

慢性気道感染症に対する 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・山口 修二

大木 康生・西 垣 豊

国立療養所道北病院内科

齋 藤 玲²⁾・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

寺井 継男・吉川 隆志・飯田 康人

帯広厚生病院内科

加 藤 一 之・八 島 秀 則

苫小牧市立総合病院内科

武部 和夫²⁾・増田 光男・村上 誠一

松川 昌勝・遅野井 健

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

片 桐 修・吉田 泰二・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1内科

本宮 雅吉・渡 辺 彰・徳 江 豊

佐藤 和男・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・塚田 弘樹

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

* 東京都三鷹市新川 6-20-2

武 田 元

長岡赤十字病院内科

酒 井 紀・柴 孝 也・岡田 和久・中村 尚夫

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

島 田 馨²⁾・佐野 靖之・荒井 康男・稲松 孝思

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

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

池 本 秀 雄

順天堂大学医学部内科

穴 戸 春 美・渡 辺 尚

国立療養所東京病院呼吸器科

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

松 本 文 夫・今 井 健 郎

神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

小田切繁樹・小倉 高志・住友みどり・吉池 保博

平居 義裕・萩原 恵理・佐久間 隆

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

入 交 昭 一 郎・美 田 誠 二

川崎市立川崎病院内科

大久保隆男・池田 大忠・村越 義樹・工 藤 誠

谷 賢 治・金 子 保・中村 俊夫・岩渕 敏樹

長谷川英之・中村 雅夫・庄 司 晃

横浜市立大学医学部第1内科および関連施設

佐藤 篤彦・千田 金吾・妹川 史朗・菅沼 秀基

田村 亨治・八 木 健・岡野 昌彦・秋山仁一郎

谷口 正実・北 倫 子・岡野 博一

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

竹山 慎二・林 嘉 光・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

加藤 弘巳・小林 正・宇野 立人・鈴木 英彦

富山医科薬科大学第1内科

泉 孝英・西村 浩一・小山 弘

藤村 直樹・浜本 康平・浅本 仁

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

関西医科大学附属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⁾

多根病院内科

小 林 武 彦

結核予防会大阪病院内科

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・磯 部 威

広島大学医学部第2内科

栗 村 統・平本 雄彦・武田 晃司・豊 福 守

国立呉病院内科

澤江 義郎・福岡 道雄・中島 信治・伊 藤 敬

高木 宏治・二 宮 清・熊谷 幸雄

九州大学医学部第1内科および関連施設

大泉耕太郎・市川洋一郎・徳永 尚登・井手宗一郎

川原 正士・重松 浩成・永 田 章・福田 結実

藤野 和馬・田中二三郎・古野 浩秋・光武 良幸

石井 浩三

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

笹山 一夫・伊藤 直美・奥野 一裕・福島喜代康

石 崎 驍・渡辺 講一・石 野 徹・井上 祐一

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・廣瀬 英彦
池田 喜彦・森戸 俊博・吉嶺 裕之・田中 宏史
力富 直人・坂 本 翊・隆杉 正和・出 川 聡
田口 幹雄・山本 真志

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

志 摩 清・岳中 耐夫・平田奈穂美
熊本市立熊本市市民病院内科

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
永井 寛之・田代 隆良・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・普天間光彦
北川大四郎・宮 城 護・照 屋 寛
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⁴⁾

¹⁾ 執筆者, ²⁾ 症例検討委員会委員,

³⁾ コントローラー, ⁴⁾ 集中細菌検査機関

(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) の慢性気道感染症に対する有効性, 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) とし, 1日2回, 点滴静注により原則として14日間投与し, 以下の結果を得た。

1. 総投与症例264例中臨床効果判定可能症例231例の有効率は, CZOP 群91.0% (101/111), CAZ 群88.3% (106/120) であった。

2. 細菌学的効果 (菌消失率) は, CZOP 群91.5% (65/71), CAZ 群85.3% (64/75) であった。

3. 副作用の発現率は CZOP 群6.6% (8/122), CAZ 群2.4% (3/126) であった。臨床検査値異常変動の発現率は, CZOP 群27.7% (33/119), CAZ 群19.8% (25/126) であった。

4. 有用性 (有用率) は, CZOP 群87.6% (99/113), CAZ 群86.0% (104/121) であった。

以上の検討項目ですべてにおいて, CZOP 群, CAZ 群の間に有意差はみられず, CZOP は慢性気道感染症に対して有用な薬剤であることが示唆された。

Key words: chronic respiratory tract infection, 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で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sporin 骨格の3位にimidazopyridazinium基を、7位にaminothiadiazoly基を有している (Fig. 1)。

本剤は *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に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の弱点であった、*S. 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⁾、実験的感染症に対しても、*in vitro* での抗菌力を反映した治療効果を示した¹⁾。

また、慢性気道感染症において重要とされる起炎菌²⁾のうち、*Haemophilus influenzae* に対する CZOP の MIC₉₀ は 0.2 µg/ml であった。一方、*P. aeruginosa* に対する MIC₉₀ は 6.25 µg/ml であるが、MIC₅₀ は 3.13 µg/ml であり、本菌に対する抗菌力としては良好といえよう¹⁾。また、CZOP 1.0 g (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 µg/ml であり、良好な移行性³⁾を示すことから慢性気道感染症に対する有効性が期待できる薬剤と考えられた。

臨床第 I 相試験において、本剤の点滴静注時の血中濃度は投与量依存性に高くなり、健康成人男子に本剤 1.0 g (力価) を投与した時の半減期は約 1.6 時間であった。また、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⁵⁾。

一般臨床試験における成績では、慢性気管支炎、気管支拡張症などの慢性呼吸器感染症に対する有効率は 80.9% (123/152) と前臨床試験から期待される成績が得られている⁶⁾。

また、今回の試験に先立って、慢性気道感染症に対する本剤の至適用量について検討するため、CZOP 1回 0.5 g (力価) 1日2回 (L 群)、CZOP 1回 1.0 g (力価) 1日2回 (H 群)、ceftazidime (以下 CAZ) 1回 1.0 g (力価) 1日2回 (C 群) 投与の3群比較により、菌の消長を経的に観察することを特徴とする用量設定試験を実施した⁶⁾。その結果、臨床効果は H 群がもっとも優れており、検出された起炎菌全株が消失し、消失速度も速かった。

このような背景をふまえて、今回我々は、慢性気道感染症における CZOP の有効性と安全性を客観的に評価する目的で、CAZ を対照薬として比較試験を実施したのでその成績について報告する。

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、慢性気道感染症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⁾、血中動態が CZOP と類似しており腎排泄型であること³⁾、また、日常診療に汎用されその有用性がすでに確立していることなどを考慮して CAZ を選択した。CAZ の投与量は常用量の上限である 1日 2.0 g (力価) とし、CZOP の投与量は用量設定試験⁶⁾および一般臨床試験の成績、また、副作用および臨床検査値異常にも用量相関が認められなかったこと、喀痰中移行性などを総合的に考慮して 1日 2.0 g (力価) とした。

2. 実施機関と対象疾患

本試験は全国 49 施設およびその関連施設において 1991 年 9 月から 1992 年 7 月までの間にこれらの施設を受診した慢性気管支炎、気管支拡張症 (感染時) および肺気腫、肺線維症などの慢性気道疾患の二次感染の患者のうち、臨床症状および所見から細菌感染が強く疑われ、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た。性別は不問とした。

本試験では日本化学療法学会抗菌薬臨床評価検討委員会の提言に従って、びまん性汎細気管支炎は対象疾患には含めなかった⁷⁾。また、次のいずれかに該当する症例についてもあらかじめ対象より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 (たとえば、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) 本治療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同一感染エピソードに対して CZOP または CAZ が投与されていた症例

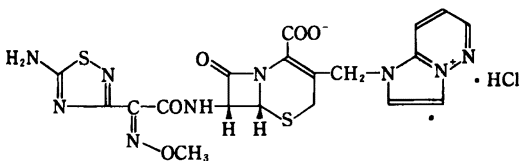


Fig. 1. Chemical structure of cefozopran.

