 4 時間後には認められなくなる。このように両薬剤の体内動態には相違がみられ, 抗菌力・抗菌スペクトラムにおける相違と相まって, それぞれの特徴が臨床成績の上にもどのよう

に反映されるかは十分に検討に値する問題と見一方, 臨床の面では, 本剤について 1,369 例⁴⁾なされており, すでに各種感染症に対する有効性, 安全性が確認されている⁴⁾。それらのうち感染症では 379 例中 283 例 (74.7%) で有効性が得られている。疾患別にみると, 急性気管 78 例中 62 例 (79.5%), 慢性気道感染症 (慢性気管支拡張症および慢性呼吸器疾患) 178 例中 116 例 (65.2%) において有効以上⁴⁾の成績が得られており, 経口剤としてはそれぞれ満足すべと思われる。また, 呼吸器感染症よりの分離菌に剤の細菌学的効果を菌消失率でみると, グラム陽性菌 (34 株) で 79.4%, グラム陰性菌 (119 株) で 79.4% であった。主な菌種別にみると, *S. aureus* (8 株) 82.6%, *S. pneumoniae* (23 株) 82.6%, *Klebsiella* (14 株) 85.7%, *H. influenzae* (74 株) 87.8% と, いずれにも高い菌消失率を示したことがわかる。

以上のように, 本剤の臨床効果と細菌学的成績の基礎的研究の成績を的確に反映するものであり, 剤の呼吸器感染症に対する有効性及び安全性に評価することを目的として, CCL を対照薬と比較試験を計画し, 主に東北・北海道地区に 1 施設からなる協同研究班を組織して, 二重盲験を実施することとした。

対照薬剤を CCL とした根拠は, CCL が cephem 系抗生物質の中で *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* などの呼吸器感染症の主な起炎菌に対して最も強い抗菌力を示し, また気管支炎に対する有効性も高く, なおかつ今日も広く臨床使用されてその有効性及び安全性が確認され, 高い臨床評価が得られていることである。

薬剤の投与方法・投与量に関しては次に述べた通り設定した。すなわち, CFIX については臨床成績⁴⁾のうち, 1 日 200 mg (分 2) 投与で感染症および急性気管支炎 (78 例) に対し 79.5% の有効率 (99 例) に対し 62.6% という有効率が得られたこと, さらに, 今回の協同研究への参加する気管支炎を対象とする一般臨床試験で 1 日 (力価), 1 日 2 回投与の際の有効率が 44 例中 27 例 (61.4%) という成績が得られたことから, 1 回 100 mg 1 日 2 回という投与量を設定した。

一方, CCL については, 通常 1 回 250 mg (力価) 1 日 3 回という投与量が標準的であり, CEX と比較⁴⁾でも 1 日 750 mg (力価) で有効率 73.9%

臨床効果が得られているので、本試験でも1回 250 mg (力価)、1日3回という投与量を設定した。

投与方法は両薬剤の投与回数を一致させるため、CFIX 群にプラセボを組合わせ、朝・夕が実薬、昼がプラセボとなるようにした。また、両薬剤の外観上識別不能なプラセボを組合わせるダブルダミー法にし、1回服用分ごとに服用時間を表示した。また、初回投与にあたっては、初回に「昼」と指定された薬剤を服用した場合、CFIX 群ではプラセボカプセルを最初に服用することとなり、患者の不利益となることが考えられるので、CFIX 群でも初回には必ず実薬が服用されるように配慮した。

対象疾患については、CCL の適応が気管支炎に限定されていることから、気管支炎のみとした。ただし、慢性気管支炎やびまん性汎細気管支炎、気管支喘息、肺気腫、気管支拡張症、陈旧性肺結核および肺線維症の慢性呼吸器疾患に伴う二次感染については、感染症としては病態生理学的に急性気管支炎と等質である部分も多い⁸⁾と考えられることから、慢性型として一括して対象疾患に組入れることとした。

