

細菌性肺炎に対する pazufloxacin の臨床評価

— Tosufloxacin tosilate を対照薬とした臨床第Ⅲ相比較試験 —

島田 馨^{1) a, b) #}・佐野 靖之¹⁾・荒井 康男¹⁾・村上 敦子¹⁾・平賀 洋明²⁾・大道 光秀²⁾
 武部 和夫³⁾・八代 均³⁾・平井 裕一³⁾・田村 豊一³⁾・遅野井 健³⁾・斎藤三代子³⁾
 朴 明俊³⁾・貫和 敏博⁴⁾・渡辺 彰⁴⁾・武内 健一⁴⁾・平野 春人⁴⁾・佐藤 和男⁴⁾
 中村 俊夫⁴⁾・中井 祐之⁴⁾・本田 芳宏⁴⁾・酒井 紀⁵⁾・柴 孝也⁵⁾・勝 正孝⁶⁾
 青崎 登⁶⁾・小林 宏行^{7) b)}・河合 伸⁷⁾・林 泉⁸⁾・工藤宏一郎⁹⁾・堀内 正⁹⁾
 吉沢 篤人⁹⁾・穴戸 春美¹⁰⁾・小山 優¹¹⁾・村林 晃二¹¹⁾・入交昭一郎¹²⁾・松岡 康夫¹²⁾
 美田 誠二¹²⁾・三井 健司¹³⁾・松本 文夫¹⁴⁾・桜井 磐¹⁴⁾・星野 重幸¹⁵⁾・岩島 明¹⁶⁾
 武田 元¹⁶⁾・川島 宗¹⁶⁾・関根 理¹⁷⁾・鈴木 康稔¹⁷⁾・松田 正史¹⁷⁾・青木 信樹¹⁸⁾
 泉 三郎¹⁹⁾・佐藤 篤彦²⁰⁾・千田 金吾²⁰⁾・安田 和雅²⁰⁾・内山 啓²⁰⁾・永山 雅晴²⁰⁾
 高木 健三²¹⁾・山木 健市²¹⁾・武内 俊彦²²⁾・山田 保夫²²⁾・山本 和英²²⁾・花木 英和²²⁾
 成田 亘啓²³⁾・澤木 政好²³⁾・三笠 桂^{—23)}・三木 文雄^{24) b)}・坂元 一夫²⁴⁾・福原 資郎²⁵⁾
 米津 精文²⁵⁾・山中 吉隆²⁵⁾・北田 親穂²⁵⁾・副島 林造^{26) #1}・二木 芳人²⁶⁾・沖本 二郎^{26) #2}
 松島 敏春^{27) #}・木村 丹²⁷⁾・河原 伸²⁸⁾・多田 敦彦²⁸⁾・佐々木孝夫²⁹⁾・澤江 義郎³⁰⁾
 下野 信行³⁰⁾・高木 宏治³⁰⁾・大泉耕太郎^{31) b)}・木下 正治³¹⁾・石橋 凡雄³²⁾・高本 正祇³²⁾
 原 耕平³³⁾・河野 茂³³⁾・古賀 宏延³³⁾・大仁田 賢³³⁾・岡 六四³³⁾・杉山 秀徳³³⁾
 渡辺 尚³³⁾・副島 佳文³³⁾・奥野 一裕³³⁾・福島喜代康³³⁾・浅井 貞宏³³⁾・荒木 潤³³⁾
 増本 英男³³⁾・前崎 繁文³³⁾・松本 慶蔵^{24) b)}・秋山盛登司³⁴⁾・安藤 正幸³⁵⁾・土井 俊徳³⁵⁾
 新堀 俊文³⁵⁾・坂田 哲宣³⁵⁾・中川 義久³⁵⁾・西村 純子³⁶⁾・福島 敬和³⁵⁾・志摩 清³⁶⁾
 岳中 耐夫³⁶⁾・那須 勝³⁷⁾・山崎 透³⁷⁾・明石 光伸³⁷⁾・黒田 芳信³⁷⁾・斎藤 厚³⁸⁾
 普久原 浩³⁸⁾・健山 正男³⁸⁾・上間 一^{—38)}・上地 博之³⁸⁾・仲本 敦³⁸⁾・中島 光好^{39) c)}
 出口 浩^{—40) d)}

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

²⁾ 札幌鉄道病院呼吸器科, ³⁾ 弘前大学第三内科および関連施設,

⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設, ⁵⁾ 東京慈恵会医科大学第二内科,

⁶⁾ 国立霞ヶ浦病院内科, ⁷⁾ 杏林大学第一内科, ⁸⁾ 癌研究会附属病院内科,

⁹⁾ 国立国際医療センター呼吸器科, ¹⁰⁾ 国立療養所東京病院呼吸器科, ¹¹⁾ 東京共済病院内科,

¹²⁾ 川崎市立川崎病院内科, ¹³⁾ 健康保険総合川崎中央病院呼吸器科,

¹⁴⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科, ¹⁵⁾ 新潟県厚生連中央総合病院内科,

¹⁶⁾ 長岡赤十字病院内科, ¹⁷⁾ 水原郷病院内科, ¹⁸⁾ 信楽園病院内科, ¹⁹⁾ 富山県立中央病院内科,

²⁰⁾ 浜松医科大学第二内科および関連施設, ²¹⁾ 名古屋大学医学部第二内科,

²²⁾ 名古屋市立大学医学部第一内科および関連施設, ²³⁾ 奈良県立医科大学第二内科,

²⁴⁾ きっこう会多根病院内科, ²⁵⁾ 関西医科大学第一内科, ²⁶⁾ 川崎医科大学呼吸器内科

(*¹現: 川崎医療福祉大学医療福祉科, ²現: 川崎医科大学附属川崎病院内科),

²⁷⁾ 川崎医科大学附属川崎病院第二内科 (*現: 川崎医科大学呼吸器内科)

²⁸⁾ 国立療養所南岡山病院第三内科, ²⁹⁾ 鳥取大学第三内科, ³⁰⁾ 九州大学医学部第一内科および関連施設,

³¹⁾ 久留米大学第一内科, ³²⁾ 国立療養所大牟田病院内科, ³³⁾ 長崎大学第二内科および関連施設,

³⁴⁾ 長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設, ³⁵⁾ 熊本大学第一内科および関連施設,

³⁶⁾ 熊本市市民病院内科, ³⁷⁾ 大分内科大学第二内科および関連施設, ³⁸⁾ 琉球大学第一内科および関連施設,

³⁹⁾ 浜松医科大学薬理学教室, ⁴⁰⁾ 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) 細菌学的検討者

(平成7年12月11日受付・平成8年1月25日受理)

新規経口用ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin (PZFX) の細菌性肺炎および肺化膿症治療における有効性, 安全性, 有用性を客観的に評価するために tosufloxacin tosilate (TFLX) を対照薬とし多施設二重盲検比較試験を実施した。PZFX は1回200 mgを1日3回, TFLX は1回150 mgを1日3回, 共に原則として14日間使用した。得られた成績は以下のとおりであった。

1) PZFX 群95例, TFLX 群98例の計193例の患者に用いられた。臨床効果解析対象例はPZFX 群75例, TFLX 群87例, 概括安全度の解析対象はPZFX 群90例, TFLX 群93例, 有用性の解析対象はPZFX 群77例, TFLX 群87例であった。服用期間および胸部 X 線所見において背景因子に偏りがみられたが, 統計解析の結果から薬効評価上の影響はないと判断された。

2) 臨床効果は, 著効PZFX 群18.7% (14/75), TFLX 群17.2% (15/87), 有効PZFX 群76.0% (57/75), TFLX 群75.8% (66/87) であり, 有効率はPZFX 群94.7%, TFLX 群93.1% であった。 χ^2 検定にて両薬剤群間に統計的有意差はみられなかったが, $\Delta=5\%$ とした場合のPZFX のTFLX に対する臨床的同等性は検証された。

3) 細菌学的効果は菌消失率PZFX 群90.0% (27/30), TFLX 群93.8% (30/32) で有意差はみられなかった。

4) 副作用はPZFX 群で6例(6.4%)に, TFLX 群では5例(5.2%)にみられ, いずれも重篤なものはみられなかった。主な症状は中枢神経症状と消化器症状であった。

5) 臨床検査値異常の発現率はPZFX 群15.7% (14/89), TFLX 群21.7% (20/92) で有意差はみられなかった。

6) 概括安全度は両薬剤群間に有意差はみられなかったが, 安全と評価された割合はPZFX 群80.0% (72/90), TFLX 群74.2% (69/93) であった。

7) 有用性における有用率はPZFX 群92.0% (69/75), TFLX 群89.7% (78/87) であり, 両薬剤ともに高い有用性が示された。また両薬剤群間に有意差はみられなかった。

以上の成績より, PZFX 600 mg/日投与は細菌性肺炎の治療において, 高い有用性が期待される薬剤と考えられた。

Key words: 細菌性肺炎, pazufloxacin, tosufloxacin tosilate, 二重盲検比較試験

一般にニューキノロン系抗菌薬は β -ラクタム剤等の抗菌薬と比較し, 気道および肺内移行が良好なことから, 呼吸器感染症, 特に下気道領域以下の感染症に対して, しばしば用いられている。

呼吸器感染症のうち, 肺炎質感染症に対する近年のニューキノロン系抗菌薬は, その良好な移行性と強い抗菌作用が反映され, fleroxacin (以下 FLRX)²⁾ で90.0% (45/50), sparfloxacin (以下 SPFX)³⁾ で85.3% (133/156), levofloxacin (以下 LVFX)⁴⁾ では91.8% (67/73) と, いずれも高い成績が示されている。

今回対象となった pazufloxacin (以下 PZFX) は, これまでの同系薬剤と比較し, 血中濃度および尿中濃度が高いこととともに, 血液-脳関門を通過しにくく, さらにマウス脳室内へ直接投与においても, 中枢神経系への影響が少ないことが特長の1つとされている⁵⁾ (Fig. 1)。

これまでに健常成人男子を対象とした第I相試験⁶⁾, 続いて内科, 泌尿器科領域感染症患者および産婦人科, 外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 眼科領域感染症患者を加えた第II相試験⁶⁾ が実施され, 1,641例に用いられて, PZFX はその優れた臨

床効果とともに900 mg/日まで増量しても安全性に問題のないことが示唆された。

また, 内科および泌尿器科領域での用量検討試験^{7,8)} において, 臨床適応用量幅は300~600 mg/日とされる成績が得られた。

本試験は以上の結果を背景に, 細菌性肺炎および肺化膿症を対象に, PZFX の用量を600 mg/日(分3)の臨床効果と安全性, 有用性を客観的に検証する目的で tosufloxacin⁹⁾ (以下 TFLX) 450 mg/日(分3)を対照薬とし, 多施設二重盲検法にて比較検討した。

なお, 本試験は各施設倫理委員会の承認を得るとともに, 「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」に準拠して実施された。

I. 対象および試験方法

1. 対象

平成5年9月から平成7年6月までに全国57施設を受診し, 軽症ないし中等症の細菌性肺炎あるいは肺化膿症と診断された患者を対象として, 本試験は実施された。年齢は原則として20歳以上80歳未満とし, 性

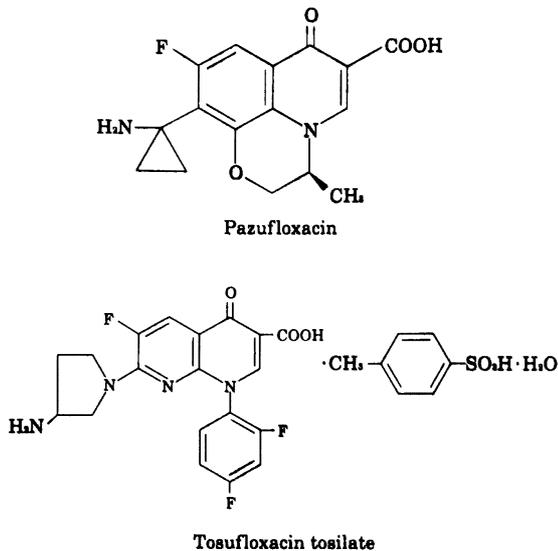


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin and tosufloxacin tosylate.

