

慢性気道感染症に対する TE-031 と cefaclor (CCL)
の二重盲検比較試験成績

原 耕 平^{*1,2}・廣田 正毅・河 野 茂・林 敏 明
須山 尚史・安 岡 彰・笹山 一夫・堤 恒 雄
渡辺 謙一・井上 祐一・岩崎 博円・小森 宗教
岡 三喜夫

長崎大学医学部第二内科^{*} および関連施設

斎 藤 玲^{*2}・富沢磨須美・中山 一朗
篠原 正英・矢 島 戔

北海道大学医学部第二内科および関連施設

平 賀 洋 明・大 道 光 秀
札幌鉄道病院呼吸器科

田村 昌士・小西 一樹・伊藤 隆司・鶴浦 哲朗
岩手医科大学第三内科および関連施設

林 泉
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

勝 正 孝・奥井 津二・福井 俊夫・水越 和夫
国立霞ヶ浦病院内科

小林 宏行^{*2}・武田 博明・押 谷 浩
杏林大学医学部第一内科

谷本 普一^{*2}・蝶名林直彦・中森 祥隆
中谷 龍王・野口 昌幸・中田紘一郎
虎の門病院呼吸器科

島 田 馨^{*2}・後 藤 元・佐野 靖之・宮本 康文
東京大学医科学研究所内科および関連施設

国 井 乙 彦・斧 康 雄
帝京大学医学部第二内科

可部順三郎・工藤宏一郎・芝 崎 太
国立病院医療センター呼吸器科

渡辺 健 太 郎・小 山 優
東京共済病院内科

池 本 秀 雄・渡 辺 一 功
順天堂大学医学部内科

河 合 健・豊 田 丈 夫
慶応義塾大学医学部内科

* 長崎市坂本町 7-1

藤森 一平*2,**・入交昭一郎・富井 正邦

川崎市立川崎病院内科

(** 現：大口東総合病院内科)

松 本文夫・桜 井 磐

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

小田切繁樹・松永敬一郎・鈴木 周雄・室橋 光宇

高橋 健一・沼田 博行・小山 泉・石井 俊一

神奈川県立長浜病院呼吸器科

関 根 理・青 木 信 樹

信楽園病院内科

大 山 馨

富山県立中央病院内科

武内 俊彦・加藤 政仁・花木 英和

伊 藤 剛・黒木 秀明

名古屋市立大学医学部第一内科および関連施設

山本 俊幸・鈴木 幹三・山本 和英

名古屋市厚生院付属病院内科

成田 亘啓・沢木 政好・三笠 桂一

奈良県立医科大学第二内科

久世 文幸・鍵 岡 朗・坂東 憲司

京都大学胸部疾患研究所第一内科および関連施設

三 木 文 雄*2

多根病院内科

塩 田 憲 三・小 林 敬 司

大阪労災病院内科

副 島 林 造*2・二 木 芳 人

川崎医科大学呼吸器科

松島 敏春・田野 吉彦・富澤 貞夫

川崎医科大学付属川崎病院内科

西本 幸男・山木戸道郎・長谷川健司

広島大学医学部第二内科

栗 村 統・佐々木英夫・福原 弘文

国立呉病院第二内科

澤江 義郎・石丸 敏之・高木 宏治

九州大学医学部第一内科

瀧井 昌英・重岡 秀信・向野 賢治・亀 井 律

福岡大学医学部第二内科

長 野 準・稲 垣 護

国立療養所南福岡病院内科

篠 田 厚・石 橋 凡 雄

国立療養所大牟田病院内科

松本 慶藏*²・力富 直人・宍戸 春美

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

泉川 欣一・浅井 貞宏・増本 英男

荒 木 潤・賀来 満夫

佐世保市立総合病院内科

那 須 勝*²・後 藤 純・重野 秀明・田代 隆良

大分医科大学第二内科

安 藤 正 幸・菅 守 隆

熊本大学医学部第一内科

志 摩 清

熊本市立熊本市民病院内科

斎 藤 厚*²・重野 芳輝・伊良部勇栄

琉球大学医学部第一内科

大 泉 耕 太 郎*²

東北大学抗酸菌病研究所内科

斎 藤 篤*²

東京慈恵会医科大学第二内科

小 川 暢 也*³

愛媛大学医学部薬理学教室

山口 恵三・館田 一博・菅原 和行

長崎大学付属病院検査部細菌室*⁴

*¹ 執筆者

*² 小委員会委員

*³ コントローラー

*⁴ 菌集中測定実施施設

(昭和 63 年 9 月 9 日受付)

慢性気道感染症に対する TE-031 (以下 TE) の臨床効果, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で, Cefaclor (以下 CCL) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

TE は 1 日 400 mg (分 2), CCL は 1 日 1,500 mg (分 3) を用い, 14 日間連続経口投与することを原則として実施し, 以下の結果を得た。

1) 小委員会判定による臨床効果は, TE 77.3% (58/75), CCL 67.2% (43/64) の有効率であった。

2) 主治医判定による臨床効果は, TE 82.2% (60/73), CCL 68.8% (44/64) の有効率であっ

た。

3) 細菌学的効果としての菌消失率は、TE 54.8% (17/31), CCL 63.2% (24/38) であった。

4) 副作用は、TE 7.9% (7/89), CCL 2.3% (2/88) の発現率であった。ほとんどが消化器症状で、重篤なものはなかった。

5) 臨床検査値の異常は、TE で 15.3% (13/85), CCL で 14.1% (12/85) に出現した。好酸球増多が TE に 7 例, CCL に 4 例, 血清トランスアミナーゼの上昇が, TE に 4 例, CCL に 4 例にみられたが、いずれも軽度で、早期に正常に復した。

6) 臨床効果と、副作用の有無および臨床検査値の異常を考慮して求めた有用率は、TE 72.7% (56/77), CCL 67.2% (43/64) であった。

以上より、慢性気道感染症に対する TE 1 日 400 mg の分 2 投与は、CCL 1 日 1,500 mg 分 3 投与と同様の有用性のあることが確認された。

Key words : TE-031, CCL, 二重盲検比較試験, 慢性気道感染症

TE-031 は、大正製薬(株)で新規に開発されたマクロライド系抗生物質で、14 員環 6 位のメトキシ基の存在が化学構造上の特徴である¹⁻³⁾(Fig. 1)。

本剤に関しては、すでに基礎的、臨床的研究が行なわれており、それらの成績は、第 35 回日本化学療法学会総会(1987 年、盛岡)での新薬シンポジウムにおいて報告⁴⁾された。それによると、本剤は従来のマクロライド系抗生物質に比し、14 員環 6 位へのメトキシ基の導入により、酸に極めて安定で、かつ動物実験で高い組織移行性と持続性が認められている^{5,6)}。ヒト体内動態⁷⁾からは、本剤 200 mg 投与で EM 400 mg の投与とほぼ同等の最高血中濃度が得られ、かつ、血中半減期も 2 ~ 3 倍延長し、AUC は 2 ~ 4 倍となり、さらに肺組織をはじめ扁桃組織中へも従来のマクロライドを上まわる移行性が示されている。

また、1,800 例余りの臨床試験成績のうち、呼吸器感染症を中心に検討された内科領域では、403 例に対し 80.4% の有効率が得られ、とくに、このうちの慢性気道感染症に対しても 157 例中 113 例で 72.0% の有効率が得られている。

一方、副作用発現率は 2.3% (42/1850) で、大部分は消化器症状で重篤なものは 1 例も認められていない。臨床検査値の変動についても、好酸球の増多、血清トランスアミナーゼの上昇が主で、特に留意すべきものはみられていない。

細菌学的効果では、慢性気道感染症の主な起炎菌とされる *S. aureus* に対し 92.9% (26/28), *S. pneumoniae* に 88.1% (37/42) の菌消失率で、グラム陽性菌のすべてに対しては 90% 前後の消失率が得られている。一方、*H. influenzae* 62 株に対しては 62.9% の消失率であり、*H. influenzae* が起炎菌とされた疾患に対する臨床効果は 69.2% (45/65) の有効率であり、また、

