

細菌性肺炎に対する S-1108 と cefotiam hexetil の薬効比較試験成績

斎藤 厚¹⁾²⁾・普久原 浩・稻留 潤

中村 浩明・宮里 明子

琉球大学第一内科および協力施設*

川上 義和・山口 悦郎

北海道大学第一内科

齋藤 玲・中山 一朗・富澤 磨須美

北海道大学第二内科および協力施設

平賀 洋明²⁾・大道 光秀

札幌鉄道病院呼吸器内科

武部 和夫・田村 豊一・増田 光男

弘前大学第三内科および協力施設

田村 昌士・小西 一樹・小原 一雄

岩手医科大学第三内科

武内 健一・増田 昌文・平野 春人

岩手県立中央病院呼吸器科

渡辺 彰²⁾・今野 淳・佐山 恒夫

庄司 聡・本間 光信

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野および協力施設

島田 馨²⁾・菊池 典雄

東京大学医科学研究所感染症研究部および協力施設

齋藤 篤²⁾・柴 孝也・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科および協力施設

小林 宏行²⁾・酒寄 享

杏林大学第一内科

林 泉

財団法人癌研究会附属病院内科

小山 優

東京共済病院内科

宇塚 良夫

帝京大学市原病院内科

穴戸 春美・山 領 豪

国立療養所東京病院呼吸器科

染谷 一彦・高橋 悟・長山 義明

聖マリアンナ医科大学第三内科

* 沖縄県西原町字上原 207

入交 昭一郎・小花 光夫

川崎市立川崎病院内科

松本文夫・今井 健郎

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹²⁾・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

荒川 正昭・和田 光一・岩田 文英

星野 重幸・塚田 弘樹

新潟大学第二内科および協力施設

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

下方 薫・酒井 秀造・野村 史郎

南 博信・千田 一嘉・山本 雅史

名古屋大学第一内科および協力施設

山本 俊幸・鈴木 幹三・松浦 徹

名古屋市厚生院内科

白川 茂

三重大学第二内科

三木 文雄²⁾

多根病院内科

安永幸二郎・米津 精文・山中 吉隆・宮崎 泰彦

関西医科大学第一内科

成田 亘啓・澤木 政好・三笠 桂一

奈良県立医科大学第二内科

副島 林造²⁾

川崎医科大学呼吸器内科

松島 敏春・木村 丹

川崎医科大学附属川崎病院内科(II)

山木戸道郎・保澤総一郎・山木戸英人

広島大学第二内科

澤江 義郎・高木 宏治・熊谷 幸雄

久保井 礼・石丸 敏之

九州大学第一内科および協力施設

大泉耕太郎²⁾・市川洋一郎・徳永 尚登

久留米大学第一内科

原 耕平²⁾・河野 茂・古賀 宏延・賀来 満夫
朝野 和典・伊藤 直美・崎戸 修

長崎大学第二内科および協力施設

松本 慶蔵・永 武 毅・力富 直人・宇都宮嘉明

長崎大学熱帯医学研究所および協力施設

那須 勝・後藤陽一郎・山崎 透

後藤 純・北川 和生

大分医科大学第二内科および協力施設

中島 光好³⁾

浜松医科大学薬理学教室

小林 寅詰⁴⁾

三菱油化ビーシーエル化学療法研究室

¹⁾執筆者, ²⁾症例検討委員会委員,

³⁾コントローラー, ⁴⁾細菌検査実施責任者

(平成5年10月18日受付・平成6年1月19日受理)

細菌性肺炎に対する新しいエステル型経口セフェム系抗生物質 S-1108 の有効性, 安全性および有用性を検討する目的で, cefotiam hexetil (CTM-HE) を対照薬とする多施設二重盲検比較試験を実施し, 以下の成績を得た。S-1108 は1回150 mg を1日3回 (S-1108 群), CTM-HE は1回200 mg を1日3回 (CTM-HE 群), 原則として14日間経口投与した。

1) 総投与症例数は132症例 (S-1108 群: 64例, CTM-HE 群: 68例) であり, 有効性評価対象症例数は108例 (S-1108 群: 49例, CTM-HE 群: 59例), 副作用評価対象症例数は126例 (S-1108 群: 61例, CTM-HE 群: 65例), 臨床検査値異常変動評価対象症例数は114例 (S-1108 群: 61例, CTM-HE 群: 53例), 有用性評価対象症例数は109例 (S-1108 群: 49例, CTM-HE 群: 60例) であった。

2) 細菌性肺炎に対する有効率は S-1108 群 90.9% (40/44) に対して CTM-HE 群 82.1% (46/56) と S-1108 群において高かったが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3) 各症例の症状・所見および臨床検査値の改善度比較において赤沈の7日目 ($p=0.0009$), 14日目 ($p=0.0068$) および CRP の3日目 ($p=0.0160$), 14日目 ($p=0.0440$) で S-1108 群が有意に優れた成績を示した。その他の症状・所見および臨床検査値の改善度においては両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) 菌消失率は S-1108 群 94.7% (18/19), CTM-HE 群 73.1% (19/26) と S-1108 群で高かったが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

5) 自他覚的副作用は S-1108 群に3例 (4.9%), CTM-HE 群に5例 (7.7%), また臨床検査値異常変動は S-1108 群に18例 (29.5%), CTM-HE 群に10例 (18.9%) 認められた。

6) 細菌性肺炎に対する有用性 (満足率) は S-1108 群 90.9% (40/44), CTM-HE 群 77.2% (44/57) と S-1108 群で高かったが, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より, S-1108 の1回150 mg, 1日3回投与は細菌性肺炎の治療において, CTM-HE の1回200 mg, 1日3回投与と同等あるいはそれ以上の程度で有用性が高いと考えられた。

Key words: S-1108, cefotiam hexetil, Bacterial pneumoniae, Double blind study

S-1108は塩野義製薬株式会社で創製されたエステル型経口セフェム系抗生物質であり、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-1106として血液中および組織内に分布する¹⁾。その構造式をFig.1に示した。

活性本体であるS-1106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) に対する抗菌力は既存の経口セフェム系抗生物質に比べ優れていることが特徴である^{2,3)}。

本剤については1989年7月から全国規模の研究会在が組織され、第二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、後期第二相臨床試験として慢性気道感染症を対象にS-1108の1日450mg, 600mg投与時の有効性、安全性および有用性をceftam pivoxil (CFTM-PI)の1日600mgを対照薬として二重盲検法により比較検討した⁴⁾。臨床効果においてS-1108の600mg投与群で94.1%、450mg投与群で85.7%、CFTM-PI群で73.3%と、S-1108の600mg投与群で最も高い有効率が得られたが、3薬剤群間に有意差は認められなかった。安全性は3薬剤群とも同程度であると考えられた。この用量設定試験成績および一般臨床試験成績⁵⁾から、細菌性肺炎に対しては本剤1日450mgの投与で十分な有用性が得られるものと考えられた。

今回、本剤の1日450mg投与における細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を検討する目的で、同系

統のエステル型経口セフェム系抗生物質の中で日常診療で汎用され、かつすでに評価が確立されている cefotiam hexetil (CTM-HE) を対照薬として、多施設二重盲検比較試験を行ったので、その成績を報告する。

I. 対象および試験方法

本治験は全国36施設およびその協力施設の共同研究として1991年11月から1993年3月の間に実施された。

1. 対象疾患ならびに対象症例

対象疾患は細菌性肺炎とし、胸部X線所見、発熱、膿性痰の喀出、CRP陽性化、白血球増多などから細菌性肺炎の存在が認められる症例を対象とした。

対象症例は原則として16歳以上とし、性および外来・入院の別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症例は有効性、安全性の評価には不相当であると判断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、治験薬剤の薬効評価が困難な症例
- (3) 本治験開始直前に、他の抗菌剤が投与され、すでに症状が改善しつつある症例
- (4) 本治験開始直前にS-1108またはcefotiamまたはCTM-HEが投与された症例
- (5) β -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) 治験薬剤に耐性であることが明らかな原因菌(たとえば、緑膿菌、腸球菌、真菌など)が検出された症例
- (9) 高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予想される症例
- (10) その他、治験担当医師が不適当と判断した症例

