

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

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

¹⁾ 川崎医科大学呼吸器内科 (a) 現: 川崎医療福祉大学*, ²⁾ 旭川医科大学第一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⁾ 弘前大学第三内科および関連施設,

⁵⁾ 岩手医科大学第三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二内科および関連施設, ⁸⁾ 東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科,

⁹⁾ 東京慈恵会医科大学第四内科および関連施設,

¹⁰⁾ 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科および関連施設, ¹¹⁾ 杏林大学第一内科,

¹²⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科, ¹³⁾ 川崎市立川崎病院内科, ¹⁴⁾ 千葉市立海浜病院内科,

¹⁵⁾ 新潟大学第二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⁾ 浜松医科大学第二内科および関連施設, ¹⁹⁾ 名古屋市立大学第一内科および関連施設, ²⁰⁾ 多根病院内科,

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

²³⁾ 川崎医科大学附属川崎病院第二内科, ²⁴⁾ 鳥取大学第三内科, ²⁵⁾ 国立呉病院内科,

²⁶⁾ 香川医科大学第一内科および関連施設, ²⁷⁾ 九州大学第一内科, ²⁸⁾ 久留米大学第一内科,

²⁹⁾ 佐賀医科大学内科, ³⁰⁾ 国立療養所大牟田病院内科, ³¹⁾ 長崎大学第二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⁾ 大分医科大学第二内科, ³⁴⁾ 琉球大学第一内科,

³⁵⁾ 国立東京第二病院小児科

#1論文執筆者, #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)

新しい注射用セフェム系抗生物質 cefoselis (FK 037, 以下 CFSL) 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。CFSL 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178例中臨床効果判定可能例数138例の有効率は、CFSL群91.9% (68/74), CAZ群92.2% (59/64)であった。

2. 細菌学的効果(菌消失率)は、CFSL群100% (18/18), CAZ群96.0% (24/25)であった。

3. 副作用発現率はCFSL群3.5% (3/86), CAZ群3.6% (3/84)であり、臨床検査値異常変動の出現率はCFSL群20.9% (18/86), CAZ群19.0% (15/79)であった。また、概括安全度(安全率)はCFSL群77.9% (67/86), CAZ群81.0% (64/79)であった。

4. 有用性(有用率)はCFSL群89.2% (66/74), CAZ群87.5% (56/64)であった。

以上、CFSL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。

本治験成績は、すでに日本化学療法学会雑誌 Vol. 43, No. 4 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, 無作為割付け試験

Cefoselis (FK 037, 以下 CFSL 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、 β -lactamase に対しても安定でかつ、親和性も低い^{1,2)}。また、methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 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³⁾。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、健常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 $\mu\text{g/ml}$ 、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⁴⁾、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、CFSL 0.5 g \times 2/日、1.0 g \times 2/日、2.0 g \times 2/日の3群比較による用量設定試験を実施したところ、臨床効果(有効率)はそれぞれ84.6%、90.0%、91.3%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⁵⁾。

以上の成績をふまえ、今回、細菌性肺炎におけるCFSL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。

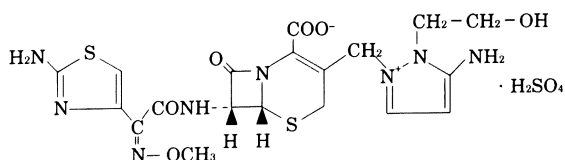


Fig. 1. Chemical structure of cefoselis.

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CAZ⁶⁾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、CFSLの投与量は同疾患を対象に実施した用量設定試験の成績⁵⁾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(49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 $^{\circ}\text{C}$ 以上、白血球数9,000/ mm^3 以上、CRP 2+以上であり、胸部X線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CFSL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) CFSL 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) CFSL 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) CFSL または CAZ が本治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) 加齢による影響がよくなる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り付け

試験薬剤は以下の2群とした。

CFSL群: CFSL 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CFSL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: ++ (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

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
- (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ビ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⁷⁾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

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 whenever possible

*should be performed when proteinuria is observed

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)⁹⁾」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 線フィルムを讀影し、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。

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も協議決定した。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、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 178 例でその内訳は CFSL 群 89 例、CAZ 群 89 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 138 例（CFSL 群 74 例、CAZ 群 64 例）、170 例（CFSL 群 86 例、CAZ 群 84 例）、165 例（CFSL 群 86 例、CAZ 群 79 例）、166 例（CFSL 群 86 例、CAZ 群 80 例）および 138 例（CFSL 群 74 例、CAZ 群 64 例）であった（Table 3）。なお、皮内反応陽性例が 1 例（CFSL 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示した（Table 4）。

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 ³)	<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

