

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

<sup>1)</sup> 川崎医科大学呼吸器内科 (\*現: 川崎医療福祉大学\*), <sup>2)</sup> 旭川医科大学第 1 内科および関連施設,

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

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

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

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

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

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

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

<sup>20)</sup> 名古屋市立大学第 1 内科および関連施設, <sup>21)</sup> 多根総合病院内科,

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

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

<sup>27)</sup> 九州大学第 1 内科および関連施設, <sup>28)</sup> 国立療養所大牟田病院内科,

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

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

<sup>34)</sup> 琉球大学第 1 内科および関連施設, <sup>35)</sup> 国立東京第 2 病院小児科

\*<sup>1</sup>論文執筆者, \*<sup>2</sup>小委員会メンバー, \*<sup>3</sup>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。CFSL 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 167 例中臨床効果判定可能例数 140 例の有効率は, CFSL 群 90.3 % (65/72), CAZ 群 89.7% (61/68) であった。

2. 細菌学的効果 (菌消失率) は, CFSL 群 89.2 % (33/37), CAZ 群 94.1 % (32/34) であった。

3. 副作用発現率は CFSL 群 7.4 % (6/81), CAZ 群 2.6 % (2/76) であった。臨床検査値異常変動の出現率は CFSL 群 11.1 % (9/81), CAZ 群 13.3 % (10/75) であった。

4. 有用性 (有用率) は CFSL 群 84.9 % (62/73), CAZ 群 86.8 % (59/68) であった。

上記の検討項目ですべてにおいて, CFSL 群, CAZ 群の間に有意差はみられなかった。

以上の成績より CFSL 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。

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:** 慢性気道感染症, cefoselis, ceftazidime, 比較試験

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sporin 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<sup>1)</sup>。

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系抗生物質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<sup>2,3)</sup>。また, *in vitro* において *S. aureus* の耐性獲得が, 他のセフェム系抗生物質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<sup>4,5)</sup>。

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 (MIC<sub>80</sub>) 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<sup>6)</sup>, 本剤の体内動態 (1.0 g 単回点滴静注時 C<sub>max</sub>:  $60.0 \mu\text{g/ml}$ , T<sub>1/2</sub>: 2.27 時間<sup>7)</sup>) 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。

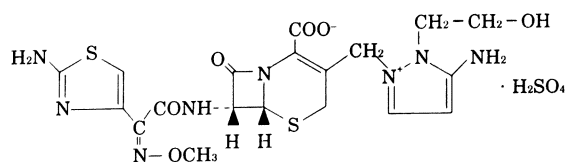


Fig. 1. Chemical structure of cefoselis.

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, CFSL 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<sup>8)</sup>。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設定試験の結果<sup>9)</sup>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 CFSL 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) を対照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, CFSL 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<sup>10)</sup>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（51 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 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) 加齢による影響が強く薬効評価に不適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）が不適当と判断した患者

### 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 2.0 g（力価）投与 [1.0 g（力価）バイアル×2 回/日]

CAZ 群: CAZ 1 日 2.0 g（力価）投与 [1.0 g（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 CFSL 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（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 1 バイアルを用い、バイアルにエア針を刺し込み 5 ml 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、100 ml 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、 $\gamma$ -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

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	●		●
	$\gamma$ -GTP	●		●
	total bilirubin	●		●
	BUN	●		●
	serum creatinine	●		●
Urinalysis	protein	●		●
	glucose	●		●
	urobilinogen	●		●
	sedimentation*	○	○	○
Cold hemagglutination	●		●	
Coombs' test	○		○	

●: indispensable, ○: should be performed whenever possible

\*should be performed when proteinuria is observed

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<sup>11)</sup>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<sup>12)</sup>」にしたが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

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

#### (2) 細菌学的効果

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

#### (3) 概括安全度

副作用，または臨床検査値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 $\chi^2$ 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中にのみ示した。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。

## 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 167 例で，その内訳は CFSL 群 83 例，CAZ 群 84 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 140 例（CFSL 群 72 例，CAZ 群 68 例），157 例（CFSL 群 81 例，CAZ 群 76 例），156 例（CFSL 群 81 例，CAZ 群 75 例），156 例（CFSL 群 81 例，CAZ 群 75 例），141 例（CFSL 群 73 例，CAZ 群 68 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

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 (mm <sup>3</sup> )	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~20,000	≥20,000	
ESR (mm/h)	<20	≥20~<40	≥40~<60	≥60	
CRP	-	±~3+	4+, 5+	≥6+	

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

Table 3. Case distribution

	Total no. of patients		No. of patients	
			evaluated	excluded
clinical efficacy	CFSL 83 CAZ 84 Total 167	CFSL	72	11
		CAZ	68	16
		Total	140	27
adverse reactions		CFSL	81	2
		CAZ	76	8
		Total	157	10
laboratory findings		CFSL	81	2
		CAZ	75	9
		Total	156	11
overall safety		CFSL	81	2
		CAZ	75	9
		Total	156	11
usefulness		CFSL	73	10
		CAZ	68	16
		Total	141	26

