

慢性気道感染症に対する cefditoren pivoxil と ceftoram pivoxil の
薬効比較試験成績

柴 孝也^{a,b)}・前沢 浩美・吉田 正樹・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

齋 藤 玲^{b)}

北海道大学医学部第二内科

中山 一朗

札幌鉄道病院第一内科

富澤 磨須美

札幌社会保険総合病院内科

平賀 洋明

札幌鉄道病院呼吸器科

勝 正孝^{b)}・青崎 登・大石 明

国立霞ヶ浦病院内科

島田 馨^{b)}・木村 哲・岡 慎一

東京大学医科学研究所感染症研究部

佐野 靖之・宮本 康文・荒井 康男

同愛記念病院アレルギー呼吸器科

稲松 孝思

東京都老人医療センター感染症科

小林 宏行^{b)}

杏林大学医学部第一内科

池本 秀雄, 森 健, 磯沼 弘

順天堂大学医学部内科

日比谷 一郎・山田 泰志

東京自動車連合健康保険組合柳橋病院内科

小山 優

国家公務員等共済組合連合会総合病院

東京共済病院内科

林 泉^{b)}・桜井 雅紀・一木 昌郎

財団法人癌研究会附属病院内科

松本 文夫・今井 健郎・桜井 磐

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹^{b)}・鈴木 周雄・高橋 宏

天野 泰嗣・佐久間 隆

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

* 東京都港区西新橋 3-25-8

入交昭一郎・松岡 康夫・小花 光夫
川崎市立川崎病院内科

荒川正昭・和田光一
新潟大学医学部第二内科

高頭 正長・星野 重幸・塚田 弘樹
新潟県厚生連中央総合病院内科

青木信樹
信楽園病院内科

関根 理・鈴木 康稔
水原郷病院内科

佐藤 篤彦・千田 金吾・中野 豊
田村 亨治・須田 隆文・吉富 淳
浜松医科大学第二内科

川勝純夫
浜松労災病院内科

岡野昌彦
掛川市立総合病院内科

秋山仁一郎
市立島田市民病院呼吸器科

青木秀夫
共立蒲原総合病院内科

斎藤 英彦・下方 薫・一山 智
名古屋大学医学部第一内科

山本雅史
名古屋掖済会病院内科

武内 俊彦・山本 和英・山田 保夫・中村 敦
名古屋市立大学医学部第一内科

加藤政仁
NTT 東海総合病院第二内科

花木 英和・多代 友紀・竹山 慎二
名古屋市立東市民病院第四内科

成田 亘啓・澤木 政好・三笠 桂一
奈良県立医科大学第二内科

久世文幸・村山 尚子
京都大学胸部疾患研究所第一内科

池田宣昭・中谷光一
国立療養所南京都病院呼吸器科

榊野 富彌・林 清 二

大阪大学医学部第三内科

小牟田 清

大阪通信病院第二内科

安永 幸二郎・米 津 精 文

関西医科大学第一内科

三 木 文 雄^{b)}

多根病院内科

螺 良 英 郎・中 川 勝

国立療養所刀根山病院内科

高野 尚之・滝下 佳寛・板東 弘康

徳島県立中央病院内科

杉 田 實・北 田 修・西岡 安弘

兵庫医科大学第五内科

佐々木孝夫・松本 行雄・杉本 勇二

鳥取大学医学部第三内科

副島 林造・二木 芳人・沖本 二郎

川崎医科大学呼吸器内科

松 島 敏 春^{b)}・富 澤 貞 夫

川崎医科大学附属川崎病院第二内科

山木戸道郎・長谷川健司・津谷 隆史

広島大学医学部第二内科

桑原 正雄・田 辺 賢・寺岡 正悟

県立広島病院第三内科

栗 村 統

国立呉病院内科

吉 田 稔・有 富 貴 道

福岡大学医学部第二内科

大泉耕太郎^{b)}・市川洋一郎・徳永 尚登

久留米大学医学部第一内科

原 田 壽 彦・永 田 章

筑後市立病院内科

光 武 良 幸・東 敏 寛

甘木朝倉医師会病院内科

藤 野 和 馬・荒 木 健

済生会二日市病院内科

川原 正士・最所 正純・川口 信三

聖マリア病院呼吸器内科

篠田 厚・石橋 凡雄・高本 正祇

原田 進・丸山 正夫

国立療養所大牟田病院内科

原 耕平・河野 茂・古賀 宏延・賀来 光夫

長崎大学医学部第二内科

藤野 了

長崎県立島原温泉病院内科

松本 慶蔵・高橋 淳

長崎大学熱帯医学研究所内科

田中 宏史

壱岐公立病院内科

那須 勝・後藤陽一郎・永井 寛之・山崎 透

大分医科大学第二内科

明石 光伸・原田 頼統

大分県厚生連鶴見病院内科

後藤 純

国立大分病院呼吸器科

浦上 三郎・長岡 博志

健康保険南海病院内科

安藤 正幸・松本 充博

熊本大学医学部第一内科

斎藤 厚^{b)}

琉球大学医学部第一内科

石原 昌清・伊良部 勇栄

敬愛会中頭病院内科

中島 光好^{c)}

浜松医科大学薬理学教室

出口 浩一^{d)}

東京総合臨床検査センター研究部

^{a)}論文執筆者, ^{b)}判定委員, ^{c)}コントローラー, ^{d)}細菌学的検討者

(平成4年8月6日受付・平成4年8月25日受理)

新しい経口用セフェム剤 cefditoren pivoxil (CDTR-PI) 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検討する目的で, ceftam pivoxil (CFTM-PI) を対照薬として二重盲検法により比較検討した。投与量は CDTR-PI, CFTM-PI とともに 1 回 200 mg で, いずれも 1 日 3 回, 原則として 14 日間経口投与し, 以下の結果を得た。

(1) 委員会判定による臨床効果は CDTR-PI 群 85.9% (73/85), CFTM-PI 群 85.9% (67/78) の有効率で両薬剤群間に有意差は認められなかった。

(2) 委員会判定による細菌学的効果は CDTR-PI 群 84.2% (32/38), CFTM-PI 群 77.8%

(28/36) の菌消失率で両薬剤群間に有意な差は認められなかった。

(3) 委員会判定による副作用は CDTR-PI 群 9.3% (9/97), CFTM-PI 群 6.3% (6/95), 臨床検査値異常は, それぞれ 12.4% (11/89), 11.5% (10/87) の発現率で, いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

(4) 委員会判定による有用性は, 有用率 (有用以上) CDTR-PI 群 80.2% (69/86), CFTM-PI 群 82.5% (66/80) で両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上より, CDTR-PI は慢性気道感染症に対し有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: CDTR-PI, 慢性気道感染症, Double blind study, CDTR, cefteram pivoxil

Cefditoren pivoxil (CDTR-PI) は明治製菓株式会社で開発された新規なエステル型経口セフェム剤である。本剤は内服後腸管から吸収され, 腸管壁のエステラーゼによって抗菌活性を有する cefditoren (CDTR) に加水分解される (Fig. 1)。

活性本体である CDTR は, グラム陽性, グラム陰性菌に対し広範囲の抗菌スペクトルを有し, 特に *Staphylococcus aureus*, Coagulase-negative staphylococci (CNS) に対する抗菌力は従来の経口セフェム剤に比し優れている^{1,2)}。

本剤は空腹時より食後投与の方が吸収が良好で, 100 mg および 200 mg 食後投与時の最高血中濃度はそれぞれ 1.48, 2.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で, 血中濃度半減期はいずれも約 1 時間であった。本剤については, すでに多くの基礎的, 臨床的検討が行われており, それらの成績は第 39 回日本化学療法学会 (1991 年 6 月, 東京) の新薬シンポジウムに報告された³⁾。

本剤の内科領域における臨床的検討では, 呼吸器感染症 522 例に 1 日投与量として 300 mg (分 3), 600 mg (分 3) を中心に投与され, 82.2% (429/522) の有効率が得られており, 特に慢性気道感染症で分離頻度の高い *Haemophilus influenzae* に対しては 88.9% (45/55) の高い消失率を示した。

安全性に関しては 1,576 例で検討され, 副作用発現率は 4.4% でその多くは, 消化器症状であった。臨床検査値異常では GOT, GPT の上昇, 好酸球増多が主に観察されたが, いずれにおいても重篤なものはなく, 上述の有効性と考え合わせ, 本剤の高い臨床的有用性が示唆された。

また, 呼吸器感染症に対する至適用量を客観的に検討する目的で, 慢性気管支炎の急性増悪を対象に本剤 300 mg/日, 600 mg/日の 2 用量に对照として cefteram pivoxil (CFTM-PI) 600 mg/日を加えた 3 群比較試験が実施されている⁴⁾。

今回, 本剤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客観的に評価する目的で CDTR-PI 600 mg/日投与と, CFTM-PI 600 mg/日投与との二重盲検比較試験を実施したのでその成績を報告する。

なお, 本試験は平成 3 年 1 月より平成 4 年 2 月までの 13 か月間に, 全国 70 の基幹病院およびその協力施設において実施された。

I. 試験方法

1. 対象疾患ならびに対象症例

びまん性汎気管支炎を除いた慢性気管支炎, 気管支拡張症およびその他の慢性呼吸器疾患などの二次感染で膿性痰の喀出, 発熱, CRP 陽性, 白血球増多, 胸部 X 線所見等により, 明らかに細菌感染が存在すると考えられるいわゆる慢性気道感染症で 16 歳以上のものを対象とした。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でも可とした。ただし, 次のような場合は対象より除外することにした。

1) 重症感染症などで経口剤による治療では不十分と考えられる症例

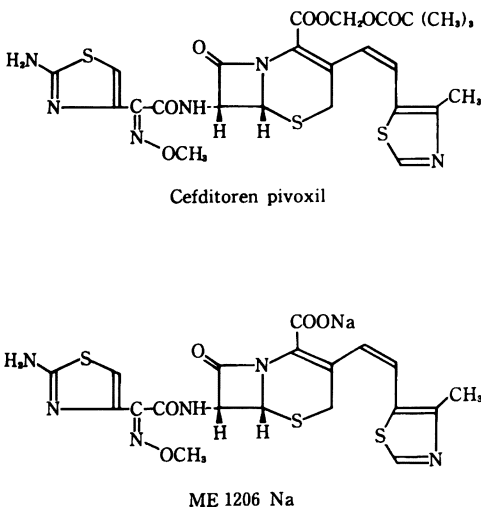


Fig. 1. Chemical structures of cefditoren pivoxil and cefditoren Na.

2) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な症例

3) 試験薬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ものまたは経過不明の症例

4) 本試験の対象となる感染エピソードに対してCDTR-PIまたはCFTM-PIが投与されていた症例

5) *Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌であることが明らかな症例

6) セフェム系またはペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有する症例

7) 重篤な肝・腎機能障害を有する症例

8) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある症例

9) その他担当医が不適当と認めた症例

なお、本試験の実施に際してあらかじめ試験の目的および手順、予想される効果および危険性について患者に説明し、同意を得ることとした。

2. 試験薬剤

投与薬剤は下記の通りとした。

被験薬剤: CDTR-PI 100 mg (力価) 錠

対照薬剤: CFTM-PI 100 mg (力価) 錠

両薬剤は形状が異なることから、それぞれ実薬と外観上識別不能な placebo 錠を作製し、CDTR-PI 実薬 2 錠または placebo 錠 2 錠と CFTM-PI placebo 錠 2 錠あるいは CFTM-PI 実薬錠 2 錠をそれぞれ 1 包とするダブルダミー方式を採用して薬剤の識別不能性を保持した (Fig. 2)。CFTM-PI およびそのプラセボ錠は富山化学工業株式会社より提供を受けた。

3. 薬剤の割付けおよび品質試験

1 症例分の薬剤は、朝・昼・夕の 3 連包を 1 日分とし、その 7 日分をアルミニウム袋に入れたものを 2 袋、計 14 日分 (42 包) を小箱に収め厳封した。コントローラーがあらかじめ、4 症例分を 1 組とし、各組とも被験薬剤、対照薬剤がそれぞれ 2 症例ずつとなるよう無作為に割り付けし、一連番号を付して各施設に配布した。各施設では患者の受付順に、組番の若い順から開箱、投与し、同一番号の薬剤は同一患者のみに投与した。コントローラーは中島光好が担当し、両薬剤の識別不能性の保証、薬剤の無作為割り付け、Key code の保管と開封、調査表に対する新番号の付与、Key code 開封後のデータの不変性の保証ならびに解析を行った。

なお、薬剤割り付け後、コントローラーが抜き取った被験薬剤および対照薬剤について、崩壊試験、溶出試験、含量試験などを星薬科大学薬剤学教室永井恒司教授に依頼し、実薬はいずれも規格に適合しており、

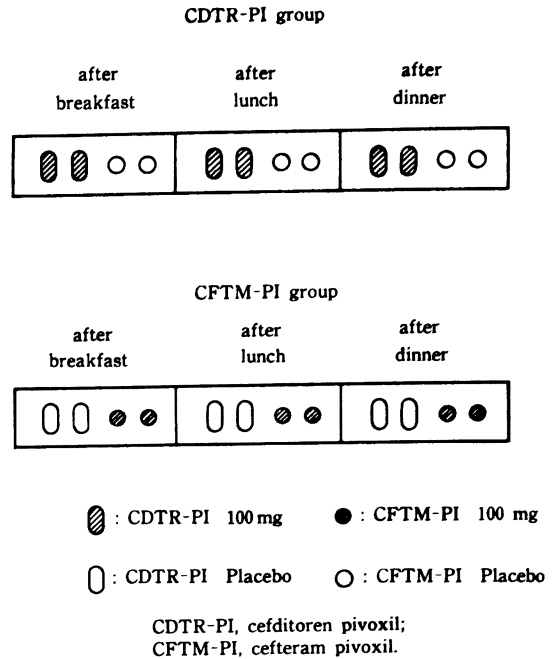


Fig. 2. Package of test drug.

placebo 錠には薬効成分を含んでいないことが確認された。

4. 投与方法および投与期間

1 日投与量は CDTR-PI 群、CFTM-PI 群ともに 600 mg とし、1 回 1 包、1 日 3 回、朝・昼・夕食後経口投与した。投与期間は 14 日間連日投与を原則としたが、次のような場合には主治医の判断で投与を中止することができるとした。

1) 治療目的を達成し、それ以上の投与の必要を認めない場合

2) 副作用または臨床検査値の異常変動が出現し、投与継続が不可能と判断される場合

3) 薬剤投与開始後に症状、所見の改善が認められず (増悪を含む)、投与継続が好ましくないと判断される場合 (ただし、この判断は投与開始後、最低 72 時間を経過した後に行うこととした)

4) 対象から除外するべき条件が投与開始後に判明した場合

5) 患者が中止を申し出た場合

6) その他、主治医が投与中止を必要と認めた場合

なお、投与を中止する場合には可能な限り中止時に所定の検査 (終了時に準ずる) を行い、中止時期、中止理由および所見を調査表に記載するとともに、中止

後も可能な限り 14 日目まで経過を観察し、調査表に記載することとした。

5. 併用薬剤

本比較試験実施中の併用薬剤については次のとりきめにしたがった。

1) 併用を禁止する薬剤

- (1) 他の抗菌性薬剤
- (2) 副腎皮質ステロイド

ただし、本試験の投与開始 10 日以前より投与されており、しかも投薬開始前 10 日以上にわたって副腎皮質ステロイド投与によると思われる症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで同量あるいはそれ以下の量の副腎皮質ステロイドが継続して投与される場合はさしつかえない。

2) 原則として併用を避ける薬剤

非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤、消炎酵素剤、 γ -グロブリン製剤。

3) 鎮咳・去痰、消炎効果を有さない喀痰融解剤、気管支拡張剤の投与、および治療に必要な処置などは行ってもよい。

6. 観察・検査および臨床検査

1) 臨床症状・所見の観察

臨床症状・所見については、原則として連日観察す

ることとしたが、連日観察できない場合でも少なくとも投与開始日、投与開始 3 日後、7 日後、14 日後には必ず観察することとした。投与を 14 日未満で中止した場合も中止時点で観察し、可能な限り 14 日後も観察することとした。この際の観察項目の程度は以下の基準にしたがった (Table 1)。

体温: 1 日 4 回測定 (実測値)、ただし解熱すれば、1 日 2 回測定でよい

咳嗽: \ddagger (睡眠が障害される程度), +, - の 3 段階
 喀痰量: $\#\#$ (50 ml/日以上), $\#$ (10 ml/日以上 50 ml/日未満), + (10 ml/日未満), - (なし) の 4 段階

喀痰性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の 3 段階

呼吸困難: $\#$ (起坐呼吸を要する程度), +, - の 3 段階

胸痛: +, - の 2 段階

胸部ラ音: $\#$, +, - の 3 段階

脱水症状: +, - の 2 段階

チアノーゼ: +, - の 2 段階

2) 細菌学的検査

投与前、投与開始 7 日後、14 日後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、推

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

Signs and symptoms	Criteria			
	-	+	$\#$	$\#\#$
Body temperature (°C)	<37	$\geq 37 - < 38$	$\geq 38 - < 39$	≥ 39
Cough	-	+	$\#$	
Volume of sputum (ml/day)	-	+	$\#$	$\#\#$
		(<10 ml)	($\geq 10 - < 50$ ml)	(≥ 50 ml)
Characteristics of sputum ¹⁾	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	$\#$	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	$\#$	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
WBC (/mm ³)	<8,000	$\geq 8,000 - < 12,000$	$\geq 12,000 - < 20,000$	$\geq 20,000$
ESR (mm/h)	<20	$\geq 20 - < 40$	$\geq 40 - < 60$	≥ 60
CRP	-	$\pm, +$	2+, 3+	$\geq 4+$

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

定起炎菌および推定交代菌については再同定とCDTRおよびcefditoren (CFTM) に対する感受性(MIC)測定および β -ラクタマーゼ産生の有無を東京総合臨床検査センター研究部に依頼して測定した。感受性測定は日本化学療法学会標準法⁵⁾にしたがった。

3) 臨床検査

白血球数, 白血球分類, 赤沈(1時間値), CRPは投与開始日, 投与開始3, 7, 14日後に検査し, 赤白血球数, 血色素量, ヘマトクリット値, 血小板数, S-GOT, S-GPT, Al-Pase, 直接ビリルビン, 総ビリルビン, BUN, 血清クレアチニン, CK, 血清電解質(Na, K, Cl), 尿所見(蛋白, 糖, ウロビリノゲン)尿沈渣(赤血球, 白血球, 円柱)は投与開始日, 投与開始7, 14日後に検査することとした。胸部X線撮影およびクームス直接反応検査は投与開始日と投与開始14日後に実施することとした。なお動脈血ガス, プロトロンビン時間については可能ならば実施することにした。

投与開始後の臨床検査値に異常値がみられ投与前値よりも悪化の傾向にあると判断された場合は, 試験薬剤との関係, 投与継続の可否, 処置, 経過などについて調査表に記載し, 原則として再検を行い正常値あるいは投与前のレベルに回復するまで追跡調査することとした。

