

## 呼吸器感染症に対する S-1108 の用量設定試験

齋藤 厚<sup>1, 2)</sup>・重野芳輝・伊良部勇栄・中村浩明  
琉球大学第一内科\*および協力施設

平賀洋明<sup>2)</sup>・大道光秀  
札幌鉄道病院呼吸器内科

渡辺 彰<sup>2)</sup>・本田芳宏・徳江 豊・本宮雅吉  
今野 淳・佐山恒夫・庄司 聡  
東北大学抗酸菌病研究所内科および協力施設

小林宏行<sup>2)</sup>・酒寄 享・河合 伸  
杏林大学第一内科

小田切繁樹<sup>2)</sup>・鈴木周雄・高橋健一・小倉高志  
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

副島林造<sup>2)</sup>・沖本二郎  
川崎医科大学呼吸器内科

原 耕平<sup>2)</sup>・河野 茂・古賀宏延  
伊藤直美・笹山一夫  
長崎大学第二内科および協力施設

中島光好<sup>3)</sup>  
浜松医科大学薬理学教室

小林 寅詰<sup>1)</sup>  
三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

1) 執筆者 2) 小委員 3) コントローラー 4) 細菌学的検討実施者

エステル型経口セフェム系抗生剤 S-1108 の呼吸器感染症に対する至適用量を検討する目的で、慢性気道感染症（びまん性汎細気管支炎を除く）を対象疾患に ceftam pivoxil (CFTM-PI) を対照薬とする二重盲検比較試験を実施し、以下の成績を得た。

S-1108 は 1 日 450 mg (S450 群) および 600 mg (S600 群) を、また CFTM-PI は 1 日 600 mg (C600 群) をそれぞれ 3 回に分割し、原則として 14 日間経口投与した。

1) 総投与症例数は 55 症例 (S450 群: 19 例, S600 群: 19 例, C600 群: 17 例) であり、小委員会にて採用された有効性評価対象症例数は、46 例 (S450 群: 14 例, S600 群: 17 例, C600 群: 15 例)、副作用評価対象症例数は 55 例 (S450 群: 19 例, S600 群: 19 例, C600 群: 17 例)、臨床検査値異常変動評価対象症例数は 52 例 (S450 群: 17 例, S600 群: 19 例, C600 群: 16 例)、有用性評価対象症例数は 48 例 (S450 群: 16 例, S600 群: 17 例, C600 群: 15 例) であった。3 群間の不完全率および患者背景因子に有意な偏りは認められなかった。

2) 小委員会による有効率は、S450 群 85.7%, S600 群 94.1%, C600 群 73.3% であり、3 群間に有意差は認められなかった。

3) 各症状・所見の改善度の比較において、咳嗽の 3 日後改善度 (C600 群 > S450 群) およ

び白血球数の7日後, 14日後改善度(S450群, S600群>C600群)に関して, 3群間に有意差が認められた。その他の項目に関してはいずれも3群間に有意差は認められなかった。

4) 小委員会による菌消失例は, S450群では7例中6例, S600群では10例中7例, C600群では5例中3例であり, 3群間の菌消失率に有意差は認められなかった。

5) 自覚的副作用は, S450群に2例(10.5%), S600群に2例(10.5%), C600群に1例(5.9%), また臨床検査値異常変動はS450群に1例(5.9%), S600群に1例(5.3%), C600群に1例(6.3%)認められたが, いずれの発現率においても3群間に有意差は認められなかった。

6) 小委員会判定による有用性(満足率)は, S450群75.0%, S600群82.4%, C600群73.3%であり, 3群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より, 慢性気道感染症を主とする呼吸器感染症に対するS-1108の臨床用量は1回150mg, 1日3回投与が至適であると考えられた。

**key words** : S-1108, ceftoram pivoxil, chronic respiratory tract infection, dose finding study

S-1108は塩野義製薬株式会社が開発したエステル型経口セフェム系抗生剤であり, 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り加水分解され, 抗菌活性を有するS-1006として血中・組織内に分布する<sup>1)</sup>。

S-1006は殺菌的に作用し, グラム陽性菌, グラム陰性菌に対する広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有している。特に, メチシリン感受性 *Staphylococcus aureus* (MSSA) に対する抗菌力が既存のエステル型経口セフェム系抗生剤に比べ優れていることが特徴である<sup>2)</sup>。

本剤については1989年7月から全国規模の研究会が組織され, 第Ⅱ相臨床試験が開始された。内科領域においては, 呼吸器感染症に対する本剤の至適用量を検討する目的で, 慢性気道感染症を対象に, 前期第Ⅱ相臨床試験においては用量設定のための瀬踏み試験を実施し, 引き続き後期第Ⅱ相臨床試験において, ceftoram pivoxil (CFTM-PI) を対照薬とする用量設定試験を二重盲検法により実施したので, それらの成績を報告する。

なお, 用量設定のための瀬踏み試験および用量設定試験は日本化学療法学会抗菌薬臨床評価検討委員会報告についての説明会での紺野試案(1989年9月)<sup>3)</sup>に準拠して実施することとした。

## I. 用量設定のための瀬踏み試験

### 1. 対象および試験方法

対象は1990年1月から1990年6月までに琉球大学第一内科およびその関連施設を受診した, 原則として16歳以上80歳未満で, 軽症あるいは中等症の慢性気

道感染症(びまん性汎細気管支炎を除く)とした。また, 瀬踏み試験の精神を尊重し, それぞれの症例における重症度および臨床評価のバラツキを少なくするために評価医師を一人とした。なお, 試験の開始にあたり, 被験者に試験の内容を説明し, 施設の実情にあわせて本人または法定代理人等の同意を得て実施した。

試験薬剤として1錠中にS-1006として75mgおよび100mgを含有する2種類の錠剤(塩野義製薬株式会社製造)を用意した。

1日投与量は推定常用量として450mg, 推定最大安全量として600mg, 推定最低有効量として300mgを設定し, 1日3回食後に投与することとした。

投与方法は, まず推定常用量を3例に投薬(Step 1), ついで推定最大安全量を3例に投薬(Step 2), 最後に推定最小有効量を3例に投薬(Step 3)することとしたが, 各々のStepにおいて評価医師が3例とも有効かつ安全であることを確認した後, 次のStepに進むこととした。

投薬期間は原則として14日間とし, 臨床症状・所見および細菌学的検査は原則として投与開始日, 開始3日後, 5日後, 7日後, 14日後に観察・実施し, 14日後に臨床効果の判定を行うこととした。また, 安全性については臨床検査を投与開始前および終了時に実施し, 投与中も可能な限り実施し, 異常変動を検討するとともに, 自覚的副作用についても観察した。

### 2. 試験成績 (Table 1)

臨床効果の解析対象症例数は, Step 1で3例, Step 2で3例, Step 3で2例であり, その臨床効果は, Step 1およびStep 2とも全例有効であったが,

Step 3 の 1 例のみがやや有効であった。

細菌学的効果は、起炎菌を確定し得た症例が少なく、各 Step とも 1 例が消失であり、残りは不明であった。ただし、Step 3 の残り 2 例は不変または菌交代とも解釈できる症例であった。自他覚的副作用、臨床検査値異常変動を認めた症例は 1 例もなかった。

臨床効果と安全性を勘案して判定した有用性は、Step 1 および Step 2 の全例が満足、Step 3 の 2 例がどちらともいえないと判定された。

この結果、S-1108 の常用量は 450 mg/日、最大安全量は 600 mg/日、最小有効量は 300 mg/日であることが推定された。

## II. 後期第Ⅱ相臨床用量設定試験

### 1. 対象および試験方法

前期第Ⅱ相一般臨床試験において、内科領域感染症に対する S-1108 の有効性ならびに安全性が確認され、用量設定のための瀬踏み試験の結果、慢性気道感染症に対する S-1108 の常用量、最大安全量、最小有効量がほぼ推測どおりであることが確認されたので、慢性気道感染症に対する用量設定試験を、CFTM-PI を対照薬とする二重盲検法により実施することとした。本試験は全国 7 施設およびその協力施設の共同研究として 1990 年 6 月から 1991 年 7 月の間に実施された。

#### 1) 対象疾患ならびに対象症例

対象疾患は慢性気管支炎、気管支拡張症・気管支喘息・肺気腫・肺線維症・陳旧性肺結核などに感染を伴った慢性気道感染症（びまん性汎細気管支炎を除く）とし、膿性痰の咯出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部 X 線所見などにより感染症状が明らかに存

