

慢性気管支炎に対する cefetamet pivoxil の臨床用量設定試験

- | | |
|---|--|
| 松本文夫 ^{a)} ・今井健郎
神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科* | 高頭正長・星野重幸
厚生連中央総合病院内科 |
| 齋藤玲
北海道大学医療技術短期大学部 | 武田元
長岡赤十字病院内科 |
| 富澤磨須美
札幌北辰病院内科 | 大山馨
五省会西能病院内科 |
| 平賀洋明・大道光秀
札幌鉄道病院呼吸器内科 | 三木文雄 ^{b)}
多根病院 |
| 田村昌士・小西一樹・小林仁
岩手医科大学第三内科 | 副島林造 ^{b)} ・沖本二郎
川崎医科大学呼吸器内科 |
| 大泉耕太郎 ¹⁾ ・渡辺彰
東北大学抗酸菌病研究所内科 | 松島敏春・木村丹
川崎医科大学附属川崎病院内科 |
| 今野淳
東北中央病院内科 | 原耕平 ^{b)} ・道津安正
古賀宏延・河野茂
長崎大学医学部第二内科 |
| 荒井秀夫
宮城野病院内科 | 矢次正東・平谷一人
長崎県立成人病センター多良見病院内科 |
| 林泉 ²⁾
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科 | 河野謙治・石崎驍
五島中央病院内科 |
| 中田紘一郎・野口昌幸
蝶名林直彦・中谷龍王
虎の門病院呼吸器科 | 松本慶蔵・田中宏史
長崎大学熱帯医学研究所内科 |
| 小林宏行 ^{b)} ・武田博明・押谷浩
杏林大学医学部第一内科 | 那須勝・後藤陽一郎
後藤純・重野秀明
大分医科大学第二内科 |
| 可部順三郎・工藤宏一郎
国立病院医療センター呼吸器科 | 斎藤厚・重野芳輝・伊良部勇栄
琉球大学医学部第一内科 |
| 小田切繁樹・鈴木周雄
神奈川県立循環器呼吸器病センター | 小川暢也 ^{c)}
愛媛大学医学部薬理学教室 |
| 滝澤茂夫
聖隷三方原病院呼吸器科 | ¹⁾ 現 久留米大学医学部第一内科 |
| 荒川正昭・和田光一
新潟大学医学部第二内科 | ²⁾ 現 財団法人癌研究会附属病院 |
| 関根理 ³⁾ ・青木信樹
信楽園病院内科 | ³⁾ 現 水原郷病院 |
| 鈴木康稔
水原郷病院内科 | ⁴⁾ 論文執筆者, 判定委員会委員 |
| | ⁵⁾ 判定委員会委員 |
| | ⁶⁾ コントローラー |

新しく開発された経口用セフェム系抗生物質である cefetamet pivoxil (CEMT-PI) について、呼吸器感染症に対する臨床用量設定試験を多施設共同研究により実施した。慢性気管支炎の急性増悪症を対象として、CEMT-PI の 1 日投与量は 500 mg (分 2)、750 mg (分 3) および 1,000 mg (分 2) の 3 群とし、封筒法により比較検討したところ、委員会判定では以下の成績を得た。

1) 有効率は 500 mg 群 61.8 % (21/34)、750 mg 群 67.6 % (23/34)、1,000 mg 群 72.7 % (24/33) であり、3 群間に有意の差は認められなかった。

2) 細菌学的効果は 500 mg 群 81.3 % (13/16)、750 mg 群 78.6 % (11/14)、1,000 mg 群 66.7 % (8/12) の消失率であり、3 群間に有意の差は認められなかった。なお、起炎菌が *Staphylococcus aureus* および *Pseudomonas aeruginosa* である症例を除くと、菌の消失をみた症例数はおのおの 13 例中 11 例、12 例中 10 例、8 例中 7 例であり、3 群間に有意の差は認められなかった。

3) 副作用は消化器症状が主で、特に重篤なものはなく、発現率は 500 mg 群 11.1 % (4/36)、750 mg 群 2.8 % (1/36)、1,000 mg 群 2.7 % (1/37) であり、3 群間に有意の差は認められなかった。

4) 有用性については、500 mg 群 61.8 % (21/34)、750 mg 群 67.6 % (23/34)、1,000 mg 群 72.7 % (24/33) の有用率であり、3 群間に有意の差は認められなかった。

以上の結果より、CEMT-PI の慢性気管支炎の急性増悪症に対する投与量は、安全性に問題なく、臨床的に最も有効率が高値であった 1 日 1,000 mg 朝・夕分 2 が妥当と考えられた。

