

## 細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験

副島 林造<sup>1)a,b)</sup>・二木 芳人<sup>1)</sup>・守屋 修<sup>1)</sup>・中島 正光<sup>1)</sup>・菊池健次郎<sup>2)</sup>・大崎 能伸<sup>2)</sup>  
 中野 均<sup>2)</sup>・丸山 純一<sup>2)</sup>・近江谷秀昭<sup>2)</sup>・清水 哲雄<sup>2)</sup>・藤兼 俊明<sup>2)</sup>・橋爪 弘敬<sup>2)</sup>  
 藤田 結花<sup>2)</sup>・辻 忠克<sup>2)</sup>・齋藤 玲<sup>3)</sup>・武部 和夫<sup>4)</sup>・増田 光男<sup>4)</sup>・村上 誠一<sup>4)</sup>  
 中畑 久<sup>4)</sup>・小西 一樹<sup>5)</sup>・井上 洋西<sup>5)</sup>・武内 健一<sup>5)</sup>・田村 昌士<sup>5)</sup>・貫和 敏博<sup>6)</sup>  
 渡辺 彰<sup>6)</sup>・中井 裕之<sup>6)</sup>・本田 芳宏<sup>6)</sup>・滝沢 茂夫<sup>6)</sup>・柳瀬 賢二<sup>6)</sup>・中村美加栄<sup>6)</sup>  
 柴 孝也<sup>7)</sup>・酒井 紀<sup>7)</sup>・岡田 和久<sup>7)</sup>・斎藤 篤<sup>8)</sup>・坂本 光男<sup>8)</sup>・谷本 普一<sup>9)</sup>  
 岡村 哲夫<sup>9)</sup>・清水 歩<sup>9)</sup>・望月 太一<sup>9)</sup>・島田 馨<sup>10)b)</sup>・佐野 靖之<sup>10)</sup>・荒井 康男<sup>10)</sup>  
 小林 宏行<sup>11)</sup>・酒寄 享<sup>11)</sup>・三浦 洋<sup>11)</sup>・松本 文夫<sup>12)</sup>・今井 健郎<sup>12)</sup>・進藤奈邦子<sup>12)</sup>  
 入交昭一郎<sup>13)</sup>・松岡 康夫<sup>13)</sup>・大曾根康夫<sup>13)</sup>・菊池 典雄<sup>14)</sup>・荒川 正昭<sup>15)</sup>・和田 光一<sup>15)</sup>  
 星野 重幸<sup>15)</sup>・岩島 明<sup>15)</sup>・岩田 文英<sup>15)</sup>・関根 理<sup>16)</sup>・鈴木 康稔<sup>16)</sup>・青木 信樹<sup>17)</sup>  
 佐藤 篤彦<sup>18)</sup>・岩田 政敏<sup>18)</sup>・北 倫子<sup>18)</sup>・井田 雅章<sup>18)</sup>・中野 豊<sup>18)</sup>・渡辺 孝芳<sup>18)</sup>  
 武内 俊彦<sup>19)</sup>・山田 保夫<sup>19)</sup>・中村 敦<sup>19)</sup>・花木 英和<sup>19)</sup>・川上 誠<sup>19)</sup>・竹山 慎二<sup>19)</sup>  
 宇佐美郁治<sup>19)</sup>・黒木 秀明<sup>19)</sup>・三木 文雄<sup>20)b)</sup>・螺良 英郎<sup>21)</sup>・榎野 富彌<sup>21)</sup>・岡森 仁昭<sup>21)</sup>  
 西井 一雄<sup>21)</sup>・中川 勝<sup>21)</sup>・山口 俊彦<sup>21)</sup>・滝下 佳寛<sup>21)</sup>・坂東 弘康<sup>21)</sup>・鈴記 好博<sup>21)</sup>  
 成田 亘啓<sup>22)</sup>・三笠 桂一<sup>22)</sup>・澤木 政好<sup>22)</sup>・松島 敏春<sup>23)</sup>・木村 丹<sup>23)</sup>・佐々木孝夫<sup>24)</sup>  
 杉本 勇二<sup>24)</sup>・松本 行雄<sup>24)</sup>・平本 雄彦<sup>25)</sup>・中野喜久雄<sup>25)</sup>・高原 二郎<sup>26)</sup>・藤田 次郎<sup>26)</sup>  
 山地 康文<sup>26)</sup>・亀井 雅<sup>26)</sup>・澤江 義郎<sup>27)</sup>・岡田 薫<sup>27)</sup>・高木 宏治<sup>27)</sup>・三角 博康<sup>27)</sup>  
 大泉耕太郎<sup>28)</sup>・市川洋一郎<sup>28)</sup>・木下 正治<sup>28)</sup>・山田 穂積<sup>29)</sup>・青木 洋介<sup>29)</sup>・中原 快明<sup>29)</sup>  
 河島 通博<sup>29)</sup>・石橋 凡雄<sup>30)</sup>・高本 正祇<sup>30)</sup>・原 耕平<sup>31)b)</sup>・河野 茂<sup>31)</sup>・古賀 宏延<sup>31)</sup>  
 賀来 満夫<sup>31)</sup>・朝野 和典<sup>31)</sup>・道津 安正<sup>31)</sup>・渡邊 講一<sup>31)</sup>・岡 六四<sup>31)</sup>・杉山 秀徳<sup>31)</sup>  
 前崎 繁文<sup>31)</sup>・増本 英男<sup>31)</sup>・松本 慶蔵<sup>32)</sup>・渡辺 浩<sup>32)</sup>・石川 秀文<sup>32)</sup>・大森 明美<sup>32)</sup>  
 隆杉 正和<sup>32)</sup>・土橋 桂子<sup>32)</sup>・光嶋 博昭<sup>32)</sup>・田中 宏史<sup>32)</sup>・秋山盛登司<sup>32)</sup>・坂本 翊<sup>32)</sup>  
 永武 毅<sup>32)</sup>・那須 勝<sup>33)</sup>・山崎 透<sup>33)</sup>・後藤陽一郎<sup>33)</sup>・斎藤 厚<sup>34)b)</sup>・普久原 浩<sup>34)</sup>  
 健山 正男<sup>34)</sup>・砂川 慶介<sup>35)b,c)</sup>

<sup>1)</sup>川崎医科大学呼吸器内科\*, <sup>2)</sup>旭川医科大学第一内科および関連施設,

<sup>3)</sup>北海道大学医療技術短期大学部, <sup>4)</sup>弘前大学第三内科および関連施設,

<sup>5)</sup>岩手医科大学第三内科および関連施設, <sup>6)</sup>東北大学加齢医学研究所内科および関連施設,

<sup>7)</sup>東京慈恵会医科大学第二内科および関連施設, <sup>8)</sup>東京慈恵会医科大学付属柏病院総合内科,

<sup>9)</sup>東京慈恵会医科大学第四内科および関連施設,

<sup>10)</sup>東京大学医科学研究所付属病院感染免疫内科および関連施設,

<sup>11)</sup>杏林大学第一内科, <sup>12)</sup>神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科, <sup>13)</sup>川崎市立川崎病院内科,

<sup>14)</sup>千葉市立海浜病院内科, <sup>15)</sup>新潟大学第二内科および関連施設, <sup>16)</sup>水原郷病院内科,

<sup>17)</sup>信楽園病院内科, <sup>18)</sup>浜松医科大学第二内科および関連施設,

<sup>19)</sup>名古屋市立大学第一内科および関連施設, <sup>20)</sup>多根病院内科,

<sup>21)</sup>結核予防会大阪府支部大阪病院内科および関連施設, <sup>22)</sup>奈良県立医科大学第二内科,

<sup>23)</sup>川崎医科大学付属川崎病院第二内科, <sup>24)</sup>鳥取大学第三内科, <sup>25)</sup>国立呉病院内科,

<sup>26)</sup>香川医科大学第一内科および関連施設, <sup>27)</sup>九州大学第一内科および関連施設,

<sup>28)</sup>久留米大学第一内科, <sup>29)</sup>佐賀医科大学内科, <sup>30)</sup>国立療養所大牟田病院内科,

<sup>31)</sup>長崎大学第二内科および関連施設, <sup>32)</sup>長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設,

