

Cefclidin (CFCL) の慢性気道感染症に対する用量比較試験成績

原 耕平^{1,2)}・河野 茂・道津 安正**

長崎大学医学部第二内科* および関連施設

(**現: 宮崎医科大学)

大泉 耕太郎^{2),**}・渡 辺 彰

東北大学抗酸菌病研究所内科および関連施設

(**現: 久留米大学)

島 田 馨²⁾・後 藤 元

東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設

勝 正孝・福井 俊夫・栗島 節子**

国立霞ヶ浦病院内科および関連施設

(**現: 国立循環器病センター)

小林 宏行²⁾・井上 尚志

杏林大学医学部第一内科

嶋田甚五郎^{2),**}・柴 孝也・加地 正伸

東京慈恵会医科大学第二内科

(**現: 聖マリアンナ医科大学)

谷 本 晋一²⁾・小原 一夫

東京慈恵会医科大学第四内科

中田 紘一郎・中 森 祥隆

虎の門病院呼吸器科

可部順三郎・工藤宏一郎・有岡 仁

国立病院医療センター呼吸器科

小田切繁樹・鈴木 周雄・室橋 光宇・小山 泉

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

関 根 理**・青木 信樹

信楽園病院内科

(**現: 水原郷病院)

副 島 林 造²⁾・日 野 二 郎

川崎医科大学呼吸器内科

松本 慶蔵・吉田 俊昭・力富 直人

永 武 毅・隆杉 正和

長崎大学熱帯医学研究所および関連施設

那 須 勝・重野 秀明・後 藤 純

大分医科大学第二内科

斎 藤 厚²⁾・重野 芳輝・伊良部勇栄

琉球大学医学部第一内科

小川 暢也¹⁾

愛媛大学医学部薬理学教室

山口 恵三²⁾・菅原 和行長崎大学医学部付属病院検査部細菌室⁴⁾

(**現: 東邦大学)

*1: 執筆者

*2: 小委員会メンバー

*3: コントローラー

*4: 菌集中測定実施施設

(平成4年3月18日受付・平成4年4月10日受理)

注射用セフェム系抗生物質 cefclidin (CFCL) の慢性気道感染症例に対する至適用量を検討する目的で, ceftazidime (CAZ) を対照薬として用量比較試験を実施した。投与量は, CFCL 1日量 2g (分2), CFCL 1日量 4g (分2), CAZ 1日量 2g (分2) とし, 投与期間は原則として14日間とした。総症例数は136例 (CFCL 2g群45例, CFCL 4g群44例, CAZ群47例) で, その中で臨床効果の解析が可能であった対象症例は124例 (CFCL 2g群39例, CFCL 4g群41例, CAZ群44例), 副作用評価対象症例は129例 (CFCL 2g群41例, CFCL 4g群43例, CAZ群45例) であった。

1. 総合臨床効果: 小委員会判定による有効率は, CFCL 2g群78.9% (30例/38例), CFCL 4g群85.4% (35例/41例) およびCAZ群81.8% (36例/44例) で, 主治医判定による有効率は, CFCL 2g群82.1% (32例/39例), CFCL 4g群87.5% (35例/40例) およびCAZ群81.4% (35例/44例) であった。

2. 細菌学的効果: 菌消失率は, CFCL 2g群84.8% (28株/33株), CFCL 4g群91.9% (34株/37株) およびCAZ群78.4% (29株/37株) であった。このうち緑膿菌に対する陰性化率は, 菌株数は少なかったが, CFCL 2g群で9株中7株 (77.8%), CFCL 4g群で11株中9株 (81.8%) と, CAZ群13株中5株 (38.5%) に比して高かった。

3. 安全性: 副作用の発現率は, CFCL 2g群9.8% (4例/41例), CFCL 4g群11.6% (5例/43例) であったが, CAZ群には1例も認められなかった。臨床検査値異常は, CFCL 2g群24.4% (10例/41例), CFCL 4g群28.6% (12例/42例) およびCAZ群24.4% (11例/45例) に認められた。発現したいずれの症状および異常所見にも重篤なものは認められなかった。

4. 有用性: 小委員会判定による有用率は, CFCL 2g群73.7% (28例/38例), CFCL 4g群71.4% (30例/42例) およびCAZ群81.8% (36例/44例) であった。主治医判定による有用率は, CFCL 2g群78.9% (30例/38例), CFCL 4g群79.5% (31例/39例) およびCAZ群81.4% (35例/43例) であった。

以上の成績から, CFCL 2g投与は, CFCL 4g投与とほぼ同等の総合臨床効果および安全性が認められた。本剤は, その臨床効果と副作用発現の両面から考えて, 緑膿菌感染を含む慢性気道感染症に対して, 1日2g (分2) の投与で十分と考えられた。

Key word: cefclidin (CFCL, E 1040), CAZ, Respiratory tract infections (RTI), Dose finding study

Cefclidin (略号CFCL, 治験番号E 1040) は, エーザイ株式会社で開発中の注射用セファロsporin系抗生物質で, 3位および7位の側鎖にそれぞれ4-carbamoylquinu-

clidine基および5-amino-1,2,4-thiadiazolylmethoxyimino基を導入した点が化学構造上の特徴である。本剤は, 前臨床試験^{2,3)}においてグラム陰性菌およびグラム陽性菌

に対して広範囲な抗菌スペクトルを有し、特にブドウ糖非酸酵菌である *Pseudomonas aeruginosa* および *Acinetobacter calcoaceticus* や第3世代セフェム系に高度耐性の *Enterobacter* および *Citrobacter* に対しても優れた抗菌力を示した。本剤の初期臨床第二相試験において、*P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* などのグラム陰性菌および *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* などのグラム陽性菌による呼吸器感染症（細菌性肺炎および慢性気道感染症）での有効性・安全性が検討されたが、さらに今回、慢性気道感染症患者に対する至適投与量を客観的に検討する目的で、ceftazidime (CAZ) を対照薬とする3群比較の方法により用量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

1988年4月から1989年1月までに全国14施設およびその協力施設 (Table 1) を受診した慢性気道感染症患者で、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、びまん性汎細気管支炎の急性増悪および気管支拡張症で感染症状の明確なものとした。16歳以上80歳未満の入院患者とし、性別は不問としたが、下記のような有効性・安全性の評価に不適当な症例は除外することとした。

- 1) 本剤またはCAZによる皮内反陽性例ならびにセフェム系またはペニシリン系薬剤等にアレルギーの既往のある患者
- 2) 初診時予後不良と想定される患者、および重篤

