

## 【原著・臨床試験】

## 細菌性肺炎に対する pazufloxacin 注射薬の用量検討試験

島田 馨<sup>1a,b)</sup>・平賀 洋明<sup>2)</sup>・大道 光秀<sup>2)</sup>・貫和 敏博<sup>3)</sup>・渡辺 彰<sup>3)</sup>・武内 健一<sup>3)</sup>  
 佐藤 和男<sup>3)</sup>・中村 俊夫<sup>3)</sup>・佐野 靖之<sup>4)</sup>・小川 忠平<sup>4)</sup>・小林 宏行<sup>5,b)</sup>・河合 伸<sup>5)</sup>  
 小山 優<sup>6)</sup>・小田切繁樹<sup>7)</sup>・鈴木 周雄<sup>7)</sup>・松本 文夫<sup>8)</sup>・桜井 磐<sup>8)</sup>・今井 健郎<sup>8)</sup>  
 入交昭一郎<sup>9)</sup>・松岡 康夫<sup>9)</sup>・小井戸則彦<sup>9)</sup>・佐藤 篤彦<sup>10)</sup>・千田 金吾<sup>10)</sup>・野田 康信<sup>11)</sup>  
 関根 理<sup>12)</sup>・鈴木 康稔<sup>12)</sup>・松田 正史<sup>12)</sup>・青木 信樹<sup>13)</sup>・荒川 正昭<sup>14)</sup>・和田 光一<sup>14)</sup>  
 塚田 弘樹<sup>14)</sup>・星野 重幸<sup>14)</sup>・岩島 明<sup>14)</sup>・岩田 文英<sup>14)</sup>・泉 三郎<sup>15)</sup>・成田 亘啓<sup>16)</sup>  
 澤木 政好<sup>16)</sup>・三笠 桂一<sup>16)</sup>・三木 文雄<sup>17,b)</sup>・佐々木孝夫<sup>18)</sup>・副島 林造<sup>19,b)</sup>・二木 芳人<sup>19)</sup>  
 松島 敏春<sup>20)</sup>・沖本 二郎<sup>20)</sup>・木村 丹<sup>20)</sup>・河原 伸<sup>21)</sup>・大泉耕太郎<sup>22,b)</sup>・木下 正治<sup>22)</sup>  
 原 耕平<sup>23)</sup>・河野 茂<sup>23)</sup>・古賀 宏延<sup>23)</sup>・井上 祐一<sup>23)</sup>・阿部 航<sup>23)</sup>・矢次 正東<sup>23)</sup>  
 奥野 一裕<sup>23)</sup>・福島喜代康<sup>23)</sup>・永武 毅<sup>24)</sup>・山田 穂積<sup>25)</sup>・林 真一郎<sup>25)</sup>・安藤 正幸<sup>26)</sup>  
 菅 守隆<sup>26)</sup>・土井 俊徳<sup>26)</sup>・福田 安嗣<sup>26)</sup>・徳永 勝正<sup>26)</sup>・中島 光好<sup>27)c)</sup>・出口 浩一<sup>28)d)</sup>

<sup>1)</sup> 東京専売病院内科\*, <sup>2)</sup> 札幌鉄道病院呼吸器科, <sup>3)</sup> 東北大学加齢医学研究所および関連施設,

<sup>4)</sup> 同愛記念病院アレルギー呼吸器科, <sup>5)</sup> 杏林大学医学部第一内科, <sup>6)</sup> 東京共済病院内科,

<sup>7)</sup> 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, <sup>8)</sup> 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科,

<sup>9)</sup> 川崎市立川崎病院内科, <sup>10)</sup> 浜松医科大学第二内科, <sup>11)</sup> 豊橋市民病院呼吸器内科,

<sup>12)</sup> 水原郷病院内科, <sup>13)</sup> 信楽園病院内科, <sup>14)</sup> 新潟大学医学部第二内科および関連施設,

<sup>15)</sup> 富山県立中央病院内科, <sup>16)</sup> 奈良県立医科大学第二内科, <sup>17)</sup> 多根病院内科,

<sup>18)</sup> 鳥取大学医学部第三内科, <sup>19)</sup> 川崎医科大学呼吸器内科, <sup>20)</sup> 川崎医科大学附属川崎病院内科,

<sup>21)</sup> 国立療養所南岡山病院第三内科, <sup>22)</sup> 久留米大学医学部第一内科,

<sup>23)</sup> 長崎大学医学部第二内科および関連施設, <sup>24)</sup> 長崎大学熱帯医学研究所内科,

<sup>25)</sup> 佐賀医科大学内科, <sup>26)</sup> 熊本大学医学部第一内科および関連施設, <sup>27)</sup> 浜松医科大学薬理学教室,

<sup>28)</sup> 東京総合臨床検査センター研究部

<sup>a)</sup> 論文執筆者, <sup>b)</sup> 小委員会委員, <sup>c)</sup> コントローラー, <sup>d)</sup> 集中細菌検査検討者

(平成 12 年 2 月 24 日受付・平成 12 年 4 月 3 日受理)

新規の注射用ニューキノロン系抗菌薬である pazufloxacin 注射薬 (PZFX 注射薬) の細菌性肺炎に対する臨床用量を検討する目的で, ceftazidime (CAZ) を対照薬として無作為割り付けによる 3 群間比較試験を行った。PZFX 注射薬は 1 日 600 mg (L 群) または 1 日 1,000 mg (H 群) を, CAZ は, 1 日 2,000 mg (力価) (C 群) を, それぞれ 2 回に分割し, 原則として 14 日間点滴静注した。

1) 解析対象症例数: 総投与症例数は, 120 例 (L 群 40 例, H 群 39 例, C 群 41 例) であった。このうち, 臨床効果の評価には 91 例 (L 群 33 例, H 群 28 例, C 群 30 例), 副作用には 110 例 (L 群 37 例, H 群 35 例, C 群 38 例), 臨床検査値異常に対しては 101 例 (L 群 35 例, H 群 31 例, C 群 35 例), また有用性判定には 87 例 (L 群 31 例, H 群 26 例, C 群 30 例) がそれぞれ解析対象例として採用された。

2) 臨床効果: 有効率は L 群 100% (33/33 例), H 群 92.9% (26/28 例), C 群 93.3% (28/30 例) であった。

3) 細菌学的効果: 菌陰性化率は L 群 93.3% (14/15 例), H 群 100% (7/7 例), C 群 100% (11/11 例) であった。L 群の 1 例においてのみ *Streptococcus pneumoniae* が存続した。

4) 安全性: 副作用の発現率は, L 群 0% (0/37 例), H 群 2.9% (1/35 例), C 群 2.6% (1/38 例) で, いずれの群にも重篤なもののみみられなかった。臨床検査値異常の発現率は L 群 14.3% (5/35 例), H 群 22.6% (7/31 例), C 群 31.4% (11/35 例) で, 主なものは好酸球増多およびトランスアミナーゼ上昇であったがいずれも軽度であった。

5) 有用性: 有用以上と判定された有用率は, L 群 100% (31/31 例), H 群 92.3% (24/26 例), C 群 93.3% (28/30 例) であった。

以上の結果から細菌性肺炎に対する PZFX 注射薬の臨床用量は 1 日 600 mg~1,000 mg (分 2) と考えられた。

**Key words:** pazufloxacin 注射薬, ceftazidime, 細菌性肺炎, 用量検討試験, ニューキノロン系注射薬

Pazufloxacin 注射薬 (PZFX 注射薬) は富山化学工業株式会社で創製され, 株式会社ミドリ十字 (現: 吉富製薬株式会社) と共同開発が進められている新規の注射用キノロン系抗菌薬である。その活性本体である pazufloxacin (PZFX) は, *in vitro* 試験においてグラム陽性菌および緑膿菌を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムを有し, また抗菌活性が強いことが示されている<sup>1,2</sup>。前臨床試験において PZFX 注射薬の毒性は一般に低く, 特に中枢神経系に対する作用や光毒性の軽減が特長の 1 つと考えられている。また, 実験的感染モデルにおいて *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae* によるマウス呼吸器感染に対し, PZFX 注射薬の治療効果は ciprofloxacin (CPFX) と同程度で ceftazidime (CAZ) より強い結果が得られている<sup>3</sup>。

