

慢性気道感染症に対する pazufloxacin の用量検討試験

島田 馨^{1) a) b) #}・岡 慎一¹⁾・齋藤 玲²⁾・富澤磨須美^{2) #}・平賀 洋明³⁾・大道 光秀³⁾
 佐野 靖之⁴⁾・宮本 康文^{4) #}・荒井 康男⁴⁾・稲松 孝思⁵⁾・小林 宏行^{6) b)}・河合 伸⁶⁾
 酒寄 享⁶⁾・中田紘一郎⁷⁾・中森 祥隆⁷⁾・中谷 龍王⁷⁾・成井 浩司⁷⁾・松本 文夫⁸⁾
 桜井 磐⁸⁾・今井 健郎⁸⁾・小田切繁樹⁹⁾・鈴木 周雄⁹⁾・高橋 宏⁹⁾・平居 義裕⁹⁾
 荒川 正昭¹⁰⁾・和田 光一¹⁰⁾・星野 重幸¹⁰⁾・塚田 弘樹¹⁰⁾・青木 信樹¹¹⁾・佐藤 篤彦¹²⁾
 千田 金吾¹²⁾・武内 俊彦¹³⁾・山田 保夫¹³⁾・成田 亘啓¹⁴⁾・澤木 政好¹⁴⁾・三笠 桂一¹⁴⁾
 三木 文雄^{15) b)}・副島 林造^{16) b) #}・二木 芳人¹⁶⁾・沖本 二郎^{16) # #}・松島 敏春^{17) #}・木村 丹¹⁷⁾
 山木戸道郎¹⁸⁾・長谷川健司¹⁸⁾・栗村 統¹⁹⁾・平本 雄彦¹⁹⁾・佐々木孝夫²⁰⁾・松本 行雄²⁰⁾
 大泉耕太郎²¹⁾・市川洋一郎²¹⁾・木下 正治²¹⁾・原 耕平²²⁾・河野 茂²²⁾・古賀 宏延²²⁾
 賀来 満夫²²⁾・奥野 一裕²²⁾・福島喜代康²²⁾・宮本 潤子²²⁾・岡 六四²²⁾・杉山 秀徳²²⁾
 渡辺 尚²²⁾・副島 佳文²²⁾・松本 慶蔵^{23) b) #}・宇都宮嘉明²³⁾・石橋 凡雄²⁴⁾・高本 正祇²⁴⁾
 加治木 章²⁴⁾・原田 泰子²⁴⁾・山田 穂積²⁵⁾・中島 光好^{26) c)}・出口 浩一^{27) d)}

¹⁾ 東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科* (*現: 東京専売病院内科),

²⁾ 北海道大学医療技術短期大学部および関連施設 (*現: 富沢内科クリニック), ³⁾ 札幌鉄道病院呼吸器科,

⁴⁾ 同愛記念病院アレルギー呼吸器科, (*現: あそか病院アレルギー内科),

⁵⁾ 東京都老人医療センター感染症科, ⁶⁾ 杏林大学医学部第一内科, ⁷⁾ 虎の門病院呼吸器科,

⁸⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科, ⁹⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科,

¹⁰⁾ 新潟大学医学部第二内科および関連施設, ¹¹⁾ 信楽園病院内科, ¹²⁾ 浜松医科大学第二内科,

¹³⁾ 名古屋市立大学医学部第一内科, ¹⁴⁾ 奈良県立医科大学第二内科, ¹⁵⁾ 多根病院内科, ¹⁶⁾ 川崎医科大学呼吸器内科
 (*現: 川崎医療福祉大学医療福祉学科) (*現: 川崎医科大学附属川崎病院内科),

¹⁷⁾ 川崎医科大学附属川崎病院内科Ⅱ (*現: 川崎医科大学呼吸器内科), ¹⁸⁾ 広島大学医学部第二内科

¹⁹⁾ 国立呉病院内科, ²⁰⁾ 鳥取大学医学部第三内科, ²¹⁾ 久留米大学医学部第一内科,

²²⁾ 長崎大学医学部第二内科および関連施設, ²³⁾ 長崎大学熱帯医学研究所内科 (*現: 愛野記念病院内科),

²⁴⁾ 国立療養所大牟田病院内科, ²⁵⁾ 佐賀医科大学内科, ²⁶⁾ 浜松医科大学薬理学教室,

²⁷⁾ 東京総合臨床検査センター研究部

^{a)} 論文執筆者, ^{b)} 小委員会委員, ^{c)} コントローラー,

^{d)} 集中細菌検査検討者

(平成 7 年 12 月 11 日受付・平成 8 年 1 月 25 日受理)

新規ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) の呼吸器感染症に対する用量を検討する目的で、慢性気道感染症 (慢性気管支炎と気管支拡張症) を対象に、tosufloxacin (TFLX) を対照薬として無作為割付けによる 3 群間比較試験を行った。PZFX は 1 日 300 mg (PZFX-300 群) または 600 mg (PZFX-600 群) を、TFLX は 450 mg (TFLX 群) を、1 日 3 回に分割し、原則として 14 日間服用した。

1) 解析対象症例数: 総投与例数は 104 例 (PZFX-300 群 36 例, PZFX-600 群 34 例, TFLX 群 34 例) で、解析対象例数は臨床効果が 94 例 (PZFX-300 群 33 例, PZFX-600 群 32 例, TFLX 群 29 例), 副作用が 100 例 (PZFX-300 群 34 例, PZFX-600 群 33 例, TFLX 群 33 例), 臨床検査値異常が 89 例 (PZFX-300 群 31 例, PZFX-600 群 29 例, TFLX 群 29 例), 有用性が 95 例 (PZFX-300 群 33 例, PZFX-600 群 32 例, TFLX 群 30 例) であった。

2) 臨床効果: 有効率は PZFX-300 群 76 % (25/33 例), PZFX-600 群 91 % (29/32 例), TFLX 群 83 % (24/29 例) であった。基礎疾患・合併症ありの症例での有効率は、PZFX-300 群 74 % (17/23

例), PZFX-600 群 95 % (20/21 例), TFLX 群 79 % (15/19 例) であった。

3) 細菌学的効果: 菌消失率は PZFX-300 群 59 % (13/22 株), PZFX-600 群 82 % (14/17 株), TFLX 群 83 % (19/23 株) であった。

4) 安全性: 副作用の発現率は PZFX-300 群 6 % (2/34 例), PZFX-600 群 3 % (1/33 例), TFLX 群 6 % (2/33 例) で、いずれの群にも重篤な症状、所見は認められなかった。臨床検査値異常の発現率は PZFX-300 群 6 % (2/31 例), PZFX-600 群 7 % (2/29 例), TFLX 群 7 % (2/29 例) で、いずれの変動値も軽度であった。

5) 有用性: 有用率は PZFX-300 群 70 % (23/33 例), PZFX-600 群 88 % (28/32 例), TFLX 群 79 % (23/29 例) であった。

以上の結果から慢性気道感染症に対する PZFX の適応用量幅は 1 日 300 mg ~ 600 mg (分 3) と考えられた。

Key words: PZFX, TFLX, 慢性気道感染症, 至適用量検討試験, ニューキノロン薬, pazufloxacin, tosufloracin

Pazufloxacin (以下 PZFX) は富山化学工業株式会社において創製され、株式会社ミドリ十字と共同開発された、新しいニューキノロン系経口抗菌薬である。

本剤は、グラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を示す¹⁾。また、各種動物に経口投与した時、高い血中濃度が得られ、各組織内移行はきわめて良好で、実験的全身感染症や呼吸器感染症のモデルにおいて優れた治療効果を示している。一方、安全性試験においても低毒性の結果が得られており、特に中枢神経系に対する作用や光毒性は弱い特長を有している²⁾。PZFX の臨床第 I 相試験において、100~400 mg 経口服用後の血中濃度は用量依存性を示し、最高血中濃度は 0.94~4.51 $\mu\text{g/ml}$ 、血中消失半減期は約 2~2.5 時間、24 時間までの尿中排泄率は 81.2~85.5 % で、7 日間連続服用により、最終日に軽度の発疹 1 例が認められた以外、危惧すべき副作用も認められていない³⁾。

