

【臨床試験】

下気道感染症に対する ceftazidime を対照とする cefozopran の市販後臨床試験

三木 文雄¹⁾・小林 宏行²⁾・杉原 徳彦²⁾・武田 博明²⁾・中里 義則²⁾・杉浦 宏詩²⁾
 酒寄 享²⁾・坂川英一郎²⁾・大崎 能伸³⁾・長内 忍³⁾・井手 宏³⁾・西垣 豊³⁾
 辻 忠克³⁾・松本 博之³⁾・山崎 泰宏³⁾・藤田 結花³⁾・中尾 祥子³⁾・高橋 政明³⁾
 豊嶋 恵理³⁾・山口 修二³⁾・志田 晃⁴⁾・小田島奈央⁴⁾・吉川 隆志⁵⁾・青木 健志⁵⁾
 小笹真理子⁵⁾・遅野井 健⁶⁾・朴 明俊⁶⁾・井上 洋西⁷⁾・櫻井 滋⁷⁾・伊藤 晴方⁷⁾
 毛利 孝⁷⁾・高橋 進⁷⁾・井上千恵子⁷⁾・樋口 清一⁷⁾・渡辺 彰⁸⁾・菊地 暢⁸⁾
 池田 英樹⁸⁾・中井 祐之⁹⁾・本田 芳宏⁹⁾・庄司 聡⁹⁾・新妻 一直¹⁰⁾・鈴木 康稔¹¹⁾
 青木 信樹¹²⁾・和田 光一¹³⁾・桑原 克弘¹³⁾・狩野 哲次¹⁴⁾・柴田 和彦¹⁴⁾・中田紘一郎¹⁵⁾
 成井 浩司¹⁵⁾・佐野 靖之¹⁶⁾・大友 守¹⁶⁾・鈴木 直仁¹⁶⁾・小山 優¹⁷⁾・柴 孝也¹⁸⁾
 岡田 和久¹⁸⁾・佐治 正勝¹⁸⁾・阿久津寿江¹⁸⁾・中森 祥隆¹⁹⁾・蝶名林直彦²⁰⁾・松岡 緑郎²¹⁾
 永井 英明²²⁾・鈴木 幸男²³⁾・竹下 啓²³⁾・嶋田甚五郎²⁴⁾・石田 一雄²⁴⁾・中川 武正²⁵⁾
 柴本 昌昭²⁵⁾・中村 俊夫²⁶⁾・駒瀬 裕子²⁶⁾・新井 基央²⁶⁾・島田 敏樹²⁷⁾・中澤 靖²⁷⁾
 小田切繁樹²⁸⁾・綿貫 祐司²⁸⁾・西平 隆一²⁸⁾・平居 義裕²⁸⁾・工藤 誠²⁸⁾・鈴木 周雄²⁸⁾
 吉池 保博²⁸⁾・池田 大忠²⁹⁾・鈴木 基好²⁹⁾・西川 正憲²⁹⁾・高橋 健一²⁹⁾・池原 邦彦²⁹⁾
 中村 雅夫³⁰⁾・冬木 俊春³⁰⁾・高木 重人³⁰⁾・柳瀬 賢次³¹⁾・土手 邦夫³¹⁾・山本 和英³²⁾
 山腰 雅宏³³⁾・山本 雅史³⁴⁾・伊藤 源士³⁴⁾・島 浩一郎³⁴⁾・渡邊 篤³⁵⁾・高橋 孝輔³⁵⁾
 澤 祥幸³⁶⁾・吉田 勉³⁶⁾・浅本 仁³⁷⁾・上田 良弘³⁸⁾・伊達 佳子³⁸⁾・東田 有智³⁹⁾
 原口 龍太³⁹⁾・長坂 行雄⁴⁰⁾・家田 泰浩⁴⁰⁾・保田 昇平⁴⁰⁾・加藤 元一⁴¹⁾・小牟田 清⁴²⁾
 谷尾 吉郎⁴³⁾・岡野 一弘⁴³⁾・竹中 雅彦⁴³⁾・榎野 富弥⁴⁴⁾・西井 一雅⁴⁴⁾・成田 亘啓⁴⁵⁾
 三笠 桂一⁴⁵⁾・古西 満⁴⁵⁾・前田 光一⁴⁵⁾・竹澤 祐一⁴⁶⁾・森 啓⁴⁶⁾・甲斐 吉郎⁴⁶⁾
 杉村 裕子⁴⁶⁾・種田 和清⁴⁷⁾・井上 哲郎⁴⁷⁾・加藤 晃史⁴⁷⁾・松島 敏春⁴⁸⁾・二木 芳人⁴⁸⁾
 吉田耕一郎⁴⁸⁾・沖本 二郎⁴⁹⁾・中村 淳一⁴⁹⁾・米山 浩英⁴⁹⁾・小橋 吉博⁴⁹⁾・城戸 優光⁵⁰⁾
 吉井 千春⁵⁰⁾・澤江 義郎⁵¹⁾・二宮 清⁵²⁾・田尾 義昭⁵²⁾・宮崎 正之⁵²⁾・高木 宏治⁵³⁾
 吉田 稔⁵⁴⁾・渡辺憲太郎⁵⁴⁾・大泉耕太郎⁵⁵⁾・渡邊 尚⁵⁵⁾・光武 良幸⁵⁵⁾・竹田 圭介⁵⁵⁾
 川口 信三⁵⁵⁾・光井 敬⁵⁵⁾・西本 光伸⁵⁵⁾・川原 正士⁵⁵⁾・古賀 英之⁵⁵⁾・中原 伸⁵⁵⁾
 高本 正祇⁵⁶⁾・原田 泰子⁵⁶⁾・北原 義也⁵⁶⁾・加治木 章⁵⁶⁾・永田 忍彦⁵⁶⁾・河野 茂⁵⁷⁾
 朝野 和典⁵⁷⁾・前崎 繁文⁵⁷⁾・柳原 克紀⁵⁷⁾・宮崎 義継⁵⁷⁾・泉川 欣一⁵⁷⁾・道津 安正⁵⁷⁾
 須山 尚史⁵⁷⁾・石野 徹⁵⁷⁾・川村 純生⁵⁷⁾・田中 光⁵⁷⁾・飯田 桂子⁵⁷⁾・荒木 潤⁵⁷⁾
 渡辺 正実⁵⁷⁾・永武 毅⁵⁸⁾・秋山盛登司⁵⁸⁾・高橋 淳⁵⁸⁾・隆杉 正和⁵⁸⁾・真崎 宏則⁵⁸⁾
 田中 宏史⁵⁸⁾・川上 健司⁵⁸⁾・宇都宮嘉明⁵⁸⁾・土橋 佳子⁵⁸⁾・星野 和彦⁵⁸⁾・麻生 憲史⁵⁸⁾
 池田 秀樹⁵⁸⁾・鬼塚正三郎⁵⁸⁾・小林 忍⁵⁸⁾・渡辺 浩⁵⁸⁾・那須 勝⁵⁹⁾・時松 一成⁵⁹⁾
 山崎 透⁵⁹⁾・河野 宏⁵⁹⁾・安藤 俊二⁵⁹⁾・玄同 淑子⁵⁹⁾・三重野龍彦⁵⁹⁾・甲原 芳範⁵⁹⁾
 斎藤 厚⁶⁰⁾・健山 正男⁶⁰⁾・大山 泰一⁶⁰⁾・故 副島 林造⁶¹⁾・中島 光好⁶²⁾

¹⁾多根病院内科*, ²⁾杏林大学医学部第一内科および関連施設

³⁾旭川医科大学第一内科および関連施設

⁴⁾独立行政法人 国立病院機構函館病院呼吸器科

⁵⁾帯広厚生病院第一内科, ⁶⁾水戸協同病院内科

⁷⁾岩手医科大学第三内科および関連施設

⁸⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野および関連施設

⁹⁾仙台厚生病院内科, ¹⁰⁾福島県立会津総合病院呼吸器内科

¹¹⁾水原郷病院内科, ¹²⁾信楽園病院内科

¹³⁾独立行政法人 国立病院機構西新潟中央病院呼吸器科

- ¹⁴ 厚生連高岡病院内科, ¹⁵ 虎の門病院呼吸器科
¹⁶ 同愛記念病院内科, ¹⁷ 東京共済病院内科
¹⁸ 東京慈恵会医科大学内科第二および関連施設, ¹⁹ 三宿病院呼吸器内科
²⁰ 聖路加国際病院内科, ²¹ 公立昭和病院呼吸器科
²² 独立行政法人 国立病院機構東京病院呼吸器科, ²³ 北里研究所病院呼吸器内科
²⁴ 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター
²⁵ 聖マリアンナ医科大学東横病院内科
²⁶ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科
²⁷ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科
²⁸ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
²⁹ 横浜市立大学医学部第一内科, ³⁰ 関東労災病院呼吸器内科
³¹ 聖隷三方原病院呼吸器内科, ³² 共立湖西総合病院呼吸器科
³³ 名古屋市立東市民病院第四内科, ³⁴ 名古屋掖済会病院呼吸器科
³⁵ 愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院呼吸器科, ³⁶ 岐阜市民病院呼吸器科
³⁷ 独立行政法人 国立病院機構京都医療センター呼吸器科
³⁸ 関西医科大学洛西ニュータウン病院内科
³⁹ 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科
⁴⁰ 近畿大学医学部堺病院呼吸器科, ⁴¹ 市立貝塚病院内科
⁴² 大阪警察病院呼吸器科, ⁴³ 大阪府立急性期・総合医療センター内科
⁴⁴ 結核予防会大阪病院内科, ⁴⁵ 奈良県立医科大学第二内科
⁴⁶ 奈良県立奈良病院内科, ⁴⁷ 天理よろづ相談所病院呼吸器内科
⁴⁸ 川崎医科大学呼吸器内科, ⁴⁹ 川崎医科大学附属川崎病院内科
⁵⁰ 産業医科大学呼吸器科, ⁵¹ 九州大学医学部第一内科
⁵² 独立行政法人 国立病院機構福岡東医療センター呼吸器科
⁵³ 早良病院内科・愛風会さく病院内科, ⁵⁴ 福岡大学医学部第二内科
⁵⁵ 久留米大学医学部第一内科および関連施設
⁵⁶ 独立行政法人 国立病院機構大牟田病院内科
⁵⁷ 長崎大学医学部第二内科および関連施設
⁵⁸ 長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設
⁵⁹ 大分大学医学部第二内科および関連施設
⁶⁰ 琉球大学医学部第一内科および関連施設
⁶¹ 川崎医療福祉大学医療福祉学科, ⁶² 浜松 CPT 研究所

(平成 17 年 6 月 30 日受付・平成 17 年 8 月 19 日受理)

注射用セフェム系抗菌薬 cefozopran (CZOP) の下気道感染症に対する早期治療効果を評価するため、ceftazidime (CAZ) を対照薬とした比較試験を市販後臨床試験として実施した。CZOP と CAZ はともに 1 回 1 g (力価), 1 日 2 回点滴静注により 7 日間投与し、以下の結果を得た。

1. 総登録症例 412 例中最大の解析対象集団 376 例の臨床効果は、判定不能 3 例を除くと CZOP 群 92.0% (173/188), CAZ 群 91.4% (169/185) の有効率で、両側 90%, 95% 信頼区間ともに非劣性であることが検証された。細菌性肺炎と慢性気道感染症に層別した有効率は、それぞれ CZOP 群 90.9% (120/132), 94.6% (53/56), CAZ 群 93.3% (126/135), 86.0% (43/50) で、両側 90%, 95% 信頼区間ともに非劣性であることが検証された。

2. 原因菌が判明し、その消長を追跡し得た 210 例での細菌学的効果は、CZOP 群 89.5% (94/105), CAZ 群 90.5% (95/105) の菌消失率 (菌消失 + 菌交代) で、両群間に有意な差はみられなかった。個々の菌別の菌消失率は、CZOP 群 91.1% (113/124), CAZ 群 90.8% (108/119) で両群間に有意な差はみられなかったが、最も高頻度に分離された *Streptococcus pneumoniae* の消失率は CZOP 群 100% (42/42), CAZ 群 89.5% (34/38) で、CZOP 群が CAZ 群に比し有意に優れ ($p = 0.047$)、投与 5 日後においても CZOP

群が CAZ 群に比し有意に高い菌消失率を示した ($p=0.049$)。

3. 投薬終了時に, CZOP 群では 52.4% (99/189), CAZ 群では 50.3% (94/187) の症例において治療目的が達成され, 抗菌薬の追加投与は不必要であった。治療目的達成度に関して両薬剤間に有意な差は認められなかった。

4. 随伴症状の発現率は CZOP 群 3.9% (8/206), CAZ 群 5.0% (10/202) で両薬剤間に有意な差はなかった。臨床検査値異常変動として, CAZ 群に好酸球増多が CZOP 群より多数認められたが, 臨床検査値異常出現率としては, CZOP 群 31.6% (65/206), CAZ 群 32.2% (65/202) で, 両群間に有意な差は認められなかった。

以上の成績から, CZOP は臨床効果において CAZ と比較して非劣性であることが検証された。また *S. pneumoniae* による下気道感染症に対する CZOP の早期治療効果が確認された。