別, 入院・外来は問わないこととしたが, 胸部 X 線写真上明確な肺炎陰影あるいは肺化膿症陰影を有し, かつ細菌感染症として症状・所見の明確な患者を選択した。なお, 以下の症例は対象から除外することとした。

- (1) 本試験開始前にすでに PZFX または TFLX が使用された症例
- (2) 試験薬服用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) キノロン系抗菌薬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, 担当医師が不適当と判断した症例

2. 患者の同意

本試験開始前に, 各施設の実情に準じ, 対象となることについての同意を患者本人または法定代理人に文書または口頭で得ることとした。同意を得るにあたり, 以下に定める事項について説明するものとし, 取得年月日等を調査表に記載することとした。なお, 口頭にて同意を得た場合は, その同意に関する記録を残すものとした。

(1) 本試験の目的および方法

- (2) 予想される効果および危険性
- (3) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容
- (4) 試験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- (5) 試験への参加を同意した場合でも随時これを撤回できること
- (6) その他被験者の人権の保護に関し必要な事項

3. 試験薬剤

試験薬剤は下記のとおりとした。

1) 被験薬剤

PZFX 錠: 1 錠中, PZFX 100 mg を含有するフィルムコーティング錠。

TFLX placebo 錠: TFLX 錠と識別不能なプラセボ錠。

2) 対照薬剤

TFLX 錠: 1 錠中, tosufloxacin tosylate として 150 mg を含有するフィルムコーティング錠。

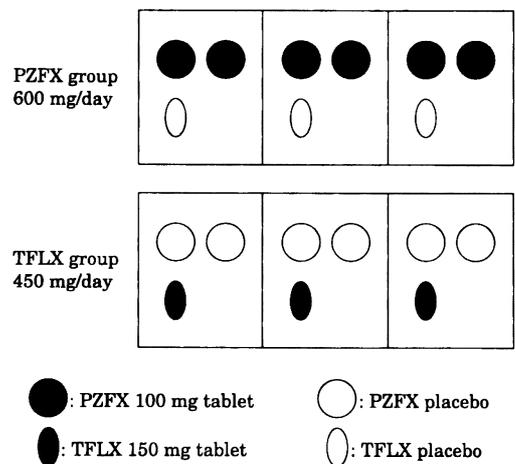
PZFX placebo 錠: PZFX 錠と識別不能なプラセボ錠。

なお, PZFX 服用群は 1 日量として 100 mg 錠 6 錠, TFLX 服用群は 150 mg 錠 3 錠と両薬剤群は錠数が異なることから PZFX 2 錠と TFLX placebo 1 錠または TFLX 1 錠と PZFX placebo 2 錠をそれぞれ 1 包とするダブルダミー法を用いることにより薬剤の識別不能性を保持した (Fig. 2)。また, 両薬剤群とも 1 包 (3 錠) を 1 回量として, 1 日量 3 包, 14 日分 (42 包) を 1 症例分として 7 日分ずつに分けて薬剤収容箱に収め厳密封し, 薬剤名を「TT-DBT (P)」として箱の外観を識別不能とした。

4. 試験薬剤の割り付けおよび製剤試験

1) 割り付け

試験薬剤の割り付けは, 1 組 4 症例とし, 各組とも被験薬剤, 対照薬剤それぞれ 2 症例ずつになるように, コントローラーが無作為に行い, Key code は開封時



PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosylate

Fig. 2. Package of test drug.

で密封保管した。

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。

2) 識別不能性の保証ならびに製剤試験

試験薬剤の識別不能性の保証はコントローラーが行い、試験終了間際にコントローラーが抜き取ったサンプルについて第三者機関（星薬科大学薬剤学教室 永井恒司教授）で崩壊試験、溶出試験および含有試験等を実施し、規格に適合することが確認された。

5. 服用量、服用方法および服用期間

各実施施設にて対象患者の受付順に薬剤番号の若い順から開箱し、同一番号の薬剤は同一患者のみに使用することとした。両薬剤群の1日服用量は、PZFX服用群 600 mg, TFLX服用群 450 mg とし、1回1包、1日3回朝、昼、夕食後服用とした。期間は原則として14日間連続服用としたが、以下のいずれかに該当する場合には試験担当医師の判断で中止することとした。

(1) 治療目的が達成されたと判断した場合

(2) 試験薬剤の効果が期待できないと判断された場合（無効の判断は3日間分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) 対象から除外すべき条件に該当することが、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の中止の申し出があった場合

(6) その他、治験担当医師が継続投与不相当と判断した場合

6. 併用禁止薬

本試験中は他の抗菌薬（マクロライドの少量使用も含む）、副腎皮質ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、および他の試験薬剤の併用は禁止した。また原則として、本試験の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる薬剤（たとえば抗炎症剤、解熱鎮痛剤、制酸剤、鉄剤等）の併用は禁止した。

また、基礎疾患および合併症に対する治療薬を併用した場合、またはなんらかの処置を行った場合には、必ず調査表にその内容を記載することとした。

7. 観察・検査項目および実施時期

1) 患者の背景調査

本試験開始前に患者イニシャル、カルテ番号、年齢、性別、体重、入院・外来の別、職業、感染症診断名およびその重症度、基礎疾患・合併症およびその重症度、既往歴、現病歴、直前の化学療法の有無およびその内容、アレルギー既往歴等を調査表に記載した。

2) 服用状況

本試験開始から終了までの1日回数および服用日数を調査表に記載した。なお、服用が不規則の場合には、その詳しい服用量を記載することとした。

3) 臨床症状・所見の観察

観察・測定項目および基準は下記のとおりとし、原則として毎日行うこととしたが、少なくとも服用開始前、開始3日後、7日後および14日後には必ず実施することとした（14日未満で服用を中止した場合は中止時点で必ず実施することとした）。

(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

4) 臨床検査

項目および実施時期をあらかじめ決定した (Table 1)。なお、所定日に検査が実施できない場合はその前日または翌日に実施することとした。また、なんらかの理由で14日未満で服用中止した場合も、可能な限り中止時点またはその翌日に観察測定することとした。

経過中、臨床上有意な異常変動が認められた場合には正常域または開始時の値に復するまで可能な限り追跡調査を行い、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段階で判定し、因果関係が1, 2, 3のものについて臨床検査値異常として集計した。異常変動についての判定には、日本化学療法学会「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」¹⁰⁾を参考にして行った。

胸部のX線写真については、その陰影を調査表にスケッチし、撮影したX線写真は小委員会へ提出した。

5) 細菌検査

本試験開始前、3日後、7日後および14日後（または中止時）に各施設の方法により細菌の分離、同定、菌量測定を行い、起炎菌の推定および服用後出現菌の有無確認を行った。なお、所定の日に検査ができない場合には、その前日または翌日に実施することとした。

推定起炎菌および投与後出現菌については、輸送用培地上にて菌の発育を確認したうえで東京総合臨床検査センター研究部へ送付し、菌の再同定とPZFX, TFLXの薬剤感受性(MIC)測定を依頼することとした。なお、MICの測定は日本化学療法学会標準法¹¹⁾にもとづいて行った。

Table 1. Schedule of laboratory tests

Item	Bofore	Day 8	Day 7	Day 14	
Arterial blood gas analysis	PaO ₂	○	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○
Blood studies	RBC	●	○	●	●
	Hb	●	○	●	●
	Ht	●	○	●	●
	platelets	●	○	●	●
	WBC	●	●	●	●
	differential leukocyte count	●	●	●	●
Blood chemistry	ESR (1 h value)	●	●	●	●
	CRP	●	●	●	●
	mycoplasma antibody (CF or IHA)	●			●
	cold hemagglutination	●			●
	chlamydial antibody	●			●
	blood sugar	○	○	○	○
Blood chemistry	GOT	●	○	●	●
	GPT	●	○	●	●
	AL-P	●	○	●	●
	bilirubin (total, direct)	●	○	●	●
	LDH	○	○	○	○
	γ-GTP	○	○	○	○
	LAP	○	○	○	○
	BUN	●	○	●	●
	creatinine	○	○	○	○
	PSP	○	○	○	○
	creatinine clearance	○	○	○	○
	Na	●	○	●	●
	K	●	○	●	●
	Cl	●	○	●	●
Urinalysis	protein	●	○	●	●
	sugar	●	○	●	●
	urobilinogen	●	○	●	●
	sedimentation*	○*	○	○	○
Chest X-Ray	●	●	●	●	
Bacteriology	●	●	●	●	

●: indispensable, ○: should be performed as often as possible

*performed if proteinurea is present

6) 随伴症状

本試験開始後に随伴症状が出現した場合は、その症状、発現日、程度、処置、経過および薬剤との因果関係ならびにその判定根拠を調査表に記載することとした。症状の程度は、前述の「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」¹⁰⁾を参考として、1. 軽度、2. 中等度、3. 重度の3段階で判定した。

追跡調査は、原則として症状が消失するまで行うこととし、消失日を調査した。試験薬剤の因果関係は、同一施設内で複数医師と協議し、患者の状態、併用薬、服用状況、服用と発症との時間的な関係等を勘案して、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段階で評価し、因果関係が1, 2, 3のものについて副作

用として集計した。

8. 評価方法

1) 担当医師による検討

担当医師は本試験開始前または14日後（または中止時）に同一施設内の複数医師と協議し、各施設の判定基準に従い下記項目について判定した。

(1) 感染症の重症度

本試験開始時の病歴、臨床症状および臨床検査成績等にもとづき、1. 軽症、2. 中等症、3. 重症の3段階で判定した。

(2) 臨床効果

自覚症状、他覚所見および臨床検査成績等の推移をもとに、1. 著効、2. 有効、3. やや有効、4. 無効の4段階、または判定不能で判定した。

(3) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長、投与後出現菌の有無および喀痰量ならびに喀痰性状の推移等を考慮して、1. 消失、2. 減少または一部消失、3. 不変、の3段階、または不明で判定した。投与後出現菌が存在した場合には、服用後の自覚症状、他覚所見および臨床検査成績等をもとに、i. 菌交代現象（出現菌による感染症を伴わない場合）、ii. 菌交代症（出現菌による感染症を伴う場合）の2段階で判定した。

