

慢性気道感染症に対する 7432-S (Ceftibuten)
と Cefaclor との二重盲検比較試験

那須 勝¹⁾・斎藤 玲・大泉耕太郎・林 泉・小林宏行
柴 孝也・小田切繁樹・三木文雄・二木芳人・斎藤 厚
32-CL 研究会小委員会

斎藤 玲・富沢磨須美・中山一朗
北海道大学 第二内科及び関連施設

平賀洋明

札幌鉄道病院 呼吸器内科

武部和夫・岡本勝博・相楽衛男
弘前大学 第三内科及び関連施設

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

滝島 任・井田士朗
東北大学 第一内科

林 泉・大沼菊夫
いわき市立総合警城共立病院 呼吸器科

荒川正昭・和田光一・樋口英嗣
新潟大学 第二内科及び関連施設

関根 理・青木信樹
信楽園病院 内科

勝 正孝・奥井津二・福井俊夫・東郷利人
藤田享宣・味澤 篤・河合 健
国立霞ヶ浦病院 内科及び関連施設

国井乙彦・斧 康雄・西谷 肇
大谷津功・芳賀敏昭・沢本修一
帝京大学 第二内科

宇塚良夫

帝京大学市原病院 内科

斎藤 篤・嶋田甚五郎・柴 孝也
東京慈恵会医科大学 第二内科

清水喜八郎・熊田徹平・片平潤一・深田智子
東京女子医科大学 内科

小林宏行・河合 伸・押谷 浩
杏林大学 第一内科

加藤達雄・最上秀夫
東京厚生年金病院 内科

島田 馨・佐野靖之・宮本康文
東京大学医科学研究所感染症研究部及び関連施設

稲松孝思・深山牧子
東京都老人医療センター 感染症科

可部順三郎・工藤宏一郎
国立病院医療センター 呼吸器科

池本秀雄・渡辺一功・浜本恒男・高橋まゆみ
順天堂大学 内科

谷本普一・中森祥隆・蝶名林直彦・中谷龍王
虎の門病院 呼吸器科

大久保隆男・伊藤 章・池田大忠
松村正典・李 正憲・三輪高明
横浜市立大学 第一内科

小田切繁樹・鈴木周雄・室橋光宇
高橋 宏・沼田博行・綿貫祐司
県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科

大山 馨
富山県立中央病院 内科

三木文雄
多根病院 内科

副島林造・二木芳人・中川義久
川崎医科大学 呼吸器内科

澤江義郎・熊谷幸雄
九州大学 第一内科

山田穂積・加藤 収
佐賀医科大学 内科

原 耕平・広田正毅・山口恵三・河野 茂
道津安正・安岡 彰・笹山一夫・山田 洋
林 敏明・井上祐一・林田正文
長崎大学 第二内科及び関連施設

松本慶蔵・穴戸春美・永武 毅・隆杉正和・宇部宮嘉明

長崎大学熱帯医学研究所 内科及び関連施設

那須 勝¹⁾・重野秀明・後藤 純・田代隆良

大分医科大学 第二内科*

斎藤 厚・重野芳輝・上原 剛・伊良部勇栄

琉球大学 第一内科

中島光好²⁾

浜松医科大学 薬理学教室

¹⁾ 論文執筆者

²⁾ コントローラー

慢性気道感染症に対するセフェム系経口抗生物質 7432-S (ceftibuten) 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った。7432-S は 1 日 400 mg, CCL は 1 日 1500 mg を 14 日間投与し、次の結果を得た。

1) 総投与症例数は 170 例 (7432-S 群 85 例, CCL 群 85 例) であり、小委員会判定により有効性評価対象として採用された症例数は 145 例 (7432-S 群 71 例, CCL 群 74) であった。両薬剤群の除外・脱落率および患者背景因子の分布に有意な偏りは認められなかった。

2) 小委員会判定による有効率は 7432-S 群 71.8%, CCL 群 71.6% であり、両群間に有意差は認められなかった。また、主治医判定による有効率も両群間に有意差は認められなかった。小委員会による細菌学的効果では 7432-S 群の菌消失率は 76.9% (30/39 株), CCL 群 64.7% (22/34 株) であったが、両群間に有意差は認められなかった。

3) 副作用発現率は 7432-S 群 7.2%, CCL 群 8.4% であり、臨床試験値異常の発現率は 7432-S 群 8.9%, CCL 群 13.3% で両群間に有意差は認められなかった。

4) 小委員会判定による有用率は、7432-S 群 67.1%, CCL 群 68.0% であり、両群間に有意差は認められなかった。また、主治医判定による有用性でも両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、慢性気道感染症の治療において、7432-S の 1 日 400 mg (分 2) 投与は CCL の 1 日 1500 mg (分 3) 投与と同様に有用な薬剤であることが確認された。

Key words : 7432-S, Cefitibuten, Cefaclor, 慢性気道感染症, 二重盲検比較試験

7432-S (ceftibuten) は塩野義製薬研究所で開発された経口用セフェム系抗生物質である (Fig. 1)。本剤は広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性に対して抗菌活性を有する。特に *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae* に極めて強い抗菌力を有し *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Pseudomonas cepacia*, *Branhamella catarrhalis* および *Streptococcus pyogenes* に対する抗菌力も強い。さらに各種の β -ラクタマーゼに安定であり、マウスの実験的感染症において *in vitro* 抗菌力を反映した抗感染力が認められてい

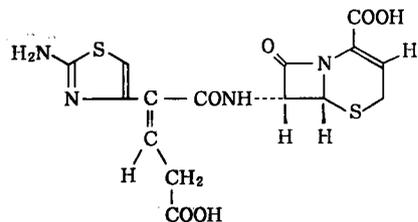


Fig. 1. Chemical structure of 7432-S.

る¹⁻⁴⁾。また、急性、亜急性、慢性毒性試験⁵⁻⁷⁾、臨床第 1 相⁸⁾、第 2 相試験では安全性に優れ、特に問題と

なる毒性、過敏症は認められていない⁹⁾。

7432-S のヒト血漿中濃度は 100 mg および 200 mg 空腹時投与で最高値 5.6 $\mu\text{g/ml}$ および 11.6 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血中半減期は 1.5, 1.9 時間である。尿中回収率は投与後 24 時間までに投与量の 67.6~74.1% であり、各種体液、組織への移行も良好である^{8, 9)}。

本剤はこのようにグラム陰性菌に強い抗菌活性をもっており、グラム陰性菌が主たる原因菌となる慢性気道感染症に対し優れた効果が期待される。そこで今回、本剤の本疾患に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、現在呼吸器感染症に広く使用され評価が定まっている cefaclor (CCL) を対照薬とする二重盲検法による比較検討を行ったので、その成績を報告する。

I. 対象および方法

1. 対象疾患ならびに対象症例

昭和 61 年 12 月から昭和 63 年 3 月までの間に全国 31 施設およびその協力施設に受診した慢性気道感染症患者を対象とした。原則として入院患者としたが、確実な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 歳以上で性別は不問とし、膿性痰の喀出、発熱、CRP 陽性、白血球増多、胸部 X 線所見などから感染症状が明確な症例に限定したが、下記のような有効性、安全性の評価が困難な症例は除外することにした。

- (1) 対象疾患が重篤で、経口剤による治療の対象にならない症例。
- (2) あらかじめ *Pseudomonas aeruginosa* などの両薬剤に感受性のない起炎菌が確認された症例。
- (3) 基礎疾患または合併症が重篤な症例。
- (4) 本試験開始直前の抗菌剤投与により、すでに症状が改善しつつある症例。
- (5) 本試験開始直前に 7432-S または CCL が投与された症例。
- (6) ペニシリン系抗生剤あるいはセフェム系抗生剤にアレルギーの既往のある症例。
- (7) 高度の肝または腎機能障害のある症例。
- (8) 妊娠中、妊娠している可能性のある婦人または授乳中の婦人。
- (9) その他主治医が不適当と判断した症例。

