

DQ-2556 の内科領域感染症に関する臨床評価

島田 馨^{#1}・後藤 元・岡 慎一
佐野 靖之・宮本 康文・稻松 孝思

東京大学医科学研究所感染免疫内科*および協力施設

小林 宏行^{#2, #3}・武田 博明・酒 寄 享
杏林大学医学部第一内科

齋 藤 玲^{#3}・中山 一朗・富澤磨須美
北海道大学医療技術短期大学部および協力施設

平 賀 洋 明・大 道 光 秀
札幌鉄道病院呼吸器内科

田 村 昌 士・小 西 一 樹
岩手医科大学第三内科

大泉耕太郎¹⁾・本宮 雅吉・渡 辺 彰
中村 俊夫・富樫 秀生

東北大学抗酸菌病研究所内科および協力施設

¹⁾ 現: 久留米大学医学部第一内科

嶋田甚五郎²⁾・柴 孝 也・吉田 正樹・酒 井 紀
東京慈恵会医科大学第二内科

²⁾ 現: 聖マリアンナ医科大学微生物学教室

谷 本 普 一・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

清 水 喜 八 郎・戸 塚 恭 一
東京女子医科大学内科

大 久 保 隆 男・池 田 大 忠
横浜市立大学医学部第一内科

小 田 切 繁 樹

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

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

青 木 信 樹
信楽園病院内科

荒 川 正 昭・和 田 光 一
新潟大学医学部第二内科

* 東京都港区白金台 4-6-1

武内 俊彦・林 嘉光・山本 和英・花木 英和
加藤 政仁・近藤 芳正・宇佐美郁治・黒木 秀明
名古屋市立大学医学部第一内科および協力施設

山本 俊幸・鈴木 幹三・足立 暁・松浦 徹
名古屋市厚生院附属病院内科

三木 文雄^{#3}
多根病院内科

佐々木 孝夫・杉本 勇二
鳥取大学医学部第三内科

副島 林造^{#3}・角 優・二木 芳人・日野 二郎
川崎医科大学呼吸器内科および協力施設

山木戸 道郎・長谷川 健司
広島大学医学部第二内科

原 耕平^{#3}・河野 茂・古賀 宏延
道津 安正・宮崎 幸重・渡辺 講一
長崎大学医学部第二内科および協力施設

松本 慶蔵^{#3}・力富 直人・田口 幹雄
長崎大学熱帯医学研究所内科および協力施設

那 須 勝・後藤 陽一郎
大分医科大学第二内科

斎藤 厚・重野 芳輝・伊良部勇栄
普久原 浩・稲留 潤
琉球大学医学部第一内科および協力施設

山口 惠三^{#4}
東邦大学医学部微生物学教室

小川 暢也^{#5}
愛媛大学医学部薬理学教室

賀来 満夫・菅原 和行
長崎大学医学部附属病院検査部^{#6}

出口 浩一
東京総合臨床検査センター研究部^{#7}

^{#1}執筆者, ^{#2}治験総括医師, ^{#3}用量検討試験小委員会委員,

^{#4}用量検討試験細菌検査結果共同判定者, ^{#5}用量検討試験コントローラー,

^{#6}用量検討試験細菌集中検査施設, ^{#7}一般臨床試験細菌集中検査施設

(平成5年3月8日受付・平成5年5月17日受理)

新規セフェム系抗生物質 DQ-2556 の内科領域感染症における臨床の有用性を検討するとともに肺炎に対する至適用量を検討した。

1. 一般臨床試験

DQ-2556 1回 0.5 g および 1.0 g, 1日 2回投与を中心に検討した。下気道感染症に対する有効率(有効以上の比率)は, 肺炎 76.5% (26/34), 慢性呼吸器疾患二次感染 7/9, 気管支拡張症(感染時) 6/7 で, 全体では 78.0% (46/59) であった。1日投与量別有効率は 0.5 g 1日 2回投与が 73.7% (14/19), 1.0 g 1日 2回投与が 83.3% (30/36), であった。起炎菌消失率(陰性化および菌交代の比率)は, 単数菌感染症例 86.4% (19/22), 複数菌感染症例 4/6, 全体で 82.1% (23/28) であった。*Staphylococcus aureus* の消失率は 5/9, *Streptococcus pneumoniae* 5 株, *Haemophilus influenzae* 8 株および *Moraxella catarrhalis* 4 株は全株消失した。尿路感染症は 3 例が解析対象で, 全例で菌が陰性化し有効以上であった。副作用は発疹, 胸部苦悶感, 下痢各 1 例で, いずれも 1 回投与量 1.0 g の症例であった(発現率 3.9%)。臨床検査値異常変動は, 0.5 g 1日 2回投与および 1.0 g 1日 2回投与の発現率がそれぞれ 8.3% (2/24) および 23.9% (11/46) であり, 肝機能異常が主なものであった。

2. 用量検討試験

対象疾患を肺炎とし, DQ-2556 0.5 g 1日 2回 (DQ-1.0 群) および 1.0 g 1日 2回 (DQ-2.0 群) の 2 用量と対照薬 ceftazidime (CAZ) 1.0 g 1日 2回の臨床効果を比較した。DQ-1.0 群, DQ-2.0 群および CAZ 群の有効率は, それぞれ 94.4% (17/18), 82.4% (14/17) および 94.4% (17/18) であり, 3 群間に有意差は認められなかった。起炎菌消失率は, DQ-1.0 群 8/8, DQ-2.0 群 8/8, CAZ 群 5/6 で, 3 群間に有意差はみられなかった。副作用は, 発熱・発疹が DQ-2.0 群の 1 例でみられたのみであった。臨床検査値異常変動の発現率は, DQ-1.0 群 13.6% (3/22), DQ-2.0 群 30.0% (6/20), CAZ 群 28.6% (6/21) であり, 3 群間に有意差が認められなかったが, DQ-1.0 群が他 2 群に比べ低かった。主な異常変動は, 肝機能検査項目にみられた。有用性についても 3 群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から, DQ-2556 は肺炎をはじめとする下気道感染症に対し有用であり, 肺炎に対しては 0.5 g 1日 2回投与で十分な臨床効果が期待できると考えられた。また, DQ-2556 の安全性は CAZ とほぼ同程度であると推測されたが, 今後症例数を増やすことによってより明らかにしていく必要がある。

Key words: DQ-2556, 注射用セフェム系抗生物質, 内科領域感染症, 一般臨床試験, 用量検討試験

DQ-2556 は第一製薬㈱で創製された注射用セフェム系抗生物質である。本剤は cefotaxime, cefmenoxime などと同様 α -methoxyiminoaminothiazol 誘導体に属し, セファロsporin 骨格の 3 位に oxazolyl-pyridium 基を置換し, この 3 位置換基と 4 位の carboxyl 基との間に betaine 構造を有している¹⁾。

本剤は, *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルおよび強い殺菌力を示す^{2),3)}。

また, 本剤は健康人に単回静注した時 2 時間弱の血中半減期 (β 相) を示し, 未変化体のまま 80% 以上が尿中に排泄された⁴⁾。前臨床試験の結果, 肺および気管などの気道系組織への移行は良好であった [第一製薬㈱未発表データ]。

前臨床試験だけでなく第一相臨床試験においても危惧すべき副作用および臨床検査値異常変動は認められなかつ

た⁴⁾。

以上の成績から, 本剤の呼吸器感染症に対する有用性が期待され, 今回, 我々は本剤の呼吸器感染症に対する二重盲検比較試験を実施するに先立ち, 至適用量の検索および臨床的特性の検討を目的として, 下記に示した全国 40 の臨床研究施設において, 一般臨床試験および ceftazidime (CAZ) を対照とした無作為割付けによる用量検討試験を実施したのでその成績を報告する。なお, これらの試験は第二相臨床試験として実施した。

札幌鉄道病院第一内科**, 札幌社会保険総合病院内科**, 札幌鉄道病院呼吸器内科**, 岩手医科大学第三内科**, 東北大学抗酸菌病研究所内科**, 聖マリアンナ医科大学西部病院呼吸器内科*, 杏林大学医学部第一内科**, 東京大学医科学研究所感染免疫内科**, 東京都老人医療センター感染症科*, 同愛記念病院アレルギー呼吸器科**, 東京慈恵会医科大学第二内科*, 東京慈恵会医科大学第四内科*, 東京女子医科大学内科*, 虎の門病院呼