これら第 I 相試験の成績を参考として、内科領域および泌尿器科領域において前期臨床第 II 相試験が実施され、呼吸器感染症に対して主として 1 日 300 mg および 600 mg が用いられ、それぞれ 86.5 % (32/37 例)、90.5 % (19/21 例) の有効率が得られている。副作用は 137 例中、消化器症状 3 例 (2.2 %) のみで、重篤なものは認められていない。

以上の結果を踏まえ、今回、PZFX の呼吸器感染症に対する用量を検討する目的で、1992 年 8 月から 1993 年 6 月にわたり全国の 24 医療施設で、PZFX 1 日 300 mg (分 3) 服用群または 600 mg (分 3) 服用群と対照薬として tosufloracin tosilate⁴⁾ (TFLX) 1 日 450 mg (分 3) 服用群の 3 群で、無作為割付けによる群間比較試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は各施設倫理委員会の承認を得るとともに、平成 2 年 10 月 1 日より実施された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守しつつ実施した。

I. 対象および試験方法

1. 対象疾患ならびに患者条件

今回、臨床用量の検討という試験の目的を考えた場合、起炎菌の消長が判定根拠の第一義となることから、呼吸器感染症の疾患群の中でも、肺実質感染症に比べて起炎菌の検出が比較的容易な慢性気管支炎の急性増悪を対象とした。また、疾患の重症度は経口剤の適応範囲と考えられる軽度ないし中等度とし、かつ被験者集団の偏差を少なくする意味で、重篤な基礎疾患、合併症を有さない感染症患者を対象とした。

年齢は原則として 20 歳以上 80 歳未満で、性別は不問とし、入院・外来の別は問わないが確実な経過観察が可能な患者とした。

ただし、次のいずれかの条件に該当する場合は、対象から除外した。

- ① 本試験開始直前に PZFX または TFLX が投与された症例
- ② 試験薬剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例
- ③ 起炎菌が PZFX あるいは TFLX に耐性を示す症例
- ④ 重篤な基礎疾患、合併症を有し、抗菌薬の薬効判定が困難な症例
- ⑤ 高度の心、肝、腎機能障害がある症例
- ⑥ キノロン系薬剤に対するアレルギーおよび重篤な副作用の既往のある症例
- ⑦ てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する症例
- ⑧ 80 歳未満であっても老化などの症状が高度で薬効評価に不適と考えられる症例
- ⑨ 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある症例
- 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症例

2. 試験薬剤

使用薬剤は、1 錠中に PZFX 100 mg を含有する白色

フィルムコーティング錠 (PZFX 錠), PZFX 錠と識別不能な placebo 錠, 1 錠中に tosufloxacin tosilate とし 150 mg を含有する白色フィルムコーティング錠 (TFLX 錠, 富山化学工業株式会社) および TFLX 錠と識別不能な placebo 錠を用いた。

試験薬剤群は

① PZFX 300 mg (分3) 服用群 (PZFX 300 群): PZFX の実薬と placebo 錠を各 1 錠

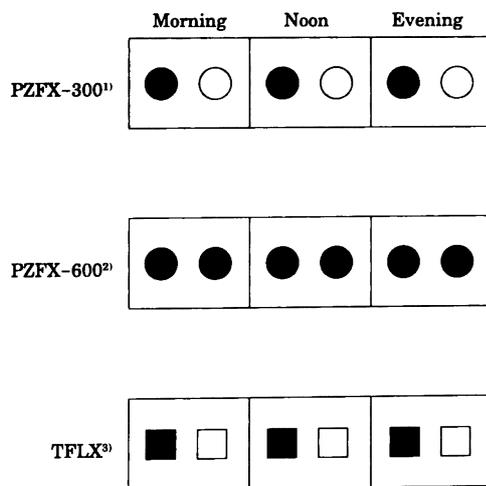
② PZFX 600 mg (分3) 服用群 (PZFX 600 群): PZFX 錠を 2 錠

③ TFLX 450 mg (分3) 服用群 (TFLX 群): TFLX の実薬と placebo 錠を各 1 錠

の 3 群とし, それぞれ 1 回量 (2 錠) を 1 包化して 3 連包を 1 日分とした (Fig. 1)。3 群の試験薬剤は 14 日分を 1 症例分として, それぞれ 1 箱に収納して厳封し, 「TT-DR」と表示して薬剤箱の外側からは 3 群間の識別を不能とした。

PZFX の用量は以下のように設定した。前期臨床第 II 相試験で下気道感染症患者に対して, 主として 1 日 300 mg 分 3 および 600 mg 分 3 が使用され, 有効率がそれぞれ 86.5 % (32/37 例), 90.5 % (19/21 例) であるのに対し, 副作用は泌尿器科での検討症例を含めた 137 例中, 軽度または中等度の消化器症状が 3 例のみであったこと, および半減期が約 2~2.5 時間と比較的短いこと等を加味し, 1 日 300 mg ならびに 600 mg 分 3 服用とした。

対照薬 TFLX の用量は慢性気道感染症に対する承認



- : pazufloxacin (PZEX) 100mg tablet
- : tosufloxacin (TFLX) 150mg tablet
- : PZFX 100 mg placebo tablet
- : TFLX 150 mg placebo tablet

¹⁾A daily dose of PZFX 300 mg administration group

²⁾A daily dose of PZFX 600 mg administration group

³⁾A daily dose of TFLX 450 mg administration group

Fig. 1. Dosage design and administration schedule.

用量で臨床常用量でもある 1 日 450 mg 分 3 を設定した。

3. 試験薬剤の割付け

6 症例分を 1 組として, 1 組中に PZFX-300 群, PZFX-600 群および TFLX 群の各群が 2 症例ずつとなるようにコントローラーが無作為割付けを行い, 一連の組番を付した。割付けした Key code は試験終了後開鍵までコントローラーが密封・保管し, 公平性を保持した。

なお, 別途エマージェンシーキーを作成し治験総括医師が保管した。

コントローラーは割付け後, 無作為に抽出した 1 組の薬剤について, 第三者試験機関 (星薬科大学薬剤学教室永井恒司教授) に, PZFX, TFLX の実薬と placebo 錠の識別不能性の確認および医薬品試験 (崩壊・溶出・含量試験) の実施を依頼した。その結果, それぞれの識別不能性および日局 12 記載の試験法に適合することが確認された。

4. 用法および服用期間

担当医師は患者が来院時の時点で本試験の対象条件に適合することを確認後, 患者の受け順に試験薬剤の組番の小さい順に投与した。

試験薬剤は朝・昼・夕食後に水にて 1 包 (2 錠) ずつ, 原則として 14 日間連続服用した。ただし, 次の場合には担当医師の判断により投与を中止してもよいこととした。

- ① 治験目的が達成されたと判断した場合
- ② 治験薬剤の効果が期待できないと判断された場合 (無効の判定は 3 日間以上投与後に判断する)
- ③ 副作用または臨床検査値異常が発現し, 継続投与が困難と判断された場合
- ④ 対象から不適格であるという条件が投与開始後に判明した場合
- ⑤ 被験者またはその代理人から中止の申し出があった場合
- ⑥ その他, 担当医師が継続投与不適当と判断した場合

5. 併用薬剤

試験期間中は, 他の抗菌薬 (マクロライド系抗菌薬の少量投与も禁止) や副腎皮質ステロイド剤との併用を禁止した。また, 試験薬剤の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる他の薬剤 (抗炎症剤, 解熱鎮痛剤, 制酸剤, 鉄剤, γ -グロブリン製剤, およびコロニー刺激因子製剤など) との併用を避けた。また, 他の治験薬との併用は禁止し, 鎮咳・去痰剤, 消炎効果を有しない喀痰融解剤, および気管支拡張剤の併用は可とし, テオフィリン剤との併用はテオフィリンの血中濃度を上昇させる可能性があるので注意して使用することにした。

6. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 臨床症状

観察項目および判定基準は下記の通りとし、原則として毎日行うことにしたが、少なくとも投与開始日、開始3日後、7日後および14日後（または投与終了時）には必ず実施することにした。なお、投与14日未満で中止した場合も中止時点で必ず観察を行うことにした。

① 体温: 毎日最低2回以上測定

② 咳嗽: ++ (睡眠が障害される程度), + (あり), - (なし) の3段階

③ 喀痰量: + + + + (100 ml 以上/日), + + + (50 ml 以上 100 ml 未満/日), + + (10 ml 以上/ 50 ml 未満/日), + (10 ml 未満/日), - (なし) の5段階

