

慢性気道感染症に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験

副島 林造^{1)a,b)}・二木 芳人¹⁾・守屋 修¹⁾・中島 正光¹⁾・菊池健次郎⁴⁾・大崎 能伸²⁾
 中野 均²⁾・丸山 純一²⁾・近江谷秀昭²⁾・清水 哲雄²⁾・橋爪 弘敬²⁾・柳澤 哲²⁾
 小山 聡²⁾・藤田 結花²⁾・西垣 豊²⁾・辻 忠克²⁾・齊藤 玲^{3)b)}・武部 和夫⁴⁾
 平井 裕一⁴⁾・小西 一樹⁵⁾・井上 洋西⁵⁾・武内 健一⁵⁾・田村 昌士⁵⁾・貫和 敏博⁶⁾
 渡辺 彰⁶⁾・中井 祐之⁶⁾・本田 芳宏⁶⁾・滝沢 茂夫⁶⁾・柳瀬 賢二⁶⁾・中村美加栄⁶⁾
 田上 祥子⁶⁾・柴 孝也⁷⁾・酒井 紀⁷⁾・岡田 和久⁷⁾・島田 馨⁸⁾・佐野 靖之⁸⁾
 荒井 康男⁸⁾・小林 宏行^{9)b)}・酒寄 享⁹⁾・三浦 洋⁹⁾・清水喜八郎¹⁰⁾・鈴木 幸男¹⁰⁾
 松本 文夫^{11)b)}・今井 健郎¹¹⁾・小田切繁樹¹²⁾・鈴木 周雄¹²⁾・高橋 宏¹²⁾・高橋 健一¹²⁾
 吉池 保博¹²⁾・小倉 高志¹²⁾・平居 義裕¹²⁾・赤堀 正¹²⁾・北村 秀和¹²⁾・石丸百合子¹²⁾
 井上 聡¹²⁾・大久保隆男¹³⁾・池田 大忠¹³⁾・松本 裕¹³⁾・入交昭一郎¹⁴⁾・松岡 康夫¹⁴⁾
 大曾根康夫¹⁴⁾・荒川 正昭¹⁵⁾・和田 光一¹⁵⁾・星野 重幸¹⁵⁾・岩島 明¹⁵⁾・岩田 文英¹⁵⁾
 瀬賀 弘行¹⁵⁾・関根 理¹⁶⁾・鈴木 康稔¹⁶⁾・青木 信樹¹⁷⁾・本多 淳郎¹⁸⁾・橋爪 敏彦¹⁸⁾
 佐藤 篤彦¹⁹⁾・千田 金吾¹⁹⁾・妹川 史朗¹⁹⁾・岩田 政敏¹⁹⁾・北 倫子¹⁹⁾・井田 雅章¹⁹⁾
 中野 豊¹⁹⁾・渡辺 孝芳¹⁹⁾・武内 俊彦²⁰⁾・山田 保夫²⁰⁾・中村 敦²⁰⁾・花木 英和²⁰⁾
 川上 誠²⁰⁾・竹山 慎二²⁰⁾・宇佐美郁治²⁰⁾・黒木 秀明²⁰⁾・多代 友紀²⁰⁾・野村 竜司²⁰⁾
 三木 文雄²¹⁾・螺良 英郎²²⁾・樹野 富彌²²⁾・中川 勝²²⁾・山口 俊彦²²⁾・滝下 佳寛²²⁾
 坂東 弘康²²⁾・鈴記 好博²²⁾・成田 亘啓²³⁾・三笠 桂一²³⁾・澤木 政好²³⁾・松島 敏春²⁴⁾
 木村 丹²⁴⁾・佐々木孝夫²⁵⁾・杉本 勇二²⁵⁾・松本 行雄²⁵⁾・亀井 雅²⁶⁾・澤江 義郎²⁷⁾
 岡田 薫²⁷⁾・高木 宏治²⁷⁾・三角 博康²⁷⁾・福間 道雄²⁷⁾・石橋 凡雄²⁸⁾・高本 正祇²⁸⁾
 大泉耕太郎^{29)b)}・市川洋一郎²⁹⁾・木下 正治²⁹⁾・川原 正士²⁹⁾・山田 穂積³⁰⁾・青木 洋介³⁰⁾
 中原 快明³⁰⁾・河島 通博³⁰⁾・原 耕平³¹⁾・河野 茂³¹⁾・古賀 宏延³¹⁾・賀来 満夫³¹⁾
 朝野 和典³¹⁾・道津 安正³¹⁾・渡辺 講一³¹⁾・草野 史朗³¹⁾・岡 六四³¹⁾・杉山 秀徳³¹⁾
 増本 英男³¹⁾・前崎 繁文³¹⁾・笹山 一夫³¹⁾・松本 慶蔵^{32)b)}・渡辺 浩³²⁾・石川 秀文³²⁾
 隆杉 正和³²⁾・鬼塚正三郎³²⁾・秋山盛登司³²⁾・大森 明美³²⁾・永武 毅³²⁾・那須 勝³³⁾
 山崎 透³³⁾・後藤陽一郎³³⁾・斉藤 厚³⁴⁾・普久原 浩³⁴⁾・健山 正男³⁴⁾・砂川 慶介^{35)c)}

¹⁾川崎医科大学呼吸器内科*, ²⁾旭川医科大学第1内科および関連施設,

³⁾北海道大学医療技術短期大学部, ⁴⁾弘前大学医学部第3内科および関連施設,

⁵⁾岩手医科大学第3内科および関連施設, ⁶⁾東北大学加齢医学研究所内科および関連施設,

⁷⁾東京慈恵会医科大学第2内科および関連施設, ⁸⁾東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設,

⁹⁾杏林大学第1内科, ¹⁰⁾北里研究所病院内科, ¹¹⁾神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科,

¹²⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, ¹³⁾横浜市立大学第1内科, ¹⁴⁾川崎市立川崎病院内科,

¹⁵⁾新潟大学第2内科および関連施設, ¹⁶⁾水原郷病院内科, ¹⁷⁾信楽園病院内科,

¹⁸⁾静岡県立総合病院呼吸器科, ¹⁹⁾浜松医科大学第2内科および関連施設,

²⁰⁾名古屋市立大学第1内科および関連施設, ²¹⁾多根総合病院内科,

²²⁾結核予防会大阪府支部大阪病院内科および関連施設, ²³⁾奈良県立医科大学第2内科,

²⁴⁾川崎医科大学附属川崎病院第二内科, ²⁵⁾鳥取大学第3内科, ²⁶⁾香川県立中央病院内科,

²⁷⁾九州大学第1内科および関連施設, ²⁸⁾国立療養所大牟田病院内科,

²⁹⁾久留米大学第1内科および関連施設, ³⁰⁾佐賀医科大学内科, ³¹⁾長崎大学第2内科および関連施設,

³²⁾長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設, ³³⁾大分医科大学第2内科および関連施設,

