

慢性気道感染症に対する cefozopran の用量設定試験

小林 宏行^{1,2)}・河合 伸

杏林大学第一内科*

三木 文雄²⁾

多根病院内科

成田 亘啓・澤木 政好・三笠 桂一

奈良県立医科大学

副島 林造²⁾・二木 芳人・角 優

川崎医科大学呼吸器内科

松島 敏春・川西 正泰・木村 丹

川崎医科大学附属川崎病院内科

石田 真・松村 栄久

倉敷中央病院内科

安達 倫文・築山 邦規

長野病院内科

守屋 修

結核予防会大阪支部大阪病院内科

原 耕平²⁾・河野 茂・古賀 宏延・賀来 満夫

長崎大学第二内科

渡辺 講一

長崎市立病院成人病センター内科

中野 正心・伊藤 直美・笹山 一夫

長崎市立市民病院内科

林 敏明

長崎原爆病院内科

矢次 正東・福島 喜代康

長崎県立成人病センター多良見病院内科

藤野 了・田中 研一

長崎県立島原温泉病院内科

浅井 貞宏・須山 尚志・増本 英男・荒木 潤

佐世保市立総合病院内科

石野 徹・井上 祐一・岩本 雅典

北松中央病院内科

石崎 驍・河野 謙治

五島中央病院内科

河野 浩 太

伊万里市民病院内科

田 中 義 人

公立みつぎ病院内科

木 谷 崇 和・草 野 史 郎

高知県立西南病院内科

松本 慶蔵²⁾・永 武 毅・高 橋 淳・広瀬 英彦

長崎大学熱帯医学研究所内科

田 中 宏 史

岩波公立病院内科

田 口 幹 雄

国立療養所川棚病院内科

山 本 眞 志

田上病院内科

森 戸 俊 博

田川市立病院内科

小 川 暢 也³⁾

愛媛大学薬理学

¹⁾ 論文執筆者, ²⁾ 判定委員, ³⁾ コントローラー

(平成5年3月25日受付・平成5年4月30日受理)

セフェム系抗生物質 cefozopran (CZOP) の呼吸器感染症に対する至適用量を検索する目的で、慢性気管支炎の急性増悪例を対象として用量設定試験を実施した。本剤の1日投与量は1g (分2) (以下L群) および2g (分2) (以下H群) とし、対照薬として ceftazidime (CAZ) 1日2g (分2) 投与群 (以下C群) を設定した。成績の概略は以下のとおりであった。

1) 臨床効果: 無効またはやや有効例がL群, H群に各1例, C群に2例認められ, 有効率はL群, H群ともに91.7% (11/12), C群83.3% (10/12) であった。

2) 細菌学的効果: H群では起炎菌8株全株が消失し, L群の菌消失率は90.9% (10/11), C群90.0% (9/10) であった。

3) 安全性: 随伴症状としてL群に発疹, H群に発熱が各1例認められた。臨床検査値異常の発現率はL群23.1% (3/13), H群21.4% (3/14), C群23.1% (3/13) であった。発現した症状・所見に重篤なものはなかった。

4) 有用性: 有用率はL群91.7% (11/12), H群100% (12/12), C群83.3% (10/12) であった。

以上の成績から、呼吸器感染症に対する cefozopran の至適用量は1日1~2g (分2) と考えられたが、用量を1日2g (分2) として第Ⅲ相比較試験を実施することが妥当と判断された。

Key words: cefozopran (CZOP), chronic bronchitis, dose finding study

Cefozopran (略号 CZOP, コード名 SCE-2787) は武田薬品工業株式会社に開発中の注射用セフェム系抗生物質で、セフェム骨格の3位側鎖にイミダゾピリダジニウム基を、7位側鎖にアミノチアジアゾリル基を導入した新規化合物である (Fig. 1)。本剤はその化学構造上の特長により、*Pseudomonas aeruginosa* に対する抗菌活性を保持しつつ、グラム陽性菌の細胞壁を通過し、従来の第三世代セフェムでは抗菌力が乏しいとされている *Staphylococcus aureus* にも優れた成績を示すことが知られている^{1,2)}。

本剤についての、健康成人男子を対象とした臨床第 I 相試験、および内科、泌尿器科、外科、産婦人科、眼科、耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした前期臨床第 II 相試験もすでに実施された。その結果、1日2gまでの単回投与、1回2g 1日2回計10回までの反復投与による臨床第 I 相試験では、安全性について臨床上特に懸念すべき点はなく、血中濃度は用量相関的に上昇した。前期臨床第 II 相試験では各種細菌感染症に対し有用な薬剤であることが示唆され、一部の施設では「抗菌薬の適応のガイドライン (改正案)」の考え方を参考にして、背景の均一な中等症の慢性気管支炎の急性増悪例について経日的に臨床経過、特に菌の消長を詳細に観察する試験も実施した。これらの試験で得られた成績を総合すると、本剤の呼吸器感染症に対する有効かつ安全な用量範囲は1日1~2gであると推定された。

今回、著者等はその結果をさらに検討する目的で ceftazidime (以下 CAZ) を対照薬とした用量設定試験を実施した。

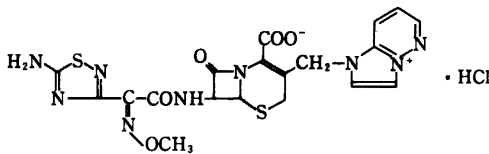


Fig. 1. Chemical structure of cefozopran.