<sup>33)</sup>大分医科大学第二内科, <sup>34)</sup>琉球大学第一内科, <sup>35)</sup>国立東京第二病院小児科

<sup>a)</sup>論文執筆者, <sup>b)</sup>小委員会メンバー, <sup>c)</sup>コントローラー

(平成6年12月22日受付・平成7年2月6日受理)

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefoselis (FK 037: 以下 FK) の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性を、ceftazidime (以下 CAZ) を対照薬として比較検討した。FK および CAZ の投与量はともに 1 回 1.0 g (力価) を、1 日 2 回、原則として 14 日間点滴静注し、以下の成績を得た。

1. 総登録症例 186 例中臨床効果判定可能例数 146 例の有効率は、FK 群 92.3% (72/78), CAZ 群 91.2% (62/68) であった。

2. 細菌学的効果 (菌消失率) は、FK 群 100% (21/21), CAZ 群 96.4% (27/28) であった。

3. 副作用発現率は FK 群 3.3% (3/90), CAZ 群 3.4% (3/88) であり、臨床検査値異常変動の出現率は FK 群 20.0% (18/90), CAZ 群 18.3% (15/82) であった。また、概括安全度 (安全率) は FK 群 78.9% (71/90), CAZ 群 81.7% (67/82) であった。

4. 有用性 (有用率) は FK 群 89.7% (70/78), CAZ 群 88.1% (59/67) であった。

以上、FK 群、CAZ 群の両群間に有意差はみられず、cefoselis は細菌性肺炎に対して ceftazidime と同等の臨床的有用性を有することが示唆された。

**Key words:** cefoselis, FK 037, 細菌性肺炎, 無作為割付け試験

Cefoselis (FK 037: 以下 FK と略す) は藤沢薬品工業株式会社で創製された注射用セフェム系抗生物質で、その化学構造式は Fig. 1 に示す通りである。本剤は、グラム陽性菌からグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトル、強い抗菌力を示し、 $\beta$ -lactamase に対しても安定でかつ、親和性も低い<sup>1,2)</sup>。また、methicillin resistant *Staphylococcus aureus* に対しても中等度の抗菌力を示すという特徴を有している<sup>3)</sup>。本剤の臨床検討は平成 2 年 6 月に第 I 相試験が開始され、健康成人における安全性が確認されるとともに 1.0 g (力価) 1 時間投与時の最高血漿中濃度は約 60  $\mu$ g/ml、血中半減期は約 2.3 時間、0~24 時間の尿中排泄率は約 95% であることが示されている。前期第 II 相試験を含む、一般臨床試験における成績は第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会において報告され<sup>4)</sup>、各科領域感染症に対して良好な成績を示した。また、後期第 II 相試験として細菌性肺炎を対象に、FK 0.5 g $\times$ 2/日、1.0 g $\times$ 2/日、2.0 g/2 日の 3 群比較による用量検討試験を実施したところ、臨床効果 (有効率) はそれぞれ 85.2%, 90.0%, 92.0% であり 1.0 g $\times$ 2/日で 90% の有効率が得られたことから、1.0 g $\times$ 2/日が臨床用量として適当であると考えられた<sup>5)</sup>。

以上の成績をふまえ、今回、細菌性肺炎における FK の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、ceftazidime (CAZ) を対照薬として比較検討したのでその成績を報告する。

なお、本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」に準拠して実施した。

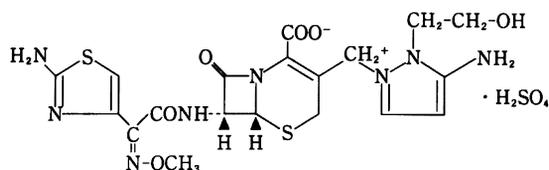


Fig. 1. Chemical structure of cefoselis.

## I. 対象および試験方法

### 1. 対照薬および投与量の設定

対照薬としては細菌性肺炎に適応を有するセフェム系注射用抗生物質のうち、本剤と抗菌スペクトルが類似しており、腎排泄型で体内動態も似かよった CAZ<sup>6)</sup> を選択した。CAZ は日常診療で汎用され、すでにその有用性が確立している薬剤である。

CAZ の投与量は、種々の細菌性肺炎を対象とした比較試験で用いられており有用性が確認されている 1 回 1.0 g、1 日 2 回とした。一方、FK の投与量は同疾患を対象に実施した用量検討試験の成績<sup>5)</sup>をもとに抗菌力、体内動態、一般臨床試験での有効性、安全性の成績を参考にしながら、CAZ 同様 1 回 1.0 g、1 日 2 回とした。

### 2. 対象疾患および対象症例

本試験は 1993 年 6 月から 1994 年 8 月までに参加施設 (50 施設) を受診した患者のうち感染症状が明確な細菌性肺炎 (体温 37.5°C 以上、白血球数 9,000/mm<sup>3</sup> 以上、CRP 2+ 以上であり、胸部 X 線上明らかな肺炎像が認められることが望ましい)、年齢は 15 歳以上で軽症あるいは中等症の入院患者を対象とした。なお性別は不問とした。

ただし、下記の条件に抵触する患者は対象から除外することとした。

1) セフェム系またはペニシリン系抗生物質に対するアレルギー既往歴を有する患者、および FK または CAZ に対してアレルギー反応を起こすと予想される患者

2) 重篤な心、肝または腎機能障害を有する患者

3) FK または CAZ 皮内反応陽性の患者

4) 予後不良と想定される患者および重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、治験の安全な遂行または効果の妥当な判定が困難な患者

5) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者、または経過不明の患者

6) FK または CAZ に非感受性の菌種による感染症であることが明らかで、効果が期待したい患者（ウィルス、マイコプラズマ、真菌など）

7) FK または CAZ が本試験開始直前に投与された患者

8) 妊婦または妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性

9) 加齢による影響がつよく薬効評価に不相当と考えられる患者

10) その他、試験担当医師が不相当と判断した患者

### 3. 患者の同意

本試験実施に際しては、あらかじめ下記の内容を患者、あるいは患者が同意の能力を欠く等により本人の同意を得ることが困難な場合には代理人等に説明し、試験参加について文書または口頭により自由意志による同意を得た。

1) 試験の目的および方法

2) 予期される効果および危険性

3) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容

4) 試験への参加に同意しない場合であっても不利益を受けないこと

5) 試験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること

6) その他患者の人権の保護に関し必要なこと

### 4. 試験薬剤および薬剤の割付

試験薬剤は以下の2群とした。

FK 群: FK 1日2g (力価) 投与 [1.0g (力価) × 2回/日]

CAZ 群: CAZ 1日2g (力価) 投与 [1.0g (力価) × 2回/日]

両薬剤は溶解性および溶解液の色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。したがって両薬剤は同一バイアルを使用し、二重のシュリンク（外側白色不透明、内側黄色透明）を被覆し、さらに1症例分ずつの薬剤を同一形状の紙箱に収納することにより外観上の識別不能性を期した。

なお、本試験に使用したFKは藤沢薬品工業株式会社より、CAZは日本グラクソ株式会社より提供を受けた。1箱には1症例分（投与薬剤28バイアル、予備2バイアル、計30バイアル）を収めて厳封した。

試験薬剤はコントローラーが各群2症例ずつ計4症例分を1組とし、無作為に割り付けた。Key codeはコントローラーが試験終了時まで密封、保管し、公平性を保証した。薬剤包装箱の表示は「FKR-CAZ（肺炎）」とし、組番を付して各医療機関に配布した。

なお、薬剤割付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、試験開始前および終了後に含量試験を含む品質試験を京都薬科大学微生物学教室（西野武

志教授）で実施し、両薬剤とも規格に適合していることを確認した。

### 5. 投与方法

患者より本試験に参加することに対する同意を得た後、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。試験薬剤は薬剤箱に記載された薬剤番号の若い順に使用することとした。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の溶解液（原則として生理食塩液）でよく振盪し、2分間かけて溶解後、100mlの溶解液に混入し、1時間かけて朝・夕の2回点滴静注することとした。なお、薬剤投与に際しては、薬剤の調製、溶解を担当する者と評価者（担当医師）とは別とし、薬剤の評価を客観的なものとした。