Table 3. Case distribution

Total no. of patients		No. of patients																			
		evaluated	excluded																		
<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>89</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>89</td></tr> <tr><td>Total</td><td>178</td></tr> </table>	CFSL	89	CAZ	89	Total	178	clinical efficacy	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>74</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>64</td></tr> <tr><td>Total</td><td>138</td></tr> </table>	CFSL	74	CAZ	64	Total	138	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>15</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>25</td></tr> <tr><td>Total</td><td>40</td></tr> </table>	CFSL	15	CAZ	25	Total	40
	CFSL	89																			
	CAZ	89																			
	Total	178																			
	CFSL	74																			
CAZ	64																				
Total	138																				
CFSL	15																				
CAZ	25																				
Total	40																				
adverse reactions	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>86</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>84</td></tr> <tr><td>Total</td><td>170</td></tr> </table>	CFSL	86	CAZ	84	Total	170	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>3</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>5</td></tr> <tr><td>Total</td><td>8</td></tr> </table>	CFSL	3	CAZ	5	Total	8							
CFSL	86																				
CAZ	84																				
Total	170																				
CFSL	3																				
CAZ	5																				
Total	8																				
laboratory findings	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>86</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>79</td></tr> <tr><td>Total</td><td>165</td></tr> </table>	CFSL	86	CAZ	79	Total	165	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>3</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>10</td></tr> <tr><td>Total</td><td>13</td></tr> </table>	CFSL	3	CAZ	10	Total	13							
CFSL	86																				
CAZ	79																				
Total	165																				
CFSL	3																				
CAZ	10																				
Total	13																				
overall safety	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>86</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>80</td></tr> <tr><td>Total</td><td>166</td></tr> </table>	CFSL	86	CAZ	80	Total	166	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>3</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>9</td></tr> <tr><td>Total</td><td>12</td></tr> </table>	CFSL	3	CAZ	9	Total	12							
CFSL	86																				
CAZ	80																				
Total	166																				
CFSL	3																				
CAZ	9																				
Total	12																				
usefulness	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>74</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>64</td></tr> <tr><td>Total</td><td>138</td></tr> </table>	CFSL	74	CAZ	64	Total	138	<table border="1" style="margin-left: 20px;"> <tr><td>CFSL</td><td>15</td></tr> <tr><td>CAZ</td><td>25</td></tr> <tr><td>Total</td><td>40</td></tr> </table>	CFSL	15	CAZ	25	Total	40							
CFSL	74																				
CAZ	64																				
Total	138																				
CFSL	15																				
CAZ	25																				
Total	40																				

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation

Reason	Evaluation Drug	Clinical efficacy		Adverse reactions		Laboratory findings		Overall safety		Usefulness	
		CFSL	CAZ	CFSL	CAZ	CFSL	CAZ	CFSL	CAZ	CFSL	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
Not 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	5	0	4	0	2
Total		15	25	3	5	3	10	3	9	15	25

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

Table 5. Patient backgrounds (1)

Item	No. of patients	Drug		Statistical test
		CFSL	CAZ	
Sex	male	44	38	P=0.870
	female	30	26	
Age (yr)	15~19	1	1	P=0.354
	20~29	1	1	
	30~39	4	5	
	40~49	5	5	
	50~59	9	9	
	60~69	22	17	
	70~79	17	19	
	80~97	15	7	
Body weight (kg)	28~ <40	9	7	P=0.925
	≥ 40 ~ <50	28	24	
	≥ 50 ~ <60	22	20	
	≥ 60 ~ <70	8	9	
	≥ 70 ~ <80	5	1	
	≥ 80	0	1	
Diagnosis	unknown	2	2	P=0.472
	Bacterial pneumonia without mycoplasmal or chlamydial infection	71	59	
	Mycoplasma or chlamydial pneumonia with bacterial infection	3	5	
	[Mycoplasma - Chlamydia	0 3	4 1	
Severity	mild	20	19	P=0.753
	moderate	53	44	
	severe	1	1	
Underlying disease or complications	absent	28	20	P=0.528
	present	46	44	
Pretreatment with antibiotics	absent	54	51	P=0.421
	present	14	11	
	unknown	6	2	
Concomitant drug	absent	33	35	P=0.312
	present	41	29	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

2. 患者背景因子

有効性解析対象例 138 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 138 例のうち起炎菌が判明した症例は 43 例 (CFSL 群 18 例, CAZ 群 25 例) であった (Table 8)。単独菌感染は CFSL 群 15 例, CAZ 群 22 例, 複数菌感染は CFSL 群 3 例, CAZ 群 3 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 49 株中、最小発育阻止濃度 (MIC: 10^6 CFU/ml) を測定することができた株は 29 株 (CFSL 群 16 株: *S. aureus* 4 株, *S. pneumoniae* 4 株, *Klebsiella oxytoca* 1 株, *Klebsiella pneumoniae* 2 株, *H. influenzae* 3 株, *Pasteurella multocida* 1 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 1 株, CAZ 群 13 株: *S. aureus* 2 株, *S. pneumoniae* 3 株, B 群 β -*Streptococcus* 1 株, *Moraxella*