7. 随伴症状

随伴症状についてはその種類, 程度, 発現日, 試験薬剤との関係, 投与継続の可否, 処置, 経過などについて具体的に調査表に記載することとした。

8. 判定

1) 主治医判定

主治医の判断基準により, 感染症の重症度を軽症, 中等症, 重症の3段階, 臨床効果を臨床症状, 胸部X線所見, 臨床検査成績などの推移に基づき著効, 有効, やや有効, 無効の4段階および判定不能に判定した。細菌学的効果は, 起炎菌と推定される検出菌の消長および投与後検出菌の有無により, 消失, 減少または部分消失, 菌交代, 不変の4段階および判定不能に判定した。概括安全度については副作用および臨床検査値異常発現の有無, 種類, 程度, 経過などを勘案した主治医の総合的判断をもとに, 安全, 安全性にやや問題あり, 安全性に問題あり, 安全ではないの4段階および判定不能に判定した。また, 有用性は有効性および概括安全度を勘案して, きわめて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階および判定不能に判定した。

2) 委員会判定

試験終了後, コントローラーによりブラインド化され, 新たに番号を付与された調査表および胸部X線フィルムをもとに委員会において各症例毎に診断名の確定, 解析対象としての採否, 感染症重症度, 臨床効果, 起炎菌の確定と細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値異常, 概括安全度, ならびに有用性の判定を以下の要領にて行った。

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X線所見および臨床検査値から診断名を確定し, 試験実施計画書にしたがって, 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を検討した。

② 感染症重症度

投与開始前の病歴, 臨床症状, 胸部X線所見および臨床検査値などから, 重症, 中等症, 軽症の3段階で判定した。

③ 臨床効果

臨床症状, 胸部X線および臨床検査値の推移から, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階および判定不能に判定した。

④ 細菌学的効果

起炎菌を確定した後, 起炎菌の消長, 投与後検出菌の有無および喀痰の量, 性状の推移などに基ずき, 消失, 減少または部分消失, 菌交代, 不変の4段階および判定不能に判定した。

⑤ 副作用および臨床検査値異常

副作用および臨床検査値異常は主治医が調査表に記載した内容および推移をもとに日本化学療法学会の「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」⁶⁾を参考に判定した。

⑥ 概括安全度

副作用, 臨床検査値の悪化の種類, 程度, 経過などを総括し, 下記の基準にしたがい, 概括安全度を以下の4段階および判定不能に判定した。

(1) 安全: 副作用や臨床検査値の悪化が認められないもの

(2) 安全性にやや問題あり: 副作用の出現や臨床検査値の悪化が認められたが, 試験薬剤の投与継続は可能であり, 特別な対症療法も必要としなかったもの

(3) 安全性に問題あり: 副作用の出現や臨床検査値の悪化が認められ, 試験薬剤の投与継続は可能であったが, 対症療法を必要とするなど臨床的に問題ありと考えられるもの

(4) 安全ではない: 副作用の出現や臨床検査値の悪化が認められ, 試験薬剤の投与を中止したかまたは中止すべきであったと考えられるもの

⑦ 有用性

臨床効果と副作用, 臨床検査値異常の有無および程度を組み合わせにより, Table 2 に示すように, きわめて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの4段階および判定不能に判定した。

9. Key code の開封

委員会にて症例の取り扱いの決定と委員会判定が確定した後, 各参加施設の代表者およびコントローラーの立ち会いのもとで, 委員会判定の確認, 了承, および症例固定が行われた。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, 検定手法に基づいて解析した。

10. データ解析

各背景因子, 臨床効果, 細菌学的効果, 臨床症状・所見, 臨床検査値の改善度, 副作用, 臨床検査値異常, 有用性などについて, 両薬剤間の比較を① $m \times n$ 分割表の χ^2 検定 (χ^2 -test), ② Fisher の直接確率計算法 (Fisher-test), ③ Mann-Whitney の U 検定 (U-test) を用いて検討した。患者背景因子の解析には χ^2 -test, Fisher-test, U-test のいずれかまたは併用, 臨床効果, 安全性, 有用性については U-test, また, 有効率, 菌消失率, 安全率, 有用率はそれぞれ「著効+有効」, 「消失+菌交代」, 「安全」および「きわめて有用+有用」について算出し, Fisher-test にて検定を行った。また, 副作用, 臨床検査値異常の有無は Fisher-test を用いた。有意水準は両側 5% とした。

なお, 背景因子に偏りを生じた場合には, その内容に応じて統計的調整を加えて検討を行った。

II. 試験成績

1. 症例の内訳

本試験で CDTR-PI あるいは CFTM-PI の投与が行われた症例は 204 例 (CDTR-PI 群 101 例, CFTM-PI 群 103 例) であった (Table 3)。委員会におい

て, 解析対象としての採否を検討した結果, 除外例は対象外疾患の 8 例 (肺炎 6 例, びまん性汎細気管支炎 1 例, 肺アスペルギルス症 1 例), 重症疾患 1 例, 感染症状不明確 1 例, 基礎疾患重症 3 例, *P. aeruginosa* による感染 18 例の計 31 例, 脱落例は他の感染症合併 (尿路感染症) 1 例, 初回以降来院せず経過観察不明確 3 例, 服用量未達 2 例 (うち 1 例は副作用のため中止例), 併用薬規定違反 4 例 (抗菌剤併用 3 例, ステロイド併用 1 例) の計 10 例で, 以上計 41 例 (CDTR-PI 群 16 例, CFTM-PI 群 25 例) を臨床効果の不採用例とした (Table 4)。

副作用の検討にあたっては対象外疾患でかつ初回以降来院せず経過観察不明確であった 1 例, 重症感染症 1 例, 基礎疾患重症 3 例, 併用薬規定違反 4 例, 初回以降来院せず経過観察不明確であった 3 例の計 12 例 (CDTR-PI 群 4 例, CFTM-PI 群 8 例) を不採用とした。

臨床検査値の検討では, 副作用検討不採用とした 12 例のほか, 投与終了後の検査が未実施または実施していても検査日がずれている (原則として ± 3 日を越えた症例) 14 例, 投与後の検査日に他の抗生剤を使用していた 2 例を追加し, 計 28 例 (CDTR-PI 群 12 例, CFTM-PI 群 16 例) を不採用とした。

概括安全度の検討は副作用解析対象の 192 例を解析対象とした。

有用性の検討は原則として臨床効果の解析対象症例 163 例を対象としたが, 副作用発現例 2 例 (CDTR-PI 群 1 例, CFTM-PI 群 1 例), 副作用発現のため投与を中止した 1 例 (CFTM-PI 群) を検討に加え, 計 166 例 (CDTR-PI 群 86 例, CFTM-PI 群 80 例) を解析対象例とした。

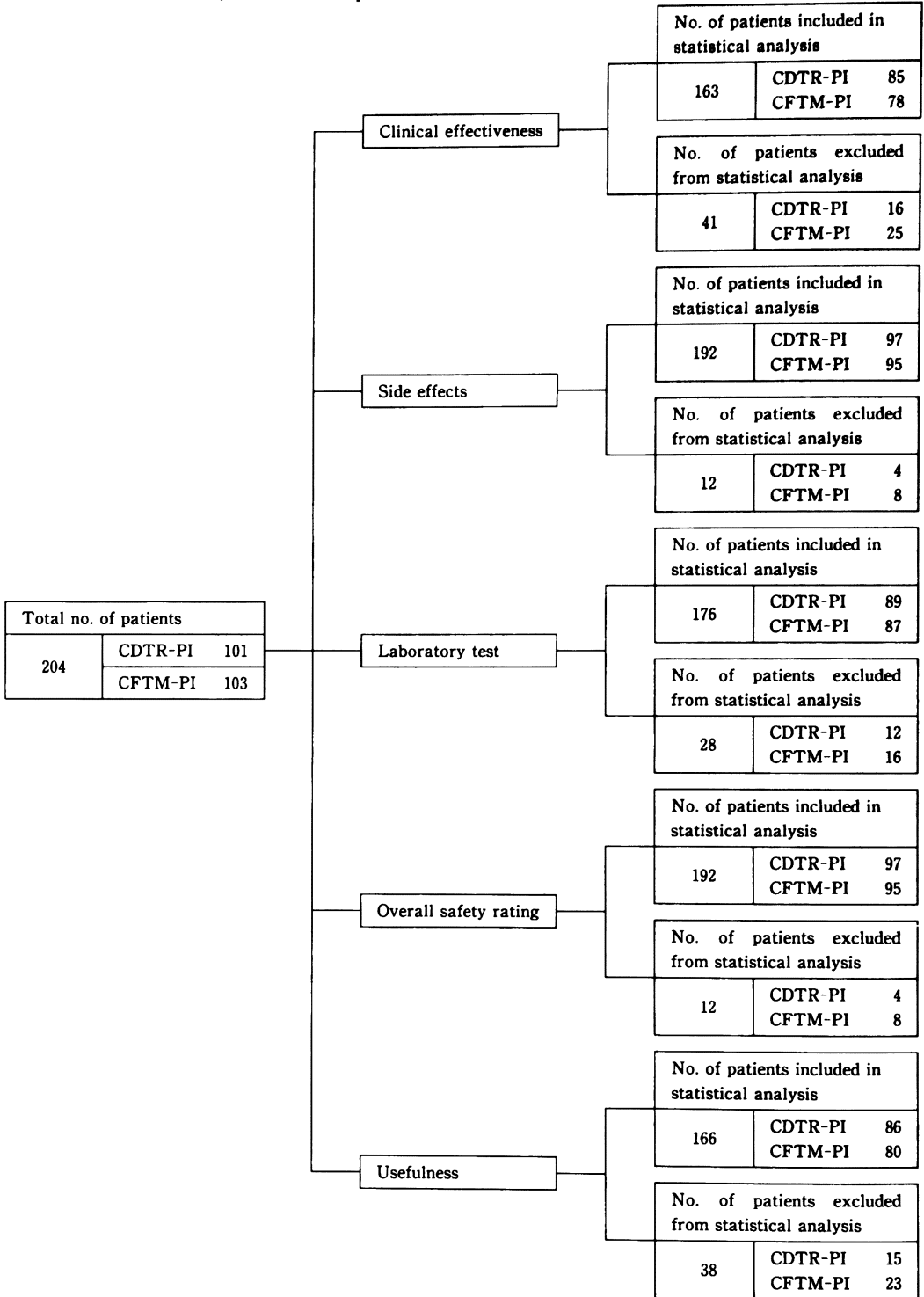
以上を総括すると, 臨床効果解析対象例 163 例 (CDTR-PI 群 85 例, CFTM-PI 群 78 例), 副作用解

Table 2. Criteria for usefulness judged by committee members

Severity of side effects & laboratory abnormalities	Clinical effectiveness				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown
None	⊕	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

⊕: Very useful, +: Useful, ±: Relatively useful, -: Useless, ?: Unknown

Table 3. Distribution of patients submitted to efficacy or safety evaluation



CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftam pivoxil.