### 6. 投与期間

投与期間は原則として14日間としたが、下記の項目のいずれかに該当する場合には担当医師の判断で投与を中止することとした。

1) 高度な副作用、臨床検査値異常変動が出現し、継続投与が不可能と判断した場合

2) 試験薬剤の効果が期待できず、無効と判断した場合。ただし、無効の判定は投与開始後最短3日間経過した時点で行う。

3) 症状が改善、治癒し、それ以上治療の必要を認めない場合。ただし、この判断は、投与開始後最短7日間経過した時点で行う。

4) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合

5) 合併症などで継続投与が不可能な場合

6) 患者もしくは代理人等から中止の申し出があった場合

7) その他、担当医師が投与継続不相当と判断した場合

ただし、投与を中止する場合は所定の観察・検査を行い、中止理由および所見などを症例記録票に記載することとした。

### 7. 併用薬剤

本試験実施中は他の抗菌薬の併用および副腎皮質ステロイドの新たな併用は禁止した。ただし、副腎皮質ステロイドに関しては本試験の投薬開始10日以上前より投与されており、しかも投与開始前10日以上にわたって副腎皮質ステロイド投与によると思われる症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで同量の副腎皮質ステロイドが継続して投与される場合は差し支えないものとした。原則として試験薬剤の薬効評価に影響を与える薬剤（非ステロイド性消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、γグロブリン製剤など）の併用は避けることとした。また、フロセミドなどのループ利尿剤の併用もセフェム系抗生物質の腎毒性を増強するおそれがあるので併用しないこと

とした。

## 8. 観察・検査

観察・検査項目、観察基準は下記の通りとし、臨床症状、随伴症状は原則として毎日観察することとした。その他の検査は Table 1 のスケジュールで実施した。

### 1) 臨床症状

(1) 体温: 1日4回測定(実測値)する。

ただし解熱後は1日2回でも良い

(2) 咳嗽: 卄(睡眠が障害される程度), +, -の3段階

(3) 喀痰: 量…卄(50 ml/日以上), + (10 ml/日以上 50 ml/日未満), + (10 ml/日未満), -(喀痰なし)の4段階

性状…膿性(P), 粘膿性(PM), 粘性(M)の3段階

(4) 呼吸困難: 卄(起座呼吸の程度), +, -の3段階

(5) 胸痛: +, -の2段階

(6) 胸部ラ音: 卄, +, -の3段階

(7) 脱水症状: +, -の2段階

(8) チアノーゼ: +, -の2段階

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	○			○
ESR (1 h)	●	●	●	●
CRP	●	●	●	●
Blood studies	RBC	●		●
	hemoglobin	●		●
	hematocrit	●		●
	WBC	●	●	●
	differential WBC count	●	●	●
	platelets	●		●
prothrombin time	○		○	
Blood chemistry	GOT	●		●
	GPT	●		●
	AL-P	●		●
	LAP	●		●
	γ-GTP	●		●
	total bilirubin	●		●
	BUN	●		●
	serum creatinine	●		●
Urinalysis	protein	●		●
	glucose	●		●
	urobilinogen	●		●
	sedimentation*	○	○	○
Mycoplasma antibody (CF or HA)	●		●	
Chlamydia antibody (CF)	●		●	
Cold hemagglutination	●		●	
Coombs' test	○		○	

●: indispensable, ○: should be performed where possible

\*should be performed where proteinuria is observed

(9) 発疹その他臨床症状等がある場合には具体的に記入した。

### 2) 細菌学的検査

試験薬剤投与開始前, 3日後, 7日後, 14日後, 投与終了・中止日に各施設の方法により臨床材料(喀痰など)より細菌の分離, 同定, 菌量測定およびMIC測定を行った。MICを各施設で測定できない場合はそれらの菌を輸送用培地にうえ株式会社三菱油化ピーシーエルに送付し, 同所にて菌の同定とMICの測定を日本化学療法学会標準法<sup>7)</sup>に従い測定。

### 3) 随伴症状

試験薬剤投与開始後に生じた随伴症状について, その症状, 程度, 発現日, 消失日, 対症療法, 転帰を症例記録票に記録し, 原則として症状が消失するまで追跡調査することとした。また, 試験薬剤と随伴症状との因果関係を患者の状態, 既往歴, 併用療法, 投薬と発症との時間的關係などを勘案して, 次の分類で判定し, その根拠をコメント欄に記入することとした。なお分類の1, 2, 3を副作用として取り扱った。

1. あり, 2. 多分あり, 3. 可能性あり, 4. 多分なし, 5. なし

### 4) 臨床検査

Table 1に示した項目について臨床検査を実施した。臨床検査値は個々に担当医師の判断で正常・異常の判定を行い, 試験薬剤投与開始後に異常変動がみられ, 悪化傾向にある場合には, ただちに再検査を行い原則として正常値あるいは投与前値に回復するまで追跡調査することとした。また, 異常変動(悪化)がみられた場合, 試験薬剤との因果関係を患者の状態, 既往歴, 併用療法, 投薬と異常値発現との時間的關係などを勘案して次の分類で判定し, その根拠をコメント欄に記入した。なお, 分類の1, 2, 3を臨床検査値異常変動として取り扱った。なお, 異常変動については「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)<sup>8)</sup>」を参考にして異常変動の有無を判定し, 担当医の判定との整合性についても検討した。

1. あり, 2. 多分あり, 3. 可能性あり, 4. 多分なし, 5. なし

### 5) 胸部X線検査

投与開始前, 3日後, 7日後, 14日後, 投与終了・中止時の胸部X線検査を実施し, 症例記録票にスケッチするとともに撮影した写真を小委員会判定資料として提出した。

## II. 総合評価

### 1. 担当医判定(施設判定)

臨床効果, 細菌学的効果, 概括安全度, 有用性について各研究機関において複数の医師により協議し判定した。

#### 1) 臨床効果

臨床症状、白血球数、赤沈値およびCRPなどの自覚所見の改善度を指標とし、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階で判定した。

## 2) 細菌学的効果

起炎菌と推定される検出菌の推移をもとに「消失」、「減少」、「不変」、「菌交代」の4段階で判定した。

## 3) 概括安全度

副作用、または臨床検査値の異常変動を総括して次の4段階で判定した。

1. 安全である（副作用・臨床検査値異常変動なし）、
2. ほぼ安全である（副作用・臨床検査値異常変動を認めたが、無処置で投与継続可能な程度）、
3. 安全性に問題がある（副作用・臨床検査値異常変動を認め、試験薬剤の減量あるいは対症療法等を必要としたが、投与継続可能な程度）、
4. 安全でない（副作用・臨床検査値異常変動を認め、試験薬剤の投与中止が必要であった、または中止すべきであったもの）

## 4) 有用性

臨床効果、細菌学的効果、概括安全度などを勘案して「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」の4段階で判定した。

## 2. 小委員会での検討

小委員会では担当医師より提出された症例記録票および胸部X線フィルムをもとに統一的な観点から症例の採否、診断名、重症度および担当医判定の妥当性を検討し、必要に応じて担当医師と協議の上、決定した。

また、胸部X線フィルムを読影し、陰影の広がりや陰影の性状から異常陰影なしを0、陰影範囲が両側肺ほぼ全域にわたるものを10と規定し、11段階で判定した。

なお、マイコプラズマに対する抗体価については、CF抗体価で64倍以上、IHA抗体価で320倍以上を示したものを、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。クラミジアCF抗体が32倍以上、もしくはペア血清で4倍以上の上昇を認めたものをクラミジア肺炎とした。ただし、マイコプラ

ズマ肺炎、クラミジア肺炎とされても起炎菌検出、白血球増多もしくはP痰などがみられる症例は、所見を総合的に判断し細菌性肺炎との合併例とした。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、白血球数あるいはCRPなどから細菌性肺炎と考えられる症例以外を原発性異型肺炎(PAP)とした。なお、マイコプラズマあるいはクラミジアの単独感染およびPAPは有効性および有用性の解析対象から除外した。