(*Branhamella*) *catarrhalis* 1 株, *K. pneumoniae* 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株, *H. influenzae* 2 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 μ g/ml 以上の菌株は CAZ 群に 2 株あり, *S. aureus* 1 株, *S. pneumoniae* 1 株であった。

4. 臨床効果

1) 臨床効果

CFSL 群の臨床効果は 74 例中著効 17 例, 有効 51 例, やや有効 2 例, 無効 4 例で有効率 (有効以上, 68/74) 91.9%, CAZ 群の臨床効果は 64 例中著効 14 例, 有効 45 例, やや有効 2 例, 無効 3 例で有効率 (有効以上, 59/64) 92.2%であり, 両群間に有意差はみられなかった。有効率の差 (CFSL 群 - CAZ 群) の 90% 信頼区間は Table 10 に示すように -9.3%~8.8%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。

2) 重症度別, 基礎疾患・合併症有無別臨床効果

Table 6. Patient backgrounds - primary symptoms - (2)

Item	No. of patients	Drug	CFSL	CAZ	Statistical test
			74	64	
Body temperature (°C)	<37		15	10	P=0.855
	$\geq 37 \sim < 38$		22	20	
	$\geq 38 \sim < 39$		24	26	
	≥ 39		13	8	
Cough	-		1	3	P=0.757
	+		40	33	
Volume of sputum (ml/day)	++		33	28	P=0.778
	-		6	7	
	+(< 10)		36	31	
	++ (10~ < 50)		31	23	
Property of sputum	+++ (≥ 50)		1	3	P=0.187
	-		6	7	
	M		6	8	
Dyspnea	PM		28	26	P=0.272
	P		34	23	
	-		49	48	
Chest pain	+		19	12	P=0.707
	++		6	4	
Rales	-		57	51	P=0.078
	+		17	13	
	++		15	23	
Dehydration	-		43	30	P=0.272
	+		16	11	
Cyanosis	-		61	57	P=0.905
	+		13	7	
	-		69	60	
	+		5	4	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

Table 7. Patient backgrounds - laboratory data - (3)

Item	No. of patients	Drug		Statistical test
		CFSL	CAZ	
WBC (/mm ³)	< 8,000	14	19	P=0.025
	≥ 8,000~<12,000	23	25	
	≥12,000~<20,000	32	17	
	≥20,000	4	2	
	unknown	1	1	
ESR (mm/h)	<20	2	3	P=0.458
	≥20~<40	6	8	
	≥40~<60	15	13	
	≥60	38	32	
	unknown	13	8	
CRP	-	0	0	P=0.375
	±, +	5	1	
	2+, 3+	16	16	
	4+, 5+	28	21	
	≥6+	23	25	
	unknown	2	1	
PaO ₂ (mmHg)	≥80	0	4	P=0.013
	≥60~<80	17	11	
	≥40~<60	12	3	
	<40	0	0	
	unknown	45	46	
PaCO ₂ (mmHg)	<49	29	18	—
	≥49	0	0	
	unknown	45	46	
Chest X-ray findings	0	0	0	P=0.455
	1~2	11	10	
	3~4	41	40	
	5~6	17	12	
	7~8	4	2	
	9~10	0	0	
unknown	1	0		

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

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 CFSL 群 95.0% (19/20), CAZ 群 100% (19/19), 中等症例で CFSL 群 90.6% (48/53), CAZ 群 88.6% (39/44) 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 CFSL 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 CFSL 群 92.9% (26/28), CAZ 群 100% (20/20), 有の症例で CFSL 群 91.3% (42/46), CAZ 群 88.6% (39/44) 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 43 例 (CFSL 群 18 例, CAZ 群 25 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 CFSL 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 CFSL 群 86.7% (13/15), CAZ 群

95.5% (21/22) 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 CFSL 群 88.9% (16/18), CAZ 群 96.0% (24/25) 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 CFSL 群 92.9% (52/56), CAZ 群 89.7% (35/39) 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 43 症例 (CFSL: 18 例, CAZ: 25 例) について両群の細菌学的効果を検討した結果、CFSL 群では消失 18 例で消失率 100%, CAZ 群では消失 24 例で消失率 96.0% であった。

起炎菌別の細菌学的効果は Table 13 に示した通りである。グラム陽性菌では CFSL 群 100% (12/12), CAZ 群 100% (13/13) であり、グラム陰性菌では CFSL 群 100% (9/9), CAZ 群 93.3% (14/15) であった。全株における消失率は CFSL 群 100% (21/21), CAZ 群 96.4% (27/28) と両群とも高い消失率が得られ、

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organisms	CFSL	CAZ
Monomicrobial infection		
<i>S. aureus</i>	3	2
<i>S. pneumoniae</i>	6	7
β - <i>Streptococcus</i>	0	1
Group B β - <i>Streptococcus</i>	0	1