または進行性の基礎疾患・合併症（悪性腫瘍、心不全、肺線維症など）を有し、有効性・安全性の判定が困難な症例

- 3) 本治療開始前に抗菌薬が投与されずすでに症状の改善しつつある患者、および本剤またはCAZが本試験開始前に本疾患に投与されていた患者
- 4) 本剤およびCAZがその原因菌に明らかに無効な症例（ウイルス、マイコプラズマ、真菌など）
- 5) 高度の腎あるいは肝機能障害のある患者
- 6) 本人または家族が緑内障およびその既往のある患者
- 7) 妊娠または妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人
- 8) フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする患者
- 9) その他主治医が本剤またはCAZの投与に不適当と判断した患者

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、抗菌特性および体内動態¹⁻⁴⁾の類似した点から、慢性気道感染症に対して高い有用性を示すCAZが最も妥当であると判断した。

また、CFCLの初期臨床第二相試験での慢性気道感染症に対する臨床効果、喀痰中濃度および*P. aeruginosa*に対する細菌学的効果より、CFCL 1日2g投与を想定される常用量とし、CFCL 1日4g投与を比較的高用量群とした。一方、緑膿菌感染症を含む慢性気道感染症に対するCAZの常用量は1日2g投与であり、CAZの有効性および安全性の面からも、こ

Table 1. Collaborating clinics

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Related Hospitals
Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University
I. M. S., Tokyo University
Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
The First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine
The Second Department of Internal Medicine, The Jikei-kai University School of Medicine
The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei-kai University School of Medicine
Department of Chest Disease, Toranomon Hospital
Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center Hospital
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
Department of Respiratory Diseases of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical School
The First Department of Internal Medicine, Ryukyu University School of Medicine

れを適切な量として設定した。

3. 試験薬剤

試験薬剤は、

- A群: CFCL 1日2g (力価) 投与群
(以下CFCL 2g群と略す)
- B群: CFCL 1日4g (力価) 投与群
(以下CFCL 4g群と略す)
- C群: CAZ 1日2g (力価) 投与群
(以下CAZ群と略す)

の3群とした。1バイアル中に、A群では1g (力価) を含有するCFCL製剤を、B群では2g (力価) を含有するCFCL製剤を、C群では1g (力価) を含有するCAZ製剤を充填した。これら試験薬剤のうち、A群とB群は同一バイアルを使用した上で白色不透明のビニールフィルムで覆われ、コントローラーにより外観上識別が不能であることが確認された。ただし、C群においては外観上の識別不能性をもたせなかった。A, B, C群いずれも1症例分として各29バイアル(1バイアルは予備)を、同一包装資材を使用して外観上識別を不能とした白箱に収め厳封した。その薬剤箱には、被験薬および対照薬とも薬剤名をE1040・CAZと表示した。

4. 薬剤の割付

試験薬剤は6症例分を1組とし、コントローラーによりCFCL 2g群、CFCL 4g群およびCAZ群が各2症例となるように予め無作為割付けがなされ、コード番号が付された。キー・コードは試験終了までコントローラーが保管し、公平性の保持につとめた。

なお、試験開始前と試験終了後に、コントローラーにより無作為に抽出された試験薬剤の含量試験を京都薬科大学微生物学教室(西野武志教授)で行い、いずれの試験薬剤とも規格に適合したものであることが確認された。

5. 投与方法および投与期間

試験薬剤は、1回1バイアル宛、100~300mlの5%ブドウ糖液または電解質液などに溶解し、1時間かけて朝・夕2回点滴静注することとした。投与期間は原則として14日間としたが、重篤な副作用のため投与継続ができない場合、症状が悪化した場合、治癒した場合、対象から除外すべき条件が投与開始後判明した場合、およびその他主治医が中止の必要を認めた場合には、主治医の判断で投与を中止してよいこととした。ただし、投与薬剤を無効と判定し他剤に変更する場合は、少なくとも本治療開始後72時間(6バイアル投与)以後に無効の判定を行うこととした。

6. 併用薬剤

試験薬剤投与中、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイドは併用しないこととし、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、鎮痛・解熱剤、 γ -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。ただし、副腎皮質ステロイドについては、本試験開始10日以上前から副腎皮質ステロイド剤が投与されていて、本試験開始まで10日以上にわたって副腎皮質ステロイド剤投与によると考えら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の、あるいはそれ以下の副腎皮質ステロイド剤が継続投与される場合は差し支えないものとした。また、去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を持たない喀痰融解剤、合併症および基礎疾患に対する治療剤は併用を認めることとした。なお、いずれの場合にも併用薬剤を使用した場合は、必ず調査表にその理由と共に薬剤名、用法・用量などを記録することとした。

7. 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、原則として毎日記録することとしたが、毎日記録できない場合でも、少なくとも投与前、投与開始3日後、5日後、7日後、14日後は必ず記録することとした。

- ① 体温: 実測値(1日4回測定)、解熱後は1日2~3回でも可
- ② 咳嗽: # (睡眠が障害される程度), +, -の3段階
- ③ 喀痰: 量: # (≥ 50 ml), + ($< 50 \sim \geq 10$ ml), + (< 10 ml), -の段階、ただし、#の場合には必ず実測値も併せて記載する
性状: P (膿性), PM (膿粘性), M (粘性)の3段階
- ④ 呼吸困難: # (起坐呼吸の程度), +, -の3段階
- ⑤ 胸痛: +, -の2段階
- ⑥ 胸部ラ音: #, +, -の3段階(判定基準は主治医の判断による)
- ⑦ 脱水症状: +, -の2段階
- ⑧ チアノーゼ: +, -の2段階

2) 臨床検査

その項目および実施時期をTable 2に示した。

いずれの観察・検査でも所定の日に実施できない場合は、前日または翌日に実施することとした。また、なんらかの理由で14日未満で投与を中止した場合は、あるいは他剤に変更した場合も、可能な限り14日目まで観察を行うこととした。

投与開始以降の検査値が投与前に比べ明らかに悪化

Table 2. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		○		△	○
ESR (1 h value)		○	○	○	○
CRP		○	○	○	○
Blood analysis	leukocytes	○	○	○	○
	leukogram	○	△	○	○
	erythrocytes	○		○	○
	hemoglobin	○		○	○
	hematocrit	○		○	○
	platelets	○		○	○
Arterial blood gas		△	△	△	△
Prothrombin time (PT)		△			△
Mycoplasma antibody (CF or IHA)		△			△
Cold hemagglutination		△			△
Direct Coombs' test		△			△
Hepatic function test	S-GOT	○		○	○
	S-GPT	○		○	○
	Al-P	○		○	○
	T-bilirubin	△		△	△
Renal function test	s-creatinine	○		○	○
	BUN	○		○	○
Urinalysis	protein	○		○	○
	sedimentation	○		○	○
Sputum culture		○	○	○	○

○: indispensable

△: should be performed as often as possible

した場合は、試験薬剤との関係について検討を加えると共に調査表に記録し、正常値または投与前値に復するまで、可能な限り追跡調査することとした。

3) 胸部レントゲン撮影

投与前および14日後の胸部レントゲン撮影を必須とし、可能な限り7日後も実施し、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3日後、7日後および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、その起炎菌の確定に努めた。推定起炎菌および推定交代菌について、再同定と共にCFCLならびにCAZに対するMIC測定（日本化学療法学会標準法⁵⁾により 10^6 CFU/mlで測定）を長崎大学医学部付属病院検査部細菌室で集中的に実施した。