④ 喀痰性状: P (膿性), PM (膿粘性), M (粘性) の3段階

⑤ 呼吸困難: ++ (起坐呼吸の程度), + (あり), - (なし) の3段階

⑥ 胸痛: + (あり), - (なし) の2段階

⑦ 胸部ラ音: + +, +, - の3段階

⑧ 脱水症状: + (あり), - (なし) の2段階

⑨ チアノーゼ: + (あり), - (なし) の2段階

2) 臨床検査

臨床検査の項目および実施時期をあらかじめ決定した (Table 1)。投与開始後に臨床検査値の有意な異常変動が認められた場合は、終了後も可能な限り経過を追跡調査することにした。胸部 X 線写真は調査表にスケッチ後、診断名や臨床効果の判定の参考として小委員会に提出した。

3) 細菌学的検査

投与開始前、開始3日後、7日後および14日後（または投与中止・終了時）に、各施設において喀痰より細菌の分離・同定および菌量測定を行い、起炎菌と交代菌の推定に努めた。その後、起炎菌または交代菌と推定される菌を集中細菌検査機関である東京総合臨床検査センター研究部に送付し、菌種の再同定と PZFX および TFLX に対する MIC 測定の依頼を行った。なお、MIC 測定は日本化学療法学会標準法⁹⁾ (10⁶ CFU/ml) に従って実施した。

4) 随伴症状

本試験開始後に生じた随伴症状について、その症状、発現日、程度、試験薬剤の投与継続の可否、処置、経過、因果関係などについて調査し、程度を①軽度、②中等度、③高度の3段階で評価した。

7. 判定

1) 担当医師による検討

担当医師は各施設の判定基準に従い同一施設内の複数医師と協議して各項目について判定した。各症例の感染症としての重症度は、投与開始前の臨床症状および検査所見により、①軽症、②中等症、③重症の3段階に判定した。

臨床結果は自他覚症状および検査所見などの推移をもとに、①著効、②有効、③やや有効、④無効の4段階、または⑤判定不能に判定した。

細菌学的効果は推定起炎菌の消長、新たな菌の出現の有無および喀痰の推移をもとに、①消失、②減少または一部消失、③菌交代、④不変の4段階、または⑤

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		●			●
Blood analysis	RBC, Hb, Ht	●	○	●	●
	platelet	●	○	●	●
	WBC, leukogram	●	●	●	●
	ESR (1 h value), CRP	●	●	●	●
	mycoplasmal antibody	○			○
	cold hemagglutination	○			○
	glucose	○	○	○	○
Liver function test	S-GOT, S-GPT, ALP	●	○	●	●
	bilirubin (total · direct)	●	○	●	●
	LDH, γ -GTP, LAP	○	○	○	○
Renal function test	BUN, S-creatinine	●	○	●	●
	PSP, Ccr	○	○	○	○
	serum electrolytes	●	○	●	●
Urinalysis	protein, glucose	●	○	●	●
	urobilinogen	●	○	●	●
	sedimentation	○*	○	○	○*
	occult blood	●	○	○	●
	NAG	○	○	○	○
	β_2 -microglobulin	○	○	○	○
Sputum culture		●	●	●	●

●: indispensable, ○: to be examined as often as possible, * to be examined when urinary protein is positive react

判定不能に判定した。

随伴症状または臨床検査値の異常変動が認められた場合は、日本化学療法学会編「抗菌薬による治療症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁶⁾を参考にして判定し、試験薬剤との因果関係を、①明らかに関係あり、②多分関係あり、③関係あるかもしれない、④関係ないらしい、⑤関係なしの5段階に判定した。なお、①、②、③に判定した症例を、副作用あるいは臨床検査値異常変動の発現症例とした。

安全性は、副作用または臨床検査値異常変動の種類、程度、経過などを総括し、①安全である、②ほぼ安全である、③やや問題がある、④問題があるの4段階、または⑤判定不能に判定した。

有用性は臨床効果および安全性をもとに、①きわめて有用、②有用、③やや有用、④有用性なしの4段階、または⑤判定不能に判定した。

2) 小委員会による検討

検討に先立ちコントローラーは、各施設の担当医師が判定結果を記載した調査表について、薬剤番号、施設名、担当医師名および治験実施責任医師名などの記載部分をブラインド化した後、ランダム化して新症例番号を付与した。

共同研究者の中から選ばれた5名(小林宏行、島田馨、三木文雄、副島林造、松本慶蔵)よりなる小委員会は新症例番号を付与した調査表にもとづいて、症例の採否や疾患の分類、重症度、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値ならびに有用性などの妥当性を検討した。なお、有用性は臨床効果と副作用または臨床検査値異常変動を勘案し、一定の基準(Table 2)に従って判定した。問題点については担当医師と協議を重ね、両者合意のもとに判定を統一した。

なお、不完全症例の取扱いは「臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて」⁷⁾に準拠して、①不適格、②中止、③脱落、④処置違反、⑤処置不遵守に区分した。

8. 開鍵およびデータ解析

コントローラーは小委員会と各施設の担当医師との協議結果に問題がないことを確認後に全症例のデータの固定を行い、key codeを開鍵した。開鍵後の解析はコントローラーの指導のもとに、富山化学工業株式会社において実施し、主としてノンパラメトリック法を

用いた。解析方法は3群でKruskal-WallisのH検定または χ^2 検定を行い、有意差がみられた場合には対比較をSchefféの多重比較により行った。有意水準は効果を両側5%、患者背景を両側10%とした。

II. 試験成績

1. 対象症例の内訳

解析対象症例の内訳を示した(Fig. 2)。全症例数は104例(PZFX-300群36例、PZFX-600群34例、TFLX群34例)で、除外症例10例のため臨床効果の解析対象症例は、PZFX-300群33例、PZFX-600群32例、TFLX群29例の計94例であった。除外の理由は不適格が6例(肺気腫の二次感染、肺結核、およびマイコプラズマ感染の対象外疾患例各1例、気道・肺胞系の器質的変化が高度で薬効判定不適例2例、および合併症の悪化例1例)、脱落が3例(初診以後来院しなかった症例)および中止が1例(副作用のため)であった(Table 3)。

副作用は全症例数から脱落症例の3例および合併症の悪化により副作用が判定不能となった1例を除外してPZFX-300群34例、PZFX-600群33例、TFLX群33例の計100例、臨床検査値異常変動は、副作用解析対象症例数から規定の臨床検査の未実施例または検査日ずれの症例計15例を除外してPZFX-300群31例、PZFX-600群29例、TFLX群29例の計89例を解析対象とした。安全性解析対象症例は副作用解析対象と同一症例となった。

有用性の解析対象症例数は臨床効果解析対象の94例に副作用による中止症例1例を追加してPZFX-300群33例、PZFX-600群32例、TFLX群30例の計95例であった。

なお、各解析対象症例数において3群の構成比率に有意差はみられなかった。

2. 患者背景因子

1) 性、年齢、体重

性、年齢および体重については3群間に有意差はみられなかった。各群の男女の構成比において男性の割合が多かった(Table 4)。

2) 感染症診断名

それぞれの群における慢性気管支炎の急性増悪例と感染を伴った気管支拡張症例の症例構成には3群間に有意差がみられなかった(Table 4)。各群ともに慢性気

Table 2. Criteria for judgement of usefulness

Side effect and abnormal laboratory parameter		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	unevaluable
No		++	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