Key words: Cefetamet pivoxil, CEMT-PI, 慢性気管支炎, 臨床用量設定試験, 比較試験

Cefetamet pivoxil (CEMT-PI) は日本ロシュ株式会社で開発中の経口用セファロsporin 剤で、経口投与後 2 位のピバロイルオキシメチル基が腸管壁の非特異的エステラーゼにより脱エステル化されることにより抗菌活性を有する cefetamet (CEMT) となる pro-drug である。CEMT は *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* などのグラム陽性菌, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* などのグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルを有しており、各種 β -lactamase にも安定である¹⁻³⁾。また CEMT-PI を 500 mg 単回経口投与したときの最高血中濃度は 6.06 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期は 1.56 時間であり、食前投与と食後投与では食後投与の方が吸収が良いという成績が得られている⁴⁾。本剤の初期臨床第 2 相試験では呼吸器感染症 37 例に 1 日 500~1,000 mg が投与され、81.1 % (30/37) の有効率が得られ、細菌学的効果では *S. pneumoniae* に対しては 5 株中 3 株消失、*H. influenzae* に対しては分離された 7 株すべてが消失と良好な成績が得られ、内科領域感染症に対する有用性が示唆された。今回我々は本剤の呼吸器感染症に対する適投与量を検討する目的で、対象を慢性気管支炎の急性増悪症に限定して、500 mg/日 (分 2)、750 mg/日 (分 3)、1,000 mg/日 (分 2) の 3 群間の比較試験を実施したので、その結果を報告する。なお本試験は

1988 年 2 月より 1989 年 8 月まで実施したものである。

1. 試験方法

1. 対象

慢性気管支炎の急性増悪患者を対象とした。ただし、気管支拡張症、肺気腫、肺腺維症、気管支喘息、び慢性汎細気管支炎などが明らかに主病変であるものは除き、原則として 16 歳以上 70 歳以下の中等ないし軽症例で、感染症としての症状、所見の明確な患者を対象とし、入院・外来、性別は問わないものとした。また、経口投与では効果が期待できない重症感染症、重篤な基礎疾患を有する患者、重篤な肝・腎機能障害を有する患者、本剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつある患者、アレルギーの既往を有する患者、妊婦等および *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌と判明している患者、その他主治医が不適当と判断した患者は対象から除外した。

2. 患者の同意

本試験の実施に際しては、あらかじめ患者に試験内容を説明し、各施設の実情に応じて文書または口頭で同意を得た。

3. 試験薬剤および投与量

試験薬剤には 1 錠中に CEMT-PI 250 mg (力価: 194 mg) を含有するフィルムコート錠を使用し、下記

の3用量群とした。

- 500 mg 群：1回 250 mg，1日2回（朝・夕）
- 750 mg 群：1回 250 mg，1日3回（朝・昼・夕）
- 1,000 mg 群：1回 500 mg，1日2回（朝・夕）

投与時期は本剤の臨床第1相試験成績⁴⁾を勘案し、食後投与とした。なお、CEMT-PI錠は日本ロシユ株式会社より提供を受けた。

4. 試験方法および薬剤の割り付け

試験方法は封筒法による無作為割り付け群間比較試験法とした。また試験薬剤は6症例分を1組とし、コントローラーが各組ごとに500 mg 群，750 mg 群，1,000 mg 群が各々同数になるように無作為割り付けを行った後、各研究施設に配布した。各研究施設では主治医が対象患者を選定した後、封筒の組番の若い順に開封し、封筒内の投薬指示票に従い薬剤を投与するものとした。ただし、一旦開封した後は投与量あるいは患者を変更しないこととした。

5. 投与期間

投与期間は原則として7日間とした。ただし重篤な副作用または臨床検査値の異常変動が出現した場合、症状、所見の改善が認められない場合、除外すべき条件が投与開始後に判明した場合、患者が中止を申し出た場合、その他、主治医が投与中止を必要と認めた場合は主治医の判断で投与を中止することができるものとした。

6. 併用薬剤

試験実施中の併用禁止薬剤については、原ら⁵⁾の方法に従った。

7. 観察項目および臨床検査

(1) 症状・所見の観察

体温（1日2～4回測定）、咳嗽、喀痰（量、性状、血性）、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノ

ーゼなどを投与前、投与後3日、7日および何らかの理由により投与を中止する場合は中止時に観察し、原ら⁵⁾の方法に従い調査表に記載することとした。

(2) 細菌学的検査

投与前、3日目（必要に応じて）、7日目に各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を行い、起炎菌と推定される菌株については再同定とCEMTに対するMIC値の測定（日本化学療法学会標準法⁶⁾による）を東京総合臨床検査センター研究部で集中して実施した。

(3) 副作用

本試験開始後に生じた随伴症状についてはその症状、程度、発現日、処置、その後の経過等について可能な限り詳細に調査表に記載することとした。

(4) 臨床検査

臨床検査については原則として胸部レ線、赤沈、CRP、血液一般検査（赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球分画、血小板数）、肝機能検査（GOT、GPT、AL-P、LDH）、腎機能検査（総ビリルビン、BUN、血清クレアチニン）を投与前後に実施することとした。ただし、白血球数、赤沈、CRPについては3日目にも実施することとした。

8. 効果判定

(1) 委員会判定

試験終了後、判定委員会（松本文夫、小林宏行、三木文雄、副島林造、原 耕平）において、コントローラー立合のもと症例の取り扱いが協議された。症例の採否については個々の症例で解析対象としての適否を検討し、試験薬剤の評価を厳密に比較できるようにした。重症度は投与前の胸部レ線所見、臨床症状、検査所見などから重症、中等症、軽症の3段階に判定した。また、臨床効果は胸部レ線所見、臨床症状、検査所見の推移から著効、有効、やや有効、無効の4段階に、