Table 1. Clinical results of treatment with S-1108 in the pre-dose finding study

Treatment group	No.	Clinical diagnosis (severity)	Sex Age(years) BW(kg)	Dose (days) total	Organisms (before) (after)	Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Usefulness	Side effects
Step 1	1	acute exacerbation of chronic bronchitis (moderate)	female 64 37.0	150mg × 3 7 3,150mg	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> -	good	eliminated	satisfactory	(-)
	2	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	male 56 48.0	150mg × 3 11 4,950mg	normal flora normal flora	good	unknown	satisfactory	(-)
	3	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	male 65 50.0	150mg × 3 14 6,300mg	normal flora normal flora	good	unknown	satisfactory	(-)
Step 2	4	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	female 80 43.6	200mg × 3 21 12,600mg	<i>B. catarrhalis</i> normal flora	good	eliminated	satisfactory	(-)
	5	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	female 67 58.0	200mg × 3 7 4,200mg	normal flora no sputum	good	unknown	satisfactory	(+)
	6	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	female 74 43.9	200mg × 3 14 8,400mg	<i>P. aeruginosa</i> <i>P. aeruginosa</i>	good	unknown	satisfactory	(-)
Step 3	7	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	male 73 63.0	100mg × 3 14 4,200mg	<i>K. pneumoniae</i> no sputum	fair	eliminated	slightly satisfactory	(-)
	8	bronchiectasis with infection (mild)	female 36 52.0	100mg × 3 7 2,100mg	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pneumoniae</i>	-	-	-	(-)
	9	acute exacerbation of chronic bronchitis (mild)	female 40 43.0	100mg × 3 14 4,200mg	no sputum <i>S. aureus</i>	good	unknown	slightly satisfactory	(-)

在すると考えられる症例を対象とした。

対象症例は原則として16歳以上80歳未満とし、性別および外来・入院は問わないとしたが、確実な経過観察が可能な症例に限ることとした。ただし、下記のいずれかの条件に該当する患者は用量設定試験には不適当であるとして研究対象から除外した。

- (1) 対象疾患が重篤で、経口剤による治療では効果が期待できない症例
- (2) 重篤な基礎疾患、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) 本試験開始直前の抗菌剤投与により、すでに症状が改善しつつある症例
- (4) 本試験開始直前にS-1108またはCFTM-PIが投与された症例
- (5)  $\beta$ -ラクタム系抗生物質に薬剤アレルギーの既往のある症例
- (6) 高度の肝または腎機能障害のある症例
- (7) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳中の婦人
- (8) 試験薬剤に耐性であることが明らかな原因菌(例えば、緑膿菌、腸球菌、真菌など)が検出された症例
- (9) その他、主治医が本試験に組み入れることを不適当と判断した症例

なお、本試験の開始にあたり、被験者に試験の内容を説明し、各施設の実情に応じて被験者になることについて本人または法定代理人等の同意を得て実施した。

## 2. 試験薬剤および投与方法

試験薬剤は、被験薬剤として規格(外観および大きさ)を同一にしたS-1108 75 mg(力価)錠および100 mg(力価)錠を、また、対照薬剤としてCFTM-PI 100 mg(力価)錠を用いた。S-1108錠とCFTM-PI錠は規格が異なるため、それぞれ外観上、識別不能なプラセボを作製し、S-1108 75 mg 2錠とCFTM-PI プラセボ 2錠、S-1108 100 mg 2錠とCFTM-PI プラセボ 2錠、CFTM-PI 100 mg 2錠とS-1108 プラセボ 2錠をそれぞれ1包とするダブルダミー法により薬剤の識別不能性を保持し、二重盲検法の適格性を期した(Fig. 1)。

各薬剤群は4錠を1包としたものを1回量とし、3包を1日分として投薬用14日分42包を1箱に収め、薬剤名を「SF-DR」と表示した。薬剤の割付は9症例分を1組とし、各組において各薬剤群が3例ずつになるようコントローラー(中島光好)が確率化操作を経て14組割付け、1症例分ずつの試験薬剤を収めた

箱に組番を記載した。各施設では薬剤番号の若い順から対象患者に投与することとした。目標症例数は93症例とした。

コントローラーは識別不能性の保証、キーテーブルの保管と開封、解析方針の決定、開封後のデータの不变性の保証などを行った。薬剤割付け後、試験開始前にコントローラーが無作為に薬剤を抽出し、それぞれの試験薬剤およびプラセボについて、試験開始前ならびに試験終了後に京都薬科大学微生物学教室(西野武志教授)に製剤試験を依頼し、いずれも規格に適合することが確認された。

なお、S-1108錠およびそのプラセボ錠は塩野義製薬株式会社、CFTM-PI錠およびそのプラセボ錠は富山化学工業株式会社が製造したものを使用した。

## 3. 投与量、投与方法および投与期間

試験薬剤の1日投与量はそれぞれ、

S-1108 450 mg 投与群(S450群):

S-1108 1日450 mg (75 mg錠6錠)

S-1108 600 mg 投与群(S600群):

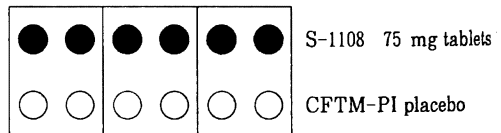
S-1108 1日600 mg (100 mg錠6錠)

CFTM-PI 600 mg 投与群(C600群):

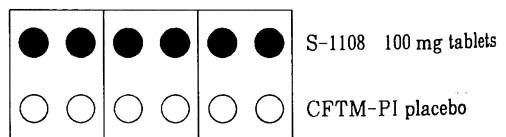
CFTM-PI 1日600 mg (100 mg錠6錠)

とし、1回1包、1日3回朝・昼・夕食後に服用することとした。

S 450 group  
(S-1108 450 mg/day)



S 600 group  
(S-1108 600 mg/day)



C 600 group  
(CFTM-PI 600 mg/day)

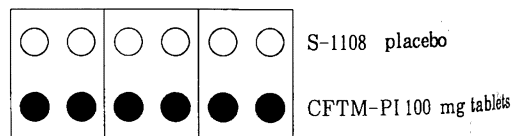


Fig 1. Drug test packages

投与期間は14日間連続投与を原則としたが、下記のような場合には担当医の判断で投薬を中止してもよいこととし、中止時点において14日後に実施すべき検査を必ず実施し、中止時点における症例の評価を行うこととした。

1) 異常反応が発現し、継続投与できない場合(その後の経過も観察記録する)。

2) 試験薬剤の臨床効果が期待できず、無効と判断した時。ただし、無効の判定は試験開始後最短72時間(9包投与)経過した時点で行う。

3) 対象から除外すべき条件に合致していることが試験開始後に判明した場合。

4) 患者または法定代理人等が中止を申し出た場合。

5) その他、主治医が投与中止の必要を認めた場合。ただし、症状が改善・治癒のため投与不要とする判断は試験開始後最短7日間経過した時点で行う。

なお、試験薬剤の投与中止後に他の抗菌剤により治療を行った場合は、その用法・用量、投与期間および臨床効果を臨床成績調査表に記録することとした。

#### 4. 併用薬剤

本試験実施期間中は他の抗菌剤および副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。ただし、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin, viomycin 以外の抗結核剤の併用は認めた。また、副腎皮質ステロイド剤については本試験開始10日以上前より投与が継続されており、試験開始時までに症状の変化が認められず、かつ、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剤が継続投与されている場合は併用を認めることとした。

非ステロイド性消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤は原則として併用を禁止することとしたが、やむを得ず併用した場合には、その内容、理由および期間を臨床成績調査表に記録することとした。去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤および消炎効果を有さない喀痰融解剤の併用は認め、併用した場合は臨床成績調査表に記録することとした。その他、一般的処置ならびに基礎疾患に対する処置などはすべて臨床成績調査表に記載することとした。

#### 5. 症状・所見の観察および臨床検査

##### 1) 症状・所見の観察

体温、咳嗽、喀痰(量・性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状およびチアノーゼについては原則として毎日記録することとした。毎日記録できない場合は、試験開始前、試験開始3日後、5日後、7日後

および14日後には必ず記録するよう努めた。また、所定の日に観察を実施できない場合には、前日または翌日に観察を実施し、なんらかの理由で14日未満で中止した場合も中止時点で必ず観察を行うこととした。