なお、治験担当医師は、本治験の開始に先立ち、医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)第18条に定められた事項について説明文を基に被験者に説明し、被験者の自由意思による治験参加への同意を本人(被験者が未成年の場合または同意能力を欠く場合は法定代理人等)から文書または口頭により取得したのち実施した。

2. 治験薬剤

治験薬剤は被験薬剤としてS-1108 75mg(力価)錠を、対照薬剤としてCTM-HE 100mg(力価)錠

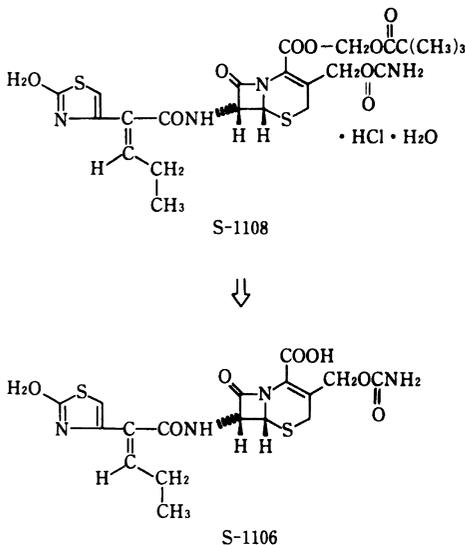


Fig. 1. Chemical structure.

を用いた。S-1108錠とCTM-HE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CTM-HE プラセボ 2錠、CTM-HE 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. 2)。

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「ST-P」と表示した。薬剤の割付けは4症例分を1組とし、各組において各薬剤群が2例ずつになるようコントローラー（浜松医科大学薬理学教室中島光好教授）が確率化操作を経て80組を割付け、1症例分ずつの治験薬剤を取めた箱に組番を記載した。目標症例数は合計140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変性の保証などを行った。薬剤割付け後、治験開始前にコントローラーが無作為に薬剤を抽出し、それぞれの治験薬剤およびプラセボについて、治験開始前ならびに治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が、CTM-HE錠およびそのプラセボ錠は武田薬品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

各施設では薬剤番号の若い順から治験薬剤を対象患者に投与することとした。治験薬剤の1日投与量はそれぞれ、

S-1108群: S-1108 450 mg (75 mg錠 6錠)

CTM-HE群: CTM-HE 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。

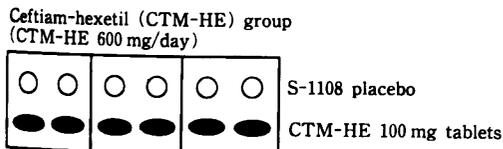
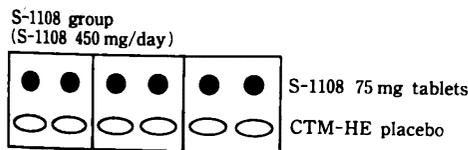


Fig. 2. Drug test packages.

投与期間を14日間とし、連続投与することを原則としたが、下記のような場合には治験担当医師の判断で投与を中止してもよいこととし、中止時点において可能な限り14日後に実施すべき検査を実施し、症例の評価を行った。

- 1) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
- 2) 治療目的達成（治癒など）と判断された症例
- 3) 異常反応が発現し、投与継続が不可能と判断された場合
- 4) 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た場合、ただし、無効の判定は投与開始後72時間（9包投与）以後に行う
- 5) 被験者または法定代理人等が投与の中止を申し出た場合
- 6) その他、治験担当医師が投与中止の必要を認めた場合

なお、投与を中止する場合には、中止理由および所見を症例記録に記録するとともに、中止後も可能な限り14日目まで経過を観察し、記載した。また治験薬剤中止後に他の抗菌剤による治療を行った場合は、その薬剤名、用法・用量、投与期間および臨床効果を記載した。

4. 併用薬剤

本治験実施期間中は、他の抗菌剤（エリスロマイシン少量投与も含む）、副腎皮質ステロイド剤（少量長期投与中のもも含む）およびヒト免疫グロブリン製剤、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製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。

非ステロイド性消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、解熱剤の新たな併用は原則として禁止することとしたが、治療上やむを得ず使用した場合には、必ず薬剤名、投与量などを症例記録に記載した。

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などの併用は認めたが、基礎疾患ならびに合併症に対する治療剤を併用した場合、またはなんらかの処置をした場合は症例記録にその内容を記載した。

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、咳痰（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、投与開始前、投与開始3日後、5日後、7日後および14日後（または投与終了時）には必ず記録するようにつとめた。また、所定の日に実施不能の場合には、その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った。

なお、これらの症状・所見は以下の基準により評価し、症例記録に記載した。

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
 咳痰量: ### (100 ml/日以上), # (50 ml/日~100 ml/日未満), + (10 ml/日~50 ml/日未満), + (10 ml/日未満), - (咳痰なし) の5段階評価あるいは実測量 (ml)

咳痰性状: 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

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 1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、投与開始後に臨床検査上の異常反応（悪化）を認めた場合は治験薬剤との因果関係を、明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なしの5段階で判定し、可能な限り正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査した。異常変動の判定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」⁶⁾を参考にして行った。胸部X線検査については、その陰影を症例記録にスケッチするとともに撮影した写真を後述する症例検討委員会に提出した。

6. 細菌検査

1) 起炎菌、交代菌の検索

投与開始前、投与開始3日後、7日後および14日後（投与終了時）に各施設の方法により咳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につとめた。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CTMの最小発育阻止濃度(MIC)を日本化学療法学会標準法⁷⁾により測定した。

7. 異常反応

異常反応が発現した場合は原則として症状が消失するまで追跡調査し、異常反応の種類、程度、発現日、消失日、治験薬投与の継続状況、対症療法および治験薬剤との因果関係（明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なし）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症例記録に記載した。

なお、異常反応および臨床検査値異常についての因果関係の判定は、各施設の治験責任医師を含む複数医師により十分検討のうえ、行うこととした。

8. 治験担当医師による判定

治験担当医師は治験薬投与開始前および投与14日後（または投与終了時）に以下の評価項目について判定を行った。その際、各施設内で治験責任医師を含む複数医師により、十分検討のうえ判定した。

1) 感染症重症度

治験開始時の感染症状の程度に応じ、軽症、中等症、重症の3段階に判定した。

2) 臨床効果

自覚症状、多覚所見および検査所見の推移をもとに、著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能に判定するとともに、判定根拠について記載した。

3) 細菌学的効果

喀痰所見の推移も考慮したうえで、起炎菌の消長をもとに、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) 安全性

異常反応および臨床検査所見の推移をもとに下記の分類により、安全である、ほぼ安全である、やや問題がある、問題があるの4段階および不明に判定した。

(1) 安全である

(2) ほぼ安全である（異常反応や臨床検査値異常が認められても特に処置をしなくて投与継続できた場合）

(3) やや問題がある（処置をして投与を継続できた場合）

(4) 問題がある（投与中止に至ったもの）

5) 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、治験薬剤の有用性を非常に満足、満足、やや満足、不満の4段階および判定不能に判定した。

Table 1. 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	●		●	●
Urinalysis	protein	●		●	●
	sugar	●		●	●
	sedimentation	○		○	○
Creatinekinase		●		●	●
Aldolase		●		●	●
Direct Coombs' test		○			○
Arterial blood gas analysis	PaO ₂	○	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○
Blood culture		○			○

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

9. 症例検討委員会による判定

症例検討委員会（委員：平賀洋明，渡辺 彰，島田 薫，小林宏行，齋藤 篤，小田切繁樹，三木文雄，副島林造，原 耕平，大泉耕太郎，齋藤 厚）はコントローラーにより無作為に新番号を割付けられた症例記録のうち薬剤番号，治験実施施設名，治験責任医師名および治験担当医師名を，そして胸部 X 線フィルムのうち被験者の氏名，年齢，治験実施施設名などをブ