なお、本試験の実施に当たって試験の内容を説明し、患者または保護者の同意を得た。

2. 試験薬剤および 1 日投与量

試験薬剤および 1 日投与量は下記のようにした。

被験薬剤 : 7432-S 1 日 400 mg

対照薬剤 : CCL 1 日 1500 mg

いずれもカプセル剤で 1 カプセル中に 7432-S 100 mg (力価) または CCL 250 mg (力価) を含有する薬剤で、薬剤名を「32-CL」と表示した。試験薬剤は被験薬、対照薬、プラセボともカプセル剤 2 カプセルを 1 包としたものを 1 回量とし 3 包を 1 日分として 14 日分 (42 包) を 1 箱に収め厳封し、1 日分のシートには服薬の時間を朝、昼、夜と表示した。両薬剤の包装内容を Fig. 2 に示した。

7432-S 群は朝、夕の 2 回が実薬で昼服用分はプラセボであったが、CCL 群は 1 日 3 回とも実薬であった。

3. 薬剤の割り付けおよび製剤試験

薬剤の割り付けは 4 症例分を 1 組とし、コントロー

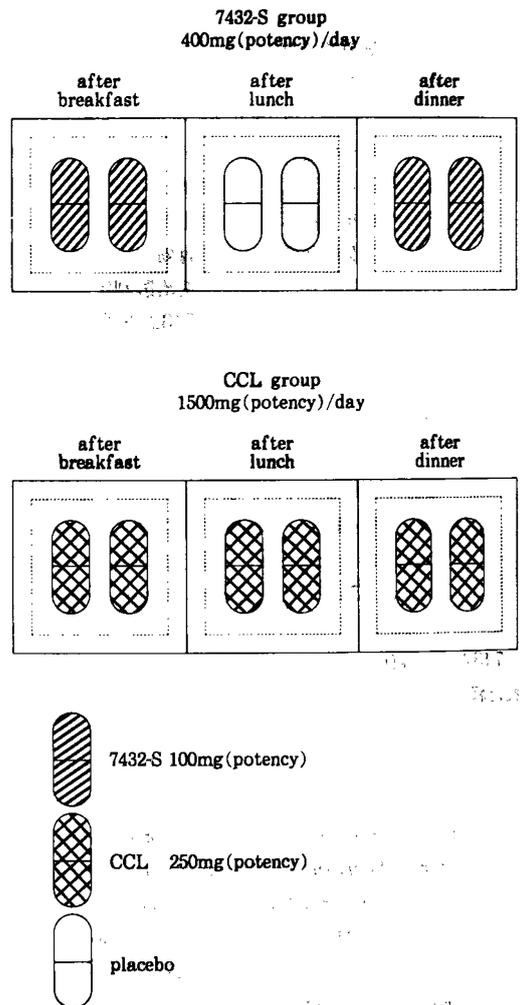


Fig. 2. Package of test drugs.

Table 1. Criteria for evaluation of signs, symptoms and laboratory tests

Signs and symptoms	Criteria			
	-	+	#	#
Body temperature(°C)	<37	37 ≤ ~ <38	38 ≤ ~ <39	39 ≤
Cough	-	+	#	#
Volume of sputum (ml/day)	-	+	#	#
Property of sputum ¹⁾	-	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)	<20	20 ≤ ~ <40	40 ≤ ~ <60	60 ≤
CRP	-	± ~ 3+	4+ ~ 5+	6+ ≤

¹⁾ M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

ラーが組ごとに7432-SとCCLが同数となるように無作為に割り付けた。割り付け薬剤より無作為に抽出した2組を、試験開始前および試験終了後に京都薬科大学微生物学教室において含有試験(力価測定)を含む品質試験を実施した。その結果、両薬剤とも規格に適合することが確認された。

なお、コントローラーはKey codeの保管ならびに開封、開封後のデータの不変性および解析の保証にあたった。

4. 投与量、投与方法ならびに投与期間

投与量は7432-S 1回200 mg, 1日400 mg, CCL 1回500 mg, 1日1500 mgとし、1回1包(2カプセル)を各シートに表示されたように1日3回毎食後にかまらずに服用することにした。投与期間は原則として14日間としたが、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するようにした。

- (1) 異常反応が発現し継続投与ができない場合
- (2) 試験薬剤の効果が期待できず、無効と判定された場合
- (3) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
- (4) その他主治医が投与中止の必要性を認めた場合

ただし、投与薬剤の効果判定は少なくとも投与開始後

72時間(9包投与)以後に行うこととした。

5. 併用薬剤

試験期間中、他の抗菌剤の併用は禁じた。また、抗結核剤のうち、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, 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、本試験投与開始10日以上前より投与されており、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、かつ試験終了時まで用量を変えずに継続される場合はさしつかえないものとした。

消炎酵素剤、解熱剤、γ-グロブリン製剤、非ステロイド性抗炎症剤は原則として禁止し、去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤については併用を認めることにした。

6. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 症状・所見の観察

観察項目および観察基準は下記のとおりとし、測定は原則として毎日行うことが望ましいが、少なくとも投与前、投与開始3日後、5日後、7日後および14日後に必ず実施することとした。この際の観察項目の判定は以下の基準に従った(Table 1)。

Table 2. Clinical laboratory tests and time of testing

Items	Day of treatment			
	Before	Day 3	Day 7	Day 14 (or stop day)
Chest roentgenography	○		●	○
Sputum culture	○		○	○
CRP	○	○	○	○
ESR(1h value)	○	○	○	○
Mycoplasma antibody (IHA or CF)	IHA	●		●
	CF	●		●
Cold hemagglutination	●			●
Blood analysis	Erythrocytes	○		○
	Hemoglobin	○		○
	Hematocrit	○		○
	Leukocytes	○	○	○
	Leukogram	○	○	○
	Platelets	○		○
Hepatic function test	S-GOT	○		○
	S-GPT	○		○
	Al-P	○		○
	Total bilirubin	○		○
Renal function test	BUN	○		○
	S-Creatinine	○		○
Blood coagulation test	Prothrombin time	●		●
	Activated partial thromboplastin time	●		●
Urinalysis	Protein	○		○
	Sugar	○		○
	Sediments	○		○
Direct Coombs' test	●			●
Arterial blood gas	PaO ₂	●	●	●
	PaCO ₂	●	●	●
	PH	●	●	●
Blood culture	●			

○ : Indispensable ● : Should be performed as much as possible

①体温 : 原則として1日4回測定(実測値)する。

ただし、解熱すれば1日2回でもよい。

②咳嗽 : # (睡眠が障害される程度), +, - の3段階

③喀痰量 : # (50 ml/日以上), + (10 ml/日以上 50

ml/日未満), +

(10ml/日未満), - (喀痰なし) の4段階

④喀痰性状 : 膿性(P), 粘膿性(PM), 粘性(M)の3段階

⑤喀痰血性 : +, - の2段階

Table 3. Criteria for usefulness judged by committee

Adverse reactions and laboratory abnormalities	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
None	#	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

