

慢性気管支炎に対する ME 1207 の用量検討試験

柴 孝也^{1,2}・嶋田甚五郎^{#1}・斎藤 篤・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科*

(*¹現：聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 臨床薬理部門 微生物学教室)

齋藤 玲・富沢磨須美・中山 一朗

北海道大学医療技術短期大学部および関連施設

大泉耕太郎^{#2}・渡辺 彰・本宮 雅吉・今野 淳・中井 祐之

齋藤 純一・佐藤 和男・吉田 司・伊藤 利治

東北大学抗酸菌病研究所内科および関連施設

(*²現：久留米大学医学部第一内科)

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および関連施設

林 泉

癌研究会附属病院内科

小林宏行²・押谷 浩・河合 伸

杏林大学医学部第一内科

松 本文夫・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・松村 正典・鈴木 周雄・室橋 光宇・高橋健一

芦莉 靖彦・吉岡 照晃・小山 泉・庄司 晃

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

荒川 正昭・和田 光一・高頭正長

新潟大学医学部第二内科および関連施設

青 木 信 樹

信楽園病院内科

武 田 元

長岡赤十字病院内科

三 木 文 雄²

多根病院内科

副 島 林 造・沖 本 二 郎

川崎医科大学呼吸器内科

松 島 敏 春・富 澤 貞 夫

川崎医科大学附属川崎病院第二内科

佐々木孝夫・松本 行雄・杉本 勇二

鳥取大学医学部第三内科

澤 江 義 郎・下 野 信 行

九州大学医学部第一内科

篠田 厚・石橋 凡雄・高本 正祇・北原 義也

国立療養所大牟田病院内科

原 耕平・河野 茂・須山 尚史・増本 英男

長崎大学医学部第二内科および関連施設

松本 慶蔵・高橋 淳・田中 宏史

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

那須 勝・後藤陽一郎・明石 光伸

大分医科大学第二内科

斎藤 厚²・重野芳輝・伊良部勇栄

普久原 浩・下地 勉・石原 昌清

琉球大学医学部第一内科および関連施設

中 島 光 好³

浜松医科大学薬理学教室

出 口 浩 一⁴

東京総合臨床検査センター研究部

¹執筆者, ²判定委員, ³コントローラー

⁴細菌学的検討実施施設

新経口セフェム剤 ME 1207 の慢性気管支炎に対する至適用量を検討する目的で ceftoram pivoxil (CFTM-PI) を対照薬として比較試験を実施し, 以下の成績を得た。ME 1207 は 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 3 回, CFTM-PI は 1 回 200 mg を 1 日 3 回, 14 日間食後投与とした。

1) 臨床効果: 委員会判定による有効率は, ME 1207 300 mg 群 91.7% (33/36), ME 1207 600 mg 群 88.6% (31/35), CFTM-PI 群 82.8% (24/29) であった。

2) 細菌学的効果: 菌消失率は ME 1207 300 mg 群で 80.0% (16/20), ME 1207 600 mg 群で 87.5% (14/16)。CFTM-PI 群で 92.3% (12/13) であった。

3) 副作用: ME 1207 300 mg 群で 1 例に軽度の消化器症状が認められ, 発現率は 2.6% (1/39) であった。

4) 臨床検査値異常: 発現率は ME 1207 300 mg 群で 20.6% (7/34), ME 1207 600 mg 群で 29.4% (10/34), CFTM-PI 群で 18.8% (6/32) であった。内容は軽度の好酸球増多, 血清トランスアミナーゼ上昇が主なものであった。

5) 有用性: 委員会判定による有用率は ME 1207 300 mg 群 88.9% (32/36), ME 1207 600 mg 群 88.6% (31/35), CFTM-PI 群 82.8% (24/29) であった。以上の成績より, 慢性気管支炎に対する ME 1207 の臨床用量は, 1 回 100 mg 1 日 3 回投与が適当と考えられた。

Key words: ME 1207, 慢性気管支炎, Dose-finding study

ME 1207 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, 内服後腸管から吸収さ

れ腸管壁のエステラーゼにより抗菌活性を有する ME 1206 に加水分解されるプロドラッグである。活性

本体である ME 1206 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ラムを有し、特に *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* 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)}。健康成人に本剤を食後経口投与したときの最高血中濃度は 100 mg, 200 mg 投与時でそれぞれ 1.48, 2.56 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血中濃度半減期はいずれも約 1 時間であった。本剤の基礎的・臨床的検討はすでに多数行われており、それらの成績は第 39 回日本化学療法学会総会 (1991 年 6 月, 東京) の新薬シンポジウムにおいて報告された³⁾。

本剤の前期第二相試験において、呼吸器感染症 132 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、84.8% の有効率が得られた。分離菌別細菌学的効果は、分離頻度の高かった *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ではそれぞれ 87.5%, 95.5% と高い消失率を示した。呼吸器感染症のうち慢性気管支炎 36 例の有効率は 91.7% と高い有効率を示し、投与量別にみると 300 mg (分 3) で 85.7% (12/14), 600 mg (分 3) で 94.4% (17/18) と、高用量群で若干高い傾向を示しているものの、気管支拡張症および慢性呼吸器疾患の二次感染を含めた慢性気道感染症に対する有効率は 300 mg (分 3) で 87.5% (21/24), 600 mg (分 3) で 81.6% (31/38) と、臨床効果と投与量との間に明確な相関は認められなかった。

今回我々は、本剤の呼吸器感染症に対する至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に限定して、300 mg (分 3), 600 mg (分 3) に ceftam pivoxil (CFTM-PI) 600 mg (分 3) を対照薬として加えた 3 群で比較試験を実施した。

I. 対象および試験方法

1. 対象疾患および対象症例

1989 年 10 月から 1990 年 9 月までに全国 21 施設およびその関連施設を受診した慢性気管支炎患者で、試験開始にあたり参加の同意が得られた患者を対象とした。対象疾患は慢性気管支炎の急性増悪のみとし、16 才以上 70 才以下で、感染症状の明確な軽症ないし中等症の患者とした。入院・外来および性別は問わなかった。ただし、下記のいずれかの条件に該当する患者は、投与対象から除外した。

- (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もの。
- (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もの。
- (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もの。