吸器科**、横浜市立大学医学部第一内科**、神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科*、神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科**、新潟大学医学部第二内科**、信楽園病院内科***、名古屋市立大学医学部第一内科**、名古屋市立東市民病院第四内科**、NTT 東海総合病院内科**、国立療養所恵那病院第二内科**、旭労災病院呼吸器内科**、名古屋市厚生院附属病院内科*、多根病院内科***、川崎医科大学呼吸器内科***、鳥取大学医学部第三内科**、広島大学医学部第二内科**、長崎大学医学部第二内科***、松浦市民病院内科***、諫早総合病院内科***、長崎市立病院成人病センター内科**、長崎大学熱帯医学研究所内科***、国立療養所川棚病院呼吸器科***、大分医科大学第二内科*、琉球大学医学部第一内科*、沖縄第一病院内科*、国立療養所沖縄病院呼吸器科*、沖縄メディカル病院内科*。

以上、一般臨床試験参加施設および用量検討試験参加施設をそれぞれ(*)および(**)で示した。

I. 対象と方法

1. 対象

1) 一般臨床試験

一般臨床試験においては1989年2月から1990年1月の間および1990年9月から1992年2月の間に全国23施設を受診した呼吸器感染症を中心とする内科領域感染症患者を対象とした。年齢は16歳以上とし、入院患者とした。

2) 用量検討試験

用量検討試験においては、1990年9月から1991年11月の間に全国28施設に入院した中等症以下の細菌性肺炎患者を対象とした。なお、少数例の比較による臨床用量の検討を可能とするため、対象症例の病態をより均一にすることを考慮し、発熱、膿性痰喀出、白血球増多、明らかな肺炎像を示す胸部X線像が得られることなどの条件を満たす症例とした。患者年齢は、原則として16歳以上70歳以下とした。

3) 除外規定

以下のいずれかに該当する患者は原則として対象から除外した。

- ① 重篤な基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の評価が困難な症例
- ② 高度の心、肝あるいは腎機能障害のある症例
- ③ フロセミドなどの利尿剤の併用を必要とする症例
- ④ β -ラクタム系抗生物質にアレルギー既往のある症例
- ⑤ 試験薬剤に即時型皮内反応陽性の症例
- ⑥ 試験薬剤投与開始前に抗菌化学療法が施行さ

れ、すでに症状が改善しつつある症例

⑦ 真菌など、試験薬剤非感受性の菌種による感染であることが明らかで、効果が期待し難い症例

⑧ 妊婦、妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人

⑨ その他、主治医が不適当と判断した症例

なお、用量検討試験においては評価をより厳密に行う目的で、⑩重症感染症で予後不良と思われる症例および⑪試験薬剤投与開始前1週間以内に β -ラクタム系抗生物質が投与されている症例を上記除外規定に追加した。

4) 患者の同意

試験薬剤投与に先立ち患者またはその代理人など患者に代わって同意をなし得る者に試験薬剤の概要および治療の目的・内容などにつき説明し、文書または口頭で治験参加の同意を得た。

2. 試験薬剤

1) 一般臨床試験

一般臨床試験においては注射用DQ-2556 0.5g(力価)/バイアルおよび1.0g(力価)/バイアルを使用した。

2) 用量検討試験

用量検討試験においては注射用DQ-2556 0.5g(力価)/バイアルおよび1.0g(力価)/バイアルさらに対照薬剤として注射用CAZ 1.0g(力価)/バイアルを用いた。なお、CAZは、DQ-2556とほぼ同様の抗菌スペクトルおよび体内動態を示し、肺炎に適応症を有する同系薬剤であり、かつ有用性が確立され汎用されていることから対照薬として選定した。

3. 投与量および投与方法

1) 一般臨床試験

一般臨床試験においては1回1バイアルを100~500mlの生理食塩液、各種糖液あるいは電解質液に溶解し30~60分かけて点滴静注するか、20mlの生理食塩液に溶解しbolus静注した。原則として1日朝夕2回3~14日間連続投与とした。

2) 用量検討試験

用量検討試験におけるDQ-2556の投与量は、第一相臨床試験成績および本試験開始までに集積された一般臨床試験成績を評価し、1回0.5gまたは1.0g、いずれも1日2回の2用量を設定した。なお、設定根拠の詳細は、「II.成績2.1)」に述べた。対照薬剤CAZの投与量は臨床常用量の1回1.0g 1日2回とした。試験薬剤はいずれも100~200mlの生理食塩液、各種糖液あるいは電解質液に溶解し、1日朝夕の2回、原則として7~14日間連日30~60分かけて点

滴静注することとした。投与薬剤および投与量については、主治医が対象患者条件に適合していることを確認した後、患者選定順に割付番号の若い封筒を選び、封筒内記載の投与指示に従うこととした（封筒法）。なお、主治医は、下記の場合投与を中止できることとした。

- ① 治療目的が達成されたと判断した場合
- ② 随伴症状が発現あるいは臨床試験値が悪化し、投与継続が好ましくないと判断した場合
- ③ 試験薬剤を3日分投与した後、効果が期待されないと判断した場合
- ④ 患者またはその代理人など患者に代わって同意をなし得る者より投与中止の申し出があった場合

⑤ その他、主治医が投与中止の必要を認めた場合
試験薬剤は1症例分として28バイアルを1箱に収め、包装上識別不能の状態に密封した。12症例分を1組とし、DQ-2556 0.5g（力価）/バイアル（DQ-1.0群）、DQ-2556 1.0g（力価）/バイアル（DQ-2.0群）およびCAZ 1.0g（力価）/バイアル（CAZ群）の各群が4症例となるようにコントローラーが無作為に割付けた。割付後、コントローラーが無作為に抽出したサンプルについて、星薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）で本試験開始前の含量試験などの製剤試験を実施した。なお、コントローラーは、患者選定時における包装上の薬剤識別不能性の保証、薬剤の割り付け、キーコードの保管および開封、キーコード開封後のデータの不変性の保証と解析の指導にあたった。

4. 併用薬剤

試験薬剤投与中に他の抗菌化学療法剤、副腎皮質ステロイド剤、フロセミドなどの利尿剤は併用しないこととし、消炎酵素剤、下剤剤、 γ -グロブリン製剤も原則として併用を禁止した。

5. 症状、所見の観察および臨床検査

試験薬剤投与前・中・後を通じて、有効性および安全性の評価のため、以下の項目につき観察および検査を実施した。

1) 患者背景

抗菌化学療法および予後に影響をおよぼすと考えられる基礎疾患、合併症あるいは関連ある既往歴などを調査し、調査表に記録した。

2) 自覚症状

以下の項目を原則として毎日観察し調査表に記録することとした。

- ① 体温: 原則として1日4回測定し、下熱後は1日2回でも可とした。
- ② 咳嗽: 2+（睡眠が障害される程度）、+、-の3

段階にて評価した。

③ 喀痰量: 1日総量を測定した。

④ 喀痰性状: 膿性（P）、粘膿性（PM）、粘性（M）の3段階に分類した。

⑤ 呼吸困難: 2+（起座呼吸程度）、+、-の3段階にて評価した。

⑥ 胸痛、チアノーゼ、脱水症状は有（+）、無（-）にて評価した。

⑦ 胸部ラ音: 2+、+、-の3段階にて評価した。

3) 随伴症状

試験薬剤投与開始後に発現した随伴症状につき、その症状、程度、発現日、処置、経過、試験薬剤との因果関係などについて可能な限り詳細に調査表に記録した。試験薬剤との因果関係については、「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段階で判定した。

4) 臨床検査

胸部X線撮影（呼吸器感染症の場合のみ）、CRPおよび赤沈の測定、血液学的検査（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分類など）、肝機能検査（GOT、GPT、ALPなど）、腎機能検査（BUN、Cr）、尿検査（糖、蛋白など）および血清電解質測定を原則として試験薬剤投与開始前、7日後および14日後（または中止時）に実施することとした。ただし、用量検討試験においては胸部X線撮影、CRP、赤沈、白血球数および白血球分類の測定を3日後にも実施することとした。マイコプラズマ抗体価、寒冷凝集反応、クラミジア抗体価については投与開始前および14日後（または中止時）に測定することとした。投与開始後に臨床的に有意な検査値の悪化を認めた場合、試験薬剤との因果関係について、「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段階で判定した。

5) 細菌学的検査

試験薬剤投与開始前、3日後、7日後および14日後（または中止時）に喀痰培養による菌検索を各施設の方法に従い実施し、その消長を観察した。なお、用量検討試験においては1日後にも菌検索を実施することとし、あわせて喀痰抹標本をグラム染色し起炎菌推定の参考とした。起炎菌および交代菌については、集中細菌検査機関〔一般臨床試験: 第一製薬(株)中央研究所および東京総合臨床検査センター研究部、用量検討試験: 長崎大学医学部附属病院検査部〕に送付し、菌種の再同定およびMICの測定に供した。MICは日本化学療法学会MIC測定標準法⁵⁾に従いDQ-2556とCAZ