8. 主治医による評価ならびに判定

各主治医の判定により、感染症としての重症度を重症・中等症・軽症の3段階に、細菌学的効果を消失・減少または一部消失・菌交代・不変の4段階および不明に、総合臨床効果を著効・有効・やや有効・無効の

4段階および判定不能に、また安全性をまったく支障なし・ほとんど支障なし・支障ありの3段階に判定した。さらに総合臨床効果と安全性を考慮し、有用性を極めて有用・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。

9. 小委員会による評価ならびに判定

全症例の調査表について、コントローラーが薬剤番号、施設名、担当医師名および主治医による判定部分をブライントにし、さらに無作為に新症例番号を付して各症例の調査表を作成し、これと胸部レントゲンフィルムを資料にして小委員による判定を行った。全症例について、プロトコールに基づいて、症例の採否、診断名、重症度（重症・中等症・軽症の3段階）、細菌学的効果（消失・減少・一部消失・菌交代・不変の5段階および不明）、総合臨床効果（著効・有効・やや有効・無効の4段階および判定不能）についての判定を行った。副作用および臨床検査値異常については、採否決定後、程度および試験薬剤による因果関係の有無を判定した。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）および高度（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。また、試験薬剤との因果関係の有無は、主治医により記載された自・他覚的随伴症状について、発現日、症状の種類、程度、処置、転帰（消失日）などから判定した。臨床検査値異常に関しては、変動値を各施設の正常値と対比し、次に示す基準に従って、試験薬剤による異常変動の有無を判定した。

（臨床検査値異常の判定基準）

- (1) 正常値→異常値
前値の20%以上の変動を異常変動とする。
- (2) 異常値→異常値
前値の2倍以上の変動を異常変動とする。
- (3) 次の検査項目については下記の数値を異常とする。

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
但し、主治医判定で本剤との関係が、“関係なし”あるいは“関係ないらしい”の場合は異常変動ありとしなかった。

(4) 投与中に一過性で異常変動を伴ったものは異常とする。

有用性は、臨床効果と副作用・臨床検査値異常の程度の組み合わせにより Table 3 に示す基準に従って判定した。

10. 症例の取り扱いおよびキー・コードの開封

コントローラー立会いのもと、あらかじめ小委員会にて症例の取り扱いが検討され、小委員会判定が行われた後、各治験担当医師が集まり、小委員会判定事項（診断名、重症度、細菌学的効果、総合臨床効果、副作用、臨床検査値異常および有用性）について報告・討議し、小委員会判定に異議がないことを確認した後、全症例のデータを固定し、コントローラーがキー・コードを開封した。

11. データの解析

検定方法は、患者背景についてはH検定および χ^2 検定で、また評価項目についてもH検定および χ^2 検定で行い、 $p < 0.10$ の場合はさらに Bonferroniによる多重比較を行った。

II. 試験成績

1. 対象症例

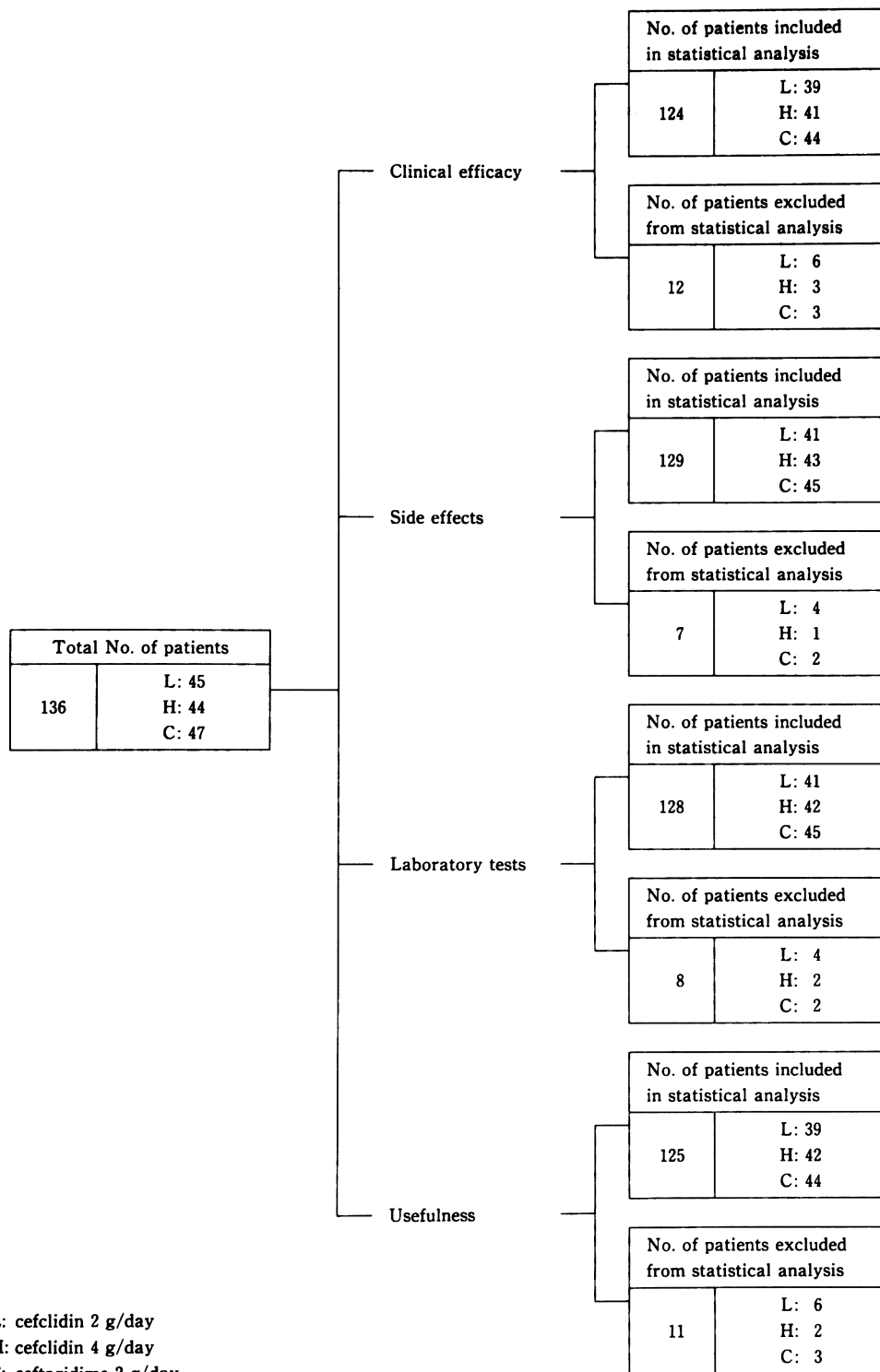
Table 4 に示したように、総症例数は136例（CFCL 2g群45例、CFCL 4g群44例、CAZ群47例）で、このうち除外12例（CFCL 2g群6例、CFCL 4g群3例、CAZ群3例）を除いた124例（CFCL 2g群39例、CFCL 4g群41例、CAZ群44例）を総合