本比較試験で CFIX あるいは CCL が投与された症例は 208 例であったが、小委員会において、実施要綱の規定に合致せず、かつそれぞれの評価目的に適合しないと判定された例は、有効性解析において 16 例 (CFIX 群 9 例、CCL 群 7 例)、安全性解析において 22 例 (CFIX 群 8 例、CCL 群 14 例)、有用性解析において 30 例 (CFIX 群 14 例、CCL 群 16 例)であった。したがってそれぞれの比較検討を行ない得たのは、有効性解析において 192 例 (CFIX 群 90 例、CCL 群 102 例)、安全性解析において 186 例 (CFIX 群 91 例、CCL 群 95 例)、有用性解析において 178 例 (CFIX 群 85 例、CCL 群 93 例)であった。これらの除外・脱落例および採用例の分布については両群間で有意の偏りはみられなかった。

今回の採用症例では有効性解析対象例数が安全性解析対象例数より多くなっており、これまでの比較試験と症例構成の上で異なっている。今回の試験では副作用および臨床検査値の変動の双方を検討し得た症例について安全性判定を実施した。特に臨床検査値の変動にあたっては肝・腎機能のそれぞれの項目のうち、それぞれ1項目以上を実施している症例のみを採用したために安全性解析から除外された症例が 22 例と多かった。この理由により有効性解析対象例数が安全性、有用性解析対象例数を上回った。

症例の背景因子についてみると、CCL 群に慢性型のうち喀痰量の多い例が有意に多かった ($P < 0.05$)。ま

た、慢性型および気管支炎全体での咽頭痛を訴える例、急性型で赤沈亢進例および慢性型で咽頭発赤の存在する症例が CCL 群にそれぞれ多い傾向を認めた ($P < 0.10$)。これら患者背景に偏りがみられた項目について小委員会による臨床効果を層別し、層別 WILCOXON 2 標本検定を行なうといずれの項目も両群間の偏りが臨床効果にほとんど影響しないことが判明した。その他の項目においては両群間に有意差を認めず、両群は比較検討を行なう上でほぼ均質な集団であると考えられた。

起炎菌については、菌検出率が全体で 40.1% であり、従来の種々の比較試験に比べ低い傾向であった。しかし、起炎菌と確定された菌の菌種別構成率は、*H. influenzae* が全体の 44.2% と最も多く、次いで *S. pneumoniae* 14.3%、*K. pneumoniae* 6.5%、*P. aeruginosa* 6.5%、*S. aureus* 5.2%、*S. pyogenes* 5.2% の順であった。これらの菌種別構成頻度は従来の細菌性気管支炎を対象とする比較試験^{7,9,10)}におけるそれとほぼ同じであり、また斎藤¹¹⁾、原ら¹²⁾の報告ともほぼ一致していた。すなわち、今回の我々の比較試験における対象症例が起炎菌の面からも近年の細菌性気管支炎の実体をよく反映し、かつ薬剤の評価検討を行なうに十分に値する集団であることが確認された。

次に、臨床効果についてその有効率をみると、全体では CFIX 群 76.7%、CCL 群 78.4% であり、両群間に有意差はなかった。さらに病型別にみても急性型、慢性型ともに両群間に有意差はなかったが、急性型で CCL 群、慢性型で CFIX 群の有効率が高かった。CFIX 群のうち、急性型に対する有効率は小委員会判定で 84.8% であり、本剤の1回 100 mg、1日2回投与の際の一般臨床試験における急性気管支炎に対する有効率 79.5%⁴⁾と比較的近似していた。また CFIX 群の慢性型に対する有効率は小委員会判定で 68.2% であり、同様に一般臨床試験における慢性気道感染症に対する1日 200 mg 投与の際の有効率 62.6%⁴⁾と近似していた。また CFIX 群の全体例に対する主治医判定の有効率 70.0% は、今回の参加施設において先に実施された一般臨床試験で得られた1回 100 mg、1日2回投与の際の有効率 72.7% とほぼ一致していた。