Table 1. Criteria for usefulness

		Severity of side effects or grade of abnormal laboratory findings			
		none	mild	moderate	severe
Clinical efficacy	excellent	veryuseful	useful	slightlyuseful	useless
	good	useful	useful	slightlyuseful	useless
	fair	slightlyuseful	slightlyuseful	useless	useless
	poor	useless	useless	useless	useless
	unevaluable	unevaluable	unevaluable	useless	useless

細菌学的効果については投与前後の起炎菌の検索を行い得た症例を対象に、その消長ならびに交代菌の出現の有無により陰性化、減少または部分消失、不変、菌交代の4段階で判定した。また副作用および臨床検査値の異常変動は、基礎疾患の有無等患者の状態を考慮し、個々にその採否を決定するとともに重症度を軽度、

中等度、重度の3段階に、有用性については臨床効果と副作用および臨床検査値の異常変動の有無によりTable 1のクライテリアに従って、極めて有用、有用、やや有用、有用でない、判定不能の5段階で判定した。

(2) 主治医判定

主治医の判断により臨床効果は著効、有効、やや有

Table 2. Background of patients

Item		No. of cases	Dose			Statistical test
			500mg	750mg	1,000mg	
Sex	Male	66	20	21	25	NS
	Female	35	14	13	8	
Age	16~19	1	1	0	0	NS
	20~29	4	1	2	1	
	30~39	6	3	2	1	
	40~49	8	4	2	2	
	50~59	22	6	7	9	
	60~69	30	7	11	12	
	70~79	24	8	9	7	
	80~89	6	4	1	1	
Severity	Mild	79	27	26	26	NS
	Moderate	22	7	8	7	
Underlying disease	No	50	16	20	14	NS
	Yes	51	18	14	19	
Body temperature (°C)	<37	37	14	13	10	NS
	37~<38	33	9	11	13	
	38~<39	14	5	4	5	
	≥39	3	2	1	0	
	Unknown	14	4	5	5	
Volume of sputum	-	0	0	0	0	NS
	+	27	10	8	9	
	++	68	22	25	21	
	+++	6	2	1	3	
Appearance of sputum	M	3	0	2	1	NS
	PM	49	17	18	14	
	P	49	17	14	18	
WBC (/mm ³)	<8000	45	15	16	14	NS
	8000~<12000	32	13	10	9	
	12000~<20000	19	2	8	9	
	≥20000	3	3	0	0	
	Unknown	2	1	0	1	
ESR (mm/h)	<20	26	12	7	7	NS
	20~<40	26	6	13	7	
	40~<60	13	5	6	2	
	≥60	18	4	4	10	
	Unknown	18	7	4	7	
CRP	-	16	4	8	4	NS
	±	11	5	4	2	
	+	18	8	5	5	
	++	10	2	3	5	
	+++	11	6	1	4	
	>4+	31	8	12	11	
	Unknown	4	1	1	2	

NS : Not significant

効、無効の4段階、細菌学的効果は投与前後の起炎菌の検索を行い得た症例について、その消長ならびに交代菌の出現の有無により陰性化、減少または部分消失、不変、菌交代の4段階、安全性は副作用および臨床検査値の経過を勘案して、安全である、ほぼ安全である、やや問題がある、問題があるの4段階、そして有用性は臨床効果および安全性を勘案して、極めて有用、有用、やや有用、有用でない、使用すべきでないの5段階で判定することとした。また何らかの理由により判定が困難な場合は判定不能とした。

9. Key codeの開封および解析方法

判定委員会による判定が行われた後、症例の固定を行い、コントローラーによりkey codeが開封され、あらかじめ設定された検討項目についての解析を実施した。また解析はコントローラーの指導の下、日本ロシユ株式会社において実施された。検定はデータの尺度、性質に応じて分割表 χ^2 検定、Mann-WhitneyのU検定を用いた。有意水準は両側5%水準とした。また、1群10例未満の項目では百分率表示は省略した。

II. 成 績

1. 症例の内訳

判定委員会においてkey code開封前に総投与例112例(500 mg群36例, 750 mg群37例, 1,000 mg群39例)について採否が協議され、本試験においては起炎菌が*S. aureus*および*P. aeruginosa*である症例を含めて解析するもの、試験薬剤の上記両菌種に対する抗菌力を勘案し、臨床効果および細菌学的効果についてはこれら2菌種を除いた解析も併せて実施することとした。その結果有効性および有用性解析対象例は101例(500 mg群34例, 750 mg群34例, 1,000 mg群33例)、副作用解析対象例は109例(500 mg群36例, 750 mg群36例, 1,000 mg群37例)、臨床検査値の異常変動解析対象例は臨床検査が試験前後で実施された96例(500 mg群31例, 750 mg群33例, 1,000 mg群

32例)であった。有効性および有用性解析対象から除外した11例(500 mg群2例, 750 mg群3例, 1,000 mg群6例)についての除外理由は対象外疾患、重複投与、服薬不完全、感染所見不明確、臨床経過観察が不十分な例、初回以後来院しなかった症例であった。副作用解析対象から除外した3例(750 mg群1例, 1,000 mg群2例)はいずれも初回以後来院しなかった症例であった。