なお、これらの症状・所見は以下の基準により臨床成績調査表に記録した。

体温 : 原則として1日4回測定、解熱後は1日2回測定でも可。

咳嗽 : # (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), -(喀痰なし)の4段階評価あるいは実測量(ml)を記載する。

なお、#の場合には必ず実測値も併せて記載する。

喀痰性状: 膿性(P)、粘膿性(PM)、粘性(M)の3段階

呼吸困難: # (起坐呼吸の程度), +, - の3段階

胸部ラ音: #, +, - の3段階(程度は主治医の判断による)

胸痛、脱水症状、チアノーゼ: +, - の2段階

#### 2) 臨床検査

臨床検査の実施項目と実施日についてはTable 2に示した。なお、所定の日に検査を実施できない場合には、前日または翌日に検査を実施し、投薬を14日未満で中止した場合には中止時点で14日後に施行すべき検査を実施することとした。また、試験開始以降の検査値が試験開始時に比べて明らかに悪化した場合は、試験薬剤との因果関係について検討を加えて、臨床成績調査表に記録し、可能な限り試験開始前値に回復するまで追跡調査することとした。

#### 6. 細菌検査

##### 1) 起炎菌、交代菌の検索

試験開始前、試験開始7日後および試験終了時(通常は14日後)に各施設の方法により喀痰中の菌を分離検索し、できる限り正しく起炎菌、交代菌を把握するよう努めた。検索が所定の日に実施できない場合には前日または翌日に検査を実施することとした。

##### 2) 同定および感受性の測定

起炎菌および交代菌と推定されたものについては、株式会社三菱油化ビーシーエル治験事業部に送付し、菌の再同定およびS-1006とCFTMの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法<sup>4)</sup>により測定した。

Table 2. Items and chart of laboratory findings

Item		Day of treatment	Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest X-ray			●			●
Sputum culture			●	●	●	●
CRP			●	●	●	●
ESR (1 h value)			●	●	●	●
Mycoplasma antibody		IHA	●			●
		CF	●			●
Cold hemagglutination			●			●
Blood analysis	erythrocytes		●		●	●
	hemoglobin		●		●	●
	hematocrit		●		●	●
	leukocytes		●	●	●	●
	leukogram		●	●	●	●
	platelets		●		●	●
Liver function tests	S-GOT		●		●	●
	S-GPT		●		●	●
	AL-P		●		●	●
	total bilirubin		●		●	●
Kidney function tests	BUN		●		●	●
	s-creatinine		●		●	●
Blood coagulation tests	prothrombin time (PT)		○		○	○
	activated partial thromboplastin time		○		○	○
Urinalysis	protein		●		●	●
	sugar		●		●	●
	sedimentation		●		●	●
Creatinekinase			●		●	●
Aldolase			●		●	●
Direct Coombs'test			○			○
Arterial blood gas analysis	PaCO <sub>2</sub>		○	○	○	○
	PaCO <sub>2</sub>		○	○	○	○
	pH		○	○	○	○
Blood culture			○			○

● : indispensable, ○ : should be performed as often as possible

### 7. 異常反応

異常反応が発現した場合、その種類、程度、発現日、消失日、投与継続の可否、処置、試験薬剤との因果関係ならびにその判定根拠などについて、可能な限

り具体的に臨床成績調査表に記載することとした。

### 8. 主治医による判定

各症例の治験を担当した主治医が、各主治医の判定基準により以下の評価項目について判定を行った。

## 1) 重症度

感染症状の程度に応じ、重症、中等症、軽症の3段階に判定した。

## 2) 臨床効果

各症例毎に投与期間をとおして臨床症状、検査項目の推移を総合的に評価し、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。

## 3) 細菌学的効果

喀痰所見の推移も考慮したうえで、消失、減少(部分消失)、菌交代、不変の4段階および不明に判定した。

## 4) 有用性

臨床効果、副作用および臨床検査値異常変動を総合的に考慮し、試験薬剤の有用性を非常に満足、満足、どちらともいえない、不満の4段階および判定不能に判定した。

## 9. 小委員会による判定

試験終了後、コントローラーが薬剤番号、試験実施施設名、主治医名および主治医判定による臨床効果および有用性などの記載部分を切り取り、無作為に新番号を割付けた臨床成績調査表と胸部 X 線フィルムに基づいて、小委員会(委員:平賀洋明, 渡辺 彰, 小林宏行, 小田切繁樹, 副島林造, 原 耕平, 齋藤厚)において以下の判定を行った。

## 1) 診断名の確定と解析対象の採否

本試験開始時の臨床症状、胸部 X 線所見および臨床検査所見から診断名を確定した。次いで、臨床試験実施要綱に従って、症例毎に有効性、安全性、有用性など評価対象に関する採否について検討した。

## 2) 胸部 X 線像の読影

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

## 3) 試験開始時重症度

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

## 4) 臨床効果

臨床成績調査表に記載の臨床症状、臨床検査値および胸部 X 線所見の推移から著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能に判定した。

## 5) 細菌学的効果

喀痰の量・性状の推移なども考慮して、起炎菌を追跡し得た症例について、その消長および新たな菌の出現の有無により消失、減少、部分消失、菌交代、不変の5段階および不明に判定した。

## 6) 自他覚的副作用、臨床検査値異常変動

主治医により記載された異常反応の内容を吟味し、試験薬剤による副作用かどうかの判定を行い、併せて重症度の判定を行った。また、臨床検査値の異常変動については日本化学療法学会「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」<sup>3)</sup>の採択基準に準じて判定を行った。なお、重症度の判定も本基準に基づいて行った。

## 7) 有用性

臨床効果と自他覚的副作用、臨床検査値異常変動の有無およびその重症度とを組み合わせた Table 3 に示す基準により、非常に満足、満足、やや満足、不満の4段階および判定不能に判定した。

## 10. 症状・所見および臨床検査の改善度

主治医が臨床成績調査表に記載した各症例の症状・所見、臨床効果の指標となる検査成績について Table 4 に示す基準に従い、投与開始3日、5日、7日、14日後の投与開始日に対する改善度を求めた。

## 11. キーコードの開封とデータ解析

小委員会およびコントローラーにより症例の取扱いについて決定された小委員会判定事項が出席者に報告され、不完全例の取り扱い、臨床効果、自他覚的副作用・臨床検査値異常変動および有用性の判定に異議のないことを確認した。次いで、総括世話人および小委員会代表がコンピュータに入力してある全症例のデータを固定した後、コントローラーがキーコードを開封した。

データ解析はあらかじめ設定された検討項目、検定手法に基づいてコントローラーの指導のもとに塩野義製薬株式会社解析センターが実施した。データ項目の尺度、性質に応じて Kruskal-Wallis 検定 (Dunn の多重比較検定)、カイ二乗検定 (広津の多重比較検定) を用い、検定の有意水準は両側 0.05 とした。

## 12. 試験成績

## 1) 集積症例数および症例の取扱い

集積症例の内訳は Table 5 に示したように総投与症例数は 55 症例 (S450 群: 19 例, S600 群: 19 例, C600 群: 17 例) であり、これら 55 症例について小委員会で評価対象例としての適否が検討された。その結果、有効性評価対象症例数は、46 例 (S450 群: 14 例, S600 群: 17 例, C600 群: 15 例) であり、3 群間に有意な偏りは認められなかった。評価対象から除いた 9 例 (S450 群: 5 例, S600 群: 2 例, C600 群: 2 例) の不完全理由を Table 6 に示したが、その内訳は基礎疾患の影響大、服薬数不足、不規則服

Table 3. Criteria for evaluation of usefulness by the committee

Side effects and laboratory abnormalities		Clinical efficacy				undecided
		Excellent	Good	Fair	Poor	
None		#	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

# : very satisfactory, + : satisfactory, ± : slightly satisfactory,  
- : unsatisfactory, ? : undecided

Table 4. Grading of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	< 37	37~< 38	38~< 39	≥ 39
Cough	-	+	#	
Volume of sputum (ml/day)	-	( < 10ml)	( 10~< 50ml)	( ≥ 50ml)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	#	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	#	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
WBC (×1,000/mm <sup>3</sup> )	< 8	8~< 12	12~< 20	≥ 20
ESR (mm/h)	< 20	20~< 40	40~< 60	≥ 60
CRP	≤ 0.2	< 0.2~3.1	< 3.1~7.0	> 7.0