Table 4. Reasons for exclusion and dropping out from the evaluation of clinical effectiveness

	Reason	CDTR-PI	CFTM-PI
Exclusion	(1) Ineligible disease	2	6
	Pneumonia	1	5
	Diffuse panbronchiolitis	0	1
	Pulmonary aspergillosis	1	0
	(2) Severe disease	0	1
	(3) Unclear signs and symptoms of infection	0	1
	(4) Severe underlying disease	1	2
	(5) Infection due to <i>P. aeruginosa</i>	9	9
	Subtotal	12	19
	Drop-out	(1) Complication with UTI	1
(2) No visit after first consultation		3	0
(3) Deficient dosage		0	1
(4) Discontinued due to side effects		0	1
(5) Concurrent use of other antibiotics		0	3
(6) Concurrent use of corticosteroids		0	1
Subtotal		4	6
Total	16	25	

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftam pivoxil.

Table 5. Diagnosis classified by committee members

Diagnosis	CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
Chronic bronchitis	53	53	NS (p=0.612)
Infected bronchiectasis	20	14	
Infected bronchial asthma	5	6	
Infected pulmonary emphysema	5	2	
Secondary infection of old pulmonary tuberculosis	0	1	
Infected pulmonary fibrosis	1	2	
Infected pneumoconiosis	1	0	
Total	85	78	

Statistical test: χ^2 -test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftam pivoxil.

析対象例 192 例 (CDTR-PI 群 97 例, CFTM-PI 群 95 例), 臨床検査値解析対象症例 176 例 (CDTR-PI 群 89 例, CFTM-PI 群 87 例), 概括安全度解析対象 192 例 (CDTR-PI 群 97 例, CFTM-PI 群 95 例), 有用性解析対象例 166 例 (CDTR-PI 群 86 例, CFTM-PI 群 80 例) であった。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例 163 例 (CDTR-PI 群 85 例,

CFTM-PI 群 78 例) の各背景因子について, 両薬剤群間の比較を行った。

1) 診断名

慢性気道感染症として本剤が使用された疾患名の内訳は, 両群とも, 慢性気管支炎, 次いで気管支拡張症が主であり, 両薬剤群間の疾患分布に有意な偏りは認められなかった (Table 5)。

2) 性, 年齢, 体重

対象患者の性別、年齢別、体重別の分布構成には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 6)。

3) 入院・外来区分、感染症重症度、基礎疾患・合併症の分布、前投与抗菌剤の有無、併用薬の有無、投与日数の分布

委員会判定による感染症重症度分布には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

また、基礎疾患・合併症については、悪性腫瘍、中枢神経障害、心疾患、膠原病、糖尿病をA群、その他をB群として分類した時の分布に有意な偏りを認めなかった。入院・外来の区分、本試験開始前の抗菌剤治療の有無、併用薬の有無、投与日数の分布においても両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

4) 症状・所見の観察および臨床検査値

本試験開始前の体温、咳嗽、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については、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかったが、喀痰量、喀痰性状の分布においてCFTM-PI群に喀痰量の多いもの、喀痰性状が膿性のものが多くみられ、有意な偏りが認められた ($p < 0.05$, Table 8)。

5) 起炎菌および薬剤感受性

臨床効果解析対象とした163例中、起炎菌が決定された症例は78例 (CDTR-PI群40例、CFTM-PI群38例)で、そのうち混合感染は4例 (CDTR-PI群2例、CFTM-PI群2例)のみで他はすべて単独感染であった (Table 9)。単独感染例における起炎菌としては *H. influenzae* がもっとも多く21株が検出され、ついで *Streptococcus pneumoniae* 17株であった。

単独感染例、混合感染例のいずれにおいても起炎菌の分布には、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

これらの起炎菌のうち薬剤感受性試験が実施されたものは34株 (CDTR-PI群16株、CFTM-PI群18株)で、その薬剤感受性分布には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 10)。

3. 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

委員会判定による臨床効果と疾患別臨床効果を検討した (Table 11)。

臨床効果解析全対象例の臨床効果は、CDTR-PI群85例中、著効3例 (3.5%) 有効70例 (82.4%)、やや有効5例 (5.9%)、無効7例 (8.2%) で、有効率85.9%、CFTM-PI群では78例中、著効3例 (3.8%)、有効64例 (82.1%)、やや有効7例 (9.0%)、無効4例 (5.1%) で、有効率85.9%であり、両薬剤

Table 6. Background of patients

Item	CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
	85	78	
Sex	Male	47	NS① ($p=0.853$)
	Female	38	
Age (yrs)	20-29	2	NS① ($p=0.856$) ③ ($p=0.857$)
	30-39	1	
	40-49	6	
	50-59	16	
	60-69	33	
	70-79	21	
	80-	6	
Body weight (kg)	-39	13	NS① ($p=0.472$) ③ ($p=0.805$)
	40-49	29	
	50-59	16	
	60-69	17	
	70-	10	

Statistical test: ① χ^2 -test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 7. Background of patients

Item	CDTR-PI		CFTM-PI		Statistical test
	85	78			
In/Out Patient	In	28	23		NS① (p=0.668)
	Out	55	53		
	In→out	1	2		
	Out→in	1	0		
Severity	Mild	40	29		NS② (p=0.210)
	Moderate	45	49		
Underlying diseases and complications	No	41	27		NS① (p=0.249)
	A	9	13		
	B	29	34		
	A+B	6	4		
Pretreatment with antibiotics	No	80	72		NS① (p=0.645)
	Yes	5	6		
Combined drugs	No	19	24		NS① (p=0.223)
	Yes	66	54		
Duration of treatment (day)	- 3	2	0		NS① (p=0.359) ③ (p=0.595)
	4- 7	19	24		
	8-13	12	9		
	14	52	45		

Statistical test: ① χ^2 -test ②Fisher ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

間に有意差は認められなかった。

疾患別にみると、もっとも症例数の多かった慢性気管支炎における有効率はCDTR-PI群83.0% (44/53), CFTM-PI群88.7% (47/53), 次いで多かった気管支拡張症における有効率は、それぞれ90.0% (18/20), 78.6% (11/14) でいずれの疾患においても両薬剤群間に有意差はみられなかった。また、他の疾患別有効率においても両薬剤群間に有意差を認めたものはなかった。

2) 感染症重症度別臨床効果

委員会判定による感染症重症度別に臨床効果を検討した (Table 12)。

軽症例の有効率ではCDTR-PI群40例中有効以上31例で有効率77.5%, CFTM-PI群29例中有効以上25例で有効率86.2%であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。また、中等症例では、CDTR-PI群の45例中有効以上42例で有効率93.3%, CFTM-PI群49例中有効以上42例で有効率85.7%と、同様に両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が確定された78例について起炎菌別臨床効果を検討した (Table 13)。CDTR-PI群40例の有効率は80.0% (32/40), CFTM-PI群38例の有効率は81.6% (31/38) であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

4. 細菌学的効果

起炎菌が確定され、その消長について検討できた74例の細菌学的効果、および起炎菌種別の消長について検討した (Tables 14, 15)。CDTR-PI群38例では消失30例、減少1例、菌交代2例、不変5例で、消失率84.2%, CFTM-PI群36例では消失25例、減少1例、菌交代3例、不変7例、で消失率77.8%であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

起炎菌別の消長においてもCDTR-PI群40株では消失34株、減少または不変5株で消失率85.0%, CFTM-PI群38株では消失30株、減少または不変8株で消失率78.9%と両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 8. Background of patients (Initial signs and symptoms)

Item	CDTR-PI		CFTM-PI	Statistical test
	85	78	78	
Body temperature (°C)	<37	30	20	NS (p=0.184)
	≥37 - <38	40	43	
	≥38 - <39	11	14	
	≥39	1	0	
	Unknown	3	1	
Cough	-	4	1	NS (p=0.058)
	+	50	38	
	‡	31	39	
Volume of sputum	-	3	0	* (p=0.041)
	+	26	17	
	‡	49	53	
	‡‡	5	8	
	Unknown	2	0	
Characteristics of sputum	-	3	0	* (p=0.019)
	M	7	2	
	PM	27	20	
	P	47	56	
Dyspnea	Unknown	1	0	NS (p=0.338)
	-	48	52	
	+	34	19	
Chest pain	‡	3	7	NS (p=0.659)
	-	75	67	
	+	10	11	
Rales	-	20	25	NS (p=0.723)
	+	54	39	
	‡	9	13	
	Unknown	2	1	
Dehydration	-	82	70	NS (p=0.075)
	+	1	5	
	Unknown	2	3	
Cyanosis	-	78	73	NS (p=0.781)
	+	4	3	
	Unknown	3	2	
WBC (/mm ³)	<8,000	25	28	NS (p=0.877)
	≥8,000 - <12,000	37	31	
	≥12,000 - <20,000	6	11	
	≥20,000	0	0	
	Unknown	17	8	
ESR (mm/h)	<20	13	17	NS (p=0.255)
	≥20 - <40	16	19	
	≥40 - <60	15	14	
	≥60	16	12	
	Unknown	25	16	
CRP	-	8	10	NS (p=0.630)
	±, +	21	13	
	2+, 3+	24	30	
	≥4+	15	15	
	Unknown	17	10	