Table 3. Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and abnormal laboratory values		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	unevaluable
None		+	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

+: very useful +: useful ±: slightly useful -: useless ?: unevaluable

Table 4. Case distribution



臨床効果の解析対象例とした(ただし、CFCL 2g群 39例のうち1例は臨床症状ならびに所見観察の不足により判定不能とされた)。解析除外の理由を Table 5 に示した。

副作用解析対象例は、7例を解析除外として、129例(CFCL 2g群 41例、CFCL 4g群 43例、CAZ群 45例)とし、臨床検査値異常解析対象例は、8例を解析除外として、128例(CFCL 2g群 41例、CFCL 4g群 42例、CAZ群 45例)とした。有用性の評価は、総合臨床効果の評価症例に1例(副作用のため中止:投与量不足)を加えた125例を解析対象とした。

2. 背景因子

臨床効果解析対象例124例の背景因子を Table 6, 7 に示した。

1) 性別、年齢、体重:性別、年齢および体重において3群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 重症度、基礎疾患・合併症、試験薬投与直前の化学療法、併用薬、投与期間、投与中止理由:小委員会判定による重症度、基礎疾患・合併症、試験薬投与前の化学療法剤、併用薬の有無、投与期間および投与中止理由において3群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 臨床症状、臨床検査値:投与開始時において、呼吸困難を呈する例は、CFCL 2g群でCFCL 4g群より多い傾向がみられ、胸痛を呈する例は、CFCL 4g群に比しCFCL 2g群に有意に偏っていた。また、白血球数の少ない例はCFCL 4g群でCFCL 2g群よりも有意に多かったが、それ以外では3群間に有意な偏りは認められなかった。

4) 疾患の内訳:疾患の内訳は(Table 8)、慢性気

管支炎60例、びまん性汎細気管支炎10例、気管支拡張症41例および慢性呼吸器疾患の二次感染13例であったが、いずれの疾患においても3群間に有意な偏りは認められなかった。

5) 起炎菌および薬剤感受性:小委員会にて起炎菌が確定された症例は88例であった(CFCL 2g群25例、CFCL 4g群32例、CAZ群31例)。その内訳は、単独菌感染例72例(CFCL 2g群20例、CFCL 4g群26例、CAZ群26例)、複数菌感染例16例(CFCL 2g群5例、CFCL 4g群6例、CAZ群5例)であり、CFCL 2g群において起炎菌判明例がやや少なかった。また単独菌感染例のうち、*H. influenzae* 感染症がCFCL 4g群で10例、CAZ群で7例であったのに対し、CFCL 2g群では2例と少なかった。一方、緑膿菌感染例はほぼ均等に分布し、全体として検出された起炎菌の菌種と症例数において3群間に有意な偏りは認められなかった。

また起炎菌と確定された107株中、38株につきMIC(日本化学療法学会標準法⁹⁾、接種菌量 10^6 cells/ml)の測定が行われたが、感受性分布において3群間に有意な差は認められなかった(Table 9)。

3. 小委員会判定による総合臨床効果

1) 総合臨床効果

臨床効果解析対象124例での小委員会判定による総合臨床効果を Table 10 に示した。CFCL 2g群は39例中著効3例、有効27例、やや有効5例、無効3例、判定不能1例で、著効と有効を合わせた有効率は78.9%であり(以下母数から判定不能例を除く)、CFCL 4g群は41例中著効2例、有効33例、やや有効3例、無効3例で、有効率は85.4%であった。ま

Table 5. Reasons for exclusion from the evaluation of clinical efficacy assessed by the committee

Reasons	L	H	C
Administration of ceftazidime immediately before treatment	1		
Skin test (+)		1	
Concurrent use of corticosteroids	1		
Duration of administration inadequate	1		
Severe underlying disease	1		
Overlapping			2
Discontinuation within 72 hours due to side effects		1	
Diagnosis not included in the protocol	2		1
Unclear symptoms of infections		1	
Total	6	3	3

L: ceftclidin 2 g/day, H: ceftclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

Table 6. Background factors of the patients adopted by the committee

Items		L	H	C	Statistical analysis
Sex	male	27	18	26	$\chi^2(2) = 5.333$ $p = 0.069$ (2 g: 4 g, $p = 0.071$)
	female	12	23	18	
Age (yr)	~29	1	0	1	H=0.887 NS
	30~39	0	1	1	
	40~49	2	3	2	
	50~59	5	9	8	
	60~69	13	11	12	
	70~79	15	16	15	
	80~	3	1	5	
Body weight (kg)	~39	4	13	13	H=5.021 P=0.081 NS
	40~49	17	12	17	
	50~59	10	14	12	
	60~	7	2	2	
	Unknown	1	0	0	
Severity	Severe	0	0	0	H=2.345 NS
	Moderate	10	9	16	
	Mild	29	32	28	
Causal disease & complications	None	6	10	7	$\chi^2(2) = 1.387$ NS
	Yes	33	31	37	
Pretreatment with chemotherapy	no	31	29	35	$\chi^2(4) = 5.694$ NS
	yes	8	12	7	
	Unkown	0	0	2	
Concurrent drugs	no	21	20	17	$\chi^2(2) = 2.020$ NS
	yes	18	21	27	
Duration of treatment (days)	~ 5	1	2	2	H=1.416 NS
	6	0	1	1	
	7	6	3	7	
	8	3	0	2	
	9~13	7	8	8	
	14~	22	27	24	
Reasons for withdrawal	cured or improved	13	10	14	$\chi^2(10) = 10.550$ NS
	failure or aggravation	3	2	5	
	side effect	4	2	0	
	patient refusal	0	0	0	
	severe underlying disease	0	0	1	
	others	1	0	1	

() : Bonferroni

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

Table 7-1. Pretreatment symptoms, signs and laboratory findings (Patients adopted by the committee)

