

## Cefotiam hexetil の慢性気道感染症に対する臨床評価

—Cefaclor を対照薬とした二重盲検比較試験—

齋藤 厚・重野 芳輝・伊良部勇栄  
琉球大学第一内科\*川上 義和・阿部 庄作  
北海道大学第一内科寺井 継男・吉川 隆志・永井 達夫・稲葉 秀一  
帯広厚生病院内科齋藤 玲・富沢磨須美・中山 一朗・矢嶋 戢  
北海道大学第二内科および協力施設平賀 洋明・大道 光秀  
札幌鉄道病院呼吸器内科伊藤 進・笠置 商次  
札幌呼吸器科病院呼吸器科武 部 和 夫  
弘前大学第三内科遅野 井 健  
水戸協同病院内科林 雅人・堀 順・赤井健次郎・八重柏政宏  
平鹿総合病院内科瀧 島 任・丹野 恭夫  
東北大学第一内科今野 淳・大泉耕太郎・渡辺 彰・青沼 清一  
東北大学抗酸菌病研究所内科中井 祐之・齋藤 純一  
東北厚生年金病院呼吸器科蓮 池 照 夫  
東北中央病院内科林 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・本間 聡起  
国立霞ヶ浦病院内科北村 諭・松岡 緑郎  
自治医科大学呼吸器内科島 田 馨  
東京大学医科学研究所感染免疫内科

佐野 靖之・宮本 康文

同愛記念病院内科

深谷 一太

横浜通信病院内科

中田 光

東芝中央病院内科

上田 泰

東京慈恵会医科大学

嶋田 甚五郎・柴 孝也

東京慈恵会医科大学第二内科

小林 宏行・押谷 浩

杏林大学第一内科

真下 啓明・山根 至二・加藤 正一・田城 孝雄

東京厚生年金病院内科

谷本 普一・中田 紘一郎・中森 祥隆・蝶名林直彦

虎の門病院呼吸器科

渡辺 健太郎・小山 優

東京共済病院内科

入交昭一郎・松岡 康夫・北川 泰久

藤森 一平\*1・小林 芳夫\*2

(\*1: 現大口東総合病院内科)

(\*2: 現慶応義塾大学病院中央臨床検査部)

川崎市立川崎病院内科

大久保隆男・伊藤 章・池田 大忠

横浜市立大学第一内科

小田切繁樹・鈴木 周雄・室橋 光宇

神奈川県立長浜病院呼吸器科

松本文夫

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

荒川 正昭・和田 光一

新潟大学第二内科

関根 理・青木 信樹

信楽園病院内科

草間 昌三・平山 二郎・福島 雅夫・松沢 幸範

信州大学第一内科

大山 馨

富山県立中央病院内科

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

武内俊彦・加藤政仁  
名古屋市立大学第一内科

加藤錠一・山田保夫  
愛知県立尾張病院内科

花木英和・伊藤剛  
名古屋市立東市民病院内科

久世文幸・村山尚子・西村尚志  
京都大学胸部疾患研究所第一内科

大島駿作・泉孝英・西村浩一  
京都大学胸部疾患研究所第二内科

日置辰一郎・藤村直樹  
高槻赤十字病院呼吸器科

浅本仁  
国立京都病院呼吸器科

池田貞雄  
京都桂病院呼吸器センター

中島道郎  
京都市立病院呼吸器科

三木文雄  
多根病院内科

高橋久雄・越智規夫・板倉紀夫・大杉隆史  
大阪府立羽曳野病院内科

成田亘啓・澤木政好・三笠桂一  
奈良県立医科大学第二内科

副島林造・二木芳人  
川崎医科大学呼吸器内科

佐々木孝夫・松本行雄・杉本勇二  
鳥取大学第三内科

澤江義郎・石丸敏之・高木宏治・山根章敬・林田一洋  
熊谷幸雄・福岡道雄・村田博・権藤秀之  
九州大学第一内科および協力施設

瀧井昌英  
福岡大学第二内科

那須勝・重野秀明・後藤純・田代隆良  
大分医科大学第二内科

原耕平・河野茂・林敏明・賀来満夫・笹山一夫  
安岡彰・泉川欣一・渡辺講一・奥野一裕・河野浩太  
伊藤直美・岩崎博圓・織田裕繁  
長崎大学第二内科および協力施設

松本 慶藏・永 武 毅・吉田 俊昭  
長崎大学熱帯医学研究所内科

安 藤 正 幸・菅 守 隆  
熊本大学第一内科

山 口 恵 三・菅 原 和 行  
長崎大学医学部附属病院検査部

小 川 暢 也\*\*  
愛媛大学薬理学  
\*\* コントローラー

(昭和 63 年 9 月 19 日受付)

Cefotiam hexetil (CTM-HE) の慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を cefaclor (CCL) を対照薬とした二重盲検法により比較検討し、以下の成績を得た。

CTM-HE は 1 日 1,200 mg, CCL は 1 日 1,500 mg をそれぞれ 3 回に分割し、原則として 14 日間経口投与した。

1) 臨床効果の有効率 (有効以上) は委員会判定では CTM-HE 群 67.3% (76/113), CCL 群 65.2% (73/112) であり、主治医判定では CTM-HE 群 67.0% (75/112), CCL 群 59.8% (67/112) であった。

2) 総検出菌 (起炎菌) の消失率は CTM-HE 群 64.0% (48/75), CCL 群 55.8% (43/77) であった。

3) 自覚的副作用発現率は CTM-HE 群 7.6% (9/119), CCL 群 8.8% (11/125) であり、臨床検査値異常変動の発現率は CTM-HE 群 21.4% (24/112), CCL 群 13.3% (15/113) であった。両剤とも自覚的副作用の主なもの下痢等の消化器症状と発疹であった。臨床検査値異常変動では好酸球増多と血清トランスアミナーゼの上昇が大部分であり、いずれもこれまでのセフェム系薬剤と異なるものは認められなかった。

4) 有用率 (有用以上) は委員会判定で CTM-HE 群 66.4% (75/113), CCL 群 62.6% (72/115) であり、主治医判定では CTM-HE 群 65.2% (73/112), CCL 群 59.1% (68/115) であった。

以上の結果、CTM-HE は 1 日 1,200 mg の用量で CCL の 1 日 1,500 mg と同等の有効性と安全性を示し、慢性気道感染症に対して有用な薬剤であると結論された。

**Key words :** Cefotiam hexetil, Cefaclor, Chronic respiratory tract infection, Double-blind controlled trial

Cefotiam hexetil (CTM-HE) は武田薬品工業(株)が開発した経口用セフェム系抗生剤であり、その構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤は広域性注射用セフェム系抗生剤 cefotiam (CTM) の 2 位カルボキシル基をエステル化することにより、消化管からの吸収を可能にしたプロドラッグであり<sup>1)</sup>、腸管壁で加水分解を受けて、CTM として吸収される<sup>2-4)</sup>。本剤についてはこれまでに多くの基礎的・臨床的検討が行なわれ、その成績は第 35 回日本化学療法学会総会 (1987 年 5 月) において報告された<sup>5-8)</sup>。

今回われわれは本剤の慢性気道感染症に対する有効性と安全性および有用性を、経口用セフェム系抗生剤

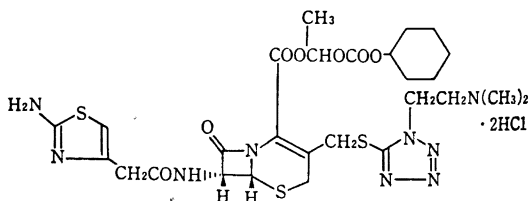


Fig. 1. Chemical structure of cefotiam hexetil (CTM-HE)

cefactor (CCL) を対照薬として、二重盲検法により比較検討したので、その成績を報告する。

### I. 試験方法

本試験は全国59施設およびその協力施設の共同研究として昭和62年7月より昭和63年4月の間に実施された。

#### 1. 対象疾患ならびに対象症例

慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症・肺気腫・気管支喘息・肺線維症などに感染を伴った慢性気道感染症で、膿性痰の咯出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部レ線所見などにより、感染症状が明らかに存在すると考えられる症例を対象とした。

対象症例は原則として20歳以上とし、性別は問わなかった。また、入院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も含めた。ただし、次のいずれかの条件に該当する患者は研究対象から除外した。

