

【原著・臨床】

熱傷創感染症に対する pazufloxacin 注射薬の臨床的検討および組織移行性の検討

杉原 平樹^{1a)}・吉田 哲憲²⁾・皆川 英彦¹⁾・川嶋 邦裕¹⁾・堀内 克己^{1,2)}・本田 耕一³⁾
竹内 章晃^{2,4)}・本間 賢一^{4,5)}・前多 一彦^{4,6)}・竹野 巨一⁴⁾・木村 中⁵⁾・堤田 新⁶⁾

¹⁾北海道大学医学部形成外科* (^{a)}現: 市立札幌病院)

²⁾市立札幌病院形成外科 (^{a)}現: 福井医科大学)

³⁾形成外科メモリアル病院形成外科

⁴⁾帯広厚生病院形成外科 (^{a)}現: 札幌医科大学, (^{b)}現: 亀田総合病院)

⁵⁾函館中央病院形成外科

⁶⁾手稲溪仁会病院形成外科 (^{a)}現: 北海道大学医学部)

*治験総括医師, 論文執筆者

(平成 12 年 2 月 24 日受付・平成 12 年 4 月 24 日受理)

新規注射用キノロン系抗菌薬 pazufloxacin mesilate (PZFX 注射薬) の熱傷創感染症を対象とした臨床第Ⅲ相試験を北海道大学医学部形成外科ならびに関連施設の計 6 施設において実施し, その有効性, 安全性および有用性を検討した。総投与例 10 例のうち, 除外基準に抵触した不採用症例 1 例を除く, 9 例を解析対象とし, 以下の成績を得た。なお, PZFX 注射薬の 1 日投与量は, 1 回 300 mg 1 日 2 回投与が 1 例, 1 回 500 mg 1 日 2 回投与が 8 例であった。

1) 臨床効果については解析対象 9 例中, 著効 5 例, 有効 3 例, やや有効 1 例で, 著効と有効をあわせた有効率は 8/9 であった。また, 1 日投与量別の有効率は, 1 回 300 mg×2 回/日で 1/1, 500 mg×2 回/日で 7/8 であった。

2) 細菌学的効果については, 菌陰性化率が単独菌感染ではグラム陽性菌で 0/1, グラム陰性菌で 1/4, 複数菌感染では 1/1, 全体では 2/6 であった。分離菌別では, *Enterococcus faecalis* 1 株, *Enterobacter cloacae* 1 株, *Acinetobacter calcoaceticus* 1 株は消失したものの *Staphylococcus aureus* (MSSA) 1 株, *Pseudomonas aeruginosa* 3 株は存続した。

3) 副作用は解析対象 9 例の全例で認められず, 臨床検査値異常は解析対象 9 例中 2 例に認められ, ALT および Al-P の上昇が 1 例, 尿蛋白の異常が 1 例であった。

また, 熱傷皮膚組織への PZFX の移行性を北海道大学医学部形成外科ならびに関連施設の計 4 施設にて検討し, 以下の成績を得た。なお, 組織移行が検討できたのは, 臨床試験検討例のうち 5 例であった。

1) eschar (熱 (壊) 死組織) への PZFX 移行に関しては, eschar が採取できた 500 mg 投与 4 例で, 点滴終了 1 時間後において, 1.33~7.54 $\mu\text{g/g}$ の移行が認められた。

2) subeschar (熱 (壊) 死組織の下の融解している組織) では, 点滴終了 1 時間後において, 300 mg 投与 1 例で 1.68 $\mu\text{g/g}$, 500 mg 投与 4 例で 2.12~8.44 $\mu\text{g/g}$ の移行が認められた。

3) 500 mg 投与 4 例では, 点滴終了 1 時間後の平均組織内 PZFX 濃度は eschar で $4.56 \pm 2.35 \mu\text{g/g}$ (mean \pm S.D.), subeschar で $4.78 \pm 2.60 \mu\text{g/g}$ (mean \pm S.D.) であり, eschar, subeschar へ同程度の移行がみられた。

4) 副作用は解析対象 5 例全例で認められず, 臨床検査値異常も解析対象 4 例全例で認められなかった。

以上の臨床効果および熱傷組織への移行の成績から, 本薬は熱傷創感染症の治療において, 有用性の高い薬剤であることが示唆された。

Key words: pazufloxacin 注射薬, 熱傷創感染症, 熱傷皮膚組織内濃度, 臨床試験

Pazufloxacin mesilate (以下, PZFX 注射薬) は, 富山化学工業株式会で開発された新しい注射用キノロン系抗菌薬で, グラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して強い抗菌力と広範囲の抗菌スペクトル

を有し, 濃度に依存した殺菌性を示すなどの特徴を有している¹⁾。

従来のキノロン系抗菌薬は軽症から中等症の感染症を対象とした経口薬として開発されてきたが, 本薬は静脈内投与に

においても安全性が高く中等症から重症あるいは難治性感染症の治療を目的として、開発が進められてきた注射用キノロン系抗菌薬である。

臨床第Ⅱ相試験では、内科、泌尿器科、外科領域などの領域で698例に本薬を1回300 mgまたは500 mg、1日2~3回投与し、有効率は80.8% (483/598)であった¹⁾。副作用発現率は2.2% (15/686)、臨床検査値異常発現率は、12.8% (82/639)であり、各科領域における感染症に対する本薬の有用性が確められている¹⁾。

一方、熱傷創感染に対する注射用キノロン系抗菌薬の効果についての報告は現在までみられていないが、熱傷創感染症での代表的な起炎菌である *Streptococcus aureus*, *P. aeruginosa* に対する本薬の MIC₉₀ がそれぞれ 0.39, 3.13 μg/mL である¹⁾ ことから本薬の有効性が期待されている。

そこで、今回、われわれは中等症以上の熱傷創感染症に対する PZFX 注射薬の有効性と安全性および有用性について検討することを目的として臨床試験を実施した。

また、熱傷創感染に対する本薬の臨床的有効性の裏付けを得ることを目的として、一般臨床試験検討症例において、植皮手術時に PZFX 注射薬の熱傷皮膚組織および非熱傷皮膚組織(患皮部)を採取し、本薬の熱傷皮膚組織への移行性について検討した。

なお、本試験は各施設の治験審査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」(GCP)²⁾ を遵守して実施された。

I. 対象および試験方法

1. 臨床試験

(1) 対象

平成8年10月から平成10年6月までに、北海道大学医学部附属病院形成外科および関連医療機関の形成外科 (Table 1) で治療を行った熱傷創感染症患者で、下記の選択基準に合致した20歳以上の入院患者を対象とした。

1) 原則として Artz の基準による中等症に準じた症例 (熱傷の深度・範囲がⅡ度 15~30% またはⅢ度 2~10%, もしくは Burn Index (B.I.) が 2~15 の症例)。なお、熱傷面積の算定には Lund & Browder の公式を用いるものとした。

2) 細菌感染症として、膿性分泌物、体温上昇、白血球増多、CRP 陽性など、症状・所見の明確な症例

3) 本治験の実施にあたり、あらかじめ治験薬ならびに治験方法などを十分に説明し、治験参加の同意が文書で得られた患者

また、下記の事項に該当する症例を除外した。

1) 気道熱傷が疑われる症例あるいは軟部組織損傷や骨折を伴う症例

2) 同意能力がなく自覚症状などが訴えられない症例

3) 症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる症

例 (たとえば敗血症が疑われる場合)

4) 効果および安全性の判定に影響をおよぼす重篤な基礎疾患あるいは合併症を有する症例

5) 高度の心・肝・腎機能障害がある症例

6) 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

7) 原因菌に対し、本薬の有効性が明らかに期待できない症例 (真菌感染など)