Key words: ceftazidime, ceftazidime, lower respiratory tract infection, therapeutic effect, post-marketing clinical study

Cefozopran (CZOP) は武田薬品工業株式会社より Firstcin® という商品名で 1995 年 8 月より市販されている注射用セフェム系抗菌薬である。

CZOP は, 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スペクトラムと強い抗菌力を有し, 各種細菌感染症に対して有用性の高い薬剤である。

CZOP の第 III 相比較試験は, 複雑性尿路感染症, 細菌性肺炎・肺化膿症および慢性気道感染症を対象とし, ceftazidime (CAZ) を対照薬として実施された。その結果, 複雑性尿路感染症および慢性気道感染症では臨床効果において CAZ と同等であることが検証できた^{1,2)}が, 細菌性肺炎・肺化膿症では同等性が検証できなかった³⁾。また, CZOP は複雑性尿路感染症を対象とした用量設定試験⁴⁾および第 III 相比較試験¹⁾において早期除菌効果が明らかになり, 早期治療効果を期待したが, 呼吸器感染症を対象とした第 III 相比較試験^{2,3)}では早期治療効果を明確にすることができなかった。

そこで今回, 下気道感染症(細菌性肺炎, 慢性気道感染症)を対象疾患として, CZOP の治療開始早期における原因菌消失速度と臨床効果を検討する目的で, CAZ を対照薬とした比較試験を市販後臨床試験として再度実施し, CZOP の早期治療効果について評価を行ったので, その成績を報告する。

なお, 本試験は旧医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (Good Clinical Practice: GCP) および医薬品の市販後調査の基準に関する省令 (Good Post-Marketing Surveillance Practice: GPMS) に準拠して実施したが, 新 GCP 施行により実施計画書記載事項の一部を新 GCP に準拠して実施した。

I. 試験方法

1. 対照薬の選定および投与量の設定

呼吸器感染症を対象とした第 III 相比較試験で明確にしなかった本薬剤の早期治療効果は, 細菌学的検査をはじめとする投与後早期の観察を詳細に実施することにより評価し得るものと考え, 対照薬および投与量は第 III 相比較試験と同一にすることとし, 対照薬を ceftazidime (CAZ), 投与量を 1 日 2 g (力価) に設定した。

2. 試験参加施設と対象疾患・対象患者

本試験は, 1996 年 4 月から 2002 年 3 月までの間に全国 97 施設を受診した CZOP および CAZ の適応菌種を原因菌とする細菌性肺炎, 慢性呼吸器疾患の二次感染等の中等症以上の下気道感染症患者で, 次の 4 項目をすべて満たし細菌感染症の存在が明確である 20 歳以上の入院患者を対象として実施した。

- ①発熱 (37 以上)
- ②膿性痰喀出 (P: 膿性および PM: 粘膿性)
- ③白血球数増多 (8,000/mm³ 以上)
- ④CRP の異常 (1.0 mg/dL 以上)

なお, CZOP および CAZ に共通の適応菌種はブドウ球菌属, レンサ球菌属(腸球菌を除く), ペプトストレプトコッカス属, 大腸菌, シトロバクター属, クレブシエラ属, エンテロバクター属, セラチア属, プロテウス属, シュードモナス属, インフルエンザ菌, アシネトバクター属, バクテロイデス属である。

ただし, 次のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外することとした。

- ①広範囲に進展した慢性呼吸器疾患, 悪性腫瘍, 中枢神経系疾患など, 効果および安全性の判定に影響を及ぼす重篤な基礎疾患・合併症を有する症例
- ②呼吸不全による PaCO₂ 上昇が認められるなど, 症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる症例
- ③高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか, または有することが予測される症例
- ④重篤な肝または腎機能障害を有する症例
- ⑤他の抗菌薬が投与されず既に症状の改善しつつある症例
- ⑥同一エピソードに対し直前にファーストシン®またはモダシン®が投与されている症例
- ⑦CZOP または CAZ 皮内反応が陽性の症例
- ⑧β ラクタム系抗菌薬にアレルギーの既往があった症例
- ⑨妊婦, 授乳婦または妊娠している可能性のある症例

- ⑩かつて本試験にエントリーされ投薬を受けた症例
 ⑪その他、試験担当医師が本試験の対象として不適当と判断した症例

3. 患者の同意

本試験の実施に際しては、あらかじめ患者に試験の内容等 GCP に定められた項目について、説明文書に基づいて説明し、自由意思による試験参加の同意を得たうえ、その取得日および取得方法を症例記録用紙に記載した。

4. 試験薬および薬剤の割り付け

試験薬は下記の 2 群とした。

CZOP 群：CZOP 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]

CZOP と CAZ の両薬剤は、製剤の形態、溶解性など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、半透明黄色シュリンクを施した同一バイアルを使用して外観上の識別を可能な限り不能とし、比較試験の適格性を期した。

両薬剤とも 1 症例分の薬剤 (7 日分の 14 バイアル) を 1 箱に収めた。包装は同一資材を使用し、両群の薬剤箱は外観上識別不能とした。

なお、本試験に使用した CZOP は武田薬品工業株式会社より、また CAZ は日本グラクソ株式会社 (現グラクソ・スミスクライン株式会社) より提供を受けた。

試験薬はコントローラーが、4 症例分を 1 組とし無作為に割り付け、薬剤包装箱の表示は「SCE・CAZ (下気道・比較試験用) 組 番」とし、一連番号を付して各医療機関に配布した。各医療機関においては、患者の受診順に薬剤箱に記載された薬剤番号の若い試験薬より投与することとした。

コントローラーは試験薬の無作為割り付け、外観上の識別不能性の保証、key cord の密封・保管、解析対象例の決定、key cord の開封と開封後のデータの不変性およびデータ解析処理の公平性などに対する保証ならびに解析にあたった。

なお、薬剤割り付け後にコントローラーが任意に抜き取った試験薬について、割り付け時および有効期限満前に含量試験を京都薬科大学微生物学教室 (西野武志教授) に依頼した。その結果、両薬剤とも規格に適合していることが確認された。

5. 投与方法

試験薬の投与開始前に両薬剤の皮内反応試験を必ず実施し、いずれの薬剤についても陰性であることを確認した。

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、5 mL の点滴液 (生理食塩液、電解質液または糖液) で溶解した。この溶解液を 100 ~ 200 mL の点滴液に混入し、朝・夕 2 回 8 時間間隔で 30 ~ 60 分程度かけ

て点滴静注した。

6. 投与期間

本試験では CZOP の特徴と考えられる早期治療効果を評価することを目的としたことから、試験薬投与は 7 日間 (14 バイアル投与) とした。ただし、下記項目のいずれかに該当する場合は、試験担当医師の判断で投与を中止・終了することとした。

- ①治療目的を達成した場合 (終了)
- ②対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
- ③随伴症状、臨床検査値異常発現のため投与継続が困難な場合
- ④症状・所見の改善が認められず、投与の継続が不適当と判断された場合

⑤本人または家族から中止の申し入れがあった場合

⑥その他、試験担当医師が中止の必要を認めた場合

ただし、投与を中止した場合は中止時点で投与終了時 (7 日後) に実施すべき観察および検査ならびに判定を実施し、その結果を症例記録用紙に記載することとした。その際、中止理由や中止後に他の薬剤に変更した場合はその結果などもあわせて記録することとした。なお、無効の判定は試験薬を少なくとも 3 日間 (6 バイアル) 以上投与した後に行うこととした。

7. 併用薬剤

本試験実施中は他の抗菌薬、ヒト免疫グロブリン製剤、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)、副腎皮質ステロイド薬 (経口および注射による使用) の併用を禁止した。抗菌薬についてはマクロライドの少量の併用も禁止した。ただし、streptomycin (SM)、kanamycin (KM)、rifampicin (RFP)、enviomycin (EVM)、capreomycin (CPRM) および cycloserine (CS) 以外の抗結核薬は併用してもよいこととした。

非ステロイド性抗炎症薬、鎮咳薬、消炎酵素薬、解熱鎮痛薬、利尿薬は、原則として試験薬投与開始後新たに併用しないこととした。

去痰薬、気管支拡張薬、消炎効果をもない喀痰融解薬は併用を認めた。基礎疾患および合併症に対する治療薬など使用した場合または何らかの処置をした場合は、その理由とともに薬剤名、用法・用量、処置内容等を必ず症例記録用紙に記載することとした。なお、これらの処置等は患者の利益性を目的とした場合にのみ行うこととした。

試験薬の投与中止または終了後に抗菌薬を投与した場合は、抗菌薬剤名と選択理由、投与量、投与方法、投与期間、効果を症例記録用紙に記載することとした。

8. 観察項目

下記の観察項目について、観察および検査が所定の日実施できない場合は、投与開始前は前々日もしくは前日に、それ以降は前日または翌日に実施することとした。

Table 1. laboratory test schedule

Test	Before entry	Time of testing after entry (Day of treatment)		
		3	5	7
Chest radiography				
Bacterial examination				
Arterial blood gases				
Hematology				
Mycoplasma antibody (CF or IHA)				
Chlamydia antibody				
Cold hemagglutination				
ESR (1h)				
CRP				
Blood chemistry				
Serum electrolytes				
Urinalysis				
Coombs 'test (direct, indirect)				

: required : required for pneumoniae
: done where possible

1) 自覚症状

自覚症状は原則として毎日観察し、下記の基準に従って記録した。

体温：1日4回(最低2回)測定，実測値を記録

咳嗽：2+(睡眠が障害される程度)，+(あり)，-(なし)の3段階

喀痰量：原則としてmLで記録するが，やむを得ない場合は次の基準に従う。

4+(100 mL以上/日)，3+(50 mL以上100 mL未満/日)，2+(10 mL以上50 mL未満/日)，+(10 mL未満/日)，-(なし)の5段階

喀痰性状：P(膿性)，PM(粘膿性)，M(粘性)の3段階

呼吸困難：2+(起坐呼吸の程度)，+(あり)，-(な

し)の3段階

胸痛：+(あり)，-(なし)の2段階

胸部ラ音：2+，+，-(担当医師の主観により判定)

の3段階

脱水症状：+(あり)，-(なし)の2段階

チアノーゼ：+(あり)，-(なし)の2段階

その他の症状については具体的に記録することとした。

2) 胸部X線写真

試験薬投与開始前，投与7日後(または投与中止時)には必ず撮影し，肺炎の場合は3日後にも撮影した。得られた胸部X線所見を症例記録用紙にスケッチした。

3) 臨床検査

検査項目と検査実施時期をTable 1に示した。

試験薬の投与により臨床検査値に有意な異常変動が認められた場合には、可能な限り追跡調査を実施した。異常変動の判定は、日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告「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⁵⁾」に従った。

4) 細菌学的検査

試験薬投与開始前に、喀痰より原因菌の検索を行ったが、この場合、喀痰細菌検査の反復、塗抹標本所見を参考にするなどにより原因菌の検索に最大限の努力を払った。なお、原因菌と推定するのは、試験薬投与開始前48時間以内（他の抗菌薬が投与されていない場合）に採取された検査材料から分離された菌のみとした。

菌検索は、投与開始前、投与開始3日後、5日後、7日後または投与終了時に実施し、投与を中止した場合には中止時にも必ず実施することとした。なお、各施設において原因菌の検索、感受性試験（日本化学療法学会標準法によるMIC測定）が実施できない場合は、三菱化学ピーシーエルに検査材料（喀痰）・分離菌を送付して集中検査を実施した。

5) 随伴症状

試験薬投与開始後に随伴症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、消失日、処置およびその内容、経過などについての詳細を症例記録用紙に記録するとともに追跡調査を行い、投与試験薬との因果関係についても検討した。

9. 判定項目および基準

1) 試験担当医師による判定

試験担当医師は試験薬投与開始前、投与開始7日後または投与終了時、投与を中止した場合は中止時点で、下記の項目について、各医療機関の試験実施責任医師等を含む複数の医師と十分協議のうえ判定を行った。

(1) 投与開始時の重症度

本試験開始前の重症度を軽症、中等症、重症の3段階に判定した。

(2) 臨床効果

自覚症状、体温、胸部X線写真およびその他の検査所見の推移をもとに、有効、無効あるいは判定不能と判定した。

(3) 治療目的達成度

試験薬の投与終了・中止時における治療目的達成度を以下の分類で判定した。

- ①感染症の治療目的を達成し、抗菌薬の投与を必要としなかった。
- ②症状の有意な改善がみられたが、なお抗菌薬の投与を必要とした。
- ③症状の有意な改善がみられず、他の抗菌薬に変更した（7日間投与）。
- ④症状不変・悪化のため他の抗菌薬に変更した（中途変更）。

⑤副作用などのため投与を中止した（他の抗菌薬に変更した場合も含む）。

⑥その他

(4) 細菌学的効果

原因菌の消長、新たな菌の出現の有無を基にし、消失、減少または一部消失、菌交代、不変の4段階または不明と判定した。

なお、喀痰が消失した場合は菌消失とみなすこととした。

(5) 有害事象（随伴症状・臨床検査値異常変動）

随伴症状や臨床検査値の異常変動が認められた場合には、患者の状態、既往歴、併用薬剤、投薬との時間的關係などを勘案し、試験薬との因果関係を次の分類で判定した。

- ①明らかに関係あり：同類の薬剤による同種の随伴症状・臨床検査値異常変動の既往がある場合。再投与して同様の所見を認める場合。
- ②多分関係あり：投与中止で回復した場合または試験薬以外の要因がほぼ除外される場合。
- ③関係あるかもしれない：他にも随伴症状・臨床検査値の異常変動の原因が推定されるが、試験薬による可能性も除外できない場合。
- ④関係不明：因果関係を考える材料が不足の場合。
- ⑤関係ないらしい：試験薬との関係を完全に否定できないが、その関係が考えにくい場合。
- ⑥関係なし：他に明らかな原因が考えられ、まったく試験薬との関係がないと考えられる場合。