- 1) 初診時重症で注射用抗菌剤の投与対象と考えられる患者
- 2) 本試験開始前に抗菌剤が投与され、すでに症状の改善しつつある患者、ならびに本試験開始前2週間以内にCTM-HE、CTM または CCL が投与された患者
- 3) 試験薬剤がその原因菌に無効と考えられる患者
- 4) セフェム系、ペニシリン系抗生剤にアレルギーの既往のある患者
- 5) 基礎疾患が重篤な患者
- 6) 妊婦または授乳中の患者
- 7) 重篤な肝・腎機能障害を有する患者
- 8) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする患者
- 9) その他主治医が本試験に不相当と判断した患者

なお、本試験開始にあたり、あらかじめ患者に試験内容を説明し、参加の同意を得た。

#### 2. 試験薬剤

投与薬剤としては、

被験薬剤：CTM-HE 200 mg (力価) 錠

対照薬剤：CCL 250 mg (力価) カプセル

を用いたが、両薬剤は剤型が異なるため、それぞれ外観上識別不能なプラセボ錠およびプラセボカプセルを作製し、CTM-HE 錠2錠とCCL プラセボカプセル2カプセルあるいはCCL カプセル2カプセルとCTM-HE プラセボ錠2錠をそれぞれ1包とするダブルダミー方式により薬剤の識別不能性を保持した。薬剤は3包を1日分とし、14日分42包を紙箱に収納して1症例分とした。この4症例分を1組とし、各組ごとにCTM-HE とCCL がそれぞれ2例ずつになるようコントローラー(小川暢也)が無作為に割り付け、1症例分ずつの試験薬剤を収めた箱に一連番号を付した。各施設では、若い薬剤番号順に対象患者に投与した。

コントローラーは識別不能性の保証、キーコードの保管と開封、解析方針の決定、開封後のデータの不変更の保証などを行なった。薬剤割り付け後、コントローラーが無作為に薬剤を抽出し、それぞれの試験薬剤およびプラセボについて試験開始前、試験終了後に医薬品試験を京都薬科大学微生物学教室 西野武志教授に依頼し、いずれも規格に適合することが確認された。

なお、CTM-HE 錠およびそのプラセボ錠は武田薬品工業(株)が、CCL カプセルおよびそのプラセボカプセルは塩野義製薬(株)が製造したものを使用した。

#### 3. 投与量、投与方法および投与期間

CTM-HE および CCL の1日投与量はそれぞれ1,200 mg (力価) および 1,500 mg (力価) とし、1回1包、1日3回、朝・昼・夕食後服用することとした。投与期間は14日間連続投与を原則としたが、次のような場合には担当医の判断で投薬を中止してもよいこととし、14日後に実施すべき検査を必ず実施し、中止時点における症例の評価を行なった。

- 1) 症状が改善・治癒し、投薬の必要がなくなった時。ただし、この判断は試験開始後最短7日間経過した時点で行なう。
- 2) 試験薬剤の効果が期待できず、無効と判断した時。ただし、無効の判定は試験開始後最短3日間経過した時点で行なう。
- 3) 副作用のため継続投与できない時(その後の経過も観察記録する)。
- 4) 対象から除外すべき条件に合致していることが試験開始後判明した場合。

なお、試験薬剤投与中止後に他の抗菌剤により治療を行なった場合は、その用法・用量、投与期間および臨床効果を記録した。

#### 4. 併用禁止薬剤

本試験実施中は、他の抗菌剤および副腎皮質ステロイド剤の併用を禁止した。ただし、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin, viomycin 以外の抗結核剤の併用は認めた。また、副腎皮質ステロイド剤については本試験開始10日以上前より投与が継続されており、試験開始時までに症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで同量の、あるいはそれ以下の量の副腎皮質ステロイド剤が継続投与される場合は併用を認めた。

また、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤は原則として併用を禁止し、去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を持たない咯痰融解剤、合併症および基礎疾患に対する治療剤は併用を認め、併用した場合は、その内容を調査表に記録した。

## 5. 症状・所見の観察および臨床検査

## 1) 症状・所見の観察

体温、咳嗽、喀痰（量・性状）、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状およびチアノーゼについては原則として毎日記録することとした。毎日記録できない場合は、少なくとも試験開始時、試験開始3日後、5日後、7日後14日後には必ず記録するよう努めた。また、所定の日に検査が実施できない場合には、前日または翌日に検査を実施し、投薬を14日未満で中止した場合には中止時点での臨床症状・検査所見を調査表に記録した。

なお、これらの症状・所見は以下の基準により調査表に記録した。

体温：実測値（1日4回測定）、解熱後は1日2～3回でも可

咳嗽：++（睡眠が障害される程度）、+、-の3段階

喀痰量：+++（ $\geq 50$  ml）、++（ $< 50 \sim \geq 10$  ml）、+（ $< 10$  ml）、-の4段階

喀痰性状：P（膿性）、PM（粘膿性）、M（粘性）、-（喀痰なし）の4段階

呼吸困難：++（起坐呼吸の程度）、+、-の3段階

胸痛：+、-の2段階

胸部ラ音：++、+、-の3段階（判定基準は主治医の判断による）

脱水症状：+、-の2段階

チアノーゼ：+、-の2段階

## 2) 臨床検査

臨床検査については、Table 1 に示した項目について、試験開始時、試験開始3日後、7日後、14日後に実施することとした。所定の日に検査が実施できない場合には、前日または翌日に検査を実施し、投薬を14日未満で中止した場合には中止時点での検査を実施することとした。また試験開始以降の検査値が試験開始時に比べて明らかに悪化した場合は、試験薬剤との因果関係について検討を加えて調査表に記録し、可能な限り試験開始前

Table 1. Clinical laboratory tests and time of testing

Tests	Before entry	Time of testing after entry (day of treatment)		
		3	7	14
Chest X-ray	○	★	★	○
Arterial blood gas	★	★	★	★
RBC	○		○	○
Hemoglobin	○		○	○
Hematocrit	○		○	○
Platelets	○		○	○
WBC	○	○	○	○
Leucocyte differential	○		○	○
Prothrombin time	★			★
ESR (1h)	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)	○			○
Cold hemagglutin	○			○
Direct Coombs' test	○			○
S-GOT	○		○	○
S-GPT	○		○	○
Alkaline phosphatase	○		○	○
Total bilirubin	★		★	★
Serum creatinine	○		○	○
BUN	○		○	○
Urinary protein	○		○	○
Urinary sediments	○		○	○
Isolation of causative organism	○		○	○
Blood culture	★			

○ : test essential    ★ : tested as far as possible.

値に回復するまで追跡調査した。

## 6. 細菌学的検査

### 1) 起炎菌, 交代菌の検索

試験開始時, 試験開始7日後, 14日後に各施設の方法により喀痰中の菌を分離検索し, できる限り正しく起炎菌, 交代菌を把握するよう努めた。また, 試験開始時には可能な限り血液培養を実施することとした。

検索が所定の日に実施できない場合には, 前日または翌日に検査を実施し, 調査表には分離菌をすべて列記した。そのうち起炎菌および交代菌を推定し, 推定根拠を記録した。

### 2) 再同定および感受性の測定

起炎菌または交代菌と推定されたものについては, 長崎大学医学部付属病院検査部細菌検査室に送付し, 菌の再同定および日本化学療法学会標準法に準じて CTM および CCL の MIC を測定した<sup>9)</sup>。

## 7. 自覚的副作用

自覚的随伴症状が観察された場合は, その種類, 発生時期, 程度, 処置などを記録し, 試験終了後も含め消失時まで経過を観察した。このうち試験薬剤に関係がないと断定できない症状を自覚的副作用とした。

## 8. 主治医による判定

各症例の治験を担当した主治医が, 以下のように判定を行なった。判定できない場合は判定不能とし, その理由を記載した。

### 1) 重症度

症状の程度に応じ, 重症, 中等症, 軽症の3分類で判定した。

### 2) 臨床効果

各症例毎に投与期間をとおして臨床症状・検査所見の推移を総合的に評価し, 著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の5分類で判定した。

### 3) 細菌学的効果

喀痰所見の推移も考慮したうえで, 消失, 部分消失, 減少, 不変, 菌交代症, 判定不能の6分類で判定した。

### 4) 概括安全性

副作用(試験薬剤に関係なしと断定できない症状ならびに臨床検査値異常変動)の種類, 程度, 経過などを総合的に考慮し, 全く支障なし, ほとんど支障なし, 支障あり(中止および中止すべきであった), 判定不能の4分類で判定した。