M : mucous, PM : mucopurulent, P : purulent

薬, 規定外薬剤併用および対象外菌(緑膿菌属)であった。

自覚的副作用に関する評価は55例(S450群:19例, S600群:19例, C600群:17例)全例を対象とした。

臨床検査値の異常変動に関する評価は服薬数不足, 本試験終了時の検査データの欠落および検査日のズレの3例(S450群:2例, C600群:1例)を除く52例(S450群:17例, S600群:19例, C600群:16例)を対象とした。

有用性の評価は有効性の評価対象例に, 有効性の評価対象から除いた症例のうち, 副作用が発生した2例を加えた, 48例(S450群:16例, S600群:17例, C600群:15例)で行った。

副作用, 臨床検査値異常変動および有用性の評価対象例に関して, それぞれ3群間に有意な偏りは認められなかった。

## 2) 背景因子の均一性

有効性評価対象の46例について, 各種の背景因子について3群間の均一性を検討した結果をTable 7~10に示した。

## (1) 構成疾患, 重症度 (Table 7)

小委員会により決定され, 主治医の同意を得た診断名は, 慢性気管支炎27例, 気管支拡張症+感染11例, 気管支喘息+感染5例, 肺線維症+感染1例, 陈旧性肺結核+感染2例であり, その内訳をTable 7に示したが, 疾患構成に関して3群間に有意な偏りは認められなかった。また小委員会による感染症重症度においても3群間に有意な偏りは認められなかった。

## (2) 性, 年齢, 体重 (Table 7)

性別では男性がやや多く, 年齢は60歳以上が多かったが, 体重も含め3群間に有意な偏りは認められなかった。

## (3) 基礎疾患・合併症 (Table 7)

基礎疾患・合併症の有無別の症例構成については, 3群間に有意な偏りは認められなかった。

## (4) 先行抗菌剤, 併用薬 (Table 7)

本試験開始前の化学療法および併用薬の有無についても, 3群間に有意な偏りは認められなかった。

## (5) 試験開始時の症状・所見, 臨床検査値

本試験開始時の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 白血球



Table 5. Cases breakdown

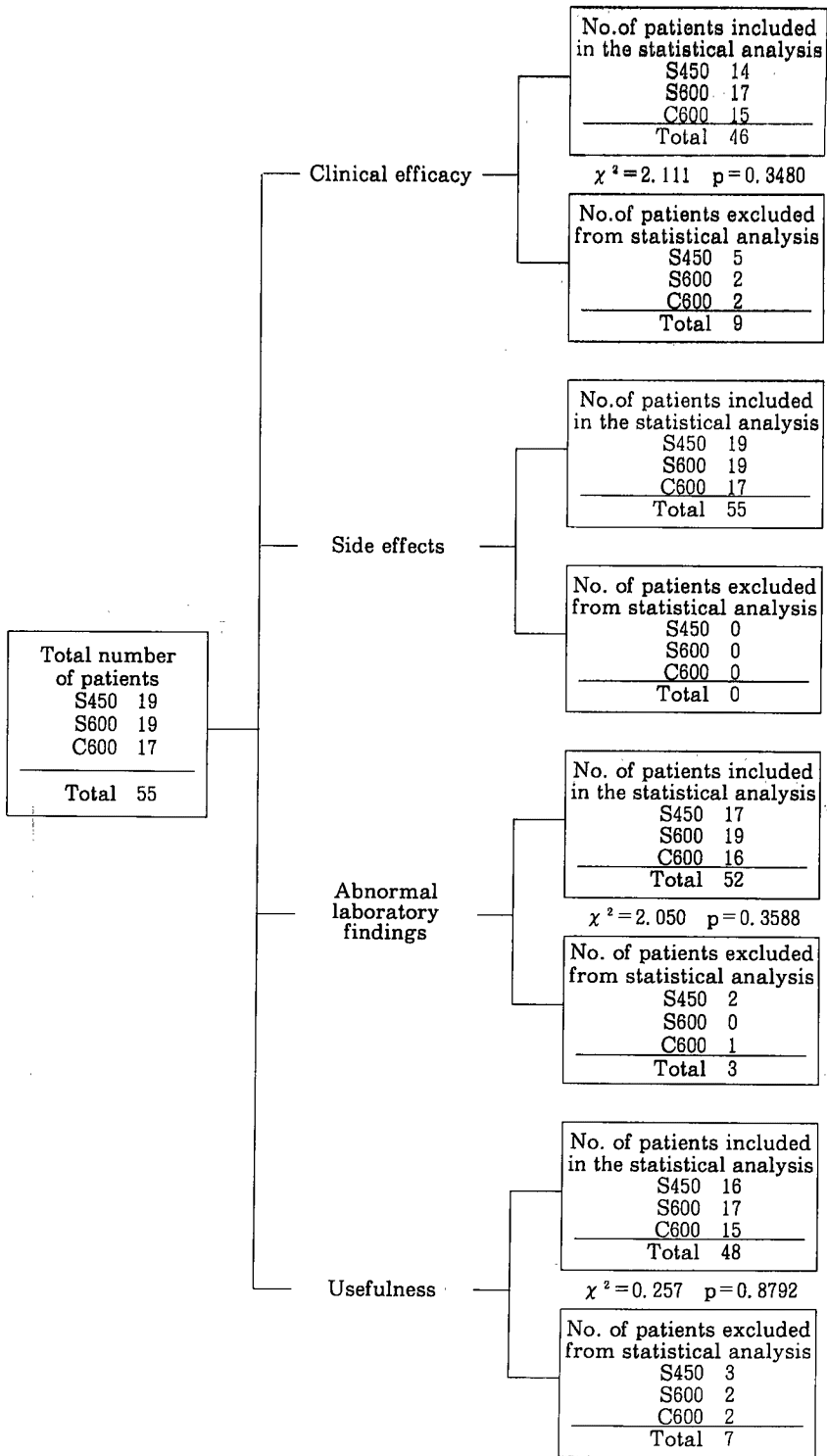


Table 6. Reasons for exclusion and dropping-out from evaluation of clinical efficacy by the committee

Reason	Treatment group	S450	S600	C600
Unassessable due to underlying disease				1
Violation of the dosage schedule		2		
Concomitant medication with corticosteroids		1		
Infection by <i>Pseudomonas</i> spp.		2	2	1

Table 7. Patient characteristics

Characteristics		S450	S600	C600	Statistical analysis
No. of patients		14	17	15	
Diagnosis evaluated by the committee	chronic bronchitis	7	10	10	$\chi^2 = 5.077$ $p = 0.7494$
	bronchiectasis with infection	5	4	2	
	bronchial asthma with infection	2	1	2	
	pulmonary fibrosis with infection	0	1	0	
	old pulmonary tuberculosis with infection	0	1	1	
Severity evaluated by the committee	mild	9	9	10	KW=0.713 $p = 0.7001$
	moderate	5	8	5	
	severe	0	0	0	
Sex	male	7	9	11	$\chi^2 = 1.995$ $p = 0.3689$
	female	7	8	4	
Age (years)	~19	0	0	1	KW=1.036 $p = 0.5957$
	20~29	0	0	1	
	30~39	1	0	0	
	40~49	1	2	1	
	50~59	2	0	2	
	60~69	3	10	5	
	70~79	4	4	4	
80~	3	1	1		
Body weight (kg)	~39	0	0	0	KW=2.720 $p = 0.2567$
	40~49	7	4	4	
	50~59	3	6	4	
	60~69	2	5	3	
	70~79	0	0	0	
	80~	0	0	1	
In-Out-patients	in	1	2	4	$\chi^2 = 2.389$ $p = 0.3029$
	out	13	15	11	
Underlying disease and/or complications	absent	5	2	6	$\chi^2 = 3.685$ $p = 0.1584$
	present	9	15	9	
Pretreatment with antimicrobial agents	absent	10	15	14	$\chi^2 = 2.942$ $p = 0.2237$
	present	4	2	1	
Concomitant drugs	absent	5	6	6	$\chi^2 = 0.089$ $p = 0.9564$
	present	9	11	9	

数, 赤沈値および CRP の分布を Table 8 に示した。

胸部ラ音に関して S600 mg 群に, 重度例が多い傾向 ( $p=0.0629$ ) にあった以外, その他の項目については 3 群間均等に分布しており, いずれの項目においても 3 群間に有意な偏りは認められなかった。