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想される症例

9) その他、治験担当医師が本治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: CZOP 1日 2.0g (力価) 投与 [1.0g (力価) バイアル×2回/日]

CAZ 群: CAZ 1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の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可能とした。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バイアル並びに予備バイアル1本の計29本を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組とし無作為割り付けを行い、薬剤包装箱の表示は「SCE・CAZ (慢気)、○組○番」とし、一連番号を付して各医療機関に配布した。コントローラーは無作為割り付け、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、両薬剤とも規格に合格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込み、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、点滴静注は朝・夕2回、8時間間隔で約60分かけて行うことを原則とした。

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
- 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と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剤、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) 自覚症状、体温

効果判定に必要と考えられる症状は原則として毎日

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。

(2) 咳嗽: + (睡眠が障害される程度), +, - の3段階

(3) 喀痰

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

| Item | | Before entry | Time of testing after entry (Day of treatment) | | |
|---------------------------------|---------------------------|--------------|---|---|----|
| | | | 3 | 7 | 14 |
| Chest roentgenography | | ● | ○ | ○ | ● |
| Bacteriological 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

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), 卅 (50 ml 以上 100 ml 未満/日), 十 (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: 十 (起坐呼吸の程度), +, - の 3 段階

(5) 胸痛: +, - の 2 段階

(6) 胸部ラ音: 十, +, - 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, および投与開始 14 日後 (または投与中止時) の撮影を必須とし, 可能な限り投与開始 7 日後も撮影を行い, 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⁹⁾」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

Table 2. Criteria for judgment of usefulness

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

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

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

| Symptoms | Grade | - | + | 十 | 卅 | 卍 |
|-------------------------|-------|--------------|-------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| Body temperature (°C) | | <37 | ≥37~<38 | ≥38~<39 | ≥39 | |
| Cough | | - | + | 十 | | |
| Volum of sputum | | - | <10 ml/day (+) | 10~<50 ml/day (十) | 50~<100 ml/day (卅) | ≥100 ml/day (卍) |
| Property of sputum | | - | M | PM | P | |
| Dyspnea | | - | + | 十 | | |
| Chest pain | | - | + | | | |
| Rales | | - | + | 十 | | |
| 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) | | - (0~0.6) | ±~3+ (0.7~5.6) | 4+, 5+ (5.7~12.0) | ≥6+ (>12) | |

M: mucous PM: mucopurulent P: purulent

学療法学会標準法⁹⁾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見られた場合、患者の状態、既往歴、併用薬、投薬との時間的関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. 評価および評定

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

Table 4. Case distribution

| | | No. of patients evaluated | No. of patients excluded | Statistical test (χ^2) | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------|--|--|-----------------------------|----------------------------------|-----|-------|-------|-------|-------|--|---|------|-----|-----|-------|-------|-------|-------|--|--|
| Total no. of patients | Clinical efficacy | <table><tr><td>CZOP</td><td>111</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>120</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>231</td></tr></table> | CZOP | 111 | CAZ | 120 | <hr/> | | Total | 231 | <table><tr><td>CZOP</td><td>23</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>10</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>33</td></tr></table> | CZOP | 23 | CAZ | 10 | <hr/> | | Total | 33 | <p>*</p> <p>($p=0.032$)</p> |
| | CZOP | 111 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CAZ | 120 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Total | 231 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | CZOP | 23 | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 10 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 33 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Adverse reactions | <table><tr><td>CZOP</td><td>122</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>126</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>248</td></tr></table> | CZOP | 122 | CAZ | 126 | <hr/> | | Total | 248 | <table><tr><td>CZOP</td><td>12</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>4</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>16</td></tr></table> | CZOP | 12 | CAZ | 4 | <hr/> | | Total | 16 | NS | |
| CZOP | 122 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 126 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 248 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CZOP | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Laboratory findings | <table><tr><td>CZOP</td><td>119</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>126</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>245</td></tr></table> | CZOP | 119 | CAZ | 126 | <hr/> | | Total | 245 | <table><tr><td>CZOP</td><td>15</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>4</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>19</td></tr></table> | CZOP | 15 | CAZ | 4 | <hr/> | | Total | 19 | <p>*</p> <p>($p=0.021$)</p> | |
| CZOP | 119 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 126 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 245 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CZOP | 15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 19 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Safety | <table><tr><td>CZOP</td><td>122</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>126</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>248</td></tr></table> | CZOP | 122 | CAZ | 126 | <hr/> | | Total | 248 | <table><tr><td>CZOP</td><td>12</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>4</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>16</td></tr></table> | CZOP | 12 | CAZ | 4 | <hr/> | | Total | 16 | NS | |
| CZOP | 122 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 126 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 248 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CZOP | 12 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Usefulness | <table><tr><td>CZOP</td><td>113</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>121</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>234</td></tr></table> | CZOP | 113 | CAZ | 121 | <hr/> | | Total | 234 | <table><tr><td>CZOP</td><td>21</td></tr><tr><td>CAZ</td><td>9</td></tr><tr><td colspan="2"><hr/></td></tr><tr><td>Total</td><td>30</td></tr></table> | CZOP | 21 | CAZ | 9 | <hr/> | | Total | 30 | <p>*</p> <p>($p=0.041$)</p> | |
| CZOP | 113 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 121 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 234 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CZOP | 21 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CAZ | 9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <hr/> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Total | 30 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

[CZOP: cefozopran

[CAZ: ceftazidime

[χ^2 : χ^2 -test

[NS: not significant

起炎菌を確定した後、起炎菌の消失の有無、あら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 (Table 2)、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。

2) 症例検討委員会による検討

各症例ごとに症例の採否、疾患の分類、重症度、臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性の判定などについて症例記録用紙の記載事項および胸部X線像にもとづいて検討した。委員会と各施設の判定の不一

致については、治験実施責任医師と協議し、最終的に意見の統一をはかった。

さらに、臨床症状・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 (Table 3) にもとづいて区分し、投与開始3日後、7日後、14日後の改善度を検討した。

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 開封前に解析対象例を決定した。

11. key code の開封、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、両剤の有効率の差の90%信頼区間を算出

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

| Reasons | Evaluation Drug | | Clinical efficacy | | Adverse reactions | | Laboratory findings | | Safety | | Usefulness | |
|---|--------------------|-----|-------------------|-----|-------------------|-----|---------------------|-----|--------|-----|------------|-----|
| | CZOP | CAZ | CZOP | CAZ | CZOP | CAZ | CZOP | CAZ | CZOP | CAZ | CZOP | CAZ |
| Ineligible disease | 6 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 | 3 |
| Serious underlying disease | 4 | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 | 4 | 1 |
| Unclear symptoms of infection | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Diffuse old pulmonary tuberculosis | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Administration to same patient | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Duration of medication too short | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Concomitant therapy with steroid or antibiotics | 8 | 2 | 8 | 2 | 8 | 2 | 8 | 2 | 8 | 2 | 8 | 2 |
| Discontinued due to adverse reaction or unsatisfactory laboratory tests | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Discontinued due to adverse reactions | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Unsatisfactory laboratory tests | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Total | 23 | 10 | 12 | 4 | 15 | 4 | 12 | 4 | 21 | 9 | | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