臨床症状・所見、臨床検査成績については、一定の基準（Table 2）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。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。

## 3. 症例の取扱いおよびkey codeの開封

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

各症例のデータ固定後、コントローラーによりkey codeが開封された。

## 4. 統計解析

解析計画についてはkey code開封前に小委員会で協議決定した。検定にはデータの尺度・性質に応じて分割表 $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確立計算法、Mann-WhitneyのU検定を用いた。なお、検定は両側5%水準とし、推定は両側95%信頼区間を用いた。なお、 $P < 0.10$ の場合は、参考として図表にのみ示した。また、治験薬と対照薬の同等性を検証するために臨床効果における有効率の差の90%信頼区間を算出した。解析はコントローラーの指導の下に藤沢薬品工業株式会社臨床統計企画室が行った。

## III. 試験成績

### 1. 総登録症例および解析対象例

総登録症例は186例でその内訳はFK群93例、CAZ群93例であった。症例検討小委員会において解析対象としての適否を検討した結果、有効性（臨床効果）、随伴症状、臨床検査値、概括安全度および有用性の解析対象例は各々146例（FK群78例、CAZ群68例）、178

Table 2. Criteria for evaluation of clinical symptoms and laboratory findings

Symptom	Grade				
	—	+	++	+++	++++
Body temperature (°C)	<37	≥37~<38	≥38~<39	≥39	
Cough	—	+	++		
Volume of sputum (ml/day)	—	<10 (+)	10~<50 (++)	≥50 (+++)	
Property of sputum	—	M	PM	P	
Dyspnea	—	+	++		
Chest pain	—	+			
Rales	—	+	++		
Dehydration	—	+			
Cyanosis	—	+			
WBC (/mm <sup>3</sup> )	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~20,000	≥20,000	
ESR (mm/h)	<20	≥20~<40	≥40~<60	≥60	
CRP	—	±, +	2+, 3+	4+, 5+	≥6+

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

例 (FK 群 90 例, CAZ 群 88 例), 172 例 (FK 群 90 例, CAZ 群 82 例), 173 例 (FK 群 90 例, CAZ 群 83 例) および 145 例 (FK 群 78 例, CAZ 群 67 例) であった (Table 3)。なお, 皮内反応陽性例が 1 例 (FK 陽性, CAZ 陰性) 認められたが, 本例は試験に登録されなかった。

Table 4 に各評価項目における不採用理由を一括して

Table 3. Case distribution

Total no. of patients		No. of patients evaluated		No. of patients excluded	
		FK	CAZ	FK	CAZ
FK 93 CAZ 93 Total 186	Clinical efficacy	FK 78 CAZ 68 Total 146		FK 15 CAZ 25 Total 40	
	Adverse reactions	FK 90 CAZ 88 Total 178		FK 3 CAZ 5 Total 8	
	Laboratory findings	FK 90 CAZ 82 Total 172		FK 3 CAZ 11 Total 14	
	Overall safety	FK 90 CAZ 83 Total 173		FK 3 CAZ 10 Total 13	
	Usefulness	FK 78 CAZ 67 Total 145		FK 15 CAZ 26 Total 41	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

示した (Table 4)。

## 2. 患者背景因子

有効性解析対象例 146 例の患者背景因子ごとの症例分布を Tables 5~7 に示し両群間で比較した。

投与前の症状, 所見のうち白血球数および動脈血ガス酸素分圧において有意な不均衡が認められ, また, 胸部ラ音において p 値が 15% 未満の不均衡が認められた。その他の項目においては, 両群間に不均衡はみられなかった。

## 3. 起炎菌および薬剤感受性

有効性解析例 146 例のうち起炎菌が判明した症例は 49 例 (FK 群 21 例, CAZ 群 28 例) であった (Table 8)。単独菌感染は FK 群 18 例, CAZ 群 24 例, 複数菌感染は FK 群 3 例, CAZ 群 4 例であり, 菌種別には *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が多く分離された。起炎菌とされた 56 株中, 最小発育阻止濃度 (MIC: 10<sup>6</sup>CFU/ml) を測定することができた株は 34 株 (FK 群 19 株: *S. aureus* 5 株, *Streptococcus pyogenes* 1 株, *S. pneumoniae* 4 株, *Escherichia coli* 1 株, *Klebsiella oxytoca* 1 株, *Klebsiella pneumoniae* 2 株, *H. influenzae* 3 株, *Pasteurella multocida* 1 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 1 株, CAZ 群 15 株: *S. aureus* 2 株, *S. pneumoniae* 3 株, B 群  $\beta$ -*Streptococcus* 1 株, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 1 株, *K. oxytoca* 1 株, *K. pneumoniae* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株, *H. influenzae* 3 株, *Haemophilus parainfluenzae* 1 株, *A. calcoaceticus* 1 株) の両薬剤に対する MIC 分布は両群間で類似していた (Table 9)。また MIC が 12.5  $\mu$ g/ml 以上の菌株は CAZ 群に 2 株あり,

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation

Reason	Evaluation Drug	Clinical efficacy		Adverse reactions		Laboratory findings		Overall safety		Usefulness	
		FK	CAZ	FK	CAZ	FK	CAZ	FK	CAZ	FK	CAZ
Ineligible disease		11	15	0	0	0	0	0	0	11	14
Serious underlying disease or complications		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Unevaluable due to asphyxia by sputum		0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Concomitant therapy with steroid or antibiotics		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
No administration due to ineligible disease		0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
Duration of administration too short [ $<3$ days (6 times)]		1	4	0	0	0	0	0	0	1	3
Unevaluable for clinical efficacy due to discontinuation (patient's refusal)		0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Unsatisfactory laboratory tests		0	0	0	0	0	6	0	5	0	3
Total		15	25	3	5	3	11	3	10	15	26

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

Table 5. Background of the patients (1)

Item	No. of patients	Drug	FK	CAZ	Statistical test
			78	68	
Sex	male		47	40	P=0.995
	female		31	28	
Age (yr)	15~19		1	1	P=0.392
	20~29		1	1	
	30~39		5	5	
	40~49		5	5	
	50~59		10	10	
	60~69		22	18	
	70~79		18	21	
	80~97		16	7	
Body weight (kg)	28~<40		10	7	P=0.607
	≥40~<50		30	25	
	≥50~<60		23	21	
	≥60~<70		8	11	
	≥70~<80		5	1	
	≥80		0	1	
	unknown		2	2	
Diagnosis	Bacterial pneumonia without mycoplasmal or chlamydial infection		73	63	P=0.918
	Mycoplasma or chlamydial pneumonia with bacterial infection		5	5	
	[Mycoplasma Chlamydia]		0	4	
			5	1	
Severity	mild		20	19	P=0.776
	moderate		57	48	
	severe		1	1	
Underlying disease or complications	absent		30	20	P=0.330
	present		48	48	
Pretreatment with antibiotics	absent		58	55	P=0.414
	present		14	11	
	unknown		6	2	
Concomitant drug	absent		33	35	P=0.347
	present		45	33	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

*S. aureus* 1株, *S. pneumoniae* 1株であった。

#### 4. 臨床効果

##### 1) 臨床効果

FK 群の臨床効果は78例中著効17例, 有効55例, やや有効2例, 無効4例で有効率(有効以上, 72/78) 92.3%, CAZ 群の臨床効果は68例中著効14例, 有効48例, やや有効2例, 無効4例で有効率(有効以上 62/68) 91.2%であり, 両群間に有意差はみられなかった。有効率の差(FK 群-CAZ 群)の90%信頼区間は Table 10 に示すように-7.8%~10.0%であり, 臨床的に許容される差 Δ を10%とした場合の同等性は検証できた。

なお, 参考までに抗体価などからマイコプラズマ肺炎あるいはクラミジア肺炎合併と推定された症例を層別した成績を Table 10 下段に示した。

Table 6. Background (primary symptoms) of the patients (2)