<i>M. (B.) catarrhalis</i>	0	1
<i>E. coli</i>	0	1
<i>K. oxytoca</i>	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	1	0
<i>P. aeruginosa</i>	0	2
<i>Haemophilus</i> sp.	0	1
<i>H. influenzae</i>	2	3
<i>H. parainfluenzae</i>	0	1
<i>P. multocida</i>	1	0
<i>A. calcoaceticus</i>	1	1
Subtotal	15	22
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
Subtotal	3	3
Total	18	25
Unknown	56	39

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

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 170 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。CFSL 群 86 例中 3 例 (3.5%), CAZ 群では 84 例中 3 例 (3.6%) 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 CFSL 群では発熱 1 例, 紅斑 1 例, 下痢 1 例であり, CAZ 群では皮膚搔痒感 1 例, 胃部不快感 1

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

Tested drug	Treatment group	No. of strains	MIC (μ 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	
CFSL	CFSL	16	4	3	1	2		2	3		1							P=0.723
	CAZ	13	3	2	2		1	1	1	2	1							
CAZ	CFSL	15*			3	2	2		1		3	3		1				P=0.307
	CAZ	13	2	1	1	2	1			2	2	2						

CFSL: 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 (%) ^{a)}	Statistical test
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	CFSL	74	17	51	2	4	91.9	NS
	CAZ	64	14	45	2	3	92.2	(U: P=0.926) (χ^2 : P=0.802)
Bacterial pneumonia without mycoplasmal or chlamydial infection	CFSL	71	17	49	2	3	93.0	NS
	CAZ	59	14	40	2	3	91.5	(U: P=0.877) (χ^2 : P=0.980)
Mycoplasmal or chlamydial pneumonia with bacterial infection	CFSL	3	0	2	0	1		
	CAZ	5	0	5	0	0		

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

U: U-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: -9.3%~8.8%

95% confidence interval for the difference in efficacy rates: -10.8%~10.2%

Table 11. Stratified analysis of clinical efficacy

Item	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test	
			excellent	good	fair	poor			
Severity	mild	CFSL	20	5	14	1	0	95.0	NS (U: P=1.000 F: P=1.000)
		CAZ	19	4	15	0	0	100	
	moderate	CFSL	53	11	37	1	4	90.6	NS (U: P=0.961 χ^2 : P=0.981)
		CAZ	44	10	29	2	3	88.6	
	severe	CFSL	1	1	0	0	0		
		CAZ	1	0	1	0	0		
Underlying disease or complication	absent	CFSL	28	11	15	0	2	92.9	NS (U: P=0.342 F: P=0.504)
		CAZ	20	4	16	0	0	100	
	present	CFSL	46	6	36	2	2	91.3	NS (U: P=0.504 F: P=0.737)
		CAZ	44	10	29	2	3	88.6	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

U: U-test, χ^2 : χ^2 -test, F: Fisher-test, NS: not significant

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 165 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 CFSL 群 86 例中 18 例 (20.9%), CAZ 群 79 例中 15 例 (19.0%) 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 CFSL 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 例で皮膚搔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 166 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 CFSL 群 77.9% (67/86), CAZ 群 81.0% (64/79) であった。なお, CAZ 群の 1 例は誤飲による呼吸困難発作があり気管挿管されたため概括安全度「不明」と判定された。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 CFSL 群 98.8% (85/86), CAZ 群 97.5% (77/79) であった。

8. 有用性

有用性解析対象例 138 例における有用率 (有用以上) は CFSL 群 89.2% (66/74), CAZ 群で 87.5% (56/64) であり, 両群間に有意差はみられなかった (Table 17)。

IV. 考 察

CFSL 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。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。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。すでに実施された前期第 II 相および後期第 II 相試験においても, 細菌性肺炎をはじめとする呼吸器感染症や各科領域の細菌感染症に対して優れた有効性を示した。また, 細菌性肺炎を対象とした用量設定試験では, 本剤 2 g/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 CFSL 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すでに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