Items		L	H	C	Statistical analysis
Body temperature (°C)	~ < 37	11	13	15	H = 0.780 NS
	37 ~ < 38	22	20	14	
	38 ~ < 39	4	7	10	
	39 ≤ ~	2	1	5	
Cough	-	0	0	0	H = 3.099 NS
	+	13	19	23	
	‡	25	21	20	
	unknown	1	1	1	
Sputum volume	-	1	0	0	H = 2.335 NS
	+	1	7	7	
	‡	23	20	22	
	‡‡	13	12	9	
	unknown	1	2	6	
Sputum properties	-	1	0	0	H = 0.518 NS
	M	1	2	4	
	PM	12	16	12	
	P	24	22	28	
	unknown	1	1	0	
Dyspnea	-	13	23	15	H = 5.463 p = 0.043 (2 g: 4 g, p = 0.0095)
	+	16	13	22	
	‡	10	5	7	
Chest pain	-	31	40	38	$\chi^2(2) = 6.292$ p = 0.043 (2 g: 4 g, p = 0.034)
	+	8	1	6	
Rales	-	0	8	5	H = 1.569 NS
	+	25	19	24	
	‡	14	14	15	
Dehydration	-	36	40	38	$\chi^2(2) = 3.600$ NS
	+	3	1	6	
Cyanosis	-	35	39	42	$\chi^2(2) = 1.369$ NS
	+	4	2	2	
WBC (/mm ³)	~ < 8,000	9	20	16	H = 8.402 p = 0.015 (2 g: 4 g, p = 0.011)
	8,000 ~ < 12,000	16	16	14	
	12,000 ~ < 20,000	11	5	11	
	20,000 ≤ ~	3	0	3	
ESR	~ < 20	6	5	6	H = 0.084 NS
	20 ~ < 40	7	5	7	
	40 ~ < 60	4	12	5	
	60 ≤ ~	19	17	21	
	unknown	3	2	5	

(): Bonferroni

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day
 property of sputum: M (mucous), PM (purulent and mucous) and P (purulent)

Table 7-2. Pretreatment symptoms, signs and laboratory findings (Patients adopted by the committee)

Items		L	H	C	Statistical analysis
CRP	-	2	2	2	H=0.825 NS
	±~+	6	11	6	
	2+~3+	9	8	15	
	4+≤~	22	20	20	
	unknown	0	0	1	
PaO ₂	~≥80	3	0	1	H=1.594 NS
	<80~60	3	3	4	
	<60~40	3	2	4	
	<40~	0	0	1	
	unknown	30	36	34	
PaCO ₂	~<49	7	1	5	H=1.335 NS
	49≤~	1	1	2	
	unknown	31	39	37	

(): Bonferroni

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day
property of sputum: M (mucous), PM (purulent and mucous) and P (purulent)

Table 8. Diagnosis in patients adopted by the committee

Diagnosis	L	H	C	Statistical analysis
Chronic bronchitis	22	19	19	$\chi^2(12) = 7.080$ NS
Diffuse panbronchiolitis	3	5	2	
Bronchiectasis	10	13	18	
Old pulmonary tuberculosis with infection	0	1	1	
Pulmonary emphysema with infection	2	1	2	
Pulmonary fibrosis with infection	1	0	1	
Pneumoconiosis with infection	1	1	0	
Bronchial asthma with infection	0	1	1	
Total	39	41	44	

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

Table 9. Background susceptibility of the causative pathogen

Substrate	Drug	MIC ($\mu\text{g/ml}$)														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<		
Cefclidin	L (A)		1	1	4	1	1		3							12	A: B: C H=0.814 NS
	H (B)		1		6		1	3	1							12	
	C (C)	1	2	2	3	1	1	1	2	1						14	
Ceftazidime	L (D)	1		5	2			1	1	2						12	D: E: F H=2.055 NS
	H (E)		1	3	3	1		1	1		1	1				12	
	C (F)	1	3	5	1	1		1			1	1				14	

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

(10⁶cells/ml)

Table 10. Overall clinical efficacy assessed by the committee

Drug	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
L	39	3	27	5	3	1	78.9*	H=0.152 NS
H	41	2	33	3	3	0	85.4	
C	44	5	31	1	7	0	81.8	

* excluding the unevaluable patient

L: ceftazidime 2 g/day, H: ceftazidime 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

Table 11. Clinical efficacy classified by disease assessed by the committee

Diagnosis	Drug	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Chronic bronchitis	L	22	2	15	3	1	81.0	H=1.009 NS
	H	19	1	16	0	2	89.5	
	C	19	2	16	0	1	94.7	
Bronchiectasis	L	10	1	7	1	1	80.0	H=0.034 NS
	H	13	1	9	2	1	76.9	
	C	18	2	12	1	3	77.8	
Diffuse Pan-bronchiolitis	L	3	0	3	0	0	100.0	H=1.000 NS
	H	5	0	4	1	0	80.0	
	C	2	0	2	0	0	100.0	
Secondary infection	L	4	0	2	1	1	50.0	H=1.902 NS
	H	4	0	4	0	0	100.0	
	C	5	1	1	0	3	40.0	
Total	L	39	3	27	5	3	78.9	H=0.152 NS
	H	41	2	33	3	3	85.4	
	C	44	5	31	1	7	81.8	

* including the unevaluable patient

L: ceftazidime 2 g/day, H: ceftazidime 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

た、CAZ群44例では、著効5例、有効31例、やや有効1例、無効7例で、有効率81.8%であった。3群間に有意な差は認められなかった。

2) 構成疾患別、重症度別、起炎菌別に層別した総合臨床効果

i) 構成疾患別臨床効果

慢性気道感染症を慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染の4

疾患群に分類し、その構成疾患別臨床効果を判定した (Table 11)。

慢性気管支炎での有効率は、CFCL 2g群81.0% (17例/21例)、CFCL 4g群89.5% (17例/19例)、CAZ群94.7% (18例/19例)であった。また、気管支拡張症でのそれは、CFCL 2g群80.0% (8例/10例)、CFCL 4g群76.9% (10例/13例)、CAZ群77.8% (14例/18例)であり、いずれの疾患でも3群

間に有意な差は認められなかった。なお、びまん性汎細気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染は症例数が少なく比較できなかったが、参考までにその成績を Table 11 に示した。

ii) 重症度別臨床効果

感染症を薬剤投与開始時の重症度別に層別した総合臨床効果を Table 12 に示した。中等症感染症に対する有効率は、CFCL 2g 群 80.0% (8例/10例)、CFCL 4g 群 88.9% (8例/9例)、CAZ 群 81.3% (13例/16例) であり、軽症感染症に対する有効率は、CFCL 2g 群 78.6% (22例/28例)、CFCL 4g 群 84.4% (27例/32例)、CAZ 群 82.1% (23例/28例) で、いずれの重症度においても 3 群間に有意な差は認められなかった。

iii) 起炎菌別臨床効果

Table 13 に示したごとく、小委員会判定により起炎菌の確定した症例での有効率は CFCL 2g 群 88.0% (22例/25例)、CFCL 4g 群 90.6% (29例/32例)、CAZ 群 83.9% (26例/31例) であった。このうち、単独菌感染症例での有効率は CFCL 2g 群 90.0% (18例/20例)、CFCL 4g 群 96.2% (25例/26例)、CAZ 群 80.8% (21例/26例) であった。