I. 試験方法

1. 対象患者および対象症例

本試験では1990年9月から1991年6月までの間に全国6施設とその協力施設を4つのグループにわけて実施した (Table 1)。

対象疾患は、呼吸器感染症のうち注射剤が適応と考えられ、複雑な基礎疾患・合併症を有さない、いわゆる中等症の慢性気管支炎の急性増悪例のみに限定し、可能な限り臨床像が類似した症例を選択することに努めた。

対象患者は、試験開始にあたって参加の同意の得られた患者の中から、できるだけ下記の条件を満たす患者を選択することとした。

- 1) 起炎菌 (または検出菌) が明確であること
- 2) 膿性または粘膿性痰の喀出が認められること
- 3) CRP が1+以上であること
- 4) 1日の最高体温が37°C以上であること
- 5) 白血球数が8,000/mm³以上であること
- 6) 発症後7日以内の症例であること

また、年齢は20歳以上80歳以下であることが望ましいとした。

CZOP と CAZ はともに *P. aeruginosa* に対しても優れた抗菌力を有するが、*P. aeruginosa* が起炎菌となる疾患にはいわゆる compromised host における難治性の疾患が多く含まれている。そのため、本試験のように対象の背景を均一化して、少数例で実施する試験の対象には不適当であると考え *P. aeruginosa* 検出例は対象から除外することとした。その他、下記のような有効性・安全性の評価に不適当な患者もあらかじめ対象から除外した。

- 1) 基礎疾患が重篤な症例
- 2) 気管支拡張症、陈旧性肺結核、高度の肺気腫などが主病変であるため、正確な薬効評価を行うことが困難な患者およびその他重篤な呼吸不全のある症例

Table 1. Collaborating clinics

Group 1:	The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University Department of Internal Medicine, Tane General Hospital The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University.
Group 2:	Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School and Affiliated Hospitals.
Group 3:	The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospitals.
Group 4:	Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospitals.

- 3) びまん性汎細気管支炎の症例
- 4) 重篤な肝, または腎機能障害を有する症例
- 5) CZOP または CAZ 皮内反応陽性の症例
- 6) セフェム系, ペニシリン系抗生物質にアレルギーの既往のある症例
- 7) 妊婦, 授乳婦または妊娠している可能性のある症例
- 8) 試験薬剤投与開始前に抗生物質・合成抗菌薬が投与されすでに症状の改善しつつある症例
- 9) フロセミドなどの利尿剤の投与を必要とする症例
- 10) その他, 本剤の投与対象として不適当な症例

2. 対照薬の選定および用量の設定

対照薬は, 同じ注射用セフェム系抗生物質の中から, 抗菌スペクトルが本剤に類似し, すでに呼吸器感染症に対する有用性が確立し, かつ, 本試験の対照となるような症例に第1選択剤としてもっとも頻用されている薬剤という背景から CAZ を選択した。CZOP の投与量は前期臨床第II相試験での慢性気道感染症に対する臨床効果, およびその一部で実施した本用量設定試験の試験方法に準じた試験での成績ならびに喀痰中移行濃度などを勘案し, CZOP の常用量の下限と考えられる1日1g投与群を低用量群(L群), CZOP の常用量の上限である1日2g投与群を高用量群(H群)とした。CAZ の投与量は, *P. aeruginosa* 感染症を含む呼吸器感染症に対する常用量の上限と考えられる1日2gに設定した。

3. 試験方法

1) 試験デザインおよび試験薬剤

無作為割り付けによる非盲検3群比較試験とし, 投与群は

L群: CZOP 1日1g (力価) 投与群

H群: CZOP 1日2g (力価) 投与群

C群: CAZ 1日2g (力価) 投与群

の3群とした。試験薬剤はL群ではCZOP 0.5g (力価), H群ではCZOP 1g (力価), C群ではCAZ 1g (力価) を含有するバイアルを用いた。

2) 症例の登録および薬剤の割り付け

症例の登録および投与すべき薬剤の決定は, 電話を利用した中央方式 (central randomization) とし, 登録センターはコントローラーの指導のもとに, 俵ベルシステム24に置いた。すなわち, コントローラーはL群, H群, C群各3例計9例を各グループ内で無作為に割り付け, グループ毎に投薬指示書を作成した。試験担当医師は症例が本試験の対象条件に適合していることおよび除外規定に抵触していないことを確

認し, 患者の同意を得た後, 電話により登録センターに連絡した。登録センターはチェックリストを用いて患者が対象条件に適合していることを試験担当医師に確認した後, 投薬指示書に従って投薬すべき薬剤群 (薬剤名, 投与量) を試験担当医師に告げた。投与薬剤が決定した後, 試験担当医師はCZOPまたはCAZの皮内反応試験を実施し, 陰性であることを確認した後, 試験薬剤の投与を開始した。

3) 投与方法

CZOP 0.5g, 1gまたはCAZ 1gを朝・夕2回(8時間間隔で) 100~300mlの生理食塩液, 電解質液または糖液に溶解し, 60分かけて点滴静注した。投与期間は原則として14日間(28バイアル)としたが, 治癒, 副作用の発現等の理由で試験担当医師が必要と認めた場合には, 14日以内に中止してもよいこととした。