Statistical test: U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 9. Background of patients (Causative organisms)

Causative organisms		CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
		85	78	
Monomicrobial infection		38	36	NS (p=0.977)
Polymicrobial infection		2	2	
Unknown		45	40	
G(+)	β -streptococci	1	0	NS (p=0.279)
	<i>S. aureus</i>	3	4	
	<i>S. pneumoniae</i>	12	5	
	<i>S. pyogenes</i>	0	1	
Subtotal		16	10	
Monomicrobial infection	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	6	3	NS (p=0.258)
	<i>E. coli</i>	2	0	
	<i>K. pneumoniae</i>	3	3	
	<i>K. oxytoca</i>	1	2	
	<i>E. cloacae</i>	0	1	
	<i>S. marcescens</i>	1	0	
	<i>H. influenzae</i>	7	14	
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	0	
	<i>Haemophilus</i> spp.	0	2	
	<i>A. baumannii</i>	1	0	
G(-)	GNR	0	1	
Subtotal		22	26	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + β -streptococci	0	1	NS (p=0.261)
	<i>S. aureus</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	0	1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	
	<i>C. freundii</i> + <i>K. oxytoca</i>	1	0	
Subtotal		2	2	

Statistical test: χ^2 -test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 10. Susceptibility distribution of causative organisms

Inoculum size	Tested drug	Treatment drug	MIC (μ g/ml)										Total	Statistical test
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5		
10 ⁶ cells/ml	CDTR	CDTR-PI	8	0	0	3	3	1	0	0	0	1	16	NS (p=0.858)
		CFTM-PI	5	2	4	2	5	0	0	0	0	18		
	CFTM	CDTR-PI	7	2	1	1	1	1	2	0	1	0	16	NS (p=0.457)
		CFTM-PI	5	2	4	1	1	0	3	2	0	0	18	

Statistical test: U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 11. Clinical effectiveness by diagnosis judged by committee members

Diagnosis	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical test
Chronic bronchitis	CDTR-PI	53	1	43	4	5	83.0	NS② (p=0.579)
	CFTM-PI	53	3	44	4	2	88.7	③ (p=0.228)
Infected bronchiectasis	CDTR-PI	20	1	17	1	1	90.0	NS② (p=0.627)
	CFTM-PI	14	0	11	2	1	78.6	③ (p=0.280)
Infected bronchial asthma	CDTR-PI	5	0	5	0	0	100	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	6	0	5	0	1	83.3	③ (p=0.465)
Infected pulmonary emphysema	CDTR-PI	5	1	3	0	1	80.0	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	2	0	1	1	0	50.0	③ (p=0.669)
Secondary infection of old pulmonary tuberculosis	CDTR-PI	0	0	0	0	0		-
	CFTM-PI	1	0	1	0	0	100	
Infected pulmonary fibrosis	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	NS③ (p=1.000)
	CFTM-PI	2	0	2	0	0	100	
Infected pneumoconiosis	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	-
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
Total	CDTR-PI	85	3	70	5	7	85.9	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	78	3	64	7	4	85.9	③ (p=0.907)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

* $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of patients}}$

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 12. Clinical effectiveness classified by severity judged by committee members

Severity	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical test
Mild	CDTR-PI	40	0	31	3	6	77.5	NS② (p=0.535)
	CFTM-PI	29	0	25	1	3	86.2	③ (p=0.386)
Moderate	CDTR-PI	45	3	39	2	1	93.3	NS② (p=0.321)
	CFTM-PI	49	3	39	6	1	85.7	③ (p=0.346)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

* $\frac{\text{Excellent} + \text{Good}}{\text{No. of patients}}$

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

分離頻度の高かった *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の消失率は CDTR-PI 群 91.7% (11/12), 100% (7/7), CFTM-PI 群 100% (5/5), 92.9% (13/14) でともに両薬剤群間に有意差はなかった。また, *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* は CDTR-PI 群 83.3% (5/6), CFTM-PI 群 25.0%

(1/4) の消失率であったが有意差は認められなかった。

5. 主治医判定による臨床効果

主治医による臨床効果判定結果は CDTR-PI 群 85 例では著効 7 例 (8.3%), 有効 60 例 (71.4%), やや有効 11 例 (13.1%), 無効 6 例 (7.1%) で, 有効率

Table 13-1. Clinical effectiveness classified by causative organisms judged by committee members

Causative organisms	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
<i>S. aureus</i>	CDTR-PI	3	0	1	2	0	33.3	NS② (p=0.486)
	CFTM-PI	4	0	3	0	1	75.0	③ (p=0.693)
<i>S. pneumoniae</i>	CDTR-PI	12	1	9	1	1	83.3	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	5	1	4	0	0	100	③ (p=0.321)
<i>S. pyogenes</i>	CDTR-PI	0	0	0	0	0		
	CFTM-PI	1	0	0	1	0	0	
β -Streptococci	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	CDTR-PI	6	0	6	0	0	100	NS② (p=0.083)
	CFTM-PI	3	0	1	1	1	33.3	③ (p=0.052)
<i>E. coli</i>	CDTR-PI	2	0	0	0	2	0	
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
<i>K. pneumoniae</i>	CDTR-PI	3	0	3	0	0	100	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	3	0	2	0	1	66.7	③ (p=0.505)
<i>K. oxytoca</i>	CDTR-PI	1	0	0	0	1	0	NS② (p=0.333)
	CFTM-PI	2	0	2	0	0	100	③ (p=0.480)
<i>E. cloacae</i>	CDTR-PI	0	0	0	0	0		
	CFTM-PI	1	0	1	0	0	100	
<i>S. marcescens</i>	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
<i>H. influenzae</i>	CDTR-PI	7	0	7	0	0	100	NS② (p=0.533)
	CFTM-PI	14	0	12	2	0	85.7	③ (p=0.341)

Statistical test: ② Fisher-test ③ U-test
 CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 13-2. Clinical effectiveness classified by causative organisms judged by committee members

Causative organisms	Drug	No. of patient	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
<i>H. parainfluenzae</i>	CDTR-PI	1	0	0	0	1	0	—
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
<i>Haemophilus</i> spp.	CDTR-PI	0	0	0	0	0		—
	CFTM-PI	2	0	2	0	0	100	
<i>A. baumannii</i>	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	—
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
GNR	CDTR-PI	0	0	0	0	0		—
	CFTM-PI	1	0	1	0	0	100	
Subtotal	CDTR-PI	38	1	29	3	5	78.9	NS② (p=0.916)
	CFTM-PI	36	1	28	4	3	80.6	③ (p=0.803)
<i>S. aureus</i> + β -Streptococci	CDTR-PI	0	0	0	0	0		—
	CFTM-PI	1	1	0	0	0	100	
<i>S. aureus</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	CDTR-PI	0	0	0	0	0		—
	CFTM-PI	1	0	1	0	0	100	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	—
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
<i>C. freundii</i> + <i>K. oxytoca</i>	CDTR-PI	1	0	1	0	0	100	—
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
Subtotal	CDTR-PI	2	0	2	0	0	100	NS③ (p=0.617)
	CFTM-PI	2	1	1	0	0	100	
Total	CDTR-PI	40	1	31	3	5	80.0	NS② (p=0.823)
	CFTM-PI	38	2	29	4	3	81.6	③ (p=0.645)
Unknown	CDTR-PI	45	2	39	2	2	91.1	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	40	1	35	3	1	90.0	③ (p=0.728)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test
 CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, cefteram pivoxil.

Table 14. Bacteriological effectiveness

Drug	No. of patients	Eradicated	Decreased (partially eradicated)	Replaced	Unchanged	Eradication rate ¹⁾ (%)	Statistical test
CDTR-PI	38	30	1	2	5	84.2	NS ^① (p=0.817)
CFTM-PI	36	25	1	3	7	77.8	② (p=0.815)

Statistical test: ① χ^2 -test ②Fisher-test

¹⁾: Er+Re/Er+De+Re+Unc

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

79.8%, CFTM-PI 群 78 例では著効 13 例 (16.7%), 有効 56 例 (71.8%), やや有効 5 例 (6.4%), 無効 4 例 (5.1%) で有効率 88.5% であり, 両薬剤群間に有意な差が認められた (Table 16, U-test p=0.046)。

これらを疾患別にみると, 症例数のもっとも多かった慢性気管支炎において, CDTR-PI 群 76.9% (40/52), CFTM-PI 群 90.6% (48/53) の有効率であり, 両薬剤群間に有意差を認めた (U-test p=0.005)。

その他の疾患では両薬剤群間に有意差を認めたものはなかった。

6. 背景因子の偏りの統計的調整

さきに患者背景因子の項で述べたように, 本試験開始時の喀痰量, 喀痰性状について両薬剤群間に有意な偏りを認めたため, これらの症状程度による層別解析を委員会判定臨床効果, 主治医判定臨床効果について行った (Tables 17~20)。

この結果, 委員会判定ではいずれの層においても両薬剤間に有意差を認めなかったが, 主治医判定では喀痰性状が PM の層で CFTM-PI 群の有効率が高く, 有意な差を認めた (P=0.010)。また, 一般化拡張 Mantel-Haenszel 検定を用いて委員会判定臨床効果の喀痰量, 喀痰性状分布による統計的調整を行ったが, 両薬剤群間に有意差を認めなかった (p=0.656, p=0.814)。

主治医判定についても同様の検討を行ったが, 両薬剤間に有意差はなかった (p=0.065, p=0.124)。

7. 副作用および臨床検査

副作用の検討対象症例は 192 例で, CDTR-PI 群 97 例中 9 例 (9.3%), CFTM-PI 群 95 例中 6 例 (6.3%) に副作用が認められたが, 両薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 21)。副作用の内訳は, CDTR-PI 群では発疹・掻痒 1 例, 発熱 1 例, 嘔気 1 例, 胃部不快感 1 例, 下痢 3 例, 軟便 1 例, 便秘 1 例で, その程度は軽度 3 例, 中等度 6 例であった。CFTM-PI 群では嘔気 2 例, 嘔気・嘔吐 1 例, 胃部不