一方、CCL 群に関しては、小委員会判定では病型別で急性型が 90.6%、慢性型が 65.3% の有効率が得られた。本比較試験と同量の CCL を対照薬として投与して細菌性気管支炎を対象として実施された比較試験のうち CCL と CEX の二重盲検比較試験⁷⁾では小委員会判定で CCL 群は急性型が 80%、慢性型が 69% の有効率が得られた。同様に ofloxacin (OFLX) と CCL の比較試験⁹⁾では小委員会判定で CCL 群は急性型が 85.7%、慢

性型が 50.0% の有効率が得られ、enoxacin (ENX) と CCL の慢性気道感染症に対する比較試験¹⁰⁾では小委員会判定で CCL 群は慢性型が 62.7% の有効率が得られた。また、今回の試験とはほぼ同一の協同研究施設により実施された S-6472 (持続性 cefaclor) と CCL の二重盲検比較試験¹³⁾では小委員会判定で CCL 群は急性型が 82.5%、慢性型が 64.7% の有効率が得られた。これらの成績は本比較試験における CCL 群の成績とはほぼ同一のものであった。起炎菌別の臨床効果ならびに細菌学的効果を見ると、グラム陽性・グラム陰性菌ともに両群間に有意差はないが、有効率でみると例数の多い陰性菌で CFIX 群が 68.0% (17/25)、CCL 群が 57.7% (15/26) と CFIX 群の有効率が高かった。これは、主に *H. influenzae* に対する有効率の差、すなわち CFIX 群 73.7% (14/19)、CCL 群 53.8% (7/13) という差が反映されたものであり、CFIX の *H. influenzae* に対する強い抗菌力によるものと思われた。このことは *H. influenzae* に対する細菌学的効果が CFIX 群 80.0% (16/20)、CCL 群 50.0% (6/12) で、CFIX 群の菌消失率が高い傾向を示したことで裏付けられる。*H. influenzae* に対する CCL の細菌学的効果は CCL と CEX の二重盲検比較試験⁷⁾において 62.5%、OFLX と CCL の比較試験⁹⁾では 45.8%、ENX と CCL の比較試験¹⁰⁾では 63.2% であり、本比較試験の CCL 群の成績と近似していた。特に、慢性呼吸器感染症の主たる起炎菌である *H. influenzae* において β -lactamase 産生の ABPC 耐性株の増加している今日¹⁴⁾、CFIX の今回の成績は注目されるべきと思われた。

臨床効果判定の基準となる症状、所見、検査成績の改善率についてみると、4 日目の一部の項目で双方の薬剤群において互いに他の薬剤群より優れる傾向がみられる項目があったが、8 日目ではいずれの項目でも両群間に有意差を認めなかった。

次に安全性についてみると、今回の試験では CFIX 群に 2 例 (2.1%) 3 件、CCL 群に 4 例 (3.7%) 5 件の自覚的な副作用症状が発現したが、いずれも軽度ないし中等度 (1 例のみ) であり、また、両群ともに発現率は低く、かつその間に有意差を認めなかった。一方、臨床検査値の異常は CFIX 群で 7 例 (7.8%)、CCL 群で 10 例 (10.6%) に認められたが、いずれも軽度で一過性であり、また、両薬剤ともに特に高い発現率とは考えられず、かつその間に有意差を認めなかった。これら副作用と臨床検査値の異常の双方を加味して行なわれた安全性判定でも気管支炎全体での安全率は CFIX 群 91 例中 87 例 (95.6%)、CCL 群 95 例中 86 例 (90.5%) であり、両群間に有意差は認められなかった。

以上の臨床効果および安全性の成績の両面を加味し行なわれた小委員会による有用性判定では、CFIX 群 78.8%、CCL 群が 77.4% の有用率であり、両群間に有意差は認められなかった。病型別にみても、また主治判定でも同様に両群間の有意差は認められなかった。

