

細菌性肺炎に対する cefozopran と ceftazidime の臨床的
有用性に関する比較検討

小林 宏行^{1,2)}・河合 伸

杏林大学医学部第1内科*

小野寺壮吉・中野 均・辻 忠克・丸山 純一

旭川医科大学第1内科および関連施設

清水 哲雄・佐々木信博・藤田 結花

国立療養所道北病院内科

齋藤 玲²⁾・中山 一朗・富沢磨須美

北海道大学医療技術短期大学部および関連施設

平賀 洋明・大道 光秀

札幌鉄道病院呼吸器科

武部 和夫²⁾・増田 光男・村上 誠一・松川 昌勝

中畑 久・遅野井 健・斎藤三代子

弘前大学医学部第3内科および関連施設

田村 昌士・小西 一樹・小原 一雄・青山 洋二

菅原 和重・阿部 和康・片桐 修・吉田 泰二

安田 有子・鈴木 康之・佐藤 正男

岩手医科大学第3内科および関連施設

瀧 島 任・丹野 恭夫

東北大学医学部第一内科

本宮 雅吉・渡辺 彰・徳江 豊

滝沢 茂夫・中村美加栄

東北大学抗酸菌病研究所内科および関連施設

荒川 正昭・和田 光一・岩田 文英・星野 重幸

新潟大学医学部第2内科および関連施設

関根 理・鈴木 康稔

水原郷病院内科

青木 信樹

信楽園病院内科

武田 元

長岡赤十字病院内科

島田 馨²⁾・岡 慎一・佐野 靖之・田中 康子

東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科および関連施設

* 東京都三鷹市新川 6-20-2

酒井 紀・柴 孝也・岡田 和久

鶴岡 明・三條 順子

東京慈恵会医科大学第2内科および関連施設

谷本 普一²⁾・小原 一夫・小松崎克己・田辺 修

東京慈恵会医科大学第4内科

池本 秀雄

順天堂大学医学部内科

小山 優

東京共済病院内科

中田 紘一郎・成井 浩司

虎の門病院呼吸器科

林 泉

癌研究会附属病院内科

嶋田 甚五郎・堀 誠治

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

大久保 隆男・池田 大忠

横浜市立大学医学部第1内科

入交 昭一郎・美田 誠二

川崎市立川崎病院内科

佐藤 篤彦・千田 金吾・岡野 昌彦・秋山仁一郎

谷口 正実・岡野 博一・井田 雅章

浜松医科大学第2内科および関連施設

武内 俊彦・山田 保夫・山本 俊信

花木 英和・多代 友紀・竹山 慎二

林 嘉光・伊藤 剛・山本 和英

名古屋市立大学医学部第1内科および関連施設

山本 俊幸・鈴木 幹三・松浦 徹

名古屋市厚生院附属病院内科

泉 孝英・藤村 直樹・今井 弘行

浜本 康平・橋本 圭司・浅本 仁

佐々木義行・堤 健雄・武田 靖

京都大学胸部疾患研究所第2内科および関連施設

上田 良弘

関西医科大学洛西ニュータウン病院内科

成田 亘啓・澤木 政好・三笠 桂一

奈良県立医科大学第2内科

三木 文雄²⁾・村田 哲人

多根病院内科

副島 林造²⁾・二木 芳人・角 優・守屋 修

川崎医科大学呼吸器内科

松島 敏春・木村 丹

川崎医科大学附属川崎病院内科

佐々木孝夫・松本 行雄・杉本 勇二

鳥取大学医学部第3内科

山木戸道郎・長谷川健司・村上 功

広島大学医学部第2内科

澤江 義郎・岡田 薫・高木 宏治

二宮 清・熊谷 幸雄

九州大学医学部第一内科および関連施設

大泉耕太郎・市川洋一郎・徳永 尚登・樋口 英一

藤野 和馬・荒木 健・光武 良幸・東 敏寛

石井 浩三・丸岡 浩・田上 祥子・川原 正士

最所 正純・重松 浩成・川口 信三・田中二三郎

古野 浩秋・大塚 隆興

久留米大学医学部第1内科および関連施設

原 耕平²⁾・河野 茂・古賀 宏延・矢次 正東

河野 謙治・笹山 一夫・伊藤 直美・崎戸 修

奥野 一裕・福島喜代康・石崎 驍・渡辺 講一

石野 徹・井上 祐一・大坪 孝和・浅井 貞宏

須山 尚史・増本 英男

長崎大学医学部第2内科および関連施設

松本 慶蔵²⁾・永武 毅・高橋 淳・池田 喜彦

森戸 俊博・吉嶺 裕之・田中 宏史・力富 直人

坂本 翊・田口 幹雄・廣瀬 英彦・山本 真志

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

松倉 茂・道津 安正・芦谷 淳一

宮崎医科大学第3内科

那須 勝・山崎 透・後藤陽一郎・後藤 純

北川 和生・浦上 三郎・長岡 博志

大分医科大学第2内科および関連施設

齋藤 厚²⁾・重野 芳輝・伊良部勇栄

普久原 浩・草野 展周・北川大四郎

宮城 護・親川 富憲・我喜屋 出

琉球大学医学部第1内科および関連施設

小川 暢也³⁾

愛媛大学医学部薬理学教室

賀来満夫・菅原和行

長崎大学医学部検査部微生物室¹⁾¹⁾執筆者, ²⁾症例検討委員会委員,³⁾コントローラー, ⁴⁾集中細菌検査施設

(平成5年3月31日受付・平成5年5月12日受理)

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefozopran (以下 CZOP) の細菌性肺炎に対する有効性, 安全性および有用性を検討するため ceftazidime (以下 CAZ) を対照薬として比較試験を実施した。CZOP および CAZ の投与量はともに1回1.0g (力価) を点滴静注により1日2回, 原則として14日間投与し, 以下の結果を得た。

1. 総登録症例243例中臨床効果判定可能症例206例の有効率はCZOP群90.5% (95/105), CAZ群96.0% (97/101)であった。

2. 細菌学的効果 (菌消失率) はCZOP群94.3% (50/53), CAZ群97.6% (41/42)であった。

3. 副作用の発現率はCZOP群6.2% (7/113), CAZ群3.4% (4/117), 臨床検査値異常変動の発現率は, CZOP群27.0% (30/111), CAZ群31.6% (37/117)であった。

4. 有用性 (有用率) はCZOP群87.6% (92/105), CAZ群91.2% (93/102)であった。

以上の項目においてCZOP群とCAZ群の間に有意差はみられなかった。すなわち, CZOPは細菌性肺炎に対して有用性の高い薬剤であると考えられた。

Key words: bacterial pneumonia, cefozopran, ceftazidime, comparative study

Cefozopran (治験コード No. SCE-2787, 以下 CZOP) は武田薬品工業株式会社に開発された新しい注射用セフェム系抗生物質である。その化学構造式はセファロスポリン骨格の3位にimidazopyridazinium基を, 7位にaminothiadiazolyl基を有しており (Fig. 1), グラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで広範な抗菌スペクトルを有している。特に既存の第三世代セフェム系抗生物質に比し, *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌にも強い抗菌力を有するのが特徴の1つであり^{1,2)}, かつ, 各種細菌の産生する β -lactamase に対してきわめて安定である¹⁾。

細菌性肺炎の起炎菌としては *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* および *S. aureus* が多くみられるが³⁻⁵⁾, これらの菌種の CZOP に対する感受性は良好で MIC₉₀ はそれぞれ 0.2 μ g/ml, 0.1 μ g/ml, 0.1 μ g/ml および 0.78 μ g/ml であった¹⁾。ま

た, CZOP 1.0g (力価) 点滴静注時における喀痰中濃度のピーク値は 1.0~5.6 μ g/ml と良好な移行性を示し⁷⁾, 基礎的検討の結果からも, 細菌性肺炎に対する有効性が期待できる薬剤と考えられる。

臨床第 I 相試験において, 本剤の点滴静注により投与量依存性に高い血中濃度が得られ, 健康成人男子に CZOP 1.0g (力価) 投与時の半減期は約 1.6 時間であった。尿中には投与後 24 時間までに約 94% が未変化体として排泄された⁶⁾。

一般臨床試験では呼吸器感染症に対する CZOP の有効率は 85.4% (333/390) であり, そのうち細菌性肺炎についての有効率は 88.4% (168/190)⁷⁾ と, ともに前臨床試験成績から期待される成績が得られた。

このような背景をふまえて今回, 本剤の細菌性肺炎に対する有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で, ceftazidime (以下 CAZ) を対照薬として比較試験を実施したので, その成績を報告する。なお, 本試験は厚生省 GCP に準拠して実施した。

I. 試験方法

1. 対照薬剤の選定および投与量の設定根拠

対照薬剤の選定にあたっては, 細菌性肺炎に適応を有する注射用セフェム系抗生物質のうち, CZOP と抗菌スペクトルが類似していること¹⁾, 血中動態も

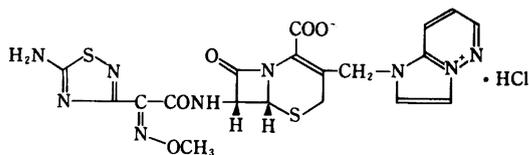


Fig. 1. Chemical structure of cefozopran.