快感 1 例, 下痢 1 例, 眠気 1 例で, その程度は軽度 3 例, 中等度 3 例であった。

臨床検査値の検討対象例は 176 例で, CDTR-PI 群 89 例中 11 例 (12.4%), CFTM-PI 群 87 例中 10 例 (11.5%) に臨床検査値異常が認められたが両薬剤群間に有意差はみとめられなかった (Table 22)。

臨床検査値異常の内訳は両薬剤群とも, GOT, GPT の上昇 (CDTR-PI 群 6 例, CFTM-PI 群 4 例) および好酸球増多 (CDTR-PI 群 5 例, CFTM-PI 群 4 例) が主であった。

これらの副作用, 臨床検査値異常には特に重篤なものは認められなかった。

8. 委員会判定による概括安全度

概括安全度は副作用解析対象例と同じ 192 例と比較した。「安全」であると判定された症例は CDTR-PI 群 78 例, CFTM-PI 群 79 例で, 安全率はそれぞれ 80.4%, 83.2% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった (Table 23)。

9. 委員会判定による有用性

臨床効果解析対象例 163 例に, 副作用発現例 2 例 (CDTR-PI 群, CFTM-PI 群各 1 例), 副作用中止となった 1 例 (CFTM-PI 群) を加えた計 166 例で有用性を比較検討した (Table 24)。

委員会においてあらかじめとりきめられた判定基準 (Table 2) で判定された有用性は, CDTR-PI 群 86 例中, きわめて有用 1 例 (1.2%), 有用 68 例 (79.1%), やや有用 9 例 (10.5%), 有用性なし 8 例 (9.3%) で有用率 80.2%, CFTM-PI 群 80 例中, きわめて有用 2 例 (2.5%), 有用 64 例 (80.0%), やや有用 8 例 (10.0%), 有用性なし 6 例 (7.5%) で有用率 82.5% であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

10. 主治医判定による有用性

主治医により判定された有用性は, CDTR-PI 群 85 例, CFTM-PI 群 79 例について比較検討した

Table 15. Bacteriological effectiveness classified by causative organisms

Causative organisms	Drug	No. of isolates	Eradicated	Unchanged/ Decreased	Eradicated rate ¹⁾ (%)	Statistical test		
Gram-positive	<i>S. aureus</i>	CDTR-PI	3	3	0	100	NS	
		CFTM-PI	6	3	3	50	(p=0.464)	
	<i>S. pneumoniae</i>	CDTR-PI	12	11	1	91.7	NS	
		CFTM-PI	5	5	0	100	(p=1.000)	
	β -Streptococci	CDTR-PI	1	0	1	0	NS	
		CFTM-PI	1	1	0	100	(p=1.000)	
	Subtotal	CDTR-PI	16	14	2	87.5	NS	
		CFTM-PI	12	9	3	75.0	(p=0.624)	
	Gram-negative	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	CDTR-PI	6	5	1	83.3	NS
			CFTM-PI	4	1	3	25.0	(p=0.190)
<i>E. coli</i>		CDTR-PI	2	0	2	0	—	
		CFTM-PI	0	0	0			
<i>C. freundii</i>		CDTR-PI	1	1	0	100	—	
		CFTM-PI	0	0	0			
<i>K. pneumoniae</i>		CDTR-PI	3	2	1	66.7	NS	
		CFTM-PI	2	1	1	50.0	(p=1.000)	
<i>K. oxytoca</i>		CDTR-PI	2	2	0	100	—	
		CFTM-PI	2	2	0	100		
<i>E. cloacae</i>		CDTR-PI	0	0	0		—	
		CFTM-PI	1	1	0	100		
<i>S. marcescens</i>		CDTR-PI	1	1	0	100	—	
		CFTM-PI	0	0	0			
<i>H. influenzae</i>		CDTR-PI	7	7	0	100	NS	
		CFTM-PI	14	13	1	92.9	(p=1.000)	
<i>H. parainfluenzae</i>		CDTR-PI	1	1	0	100	—	
		CFTM-PI	0	0	0			
<i>Haemophilus</i> spp.		CDTR-PI	0	0	0		—	
		CFTM-PI	2	2	0	100		
<i>Acinetobacter</i> sp.	CDTR-PI	1	1	0	100	—		
	CFTM-PI	0	0	0				
Other GNR	CDTR-PI	0	0	0		—		
	CFTM-PI	1	1	0	100			
Subtotal	CDTR-PI	24	20	4	83.3	NS		
	CFTM-PI	26	21	5	80.8	(p=1.000)		
Total	CDTR-PI	40	34	6	85.0	NS		
	CFTM-PI	38	30	8	78.9	(p=0.563)		

Statistical test: Fisher-test

¹⁾ Er/Er+De+Unc

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 16. Clinical effectiveness by diagnosis judged by the attending physicians

Diagnosis	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown ¹⁾	Efficacy rate (%)	Statistical test
Chronic bronchitis	CDTR-PI	53	1	39	8	4	1	76.9	NS② (p=0.068)
	CFTM-PI	53	9	39	2	3	0	90.6	**③ (p=0.005)
Infected bronchiectasis	CDTR-PI	20	5	12	2	1	0	85.0	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	14	3	9	1	1	0	85.7	③ (p=0.888)
Infected bronchial asthma	CDTR-PI	5	0	4	1	0	0	80.0	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	6	0	5	1	0	0	83.3	③ (p=1.000)
Infected pulmonary emphysema	CDTR-PI	5	1	3	0	1	0	80.0	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	2	0	1	1	0	0	50.0	③ (p=0.669)
Secondary infection of old pulmonary tuberculosis	CDTR-PI	0	0	0	0	0	0		—
	CFTM-PI	1	0	1	0	0	0	100	
Infected pulmonary fibrosis	CDTR-PI	1	0	1	0	0	0	100	NS③ (p=1.000)
	CFTM-PI	2	1	1	0	0	0	100	
Infected pneumoconiosis	CDTR-PI	1	0	1	0	0	0	100	—
	CFTM-PI	0	0	0	0	0	0		
Total	CDTR-PI	85	7	60	11	6	1	79.8	NS② (p=0.141)
	CFTM-PI	78	13	56	5	4	0	88.5	*③ (p=0.046)

¹⁾: Patient who was excluded from the calculation of percentage and from the statistical test

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 17. Clinical efficacy (judged by committee) classified by initial volume of sputum

Volume of sputum	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
-	CDTR-PI	3	0	3	0	0	100	—
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
+	CDTR-PI	26	2	19	2	3	80.8	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	17	0	14	1	2	82.4	③ (p=0.724)
‡	CDTR-PI	49	1	43	3	2	89.8	NS② (p=0.762)
	CFTM-PI	53	3	43	5	2	86.8	③ (p=0.954)
‡‡	CDTR-PI	5	0	3	0	2	60.0	NS② (p=0.510)
	CFTM-PI	8	0	7	1	0	87.5	③ (p=0.234)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

(Table 25)。

CDTR-PI 群では、76.5% (65/85), CFTM-PI 群では 87.3% (69/79) の有用率で両薬剤群間に有意差を認めた (p=0.042)。

III. 総括ならびに考察

経口用セフェム系抗生物質は、従来、主として外来の軽症ないしは中等症の感染症治療に cephalexin (CEX), cefaclor (CCL), cefadroxil (CDX) などが

Table 18. Clinical efficacy (judged by committee) classified by initial characteristics of sputum

Characteristics of sputum	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical test
-	CDTR-PI	3	0	3	0	0	100	-
	CFTM-PI	0	0	0	0	0		
M	CDTR-PI	7	0	4	2	1	57.1	NS② (p=0.500)
	CFTM-PI	2	0	2	0	0	100	③ (p=0.382)
PM	CDTR-PI	27	2	20	1	4	81.5	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	20	2	15	2	1	85.0	③ (p=0.623)
P	CDTR-PI	47	1	42	2	2	91.5	NS② (p=0.539)
	CFTM-PI	56	1	47	5	3	85.7	③ (p=0.398)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 19. Clinical efficacy (judged by the attending physicians) classified by initial volume of sputum

Volume of sputum	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown ^{a)}	Efficacy rate (%)	Statistical test
-	CDTR-PI	3	0	2	1	0	0	66.7	-
	CFTM-PI	0	0	0	0	0	0		
+	CDTR-PI	26	2	18	2	3	1	80.0	NS② (p=0.681)
	CFTM-PI	17	3	12	1	1	0	88.2	③ (p=0.295)
‡	CDTR-PI	49	4	36	6	3	0	81.6	NS② (p=0.405)
	CFTM-PI	53	9	38	3	3	0	88.7	③ (p=0.141)
‡‡	CDTR-PI	5	1	2	2	0	0	60.0	NS② (p=0.510)
	CFTM-PI	8	1	6	1	0	0	87.5	③ (p=0.613)

^{a)}: Patient who was excluded from the calculation of percentage and from the statistical test

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

用いられてきたが、近年、グラム陰性菌やβ-lactamase産生株に対する抗菌力の不十分さを補う薬剤として第三世代経口セフェム剤と呼ばれる cefixime (CFIX), ceftoram pivoxil (CFTM-PI) などが相次いで開発された。しかし、これら薬剤はグラム陰性菌に対する抗菌力は大幅に改善されたものの、グラム陽性菌、特にブドウ球菌に対する抗菌力はむしろ CCL よりも劣るものであった。

CDTR-PI は、明治製菓株式会社薬品総合研究所において合成された新規経口セフェム系抗菌剤で、グラム陰性菌、グラム陽性菌ともに強い抗菌力を有し、特に *S. aureus* に対しては CCL, cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) よりも強い抗菌力を有することが