以上、軽症ないし中等症の細菌性気管支炎の治療において、CFIX 1 回 100 mg、1 日 2 回、計 200 mg の投与は、CCL 1 回 250 mg、1 日 3 回、計 750 mg と同様の臨床的有用性が期待できると考えられた。また、CFI は 1 日 2 回投与で十分な治療効果が期待できるので、細菌性気管支炎症例に多い外来症例の治療においては、より確実な服用およびその至便性が期待できるものと考えられた。

文 献

- 1) SHIGI, Y.; Y. MATSUMOTO, M. KAIZU, Y. FUJISHITA & H. KOJO: Mechanism of action of the new orally active cephalosporin FK 027. *J. Antibiotics* 37: 790~796, 1984
- 2) KAMIMURA, T.; H. KOJO, Y. MATSUMOTO, Y. MINE, S. GOTO & S. KUWAHARA: *In vitro* and *in vivo* antibacterial properties of FK 027, new orally active cephem antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 25: 98~104, 1981
- 3) NEU, H. C.; N. CHIN & P. LABTHAVIKUL: Comparative *in vitro* activity and β -lactamase stability of FR 017027, a new orally active cephalosporin. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 26: 174~180, 1984
- 4) 第 31 回日本化学療法学会東日本支部総会、新薬シンポジウム FK 027。1984 (横浜)
- 5) 角井 徹, 中野 博, 世古昭三, 榎 知果夫, 丸地康助, 仁平寛巳: MIC 2000 システムによる MIC 測定方法の検討: 日本化学療法学会標準法による MIC 測定との比較。 *Chemotherapy* 33: 537~543, 1985
- 6) 斎藤 玲: Cefixime (CFIX) の体内動態に関する研究。 *Chemotherapy* 33 (S-6): 190~203, 1985
- 7) 松本慶蔵, 他 (26 施設及び関連施設): 細菌性気管支炎に対する Cefaclor および Cephalixin の二重盲検薬効比較試験。 *Chemotherapy* 29: 65~69, 1981
- 8) 松本慶蔵, 前川暢夫, 長濱文雄, 今野 淳, 本宮雅吉, 滝沢敬夫, 西本幸男, 山木戸道郎, 長野 準, 楠 正, 木船義久: 慢性呼吸器感染症を対象とした比較試験のための化学療法剤評価方法の研究。 *Chemotherapy* 31: 67~78, 1983
- 9) 藤森一平, 他 (39 施設及び関連施設): 気管支炎に対する Ofloxacin (DL-8280) と Cefaclor の薬効比較試験成績。 *感染症学雑誌* 58: 832~861, 1984
- 10) 原 耕平, 他 (40 施設及び関連施設): 慢性気道感染症に対する Enoxacin (AT-2266) と Cefaclor

- clor の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 58 : 1046~1072, 1984
- 11) 斎藤 玲: 慢性呼吸器疾患の治療・管理の変遷と現況~呼吸器感染症への対処。治療 64 : 1283~1288, 1982
- 12) 上田 泰, 真下啓明(編): 今日の化学療法, 呼吸器感染症(原 耕平, 中富昌夫, 重野芳輝), 169~185, ライフサイエンス, 1980
- 13) 渡辺 彰, 他: 細菌性気管支炎に対する S-6472 と Cefaclor の二重盲検法による薬効比較試験。Jap. J. Antibiotics 39(10), 1986 掲載予定。
- 14) 松本慶蔵, 他(12 施設及び関連施設): 本邦における Ampicillin 耐性インフルエンザ菌感染症の現況—全国 12 施設における共同研究—。Chemotherapy 33 : 673~681, 1985

COMPARISON OF CEFIXIME AND CEFACLOR IN BACTERIAL BRONCHITIS

KIYOSHI KONNO¹⁾, AKIRA SAITO²⁾, KOTARO OIZUMI¹⁾, AKIRA WATANABE³⁾,
FUMIO NAGAHAMA⁴⁾, SOKICHI ONODERA⁵⁾, AKIRA SUZUKI⁶⁾,
MASAO TAMURA⁷⁾, KAZUO TAKEBE⁸⁾, YOHMEI HIRAGA⁹⁾,
IZUMI HAYASHI¹⁰⁾, SEIICHI AONUMA³⁾ and AKIRA SAKUMA¹¹⁾