: Very useful, + : Useful, ± : Slightly useful, - : Useless
 ? : Unevaluable

Table 4. Distribution of patients submitted for evaluation

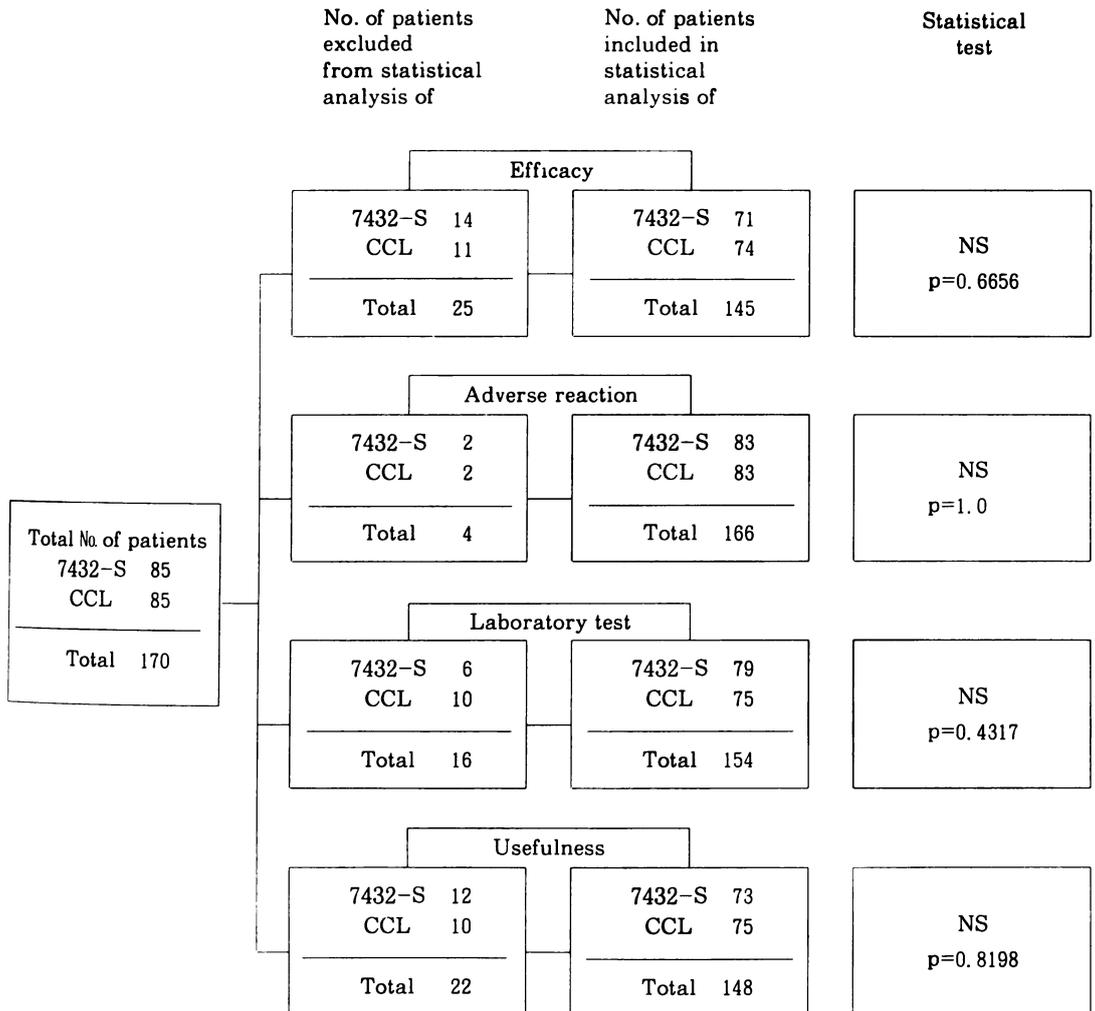


Table 5. Reasons for exclusion and dropping out from evaluation

Reasons	Efficacy		Adverse reaction		Laboratory test		Usefulness	
	7432-S	CCL	7432-S	CCL	7432-S	CCL	7432-S	CCL
Disease not included in protocol	3	2			1 ^{a)}	1 ^{a)}		1
Severe underlying disease		1		1		1	3	2
Infection of <i>P. aeruginosa</i>	4	3			1 ^{a)}		4	3
Lack of observation items	1						1	
Combination therapy with drug not prescribed	1		1		1		1	
Infection of <i>P. aeruginosa</i> etc.	2	1					1	1
Unclear signs and symptoms of infection	1	2					1	2
Insufficient dosage	2	2	1	1	2	2	1	1
Unsatisfactory laboratory tests after treatment (Gap of date, no test)					3 ^{a) b)}	7 ^{c)}		
Total	14	11	2	2	6	10	12	10

a) ~c) the same cases

Table 6. Diagnosis classified by committee

Diagnosis	7432-S	CCL	Statistical test
Chronic bronchitis	43	45	NS $\chi^2=4.0434$ df=6 p=0.6708
Diffuse panbronchiolitis	4	4	
Infected bronchiectasis	15	17	
Infected bronchial asthma	2	2	
Infected pulmonary emphysema	4	1	
Secondary infection of old pulmonary TB	2	1	
Infected pulmonary fibrosis	1	4	
Total	71	74	145

Table 7. Patients' characteristics

Characteristics		7432-S	CCL	Statistical test
No. of patients		71	74	
Sex	Male	46	42	NS p=0.3955
	Female	25	32	
Age (Years)	~39	4	6	NS Z=0.9778 p=0.3282
	40~49	7	8	
	50~59	18	18	
	60~69	19	26	
	70~79	16	11	
	80~	7	5	
Body weight (kg)	~49	20	28	NS Z=0.6029 p=0.5466
	50~59	30	23	
	60~69	11	18	
	70~	5	2	
	Unknown	5	3	
Severity (Committee's)	Mild	63	68	NS Z=0.6417 p=0.5211
	Moderate	8	6	
	Severe			
Severity (Physicians')	Mild	36	41	NS Z=0.4026 p=0.6873
	Moderate	35	31	
	Severe		2	
Underlying diseases, complications	No	18	21	NS p=0.7114
	Yes	53	53	
Pretreatment with antimicrobial agents	No	67	72	NS p=0.4353
	Yes	4	2	
Concomitant drugs	No	40	35	NS p=0.3200
	Yes	31	39	

⑥呼吸困難：+（起坐呼吸の程度），+，-の3段階

⑦胸痛：+，-の2段階

⑧胸部ラ音：+，+，-の3段階（程度は主治医の判定による）

⑨脱水症状：+，-の2段階

⑩チアノーゼ：+，-の2段階

⑪白血球数，赤沈値，CRP：Table 1 に示す基準で4段階

2) 臨床検査

臨床検査については Table 2 に示した項目について，投与前，投与開始3日後，7日後および14日後に実施することにした。また，臨床検査値に異常が認められた

場合は，正常値に回復するまで可能な限り経過を追跡調査することにした。

7. 細菌検査

投与開始前，投与中（7日後）および投与終了日（通常は14日後）に各施設の方法により菌検索を行い，その起炎菌，交代菌を把握するよう努めた。

分離した推定起炎菌および推定交代菌は東京総合臨床検査センター研究部へ送付し，菌の再同定および7432-SとCCLの最小発育阻止濃度（MIC）を日本化学療法学会標準法¹⁰⁾に準じて測定した。

8. 主治医による評価

各主治医の判定基準により，感染症としての重症度を

Table 8. Initial signs, symptoms and laboratory tests

Signs, symptoms and laboratory tests		7432-S	CCL	Statistical test
No. of patients		71	74	
Body temperature (°C)	~ < 37	23	31	NS Z = 0.7290 p = 0.4660
	37 ≤ ~ < 38	37	31	
	38 ≤ ~ < 39	10	12	
	39 ≤ ~			
	Unknown	1		
Cough	-		3	NS Z = 1.4458 p = 0.1482
	+	31	37	
	#	40	34	
Volume of sputum	-			NS Z = 0.2308 p = 0.8174
	+	14	18	
	#	41	41	
	#	9	11	
	Unknown	7	4	
Property of sputum	-			NS Z = 1.1444 p = 0.2525
	M	1	2	
	PM	47	43	
	P	22	29	
	Unknown	1		
Dyspnea	-	39	52	NS Z = 1.9032 p = 0.0570
	+	24	17	
	#	8	5	
Chest pain	-	60	64	NS p = 0.8155
	+	11	10	
Rales	-	14	17	NS Z = 0.9884 p = 0.3230
	+	35	40	
	#	22	17	
Dehydration	-	70	72	NS p = 1.0000
	+	1	2	
Cyanosis	-	65	69	NS p = 0.7616
	+	6	5	
WBC ($\times 10^3$) (/mm ³)	~ < 8	32	28	NS Z = 0.7455 p = 0.4559
	8 ≤ ~ < 12	31	36	
	12 ≤ ~ < 20	8	9	
	20 ≤ ~			
	Unknown		1	
ESR (mm/h)	~ < 20	19	17	NS Z = 0.4806 p = 0.6308
	20 ≤ ~ < 40	23	31	
	40 ≤ ~ < 60	10	5	
	60 ≤ ~	7	12	
	Unknown	12	9	
CRP	-	13	12	NS Z = 0.3846 p = 0.7005
	± ~ 3+	45	48	
	4+ ~ 5+	7	10	
	6+ ~	4	3	
	Unknown	2	1	