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. 総投与症例および解析対象例

総投与症例数は264例で、その内訳はCZOP群134例、CAZ群130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、臨床効果では231例(CZOP群111例、CAZ群120例)、副作用では248例(CZOP群122例、CAZ群126例)、臨床検査値異常変動では245例(CZOP群119例、CAZ群126例)、安全性では248例(CZOP群122例、CAZ群126例)、有用性では234例(CZOP群113例、CAZ群121例)が解析対象例とさ

れた(Table 4)。なお、各判定項目について、判定不能症例の理由を一括して示した(Table 5)。

臨床効果および有用性解析対象例数では、CZOP群に対象外疾患が多かったことから採用率に有意差($p=0.032, 0.041$)がみられた。

また、臨床検査値異常の解析対象例数についてもCZOP群に基礎疾患・合併症の重篤例および併用薬違反例が多かったことから、その採用率に有意差がみられた($p=0.021$)。

2. 背景因子

臨床効果解析対象例231例の両群間の背景因子について比較した。

1) 診断名、性別、重症度、基礎疾患・合併症、直前の化学療法、感染形態

Table 6. Background of the patients (1)

| Item | No. of patients | Drug | | Statistical test |
|-------------------------------------|---|------|-----|------------------|
| | | CZOP | CAZ | |
| | | 111 | 120 | |
| Diagnosis | chronic bronchitis | 52 | 48 | NS (χ^2) |
| | infected bronchiectasis | 33 | 42 | |
| | pulmonary emphysema with infection | 13 | 18 | |
| | pulmonary fibrosis with infection | 4 | 1 | |
| | bronchial asthma with infection | 3 | 5 | |
| | old pulmonary tuberculosis with infection | 6 | 3 | |
| | others | 0 | 3 | |
| Sex | male | 76 | 84 | NS (χ^2) |
| | female | 35 | 36 | |
| Severity | mild | 24 | 26 | NS (U) |
| | moderate | 85 | 91 | |
| | severe | 2 | 3 | |
| Underlying disease or Complications | absent | 56 | 52 | NS (χ^2) |
| | present | 55 | 68 | |
| Pretreatment with antibiotics | absent | 83 | 88 | NS (χ^2) |
| | present | 23 | 27 | |
| | unknown | 5 | 5 | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

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

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

| Item | No. of patients | Drug | | Statistical test |
|-----------------------|-----------------|------|-----|------------------|
| | | CZOP | CAZ | |
| | | 111 | 120 | |
| Body temperature (°C) | <37 | 33 | 40 | NS (U) |
| | ≥37~<38 | 48 | 47 | |
| | ≥38~<39 | 20 | 29 | |
| | ≥39 | 10 | 4 | |
| Cough | — | 1 | 3 | NS (U) |
| | + | 54 | 60 | |
| | ++ | 56 | 57 | |
| Volume of sputum | — | 3 | 2 | NS (U) |
| | + | 33 | 26 | |
| | ++ | 51 | 63 | |
| | +++ | 16 | 22 | |
| | ++++ | 6 | 4 | |
| | unknown | 2 | 3 | — |
| Property of sputum | — | 3 | 2 | NS (U) |
| | M | 2 | 3 | |
| | PM | 51 | 55 | |
| | P | 54 | 58 | |
| | unknown | 1 | 2 | — |
| Dyspnea | — | 47 | 42 | NS (U) |
| | + | 52 | 58 | |
| | ++ | 12 | 19 | |
| | unknown | 0 | 1 | — |
| Chest pain | — | 104 | 105 | NS (χ^2) |
| | + | 6 | 15 | |
| | unknown | 1 | 0 | — |
| Rales | — | 12 | 17 | NS (U) |
| | + | 74 | 76 | |
| | ++ | 25 | 27 | |
| Dehydration | — | 98 | 111 | NS (χ^2) |
| | + | 10 | 9 | |
| | unknown | 3 | 0 | — |
| Cyanosis | — | 98 | 108 | NS (χ^2) |
| | + | 11 | 12 | |
| | unknown | 2 | 0 | — |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

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

上記のいずれの項目についても両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 6)。

2) 投与前の症状・所見, 臨床検査値

体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 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) 起炎菌および薬剤感受性

起炎菌が判明した症例は132例 (CZOP群64例, CAZ群68例) であった (Table 9)。単独菌感染はCZOP群55例, CAZ群61例で, 複数菌感染はCZOP群9例, CAZ群7例であった。起炎菌とされた148株中, 最小発育阻止濃度 (MIC, 10^8 CFU/ml) を測定することができた87株 (CZOP群43株, CAZ群44株) の両薬剤に対するMIC分布を示した (Table 10)。いずれの項目においても, 両群間に有意な偏りはみられなかった。またMIC $12.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の菌株はCZOP群では, *Alcaligenes xylosoxydans*, *Pseudomonas cepacia*, *Prevotella melaninogenica* 各1例であり, CAZ群では *P. aeruginosa* 2例, *Xanthomonas maltophilia* 1例であった。

3. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果 (Table 11)

CZOP群111例では, 著効25例, 有効76例, やや有効4例, 無効6例で有効率は91.0% (101/111), CAZ群120例では, 著効19例, 有効87例, やや有効6例, 無効8例で有効率は88.3% (106/120) で, 両群間に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-4.8%~10.1%であり, 両群は同等と判断された。

疾患別の有効率は, 慢性気管支炎ではCZOP群92.3% (48/52), CAZ群85.4% (41/48), 気管支拡張症 (感染時) ではCZOP群90.9% (30/33), CAZ群90.5% (38/42), その他の慢性気道感染症ではCZOP群88.5% (23/26), CAZ群90.0% (27/30) であった。いずれの疾患においても両群間に有意差はみられなかった。

2) 起炎菌別臨床効果 (Table 12)

起炎菌が決定された132例 (CZOP群64例, CAZ群68例) について, 起炎菌の菌種別にみた臨床効果を検討した。単独菌感染116例 (CZOP群55例, CAZ群61例) での有効率はCZOP群92.7% (51/55), CAZ群90.2% (55/61) であった。複数菌感染は両群共に症例数が少なかったが, CZOP群の有効率

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

| Item | Drug | | Statistical test |
|----------------------------|-----------------|-------------|------------------|
| | No. of patients | | |
| WBC (/mm ³) | | CZOP 111 | CAZ 120 |
| | < 8,000 | 35 | 52 |
| | ≥ 8,000~<12,000 | 49 | 35 |
| | ≥12,000~<20,000 | 25 | 28 |
| | ≥20,000 | 2 | 3 |
| | unknown | 0 | 2 |
| ESR (mm/h) | | | |
| | <20 | 11 | 10 |
| | ≥20~<40 | 16 | 25 |
| | ≥40~<60 | 18 | 18 |
| | ≥60 | 44 | 48 |
| | unknown | 22 | 19 |
| CRP | | | |
| | - | 9 | 5 |
| | ±~3+ | 35 | 52 |
| | 4+, 5+ | 30 | 29 |
| | ≥6+ | 37 | 32 |
| | unknown | 0 | 2 |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