CZOPと類似しており、腎排泄型であること⁹⁾、また、日常診療に汎用され、その有用性が確立していることを考慮し、もっとも適当な薬剤としてCAZを選択した。

CAZの投与量は細菌性肺炎に対する比較試験の成績⁹⁻¹⁰⁾で有用性が確認されている1日2.0g(力価)とした。CZOPの投与量は別途実施した起炎菌の消長を重点的に評価した慢性気道感染症に対する用量設定試験の成績¹¹⁾および一般臨床試験成績、また副作用、臨床検査値異常の発現率に用量相関が認められないこと、喀痰中移行性などを総合的に勘案して1日2.0g(力価)とした。

2. 実施機関と対象患者

本試験は全国42施設およびその関連施設において、1991年9月から1992年7月までの間に上記施設を受診した細菌性肺炎または肺化膿症患者のうち、発熱、咳嗽、喀痰、胸部X線写真、CRP、白血球数などから感染症状が明確で、かつ注射剤が適応と考えられる16歳以上の入院患者を対象として実施した。

ただし、次のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外することとした。

1) 基礎疾患・合併症が重篤な症例(たとえば、悪性腫瘍、中枢神経系疾患、広範囲に進展した慢性呼吸器疾患など)

2) 症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる症例(例えば呼吸不全によるPaCO₂上昇等)

3) 重篤な肝または腎機能障害を有する症例

4) CZOPまたはCAZ皮内反応陽性の症例

5) 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

6) 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある症例

7) 本試験開始前に抗生物質または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および治験薬または対照薬投与開始直前にCZOPまたはCAZが投与されていた症例

8) 高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか、あるいは有することが予測される症例

9) その他、治験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

3. 患者の同意

本試験の実施に際しては、あらかじめ患者または法定代理人等に試験の内容等GCPに定められた項目について説明し、自由意志による治験参加の同意を得たうえ、その取得日および取得方法を症例記録用紙に記載することとした。

4. 試験薬剤および薬剤の割り付け

試験薬剤は下記の2群とした。

CZOP群: CZOP1日2.0g(力価)投与[1.0g(力価)バイアル×2回/日]

CAZ群: CAZ1日2.0g(力価)投与[1.0g(力価)バイアル×2回/日]

CZOPとCAZの両剤は、製剤の形態、溶解性などから識別が可能であり、二重盲検試験の実施が不可能と判断されたため、半透明黄色シュリンクをほどこした同一バイアルを使用して外観上の識別を可能な限り不能とし、比較試験の適格性を期した。

また、包装も同一資材を使用して2群の薬剤箱は外観上識別不能とした。なお、本試験に使用したCZOPは武田薬品工業株式会社より、またCAZは日本グラクソ株式会社より提供を受けた。両薬剤群ともに1症例分の薬剤は14日分の28バイアルおよび予備バイアル1本を含む計29バイアルを1箱に収めた。

試験薬剤はコントローラーが4症例分を1組とし、無作為に割り付け、薬剤包装箱の表示は「SCE・CAZ(肺炎、○組○番)」とし、一連番号を付して各医療機関に配布した。また、コントローラーは無作為に割り付け、外観上の識別不能性の保証、key codeの密封・保管・開封、解析対象例の決定、key code開封後のデータの不変性およびデータ解析処理の公正性などに対する保証ならびに解析にあたった。

なお、薬剤割り付け後にコントローラーが任意に抜き取った試験薬剤について、本試験開始前および終了後に含量試験を京都薬科大学微生物学教室(西野武志教授)に依頼した。その結果、両薬剤とも規格に適合していることが確認された。

5. 投与方法

試験薬剤の投与開始前に両薬剤の皮内反応試験を必ず実施し、いずれの薬剤にも陰性であることを確認することとした。両薬剤とも1回1バイアルを用い、バイアルにエア針を刺しこみ、5mlの点滴液(生理食塩液、電解質液または糖液)で溶解した。この溶解液を、試験薬剤溶解後の識別性を不能にするために別途用意した半透明黄色注射筒を用いて、100~500mlの点滴液に混入し、朝・夕2回8時間間隔で約60分かけて点滴静注で投与することを原則とした。

なお、各医療機関においては患者の受診順に薬剤箱に記載された薬剤番号の若い順に投与した。

6. 投与期間

投与期間は原則として14日間(28回投与)とした。ただし、下記項目のいずれかに該当する場合は、治験担当医師の判断で投与を中止しても差し支えない

こととした。なお、試験薬剤を無効として中止する場合には、無効の判断は少なくとも6バイアル(3日分)以上投与後に行うこととした。

- 1) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合。
- 2) 治癒と判定した場合。

3) 随伴症状、臨床検査値異常発現のため投与継続が困難な場合。

4) 症状、所見の改善が認められず、投与の継続が不適当と判断された場合。

5) 本人または法定代理人等から中止の申し入れがあった場合。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item	Before entry	Time of testing after entry (Day of treatment)			
		3	7	14	
Chest roentgenography	●	○	●	●	
Bacterial exam.	●	●	●	●	
Arterial blood gases	○	○	○	○	
Blood studies	erythrocytes	●	○	●	●
	hemoglobin	●	○	●	●
	hematocrit	●	○	●	●
	leukocytes	●	●	●	●
	differential WBC count	●	●	●	●
	platelets	●	○	●	●
ESR (1 h)	●	○	●	●	
CRP	●	●	●	●	
Mycoplasma antibody (CF or IHA)	●			●	
Chlamydia antibody	●			●	
Cold hemagglutination	●			●	
Blood chemistry	GOT	●	○	●	●
	GPT	●	○	●	●
	γ-GTP	●	○	●	●
	AL-P	●	○	●	●
	bilirubin (total, direct)	●	○	●	●
	LDH	●	○	●	●
	amylase	●	○	●	●
	BUN	●	○	●	●
	serum creatinine	●	○	●	●
Urinalysis	protein	●		○	●
	glucose	●		○	●
	urobilinogen	●		○	●
	sedimentation	○		○	○
Serum electrolytes	Na	●	○	●	●
	K	●	○	●	●
	Cl	●	○	●	●
Coombs' test (direct, indirect)	○		○	○	

●: indispensable ○: should be performed where possible

6) その他、治験担当医師が中止の必要を認めた場合。

ただし、投与を中止した場合は中止時点で投与開始14日後に実施すべき観察および検査ならびに判定を実施し、その結果を症例記録用紙に記録することとした。中止理由や、中止後に他の薬剤に変更した場合にはその結果などもあわせて記録した。

7. 併用薬剤

本試験実施中は他の抗生物質または合成抗菌薬、ヒト免疫グロブリン製剤および副腎皮質ステロイドの併用は禁止した。マクロライドの少量の併用も禁止した。ただし、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, capreomycin および cycloserine 以外の抗結核剤の併用は認めた。

非ステロイド系抗炎症剤、鎮咳剤、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤、利尿剤は原則として試験薬剤投与開始後あ

らたに併用しないこととした。去痰剤、気管支拡張剤、消炎効果をもたない喀痰融解剤、合併症および基礎疾患に対する治療剤などは併用を認めた。なお、併用薬剤を使用した場合またはなんらかの処置をした場合はその理由とともに薬剤名、用法、用量、処置内容等を必ず症例記録用紙に記録することとした。

8. 観察項目

下記の観察項目について、同一患者については試験期間を通じて同一治験担当医師が評価することとした。なお、観察および検査が所定の日に実施できない場合は、その前日または翌日に実施することとした。