Table 9. Pathogens isolated

Pathogen	No. of strains isolated		Statistical test
	Treatment group		
	7432-S	CCL	
Single pathogen			NS $\chi^2 = 7.0285$ df = 9 p = 0.6342
<i>S. aureus</i>	3	4	
<i>S. pneumoniae</i>	7	5	
<i>E. coli</i>		2	
<i>K. pneumoniae</i>	2	1	
<i>K. ozaenae</i>		1	
<i>Haemophilus</i> sp.		1	
<i>H. influenzae</i>	24	17	
Sub-total	36	31	
Two pathogens			
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	2	
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	
Sub-total	3	3	
Total	39	34	

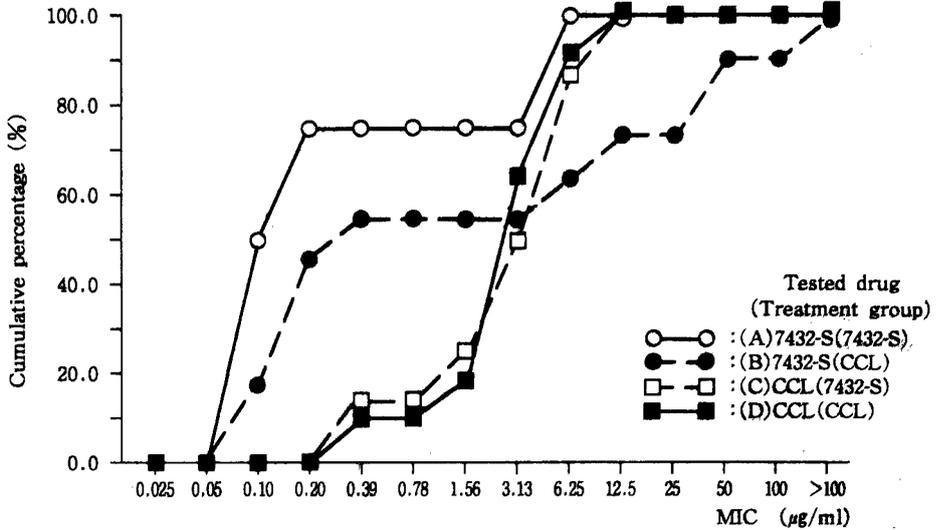
Table 10. Clinical efficacy judged by committee

Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
		Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon ranksum test	Exact probability on (Excellent+Good)
7432-S	71	3	48	10	10	71.8	NS Z = -0.1395 p = 0.8891	NS p = 1.0000
CCL	74	2	51	11	10	71.6		

3段階（重症・中等症・軽症）に、細菌学的効果を4段階〔消失・減少（部分消失）・不変・菌交代〕および不明に、また、臨床効果を4段階（著効・有効・やや有効・無効）および判定不能に判定した。異常反応が発現した場合には、その症状、程度、発現の時期、投与継続の可否、処置、経過および試験薬剤との関連性をできるかぎり詳細に記載した。また臨床検査値の異常があらわれた

場合には試験薬剤との関連性を判断し、関連性の疑われるものについては、正常化するまで可能な限り追跡検査を実施した。さらに、臨床効果と異常反応、臨床検査値異常を勘案し、試験薬剤の有用性を4段階〔非常に満足・満足・まずまず（やや満足）・不満〕および判定不能に判定した。

9. 小委員会による評価



Tested drug	Treatment group	MIC (µg/ml)											Total	Statistical test			
		0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25			50	100	>100
7432-S	7432-S (A)			4	2					2							8 NS Z=-1.697 p=0.090
	CCL (B)			2	3	1				1	1		2		1		
CCL	7432-S (C)					1		1	2	3	1					8 NS Z=0.259 p=0.796	
	CCL (D)					1		1	5	3	1						

NS
A+B : C+D
Z=-1.849
p=0.064

Fig. 3. Susceptibility distribution of causative organisms.

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、小委員会（委員：那須 勝、斎藤 玲、大泉耕太郎、林 泉、小林宏行、柴 孝也、小田切繁樹、三木文雄、二木芳人、斎藤 厚）において以下の判定を行った。

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。次いで試験実施要綱に従って、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

各施設から集められた全症例の胸部レ線フィルムにつ

いて、これを各症例ごとに撮影順にならべ、慢性気道感染症の診断に供した。

3) 感染症重症度

投与開始時の症歴、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、軽度の3段階で重症度を判定した。

4) 臨床効果

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段階で判定した。

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、減少（部分消失）、不変、菌交代および不明

Table 11. Clinical efficacy by diagnosis judged by committee

Diagnosis	Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon ranksum test	Exact probability on (Excellent+Good)
Chronic bronchitis	7432-S	43	2	28	7	6	69.8	NS	NS
	CCL	45	1	35	6	3	80.0	Z = 0.9000 p = 0.3681	p = 0.3283
Diffuse panbronchiolitis	7432-S	4		1	1	2	25.0	-	-
	CCL	4		1	1	2	25.0	-	-
Infected bronchiectasis	7432-S	15	1	11	1	2	80.0	NS	NS
	CCL	17	1	10	2	4	64.7	Z = -0.8513 p = 0.3946	p = 0.4441
Infected bronchial asthma	7432-S	2		1	1		50.0	-	-
	CCL	2		2			100.0	-	-
Infected pulmonary emphysema	7432-S	4		4			100.0	-	-
	CCL	1			1		0.0	-	-
Secondary infection of old pulmonary TB	7432-S	2		2			100.0	-	-
	CCL	1		1			100.0	-	-
Infected pulmonary fibrosis	7432-S	1		1			100.0	-	-
	CCL	4		2	1	1	50.0	-	-
Total	7432-S	71	3	48	10	10	71.8	NS	NS
	CCL	74	2	51	11	10	71.6	Z = -0.1395 p = 0.8891	p = 1.0000

の5段階で判定した。

6) 副作用および臨床検査値異常

副作用は主治医が調査表に記入した内容をもとに、臨床検査値異常は原則として正常値から異常値となった例は20%以上の上昇、異常値が悪化した場合は2倍以上上昇した場合を異常化症例としてその採否を確定し、その重症度を判定した。重症度の判定基準は、改善せずに患者の予後に影響するような場合を重度、投与中止に至ったもの、または治療を必要とした場合を中等度、投与を継続できた場合を軽度とした。

7) 有用性

臨床効果と異常反応、臨床検査値異常の有無およびその重症度の組み合わせにより、Table 3に示すように、極めて有用、有用、やや有用、有用性なし、判定不能の5段階で判定した。

10. 症例の取り扱い

解析項目に採用するか否かについては、試験終了後 Key code 開封前に、小委員会で検討し、解析対象例を決定した。

11. Key code の開封、データの解析

小委員会による判定が行われた後、各施設の試験担当者が集まり、小委員会判定の確認、了承および症例固定が行われた後、コントローラーにより Key code が開封された。

データの解析は、コントローラー指導のもとに塩野義製薬株式会社解析センターが担当し、解析項目の特性に応じて Wilcoxon の順位和検定法、直接確率計算法あるいはカイ二乗検定法を適用し、両薬剤の群間比較を行った。有意水準は両側 0.05 とした。