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

有効性解析採用例 140 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

喀痰量で重症例が CAZ 群に多くなる有意な不均衡がみられ, またチアノーゼにおいても P 値 15% 未満の不

均衡が同様にみられたが, 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

起炎菌が判明した症例は 74 例 (CFSL 群 39 例, CAZ 群 35 例) であった (Table 8)。単独菌感染は CFSL 群 35 例, CAZ 群 32 例で, 複数菌感染は CFSL 群 4 例, CAZ 群 3 例であり, 菌種別には *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* が多く分離された。起炎菌とされた 81 株中, 最小発育阻止濃度 (MIC,

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		5	5	0	0	0	0	0	0	5	5
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		11	16	2	8	2	9	2	9	10	16

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

\*1 patient with adverse reaction was not excluded from usefulness analysis

Table 5. Patient backgrounds (1)

Item	No. of patients	Drug		Statistical test
		CFSL	CAZ	
Sex	male	55	46	P=0.335
	female	17	22	
Age (yr)	26~29	1	2	P=0.949
	30~39	0	1	
	40~49	2	2	
	50~59	7	5	
	60~69	22	20	
	70~79	32	29	
	80~87	8	9	
Body weight (kg)	28~<40	15	9	P=0.114
	≥40~<50	31	25	
	≥50~<60	15	23	
	≥60~<70	9	8	
	≥70	0	1	
	unknown	2	2	
Diagnosis	chronic bronchitis	25	24	P=0.736
	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	2	5	
Severity	mild	15	12	P=0.792
	moderate	57	56	
Pretreatment with antibiotics	absent	56	57	P=0.639
	present	14	10	
	unknown	2	1	
Concomitant drug	absent	20	27	P=0.189
	present	52	41	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

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

Item	No. of patients	Drug		Statistical test
		CFSL	CAZ	
		72	68	
Body temperature (°C)	<37	14	12	P=0.799
	≥37~<38	34	35	
	≥38~<39	17	18	
	≥39	7	3	
Cough	-	1	0	P=0.563
	+	37	33	
	++	34	35	
Volume of sputum (ml/day)	-	0	2	P=0.033
	+ (<10)	26	11	
	++ (10~<50)	33	35	
	+++ (50~<100)	8	15	
	++++ (≥100)	5	5	
Property of sputum	-	0	2	P=0.258
	M	3	3	
	PM	32	20	
Dyspnea	P	37	43	P=0.896
	-	30	29	
	+	35	30	
Chest pain	++	7	9	P=0.843
	-	66	62	
Rales	+	6	6	P=0.875
	-	15	13	
Dehydration	+	36	35	P=0.907
	++	21	20	
Cyanosis	-	65	60	P=0.056
	+	7	8	
		68	57	
		4	11	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

10<sup>6</sup> CFU/ml) を測定することができた 48 株 (CFSL 群 22 株, CAZ 群 26 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 CFSL 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)

CFSL 群 72 例では, 著効 12 例, 有効 53 例, やや有効 4 例, 無効 3 例で有効率は 90.3% (65/72), CAZ 群 68 例では著効 17 例, 有効 44 例, やや有効 1 例, 無効 6 例で有効率は 89.7% (61/68) 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 -9.2% ~ 10.4% 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, 慢性気管支炎では CFSL 群 92.0% (23/25), CAZ 群 95.8% (23/24), 気管支拡張症 (感染時) では CFSL 群 80.0% (20/25), CAZ 群 84.2% (16/19), 肺気腫 (感染時) では

CFSL 群 100% (11/11), CAZ 群 75.0% (6/8), 陈旧性肺結核 (感染時) では CFSL 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 (Tables 11, 12)

起炎菌が検出された症例 74 例 (CFSL 群 39 例, CAZ 群 35 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 CFSL 群で 84.6% (33/39) に対して CAZ 群は 97.1% (34/35) 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 = 0.023)。しかし, 起炎菌不明例では CFSL 群 97.0% (32/33), CAZ 群 81.8% (27/33) と逆の成績であったが有意差はなかった。

菌種別では *S. pneumoniae* および *P. aeruginosa* での有効性において, Fisher の直接確率計算法では有意差はなかったが, U 検定で CAZ 群が CFSL 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 CFSL 群 85.7% (30/35), CAZ 群 100% (32/32) と CAZ 群が CFSL 群より優れていた (U 検定: P = 0.006)。しかし,