U: U-test NS: not significant

Table 9. Distribution of causative organisms

| Causative organisms | CZOP | CAZ |
|---|------|-----|
| Monomicrobial infection | | |
| <i>S. aureus</i> | | 3 |
| <i>S. pneumoniae</i> | 14 | 14 |
| <i>M. (B.) catarrhalis</i> | 3 | 2 |
| <i>H. influenzae</i> | 10 | 13 |
| <i>E. coli</i> | 2 | 2 |
| <i>K. pneumoniae</i> | 3 | 6 |
| <i>K. oxytoca</i> | 1 | 2 |
| <i>P. aeruginosa</i> | 8 | 12 |
| Others | 14 | 7 |
| Subtotal | 55 | 61 |
| Polymicrobial infection | | |
| <i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> | 1 | |
| <i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i> | 1 | |
| <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> | | 1 |
| <i>S. aureus</i> + <i>Citrobacter</i> sp. | | 1 |
| <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i> | 1 | |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> | 2 | |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i> | | 1 |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>A. faecalis</i> | | 1 |
| <i>E. faecalis</i> + <i>P. aeruginosa</i> | 1 | |
| <i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i> | 1 | |
| <i>H. influenzae</i> + <i>K. oxytoca</i> | 1 | |
| <i>H. influenzae</i> + <i>P. melaninogenica</i> | 1 | |
| <i>Haemophilus</i> sp. + <i>Pseudomonas</i> sp. | | 1 |
| <i>K. pneumoniae</i> + <i>P. mirabilis</i> | | 1 |
| <i>K. pneumoniae</i> + <i>S. plymuthica</i> | | 1 |
| Subtotal | 9 | 7 |
| Total | 64 | 68 |
| Unknown | 47 | 52 |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

Table 10. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10^6 cells/ml)

| Tested drug | Treatment group | MIC ($\mu\text{g/ml}$) | | | | | | | | | | | | | | 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 | 5 | 7 | 8 | 6 | 3 | 3 | 4 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | NS |
| | CAZ | 3 | 6 | 12 | 5 | 1 | 4 | 6 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | |
| CAZ | CZOP | 3 | 7 | 6 | 7 | 0 | 7 | 3 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | NS |
| | CAZ | 2 | 3 | 10 | 6 | 3 | 5 | 5 | 4 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

U: U-test NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy by diagnosis

| Diagnosis | Drug | No. of patients | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate (%) | Statistical test (U) | Statistical test (χ^2) |
|--|------|-----------------|-------------------|------|------|------|-------------------|----------------------|-------------------------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | | | |
| Chronic bronchitis | CZOP | 52 | 10 | 38 | 2 | 2 | 92.3 | NS | NS |
| | CAZ | 48 | 4 | 37 | 4 | 3 | 85.4 | | |
| Infected bronchiectasis | CZOP | 33 | 7 | 23 | 2 | 1 | 90.9 | NS | NS |
| | CAZ | 42 | 9 | 29 | 1 | 3 | 90.5 | | |
| Other chronic respiratory tract infections | CZOP | 26 | 8 | 15 | 0 | 3 | 88.5 | NS | NS |
| | CAZ | 30 | 6 | 21 | 1 | 2 | 90.0 | | |
| Total | CZOP | 111 | 25 | 76 | 4 | 6 | 91.0 | NS | NS |
| | CAZ | 120 | 19 | 87 | 6 | 8 | 88.3 | | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime
90% CI: -4.8%~10.1% U: U-test χ^2 : χ^2 -test NS: not significant

が100% (9/9) であったのに対し、CAZ 群の有効率は71.4% (5/7) であった。

また、起炎菌不明例では CZOP 群 87.2% (41/47)、CAZ 群 88.5% (46/52) であり、いずれも両群間に有意差はみられなかった。

4. 細菌学的効果

起炎菌とされた130例148株について両群の細菌学的効果を検討した。投与前起炎菌の消失は CZOP 群では消失56例で、消失率90.3% (56/62)、CAZ 群では消失58例で、消失率85.3% (58/68)、であり、両群間に有意差はみられなかった (Table 13)。

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 92.0% (23/25)、CAZ 群 85.7% (18/21)、グラム陰性菌では、CZOP 群 91.3% (42/46)、CAZ 群 85.2% (46/54) であった。両群間に有意差はみられなかった。

菌種ごとに菌の消長を観察すると、もっとも多く検出された *S. pneumoniae* の消失率は、CZOP 群 100% (17/17)、CAZ 群 81.3% (13/16) であり、次いで検出例の多かった *H. influenzae* (CZOP 群 14株、CAZ 群 13株) では、両群とも全株が消失した。*S. aureus* では CZOP 群で3株検出され2株が消失した。CAZ 群では5株検出され全株が消失した。*P. aeruginosa* では、CZOP 群 60.0% (6/10)、CAZ 群 53.8% (7/13) であったが、これらいずれの場合も両群間に有意差はみられなかった (Table 14)。

5. 症状・所見および臨床検査値の改善度

臨床症状・所見および臨床検査値の投与開始3日、

7日、14日後の改善度を両薬剤群間で比較検討した。改善度は投与開始前に比べ、1段階以上改善した症例を改善とし、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」であったものは検討分母から除いて改善率を算出した。

症状・所見および臨床検査値の改善度のいずれの項目においても両群間で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を両群間で比較した (Table 15)。

重症度で層別した場合、軽症例では CZOP 群 91.7% (22/24)、CAZ 群 88.5% (23/26)、中等症例では CZOP 群 90.6% (77/85)、CAZ 群 87.9% (80/91) であった。重症例は CZOP 群 2例、CAZ 群 3例のみであったが、その有効率はともに100%であった。いずれも両群間に有意差はみられなかった。

基礎疾患・合併症の有無で層別すると「なし」の群では CZOP 群 94.6% (53/56)、CAZ 群 90.4% (47/52) であり、「あり」の群では CZOP 群 87.3% (48/55)、CAZ 群 86.8% (59/68) であった。いずれも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248例のうち、副作用ありと判定された症例は、CZOP 群では122例中発熱3例、発熱・発疹1例、嘔気・嘔吐1例、軟便1例、下痢1例、DIC 1例の計8例 (6.6%)、CAZ 群では126例中発

Table 12-1. Clinical efficacy by causative organisms

| Causative organisms | Drug | No. of patients | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate (%) | Statistical test | |
|--|------|-----------------|-------------------|------|------|------|-------------------|------------------|--------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | | (U) | (χ^2) |
| <i>S. aureus</i> | CZOP | 0 | | | | | | | |
| | CAZ | 3 | 1 | 2 | | | 100 | — | — |
| <i>S. pneumoniae</i> | CZOP | 14 | 4 | 10 | | | 100 | NS | NS |
| | CAZ | 14 | 2 | 11 | | 1 | 92.9 | | |
| <i>M. (B.) catarrhalis</i> | CZOP | 3 | 1 | 2 | | | 100 | — | — |
| | CAZ | 2 | | 2 | | | 100 | | |
| <i>H. influenzae</i> | CZOP | 10 | 2 | 8 | | | 100 | NS | NS |
| | CAZ | 13 | 3 | 10 | | | 100 | | |
| <i>K. pneumoniae</i> | CZOP | 3 | 1 | 2 | | | 100 | NS | NS |
| | CAZ | 6 | 1 | 3 | | 2 | 66.7 | | |
| <i>E. coli</i> | CZOP | 2 | 1 | 1 | | | 100 | — | — |
| | CAZ | 2 | | 2 | | | 100 | | |
| <i>K. oxytoca</i> | CZOP | 1 | 1 | | | | 100 | — | — |
| | CAZ | 2 | 1 | 1 | | | 100 | | |
| <i>P. aeruginosa</i> | CZOP | 8 | 1 | 4 | 2 | 1 | 62.5 | NS | NS |
| | CAZ | 12 | 2 | 8 | 1 | 1 | 83.3 | | |
| Others | CZOP | 14 | 4 | 9 | | 1 | 92.9 | NS | NS |
| | CAZ | 7 | | 6 | 1 | | 85.7 | | |
| Subtotal | CZOP | 55 | 15 | 36 | 2 | 2 | 92.7 | NS | NS |
| | CAZ | 61 | 10 | 45 | 2 | 4 | 90.2 | | |
| <i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> | CZOP | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| | CAZ | 0 | | | | | | | |
| <i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i> | CZOP | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| | CAZ | 0 | | | | | | | |
| <i>S. aureus</i> + <i>E. coli</i> | CZOP | 0 | | | | | | — | — |
| | CAZ | 1 | | 1 | | | 100 | | |
| <i>S. aureus</i> + <i>Citrobacter</i> sp. | CZOP | 0 | | | | | | — | — |
| | CAZ | 1 | | 1 | | | 100 | | |
| <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i> | CZOP | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| | CAZ | 0 | | | | | | | |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> | CZOP | 2 | 1 | 1 | | | 100 | — | — |
| | CAZ | 0 | | | | | | | |
| <i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i> | CZOP | 0 | | | | | | — | — |
| | CAZ | 1 | | | 1 | | 0 | | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

