

【原著・臨床試験】

細菌性肺炎に対する pazufloxacin 注射薬の臨床評価

—Ceftazidime を対照薬とした臨床第Ⅲ相比較試験—

島田 馨^{1 a, b)}・阿部 庄作²・藤嶋 卓哉²・本間 昭彦²・白土 邦男³⁾・大野 勲³⁾
 高橋 誠³⁾・石井 宗彦³⁾・前田 真作³⁾・坂本 正寛³⁾・小西 一樹³⁾・貫和 敏博⁴⁾
 渡辺 彰⁴⁾・長井 弘策⁴⁾・武田 博明⁵⁾・遅野井 健⁶⁾・小林 宏行^{7 b)}・河合 伸⁷⁾
 細谷 龍男⁸⁾・柴 孝也⁸⁾・岡田 和久⁸⁾・工藤宏一郎⁹⁾・小林 信之⁹⁾・佐野 靖之¹⁰⁾
 中森 祥隆¹¹⁾・小山 優¹²⁾・堀内 正¹³⁾・宍戸 春美¹⁴⁾・御手洗 聡¹⁴⁾・入交昭一郎¹⁵⁾
 松岡 康夫¹⁵⁾・小井戸則彦¹⁵⁾・桜井 磐¹⁶⁾・松本 文夫¹⁶⁾・小田切繁樹¹⁷⁾・鈴木 周雄¹⁷⁾
 綿貫 祐司¹⁷⁾・荒川 正昭¹⁸⁾・五十嵐謙一¹⁸⁾・関根 理¹⁹⁾・鈴木 康稔¹⁹⁾・青木 信樹²⁰⁾
 和田 光一²¹⁾・泉 三郎²²⁾・佐藤 篤彦²³⁾・千田 金吾²³⁾・早川 啓史²³⁾・八木 健²³⁾
 岩田 政敏²³⁾・吉富 淳²³⁾・塚本 克紀²³⁾・野田 康信²⁴⁾・高木 健三²⁵⁾・谷口 博之²⁵⁾
 倉澤 卓也²⁶⁾・三木 文雄^{27 b)}・東田 有智²⁸⁾・梅田 文一²⁹⁾・西村 尚志²⁹⁾・成田 亘啓³⁰⁾
 三笠 桂一³⁰⁾・古西 満³⁰⁾・松島 敏春³¹⁾・二木 芳人³¹⁾・沖本 二郎³²⁾・狩野 孝之³²⁾
 副島 林造^{33 b)}・六車 満³⁴⁾・河原 伸³⁵⁾・多田 敦彦³⁵⁾・山木戸道郎³⁶⁾・保澤総一郎³⁶⁾
 佐々木孝夫³⁷⁾・向野 賢治³⁸⁾・大泉耕太郎³⁹⁾・木下 正治³⁹⁾・川原 正士³⁹⁾・河野 茂^{40 b)}
 渡辺 正実⁴⁰⁾・岡 六四⁴⁰⁾・堀 博之⁴⁰⁾・井上 祐一⁴⁰⁾・藤野 了⁴⁰⁾・山本 善裕⁴⁰⁾
 石野 徹⁴⁰⁾・大野 秀明⁴⁰⁾・奥野 一裕⁴⁰⁾・福島喜代康⁴⁰⁾・永武 毅⁴¹⁾・田尾 操⁴¹⁾
 安藤 正幸⁴²⁾・菅 守隆⁴²⁾・佐藤 圭創⁴²⁾・伊藤 清隆⁴²⁾・土井 俊徳⁴²⁾・坂田 哲宣⁴²⁾
 玉野井優水⁴²⁾・徳永 勝正⁴²⁾・島津 和泰⁴²⁾・岩越 一⁴²⁾・那須 勝⁴³⁾・河野 宏⁴³⁾
 斎藤 厚⁴⁴⁾・健山 正男⁴⁴⁾・大浜 篤⁴⁴⁾・久保田 徹⁴⁴⁾・中島 光好^{45 c)}

¹⁾ 東京専売病院内科*, ²⁾ 札幌医科大学第三内科および関連施設,

³⁾ 東北大学医学部第一内科および関連施設, ⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設,

⁵⁾ 済生会山形済生病院内科, ⁶⁾ 水戸協同病院内科, ⁷⁾ 杏林大学医学部第一内科,

⁸⁾ 東京慈恵会医科大学内科学講座第二および関連施設, ⁹⁾ 国立国際医療センター呼吸器科,

¹⁰⁾ 同愛記念病院アレルギー呼吸器科, ¹¹⁾ 三宿病院呼吸器科, ¹²⁾ 東京共済病院内科,

¹³⁾ 関東中央病院呼吸器科, ¹⁴⁾ 国立療養所東京病院呼吸器科, ¹⁵⁾ 川崎市立川崎病院内科,

¹⁶⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科, ¹⁷⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科,

¹⁸⁾ 新潟大学医学部第二内科, ¹⁹⁾ 水原郷病院内科, ²⁰⁾ 信楽園病院内科,

²¹⁾ 国立療養所西新潟中央病院呼吸器科, ²²⁾ 富山県立中央病院内科,

²³⁾ 浜松医科大学第二内科および関連施設, ²⁴⁾ 豊橋市民病院呼吸器内科,

²⁵⁾ 名古屋大学医学部第二内科および関連施設, ²⁶⁾ 国立療養所南京都病院呼吸器科,

²⁷⁾ 多根病院内科, ²⁸⁾ 近畿大学医学部第四内科, ²⁹⁾ 神戸市立中央市民病院呼吸器内科,

³⁰⁾ 奈良県立医科大学第二内科, ³¹⁾ 川崎医科大学呼吸器内科, ³²⁾ 川崎医科大学附属川崎病院内科,

³³⁾ 川崎医療福祉大学医療福祉学科, ³⁴⁾ 岡山済生会総合病院内科, ³⁵⁾ 国立療養所南岡山病院内科,

³⁶⁾ 広島大学医学部第二内科および関連施設, ³⁷⁾ 鳥取大学医学部第三内科,

³⁸⁾ 福岡大学医学部第二内科, ³⁹⁾ 久留米大学医学部第一内科および関連施設,

⁴⁰⁾ 長崎大学医学部第二内科および関連施設, ⁴¹⁾ 長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設,

⁴²⁾ 熊本大学医学部第一内科および関連施設, ⁴³⁾ 大分医科大学第二内科および関連施設,

⁴⁴⁾ 琉球大学医学部第一内科および関連施設, ⁴⁵⁾ 浜松医科大学薬理学教室 (現: 浜松 CPT 研究所)

a) 論文執筆者, b) 小委員会委員, c) コントローラー

(平成 12 年 2 月 24 日受付・平成 12 年 3 月 22 日受理)

新規な注射用ニューキノロン系抗菌薬である pazufloxacin (PZFX) 注射薬 (以下 PZFX 注射薬と略す)

の細菌性肺炎および肺化膿症に対する有効性、安全性および有用性を検討する目的で ceftazidime (CAZ) を対照薬として無作為割り付けによる 2 群間比較試験を実施した。PZFX 注射薬の投与量は 1 回 500 mg (PZFX として) を、CAZ は 1 回 1,000 mg (力価) をいずれも点滴静注により 1 日 2 回 (朝・夕)、原則として 14 日間 (28 バイアル) 連日投与し、以下の成績を得た。

1) 総評価対象例 232 例のうち、対象外疾患、エントリー基準逸脱などの理由により 47 例が臨床効果の解析対象から除外され、臨床効果解析対象例は 185 例であった。疾患別内訳では細菌性肺炎 173 例、肺化膿症 12 例であった。また、副作用解析対象例は 225 例、臨床検査値異常解析対象例は 208 例、概括安全度解析対象例は 210 例、有用性解析対象例は 182 例であった。

2) 臨床効果における有効率は、PZFX 注射薬群 (以下 PZFX 群と略す) 90.7% (78/86)、CAZ 群 89.9% (89/99) であった。有効率の差 (PZFX 群 - CAZ 群) の 90% 信頼区間は -7.5% ~ 9.1% であり、 Δ を 10% とした場合の PZFX 群の CAZ 群に対する非劣性が検証された。なお、患者の背景因子の中で性別、併用薬の有無、体温、血沈値、CRP、胸部 X 線陰影の点数分布などにおいて両群間に偏りがみられたが、背景因子の偏りを補正した場合においても、有効率の差の 90% 信頼区間は -5.7% ~ 3.6% であり、非劣性試験の解析結果は妥当と推定された。

3) 細菌学的効果は、臨床効果解析対象例 185 例中起炎菌が検出された 85 例で検討された。菌陰性化率は、PZFX 群 81.1% (30/37)、CAZ 群 100% (48/48) であり、菌陰性化率において両群間に有意差がみられた ($p=0.002$: Fisher の直接確率計算法)。

4) 副作用の発現率は、PZFX 群 5.5% (6/110)、CAZ 群 7.8% (9/115)、また臨床検査値異常の発現率は、PZFX 群 31.0% (31/100)、CAZ 群 29.6% (32/108) と示され、これらの発現率において両群間に有意差はみられなかった。なお、発現例はすべて軽度あるいは中等度であり、重篤な症状・所見はみられなかった。

5) 概括安全度における安全率は、PZFX 群 65.3% (66/101)、CAZ 群 62.4% (68/109) であり、安全率において両群間に有意差はみられなかった。

6) 有用性における有用率は、PZFX 群 86.6% (71/82)、CAZ 群 82.0% (82/100) であり、両群間に有意差はみられなかった。

以上の成績より、PZFX 注射薬 500 mg (PZFX として) \times 2 回/日の静脈内投与は、細菌性肺炎の治療に対して高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

Key words: pazufloxacin 注射薬, ニューキノロン系抗菌薬, ceftazidime, 細菌性肺炎, 比較試験

Pazufloxacin 注射薬 (以下 PZFX 注射薬と略す) は特に安全に使用できる新しいキノロン系注射薬を目的に富山化学工業株式会社で創製され、吉富製薬株式会社と共同で開発が進められている新規な抗菌薬である。

本注射薬は、その活性本体である pazufloxacin (PZFX) をメタンホルン酸塩とし易水溶性化することにより注射投与を可能とした製剤である。本剤のキノロン骨格の 7 位は、これまでのニューキノロン系抗菌薬で必須とされてきた炭素一窒素結合ではなく炭素-炭素結合であるという化学構造上の特徴を有している (Fig. 1)。

PZFX はグラム陽性菌および *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有しており、 β -ラクタム系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬に対する耐性菌に対しても良好な抗菌力が示されている¹⁻³。その作用は殺菌的であり、非増殖期の菌に対する殺菌効果も強い。さらに、動物を用いた実験的呼吸器感染症では *Streptococcus pneumoniae* や *P. aeruginosa* などによるマウス肺炎モデルでいずれも優れた治療成績が得られている³。このような抗菌作用を背景に、また本注射薬は非

臨床試験において中枢神経系に対する作用や光毒性の点で特に enoxacin (ENX)、ciprofloxacin (CPFX) などと比較し弱いことも示されている。

第 I 相試験において、500 mg の 30 分間点滴静注時の C_{max} は 11.0 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は 21.7 $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は 1.9 時間であり、投与後 24 時間までの尿中回収率は約 90% であったことが報告されている⁴。

1992 年 10 月から実施された内科、泌尿器科、外科領域感染症を対象とした前期第 II 相試験で各種感染症に対して有用であることが示唆されたので、引き続き 1993 年から後期第 II 相試験が実施された。一般臨床試験としては、呼吸器感染症、敗血症・感染性心内膜炎、複雑性尿路感染症、および外科・救急外科、産婦人科、耳鼻咽喉科の各科領域感染症を対象として検討され、1 日 600 mg ~ 1,500 mg (分 2 または分 3) の投与で PZFX 注射薬の高い有効性および安全性が示されている。内科領域感染症を対象とした一般臨床試験⁵における PZFX 注射薬の有効率は 75.1% (181/241)、安全率は 82.3% (209/254) と高く、また、中等症の細菌性肺炎を対象として、PZFX 注射薬 600 mg (分 2) 投与群、1,000 mg

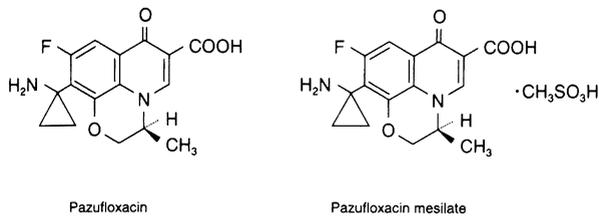


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin and pazufloxacin mesilate.

(分2) 投与群および ceftazidime (CAZ) 2,000 mg (分2) 投与群の3群で検討された用量検討試験⁶⁾では、それぞれ100% (33/33), 92.9% (26/28), 93.3% (28/30) の高い有効率が得られている。以上、PZFX 注射薬1日600 mg (分2) または1,000 mg (分2) の静脈内投与は、細菌性肺炎に対して安全性を備えた有用な薬剤と期待された。

臨床場におけるキノロン系注射薬の位置付けを考えた場合、PZFX 注射薬は主として中等症以上の感染症および基礎疾患・合併症が中等症あるいは重症等の複雑な感染症により多く使用されるものと予測される。

このような事象を背景に、今回、PZFX 注射薬1,000 mg (分2) の1日用量において、原則として中等症以上の細菌性肺炎に対する有効性、安全性および有用性について CAZ 2,000 mg (分2) を対照薬とし、無作為割り付けによる2群間比較試験を実施した。

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)」に準拠して実施された。

I. 対象および試験方法

1. 対象

本試験は1996年4月から1998年6月までの間に参加67施設を受診し、細菌性肺炎あるいは肺化膿症と診断された入院患者を対象として検討された。年齢は20歳以上80歳未満とし、性別は問わないこととした。下記の症状・所見のすべてを満たし、かつ細菌感染症が明確な症例で、原則として中等症以上の薬効評価に適した症例を選択した。

- (1) 胸部X線上、明らかな肺炎陰影
- (2) 発熱 (37℃ 以上)
- (3) 膿性痰 (膿性あるいは膿粘性) の咯出
- (4) 白血球数増多 (8,000/mm³ 以上)

ただし、次のいずれかの条件に該当する症例は治験対象から除外した。

(1) PZFX 注射薬または CAZ による皮内反応陽性の症例

(2) 臨床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 (たとえば、広範囲に進展した慢性呼吸器疾患、悪性腫瘍、中枢神経系疾患など) を有する症例

(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、呼吸不全による PaCO₂ 上昇など)

(4) 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

(5) 高度の心、肝、腎機能障害がある症例

(6) 今回の感染事象に対して、本治験開始前すでに PZFX 注射薬、PZFX または CAZ が投与された症例

(7) 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

(8) 原因菌に対して、PZFX 注射薬または CAZ の有効性が明らかに期待できないと予測される症例

(9) フロセミドなどのループ利尿薬の併用を必要とする症例

(10) キノロン系抗菌薬およびペニシリン系またはセフェム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