(4) 本試験の対象となる感染エピソードに対して ME 1207 または CFTM-PI が投与されていたもの。

(5) *Pseudomonas aeruginosa* が起炎菌であることが明らかなもの。

(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もの。

(7) 重篤な肝・腎機能障害を有するもの。

(8) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のあるもの。

(9) その他担当医が不適当と認めたもの。

2. 対照薬の選定および用量設定の根拠

対照薬としては、化学構造や薬理作用、体内動態が類似して慢性気管支炎を含む呼吸器感染症の治療に広く使用され、有用性の評価が確立している CFTM-PI が最も適切であると考えられた。CFTM-PI の投与量としては CFTM-PI の慢性気道感染症に対する薬効比較試験の成績⁴⁾および常用量より、1 日量 600 mg (分 3) を選択した。また ME 1207 は一般臨床試験における臨床効果、喀痰中濃度³⁾、および各種起炎菌に対する細菌学的効果から、1 日量 300 mg (分 3), 600 mg (分 3) とした。

3. 試験薬剤

試験薬剤および 1 日投与量は下記の 3 群とした。

A 群: ME 1207 1 日 300 mg (分 3) 投与群

(以下 ME 300 mg 群と略す)

B 群: ME 1207 1 日 600 mg (分 3) 投与群

(以下 ME 600 mg 群と略す)

C 群: CFTM-PI 1 日 600 mg (分 3) 投与群

(以下 CFTM-PI 群と略す)

A 群は ME 1207 100 mg 錠 1 錠と外観上識別不能のプラセボ錠 1 錠の合計 2 錠を、B 群は ME 1207 100 mg 錠 2 錠を、C 群は CFTM-PI 100 mg 錠 2 錠を 1 包としたものを 1 回量とした (Fig. 1)。

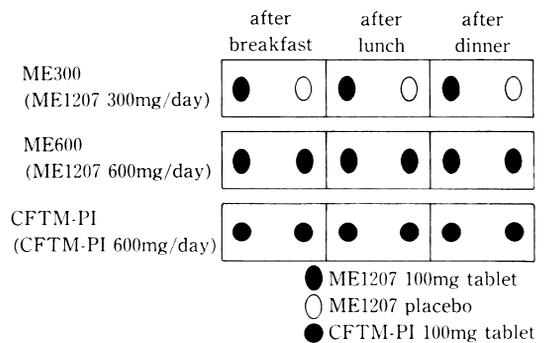


Fig. 1. Package of test drug

14日分計42包を1症例分とし、薬剤名を「ME-CF錠」として外観上識別不能とした小箱に取め厳封した。箱を開ければ、C群は判別可能であるがA群とB群との判別は不能である。

試験薬剤は、6症例分を1組とし、コントローラーにより、各組とも各投与量群が2症例ずつとなるように無作為に割り付けられた。

コントローラーは、中島光好が担当し、試験薬剤および包装の識別不能性の保証、両薬剤の含有量の正確性、薬剤の無作為割り付け、キーコードの保管を行った。また委員会判定に際し、調査表の薬剤番号・施設名・担当医名・主治医判定部分のマスキング後のランダム化した新番号の付与、キーコード開封後のデータの不変性の保証ならびに解析指導を行った。

なお、薬剤割り付け後、試験開始前および試験終了時に、コントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について含量試験および識別不能性を含む製剤試験が星薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）で行われ、実薬は共に規格に適合しており、プラセボ錠は薬効を有する薬剤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

各施設では、患者の受付順に組番の若い順に開箱し、毎食後1包1日3回投与することとした。

投与期間は、主治医が治療目的を達成し、それ以上の投与の必要を認めないと判断した場合を除き、原則として14日間連日投与とした。また、投与開始後に症状所見の改善が認められず無効と判断し、投与を中止し他剤に変更する場合、投与開始後、最低72時間を経過した後に行うものとした。なお、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した場合、対象から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判断した場合には、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。

なお、投与を中止する場合には、中止時に所定の検査、観察を行い、中止時期、中止理由および所見などを調査表に記載することとした。

5. 併用薬剤

試験薬剤投与中は他の抗菌性薬剤の併用および副腎皮質ステロイド剤の新たな併用は禁止した。ただし、副腎皮質ステロイド剤については、本試験の投薬開始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が継続して投与される場合はさしつかえないものとした。非ステロイド性解熱

鎮痛消炎剤、消炎酵素剤、 γ -グロブリン製剤は原則として併用を禁止したが、やむを得ず使用した場合は、その内容を調査表に記載することとした。鎮咳・去痰剤、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良いが、それらについては必ず調査表に記載することとした。

6. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 症状

観察項目および観察基準は下記のとおりとし、連日観察記録することとしたが、少なくとも投与開始日、投与開始3日後、7日後、14日後には必ず観察記録することとした。

(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）、+（10 ml/日未満）、-（なし）の4段階

性状…P（膿性）、PM（粘膿性）、M（粘性）

(4) 呼吸困難：+（起坐呼吸を要する程度）、+、-の3段階

(5) 胸痛：+、-の2段階

(6) 胸部ラ音：+、+、-の3段階

(7) 脱水症状：+、-の2段階

(8) チアノーゼ：+、-の2段階

本試験開始後に発現した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、経過などについて調査表に記載することとした。

2) 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、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数、クームス直接反応、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、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日後に実施することとした。なお、プロトロンビン時間、CPKについては、可能な限り実施することとした。

投与開始後、異常値が出現した場合は、試験薬剤との関係について検討を加えるとともに、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し、調査表に記載することとした。

3) 胸部レントゲン撮影

投与開始日および投与開始 14 日後に胸部レントゲン撮影を実施し、フィルムを保管することとした。

4) 細菌学的検査

投与前、投与開始 7 日、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、起炎菌または交代菌の確定に努めた。起炎菌または交代菌と推定される菌について再同定と共に ME 1206 および CFTM に対する感受性⁵⁾ (MIC) 測定 (日本化学療法学会標準法により 10⁶CFU/ml で測定) および β -ラクタマーゼ測定を東京総合臨床検査センター研究部で集中的に行った。

7. 効果判定

1) 主治医判定

主治医の判定基準により、感染症の重症度を軽症、中等症、重症に、細菌学的効果を消失、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、臨床効果は著効、有効、やや有効、無効の 4 段階および判定不能に判定した。概括安全度は副作用および臨床検査値の悪化の種類、程度、経過などを総括し、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。有用性は、有効性および概括安全度を勘案して、極めて有用、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、コントローラーが薬剤番号・施設名・担当医名・主治医判定の記載された部分をブラインド化し、更にランダム化のあと新番号の付与された全症例の調査表および胸部レントゲンフィルムをもとに、判定委員会において各症例毎に症例の採否、診断名の確定、重症度、起炎菌の確定と細菌学的効果、臨床効果、副作用、臨床検査値異常、概括安全度および有用性の判定を下記要領にて行った。