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

Table 12-2. Clinical efficacy by causative organisms

| Causative organisms | Drug | No. of patients | Clinical efficacy | | | | Efficacy rate (%) | Statistical test | |
|----------------------------|------|-----------------|-------------------|------|------|------|-------------------|------------------|--------------|
| | | | excellent | good | fair | poor | | (U) | (χ^2) |
| <i>S. pneumoniae</i> | CZOP | 0 | | | | | | | |
| + <i>A. faecalis</i> | CAZ | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| <i>E. faecalis</i> | CZOP | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| + <i>P. aeruginosa</i> | CAZ | 0 | | | | | | | |
| <i>H. influenzae</i> | CZOP | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| + <i>K. pneumoniae</i> | CAZ | 0 | | | | | | | |
| <i>H. influenzae</i> | CZOP | 1 | 1 | | | | 100 | — | — |
| + <i>K. oxytoca</i> | CAZ | 0 | | | | | | | |
| <i>H. influenzae</i> | CZOP | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| + <i>P. melaninogenica</i> | CAZ | 0 | | | | | | | |
| <i>Haemophilus</i> sp. | CZOP | 0 | | | | | | | |
| + <i>Pseudomonas</i> sp. | CAZ | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| <i>K. pneumoniae</i> | CZOP | 0 | | | | | | | |
| + <i>P. mirabilis</i> | CAZ | 1 | | 1 | | | 100 | — | — |
| <i>K. pneumoniae</i> | CZOP | 0 | | | | | | | |
| + <i>S. plymuthica</i> | CAZ | 1 | | | 1 | | 0 | — | — |
| Subtotal | CZOP | 9 | 2 | 7 | 0 | 0 | 100 | NS | NS |
| | CAZ | 7 | 0 | 5 | 2 | 0 | 71.4 | | |
| Total | CZOP | 64 | 17 | 43 | 2 | 2 | 93.8 | NS | NS |
| | CAZ | 68 | 10 | 50 | 4 | 4 | 88.2 | | |
| Unknown | CZOP | 47 | 8 | 33 | 2 | 4 | 87.2 | NS | NS |
| | CAZ | 52 | 9 | 37 | 2 | 4 | 88.5 | | |

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

熱1例、体熱感1例、癢痒感・膨疹1例の計3例(2.4%)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、両群間に有意差はみられなかった(Table 16)。

2) 臨床検査値異常変動

解析対象例 245 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 119 例中 33 例 (27.7%)、CAZ 群 126 例中 25 例 (19.8%) であり、両群間に有意差はみられなかった (Table 17)。主な項目は両群とも GOT、GPT の上昇、好酸球増多でいずれも一過性の軽度なものであった。

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 68.0% (83/122)、CAZ 群 78.6% (99/126) であっ

た (Table 18)。

軽度の副作用または臨床検査値異常が発現し、「ほぼ安全である」と評価された症例数は CZOP 群 35 例、CAZ 群 24 例で「ほぼ安全である」以上の症例の割合は CZOP 群 96.7% (118/122)、CAZ 群 97.6% (123/126) であった。いずれにおいても、両群間に有意差はみられなかった。

8. 有用性

Table 2 に示した基準にもとづいて判定した有用率(有用以上)は CZOP 群 87.6% (99/113)、CAZ 群 86.0% (104/121) で両群間に有意差はみられなかった (Table 19)。

III. 考 察

CZOP は新しい注射用セフェム系抗生物質で各種 β

Table 13. Bacteriological effect

| Drug | No. of patients | Eradicated | Decreased or Partially eradicated | Replaced | Unchanged | Eradication rate (%) ^a |
|------|-----------------|------------|-----------------------------------|----------|-----------|-----------------------------------|
| CZOP | 62 | 56 | 3 | 0 | 3 | 90.3 |
| CAZ | 68 | 57 | 4 | 1 | 6 | 85.3 |

^aEradicated+Replaced/Total case

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

-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より拡大され、*S. aureus* を含むグラム陽性菌から *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌にまで強い抗菌力を有している^{1,2)}。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⁾、良好な臓器・組織移行も認められた⁴⁾。慢性気道感染症を対象とした CZOP 1回0.5g (力価)×2回/日 (L 群)、CZOP 1回1.0g (力価)×2回/日 (H 群)、CAZ 1回1.0g (力価)×2回/日 (C 群) の3群比較による菌の消失を経日的に観察した用量設定試験⁶⁾を行い、臨床効果、細菌学的効果および菌の消失速度のいずれにおいても L 群、C 群に比べ、H 群が優れていることが明らかになった。

また、一般臨床試験においても、1日1.0g (力価) 投与より、1日2.0g (力価) 投与の方が有効率が高く、副作用・臨床検査値異常にも用量相関が認められなかったことから、慢性気道感染症の治療に際し CZOP 1日2.0g (力価) の投与で有用性を期待できるものと考え、CAZ を対照薬として比較試験を実施し、CZOP の有用性を客観的に評価することとした。

対照薬は、抗菌スペクトルが CZOP と類似していること、慢性気道感染症の主要起炎菌 *H. influenzae*, *P. aeruginosa* に対する適応が承認されていること、現在慢性気道感染症の治療において日常的に汎用され、安全性も確立されていることなどの理由から CAZ がもっとも適切であると考えた。

CAZ の投与量は、慢性気道感染症に対する常用量の上限である1日2.0g (力価) とし、CZOP の投与量については、すでに述べた理由から1日2.0g (力価) とした。

今回の比較試験では総投与症例数264例が集積され、key code の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、臨床効果の解析対象

例は CZOP 群では対象外疾患13例、ステロイド併用3例、投与日数不足3例、その他4例の計23例を除外した111例とし、また CAZ 群では対象外疾患3例、ステロイド併用2例、投与日数不足2例、その他3例の計10例を除外した120例の合計231例とした。

臨床効果については、CZOP 群91.0% (101/111)、CAZ 群88.3% (106/120) とともに高い有効率が得られ、両群間に有意差はみられなかった。

両群を通じて、やや有効または無効と判定された症例は、罹患期間が長期であり、感染再燃を反復している症例が大部分でありいわば難治性と考えられる症例であった。

起炎菌が決定された症例における CAZ 群の有効率は88.2% (60/68) と臨床効果解析対象例全例の有効率とほぼ同じであったが、CZOP 群の有効率は93.8% (60/64) であった。このことは本剤の用量設定試験で菌の消失を重点に検討したこと、また、一般に欧米においては比較試験は起炎菌判明例についてのみ論ぜられることが多く、この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。