2. 患者背景因子の検討

有効性の解析対象となった症例の背景因子をTable 2に示した。各群とも60歳以上の患者が過半数を占めていた。背景因子において有意な偏りは認められず、表示した以外の体重、入院・外来の別、他の抗菌性薬剤による前治療の有無、試験開始前の症状(咳嗽、喀痰の血性、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ)の程度などにも以後の検討に際して問題となるような偏りはなく、3群とも均質な群を形成していたものと考えられた。

3. 効果判定

(1) 委員会判定

1) 臨床効果

委員会判定による臨床効果をTable 3に示した。有効率(著効+有効)は500 mg群61.8% (21/34)、750 mg群67.6% (23/34)、1,000 mg群72.7% (24/33)であり、1,000 mg群の有効率が500 mg群、750 mg群に比較して高値であったが、有意な差ではなかった。有効率の差および95%信頼区間は500 mg群と750 mg群では-5.9% (-28.6~16.8%)、750 mg群と1,000 mg群では-5.1% (-26.9~16.8%)、500 mg群と1,000 mg群では-11.0% (-33.3~11.3%)であった。また、*S. aureus*、*P. aeruginosa*感染例(12例)を除いた時の有効率は500 mg群63.3% (19/30)、750 mg群73.3% (22/30)、1,000 mg群72.4% (21/29)であり、3群間に有意な差は認められなかった。投

Table 3. Clinical efficacy evaluated by committee

Dose	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test		
		excellent	good	fair	poor		U test	χ^2 test	
all cases	500mg	34	1	20	6	7	61.8	NS	NS
	750mg	34	1	22	7	4			
	1,000mg	33	0	24	5	4			
except cases infected with <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	500mg	30	1	18	5	6	63.3	NS	NS
	750mg	30	1	21	5	3			
	1000mg	29	0	21	4	4			

NS: not significant

与前の重症度または起炎菌による層別解析を Table 4, 5 に示した。投与前の重症度が軽症の 79 例において有効率は 500 mg 群 59.3 % (16/27), 750 mg 群 65.4

% (17/26), 1,000 mg 群 73.1 % (19/26) と 1,000 mg 群の有効率が他の 2 群に比較して高値であったが、有意な差ではなかった。一方、中等症の 22 例では 500 mg

Table 4. Clinical efficacy by severity evaluated by committee

Severity	Dose	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			excellent	good	fair	poor		U test	χ^2 test
Mild	500mg	27	1	15	5	6	59.3	NS	NS
	750mg	26	0	17	5	4	65.4		
	1,000mg	26	0	19	5	2	73.1		
Moderate	500mg	7	0	5	1	1		NS	NS
	750mg	8	1	5	2	0			
	1,000mg	7	0	5	0	2			

NS : not significant

Table 5. Clinical efficacy against causative organisms evaluated by committee

Causative organism		Dose	No. of cases	Clinical efficacy				Statistical test	
				excellent	good	fair	poor		
Gram positive	<i>Staphylococcus aureus</i>	500mg	2	0	2	0	0	—	
		750mg	3	0	1	1			
		1,000mg	1	0	1	0			
Gram positive	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	500mg	4	0	2	1	1	—	
		750mg	4	1	2	1	0		
		1,000mg	3	0	2	0	1		
Mono-microbial infection	<i>Branhamella catarrhalis</i>	500mg	2	1	1	0	0	—	
		750mg	2	0	2	0	0		
		1,000mg	2	0	2	0	0		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	500mg	1	0	1	0	0	—	
		750mg	0	0	0	0	0		
		1,000mg	1	0	1	0	0		
	Gram negative	<i>Haemophilus influenzae</i>	500mg	5	0	3	2	0	—
			750mg	3	0	3	0	0	
			1,000mg	3	0	2	0	1	
	Gram negative	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	500mg	0	0	0	0	0	—
			750mg	1	0	0	1	0	
			1,000mg	1	0	1	0	0	
Gram negative	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	500mg	1	0	1	0	0	—	
		750mg	0	0	0	0	0		
		1,000mg	0	0	0	0	0		
Sub-total		500mg	15	1 (6.7)	10 (73.3)	3	1	NS	
		750mg	13	1 (7.7)	8 (69.2)	3	1		
		1,000mg	11	0	9 (81.8)	0	2		
Poly-microbial infection		500mg	2	0	0	1	1	—	
		750mg	3	0	2	0	1		
		1,000mg	3	0	2	1	0		
Total		500mg	17	1 (5.9)	10 (64.7)	4	2	NS	
		750mg	16	1 (6.3)	10 (68.8)	3	2		
		1,000mg	14	0	11 (78.6)	1	2		

NS : not significant

群 7 例中 5 例有効, 750 mg 群 8 例中著効 1 例, 有効 5 例, 1,000 mg 群 7 例中 5 例有効であり, 3 群間に有意な差は認められなかった。また, 投与前に起炎菌の確定できた 47 例についての感染の形態別では単独菌感染 39 例の有効率は 500 mg 群 73.3% (11/15), 750 mg 群 69.2% (9/13), 1,000 mg 群 81.8% (9/11) と 1,000

Table 6. Bacteriological effect evaluated by attendant committee

Dose		No. of cases	Bacteriological effect					Eradication rate (%)	Statistical test	
			eradicated	replaced	decreased	unchanged	unknown*		U test	χ^2 test
all cases	500mg	34	11	2	0	3	18	81.3	NS	NS
	750mg	34	10	1	0	3	20	78.6		
	1,000mg	33	8	0	1	3	21	66.7		
except cases infected with <i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	500mg	30	9	2	0	2	17		NS	NS
	750mg	30	9	1	0	2	18			
	1,000mg	29	7	0	0	1	21			