Item	No. of patients	Drug	FK	CAZ	Statistical test
			78	68	
Body temperature (°C)	<37		16	11	P=0.932
	≥37~<38		22	21	
	≥38~<39		25	26	
	≥39		15	10	
Cough	-		1	3	P=0.748
	+		43	36	
Volume of sputum (ml/day)	+		34	29	P=0.867
	+		40	34	
	† (10~<50)		31	24	
	‡ (≥50)		1	3	
Property of sputum	-		6	7	P=0.182
	M		6	8	
	PM		32	30	
Dyspnea	P		34	23	P=0.369
	-		52	50	
	+		20	14	
Chest pain	+		6	4	P=0.561
	-		60	55	
Rales	+		18	13	P=0.134
	+		19	25	
	†		43	32	
Dehydration	†		16	11	P=0.266
	-		65	61	
Cyanosis	+		13	7	P=0.895
	-		73	64	
	+		5	4	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

##### 2) 重症度別, 基礎疾患・合併症有無別臨床効果

投与開始時の重症度, 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果を Table 11 に示した。重症度別には軽症例で FK 群 95.0% (19/20), CAZ 群 100% (19/19), 中等症例で FK 群 91.2% (52/57), CAZ 群 87.5% (42/48) の有効率を示し, いずれも有意差は認められなかった。重症例は FK 群, CAZ 群各1例に認められたが, いずれも有効以上の成績であった。

一方, 基礎疾患・合併症の有無別には無の症例で FK 群 93.3% (28/30), CAZ 群 100% (20/20), 有の症例で FK 群 91.7% (44/48), CAZ 群 87.5% (42/48) の有効率を示し, いずれも有意差は認められなかった。

##### 3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が検出された症例49例(FK 群21例, CAZ 群28例)について起炎菌別にみた臨床効果を検討した。起炎菌として多く検出された *S. pneumoniae* に対する有効率は FK 群6例中5例が有効以上, CAZ 群は7例中全例有効以上であり, 単独菌感染例における有効率は FK 群 88.9% (16/18), CAZ 群 91.7% (22/24) と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における有効率は, それぞれ FK 群 90.5% (19/21), CAZ 群 92.9% (26/28) と両

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の有効率はFK群 93.0% (53/57), CAZ群 90.0% (36/40)であった (Table 12)。

### 5. 細菌学的効果

投与前に起炎菌が検出され、その推移が検討された49症例 (FK: 21例, CAZ: 28例) について両群の細菌学的効果を検討した結果, FK群では消失21例で消失率100%, CAZ群では消失27例で消失率96.4%であった。

起炎菌別の細菌学的効果は Table 13 に示した通りで

Table 7. Background (laboratory parameters) of the patients (3)

Item	Drug No. of patients	Drug		Statistical test
		FK	CAZ	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	< 8,000	14	19	P=0.036
	≥ 8,000 ~ < 12,000	26	27	
	≥ 12,000 ~ < 20,000	33	19	
	≥ 20,000	4	2	
	unknown	1	1	
ESR (mm/h)	< 20	3	3	P=0.571
	≥ 20 ~ < 40	7	8	
	≥ 40 ~ < 60	15	15	
	≥ 60	40	34	
	unknown	13	8	
CRP	-	0	0	P=0.393
	±, +	5	1	
	2+, 3+	17	16	
	4+, 5+	29	24	
	≥ 6+	25	26	
unknown	2	1		
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	≥ 80	0	4	P=0.013
	≥ 60 ~ < 80	17	11	
	≥ 40 ~ < 60	12	3	
	< 40	0	0	
	unknown	49	50	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	< 49	29	18	—
	≥ 49	0	0	
	unknown	49	50	
Chest X-ray finding	0	0	0	P=0.332
	1~2	11	11	
	3~4	43	42	
	5~6	19	13	
	7~8	4	2	
9~10	0	0		
unknown	1	0		

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

ある。グラム陽性菌ではFK群 100% (14/14), CAZ群 100% (13/13) であり, グラム陰性菌ではFK群 100% (10/10), CAZ群 94.7% (18/19) であった。全株における消失率はFK群 100% (24/24), CAZ群 96.9% (31/32) と両群とも高い消失率が得られ, 有意差は認められなかった。

菌種ごとに菌の消長を観察すると多く検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *S. aureus* はいずれの群においても全株消失した。

### 6. 症状・所見, 臨床検査値および胸部X線所見の改善度

症状・所見および臨床検査値, 胸部X線所見の改善度を投与開始 3, 7, 14 日後の 3 時点で比較した (Fig. 2)。改善度は投与開始前に比べ, 1 段階以上改善した場合を

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organism	FK	CAZ
Monomicrobial infection		
<i>S. aureus</i>	4	2
<i>S. pyogenes</i>	1	0
<i>S. pneumoniae</i>	6	7
$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	0	1
B群 $\beta$ - <i>Streptococcus</i>	0	1
-----		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	0	1
<i>E. coli</i>	1	1
<i>K. oxytoca</i>	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	1
<i>P. aeruginosa</i>	0	2
<i>Haemophilus</i> sp.	0	1
<i>H. influenzae</i>	2	4
<i>H. parainfluenzae</i>	0	1
<i>P. multocida</i>	1	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1
Subtotal	18	24
Polymicrobial infection		
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1
<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	0	1
<i>K. oxytoca</i> + <i>K. pneumoniae</i>	0	1
Subtotal	3	4
Total	21	28
Unknown	57	40

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

Table 9. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10<sup>6</sup>cells/ml)

Tested drug	Treatment group	No. of strains	MIC ( $\mu$ g/ml)													Statistical test	
			≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		> 100
FK	FK	19	5	4	1	2	1	2	3	1							P=0.860
	CAZ	15	4	3	2	1	1	1	2	1							
CAZ	FK*	18*		4	3	2		1	1	3	3		1			P=0.281	
	CAZ	15	2	1	2	3	1		2	2	2						

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

\*MIC of CAZ was not measured in 1 strain

Table 10. Clinical efficacy

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) <sup>a)</sup>	Statistical test
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	FK	78	17	55	2	4	92.3	NS (U: P=0.795 χ <sup>2</sup> : P=1.000)
	CAZ	68	14	48	2	4	91.2	
Bacterial pneumonia without mycoplasmal or chlamydial infection	FK	73	17	51	2	3	93.2	NS (U: P=0.703 χ <sup>2</sup> : P=0.799)
	CAZ	63	14	43	2	4	90.5	
Mycoplasma or chlamydial pneumonia with bacterial infection	FK	5	0	4	0	1		NS (U: P=0.317 F: P=1.000)
	CAZ	5	0	5	0	0		

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, U: U-test, χ<sup>2</sup>: χ<sup>2</sup>-test, F: Fisher-test, NS: not significant

Efficacy rate: excellent+good/no. of patients

<sup>a)</sup>90% confidence interval for the difference in efficacy rates; -7.8%~10.0%

95% confidence interval for the difference in efficacy rates; -9.2%~11.5%

Table 11. Stratified analysis of clinical efficacy

Item	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			excellent	good	fair	poor			
Severity	mild	FK	20	5	14	1	0	95.0	NS (U: P=1.000 F: P=1.000)
		CAZ	19	4	15	0	0	100	
	moderate	FK	57	11	41	1	4	91.2	NS (U: P=0.874 χ <sup>2</sup> : P=0.763)
		CAZ	48	10	32	2	4	87.5	
	severe	FK	1	1	0	0	0		—
		CAZ	1	0	1	0	0		
Underlying disease or complication	absent	FK	30	11	17	0	2	93.3	NS (U: P=0.416 F: P=0.510)
		CAZ	20	4	16	0	0	100	
	present	FK	48	6	38	2	2	91.7	NS (U: P=0.679 F: P=0.740)
		CAZ	48	10	32	2	4	87.5	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, U: U-test, χ<sup>2</sup>: χ<sup>2</sup>-test, F: Fisher-test, NS: not significant

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。症状・所見、臨床検査値および胸部X線所見のいずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