起炎菌消失率は全体で CZOP 群91.5% (65/71)、CAZ 群85.3% (64/75) を示した。

グラム陽性菌の消失率は CZOP 群92.0% (23/25)、CAZ 群85.7% (18/21)、グラム陰性菌では CZOP 群91.3% (42/46)、CAZ 群85.2% (46/54) でありともに高い除菌率が得られている。また治療薬である CZOP 群についてのみみると、その消失率はグラム陽性菌、グラム陰性菌とも90%を上回る優れた成績であったことから、本剤の幅広い抗菌力が慢性気道感染症における臨床においてもよく反映されていると言える。

また菌種別にみると、*S. aureus* は CZOP 群に3例みられいずれも複数菌感染例であったが、そのうち2例は消失した、CAZ 群では5例中2例の複数菌感染

Table 14. Bacteriological effect by causative organisms

| Causative organisms | Drug | No. of strains | Eradicated | Persisted | Unevaluable* | Eradication rate (%) | Statistical test (F) |
|----------------------------|------|----------------|------------|-----------|--------------|----------------------|----------------------|
| <i>S. aureus</i> | CZOP | 3 | 2 | 1 | | 66.7 | NS |
| | CAZ | 5 | 5 | | | 100 | |
| <i>S. pneumoniae</i> | CZOP | 17 | 17 | | | 100 | NS |
| | CAZ | 16 | 13 | 3 | | 81.3 | |
| <i>E. faecalis</i> | CZOP | 2 | 2 | | | 100 | — |
| | CAZ | 0 | | | | | |
| Others | CZOP | 3 | 2 | 1 | | 66.7 | — |
| | CAZ | 0 | | | | | |
| Subtotal | CZOP | 25 | 23 | 2 | | 92.0 | — |
| | CAZ | 21 | 18 | 3 | | 85.7 | |
| <i>M. (B.) catarrhalis</i> | CZOP | 3 | 3 | | | 100 | — |
| | CAZ | 2 | 2 | | | 100 | |
| <i>H. influenzae</i> | CZOP | 15 | 14 | | 1 | 100 | NS |
| | CAZ | 13 | 13 | | | 100 | |
| <i>H. parainfluenzae</i> | CZOP | 2 | 2 | | | 100 | — |
| | CAZ | 1 | 1 | | | 100 | |
| <i>Haemophilus</i> sp. | CZOP | 1 | 1 | | | 100 | — |
| | CAZ | 1 | 1 | | | 100 | |
| <i>E. coli</i> | CZOP | 2 | 2 | | | 100 | — |
| | CAZ | 3 | 3 | | | 100 | |
| <i>K. pneumoniae</i> | CZOP | 4 | 4 | | | 100 | NS |
| | CAZ | 8 | 6 | 2 | | 75.0 | |
| <i>K. oxytoca</i> | CZOP | 2 | 2 | | | 100 | — |
| | CAZ | 2 | 2 | | | 100 | |
| <i>P. mirabilis</i> | CZOP | 1 | 1 | | | 100 | — |
| | CAZ | 2 | 2 | | | 100 | |
| <i>P. aeruginosa</i> | CZOP | 10 | 6 | 4 | | 60.0 | NS |
| | CAZ | 13 | 7 | 6 | | 53.8 | |
| <i>P. melaninogenica</i> | CZOP | 2 | 2 | | | 100 | — |
| | CAZ | 0 | | | | | |
| Others | CZOP | 6 | 5 | | 1 | 100 | NS |
| | CAZ | 9 | 9 | | | 100 | |
| Subtotal | CZOP | 48 | 42 | 4 | 2 | 91.3 | — |
| | CAZ | 54 | 46 | 8 | | 85.2 | |
| Total | CZOP | 73 | 65 | 6 | 2 | 91.5 | — |
| | CAZ | 75 | 64 | 11 | | 85.3 | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

F: Fisher-test NS: not significant

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

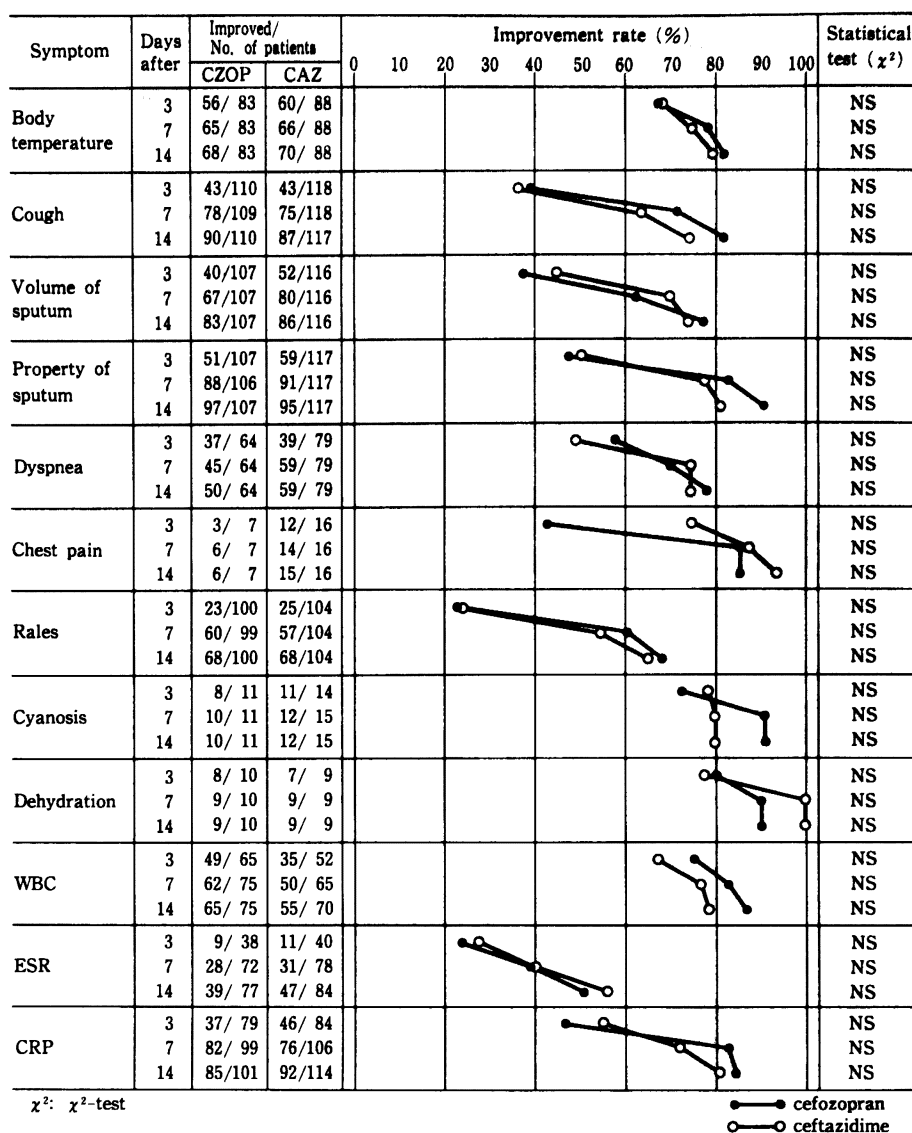


Fig. 2. Improvement rates of clinical symptoms.