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

Item	No. of patients	Drug		Statistical test
		CFSL	CAZ	
		72	68	
WBC (mm <sup>3</sup> )	< 8,000	23	21	P=0.829
	≥ 8,000~<12,000	32	33	
	≥12,000~<20,000	16	11	
	≥20,000	1	2	
	unknown	0	1	
ESR (mm/h)	~<20	11	3	P=0.534
	≥20~<40	13	19	
	≥40~<60	13	9	
	≥60	28	27	
	unknown	7	10	
CRP	-	4	2	P=0.944
	±~3+	24	23	
	4+, 5+	23	29	
	≥6+	19	14	
	unknown	2	0	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	≥80	4	4	P=0.397
	≥60~<80	15	13	
	≥40~<60	10	15	
	<40	0	0	
	unknown	43	36	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	<49	25	27	P=0.842
	≥49	4	5	
	unknown	43	36	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organism	CFSL	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	5
<i>H. parainfluenzae</i>	0	1
<i>H. parahaemolyticus</i>	0	1
NF-GNB	1	0
Subtotal	35	32
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	35
Unknown	33	33

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

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

*P. aeruginosa* については複数菌感染の症例を加えると CFSL 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 71 例 78 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 CFSL 群で 89.2 % (33/37), CAZ 群で 94.1 % (32/34) 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 CFSL 群 (15 株), CAZ 群 (11 株) いずれも全株消失し, グラム陰性菌では CFSL 群 81.5 % (22/27), CAZ 群 92.0 % (23/25) であり, 全株では CFSL 群 88.1 % (37/42), CAZ 群 94.4 % (34/36) であり, 両群間に有意差はみられなかった (Table 13)。

#### 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 CFSL 群が 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

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

Tested drug	Treatment group	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )													Statistical test
			$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	
CFSL	CFSL	22	4	3	1	2	3	2	2	2		1	1		1	P=0.819
	CAZ	26	3	4	5	1	1	5	4	2	1					
CAZ	CFSL	22			3	7	1	1	3		2	1	2	1	1	P=0.229
	CAZ	24*		2	6	4	1	2	2	2	2	3				

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

\*MICs of CAZ were not measured in 2 strains

Table 10. Clinical efficacy according to diagnosis

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%) <sup>a</sup>	Statistical test
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis	CFSL	25	2	21		2	92.0	NS (U: P=0.306) (F: P=1.000)
	CAZ	24	4	19		1	95.8	
Infected bronchiectasis	CFSL	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	CFSL	11	3	8			100	NS (U: P=0.743) (F: P=0.164)
	CAZ	8	3	3	1	1		
Old pulmonary tuberculosis with infection	CFSL	6	1	5				NS (U: P=0.626)
	CAZ	7	2	5				
Bronchial asthma with infection	CFSL	2		2				—
	CAZ	2	1	1				
Diffuse panbronchitis	CFSL	1		1				—
	CAZ	3	1	2				
Other chronic respiratory tract infections	CFSL	2	1	1				—
	CAZ	5	3	1		1		
Total	CFSL	72	12	53	4	3	90.3	NS (U: P=0.405) ( $\chi^2$ : P=0.866)
	CAZ	68	17	44	1	6	89.7	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

U: U-test, F: Fisher-test,  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -test, NS: not significant

Efficacy rate: excellent + good/no. of patients

<sup>a</sup> 90% confidence interval for the difference in efficacy rates: -9.2%~10.4%

95% confidence interval for the difference in efficacy rates: -10.8%~12.0%

## 1) 副作用

随伴症状解析対象例 157 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 81 例中 6 例 (7.4%)、CAZ 群では 76 例中 2 例 (2.6%) 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、止痢剤等の対症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 156 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 81 例中 9 例 (11.1%)、CAZ 群 75 例中 10 例 (13.3%) であり、両群間の発現頻度に有意差はみられなかった。その内訳は CFSL 群では GOT 上昇が 5 件と最も多く、次いで GPT 上昇 4 件、好酸球増多 3 件であった。CAZ 群では好酸球

Table 11. 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	4	2	2			—	
	CAZ	2	1	1				
<i>S. aureus</i> (MRSA)	CFSL	1				1	—	
	CAZ	0						
<i>S. pneumoniae</i>	CFSL	8	1	7			CFSL<CAZ* (U: P=0.025)	
	CAZ	7	5	2				
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	CFSL	3	1	2			—	
	CAZ	3	1	2				
<i>K. pneumoniae</i>	CFSL	2		2			—	
	CAZ	3	1	2				
<i>K. oxytoca</i>	CFSL	0					—	
	CAZ	2		2				
<i>P. aeruginosa</i>	CFSL	8		5	2	1	CFSL<CAZ* (U: P=0.045) NS (F: P=0.200)	
	CAZ	8	1	7				
<i>Pseudomonas</i> sp.	CFSL	1		1			—	
	CAZ	0						
<i>H. influenzae</i>	CFSL	7	1	6			NS (U: P=0.332)	
	CAZ	5	2	3				
<i>H. parainfluenzae</i>	CFSL	0					—	
	CAZ	1	1					
<i>H. parahaemolyticus</i>	CFSL	0					—	
	CAZ	1		1				
NF-GNB	CFSL	1				1	—	
	CAZ	0						
Subtotal	CFSL	35	5	25	3	2	85.7	CFSL<CAZ** (U: P=0.006) CFSL<CAZ* (F: P=0.055)
	CAZ	32	12	20	0	0	100	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