### 5) 有用性

臨床効果と副作用を考慮し, 極めて有用, 有用, やや有用, 有用性なし, 判定不能の5分類で判定した。

## 9. 判定委員会による判定

試験終了後, コントローラーが試験実施施設名, 主治

医名, 薬剤番号, 主治医による臨床効果および有用性判定等の記載部分をブラインド化し, 無作為に新番号を割り付けた調査表と胸部レ線フィルムにもとづいて, 判定委員会(委員: 小林宏行, 島田 馨, 三木文雄, 副島林造, 原 耕平, 松本慶蔵, 那須 勝, 斎藤 厚)において以下の判定を行なった。

### 1) 診断名の確定と解析対象の採否

本試験開始前の臨床症状, 胸部レ線所見および臨床検査所見から診断名を確定した。次いで, 試験実施要領にしたがって, 各症例ごとに有効性, 安全性, 有用性などの解析対象に関する採否について検討した。

### 2) 胸部レ線像の読影

症例毎に調査表に記載された症状・所見の推移から診断名の確定および効果判定を行なう際の参考とした。

### 3) 試験開始時重症度

試験開始時の病歴, 臨床症状, 胸部レ線所見および臨床検査値などから重症, 中等症, 軽症の3段階で重症度を判定した。

### 4) 臨床効果

調査表記載の臨床症状, 臨床検査値および胸部レ線所見の推移から著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の5分類で判定した。

### 5) 細菌学的効果

起炎菌を確定した後, 起炎菌の消失の有無, 新たな菌の出現の有無および喀痰の量・性状の推移などにもとづき, 消失, 部分消失, 減少, 不変, 菌交代, 判定不能の6分類で判定した。

### 6) 自覚的副作用および臨床検査値異常変動

自覚的副作用の内容, 症状・所見の経過, および臨床検査値異常変動の推移から試験薬剤との因果関係を検討し, あわせて重症度の判定を行なった。この場合の重症度は疾患の予後に影響するような場合を重症, 投与の中止に至ったものを中等症, 投与を継続できた場合を軽症とした。

### 7) 有用性

臨床効果と自覚的副作用, 臨床検査値異常変動の有無およびその重症度の組み合わせにしたがって, Table 2 に示す基準により, 極めて有用, 有用, やや有用, 有用性なし, 判定不能の5分類で判定した。

## 10. キーコードの開封, 解析

各施設の試験担当者が集まり, 判定委員会決定事項についての討議を行なったのち, 各症例のデータを固定した。その後解析方針の決定を行ない, コントローラーによりキーコードを開封した。

検定には, データの特性に応じて分割表  $\chi^2$  検定, U 検定(WILCOXON 2 標本検定)および FISHER の直接確

Table 2. Criteria for global usefulness rating (GUR)

Adverse reactions and abnormal alterations of laboratory findings	Clinical responses				
	excellent	good	fair	poor	judgment impossible
None	2+	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

2+ : very useful, + : fairly useful, ± : slightly useful, - : not useful,  
? : judgment impossible

Table 3. Number of patients adopted for evaluation by the committee

Evaluation for	Evaluability	CTM-HE treatment	CCL treatment	Total	Analysis
		125 pts.	130 pts.	255 pts.	
Efficacy	evaluable	113	112	225	NS
	inevaluable	12	18	30	
Adverse reactions	evaluable	119	125	244	NS
	inevaluable	6	5	11	
Laboratory tests	evaluable	112	113	225	NS
	inevaluable	13	17	30	
Usefulness	evaluable	113	115	228	NS
	inevaluable	12	15	27	

率計算法を用い、両側5%を有意水準とした。これらの有意水準は“検定あたり”の値である。

## II. 試験成績

### 1. 解析対象

試験薬剤の投与が行われた症例は255例(CTM-HE群125例, CCL群130例)であった。解析対象としての採用, 非採用例数をTable 3に, 非採用理由をTable 4に示した。

委員会判定における臨床効果の解析対象は慢性気管支炎, 気管支拡張症(感染時), びまん性汎細気管支炎, 慢性呼吸器疾患の二次感染と診断した225例(CTM-HE群113例, CCL群112例)であり, 対象外疾患, 感染症状不明確等の理由により両群から30例を非採用とした。自覚的副作用については244例(CTM-HE群119例, CCL群125例)を解析対象とし, 基礎疾患が重篤なもの, 初診日以後来院せず等の理由により11例を非採用とした。臨床検査値については225例(CTM-

HE群112例, CCL群113例)を解析対象とし, 本試験終了後の検査データの欠落および検査日ずれなどの30例(CTM-HE群13例, CCL群17例)を非採用とした。

有用性の解析対象は有効性の解析対象例に, 有効性解析非採用例のうち副作用の発現した3例を加えた228例とした。

採用例数, 非採用例数およびその理由において, 両群間に有意差を認めなかった。

### 2. 背景因子

臨床効果解析対象の各背景因子について, 両群間の比較を行なった(Table 5)。

#### 1) 性別, 年齢, 体重

性別は男性が多く, 年齢は60歳以上が多かったが, 体重の分布も含め両薬剤群間に分布の偏りは認められなかった。

#### 2) 診断名

委員会により決定された診断名にもとづき, 慢性気管



Table 4. Reasons for exclusion and dropout (inevaluable patients)

Reasons	Not evaluated for							
	efficacy		adverse reactions		laboratory findings		usefulness	
	CTM-HE	CCL	CTM-HE	CCL	CTM-HE	CCL	CTM-HE	CCL
Diseases not included	5	2					5	2
Symptom of infection indefinite	1	6					1	6
Improvement due to prior therapy		1						1
Hypersensitivity to penicillins		1		1		1		1
Severe underlying disease.	4	2	4	2	4	2	4	2
Drug compliance poor		2						
Did not visit after first examination	2	2	2	2	2	2	2	2
Unclear clinical course of disease		2						1
Laboratory tests unsatisfactory					7	12		
Total	12	18	6	5	13	17	12	15
Analysis	NS		NS		NS		NS	

支炎，気管支拡張症，びまん性汎細気管支炎，その他の慢性呼吸器疾患の二次感染に分けた。両群間における診断名分布に差を認めなかった。

### 3) 重症度，基礎疾患・合併症

委員会で判定された重症度の分布には両群間に差を認めなかった。

基礎疾患および合併症については，感染症の予後におよぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍，心不全などを有している群をA群，それ以外のものをB群として解析したが，両群間に差を認めなかった。

### 4) 試験開始前の抗菌剤

本試験開始前の化学療法の有無についても両群間に差を認めなかった。

### 5) 試験開始時の症状・所見

本試験開始時の体温，咳嗽，喀痰量，喀痰性状，呼吸困難，胸痛，胸部ラ音，脱水症状，チアノーゼ，白血球数，赤沈値およびCRPはTable 6に示した。

### 6) 起炎菌および感受性分布

臨床効果解析対象とした225例中，委員会において起炎菌が決定された例は139例（CTM-HE群72例，CCL群67例）であった。起炎菌判明症例のうち119例が単独感染であり，20例が複数菌感染であった。単独感染における起炎菌としては *Haemophilus influenzae*，*Streptococcus pneumoniae*，*Pseudomonas aeruginosa* および *Branhamella catarrhalis* が多かった。複数菌感染においては *H. influenzae*，*S. pneumoniae* との混合感染例が多くを占めた。これらの起炎菌分布には両群間に有意差を認めなかった（Table 7）。起炎菌のうち薬剤に対する感受性を測定することができたものは61例からの70株で，それらの症例における検出菌の最大MICの分布を累積曲線によりFig. 2に示したが，いずれも両群間に有意差を認めなかった。

### 3. 委員会判定

#### 1) 有効性

##### a) 臨床効果

委員会判定による臨床効果をTable 8に示した。全

Table 5. Patients' characteristics (1)  
Patients employed by the committee for evaluation of efficacy

Patients' characteristics		CTM-HE	CCL	Total	Analysis	
		113 pts.	112 pts.	225 pts.		
Sex	male	73	64	137	NS	
	female	40	48	88		
Age (years)	16~29	0	5	5	NS	
	30~39	8	4	12		
	40~49	16	6	22		
	50~59	17	17	34		
	60~69	39	32	71		
	70~79	25	41	66		
80~92	8	7	15			
Body weight (kg)	27~39	11	16	27	NS	
	40~49	31	35	66		
	50~59	34	31	65		
	60~78	27	17	44		
	unknown	10	13	23		
Diagnosis (Committee's)	chronic bronchitis	43	57	100	NS	
	infected bronchiectasis	28	25	53		
	diffuse panbronchiolitis	9	11	20		
	others	33	19	52		
Severity (Committee's)	mild	87	90	177	NS	
	moderate	26	22	48		
Underlying diseases Complications	no	14	22	36	NS	
	yes <sup>a)</sup>	A	9	6		15
		B	90	84		174
Use of antimicrobial agent before entry	no	96	102	198	NS	
	yes	17	10	27		