について測定した。

6. 効果測定

試験終了後（用量検討試験においては開鍵前）に、主治医が各施設の判定基準に従い次の判定を実施した。感染症重症度は試験薬剤投与開始前の臨床症状および検査所見より「重症」、「中等症」、「軽症」の3段階に臨床効果は臨床症状、検査所見の推移および起炎菌の消長をもとに「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階に判定した。細菌学的効果は、起炎菌の消長および喀痰の推移をもとに「陰性化」、「減少または一部消失」、「不変」、「菌交代」の4段階に判定した。副作用は、発現した随伴症状のうち試験薬剤との因果関係が「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」と判定された症状とした。臨床検査値異常変動は、主治医が試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」と判定した検査値悪化のうち日本化学療法学会臨床検査値異常判定基準⁶⁾に合致する変動とした。有用性は臨床効果および安全性を総合的に勘案し、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」、「好ましくない」の5段階で判定した。

データの固定に際しては、治験総括医師が調査表および胸部X線フィルム（用量検討試験の場合のみ）にもとづいて各症例を検討し、問題点については主治医と協議した。一般臨床試験においては、主治医と協議した結果を最終データとしてまとめた。用量検討試験においては、小委員会が、主治医と協議した結果を含むデータを検討して問題がないことを確認した後、最終的に固定した。なお、用量検討試験の細菌学的効果については、主治医判定をもとに小委員会が検討し最終決定した。

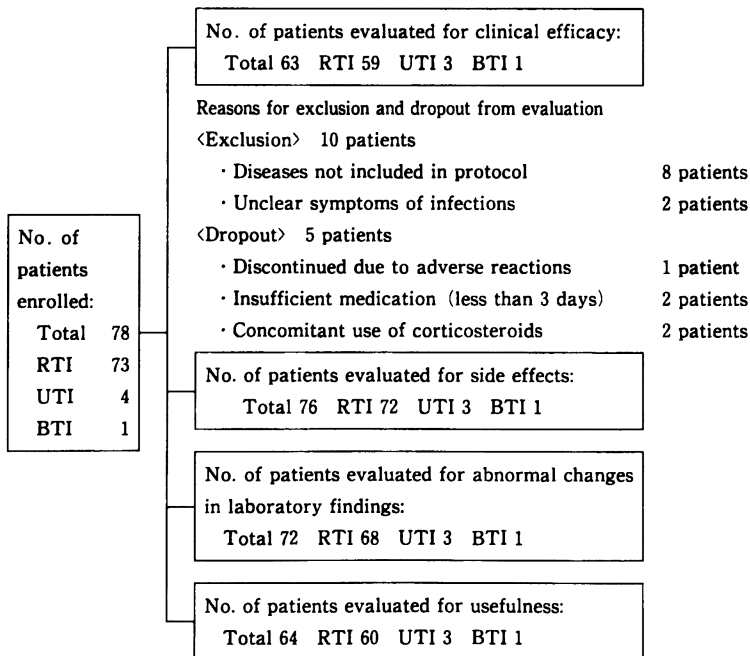
7. 開鍵およびデータ解析

用量検討試験においては、試験終了後、小委員会で症例の取り扱いを決め、症例を固定した後、コントローラが開鍵し、データの解析を実施した。解析には、尺度および分布の特性に応じ χ^2 検定、Kruskal-Wallis検定、Tukeyの多重比較などの手法を用いた。有意水準は両側5%とした。なお、解析は第一製薬株式会社が担当した。

II. 成績

1. 一般臨床試験

1) 症例の構成および患者背景



RTI, respiratory tract infections; UTI, urinary tract infections; BTI, biliary tract infections

Fig. 1. Patients evaluated in open study.

総投与症例数は78例で、除外・脱落となった15例を除いた63例が臨床効果判定対象症例であった(Fig. 1)。除外・脱落症例の内訳は、対象外疾患8例、感染症状不明確2例、投与回数不足2例、ステロイド剤併用2例および副作用による中止1例であった。副作用判定対象症例は76例、臨床検査値異常変動判定対象症例は72例であった。有用性判定対象症例は、臨床効果判定症例に副作用中止症例を加えた64例であった。

臨床効果判定対象症例の患者背景をTables 1~3に示した。年齢は22歳から94歳まで分布し、50歳以上が全体の88.9%を占めていた。男・女はほぼ均等に分布していた。疾患の重症度は、中等症がもっとも多く65.1%を占め、次いで軽症30.2%、重症4.8%の順であった。1日投与量では1.0g 1日2回が39例(61.9%)、0.5g 1日2回が20例(31.7%)、その他4例(6.3%)であった。投与期間は、8~14日間が半数以上の57.1%を占め、6~7日間が25.4%、3~5日間および15日間以上がそれぞれ9.5%および6.3%であり、無効と判断し2日間で投与を中止した症例が1例あった。疾患別内訳は、肺炎・肺化膿症34例、慢性呼吸器疾患二次感染9例、気管支拡張症(感染時)7例を含む下気道感染症59例、尿路感染症3例、胆嚢

炎1例であった。

2) 臨床効果

疾患別臨床効果をTable 4に示した。全疾患では著効7例(11.1%)、有効42例(66.7%)、やや有効8例(12.7%)、無効6例(9.5%)で、有効率(有効以上の比率)は77.8%(49/63)であった。主な疾患

Table 1. Age and sex of patients in open study

Age (yr)	Sex		Total (%)
	male	female	
~29		3	3 (4.8)
30~39	1	1	2 (3.2)
40~49	2		2 (3.2)
50~59	6	4	10 (15.9)
60~69	11	8	19 (30.2)
70~79	9	8	17 (27.0)
80~	5	5	10 (15.9)
Total (%)	34 (54.0)	29 (46.0)	63 (100)

Minimum age: 22 yr

Maximum age: 94 yr

Table 2. Severity of illness of patients in open study

Diagnosis	Severity of illness			Total
	mild	moderate	severe	
Respiratory tract infections	18	38	3	59
Urinary tract infections		3		3
Biliary tract infections	1			1
Total (%)	19 (30.2)	41 (65.1)	3 (4.8)	63 (100)

Table 3. Daily dose and treatment duration in open study

Daily dose ^{a)}	Treatment duration (days)					Total (%)
	2	3~5	6~7	8~14	15~	
0.5 g b.i.d.		2	6	12		20 (31.7)
1.0 g b.i.d.		3	10	22	4	39 (61.9)
2.0 g b.i.d.	1					1 (1.6)
Changed		1		2		3 (4.8)
Total (%)	1 (1.6)	6 (9.5)	16 (25.4)	36 (57.1)	4 (6.3)	63 (100)

^{a)} b.i.d., twice a day.

Table 4. Clinical efficacy in open study

Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) ^{a)}
		excellent	good	fair	poor	
Respiratory tract infections						
Chronic bronchitis	4		3	1		3/4
Bronchiectasis with infection	7	1	5		1	6/7
Secondary infection of chronic respiratory diseases	9	1	6	2		7/9
Pneumonia · lung abscess	34	4	22	3	5	26/34 (76.5)
Diffuse panbronchiolitis	3		2	1		2/3
Others	2		2			2/2
Subtotal	59	6	40	7	6	46/59 (78.0)
(%)	(100)	(10.2)	(67.8)	(11.9)	(10.2)	
Urinary tract infections	3	1	2			3/3
Biliary tract infections ^{b)}	1			1		0/1
Total	63	7	42	8	6	49/63 (77.8)
(%)	(100)	(11.1)	(66.7)	(12.7)	(9.5)	

^{a)} No. of "excellent" and "good" patients/no. of patients evaluated.

^{b)} Cholecystitis.

Table 5. Clinical efficacy classified by daily dose in open study

Diagnosis	Daily dose ^{a)}				Total (%)
	0.5 g b.i.d.	1.0 g b.i.d.	2.0 g b.i.d.	changed	
Respiratory tract infections					
Chronic bronchitis	1/1 ^{b)}	2/3			3/4
Bronchiectasis with infection	3/3	3/3		0/1	6/7
Secondary infection of chronic respiratory disease	4/5	3/4			7/9
Pneumonia · lung abscess	5/8	19/23	0/1	2/2	26/34 (76.5)
Diffuse panbronchiolitis	0/1	2/2			2/3
Others	1/1	1/1			2/2
Subtotal	14/19	30/36	0/1	2/3	46/59 (78.0)
(%)	(73.7)	(83.3)			
Urinary tract infections	1/1	2/2			3/3
Biliary tract infections ^{c)}		0/1			0/1
Total	15/20	32/39	0/1	2/3	49/63 (77.8)
(%)	(75.0)	(82.1)			

^{a)} b.i.d., twice a day.

^{b)} Efficacy rate: no. of "excellent" and "good" patients/no. of patients evaluated.

^{c)} Cholecystitis.