起炎菌別の臨床効果をみると、*P. aeruginosa* 単独感染症例に対する有効率は、CFCL 2g 群 75.0% (6例/8例)、CFCL 4g 群 87.5% (7例/8例)、CAZ 群 63.6% (7例/11例) であったが、3 群間に有意な差は認められなかった。また、その他の単独菌感染症例で

は、*H. influenzae* に対して CAZ 群の 1 例が無効であった以外は全症例有効であった。複数菌感染症例での有効率は、CFCL 2g 群 80.0% (4例/5例)、CFCL 4g 群 66.7% (4例/6例)、CAZ 群 100.0% (5例/5例) であった。

単独菌および複数菌感染を合わせた *P. aeruginosa* 感染症に対する有効率は、CFCL 2g 群 70.0% (7例/10例)、CFCL 4g 群 81.8% (9例/11例) で、CAZ 群では 69.2% (9例/13例) であった。

4. 小委員会判定による細菌学的効果

小委員会にて起炎菌が確定された 88 例中、その消長が把握し得た症例は 85 例で、その細菌学的効果を Table 14 に示した。

菌消失率は、CFCL 2g 群 84.8% (28株/33株)、CFCL 4g 群 91.9% (34株/37株) で、CAZ 群では 78.4% (29株/37株) であったが、有意な差は認められなかった。呼吸器感染症の代表的な起炎菌とされる *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* について細菌学的効果をみると、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対しては各群とも全株消失していたが、*P. aeruginosa* に対する菌消失率は、CFCL 4g 群が 81.8% (9株/11株) と最も高く、次いで CFCL 2g 群の 77.8% (7株/9株) で、CAZ 群は 38.5% (5株/13株) と低かった。

5. 臨床症状・所見および臨床検査値の改善度

臨床症状・所見および臨床検査値に関する改善度を投与開始 3 日後、5 日後、7 日後、14 日後および投与

Table 12. Overall clinical efficacy classified by severity of infection assessed by the committee

	Drug	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
Severe	L	0						
	H	0						
	C	0						
Moderate	L	10	3	5	2	0	80.0	H=0.378 NS
	H	9	1	7	0	1	88.9	
	C	16	3	10	0	3	81.3	
Mild	L	*29	0	22	3	3	78.6	H=0.761 NS
	H	32	1	26	3	2	84.4	
	C	28	2	21	1	4	82.1	

* Mild L: including the unevaluable patient

L: ceftclidin 2 g/day, H: ceftclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

Table 13. Clinical efficacy classified by causative organism assessed by the committee

Causative organisms			Drug	No. of Cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
					excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	L	2	0	2	0	0	100.0	H=3.000 NS
			H	1	0	1	0	0	100.0	
			C	1	1	0	0	0	100.0	
		<i>S. pneumoniae</i>	L	4	0	4	0	0	100.0	
			H	4	0	4	0	0	100.0	
			C	2	0	2	0	0	100.0	
	GNR	<i>H. influenzae</i>	L	2	0	2	0	0	100.0	H=0.266 NS
			H	10	1	9	0	0	100.0	
			C	7	1	5	0	1	85.7	
		<i>P. aeruginosa</i>	L	8	0	6	2	0	75.0	H=2.784 NS
			H	8	1	6	1	0	87.5	
			C	11	0	7	1	3	63.6	
		<i>B. catarrhalis</i>	L	1	0	1	0	0	100.0	
			H	1	0	1	0	0	100.0	
			C	2	0	2	0	0	100.0	
		Other GNR	L	3	1	2	0	0	100.0	H=0.778 NS
			H	2	0	2	0	0	100.0	
			C	3	1	2	0	0	100.0	
Sub total			L	20	1	17	2	0	90.0	H=1.108 NS
			H	26	2	23	1	0	96.2	
			C	26	3	18	1	4	80.8	
Polymicrobial infection	<i>P. aeruginosa</i> (+)	L	2	0	1	0	1	50.0	H=1.100 NS	
		H	3	0	2	0	1	66.7		
		C	2	0	2	0	0	100.0		
	<i>P. aeruginosa</i> (-)	L	3	2	1	0	0	100.0	H=3.444 NS	
		H	3	0	2	1	0	66.7		
		C	3	1	2	0	0	100.0		
Sub total			L	5	2	2	0	1	80.0	H=2.452 NS
			H	6	0	4	1	1	66.7	
			C	5	1	4	0	0	100.0	
Total			L	25	3	19	2	1	88.0	H=0.112 NS
			H	32	2	27	2	1	90.6	
			C	31	4	22	1	4	83.9	

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day
 GPC: gram-positive cocci, GNR: gram-negative rods

Table 14. Bacteriological effect classified by causative organisms assessed by the committee

Causative organism	Drug	No. of Pathogens	Bacteriological response		Eradication rate (%)	Statistical analysis
			eradicated	persisted		
<i>S. aureus</i>	L	6	4	2	66.7	$\chi^2(2) = 1.286$ NS
	H	1	1	0	100.0	
	C	2	2	0	100.0	
<i>S. pneumoniae</i>	L	7	7	0	100.0	
	H	7	7	0	100.0	
	C	3	3	0	100.0	
<i>H. influenzae</i>	L	4	4	0	100.0	
	H	13	13	0	100.0	
	C	10	10	0	100.0	
<i>P. aeruginosa</i>	L	9	7	2	77.8	$\chi^2(2) = 5.910$ $p = 0.052$ H > C $p = 0.095$
	H	11	9	2	81.8	
	C	13	5	8	38.5	
<i>B. catarrhalis</i>	L	3	2	1	66.7	$\chi^2(2) = 2.593$ NS
	H	2	2	0	100.0	
	C	5	5	0	100.0	
Other GNR	L	4	4	0	100.0	$\chi^2(2) = 2.933$ NS
	H	3	2	1	66.7	
	C	4	4	0	100.0	
Total	L	33	28	5	84.8	$\chi^2(2) = 2.658$ NS
	H	37	34	3	91.9	
	C	37	29	8	78.4	

(): Bonferroni

L: cefclid 2 g/day, H: cefclid 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

終了日において比較検討したが、いずれの項目および時期においても3投与群間に有意な差は認められなかった。

6. 主治医判定による総合臨床効果

主治医判定による総合臨床効果を Table 15 に示した。

CFCL 2g 群では、39 例中著効 7 例、有効 25 例、やや有効 4 例、無効 3 例で有効率は 82.1% であった。CFCL 4g 群では、41 例中著効 5 例、有効 30 例、やや有効 3 例、無効 2 例、判定不能 1 例で有効率は 87.5% であった。一方、CAZ 群では、44 例中著効 3