++: very useful, +: useful, ±: slightly useful, -: useless, ?: undecided

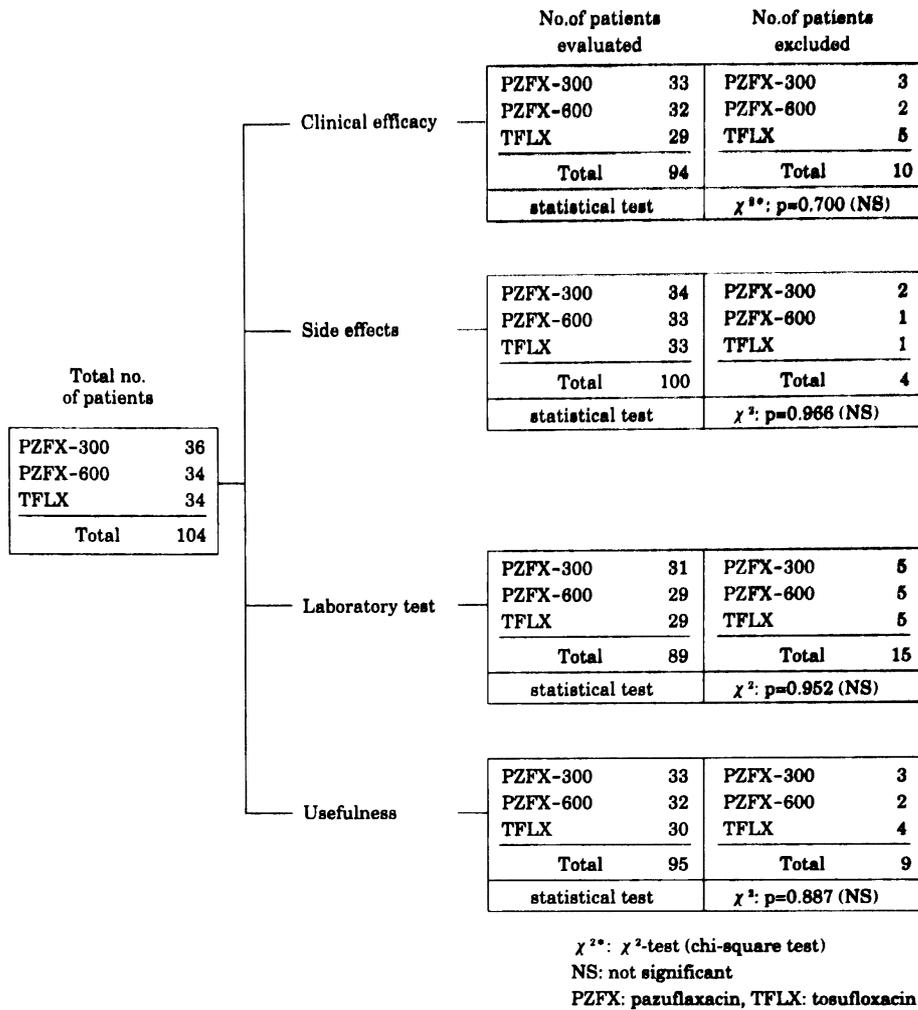


Fig. 2. Case distribution.

Table 3. Reasons for exclusion from clinical efficacy

Category	Reason	PZFX-300	PZFX-600	TFLX
Ineligibility	Pulmonary emphysema with infection			1
	Pulmonary tuberculosis		1	
	Mycoplasma infection			1
	Serious damage on alveoli and airway	1		1
	Serious complication		1	
Discontinuance	Discontinuation due to side effect			1
Drop out	No visit after initial consultation	2		1
Total		3	2	5

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

管支炎の急性増悪が大半を占め、気管支拡張症の症例はPZFX-300群6例、PZFX-600群およびTFLX群がそれぞれ3例であった。

3) 感染症重症度、入院・外来別、基礎疾患・合併症の有無

感染症の重症度は各群ともに軽症が多く、入院・外来別では外来症例が多く、基礎疾患・合併症の有無別ではありの症例が多かった。いずれも3群間に有意差はみられなかった (Table 4)。

4) 開始直前の抗菌化学療法の有無、併用薬の有無

各群ともに、ほとんどが直前の抗菌化学療法なしの症例であった。併用薬は各群ともにありとなしの症例がほぼ半数ずつであった。いずれも3群間に有意差はみられなかった (Table 4)。

5) 服用期間

平均服用日数は、PZFX-300群11.1日、PZFX-600群11.3日、TFLX群11.0日、所定の14日間服用が行われた症例がPZFX-300群19例、PZFX-600群20例、TFLX群15例で、3群間に有意差はみられなかった (Table 4)。

Table 4. Background of the patients for clinical efficacy

Characteristics		PZFX-300	PZFX-600	TFLX	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of patients evaluated		33	32	29	
Sex	male	19	21	18	p=0.908 (NS)
	female	14	11	11	
Age (year)	30~39	2	3	1	p=0.408 (NS)
	40~49	5		1	
	50~59	4	11	7	
	60~69	14	8	7	
	70~79	7	9	12	
	80~	1	1	1	
Mean \pm SD		61.7 \pm 12.7	62.3 \pm 11.9	65.4 \pm 11.6	
Body weight (kg)	~39	3	3		p=0.970 (NS)
	40~49	10	8	10	
	50~59	9	10	12	
	60~69	6	6	2	
	70~	1	3	2	
	unknown	4	2	3	
Diagnosis	chronic bronchitis	27	29	26	p=0.756 (NS)
	bronchiectasis	6	3	3	
Severity	mild	22	18	16	p=0.758 (NS)
	moderate	11	14	13	
In/out patients	out	23	24	21	p=0.636 (NS)
	in	7	8	8	
	other	3			
Underlying disease and/or complication	absent	10	11	10	p=0.990 (NS)
	present	23	21	19	
Pretreatment with antibiotics	absent	29	29	26	p=0.996 (NS)
	present	3	3	2	
	unknown	1		1	
Concomitant drugs	absent	19	15	16	p=0.819 (NS)
	present	14	17	13	
Duration (days)	3		1		p=0.952 (NS)
	4~7	12	10	10	
	8~13	2	1	4	
	14	19	20	15	
	Mean \pm SD	11.1 \pm 3.7	11.3 \pm 3.6	11.0 \pm 3.4	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

6) 開始前の臨床症状, 臨床検査値

開始前の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 白血球数, 赤沈, CRP など感染症の診断基準となる症状・所見などの背景に関して 3 群間に有意差はみられなかった (Table 5)。

7) 起炎菌および薬剤感受性

臨床効果解析対象の 94 例中, 喀痰から起炎菌が分離された症例は 57 例 (PZFX-300 群 21 例, PZFX-600 群 17 例, TFLX 群 19 例) で, 菌分離率は 61 %であった。起炎菌が分離された症例の内訳は単独菌感染が 50 例 (PZFX-300 群 19 例, PZFX-600 群 16 例, TFLX 群 15 例) と, ほとんどを占め, 複数菌感染は 7 例であった (Table 6)。これらの症例から分離された 66 株 (PZFX-300 群 24 株, PZFX-600 群 18 株, TFLX 群 24 株) の内訳は, グラム陰性菌が 51 株

(PZFX-300 群 18 株, PZFX-600 群 16 株, TFLX 群 17 株) と全体の 77 %を占めた (Table 6)。菌種は *Haemophilus influenzae* が 17 株 (PZFX-300 群 6 株, PZFX-600 群 7 株, TFLX 群 4 株) ともっとも多く, 次いで *P. aeruginosa* が 12 株 (PZFX-300 群 7 株, PZFX-600 群 0 株, TFLX 群 5 株) であった。3 群間のグラム陽性菌およびグラム陰性菌の構成比に有意差はみられなかった。

これらの 66 株中 PZFX および TFLX の MIC 測定が行われた 31 株 (PZFX-300 群 12 株, PZFX-600 群 8 株, TFLX 群 11 株) の感受性分布では, PZFX の MIC は $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/ml}$ に分布して MIC₉₀ は $6.25 \mu\text{g/ml}$, TFLX の MIC は $\leq 0.025 \sim 0.78 \mu\text{g/ml}$ に分布して MIC₉₀ は $0.39 \mu\text{g/ml}$ であった (Table 7)。また, 各群由来菌に対する PZFX および TFLX の感受性分布に有意な偏りはみられなかった。

Table 5. Background of the patients: initial symptoms, signs and laboratory parameters