別有効率は、肺炎 76.5% (26/34), 慢性呼吸器疾患 二次感染 7/9, 気管支拡張症 (感染時) 6/7 であり、下気道感染症全体では 78.0% (46/59) であった。なお、尿路感染症例に対する効果は 3 例全例有効以上であり、胆嚢炎の 1 例はやや有効であった。

下気道感染症における 1 日投与量別有効率は、0.5 g 1 日 2 回投与が 73.7% (14/19), 1.0 g 1 日 2 回投与が 83.3% (30/36) であった (Table 5)。起炎菌別有効率 (Table 6) は、単数菌感染 84.0% (21/25)、複数菌感染 5/6 であり、全体で 83.9% (26/31) であった。単数菌感染のうちグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対する臨床効果は、それぞれ 7/9 および 87.5% (14/16) であった。

3) 細菌学的効果

下気道感染症における起炎菌別細菌学的効果を Table 7 に示した。単数細菌感染症例における消失率

(陰性化および菌交代の比率) は 86.4% (19/22)、複数菌感染症例では 4/6、全体で 82.1% (23/28) であった。単数菌感染のうちグラム陽性菌分離症例に対する消失率は 5/8 であり、*Streptococcus pneumoniae* 単独感染 4 例は全例菌陰性となったが、*S. aureus* 単独感染の場合は 4 例中 1 例で消失 (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* に菌交代) が認められたのみであった。グラム陰性菌単数菌感染 14 例においては全例で消失 (菌交代 2 例) が認められ、起炎菌内訳は *Moraxella catarrhalis* 4 例, *Haemophilus influenzae* 6 例, *Klebsiella pneumoniae* 2 例 (1 例 *S. aureus* に菌交代), *Klebsiella oxytoca* (*E. faecalis* に菌交代), および *P. aeruginosa* 各 1 例であった。複数菌感染は 6 例中 4 例が陰性化した。これら複数菌感染のうち *S. aureus* が起炎菌であった症例は 5 例であり、このうち本菌種の消失が認められたのは 4 例であ

Table 6. Clinical efficacy on respiratory tract infections classified by causative organisms in open study

Causative organisms ^{a)}	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate ^{b)} (%)
		excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infections						
GPB						
<i>S. aureus</i>	4		2		2	2/4
<i>S. pneumoniae</i>	5	1	4			5/5
GNB						
<i>M. catarrhalis</i>	4		4			4/4
<i>H. influenzae</i>	7	1	5	1		6/7
<i>K. pneumoniae</i>	3		2	1		2/3
<i>K. oxytoca</i>	1		1			1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1		1			1/1
Subtotal	25	2	19	2	2	21/25 (84.0)
Polymicrobial infections						
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1		1			1/1
<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1				1	0/1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1		1			1/1
<i>S. aureus</i> + <i>Staphylococcus</i> sp. + GPB	1		1			1/1
<i>S. aureus</i> + β - <i>Streptococcus</i> + <i>E. coli</i> + <i>K. oxytoca</i>	1		1			1/1
Subtotal	6	1	4		1	5/6
Total	31	3	23	2	3	26/31 (83.9)

^{a)} GPB, gram positive bacteria; GNB, gram negative bacteria.

^{b)} No. of "excellent" and "good" patients / no. of patients evaluated.

Table 7. Bacteriological efficacy on respiratory tract infections in open study

Causative organisms ^{a)}	No of patients	Bacteriological efficacy					Eradication rate ^{b)} (%)
		eliminated	decreased	partially eliminated	unchanged	replaced	
Monomicrobial infection							
GPB							
<i>S. aureus</i>	4		2		1	1	1/4
<i>S. pneumoniae</i>	4	4					4/4
GNB							
<i>M. catarrhalis</i>	4	4					4/4
<i>H. influenzae</i>	6	6					6/6
<i>K. pneumoniae</i>	2	1				1	2/2
<i>K. oxytoca</i>	1					1	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	1	1					1/1
Subtotal	22	16	2		1	3	19/22 (86.4)
Polymicrobial infection							
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			1 ^{c)}			0/1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1					1/1
<i>S. aureus</i> + <i>Staphylococcus</i> sp. + GPB	1			1 ^{d)}			0/1
<i>S. aureus</i> + β - <i>Streptococcus</i> + <i>E. coli</i> + <i>K. oxytoca</i>	1	1					1/1
Subtotal	6	4		2			4/6
Total	28	20	2	2	1	3	23/28 (82.1)

^{a)} GPB, gram positive bacteria; GNB, gram negative bacteria.

^{b)} No. of "eliminated" and "replaced" patients /no. of patients evaluated.

^{c)} *P. aeruginosa* persisted.

^{d)} *S. aureus* and GPB persisted.

った。

下気道感染症における起炎菌のうち MIC は 10 株につき測定され、その内容は、*S. aureus* 3 株、MIC 0.78, 12.5 および 50 $\mu\text{g/ml}$ 、*S. pneumoniae* 1 株、MIC 0.006 $\mu\text{g/ml}$ 以下、*H. influenzae* 3 株、MIC 0.05, 0.78 および 0.78 $\mu\text{g/ml}$ 、*K. pneumoniae* 2 株、MIC 0.025 および 0.02 $\mu\text{g/ml}$ 、そして *K. oxytoca* 1 株、MIC 0.013 $\mu\text{g/ml}$ であった。これら起炎菌のうち MIC が 12.5 および 50 $\mu\text{g/ml}$ の *S. aureus* 2 株が存続し、その他 8 株は消失した。

4) 安全性

副作用は、判定対象 76 例中 1 回投与量 1.0 g の 3 例 (3.9%) に認められた (Table 8)。症状の内訳

は、発疹、胸部苦悶感、下痢各 1 例であり、全例において投与が中止された。発疹および胸部苦悶感は、投与中止当日ないしは翌日に消失し、下痢は、投与中止 2 日目に軽快した。

臨床検査値異常変動は判定対象 72 例中 13 例 (18.1%) にみられ、0.5 g 1 日 2 回投与および 1.0 g 1 日 2 回投与の発現率はそれぞれ 8.3% (2/24) および 23.9% (11/46) であった (Table 9)。変動した主な項目は GOT 上昇、GPT 上昇に代表される肝機能異常であり、6 例 (8.3%) に認められ、そのうち 5 例が 1.0 g 1 日 2 回投与群であった。その他の変動項目としては、好中球減少、好酸球増多、プロトロンビン活性化能低下などを含む血液学的検査値異常変動 6 例

Table 8. Side effects in open study

Sex Age (yr)	Dosage ^{a)}	Symptoms	Severity	Day of appearance	Administration of DQ-2556
male 72	1.0 g (1 days)	eruption	moderate	1	withdrawn
female 54	1.0 g b.i.d. (2 days)	angor pectoris	slight	2	withdrawn
female 59	1.0 g b.i.d. (5 days)	diarrhea	moderate	5	withdrawn

Incidence: 3/76 (3.9%)

^{a)} b.i.d., twice a day.

およびクレアチニン・クリアランス低下, 尿中 β_2 -マイクログロブリン上昇に示される腎機能異常変動2例, 尿蛋白陽性・尿渣赤血球検出1例であった。

5) 有用性

下気道感染症に対する有用性は有用率(有用以上の比率)73.3%(44/60)であり, 尿路感染症においては判定対象3例全例有用以上であった(Table 10)。下気道感染症の有用率を疾患別にみると, 肺炎・肺化膿症73.5%(25/34), 慢性呼吸器疾患二次感染7/9, 気管支拡張症(感染時)6/8などであった。

2. 用量検討試験

1) 投与量および投与方法の設定

第一相臨床試験⁴⁾の結果, DQ-2556は, 1.0g 1日2回, 5日間連日静注まで特に問題となる副作用, 臨床検査値異常変動は認められなかった。用量検討試験計画時点までの一般臨床試験の結果, 下気道感染症に対する1日1.0~2.0g静注時の有効率は, 74.5%(38/51)であった。このうち感染症状の明確な, すなわち体温37°C以上, 白血球数8,000/mm³以上, CRP(+)以上を満たす中等症以下の肺炎に限定した場合, 0.5g 1日2回投与および1.0g 1日2回投与の有効率は, それぞれ4/6および6/7であり, 用量相関性が示唆された。また同様に, 膿性あるいは膿粘性喀痰, CRP(+)以上で示される感染症状の明確な中等症以下の慢性下気道感染症に限定した場合, 有効率は0.5g 1日2回投与および1.0g 1日2回投与共に全例有効以上(4/4および6/6)であった。副作用は, 1回1.0g投与の3例がアレルギー症状あるいは消化器症状を呈した。臨床検査値異常変動は, 0.5g 1日2回投与ではみられなかったが, 1.0g 1日2回投与では主にGOTおよびGPTの上昇が認められ, それらの発現率は10%を越え, 用量相関性が懸念された。