なお、「⑤関係ないらしい」および「⑥関係なし」と判定した場合は、その判定根拠を記入し、①～④と判定された項目を副作用または臨床検査値異常として集計した。

(6) 安全性

随伴症状および臨床検査値の推移を基に、以下の分類で判定した。

- ①安全である。
- ②ほぼ安全である：因果関係が①～④と判定された軽度の随伴症状や臨床検査値異常が認められた場合。
- ③やや問題がある：因果関係が①～④と判定された中等度の随伴症状や臨床検査値異常が認められた場合。
- ④問題がある：因果関係が①～④と判定された高度の随伴症状や臨床検査値異常が認められた場合。
- ⑤不明

2) 症例検討委員会による検討

試験担当医師より提出された症例記録記載事項をもとに、症例の採否、疾患の分類、重症度、臨床効果、症状・所見の経時的改善度、細菌学的効果、安全性の判定などについて検討し、問題点について試験担当医師と協議した。

10. 不完全症例の分類と取り扱い

不完全症例は、試験終了後 key cord の開封前に試験総括医師が症例検討委員会およびコントローラーと協議し、臨床試験の統計解析に関するガイドラインを参考に、下記の下記の分類に従って区分した。

- ①不適格：選択基準に合致しないもの。除外基準に抵触するもの。
- ②治療違反：用法・用量違反，併用薬の規則違反，その他の試験実施計画書規則違反など。
- ③中止：症状の増悪，副作用の出現，重篤な偶発症の発症などの理由により試験担当医師が医学的判断で投与を中止。
- ④脱落：本人または代理人からの中止の申し入れ，患者の転院など治療と直接関係のない理由による打ち切り。

11. Key cord の開封およびデータの解析

症例検討委員会における検討終了後，症例検討委員会とコントローラーにより症例の取り扱いについて協議して解析対象例を決定，各症例のデータの固定後，コントローラーにより key cord が開封された。

評価項目は以下のとおりとした。

1) 主要評価項目

- ①原因菌検出例における細菌学的効果
- ②不適格例を除く全例での臨床効果

2) 副次的評価項目

- ①治療目的達成度
- ②特に，グラム陽性菌検出例における細菌学的効果
- ③疾患別臨床効果および原因菌別臨床効果
- ④原因菌に対する MIC

解析は，データの性質に応じて Wilcoxon の 1 標本検定，2 標本検定，分割 χ^2 検定，Fisher の直接確率計算法などを用いた。検定に際しては，確率値 (p 値) を算出し，有意水準は背景因子の不均衡の検討の際には両側 20%，非劣性の検定では片側 5%，その他は両側 5% とし，臨床効果については有効率の群間差の両側 90% の信頼区間を算出した。また，本試験開始後に施行された統計ガイドラインにおいて，非劣性の検証時の群間差の両側信頼区間の信頼係数として 95% を用いることが示されていることから，信頼係数として 95% の信頼区間も算出した。

なお，データの解析はコントローラーの指導のもとに武田薬品工業株式会社統計解析部統計グループで行った。

II. 結 果

1. 総症例および解析対象例

試験に組み入れられた総症例数は 412 例で，その内訳は CZOP 群 208 例，CAZ 群 204 例であった。このうち症例検討委員会において解析対象としての適否を検討し，以下の基準に該当する症例を不適格例として解析対象よ

り除外し，患者背景因子と有効性に関しては最大の解析対象集団 (Full analysis set: FAS) と試験実施計画書に適合した対象集団 (Per protocol set: PPS) について解析を実施し，安全性に関しては安全性データの解析対象集団について解析を行うこととした。

FAS での除外症例は

- ①GCP 違反症例
- ②エントリーされ薬剤包装箱を開封したが，試験薬の投与がされなかった症例
- ③対象外疾患
- ④選択基準 4 項目すべてを満たさない症例。ただし，本基準は中等症を定義する目安として定められたものであるため，4 項目すべてを満たさなくても主治医が中等症以上と判断できる症例は採用した。
- ⑤ウイルス，マイコプラズマ，クラミジア，真菌感染症
- ⑥同一エピソードに対し，直前に CZOP または CAZ が投与された症例
- ⑦かつて本試験にエントリーされ投薬を受けた症例
- ⑧随伴症状の原因究明のために薬剤リンパ球刺激試験 (Drug Lymphocyte Stimulation Test: DLST) を施行し，薬剤が特定された症例

とした。

PPS での除外症例は

- ①GCP 違反症例
- ②エントリーされ薬剤包装箱を開封したが，試験薬の投与がされなかった症例
- ③対象外疾患
- ④CZOP もしくは CAZ に非適応菌種であることが判明した症例
- ⑤選択基準 4 項目を満たさない症例
- ⑥原因菌のディスク感受性が耐性の症例
- ⑦ウイルス，マイコプラズマ，クラミジア，真菌感染症
- ⑧随伴症状の原因究明のために DLST を施行し，薬剤が特定された症例
- ⑨実施計画書に記載された除外基準に抵触する症例
- ⑩試験薬の投与量・投与方法に関する違反症例
- ⑪併用薬等に関する違反症例
- ⑫主要評価項目に関連する検査・観察の実施に関する違反症例
- ⑬試験薬投与期間が 3 日未満 (6 バイアル未満) の症例

とした。

安全性データの解析対象集団での除外症例は

- ①GCP 違反症例
- ②エントリーされ薬剤包装箱を開封したが，試験薬の投与がされなかった症例
- ③随伴症状の原因究明のために DLST を施行し，薬剤が特定された症例

Table 2. Disposition of patients

Total no. of patients		No. of patients evaluated		No. of patients excluded		Statistical test (Fisher)
		CZOP	CAZ	CZOP	CAZ	
CZOP 208 CAZ 204 Total 412	FAS	189	187	19	17	p = 0.862
		Total 376		Total 36		
	PPS	162	164	46	40	
	Total 326		Total 86			
Safety	206	202	2	2	p = 1.000	
	Total 408		Total 4			

FAS: Full Analysis Set

PPS: Per Protocol Set

Table 3. Reasons for exclusion from evaluation

Reason	Drug	Evaluation		PPS		Safety	
		CZOP	CAZ	CZOP	CAZ	CZOP	CAZ
Loss of chart		2	0	2	0	2	0
No administration after entry		0	1	0	1	0	1
Enforcement of DLST		0	1 ^{*1}	0	1 ^{*1}	0	1 ^{*1}
Ineligible disease		9 ^{*2}	8	9 ^{*2}	8	0	0
Violation of severity		1	1	1	1	0	0
Serious underlying disease or complication		2	1	2	1	0	0
Received Fastcin [®] or Modacin [®] immediately before the study		1	0	1	0	0	0
Duration of medication too short		4	3	4	3	0	0
Lag in conditions and findings		0	2	0	2	0	0
Unsatisfactory inclusion criteria		0	0	6 ^{*3}	4 ^{*4}	0	0
Nonindicated bacterial strains		0	0	20	13	0	0
Concomitant therapy with antibiotics		0	0	0	1	0	0
Concomitant therapy with adrenocortical steroid		0	0	1	5	0	0
Total		19	17	46	40	2	2

^{*1} ineligible disease and duration of medication too short^{*2} Nonindicated bacterial strains, unsatisfactory inclusion criteria and concomitant therapy with antibiotics^{*3} improvement due to prior therapy^{*4} Nonindicated bacterial strains

DLST: Drug-induced lymphocyte stimulation test

とした。

以上の結果、各集団において解析対象として採用された症例数は、Table 2 に示したように、FAS では 376 例 (CZOP 群 189 例、CAZ 群 187 例)、PPS では 326 例 (CZOP 群 162 例、CAZ 群 164 例)、安全性では 408 例 (CZOP 群 206 例、CAZ 群 202 例) となったが、解析対象に採用した症例と非採用症例の比に関して、両群に有意な差は認められなかった。Table 3 に各解析対象集団から除外した理由を一括して示した。

なお、上記 412 例以外に皮内反応試験を実施したが、試験薬が投与されなかった症例が 8 例存在した。その内訳は、皮内反応陽性例 4 例、皮内反応は陰性であったが、

腎機能障害の存在が判明した 1 例、感染症診断基準 4 項目を満たさなかった 1 例、再観察により呼吸困難が高度で prednisolone の併用が行われた 1 例、本試験への参加が 2 回目と判明した症例 1 例である。

2. 背景因子

FAS 376 例の背景因子について比較した。なお、PPS における背景因子についても、以下に示す FAS での成績と大きな差異はみられなかった。

1) 診断名、投与開始時の重症度、年齢、体重、基礎疾患・合併症の重症度、直前の化学療法の有無、両抗菌薬の適応菌種との合致性、感染形態、CRP、最高体温、白血球数、赤沈 1 時間値、喀痰量、喀痰性状

Table 4. Patients profiles

Parameter	Treatment group	CZOP	CAZ	Statistical test
	No. of patients	189	187	
Diagnosis	bacterial pneumonia	132	137	p = 0.462 (χ^2)
	chronic respiratory tract infection	57	50	
	chronic bronchitis (acute exacerbation)	13	10	
	infected bronchiectasis	12	10	
	old pulmonary tuberculosis with secondary infection	7	6	
	pulmonary emphysema with infection	9	8	
	diffuse panbronchiolitis (DPB)	4	3	
	others	12	13	
Severity	moderate	184	180	p = 0.545 (χ^2)
	severe	5	7	
Age (years)	20-29	13	5	p = 0.122 (χ^2) p = 0.620 (Wilcoxon)
	30-39	8	11	
	40-49	10	9	
	50-59	27	17	
	60-69	31	48	
	70-79	61	60	
	80-101	39	37	
Body weight (kg)	25.0-39.9	24	21	p = 0.960 (χ^2) p = 0.774 (Wilcoxon)
	40.0-49.9	58	55	
	50.0-59.9	55	59	
	60.0-69.9	27	27	
	70.0-90.0	9	7	
unknown	16	18		
Severity of underlying disease or complication	absent	36	34	p = 0.388 (χ^2) p = 0.303 (Wilcoxon)
	mild	63	78	
	moderate	86	72	
	severe	4	3	
Pretreatment with chemotherapy	absent	129	129	p = 0.615 (χ^2)
	present	48	54	
	unknown	12	4	
Indicated bacterial strains	present	106	110	p = 0.591 (χ^2)
	absent	83	77	
Infectious form	monomicrobial infection	90	96	p = 0.763 (χ^2)
	polymicrobial infection	16	14	
	unknown	83	77	
Body temperature (°C)	35.8-36.9	7	7	p = 0.264 (χ^2) p = 0.078 (Wilcoxon)
	37.0-37.9	87	93	
	38.0-38.9	68	63	
	39.0-41.2	27	18	
Volume of sputum	(-)	1	1	p = 0.822 (χ^2) p = 0.627 (Wilcoxon)
	< 10mL/day (+)	76	73	
	> 10, < 50mL/day (2 +)	86	80	
	> 50, < 100mL/day (3 +)	17	24	
	100mL/day (4 +)	7	6	
	Unknown	2	3	
Property of sputum	(-)	1	1	p = 0.320 (χ^2) p = 0.146 (Wilcoxon)
	Mucous (M)	1	0	
	Mucopurulent (PM)	68	83	
	Purulent (P)	118	103	
	Unknown	1	0	
WBC (/mm ³)	5,400-7,999	6	7	p = 0.321 (χ^2) p = 0.936 (Wilcoxon)
	8,000-11,999	93	87	
	12,000-19,999	73	84	
	20,000-30,800	17	9	
CRP (mg/dL)	0.7-4.9	36	22	p=0.128 (χ^2) p=0.311 (Wilcoxon)
	5.0-9.9	44	52	
	10.0-42.0	109	113	
ESR (mm/hr)	2-39	34	46	p = 0.188 (χ^2) p = 0.068 (Wilcoxon)
	40-59	32	37	
	60-199	102	87	