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

∴: P<0.10, ∴: P<0.05, ∴∴: P<0.01

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

増多が 5 件ともっとも多く、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 156 例における成績を Table 16 に示した。

「安全である」と評価された症例の割合は CFSL 群 85.2 % (69/81), CAZ 群 83.8 % (62/74) 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 CFSL 群 95.1 % (77/81), CAZ 群 95.9 % (71/74) 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 141 例における有用率 (有用以上)

は CFSL 群 84.9 % (62/73), CAZ 群で 86.8 % (59/68) であり, 両群間に有意差はみられなかった (Table 17)。

### III. 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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4,5,13)</sup>。

慢性気道感染症を対象とした, CFSL 1 回 0.5 g, 1.0 g, 2.0 g の 1 日 2 回投与でのオープン試験<sup>8)</sup>の結果では, いずれの投与群でも 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設定試験<sup>9)</sup>の結果と同じく 1 回 1.0 g, 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 CFSL の慢性気道感染症に対する

Table 12. Clinical efficacy with two causative organisms

Causative organisms	Drug	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical test
			excellent	good	fair	poor		
<i>S. aureus</i> +	CFSL	0						
<i>E. aerogenes</i>	CAZ	1		1			—	
<i>S. aureus</i> +	CFSL	1			1		—	
<i>H. parainfluenzae</i>	CAZ	0					—	
<i>S. aureus</i> +	CFSL	1	1				—	
<i>P. mirabilis</i>	CAZ	0					—	
<i>S. pneumoniae</i> +	CFSL	1		1			—	
<i>H. influenzae</i>	CAZ	1	1				—	
<i>P. aeruginosa</i> +	CFSL	0					—	
<i>Pseudomonas</i> sp.	CAZ	1				1	—	
<i>P. aeruginosa</i> +	CFSL	1	1				—	
<i>X. maltophilia</i>	CAZ	0					—	
Subtotal	CFSL	4	2	1	1	0		
	CAZ	3	1	1	0	1		
Total	CFSL	39	7	26	4	2	CFSL < CAZ* (U: P=0.023)	
	CAZ	35	13	21	0	1	NS (F: P=0.111)	
Unknown	CFSL	33	5	27	0	1	NS (U: P=0.144)	
	CAZ	33	4	23	1	5	NS (F: P=0.105)	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

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

\*P&lt;0.05

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ず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)<sup>14)</sup>, cefclidin (CFCL)<sup>15)</sup>, cefozopran (CZOP)<sup>16)</sup> を対照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 2.0 g (力価) とした。

今回の比較試験の総登録症例数として 167 例 (CFSL 群 83 例, CAZ 群 84 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したがって症例を検討し、解析対象例を決定した。その結果、臨床効果解析対象例は 140 例 (CFSL 群 72 例, CAZ 群 68 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 -7.8%~10.5%, -7.6%~11.0%, -8.5%~10.8% 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 90.3% (65/72), CAZ 群 89.7% (61/68) の有効率が得られ両群ともに 90% 前後の優れた成績であり、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 -9.2%~10.4% 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<sup>14)</sup>), 80.0% (CFCL 比較試験<sup>15)</sup>), 88.3% (CZOP 比較試験<sup>16)</sup>) 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 CFSL 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%<sup>14)</sup> および 83.3%<sup>16)</sup>, CFPM では 78.6%<sup>14)</sup>, CZOP では 62.5%<sup>16)</sup> であり CFSL 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 CFSL 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% 前後の高い有効率が得られていることより、CFSL 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。

Table 13. Bacteriological effect according to causative organism

Causative organism	Drug	No. of strains	Eradicated	Persistent	Eradication rate (%)	Statistical test
<i>S. aureus</i>	CFSL	6	6			—
	CAZ	3	3			—
<i>S. pneumoniae</i>	CFSL	9	9			—
	CAZ	8	8			—
Subtotal	CFSL	15	15	0	100	—
	CAZ	11	11	0	100	—
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	CFSL	3	3			—
	CAZ	3	3			—
<i>K. pneumoniae</i>	CFSL	2	2			—
	CAZ	3	3			—
<i>K. oxytoca</i>	CFSL	0				—
	CAZ	2	2			—
<i>E. aerogenes</i>	CFSL	0				—
	CAZ	1		1		—
<i>P. mirabilis</i>	CFSL	1	1			—
	CAZ	0				—
<i>P. aeruginosa</i>	CFSL	9	5	4		NS
	CAZ	8	7	1		(F: P = 0.294)
<i>Pseudomonas</i> sp.	CFSL	1	1			—
	CAZ	0				—
<i>X. maltophilia</i>	CFSL	1	1			—
	CAZ	0				—
<i>H. influenzae</i>	CFSL	8	8			—
	CAZ	6	6			—
<i>H. parainfluenzae</i>	CFSL	1	1			—
	CAZ	1	1			—
<i>H. parahaemolyticus</i>	CFSL	0				—
	CAZ	1	1			—
NF-GNB	CFSL	1		1		—
	CAZ	0				—
Subtotal	CFSL	27	22	5	81.5	NS
	CAZ	25	23	2	92.0	(F: P = 0.422)
Total	CFSL	42	37	5	88.1	NS
	CAZ	36	34	2	94.4	(F: P = 0.422)