本剤投与群の投与量は, 1日2.0g(1日2回)以上の投与量では高頻度に肝機能異常が発現する可能性があることを考慮し, 高用量群を1.0g 1日2回, 低用量群を0.5g 1日2回と設定した。

2) 製剤試験

本試験開始前に実施した各試験薬剤の含量試験の成績は, 表示力価に対しDQ-2556 0.5g(力価)/バイアル103.7%, DQ-2556 1.0g(力価)/バイアル107.9%, CAZ 1.0g(力価)/バイアル98.8%であり, その他の製剤試験も含め, いずれの試験薬剤も規格に合致していることが確認された。

3) 症例の構成

総投与症例数は70例で, その内訳はDQ-1.0群25例, DQ-2.0投与群21例, CAZ群24例であった(Fig. 2)。臨床効果判定対象症例は53例, 副作用判定対象症例は65例, 臨床検査値異常変動判定対象症例は63例, 有用性判定対象症例は53例であった。

臨床効果判定対象不採用とした17例の除外・脱落理由をTable 11に示した。すなわち, 対象外疾患6例, 皮内反応陽性, 重篤な基礎疾患および投与回数不足各1例, 禁止併用薬剤使用3例および試験薬剤投与開始前セフェム系抗生物質投与5例であった。年齢が70歳を越えている症例が11例含まれていたが, 特に評価上支障となる因子がみられなかったので判定対象に含めた。

なお, 各判定対象症例の採用率において3群間に有意差はなかった。

4) 患者背景

臨床効果判定対象症例の患者背景因子別分布について検討した成績をTable 12に示した。赤沈およびCRPの分布には3群間に有意な偏りがみられ(χ^2 検定, $P < 0.05$ および $P < 0.01$), 特にCRPに関して

Table 9. Abnormal changes in laboratory findings in open study

Sex Age (yr)	Dosage ^{a)}	Items (changes in values)	
male 78	0.5 g b.i.d. (7 days)	neutrophile	(67→18%)
male 69	0.5 g b.i.d. (10 days)	GPT γ-GTP LAP	(24→107 U/l) (19→75 U/l) (38→81 U/l)
male 63	1.0 g b.i.d. (5 days)	GOT GPT ALP urinary β ₂ -MG	(40→81→24 ^{b)} U/l) (63→144→50 ^{b)} U/l) (325→656→633 ^{b)} IU) (18,000→30,000 μg/l)
female 39	1.0 g b.i.d. (5 days)	eosinophile	(7→13%)
male 72	1.0 g b.i.d. (7 days)	Prothrombin activity	(>100→64→>100%)
male 42	1.0 g b.i.d. (9 days)	GOT GPT ALP	(14→34→14 ^{b)} U/l) (8→50→13 ^{b)} U/l) (1.8→3.1→1.6 ^{b)} B)
male 59	1.0 g b.i.d. (11 days)	GOT GPT	(21→39→23 ^{b)} U/l) (24→77→45 ^{b)} U/l)
male 53	1.0 g b.i.d. (14 days)	eosinophile	(2→11%)
female 70	1.0 g b.i.d. (14 days)	Ccr	(89.1→46.7 l/day)
female 64	1.0 g b.i.d. (14 days)	GOT	(13→36 U/l)
male 41	1.0 g b.i.d. (15 days)	GPT	(39→112 U/l)
female 79	1.0 g b.i.d. (19 days)	WBC urinary protein RBC in urinary sediment	(6,700→2,900/mm ³) (--→+) (--→many)
female 69	1.0 g b.i.d. (5 days)	RBC Hb Ht	(392→181×10 ⁴ /mm ³) (12.6→6.0 g/dl) (36.9→16.7%)

Incidence: total, 13/72 (18.1%); 0.5 g b.i.d., 2/24 (8.3%); 1.0 g b.i.d., 11/46 (23.9%).

^{a)} b.i.d., twice a day.

^{b)} Follow-up results.

Table 10. Usefulness in open study

Diagnosis	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate ^{a)} (%)
		markedly useful	useful	slightly useful	useless and undesirable	
Respiratory tract infections						
Chronic bronchitis	4		3	1		3/4
Bronchiectasis with infection	8		6		2	6/8
Secondary infection of chronic respiratory diseases	9	1	6	2		7/9
Pneumonia · lung abscess	34	4	21	4	5	25/34 (73.5)
Diffuse panbronchiolitis	3		1	2		1/3
Others	2		2			2/2
Subtotal	60	5	39	9	7	44/60 (73.3)
(%)	(100)	(8.3)	(65.0)	(15.0)	(11.7)	
Urinary tract infections	3	1	2			3/3
Biliary tract infections ^{b)}	1			1		0/1
Total	64	6	41	10	7	47/64 (73.4)
(%)	(100)	(9.4)	(64.1)	(15.6)	(10.9)	

^{a)} No. of "markedly useful" and "useful" patients/no. of patients evaluated.

^{b)} Cholecystitis.

は、高値を示す症例が DQ-2.0 群に比べ DQ-1.0 群および CAZ 群に有意に多く認められた (Tukey の多重比較, いずれも $P < 0.01$)。

臨床効果判定対象症例のうち起炎菌分離症例は 22 例 (DQ-1.0 群 8 例, DQ-2.0 群 8 例, CAZ 群 6 例) であり, そのうち単数菌感染は 20 例で DQ-1.0 群 7 例 (グラム陽性菌感染 3 例, グラム陰性菌感染 4 例), DQ-2.0 群 7 例 (グラム陽性菌感染 4 例, グラム陰性菌感染 3 例), CAZ 群 6 例 (グラム陽性菌感染 5 例, グラム陰性菌感染 1 例), 複数菌感染は 2 例 (DQ-1.0 群および DQ-2.0 群各 1 例) で, いずれも 2 菌種分離症例であった (Table 14 参照)。MIC 分布については, MIC が測定された株数が少なく (全体で 12 株), 3 群の均質性を検討するには至らなかった。

5) 臨床効果 (Tables 13, 14)

DQ-1.0 群の臨床効果は 18 例中著効 3 例, 有効 14 例, 無効 1 例で有効率 94.4%, DQ-2.0 群では 17 例中有効 14 例, やや有効 1 例, 無効 2 例で有効率 82.4%, CAZ 群では 18 例中著効 4 例, 有効 13 例, 無効 1 例で有効率 94.4% であった。中等症に限った場合, DQ-1.0 群が 10 例中有効 9 例, 無効 1 例で有効率 90.0%, CAZ 群が 15 例中著効 3 例, 有効 11 例, 無効 1 例で有効率 93.3% であるのに対し, DQ-2.0 群は

8 例中有効 5 例, やや有効 1 例, 無効 2 例で有効率 5/8 であった。判定対象全例でも中等症に限った場合でも, いずれも 3 群間の臨床効果に有意差は認められなかったが DQ-2.0 群の有効率が他の 2 群に比べ低値を示した。また, 起炎菌分離例に限った場合, DQ-2.0 群の *S. pneumoniae* 感染例 1 例が, *E. faecalis* (DQ-2556 に対する MIC 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に菌交代しやや有効となった以外有効以上の成績であった。すなわち, 各群の有効率は, DQ-1.0 群 8/8, DQ-2.0 群 7/8 および CAZ 群 6/6 であった。

6) 細菌学的効果 (Tables 14, 15)

DQ-1.0 群の細菌学的効果判定対象症例 8 例では全例で起炎菌が陰性化し, DQ-2.0 群では 8 例中陰性化 7 例, 菌交代 1 例で消失率 8/8, CAZ 群では 6 例中陰性化 5 例, 減少 1 例で消失率 5/6 であり, 3 群の消失率に有意な差は認められなかった。

7) 安全性

副作用は, DQ-2.0 群において 81 歳の女性が投与開始 10 日後に軽度発疹と中等度発熱を併発し投与中止となった 1 例のみであった。投与中止 5 日後に下熱し, 発疹は消失した。

臨床検査値異常変動 (Table 16) は DQ-1.0 群で 22 例中 3 例 (13.6%) に発現 (白血球数減少 1 例,

		No. of patients		No. of patients evaluated	Statistical analysis ^{a)}	
		excluded and dropped out				
No. of patients enrolled	Clinical efficacy	DQ-1.0	7	DQ-1.0	18	NS
		DQ-2.0	4	DQ-2.0	17	
		CAZ	6	CAZ	18	
		Total	17	Total	53	
	Side effects	DQ-1.0	2	DQ-1.0	23	NS
		DQ-2.0	1	DQ-2.0	20	
		CAZ	2	CAZ	22	
		Total	5	Total	65	
	Abnormal changes in laboratory findings	DQ-1.0	3	DQ-1.0	22	NS
		DQ-2.0	1	DQ-2.0	20	
		CAZ	3	CAZ	21	
		Total	7	Total	63	
	Usefulness	DQ-1.0	7	DQ-1.0	18	NS
		DQ-2.0	4	DQ-2.0	17	
		CAZ	6	CAZ	18	
		Total	17	Total	53	

^{a)} χ^2 test; NS, not significant.
CAZ, ceftazidime.