Table 5. Distribution of causative organism

Causative organism	CZOP	CAZ
Monomicrobial infection		
<i>S.aureus</i>	3	5
<i>S.aureus</i> (MRSA)		1
<i>S.pneumoniae</i>	34	35
<i>M B)catarrhalis</i>	10	3
<i>K.pneumoniae</i>	5	3
<i>P.aeruginosa</i>	8	4
<i>H.influenzae</i>	16	33
<i>H.parainfluenzae</i>	3	5
Others	11	7
Subtotal	90	96
Polymicrobial infection		
<i>S.aureus</i> + <i>S.pneumoniae</i>	1	
<i>S.aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1	1
<i>S.aureus</i> + <i>H.influenzae</i>	1	
<i>S.agalactiae</i> + <i>S.canis</i>		1
<i>S.pneumoniae</i> + <i>M B)catarrhalis</i>	2	1
<i>S.pneumoniae</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1	
<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>	3	2
<i>S.pneumoniae</i> + Enterobacteriaceae		1
<i>S.canis</i> + <i>C.diversus</i>	1	
<i>M B)catarrhalis</i> + <i>P.aeruginosa</i>	1	
<i>M B)catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>		1
<i>E.coli</i> + <i>K.pneumoniae</i>	1	
<i>K.pneumoniae</i> + <i>P.aeruginosa</i>		1
<i>Klebsiella</i> spp. + <i>H.parainfluenzae</i>		1
<i>E.aerogenes</i> + <i>H.influenzae</i>	1	
<i>P.intermedia</i> + <i>P.oralis</i>		1
<i>Pseudomonas</i> spp. + <i>S.maltophilia</i>		1
<i>S.aureus</i> + <i>K.pneumoniae</i> + <i>P.mirabilis</i>		1
<i>S.agalactiae</i> + <i>S.pyogenes</i> + <i>P.stuartii</i>	1	
<i>S.agalactiae</i> + <i>P.aeruginosa</i> + <i>H.parainfluenzae</i>	1	
<i>S.pneumoniae</i> + <i>M B)catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>	1	
<i>K.pneumoniae</i> + <i>M.morganii</i> + <i>S.maltophilia</i>		1
<i>P.micrus</i> + <i>P.aeruginosa</i> + <i>Fusobacterium</i> spp. + <i>E.corrodens</i> + <i>P.gingivalis</i>		1
Subtotal	16	14
Total	106	110
Unknown	83	77

上記の項目について CZOP 群と CAZ 群における背景因子の分布の均衡性を検討したところ、年齢および CRP に関して分割表 χ^2 検定で分布の不均衡 ($p < 0.2$) が示唆されたが、2 標本 Wilcoxon 検定では不均衡は示されなかった (Table 4)。

2) 原因菌および薬剤感受性

原因菌が判明した症例は 216 例 (CZOP 群 106 例, CAZ 群 110 例)であった (Table 5)。単一菌感染は CZOP 群 90 例, CAZ 群 96 例, 複数菌感染は CZOP 群 16 例, CAZ 群 14 例であった。原因菌と判断された 254 株 (CZOP 群 125 株, CAZ 群 129 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 185 株 (CZOP 群 96 株, CAZ 群 89 株) の両薬剤に対する MIC 分布を

Table 6 に示した。CZOP および CAZ に対する感受性分布は両薬剤群間に有意な偏りはみられなかった。すべての菌株に対する両薬剤の MIC を比較すると、CAZ よりも CZOP に対して高い感受性を示す株が多くみられた (Table 7-1, $p = 0.003$)。グラム陽性菌と陰性菌に分けて両薬剤の MIC を比較すると、グラム陽性菌では Table 7-2 のように CAZ の抗菌力が CZOP より優れた菌株は 1 株も存在せず、ほとんどすべての菌株に対して CZOP の抗菌力が勝り ($p < 0.001$)、グラム陰性菌では Table 7-3 のように CZOP の抗菌力が勝る菌株もみられるが、CAZ に高い感受性を示す菌株がより多く存在した ($p < 0.001$)。このうち *Haemophilus influenzae* では CZOP の MIC が CAZ の MIC より大きかった菌株が 41 株中 21 株存在し、

Table 6-1. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10⁶ cells/mL)
(Gram-positive organisms)

Organism	Test drug	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/mL}$)													Statistical test (two-sample Wilcoxon)	
			0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		> 100
<i>S.aureus</i>	CZOP	CZOP	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	p = 1.000
		CAZ	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	0	0	p = 0.236
		CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	
<i>S.pneumoniae</i>	CZOP	CZOP	8	3	4	11	6	2	0	0	0	0	0	0	0	0	p = 0.927
		CAZ	5	5	2	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	1	3	5	7	6	7	2	3	0	0	0	0	0	p = 0.843
		CAZ	0	4	3	3	1	0	7	2	2	0	1	0	0	0	
<i>S.agalactiae</i>	CZOP	CZOP	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p = 0.221
		CAZ	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	p = 0.221
		CAZ	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Others	CZOP	CZOP	2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	p = 0.623
		CAZ	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	p = 0.348
		CAZ	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Subtotal (Gram-positive organisms)	CZOP	CZOP	10	3	5	12	6	4	3	0	0	0	1	0	0	0	p = 0.572
		CAZ	6	6	2	4	4	5	4	1	0	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	1	3	7	8	6	8	2	6	1	1	0	0	1	p = 0.907
		CAZ	0	4	4	4	2	0	7	2	7	1	1	0	0	0	

Table 6-2. Susceptibility distribution of causative organisms (Inoculum size 10⁶ cells/mL)
(Gram-negative organisms)

Organism	Test drug	Treatment group	MIC (µg/mL)													Statistical test (two-sample Wilcoxon)	
			0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		> 100
<i>B. M. catarrhalis</i>	CZOP	CZOP	0	0	0	0	3	0	6	1	0	0	0	0	0	0	p = 0.431
		CAZ	0	0	0	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	2	1	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p = 0.422
		CAZ	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>K. pneumoniae</i>	CZOP	CZOP	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p = 0.371
		CAZ	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p = 1.000
		CAZ	0	1	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>P. aeruginosa</i>	CZOP	CZOP	0	0	0	0	3	1	3	3	1	0	0	0	0	0	p = 0.357
		CAZ	0	0	0	2	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	0	0	1	1	2	4	3	0	0	0	0	0	0	p = 0.289
		CAZ	0	0	0	1	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	
<i>H. influenzae</i>	CZOP	CZOP	0	0	1	2	7	1	3	2	0	1	0	0	0	0	p = 0.232
		CAZ	0	0	1	8	6	6	2	0	0	1	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	0	2	5	5	4	1	0	0	0	0	0	0	0	p = 0.180
		CAZ	0	0	6	8	6	4	0	0	0	0	0	0	0	0	
<i>H. parainfluenzae</i>	CZOP	CZOP	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p = 0.343
		CAZ	0	0	2	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
	CAZ	CZOP	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	p = 0.221
		CAZ	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Others	CZOP	CZOP	0	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	p = 0.462
		CAZ	1	2	3	2	2	3	0	0	0	0	0	0	0	1	
	CAZ	CZOP	0	0	3	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	p = 0.699
		CAZ	1	2	2	4	2	2	0	1	0	0	0	0	0	0	
Subtotal (Gram negative organisms)	CZOP	CZOP	0	5	6	4	14	2	12	6	1	1	0	0	0	1	p = 0.057
		CAZ	1	3	10	14	8	13	5	0	1	1	0	0	0	1	
	CAZ	CZOP	2	2	13	12	7	7	5	3	1	0	0	0	0	0	p = 0.197
		CAZ	2	6	13	16	9	8	2	1	0	0	0	0	0	0	
Total*	CZOP	CZOP	10	8	11	16	20	6	15	6	1	1	1	0	0	1	p = 0.575
		CAZ	7	9	12	18	12	18	9	1	1	1	0	0	0	1	
	CAZ	CZOP	2	3	16	19	15	13	13	5	7	1	1	0	0	1	p = 0.069
		CAZ	2	10	17	20	11	8	9	3	7	1	1	0	0	0	

*Gram-positive + Gram-negative organisms

Table 7-1. MICs against causative organisms (Inoculum size 10^6 cells/mL)
(Total)

Overall		one-sample Wilcoxon: p = 0.003															
C A Z	Total	17	17	23	34	32	24	24	7	2	2	1	0	0	2	185	
	> 100											1				1	
	100															0	
	50															0	
	25						1	1								2	
	12.5						2									2	
	6.25					1	6	5	1							1	14
	3.13				1	2		1	2	1						1	8
	1.56			1	8	8	2	1	1	1							22
	0.78				7	4	4	5	1								21
	0.39	3	1	7		7	3	2	1			2					26
	0.20	3	7	3	13	5	3	4	1								39
	0.10	6	8	9	3	3	1	3									33
	0.05	5		3	1		2	2									13
	0.025		1		1	2											4
	MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	Total	
Test drug	C Z O P																

Table 7-2. MICs against causative organisms (Inoculum size 10^6 cells/mL)
(Gram-positive organisms)

Overall		one-sample Wilcoxon: p < 0.001														
C A Z	Total	16	9	7	16	10	9	7	1	0	0	1	0	0	0	76
	> 100											1				1
	100															0
	50															0
	25						1	1								2
	12.5						2									2
	6.25					1	6	5	1							13
	3.13				1	2		1								4
	1.56			1	8	6										15
	0.78				6											6
	0.39	3	1	5		1										10
	0.20	3	6	1	1											11
	0.10	5	2													7
	0.05	5														5
	0.025															0
MIC ($\mu\text{g/mL}$)	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	Total	
Test drug	C Z O P															

Table 7-3. MICs against causative organisms (Inoculum size 10^6 cells/mL)
(Gram-negative organisms)

Overall		one-sample Wilcoxon: p < 0.001															
C A Z	Total	1	8	16	18	22	15	17	6	2	2	0	0	0	2	109	
	> 100															0	
	100															0	
	50															0	
	25															0	
	12.5															0	
	6.25															1	1
	3.13								2	1						1	4
	1.56					2	2	1	1	1							7
	0.78				1	4	4	5	1								15
	0.39			2		6	3	2	1		2						16
	0.20		1	2	12	5	3	4	1								28
	0.10	1	6	9	3	3	1	3									26
	0.05			3	1		2	2									8
	0.025		1		1	2											4
	MIC (μ g/mL)	0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	> 100	Total	
Test drug	C Z O P																

Table 8. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Drug	No. of patients	Clinical efficacy			Efficacy (%) [*]	90%CI 95%CI
			Good	Poor	Judgment not possible		
Bacterial pneumoniae	CZOP	132	120	12		90.9	- 8.1%-3.1%
	CAZ	137	126	9	2	93.3	- 9.3%-4.3%
Chronic respiratory infection	CZOP	57	53	3	1	94.6	- 1.0%-19.1%
	CAZ	50	43	7		86.0	- 3.0%-21.3%
Total	CZOP	189	173	15	1	92.0	- 4.1%-5.5%
	CAZ	187	169	16	2	91.4	- 5.1%-6.5%

^{*}Good/Good + Poor
CI: confidence interval

Branhamella (Moraxella) catarrhalis では14株すべてCAZの抗菌力がCZOPより優れていた。*Pseudomonas aeruginosa* 16株に対するMICはCZOP < CAZ 5株, CZOP = CAZ 5株, CZOP > CAZ 6株であり, *Klebsiella pneumoniae* に対するMICはCZOP < CAZ 4株, CZOP = CAZ 4株でCZOP > CAZは1株のみであった。

3. 臨床効果

1) FAS

FAS 376例の臨床効果をTable 8に示した。判定不能と判定された3例(CZOP群1例, CAZ群2例)を除く373例の有効率はCZOP群92.0%(173/188), CAZ群91.4%(169/185)で, 有効率の群間差の両側90%の信頼区間は-4.1~5.5%と, CZOPはCAZに対し非劣性であることが検証された(許容差 $\Delta=10\%$)。細菌性肺炎と慢性気道感染症に層別して臨床効果を比較すると, 細菌性肺炎ではCZOP群90.9%(120/132), CAZ群93.3%(126/135), 慢性気道感染症ではCZOP群94.6%(53/56), CAZ群86.0%(43/50)で, 有効率の群間差の両側90%信頼区間は, それぞれ-8.1~3.1%, -1.0~19.1%と, いずれもCZOPはCAZに対し非劣性であることが検証された。また, 本試験開始以降に示された統計ガイドラインに示されている95%信頼区間を算出すると, 下気道感染症全体では-5.1~6.5%, 細菌性肺炎では-9.3~4.3%, 慢性気道感染症では-3.0~21.3%で, 臨床効果においていずれもCZOPはCAZに対し非劣性であることが検証された。

原因菌別臨床効果をTable 9に示した。単一菌感染ではCZOP群96.6%(86/89), CAZ群94.5%(86/91)で, このうち例数の多かった*Streptococcus pneumoniae* 感染ではCZOP群100%(34/34), CAZ群94.1%(32/34), *H. influenzae* 感染ではCZOP群100%(16/16), CAZ群96.8%(30/31)の有効率であった。複数菌感染ではCZOP群93.8%(15/16), CAZ群75.0%(9/12)であり, 原因菌検出例全例における有効率は, CZOP群96.2%(101/105), CAZ群92.2%(95/103)であった。いずれにおいてもCZOP群の有効率が高かったが, 有意な差は認められなかった。

なお, 原因菌不明例の有効率は, CZOP群86.7%(72/83), CAZ群90.2%(74/82)で, CAZ群の有効率が高かったが, 有意な差はみられなかった。

2) PPS

PPS 326例中判定不能症例1例(CZOP群)を除く325例の臨床効果をTable 10に示した。両群の有効率はCZOP群91.3%(147/161), CAZ群91.5%(150/164)で, 有効率の群間差の両側90%信頼区間は-5.4~5.1%と, FAS同様CZOPはCAZに対し非劣性であることが検証された。また, 95%信頼区間を算出してもCZOPはCAZに対し非劣性であることが検証された(-6.5~6.1%)。