8) 本薬投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例

9) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある症例

10) キノロン系薬剤にアレルギー既往または重篤な副作用の既往のある症例

11) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する症例

12) 本薬により皮内反応陽性の症例

13) すでに本実施計画書にもとづいてエントリーされた症例

14) 過去半年間に開発治験に組み入れられた症例

15) その他、治験担当医師が不適当と判断した症例

(2) 患者の同意

本治験に先立ち、治験担当医師は患者に対し、GCP 第18条に定められた下記事項を含む同意説明文書を手渡して説明し、自由意志による治験参加の同意を文書で得ることとした。やむを得ず代理人より文書で同意を得た場合は、その理由を調査表に記載することとした。

1) 本薬の概要

2) 治験の目的および方法について

3) 予想される効果および副作用について

4) 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容について

5) 治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

6) 治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること

7) 被験者の人権の保護に関し必要な事項について

8) 健康被害補償について

9) 治験に係る費用負担について

(3) 治験薬

本薬は凍結乾燥製剤であり、その内容を下記に示し

Table 1. Collaborating institutions

· Department of Plastic and Reconstructive Surgery, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan*
· Department of Plastic surgery, Sapporo City General Hospital
· Plastic surgery Memorial Hospital of Plastic Surgery, Sapporo
· Department of Plastic Surgery, Obihiro Kosei Hospital
· Department of Plastic Surgery, Hakodate Chuou Hospital
· Department of Plastic Surgery, Teine-keijinkai Hospital

た。

1) PZFX 点滴静注用

PZFX 注射薬 300: 1 バイアル中 PZFX として 300 mg を含有

PZFX 注射薬 500: 1 バイアル中 PZFX として 500 mg を含有

2) PZFX 皮内反応用

PZFX 皮内反应用 300: 1 アンブル 1 mL 中 PZFX として 300 μ g を含有

対照薬: 1 アンブル中日局生理食塩液 1 mL

(4) 投与方法

皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認したうえで、1 回 300 mg あるいは 500 mg を生理食塩液 100 mL に溶解し、1 日 2~3 回点滴静注 (30 分間) した。なお、1 日最大投与量を 1,500 mg (500 mg \times 3 回) までとし、投与期間は原則として 3~14 日間とした。

なお、PZFX 注射薬 300 mg または 500 mg の選択は治験担当医師が患者の創感染状態、体重、年齢などを鑑み選択した。

(5) 投与の中止

治験目的が達成されたと判断した場合 (投与終了) 以外の次の項目のいずれかに該当する場合、投与を中止することとした。この場合は、投与中止時点で所定の検査を実施し、中止の年月日、理由および中止後の経過・処置について調査表に記載することとした。

1) 本薬の効果が期待できず、投与継続が不適当と判断された場合 (無効の判定は 3 日間 (6 バイアル) 以上投与後に判断するのが望ましい)

2) 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

3) 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

4) 被験者またはその代理人から中止の申し出があった場合

5) その他、治験担当医師が継続投与不適当と判断した場合

(6) 併用薬および外科的処置

本薬投与開始直前まで使用していた外用薬 (抗菌薬を含む) 以外、他の抗菌薬と併用しないこととし、外用薬は治験期間中、その種類を変更しないこととした。

また、原則として本治験の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる他の薬剤 (副腎皮質ステロイド剤、抗炎症剤、解熱鎮痛剤、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤など) との併用は避けることとした。ただし、患者の利益のため、やむを得ず他の薬剤を併用した場合は、その薬剤名、用法、用量などを調査表に記載することとした。

また、投与中は、病室で行う保存的デブリードマン処置、温浴以外の薬効評価に影響する外科的処置は行わな

いこととした。

(7) 検査・観察項目および実施時期

1) 患者背景

患者名 (イニシャル)、患者の同意、カルテ番号、性別、年齢、体重、女性の場合妊娠の有無、職業、感染症診断名、感染症の重症度 (治験担当医師による判定)、熱傷の部位、熱傷の重症度、熱傷深度・範囲、基礎疾患・合併症およびその重症度、既往症、現病歴、本治験開始前の手術・外科的処置の有無、本薬投与前の化学療法、アレルギー既往歴、皮内反応判定結果、本治験エントリー歴、他の治験薬投与歴などについて本治験開始前に調査表に記載した。

2) 臨床症状、検査所見等の観察項目

i) 臨床症状の経過

体温、疼痛、局所熱感、発赤、膿性分泌物、熱 (壊死組織 (焼痂)): 連日観察することを原則とした。

ii) 検査所見

白血球、血小板、CRP: 投与開始前、3 日後、7 日後および投与終了時に実施することとした。

iii) その他

脈拍数: 投与開始前、3 日後、7 日後および投与終了時に実施することとした。

iv) 熱傷創感染部位の写真

投与開始前、投与終了時に実施し、投与中も可能な限り実施することとした。なお、熱傷創感染部位の写真は判定時の参考資料とした。

3) 細菌学的検査

薬剤の投与前および投与終了後に、膿性分泌物などからの細菌の分離、同定、菌量測定を原則として各医療機関で実施することとした。

細菌検査材料または起炎菌と推定された菌種を集中測定施設 (三菱化学ビーシーエル) へ送付し、感受性 (MIC 測定) 試験を実施することとした。

4) 臨床検査

本薬投与開始前、投与中および終了後に下記項目を実施することとした。

i) 血液検査: 赤血球数、ヘモグロビン、ハマトクリット値、血小板数^{*}、白血球数^{*}、白血球分画、赤沈 (1 時間値)、CRP^{*}、血糖値^{**}、CPK、プロトロンビン時間

ii) 肝機能検査: AST (GOT)、ALT (GPT)、Al-P、ビリルビン (総、直)、LDH、 γ -GTP、LAP

iii) 腎機能検査: BUN、s-クレアチニン、クレアチニンクリアランス、血清電解質

iv) 尿所見: 尿蛋白、尿糖、ウロビリノーゲン、尿沈渣^{***} (赤血球、白血球、円柱)、潜血

^{*}投与中は 3 日後および 7 日後に行う

^{**}異常値が出た場合に投与期間、食事との関係を調査表に記載する

***尿蛋白陽性時のみ行う

臨床検査値に臨床上、有意と考えられる異常変動が認められた場合には、投与終了後も投与前値または正常値に回復するまで追跡調査し、本薬との因果関係ならびにその後の経過などに関するコメントを調査表に記載することとした。

5) 有害事象: 有害事象が発現した場合には、適切な処置を施し、万全の策を講ずるとともに症状が消失するまで追跡調査をすることとした。さらに症状、種類、発現日、程度、投与の継続・中止、処置、経過および薬剤との因果関係などについて詳細に記録し、追跡調査を行うこととした。また、継続投与が不相当と判断された場合にはただちに投与を中止することとした。

(8) 臨床評価

治験担当医師は治験実施責任医師と協議し投与終了後(または投与中止時)、下記の項目について除外・脱落の有無を含め判定し、その根拠を明示することとした。

1) 臨床効果

体温、白血球数、CRPを客観的な評価基準とし、臨床症状(疼痛、局所熱感、発赤、膿性分泌物、熱(壊死組織))を加味して以下の基準を参考にして、投与終了時に著効、有効、やや有効、無効の4段階または判定不能に判定することとした。

著効: 改善所見が3項目以上のもの

有効: 改善所見が2項目のもの

やや有効: 改善所見が1項目のもの

無効: 改善所見がみられないもの

判定不能: 判定が困難なもの

<改善所見>

体温: 37.0℃未満に解熱した場合または最高体温より1.0℃以上解熱した場合

白血球数: 10,000/mm³以下になった場合(投与前値が10,000/mm³以下の時は正常値に復した場合)