Table 12. Stratified analysis of clinical efficacy judged by committee

Stratification	Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test		
			Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon ranksum test	Exact probability on (Excellent+Good)	
Severity	Mild	7432-S	63	2	41	10	10	68.3	NS Z = 0.2738 p = 0.7843	NS p=0.7037
		CCL	68	1	48	9	10	72.1		
	Moderate	7432-S	8	1	7			100.0	NS Z = -0.9736 p = 0.3303	NS p=0.1648
		CCL	6	1	3	2		66.7		
Underlying diseases, complications	No	7432-S	18		13	2	3	72.2	NS Z = 0.4986 p = 0.6180	NS p=1.0000
		CCL	21	1	15	2	3	76.2		
	Yes	7432-S	53	3	35	8	7	71.7	NS Z = -0.4516 p = 0.6516	NS p=1.0000
		CCL	53	1	36	9	7	69.8		
Pretreatment with antimicrobial agents	No	7432-S	67	3	45	10	9	71.6	NS Z = -0.2471 p = 0.8049	NS p=1.0000
		CCL	72	2	49	11	10	70.8		
	Yes	7432-S	4		3		1	75.0	-	-
		CCL	2		2			100.0		
Concomitant drugs	No	7432-S	40	2	27	5	6	72.5	NS Z = 0.3347 p = 0.7379	NS p=1.0000
		CCL	35	2	24	6	3	74.3		
	Yes	7432-S	31	1	21	5	4	71.0	NS Z = -0.4547 p = 0.6493	NS p=1.0000
		CCL	39		27	5	7	69.2		

II. 結 果

1. 症例の内容

本試験で7432-SあるいはCCLの投与が行われた症例は170例(7432-S 85例, CCL 85例)であった(Table 4)。小委員会において解析対象としての採否を検討した結果、有効性の評価対象は145例(7432-S 71例, CCL 74例)であり、25例(7432-S 14例, CCL 11例)が不採用となった。不採用例の内訳の主なものは両薬剤合わせて対象外疾患5例、両薬剤に感受性のない緑膿菌などが起炎菌の10例、感染症状が不明瞭の3例等であった。

副作用の評価対象は166例(7432-S 83例, CCL 83

例)であり、4例(7432-S 2例, CCL 2例)が不採用となった。臨床検査値の評価対象は154例(7432-S 79例, CCL 75例)で16例(7432-S 6例, CCL 10例)が不採用となった。有効性の評価対象は148例(7432-S 73例, CCL 75例)であり、22例(7432-S 12例, CCL 10例)が不採用となった。

以上の有効性、副作用、臨床検査値および有用性判定から除かれた症例分布には両群間に有意な偏りは認められなかった(Table 4)。各評価項目に対する不採用理由はTable 5に示した。

2. 患者背景因子の分布の均一性

有効性評価対象例の各背景因子について、両群間の分

Table 13. Clinical efficacy classified by causative organisms as judged by committee

Organism	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%) (E.+G.)	Statistical test	
Gram-positive	<i>S.aureus</i>	7432-S	3	3			100.0	-	
		CCL	4	2	1	1	50.0		
	<i>S.pneumoniae</i>	7432-S	7		5	1	1	71.4	NS Z = -0.0913 p = 0.9272(Total) p = 1.0000(E.+G.)
		CCL	5	1	2		2	60.0	
	Sub-total	7432-S	10		8	1	1	80.0	NS Z = -0.7596 p = 0.4475 p = 0.3498
		CCL	9	1	4	1	3	55.6	
Gram-negative	<i>H.influenzae</i>	7432-S	24	1	18	2	3	79.2	NS Z = -0.4623 p = 0.6439 p = 0.5286
		CCL	17	1	11	2	3	70.6	
	Other GNR	7432-S	2		2			100.0	-
		CCL	5		2	2	1	40.0	
	Sub-total	7432-S	26	1	20	2	3	80.8	NS Z = -1.0995 p = 0.2716 p = 0.1832
		CCL	22	1	13	4	4	63.6	
Infection of 2 pathogens	7432-S	3		2	1		66.7	-	
	CCL	3		3			100.0		
Total	7432-S	39	1	30	4	4	79.5	NS Z = -1.1050 p = 0.2692 p = 0.1578	
	CCL	34	2	20	5	7	64.7		

Table 14. Bacteriological efficacy judged by committee

Drug	No. of cases	Bacteriological efficacy					Eradication rate(%)	Statistical test	
		Eradicated	Decreased	Partially eradicated	Unchanged	Replaced		Exact probability for (2x5) table	Exact probability on eradication
7432-S	39	30	1	1	6	1	76.9	NS p=0.4246	NS p=0.3047
CCL	34	22			10	2	64.7		

Table 15. Bacteriological efficacy classified by causative organisms judged by committee

Organisms	Drug	No. of patients	Eradicated	Decreased	Partially eradicated	Unchanged	Replaced	Eradication rate(%)	Exact probability on eradication	
Gram-positive	<i>S.aureus</i>	7432-S	3					100.0	-	
		CCL	4	3				75.0		
	<i>S.pneumoniae</i>	7432-S	7	6			1		85.7	NS p=1.0000
CCL		5	4			1		80.0		
Sub-total	7432-S	10	9			1		90.0	NS p=0.5820	
	CCL	9	7			1	1	77.8		
Gram-negative	<i>H.influenzae</i>	7432-S	24	17	1		5	1	70.8	NS p=0.7417
		CCL	17	11			6		64.7	
	Other GNR	7432-S	2	2					100.0	-
CCL	5	1			3	1	20.0			
Sub-total	7432-S	26	19	1		5	1	73.1	NS p=0.2323	
	CCL	22	12			9	1	54.5		
Infection of 2 pathogens	7432-S	3	2		1			66.7	-	
	CCL	3	3					100.0		
Total	7432-S	39	30	1	1	6	1	76.9	NS p=0.3047	
	CCL	34	22			10	2	64.7		

布の偏りを評価した。

1) 診断名

小委員会により決定された診断名にもとづき、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症の感染時等に分けた。両群間における診断名分布に有意な偏りは認められなかった (Table 6)。

2) 性、年齢、体重、重症度、基礎疾患・合併症、先行抗菌剤、併用薬の有無

これらの分布において、両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

3) 試験開始時の症状所見・臨床検査値

投与開始時の臨床症状・所見および臨床検査値異常の有無や程度は、いずれの項目においても、両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

4) 起炎菌および感受性分布

有効性評価対象 145 例中、試験開始前の喀痰から分離

され小委員会にて起炎菌が決定された症例は 73 例 (7432-S 39 例, CCL 34 例) であった。

そのうち、単独感染が 67 例、2 種の混合感染が 6 例であった。単独感染における起炎菌としては、*H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* が多く分離されていた。各菌種の分離頻度に関して両群間に有意差は認められなかった (Table 9)。起炎菌のうち薬剤感受性試験が実施されたものは 79 株中 19 株であった。7432-S および CCL の MIC 分布に関して両群間に有意な偏りは認められなかった (Fig. 3)。

3. 小委員会判定による臨床効果

1) 全症例および疾患別臨床効果

有効性評価対象 145 例における小委員会による判定結果を Table 10 に示した。慢性気道感染症全例の臨床効果は 7432-S 群では 71 例中、著効 3 例、有効 48 例、やや有効 10 例、無効 10 例で著効と有効を合わせた有効

Signs and symptoms	Days	No. of patients		Improvement rate (%)						Statistical test	
		7432-S	CCL	0	20	40	60	80	100		
Body temperature	3	46	45					●			NS
	5	46	44					○ ●			NS
	7	48	42					● ○			NS
	14	35	32					● ○			NS
Cough	3	65	67			● ○					NS
	5	64	65					○ ●			NS
	7	69	69					○ ●			NS
	14	51	52					○ ●			NS
Volume of sputum	3	58	65		● ○						NS
	5	57	64				●	○			NS
	7	61	68				●	○			NS
	14	45	52					● ○			NS
Property of sputum	3	62	64				●				NS
	5	55	55					○ ●			NS
	7	59	61					○ ●			NS
	14	42	33					○ ●			NS
Dyspnea	3	27	20			○ ●					NS
	5	28	20					○ ●			NS
	7	31	22					○ ●			NS
	14	22	16					● ○			NS
Chest pain	3	12	10		●				○		p*=0.0294
	5	11	9			●			○		NS
	7	11	10						○ ●		NS
	14	11	8						○ ●		NS
Rales	3	43	42		○	●					NS
	5	39	40			○ ●					NS
	7	55	50				○ ●				NS
	14	41	40					○ ●			NS
ESR	3	17	15		●			○			NS
	5		2					○			-
	7	36	40				○ ●				NS
	14	29	31					○ ●			NS
CRP	3	22	19			○ ●					NS
	5		3					○			-
	7	49	51				● ○				NS
	14	41	41				●	○			p*=0.0476
WBC	3	16	16			○ ●					NS
	5		1						○		-
	7	38	38					●			NS
	14	27	33					● ○			NS

● 7432-S

○ CCL

Fig. 4. Improvement of signs and symptoms.