³⁴⁾琉球大学第1内科および関連施設, ³⁵⁾国立東京第2病院小児科

^{a)}論文執筆者, ^{b)}小委員会メンバー, ^{c)}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剤 cefoselis (FK 037; 以下 FK) 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、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) とし、1 日 2 回、点滴静注により原則として 14 日間投与し、以下の成績を得た。

1. 総投与症例 173 例中臨床効果判定可能例数 144 例の有効率は、FK 群 90.5% (67/74), CAZ 群 90.0% (63/70) であった。
2. 細菌学的効果 (菌消失率) は、FK 群 89.2% (33/37), CAZ 群 94.3% (33/35) であった。
3. 副作用発現率は FK 群 7.1% (6/84), CAZ 群 2.5% (2/79) であった。臨床検査値異常変動の出現率は FK 群 13.1% (11/84), CAZ 群 12.8% (10/78) であった。
4. 有用性 (有用率) は FK 群 84.0% (63/75), CAZ 群 87.1% (61/70) であった。

上記の検討項目ですべてにおいて、FK 群、CAZ 群の間に有意差はみられなかった。以上の成績より FK 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: 慢性気道感染症, cefoselis, ceftazidime, 比較試験

Cefoselis (FK 037; 以下 FK) 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ある。その化学構造は Fig. 1 に示すようにセファロスポラン酸の 7 位側鎖にアミノチアゾール基とメトキシイミノ基を、3 位側鎖にピラゾール基を有している¹⁾。

本剤は *Staphylococcus aureus* を含むグラム陽性菌から、*Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有しており、特にメチシリン高度耐性 *S. aureus* (H-MRSA) に対して既存のセフェム薬の中でもっとも強い抗菌力を示すことを特長としている^{2,3)}。また、*in vitro* において *S. aureus* の耐性獲得が、他のセフェム薬に比較し起こりにくいとの結果が得られており、*in vivo* における感染防御実験でも H-MRSA に対しては imipenem/cilastatin (IPM/CS) と同等以上の防御効果を示すと報告されている^{4,5)}。

呼吸器感染症より分離される頻度の高い菌種に対する本剤の 80% 最小発育阻止濃度 (MIC₈₀) は *Haemophilus influenzae* で $\leq 0.1 \mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* で $0.2 \mu\text{g/ml}$, *P. aeruginosa* で $25 \mu\text{g/ml}$, メチシリン感受性 *S. aureus* (MSSA) では $1.56 \mu\text{g/ml}$ であり⁶⁾、本剤の体内動態 (1.0 g 単回点滴静注時 C_{max}: $60.0 \mu\text{g/ml}$, T_{1/2}: 2.27 時間⁷⁾) より、呼吸器感染症に対して十分な効果が期待されるものであった。

慢性気道感染症を対象とした後期第 II 相としての多施設臨床試験では、FK 1 回 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g の 1 日 2 回投与でオープン試験を実施した⁸⁾。その結果、1 回投与量別の有効率はそれぞれ 90.0%, 93.1%, 92.3% であり明らかな用量依存性は認められなかったが、いずれの投与量においても

優れた有効率が得られており、別途実施した細菌性肺炎を対象とした用量検討試験の結果⁹⁾ と同じ 1 回 1.0 g, 1 日 2 回投与が臨床用量であると推定された。

以上の成績をふまえ、今回、慢性気道感染症における FK の有効性と安全性および有用性を客観的に評価する目的で、ceftazidime (CAZ) を対象薬として比較試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は「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。

I. 対象および試験方法

1. 対照薬の選定および用量設定の根拠

対照薬としては、慢性気道感染症に適応を有するセフェム系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 を選択した。CAZ は日常診療に汎用され、すでに有用性が確立している薬剤である。CAZ の投与量は、種々の慢性気道感染症を対象とした比較試験で用いられており有用性が確立されている 1 回 1.0 g, 1 日 2 回とした。一方、FK の投与量は、同疾患を対象としたオープン試験において、1 日 2.0 g 投与で 93.1% と十分な効果が得られていることより、細菌性肺炎を対象とした比較試験¹⁰⁾ と同様、1 回 1.0 g, 1 日 2 回投与とした。

2. 対象疾患および対象症例

本試験は 1993 年 6 月から 1994 年 10 月までに参加施設 (52 施設) を受診した慢性気道感染症 (慢性気管支炎、気管支拡張症の感染時、慢性呼吸器疾患の二次感染など) の患者のうち、起炎菌の検出される可能性が高く、細菌による感染であることが明確な 15 歳以上の軽症および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

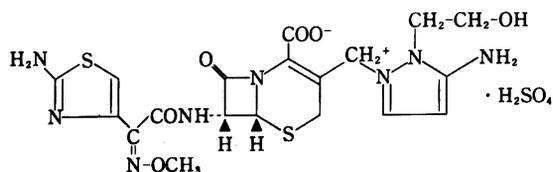


Fig. 1. Chemical structure of cefoselis.

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、効果が期待しがたい患者（ウイルス、マイコプラズマ、真菌など）
- 7) FK または CAZ が当該感染エピソードに投与された患者
- 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、治験担当医師（以下担当医師）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、治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) 治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) 治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) 治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 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]

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ため、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、また 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）を収めて密封した。

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 (慢気)」とし、番号を付け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回バイアルを用い、バイアルにエア針を差し込み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、薬剤の調整・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日間投与とするが、下記の項目のいずれかに該当する場合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った。
- 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7日間経過した時点で行った。
- 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・検査を行うこととした。

7. 併用療法

本試験実施中はマクロライド系抗生物質の少量投与も含め、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を避けることとした。

8. 観察・検査項目

観察・検査項目および観察基準は下記のとおりとし、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: † (睡眠が障害される程度), +, - の3段階
- (3) 喀痰量: ‡ (100 ml/日以上), † (50 ml/日以上

100 ml/日未満), † (10 ml/日以上 50 ml/日未満), + (10 ml/日未満), - (喀痰なし) の5段階。‡の場合には必ず実数値もあわせて記載する。

喀痰性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の3段階

- (4) 呼吸困難: † (起座呼吸の程度), +, - の3段階
 - (5) 胸痛: +, - の2段階
 - (6) 胸部ラ音: †, +, - の3段階
 - (7) 脱水症状: +, - の2段階
 - (8) チアノーゼ: +, - の2段階
- 2) 細菌学的検査

試験薬剤投与開始日, 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, 株式会社三菱油化ビーシーエルに送付し, 同所にて菌の同定およびMICを日本化学療法学会標準法¹¹⁾に従い, 測定した。

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, 転帰を記録し, 原則として, 症状が消失するまで追跡調査をすることとした。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, 併用薬剤, 投薬と発症との時間的關係などを勘案して, 1. あり, 2. 多分あり, 3. 可能性あり, 4. 多分なし, 5. なし, と判定し, 1, 2, 3を副作用として取り扱った。

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臨床的判断で正常あるいは異常の判定を行い, 試験薬剤投与開始後に異常変動がみられ, 投与前値よりも悪化の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, 担当医師は試験薬剤との因果関係を患者の状態, 既往歴, 併用療法, 投薬と異常値出現との時間的關係などを勘案して, 1. あり, 2. 多分あり, 3. 可能性あり, 4. 多分なし, 5. なし, と判定し, 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¹²⁾」に従っ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。

9. 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

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	●	●	●
	ALP	●	●	●
	LAP	●	●	●
	γ-GTP	●	●	●
	total bilirubin	●	●	●
	BUN	●	●	●
	serum creatinine	●	●	●
Urinalysis	protein	●	●	●
	glucose	●	●	●
	urobilinogen	●	●	●
	sedimentation*	○	○	○
Cold hemagglutination	●		●	
Coombs' test	○		○	

●: indispensable, ○: should be performed where possible

* should be performed where proteinuria is observed

臨床症状、白血球数、赤沈値およびCRPなどの自他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したが、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「極めて有用」、「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レントゲン写真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。

さらに、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。

10. 症例の取り扱いおよびkey codeの開封

小委員会およびコントローラーは、key code開封前に症例の取り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。

11. 統計解析

解析計画についてはkey code開封前にコントローラ

ーおよび小委員会で協議、決定した。検定には、データの尺度・性質に応じて分割表 χ^2 検定、Fisherの直接確率計算法、Mann-WhitneyのU検定を用いた。なお、検定は両側5%水準とし、測定は両側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中のみ示した。また、治験薬と対象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。

II. 試験成績

1. 総登録症例および解析対象例

総登録症例数は173例で、その内訳はFK群86例、CAZ群87例であった。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144例(FK群74例、CAZ群70例)、163例(FK群84例、CAZ群79例)、162例(FK群84例、CAZ群78例)、162例(FK群84例、CAZ群78例)、145例(FK群75例、CAZ群70例)であった(Table 3)。

なお、各評価項目における不採用理由を一括して示した(Table 4)。

2. 患者背景因子

有効性解析採用例144例の両群間の背景因子について検討した。

1) 性別、年齢、体重、診断名、重症度、直前の化学療法、併用薬

体重においてP値が15未満の不均衡がみられたが、それ以外の項目について両群間に不均衡はみられなかった(Table 5)。

2) 投与前の症状・所見、臨床検査値

喀痰量およびチアノーゼで重症例がCAZ群に多くなる有意な不均衡がみられたが、それ以外の項目では両群間に不均衡はみられなかった(Tables 6, 7)。

3) 起炎菌および薬剤感受性

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~<100	≥100
Property of sputum	—	M	PM	P	
Dyspnea	—	+	⊕		
Chest pain	—	+			
Rales	—	+	⊕		
Dehydration	—	+			
Cyanosis	—	+			
WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~<20,000	≥20,000	
ESR (mm/h)	<20	≥20~<40	≥40~<60	≥60	
CRP	—	±~3+	4+,5+	≥6+	

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

Table 3. Case distribution

	No. of patients evaluated		No. of patients excluded	
	FK	CAZ	FK	CAZ
Clinical efficacy	74	70	12	17
	Total 144		Total 29	
Adverse reactions	84	79	10	8
	Total 163		Total 10	
Laboratory findings	84	78	2	9
	Total 162		Total 11	
Overall safety	84	78	2	9
	Total 162		Total 11	
Usefulness	75	70	11	17
	Total 145		Total 28	

Total no. of patients	
FK	86
CAZ	87
Total	173

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation

Reason	Evaluation		Clinical efficacy		Adverse reactions		Laboratory findings		Overall safety		Usefulness	
	Drug	Drug	FK	CAZ	FK	CAZ	FK	CAZ	FK	CAZ	FK	CAZ
Ineligible disease			6	6	0	0	0	0	0	0	6	6
Unclear symptoms of infection			1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Serious underlying disease or complications			2	4	2	4	2	4	2	4	2	4
Concomitant therapy with steroid or antibiotics			0	4	0	4	0	4	0	4	0	4
Duration of administration too short [<3 days (6 times)]			1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
Duration of administration too short to evaluate efficacy*			2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Unevaluable for clinical efficacy due to adverse reaction			0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Duration of administration too short and unsatisfactory laboratory tests			0	1	0	0	0	1	0	1	0	1
Total			12	17	2	8	2	9	2	9	11	17

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, *1 patient with adverse reaction was not excluded in the analysis of usefulness

起炎菌が判明した症例は75例 (FK群39例, CAZ群36例)であった (Table 8)。単独菌感染はFK群35例, CAZ群33例で, 複数感染はFK群4例, CAZ群3例であり, 菌種別には *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Mora-*

Table 5. Background of the patients (1)

Item	Drug	FK		CAZ	Statistical test
		No. of patients	74		
Sex	male		57	48	P=0.340
	female		17	22	
Age (yr)	26~29		1	2	P=0.822
	30~39			1	
	40~49		2	2	
	50~59		7	6	
	60~69		22	21	
	70~79		34	29	
Body weight (kg)	80~87		8	9	P=0.080
	28~<40		15	9	
	≥40~<50		32	25	
	≥50~<60		16	24	
	≥60~<70		9	8	
Diagnosis	≥70			2	P=0.792
	unknown		2	2	
	chronic bronchitis		26	26	
	infected bronchiectasis		25	19	
	pulmonary emphysema with infection		11	8	
	old pulmonary tuberculosis with infection		6	7	
	bronchial asthma with infection		2	2	
	diffuse panbronchitis		1	3	
	other chronic respiratory tract infections		3	5	
	Severity	mild		16	
moderate			58	58	
Pretreatment with antibiotics	absent		58	59	P=0.638
	present		14	10	
	unknown		2	1	
Concomitant drug	absent		21	27	P=0.263
	present		53	43	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

xella (Branhamella) catarrhalis, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* が多く分離された。起炎菌とされた82株中, 最小発育阻止濃度 (MIC, 10⁶CFU/ml) を測定することができた49株 (FK群22株, CAZ群27株: CAZ群の2株は, CAZに対するMIC欠測) の両薬剤に対するMIC分布を示した (Table 9)。いずれの項目においても, 両群間に有意な不均衡はみられなかった。またMICが12.5 μg/ml以上の菌株はFK群に3株あり, MRSA, *P. aeruginosa*, *Xanthomonas maltophilia* 各1株であり, CAZ群に *S. aureus* が3株あった。

3. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果 (Table 10)

FK群74例では, 著効12例, 有効55例, やや有効4例, 無効3例で有効率は90.5% (67/74), CAZ群70例では著効18例, 有効45例, やや有効1例, 無効6例で有効率は90.0% (63/70) であり, 両群間に有意差は

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

Item	Drug	FK	CAZ	Statistical test
	No. of patients	74	70	
Body temperature (°C)	<37	15	12	P=0.887
	≥37~<38	35	37	
	≥38~<39	17	18	
	≥39	7	3	
Cough	-	1	0	P=0.573
	+	39	35	
Volume of sputum (ml/day)	+	34	35	P=0.028
	-	0	2	
	+(<10)	28	12	
	† (10~<50)	33	36	
	‡ (50~<100)	8	15	
Property of sputum	‡ (≥100)	5	5	P=0.272
	-	0	2	
	M	3	3	
	PM	34	22	
Dyspnea	P	37	43	P=0.982
	-	31	31	
	+	36	30	
Chest pain	†	7	9	P=0.853
	-	67	64	
Rales	+	7	6	P=0.969
	-	15	14	
	+	38	36	
Dehydration	†	21	20	P=0.700
	-	67	62	
Cyanosis	+	7	8	P=0.044
	-	70	59	
	+	4	11	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

みられなかった。有効率の差 (FK群-CAZ群) の90%信頼区間は-9.0%~10.1%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。疾患別の有効率は、慢性気管支炎でFK群92.3% (24/26), CAZ群96.2% (25/26), 気管支拡張症 (感染時) ではFK群80.0% (20/25), CAZ群84.2% (16/19), 肺気腫 (感染時) ではFK群100% (11/11), CAZ群75.0% (6/8), 陳旧性肺結核 (感染時) ではFK群100% (6/6), CAZ群100% (7/7) 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 11)

起炎菌が検出された症例75例 (FK群39例, CAZ群36例) について起炎菌の菌種別に臨床効果を検討した。起炎菌判明例における有効率はFK群で84.6% (33/39) に対してCAZ群は97.2% (35/36) とFisherの直接確率計算法では有意差はなかったが、U検定においてCAZ群が有意に優れていた (P=0.026)。しかし、起炎菌不明例ではFK群97.1% (34/35), CAZ群82.4% (28/34) と逆の成績であった。

菌種別では *S. pneumoniae* および *P. aeruginosa* で有効性において、Fisherの直接確立計算法では有意

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

Item	Drug	FK	CAZ	Statistical test
	No. of patients	74	70	
WBC (/mm ³)	< 8,000	24	21	P=0.990
	≥ 8,000 ~ <12,000	33	34	
	≥12,000 ~ <20,000	16	12	
	≥20,000	1	2	
ESR (mm/h)	unknown	0	1	P=0.632
	~ <20	11	4	
	≥20 ~ <40	13	19	
	≥40 ~ <60	14	9	
CRP	≥60	29	28	P=0.947
	unknown	7	10	
	-	4	2	
	± ~ 3+	25	24	
PaO ₂ (mmHg)	4+, 5+	23	29	P=0.397
	≥6+	20	15	
	unknown	2	0	
	≥80	4	4	
PaCO ₂ (mmHg)	≥60 ~ <80	15	13	P=0.842
	≥40 ~ <60	10	15	
	<40	0	0	
	unknown	45	38	
	<49	25	27	P=0.842
	≥49	4	5	
	unknown	45	38	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organism	FK	CAZ
Monomicrobial infection		
<i>S. aureus</i>	4	2
<i>S. aureus</i> (MRSA)	1	0
<i>S. pneumoniae</i>	8	7

<i>M. (B.) catarrhalis</i>	3	3
<i>K. pneumoniae</i>	2	3
<i>K. oxytoca</i>	0	2
<i>P. aeruginosa</i>	8	8
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	0
<i>H. influenzae</i>	7	6
<i>H. parainfluenzae</i>	0	1
<i>H. parahaemolyticus</i>	0	1
NF-GNB	1	0
Subtotal	35	33
Polymicrobial infection		
<i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i>	0	1
<i>S. aureus</i> + <i>H. parainfluenzae</i>	1	0
<i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i>	1	0
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Pseudomonas</i> sp.	0	1
<i>P. aeruginosa</i> + <i>X. maltophilia</i>	1	0
Subtotal	4	3
Total	39	36
Unknown	35	34

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime

NF-GNB: glucose non-fermenting gram-negative bacterium

Table 9. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10^8 cells/ml)

Tested drug	Treatment group	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)													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	
FK	FK	22	4	3	1	2	3	2	2	2		1	1		1	P=0.738
	CAZ	27	3	5	5	1	1	5	4	2	1					
CAZ	FK	22			3	7	1	1	3		2	1	2	1	1	P=0.206
	CAZ	25*		2	6	5	1	2	2	2	2	3				

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, *MICs of CAZ were not measured in 2 strains

Table 10. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) ^{a)}	Statistical test
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis	FK	26	2	22		2	92.3	NS (U: P=0.200) (F: P=1.000)
	CAZ	26	5	20		1	96.2	
Infected bronchiectasis	FK	25	5	15	4	1	80.0	NS (U: P=0.868) (F: P=1.000)
	CAZ	19	3	13		3	84.2	
Pulmonary emphysema with infection	FK	11	3	8			100	NS (U: P=0.743) (F: P=0.164)
	CAZ	8	3	3	1	1		
Old pulmonary tuberculosis with infection	FK	6	1	5				NS (U: P=0.626)
	CAZ	7	2	5				
Bronchial asthma with infection	FK	2		2				-
	CAZ	2	1	1				
Diffuse panbronchitis	FK	1		1				-
	CAZ	3	1	2				
Other chronic respiratory tract infections	FK	3	1	2				-
	CAZ	5	3	1		1		
Total	FK	74	12	55	4	3	90.5	NS (U: P=0.322) (χ^2 : P=1.000)
	CAZ	70	18	45	1	6	90.0	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, U: U-test, F: Fisher-test, χ^2 : χ^2 -test, NS: not significant

Efficacy rate: excellent+good/no. of patients

^{a)}90% confidence interval for the difference in efficacy rates: -9.0%~10.1%

95% confidence interval for the difference in efficacy rates: -10.5%~11.6%

差はなかったが、U検定でCAZ群がFK群より有意に優れる ($P=0.025$, $P=0.045$) 成績であった。したがって、単独菌感染における有効率もFK群85.7% (30/35), CAZ群100% (33/33) とCAZ群がFK群より優れていた (U検定: $P=0.007$)。しかし、*P. aeruginosa* については複数菌感染の症例を加えるとFK群9例中有効以上6例, CAZ群9例中有効以上8例であり、両群間に有意差はみられなかった。

4. 細菌学的効果

起炎菌の推移が判明した72例79株についての両群の細菌学的効果を検討した。起炎菌の消失率はFK群で89.2% (33/37), CAZ群で94.3% (33/35) であり、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を両群間で比較すると、グラム陽性菌ではFK群 (15株), CAZ群 (11株) いずれも全株消失し、グラム陰性菌ではFK群81.5% (22/27), CAZ群92.3% (24/26) であり、全株ではFK群88.1%

(37/42), CAZ群94.6% (35/37) であり、両群間に有意差はみられなかった (Table 12)。

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, 7, 14日後の改善度を両群間で比較検討した。改善度は投与開始前に比べ、1段階以上改善した場合を改善とし、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」であったものは分母から除いて改善率を算出した。赤沈の14日後の改善率においてFKがCAZ群に劣る成績であったが、それ以外の項目においては両群間に有意差はみられなかった。(Fig. 2)。

6. 副作用、臨床検査値異常変動および安全性評価 1) 副作用

随伴症状解析対象例163例における副作用発現率およびその内容をTable 13に示した。FK群84例中6例 (7.1%), CAZ群では79例中2例 (2.5%) に副作用が

Table 11. 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	2	2			-	
	CAZ	2	1	1				
<i>S. aureus</i> (MRSA)	FK	1				1	-	
	CAZ	0						
<i>S. pneumoniae</i>	FK	8	1	7			FK < CAZ* (U: P=0.025)	
	CAZ	7	5	2				
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	FK	3	1	2			-	
	CAZ	3	1	2				
<i>K. pneumoniae</i>	FK	2		2			-	
	CAZ	3	1	2				
<i>K. oxytoca</i>	FK	0					-	
	CAZ	2		2				
<i>P. aeruginosa</i>	FK	8		5	2	1	FK < CAZ* (U: P=0.045) NS (F: P=0.200)	
	CAZ	8	1	7				
<i>Pseudomonas</i> sp.	FK	1		1			-	
	CAZ	0						
<i>H. influenzae</i>	FK	7	1	6			NS (U: P=0.435)	
	CAZ	6	2	4				
<i>H. parainfluenzae</i>	FK	0					-	
	CAZ	1	1					
<i>H. parahaemolyticus</i>	FK	0					-	
	CAZ	1		1				
NF-GNB	FK	1			1		-	
	CAZ	0						
Subtotal	FK	35	5	25	3	2	85.7	FK < CAZ** (U: P=0.007) FK < CAZ* (F: P=0.054)
	CAZ	33	12	21	0	0	100	
<i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i>	FK	0					-	
	CAZ	1		1				
<i>S. aureus</i> + <i>H. parainfluenzae</i>	FK	1				1	-	
	CAZ	0						
<i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i>	FK	1	1				-	
	CAZ	0						
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	FK	1		1			-	
	CAZ	1	1					
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Pseudomonas</i> sp.	FK	0					-	
	CAZ	1				1		
<i>P. aeruginosa</i> + <i>X. maltophilia</i>	FK	1	1				-	
	CAZ	0						
Subtotal	FK	4	2	1	1	0	-	
	CAZ	3	1	1	0	1		
Total	FK	39	7	26	4	2	84.6	FK < CAZ* (U: P=0.026) NS (F: P=0.109)
	CAZ	36	13	22	0	1	97.2	
Unknown	FK	35	5	29	0	1	97.1	NS (U: P=0.248) FK > CAZ* (F: P=0.055)
	CAZ	34	5	23	1	5	82.4	

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

NF-GNB: glucose non-fermenting gram-negative bacterium, *P<0.10, *P<0.05, **P<0.01

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群では発疹2例、発熱、発熱と呼吸困難、嘔吐と末梢冷感、下痢が各1例であった。CAZ群では嘔気、発疹が各1例であった。いずれの副作用も治験薬の

投与継続中に消失、または治験薬の投与を中止することにより消失するか、止痢剤等の対象療法により速やかに消失した。

2) 臨床検査値異常変動

解析対象例162例のうち投与薬剤と因果関係を否定し

Table 12. Bacteriological effect by causative organism

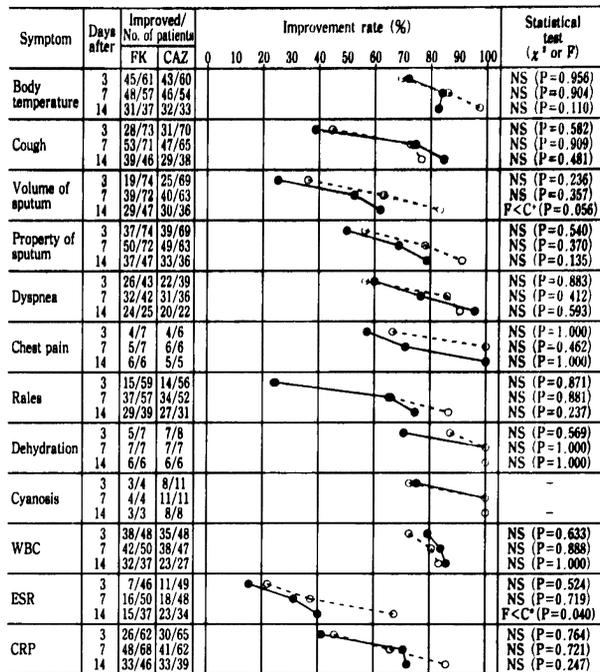
Causative organism	Drug	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate (%)	Statistical test
<i>S. aureus</i>	FK	6	6			—
	CAZ	3	3			—
<i>S. pneumoniae</i>	FK	9	9			—
	CAZ	8	8			—
Subtotal	FK	15	15	0	100	—
	CAZ	11	11	0	100	—
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	FK	3	3			—
	CAZ	3	3			—
<i>K. pneumoniae</i>	FK	2	2			—
	CAZ	3	3			—
<i>K. oxytoca</i>	FK	0				—
	CAZ	2	2			—
<i>E. aerogenes</i>	FK	0				—
	CAZ	1		1		—
<i>P. mirabilis</i>	FK	1	1			—
	CAZ	0				—
<i>P. aeruginosa</i>	FK	9	5	4		NS
	CAZ	8	7	1		(F: P=0.294)
<i>Pseudomonas</i> sp.	FK	1	1			—
	CAZ	0				—
<i>X. maltophilia</i>	FK	1	1			—
	CAZ	0				—
<i>H. influenzae</i>	FK	8	8			—
	CAZ	7	7			—
<i>H. parainfluenzae</i>	FK	1	1			—
	CAZ	1	1			—
<i>H. parahaemolyticus</i>	FK	0				—
	CAZ	1	1			—
NF-GNB	FK	1		1		—
	CAZ	0				—
Subtotal	FK	27	22	5	81.5	NS
	CAZ	26	24	2	92.3	(F: P=0.420)
Total	FK	42	37	5	88.1	NS
	CAZ	37	35	2	94.6	(F: P=0.438)

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, F: Fisher-test, NS: not significant, NF-GNB: glucose non-fermenting gram-negative bacterium

得なかった臨床検査値異常変動を Table 14 に示した。臨床検査異常は FK 群 84 例中 11 例 (13.1%)、CAZ 群 78 例中 10 例 (12.8%) 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 GOT 上昇が 6 件と最も多く、次いで GPT 上昇 5 件、好酸球増多 4 件であった。CAZ 群では好酸球増多が 5 件と最も多く、次いで GOT、GPT 上昇が各々 4 件、3 件であった。これらの異常変動はいずれも臨床症状を伴うものあるいは重篤なものではなかった。

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 162 例における成績を Table 15 に示した。



FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime ●: cefoselis ○: ceftazidime
χ²: χ²-test, F: Fisher-test. *P<0.10, *P<0.05, NS: not significant

Fig. 2. Improvement rates of clinical symptoms.

Table 13. Adverse reactions

Item	Drug		
	FK	CAZ	
No. of patients evaluated for adverse reactions	84	79	
No. of patients with adverse reactions	6 (7.1%)	2 (2.5%)	
Statistical test (F)	NS (P=0.279)		
Adverse reaction	Severity ^{a)}	Mild Moderate Mild Moderate	
	Fever	2 ^{b)}	
Eruption	2	1	
Nausea	1		
Vomiting	1 ^{c)}		
Diarrhea	1		
Peripheral coldness	1 ^{c)}		
Dyspnea	1 ^{b)}		

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

^{a)}No severe adverse reaction was observed, ^{b,c)}identical patients

「安全である」と評価された症例の割合は FK 群 83.3% (70/84)、CAZ 群 84.4% (65/77) であった。なお、CAZ 群の 1 例は原疾患の悪化による呼吸困難出現のため「不明」と判定されており、その 1 例は分母に加えず安全率を計算した。また、副作用、臨床検査値異常が認められても軽度であった。「ほぼ安全である」まで含めた安全度は FK 群 94.0% (79/84)、CAZ 群 96.1% (74/77) であり、いずれも両群間に有意差はみられなかった。

7. 有用性

有用性解析対象例 145 例における有用率 (有用以上)

Table 14. Abnormal laboratory findings

Item	Drug		Statistical test (χ^2)
	FK	CAZ	
No. of patients evaluated for laboratory findings	84	78	NS (P=1.000)
No. of patients with abnormal laboratory findings	11 (13.1%)	10 (12.8%)	
WBC ↓ · Neutro. (Stab) ↑ · ALP ↑ · BUN ↑ · Urine sedimentation (RBC) ↑	1		
Eo ↑	4	3	
Eo ↑ · Platelet ↑		1	
Eo ↑ · GOT ↑		1	
GOT ↑	1		
GOT ↑ · GPT ↑	3	3	
GOT ↑ · GPT ↑ · ALP ↑	1		
GOT ↑ · GPT ↑ · ALP ↑ · γ -GTP ↑ · BUN ↑	1		
T-bilirubin ↑		1	
Urobilinogen positive		1	

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, χ^2 : χ^2 -test, NS: not significant

Table 15. Overall safety

Drug	No. of patients	Overall safety				Safety rate (%) ^{b)}	Statistical test
		safe	almost safe	problem	not safe		
FK	84	70	9	3	2	0	83.3 (U: P=0.814) (χ^2 : P=1.000)
CAZ	77	65	9	2	1	1	84.4

FK: cefoselis, CAZ: ceftazidime, U: U-test, χ^2 : χ^2 -test, NS: not significant

^{a)}excluded from calculation of the safety rate

^{b)}95% confidence interval for the difference in safety rates: -13.7%~11.5%

Table 16. Usefulness

Drug	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%) ^{a)}	Statistical test
		very useful	useful	slightly useful	not useful		
FK	75	11	52	8	4	84.0	NS (U: P=0.335) (χ^2 : P=0.763)
CAZ	70	15	46	3	6	87.1	

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

^{a)}95% confidence interval for the difference in usefulness rates: -15.9%~9.7%

はFK群84.0% (63/75), CAZ群で87.1% (61/70)であり, 両群間に有意差はみられなかった (Table 16).

III. 考 察

Cefoselis (以下FKと略)は新規注射用セフェム系抗生物質であり, 既存のいわゆる第三世代セフェム系抗生物質に比べ抗菌スペクトルが拡大されている^{1,2)}。特に *S. aureus* をはじめグラム陽性菌に対する強い抗菌力が特長であり, MRSA に対しても中等度の抗菌力を示す³⁾。In vitro における成績同様, in vivo においても

抗菌力を反映した治療あるいは予防効果が得られ, 良好な臓器・組織移行性が確認されている^{4,5,13)}。

慢性気道感染症を対象とした, FK 1回0.5g, 1.0g, 2.0gの1日2回投与でのオープン試験⁹⁾の結果では, いずれも投与群でも90%以上の有効率が得られており, 別途実施した細菌性肺炎を対象とした用量検討試験⁹⁾の結果と同じく1回1.0g, 1日2回投与を臨床用量とすることに問題はないと判断された。

そこで今回我々はFK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。

対照薬は, CAZが本試験の対象疾患である慢性気道感染症に適応を有し, その主要起炎菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* 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すでにその有用性が確立していることなどを考慮して選定した。CAZの投与量は通常量であり, cefepime (CFPM)¹⁴⁾, ceftidion (CFCL)¹⁵⁾, cefozopran (CZOP)¹⁶⁾を対象とした慢性気道感染症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。

今回の比較試験の総登録症例数として173例 (FK群86例, CAZ群87例)が集積され, key codeの開封前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, 臨床効果解析対象例は144例 (FK群74例, CAZ群70例)であった。患者背景において, 投与前の体重, 喀痰量およびチアノーゼにP値15%未満もしくは有意な不均衡が認められた。これらの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-7.6%~10.4%, -7.5%~10.7%, -8.3%~10.5%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90.5% (67/74), CAZ群90.0% (63/70)の有効率が得られ両群ともに90%を上回る優れた成績であり, 有意差はみられなかった。有効率の差 (FK-CAZ群)の90%信頼区間は-9.0%~10.1%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。一方, 過去の比較試験におけるCAZの成績 (有効率)は84.5% (CFPM比較試験¹⁴⁾), 80.0% (CFCL比較試験¹⁵⁾), 88.3% (CZOP比較試験¹⁶⁾)であり, 本試験のCAZの成績はやや高い値であった。

起炎菌別の臨床効果において *P. aeruginosa* 単独感染例でのFK群の臨床効果がCAZ群に比べ劣るものであったが, 最近の他のセフェム系抗生物質の比較試験中に

おける *P. aeruginosa* 検出例での CAZ の有効率は 66.7%¹⁴⁾ および 83.3%¹⁵⁾, CFPM では 78.6%¹⁴⁾, CZOP では 62.5%¹⁵⁾ であり FK 群の有効率 62.5% は、これらと比較した場合特に低いものではなく、複数菌感染例を加えると両群間に有意差は認められなかった。一方、*S. pneumoniae* において、両群とも全例有効以上にかかわらず CAZ 群で著効例が多く U 検定で有意差を認めた理由については、患者の背景因子に差を認めず、また、抗菌力は FK 群の方が若干良いこと、および体内動態は両剤類似していることより、不明と言わざるを得ない。全体の成績では両群ともに 90% 以上の高い有効率がえられていることより、FK は CAZ と同様に広い適応菌種を有する薬剤であることが示唆された。

起炎菌別消失率は全体で FK 群 88.1% (37/42), CAZ 群 94.6% (35/37) を示し、両群間に有意差はみられなかった。

グラム陽性菌の消失率は、FK 群 100% (15/15), CAZ 群 100% (11/11), グラム陰性菌では、FK 群 81.5% (22/27), CAZ 群 92.3% (24/26) でありともに高い除菌率が得られている。

また菌種別にみると、*S. aureus* は FK 群に 6 株、CAZ 群に 3 株みられたが、全株消失していた。*P. aeruginosa* は FK 群で 55.6% (5/9) と CAZ 群の 87.5% (7/8) に比べると低い消失率ではあったが、他の比較試験での CAZ の消失率は 53.8~55.6%¹⁴⁻¹⁶⁾, CFPM で 50.0%¹⁴⁾, CFCL で 73.3%¹⁵⁾, CZOP で 60.0%¹⁶⁾ であり、本剤とほぼ同等の成績であった。したがって、*P. aeruginosa* を起炎菌とする慢性気道感染症に対しても、FK は有用な薬剤であると考えられた。

副作用は FK 群 6 例 (7.1%), CAZ 群 2 例 (2.5%) にみられたが、その内容はいずれも中等度以下の発熱、発疹、下痢等であった。FK の副作用発現率は一般臨床試験での発現率 (1.2%) に比し、やや高いものであったが、最近の他のセフェム系抗生物質の慢性気道感染症に対する試験成績 CFPM 5.8%¹⁴⁾, CFCL 4.5%¹⁵⁾, CZOP 6.6%¹⁶⁾ と比べ高いものではなかった。

臨床検査値異常変動の発現率は FK 群 13.1% (11/84), CAZ 群 12.8% (10/78) であり、その主なものは好酸球増多、GOT, GPT の上昇などであった。臨床検査値異常の発現率も前述の他の比較試験の成績 (CFPM 17.6%¹⁴⁾, CFCL 23.5%¹⁵⁾, CZOP 27.7%¹⁶⁾) より低かった。

また、安全性評価については、安全率 (「安全である」以上) は FK 群 83.3% (70/84), CAZ 群 84.4% (65/77) であり両群間に有意差はみられなかった。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。

有用性に関しても、有用以上の有用率において両群間に有意差はみられなかった。

なお、参考までに全投与例での解析 (intent to treat: ITT) も行ったが、FK 群 86 例および CAZ 群 87 例での有効率は FK 群 82.6% (71/86), CAZ 群 79.3% (69/87) であり、同等性は検証できた。

以上の結果から、FK は現在広く慢性気道感染症の治療薬として使われている CAZ と同等の有効性、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示唆された。

文 献

- 1) Ohki H, Kawabata K, Okuda S, Kamimura T, Sakane K: FK 037, a new parenteral cephalosporin with a broad antibacterial spectrum: synthesis and antibacterial activity. *J Antibiotics* 46: 359~361, 1993
- 2) Mine Y, et al: *In vitro* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiotics* 46: 71~87, 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) Fu P K, Folen D B, Lafredo C S, LoCoco M J, Isaacson M D: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *Antimicrob Agents Chemother* 37: 301~307, 1993
- 5) Mine Y et al: *In vivo* antibacterial activity of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiotics* 46: 88~98, 1993
- 6) 松本文夫: 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
- 7) 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
- 8) 副島林造, 他: 慢性気道感染症に対する FK 037 の多施設臨床試験. *Chemotherapy* 42: 1162~1175, 1994
- 9) 副島林造, 他: FK 037 の細菌性肺炎における至適用量検討試験. *Chemotherapy* 42: 1143~1161, 1994
- 10) 副島林造, 他: 細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験. *日本化学療法学会雑誌* 43: 421~435, 1995
- 11) 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
- 12) 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 13) Sakamoto H, Hatano K, Higashi Y, Mine Y, Nakamoto S, Tawara S, Kamimura T, Matsumoto F, Kuwahara S: Animal pharmacokinetics of FK 037, a novel parenteral broad-spectrum cephalosporin. *J Antibiotics* 46: 120~130, 1993
- 14) 斎藤 厚, 他: 慢性気道感染症に対する cefepime (CFPM) と ceftazidime の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 66: 886~908, 1992
- 15) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する cefclidin と ceftazidime の薬効比較試験. *Chemotherapy* 41: 104~127, 1993
- 16) 小林宏行, 他: 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試験。

Chemotherapy 41: 989~1017, 1993

A comparative study of cefoselis and ceftazidime in chronic respiratory tract infections