- 1) Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis & Cancer, Tohoku University
- 2) College of Medical Technology, Hokkaido University
- 3) Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital
- 4) Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital
(Present address : Department of Internal Medicine, Sapporo National Hospital)
- 5) The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College
- 6) Department of Internal Medicine (Section 3), Sapporo Medical College
- 7) The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College
- 8) The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine
- 9) Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways
- 10) Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital
- 11) Department of Clinical Pharmacology, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

NOBUHIRO SASAKI

The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College

HIROKAZU YOZAWA

Department of Internal Medicine, Asahikawa Municipal Hospital

YUJI IKEDA

Department of Internal Medicine, National Sanatorium, Dohhoku Hospital

JUTARO SHIMOMURA

Department of Internal Medicine, Fukagawa Municipal General Hospital

AKIRA UJIE and MASAHIDE SHINOHARA

Department of Internal Medicine, Takikawa Municipal Hospital

KIYONOBU KIMURA

Department of Internal Medicine, Bibai Rosai Hospital

(Present address : Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital)

YOICHI GOCHO

Department of Internal Medicine, Bibai Municipal Hospital

FUMIE KONDO

Department of Internal Medicine, Mikasa Municipal General Hospital

RENSUKE KURODA

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Municipal General Hospital

YUICHI SASAKI

Department of Internal Medicine, Iwamizawa Rosai Hospital

TSUGUTAMI ONODERA

Department of Internal Medicine (Section 3), Sapporo Medical College

KOHKI KIKUCHI and ASAKO YAMAMOTO

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Japanese National Railways

ICHIRO NAKAYAMA

The First Department of Internal Medicine, Sapporo
Hospital of Japanese National Railways

MASUMI TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

HIROSHI TAKAGI and KATSUO SUZUKI

Department of Internal Medicine, Kohnan Hospital

AKIO HIRAYAMA and YOTARO OYAMA

Department of Internal Medicine, Tonan Hospital

MIKIYA SATO

The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Municipal Hospital

MIKIHICO TANGO

Department of Internal Medicine, Otaru Municipal Hospital

KYUICHIRO SEKINE

Department of Respiratory Disease, Minamiichijo Hospital

OSAMU YAJIMA

Yajima Clinic

MORIKUNI ABE

Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal General Hospital

TSUYOSHI KIKUIRI and TADASHI MURAKAMI

The Second Department of Internal Medicine, Muroran City General Hospital

TAKESHI ASHIE, KUNIYASU KIKUIRI and YASUHIRO NAKAMURA

Department of Internal Medicine, Muroran Works Hospital, Nippon Steel Co.