なお, PPSについてもFAS同様, 臨床効果について層別解析を行ったが, いずれもFASでの成績と大きな差異はみられなかった。

4. 細菌学的効果

1) FAS

原因菌が判明し, その消長を追跡し得た210例の細菌学的効果をTable 11に示した。原因菌の消失と菌交代を合わせた菌消失率は, CZOP群89.5%(94/105), CAZ群90.5%(95/105), グラム陽性菌単一菌感染では, CZOP群97.5%(39/40), CAZ群90.2%(37/41), グラム陰性菌単一菌感染ではCZOP群87.8%(43/49), CAZ群92.3%(48/52), 複数菌感染ではCZOP群75.0%(12/16), CAZ群83.3%(10/12)で, いずれにおいても両群間に有意な差はみられなかった。

副次的評価項目として取り上げたグラム陽性菌検出例の細菌学的効果をTable 12に示した。グラム陽性菌の単一菌感染, グラム陽性菌同士の複数菌感染ならびにグラム陽性菌とグラム陰性菌の複数菌感染を合わせてグラム陽性菌を検出した症例はCZOP群53例, CAZ群48例で, 消失と菌交代を合わせた菌消失率はCZOP群90.6%(48/53), CAZ群89.6%(43/48)であり, 両群間に有意な差はみられなかった。これらの症例のうち, グラム陽性菌のみによる感染例での菌消失率はCZOP群97.6%(40/41), CAZ群90.5%(38/42)で, 両群間に有意な差は認められなかった。

Table 9. Clinical efficacy by causative organism

Causative organism	Drug	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy (%) [*]	Statistical test (Fisher)
			Good	Poor		
<i>S.aureus</i>	CZOP	3	3			
	CAZ	5	5			
<i>S.pneumoniae</i>	CZOP	34	34		100	p = 0.493
	CAZ	34	32	2	94.1	
<i>M(B).catarrhalis</i>	CZOP	10	10		100	
	CAZ	3	3		100	
<i>K.pneumoniae</i>	CZOP	5	4	1		
	CAZ	3	3			
<i>P.aeruginosa</i>	CZOP	7	7			
	CAZ	3	2	1		
<i>H.influenzae</i>	CZOP	16	16		100	p = 1.000
	CAZ	31	30	1	96.8	
<i>H.parainfluenzae</i>	CZOP	3	3			
	CAZ	5	5			
Others	CZOP	11	9	2	81.8	
	CAZ	7	6	1	85.7	
Subtotal	CZOP	89	86	3	96.6	
	CAZ	91	86	5	94.5	
<i>S.aureus</i> + <i>S.pneumoniae</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>S.agalactiae</i> + <i>S.canis</i>	CZOP					
	CAZ	1	1			
<i>S.aureus</i> + <i>P.aeruginosa</i>	CZOP	1	1			
	CAZ	1	1			
<i>S.aureus</i> + <i>H.influenzae</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>S.pneumoniae</i> + <i>M(B).catarrhalis</i>	CZOP	2	2			
	CAZ	1	1			
<i>S.pneumoniae</i> + <i>P.aeruginosa</i>	CZOP	1		1		
	CAZ					
<i>S.pneumoniae</i> + <i>H.influenzae</i>	CZOP	3	3			
	CAZ	2	2			
<i>S.pneumoniae</i> + Enterobacteriaceae	CZOP					
	CAZ	1	1			
<i>S.canis</i> + <i>C.diversus</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>M(B).catarrhalis</i> + <i>P.aeruginosa</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>M(B).catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>	CZOP					
	CAZ	1	1			
<i>E.coli</i> + <i>K.pneumoniae</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>K.pneumoniae</i> + <i>P.aeruginosa</i>	CZOP					
	CAZ	1	1			
<i>E.aerogenes</i> + <i>H.influenzae</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>P.intermedia</i> + <i>P.oralis</i>	CZOP					
	CAZ	1		1		
<i>S.agalactiae</i> + <i>S.pyogenes</i> + <i>P.stuartii</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>S.aureus</i> + <i>K.pneumoniae</i> + <i>P.mirabilis</i>	CZOP					
	CAZ	1		1		
<i>S.pneumoniae</i> + <i>M(B).catarrhalis</i> + <i>H.influenzae</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>S.agalactiae</i> + <i>P.aeruginosa</i> + <i>H.parainfluenzae</i>	CZOP	1	1			
	CAZ					
<i>Klebsiella</i> sp. + <i>H.parainfluenzae</i> + <i>H.parainfluenzae</i>	CZOP					
	CAZ	1		1		
<i>K.pneumoniae</i> + <i>M.morganii</i> + <i>S.maltophilia</i>	CZOP					
	CAZ	1	1			
Subtotal	CZOP	16	15	1	93.8	p = 0.285
	CAZ	12	9	3	75.0	
Total	CZOP	105	101	4	96.2	p = 0.249
	CAZ	103	95	8	92.2	
Unknown	CZOP	83	72	11	86.7	p = 0.627
	CAZ	82	74	8	90.2	

* Good/Good + Poor

Table 10. Clinical efficacy (PPS)

Drug	No. of patients	Clinical efficacy		Efficacy (%) [*]	90%CI 95%CI
		Good	Poor		
CZOP	161	147	14	91.3	- 5.4%-5.1%
CAZ	164	150	14	91.5	- 6.5%-6.1%

^{*} Good/Good + Poor
CI: confidence interval

Table 11. Bacteriological effect

Causative organism	Drug	No. of patients	Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication (%) [*]	Statistical test (Fisher)
Monomicrobial infection								
<i>S.aureus</i>	CZOP	3	2		1			
	CAZ	5	4		1			
<i>S.pnumoniae</i>	CZOP	34	32		2		100	p = 0.114
	CAZ	34	29	2	1	2	88.2	
Other (Gram-positive organisms)	CZOP	3	1		1	1		
	CAZ	2	2					
Subtotal	CZOP	40	35		4	1	97.5	p = 0.359
	CAZ	41	35	2	2	2	90.2	
<i>B.M).catarrhalis</i>	CZOP	10	10				100	
	CAZ	3	3				100	
<i>K.pneumoniae</i>	CZOP	5	5					
	CAZ	3	2		1			
<i>P.aeruginosa</i>	CZOP	7	4	1		2		
	CAZ	4	1	2		1		
<i>H.influenzae</i>	CZOP	16	14		1	1	93.8	p = 1.000
	CAZ	32	29	1	2		96.9	
<i>H.parainfluenzae</i>	CZOP	3	3					
	CAZ	5	4		1			
Other (Gram-negative organisms)	CZOP	8	6			2		
	CAZ	5	5					
Subtotal	CZOP	49	42	1	1	5	87.8	p = 0.518
	CAZ	52	44	3	4	1	92.3	
G(+)+G(-)total	CZOP	89	77	1	5	6	92.1	
	CAZ	93	79	5	6	3	91.4	
Polymicrobial infection								
G(+)+G(+)	CZOP	1	1					
	CAZ	1	1					
G(+)+G(-)	CZOP	12	6	4	2		66.7	p = 0.615
	CAZ	6	5	1			83.3	
G(-)+G(-)	CZOP	3	2		1			
	CAZ	5	2	1	2			
Subtotal	CZOP	16	9	4	3		75.0	p = 0.673
	CAZ	12	8	2	2		83.3	
Total	CZOP	105	86	5	8	6	89.5	p = 1.000
	CAZ	105	87	7	8	3	90.5	

^{*} No. of patients of (Eradicated + Replaced)/Total no. of patients

G(+) Gram-positive organism

G(-) Gram-negative organism

Table 12. Bacteriological effect with Gram-positive organism infection

Causative organism	Drug	No. of patients	Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication (%) [*]	Statistical test (Fisher)
α (+) [α (+) + α (+)] [α (+) + α (-)]	CZOP	53	42	4	6	1	90.6	p = 1.000
	CAZ	48	41	3	2	2	89.6	
α (+) [α (+) + α (+)]	CZOP	41	36	0	4	1	97.6	p = 0.360
	CAZ	42	36	2	2	2	90.5	

* No. of patients of (Eradicated + Replaced) / Total no. of patients

α (+) Gram-positive organism

α (-) Gram-negative organism

個々の菌種別にみた菌消失率を Table 13 に示した。グラム陽性菌の菌消失率は CZOP 群 98.2% (54/55), CAZ 群 89.8% (44/49), グラム陰性菌では CZOP 群 85.5% (59/69), CAZ 群 91.4% (64/70), 全体では CZOP 群 91.1% (113/124), CAZ 群 90.8% (108/119) で、いずれにおいても両群間に有意な差はみられなかった。原因菌として多数分離された菌種は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* であり、このうち *H. influenzae* では CZOP 群 86.4% (19/22), CAZ 群 97.1% (34/35) と CAZ 群が CZOP 群よりも高かったが、有意な差はみられなかった。一方、*S. pneumoniae* では CZOP 群 100% (42/42), CAZ 群 89.5% (34/38) で CZOP 群が有意に高い菌消失率を示すことが認められた (p = 0.047)。その他の菌種では両群間に有意な差はみられなかった。

2) PPS

原因菌が判明し、その消長を追跡し得た 170 例の細菌学的効果を Table 14 に示した。原因菌が判明した症例での消失および菌交代を合わせた菌消失率は、CZOP 群 88.8% (71/80), CAZ 群 90.0% (81/90) で、両群間に有意な差はみられなかった。

菌種別の菌消失率を Table 15 に示した。全体では CZOP 群, CAZ 群ともに 90.0% (おのおの 81/90, 90/100) の菌消失率であった。このうちグラム陽性菌についてみると、CZOP 群 100% (48/48), CAZ 群 89.4% (42/47) で CZOP 群が有意に優れていた (p = 0.026)。一方、グラム陰性菌では CZOP 群 78.6% (33/42), CAZ 群 90.0% (48/53) で両薬剤間に有意な差は認められなかった。

なお、PPS におけるその他の細菌学的効果に関しての解析結果は、FAS での成績と大きな差異はみられなかった。

5. 原因菌の経日的消長 (FAS)

個々の菌種について、薬剤投与 3 日後, 5 日後, 7 日後 (終了時) の消失率を Table 16 に示した。グラム陽性菌全体でみると、3 日後, 5 日後, 7 日後いずれも CZOP 群の消失率が CAZ 群より高い数値を示し、グラム陰性菌全体では、3 日後, 5 日後および 7 日後いずれも逆に CAZ 群が CZOP 群より高い数値を示したが、いずれも有意な差は認められなかった。最も高頻度に分離された *S. pneumoniae* の菌消失率は、3 日後では CZOP 群 78.6% (33/42), CAZ 群 71.1% (27/38) で有意な差はみられなかったが、5 日後および 7 日後ではそれぞれ CZOP 群 97.6% (41/42), 100% (42/42), CAZ 群 84.2% (32/38), 89.5% (34/38) と CZOP 群が CAZ 群に比して高率であり、両薬剤間に有意な差が認められた (p = 0.049 および p = 0.047)。

6. 治療目的達成度 (FAS)

試験終了時における治療目的達成度を Table 17 に示した。「感染症の治療目的を達成し、抗菌薬の投与を必要としなかった」と判定された症例は、全体では CZOP

Table 13. Bacteriological effect by causative organism

Causative organism	Drug	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication (%) [*]	Statistical test (Fisher)
Gram-positive organism						
<i>S.aureus</i>	CZOP	6	6	0		p = 1.000
	CAZ	7	6	1		
<i>S.pneumoniae</i>	CZOP	42	42	0	100	p = 0.047
	CAZ	38	34	4	89.5	
<i>S.agalactiae</i>	CZOP	3	3	0		
	CAZ	1	1	0		
Others	CZOP	4	3	1		
	CAZ	3	3	0		
Subtotal	CZOP	55	54	1	98.2	p = 0.097
	CAZ	49	44	5	89.8	
Gram-negative organism						
<i>B.M).catarrhalis</i>	CZOP	14	14	0	100	p = 1.000
	CAZ	5	5	0	100	
<i>K.pneumoniae</i>	CZOP	6	6	0		p = 1.000
	CAZ	6	6	0		
<i>P.aeruginosa</i>	CZOP	11	6	5	54.5	p = 1.000
	CAZ	6	3	3	50.0	
<i>H.influenzae</i>	CZOP	22	19	3	86.4	p = 0.288
	CAZ	35	34	1	97.1	
<i>H.parainfluenzae</i>	CZOP	4	4	0		
	CAZ	6	6	0		
Others	CZOP	12	10	2	83.3	
	CAZ	12	10	2	83.3	
Subtotal	CZOP	69	59	10	85.5	p = 0.301
	CAZ	70	64	6	91.4	
Total	CZOP	124	113	11	91.1	p = 1.000
	CAZ	119	108	11	90.8	

*Eradicated/Eradicated + Persisted

群 52.4% (99/189), CAZ 群 50.3% (94/187), 細菌性肺炎では CZOP 群 49.2% (65/132), CAZ 群 43.8% (60/137), 慢性気道感染症では CZOP 群 59.6% (34/57), CAZ 群 68.0% (34/50) で, すべて両群間に有意な差はみられなかった。「症状の有意な改善がみられたが, なお抗菌薬の投与を必要とした」と判定された症例が CZOP 群の 39.2% (74/189), CAZ 群の 36.9% (69/187) を占め, 細菌性肺炎では CZOP 群 42.4% (56/132), CAZ 群 46.0% (63/137) に, 慢性気道感染症群では CZOP 群 31.6% (18/57), CAZ 群 12.0% (6/50) に存在した。