Table 12. Clinical efficacy according to causative organism

Causative organism	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test
			excellent	good	fair	poor		
<i>S. aureus</i>	CFSL	3	1	2			—	
	CAZ	2		2				
<i>S. pneumoniae</i>	CFSL	6	2	3		1	NS (U: P=0.860) F: P=0.462)	
	CAZ	7	1	6				
β -Streptococcus	CFSL	0					—	
	CAZ	1		1				
Group B β -Streptococcus	CFSL	0					—	
	CAZ	1		1				
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	CFSL	0					—	
	CAZ	1	1					
<i>E. coli</i>	CFSL	0					—	
	CAZ	1		1				
<i>K. oxytoca</i>	CFSL	1				1	—	
	CAZ	1		1				
<i>K. pneumoniae</i>	CFSL	1	1				—	
	CAZ	0						
<i>P. aeruginosa</i>	CFSL	0					—	
	CAZ	2		1		1		
<i>Haemophilus sp.</i>	CFSL	0					—	
	CAZ	1		1				
<i>H. influenzae</i>	CFSL	2		2			—	
	CAZ	3	3					
<i>H. parainfluenzae</i>	CFSL	0					—	
	CAZ	1		1				
<i>P. multocida</i>	CFSL	1		1			—	
	CAZ	0						
<i>A. calcoaceticus</i>	CFSL	1		1			—	
	CAZ	1		1				
Subtotal	CFSL	15	4	9	0	2	86.7	NS (U: P=0.851) F: P=0.554)
	CAZ	22	5	16	0	1	95.5	
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	CFSL	1	1					—
	CAZ	1		1				
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	CFSL	1	1					—
	CAZ	0						
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	CFSL	1	1					—
	CAZ	1		1				
<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i>	CFSL	0						—
	CAZ	1	1					
Subtotal	CFSL	3	3	0	0	0		—
	CAZ	3	1	2	0	0		
Total	CFSL	18	7	9	0	2	88.9	NS (U: P=0.563) F: P=0.562)
	CAZ	25	6	18	0	1	96.0	
Unknown	CFSL	56	10	42	2	2	92.9	NS (U: P=0.992) F: P=0.713)
	CAZ	39	8	27	2	2	89.7	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

U: U-test, F: Fisher-test, NS: not significant

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 2.0 g (力価) とした。CFSL 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設定試験の成績および一般臨床試験における細菌性肺炎に対す

る成績等を総合的に勘案して、CAZ 同様 1 日 2.0 g (力価) とした。

今回の比較試験の総登録症例数は 178 例 (CFSL 群 89 例, CAZ 群 89 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したがって症例を検討し、解析対象例を決定し

Table 13. Bacteriological effect according to causative organism

Causative organism	Drug	No. of strains	Eradicated	Persistent	Eradication rate (%)	Statistical test (F)
<i>S. aureus</i>	CFSL	5	5			
	CAZ	3	3			—
<i>S. pneumoniae</i>	CFSL	7	7			
	CAZ	8	8			—
β -Streptococcus	CFSL	0				
	CAZ	1	1			—
Group B β -Streptococcus	CFSL	0				
	CAZ	1	1			—
Subtotal	CFSL	12	12	0	100	
	CAZ	13	13	0	100	—
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	CFSL	0				
	CAZ	2	2			—
<i>E. coli</i>	CFSL	0				
	CAZ	1	1			—
<i>K. oxytoca</i>	CFSL	1	1			
	CAZ	1	1			—
<i>K. pneumoniae</i>	CFSL	2	2			
	CAZ	1	1			—
<i>P. aeruginosa</i>	CFSL	0				
	CAZ	2	1	1		—
<i>Haemophilus sp.</i>	CFSL	0				
	CAZ	1	1			—
<i>H. influenzae</i>	CFSL	4	4			
	CAZ	5	5			—
<i>H. parainfluenzae</i>	CFSL	0				
	CAZ	1	1			—
<i>P. multocida</i>	CFSL	1	1			
	CAZ	0				—
<i>A. calcoaceticus</i>	CFSL	1	1			
	CAZ	1	1			—
Subtotal	CFSL	9	9	0	—	NS
	CAZ	15	14	1	93.3	(P=1.000)
Total	CFSL	21	21	0	100	NS
	CAZ	28	27	1	96.4	(P=1.000)