(4) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常の有無、程度等を考慮して、1. 安全である（副作用や臨床検査値異常が認められない場合）、2. ほぼ安全である（軽度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合）、3. やや問題がある（中等度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合）、4. 問題がある（重度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合）の4段階、および判定不能で判定した。

(5) 有用性

臨床効果と概括安全度とを勘案して、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、または判定不能で判定した。

2) 小委員会による検討

Key code の開封にさきだち、共同研究者のなかから選出された5名（島田 馨、小林宏行、三木文雄、松本慶蔵、大泉耕太郎）よりなる小委員会において、全症例の調査表と胸部 X 線写真から症例ごとに、症例の採否、感染症診断名、感染症の重症度、臨床効果、細

菌学的効果、随伴症状、臨床検査値異常変動、概括安全度および有用性に対する担当医師の判定が検討された。ここで担当医師の判定と不一致な点については、Key code 開封前まで小委員会と当該施設の担当医師あるいは実施責任医師が再度検討し、合議のうえで両者の一致を求めた。また、担当医師から提出されたすべての胸部 X 線写真について、1枚ごとに陰影の拡がり性状から、0点（異常陰影を認めない）～10点（異常陰影が両肺野全域にわたるもの）の11段階に採点し、検討の参考とした。有用性の判定は臨床効果と副作用、臨床検査値異常の有無およびその重症度と組み合わせから、あらかじめ定めた基準を（Table 2）にもとづき判定した。

3) 症状所見改善度の検討

調査表に記載された各症例の症状所見について、一定の基準に従い、本試験開始日を基準として、使用開始3日後、7日後、14日後の改善度を求めた（Table 3）。

9. 中止症例の取り扱い

14日間使用しなかった場合は、服用を中止した時点で必ず症状の観察、臨床検査等を実施し、臨床効果判定を行った。また、試験期間の途中で患者が来院しなくなった場合は、電話等でその理由およびその後の経過について、可能な限り問い合わせを行った。

中止理由が治癒または改善のため以外の場合には服用中止例として取り扱った。

10. 症例の取り扱いと固定

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Side effects and laboratory abnormalities		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	unknown
No		very useful	useful	slightly useful	useless	unknown
Yes	mild	useful	useful	slightly useful	useless	unknown
	moderate	slightly useful	slightly useful	useless	useless	useless
	severe	useless	useless	useless	useless	useless

Table 3. Grading of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥39
Cough	-	+	++	
Volume of sputum (ml/day)	-	+ (<10 ml)	++ (10~<50 ml)	+++ (≥50 ml)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	++	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	++	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
WBC (×1,000/mm ³)	<8	8~<12	12~<20	≥20
ESR (mm/h)	<20	20~<40	40~<60	≥60
CRP	<0.5	0.5~<7.0	7.0~<12.0	≥12.0

実施計画書の規定に抵触する症例の取り扱いについては、Key code の開封前までにコントローラー、ならびに小委員会とで協議決定し、さらに担当医師の意見を求め、そのうえでデータを固定した。また不完全例に関しては、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」¹²⁾に準拠して、1. 不適格、2. 中止、3. 脱落、4. 処置違反、5. 処置不遵守の5つの分類に区分した。

なお、Key code 開封後のデータの不変更性についてはコントローラーの保証を得た。

11. 統計解析

Key code 開封にさきだち、解析方針をコントローラーを加えた小委員会とで協議決定した。

また、データ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臨床開発部業務グループにて行った。

主要評価項目として、臨床効果、細菌学的効果、概括安全度、有用性を集計した。検定には Wilcoxon の 2 標本順位和検定を主に用いたが、有効率、菌陰性化率、菌消失率、安全率、有用率においては 2×2 の χ^2 検定を併記した。その他解析項目の特性に応じて、分割表

χ^2 検定、Fisher の直接確率計算法を用いた。

群間比較においては、患者背景の主要項目の偏りを考慮し（有意水準 15 %）、交互作用の有無を確認したうえで、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて補正を行った。検定の有意水準は 5 %（両側検定）とした。

さらに副次的評価項目として、臨床効果では感染症診断名別、性別、重症度別、基礎疾患・合併症の有無別、併用薬の有無別、起炎菌別の各臨床効果を、細菌学的効果では起炎菌別細菌学的効果を、その他起炎菌の消長、胸部 X 線写真を含む炎症所見改善度、ならびに出現菌頻度を求めた。

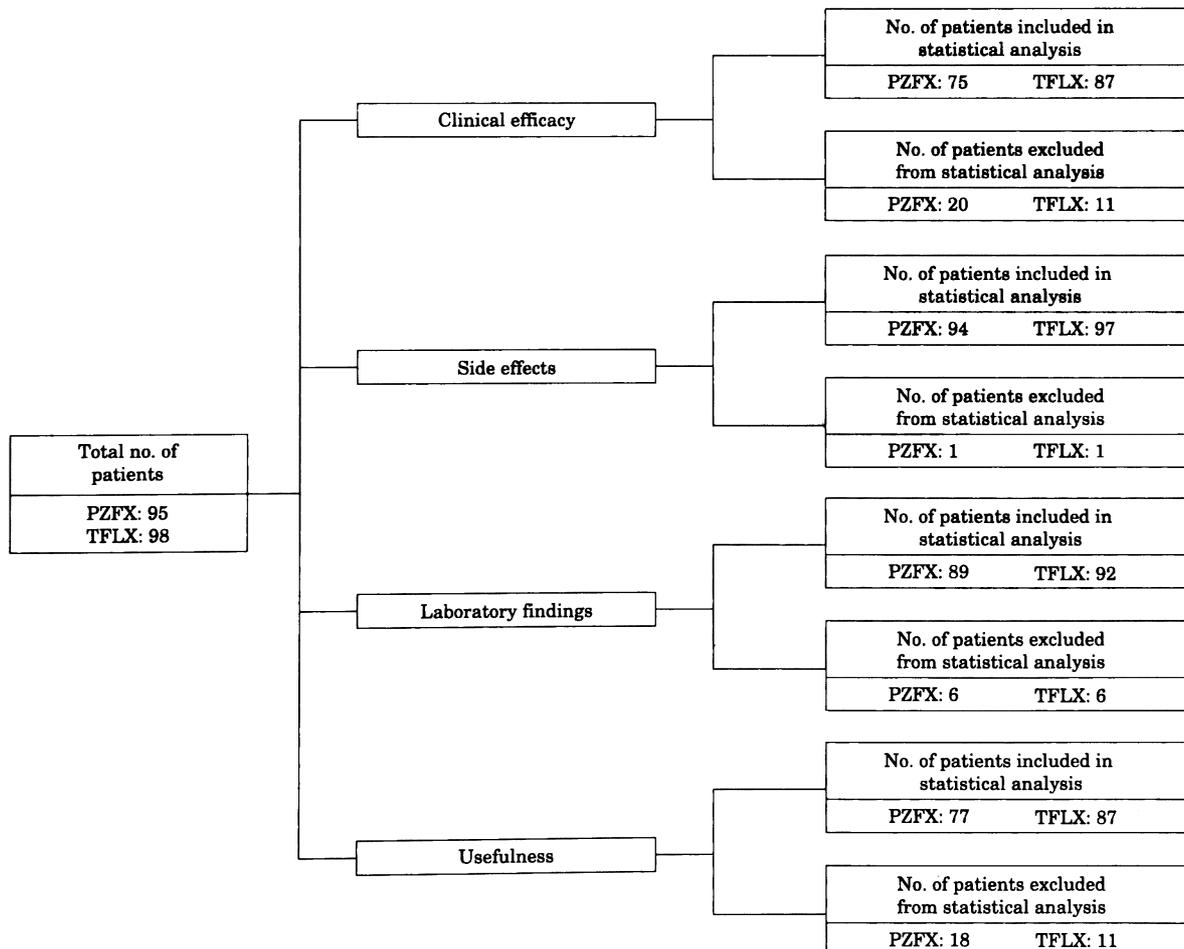
また、臨床効果において帰無仮説が棄却できない場合には、帰無仮説を積極的に支持することを目的として、広津の方法¹³⁾により対照薬との同等性の検証（5 % 上乘せ）を、またあわせて有効率の差の 90 % 信頼区間を算出した。

本論文の表中では、両側検定で有意水準 10 % 未満を +、5 % 未満を *、1 % 未満を ** の記号で示した。

II. 成 績

1. 症例構成

Table 4. Case distribution



本試験の総症例数は PZFX 群 95 例, TFLX 98 例の計 193 例であった。

臨床効果解析対象例は 162 例 (PZFX 群 75 例, TFLX 群 87 例) で, 不適格 25 例 (対象外疾患 24 例, 前投薬違反 1 例), 中止 4 例 (副作用出現 3 例, 臨床検査値異常出現 1 例), 脱落 1 例 (偶発症により中止) および処置違反 1 例 (服用量不足) の計 31 例 (PZFX 群 20 例, TFLX 群 11 例) を解析除外例とした。

副作用解析対象例は 191 例 (PZFX 群 94 例, TFLX 群 97 例) で, 不適格 2 例 (対象外疾患 + 初診以後来院せず, 前投薬違反各 1 例) を解析除外例 (PZFX 群 1 例, TFLX 群 1 例) とした。

臨床検査値解析対象例は 181 例 (PZFX 群 89 例, TFLX 群 92 例) で, 脱落 1 例, 不適格 1 例 (前投薬違反), 臨床検査未実施 2 例および臨床検査項目不足 4 例の計 8 例に, 検査時期が大幅にずれた症例 4 例を加えた計 12 例 (PZFX 群 6 例, TFLX 群 6 例) を解析除外

例とした。

有用性解析対象例は 164 例 (PZFX 群 77 例, TFLX 群 87 例) で, 臨床効果解析除外例から副作用出現 4 例および臨床検査値異常出現 1 例を除いた 26 例に, 検査項目の不足 1 例, 検査時期が大幅にずれた症例 2 例を加えた計 29 例 (PZFX 群 18 例, TFLX 群 11 例) を解析除外例とした。

その他症例の採否に関しては特に問題点はなく, 担当医師に意見とおりに採用された (Tables 4, 5)。

2. 服用中止例

臨床効果解析採用例 162 例中, 薬剤を 14 日間 (42 包) 使用しなかった症例は 86 例 (PZFX 群 42 例, TFLX 群 44 例) であった。その理由の内訳は PZFX 群では治癒または改善 25 例, 無効, 不変または悪化 8 例, 副作用出現のため 4 例, 後日対象外疾患と判明したため 1 例, その他偶発症発生のため, 患者転院のため, 患者服用拒否のため, および患者初診以後来院しな