例を含め全例が消失した。一方 *P. aeruginosa* の消失率は CZOP 群 60.0% (6/10), CAZ 群 53.8% (7/13) であった。CZOP のこの成績は CPR 41.7% (5/12)¹¹⁾ および CFPM 50.0% (6/12)¹²⁾ と同等以上の成績であり, *P. aeruginosa* を起炎菌とする慢性気道感染症に対しても, CZOP は有用な薬剤であることが期待できる。

副作用発現率は CZOP 群に 8 例 (6.6%), CAZ 群に 3 例 (2.4%) 認められた。その内容は CZOP 群で

は中等症以下の発熱, 発疹, 嘔気・嘔吐, 下痢, 軟便, DIC であり, CAZ 群では中等症以下の発熱, 体熱感, 膨疹・痒痒感であった。DIC の発現した 1 症例では対症療法剤としてヘパリンナトリウムおよびヒトアンチトロンビン III の投与および濃厚血小板輸血により消失した。他の副作用はいずれも試験薬剤の投与継続中に消失または試験薬剤の投与を中止することにより, 対症療法剤を投与することなく速やかに消失した。

CZOP の副作用発現率は一般臨床試験での発現率

Table 15. 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 | 24 | 3 | 19 | 0 | 2 | 91.7 | NS | NS |
| | | CAZ | 26 | 0 | 23 | 3 | 0 | 88.5 | | |
| | moderate | CZOP | 85 | 21 | 56 | 4 | 4 | 90.6 | NS | NS |
| | | CAZ | 91 | 18 | 62 | 3 | 8 | 87.9 | | |
| | severe | CZOP | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 100 | NS | NS |
| | | CAZ | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 100 | | |
| Underlying disease or Complication | absent | CZOP | 56 | 14 | 39 | 2 | 1 | 94.6 | NS | NS |
| | | CAZ | 52 | 12 | 35 | 3 | 2 | 90.4 | | |
| | present | CZOP | 55 | 11 | 37 | 2 | 5 | 87.3 | NS | NS |
| | | CAZ | 68 | 7 | 52 | 3 | 6 | 86.8 | | |

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

Table 16. Adverse reactions

| Item | Drug | CZOP | CAZ | | |
|---|------------------------|-----------------|----------|------|----------|
| | | | | | |
| No. of patients evaluated for adverse reactions | | 122 | 126 | | |
| No. of patients with adverse reactions (%) | | 8 (6.6) | 3 (2.4) | | |
| Statistical test | | NS (χ^2) | | | |
| Adverse reaction | Severity ^{a)} | Mild | Moderate | Mild | Moderate |
| | Fever | 2 | 1 | | 1 |
| | Fever · Eruption | | 1 | | |
| | Glow | | | | 1 |
| | Itch · Wheal | | | | 1 |
| | Nausea · Vomiting | | 1 | | |
| | Soft stool | 1 | | | |
| | Diarrhea | 1 | | | |
| | DIC | | 1 | | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime
 χ^2 : χ^2 -test NS: not significant
^{a)} No severe adverse reaction was observed

(2.9%⁴⁾) と比し、やや高かったが、最近の他のセフム剤の慢性気道感染症に対する成績 cefpirome (CPR) 5.6%¹¹⁾, cefepime (CFPM) 5.8%¹²⁾ と比べ特に高いものではなかった。

臨床検査値異常の発現率は CZOP 群 27.7% (33/119), CAZ 群 19.8% (25/126) 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。臨床検査値異常変動の発現率も前記の比較試験の成績 (CPR 35.7%¹¹⁾, CFPM 17.6%¹²⁾) と比べ、特に高いものではなかった。また、安全性評価については、

Table 17. Abnormal laboratory findings

| Item | Drug | CZOP | CAZ | Statistical test |
|---|------|--------------|--------------|--------------------|
| No. of patients evaluated for laboratory findings | | 119 | 126 | NS (χ^2) |
| No. of patients with abnormal laboratory findings (%) | | 33 (27.7) | 25 (19.8) | |
| Leukopenia | | 1 | 1 | |
| Leukopenia · GOT · GPT ↑ | | 1 | | |
| Leukopenia · GOT · GPT · γ -GTP · AL-P ↑ | | 1 | | |
| Leukopenia · GOT · GPT · γ -GTP · AL-P · D-bilirubin · LDH ↑ | | 1 | | |
| Platelet ↓ | | 1 | | |
| Eosinophilia | | 4 | 8 | |
| Eosinophilia · GOP ↑ | | 1 | | |
| Eosinophilia · GPT ↑ | | 1 | | |
| Eosinophilia · GOT · GPT ↑ | | 1 | | |
| Eosinophilia · GOT · Amylase · K ↑ | | | 1 | |
| Eosinophilia · Amylase ↑ | | 1 | 2 | |
| GOT ↑ | | 3 | 1 | |
| GPT ↑ | | 4 | 3 | |
| GOT · GPT ↑ | | 5 | 2 | |
| γ -GPT | | | 1 | |
| AL-P ↑ | | 1 | | |
| GOT · GPT · γ -GTP ↑ | | 1 | 1 | |
| GPT · γ -GTP · Amylase ↑ | | 1 | | |
| GPT ↑ · Coomb's test | | 1 | | |
| AL-P · BUN ↑ | | 1 | | |
| BUN ↑ | | | 1 | |
| Amylase ↑ | | 2 | 4 | |
| Amylase ↑ · Coomb's test | | 1 | | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

 χ^2 : χ^2 -test NS: not significant

「安全である」と評価された症例の割合はCZOP群 68.0% (83/122), CAZ群 78.6% (99/126)であり, 両群間に有意差はみられなかった。また, 副作用, 臨

床検査値異常がみとめられても軽度で「ほぼ安全である」と判定された症例まで含めた安全度はCZOP群 96.7% (111/122), CAZ群 97.6% (123/126)であ

Table 18. Overall safety

| Drug | No. of patients | Safety | | | | Safety rate (%) | Statistical test | |
|------|-----------------|--------|------------------------|------------------|-----------|-----------------|------------------|--------------|
| | | safe | almost completely safe | a slight problem | a problem | | (U) | (χ^2) |
| CZOP | 122 | 83 | 35 | 4 | 0 | 68.0 | NS | NS |
| CAZ | 126 | 99 | 24 | 3 | 0 | 78.6 | | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

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

Table 19. Usefulness

| Drug | No. of patients | Usefulness | | | | Usefulness rate (%) | Statistical test | |
|------|-----------------|-------------|--------|-----------------|---------|---------------------|------------------|--------------|
| | | very useful | useful | slightly useful | useless | | (U) | (χ^2) |
| CZOP | 113 | 15 | 84 | 6 | 8 | 87.6 | NS | NS |
| CAZ | 121 | 14 | 90 | 8 | 9 | 86.0 | | |

CZOP: cefozopran, CAZ: ceftazidime

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

った。

有用性に関しては両群間に有意差はみられなかった。

なお参考までに判定不能症例 (Table 5) の中で、対象外疾患 (CZOP 群 6 例, CAZ 群 3 例) および対象外疾患でステロイド併用例 (CZOP 群 6 例), 対象外疾患で抗菌剤併用 (CZOP 群 2 例) および対象外疾患で基礎疾患重篤例 (CZOP 群 3 例) の計 16 例 (CZOP 群 13 例, CAZ 群 3 例) を除いた全投与例での解析ならびに全登録での解析 (intent to treat: ITT) も行った。前者の解析対象例数は CZOP 群 121 例, CAZ 群 127 例で臨床効果の有効率は CZOP 群 86.0% (104/121), CAZ 群 85.8% (109/127) で、後者では CZOP 群 134 例, CAZ 群 130 例での有効率はそれぞれ 80.6% (108/134), 84.6% (110/130) でいずれも有意差はみられなかった。

以上の結果から, CZOP は現在広く汎用されている CAZ とほぼ同等の有効性, 安全性を有することが確認され, 慢性気道感染症に対して有用な薬剤であることが十分示唆されたものといえよう。