①症例の採否と診断名の確定

本試験開始前の臨床症状、胸部レントゲン所見および臨床検査から診断名を確定した。次に、試験薬剤の評価を厳密に比較できるように試験計画書を照らしながら、各症例毎に解析対象としての採否を検討した。

②重症度

投与開始前の病歴、臨床症状、胸部レントゲン所見および臨床検査値の推移から、軽症、中等症、重症の 3 段階で判定した。

③臨床効果

臨床症状、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・性状の推移などに基つき、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採否を決定し、併せて程度の判定を行った。程度は軽度 (投与継続できた場合)、中等度 (投与中止に至ったもの、治療を必要とした場合)、重度 (改善せず患者の予後に影響するような場合) の 3 段階とした。

臨床検査については、異常変動の目安として下記の基準に従って 1 例ごとに検査値異常の有無を判定した。

(1) 正常値→異常値

前値の 20 % 以上を異常変動とする。

(2) 異常値→異常値

前値の 2 倍以上を異常変動とする。

(3) 次の検査項目については下記の数値を異常とする。

白血球数：3,000/mm³未満

好酸球数：10 % 以上、実数値として 500/mm³以上

血小板数：10 万/mm³未満

なお、上記以外の項目については各施設の正常域に従う。設定されていない場合は「臨床検査法提要」の正常域による。

⑥概括安全度

副作用、臨床検査値異常ありの場合には、下記計画書の基準に従い、概括安全度を下記の 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上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

度の組み合わせにより Table 1 に示すように、極めて有用、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。

3) 症状・所見および臨床検査値の改善度

臨床症状および臨床検査値について投与開始日・投与開始3日、7日、14日後の改善度を1段階以上改善した場合を改善として比較した。なお、症状の程度は Table 2 に示す基準に従い、それぞれ改善率を求めた。

8. キーコードの開封、データの解析

判定委員会にて症例の取り扱いの決定および委員会判定が行われた後、症例固定された。コントローラーによりキーコードが開封され、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を実施した。解析は、コントローラーの指導のもと、明治製菓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、Kruskal & Wallis' test, χ^2 -testあるいはFisherの直接確率法等を用いた。有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

1. 対象症例

Table 3 に示したように、総投与症例は112例 (ME 300 mg 群 39 例, ME 600 mg 群 39 例, CFTM-PI 群 34 例) で、このうち除外・脱落 12 例 (基礎疾患重篤 1 例, 対象外疾患 2 例, 緑膿菌感染症 7 例, 服薬不備 1 例, 初回以降来院せず 1 例, Table 4) を除いた 100 例 (ME 300 mg 群 36 例, ME 600 mg 群 35 例, CFTM-PI 群 29 例) を臨床効果の解析対象例とした。副作用の解析対象例は基礎疾患重篤 1 例, 初回以降来院せず 1 例および不規則投与による服薬不備例 1 例をそれぞれの投与群から除いた 109 例 (ME 300 mg 群 39 例, ME 600 mg 群 37 例, CFTM-PI 群 33 例), 臨床検査値異常解析対象例は、基礎疾患重篤 1 例, 服薬不備 1 例, 初回以降来院せず 1 例, 臨床検査未実施 2 例, 検査日にずれのある場合 (原則として投与前後とも ± 3 日) 7 例をそれぞれの投与群から除いた 100 例 (ME 300 mg 群 34 例, ME 600 mg 群 34 例, CFTM-PI 群 32 例), 有用性の解析対象例は臨床効果の対象例とした。

なお、投与終了時の臨床検査が3日以上ずれていた例で、投与中に検査値異常が認められた1例は、臨床検査値異常の解析対象例に加えた。

Table 1. Criteria for the judgement of usefulness by the committee

Severity of side effects & abnormal laboratory findings	Clinical effectiveness				
	excellent	good	fair	poor	undecided
None	+	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

+: markedly useful, +: useful, ±: slightly useful, -: useless, ?: undecided

Table 2. Criteria for the evaluation of signs, symptoms and laboratory findings

Sign and symptom	Criteria			
	-	+	+ <th>+ </th>	+
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	-	+	+	+
Rale	-	+	+	+
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	-	±, +	2+, 3+	≥4+