ラインド化した状態で，症例検討委員会取り決め事項に準じて，症例の採否，疾患の分類，重症度，臨床効果，細菌学的効果，安全性（副作用，臨床検査値異常）ならびに有用性の判定などを実施した。

なお，症例検討委員会における判定が当該施設の判定と異なる場合は，キーテーブル開封前までに，治験総括医師と治験担当医師との間で協議し，判定を統一した。

1) 診断名の確定

各症例の胸部 X 線および症例記録をもとに診断名を確定した。この際、マイコプラズマ抗体価が補体結合反応 (CF 抗体) で 64 倍以上, 間接赤血球凝集反応 (IHA 抗体) で 320 倍以上の上昇を認めるか, ペア血清で 4 倍以上を示した症例をマイコプラズマ肺炎 (以下, MP 肺炎と略記) とし, 寒冷凝集反応が 512 倍以上を示し, かつ明らかな起炎菌を分離できず, 膿性痰の喀出, 白血球増多などのない症例を原発性異型肺炎 (以下, PAP と略記) とした。

2) 胸部 X 線所見の読影

治験担当医師から提出されたすべての胸部 X 線フィルムについて, 施設名, 被験者名をふせ, 一枚毎に陰影の広がりや性状より, 0 点 (正常) から 10 点 (最重症) までの 11 段階に採点した。

3) 症例の採否

治験実施計画書にもとづき, 収集症例のそれぞれについて有効性, 安全性 (副作用, 臨床検査値異常),

有用性の各評価の対象として採用するか否かの検討を行った。

4) 感染症重症度

投与開始前の病歴, 臨床症状, 胸部 X 線像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。

5) 臨床効果

症例記録に記載の臨床症状, 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 段階に判定した。

6) 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 段階に判定した。

7) 自覚的副作用, 臨床検査値異常変動

治験担当医師により記載された異常反応および臨床検査値異常変動について, 日本化学療法学会「抗菌薬

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and laboratory abnormalities		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	undecided
None		‡	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

‡: very satisfactory +: satisfactory ±: slightly satisfactory
-: unsatisfactory ?: undecided

Table 3. 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/m ³)	<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

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⁹⁾の採択基準に準じて治験薬剤による副作用、臨床検査値異常か否かを判定し、あわせて重症度も判定した。

8) 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を組み合わせた Table 2 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値の改善度

治験担当医師が症例記録に記載した各症例の症状・所見および臨床効果の指標となる検査成績について、Table 3 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. キーテーブルの開封とデータ解析

各施設の治験担当医師が集り、症例検討委員会取り決め事項について報告・討議し、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、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のち、コントローラーがキーテーブルを開封した。なお、治験期間中に緊急に薬剤名を知る必要のあるような事態もなく、したがって、治験終了まで開封された症例はなかった。

データ解析はキーテーブル開封前に設定された検討項目につ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で実施した。検定手法はデータ項目の尺度、性質に応じて Wilcoxon の順位和検定法、直接確率計算法あるいはカイ二乗検定法を用い、検定は両側検定とし、その有意水準は 0.05 とした。

II. 試験成績

1. 収集症例数および症例の取扱い

収集症例の内訳は Table 4 に示したように総投与症例数 132 症例 (S-1108 群: 64 例, CTM-HE 群: 68 例) であり、これら 132 症例について症例検討委員会で評価対象例としての適否が検討され、治験担当医師の合意を得た。有効性評価対象症例数は 108 例 (S-

Table 4. Breakdown of cases

Total No. of patients		No. of patients evaluated for	All pneumonia		Bacterial pneumonia		Mycoplasmal pneumonia, PAP	
			S-1108	CTM-HE	S-1108	CTM-HE	S-1108	CTM-HE
132	S-1108 64 CTM-HE 68	Clinical efficacy	108	S-1108 49 CTM-HE 59	100	S-1108 44 CTM-HE 56	8	S-1108 5 CTM-HE 3
		Side effects	126	S-1108 61 CTM-HE 65				
		Abnormal laboratory findings	114	S-1108 61 CTM-HE 53				
		Usefulness	109	S-1108 49 CTM-HE 60	101	S-1108 44 CTM-HE 57	8	S-1108 5 CTM-HE 3

PAP: primary atypical pneumonia
CTM-HE: cefotiam hexetil

1108 群: 49 例, CTM-HE 群: 59 例) であり, 評価対象から除いた 24 例 (S-1108 群: 15 例, CTM-HE 群: 9 例) の不完全理由を Table 5 に示したが, その内訳は感染所見不明確, 先行薬剤に対照薬の注射剤を使用, 併用禁止薬剤の使用, 対象外疾患, 患者条件違反および服薬数不足であり, 評価対象から除いた割合 (以下, 不完全率と略記) は両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

自他覚的副作用に関する評価は全症例から, 先行薬剤に対照薬の注射剤を使用 1 例, 併用禁止薬剤の使用 2 例, 患者条件違反 1 例, 投与規定違反 1 例, 服薬数不足 1 例の計 6 例を除く S-1108 群 61 例, CTM-HE 群 65 例について行った。

臨床検査値の異常変動に関する評価は自他覚的副作用の評価に採用されなかった 6 例および来院日のズレ, 検査実施日のズレ, 検査データの欠落などの不完

全例 12 例を除く S-1108 群 61 例, CTM-HE 群 53 例について行った。

有用性に関する評価は有効性評価対象例に, 副作用のため投与を中止した 1 例を加えた S-1108 群 49 例, CTM-HE 群 60 例について行った。

副作用および有用性に関して, それぞれ両薬剤群間で不完全率に有意な偏りは認められなかったが, 臨床検査値異常変動に関する不完全率は, S-1108 群 4.7% (3/64), CTM-HE 群 22.1% (15/68) であり, 両薬剤群間に有意な偏りが認められた ($p=0.0047$)。

2. 背景因子の均一性

有効性評価対象の 108 例 (S-1108 群: 49 例, CTM-HE 群: 59 例) における各種の背景因子について両薬剤群間の均一性を検討した結果を, Tables 6~8 および Fig.3 に示した。

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	Clinical efficacy		Side effects		Laboratory tests		Usefulness	
	S-1108	CTM-HE	S-1108	CTM-HE	S-1108	CTM-HE	S-1108	CTM-HE
Unclear symptoms and signs of respiratory infections		1						1
CTM injection prior to treatment		1		1		1		1
Concomitant medication with corticosteroids	1		1	1	1	1	1	
Deficient dosage		1		1		1		1
Deficient dosage (withdrawn because of side effects)		1						
Irregular administration			1		1			
Ineligible disease (total)	13	5					13	5
Infectious exacerbation of chronic bronchitis	4						4	
Bronchiectasis with infection	1	1					1	1
Tuberculosis	1						1	
Pulmonary tuberculosis with infection		1						1
Pulmonary emphysema and pulmonary old tuberculosis with infection	1						1	
Bronchial asthma with infection	1						1	
Lung cancer	1						1	
Pleuritis	1	1					1	1
Pneumoconiosis	1						1	
Acute bronchitis	2	2					2	2
Patient not included in protocol	1		1		1		1	
Unsatisfactory laboratory findings						12		
Total	15	9	3	3	3	15	15	8

CTM: cefotiam, CTM-HE: cefotiam hexetil

1) 構成疾患, 重症度 (Table 6)

症例検討委員会により診断され, 治験担当医師の同意を得た診断名は細菌性肺炎 100 例 (S-1108 群: 44 例, CTM-HE 群: 56 例), MP 肺炎 7 例 (S-1108 群: 5 例, CTM-HE 群: 2 例), PAP 1 例 (CTM-HE 群: 1 例) であり, 疾患構成に関して両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。また, 感染症重症度に関しても両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 性, 年齢, 体重 (Table 6)