1) 自他覚症状、体温

効果判定に必要と考えられる臨床症状は毎日観察し、下記の基準に従って記録することとした。

(1) 体温: 1日4回(解熱後は1日2回でも可)測定し記録する。

Table 2. Criteria for judgment of usefulness

Adverse reactions and/or abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
No	卄	+	±	-	?
mild	+	+	±	-	?
Yes					
moderate	±	±	-	-	-
severe	-	-	-	-	-

卄: Very useful +: Useful ±: Slightly useful -: Useless ?: Unevaluable

Table 3. Criteria for evaluation of clinical symptoms and laboratory findings

Symptoms	Grade				
	-	+	卄	卍	卍
Body temperature (°C)	<37	≥37~<38	≥38~<39	≥39	
Cough	-	+	卄		
Volum of sputum	-	<10 ml/day(+)	10~<50 ml/day(卄)	50~<100 ml/day(卍)	≥100 ml/day(卍)
Property of sputum	-	M	PM	P	
Dyspnea	-	+	卄		
Chest pain	-	+			
Rales	-	+	卄		
Dehydration	-	+			
Cyanosis	-	+			
WBC (/mm ³)	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~<20,000	≥20,000	
ESR (mm/h)	<20	≥20~<40	≥40~<60	≥60	
CRP (mg/dl)	-	±~3+	4+, 5+	≥6+	
	(0~0.6)	(0.7~5.6)	(5.7~12.0)	(≥12.1)	

M: mucous PM: mucopurulent P: purulent

(2) 咳嗽: + (睡眠が障害される程度), +, -の3段階

(3) 喀痰

量: 原則として ml で記録するが, 正確な測定が困難な場合は次の基準に従う。卍 (100 ml 以上/日), 卍 (50 ml 以上 100 ml 未満/日), + (10 ml 以上 50 ml 未満/日), + (10 ml 未満/日), -の5段階

性状: P (膿性), PM (粘膿性), 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

(7) 脱水症状: +, -の2段階

(8) チアノーゼ: +, -の2段階

2) 胸部 X 線写真

投与開始前, 投与開始 7 日後および 14 日後 (または投与中止時) の撮影を必須とし, また可能な限り 3 日後にも撮影を行い, 症例記録用紙にスケッチを記入するとともに, フィルムを症例検討委員会判定資料として提出した。

3) 臨床検査

観察項目およびその検査実施時期については別表に示した (Table 1)。

試験薬剤の投与により臨床検査値に有意な異常変動が認められた場合には, 正常値または投与前値に回復するまで追跡調査することとした。異常変動の判定は日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告「抗

Table 4. Case distribution

		No. of patients evaluated	No. of patients excluded	Statistical test (χ^2)
Total no. of patients	Clinical efficacy	CZOP 105 CAZ 101 Total 206	CZOP 17 CAZ 20 Total 37	NS
	Adverse reactions	CZOP 113 CAZ 117 Total 230	CZOP 9 CAZ 4 Total 13	NS
	Laboratory findings	CZOP 111 CAZ 117 Total 228	CZOP 11 CAZ 4 Total 15	NS
	Safety	CZOP 113 CAZ 117 Total 230	CZOP 9 CAZ 4 Total 13	NS
	Usefulness	CZOP 105 CAZ 102 Total 207	CZOP 17 CAZ 19 Total 36	NS

{ CZOP: cefozopran
{ CAZ: ceftazidime
{ χ^2 : χ^2 -test
{ NS: not significant

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案¹²⁾に従うこととした。

4) 細菌学的検査

投与開始前、投与開始3日後、7日後、14日後(または投与中止時)に、各医療機関で喀痰中の細菌の分離・同定、菌量の測定を実施した。分離菌のうち起炎菌および交代菌と推定される菌株について、再同定とCZOPおよびCAZに対するMIC測定を日本化学療法学会標準法¹³⁾に従い、長崎大学医学部付属病院検査部微生物室で実施した。

5) 随伴症状

随伴症状が発現した場合には、その種類、程度、発現日、消失日、処置および経過などについての詳細を症例記録用紙に記録することとした。なお、試験薬剤投与開始後に随伴症状や臨床検査値異常がみられた場

合、患者の状態、既往歴、併用薬、投薬との時間的關係などを勘案して試験薬剤との因果関係を各医療機関において十分検討のうえ、1. 明らかに関連あり、2. 多分関連あり、3. 関連あるかもしれない、4. 関連ないらしい、および5. 関連なしの5分類で判定し、1,2,3を副作用発現例として集計した。

9. 判定項目および基準

1) 治験担当医師による判定

投与開始前、投与14日後(あるいは中止時点)に次の項目について、治験担当医師は各医療機関の治験実施責任医師を含む複数医師により十分検討のうえ判定することとした。

(1) 治療開始時重症度

本試験開始前の病歴、胸部X線所見、臨床症状および臨床検査値などから、対象疾患の重症度を軽症、中

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	Evaluation		Clinical efficacy		Adverse reactions		Laboratory findings		Safety		Usefulness	
	Drug		CZOP	CAZ	CZOP	CAZ	CZOP	CAZ	CZOP	CAZ	CZOP	CAZ
Skin test positive			1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Ineligible disease			6	12	0	0	0	0	0	0	6	12
Improvement due to prior therapy			0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Serious underlying disease			5	2	5	2	5	2	5	2	5	2
Duration of medication too short (1, 2 vials)			1	1*	1	1	1	1	1	1	1	1
Duration of medication too short (5 vials)			0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Concomitant therapy with steroid or antibiotics			1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Poor drug compliance			1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
Discontinued due to adverse reactions			0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
No chest x-ray film after treatment			1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Complicating pneumothorax			1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Unsatisfactory laboratory tests			0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
Total			17	20	9	4	11	4	9	4	17	19

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

* Mycoplasma pneumonia

等症、重症の3段階で判定した。

(2) 臨床効果

胸部X線所見、臨床症状および検査所見の推移を勘案して著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能と判定した。

(3) 細菌学的効果

起炎菌を決定した後、起炎菌の消失の有無、新たな菌の出現の有無を基にし、喀痰所見の推移も勘案して消失、減少または一部消失、菌交代、不変の4段階または不明と判定した。

(4) 安全性

副作用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段階または不明と判定した。

(5) 有用性

臨床効果と副作用、臨床検査値異常変動の有無およびその重症度との組み合わせにより、きわめて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階または判定不能と判定した (Table 2)。

2) 症例検討委員会による検討

治験担当医師より提出された全症例の胸部X線フィルムに対し、三木ら¹⁴⁾が提唱した方法に従って0点 (正常) から10点 (最重症) までの11段階で採点し

た。

ついでこれらの胸部X線所見を含めた症例記録用紙記載事項をもとに、各症例ごとに採否、疾患の分類、重症度、臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性の判定などについて検討した。さらに委員会と各施設判定の不一致事項については、治験担当医師らと協議して最終的に意見の統一をはかった。

なお、マイコプラズマに対するCF抗体価およびIHA抗体価については、CF抗体価で64倍以上、IHA抗体価で320倍以上を示したもの、もしくはペア血清で4倍以上の上昇を認めたものをマイコプラズマ肺炎とした。また寒冷凝集反応については512倍以上を示したもののうち喀痰性状、末梢白血球増多などから細菌性肺炎を否定しうる症例を原発性異型肺炎 (PAP) とした。これらのマイコプラズマ肺炎およびPAPは有効性および有用性の解析対象から除外した。

症状・所見、臨床検査成績の改善度については、治験担当医師が症例記録用紙に記載した各症例の臨床症状・所見、臨床検査成績を一定の基準にもとづいて区分し、投与前と投与開始3日後、7日後、14日後を比較した (Table 3)。胸部X線所見についても各評価日の点数をもとに同様に検討した。

Table 6. Background of the patients (1)

Item	Drug	CZOP	CAZ	Statistical test
	No. of patients	105	101	
Sex	male	62	54	NS (χ^2)
	female	43	47	
Age (yrs.)	16~49	21	24	NS (U)
	50~59	11	14	
	60~69	26	33	
	70~79	35	17	
Severity	80~90	12	13	NS (U)
	mild	27	28	
	moderate	73	73	
Underlying disease or Complications	severe	5	0	NS (χ^2)
	absent	41	49	
Pretreatment with antibiotics	present	64	52	NS (χ^2)
	absent	79	79	
	unknown	20	15	
		6	7	-