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

F: Fisher-test, NS: not significant

た。その結果、有効性解析対象とされた症例は 138 例 (CFSL 群 74 例, CAZ 群 64 例) であった。

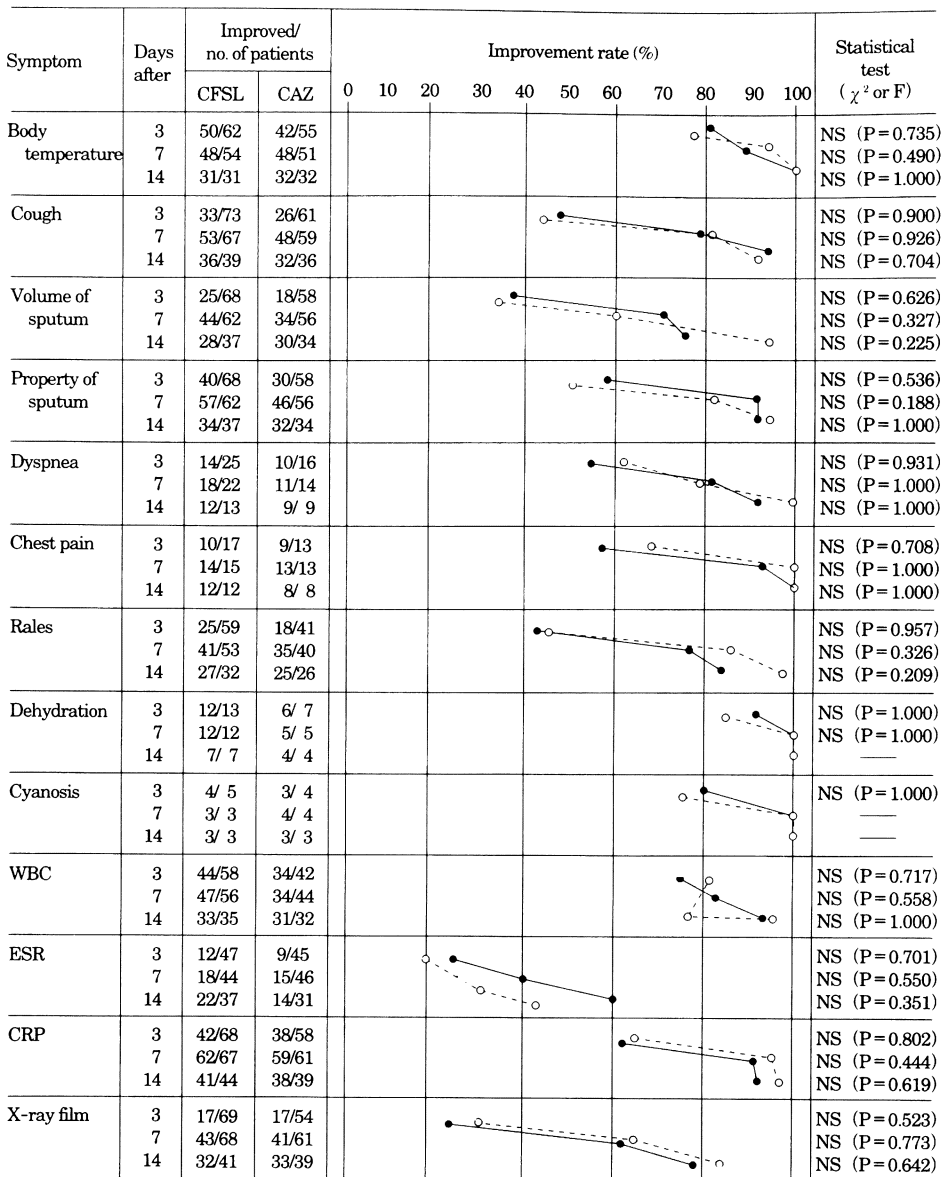
両群間の主たる背景因子に有意な不均衡はみられなかったが、投与前、白血球数および動脈血ガス酸素分圧において有意な不均衡が、また、胸部ラ音において P 値が 15%未満の不均衡が認められた。これら患者背景因子に対する補正として直接標準化法を用いて、臨床効果の有効率の差の 90%信頼区間を算出したところそれぞれ -6.6~11.1%, -7.8~11.8%, -8.6~8.1% と補正前との差はなく、また、いずれの場合も同等性が検証可能であった。以上より両群は比較可能な集団であると考えられた。

臨床効果については、CFSL 群 91.9%, CAZ 群 92.2%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 (CFSL 群 - CAZ 群) の 90%信頼区間は -9.3%

~8.8%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。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⁹⁾、94.0% (CFPM 比較試験¹⁰⁾、91.4% (CFCL 比較試験¹¹⁾、96.0% (cefazopran (CZOP) 比較試験¹²⁾) 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/mm³ 以上かつ CRP 2+ 以上) における臨床効果は CFSL 群 90.2% (37/41), CAZ 群 92.9% (26/28) 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.*



CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

 χ^2 : χ^2 -test, F: Fisher-test, NS: not significant

●—● cefoselis
○---○ ceftazidime

Fig. 2. Improvement rates of clinical symptoms, and laboratory findings.

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, CFSL 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 CFSL 群 3 例 (3.5%), CAZ 群に 3 例 (3.6%) 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症状 CFSL 群 2 例 (2.3%), CAZ 群に 1 例 (1.2%) および消化器症状 CFSL 群 1 例 (1.2%), CAZ 群に 1 例 (1.2%) 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 (CFSL 1.2%⁴⁾, CAZ 2.2%⁶⁾) 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⁹⁻¹²⁾ に比べるとむしろ低かった。CFSL の場合, 第 I 相試験¹³⁾ 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¹⁴⁾, 後期第 II 相試験⁵⁾ 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¹⁵⁾ 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 CFSL 群 20.9%, CAZ 群 19.0%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⁹⁻¹²⁾ 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

Table 14. Adverse reactions

Item	Drug		Statistical test (F)		
	CFSL	CAZ	NS (P=1.000)		
No. of patients evaluated for adverse reactions	86	84			
No. of patients with adverse reactions (%)	3 (3.5)	3 (3.6)			
Adverse reaction	severity ^{a)}	mild	moderate	mild	moderate
	fever	1			
	erythema		1		
	pruritis				1
	diarrhea		1		
	gastrointestinal discomfort				1
	numbness of lower extremities			1	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