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

Table 3. Case distribution

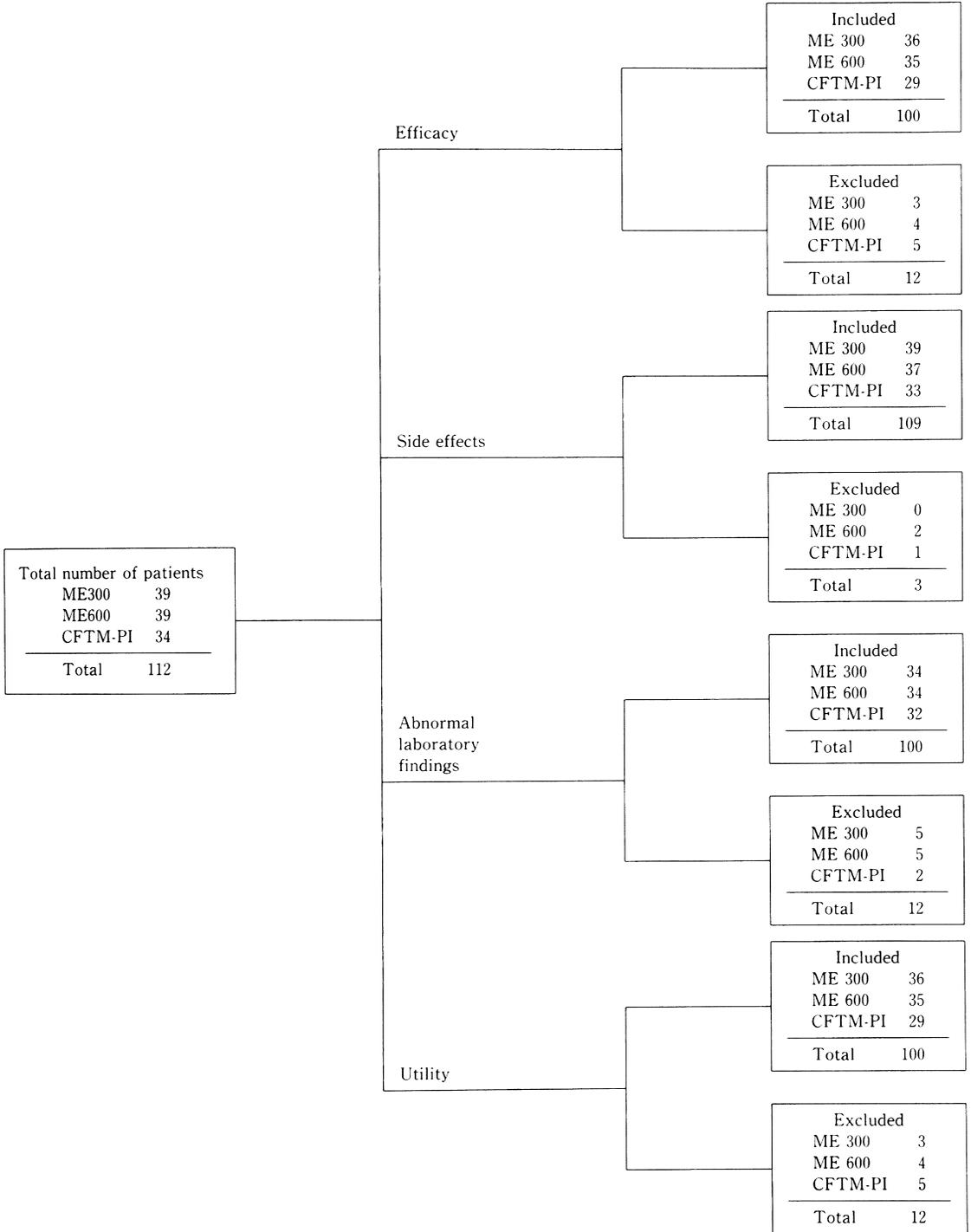


Table 4. Reasons for exclusion and drop-out from the evaluation of clinical effectiveness

Reason	ME300	ME600	CFTM-PI	Statistical analysis
Severe underlying disease	0	1	0	NS (P=0.307)
Ineligible disease	0	0	2	
Infection due to <i>P. aeruginosa</i>	3	2	2	
Violation of administration schedule	0	0	1	
No further consultation	0	1	0	

Table 5. Background of patients

Item		ME300	ME600	CFTM-PI	Statistical analysis
Sex	male	20	27	18	NS (P=0.150)
	female	16	8	11	
Age (year)	30~39	3	0	1	NS (P=0.671)
	40~49	3	1	1	
	50~59	4	5	6	
	60~69	14	13	8	
	70~79	9	14	11	
80~89	3	2	2		
Body weight (kg)	~39	3	1	1	NS (P=0.944)
	40~49	9	11	8	
	50~59	12	14	11	
	60~69	8	6	8	
	70~	2	1	1	
unknown	2	2	0		
Severity	mild	21	17	13	NS (P=0.522)
	moderate	15	18	16	
In/Out patients	out	22	22	11	NS (P=0.167)
	in	12	13	16	
	out→in	2	0	2	
Underlying disease and complications	no	9	12	9	NS (P=0.289)
	A	8	3	3	
	B	17	16	17	
	A+B	2	4	0	
Pretreatment with antibiotics	no	33	32	28	NS (P=0.673)
	yes	3	3	1	
Combined drugs	no	12	9	12	NS (P=0.414)
	yes	24	26	17	
Duration of treatment (days)	~3	1	1	1	NS (P=0.767)
	4~7	9	10	5	
	8~13	6	2	3	
	14	20	22	20	

2. 背景因子

臨床効果解析対象例の背景因子を Table 5 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が、いずれの背景因子においても 3 群間に有意な偏りは認めず、均質な群を形成していた。なお、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。

また、投与開始前の症状所見（体温、WBC、赤沈、CRP、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ）についても同様に 3 群間に有意な偏りは認められなかった（Table 6）。

判定委員会にて起炎菌が確定された症例は 52 例

Table 6. Background of patients : initial symptoms

Item		ME300	ME600	CFTM-PI	Statistical analysis
Body temperature (°C)	<37	11	9	7	NS (P=0.991)
	≥37~<38	16	19	16	
	≥38~<39	8	4	6	
	≥39	1	3	0	
WBC (/mm ³)	<8,000	11	11	8	NS (P=0.631)
	≥8,000~<12,000	14	9	12	
	≥12,000~<20,000	5	11	6	
	unknown	6	4	3	
ESR (mm/h)	<20	9	8	3	NS (P=0.860)
	≥20~<40	5	6	8	
	≥40~<60	5	10	5	
	≥60	9	6	6	
	unknown	8	5	7	
CRP	-	2	4	1	NS (P=0.185)
	±, +	8	3	3	
	2+, 3+	11	9	9	
	≥4+	8	15	12	
	unknown	7	4	4	
Cough	+	13	17	13	NS (P=0.558)
	+	23	18	16	
Volume of sputum	+	6	11	5	NS (P=0.176)
	+	20	20	23	
	+	7	3	1	
	unknown	3	1	0	
Property of sputum	M	2	0	0	NS (P=0.868)
	PM	12	13	10	
	P	22	22	19	
Dyspnea	-	24	22	16	NS (P=0.540)
	+	12	11	11	
	+	0	2	2	
Chest pain	-	33	31	27	NS (P=0.807)
	+	3	4	2	
Rales	-	8	8	1	NS (P=0.360)
	+	18	21	22	
	+	10	6	6	
Dehydration	-	35	34	29	NS (P=0.659)
	+	1	1	0	
Cyanosis	-	34	31	27	NS (P=0.638)
	+	2	4	2	

(ME 300 mg 群 22 例, ME 600 mg 群 17 例, CFTM-PI 群 13 例) であり, 単独菌感染は 47 例 (ME 300 mg 群 17 例, ME 600 mg 群 17 例, CFTM-PI 群 13 例), 複数菌感染は ME 300 mg 群のみに 5 例存在し, 偏りが認められた (P < 0.05, Table 7)。

起炎菌と確定された 58 株中, 25 株につき MIC の測定が行われたが, 3 群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

3. 委員会判定による臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象 100 例の委員会判定による臨床効果を Table 9 に示した。有効以上の有効率は, ME 300 mg 群で 91.7% (33/36), ME 600 mg 群で 88.6% (31/35), CFTM-PI 群で 82.8% (24/29) で, 3 群間に有意差は認められなかった。