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 spec-

trum. Antimicrob Agents 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, 二本芳人: 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) 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, 岡山, 1992
- 5) 山本俊夫, 足立幸彦, 長峯保郎, 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
- 6) 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
- 7) 日本化学療法学会: 抗菌薬臨床評価検討委員会一報告—: 96~104, 1989
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 副島林造, 他: 呼吸器感染症に対する cefpirome sul-

fate (CPR) と ceftazidime の薬効比較試験。感染症学雑誌 65: 400~422, 1991

(CFPM) と ceftazidime との薬効比較試験成績。感染症学雑誌 66: 886~908, 1992

12) 齋藤 厚, 他: 慢性気道感染症に対する cefepime

A comparative study of cefozopran for chronic respiratory tract infections

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 Hospital

Tetsuo Shimizu, Nobuhiro Sasaki, Shuji Yamaguchi,
Yasuo Ohki and Yutaka Nishigaki

Department of Internal Medicine, National Sanatorium Dohhoku Hospital

Akira Saito²⁾ and Masumi Tomizawa

College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospitals

Yohmei Hiraga and Mitsuhide Ohmichi

Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

Tsugio Terai, Takashi Yoshikawa and Yasuto Iida

Department of Internal Medicine, Obihiro Kosei Hospital

Kazuyuki Kato and Hidenori Yashima

Department of Internal Medicine, Tomakomai Municipal Hospital

Kazuo Takebe²⁾, Mitsuo Masuda, Seiichi Murakami,

Masakatsu Matsukawa and Ken Osonoi

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

Masashi Tamura, Kazuki Konishi, Kazuo Obara,

Osamu Katagiri, Taiji Yoshida

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,
Kazuo Sato, Shigeo Takizawa
and Mikae Nakamura

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

Masaaki Arakawa, Kohichi Wada, Fumihide Iwata,
Shigeyuki Hoshino and Hiroki Tsukata

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

Hazime Takeda

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

Osamu Sakai, Kohya Shiba, Kazuhisa Okada
and Hisao Nakamura

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

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

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

Kaoru Shimada²⁾, Yasuyuki Sano, Yasuo Arai
and Takashi Inamatsu

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

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Kohichiro Nakata and Kohji Narui

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Hideo Ikemoto

Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine

Harumi Shishido and Hisashi Watanabe

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Jingoro Shimada and Seiji Hori

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

Fumio Matsumoto and Takeo Imai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing
and Hygienic School Hospital

Shigeki Odagiri, Takashi Ogura, Midori Sumitomo,
Yasuhiro Yoshiike, Yoshihiro Hirai, Eri Hagiwara,
and Takashi Sakuma

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

Shoichiro Irimajiri and Seiji Mita

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Takao Okubo, Hirotada Ikeda, Yoshiki Murakoshi,
Makoto Kudo, Kenji Tani, Tamotsu Kaneko,
Toshio Nakamura, Toshiki Iwabuchi, Hideyuki Hasegawa,
Masao Nakamura and Akira Shoji

First Department of Internal Medicine, Yokohama City University,
School of Medicine and Affiliated Hospitals

Atsuhiko Sato, Kingo Chida, Shiro Imokawa,
Hideki Suganuma, Ryoji Tamura, Takeshi Yagi,
Masahiko Okano, Jinichiro Akiyama, Masami Taniguchi,
Noriko Kita and Hirokazu Okano

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

Toshihiko Takeuchi, Yasuo Yamada, Toshinobu Yamamoto,
Hidekazu Hanaki, Shinji Takeyama, Yoshimitsu Hayashi
and Kazuhide Yamamoto

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

Hiromi Kato, Tadashi Kobayashi, Tatsuto Uno
and Hidehiko Suzuki

The First Department of Internal Medicine, Toyama Medical
and Pharmaceutical University Faculty of Medicine

Takateru Izumi, Koich Nishimura, Hiroshi Koyama,
Naoki Fujimura, Kohei Hamamoto
and Hitoshi Asamoto

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⁾

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Takehiko Kobayashi

Department of Internal Medicine, Osaka Hospital Affiliated with Osaka Office
of the Society for Prevention of Tuberculosis

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 Takeshi Isobe

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

Tohru Kurimura, Takahiko Hiramoto, Kohji Takeda
and Mamoru Toyofuku

Department of Internal Medicine, National Kure Hospital

Yoshiro Sawae, Michio Fukuma, Shinji Nakajima,
Takashi Ito, Koji Takaki, Kiyoshi Ninomiya
and Yukiko Kumagai

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
and Affiliated Hospitals

Kotaro Ohizumi, Yoichiro Ichikawa, Naoto Tokunaga,
Soichirou Ide, Masashi Kawahara, Hironari Shigematsu,
Akira Nagata, Yumi Fukuda, Kazuma Fujino,
Fumio Tanaka, Hiroaki Furuno, Yoshiyuki Mitsutake
and Kozo Ishii

The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine
and Affiliated Hospitals

Kohei Hara²⁾, Shigeru Kohno, Hironobu Koga,
Masato Yatsugi, Kazuo Sasayama, Naomi Ito,
Kazuhiro Okuno, Kiyoyasu Fukushima, Akira Ishizaki,
Koichi Watanabe, Tohru Ishino, Yuichi Inoue,
Sadahiro Asai, Naofumi Suyama
and Hideo Mashimoto

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

Keizo Matsumoto²⁾, Takeshi Nagatake, Atsushi Takahashi,
Hidehiko Hirose, Yoshihiko Ikeda, Toshihiro Morito,
Hiroyuki Yoshimine, Hiroshi Tanaka, Naoto Rikitomi,
Tasuku Sakamoto, Masakazu Takasugi, Satoshi Degawa,
Mikio Taguchi and Masashi Yamamoto

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

Kiyoshi Shima, Shinobu Takenaka and Nahomi Hirata
Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

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

Masaru Nasu, Tohru Yamazaki, Yoichiro Goto,
Hiroyuki Nagai, Takayoshi Tashiro, Jun Goto,
Kazuo Kitagawa, Saburo Urakami
and Hiroshi Nagaoka

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

Atsushi Saito²⁾, Yoshiteru Shigeno, Yuei Irabu,
Hiroshi Fukuhara, Nobuchika Kusano, Mitsuhiro Futenma,
Daishiro Kitagawa, Mamoru Miyagi
and Hiroshi Teruya

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⁾ Controllor.

⁴⁾ Institute in charge of centralized bacterial measurements.

The clinical efficacy, safety and utility of cefozopran (CZOP), a new cephem antibiotic, were evaluated in chronic respiratory infections in a comparative study versus ceftazidime (CAZ). Each drug was administered by intravenous drip infusion at a dose of 1.0 g (potency), twice daily for 14 days, and the following results were obtained:

1. A total of 264 patients were enrolled in this study. Efficacy rates ("good" or better responses) were 91.0% (101/111) in the CZOP group and 88.3% (106/120) in the CAZ group, with no significant difference between the two groups.

2. Bacteriologically, eradication rates were 91.5% (65/71) in the CZOP group and 85.3% (64/75) in the CAZ group, with no significant difference between the two groups.

3. Adverse reactions occurred in 8 of the 122 patients in the CZOP group and in 3 of the 126 patients in the CAZ group. There was no significant difference between the two groups. The incidence of abnormal laboratory findings was 27.7% (33/119) in the CZOP group and 19.8% (25/126) in the CAZ group with no significant difference between the two groups.

4. The usefulness rates ("useful" or better evaluations) were 87.6% (99/113) in the CZOP

group and 86.0% (104/121) in the CAZ group, with no significant difference between the two groups.

No significant differences were observed between the two groups with respect to any of the above parameters. These results indicate that CZOP is useful for the treatment of chronic respiratory tract infections.