Table 16. Clinical efficacy judged by physicians

Drug	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
		Excellent	Good	Fair	Poor		Wilcoxon ranksum test	Exact probability on (Excellent+Good)
7432-S	71	8	42	15	6	70.4	NS Z = -0.1720 p = 0.8634	NS p = 1.0000
CCL	74	6	46	18	4	70.3		

Table 17. Side effects judged by committee

Item	7432-S	CCL	Statistical test
No. of patients	83	83	
No. of patients with side effects (%)	6 (7.2%)	7 (8.4%)	NS p = 1.0000
Severity			
Mild		3	NS p = 0.1923
Moderate	6	4	
Severe			
Side effects			
Fever	1	1	
Nausea		1	
Angular stomatitis		1	
Stomach discomfort		1	
Stomach discomfort+	1		
Loss of appetite			
Stomach ache+	1		
Diarrhea			
Abdominal pain+		1	
Diarrhea			
Diarrhea	2	2	
Fatigue	1		

率（以下有効率と略）は71.8%であった。CCL投与群では74例中、著効2例、有効51例、やや有効11例、無効10例で有効率は71.6%であった。両群間に有意差は認められなかった。なお、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支炎拡張症の感染時等の疾患別臨床効果でも両群間に有意差は認められなかった（Table 10, 11）。

2) 重症度別、基礎疾患・合併症別、先行抗菌剤、併用薬の有無別臨床効果

小委員会判定による判定結果をTable 12に示した。

重症度別臨床効果では軽症例における有効率は7432-Sが68.3%、CCLが72.1%であり、両群間に有意差は認められなかった。また、中等症における有効率（7432-S 100.0%、CCL 66.7%）に関しても両群間に有意差は認められなかった。

基礎疾患・合併症の有無別臨床効果に関しては両群間に有意差は認められなかった。先行抗菌剤の有無別、併用薬の有無別臨床効果に関しても両群間に有意差は認められなかった。

3) 起炎菌別臨床効果

Table 18. Abnormal laboratory findings judged by committee

Item	7432-S	CCL	Statistical test
No. of patients	79	75	
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	7 (8.9%)	10 (13.3%)	NS p=0.4455
Abnormal laboratory findings			
WBC↓・GOT↑		1	
Eosinophilia	4	3	
Eo.↑・GOT↑・GPT↑・AL-P↑		1	
GOT↑	1	1	
GOT↑・GPT↑		3	
Bilirubin↑	1	1	
BUN↑	1		

起炎菌別臨床効果を Table 13 に示した。S. pneumoniae, H. influenzae, グラム陽性菌, グラム陰性菌のいずれの区分でみても両群間に有意差は認められなかった。

4. 細菌学的効果

起炎菌と確定された 73 症例についての細菌学的効果を Table 14 に示した。7432-S の消失率は 76.9% (30/39 例), CCL の消失率は 64.7% (22/34 例) であったが、両群間に有意差は認められなかった。

起炎菌別にみた両薬剤の細菌学的効果を Table 15 に示した。S. pneumoniae, H. influenzae, グラム陽性菌, グラム陰性菌のいずれの区分でみても両群間に有意差は認められなかった。

5. 症状・所見および臨床検査成績の推移, 改善度
両薬剤投与群間の臨床症状・所見および臨床検査成績の推移ならびに改善度を投与 3 日目, 5 日目, 7 日目および 14 日目の 4 時点で比較検討し, その成績を Fig. 4 に示した。

1) 臨床症状・所見の推移および改善度

臨床症状・所見に関しては, 体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音についてその推移および改善度を比較検討した。投与 3 日目における胸痛の改善度において 7432-S 33.3%, CCL 80.0% で CCL が有意に高い成績を示したが, その他の項目においては両群間に有意差は認められなかった。

2) 臨床検査成績の推移および改善度

赤沈, CRP および白血球についてその推移および改善度を比較検討した。投与 14 日目における CRP の改善度について, 7432-S が 58.5%, CCL が 78.0% で

CCL の改善度が有意に高かった。

その他の項目については両群間に有意差は認められなかった。

6. 主治医判定による臨床効果

有効性評価対象 145 例 (7432-S 71 例, CCL 74 例) について, 主治医判定による臨床効果を比較した。7432-S は著効 8 例, 有効 42 例, やや有効 15 例, 無効 6 例で有効率 70.4%, CCL は著効 6 例, 有効 46 例, やや有効 18 例, 無効 4 例, 有効率 70.3% で両群間に有意差は認められなかった (Table 16)。

7. 副作用および臨床検査値異常

1) 副作用

副作用評価対象 166 例 (7432-S 83 例, CCL 83 例) において, 7432-S に 6 例 (7.2%), CCL に 7 例 (8.4%) に認められたが (Table 17), 両群間に有意差は認められなかった。7432-S の 6 例の内訳は発熱 1 例, 胃部不快感+食欲不振 1 例, 胃痛+下痢 1 例, 下痢 2 例, 全身倦怠感 1 例でいずれも中等症で, 転帰では治癒または改善を示した。CCL の 7 例も発熱 1 例, 下痢 2 例, 腹痛+下痢 1 例などで, 軽症又は中等症で転帰は 1 例の不明を除き全例治癒した。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値評価対象 154 例 (7432-S 79 例, CCL 75 例) において, 7432-S 7 例 (8.9%), CCL 10 例 (13.3%) に認められたが, 両群間に有意差は認められなかった (Table 18)。

臨床検査値異常の内訳は, 7432-S は好酸球増多 4 例, GOT 上昇 1 例, 総ビリルビン上昇 1 例, BUN 上昇 1 例であり, CCL は好酸球増多 3 例, GOT+GPT の上

Table 19. Usefulness evaluated by committee

Drug	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical test	
		Very useful	Useful	Slightly useful	Useless		Wilcoxon ranksum test	Exact probability on usefulness
7432-S	73	3	46	11	13	67.1	NS Z=0.0922 p=0.9265	NS p=1.0000
CCL	74	2	49	13	11	68.0		

Table 20. Usefulness evaluated by physicians

Drug	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical test	
		Very useful	Useful	Slightly useful	Useless		Wilcoxon ranksum test	Exact probability on usefulness
7432-S	73	8	37	14	14	61.6	NS Z=0.3713 p=0.7104	NS p=0.4930
CCL	74	5	45	13	11	67.6		

昇3例等であった。

8. 小委員会判定による有用性

小委員会により取り決められた判定基準 (Table 2) により判定された有用性は、7432-S で非常に満足3例、満足46例、やや満足11例、不満13例で満足以上の有用率は67.1%であった。一方、CCLの有用率は68.0%であったが、両群間に有意差は認められなかった (Table 19)。

9. 主治医判定による有用性

主治医判定による有用率は7432-S で61.6%、CCL で67.6%で両群間に有意差は認められなかった (Table 20)。

III. 考 察

近年のセフェム系抗生物質の開発はめざましく、特に注射剤において著しいものがある。つまり、抗菌スペクトルの拡大や抗菌力の増強により、重症例や難治性の感染症に優れた臨床成績をあげている¹¹⁾。一方、経口剤は、軽、中等症の外來患者を中心に使用されており、抗菌力が強く、吸収も優れたものが開発され、その種類も増加している。