<sup>a)</sup> A : Underlying disease or complication influential to the progress and prognosis of respiratory tract infections  
B : Underlying diseases and complications other than A

体の「有効」以上の有効率は CTM-HE 群 67.3% (76/113), CCL 群 65.2% (73/112) であった。また、CTM-HE 群には著効が 2.7% (3/113) にみられたが、CCL 群には一例も存在しなかった。

慢性気管支炎での有効率は CTM-HE 群 69.8% (30/43), CCL 群 78.9% (45/57), 気管支拡張症では CTM-HE 群 57.1% (16/28), CCL 群 48.0% (12/25), びまん性汎細気管支炎では CTM-HE 群 44.4% (4/9), CCL 群 36.4% (4/11) であった。いずれの臨床効果においても両群間に有意差を認めなかった。

#### b) 層別解析

委員会判定における臨床効果について、背景因子のう

ち、重症度、基礎疾患・合併症、試験開始前の抗菌薬の有無、感染形態(単独感染、複数菌感染)、両剤の適応外菌種と考えられる緑膿菌および非酵菌検出例とそれらを除外した症例に層別し比較検討した結果を Table 9 に示したが、いずれの層においても両群間に有意差を認めなかった。

起炎菌別臨床効果については *B. catarrhalis* 検出例で CTM-HE 群が全例有効 (9/9), CCL 群ではすべてが無効 (0/3) という結果が得られ、両群間に有意差 ( $p=0.009$ ) が認められた (Table 10)。その他の菌種については、両群間に有意差は認められなかった。

#### c) 症状・所見の改善度

Table 6. Patients' characteristics (2)  
Symptoms and signs before entry in the study

Diagnostic variables		CTM-HE	CCL	Total
		113 pts.	112 pts.	225 pts.
Body temperature	<37°C	42	39	81
	37≤<38	39	43	82
	38≤<39	22	19	41
	39≤	4	4	8
	unknown	6	7	13
Cough	-	1	1	2
	+	63	63	126
	+	49	48	97
Volume of sputum	-	0	1	1
	+	35	31	66
	+	58	60	118
	+	19	19	38
	unknown	1	1	2
Property of sputum	-	0	1	1
	M	6	3	9
	PM	52	45	97
	P	54	63	117
	unknown	1	0	1
Dyspnea	-	57	61	118
	+	49	43	92
	+	7	8	15
Chest pain	-	94	101	195
	+	19	11	30
Chest rales	-	33	29	62
	+	60	67	127
	+	20	16	36
Dehydration	-	111	107	218
	+	2	5	7
Cyanosis	-	108	104	212
	+	5	7	12
	unknown	0	1	1
WBC (/mm <sup>3</sup> )	< 8,000	41	45	86
	<12,000	48	40	88
	<20,000	18	18	36
	20,000≤	0	1	1
	unknown	6	8	14
ESR (mm/hr)	<20	20	16	36
	20≤<40	31	33	64
	40≤<60	19	22	41
	60≤	32	28	60
	unknown	11	13	24
CRP	-	9	12	21
	±~ 3+	26	24	50
	4+~ 5+	39	35	74
	6+≤	33	33	66
	unknown	6	8	14

Table 7. Patients' characteristics (3)  
Causative organisms

Causative organisms	CTM-HE	CCL	Analysis
<i>S. aureus</i>	1	2	NS
<i>S. pneumoniae</i>	11	19	
<i>B. catarrhalis</i>	9	3	
<i>H. influenzae</i>	26	20	
<i>E. coli</i>	1	1	
<i>K. pneumoniae</i>	4	4	
<i>Klebsiella</i> sp.	1		
<i>P. aeruginosa</i>	9	6	
<i>X. maltophilia</i>	1		
<i>A. calcoaceticus</i>		1	
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1		
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	4		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>		1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>		1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	3	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		
<i>B. catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	
<i>B. catarrhalis</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1	
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		
<i>H. influenzae</i> + <i>K. oxytoca</i>		1	
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. marcescens</i>		1	
<i>C. diversus</i> + <i>P. fluorescens</i>		1	
<i>E. cloacae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		
<i>Klebsiella</i> sp. + <i>E. cloacae</i> + <i>Acinetobacter</i> sp.		1	
Total no. of pts.	72	67	

両群の各症状・所見につき、重症度で1段階以上の改善をみたものの改善率を検討したが、いずれの症状・所見においても両群の改善率に差は認められなかった (Fig. 3)。

#### d) 細菌学的効果

試験開始時の起炎菌が決定された130例 (CTM-HE群 67例, CCL群 63例) の細菌学的効果を Table 11, に、152株の起炎菌別の細菌学的効果を Table 12 に示した。

症例別の細菌学的効果では、菌消失例は CTM-HE群が 38例 (56.7%), CCL群が 31例 (49.2%) と CTM-HE が優れた成績を示したが、有意差はなかった。また、菌交代例を含めた菌消失率でみると、CTM-HE群 61.2% (41/67), CCL群 50.8% (32/63) と CTM-HE群が 10% 以上の優れた成績を示したが有意差は認められなかった。

起炎菌別細菌学的効果は CTM-HE群では 75株中 48株 (64.0%), CCL群では 77株中 43株 (55.8%)

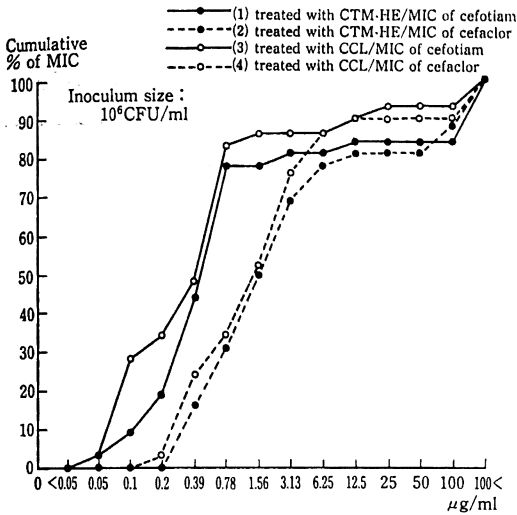


Fig. 2. Patients' characteristics (4)  
Susceptibility distribution of causative organisms  
(maximum MICs)

が消失し、やはり CTM-HE 群が高い消失率を示したが、有意差は認められなかった。菌種別には、*S. pneumoniae* の消失率が CTM-HE 群で 100% (14/14) であったのに対し、CCL 群では 59.1% (13/22) であり、

CTM-HE 群において *S. pneumoniae* の消失率が有意に高かった ( $p=0.006$ )。グラム陰性菌では、*B. catarrhalis* の消失率が CTM-HE 群で 88.9% (8/9)、CCL 群で 33.3% (2/6) であり、CTM-HE 群の消失率が高かったが、その他の菌種を含め両群間に有意差はなかった。

## 2) 安全性

### a) 自覚的副作用

自覚的副作用の認められた症例は Table 13 に示したように CTM-HE 群 119 例中 9 例 (7.6%)、CCL 群 125 例中 11 例 (8.8%) であり、両群間の発現率に差を認めなかった。副作用の内容としては消化器症状が多く、いずれの群にも予後に影響するような重篤な副作用は認められなかった。

### b) 臨床検査値異常変動

臨床検査値の異常変動例は Table 14 に示したように CTM-HE 群 112 例中 24 例 (21.4%)、CCL 群 113 例中 15 例 (13.3%) であった。CTM-HE 群にやや高い結果であったが、両群間に有意差は認められなかった。

これらの内訳は CTM-HE 群 31 件、CCL 群 18 件であり、両群とも GOT、GPT の上昇および好酸球増多が多かった。いずれの変動も軽度であり、投与終了後

Table 8. Clinical response judged by the committee

Infection	Treatment	Clinical responses					Analysis
		excellent	good	fair	poor	total	
Chronic bronchitis	CTM-HE	2	28	9	4	43	NS
	CCL		45	6	6	57	
Infected bronchiectasis	CTM-HE		16	5	7	28	NS
	CCL		12	4	9	25	
Diffuse panbronchiolitis	CTM-HE	1	3		5	9	NS
	CCL		4	4	3	11	
Others	CTM-HE		26	6	1	33	NS
	CCL		12	2	5	19	
Total	CTM-HE	3	73	20	17	113	NS
		2.7%	64.6%	17.7%	15.0%		
	2.7%	67.3% <sup>a)</sup>			100%		
	CCL	0	73	16	23	112	
0.0%		65.2% <sup>a)</sup>	14.3%	20.5%	100%		