NS : not significant * : excluded from calculation of eradication rate and statistical test

Table 7. Bacteriological effect against causative organisms evaluated by committee

Causative organisms		Dose	No. of strains	Bacteriological effect		Statistical test
				eradicated	unchanged	
Gram positive	<i>Staphylococcus aureus</i>	500mg	2	2	0	—
		750mg	1	1	0	
		1,000mg	1	1	0	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	500mg	5	5	0	NS
		750mg	6	4	2	
		1,000mg	5	3	2	
Sub-total	500mg	7	7	0	NS	
	750mg	7	5	2		
	1,000mg	6	4	2		
Gram negative	<i>Branhamella catarrhalis</i>	500mg	2	1	1	—
		750mg	3	3	0	
		1,000mg	2	2	0	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	500mg	1	1	0	—
		750mg	1	1	0	
		1,000mg	1	1	0	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	500mg	7	5	2	NS
		750mg	6	6	0	
		1,000mg	2	2	0	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	500mg	1	0	1	—
		750mg	1	0	1	
		1,000mg	3	0	3	
	<i>Pasteurella pneumotropica</i>	500mg	1	1	0	—
		750mg	0	0	0	
		1,000mg	0	0	0	
Sub-total	500mg	12	8	4	NS	
	750mg	11	10	1		
	1,000mg	8	5	3		
Total	500mg	19	15	4	NS	
	750mg	18	15	3		
	1,000mg	14	9	5		

GPC : Gram-positive cocci GNB : Gram-negative bacilli NS : not significant

mg 群が高値であったが、3 群間に有意な差はなく、複数菌感染 8 例については 500 mg 群 2 例はやや有効と無効が各 1 例、750 mg 群および 1,000 mg 群は各々 3 例中 2 例が有効であった。単数菌感染と複数菌感染を合計した 47 例での有効率は 500 mg 群 64.7% (11/17)、750 mg 群 68.8% (11/16)、1,000 mg 群 78.6% (11/14) と 1,000 mg 群が他の 2 群と比較し、高値であったが、有意な差ではなかった。

2) 細菌学的効果

細菌学的に効果を判定し得た症例は 500 mg 群 16 例、750 mg 群 14 例、1,000 mg 群 12 例であり、消失率(消失+菌交代)はそれぞれ 81.3% (13/16)、78.6% (11/14)、66.7% (8/12) で、500 mg 群で高い消失率を示したものの有意な差ではなかった。さらに、*S. aureus* および *P. aeruginosa* が起炎菌であった症例を除いて検討すると、起炎菌が消失した症例数は 500 mg 群 13 例中 11 例、750 mg 群 12 例中 10 例、1,000 mg 群 8 例中 7 例と良好な成績が得られ、1,000 mg 群が若干良い成績であったが、3 群間に有意な差は認められな

かった (Table 6)。分離菌ごとの消長を Table 7 に示した。各群から分離された菌の種類および株数には偏りはみられなかった。菌別にみると、グラム陽性菌では *S. pneumoniae* が多く、500 mg 群では 5 株分離されすべて消失、750 mg 群では 6 株中 4 株消失、1,000 mg 群では 5 株中 3 株消失した。またグラム陰性菌では *Branhamella catarrhalis* は 500 mg 群で 2 株中 1 株消失、750 mg 群と 1,000 mg 群でそれぞれ 3 株と 2 株が分離され、すべて消失した。さらに *H. influenzae* は 500 mg 群で 7 株中 5 株消失、750 mg 群と 1,000 mg 群でそれぞれ 6 株と 2 株が分離され、すべて消失した。

3) 副作用および臨床検査値の異常変動

副作用の発現頻度およびその内容を Table 8 に示した。500 mg 群 11.1% (4/36)、750 mg 群 2.8% (1/36)、1,000 mg 群 2.7% (1/37) に副作用の発現を認めたが、その発現率に 3 群間で有意な差は認められなかった。副作用の内容は 500 mg 群では不眠、めまい、下痢、悪心・食欲不振が各 1 例、750 mg 群では悪心 1 例、1,000

Table 8. Side effects

Dose	500mg	750mg	1,000mg
No. of patients evaluated for side effects	36	36	37
No. of patients with side effects (%)	4 (11.1)	1 (2.8)	1 (2.7)
Statistical test	NS		
Sleeplessness	1		
Dizziness	1		
Diarrhoea	1		
Anorexia		1	1
Nausea			
Nausea, Anorexia	1		

NS: not significant

Table 9. Abnormal laboratory findings

Dose	500mg	750mg	1,000mg
No. of patients evaluated for laboratory findings	31	33	32
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	3 (9.7)	3 (9.1)	5 (15.6)
Statistical test	NS		
Eosinophilia	2		2
Elevated GPT		1	2
Elevated GOT, GPT	1		1
Elevated GOT, GPT, LDH		1	
Prothrombin activity decreased		1	