Fig. 2. Patients evaluated in dose-finding study.

Table 11. Reasons for exclusion and dropout in dose-finding study

Reasons	DQ-1.0 ^{a)}	DQ-2.0 ^{b)}	CAZ ^{c)}	Statistical analysis ^{d)}
Diseases not included in protocol	2	1	3	NS
Positive skin-test		1		
Severe underlying diseases			1	
Concomitant use of forbidden drug	2		1	
Insufficient medication (less than 3 days)			1	
Pretreatment with cephem antibiotics	3	2		
Total	7	4	6	

^{a)} The group treated with DQ-2556 at doses of 0.5 g twice a day.

^{b)} The group treated with DQ-2556 at doses of 0.1 g twice a day.

^{c)} The group treated with CAZ at doses of 1.0 g twice a day.

^{d)} χ^2 test; NS, not significant.

CAZ, ceftazidime.

Table 12-1. Background of patients evaluated for clinical efficacy in dose-finding study

Items	DQ-1.0 ^{a)}	DQ-2.0 ^{b)}	CAZ ^{c)}	Statistical analysis ^{d)}	
Sex	male	14	8	12	NS
	female	4	9	6	
Age (yr)	~39	4	1	1	NS
	40~49		3	1	
	50~59	4	2	4	
	60~69	7	7	8	
	70~79	3	3	4	
	80~		1		
Body weight (kg)	~39	2	2	2	NS
	40~49	5	8	3	
	50~59	4	5	8	
	~60	6	2	5	
	unknown	1			
Severity	mild	8	9	3	NS (P=0.067)
	moderate	10	8	15	
Underlying diseases and/or complications	no	6	4	7	NS
	yes	12	13	11	
Pretreatment with antibiotics	no	14	12	10	NS
	yes	3	3	5	
	unknown	1	2	3	
Concomitant drugs	no	7	10	7	NS
	yes	11	7	11	
Duration of medication (days)	~ 7	1	2	1	NS
	7~13	4	5	5	
	14	13	10	12	
Diagnosis	pneumonia	18	16	17	NS
	lung abscess		1	1	
Body temperature (°C)	<37	2	6	2	NS
	37~<38	11	4	11	
	38~<39	4	5	2	
	39~	1	2	3	
WBC (/mm ³)	< 8,000	3	7	3	NS (P=0.080)
	8,000~<12,000	10	7	9	
	12,000~<20,000	2	3	6	
	20,000~	3			

^{a)} The group treated with DQ-2556 at doses of 0.5 g twice a day.

^{b)} The group treated with DQ-2556 at doses of 1.0 g twice a day.

^{c)} The group treated with CAZ at doses of 1.0 g twice day.

^{d)} χ^2 test; NS, not significant.

CAZ, ceftazidime.

Table 12-2. Background of patients evaluated for clinical efficacy in dose-finding study

Items	DQ-1.0 ^{a)}	DQ-2.0 ^{b)}	CAZ ^{c)}	Statistical analysis ^{d)}
ESR (mm/h)	<20		4	P=0.047 { Kruskal-Wallis test } NS, P=0.148
	20~<40	2	3	
	40~<60	8	2	
	60~	7	8	
	unknown	1	1	
CRP	-		1	P=0.006 { Kruskal-Wallis test } P=0.001
	±~3+	3	9	
	4+~	15	7	
Cough	-		3	NS (P=0.094)
	+	9	9	
	2+	9	5	
Volume of sputum	-	1	3	NS
	+	7	9	
	2+	8	4	
	3+	1	1	
	unknown	1		
Property of sputum	M	1	2	NS
	PM	9	8	
	P	7	4	
	unknown	1	3	
Dyspnea	-	13	14	NS
	+	4	2	
	2+	1	1	
Chest pain	-	12	10	NS
	+	6	7	
Rales	-	4	6	NS
	+	9	9	
	2+	5	2	
Dehydration	-	16	16	NS
	+	2	1	
Cyanosis	-	16	17	NS
	+	2	2	

^{a)} The group treated with DQ-2556 at doses of 0.5 g twice a day.

^{b)} The group treated with DQ-2556 at doses of 1.0 g twice a day.

^{c)} The group treated with CAZ at doses of 1.0 g twice a day.

^{d)} χ^2 test; NS, not significant.

CAZ, ceftazidime.

Table 13. Clinical efficacy in dose-finding study

Treatment group ^{a)}	Severity	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate ^{b)} (%)	Statistical analysis ^{c)}
			excellent	good	fair	poor		
DQ-1.0	mild	8	3	5			χ^2 test (efficacy rate) mild: NS moderate: NS total: NS	
	moderate	10		9		1		
	total	18	3	14		1		
DQ-2.0	mild	9		9			Kruskal-Wallis test mild: NS moderate: NS total: NS	
	moderate	8		5	1	2		
	total	17		14	1	2		
CAZ	mild	3	1	2				
	moderate	15	3	11		1		
	total	18	4	13		1		

^{a)} DQ-1.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 0.5 g twice a day; DQ-2.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 1.0 g twice a day; CAZ, the group treated with CAZ at doses of 1.0 g twice a day.

^{b)} No. of "excellent" and "good" patients/no. of patients evaluated.

^{c)} NS, not significant.

CAZ, ceftazidime.

GOT 上昇・GPT 上昇 1 例, GPT 上昇・LAP 上昇 1 例) DQ-2.0 群で 20 例中 6 例 (30.0%) に発現 (好中球増多 1 例, GOT 上昇 1 例, GOT 上昇・GPT 上昇 4 例), CAZ 群で 21 例中 6 例 (28.6%) に発現 (好酸球増多 1 例, GOT 上昇・GPT 上昇 2 例, 白血球減少・GOT 上昇・GPT 上昇 1 例, GOT 上昇・GPT 上昇・ALP 上昇 1 例, GPT 上昇・ALP 上昇・ γ -GTP 上昇・LAP 上昇 1 例) し, 3 群の発現率に有意差は認められなかったが, DQ-1.0 群の発現率が他 2 群に比較し低値を示した。

8) 有用性 (Table 17)

DQ-1.0 群の有用性は 18 例中有用 16 例, やや有用 1 例, 有用でない 1 例で有用率 88.9%, DQ-2.0 群では 17 例中有用 13 例, やや有用 2 例, 有用でない 2 例で有用率 76.5%, CAZ 群は 18 例中きわめて有用 2 例, 有用 14 例, やや有用 1 例, 有用でない 1 例で有用率 88.9% であり, 3 群の有用性に有意な差は認められなかった。中等症例に限ると, 3 群の有用性に有意差が認められ (Kruskal-Wallis 検定, $P < 0.05$), DQ-1.0 群および CAZ 群の有用率がそれぞれ 80.0% (8/10) および 93.3% (14/15) であるのに対し, DQ-2.0 群の有用率は 4/8 と, 他 2 群に比べ低値であった。

III. 考 察

DQ-2556 は, cefepime (CEPM)⁷⁾ および cefpir-

ome (CPR)⁸⁾ などと同様にグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌活性を持つ注射用セフェム系抗生物質であり, 特にブドウ球菌および緑膿菌に対する活性向上の観点から選抜されたものである。本剤は, 呼吸器感染症の一般的起炎菌であるブドウ球菌, 肺炎球菌, インフルエンザ菌, 肺炎桿菌などに対し幅広い抗菌スペクトルを有している^{2,3)}。緑膿菌に対する本剤の MIC は CAZ に 1~2 管劣るものの, 実験的モルモット緑膿菌肺炎では CAZ 治療群と同程度の有効性を示し, ラットを用いた実験でも, 肺および気管など気道系組織への移行が良好であることが示唆されている [第一製薬株式会社発表データ]。本剤の健常成人における血中半減期 (β 相) は, 1.0 g 投与時が 1.9 時間⁴⁾ であった。同投与量での CAZ⁹⁾, CEPM⁷⁾ および CPR⁸⁾ の血中半減期 (β 相) は 1.6 時間から 1.7 時間であり, 本剤はこれら薬剤と同様の血中濃度推移を示した。

上記基礎的検討成績を踏まえ 0.5 g 1 日 2 回投与および 1.0 g 1 日 2 回投与を中心として検討された一般臨床試験において, 下気道感染症に対する DQ-2556 の有効率は, 肺炎・肺化膿症 76.5% (26/34), 慢性呼吸器疾患二次感染 7/9, 気管支拡張症 (感染時) 6/7, 全体で 78.0% (46/59) であった。1 日投与量別有効率は, 0.5 g 1 日 2 回投与が 73.7% (14/19), 1.0 g 1 日 2 回投与が 83.3% (30/36) であり, 用量相関性が

Table 14. Bacteriological and clinical efficacy in patients with causative organisms in dose-finding study

Treatment group ^{a)}	Causative organisms	Bacteriological efficacy	Clinical efficacy
DQ-1.0	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>E. coli</i>	eliminated	good
	<i>H. influenzae</i>	eliminated	excellent
	<i>H. influenzae</i>	eliminated	good
	<i>K. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i> + β -Streptococcus	eliminated	good
DQ-2.0	<i>S. aureus</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i>	replaced (<i>E. faecalis</i>)	fair
	<i>E. coli</i>	eliminated	good
	<i>M. catarrhalis</i>	eliminated	good
	<i>M. catarrhalis</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	eliminated	good
CAZ	β -Streptococcus	eliminated	excellent
	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>S. pneumoniae</i>	eliminated	good
	<i>P. aeruginosa</i>	decreased	good

^{a)} DQ-1.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 0.5 g twice a day; DQ-2.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 1.0 g twice a day; CAZ; the group treated with CAZ at doses of 1.0 g twice a day.