H. influenzae に対する MIC と、肺組織・喀痰中への高い移行性から、本菌を主とする慢性気道感染症にも 200 mg ~ 400 mg 投与でその有効性が示唆された。

そこで今回マクロライド系薬剤では初めての、*H. influenzae* によるものをも含めた慢性気道感染症に対する有用性を客観的に評価するため、CCL を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

なお、本研究は、全国 39 の研究機関および関連施設において、昭和 61 年 12 月から昭和 63 年 3 月までの間に実施された。

I. 試験方法

1. 対象疾患および対象症例

対象疾患は、慢性気管支炎やびまん性汎細気管支炎の急性増悪、感染を伴った気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫、肺線維症等の慢性気道感染症とした。

対象症例は、16 歳以上の患者で、膿性痰の喀出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多あるいは場合によっては胸部レントゲン線所見などにより、慢性の気道感染症が存在すると考えられる患者に限ることとし、かつ、入院

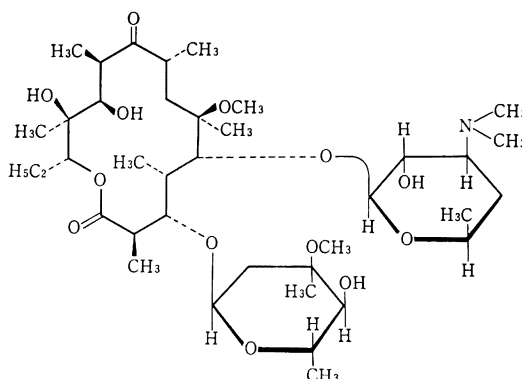


Fig. 1. Chemical structure of TE-031

患者を原則としたが、確実な経過観察が可能な場合は外来患者でもよいこととした。

ただし、重篤で経口剤による治療の適応とならない患者、マクロライド系もしくは β -ラクタム系薬剤にアレルギーの既往がある患者、明らかにブドウ糖発酵性ないしは非発酵性グラム陰性桿菌による感染と判断される患者、重篤な肝・腎機能障害のある患者、妊婦および授乳中の患者または妊娠している可能性のある患者、本治療開始前の薬剤投与によりすでに症状が改善しつつある患者、現疾患に対してTEもしくはCCLが直前に投与された患者、ならびに本治療開始前の治療経過が不明確な患者、その他主治医が安全性および薬効評価上不適当と認めた患者は、対象から除外した。

なお、薬剤投与前に、患者または保護者の同意を得ることとした。

2. 被験薬剤および投与方法

試験薬剤：TE-031錠 200 mg (力価) 含有

1回 200 mg, 1日2回

対照薬剤：CCLカプセル 250 mg (力価) 含有

1回 500 mg, 1日3回

上記2薬剤は剤型および1日投与回数が異なるため、それぞれの薬剤に対応する外観上識別不能なプラセボを作成し、ダブルダミー法により、二重盲検法の適格性を期した。すなわち、試験薬剤投与群、対照薬剤投与群とも、錠剤1錠、カプセル剤2カプセル(昼食前は2カプセルのみ)を1包としたものを1回量として毎食前3回経口投与することとした。

3. 投与期間

14日間連続投与を原則とした。治療のため投与不要と判断される場合も、最短7日間は投与を行なうこととした。

つぎのような場合には投与を中止したが、この場合も中止の時点で所定の検査を可能なかぎり実施し、その結果を中止の理由と共に記録することとした。

1) 投与薬剤無効の場合、ただし、投与薬剤を無効と判断し、他剤に変更する場合、無効の判定は投与開始後72時間を経過した後に行なうこととした。

2) 重篤な随伴症状の出現あるいは症状の増悪により投与継続ができない場合

3) その他主治医が中止の必要性を認めた場合

4. 併用薬

他の抗菌剤および副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。ただし、抗菌剤については、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin, viomycin 以外の抗結核剤の併用は認めることとした。また、副腎皮質ステロイド剤については、本

治療開始7日以上前より投与されており、治療開始前7日以上にわたって投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ本治療終了時まで同量あるいはそれ以下の量が継続して投与される場合はさしつかえないこととした。

また、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤も、原則として併用を禁止したが、やむを得ず使用した場合は、内容と併用理由を記録することとした。その他、吸入療法あるいは殺菌性含嗽・トローチ剤を併用した場合や補液、強心剤の投与などの一般的処置ならびに基礎疾患に対する処置を実施した場合も記録することとした。

5. 症状・所見の観察および臨床検査の実施

1) 臨床症状

臨床症状は毎日観察することを原則としたが、少なくとも投与前、投与3日後、5日後、7日後および14日後は必須とした。なお、これら所定の日に実施できなかった場合は、前日、または翌日に実施することとした。また、投与を14日未満で中止する場合は、中止時点で必ず観察することとした。

臨床症状の記録に当たっては、下記の基準に従うこととした。

体温：実測値(1日4回測定)

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

喀痰量： $\downarrow$ (50 ml/日以上)、 $\pm$ (49~10 ml/日)、 $+$ (10 ml/日未満)、 $-$ の4段階

性状：P(膿性)、PM(膿粘性)、M(粘性)の3段階

色調：具体的に記録する

呼吸困難： $\pm$ (起坐呼吸の程度)、 $+$ 、 $-$ の3段階

胸痛： $+$ 、 $-$ の2段階

胸部ラ音： $\pm$ 、 $+$ 、 $-$ の3段階

脱水症状： $+$ 、 $-$ の2段階

チアノーゼ： $+$ 、 $-$ の2段階

2) 随伴症状

前記臨床症状項目の観察の他、随伴症状の観察を行ない、異常反応が出現した場合は、その症状、程度、発現日、消失日、投与継続の可否、処置と薬剤との関係等について記録することとした。

3) 臨床検査

血液検査、生化学検査、尿検査は、投与前、7日後、14日後に必ず実施することとした。さらに、白血球、血沈、CRPについては3日後も必ず検査することとした。

また、投与開始以降の検査値が、投与前に比較して悪化した場合は、投与薬剤との関係について検討を加える

と共に、正常値に復するまで可能ながぎり追跡検査することとした。

6. 胸部レントゲン撮影

投与前, 14 日後の胸部レントゲンの撮影を必須とし, 3 日および 7 日後は可能ながぎり実施し, フィルムを保管することとした。

7. 細菌学的検査

1) 起炎菌, 交代菌の検索

投与前, 投与 7 日後, 14 日後に各施設の方法により喀痰中の菌を分離同定し, できるかぎり正しく起炎菌や交代菌を把握するようにした。なお, 検索が所定の日に実施できない場合は, 前日または翌日に実施することとした。

2) 再同定および感受性試験の実施

推定起炎菌および推定交代菌について, 再同定と TE および CCL に対する感受性測定を, 長崎大学付属病院検査部細菌室(山口恵三講師)のもとで実施することとした。

8. 判定

試験開始前に全参加施設の代表者へプロトコルを説明し, 合意を得た方法に従って, 主治医が臨床効果, 細菌学的効果, 安全性, 有用性等の判断を行なった。また 13 名の医師からなる小委員会(斉藤 玲, 大泉耕太郎, 小林宏行, 斎藤 篤, 島田 馨, 谷本普一, 藤森一平, 三木文雄, 副島林造, 松本慶蔵, 那須 勝, 斎藤 厚, 原 耕平)を設置し, この小委員会において, コントローラーにより研究機関・主治医名, および主治医判定をブラインド化したケースカードとレントゲンフィルムをもとに, 各症例ごとに診断名の確定および除外, 脱落の判定を行なった後, 対象症例について以下の判定を行なった。

1) 感染症重症度

病歴, 臨床症状, 胸部レントゲン像, 臨床検査成績などにもとづき, 「重症」, 「中等症」, 「軽症」の 3 段階に判

定した。

2) 臨床効果

臨床症状, 胸部レントゲン像, 臨床検査成績などの推移にもとづき, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の 4 段階に判定した。