(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) 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある症例

(13) かつて本治験にエントリーされた症例

(14) 治験薬が投与された後、薬効評価をするに適切な期間を経過していない症例

(15) その他、治験担当医師が不相当と判断した症例

2. 被験者の同意

本試験の実施に先立ち、治験担当医師は被験者に対し下記事項について説明文書を手渡して十分説明した上で、治験への参加について自由意志による同意を文書で得、同意日を調査表に記載した。やむを得ず代理人より文書で同意を得た場合は、その理由も合わせて調査表に記載することとした。

1) 治験の目的および方法

2) 予想される効果および副作用

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) 被験者の人権の保護に関し必要な事項

7) 問題が生じた場合の補償

3. 治験薬剤

1) 被験薬剤

PZFX 注射剤 500: 1バイアル中に PZFX として 500 mg を含有する注射剤

2) 対照薬剤

CAZ 1,000 mg (力価) バイアル: 1バイアル中に CAZ 1,000 mg (力価) を含有する注射剤

対照薬剤については、これまで国内において承認された注射用ニューキノロン系抗菌薬がなく、化学構造の類

似性からの対照薬選定は不可能なため、細菌性肺炎に対して適応を有する他系抗菌薬の中から選定することにした。呼吸器感染症およびその主要起炎菌に対する適応が承認されていること、日常の診療に汎用され、すでにその臨床上の有効性、安全性および有用性についての高い評価が確立していること、抗菌スペクトル、さらにこれまで実施されている比較試験の対照薬としての実績などを考慮しCAZを選定した。

本試験に使用したPZFX注射薬は富山化学工業株式会社より、CAZは日本グラクソ株式会社より提供を受けた。PZFX注射薬、CAZはいずれもバイアルを不透明なビニールフィルムで被覆することにより外観上識別不能とした。各薬剤はいずれも14日分(投与薬剤28バイアルに予備1バイアルを加えた合計29バイアル)を1症例分として同一形状の薬剤収容箱に収め厳密封し、薬剤名を「TC-DBR (P)」と表示して箱の外観を識別不能とした。また、皮内反応用セットは別包装とした。

4. 治験薬剤の割り付けおよび製剤試験

1) 薬剤の割り付け

治験薬剤は1組4症例とし、各組とも被験薬剤、対照薬剤がそれぞれ2症例になるようにコントローラーが無作為に割り付け、薬剤収容箱にそれぞれ割り付けられた薬剤番号が付された。被験薬剤と対照薬剤の外観上の識別不能性の保証はコントローラーが行った。割り付けのkey codeはコントローラーが試験終了後開鍵時まで密封保管した。また、別途emergency key codeを作成し治験総括医師が保管した。

2) 製剤試験

薬剤割り付け後にコントローラーが任意に抜き取った被験薬剤および対照薬剤について、含量・力価試験などを第三者機関(京都薬科大学微生物学教室、西野武志教授)に依頼し、両薬剤とも規格に適合していることが確認された。

5. 投与量、投与期間および投与方法

1) 投与量

両薬剤群の1日投与量を、被験薬剤群はPZFX注射薬1,000 mg (PZFXとして)/分2、対照薬剤群はCAZ 2,000 mg (力価)/分2とした。

感染症重症度が中等症以上および難治性の感染症を対象とした一般臨床試験⁶⁾において、細菌性肺炎に対する投与量別有効率は600 mg/分2投与群で71.4% (25/35)、1,000 mg/分2投与群で76.0% (73/96)であった。さらに基礎疾患・合併症を有する症例においては、その程度も感染症の発症、経過に影響をおよぼし臨床効果判定の上で重要であることから、基礎疾患重症度、感染症重症度がともに中等症以上あるいはいずれかが重症の症例(52例)で投与量別に分析した。その結果、それぞれ有効率は600 mg/分2投与群で53.3% (8/15)、1,000 mg/分2投与群で67.6% (25/37)であり、投与

量としては1,000 mg/分2の方が多くの症例に用いられていた(研究会時資料)。また、原則として中等症の細菌性肺炎を対象として実施された用量検討試験⁶⁾では、本剤600 mg/分2投与群、1,000 mg/分2投与群および対照薬CAZ 2,000 mg/分2投与群の有効率は、それぞれ100% (33/33)、92.9% (26/28)、93.3% (28/30)であり、細菌学的効果における菌消失率はそれぞれ93.3% (14/15)、100% (8/8)、100% (12/12)であった。副作用および臨床検査値異常は一般臨床試験、用量検討試験ともに重度のものはなく、また、用量依存性も認められなかった。今回、臨床におけるキノロン系注射薬としての本剤の位置付けを考え、対象を原則として中等症以上の細菌性肺炎としたが、PZFX注射薬の投与量については上記諸成績を総合的に勘案して1日1,000 mg (PZFXとして)/分2とした。一方、CAZの投与量は、種々の細菌性肺炎を対象とした比較試験の成績で有用性が確認されている1日2,000 mg (力価)/分2とした。

2) 投与期間

14日間(28バイアル)連日投与を原則とした。ただし、下記項目のいずれかに該当する場合には治験担当医師の判断で投与を中止することとした。

(1) 治療の目的が達成されたと判断された場合

(2) 治験薬の効果が期待できないと判断された場合。なお、「無効」の判定は治療開始後3日分(6バイアル)投与以後に行うこととした。

(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) 有害事象または臨床検査値異常変動が発現し、継続投与が困難と判断された場合

(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、治験担当医師が継続投与不適当と判断した場合

なお、投与を中止する場合には投与中止時点で所定の検査(14日後に実施すべき検査)を実施し、中止の理由および中止後の使用抗菌薬について調査表に記載することとした。

3) 投与方法

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、いずれの薬剤にも陰性であることを確認した後投与することとした。陽性の場合には治験薬剤は投与せずに調査表に患者イニシャル、皮内反応判定結果などの患者背景および測定のある場合には臨床検査値を記載することとした。治験担当医師は、患者が前述の「1. 対象」の条件に適合することを確認後、患者の本試験への組み入れ順に薬剤収容箱に記載した組番の若い順から投与することとした。両薬剤とも1回1バイアルを用い、原則として100 mLの生理食塩液に溶解し、

朝・夕2回、30分かけて点滴静注することとした。なお、治験薬剤の投与に際しては、薬剤の溶解を担当する者と評価者（治験担当医師）とは別とすることにより治験の盲検性を確保した。

6. 併用薬剤

本試験実施中は、他の抗菌薬（マクロライド系薬剤の少量投与も含む）、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、他の治験薬剤および前述した対象除外事項にもなっているフロセミドなどのループ利尿薬の併用は禁止した。ただし、ストレプトマイシン、カナマイシン、リファンピシン、エンビオマイシン、カプレオマイシンおよびサイクロセリン以外の抗結核薬については、今回の対象疾患の起炎菌に対しほとんど抗菌作用を示さないことから、薬効評価におよぼす影響は少ないと判断し併用を認めた。

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他の薬剤（抗炎症剤、解熱鎮痛剤など）は併用を避けることとした。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載することとした。

なお、鎮咳・去痰薬、消炎効果を有さない喀痰融解剤、気管支拡張剤の投与および治療に必要な処置などは行ってよいこととしたが、それらについては必ず調査表に記載することとした。また、テオフィリンとの併用により、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、併用する場合には注意して使用することとした。その他、基礎疾患、合併症の治療として併用した薬剤も調査表に記載することとした。

7. 調査・観察・検査項目および実施時期

下記の調査・観察・検査を実施し、調査表に記入することとした。

1) 患者の背景調査

本試験開始前に患者イニシャル、患者の同意、カルテ番号、年齢、性別、妊娠の有無、体重、職業、感染症診断名およびその重症度と診断根拠、皮内反応判定結果、基礎疾患・合併症およびその重症度、既往歴、現病歴、本剤投与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について調査し、調査表に記載することとした。

2) 臨床症状の観察

連日観察することを原則とした。観察、測定項目および基準は下記のとおりとし、その経過を調査表に記載することとした。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し、可能な限り14日後も観察・記録することとした。

(1) 体温: 原則として1日4回測定（ただし、解熱後は1日2回でも可; 実測値）

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

(3) 喀痰量: 4+（100 mL以上/日）、3+（50 mL以上100 mL未満/日）、2+（10 mL以上50 mL未満/日）、+（10 mL未満/日）、-（なし）の5段階（ただし、mLでの記載も可）

(4) 喀痰性状: P（膿性）、PM（膿粘性）、M（粘性）の3段階

(5) 呼吸困難: 2+（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: 2+, +, -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

その他の症状については具体的に記載することとした。

3) 臨床検査

臨床検査項目および検査時期についてTable 1に示した。所定の日に検査が実施できない場合には、投与開始前についてはその前日もしくは前々日に、投与開始以降についてはその前日または翌日に実施することとした。

経過中、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、投与開始前値または正常値に復するまで追跡調査をし、治験薬との因果関係の判定根拠、処置・経過および転帰などに関するコメントを調査表に記載することとした。

胸部X線撮影については、その陰影を調査表にスケッチし、撮影した写真は小委員会に提出することとした。

4) 細菌学的検査

菌の検索は、各施設において投与開始前、開始3日後、7日後、14日後（または投与中止・終了時）に喀痰（経気管吸引法（TTA method）などにより採取された検体を含む）中の細菌の分離・同定および菌量の測定を行い、起炎菌および投与後出現菌を推定することとした。この場合、可能な限り喀痰細菌検査を繰り返し実施したり、塗抹標本を用いるなどして起炎菌の検索に最大限努力することとした。ただし、治癒あるいは改善により喀痰が得られなくなった場合には細菌検査は行わなくてもよいこととした。起炎菌の推定は、治験薬投与開始前72時間以内に採取された検査材料からの分離菌から行うこととした。また、投与開始以降の検査について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。投与後出現菌としては、①呼吸器感染症の起炎菌として重要な役割を果たしている菌種（例: *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* など）が抗菌薬投与前には陰性で投与後はじめて検出された場合、②抗菌薬投与前と比較し投与後明らかに優位となった菌（ただし、起炎菌が消失したことによって復帰してきたと考えられる口腔内常在菌は除く）を取り上げることとした。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14*
Arterial blood gas analysis	PaO ₂	○	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○
Blood studies	RBC	●	○	●	●
	hemoglobin	●	○	●	●
	hematocrit	●	○	●	●
	reticulocytes	○	○	○	○
	platelets	●	○	●	●
	WBC	●	●	●	●
defferential WBC count		●	●	●	●
ESR (1 h value)		○	○	○	○
CRP		●	●	●	●
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)		●			●
Cold hemagglutination		●			●
Chlamydial antibody		●			●
CPK		●			●
Coombs' test (direct, indirect)		○			○
Prothrombin time		○			○
Blood glucose		○	○	○	○
Liver function	AST (GOT)	●	○	●	●
	ALT (GPT)	●	○	●	●
	ALP	●	○	●	●
	bilirubin (total, direct)	●	○	●	●
	LDH	○	○	○	○
	γ-GTP	○	○	○	○
	LAP	○	○	○	○
Renal function	BUN	●	○	●	●
	serum creatinine	●	○	●	●
	creatinine clearance	○	○	○	○
	Na	●	○	●	●
	K	●	○	●	●
	Cl	●	○	●	●
Urinalysis	protein	●	○	●	●
	glucose	●	○	●	●
	urobilinogen	●	○	●	●
	pH	○	○	○	○
	sedimentation	○	○	○	○
Chest X-ray		●	●	●	●
Bacteriology		●	●	●	●

●: Indispensable. ○: should be performed when necessary

*Day 14 or the end of treatment

推定起炎菌および投与後出現菌については、輸送用培地に穿刺・斜面塗抹培養し、菌の発育を確認したうえで株式会社三菱化学ビーシーエルに検体を送付し、菌の再同定とPZFX, CAZに対する感受性測定を集中的に実施することとした。なお、MICの測定は日本化学療法学会標準法⁷⁾にしたがって行った。

5) 有害事象

治験薬投与開始後に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追跡調査を行い、その症状・種類、発現日、程度、発現後の投与状況、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などについて調査表に詳細に記載することとした。

6) 治験薬投与中止または終了後の治療

治験薬投与中止または終了後、調査表の治験薬投与中止（終了）後の抗菌薬使用欄に使用の有無、薬剤名、投与方法、投与量、投与期間、効果などについて記載することとした。

8. 評価

1) 治験担当医師による判定

治験担当医師は同一施設内の複数医師と十分に協議したうえで、下記の項目について除外・脱落の有無を含め判定することとした。

(1) 対象疾患および基礎疾患・合併症の重症度

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段階で判定、または5. 「判定不能」とした。また、判定根拠についても調査表に記載した。

(3) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長をもとに喀痰所見の推移も考慮して、1. 「消失」(推定起炎菌が消失したもの、または投与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」(推定起炎菌が明確に減少したもの、または複数の推定起炎菌が認められ、その一部が消失したもの)、3. 不変 (推定起炎菌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3段階で判定、または4. 不明 (起炎菌が不明なもの、または推定起炎菌の推移が明らかでないもの) とした。

また、抗菌薬の気道細菌叢におよ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

投与後出現菌が存在した場合には、さらに自他覚症状、検査所見をもとに、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) の2段階で判定した。

(4) 有害事象

症状の程度は、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」⁸⁾を参考とし、1. 軽度、2. 中等度、3. 重度の3段階で判定した。

治験薬との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用薬、薬剤投与と発現との時間的關係などから、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段階で判定するとともに、コメントを調査表に記載した。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。

(5) 臨床検査値異常変動

治験薬との因果関係を、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段階で判定し、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取り扱った。なお、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、臨床検査値異常の判定基準」⁸⁾を参考として行った。

(6) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常の有無、程度などを考慮して、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段階で判定、または5. 「判定不能」とした。

(7) 有用性

臨床効果および概括安全度をもとに、1. 「きわめて有用」、2. 「有用」、3. 「やや有用」、4. 「有用性なし」の4段階で判定、または5. 「判定不能」とした。

2) 小委員会による検討

小委員会では、コントローラー立ち会いのもと全症例の調査表および胸部X線写真をもとに統一的な観点から、各症例ごとに症例の採否、感染症診断名およびその重症度、臨床効果、細菌学的効果、副作用の種類と程度、臨床検査値異常の種類と程度、概括安全度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た。小委員会における判定と各施設判定間の不一致事項については、key code 開封までに治験担当医師あるいは治験実施責任医師に再度検討を要請し、協議のうえで両者の判定の一致を図った。

治験担当医師より提出された全症例の胸部X線写真については、肺炎陰影の拡がり性状から、以下の基準⁹⁾にもとづき0点(正常所見)~10点(最重症所見)の11段階に採点し、評価、検討の資料とした。

*異常陰影が認められないものを「0点」、1肋間以内にとどまるきわめて軽度の陰影が認められるものを「1点」、陰影範囲が1側肺の1/10程度のを「3点」、1/3程度のを「5点」、2/3程度のを「7点」、ほぼ1側全肺野に陰影が認められるものを「8点」、陰影範囲が両肺ほぼ全域にわたるものを「10点」とし、記載しなかった2点、4点、6点および9点についてはそれぞれ前後の点数の中間に相当するものとした。なお、陰影がきわめて濃厚なものは1点を加算し、陰影が2ヵ所以上のものについては陰影の合計により判定した。また、肺炎発症以前より存在した肺の器質的障害については、それらを差し引いて評価した。

有用性の判定は、臨床効果と副作用、臨床検査値異常の有無およびその重症度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。

なお、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た。ただし、マイコプラズマ肺炎とされた症例であっても、白血球数増多、膿性痰喀出などが明らかに認められる症例については、所見を総合的に判断して細菌性肺炎との合併例とした。また、寒冷凝集反応が512倍以上を示したもののうち、喀痰性状、白血球数などから細菌性肺炎を否定しうる症例を原発性異型肺炎 (PAP) とした。マイコプラズマの単独感染および PAP

は対象外疾患として臨床効果の解析対象から除外した。

3) 臨床症状・所見および臨床検査値の改善度の検討

臨床症状・所見および臨床検査値については一定の基準 (Table 3) にもとづいて区分し、投与開始日を基準として、投与開始3日後、7日後および14日後の改善度を求めた。また、胸部X線陰影の点数についても同様に改善度を求めた。改善度については、各評価日において投与開始日からの変動が「正常→正常」または「陰性→陰性」であったものは集計から除いて解析した。なお、改善率は投与開始日と比較して1段階以上改善した症例を改善例として集計した。

9. 中止症例の取り扱い

治験薬を14日間 (28 vial) 使用しなかった症例において、その中止理由が治癒または改善のため以外の場合には投与中止例として取り扱った。

10. 不完全症例の取り扱いおよび key code の開封

小委員会およびコントローラーは、治験終了後 key code の開封前に症例の取り扱いについて協議し、さらに治験担当医師の合意を得たうえで解析に際しての取り扱いを決定した。また不完全症例に関しては、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」¹⁰⁾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。

すべてのデータが固定された後、コントローラーにより key code が開封された。なお、key code 開封後のデ

ータの不変性についてはコントローラーの保証を得た。

11. 統計解析

データの解析は、key code の開封前にコントローラーを加えた小委員会で協議決定された解析方針にしたがって、コントローラーの指導のもとに富山化学工業株式会社開発推進部にて実施した。

1) 背景因子

群間の比較可能性を確認するために、両群の背景因子の分布を Fisher の直接確率計算法あるいは連続修正を伴う χ^2 検定 (以下、 χ^2 検定) を用いて有意水準 15% (両側) で比較した。また、起炎菌に対する感受性分布については Mann-Whitney の U 検定を用いた。

2) 主要評価項目

(1) 臨床効果、細菌学的効果、概括安全度、有用性
臨床効果については、実施計画書に適合した症例の集団に対する解析を行うこととし、 $\Delta=10\%$ とした上乘せ方式による非劣性検証を有意水準片側 5% に行い、同時に有効率の差の 90% 信頼区間を算出することとした。ただし、PZFX 注射薬群の有効率が 90% を超えた場合は、有効率の差の 90% 信頼区間下限値が -10% を上回っていれば非劣性と判断することとした。両群の背景因子に偏りが認められた項目については、ロジスティック回帰モデル¹¹⁾によりその偏りを調整して有効率を再算出した。なお、実施計画書不適合の症例も含め細菌性肺炎あるいは肺化膿症と診断された全症例集団について

Table 2. Criteria for evaluation of usefulness

Adverse effects and abnormal laboratory findings		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	-	+	2+	
Volume of sputum (mL/day)	-	+ (<10 mL)	2+ (10~<50 mL)	≥3+ (≥50 mL)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	2+	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	2+	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
WBC ($\times 1,000/\text{mm}^3$)	<8	8~<12	12~<20	≥20
ESR (mm/h)	<20	20~<40	40~<60	≥60
CRP (mg/dL)	<0.5	0.5~<7.0	7.0~<12.0	≥12.0

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

の解析も参考として実施した。細菌学的効果、概括安全度、有用性についてはそれぞれ菌陰性化率、安全率、有用率について χ^2 検定（有意水準5%）を用いて両群間の比較を行った。各セルの期待度数が5以下になる場合はFisherの直接確率計算法（両側）を用いた。

ここでいう有効率、菌陰性化率、安全率、有用率は、それぞれの解析対象例数に対する「有効」以上、「消失」、「安全である」および「有用」以上の割合と定義した。

(2) 副作用、臨床検査値異常

前述したように、有害事象、臨床検査値異常変動の評価において、治験薬との因果関係が1~3と判定されたものをそれぞれ副作用、臨床検査値異常として集計した。副作用発現率、臨床検査値異常発現率についてFisherの直接確率計算法を用いて両群間の比較を行った。有意水準は両側5%とした。なお、各発現率はそれぞれの解析対象例数に対する副作用発現例数、臨床検査値異常発現例数の割合と定義した。

3) 副次的評価項目

副次的評価項目として、疾患別臨床効果、感染症重症度別などの主要背景因子別臨床効果、他剤無効例に対する臨床効果、起炎菌別臨床効果、起炎菌の消長、投与後出現菌発現頻度、症状・所見および臨床検査値の推移についても比較した。なお、起炎菌別臨床効果、細菌学的効果、起炎菌の消長については、CAZ適応菌種を対象とした症例の集団についても解析を行った。検定は、有効率、菌陰性化率、菌消失率に対しては χ^2 検定またはFisherの直接確率計算法を、症状・所見および臨床検査値の推移における改善度に対してはU検定を用いた。なお、検定の有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

1. 症例構成

総評価対象例数は232例であり、その内訳はPZFX注射薬群（以下PZFX群と略す）115例、CAZ群117例であった。

臨床効果については、実施計画書に適合した症例を評価対象とした結果、解析対象例は185例（PZFX群86例、CAZ群99例）で、不適格41例（薬効評価不適2例、基礎疾患重篤1例、ループ利尿剤併用2例、対象外疾患12例、エントリー基準逸脱13例、対象外疾患+エントリー基準逸脱5例、年齢違反+エントリー基準逸脱2例、感染症状不明確2例、外来患者1例、治験担当医師が薬効評価に不適当と判断1例）、中止4例（副作用発現）、処置違反2例（併用薬違反）の計47例（PZFX群29例、CAZ群18例）を解析除外例とした。なお、不適格5例（薬効評価不適2例、基礎疾患重篤1例、ループ利尿薬併用2例）および処置違反2例（併用薬違反）の計7例（PZFX群5例、CAZ群2例）については安全性に関しても評価不能と判断し、副作用、臨床検査値異常、概括安全度、有用性を含むすべての解

析対象から除外した。

副作用解析対象例は225例（PZFX群110例、CAZ群115例）で、上記の薬効評価不適などの理由によりすべての解析対象から除外することとした7例（PZFX群5例、CAZ群2例）を解析除外例とした。

臨床検査値異常解析対象例は208例（PZFX群100例、CAZ群108例）で、全解析対象外の7例、臨床検査項目不足9例および指定日に臨床検査が行われなかった8例の計24例（PZFX群15例、CAZ群9例）を解析除外例とした。

概括安全度解析対象例は210例（PZFX群101例、CAZ群109例）で、臨床検査値異常解析除外例24例から副作用発現2例を除いた22例（PZFX群14例、CAZ群8例）を解析除外例とした。

有用性解析対象例は182例（PZFX群82例、CAZ群100例）で、臨床効果解析除外例から副作用発現5例および臨床検査値異常発現1例を除いた41例に臨床効果解析対象例中の検査項目不足の3例、指定日に臨床検査の行われなかった6例を加えた計50例（PZFX群33例、CAZ群17例）を解析除外例とした。

以上、各評価項目別の症例構成および不完全例の内訳をそれぞれTables 4, 5に示した。

なお、上記の総評価対象例232例以外に1例CAZ群において精神遅滞の患者を対象とし薬剤が投与された症例があったが、この症例についてはコントローラーを加えた小委員会においてGCP上治験の対象とすべきでない症例との指摘があり、治験担当医師にも詳細を確認し合意を得たうえで、本症例をGCP不適合症例と判断して評価対象からは除くこととした。

2. 投与中止例

臨床効果解析対象例185例中、治癒あるいは改善以外の理由で治験薬を14日間（28 vial）投与しなかった症例26例（PZFX群12例、CAZ群14例）がみられた。その理由の内訳は、PZFX群で無効、不変または悪化6例、副作用発現1例、効果不十分1例、臨床検査値異常発現2例、熱発1例、被験者本人から中止の申し出1例、一方、CAZ群では無効、不変または悪化6例、副作用発現1例、効果不十分1例、臨床検査値異常発現4例、新たな浸潤影出現1例、被験者本人から中止の申し出1例であった。

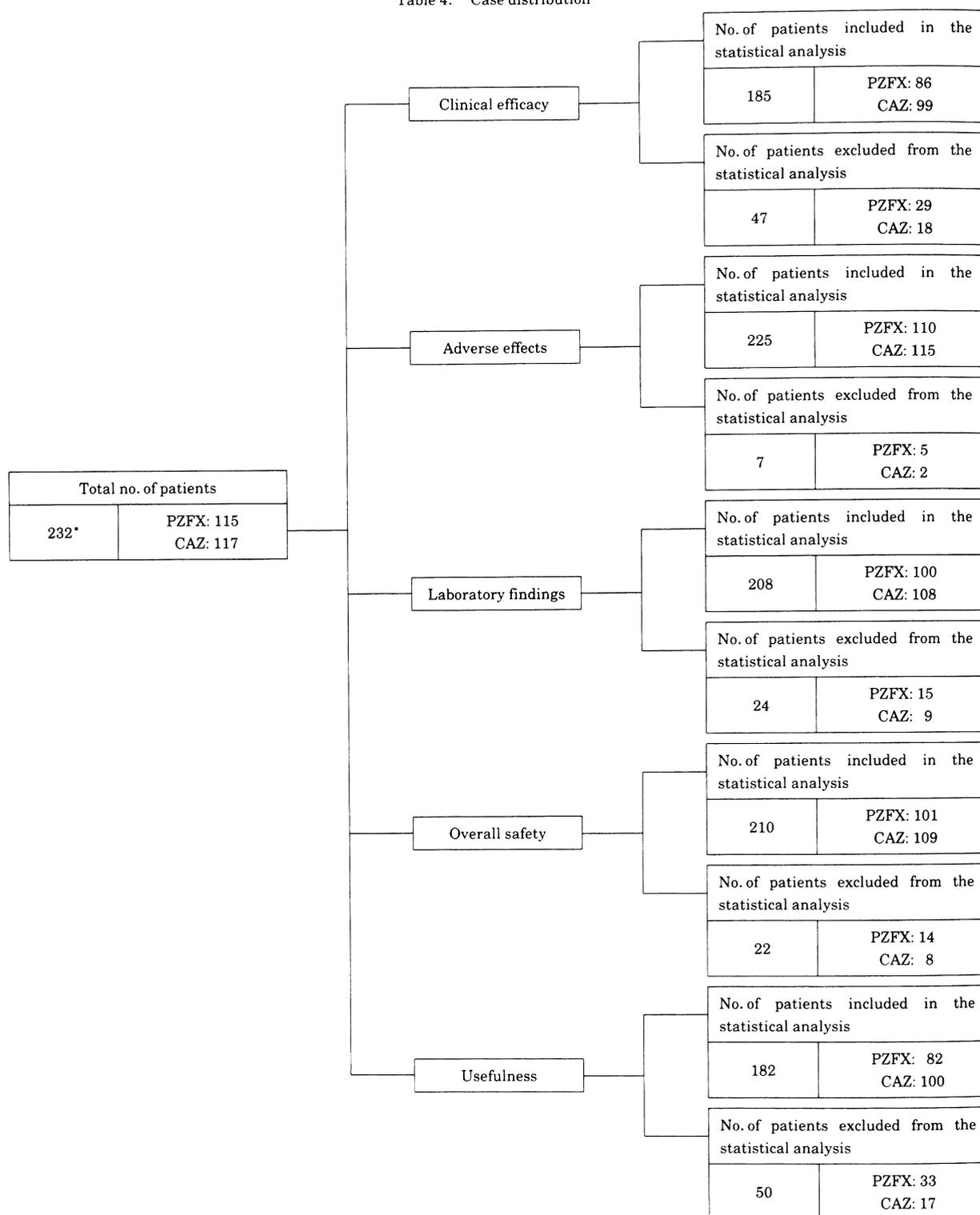
3. 患者背景因子

臨床効果解析対象例185例（PZFX群86例、CAZ群99例）における両群の患者背景因子について検討した（Tables 6~9）。

1) 感染症診断名

感染症診断名は細菌性肺炎173例（PZFX群78例、CAZ群95例）、肺化膿症12例（PZFX群8例、CAZ群4例）であり、疾患構成に関しては両群間に有意な偏りはみられなかった（Table 6）。

Table 4. Case distribution



PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

*The investigational drug was administered to a total of 233 patients in this study, but 1 case was excluded from the evaluation because of its inappropriateness for GCP.

2) 性別, 年齢, 体重, 感染症重症度

性別に関しては両群間に偏り ($p=0.120$) がみられ, CAZ群に女性患者が多かった。年齢, 体重および感染症重症度に関しては, 両群間に有意な偏りはみられなかつた (Table 6)。

3) 基礎疾患・合併症, 直前化学療法, 併用薬, 投与日数

併用薬の有無で両群間に偏り ($p=0.028$) がみられ,

Table 5. Reason for incomplete cases

Category Reason	Clinical efficacy	Adverse effects	Laboratory findings	Overall safety	Usefulness	No. of cases	
						PZFX	CAZ
Ineligible							
Inappropriate for evaluation (serious underlying disease)	×	×	×	×	×	1	
Inappropriate for evaluation (not clear progress because of serious patient condition) and not examined for laboratory findings	×	×	×	×	×	1	
Serious underlying disease	×	×	×	×	×	1	
Concomitant therapy with loop diuretic	×	×	×	×	×		2
Ineligible disease	×	○	○	○	×	6	3
Ineligible disease	×	○	○	○	○		1
Ineligible disease and duration of administration too short (5 vials)	×	○	○	○	×		1
Ineligible disease and not examined for some laboratory findings	×	○	×	×	×	1	
Deviation from entry criteria	×	○	○	○	×	6	4
Deviation from entry criteria and discrepancy in testing day	×	○	×	×	×	1	
Deviation from entry criteria and not examined for some laboratory findings	×	○	×	×	×	1	
Deviation from entry criteria and duration of administration too short (5 vials) and not examined for some laboratory findings	×	○	×	×	×		1
Ineligible disease and deviation from entry criteria	×	○	○	○	×	4	1
Age deviated from criteria (≥80 years old) and deviation from entry criteria	×	○	○	○	×	2	
Unclear symptoms of infection	×	○	○	○	×		1
Unclear symptoms of infection and discontinuation due to adverse effects	×	○	○	○	○		1
Outpatient, and duration of administration too short (3 vials) and discrepancy in testing days	×	○	×	×	×		1
Unsuitable for efficacy evaluation be judged by investigator	×	○	○	○	×	1	
Discontinuance							
Adverse effects	×	○	○	○	○	2	1
Adverse effects and not examined for some laboratory findings	×	○	×	○	○		1
Treatment violation							
Concomitant therapy with a steroid	×	×	×	×	×	2	
Not examined for some laboratory findings	○	○	×	×	×	2	1
Not examined for some laboratory findings	○	○	×	×	○		1
Not examined for some laboratory findings	○	○	×	○	○	1	
Discrepancy in testing days	○	○	×	×	×	4	2
Total	47	7	24	22	50	36	22

○: evaluated, ×: excluded

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

PZFX 群に併用薬ありの症例が多かった。基礎疾患・合併症の有無、直前化学療法の有無および投与回数においては両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 6)。

4) 治験開始時の症状・所見、臨床検査値および胸部 X 線陰影の点数分布

体温 ($p=0.028$)、血沈値 ($p=0.042$)、CRP ($p=0.074$) および胸部 X 線陰影の点数分布 ($p=0.116$) では両群間に偏りが認められた。体温については、PZFX 群に 37

℃～38℃ 未満が、CAZ 群に 38℃～39℃ 未満の症例が多かった。血沈値については、CAZ 群に 60 mm/h 以上の症例が多かった。CRP については、両群とも 12.0 mg/dL 以上の症例がもっとも多かったが、次いで多かったのは PZFX 群では 7.0～12.0 mg/dL 未満、CAZ 群では 0.5～7.0 mg/dL 未満の症例であった。また、胸部 X 線陰影の点数分布においては、5 点、6 点に分布する割合が両群で異なり、PZFX 群では 5 点の症例が多く、

Table 6. Background of the patients

Characteristic		PZFX	CAZ	Statistical analysis
No. of patients		86	99	
Diagnosis	bacteria pneumonia	78	95	Fis: p=0.231
	lung abscess	8	4	
Sex	male	62	60	Fis: p=0.120
	female	24	39	
Age (years)	20~29	6	12	χ^2 : 7.143 (DF=5) p=0.210
	30~39	15	7	
	40~49	9	17	
	50~59	16	16	
	60~69	20	25	
	70~79	20	22	
Body weight (kg)	<40	8	7	χ^2 : 8.240 (DF=6) p=0.221
	40~<50	28	24	
	50~<60	20	40	
	60~<70	19	17	
	70~<80	4	7	
	≥80	3	1	
	unknown	4	3	
Severity of infection	mild	12	14	χ^2 : 0.125 (DF=2) p=0.939
	moderate	69	78	
	severe	5	7	
Underlying disease and/or complications	absent	38	54	Fis: p=0.186
	present	48	45	
Prior treatment with antimicrobial agents	absent	68	79	χ^2 : 0.914 (DF=2) p=0.633
	present	17	17	
	unknown	1	3	
Concomitant drugs	absent	21	40	Fis: p=0.028
	present	65	59	
Duration of test drug administration (day)	~3	0	2	χ^2 : 2.947 (DF=4) p=0.567
	4~7	19	18	
	8~13	28	39	
	14	38	39	
	15	1	1	

Fis: Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

CAZ 群では6点の症例が多かった。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、 Pa_{O_2} 、 Pa_{CO_2} などその他の項目では両群間に有意な偏りはみられなかった (Table 7)。

5) 起炎菌および薬剤感受性

臨床効果解析対象例 185 例中、薬剤投与前の喀痰から起炎菌と推定された菌が分離された症例は 85 例 (PZFX 群 37 例, CAZ 群 48 例) であり、両群間の起炎菌分離の有無に関して有意な偏りはみられなかった。推定された起炎菌は、グラム陽性菌 58 株 (PZFX 群 27 株, CAZ 群 31 株)、グラム陰性菌 37 株 (PZFX 群 14 株, CAZ 群 23 株) の計 95 株 (PZFX 群 41 株, CAZ 群 54 株) であり、その内訳に有意な偏りはみられなかった。菌種別には、*S. pneumoniae* が 49 株 (PZFX 群 24 株, CAZ 群 25 株) と多く、*H. influenzae* 27 株 (PZFX 群 10 株, CAZ 群 17 株) がこれに次いで多かった (Table

8)。

起炎菌と推定された 95 株中、PZFX および CAZ の MIC (10^6 CFU/mL) を測定し得た菌株は 62 株 (PZFX 群 28 株, CAZ 群 34 株) であったが、その感受性分布において有意な不均一性はみられなかった (Table 9)。

4. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象例 185 例における臨床効果を検討した (Table 10)。PZFX 群 86 例における成績は、「著効」21 例、「有効」57 例、「やや有効」3 例、「無効」5 例、CAZ 群 99 例では「著効」39 例、「有効」50 例、「やや有効」4 例、「無効」6 例であった。「著効」と「有効」を合わせた有効率は PZFX 群 90.7% (78/86)、CAZ 群 89.9% (89/99) であり、両群ともに高い有効率を示した。有効率の差 (PZFX 群 - CAZ 群) の 90% 信頼区間は -7.5%~9.1% であり、 Δ を 10% とした場

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

Characteristic		PZFX	CAZ	Statistical analysis
No. of patients		86	99	
Body temperature (°C)	<37	1	4	$\chi^2: 9.092 (DF = 3)$ $p = 0.028$
	37~<38	49	38	
	38~<39	25	47	
	≥39	11	10	
Cough	-	0	2	$\chi^2: 1.758 (DF = 2)$ $p = 0.415$
	+	49	55	
	2+	37	42	
Volume of sputum	+	31	37	$\chi^2: 2.636 (DF = 4)$ $p = 0.620$
	2+	42	53	
	3+	8	7	
	4+	4	2	
	unknown	1	0	
Property of sputum	PM	43	52	Fis: $p = 0.769$
	P	43	47	
Dyspnea	-	65	74	$\chi^2: 2.003 (DF = 2)$ $p = 0.367$
	+	15	22	
	2+	6	3	
Chest pain	-	56	72	Fis: $p = 0.270$
	+	30	27	
Rales	-	30	36	$\chi^2: 0.355 (DF = 2)$ $p = 0.838$
	+	43	51	
	2+	13	12	
Dehydration	-	76	92	Fis: $p = 0.317$
	+	10	7	
Cyanosis	-	84	97	Fis: $p = 1.000$
	+	2	2	
WBC (/mm ³)	8,000~<12,000	40	53	$\chi^2: 1.508 (DF = 2)$ $p = 0.470$
	12,000~<20,000	35	38	
	≥20,000	11	8	
ESR (mm/h)	<20	7	4	$\chi^2: 9.883 (DF = 4)$ $p = 0.042$
	20~<40	10	14	
	40~<60	24	12	
	≥60	35	51	
	unknown	10	18	
CRP (mg/dL)	0.5~<7.0	17	26	$\chi^2: 5.212 (DF = 2)$ $p = 0.074$
	7.0~<12.0	28	18	
	≥12.0	41	55	
Pao ₂ (mmHg)	40~<60	5	5	$\chi^2: 0.710 (DF = 3)$ $p = 0.871$
	60~<80	11	16	
	≥80	5	4	
	unknown	65	74	
Paco ₂ (mmHg)	<49	20	22	$\chi^2: 0.768 (DF = 2)$ $p = 0.681$
	≥49	1	3	
	unknown	65	74	
Chest X-ray findings	1	0	1	$\chi^2: 12.874 (DF = 10)$ $p = 0.116$
	2	3	6	
	3	20	20	
	4	25	29	
	5	22	13	
	6	10	26	
	7	4	4	
	8	1	0	
	9	0	0	
	10	0	0	
	unknown	1	0	

Fis: Fisher's exact probability method

(Property of sputum) PM: mucopurulent, P: purulent

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 8. Background of the patients: causative organisms

Causative organisms		Treatment group		Statistical analysis	
		PZFX	CAZ		
Total no. of patients		86	99		
Isolation of causative organisms	no	49	51	Fis: p = 0.464	
	yes	37	48		
Causative organisms	GPC	<i>S. aureus</i>	0	3	Fis: p = 0.524
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	0	2	
		<i>S. pyogenes</i>	1	0	
		<i>S. pneumoniae</i>	24	25	
		β -streptococci	0	1	
		<i>L. cremoris</i>	1	0	
		<i>P. micros</i>	1	0	
	subtotal		27	31	
	GNB	<i>E. coli</i>	1	1	
		<i>K. pneumoniae</i>	0	2	
		<i>P. aeruginosa</i>	1	0	
		<i>H. influenzae</i>	10	17	
		<i>H. parainfluenzae</i>	1	0	
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	0	2	
<i>F. necrophorum</i>		1	0		
<i>Fusobacterium</i> sp.	0	1			
subtotal		14	23		
Total		41	54		

Fis: Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 9. Susceptibility distribution of causative organisms to pazufloxacin and ceftazidime

Drug	Treatment group	No. of strains	MIC (μ g/ml) 10 ⁷ CFU/mL													Statistical analysis	
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		>100
PZFX	PZFX	28	6	2	0	1	0	1	8	9	1	0	0	0	0	0	U: 1.052 p = 0.293
	CAZ	34	10	4	1	2	0	1	7	7	2	0	0	0	0	0	
CAZ	PZFX	28	2	2	3	6	4	1	4	3	3	0	0	0	0	0	U: 0.394 p = 0.694
	CAZ	34	0	2	8	9	2	4	4	2	2	1	0	0	0	0	

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 10. Clinical efficacy

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	PZFX	78	21	53	2	2	74/78 (94.9)	χ^2 : 0.300 (DF = 1) p = 0.584
	CAZ	95	39	48	3	5	87/95 (91.6)	
Lung abscess	PZFX	8	0	4	1	3	4/8	Fis: p = 1.000
	CAZ	4	0	2	1	1	2/4	
Total	PZFX	86	21	57	3	5	78/86 (90.7)	90% confidence interval of the efficacy rate difference (PZFX - CAZ) -7.5% ~ 9.1%
	CAZ	99	39	50	4	6	89/99 (89.9)	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

台の PZFX 群の CAZ 群に対する非劣性が検証された。

疾患別に層別した臨床効果についてもあわせて Table 10 に示した。症例数の多かった細菌性肺炎に対する有

効率は PZFX 群 94.9% (74/78), CAZ 群 91.6% (87/

95) であり, 両群の有効率に有意差はみられなかった。

また, 肺化膿症に対しては PZFX 群 4/8, CAZ 群 2/4

の成績であった。

2) 背景因子による層別解析

性別、感染症重症度別、基礎疾患・合併症の有無別、直前化学療法の有無別、併用薬の有無別および投与期間別臨床効果を検討した (Table 11)。いずれにおいても両群間の有効率に有意差はみられなかった。

3) 直前化療無効例に対する臨床効果

治験薬投与開始前3日以内に他の抗菌薬が投与され治験担当医師により無効と判定された32症例 (PZFX群, CAZ群各16例) に対する臨床効果を検討した (Table 12)。直前に投与されたキノロン系抗菌薬が無効であった症例 (PZFX群2例, CAZ群3例) に対しては, PZFX

Table 11. Clinical efficacy according to the background factors of the patients

Characteristics		Treatment group	No. of patients	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
				excellent	good	fair	poor			
Sex	male	PZFX	62	14	40	3	5	54/62 (87.1)	χ^2 : 0.000 (DF = 1) p = 1.000	
		CAZ	60	21	32	3	4	53/60 (88.3)		
	female	PZFX	24	7	17	0	0	24/24 (100)	Fis: p = 0.281	
		CAZ	39	18	18	1	2	36/39 (92.3)		
Severity	mild	PZFX	12	1	11	0	0	12/12 (100)	χ^2 : 0.123 (DF = 1) p = 0.726	
		CAZ	14	2	12	0	0	14/14 (100)		
	moderate	PZFX	69	19	45	2	3	64/69 (92.8)		
		CAZ	78	32	38	3	5	70/78 (89.7)		
	severe	PZFX	5	1	1	1	2	2/5		
		CAZ	7	5	0	1	1	5/7		
Underlying disease and/or complications	absent	PZFX	38	14	23	1	0	37/38 (97.4)	Fis: p = 1.000	
		CAZ	54	31	21	1	1	52/54 (96.3)		
	present	PZFX	48	7	34	2	5	41/48 (85.4)	χ^2 : 0.019 (DF = 1) p = 0.891	
		CAZ	45	8	29	3	5	37/45 (82.2)		
Prior treatment with antimicrobial agents	absent	PZFX	68	17	44	3	4	61/68 (89.7)	χ^2 : 0.000 (DF = 1) p = 1.000	
		CAZ	79	28	43	3	5	71/79 (89.9)		
	present	PZFX	17	4	12	0	1	16/17 (94.1)	Fis: p = 1.000	
		CAZ	17	10	5	1	1	15/17 (88.2)		
	unknown	PZFX	1	0	1	0	0	1/1		
		CAZ	3	1	2	0	0	3/3		
Concomitant drugs	absent	PZFX	21	7	13	1	0	20/21 (95.2)	Fis: p = 1.000	
		CAZ	40	19	19	1	1	38/40 (95.0)		
	present	PZFX	65	14	44	2	5	58/65 (89.2)	χ^2 : 0.040 (DF = 1) p = 0.841	
		CAZ	59	20	31	3	5	51/59 (86.4)		
Duration of test drug administration (day)	~3	PZFX	0	0	0	0	0		χ^2 : 0.056 (DF = 1) p = 0.812	
		CAZ	2	0	0	0	2	0/2		
	4~7	PZFX	19	4	8	2	5	12/19 (63.2)		
		CAZ	18	6	7	1	4	13/18 (72.2)		
	8~13	PZFX	28	12	15	1	0	27/28 (96.4)		Fis: p = 1.000
		CAZ	39	24	14	1	0	38/39 (97.4)		
	14	PZFX	38	5	33	0	0	38/38 (100)		Fis: p = 0.494
		CAZ	39	8	29	2	0	37/39 (94.9)		
	15	PZFX	1	0	1	0	0	1/1		
		CAZ	1	1	0	0	0	1/1		

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

群, CAZ 群いずれも「有効」以上の成績であった。また, 対象とした 32 例中 12 例 (PZFX 群 5 例, CAZ 群 7 例) は直前投与抗菌薬として経口用セフェム系抗菌薬が投与された症例であった。この経口用セフェム系抗菌薬無効例に対して, CAZ 群の 7 例中 1 例は「やや有効」であったが, 両群あわせて他はすべて「有効」以上の成績が得られた。さらに, 2 薬剤が投与されたにもかかわらず無効であった症例 (PZFX 群 4 例, CAZ 群 3 例) に対しては, PZFX 群, CAZ 群とも各 1 例が「無効」と判定された。その他の, 注射用セフェム系抗菌薬, セフェム系以外の β -ラクタム系抗菌薬, マクロライド系抗菌薬, 不明 (直前投与抗菌薬名不明) などの無効例に対しては両群ともいずれも「有効」以上の成績が得られた。直前治療無効例全体での有効率は, PZFX 群 93.8% (15/16), CAZ 群 87.5% (14/16) であったが, 得られた成績に有意差はみられなかった。

4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が推定された 85 例に対する起炎菌別臨床効果を検討した (Table 13)。もっとも症例数の多かった *S. pneumoniae* 単独菌検出例に対しては, PZFX 群に「無効」が 1 例, CAZ 群に「やや有効」が 1 例あった以外は「有効」以上の成績であり, 有効率は PZFX 群, CAZ 群ともに 95.5% (21/22) であった。次いで症例数の多かった *H. influenzae* 単独菌検出例に対しては, PZFX 群 100% (8/8), CAZ 群 90.9% (10/11) であった。

また, 3 菌種検出例が PZFX 群に 1 例あったが, 本症例に対する臨床効果は「やや有効」であった。起炎菌が確定した症例全体での有効率は, PZFX 群 94.6% (35/37), CAZ 群 93.8% (45/48) であり, 両群の有効率に有意差はみられなかった。

さらに, 起炎菌として CAZ 適応菌種が検出された症例のみに限定し, 起炎菌別臨床効果を検討した (Table 14)。*S. pneumoniae*, *H. influenzae* をはじめ起炎菌とされた菌のほとんどは CAZ 適応菌であったため, CAZ 適応菌検出例全体での有効率は PZFX 群 97.1% (34/35), CAZ 群 93.3% (42/45) と示され, 両群の有効率に有意差はみられなかった。

5. 細菌学的効果

起炎菌が推定された 85 例における細菌学的効果を検討した (Table 15)。症例数をもっとも多かった *S. pneumoniae* 単独菌検出例における菌陰性化率は PZFX 群 72.7% (16/22), CAZ 群 100% (22/22) であり, 両群の菌陰性化率には有意差がみられた ($p=0.021$)。また, 複数菌検出例を含めた全体での菌陰性化率は PZFX 群 81.1% (30/37), CAZ 群 100% (48/48) であり, 起炎菌検出例全体においても両群の菌陰性化率には有意差がみられた ($p=0.002$)。PZFX 群では *S. pneumoniae* 単独菌検出例 6 例と *P. aeruginosa* 単独菌検出例 1 例の計 7 例における細菌学的効果が不変であった。しかし PZFX 群の不変 7 例のうち臨床効果が「無効」であ

Table 12. Clinical efficacy in non-responders to prior treatment with other antimicrobial agents

Prior treatment with other antimicrobial agents	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
			excellent	good	fair	poor			
Cephems	PO	PZFX	5	1	4	0	0	5/5	
		CAZ	7	4	2	1	0	6/7	
	IV	PZFX	1	1	0	0	0	1/1	
		CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
Other β -lactam	PO	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
		CAZ	0	0	0	0	0		
Quinolones	PO	PZFX	2	0	2	0	0	2/2	
		CAZ	3	3	0	0	0	3/3	
Macrolides	PO	PZFX	2	0	2	0	0	2/2	
		CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
Two antimicrobial agents		PZFX	4	1	2	0	1	3/4	
		CAZ	3	0	2	0	1	2/3	
Unknown		PZFX	1	1	0	0	0	1/1	
		CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
Total		PZFX	16	4	11	0	1	15/16 (93.8)	Fis: p = 1.000
		CAZ	16	9	5	1	1	14/16 (87.5)	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 13. Clinical efficacy in bacteriologically documented cases

Causative organism			Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
					excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	0	0	0	0	0	/	Fis: p = 1.000
			CAZ	2	1	0	1	0	1/2	
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	0	0	0	0	0	/	
			CAZ	2	2	0	0	0	2/2	
		<i>S. pyogenes</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0	0	/	
		<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	22	8	13	0	1	21/22 (95.5)	
			CAZ	22	11	10	1	0	21/22 (95.5)	
		β-streptococci	PZFX	0	0	0	0	0	/	
			CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
	GNB	<i>E. coli</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0	0	/	
		<i>H. influenzae</i>	PZFX	8	2	6	0	0	8/8	
			CAZ	11	6	4	1	0	10/11 (90.9)	
		<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0	0	/	
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX	0	0	0	0	0	/	
			CAZ	2	1	1	0	0	2/2	
<i>Fusobacterium</i> sp.	PZFX	0	0	0	0	0	/			
	CAZ	1	0	1	0	0	1/1			
Polymicrobial infection	two pathogens	PZFX	2	1	1	0	0	2/2		
		CAZ	6	0	6	0	0	6/6		
	three pathogens	PZFX	1	0	0	1	0	0/1		
		CAZ	0	0	0	0	0	/		
Total	PZFX	37	11	24	1	1	35/37 (94.6)			
	CAZ	48	21	24	3	0	45/48 (93.8)			

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

った症例は *S. pneumoniae* 単独菌検出例 1 例のみであり、他の 6 例はすべて「有効」以上の症例であった。

さらに、起炎菌として CAZ 適応菌種が検出された症例のみに限定し細菌学的効果を検討したが、上述の結果とほぼ同様の成績であった (Table 16)。

次に起炎菌とされた 95 株すべてについて菌種別に菌の消長を検討した (Table 17)。全体の菌消失率は PZFX 群 82.9% (34/41)、CAZ 群 100% (54/54) であり、菌消失率において両群間に有意差がみられた ($p=0.002$)。グラム陽性菌では PZFX 群 77.8% (21/27)、CAZ 群 100% (31/31) の菌消失率であり、両群間に有意差 ($p=0.007$) がみられたが、グラム陰性菌では PZFX

群 92.9% (13/14)、CAZ 群 100% (23/23) の菌消失率であり、両群間に有意差はみられなかった。分離頻度の高かった *S. pneumoniae* では PZFX 群 75.0% (18/24)、CAZ 群 100% (25/25)、*H. influenzae* では PZFX 群 100% (10/10)、CAZ 群 100% (17/17) の菌消失率であった。PZFX 群において存続した菌株は *S. pneumoniae* 6 株、*P. aeruginosa* 1 株の合計 7 株であった。

さらに CAZ 適応菌種に限定した菌の消長についても検討したが、上述の結果とほぼ同様の成績であった (Table 18)。

6. 投与後出現菌

治験薬投与により投与後出現菌がみられた症例が

Table 14. Clinical efficacy in bacteriologically documented cases (indications for CAZ)

Causative organism			Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
					excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	0	0	0	0	0	1/2	Fis: p = 1.000
			CAZ	2	1	0	1	0		
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	0	0	0	0	0	2/2	
			CAZ	2	2	0	0	0		
		<i>S. pyogenes</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0	0		
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	22	8	13	0	1	21/22 (95.5)		
		CAZ	22	11	10	1	0		21/22 (95.5)	
	β-streptococci	PZFX	0	0	0	0	0	1/1		
		CAZ	1	0	1	0	0			
	GNB	<i>E. coli</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	1	0	1	0	0		
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0	0		
<i>H. influenzae</i>		PZFX	8	2	6	0	0	8/8		
		CAZ	11	6	4	1	0		10/11 (90.9)	
Polymicrobial infection	two pathogens	PZFX	2	1	1	0	0	2/2		
		CAZ	6	0	6	0	0		6/6	
Total		PZFX	35	11	23	0	1	34/35 (97.1)		
		CAZ	45	20	22	3	0		42/45 (93.3)	

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

PZFX: pазufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

CAZ 群に2例あった。それぞれの投与後出現菌は *S. pneumoniae*, *Acinetobacter calcoaceticus* であり、いずれも菌交代現象の結果であった (Table 19)。

7. 臨床症状・所見および臨床検査値の改善度

体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状およびチアノーゼ、白血球数、血沈値、CRP および胸部 X 線所見の投与開始日に対する投与開始 3、7 および 14 日後の改善度を比較した (Tables 20, 21)。

体温 (3 日後) において、CAZ 群の改善度は PZFX 群に比較し有意に高かった ($p=0.035$)。その他の症状・所見、臨床検査値の改善度においては両群間に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 225 例中 15 例で副作用がみられた。その発現率は PZFX 群 5.5% (6/110)、CAZ 群 7.8% (9/115) であり、両群間に有意差はみられなかった (Table 22)。

PZFX 群では、めまい、一過性の精神障害が各 1 例、

アレルギー症状の発疹が 1 例、消化器症状の嘔気・嘔吐、下痢が各 1 例およびその他の症状として舌炎が 1 例であった。いずれもその程度は軽度および中等度であり重篤な例はなかった。

めまいが発現した症例については、投与 3 日後から体動時 (起立時や寝返り時) に軽度のめまいが発現したが発現 4 日後には消失した。また、一過性の精神障害がみられたのは 69 歳の女性であり、投与 7 日後に意味不明の発言をしたり点滴を自分で抜去するなどの行動がみられた。慣れない入院生活のためみられた例と考えられるが、治験薬との因果関係をまったく否定することができないことから「関係あるかもしれない」と判定された。本症状発現日に治験薬の投与を中止し、患者家族の希望により翌日退院となったが、発現 4 日後 (退院 3 日後) には消失していた。CAZ 群では神経症状の手指振戦、耳鳴、不眠が各 1 例、アレルギー症状の発疹が 4 例、消化器症状の下痢、食欲不振が各 1 例であり、内訳としてはアレルギー症状が多かった。これらの症状の程度も PZFX 群と同様、いずれも軽度および中等度であり重篤な症状はみられなかった。このうち手指振戦に

Table 15. Bacteriological response classified according to causative organism

Causative organism			Treatment group	No. of patients	Bacteriological response			Elimination rate (%)	Statistical analysis
					eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	0	0	0	0	/	Fis: p=0.021
			CAZ	2	2	0	0	2/2	
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	0	0	0	0	/	
			CAZ	2	2	0	0	2/2	
		<i>S. pyogenes</i>	PZFX	1	1	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0	/	
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	22	16	0	6	16/22 (72.7)		
		CAZ	22	22	0	0	22/22 (100)		
	β-streptococci	PZFX	0	0	0	0	/		
		CAZ	1	1	0	0	1/1		
	GNB	<i>E. coli</i>	PZFX	1	1	0	0	1/1	
			CAZ	1	1	0	0	1/1	
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	1	0	0	1	0/1	
			CAZ	0	0	0	0	/	
		<i>H. influenzae</i>	PZFX	8	8	0	0	8/8	
			CAZ	11	11	0	0	11/11 (100)	
		<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX	1	1	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0	/	
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX	0	0	0	0	/	
			CAZ	2	2	0	0	2/2	
<i>Fusobacterium</i> sp.	PZFX	0	0	0	0	/			
	CAZ	1	1	0	0	1/1			
Polymicrobial infection	two pathogens	PZFX	2	2	0	0	2/2		
		CAZ	6	6	0	0	6/6		
	three pathogens	PZFX	1	1	0	0	1/1		
		CAZ	0	0	0	0	/		
Total	PZFX	37	30	0	7	30/37 (81.1)			
	CAZ	48	48	0	0	48/48 (100)			

Fis: Fisher's exact probability method, Elimination rate: eliminated/No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

については、点滴中に自覚され、短時間持続後消失したにもかかわらず再投与により再び出現したことから薬剤との因果関係は「明らかに関係あり」とされた。なお、ループ利尿薬併用のため副作用の解析対象から除外となった1例(CAZ群)において、軽度の下痢が発現したことを記しておく。

なお、今回みられたこれらの症状すべてはいずれも発現後2週間以内には消失したことを確認している。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常解析対象例 208 例中 63 例に薬剤との

因果関係が疑われた異常変動が認められた。その発現率は PZFX 群 31.0% (31/100)、CAZ 群 29.6% (32/108) であり、両群間に有意差はみられなかった (Table 23)。両群ともに好酸球の増多と AST、ALT などのトランスアミナーゼの上昇が主であったが、いずれも軽度あるいは中等度であり重度な例はなかった。なお、CAZ 群の臨床検査値異常発現例のなかに 1 例、治験薬投与終了 2 日後に肝機能検査値の上昇 (AST 340, ALT 261, LDH 769) がみられ、患者本人の自覚症状はなかったが入院期間が延長となった例があった。この肝機能障害について

Table 16. Bacteriological response classified according to causative organism (indications for CAZ)

Causative organism			Treatment group	No. of patients	Bacteriological response			Elimination rate (%)	Statistical analysis
					eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	0	0	0	0	2/2	Fis: p=0.021
			CAZ	2	2	0	0		
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	0	0	0	0	2/2	
			CAZ	2	2	0	0		
		<i>S. pyogenes</i>	PZFX	1	1	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0		
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	22	16	0	6	16/22 (72.7)		
		CAZ	22	22	0	0		22/22 (100)	
	β-streptococci	PZFX	0	0	0	0	1/1		
		CAZ	1	1	0	0			
	GNB	<i>E. coli</i>	PZFX	1	1	0	0	1/1	
			CAZ	1	1	0	0		
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	1	0	0	1	0/1	
			CAZ	0	0	0	0		
<i>H. influenzae</i>		PZFX	8	8	0	0	8/8		
		CAZ	11	11	0	0		11/11 (100)	
Polymicrobial infection	two pathogens	PZFX	2	2	0	0	2/2		
		CAZ	6	6	0	0		6/6	
Total		PZFX	35	28	0	7	28/35 (80.0)	Fis: p=0.002	
		CAZ	45	45	0	0			45/45 (100)

Fis: Fisher's exact probability method, Elimination rate: eliminated/No. of patients
PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

では、処置薬の使用により、1か月後にはいずれの値も正常値に復していたことを確認している。本症例も含め、治験中あるいは終了後の追跡調査により改善傾向がみられた症例は51例であった。残りの12例については、退院、来院なしなどにより改善は確認されていないが、いずれも軽度でありそれに伴う症状はみられていない。

3) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常の有無、程度などをもとに判定した概括安全度について検討した (Table 24)。概括安全度解析対象例210例中134例が「安全である」と評価された。安全率はPZFX群65.3% (66/101), CAZ群62.4% (68/109)であり、両群間に有意差はみられなかった。

9. 有用性

有用性解析対象例182例における有用性を検討した (Table 25)。PZFX群82例では、「きわめて有用」14例、「有用」57例、「やや有用」4例、「有用性なし」7例、またCAZ群100例では、「きわめて有用」23例、

「有用」59例、「やや有用」7例、「有用性なし」11例であった。有用率はPZFX群で86.6% (71/82), CAZ群で82.0% (82/100)であり、両群間に有意差はみられなかった。

10. 対象疾患全症例における解析

除外症例の影響を検討するために細菌性肺炎あるいは肺化膿症と診断された全症例を対象とし補助的に臨床効果について解析を行った (Table 26)。対象外疾患17例を除く215例 (PZFX群104例, CAZ群111例)を解析対象例とした。判定不能例も解析対象に含めた有効率は、PZFX群84.6% (88/104), CAZ群84.7% (94/111)であった。有効率の差 (PZFX群-CAZ群)の90%信頼区間は-9.1%~9.0%であり、前述の実施計画書に適合した症例についての解析結果と同様、Δを10%とした場合のPZFX群のCAZ群に対する非劣性が示された。なお、10%上乘せしたハンデキャップ方式¹²⁾においても同様の結果が得られた。

11. モデルベースな解析による背景因子の補正

背景因子に偏りのみられた性別, 併用薬の有無, 体温,

Table 17. Elimination rate of causative organisms

Causative organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological response		Elimination rate (%)	Statistical analysis	
			eliminated	persisted			
GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	0	0	0	Fis: p=0.007	
		CAZ	3	3	0		3/3
	<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	0	0	0		
		CAZ	2	2	0		2/2
	<i>S. pyogenes</i>	PZFX	1	1	0		1/1
		CAZ	0	0	0		
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	24	18	6		18/24 (75.0)
		CAZ	25	25	0		25/25 (100)
	β-streptococci	PZFX	0	0	0		
		CAZ	1	1	0		1/1
	<i>L. cremoris</i>	PZFX	1	1	0		1/1
		CAZ	0	0	0		
	<i>P. micros</i>	PZFX	1	1	0		1/1
		CAZ	0	0	0		
Subtotal	PZFX	27	21	6	21/27 (77.8)		
	CAZ	31	31	0	31/31 (100)		
GNB	<i>E. coli</i>	PZFX	1	1	0	1/1	
		CAZ	1	1	0	1/1	
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	0	0	0		
		CAZ	2	2	0	2/2	
	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	1	0	1	0/1	
		CAZ	0	0	0		
	<i>H. influenzae</i>	PZFX	10	10	0	10/10 (100)	
		CAZ	17	17	0	17/17 (100)	
	<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX	1	1	0	1/1	
		CAZ	0	0	0		
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX	0	0	0		
		CAZ	2	2	0	2/2	
	<i>F. necrophorum</i>	PZFX	1	1	0	1/1	
		CAZ	0	0	0		
	<i>Fusobacterium</i> sp.	PZFX	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	1/1	
	Subtotal	PZFX	14	13	1	13/14 (92.9)	
		CAZ	23	23	0	23/23 (100)	
Total	PZFX	41	34	7	34/41 (82.9)		
	CAZ	54	54	0	54/54 (100)		
Fis: p=0.002							

Fis: Fisher's exact probability method, Elimination rate: eliminated/No. of strains

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

血沈値, CRP, 胸部 X 線所見について, 体温, 血沈値, CRP, 胸部 X 線所見では臨床的にも妥当と考えられるカテゴリーに大別した後, それぞれダミー変数で変換し

て説明変数とした。背景因子のカテゴリー別の有効率を算出したところ, CRP, 胸部 X 線所見と有効率の関係は曲線と推定されたため, ダミー変数を用いたモデルが

Table 18. Elimination rate of causative organisms (indications for CAZ)

Causative organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological response		Elimination rate (%)	Statistical analysis	
			eliminated	persisted			
GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	0	0	0	Fis: p = 0.007	
		CAZ	3	3	0		3/3
	<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	0	0	0		
		CAZ	2	2	0		2/2
	<i>S. pyogenes</i>	PZFX	1	1	0		1/1
		CAZ	0	0	0		
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	24	18	6		18/24 (75.0)
		CAZ	25	25	0		25/25 (100)
	β-streptococci	PZFX	0	0	0		
		CAZ	1	1	0		1/1
	<i>L. cremoris</i>	PZFX	1	1	0		1/1
		CAZ	0	0	0		
	<i>P. micros</i>	PZFX	1	1	0		1/1
		CAZ	0	0	0		
Subtotal	PZFX	27	21	6	21/27 (77.8)		
	CAZ	31	31	0	31/31 (100)		
GNB	<i>E. coli</i>	PZFX	1	1	0	1/1	
		CAZ	1	1	0	1/1	
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	0	0	0		
		CAZ	2	2	0	2/2	
	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	1	0	1	0/1	
		CAZ	0	0	0		
	<i>H. influenzae</i>	PZFX	10	10	0	10/10 (100)	
		CAZ	17	17	0	17/17 (100)	
	Subtotal	PZFX	12	11	1	11/12 (91.7)	
		CAZ	20	20	0	20/20 (100)	
Total	PZFX	39	32	7	32/39 (82.1)		
	CAZ	51	51	0	51/51 (100)		

Fis: Fisher's exact probability method. Elimination rate: eliminated/No. of strains
PZFX: pazufloxacin mesilate. CAZ: ceftazidime

Table 19. Organisms appearing after treatment

Isolates	No. of strains	
	PZFX	CAZ
GPC		
<i>S. pneumoniae</i>	0	1
Subtotal	0	1
GNB		
<i>A. calcoaceticus</i>	0	1
Subtotal	0	1
Total	0	2
Incidence (%)	0	2.02

Incidence: No. of patients in whom organisms appeared/No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate. CAZ: ceftazidime

妥当と判断した。次に変数増減法により最適なロジスティックモデルを求めた。その結果、臨床効果解析対象例では併用薬あり、CRP 12 以上 (不明含む)、胸部 X 線所見 6 点以上 (不明含む) の 3 変数が、また対象疾患全症例では併用薬あり、体温 37° 台、CRP 12 以上 (不明含む)、胸部 X 線所見 6 点以上 (不明含む) の 4 変数が採用された。

そこでこれら背景因子で補正した有効率の差を求めるため、変数の他に薬剤を説明変数として加え、再度ロジスティックモデルで解析した。選択された背景因子について、併用薬あり、胸部 X 線所見 6 点以上 (不明含む) CRP 12 以上 (不明含む) が臨床効果解析対象例と対象

Table 20. Changes in symptoms, signs, and laboratory findings

Clinical parameter	Days	Treatment group	No. of patients	Improved			Unchanged	Aggravated			Improvement rate (%)	Statistical analysis
				3	2	1	0	-1	-2	-3		
Body temperature	3	PZFX	85	2	17	48	16	2	0	0	67/85(78.8)	U: 2.107
		CAZ	96	6	30	45	13	2	0	0	81/96(84.4)	p=0.035
	7	PZFX	76	6	20	43	7	0	0	0	69/76(90.8)	U: 1.835
		CAZ	88	6	39	37	6	0	0	0	82/88(93.2)	p=0.066
	14	PZFX	39	4	14	19	2	0	0	0	37/39(94.9)	U: 0.159
		CAZ	37	2	17	16	2	0	0	0	35/37(94.6)	p=0.873
Cough	3	PZFX	86	0	0	38	46	2	0	0	38/86(44.2)	U: 0.301
		CAZ	97	0	2	37	57	1	0	0	39/97(40.2)	p=0.763
	7	PZFX	77	0	10	50	17	0	0	0	60/77(77.9)	U: 0.596
		CAZ	90	0	23	42	25	0	0	0	65/90(72.2)	p=0.551
	14	PZFX	38	0	11	25	2	0	0	0	36/38(94.7)	U: 0.365
		CAZ	38	0	15	18	5	0	0	0	33/38(86.8)	p=0.715
Volume of sputum	3	PZFX	85	1	2	33	45	4	0	0	36/85(42.4)	U: 0.112
		CAZ	99	0	6	36	52	5	0	0	42/99(42.4)	p=0.911
	7	PZFX	76	2	16	33	23	2	0	0	51/76(67.1)	U: 0.805
		CAZ	92	4	17	50	17	4	0	0	71/92(77.2)	p=0.421
	14	PZFX	39	3	14	16	6	0	0	0	33/39(84.6)	U: 1.092
		CAZ	40	1	11	22	4	2	0	0	34/40(85.0)	p=0.275
Property of sputum	3	PZFX	78	0	8	38	30	2	0	0	46/78(59.0)	U: 0.590
		CAZ	89	0	8	50	29	2	0	0	58/89(65.2)	p=0.555
	7	PZFX	50	0	17	26	7	0	0	0	43/50(86.0)	U: 0.398
		CAZ	52	0	20	25	7	0	0	0	45/52(86.5)	p=0.691
	14	PZFX	15	0	4	9	2	0	0	0	13/15(86.7)	U: 1.491
		CAZ	17	0	9	7	1	0	0	0	16/17(94.1)	p=0.136
Dyspnea	3	PZFX	22	0	1	16	4	1	0	0	17/22(77.3)	U: 0.293
		CAZ	25	0	1	17	7	0	0	0	18/25(72.0)	p=0.770
	7	PZFX	17	0	2	13	1	1	0	0	15/17(88.2)	U: 0.021
		CAZ	21	0	2	17	2	0	0	0	19/21(90.5)	p=0.984
	14	PZFX	11	0	4	7	0	0	0	0	11/11(100)	U: 1.917
		CAZ	9	0	0	9	0	0	0	0	9/9	p=0.055
Chest pain	3	PZFX	30	0	0	19	11	0	0	0	19/30(63.3)	U: 0.295
		CAZ	28	0	0	17	10	1	0	0	17/28(60.7)	p=0.768
	7	PZFX	29	0	0	25	3	1	0	0	25/29(86.2)	U: 1.178
		CAZ	25	0	0	18	7	0	0	0	18/25(72.0)	p=0.239
	14	PZFX	16	0	0	16	0	0	0	0	16/16(100)	U: 1.250
		CAZ	9	0	0	8	1	0	0	0	8/9	p=0.211
Rales	3	PZFX	56	0	0	30	25	1	0	0	30/56(53.6)	U: 0.199
		CAZ	64	0	0	33	30	1	0	0	33/64(51.6)	p=0.842
	7	PZFX	48	0	5	36	7	0	0	0	41/48(85.4)	U: 0.119
		CAZ	58	0	4	47	6	1	0	0	51/58(87.9)	p=0.905
	14	PZFX	26	0	7	19	0	0	0	0	26/26(100)	U: 0.595
		CAZ	24	0	6	16	2	0	0	0	22/24(91.7)	p=0.552
Dehydration	3	PZFX	10	0	0	9	1	0	0	0	9/10(90.0)	U: 0.717
		CAZ	7	0	0	7	0	0	0	0	7/7	p=0.473
	7	PZFX	7	0	0	7	0	0	0	0	7/7	U: 0.000
		CAZ	7	0	0	7	0	0	0	0	7/7	p=1.000
	14	PZFX	4	0	0	4	0	0	0	0	4/4	U: 0.000
		CAZ	3	0	0	3	0	0	0	0	3/3	p=1.000
Cyanosis	3	PZFX	2	0	0	2	0	0	0	0	2/2	U: 0.500
		CAZ	2	0	0	1	1	0	0	0	1/2	p=0.617
	7	PZFX	1	0	0	1	0	0	0	0	1/1	U: 0.000
		CAZ	1	0	0	1	0	0	0	0	1/1	p=1.000
	14	PZFX	0	0	0	0	0	0	0	0		
		CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0		
WBC	3	PZFX	86	3	21	47	15	0	0	0	71/86(82.6)	U: 0.650
		CAZ	94	3	19	54	17	1	0	0	76/94(80.9)	p=0.515
	7	PZFX	77	4	29	37	7	0	0	0	70/77(90.9)	U: 0.929
		CAZ	89	6	25	48	8	2	0	0	79/89(88.8)	p=0.353
	14	PZFX	38	4	14	20	0	0	0	0	38/38(100)	U: 0.072
		CAZ	40	6	13	20	1	0	0	0	39/40(97.5)	p=0.943
ESR	3	PZFX	44	0	2	4	26	5	7	0	6/44(13.6)	U: 0.057
		CAZ	44	0	0	5	27	8	3	1	5/44(11.4)	p=0.955
	7	PZFX	53	2	8	12	22	5	3	1	22/53(41.5)	U: 0.326
		CAZ	53	0	10	13	24	2	4	0	23/53(43.4)	p=0.744
	14	PZFX	29	2	4	9	11	2	1	0	15/29(51.7)	U: 1.340
		CAZ	29	2	11	5	9	2	0	0	18/29(62.1)	p=0.180
CRP	3	PZFX	83	0	22	29	30	2	0	0	51/83(61.4)	U: 0.060
		CAZ	95	0	28	29	35	3	0	0	57/95(60.0)	p=0.952
	7	PZFX	74	5	39	23	7	0	0	0	67/74(90.5)	U: 0.360
		CAZ	87	9	45	22	11	0	0	0	76/87(87.4)	p=0.719
	14	PZFX	35	11	13	8	3	0	0	0	32/35(91.4)	U: 0.821
		CAZ	38	16	11	10	1	0	0	0	37/38(97.4)	p=0.412

Improvement rate: Improved/No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 21. Changes in chest X-ray findings

Days	Treatment group	No. of patients	Improved							Unchanged	Aggravated			Improvement rate (%)	Statistical analysis
			7°	6°	5°	4°	3°	2°	1°		0°	-1°	-2°		
3	PZFX	81	0	0	0	0	3	10	44	17	4	3	0	57/81 (70.4)	U: 0.702 p=0.483
	CAZ	93	0	0	0	1	0	15	44	18	14	1	0	60/93 (64.5)	
7	PZFX	74	0	0	0	5	17	30	17	4	1	0	0	69/74 (93.2)	U: 0.493 p=0.622
	CAZ	86	1	0	0	6	16	34	22	6	0	1	0	79/86 (91.9)	
14	PZFX	39	0	0	1	8	12	14	3	1	0	0	0	38/39 (97.4)	U: 1.279 p=0.201
	CAZ	38	0	0	4	10	10	11	3	0	0	0	0	38/38 (100)	

Improvement rate: Improved/No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 22. Adverse effects

	Treatment group				Statistical analysis
	PZFX		CAZ		
Total no. of patients evaluated	110		115		Fis: p=0.596
No. of patients with adverse effects [incidence %]	6 5.5		9 [7.8]		
Symptoms and signs	severity*	mild	moderate	mild	moderate
	tremor of fingers	0	0	0	1
	tinnitus	0	0	1	0
	dizziness	1	0	0	0
	insomnia	0	0	1	0
	mental disorder	0	1	0	0
	rash	0	1	1	3
	nausea, vomiting	0	1	0	0
	diarrhea	0	1	1	0
	anorexia	0	0	1	0
	glossitis	0	1	0	0

Fis: Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

*No severe adverse effects were observed

疾患全症例で共通しており、臨床効果においてこれら背景因子の影響が大きいものと推定された (Table 27)。

最後に得られた回帰係数から、CAZ群と同一の背景とした場合のPZFX群、CAZ群の推定有効率を求めるとともに、オッズ比の90%信頼区間から、PZFX群-CAZ群の有効率の差を算出した。臨床効果解析対象例および対象疾患全症例を対象として背景因子の偏りを補正した場合においても、90%信頼区間の下限は-10%以上であることから、非劣性試験の解析結果は妥当と推定した (Table 28)。

III. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬は経口薬としてすでに多数の薬剤が開発されており、その優れた抗菌活性に加え感染病巣への移行性も良好であることから、臨床の場においても各種感染症の治療に対して用いられている。また、欧米ではすでに注射用ニューキノロン系抗菌薬が重症感染症の入院患者の初期治療に適用されており、感染症状の改善に伴い注射投与から経口投与にスイッチする治療

法も行われている。しかしながら本邦では、かかる“Switch療法”の必要性やその開発方法に対する概念的複雑性、あわせて安全性に対する危惧感などが先行し、キノロン系注射薬の開発はあまり手がけられなかった。

一方、注射用ニューキノロン系抗菌薬は、キノロン自身がもともと広域抗菌作用を有する特性などから、経口剤に比し、1) 他剤耐性菌による感染症、2) 重症あるいは難治性感染症、3) 免疫低下患者における感染症、4) ペニシリン系あるいはセフェム系抗菌薬などに対しアレルギーの既往歴がある患者、5) フロセミドなどのループ利尿剤の併用を必要とするためにβ-ラクタム系抗菌薬が使いがらい患者、および6) 重症あるいは経口摂取不能の嚥下障害患者などの治療においても有用性が期待されよう。

このような背景を考慮すれば、注射用ニューキノロン系抗菌薬を開発するにあたりまず求められることは、従来の経口キノロンと同等ないしそれ以上の抗菌力と抗菌スペクトラム、そして何よりも安全に使用できるという

Table 23. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis
		PZFX	CAZ	
Total no. of patients evaluated		100	108	Fis: p = 0.880
No. of patients with abnormal laboratory findings [incidence %]		31 [31.0]	32 [29.6]	
Parameter	WBC ↓	2	2	
	Eosino. ↑	6	5	
	CPK ↑	0	1	
	AST ↑	1	4	
	ALT ↑	6	7	
	ALP ↑	1	0	
	LDH ↑	0	1	
	BUN ↑	1	0	
	K ↓	1	0	
	PLT ↑, Eosino. ↑	1	0	
	Eosino. ↑, ALT ↑	0	1	
	Glucose ↑, ALT ↑	1	0	
	AST ↑, ALT ↑	4	6	
	ALT ↑, ALP ↑	1	1	
	ALP ↑, γ-GTP ↑	2	1	
	PLT ↓, BUN ↑	1	0	
	AST ↑, ALT ↑, ALP ↑	0	2	
AST ↑, ALT ↑, LDH ↑	0	1		
AST ↑, ALT ↑, ALP ↑, LAP ↑	1	0		
AST ↑, ALP ↑, γ-GTP ↑, LAP ↑	1	0		
ALT ↑, ALP ↑, γ-GTP ↑, LAP ↑	1	0		

Fis: Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 24. Overall safety

Treatment group	No. of patients	Results				Safety rate (%)	Statistical analysis
		safe	virtually safe	less safe	not safe		
PZFX	101	66	28	7	0	66/101 (65.3)	χ^2 : 0.091 (DF = 1) p = 0.762
CAZ	109	68	32	9	0	68/109 (62.4)	

Safety rate: safe/No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 25. Usefulness

Treatment group	No. of patients	Results				Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		very useful	useful	slightly useful	useless		
PZFX	82	14	57	4	7	71/82 (86.6)	χ^2 : 0.406 (DF = 1) p = 0.524
CAZ	100	23	59	7	11	82/100 (82.0)	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

ことであり、本注射薬の創製と開発に関しては特に安全性に留意して進められた。

結果的には、第Ⅱ相までの臨床試験において、PZFX注射薬の高い有効性、安全性（副作用発現率 2.4% (13/540)、臨床検査値異常発現率 11.8% (59/501)⁶⁾）が示されたものといえよう。今回、PZFX注射薬 1,000 mg (分2) の細菌性肺炎および肺化膿症に対する有効性、

安全性および有用性を客観的に評価することを目的とし、CAZ 2,000 mg (分2) を対照薬とした無作為割り付けによる 2 群間比較試験を実施した。

解析の採否に際しては、実施計画書を厳密に遵守して使用された症例のみを今回の臨床効果の解析対象例としたため解析対象から除外される症例が増加するとの危惧もあったが、結果的には総評価対象例 232 例の約 20%

Table 26. Clinical efficacy (all patients with bacterial pneumonia)

Treatment group	No. of patients	Response					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor	unknown		
PZFX	104	21	67	5	7	4	88/104 (84.6)	90% confidence interval of the efficacy rate difference (PZFX-CAZ) -9.1%~9.0%
CAZ	111	40	54	5	7	5	94/111 (84.7)	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 27. Results of logistic regression models

Data set	Variable	Category	Odds ratio	Wald 90% Confidence Limits		P
				lower	upper	
Per-protocol based	drug	PZFX/CAZ	0.800	0.320	1.987	0.6866
	concomitant drug	present/absent	0.353	0.115	1.087	0.1278
	CRP	$\geq 12.0 + \text{unknown} / < 7.0$	0.389	0.137	1.101	0.1354
	chest X-ray findings	$\geq 6 + \text{unknown} / \leq 3$	0.156	0.061	0.399	0.0011
All patients with bacterial pneumonia	drug	PZFX/CAZ	0.893	0.447	1.783	0.7873
	concomitant drug	present/absent	0.253	0.097	0.657	0.0180
	body temperature	$37 \sim < 38 / < 37$	0.580	0.294	1.147	0.1888
	CRP	$\geq 12.0 + \text{unknown} / < 7.0$	0.478	0.223	1.028	0.1128
	chest X-ray findings	$\geq 6 + \text{unknown} / \leq 3$	0.259	0.126	0.530	0.0019

PZFX: pazufloxacin, CAZ: ceftazidime

に相当する 47 例が解析対象除外例となったのみであり、治験全体としてはかなりの精度をもって行われたものと考えられる。除外例の内訳は、対象外疾患および白血球数が $8,000/\text{mm}^3$ 未満であった症例が多かった。

臨床効果解析対象例 185 例における有効率は PZFX 群 90.7% (78/86)、CAZ 群 89.9% (89/99) であり、両群ともに高い有効率が示された。今回の PZFX 注射薬の成績をこれまでの試験成績と比較すると、重症・難治例も含む一般臨床試験³での細菌性肺炎・肺化膿症に対する 1,000 mg (分2) 投与群の有効率 76.0% (76/100) よりも高く、原則として中等症の細菌性肺炎を対象として実施された用量検討試験⁶における PZFX 注射薬 1,000 mg (分2) 投与群の有効率 92.9% (26/28) と同様の値であった。また、細菌性肺炎に対し CAZ を対照薬とした比較試験はこれまで多数実施されているが、最近 10 年以内に行われた cefozopran (CZOP)¹³、cefoselis (CFSL)¹⁴ および CPMX 注射薬¹⁵ の比較試験における CAZ 群の成績はそれぞれ 96.0% (97/101)、92.2% (59/64)、84.0% (63/75) と示されている。これら成績と各対象患者の感染症重症度などの背景も考慮すると、今回得られた CAZ 群での有効率 89.9% という成績は妥当であると考えられた。

非劣性の検証を目的とし、有効率の差 (PZFX 群 - CAZ

群) の 90% 信頼区間を算出した結果、その信頼区間は -7.5%~9.1% であり、このことから Δ を 10% とした場合の PZFX 群の CAZ 群に対する非劣性が検証できた。なお、患者背景因子において、性別、併用薬の有無、体温、血沈値、CRP、胸部 X 線陰影の点数分布に関して PZFX 群と CAZ 群の間に有意な偏りがみられたので、偏りがみられた患者背景因子についてはロジスティック回帰モデルによりそれぞれの偏りを補正した。その結果、これらの患者背景因子の偏りを補正した場合でも 90% 信頼区間の下限は -10% 以上であることから、非劣性試験の解析結果は妥当と推定された。また、プロトコール上の選択あるいは除外基準事項などに抵触し除外された細菌性肺炎および肺化膿症を加えたいわゆる全症例を対象とし補助的に行った臨床効果の解析においても、同様に PZFX 群の CAZ 群に対する非劣性が検証されたことから、エントリー基準逸脱などの理由により今回の解析対象から除外された症例が本結果に影響をおよぼしていないことが確認できた。

一方、注射用キノロン系抗菌薬が上市された場合、その位置づけは重症感染症や難治性感染症あるいは前投与抗菌薬無効例などに用いられることが予測される。今回の臨床効果解析対象例における感染症重症度別臨床効果において、症例数の多かった中等症以上の症例に対して

Table 28. Estimated efficacy rates and their 90% confidence intervals under the adequate logistic regression model

Data set	Items	Efficacy rate (%)		90% confidence interval of the efficacy rate difference (PZFX-CAZ)
		PZFX	CAZ	
per-protocol based	observed rate	90.7	89.9	-7.5~9.1%
	estimated rate*	92.9	94.2	-5.7~3.6%
all patients with bacterial pneumonia	observed rate	84.6	84.7	-9.1~9.0%
	estimated rate**	88.8	89.9	-7.0~5.2%

* -2 Log likelihood = 97.28, AIC = 107.28, ** -2 Log likelihood = 155.60, AIC = 167.60

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

は、PZFX 群 89.2% (66/74), CAZ 群 88.2% (75/85) の有効率が示された。

治験薬投与開始前3日以内に他の抗菌薬が投与され無効と判定された32症例(PZFX群, CAZ群各16例)に対する臨床効果を検討した結果, PZFX群 93.8% (15/16), CAZ群 87.5% (14/16) の有効率であった。 β -ラクタム系抗菌薬が何らかの形で前投与され無効であった症例が多く, それらの症例に対し PZFX群ではセフェム系抗菌薬無効例を含む β -ラクタム系抗菌薬の単剤無効例7例では全例「有効」以上, 2剤以上が投与され無効であった症例4例のうち β -ラクタム系抗菌薬を含んだ3例中2例が「有効」, 1例が「無効」であった。一方, CAZ群ではセフェム系抗菌薬単剤無効例8例中7例が「有効」以上, 1例が「やや有効」, キノロン系抗菌薬無効例3例には全例「著効」の成績であった。以上, β -ラクタム系抗菌薬無効例に対する PZFX 注射薬の有効性が示唆されたが, 一方, CAZ のキノロン系抗菌薬無効例に対する有効性も同時に示され, このことから臨床の場における両薬剤の有用性が示唆された。

本試験で検出された起炎菌としては *S. pneumoniae* がもっとも多く, 単独菌感染例 (44 例), 複数菌感染例 (5 例) をあわせると起炎菌検出例の 57.6% (49/85) をこれが占めた。これまで一般的にいわれている細菌性肺炎における起炎菌検出状況や細菌性肺炎を対象とした注射用抗菌薬の比較試験¹³⁻¹⁵⁾における検出率などと比較すると, 今回の試験では *S. pneumoniae* 検出例が多く, 院内肺炎の原因菌として分離頻度の高いといわれている *S. aureus* や *P. aeruginosa* などの検出例がむしろ少なかった。起炎菌検出例 85 例における有効率は, PZFX 群 94.6% (35/37), CAZ 群 93.8% (45/48) といずれも臨床効果解析対象例における値よりも高値であり, すなわち両群とも未検出例に比しそれぞれの有効率は高かった。起炎菌が検出された例での無効およびやや有効例は, PZFX 群では *S. pneumoniae* 検出例 1 例(「無効」), 3 菌種 (*Peptostreptococcus micros*, *Lactococcus cremoris*, *Fusobacterium necrophorum*) 検出例 1 例(「やや有効」), CAZ 群では *S. aureus* 検出例, *S. pneumoniae* 検出例, *H. influenzae* 検出例の各 1 例 (3 例とも「や

や有効」)であった。

一方, 細菌学的効果における菌陰性化率は PZFX 群 81.1% (30/37), CAZ 群 100% (48/48) であり, 両群の菌陰性化率に有意差がみられた ($p=0.002$: Fisher の直接確率計算法)。また, 菌種別にみた菌の消長の比較においても, 菌消失率は PZFX 群 82.9% (34/41), CAZ 群 100% (54/54) であり, 菌消失率においても両群間に有意差がみられた ($p=0.002$: Fisher の直接確率計算法)。この事象をさらに解析すると, 今回の起炎菌検出例 85 例中複数菌感染例 5 例を含めた 49 例は *S. pneumoniae* 検出例であり, CAZ 群では *S. pneumoniae* 25 株全株が消失したのに対し, PZFX 群では 24 株中 6 株が存続しており, この除菌率の差が全体の成績にも反映した結果とみなされた。また, 今回の PZFX 群の *S. pneumoniae* に対する消失率は 75.0% (18/24) であり, この成績は一般臨床試験⁹⁾における菌消失率 78.6% (22/28) とほぼ同様の成績であった。なお, *S. pneumoniae* に次いで分離頻度の高かった *H. influenzae* に対しては, PZFX 群, CAZ 群ともに菌消失率は 100% (それぞれ 10/10, 17/17) であった。これら *H. influenzae* 検出症例における臨床効果は, PZFX 群ではすべての例で「有効」以上の成績であったが, CAZ 群では 1 例「やや有効」と判定された症例があった。

起炎菌として分離された *S. pneumoniae* 49 株のうち 33 株に対して PZFX, CAZ の MIC 測定が可能であった。その結果, PZFX 群において分離された 16 株に対する PZFX の MIC はすべて 1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ あるいは 3.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。一方, CAZ 群において分離された 17 株に対する CAZ の MIC は 0.05~6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と広範囲に分布したが, 0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (8 株), 0.05~0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (4 株) が主であった。

除菌が不成功に終わった例は PZFX 群に 7 例みられ, いずれも単独菌感染例であったが, その内訳は *S. pneumoniae* 検出例 6 例, *P. aeruginosa* 検出例 1 例であった。これらの起炎菌とされた菌が存続した 7 例中, 臨床効果において有効の得られなかった症例は, *S. pneumoniae* 検出例 1 例のみであった。この症例は細菌性肺炎 (中等症) の 1 例で, Al-P および γ -GTP の上

昇がみられたため4日間での投与中止例であったが、白血球数は正常化したものの発熱、喀痰、CRPなどの改善がみられず「無効」と判定された。他の*S. pneumoniae* 検出例5例を含む6例は菌が存続したにもかかわらず解熱、白血球数の正常化、CRPの改善などがみられ臨床効果は「有効」以上とされた。*S. pneumoniae* が存続したにもかかわらず臨床効果が「有効」以上であった5例について追跡調査を実施し、再発がなかったことを確認している。また、患者背景および臨床経過について、細菌学的効果と臨床効果に相関がみられた他の*S. pneumoniae* 検出例と比較したが、患者の背景の特徴や臨床症状の改善に関する一定の傾向などは見出すことができなかった。また、これらの症例において起炎菌と推定された*S. pneumoniae* (5株)に対するPZFXのMIC値は、1.56 µg/mLが1株、3.13 µg/mLが4株であり、感受性に関しては、菌が消失し、かつ臨床効果が有効であった症例において分離された菌株の感受性に比し何ら変わらなかった。PZFX注射薬の500 mg 30分間点滴投与時の喀痰中濃度⁶を測定した結果、3.1~6.2 µg/gであったと報告されているが、この喀痰中濃度を考慮すれば本来は除菌も可能な菌であったものと考えられる。なお、投与後存続した菌株に対しPZFXのMICを測定し得た症例に関する限り、投与前後の感受性に変化は認められなかった。このような*S. pneumoniae* 検出症例における細菌学的効果と臨床効果の不一致についてはCPFX¹⁵⁻¹⁷をはじめすでに報告されている他のニューキノロン系抗菌薬の臨床データ¹⁸⁻²⁰においても散見されるが、いずれも原因は明確でない。

副作用発現率はPZFX群5.5% (6/110)、CAZ群7.8% (9/115)であり、両群の発現率に有意差はみられなかった。PZFX群の発現率は、内科領域感染症を対象とした一般臨床試験⁵における成績4.0% (11/276)とほぼ同様の発現率であった。CAZ群の発現率を従来の比較試験の成績と比較すると、CZOP¹³、CFSL¹⁴の比較試験における発現率、それぞれ3.4% (4/117)、3.6% (3/84)よりも高かったが、CPFX注射薬の比較試験¹⁵における発現率13.8% (12/87)よりも低い値であった。本比較試験においても従来の成績と同様、PZFX群では中枢神経系症状の発現は少なく、その他問題となるような副作用もみられなかった。

臨床検査値異常発現率はPZFX群31.0% (31/100)、CAZ群29.6% (32/108)であり、両群の発現率に有意差はみられなかった。PZFX群での臨床検査値異常発現率31.0%という値は、内科領域感染症を対象とした一般臨床試験⁵における14.2% (36/253)、用量検討試験⁶におけるPZFX注射薬1,000 mg (分2)投与群の22.6% (7/31)に比し高値であった。これに関して、一般臨床試験での値は視点の差異から別としても、用量検討試験のそれとは有意な差異とは考えられない。CAZ群

の発現率を従来の比較試験の成績と比較すると、CFSLの比較試験¹⁴成績19.0% (15/79)よりも高値であったが、CZOP¹³、CPFX注射薬¹⁵の各比較試験における31.6% (37/117)、29.4% (25/85)とほぼ同様の発現率であった。PZFX群、CAZ群ともに主な臨床検査値異常は好酸球の増多とトランスアミナーゼの上昇で、特に問題となるような所見はみられなかった。一般に、好酸球については、急性炎症の治癒過程において増多することが知られており、近年においてはあまり重要視されていない。AST、ALTなどのトランスアミナーゼの上昇がみられた症例は、PZFX群16例、CAZ群22例であり、各群の上昇頻度は、それぞれ16.0% (16/100)、20.4% (22/108)であった。

副作用と臨床検査値異常の双方を考慮し概括安全度が判定された。その結果、各群の安全率はPZFX群65.3% (66/101)、CAZ群62.4% (68/109)であり、安全率において両群間に有意差はみられなかった。

臨床効果と概括安全度から有用性が判定されたが、有用率はPZFX群86.6% (71/82)、CAZ群82.0% (82/100)であり、両群間に有意差はみられなかった。「有用性なし」と判定された症例がPZFX群に7例、CAZ群に11例あり、PZFX群7例中5例は臨床効果「無効」、2例は概括安全度「やや問題あり」の関係から「有用性なし」と判定された症例であった。一方、CAZ群11例中、臨床効果「無効」により「有用性なし」と判定された症例は6例であり、他の5例は概括安全度での「やや問題あり」が有用性判定に作用した例であった。このようにPZFX注射薬の高い有用率が示されたことより、本注射薬は、開発当初の目標としていた特に安全性に対してほぼ満足できる製剤であることが示唆された。

以上の成績から、PZFX注射薬は細菌性肺炎の治療に対して高い臨床的有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) 満山順一、宮崎修一、石井良和、他: Pazufloxacin 注射薬の細菌学的検討—*in vitro* および *in vivo* 抗菌力について—。日化療会誌 47 (S-1): 1~15, 1999
- 2) 西野武志、池田 靖、大槻雅子、他: Pazufloxacin 注射薬の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力。日化療会誌 47 (S-1): 25~36, 1999
- 3) 満山順一、高畑正裕、山城芳子、他: Pazufloxacin 注射薬の細菌学的検討。日化療会誌 47 (S-1): 37~64, 1999
- 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) 島田 馨、岡 慎一、佐野靖之、他: 呼吸器感染症に対する pazufloxacin 注射薬の臨床第II相試験。日化療会誌 47 (S-1): 176~195, 1999
- 6) 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

- 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) 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
- 9) 斎藤 厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 他: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)—1997年6月. *日化療会誌* 45: 762~778, 1997
- 10) 厚生省薬務局新医薬品課長通知: 臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて. *薬新薬第20号*, 1992
- 11) 玉井 直, 森健次郎, 宮崎政夫, 他: 全身麻酔におけるファモチジン前投与の有用性—筋肉内投与と静脈内投与の臨床的同等性の検討—. *臨床薬理* 18: 553~564, 1987
- 12) 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
- 13) 小林宏行, 河合 伸, 小野寺壮吉, 他: 細菌性肺炎に対する cefozopran と ceftazidime の臨床的有用性に関する比較検討. *Chemotherapy* 41: 963~988, 1993
- 14) 副島林造, 二木芳人, 守屋 修, 他: 細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験. *日化療会誌* 44: 509~526, 1996
- 15) 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
- 16) 三木文雄, 生野善康, 井上英二, 他: BAY o 9867 (Ciprofloxacin) に関する基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 33 (S-7): 465~474, 1985
- 17) Haddow A, Greene S, Heinz G, et al.: Ciprofloxacin (intravenous/oral) versus ceftazidime in lower respiratory tract infections. *Am J Med*, 87 (Suppl 5 A): 113 S~115 S, 1989
- 18) 中川 勝, 福山興一, 今中俊爾, 他: NY-198 の呼吸器感染症に対する使用経験. *Chemotherapy* 36(S-2): 676~679, 1988
- 19) 前崎繁文, 山田 洋, 安岡 彰, 他: Fleroxacin (FLRX) の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 38(S-2): 428~436, 1990
- 20) 那須 勝, 山崎 透, 後藤陽一郎, 他: ニューキノロン薬 grepafloxacin の *in vitro* 抗菌力ならびに呼吸器感染症への臨床応用. *日化療会誌* 43(S-1): 303~307, 1995

Clinical evaluation of pazufloxacin mesilate for bacterial pneumonia

—Phase III comparative study of pazufloxacin mesilate versus ceftazidime—

Kaoru Shimada^{1(a,b)}, Shosaku Abe², Takuya Fujishima², Akihiko Honma²,
 Kunio Shirato³, Isao Ohno³, Makoto Takahashi³, Munehiko Ishii³,
 Shinsaku Maeda³, Masahiro Sakamoto³, Kazuki Konishi³, Toshihiro Nukiwa⁴,
 Akira Watanabe⁴, Kousaku Nagai⁴, Hiroaki Takeda⁵, Takeshi Osonoi⁶,
 Hiroyuki Kobayashi⁷, Shin Kawai⁷, Tatsuo Hosoya⁸, Kohya Shiba⁸,
 Kazuhisa Okada⁸, Koichiro Kudo⁹, Nobuyuki Kobayashi⁹, Yasuyuki Sano¹⁰,
 Yoshitaka Nakamori¹¹, Masaru Koyama¹², Tadashi Horiuchi¹³, Harumi Shishido¹⁴,
 Satoshi Mitarai¹⁴, Shoichiro Irimajiri¹⁵, Yasuo Matsuoka¹⁵, Norihiko Koido¹⁵,
 Iwao Sakurai¹⁶, Fumio Matsumoto¹⁶, Shigeki Odagiri¹⁷, Kaneo Suzuki¹⁷,
 Yuji Watanuki¹⁷, Masaaki Arakawa¹⁸, Kenichi Igarashi¹⁸, Osamu Sekine¹⁹,
 Yasutoshi Suzuki¹⁹, Nobuki Aoki²⁰, Koichi Wada²¹, Saburo Izumi²²,
 Atsuhiko Sato²³, Kingo Chida²³, Keishi Hayakawa²³, Takeshi Yagi²³,
 Masatoshi Iwata²³, Atsushi Yoshitomi²³, Katsunori Tukamoto²³, Yasunobu Noda²⁴,
 Kenzo Takagi²⁵, Hiroyuki Taniguchi²⁵, Takuya Kurasawa²⁶, Fumio Miki²⁷,
 Yuji Tohda²⁸, Bun-ichi Umeda²⁹, Takashi Nishimura²⁹, Nobuhiro Narita³⁰,
 Keiichi Mikasa³⁰, Mitsuru Konishi³⁰, Toshiharu Matsushima³¹, Yoshihito Niki³¹,
 Nirou Okimoto³², Takayuki Karino³², Rinzo Soejima³³, Mitsuru Muguruma³⁴,
 Shin Kawahara³⁵, Atsuhiko Tada³⁵, Michio Yamakido³⁶, Soichiro Hozawa³⁶,
 Takao Sasaki³⁷, Kenji Kono³⁸, Kotaro Oizumi³⁹, Masaharu Kinoshita³⁹,
 Masao Kawahara³⁹, Shigeru Kohno⁴⁰, Masami Watanabe⁴⁰, Rokushi Oka⁴⁰,
 Hiroyuki Hori⁴⁰, Yuichi Inoue⁴⁰, Satoru Fujino⁴⁰, Yoshihiro Yamamoto⁴⁰,
 Tohru Ishino⁴⁰, Hideaki Ohno⁴⁰, Kazuhiro Okuno⁴⁰, Kiyoyasu Fukushima⁴⁰,
 Tsuyoshi Nagatake⁴¹, Misao Tao⁴¹, Masayuki Ando⁴², Moritaka Suga⁴²,
 Sato Keizo⁴², Kiyotaka Ito⁴², Toshinori Doi⁴², Tetsunobu Sakata⁴²,
 Masami Tamanoi⁴², Katsumasa Tokunaga⁴², Kazuyasu Shimazu⁴², Hajime Iwagoe⁴²,
 Masaru Nasu⁴³, Hiroshi Kawano⁴³, Atsushi Saito⁴⁴, Masao Tateyama⁴⁴,

Atsushi Ohhama⁴⁴, Toru Kubota⁴⁴ and Mitsuyoshi Nakashima⁴⁵

- ¹ Department of Internal Medicine, Tokyo Senbai Hospital, 1-4-3 Mita, Minato-ku, Tokyo 108-0073, Japan
- ² The Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ³ The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ⁴ Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, and Affiliated Hospital
- ⁵ Department of Internal Medicine, Saiseikai Yamagata Saisei Hospital
- ⁶ Department of Internal Medicine, Mito Cooperative Hospital
- ⁷ The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- ⁸ The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ⁹ Division of Respiratory Diseases, International Medical Center of Japan
- ¹⁰ Department of Allergy and Respiratory Diseases, Doai Memorial Hospital
- ¹¹ Department of Respiratory Diseases, Mishuku Hospital
- ¹² Department of Internal Medicine, Tokyo kyosai Hospital
- ¹³ Department of Pharmacology and Allergy, Kanto Central Hospital
- ¹⁴ Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital
- ¹⁵ Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- ¹⁶ Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- ¹⁷ Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
- ¹⁸ Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine
- ¹⁹ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ²⁰ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ²¹ Department of Respiratory Diseases, National Sanatorium Nishi-Niigata Chuou Hospital
- ²² Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
- ²³ The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ²⁴ Department of Respiratory Diseases, Toyohashi Municipal Hospital
- ²⁵ The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ²⁶ Department of Respiratory Medicine, National Minami-Kyoto Hospital
- ²⁷ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ²⁸ The Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University, School of Medicine
- ²⁹ Division of Respiratory Diseases, Kobe City General Hospital
- ³⁰ The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ³¹ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- ³² Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
- ³³ Kawasaki University of Medical Welfare
- ³⁴ Department of Internal Medicine, Okayama Saiseikai General Hospital
- ³⁵ Department of Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital
- ³⁶ Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ³⁷ The Third Department of Internal Medicine, Tottori University, School of Medicine
- ³⁸ Second Department of Internal Medicine, Fukuoka University, School of Medicine
- ³⁹ The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ⁴⁰ The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ⁴¹ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki university, and Affiliated Hospital
- ⁴² The First Department of Internal Medicine. Kumamoto University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ⁴³ The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, and Affiliated Hospital
- ⁴⁴ The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus, and Affiliated Hospitals
- ⁴⁵ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

The clinical efficacy, safety, and usefulness of pazufloxacin mesilate, a new quinolone for injection, were evaluated in bacterial pneumonia or lung abscess in a comparative study versus ceftazidime (CAZ). As a rule patients received either 500 mg (as pazufloxacin) of pazufloxacin mesilate b.i.d. or 1,000 mg (potency) of CAZ b.i.d., intravenously, for 14 days (28 vials). The following results were obtained in this trial.

1. A total of 232 patients were evaluated in this study, and 185 of them (bacterial pneumonia: 173 cases; lung abscess: 12 cases) were evaluated for clinical efficacy. The cases evaluated for adverse effects, abnormal laboratory findings, overall safety, and usefulness amounted to 225, 208, 210, and 182, respectively.

2. The clinical efficacy rate was 90.7% (78/86) in the pazufloxacin mesilate group and 89.9% (89/99) in the CAZ group. Both groups showed high efficacy. Since the 90% confidence interval of the efficacy rate difference between the two groups was $-7.5\sim 9.1\%$, the clinical equivalency (non-inferiority) of the pazufloxacin mesilate group to the CAZ group was demonstrated at $\Delta=10\%$. Although significant bias was found between the two groups in the patient background factors concerning "sex", "concomitant drugs", "body temperature", "ESR", "CRP", and "chest X-ray findings", clinical equivalency of the pazufloxacin mesilate group to the CAZ group was concluded after correction for these biases too.

3. Among the cases evaluated for clinical efficacy, 85 cases in which the causative organisms were isolated were evaluated for bacteriological effects. The bacteriological eradication rate was 81.1% (30/37) in the pazufloxacin mesilate group and 100% (48/48) in the CAZ group, and the difference between the two groups was statistically significant ($p=0.002$, Fisher's exact probability method).

4. The incidence of adverse effects was 5.5% (6/110) in the pazufloxacin mesilate group and 7.8% (9/115) in the CAZ group, and the difference between the groups was not significant. The incidence of abnormal laboratory findings was 31.0% (31/100) in the pazufloxacin mesilate group and 29.6% (32/108) in the CAZ group, and the difference between the groups was not significant. None of the adverse effects were serious.

5. The safety rate was 65.3% (66/101) in the pazufloxacin mesilate group and 62.4% (68/109) in the CAZ group, and the difference between the groups was not significant.

6. The usefulness rate was 86.6% (71/82) in the pazufloxacin mesilate group and 82.0% (82/100) in the CAZ group, and the difference between the groups was not significant.

These findings indicate that pazufloxacin mesilate is one of the most effective drugs for bacterial pneumonia