2) 重症度別臨床効果

Table 7. Distribution of causative organisms

Causative organism		ME300	ME600	CFTM-PI	Statistical analysis
		22	17	13	
Monomicrobial infection		17	17	13	* (P=0.023)
Polymicrobial infection		5			
Monomicrobial infection	<i>S.aureus</i>	1		3	
	<i>S.pneumoniae</i>	3	7	2	
	<i>Streptococcus</i> sp.		1		
	<i>E.faecalis</i>		1		
	<i>M.(B.) catarrhalis</i>	1	1	1	
	<i>E.cloacae</i>	1			
	<i>E.aerogenes</i>		1		
	<i>E.agglomerans</i>	1			
	<i>K.pneumoniae</i>	3		1	
	<i>H.influenzae</i>	7	5	6	
	<i>P.multocida</i>		1		
Polymicrobial infection	<i>S.pneumoniae</i> + <i>M.(B.) catarrhalis</i>	1			
	<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>	2			
	<i>M.(B.) catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>	1			
	<i>S.agalactiae</i> + <i>H.influenzae</i>	1			
	+ <i>K.pneumoniae</i>				

* : P < 0.05

Table 8. Susceptibility distribution of causative organisms as judged by the committee (inoculum size : 10⁶ CFU/ml)

Drug	Treatment	MIC(μg/ml)														Total	Statistical analysis	
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100			
ME1206	ME300	2	3	1	2	1		1									10	NS P=0.683
	ME600	2	3	1	1						1						8	
	CFTM-PI		2	3	1	1											7	
CFTM	ME300	1	3	2	2			1	1								10	NS P=0.682
	ME600	2	2	1	2						1						8	
	CFTM-PI	1	1	3		1			1								7	

Table 9. Clinical efficacy as judged by the committee

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical analysis
ME300	36		33	1	2	91.7	NS (P=0.609)
ME600	35		31	1	3	88.6	
CFTM-PI	29		24	4	1	82.8	

*excellent + good

Table 10. Clinical efficacy classified by initial severity as judged by the committee

Severity	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical analysis
Mild	ME300	21		18	1	2	85.7	NS (P=0.855)
	ME600	17		14	1	2	82.4	
	CFTM-PI	13		10	2	1	76.9	
Moderate	ME300	15		15			100	NS (P=0.371)
	ME600	18		17		1	94.4	
	CFTM-PI	16		14	2		87.5	

*excellent + good

Table 11-1. Clinical efficacy classified by causative organisms as judged by the committee

Causative organism		Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis	
G (+)	<i>S.aureus</i>	ME300	1		1			1/1		
		ME600	0					—		
		CFTM-PI	3		3			3/3		
	<i>S.pneumoniae</i>	ME300	3		3			3/3		
		ME600	7		7			7/7		
		CFTM-PI	2		2			2/2		
	<i>Streptococcus</i> sp.	ME300	0					—		
		ME600	1				1	0/1		
		CFTM-PI	0					—		
	<i>E.faecalis</i>	ME300	0					—		
		ME600	1				1	0/1		
		CFTM-PI	0					—		
Sub total		ME300	4		4			4/4	NS (P=0.325)	
		ME600	9		7		2	7/9		
		CFTM-PI	5		5			5/5		
Monomicrobial infection G (-)	<i>M.(B).catarrhalis</i>	ME300	1		1			1/1		
		ME600	1		1			1/1		
		CFTM-PI	1		1			1/1		
	<i>E.cloacae</i>	ME300	1		1			1/1		
		ME600	0					—		
		CFTM-PI	0					—		
	<i>E.aerogenes</i>	ME300	0					—		
		ME600	1		1			1/1		
		CFTM-PI	0					—		
	<i>E.agglomerans</i>	ME300	1		1			1/1		
		ME600	0					—		
		CFTM-PI	0					—		
	<i>K.pneumoniae</i>	ME300	3		2	1		2/3		NS (P=0.505)
		ME600	0					—		
		CFTM-PI	1		1			1/1		
	<i>H.influenzae</i>	ME300	7		7			7/7		NS (P=0.347)
		ME600	5		5			5/5		
		CFTM-PI	6		5	1		5/6		
<i>P.multocida</i>	ME300	0					—			
	ME600	1		1			1/1			
	CFTM-PI	0					—			

Table 11-2. Clinical efficacy classified by causative organisms as judged by the committee

Causative organism		Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)	Statistical analysis
Monomicrobial infection	G (-)	ME300	13		12	1		12/13(92.3)	NS (P=0.608)
		ME600	8		8			8/8	
		CFTM-PI	8		7	1		7/8	
	Total	ME300	17		16	1		16/17(94.1)	NS (P=0.314)
		ME600	17		15		2	15/17(88.2)	
		CFTM-PI	13		12	1		12/13(92.3)	
Polymicrobial infection	<i>S.pneumoniae</i> <i>M.(B.) catarrhalis</i>	ME300	1		1			1/1	
		ME600	0					—	
		CFTM-PI	0					—	
	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>	ME300	2		2			2/2	
		ME600	0					—	
		CFTM-PI	0					—	
	<i>M.(B.) catarrhalis</i> <i>H.influenzae</i>	ME300	1				1	0/1	
		ME600	0					—	
		CFTM-PI	0					—	
	<i>S.agalactiae</i> <i>H.influenzae</i> <i>K.pneumoniae</i>	ME300	1		1			1/1	
		ME600	0					—	
		CFTM-PI	0					—	
Sub total	ME300	5		4		1	4/5		
	ME600	0					—		
	CFTM-PI	0					—		
Total	ME300	22		20	1	1	20/22(90.9)	NS (P=0.547)	
	ME600	17		15		2	15/17(88.2)		
	CFTM-PI	13		12	1		12/13(92.3)		

*excellent+good

投与開始時の重症度別に層別した臨床効果を Table 10 に示した。軽症例の有効率は、ME 300 mg 群で 85.7 % (18/21)、ME 600 mg 群で 82.4 % (14/17)、CFTM-PI 群で 76.9 % (10/13)、中等症例の有効率は ME 300 mg 群で 100 % (15/15)、ME 600 mg 群で 94.4 % (17/18)、CFTM-PI 群で 87.5 % (14/16) であり、いずれの場合も 3 群間に有意差は認められなかった。

3) 起炎菌別臨床効果

委員会判定により起炎菌の確定した症例での臨床効果を Table 11 に示した。有効率は、ME 300 mg 群で 90.9 % (20/22)、ME 600 mg 群で 88.2 % (15/17)、CFTM-PI 群で 92.3 % (12/13) であった。こ