SHINICHI OSHIMA

Department of Pneumology, Hakodate Municipal Hospital

MAKIO ISHII and HIDEO NISHIMURA

Department of Internal Medicine, Kushiro Municipal General Hospital

HAJIME WATANABE

Department of Internal Medicine, Taiheiyō Hospital

HIDETOSHI SHIBAKI and TAKEHISA CHIMOTO

Department of Internal Medicine, Kitami Red Cross Hospital

KATSUHIRO OKAMOTO and MORIO SAGARA

Department of Internal Medicine, Hirosaki Municipal Hospital

YOSHIHIRO KUMASAKA

Department of Internal Medicine, Itayanagi Central Hospital

TOYOKAZU TAMURA, KATSUMI ENDO, KEIICHI SEKINO and TATSUO IRIE

Department of Internal Medicine, Hokushu Central Hospital

MITSUO MASUDA and SEIICHI MURAKAMI

The First Department of Internal Medicine, Aomori City Hospital

KAZUO SASAKI

Department of Internal Medicine, Momoishi Hospital

YOSHIKATSU NEMOTO

The Third Department of Internal Medicine, Hachinohe Red Cross Hospital

KIYOSHI KAWAMORITA

The Second Department of Internal Medicine, Hachinohe Municipal Hospital

KAZUKI KONISHI

The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical College

TSUKASA YOSHIDA, MASAYUKI YOSHIZAWA and KAZUO MIZUKOSHI

Department of Pneumology, Iwate Prefectural Central Hospital

NOBUHISA SATO and KAZUO TANIFUJI

Department of Internal Medicine, Kanan Hospital

HIROSHI KURAMITSU, KAZUTOSHI GOMI, KATSUYOSHI MORIYA and KOTARO ITAKURA

Department of Internal Medicine, The Kitakami Saiseikai Hospital

TAKEHISA MURAKAMI

The Second Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Ofunato Hospital

MAMORU FURUTA

The Third Department of Internal Medicine, Akita Municipal General Hospital

KIICHI KAISHIO

The Second Department of Internal Medicine, Yuri Kumiai General Hospital

KAZUO SATO

Department of Internal Medicine, Satoh Hospital

MASATO HAYASHI, KUNIO SAITO, KIYOSHI ZAYASU, KEIJI KIMURA
and TATSUYA KOMARU

The Second Department of Internal Medicine, Hiraga General Hospital

SABURO SHINDO

The Second Department of Internal Medicine, Ichinoseki Hospital

KOHSAKU NAGAI

Department of Internal Medicine, Furukawa Municipal Hospital

MASAKO SASAKI

Department of Internal Medicine, The Research Institute for
Tuberculosis & Cancer, Tohoku University

KIKUO OHNUMA, REIKO ONO and YOSHIHIRO HONDA

Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital

YUSHI NAKAI and JUNICHI SAITO

Division of Respiratory Diseases, Tohoku Koseinenkin Hospital

FUMIO ARIJI and TOKUJI HONDA

Department of Internal Medicine, Sennan Hospital

KAZUO WAKASA

Department of Internal Medicine, Sennan Central Hospital

TERUO HASUIKE

The First Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital
of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

MORIAKI NISHINA, TSUNEO SUGAWARA, KUNIKATSU ENDO and MASAYUKI ITO

Department of Internal Medicine, Sanyudo Hospital

EIJU UMEHARA

Department of Respiratory Disease, Shirakawa Welfare General Hospital

SHIGERU TAMAKI

Department of Internal Medicine, Hoshi General Hospital

TSUGUSHI ITO

Department of Respiratory Disease, Takeda General Hospital

SHIGEO TAKIZAWA and KENKICHI CHIKANAI

Department of Pneumology, Seirei Mikatahara Hospital

Comparative double-blind studies of cefixime (CFIX), a new oral cephalosporin antibiotic, and cefaclor (CCL) were conducted to elucidate the efficacy, safety and usefulness of both drugs in the treatment of bacterial bronchitis.

CFIX was given orally in a daily dosage of 200 mg, and CCL in a daily dosage of 750 mg for seven days.

The efficacy rate was 76.7% in a total of 90 cases of the CFIX group and 78.4% in a total of 102 cases of the CCL group, without significant differences.

Even when classified by type of disease, there was no significant difference in clinical effects between the two treatment groups in either acute or chronic type of bronchitis.

There was no significant difference in clinical effect between the two treatment groups judged by either the doctors in charge or by the committee members.

The rate of eradication of the causative organisms was 69.4% in the CFIX group and 66.7% in the CCL group, without significant difference. However, the eradication rate for *H. influenzae* in particular was higher in the CFIX group than that in the CCL group, although the difference was not statistically significant.

There were also no significant differences between the two treatment groups either in incidence of side effects or of abnormality of laboratory findings.

CFIX was evaluated to be very useful or useful in the treatment of bronchitis, both acute and chronic types, in 78.8% of those patients treated with it. The usefulness rate was 77.4% for those treated with CCL. The difference in the rate was not statistically significant.

From the results mentioned above, it is concluded that CFIX is highly effective and useful in the treatment of bacterial bronchitis at a dosage of 200 mg/day (bid) and is equivalent to CCL at a dosage of 750 mg/day (tid).