4) 目標症例数

各グループにおおのこの投与群3例ずつ, 計36例の検討を目標とした。

4. 併用薬

試験薬剤投与中は, 他の抗生物質, 合成抗菌薬, γ -グロブリン製剤, 副腎皮質ステロイド, 利尿剤の併用は禁止した。非ステロイド性抗炎症剤, 鎮咳剤, 消炎酵素剤, 解熱鎮痛剤については, 試験薬剤投与開始後あらたに併用することを原則として避けることとしたが, 止むを得ず投与した場合, またなんらかの処置を行った場合には, 症例記録用紙に薬剤名, 用法・用量などを記録した。

5. 観察・検査・評価項目および時期

各観察・検査・評価項目の実施時期をまとめてFig. 2に示した。所定の日に観察・検査ができない場合はその前日または1日後に実施した。

1) 症状・所見の観察

体温は1日3ないし4回測定し, その他の効果判定に必要な下記の臨床症状の経過は毎日観察して下記の基準に従って記録した。

咳嗽: \oplus (睡眠が障害される程度), \oplus , $-$ の3段階
喀痰

量: $\#$ (≥ 50 ml/日), \oplus ($50 > \sim \geq 10$ ml/日), \oplus (< 10 ml/日), $-$ の4段階

性状: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性) の3段階

呼吸困難: \oplus (起坐呼吸の程度), \oplus , $-$ の3段階

胸痛: \oplus , $-$ の2段階

胸部ラ音: \oplus , \oplus , $-$ の3段階

脱水症状: \oplus , $-$ の2段階

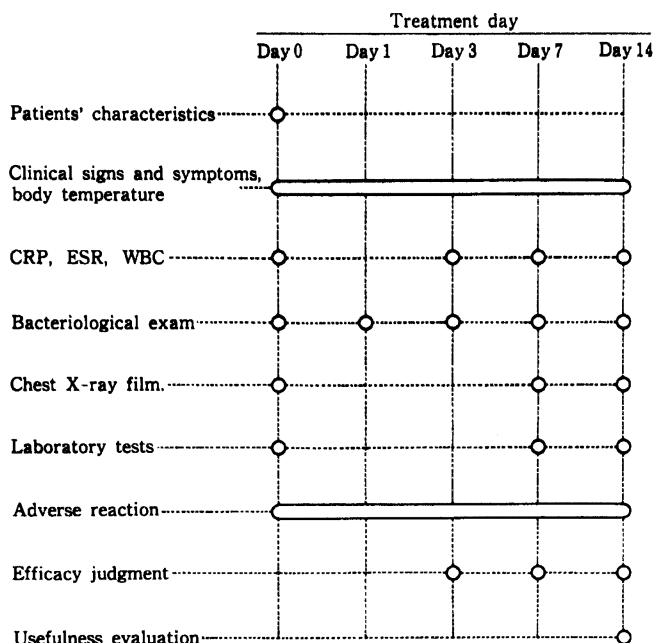


Fig. 2. Time of observation, tests and evaluation.

チアノーゼ: +, - の 2 段階

2) CRP, 血沈, 白血球数

CRP, 血沈 (1 時間値), 白血球数については, 少なくとも投与開始日, 投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後には必ず検査し, 投与を 14 日未満で中止した場合も中止時点で必ず検査することとした。

3) 細菌学的検査

試験薬剤の投与開始前に数回痰を喀出させ, 菌の検索に最大限努力した。菌の検索, 菌量の測定は少なくとも投与開始日, 投与開始 1 日後, 3 日後, 7 日後および 14 日後には必ず実施することとした。検出された起炎菌 (検出菌) ならびに有意の交代菌の CZOP および CAZ に対する薬剤感受性 (MIC) の測定は各施設において投与開始日, 投与開始 7 日後, 14 日後に実施した。

4) 胸部 X 線写真

投与開始日, 投与開始 7 日後, 14 日後には必ず撮影し, 症例記録用紙にスケッチを記入した。

5) 臨床検査

CRP, 血沈, 白血球数を含めた臨床検査項目とその実施時期を Table 2 に示した。

臨床検査値に異常が認められた場合には, 正常値または投与開始時の値に回復するまで追跡検査することとした。

6) 随伴症状

随伴症状・所見が発現した場合には, その症状・所見の種類, 程度, 発現日, 処置, その後の経過, 因果関係などについて詳細を症例記録用紙に記録した。

6. 評価・判定

1) 施設による判定

試験担当医師は下記の項目について判定した。その判定を当該施設の試験を統括する医師 (判定委員) が確認し, 症例記録用紙に署名, 捺印した。

(1) 臨床効果

試験開始 3 日後, 7 日後および 14 日後 (投与終了時) に自覚症状・他覚所見および細菌学的検査の成績をもとに著効, 有効, やや有効, 無効の 4 段階で判定した。

(2) 細菌学的効果

起炎菌の消長を消失, 減少または一部消失, 菌交代, 不変, 不明の 5 段階で判定した。

(3) 安全性

随伴症状および臨床検査値の推移をもとに安全である, ほぼ安全である, やや問題がある, 問題があるの 4 段階で判定した。

(4) 有用性

臨床効果および安全性をもとにきわめて有用, 有用, やや有用, 有用性なしの 4 段階で判定した。

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	○	△	○	○
Prothrombin time (PT)		△	△	△	△
Hepatic function test	GOT	○	△	○	○
	GPT	○	△	○	○
	γ-GTP	○	△	○	○
	Al-P	○	△	○	○
	total bilirubin	○	△	○	○
	LDH	△	△	△	△
	LAP	△	△	△	△
Renal function test	creatinine	○	△	○	○
	BUN	○	△	○	○
Urinalysis	protein	○	△	○	○
	sugar	○	△	○	○
	urobilinogen	○	△	○	○
	sedimentation	○	△	○	○
S-electrolyte		○	△	○	○
Direct Coombs' test		○	△	○	○