のうち単独菌感染例に対する有効率は、ME 300 mg 群 94.1 % (16/17)、ME 600 mg 群 88.2 % (15/17)、CFTM-PI 群 92.3 % (12/13) であった。いずれの場合も 3 群間に有意差は認められなかった。起炎菌のうち *S. pneumoniae* 単独菌感染例はすべて有効、*H. influenzae* 単独菌感染例では CFTM-PI 群のやや有効の 1 例を除きすべて有効であった。

4. 委員会判定による細菌学的効果

委員会判定により起炎菌の確定された 52 例の細菌学的効果を Table 12 に示した。消失、菌交代を合わせた消失率は、ME 300 mg 群で 80.0 % (16/20)、ME 600 mg 群で 87.5 % (14/16)、CFTM-PI 群で 92.3 % (12/13)、単独菌感染例に対する消失率は、

Table 12-1. Bacteriological efficacy classified by causative organisms as judged by the committee

Causative organism		Treatment	No. of cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)*	Statistical analysis	
G (+)	<i>S.aureus</i>	ME300	1					1		/	
		ME600	0						—		
		CFTM-PI	3	3							
	<i>S.pneumoniae</i>	ME300	3	3							/
		ME600	7	6				1	—		
		CFTM-PI	2	2							
	<i>Streptococcus</i> sp.	ME300	0								/
		ME600	1	1					—		
		CFTM-PI	0								
	<i>E.faecalis</i>	ME300	0								/
		ME600	1				1		—		
		CFTM-PI	0								
Sub total	ME300	4	3					1	NS (P=0.587)		
	ME600	9	7			1	1	—			
	CFTM-PI	5	5								
Monomicrobial infection G (-)	<i>M.(B.) catarrhalis</i>	ME300	1	1					—	NS (P=0.223)	
		ME600	1			1					
		CFTM-PI	1	1							
	<i>E.cloacae</i>	ME300	1	1					—	/	
		ME600	0								
		CFTM-PI	0								
	<i>E.aerogenes</i>	ME300	0						—	/	
		ME600	1				1				
		CFTM-PI	0								
	<i>E.agglomerans</i>	ME300	1	1					—	/	
		ME600	0								
		CFTM-PI	0								
	<i>K.pneumoniae</i>	ME300	3	2				1	—	NS (P=0.505)	
		ME600	0								
		CFTM-PI	1	1							
	<i>H.influenzae</i>	ME300	7	5			1	1	—	NS (P=0.619)	
		ME600	5	5							
		CFTM-PI	6	5				1			
<i>P.multocida</i>	ME300	0						—	/		
	ME600	1	1								
	CFTM-PI	0									

Table 12-2. Bacteriological efficacy classified by causative organisms as judged by the committee

Causative organism		Treatment	No. of cases	Eradicated	Decreased	Replaced	Unchanged	Unknown	Eradication rate (%)*	Statistical analysis	
Monomicrobial infection	G (-)	Sub total	ME300	13	10		1	2		—	NS (P=0.899)
			ME600	8	6		1	1			
			CFTM-PI	8	7			1			
	Total	ME300	17	13		1	2	1	87.5	NS (P=0.888)	
		ME600	17	13		1	2	1	87.5		
		CFTM-PI	13	12			1		92.3		
	Polymicrobial infection	<i>S.pneumoniae</i> <i>M.(B.) catarrhalis</i>	ME300	1		1				—	/
			ME600	0							
			CFTM-PI	0							
<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>		ME300	2	2					—	/	
		ME600	0								
		CFTM-PI	0								
<i>M.(B.) catarrhalis</i> <i>H.influenzae</i>		ME300	1		1				—	/	
		ME600	0								
		CFTM-PI	0								
<i>S.agalactiae</i> <i>H.influenzae</i> <i>K.pneumoniae</i>		ME300	1					1	—	/	
		ME600	0								
		CFTM-PI	0								
Sub total	ME300	5	2	2			1	—	/		
	ME600	0									
	CFTM-PI	0									
Total	ME300	22	15	2	1	2	2	80.0	NS (P=0.662)		
	ME600	17	13	0	1	2	1	87.5			
	CFTM-PI	13	12	0	0	1	0	92.3			

*eradicated+replaced

ME 300 mg 群で 87.5% (14/16), ME 600 mg 群で 87.5% (14/16), CFTM-PI 群で 92.3% (12/13) と、いずれの場合も 3 群間に有意差は認められなかった。起炎菌別にみると、*S. pneumoniae* 単独菌感染例ではいずれも除菌され、*H. influenzae* 単独菌感染例では ME 600 mg 群ではすべて除菌されていたが、その他の群では 1 株ずつ残存する結果であった。

5. 主治医判定による臨床効果

主治医判定による臨床効果を Table 13 に示した。有効以上の有効率は ME 300 mg 群で 94.4% (34/36), ME 600 mg 群 80.0% (28/35), CFTM-PI 群 82.8% (24/29) で、3 群間に有意差は認められなかった。

6. 委員会判定による安全性

1) 副作用

副作用解析対象 109 例における発現率およびその内容を Table 14 に示した。副作用は、ME 300 mg 群に、中等度の嘔気・上腹部痛が 1 例認められたのみであり、発現率は 2.6% (1/39) であった。本症状は、投与中止により速やかに消失した。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常解析対象 100 例における検査値異常発現率およびその内容を Table 15 に示した。異常変動は、ME 300 mg 群で 34 例中 7 例 (20.6%), ME 600 mg 群で 34 例中 10 例 (29.4%), CFTM-PI 群で 32 例中 6 例 (18.8%) に認められ、3 群間に有意差は認め

Table 13. Clinical efficacy as judged by the doctors in charge

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical analysis
ME300	36	5	29		2	94.4	NS (P=0.591)
ME600	35	5	23	4	3	80.0	
CFTM-PI	29	5	19	2	3	82.8	

*excellent + good

Table 14. Side effects as judged by the committee

Side effects	Treatment			Statistical analysis
	ME300	ME600	CFTM-PI	
No. of cases	39	37	33	NS (P=0.404)
No. of cases with side effects	1 (2.6%)			
Nausea · upper abdominal pain	1			

Table 15. Abnormal laboratory findings as judged by the committee

Abnormal laboratory findings	Treatment			Statistical analysis
	ME300	ME600	CFTM-PI	
No. of cases	34	34	32	NS (P=0.541)
No. of cases with abnormal laboratory findings	7 (20.6%)	10 (29.4%)	6 (18.8%)	
RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓			1	
WBC ↓, GOT ↑, GPT ↑	1			
Eosinophilia	1	3	2	
Eosinophilia, GPT ↑			1	
Eosinophilia, K ↑	1			
PLT ↓	1			
GOT ↑	1			
GPT ↑			1	
GOT ↑, GPT ↑		1		
GPT ↑, proteinuria		1		
BUN ↑	1	2		
BUN ↑, proteinuria		1		
K ↑		2	1	
Sediment (erythrocyte)	1			