Item		PZFX-300	PZFX-600	TFLX	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of patients evaluated		33	32	29	
Body temperature (°C)	<37	12	8	13	p=0.887 (NS)
	37≤~<38	15	17	14	
	38≤~<39	5	5	2	
	39≤	1	2		
Cough	-	1		1	p=0.952 (NS)
	+	12	15	14	
	++	20	17	14	
Volume of sputum	+ (<10ml)	4	4	1	p=0.974 (NS)
	++ (10~50ml)	24	22	20	
	+++ (50~100ml)	4	5	4	
	unknown	1	1	2	
				2	
Property of sputum	M		1	2	p=0.840 (NS)
	PM	15	13	9	
	P	18	18	18	
Dyspnea	-	18	21	17	p=0.986 (NS)
	+	12	9	11	
	++	3	1	1	
	unknown		1		
Chest pain	-	29	30	27	p=0.895 (NS)
	+	4	1	2	
	unknown		1		
Rales	-	9	14	11	p=0.763 (NS)
	+	19	12	14	
	++	5	6	4	
Dehydration	-	31	32	28	p=0.714 (NS)
	+	2		1	
Cyanosis	-	31	31	27	p=0.968 (NS)
	+	2	1	2	
WBC (10 ³ /mm ³)	<8	15	15	12	p=0.711 (NS)
	8≤~<12	10	14	12	
	12≤~<20	8	3	3	
	unknown			2	
ESR (mm/h)	<20	9	8	8	p=1.000 (NS)
	20≤~<40	9	9	7	
	40≤~<60	5	6	6	
	60≤	7	5	6	
	unknown	3	4	2	
CRP (mg/dl) quantitative	<2.0	17	13	13	p=0.974 (NS)
	2.0≤~<7.0	6	10	9	
	7.0≤~<12.0	2	2		
	12.0≤	5	4	2	
	unknown		1	3	
CRP (qualitative)	±		1	2	
	+	2			
	++	1	1		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

3. 臨床効果

1) 臨床効果

PZFX-300 群 33 例中, 著効 1 例, 有効 24 例, やや有効 3 例, 無効 5 例で, 著効と有効を合わせた有効率は 76 % (25/33 例), PZFX-600 群 32 例中, 著効 4 例, 有効 25 例, やや有効 2 例, 無効 1 例で有効率は 91 %

(29/32 例), TFLX 群 29 例中, 著効 1 例, 有効 23 例, やや有効 3 例, 無効 2 例で有効率は 83 % (24/29 例) で, 3 群間に有意差はみられなかった (Table 8)。

疾患別臨床効果において, 慢性気管支炎に対する有効率は PZFX-300 群 81 % (22/27 例), PZFX-600 群 97 % (28/29 例), TFLX 群 81 % (21/26 例) で, 3 群

Table 6. Background of the patients: causative organisms

Organism		No. of patients evaluated			Statistical analysis (χ^2 -test)
		PZFX-300	PZFX-600	TFLX	
Monomicrobial infection		19	16	15	P=0.652 (NS)
Polymicrobial infection		2	1	4	
Total		21	17	19	
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	1			
	<i>S. pneumoniae</i>	3	1	4	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	3	1	
	<i>K. oxytoca</i>		1		
	<i>E. aerogenes</i>		1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	5		5	
	(G) NF-GNR	2			
	<i>Pasteurella spp.</i>			1	
	<i>H. influenzae</i>	6	7	1	
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	1	1	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>		2	1		
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>			2	
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			
	<i>H. influenzae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>			1	
	<i>S. aureus</i> + <i>S. canis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			
	<i>Peptostreptococcus</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>P. melaninogenica</i>			1	
GPC		6	2	7	P=0.588 (NS)
GNR		18	16	17	
Total		24	18	24	
GPC	<i>S. aureus</i>	2			
	<i>S. canis</i>	1			
	<i>S. pneumoniae</i>	3	2	6	
	<i>Peptostreptococcus spp.</i>			1	
GNR	<i>K. pneumoniae</i>	2	4	1	
	<i>K. oxytoca</i>		1		
	<i>E. aerogenes</i>		1	1	
	<i>P. aeruginosa</i>	7		5	
	(G) NF-GNR	2			
	<i>Pasteurella spp.</i>			1	
	<i>H. influenzae</i>	6	7	4	
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	1	1	
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>		2	3	
		<i>P. melaninogenica</i>			1

(G) NF-GNR: Glucose non-fermenting gram-negative rods

GPC: Gram-positive cocci, GNR: Gram-negative rod

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

間に有意差がみられた (H-検定, $p=0.049$)。しかしながら, Scheffé の多重比較では, 各群間の有意差はみられなかった。気管支拡張症に対して有効例が

PZFX-300 群では 6 例中 3 例, PZFX-600 群では 3 例中 1 例, TFLX 群では 3 例中 3 例であった。

重症度別臨床効果において, 軽症例での有効率は

Table 7. Sensitivity distribution of causative organisms

Drug	From treatment group	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								Statistical analysis (H-test*)	
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13		6.25
PZFX	PZFX-300	12			4	3	2			1	2	p=0.256 (NS)
	PZFX-600	8	1	1	4			1			1	
	TFLX	11	1		3	2	1	1			3	
TFLX	PZFX-300	12		3	1		7	1				p=0.174 (NS)
	PZFX-600	8	3	2		1	1	1				
	TFLX	11	1	1	3	3	2	1				

*Kruskal-wallis test

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

Table 8. Clinical efficacy

Item	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	Statistical analysis (H-test)	
			excellent	good	fair	poor			
Total	PZFX-300	33	1	24	3	5	25/33 (76)	p=0.101 (NS)	
	PZFX-600	32	4	25	2	1	29/32 (91)		
	TFLX	29	1	23	3	2	24/29 (83)		
Diagnosis	chronic bronchitis	PZFX-300	27	1	21	2	3	22/27 (81)	p=0.049 S-comparison**
		PZFX-600	29	4	24	1		28/29 (97)	
		TFLX	26	1	20	3	2	21/26 (81)	
	bronchiectasis	PZFX-300	6		3	1	2	3/6	—
		PZFX-600	3		1	1	1	1/3	
		TFLX	3		3			3/3	
Severity	mild	PZFX-300	22		17	3	2	17/22 (77)	p=0.178 (NS)
		PZFX-600	18	1	16	1		17/18 (94)	
		TFLX	16		13	2	1	13/16 (81)	
	moderate	PZFX-300	11	1	7		3	8/11 (73)	p=0.481 (NS)
		PZFX-600	14	3	9	1	1	12/14 (86)	
		TFLX	13	1	10	1	1	11/13 (85)	
Underlying disease and/or complication	absent	PZFX-300	10	1	7		2	8/10 (80)	p=0.916 (NS)
		PZFX-600	11		9	2		9/11 (82)	
		TFLX	10		9	1		9/10 (90)	
	present	PZFX-300	23		17	3	3	17/23 (74)	p=0.029 S-comparison ^b
		PZFX-600	21	4	16		1	20/21 (95)	
		TFLX	19	1	14	2	2	15/19 (79)	
Concomitant drugs	absent	PZFX-300	19	1	12	1	5	13/19 (68)	p=0.018 S-comparison ^b
		PZFX-600	15	3	12			15/15 (100)	
		TFLX	16		14	2		14/16 (88)	
	present	PZFX-300	14		12	2		12/14 (86)	p=0.945 (NS)
		PZFX-600	17	1	13	2	1	14/17 (82)	
		TFLX	13	1	9	1	2	10/13 (77)	

* (excellent + good)/no. of patients, **Scheffé comparison

Item	Chronic bronchitis	Underlying disease present	Concomitant drugs absent
	S-comparison ¹⁾	S-comparison ²⁾	S-comparison ³⁾
PZFX-300: PZFX-600	p=0.106 (NS)	p=0.035	p=0.019
PZFX-300: TFLX	p=1.000 (NS)	p=0.810 (NS)	p=0.581 (NS)
PZFX-600: TFLX	p=0.110 (NS)	p=0.185 (NS)	p=0.226 (NS)

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

PZFX-300 群 77 % (17/22 例), PZFX-600 群 94 % (17/18 例), TFLX 群 81 % (13/16 例) で, 中等症例での有効率は PZFX-300 群 73 % (8/11 例), PZFX-600 群 86 % (12/14 例), TFLX 群 85 % (11/13 例) で, いずれも 3 群間に有意差はみられなかった。

基礎疾患・合併症の有無別臨床効果において, なし

の症例での有効率は PZFX-300 群 80 % (8/10 例), PZFX-600 群 82 % (9/11 例), TFLX 群 90 % (9/10 例) で, 3 群間に有意差はみられなかった。一方, ありの症例での有効率は PZFX-300 群 74 % (17/23 例), PZFX-600 群 95 % (20/21 例), TFLX 群 79 % (15/19 例) で, 3 群間に有意差がみられ (H-検定, p=0.029), PZFX-600 群は PZFX-300 群よりも優れた

ていた (Scheffé 比較, $p=0.035$)。

併用薬の有無別臨床効果において, なしの症例での有効率は PZFX-300 群 68% (13/19 例), PZFX-600 群 100% (15/15 例), TFLX 群 88% (14/16 例) で, 3 群間に有意差がみられ (H-検定, $p=0.018$),