3) 細菌学的効果

起炎菌の確定を行なった後, 起炎菌の消失, 新たに出現した菌の状態により, 「消失」, 「一部消失」, 「減少」, 「不変」, 「交代」の 5 段階で判定した。

4) 副作用および臨床検査値異常

主治医の記録した随伴症状および臨床検査値の推移から, 薬剤の関与の有無を判断し, あわせてこれらの程度の判定を行なった。投与中止後も症状・所見の回復が遅かったものを「重度」, 投与中止後順調に回復したものを「中等度」, そのまま投与を継続できたものを「軽度」とした。

5) 有用性

臨床効果と副作用および臨床検査値を勘案して, Table 1 に示した基準で, 「非常に満足」, 「満足」, 「やや満足」, 「不満」の 4 段階に判定した。

9. キーコードの開封

コントローラー立合いのもとに, あらかじめ小委員会により吟味・検討し, 除外, 脱落等の判定を行なった全症例について, 施設の代表者に確認, 了承を得た後これを固定し, コントローラーによりキーコードが開封された。

10. データの解析

臨床効果, 安全性, 有用性および背景因子等の結果の比較に当たっては, MANN WHITNEY の順位和検定, χ^2 検定および FISHER の直接確率計算法を適用した。

なお, 有意水準は 5% とした。

II. 試験成績

1. 対象症例

投与は 188 例 (TE: 95 例, CCL: 93 例) に行なわれ

Table 1. Criteria for judgement of usefulness by committee

Side effects and laboratory abnormality	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
No	⦿	+	±	—	?
Yes: mild	+	+	±	—	?
moderate	±	±	—	—	—
severe	—	—	—	—	—

⦿: markedly satisfactory

+: satisfactory

±: slightly satisfactory

—: unsatisfactory

?: unevaluable

Table 2. Distribution of cases evaluated

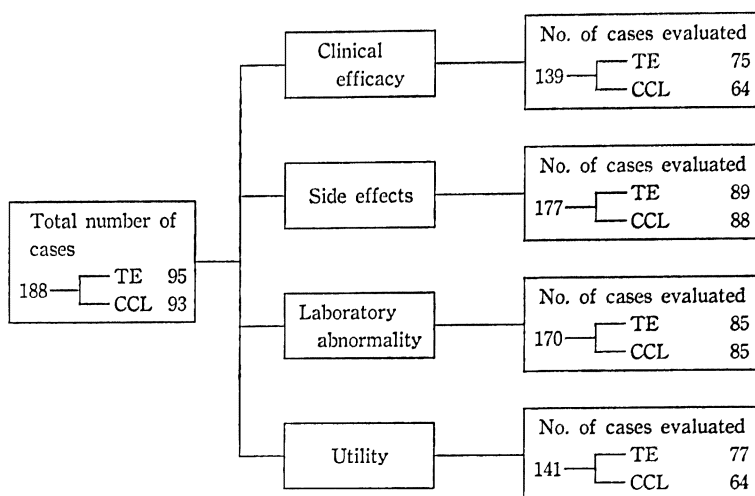


Table 3. Reasons for exclusion from the evaluation of clinical efficacy and utility

	Reason	TE	CCL	Statistical analysis
Excluded from all evaluations	Serious underlying disease	1	1	NS
	Combination with prohibited drugs	4	4	
	Second treatment with the test drug	1	0	
Excluded from evaluation of clinical efficacy and utility	Untargeted disease	1	0	
	Unclearness of infections	7	9	
	Clinical course unclear	0	2	
	Untargeted causative organisms	4	12	
	Discontinuation due to side effects	2	0	
	Progression of underlying disease	0	1	
Total		20	29	

た (Table 2)。あらかじめ組織した小委員会での判定の結果、有効性と安全性ともに除外した症例は 11 例 (TE: 6 例, CCL: 5 例) で、その理由は基礎疾患重篤のため 2 例、ステロイドまたは抗結核薬併用のため 8 例、重複投与 1 例であった。

また、臨床効果判定から除外した症例は 38 例 (TE: 14 例, CCL: 24 例) で、その理由は、対象外疾患 1 例、感染症状不明確 16 例、臨床経過不明確 2 例、明らかにブドウ糖発酵性ないし非発酵性グラム陰性桿菌の感染と判断されたもの 16 例、副作用発現による中止 2 例および基礎疾患増悪 1 例であった。

有用性の判定は、臨床効果が判定された例に副作用中止の 2 例を加えた 141 例について行なわれた。なお、これら除外例について両薬剤間の分布にかたよりはみられなかった (Table 3)。

2. 症例の背景

小委員会により臨床効果判定の行なわれた 139 例の各背景因子について検討を行なった。

1) 疾患の内訳

慢性気管支炎が過半数 (79 例) を占め、次いで気管支拡張症+感染 (35 例)、びまん性汎細気管支炎 (10 例) 肺気腫+感染 (6 例)、気管支喘息+感染 (4 例)、肺線維症+感染 (3 例)、陈旧性肺結核+感染 (2 例) であった。両薬剤投与群間の分布にかたよりはみられなかった (Table 4)。

2) 性、年齢、体重

男 73 例、女 66 例、平均年齢 62 歳、平均体重 51 kg であった (Table 5)。両薬剤投与群間にかたよりはみられなかった。

3) 入院・外来、重症度、基礎疾患・合併症、前投与

Table 4. Diagnosis classified by committee

Diagnosis	TE	CCL	Statistical analysis
Chronic bronchitis	45	34	NS
Diffuse panbronchiolitis	3	7	
Infected bronchiectasis	18	17	
Infected bronchial asthma	2	2	
Infected pulmonary emphysema	3	3	
Infected pulmonary fibrosis	2	1	
Infected old pulmonary tuberculosis	2	0	
Total	75	64	

Table 5. Background of patients (cases accepted by committee)

Item		TE	CCL	Statistical analysis
Sex	Male	39	34	NS
	Female	36	30	
Age (yrs)	~19	0	1	NS
	~29	3	0	
	~39	3	6	
	~49	6	5	
	~59	8	9	
	~69	27	19	
	~79	21	21	
	80~	7	3	
Body weight (kg)	~39	7	6	NS
	~49	23	23	
	~59	24	18	
	~69	13	11	
	70~	3	2	
	unknown	5	4	
In/outpatients	inpatients	27	27	NS
	outpatients	48	37	
Severity	mild	63	60	NS
	moderate	12	4	
	severe	0	0	
Underlying disease and complication	-	23	20	NS
	+	52	44	
Pretreatment with antibiotics	-	71	62	NS
	+	4	2	
Combined drug	-	32	24	NS
	+	43	40	
Duration of treatment (days)	3>	0	0	NS
	3~6	5	1	
	7~13	25	14	
	14	45	49	
Reason for discontinuation of treatment	cured	18	7	NS
	poor	6	3	
	side effects	3	0	
	other	3	5	

Table 6. Background of patients (cases accepted by committee) :
severity of initial signs and symptoms

Item		TE	CCL	Statistical analysis
Body temperature (°C)	<37	26	21	NS
	37~	32	31	
	38~	11	9	
	≥39	2	1	
	unknown	4	2	
Cough	—	0	2	NS
	+	40	30	
	±	35	31	
	unknown	0	1	
Volume of sputum	—	0	0	NS
	+	24	17	
	±	42	31	
	±±	7	15	
	unknown	2	1	
Property of sputum	—	0	0	NS
	M	4	3	
	PM	36	26	
	P	35	35	
Dyspnea	—	37	40	NS
	+	33	20	
	±	5	4	
Chest pain	—	65	60	NS
	+	10	4	
Rales	—	13	19	NS
	+	47	33	
	±	14	11	
	unknown	1	1	
Dehydration	—	71	63	NS
	+	3	0	
	unknown	1	1	
Cyanosis	—	72	59	NS
	+	2	4	
	unknown	1	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	34	31	NS
	8,000~<12,000	30	26	
	12,000~<20,000	10	7	
	≥20,000	1	0	
ESR (mm/h)	≤19	13	14	NS
	20~39	24	16	
	40~59	18	14	
	≥60	14	16	
	unknown	6	4	
CRP	—	8	7	NS
	±, +	14	18	
	2+, 3+	29	23	
	≥4+	22	15	
	unknown	2	1	