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

χ^2 : χ^2 -test U: U-test NS: not significant

10. 症例の取り扱い

症例検討委員会およびコントローラーは key code 開封前に症例の取り扱いについて協議し、解析対象例を決定した。

11. Key code の開封およびデータの解析

各症例のデータの固定の後、コントローラーにより key code が開封された。

解析は主にノンパラメトリック法に従い、データの

Table 7. Background (Primary symptoms) of the patients (2)

Item	Drug	CZOP	CAZ	Statistical test
	No. of patients	105	101	
Body temperature (°C)	<37	29	16	NS(U)
	≥37~<38	36	48	
	≥38~<39	30	26	
	≥39	10	11	
Cough	-	1	1	NS(U)
	+	66	62	
	≠	36	38	
Volume of sputum	-	8	6	NS(U)
	+	43	54	
	≠	42	37	
	≡	9	2	
	≡≡	2	2	
	unknown	1	0	-
Property of sputum	-	8	6	NS(U)
	M	5	11	
	PM	49	46	
	P	42	38	
	unknown	1	0	-
Dyspnea	-	76	77	NS(U)
	+	22	22	
	≠	5	2	
	unknown	2	0	-
Chest pain	-	83	73	NS(χ^2)
	+	22	28	
Rales	-	26	30	NS(U)
	+	62	61	
	≠	16	10	
	unknown	1	0	
Dehydration	-	95	92	NS(χ^2)
	+	10	9	
Cyanosis	-	101	96	NS(χ^2)
	+	4	5	

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

χ^2 : χ^2 -test U: U-test NS: not significant

性質に応じて Wilcoxon の 2 標本検定, 分割表 χ^2 検定, Fisher 直接確率計算などを用いた。検定は有意水準 5% の両側検定とし, 確率値 (p 値) を算出した。また, 臨床効果については有効率の差の 90% 信頼区間を算出した。

なお, データの解析はコントローラーの指導のもとに武田薬品工業株式会社統計グループで行った。

II. 試験成績

1. 総登録症例および解析対象例

総登録症例数は 243 例でその内訳は CZOP 群 122 例, CAZ 群 121 例であった。このうち症例検討委員会において解析対象としての適否を検討した結果, 臨床効果, 副作用, 臨床検査値異常, 安全性および有用

性の解析対象例は各々 206 例 (CZOP 群 105 例, CAZ 群 101 例), 230 例 (CZOP 群 113 例, CAZ 群 117 例), 228 例 (CZOP 群 111 例, CAZ 群 117 例), 230 例 (CZOP 群 113 例, CAZ 群 117 例) および 207 例 (CZOP 群 105 例, CAZ 群 102 例) であった (Table 4)。

なお, 各判定項目について判定不能症例が見られたが, その理由を一括して示した (Table 5)。

2. 背景因子

臨床効果解析対象例の背景因子を両群間で比較した。

1) 性別, 年齢, 疾患の分類, 感染症重症度, 基礎疾患・合併症, 直前の化学療法

Table 8. Background (laboratory parameters) of the patients (3)

Item	Drug	CZOP	CAZ	Statistical test
	No. of patients			
PaO ₂ (mmHg)	≥80	7	1	NS(U)
	≥60~<80	15	20	
	≥40~<60	12	4	
	<40	0	2	
	unknown	71	74	—
PaCO ₂ (mmHg)	<49	33	24	NS(χ^2)
	≥49	1	3	
	unknown	71	74	
WBC (/mm ³)	< 8,000	25	21	NS(U)
	≥ 8,000~<12,000	37	44	
	≥12,000~<20,000	31	34	
	≥20,000	11	2	
	unknown	1	0	
ESR (mm/h)	<20	2	7	NS(U)
	≥20~<40	20	12	
	≥40~<60	25	14	
	≥60	50	60	
	unknown	8	8	
CRP	—	2	0	NS(U)
	±~3+	20	20	
	4+, 5+	31	30	
	≥6+	51	51	
	unknown	1	0	

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

U: U-test χ^2 : χ^2 -test NS: not significant

Table 9. Background (Severity of initial chest X-ray findings) of the patients (4)

Chest X-ray finding	No. of patients	Drug		Statistical test (U)
		CZOP	CAZ	
		105	101	
0		0	0	
1~2		3	6	
3~4		65	67	
5~6		32	26	NS
7~8		5	2	
9~10		0	0	
Unknown		3	0	

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

U: U-test NS: not significant

Table 10. Distribution of causative organisms

Causative organisms	CZOP	CAZ
Monomicrobial infection		
<i>S. aureus</i>	3	2
<i>S. pneumoniae</i>	17	17
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	3
<i>H. influenzae</i>	17	12
<i>K. pneumoniae</i>	4	
<i>K. oxytoca</i>		1
<i>S. marcescens</i>		1
<i>P. aeruginosa</i>	1	
Subtotal	44	36
Polymicrobial infection		
<i>S. aureus</i> + <i>Enterococcus</i> sp.	1	
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>		1
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1
<i>C. freundii</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	
<i>S. marcescens</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	
<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1
<i>S. aureus</i> + <i>P. melaninogenica</i> + <i>Fusobacterium</i> sp.	1	
Subtotal	5	3
Total	49	39
Unknown	56	62

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

性別、年齢、感染症に影響をおよぼすと考えられる基礎疾患・合併症の有無および直前の化学療法の有無については、両群間に有意な偏りはみられなかった。しかしながら、肺化膿症はCZOP群にのみ3例みられた。また、感染症重症度ではCZOP群にのみ重症例が5例みられた (Tables 6~8)。

2) 投与前の症状、所見、臨床検査値

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰の性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、PaO₂、PaCO₂、白血球数、血沈およびCRPについて、いずれも両群間に有意な偏りはみられなかった (Tables 7, 8)。

3) 胸部X線陰影の点数分布

投与開始時の胸部X線陰影の点数分布について、両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 9)。

4) 起炎菌および薬剤感受性

起炎菌が判明した症例は88例 (CZOP群49例、CAZ群39例)であった (Table 10)。単独菌感染はCZOP群44例、CAZ群36例で、複数菌感染はCZOP群5例、CAZ群3例であった。起炎菌とされた97株中、最小発育阻止濃度 (MIC: 10⁶ CFU/ml)を測定することができた51株 (CZOP群31株: *S. pneumoniae* 11株, *H. influenzae* 7株, *S. aureus* 4株, *P. aeruginosa* 3株, *K. pneumoniae* 2株, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes* および *Serratia marces-*

cens 各1株, CAZ群20株: *H. influenzae* 8株, *S. pneumoniae* 6株, *S. aureus* 2株, *M. (B.) catarrhalis* 2株, *Escherichia coli* および *K. pneumoniae* 各1株)の両薬剤に対するMIC分布において両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 11)。またMICが12.5 μg/ml以上の菌株はCZOP群にのみ3株あり、2株は *S. aureus* (うち1株はMRSA)、1株は *P. aeruginosa* であった。

以上、いずれの項目においても両群間に有意な偏りが認められないことから両群の背景因子は均質であると考えられた。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

CZOP群105例中著効11例、有効84例、やや有効4例、無効6例、CAZ群101例中著効18例、有効79例、無効4例でCAZ群に著効例が多くWilcoxonの2標本検定では有意差 (p=0.045) がみられた。しかし、有効率 (有効以上) ではCZOP群90.5% (95/105)、CAZ群96.0% (97/101)と両群ともに高い有効率が示されており、χ²検定においては有意差はみられなかった。有効率の差 (CZOP群-CAZ群)の90%信頼区間は-12.2%~1.1%であった (Table 12)。

2) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が判明した88例 (CZOP群49例、CAZ群

Table 11. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10⁶ cells/ml)

Tested drug	Treatment group	MIC (μg/ml)													Statistical test (U)	
		≤0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100
CZOP	CZOP	9	4	4	3	3	3	1	0	1	1	1	1	0	0	NS
	CAZ	4	3	9	1	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
CAZ	CZOP	1	10	6	2	2	2	1	0	4	0	0	1	0	2	NS
	CAZ	2	8	5	1	1	0	1	0	2	0	0	0	0	0	

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

U: U-test NS: not significant

Table 12. Clinical efficacy

Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
		excellent	good	fair	poor		(U)	(χ ²)
CZOP	105	11	84	4	6	90.5	* (p=0.045)	NS
CAZ	101	18	79	0	4	96.0		