PZFX-600 群は PZFX-300 群より優れていた (Scheffé 比較, $p=0.019$)。一方, ありの症例での有効率は PZFX-300 群 86% (12/14 例), PZFX-600 群 82% (14/17 例), TFLX 群 77% (10/13 例) で, 3 群間に有意差はみられなかった。

Table 9. Clinical efficacy classified by causative organisms

Organism	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	Statistical analysis (H-test)	
			excellent	good	fair	poor			
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	PZFX-300	1		1			1/1	
		PZFX-600							
		TFLX							
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX-300	3		2		1	2/3	
		PZFX-600	1		1			1/1	
		TFLX	4		3		1	3/4	
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX-300	1		1			1/1	
		PZFX-600	3		2	1		2/3	
		TFLX	1		1			1/1	
	<i>K. oxytoca</i>	PZFX-300	1						
		PZFX-600	1			1		0/1	
		TFLX							
	<i>E. aerogenes</i>	PZFX-300	1		1			1/1	
		PZFX-600	1		1			1/1	
		TFLX							
<i>P. aeruginosa</i>	PZFX-300	5		3		2	3/5		
	PZFX-600								
	TFLX	5		4	1		4/5		
(G) NF-GNR	PZFX-300	2		1	1		1/2		
	PZFX-600								
	TFLX								
<i>Pasteurella</i> spp.	PZFX-300								
	PZFX-600								
	TFLX	1		1			1/1		
<i>H. influenzae</i>	PZFX-300	6	1	3	1	1	4/6		
	PZFX-600	7		7			7/7		
	TFLX	1		1			1/1		
<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX-300	1		1			1/1		
	PZFX-600	1	1				1/1		
	TFLX	1		1			1/1		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX-300								
	PZFX-600	2	1	1			2/2		
	TFLX	1		1			1/1		
Sub total	PZFX-300	19	1	12	2	4	13/19 (68)	$p=0.230$ (NS)	
	PZFX-600	16	2	12	2		14/16 (88)		
	TFLX	15		13	1	1	13/15 (87)		
Polymicrobial infection	2 bacteria	PZFX-300	1		1			1/1	
		PZFX-600	1		1			1/1	
		TFLX	3	1	2			3/3	
	3 bacteria	PZFX-300	1		1			1/1	
		PZFX-600							
		TFLX	1		1			1/1	
Sub total	PZFX-300	2		2			2/2		
	PZFX-600	1		1			1/1		
	TFLX	4	1	3			4/4		
Total	PZFX-300	21	1	14	2	4	15/21 (71)	$p=0.221$ (NS)	
	PZFX-600	17	2	13	2		15/17 (88)		
	TFLX	19	1	16	1	1	17/19 (89)		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

2) 起炎菌別臨床効果

臨床効果解析対象の94例中、起炎菌が明らかとなった単独菌および複数菌の感染例計57例の臨床効果を検討した (Table 9)。PZFX-300群 71% (15/21例)、PZFX-600群 88% (15/17例)、TFLX群 89% (17/19例) の有効率で、3群間に有意差はみられなかった。このうち単独菌感染例50例における有効率はPZFX-300群 68% (13/19例)、PZFX-600群 88% (14/16例)、TFLX群 87% (13/15例) で、3群間に有意差はみられなかった。呼吸器感染症の代表的起炎菌である *Streptococcus pneumoniae* による感染例での有効例はPZFX-300群3例中2例、PZFX-600群1例中1例およびTFLX群4例中3例で、*P. aeruginosa* ではPZFX-300群5例中3例、PZFX-600群検討例なく、TFLX群5例中4例であった。また、*H. influenzae* ではPZFX-300群6例中4例が有効以上、PZFX-600群では7例全例およびTFLX群1例中1例が有効であった。複数菌感染例の7例はすべて有効以上であった。

3) 細菌学的効果

起炎菌が明らかとなった57症例についての細菌学的効果 (Table 10)、57例の起炎菌66株の消長 (Table 11) をそれぞれ観察した。消失と菌交代を合わせた菌陰性化率は、PZFX-300群 53% (10/19例)、PZFX-600群が 81% (13/16例)、TFLX群 78% (14/18例) で、菌消失率はPZFX-300群 59% (13/22株)、PZFX-600群 82% (14/17株)、TFLX群 83% (19/23株) であった。いずれも3群間に有意差はみられなかった。*S. pneumoniae* ではPZFX-300群で3株中2株、PZFX-600群2株中2株、TFLX群6株中4株が消失し、*P. aeruginosa* ではPZFX-300群7株中3株、PZFX-600群検出株なく、TFLX群4株中2株が消失した。また、*H. influenzae* ではPZFX-300群4株中4株、PZFX-600群7株中6株、TFLX群4株中4株が消失した。

なお、交代菌が認められた症例はPZFX-300群2例に、PZFX-600群2例、TFLX群1例に認められ、すべてが *S. pneumoniae* であった。これらの菌のうちMICが測定されたPZFXの値は、すべてが3.13 $\mu\text{g/ml}$

以上であった。

4. 安全性

1) 副作用

副作用解析対象の100例における副作用の発現率とその内訳を示した (Table 12)。発現率はPZFX-300群 6% (2/34例)、PZFX-600群 3% (1/33例)、TFLX群 6% (2/33例) で、3群間に有意差はみられなかった。症状の内訳は、PZFX-300群ではめまい・呼吸困難、および顔はれ感・頭ふらつきの各1例、PZFX-600群では上腹部不快感・嘔気の1例、TFLX群では食欲不振・味覚低下、およびフラフラ感・悪心の各1例であった。これらの症状はすべて中等度で、服用を中止した。追跡調査を成し得た症例はすべて服用中止1~4日目で消失したことを確認した。

2) 臨床検査値異常変動

臨床検査解析対象の89例における臨床検査値異常変動発現率とその内訳を示した (Table 13)。発現率はPZFX-300群 6% (2/31例)、PZFX-600群 7% (2/29例)、TFLX群 7% (2/29例) で、3群間に有意差はみられなかった。異常変動の内訳は、PZFX-300群ではGOT・GPTの上昇、およびGOTの上昇が各1例、PZFX-600群ではKの上昇、およびプロトロンビンの低下が各1例、TFLX群ではGOTの上昇、およびGPTの上昇が各1例で、その程度はすべて軽度であった。これらの異常変動値を示した症例のうち、追跡調査が可能であった3例では終了2週間後には正常値あるいは服用前値に復していた。

3) 安全性

副作用または臨床検査値異常変動を総括して判定した安全性解析対象の100例についての成績を示した (Table 14)。安全である、と判定された比率は、PZFX-300群 88% (30/34例)、PZFX-600群 91% (30/33例)、TFLX群 88% (28/32例) で、3群間に有意差はみられなかった。なお、TFLX群の評価対象症例数は33例であったが、1例が服用前後の臨床検査が実施されず判定不能とされたため32例で集計した。

5. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して判定した有用性の結果を示した (Table 15)。きわめて有用と有用を合わせた

Table 10. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Organism	Treatment group	No. of patients	Eliminated	Decreased or partially eliminated	Replaced	Unchanged	Unevaluable	Elimination* rate (%)	Statistical analysis (H-test)
Total	PZFX-300	21	8	1	2	8	2	10/19 (53)	p=0.108 (NS)
	PZFX-600	17	11		2	3	1	13/16 (81)	
	TFLX	19	13	1	1	3	1	14/18 (78)	

(eliminated + replaced)/(no. of patients - undecided)