Table 7. Distribution of causative bacteria

Causative organism	TE	CCL	Statistical analysis
<i>S. aureus</i>	4	0	NS
<i>S. pneumoniae</i>	8	9	
<i>H. influenzae</i>	16	16	
<i>H. parainfluenzae</i>	0	1	
<i>B. catarrhalis</i>	2	2	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	2	3	NS
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	0	2	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	0	1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	0	
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	0	1	
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	0	1	
<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	0	3	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	0	1	
Total of monomicrobial infections	30	28	p<0.05
Total of polymicrobial infections	3	12	

Table 8. Overall clinical efficacy judged by committee

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
TE	0	58	8	9	75	77.3	NS
CCL	0	43	10	11	64	67.2	

Table 9. Committee's evaluation of overall clinical efficacy classified by diagnosis

Diagnosis	Drug	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Chronic bronchitis	TE	38	1	6	45	84.4	NS
	CCL	29	3	2	34	85.3	
Diffuse panbronchiolitis	TE	3	0	0	3	100	NS
	CCL	4	1	2	7	57.1	
Infected bronchiectasis	TE	9	6	3	18	50.0	NS
	CCL	8	5	4	17	47.1	
Infected bronchial asthma	TE	2	0	0	2	100	NS
	CCL	1	0	1	2	50.0	
Infected pulmonary emphysema	TE	3	0	0	3	100	NS
	CCL	1	0	2	3	33.3	
Infected pulmonary fibrosis	TE	1	1	0	2	50.0	NS
	CCL	0	1	0	1	0	
Infected old pulmonary tuberculosis	TE	2	0	0	2	100	—
	CCL	0	0	0	0		

抗菌剤，併用薬剤，投与期間，投与中止理由
外来 85 例，入院 54 例，重症度は，軽症 123 例
(TE：63 例，CCL：60 例)，中等症 16 例 (TE：12
例，CCL：4 例) で，重症例はなかった。

基礎疾患・合併症ありは 96 例であり，何らかの基礎
疾患・合併症をもった症例が多かった。投与開始前の抗
菌剤使用例は 6 例のみであったが，成績に影響を与えな
いと思われる何等かの薬剤を併用した症例は 80 例であ

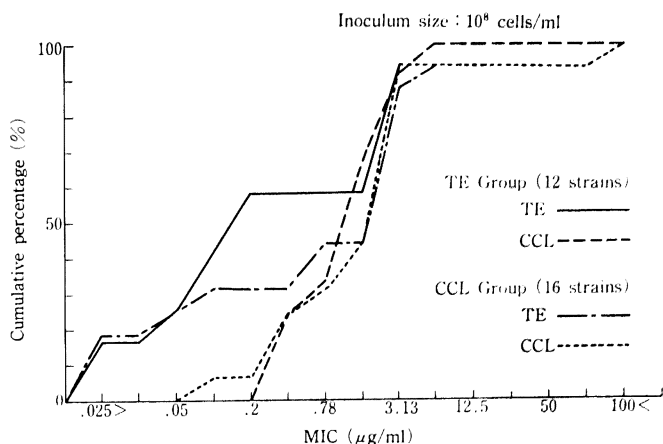


Fig. 2-1. Susceptibility to TE and CCL of causative organisms judged by committee

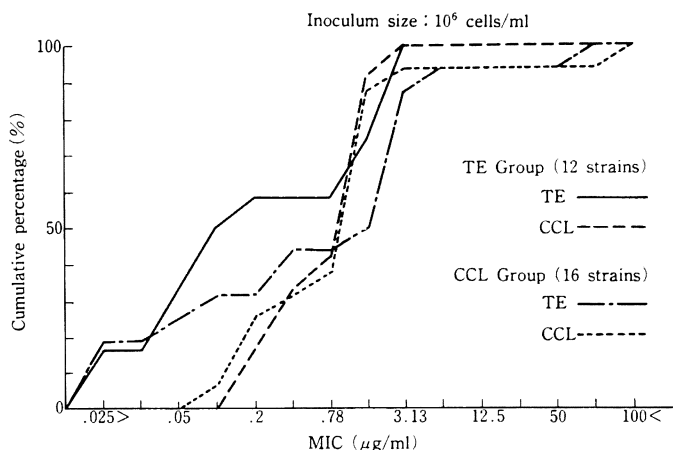


Fig. 2-2. Susceptibility to TE and CCL of causative organisms judged by committee

った。

投与期間は、平均 12 日間であり、94 例 (TE: 45 例, CCL: 49 例) はプロトコル通りの 14 日間投与が行なわれた。14 日間未満 7 日間以上の投与例は 39 例 (TE: 25 例, CCL: 14 例) で、7 日間未満で 3 日以上投与例は 6 例 (TE: 5 例, CCL: 1 例) であった。TE に途中中止例が多かった。

なお、14 日間未満投与例 45 例の主治医の中止理由の内訳は、目的達成 25 例 (TE: 18 例, CCL: 7 例)、無効のため 9 例 (TE: 6 例, CCL: 3 例)、副作用のため 3 例 (TE: 3 例)、その他の理由が 8 例 (TE: 3 例, CCL: 5 例) であった。

4) 臨床症状および臨床検査 (Table 6)

i) 体温:

37°C 未満の平熱例は 47 例, 37°C 台 63 例, 38°C 台 20 例, 39°C 以上は 3 例であった。

ii) 咳嗽:

睡眠が障害される程度の+は 66 例, ++は 70 例であった。咳嗽なしは 2 例であった。

iii) 喀痰性状および喀痰量:

P 痰は 70 例で半数を占め、PM 痰は 62 例, M 痰は 7 例であった。喀痰量は、1 日 50 ml 以上のものが 22 例 (TE: 7 例, CCL: 15 例) で、10~49 ml が 73 例 (TE: 42 例, CCL: 31 例)、10 ml 未満は 41 例 (TE:

Table 10. Committee's evaluation of overall clinical efficacy classified by causative bacteria

Causative organism	Drug	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
<i>S. aureus</i>	TE CCL	2 0	1 0	1 0	4 0	50.0	NS
<i>S. pneumoniae</i>	TE CCL	6 7	1 1	1 1	8 9	75.0 77.8	
<i>B. catarrhalis</i>	TE CCL	2 1	0 0	0 1	2 2	100 50.0	
<i>H. influenzae</i>	TE CCL	11 11	1 3	4 2	16 16	68.8 68.8	
<i>H. parainfluenzae</i>	TE CCL	0 1	0 0	0 0	0 1	100	NS
Monomicrobial	TE CCL	21 20	3 4	6 4	30 28	70.0 71.4	
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	TE CCL	0 1	0 0	0 0	0 1	100	
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	TE CCL	0 0	0 1	0 0	0 1	0	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	TE CCL	0 1	0 1	0 0	0 2	50.0	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	TE CCL	0 1	0 0	0 0	0 1	100	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	TE CCL	2 3	0 0	0 0	2 3	100 100	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	TE CCL	0 0	1 0	0 0	1 0	0	
<i>P. aeruginosa</i> + <i>H. influenzae</i>	TE CCL	0 0	0 2	0 1	0 3	0	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	TE CCL	0 1	0 0	0 0	0 1	100	
Polymicrobial	TE CCL	2 7	1 4	0 1	3 12	66.7 58.3	
Unknown	TE CCL	34 16	5 2	3 6	42 24	80.9 66.7	

24 例, CCL : 17 例) であった。

iv) 呼吸困難等 :

呼吸困難は約半数にみられた。ラ音は+が 80 例と過半数を占め, 卅は 25 例みられた。その他の胸痛, 脱水, チアノーゼは, それぞれ 14 例, 3 例, 6 例に見られたのみであった。

v) 白血球数 :

8,000/mm³ 未満の正常例は 65 例, 8,000~12,000/mm³ の+例は 56 例, 12,000/mm³ 以上の卅, 卅例は 18 例であった。

vi) 血 沈 :

血沈正常のものは 27 例, 20~39 mm/h のものは 40 例, 40~59 mm/h のもの 32 例, 60 mm/h 以上のもの 30 例であった。

vii) CRP :