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

90% CI: -12.2~1.1 U: U-test χ²: χ²-test NS: not significant

Table 13. Clinical efficacy by causative bacteria

Causative bacteria	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			excellent	good	fair	poor		(U)	(χ^2)
<i>S. aureus</i>	CZOP	3		3			100	-	-
	CAZ	2		2			100		
<i>S. pneumoniae</i>	CZOP	17	1	14	1	1	88.2	NS	NS
	CAZ	17	3	14			100		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	CZOP	2		2			100	-	-
	CAZ	3	1	2			100		
<i>H. influenzae</i>	CZOP	17	3	14			100	NS	NS
	CAZ	12	2	9		1	91.7		
<i>K. pneumoniae</i>	CZOP	4		4			100	-	-
	CAZ	0							
<i>K. oxytoca</i>	CZOP	0						-	-
	CAZ	1		1			100		
<i>S. marcescens</i>	CZOP	0						-	-
	CAZ	1	1				100		
<i>P. aeruginosa</i>	CZOP	1		1			100	-	-
	CAZ	0							
Subtotal	CZOP	44	4	38	1	1	95.5	NS	NS
	CAZ	36	7	28	0	1	97.2		
<i>S. aureus</i> + <i>Enterococcus</i> sp.	CZOP	1		1			100	-	-
	CAZ	0							
<i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i>	CZOP	0						-	-
	CAZ	1				1	0		
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	CZOP	1		1			100	-	-
	CAZ	0							
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	CZOP	0						-	-
	CAZ	1		1			100		
<i>C. freundii</i> + <i>E. aerogenes</i>	CZOP	1		1			100	-	-
	CAZ	0							
<i>S. marcescens</i> + <i>P. aeruginosa</i>	CZOP	1		1			100	-	-
	CAZ	0							
<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	CZOP	0						-	-
	CAZ	1		1			100		
<i>S. aureus</i> + <i>P. melaninogenica</i> + <i>Fusobacterium</i> sp.	CZOP	1		1			100	-	-
	CAZ	0							
Subtotal	CZOP	5	0	5	0	0	100	NS	NS
	CAZ	3	0	2	0	1	66.7		
Total	CZOP	49	4	43	1	1	95.9	NS	NS
	CAZ	39	7	30	0	2	94.9		
Unknown	CZOP	56	7	41	3	5	85.7	NS	NS
	CAZ	62	11	49	0	2	96.8		

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

U: U-test χ^2 : χ^2 -test NS: not significant

39例)について起炎菌の菌種別にみた臨床効果を検討した (Table 13)。単独菌感染における起炎菌として多く検出された *S. pneumoniae* に対する有効率は CZOP 群 88.2% (15/17), CAZ 群 100% (17/17) であり, *H. influenzae* では CZOP 群 100% (17/17), CAZ 群 91.7% (11/12) と両薬剤とも高い有効率が示され, いずれにおいても両群間に有意差はみられなかった。

また, 起炎菌が判明した症例のみを抽出して臨床効果を観察すると, 有効率は CZOP 群 95.9% (47/49), CAZ 群 94.9% (37/39) と両群ともほぼ等しい臨床効果が示され, 両群間に有意差はみられなかった。

さらに, 起炎菌が検出されなかった症例について分析すると CZOP 群 85.7% (48/56), CAZ 群 96.8% (60/62) であり, CZOP 群のやや有効および無効例は起炎菌不明群に多く含まれていた。

4. 細菌学的効果

起炎菌とされた 88 症例 97 株について両群の細菌学的効果を検討した (Table 14)。投与前起炎菌は, CZOP 群では消失 44 例, 消失率 93.6% (44/47), CAZ 群では消失 38 例, 消失率 97.4% (38/39) であった。

起炎菌別細菌学的効果を両群間で比較すると, グラム陽性菌では CZOP 群 95.5% (21/22), CAZ 群 95.0% (19/20) であり, グラム陰性菌では CZOP 群 93.5% (29/31), CAZ 群 100% (22/22) であった (Table 15)。合計の消失率は CZOP 群 94.3% (50/53), CAZ 群 97.6% (41/42) と両群とも高い消失率がみられ, 有意差は示されなかった。

菌種ごとに菌の消長を観察するとともに多く検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* では両群とも全株が消失した。*S. aureus* では CZOP 群では 5 株検出され, うち 4 株が消失した。また CAZ 群では 3 株検出され, うち 2 株が消失した。

5. 症状・所見, 臨床検査値および胸部 X 線所見の改善度

両群の投与開始 3, 7, 14 日後の症状・所見および臨床検査値, 胸部 X 線所見の改善度を比較検討した。改善度は投与開始前に比べ, 1 段階以上改善した場合は改善とし, 各評価日において投与開始前からの変動が「正常→正常」または「陰性→陰性」であったものは分母から除いて改善率を算出した。

CRP の 7 日後改善率 ($p=0.038$), 胸部 X 線所見の 7 日後および 14 日後改善率 ($p=0.015$, $p=0.040$) においてはいずれも CAZ 群の改善率が高く有意差が認められた。その他の項目については両群間に有意差はみられなかった (Fig. 2)。

6. 層別解析

重症度, 基礎疾患・合併症の有無について層別した臨床効果 (有効性) を両群間で比較した (Table 16)。

重症度で層別した場合, CZOP 群, CAZ 群の有効率は軽症例ではそれぞれ 96.3% (26/27) と 92.9% (26/28) であり, 中等症では 89.0% (65/73) と 97.3% (71/73) であった。重症例は CZOP 群にのみ 5 例存在し, そのうち 4 例が有効, 1 例がやや有効と判定された (有効率 80.0%)。

基礎疾患・合併症の有無で層別すると, CZOP 群, CAZ 群の有効率は基礎疾患・合併症「あり」ではそれぞれ 92.2% (59/64) と 94.2% (49/52) であった。また「なし」ではそれぞれ 87.8% (36/41) と 98.0% (48/49) であった。

以上層別解析については両群間に有意差はみられなかった。

7. 副作用, 臨床検査値異常変動および安全性評価 1) 副作用

副作用解析対象例 230 例のうち副作用ありと判定された症例は CZOP 群 113 例中 7 例 (6.2%), CAZ 群では 117 例中 4 例 (3.4%) であった。発現した副作用の程度はいずれも中等度以下であり, 発現率に有意差はみられなかった (Table 17)。副作用の内訳は CZOP 群では発疹 4 例 (蕁麻疹 1 例を含む), 発熱 1

Table 14. Bacteriological effect

Drug	No. of strains	Eradicated	Decreased or Partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication rate (%) [*]
CZOP	47	42	2	2	1	93.6
CAZ	39	38	1	0	0	97.4

^{*}Eradicated+Replaced/Total case
CZOP: ceftazopran, CAZ: ceftazidime

Table 15. Bacteriological effect by causative organisms

Causative organisms	Drug	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unevaluable*	Eradication rate (%)	Statistical test (F)
<i>S. aureus</i>	CZOP	6	4	1	1	80.0	NS
	CAZ	3	2	1		66.7	
<i>S. pneumoniae</i>	CZOP	17	16		1	100	-
	CAZ	17	17			100	
<i>Enterococcus</i> sp.	CZOP	1	1			100	-
	CAZ	0					
Subtotal	CZOP	24	21	1	2	95.5	NS
	CAZ	20	19	1	0	95.0	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	CZOP	2	2			100	-
	CAZ	3	3			100	
<i>H. influenzae</i>	CZOP	17	17			100	-
	CAZ	13	13			100	
<i>E. coli</i>	CZOP	0					-
	CAZ	2	2			100	
<i>C. freundii</i>	CZOP	1	1			100	-
	CAZ	0					
<i>K. pneumoniae</i>	CZOP	4	4			100	-
	CAZ	1	1			100	
<i>K. oxytoca</i>	CZOP	0					-
	CAZ	1	1			100	
<i>E. aerogenes</i>	CZOP	1	1			100	-
	CAZ	0					
<i>S. marcescens</i>	CZOP	1	1			100	-
	CAZ	1	1			100	
<i>P. aeruginosa</i>	CZOP	3	1	2		33.3	-
	CAZ	1	1			100	
<i>P. melaninogenica</i>	CZOP	1	1			100	-
	CAZ	0					
<i>Fusobacterium</i> sp.	CZOP	1	1			100	-
	CAZ	0					
Subtotal	CZOP	31	29	2	0	93.5	NS
	CAZ	22	22	0	0	100	
Total	CZOP	55	50	3	2	94.3	NS
	CAZ	42	41	1	0	97.6	