○: indispensable

△: should be performed as often as possible

2) 判定委員会における評価

判定委員会ではあらかじめ、①4グループ中3グループで有用性が認められれば第III相比較試験に移行する。②4グループ中2グループで有用性が認められなければ再検討することとし、症例記録にもとづいて

- (1) 症例の採否
- (2) 施設による判定の妥当性についての検討

(3) 同一グループにおける症例毎およびグループ毎の成績の検討

(4) 試験薬剤の有用性に関する判定を実施した。また、各グループ毎の評価結果から試験薬剤の有用性を判定した。

II. 成績

1. 対象症例と背景因子

Table 3. Background of patients

	Item	L	H	C
Sex	Male	8	7	9
	Female	4	5	3
Age	25	0	0	1
	30~39	0	0	0
	40~49	0	0	0
	50~59	1	4	1
	60~69	3	3	0
	70~79	4	5	9
	80~83	4	0	1
Severity	Mild	1	0	0
	Moderate	11	12	12
	Severe	0	0	0
Underlying disease	No	5	5	4
	Yes	7	7	8
Body temperature (°C)	<37	5	4	5
	37~<38	5	6	3
	38~<39	2	0	4
	≥39	0	2	0
Volume of sputum	-	0	0	0
	+	4	4	0
	⦿	8	8	8
	⦿	0	0	4
Appearance of sputum	M	0	1	0
	PM	6	7	2
	P	6	4	10
WBC (/mm ³)	< 8,000	4	4	5
	8,000~<12,000	6	6	4
	12,000~<20,000	2	2	3
ESR (mm/h)	<20	2	1	2
	20~<40	1	1	2
	40~<60	4	3	4
	≥60	3	1	3
	Unknown	2	6	1
CRP (mg/ml)	- (0 ~0.6)	2	0	2
	± (0.7~1.0)	0	0	0
	+ (1.1~2.0)	2	1	2
	⦿ (2.1~3.7)	1	2	1
	⦿ (3.8~5.6)	1	4	0
	>4+ (5.7~)	6	5	7

L: 1 g/day of cefozopran

H: 2 g/day of cefozopran

C: 2 g/day of ceftazidime

判定委員会で各施設の施設判定が妥当であることを確認し、総投与例 40 例から *P. aeruginosa* 検出例 2 例 (H 群, C 群各 1 例), 割り付け違反 (登録センターの指示と異なる投与群の薬剤を投与した) 2 例 (L 群, H 群各 1 例) の計 4 例を有効性と有用性の評価対象から除外した。

有効性および有用性評価の対象とされた 36 例の背景因子を分析したが各項目とも特に問題となるものはなかった (Table 3)。

2. 効果判定

1) 臨床効果

臨床効果評価対象例 36 例の投与群別の成績をグル

ープ別の成績とともに示した (Table 4)。L 群に無効例が 1 例, H 群にやや有効例が 1 例, C 群にはやや有効例と無効例が各 1 例認められたが, その他の症例はいずれも有効以上と判定された。各グループ間の評価結果はほぼ一致しており, これらの成績をまとめると, 有効以上の有効率は L 群 91.7% (11/12), H 群 91.7% (11/12), C 群 83.3% (10/12) であった。

また, 症状改善の速さを検討する目的で実施した 3 日後, 7 日後および 14 日後判定での有効率の推移を示した (Fig. 3)。L 群ではそれぞれ 75.0% (9/12), 91.7% (11/12), 91.7% (11/12), H 群では 91.7% (11/12), 91.7% (11/12), 91.7% (11/12), C 群で

Table 4. Case distribution and clinical efficacy

Investigation group	Treatment group	Number of exclusion	Clinical efficacy				Total (efficacy rate)
			excellent	good	fair	poor	
1	L			1			1/1
	H			1			1/1
	C					1	0/1
2	L	1 ¹⁾	2	1			3/3
	H	2 ²⁾	1	1			2/2
	C		1	2	1		3/4
3	L		3	2			5/5
	H		3	2	1		5/6
	C	1 ³⁾		4			4/4
4	L		1	1		1	2/3
	H		1	2			3/3
	C		1	2			3/3
Total	L	1	6	5		1	11/12 (91.7%)
	H	2	5	6	1		11/12 (91.7%)
	C	1	2	8	1	1	10/12 (83.3%)