F: Fisher-test, NS: not significant

^{a)} no severe adverse reaction was observed

Table 15. Abnormal laboratory findings

Item	Drug		Statistical test (χ^2)
	CFSL	CAZ	
No. of patients evaluated for laboratory findings	86	79	NS
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	18 (20.9)	15 (19.0)	(P=0.907)
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· γ -GTP ↑		1	
GPT ↑	3	1	
GPT·AL-P· γ -GTP ↑		1	
GPT·AL-P·LAP· γ -GTP·T-bilirubin ↑·urobilinogen positive		1	
AL-P· γ -GTP ↑	1		
γ -GTP ↑	1		
Urine sedimentation (RBC) ↑	1		
Positive for Coomb's test		1	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

 χ^2 : χ^2 -test, NS: not significant

Table 16. Overall safety

Drug	No. of patients	Overall safety					Safety rate (%) ^{b)}	Statistical test
		completely safe	essentially safe	problematic	not safe	unknown ^{a)}		
CFSL	86	67	18	0	1	0	77.9	NS
CAZ	79	64	13	2	0	1	81.0	(U: P=0.659) χ^2 : P=0.764

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

U: U-test, χ^2 : χ^2 -test, NS: not significant^{a)} excluded from the safety rate calculation Safety rate: safe/no. of patients^{b)} 95% confidence interval for the difference in safety rates: -16.6%~10.4%

Table 17. Usefulness

Drug	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%) ^{a)}	Statistical test
		very useful	useful	slightly useful	not useful		
CFSL	74	13	53	3	5	89.2	NS (U: P=0.895) χ^2 : P=0.966)
CAZ	64	13	43	3	5	87.5	

CFSL: 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: -10.5%~13.9%

合は CFSL 群 77.9% (67/86), CAZ 群 81.0% (64/79) 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 CFSL 群 98.8% (85/86), CAZ 群 97.5% (77/79) 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、CFSL 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 CFSL 群 89 例、CAZ 群 88 例で、臨床効果の有効率は CFSL 群 82.0% (73/89), CAZ 群 80.7% (71/88) であり同等性は検証できた。

以上、細菌性肺炎に対する CFSL 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特に関係するべき症状・所見は認められなかった。したがって CFSL は細菌性肺炎に対し、CAZ と同等の臨床的有用性を有することが示唆された。

註: 本論文はすでに Vol. 43, No. 4 に掲載されておりますが、GCP 不適合施設が新たに確認され、評価対象例数が変更、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) 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): Cefoselis の細菌性肺炎における至適用量設定試験。日本化学療法学会雑誌 44: 437~450, 1996
- 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 ceftazidime 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 44: 527~544, 1996