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

F: Fisher-test NS: not significant

* No. of strains excluded from calculation of the eradication rate

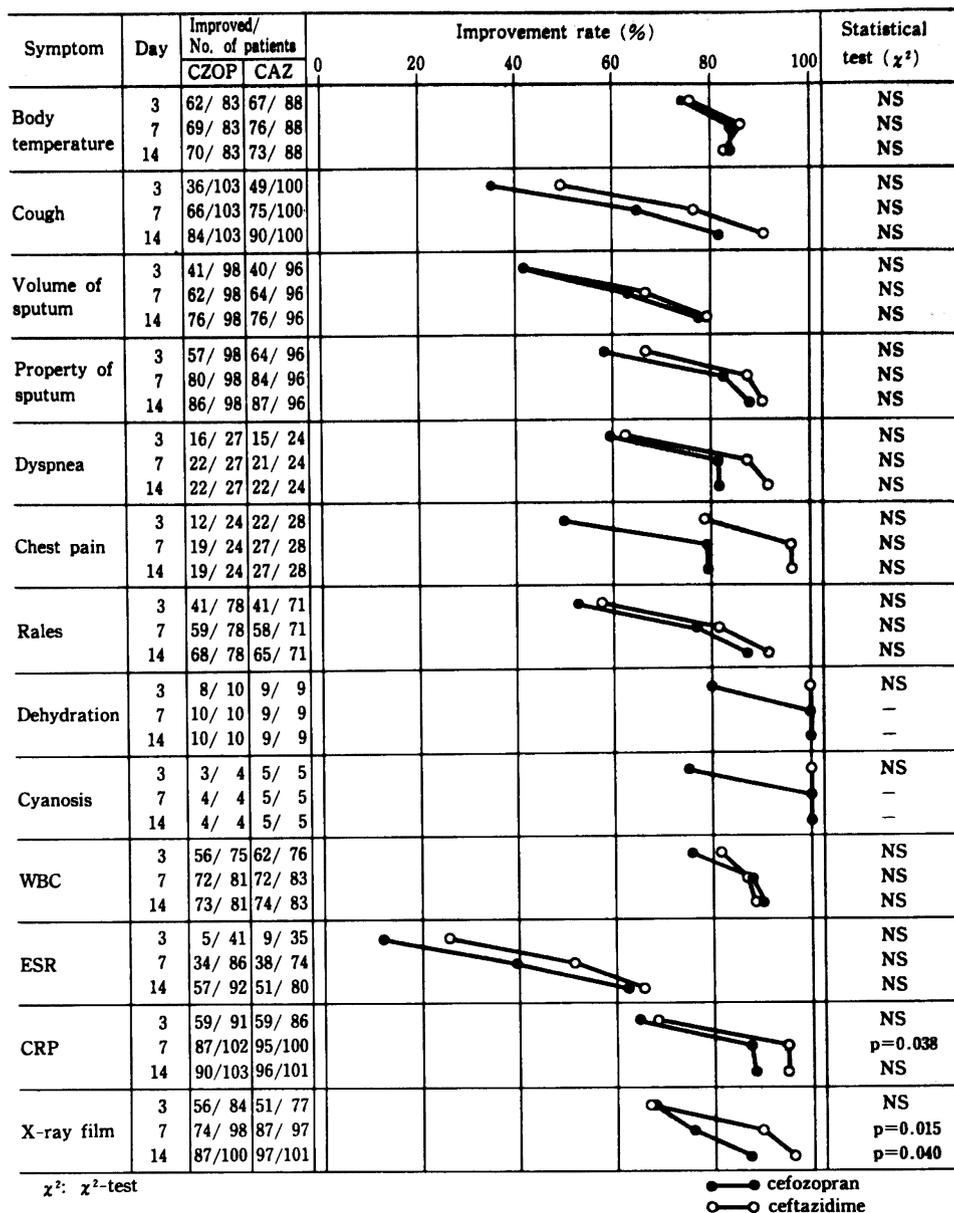


Fig. 2. Improvement rates of clinical symptoms.

例, 下痢 2 例であった。CAZ 群では発疹 1 例, 発熱 2 例, 下痢 1 例であった。

2) 臨床検査値異常変動

解析対象例 228 例のうち臨床検査値異常変動ありと判定された症例は CZOP 群 111 例中 30 例 (27.0%), CAZ 群 117 例中 37 例 (31.6%) であり, 両群間の発

現頻度に有意差はみられなかった (Table 18)。その内訳は CZOP では GPT 上昇が 16 件ともっとも多く, 次いで好酸球増多 12 件, GOT 上昇 7 件で, CAZ 群では好酸球増多と GPT 上昇が共に 14 件ともっとも多く, 次いで GOT 上昇 9 件であった。これらの異常変動はいずれも一過性のもので, 追跡検査を実施しえ

Table 16. Stratified analysis of clinical efficacy

Item	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test		
			excellent	good	fair	poor		(U)	(χ^2)	
Severity	mild	CZOP	27	1	25	1	0	96.3	NS	NS
		CAZ	28	3	23	0	2	92.9		
	moderate	CZOP	73	10	55	2	6	89.0	NS	NS
		CAZ	73	15	56	0	2	97.3		
	severe	CZOP	5	0	4	1	0	80.0	-	-
		CAZ	0	0	0	0	0			
Underlying disease or Complication	absent	CZOP	41	7	29	1	4	87.8	NS	NS
		CAZ	49	11	37	0	1	98.0		
	present	CZOP	64	4	55	3	2	92.2	NS	NS
		CAZ	52	7	42	0	3	94.2		

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

U: U-test χ^2 : χ^2 -test NS: not significant

Table 17. Adverse reactions

	CZOP	CAZ	
No. of patients evaluated for adverse reactions	113	117	
No. of patients with adverse reactions (%)	7 (6.2)	4 (3.4)	
Statistical test (χ^2)	NS		
	Severity ^{a)}	Mild Moderate Mild Moderate	
Adverse reactions	Eruption	1 3	1
	Fever	1	2
	Diarrhea	2	1

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

 χ^2 : χ^2 -test NS: not significant^{a)} No severe adverse reactions were observed

た例では正常範囲または投与前値に復していた。

3) 安全性評価

「安全である」と評価された症例の割合は CZOP 群 67.3% (76/113), CAZ 群 66.7% (78/117) であった。また、副作用、臨床検査値異常が認められても軽度であった「ほぼ安全である」まで含めた安全度は CZOP 群 95.6% (108/113), CAZ 群 94.0% (110/117) であった (Table 19)。

8. 有用性

前述した基準にもとづいて判定した有用率 (有用以上) は CZOP 群で 87.6% (92/105), CAZ 群で 91.2% (93/102) であり、両群間に有意差はみられな

かった (Table 20)。

III. 考 察

CZOP は新しい注射用セフェム系抗生物質で、各種 β -lactamase に安定なばかりでなく、その結合親和性も低い。また、 β -lactamase 産生株に対しても強い抗菌力を示し、既存の第三世代抗生物質に比べ抗菌スペクトルも一層拡大されている^{1,2)}。特に第三世代セフェム系抗生物質の弱点とされた *S. aureus* に強い抗菌力を示し、*P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対しても CAZ と同等以上の抗菌力を保持している¹⁾。マウス感染症モデルにおける治療実験では、*in vitro* の抗菌力をよく反映した ED₅₀ 値が得られ¹⁾、良好な

Table 18. Abnormal laboratory findings

Item	Drug		Statistical test
	CZOP	CAZ	
No. of patients evaluated for laboratory findings	111	117	NS (χ^2)
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	30 (27.0)	37 (31.6)	
Leukopenia	1	3	
Eosinophilia	9	14	
Eosinophilia, Total bilirubin ↑	1		
Eosinophilia, GOT · GPT ↑	1		
Eosinophilia, GOT · GPT · Amylase ↑	1		
GOT ↑	2		
GPT ↑	10	4	
γ -GTP ↑	1	1	
GOT · GPT ↑	1	6	
GOT · GPT · Amylase ↑	1		
GPT · γ -GTP ↑		1	
GPT · AL-p ↑	1		
GOT · GPT · K ↑	1		
GOT · GPT · AL-p · Amylase ↑		1	
GOT · GPT · AL-p · γ -GTP ↑		2	
Amylase ↑		4	
Positive for direct Coombs' test		1	