Table 5. Reason for incomplete cases

Category Reason	Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Usefulness	No. of cases	
					PZFX	TFLX
Ineligible						
Ineligible disease and no return after first consultation	×	×	×	×	1	
Case with pretreatment of TFLX	×	×	×	×		1
Ineligible disease and not examined on laboratory findings because of non-visiting	×	○	×	×	1	
Ineligible disease and not examined in some items of laboratory findings	×	○	×	×		1
Ineligible disease and discrepancy in testing day by investigator's reason	×	○	×	×		1
Ineligible disease	×	○	○	×	13	6
Ineligible disease and discontinuance caused by side effect	×	○	○	○	1	
Discontinuance						
Side effect	×	○	○	○	2	
Abnormal laboratory findings	×	○	○	○		1
Side effect and not examined in some items of laboratory findings	×	○	×	○	1	
Discontinuance by self-judgement because of side effect and discrepancy in testing day	○	○	×	○		1
Drop out						
Discontinuance caused by accident and not examined on laboratory findings	×	○	×	×	1	
Treatment violation						
Deficient dosage	×	○	○	×		1
Not examined in some items of laboratory findings	○	○	×	×	1	
Not examined in some items of laboratory findings, but clinical usefulness was evaluable (Clinically no effect)	○	○	×	○		1
Discrepancy in testing day by investigator's reason	○	○	×	×	1	
Noncompliance						
Discrepancy in testing day by patient's reason	○	○	×	×		1
Total	31	2	12	29	21	15

○: evaluated, ×: excluded

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

ったため各 1 例で、治癒または改善以外の理由の 17 例を服用中止例とした。

一方、TFLX 群では治癒または改善 30 例、無効、不変または悪化 6 例、副作用出現のため 3 例、後日対象外疾患と判明したため 1 例、臨床検査値異常出現のため 2 例、薬剤誤使用のため 1 例、合併症疑いのため 1 例であり、同じく治癒または改善以外の理由の 14 例を服用中止例とした。

3. 患者背景因子

臨床効果解析対象例 162 例の両群間の患者背景因子について検討した (Tables 6~8, Fig. 3)。

1) 感染症診断名、性、年齢、体重、重症度、入院・

外来

これらの分布において、両薬剤群間に有意な偏りはみられなかった。

2) 基礎疾患・合併症、直前化学療法、併用薬、服用日数

服用日数にて両薬剤群間に有意な偏りがみられ ($p = 0.029$)、TFLX 群では PZFX 群に比して、8~13 日間の服用が多かった。その他、基礎疾患、合併症の重症度、直前化学療法、併用薬の有無については両薬剤群間に有意な偏りはみられなかった。

3) 本試験開始時の症状、所見、臨床検査

開始時の胸部 X 線所見において、TFLX 群の分布が

Table 6. Patient characteristics

Characteristics		PZFX	TFLX	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of patients		75	87	
Diagnosis	bacterial pneumonia	74	87	
	lung abscess	1	0	
Sex	male	44	47	p=0.663
	female	31	40	
Age (years)	<20	0	1	p=0.256
	20~29	6	7	
	30~39	3	7	
	40~49	8	12	
	50~59	21	11	
	60~69	20	20	
	70~79	14	23	
≥80~	3	6		
Body weight (kg)	<40	6	5	p=0.217
	40~49	17	23	
	50~59	24	29	
	60~69	14	16	
	70~79	7	1	
	≥80~ unknown	0 7	0 13	
Severity	mild	44	41	p=0.165
	moderate	30	46	
	severe	1	0	
In/Out Patient	in	41	44	p=0.792
	out	28	37	
	other	6	6	
Underlying disease and/or complications	absent	34	40	p=1.000
	present	41	47	
Pretreatment with Antimicrobial agents	absent	68	76	p=0.403
	present	7	9	
	unknown	0	2	
Concomitant drugs	absent	28	30	p=0.831
	present	47	57	
Duration of test drug administration (day)	~ 3	1	3	p=0.029*
	4~7	20	15	
	8~13	4	18	
	14	50	50	
	15 (× 2/day)	0	1	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 7. Background of patient: Initial symptoms, signs and laboratory findings

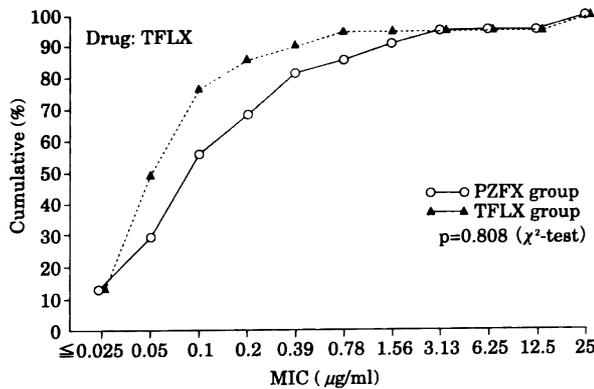
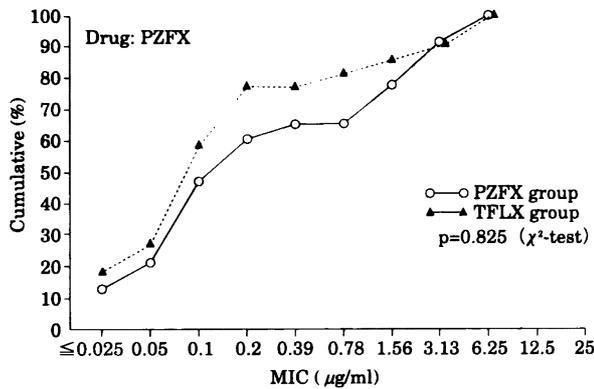
Characteristics		PZFX	TFLX	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of patients		75	87	
Body temperature (°C)	<37	19	20	p=0.784
	≥37~<38	27	36	
	≥38~<39	26	25	
	≥39	2	5	
	unknown	1	1	
Cough	-	0	3	p=0.287
	+	36	40	
	++	39	44	
Volume of sputum	-	4	4	p=0.318
	+	37	35	
	++	26	43	
	+++	7	5	
	++++	1	0	
Property of sputum	-	4	4	p=0.923
	M	6	9	
	PM	34	36	
	P	31	38	
Dyspnea	-	55	60	p=0.824
	+	18	24	
	++	2	3	
Chest pain	-	55	65	p=0.984
	+	20	22	
Rales	-	29	32	p=0.969
	+	35	42	
	++	11	13	
Dehydration	-	73	82	p=0.452 (Exact probability)
	+	2	5	
Cyanosis	-	74	85	p=1.000 (Exact probability)
	+	1	2	
WBC (/mm ³)	< 8,000	20	25	p=0.683
	≥ 8,000~<12,000	36	36	
	≥12,000~<20,000	18	23	
	≥20,000	0	2	
	unknown	1	1	
ESR (mm/h)	<20	6	6	p=0.551
	≥20~<40	12	15	
	≥40~<60	20	21	
	≥60	32	32	
	unknown	5	13	
CRP	< 2.0	14	12	p=0.770
	≥ 2.0~< 7.0	28	28	
	≥ 7.0~<12.0	14	21	
	≥12.0	18	25	
	unknown	1	1	
Chest X-ray findings	1	2	2	p=0.133
	2	16	12	
	3	27	35	
	4	25	20	
	5	1	9	
	6	4	6	
	7	0	1	
	8	0	0	
	9	0	0	
	10	0	0	
	unknown	0	2	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 8. Background of patient: causative organisms

Causative organisms		Treatment group		Statistical analysis (χ^2 -test)	
		PZFX	TFLX		
Total no. of patients		75	87		
Isolation of causative organisms	no	44	52	p = 1.000	
	yes	31	35		
Causative organisms	GPC	<i>S. aureus</i>	2	4	p = 0.863
		<i>S. aureus</i> (MRSA)	0	1	
		<i>S. pyogenes</i>	1	1	
		<i>S. pneumoniae</i>	10	6	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	4	
		<i>E. coli</i>	0	1	
		<i>K. pneumoniae</i>	2	3	
		<i>K. oxytoca</i>	1	0	
		<i>P. aeruginosa</i>	3	1	
		<i>H. influenzae</i>	14	16	
	<i>Haemophilus sp.</i>	1	0		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate



PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Fig. 3. MICs distribution of pazufloxacin and tosufloxacin.

PZFX 群に比較し、広い偏差がみられたが (p = 0.133)、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、WBC、ESR、CRP の各症状・所見および臨床検査値などについての偏りはみられなかった。

4) 起炎菌、薬剤感受性

推定された起炎菌は 73 株で、PZFX 群 36 株、

TFLX 群 37 株とほぼ同数であり、グラム陽性菌とグラム陰性菌の出現頻度もほぼ同様であった。

また、臨床効果解析対象例中起炎菌が推定された症例は PZFX 群 31 例、TFLX 群 35 例と両薬剤群間に有意な偏りはみられなかった。

主な起炎菌は *Streptococcus pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* であった。

また日本化学療法学会標準法¹¹⁾にて MIC を測定し得た菌株は 73 株中 45 株 (PZFX 群 23 株、TFLX 群 22 株) であったが、薬剤感受性分布において有意な不均一性はみられなかった。

4. 臨床効果

1) 臨床効果、疾患別臨床効果

臨床効果解析対象例 162 例における臨床効果を検討した (Table 9)。PZFX 群 75 例中著効 14 例、有効 57 例、無効 4 例、一方、TFLX 群 87 例中著効 15 例、有効 66 例、無効 6 例で、両薬剤群間に有意差はみられなかった (p = 0.702; U-test)。

著効と有効とをあわせた有効率は PZFX 群 94.7%、TFLX 群 93.1% であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった (p = 0.753; Exact probability)。

また肺化膿症は PZFX 群に 1 例のみ、みられたが有効と判定された。

2) 背景因子による層別解析

性別、重症度別、基礎疾患・合併症有無別、併用薬有無別臨床効果を検討した (Table 10)。

性別臨床効果で女性群において、PZFX 群に著効症例が多かったが (p = 0.097; U-test)、有意差はなく、また、重症度別および併用薬の有無別臨床効果において両薬剤群間に有意差はみられなかった。

3) 起炎菌検出例における臨床効果

起炎菌が確定された 66 症例に対する臨床効果を検討

Table 9. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	PZFX	74	14	56	0	4	94.6	U-test: $p=0.685$ Fis ¹⁾ : $p=0.755$
	TFLX	87	15	66	0	6	93.1	
Lung abscess	PZFX	1	0	1	0	0	/	/
	TFLX	0	0	0	0	0		
Total	PZFX	75	14	57	0	4	94.7	U-test: $p=0.702$ Fis ¹⁾ : $p=0.753$
	TFLX	87	15	66	0	6	93.1	

¹⁾ Fisher's exact probability method. Efficacy rate: (excellent + good)/No. of cases

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 10. Clinical efficacy by sex, severity, underlying disease and/or complications and concomitant drugs