A comparative study of cefoselis and ceftazidime in bacterial pneumonia

Rinzo Soejima^{1#}, Yoshihito Niki¹, Osamu Moriya¹, Masamitsu Nakajima¹, Kenjiro Kikuchi², Yoshinobu Osaki², Hitoshi Nakano², Jun-ichi Maruyama², Hideaki Omiya², Tetsuo Shimizu², Toshiaki Fujikane², Hirotaka Hashizume², Yuka Fujita², Tadakatsu Tsuji², Akira Saito³, Kazuo Takebe⁴, Mitsuo Masuda⁴, Seiichi Murakami⁴, Hisashi Nakahata⁴, Kazuki Konishi⁵, Hiroshi Inoue⁵, Kenichi Takeuchi⁵, Masashi Tamura⁵, Toshihiro Nukiwa⁶, Akira Watanabe⁶, Yushi Nakai⁶, Yoshihiro Honda⁶, Shigeo Takizawa⁶, Kenji Yanase⁶, Mikae Nakamura⁶, Kohya Shiba⁷, Osamu Sakai⁷, Kazuhisa Okada⁷, Atsushi Saito⁸, Mitsuo Sakamoto⁸, Hiroichi Tanimoto⁹, Tetsuo Okamura⁹, Ayumu Shimizu⁹, Taichi Mochizuki⁹, Kaoru Shimada¹⁰, Yasuyuki Sano¹⁰, Yasuo Arai¹⁰, Hiroyuki Kobayashi¹¹, Susumu Sakayori¹¹, Hiroshi Miura¹¹, Fumio Matsumoto¹², Takeo Imai¹², Nahoko Shindo¹², Shoichiro Irimajiri¹³, Yasuo Matsuoka¹³, Yasuo Osone¹³, Norio Kikuchi¹⁴, Masaaki Arakawa¹⁵, Kouichi Wada¹⁵, Shigeyuki Hoshino¹⁵, Akira Iwashima¹⁵, Fumihide Iwata¹⁵, Osamu Sekine¹⁶, Yasutoshi Suzuki¹⁶, Nobuki Aoki¹⁷, Atsuhiko Sato¹⁸, Masatoshi Iwata¹⁸, Rinko Kita¹⁸, Masaaki Ida¹⁸, Yutaka Nakano¹⁸, Takayoshi Watanabe¹⁸, Toshihiko Takeuchi¹⁹, Yasuo Yamada¹⁹, Atsushi Nakamura¹⁹, Hidekazu Hanaki¹⁹, Makoto Kawakami¹⁹, Shinji Takeyama¹⁹, Ikuji Usami¹⁹, Hideaki Kuroki¹⁹, Fumio Miki²⁰, Eiro Tsubura²¹, Tomio Masuno²¹, Hitoaki Okamori²¹, Kazuo Nishii²¹, Masaru Nakagawa²¹, Toshihiko Yamaguchi²¹, Yoshihiro Takishita²¹, Hiroyasu Bando²¹, Yoshihiro Suzuki²¹, Nobuhiro Narita²², Keiichi Mikasa²², Masayoshi Sawaki²², Toshiharu Matsushima²³, Makoto Kimura²³, Takao Sasaki²⁴, Yuji Sugimoto²⁴, Ikuo Matsumoto²⁴, Masahiko Hiramoto²⁵, Kikuo Nakano²⁵, Jiro Takahara²⁶, Jiro Fujita²⁶, Yasufumi Yamaji²⁶, Masaru Kamei²⁶, Yoshiro Sawae²⁷, Kaoru Okada²⁷, Hiroyasu Misumi²⁷, Kotaro Oizumi²⁸, Yoichiro Ichikawa²⁸, Seiji Kinoshita²⁸, Hozumi Yamada²⁹, Yosuke Aoki²⁹, Kaimei Nakahara²⁹, Michihiro Kawashima²⁹, Tsuneo Ishibashi³⁰, Masahiro Takamoto³⁰, Kohei Hara³¹, Shigeru Kohno³¹, Hironobu Koga³¹, Mitsuo Kaku³¹, Kazunori Tomono³¹, Yasumasa Dotsu³¹, Koichi Watanabe³¹, Rokushi Oka³¹, Hidenori Sugiyama³¹, Shigefumi Maesaki³¹, Hideo Mashimoto³¹, Keizo Matsumoto³², Hiroshi Watanabe³², Hidefumi Ishikawa³², Akemi Ohmori³², Masakazu Takasugi³², Keiko Tsuchihashi³², Hiroaki Mitsushima³², Hirofumi Tanaka³², Moritoshi Akiyama³², Tasuku Sakamoto³², Tsuyoshi Nagatake³², Masaru Nasu³³, Tohru Yamazaki³³, Yoichiro Goto³³, Atsushi Saito³⁴, Hiroshi Fukuhara³⁴, Masao Tateyama³⁴ and Keisuke Sunakawa³⁵

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 and Affiliated Hospitals

³ College of Medical Technology, Hokkaido University

⁴ Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine and Affiliated Hospitals

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

- ⁸¹ Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine, Kashiwa Hospital
- ⁹ Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine
- ¹⁰ Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo and Affiliated Hospitals
- ¹¹ First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- ¹² Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- ¹³ Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- ¹⁴ Department of Internal Medicine, Chiba Municipal Kaihin Hospital
- ¹⁵ The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ¹⁶ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ¹⁷ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ¹⁸ The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ¹⁹ The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University, and Affiliated Hospitals
- ²⁰ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ²¹ Osaka Hospital Anti-tuberculosis Association Osaka Branch and Affiliated Hospitals
- ²² Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ²³ The Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
- ²⁴ Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University
- ²⁵ Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
- ²⁶ First Department of Internal Medicine, Kagawa Medical School and Affiliated Hospitals
- ²⁷ The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
- ²⁸ The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine
- ²⁹ Department of Internal Medicine, Saga Medical School
- ³⁰ Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
- 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 Ryukyus
- ³⁵ Department of Pediatrics, Second Tokyo National Hospital

The clinical efficacy, safety and usefulness of cefoselis (FK 037, CFSL), a new parenteral cephalosporin, were evaluated in bacterial pneumonia in a comparative study with 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 178 patients enrolled, 138 were evaluated for clinical efficacy and the efficacy rates ("good" and better responses) were 91.9% (68/74) in the CFSL group and 92.2% (59/64) in the CAZ group.

2. Bacteriological effects (eradication rates) were 100% (18/18) in the CFSL group and 96.0% (24/25) in the CAZ group.

3. Adverse reactions occurred in 3 of the 86 patients (3.5%) in the CFSL group and in 3 of the 84 patients (3.6%) in the CAZ group. The incidence of abnormal laboratory findings was 20.9% (18/86) in the CFSL group and 19.0% (15/79) in the CAZ group. The safety rate ("safe" in the overall safety rating) was 77.9% (67/86) in the CFSL group and 81.0% (64/79) in the CAZ group.

4. Usefulness rates ("useful" and better responses) were 89.2% (66/74) in the CFSL group and 87.5% (56/64) in the CAZ group.

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

This paper reports clinical results excluding cases violating Good Clinical Practice (GCP) found after publication of our previous paper in "Jpn. J. Chemother." (Vol. 43, No. 4, 1995).