CZOP: ceftazidime, CAZ: ceftazidime

 χ^2 : χ^2 -test NS: not significant

Table 19. Overall safety

Drug	No. of patients	Safety				Safety rate (%)	Statistical test	
		safe	almost completely safe	a slight problem	a problem		(U)	(χ^2)
CZOP	113	76	32	5	0	67.3	NS	NS
CAZ	117	78	32	7	0	66.7		

CZOP: ceftazidime, CAZ: ceftazidime

U: U-test χ^2 : χ^2 -test NS: not significant

Table 20. Usefulness

Drug	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)	Statistical test	
		very useful	useful	slightly useful	useless		(U)	(χ^2)
CZOP	105	7	85	7	6	87.6	NS	NS
CAZ	102	14	79	4	5	91.2		

CZOP: ceftazidime, CAZ: ceftazidime

U: U-test χ^2 : χ^2 -test NS: not significant

臓器・組織移行も認められている。すでに実施された一般臨床試験においても、細菌性肺炎をはじめとする呼吸器感染症や各科領域の細菌感染症に対して優れた臨床効果と細菌学的効果を示すことが明らかにされている。

今回我々はCZOPの細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的でCAZを対照薬とした比較試験を実施した。

対照薬は、CAZが本試験の対象疾患である細菌性肺炎とその主要起炎菌である*H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *S. aureus*等に対する適応が承認されている注射用セフェム系抗生物質であること、抗菌スペクトルが本剤と類似していること¹⁾、現在日常診療に汎用されすでにその有用性が確立していることなどを考慮して選定した。CAZの投与量は、cefotiam (CTM), cefpirome (CPR), cefepime (CFPM)を対照とした細菌性肺炎における比較試験²⁻¹⁰⁾において、その有用性が確認されている1日2.0g(力価)とした。CZOPの投与量についても、慢性気道感染症を対象として起炎菌の消長を重点的に評価した用量設定試験の成績および一般臨床試験における細菌性肺炎に対する成績等を総合的に勘案して、1日2.0g(力価)とした。

今回の比較試験の総登録症例は243例(CZOP群122例, CAZ群121例)であったが、key code開封前の症例検討委員会において、本試験の実施計画書の規定に従って症例を検討し、解析対象例を決定した。その結果、臨床効果解析対象とされた例数は206例(CZOP群105例, CAZ群101例)であった。

症例の背景に有意な偏りはみられなかったが、CZOP群に70歳以上の症例が多く、また感染症重症の症例が5例みられた。このような傾向は、従来の比較試験にもときとしてみられることであり、その傾向差が薬剤効果に反映することも考えられるが、現実の問題として両群背景をまったく同一に揃えることは不可能であり、許容範囲の差であるとの判断から、以下の解析が行われたものである。

臨床効果については、CZOP群90.5% (95/105), CAZ群96.0% (97/101)の有効率が得られ両群ともに90%を上回る優れた成績であり、有効以上の有効率についての χ^2 検定では有意差はみられなかった。CAZ群では著効例が多く示されたため(著効率に有意差なし)、Wilcoxonの2標本検定で有意差がみられた($p=0.045$)。しかしながら、CZOP群にのみ、重症例5例、肺化膿症3例(このうちの1例は重症の肺化膿症であった)がみられ、CAZ群にはみられな

かったことなどを考慮し、仮にこれらを除き両剤の背景を揃えてみると、その有効率はCZOP群90.8% (89/98), CAZ群96.0% (97/101)であり、Wilcoxonの2標本検定においても有意差はみられなかった。

またCZOPの一般臨床試験における成績をみると、起炎菌不明例を含めた全例での有効率が87.9% (167/190)であるのに対し、起炎菌判明例では93.3% (83/89)と全例の成績より高かった。今回の試験においてもCZOP群は起炎菌不明例を含めた全例での有効率は90.5% (95/105)であるが、起炎菌判明例では95.9% (47/49)と高く、後者はCAZ群の94.9% (37/39)と同等の成績であった。一般に欧米における比較試験は起炎菌判明例についてのみ論ぜられていることが多く、かかる意味からすれば、起炎菌判明例における有効性の分析も薬効評価をより普遍化する意味で参考となろう。

起炎菌別細菌学的効果では、細菌性肺炎の主要起炎菌であり³⁻⁵⁾、かつ本試験においても多く検出された*S. pneumoniae* (CZOP群, CAZ群ともに17株), *H. influenzae* (CZOP群17株, CAZ群13株)に対し、両薬剤とも優れた成績であった。次に多く検出された*S. aureus*に対してはCZOP群では5株中4株, CAZ群では3株中2株の消失がみられ、ともにこれら菌種に対しても有用な成績と考えられる。かつ、MRSA発現防止という立場からも第一選択剤としての有用性もさらに期待されよう。ちなみにCZOP群にはMRSAが2株含まれていたが、いずれも消失していた。

副作用発現率はCZOP群に7例(6.2%), CAZ群に4例(3.4%)みられたが、その内容はいずれも中等度以下の発疹、発熱、下痢であり、治験薬の投与継続中に消失、または治験薬の投与を中止することにより消失するか、止痢剤、抗ヒスタミン剤等の投与により速やかに消失した。

両群の副作用発現率はそれぞれの薬剤の一般臨床試験の結果(CZOP 2.9%⁷⁾, CAZ 2.2%¹⁵⁾)よりやや高かったが、最近の他のセフェム系抗生物質の細菌性肺炎に対する比較試験の成績(CPRの5.6%⁹⁾, CFPM 5.9%¹⁰⁾)に比べ特に高いものではなかった。

臨床検査値異常変動の発現率はCZOP群27.0% (30/111), CAZ群31.6% (37/117)であり、その主なものはGPT, GOTの上昇、好酸球増多などであった。臨床検査値異常の発現率も前述の他の比較試験の成績(CPR 35.7%⁹⁾, CFPM 28.4%¹⁰⁾)と大差ないものと考えられる。また、安全性評価については「安

全である」および「ほぼ安全である」と判定された症例の割合はCZOP群95.6% (108/113), CAZ群94.0% (110/117)で、安全性においても両群間に有意差はみられなかった。これらのことより、CZOPはCAZを含む既存のセフェム系抗生物質と同程度の安全性を有すると考えられた。

これらの成績を反映し、有用性に関しては、有用以上の有用率において両群間に有意差はみられなかった。

なお参考として、ITT (intent to treat) の考え方に基づいて、細菌性肺炎・肺化膿症と診断されたが、実施計画書違反のため臨床効果判定の解析から除かれた症例も含めての解析、さらに対象外疾患も含めた全投与例での解析も行った。前者では評価対象例数はCZOP群115例、CAZ群108例で、臨床効果の有効率はCZOP群84.3% (97/115), CAZ群93.5% (101/108)であった。また、後者では各群121例での集計となり、有効率はCZOP群83.5% (101/121), CAZ群90.1% (109/121)であった。

以上、細菌性肺炎に対するCZOPとCAZとの比較試験を実施した結果、本剤の有効率は90%を超える優れた成績であり、起炎菌の明らかな症例に対する有効率は95%を上回った。また、安全性についても臨床特に関心すべき症状・所見は認められず、CZOPは細菌性肺炎に対し臨床的に十分効果の期待できる有用な薬剤であることが示された。

文 献

- 1) Iwahi T, Okonogi K, Yamazaki T, Shiki S, Kondo M, Miyake A, Imada A: In vitro and in vivo activities of SCE-2787, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum. *Antimicrob. Agents and Chemother.* 36: 1358~1366, 1992
- 2) Nakao M, Noji Y, Iwahi T, Yamazaki T: Antibacterial properties of SCE-2787, a new cephem antibiotic. *J. Antimicrob. Chemother.* 29: 509~518, 1992
- 3) 副島林造, 二木芳人: 呼吸器感染症。β-ラクタム系薬 (上田 泰, 清水喜八郎編), p.751~759, 南江堂, 東京, 1987
- 4) 渡辺 彰: 急性呼吸器感染症。呼吸器感染症 (谷本晋一編), p.11~23, 南江堂, 東京, 1991
- 5) 佐藤篤彦, 岡野昌彦: 臨床病態からみた過去5年間の肺炎症例における起炎菌の変遷。感染症学雑誌 66, 1276~1282, 1992
- 6) 山本俊夫, 足立幸彦, 長峰保郎, 諏訪雅男, 南野達夫: Cefozopranの臨床第I相試験。診療と新薬 30: 281~304, 1993
- 7) 原 耕平, 守殿貞男, 他: 第40回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム, Cefozopran (CZOP, SCE-2787), 岡山, 1992
- 8) 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
- 9) 副島林造, 他: 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
- 10) 斎藤 厚, 他: 細菌性肺炎に対するCefepime (CFPM) とceftazidimeとの薬効比較試験成績。感染症学雑誌 66: 859~885, 1992
- 11) 小林宏行, 他: 慢性気道感染症に対するcefozopran (CZOP) の用量設定試験。Chemotherapy 41: 863~877, 1993
- 12) 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 13) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 14) 三木文雄: シンポジウム—呼吸器感染症の効果判定基準 (肺炎, 肺化膿症)。Chemotherapy 28: 1416~1420, 1980
- 15) 石引久彌: 第30回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウムI。SN-401 (Ceftazidime), 東京, 1983