L: 1 g/day of cefozopran

H: 2 g/day of cefozopran

C: 2 g/day of ceftazidime

¹⁾ Violation for dosage indication

²⁾ Violation for dosage indication

P. aeruginosa infection

³⁾ *P. aeruginosa* infection

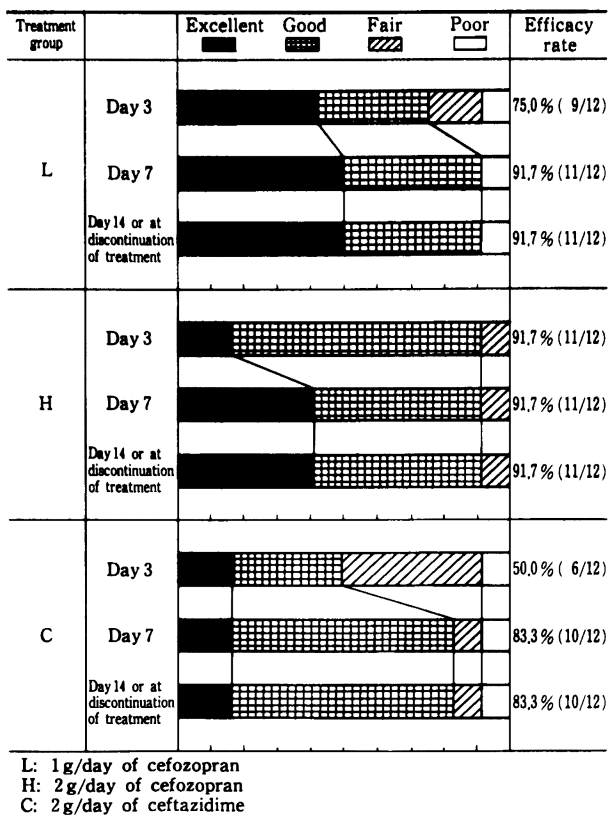


Fig. 3. Transition of efficacy rate.

は50.0% (6/12), 83.3% (10/12), 83.3% (10/12)の有効率で推移し、H群では投与3日後と14日後の有効率に差がなく、症状の改善が速やかであることが示された。

2) 細菌学的効果

起炎菌の経時的推移を観察した (Table 5)。有効性評価対象例 36 例中 27 例に 29 株の起炎菌が同定され、そのうち 13 株について薬剤感受性が測定された。投与薬剤に対する MIC はいずれも $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で試験薬剤に対して感受性を有すると考えられた。投与群別の菌の経時的推移をみると、L群の1例で *Moraxella catarrhalis* (MIC: $3.13 \mu\text{g}/\text{ml}$) が存続し、L群の他の1例で *M. catarrhalis* (MIC: $1.56 \mu\text{g}/\text{ml}$) が7日後まで存続し、14日後に消失した。また、C群の1例で *Streptococcus pneumoniae* (MIC: $0.05 \mu\text{g}/\text{ml}$) が存続した。その他の菌はすべて投与1日後から3日後までに消失し、消失率はL群90.9% (10/11), C群90.0% (9/10)であった。H群では、すべての菌が1日後から3日後までに消失した (8/8)。

3) 安全性

投与群別の随伴症状および臨床検査値の異常変動およびその内訳を示した (Table 6)。L群に中等度の発疹が1例、H群に中等度の発熱が1例に発現したが、投与中止後、抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の治療により速やかに消失した。

臨床検査値異常はL群に好酸球増多、GPT上昇、GOT・GPT上昇が各1例、H群に白血球減少、好酸球増多、LDH上昇が各1例、C群に好酸球増多、好酸球増多・好中球減少、GOT・GPT上昇が各1例認められた。これらの変動は、いずれも軽度なもので、追跡検査することができた症例ではすべて正常値に回復していた。

随伴症状および臨床検査値異常の推移をもとに、「安全である」と判定された症例の割合はL群61.5% (8/13), H群78.6% (11/14), C群76.9% (10/13)であり、また、「ほぼ安全である」と判定された症例も合わせるとL群84.6% (11/13), H群92.7% (13/14), C群84.6% (11/13)であった。

Table 5. Bacteriological effect

Treatment group	Causative organism (MIC: µg/ml)	Bacterial count					Eradication rate
		day 0	day 1	day 3	day 7	day 14	
L	<i>S. pneumoniae</i>	3+		(-)	(-)		90.9% (10/11)
	<i>H. influenzae</i>	+	(-)	(-)	(-)		
	<i>H. influenzae</i>	3+		(-)	(-)	(-)	
	<i>H. influenzae</i>	3+		(-)	(-)	(-)	
	<i>H. influenzae</i> (0.10)	3+	(-)	(-)	(-)	(-)	
	<i>H. influenzae</i> (0.39)	5×10 ⁶	(-)	(-)	(-)		
	<i>H. influenzae</i> (0.10)	4×10 ⁶	(-)	(-)	(-)	(-)	
	<i>M. catarrhalis</i> (1.56)	3×10 ⁶	(-)	2×10 ⁶	1×10 ⁶	(-)	
	<i>M. catarrhalis</i> (3.13)	4×10 ⁷		2×10 ⁶	2×10 ⁶		
	<i>S. pneumoniae</i>	3×10 ⁶	(-)	(-)	(-)	(-)	
H	<i>H. influenzae</i>	1×10 ⁶	(-)	(-)	(-)	(-)	100% (8/8)
	<i>S. pneumoniae</i>	2×10 ⁷		(-)	(-)		
	<i>S. pneumoniae</i> (0.05)	1×10 ⁶		(-)	(-)		
	<i>Enterococcus</i> sp.	3+	(-)	(-)	(-)	(-)	
	<i>H. influenzae</i>	2+		(-)	(-)	(-)	
	<i>H. influenzae</i> (0.05)	2+		(-)	(-)	(-)	
	<i>H. influenzae</i>	7×10 ⁶		(-)	(-)	(-)	
	<i>H. influenzae</i> (0.10)	3×10 ⁶	(-)	(-)	(-)	(-)	
C	<i>M. catarrhalis</i> (0.20)	1×10 ⁶	6×10 ⁵	(-)	(-)		90.0% (9/10)
	<i>S. pneumoniae</i> (0.05)	1×10 ⁷	3×10 ⁷	1×10 ⁶	1×10 ⁷		
	<i>S. pneumoniae</i> (0.1)	9×10 ⁶	(-)	(-)	(-)		
	<i>H. influenzae</i> (0.05)	3+	(-)	(-)	(-)	(-)	
	<i>H. influenzae</i>	1×10 ⁶	(-)		(-)		
	<i>H. influenzae</i> (0.20)	1.4×10 ⁶	(-)	(-)	(-)	(-)	
	<i>M. catarrhalis</i>	7×10 ⁷		(-)	(-)	(-)	
	<i>M. catarrhalis</i>	3×10 ⁶	(-)		(-)	(-)	
	<i>M. catarrhalis</i>	1×10 ⁷	(-)	(-)	(-)		
	<i>S. pneumoniae</i>	2×10 ⁶	(-)	(-)	(-)	(-)	
<i>H. influenzae</i>	6×10 ⁷	(-)	(-)	(-)	(-)		