(6) 起炎菌および薬剤感受性分布

有効性評価対象とした 46 例中, 試験開始前の喀痰から分離され小委員会にて起炎菌と確定された症例は 23 例 (S450 mg 群: 7 例, S600 mg 群: 10 例, C600

mg 群: 6 例) であった。このうち 22 例 (S450 群: 7 例, S600 群: 9 例, C600 群: 6 例) が単独菌感染であり, 複数菌感染は 1 例 (S600 群) であった。単独菌感染例における起炎菌は主として *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* であり, 複数菌感染の 1 例は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* によるものであった。これらの起炎菌分布において 3 群間に有意な偏りは認められなかった (Table 9)。

Table 8. Background of patients: initial symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings		S450	S600	C600	Statistical analysis Kruskal-Wallis test
No. of patients		14	17	15	
Body temperature (°C)	~< 37	6	5	6	KW=1.198 p=0.5495
	37~< 38	5	7	7	
	38~< 39	1	5	1	
	39~	1	0	1	
	unknown	1	0	0	
Cough	-	0	1	0	KW=2.776 p=0.2495
	+	9	8	5	
	#	5	8	10	
Volume of sputum	-	0	0	0	KW=0.815 p=0.6653
	+	6	6	6	
	#	7	9	8	
	#	0	2	1	
	unknown	1	0	0	
Property of sputum	M	0	0	0	KW=0.588 p=0.7452
	PM	6	9	6	
	P	8	8	9	
Dyspnea	-	11	9	10	KW=2.517 p=0.2840
	+	2	5	5	
	#	1	3	0	
Chest pain	-	12	14	14	KW=0.855 p=0.6520
	+	2	3	1	
Rales	-	4	3	8	KW=5.531 p=0.0629
	+	9	12	7	
	#	1	2	0	
Dehydration	-	14	17	15	
	+	0	0	0	
Cyanosis	-	14	17	15	
	+	0	0	0	
WBC (×10000)	~< 8	3	6	2	KW=1.007 p=0.6043
	8~< 12	9	9	12	
	12~< 20	2	2	1	
	20~	0	0	0	
	unknown	0	0	0	
ESR (mm/h)	~< 20	5	5	2	KW=0.548 p=0.7604
	20~< 40	2	6	6	
	40~< 60	3	1	3	
	60~	3	3	2	
	unknown	1	2	2	
CRP	~0.2	0	0	1	KW=4.347 p=0.1138
	0.2~<3.1	7	8	10	
	3.1~<7.0	4	2	3	
	7.0~<	3	7	1	
	unknown	0	0	0	

起炎菌に対して日本化学療法学会標準法による最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することができたのは 24 株中 13 株 (S450 群: 5 株, S600 群: 6 株, C600 群: 2 株) であり, S-1006 および CFTM の MIC 分布に関して 3 群間に有意な偏りは認められなかった (Table 10)。

### 3) 小委員会判定

#### (1) 有効性

##### ①臨床効果

有効性評価対象の 46 例における小委員会判定による臨床効果の成績を Table 11 に示した。S-450 群では 14 例中, 著効 1 例, 有効 11 例, 無効 2 例で, 著効

と有効を併せたいわゆる有効率 (以下, 有効率と略) は 85.7% であった。S600 群では 17 例中, 著効 3 例, 有効 13 例, やや有効 1 例で有効率は 94.1% であった。一方, C600 群では 15 例中, 有効 11 例, やや有効 2 例, 無効 2 例で有効率は 73.3% であった。S450 群に 1 例 (7.1%), S600 群に 3 例 (17.6%) の著効例がみられ, S600 群および S450 群が優れた成績を示したが, 3 群間に有意差は認められなかった。

##### ②層別解析による臨床効果

小委員会判定における臨床効果について, 背景因子のうち, 構成疾患ならびに重症度, 基礎疾患・合併症および併用薬の有無で層別し, 比較検討した成績を

Table 9. Distribution of causative organisms

Pathogens	No. of strains isolated			Statistical analysis
	Treatment group			
	S450	S600	C600	chi-square test
Single pathogen				$\chi^2 = 12.294$ $p = 0.4224$
<i>S. aureus</i>	1		1	
<i>S. pneumoniae</i>	3	6		
$\beta$ -streptococcus			1	
<i>B. catarrhalis</i>	1	1	2	
<i>K. pneumoniae</i>		1	1	
<i>H. influenzae</i>	2	1	1	
Two pathogens				
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1		

Table 10. Distribution of MICs

#### MIC of S-1006

Treatment group	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <	Total
S450 (A1)	2	1			1	1									5
S600 (B1)	3	1		1	1										6
C600 (C1)			1			1									2
Total	5	2	1	1	2	2									13

#### MIC of CFTM

Treatment group	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <	Total
S450 (A2)	3				1		1								5
S600 (B2)	4	1				1									6
C600 (C2)	1						1								2
Total	8	1			1	1	2								13

Statistical analysis : Kruskal-Wallis test

A1:B1:C1 KW=2.065, p=0.3561

A2:B2:C2 KW=2.065, p=0.3561

A1:B1:C2 KW=0.536, p=0.7650

Table 12~13 に示したが、いずれの層においても 3 群間に有意差は認められなかった。

#### ③細菌学的効果

小委員会により起炎菌が確定された 23 例中菌の消長を判定できた症例は 22 例であり、その細菌学的効果を Table 14 に示した。消失例は S450 群では 7 例中 6 例、S600 群では 10 例中 7 例、C600 群では 5 例中 3 例であった。S450 群および S600 群が優れた成績を示したが、3 群間の菌消失率に有意差は認められなかった。

#### ④症状・所見および臨床検査値の改善度

3 群間の臨床症状・所見および臨床検査値に関して投与開始日に対する改善度を投与開始 3 日後、5 日後、7 日後、14 日後の 4 時点で比較検討した。臨床症状・所見に関しては、有効性評価対象例のうち少なくとも半数以上の症例が投与開始時に症状の認められた項目、すなわち体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、胸部ラ音について、また、臨床検査値に関しては WBC、赤沈、CRP について、それぞれの改善度を比較検討した。咳嗽の 3 日後改善度において、3 群間に有意差

( $p=0.0346$ ) が認められ、C600 群の改善度が S450 群に比し有意に優れていた。一方、WBC の 7 日後および 14 日後の改善度において、3 群間に有意差 (7 日後:  $p=0.0027$ , 14 日後:  $p=0.0411$ ) が認められ、S450 群および S600 群の改善度が C600 群に比し有意に優れていた。その他の項目に関してはいずれの判定時期においても 3 群間に有意差は認められなかった (Table 15-1 ~ 15-2)。

#### (2) 安全性

##### ①自覚的副作用

副作用評価対象例 55 例 (S450 群: 19 例, S600 群: 19 例, C600 群: 17 例) において、自覚的副作用の認められた症例は S450 群で 2 例 (10.5%), S600 群で 2 例 (10.5%), C600 群で 1 例 (5.9%) であり、その発現頻度には 3 群間に有意差は認められなかった。

副作用の内訳は、S450 群では胃部不快・軟便、胃痛がそれぞれ 1 例、S600 群では蕁麻疹、胃痛がそれぞれ 1 例、C600 群では難聴が 1 例であり、いずれも予後に影響するような重篤な副作用は認められなかった。

Table 11. Clinical efficacy evaluated by the committee

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
		excellent	good	fair	poor		Kruskal-Wallis test	chi-square on (excellent+good)
S 450	14	1	11		2	85.7	KW=4.912 p=0.0858	$\chi^2=2.682$ p=0.2616
S 600	17	3	13	1		94.1		
C 600	15		11	2	2	73.3		

Table 12. Clinical efficacy classified by type of infection evaluated by the committee

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Statistical analysis Kruskal-Wallis test
			excellent	good	fair	poor	
chronic bronchitis	S 450	7		6		1	KW=3.264 p=0.1955
	S 600	10	2	7	1		
	C 600	10		7	1	2	
bronchiectasis with infection	S 450	5	1	3		1	KW=1.609 p=0.4473
	S 600	4	1	3			
	C 600	2		1	1		
bronchial asthma with infection	S 450	2		2			
	S 600	1		1			
	C 600	2		2			
pulmonary fibrosis with infection	S 450	0					
	S 600	1		1			
	C 600	0					
old pulmonary tuberculosis with infection	S 450	0					
	S 600	1		1			
	C 600	1		1			

Table 13. Clinical efficacy classified by severity, underlying disease and complications evaluated by the committee