A comparative study of cefozopran for bacterial pneumonia

Hiroyuki Kobayashi^{1,2)} and Shin Kawai

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

Sokichi Onodera, Hitoshi Nakano, Tadakatsu Tsuji
and Junichi Maruyama

The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College
and Affiliated Hospitals

Tetsuo Shimizu, Nobuhiro Sasaki and Yuka Fujita

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Dohhoku Hospital

Akira Saito²⁾, Ichiro Nakayama and Masumi Tomizawa

College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospitals

Yohmei Hiraga and Mitsuhide Omichi

Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Kazuo Takebe²⁾, Mitsuo Masuda, Seiichi Murakami,
Masakatsu Matsukawa, Hisashi Nakahata, Ken Osonoi
and Miyoko Saito

The Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University,
School of Medicine and Affiliated Hospitals

Masashi Tamura, Kazuki Konishi, Kazuo Obara,
Yoji Aoyama, Kazushige Sugawara, Kazuyasu Abe,
Osamu Katagiri, Taiji Yoshida, Yuko Yasuda,
Yasuyuki Suzuki and Masao Sato

The Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
and Affiliated Hospitals

Tamotsu Takishima and Yasuo Tanno

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

Masakichi Motomiya, Akira Watanabe, Yutaka Tokue,
Shigeo Takizawa and Mikae Nakamura

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis
and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospitals

Masaaki Arakawa, Koichi Wada, Fumihide Iwata
and Shigeyuki Hoshino

The Second Department of Medicine, Niigata University, School of Medicine
and Affiliated Hospitals

Osamu Sekine and Yasutoshi Suzuki

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Hajime Takeda

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

Kaoru Shimada²⁾, Shinichi Oka, Yasuyuki Sano
and Yasuko Tanaka

Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, The Institute of
Medical Science, The University of Tokyo and Affiliated Hospitals

Osamu Sakai, Kohya Shiba, Kazuhisa Okada,
Akira Tsuruoka and Junko Sanjo

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

Hiroichi Tanimoto²⁾, Kazuo Obara, Katsumi Komatsuzaki
and Osamu Tanabe

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

Hideo Ikemoto

Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Koichiro Nakata and Koji Narui

Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Jingoro Shimada and Seiji Hori

Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

Takao Okubo and Hirotada Ikeda

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

Shoichiro Irimajiri and Seiji Mita

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Atsuhiko Sato, Kingo Chida, Masahiko Okano,

Jinichiro Akiyama, Masami Taniguchi, Hirokazu Okano
and Masaaki Ida

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

Toshihiko Takeuchi, Yasuo Yamada, Toshinobu Yamamoto,

Hidekazu Hanaki, Tomonori Tashiro, Shinji Takeyama,

Yoshimitsu Hayashi, Tsuyoshi Itoh

and Kazuhide Yamamoto

The First Department of Internal Medicine, Medical School,
Nagoya City University and Affiliated Hospitals

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki and Toru Matsuura

Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Kosein Geriatric Hospital

Takateru Izumi, Naoki Fujimura, Hiroyuki Imai,

Kohei Hamamoto, Keiji Hashimoto, Hitoshi Asamoto,

Yoshiyuki Sasaki, Tateo Tsutsumi

and Yasushi Takeda

The Second Department of Medicine, Chest Disease Research Institute,
Kyoto University and Affiliated Hospitals

Yoshihiro Ueda

Department of Internal Medicine, Rakusai New Town Hospital Kansai Medical University

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa

The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Fumio Miki²⁾ and Tetsuto Murata

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Rinzo Soejima²⁾, Yoshihito Niki, Masaru Sumi

and Osamu Moriya

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

Toshiharu Matsushima and Makoto Kimura

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto and Yuji Sugimoto

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

Michiro Yamakido, Kenji Hasegawa and Isao Murakami

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

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Koji Takaki,

Kiyoshi Ninomiya and Yukio Kumagaya

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,

Kyushu University and Affiliated Hospitals

Kotaro Oizumi, Yoichiro Ichikawa, Naoto Tokunaga,

Eiichi Higuchi, Kazuma Fujino, Ken Araki,

Yoshiyuki Mitsutake, Yoshihiro Higashi, Kozo Ishii,

Hiroshi Maruoka, Shoko Tanoue, Masashi Kawahara,

Masazumi Saisho, Hironari Shigematsu, Shinzo Kawaguchi,

Fumio Tanaka, Hiroaki Furuno

and Takaoki Otsuka

The First Department of Internal Medicine, Kurume University,

School of Medicine and Affiliated Hospitals

Kohei Hara²⁾, Shigeru Kohno, Hironobu Koga,

Masato Yatsugi, Kenji Kawano, Tadashi Nakano,

Kazuo Sasayama, Naomi Ito, Osamu Sakito,

Kazuhiro Okuno, Kiyoyasu Fukushima, Takeshi Ishizaki,

Koichi Watanabe, Toru Ishino, Yuichi Inoue,

Takakazu Otsubo, Sadahiro Asai, Naofumi Suyama

and Hideo Mashimoto

The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University,

School of Medicine and Affiliated Hospitals

Keizo Matsumoto¹⁾, Takeshi Nagatake, Atsushi, Takahashi,
Yoshihiko Ikeda, Toshihiro Morito, Hiroyuki Yoshimine,
Hiroshi Tanaka, Naoto Rikitomi, Tasuku Sakamoto,
Mikio Taguchi, Hidehiko Hirose
and Masashi Yamamoto

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

Shigeru Matsukura, Yasumasa Doutsu and Junichi Ashitani
The Third Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College

Masaru Nasu, Tohru Yamazaki, Yoichiro Goto,
Jun Goto, Kazuo Kitagawa, Saburo Urakami
and Hiroshi Nagaoka

The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
and Affiliated Hospitals

Atsushi Saito²⁾, Yoshiteru Shigeno, Yuei Irabu,
Hiroshi Fukuhara, Nobuchika Kusano, Daishiro Kitagawa,
Mamoru Miyagi, Tominori Oyakawa
and Izuru Gakiya

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
University of the Ryukyus

Nobuya Ogawa³⁾

Pharmacology, Ehime University School of Medicine

Mitsuo Kaku and Kazuyuki Sugawara

Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University, School of Medicine⁴⁾

¹⁾ Author. ²⁾ Members of the committee. ³⁾ Controller.

⁴⁾ Institute in charge of centralized bacterial measurements.

A comparative study has been conducted to determine the clinical efficacy, safety and utility of a new injectable cephem antibiotic cefozopran (CZOP) versus a control drug, ceftazidime (CAZ), for bacterial pneumonia. CZOP and CAZ were administered, in principle, by intravenous drip infusion at a dose of 1.0 g (potency), twice daily for 14 days, and the following results were obtained:

1. The efficacy rates for the total number of cases evaluated were 90.5% (95/105) in the CZOP group and 96.0% (97/101) in the CAZ group.
2. Bacteriological eradication rates were 94.3% (50/53) in the CZOP group and 97.6% (41/42) in the CAZ group.
3. Adverse reaction rates were 6.2% (7/113) in the CZOP group and 3.4% (4/117) in the CAZ group. Abnormal laboratory finding rates were 27.0% (30/111) in the CZOP group and 31.6% (37/117) in the CAZ group.
4. Usefulness rates were 87.6% (92/105) in the CZOP group and 91.2% (93/102) in the CAZ group.

These results indicate that CZOP is useful for the treatment of bacterial pneumonia.