報告されている³⁾。

CDTR-PI の臨床試験は全国規模の研究會を組織して実施され、呼吸器感染症に対する有効率は 82.2% (429/522) で、このうち慢性気道感染症については慢性気管支炎 82.8%、気管支拡張症 74.5%、慢性呼吸器疾患の二次感染 66.7% の成績が得られている。用量別にみると上記 3 疾患では 300 mg/日 が 79.8%、600 mg/日 が 76.5% の有効率であった³⁾。

また、本剤の呼吸器感染症に対する至適用量を検討する目的で慢性気管支炎の急性増悪を対象として本剤 300 mg/日、600 mg/日に CFTM-PI 600 mg/日群を加えた 3 群比較試験が実施されており、委員会判定による臨床効果はそれぞれ 91.7%、88.6%、82.8% の

Table 20. Clinical efficacy (judged by the attending physicians) classified by initial volume of sputum

Property of sputum	Drug	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown ¹⁾	Efficacy rate (%)	Statistical test
-	CDTR-PI	3	0	2	1	0	0	66.7	-
	CFTM-PI	0	0	0	0	0	0		
M	CDTR-PI	7	1	2	2	2	0	42.9	NS② (p=1.000)
	CFTM-PI	2	1	0	0	1	0	50.0	③ (p=1.000)
PM	CDTR-PI	27	1	17	5	3	1	69.2	NS② (p=0.057)
	CFTM-PI	20	4	15	1	0	0	95.0	③ (p=0.010)
P	CDTR-PI	47	5	38	3	1	0	91.5	NS② (p=0.750)
	CFTM-PI	56	8	41	4	3	0	87.5	③ (p=0.964)

¹⁾: Patient who was excluded from the calculation of percentage and from the statistical test

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

Table 21. Side effects judged by committee members

Item		CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
No. of patients with side effects		9/97	6/95	NS
Total no. of patients evaluated		(9.3%)	(6.3%)	(p=0.592)
Severity	Mild	3	3	
	Moderate	6	3	
Side effect	Eruption, Itching	1	0	
	Fever	1	0	
	Nausea	1	2	
	Nausea, Vomiting	0	1	
	Stomach discomfort	1	1	
	Diarrhea	3	1	
	Loose stools	1	0	
	Constipation	1	0	
	Sleepiness	0	1	

Statistical test: Fisher-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, ceftoram pivoxil.

有効率で有意差は認められなかった⁴⁾。このことから慢性気道感染症に対しては本剤は300 mg/日投与では満足すべき効果を示すと考えられたものの、一方で、気管支拡張症、慢性呼吸器疾患の二次感染についてみると300 mg/日77.4%、600 mg/日65.9%の有効率⁵⁾、高用量でも治療しきれない場合もあり得ることが示唆された。

このことから今回の慢性気道感染症を対象とした二

重盲検比較試験では、CDTR-PIの投与量を600 mg/日(分3)として、対照薬としては、本剤と同じエステル型の経口セフェム剤で抗菌スペクトル、体内動態が比較的類似しており、慢性気道感染症の治療に広く使用され、有用性評価の確立しているCFTM-PIを選択し、投与量は慢性気道感染症に対する承認用量である600 mg/日(分3)とした。

本試験の総投与症例は204例であったが、開鍵前に

Table 22. Abnormal laboratory findings judged by committee members

Item	CDTR-PI	CFTM-PI	Statistical test
No. of patients with side effects			
Total no. of patients evaluated	11/89 (12.4%)	10/87 (11.5%)	NS ($p=1.000$)
Abnormal laboratory findings			
Eos. ↑	5	3	
Eos., GOT, GPT ↑	0	1	
GOT, GPT ↑	2	1	
GOT, GPT, BUN ↑	1	0	
GPT ↑	3	2	
Total Bil ↑	0	1	
BUN ↑	0	1	
BUN ↑, Urinary protein	0	1	

Statistical test: Fisher-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, cefteteram pivoxil.

Table 23. Overall safety rating judged by committee members

Drug	No. of patients	Safe	Virtually safe	Slight problem with safety	Not safe	Safety rate (%)	Statistical test
CDTR-PI	97	78	12	1	6	80.4	NS② ($p=0.710$)
CFTM-PI	95	79	12	2	2	83.2	③ ($p=0.565$)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, cefteteram pivoxil.

Table 24. Usefulness judged by committee members

Drug	No. of patients	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility rate (%)	Statistical test
CDTR-PI	86	1	68	9	8	80.2	NS② ($p=0.842$)
CFTM-PI	80	2	64	8	6	82.5	③ ($p=0.586$)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, cefteteram pivoxil.

Table 25. Usefulness judged by the attending physicians

Drug	No. of patients	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility rate (%)	Statistical test
CDTR-PI	85	7	58	13	7	76.5	NS② ($p=0.105$)
CFTM-PI	79	12	57	5	5	87.3	*③ ($p=0.042$)

Statistical test: ②Fisher-test ③U-test

CDTR-PI, cefditoren pivoxil; CFTM-PI, cefteteram pivoxil.

委員会において試験計画書の規定に合致せず、臨床評価の目的に適さないと判断した 41 例を有効性解析から除外または脱落とした。その結果、臨床効果解析対象例は CDTR-PI 群 85 例、CFTM-PI 群 78 例となった。

これら対象例の患者背景因子について比較検討したところ、試験薬剤投与開始前の喀痰量および喀痰性状の分布において CFTM-PI 群に喀痰量の多い症例、膿性痰の症例が多く認められ、両薬剤群間に有意差を認めた。その他の背景因子については有意な偏りを認めたものはなかったが、両群は必ずしも均質な集団とは考えられなかったため、喀痰量、喀痰性状については層別解析を行うとともに統計的な調整についても検討を行った。

委員会判定による臨床効果 (有効率) は CDTR-PI 群 85.9%、CFTM-PI 群 85.9% とまったく同率であり、両薬剤群間に有意差を認めなかった。疾患別にも両薬剤群間に有意差を認めなかった。一方、主治医判定では CDTR-PI 群 79.8%、CFTM-PI 群 88.5% の有効率で、U-test では両薬剤群間に有意差が認められた。背景因子に偏りの認められた喀痰量、喀痰性状で層別解析したところ委員会判定ではいずれの層においても有意差は認められなかったが、主治医判定では喀痰性状が PM 痰の層で CFTM-PI 群の臨床効果が有意に優れていた。このため背景因子の偏りが全体の成績に影響を与えた可能性も否定できないため、一般化拡張 Mantel-Haenszel 検定を行ったがその結果では、委員会判定、主治医判定ともに両薬剤群間に有意差を認めなかった。

本試験では、重症度、有効性、安全性、有用性などを統一して判定し、成績に客観性をもたせることを目的として、主治医判定とは別に委員会判定を実施した。臨床効果の判定に関して、委員会判定と主治医判定の相違した症例が 17 例 (CDTR-PI 群 9 例、CFTM-PI 群 8 例) とやや多数存在した。これらの症例の中には、治療開始前の感染症状がきわめて軽微であり、効果判定の難しい症例が数例存在した。また、委員会では、慢性気道感染症に対する抗菌薬の薬効評価の指標として、膿性痰の消長、CRP の変動など炎症所見改善の有無をかなり重要視して臨床効果判定が行われたが、主治医判定では、喀痰症状の変動をあまり重要視しなかったり、咳嗽の消長など感染と直接関係しない症状の変動を基にして、臨床効果が判定されたと考えられる症例がかなり存在した。

最近実施された他の経口セフェム剤の慢性気道感染症に対する有効率は、CPDX-PR 78.2%⁷⁾、cefotiam

hexetil 67.3%⁸⁾、cefroxime axetil 71.3%⁹⁾などで、これらの成績がびまん性汎細気管支炎を対象に含んでいることを考慮しても、今回の CDTR-PI の委員会判定有効率 85.9% は評価できる数字と考えられた。

臨床効果については重症度および起炎菌による層別解析も行ったがいずれの層においても両薬剤群間に有意差を認めなかった。

起炎菌別細菌学的効果は CDTR-PI 群 38 例、CFTM-PI 群 36 例について検討され、消失と菌交代を合わせた消失率はそれぞれ 84.2%、77.8% で両薬剤群間に有意差は認められなかった。起炎菌毎に消失率をみると *H. influenzae* は CDTR-PI 群 100% (7/7)、CFTM-PI 群 92.9% (13/14)、*S. pneumoniae* は CDTR-PI 群 91.7% (11/12)、CFTM-PI 群 100% (5/5) でいずれも両薬剤群間に有意差はなく、CDTR-PI、CFTM-PI ともに抗菌力を反映した成績であった。慢性気道感染症においては *H. influenzae*、*S. pneumoniae* が起炎菌として分離頻度が高いが、近年 *M. (B.) catarrhalis* による感染例が増加している⁹⁾。CDTR-PI は本菌にも強い抗菌力を有するが、今回の成績も CDTR-PI 群 83.3% (5/6)、CFTM-PI 群 25.0% (1/4) と高い消失率を示した。

これら慢性気道感染症の主要な起炎菌に対して高い消失率を示したことは、CFTM-PI 同様 CDTR-PI は慢性気道感染症の治療に有用性を期待し得ると考えられる。*S. aureus* は全体で 9 株のみの検出であったが、CDTR-PI 群は 3/3、CFTM-PI 群は 3/6 が消失し、抗菌力を反映した成績と考えられた。

副作用は、CDTR-PI 群 9.3% (9/97)、CFTM-PI 群 6.3% (6/95) に、臨床検査値異常は CDTR-PI 群 12.4% (11/89)、CFTM-PI 群 11.5% (10/87) に認められたが、いずれも両薬剤群間に有意差を認めなかった。