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

F: Fisher-test, NS: not significant

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

起炎菌別消失率は全体で CFSL 群 88.1% (37/42), CAZ 群 94.4% (34/36) 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, CFSL 群 100% (15/15), CAZ 群 100% (11/11), グラム陰性菌では, CFSL 群 81.5% (22/27), CAZ 群 92.0% (23/25) でありともに高い除菌率が得られている。

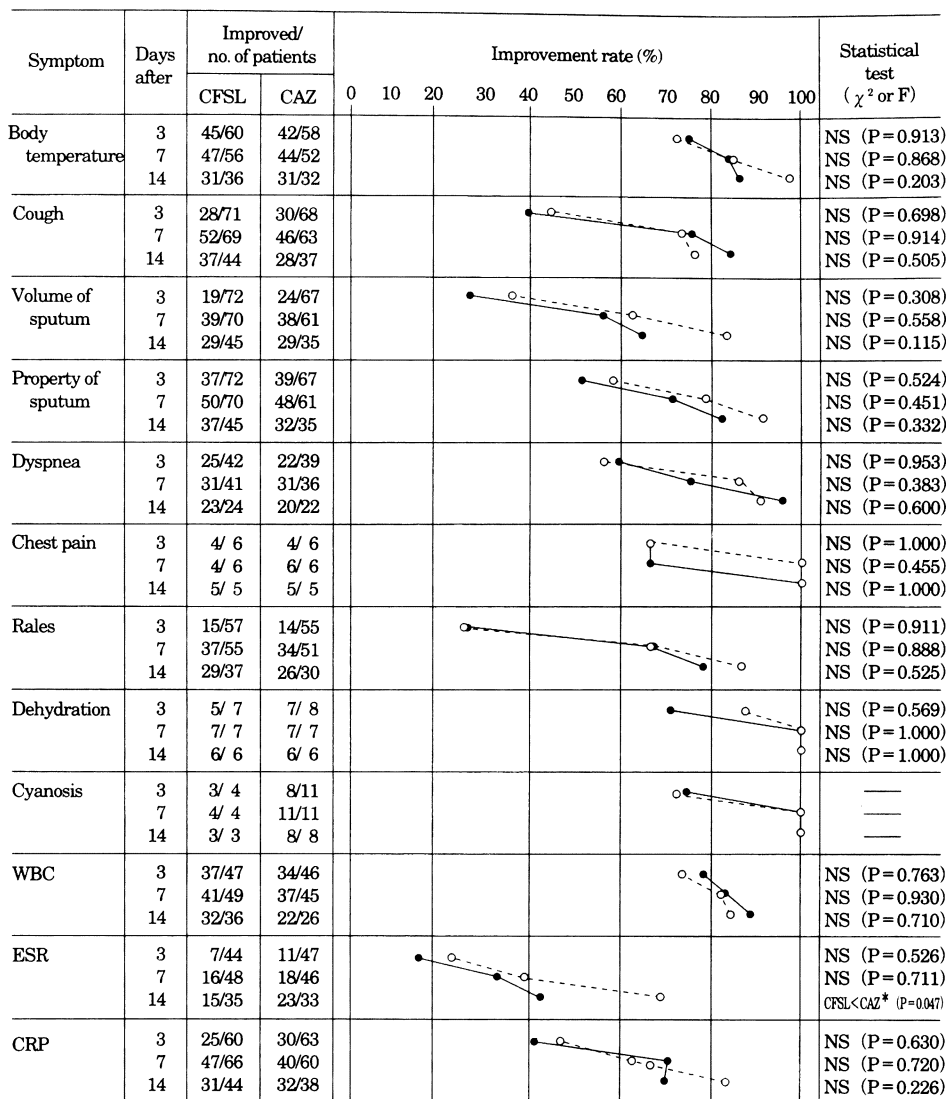
また菌種別にみると, *S. aureus* は CFSL 群に 6 株, CAZ 群に 3 株みられたが, 全株消失していた。*P. aeruginosa* は CFSL 群で 55.6% (5/9) と CAZ 群の 87.5% (7/8) に比べると低い消失率ではあったが, 他の比較試験での CAZ の消失率は 53.8~55.6%<sup>14-16)</sup>, CFPM で 50.0%<sup>14)</sup>, CFCL で 73.3%<sup>15)</sup>, CZOP で 60.0%<sup>16)</sup> であり, 本剤とほぼ同等の成績であった。したがって, *P.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