7. 安全性

安全性解析対象例数は, CZOP 群 206 例, CAZ 群 202 例, 計 408 例であった。

1) 副作用

随伴症状のうち薬剤との因果関係を否定し得ない副作用の発現頻度および種類を Table 18 に示した。408 例中副作用が認められた症例は CZOP 群 8 例 (3.9%), CAZ 群 10 例 (5.0%) で, 両群間に有意な差はみられなかった。

両群ともに重篤な副作用は認められず, 中等度の副作用は CZOP 群 3 例, CAZ 群 5 例に認められた。その内訳は, CZOP 群では下痢, 食欲不振, 発熱各 1 例, CAZ 群では発熱, 胸部 X 線像で新たな浸潤影の出現, 発疹各 1 例, 頭痛 2 例であった。

2) 臨床検査値異常変動

薬物投与との因果関係を否定できない臨床検査値の異常変動発現率とその内容を Table 19 に示した。異常変動が発現した症例は, CZOP 群 206 例中 65 例 (31.6%), CAZ 群 202 例中 65 例 (32.2%) で両群間に有意な差はみられなかった。高度の異常変動として, CAZ 群 1 例に AST, ALT, ALP, LD の上昇が認められたが, 投与中止後改善した。臨床検査値の異常変動として最も多いものは AST, ALT のいずれかあるいは双方の上昇であり, CZOP 群で 39 例 (18.9%), CAZ 群で 34 例 (16.8%) に認められたが, 両薬剤間に有意な差は認められなかった。次に多い異常変動は好酸球増多であり, CZOP 群で 6 例 (2.9%), CAZ 群では 15 例 (7.4%) に認められ, 両群間

Table 14. Bacteriological effect (PPS)

Causative organism	Drug	No. of patients	Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged	Eradication (%)*	Statistical test (Fisher)
Monomicrobial infection								
<i>S.aureus</i>	CZOP	3	2		1			
	CAZ	5	4		1			
<i>S.pneumoniae</i>	CZOP	33	31		2		100	p = 0.114
	CAZ	34	29	2	1	2	88.2	
Other (Gram-positive organism)	CZOP	2	1		1			
	CAZ	2	2					
Subtotal	CZOP	38	34		4		100	p = 0.117
	CAZ	41	35	2	2	2	90.2	
<i>K.pneumoniae</i>	CZOP	5	5					
	CAZ	3	2		1			
<i>P.aeruginosa</i>	CZOP	7	4	1		2		
	CAZ	3	1	2				
<i>H.influenzae</i>	CZOP	15	13		1	1	93.3	p = 1.000
	CAZ	31	28	1	2		96.8	
Other (Gram-negative organism)	CZOP	6	4			2		
	CAZ	4	4					
Subtotal	CZOP	33	26	1	1	5	81.8	p = 0.176
	CAZ	41	35	3	3		92.7	
G(+)+G(-)total	CZOP	71	60	1	5	5	91.5	
	CAZ	82	70	5	5	2	91.5	
Polymicrobial infection								
Total	CZOP	9	3	3	3			p = 1.000
	CAZ	8	5	2	1			
Total	CZOP	80	63	4	8	5	88.8	p = 0.808
	CAZ	90	75	7	6	2	90.0	

* No. of patients of (Eradicated + Replaced) Total no. of patients

G(+) Gram-positive organism

G(-) Gram-negative organism

に有意な差 (p = 0.045) が認められた。なお、これらの臨床検査値の異常変動は、いずれも投与終了後改善が認められた。

3) 安全性

随伴症状および臨床検査値の推移を基に判定した 406 例 (判定不能 2 例を除く) の安全性を Table 20 に示した。副作用および臨床検査値異常がみられず「安全である」と判定された症例は CZOP 群 66.7% (136/204)、CAZ 群 65.3% (132/202) であった。「安全である」と「ほぼ安全である」を合わせた安全率は CZOP 群 96.1% (196/204)、CAZ 群 94.1% (190/202) で、両群間に有意な差はみられなかった。

III. 考 察

CZOP は、抗菌スペクトラムがグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで広域で、強い抗菌力をもつ注射用セフェム系抗菌薬であり、1995 年 6 月に製造承認を得て各科領域感染症に使用されている。しかしながら、呼吸器感染症については第 III 相までの臨床試験におい

て、症例数が十分でなかったことも関与して、CZOP の特徴を十分検証できていなかった。

今回、呼吸器感染症を対象とした第 III 相比較試験で明確にし得なかった CZOP の特徴と考えられる早期治療効果を明らかにするために、細菌性肺炎、慢性呼吸器疾患の二次感染などの下気道感染症を対象疾患とし、CAZ を対照薬とした比較試験を市販後臨床試験として再度実施した。投与量は第 III 相比較試験と同様に 1 回 1g (力価)、1 日 2 回点滴静注とし、投与期間は第 III 相の時より短く 7 日間とした。主要評価項目として、CZOP の早期治療効果を評価することを目的として細菌学的効果の詳細な解析を行った。また、細菌性肺炎・肺炎膿症を対象とした第 III 相比較試験において対照薬である CAZ と臨床効果の同等性を検証できなかったことから、今回の試験では不適格例を除く全例 (FAS) での臨床効果の解析を行うとともに、細菌性肺炎と慢性気道感染症に層別しての解析も実施し、それぞれについて非劣性 (同等性) 検定を行った。

Table 15. Bacteriological effect by causative organism (PPS)

Causative organism	Drug	No. of patients	Eradicated	Persisted	Eradication (%) [*]	Statistical test (Fisher)
Gram-positive organism						
<i>S.aureus</i>	CZOP	5	5			p = 1.000
	CAZ	6	5	1		
<i>S.pneumoniae</i>	CZOP	38	38		100	p = 0.054
	CAZ	37	33	4	89.2	
Others	CZOP	5	5			
	CAZ	4	4			
Subtotal	CZOP	48	48		100	* p = 0.026
	CAZ	47	42	5	89.4	
Gram-negative organism						
<i>K.pneumoniae</i>	CZOP	6	6			p = 1.000
	CAZ	6	6			
<i>P.aeruginosa</i>	CZOP	9	4	5		p = 1.000
	CAZ	4	2	2		
<i>H.influenzae</i>	CZOP	18	16	2	88.9	p = 0.282
	CAZ	33	32	1	97.0	
Others	CZOP	9	7	2	77.8	
	CAZ	10	8	2	80.0	
Subtotal	CZOP	42	33	9	78.6	p = 0.145
	CAZ	53	48	5	90.6	
Total	CZOP	90	81	9	90.0	p = 1.000
	CAZ	100	90	10	90.0	

*Eradicated/Eradicated + Persisted

臨床効果において、全体の有効率は CZOP 群 92.0% (173/188), CAZ 群 91.4% (169/185) で、90% 信頼区間は - 4.1 ~ 5.5% と CAZ に対する非劣性が検証された。細菌性肺炎と慢性気道感染症に層別すると、細菌性肺炎では CZOP 群 90.9% (120/132), CAZ 群 93.3% (126/135), 慢性気道感染症では CZOP 群 94.6% (53/56), CAZ 群 86.0% (43/50) で、いずれの場合も 90% 信頼区間で非劣性であることが検証され、念のために行った 95% 信頼区間についても非劣性が検証された。

また、PPS における全体の有効率においても、CZOP 群 91.3% (147/161), CAZ 群 91.5% (150/164) と、90% および 95% 信頼区間で非劣性であることが検証された。

第 III 相試験において、慢性気道感染症を対象とした比較試験では CZOP 群 91.0% (101/111), CAZ 群 88.3% (106/120) の有効率で、同等性 (非劣性) 検定の結果、90% 信頼区間は - 4.8 ~ 10.1% であり同等性が検証できたが²⁾、細菌性肺炎・肺化膿症を対象とした比較試験では、CZOP 群 90.5% (95/105), CAZ 群 96.0% (97/101) の有効率で、90% 信頼区間が - 12.2 ~ 1.1% と同等性 (非劣性) を検証することができなかつた³⁾。一方、今回の比較試験において、上述のように全症例での有効率について非劣性であることが検証されるとともに、第 III 相比較試

験で検証できなかった細菌性肺炎に対する臨床効果の同等性 (非劣性) を検証することができたのは、第 III 相比較試験での症例数 (CZOP 群 105 例, CAZ 群 101 例) に比べて、より多くの症例数 (CZOP 群 132 例, CAZ 群 135 例) で比較検討したことも一因であると考えられた。なお、今回の試験において分離された原因菌の薬剤感受性 (Table 6) は、第 III 相試験における原因菌の薬剤感受性³⁾ とは大差はみられず、臨床効果の同等性 (非劣性) の検証には影響を及ぼさなかつたものと推察された。

今回の第 IV 相試験では対象疾患を細菌性肺炎と慢性気道感染症を合わせた下気道感染症としたが、得られた成績を細菌性肺炎、慢性気道感染症に層別して第 III 相比較試験の成績と比較すると、臨床効果はほぼ同様であり、呼吸器感染症に対する CZOP の治療効果が再確認される結果であった。

細菌学的効果に関して、第 III 相試験においては、細菌性肺炎・肺化膿症を対象とした比較試験、慢性気道感染症を対象とした比較試験のいずれにおいても、CZOP, CAZ 両薬剤間で菌消失率に有意な差を認めることができなかった。一方、複雑性尿路感染症を対象とした第 III 相比較試験においては、グラム陰性菌の菌消失率では両群間に有意な差はみられなかつたが、グラム陽性菌では

Table 16. Eradication and persistence of causative organisms over time

Causative organism	Drug	Day 1-3		Day 4-5		Day 6-8	
		Eradication (%) [*]	Statistical test (Fisher)	Eradication (%) [*]	Statistical test (Fisher)	Eradication (%) [*]	Statistical test (Fisher)
<i>S.aureus</i>	CZOP	(5/6)	p = 1.000	(6/6)	p = 1.000	(6/6)	p = 1.000
	CAZ	(6/7)		(6/7)		(6/7)	
<i>S.pneumoniae</i>	CZOP	78.6 (33/42)	p = 0.453	97.6 (41/42)	*	100 (42/42)	*
	CAZ	71.1 (27/38)		84.2 (32/38)		89.5 (34/38)	
<i>S.agalactiae</i>	CZOP	(2/3)		(3/3)		(3/3)	
	CAZ	(1/1)		(1/1)		(1/1)	
Others	CZOP	(2/4)		(2/4)		(3/4)	
	CAZ	(2/3)		(2/3)		(3/3)	
Subtotal	CZOP	76.4 (42/55)	p = 0.822	94.5 (52/55)	p = 0.109	98.2 (54/55)	p = 0.097
	CAZ	73.5 (36/49)		83.7 (41/49)		89.8 (44/49)	
<i>B.M).catarrhalis</i>	CZOP	64.3 (9/14)	p = 0.257	92.9 (13/14)	p = 1.000	100 (14/14)	p = 1.000
	CAZ	(5/5)		(5/5)		(5/5)	
<i>K.pneumoniae</i>	CZOP	(6/6)	p = 1.000	(6/6)	p = 1.000	(6/6)	p = 1.000
	CAZ	(5/6)		(6/6)		(6/6)	
<i>P.aeruginosa</i>	CZOP	27.3 (3/11)	p = 1.000	45.5 (5/11)	p = 0.333	54.5 (6/11)	p = 1.000
	CAZ	(1/6)		(1/6)		(3/6)	
<i>H.influenzae</i>	CZOP	68.2 (15/22)	p = 0.763	81.8 (18/22)	p = 0.192	86.4 (19/22)	p = 0.288
	CAZ	74.3 (26/35)		94.3 (33/35)		97.1 (34/35)	
<i>H.parainfluenzae</i>	CZOP	(4/4)		(4/4)		(4/4)	
	CAZ	(6/6)		(6/6)		(6/6)	
Others	CZOP	58.3 (7/12)		66.7 (8/12)		83.3 (10/12)	
	CAZ	41.6 (5/12)		58.3 (7/12)		83.3 (10/12)	
Subtotal	CZOP	63.8 (44/69)	p = 0.593	78.3 (54/69)	p = 0.527	85.5 (59/69)	p = 0.301
	CAZ	68.6 (48/70)		82.9 (58/70)		91.4 (64/70)	
Total	CZOP	69.4 (86/124)	p = 0.889	85.5 (106/124)	p = 0.724	91.1 (113/124)	p = 1.000
	CAZ	70.6 (84/119)		83.2 (99/119)		90.8 (108/119)	

* Eradicated/Eradicated + Persisted

Table 17. Achievement of treatment aim

Diagnosis	Drug	No. of patients	①	②	③	④	⑤	⑥	Achievement of treatment aim *	Statistical test (Fisher)
Pneumonia	CZOP	132	65 (49.2)	56 (42.4)	5 (3.8)	6 (4.5)	0	0	49.2	p = 0.394
	CAZ	137	60 (43.8)	63 (46.0)	2 (1.5)	5 (3.6)	4 (2.9)	3 (2.2)	43.8	
Chronic respiratory tract infection	CZOP	57	34 (59.6)	18 (31.6)	1 (1.8)	2 (3.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	59.6	p = 0.424
	CAZ	50	34 (68.0)	6 (12.0)	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)	4 (8.0)	68.0	
Total	CZOP	189	99 (52.4)	74 (39.2)	6 (3.2)	8 (4.2)	1 (0.5)	1 (0.5)	52.4	p = 0.757
	CAZ	187	94 (50.3)	69 (36.9)	5 (2.7)	7 (3.7)	5 (2.7)	7 (3.7)	50.3	

① The aim of treatment was achieved and no treatment with antibacterial agents was required.