Characteristics		Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Statistical analysis Kruskal-Wallis test
				excellent	good	fair	poor	
Severity	mild	S 450	9		8		1	KW = 3.043 p = 0.2184
		S 600	9		8	1		
		C 600	10		6	2	2	
	moderate	S 450	5	1	3		1	KW = 2.356 p = 0.3079
		S 600	8	3	5			
		C 600	5		5			
Underlying disease and/or complications	absent	S 450	5	1	4			KW = 4.083 p = 0.1298
		S 600	2	1	1			
		C 600	6		4	1	1	
	present	S 450	9		7		2	KW = 3.421 p = 0.1808
		S 600	15	2	12	1		
		C 600	9		7	1	1	
Concomitant drugs	absent	S 450	5	1	2		2	KW = 1.590 p = 0.4515
		S 600	6	1	5			
		C 600	6		5		1	
	present	S 450	9		9			KW = 4.711 p = 0.0948
		S 600	11	2	8	1		
		C 600	9		6	2	1	

Table 14. Bacteriological efficacy classified by causative organism evaluated by the committee

Causative organisms	Treatment group	No. of cases	Bacteriological efficacy					Statistical analysis chi-square test on elimination
			eliminated	decreased	partially eliminated	unchanged	replaced	
<i>S. aureus</i>	S 450	1	1					
	S 600	0						
	C 600	1	1					
<i>S. pneumoniae</i>	S 450	3	3					
	S 600	6	4			1	1	
	C 600	0						
<i>β-streptococcus</i>	S 450	0						
	S 600	0						
	C 600	1	1					
Subtotal of GPC	S 450	4	4					
	S 600	6	4			1	1	
	C 600	2	2					
<i>B. catarrhalis</i>	S 450	1	1					
	S 600	1	1					
	C 600	1	1					
<i>K. pneumoniae</i>	S 450	0						
	S 600	1	1					
	C 600	1		1				
<i>H. influenzae</i>	S 450	2	1				1	
	S 600	1	1					
	C 600	1				1		
Subtotal of GNB	S 450	3	2				1	
	S 600	3	3					
	C 600	3	1	1		1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	S 450	0						
	S 600	1		1				
	C 600	0						
Total	S 450	7	6				1	$\chi^2 = 6.855$ p = 0.5523
	S 600	10	7		1	1	1	
	C 600	5	3	1		1		

GPC : Gram-positive cocci

GNB : Gram-negative bacteria

Table 15-1. Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Days	Treatment group	No. of Cases	Improved			Unchanged	Aggravated	Statistical analysis Kruskal-Wallis test
				3°	2°	1°	0°	1°	
Body temperature	3	S 450	7	1		3	1	2	KW = 3.789 p = 0.1504
		S 600	12		3	8	1		
		C 600	10	1		4	4	1	
	5	S 450	6	1		5			KW = 1.928 p = 0.3813
S 600		12		4	7		1		
C 600		10	1	1	4	3	1		
7	S 450	6	1		5			KW = 0.134 p = 0.9353	
	S 600	12		4	7		1		
	C 600	9	1	1	6	1			
14	S 450	4	1		3			KW = 0.111 p = 0.9459	
	S 600	5		2	3				
	C 600	5	1	1	3				
Cough	3	S 450	14			2	11	1	KW = 6.726 p = 0.0346
		S 600	16		1	5	10		
		C 600	15			9	6		
	5	S 450	13			7	5	1	KW = 0.561 p = 0.7552
S 600		15		2	7	5	1		
C 600		15		1	8	6			
7	S 450	13			7	6		KW = 3.803 p = 0.1493	
	S 600	15		2	10	3			
	C 600	15		4	7	4			
14	S 450	6		1	4	1		KW = 0.567 p = 0.7532	
	S 600	8		3	3	2			
	C 600	7		3	3	1			
Volume of sputum	3	S 450	13			1	12		KW = 3.326 p = 0.1896
		S 600	17			6	11		
		C 600	15		1	4	10		
	5	S 450	12			3	9		KW = 1.189 p = 0.5518
S 600		16		1	8	7	1		
C 600		15			5	9			
7	S 450	12			4	8		KW = 5.109 p = 0.0777	
	S 600	16		1	12	2	1		
	C 600	15		3	6	6			
14	S 450	5			3	1	1	KW = 3.575 p = 0.1674	
	S 600	8		1	7				
	C 600	7		2	4	1			
Property of sputum	3	S 450	14			8	6		KW = 0.779 p = 0.6775
		S 600	17		2	8	6	1	
		C 600	15	1	1	8	5		
	5	S 450	13		1	9	3		KW = 1.037 p = 0.5955
S 600		16		5	8	3			
C 600		15	1	4	5	5			
7	S 450	13		3	8	2		KW = 2.161 p = 0.3394	
	S 600	16	1	8	5	2			
	C 600	15	1	6	4	4			
14	S 450	6	1	1	3	1		KW = 0.512 p = 0.7740	
	S 600	8		4	4				
	C 600	7	1	4		2			

Table 15-2. Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Days	Treatment group	No. of Cases	Improved			Unchanged		Aggravated	Statistical analysis Kruskal-Wallis test
				3°	2°	1°	0°	1°		
Rales	3	S 450	4			2	2		KW = 2.793 p = 0.2475	
		S 600	7			6	1			
		C 600	3			1	2			
	5	S 450	3		1	1	1		KW = 2.333 p = 0.3114	
S 600		6			6					
C 600	4			2	2					
7	S 450	7			3	4		KW = 1.337 p = 0.5125		
	S 600	12		1	6	5				
C 600	6			2	4					
14	S 450	3			2	1		KW = 0.222 p = 0.8948		
	S 600	6			3	3				
	C 600	2			1	1				
WBC	3	S 450	6			5	1	2	KW = 1.176 p = 0.5555	
		S 600	7			5				
		C 600	6			3	3			
	5	S 450	0					1		
S 600		1								
C 600	0									
7	S 450	8			8			KW = 11.811 p = 0.0027		
	S 600	10			10		4			
	C 600	11			5					
14	S 450	4		2	2			KW = 6.382 p = 0.0411		
	S 600	4		2	2		3			
	C 600	6			3					
ESR	3	S 450	2				2		KW = 1.167 p = 0.5580	
		S 600	2			1	1			
		C 600	4			1	3			
	5	S 450	0							
S 600		0								
C 600	0									
7	S 450	5			1	4	1	KW = 4.025 p = 0.1336		
	S 600	8		1	5	2				
	C 600	7			3	3				
14	S 450	2			1	1		KW = 1.120 p = 0.5712		
	S 600	6			5	1				
	C 600	5			3	1				
CRP	3	S 450	6		2	2	2	1	KW = 1.294 p = 0.5237	
		S 600	7			4	3			
		C 600	5			3	1			
	5	S 450	0					1		
S 600		1								
C 600	0									
7	S 450	10		3	1	6	2	KW = 4.375 p = 0.1122		
	S 600	14		5	2	7				
	C 600	12			3	7				
14	S 450	5		1	3	1		KW = 1.184 p = 0.5533		
	S 600	7		3	1	3				
	C 600	7		1	2	4				



(Table 16)。

### ②臨床検査値の異常変動

臨床検査値の異常変動に関する評価対象例 52 例(S450 群: 17 例, S600 群: 19 例, C600 群: 16 例)において、投与前後における検査値の変動を検討した。異常変動を認めた症例は S450 群, S600 群, C600 群でいずれも 1 例ずつであり、その発現頻度はそれぞれ 5.9%, 5.3%, 6.3% で 3 群間に有意差は認められなかった。

検査値異常変動の認められた項目は、肝機能検査の GOT 上昇と血液像の好酸球増多であったが、いずれも既知のものであり、その変動の程度はいずれも軽度であった (Table 17)。

### (3) 有用性

臨床効果と副作用・臨床検査値異常変動の程度との組み合わせによる有用性評価対象例 48 例 (S450 群: 16 例, S600 群: 17 例, C600 群: 15 例) に対する有用性の成績を Table 18 に示した。S450 群では、非常に満足 1 例 (6.3%), 満足 11 例 (68.8%), 不満 4 例 (25.0%) で、非常に満足と満足を併せた満足率 (以下、満足率と略) は 75.0% (12/16) であった。S600 群では、非常に満足 2 例 (11.8%), 満足 12 例 (70.6%), やや満足 3 例 (17.6%) で、満足率は 82.4% (14/17) であった。一方、C600 群では、満足 11 例 (73.3%), やや満足 1 例 (6.7%), 不満 3 例 (20.0%) で、満足率は 73.3% (11/15) であった。この結果、3 群間に有意差は認められなかった。