に対しても, CFSL は有用な薬剤であると考えられた。

副作用は CFSL 群 6 例 (7.4%), CAZ 群 2 例 (2.6%) 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。CFSL 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%<sup>14)</sup>, CFCL 4.5%<sup>15)</sup>, CZOP 6.6%<sup>16)</sup> 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 CFSL 群 11.1% (9/81), CAZ 群 13.3% (10/75) 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%<sup>14)</sup>, CFCL 23.5%<sup>15)</sup>, CZOP 27.7%<sup>16)</sup>) 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」



CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

 $\chi^2$ :  $\chi^2$ -test, F: Fisher-test

\*P&lt;0.05, NS: not significant

● — ● cefoselis

○ - - - ○ ceftazidime

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

Table 14. Adverse reactions

Item	Drug	CFSL	CAZ
No. of patients evaluated for adverse reactions		81	76
No. of patients with adverse reactions		6 (7.4%)	2 (2.6%)
Statistical test (F)		NS (P=0.278)	
	Severity <sup>a)</sup>	mild	moderate
	fever		2 <sup>b)</sup>
	eruption	2	
Adverse reaction	nausea		1
	vomiting	1 <sup>c)</sup>	
	diarrhea	1	
	peripheral coldness	1 <sup>c)</sup>	
	dyspnea	1 <sup>b)</sup>	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

F: Fisher-test, NS: not significant

<sup>a)</sup> no severe adverse reaction was observed, <sup>b,c)</sup> identical patients

Table 15. Abnormal laboratory findings

Item	Drug	CFSL	CAZ	Statistical test ( $\chi^2$ )
No. of patients evaluated for laboratory findings		81	75	NS
No. of patients with abnormal laboratory findings		9 (11.1%)	10 (13.3%)	(P=0.858)
WBC ↓ · Neutro. (Stab) ↑ · ALP ↑ · BUN ↑ Urine sedimentation (RBC) ↑		1		
Eo ↑		3	3	
Eo ↑ · Platelet ↑			1	
Eo ↑ · GOT ↑			1	
GOT ↑		1		
GOT ↑ · GPT ↑		3	3	
GOT ↑ · GPT ↑ · ALP ↑		1		
T-bilirubin ↑			1	
Urobilinogen positive			1	

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

 $\chi^2$ :  $\chi^2$ -test, NS: not significant

Table 16. Overall safety

Drug	No. of patients	Overall safety					Safety rate (%) <sup>b</sup>	Statistical test
		completely safe	essentially safe	problematic	not safe	unknown <sup>a</sup>		
CFSL	81	69	8	2	2	0	85.2	NS
CAZ	74	62	9	2	1	1	83.8	(U: P=0.842) ( $\chi^2$ : P=0.985)

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

U: U-test,  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -test, NS: not significant<sup>a</sup> excluded from the safety rate calculation Safety rate: safe/no. of patients<sup>b</sup> 95% confidence interval for the difference in safety rates: -11.3%~14.1%

Table 17. Usefulness

Drug	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%) <sup>a</sup>	Statistical test
		very useful	useful	slightly useful	not useful		
CFSL	73	11	51	7	4	84.9	NS
CAZ	68	14	45	3	6	86.8	(U: P=0.483) ( $\chi^2$ : P=0.944)

CFSL: cefoselis, CAZ: ceftazidime

U: U-test,  $\chi^2$ :  $\chi^2$ -test, NS: not significant

Usefulness rate = very useful + useful/no. of patients

<sup>a</sup> 95% confidence interval for the difference in usefulness rates: -14.8%~11.1%

以上)はCFSL群85.2% (69/81), CAZ群83.8% (62/74)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, 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, CFSL群83例およびCAZ群84例での有効率はCFSL群83.1% (69/83), CAZ群79.8% (67/84)であり, 同等性は検証できた。