NS: not significant

Table 10. Usefulness evaluated by committee

Dose	No. of cases	Usefulness				Usefulness rate(%)	Statistical test	
		very useful	useful	slightly useful	useless		U test	χ^2 test
500mg	34	1	20	6	7	61.8	NS	NS
750mg	34	1	22	7	4	67.6		
1,000mg	33	0	24	5	4	72.7		

NS : not significant

Table 11. Clinical efficacy evaluated by doctors in charge

Dose	No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate(%)	Statistical test	
		excellent	good	fair	poor	unknown*		U test	χ^2 test
500mg	34	5	17	6	6	0	64.7	NS	NS
750mg	34	2	22	7	2	1	72.7		
1,000mg	33	2	23	4	4	0	75.8		

NS : not significant * : excluded from calculation of efficacy rate and statistical test

Table 12. Safety evaluation

Dose	No. of cases	Safety				Safety rate(%)	Statistical test	
		safe	almost safe	slightly problematic	problematic		U test	χ^2 test
500mg	36	30	5	1	0	83.3	NS	NS
750mg	36	33	2	1	0	91.7		
1,000mg	37	32	2	3	0	86.5		

NS : not significant

mg 群では食欲不振 1 例であった。副作用の程度は下痢の 1 例が中等度であった以外は、いずれも軽度であった。臨床検査値の異常変動は 500 mg 群で 9.7 % (3/31), 750 mg 群 9.1 % (3/33), 1,000 mg 群 15.6 % (5/32) に発現したが、その発現率に 3 群間で有意な差は認められなかった。その内容は 500 mg 群で好酸球増多 2 例, GOT・GPT 上昇 1 例, 750 mg 群で GPT 上昇, GOT・GPT・LDH 上昇, プロトロンビン活性度低下が各 1 例, 1,000 mg 群では好酸球増多, GPT 上昇が各 2 例, GOT・GPT 上昇が 1 例であった (Table 9)。検査値の異常変動はいずれも軽度であった。

4) 有用性

委員会判定による有用性を Table 10 に示した。有用率 (極めて有用 + 有用) は 500 mg 群で 61.8 % (21/34), 750 mg 群 67.6 % (23/34), 1,000 mg 群では 72.7 % (24/33) であったが、3 群間に有意な差は認められなかった。

(2) 主治医判定

1) 臨床効果

主治医による臨床効果を Table 11 に示した。750 mg 群において主治医が投与前の感染所見が不明確であるとして臨床効果判定不能とした例が 1 例あったため、効果判定例数は 500 mg 群 34 例, 750 mg 群 33 例, 1,000 mg 群 33 例の計 100 例であった。有効率は 500 mg 群 64.7 % (22/34), 750 mg 群 72.7 % (24/33), 1,000 mg 群 75.8 % (25/33) であった。1,000 mg 群の有効率が最も高値であったが、3 群間に有意な差は認められなかった。

2) 安全性

主治医による安全性評価を Table 12 に示した。解析対象例に対して安全と判定された症例の割合は 500 mg 群 83.3 % (30/36), 750 mg 群 91.7 % (33/36), 1,000 mg 群 86.5 % (32/37) であり、3 群間に有意な差は認められなかった。

3) 有用性

主治医による有用性の判定例数は主治医により 750

Table 13. Usefulness evaluated by doctors in charge

Dose	No. of cases	Usefulness					Usefulness rate (%)	Statistical test	
		very useful	useful	slightly useful	useless	unevaluable*		U test	χ^2 test
500mg	34	5	18	5	6	0	67.6	NS	NS
750mg	34	2	22	7	2	1	72.7		
1,000mg	33	2	22	5	4	0	72.7		

NS : not significant * : excluded from calculation of rate and test

mg 群 1 例が有用性判定不能となったため、500 mg 群 34 例、750 mg 群 33 例、1,000 mg 群 33 例の計 100 例であった。有用率（極めて有用+有用）は 500 mg 群 67.6% (23/34)、750 mg 群および 1,000 mg 群ではいずれも 72.7% (24/33) であり、3 群間に有意な差は認められなかった (Table 13)。

III. 考 察

CEMT-PI は抗菌活性を有する CEMT の 2 位カルボキシル基にピバロイルオキシメチルをエステル結合することにより良好な経口吸収を実現したセフェム系 pro-drug である。本剤は 250 mg もしくは 500 mg 単回経口投与したときの C_{max} がそれぞれ 3.99 $\mu\text{g/ml}$ 、6.06 $\mu\text{g/ml}$ であり⁴⁾、その値は呼吸器感染症の主要起炎菌に対する本剤の MIC₉₀、すなわち *S. pneumoniae* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*B. catarrhalis* 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 0.39 $\mu\text{g/ml}$ 、*H. influenzae* 0.2 $\mu\text{g/ml}$ を上回る値である⁷⁾ことから呼吸器感染症に対する有効性が期待されたが、本試験に先立ち実施された初期臨床第 2 相試験における呼吸器感染症に対する有効率は、急性気道感染症で 94.7% (18/19)、慢性気道感染症で 68.8% (11/16) であり、特に慢性気管支炎においては 80.0% (8/10) の有効率が得られ、現在常用されている cefaclor、cefixime の慢性気管支炎に対する有効率 65.3%、68.2%⁸⁾と比較して遜色ないものと評価された。しかし初期臨床第 2 相試験の投与量別臨床効果の検討では、500 mg 投与 (分 2) が 93.3% (28/30)、1,000 mg 投与 (分 2) が 58.3% (7/12) であり、必ずしも用量相関は示されなかった。そこで今回我々は本剤の至適投与量を検討する目的で、本剤の 1 日 500 mg (分 2)、1,000 mg (分 2) の 2 投与群およびその中間の 750 mg (分 3) を加えた 3 群間比較検討を実施することとした。一般に呼吸器感染症における群間比較試験の対象疾患は慢性気道感染症のようにある程度その選択に幅をもたせることが多いが、本試験では対象疾患を慢性気管支炎の急性増悪症に限定して、背景因子をそろえ、至適投与量を的確に検討することを目指した。このことから、気管支拡張症、肺気腫、肺