いずれの項目においても, 両薬剤群間に有意な偏り

は認められなかった。

3) 基礎疾患, 合併症 (Table 6)

基礎疾患および合併症の有無においてもそれぞれ両薬剤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 6)

本治験開始前の化学療法および併用薬の有無についても, それぞれ両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

5) 治験開始時の症状・所見, 臨床検査値

本治験開始時の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼

Table 6. Patient characteristics

Characteristics		S-1108	CTM-HE	Statistical analysis
No. of patients		49	59	
Diagnosis	pneumonia	44	56	$\chi^2=2.824$ df=2 p=0.2436
	mycoplasmal pneumonia	5	2	
	primary atypical pneumonia	0	1	
Severity	mild	23	26	Z=0.1779 p=0.8588
	moderate	25	33	
	severe	1	0	
Sex	male	27	27	P=0.4396
	female	22	32	
Age (years)	~29	4	4	Z=-0.288 p=0.7730
	30~39	9	6	
	40~49	5	6	
	50~59	3	12	
	60~69	14	14	
	70~79	9	11	
	80~	5	6	
Body weight (kg)	~39	8	6	Z=-0.495 p=0.6208
	40~49	13	18	
	50~59	12	14	
	60~69	6	11	
	70~	4	3	
	unknown	6	7	
In-, out patient	in	26	31	$\chi^2=0.0231$ df=2 p=0.9885
	out	22	27	
	in/out	1	1	
Underlying disease	absent	36	46	P=0.6542
	present	13	13	
Complications	absent	37	39	P=0.3004
	present	12	20	
Pretreatment with antimicrobial agents	absent	42	52	P=0.7781
	present	7	7	
Concomitant drugs	absent	18	20	P=0.8405
	present	31	39	

Z: Wilcoxon rank sum test P: exact probability test χ^2 : chi-square test

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 7. Background of patients: Initial symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings		S-1108	CTM-HE	Statistical analysis
No. of patients		49	59	
Body temperature (°C)	~ < 37	12	15	Z=0.460 p=0.6456
	37~ < 38	21	28	
	38~ < 39	15	15	
	39~	1	1	
Cough	-	2	3	Z=0.7985 p=0.4246
	+	25	34	
	≠	22	22	
Volume of sputum	-	6	4	Z=0.0136 p=0.9891
	+	19	28	
	≠	23	26	
	≠≠	1	1	
Property of sputum	-	6	4	Z=0.8154 p=0.4148
	M	3	6	
	PM	19	31	
	P	21	18	
Dyspnea	-	42	49	Z=0.2784 p=0.7807
	+	5	10	
	≠	2	0	
Chest pain	-	33	49	P=0.0719
	+	16	10	
Rales	-	23	29	Z=0.2759 p=0.7826
	+	22	26	
	≠	4	4	
Dehydration	-	45	56	P=0.6993
	+	4	3	
Cyanosis	-	47	59	P=0.2035
	+	2	0	
WBC (×1,000/m ³)	~ < 8	11	19	Z=0.344 p=0.7305
	8~ < 12	26	23	
	12~ < 20	12	16	
	20~	0	1	
ESR (mm/h)	~ < 20	2	5	Z=1.392 p=0.1638
	20~ < 40	5	11	
	40~ < 60	10	8	
	60~	29	27	
	unknown	3	8	
CRP	~ ≤ 0.2	0	0	Z=-0.195 p=0.8453
	< 0.2~ 3.1	9	11	
	< 3.1~ 7.0	10	11	
	< 7.0~	29	37	
	unknown	1	0	
Chest X-ray findings	1	0	2	Z=0.7802 p=0.4353
	2	7	6	
	3	12	17	
	4	14	21	
	5	9	4	
	6	5	6	
	7	1	2	
	8	0	0	
	9	1	0	
	unknown	0	1	

Z: Wilcoxon rank sum test P: exact probability test
 CTM-HE: cefotiam hexetil

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、CRP および胸部 X 線の分布を Table 7 に示した。

胸痛に関して S-1108 群に、重度例がやや多かったが (p=0.0719)、その他の項目に関しては、いずれの項目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。

6) 起炎菌および薬剤感受性分布

有効性評価対象とした 108 例中、治験開始前の喀痰

から分離され起炎菌と確定された症例は 45 例 (S-1108 群: 19 例, CTM-HE 群: 26 例) であった。このうち 37 例 (S-1108 群: 16 例, CTM-HE 群: 21 例) が単独菌感染であり、複数菌感染は 8 例 (S-1108 群: 3 例, CTM-HE 群: 5 例) であった。*Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* などが多く分離されており、その分離頻度に関して両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

Table 8. Distribution of causative organisms

		Treatment group		Statistical analysis
		S-1108	CTM-HE	
Monomicrobial infection	Gram-positive pathogen			$\chi^2=11.875$ df=13 p=0.5379
	<i>S. aureus</i>	2	3	
	<i>S. pneumoniae</i>	7	6	
	<i>S. intermedius</i>	1		
	Gram-negative pathogen			
	<i>B. catarrhalis</i>	1	3	
	<i>K. pneumoniae</i>		3	
<i>H. influenzae</i>	4	6		
<i>F. meningosepticum</i>	1			
sub-total		16	21	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	
	<i>S. aureus</i> + <i>B. catarrhalis</i>		1	
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	
sub-total		3	5	
Total		19	26	

CTM-HE: cefotiam hexetil

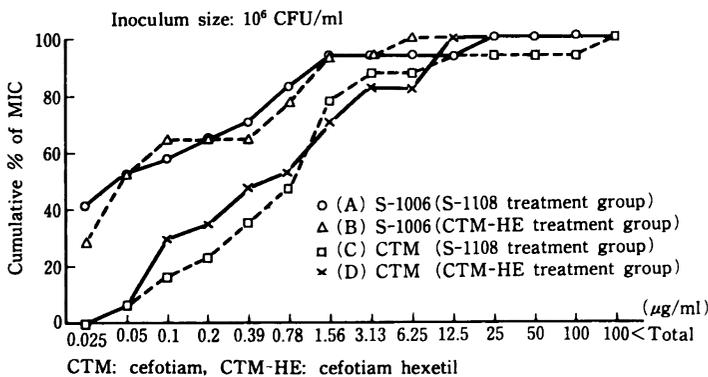


Fig. 3. Distribution of MICs.

起炎菌に対する MIC を測定することができたのは 54 株中 34 株 (S-1108 群: 17 株, CTM-HE 群: 17 株) であり, その薬剤感受性分布を Fig. 3 に示した。S-1006 および CTM の MIC 分布に関して両薬剤群間に有意な偏りが認められた (A: D, $p=0.011$)。この差は S-1006 の MIC 分布および CTM の MIC 分布がそれぞれ S-1108 群と CTM-HE 群の間に有意差が認められなかったこと (A: B, C: D) および全株に対する S-1006 と CTM の MIC 分布に有意差が認められたこと (A+B: C+D, $p=\text{near } 0$) より, 薬剤の持つ抗菌力の差にもとづくものであると考えられた。

3. 有効性

治験薬剤の有効菌種を勘案して細菌性肺炎群に対する結果を主解析とし, 細菌性肺炎以外のその他肺炎群 (MP 肺炎, PAP) を含めた全肺炎群での解析も実施した。

1) 臨床効果

臨床効果に関する成績を Table 9 に示した。

細菌性肺炎に対する臨床効果は, S-1108 群では 44 例中, 著効 4 例, 有効 36 例, やや有効 1 例, 無効 3 例で, 著効と有効をあわせた有効率 (以下, 有効率と略記) は 90.9%, CTM-HE 群では 56 例中, 著効 3 例, 有効 43 例, やや有効 5 例, 無効 5 例で有効率は 82.1% であり両薬剤群間に有意差は認められなかった。なお, 全肺炎症例では S-1108 群では 49 例中, 著効 5 例, 有効 39 例, やや有効 2 例, 無効 3 例で有効率は 89.8%, CEM-HE 群では, 59 例中著効 3 例, 有効 44 例, やや有効 5 例, 無効 7 例で有効率は 79.7% で, 両薬剤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 (Table 10)