Table 16. Safety as judged by the committee

Treatment	No. of cases	Safe	Some problem with safety	Problem with safety	Not safe	Statistical analysis
ME300	39	31	7		1	NS (P=0.665)
ME600	37	27	10			
CFTM-PI	33	27	6			

られなかった。異常変動の内訳は、主として好酸球増多、GOT、GPTの血清トランスアミナーゼの上昇、BUN上昇等であった。程度はすべて軽度であった。

7. 委員会判定による概括安全度

概括安全度の解析対象例は、副作用解析対象例と同様の109例であり、安全性についてTable 16に示した。3群間に有意差を認めなかったが、ME 300 mg群で嘔気・上腹部痛がみられ投与を中止した1例におい

て「安全ではない」と判定された以外、すべて安全または安全性にやや問題ありという成績であった。

有用性解析対象 100 例における有用性を Table 17 に示した。有用以上の有用率は ME 300 mg 群で 88.9 % (32/36), ME 600 mg 群で 88.6 % (31/35),

8. 委員会判定による有用性

Table 17. Utility as judged by the committee

Treatment	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility* rate (%)	Statistical analysis
ME300	36		32	2	2	88.9	NS (P=0.786)
ME600	35		31	1	3	88.6	
CFTM-PI	29		24	4	1	82.8	

*markedly useful+useful

Table 18. Utility as judged by the doctors in charge

Treatment	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility* rate (%)	Statistical analysis
ME300	36	7	26	2	1	91.7	NS (P=0.609)
ME600	35	6	22	4	3	80.0	
CFTM-PI	29	6	18	2	3	82.8	

*markedly useful+useful

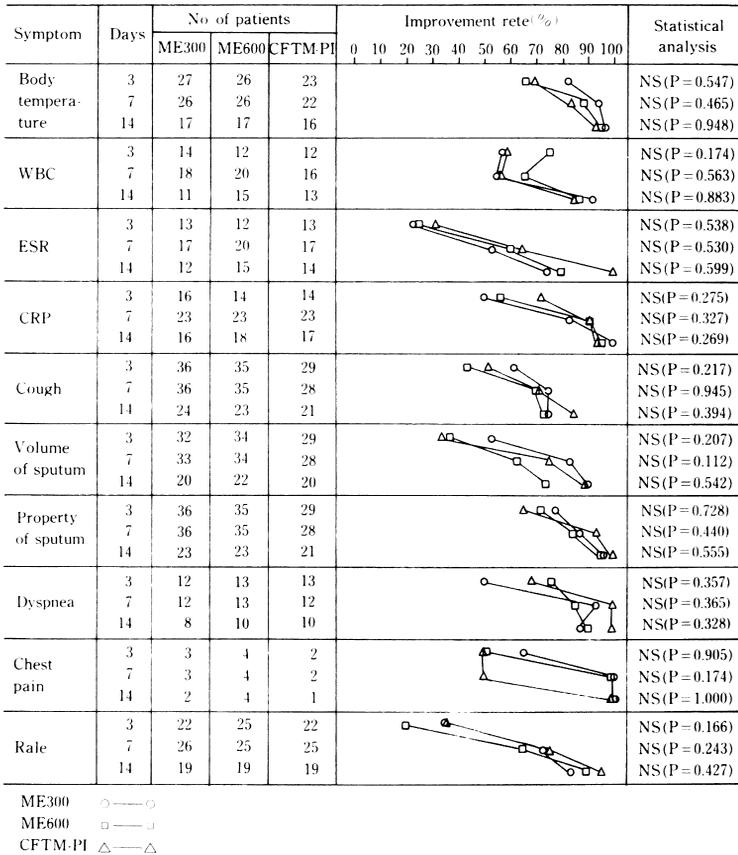


Fig. 2. Improvement of symptoms and signs

CFTM-PI 群で 82.8% (24/29) と 3 群間に有意差は認められなかった。

9. 主治医判定による有用性

主治医判定による有用性を Table 18 に示した。有用以上の有用率は ME 300 mg 群で 91.7% (33/36), ME 600 mg 群で 80.0% (28/35), CFTM-PI 群で 82.8% (24/29) と 3 群間に有意差は認められなかった。

10. 症状・所見および臨床検査値の改善度

症状・所見の改善度を比較検討した成績を Fig. 2 に示した。解析にあたっては、各評価日において投与前よりの変動が「正常→正常」, 「陰性→陰性」あるいは、データ欠損の場合は、検討母数から除いて改善率を算出した。いずれの症状・所見においても 3 日, 7 日, 14 日後の改善率には 3 群間に有意差は認められなかった。

III. 考 察

経口セフェム剤は、軽症ないしは中等症の感染症患者に対し、cephalexin (CEX), cefaclor (CCL) などが広く用いられてきた。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、いわゆる第三世代の経口セフェム剤 ceftam pivoxil (CFTM-PI), cefixime (CFIX) の開発が進められ、既に両剤とも呼吸器感染症の治療の現場での評価が確立されてきている。しかしながら、第三世代の経口セフェム剤はグラム陰性菌に対する抗菌力は優れているものの、グラム陽性菌、特に *S. aureus* に対しては、むしろ CCL に比し、抗菌力の点で劣るものである。

ME 1207 は、明治製薬株式会社で開発された新規の経口セフェム剤で、グラム陰性菌に対する抗菌力を保ちつつ、グラム陽性菌、特に *S. aureus* に対する抗菌力を改善させ、更に経口吸収性を高めるために、4 位カルボン酸にビパロイルオキシメチル基をエステル結合させた prodrug である。

今回 ME 1207 の慢性気管支炎に対する至適用量を検討する目的で、CFTM-PI を対照薬として比較試験を実施した。一般に、呼吸器感染症における群間比較試験の対象疾患としては、慢性気道感染症のように巾をもたせて実施するのが常であったが、1989 年 5 月の日本化学療法学会での抗菌薬臨床評価検討委員会報告を考慮し、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、慢性閉塞性肺疾患の中から、慢性気管支炎の急性増悪症のみを本試験の対象疾患とした。