Characteristics		Treatment group	No. of cases	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
Sex	male	PZFX	44	4	37	0	3	93.2	U-test: $p=0.376$ Fis ¹⁾ : $p=1.000$
		TFLX	47	9	34	0	4	91.5	
	female	PZFX	31	10	20	0	1	96.8	U-test: $p=0.097$ Fis ¹⁾ : $p=1.000$
		TFLX	40	6	32	0	2	95.0	
Severity	mild	PZFX	44	10	32	0	2	95.5	U-test: $p=0.301$ Fis ¹⁾ : $p=0.669$
		TFLX	41	6	32	0	3	92.7	
	moderate	PZFX	30	4	24	0	2	93.3	U-test: $p=0.562$ Fis ¹⁾ : $p=1.000$
		TFLX	46	9	34	0	3	93.5	
	severe	PZFX	1	0	1	0	0	/	/
		TFLX	0	0	0	0	0		
Underlying disease and/or complications	absent	PZFX	34	10	22	0	2	94.1	U-test: $p=0.325$ Fis ¹⁾ : $p=1.000$
		TFLX	40	7	31	0	2	95.0	
	present	PZFX	41	4	35	0	2	95.1	U-test: $p=0.681$ Fis ¹⁾ : $p=0.681$
		TFLX	47	8	35	0	4	91.5	
Concomitant drugs	absent	PZFX	28	5	21	0	2	92.9	U-test: $p=0.133$ Fis ¹⁾ : $p=1.000$
		TFLX	30	1	26	0	3	90.0	
	present	PZFX	47	9	36	0	2	95.7	U-test: $p=0.625$ Fis ¹⁾ : $p=1.000$
		TFLX	57	14	40	0	3	94.7	

¹⁾ Fisher's exact probability method, Efficacy rate: (excellent + good)/No. of cases

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

した (Table 11)。症例が比較的多かった *H. influenzae* 検出例および合計症例では検定結果をも併記したが、いずれの場合も両薬剤群間において有意差はみられなかった。すなわち *H. influenzae* 検出症例での有効率は、PZFX 群 90.9% (10/11 例)、TFLX 群 93.3% (14/15)、起炎菌検出症例全体での有効率は、PZFX 群 93.5% (29/31)、TFLX 群 94.3% (33/35) であった。なお、単独菌感染症例においては PZFX 群では *H. influenzae* 検出例 1 例を除いてすべて有効以上の成績であった。無効であった 1 例は *H. influenzae* に対する MIC が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で、*H. influenzae* は喀痰中から消失したにもかかわらず、胸部 X 線所見等の臨床症状が改善せず無効と判定された。また、TFLX 群でも *H. influenzae* 検出例と methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 検出例の 2 例を除いてすべて有効以上の成績

であった。

5. 細菌学的効果

起炎菌が推定された症例における細菌学的効果を検討した (Table 12)。菌陰性化率は PZFX 群 90.0% (27/30)、TFLX 群 93.8% (30/32) であった。この値は起炎菌別にみた臨床効果の成績とほとんど変わらないものであった。

次にこれら 73 株の菌別の消長比較を検討した (Table 13)。その結果、PZFX 群 91.2% (31/34)、TFLX 群 94.1% (32/34) の消失率が得られた。持続した菌株は PZFX 群では *S. pneumoniae* 3 株、TFLX 群では MRSA 1 株と *Klebsiella pneumoniae* 1 株の計 2 株であった。

6. 投与後出現菌

試験薬服用中に新たな菌が検出され、菌交代症とさ

Table 11. Clinical efficacy in bacteriologically documented cases

Causative organism		Treatment group	No. of cases	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX TFLX	2 4	2 4				
		<i>S. aureus</i> (MRSA)	PZFX TFLX	1			1		
		<i>S. pyogenes</i>	PZFX TFLX	1	1				
		<i>S. pneumoniae</i>	PZFX TFLX	7 6		7 6			
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX TFLX	1 3		1 2			
		<i>K. pneumoniae</i>	PZFX TFLX	1 3		1 2			
		<i>K. oxytoca</i>	PZFX TFLX	1		1			
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX TFLX	2 1		2 1			
		<i>H. influenzae</i>	PZFX TFLX	11 15	2 3	8 11	1 1	90.9 93.3	U-test: P = 0.867 Fis ^{*)} : P = 1.000
		Polymicrobial infection	Two pathogens	PZFX TFLX	5 2		4 1	1	
Total		PZFX TFLX	31 35	3 6	26 27	2 2	93.5 94.3	U-test: P = 0.447 Fis ^{*)} : P = 1.000	

^{*)} Fisher's exact probability method, Efficacy rate: (excellent + good)/No. of cases

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

れた症例を抽出した結果、TFLX 群において *Staphylococcus aureus* 検出 1 例のみがみられた (Table 14)。

7. 症状所見改善度

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、WBC、CRP、ESR および胸部 X 線所見の開始日に対する改善度を開始 3 日後、7 日後、および 14 日後の各時点で比較検討した (Tables 15, 16)。なお、これら症状、所見の観察ができてなかった例は除いて検討した。

その結果、喀痰量の 7 日後、14 日後改善度においてのみ TFLX 群が有意に高かった。(それぞれ $p = 0.012$, $p = 0.049$; U-test)。

その他の症状、所見、臨床検査値のいずれの改善度においても両群間で有意差はみられなかった。

8. 安全性

1) 副作用

副作用解析対象例中なんらかの自他覚的副作用の認められた症例は PZFX 群 94 例中 6 例 (6.4%)、TFLX 群 97 例中 5 例 (5.2%) で、発現率において両薬剤間に有意差はみられなかった (Table 17)。その症状と程度は PZFX 群では軽度の消化器症状 3 例、中等度の消

化器・中枢神経系症状 1 例、中等度の眠気および消化器症状 1 例、軽度の皮疹 1 例であり、TFLX 群では軽度の中枢神経系症状 2 例、中等度の消化器症状 1 例、軽度の消化器症状 1 例、中等度の発熱反応 1 例であった。なお、これら症状は後日すべて消失したことを確認した。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値解析採用例 181 例中に出現した臨床検査値異常を検討した (Table 18)。

薬剤との因果関係が疑われた症例は PZFX 群 14 例 (15.7%)、TFLX 群 20 例 (21.7%) で薬剤群間に有意差はみられなかった。主な症状は好酸球の増多、トランスアミナーゼの上昇で、TFLX 群の 1 例が中等度以外はすべて軽度の症状であった。

薬剤との因果関係は、明らかに関係あり; PZFX 群 2 件、多分関係あり; PZFX 群 3 件、TFLX 群 8 件、関係あるかもしれない; PZFX 群 20 件、TFLX 群 27 件であった。

3) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常とを勘案して判定した概括安全度を検討した (Table 19)。

安全である、と評価された症例は PZFX 群では 90 例

Table 12. Bacteriological efficacy

Causative organism	Treatment group	No. of cases	Response				Elimination rate* (%)	Statistical analysis	
			eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	unknown			
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX 2	2					
		TFLX	4	4					
		<i>S. aureus</i> (MRSA)	PZFX 1				1		
		TFLX	1						
	<i>S. pyogenes</i>	PZFX 1	1						
	TFLX	1	1						
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX 7	5	1	1			U-test: p=0.212	
	TFLX	6	6					Fis*: p=0.462	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX 1	1					
		TFLX	3	3					
<i>K. pneumoniae</i>		PZFX 1	1						
TFLX		3	1		1	1			
<i>K. oxytoca</i>		PZFX 1	1						
TFLX	1	1							
<i>P. aeruginosa</i>	PZFX 2	2							
TFLX	1	1							
<i>H. influenzae</i>	PZFX 11	11				100			
TFLX	15	13				100			
Polymicrobial infection	Two pathogens	PZFX	5	3	1		1		
		TFLX	2	2					
Total		PZFX	31	27	2	1	1	90.0	
		TFLX	35	30		2	3	93.8	
								U-test: p=0.644	
								Fis*: p=0.687	

* Exclude unknown data

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

中 72 例 (80.0%), TFLX 群では 93 例中 69 例 (74.2%), これらに軽度の副作用または臨床検査値異常が発現したため、ほぼ安全である、と評価された症例を加えると、PZFX 群 90 例中 88 例 (97.8%), TFLX 群 93 例中 90 例 (96.8%) であり、両群とも高い安全性が示された。また、概括安全度において問題があると評定された症例は両薬剤群ともに存在しなかった。

9. 有用性

有用性解析対象例 180 例における有用性を検討した (Table 20)。

PZFX 群 77 例中きわめて有用 14 例, 有用 55 例, 有用性なし 6 例, TFLX 群 87 例中きわめて有用 13 例, 有用 65 例, やや有用 2 例, 有用性なし 7 例であった。きわめて有用と有用とを合わせた有用率は PZFX 群 92.0% (69/75), TFLX 群 89.7% (78/87) で両薬剤群間に有意な差はみられなかった。

10. 背景因子の統計的補正

本試験における PZFX 群と TFLX 群との間の背景因子のうち、服用日数 ($p=0.029$) および開始日胸部 X 線所見 ($p=0.133$) に関して偏りがみられた。そのため、これらの 2 因子に対して交互作用のないことを確

認したうえで、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて臨床効果の統計的補正を行った。まず、これら患者背景の偏りが臨床効果におよぼす影響を検討したところ、問題となる交互作用はみられなかった。まず、臨床効果において補正前 $p=0.702$ に対して、服用日数で補正した場合 $p=0.814$, 開始日胸部 X 線所見で補正した場合 $p=0.295$ と、両薬剤群間に有意差がみられないという検定結果は変わらなかった (Table 21)。

11. 全登録症例における解析

今回の試験は無作為割付けにて実施され、盲検性が保たれていたにもかかわらず、TFLX 群に比べて PZFX 群の除外症例が多かった ($p=0.096$, χ^2 -検定)。そこで全登録症例における臨床効果も、補助的に検討した (Table 22)。

その結果、全登録症例において判定不能のカテゴリーを無効のカテゴリーの下に順序付けした場合の臨床効果解析では $p=0.125$ (U-test) と、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

12. 同等性検証

臨床効果において PZFX 群 94.7% (71/75), TFLX 群 93.1% (81/87) と PZFX 群と TFLX 群との間に有

Table 18. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organism	Treatment group	No. of cases	Response			Elimination rate ^{a)} (%)	Statistical analysis
			eliminated	persisted	unknown		
GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	2	2			/
		TFLX	4	4			
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	PZFX					
		TFLX	1		1		
	<i>S. pyogenes</i>	PZFX	1	1		66.7	
		TFLX	1	1		—	
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	10	6	3	75.0	
		TFLX	6	6		91.7	
sub-total	PZFX	13	9	3			
	TFLX	12	11	1		Fis ^{b)} : p=0.590	
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX	2	2			/
		TFLX	4	4			
	<i>E. coli</i>	PZFX					
		TFLX	1	1			
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	2	2			
		TFLX	3	1	1	1	
	<i>K. oxytoca</i>	PZFX	1	1			
		TFLX					
	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	3	2		1	
		TFLX	1	1			
<i>H. influenzae</i>	PZFX	14	14		100		
	TFLX	16	14		100		
<i>Haemophilus</i> sp.	PZFX	1	1				
	TFLX						
sub-total	PZFX	23	22		100		
	TFLX	25	21	1	95.5	Fis ^{b)} : p=1.000	
Total	PZFX	36	31	3	91.2	Fis ^{b)} : p=1.000	
	TFLX	37	32	2	94.1		