CAZ, ceftazidime.

示唆された。起炎菌が明確であった症例における有効率は、単数菌感染が84.0% (21/25)、複数菌感染が5/6であり、全体では83.9% (26/31)と高い値であった。細菌学的効果は、菌株単位でみた場合、*S. aureus*の消失率が5/9であったが、*S. pneumoniae*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*などは全株消失し、全体の消失率は83.8% (31/37)であっ

た。*P. aeruginosa*は、2株しか分離されず、効果は評価できなかった。また、症例単位でみた場合、起炎菌の消失率は82.1% (23/28)と高かった。副作用はアレルギー症状および消化器症状などが3例に認められ、発現率3.9%で、全例1回投与量が1.0gであった。臨床検査値異常変動は、主に肝機能異常であり、0.5g 1日2回投与の発現率が8.3% (2/24)である

Table 15. Bacteriological efficacy in dose-finding study

Causative organisms ^{a)}	Treatment group ^{b)}	No. of patients	Bacteriological efficacy			Eradication rate ^{c)}	Statistical analysis ^{d)}
			eliminated	decreased or partially eradicated	unchanged		
Monomicrobial infection							
GPB	DQ-1.0	3	3				
	DQ-2.0	4	3		1		
	CAZ	5	5				
GNB	DQ-1.0	4	4				
	DQ-2.0	3	3				
	CAZ	1		1			
Subtotal	DQ-1.0	7	7				
	DQ-2.0	7	6		1		
	CAZ	6	5	1			
Polymicrobial infection							
Total	DQ-1.0	1	1			8/8	
	DQ-2.0	1	1			8/8	NS
	CAZ					5/6	
Total	DQ-1.0	8	8			8/8	
	DQ-2.0	8	7		1	8/8	NS
	CAZ	6	5	1		5/6	

^{a)} GPB, gram positive bacteria; GNB, gram negative bacteria.

^{b)} DQ-1.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 0.5 g twice a day; DQ-2.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 1.0 g twice a day; CAZ, the group treated with CAZ at doses of 1.0 g twice a day.

^{c)} No. of "eliminated" and "replaced" patients/no. of patients evaluated.

^{d)} χ^2 test (eradication rate); NS, not significant.

CAZ, ceftazidime.

のに対し、1.0 g 1日2回投与の発現率は23.9% (11/46) と高かった。これらの安全性に関する成績から、1回投与量が1.0 gを越えると副作用や臨床検査値異常変動の発現頻度が高くなる可能性が示唆された。

DQ-2556の肺炎に対する至適用量を客観的に評価する目的で、それまでに得られている一般臨床試験成績をもとに、本剤0.5 g 1日2回投与および1.0 g 1日2回投与と対照薬CAZ 1.0 g 1日2回投与の3群で薬効比較試験を実施した。臨床効果判定対象症例の背景因子をみると、DQ-1.0群およびCAZ群には、DQ-2.0群に比べCRPの高値を示す症例がより多く分布していた ($P < 0.01$) が、DQ-1.0群、DQ-2.0群およびCAZ群の有効率は、それぞれ94.4%、82.4%および94.4%であり、3群の臨床効果に有意差は認

められなかった。ちなみに、CRPの分布が3群間で均一になるよう補正した場合¹⁰⁾のDQ-1.0群、DQ-2.0群およびCAZ群の有効率は、それぞれ93.8%、84.3%および93.0%であった。このように、DQ-2.0群が有意差はないものの他2群に比べ低い有効率を示したが、DQ-1.0群、DQ-2.0群およびCAZ群の起炎菌消失率が、それぞれ8/8、8/8および5/6で3群間に有意な差はなく、さらに、これら起炎菌が分離された症例での臨床効果は、症例数が若干少ないものの、*S. pneumoniae*から*E. faecalis*に菌交代したDQ-2.0群の1例のみがやや有効と判定された以外すべて有効以上であった。これらの成績から総合的に判断すると、3群の臨床効果および細菌学的効果はおおむね同程度であると考えられた。安全性についてみると、副作用は発熱・発疹がDQ-2.0群の1例でみられ

Table 16. Abnormal changes in laboratory findings in dose-finding study

Treatment group ^{a)}	Sex Age (yr)	Items (changes in values)
DQ-1.0	male 23	GPT (17→97→51 ^{b)} IU LAP (58→132 IU)
	female 68	WBC (13,500→2,700→2,800 ^{b)} /mm ³)
	male 55	GOT (17→35→40 ^{b)} IU GPT (19→56→72 ^{b)} IU)
DQ-2.0	male 49	GOT (26→39→27 ^{b)} IU GPT (23→58→40 ^{b)} IU)
	male 62	GOT (21→31→33 ^{b)} IU)
	female 55	GOT (12→32→26 ^{b)} KU) GPT (9→35→30 ^{b)} KU)
	female 71	GOT (38→61→44 ^{b)} U/l) GPT (26→35→33 ^{b)} U/l)
	female 81	neutrophile (48→84→60 ^{b)} %)
	female 61	GOT (17→41→21 ^{b)} U/l) GPT (10→52→25 ^{b)} U/l)
	male 60	GOT (34→96→34 ^{b)} IU) GPT (27→135→42 ^{b)} IU)
CAZ	female 51	WBC (5,300→2,900/mm ³) GOT (29→40 IU) GPT (21→52 IU)
	male 37	GOT (21→77→41 ^{b)} U/l) GPT (21→103→71 ^{b)} U/l)
	male 75	eosinophil (0→15→21 ^{b)} %)
	female 60	GPT (8→58→14 ^{b)} U/l) ALP (127→511→161 ^{b)} IU) γ -GTP (11→108→29 ^{b)} IU) LAP (114→288→146 ^{b)} GRU)
	male 53	GOT (35→105 U/l) GPT (39→148 U/l) ALP (307→724 U/l)

Incidence: DQ-1.0, 3/22 (13.6%); DQ-2.0, 6/20 (30.0%); CAZ, 6/21 (28.6%); statistical analysis by χ^2 test, not significant.

^{a)} DQ-1.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 0.5 g twice a day; DQ-2.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 1.0 g twice a day; CAZ, the group treated with CAZ at doses of 1.0 g twice a day.

^{b)} Follow-up results.

CAZ, ceftazidime.

Table 17. Usefulness in dose-finding study

Treatment group ^{a)}	Severity	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate ^{b)} (%)	Statistical analysis ^{c)}
			markedly useful	useful	slightly useful	useless		
DQ-1.0	mild	8		8			8/8	χ^2 test (usefulness rate) mild: NS (P=0.051) moderate: NS (P=0.053) total: NS
	moderate	10		8	1	1	8/10 (80.0)	
	total	18		16	1	1	16/18 (88.9)	
DQ-2.0	mild	9		9			9/9	Kruskal-Wallis test mild: NS (P=0.059) moderate: P=0.044 total: NS
	moderate	8		4	2	2	4/8	
	total	17		13	2	2	13/17 (76.5)	
CAZ	mild	3		2	1		2/3	
	moderate	15	2	12		1	12/15 (80.0)	
	total	18	2	14	1	1	16/18 (88.9)	

^{a)} DQ-1.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 0.5 g twice a day; DQ-2.0, the group treated with DQ-2556 at doses of 1.0 g twice a day; CAZ, the group treated with CAZ at doses of 1.0 g twice a day.

^{b)} No. of "markedly useful" and "useful" patients/no. of patients evaluated.

^{c)} NS, not significant.

CAZ, ceftazidime.