## 7. 副作用、臨床検査値異常変動および概括安全度

### 1) 副作用

随伴症状解析対象例 178 例における副作用発現率およびその内容を Table 14 に示した。FK 群 90 例中 3 例 (3.3%)、CAZ 群では 88 例中 3 例 (3.4%) に副作用が発現した。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。副作用の内訳は FK 群では発熱 1 例、紅斑 1 例、下痢 1 例であり、CAZ 群では皮膚癢痒感 1 例、胃部不快感 1 例、下肢のしびれ感 1 例であった。副作用により投与が中止された症例は、紅斑、胃部不快感、下肢のしびれ感の各 1 例であった。また、対症療法を必要とした症例は下痢 (治験薬終了 4 日後より下痢が出現し、*Clostridium difficile* が検出されたため vancomycin 投与)、紅斑 (強力ミノファンゲン C、フルオシノニド投与) の 2 例であった。副

作用は全例、治験薬の投与継続中、治験薬の投与を中止あるいは対症療法により消失した。

### 2) 臨床検査値異常変動

解析対象例 172 例のうち投与薬剤との因果関係を否定し得なかった臨床検査値異常変動を Table 15 に示した。臨床検査値異常は FK 群 90 例中 18 例 (20.0%)、CAZ 群 82 例中 15 例 (18.3%) であり、両群間の発現頻度に有意差はみられなかった。その内訳は FK 群では GPT 上昇が 8 件ともっとも多く、次いで GOT 上昇 6 件、好酸球増多 4 件であり、CAZ 群でも同様に GPT 上昇が 8 件ともっとも多く、次いで GOT 上昇 6 件、好酸球増多 5 件であった。これらの異常変動のうち CAZ 群の好酸球増多がみられた 1 例で皮膚癢痒感が認められた以外、臨床症状を伴うものはなく、重症症例もなかった。

### 3) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常変動を総括して判定された概括安全度解析対象例 173 例における成績を Table 16 に示した。

「安全である」と判定された症例の割合は FK 群

Table 12. Clinical efficacy by causative organism

Causative organism	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test
			excellent	good	fair	poor		
<i>S. aureus</i>	FK	4	1	3				
	CAZ	2		2				
<i>S. pyogenes</i>	FK	1		1				
	CAZ	0						
<i>S. pneumoniae</i>	FK	6	2	3		1	NS (U: P=0.860 F: P=0.462)	
	CAZ	7	1	6				
<i>β-Streptococcus</i>	FK	0						
	CAZ	1		1				
Group B <i>β-Streptococcus</i>	FK	0						
	CAZ	1		1				
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	FK	0						
	CAZ	1	1					
<i>E. coli</i>	FK	1		1				
	CAZ	1		1				
<i>K. oxytoca</i>	FK	1				1		
	CAZ	1		1				
<i>K. pneumoniae</i>	FK	1	1					
	CAZ	1				1		
<i>P. aeruginosa</i>	FK	0						
	CAZ	2		1		1		
<i>Haemophilus</i> sp.	FK	0						
	CAZ	1		1				
<i>H. influenzae</i>	FK	2		2				
	CAZ	4	3	1				
<i>H. parainfluenzae</i>	FK	0						
	CAZ	1		1				
<i>P. multocida</i>	FK	1		1				
	CAZ	0						
<i>A. calcoaceticus</i>	FK	1		1				
	CAZ	1		1				
Subtotal	FK	18	4	12	0	2	88.9	NS (U: P=0.950 F: P=1.000)
	CAZ	24	5	17	0	2	91.7	
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	FK	1	1					
	CAZ	1		1				
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	FK	1	1					
	CAZ	0						
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	FK	1	1					
	CAZ	1		1				
<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	FK	0						
	CAZ	1	1					
<i>K. oxytoca</i> + <i>K. pneumoniae</i>	FK	0						
	CAZ	1		1				
Subtotal	FK	3	3	0	0	0		
	CAZ	4	1	3	0	0		
Total	FK	21	7	12	0	2	90.5	NS (U: P=0.515 F: P=1.000)
	CAZ	28	6	20	0	2	92.9	
Unknown	FK	57	10	43	2	2	93.0	NS (U: P=0.985 F: P=0.714)
	CAZ	40	8	28	2	2	90.0	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, U: U-test, F: Fisher-test, NS: not significant



Table 15. Abnormal laboratory findings

Item	Drug	FK	CAZ	Statistical test ( $\chi^2$ )
No. of patients evaluated for laboratory findings		90	82	NS ( $P=0.928$ )
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)		18 (20.0)	15 (18.3)	
WBC ↓		1	1	
Eo. ↑		3	3	
Eo. · GOT · GPT ↑		1	1	
Eo. · GOT · GPT · AL-P ↑			1	
Neutro. ↓		1		
Platelet ↑		1		
Platelet ↓			1	
GOT ↑		1	1	
GOT · GPT ↑		4	2	
GOT · GPT · AL-P · $\gamma$ -GTP ↑			1	
GPT ↑		3	1	
GPT · AL-P · $\gamma$ -GTP ↑			1	
GPT · AL-P · LAP · $\gamma$ -GTP · T-bilirubin ↑ · urobilinogen positive			1	
AL-P · $\gamma$ -GTP ↑		1		
$\gamma$ -GTP ↑		1		
Urinalysis sedimentation (RBC) ↑		1		
Positive for Coomb's test			1	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime,  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -test, NS: not significant

Table 16. Overall safety

Drug	No. of patients	Overall safety					Safety rate (%) <sup>b)</sup>	Statistical test
		safe	almost safe	problem	not safe	unknown <sup>a)</sup>		
FK	90	71	18	0	1	0	78.9	NS (U: $P=0.678$ $\chi^2$ : $P=0.786$ )
CAZ	82	67	13	2	0	1	81.7	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, U: U-test,  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -test, NS: not significant

<sup>a)</sup>excluded from calculation of the safety rate Safety rate: safe/no. of patients, <sup>b)</sup>95% confidence interval for the difference in safety rates: -15.9%~10.2%

Table 17. Usefulness

Drug	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%) <sup>a)</sup>	Statistical test
		very useful	useful	slightly useful	not useful		
FK	78	13	57	3	5	89.7	NS (U: $P=0.891$ $\chi^2$ : $P=0.955$ )
CAZ	67	13	46	3	5	88.1	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, U: U-test,  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -test, NS: not significant, Usefulness rate: very useful+useful/no. of patients

<sup>a)</sup>95% confidence interval for the difference in usefulness rates: -10.0%~13.3%

とした用量検討試験では、本剤2g/日(分2)投与において約90%の有効率が期待されることが示された。

今回、我々はFK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を対照とした比較試験を実施した。

CAZが本試験の対象疾患である細菌性肺炎に適応を有し、その主要起炎菌である*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *H. influenzae*等にも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、現在日常診療に汎用されずでその有用性が確立していることなどを考慮して、CAZを対照薬に選定した。CAZの投与量は、通常量であり、cefpirome(CPR), cefepime(CFPM), cefclidin(CFCL)を対照とした細菌性肺炎における比較試験において、その有用性が確認されている1日2.0g(力価)とした。FKの投与量については、細菌性肺炎を対象として実施した用量検討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、CAZ同様1日2.0g(力価)とした。

今回の比較試験の総登録症例数は186例(FK群93例, CAZ群93例)であったが、key code開封前の症例検討の小委員会において、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、有効性解析対象とされた症例は146例(FK群78例, CAZ群68例)であった。

両群間の主たる背景因子に有意な不均衡はみられなかったが、投与前、白血球数および動脈血ガス酸素分圧において有意な不均衡が、また、胸部ラ音においてP値が15%未満の不均衡が認められた。これら患者背景因子に対する補正として直接標準化法を用いて、臨床効果の有効率の差の90%信頼区間を算出したところそれぞれ-5.6~11.6%, -6.3~12.8%, -7.3~9.2%と補正前との差はなく、また、いずれの場合も同等性が検証可能であった。以上より両群は比較可能な集団であると考えられた。