今回の検討で得られた臨床効果は、委員会判定で ME 300 mg 群 91.7%, ME 600 mg 群 88.6%, CFTM

-PI 群 82.8% と統計的有意差は認められず ME 300 mg 群と ME 600 mg 群の有効率はほぼ同様な成績であった。

対照薬である CFTM-PI の過去の二重盲検試験での慢性気管支炎に対する臨床効果は、84.2% と報告されており、今回の成績とほぼ同様であった。

細菌学的検討では、臨床効果解析対象例 100 例のうち 52 例 (52%) において起炎菌が確定された。検出された起炎菌の主なものは、*S. pneumoniae* 12 例, *H. influenzae* 18 例であり、同菌種による複数菌感染例 2 例を含めると、今回の起炎菌の大部分を占めており、下気道感染症における原因菌に関する報告^{6,7)}と類似するものであった。

細菌学的効果は ME 300 mg 群で 80.0%, ME 600 mg 群で 87.5%, CFTM-PI 群で 92.3% であったが、複数菌感染例が ME 300 mg 群にのみ偏っていたため、単独菌感染例についてみると、ME 300 mg 群, 600 mg 群で 87.5%, CFTM-PI 群 92.3% と、いずれにおいても約 90% と、高い消失率を示していた。

副作用は、ME 300 mg 群において 1 例に軽度の消化器症状 (嘔気・上腹部痛) がみられたのみであり、臨床検査値異常においても従来の経口セフェム剤と同様に、軽度の好酸球の增多や血清トランスアミナーゼの上昇が主なものであった。

以上、慢性気管支炎に対する ME 1207 の至適投与量について客観的に比較検討したところ、臨床効果では、ME 1207 300 mg 群と ME 1207 600 mg 群でそれぞれ 91.7%, 88.6% の有効率を示し、細菌学的効果では、単独菌感染において両群とも 87.5% の消失率を示し、また、安全性においても両群に問題となるものはなく、いずれの評価項目に関しても、統計学的に有意差は認められなかった。

以上の成績から、慢性気管支炎に対して ME 1207 は、1 回 100 mg 1 日 3 回投与で十分な効果が得られると考えた。

文 献

- 1) Sakagami K, Atsumi K, Tamura A, Yoshida T, Nishihata K, Fukatsu S: Synthesis and oral activity of ME1207, 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 ME1207, a new oral cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1421~1426, 1988
- 3) 横田 健, 島田 馨: 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) 小林宏行, 他: 慢性気道感染症に対する T-2588 と cefaclor の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 60: 1052~1077, 1986
- 5) 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
- 6) 松本慶蔵: 呼吸器感染症 総論。呼吸 4: 70~74, 1985
- 7) 柴 孝也: 複数菌感染症。日本臨床 45: 536~540, 1987

DOSE-FINDING STUDY ME1207 FOR ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC BRONCHITIS

Kohya Shiba, Jingoro Shimada*, Atsushi Saito, Osamu Sakai

The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
3-25-8 Nishi-Shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105, Japan
(*Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science,
St. Marianna University School of Medicine)

Akira Saito, Masumi Tomizawa, Ichiro Nakayama

College of Medical Technology, Hokkaido University and Related Hospitals

Kotaro Oizumi**, Akira Watanabe, Masakichi Motomiya, Kiyoshi Konno, Yushi Nakai,

Junichi Saito, Kazuo Sato, Tsukasa Yoshida, Toshiharu Ito

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and Cancer,
Tohoku University and Related Hospitals

(**First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine)

Kaoru Shimada, Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto

Department of Infectious Disease, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo and Related Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Hiroyuki Kobayashi, Hiroshi Oshitani, Shin Kawai

First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

Fumio Matsumoto, Iwao Sakurai

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

Shigeki Odagiri, Masanori Matsumura, Kaneo Suzuki, Kou Murohashi, Kenichi Takahashi,

Yasuhiko Ashikari, Teruaki Yoshioka, Izumi Koyama, Akira Shoji

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center

Masaaki Arakawa, Kouichi Wada, Masanaga Takatoh

Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine and Related Hospital

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Hajimu Takeda

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Rinzo Soejima, Niro Okimoto

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

Toshiharu Matsushima, Sadao Tomizawa

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

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto, Yuji Sugimoto

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

Yoshiro Sawae, Nobuyuki Shimono

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

Atsushi Shinoda, Tsuneo Ishibashi

Masahiro Takamoto, Yoshiya Kitahara

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Naofumi Suyama, Hideo Mashimoto

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki
University School of Medicine and Related Hospitals

Keizo Matsumoto, Atsushi Takahashi, Hiroshi Tanaka

Department of Internal Medicine, Institute of Tropical
Medicine, Nagasaki University and Related Hospital

Masaru Nasu, Yoichiro Goto, Mitsunobu Akashi

Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Atsushi Saito, Yoshiteru Shigeno, Yuei Irabu

Hiroshi Fukuhara, Tsutomu Shimoji, Masakiyo Ishihara

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

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Koichi Deguchi

Research Section, Tokyo Clinical Research Center

To evaluate the appropriate clinical dose of ME1207, a new oral cephem, in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis, we performed a dose-finding comparative study using ceftam pivoxil (CFTM-PI) as the control drug. Patients were given a daily dose of ME1207 100mg (t. i. d.) or 200mg (t. i. d.) or CFTM-PI 200mg (t. i. d.) for 14 days, in principle. The following results were obtained.

1. The clinical efficacy rates (excellent and good only) as judged by the committee which was organized for the study, were 91.7% (33/36) in the ME1207 300mg group, 88.6% (31/35) in the ME1207 600mg group and 82.8% (24/29) in the CFTM-PI group.

2. Bacteriologically, the eradication rates were 80.0% (16/20) in the ME1207 300mg group, 87.5%

(14/16) in the ME1207 600mg group and 92.3% (12/13) in the CFTM-PI group.

3. As to side effects, mild nausea and upper abdominal pain were observed in the ME1207 300mg group.

4. The incidence of laboratory abnormalities as judged by the committee were 20.6% (7/34) in the ME1207 300mg group, 29.4% (10/34) in the ME1207 600mg group and 18.8% (6/32) in the CFTM-PI group. The majority of the abnormalities were mild eosinophilia and elevation of transaminase.

5. The utility rates (markedly useful and useful only) as judged by the committee were 88.9% (32/36) in the ME1207 300 mg group, 88.6% (31/35) in the ME1207 600 mg group and 82.8% (24/29) in the CFTM-PI group. There were no significant differences among the three groups with regard to any of the results presented above. We concluded that a daily dose of 100mg (t. i. d.) is a suitable clinical dosage for ME1207 in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis.