

Cefoselis の細菌性肺炎における至適用量設定試験

副島 林造^{1), #1, #2}・二木 芳人¹⁾・沖本 二郎¹⁾・守屋 修¹⁾・中野 均²⁾・菊池健次郎²⁾
 齋藤 玲³⁾・中山 一朗³⁾・富澤廣須美³⁾・小西 一樹⁴⁾・小原 一雄⁴⁾・田村 昌士⁴⁾
 渡辺 彰⁵⁾・高橋 洋⁵⁾・滝沢 茂夫⁵⁾・中村美加栄⁵⁾・柴 孝也⁶⁾・酒井 紀⁶⁾
 岡田 和久⁶⁾・谷本 普一⁷⁾・小原 一夫⁷⁾・岡村 哲夫⁷⁾・島田 馨⁸⁾・佐野 靖之⁸⁾
 秋山 法久⁸⁾・田中 康子⁸⁾・稲松 孝思⁸⁾・小林 宏行^{9), #2}・酒寄 享⁹⁾・三浦 洋⁹⁾
 嶋田甚五郎¹⁰⁾・堀 誠治¹⁰⁾・松本 文夫^{11), #2}・今井 健郎¹¹⁾・吉川 晃司¹¹⁾・小田切繁樹¹²⁾
 平居 義裕¹²⁾・菊地 典雄¹³⁾・関根 理¹⁴⁾・鈴木 康稔¹⁴⁾・青木 信樹¹⁵⁾・武内 俊彦¹⁶⁾
 山田 保夫¹⁶⁾・中村 敦¹⁶⁾・山本 俊信¹⁶⁾・花木 英和¹⁶⁾・川上 誠¹⁶⁾・竹山 慎二¹⁶⁾
 宇佐美郁治¹⁶⁾・黒木 秀明¹⁶⁾・三木 文雄¹⁷⁾・成田 亘啓¹⁸⁾・三笠 桂一¹⁸⁾・澤木 政好¹⁸⁾
 松島 敏春¹⁹⁾・木村 丹¹⁹⁾・佐々木孝夫²⁰⁾・杉本 勇二²⁰⁾・松本 行雄²⁰⁾・高原 二郎²¹⁾
 藤田 次郎²¹⁾・亀井 雅²¹⁾・澤江 義郎²²⁾・岡田 薫²²⁾・下野 信行²²⁾・三角 博康²²⁾
 江口 克彦²²⁾・大泉耕太郎^{23), #2}・市川洋一郎²³⁾・徳永 尚登²³⁾・山田 穂積²⁴⁾・加藤 収²⁴⁾
 青木 洋介²⁴⁾・中原 快明²⁴⁾・原 耕平^{25), #2}・河野 茂²⁵⁾・古賀 宏延²⁵⁾・賀来 満夫²⁵⁾
 朝野 和典²⁵⁾・浅井 貞宏²⁵⁾・須山 尚史²⁵⁾・荒木 潤²⁵⁾・増本 英男²⁵⁾・岡 六四²⁵⁾
 杉山 秀徳²⁵⁾・渡邊 講一²⁵⁾・松本 慶蔵²⁶⁾・渡辺 浩²⁶⁾・大森 明美²⁶⁾・秋山盛登司²⁶⁾
 宇都宮嘉明²⁶⁾・大石 和徳²⁶⁾・永武 毅²⁶⁾・田中 宏史²⁶⁾・広瀬 英彦²⁶⁾・隆杉 正和²⁶⁾
 齋藤 厚²⁷⁾・稲留 潤²⁷⁾・普久原 浩²⁷⁾・伊良部勇栄²⁷⁾・砂川 慶介^{28), #2, #3}

¹⁾ 川崎医科大学呼吸器内科*, ²⁾ 旭川医科大学第一内科,

³⁾ 北海道大学医療技術短期大学部および関連施設, ⁴⁾ 岩手医科大学第三内科,

⁵⁾ 東北大学加齢医学研究所内科および関連施設, ⁶⁾ 東京慈恵会医科大学第二内科および関連施設,

⁷⁾ 東京慈恵会医科大学第四内科, ⁸⁾ 東京大学医学研究所附属病院感染免疫内科および関連施設,

⁹⁾ 杏林大学第一内科, ¹⁰⁾ 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内科,

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⁾ 千葉市立海浜病院内科, ¹⁴⁾ 水原郷病院内科, ¹⁵⁾ 信楽園病院内科,

¹⁶⁾ 名古屋市立大学第一内科および関連施設, ¹⁷⁾ 多根病院内科, ¹⁸⁾ 奈良県立医科大学第二内科,

¹⁹⁾ 川崎医科大学附属川崎病院第二内科, ²⁰⁾ 鳥取大学第三内科,

²¹⁾ 香川医科大学第一内科および関連施設, ²²⁾ 九州大学第一内科, ²³⁾ 久留米大学第一内科,

²⁴⁾ 佐賀医科大学内科, ²⁵⁾ 長崎大学第二内科および関連施設, ²⁶⁾ 長崎大学熱帯医学研究所内科,

²⁷⁾ 琉球大学第一内科および関連施設, ²⁸⁾ 国立東京第二病院小児科

*論文執筆者, 現: 川崎医療福祉大学, #2小委員会メンバー, #3コントローラー

(平成 8 年 2 月 6 日受付・平成 8 年 3 月 4 日受理)

注射用セフェム系薬剤 cefoselis (FK 037, 以下 CFSL) の細菌性肺炎を対象とした至適用量検討試験を実施した。

1) 投与量は CFSL 1 回 0.5 g (力価) (以下 0.5 g 群), 1.0 g (力価) (以下 1.0 g 群) および 2.0 g (力価) (以下 2.0 g 群) とし, 1 日 2 回原則として 14 日間点滴静注した。組み入れられた症例数は 92 例, そのうち有効性, 安全性および有用性解析採用例数はそれぞれ 79 例, 90 例, 79 例であった。

2) 臨床効果 (有効率) は 0.5 g 群 84.6 % (22/26), 1.0 g 群 90.0 % (27/30), 2.0 g 群 91.3 % (21/23) であった。

3) 細菌学的効果は菌消失率が 0.5 g 群 90.9 % (10/11), 1.0 g 群 85.7 % (6/7), 2.0 g 群 88.9 % (8/9) であった。

- 4) 副作用は 1.0 g 群において下痢が 1 例認められたが、重篤なものではなかった。
- 5) 臨床検査値異常変動の頻度は 0.5 g 群 20.0 % (6/30), 1.0 g 群 34.4 % (11/32), 2.0 g 群 19.2 % (5/26) であった。臨床症状を伴うものあるいは重篤な症例は認められなかった。
- 6) 有用性は 0.5 g 群 80.8 % (21/26), 1.0 g 群 86.7 % (26/30), 2.0 g 群 91.3 % (21/23) であった。

以上、臨床効果の成績から、細菌性肺炎に対する CFSL の臨床用量は 1 回 1.0 g (力価)、1 日 2 回投与が適当と考えられた。

本治験成績は、すでに CHEMOTHERAPY Vol. 42, No. 10 に報告したが、その後、GCP 不適合施設が判明したので、当該施設の症例を除きあらためて報告する。

Key words: cefoselis, FK 037, 細菌性肺炎, 至適用量検討試験, 無作為割付け試験

Cefoselis (FK 037, 以下 CFSL) は藤沢薬品工業株式会社で創製された注射用のセフェム系薬剤で、Fig. 1 に示すような構造を有している。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、 β -lactamase に対しても安定でかつ親和性も低い¹⁾。また、Methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) に対しても中等度の抗菌力を示すと報告されている²⁾。臨床における開発は 1990 年 6 月～11 月に第一相試験³⁾が実施され、引き続き 1991 年 7 月から 1992 年 6 月に内科および泌尿器科領域においてそれぞれ代表的な感染症である呼吸器感染症および尿路感染症を対象とした前期第二相試験が実施された。我々が実施した呼吸器感染症における検討では、CFSL 1 回 0.5 g, 1.0 g あるいは 2.0 g 1 日 2 回の点滴静注で有効性を示唆する成績が得られ、安全性の面でも特に問題となる所見は認められなかった⁴⁾。

このたび、引き続き CFSL の至適用量検討試験として細菌性肺炎を対象とし、本剤の 0.5 g \times 2/日, 1.0 g \times 2/日あるいは 2.0 g \times 2/日投与時の有効性、安全性を比較検討したので以下に報告する。

I. 対象および試験方法

1. 対象

1992 年 8 月から 1993 年 2 月までに参加施設 (32 施設実施) を受診し、試験参加の同意が得られた患者を対象とした。対象疾患は発熱、白血球数増多、CRP 陽性、胸部 X 線上の明らかな肺炎像などが認められ、感染症状が明確な細菌性肺炎とし、年齢は 15 歳以上 80 歳未満の軽症あるいは中等症の入院患者とした。性別は問わなかった。ただし、下記のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

- 1) セフェム系またはペニシリン系薬剤に対するアレ

ルギー既往歴を有する患者、および本剤に対してアレルギー反応を起こすと予想される患者

- 2) 心、肝または腎機能障害を有する患者および既往を有する患者

- 3) CFSL 皮内反応試験陽性の患者

- 4) 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) フロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とする患者

- 7) 妊婦または妊娠を計画している女性、授乳中の女性

- 8) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者

2. 試験薬剤の割り付けおよび用法、用量

試験薬剤には 1 バイアル中 CFSL 0.5 g (力価) あるいは 1.0 g (力価) を含有する製剤を用い、用法ならびに用量は下記のとおりとした。

0.5 g 群: CFSL 1 回 0.5 g (力価) 1 日 2 回投与

1.0 g 群: CFSL 1 回 1.0 g (力価) 1 日 2 回投与

2.0 g 群: CFSL 1 回 2.0 g (力価) 1 日 2 回投与

なお、用量の決定には症例選択の際のバイアスを避けるため封筒法を採用し、コントローラーがあらかじめ 1 回投与量を無作為に割り付けた封筒を各施設に配布した。

担当医師は患者が対象選択基準に適合することを確認、患者の同意を得たのち CFSL 皮内反応試験を実施した。皮内反応試験が陰性であればあらかじめ用意されている症例登録票の入った封筒を若い番号順に開封し、症例登録票により指示された 1 回投与量を 1 日朝・夕 2 回、100～200 ml の生理食塩液に溶解し、1 時間かけて点滴静注した。

投与期間は原則として 14 日間とした。

3. 投与の中止

次の項目のいずれかに該当する場合は投与を中止することとした。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

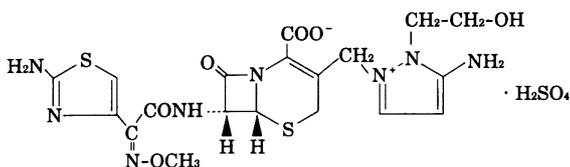


Fig. 1. Chemical structure of cefoselis.

録票に記載した。

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) 本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、それ以上の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適当と判断した場合。

4. 併用療法

本剤投与中、他の抗菌薬は併用しないこととした。また、原則として副腎皮質ステロイド剤、消炎鎮痛剤、消炎酵素剤、 γ -グロブリン製剤の併用を避けることとし、やむを得ずこれらの薬剤を併用した場合には、その薬剤名、用法・用量、投与期間を症例記録票に記入することとした。ただし、副腎皮質ステロイド剤に関しては、本試験の投薬開始 10 日以上前より投与されており、しかも投薬開始前 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さしつかえないものとした。

5. 観察および検査

1) 臨床症状

観察項目および観察基準は下記のとおりとし、原則として毎日観察することとした。

(1) 体温: 1 日 4 回測定 (実測値)、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: +++ (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。

(4) 喀痰性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の 3 段階

(5) 血痰: +, - の 2 段階

(6) 呼吸困難: ++ (起座呼吸の程度), +, - の 3 段階

(7) 胸痛: ++, +, - の 3 段階

(8) 胸部ラ音: ++, +, - の 3 段階

(9) 脱水症状: +, - の 2 段階

(10) チアノーゼ: +, - の 2 段階

(11) 発疹その他臨床症状等がある場合には具体的に記載する。

2) 細菌学的検査

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) から細菌の分離, 同定, 菌量測定を行った。起炎菌または交代菌と推定される菌については三菱油化ビーシーエル (株) にて再同定および CFSL, 対照薬剤 (cef-tazidime (CAZ), ブドウ球菌では methicillin (DMPPC) など) の MIC を日本化学療法学会標準法⁹⁾に従い測定した (長崎大学熱帯医学研究所では自施設で実施)。

3) 随伴症状

本剤投与開始後に生じた随伴症状について、その種類、程度、発現日、対症療法、転帰を調査し、本剤との関連について判定した。

4) 臨床検査

原則として投与開始日, 3 日後, 7 日後, 14 日後, 投与終了・中止日に Table 1 に示す検査を実施した。

6. 効果判定

下記の臨床効果、細菌学的効果、安全性、有用性については各研究機関において複数の医師が協議し判定した。ただし、小委員会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

Table 1. Schedule of laboratory tests

Items	Date			
	Before	Day 3	Day 7	Day 14 or at the end of dosing
Chest roentgenography	○	○	○	○
ESR (1 hour)	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
RBC	○	○	○	○
Hemoglobin	○	○	○	○
Hematocrit	○	○	○	○
WBC	○	○	○	○
Differential WBC count %	○	○	○	○
Platelets	○	○	○	○
Prothrombin time	△			△
GOT	○		○	○
GPT	○		○	○
Al-P	○		○	○
LAP	○		○	○
γ -GTP	○		○	○
Direct bilirubin	△		△	△
Total bilirubin	○		○	○
BUN	○		○	○
Serum creatinine	○		○	○
Urinalysis	○		○	○
Mycoplasma antibody (CF or HA)	○		○	○
Chlamydia antibody (CF)	○		○	○
Cold hemagglutination	○		○	○
Coombs' test	△			△

○: indispensable, △: should be performed whenever possible

観点から症例の採否, 診断名, 重症度および主治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うえ, 下記判定を決定することとした。

1) 臨床効果

臨床症状, 白血球数, 赤沈値および CRP など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) 安全性

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なが, 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, 本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, 本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程度)

4) 有用性

臨床効果, 細菌学的効果, 安全性などを勘案して「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。

7. データの解析

患者背景の分類データには分割表 χ^2 検定, 順序データには Kruskal-Wallis 検定を用い, 各効果判定では Tukey 型多重比較を用い, 有意水準は両側 5% とした。なお 10% 未満の場合は図表中に参考として示すこととした。

II. 試験成績

1. 症例内訳

検討症例の内訳を Fig. 2 に示した。

総投与例数は 92 例であり, その内訳は 0.5 g 群 31 例, 1.0 g 群 34 例, 2.0 g 群 27 例であった。小委員会において解析対象としての採否を検討した結果, 有効性解析例数は 79 例 (0.5 g 群 26 例, 1.0 g 群 30 例, 2.0 g 群 23 例), 安全性解析例数は 90 例 (0.5 g 群 31 例, 1.0 g 群 33 例, 2.0 g 群 26 例), 有用性解析例数は 79 例 (0.5 g 群 26 例, 1.0 g 群 30 例, 2.0 g 群 23 例) となった。

解析不採用となった理由は Table 2 に示した。なお, 年齢が 80 歳以上の症例が 6 例, 重症度が重症と判定された症例が 2 例組み入れられたが, 小委員会では有効性, 安全性などの効果判定上問題ないと判断され, 採用された。

2. 患者背景

有効性解析例 79 例の患者背景因子ごとの症例分布を

Total no. of patients		Clinical efficacy			Safety			Usefulness		
Group	No. of patients	Group	No. of patients evaluated	No. of patients excluded	Group	No. of patients evaluated	No. of patients excluded	Group	No. of patients evaluated	No. of patients excluded
Group 0.5 g	31	0.5 g	26	5	0.5 g	31	0	0.5 g	26	5
Group 1.0 g	34	1.0 g	30	4	1.0 g	33	1	1.0 g	30	4
Group 2.0 g	27	2.0 g	23	4	2.0 g	26	1	2.0 g	23	4
Total	92	Total	79	13	Total	90	2	Total	79	13

Fig. 2. Case distribution.

Table 2. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	Clinical efficacy			Overall safety			Usefulness		
	0.5 g	1.0 g	2.0 g	0.5 g	1.0 g	2.0 g	0.5 g	1.0 g	2.0 g
Ineligible disease	3	2	3				3	2	3
Clinical efficacy unevaluable because of underlying disease	1	1					1	1	
Serious underlying disease		1	1		1	1		1	1
Duration of administration too short (less than 3 days)	1						1		
Total	5	4	4	0	1	1	5	4	4

Table 3. Patient backgrounds (79 patients evaluated for clinical efficacy)

Item (No. of patients)		0.5 g (26)	1.0 g (30)	2.0 g (23)	Statistical test
Sex	male	17	23	17	NS (P=0.627)
	female	9	7	6	
Age (yr)	19~<20		1		NS (P=0.950)
	20~<30	2	1	1	
	30~<40		3	1	
	40~<50	4	1	2	
	50~<60	4	5	4	
	60~<70	6	6	3	
	70~<80	6	11	12	
	80~84	4	2		
Body weight (kg)	32.5~<40	1	1	1	NS (P=0.592)
	40~<50	6	14	9	
	50~<60	10	6	8	
	60~160	7	9	5	
	unknown	2			
Severity	mild	3	4	1	NS (P=0.824)
	moderate	22	25	22	
	severe	1	1		
Concomitant drug	absent	17	17	10	NS (P=0.302)
	present	9	13	13	
Underlying disease or complications	absent	7	10	8	NS (P=0.814)
	present	19	20	15	
Pretreatment with antibiotics	absent	13	23	16	P<0.10 (P=0.062)
	present	13	6	5	
	unknown		1	2	

NS: not significant

Tables 3~5 に示した。いずれの項目においても 3 群間に有意な差は認められなかった。

3. 起炎菌および薬剤感受性

有効性解析例 79 例のうち、起炎菌が分離された症例は 30 例であった (0.5 g 群 12 例, 1.0 g 群 9 例, 2.0 g 群 9 例)。単独菌感染は 0.5 g 群 10 例, 1.0 g 群 7 例, 2.0 g 群 8 例, 複数菌感染はそれぞれ 2 例, 2 例, および 1 例であり, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* が多く分離された (Table 6)。

起炎菌と推定されたのべ 35 株中 18 株について MIC が測定された。CFSL の MIC は $\leq 0.025 \sim 25 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ は $0.78 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 7)。肺炎に適應を有し, CFSL 同様ブドウ球菌を含むグラム陽性菌から, 緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌力を有するセフェム系薬剤として ceftazidime (CAZ) を選択し, MIC を測定した。CAZ の MIC は $\leq 0.025 \sim \geq 100 \mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₉₀ は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。

4. 臨床効果

1) 臨床効果

有効性解析例 79 例における臨床効果を Table 8 に示した。

有効率は 0.5 g 群 84.6 % (22/26), 1.0 g 群 90.0 % (27/30), 2.0 g 群 91.3 % (21/23) であり, 3 群間に有

意な差は認められなかった。

2) 重症度別臨床効果

投与開始時の重症度別臨床効果を Table 9 に示した。

軽症例ではいずれの群においても有効以上の効果を示した。中等症例については 0.5 g 群 86.4 % (19/22), 1.0 g 群 88.0 % (22/25), 2.0 g 群 90.9 % (20/22) の有効率を示し, 3 群間に有意な差は認められなかった。重症例は 0.5 g 群, 1.0 g 群でそれぞれ 1 例認められたが, 0.5 g 群はやや有効, 1.0 g 群は有効であった。

3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が検出された症例の臨床効果を Table 10 に示した。

単独菌感染例 25 例における臨床効果は 0.5 g 群で 10 例中 7 例, 1.0 g 群で 7 例中 6 例, 2.0 g 群で 8 例中 6 例が有効以上であり, 3 群間に有意な差は認められなかった。また, 複数菌感染例 5 例は 1.0 g 群で 1 例無効であったが, 他はいずれも有効であった。

起炎菌検出例での臨床効果は, 0.5 g 群で 12 例中 9 例, 1.0 g 群で 9 例中 7 例, 2.0 g 群で 9 例中 7 例が有効以上であり, 3 群間に有意な差は認められなかった。

5. 細菌学的効果

起炎菌推移が検討された 27 例の細菌学的効果を Table 11 に示したが, 消失率は 0.5 g 群では 90.9 % (10/11), 1.0 g 群では 85.7 % (6/7), 2.0 g 群では

Table 4. Patient backgrounds—primary symptoms—

Item		0.5 g	1.0 g	2.0 g	Statistical test
Body temperature (°C)	<37.0	5	3	2	NS (P=0.203)
	37.0~<38.0	7	14	5	
	38.0~<39.0	8	9	9	
	≥39.0	6	4	7	
Cough	-	1	1	2	NS (P=0.309)
	+	15	11	8	
	++	10	18	13	
Volume of sputum	-	2	2		NS (P=0.434)
	+	13	14	11	
	++	11	13	9	
	+++		1	3	
Property of sputum	-	2	2		NS (P=0.810)
	M	1	2	2	
	PM	12	10	11	
	P	11	16	10	
Bloody sputum	-	24	29	23	NS (P=0.367)
	+	2	1		
Dyspnea	-	16	21	11	NS (P=0.419)
	+	6	7	12	
	++	4	2		
Chest pain	-	23	19	17	NS (P=0.106)
	+	2	7	3	
	++	1	4	3	
Rales	-	4	7	5	NS (P=0.828)
	+	15	15	13	
	++	7	8	5	
Dehydration	-	20	23	20	NS (P=0.593)
	+	6	7	3	
Cyanosis	-	24	27	21	NS (P=0.955)
	+	2	3	2	

NS: not significant

Table 5. Patient backgrounds—laboratory data—

Item		0.5 g	1.0 g	2.0 g	Statistical test
WBC (/mm ³)	4,000~<8,000	5	9	7	NS (P=0.430)
	8,000~<12,000	9	11	8	
	12,000~<20,000	9	9	6	
	20,000~ 36,600	3	1	2	
ESR (mm/h)	17~<20	2			NS (P=0.645)
	20~<40	2	7	7	
	40~<60	3	5	2	
	60~ 151	13	11	10	
	unknown	6	7	4	
CRP	±~+			1	NS (P=0.368)
	2+	2	1	1	
	3+	5	5	1	
	4+	4	7	2	
	5+	6	4	7	
	≥6+	8	13	11	
	unknown	1			

NS: not significant

Table 6. Distribution of causative organisms

Causative organism		0.5 g	1.0 g	2.0 g	Statistical test	
Monomicrobial infection	G P B	<i>S. aureus</i>		1	1	NS (P=0.749)
		<i>S. pneumoniae</i>	3	2	4	
		<i>C. pseudodiphtheriticum</i>			1	
		subtotal	3	3	6	
	G N B	<i>E. coli</i>		1		
		<i>K. pneumoniae</i>	2			
		<i>E. cloacae</i>		1		
		<i>P. aeruginosa</i>	1		1	
		<i>H. influenzae</i>	4	1	1	
		GNR		1		
subtotal	7	4	2			
subtotal		10	7	8		
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1			
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i>				1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1			
	β - <i>Streptococcus</i> + <i>E. coli</i>			1		
	<i>P. micros</i> + <i>Fusobacterium</i> sp.			1		
subtotal		2	2	1		
Total		12	9	9		
Unknown		14	21	14		

NS: not significant

Table 7. Susceptibility distribution of causative organisms to cefoselis and ceftazidime

Cefoselis								(Inoculum size: 10 ⁸ cells/ml)	Total
MIC (μ g/ml)	≤ 0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100 \leq		
		0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50		
0.5 g	3	2	2		1	1		9	
1.0 g	1	3						4	
2.0 g	2	1		1		1		5	
Total	6	6	2	1	1	2		18	
Ceftazidime								Total	
MIC (μ g/ml)	≤ 0.025	0.1	0.39	1.56	6.25	25	100 \leq		
		0.05	0.2	0.78	3.13	12.5	50		
0.5 g	2	1	3		1		1	8	
1.0 g			2	1	1			4	
2.0 g		2	1		1	1		5	
Total	2	1	2	6	1	1	1	17	

Table 8. Clinical efficacy

Group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Statistical test
0.5 g	26	6 (23.1)	16 (84.6)	2	2	NS
1.0 g	30	4 (13.3)	23 (90.0)	1	2	
2.0 g	23	7 (30.4)	14 (91.3)		2	

(): cumulative % NS: not significant

Table 9. Clinical efficacy according to severity

Severity	Group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Statistical test
Mild	0.5 g	3	2	1			
	1.0 g	4		4			
	2.0 g	1		1			
Moderate	0.5 g	22	4 (18.2)	15 (68.4)	1	2	NS
	1.0 g	25	4 (16.0)	18 (72.0)	1	2	
	2.0 g	22	7 (31.8)	13 (59.1)		2	
Severe	0.5 g	1			1		
	1.0 g	1		1			
	2.0 g	0					

(): cumulative % NS: not significant

Table 10. Clinical efficacy according to causative organisms

Causative organisms	Group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Statistical test	
G P B	<i>S. aureus</i>	0.5 g	0		1			
		1.0 g	1				1	
		2.0 g	1					
	<i>S. pneumoniae</i>	0.5 g	3	2		1		
		1.0 g	2	1	1			
		2.0 g	4	3	1			
	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	0.5 g	0					
		1.0 g	0					
		2.0 g	1		1			
N Z B	<i>E. coli</i>	0.5 g	0					
		1.0 g	1		1			
		2.0 g	0					
	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 g	2	1		1		
		1.0 g	0					
		2.0 g	0					
	<i>E. cloacae</i>	0.5 g	0					
		1.0 g	1		1			
		2.0 g	0					
	<i>P. aeruginosa</i>	0.5 g	1				1	
		1.0 g	0					
		2.0 g	1				1	
<i>H. influenzae</i>	0.5 g	4	2	2				
	1.0 g	1		1				
	2.0 g	1	1					
others	0.5 g	0						
	1.0 g	1			1			
	2.0 g	0						
Subtotal	0.5 g	10	5 (50.0)	2 (20.0)	2	1	NS	
	1.0 g	7	1	5	1			
	2.0 g	8	4	2		2		
Polymicrobial infection	0.5 g	2		2				
	1.0 g	2		1		1		
	2.0 g	1		1				
Total	0.5 g	12	5 (41.7)	4 (33.3)	2	1	NS	
	1.0 g	9	1	6	1	1		
	2.0 g	9	4	3	0	2		

(): cumulative % NS: not significant

88.9 % (8/9) で、3 群間に有意な差は認められなかった。

また、起炎菌別の細菌学的効果は Table 12 に示した通りである。グラム陽性菌では 0.5 g 群で 5 株中 4 株、1.0 g 群、2.0 g 群は全株消失した。グラム陰性菌では

0.5 g 群で 8 株中 7 株、1.0 g 群で 4 株中 3 株、2.0 g 群で 2 株中 1 株消失した。全株では 0.5 g 群で 13 株中 11 株 (84.6 %)、1.0 g 群で 8 株中 7 株、2.0 g 群で 10 株中 9 株 (90.0 %) 消失しており、3 群間に有意な差は認められなかった。

Table 11. Bacteriological efficacy

Group	No. of patients	Eradicated	Replaced	Decreased	Unchanged	Statistical test
0.5 g	11	9 (81.8)	1 (90.9)		1	NS
1.0 g	7	6		1		
2.0 g	9	6	2		1	

() : cumulative % NS: not significant

Table 12. Bacteriological efficacy according to causative organisms

Causative organisms	Group	No. of strains	Eradicated	Decreased	Unchanged	Statistical test
G P B	<i>S. aureus</i>	0.5 g	1			1
		1.0 g	1	1		
		2.0 g	2	2		
	<i>S. pneumoniae</i>	0.5 g	4	4		
		1.0 g	2	2		
		2.0 g	5	5		
	<i>β-Streptococcus</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	1	1		
		2.0 g	0			
	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	0			
		2.0 g	1	1		
	subtotal	0.5 g	5	4		1
		1.0 g	4	4		
		2.0 g	8	8		
G N B	<i>E. coli</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	2	1	1	
		2.0 g	0			
	<i>K. pneumoniae</i>	0.5 g	2	2		
		1.0 g	0			
		2.0 g	0			
	<i>E. cloacae</i>	0.5 g	0			
		1.0 g	1	1		
		2.0 g	0			
	<i>P. aeruginosa</i>	0.5 g	2	1		1
		1.0 g	0			
		2.0 g	1			1
	<i>H. influenzae</i>	0.5 g	4	4		
		1.0 g	1	1		
		2.0 g	1	1		
subtotal	0.5 g	8	7		1	
	1.0 g	4	3	1		
	2.0 g	2	1		1	
Total	0.5 g	13	11 (84.6)	0	2	NS
	1.0 g	8	7	1	0	
	2.0 g	10	9 (90.0)	0	1	

() : eradication % NS: not significant

6. 臨床症状・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改善度を投与開始3日後, 7日後, 14日後の3時点で比較し, 各群の検討症例数が5例以上であった項目につき Fig. 3 に示した。

臨床症状・所見としては, 従来 of 成績同様, 体温, 呼吸困難が早期に改善し, 臨床検査値では, 赤沈の改善が遅れていたが, いずれの症状・所見においても各投与量群間に差は認められなかった。

7. 安全性

1) 副作用

安全性解析例数 90 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。1.0 g 群においてのみ 1 例, 投与 8 日後に軽度の下痢の発現が認められた。CFSL の投与を中止したところ翌日には消失し, 因果関係は「可能性あり」と判定された。

2) 臨床検査値異常変動

CFSL との因果関係が否定し得なかった臨床検査値

異常変動を Table 14 に示した。

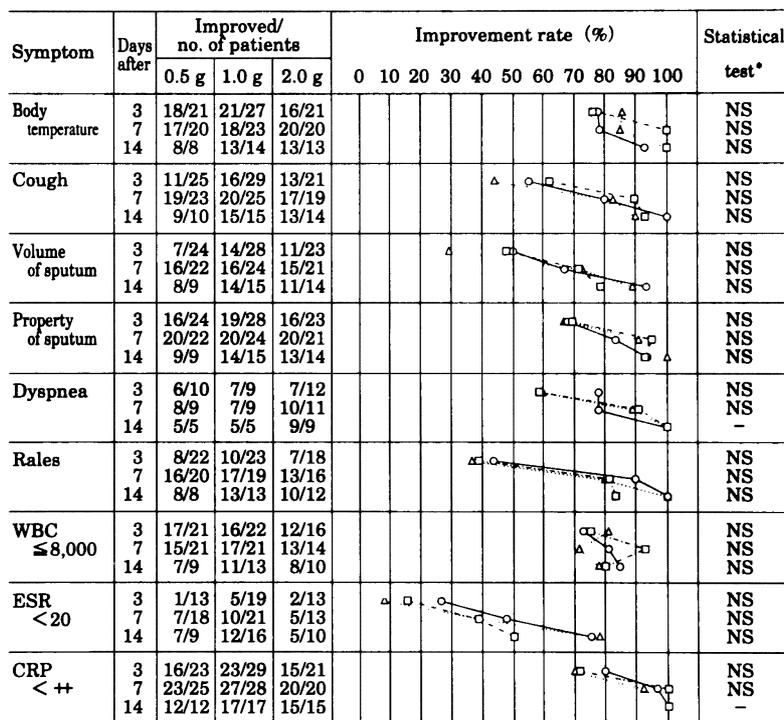
臨床検査値異常変動は臨床検査実施例 88 例中 0.5 g 群 20.0 % (6/30), 1.0 g 群 34.4 % (11/32), 2.0 g 群 19.2 % (5/26) の発現率であったが, 3 群間に有意な差は認められなかった。異常が認められた項目は主として好酸球増多, 肝機能酵素値上昇であったが, いずれも臨床症状を伴うものあるいは重篤なものではなかった。

3) 安全性

副作用または臨床検査値異常変動を総括して判定された安全性解析 89 例における安全性を Table 15 に示した。

安全率は 0.5 g 群 80.0 % (24/30), 1.0 g 群 69.7 % (23/33), 2.0 g 群 84.6 % (22/26) で, 3 群間に有意な差は認められなかった。また, 臨床的に問題がないと考えられる「ほぼ安全である」以上の割合はそれぞれ 96.7 %, 97.0 %, 96.2 % とほとんど差がなかった。

8. 有用性



△---△: 0.5 g group, ○---○: 1.0 g group, □---□: 2.0 g group

* Tukey's multiple comparison NS: not significant

Fig. 3. Improvement rates of clinical symptoms and laboratory findings.

Table 13. Adverse reactions

Group	0.5 g	1.0 g	2.0 g
No. of patients with adverse reactions	0/31 (0.0%)	1/33 (3.0%)	0/26 (0.0%)
Statistical test	NS		
Diarrhea	1		

NS: not significant

Table 14. Abnormal laboratory findings

Group	0.5 g	1.0 g	2.0 g
No. of patients with abnormal laboratory findings	6/30 (20.0%)	11/32 (34.4%)	5/26 (19.2%)
Statistical test	NS		
RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓			1 (3.8%)
WBC ↓			1 (3.8%)
Eo. ↑		4 (12.5%)	1 (3.8%)
Eo. ↑, GPT ↑	1 (3.3%)	1 (3.1%)	
Mono. ↑		1 (3.1%)	
GOT ↑		1 (3.1%)	1 (3.8%)
GPT ↑	1 (3.3%)	1 (3.1%)	
GOT ↑, GPT ↑	2 (6.7%)	2 (6.3%)	
GOT ↑, GPT ↑, γ -GTP ↑		1 (3.1%)	
GOT ↑, GPT ↑, Al-P ↑			1 (3.8%)
GPT ↑, Al-P ↑, γ -GTP ↑	1 (3.3%)		
Al-P ↑, γ -GTP ↑	1 (3.3%)		

NS: not significant

Table 15. Overall safety

Group	No. of patients	Completely safe	Essentially safe	Problematic	Not safe	Unknown	Statistical test
0.5 g	30	24 (80.0)	5 (96.7)	1		1	NS
1.0 g	33	23 (69.7)	9 (97.0)		1		
2.0 g	26	22 (84.6)	3 (96.2)	1			

(): cumulative % NS: not significant

Table 16. Usefulness

Group	No. of patients	Very useful	Useful	Slightly useful	Not useful	Statistical test
0.5 g	26	4 (15.4)	17 (80.8)	3	2	NS
1.0 g	30	3 (10.0)	23 (86.7)	2	2	
2.0 g	23	6 (26.1)	15 (91.3)		2	

(): cumulative % NS: not significant

有用性解析対象例 79 例における有用率を Table 16 に示した。

有用率は 0.5 g 群 80.8 % (21/26), 1.0 g 群 86.7 % (26/30), 2.0 g 群 91.3 % (21/23) で, 3 群間に有意な差は認められなかった。

III. 考 察

CFSL は呼吸器感染症の主要起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* 等に優れた抗菌力を有する注射用セフェム系薬剤であり, 肺炎, 慢性気道感染症に対する有効性が期待されたため, まず前期第二相試験として, これら疾患を対象とし CFSL 1

回 0.5 g~2.0 g 1 日 2 回投与時の検討を行った。41 例での検討ではあるが 1 回 0.5 g~2.0 g 1 日 2 回投与で有用性を示唆する成績が得られ, 安全性の面からも特に問題が認められなかったため, 今回, 細菌性肺炎を対象とした至適用量検討試験を実施した。

至適用量検討試験の対象疾患として細菌性肺炎を選定した理由は次の通りである。

CFSL はグラム陽性菌からグラム陰性菌に幅広く強い抗菌力を有するが, 従来のいわゆる注射用第三世代セフェム系薬剤と比較すると, 特にブドウ球菌 (MRSA を含む) 属, 連鎖球菌属などグラム陽性菌に対する抗菌力が優れている。呼吸器感染症のなかで, 本

剤の特徴を示し得る疾患としては、*S. aureus*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌が起炎菌である比率が高く、その他 *M. catarrhalis*, *H. influenzae* などが主要起炎菌とされている細菌性肺炎が適当であると考えられた。

従来の至適用量検討試験においては、治験薬の有効性、安全性を標準薬と比較した時の位置づけを探る目的で対照薬と同時比較するデザインで検討されてきたものが多かったが、CFSL のようなセフェム系薬剤の場合、基礎的な成績および今まで実施されてきた他剤の多数の臨床試験成績から、標準薬との同時比較でなくともその位置づけがある程度推定できると考えられる⁹⁾。したがって、標準薬との群間比較は第三相試験に譲ることとし、本試験ではCFSLの3用量比較とした。

CFSL の用量は、すでに前期第二相試験においてある程度の臨床的検討がなされている用量として 0.5 g×2/日、1.0 g×2/日、2.0 g×2/日の3用量とした。最低投与量の設定にあたっては、倫理的な配慮から、対象疾患の起炎菌のうちCFSLのMICが比較的高いMRSA、*P. aeruginosa* のMIC₉₀: 25 μg/ml¹⁾を最高血漿中濃度が越え得る様考慮し、1回0.5gとした。なお、それぞれの用量の割り付けに関しては、担当医師の症例選択の際のバイアスを避けるために封筒法による無作為割り付け法を採用した。

総投与例数92例中有効性解析例は0.5g群26例、1.0g群30例、2.0g群23例であり、患者背景因子の比較においても有意な差は認められなかったが、投与前の化学療法および胸痛において有意確率15%以下の不均衡が認められた。しかし、胸痛ありの症例は全例有効以上のため臨床効果における有効率を目的変数、投与群、投与前の化学療法を説明変数とし、ロジスティック回帰分析により補正して検討したところ、補正後の有効率は0.5g群86.4%、1.0g群90.0%、2.0g群91.1%であり補正前とほとんど変わらなかった。したがって3群は比較可能な集団であると考えられた。

臨床効果(有効率)は0.5g群84.6%、1.0g群90.0%、2.0g群91.3%であり、3群間に有意差は認められなかったものの、1.0g群、2.0g群が90%以上の有効率を示した。重症度別、起炎菌検出例別など3群間で有意差が認められた層はなく、また、症状改善度の比較においても3群間に差は認められなかった。なお、起炎菌検出例は79例中30例(38.0%)と従来の報告^{7,8)}とほぼ同様の菌検出率を示し、起炎菌別の菌消失率はそれぞれ84.6%、87.5%および90.0%と、3群間で有意差が認められなかった。

CFSLの有効率を最近のセフェム系薬剤の細菌性肺炎に対する比較試験においてその対照薬として常用されているceftazidime(CAZ)の有効率、それぞれ84.1%¹⁰⁾、94.0%¹¹⁾、91.2%¹²⁾と比較し、CFSLの有効率

として90%以上が期待される投与量として、1回1.0gが適当であると考えられた。さらに、重症度の高い症例に対してより良好な効果を期待し得る投与量としては1回2.0g1日2回投与が適当と考えられ、その根拠としては1.0g群と2.0g群の比較において著効例が1.0g群30例中4例(13.3%)、2.0g群23例中7例(30.4%)と2.0g群に多いことが挙げられる。

安全性の検討では、副作用として下痢が1.0g群に1例(3.0%)に認められたのみで、臨床検査値異常変動の発現率はそれぞれ0.5g群20.0%、1.0g群34.4%、2.0g群19.2%であり、有意差は認められなかった。1.0g群において臨床検査値異常変動の発現率がやや高かったが、その内訳を分析すると、1.0g群に好酸球増多が多く、それを除くとその頻度は他の投与量群とほとんど変わらなかった。臨床症状を伴うような臨床検査値異常変動は認められず、用量依存性も認められなかった。また、文献的にCAZによる臨床検査値異常変動の頻度24.8~34.1%¹⁰⁻¹²⁾と比較しても大差は見られなかった。安全性判定では、臨床検査値異常変動の頻度を反映し「安全である」の比率は1.0g群がやや低かったが、臨床的に問題がないと考えられる「ほぼ安全である」以上は3群ほとんど同じであった。

以上、細菌性肺炎に対するCFSLの至適用量について検討を加えたが、結論としては、有効性の面では臨床効果(有効率)から1回1.0g1日2回が通常量として適当であると考えられた。また、重症例などで1回2.0g1日2回に増量することも意義あることと考えられた。安全性の検討では、用量依存的に副作用あるいは臨床検査値異常変動が増加する傾向は認められなかった。

註: 本論文はすでにVol. 42, No. 10に掲載されていますが、GCP不適合施設が新たに確認され、評価対象例数に変更、訂正されてまいりましたので、あらためて掲載させていただきます。

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) 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
- 5) Soejima R, et al. (15centers): An early phase II study of FK 037 for respiratory tract infections. *Chemotherapy* 42: 1128~1142, 1994
- 6) 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
- 7) 矢木 晋, 副島林造, 中浜 力, 黒川幸徳: 呼吸器感染症 肺炎・肺化膿症例を中心に。化学療法の領域 6: 2115~2122, 1990
- 8) 永武 毅: 呼吸器感染症 1) 起炎菌の変貌。化学療法の領域 8: 2333~2343, 1992
- 9) 紺野昌俊: 用量設定臨床試験の実施・評価方法についての調査研究。化学療法の領域 8: 1707~1713, 1992
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

A dose range study on cefoselis in bacterial pneumonia

Rinzo Soejima¹⁾*, Yoshihito Niki¹⁾, Niro Okimoto¹⁾, Osamu Moriya¹⁾, Hitoshi Nakano²⁾, Kenjiro Kikuchi²⁾, Akira Saito³⁾, Ichiro Nakayama³⁾, Masumi Tomizawa³⁾, Kazuki Konishi⁴⁾, Kazuo Obara⁴⁾, Masashi Tamura⁴⁾, Akira Watanabe⁵⁾, Hiroshi Takahashi⁵⁾, Shigeo Takizawa⁵⁾, Mikae Nakamura⁵⁾, Kohya Shiba⁶⁾, Osamu Sakai⁶⁾, Kazuhisa Okada⁶⁾, Hiroichi Tanimoto⁷⁾, Kazuo Obara⁷⁾, Tetsuo Okamura⁷⁾, Kaoru Shimada⁸⁾, Yasuyuki Sano⁸⁾, Norihisa Akiyama⁸⁾, Yasuko Tanaka⁸⁾, Takashi Inamatsu⁸⁾, Hiroyuki Kobayashi⁹⁾, Susumu Sakayori⁹⁾, Hiroshi Miura⁹⁾, Jingoro Shimada¹⁰⁾, Seiji Hori¹⁰⁾, Fumio Matsumoto¹¹⁾, Takeo Imai¹¹⁾, Kouji Yoshikawa¹¹⁾, Shigeki Odagiri¹²⁾, Yoshihiro Hirai¹²⁾, Norio Kikuchi¹³⁾, Yasutoshi Suzuki¹⁴⁾, Osamu Sekine¹⁴⁾, Nobuki Aoki¹⁵⁾, Toshihiko Takeuchi¹⁶⁾, Yasuo Yamada¹⁶⁾, Atsushi Nakamura¹⁶⁾, Toshinobu Yamamoto¹⁶⁾, Hidekazu Hanaki¹⁶⁾, Makoto Kawakami¹⁶⁾, Shinji Takeyama¹⁶⁾, Ikuji Usami¹⁶⁾, Hidekazu Kuroki¹⁶⁾, Fumio Miki¹⁷⁾, Nobuhiro Narita¹⁸⁾, Keiichi Mikasa¹⁸⁾, Masayoshi Sawaki¹⁸⁾, Toshiharu Matsushima¹⁹⁾, Makoto Kimura¹⁹⁾, Takao Sasaki²⁰⁾, Yuji Sugimoto²⁰⁾, Ikuo Matsumoto²⁰⁾, Jiro Takahara²¹⁾, Jiro Fujita²¹⁾, Masaru Kamei²¹⁾, Yoshiro Sawae²²⁾, Kaoru Okada²²⁾, Nobuyuki Shimono²²⁾, Hiroyasu Misumi²²⁾, Katsuhiko Eguchi²²⁾, Kotaro Oizumi²³⁾, Yoichiro Ichikawa²³⁾, Naoto Tokunaga²³⁾, Hozumi Yamada²⁴⁾, Osamu Kato²⁴⁾, Yosuke Aoki²⁴⁾, Kaimei Nakahara²⁴⁾, Kohei Hara²⁵⁾, Shigeru Kohno²⁵⁾, Hironobu Koga²⁵⁾, Mitsuo Kaku²⁵⁾, Kazunori Tomono²⁵⁾, Sadahiro Asai²⁵⁾, Naofumi Suyama²⁵⁾, Jun Araki²⁵⁾, Hideo Mashimoto²⁵⁾, Rokushi Oka²⁵⁾, Hidenori Sugiyama²⁵⁾, Koichi Watanabe²⁵⁾, Keizo Matsumoto²⁶⁾, Hiroshi Watanabe²⁶⁾, Akemi Ohmori²⁶⁾, Moritoshi Akiyama²⁶⁾, Yoshiaki Utsunomiya²⁶⁾, Kazunori Oishi²⁶⁾, Tsuyoshi Nagatake²⁶⁾, Hirofumi Tanaka²⁶⁾, Hidehiko Hirose²⁶⁾, Masakazu Takasugi²⁶⁾, Atsushi Saito²⁷⁾, Jun Inatome²⁷⁾, Hiroshi Fukuhara²⁷⁾, Yuei Irabu²⁷⁾ and Keisuke Sunakawa²⁸⁾

¹⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School (*Present Address: Kawasaki University of Medical Welfare, 288 Matsushima, Kurashiki-city, Okayama 701-01, Japan)

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

³⁾ College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospitals

⁴⁾ Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine

⁵⁾ Department of Internal Medicine, The Research Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospital

⁶⁾ Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine and Affiliated Hospital

⁷⁾ Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine

⁸⁾ Department of Infectious Diseases and Applied Immunology Institute of Medical Science, The University of Tokyo and Affiliated Hospitals

- ⁹⁾ First Department of Internal Medicine Kyorin University School of Medicine
- ¹⁰⁾ Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science St. Marianna University, School of Medicine
- 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⁾ Department of Internal Medicine, Chiba Municipal Kaihin Hospital
- ¹⁴⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ¹⁵⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ¹⁶⁾ The First Department of Internal Medicine, Medical School Nagoya City University and Affiliated Hospitals
- ¹⁷⁾ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ¹⁸⁾ Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ¹⁹⁾ The Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
- ²⁰⁾ Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University
- ²¹⁾ First Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School and Affiliated Hospital
- ²²⁾ The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
- ²³⁾ The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine
- ²⁴⁾ Department of Internal Medicine, Saga Medical School
- ²⁵⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ²⁶⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospital
- ²⁷⁾ First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus
- ²⁸⁾ Department of Pediatrics, Second Tokyo National Hospital

A dose range study on cefoselis (FK 037, CFSL), a parenteral cephalosporin, was conducted in patients with bacterial pneumonia.

1) Patients with bacterial pneumonia were intravenously infused with CFSL at a dose of 0.5 g (0.5 g group), 1.0g (1.0 g group) or 2.0 g (2.0 g group), twice daily, for 14 days as a rule. Of 92 patients, 79 were evaluated for clinical efficacy and usefulness of this drug, and 90 patients for its safety.

2) The clinical efficacy rates were 84.6% (22/26) in the 0.5 g group, 90.0% (27/30) in the 1.0 g group and 91.3% (21/23) in the 2.0 g group.

3) In the bacteriological evaluation, the eradication rates were 90.9% (10/11) in the 0.5 g group, 6/7 in the 1.0 g group and 8/9 in the 2.0 g group.

4) As for adverse reactions, diarrhea was observed in only 1 patient in the 1.0 g group.

5) Abnormal changes in laboratory tests were observed in 6 patients (20.0%) in the 0.5 g group, 11 patients (34.4%) in the 1.0 g group and 5 patients (19.2%) in the 2.0 g group. None of the abnormal laboratory findings was serious or associated with clinical symptoms.

6) Clinical usefulness rates were 80.8% (21/26), 86.7% (26/30) and 91.3% (21/23) in the 0.5 g, 1.0 g and 2.0 g groups, respectively.

We considered a twice daily dose of 1.0 g of CFSL to be the most appropriate clinical dosage for bacterial pneumonia.

This paper reports clinical results excluding cases violating Good Clinical Practice (GCP) found after publication of our previous paper in "CHEMOTHERAPY" (Vol. 42, No. 10, 1994).