臨床効果については、FK群92.3%, CAZ群91.2%の有効率が得られ両群ともに90.0%を上回る優れた成績であり、有意差はみられなかった。両群の有効率の差(FK群-CAZ群)の90%信頼区間は-7.8%~10.0%であり、臨床的に許容される差 $\Delta$ を10%とした場合の同等性は検証できた。過去の比較試験におけるCAZの成績(有効率)は84.1%(CPR比較試験<sup>9)</sup>、94.0%(CFPM比較試験<sup>10)</sup>、91.4%(CFCL比較試験<sup>11)</sup>、96.0%(cefzopran(CZOP)比較試験<sup>12)</sup>)であり、本試験のCAZの成績はほぼ平均的な値であった。参考までに本試験の実施計画書で目標とした対象症例基準を満たす症例(体温37.5°C以上かつ白血球数9,000/mm<sup>3</sup>以上かつCRP2+以上)における臨床効果はFK群90.9%(40/44)、CAZ群90.0%(27/30)の有効率であり、両群とも90%以上の有効率を示した。

また、層別解析として重症度別、基礎疾患・合併症の有無別、起炎菌別の臨床効果を検討したが、いずれの層においても両群間に有意差はみられなかった。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、か

つ本試験においても多く検出された *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *S. aureus* に対しては両群とも全株消失しており、FK は CAZ 同様これら菌種に対して有効であることが示された。

副作用は FK 群 3 例 (3.3%), CAZ 群に 3 例 (3.4%) みられたが、その内容はいずれも中等度以下のアレルギー一症状 FK 群 2 例 (2.2%), CAZ 群 1 例 (1.1%) および消化器症状 FK 群 1 例 (1.1%), CAZ 群 1 例 (1.1%) が主であった。両群の副作用発現率は各薬剤の一般臨床試験の結果 (FK 1.2%<sup>4)</sup>, CAZ 2.2%<sup>6)</sup>) より若干高かったが、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<sup>9-12)</sup>に比べるとむしろ低かった。FK の場合、第 I 相試験<sup>13)</sup>において急速静注時に非特異的なショック様症状が発現したため、その後 1 時間点滴静注に切替えて第 I 相試験、前期第 II 相試験<sup>14)</sup>、後期第 II 相試験<sup>5)</sup>と慎重に臨床評価を進めてきたが、当該症状の発現を認めず、本試験および慢性気道感染症比較試験<sup>15)</sup>においても発現例はなかった。点滴時間は原則として 1 時間としたが、現実には 30 分~1 時間未満の症例も一部認められ臨床現場での実態がうかがわれたが、特に副作用面での問題点は認められなかった。

臨床検査値異常変動の発現率は FK 群 20.0%, CAZ 群 18.3% であり、その主なものは GOT, GPT 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<sup>9-12)</sup>に比し低かった。

概括安全度で「安全である」と判定された症例の割合は FK 群 78.9% (71/90), CAZ 群 81.7% (67/82) であった。また、「ほぼ安全である」と判定された症例を加えた割合は FK 群 98.9% (89/90), CAZ 群 97.6% (80/82) で、両群とも臨床的に問題となる症例は少なかったことが示された。これらのことより、FK 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。

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、参考として、ITT (intent to treat) の考え方にもとづいて、実施計画書違反例、対象外疾患等も含めた全投与例での解析も行った (ただし、未投薬例は不採用)。評価対象例数は FK 群 93 例, CAZ 群 92 例で、臨床効果の有効率は FK 群 82.8% (77/93), CAZ 群 80.4% (74/92) であり、同等性は検証できた。

以上、細菌性肺炎に対する FK と CAZ との比較試験を実施した結果、両群間に有意差は認められず、本剤の

有効率は 90% を超える成績であった。また、安全性についても臨床的特に問題にすべき症状・所見は認められなかった。したがって cefoselis は細菌性肺炎に対し、ceftazidime と同等の臨床的有用性を有することが示唆された。

#### 文 献

- 1) Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. J. antibiotics 46: 71~87, 1993
- 2) Mine Y, et al: *In vivo* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. J. Antibiotics 46: 88~98, 1993
- 3) Mine Y, et al: Excellent activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin, against methicillin-resistant staphylococci. J. Antibiotics 46: 99~119, 1993
- 4) 松本文夫, 他: 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会。新薬シンポジウム FK 037, 神戸, 1993
- 5) 副島林造, 他 (28 施設および関連施設): FK037 の細菌性肺炎における至適用量検討試験。Chemotherapy 42: 1143~1161, 1994
- 6) 石引久弥, 他: 第 30 回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウム SN 401 (ceftazidime), 東京, 1982
- 7) 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
- 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) 副島林造, 他 (41 施設および関連施設): 呼吸器感染症に対する cefpirome sulfate (CPR) と ceftazidime の薬効比較試験。感染症学雑誌 65: 400~422, 1991
- 10) 斎藤 厚, 他 (40 施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する cefepime (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験成績。感染症学雑誌 66: 859~885, 1992
- 11) 原 耕平, 他 (30 施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験。Chemotherapy 41: 78~103, 1993
- 12) 小林宏行, 他 (43 施設および関連施設): 細菌性肺炎に対する ceftazidime と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較検討。Chemotherapy 41: 963~988, 1993
- 13) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 小原正雄, 坂本 博, 寺川雅人: FK 037 の第 I 相臨床試験。Chemotherapy 42(S-3): 72~113, 1994
- 14) Soejima R, et al (15 centers and related hospitals): An early phase II study of FK 037 for respiratory tract infections. Chemotherapy 42: 1128~1142, 1994
- 15) 副島林造, 他 (35 施設および関連施設): 慢性気道感染症に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験。日本化学療法学会雑誌 43: 436~450, 1995