細菌性肺炎に対する臨床効果について, 背景因子のうち, 重症度, 基礎疾患, 合併症および併用薬の有無で層別した。

(1) 重症度別臨床効果

軽症例に対する臨床効果は, S-1108 群では 21 例中著効 1 例, 有効 20 例であるのに対して, CTM-HE

群では 26 例中有効 22 例, やや有効 3 例, 無効 1 例であり, 両薬剤群間に有意差が認められた ($p=0.0340$)。ただ, 有効率では S-1108 群で 100.0%, CEM-HE 群で 84.6% であり, 有意差は認められなかった。中等症例に対する有効率は S-1108 群 81.8% (18 例/22 例), CTM-HE 群 80.0% (24 例/30 例) であり両薬剤群間に有意差は認められなかった。なお, 重症例が S-1108 群に 1 例認められたが, その臨床効果は有効であった。

(2) 基礎疾患, 合併症, 併用薬の有無別臨床効果

基礎疾患, 合併症, 併用薬を有する症例および有しない症例のいずれの臨床効果に対しても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果

起炎菌の確定した 45 例に対する細菌学的効果を Table 11 に示したが, 原因菌毎の症例数が少ない場合は検定結果に意味を持たないことから統計学的な検定は実施しないこととしたため, 菌種毎の検討はできなかった。全症例での菌消失率は, S-1108 群 94.7% (18 例/19 例), CTM-HE 群 73.1% (19 例/26 例) であり, 両薬剤群間の菌消失率に有意差は認められなかった。また, 単独菌感染症例での菌消失率でも, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。なお, 複数菌感染症例は症例数が少なかった。

4) 症状・所見および臨床検査値の改善度

両薬剤群間の臨床症状・所見に関しては, 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。臨床検査値の改善度は投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後の 3 時点で比較検討した。

(1) 臨床症状・所見の改善度

投与開始時に少なくとも半数以上の症例に症状・所見が認められた項目, すなわち体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 胸部ラ音について, 投与開始時に対する改善度をそれぞれ比較検討した。その成績を Table 12 に示したが, いずれの項目においても両薬剤群間に有

Table 9. Clinical efficacy

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
			excellent	good	fair	poor		Wilcoxon rank sum test	exact probability on (excellent+good)
Bacterial pneumonia	S-1108	44	4	36	1	3	90.9	Z = -1.3179 p = 0.1875	P = 0.2555
	CTM-HE	56	3	43	5	5	82.1		
All pneumonia	S-1108	49	5	39	2	3	89.8	Z = -1.6514 p = 0.0987	P = 0.1891
	CTM-HE	59	3	44	5	7	79.7		

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 10. Clinical efficacy by severity, underlying disease, complications and concomitant drugs

Characteristics	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
			excellent	good	fair	poor		Wilcoxon rank sum test	exact probability on (excellent + good)
Severity	mild	21	1	20	0	0	100.0	Z = -2.1197 p = 0.0340	P = 0.1174
	CTM-HE	26	0	22	3	1	84.6		
	moderate	22	3	15	1	3	81.8	Z = -0.3182 p = 0.7504	P ≈ 1.0000
	CTM-HE	30	3	21	2	4	80.0		
	severe	1	0	1	0	0	1/1		
	CTM-HE	0							
Underlying disease	absent	31	3	25	1	2	90.3	Z = -1.2719 p = 0.2034	P = 0.3400
	CTM-HE	43	2	33	3	5	81.4		
	present	13	1	11	0	1	92.3	Z = -0.3729 p = 0.7092	P ≈ 1.0000
	CTM-HE	13	1	10	2	0	84.6		
Complications	absent	32	3	26	1	2	90.6	Z = -0.9432 p = 0.3456	P = 0.3144
	CTM-HE	36	3	26	3	4	80.6		
	present	12	1	10	0	1	91.7	Z = -0.9549 p = 0.3396	P ≈ 1.0000
	CTM-HE	20	0	17	2	1	85.5		
Concomitant drugs	absent	16	2	14	0	0	100.0	Z = -0.5451 p = 0.5857	P ≈ 1.0000
	CTM-HE	19	2	16	0	1	94.7		
	present	28	2	22	1	3	85.7	Z = -1.0971 p = 0.2726	P = 0.3651
	CTM-HE	37	1	27	5	4	75.7		

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 11. Bacteriological efficacy classified by causative organism

Causative organism	Treatment group	No. of cases	Bacteriological efficacy					Elimination rate (%)	Statistical analysis	
			eliminated	decreased	partially eliminated	unchanged	replaced		exact probability	exact probability of elimination
G P C Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	S-1108	2					2/2		
		CTM-HE	3					3/3		
	<i>S. pneumoniae</i>	S-1108	7					7/7		
		CTM-HE	6			1		5/6		
<i>S. intermedius</i>	S-1108	1					1/1			
	CTM-HE	0								
sub-total	S-1108	10	10			1		100.0	P = 0.4737	
	CTM-HE	9	8					8/9	P = 0.4737	
N N B Monomicrobial infection	<i>B. catarrhalis</i>	S-1108	1					1/1		
		CTM-HE	3					3/3		
	<i>K. pneumoniae</i>	S-1108	0							
		CTM-HE	3	2		1			2/3	
<i>H. influenzae</i>	S-1108	4	4					4/4		
	CTM-HE	6	6					6/6		
<i>F. meningosepticum</i>	S-1108	1	1					1/1		
	CTM-HE	0								
sub-total	S-1108	6	6					6/6		
	CTM-HE	12	11		1			91.7		
Monomicrobial infection total	S-1108	16	16					100.0	P = 0.4955	
	CTM-HE	21	19		2			90.5	P = 0.4955	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	S-1108	0						0/1	
		CTM-HE	1		1					
	<i>S. aureus</i> + <i>B. catarrhalis</i>	S-1108	0						0/1	
		CTM-HE	1		1					
	<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	S-1108	1	1					1/1	
		CTM-HE	1		1				0/1	
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	S-1108	1						0/1	
		CTM-HE	0							
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	S-1108	1	1					1/1	
		CTM-HE	0							
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	S-1108	0						0/1	
		CTM-HE	1		1					
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	S-1108	0						0/1		
	CTM-HE	1		1						
Polymicrobial infection total	S-1108	3	2	0	0	1	0	2/3		
	CTM-HE	5	0	0	0	5	0	0/5		
Total	S-1108	19	18	0	1	1	0	94.7	P = 0.1658	
	CTM-HE	26	19	0	2	5	0	73.1	P = 0.1126	

GPC: Gram-positive cocci GNB: Gram-negative bacteria CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 12. Changes in symptoms and signs