正常のものは 15 例, 土~+は 32 例, 2+~3+ は 52 例, 4+ 以上は 37 例であった。

以上, 両薬剤間の分布にかたよりはみられなかった。

5) 起炎菌および薬剤感受性

起炎菌が同定された症例は, TE 群 33 例, CCL 群 40 例であった。そのうち単独菌感染例は, TE 群 30 例, CCL 群 28 例で, 複数菌が検出された症例は, TE

Table 11. Overall bacteriological efficacy judged by committee

Drug	Eradicated	Replaced	Partially eradicated	Decreased	Persisted	Undecided	Total	Eradicated rate (%)	Statistical analysis
TE	17	5	2	2	5	2	33	54.8	NS
CCL	24	5	3	2	4	2	40	63.2	

Table 12. Committee's evaluation of bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organism	Drug	Eradicated	Decreased	Persisted	Undecided	Total	Eradicated rate (%)	Statistical analysis
<i>S. aureus</i>	TE	3	1	0	0	4	90.9	NS
	CCL	1	0	1	0	2		
<i>S. pneumoniae</i>	TE	10	1	0	0	11	81.3	NS
	CCL	13	1	2	0	16		
<i>B. catarrhalis</i>	TE	1	0	0	1	2	64.7	NS
	CCL	4	0	1	0	5		
<i>H. influenzae</i>	TE	11	1	5	1	18	86.4	NS
	CCL	19	1	2	2	24		
<i>H. parainfluenzae</i>	TE	0	0	0	0	0		
	CCL	1	0	0	0	1		
<i>P. aeruginosa</i>	TE	0	0	0	0	0		
	CCL	2	1	2	0	5		
<i>K. pneumoniae</i>	TE	0	0	0	1	1		
	CCL	0	0	0	0	0		
Total	TE	25	3	6	2	36	73.5	NS
	CCL	40	3	8	2	53		

群 3 例, CCL 群 12 例であった (Table 7)。

単独感染例で最も多かった菌は, *H. influenzae* で, TE 群 16 株, CCL 群も 16 株, ついで *S. pneumoniae* で, TE 群 8 株, CCL 群 9 株であった。複数菌感染例では, *S. pneumoniae* と *H. influenzae* によるものが TE 群 2 例, CCL 群 3 例, *H. influenzae* と *P. aeruginosa* によるものが CCL 群 3 例, *S. pneumoniae* と *B. catarrhalis* によるものが CCL 群 2 例等であり, CCL 群に複数菌感染例が多かった。

これらの株のうち, 感受性 (MIC) 測定が行なわれたものは TE 群 12 株, CCL 群 16 株であった (Fig. 2)。

3. 小委員会判定による臨床効果

1) 全例および疾患別臨床効果

小委員会の臨床効果判定の行なわれた TE 群 75 例, CCL 群 64 例の成績は, TE 群 77.3% (58/75), CCL 群 67.2% (43/64) の有効率であった (Table 8)。

疾患別にみると, 慢性気管支炎に対する効果が最も高く, 有効率は, TE 群 84.4% (38/45), CCL 群 85.3% (29/34) であった。気管支拡張症に対しては, TE 群

50.0% (9/18), CCL 群 47.1% (8/17) とともに低かった (Table 9)。その他の疾患はそれぞれ例数が少なかったが, それぞれの有効率を比較すると, 汎細気管支炎 TE 群 100% (3/3), CCL 群 57.1% (4/7), 喘息+感染 TE 群 100% (2/2), CCL 群 50.0% (1/2), 肺炎腫+感染 TE 群 100% (3/3), CCL 群 50.0% (1/2), 肺線維症+感染 TE 群 50.0% (1/2), CCL 群 0% (0/1), 陳旧性肺結核+感染 TE 群 100% (2/2) であった。

2) 起炎菌別臨床効果

小委員会において起炎菌が確定された症例は, TE 群 33 例, CCL 群 40 例で, そのうち, 単独菌感染例は TE 群 30 例, CCL 群 28 例で, これら単独菌感染例の臨床効果は, 有効率で TE 群 70.0% (21/30), CCL 群 71.4% (20/28) であった (Table 10)。また, 菌別の臨床効果をみると, *H. influenzae* に対し TE 群 68.8% (11/16), CCL 群も 68.8% (11/16) で, *S. pneumoniae* に対しては TE 群 75.0% (6/8), CCL 群 77.8% (7/9) の有効率であった。

複数菌感染例は, TE 群 3 例, CCL 群 12 例で, TE 群は 66.7% (2/3), CCL 群は 58.3% (7/12) の有効率

Table 13. Criteria for evaluation of symptoms and signs

Symptoms and signs	－	＋	⦿	⦿⦿
Body temperature (°C)	<37	≥37～<38	≥38～<39	≥39
Cough	－	＋	⦿	
Volume of sputum	－	＋	⦿	⦿⦿
Property of sputum	－	M	PM	P
Dyspnea	－	＋	⦿	
Chest pain	－	＋		
Rales	－	＋	⦿	
Dehydration	－	＋		
Cyanosis	－	＋		
WBC (/mm ³)	<8,000	≥8,000～<12,000	≥12,000～<20,000	≥20,000
ESR (mm/h)	≤19	20～39	40～59	≥60
CRP	－	～3＋	4＋～5＋	≥6＋

Table 14. Overall clinical efficacy judged by doctors in charge

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
TE	5	65	11	9	90	77.8	p<0.05(U)
CCL	3	52	14	19	88	62.5	

(U) : Mann-Whitney U-test

であった。

単独菌感染例と複数菌感染例を合せた有効率は、TE 群 69.7% (23/33), CCL 群 67.5% (27/40) であった。なお、複数菌感染例の内容をみると、*P. aeruginosa* の含まれた感染例が CCL 群に 5 例、*K. pneumoniae* の含まれた感染例が TE 群に 1 例みられたため、両菌を含んだ複数菌感染例を除くと、TE 群 71.9% (23/32), CCL 群 71.4% (25/35) の有効率となり、起炎菌の確定された症例についての臨床効果はほぼ同等となった。

4. 小委員会判定による細菌学的効果

起炎菌が確定された症例の細菌学的効果は、TE 群の 33 例中、消失 17 例、交代 5 例、一部消失 2 例、減少 2 例、不変 5 例で、2 例は不明の結果であった。CCL 群の 40 例中では、消失 24 例、交代 5 例、一部消失 3 例、減少 2 例、不変 4 例、不明 2 例の結果であった。不明例を除く菌消失のみでみた場合の菌の消失率は、TE 群 54.8% (17/31), CCL 群 63.2% (24/38) であった (Table 11)。

6 株以上分離された菌についての消長をみると、*S. pneumoniae* に対し、TE 群 90.9% (10/11), CCL 群 81.3% (13/16), *H. influenzae* に対し、TE 群 64.7% (11/17), CCL 群 86.4% (19/22) の菌消失率であった (Table 12)。

5. 臨床症状・所見および臨床検査の改善度

臨床症状・臨床所見および臨床検査値について、Table 13 に示す基準に従い、「－」から「3＋」までの 4 段階の評価を行ない、症状項目ごとに全評価時期を通じて「－」の症例を除いた後、投与開始 3 日後、5 日後、7 日後、14 日後にそれぞれ評価のあった症例について、開始時の程度と比較し、「消失」、「改善」、「不変」、「悪化」の 4 段階で再評価し、薬剤間の比較を行なった。すなわち、「－」になったものを消失、症状は残っているが開始時の程度と比べ 1 段階以上改善したものを改善、開始時の程度と同じものを不変、開始時より悪くなったものを悪化とした。

いずれの項目においても改善率において薬剤間に有意差はみられず (Fig. 3), 最終改善率はいずれの項目も 70% 前後であった。また、臨床検査値の最終改善率は、CRP が 80%, 白血球数が 70% 前後、血沈が 50% 前後であった。

6. 主治医判定による臨床効果

全 188 例のうち、主治医判定の行なわれた症例は 178 例 (TE 群 90 例, CCL 群 88 例) であった。有効率は TE 群 77.8% (70/90), CCL 群 63.5% (55/88) であり、有意 (p<0.05) に TE 群の有効率が高かった (Table 14)。