腺維症、気管支喘息、び慢性汎細気管支炎などが明らかに主病変であるものを対象から除外することとした。

臨床効果では統計学的に有意な差はなかったものの、500 mg 群 61.8%、750 mg 群 67.6%、1,000 mg 群 72.7% の有効率が得られ、用量相関性が示唆された。細菌学的効果について起炎菌の消失率をみると 500 mg 群 81.3%、750 mg 群 78.6%、1,000 mg 群 66.7% と有意な差はなく、必ずしも用量相関性を示す成績ではなかったが、*S. aureus*、*P. aeruginosa* が起炎菌であった症例を除くと、起炎菌が消失した症例数はそれぞれ 13 例中 11 例、12 例中 10 例、8 例中 7 例と良好な成績が得られ、1,000 mg 群が若干他の 2 群を上回る成績であった。すなわち、本剤の抗菌力が弱い *P. aeruginosa* 5 株中 3 株が 1,000 mg 群より分離され、他の 2 群より多かったためと考えられた。副作用は 500 mg 群 36 例中 4 例 (11.1%)、750 mg 群 36 例中 1 例 (2.8%)、1,000 mg 群 37 例中 1 例 (2.7%) で認められたが、重篤な副作用ではなく、副作用発現例 6 例中 4 例が消化器症状であった。臨床検査値の異常変動の発現率は 500 mg 群 31 例中 3 例 (9.7%)、750 mg 群 33 例中 3 例 (9.1%)、1,000 mg 群 32 例中 5 例 (15.6%) であり、そのほとんどは好酸球増多と血清トランスアミナーゼ値の上昇であった。臨床検査値の異常変動の程度は全例軽度であった。

以上の成績より本剤の *S. aureus*、*P. aeruginosa* を除いた細菌学的効果はいずれの投与量でも良好な消失率が得られ、副作用、臨床検査値の異常変動の発現率に差がなかったことも考え合わせ、臨床的に最も有効率が高値であった 1 日 1,000 mg 朝・夕 2 回投与が慢性気管支炎の急性増悪症に対する本剤の至適投与量と考えられた。

近年、特に高齢者の呼吸器感染症においてグラム陽性菌の分離頻度が低下してきている⁹⁾。このような現状においては CEMT-PI のようなグラム陰性菌に幅広い抗菌スペクトルを有する薬剤は有用であると考えられる。また、対象疾患を限定することにより、1 群 30

例程度の比較的少数例でも充分所期の目的は達せられたものと考えられた。

文 献

- 1) PEETERS M, PIOT P: *In vitro* Activity of Ro15-8074, a new oral cephalosporin. J Antimicrob Chemother 16: 469~473, 1985
- 2) NEU H C, CHIN N, LABTHAVIKUL P: *In vitro* activity and β -lactamase stability of two oral cephalosporins. Antimicrob Agents Chemother 30: 429~434, 1986
- 3) JONES R N, FUCHS P C, BARRY A L, AYERS L W, GERLACH E H, GAVAN T L: Antimicrobial activity of Ro15-8074, active metabolite of a new oral cephalosporin (Ro15-8075), against 7775 recent clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 30: 961~963, 1986
- 4) 村山雅庸, 中島光好, 植松俊彦, 水野淳宏, 鈴木孝幸, 嶋田寿男, 辻井 敦: Cefetamet pivoxil の臨床第1相試験(第1報)。Chemotherapy 38(S-1): 62~69, 1990
- 5) 原 耕平, 他 (121名): 細菌性肺炎に対する cefdinir と cefaclor の薬効比較試験成績。Chemotherapy 37 (S-2): 634~659, 1989
- 6) 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
- 7) 大石正夫, 小林宏行: 第36回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。Ro15-8075 (cefetamet pivoxil), 新潟, 1989
- 8) 今野 淳, 他 (59施設): 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
- 9) 松本文夫, 平林哲郎, 上田泰: わが国における感染症の変ぼう (その2)。Chemotherapy 34: 466~467, 1986