副作用の症状は消化器症状の他、CDTR-PI 群に発疹、発熱等のアレルギー症状が CFTM-PI 群に眠気がみられ、臨床検査値異常は好酸球の増多、GOT、GPT の上昇、BUN の上昇などで、いずれも他のセフェム系薬剤でも通常認められるものばかりで特別なものはなかった。

CDTR-PI、CFTM-PI はともにその吸収性を高めるために pivaloyloxymethyl を結合したエステル化合物としているが、その代謝産物であるピバリン酸のカルニチン代謝に影響し、間接的に筋組織に影響をおよぼす可能性があるとの報告¹¹⁾があり、今回の試験では creatinine-kinase (CK) の測定を投与前後に実施することにした。結果として CDTR-PI 群 49 例、

CFTM-PI 群 44 例に測定が行われたがいずれの薬剤群にも異常は認められなかった。

委員会判定による有用性は CDTR-PI 群 80.2%, CFTM-PI 群 82.5% の有用率で両薬剤群間に有意差を認めなかった。

以上、示したように慢性気道感染症に対して CDTR-PI 1 日 600 mg 投与 (分 3) と CFTM-PI 1 日 600 mg 投与 (分 3) の薬効を比較した結果、CDTR-PI 群 85.9%, CFTM-PI 群 85.9% とまったく同有効率であった。また、CDTR-PI は慢性気道感染症の主要な起炎菌である *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis* に対しても高い消失率を有していた。また、安全性の面でも両薬剤群間に有意差は認められなかったことから、新規エステル型経口セフェム剤 CDTR-PI は慢性気道感染症の治療に有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, Yosida T, Nishihata K, Fukatsu S: Synthesis and oral activity of ME 1207, a new orally active cephalosporin. *J Antibiot* 43: 1047~1050, 1990
- 2) Tamura A, Okamoto R, Yoshida T, Yamamoto H, Kondo S, Inoue M, Mitsuhashi S: In vitro and in vivo antibacterial activities of ME 1207, a new

oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1421~1426, 1988

- 3) 第 39 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. ME 1207, 東京, 1991
- 4) 柴 孝也, 他: 慢性気管支炎に対する ME 1207 の用量検討成績. *Chemotherapy* 40 (S-2): 459~476, 1992
- 5) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 6) 第 39 回日本化学療法学会総会, 特別委員会報告. 副作用判定基準検討委員会, 東京, 1992
- 7) 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
- 8) 斎藤 厚, 他: 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—. *Chemotherapy* 37: 455~481, 1989
- 9) 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
- 10) 杉本勇二, 松本行雄: 特集プランハメラクターリース—慢性呼吸器感染症—. *化学療法の領域* 7: 713~717, 1991
- 11) 藤井良知: Pivalicacida を側鎖にもつ β -lactam 系 prodrug の安全性について—Carnitine 代謝の関連—. *医薬ジャーナル* 26: 1236~1243, 1990

Comparative clinical study of cefditoren pivoxil and ceftoram pivoxil for chronic respiratory tract infections by a double-blind method

Kohya Shiba, Hiromi Maezawa, Msaki Yoshida and Osamu Sakai

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

Akira Saito

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

Ichiro Nakayama

First Department of Internal Medicine, Sapporo Tetsudo Hospital

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Yohmei Hiraga

Department of Respiratory Disease, Sapporo Tetsudo Hospital

Masataka Katsu, Noboru Aosaki and Akira Oishi

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Kaoru Shimada, Satoshi Kimura and Shinichi Oka
Department of Infectious Disease and Applied Immunology, Institute
of Medical Science, University of Tokyo

Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto and Yasuo Arai
Department of Allergic Respiratory Disease, Doai-Kinen Hospital

Takashi Inamatsu
Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

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

Hideo Ikemoto, Takeshi Mori and Hiroshi Arinuma
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

Ichiro Hibiya and Yasushi Yamada
Department of Internal Medicine, Yanagibashi Hospital

Masaru Koyama
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Izumi Hayashi, Masanori Sakurai and Masao Ichiki
Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Fumio Matsumoto, Takeo Imai and Iwao Sakurai
Department of Infectious Disease, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi,
Taiji Amano and Takashi Sakuma
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center

Shoichiro Irimajiri, Yasuo Matsuoka and Mitsuo Obana
Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Masaaki Arakawa and Koichi Wada
Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

Masanaga Takato, Shigeyuki Hoshino and Hiroki Tukada
Department of Internal Medicine, Koseiren Central General Hospital

Nobuki Aoki
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Osamu Sekine and Yasutoshi Suzuki
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Atsuhiko Sato, Kingo Senda, Yutaka Nakano,
Kiyoji Tamura, Takafumi Suda
and Kiyoshi Yoshitomi
Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu Medical University

Sumio Kawakatsu
Department of Internal Medicine, Hamamatsu Rosai Hospital

Akihiko Okano

Department of Internal Medicine, Kakegawa General Hospital

Jinichiro Akiyama

Department of Respiratory Disease, Shimada Municipal Hospital

Hideo Aoki

Department of Internal Medicine, Kanbara General Hospital

Hidehiko Saito, Kaoru Shimokata and Satoshi Ichiyama

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

Masashi Yamamoto

Department of Internal Medicine, Nagoya Ekisaikai Hospital

Toshihiko Takeuchi, Kazuhide Yamamoto, Yasuo Yamada
and Atsushi Nakamura

First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School

Masahito Kato

Department of Internal Medicine, NTT Tokai General Hospital

Hidekazu Hanaki, Tomonori Tashiro and Shinji Takeyama

Fourth Department of Internal Medicine, Nagoya Higashi Municipal Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keichi Mikasa

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Fumiyuki Kuze and Naoko Murayama

First Department of Internal Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University

Nobuaki Ikeda and Koichi Nakaya

Department of Respiratory Disease, National Sanatorium Minami Kyoto Hospital

Tomiya Masuno and Seiji Hayashi

Internal Medicine III, Osaka University Medical School

Kiyoshi Komuta

Second Department of Internal Medicine, Osaka Teishin Hospital

Kojiro Yasunaga and Seibun Yonetsu

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane Genatal Hospital

Eiro Tsubura and Masaru Nakagawa

Department of Internal Medicine, National Sanatorium, Toneyama Hospital

Naoyuki Takano, Yoshihiro Takishita and Hiroyasu Bandou

Department of Respiratory Disease, Tokushima Prefectural Central Hospital

Minoru Sugita, Osamu Kitada and Yasuhiro Nishioka

Fifth Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto and Yuji Sugimoto

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

Rinzo Soejima, Yoshihito Niki and Niro Okimoto

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

Toshiharu Matsushima and Sadao Tomizawa

Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Michio Yamakido, Kenji Hasegawa and Takashi Tsuya

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

Masao Kuwabara, Masaru Tanabe and Shyogo Teraoka

Third Department of Internal Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital

Toru Kurimura

Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

Minoru Yoshida and Takamichi Aritomi

Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine,
School of Medicine, Fukuoka University

Kotaro Oizumi, Yoichiro Ichikawa and Naoto Tokunaga

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

Toshihiko Harada and Akira Nagata

Department of Internal Medicine, Chikugo Municipal Hospital

Yoshiyuki Mitsutake and Toshihiro Higashi

Department of Internal Medicine, Amagi Asakura Medical Association Hospital

Kazuma Fujino and Ken Araki

Department of Internal Medicine, Saiseikai Futsukaichi Hospital

Masao Kawahara, Masazumi Saisho and Shinzou Kawaguchi

Department of Respiratory Disease, St. Mary's Hospital

Atsushi Shinoda, Tsuneo Ishibashi, Masahiro Takamoto,

Susumu Harada and Masao Maruyama

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital

Kohei Hara, Shigeru Hohno, Hironobu Koga

and Mustuo Kaku

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

Ryo Fujino

Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefectural Shimabara Onsen Hospital

Keizo Matsymoto and Atsushi Takahashi

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Hirofumi Tanaka

Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Hiroyuki Nagai
and Toru Yamasaki

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University

Mitsunobu Akashi and Yoritsugu Harada

Department of Internal Medicine, Oita Prefectural Koseiren Tsurumi Hospital

Jun Goto

Department of Respiratory Disease, Oita National Hospital

Saburo Urakami and Hiroshi Nagaoka

Department of Internal Medicine, Nankai Hospital

Masayuki Ando and Mitsuhiro Matsumoto

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

Atsushi Saito

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

Masakiyo Ishihara and Yuei Irabu

Department of Internal Medicine Keiaikai Nakagami Hospital

Mitsuyoshi Nakajima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Koichi Deguchi

Research Section, Tokyo clinical Research Center

A double-blind comparative study was carried out to determine the efficacy, safety and usefulness of cefditoren pivoxil (CDTR-PI), a new oral cephem, in the treatment of chronic respiratory tract infections, using ceftam pivoxil (CFTM-PI) as the reference drug. In principle, patients were treated by oral administration of either CDTR-PI or CFTM-PI at 200 mg three times daily for 14 days. The following results were obtained.

(1) The Clinical efficacy rate as judged by the committee was 85.9% (73/85) in the CDTR-PI group and 85.9% (67/78) in the CFTM-PI group, with no significant difference between the two treatment groups.

(2) As to the bacteriological efficacy as judged by the committee, the eradication rate was 84.2% (32/38) in the CDTR-PI group and 77.8% (28/36) in the CFTM-PI group. No significant difference was seen between the two treatment groups.

(3) The incidence of side effects was 9.3% (9/97) in the CDTR-PI group and 6.3% (6/95) in the CFTM-PI group, and the incidence of abnormal laboratory findings 12.4% (11/89) and 11.5% (10/87), respectively, as judged by the committee. There was no significant difference between the two groups.

(4) The usefulness rate as judged by the committee was 80.2% (69/86) in the CDTR-PI group and 82.5% (66/80) in the CFTM-PI group, the difference not being significant.

From these results it is concluded that CDTR-PI is an oral antibiotic with high usefulness in the treatment of chronic respiratory tract infections.