<sup>a)</sup> cumulative %

Table 9-1. Stratified analysis of clinical response judged by the committee

Stratification		Treatment	Clinical responses					Analysis
			excellent	good	fair	poor	total	
Severity	mild	CTM-HE	1	58	14	14	87	NS
			1.1%	67.8% <sup>a)</sup>			100%	
	CCL	0	59	13	18	90		
		0.0%	65.6% <sup>a)</sup>			100%		
	moderate	CTM-HE	2	15	6	3	26	
			7.7%	65.4% <sup>a)</sup>			100%	
CCL	0	14	3	5	22			
	0.0%	63.6% <sup>a)</sup>			100%			
Underlying diseases and complications	no	CTM-HE	0	8	2	4	14	NS
			0.0%	57.1% <sup>a)</sup>			100%	
	CCL	0	16	4	2	22		
		0.0%	72.7% <sup>a)</sup>			100%		
	yes <sup>b)</sup> A	CTM-HE	0	6	1	2	9	
			0.0%	66.7% <sup>a)</sup>			100%	
	CCL	0	3	2	1	6		
		0.0%	50.0% <sup>a)</sup>			100%		
	yes <sup>b)</sup> B	CTM-HE	3	59	17	11	90	
			3.3%	68.9% <sup>a)</sup>			100%	
CCL	0	54	10	20	84			
	0.0%	64.3% <sup>a)</sup>			100%			
Chemotherapy before entering into study	no	CTM-HE	3	68	16	9	96	NS
			2.9%	74.0% <sup>a)</sup>			100%	
	CCL	0	72	13	17	102		
		0.0%	70.6% <sup>a)</sup>			100%		
	yes	CTM-HE	0	5	4	8	17	
			0.0%	29.4% <sup>a)</sup>			100%	
CCL	0	1	3	6	10			
	0.0%	10.0% <sup>a)</sup>			100%			

<sup>a)</sup> cumulative %<sup>b)</sup> A : underlying diseases or complications thought to influence the progress and prognosis of respiratory infections.  
B : underlying diseases or complications other than A.

Table 9-2. Stratified analysis of clinical response judged by the committee

Stratification	Treatment	Clinical responses					Analysis
		excellent	good	fair	poor	total	
Monomicrobial infections	CTM-HE	1 0.0%	38 61.9% <sup>a)</sup>	13	11	63 100%	NS
	CCL	0 0.0%	33 58.9% <sup>a)</sup>	8	15	56 100%	
Polymicrobial infections	CTM-HE	0 0.0%	7 77.8% <sup>a)</sup>	1	1	9 100%	NS
	CCL	0 0.0%	7 63.6% <sup>a)</sup>	2	2	11 100%	
Infections excluding those due to GNF-GNR <sup>c)</sup>	CTM-HE	3 3.0%	71 73.3% <sup>a)</sup>	15	12	101 100%	NS
	CCL	0 0.0%	68 66.7% <sup>a)</sup>	13	21	102 100%	
Infections due to GNF-GNR <sup>c)</sup>	CTM-HE	0 0.0%	2 16.7% <sup>a)</sup>	5	5	12 100%	NS
	CCL	0 0.0%	5 50.0% <sup>a)</sup>	3	2	10 100%	

<sup>a)</sup> cumulative %

<sup>c)</sup> GNF-GNR : glucose-nonfermenting Gram-negative rods

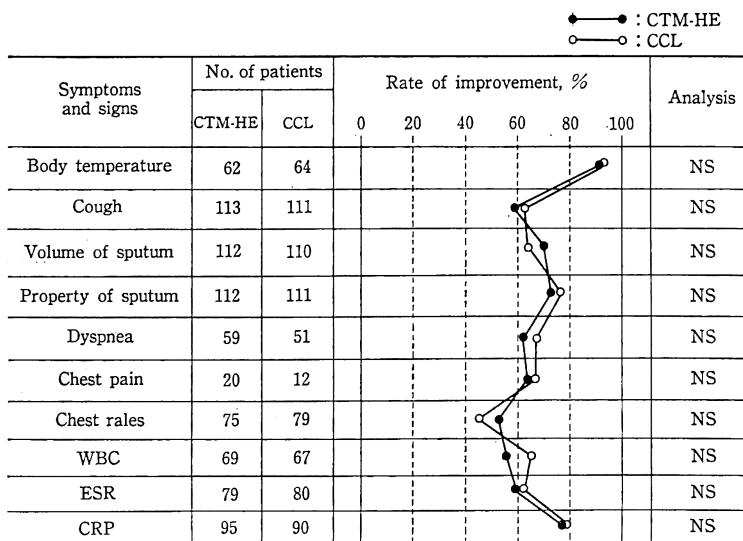


Fig. 3. Improvement of symptoms and signs (improvement=severity improved by one grade or more)

Table 10. Clinical response classified by organism judged by the committee

Organism	Treatment	Clinical responses					Analysis
		excellent	good	fair	poor	total	
<i>S. aureus</i>	CTM-HE	0 0.0%	0 0.0% <sup>a)</sup>	0	1	1 100%	—
	CCL	0 0.0%	2 100% <sup>a)</sup>	0	0	2 100%	
<i>S. pneumoniae</i>	CTM-HE	0 0.0%	8 72.7% <sup>a)</sup>	3	0	11 100%	NS
	CCL	0 0.0%	10 52.6% <sup>a)</sup>	2	7	19 100%	
<i>B. catarrhalis</i>	CTM-HE	0 0.0%	9 100% <sup>a)</sup>	0	0	9 100%	FISHER ** (p=0.009)
	CCL	0 0.0%	0 0.0% <sup>a)</sup>	0	3	19 100%	
<i>H. influenzae</i>	CTM-HE	1 3.8%	15 61.5% <sup>a)</sup>	6	4	26 100%	NS
	CCL	0 0.0%	14 70.0% <sup>a)</sup>	3	3	20 100%	
<i>K. pneumoniae</i>	CTM-HE	0 0.0%	4 100% <sup>a)</sup>	0	0	4 100%	—
	CCL	0 0.0%	4 100% <sup>a)</sup>	0	0	4 100%	
<i>P. aeruginosa</i>	CTM-HE	0 0.0%	1 11.1% <sup>a)</sup>	3	5	9 100%	NS
	CCL	0 0.0%	2 33.3% <sup>a)</sup>	2	2	6 100%	
Other GNPs	CTM-HE	0 0.0%	1 33.3% <sup>a)</sup>	1	1	3 100%	—
	CCL	0 0.0%	1 50% <sup>a)</sup>	1	0	2 100%	
Mixed infections	CTM-HE	0 0.0%	7 77.8% <sup>a)</sup>	1	1	9 100%	—
	CCL	0 0.0%	7 63.6% <sup>a)</sup>	2	2	11 100%	

<sup>a)</sup> cumulative %



Table 11. Bacteriological response judged by the committee

Evaluation Treatment	Bacteriological responses					Analysis
	eradicated	reduced or partially eradicated	no change	replaced	total	
CTM-HE	38 56.7%	4 6.0%	22 32.8%	3 4.5%	67	NS
CCL	31 49.2%	9 14.3%	22 34.9%	1 1.6%	63	

Table 12. Bacteriological response classified by species

	CTM-HE			CCL			Analysis
	eradicated (%)	persisted (%)	total	eradicated (%)	persisted (%)	total	
<i>S. aureus</i>	5 (100)		5	2 (100)		2	
<i>S. pneumoniae</i>	14 (100)		14	13 (59.1)	9 (40.9)	22	** (p=0.006)
<i>B. catarrhalis</i>	8 (88.9)	1 (11.1)	9	2 (33.3)	4 (66.7)	6	NS
<i>H. influenzae</i>	15 (51.7)	14 (48.3)	29	15 (60.0)	10 (40.0)	25	NS
<i>E. coli</i>		1 (100)	1		1 (100)	1	
<i>C. diversus</i>			0	1 (100)		1	
<i>K. pneumoniae</i>	3 (60.0)	2 (40.0)	5	4 (66.7)	2 (33.3)	6	NS
<i>K. oxytoca</i>			0		1 (100)	1	
<i>Klebsiella</i> sp.	1 (100)		1	1 (100)		1	
<i>E. cloacae</i>	1 (100)		1	1 (100)		1	
<i>S. marcescens</i>			0		1 (100)	1	
<i>P. aeruginosa</i>		9 (100)	9	1 (14.3)	6 (85.7)	7	NS
<i>P. fluorescens</i>			0	1 (100)		1	
<i>X. maltophilia</i>	1 (100)		1			0	
<i>A. calcoaceticus</i>			0	1 (100)		1	
<i>Acinetobacter</i> sp.			0	1 (100)		1	
Total (No. of strains)	48 (64.0)	27 (36.0)	75	43 (55.8)	34 (44.2)	77	—