Symptoms and signs	Days	Treatment group	No. of cases	Improved			Un- changed	Aggra- vated	Improvement rate (%)	Statistical analysis Wilcoxon rank sum test
				3'	2'	1'	0'	1'		
Body temperature	3	S-1108	36	0	5	23	6	2	77.8	Z = -0.5148 p = 0.6067
		CTM-HE	43	0	5	27	6	5	74.4	
	5	S-1108	31	0	6	15	10	0	67.7	Z = 0.2449 p = 0.8065
		CTM-HE	40	0	9	21	4	6	75.0	
	7	S-1108	32	0	7	22	3	0	90.6	Z = 0.0953 p = 0.9241
		CTM-HE	38	0	11	21	5	1	84.2	
	14	S-1108	20	0	5	14	1	0	95.0	Z = 0.3830 p = 0.7017
		CTM-HE	27	0	8	18	1	0	96.3	
Cough	3	S-1108	41	0	1	15	24	1	39.0	Z = -0.9859 p = 0.3242
		CTM-HE	50	0	0	14	36	0	28.0	
	5	S-1108	38	0	1	24	12	1	65.8	Z = -1.1543 p = 0.2484
		CTM-HE	46	0	2	21	23	0	50.0	
	7	S-1108	32	0	7	22	3	0	90.6	Z = -1.7408 p = 0.0817
		CTM-HE	38	0	11	21	5	1	84.2	
	14	S-1108	20	0	5	14	1	0	95.0	Z = -0.7413 p = 0.4585
		CTM-HE	27	0	8	18	1	0	96.3	
Volume of sputum	3	S-1108	40	0	2	14	23	1	40.0	Z = -0.1868 p = 0.8518
		CTM-HE	51	0	2	18	29	2	39.2	
	5	S-1108	35	0	1	24	12	1	68.6	Z = -0.5335 p = 0.5937
		CTM-HE	47	0	2	21	23	0	61.7	
	7	S-1108	38	0	7	22	3	0	81.6	Z = -1.3135 p = 0.1890
		CTM-HE	46	0	11	21	5	1	71.7	
	14	S-1108	27	0	5	14	1	0	88.9	Z = -1.8282 p = 0.0675
		CTM-HE	37	0	8	18	1	0	81.1	
Property of sputum	3	S-1108	40	3	6	18	12	1	67.5	Z = -0.7059 p = 0.4802
		CTM-HE	51	1	10	19	20	1	58.8	
	5	S-1108	35	4	14	11	5	1	82.9	Z = -1.7822 p = 0.0747
		CTM-HE	47	2	12	22	10	1	76.6	
	7	S-1108	38	0	7	22	3	0	89.5	Z = -2.0097 p = 0.0445
		CTM-HE	46	0	11	21	5	1	84.8	
	14	S-1108	27	0	5	14	1	0	100.0	Z = -2.1397 p = 0.0324
		CTM-HE	37	0	8	18	1	0	89.2	
Rales	3	S-1108	22	0	0	9	12	1	40.9	Z = 0.6914 p = 0.4893
		CTM-HE	24	0	1	11	11	1	50.0	
	5	S-1108	16	0	0	13	3	0	81.3	Z = -1.2205 p = 0.2223
		CTM-HE	19	0	0	12	6	1	63.2	
	7	S-1108	21	0	2	16	3	0	85.7	Z = -0.2662 p = 0.7901
		CTM-HE	23	0	4	13	6	0	73.9	
	14	S-1108	13	0	2	10	1	0	92.3	Z = -0.8877 p = 0.3747
		CTM-HE	19	0	3	11	4	1	73.9	

CTM-HE: cefotiam hexetil

意差は認められなかった。

(2) 臨床検査成績の改善度

CRP, 赤沈およびWBCについて, それぞれの改善度を比較検討した成績を Table 13 に示したが, 赤沈の7日目 ($p=0.0009$), 14日目 ($p=0.0068$), CRPの3日目 ($p=0.0160$), 14日目 ($p=0.0440$) で, S-1108群が優れていた。その他の臨床検査においては両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4. 安全性

1) 自他覚的副作用

副作用評価対象例126例 (S-1108群: 61例, CTM-HE群: 65例) において, 自他覚的副作用はS-1108群に3例 (4.9%), CTM-HE群に5例 (7.7%) 認められたが, 副作用発現頻度に関して両薬剤群間に有意差は認められなかった。

副作用の内訳は, S-1108群の3例が下痢であり, CTM-HE群では頭痛2例, 腹部膨満・食欲低下, 悪心・嘔吐, 味覚異常がそれぞれ1例であったが, いずれも予後に影響をおよぼすような重篤な副作用は認められなかった。味覚異常の1例で転帰を確認しえなかったことを除き, すべての症例に関しては症状の消失を確認した (Table 14)。

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は, 原則として, 投与前後とも血液, 肝臓および腎機能検査の主な検査をそれぞれ充足している症例を対象とした。

評価対象例は114例 (S-1108群: 61例, CTM-HE群: 53例) であり, 症例数の分布に偏りが認められた。来院日のズレ (3例) および検査項目不足 (10例) など不採用となった症例がCTM-HE群に多かった。

臨床検査値異常変動が認められた症例はS-1108群18例 (29.5%), CTM-HE群10例 (18.9%) であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。

異常変動の認められた項目は, 血液像の好酸球, 好中球, 肝機能検査のS-GOT, S-GPT, AL-P, 腎機能検査のBUNであり, いずれも既知のもので, かつその変動の程度はいずれも軽度であり, その多くは正常化または改善を確認した (Table 15)。

5. 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101例 (S-1108群: 44例, CTM-HE群: 57例) に対する有用性の成績を Table 16 に示した。S-1108群では, 非常に

Table 13. Changes in laboratory findings

Laboratory findings	Days	Treatment group	No. of cases	Improved			Un- changed	Aggra- vated	Improvement rate (%)	Statistical analysis
				3'	2'	1'	0'	1'		Wilcoxon rank sum test
WBC	3	S-1108	25	0	2	18	4	1	80.0	Z=-0.2933
		CTM-HE	26	0	3	16	5	2	72.1	p=0.7693
	7	S-1108	34	0	5	24	4	1	85.3	Z=0.7979
		CTM-HE	36	1	9	20	4	2	83.3	p=0.4249
	14	S-1108	21	0	5	12	4	0	81.0	Z=0.3601
		CTM-HE	26	1	6	15	3	1	84.6	p=0.7188
ESR	3	S-1108	26	0	1	3	20	1	19.2	Z=0.3104
		CTM-HE	30	0	1	10	14	5	36.7	p=0.7562
	7	S-1108	36	6	12	10	12	0	66.7	Z=-3.3103
		CTM-HE	40	3	4	11	20	5	37.5	p=0.0009
	14	S-1108	26	0	11	6	3	0	88.5	Z=-2.7075
		CTM-HE	30	0	5	14	4	4	73.3	p=0.0068
CRP	3	S-1108	29	0	7	14	8	0	72.4	Z=-2.4086
		CTM-HE	32	0	3	11	17	1	43.8	p=0.0160
	7	S-1108	39	2	21	11	5	0	87.2	Z=-1.4404
		CTM-HE	48	0	24	11	12	1	72.9	p=0.1498
	14	S-1108	27	5	14	6	2	0	92.6	Z=-2.0136
		CTM-HE	37	2	18	7	8	2	73.0	p=0.0440

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 14. Side effects

		Treatment group		Statistical analysis
		S-1108	CTM-HE	exact probability
Total no. of patients evaluated		61	65	P=0.8579
No. of patients with side effects (incidence %)		3 (4.9)	5 (7.7)	
Nature	Headache		2	
	Taste abnormality		1	
	Nausea + Vomiting		1	
	Stomach discomfort + Anorexia		1	
	Diarrhoea	3		

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 15. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis
		S-1108	CTM-HE	exact probability
Total no. of patients evaluated		61	53	P=0.2002
No. of patients with abnormal laboratory findings (incidence %)		18 (29.5)	10 (18.9)	
Content	Neutrophils ↓		1	
	Eosinophils ↑	4	1	
	Eosinophils ↑ + GPT ↑	1		
	GOT ↑	3	3	
	GPT ↑	5	3	
	GOT ↑ + GPT ↑	4		
	GOT ↑ + GPT + ALP ↑		1	
	BUN ↑	1	1	

CTM-HE: cefotiam hexetil

Table 16. Usefulness

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Usefulness				Satisfaction rate (%)	Statistical analysis	
			very satisfactory	satisfactory	slightly satisfactory	unsatisfactory		Wilcoxon rank sum test	exact probability of satisfactory
Bacterial pneumonia	S-1108	44	2	38	1	3	90.9	Z=-1.410 p=0.1585	P=0.1061
	CTM-HE	57	3	41	7	6	77.2		
All pneumonia	S-1108	49	2	42	2	3	89.8	Z=-1.607 p=0.1080	P=0.0799
	CTM-HE	60	3	42	7	8	75.0		