例、有効 32 例、やや有効 3 例、無効 5 例、判定不能 1 例で有効率は 81.4% であり、3 群間に有意な差は認められなかった。

7. 小委員会判定による安全性評価

1) 副作用

副作用評価対象症例 129 例における発現頻度およびその内容を Table 16 に示した。副作用は、CFCL 2g 群で 4 例、CFCL 4g 群で 5 例に発現し、その発現率はそれぞれ 9.8% および 11.6% であった。一方、CAZ 群には副作用は認められなかった。

副作用の内訳は、CFCL 2g 群では 4 例すべてが発

Table 15. Overall clinical efficacy assessed by the physician in charge

Drug	No. of Cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Efficacy rate (%)	Statistical analysis
L	39	7	25	4	3	0	82.1	H=1.430 NS
H	41	5	30	3	2	1	87.5*	
C	44	3	32	3	5	1	81.4*	

* excluding the unevaluable patient

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

Table 16. Side effects assessed by the committee

Drug	L		H		C		Statistical analysis
No. of patients with side effects	4/41 (9.8%)		5/43 (11.6%)		0/45 (0.0%)		$\chi^2(2) = 5.296$ $p = 0.070$ (H > C, P = 0.059)
Side effects	mild	moderate	mild	moderate	mild	moderate	
Diarrhea			1				
Rash		4		4			
Total	0	4	1	4	0	0	

(): Bonferroni

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

疹でその程度はいずれも中等度であり、薬剤投与中止により消失した。一方、CFCL 4 g 群では発疹が 4 例および下痢が 1 例あり、発疹はいずれも中等度で薬剤投与中止により消失し、下痢の 1 例は軽度で薬剤投与継続のまま消失した。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値の異常評価対象症例 128 例において、薬剤投与前後の検査値の変動を検討した (Table 17)。異常変動を認めた症例は CFCL 2 g 群では 41 例中 10 例 (24.4%)、CFCL 4 g 群では 42 例中 12 例 (28.6%) および CAZ 群では 45 例中 11 例 (24.4%) であり、その発現頻度において有意な差は認められなかった。

異常が認められた検査項目は、好酸球増多、白血球減少などの血液学的異常、GOT、GPT、ALP 上昇等の肝機能異常、BUN、S-Cr 上昇等の腎機能異常に関するものが大部分で、いずれの内容も従来のセフェム剤に認められるものであり、その程度も重篤なものは認められなかった。なお、これらの異常値は、投与終了後追跡調査し得た症例においては、速やかに改善または正常値に復していた。

8. 有用性

小委員会判定による有用性を Table 18 に示した。評価対象症例は 125 例で、きわめて有用と有用を合わせた有用率は、CFCL 2 g 群 73.7% (28 例/38 例)、CFCL 4 g 群 71.4% (30 例/42 例)、CAZ 群 81.8% (36 例/44 例) であり、3 群間に有意な差は認められなかった。

主治医判定による有用性を Table 19 に示した。評価対象症例 124 例中で、有用率は、CFCL 2 g 群 78.9% (30 例/38 例)、CFCL 4 g 群 79.5% (31 例/39 例)、CAZ 群 81.4% (35 例/43 例) であり、3 群間に有意な差は認められなかった。

III. 考 察

エーザイ株式会社で開発された注射用セフェム系抗生物質 CFCL の慢性気道感染症に対する至適用量を検討する目的で、CAZ を対照薬として用量比較試験を実施した。呼吸器感染症の中で慢性気道感染症は、器質的な病変を基礎に有し、*P. aeruginosa* による持続感染ないしは *H. influenzae* や *S. pneumoniae* による急性増悪を繰り返す比較的難治性の疾患群である。本剤は、*P. aeruginosa* に強力な抗菌力を有し喀痰中移行も良好なことより、本剤の特性を反映できる疾患として慢性気道感染症をその用量比較試験の対象に選

Table 17. Abnormal laboratory findings assessed by the committee

Item	L	H	C
	No. of patients with abnormal findings	No. of patients with abnormal findings	No. of patients with abnormal findings
RBC · Hb ↓	1		
Hb ↓		1	
WBC ↓		1	2
Eosino. ↑	1	2	3
Eosino. · GOT ↑	1	1	
Eosino. · GOT · GPT ↑	1		1
Eosino. · LDH ↑	1		
Eosino. · LAP ↑		1	
Plt. ↓ GOT · GPT ↑			1
PT-Activity ↓		1	
GOT · GPT ↑		1	3
GOT · GPT · ALP ↑	1	1	
GOT · GPT · LAP ↑	1		
GOT · GPT ↑ Coombs' (+)		1	
ALP ↑	1		
LDH ↑			1
γ-GTP · LAP ↑	1		
BUN · S-Cr ↑		1	
BUN · S-Cr ↑ Coombs' (+)		1	
U-protein (+)	1		
Incidence	10/41 (24.4%)	12/42 (28.6%)	11/45 (24.4%)
Statistical analysis	$\chi^2(2) = 0.254$ NS		

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

Table 18. Usefulness assessed by the committee

Drug	No. of cases	Very useful	Useful	Relatively useful	Useless	Unevaluable	Usefulness rate (%)	Statistical analysis
L	39	2	26	5	5	1	73.7*	H=0.525 NS
H	42	2	28	8	4	0	71.4	
C	44	2	34	1	7	0	81.8	

* excluding the unevaluable patient

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

定した。

CFCL の投与量は、初期臨床第二相試験でその 1 日 2 g 投与での慢性気道感染症への臨床効果が 62.5% におよんだこと、および 1 回 1 g 投与での血中濃度のピーク値は 61.3 μg/ml で、その喀痰中濃度が血中ピーク

ク値の 4.2% (2.6 μg/ml) であったこと、および *P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ が 3.13 μg/ml であったことから、CFCL 1 日 2 g 投与を想定される常用量とし、CFCL 1 日 4 g 投与を比較的高用量とした。また、CAZ は、*P. aeruginosa* への抗菌力が強く慢性気

Table 19. Usefulness assessed by the physician in charge

Drug	No. of cases	Very useful	Useful	Relatively useful	Useless	Unevaluable	Usefulness rate (%)	Statistical analysis
L	39	8	22	6	2	1	78.9*	H=0.820 NS
H	41	8	23	5	3	2	79.5*	
C	44	4	31	3	5	10	81.4*	

* excluding the unevaluable patient

L: cefclidin 2 g/day, H: cefclidin 4 g/day, C: ceftazidime 2 g/day

道感染症の治療において高い有用性を示し、その常用量が1日2g投与であることより、CAZの用量は1日2g投与とした。

総症例数は136例 (CFCL 2g群45例, CFCL 4g群44例, CAZ群47例) であり、このうち解析除外の12例を除いた124例を臨床効果解析の対象とした。3群間の背景因子の分布の均一性を検討した結果、投薬前に胸痛を呈する症例がCFCL 2g群でCFCL 4g群よりも有意に多く、投薬前に白血球数の少ない症例がCFCL 4g群でCFCL 2g群よりも有意に多かったが、その他の背景因子の分布において有意な偏りは認められなかった。