経口用のセフェム系抗生物質は、原体吸収性のものとして、cefalexin, cefradine, cefatrizine, cefaclor,

cefroxadine, cefadroxil, cefixime, プロドラッグとして cefuroxime axetil, cefteram pivoxil, cefpodoxime proxetil, cefotiam hexetil 等があり、最近は経口吸収に優れ、抗菌力の強い薬剤の開発がなされている。

7432-S は塩野義製薬研究所で開発された新しい経口用セフェム系抗生物質で、広範囲のグラム陰性菌および一部のグラム陽性菌に対して抗菌活性を有し、特に *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* 等のグラム陰性菌に極めて強い抗菌力を有している。経口吸収が優れ、血中濃度は100 mg, 200 mg 投与時の Cmax が各々 5.6 μg/ml, 11.6 μg/ml で類縁他剤の中でも最も優れた部類に入るものである^{14, 15)}。また、動物による毒性試験^{5~7)}、抗原性試験¹²⁾、臨床第1相⁹⁾、第2相試験でも高い安全性が認められている⁹⁾。今回、慢性気道感染症に対する7432-Sの有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、CCLを対照薬とする二重盲検法による比較検討を行った。対照薬のCCLは、現在市販され呼吸器感染症に汎用されていて、その有用性が確認されており、これまで慢性気管支炎あるいは気管支炎を対照とした比較試験の対照薬として有効性も、安全性および有用性が高く評価されている^{13~17)}。

7432-Sの一般臨床試験(第2相試験)の成績は第

35 回日本化学療法学会西日本支部総会で報告された⁹⁾。慢性呼吸器感染症に対する全体の有効率は 70.8% (119/168 例) であった。1 日投与量別臨床効果では 300 mg が 70.5% (55/78 例)、400 mg が 69.1% (56/81 例) であり、200 mg と 600 mg は症例数が各々 4 例と 5 例と少なく正確な評価ができなかった。

7432-S の用量の設定は、1 日投与量別の臨床効果が 1 回 100 mg、1 日 3 回 (300 mg 分 3) 投与群と 1 回 200 mg、1 日 2 回 (400 mg 分 2) 投与群とが上記のように有効率ではほぼ同等であったが、起炎菌別細菌学的効果の結果からは 400 mg 分 2 投与群のほうが *S. pneumoniae* の除菌率が高く、菌交代も少なかったので、1 回投与量をもとめることに主眼を置いて、1 回 200 mg 1 日 2 回投与の 1 日 400 mg の用量に決定した。

一方、CCL の用量は、過去の対照薬に用いられた時は通常用量の 750 mg (分 3) であったが、呼吸器感染症や、重症の場合あるいは分離菌の感受性の低い場合には 1 日量 1500 mg 投与することが多く、さらに最近の慢性気道感染症の薬効比較試験で大泉ら¹⁰⁾、柴ら¹¹⁾が CCL の 1 日投与量を 1500 mg で比較検討を実施しているので、それらを参考にして本試験における CCL の用量を 1500 mg (分 3) とした。

今回の試験において、薬剤が投与された症例は合計 170 例 (7432-S 85 例、CCL 85 例) であったが、小委員会による判定の結果、有効性評価対象は 145 例 (7432-S 71 例、CCL 74 例) で 25 例が不採用となった。この不採用症例については両群間に有意な偏りは認められず、また、有効性評価対象例の各背景因子、つまり診断名、性、年齢、体重、重症度、基礎疾患・合併症、先行抗生剤、併用薬の有無、試験開始時の症状所見、臨床検査値、起炎菌および感受性分布のすべてについて両群間の有意な偏りは認められなかった。

小委員会判定による臨床効果は 7432-S 71.8%、CCL 71.6% であり、両群間に有意差は認められず、主治医判定による臨床効果も 7432-S 70.4%、CCL 70.3% で両群間に有意差は認められなかった。また、疾患別臨床効果、重症度別、基礎疾患・合併症の有無別等の臨床効果の層別解析についても有効率において両群間に有意差は認められなかった。すなわち、慢性気道感染症における 7432-S 400 mg 分 2 投与群と CCL 1500 mg 分 3 投与群において、両者の臨床効果はほとんど同等であり、起炎菌が確定された 73 例についての細菌学的効果では、7432-S の菌消失率は 76.9%、CCL のそれは 64.7% で 7432-S の方が菌消失率は高かった。起炎菌の中で最も検出率の高かった *H. influenzae* の菌消失

率をみると、7432-S は 70.8% (17/24 例)、CCL 84.7% (11/17 例) とやや 7432-S が高かったものの、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

臨床症状・所見および臨床検査成績の推移ならびに改善度において、投与 3 日目における胸痛の改善度および投与 14 日目における CRP の改善度が CCL に有意に高かったが、その他の項目ではすべて両群間に有意差は認められなかった。

安全性では、副作用評価対象 166 例中、7432-S は 6 例 (7.2%)、CCL 7 例 (8.4%) に副作用が認められたが、両群間に有意差は認められなかった。7432-S の副作用の内訳は発熱、全身倦怠感、胃腸症状などであり、他の経口セフェム系抗生物質と類似したものであった。臨床検査値異常は 154 例中、7432-S 7 例 (8.9%)、CCL 10 例 (13.3%) に認められたが、両群間に有意差はなく、7432-S の異常の内訳は好酸球増多、GOT 上昇、総ビリルビン上昇、BUN 上昇であり、これも他の経口セフェム系抗生物質と同様なものであった。

有効性、安全性を勘案した有用性の検討では、小委員会判定で 7432-S の有用率は 67.1%、CCL は 68.0%、主治医判定でも 7432-S 61.6%、CCL 67.6% であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

以上の臨床成績から、慢性気道感染症に対して 7432-S の 1 日 400 mg (分 2) 投与群と CCL 1 日 1500 mg (分 3) 投与群とはほぼ同様な結果が得られ、安全性も高く、7432-S は CCL と同様に有用な薬剤であることが確認された。

文 献

- 1) 五島嵯智子, 小川正俊, 金子康子, 桑原省吾: 新規経口セフェム剤 7432-S に関する細菌学研究. *Chemotherapy* 37 (S-1): 1~20, 1989
- 2) 横田 健, 鈴木映子, 新井京子: 7432-S の試験管内抗菌力, ペニシリン結合蛋白に対する親和性, および血清補体とマウス培養マクロファージとの協力的殺菌作用. *Chemotherapy* 37 (S-1): 33~43, 1989
- 3) 永田 弘, 他: 新規経口セフェム系抗生物質 7432-S の *in vitro* 抗菌作用. *Chemotherapy* 37 (S-1): 701~722, 1989
- 4) 三和秀明, 堀 賢司, 松浦真三: 7432-S の *in vivo* 抗菌作用. *Chemotherapy* 37 (S-1): 723~729, 1989
- 5) 小林文彦, 他: 7432-S および trans 体のラット、イヌにおける急性毒性試験。