たのみであった。また、臨床検査値異常変動は主として肝機能の軽度異常変動であり、その発現率はDQ-1.0群、DQ-2.0群およびCAZ群でそれぞれ13.6%、30.0%および28.6%とDQ-1.0群がやや低率であったが、3群間に有意差は認められなかった。また、いずれの群においても肝機能の軽度異常が主なものであった。有用性は、中等症例の有用性においてDQ-2.0群が他2群に比べ有意に低かったが、全体の有用率では3群間に有意な差は認められなかった。

なお、CFPMあるいはCPRとの比較試験^{11,12)}の際の細菌性肺炎に対するCAZ群の有効率(主治医判定)は、それぞれ89.6%および86.2%であり、これらと比較すると今回のCAZ群の94.4%はやや高めではあったが、大差はないものと考えられた。

以上の成績から、DQ-2556は肺炎をはじめとする下気道感染症に対して有用であり、0.5g 1日2回投与で十分な臨床効果が期待できるものと考えられた。また、本剤は1回1.0gを越える量を投与した場合、副作用および臨床検査値異常変動、特に肝機能異常の発現頻度が高くなることが懸念されたが、すでに有用性が確立され汎用されているCAZと発現頻度および程度の点でほとんど差はなく、臨床に特に大きな問題にならないと推測された。今後、症例数を増やすことによって内科領域感染症に対する有効性および安全性をより明確に評価していく必要があると考える。

文 献

- Ejima A, Hayano T, Ebata T, Nagahara T, Koda H, Tagawa H, Furukawa M: Synthesis and antimicrobial activity of cephalosporins with a 1-pyridinium substituent carrying a 5-membered heterocycle at the c-3 position. *J Antibiotics* 40: 43~48, 1987
- Fujimoto T, Otani T, Nakajima R, Une T, Osada Y: *In vitro* activity of DQ-2556, a new cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 30: 611~613, 1986
- Fujimoto T, Watanabe M, Inoue M, Mitsuhashi S: *In-vitro* antibacterial activity of DQ-2556 and its stability to various β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 26: 329~341, 1990
- Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Mizuno A, Matsubayashi K, Okazaki O, Hashimoto S, Hakusui H, Osada Y: Phase I study of DQ-2556, a new parenteral 3-quaternary ammonium cephalosporin antibiotic. *J Clin Pharm* 33: 57~62, 1993
- 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 (1968年制定, 1974年改訂). *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 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
- 原 耕平: 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. Cefepime, 長崎, 1990
- 小林宏行: 第38回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. HR 810, 長崎, 1990
- 石引久弥: 第30回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. SN 401, 東京, 1982
- 富永祐民: 4分表および重クロス集計. 治療効果判定のための実用統計学. p.23~49, 蟹書房, 東京, 1985
- 斉藤 厚, 他 (38施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する cefepime (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 66: 859~885, 1992
- 副島林造, 他 (40施設および協力施設): 呼吸器感染症に対する cefpirome sulfate (CPR) と ceftazidime の薬効比較試験. *感染症学雑誌* 65: 400~422, 1991

Clinical evaluation of DQ-2556 on bacterial infections in the field of internal medicine

Kaoru Shimada, Hajime Goto, Shinichi Oka,
Yasuyuki Sano, Yasufumi Miyamoto
and Takashi Inamatsu

Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo,
4-6-1 Shiroganedai, Minato-ku, Tokyo 108, Japan, and affiliated institutions

Hiroyuki Kobayashi, Hiroaki Takeda and Toru Sakayori
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

Akira Saito, Ichiro Nakayama and Masumi Tomizawa

College of Medical Technology, Hokkaido University and affiliated institutions

Yohmei Hiraga and Mitsuhide Ohmichi

Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Masashi Tamura and Kazuki Konishi

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

Kotaro Oizumi*, Masakichi Motomiya, Akira Watanabe,

Toshio Nakamura and Hideo Togashi

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,
Tohoku University and an affiliated institution

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

Jingoro Shimada**, Kohya Shiba, Masaki Yoshida
and Osamu Sakai

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

(**Department of Microbiology and Institute of Medical Science,
St. Marianna University School of Medicine)

Hiroichi Tanimoto and Kazuo Ohara

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

Koichiro Nakata and Yoshitaka Nakamori

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Kihachiro Shimizu and Kyouichi Totsuka

Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College

Takao Okubo and Hirotada Ikeda

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine

Shigeki Odagiri

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Circulatory and
Respiratory Diseases Center

Fumio Matsumoto and Takeo Imai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and
Nurses Training School Hospital

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Masaaki Arakawa and Kouichi Wada

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

Toshihiko Takeuchi, Yoshimitsu Hayashi, Kazuhide Yamamoto,

Hidekazu Hanaki, Masahito Kato, Yoshimasa Kondo,

Ikuji Usami and Hideaki Kuroki

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya
City University and affiliated institutions

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki, Satoru Adachi
and Toru Matsuura

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Takao Sasaki and Yuji Sugimoto

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

Rinzo Soejima, Masaru Sumi, Yoshihito Niki
and Jiro Hino

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical
School and an affiliated institution

Michio Yamakido and Kenji Hasegawa

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

Kohei Hara, Shigeru Kohno, Hironobu Koga,
Yasumasa Doutsu, Takashige Miyazaki
and Koichi Watanabe

The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine Nagasaki
University and affiliated institutions

Keizo Matsumoto, Naoto Rikitomi and Mikio Taguchi

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

Masaru Nasu and Yoichiro Goto

The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Atsushi Saito, Yoshiteru Shigeno, Yuei Irabu,
Hiroshi Fukuhara and Jun Inatome

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the
Ryukyus and affiliated institutions

Keizo Yamaguchi

Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

Nobuya Ogawa

Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

Mitsuo Kaku and Kazuyuki Sugawara

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

Koichi Deguchi

Research Section, Tokyo Clinical Research Center

The clinical usefulness of DQ-2556, a new parenteral cephem antibiotic, in the treatment of bacterial infections in the field of internal medicine and its optimal dosage in the treatment of pneumonia were investigated.

1. Open clinical studies

DQ-2556 was administered mainly at doses of 0.5 g b.i.d. and 1.0 g b.i.d.. The clinical efficacy rates for lower respiratory tract infections were 76.5% (26/34) for pneumonia, 7/9 for secondary

infections of chronic respiratory diseases, and 6/7 for bronchiectasis with infections, or 78.0% (46/59) overall. Efficacy rates classified by daily dosages were 73.7% (14/19) at 0.5 g b.i.d. and 83.3% (30/36) at 1.0 g b.i.d.. The eradication rates of causative bacteria were 86.4% (19/22) for monomicrobial infections and 4/6 for polymicrobial infections, thus 82.1% (23/28) overall. The eradication rate for *Staphylococcus aureus* was 5/9, and five strains of *Streptococcus pneumoniae*, eight strains of *Haemophilus influenzae* and four strains of *Moraxella catarrhalis* were all eradicated. Three evaluable patients with urinary tract infections all showed bacterial eradication and good or excellent clinical efficacy. Side effects were observed in three patients (incidence 3.9%) with one each, showing eruption, angina pectoris and diarrhea, all three were treated at dosages of 1.0 g per time. Abnormal changes in laboratory test results, the most of which were abnormalities in liver function, were seen in 8.3% (2/24) at daily dosages of 0.5 g b.i.d. and in 23.9% (11/46) at daily dosages of 1.0 g b.i.d..

2. Dose-finding study

Clinical efficacies for pneumonia were compared among two groups treated with DQ-2556 at daily dosages of 0.5 g b.i.d. (DQ-1.0 group) and of 1.0 g b.i.d. (DQ-2.0 group) and the control group with treated with ceftazidime (CAZ) at daily dosages of 1.0 g b.i.d. (CAZ group). The overall clinical efficacy rates in the DQ-1.0 group, the DQ-2.0 group and the CAZ group were 94.4% (17/18), 82.4% (14/17) and 94.4% (17/18), respectively, without any significant differences among the three groups. The overall eradication rates of causative bacteria in the DQ-1.0 group, the DQ-2.0 group and the CAZ group were 8/8, 8/8 and 5/6, respectively, without any significant differences among the three groups. The only side effect, eruption with fever, was observed in a patient in the DQ-2.0 group. Abnormal changes in laboratory test results were seen in 13.6% (3/22) of the DQ-1.0 group, 30.0% (6/20) of the DQ-2.0 group and 28.6% (6/21) of the CAZ group, the incidence was lower in the DQ-1.0 group than in the other two groups, but no significant differences were not noted among the three groups. Most of the abnormalities were seen in items of liver function. There were no significant differences among the three groups in the overall clinical utility rates. These results suggest that DQ-2556 is a useful antibiotic for treatment of lower respiratory tract infections, including pneumonia, and a dosage of 0.5 g b.i.d. is sufficient to exert good clinical effects on pneumonia. It is also considered that DQ-2556 may show almost the same degree of safety as CAZ, but an increased number of evaluable patients will required to clarify this.