以上の結果から, CFSL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。

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) 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, Foleno 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: 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
  - 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* 44: 509~526, 1996
  - 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 ceftiditin 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<sup>1)\*</sup>, Yoshihito Niki<sup>1)</sup>, Osamu Moriya<sup>1)</sup>, Masamitsu Nakajima<sup>1)</sup>, Kenjiro Kikuchi<sup>2)</sup>, Yoshinobu Osaki<sup>2)</sup>, Hitoshi Nakano<sup>2)</sup>, Jun-ichi Maruyama<sup>2)</sup>, Hideaki Omiya<sup>2)</sup>, Tetsuo Shimizu<sup>2)</sup>, Hirotaka Hashizume<sup>2)</sup>, Yuka Fujita<sup>2)</sup>, Yutaka Nishigaki<sup>2)</sup>, Tadakatsu Tsuji<sup>2)</sup>, Satoru Tanasawa<sup>2)</sup>, Satoshi Koyama<sup>2)</sup>, Akira Saito<sup>3)</sup>, Kazuo Takebe<sup>4)</sup>, Yuichi Hirai<sup>4)</sup>, Kazuki Konishi<sup>5)</sup>, Hiroshi Inoue<sup>5)</sup>, Kenichi Takeuchi<sup>5)</sup>, Masashi Tamura<sup>5)</sup>, Toshihiro Nukiwa<sup>6)</sup>, Akira Watanabe<sup>6)</sup>, Yushi Nakai<sup>6)</sup>, Yoshihiro Honda<sup>6)</sup>, Shigeo Takizawa<sup>6)</sup>, Kenji Yanagise<sup>6)</sup>, Mikae Nakamura<sup>6)</sup>, Shoko Tagami<sup>6)</sup>, Kohya Shiba<sup>7)</sup>, Osamu Sakai<sup>7)</sup>, Kazuhisa Okada<sup>7)</sup>, Kaoru Shimada<sup>8)</sup>, Yasuyuki Sano<sup>8)</sup>, Yasuo Arai<sup>8)</sup>, Hiroyuki Kobayashi<sup>9)</sup>, Susumu Sakayori<sup>9)</sup>, Hiroshi Miura<sup>9)</sup>, Kihachiro Shimizu<sup>10)</sup>, Yukio Suzuki<sup>10)</sup>, Fumio Matsumoto<sup>11)</sup>, Takeo Imai<sup>11)</sup>, Shigeki Odagiri<sup>12)</sup>, Kaneo Suzuki<sup>12)</sup>, Hiroshi Takahashi<sup>12)</sup>, Kenichi Takahashi<sup>12)</sup>, Yasuhiro Yoshiike<sup>12)</sup>, Takashi Ogura<sup>12)</sup>, Yoshihiro Hirai<sup>12)</sup>, Tadashi Akahori<sup>12)</sup>, Hidekazu Kitamura<sup>12)</sup>, Yuriko Ishimaru<sup>12)</sup>, Satoshi Inoue<sup>12)</sup>, Takao Okubo<sup>13)</sup>, Hirotada Ikeda<sup>13)</sup>, Hiroshi Matsumoto<sup>13)</sup>, Shoichiro Irimajiri<sup>14)</sup>, Yasuo Matsuoka<sup>14)</sup>, Yasuo Ozone<sup>14)</sup>, Masaaki Arakawa<sup>15)</sup>, Kohichi Wada<sup>15)</sup>, Shigeyuki Hoshino<sup>15)</sup>, Akira Iwashima<sup>15)</sup>, Fumihide Iwata<sup>15)</sup>, Hiroyuki Segi<sup>15)</sup>, Osamu Sekine<sup>16)</sup>, Yasutoshi Suzuki<sup>16)</sup>, Nobuki Aoki<sup>17)</sup>, Atsuro Honda<sup>18)</sup>, Toshihiko Hasizume<sup>18)</sup>, Atsuhiko Sato<sup>19)</sup>, Kingo Chida<sup>19)</sup>, Shiro Imokawa<sup>19)</sup>, Masatoshi Iwata<sup>19)</sup>, Rinko Kita<sup>19)</sup>, Masaaki Ida<sup>19)</sup>, Yutaka Nakano<sup>19)</sup>, Takayoshi Watanabe<sup>19)</sup>, Toshihiko Takeuchi<sup>20)</sup>, Yasuo Yamada<sup>20)</sup>, Atsushi Nakamura<sup>20)</sup>, Hidekazu Hanaki<sup>20)</sup>, Makoto Kawakami<sup>20)</sup>, Shinji Takeyama<sup>20)</sup>, Yuji Usami<sup>20)</sup>, Hideaki Kuroki<sup>20)</sup>, Tomoyuki Tashiro<sup>20)</sup>, Ryuji Nomura<sup>20)</sup>, Fumio Miki<sup>21)</sup>, Eiro Tsubura<sup>21)</sup>, Tomio Masuno<sup>22)</sup>, Masaru Nakagawa<sup>22)</sup>, Toshihiko Yamaguchi<sup>22)</sup>, Yoshihiro Takishita<sup>22)</sup>, Hiroyasu Bando<sup>22)</sup>, Yoshihiro Suzuki<sup>22)</sup>, Nobuhiro Narita<sup>23)</sup>, Keiichi Mikasa<sup>23)</sup>,