L: 1 g/day of ceftazidime

H: 2 g/day of ceftazidime

C: 2 g/day of ceftazidime

⊃: Polymicrobial infection

4) 有用性

投与群別の有用性を示した (Table 7)。「きわめて有用」と「有用」をあわせた有用率はL群91.7% (11/12), H群100% (12/12), C群83.3% (10/12)であった。また、「きわめて有用」と判定された症例はL群5例, H群4例, C群1例で, その割合はL群41.7% (5/12), H群33.3% (4/12), C群8.3% (1/12)であった。

5) 試験薬剤の有用性に関する判定

目標症例数に達した3グループでいずれも有用性ありと判定され, 第III相比較試験に進んでも差し支えないと結論された。

III. 考 察

武田薬品工業株式会社で開発中の注射用セフェム系抗生物質CZOPの呼吸器感染症に対する至適用量を検索する目的で, CAZを対照薬として用量設定試験を実施した。本試験の特徴は, ごく少数の症例について起炎菌の消長を含め臨床経過を経時的かつ詳細に観

Table 6. Adverse reactions and abnormal findings

		Treatment group		
		L	H	C
No. of cases		13	14	13
Adverse reaction	eruption	1		
	fever		1	
Total (%)		1 (7.7)	1 (7.1)	0
Abnormal finding	WBC ↓		1	
	Eos. ↑	1	1	1
	Eos. ↑ Neu. ↓			1
	GPT ↑	1		
	GOT ↑ GPT ↑	1		1
	LDH ↑		1	
Total (%)		3 (23.1)	3 (21.4)	3 (23.1)

L: 1 g/day of cefozopran

H: 2 g/day of cefozopran

C: 2 g/day of ceftazidime

Neu: Neutrophilic leukocyte

察することによって薬剤を評価することにある。そのため、背景が可能な限り均一で臨床像のよく似た症例を対象として選択することが第一の必要条件であり、器質的な変化により薬物の病巣への到達が妨げられるなど、薬効とは必ずしも直接的なかわりをもたない要素によって試験成績が左右されるような症例の混入を避ける必要があった。

呼吸器感染症の中でも慢性気道感染症はその基礎に器質的な病変を有する難治性の疾患群であるため上記の目的には必ずしもそぐわないが、一方、喀痰の喀出により起炎菌の検出される確率が比較的高く、菌の経

時的な追跡が可能である。そこで今回の試験では、慢性気道感染症の中でも複雑な基礎疾患や合併症を持たない中等度の慢性気管支炎の急性増悪例を対象とすることとした。また、臨床像を明確にするため、膿性または粘膿性痰の喀出が認められること、CRPが1+以上であること、1日の最高体温が37°C以上であること、白血球数が8,000/mm³以上であること、年齢が20歳以上80歳以下であることなどの条件をできるだけ満たす対象を選択した。*P. aeruginosa*を起炎菌とする症例については、一般に肺胞気道系の器質的な変化が高度で、それ自体難治性の症例が多いことから、少数例を対象とした薬効評価の比較試験の対象としてはふさわしくないとの判断の結果、有効性・有用性評価の対象から除外した。

有効性・有用性の評価対象例36例の中には、年齢が81歳以上の症例がL群に4例いたが、いずれもADL (activity of daily living) に関しては問題がなかった。また、治験開始直前の体温37°C未満の症例がH群に3例、L群、C群にそれぞれ5例、粘性痰の喀出のみが認められた症例がH群に1例、白血球数8,000/mm³未満の症例がL群、H群それぞれに4例、C群に5例、CRP (-)の症例がL群、C群にそれぞれ2例存在した。これらの症例は他の所見で対象条件を十分満たしているもので、当初の約束である「できるだけ対象条件を満たす」という意図に反するものではないとの判断から採用が決定されたものであり、対象選択の上では問題ないものと考えられよう。

重症度が軽度と判定されたL群の1例は、*Haemophilus influenzae*起炎菌とし、膿性痰の喀出が認められ、重症の結節性動脈周囲炎が合併していた症例で、有効性・有用性評価対象例として採用された。

臨床効果はL群、H群ともに91.7% (11/12)の有効率でC群では83.3% (10/12)であった。臨床効果

Table 7. Utility

Treatment group	Utility				Utility rate
	markedly useful	useful	slightly useful	useless	
L	5	6		1	91.7% (11/12)
H	4	8			100 % (12/12)
C	1	9	1	1	83.3% (10/12)