臨床第 I 相試験<sup>4</sup>において 50~500 mg 点滴静注後の血清中濃度は用量依存性を示し, 500 mg 投与にて, 最高血中濃度は 11.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 血中濃度半減期は 1.9 時間, 血中濃度曲線下面積は 21.7  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  であり, 連続投与試験を含めて安全性には何ら問題はみられなかった。これらの成績から本薬の臨床的有用性が示唆されたので, まず本剤が実際の臨床で用いられるであろう対象例を想定し, 中等症以上および難治性の感染症に対する 1 回 300 および 500 mg 1 日 2 回投与による前期臨床第 II 相試験が実施され, 呼吸器感染症に対する有効率は 1 日 600 mg (分 2) 投与で 67.9% (19/28) であり 1 日 1,000 mg (分 2) 投与で 91.7% (11/12) の成績が得られた。このうち細菌性肺炎に対する有効率は, それぞれ 72.2% (13/18), 88.9% (8/9) であった。全体での副作用発現率は 1.3% (1/77), 臨床検査値異常発現率は 13.3% (10/75) であり, 重篤なものはみられなかった<sup>3</sup>。以上の結果から, 今回, PZFX 注射薬の呼吸器感染症に対する臨床用量を客観的に確認する目的で, PZFX 注射薬 1 日 600 mg (分 2) 投与群と 1,000 mg (分 2) 投与群および対照薬として CAZ<sup>5</sup> 1 日 2,000 mg (分 2) 投与群の 3 群における無作為割り付けによる群間比較試験を実施した。本試験は 1994 年 5 月から 1995 年 5 月にわたり全国の 35 医療施設で行われた。

なお, 実施にあたり各施設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」(平成 2 年 10 月 1 日より施行) を遵守することとした。

## I. 試験方法

本試験は以下の試験要綱にそって行われた。

### 1. 対象疾患ならびに患者選択条件

細菌性肺炎を対象とし, 胸部レ線明らかな肺炎陰影を呈し, かつ細菌感染症として症状, 所見の明確な患者 (たとえば, 喀痰の性状が膿性で, CRP が 2 (+) 以上

であることが望ましい) とした。また, 疾患の重症度は原則として中等症とした。

年齢は原則として 20 歳以上 80 歳未満で, 性別は不問, 入院患者を対象とした。ただし, 次のいずれかの条件に該当する場合は, 対象から除外した。

① 広範囲に進展した肺癌の症例ならびに陳旧性肺結核および気管支拡張症などで荒蕪肺のため薬効評価が困難な症例。

② 本治験開始前すでに, PZFX 注射薬, PZFX (経口剤) または CAZ が投与された症例。

③ 治験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。

④ PZFX 注射薬または CAZ がその原因菌に対し, 明らかに有効性が期待できない症例。

⑤ 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。

⑥ 高度の心, 肝, 腎機能障害がある症例。

⑦ キノロン系薬剤およびペニシリン系またはセフェム系薬剤に対するアレルギーおよび重篤な副作用の既往のある症例。

⑧ てんかん, あるいは易痙攣性などの既往を有する症例。

⑨ 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。

⑩ 妊婦, 授乳中および妊娠している可能性のある症例。

⑪ PZFX 注射薬または CAZ による皮内反応陽性の症例。

⑫ その他, 治験担当医師が不相当と判断した症例。

### 2. 患者の同意

本試験実施に先立ち, 治験担当医師は患者本人に対し, 下記事項を説明文書にもとずき説明し, 自由意思による治験参加の同意を原則として文書で得ることとした。やむをえず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 (被験者が同意能力を欠く場合は, その法定代理人などに同意を得るものとした)。

① 本治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 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。

⑤ 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。

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 注射薬

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) 対照薬剤: CAZ 1,000 mg (力価) バイアル

試験薬剤群は、PZFX 注射薬 600 mg (分2) 投与群 (L 群), PZFX 注射薬 1,000 mg (分2) 投与群 (H 群), CAZ 2,000 mg (力価) (分2) 投与群 (C 群) の3群とし、各薬剤は不透明のビニールフィルムで被覆し外観上識別不能とした。各群の薬剤はいずれも 14 日分 (29 バイアル, 予備 1 バイアルを含む) を 1 症例分として薬剤収容箱に収め厳密封した。薬剤名を「TC-DFR」として箱の外観は識別不能とした。

### 4. 試験薬剤の割り付け

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

なお、別途エマージェンシーキーを作成し、治験総括医師が保管した。

コントローラーは、試験薬剤の割り付け後、識別不能性の保証を行い、無作為に抽出した 1 組の薬剤について、試験終了間際に第三者試験機関 (星薬科大学薬学教室永井恒司教授) に、含量試験、力価試験を含めた医薬品試験の実施を依頼し、本治験の規格に適合することが確認された。

### 5. 投与方法および投与期間

各実施施設にて、患者が本試験の対象条件に適合することを確認した後、患者の本試験への組み入れ順に組番の若い順から投与した。投与開始前に PZFX 注射薬および CAZ の皮内反応試験を必ず実施し、陰性であることを確認した。各群とも 1 回 1 バイアルを朝、夕の 2 回点滴静注することとし、1 バイアルを原則として 100 mL の生理食塩液に溶解し、約 30 分かけて投与した。投与期間は原則として 14 日間 (28 回投与) とした。ただし、次の場合には担当医師の判断により投与を中止してよいこととした。

① 治験目的が達成されたと判断した場合

② 治験薬剤の効果が期待できないと判断された場合 (無効の判定は治療開始後 72 時間 (6 バイアル投与) 以後に判断する)

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中止の申し出があった場合

⑥ その他、担当医師が継続投与不相当と判断した場合

### 6. 併用薬剤

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

### 7. 症状、所見の観察および臨床検査

#### 1) 臨床症状

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

① 体温: 原則として 1 日 4 回測定 (実測値) する。ただし、解熱すれば 1 日 2 回測定でもよい。

② 咳嗽: ++ (睡眠が阻害される程度)、+ (あり)、- (なし) の 3 段階

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

④ 喀痰性状: P (膿性)、PM (膿粘性)、M (粘性) の 3 段階

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

⑥ 胸痛: + (あり)、- (なし) の 2 段階

⑦ 胸部ラ音: + +, +, - の 3 段階

⑧ 脱水症状: + (あり)、- (なし) の 2 段階

⑨ チアノーゼ: + (あり)、- (なし) の 2 段階

#### 2) 臨床検査

臨床検査の項目および実施時期をあらかじめ決定し、実施した (Table 1)。投与開始後、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は、投与終了後も可能な限り追跡調査することにした。胸部 X 線写真は、投与開始日、3 日後、7 日後および 14 日後 (投与終了時) に必ず撮影し、調査表にスケッチ後、診断名や臨床効果の判定の参考として小委員会に提出した。

#### 3) 細菌学的検査

投与開始前、開始 3 日後、7 日後および 14 日後 (または投与中止・終了時) に、各施設において喀痰より細

菌の分離・同定および菌量測定(++, +表示でも可)を行い,起炎菌と投与後出現菌の推定に努めた。その後,起炎菌または投与後出現菌と推定される菌を集中細菌検査機関である東京総合臨床検査センター研究部に送付し,菌種の再同定とPZFXおよびCAZに対する感受性(MIC)測定を行った。なお,MIC測定は日本化学療法学会標準法(10<sup>6</sup> CFU/mL)<sup>6</sup>にしたがって実施した。

#### 4) 随伴症状

本試験開始後に生じた随伴症状について,その症状,発現日,程度,処置,経過,因果関係などについて詳細に記録した。

### 8. 判定

#### 1) 担当医師による検討

担当医師は同一施設内の複数医師と協議して各項目について判定した。各症例の感染症としての重症度は,投

与開始前の臨床症状および検査所見により,①軽症,②中等症,③重症の3段階に判定した。

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

細菌学的効果は推定起炎菌の消長,喀痰の推移をもとに,以下の3段階,または不明に判定した。

① 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。

② 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。

③ 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の。

Table 1. Schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Arterial blood gas analysis	PaO <sub>2</sub>	○	○	○	○
	PaCO <sub>2</sub>	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○
Blood studies	RBC	●	○	●	●
	Hb	●	○	●	●
	Ht	●	○	●	●
	reticulocytes	○	○	○	○
	platelets	●	○	●	●
	WBC	●	●	●	●
	differential leukocyte count	●	●	●	●
Blood chemistry	ESR (1 h value)	●	●	●	●
	CRP	●	●	●	●
	mycoplasmal antibody (CF or IHA)	●			●
	cold hemagglutination	●			●
	chlamydial antibody	●			●
	coombs test (direct, indirect)	○			○
	blood sugar	○	○	○	○
	Blood chemistry	GOT	●	○	●
GPT		●	○	●	●
ALP		●	○	●	●
bilirubin (total, direct)		●	○	●	●
LDH		○	○	○	○
γ-GTP		○	○	○	○
LAP		○	○	○	○
BUN		●	○	●	●
creatinine		●	○	●	●
creatinine clearance		○	○	○	○
Na		●	○	●	●
K		●	○	●	●
Cl	●	○	●	●	
Urinalysis	protein	●	○	●	●
	sugar	●	○	●	●
	urobilinogen	●	○	●	●
	pH	○	○	○	○
	sedimentation	○	○	○	○
Chest X-Ray Bacteriology		●	●	●	●
		●	●	●	●

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

④ 不明: 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。

また、抗菌薬の気道細菌叢に及ぼす影響について次の分類で判定を行った。

① 治療によって投与後出現菌なし

② 治療によって投与後出現菌あり

i. 菌交代現象（出現菌による感染症状を伴わない場合）

ii. 菌交代症（出現菌による感染症状を伴う場合）

随伴症状または臨床検査値異常は、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」<sup>7)</sup>を参考にして、随伴症状の程度を軽度、中等度、重度の3段階で評価し、また、臨床検査値異常値について臨床上有意な異常変動か否かの判断を行った。試験薬剤との因果関係を、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関係なしの5段階に判定した。なお、①、②、③に判定した症例を、副作用あるいは臨床検査値異常の発現症例とした。

概括安全度は、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、以下の4段階、または判定不能に判定した。

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: 高度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合

⑤ 判定不能

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

2) 小委員会による検討

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

共同研究者の中から選ばれた5名（小林宏行、島田馨、三木文雄、副島林造、大泉耕太郎）よりなる小委員会は新症例番号を付与した調査表にもとづいて、症例の採否や疾患の分類、重症度、臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常、概括安全度ならびに有用性などの妥当性を検討した。なお、有用性は臨床効果と副作用または臨床検査値異常を勘案し、一定の基準（Table 2）にしたがって判定した。問題点については担当医師と協議を重ね、両者合意のもとに判定を統一した。また、マイコプラズマ抗体価がCF法で64倍以上、あるいはIHA法で320倍以上を示した症例、もしくはペア血清で4倍以上の上昇を認めた症例はマイコプラズマ肺炎とし対象外疾患として臨床効果の解析対象から除外した。

なお、不完全症例の取扱いは「臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて」<sup>8)</sup>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. 開鍵およびデータ解析

コントローラーは小委員会と各施設の担当医師との協議結果が妥当なものであることを確認後に全症例のデータの固定を行い、key codeを開鍵した。開鍵後の解析はコントローラーの指導のもとに、富山化学工業株式会社において実施し、主としてノンパラメトリック法を用いた。検定方法は3群でKruskal-WallisのH検定または $\chi^2$ 検定を行い、有意差がみられた場合には対比較をSchefféの多重比較により行った。有意水準は効果を両側5%、患者背景を両側15%とした。また特にCAZ適応菌種と非適応菌種についても層別解析を試みることにした。

## II. 試験成績

### 1. 対象症例の内訳

全症例数は120例（L群40例、H群39例、C群41例）で、除外症例は29例あり、臨床効果の解析対象症例は、L群33例、H群28例、C群30例の計91例であった（Fig. 1）。

除外の理由は不適格26例（対象外疾患18例、薬効評価不適1例、除外基準違反・てんかん1例、基礎疾患重症4例、感染症状不明確1例、治験期間違反1例）、脱落1例（偶発症）および処置違反2例（ステロイド

Table 2. Criteria for judgement of usefulness

Adverse effects and abnormal laboratory values		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	unevaluable
No		#	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	
	severe	-	-	-	-	

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

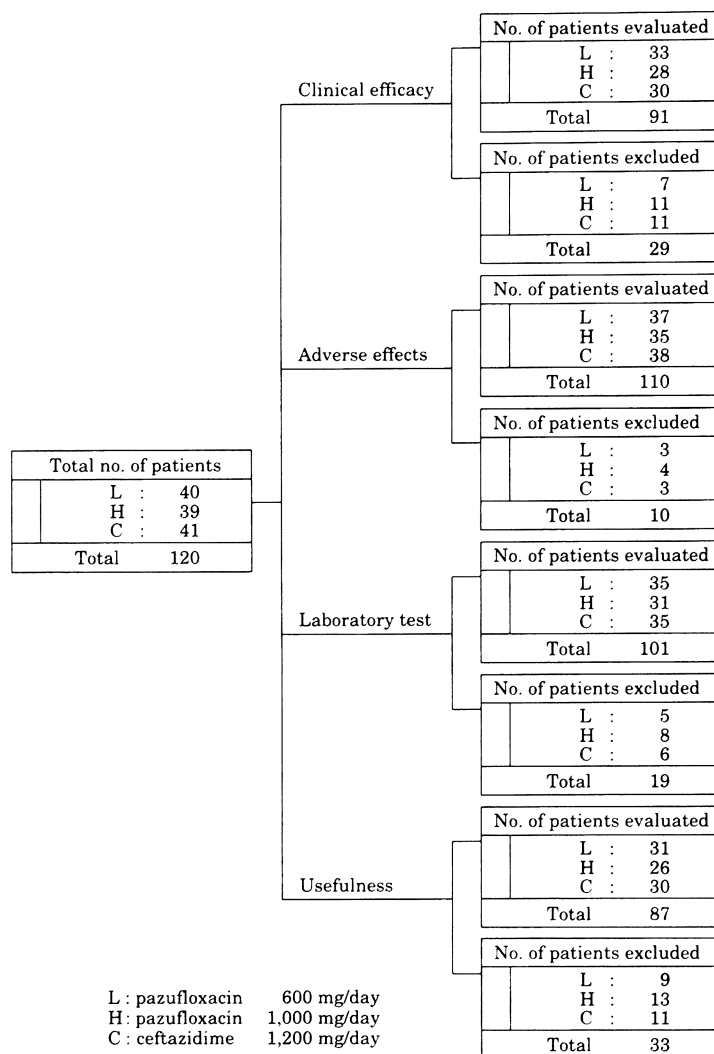


Fig. 1. Case distribution.

Table 3. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Category	Reason	PZFX-600	PZFX-1000	CAZ
Ineligibility	Ineligible disease			
	Mycoplasma pneumonia	1	1	1
	Organizing pneumonia	1	0	0
	Radiation pneumonitis	0	1	0
	Allergic pneumonitis	0	1	0
	Pyothorax phlmonary suppuration	0	1	1
	Chronic respiratory tract infection	0	0	2
	Lung cancer + Infection	1	1	0
	Pulmonary tuberculosis	0	0	3
	Pulmonary infarct + Endocarditis	0	0	1
	Lung cancer	0	2	0
	Serious damage to alveoli and airway	0	1	0
	Violation of exclusion criteria (epilepsy)	1	0	0
	Serious underlying disease	1	2	1
	No definite sign of infection	1	0	0
Violation of testing period	1	0	0	
Dropout	Incidental disease	0	1	0
Treatment violation	Concomitant use of steroid drugs	0	0	2
Total		7	11	11

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

併用)であった (Table 3)。

治験期間違反の1例については、試験外の治験薬投与報告例とし、すべての集計・解析に含めないこととした。

副作用は集積された全症例のうち基礎疾患重症、薬効評価不適、除外基準違反・てんかん、および治験期間違反など不適格症例7例、偶発症による脱落1例およびステロイド併用による処置違反2例、計10例を除外してL群37例、H群35例、C群38例の計110例を解析対象とした。臨床検査値異常は、副作用解析対象症例からさらに臨床検査未実施例あるいは検査日ずれの症例計19例を除外してL群35例、H群31例、C群35例の計101例を解析対象とした。概括安全度は副作用、臨床検査値異常が共に判定された症例を解析対象とした。有用性解析対象例はL群31例、H群26例、C群30例の計87例であった。

## 2. 患者背景因子

臨床効果解析対象症例91例について各投与群の患者

背景因子を比較検討した。

### 1) 性, 年齢, 体重

年齢および体重については3群間に偏りはみられなかった。男女の構成比において男性の比率がL群66.7% (22/33)、H群82.1% (23/28)、C群86.7% (26/30)と高く、また3群間に偏り ( $p=0.131$ ) がみられた (Table 4)。

### 2) 感染症重症度, 基礎疾患, 合併症の有無

感染症の重症度は中等症がL群79% (26/33)、H群79% (22/28)、C群70% (21/30)と多く、基礎疾患・合併症はありの症例がL群76% (25/33)、H群68% (19/28)、C群83% (25/30)と多かった。しかしながら3群間で統計学有意性はみられなかった (Table 4)。

3) 開始直前の抗菌化学療法の有無、併用薬の有無直前の抗菌薬投与はなしの症例がL群76% (25/33)、H群79% (22/28)、C群87% (26/30)と多かった。また、併用薬はH群にありの症例が多く {71% (20/28)} 偏り ( $p=0.088$ ) がみられた (Table 4)。

Table 4. Background of the patients for clinical efficacy

Characteristics		PZFX-600	PZFX-1000	CAZ	Statistical analysis ( $\chi^2$ -test)
No. of patients		33	28	30	
Sex	male	22	23	26	$p=0.131+$
	female	11	5	4	
Age (yr)	~19	0	0	0	$p=0.603$
	20~29	0	2	2	
	30~39	5	1	3	
	40~49	1	1	3	
	50~59	4	5	1	
	60~69	13	8	11	
	70~79	8	9	9	
	80~89	2	2	1	
Body weight (kg)	~39	5	1	2	$p=0.521$
	40~49	12	7	11	
	50~59	7	8	7	
	60~69	7	9	6	
	70~79	1	1	4	
	80~	0	1	0	
	unknown	1	1	0	
Severity	mild	7	6	9	$p=0.661$
	moderate	26	22	21	
	severe	0	0	0	
Underlying disease and/or complication	absent	8	9	5	$p=0.388$
	present	25	19	25	
Priortreatment with antibiotics	absent	25	22	26	$p=0.826$
	present	7	5	3	
	unknown	1	1	1	
Concomitant drugs	absent	16	8	17	$p=0.088+$
	present	17	20	13	
Duration (days)	~3	0	1	1	$p=0.594$
	4~7	2	5	6	
	8~13	10	6	6	
	14	21	16	17	

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

## 4) 投与期間

所定の14日間投与が行われた症例がL群21例, H群16例, C群17例で, 3群間に偏りはみられなかった (Table 4)。

## 5) 開始前の臨床症状, 臨床検査値

開始前の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 白血球数, 赤

沈, CRPなど感染症の診断基準となる症状・所見などについて3群間に偏りはみられなかった (Table 5)。

## 6) 起炎菌および薬剤感受性

臨床効果解析対象の91例中, 喀痰から起炎菌が分離された症例は33例 (L群15例, H群7例, C群11例) で, 菌分離率は36.3%であった。これらの症例から分離された35株 (L群15株, H群8株, C群12株) の

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

Items		PZFX-600	PZFX-1000	CAZ	Statistical analysis ( $\chi^2$ -test)
No. of patients evaluated		33	28	30	
Body temperature (°C)	<37	3	6	7	0.224
	37≤~<38	16	14	10	
	38≤~<39	11	3	10	
	39≤~	3	5	3	
Cough		2	1	1	0.719
	+	16	18	19	
	#	15	9	10	
Volume of sputum	+ (<10 mL)	17	16	12	0.165
	# (10~50 mL)	11	8	11	
	# (50~100 mL)	4	3	1	
		1	1	6	
Property of sputum	M	3	3	3	0.272
	PM	15	11	9	
	P	14	13	12	
	-	1	1	6	
Dyspnea		24	22	19	0.656
	+	7	5	10	
	#	2	1	1	
Chest pain		27	21	24	0.800
	+	6	7	6	
Rales		12	4	10	0.256
	+	14	19	16	
	#	7	5	4	
Dehydration		28	25	23	0.419
	+	5	3	7	
Cyanosis		32	28	28	0.362
	+	1	0	2	
WBC (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	<8	6	4	6	0.831
	8≤~<12	16	12	12	
	12≤~<20	8	10	8	
	20≤	2	1	4	
	unknown	1	1	0	
ESR (mm/h)	<20	4	2	1	0.843
	20≤~<40	5	3	4	
	40≤~<60	5	6	3	
	60≤	16	15	20	
	unknown	3	2	2	
CRP (mg dL) quantitative	<2.0	2	2	2	0.976
	2.0≤~<7.0	8	5	5	
	7.0≤~<12.0	9	10	10	
	12.0≤	13	10	13	
	unknown	1	1	0	

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime



内訳は、グラム陽性菌が19株(L群11株, H群3株, C群5株), グラム陰性菌が16株(L群4株, H群5株, C群7株)であった(Table 6)。菌種別には *S. pneumoniae* が18株(L群10株, H群3株, C群5株)と最も多く、次いで、*Haemophilus influenzae* の9株(L群1株, H群3株, C群5株)であった。3群間のグラム陽性菌およびグラム陰性菌の検出頻度には偏りはみられなかった。

これらの35株中 PZFX および CAZ の MIC 測定が行われた21株(L群8株, H群6株, C群7株)の感受性分布では、PZFX の MIC は  $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/mL}$  に分布して MIC<sub>90</sub> は  $3.13 \mu\text{g/mL}$ , CAZ の MIC は  $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/mL}$  に分布して MIC<sub>90</sub> は  $1.56 \mu\text{g/mL}$  であった(Table 7)。また、各群起炎菌に対する PZFX および CAZ の感受性分布に有意な偏りはみられなかった。

### 3. 臨床効果

#### 1) 臨床効果

L群33例中、著効6例、有効27例、やや有効0例、無効0例で、著効と有効を合わせた有効率は100% (33/33例), H群28例中、著効2例、有効24例、やや有効0例、無効2例で有効率は92.9% (26/28), C群30例中、著効5例、有効23例、やや有効0例、無効2例で有効率は93.3% (28/30例)で、3群間に有意差はみられなかった(Table 8)。

重症度別臨床効果において、軽症例での有効率はL群7/7例, H群6/6例, C群9/9例で全例有効以上の成績であった。中等症例での有効率はL群100% (26/26例), H群90.9% (20/22例), C群90.5% (19/21例)で、いずれも3群間に有意差はみられなかった。

その他性別、基礎疾患・合併症の有無別、および併用薬の有無別の臨床効果において3群間に有意差はみられなかった。

Table 6. Background of the patients : causative organisms

Causative organisms		Treatment			Statistical analysis ( $\chi^2$ test)	
		PZFX-600	PZFX-1000	CAZ		
Total no. of patients		33	28	30		
Isolation of causative organisms	no	17	19	19	P = 0.316	
	yes	15	7	11		
	unknown	1	2	0		
Causative organisms	GPC	<i>S. aureus</i>	1	0	0	P = 0.316
		<i>S. pneumoniae</i>	10	3	5	
	GNB	<i>E. coli</i>	1	0	1	
		<i>C. freundii</i>	0	0	1	
		<i>K. pneumoniae</i>	2	1	0	
		<i>H. influenzae</i>	1	3	5	
<i>M. catarrhalis</i>	0	1	0			

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 7. Sensitivity distribution of causative organisms

Drug	Treatment group	No. of strains	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ ) 10 <sup>6</sup> CFU/mL														Statistical analysis (H-test*)	
			$\leq 0.025$	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100		
PZFX	PZFX-600	8	1			1				3	2	1						P = 0.382
	PZFX-1000	6	2			1				1	2							
	CAZ	7	3			2					2							
	total	21	6			4				4	6	1						
CAZ	PZFX-600	8	1		3	2			1				1					P = 0.423
	PZFX-1000	6		1	1	3						1						
	CAZ	7			1	2	3			1								
	total	21	1	1	5	7	3	1	1			2						

\*Kruskal-Wallis test

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

## 2) 起炎菌別臨床効果

臨床効果解析対象の91例中、起炎菌が明らかとなった単独菌および複数菌の感染例計33例の臨床効果を検討した (Table 9)。L群 100% (15/15例)、H群 7/7例、C群 100% (11/11例) の有効率で、3群間に有意差はみられなかった。

単独菌感染例、複数菌感染例いずれも各群とも有効以上の成績であった。分離頻度の高かった *S. pneumoniae* 分離症例における臨床効果はL群で10例中著効2例、有効8例、H群で2例中で有効2例、C群4例中著効2例、有効2例であった。

## 3) 細菌学的効果

起炎菌が明らかとなった33症例についての細菌学的効果 (Table 10) を、また起炎菌35株の消長 (Table 11) をそれぞれ検討した。菌陰性化率は、L群 93.3% (14/15例)、H群 7/7例、C群 100% (11/11例) で、菌消失率はL群 93.3% (14/15株)、H群 8/8株、C群 100% (12/12株) であり、いずれも3群間に有意差はみられなかった。*S. pneumoniae* はL群で10株中9株、

H群3株中3株、C群5株中5株が消失した。

## 4. 安全性

## 1) 副作用

副作用解析対象の110例における副作用の発現率とその内訳を示した (Table 12)。副作用発現は2例にみられ、L群 0% (0/37例)、H群での頭痛と腹部膨満感1例 (1/35例、2.9%)、C群での発熱1例 (1/38例、2.6%) で、いずれもこれらの症状はすべて軽度で、投薬を中止することなく発現日から1日および5日後に消失したことが確認された。3群間に副作用発現率の点で有意差はみられなかった。

## 2) 臨床検査値異常変動

臨床検査解析対象の101例における臨床検査値異常変動発現率とその内訳を示した (Table 13)。発現率はL群 14.3% (5/35例)、H群 22.6% (7/31例)、C群 31.4% (11/35例) で、3群間に有意差はみられなかった。また臨床検査値異常変動の内訳は好酸球の増多、トランスアミナーゼの上昇が主で、すべて軽度であった。

臨床検査値異常変動発現例23例のうち、一過性の上

Table 8. Clinical efficacy

Item	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	Statistical analysis	
			excellent	good	fair	poor			
Total	PZFX-600	33	6	27	0	0	33/33 (100)	$\chi^2$ : P=0.303 H: P=0.256	
	PZFX-1000	28	2	24	0	2	26/28 (92.9)		
	CAZ	30	5	23	0	2	28/30 (93.3)		
Sex	man	PZFX-600	22	4	18	0	0	22/22 (100)	$\chi^2$ : P=0.382 H: P=0.328
		PZFX-1000	23	2	19	0	2	21/23 (91.3)	
		CAZ	26	3	21	0	2	24/26 (92.3)	
	woman	PZFX-600	11	2	9	0	0	11/11 (100)	$\chi^2$ : P=1.00 H: P=0.188
		PZFX-1000	5	0	5	0	0	5/5 (100)	
		CAZ	4	2	2	0	0	4/4 (100)	
Severity	mild	PZFX-600	7	1	6	0	0	7/7 (100)	$\chi^2$ : P=1.00 H: P=0.343
		PZFX-1000	6	0	6	0	0	6/6 (100)	
		CAZ	9	0	9	0	0	9/9 (100)	
	moderate	PZFX-600	26	5	21	0	0	26/26 (100)	$\chi^2$ : P=0.276 H: P=0.361
		PZFX-1000	22	2	18	0	2	20/22 (90.9)	
		CAZ	21	5	14	0	2	19/21 (90.5)	
Underlying disease and/or complication	absent	PZFX-600	8	1	7	0	0	8/8 (100)	$\chi^2$ : P=1.00 H: P=0.087
		PZFX-1000	9	1	8	0	0	9/9 (100)	
		CAZ	5	3	2	0	0	5/5 (100)	
	present	PZFX-600	25	5	20	0	0	25/25 (100)	$\chi^2$ : P=0.281 H: P=0.095
		PZFX-1000	19	1	16	0	2	17/19 (89.5)	
		CAZ	25	2	21	0	2	23/25 (92.0)	
concomitant drugs	absent	PZFX-600	16	4	12	0	0	16/16 (100)	$\chi^2$ : P=1.00 H: P=0.316
		PZFX-1000	8	0	8	0	0	8/8 (100)	
		CAZ	17	3	14	0	0	17/17 (100)	
	present	PZFX-600	17	2	15	0	0	17/17 (100)	$\chi^2$ : P=0.279 H: P=0.696
		PZFX-1000	20	2	16	0	2	18/20 (90)	
		CAZ	13	2	9	0	2	11/13 (84.6)	

\* (excellent + good) / no. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 9. Clinical efficacy in bacteriologically documented cases

Causative organisms	Treatment group	No. of cases	Bacteriological response				Efficacy rate* (%)	Statistical analysis (H-test)		
			excellent	good	fair	poor				
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	PZFX-600	1	0	1	0	0	100.0	-	
		PZFX-1000	0	0	0	0	0	0.0		
		CAZ	0	0	0	0	0	0.0		
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX-600	10	2	8	0	0	100.0		P = 0.368
		PZFX-1000	2	0	2	0	0	100.0		
		CAZ	4	2	2	0	0	100.0		
	<i>E. coli</i>	PZFX-600	1	0	1	0	0	100.0		-
		PZFX-1000	0	0	0	0	0	0.0		
		CAZ	1	0	1	0	0	100.0		
	<i>C. freundii</i>	PZFX-600	0	0	0	0	0	0.0	-	
		PZFX-1000	0	0	0	0	0	0.0		
		CAZ	1	0	1	0	0	100.0		
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX-600	2	1	1	0	0	100.0		
		PZFX-1000	1	0	1	0	0	100.0		
		CAZ	0	0	0	0	0	0.0		
	<i>H. influenzae</i>	PZFX-600	1	0	1	0	0	100.0	P = 0.435	
		PZFX-1000	3	1	2	0	0	100.0		
		CAZ	4	0	4	0	0	100.0		
Polymicrobial infection 2 pathogens	PZFX-600	0	0	0	0	0	0.0	-		
	PZFX-1000	1	0	1	0	0	100.0			
	CAZ	1	0	1	0	0	100.0			
Total	PZFX-600	15	3	12	0	0	100.0	P = 0.950		
	PZFX-1000	7	1	6	0	0	100.0			
	CAZ	11	2	9	0	0	100.0			

\* (excellent + good) / no. of cases

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

昇、もしくは追跡調査により、投与前値、もしくは正常値に回復した症例は14例であった。好酸球増多例4例(うち1例は投与前より高値であり、投与中さらに増加)、トランスアミナーゼ上昇例5例については軽度であり、追跡調査がなされなかったが、特に臨床経過において問題はみられなかった。

### 3) 安全性

副作用または臨床検査値異常変動を総括して判定した安全性解析対象の101例についての成績を示した(Table 14)。安全であると判定された比率は、L群85.7% (30/35例)、H群74.2% (23/31例)、C群65.7% (23/35例)で、3群間に有意差はみられなかった。

### 5. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して判定した有用性の結果を示した(Table 15)。きわめて有用と有用を合わせた有用率はL群100% (31/31例)、H群92.3% (24/26例)、C群93.3% (28/30例)で3群間に有意差 ( $p=0.027$ ) がみられた。

## III. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬は、幅広い抗菌スペクトルと強い殺菌作用および優れた組織移行性の点から、多くの

薬剤が開発されそれぞれ臨床の場で感染症治療に用いられている。本邦において上市されているニューキノロン系抗菌薬はすべて経口薬であり軽症から中等症の感染症例の治療に、あるいは難治性感染症の外來管理に用いられている。

本邦でも諸臨床家の間から、内服不能な症例、特に重症例あるいは難治例に対し、これら特性を有するニューキノロン系注射薬の出現が期待されていた。しかしながら、これらニューキノロン系注射薬の出現には、かかるプロファイルからみた臨床効果もさることながら、安全性の面での躊躇があったことも否めない事実である。本治療に供したPZFX注射薬は前臨床の成績から、光毒性、中枢神経作用など、従来のキノロン系抗菌薬に比し、安全性に利点があるものと推察され、臨床効果はもとより安全性に、より高い期待があるものとして創製されたものである。

第I相試験結果での本薬1回300 mgおよび500 mg投与時の最高血中濃度はそれぞれ約9および11  $\mu\text{g/mL}$ であり<sup>4)</sup>、呼吸器感染症の主要分離菌である *S. pneumoniae* ( $\text{MIC}_{90}$ : 6.25  $\mu\text{g/mL}$ )、*P. aeruginosa* ( $\text{MIC}_{90}$ : 3.13  $\mu\text{g/mL}$ ) および *H. influenzae* ( $\text{MIC}_{90}$ :  $\leq 0.025 \mu\text{g/}$

Table 10. Bacteriological efficacy

Causative organisms	Treatment group	No. of cases	Bacteriological response				Elimination rate* (%)	Statistical analysis (H-tast)	
			eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	unknown			
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	PZFX-600	1	1	0	0	0	100.0	-
		PZFX-1000	0	0	0	0	0	0.0	
		CAZ	0	0	0	0	0	0.0	
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX-600	10	9	0	1	0	90.0	P=0.741
		PZFX-1000	2	2	0	0	0	100.0	
		CAZ	4	4	0	0	0	100.0	
	<i>E. coli</i>	PZFX-600	1	1	0	0	0	100.0	-
		PZFX-1000	0	0	0	0	0	0.0	
		CAZ	1	1	0	0	0	100.0	
	<i>C. freundii</i>	PZFX-600	0	0	0	0	0	0.0	-
		PZFX-1000	0	0	0	0	0	0.0	
		CAZ	1	1	0	0	0	100.0	
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX-600	2	2	0	0	0	100.0	-
		PZFX-1000	1	1	0	0	0	100.0	
		CAZ	0	0	0	0	0	0.0	
	<i>H. influenzae</i>	PZFX-600	1	1	0	0	0	100.0	P=1.000
		PZFX-1000	3	3	0	0	0	100.0	
		CAZ	4	4	0	0	0	100.0	
Polymicrobial infection 2 pathogens	PZFX-600	0	0	0	0	0	0.0	-	
	PZFX-1000	1	1	0	0	0	100.0		
	CAZ	1	1	0	0	0	100.0		
Total	PZFX-600	15	14	0	1	0	93.3	P=0.549	
	PZFX-1000	7	7	0	0	0	100.0		
	CAZ	11	11	0	0	0	100.0		

\*No. of eliminated/(no. of strains - unknown)

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

mL) に対して有効濃度が得られると推定されることより、中等症以上の肺実質感染症を含めた呼吸器感染症に高い治療効果が期待できると考えられた。

前期臨床第 II 相試験では、中等症以上および難治性の感染症に対して、1 回 300 mg および 500 mg 1 日 2 回投与が実施された。その結果、呼吸器感染症全体での有効率は、1 回 300 mg 投与で 67.8% (19/28)、1 回 500 mg 投与で 91.7% (11/12) であり、細菌性肺炎での有効率は、1 回 300 mg 投与で 72.2% (13/18)、1 回 500 mg 投与で 88.9% (8/9) の成績が得られた。一方、副作用は下痢 1 例の発現であり発現率 1.3% (1/77) と少なく、また臨床検査値異常は好酸球増多のトランスアミンアーゼ上昇など 10 例に認められ、発現率は 13.3% (10/75) であり、本薬の臨床的有用性が示唆された。

抗菌薬の本来の作用点が感染症の原因微生物であり、対象とする起炎菌に対する最小有効濃度は、抗菌力 (MIC) で推察することが可能であり、加えて薬物動態より、抗菌薬の臨床用量を推定することができる。感染症を対象とした用量検討試験においては倫理的な側面から、低用量でも十分に臨床効果が得られる用量を設定する必要がある。一方、組織に器質的变化が見られるなど

の患者条件により、用量を増す必要が生じることもあるが、この場合も副作用が発現しないことを確認する必要がある。

これらをもとに臨床での感染症治療を目的とした常用量の確認に、本用量検討試験の主眼を置いた。

臨床実績から低用量は 1 回 300 mg を 1 日 2 回、高用量は 1 回 500 mg を 1 日 2 回、また本薬の特性を明確にするため標準薬と考えられる CAZ (1 回 1,000 mg, 1 日 2 回) を対照薬として 3 群間比較した。対照薬選定にあたっては、国内で製造承認された注射用キノロン系抗菌薬が存在しないことからセフェム系である CAZ が選ばれた。CAZ は細菌性肺炎を含む呼吸器感染症に対し臨床上有用性の高い薬剤で、呼吸器感染症の主要起炎菌に対してバランスのとれた抗菌力を有していること<sup>9-12</sup>、さらに臨床試験における対照薬としての実績があること<sup>9-12</sup> を根拠として選択した。本試験は前期第 II 相試験で検討症例が多かった細菌性肺炎を対象とし、患者の背景をそろえるため原則として中等症の症例とした。

全体として 120 名の患者が登録され、そのうち対象外疾患を含む不適格症例等を除く 91 名 (L 群 33 例, H 群 28 例, C 群 30 例) が、臨床効果の解析対象症例で

Table 11. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organisms		Treatment group	Bacteriological response			Elimination rate* (%)	Statistical analysis ( $\chi^2$ -test)	
			eliminated	persisted	unknown			
GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX-600	1	0	0	100.0	-	
		PZFX-1000	0	0	0	0.0		
		CAZ	0	0	0	0.0		
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX-600	9	1	0	90.0		
		PZFX-1000	3	0	0	100.0		
		CAZ	5	0	0	100.0		
	subtotal	PZFX-600	10	1	0	90.9		P=0.681
		PZFX-1000	3	0	0	100.0		
		CAZ	5	0	0	100.0		
GNR	<i>E. coli</i>	PZFX-600	1	0	0	100.0	-	
		PZFX-1000	0	0	0	0.0		
		CAZ	1	0	0	100.0		
	<i>C. freundii</i>	PZFX-600	0	0	0	0.0		
		PZFX-1000	0	0	0	0.0		
		CAZ	1	0	0	100.0		
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX-600	2	0	0	100.0		
		PZFX-1000	1	0	0	100.0		
		CAZ	0	0	0	0.0		
	<i>H. influenzae</i>	PZFX-600	1	0	0	100.0		
		PZFX-1000	3	0	0	100.0		
		CAZ	5	0	0	100.0		
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX-600	0	0	0	0.0		
		PZFX-1000	1	0	0	100.0		
		CAZ	0	0	0	0.0		
	subtotal	PZFX-600	4	0	0	100.0		-
		PZFX-1000	5	0	0	100.0		
		CAZ	7	0	0	100.0		
Total	PZFX-600	14	1	0	93.3	P=0.503		
	PZFX-1000	8	0	0	100.0			
	CAZ	12	0	0	100.0			

\*No. of eliminated/no. of cases-unknown

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 12. Adverse effects

Item	Treatment group			Statistical analysis ( $\chi^2$ -test)
	PZFX-600	PZFX-1000	CAZ	
No. of patients evaluated	37	35	38	P=0.595
No. of patients with adverse effects (incidence)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.6)	
Symptoms and signs	fever	0	0	-
	Headach · Angular stomatitis	0	1	

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

あった。91名における臨床効果はL群が100%、H群が92.9%、C群が93.3%であった。今回のCAZの有効率93.3%は、CPFX注射薬の比較試験時における細菌性肺炎に対する有効率84.0%<sup>13)</sup>と比較して、高い値であったが、CAZの有効率を基準として考えてみると、PZFX注射薬1日600mgあるいは1,000mg投与のいずれにおいても、臨床的な効果は十分に得られると推察

された。

起炎菌を推定し得た症例は、91例中33例(36.2%)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、上記の91症例から検出された35株中、*S. pneumoniae* 18株、*H. influenzae* 9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。また、起炎菌検出例における有効率と菌陰性

Table 13. Abnormal laboratory parameters

Item	Treatment group			Statistical analysis ( $\chi^2$ -test)	
	PZFX-600	PZFX-1000	CAZ		
No. of patients evaluated	35	31	35	P=0.232	
No. of patients with abnormal laboratory parameters incidence (%)	5 (14.3)	7 (22.6)	11 (31.4)		
Parameters	Eos ↑	3	4	4	-
	GPT ↑	0	2	2	
	GOT ↑ · GPT ↑	2	1	3	
	GOT ↑ · GPT ↑ · $\gamma$ -GTP ↑	0	0	1	
	K ↑	0	0	1	

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 14. Overall safety

Treatment group	No. of patients	Safe	Virtually safe	Less safe	Unsafe	Safety rate* (%)	Statistical analysis
PZFX-600	35	30	5	0	0	85.7	H: P=0.154 $\chi^2$ : P=0.151
PZFX-1000	31	23	8	0	0	74.2	
CAZ	35	23	12	0	0	65.7	

\*No. safe/No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 15. Usefulness

Treatment group	No. of patients	Very useful	Useful	Slightly useful	Useless	Undecided	Very usefulness rate (%)	Usefulness rate* (%)	Statistical analysis
PZFX-600	31	6	25	0	0	0	19.4	100.0	H: P=0.027* TUKEY L vs H P=0.021* $\chi^2$ : P=0.308
PZFX-1000	26	0	24	0	2	0	0.0	92.3	
CAZ	30	3	25	0	2	0	10.0	93.3	

\* (Very useful + useful) / (No. of patients - No. undecided)

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

化率とは、ほとんど一致したが、PZFX 注射薬の 600 mg 投与例で 1 症例のみ、*S. pneumoniae* の存続が認められた。この株の MIC は、3.13  $\mu$ g/mL であり、基礎疾患・合併症もなく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、検査所見および臨床症状が改善したことから有効と判定された。

本試験にて分離された起炎菌のうち、CAZ の非適応菌種として *Moraxella catarrhalis* 1 株が H 群に検出されたが、*S. pneumoniae* との複数菌感染例であり、いずれも除菌され、有効例であった。

副作用は、L 群 0 例、H 群は頭痛・腹部膨満感の 1 例、C 群は発熱の 1 例で発現率において 3 群間に差はなくいずれの群にも重篤な症状、所見は見られなかった。しかし、すでに PZFX の中枢神経系への影響が少ないことが確認されているとはいえず<sup>2</sup>、PZFX 注射薬の場合、血中濃度が高く、ニューキノロン系抗菌薬の臨床使用上頭痛等の中枢神経系症状は特に注意が必要であり<sup>14)</sup>、例数を重ねた検討も今後必要と考えられた。前臨

床試験において、本薬は光毒性が弱く、光アレルギー性はみられていないことも製薬設計の 1 つとされたが、臨床第 II 相試験と本試験においても光線過敏症の発現はみられなかった。

臨床検査値異常は、L 群 14.3% (5/35 例)、H 群 22.6% (7/31 例)、C 群 31.4% (11/35 例) の発現率でいずれの変動値も軽度であった。臨床検査値の異常が発現した 23 例中、好酸球の増多が 11 例 (47.8%) と多かったが、このなかには、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、さらに検討が必要と考えられる。

概括安全度は、「安全である」が L 群 85.7%、H 群 74.2% といずれも C 群 65.7% より高い値が示された。

臨床効果と概括安全度から判定した有用率は、L 群 100% (31/31)、H 群 92.3% (24/26)、C 群 93.3% (28/30) であった。これは、L 群にはなかった無効例が、H 群および C 群にそれぞれ 2 例あったことを反映したのものとなった。臨床効果における著効例は、L 群 6 例、

H群2例, C群5例であり, このうちH群の2例, C群の1例に臨床検査値異常がみられ, いずれも有用性が有用と判定された。この結果, きわめて有用がL群6例, C群3例で, H群ではみられなかったことより, 有用性の分布に3群間で有意差 ( $p=0.027$ ) がみられたものと考えられた。

以上より, 中等症の細菌性肺炎に対しては, 臨床効果においてL群とH群との間で用量依存性は認められなかった。また, CAZを指標としてPZFX注射薬両群を見た場合, PZFX注射薬600mgあるいは1,000mgの使用でいずれも臨床的に十分な効果が得られることが確認できた。しかしながら, 細菌学的効果においてPZFX注射薬600mg投与例の1例のみに*S. pneumoniae*の不変例がみられた。

注射薬として中等症以上の重症感染症への使用頻度が高くなることを考慮に入れ, 用量の設定を1日1,000mgと設定し, その効果は一層期待されるものと示唆された。

## 文 献

- 1) Muratani T, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* activity of T-3761, a new fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2293~2303, 1992
- 2) 熊澤浄一, 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
- 3) 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
- 4) 中島光好, 梅村和夫, 小菅和仁, 他: Pazufloxacin注射薬の臨床第I相試験。日化療会誌 47 (S-1): 141~

- 175, 1999
- 5) 石引久弥, 島田 馨, 河村信夫, 他: 第30回日本化学療法学会総会。新薬シンポジウムSN 401 (Ceftazidime), 東京, 1982
- 6) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 7) 副作用判定基準検討会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 8) 厚生省薬務局新医薬品課長通知: 臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて。 *薬新薬* 第20号, 平成4年3月4日
- 9) 小林宏行, 河合 伸, 小野寺壮吉, 他: 細菌性肺炎に対するceftazidimeとceftazidimeの臨床的有用性に関する比較試験。 *Chemotherapy* 41: 963~988, 1993
- 10) 小林宏行, 河合 伸, 小野寺壮吉, 他: 慢性気道感染症に対するceftazidimeとceftazidimeの臨床的有用性に関する比較試験。 *Chemotherapy* 41: 989~1017, 1993
- 11) 副島林造, 二木芳人, 守屋 修, 他: 細菌性肺炎に対するcefepimeとceftazidimeの薬効比較試験。日化療会誌 44: 509~526, 1996
- 12) 副島林造, 二木芳人, 守屋 修, 他: 慢性気道感染症に対するcefepimeとceftazidimeの薬効比較試験。日化療会誌 44: 527~544, 1996
- 13) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 他: 細菌性肺炎に対するciprofloxacin注射薬の臨床評価—Ceftazidimeを対照薬とした第III相臨床比較試験—。日化療会誌 45: 901~922, 1997
- 14) 野崎正勝, 山本研一, 吉村弘二, 他: 安全性。キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編) p.327~365, ライフサイエンス社, 東京, 1991

## Dose-finding studies of pazufloxacin mesilate on bacterial pneumonia

Kaoru Shimada<sup>1, #</sup>, Yohmei Hiraga<sup>2</sup>, Mitsuhide Ohmichi<sup>2</sup>, Toshihiro Nukiwa<sup>3</sup>, Akira Watanabe<sup>3</sup>, Ken-ichi Takeuchi<sup>3</sup>, Kazuo Sato<sup>3</sup>, Toshio Nakamura<sup>3</sup>, Yasuyuki Sano<sup>4</sup>, Chuhei Ogawa<sup>4</sup>, Hiroyuki Kobayashi<sup>5</sup>, Shin Kawai<sup>5</sup>, Masaru Koyama<sup>6</sup>, Shigeki Odagiri<sup>7</sup>, Kaneo Suzuki<sup>7</sup>, Fumio Matsumoto<sup>8</sup>, Iwao Sakurai<sup>8</sup>, Takeo Imai<sup>8</sup>, Shoichiro Irimajiri<sup>9</sup>, Yasuo Matsuoka<sup>9</sup>, Norihiko Koido<sup>9</sup>, Atsuhiko Sato<sup>10</sup>, Kingo Chida<sup>10</sup>, Yasunobu Noda<sup>11</sup>, Osamu Sekine<sup>12</sup>, Yasutoshi Suzuki<sup>12</sup>, Masafumi Matsuda<sup>12</sup>, Nobuki Aoki<sup>13</sup>, Masaaki Arakawa<sup>14</sup>, Koichi Wada<sup>14</sup>, Hiroki Tsukada<sup>14</sup>, Shigeyuki Hoshino<sup>14</sup>, Akira Iwashima<sup>14</sup>, Fumihide Iwata<sup>14</sup>, Saburo Izumi<sup>15</sup>, Nobuhiro Narita<sup>16</sup>, Masayoshi Sawaki<sup>16</sup>, Keiichi Mikasa<sup>16</sup>, Fumio Miki<sup>17</sup>, Takao Sasaki<sup>18</sup>, Rinzo Soejima<sup>19</sup>, Yoshihito Niki<sup>19</sup>, Toshiharu Matsushima<sup>20</sup>, Niro Okimoto<sup>20</sup>, Makoto Kimura<sup>20</sup>, Shin Kawahara<sup>21</sup>, Kotaro Oizumi<sup>22</sup>, Masaharu Kinoshita<sup>22</sup>, Kohei Hara<sup>23</sup>, Shigeru Kohno<sup>23</sup>, Hironobu Koga<sup>23</sup>, Yuichi Inoue<sup>23</sup>, Koh Abe<sup>23</sup>, Masanori Yatsugi<sup>23</sup>, Kazuhiro Okuno<sup>23</sup>, Kiyoyasu Fukushima<sup>23</sup>, Tsuyoshi Nagatake<sup>24</sup>, Hozumi Yamada<sup>25</sup>, Shinichiro Hayashi<sup>25</sup>, Masayuki Ando<sup>26</sup>, Moritaka Suga<sup>26</sup>, Toshinori Doi<sup>26</sup>, Yasutsugu Fukuda<sup>26</sup>, Katsumasa Tokunaga<sup>26</sup>, Mitsuyoshi Nakashima<sup>27</sup> and Koichi Deguchi<sup>28</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Tokyo Senbai Hospital, 1-4-3 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-0073, Japan

- <sup>2</sup> Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
- <sup>3</sup> Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospitals
- <sup>4</sup> Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital
- <sup>5</sup> First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- <sup>6</sup> Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
- <sup>7</sup> Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
- <sup>8</sup> Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- <sup>9</sup> Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- <sup>10</sup> Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine
- <sup>11</sup> Department of Respiratory Disease, Toyohashi Municipal Hospital
- <sup>12</sup> Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- <sup>13</sup> Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- <sup>14</sup> Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>15</sup> Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
- <sup>16</sup> Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- <sup>17</sup> Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- <sup>18</sup> The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
- <sup>19</sup> Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- <sup>20</sup> Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
- <sup>21</sup> Third Department of Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital
- <sup>22</sup> First Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine
- <sup>23</sup> The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>24</sup> Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
- <sup>25</sup> Department of Internal Medicine, Saga Medical School
- <sup>26</sup> First Department of Internal Medicine, Medical School, Kumamoto University and Affiliated Hospital
- <sup>27</sup> Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
- <sup>28</sup> Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Dose-finding studies of a novel new quinolone for injection, pazufloxacin mesilate (PZFX mesilate) were undertaken for bacterial pneumonia. The three-arm comparative trials were conducted in a random manner with ceftazidime (CAZ) as a control agent. The dose regimen of PZFX mesilate (PZFX-600 or PZFX-1000 arm) was 600 mg or 1,000 mg twice a day for 14 days and that of CAZ (CAZ arm) was 2,000 mg twice a day for 14 days.

1) Subjects for analysis: A total of 120 cases were studied, consisting of 40 patients given PZFX-600, 39 given PZFX-1000, and 41 given CAZ. Among them, 91 cases were selected for analysis of clinical effect (PZFX-600: 33, PZFX-1000: 28, CAZ: 30 cases), 110 cases for analysis of adverse effects (PZFX-600: 37, PZFX-1000: 35, CAZ: 38 cases), 101 cases for abnormal laboratory values (PZFX-600: 35, PZFX-1000: 31, CAZ: 35 cases), and 87 cases for usefulness (PZFX-600: 31, PZFX-1000: 26, CAZ: 30 cases).

2) Clinical effect: Clinical efficacy rates were 100% (33/33) for PZFX-600, 92.9% for PZFX-1000 (26/28), and 93.3% (28/30) for CAZ.

3) Bacteriological effect: Bacteriological eradication rates were 93.3% (14/15) for PZFX-600, 100% (7/7) for PZFX-1000, and 100% (11/11) for CAZ. *Streptococcus pneumoniae* persisted in one PZFX-600 case.

4) Safety: The occurrence of adverse effects was 0% (0/37) for PZFX-600, 2.9% (1/35) for PZFX-1000, and 2.6% (1/38) for CAZ. None of the events were serious. The rate of laboratory abnormal value was 14.3% (5/35) for PZFX-600, 22.6% (7/31) for PZFX-1000, and 31.4% (11/35) for CAZ. Transaminase elevation and eosinophilia were the major incidents, although they were all mild.

5) Usefulness: The usefulness rate was 100% (31/31) for PZFX-600, 92.3% (24/26) for PZFX-1000, and 93.3% (28/30) for CAZ.

There were no statistically significant differences among the three groups in the above studies, including in regard to clinical efficacy, bacteriological analysis, or safety. Based on the above results, we concluded that the optimal clinical dose for PZFX mesilate is 600 mg or 1,000 mg twice a day for the indication of bacterial pneumonia.