^{a)} Exclude unknown data, ^{b)} Fisher's exact probability method
 PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 14. Organisms appearing after treatment

Isolates	No. of strains		Statistical analysis
	PZFX	TFLX	
GPC	<i>S. aureus</i>	1	/
	sub-total	1	
Total		1	
Incidence (%)	—	1.15	

^{a)} Fisher's exact probability method
 Incidence: No. of cases in which organisms appeared/No. of cases
 PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

意差はみられず、帰無仮説を棄却することはできなかった。そこで帰無仮説を積極的に支持するために、同等性の検証を行った。

その結果、PZFX 群は TFLX 群より有効率において 5%以上劣らないことが確認された (Table 23)。

III. 考 察

細菌性肺炎は我が国の死亡数の上位に位置する疾患

であり、その症状から適切な薬剤の使用が肝要である。一般にニューキノロン系抗菌薬は幅広い抗菌スペクトルに加え、肺胞気道系組織への良好な移行性を有することから、特に下気道領域感染症にしばしば用いられている。

PZFX 群は従来のニューキノロン系抗菌薬と同様、幅広い抗菌スペクトルを有する⁹⁾と同時に、第 I 相試験¹⁰⁾において、200 mg 空腹時単回服用時の C_{max} が 2.98 μg/ml に達し、この点、他の同系統薬剤に比し、体内動態が良好な薬剤と考えられている。これは、これまで承認されたニューキノロン系抗菌薬のなかでも体内動態が比較的良好とされている FLRX および LVFX の C_{max} が同じ 200 mg 単回服用にて、それぞれ 2.92 μg/ml¹⁴⁾、2.04 μg/ml¹⁵⁾ であることから明らかである。

このことから、PZFX は肺実質感染症に用いた場合も、高い治療効果が得られるものと期待される薬剤である。事実、マウスを用いた *K. pneumoniae* あるいは *P. aeruginosa* 呼吸器感染モデルでは体内動態を反映し、

Table 15-1. Changes in symptoms, signs and laboratory findings

Clinical parameter	Days	Treatment group	No. of patients	Improved			Unchanged	Aggravated		Improvement rate (%)	Statistical analysis (U-test)	
				3°	2°	1°	0°	-1°	-2°			
Body temperature	3	PZFX	74	2	15	27	29	1		59.5	p = 0.473	
		TFLX	83	2	16	39	25	1		68.7		
	7	PZFX	71	2	21	26	20	2		69.0		p = 0.596
		TFLX	79	4	20	36	19			76.0		
	14	PZFX	45	2	15	16	12			73.3		p = 0.527
		TFLX	50	1	18	24	7			86.0		
Cough	3	PZFX	75		2	34	39			48.0	p = 0.881	
		TFLX	86			44	37	5		51.2		
	7	PZFX	73		15	39	19			74.0		p = 0.213
		TFLX	80		22	43	14	1		81.3		
	14	PZFX	50		16	30	4			92.0		p = 0.238
		TFLX	51		23	24	4			92.2		
Volume of sputum	3	PZFX	75		3	26	44	2		38.7	p = 0.710	
		TFLX	86		3	33	48	2		41.9		
	7	PZFX	73	2	7	37	24	3		63.0		p = 0.012
		TFLX	80		17	48	14	1		81.3		
	14	PZFX	50	4	5	31	10			80.0		p = 0.049
		TFLX	51	1	15	32	2	1		94.1		
Property of sputum	3	PZFX	75	1	14	32	27	1		62.7	p = 0.725	
		TFLX	86	2	17	37	28	1	2	65.1		
	7	PZFX	73	5	32	23	13			82.2		p = 0.138
		TFLX	80	18	27	23	11	1		85.0		
	14	PZFX	50	9	26	11	4			92.0		p = 0.324
		TFLX	51	13	26	9	2	1		94.1		
Dyspnea	3	PZFX	74			12	62			16.2	p = 0.406	
		TFLX	85		1	18	65	1		22.4		
	7	PZFX	73		1	14	57	1		20.6		p = 0.326
		TFLX	80		2	19	59			26.3		
	14	PZFX	50		2	11	37			26.0		p = 0.911
		TFLX	51		1	12	38			25.5		
Chest pain	3	PZFX	74			13	60	1		17.6	p = 0.811	
		TFLX	85			14	70	1		16.5		
	7	PZFX	73			17	55	1		23.3		p = 0.610
		TFLX	80			15	65			18.8		
	14	PZFX	50			12	38			24.0		p = 0.299
		TFLX	51			8	43			15.7		
Rales	3	PZFX	57			24	33			42.1	p = 0.872	
		TFLX	72		1	29	40	2		41.7		
	7	PZFX	66		4	31	31			53.0		p = 0.614
		TFLX	76		8	35	31	2		56.6		
	14	PZFX	45		6	21	18			60.0		p = 0.935
		TFLX	50		8	21	20	1		58.0		
Cyanosis	3	PZFX	58			1	57			1.7	p = 0.716	
		TFLX	74			2	72			2.7		
	7	PZFX	67			1	66			1.5		p = 0.658
		TFLX	78			2	76			2.6		
	14	PZFX	46			1	45			2.2		p = 0.618
		TFLX	50			2	48			4.0		
Dehydration	3	PZFX	59			2	57			3.4	p = 0.584	
		TFLX	74			4	70			5.4		
	7	PZFX	67			2	65			3.0		p = 0.524
		TFLX	78			4	74			5.1		
	14	PZFX	46			2	44			4.4		p = 0.941
		TFLX	50			2	48			4.0		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 15-2. Changes in symptoms, signs and laboratory findings

Clinical parameter	Days	Treatment group	No. of patients	Improved			Unchanged	Aggravated		Improvement rate (%)	Statistical analysis (U-test)	
				3°	2°	1°	0°	-1°	-2°			
WBC (×1,000/mm ³)	3	PZFX	58		9	27	17	4	1	62.1	p = 0.469	
		TFLX	68	1	13	30	21	3		64.7		
	7	PZFX	67		10	31	21	4	1	61.2		p = 0.486
		TFLX	73		12	36	23	2		65.8		
	14	PZFX	48		8	27	13			72.9		p = 0.721
		TFLX	50		10	23	16	1		66.0		
CRP	3	PZFX	56		13	16	22	5		51.8	p = 0.461	
		TFLX	63		11	28	23	1		61.9		
	7	PZFX	67	3	15	27	20	2		67.2		p = 0.106
		TFLX	74	2	25	32	14	1		79.7		
	14	PZFX	47	11	9	14	13			72.3		p = 0.190
		TFLX	50	10	14	24	2			96.0		
ESR (mm/h)	3	PZFX	49		2	13	28	5	1	30.6	p = 0.772	
		TFLX	54	1	2	10	36	4	1	24.1		
	7	PZFX	58		10	15	28	4	1	43.1		p = 0.267
		TFLX	59	1	12	17	27	2		50.9		
	14	PZFX	44	6	9	15	13	1		68.2		p = 0.871
		TFLX	42	5	8	18	11			73.8		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 16. Changes in Chest X-ray findings

Days	Treatment group	No. of patients	Improved							Unchanged	Aggravated			Improvement rate (%)	Statistical analysis (U-test)
			7°	6°	5°	4°	3°	2°	1°	0°	-1°	-2°	-3°		
3	PZFX	58					2	6	27	18	5			60.3	p = 0.834
	TFLX	66				1	1	8	33	18	4		1	65.2	
7	PZFX	65				2	8	20	24	8	3			83.1	p = 0.972
	TFLX	71	1			1	5	26	29	6	3			87.3	
14	PZFX	48			1	2	13	19	10	2	1			93.8	p = 0.336
	TFLX	48		1	1	1	16	20	8	1				97.9	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 17. Side effects

	Treatment group	Statistical analysis (χ ² -test)		
			PZFX	TFLX
Total no. of patients evaluated	94	97		
No. of patients with side effect (incidence %)	6 (6.4%)	5 (5.2%)	p = 0.957	
Symptoms and signs	Dizziness	0	1	/
	Light-headed feeling	0	1	
	Sleepiness, Nausea	1	0	
	Rash	1	0	
	Febrile reaction	0	1	
	Retching	0	1	
	Anorexia	0	1	
	Stomach discomfort	1	0	
	Epigastric discomfort	1	0	
	Diarrhoea	1	0	
	Dizziness, Diarrhoea, Abdominal pain, Blood in Stool, Vomiting	1	0	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 18. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis (χ^2 -test)
		PZFX	TFLX	
Total no. of patients evaluated		89	92	p = 0.398
No. of patients with abnormal laboratory findings (incidence %)		14 (15.7%)	20 (21.7%)	
Content	RBC ↓, Hb ↓	1	0	
	PLT ↓	1	0	
	WBC ↓	0	1	
	WBC ↓, GOT ↑	1	0	
	Eos. ↑	5	8	
	GPT ↑	2	2	
	ALP ↑	0	1	
	T-bil ↑	0	1	
	GOT ↑, GPT ↑	2	3	
	GOT ↑, GPT ↑, ALP ↑	1	0	
	GOT ↑, GPT ↑, ALP ↑, γ -GTP, LAP ↑	0	1	
	Prothrombin activity ↓	0	1	
	BUN ↑	0	1	
K ↑	1	0		
Glucose excretion ↑	0	1		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 19. Overall safety

Treatment group	No. of cases	Response				safety rate (%)	Statistical analysis
		safe	virtually safe	less safe	not safe		
PZFX	90	72	16	2	0	80.0	U-test: p = 0.349
TFLX	93	69	21	3	0	74.2	χ^2 -test: p = 0.448

Safety rate: No. of safe/No. of cases

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 20. Usefulness

Treatment group	No. of cases	Response					Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		very useful	useful	slightly useful	useless	un- known		
PZFX	77	14	55	0	6	2	92.0	U-test: p = 0.463
TFLX	87	13	65	2	7	0	89.7	χ^2 -test: p = 0.809

Usefulness rate: (very useful + useful)/No. of cases

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 21. Clinical efficacy by adjustment of background in which statistical difference were detected

Characteristics	Efficacy rate (%)		Interaction ^{a)}	U-test	Cochran-Mantel-Haenszel
	PZFX	TFLX			
No adjust				p = 0.702	
Duration of test drug administration	94.7 (71/75)	93.1 (81/87)		p = 0.772	p = 0.814
Chest X-ray findings				p = 0.081	p = 0.295

^{a)} Breslow-Day-test

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 22. Clinical efficacy (intent to treat)

Treatment group	No. of cases	Response					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor	unknown		
PZFX	95	14	62	1	9	9	80.0	U-test: p = 0.125 χ^2 -test: p = 0.089*
TFLX	98	16	72	1	8	1	89.8	

Efficacy rate: (excellent + good)/No. of cases

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 23. Verification of clinical equivalence