%) で、満足率は 73.3% (11/15) であった。この結果、3 群間に有意差は認められなかった。

### 4) 主治医判定

#### (1) 臨床効果

主治医判定による臨床効果を Table 19 に示した。S450 群では、著効 1 例 (7.1%), 有効 10 例 (71.4%), やや有効 2 例 (14.3%), 無効 1 例 (7.1%) で有効率は 78.6% (11/14), S600 群では、著効 3 例 (17.6%), 有効 10 例 (64.7%), やや有効 3 例 (17.6%) で有効率は 82.4% (14/17), C600 群では、有効 11 例 (73.3%), やや有効 1 例 (6.7%), 無効 3 例 (20.0%) で有効率は 73.3% (11/15) であり、3 群間に有意差は認められなかった。

#### (2) 有用性

主治医判定による有用性を Table 20 に示した。S450 群では非常に満足 2 例 (12.5%), 満足 10 例 (62.5%), どちらともいえない 3 例 (18.8%), 不満 1 例 (6.2%) で満足率は 75.0% (12/16), S600 群では非常に満足 3 例 (17.6%), 満足 10 例 (58.8%), どちらともいえない 3 例 (17.6%), 不満 1 例 (5.9%) で満足率は 76.5% (13/17), C600 群では非常に満足 1 例 (6.7%), 満足 10 例 (66.7%), どちらともいえない 1 例 (6.7%), 不満 3 例 (20.0%) で満足率は 73.3% (11/15) であり、3 群間に有意差は認められなかった。

Table 16. Side effects evaluated by the committee

Treatment group		S450	S600	C600	Statistical analysis chi-square test
Total no. of patients evaluated		19	19	17	$\chi^2=0.307$ $p=0.8579$
No. of patients with side effects (incidence %)		2 (10.5)	2 (10.5)	1 (5.9)	
Nature	Rash		1		
	Stomach discomfort+loose stools	1			
	Stomachache	1	1		
	Deafness			1	

Table 17. Abnormal laboratory findings evaluated by the committee

Treatment group		S450	S600	C600	Statistical analysis chi-square test
Total no. of patients evaluated		17	19	16	$\chi^2=0.016$ $p=0.9920$
No. of patients with abnormal laboratory findings (incidence %)		1 (5.9)	1 (5.3)	1 (6.3)	
Content	Eosinophils ↑		1	1	
	GOT ↑	1			

Table 18. Usefulness evaluated by the committee

Treatment Group	No. of cases	Usefulness				Satisfactory rate (%)	Statistical analysis	
		very satisfactory	satisfactory	slightly satisfactory	unsatisfactory		Kruskal-Wallis test	chi-square test on satisfactory
S450	16	1	11		4	75.0	KW=1.759 p =0.4150	$\chi^2=0.426$ p =0.8082
S600	17	2	12	3		82.4		
C600	15		11	1	3	73.3		

Table 19. Clinical efficacy evaluated by attending physicians

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
		excellent	good	fair	poor		Kruskal-Wallis test	chi-square test on (excellent+good)
S450	14	1	10	2	1	78.6	KW=2.328 p =0.3122	$\chi^2=0.382$ p =0.8261
S600	17	3	11	3		82.4		
C600	15		11	1	3	73.3		

Table 20. Usefulness evaluated by attending physicians

Treatment Group	No. of cases	Usefulness				Satisfactory rate (%)	Statistical analysis	
		very satisfactory	satisfactory	slightly satisfactory	unsatisfactory		Kruskal-Wallis test	chi-square test on satisfactory
S450	16	2	10	3	1	75.0	KW=0.638 p =0.7268	$\chi^2=0.042$ p =0.979
S600	17	3	10	3	1	76.5		
C600	15	1	10	1	3	73.3		

### Ⅲ. 考 察

S-1108の活性本体であるS-1006は、殺菌的に作用し、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、呼吸器感染症で分離頻度の高い*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*に対し強い抗菌力を有している。

本剤については、これまでに多くの基礎的・臨床的検討が行われ、その成績は第40回日本化学療法学会総会新薬シンポジウム(1992年5月、名古屋)<sup>6)</sup>において評価された。

今回、S-1108の呼吸器感染症に対する至適用量を客観的に評価するため、慢性気道感染症(びまん性汎細気管支炎を除く)を対象疾患として、S-1108とCFTM-PIとの有効性、安全性、有用性を二重盲検法により比較検討した。

各種感染症に対する抗菌剤の至適用量を見出すために、近年、各種の用量検索試験が行われている<sup>7, 8)</sup>。しかし、呼吸器感染症や尿路感染症等を対象としたこれら用量検索試験において、高用量投与群の臨床効果が低用量投与群のそれより劣ったり、試験期間が長期にわたるなどの種々の問題点が提起されている。これらの問題点を解決するため、用量検討のひとつの方法として日本化学療法学会抗菌薬臨床評価検討委員会報告についての説明会(1989年9月、東京)で紺野試案が紹介されたので、本剤の用量検索試験はこれに準拠して実施することとした。すなわち、前期第Ⅱ相試験において、まず本剤の常用量、最大安全量、最小有効量を推測するための瀬踏み試験を行い、その際設定された常用量、最大安全量に対照薬の常用量を加えた3群による二重盲検比較試験を後期第Ⅱ相試験で実施した。

瀬踏み試験において、推定常用量の 450 mg/日 (Step 1) および推定最大安全量 600 mg/日 (Step 2) では全例が有効であり、除菌率もよかったが、推定最小有効量の 300 mg/日 (Step 3) では 1 例にやや有効を認めた。この成績より S-1108 の用量としては、300 mg/日は、少し切れが mild であるが、450 mg/日では十分な効果が得られるとの感触が得られた。しかし、症例数が少なかったため推測した用量の妥当性を裏付ける意味で、この時点における一般臨床試験成績、すなわち慢性気道感染症に対する 1 日投与量別有効率が、300 mg では 91.3% (21/23)、450 mg では 81.3% (13/16)、600 mg では 84.2% (16/19) であったことも参考にして、用量設定試験における S-1108 の 1 日用量として、450 mg を常用量、600 mg を高用量 (最大安全量) と設定した。

対照薬剤は同系統のエステル型経口セフェム剤の中で、本比較試験の開始時点において日常診療で汎用され有効性、安全性および有用性の評価が定まっており、呼吸器感染症に対する適応を得ている CFTM-PI を選定した。

対照薬 CFTM-PI の 1 日用量は、呼吸器感染症に対する二重盲検比較試験に用いられ<sup>9)</sup>、かつ慢性気道感染症に対する適応を得ている 600 mg とした。

対象疾患は、起炎菌の決定が比較的可能と考えられる慢性気道感染症 (びまん性汎気管支炎を除く) とし、至適用量について検討を行った。

総投与症例は 55 例 (S450 群: 19 例, S600 群: 19 例, C600 群: 17 例) であったが、そのうち委員会において有効性評価対象例とされた 46 例 (S450 群: 14 例, S600 群: 17 例, C600 群: 15 例) における対象患者の背景因子の分布について均一性を検討した。その結果、いずれの項目においても 3 群間に有意な偏りは認められなかった。

委員会判定による臨床効果の有効率は S450 群 85.7

%, S600 群 94.1%, C600 群 73.3% であり、3 群間に有意差は認められなかったが、著効と判定された症例が S450 群に 1 例 (7.1%), S600 群に 3 例 (17.6%) 認めたにもかかわらず、C600 群には 1 例もなかった。このことは S-1108 の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力などの優れた基礎試験成績<sup>9)</sup> を反映した結果と考えられた。

なお、咳嗽の 3 日後改善度において C600 群が S450 群に比し有意に優れていた原因は鎮咳剤の併用例および 5 日後以降の改善度に差がないことより、投与開始時の咳嗽の程度<sup>+</sup>が有意差ではないものの C600 群に多かったことに起因していると考えられた。

委員会判定による臨床効果は、主治医判定と非常によく相関 ( $r=0.683$ ) しており、その一致率は 76.1% であった (Table 21)。

また、今回、得られた S-1108 投与群の有効率 (S450 群: 85.7%, S600 群: 94.1%) は第 40 回日本化学療法学会総会 S-1108 新薬シンポジウムの本疾患に対する有効率 (450 mg/日: 85.2%, 600 mg/日: 94.1%) とほぼ一致していた。