小委員会の臨床効果判定の行なわれた症例についての、主治医判定結果は、TE 群 82.2% (60/73), CCL 群

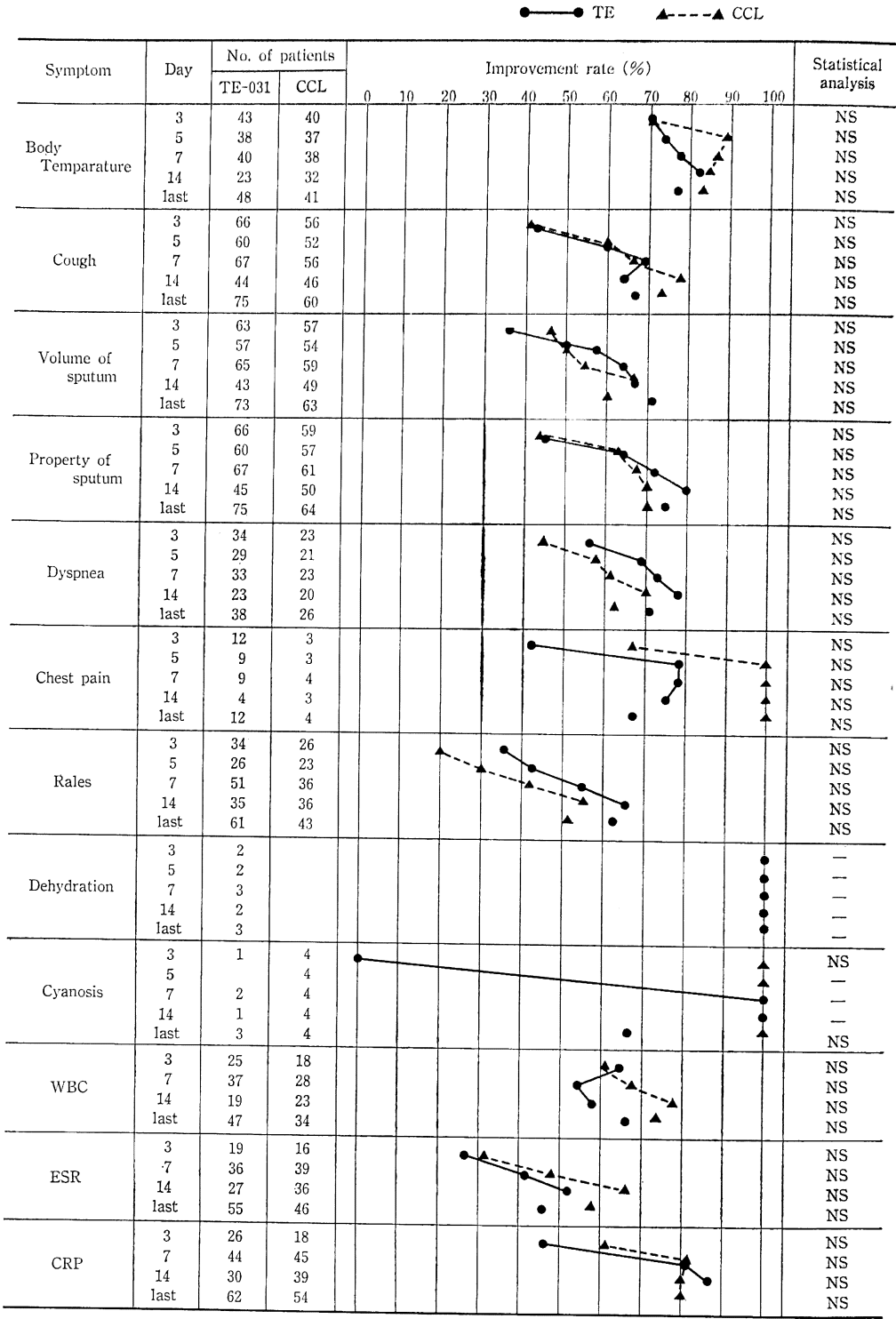


Fig. 3. Improvement profile of symptoms, signs and laboratory findings

Table 15. Overall clinical efficacy judged by doctors in charge
(cases accepted by committee)

Drug	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Total	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
TE	5	55	5	8	2	75	82.2	NS
CCL	3	41	11	9	0	64	68.8	

Table 16. Side effects judged by committee

Side effect	TE	CCL	Statistical analysis
Nausea	1	2	
Nausea and vomiting	1		
Epigastralgia	2		
Anorexia, abdominal pain and diarrhea	1		
Eruption	1		
Fever	1		
Total	7	2	NS

• TE treatment group, 89 cases
CCL treatment group, 88 cases

Table 17. Abnormal changes in laboratory findings judged by committee

Item	TE	CCL	Statistical analysis
Decreased white cell counts	1	1	
Eosinophilia	7	4	
S-GOT elevated	1	1	
S-GOT, S-GPT elevated	3	2	
Al-P elevated	1	2	
S-GPT elevated	0	1	
Increased BUN	0	1	
Total	13	12	NS

68.8% (44/64) であったが、有意差は見られなかった (Table 15)。

7. 副作用および臨床検査値異常

副作用は、TE 群に 89 例中 7 例 (7.9%)、CCL 群に 88 例中 2 例 (2.3%) 発現した (Table 16)。TE 群は、消化器症状が 5 例、発疹と発熱が 1 例ずつみられた。CCL 群は、2 例とも消化器症状であった。

臨床検査値の異常は、TE 群 85 例中 13 例 (15.3%)、CCL 群 85 例中 12 例 (14.1%) にみられた (Table 17)。好酸球増多が、TE 群で 7 例、CCL 群で 4 例と最も多く、次いで、血清トランスアミナーゼの上昇が、TE 群、CCL 群各々 4 例あった。いずれも軽度であり、投与後の追跡検査でも問題のないことが確かめられた。

8. 有用性

有用性の判定は、小委員会において、臨床効果および副作用、臨床検査値異常の有無により、有用性判定基準 (Table 1) に従い行なった。TE 群は、満足以上の有用率 72.7% (56/77)、CCL 群は、67.2% (43/64) であったが (Table 18)、統計学的には有意差がなかった。

また、小委員会判定の行なわれた症例に対する主治医の有用性判定では、TE 群 78.1% (57/73)、CCL 群 65.6% (42/64) であった (Table 19)。

III. 考 察

TE-031 は、すでに述べたように、従来のマクロライド系抗生物質と比べて基礎的にいくつかの特徴が確かめられている。すなわち、構造的にはエリスロマイシン 6 位へのメトキシ基の導入により、EM にくらべ酸に対し

Table 18. Usefulness judged by committee

Drug	Markedly satisfactory	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory	Total	Satisfactory rate (%)	Statistical analysis
TE	0	56	9	12	77	72.7	NS
CCL	0	43	10	11	64	67.2	

Table 19. Usefulness judged by doctors in charge

Drug	Markedly satisfactory	Satisfactory	Slightly satisfactory	Unsatisfactory	Undecided	Total	Satisfactory rate (%)	Statistical analysis
TE	8	49	7	9	4	77	78.1	NS
CCL	3	39	13	9	0	64	65.6	

安定化され、経口投与により高い血中濃度が得られるとともに、血中での持続性も増している。*In vitro* の抗菌力・抗菌スペクトルはほぼ同等であるが、マウス全身感染症モデルを使った実験においては EM に比べ数倍から十数倍強い抗菌力が示されており、ラットでの組織移行性においても、肺を始めとする各組織へ EM よりさらに高い移行性を示すことが確かめられている。また、一般臨床試験からも、基礎的特徴を支持する結果が得られている。

一方、日常の治療においてマクロライド系抗生物質は、主としてグラム陽性菌による呼吸器感染症や、クラミジア、マイコプラズマ肺炎などに有用性をもっているが、本系抗生物質の改良によりこれが *H. influenzae* にも臨床上有用性を示すかどうかにも興味を持たれた。特に本菌の関与が多い慢性気道感染症にその有用性が見出されれば、一般の外来治療における呼吸器感染症の第一選択剤として、きわめて有用な薬剤になると考えられよう。すなわち、community-acquired respiratory infection においては、*S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* の他、マイコプラズマやクラミジアも主要起炎菌と考えられているので、従来、主として用いられている β -ラクタム剤やピリドンカルボン酸系抗生剤に加えて用いられる利点を有する。そこで、著者らは本剤の *H. influenzae* に対する MIC と肺組織移行性、および安全性の面を勘案し、マクロライドとしては少なくとも本邦における最初の trial である *H. influenzae* を中心とする慢性気道感染症に対する本剤の比較試験を試みたわけである。

対照薬は、感染症の日常診療における治療薬として、現在もっとも繁用されており、かつ慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験の対照薬としても数多く使われている CCL が適当であると判断した。

本剤は 1 日 400 mg を用いたが、CCL の投与量は、従来慢性気道感染症の比較試験では、1 日 750 mg 投与で行なわれていたが、すでに数多くの患者により安全性が確立されていること、さらに、試験対象に重症例も含まれる可能性があることから、1 日 1,500 mg とした。

対象疾患は、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、および、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症等の二次感染とした。最終的に 188 例に投与が行なわれ、小委員会において、開封前に 1 例ずつ吟味・検討し、感染症状不明確、対象外菌感染例、基礎疾患重篤例等、薬効評価に不相当と判断した症例を臨床効果判定から除外した。

最終的に臨床効果を判定した例は、TE 群 75 例、CCL 群 64 例で、小委員会による臨床効果は、TE 群 77.3% (58/75)、CCL 群 67.2% (43/64) の有効率となり、TE 群の有効率が高いことが示されたが、有意差はみられなかった。また、主治医判定も有意差はみられなかったが、TE 群 82.2% (60/73)、CCL 群 68.8% (44/64) であった。

疾患別の臨床効果においては、慢性気管支炎で TE 群 84.4% (38/45)、CCL 群 85.3% (29/34) であり、ともに高い有効率であったが、びまん性汎細気管支炎では、TE 群 100% (3/3)、CCL 群 57.1% (4/7)、気管支拡張症二次感染例では、TE 群 50.0% (9/18)、CCL 群 47.1% (8/17)、肺気腫等の二次感染例では、TE 群 88.9% (8/9)、CCL 群 33.3% (2/6) であり、各々 CCL 群は数値の上では低かったが、有意差はみられなかった。

一方、細菌学的効果は、TE 群 54.8% (17/31)、CCL 群 63.2% (24/38) の消失率であった。菌別にみると、*H. influenzae* に対する消失率は、TE 群 64.7% (11/17) に対し、CCL 群は 86.4% (19/22) であった。しかし、*H. influenzae* の単独起炎菌例に対する臨床効果は、

TE 群 68.8% (11/16), CCL 群 68.8% (11/16) であった。なお、起炎菌の明らかな症例について小委員会での臨床効果を比較すると、TE 群 69.7% (23/33), CCL 群 67.5% (27/40) の有効率であった。前述したように、CCL 群のみに *P. aeruginosa* を含んだ複数菌感染例が 5 例あったため、この 5 例と TE 群での *K. pneumoniae* 感染例 1 例を除いて有効と考えられる菌種における臨床効果を比較してみると、TE 群 71.9% (23/32), CCL 群 71.4% (25/35) となり、両薬剤間でほぼ同等となった。

副作用は、TE 群 89 例中 7 例に対し、CCL 群では 88 例中 2 例と少なかった。TE 群の副作用内容は、消化器症状が 5 例で、発疹と発熱が 1 例ずつで、CCL 群のそれはいずれも消化器症状であった。臨床検査の異常例は、TE 群 85 例中 13 例、CCL 群 85 例中 12 例であり、いずれも軽度であった。最も多かったものは両群とも好酸球増多であり、ついで血清トランスアミナーゼの上昇であった。これらの症例は、追跡調査により問題のないことが確認された。

臨床効果と副作用および臨床検査値異常などを勘案した、いわゆる有用性については、有用率という点で比較すると、小委員会判定で、TE 群 72.7%, CCL 群 67.2%, また主治医判定で TE 群 78.1%, CCL 群 65.6% と、ともに TE 群に高い率が得られたが、統計的に有意差はみられなかった。

以上、慢性気道感染症を対象とした本治験における結果を、小委員会判定をもとに総合すると、臨床効果は TE 群 77.3%, CCL 群 67.2%, 除菌率 TE 群 54.8%, CCL 群 63.2%, 副作用 TE 群 7.9%, CCL 群 2.3%, 臨床検査値異常 TE 群 15.3%, CCL 群 14.1% であった。この成績の限りでは、両剤の間に統計的有意差はみられなかったが、TE 群は CCL 群に比し有効率が高く、除菌率で低いという印象を与えた。この解釈はむずかしいが、対象例のうち起炎菌が確定された症例が、TE 群 75 例中 33 例、CCL 群 64 例中 40 例であり、起炎菌陽性例が、CCL 群の 62.5% (40/64) に比べ、TE 群で 44.0% (33/75) と低率であったことも一因かと思われた。しかし、一般的に慢性気道感染症の感染症再燃時の起炎菌が確実に把握されるのは 40~60% 程度とされており⁸⁻¹²⁾、本対象例においてもその範囲に入るものと考えられた。さらに、起炎菌確定例だけにおける有効率をみると TE 群では 69.7%, CCL 群では 67.5% で、ほぼ同等の成績が得られた。なお、主治医判定においては、TE 群が有意差を以って CCL 群にまさった臨床効果が得られた。

CCL 群の気道感染症に対する投与量が 1,500 mg/日

と比較的大量であるにも拘らず、上述のような成績が得られたことは、TE 400 mg/日の投与が、CCL 1,500 mg/日と比較し、少なくとも勝るとも劣らない成績であり、充分評価するものと考えられた。

従来までのマクロライド系抗生物質の適応は、グラム陽性菌による肺炎、あるいはマイコプラズマ、クラミジア肺炎などの肺感染症が主なものであったが、本試験で得られた慢性気道感染症での成績は、マクロライド剤と言えどもその改良された TE-031 が、かかる疾患に対してもかなりの範囲で臨床効果が期待出来ることを実証したもので、今後のマクロライド系抗生物質の開発に大きな示唆を与え、さらに呼吸器感染症のとくに外来の治療に期待をもたせたものと考えられる。

副作用、臨床検査値異常に関して、重篤な例は全くみられなかった。いずれも、一過性で軽度のものであり、有意差はみられなかったが CCL 1,500 mg/日に対し、数値の上では TE-031 は若干高い発現率を示しており、この点は今後の使用において一応留意すべきことと考えられた。

以上、TE-031 は、経口マクロライド剤でありながら、慢性気道感染症における外来治療の第一選択剤として試みるに充分価値ある薬剤と考えられた。

文 献

- 1) MORIMOTO S, ADACHI Y, TAKAHASHI Y, ASAKA T, KASHIMURA M, WATANABE Y, OMURA S, SOTA K: New macrolide antibiotic, TE-031 (A-56268); synthesis and biological properties. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, La., 1986
- 2) NAGATE T, ADACHI T, OTAKE T, YOSHIDA H, MIYAJI J, SEKIGUCHI E, MORIMOTO S, OMURA S: A new macrolide antibiotic, TE-031 (A-56268); structures and activities of metabolites. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, La., 1986
- 3) MITSUHASHI S, ONO T, NAGATE T, SUGITA K, OMURA S: A new macrolide antibiotic, TE-031 (A-56268); *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, La., 1986
- 4) 第 35 回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム, TE-031, 盛岡, 1987
- 5) SUWA T, YOSHIDA H, YOSHITOMI S, KAMEI K: Metabolism of TE-031 (A-56268), a new macrolide antibiotic, in rat, dog, monkey and man. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy,