② Symptoms and signs were markedly improved, but treatment of antibacterial agents was necessary.

③ Symptoms and signs were not significantly improved and treatment was switched to other antibacterial agents after the completion of 7-day study treatment.

④ Symptoms and signs did not change or were rather exacerbated, and treatment was switched to other antibacterial agents before the completion of study treatment.

⑤ Treatment was discontinued because of adverse reactions, etc. (including switching to other antibacterial agents)

⑥ Others

*①/Total no. of patients

Table 18. Adverse reactions

Item	Drug	CZOP	CAZ		
No. of patients evaluated for adverse reactions		206	202		
No. of patients with adverse reactions (%)		8 (3.9)	10 (5.0)		
Statistical test (Fisher)		p = 0.637			
	Severity*	Mild	Moderate	Mild	Moderate
Adverse reaction	Diarrhea	1	1	3	
	Nausea	1		1	
	Vomiting	1			
	Anorexia		1		
	Blood in stool			1	
	Fever	1	1	1	1
	Myalgia	1			
	Headache				2
	Haemoptysis			1	
	Chest X-ray revealed new infiltration shadow				1
	Rash	1			1

*No severe adverse reaction observed

投与1日後と5日後において CZOP 群が CAZ 群に比し有意に優れた菌消失率を示すことが認められ [投与1日後 : CZOP 群 84.9%(73/86), CAZ 群 53.5%(46/86); $p < 0.001$, 投与5日後 : CZOP 群 91.2% (93/102), CAZ 群 74.7%(71/95); $p = 0.002$], CZOP の早期除菌効果が確認されている。

第 III 相の呼吸器感染症を対象とした比較試験では、抗菌薬投与期間を 14 日間とし、治療終了時点で効果判定を

行った。このように治療開始 14 日後と遅い時期に効果判定を行うと、たとえ一方の抗菌薬が対照薬に比較して有意に早く除菌効果を示し、対照薬では除菌効果が緩慢に現れたとしても、14 日の治療終了時点においてはともに除菌されたと判定される結果、両薬剤間の細菌学的効果に差異を見出すことが不可能になると考えられる。そこで今回の比較試験においては、試験薬投与開始 3 日後、5 日後、7 日後 (投与終了時) に喀痰の細菌学的検査を実

Table 19. Abnormal laboratory findings

Item	Drug	CZOP	CAZ	Statistical test (Fisher)
No. of patients evaluated for laboratory findings		206	202	
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)		65 (31.6)	65 (32.2)	p = 0.916
RBC , Hb , Ht			1	
Hb , Ht			1	
Hb , Ht , ALT (GPT)			1	
Leukopenia		1		
Basophilia			2	
Eosinophilia		3	10	
Eosinophilia , Platelet		1		
Eosinophilia , AST (GOT)			1	
Eosinophilia , Amylase		1		
Eosinophilia , Coombs (Direct)			1	
Eosinophilia , Platelet , ALT (GPT)			1	
Eosinophilia , AST (GOT) , ALT (GPT)			1	
Eosinophilia , ALT (GPT) , -GTP , ALP		1		
Eosinophilia , AST (GOT) , ALT (GPT) , -GTP , ALP			1	
Neutropenia , Microscopic pyuria		1		
Lymphopenia		1		
Monocytosis			1	
Platelet		6	4	
Platelet		1		
Platelet , ALT (GPT)		1		
Platelet , ALT (GPT) , -GTP			1	
Platelet , ALT (GPT) , K		1		
Platelet , AST (GOT) , ALT (GPT) , -GTP		1		
AST (GOT)		4	1	
ALT (GPT)		10	11	
-GTP		1		
LD		1		
AST (GOT) , ALT (GPT)		11	6	
AST (GOT) , -GTP			1	
AST (GOT) , Urobilinogen (highly positive)		1		
ALT (GPT) , -GTP		1	1	
ALT (GPT) , ALP			2	
ALT (GPT) , Amylase		1		
AST (GOT) , ALT (GPT) , -GTP		1	2	
AST (GOT) , ALT (GPT) , LD		2		
AST (GOT) , ALT (GPT) , Amylase		1		
AST (GOT) , -GTP , ALP			1	
ALT (GPT) , Hematuria , Coombs positive (Direct)			1	
AST (GOT) , ALT (GPT) , -GTP , LD		1		
AST (GOT) , ALT (GPT) , -GTP , ALP		1	1	
AST (GOT) , ALT (GPT) , -GTP , LD , ALP		1	1	
Amylase		6	6	
Amylase , Urobilinogen (highly positive)			1	
K		1		
Hematuria			1	
Proteinuria		1	1	
Glycosuria			1	
Microscopic pyuria		1		
Casturia			1	

Table 20. Safety

Drug	No. of patients	Safety				Safety (%) [*]	Statistical test (Fisher)
		Safe	Almost safe	Slight problem	Problem		
CZOP	204	136 (66.7)	60 (29.4)	8 (3.9)	0	96.1	p = 0.369
CAZ	202	132 (65.3)	58 (28.7)	11 (5.4)	1 (0.5)	94.1	

* No. of patients (safe + almost safe) / Total no. of patients

施し、各時点における両薬剤の細菌学的効果を比較し、CZOPの特徴と考えられる細菌学的効果を中心とした早期治療効果を評価することとした。

細菌学的効果を検討し得た210例の治療終了時判定の菌消失率(消失+菌交代/細菌学的効果判定例)はCZOP群89.5%(94/105)、CAZ群90.5%(95/105)で、両群間に有意な差はみられなかった。

菌種別に細菌学的効果をみると、グラム陽性菌全体の菌消失率はCZOP群98.2%(54/55)、CAZ群89.8%(44/49)とCZOP群が高率、グラム陰性菌全体の菌消失率はCZOP群85.5%(59/69)、CAZ群91.4%(64/70)とCAZ群が高率であったがともに有意な差は認められなかった。呼吸器感染症の重要な原因菌であり、今回も多数分離された*S. pneumoniae*と*H. influenzae*の菌消失率についてみると、*S. pneumoniae*では、CZOP群100%(42/42)、CAZ群89.5%(34/38)と、CZOP群がCAZ群に比し有意に優れ(p=0.047)、5日後においてもすでにCZOP群では97.6%(41/42)が除菌され、CAZ群84.2%(32/38)に比して有意に高率であることが認められており(p=0.049)、CZOPの優れた早期治療効果を確認することができた。これはTable 7-2に示した両抗菌薬のグラム陽性菌に対するMICの差を反映したものと考えられる。一方、*H. influenzae*の除菌率はCZOP群86.4%(19/22)、CAZ群97.1%(34/35)と有意な差は認められなかったもののCAZ群での消失率が高く、両抗菌薬の*H. influenzae*に対する抗菌力の差が反映されたと考えられる結果であった。

従来行われてきた呼吸器感染症を対象とした比較試験では、抗菌薬投与期間を14日間としたものが多かったが、今回の試験では早期治療効果の評価を目的として投与期間を7日間とし、治療終了時における治療目的達成度を検討することとした。その結果、ほぼ半数の症例(CZOP群52.4%、CAZ群50.3%)で治療目的が達成され、抗菌薬の追加投与を必要としないと判定された。このことは、従来の14日間投与では約半数の症例に対して不必要な抗菌薬投与が行われていた可能性を示すものであり、一方で、前述のように、5日後および7日後判定によって細菌学的効果における両薬剤の差を検出し得た事実もあるので、薬効評価における投薬期間を十分検討す

ることの重要性が改めて認識させられる結果であった。

抗菌薬の臨床比較試験においては、試験薬投与中に症状・所見の改善が認められず試験薬投与継続が不適当と判断された場合には、試験薬投与を中止して他の治療に変更することは試験実施計画書に明記されている。一方、試験薬を規定どおり投与終了した時点で、なお治療目的の達成が不十分な場合には、さらに適切な治療を継続して行うことは当然であり、一般の感染症治療の場合となんら異なることはないが、この試験終了後の治療については、従来試験実施計画書に明記されずに担当医師の裁量にゆだねられ、このことに関して文書でもって患者に説明されていないのが実情ではないかと考えられる。しかしながら、今回の臨床試験のように抗菌薬投与を短期間に設定した場合、上記のように対象症例のほぼ半数において不必要な抗菌薬投与を避けることができた反面、40%近くの症例(CZOP群42.4%、CAZ群39.6%)において抗菌薬の追加投与が必要と判断されたことより、今後、このような臨床試験計画に際しては試験終了後の処置に関しても文書による患者への説明同意が必要であろうと考える。

安全性については、副作用および臨床検査値異常変動の発現率に関して、好酸球増多がCZOP群よりCAZ群に多数認められた以外、両群に差はみられず、発現した種類もこれまでに知られているものがほとんどであった。高度の臨床検査値異常変動としてCAZ群の1例に肝機能異常[AST(GOT)、ALT(GPT)、ALP、LD]の上昇がみられた以外は、すべて軽度~中等度であった。試験薬投与に対して「安全である」および「ほぼ安全である」を合わせた割合は、両群に差はみられず下気道感染症を対象とする第III相比較試験の成績^{2,3)}とほぼ同様であった。

以上、今回実施した市販後臨床試験では、効果判定の時期を改め、評価に十分な症例数を集積することによって、概ね第III相比較試験の成績を再現するとともに、第III相比較試験で検証できなかったCZOPの特徴を明らかにすることができた。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 荒川創一, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対するCefozopranとCeftazidimeの臨床的有用性に関する比較検討. 西日本泌尿 55: 966~985, 1993

- 2) 小林宏行,河合 伸,小野寺壮吉,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検討。日化療会誌 41: 989 ~ 1017, 1993
- 3) 小林宏行,河合 伸,小野寺壮吉,他:細菌性肺炎に対する cefozopran と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較検討。日化療会誌 41: 963 ~ 988, 1993
- 4) 守殿貞夫,荒川創一,熊本悦明,他:複雑性尿路感染症に対する Cefozopran の臨床用量設定試験。西日本泌尿 55: 950 ~ 965, 1993
- 5) 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
- 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

Postmarketing clinical study on cefozopran in comparison with ceftazidime
for lower respiratory tract infection