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

Table 11. Bacteriological response classified by causative organisms

Organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological efficacy			Eradication* rate (%)	Statistical analysis (χ^2 -test)
			eradicated	persisted	unknown		
GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX-300	2	1	1		p=0.947 (NS)
		PZFX-600					
		TFLX					
	<i>S. canis</i>	PZFX-300	1	1			
		PZFX-600					
		TFLX					
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX-300	3	2	1		
		PZFX-600					
		TFLX					
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PZFX-300	1	1			
PZFX-600							
TFLX							
Sub total	PZFX-300	6	4	2			
	PZFX-600						
	TFLX						
GNR	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX-300	2	1	1		
		PZFX-600					
		TFLX					
	<i>K. oxytoca</i>	PZFX-300	1			1	
		PZFX-600					
		TFLX					
	<i>E. aerogenes</i>	PZFX-300	1	1			
		PZFX-600					
		TFLX					
	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX-300	7	3	4		
		PZFX-600					
		TFLX					
	(G) NF-GNR	PZFX-300	2		2		
		PZFX-600					
		TFLX					
	<i>Pasteurella</i> spp.	PZFX-300	1	1			
		PZFX-600					
		TFLX					
	<i>H. influenzae</i>	PZFX-300	6	4	1	2	
		PZFX-600					
TFLX							
<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX-300	1	1				
	PZFX-600						
	TFLX						
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX-300	2	2				
	PZFX-600						
	TFLX						
<i>P. melaninogenica</i>	PZFX-300	1	1				
	PZFX-600						
	TFLX						
Sub total	PZFX-300	18	9	7	2	9/16 (56)	
	PZFX-600						
	TFLX						
Total	PZFX-300	24	13	9	2	13/22 (59)	
	PZFX-600						
	TFLX						

*no. of eradicated/(no. of strains-unknown)

PZFX : pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

Table 12. Side effects

Side effect	PZFX-300	PZFX-600	TFLX	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of patients evaluated	34	33	33	p=0.974 (NS)
No. of patients with side effect (%)	2 (6)	1 (3)	2 (6)	
Dizziness + Dyspnea	1			/
Upper abdominal discomfort + Nausea		1		
Anorexia + Decline of taste			1	
Wooziness + Nausea			1	
Feeling of facial swelling + Light-head	1			

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

Table 13. Abnormal laboratory parameters

Laboratory test	PZFX-300	PZFX-600	TFLX	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of patients evaluated	31	29	29	p=0.855 (NS)
No. of patients with abnormal laboratory parameter (%)	2 (6)	2 (7)	2 (7)	
GOT ↑ + GPT ↑	1			/
GOT ↑	1		1	
GPT ↑			1	
K ↑		1		
Prothrombin ↓		1		

↑: increase, ↓: decrease

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

Table 14. Safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Virtually safe	Less safe	Not safe	Unevaluable	Safety rate* (%)	Statistical analysis (H-test)
PZFX-300	34	30	1	2	1		30/34 (88)	p=0.876 (NS)
PZFX-600	33	30	2	1			30/33 (91)	
TFLX	33	28	2	1	1	1	28/32 (88)	

*no. of safe/(no. of patients-undecided)

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

Table 15. Usefulness

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Undecided	Usefulness rate* (%)	Statistical analysis (H-test)
Total	PZFX-300	33	1	22	5	5		23/33 (70)	p=0.125 (NS)
	PZFX-600	32	3	25	3	1		28/32 (88)	
	TFLX	30	1	22	3	3	1	23/29 (79)	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin

有用率は、PZFX-300 群 70 % (23/33 例)、PZFX-600 群 88 % (28/32 例)、TFLX 群 79 % (23/29 例) で、3 群間に有意差はみられなかった。

III. 考 察

新規ニューキノロン系抗菌薬 PZFX は、グラム陽性菌からグラム陰性菌まで広範囲な抗菌スペクトルを有する¹⁾とともに、服用後約 1 時間で従来のキノロン系抗菌薬に比して高い最高血中濃度が得られる²⁾。また中枢神経系に対する作用や光毒性は弱いという期待が示唆されている²⁾。

今回、PZFX の呼吸器感染症に対する用量を検討する目的で、TFLX を対照薬として 3 群間比較試験を実施した。TFLX を対照薬とした 3 群比較とした理由は、

慢性気道感染症のように背景に器質的な変化を有した疾患には通常、病巣への薬剤移行性は低く、薬効が発現され難い傾向にある。一方、組織内濃度は血中濃度と密接な関係にあることから³⁾、血中濃度が高い薬剤の方が組織へ到達しやすいと考えられている。

PZFX 200 mg あるいは TFLX 150 mg を食後服用した際の最高血中濃度はそれぞれ 2.02 $\mu\text{g/ml}$ ³⁾、0.58 $\mu\text{g/ml}$ ⁴⁾ と、大きな開きがあるにもかかわらず、慢性気道感染症に対する TFLX 1 日 450 mg 分 3 での有効率は 79.1 % (106/134 例)⁴⁾ の成績を得ている。

そこで背景を極力揃えた被験者集団にて、体内動態の異なる 2 薬剤を比較することにより、PZFX の特性がより明確になると考え、TFLX を加えた 3 群比較試

験とした。

なお、本試験にて感染を伴った気管支拡張症に対して PZFX あるいは TFLX が使用された症例が 12 例 (PZFX-300 群 6 例, PZFX-600 群 3 例, TFLX 群 3 例) あったが、これらは通常、慢性気管支炎との診断基準が難しいこと、また通常、同様な薬剤が同用量で用いられていることが多いことなどから、本試験に対象として組み入れた。

全体として 104 名の患者が登録され、そのうち 94 名 (PZFX-300 群 33 名, PZFX-600 群 32 名, TFLX 群 29 名) が臨床効果の解析対象症例であった。94 名における臨床効果において 3 群間に統計的有意差はみられなかったものの、PZFX-300 群と PZFX-600 群との間に用量反応性が示唆される成績であった。比較対照薬である TFLX の有効率 83% は TFLX の比較試験時⁹⁾における慢性気道感染症 (慢性気管支炎 39 例, 気管支拡張症 19 例) に対する成績が同様 (83%) であることから、再現性のある値と言えるが、この TFLX の有効率を基準として考えてみると、PZFX 1 日 300 mg あるいは 600 mg 服用のいずれにおいても、臨床的な効果は得られると推察された。

さらに症例数の多い慢性気管支炎に限ってみると、H-検定にて 3 群間の一様性は否定され、PZFX-300 群と PZFX-600 群との有効率が、それぞれ 81% (22/27 例), 97% (28/29 例) であることをあわせると、2 群間の用量反応性はかなり明確であると考えられた。なお、Scheffé 型の比較にて有意な差はみられなかったが、これは多重性を考慮した手法を用いると、相対的に検出力が低下することが原因と思われた。

この用量反応性を体内動態の面から考えてみると、PZFX-300 群および PZFX-600 群の 1 回当りの服用量である 100 mg あるいは 200 mg 服用時の最高血中濃度 (空腹時) は、健常人においてはそれぞれ 0.94 $\mu\text{g/ml}$, 2.98 $\mu\text{g/ml}$ であることから⁹⁾、この血中濃度の差が、組織移行量に影響して 2 群間の反応性に表れたものと推察された。これは、基礎疾患・合併症なしの症例では認められなかった用量反応性が、より複雑な背景を持つために薬剤が移行し難いと考えられる、基礎疾患・合併症ありの症例では明確であったことから支持されるものと思われた。

起炎菌が分離された 57 例における臨床効果、細菌学的効果、菌消失率のいずれにおいても PZFX の 2 群で用量反応性が示唆された。なお、本試験では、61% (57/94 例) について起炎菌が明らかにされた。近年実施された、他剤の慢性気道感染症を対象とした試験での起炎菌の検出率が 61.2~75.0%¹⁰⁻¹²⁾であることを考えると、やや低い分離率であったが、今回の起炎菌の内容構成は、慢性気道感染症の通常認められるものと差異はないと考えられた。

副作用は PZFX-300 群 2 例, PZFX-600 群 1 例, TFLX 群 2 例で発現率において 3 群間に差はなかった。PZFX 前期第 II 相試験において認められなかった中枢神経系の副作用が、PZFX-300 群に 2 例認められたが、このことは、PZFX が動物において中枢神経系に対する作用が弱いとの報告¹⁾がされていることから、今後症例数を重ねて注意深く検討する必要があると思われた。その他 PZFX に特異的に発現した作用は認められなかった。臨床検査値の異常変動は、PZFX-300 群 6% (2/31 例), PZFX-600 群 7% (2/29 例), TFLX 群 7% (2/29 例) の発現率でいずれの変動値も軽度であった。

臨床効果と安全性から判定した有用率は PZFX-300 群 70% (23/33 例), PZFX-600 群 88% (28/32 例), TFLX 群 79% (23/29 例) であった。

以上より、本試験で対象としたような疾患に対しては、臨床効果、細菌学的効果、有用性とも PZFX-300 群と PZFX-600 群との間で用量反応性が認められた。一方、安全性においては 2 群間に用量反応性は認められなかった。

