

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—

島田 馨^{1) a, b) #}・佐野 靖之¹⁾・荒井 康男¹⁾・秋山 法文¹⁾・稲松 孝思¹⁾・平賀 洋明²⁾
 大道 光秀²⁾・白土 邦男³⁾・丹野 恭夫^{3) #}・貫和 敏博⁴⁾・渡辺 彰⁴⁾・武内 健一⁴⁾
 小原 秋穂⁴⁾・佐藤 和男⁴⁾・中村 俊夫⁴⁾・中井 祐之⁴⁾・本田 芳宏⁴⁾・勝 正孝⁵⁾
 青崎 登⁵⁾・大石 明⁵⁾・中村 守男⁵⁾・小林 宏行^{6) b)}・河合 伸⁶⁾・中田 紘一郎⁷⁾
 坪井 永保⁷⁾・岸 一馬⁷⁾・林 泉⁸⁾・工藤 宏一郎⁹⁾・堀内 正⁹⁾・吉沢 篤人⁹⁾
 久保 雅子⁹⁾・宍戸 春美¹⁰⁾・小山 優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⁾・今井 健郎¹⁴⁾・小田切 繁樹¹⁵⁾・鈴木 周雄¹⁵⁾
 高橋 健一¹⁵⁾・吉池 保博¹⁵⁾・井上 聡¹⁵⁾・石丸 百合子¹⁵⁾・荒川 正昭¹⁶⁾・和田 光一¹⁶⁾
 塚田 弘樹¹⁶⁾・星野 重幸¹⁶⁾・岩島 明¹⁶⁾・武田 元¹⁷⁾・川島 崇¹⁷⁾・関根 理^{18) b)}
 鈴木 康稔¹⁸⁾・松田 正史¹⁸⁾・青木 信樹¹⁹⁾・泉 三郎²⁰⁾・佐藤 篤彦²¹⁾・千田 金吾²¹⁾
 妹川 史郎²¹⁾・菅沼 秀基²¹⁾・中野 豊²¹⁾・服部 忠和²¹⁾・高木 健三²²⁾・山本 和英²²⁾
 成田 亘啓²⁴⁾・澤木 政好²⁴⁾・三笠 桂一²⁴⁾・三木 文雄²⁵⁾・福原 資郎²⁶⁾・米津 精文²⁶⁾
 山中 吉雄²⁶⁾・北田 親穂²⁶⁾・副島 林造^{27) b) # 1}・二木 芳人²⁷⁾・沖本 二郎^{27) # 2}・松島 敏春^{28) #}
 木村 丹²⁸⁾・河原 伸²⁹⁾・多田 敦彦²⁹⁾・佐々木 孝夫³⁰⁾・大泉 耕太郎³¹⁾・木下 正治³¹⁾
 石橋 凡雄³²⁾・高本 正祇³²⁾・原田 進³²⁾・原田 泰子³²⁾・原 耕平^{33) b)}・河野 茂³³⁾
 古賀 宏延³³⁾・橋本 敦郎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³⁴⁾・永武 毅³⁴⁾・宇都宮 嘉明³⁴⁾・真崎 宏則³⁴⁾・坂本 翊³⁴⁾・秋山 盛登司³⁴⁾
 安藤 正幸³⁵⁾・菅 守隆³⁵⁾・新堀 俊文³⁵⁾・坂田 哲宣³⁵⁾・西村 純子³⁵⁾・志摩 清³⁶⁾
 岳中 耐夫³⁶⁾・山田 穂積³⁷⁾・中原 快明³⁷⁾・那須 勝³⁸⁾・山崎 透³⁸⁾・明石 光伸³⁸⁾
 斎藤 厚³⁹⁾・普久原 浩³⁹⁾・健山 正男³⁹⁾・上間 一³⁹⁾・上地 博之³⁹⁾・仲本 敦³⁹⁾
 中島 光好^{40) c)}・出口 浩一^{41) 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) 東北大学第一内科 (*現: 筑波技術短期大学附属診療所),

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) 国立霞ヶ浦病院内科,

6) 杏林大学第一内科, 7) 虎の門病院呼吸器科, 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) 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科,

16) 新潟大学第二内科および関連施設, 17) 長岡赤十字病院内科, 18) 水原郷病院内科, 19) 信楽園病院内科,

20) 富山県立中央病院内科, 21) 浜松医科大学第二内科および関連施設, 22) 名古屋大学医学部第二内科,

23) 共立湖西総合病院内科, 24) 奈良県立医科大学第二内科, 25) きっこう会多根病院内科,

26) 関西医科大学第一内科, 27) 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学科)

(*²現: 川崎医科大学附属川崎病院内科), 28) 川崎医科大学附属川崎病院第二内科

(*³現: 川崎医科大学呼吸器内科), 29) 国立療養所南岡山病院第三内科, 30) 鳥取大学第三内科,

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) 佐賀医科大学内科, 38) 大分医科大学第二内科および関連施設,

39) 琉球大学第一内科および関連施設, 40) 浜松医科大学薬理学教室, 41) 東京総合臨床検査センター研究部

*) 論文執筆者, **) 小委員会委員, ***) コントローラー, ****) 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) の慢性気道感染症に対する有効性, 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14日間使用を原則とした。得られた成績は以下のとおりであった。

1) PZFX 群 100 例, TFLX 群 102 例が集積され, 13 例が臨床効果解析から除外された。背景因子に若干の偏りがみられたが, 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 14.0% (13/93), TFLX 群 20.8% (20/96), 有効 PZFX 群 73.1% (68/93), TFLX 群 57.3% (55/96), 有効率はそれぞれ 87.1%, 78.1% であり, 両薬剤群間に有意差はみられなかったが, $\Delta = 10\%$ 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 67.6% (25/37), TFLX 群 83.3% (40/48) で有意差はみられなかった。

4) 副作用発現率は PZFX 群 4.1% (4/97), TFLX 群 4.0% (4/101) であった。主な症状は中枢神経症状と消化器症状であったが TFLX 群での中等度のめまい, 嘔気, 下痢・多汗の3例のほかはすべて軽度であった。

5) 臨床検査値異常の発現率は PZFX 群 2.3% (2/88), TFLX 群 8.4% (8/95) 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。安全と評価された割合は PZFX 群 93.2% (82/88), TFLX 群 88.5% (85/96), また, ほほ安全である以上の割合は PZFX 群 100% (88/88), TFLX 群 96.9% (93/96) であった。

7) 有用性における有用率は, PZFX 群 87.1% (74/85), TFLX 群 76.8% (73/95) であり, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

以上の成績より, 慢性気道感染症に対して PZFX 600 mg/日投与はその臨床効果, 安全性においても特に問題がなく, 総合的には TFLX 450 mg/日投与と同等の, 高い有用性が期待される薬剤と考えられた。

Key words: 慢性気道感染症, pazufloxacin, tosufloxacin tosilate, 二重盲検比較試験

Pazufloxacin (以下 PZFX) はキノロン骨格の7位に, 従来のニューキノロン系抗菌薬とは異なる, 炭素-炭素結合を有した経口抗菌薬として, 富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字とで共同開発中の薬剤である (Fig. 1)。

PZFX は薬理学的には, 幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し, 体内動態的にも, 高い血清中濃度と優れた病巣中移行性が示されている。一方, 安全性において中枢神経系に対する作用や光毒性が弱いことが報告されている¹⁾。

そこで第I相試験²⁾を実施後, 内科, 泌尿器科領域感染症患者を対象とした, 前期第II相試験が行われ, 続いて産婦人科, 外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科および眼科領域感染症患者を加えてその有用性が検討され, 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³⁾。また, 慢性気道感染症⁴⁾と尿路感染症⁵⁾における用量検討試験においても PZFX の有用性が示唆され, 臨床適応用量幅は300~600 mg/日と推察される成績が得られた。

本試験は以上の結果を背景に, 慢性気道感染症を対象に PZFX 600 mg/日 (分3) の臨床効果, 安全性および有用性を客観的に検証する目的で tosufloxacin⁶⁾ (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6年12月までに全国56施設を受診し, 軽症ないし中等症の慢性気道感染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, 性別, 入院・外来は問わないこととしたが, 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

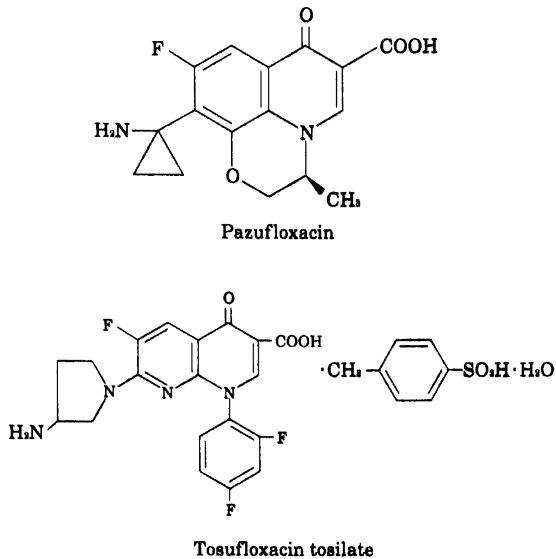


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin and tosufloxacin tosylate.

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

また慢性気道感染症のうち、びまん性汎細気管支炎は感染時と非感染時との症状の違いが明確でない場合があるため、除くこととした。

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) 当該患者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: PAFX 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 (C)」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

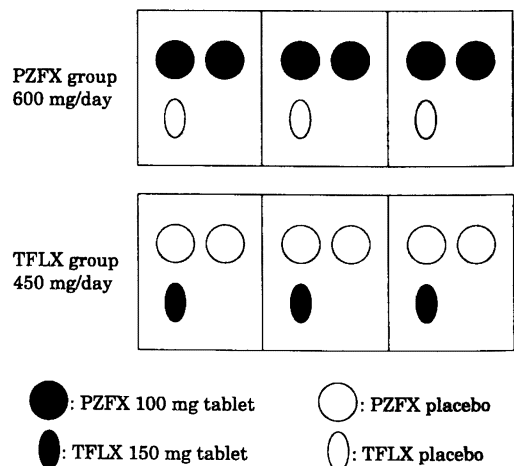
1) 割り付け

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 は開封時まで密封保管した。

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



PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosylate

Fig. 2. Package of test drug.

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（星薬科大学薬理学教室 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（無効の判定は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、試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、アレルギー既往歴など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・測定的项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」⁶⁾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投与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⁷⁾にもとづいて行った。

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

Table 1. Schedule of laboratory tests

Item		Bofors	Day 3	Day 7	Day 14
Arterial blood gas analysis	PaO ₂	○	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○
Blood studies	RBC	●	○	●	●
	Hb	●	○	●	●
	Ht	●	○	●	●
	platelets	●	○	●	●
	WBC	●	●	●	●
	differential leukocyte count	●	●	●	●
	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 proteinuria is present

における副作用, 臨床検査値異常の判定基準⁶⁾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て, 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)に同一施設内で複数医師と協議し, 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, 多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症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, 多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、および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、共同研究者のうちから選出された 5 名の（島田 馨、小林宏行、関根 理、副島林造、原 耕平）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 の開封前までに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討議し、合議のうえで

両者一致を求めた。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の組み合わせから、あらかじめ定めた基準（Table 2）にもとづき判定した。

3) 症状所見改善度の検討

調査票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。

中止理由が治療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

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」⁶⁾ 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 開封後のデータ不変更性についてはコントローラーの保証を得た。

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)	-	+ (<10ml)	++ (10~<50ml)	+++ (≥50ml)
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

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にて協議決定した。

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、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⁹⁾により対照薬との同等性の検証（10% 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

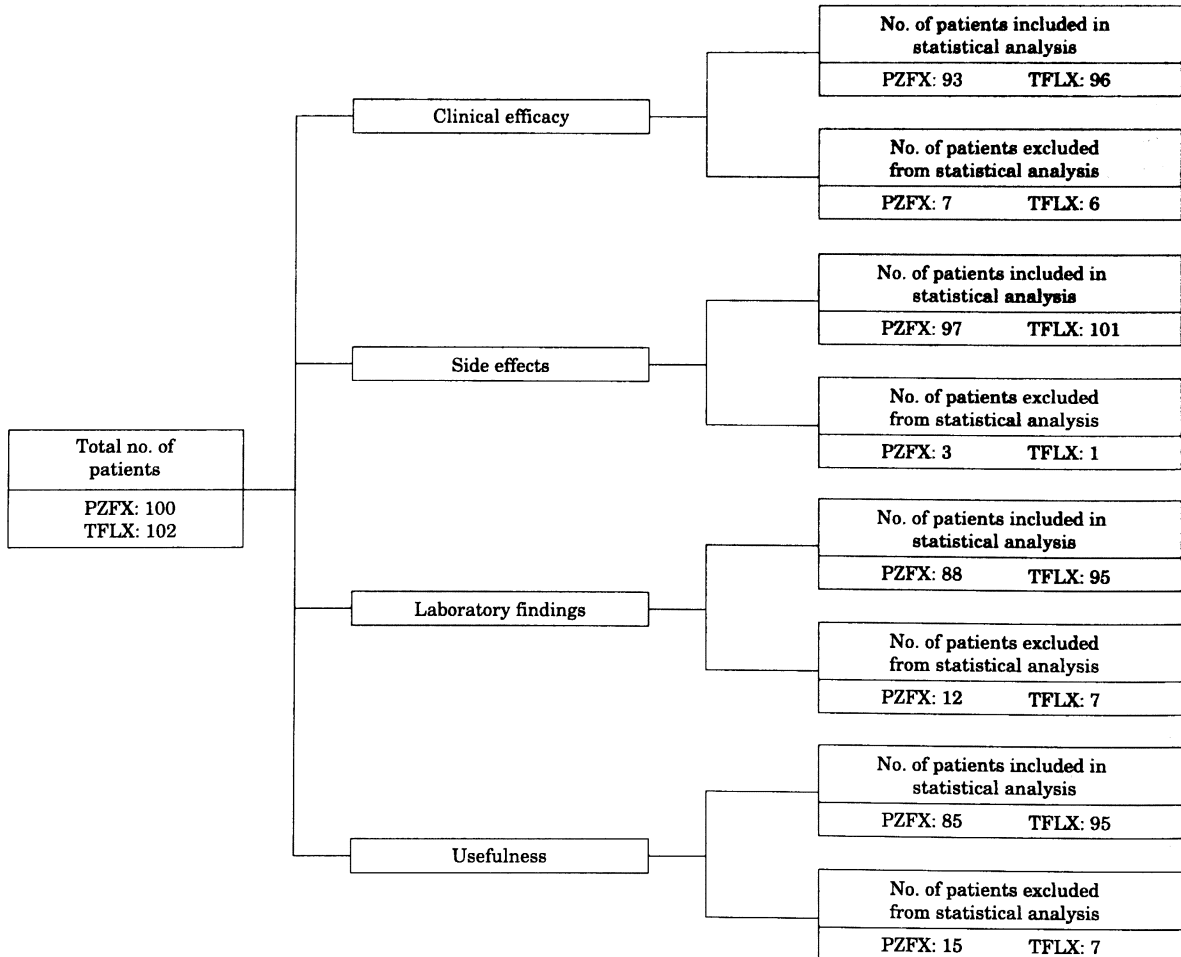
1. 症例構成

本試験の総症例数は PZFX 群 100 例、TFLX 群 102 例の計 202 例であった。

臨床効果解析対象例は 189 例（PZFX 群 93 例、TFLX 群 96 例）で、不適格 5 例（対象外疾患 3 例、基礎疾患重篤、感染症状不明確各 1 例）、中止 4 例（副作用出現 3 例、合併症悪化 1 例）、脱落 1 例（偶発症の出現）および薬剤の誤使用 1 例、自己判断中止、投与 3 日後に他の化学療法剤服用各 1 例の計 13 例（PZFX 群 7 例、TFLX 群 6 例）を解析除外例とした。

副作用解析対象例は 198 例（PZFX 群 97 例、TFLX

Table 4. Case distribution



群 101 例)で、脱落例、薬剤の誤使用例、合併症悪化例、基礎疾患重篤例各 1 例の計 4 例 (PZFX 群 3 例、TFLX 群 1 例)を解析除外例とした。

臨床検査値解析症例は 183 例 (PZFX 群 88 例、TFLX 群 95 例)で、処置違反例 9 例と処置不遵守例 5 例に脱落例、基礎疾患重篤例、合併症悪化例、臨床検査項目不足例各 1 例の計 18 例に偶発症により臨床検査データ不採用となった 1 例を加えた計 19 例 (PZFX 群 12 例、TFLX 群 7 例)を解析除外例とした。

有用性解析対象例は 180 例 (PZFX 群 85 例、TFLX 群 95 例)で、臨床効果解析除外例から副作用出現例 3 例を除いた 10 例と臨床検査未実施例、検査項目の不足、検査時期が大幅にずれた症例ならびに偶発症により臨床データ不採用となった症例 12 例を加えた計 22 例 (PZFX 群 15 例、TFLX 群 7 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、担当医師の意見どおりに採用された (Tables 4, 5)。

2. 服用中止例

臨床効果解析採用例 189 例中、薬剤を 14 日間 (42 包) 使用せずに途中で止めた症例は 86 例 (PZFX 群 42

例、TFLX 群 44 例)であった。その内訳は PZFX 群では治癒または改善 34 例、無効、不変または悪化 6 例、その他効果不十分、随伴症状出現のため、各 1 例で、治癒または改善以外の理由の 8 例を服用中止例とした。

一方、TFLX 群では治癒または改善 33 例、無効、不変または悪化 5 例、その他効果不十分 2 例、合併症増悪、偶発症出現、ほぼ改善したため、および症状緩解したことによる経過観察のため、各 1 例で、同じく治癒または改善以外の理由の 11 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 189 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

慢性気管支炎は TFLX 群に多く、気管支拡張症 (感染時) および気管支喘息の二次感染症例は PZFX 群に多く、その背景に有意な偏りがみられた ($p=0.046$)。

2) 性、年齢、体重、重症度、入院・外来

性別、体重、重症度には有意な偏りはみられなかった。しかしながら PZFX 群の年齢構成は TFLX 群に比し広い分布が ($p=0.133$)、また、PZFX 群では入院例

Table 5. Reason for incomplete cases

Category Reason	Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Usefulness	No. of cases	
					PZFX	TFLX
Ineligible						
Severe underlying disease	×	×	×	×	1	
Pulmonary disease other than chronic RTI	×	○	○	×	2	1
Without definite infectious signs	×	○	○	×	1	
Discontinuance						
Aggravation of complication	×	×	×	×	1	
Side effect	×	○	○	○		2
Discontinuance caused by side effect and not examined in some items of laboratory finding	×	○	×	○		1
Drop out						
Accidental disease	×	×	×	×	1	
Treatment violation						
Error in drug administration	×	×	×	×		1
Not examined on laboratory findings	○	○	×	×	2	
Failed to examine by investigator on laboratory findings	○	○	×	×	2	2
Discrepancy in testing day by investigator's reason	○	○	×	×	2	
Noncompliance						
Discontinuance by self-judgement	×	○	×	×		1
Discontinuance and exchange to other drug without notice	×	○	×	×	1	
Not examined on laboratory findings because of non-visiting	○	○	×	×	1	
Discrepancy in testing day by patient's reason	○	○	×	×	1	1
Other						
Unacceptable laboratory findings due to accidental disease	○	○	×	×		1
Total	13	4	19	22	15	10

○: evaluated, ×: excluded

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 6. Patient characteristics

Characteristics		PZFX	TFLX	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of patients		93	96	
Diagnosis	chronic bronchitis	19	35	p=0.046*
	bronchiectasis with infection	34	23	
	secondary infection with bronchial asthma	15	6	
	secondary infection with pulmonary emphysema	9	13	
	secondary infection with pulmonary fibrosis	2	5	
	secondary infection with old pulmonary tuberculosis	12	13	
	secondary infection with middle lobe syndrome	1	0	
	secondary infection with pulmonary cyst	0	1	
secondary infection with pneumoconiosis	1	0		
Sex	male	52	55	p=0.965
	female	41	41	
Age (years)	<20	0	0	p=0.133
	20~29	2	1	
	30~39	4	1	
	40~49	7	4	
	50~59	10	23	
	60~69	29	35	
	70~79	32	26	
≥80~	9	6		
Body weight (kg)	<40	8	5	p=0.788
	40~49	29	29	
	50~59	29	30	
	60~69	17	18	
	70~79	3	3	
	≥80~	1	0	
unknown	6	11		
Severity	mild	52	59	p=0.531
	moderate	41	37	
In/Out Patient	in	29	25	p=0.146
	out	59	70	
	other	5	1	
Underlying disease and/or complications	absent	49	44	p=0.426
	present	44	52	
Pretreatment with antimicrobial agents	absent	84	88	p=0.348
	present	7	8	
	unknown	2	0	
Concomitant drugs	absent	23	31	p=0.323
	present	70	65	
Duration (day)	~3	1	1	p=0.809
	4~7	25	30	
	8~13	12	13	
	14	55	51	
	15 (×2/day)	0	1	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

が、TFLX 群では外来例の占める割合が多くみられた ($p=0.146$)。

3) 基礎疾患・合併症, 直前化学療法, 併用薬, 服用日数

これらの分布においては, 両薬剤群間に偏りはみられなかった。

4) 本試験開始時の症状, 所見, 臨床検査

試験開始時の胸部ラ音所見は PZFX 群で有意に高かったが ($p=0.096$), その他の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰症状, 呼吸困難, 胸痛, 脱水症状, チアノーゼ, WBC, ESR, CRP の各症状・所見および検査値については偏りはみられなかった。

5) 起炎菌, 薬剤感受性

推定された起炎菌は 99 株で, うち PZFX 群 42 株,

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

Characteristics		PZFX	TFLX	Statistical analysis (χ^2 -test)
No. of patients		93	96	
Body temperature (°C)	<37	34	35	p=0.794
	≥37~<38	43	50	
	≥38~<39	13	8	
	≥39	2	2	
	unknown	1	1	
Cough	-	1	2	p=0.823
	+	47	50	
	++	45	44	
Volume of sputum	-	0	1	p=0.438
	+	32	27	
	++	48	54	
	+++	13	12	
	++++	0	2	
Property of sputum	-	0	1	p=0.434
	M	2	3	
	PM	49	41	
	P	42	51	
Dyspnea	-	60	62	p=0.175
	+	23	30	
	++	10	4	
Chest pain	-	81	86	p=0.760
	+	12	10	
Rales	-	20	35	p=0.096*
	+	51	41	
	++	22	19	
	unknown	0	1	
Dehydration	-	92	95	p=1.000 (Exact probability)
	+	1	1	
Cyanosis	-	90	95	p=0.363 (Exact probability)
	+	3	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	40	45	p=0.844
	≥ 8,000~<12,000	37	36	
	≥12,000~<20,000	15	13	
	≥20,000	0	1	
	unknown	1	1	
ESR (mm/h)	<20	20	21	p=0.675
	≥20~<40	21	28	
	≥40~<60	23	16	
	≥60	19	21	
	unknown	10	10	
CRP	< 2.0	40	36	p=0.791
	≥ 2.0~< 7.0	30	36	
	≥ 7.0~<12.0	12	13	
	≥12.0	9	8	
	unknown	2	3	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

TFLX 群 57 株と, TFLX 群に多く分離された。

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 38 例, TFLX 群 52 例と後者で有意に多かった。(p=0.049; χ^2 -test)。

主な起炎菌は *Streptococcus pneumoniae* (21 株),

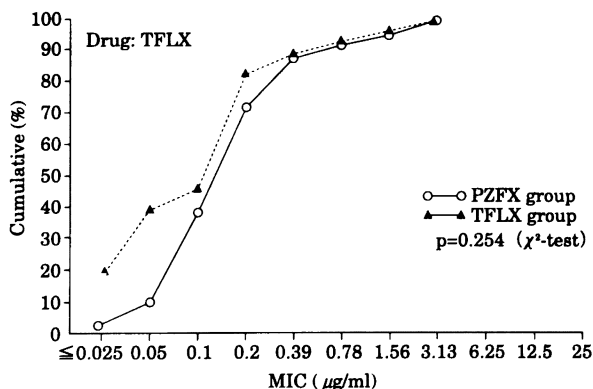
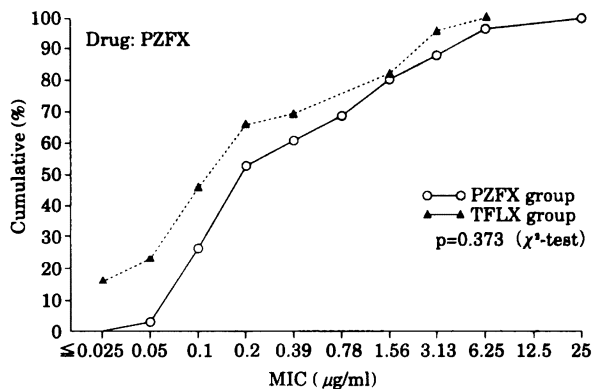
Pseudomonas aeruginosa (18 株), *Haemophilus influenzae* (33 株) であった。

また, 日本化学療法学会標準法⁷⁾にて MIC を測定し得た菌株は 99 株中 56 株 (PZFX 群 26 株, TFLX 群 30 株) であったが薬剤感受性分布においては両薬剤群

Table 8. Background of patient: causative organisms

Causative organisms		Treatment group		Statistical analysis (χ^2 -test)	
		PZFX	TFLX		
Total no. of patients		93	96		
Isolation of causative organisms	no	55	44	$p=0.049^*$	
	yes	38	52		
Causative organisms	GPC	<i>S. aureus</i>	3	5	$p=0.623$
		<i>S. agalactiae</i>	0	1	
		<i>S. pneumoniae</i>	9	12	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	5	4	
		<i>E. coli</i>	0	1	
		<i>K. pneumoniae</i>	0	1	
		<i>K. oxytoca</i>	0	1	
		<i>P. aeruginosa</i>	10	8	
		<i>H. influenzae</i>	12	21	
		<i>H. parainfluenzae</i>	2	0	
<i>Haemophilus sp.</i>	1	2			
	<i>A. calcoaceticus</i>	0	1		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate



PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Fig. 3. MICs distribution of pazufloxacin and tosufloxacin.

間に差異はみられなかった。

4. 臨床効果

1) 臨床効果, 感染症診断名別臨床効果

臨床効果解析対象例 189 例に対する臨床効果を検討した (Table 9)。PZFX 群 93 例中著効 13 例, 有効 68 例, やや有効 4 例, 無効 8 例, 一方, TFLX 群 96 例中

著効 20 例, 有効 55 例, やや有効 13 例, 無効 8 例で, 両薬剤間に有意差はみられなかった ($p=0.896$; U-test)。有効率は PZFX 群 87.1%, TFLX 群 78.1%であった ($p=0.152$; χ^2 -test)。

また, 感染症診断名別臨床効果を検討した (Table 10)。比較的症例数の多い慢性気管支炎, 気管支拡張症 (感染時), 気管支喘息の二次感染, 肺気腫の二次感染, 陳旧性肺結核の二次感染では検定結果をも併記した。感染症診断名にそった層別解析での有効率は慢性気管支炎において PZFX 群 79.0% (15/19), TFLX 群 88.6% (31/35), 気管支拡張症 (感染時) では PZFX 群 88.2% (30/34), TFLX 群 91.3% (21/23), 慢性呼吸器疾患の二次感染では PZFX 群 90.0% (36/40), TFLX 群 60.5% (23/38) の有効率であった。これら層別解析において陳旧性肺結核の二次感染において PZFX 群は優れた臨床効果を示したが, 有意な差はみられなかった。 ($p=0.093$; U-test, $p=0.073$; Exact probability) その他感染症診断名別臨床効果においても両薬剤群間に有意差はみられなかった。

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 11)。

基礎疾患・合併症有無別臨床効果において, 基礎疾患・合併症なしの症例では TFLX 群に著効症例が多く ($p=0.083$; U-test), 基礎疾患・合併症ありの症例では PZFX 群の有効率が上回ったが ($p=0.081$; U-test, $p=0.099$; χ^2 -test), いずれも有意な差はみられなかった。同様に性別, 重症度別, 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

起炎菌が推定された症例に対する臨床効果, および

Table 9. Clinical efficacy

Treatment group	No. of cases	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
PZFX	93	13	68	4	8	87.1	U-test: p = 0.896
TFLX	96	20	55	13	8	78.1	χ^2 -test: p = 0.152

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

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 10. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis	PZFX	19	5	10	2	2	79.0	U-test: p = 0.858
	TFLX	35	7	24	3	1	88.6	Fis ¹⁾ : p = 0.431
Bronchiectasis with infection	PZFX	34	4	26	1	3	88.2	U-test: p = 0.212
	TFLX	23	6	15	1	1	91.3	Fis ¹⁾ : p = 1.000
Secondary infection with bronchial asthma	PZFX	15	1	14			100	U-test: p = 0.624
	TFLX	6	3	1	2		—	Fis ¹⁾ : p = 0.071*
Secondary infection with pulmonary emphysema	PZFX	9	3	5		1	—	U-test: p = 0.530
	TFLX	13	3	7	2	1	76.9	Fis ¹⁾ : p = 0.616
Secondary infection with pulmonary fibrosis	PZFX	2		1		1		
	TFLX	5		2	2	1		
Secondary infection with old pulmonary tuberculosis	PZFX	12		11	1		91.7	U-test: p = 0.093*
	TFLX	13	1	6	2	4	53.9	Fis ¹⁾ : p = 0.073*
Secondary infection with middle lobe syndrome	PZFX	1		1				
	TFLX							
Secondary infection with pulmonary cyst	PZFX					1		
	TFLX	1						
Secondary infection with pneumoconiosis	PZFX	1				1		
	TFLX							

¹⁾ Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 11. 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	52	8	34	3	7	80.8	U-test: p = 0.755
		TFLX	55	11	32	8	4	78.2	χ^2 -test: p = 0.927
	female	PZFX	41	5	34	1	1	95.1	U-test: p = 0.591
		TFLX	41	9	23	5	4	78.1	χ^2 -test: p = 0.052*
Severity	mild	PZFX	52	2	44	2	4	88.5	U-test: p = 0.765
		TFLX	59	6	41	6	6	79.7	χ^2 -test: p = 0.319
	moderate	PZFX	41	11	24	2	4	85.4	U-test: p = 0.753
		TFLX	37	14	14	7	2	75.7	χ^2 -test: p = 0.426
Underlying disease and/or complications	absent	PZFX	49	4	38	2	5	85.7	U-test: p = 0.083*
		TFLX	44	13	24	4	3	84.1	χ^2 -test: p = 1.000
	present	PZFX	44	9	30	2	3	88.6	U-test: p = 0.081*
		TFLX	52	7	31	9	5	73.1	χ^2 -test: p = 0.099*
Concomitant drugs	absent	PZFX	23	2	18	2	1	87.0	U-test: p = 0.510
		TFLX	31	8	17	4	2	80.7	Fis ¹⁾ : p = 0.717
	present	PZFX	70	11	50	2	7	87.1	U-test: p = 0.548
		TFLX	65	12	38	9	6	76.9	χ^2 -test: p = 0.185

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

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

検出が比較的多かった, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* に分けて臨床効果を検討した (Table 12)。

起炎菌検出症例全体での有効率は PZFX 群 86.8%, TFLX 群 84.6% と同様な有効率であった。また起炎菌別においては *H. influenzae* 検出症例で TFLX 群に著効例が多かったが, 有意差はみられなかった ($p = 0.089$; U-test)。

5. 細菌学的効果

起炎菌が推定された 92 症例の菌陰性化率は PZFX 群 67.6% (25/37), TFLX 群 83.3% (40/48) であった (Table 13)。

また, 菌消失率は PZFX 群 70.7% (29/41), TFLX 群 84.3% (43/51), このうちグラム陽性菌では PZFX

群 83.3% (10/12), TFLX 群 100% (15/15), グラム陰性菌では PZFX 群 65.5% (19/29), TFLX 群 77.8% (28/36) であった (Table 14)。

さらに分離頻度の高かった起炎菌のうち, *H. influenzae* では PZFX 群 75.0% (9/12), TFLX 群 94.4% (17/18) であったが, *P. aeruginosa* では両薬剤群とも 30% 以下の消失率であった。

なお, 細菌学的効果の集計分母が起炎菌検出例の臨床効果の集計分母に比べ 2 例多いのは, 3 日以内の服用のため, 処置不遵守あるいは中止として臨床効果解析除外例としたが, 検出菌の起炎性は明確であったため, 細菌学的効果の集計分母に加えたことによる。これら 2 例の細菌学的効果は判定不能として集計した。

6. 投与後出現菌

Table 12. 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 5	1 2	1 3				
		<i>S. agalactiae</i>	PZFX TFLX	1			1			
		<i>S. pneumoniae</i>	PZFX TFLX	7 10	1 3	6 5	1 1	— 80.0	U-test: P=1.000 Fis ^{a)} : P=0.485	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX TFLX	3 3	3	3				
		<i>E. coli</i>	PZFX TFLX	1	1					
		<i>K. pneumoniae</i>	PZFX TFLX	1		1				
		<i>K. oxytoca</i>	PZFX TFLX	1	1					
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX TFLX	9 8	1	8 5	2 1		U-test: P=1.000 Fis ^{a)} : P=0.576	
		<i>H. influenzae</i>	PZFX TFLX	11 16	1 6	8 9	2 1	81.8 93.8	U-test: P=0.089* Fis ^{a)} : P=0.549	
		<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX TFLX	2		2				
		<i>Haemophilus</i> sp.	PZFX TFLX	1 2		1	1			
		<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX TFLX	1		1				
		Polymicrobial infection	Two pathogens	PZFX TFLX	2 3		1 2	1 1		
			Three pathogens	PZFX TFLX	1		1			
Total	PZFX TFLX		38 52	6 14	27 30	2 5	3 3	86.8 84.6	U-test: P=0.440 Fis ^{a)} : P=1.000	

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

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 13. 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 TFLX	2 5	2 5				
		<i>S. agalactiae</i>	PZFX TFLX	1			1		
		<i>S. pneumoniae</i>	PZFX TFLX	7 10	6 8	1		2	— 100 Fis ^b : p=0.467
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX TFLX	3 3	3 3				
			<i>E. coli</i>	PZFX TFLX	1	1			
		<i>K. pneumoniae</i>	PZFX TFLX	1	1				
		<i>K. oxytoca</i>	PZFX TFLX	1	1				
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX TFLX	9 8	2 2	2	7 4		Fis ^b : p=1.000
		<i>H. influenzae</i>	PZFX TFLX	11 18	8 14	1	2 1	3	72.7 93.3 Fis ^b : p=0.279
		<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX TFLX	2	2				
		<i>Haemphilus sp.</i>	PZFX TFLX	1 2	1		1	1	
		<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX TFLX	1	1				
	Polymicrobial infection	Two pathogens	PZFX TFLX	2 3	1 3	1			
			Three pathogens	PZFX TFLX	1	1			
	Total			PZFX TFLX	38 54	25 40	3 2	9 6	1 6

* Exclude unknown data, ^b Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

試験薬服用中に新たな菌が検出され、菌交代症とされた症例は PZFX 群では *S. pneumoniae* 1 例 (1.1%) のみであったが、TFLX 群では *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* 各 1 例と *P. aeruginosa* 2 例の計 4 例 (4.2%) にみられた (Table 15)。

7. 症状所見改善度

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰症状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、WBC、CRP、ESR 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 (Table 16)。なお、これら症状、所見の観察ができ得なかった例は除いて検討した。

その結果、喀痰量の 3 日後改善度において TFLX 群が有意に高かった ($p=0.038$; U-test)。また呼吸困難

の 3 日後および WBC の 14 日後改善度において、数字的には PZFX 群が上回ったが有意差はみられなかった (それぞれ $p=0.070$, $p=0.088$; 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 198 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、TFLX 群とも 4 例で発現率はそれぞれ 4.1%、4.0% で両薬剤群間に有意差はみられず、その内訳は、主として中枢神経系症状と消化器症状であった。症状の程度は PZFX 群ではめまい、頭痛、下痢、口角炎・下痢の 4 例とも軽症、TFLX 群は軽症の下痢 1 例、中等症のめまい、嘔気、下痢・

Table 14. 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	3	3			/
		TFLX	5	5			
	<i>S. agalactiae</i>	PZFX	1			1	
		TFLX	1				
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	9	7	2	—	
		TFLX	12	10	2	100	
sub-total	PZFX	12	10	2	83.3		
	TFLX	18	15	3	100		
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX	5	5			/
		TFLX	4	4			
	<i>E. coli</i>	PZFX	1	1			
		TFLX	1	1			
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	1	1			
		TFLX	1	1			
	<i>K. oxytoca</i>	PZFX	1	1			
		TFLX	1	1			
	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	10	3	7	30.0	
		TFLX	8	2	6	—	
	<i>H. influenzae</i>	PZFX	12	9	3	75.0	
		TFLX	21	17	1	94.4	
<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX	2	2				
	TFLX	2	2				
<i>Haemophilus sp.</i>	PZFX	1			1		
	TFLX	2	1	1			
<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX	1	1				
	TFLX	1	1				
sub-total	PZFX	30	19	10	65.5		
	TFLX	39	28	8	77.8		
Total	PZFX	42	29	12	70.7		
	TFLX	57	43	8	84.3		

^{a)} Exclude unknown data, ^{b)} Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 15. Organisms appearing after treatment

Isolates	No. of strains		Statistical analysis
	PZFX	TFLX	
GPC	<i>S. aureus</i>	1	/
	<i>S. pneumoniae</i>	1	
	sub-total	1	
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	2	
	sub-total	2	
Total	1	4	
Incidence (%)	1.1	4.2	Fis ^{b)} : p=0.369

^{a)} Fisher's exact probability method

Incidence: No. of cases in which organisms appeared/No. of cases

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

多汗 3 例であった (Table 17)。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値解析採用例 183 例について検討した。薬

剤との因果関係が疑われた症例は PZFX 群 2 例 (2.3%), TFLX 群 8 例 (8.4%) で両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, GOT, GPT の上昇で, いずれも軽度な症状であり, 追跡調査をし得た症例ではすべて正常域に帰したことを確認した (Table 18)。

薬剤との因果関係か PZFX 群で関係あるかもしれない 2 件, TFLX 群では多分関係あり 1 件, 関係あるかもしれない 7 件であった。

3) 概括安全度

概括安全度は副作用および臨床検査値異常を勘案して判定した (Table 19)。

安全である, と評価された症例は PZFX 群では 88 例中 82 例 (93.2%), TFLX 群では 96 例中 85 例 (88.5%), 軽度の副作用または臨床検査値異常が発現したため, ほほ安全である, と評価された症例は

Table 16-1. 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	84	1	11	36	35	1		57.1	P = 0.152	
		TFLX	87		7	36	40	4		49.4		
	7	PZFX	83	2	11	37	31	2		60.2		P = 0.472
		TFLX	85	1	7	41	34	2		57.7		
	14	PZFX	51		7	23	21			58.8		P = 0.916
		TFLX	48		2	30	16			66.7		
Cough	3	PZFX	89		3	32	54			39.3	P = 0.618	
		TFLX	93		1	40	52			44.1		
	7	PZFX	87		15	40	32			63.2		P = 0.820
		TFLX	88		12	48	28			68.2		
	14	PZFX	55		15	28	12			78.2		P = 0.400
		TFLX	52		10	29	13			75.0		
Volume of sputum	3	PZFX	89		1	34	53			39.3	P = 0.038*	
		TFLX	93		3	47	43			53.9		
	7	PZFX	87		11	49	27			69.0		P = 0.374
		TFLX	88	1	12	53	22			75.0		
	14	PZFX	55	2	13	32	8			85.5		P = 0.209
		TFLX	52	1	7	35	9			82.7		
Property of sputum	3	PZFX	89	1	11	40	37			58.4	P = 0.344	
		TFLX	93	1	12	49	31			66.7		
	7	PZFX	87	5	36	27	19			78.2		P = 0.778
		TFLX	88	5	37	30	16			81.8		
	14	PZFX	55	7	25	17	6			89.1		P = 0.441
		TFLX	52	4	24	16	8			84.6		
Dyspnea	3	PZFX	87		4	18	64	1		25.3	P = 0.070*	
		TFLX	89			13	75	1		14.6		
	7	PZFX	87		6	21	58	2		31.0		P = 0.199
		TFLX	88			20	67	1		22.7		
	14	PZFX	55		4	10	41			25.5		P = 0.729
		TFLX	52			16	36			30.8		
Chest pain	3	PZFX	86	86		3	82	1		3.5	P = 0.331	
		TFLX	88	88		5	83			5.7		
	7	PZFX	87	87		9	77	1		10.3		P = 0.488
		TFLX	87	87		7	78	2		8.1		
	14	PZFX	55	55		5	50			9.1		P = 0.931
		TFLX	52	52		5	47			9.6		
Rales	3	PZFX	49	49	2	20	26	1		44.9	P = 0.222	
		TFLX	49	49	1	15	32	1		32.7		
	7	PZFX	74	74	4	35	35			52.7		P = 0.616
		TFLX	73	73	6	29	36	2		48.0		
	14	PZFX	53	53	4	27	22			58.5		P = 0.798
		TFLX	51	51	6	21	24			52.9		
Cyanosis	3	PZFX	54	54		3	51			5.6	P = 0.174	
		TFLX	56	56		1	54	1		1.8		
	7	PZFX	76	76		3	73			4.0		P = 0.322
		TFLX	75	75		1	74			1.3		
	14	PZFX	53	53		2	51			3.8		P = 0.579
		TFLX	52	52		1	51			1.9		
Dehydration	3	PZFX	56	56			56			0	P = 0.330	
		TFLX	58	58			58			0		
	7	PZFX	78	78		1	77			1.3		P = 0.330
		TFLX	76	76			76			0		
	14	PZFX	54	54			54			0		P = 0.330
		TFLX	52	52			52			0		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosylate

Table 16-2. 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 ($\times 1,000/\text{mm}^3$)	3	PZFX	44		4	16	24			45.5	P=0.651	
		TFLX	54		7	16	27	4		42.6		
	7	PZFX	78		7	27	42	2		43.6		P=0.184
		TFLX	82		6	24	44	8		36.6		
	14	PZFX	48		5	15	28			41.7		P=0.088*
		TFLX	51		4	9	37	1		25.5		
CRP	3	PZFX	44		3	13	25	3		36.4	P=0.591	
		TFLX	53		5	16	30	2		39.6		
	7	PZFX	76	1	9	31	31	3	1	54.0		P=0.665
		TFLX	79	1	8	38	28	4		59.5		
	14	PZFX	46	4	7	18	14	3		63.0		P=1.000
		TFLX	48	1	5	28	14			70.8		
ESR (mm/h)	3	PZFX	41		1	9	23	6	2	24.4	P=0.697	
		TFLX	41	1		7	24	9		19.5		
	7	PZFX	65	1	5	19	31	7	2	38.5		P=0.624
		TFLX	72	1	3	20	39	7	2	33.3		
	14	PZFX	40	2	4	13	15	6		47.5		P=0.810
		TFLX	48	1	4	19	20	4		50.0		

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 17. Side effects

		Treatment group		Statistical analysis (Exact probability)
		PZFX	TFLX	
Total no. of patients evaluated		97	101	P=1.000
No. of patients with side effect (incidence %)		4 (4.1%)	4 (4.0%)	
Symptoms and signs	Giddiness	1	1	/
	Headache	1	0	
	Nausea	0	1	
	Diarrhea	1	1	
	Diarrhea, Diaphoresis	0	1	
	Diarrhea, Angular stomatitis	1	0	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 18. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis (Exact probability)
		PZFX	TFLX	
Total no. of patients evaluated		88	95	p=0.102
No. of patients with abnormal laboratory findings (incidence %)		2 (2.3%)	8 (8.4%)	
Content	Eos. ↑	0	4	/
	GOT ↑	2	1	
	GPT ↑	0	1	
	GOT, GPT, γ -GTP ↑	0	1	
	LAP ↑	0	1	

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

PZFX 群で 6 例, TFLX 群では 8 例であり, これらを合わせた症例は, PZFX 群で 88 例中 88 例 (100%), TFLX 群では 96 例中 93 例 (96.9%) と, ともに高率であり, 概括安全度において, 両薬剤群間に有意な差はみられなかった。

9. 有用性

有用性解析対象例 180 例に対する有用性を検討した (Table 20)。

PZFX 群 85 例中きわめて有用 12 例, 有用 62 例, やや有用 3 例, 有用性なし 8 例, TFLX 群 95 例中きわ

めて有用 18 例, 有用 55 例, やや有用 12 例, 有用性なし 10 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 87.1% (74/85), TFLX 群 76.8% (73/95) で両薬剤群間には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, 感染症診断名 ($p=0.046$), 年齢 ($p=0.133$), 入院・外来 ($p=0.146$), 開始時胸部ラ音 ($p=0.096$) の 4 因子に偏りが認められた。そのため, これらの 4 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。その結果, 臨床効果において補正前 $p=0.896$ に対して, 感染症診断名で補正した場合 $p=0.395$, 年齢で補正した場合 $p=0.766$, 入院・外来の別で補正した場合 $p=0.559$, 開始時のラ音程度で補正した場合 $p=0.996$ といずれも補正前と検定結果は変わらなかった (Table 21)。

11. 起炎菌検出例, 未検出例での層別解析

臨床効果解析対象例中, 起炎菌が推定された症例の頻度が, 両薬剤群間において有意な偏りとして認められたため, 起炎菌検出例と未検出例とで層別解析を行

った。

その結果, 起炎菌検出症例での有効率は PZFX 群 86.8% (33/38), TFLX 群 84.6% (44/52) で, U 検定にて $p=0.440$, 起炎菌未検出例での有効率は PZFX 群 86.7% (39/45), TFLX 群 75.0% (27/36) で $p=0.551$, また, 起炎菌未検討での症例の有効率は PZFX 群 90.0% (9/10), TFLX 群も 8 例中 4 例が有効, $p=0.171$ と, いずれの場合も同様の結果であった (Table 22)。

12. 同等性検証

臨床効果において PZFX 群 87.1% (81/93), TFLX 群 78.1% (75/96) と, PZFX 群の有効率が 9% 上回ったが, 有意な差はみられなかったことから, 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 10% 以上劣らないことが確認された (Table 23)。

III. 考 察

近年, ニューキノロン系抗菌薬の進展はめざましく, 1978 年に norfloxacin が発表されて以来, その優れた抗菌力および組織移行性から, 国内において現在までに 9 薬剤が臨床に供されている。さらに 8 薬剤がなお

Table 19. Overall safety

Treatment group	No. of cases	Response				Safety rate (%)	Statistical analysis
		safe	virtually safe	less safe	not safe		
PZFX	88	82	6			93.2	U-test: $p=0.259$ χ^2 -test: $p=0.406$
TFLX	96	85	8	3		88.5	

Efficacy 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		
PZFX	85	12	62	3	8	87.1	U-test: $p=0.610$ χ^2 -test: $p=0.115$
TFLX	95	18	55	12	10	76.8	

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 method
	PZFX	TFLX			
No adjust				$p=0.896$	
Diagnosis	87.1 (81/93)	78.1 (75/96)	$P=0.082^*$		$p=0.395$
Age			$P=0.247$		$p=0.766$
In/Out patient			$P=0.135$		$p=0.559$
Rales			$P=0.719$		$p=0.996$

^{a)} Breslow-Day-test

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 22. Clinical efficacy by isolation of causative organisms

Characteristics	Treatment group	No. of cases	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
			excellent	good	fair	poor			
Isolation of causative organisms	yes	PZFX	38	6	27	2	3	86.8	U-test: p=0.440 χ^2 -test: p=1.000
		TFLX	52	14	30	5	3	84.6	
	no	PZFX	45	3	36	1	5	86.7	U-test: p=0.551 χ^2 -test: p=0.291
		TFLX	36	4	23	4	5	75.0	
	unknown	PZFX	10	4	5	1	0	90.0	U-test: p=0.171 Fis ^a : p=0.118
		TFLX	8	2	2	4	0	—	

^a Fisher's exact probability method, Efficacy rate: (very useful + useful) / No. of cases

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

Table 23. Verification of clinical equivalence

Treatment group		Efficacy rate (%)
Treatment group	PZFX	87.1 (81/93)
	TFLX	78.1 (75/96)
Handicap (Δ) ^a		10%
U-value		3.796
Po-value		0.876
Lower limit of 90% confidence interval		-0.11%
Result		U > K _{0.01}

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

PZFX: pazufloxacin, TFLX: tosufloxacin tosilate

開発中である。しかしながら、この系統の薬剤は非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID) との併用時における痙攣発作¹⁰⁾をはじめとした、中枢神経系の副作用発現の危惧があるとのことなど¹¹⁾ から、より安全な薬剤の開発が望まれている。

PZFX はキノロン骨格の 7 位に炭素-炭素結合を有する nalidixic acid (NA)¹²⁾ が、マウス脳室内投与で痙攣発作死を示さないことなどに着目して創製された、同じ 7 位に炭素-炭素結合として 1-アミノシクロプロピル基を有する、新規な経口用ニューキノロン系抗菌薬である。さらに、ラット脳シナプスでの GABA 受容体結合阻害作用が他のニューキノロン系抗菌薬に比し著しく低く、マウス経口投与において、PZFX 1,000 mg/kg と 14 種類の NSAID との各併用試験でも、痙攣の誘発が 1 例も認められなかったことから¹³⁾、臨床的にも副作用の軽減が期待できる薬剤と考えられている。

これまでに集積された PZFX の一般臨床試験 1,597 例の成績¹⁾ では、有効率 85.6% (1,246/1,456) と高い値であるにもかかわらず、中枢神経系副作用発現例数は 9 例、発現頻度は 0.6% (9/1,597) と低く、その多くがめまい、頭痛などの軽度なものであり、痙攣誘発例は現在のところみられていない。

以上の成績を踏まえ、呼吸器領域感染症において、PZFX は高い有効性ととともに、特に高い安全性が期待さ

れ、その検証を企図して本試験を計画した。

対象疾患は呼吸器感染症の中でも、比較的難治性とされる慢性気道感染症とした。PZFX の使用量は、さきに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³⁾ で、臨床適応用量幅が 1 日 300~600 mg と推察されたことから、今回は対象を拡大したことにもとづく、より高い有効性およびこれまでの成績から、用量増加によっても安全性がほぼ期待できるとの背景から、1 日 600 mg 分 3 と設定した。また、試験に客観性を持たせるため、多施設二重盲検比較試験法を採用した。

比較対照薬剤として、同じニューキノロン系抗菌薬である TFLX を選択したが、これは TFLX が慢性気道感染症に適応を有し日常診療にて汎用されていること、ならびに中枢神経系の副作用が 0.4% (13/3,010)¹⁴⁾ と低いことなどである。なお、TFLX の 1 日用量は慢性気道感染症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 202 名の患者に使用され、そのうち臨床効果の解析対象例は 189 例であった。

患者背景因子において感染症診断名、年齢、入院・外来別、開始時胸部ラ音で両薬剤群間に偏りがみられた。これら患者背景因子に対し、Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いてそれぞれ分布の偏りを補正した結果、両薬剤群間における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、PZFX 群 87.1%、TFLX 群 78.1% と PZFX 群の有効率が数値的には上回ったが、PZFX 群と TFLX 群の母集団は等しいとする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 10% とした場合、その同等性は証明することができた。また、用量検討試験における PZFX 群の有効率 90.6% (29/32)、TFLX 群の有効率 82.7% (24/29)、さらには TFLX の比較試験時¹⁴⁾ の慢性気道感染症に対する有効率 (小委員会判定) 83.1% (74/89) と今回の試験の有効率を比較しても、ほとんど差はなく、今回の試験における、TFLX 群の

値は再現性のあるものと考えられた。

その他比較的症例が多かった、慢性気管支炎および気管支拡張症の感染時ではいずれも両薬剤群間に有意差はみられなかった。

起炎菌を推定し得た症例は、189 例中 92 例で (48.7%) であり、近年慢性気道感染症を対象とした経口抗菌薬の比較試験における諸家の報告^{15, 16)}と、同程度の検出率であったものの、臨床効果解析対象例において起炎菌検出頻度が両薬剤群間で有意な偏りを示した。そのため起炎菌検出例、未検出例および未検討例で層別したところ、その有効率はすべての層でほぼ同様の傾向を示し、さらに起炎菌の検出された症例のみにおける有効率は PZFX 群 86.8%、TFLX 群 84.6%と、ほぼ同程度であった。このことから臨床効果の判定は起炎菌推定の有無に影響されずに行えたものと考えられた。

しかしながら、細菌学的効果は PZFX 群 67.6%、TFLX 群 83.3%と起炎菌検出症例における有効率と菌陰性化率とが一致をみなかった。これは起炎菌が消失していないにもかかわらず、臨床症状等の改善により臨床効果は有効以上と判定された症例が、PZFX 群 8 例、TFLX 群 5 例の計 13 例が存在したためであり、うち 11 例 (PZFX 群 6 例、TFLX 群 5 例) が *P. aeruginosa* 検出例であった。事実、*P. aeruginosa* 単独検出例では、PZFX 群 9 例中 8 例が有効以上、TFLX 群は 8 例中 6 例が有効以上であるにもかかわらず、細菌学的効果においては、PZFX 群 9 例中 2 例、TFLX 群 8 例中 2 例のみが陰性化と一致をみなかった。

一般に慢性気道感染症においては、*P. aeruginosa* は気道粘膜への直接的付着と菌体表面に産生された glycolyx を介する間接的付着の型式があり、後者では細菌 biofilm が形成されていることが多い。このため薬剤透過性が阻害されることにより、菌陰性化は困難とされている。一方、これら biofilm 菌から遊離された floating 菌は周辺に glycolyx の有意産生がなく、粘膜に直接的に付着し、新たな感染巣を形成する。これら直接付着によって生じた感染巣に対しては、抗菌薬は効果を示すが、もとななる biofilm 菌においては除菌できないことが考えられよう。つまり、症状の一時的改善は成し得ても除菌はできないという、airway biofilm disease にしばしばみられる現象が招来されることが、臨床効果に比し低い菌陰性化率が示される原因と考えられた¹⁷⁾。

また、キノロン系抗菌薬は *P. aeruginosa* の持続感染に対して sub-MIC レベルでも elastase, protease, exotoxin A 等の毒素蛋白産生を抑制することにより、炎症の改善効果が得られることも報告¹⁸⁾されている。これらのことも、両薬剤が菌陰性化率を上まわる臨床効果を示した一因とも考えられた。

さらに今回の試験において、有効率は PZFX 群が高く、一方、TFLX 群では著効率が低い反面、やや有効および無効例も多かった。このことは PZFX と TFLX との体内動態の違いに起因しているものとも考えられる。すなわち、PZFX は食事の影響を受け難い¹⁹⁾のに対し、TFLX は食後服用に比べ空腹時の服用では C_{max} , AUC とも約 50% に低下するとの報告²⁰⁾がある。これらのことから、PZFX は患者の消化管状態にかかわらず、常に一定の高い血中濃度および組織中濃度が得られるが、TFLX は消化管の諸因子によって影響を受けやすく、患者の消化管状態により吸収が劣る場合には、血中濃度および組織中濃度が上がらず、その優れた抗菌力が発揮し得ないものと推察され、今回、TFLX 群の方が著効率が高かったものの、やや有効以下が多かったのは、TFLX の体内動態的な面が一因とも考えられ、PZFX はこの点で偏りのない成績が得られるものと期待できよう。

同様に PZFX 群では、さきに行われた慢性気道感染症に対する用量検討試験³⁾でもみられたことであるが、基礎疾患・合併症の有無にかかわらず高い有効率が得られたのに対して、TFLX 群では基礎疾患・合併症なしの症例に比べ、基礎疾患・合併症ありの症例では有効率が約 10% 低下したことや、感染症診断名別の臨床効果においても PZFX 群では二次感染症を含めた各種感染症に対して、常に高い有効率が得られ、さらに二次感染症のみでみると、PZFX 群の有効率は 90% (36/40)、TFLX 群では 60.5% (23/38) と有効率において有意な差 ($p=0.006$; χ^2 -test) がみられたことも、TFLX に比べ、血中濃度、喀痰中濃度とも高い PZFX の方が、気道病巣内において治療濃度域へ達していたことが反映したものと推察された。

一方、菌陰性化率に関して PZFX 群では 67.6%、TFLX 群では 83.3% であり、数値のうえで後者に高く示された。この集計は投与後喀痰陽性であるにもかかわらず、菌検査未実施であったため、効果不明とされた症例が PZFX 群で 1 例、TFLX 群では 6 例にみられ、かかる症例を除外して計算した数値であることから、成績そのものが TFLX 群に有利になる可能性が推測できた。ちなみに、これら不明例を母数に加えて菌陰性化率を算出すると、PZFX 群 65.8%、TFLX 群 74.1% となった。起炎菌別に分析すると、*S. pneumoniae* に対しては PZFX 群で 7 例中 6 例 (85.7%)、TFLX 群では 8 例中 8 例 (100%) 消失した。これは TFLX そのものの *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀²¹⁾ は 0.20 $\mu\text{g/ml}$ 、PZFX では 3.13 $\mu\text{g/ml}$ となることから理解できる。また数値上差異がみられた *H. influenzae* に対しては PZFX 群 11 例中 8 例 (72.7%)、TFLX 群では 18 例中 14 例が消失したが、TFLX 群には不明例が 3 例みられたことから、算出された陰性化率は 93.3% と

なっている。両薬剤の *H. influenzae* に対する MIC₉₀ は PZFX 0.025 $\mu\text{g/ml}$, TFLX 0.013 $\mu\text{g/ml}$ であり²¹⁾, TFLX で1管優れているがその値自身からは両薬剤とも効果が十分期待できるものであった。しかしながら PZFX 群では11例中3例が除菌されておらず、この成績が理解できず、症例背景も検討したが、これに結びつけるような因子は検出されなかった。ちなみに、PZFX の *H. influenzae* に対する現在までの成績では39例中、陰性化率 94.9%¹⁾, また、TFLX の開発時における成績は92例中、陰性化率 96.6%⁶⁾ であり、両薬剤に差異はみられていない。

副作用に関しては中枢神経系副作用が PZFX 群にめまい、頭痛の2例、TFLX 群にめまい1例がみられたが、PZFX 群ではいずれも軽度、TFLX 群は中等度であった。その他の症状において未知なるものは認められず、副作用発現率は PZFX 群で 4.1%, TFLX 群では 4.0% であった。

また、臨床検査値異常は PZFX 群で GOT 上昇の2例、TFLX 群では好酸球の上昇、トランスアミナーゼ上昇の計8例であり、発現率は PZFX 群 2.3%, TFLX 群 8.4% であった。参考として PZFX 群の臨床検査値異常発現率を fleroxacin (以下 FLRX), sparfloxacin (以下 SPFX), levofloxacin (以下 LVFX) の比較試験時の成績²²⁻²⁴⁾ と比べてみると、それぞれ 13.8% (19/138), 13.8% (12/87), 15.5% (11/17) であり、PZFX は低い部位に属すると考えられた。

概括安全度はこれら副作用と臨床検査値異常の発現頻度の低いことが反映され、安全である、と評価された症例の割合が PZFX 群 93.2%, TFLX 群 88.5%, ほぼ安全である、と評価された症例を加えると PZFX 群 100%, TFLX 群 96.9% と、極めて高い値を示した。PZFX 群において副作用または臨床検査値異常の発現頻度が低く、かつ中等度以上の症状がなかったということは、安全性のより高いニューキノロン系抗菌薬という、本剤の開発目標の重要な課題をまず一つクリアできうるものとして、この分野での臨床試験においても、評価され得たものと考えられる。

したがって、有用性においても有用以上と評価された割合は PZFX 群 87.1%, TFLX 群 76.8% と、有用率において PZFX 群が上回った数値が得られたものと理解されよう。さらに PZFX 群の有用率を、FLRX, SPFX, LVFX の比較試験時の成績²²⁻²⁴⁾ と比べても、やはり PZFX は近年承認された同系統薬剤と同程度の高い有用性が得られたものと考えられた。

また、参考までに全登録症例での解析結果でも、有用率において PZFX 群 82.0%, TFLX 群 73.5% と、臨床効果解析対象例での有効率 PZFX 群 87.1%, TFLX 群 78.1% とほとんど変わらない成績であった。

以上の結果より、PZFX は呼吸器感染症の治療薬とし

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、かつ各種病態時でも常に高い有効率を示すことから、慢性気道感染症各種に対し、幅広く使用可能なニューキノロン系抗菌薬となりうるもの、と結論づけられた。

文 献

- 1) 熊澤淨一, 小林宏行: 第42回日本化学療法学会, 新薬シンポジウム。T-3761, 福岡, 1994
- 2) 中島光好, 小菅和仁, 植松俊彦: Pazufloxacin の臨床第I相試験。日化療誌 43 (S-2): 143~163, 1995
- 3) 島田 馨, 他: 慢性気道感染症に対する pazufloxacin の用量検討試験。日化療誌 44: 231~247, 1996
- 4) 熊澤淨一, 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)
- 5) 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
- 6) 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治療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) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 8) 厚生省薬務局新医薬品課長通知: 臨床試験の系統解析に関するガイドラインについて。薬新薬第20号, 1992
- 9) 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
- 10) 厚生省薬務局: 医薬品副作用情報 (No. 81), エノキサシンとフェンブフェンの相互作用による痙攣発作。日本医事新報, No. 3263: 101~102, 1986
- 11) 野崎正勝: 中枢神経系への影響。キノロン薬 (上田泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p. 336~343, ライフサイエンス社, 東京, 1991
- 12) Leshner G Y, et al.: 1,8-Naphthyridine derivatives, A new class of chemotherapeutic agents. J Med Pharm Chem 5: 1063~1065, 1962
- 13) 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
- 14) 藤森一平, 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
- 15) 柴 孝也, 他 (70施設): 慢性気道感染症に対する Cefditren pivoxil と Cefteram pivoxil の薬効比較試験成績。Chemotherapy 40: 1499~1528, 1992
- 16) 斎藤 厚, 他 (45施設および関連施設): 慢性気道感染症に対する S-1108 と Cefotiam hexetil の薬効比較試験成績。Chemotherapy 42: 476~503, 1994
- 17) 小林宏行, 大垣慶隆: 慢性気道感染症 - biofilm disease としてのアプローチ。呼吸 11: 1266~1271, 1992
- 18) Grimwood K, Marina T, Rabin R H, Woods D E: Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* exoenzyme expression by subinhibitory antibiotic concentrations. Antimicrob Agents Chemother 33: 41~47, 1989
- 19) 斎藤 玲: Pazufloxacin の体内動態における食事の影響

- 響と ofloxacin との比較。日化療会誌 43 (S-2): 180~189, 1995
- 20) 齋藤 玲, 小田柿栄之輔, 篠原正英, 福原育夫, 加藤康道, 富沢磨須美, 中山一朗, 佐藤 清: T-3262 の基礎的臨床的研究。Chemotherapy 36 (S-9): 342~360, 1988
- 21) 高畑正裕, 他: Pazufloxacin の細菌学的評価。日化療会誌 43 (S-2): 72~89, 1995
- 22) 原 耕平, 他 (33 施設および関連施設): 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
- 23) 副島林造, 他 (30 施設および関連施設): 慢性気道感染症に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) との薬効比較試験成績。Chemotherapy 39 (S-4): 405~428, 1991
- 24) 副島林造, 他 (31 施設および関連施設): 慢性下気道感染症に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験。Chemotherapy 40 (S-3): 97~120, 1992

Clinical evaluation of pazufloxacin for chronic airway infections

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

Kaoru shimada^{1)*}, Yasuyuki Sano¹⁾, Yasuo Arai¹⁾, Norifumi Akiyama¹⁾, Takashi Inamatsu¹⁾, Yohmei Hiraga²⁾, Mitsuhide Ohmichi²⁾, Kunio Shirato³⁾, Yasuo Tanno³⁾, Toshihiro Nukiwa⁴⁾, Akira Watanabe⁴⁾, Ken-ichi Takeuchi⁴⁾, Akiho Obara⁴⁾, Kazuo Sato⁴⁾, Toshio Nakamura⁴⁾, Yushi Nakai⁴⁾, Yoshihiro Handa⁴⁾, Masataka Katsu⁵⁾, Noboru Aosaki⁵⁾, Akira Ohishi⁵⁾, Morio Nakamura⁵⁾, Hiroyuki Kobayashi⁶⁾, Shin Kawai⁶⁾, Koichiro Nakata⁷⁾, Eiyasu Tsuboi⁷⁾, Kazuma Kishi⁷⁾, Izumi Hayashi⁸⁾, Koichiro Kudo⁹⁾, Masashi Horiuchi⁹⁾, Atsuto Yoshizawa⁹⁾, Masako Kubo⁹⁾, Harumi Shishido¹⁰⁾, Masaru Koyama¹¹⁾, Shoichiro Irimajiri¹²⁾, Yasuo Matsuoka¹²⁾, Seiji Mita¹²⁾, Takeshi Mitsui¹³⁾, Fumio Matsumoto¹⁴⁾, Iwao Sakurai¹⁴⁾, Takeo Imai¹⁴⁾, Shigeki Odagiri¹⁵⁾, Kaneo Suzuki¹⁵⁾, Ken-ichi Takahashi¹⁵⁾, Yasuhiro Yoshiike¹⁵⁾, Satoshi Inoue¹⁵⁾, Yuriko Ishimaru¹⁵⁾, Masaaki Arakawa¹⁶⁾, Kouichi Wada¹⁶⁾, Hiroki Tsukada¹⁶⁾, Shigeyuki Hoshino¹⁶⁾, Akira Iwashima¹⁶⁾, Hajimu Takeda¹⁷⁾, Takashi Kawashima¹⁷⁾, Osamu Sekine¹⁸⁾, Yasutoshi Suzuki¹⁸⁾, Masafumi Matsuda¹⁸⁾, Nobuki Aoki¹⁹⁾, Saburo Izumi²⁰⁾, Atsuhiko Sato²¹⁾, Kingo Chida²¹⁾, Shiro Imokawa²¹⁾, Hideki Suganuma²¹⁾, Yutaka Nakano²¹⁾, Tadakazu Hattori²¹⁾, Kenzo Takagi²²⁾, Kazuhide Yamamoto²³⁾, Nobuhiro Narita²⁴⁾, Masayoshi Sawaki²⁴⁾, Keiichi Mikasa²⁴⁾, Fumio Miki²⁵⁾, Shiro Fukuhara²⁶⁾, Seibun Yonezu²⁶⁾, Yoshitaka Yamanaka²⁶⁾, Chikaho Kitada²⁶⁾, Rinzo Soejima²⁷⁾, Yoshihito Niki²⁷⁾, Niro Okimoto²⁷⁾, Toshiharu Matsushima²⁸⁾, Makoto Kimura²⁸⁾, Shin Kawahara²⁹⁾, Atsuhiko Tada²⁹⁾, Takao Sasaki³⁰⁾, Kotaro Oizumi³¹⁾, Masaharu Kinoshita³¹⁾, Tsuneo Ishibashi³²⁾, Masahiro Takamoto³²⁾, Susumu Harada³²⁾, Yasuko Harada³²⁾, Kohei Hara³³⁾, Shigeru Kohno³³⁾, Hironobu Koga³³⁾, Atsuro Hashimoto³³⁾, Rokushi Oka³³⁾, Hidenori Sugiyama³³⁾, Takashi Watanabe³³⁾, Yoshifumi Soejima³³⁾, Kazuhiro Okuno³³⁾, Kiyoyasu Fukushima³³⁾, Sadahiro Asai³³⁾, Jun Araki³³⁾, Hideo Mashimoto³³⁾, Shigefumi Maesaki³³⁾, Keizo Matsumoto³⁴⁾, Tsuyoshi Nagatake³⁴⁾, Yoshiaki Utsunomiya³⁴⁾, Hironori Masaki³⁴⁾, Tasuku Sakamoto³⁴⁾, Moritoshi Akiyama³⁴⁾, Masayuki Ando³⁵⁾, Moritaka Suga³⁵⁾, Toshifumi Shinbori³⁵⁾, Tetsunobu Sakata³⁵⁾, Junko Nishimura³⁵⁾, Kiyoshi Shima³⁶⁾, Shinobu Takenaka³⁶⁾, Hozumi Yamada³⁷⁾, Yoshiaki Nakahara³⁷⁾, Masaru Nasu³⁸⁾, Tohru Yamasaki³⁸⁾, Mitsunobu Akaishi³⁸⁾, Atsushi Saito³⁹⁾, Hiroshi Fukuhara³⁹⁾, Masao Tateyama³⁹⁾, Hajime Uema³⁹⁾, Hiroyuki Uechi³⁹⁾, Atsushi Nakamoto³⁹⁾, Mitsuyoshi Nakashima⁴⁰⁾ and Koichi Deguchi⁴¹⁾

- ¹⁾ Department of Infectious Disease, 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⁾ The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University
- ⁴⁾ Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, and Affiliated Hospitals
- ⁵⁾ Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
- ⁶⁾ The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- ⁷⁾ Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital
- ⁸⁾ Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
- ⁹⁾ Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital
- ¹⁰⁾ Department of Respiratory Disease, 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 Chou Hospital
- ¹⁴⁾ Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- ¹⁵⁾ Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
- ¹⁶⁾ Department of Medicine (II), Niigata University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ¹⁷⁾ Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital
- ¹⁸⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ¹⁹⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ²⁰⁾ Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
- ²¹⁾ Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ²²⁾ The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University
- ²³⁾ Department of Internal Medicine, Kosai General Hospital
- ²⁴⁾ Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ²⁵⁾ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ²⁶⁾ First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
- ²⁷⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- ²⁸⁾ Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
- ²⁹⁾ Third Department of Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital
- ³⁰⁾ The Third Department of Internal Medicine, Tottori University, School of Medicine
- ³¹⁾ First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine
- ³²⁾ Department of Internal Medicine, National Ohmuta 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⁾ Department of Internal Medicine, Saga Medical School
- ³⁸⁾ Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, and Affiliated Hospital
- ³⁹⁾ First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of The Ryukyus, and Affiliated Hospital
- ⁴⁰⁾ Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
- ⁴¹⁾ Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

As an objective assessment of the efficacy of pazufloxacin (PZFX), a double-blind study between tosufloxacin (TFLX) and PZFX for chronic airway infections was performed by multi-institutional system in Japan. Six hundred mg daily dose of PZFX or 450 mg daily dose of TFLX was orally given for the patients with acute exacerbation of chronic airway infections for 14 days as a rule.

The following results were obtained.

1. The total number of patients enrolled in the study was 100 for PZFX group and 102 for TFLX group, and 13 patients were excluded from evaluation on clinical efficacy.

2. The clinical efficacy rates were 87.1% in the PZFX group (81/93) and 78.1% in the TFLX group (75/96), with no significant differences between both groups. However the clinical equivalency of PZFX to TFLX was demonstrated at $\Delta = 10\%$.

3. The bacteriological elimination rate of isolated bacteria was 67.6% in PZFX group (25/37) and 83.3% in TFLX group (40/48). There was no significant difference between both groups.

4. Side effects were observed in 4.1% (4 cases) in the PZFX group (4/97) and in 4.0% (4 case) in the TFLX group (4/101). The main symptoms were mild headache (1 case in the PZFX group), giddiness (1 case in each two groups) and gastrointestinal symptoms (2 cases in the PZFX group, 3 cases in the TFLX group). However no severe side effects were seen.

5. Abnormal changes in laboratory findings were seen in 2.3% in the PZFX group (2/88) and 8.4% in the TFLX group (8/95). Most of them were mild GPT or GOT elevation (2 cases in the PZFX group, 3 cases in the TFLX group). There was no significant difference between both groups.

6. "Virtually safe and better" in overall safety was 100% in the PZFX group (88/88) and 96.9% in the TFLX group (93/96). There was no statistical significance.

7. "Useful and better" judged in each case was 87.1% in the PZFX group (74/85) and 76.8% in the TFLX group (73/95). However, there was no significant difference between both groups.

From aboves, it may be concluded that PZFX is one of the most effective oral antimicrobial agents for the treatment of patients with chronic airway infections, without any remarkable side effects as well.