Rinzo Soejima^{1)a,b)}, Yoshihito Niki¹⁾, Osamu Moriya¹⁾, Masamitsu Nakajima¹⁾,
 Kenjiro Kikuchi²⁾, Yoshinobu Osaki²⁾, Hitoshi Nakano²⁾, Jun-ichi Maruyama²⁾,
 Hideaki Omiya²⁾, Tetsuo Shimizu²⁾, Hirotaka Hashizume²⁾, Satoru Tanazawa²⁾,
 Satoshi Koyama²⁾, Yuka Fujita²⁾, Yutaka Nishigaki²⁾, Tadakatsu Tsuji²⁾,
 Akira Saito^{3)b)}, Kazuo Takebe⁴⁾, Yuichi Hirai⁴⁾, Kazuki Konishi⁵⁾,
 Hiroshi Inoue⁵⁾, Kenichi Takeuchi⁵⁾, Masashi Tamura⁵⁾, Toshihiro Nukiwa⁶⁾,
 Akira Watanabe⁶⁾, Yushi Nakai⁶⁾, Yoshihiro Honda⁶⁾, Shigeo Takizawa⁶⁾,
 Kenji Yanagise⁶⁾, Mikae Nakamura⁶⁾, Shoko Tagami⁶⁾, Kohya Shiba⁷⁾,
 Osamu Sakai⁷⁾, Kazuhisa Okada⁷⁾, Kaoru Shimada⁸⁾, Yasuyuki Sano⁸⁾,
 Yasuo Arai⁸⁾, Hiroyuki Kobayashi^{9)b)}, Susumu Sakayori⁹⁾, Hiroshi Miura⁹⁾,
 Kihachiro Shimizu¹⁰⁾, Yukio Suzuki¹⁰⁾, Fumio Matsumoto^{11)b)}, Takeo Imai¹¹⁾,
 Shigeki Odagiri¹²⁾, Kaneo Suzuki¹²⁾, Hiroshi Takahashi¹²⁾, Kenichi Takahashi¹²⁾,
 Yasuhiro Yoshiike¹²⁾, Takashi Ogura¹²⁾, Yoshihiro Hirai¹²⁾, Tadashi Akahori¹²⁾,
 Hidekazu Kitamura¹²⁾, Yuriko Ishimaru¹²⁾, Satoshi Inoue¹²⁾, Takao Okubo¹³⁾,
 Hirotada Ikeda¹³⁾, Hiroshi Matsumoto¹³⁾, Shoichiro Irimajiri¹⁴⁾, Yasuo Matsuoka¹⁴⁾,
 Yasuo Osone¹⁴⁾, Masaaki Arakawa¹⁵⁾, Kohichi Wada¹⁵⁾, Shigeyuki Hoshino¹⁵⁾,
 Akira Iwashima¹⁵⁾, Fumihide Iwata, Hiroyuki Segi¹⁵⁾, Osamu Sekine¹⁶⁾,
 Yasutoshi Suzuki¹⁶⁾, Nobuki Aoki¹⁷⁾, Atsuro Honda¹⁸⁾, Tosihiko Hasizume¹⁸⁾,
 Atsuhiko Sato¹⁹⁾, Kingo Chida¹⁹⁾, Shiro Imokawa¹⁹⁾, Masatoshi Iwata¹⁹⁾,
 Rinko Kita¹⁹⁾, Masaaki Ida¹⁹⁾, Yutaka Nakano¹⁹⁾, Takayoshi Watanabe¹⁹⁾,
 Toshihiko Takeuchi²⁰⁾, Yasuo Yamada²⁰⁾, Atsushi Nakamura²⁰⁾, Hidekazu Hanaki²⁰⁾,
 Makoto Kawakami²⁰⁾, Shinji Takeyama²⁰⁾, Yuji Usami²⁰⁾, Hideaki Kuroki²⁰⁾,
 Tomoyuki Tashiro²⁰⁾, Ryuji Nomura²⁰⁾, Fumio Miki²¹⁾, Eiro Tsubura²²⁾,
 Tomio Masuno²²⁾, Masaru Nakagawa²²⁾, Toshihiko Yamaguchi²²⁾,
 Yoshihiro Takishita²²⁾, Hiroyasu Bando²²⁾, Yoshihiro Suzuki²²⁾, Nobuhiro Narita²³⁾,
 Keiichi Mikasa²³⁾, Masayoshi Sawaki²³⁾, Toshiharu Matsushima²⁴⁾, Makoto Kimura²⁴⁾,
 Takao Sasaki²⁵⁾, Yuji Sugimoto²⁵⁾, Ikuo Matsumoto²⁵⁾, Tadashi Kamei²⁶⁾,
 Yoshiro Sawae²⁷⁾, Kaoru Okada²⁷⁾, Koji Takaki²⁷⁾, Hiroyasu Misumi²⁷⁾,
 Michio Fukuma²⁷⁾, Tsuneo Ishibashi²⁸⁾, Masahiro Takamoto²⁸⁾, Kotaro Oizumi^{29)b)},
 Yoichiro Ichikawa²⁹⁾, Seiji Kinoshita²⁹⁾, Masao Kawahara²⁹⁾, Hozumi Yamada³⁰⁾,
 Yousuke Aoki³⁰⁾, Kaimei Nakahara³⁰⁾, Michihiro Kawashima³⁰⁾, Kohei Hara³¹⁾,
 Shigeru Kohno³¹⁾, Hironobu Koga³¹⁾, Mitsuo Kaku³¹⁾, Kazunori Tomono³¹⁾,
 Yasumasa Dotsu³¹⁾, Koichi Watanabe³¹⁾, Shirou Kusano³¹⁾, Rokushi Oka³¹⁾,
 Hidenori Sugiyama³¹⁾, Hideo Mashimoto³¹⁾, Shigefumi Maesaki³¹⁾, Kazuo Sasayama³¹⁾,
 Keizo Matsumoto^{32)b)}, Hiroshi Watanabe³²⁾, Hideo Ishikawa³²⁾, Masakazu Takasugi³²⁾,
 Seisaburo Onizuka³²⁾, Moritoshi Akiyama³²⁾, Akemi Ohmori³²⁾, Tsuyoshi Nagatake³²⁾,
 Masaru Nasu³³⁾, Tohru Yamazaki³³⁾, Youichiro Goto³³⁾, Atsushi Saito³⁴⁾,
 Hiroshi Fukuhara³⁴⁾, Masao Tateyama³⁴⁾ and Keisuke Sunakawa^{35)c)}

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

²⁾The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College, and Affiliated Hospitals

- ³⁾College of Medical Technology, Hokkaido University
- ⁴⁾Third Department of Internal Medicine, Hiroasaki University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ⁵⁾Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, and Affiliated Hospitals
- ⁶⁾Department of Internal Medicine, The Research Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, and Affiliated Hospitals
- ⁷⁾Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ⁸⁾Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo, and Affiliated Hospital
- ⁹⁾The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- ¹⁰⁾Internal Medicine, Kitasato Institute Hospital, The Kitasato Institute
- ¹¹⁾Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- ¹²⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
- ¹³⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine
- ¹⁴⁾Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- ¹⁵⁾The Second Department of Medicine, Niigata University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ¹⁶⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ¹⁷⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ¹⁸⁾Department of Respiratory Disease, Sizuoka Prefectural General Hospital
- ¹⁹⁾The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ²⁰⁾The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University, and Affiliated Hospitals
- ²¹⁾Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ²²⁾Osaka Hospital Anti-tuberculosis Association Osaka Branch, and Affiliated Hospitals
- ²³⁾Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ²⁴⁾The Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
- ²⁵⁾Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University
- ²⁶⁾Department of Internal Medicine, Kagawa Prefectural Chou Hospital
- ²⁷⁾The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University and Affiliated Hospitals
- ²⁸⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium of Ohmuta Hospital
- ²⁹⁾The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine, and affiliated Hospitals
- ³⁰⁾Department of Internal Medicine, Saga Medical School
- ³¹⁾The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ³²⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, and Affiliated Hospitals
- ³³⁾The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
- ³⁴⁾The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyu, and Affiliated Hospitals
- ³⁵⁾Department of Pediatric, Second Tokyo National Hospital

^{a)}Author, ^{b)}Members of the committee, ^{c)}Controller

The clinical efficacy, safety and usefulness of cefoselis (FK 037:FK), a new parenteral cephalosporin, were evaluated in chronic respiratory tract infection 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. A total of 173 patients were enrolled in this study. Efficacy rates ("excellent" and "good" responses) were 90.5% (67/74) in the FK group and 90.0% (63/70) in the CAZ group.

2. Bacteriological effects (eradication rates) were 89.2% (33/37) in the FK group and 94.3% (33/35) in the CAZ group.

3. Adverse reactions occurred in 6 of the 84 patients in the FK group and in 2 of the 79 patients in the CAZ group. The incidence of abnormal laboratory findings was 13.3% (11/84) in the FK group and 12.8% (10/78) in the CAZ group.

4. Usefulness rates ("very useful" and "useful" evaluations) were 84.0% (63/75) in the FK group and 87.1% (61/70) in the CAZ group.

No significant difference was observed between the two groups in any of the above items. The results indicate that cefoselis is a useful drug in the treatment of chronic respiratory tract infections.