また、TFLX を指標として PZFX 各群をみた場合、PZFX 1 日量 300 mg あるいは 600 mg の使用で臨床的な効果は得られたが、さらに 600 mg/日投与で、その効果は一層期待されるものと示唆された。

文 献

- 1) Muratani T, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293~2303, 1992
- 2) 熊澤淨一, 小林宏行: 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. T-3761, 福岡, 1994
- 3) 中島光好, 小菅和仁, 植松俊彦: Pazufloxacin の臨床第 I 相試験. *日化療会誌* 43 (S-2): 143~163, 1995
- 4) 河田幸道, 島田 肇: 第 34 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. T-3262, 東京, 1987
- 5) 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
- 6) 副作用判定基準検討会: 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. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 7) 厚生省薬務局新医薬品課長通知: 臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて. 薬新薬第 20 号, 平成 4 年 3 月 4 日
- 8) 重野芳輝, 山口恵三, 斎藤 厚: 緑膿菌に対する治療方法—呼吸器感染症の化学療法—. *Prog. Med.* 6: 2783~2788, 1986
- 9) 藤森一平, 他 (61 施設および関連施設): 呼吸器感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と ofloxacin との薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 37: 1086~1118, 1989
- 10) 原 耕平, 他 (22 施設および関連施設): 慢性気道感染症に対する Fleroxacin の用量比較試験. *Chemotherapy* 38 (S-2): 454~471, 1990
- 11) 副島林造, 他: 慢性気道感染症に対する sparfloxacin (SPFX) の臨床用量設定試験. *Chemotherapy* 39

(S-4): 385~404, 1991

用量設定試験。Chemotherapy 41: 863~877, 1993

12) 小林宏行, 他: 慢性気道感染症に対する cefozopran の

A dose-finding study on pazufloxacin in chronic respiratory tract infections

Kaoru Shimada^{1)*}, Shinichi Oka¹⁾, Akira Saito²⁾, Masumi Tomizawa²⁾,
 Yohmei Hiraga³⁾, Mitsuhide Ohmichi³⁾, Yasuyuki Sano⁴⁾, Yasufumi Miyamoto⁴⁾,
 Yasuo Arai⁵⁾, Takashi Inamatsu⁶⁾, Hiroyuki Kobayashi⁶⁾, Shin Kawai⁶⁾,
 Susumu Sakayori⁶⁾, Koichiro Nakata⁷⁾, Yoshitaka Nakamori⁷⁾, Tatsuo Nakatani⁷⁾,
 Kohji Narui⁷⁾, Fumio Matsumoto⁸⁾, Iwao Sakurai⁸⁾, Takeo Imai⁸⁾,
 Shigeki Odagiri⁹⁾, Kaneo Suzuki⁹⁾, Hiroshi Takahashi⁹⁾, Yoshihiro Hirai⁹⁾,
 Masaaki Arakawa¹⁰⁾, Kouichi Wada¹⁰⁾, Sigeyuki Hoshino¹⁰⁾, Hiroki Tsukada¹⁰⁾,
 Nobuki Aoki¹¹⁾, Atsuhiko Sato¹²⁾, Kingo Chida¹³⁾, Toshihiko Takeuchi¹³⁾,
 Yasuo Yamada¹³⁾, Nobuhiro Narita¹⁴⁾, Masayoshi Sawaki¹⁴⁾, Keiichi Mikasa¹⁴⁾,
 Fumio Miki¹⁵⁾, Rinzo Soejima¹⁶⁾, Yoshihito Niki¹⁶⁾, Niro Okimoto¹⁶⁾,
 Toshiharu Matsushima¹⁷⁾, Makoto Kimura¹⁷⁾, Michio Yamakido¹⁸⁾, Kenji Hasegawa¹⁸⁾,
 Osamu Kurimura¹⁹⁾, Takehiko Hiramoto¹⁹⁾, Takao Sasaki²⁰⁾, Ikuo Matsumoto²⁰⁾,
 Kotaro Oizumi²¹⁾, Yoichiro Ichikawa²¹⁾, Masaharu Kinoshita²¹⁾, Kohei Hara²²⁾,
 Shigeru Kohno²²⁾, Hironobu Koga²²⁾, Mitsuo Kaku²²⁾, Kazuhiro Okuno²²⁾,
 Kiyoyasu Fukushima²²⁾, Junko Miyamoto²²⁾, Rokushi Oka²²⁾, Hidenori Sugiyama²²⁾,
 Takashi Watanabe²²⁾, Yoshifumi Soejima²²⁾, Keizo Matsumoto²³⁾, Yoshiaki Utsunomiya²³⁾,
 Tsuneo Ishibashi²⁴⁾, Masahiro Takamoto²⁴⁾, Akira Kajiki²⁴⁾, Yasuko Harada²⁴⁾,
 Hozumi Yamada²⁵⁾, Mitsuyoshi Nakashima²⁶⁾ and Koichi Deguchi²⁷⁾

¹⁾Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo (*Present address, Department of Internal Medicine, Tokyo Senbai Hospital, 1-4-3 Mita, Minato-ku, Tokyo 108, Japan)

²⁾College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospital

³⁾Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital, Hokkaido Railway Company

⁴⁾Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

⁵⁾Department of Infectious Diseases, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

⁶⁾The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University

⁷⁾Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

⁸⁾Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

⁹⁾Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center

¹⁰⁾The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University and Affiliated Hospital

¹¹⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

¹²⁾The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University

¹³⁾The First Department of Internal Medicine, Nagoya City University Medical School

¹⁴⁾The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

¹⁵⁾Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

¹⁶⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

¹⁷⁾The Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

¹⁸⁾The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University

¹⁹⁾Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

²⁰⁾The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

²¹⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

²²⁾The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, and Affiliated Hospitals

²³⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

²⁴Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital

²⁵Department of Internal Medicine, Saga Medical School

²⁶Department of Pharmacology, School of Medicine, Hamamatsu University

²⁷Research Section, Tokyo Clinical Research Center

A comparative clinical study on pazufloxacin (PZFX), a new quinolone antibacterial agent, was conducted to determine the optimal dose of PZFX using tosufloxacin (TFLX) as the active control for treatment of chronic respiratory tract infections. Patients with chronic bronchitis or bronchiectasis received orally either a dose of 300mg of PZFX (PZFX-300 group), 600mg of PZFX (PZFX-600 group) or 450mg of TFLX (TFLX group) for 14 days as a rule. All dosages were divided into three administrations per day.

1) Of a total number of 104 patients (36 in PZFX-300 group, 34 in PZFX-600 group and 34 in TFLX group), 94 patients (33, 32 and 29, respectively) were evaluated for clinical efficacy, 100 patients (34, 33 and 33, respectively) for side effects, 89 patients (31, 29 and 29, respectively) for abnormal changes in laboratory parameters, and 95 patients (33, 32 and 30, respectively) for utility. There were no significant differences between the three groups with respect to the numbers of patients for those evaluation and in the distribution of background factors.

2) The clinical efficacy rates were 76% in PZFX-300 group, 91% in PZFX-600 group and 83% in TFLX group with no significant difference among the three groups. In the presence of underlying diseases and/or complications, the efficacy rates were determined to be 95% (20/21) in the PZFX-600 group, 79% (15/19) in the TFLX group, 74% (17/23) in the PZFX-300 group, with a significant difference between the two groups of PZFX ($p=0.035$).

3) As for the bacteriological effects, the elimination rates were 53% (10/19) in the PZFX-300 group, 81% (13/16) in the PZFX-600 group and 78% (14/18) in the TFLX group, with no significant difference between the three groups.

4) The incidence of side effects was 6% in the PZFX-300 group, 3% for the PZFX-600 group and 6% in the TFLX group. There was no serious adverse reaction. The incidence of abnormal changes in laboratory parameters was 6% in the PZFX-300 group, 7% in the PZFX-600 group and 7% in the TFLX group. All changes were mild in degree. The safety rates were 88% (30/34) in the PZFX-300 group, 91% (30/33) in the PZFX-600 group, 88% (28/32) in the TFLX group with no significant difference between the three groups.

5) The usefulness rates were 70% (23/33) in the PZFX-300 group, 88% (28/32) in the PZFX-600 group and 79% (23/29) in the TFLX group, with no significant difference between the three groups.

The results suggest that a daily dose of 600mg (t. i. d.) is the optimal dose of PZFX of the treatment for the patients with chronic respiratory tract infections.