L: 1 g/day of cefozopran

H: 2 g/day of cefozopran

C: 2 g/day of ceftazidime

が評価された36例のうち、4例がやや有効または無効と判定された。以下これら無効例およびやや有効例について述べてみたい。

第1グループのC群の無効例は、直前まで cefotiam が投与 (4g/日) されていたが無効と判定され、本試験薬の投与が開始された症例であった。投与開始日 38.4°Cの発熱が翌朝には37.6°Cに下熱したものの、その日の夕刻には再び38.6°C、2日後朝には39.4°Cの発熱を見たため、薬剤が imipenem と minocycline に変更された。起炎菌は同定されず、基礎疾患に気管支拡張症を有していた。

第2グループのC群のやや有効例は、11日間の投与で、発熱、喀痰量、喀痰性状、胸部ラ音が改善されたが、改善の程度が不十分と判断された症例であった。起炎菌は同定され得なかった。

第3グループのH群のやや有効例は、投与3日後の判定では解熱、白血球数の減少、CRP値の改善などがみられ、この時点で有効と判定されたが、6日後に再び発熱が認められた。また、その他の炎症所見の再燃もみられ、7日後および14日後の判定ではやや有効と判定された。起炎菌は同定され得なかった。

第4グループのL群の無効例は、直前までペネム系試験薬 SY-5555 が投与されていたが無効と判定され、本試験の投与が開始された症例であった。起炎菌は *M. catarrhalis* で、投与薬剤に対する MIC は 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であった。本症例では肺循環の部分障害のため薬剤の喀痰への移行性が悪く (0.6 $\mu\text{g/ml}$)、菌は投与開始4日後から7日後にかけて連日の検査でも検出され続け、臨床症状の改善もみられなかった。薬剤は7日間の投与で中止された。なお、本症例は基礎疾患に慢性副鼻腔炎を有していた。

今回の試験では、試験薬剤投与終了時の効果判定に加え、症状の改善の速さを検討する目的で投与開始3日後および7日後についても臨床効果が判定された。その結果、H群では3日後判定ですでに91.7% (11/12) の有効率に達しており、14日後判定の成績と変化がなかった。L群の3日後判定、14日後判定の有効率はそれぞれ75.0% (9/12)、91.7% (11/12)、C群では50.0% (6/12)、83.3% (10/12) であり、CZOP 1日2g投与により早期に症状の改善を達成し得ることが示唆された。もちろん、このような経時的判定の比較は対象群の背景が比較的揃っている場合においてのみ可能なことであり、この結果がただちに広範な背景を有する第III相比較試験や一般の臨床成績に必ずしも結びつくとは限らない。

さて、細菌学的検査では、36例中27例で起炎菌が

同定され、有効性評価対象例の75.0%について起炎菌が明らかにされた。近年実施された他剤の慢性気道感染症を対象とした試験¹⁻⁶⁾では46.5~64.7%の症例で起炎菌が明らかにされており、本試験における起炎菌の検出率は高いと言えることができる。この27例での有効率をみるとL群90.0% (9/10)、H群100% (8/8)、C群100% (9/9) であった。また、本試験では従来行われていた投与前、3日、7日、14日後の菌検査に加え、1日後にも菌検査を実施することとした。その結果、菌検査が投与1日後に実施されなかった例はL群4例、H群5例、C群1例で、L群、H群の未実施例がC群の未実施例より多かったが、L群、H群で1日後菌検査が実施されなかった9例全例で3日後の菌検査が実施されていた。投与3日後の菌消失率はL群81.8% (9/11)、H群では全株消失 (8/8)、C群90.0% (9/10) で、この結果は本試験におけるH群での3日後の高い臨床効果を裏付ける成績とも考えられた。

薬剤投与終了後も存続した菌のうち、L群の *M. catarrhalis* は、CZOP に対する MIC が 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であったが、前述したように薬剤の喀痰中濃度が有効濃度に達しなかったため、消失しなかったものと考えられる。

有用性は随伴症状、臨床検査値異常に重篤なものが認められなかったため、有効性を反映した成績となった。H群では、全例できわめて有用または有用と判定されたため有用率が100%となり、臨床効果の有効率91.7%を上回っていた。H群の有用率がある有効率を上回った理由は、本群のやや有効例1例が有用と判定されたためであり、その理由は本症例では同時に腸閉塞を併発しており、もし合併症を感染と併発していなければ投与3日までの改善の経過からみて有効であったと考えられる症例で、有用性判定では有用と判定された。起炎菌についてはすでに述べた。

以上、呼吸器感染症に対する CZOP の至適用量をすでに有用性の確立している CAZ を対照薬として検討した結果、L群 (1日1g投与群)、H群 (1日2g投与群) とともに91.7%の高い有効率が示された。投与3日後、7日後、14日後、それぞれの臨床効果を比較すると、H群の3日後の臨床効果がL群に比べてより高かった。また、感受性に差があるものの経時的にみた菌の消失速度もH群の消失速度がより速いことが示唆された。安全性にも両群ともに特に問題となるような知見は認められなかった。これらを総合的に判定した有用性は、H群の全例できわめて有用または有用と判定され、L群でも91.7%と高い有用率を

示した。各グループ毎の有用性についても第1および第2グループのC群にやや有用または有用性なしと判定された例が各1例、第4グループのL群に有用性なしと判定された例が1例存在したが、H群は全施設ですべて有用以上の評価を受けた。これらの成績から、本試験で対象としたような慢性気管支炎に対するCZOPの用量は1日1gで十分と考えられたが、さらに対象条件を拡大した場合は、効果の迅速性などの点を加えて1日2gにより、より確かな臨床効果の得られることも示唆された。この成績は、対照薬のCAZと比較してもまったく遜色はない。本試験で得られた臨床効果と効果発現の時期、迅速な細菌学的効果などを勘案すれば、本剤のよりよい特徴を把握するためには、CZOP 1日2g(分2)の投与による第III相比較試験を実施することが妥当と考えられた。