Masayoshi Sawaki<sup>23)</sup>, Toshiharu Matsushima<sup>24)</sup>, Makoto Kimura<sup>24)</sup>, Takao Sasaki<sup>25)</sup>,  
 Yuji Sugimoto<sup>25)</sup>, Ikuo Matsumoto<sup>25)</sup>, Tadashi Kamei<sup>26)</sup>, Yoshiro Sawae<sup>27)</sup>,  
 Kaoru Okada<sup>27)</sup>, Hiroyasu Misumi<sup>27)</sup>, Michio Fukuma<sup>27)</sup>, Tsuneo Ishibashi<sup>28)</sup>,  
 Masahiro Takamoto<sup>28)</sup>, Kotaro Oizumi<sup>29)</sup>, Yoichiro Ichikawa<sup>29)</sup>, Seiji Kinoshita<sup>29)</sup>,  
 Masao Kawahara<sup>29)</sup>, Hozumi Yamada<sup>30)</sup>, Yousuke Aoki<sup>30)</sup>, Kaimei Nakahara<sup>30)</sup>,  
 Michihiro Kawashima<sup>30)</sup>, Kohei Hara<sup>31)</sup>, Shigeru Kohno<sup>31)</sup>, Hironobu Koga<sup>31)</sup>,  
 Mitsuo Kaku<sup>31)</sup>, Kazunori Tomono<sup>31)</sup>, Yasumasa Dotsu<sup>31)</sup>, Koichi Watanabe<sup>31)</sup>,  
 Shirou Kusano<sup>31)</sup>, Rokushi Oka<sup>31)</sup>, Hidenori Sugiyama<sup>31)</sup>, Hideo Mashimoto<sup>31)</sup>,  
 Shigefumi Maesaki<sup>31)</sup>, Kazuo Sasayama<sup>31)</sup>, Keizo Matsumoto<sup>32)</sup>, Hiroshi Watanabe<sup>32)</sup>,  
 Hidefumi Ishikawa<sup>32)</sup>, Masakazu Takasugi<sup>32)</sup>, Seisaburo Onizuka<sup>32)</sup>, Moritoshi Akiyama<sup>32)</sup>,  
 Akemi Ohmori<sup>32)</sup>, Tsuyoshi Nagatake<sup>32)</sup>, Masaru Nasu<sup>33)</sup>, Tohru Yamazaki<sup>33)</sup>,  
 Youichiro Goto<sup>33)</sup>, Atsushi Saito<sup>34)</sup>, Hiroshi Fukuhara<sup>34)</sup>, Masao Tateyama<sup>34)</sup>,  
 and Keisuke Sunakawa<sup>35)</sup>

- <sup>1)</sup> Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School (\*Present Address: Kawasaki University of Medical Welfare, 288 Matsushima, Kurashiki City, Okayama, 701-01 Japan)
- <sup>2)</sup> The First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College and Affiliated Hospitals
- <sup>3)</sup> College of Medical Technology, Hokkaido University
- <sup>4)</sup> Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- <sup>5)</sup> Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University and Affiliated Hospitals
- <sup>6)</sup> Department of Internal Medicine, The Research Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospitals
- <sup>7)</sup> Second Department of Internal Medicine, The Jikei University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- <sup>8)</sup> Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo and Affiliated Hospital
- <sup>9)</sup> The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- <sup>10)</sup> Internal Medicine, Kitasato Institute Hospital, The Kitasato Institute
- <sup>11)</sup> Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- <sup>12)</sup> Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
- <sup>13)</sup> First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine
- <sup>14)</sup> Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- <sup>15)</sup> The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>16)</sup> Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- <sup>17)</sup> Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- <sup>18)</sup> Department of Respiratory Disease, Sizuoka Prefectural General Hospital
- <sup>19)</sup> The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>20)</sup> The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University and Affiliated Hospitals
- <sup>21)</sup> Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- <sup>22)</sup> Osaka Hospital Anti-tuberculosis Association Osaka Branch and Affiliated Hospitals
- <sup>23)</sup> Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- <sup>24)</sup> The Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
- <sup>25)</sup> Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University
- <sup>26)</sup> Department of Internal Medicine, Kagawa Prefectural Chuo Hospital
- <sup>27)</sup> The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University and Affiliated Hospital
- <sup>28)</sup> Department of Internal Medicine, National Sanatorium of Ohmuta Hospital

- <sup>29</sup>The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>30</sup>Department of Internal Medicine, Saga Medical School
- <sup>31</sup>The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>32</sup>Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospitals
- <sup>33</sup>The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
- <sup>34</sup>The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyu and Affiliated Hospitals
- <sup>35</sup>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 chronic respiratory tract infection 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. A total of 167 patients were enrolled in this study. Efficacy rates ("good" and better responses) were 90.3% (65/72) in the CFSL group and 89.7% (61/68) in the CAZ group.
2. Bacteriological effects (eradication rates) were 89.2% (33/37) in the CFSL group and 94.1% (32/34) in the CAZ group.
3. Adverse reactions occurred in 6 of the 81 patients in the CFSL group and in 2 of the 76 patients in the CAZ group. The incidence of abnormal laboratory findings was 11.1% (9/81) in the CFSL group and 13.3% (10/75) in the CAZ group.
4. Usefulness rates ("useful" and better responses) were 84.9% (62/73) in the CFSL group and 86.8% (59/68) 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.

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).