CTM-HE: cefotiam hexetil

満足2例(4.5%)、満足38例(86.4%)、やや満足1例(2.3%)、不満3例(6.8%)で、非常に満足と満足をあわせた満足率(以下、満足率と略記)は90.9%であった。CTM-HE群では、非常に満足3例(5.3%)、満足41例(71.9%)、やや満足7例(12.3%)、不満6例(10.5%)で、満足率は77.2%であった。細菌性肺炎に対する有用性に関して両薬剤群間に有意

差は認められなかった。なお、全肺炎症例における有用性に関して、S-1108群では、非常に満足2例、満足42例、やや満足1例、不満3例で、満足率は89.8%であり、CTM-HE群では、非常に満足3例、満足42例、やや満足7例、不満8例で、満足率は75.0%であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 17. Bacteriological response

Causative organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological response		Elimination rate (%)	Statistical analysis exact probability
			eliminated	persisted		
GPC	S. aureus	S-1108	4	4	0	4/4
		CTM-HE	6	4	2	4/6
	S. pneumoniae	S-1108	8	8	0	8/8
		CTM-HE	8	7	1	7/8
	S. intermedius	S-1108	1	1	0	1/1
		CTM-HE	0			
sub-total	S-1108	13	13	0	100.0	
	CTM-HE	14	11	3	78.6	P=0.2222
GNB	B. catarrhalis	S-1108	2	2	0	2/2
		CTM-HE	4	3	1	3/4
	K. pneumoniae	S-1108	0			
		CTM-HE	5	4	1	4/5
	H. influenzae	S-1108	5	5	0	5/5
		CTM-HE	9	7	2	7/9
	F. meningosepticum	S-1108	1	1	0	1/1
		CTM-HE	0			
	P. aeruginosa	S-1108	1	0	1	0/1
		CTM-HE	0			
sub total	S-1108	9	8	1	8/9	
	CTM-HE	18	14	4	77.8	P=0.6361
Total	S-1108	22	21	1	95.5	
	CTM-HE	32	25	7	78.1	P=0.1224

GPC: Gram-positive cocci GNB: Gram-negative bacteria
 CTM-HE: cefotiam hexetil

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)⁵⁾において評価された。評価対象例2,229例における成績では、その有効率は85.2%であり、安全性についても満足すべき成績が得られている。呼吸器感染症を主とした内科領域における有効率は86.7% (471/543)、細菌学的効果(消失率)はグラム陽性菌91.3% (95/104)、グラム陰性菌87.6% (163/186)であり、また*S. aureus*に対する消失率も84.4% (27/32)であった。このうち肺炎に対する有効率は90.1% (136/

151)で、投与量別有効率は1日300mg(1回100mg, 1日3回)では85.7% (60/70)、1日450mg(1回150mg, 1日3回)では95.7% (44/46)、1日600mg(1回200mg, 1日3回)では91.2% (31/34)であった。

一方、本剤の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、慢性気道感染症を対象に本剤の1日450mg(1回150mg, 1日3回)と1日600mg(1回200mg, 1日3回)ならびに対照薬としてCFTM-PIの1日600mg(1回200mg, 1日3回)を用いて二重盲検比較試験(用量設定試験)を実施した⁴⁾。その結果、慢性気道感染症での有効率は、本剤の1日450mg投与で85.7% (12/14)、1日600mg投与で94.1% (16/17)であり、CFTM-PIの1日600mg投与では73.3% (11/15)であった。臨床効果と安全性を総合した満足率は、本剤の1日450mg投与で75.0% (12/16)、1日600mg投与で82.4% (14/17)であり、CFTM-PIの1日600mg投与では73.3%

(11/15)であった。有効率および満足率において本剤の1日600 mg投与が、1日450 mg投与あるいはCTM-PIの1日600 mg投与より優れる成績であったが、いずれにおいても有意差は認められず、本剤は1日450 mg投与により十分な有効性および有用性を期待できるものと考えられたので、今回、本剤の用量として1日450 mgをとりあげ、細菌性肺炎に対して、CTM-HEを対照薬とする二重盲検法による比較検討を行ったものである。

本剤の1日用量は用量設定試験⁹⁾および一般臨床試験⁵⁾の成績を踏まえ、1回150 mg、1日3回の投与とした。また対照薬CTM-HEの1日用量は、細菌性肺炎に対する二重盲検比較試験に用いられ⁹⁾、かつ細菌性肺炎に対する適応を得ている1回200 mg、1日3回とした。

総投与症例は132例(S-1108群:64例, CTM-HE群:68例)であったが、そのうち薬効評価上、不適切な症例として24例が除外され、108例(S-1108群:49例, CTM-HE群:59例)が評価対象とされた。一般にβ-ラクタム剤はマイコプラズマ肺炎および異型肺炎には無効であることより有効性に関しては細菌性肺炎を主として解析を行った。

対象患者の背景因子の分布について均一性を両薬剤群間で検討したが、いずれの項目においても有意な偏りは認められなかったため、両群はほぼ均質な集団と考えられた。

対象とした細菌性肺炎に対する臨床効果はS-1108群90.9%、CTM-HE群82.1%の有効率で、両群間に有意差は認められなかった。しかし、ハンディキャップ検定(許容差5.0%)による同等性評価において、両薬剤群間に有意差($p=0.0166$)が認められたことより、S-1108の有効率はCTM-HEと同等であると考えられた。重症度、基礎疾患、合併症、併用薬などの背景因子のカテゴリ一別にみた臨床効果においては、軽症群でS-1108群がCTM-HE群より優れた成績を示したが($p=0.0340$)、その他の因子のどのカテゴリでも両薬剤群間に有意差は認められなかった。投与開始日に対する症状・所見および臨床検査値の改善度では、赤沈の7日目($p=0.0009$)、14日目($p=0.0068$)およびCRPの3日目($p=0.0160$)、14日目($p=0.0440$)において、S-1108群が優れた成績を示したが、その他の症状・所見および臨床検査値においては両薬剤群間に有意差は認められなかった。

S-1108の一般臨床試験での肺炎に対する1日450 mg投与時の有効率は95.7% (44/46)⁵⁾であり、今回の成績はやや低率であった。一方、CTM-HEの

cefaclor (CCL)を対照薬とした細菌性肺炎に対する比較試験成績⁹⁾における有効率は80.5% (62/77)で、今回とほぼ同等の成績であった。

なお、最近実施された経口セフェム系薬剤の比較試験における細菌性肺炎に対する有効率と比較してみると、cefditoren pivoxil (CDTR-PI) 89.9% (62/69)⁹⁾、cefetamet pivoxil (CEMT-PI) 88.9% (56/63)¹⁰⁾、cefdinir (CFDN) 88.9% (64/72)¹¹⁾、cefpodoxime proxetil (CPDX-PR) 85.9% (61/71)¹²⁾とほぼ同様で、本剤の臨床効果はこれら薬剤と比較しても遜色ないものであると考えられた。

細菌性肺炎では起炎菌の確定が困難なことが多く、今回の治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100例中、起炎菌の確認された症例は45例にすぎなかった。この45例から検出された菌株数はのべ54株であり、その内訳は*S. aureus* 10株、*S. pneumoniae* 16株、*B. catarrhalis* 6株、*K. pneumoniae* 5株、*H. influenzae* 14株などであり、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。したがって、評価し得た細菌学的成績は本治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。

細菌学的効果における消失率はS-1108群では94.7% (18/19)、CTM-HE群では73.1% (19/26)であり、両薬剤群間の菌消失率に有意差は認められなかった。これを菌種別にのべ菌株数54株(S-1108群:22株, CTM-HE群:32株)でみた場合、Table 17に示したように、グラム陽性菌に対する消失率はS-1108群では100% (13/13)であったのに対し、CTM-HE群では78.6% (11/14)であった。また、グラム陰性菌に対する消失率はS-1108群では88.9% (8/9)であったのに対し、CTM-HE群では77.8% (14/18)であった。特に、呼吸器感染症において分離頻度の高い*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*K. pneumoniae*、*B. catarrhalis*、*H. influenzae*に対し、S-1108群では全株が消失したことは特記すべき現象と思われた。