CRP: 陰性化(1.0 mg/dL以下)した場合または投与開始前の値より臨床上有意に低下した場合

その他臨床症状: 改善または消失した場合

2) 細菌学的検討

細菌学的効果は、推定起炎菌の消長により以下の基準により、消失、減少または一部消失、不変、菌交代および判定不能に判定することとした。

消失: 起炎菌(推定を含む)が消失したもの、または試験終了時の症状が著明に改善し検体の採取が不可能となったもの。

減少または一部消失: 起炎菌(推定を含む)が明確に減少したもの、または複数の起炎菌(推定を含む)が認められ、その一部が消失したもの

不変: 起炎菌(推定を含む)の減少が不明確なもの、減少しなかったものおよび増加したもの

菌交代: 起炎菌(推定を含む)が消失したものの、

投与後に起炎性の異種菌株が認められたもの

判定不能: 起炎菌が不明なもの、または起炎菌の推移が明らかでないもの

3) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常の種類、程度、経過などを総括し、治験薬剤の安全性を以下の4段階または判定不能に判定することとした。なお、副作用と臨床検査値(血液、肝・腎機能測定)の両方が評価可能な症例のみを評価対象とし、副作用が発現した症例、あるいは臨床検査値異常が認められた症例はすべて概括安全度のみを評価対象とした。

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

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

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

問題がある: 高度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合

判定不能: 副作用の観察または臨床検査実施不備の場合

臨床検査値異常変動と薬剤との因果関係は次の5段階で評価し、臨床上有意な異常変動か否かの判断は日本化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値の判定基準」¹⁹⁾を参考とした。

因果関係が1, 2, 3のものについては臨床検査値異常として扱った。

1: 明らかに関係あり, 2: たぶん関係あり, 3: 関係あるかもしれない, 4: 関係ないらしい, 5: 関係なし

有害事象の程度は、軽度、中等度、重度の3段階で評価し、3段階の判定は日本化学療法学会編「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」を参考とした。

薬剤との因果関係は次の5段階で評価するとともに、コメントを調査表に記載することとした。因果関係が1, 2, 3のものについては副作用として取り扱った。

1: 明らかに関係あり, 2: たぶん関係あり, 3: 関係あるかもしれない, 4: 関係ないらしい, 5: 関係なし

4) 有用性

臨床効果および概括安全度をもとに以下の4段階または判定不能に判定する。

きわめて有用, 有用, やや有用, 有用性なし, 判定不能

(8) 症例の取り扱い

治験総括医師は症例の採否、疾患の分類、重症度、臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性に対する治験担当医師の判定などについて検討し、問題点については治験担当医師あるいは治験実施責任医師と十分に協議することとし、場合によっては治験担当医師と協議し再

判定することもあることとした。

また、不完全症例の取り扱い「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」⁴⁾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。

(9) データ解析

主要評価項目を臨床効果, 細菌学的効果, 概括安全度, 副作用, 臨床検査値異常および有用性とした。また, 副次的評価項目は感染症重症度別, 熱傷の重症度別, 熱傷以外の基礎疾患・合併症重症度別, 投与量別臨床効果, 分離菌別臨床効果, 起炎菌の消長, 体温変化率, 白血球数変化率, CRP 変化率について検討することにした。データ解析は治験総括医師の指示のもとに富山化学工業株式会社開発業務室で行った。

2. 熱傷組織移行性

(1) 対象

平成8年10月から平成10年6月までに、北海道大学医学部附属病院形成外科および関連医療機関の計4施設 (Table 2) において、本薬で治験中の中等症以上の熱傷創感染症患者で、かつ、植皮手術可能な患者を対象とし、下記の選択基準に合致した20歳以上の入院患者を対象とした。

1) 「PZFX注射薬 臨床第Ⅲ相試験—熱傷創感染症—」の実施計画書にもとづいてPZFX注射薬の一般臨床試験検討中の症例

2) 治験スケジュールに基づき採血が可能な症例

3) 本治験の実施にあたり、あらかじめ治験薬ならびに治験方法などを十分に説明し、治験参加の同意を本人より文書で得られた患者

また、下記の事項に該当する症例を除外した。

1) 術後予後不良と思われる症例

2) 「PZFX注射薬 臨床第Ⅲ相試験—熱傷創感染症—で有害事象が認められた症例

3) 検体処理上のウイルス汚染を防ぐため、ウイルス疾患 (肝炎, HIV) の既往歴を有する症例

4) その他、治験担当医師が不適当と判断した症例

(2) 患者の同意

本治験に先立ち、治験担当医師は被験者に対し、自由意志による治験参加の同意を本人より文書で得ることとした (一般臨床試験とは別に、体内動態試験として再度同意を得るものとした)。

(3) 投与方法

一般臨床試験の最終投与を体内動態試験に組み入れるものとした。

(4) 体内動態検討の中止

患者本人より本治験実施計画書にもとづく体内動態試験参加の同意が得られた後、次の項目のいずれかに該当する場合、試験を中止することとした。また、中止の年月日、理由、経過・処置について調査表に記録することとした。

1) 対象から除外すべき条件に該当することが判明した場合

2) 被験者から中止の申し出があった場合

3) 有害事象が発現し、体内動態試験継続が困難と判断された場合

4) その他、治験担当医師が試験継続不適当と判断した場合

(5) 併用薬および外科的処置

PZFX注射薬投与開始直前まで使用していた外用薬 (抗菌薬を含む) 以外、他の抗菌薬と併用しないこととした (検体採取終了後はこの限りではない)。

また、原則として本治験の薬効評価に影響をおよぼすと考えられるプロベネシドおよびフェニル酢酸系 (フェンブフェンなど)、プロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症剤との併用は避けることとした。ただし、患者の利益のため、やむを得ず併用した場合は、その薬剤名、用法、用量などを調査表に記録することにした。

(6) 検体採取および採取時期

組織: 熱傷創感染症患者で植皮術を行う際にPZFX注射薬300mgあるいは500mgを30分間かけて点滴静注し、点滴終了1時間後または2時間後のいずれかに熱傷皮膚組織、非熱傷皮膚組織 (患皮部) を0.2~0.3g採取した。その際、付着した血液などを滅菌生理食塩液やガーゼなどでできる限り取り除き、-20℃以下に凍結保存した。

熱傷組織の採取にあたっては、dry eschar (eschar) (熱(壊)死組織) の部分とその下の融解しているいわゆる soft eschar (subeschar) の2つの層にわけて組織を採取した。

血清: 最終点滴開始直前および点滴終了1時間後、2時間後のいずれかに、血液として5mL採取した。その後、遠心分離 (3,000 rpm, 15分間) にて血清を分離し2~3mLを-20℃以下に凍結保存し、検体とした。

濃度測定は、富山化学工業株式会社総合研究所にて行った。

(7) 観察・検査項目および実施時期

1) 患者背景

患者名 (イニシャル)、患者の同意、カルテ番号、性別、年齢、体重、PZFX注射薬の投与開始時の感染症の有無、感染症診断名、感染症の重症度、体内動態試験開始時の熱傷の部位、熱傷の重症度、熱傷深度・範囲、基

Table 2. Collaborating institutions

· Department of Plastic and Reconstructive Surgery, School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo, Japan*
· Department of Plastic Surgery, Sapporo City General Hospital
· Plastic Surgery Memorial Hospital of Plastic Surgery, Sapporo
· Department of Plastic Surgery, Teine-keijinkai Hospital