- Chemotherapy 37 (S-1) : 804~815, 1989
- 6) 小林文彦, 他 : Cephem 系経口抗生物質 7432-S (Ceftibuten) のラットにおける 1 ヶ月亜急性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1) : 816~832, 1989
 - 7) 矢原 功, 他 : セフェム系経口抗生物質 7432-S (Ceftibuten) のラットにおける 6 ヶ月慢性毒性試験。Chemotherapy 37 (S-1) : 919~944, 1989
 - 8) NAKASHIMA, M. et al : Phase I clinical studies of 7432-S, a new oral cephalosporin : Safety and pharmacokinetics. J. Clin. Pharmacol. 28 : 246~252, 1988
 - 9) 第 35 回日本化学療法学会 西日本支部総会, 新薬シンポジウム, 7432-S。鹿児島, 1987
 - 10) 日本化学療法学会 : 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29 : 76~79, 1981
 - 11) 原 耕平, 山口恵三, 河野 茂 : β ラクタム剤。内科 59 (6) : 1081~1086, 1987
 - 12) 原田 稔, 永田雅史, 渡辺 昭, 竹内三津男 : Cephem 系経口抗生物質 7432-S の免疫学的性質。Chemotherapy 37 (S-1) : 1127~1139, 1989
 - 13) 原 耕平, 他 : 慢性気道感染症に対する Enoxacin (AT-2286) と Cefaclor の薬効比較試験。感染症学雑誌 58 : 1046~1072, 1984
 - 14) 小林宏行, 他 : 慢性気道感染症に対する BAY 09867 (Ciprofloxacin) と Cefaclor の薬効比較試験。Chemotherapy 34 : 1011~1037, 1986
 - 15) 小林宏行, 他 : 慢性気道感染症に対する T-2588 と Cefaclor の薬効比較試験。感染症学雑誌 60 : 1052~1077, 1986
 - 16) 今野 淳, 他 : 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。Chemotherapy 34 : 1150~1183, 1986
 - 17) 今野 淳, 他 : 細菌性気道感染症に対する Cefuroxime axetil と Cefaclor の二重盲検比較検討。Chemotherapy 35 : 435~461, 1987
 - 18) 大泉耕太郎, 他 : 細菌性肺炎に対する S6472, Cefaclor と Amoxicillin の二重盲検法による臨床評価の比較。Jap. J. Antibiot. 39 : 853~887, 1986
 - 19) 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。第 36 回日本化学療法学会総会, 神戸, 1988

COMPARATIVE CLINICAL STUDY OF 7432-S (CEFTIBUTEN)
AND CEFACLOR IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT
INFECTIONS BY A DOUBLE-BLIND STUDY

MASARU NASU, AKIRA SAITOH, KOHTARO OHIZUMI, IZUMI HAYASHI,
HIROYUKI KOBAYASHI, KOHYA SHIBA, SHIGEKI ODAGIRI, FUMIO MIKI,
YOSHIHITO NIKI and ATSUSHI SAITOH
32-CL Committee Members

AKIRA SAITOH, MASUMI TOMIZAWA and ICHIRO NAKAYAMA
The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University,
School of Medicine and Related Hospital

YOHMEI HIRAGA
Department of Respiratory Disease, Sapporo General Hospital of Japanese Railways

KAZUO TAKEBE, KATSUHIRO OKAMOTO and MORIO SAGARA
The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University,
School of Medicine and Related Hospital

KIUOSHI KONNO, KOHTARO OHIZUMI, AKIRA WATANABE and SEIICHI AONUMA
Department of Internal Medicine, The Research Institute for
Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

TAMOTUS TAKISHIMA and SHIROH IDA
The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

IZUMI HAYASHI and KIKUO OHNUMA
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

MASAAKI ARAKAWA, KOHICHI WADA and HIDE TSUGU HIGUCHI
The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

OSAMU SEKINE and NOBUKI AOKI
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

MASATAKA KATSH, TSUGUZI OKUI, TOSHIO FUKUI, TOSHITO TOHGOH,
TAKANORI FUJITA, ATSUSHI AZISAWA and KEN KAWAI
Department of Internal Medicine, Kasumigaura Natinal Hospital and
Related Hospital

OTOHIKO KUNII, YASUO ONO, HAJIME NISHIYA,
TSUKOH OHTANI, TOSHIKI HAGA and SYUICHI SAWAMOTO
The Second Department of Internal Medicine, Teikyo University, School of Medicine,

YOSHIO UZUKA
Department of Internal Medicine, Teikyo University Ichihara Hospital

ATSUSHI SAITOH, JINGORO SHIMADA and KOHYA SHIBA
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

KIHACHIRO SHIMIZU, TEPPEI KUMADA, JUNICHI KATAHIRA and TOMOKO FUKADA
Department of Internal Medicine, Tokyo Woman's Medical College

HIROYUKI KOBAYASHI, SHIN KAWAI and HIROSHI OSHITANI
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

TATSUO KATOH and HIDEO MOGAMI
Department of Internal Medicine, Tokyo Kosei-Nenkin Hospital

KAORU SHIMADA, YASUYUKI SANO and YASUFUMI MIYAMOTO
Department of Internal Medicine, Institute of Medical Science,
University of Tokyo and Related Hospital

TAKASHI INAMATSU and MAKIKO FUKAYAMA
Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

JUNZABURO KABE and KOHICHIRO KUDO
Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

HIDEO IKEMOTO, KAZUYOSHI WATANABE, TSUNEO HAMAMOTO
and MAYUMI TAKAHASHI
The Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

HIROICHI TANIMOTO, YOSHITAKA NAKAMORI, NAHIKO CHONABAYASHI
and TATSUO NAKATANI
Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

TAKAO OHKUBO, AKIRA ITOH, HIROTADA IKEDA,
MASANORI MATSUMURA, MASANORI RI and TAKAAKI MIWA
The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

SHICEKI ODAGIRI, KANEO SUZUKI, KOU MUROHASHI,
HIROSHI TAKAHASHI, HIROYUKI NUMATA and YUUI WATANUKI
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and
Respiratory Disease Center

KAORU OHYAMA
Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

FUMIO MIKI
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

RINZOH SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI and YOSHIHISA NAKAGAWA
Division of Respiratory Disease, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

YOSHIRO SAWAE and YUKIO KUMAGAI
The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

HOZUMI YAMADA and OSAMU KATOH
Department of Internal Medicine, Saga Medical School

KOHEI HARA, MASAKI HIROTA, KEIZO YAMAGUCHI, SIGERU KOHNO,
YASUMASA DOUTSU, AKIRA YASUOKA, KAZUO SASAYAMA, HIROSHI YAMADA,
TOSHIKI HAYASHI, YOICHI INOUE and MASAFUMI HAYASHIDA
The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,
School of Medicine and Related Hospitals

KEIZOH MATSUMOTO, HARUMI SHISHIDO, TSUYOSHI NAGATAKE,
MASAKAZU TAKASUGI and YOSHIKI UTSUNOMIYA
Department of Internal Medicine, Institute for Tropical Medicine, Nagasaki University

MASARU NASU, HIDEAKI SHIGENO, JUN GOTOH and TAKAYOSHI TASHIRO
The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita 1-1506,
1-1506, Idaigaoka, Hazamacho, Oita-gun, Oita pref., 879-56, Japan

ATSUSHI SAITOH, YOSHITERU SHIGENO, TSUYOSHI UEHARA and YUEI IRABU
The First Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus, School of Medicine

MITSUYOSHI NAKASHIMA
Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

We conducted a comparative double-blind study of 7432-s (ceftibuten), a new oral cephem antibiotic, and cefaclor (CCL) to evaluate the efficacy, safety and usefulness of both drugs in the treatment of chronic respiratory tract infections.

7432-S was given orally at a daily dosage of 400 mg, and CCL at a daily dosage of 1500 mg for 14 days.

The following results were obtained :

1) Of the total 170 patients (85 in the 7432-S group, 85 in the CCL group), 145 were evaluated for efficacy by the committee members (71 in the 7432-S group, 74 in the CCL group).

No significant difference was noted between the two drug groups with respect to the exclusion/dropout percentage, or patient background.

2) The clinical efficacy rate judged by the committee members was 71.8% for the 7432-S group and 71.6% for the CCL group, with no significant difference between the two drug groups. Nor was any significant difference noted between the two drug groups in the response rate as judged by the physicians. Bacteriologically, the elimination rate was 76.9% (30/39 strains) for the 7432-S group and 64.7% (22/34 strains) for the CCL group, with no significant difference between the groups.

3) As for the incidence of adverse reactions or abnormal laboratory findings, there was also no significant difference between the groups.

4) The usefulness rate judged by the committee members was 67.1% for the 7432-S group and 68.0% for the CCL group, with no significant difference between the groups. Nor was any significant difference noted in the evaluation of usefulness as judged by the physicians.

These results demonstrated that 7432-S administered at a daily dosage of 400 mg (in two divided portions) was as useful as CCL at a daily dosage of 1500 mg (in three divided portions) in the treatment of chronic respiratory tract infections.