Fumio Miki¹⁾, Hiroyuki Kobayashi²⁾, Naruhiko Sugihara²⁾, Hiroaki Takeda²⁾,
Yoshinori Nakazato²⁾, Hiroshi Sugiura²⁾, Susumu Sakayori²⁾, Eiichiro Sakagawa²⁾,
Yoshinobu Ohsaki³⁾, Shinobu Osanai³⁾, Hiroshi Ide³⁾, Yutaka Nishigaki³⁾,
Tadakatsu Tsuji³⁾, Hiroyuki Matsumoto³⁾, Yasuhiro Yamazaki³⁾, Yuka Fujita³⁾,
Shoko Nakao³⁾, Masaaki Takahashi³⁾, Eri Toyoshima³⁾, Shuji Yamaguchi³⁾,
Akira Shida⁴⁾, Nao Odajima⁴⁾, Takashi Yoshikawa⁵⁾, Kenshi Aoki⁵⁾,
Mariko Ozasa⁵⁾, Ken Osonoi⁶⁾, Meishun Boku⁶⁾, Hiroshi Inoue⁷⁾,
Shigeru Sakurai⁷⁾, Harukata Ito⁷⁾, Takashi Mohri⁷⁾, Susumu Takahashi⁷⁾,
Chieko Inoue⁷⁾, Kiyokazu Higuchi⁷⁾, Akira Watanabe⁸⁾, Tohru Kikuchi⁸⁾,
Hideki Ikeda⁸⁾, Hiroyuki Nakai⁹⁾, Yoshihiro Honda⁹⁾, Satoshi Shoji⁹⁾,
Katsunao Niitsuma¹⁰⁾, Yasutoshi Suzuki¹¹⁾, Nobuki Aoki¹²⁾, Kohichi Wada¹³⁾,
Katsunori Kuwahara¹³⁾, Tetsuji Karino¹⁴⁾, Kazuhiko Shibata¹⁴⁾, Kohichiro Nakata¹⁵⁾,
Kohji Narui¹⁵⁾, Yasuyuki Sano¹⁶⁾, Mamoru Ohtomo¹⁶⁾, Naohito Suzuki¹⁶⁾,
Masaru Koyama¹⁷⁾, Kohya Shiba¹⁸⁾, Kazuhisa Okada¹⁸⁾, Masakatsu Saji¹⁸⁾,
Toshie Akutsu¹⁸⁾, Yoshitaka Nakamori¹⁹⁾, Naohiko Chohnabayashi²⁰⁾, Rokuroh Matsuoka²¹⁾,
Hideaki Nagai²²⁾, Yukio Suzuki²³⁾, Wataru Takeshita²³⁾, Jingoroh Shimada²⁴⁾,
Kazuo Ishida²⁴⁾, Takemasa Nakagawa²⁵⁾, Masaaki Shibamoto²⁵⁾, Toshio Nakamura²⁶⁾,
Yuhko Komase²⁶⁾, Moto-o Arai²⁶⁾, Toshiki Shimada²⁷⁾, Yasushi Nakazawa²⁷⁾,
Shigeki Odagiri²⁸⁾, Yuji Watanuki²⁸⁾, Ryuichi Nishihira²⁸⁾, Yoshihiro Hirai²⁸⁾,
Makoto Kudoh²⁸⁾, Chikao Suzuki²⁸⁾, Yasuhiro Yoshiike²⁸⁾, Hirotada Ikeda²⁹⁾,
Motoyoshi Suzuki²⁹⁾, Masanori Nishikawa²⁹⁾, Kenichi Takahashi²⁹⁾, Kunihiko Ikehara²⁹⁾,
Masao Nakamura³⁰⁾, Toshiharu Fuyuki³⁰⁾, Shigeto Takagi³⁰⁾, Kenji Yanase³¹⁾,
Kunio Dote³¹⁾, Kazuhide Yamamoto³²⁾, Masahiro Yamakoshi³³⁾, Masashi Yamamoto³⁴⁾,
Genshi Itoh³⁴⁾, Kohichiro Shima³⁴⁾, Atsushi Watanabe³⁵⁾, Kohsuke Takahashi³⁵⁾,
Yoshiyuki Sawa³⁶⁾, Tsutomu Yoshida³⁶⁾, Hitoshi Asamoto³⁷⁾, Yoshihiro Ueda³⁸⁾,
Yoshiko Date³⁸⁾, Yuji Tohta³⁹⁾, Ryuta Haraguchi³⁹⁾, Yukio Nagasaka⁴⁰⁾,
Yasuhiro Ieda⁴⁰⁾, Shohei Yasuda⁴⁰⁾, Motokazu Katoh⁴¹⁾, Kiyoshi Komuta⁴²⁾,
Yoshiroh Tanio⁴³⁾, Kazuhiro Okano⁴³⁾, Masahiko Takenaka⁴³⁾, Tomiya Masuno⁴⁴⁾,
Kazuo Nishii⁴⁴⁾, Nobuhiro Narita⁴⁵⁾, Keiichi Mikasa⁴⁵⁾, Mitsuru Konishi⁴⁵⁾,
Kohichi Maeda⁴⁵⁾, Yuuichi Takezawa⁴⁶⁾, Wataru Mori⁴⁶⁾, Yoshiroh Kai⁴⁶⁾,
Yuuko Sugimura⁴⁶⁾, Kazukiyo Oida⁴⁷⁾, Tetsuroh Inoue⁴⁷⁾, Kohshi Katoh⁴⁷⁾,
Toshiharu Matsushima⁴⁸⁾, Yoshihito Niki⁴⁸⁾, Kohichiroh Yoshida⁴⁸⁾, Jiroh Okimoto⁴⁹⁾,
Junichi Nakamura⁴⁹⁾, Hirohide Yoneyama⁴⁹⁾, Yoshihiro Kobashi⁴⁹⁾, Masamitsu Kido⁵⁰⁾,
Chiharu Yoshii⁵⁰⁾, Yoshiroh Sawae⁵¹⁾, Kiyoshi Ninomiya⁵²⁾, Yoshiaki Tao⁵²⁾,
Masayuki Miyazaki⁵²⁾, Kohji Takagi⁵³⁾, Minoru Yoshida⁵⁴⁾, Kentaroh Watanabe⁵⁴⁾,
Kohtaroh Ohizumi⁵⁵⁾, Hisashi Watanabe⁵⁵⁾, Yoshiyuki Mitsutake⁵⁵⁾, Keisuke Takeda⁵⁵⁾,
Shinzoh Kawaguchi⁵⁵⁾, Takashi Mitsui⁵⁵⁾, Mitsunobu Nishimoto⁵⁵⁾, Masashi Kawahara⁵⁵⁾,
Hideyuki Koga⁵⁵⁾, Shin Nakahara⁵⁵⁾, Masashi Takamoto⁵⁶⁾, Yasuko Harada⁵⁶⁾,
Yoshinari Kitahara⁵⁶⁾, Akira Kajiki⁵⁶⁾, Nobuhiko Nagata⁵⁶⁾, Shigeru Kohno⁵⁷⁾,
Kazunori Tomono⁵⁷⁾, Shigefumi Maesaki⁵⁷⁾, Katsunori Yanagihara⁵⁷⁾, Yoshitsugu Miyazaki⁵⁷⁾,
Kinichi Izumikawa⁵⁷⁾, Yasumasa Dohtsu⁵⁷⁾, Naofumi Suyama⁵⁷⁾, Tohru Ishino⁵⁷⁾,
Sumio Kawamura⁵⁷⁾, Hikaru Tanaka⁵⁷⁾, Keiko Iida⁵⁷⁾, Jun Araki⁵⁷⁾,
Masami Watanabe⁵⁷⁾, Tsuyoshi Nagatake⁵⁸⁾, Moritoshi Akiyama⁵⁸⁾, Atsushi Takahashi⁵⁸⁾

Masakazu Takasugi⁵⁸⁾, Hironori Masaki⁵⁸⁾, Hirofumi Tanaka⁵⁸⁾, Kenji Kawakami⁵⁸⁾,
Yoshiaki Utsunomiya⁵⁸⁾, Yoshiko Tsuchihashi⁵⁸⁾, Kazuhiko Hoshino⁵⁸⁾, Norichika Asoh⁵⁸⁾,
Hideki Ikeda⁵⁸⁾, Shohzaburo Onizuka⁵⁸⁾, Shinobu Kobayashi⁵⁸⁾, Hiroshi Watanabe⁵⁸⁾,
Masaru Nasu⁵⁹⁾, Issei Tokimatsu⁵⁹⁾, Tohru Yamasaki⁵⁹⁾, Hiroshi Kohno⁵⁹⁾,
Shinji Ando⁵⁹⁾, Toshiko Gendo⁵⁹⁾, Tatsuhiko Mieno⁵⁹⁾, Yoshinori Kohhara⁵⁹⁾,
Atsushi Saito⁶⁰⁾, Masao Tateyama⁶⁰⁾, Yasukazu Ohyama⁶⁰⁾,
Rinzo Soejima (deceased)⁶¹⁾, and Mitsuyoshi Nakashima⁶²⁾

- ¹Department of Internal Medicine, Tane General Hospital, 1-2-31 Sakaigawa, Nishi-ku Osaka, Japan
- ²First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ³First Department of Internal Medicine, Asahikawa Medical College and Affiliated Hospitals
- ⁴Division of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Hakodate National Hospital
- ⁵First Department of Internal Medicine, Obihiro Kosei General Hospital
- ⁶Department of Internal Medicine, Mito Kyodo General Hospital
- ⁷Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University and Affiliated Hospitals
- ⁸Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospital
- ⁹Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital
- ¹⁰Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Aizu Sogo Hospital
- ¹¹Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ¹²Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ¹³Division of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Nishi-Niigata Chuo National Hospital
- ¹⁴Department of Internal Medicine, Takaoka Hospital
- ¹⁵Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital
- ¹⁶Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital
- ¹⁷Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
- ¹⁸Second Department of Internal Medicine, Jikei University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ¹⁹Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Mishuku Hospital
- ²⁰Department of Internal Medicine, St. Luke's International Hospital
- ²¹Division of Respiratory Diseases, Showa General Hospital
- ²²Division of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Tokyo National Hospital
- ²³Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kitasato Institute Hospital
- ²⁴Institute of Medical Science, St. Marianna University, School of Medicine
- ²⁵Department of Internal Medicine, Toyoko Hospital for St. Marianna University, School of Medicine
- ²⁶Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Yokohama City Seibu Hospital for St. Marianna University, School of Medicine
- ²⁷Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and Hygienic School Hospital
- ²⁸Division of Respiratory Diseases, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center
- ²⁹First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine
- ³⁰Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kanto Rosai Hospital
- ³¹Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Seirei Mikatahara Hospital
- ³²Division of Respiratory Diseases, Kosai Joint General Hospital
- ³³Fourth Department of Internal Medicine, Higashi Municipal Hospital of Nagoya
- ³⁴Division of Respiratory Diseases, Nagoya Ekisaikai Hospital
- ³⁵Division of Respiratory Diseases, Anjo Kosei Hospital
- ³⁶Division of Respiratory Diseases, Gifu Municipal Hospital
- ³⁷Division of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Kyoto Medical Center
- ³⁸Department of Internal Medicine, Kansai Medical University Rakusai New Town Hospital

- ³⁹Division of Respiratory Diseases, Department of Allergy Internal Medicine, Kinki University, School of Medicine
- ⁴⁰Division of Respiratory Diseases, Sakai Hospital Kinki University
- ⁴¹Department of Internal Medicine, Kaizuka Municipal Hospital
- ⁴²Division of Respiratory Diseases, Osaka Police Hospital
- ⁴³Department of Internal Medicine, Osaka Prefectural Sogo Medical Center
- ⁴⁴Department of Internal Medicine, Osaka Hospital Affiliated with Osaka Office of Society for Prevention of Tuberculosis
- ⁴⁵Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ⁴⁶Department of Internal Medicine, Nara Prefectural Hospital
- ⁴⁷Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Tenri Yorozu Soudansho Hospital
- ⁴⁸Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
- ⁴⁹Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
- ⁵⁰Division of Respiratory Diseases, University of Occupational and Environment Health
- ⁵¹First Department of Internal Medicine, Kyushu University, School of Medicine
- ⁵²Division of Respiratory Diseases, National Hospital Organization Fukuoka Higashi Medical Center
- ⁵³Department of Internal Medicine, Sawara Hospital/Department of Internal Medicine, Saku Hospital
- ⁵⁴Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University, School of Medicine
- ⁵⁵First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ⁵⁶Department of Internal Medicine, National Hospital Organization Omuta National Hospital
- ⁵⁷Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ⁵⁸Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospitals
- ⁵⁹Second Department of Internal Medicine, Oita University Faculty of Medicine and Affiliated Hospitals
- ⁶⁰First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of The Ryukyus and Affiliated Hospitals
- ⁶¹Department of Medical Welfare, Kawasaki Medical Welfare University
- ⁶²Hamamatsu Institute of Clinical Pharmacology and Therapeutics

To demonstrate the rapid therapeutic effect of cefozopran(CZOP), an injectable cephalosporin antibacterial agent, we conducted a postmarketing comparative study in patients with lower respiratory tract infections, using ceftazidime(CAZ) as a control. Patients were given CZOP and CAZ at a dose of 1g (potency) twice daily for 7 days by intravenous drip infusion. Results were as follows:

1 . A total of 412 patients were enrolled in the study, and 376 were included in the full analysis set (FAS). Judgment of clinical efficacy was not possible in 3. Efficacy(proportion of patients showing good responses) was 92.0% (173/188) for the CZOP group and 91.4% (169/185) for the CAZ group, which supported the non-inferiority of CZOP to CAZ both at the 90% and 95% confidence intervals (two-sided). Stratified by disease, efficacy was 90.9% (120/132) in patients with bacterial pneumonia for the CZOP group and 93.3% (126/135) for the CAZ group. In patients with chronic respiratory infection, it was 94.6% (53/56) for the CZOP group and 86.0% (43/50) for the CAZ group, verifying the noninferiority of CZOP to CAZ both at the 90% and 95% confidence intervals (two-sided).

2 . Bacteriological effects were evaluated in 210 patients in whom causative organisms were identified and the presence or absence of bacteria followed up. Eradication(proportion of patients in whom the causative organism was eradicated or replaced with another organism) was 89.5% (94/105) for the CZOP group and 90.5% (95/105) for the CAZ group. No significant difference was seen between groups. Eradication for individual causative organisms was 91.1% (113/124) for the CZOP group and 90.8% (108/119) for the CAZ group, showing no significant difference between groups. Eradication for *S. pneumoniae*, the most frequently isolated organism, was 100% (42/42) for the CZOP group and 89.5% (34/38) for the CAZ group, indicating a statistically significant difference ($p = 0.047$). Eradication on day 5 of treatment also favored the CZOP group over the CAZ group statistically significantly ($p = 0.049$).

3 . The aim of therapy was achieved in 52.4% (99/189) of the CZOP group and 50.3% (94/187) of the CAZ group at completion of the study, requiring no additional treatment with antibacterial agents. No statistically significant difference was seen between groups in achieving the aim of therapy.

4 . The incidence of adverse symptoms and signs was 3.9% (8/206) in the CZOP group and 5.0% (10/202) in the CAZ group. The incidence of abnormal alterations of laboratory variables was 31.6% (65/206) in the CZOP group and 32.2% (65/202) in the CAZ group. No statistically significant differences were seen between groups.

Results indicate that CZOP is not inferior to CAZ in clinical efficacy. They also verified that CZOP has a rapid therapeutic effect in patients with lower respiratory tract infections caused by *S. pneumoniae*.