礎疾患・合併症およびその重症度、既往歴、併用薬剤について植皮手術開始前に調べた。

2) 臨床検査

植皮手術開始前および植皮手術翌日に下記項目を実施した。

植皮手術前後で臨床検査値に臨床上、有意と考えられる異常変動が認められた場合には、可能な限り追跡調査し、本薬との因果関係ならびにその後の経過などに関するコメントを調査表に記載することとした。薬剤との因果関係の評価は一般臨床試験と同様に行った。

i) 血液検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球分画, 赤沈 (1時間値), CRP, 血糖値*, CPK, プロトロンビン時間

ii) 肝機能検査: AST (GOT), ALT (GPT), Al-P, ビリルビン (総, 直), LDH, γ -GTP, LAP

iii) 腎機能検査: BUN, s-クレアチニン, クレアチニンクリアランス, 血清電解質

iv) 尿所見: 尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲン, 尿沈渣** (赤血球, 白血球, 円柱), 潜血

*異常値の出た場合に投与期間, 食事との関係を調査表に記載する

**尿蛋白陽性時のみ行う

3) 有害事象

有害事象が発現した場合には、適切な処置を施し、万全な策を講ずるとともに、症状が消失するまで追跡調査することとした。また、その症状、種類、発現日、程度、投与の継続・中止、処置、経過および薬剤との因果関係などについて詳細に記録することとした。

有害事象の程度、薬剤との因果関係の評価は一般臨床試験と同様に行った。

II. 成績

1. 臨床試験

(1) 症例構成

1) 検討症例

PZFX 注射薬が投与された 10 例における熱傷創感染症の背景と臨床効果を Tables 3, 4 に示した。1 例 (症例番号 6) のみ合併症が重篤なため、除外基準に抵触するとの判断から、臨床効果、概括安全度、有用性のすべての評価項目から除外した。なお、除外した症例は、自宅で酒に酔って入浴し、熱湯によりⅢ度 10% の熱傷を受けた症例であった。本症例には、基礎疾患にアルコール性肝障害 (中等症) があり、受傷 8 日後に、左 V 趾切断、デブリードマンを行い、sulbactam/ampicillin (SBT/ABPC) を投与していたが解熱傾向がなく、受傷 13 日後よりさらにフルコナゾールの投与を追加するも、改善傾向がみられないため、本薬を投与した。本薬投与 1 日後、腹部 CT にて腓外膿瘍が発見され、腹腔内ドレナージで *Bacteroides fragilis* が分離され、本薬投与開始 5 日後に中止した。本症例に関しては治験総括

医師と担当医師との協議による症例検討会にて検討した結果、重症な腓外膿瘍を併発し、除外基準 (効果および安全性の判定に影響をおよぼす重篤な基礎疾患、合併症を有する症例) に抵触すると判断し、すべての評価項目から除外した。

2) 対象患者の背景

臨床効果解析対象例 9 例の背景を Table 3 に示した。性別では男性 6 例、女性 3 例、年齢は 27 歳から 69 歳まで分布し、平均 57.0 歳であった。熱傷受傷原因としては、熱湯によるもの 5 例 (症例番号 2, 5, 8, 9, 10), ガスコンロによるもの 1 例 (症例番号 1), 焼却炉への落下によるもの 1 例 (症例番号 3), ガソリンの引火によるもの 1 例 (症例番号 4), コールタールの飛散によるもの 1 例 (症例番号 7) であった。受傷してから本薬剤を投与するまでの日数は 3 日から 42 日、平均 12.9 日であった。また、1 日投与量別については 300 mg \times 2 回/日が 1 例、500 mg \times 2 回/日が 8 例であった。

(2) 臨床効果

臨床効果解析対象は 9 例であり、著効 5 例、有効 3 例、やや有効 1 例で、著効と有効をあわせた有効率は 8/9 であった。体温、白血球数、CRP を客観的な評価基準とし、疼痛、局所熱感、発赤、膿性分泌物、熱 (壊) 死組織などの臨床症状を加味し、改善個数で判定したが、各症例の改善項目を Table 5 に示した。

感染症重症度別および投与量別臨床効果では、中等症 (7 例) では 300 mg \times 2 回/日投与 1 例、500 mg \times 2 回/日投与 6 例で検討され、全例が有効以上であり、重症 (2 例) では、2 例とも 500 mg \times 2 回/日投与で検討され、著効 1 例、やや有効 1 例であった (Table 6)。

熱傷重症度別臨床効果では、検討した症例はすべて中等症の熱傷であり、やや有効の 1 例を除く全例で有効以上であった。

基礎疾患の重症度別臨床効果では、基礎疾患がなかった 6 例のうち 1 例のみがやや有効であり、残りの 5 例では有効以上の有効率は 5/6 であった。基礎疾患が軽症であった 3 例では全例著効であった。合併症の重症度別臨床効果では、合併症なしの 7 例はすべて有効以上であり、合併症を有する症例では、合併症が中等症の 1 例は著効であったが、重症の 1 例はやや有効であった (Table 7)。

起炎菌別臨床効果を Table 8 に示した。起炎菌が検出されたのは 7 例であり、グラム陽性菌では *S. aureus* が分離された 1 例で著効であった。グラム陰性菌では *P. aeruginosa* (4 例), *Acinetobacter calcoaceticus* (1 例) が分離され、著効 4 例、やや有効 1 例で、有効以上の有効率は 4/5 であった。*Enterobacter cloacae* と *Enterococcus faecalis* が検出された複数菌感染 1 例は有効であった。

本薬投与前に抗菌薬が投与され、治験担当医師により

Table 3. Background of 10 patients

No.	Sex Age (years) B. W. (kg)	Diagnosis Severity of infection	Degree of burn		Interval between burn and the start of pazufloxacin administration (days)	Underlying disease other than burn (Severity)		Local treatment		Administration		Prior treatment with antimicrobial agents (Clinical efficacy)
			II (%) III (%) Cause of burn	Burn Index		Complication (Severity)	Topical antibacterial agents	Debridement Hot bath Others	Daily dose (mg × times) Duration (day) Total dose (mg)			
1	M 63 45	Burn wound infection moderate	2 13 14 flame	10	10	none	Sulfadiazine silver	no yes no	500 × 2 11 10,500	no no	no	
												none
2	F 48 54	Burn wound infection moderate	3 5 6.5 scald	3	Hyper tension (mild) Hallucination-like delusive state (moderate)	Bacitracin · fradiomycin sulfate	no no no	500 × 2 11 10,500	no no	no		
											no	
3	M 68 51	Burn wound infection moderate	10 9 14 flame	3	none	Bacitracin · fradiomycin sulfate	no yes no	500 × 2 14 14,000	no yes no	FMOX (poor)		
											none	
4	M 48 78	Burn wound infection moderate	16 6 14 flame	42	none	Oxytetracycline hydrochloride · polymyxin B sulfate Bacitracin · fradiomycin sulfate	no yes no	500 × 2 10 9,500	no yes no	no		
											none	
5	F 69 47.5	Burn wound infection moderate	0 17 17 scald	11	Diabetes mellitus, Hyper- tension, Osteoporosis, Hyperlipemia, Ischemic heart disease (mild)	none	500 × 2 6 5,500	no no no	no no	no		
											none	
6	M 67 56.8	Burn wound infection severe	0 10 10 scald	21	Alcoholic hepatopathy (moderate) Extrapaneacreatic abscess (severe)	Sulfadiazine silver	no no no	500 × 2 6 6,000	no no no	SBT/ABPC (poor)		
											none	
7	M 27 94	Burn wound infection severe	6 2 5 hot coal tar	8	none	Bacitracin · fradiomycin sulfate Sodium fusidate	no yes no	500 × 2 7 7,000	no yes no	CEZ (poor)		
											none	
8	M 62 65	Burn wound infection moderate	15 1 8.5 scald	17	Diabetes mellitus (mild)	Bacitracin · fradiomycin sulfate Sodium fusidate	no yes no	500 × 2 5 5,000	no yes no	no		
											none	
9	F 61 65	Burn wound infection severe	30 0 15 scald	11	none	Bacitracin · fradiomycin sulfate Sodium fusidate	no yes no	500 × 2 5 4,500	no yes no	CTM (poor)		
											cholecystitis (severe)	
10	M 67 38	Burn wound infection moderate	0 4 4 scald	11	none	Bacitracin · fradiomycin sulfate	no yes no	300 × 2 6 3,600	no yes no	no		
											none	

FMOX: flomoxef, SBT/ABPC: sulbactam/ampicillin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam

Table 4. Overall clinical results with pazufloxacin

No.	Isolated organisms			Parameter*			Effect Clinical Bacteriological Safe Useful	Adverse effects		Notes**
	before PZFX		after PZFX	Temperature (°C)	WBC (/mm ³)	CRP (mg/dL)		Remarks	Notes**	
	Species (Count)	MIC	Species (Count)							
1	<i>E. cloacae</i> (many)	≤0.025	<i>S. aureus</i> (MRSA) (little) <i>P. aeruginosa</i> (little)	6.25	10,100	6.84	good	none	11	
	<i>E. faecalis</i> (many)	0.78			7,600	5.27	replaced safe useful	none		
2	<i>A. calcoaceticus</i> (3+)	-	N. G.	37.9	8,260	0.1	excellent	fever	12	
				35.8	6,240	0.1	eliminated safe very useful	none		
3	N. F.		N. F.	36.8	14,400	3.8	good	none	13	
				36.7	11,100	3.8	unknown safe useful	none		
4	<i>P. aeruginosa</i> (1+)	0.39	N. T.	37.0	7,000	1.33	excellent	none		
				36.3	6,600	0.30	unknown safe very useful	ALT		
5	<i>S. aureus</i> (MSSA) (3+)	-	<i>S. aureus</i> (MSSA) (1+)	37.7	12,000	10.7	excellent	none	14	
				36.8	5,700	4.48	decreased or partially eliminated safe very useful	Urinary protein		
6	N. G.		N. G.	39.0	8,600	8.46	unknown	unknown		
				38.2	8,000	9.44	unknown	unknown		
7	<i>P. aeruginosa</i> (4+)	6.25	<i>P. aeruginosa</i> (3+)	38.3	19,900	15.06	excellent	none		
				36.6	7,800	4.43	decreased or partially eliminated virtually safe useful	ALT · Al-P*		
8	<i>P. aeruginosa</i> (numerous colonies)	>100	<i>P. aeruginosa</i> (10 colonies)	36.4	11,100	1.4	excellent	none		
				35.8	7,000	0.1	decreased or partially eliminated safe very useful	none		
9	<i>P. aeruginosa</i> (numerous colonies)	0.78	<i>P. aeruginosa</i> (numerous colonies)	38.8	15,800	18.0	fair	none		
				36.8	16,000	24.1	unchanged	Urinary protein		
10	N. G.		N. F.	37.0	11,400	0.4	good	none	15	
				36.7	7,800	0.4	unknown safe useful	none		

*Laboratory findings before and after administration of pazufloxacin

Upper: laboratory values before administration of pazufloxacin

Middle: laboratory values after administration of pazufloxacin

Lower: ratio of change (after/before)

**Case no. in pharmacokinetics study

***Cause-effect relation to the drug:

1: Definite, 2: Probable, 3: Possible, 4: Improbable, 5: None

Table 5. Improvement of clinical manifestations

No.	Daily dose (mg × times)	Temperature	WBC	CRP	Other clinical manifestations	Clinical efficacy
1	500 × 2	improvement	improvement			good
2	500 × 2		improvement	improvement	improvement	excellent
3	500 × 2		improvement		improvement	good
4	500 × 2	improvement		improvement	improvement	excellent
5	500 × 2	improvement	improvement	improvement	improvement	excellent
6	500 × 2					unknown
7	500 × 2	improvement	improvement	improvement		excellent
8	500 × 2		improvement	improvement	improvement	excellent
9	500 × 2	improvement				fair
10	300 × 2		improvement		improvement	good

Table 6. Clinical efficacy classified by severity of infection and daily dose

Severity	Daily dose (mg × times)	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate*
			excellent	good	fair	poor	
Moderate	300 mg × 2	1		1			1/1
	500 mg × 2	6	4	2			6/6
	subtotal	7	4	3			7/7
Severe	500 mg × 2	2	1		1		1/2
	subtotal	2	1		1		1/2
Total		9	5	3	1		8/9

* (excellent + good) / No. of patients

Table 7. Clinical efficacy classified by severity of infection, severity of underlying disease other than the burn, and severity of complications

	Severity	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate*
			excellent	good	fair	poor	
Severity of burn	mild						
	moderate	9	5	3	1		8/9
	severe						
Severity of underlying disease except the burn	absent	6	2	3	1		5/6
	present	3	3				3/3
		mild	3	3			3/3
		moderate					
		severe					
Severity of complications	absent	7	4	3			7/7
	present	2	1		1		1/2
		mild					
		moderate	1	1			1/1
		severe	1			1	0/1

* (excellent + good) / No. of patients

Table 8. Clinical efficacy in bacteriologically documented cases

Causative organism	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate*
		excellent	good	fair	poor	unknown	
G P B	<i>S. aureus</i> (MSSA)	1	1				1/1
	subtotal	1	1				1/1
G N B	<i>P. aeruginosa</i>	4	3	1			3/4
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1				1/1
	subtotal	5	4	1			4/5
Monomicrobial infection	6	5		1			5/6
Polymicrobial infection (<i>E. cloacae</i> + <i>E. faecalis</i>)	1		1				1/1
Total	7	5	1	1			6/7

* (excellent + good)/No. of patients

無効と判定され、本薬が投与された症例(前投薬無効例)に対する本薬の臨床効果では、3例中2例が有効以上、1例がやや有効であった。前投薬無効例から検出された起炎菌とそのMIC値、細菌学的効果および臨床効果をTable 9に示した。本薬が有効以上と評価された症例の前投与薬剤は、セフェム系の薬剤(cefazolin(CEZ))とその他のβ-ラクタム系の薬剤(flomoxef(FMOX))であり、起炎菌が検出された症例では前投与抗菌薬はCEZであった。この症例ではCEZの起炎菌に対するMIC値は $>100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、PZFXのMIC値は $6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。このMIC値の差は臨床効果には反映されたが、細菌学的には、菌は存続した。やや有効と評価された1例はセフェム系の薬剤(cefotiam(CTM))を前投与されたのち、本薬投与中、胆嚢炎が併発し、投与を中止した症例であった。本症例の起炎菌に対するCTMのMIC値は $>100 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、PZFXのMIC値は $0.78 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、細菌学的には、菌は存続した。

(3) 細菌学的効果

1) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌が認められた7例における細菌学的効果は消失1例、減少または一部消失3例、不変1例、菌交代1例、判定不能1例であり、消失と菌交代をあわせた消失率は2/6であった(Table 10)。

7例のうち単独菌感染6例では、*A. calcoaceticus*の1例で菌消失、*S. aureus* (MSSA)の1例で減少または一部消失、*P. aeruginosa*の4例中、2例で減少または一部消失、1例で不変、1例で判定不能であった。

複数菌感染1例では*E. cloacae*、*E. faecalis*が*P. aeruginosa*、MRSAに菌交代した。

2) 菌の消長

菌の消長をTable 11に示した。5菌種が起炎菌として検出され、グラム陽性菌では、*S. aureus* (MSSA)の1株が存続、*E. faecalis*の1株が消失した。一方、グ

ラム陰性菌では*E. cloacae*、*A. calcoaceticus*の1株がそれぞれ消失、*P. aeruginosa*の3株は存続、1株は不明であった。

(4) 安全性

1) 副作用

副作用解析対象例9例の中で副作用は認められなかった。

2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動解析対象9例のうち、臨床検査値異常が2例に認められ、その内容をTable 12に示した。ALTおよびAl-Pの上昇が1例、尿蛋白の異常が1例であり、発現率は2/9であった。なお、ALT、Al-Pの上昇および尿蛋白の異常は本薬投与終了後に正常に復した。

3) 概括安全度

概括安全度解析対象9例についての概括安全度をTable 13に示した。安全である7例、ほぼ安全である2例であり、安全率は7/9であった。

(5) 有用性

有効性および安全性の解析対象となった9例を有用性解析対象とし、その結果をTable 14に示した。きわめて有用4例、有用4例、やや有用1例であり、有用率は8/9であった。

2. 熱傷組織移行性

(1) 症例構成

1) 検討症例

PZFX注射薬を投与し、体内動態の検討を行った症例をTable 15に示した。なお、この試験は、一般臨床試験の最終投与を体内動態試験に組み入れたものであるため、一般臨床試験の症例番号を備考に記載した。

2) 対象患者の背景

体内動態を実施した症例の患者背景は、性別では男性3例、女性2例、年齢は48歳から69歳まで分布し、

Table 9. Clinical efficacy in non-responders to prior treatment with other antimicrobial agents

Pre-treated agents		Causative organism	MIC of prior antimicrobial agents	MIC of PZFX	Bacteriological response	Clinical efficacy
Cephems (iv)	CEZ	<i>P. aeruginosa</i>	>100	6.25	decreased or partially eliminated	excellent
	CTM	<i>P. aeruginosa</i>	>100	0.78	unchanged	fair
Other β -lactum (iv)	FMOX	N. F.	-	-	unknown	good

PZFX: pazufloxacin, CEZ: cefazolin, CTM: cefotiam, FMOX: flomoxef

Table 10. Bacteriological efficacy

Causative organism	No. of patients	Bacteriological response					Elimination rate*
		eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	replaced	unknown	
G P B <i>S. aureus</i> (MSSA)	1		1				0/1
	subtotal	1	1				0/1
G N B <i>P. aeruginosa</i>	4		2	1		1	0/3
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1				1/1
	subtotal	5	1	2	1	1	1/4
Monomicrobial infection	6	1	3	1		1	1/5
Polymicrobial infection (<i>E. cloacae</i> + <i>E. faecalis</i>)	1				1		1/1
Total	7	1	3	1	1	1	2/6

* (eliminated + replaced)/No. of patients (excluding data unknown cases)

Table 11. Elimination rate of causative organisms

Causative organisms	No. of strains	Bacteriological response			Elimination rate*
		eliminated	persisted	unknown	
G P B <i>S. aureus</i> (MSSA)	1		1		0/1
	<i>E. faecalis</i>	1			1/1
	subtotal	2	1	1	1/2
G N B <i>E. cloacae</i>	1	1			1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	4	3	1	0/3
	<i>A. calcoaceticus</i>	1	1		1/1
	subtotal	6	2	3	1
Total	8	3	4	1	3/7

*eliminated/No. of strains (excluding data unknown cases)

平均 63.0 歳であった。受傷してから植皮すなわち本試験を行うまでの日数は 13 日から 20 日までに分布し、平均 16.4 日であった。また、本薬の投与量を 1 日投与量別にみると 300 mg×2 回/日投与が 1 例、500 mg×2 回/日投与が 4 例であり、投与期間は 6 日～14 日（平均

9.6 日）であった。

(2) 組織移行

熱傷組織内濃度および血清中濃度を Table 16 に示した。PZFX の血清中濃度は点滴終了 1 時間後、300 mg 投与で 1.59 μ g/mL、500 mg 投与で 7.24～10.3 μ g/mL

Table 12. Abnormal laboratory findings

Items	Daily dose (mg × times) Duration (day)	Laboratory values					Concomitant drugs	Cause-effect relation*
		before	middle	after	follow-up	follow-up		
ALT ↑ + Al-P ↑	500 × 2 7	ALT 40 Al-p 301		52 414	46 364	23 273	Bacitracin · fradiomycin sulfate Sodium fusidate	③ ③
Urinary protein ↑	500 × 2 5	-	30 (mg/dL)	N. T.	30 (mg/dL)	+ -	Bacitracin · fradiomycin sulfate Sodium fusidate Famotidine Chlorpheniramine maleate Loxoprofen sodium	③

*Cause-effect relation to the drug: ③: Possible

Table 13. Overall safety

Daily dose (mg × times)	No. of patients	Results					Safety rate*
		safe	virtually safe	less safe	not safe	unknown	
300 mg × 2	1	1					1/1
500 mg × 2	8	6	2				6/8
Total	9	7	2				7/9

*safe/No. of patients

Table 14. Usefulness

Daily dose (mg × times)	No. of patients	Results					Usefulness rate*
		very useful	useful	slightly useful	useless	unknown	
300 mg × 2	1		1				1/1
500 mg × 2	8	4	3	1			7/8
Total	9	4	4	1			8/9

* (very useful + useful) / No. of patients

まで上昇した。

eschar への組織移行に関しては、eschar が採取できた症例では全例で PZFX が検出され、500 mg 投与で 1.33~7.54 μg/g の移行が認められた。

また、subeschar でも全例、PZFX が検出され、300 mg 投与で 1.68 μg/g、500 mg 投与で 2.12~8.44 μg/g であった。5 例中、1 例を除き、subeschar 中濃度が eschar 中濃度を上回っていた。

500 mg 投与を行った 4 例についてみると平均熱傷組織内濃度は eschar で 4.56±2.35 μg/g (mean±S.D.)、subeschar で 4.78±2.60 μg/g (mean±S.D.) であり、

eschar、subeschar の両者へ同程度の移行がみられた。

(3) 安全性

1) 副作用

体内動態試験による副作用解析対象例 5 例の中で副作用は認められなかった。

2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動を解析しえた対象 4 例のうち、臨床検査値異常変動が 1 例に認められ、その内容を Table 17 に示した。手術中の出血による RBC、Hb、Ht の低下であり、薬剤との因果関係は関係ないとの判断であった。

Table 15. Background of patients

No.	Sex Age (years) B. W. (kg)	Diagnosis Severity of infection	Underlying disease except for the burn (Severity)	Open study	History of drug allergy	Past medical history	Adverse effects	Notes*
			Complication (Severity)	Daily dose (mg × times) Duration (day)			Remarks	
11	M 63 43	Burn wound infection moderate	none	500 × 2	no	no	no	1
			none	11			no	
12	F 48 54	Burn wound infection moderate	Hypertension (mild)	500 × 2	no	yes	no	2
			Hallucination-like delusional state (moderate)	11			no	
13	M 68 51	Burn wound infection moderate	none	500 × 2	no	no	no	3
			none	14			no	
14	F 69 45.6	Burn wound infection moderate	Diabetes mellitus Hypertension Osteoporosis Hyperlipemia Ischemic heart disease (mild)	500 × 2	no	no	no	5
			none	6			RBC Hb Ht 5.0	
15	M 67 38	Burn wound infection moderate	none	300 × 2	no	no	no	10
			none	6			unknown	

*No. of cases of open study

**Cause-effect relation: ⑤:None

III. 考 察

熱傷患者に対する輸液療法をはじめとした全身管理は著しく進歩しているが、熱傷創感染症は依然としてもっとも大きな問題であり熱傷死亡の最大の原因となっている。

熱傷創感染症に対しては熱（壊）死組織の外科的な切除（デブリードマン）および植皮による被覆が必須の治療法であるが、植皮に至るまでの過程では、局所的、全身的な抗菌療法が行われる⁵⁾。しかし、局所投与された抗菌薬は熱（壊）死組織に十分浸透せず、また、全身投与された抗菌薬も血行のない熱（壊）死組織には到達しにくいため効果を発揮しないとされている⁶⁻⁸⁾。そこで、組織移行性のよいキノロン系抗菌薬で、さらに注射剤として血清中濃度を上昇させることができた本薬が、熱傷創感染症において有意な治療効果が得られるか否かを目的に本試験を行うこととした。この目的に沿い、今回、われわれは熱傷創感染症を対象として PZFX 注射薬を投与し、有効性、安全性および有用性を検討し、あわせて、可能な症例では、熱傷組織への移行性についても検討した。

なお、本試験では中等症の熱傷患者で熱傷創細菌感染症状が明らかな症例のみを対象とした。これは以下の理由で中等症の熱傷患者が創感染症の経過をみるのにもっとも適していると判断したためである。すなわち、①重症熱傷では生命予後が悪く、本試験に影響を与える各

種の薬剤を投与しなければならないことが予想され、しかも発症してくる熱傷創感染の起炎菌が多剤耐性のブドウ球菌や緑膿菌であることが多い。②また、軽症熱傷では全身的抗菌薬の投与を必要とせず、熱傷創感染症を発症することなく表皮形成が完了してしまう。以上の理由で重症あるいは軽症熱傷の症例は不相当と考え、中等症の熱傷患者のみを本試験の対象とした。このような条件に適合して本薬を投与した症例は10例であるが、B.I.が2~15の Artz の基準⁹⁾による中等症に属するものが10例中9例であり、この基準を上回った1例もB.I.は17で、中等症に準じるとして差し支えないと考えられる症例であった。これらの10例のうち、重篤な合併症（臍外膿瘍）を有した1例は除外基準に抵触するためすべての評価基準から除外した。なお、合併症が重症である症例は、除外された症例の他に1例（症例番号9）みられたが、本薬投与前は患者の全身状態は良好であり、薬効評価が可能との判断より採用とした。

また、外用薬の併用は認めたが、治験期間中その種類を変更しなかったことより、外用薬の薬効評価に対する影響を除外でき、本薬の適切な薬効評価ができたものと考えている。

熱傷創感染症を対象とした PZFX 注射薬の臨床的検討では、有効率 8/9 で、感染症重症度が重症の1例を除く中等症以上のすべての症例で有効以上という結果であった。この成績は、以前われわれが行った ceftazidime

Table 16. Pazufloxacin concentration in patients with burn infections

No.	Dose (mg)	Serum ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		Burned skin		Non-burned skin (Normal skin)			
		before	after*	Conc. ($\mu\text{g}/\text{g}$)	B/S** ratio	Conc. ($\mu\text{g}/\text{g}$)	N/S*** ratio		
11	500	0.298	9.47	4.60	0.49	10.9	1.15		
				3.31	0.35				
12	500	0.0411	7.24	upper arm (L)	3.50	0.48	1.99	0.28	
					3.55	0.49			
				back	5.85	0.81			
					6.50	0.90			
13	500	0.0727	10.3	1.33	0.13	2.79	0.27		
				2.12	0.21				
14	500	0.0444	8.19	6.82	0.83	8.64	1.05		
				8.25	1.01				
				Ave	7.54			0.92	
				8.44	1.03				
15	300	0.137	1.59	-	-	2.18	1.37		
				1.71	1.08	2.38	1.50		
				1.65	1.04	Ave	2.28	Ave	1.43
				Ave	1.68				
Ave	300	0.137	1.59	-	-	2.28	1.43		
				1.68	1.06				
	500	0.11 \pm 0.12	8.80 \pm 1.35	4.56 \pm 2.35	0.57 \pm 0.31	6.08 \pm 4.37	0.69 \pm 0.48		
				4.78 \pm 2.60	0.60 \pm 0.36				

□ : eschar □ : subeschar

*1 hour after the end of drip infusion

**B/S: Burned skin/Serum

***N/S: Non-burned skin/Serum

Table 17. Abnormal laboratory findings

Items	Dose (mg)	Laboratory values					Concomitant drugs	Cause-effect relation
		before	middle	after	follow-up	follow-up		
RBC ↓ + Hb ↓ + Ht ↓	500	RBC 316		233			InsulinR Pravastatin sodium Probucol Dipyridamole Manidipine hydrochloride Concentrated human red blood cells Human serum albumin	⑤*
		Hb 10.2		7.4				
		Ht 31.1		22.3				

*Cause-effect relation to the drug; ⑤ : None

73.3% (11/15)¹⁰⁾, cefpiramide 70.6% (12/17)¹¹⁾, meropenem 78.6% (11/14)¹²⁾, panipenem/betamipron 40.0% (4/10)¹³⁾ に比べ高い有効率を示していた。今回の効果判定は、試験方法の項に述べたように膿性分泌物の量の変化、各種炎症所見の改善度合を指標とした評価

基準の改善個数による客観的評価方法で行っており、以前の試験結果より信頼性が高いと考えられる。

また、本薬を投与する以前に他の抗菌薬が投与された症例は3例あり、前投薬無効との判断のため本薬を投与したものであるが、3例中2例で有効以上であった。

また、他の1例はCTMが前投与され、本薬投与中に、胆嚢炎が併発したため、5日間で投与を中止した症例であるが、やや有効と判定された。これらのことから前投薬無効例に対しても本薬は効果を示しうると考えられる。

一方、細菌学的効果についてみると、起炎菌検出例7例中、菌消失1例、減少または一部消失3例、不変1例、菌交代1例、判定不能1例であり、菌陰性化率は2/6であった。このことは他の領域の感染症とは異なり、外科的デブリードマン、植皮術などにより熱(壊)死組織が完全に除去されるまでは、菌量は減少するものの、菌消失をみることはまれであるという熱傷の病態を考えると、本薬単剤投与による結果としては妥当なものと考えられる。

分離菌別にみると、*E. faecalis*, *E. cloacae*, *A. calcoaceticus*は消失したが、*S. aureus* (MSSA), *P. aeruginosa*は存続した。存続した*S. aureus* (MSSA)のPZFX感受性は測定されなかったものの*P. aeruginosa*のMICは0.78, 6.25, >100 µg/mLの3株であった。本薬の血清中濃度、皮膚組織濃度から後者1株が存続するのは妥当であるが、MIC 0.78の菌株が存続するのは、菌量は減少したものの熱(壊)死組織が残存していたためと考えられる。

安全性については、9例全例で副作用は認められなかった。臨床検査値異常変動は9例中2例に認められたが、ALTおよびAl-Pの上昇、尿蛋白の異常であり、いずれも軽度であった。なお、ALTおよびAl-Pの上昇、尿蛋白の異常は本薬投与終了後に正常に復した。

熱傷組織移行性をみた成績では、PZFXの血清中濃度は点滴終了1時間後、300 mg投与で1.59 µg/mL、500 mg投与で7.24~10.3 µg/mLまで上昇した。一方、熱傷皮膚組織はescharとsubescharの2つの層にわけて検体を採取したが、どちらの組織中にも、PZFXが検出され、両者の間に差はみられなかった。従来より全身投与された抗生物質は、熱傷組織、特にeschar部分へは組織移行率が悪いという報告がある^{5,14,15)}が、本薬の場合、eschar部分にも1.33~7.54 µg/mLの移行がみられた。この原因は不明であるが、本薬の特徴とも考えられ、興味深い結果であった。

従来のescharとsubescharで抗生物質濃度を測定した結果では、皮下の血流に近いsubescharに比べて表層部のescharへの組織移行率が低いと考えられている⁵⁾が、今回の結果は、1例(症例番号11)のみ、escharの方がPZFX濃度が高かった。これは、採取したescharにsubescharの一部が混在した可能性も考えられる

が、明らかな原因は不明である。

いずれにせよ、PZFXの熱傷組織への移行が確認され、熱傷創感染症に対する臨床効果が期待できるものと思われる。

以上の臨床成績および熱傷組織への移行の成績からPZFX注射薬は熱傷創感染症に対して、有用性の高い薬剤であることが示唆された。

文 献

- 岡田弘二, 小林宏行: 第45回日本化学療法学会西日本支部総会, T-3762の基礎及び臨床評価。京都, 1997
- 厚生省薬務局審査第一課, 審査第二課, 生物製剤課: 医薬品の臨床試験の実施に関する基準(GCP)およびGCPマニュアル, 1990
- 国井乙彦, 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 新医薬品統計解析指針検討会: 臨床試験の統計解析に関するガイドライン。Clin. Evol. 20: 205~219, 1992
- 本間賢一, 吉田哲憲, 大浦武彦, 他: Cefazidimeの熱傷組織への移行についての検討。熱傷 19: 220~225, 1993
- 藤井千穂: 全身的抗生物質投与, 熱傷。杉本 侃, 大浦武彦編, 南光堂, 東京, p.383~394, 1982
- Haburchak D R, Pruitt B A: Use of systemic antibiotics in the burned patient. Surg. Clin. North. Am. 58: 1119~1132, 1978
- 相川直樹: 熱傷感染症と感染対策, 外科MOOK 47, 感染症の化学療法。坂部 孝, 金原出版, 東京, p.60~69, 1986
- 平山 峻, 島崎修次: 最新の熱傷臨床—その理論と実際—。克誠堂出版, 東京, p.87~95, 1994
- 本間賢一, 吉田哲憲, 大浦武彦, 他: 熱傷創感染に対するceftazidimeの有用性。Chemotherapy 41: 504~511, 1993
- 本間賢一, 大浦武彦, 吉田哲憲, 他: 形成外科領域におけるCefpiramideの臨床的検討。Chemotherapy 34: 171~179, 1986
- 吉田哲憲, 藤岡浩賢, 大浦武彦, 他: 形成外科領域におけるmeropenemの基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 40: 1273~1285, 1992
- 吉田哲憲, 鳴海榮治, 村住昌彦, 他: 形成外科領域における熱傷感染症に対するPanipenem/Betamipronの臨床的検討。Jap. J. Antibiotics 45: 181~187, 1992
- 山中恵一, 磯田憲一, 谷口芳記, 他: III度熱傷創組織への抗生剤の移行性の検討。皮膚 39: 564~567, 1997
- 吉田哲憲, 本間賢一, 大浦武彦, 他: 抗生物質の熱傷組織への移行についての研究—層別組織内濃度の検討—。熱傷 18: 232~239, 1992

Clinical study of pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibacterial agent, in burn infections and tissue concentrations

Tsuneki Sugihara¹, Tetsunori Yoshida², Hidehiko Minagawa¹, Kunihiro Kawashima¹,
Katsumi Horiuchi^{1, #}, Kouichi Honda³, Akiteru Takeuchi^{2, #}, Kenichi Homma^{4, #},
Kazuhiko Maeda^{4, #, #}, Naokazu Takeno⁴, Chu Kimura⁵ and Arata Tsutsumida^{6, #}

¹Department of Plastic and Reconstructive Surgery, School of Medicine, Hokkaido University, Kita 15-jo Nishi 7-chome, Kita-Ku Sapporo 060-8638, Japan ([#]Present: Department of Plastic Surgery, Sapporo City Hospital)

²Department of Plastic Surgery, Sapporo City Hospital ([#]Present: Fukui Medical School)

³Plastic Surgery Memorial Hospital of Plastic Surgery, Sapporo

⁴Department of Plastic Surgery, Obihiro Kosei Hospital ([#]Present: Department of Plastic Surgery, Sapporo Medical University School of Medicine) (^{#, #}Present: Kameda Medical Center)

⁵Department of Plastic Surgery, Hakodate Chuou Hospital

⁶Department of Plastic Surgery, Teine Keijinkai Hospital ([#]Present: Department of Plastic and Reconstructive Surgery, School of Medicine, Hokkaido University)

To evaluate the efficacy, safety, and utility of pazufloxacin mesilate (PZFX, injectable), an injectable new quinolone antibiotic, a phase III clinical study was conducted in patients with burn infections at the Department of Plastic Surgery, Faculty of Medicine, Hokkaido University, and affiliated hospitals (a total of six institutions). Of the total of 10 patients treated with PZFX, one patient was excluded because of violation of the inclusion criteria. Thus, 9 patients were included in the analysis of clinical results and the findings are described below. PZFX was administered in a dose of 300 mg twice a day in 1 case and 500 mg twice a day in 8 cases.

1) The clinical results were rated excellent in 5 cases, good in 3 cases, and fair in 1 case, with an efficacy rate including good or better results of 8/9. When classified by daily dose, the efficacy rate was 1/1 for the dosage of 300 mg twice a day and 7/8 for 500 mg twice daily.

2) Evaluation of bacteriological efficacy showed an elimination rate of 0/1 for gram-positive organisms and 1/4 for gram-negative organisms in single infections, and 1/1 in polybacterial infections. The overall elimination rate was 2/6. One strain each of *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter cloacae*, and *Acinetobacter calcoaceticus* disappeared, and one strain of *Staphylococcus aureus* (MSSA) and 3 strains of *Pseudomonas aeruginosa* persisted.

3) No adverse effects occurred in any of the 9 cases included in the analysis. Abnormal laboratory values were observed in 2 of the 9 cases included in the analysis. ALT and Al-P elevations were seen in 1 case and abnormal in urinary protein in 1 case.

PZFX levels in dermal tissue in burns were determined in the Department of Plastic Surgery, Faculty of Medicine, Hokkaido University and affiliated hospitals (a total of 4 institutions), and the results below were obtained. These levels were determined in 5 of the 9 cases included in the analysis of clinical results.

1) PZFX levels in eschar tissues were determined in the 4 cases in which eschar specimens were collected, and the levels were determined to be 1.33 to 7.54 $\mu\text{g/g}$ (one hour after completion of injection) following administration of a single dose of 500 mg.

2) In subeschar tissues, a level of 1.68 $\mu\text{g/g}$ was achieved in 1 case given PZFX at 300 mg and levels of 2.12 to 8.44 $\mu\text{g/g}$ in 4 cases given 500 mg (one hour after completion of injection).

3) Following administration of a single dose of 500 mg, the mean levels reached were $4.56 \pm 2.35 \mu\text{g/g}$ (mean \pm SD) in the eschar tissues and $4.78 \pm 2.60 \mu\text{g/g}$ (mean \pm SD) in the subeschar tissues, one hour after completion of injection.

4) No adverse effects developed in any of the 5 cases analyzed for safety, and no abnormal laboratory values were observed in any of the 4 cases included in this analysis.

These findings regarding the clinical results and tissue levels achieved in burns indicated that PZFX is a useful drug for the treatment of infections of burns.