安全性については、副作用はS-1108群61例中3例(4.9%)、CTM-HE群65例中5例(7.7%)に認められたが、その内容は消化器症状が主であり、重篤なものはない。また、臨床検査値異常変動はS-1108群61例中18例(29.5%)、CTM-HE群53例中10例(18.9%)に認められたが、従来の経口セフェム系薬剤と同様に好酸球増加、GOT、GPTの上昇が主であり、いずれも軽度で臨床問題となるものは

なかった。また、発生頻度においても類薬のそれとほぼ同程度であったことから⁷⁻¹¹⁾、本剤は安全性の面でも特に問題となる薬剤ではないと考えられた。

有用性における満足率はS-1108群90.9% (40/44)、CTM-HE群77.2% (44/57)であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、S-1108の1日450mg (分3投与)は細菌性肺炎に対し、CTM-HEの1日600mg (分3投与)と同様、治療上有用性の高い薬剤であることが示唆された。

文 献

- 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 (111 年会・2), 222, 1991
- 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
- Neu H C, Gu J-W, Fang W, Chin N-X: In vitro activity and susceptability to hydrolysis of S-1006. Antimicrob. Agents Chemother. 36, 1336~1341, 1992
- 斎藤 厚, 他 (7 施設および関連施設): 慢性気道感染症に対する S-1108 の用量設定試験。Chemotherapy 41 (S-1): 373~394, 1993
- 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
- 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, 1991
- 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) 測定法改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 斎藤 厚, 他 (59 施設および関連施設): Cefotiam hexetil の細菌性肺炎に対する臨床評価—Cefaclor を対照薬とした二重盲検比較試験—。Chemotherapy 37: 60~83, 1989
- 柴 孝也, 他 (65 施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する cefditoren pivoxil と cefterm pivoxil の薬効比較試験成績。Chemotherapy 40: 1473~1498, 1992
- 松本文夫, 他 (46 施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する Cefetamet pivoxil の二重盲検比較試験。Chemotherapy 39: 864~882, 1991
- 原 耕平, 他 (65 施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する Cefdinir と Cefaclor の薬効比較試験成績。Chemotherapy 37 (S-2): 634~659, 1989
- 柴 孝也, 他 (44 施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する CS-807 と Cefaclor の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 62: 973~1001, 1988

Comparative study on the efficacy of S-1108 and cefotiam hexetil in bacterial pneumonia

Atsushi Saito, Hiroshi Fukuhara, Jun Inadome,
Hiroaki Nakamura and Akiko Miyazato

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
and Related Hospital, Okinawa, Japan

Yoshikazu Kawakami and Etsuro Yamaguchi

First Department of Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

Akira Saito, Ichiro Nakayama and Masumi Tomizawa

The Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of
Medicine and Related Hospital

Yohmei Hiraga and Mitsuhide Ohmichi

Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Kazuo Takebe, Toyokazu Tamura and Mitsuo Masuda

Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine and Related Hospitals

Masashi Tamura, Kazuki Konishi and Kazuo Obara

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

Kenichi Takeuchi, Masafumi Masuda and Haruto Hirano
Department of Respiratory Disease, Iwate Prefectural Central Hospital

Akira Watanabe, Kiyoshi Konno, Tsuneo Sayama,
Satoru Shoji and Mitsunobu Honma

Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development,
Aging and Cancer, Tohoku University and Related Hospitals

Kaoru Shimada and Norio Kikuchi
Institute of Medical Science, University of Tokyo and Related Hospital

Atsushi Saito, Kohya Shiba and Osamu Sakai
Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine and Related Hospital

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

Izumi Hayashi
Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Masaru Koyama
Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Yoshio Uzuka
Department of Internal Medicine, Teikyo University Ichihara Hospital

Harumi Shishido and Takeshi Yamaryo
Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Kazuhiko Someya, Satoru Takahashi and Yoshiaki Nagayama
The Third Department of Internal Medicine, St. Marianna University

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

Fumio Matsumoto and Takeo Imai
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives
and Nurses Training School Hospital

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

Masaaki Arakawa, Kouichi Wada, Fumihide Iwata,
Shigeyuki Hoshino and Hiroki Tukada
The Second Department of internal Medicine, Niigata University, School of
Medicine and Related Hospitals

Nobuki Aoki
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

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

Kaoru Shimokata, Shuzo Sakai, Fumio Nomura, Hironobu Minami,
Kazuyoshi Senda and Masashi Yamamoto

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University School of
Medicine and Related Hospitals

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki and Toru Matsuura
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin, Geriatric Hospital

Shigeru Shirakawa

Second Department of Internal Medicine, Mie University School of Medicine

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Kojiro Yasunaga, Seibun Yonezu, Yoshitaka Yamanaka
and Yasuhiko Miyazaki

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa
Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Rinzo Soejima

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

Toshiharu Matsushima and Makoto Kimura

Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

Michio Yamakido, Soichiro Hozawa and Hideto Yamakido

Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

Yoshiro Sawae, Koji Takaki, Yukio Kumagai,
Satoshi Kuboi and Toshiyuki Ishimaru

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Sciences,
Kyushu University

Kotaro Oizumi, Yoichiro Ichikawa and Naoto Tokunaga

First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga,
Mitsuo Kaku, Kazunori Tomono, Naomi Ito
and Osamu Sakito

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
and Affiliated Hospitals

Keizo Matsumoto, Tsuyoshi Nagatake, Naoto Rikitomi
and Yoshiaki Utsunomiya

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

Masaru Nasu, Jun Goto and Kazuo Kitagawa

Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University and Related Hospital

Mitsuyoshi Nakashima

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

Intetsu Kobayashi

Chemotherapy Division, Mitsubishi-Yuka Bio Clinical Laboratories

To evaluate the efficacy, safety and usefulness of S-1108, a new ester-type oral cephem antibiotic, in bacterial pneumonia, we carried out a double-blind comparative study with cefotiam hexetil (CTM-HE) in collaborating institutions. S-1108 at a daily dose of 450 mg (divided in 3 doses) and CTM-HE at a daily dose of 600 mg (divided in 3 doses) were orally administered for 14 days, and the following results were obtained:

1) The number of patients who were given the study drugs was 132 (S-1108 group: 64, CTM-HE group: 68). The number of evaluable patients for clinical efficacy, side effects, abnormal laboratory values and usefulness were 108 (S-1108 group: 49, CTM-HE group: 59), 126 (S-1108 group: 61, CTM-HE group: 65), 114 (S-1108 group: 61, CTM-HE group: 53) and 109 (S-1108 group: 49, CTM-HE group: 60), respectively.

2) The efficacy rates for bacterial pneumonia were 90.9% in the S-1108 group and 82.1% in the CTM-HE group, showing no significant differences between the two groups.

3) There were no significant differences between the two groups with respect to the degree of improvement in subjective and objective signs, or laboratory values except for ESR on the 7th and 14th day of treatment ($p=0.0009$ and $p=0.0068$, respectively), and CRP on the 3rd day and 14th day of treatment ($p=0.0160$ and $p=0.0440$, respectively) in all of which S-1108 was superior.

4) As for the bacteriological effects, the elimination rates of causative organisms were 94.7% in the S-1108 group and 73.1% in the CTM-HE group, with no significant differences.

5) Side effects were observed in 3 patients (4.9%) in the S-1108 group and 5 patients (7.7%) in the CTM-HE group, and abnormal changes in laboratory findings in 18 patients (29.5%) in the S-1108 group and 10 patients (18.9%) in the CTM-HE group, again showing no significant differences.

6) The utility rates (satisfaction rate) for bacterial pneumonia were 90.9% in the S-1108 group and 77.2% in the CTM-HE group, with no significant differences between the two groups.

The above results indicate that S-1108 in daily doses of 450 mg is as useful as CTM-HE in daily doses of 600 mg in the treatment of bacterial pneumonia.