## A comparative study of cefocelis for bacterial pneumonia

Rinzo Soejima<sup>1)</sup>, Yohihito Niki<sup>1)</sup>, Osamu Moriya<sup>1)</sup>, Masamitsu Nakajima<sup>1)</sup>,  
 Kenjiro Kikuchi<sup>2)</sup>, Yoshinobu Osaki<sup>2)</sup>, Hitoshi Nakano<sup>2)</sup>, Jun-ichi Maruyama<sup>2)</sup>,  
 Hideaki Omiya<sup>2)</sup>, Tetsuo Shimizu<sup>2)</sup>, Toshiaki Fujikane<sup>2)</sup>, Hirotaka Hashizume<sup>2)</sup>,  
 Yuka Fujita<sup>2)</sup>, Tadakatsu Tsuji<sup>2)</sup>, Akira Saito<sup>3)</sup>, Kazuo Takebe<sup>4)</sup>,  
 Mitsuo Masuda<sup>4)</sup>, Seiichi Murakami<sup>4)</sup>, Hisashi Nakahata<sup>4)</sup>, Kazuki Konishi<sup>5)</sup>,  
 Hiroshi Inoue<sup>5)</sup>, Kenichi Takeuchi<sup>5)</sup>, Masashi Tamura<sup>5)</sup>, Toshihiro Nukiwa<sup>6)</sup>,  
 Akira Watanabe<sup>6)</sup>, Yushi Nakai<sup>6)</sup>, Yoshihiro Honda<sup>6)</sup>, Shigeo Takizawa<sup>6)</sup>,  
 Kenji Yanase<sup>6)</sup>, Mikae Nakamura<sup>6)</sup>, Kohya Shiba<sup>7)</sup>, Osamu Sakai<sup>7)</sup>,  
 Kazuhisa Okada<sup>7)</sup>, Atsushi Saito<sup>8)</sup>, Mitsuo Sakamoto<sup>8)</sup>, Hiroichi Tanimoto<sup>8)</sup>,  
 Tetsuo Okamura<sup>9)</sup>, Ayumu Shimizu<sup>9)</sup>, Taichi Mochizuki<sup>9)</sup>, Kaoru Shimada<sup>10)</sup>,  
 Yasuyuki Sano<sup>10)</sup>, Yasuo Arai<sup>10)</sup>, Hiroyuki Kobayashi<sup>11)</sup>, Susumu Sakayori<sup>11)</sup>,  
 Hiroshi Miura<sup>11)</sup>, Fumio Matsumoto<sup>12)</sup>, Takeo Imai<sup>12)</sup>, Nahoko Shindo<sup>12)</sup>,  
 Shoichiro Irimajiri<sup>13)</sup>, Yasuo Matsuoka<sup>13)</sup>, Yasuo Osone<sup>13)</sup>, Norio Kikuchi<sup>14)</sup>,  
 Masaaki Arakawa<sup>15)</sup>, Kouichi Wada<sup>15)</sup>, Shigeyuki Hoshino<sup>15)</sup>, Akira Iwashima<sup>15)</sup>,  
 Fumihide Iwata<sup>15)</sup>, Osamu Sekine<sup>16)</sup>, Yasutoshi Suzuki<sup>16)</sup>, Nobuki Aoki<sup>17)</sup>,  
 Atsuhiko Sato<sup>18)</sup>, Masatoshi Iwata<sup>18)</sup>, Rinko Kita<sup>18)</sup>, Masaaki Ida<sup>18)</sup>,  
 Yutaka Nakano<sup>18)</sup>, Takayoshi Watanabe<sup>18)</sup>, Toshihiko Takeuchi<sup>19)</sup>, Yasuo Yamada<sup>19)</sup>,  
 Atsushi Nakamura<sup>19)</sup>, Hidekazu Hanaki<sup>19)</sup>, Makoto Kawakami<sup>19)</sup>, Shinji Takeyama<sup>19)</sup>,  
 Ikuji Usami<sup>19)</sup>, Hideaki Kuroki<sup>19)</sup>, Fumio Miki<sup>20)</sup>, Eiro Tsubura<sup>21)</sup>,  
 Tomio Masuno<sup>21)</sup>, Hitoaki Okamori<sup>21)</sup>, Kazuo Nishii<sup>21)</sup>, Masaru Nakagawa<sup>21)</sup>,  
 Toshihiko Yamaguchi<sup>21)</sup>, Yoshihiro Takishita<sup>21)</sup>, Hiroyasu Bando<sup>21)</sup>, Yoshihiro Suzuki<sup>21)</sup>,  
 Nobuhiro Narita<sup>22)</sup>, Keiichi Mikasa<sup>22)</sup>, Masayoshi Sawaki<sup>22)</sup>, Toshiharu Matsushima<sup>23)</sup>,  
 Makoto Kimura<sup>23)</sup>, Takao Sasaki<sup>24)</sup>, Yuji Sugimoto<sup>24)</sup>, Ikuo Matsumoto<sup>24)</sup>,  
 Masahiko Hiramoto<sup>25)</sup>, Kikuo Nakano<sup>25)</sup>, Jiro Takahara<sup>26)</sup>, Jiro Fujita<sup>26)</sup>,  
 Yasufumi Yamaji<sup>26)</sup>, Masaru Kamei<sup>26)</sup>, Yoshiro Sawae<sup>27)</sup>, Kaoru Okada<sup>27)</sup>,  
 Koji Takaki<sup>27)</sup>, Hiroyasu Misumi<sup>27)</sup>, Kotaro Oizumi<sup>28)</sup>, Yoichiro Ichikawa<sup>28)</sup>,  
 Seiji Kinoshita<sup>28)</sup>, Hozumi Yamada<sup>29)</sup>, Yosuke Aoki<sup>29)</sup>, Kaimei Nakahara<sup>29)</sup>,  
 Michihiro Kawashima<sup>29)</sup>, Tsuneo Ishibashi<sup>30)</sup>, Masahiro Takamoto<sup>30)</sup>, Kohei Hara<sup>31)</sup>,  
 Shigeru Kohno<sup>31)</sup>, Hironobu Koga<sup>31)</sup>, Mitsuo Kaku<sup>31)</sup>, Kazunori Tomono<sup>31)</sup>,  
 Yasumasa Dotsu<sup>31)</sup>, Koichi Watanabe<sup>31)</sup>, Rokushi Oka<sup>31)</sup>, Hidenori Sugiyama<sup>31)</sup>,  
 Shigefumi Maesaki<sup>31)</sup>, Hideo Mashimoto<sup>31)</sup>, Keizo Matsumoto<sup>32)</sup>, Hiroshi Watanabe<sup>32)</sup>,  
 Hidefumi Ishikawa<sup>32)</sup>, Akemi Ohmori<sup>32)</sup>, Masakazu Takasugi<sup>32)</sup>, Keiko Tsuchihashi<sup>32)</sup>,  
 Hiroaki Mitsushima<sup>32)</sup>, Hirofumi Tanaka<sup>32)</sup>, Moritoshi Akiyama<sup>32)</sup>, Tasuku Sakamoto<sup>32)</sup>,  
 Tsuyoshi Nagatake<sup>32)</sup>, Masaru Nasu<sup>33)</sup>, Tohru Yamazaki<sup>33)</sup>, Yoichiro Goto<sup>33)</sup>,  
 Atsushi Saito<sup>34)</sup>, Hiroshi Fukuhara<sup>34)</sup>, Masao Tateyama<sup>34)</sup> and Keisuke Sunakawa<sup>35)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School 577 Matsushima, Kurashiki City, Okayama 701-01, Japan

<sup>2)</sup>The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College and affiliated Hospitals

<sup>3)</sup>College of Medical Technology, Hokkaido University

<sup>4)</sup>Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University School of Medicine, and Affiliated Hospitals

<sup>5)</sup>Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, and Affiliated Hospitals

<sup>6)</sup>Department of Internal Medicine, The Research Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, and Affiliated Hospitals

<sup>7)</sup>Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine, and Affiliated Hospital

- <sup>8)</sup>Kashiwa Hospital Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine
- <sup>9)</sup>The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei Medical University School of Medicine
- <sup>10)</sup>Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo and Affiliated Hospitals
- <sup>11)</sup>The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- <sup>12)</sup>Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School of Hospital
- <sup>13)</sup>Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- <sup>14)</sup>Department of Internal Medicine, Chiba Municipal Kaihin Hospital
- <sup>15)</sup>Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- <sup>16)</sup>Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- <sup>17)</sup>Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- <sup>18)</sup>The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- <sup>19)</sup>The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University, and Affiliated Hospitals
- <sup>20)</sup>Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- <sup>21)</sup>Osaka Hospital Anti-tuberculosis Association Osaka Branch and Affiliated Hospitals
- <sup>22)</sup>Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- <sup>23)</sup>Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
- <sup>24)</sup>Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University
- <sup>25)</sup>Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
- <sup>26)</sup>First Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School, and Affiliated Hospitals
- <sup>27)</sup>The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, and Affiliated Hospitals
- <sup>28)</sup>The First Department of Internal Medicine, Kurume University Medical School
- <sup>29)</sup>Department of Internal Medicine, Saga Medical School
- <sup>30)</sup>Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
- <sup>31)</sup>The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- <sup>32)</sup>Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine Nagasaki University, and Affiliated Hospitals
- <sup>33)</sup>The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
- <sup>34)</sup>The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
- <sup>35)</sup>Department of Pediatric, Second Tokyo National Hospital

The clinical efficacy, safety and usefulness of cefoselis (FK 037:FK), a new parenteral cephalosporin, were evaluated in bacterial pneumonia 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. The following results were obtained.

1. Of the total 186 cases enrolled, 146 cases were evaluated for clinical efficacy and the efficacy rates ("good" and better responses) were 92.3% (72/78) in the FK group and 91.2% (62/68) in the CAZ group.

2. Bacteriological effects (eradication rates) were 100% (21/21) in the FK group and 96.4% (27/28) in the CAZ group.

3. Adverse reactions occurred in 3 of the 90 patients (3.3%) in the FK group and in 3 of the 88 patients (3.4%) in the CAZ group. The incidence of abnormal laboratory findings was 20.0% (18/90) in the FK group and 18.3% (15/82) in the CAZ group. The safety rate ("safe" in overall safety rating) was 78.9% (71/90) in the FK group and 81.7% (67/82) in the CAZ group.

4. Usefulness rates ("useful" and better responses) were 89.7% (70/78) in the FK group and 88.1% (59/67) in the CAZ group.

No significant difference was observed between the two groups in any of the above ratings. The results indicate that FK 037 is as useful as ceftazidime for the treatment of bacterial pneumonia.