臨床効果解析対象症例124例の小委員会判定による総合臨床効果は、CFCL 2g群78.9%、CFCL 4g群85.4%、CAZ群81.8%の有効率であり、3群間に有意な差は認められなかった。

副作用評価の対象症例は129例で、CFCL 2g群で9.8%、CFCL 4g群で11.6%に副作用が発現したが、CAZ群では副作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は、CFCL 2g群で24.4%、CFCL 4g群で28.6%、CAZ群で24.4%に出現した。副作用ならびに臨床検査異常変動において、その内容および程度は従来のセフェム剤に認められるものと同等で、重篤なものは認められなかった。

小委員会判定による有用率は、CFCL 2g群73.7%、CFCL 4g群71.4%、CAZ群81.8%であり、3群間に有意な差は認められなかった。

以上、慢性気道感染症に対するCFCLの至適用量

を客観的に検討した結果、1日4g投与群が1日2g投与群よりもやや高い総合臨床効果を示したが、両用量群間に有意な差はなく増量による明確な臨床効果の改善は認められなかった。また、症例分布として相対的に薬剤反応性のよい*H. influenzae*感染症がCFCL 2g群2例に対し、CFCL 4g群では10例と多かったことを勘案すると、両用量群における総合臨床効果はほぼ対等であろうと推定された。本剤は、その臨床効果と副作用発現の両面から考えて、慢性気道感染症に対するCFCLの至適用量としては、1日2gが妥当であると判断された。

文 献

- 1) Watanabe N, Katsu K, Moriyama M, Kitoh K: In vitro evaluation of E 1040, a new cephalosporin with potent antipseudomonal activity. *Antimicrob Agent Chemother* 32, 693~701, 1988
- 2) Neu H C, Chin N, Novelli A: In vitro activity of E 1040 a novel cephalosporin with potent activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agent Chemother* 32: 1666~1675, 1988
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, Morishita N: Phase I study of E 1040, a new parenteral cephem antibiotic. *J. Clin. pharmacol* 28: 144~150, 1989
- 4) 原 耕平, 他: 呼吸器感染症に対するCeftazidimeとCefotiamとの薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 58: 663~702, 1984
- 5) 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

Dose-finding comparative study on cefclidin in the treatment of
chronic respiratory tract infections

Kohei Hara, Shigeru Kohno and Yasumasa Dohtsu

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of
Medicine, and Related Hospitals, 7-1, Sakamoto-machi, Nagasaki, Japan

Kotaro Oizumi and Akira Watanabe

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

Kaoru Shimada and Hajime Goto

I.M.S., Tokyo University, and Related Hospitals

Masataka Katsu, Toshio Fukui and Setsuko Kurishima

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital, and Related Hospitals

Hiroyuki Kobayashi and Hisashi Inoue

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

Jingoro Shimada, Takaya Shiba and Masanobu Kaji

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

Hiroichi Tanimoto and Kazuo Ohara

The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

Koichiro Nakata and Yoshitaka Nakamori

Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Junzaburo Kabe, Kohichiro Kudo and Isao Arioka

Department of Chest Medicine, National Medical Center Hospital

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Kou Murohashi and Izumi Koyama

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

Osamu Sekine* and Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

(*Suibarago Hospital)

Rinzo Soejima and Jiro Hino

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

Keizo Matsumoto, Toshiaki Yoshida, Naoto Rikitomi,

Tsuyoshi Nagatake and Masakazu Takasugi

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

Masaru Nasu, Hideaki Shigeno and Jun Goto

The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Atsushi Saito, Yoshiteru Shigeno and Yuei Irabu
The First Department of Internal Medicine, Ryukyu University School of
Medicine, and Related Hospitals

Nobuya Ogawa

Department of Pharmacology, Ehime University

Keizo Yamaguchi, Kazuyuki Sugawara

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

We carried out a dose finding comparative study using ceftazidime (CAZ) as a reference drug to determine the optimal dose of cefclidin (CFCL), a newer parenteral cephalosporin, in the treatment of chronic respiratory tract infections. As a rule CFCL was injected in a total dose of 2 g a day (1 g twice a day) or 4 g a day (2 g twice a day), and CAZ was injected in a total dose of 2 g a day (1 g twice a day) for 14 days. A total of 136 patients (CFCL 2 g group: 45 patients; CFCL 4 g group: 44 patients; CAZ group: 47 patients) were enrolled. Clinical efficacy and safety assessments were made in 124 patients (CFCL 2 g group: 39 patients; CFCL 4 g group: 41 patients; CAZ group: 44 patients) and 129 patients (CFCL 2 g group: 41 patients, CFCL 4 g group: 43 patients; CAZ group: 45 cases).

1) The overall clinical efficacy rates determined by the efficacy assessment committee were 78.9% (30/38) for the CFCL 2 g group, 85.4% (35/41) for the CFCL 4 g group and 81.8% (36/44) for the CAZ group. Overall clinical efficacy rates determined by the physician in charge were 82.1% (32/39) for the CFCL 2 g group, 87.5% (35/40) for the CFCL 4 g group and 81.4% (35/44) for the CAZ group.

2) Bacteriological response in terms of eradication rate was 84.8% (28/33) for the CFCL 2 g group, 91.9% (34/37) for the CFCL 4 g group and 78.4% (29/37) for the CAZ group. Eradication rates toward *Pseudomonas aeruginosa* were 77.8% (7/9) for the CFCL 2 g group, 81.8% (9/11) for the CFCL 4 g group and 38.5% (5/13) for the CAZ group, showing a higher eradication rate in both the CFCL 2 g group and the CFCL 4 g group than that of the CAZ group.

3) Side effects were observed in 9.8% (4/41) in the CFCL 2 g group, 11.6% (5/43) in the CFCL 4 g group, and in no patients in the CAZ group. Abnormal laboratory findings were observed in 24.4% (10/41) of the CFCL 2 g group, 28.6% (12/42) of the CFCL 4 g group, and 24.4% (11/45) of the CAZ group. None of the signs or symptoms observed were serious or specific.

4) Usefulness rates in the judgment of the efficacy assessment committee were 73.7% (28/38) for the CFCL 2 g group, 71.4% (30/42) for the CFCL 4 g group, and 81.8% (36/44) for the CAZ group. Usefulness rates in the judgement of the physician in charge were 78.9% (30/38) for the CFCL 2 g group, 79.5% (31/39) for the CFCL 4 g group, and 81.4% (35/43) for the CAZ group.

These findings indicate that CFCL 2 g a day (1 g twice a day) and CFCL 4 g a day (2 g twice a day) are almost the same from the standpoint of overall clinical efficacy and safety. Based on these results, we concluded that CFCL 2 g a day was the optimal dosage in the treatment of chronic respiratory tract infections, including a *P. aeruginosa* infection, from the point of view of efficacy and safety.