文 献

1) Nakao M, et. al.: Antibacterial properties of

SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 29: 509~518, 1992

2) Iwahi T, et. al.: In vitro and in vivo activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1358~1366, 1992

3) 松本文夫, 他: 慢性気管支炎に対するcefetamet pivoxilの臨床用量設定試験. *Chemotherapy* 38 (s-1): 198~209, 1990

4) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対するFleroxacinの用量比較試験. *Chemotherapy* 38 (S-2): 454~471, 1990

5) 副島林道, 他: 慢性気道感染症に対するsparfloxacin (SPFX)の臨床用量設定試験. *Chemotherapy* 39 (S-4): 385~404, 1991

6) 原 耕平, 他: Cefclidin (CFCL)の慢性気道感染症に対する用量比較試験成績. *Chemotherapy* 40: 1057~1076, 1992

Dose-finding study of cefozopran for chronic respiratory tract infection

Hiroyuki Kobayashi and Shin Kawai

First Department of Internal Medicine, Kyourin University School of Medicine,
6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181, Japan

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa

Nara Medical University School of Medicine

Rinzo Soejima, Yoshihito Niki and Masaru Sumi

Division of Respiratory Disease, Kawasaki Medical School

Toshiharu Matsushima, Masayasu Kawanishi and Makoto Kimura

Department of Internal Medicine, Kawasaki Hospital

(affiliated with Kawasaki Medical School)

Makoto Ishida and Yoshihisa Matsumura

Department of Internal Medicine, Kurashiki Central Hospital

Hirofumi Adachi and Kuninori Tsukiyama

Department of Internal Medicine, Nagano Hospital

Osamu Moriya

Department of Internal Medicine, Osaka Hospital

(affiliated with Osaka Office of the Society for Prevention of Tuberculosis)

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga
and Mitsuo Kaku

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University

Kohichi Watanabe

Department of Internal Medicine, Center for Adult Disease,
Nagasaki Municipal Hospital

Seishin Nakano, Naomi Ito and Kazuo Sasayama

Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Citizens' Hospital

Toshiaki Hayashi

Department of Internal Medicine, Nagasaki Atomic Bomb Memorial Hospital

Masato Yatsugi and Kiyoyasu Fukushima

Department of Internal Medicine, Center for Adult Disease,
Nagasaki Prefectural Tarami Hospital

Tohru Fujino and Kenichi Tanaka

Department of Internal Medicine, Nagasaki Prefectural Shimabara Onsen Hospital

Sadahiro Asai, Hisashi Suyama, Hideo Mashimoto
and Jun Araki

Department of Internal Medicine, Sasebo Municipal General Hospital

Tohru Ishino, Yuhichi Inoue and Masanori Iwamoto

Department of Internal Medicine, Hokushou Central Hospital

Akira Ishizaki and Kenji Kawano

Department of Internal Medicine, Goto Central Hospital

Kohta Kohno

Department of Internal Medicine, Imari Municipal Hospital

Yoshito Tanaka

Department of Internal Medicine, Mitsugi Public Hospital

Takakazu Kitani and Shiro Kusano

Department of Internal Medicine, Kouchi Prefectural Seinan Hospital

Keizo Matsumoto, Tsuyoshi Nagatake, Atsushi Takahashi
and Hidehiko Hirose

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

Hiroshi Tanaka

Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Mikio Taguchi

Department of Internal Medicine, Kawatana Hospital National Sanatorium

Masashi Yamamoto

Department of Internal Medicine, Tagami Hospital

Toshihiro Morito

Department of Internal Medicine, Tagawa Municipal Hospital

Nobuya Ogawa

Department of Pharmacology, Ehime University School of Medicine

A dose-finding study was conducted to determine the optimal effective dosage of a cephem antibiotic, cefozopran (CZOP), administered for chronic respiratory tract infections, using acutely progressing cases as the study subjects. The daily dosage was set at 1 g of the study drug given in 2 divided doses (Group L) and 2 g given in 2 divided doses (Group H). This was contrasted with a daily dosage of 2 g of ceftazidime (CAZ) given in 2 divided doses as a control drug (Group C). The results of the study are summarized below.

1) Clinical efficacy: One case was judged to be "poor" and another case was designated "fair" in Group L and Group H. Group C also showed these results in 2 cases. The efficacy rate was 91.7% (11 cases of 12) for both Groups L and H, and 83.3% (10/12) for Control Group C.

2) Bacteriological effect: All of the 8 causative organisms completely disappeared in Group H, while the eradication rate was 90.9% (10/11) for Group L and 90.0% (9/10) for Group C.

3) Safety: As for side effects, one case in Group L developed rash, and fever was noted in one case in Group H. The appearance rate of abnormal laboratory findings was 23.1% (3/13) for Group L, 21.4% (3/14) for Group H, and 23.1% (3/13) for Group C. However, none of the symptoms or diagnose was serious.

4) Utility: Utility was rated to be 91.7% (11/12) for Group L, 100% (12/12) for Group H, and 83.3% (10/12) for Group C.

Based on the above findings, the authors judged that the optimal daily dose is 1–2 g of cefozopran (in 2 divided doses) and thought it appropriate to conduct the Phase III Comparative Study using a daily dose of 2 g (in 2 divided doses) of cefozopran to examine its effectiveness in respiratory tract infections.