次に、細菌学的検討では、呼吸器感染症において起炎菌を検索することは常に困難な問題であり、今回の試験においても起炎菌の捕捉には鋭意努力したにもかかわらず、有効性評価対象症例 46 例中に起炎菌が確認された症例は 23 例、50.0% にすぎなかった。この 23 例から検出された菌株数は 24 株であった。検出菌の内訳は *S. aureus* 2 株, *S. pneumoniae* 10 株,  $\beta$ -streptococcus 1 株, *B. catarrhalis* 4 株, *K. pneumoniae* 2 株, *H. influenzae* 5 株であり、下部呼吸器感染症において分離頻度が高く臨床重視されている菌種が起炎菌となっていた。従って、評価し得た細菌学的成績は本試験の全容を把握したものではないが、全体の傾向を窺い知ることが可能と思われた。

細菌学的効果の消失例は S450 群では 7 例中 6 例、

Table 21. Correlation between clinical efficacy by the committee and by attending physicians

		Evaluation by the committee				
		excellent	good	fair	poor	total
Evaluation by attending physicians	excellent	2	2			4
	good	2	29	1		32
	fair		4	1	1	6
	poor			1	3	4
	total	4	35	3	4	46

Spearman rank correlation,

Correlation coefficient = 0.683 ( $p = \text{near } 0$ )

S600 群では 10 例中 7 例, C600 群では 5 例中 3 例であり, 3 群間の菌消失率に有意差は認められなかったものの, S-1006 の抗菌力が CFTM に比し増強されていることを示唆するものである。

安全性については, 副作用発現例は S450 群に 2 例 (10.5%), S600 群に 2 例 (10.5%), C600 群に 1 例 (5.9%), また臨床検査値異常変動は各群に 1 例見られたが, いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。これらの発現率は従来のこの種の比較試験の成績<sup>7, 8)</sup> に比べ特に高いとは考えられず, 発現した副作用は消化器症状が主であり, また臨床検査値異常は好酸球の増加, トランスアミナーゼの上昇であり, いずれも軽度で臨床問題となるものはなかった。

委員会判定による有用性の満足率は, S450 群 75.0%, S600 群 82.4%, C600 群 73.3% であり, 3 群間に有意差は認められなかった。

以上, 慢性気道感染症に対する S-1108 の至適用量について客観的に比較検討した結果, 臨床効果では S600 群が S450 群に比し若干優れ, 安全性では両群ともほぼ同程度であった。一方, 細菌学的効果は S450 群が S600 群より若干高い消失率を示した。

また, 本剤の一般臨床試験での慢性気道感染症に対する用量別有効率は, 300 mg/日で 81.6%, 450 mg/日で 84.0%, 600 mg/日で 86.8% であったことから<sup>9)</sup> も, 本剤は用量依存的に優れた臨床効果が期待できる薬剤であると考えられた。しかし, 副作用および臨床検査値異常変動の発現率は臨床効果とは逆に投与量が増えるに従い, 増加傾向にあり, 特に 600 mg 投与群でやや高率になった。

これらの成績を総合的に考察した結果, S-1108 は 450 mg/日, すなわち 1 回 150 mg 1 日 3 回の用量で慢性気道感染症を主とする呼吸器感染症に対して優れた臨床効果と高い安全性を期待できるものと考えられ, 本用量を至適用量と判断した。

## 文 献

- 1) 久保田忠俊, 石倉公二, 南 恭二, 元川清司, 中清水弘, 田中 守, 三市能之, 羽島 誠: 新経口セフェム S-1108 および関連化合物の合成と構造活性相関。日本薬学会第 111 年会, 東京, 1991
- 2) Yoshida T, Hamashima Y, Komatsu Y, Nomura K, Kuwahara S: S-1108, A New Oral Cephem: Antibacterial Activity. 29th ICAAC, abstr. No. 368, Houston, Sep. 17 ~ 20, 1989
- 3) 紺野昌俊: 第 2 相試験における用量設定試験について, 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価検討委員会報告説明会。東京, 1989
- 4) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 5) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 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。Chemotherapy 39: 687~689, 1981
- 6) 由良二郎, 齋藤 篤: 第 40 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。S-1108, 名古屋, 1992
- 7) 原 耕平, 他 (15 施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する Cefdinir の臨床用量検討試験成績。Chemotherapy 37 (S-2): 612~633, 1989
- 8) 柴 孝也, 他 (21 施設および関連施設): 慢性気管支炎に対する ME-1207 の用量検討試験。Chemotherapy 40 (S-2): 460~478, 1992
- 9) 小林宏行, 他 (52 施設および関連施設): 慢性気道感染症に対する T-2588 と cefaclor の薬効比較試験成績。感染症学会雑誌 60: 1052~1077, 1986

## Dose-finding study of S-1108 in chronic respiratory tract infections

Atsushi Saito, Yoshiteru Shigeno, Yuei Irabu and Hiroaki Nakamura  
First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,  
University of the Ryukyus and Related Hospitals

Yohmei Hiraga and Mitsuhide Ohmichi  
Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital  
of Hokkaido Railway Company

Akira Watanabe, Yoshihiro Honda, Yutaka Tokue, Masakichi Motomiya,  
Kiyoshi Konno, Tsuneo Sayama and Satoru Shoji  
Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases  
and Cancer, Tohoku University and Related Hospitals

Hiroyuki Kobayashi, Susumu Sakayori and Shin Kawai  
First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Kenichi Takahashi and Takashi Ogura  
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular  
and Respiratory Disease Center

Rinzo Soejima and Niro Okimoto  
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Nobuhiro Koga,  
Naomi Ito and Kazuo Sasayama  
Second Department of Internal Medicine,  
Nagasaki University School of Medicine and Related Hospitals

Mitsuyoshi Nakashima  
Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Intetsu Kobayashi  
Chemotherapy Division, Mitsubishi-Yuka Bio Clinical Laboratories

To investigate the appropriate clinical dose of S-1108, a new ester-type oral cephem antibiotic, in the treatment of chronic respiratory tract infections excluding diffuse panbronchiolitis, we conducted dose-finding studies using ceftam pivoxil (CFTM-PI) as a reference drug at collaborating institutions. Daily doses were S-1108 450 mg (S450 group), S-1108 600 mg (S600 group) and CFTM-PI 600 mg (C600 group) divided into three equal doses for 14 days. The clinical responses were as follows :

1) The number of patients assessed by the investigator was 55 (S450 group : 19, S600 group : 19, C600 group : 17). The number of patients in which clinical efficacy was evaluated by the committee was 46 (S450 group : 14, S600 group : 17, C600 group : 15). The number of patients in which side effects were evaluated was 55 (S450 group : 19, S600 group : 19, C600

group : 17). The number of patients in which laboratory findings were evaluated was 52 (S450 group : 17, S600 group : 19, C600 group : 16). The number of patients in which the utility of the drug was reported was 48 (S450 group : 16, S600 group : 17, C600 group : 15).

2) The clinical efficacy rates ("good" or better) judged by the committee were 85.7% for S450 group, 94.1% for S600 group and 73.3% for C600 group, with no significant differences among the three groups.

3) There were significant difference among the three groups with respect to the degree of improvement in cough (C600 group > S450 group) and WBC (S450 group, S600 group > C600 group).

4) The number of patients judged as an elimination of causative organism were 6 out of 7 on S450 group, 7 of 10 on S600 group and 3 of 5 on C600 group, with no significant differences among the three groups.

5) Side effects were observed in 2 patients (10.5%) on S450 group, 2 patients (10.5%) on S600 group and 1 patient (5.9%) on C600 group. Abnormal changes in laboratory findings were also observed in 1 patient (5.9%) on S450 group, 1 patient (5.3%) on S600 group and 1 patient (6.3%) on C600 group. There were no significant differences among the three groups which regard to either of these items.

6) The satisfactory rate ("satisfactory" or better) judged by the committee was 75% for S450 group, 82.4% (14/17) for S600 group and 73.3% (11/15) for C600 group, with no significant differences in incidence among the three groups.

On the basis of these clinical results, we concluded that S-1108, 150mg, three times a day is an appropriate clinical dose in the treatment of chronic respiratory tract infections.