追跡し得たほとんどの症例で正常範囲または投与前値に回復した。

### c) 安全性

自覚的副作用 および 臨床検査値 の 異常変動を総合して判定した安全性を Table 15 に示した。委員会判定における副作用の発現例は CTM-HE 群 119 例中 29 例 (24.4%), CCL 群 125 例中 26 例 (20.8%) であっ

た。副作用発現例のうち CTM-HE 群では 93.1% (27/29), CCL 群では 73.0% (19/26) が軽症であった。

### 3) 有用性

委員会判定の有用性を Table 16 に示した。

「有用」以上の有用率は CTM-HE 群 66.4% (75/113), CCL 群 62.6% (72/115) であり, 両群間に有意差を認めなかった。

Table 13. Adverse reactions

	CTM-HE (Number of patients evaluated=119)				CCL (Number of patients evaluated=125)			
	mild	moderate	severe	total	mild	moderate	severe	total
Number of patients reporting adverse reactions	7 (5.9%)	2 (1.7%)	0	9 (7.6%)	4 (3.2%)	7 (5.6%)	0	11 (8.8%)
Number of occurrences	8 (6.7%)	5 (4.2%)	0	13 (10.9%)	4 (3.2%)	10 (8.0%)	0	14 (11.2%)
Nausea		2		2		1		1
Vomiting		1		1		2		2
Soft stool	1			1		1		1
Diarrhea	3			3	1	2		3
Anorexia	1	1		2	1			1
Epigastric discomfort	1			1				
Stomach heaviness					1			1
Lower abdominal discomfort					1			1
Stomatitis	1			1				
Chest discomfort		1		1				
Rash	1			1		2		2
Headache						1		1
Fever						1		1

#### 4. 主治医判定

##### 1) 臨床効果

主治医判定の臨床効果を Table 17 に示した。

全体での有効率は CTM-HE 群では 67.0% (75/112), CCL 群では 59.8% (67/112) であった。適応外菌種と考えられる緑膿菌および非酵酸菌検出例を除外した症例での有効率は CTM-HE 群では 72.0% (72/100), CCL 群では 60.8% (62/102) であった。いずれも CTM-HE 群の臨床効果が高かったが、両群間に有意差は認められなかった。なお、CTM-HE 群のうちの 1 例は主治医が感染症状不明確のため判定不能とした 1 例であった。

##### 2) 概括安全度

主治医判定による概括安全度を Table 18 に示した。

大部分は「支障なし」または「ほとんど支障なし」と判定され、「支障あり」と判定されたのは CTM-HE 群では 9 例 (7.6%), CCL 群では 9 例 (7.2%) であり両群同等であった。

##### 3) 有用性

主治医判定の有用性を Table 19 に示した。

CTM-HE 群の有用率は 65.2% (73/112), CCL 群では 59.1% (68/115) と CTM-HE 群の有用率が高い結果であったが、両群間に有意差は認められなかった。

#### III. 考 察

最近のセフェム系抗生剤の開発はめざましいものがある。特に注射剤において強い抗菌力と広い抗菌スペクトルを有し、重症あるいは難治性感染症に対して優れた治療効果を示すものが次々と開発されている。

一方、主として外来患者を対象とした軽症ないし中等症の感染症に対して用いられる経口用セフェム系抗生剤としては cephalexin, cefadroxil, cefaclor, cefroxadine, cefradine, cefatrizine, cefixime, ceferam pivoxil 等が開発されているが、抗菌力および抗菌スペクトルの面からみると注射用セフェムに比較して、充分なものとはいえず、さらに強い抗菌力、広い抗菌スペクトルをもつ経口用セフェム系抗生剤の開発が望まれる現状にある。

Table 14. Abnormal alterations of laboratory findings

	CTM-HE					CCL				
	mild	moderate	severe	total	no. of pts. examined	mild	moderate	severe	total	no. of pts. examined
Number of patients reporting abnormal alterations.	24 (21.4%)	0	0	24 (21.4%)	112	15 (13.3%)	0	0	15 (13.3%)	113
Number of occurrences	31	0	0	31		18	0	0	18	
RBC ↓					111					111
Hemoglobin ↓					111					111
Hematocrit ↓					111					111
Blood platelets ↓	1			1 (0.9%)	110	1			1 (0.9%)	110
WBC ↓					112					112
Eosinophils ↑	8			8 (7.3%)	109	5			5 (4.9%)	103
Prothrombin time					7					6
Direct Coombs' test					35					37
GOT ↑	5			5 (4.5%)	111	5			5 (4.5%)	112
GPT ↑	8			8 (7.2%)	111	2			2 (1.8%)	112
Alkaline phosphatase ↑	2			2 (1.8%)	110					104
Total bilirubin ↑					75					72
Serum creatinine ↑					111					108
BUN ↑	4			4 (3.6%)	111	1			1 (0.9%)	108
Urinary protein	1			1 (1.2%)	85	1			1 (1.1%)	90
Urinary sediment (RBC)					82	3			3 (3.5%)	86
Urinary sediment (WBC)					82					87
Urinary sediment (casts)	2			2 (2.7%)	74					79

Table 15. Safety assessment by the committee

Assessment Treatment	No. side effects	Side effects occurred			Total	Analysis
		mild	moderate	severe		
CTM-HE	90 75.6%	27 22.7%	2 1.7%	0	119	NS
CCL	99 79.2%	19 15.2%	7 5.6%	0	125	

Table 16. Usefulness rating by the committee

Rating Treatment	Very useful	Fairly useful	Slightly useful	Not useful	Total	Analysis
CTM-HE	3 2.7%	72 63.7%	21 18.6%	17 15.0%	113	NS
	2.7%	66.4% <sup>a)</sup>				
CCL	0 0.0%	72 62.6%	15 13.0%	28 24.3%	115	
	0.0%	62.6% <sup>a)</sup>				

<sup>a)</sup> cumulative %

Table 17. Clinical responses judged by the attending physicians

	Treatment	Clinical responses						Analysis
		excellent	good	fair	poor	total	unknown	
All patients adopted by the committee	CTM-HE	12 10.7%	63 56.3%	22 19.6%	15 13.4%	112	1	NS
		10.7%	67.0% <sup>a)</sup>			100%		
	CCL	5 4.5%	62 55.4%	24 21.4%	21 18.8%	112		
		4.5%	59.8% <sup>a)</sup>			100%		
Patients excluding those infected with GNF-GNR <sup>b)</sup>	CTM-HE	12 12.0%	60 60.0%	18 18.0%	10 10.0%	100	1	NS
		12.0%	72.0% <sup>a)</sup>			100%		
	CCL	5 4.9%	57 55.9%	21 20.6%	19 18.6%	102		
		4.9%	60.8% <sup>a)</sup>			100%		

<sup>a)</sup> cumulative %    <sup>b)</sup> GNF-GNR: glucose-nonfermenting Gram-negative rods

CTM-HE は、注射用セフェム系抗生剤として広く用いられ、その有効性および安全性が確認されている CTM<sup>10)</sup> の 2 位のカルボキシル基をエステル化し、経口投与を可能にした誘導体である。抗菌力の面ではグラム陽性菌からグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトル

を有し、呼吸器感染症で分離頻度の高い *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae* に対し強い抗菌力を有している<sup>11)</sup>。

今回、この CTM-HE の慢性気道感染症における有効性、安全性および有用性を評価するため、現在市販さ

Table 18. Safety rating by the attending physicians

Rating Treatment	No problem at all	Almost no problem	Problematical	Total	Analysis
CTM-HE	94 79.0%	16 13.4%	9 7.6%	119	NS
CCL	99 79.2%	17 13.6%	9 7.2%	125	

Table 19. Usefulness rating by the attending physicians

Rating Treatment	Very useful	Fairly useful	Slightly useful	Not useful	Total	Unknown	Analysis
CTM-HE	15 13.4%	58 51.8%	22 19.6%	17 15.2%	112	1	NS
	13.4%	65.2% <sup>a)</sup>					
CCL	8 7.0%	60 52.2%	23 20.0%	24 20.9%	115	0	
	7.0%	59.1% <sup>a)</sup>					

<sup>a)</sup> cumulative %

れている経口用セフェム系抗生剤の中で、慢性気道感染症の治療において広く用いられ、有効性・安全性がすでに確認され高い臨床評価が得られている CCL を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

CTM-HE の一般臨床試験の成績は第 35 回日本化学療法学会総会において報告されており、慢性気道感染症における有効率は 69.9% (137/196) であった。1 日投与量別の有効率は 1 日 600 mg 投与では 65.5% (78/119)、1 日 1,200 mg 投与では 78.4% (29/37) であり、後者の有効率が優れていたため、1 日投与量としては 1,200 mg が至適用量であると判断した。一方、CCL の 1 日投与量は、重症の場合や分離菌の感受性が比較的低い症例に対しては 1 日 1,500 mg を 1 日 3 回に分割して投与するとされている。最近の呼吸器感染症を対象とした比較試験においても大泉ら<sup>12)</sup>、柴ら<sup>13,14)</sup> が CCL 1 日 1,500 mg 投与を実施していること、および両薬剤の体内動態<sup>4)</sup>、抗菌力の強さ<sup>5)</sup>等を勘案し、CCL の 1 日投与量を 1,500 mg とした。

有効性解析対象例の内訳は、慢性気管支炎 100 例、気管支拡張症 (感染) 53 例、びまん性汎細気管支炎 20 例、その他の慢性呼吸器疾患の二次感染 52 例であった。解析対象に採用しなかった 30 例の中では対象外疾患、感染症状不明確が各 7 例で最も多かった。これらの採用例数および非採用理由別非採用例数について両群間

に有意差は認められず、両群は均等な条件下に比較されたと考えられる。

有効性解析対象例 225 例の患者の背景因子についても、性別、年齢、診断名、重症度、基礎疾患・合併症、試験開始前の抗菌剤の投与、起炎菌のすべてにわたって両群間に偏りはみられなかった。

臨床効果における有効率は、委員会判定、主治医判定のいずれにおいても CTM-HE 群が高かったが有意の差ではなかった。臨床効果の層別解析についても、基礎疾患・合併症無しを除くすべての層 (重症度の軽症・中等症、基礎疾患・合併症有り、試験開始前の抗菌薬の有無、感染形態の単独感染・混合菌感染の各層) において CTM-HE の有効率が CCL の有効率より高かった。

なお、両剤の適応菌種外と思われる緑膿菌および非醗酵菌検出例を除外した症例についての有効率は CTM-HE 群で委員会判定、主治医判定それぞれ 73.3% (74/101)、72.0% (72/100)、CCL 群で 66.7% (68/102)、60.8% (62/102) であった。

今回の試験において、起炎菌を確定し得た症例は 225 例中 130 例であった。起炎菌と確定された菌の菌種別構成率は *H. influenzae* が全体の 35.5% と最も多く、次いで *S. pneumoniae* 23.7%、*P. aeruginosa* 10.5%、*B. catarrhalis* 9.9%、*K. pneumoniae* 7.2% の順であった。これら起炎菌判明例のうち細菌学的効果の判定でき

た 152 株の消失率は CTM-HE 群 64.0% (48/75), CCL 群 55.8% (43/77) と両薬剤とも内服剤として比較的良好な細菌学的効果を示した。また, *S. pneumoniae* に対する消失率は CTM-HE 群 100% (14/14), CCL 群 59.1% (13/22) であり, CTM-HE 群の消失率が有意に優れ, *B. catarrhalis* の消失率も CTM-HE 群 88.9% (8/9), CCL 群 33.3% (2/6) と CTM-HE 群の消失率が高かったが, これら以外では株数が少ないこともあり, 消失率の差は小さかった。

安全性については, 自他覚的副作用の発現率において両群間に有意差は認められず, その種類も消化器症状が主なものであった。臨床検査値異常変動の発現率は CTM-HE 群が高かったが, 有意の差ではなく, その種類はトランスアミナーゼの上昇と好酸球の増多が主体であった。その他の異常変動も他のセフェム系薬剤によって発現したものと異質なものは認められなかった。また, その程度もいずれも軽微であり, その後の経過を追跡し得た例については投薬中止または終了によって速やかに正常域または投与前値まで回復した。

これらの自他覚的副作用と臨床検査値の異常変動から判定した安全率は CTM-HE 群 119 例中 90 例 (75.6%), CCL 群 125 例中 99 例 (79.2%) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

有効性と安全性を総合して判定した「有用」以上の有用率は, 委員会判定では CTM-HE 群 66.4% (75/113), CCL 群 62.6% (72/115), 主治医判定では CTM-HE 群 65.2% (73/112), CCL 群 59.1% (68/115) であり, いずれの判定においても CTM-HE 群の有用率が CCL 群の有用率を上回ったが, 両群間に有意差は認められなかった。

また, 対象外疾患のうち抗菌薬の評価の対象と考えられる肺炎 2 例, 肺化膿症 1 例, 急性気管支炎 1 例を有効性解析対象例に加えた解析 (CTM-HE 群著効 1 例, 有効 2 例, CCL 群無効 1 例) についても, 参考までに実施したが, これらの症例数が少なかったこともあり, 慢性気道感染症のみを評価の対象とした場合の成績とほぼ同様の成績であった。

以上, 本比較試験の結果から, CTM-HE は慢性気道感染症の内服治療薬として有用な薬剤であると結論することができる。

## 文 献

- 1) NISHIMURA T, YOSHIMURA Y, MIYAKE A, YAMAOKA M, TAKANOHASHI K, HAMAGUCHI N, HIRAI S, YASHIKI T, NUMATA M: Orally active 1-(cyclohexyloxy-carbonyloxy) alkylester prodrugs of cefotiam. *J. Antibiotics*, 40: 81~90, 1987
- 2) 喜多八洲男, 浜口 直, 平井真一郎, 今田 哲: Cefotiam hexetil のマウス, ラットおよびイヌにおける体内動態. *Chemotherapy*, 36(S-6): 138~145, 1988
- 3) 三谷政義, 塚本剛可, 鳥井 洋, 吉田清志, 棚山薫晴: 新規経口セファロsporin cefotiam hexetil のラット, マウス, イヌにおける生体内運命. *Chemotherapy*, 36(S-6): 146~166, 1988
- 4) 立野政男, 杉山一郎, 衣非 脩: cefotiam hexetil の臨床第 1 相試験. *Chemotherapy*, 36(S-6): 180~202, 1988
- 5) 横田 健, 斎藤 篤: SCE-2174 の抗菌作用および体内動態について. 第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 230, 盛岡, 1987
- 6) 斎藤 厚, 島田 馨: SCE-2174 の内科領域における評価. 第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 231, 盛岡, 1987
- 7) 熊澤静一, 守殿貞夫: SCE-2174 の泌尿器科領域における評価. 第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 232, 盛岡, 1987
- 8) 酒井克治, 馬場駿吉: SCE-2174 の外科領域における評価, 第 35 回日本化学療法学会総会講演抄録, 演題 233, 盛岡, 1987
- 9) MIC 測定法委員会 (代表: 三橋 進): 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy*: 29, 76~79, 1981
- 10) 北口 正, 衣非 脩: cefotiam 市販後の臨床使用成績調査について. *Jap. J. Antibiotics* 36: 2029~2052, 1983
- 11) 近藤正熙, 岩日朋幸, 中尾雅文, 飯沢祐史, 内藤貴子, 林 良吾, 今田 哲: 経口セファロsporin cefotiam hexetil の *in vitro* および *in vivo* 抗菌作用. *Chemotherapy*, 36(S-6): 80~110, 1988
- 12) 大泉耕太郎, 他: 細菌性肺炎に対する S 6472, cefaclor と Amoxicillin の二重盲検法による臨床評価の比較. *Jap. J. Antibiotics* 39, 853~887, 1986
- 13) 柴 孝也, 他: 細菌性肺炎に対する CS-807 と cefaclor の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌*, 62: 973~1001, 1988
- 14) 柴 孝也, 他: 慢性気道感染症に対する CS-807 と cefaclor の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌*, 62: 1166~1191, 1988

Clinical Evaluation of Cefotiam Hexetil in Chronic  
Respiratory Tract Infections

—DOUBLE-BLIND CONTROLLED TRIAL USING CEFACTOR  
AS A POSITIVE CONTROL—

ATSUSHI SAITO, YOSHITERU SHIGENO and YUEI IRABU

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
University of the Ryukyus, Okinawa

YOSHIKAZU KAWAKAMI and SHOSAKU ABE

The First Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

TSUGUO TERAU, TAKASHI YOSHIKAWA, TATSUO NAGAI  
and HIDEKAZU INABA

Department of Internal Medicine, Obihiro Kosei Hospital

AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA, ICHIRO NAKAYAMA  
and OSAMU YAJIMA

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University  
School of Medicine and Related Hospitals

YOHMEI HIRAGA and MITSUhide OHMICHU

Department of Respiratory Disease, Sapporo General  
Hospital, Hokkaido Railway Company

SUSUMU ITO and AKIJI KASAGI

Department of Respiratory Disease, Sapporo Respiratory Disease Hospital

KAZUO TAKEBE

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki  
University, School of Medicine

TAKESHI OSONOI

Department of Internal Medicine, Mito Kyodo Hospital

MASATO HAYASHI, JUN HORI, KENJIRO AKAI and MASAHIRO YAEKASHIWA

Department of Internal Medicine, Hiraka General Hospital

TORU TAKIJIMA and YASUO TANNO

The First Department of Internal Medicine Tohoku University, School of Medicine

KIYOSHI KONNO, KOTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE  
and SEIICHI AONUMA

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

HIROYUKI NAKAI and JUNICHI SAITO

Department of Respiratory Disease, Tohoku Koseinenkin Hospital

TERUO HASUIKE

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

IZUMI HAYASHI

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

MASATAKA KATSU, SHINJI OKUI, TOSHIO FUKUI and SATOKI HONMA

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

SATOSHI KITAMURA and RYOKURO MATSUOKA

Department of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University

KAORU SHIMADA

Department of Internal Medicine, The Institute of Medical  
Science, University of Tokyo

YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO

Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital

KAZUFUTO FUKAYA

Department of Internal Medicine, Yokohama Teishin Hospital

KOH NAKATA

Department of Internal Medicine, Toshiba Central Hospital

YASUSHI UEDA

The Jikei University School of Medicine

JINGORO SHIMADA and KOHYA SHIBA

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

HIROYUKI KOBAYASHI and HIROSHI OSHITANI

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

KEIMEI MASHIMO, YOSHIJI YAMANE, MASAKAZU KATO

and TAKAO TASHIRO

Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital

HIROICHI TANIMOTO, KOICHIRO NAKATA, YOSHITAKA NAKAMORI

and NAOHIKO CHONABAYASHI

Department of Pulmonary Diseases, Toranomon Hospital

KENTARO WATANABE and MASARU KOYAMA

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

SHOICHIRO IRIMAJIRI, YASUO MATSUOKA, YASUHISA KITAGAWA,

IPPEI FUJIMORI\*<sup>1</sup> and YOSHIO KOBAYASHI\*<sup>2</sup>

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

\*<sup>1</sup> Ohguchi Higashi General Hospital

\*<sup>2</sup> Central Clinical Laboratory, Keio Gijuku University Hospital

TAKAO OKUBO, AKIRA ITO and HIROTADA IKEDA

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Yokohama City University

SHIGEKI ODAGIRI, KANEO SUZUKI and KOU MUROHASHI

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital



## FUMIO MATSUMOTO

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural  
Nursing and Hygienic School Hospital

## MASAAKI ARAKAWA and KOUICHI WADA

The Second Department of Internal Medicine, Niigata  
University, School of Medicine

## OSAMU SEKINE and NOBUKI AOKI

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

SHOZO KUSAMA, JIRO HIRAYAMA, MASAO FUKUSHIMA  
and YUKINORI MATSUZAWA

The First Department of Internal Medicine, Shinshu University,  
School of Medicine

## KAORU OYAMA

Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

## TOSHIYUKI YAMAMOTO, KANZO SUZUKI and KAZUhide YAMAMOTO

Department of Internal Medicine, Nagoyashi Koseiin Geriatric Hospital

## TOSHIHIKO TAKEUCHI and MASAHITO KATO

The First Department of Internal Medicine, Nagoya City  
University, School of Medicine

## JOICHI KATO and YASUO YAMADA

Department of Internal Medicine, Aichi Prefectural Owari Hospital

## HIDEKAZU HANAOKI and Go ITO

Department of Internal Medicine, Nagoya City Higashi General Hospital

## FUMIYUKI KUSE, TAKAKO MURAYAMA and NAOSHI NISHIMURA

The First Department of Internal Medicine, Chest Diseases  
Research Institute, Kyoto University

## SHUNSAKU OSHIMA, TAKATERU IZUMI and KOHICHI NISHIMURA

The Second Department of Internal Medicine, Chest Diseases  
Research Institute, Kyoto University

## SHINICHIRO HEKI and NAOKI FUJIMURA

Department of Respiratory Disease, Takatsuki Red Cross Hospital

## HITOSHI ASAMOTO

Department of Respiratory Disease, Kyoto National Hospital

## SADAO IKEDA

Department of Respiratory Disease, Kyoto Katsura Hospital

## MICHIO NAKAJIMA

Department of Respiratory Disease, Kyoto Municipal Hospital

## FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

HISAO TAKAHASHI, TADAO OCHI, NORIO ITAKURA and TAKASHI OSUGI  
Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Habikino Hospital

NOBUHIRO NARITA, MASAYOSHI SAWAKI and KEIICHI MIKASA  
The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

RINZO SOEJIMA and YOSHIHITO NIKI  
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School

TAKAO SASAKI, YUKIO MATSUMOTO and YUJI SUGIMOTO  
The Third Department of Internal Medicine, Tottori University,  
School of Medicine

YOSHIRO SAWAE, TOSHIYUKI ISHIMARU, KOJI TAKAGI, TAKAYOSHI YAMANE,  
KAZUHIRO HAYASHIDA, YUKIO KUMAGAYA, MICHIO FUKUMA,  
HIROSHI MURATA and HIDEYUKI GONDO  
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
Kyushu University and Related Hospitals

MASAHIDE TAKII  
The Second Department of Internal Medicine, School of  
Medicine, Fukuoka University

MASARU NASU, HIDEAKI SHIGENO, JUN GOTO and TAKAYOSHI TASHIRO  
The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

KOHEI HARA, SHIGERU KOHNO, TOSHIKI HAYASHI, MITSUO KAKU,  
KAZUO SASAYAMA, AKIRA YASUOKA, KINICHI IZUMIKAWA,  
KOHICHI WATANABE, KAZUHIRO OKUNO, KOHTA KOHNO,  
NAOMI ITO, HIROMARU IWASAKI and HIROSHIGE ODA  
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,  
School of Medicine, and Related Hospitals

KEIZO MATSUMOTO, TSUYOSHI NAGATAKE and TOSHIKI YOSHIDA  
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical  
Medicine, Nagasaki University

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

KEIZO YAMAGUCHI and KAZUYUKI SUGAWARA  
Department of Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

NOBUYA OGAWA  
Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

Using the double-blind method, we evaluated the efficacy, safety and usefulness of cefotiam hexetil (CTM-HE) for the treatment of chronic respiratory tract infections using cefaclor (CCL) as control drug. The results obtained were as follows:

Patients were given orally, in 3 divided doses, CTM-HE in a daily dose of 1200 mg (as cefotiam) or CCL in a daily dose of 1500 mg for 14 consecutive days as a rule.

1) Clinical response was judged by the committee as good and excellent in 67.3% (76/113) of the

patients on CTM-HE treatment and 65.2% (73/112) of those on CCL treatment, and by the attending physicians in 67.0% (75/112) of those on CTM-HE and 59.8% (67/112) of those on CCL.

2) Bacteriological response by causative organisms was judged as eradicated in 64.0% (48/75) in the CTM-HE treatment group and 55.8% (43/77) in the CCL treatment group.

3) As for the safety evaluation, adverse reactions were reported in 7.6% (9/119) of the patients on CTM-HE and 8.8% (11/125) of those on CCL. Abnormal alterations of laboratory findings occurred in 21.4% (24/112) of the patients on CTM-HE and 13.3% (15/113) of those on CCL. Major adverse reactions to both treatments included gastrointestinal disorders such as diarrhea. Most of the abnormal laboratory findings were increase in eosinophils and in serum transaminases, which did not particularly differ from those observed with conventionally available cephem antibiotics.

4) As to utility, the drug was judged as fairly useful and better by the committee in 66.4% (75/113) of the patients on CTM-HE and 62.6% (72/115) of those on CCL, and by the attending physicians in 65.2% (73/112) of those on CTM-HE and 59.1% (68/115) of those on CCL.

The above results indicate that the daily dose of 1200 mg of CTM-HE is comparable to 1500 mg of CCL in efficacy and safety, and we conclude that CTM-HE is useful for the treatment of chronic respiratory tract infections.