- New Orleans, La., 1986
- 6) SUWA T, YOSHIDA H, KOHNO Y, FUKUSHIMA K, KOBAYASHI H: High distribution of TE-031 (A-56268), a new macrolide antibiotic, in the lung. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, La., 1986
 - 7) MIZUSHIMA Y, HIRATSUKA H: First study on the pharmacokinetics and safety of TE-031 (A-56268) in volunteers. 26th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, La., 1986
 - 8) 小林宏行, 他: 呼吸器感染症に対する Mezlocillin と ampicillin の薬効比較試験. 感染症学雑誌 55(4): 276~324, 1981
 - 9) 中川圭一, 他: 呼吸器感染症に対する Cefoperazone と cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績. Chemotherapy 29(4): 375~424, 1981
 - 10) 藤森一平, 他: 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(9): 832~861, 1984
 - 11) 小林宏行, 他: 呼吸器感染症に対する HAPA-B と amikacin の薬効比較試験. 感染症学雑誌 60(11): 1184~1215, 1986
 - 12) 原 耕平, 他: 呼吸器感染症に対する HBK と Amikacin の薬効比較成績. 感染症学雑誌 61(1): 22~53, 1987

DOUBLE-BLIND COMPARATIVE STUDY ON TE-031 (CLARITHROMYCIN) AND CEFACLOR (CCL) IN TREATMENT OF CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

KOHEI HARA, MASAKI HIROTA, SHIGERU KOHNO,
TOSHIAKI HAYASHI, NAOFUMI SUYAMA, AKIRA YASUOKA,
KAZUO SASAYAMA, TSUNEO TSUTSUMI, KOHICHI WATANABE,
YUICHI INOUE, HIROMADO IWASAKI, MUNETAKA KOMORI
and MUKIO OKA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Nagasaki University, and related hospitals, 7-1, Sakamoto-machi, Nagasaki, Japan

AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA, ICHIRO NAKAYAMA
MASAHIDE SHINOHARA and OSAMU YAJIMA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Hokkaido University, and related hospitals

YOHMEI HIRAGA and MITSUhide OHMACHI
Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital,
Hokkaido Railway Company

MASAO TAMURA, KAZUKI KONISHI, TAKASHI ITO
and TETSURO UNOURA

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Iwate Medical College and related hospitals

IZUMI HAYASHI
Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu Municipal Hospital

MASATAKA KATSU, SHINJI OKUI, TOSHIO FUKUI
and KAZUO MIZUKOSHI
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

HIROYUKI KOBAYASHI, HIROAKI TAKEDA and HIROSHI OSHITANI

First Department of Internal Medicine, School of
Medicine, Kyorin University

HIROICHI TANIMOTO, NAOHIKO CHONABAYASHI, YOSHITAKA NAKAMORI,

TATSUO NAKATANI, KOICHIRO NAKATA and MASAYUKI NOGUCHI

Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

KAORU SHIMADA, GEN GOTO, YASUYUKI SANO

and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science,
University of Tokyo and related hospitals

OTOHIKO KUNII and YASUO ONO

Second Department of Internal Medicine, School of
Medicine, Teikyo University

JUNZABURO KABE, KOICHIRO KUDO and FUTOSHI SHIBAZAKI

Division of Pulmonary Disease, National Medical Center Hospital

KENTARO WATANABE and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

HIDEO IKEMOTO and KAZUYOSHI WATANABE

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

KEN KAWAI and TAKEO TOYODA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

IPPEI FUJIMORI*, SHOICHIRO IRIMAJIRI and MASAKUNI TOMII

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

(* : Oguchi East Hospital)

FUMIO MATSUMOTO and IWAO SAKURAI

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives'
and Nurses' Training School Hospital

SHIGEKI ODAGIRI, KEICHIRO MATSUNAGA, KANEKO SUZUKI,

KOU MUROHASHI, KENICHI TAKAHASHI, HIROYUKI NUMATA,

IZUMI KOYAMA and SYUNICHI ISHII

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural
Nagahama Hospital

OSAMU SEKINE and NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

KAORU OYAMA

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

TOSHIHIKO TAKEUCHI, MASAHITO KATO, HIDEKAZU HANAKI,

Go ITO and HIDEAKI KUROKI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Nagoya City University, and related hospitals

TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI and KAZUhide YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

NOBUHIRO NARITA, MASAYOSHI SAWAKI and KEIICHI MIKASA

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

FUMIYUKI KUZE, AKIRA KAGIOKA and KENJI BANDO

First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute,
Kyoto University and related hospitals

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

KENZO SHIOTA and KEIJI KOBAYASHI

Department of Internal Medicine, Osaka Rosai Hospital

RINZO SOEJIMA and YOSHIHITO NIKI

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School

TOSHIHARU MATSUSHIMA, YOSHIHIKO TANO and SADA O TOMIZAWA

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical
School, Kawasaki Hospital

YUKIO NISHIMOTO, MICHIO YAMAKIDO and KENJI HASEGAWA

Second Department of Internal Medicine, School of
Medicine, Hiroshima University

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI and HIROFUMI FUKUHARA

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

YOSHIRO SAWAE, TOSHIYUKI ISHIMARU and KOJI TAKAGI

First Department of Internal Medicine, Faculty of
Medicine, Kyushu University

MASAhide TAKII, HIDENOBU SHIGEOKA, KENJI KOHNO
and RITSU KAMEI

Second Department of Internal Medicine, School of
Medicine, Fukuoka University

HITOSHI NAGANO and MAMORU INAGAKI

Department of Internal Medicine, National
Minami Fukuoka Hospital

ATSUSHI SHINODA and TSUNEO ISHIBASHI

Department of Internal Medicine, Ohmuta National Sanatorium

KEIZO MATSUMOTO, NAOTO RIKITOMI and HARUMI SHISHIDO

Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine,
Nagasaki University and related hospitals

KINICHI IZUMIKAWA, SADAHIRO ASAI, HIDEO MASUMOTO,

JUN ARAKI and MITSUO KAKU

Department of Internal Medicine, Sasebo General Hospital

MASARU NASU, JUN GOTO, HIDEAKI SHIGENO
and TAKAYOSHI TASHIRO

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

MASAYUKI ANDO and MORITAKA SUGA
First Department of Internal Medicine, Medical
School, Kumamoto University

KIYOSHI SHIMA
Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

ATSUSHI SAITO, YOSHITERU SHIGENO and YUEI IRABU
First Department of Internal Medicine, School of
Medicine, University of Ryukyus

KOTARO OIZUMI
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest
Disease and Cancer, Tohoku University

ATSUSHI SAITO
Second Department of Internal Medicine, The Jikei
University School of Medicine

NOBUYA OGAWA
Department of Pharmacology, Ehime University

KEIZO YAMAGUCHI, KAZUHIRO TATEDA and KAZUYUKI SUGAWARA
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

To objectively evaluate the clinical efficacy, safety and usefulness of TE-031 (TE) in chronic respiratory tract infections, we carried out a double-blind comparative study using cefaclor (CCL) as the control drug.

As a rule, treatment was by oral administration of 400 mg (in two divided doses) of TE daily and 1,500 mg (in three divided doses) of CCL daily for 14 consecutive days. The following results were obtained.

1. The overall clinical efficacy as judged by the committee was 77.3% (58/75 cases) for TE and 67.2% (43/64 cases) for CCL.
2. The overall clinical efficacy as judged by the doctors in charge was 82.2% (60/73) for TE and 68.8% (44/64) for CCL.
3. In the bacteriological studies, the eradication rates were 54.8% (17/31) for TE and 63.2% (24/38) for CCL.
4. The incidence of side effects was 7.9% (7/89) for TE and 2.3% (2/88) for CCL. Almost all the instances of side effects were digestive tract symptoms, and none was serious in degree.
5. The incidence of abnormal changes in laboratory test values was 15.3% (13/85) for TE and 14.1% (12/85) for CCL. Eosinophilia was detected in 7 patients in the TE group and 4 in the CCL group, while the serum transaminase values were elevated in 4 patients in each group. All changes were mild in degree and soon returned to normal.
6. The usefulness of each drug regimen was evaluated by considering the clinical efficacy, the presence or absence of side effects and of abnormal changes in laboratory test values. The overall usefulness rates (including satisfactory and very satisfactory) were 72.7% (56/77) for TE and 67.2% (43/64) for CCL.

On the basis of our results, we confirmed that the usefulness of TE, administered orally in two daily doses of 200 mg, in chronic respiratory tract infections is comparable to that of CCL administered orally in three daily doses of 500 mg.