Treatment group		Efficacy rate (%)
Treatment group	PZFX	94.7 (71/75)
	TFLX	93.1 (81/87)
Handicap (Δ) ^a		5%
U-value		2.039
P.-value		0.964
Lower limit of 90% confidence interval		-4.67%
Result		U > K _{0.05}

^a Predetermined level of the clinically allowable difference between PZFX and TFLX

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

対照薬とした ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), norfloxacin (NFLX) および TFLX と比較してもっとも優れた治療効果を示した¹⁶⁾。

さらに一般臨床試験における成績⁵⁾では、呼吸器感染症全体での有効率 82.0 % (336/410)、細菌性肺炎では 87.1 % (81/93) と、高い臨床効果を示す反面、副作用発現率は 2.6 % (42/1,597) と低く、出現した症状はすべて中等度以下であった。また、PZFX を食前あるいは食後に服用しても体内動態はほとんど変わらない¹⁷⁾ という報告もなされている。

以上の成績を踏まえ、我々は呼吸器領域感染症において PZFX は高い有効性、安全性、有用性が得られるであろうとの考えから、その検証を企図し、本試験を計画した。

PZFX の服用量はさき実施された慢性気管支炎および気管支拡張症（感染時）を対象とした用量検討試験⁷⁾で、臨床適応用量幅が 1 日 300~600 mg と推察されたことを参考とし、さらに一般臨床試験における臨床効果、安全性等を勘案して 1 日 600 mg 分 3 と設定した。

比較対照薬剤としての TFLX の選択は、他のニューキノロン系抗菌薬に比し、肺炎領域での高頻度起炎菌である *S. pneumoniae* に対して強い抗菌力があり、今までの有効性、安全性から倫理的にも問題がないとの根拠による。さらに実際の臨床成績からも、TFLX、FLRX、SPFX、LVFX の内科領域 *S. pneumoniae* 分離症例における有効率はそれぞれ 94.7 % (36/38)⁹⁾、75.0 % (15/20)²⁾、90.6 % (29/32)³⁾、85.7 % (24/28)¹⁸⁾

と高い成績であり、なかでも TFLX はもっとも優れた成績を示したことに加え、副作用発現率も 2.9 % (88/3,010)⁹⁾ と低いことによるものである。なお、TFLX の 1 日用量および用法は細菌性肺炎に対する承認用量で、臨床常用量でもある 450 mg 分 3 とした。

今回 193 名の患者に使用されたが、臨床効果解析対象例 162 例中の患者背景因子において、服用日数および開始日胸部 X 線所見の分布に関し、PZFX 群と TFLX 群の間で有意な偏りがみられた。そこでこれら患者背景因子に対し、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いそれぞれ分布の偏りを補正した結果、患者背景因子の偏りは臨床効果に影響をおよぼさないことが示された。

臨床効果については両薬剤群間に有意な差はみられず、帰無仮説を棄却することはできなかった。また、有効率において PZFX 群 94.7 %、TFLX 群 93.1 % とほとんど差はみられないことから、有効率における同等性の検証を行ったところ、臨床的に許容される差 (Δ) を 5 % とした場合、その同等性を証明することができた。さらに今回の対照薬である TFLX 群の有効率を TFLX の比較試験時¹⁹⁾の細菌性肺炎に対する有効率 (小委員会判定) 81.3 % (35/43) と比較すると、今回の試験成績の方が高めであったが、対照薬としては問題ないものと考えられた。

今回の細菌性肺炎に対する PZFX 群の有効率は 94.7 % の値が示された。同様に慢性気道感染症を対象とした比較試験²⁰⁾において、肺実質感染症に近い、肺線維症、陈旧性肺結核の二次感染では TFLX 群の有効率がそれぞれ 66.7 % (4/6)、53.8 % (7/13) に対し、PZFX 群では 100 % (15/15)、91.7 % (11/12) と、高い成績であることから、高い血中濃度を有する PZFX の特長が、肺実質感染症を含めた呼吸器感染症に対する効果に表れたものと推測された。さらに 193 例の登録症例のうち明確な肺炎陰影が認められない等の理由で、PZFX 群で 20 例、TFLX 群で 11 例が臨床効果の解析から除外され、除外率において両薬剤群間に有意な偏りが生じた。そこで全登録症例にて臨床効果を検討したところ、全登録症例においても両薬剤群間に有意な差を見出すことはできなかった。そのため、ノイズの少ない臨床効果解析対象例での評価で議論を進めても問題がないと考えられた。

起炎菌を確定し得た症例は、162 例中 66 例 (40.7 %)

にとどまり、細菌学的な成績から薬効評価を論ずることは難しいと思われた。しかし上記症例から検出された73菌株中 *S. aureus* 6株, *S. pneumoniae* 16株, *H. influenzae* 30株と細菌性肺炎における代表的起炎菌が比較的多く検出されたことから、全体の傾向を把握することはできるものと考えられた。また、起炎菌検出例における有効率と菌陰性化率とはほとんど一致していることから、ほぼ正確な起炎菌の確定ができたものと考えられた。

菌の消長をみると、PZFX群において *S. pneumoniae* が3株存続した。これら3株のうち、MICを測定し得た1株の値は1.56 µg/mlであり、PZFXの血中濃度⁹⁾から考えて除菌可能なことから、存続した理由は不明である。なお、この1例は胸部X線所見、CRPおよび臨床症状が改善したことから、臨床効果は有効と判定された。

症状所見改善度においては、TFLX群の喀痰量改善度がPZFX群に比べ有意に高かった。これは開始時の喀痰量が両群間で有意な偏りとはみられなかったものの、PZFX群では1日量10ml未満の症例がもっとも多く、TFLX群では1日量10~49mlの症例がもっとも多かったことから、PZFX群では喀痰が完全に消失しなければ改善とはならないことなどの、較差判定の結果がその一因とも考えられた。

その他の改善度においてPZFX群とTFLX群に有意な差はみられなかった。なお、開始時にその症状、所見の認められない症例が多かった、呼吸困難、胸痛、脱水症状、チアノーゼを除いた各項目の改善率においては、体温、喀痰性状、WBC、CRP、胸部X線所見の5項目ではいずれも服用3日後にて50%以上の改善率が示された。セフェム系抗菌薬を用いて細菌性肺炎の解析を行った松本ら²¹⁾は喀痰量等の気道症状に比べ、ESR、胸部X線所見等の改善は遅れるとの報告を行っている。今回の試験ではESRは両薬剤とも3日後改善率において20~30%にとどまったものの、胸部X線所見の改善は他の症状と遜色のない改善率が得られた。このことは用いた手法が異なるため断定はできないが、少なくとも一般に他の同系統抗菌薬と比較し、遜色がないものと考えられた。

副作用発現率は両薬剤群間に有意な差はみられなかった。症状は消化器症状、中枢神経系症状、アレルギー症状といったこの系統の薬剤に多い症状がほとんどであったが、PZFX群に1例みられた眠気はこれまでPZFXには認められていない症状⁹⁾であった。本症状は既存のニューキノロン系抗菌薬にも報告例²²⁾があることから、今後例数を重ねた検討が必要と考えられた。また、ニューキノロン系抗菌薬の臨床使用上、特に注意が必要な中枢神経系症状はPZFX群にめまい1例(1.1%)、TFLX群にはめまいおよびフラフラ感の2例

(2.1%)が認められた。一般臨床試験におけるPZFX、TFLXの中枢神経系副作用発現頻度がそれぞれ0.6%(9/1,597)⁹⁾、0.4%(13/3,010)⁹⁾と、低い値であることからPZFXの中枢神経系への影響は少ないことが確認された。なお、このことは基礎試験の成績²¹⁾からも裏付けられるものであった。

臨床検査値異常はトランスアミナーゼ上昇および好酸球上昇がほとんどであり、重症度はTFLXの中程度1例を除いていずれも軽度、発現率はPZFX群15.7%、TFLX群21.2%であった。近年、承認を受けたSPFX、LVFXの細菌性肺炎を対象とした比較試験での成績は、それぞれ19.2%(15/78)²⁰⁾、15.5%(11/71)²⁰⁾であることから、今回のPZFXでの成績はこれらに比し、遜色のないものと考えられた。

しかしながら、ほぼ同時期に実施された慢性気道感染症を対象としたPZFXの比較試験²⁰⁾における臨床検査値異常発現率はPZFX群2.3%、TFLX群8.4%と本試験に比べ少なく、特に慢性気道感染症におけるPZFXの比較試験時には4例のみ(TFLX群4例)であった好酸球上昇が、本試験では13例(PZFX群5例、TFLX群8例)にみられた。両試験とも同じ判定基準¹⁰⁾を用いていることから、本試験での好酸球増多例の中には、急性炎症の回復過程にみられる増多が混入していることが推定され、異常値としての意義は少ないものと考えられた。

概括安全度は安全であるがPZFX群80.0%、TFLX群74.2%、ほぼ安全であると判定された症例を加えるとPZFX群97.8%、TFLX群96.8%ときわめて高い値が示された。

有用性に関しては、有用以上がPZFX群92.0%、TFLX群89.7%と、副作用および臨床検査値異常が多くなったことから、臨床効果をそのまま反映したものとなった。FLRX、SPFX、LVFXの細菌性肺炎を対象とした比較試験時の有用性(委員会判定)はそれぞれ89.4%(42/47)²⁰⁾、90.3%(65/72)²⁰⁾、86.2%(56/65)²⁰⁾であり、PZFXの成績はこれらとも同程度の評価に値すると考えられた。

以上の結果より、PZFXは高い血中濃度と低い中枢神経系作用から肺実質感染症において、TFLXと同等の有効性、安全性、有用性を示すことが検証された。また、近年承認されたニューキノロン系抗菌薬の有効性、安全性、有用性などに比しても、遜色がない成績が得られ、PZFXの細菌性肺炎に対する高い有用性が示されたものと考えられた。

文 献

- 1) 副島林造, 岸本寿男: 肺炎。キノロン薬(上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p. 138~145, ライフサイエンス社, 東京, 1991
- 2) 河田幸道, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin),

- 和歌山, 1989
- 3) 河田幸道, 原 耕平: 第 38 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
 - 4) 河田幸道, 齊藤 篤: 第 39 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Levofloxacin (DR-3355), 大分, 1991
 - 5) 熊澤浄一, 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
 - 6) 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
 - 7) 島田 馨, 他: 慢性気道感染症に対する pazufloxacin の用量検討試験。日化療会誌 44: 231~247, 1996
 - 8) 熊澤浄一, 他: 複雑性尿路感染症に対する Pazufloxacin の用量検討試験。西日本泌尿器科 (投稿中)
 - 9) 河田幸道, 島田 馨: 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
 - 10) 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。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
 - 11) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 12) 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, 1992
 - 13) 広津千尋: 臨床試験における統計的諸問題 (1) —同等性検定を中心として—。臨床評価 14: 467~475, 1986
 - 14) Nakashima M, et al.: Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. J Antimicrob Chemother 22 (S-D): 133~144, 1988
 - 15) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hakusui H: Phase I Study of Levofloxacin, (S)-(-)-Ofloxacin. 臨床薬理 23: 515~520, 1992
 - 16) 高畑正裕, 他: Pazufloxacin の細菌学的評価。日化療会誌 43 (S-2): 72~89, 1995
 - 17) 齋藤 玲: Pazufloxacin の体内動態における食事の影響と ofloxacin との比較。日化療会誌 43 (S-2): 180~189, 1995
 - 18) 齋藤 厚, 他 (69 施設): 内科領域感染症に対する, Levofloxacin の臨床評価。Chemotherapy 40 (S-3): 147~169, 1992
 - 19) 藤森 平, 他 (62 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: 1086~1113, 1989
 - 20) 島田 馨, 他 (57 施設): 慢性気道感染症に対する pazufloxacin の臨床評価— Tosufloxacin tosilate を対照薬とした臨床第 III 相比較試験—。日化療会誌 44: 304~327, 1996
 - 21) 松本慶蔵, 齋藤 玲, 志摩 清, 楠 正, 小里芳顕: 細菌性肺炎の治療効果評価方式に関する研究 第 II 報。臨床薬理 11: 37~47, 1980
 - 22) 柴 孝也, 吉田正樹, 松本文夫: キノロン薬の副作用および臨床検査値異常。キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p. 315~326, ライフサイエンス社, 東京, 1991
 - 23) 古畑邦一, 他: ニューキノロン系経口抗菌薬 T-3761 の一般薬理作用 (1) 中枢神経系に対する作用。Jap J Antibiotics 48: 692~705, 1995
 - 24) 副島林造, 他 (30 施設): 細菌性肺炎に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績。Chemotherapy 39 (S-4): 429~453, 1991
 - 25) 副島林造, 他 (35 施設): 細菌性肺炎に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験。Chemotherapy 40 (S-3): 121~146, 1992
 - 26) 原 耕平, 他 (33 基幹施設): 呼吸器感染症に対する fleroxacin と ofloxacin との二重盲検比較試験。Chemotherapy 39: 467~499, 1991

Clinical evaluation of pazufloxacin for bacterial pneumonia

—Phase III comparative clinical study with tosufloxacin tosilate as a control drug—

Kaoru Shimada^{1*}, Yasuyuki Sano¹, Yasuo Arai¹, Toshiko Murakami¹,
 Yohmei Hiraga², Mitsuhide Ohmichi², Kazuo Takebe³, Tsutomu Yashiro³,
 Yuichi Hirai³, Toyokazu Tamura³, Ken Osonoi³, Miyoko Saito³,
 Akitoshi To³, Toshihiro Nukiwa⁴, Akira Watanabe⁴, Ken-ichi Takeuchi⁴,
 Haruhito Hirano⁴, Kazuo Sato⁴, Toshio Nakamura⁴, Yushi Nakai⁴,
 Yoshihiro Honda⁴, Osamu Sakai⁵, Kohya Shiba⁵, Masataka Katsu⁶,
 Noboru Aosaki⁶, Hiroyuki Kobayashi⁷, Shin Kawai⁷, Izumi Hayashi⁸,
 Koichiro Kudo⁹, Masashi Horiuchi⁹, Atsuto Yoshizawa⁹, Harumi Shishido¹⁰,
 Masaru Koyama¹¹, Koji Murabayashi¹¹, Shoichiro Irimajiri¹², Yasuo Matsuoka¹²,
 Seiji Mita¹², Takeshi Mitsui¹³, Fumio Matsumoto¹⁴, Iwao Sakurai¹⁴,
 Shigeyuki Hoshino¹⁵, Akira Iwashima¹⁵, Hajime Takeda¹⁶, Takashi Kawashima¹⁶,
 Osamu Sekine¹⁷, Yasutoshi Suzuki¹⁷, Masafumi Matsuda¹⁷, Nobuki Aoki¹⁸,
 Saburo Izumi¹⁹, Atsuhiko Sato²⁰, Kingo Chida²⁰, Kazumasa Yasuda²⁰,
 Kei Uchiyama²⁰, Masaharu Nagayama²⁰, Kenzo Takagi²¹, Ken-ichi Yamaki²¹,

Toshihiko Takeuchi²²⁾, Yasuo Yamada²²⁾, Kazuhide Yamamoto²²⁾, Hidekazu Hanaki²³⁾,
 Nobuhiro Narita²³⁾, Masayoshi Sawaki²³⁾, Keiichi Mikasa²³⁾, Fumio Miki²⁴⁾,
 Kazuo Sakamoto²⁴⁾, Shiro Fukuhara²⁵⁾, Seibun Yonezu²⁵⁾, Yoshitaka Yamanaka²⁵⁾,
 Noriho Kitada²⁶⁾, Rinzo Soejima²⁶⁾, Yoshihito Niki²⁶⁾, Niro Okimoto²⁶⁾,
 Toshiharu Matsushima²⁷⁾, Makoto Kimura²⁷⁾, Shin Kawahara²⁶⁾, Atsuhiko Tada²⁸⁾,
 Takao Sasaki²⁹⁾, Yoshiro Sawae³⁰⁾, Nobuyuki Shimono³⁰⁾, Koji Takaki³⁰⁾,
 Kotaro Oizumi³¹⁾, Masaharu Kinoshita³¹⁾, Tsuneo Ishibashi³²⁾, Masahiro Takamoto³²⁾,
 Kohei Hara³³⁾, Shigeru Kohno³³⁾, Hironobu Koga³³⁾, Ken Onita³³⁾,
 Rokushi Oka³³⁾, Hidenori Sugiyama³³⁾, Takashi Watanabe³³⁾, Yoshifumi Soejima²³⁾,
 Kazuhiro Okuno³³⁾, Kiyoyasu Fukushima³³⁾, Sadahiro Asai³³⁾, Jun Araki³³⁾,
 Hideo Mashimoto³³⁾, Shigefumi Maesaki³³⁾, Keizo Matsumoto³⁴⁾, Moritoshi Akiyama³⁴⁾,
 Masayuki Ando³⁵⁾, Toshinori Doi³⁵⁾, Toshifumi Shinbori³⁵⁾, Tetsunobu Sakata³⁵⁾,
 Yoshihisa Nakagawa³⁵⁾, Junko Nishimura³⁶⁾, Yoshikazu Fukushima³⁶⁾, Kiyoshi Shima³⁶⁾,
 Shinobu Takenaka³⁶⁾, Masaru Nasu³⁷⁾, Tohru Yamasaki³⁷⁾, Mitsunobu Akaishi³⁷⁾,
 Yoshinobu Kuroda³⁷⁾, Atsushi Saito³⁶⁾, Hiroshi Fukuhara³⁸⁾, Masao Tateyama³⁸⁾,
 Hajime Uema³⁸⁾, Hiroyuki Uechi³⁸⁾, Atsushi Nakamoto³⁸⁾,
 Mitsuyoshi Nakashima³⁹⁾ and Koichi Deguchi⁴⁰⁾

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

²⁾ Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

³⁾ Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals

⁴⁾ Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, and Affiliated Hospitals

⁵⁾ The Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

⁶⁾ Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

⁷⁾ The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

⁸⁾ Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

⁹⁾ Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital

¹⁰⁾ Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

¹¹⁾ Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

¹²⁾ Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

¹³⁾ Department of Respiratory Diseases, Kawasaki Chuo Hospital

¹⁴⁾ Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

¹⁵⁾ Department of Medicine, Niigata Kouseiren Central General Hospital

¹⁶⁾ Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

¹⁷⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

¹⁸⁾ Department of Internal Medicine, Sinrakuen Hospital

¹⁹⁾ Department of Internal Medicine, Toyama Central Prefectural Hospital

²⁰⁾ The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals

²¹⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

²²⁾ The First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University and affiliated Hospitals

²³⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

²⁴⁾ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

²⁵⁾ First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

²⁶⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

²⁷⁾ Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

²⁸⁾ The Third Department of Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital

- ²⁹⁾ The Third Department of Internal Medicine, Tottori University, School of Medicine
- ³⁰⁾ The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University and Affiliated Hospitals
- ³¹⁾ The First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine
- ³²⁾ Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital
- ³³⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ³⁴⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, and Affiliated Hospital
- ³⁵⁾ First Department of Internal Medicine, Medical School, Kumamoto University, and Affiliated Hospital
- ³⁶⁾ Department of Internal Medicine, Kumamoto City Hospital
- ³⁷⁾ Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, and Affiliated Hospital
- ³⁸⁾ First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of The Ryukyus, and Affiliated Hospital
- ³⁹⁾ Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
- ⁴⁰⁾ Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

The clinical efficacy of pazufloxacin (PZFX) on the treatment of patients with bacterial pneumonia and/or lung abscess were evaluated in double-blind study by multi-institutional system in Japan with tosufloxacin (TFLX) as the control drug. PZFX was given orally at a daily dose of 600 mg, and TFLX at a daily dose of 450 mg three times daily for 14 days as a rule. The following results were obtained.

1. The test drug were administered to a total of 193 patients with bacterial pneumonia or lung abscess, consisting of 95 in the PZFX group and 98 in the TFLX group. The clinical efficacy was evaluated in 75 of the PZFX group and 87 of the TFLX group, the overall safety was evaluated in 90 of the PZFX group and 93 of the TFLX group, and the usefulness was evaluated in 77 of the PZFX group and 87 of the TFLX group. There was no significant bias among patient's background factors between the two groups except "duration" and "chest X-ray findings". However, no influence on the drug evaluation from these bias was verified from the viewpoint of statistical analysis test.

2. The clinical efficacy rates for bacterial pneumonia and lung abscess were 94.7% in the PZFX group (71/75) and 93.1% in the TFLX group (81/87), with no statistically significant difference in χ^2 -test between both groups. However the clinical equivalency of PZFX to TFLX was demonstrated at $\Delta = 5\%$.

3. The bacteriological elimination rate of isolated bacteria was 90.0% in the PZFX group (27/30) and 93.8% in the TFLX group (30/32). There was no significant difference between both groups.

4. Side effects were noted in 6 patients (6.4%) in the PZFX group and 5 patients (5.2%) in the TFLX group, and the main symptoms were central nervous system disorders (1 case in the PZFX group, 2 cases in the TFLX group) and gastrointestinal symptoms (5 cases in the PZFX group, 2 cases in the TFLX group).

5. Abnormal changes in laboratory findings were seen in 15.7% in the PZFX group (14/89) and 21.7% in the TFLX group (20/92), and showed no significant difference between both groups. Main items of them were eosinophilia (5 cases in the PZFX group, 8 cases in the TFLX group) and GPT and/or GOT elevation (5 cases in the PZFX group, 6 cases in the TFLX group).

6. "Safe" in overall safety was 80.0% in the PZFX group (72/90) and 74.2% in the TFLX group (69/93). There was no significant difference between both groups.

7. "Useful and better" judged in each case was 92.0% in the PZFX group (69/75) and 89.7% in the TFLX group (78/87), indicating a high usefulness in both groups, and no significant differences was observed between both groups.

From above, it may be concluded that PZFX is one of the highly effective drugs for the treatment of bacterial pneumonia.