DOSE-FINDING STUDY ON CEFETAMET PIVOXIL IN ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS

FUMIO MATSUMOTO¹⁾, TAKEO IMAI¹⁾, AKIRA SAITO²⁾, MASUMI TOMISAWA³⁾, YOHMEI HIRAGA⁴⁾, MITSUHIDE OHMACHI⁴⁾, MASAO TAMURA⁵⁾, KAZUKI KONISHI⁵⁾, HITOSHI KOBAYASHI⁵⁾, KOTARO OIZUMI^{6)*}, AKIRA WATANABE⁶⁾, KIYOSHI KONNO⁷⁾, HIDEO ARAI⁸⁾, IZUMI HAYASHI^{9)**}, KOICHIRO NAKATA¹⁰⁾, MASAYUKI NOGUCHI¹⁰⁾, NAOHIKO CHONABAYASHI¹⁰⁾, TATSUO NAKATANI¹⁰⁾, HIROYUKI KOBAYASHI¹¹⁾, HIROAKI TAKEDA¹¹⁾, HIROSHI OSHITANI¹¹⁾, JUNZABURO KABE¹²⁾, KOICHIRO KUDO¹²⁾, SHIGEKI ODAGIRI¹³⁾, KANEKO SUZUKI¹³⁾, SHIGEO TAKIZAWA¹⁴⁾, MASAOKI ARAKAWA¹⁵⁾, KOICHI WADA¹⁵⁾, MASANAGA TAKATO¹⁶⁾, SHIGEYUKI HOSHINO¹⁶⁾, HAJIMU TAKEDA¹⁷⁾, OSAMU SEKINE^{18)***}, NOBUKI AOKI¹⁸⁾, YASUTOSHI SUZUKI¹⁹⁾, KAORU OYAMA²⁰⁾, FUMIO MIKI²¹⁾, RINZO SOEJIMA²²⁾, NIRO OKIMOTO²²⁾, TOSHIHARU MATSUSHIMA²³⁾, MAKOTO KIMURA²³⁾, KOHEI HARA²⁴⁾, YASUMASA DOTSU²⁴⁾, HIRONOBU KOGA²⁴⁾, SHIGERU KOHNO²⁴⁾, MASASHIRO YATSUGI²⁵⁾, KAZUTO HIRATANI²⁵⁾, KENJI KAWANO²⁶⁾, TAKESHI ISHIZAKI²⁶⁾, KEIZO MATSUMOTO²⁷⁾, HIROFUMI TANAKA²⁷⁾, MASARU NASU²⁸⁾, YOICHIRO GOTO²⁸⁾, JUN GOTO²⁸⁾, HIDEAKI SHIGENO²⁸⁾, ATSUSHI SAITO²⁹⁾, YOSHITERU SHIGENO²⁹⁾, YUEI IRABU²⁹⁾, NOBUYA OGAWA³⁰⁾

¹⁾ Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital, 1-6-5 Shiomidai, Isogo-ku, Yokohama-shi 235, Japan

²⁾ College of Medical Technology, Hokkaido University

³⁾ Department of Internal Medicine, Sapporo Hokushin Hospital

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Respiratory Division, Sapporo Hospital Hokkaido Railway Company

⁵⁾ Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

⁶⁾ Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

⁷⁾ Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital

⁸⁾ Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital

⁹⁾ Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital

¹⁰⁾ Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

¹¹⁾ First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

¹²⁾ Division of Respiratory Diseases, National Medical Center Hospital

¹³⁾ Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Disease Center

¹⁴⁾ Department of Respiratory Disease, Seirei Mikatagahara Hospital

- ¹⁵⁾ Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University
¹⁶⁾ Department of Internal Medicine, Koseiren Central General Hospital
¹⁷⁾ Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital
¹⁸⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
¹⁹⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
²⁰⁾ Department of Internal Medicine, Goseikai Sainou Hospital
²¹⁾ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
²²⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
²³⁾ Department of Internal Medicine, Kawasaki medical School, Kawasaki Hospital
²⁴⁾ Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University
²⁵⁾ Department of Internal Medicine, Nagasaki Tarami Municipal Medical Center
²⁶⁾ Department of Internal Medicine, Goto Central Hospital
²⁷⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
²⁸⁾ Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita
²⁹⁾ First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Ryukyuu University
³⁰⁾ Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

*¹⁾ Present address: First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

**²⁾ Present address: Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

***³⁾ Present address: Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

We performed a dose-finding study on cefetamet pivoxil (CEMT-PI), a new oral cephem, in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis, by a multicenter well-controlled comparative study. CEMT-PI was orally administered at 500mg b.i.d., 750mg t. i. d. or 1,000mg b. i. d. The clinical efficacy rate assessed by committee was 61.8% ($\frac{21}{34}$) in the 500mg group, 67.6% ($\frac{23}{34}$) in the 750mg group and 72.7% ($\frac{25}{33}$) in the 1,000mg group. There were no significant differences among the three groups. The bacteriological eradication rate was 81.3% ($\frac{13}{16}$) in the 500mg group, 78.6% ($\frac{11}{14}$) in the 750mg group and 66.7% ($\frac{8}{12}$) in the 1,000mg group. There were no significant differences among the three groups. Except for the cases infected with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*, bacteriological eradication was $\frac{1}{13}$ in the 500 mg group, $\frac{10}{12}$ in the 750 mg group and $\frac{7}{8}$ in the 1,000 mg group. There were no significant differences among the three groups. The incidence of side effects was 11.1% ($\frac{1}{9}$) in the 500 mg group, 2.8% ($\frac{1}{36}$) in the 750 mg group and 2.7% ($\frac{1}{37}$) in the 1,000 mg group. There were no significant differences among the three groups. We conclude from our results that 1,000mg b. i. d. is the optimal dose of CEMT-PI in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis.