

【原著・臨床試験】

慢性気道感染症に対する 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^{1a,b)}・阿部 庄作²⁾・藤嶋 卓哉²⁾・白土 邦男³⁾・大野 勲³⁾・坂本 正寛³⁾
 小西 一樹³⁾・貫和 敏博⁴⁾・渡辺 彰^{4b)}・新妻 一直⁴⁾・武田 博明⁵⁾・小林 宏行^{6)b)}
 河合 伸⁶⁾・細谷 龍男⁷⁾・柴 孝也⁷⁾・岡田 和久⁷⁾・工藤宏一郎⁸⁾・小林 信之⁸⁾
 佐野 靖之⁹⁾・中森 祥隆¹⁰⁾・小山 優¹¹⁾・堀内 正¹²⁾・入交昭一郎¹³⁾・松岡 康夫¹³⁾
 小井戸則彦¹³⁾・三井 健司¹⁴⁾・小田切繁樹¹⁵⁾・鈴木 周雄¹⁵⁾・綿貫 祐司¹⁵⁾・関根 理^{16)b)}
 青木 信樹¹⁷⁾・和田 光一¹⁸⁾・泉 三郎¹⁹⁾・佐藤 篤彦²⁰⁾・千田 金吾²⁰⁾・早川 啓史²⁰⁾
 八木 健²⁰⁾・岩田 政敏²⁰⁾・吉富 淳²⁰⁾・塚本 克紀²⁰⁾・野田 康信²¹⁾・高木 健三²²⁾
 谷口 博之²²⁾・東田 有智²³⁾・福原 資郎²⁴⁾・津田 信幸²⁴⁾・梅田 文一²⁵⁾・西村 尚志²⁵⁾
 成田 亘啓²⁶⁾・三笠 桂一²⁶⁾・古西 満²⁶⁾・松島 敏春²⁷⁾・二木 芳人²⁷⁾・沖本 二郎²⁸⁾
 狩野 孝之²⁸⁾・河原 伸²⁹⁾・多田 敦彦²⁹⁾・山木戸道郎³⁰⁾・宮澤 輝臣³⁰⁾・桑原 正雄³⁰⁾
 佐々木孝夫³¹⁾・大泉耕太郎^{32)b)}・木下 正治³²⁾・川原 正士³²⁾・高本 正祇³³⁾・石橋 凡雄³³⁾
 河野 茂³⁴⁾・岡 六四³⁴⁾・堀 博之³⁴⁾・井上 祐一³⁴⁾・藤野 了³⁴⁾・石野 徹³⁴⁾
 東山 康仁³⁴⁾・奥野 一裕³⁴⁾・福島喜代康³⁴⁾・永武 毅³⁵⁾・田尾 操³⁵⁾・安藤 正幸³⁶⁾
 菅 守隆³⁶⁾・佐藤 圭創³⁶⁾・伊藤 清隆³⁶⁾・土井 俊徳³⁶⁾・坂田 哲宣³⁶⁾・徳永 勝正³⁶⁾
 福島 一雄³⁶⁾・岩越 一³⁶⁾・那須 勝³⁷⁾・河野 宏³⁷⁾・斎藤 厚³⁸⁾・健山 正男³⁸⁾
 大浜 篤³⁸⁾・久保田 徹³⁸⁾・中島 光好^{39)c)}

¹⁾ 東京専売病院内科*, ²⁾ 札幌医科大学第三内科, 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⁾ 杏林大学医学部第一内科, ⁷⁾ 東京慈恵会医科大学内科学講座第二および関連施設,

⁸⁾ 国立国際医療センター呼吸器科, ⁹⁾ 同愛記念病院アレルギー呼吸器科, ¹⁰⁾ 三宿病院呼吸器科,

¹¹⁾ 東京共済病院内科, ¹²⁾ 関東中央病院呼吸器科, ¹³⁾ 川崎市立川崎病院内科,

¹⁴⁾ 総合川崎中央病院呼吸器科, ¹⁵⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科,

¹⁶⁾ 水原郷病院内科, ¹⁷⁾ 信楽園病院内科, ¹⁸⁾ 国立療養所西新潟中央病院呼吸器科,

¹⁹⁾ 富山県立中央病院内科, ²⁰⁾ 浜松医科大学第二内科および関連施設,

²¹⁾ 豊橋市民病院呼吸器内科, ²²⁾ 名古屋大学医学部第二内科および関連施設,

²³⁾ 近畿大学医学部第四内科, ²⁴⁾ 関西医科大学第一内科および関連施設,

²⁵⁾ 神戸市立中央市民病院呼吸器内科, ²⁶⁾ 奈良県立医科大学第二内科, ²⁷⁾ 川崎医科大学呼吸器内科,

²⁸⁾ 川崎医科大学附属川崎病院内科, ²⁹⁾ 国立療養所南岡山病院内科,

³⁰⁾ 広島大学医学部第二内科および関連施設, ³¹⁾ 鳥取大学医学部第三内科,

³²⁾ 久留米大学医学部第一内科および関連施設, ³³⁾ 国立療養所大牟田病院内科,

³⁴⁾ 長崎大学医学部第二内科および関連施設, ³⁵⁾ 長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設,

³⁶⁾ 熊本大学医学部第一内科および関連施設, ³⁷⁾ 大分医科大学第二内科および関連施設,

³⁸⁾ 琉球大学医学部第一内科および関連施設, ³⁹⁾ 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 4 月 3 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) の慢性気道感染症に対する有効性, 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) を, CAZ は 1 回 1,000 mg (力価) をいずれも点滴静注, 1 日 2 回 (朝・夕) とし, 14 日間 (28 バイアル) 連日投与を原則とした。得られた成績は以下のとおりである。

1) 総評価対象例 203 例のうち、エントリー基準逸脱などの理由により臨床効果の解析対象から 48 例が除外され、臨床効果解析対象例は 155 例であった。また、副作用解析対象例は 185 例、臨床検査値異常解析対象例は 172 例、概括安全度解析対象例は 177 例、有用性解析対象例は 153 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) 93.2% (68/73)、CAZ 群 91.5% (75/82) であった。有効率の差 (PZFX 群-CAZ 群) の 90% 信頼区間は-6.6%~10.0% 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。

3) 細菌学的効果は、臨床効果解析対象例 155 例中起炎菌が検出された 84 例で検討された。菌陰性化率は、PZFX 群 65.0% (26/40)、CAZ 群 90.2% (37/41) であり、菌陰性化率において両群間に有意差がみられた ($p=0.014$: χ^2 検定)。

4) 副作用発現率は、PZFX 群 6.8% (6/88)、CAZ 群 11.3% (11/97) であり、両群間に有意差はみられなかった。臨床検査値異常発現率は、PZFX 群 14.3% (12/84)、CAZ 群 27.3% (24/88) と示され、臨床検査値異常発現率において両群間に有意差がみられた ($p=0.041$: Fisher の直接確率計算法)。

5) 概括安全度における安全率は、PZFX 群 79.3% (69/87)、CAZ 群 64.4% (58/90) であり、安全率において両群間に有意差がみられた ($p=0.042$: χ^2 検定)。

6) 有用性における有用率は、PZFX 群 86.7% (65/75)、CAZ 群 80.8% (63/78) 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、慢性気道感染症の治療に対し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, 慢性気道感染症, 比較試験

Pazufloxacin 注射薬 (以下 PZFX 注射薬と略す) は、従来のキノロン系薬剤の抗菌性に加えより安全に使用できる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されている新規な注射用ニューキノロン系抗菌薬である。

本注射薬の開発は、キノロン系抗菌薬のプロトタイプである nalidixic acid (NA) が、norfloxacin (NFLX) からはじまるニューキノロン系抗菌薬と比較して、血中濃度が高いことならびにマウス脳室内投与による痙攣誘発作用および GABA 受容体結合阻害作用が弱い事実に着目したことはじまる。NA とニューキノロン系抗菌薬ではキノロン骨格の 7 位の結合様式が異なっており、この結合様式の違いが中枢神経系に対する作用の強さに関係するものと考えられた。本剤のキノロン骨格の 7 位は NA と同様、炭素-炭素結合であり、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-窒素結合とは異なっている (Fig. 1)。本注射薬は、その活性本体である pazufloxacin (PZFX) をメタンスルホ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。

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いる¹⁻³⁾。PZFX はその作用機作が β -ラクタム系抗菌薬やアミノグリコシド系抗菌薬とは異なっていることから、それらの耐性菌に対しても良好な抗菌力が示されている。さらに、*P. aeruginosa*、*Streptococcus pneumoniae* によるマウス呼吸器感染モデルでいずれも β -ラクタム系抗菌薬である ceftazidime (CAZ) より優れた治療成績が得られている³⁾。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) や ciprofloxacin (CPF) などと比較し弱いことも示されている。

臨床第 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、また、投与後 24 時間までの尿中回収率は約 90% と報告されている⁴⁾。

内科領域感染症を対象とした臨床第 II 相試験において、慢性気道感染症に対する PZFX 注射薬の有効率は 76.1% (67/88) であり、疾患別ではびまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染に対して特に高い有効率が示されている³⁾。投与量別成績においては、600 mg (分 2) 投与例が 1,000 mg (分 2) 投与例の有効率を上回っていたが、それぞれ投与された患者の背景 (感染症重症度、基礎疾患・合併症重症度など) を考慮すれば、中等症以上の症例に対しては 1,000 mg (分 2) 投与の方が有効と期待された。また、原則として中等症の細菌性肺炎を対象とした用量検討試験は、PZFX 注射薬 600 mg (分 2) 投与群、1,000 mg (分 2) 投与群および CAZ 2,000 mg (分 2) 投与群の 3 群で検討され、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⁴⁾。以上、PZFX 注射薬は慢性気道感染症に対して有用な薬剤と期待された。

臨床の場合における本注射薬の位置づけを考えた場合、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など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慢性

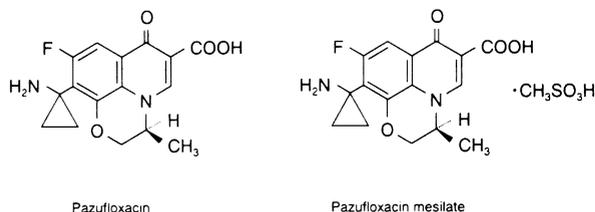


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin and pazufloxacin mesilate.

気道感染症に対する有効性、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11月までの間に参加56施設を受診し、慢性気道感染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) 発熱 (37℃ 以上)
- (2) 膿性痰 (膿性あるいは膿粘性) の咯出
- (3) 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

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) 本治験開始前に、起炎菌に対し有効と考えられる抗菌薬が3か月以上用いられても、なお同菌種が喀痰中に存続する症例
- (15) 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
- (16) その他、治験担当医師が不適当と判断した症例

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、慢性気道感染症に対して適応を有する他系抗菌薬のなか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、すでにその臨床上的有効性、安全性および有用性について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 (C)」と表示して箱の外観を識別不能とした。また、皮内反应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⁵⁾において、慢性気道感染症に対する投与量別有効率は 600 mg/分 2 投与群で 90.9% (20/22)、1,000 mg/分 2 投与群で 73.4% (47/64) であり、1,000 mg/分 2 投与群の方が低値であった。この有効率の差は、600 mg/分 2 投与群、1,000 mg/分 2 投与群の患者背景に偏りがあるためと考えられた。慢性肺疾患患者の急性増悪時の重篤度は感染症重症度のみならず基礎疾患・合併症の重症度の影響を受けるため、基礎疾患重症度、感染症重症度がともに中等症以上あるはいずれかが重症の症例 (34 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 77.8% (7/9)、1,000 mg/分 2 投与群で 80.0% (20/25) であった。また、1,000 mg/分 2 投与群の症例の方が多く、感染症重症度重症例 6 例がいずれも 1,000 mg/分 2 投与例であったことなどを考慮すると、中等症以上の症例においては 1,000 mg/分 2 投与の方が有効であると期待された (研究会時資料)。また呼吸器感染症における用量検討試験⁶⁾は、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。その結果、本治験薬 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)、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。

一方、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、用量依存性もみられなかった。以上のこれまでの成績および臨床場における本剤の位置づけを想定し、PZFX 注射薬の投与量は 1 日 1,000 mg (PZFX として)/分 2 とした。一方、CAZ の投与量は、種々の慢性気道感染症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相当と判断した場合

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の対象除外事項と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、薬効評価への影響は少ないもの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ため、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)をとりあげることとした。

推定起炎菌および投与後出現菌については、輸送用培地に穿刺・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。

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	●	●	●	●
	differential 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

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、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。

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。

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。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」⁹⁾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。

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 (×1,000/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

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% にて行い、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場合には、臨床効果についての調整を行うこととした。なお、実施計画書不適合の症例も含め慢性気道感染症と診断された全症例集団について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

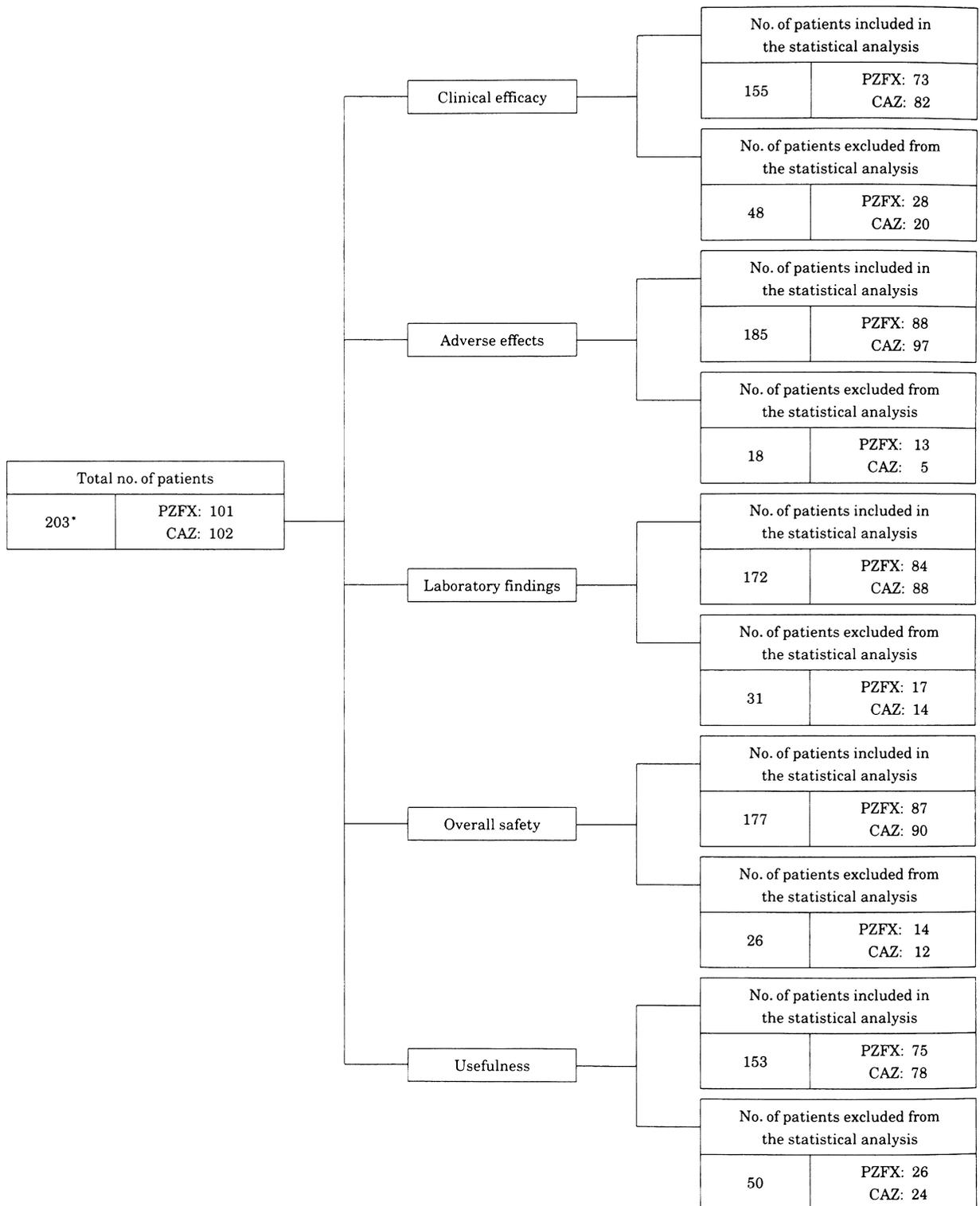
副次的評価項目として、疾患別臨床効果, 感染症重症度別などの主要背景因子別臨床効果, 他剤無効例に対する臨床効果, 起炎菌別臨床効果, 起炎菌の消長, 投与後出現菌出現頻度, 症状・所見および臨床検査値の推移についても比較した。なお、起炎菌別臨床効果, 細菌学的効果, 起炎菌の消長については、CAZ 適応菌種を対象とした症例の集団についても解析を行った。検定は、有効率, 菌陰性化率, 菌消失率に対しては χ^2 検定または Fisher の直接確率計算法を、症状・所見および臨床検査値の推移における改善度に対しては U 検定を用いた。なお、検定の有意水準は両側 5% とした。

II. 試験成績

1. 症例構成 (Tables 4, 5)

総評価対象例数は 203 例であり、その内訳は PZFX

Table 4. Case distribution



PZFX: pazufloxacin mesilate; CAZ: ceftazidime

*The investigational drug was administered to a total of 207 patients in this study, but 4 cases were excluded from the evaluation because of its inappropriateness for GCP (1 case) and duplicate entries for the same patients (3 cases).

注射薬群（以下 PZFX 群と略す）101 例，CAZ 群 102 例であった。

実施計画書に完全に適合した症例のみを臨床効果評価対象とした結果，解析対象例は 155 例（PZFX 群 73 例，

CAZ 群 82 例）となった。解析から除外した 48 例（PZFX 群 28 例，CAZ 群 20 例）の内訳は，不適格 43 例（対象外疾患 5 例，年齢違反 1 例，薬効評価不適 1 例，薬効評価不適 + エントリー基準逸脱 1 例，基礎疾患重篤 6

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	×	×	×	×	×	1	0
	Inappropriate for evaluation and deviation from entry criteria	×	×	×	×	×	1	0
	Serious underlying disease	×	×	×	×	×	3	1
	Serious underlying disease and duration of administration too short (4 vials)	×	×	×	×	×	1	0
	Serious underlying disease and concomitant therapy with loop diuretic, and death	×	×	×	×	×	0	1
	Serious underlying disease and discontinuation for aggravation of complications	×	×	×	×	×	0	1
	Concomitant therapy with loop diuretic	×	×	×	×	×	2	0
	Concomitant therapy with loop diuretic and deviation from entry criteria and discrepancy in testing days	×	×	×	×	×	0	1
	Concomitant therapy with loop diuretic and discrepancy in testing days	×	×	×	×	×	1	0
	Concomitant therapy with loop diuretic and not examined for some laboratory findings	×	×	×	×	×	1	0
	Use of CAZ prior to the study and deviation from entry criteria	×	×	×	×	×	0	1
	Ineligible disease	×	○	○	○	×	3	0
	Ineligible disease and not examined for some laboratory findings	×	○	×	×	×	0	1
	Ineligible disease and discrepancy in testing days	×	○	×	×	×	0	1
	Deviation from entry criteria	×	○	○	○	×	7	10
	Deviation from entry criteria and concomitant therapy with a steroid	×	×	×	×	×	1	0
	Deviation from entry criteria, discontinuation for adverse effects, and discrepancy in testing days	×	○	×	○	○	0	1
	Deviation from entry criteria and duration of administration too short (5 vials)	×	○	○	○	×	0	1
	Deviation from entry criteria and discrepancy in testing days	×	○	×	○	×	0	1
	Age deviated from criteria (≥80 years old)	×	○	○	○	×	1	0
	Unclear symptoms of infection	×	○	○	○	×	1	0
Discontinuance								
	Adverse effect	×	○	○	○	○	1	0
	Adverse effect and discrepancy in testing days	×	○	×	○	○	2	0
	Concomitant therapy with steroid and not examined for some laboratory findings	×	×	×	×	×	1	0
Treatment violation								
	Concomitant therapy with macrolide	×	×	×	×	×	1	0
	Not examined for some laboratory findings	○	○	×	×	×	1	2
	Discrepancy in testing days	○	○	×	○	○	1	0
	Discrepancy in testing days	○	○	×	×	×	0	3
Total		48	18	31	26	50	30	25

○: evaluated, ×: excluded

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

例, 基礎疾患重篤+ループ利尿剤併用1例, ループ利尿剤併用4例, ループ利尿剤併用+エントリー基準逸脱1例, 前化療CAZ投与+エントリー基準逸脱1例, エントリー基準逸脱19例, エントリー基準逸脱+併用薬違反1例, エントリー基準逸脱+副作用発現1例, 感染症状不明確1例, 中止4例(副作用発現3例, 併用薬違反判明1例), 処置違反1例(併用薬違反)であった。なお, 薬効評価不適, 基礎疾患重篤, 併用薬違反(ループ利尿剤併用を含む), 前化療CAZ投与の計18例(PZFX群13例, CAZ群5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185例(PZFX群88例, CAZ群97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18例(PZFX群13例, CAZ群5例)を解析除外例とした。

臨床検査値異常解析対象例は172例(PZFX群84例, CAZ群88例)で, 全解析対象外の18例, 臨床検査項目不足4例および指定日に臨床検査が行われなか

った9例の計31例(PZFX群17例, CAZ群14例)を解析除外例とした。

概括安全度解析対象例は177例(PZFX群87例, CAZ群90例)で、臨床検査値異常解析除外例31例から副作用発現5例を除いた26例(PZFX群14例, CAZ群12例)を解析除外例とした。

有用性解析対象例は153例(PZFX群75例, CAZ群78例)であった。解析から除外した50例(PZFX群26例, CAZ群24例)の内訳は、臨床効果解析除外例44例(うち20例は概括安全度についても解析対象外)、概括安全度解析除外例6例(検査項目不足3例, 指定日に検査なし3例)であった。

本治験においては上記の総評価対象例203例以外に、同一患者に本治験薬が重複して投与された症例が3例(PZFX群2例, CAZ群1例)、精神疾患の疑いがある患者を対象とした症例が1例(CAZ群)あったが、これらの計4例については対象疾患ではあったが評価対象例には含めないこととした。なお、後者の1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155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18例(PZFX群7例, CAZ群11例)がみられた。その理由の内訳は、PZFX群では無効、不変または悪化3例、画像所見上新たな陰影出現1例、副作用発現2例、被験者本人からの中止の申し出かつ無効1例、一方、CAZ群では無効、不変または悪化6例、副作用発現4例、臨床検査値異常発現1例であった。

3. 患者背景因子

臨床効果解析対象例155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

気管支拡張症(感染時)44例、肺気腫の二次感染37例、慢性気管支炎29例、陳旧性肺結核の二次感染21例、気管支喘息の二次感染8例、肺線維症の二次感染8例、びまん性汎細気管支炎8例であったが、これら疾患構成については両群間に有意な偏りはなかった(Table 6)。

2) 性別、年齢、体重、感染症重症度

性別、年齢、体重および感染症重症度においては両群間に有意な偏りはなかった(Table 6)。

3) 基礎疾患・合併症、直前化学療法、併用薬、投与日数

基礎疾患・合併症の有無、直前化学療法の有無、併用薬の有無および投与日数においては両群間に有意な偏り

はなかった(Table 6)。

4) 治験開始時の症状・所見および臨床検査値

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、血沈値、CRP、 Pa_{O_2} 、 Pa_{CO_2} においては両群間に有意な偏りはなかった(Table 7)。

5) 起炎菌および薬剤感受性

臨床効果解析対象例155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84例(PZFX群42例, CAZ群42例)であった。推定された起炎菌は、グラム陽性菌33株(PZFX群16株, CAZ群17株)、グラム陰性菌60株(PZFX群31株, CAZ群29株)の計93株(PZFX群47株, CAZ群46株)であり、起炎菌分離頻度およびその内訳において両群間に有意な偏りはなかった。菌種別には、*S. pneumoniae* 26株(PZFX群13株, CAZ群13株)、次いで*H. influenzae* 22株(PZFX群9株, CAZ群13株)、*P. aeruginosa* 17株(PZFX群9株, CAZ群8株)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 10株(PZFX群7株, CAZ群3株)であった(Table 8)。

起炎菌と推定された93株中、PZFXおよびCAZのMIC (10^6 CFU/mL)を測定し得た菌株は80株(PZFX群40株, CAZ群40株)であった。PZFX群において分離された菌株に対するPZFXのMICはすべて $3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、 $0.025 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下および $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布する菌株が多かった。 $3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布した8株全株および $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$ の6株中5株は*S. pneumoniae*であり、MICを測定し得た*S. pneumoniae* 13株全株が $1.56 \sim 3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布していた。なお、*S. pneumoniae*を除く27株に対するMICはすべて $1.56 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、そのうち16株に対しては $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。一方、CAZ群において分離された菌株に対するCAZのMICはすべて $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、 $0.1 \sim 0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$ に多く分布した。 $12.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布の1株は*S. aureus* (MSSA)、また、 $25 \mu\text{g}/\text{mL}$ に分布の2株は*P. aeruginosa*と*S. aureus* (MRSA)であった。以上、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、疾患別臨床効果

臨床効果解析対象例155例における臨床効果を検討した(Table 10)。PZFX群73例の成績は、「著効」12例、「有効」56例、「やや有効」2例、「無効」3例、CAZ群82例では「著効」18例、「有効」57例、「無効」7例であった。有効率はPZFX群93.2% (68/73)、CAZ群91.5% (75/82)であり、両群ともに高い値が示された。有効率の差(PZFX群-CAZ群)の90%信頼区間は $-6.6\% \sim 10.0\%$ 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。

Table 6. Background of the patients

Characteristic		PZFX	CAZ	Statistical analysis
No. of patients		73	82	
Diagnosis	chronic bronchitis	14	15	χ^2 : 4.050 (DF = 6) p = 0.670
	bronchiectasis with infection	23	21	
	secondary infection in bronchial asthma	3	5	
	secondary infection in pulmonary emphysema	20	17	
	secondary infection in pulmonary fibrosis	2	6	
	secondary infection in old pulmonary tuberculosis	8	13	
	diffuse panbronchiolitis	3	5	
Sex	male	49	61	Fis: p = 0.377
	female	24	21	
Age (years)	30~39	2	3	χ^2 : 4.856 (DF = 4) p = 0.302
	40~49	4	2	
	50~59	9	4	
	60~69	20	31	
	70~79	38	42	
Body weight (kg)	<40	7	15	χ^2 : 9.444 (DF = 6) p = 0.150
	40~<50	29	20	
	50~<60	25	34	
	60~<70	6	10	
	70~<80	3	3	
	≥80	1	0	
	unknown	2	0	
Severity of infection	mild	8	6	χ^2 : 1.482 (DF = 2) p = 0.477
	moderate	65	75	
	severe	0	1	
Underlying disease and/or complications	absent	18	23	Fis: p = 0.716
	present	55	59	
Prior treatment with antimicrobial agents	absent	57	64	χ^2 : 0.885 (DF = 2) p = 0.642
	present	15	15	
	unknown	1	3	
Concomitant drugs	absent	13	16	Fis: p = 0.839
	present	60	66	
Duration of test drug administration (day)	~3	1	2	χ^2 : 1.135 (DF = 4) p = 0.889
	4~7	16	16	
	8~13	23	30	
	14	31	33	
	15	2	1	

Fis: Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

疾患別臨床効果についても検討した (Table 11)。慢性気管支炎およびびまん性汎細気管支炎に対する有効率は、両群とも 100% であった。また、慢性呼吸器疾患の二次感染に対しても PZFX 群 93.9% (31/33)、CAZ 群 90.2% (37/41) とともに高い有効率が示された。気管支拡張症 (感染時) に対する有効率は、PZFX 群 87.0% (20/23)、CAZ 群 85.7% (18/21) と前者に比し低値であった。気管支拡張症 (感染時)、肺気腫の二次感染および陳旧性肺結核の二次感染についての検定結果においては、いずれも両群の有効率に有意差はみられなかった。

2) 背景因子による層別解析

性別、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 12)。投与期間別臨床効果における 8~13 日間投与された症例群の有効率は、CAZ 群 100% (30/30) であったのに対し PZFX 群は 82.6% (19/23) であり、両群の有効率に有意差がみられた ($p=0.030$)。その他、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、併用薬の有無別臨床効果については両群の有効率に有意差はみられなかった。

3) 直前治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

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

Characteristic		PZFX	CAZ	Statistical analysis
No. of patients		73	82	
Body temperature (°C)	<37	5	7	χ^2 : 0.723 (DF=3) p=0.868
	37~<38	42	42	
	38~<39	22	27	
	≥39	4	6	
Cough	-	1	0	χ^2 : 1.375 (DF=2) p=0.503
	+	34	42	
	2+	38	40	
Volume of sputum	+	13	17	χ^2 : 1.846 (DF=4) p=0.764
	2+	39	46	
	3+	11	9	
	4+	10	9	
	unknown	0	1	
Property of sputum	PM	25	33	Fis: p=0.507
	P	48	49	
Dyspnea	-	32	41	χ^2 : 0.901 (DF=2) p=0.637
	+	32	34	
	2+	9	7	
Chest pain	-	62	74	Fis: p=0.337
	+	11	8	
Rales	-	10	14	χ^2 : 0.827 (DF=2) p=0.661
	+	39	38	
	2+	24	30	
Dehydration	-	62	71	Fis: p=0.820
	+	11	11	
Cyanosis	-	69	80	Fis: p=0.421
	+	4	2	
WBC (/mm ³)	<8,000	0	1	χ^2 : 3.366 (DF=3) p=0.339
	8,000~<12,000	52	48	
	12,000~<20,000	18	29	
	≥20,000	3	4	
ESR (mm/h)	<20	9	7	χ^2 : 3.407 (DF=4) p=0.492
	20~<40	12	10	
	40~<60	6	14	
	≥60	29	33	
	unknown	17	18	
CRP (mg/dL)	<0.5	1	1	χ^2 : 1.304 (DF=4) p=0.861
	0.5~<7.0	26	27	
	7.0~<12.0	19	19	
	≥12.0	27	34	
	unknown	0	1	
Pao ₂ (mmHg)	40~<60	10	12	χ^2 : 0.231 (DF=3) p=0.972
	60~<80	19	23	
	≥80	3	4	
	unknown	41	43	
Paco ₂ (mmHg)	<49	30	37	χ^2 : 0.257 (DF=2) p=0.879
	≥49	2	2	
	unknown	41	43	

Fis: Fisher's exact probability method
(Property of sputum) PM: mucopurulent, P: purulent
PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

治験担当医師により無効と判定された30症例 (PZFX群, CAZ群各15例) に対する臨床効果を検討した (Table 13)。直前投与キノロン系抗菌薬が無効であった3症例 (PZFX群2例, CAZ群1例) に対し, PZFX群の成績は「著効」, 「有効」各1例, CAZ群の1例は「有効」であった。また, 直前投与抗菌薬無効例30例中14例

(PZFX群8例, CAZ群6例) は, 直前投与のβ-ラクタム系抗菌薬無効例であった。これらに対し, PZFX群は「著効」2例, 「有効」5例, 「無効」1例, CAZ群は「著効」3例, 「有効」2例, 「無効」1例であり, 両群とも各1例のみが無効例であった。また, 直前投与のマクロライド系抗菌薬無効例が両群あわせて9例 (PZFX

Table 8. Background of the patients: Causative organisms

Causative organisms		Treatment group		statistical analysis	
		PZFX	CAZ		
Total no. of patients		73	82		
Isolation of causative organisms	no	31	40	Fis: p = 0.519	
	yes	42	42		
Causative organisms	GPC	<i>S. aureus</i>	1	0	Fis: p = 0.830
		<i>S. aureus</i> (MRSA)	0	1	
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	2	1	
		<i>Sta. intermedius</i>	0	1	
		<i>S. pneumoniae</i>	13	13	
		<i>Str. intermedius</i>	0	1	
	subtotal		16	17	
	GNB	<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
		<i>K. oxytoca</i>	0	1	
		<i>P. aeruginosa</i>	9	8	
		<i>Burkholderia</i> sp.	0	1	
		<i>A. xylosoxidans</i>	0	1	
		<i>A. calcoaceticus</i>	1	0	
		NFGNR	1	0	
		<i>H. influenzae</i>	9	13	
<i>H. parainfluenzae</i>		2	0		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	7	3			
subtotal		31	29		
Total		47	46		

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 ($\mu\text{g/mL}$) 10 ⁶ 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	40	11	5	2	3	4	1	6	8	0	0	0	0	0	0	U: 0.545
	CAZ	40	13	4	2	0	1	3	5	7	3	0	0	0	2	0	p = 0.586
CAZ	PZFX	40	1	7	5	6	4	6	3	4	1	3	0	0	0	0	U: 0.199
	CAZ	40	2	3	7	10	4	5	3	1	2	1	2	0	0	0	p = 0.842

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 10. Clinical efficacy

Treatment group	No. of patients	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
PZFX	73	12	56	2	3	68/73 (93.2)	90% confidence interval of the efficacy rate difference (PZFX - CAZ) -6.6%~10.0%
CAZ	82	18	57	0	7	75/82 (91.5)	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 11. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Response				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis	PZFX	14	4	10	0	0	14/14(100)	
	CAZ	15	5	10	0	0	15/15(100)	
Bronchiectasis with infection	PZFX	23	1	19	1	2	20/23(87.0)	Fis: p = 1.000
	CAZ	21	5	13	0	3	18/21(85.7)	
Secondary infection in bronchial asthma	PZFX	3	1	2	0	0	3/3	
	CAZ	5	1	4	0	0	5/5	
Secondary infection in pulmonary emphysema	PZFX	20	2	16	1	1	18/20(90.0)	Fis: p = 1.000
	CAZ	17	2	13	0	2	15/17(88.2)	
Secondary infection in pulmonary fibrosis	PZFX	2	0	2	0	0	2/2	
	CAZ	6	2	4	0	0	6/6	
Secondary infection in old pulmonary tuberculosis	PZFX	8	3	5	0	0	8/8	Fis: p = 0.505
	CAZ	13	3	8	0	2	11/13(84.6)	
Diffuse panbronchiolitis	PZFX	3	1	2	0	0	3/3	
	CAZ	5	0	5	0	0	5/5	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

群3例, CAZ群6例)あったが, これらに対してもそれぞれ2/3, 5/6の有効率であり, 各群1例が無効例であった。その他の直前投与抗菌薬無効例に対してはいずれも「有効」以上の成績であった。直前投与抗菌薬無効例全体での有効率は, PZFX群, CAZ群いずれも86.7% (13/15)であった。

4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が推定された84例(PZFX群, CAZ群各42例)に対する起炎菌別臨床効果を検討した(Table 14)。もっとも症例数の多かった*S. pneumoniae*単独菌検出例に対する有効率はPZFX群80.0% (8/10), CAZ群100% (11/11)であった。また, *P. aeruginosa*単独菌検出例に対する有効率は, 両群ともに7/8の成績であった。*S. pneumoniae*単独菌検出例について検定を行った結果, 両群の有効率に有意差はみられなかった。その他, NFGNR単独菌検出例1例を除く*H. influenzae*単独菌検出例, *M. (B.) catarrhalis*単独菌検出例, 複数菌検出例などに対しては両群ともすべて「有効」以上の成績であった。また, 起炎菌が確定した症例全体での有効率は, PZFX群90.5% (38/42), CAZ群97.6% (41/42)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 15)。CAZ適応菌検出例全体での有効率はPZFX群90.6% (29/32), CAZ群97.4% (37/38)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

まず, 起炎菌が推定された84例における細菌学的効果を検討した(Table 16)。菌陰性化率はPZFX群65.0% (26/40), CAZ群90.2% (37/41)であり, 両群の菌陰性化率に有意差がみられた($p=0.014$)。起炎菌別にみると, もっとも症例数が多かった*S. pneumoniae*単独菌検出例においてはPZFX群で9例(「不明」1例を除く)中4例が「消失」, これに対しCAZ群の成績は11例全例が「消失」であり, 菌陰性化率において両群間に有意差がみられた($p=0.008$)。その他の起炎菌別にみた細菌学的効果においては, 両群の菌陰性化率に有意差はみられなかった。なお, *P. aeruginosa*単独菌検出例が16例(PZFX群, CAZ群各8例)みられたが, 「消失」は両群ともに4例であった。また, *H. influenzae*単独菌検出例17例(PZFX群6例, CAZ群各11例)においては, PZFX群6例中1例が「減少または一部消失」, 他の5例は「消失」であり, また, CAZ群では10例(「不明」1例を除く)全例が「消失」の成績であった。

細菌学的効果が「不変」の症例は, PZFX群で9例(*S. aureus* (MSSA)単独菌検出例1例, *S. pneumoniae*単独菌感染例4例, *P. aeruginosa*単独菌感染例4例), CAZ群で3例(いずれも*P. aeruginosa*単独菌感染例)であった。細菌学的効果が「不変」であった症例についてその臨床効果をみると, PZFX群では9例中8例, CAZ群では3例中2例が「有効」であった。なお, PZFX群で細菌学的効果が「不変」, 臨床効果が「無効」であった1例は*S. pneumoniae*単独菌検出例であっ

Table 12. 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	49	7	39	1	2	46/49 (93.9)	Fis: p = 0.730
		CAZ	61	14	42	0	5	56/61 (91.8)	
	female	PZFX	24	5	17	1	1	22/24 (91.7)	Fis: p = 1.000
		CAZ	21	4	15	0	2	19/21 (90.5)	
Severity	mild	PZFX	8	0	8	0	0	8/8	χ^2 : 0.000 (DF = 1) p = 1.000
		CAZ	6	1	5	0	0	6/6	
	moderate	PZFX	65	12	48	2	3	60/65 (92.3)	
		CAZ	75	17	52	0	6	69/75 (92.0)	
	severe	PZFX	0	0	0	0	0	0/0	
		CAZ	1	0	0	0	1	0/1	
Underlying disease and/or complications	absent	PZFX	18	3	13	1	1	16/18 (88.9)	Fis: p = 1.000
		CAZ	23	4	16	0	3	20/23 (87.0)	
	present	PZFX	55	9	43	1	2	52/55 (94.5)	Fis: p = 1.000
		CAZ	59	14	41	0	4	55/59 (93.2)	
Prior treatment with antimicrobial agents	absent	PZFX	57	9	45	2	1	54/57 (94.7)	Fis: p = 0.721
		CAZ	64	15	44	0	5	59/64 (92.2)	
	present	PZFX	15	3	10	0	2	13/15 (86.7)	Fis: p = 1.000
		CAZ	15	3	10	0	2	13/15 (86.7)	
	unknown	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
		CAZ	3	0	3	0	0	3/3	
Concomitant drugs	absent	PZFX	13	4	8	1	0	12/13 (92.3)	Fis: p = 1.000
		CAZ	16	4	10	0	2	14/16 (87.5)	
	present	PZFX	60	8	48	1	3	56/60 (93.3)	Fis: p = 1.000
		CAZ	66	14	47	0	5	61/66 (92.4)	
Duration of test drug administration (day)	~3	PZFX	1	1	0	0	0	1/1	Fis: p = 1.000
		CAZ	2	0	1	0	1	1/2	
	4~7	PZFX	16	6	9	0	1	15/16 (93.8)	Fis: p = 0.172
		CAZ	16	4	7	0	5	11/16 (68.8)	
	8~13	PZFX	23	3	16	2	2	19/23 (82.6)	Fis: p = 0.030
		CAZ	30	9	21	0	0	30/30 (100)	
	14	PZFX	31	2	29	0	0	31/31 (100)	Fis: p = 1.000
		CAZ	33	5	27	0	1	32/33 (97.0)	
	15	PZFX	2	0	2	0	0	2/2	
		CAZ	1	0	1	0	0	1/1	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

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 (Table 17)。

全体での菌陰性化率は PZFX 群 53.3% (16/30)、CAZ 群 89.2% (33/37) であり、両群の菌陰性化率に有意差がみられた (p=0.003)。

Table 13. 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			
Penicillin	IV	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
		CAZ	0	0	0	0	0		
Cephems	PO	PZFX	4	1	3	0	0	4/4	
		CAZ	4	2	2	0	0	4/4	
	IV	PZFX	1	0	0	0	1	0/1	
		CAZ	1	0	0	0	1	0/1	
Other β -lactams	PO	PZFX	2	1	1	0	0	2/2	
		CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
Quinolones	PO	PZFX	2	1	1	0	0	2/2	
		CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
Macrolides	PO	PZFX	3	0	2	0	1	2/3	
		CAZ	6	0	5	0	1	5/6	
Others		PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
		CAZ	0	0	0	0	0		
Two antimicrobial agents		PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
		CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
Unknown		PZFX	0	0	0	0	0		
		CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
Total		PZFX	15	3	10	0	2	13/15 (86.7)	Fis: p = 1.000
		CAZ	15	3	10	0	2	13/15 (86.7)	

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

次に起炎菌とされた93株すべてについて菌種別に菌の消長を検討した (Table 18)。全体の菌消失率はPZFX群68.9% (31/45), CAZ群91.1% (41/45)であり, 菌消失率において両群間に有意差がみられた ($p=0.018$)。グラム陽性菌ではPZFX群46.7% (7/15), CAZ群100% (17/17)の菌消失率であり, 両群の菌消失率に有意差がみられた ($p=0.001$)。一方, グラム陰性菌ではPZFX群80.0% (24/30), CAZ群85.7% (24/28)の菌消失率であり, 両群間に有意差はみられなかった。もっとも分離頻度の高かった*S. pneumoniae*に対する菌消失率は, PZFX群50.0% (6/12), CAZ群100% (13/13)であった。次いで分離頻度の高かった*H. influenzae*に対して, PZFX群では9株中8株が「消失」, CAZ群では「不明」1株を除く12株全株が「消失」であった。PZFX群において存続した菌株は*S. aureus* 1株, *S. aureus* (MSSA) 1株, *S. pneumoniae* 6株, *P. aeruginosa* 5株, *H. influenzae* 1株の合計14株であった。一方, CAZ群では*P. aeruginosa* 4株のみであった。

さらにCAZ適応菌種のみ限定し菌の消長を検討し

た (Table 19)。その結果, CAZ適応菌種全体の菌消失率はPZFX群60.0% (21/35), CAZ群90.2% (37/41)であり, 上述の起炎菌全体における成績と同様, 菌消失率において両群間に有意差がみられた ($p=0.005$)。

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はPZFX群4例, CAZ群5例であった。投与後出現菌はいずれもグラム陽性菌であり, その内訳は, *S. aureus* (MSSAあるいはMRSAと同定された菌を含む)が5例, *S. pneumoniae*が3例, *Enterococcus faecalis*が1例であった。PZFX群において*S. aureus* (MSSA)が出現した1例およびCAZ群において*S. aureus* (MRSA)が出現した1例は菌交代症であった。一方, PZFX群における*S. aureus* (MRSA)出現の2例および*S. pneumoniae*出現の1例, CAZ群における*S. aureus*出現の1例, *S. pneumoniae*出現の2例および*E. faecalis*出現の1例は菌交代現象であった。投与後出現菌の出現頻度において両群間に有意差はみられなかった (Table 20)。

7. 臨床症状・所見および臨床検査値の改善度

Table 14. 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	1	0	1	0	0	1/1	Fis: p = 0.214
			CAZ	0	0	0	0	0		
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
		<i>Sta. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0	0		
			CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
		<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	10	3	5	0	2	8/10 (80.0)	
			CAZ	11	5	6	0	0	11/11 (100)	
		<i>Str. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0	0		
			CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
	GNB	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	8	0	7	1	0	7/8	
			CAZ	8	1	6	0	1	7/8	
		<i>Burkholderia</i> sp.	PZFX	0	0	0	0	0		
			CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
		<i>A. xylosoxidans</i>	PZFX	0	0	0	0	0		
			CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
		<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX	1	1	0	0	0	1/1	
			CAZ	0	0	0	0	0		
NFGNR	PZFX	1	0	0	0	1	0/1			
	CAZ	0	0	0	0	0				
<i>H. influenzae</i>	PZFX	6	2	4	0	0	6/6			
	CAZ	11	1	10	0	0	11/11 (100)			
<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1			
	CAZ	0	0	0	0	0				
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX	7	1	6	0	0	7/7			
	CAZ	3	1	2	0	0	3/3			
Polymicrobial infection	two pathogens	PZFX	5	0	5	0	0	5/5		
		CAZ	2	1	1	0	0	2/2		
	three pathogens	PZFX	0	0	0	0	0			
		CAZ	1	0	1	0	0	1/1		
Total	PZFX	42	7	31	1	3	38/42 (90.5)			
	CAZ	42	11	30	0	1	41/42 (97.6)			

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

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、血沈値およびCRP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 21)。呼吸困難(3日後)においてPZFX群の改善度はCAZ群に比し有

意に高く (p=0.002)、血沈値(14日後)ではCAZ群の改善度がPZFX群に比し有意に高かった (p=0.038)。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

Table 15. 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	1	0	1	0	0	1/1	Fis: p=0.214
			CAZ	0	0	0	0	0		
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
		<i>Sta. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0	0		
			CAZ	1	0	1	0	0	1/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	10	3	5	0	2	8/10 (80.0)		
		CAZ	11	5	6	0	0	11/11 (100)		
	<i>Str. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0	0			
		CAZ	1	0	1	0	0	1/1		
	GNB	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	1	0	1	0	0	1/1	
			CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	8	0	7	1	0	7/8	
			CAZ	8	1	6	0	1	7/8	
		<i>Burkholderia</i> sp.	PZFX	0	0	0	0	0		
			CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX	1	1	0	0	0	1/1		
		CAZ	0	0	0	0	0			
<i>H. influenzae</i>	PZFX	6	2	4	0	0	6/6			
	CAZ	11	1	10	0	0	11/11 (100)			
Polymicrobial infection	two pathogens	PZFX	4	0	4	0	0	4/4		
		CAZ	2	1	1	0	0	2/2		
	three pathogens	PZFX	0	0	0	0	0			
		CAZ	1	0	1	0	0	1/1		
Total	PZFX	32	6	23	1	2	29/32 (90.6)			
	CAZ	38	10	27	0	1	37/38 (97.4)			

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

1) 副作用

副作用解析対象例 185 例中 17 例で副作用の発現がみられた (Table 22)。その発現率は PZFX 群 6.8% (6/88), CAZ 群 11.3% (11/97) であり, 両群間に有意差はみられなかった。PZFX 群における副作用の内訳は, 神経症状の一過性意識障害, 頭痛が各 1 例, アレルギー症状の発疹が 2 例, 消化器症状の下痢が 1 例, その他発熱が 1 例であった。このうち一過性意識障害は, いびきをかいて眠っていた患者が看護婦の呼びかけにも反応しなかった事象であるが, 数分で自然に回復しており, 以後再発はなかった。痙攣が起きた後にみられるような CPK の推移も副作用発現前後で変化がなく, また打撲などのあともなかったことから副作用名は一過性意識障害とされた。PZFX 注射薬において, その他新規な

副作用は認められなかった。また, 重度の事象はまったくみられず, 治験薬との因果関係においても「明らかに関係あり」と判定されたものもなかった。一方, CAZ 群の内訳は, 神経症状のめまいが 1 例, アレルギー症状の発疹が 3 例, 顔面発赤が 1 例, 消化器症状の下痢が 4 例, その他発熱, 骨痛が各 1 例であった。アレルギー症状と消化器症状が各 4 例と多かったが, 骨痛以外の症状はすべて既知の事象であった。骨痛に関しては, 投与 3 日後に右下腿部痛が出現し, 翌日には右手, 左手と疼痛およびその部の腫脹の移動がみられたが, 症状的に関節痛とも異なったため骨痛と表現された。患者にはこれまでリウマチなどの所見もなく原因が不明であったことから, 治験薬との因果関係は「たぶん関係あり」と判定された。本症状は, 投与中止 2 日後より改善が

Table 16. Bacteriological response classified by causative organisms

Causative organism	Treatment group	No. of patients	Bacteriological response				Elimination rate(%)	Statistical analysis				
			eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	unknown						
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	1	0	1	0	0	0/ 1	/		
			CAZ	0	0	0	0	0				
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	1	0	0	1	0	0/ 1		Fis: p = 1.000	
			CAZ	1	1	0	0	0	1/ 1			
		<i>Sta. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0	0			/	
			CAZ	1	1	0	0	0	1/ 1			
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	10	4	1	4	1	4/ 9	Fis: p = 0.008			
		CAZ	11	11	0	0	0	11/11 (100)				
	<i>Str. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0	0		/			
		CAZ	1	1	0	0	0	1/ 1				
	GNB	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	1	1	0	0	0	1/ 1		/	
			CAZ	1	1	0	0	0	1/ 1			
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	8	4	0	4	0	4/ 8			Fis: p = 1.000
			CAZ	8	4	1	3	0	4/ 8			
		<i>Burkholderia</i> sp.	PZFX	0	0	0	0	0				/
			CAZ	1	1	0	0	0	1/ 1			
		<i>A. xylosoxidans</i>	PZFX	0	0	0	0	0				/
			CAZ	1	1	0	0	0	1/ 1			
		<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX	1	0	0	0	1				/
			CAZ	0	0	0	0	0				
NFGNR		PZFX	1	1	0	0	0	1/ 1	/			
		CAZ	0	0	0	0	0					
<i>H. influenzae</i>	PZFX	6	5	1	0	0	5/ 6	Fis: p = 0.375				
	CAZ	11	10	0	0	1	10/10 (100)					
<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX	1	1	0	0	0	1/ 1	/				
	CAZ	0	0	0	0	0						
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX	7	7	0	0	0	7/ 7	/				
	CAZ	3	3	0	0	0	3/ 3					
Polymicrobial infection	two pathogens	PZFX	5	3	2	0	0	3/ 5	Fis: p = 1.000			
		CAZ	2	2	0	0	0	2/ 2				
	three pathogens	PZFX	0	0	0	0	0					
		CAZ	1	1	0	0	0	1/ 1				
Total	PZFX	42	26	5	9	2	26/40 (65.0)	χ^2 : 6.076 (DF = 1) p = 0.014				
	CAZ	42	37	1	3	1	37/41 (90.2)					

Fis: Fisher's exact probability method, Elimination rate: eliminated/No. of patients (excluding unknown data)

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

認められ、以後再発現はなかった。CAZ 群において発現した事象も重度のものではなく、因果関係が「明らかに関係あり」と判定されたものもなかった。

なお、CAZ 群で発現した発疹（小丘疹：発現 58 日後

に消失）以外の事象は、いずれも発現後 2 週間以内には消失してい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 172 例中 36 例に薬剤との

Table 17. Bacteriological response classified by causative organisms (indications for CAZ)

Causative organism	Treatment group	No. of patients	Bacteriological response				Elimination rate (%)	Statistical analysis		
			eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	unknown				
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	1	0	1	0	0	0/1	/
			CAZ	0	0	0	0	0		
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	1	0	0	1	0	0/1	Fis: p=1.000
			CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
		<i>Sta. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0	0		/
			CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	10	4	1	4	1	4/9	Fis: p=0.008	
		CAZ	11	11	0	0	0	11/11(100)		
	<i>Str. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0	0		/	
		CAZ	1	1	0	0	0	1/1		
	GNB	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	1	1	0	0	0	1/1	/
			CAZ	1	1	0	0	0	1/1	
		<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	8	4	0	4	0	4/8	Fis: p=1.000
			CAZ	8	4	1	3	0	4/8	
<i>Burkholderia</i> sp.		PZFX	0	0	0	0	0		/	
		CAZ	1	1	0	0	0	1/1		
<i>A. calcoaceticus</i>		PZFX	1	0	0	0	1		/	
		CAZ	0	0	0	0	0			
<i>H. influenzae</i>	PZFX	6	5	1	0	0	5/6	Fis: p=0.375		
	CAZ	11	10	0	0	1	10/10(100)			
Polymicrobial infection	two pathogens	PZFX	4	2	2	0	0	2/4	Fis: p=0.467	
		CAZ	2	2	0	0	0	2/2		
	three pathogens	PZFX	0	0	0	0	0		/	
		CAZ	1	1	0	0	0	1/1		
Total	PZFX	32	16	5	9	2	16/30(53.3)	χ ² : 9.092 (DF=1) p=0.003		
	CAZ	38	33	1	3	1	33/37(89.2)			

Fis: Fisher's exact probability method, Elimination rate: eliminated/No. of patients (excluding unknown data)

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

因果関係が疑われた異常変動が認められた (Table 23)。その発現率は PZFX 群 14.3% (12/84), CAZ 群 27.3% (24/88) であり, PZFX 群の発現率が CAZ 群に比べ有意に低かった ($p=0.041$)。主な臨床検査値異常は, 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であり, いずれも PZFX 群に比し CAZ 群に多かった。なお, 両群ともに重度あるいは問題となるような所見はみられず, 治験薬との因果関係が「明らかに関係あり」とされたものもなかった。これら臨床検査値異常発現例 36 例中 31 例については, 投与中あるいは追跡調査により正常化あるいは改善傾向が確認されている。また, 残りの 5 例については, 転院, 追跡調

査未実施などにより改善は確認されていないが, それらの変動の程度はいずれも問題とするほどのものではないと考えられ, またそれに伴う症状もみられていない。

なお, ループ利尿薬併用の理由により臨床検査値異常の解析対象から除外となった 1 例 (PZFX 群) で好酸球の増多が, 基礎疾患重篤の理由により解析から除外された 1 例 (CAZ 群) で LDH の上昇が, また, 投与終了 2 日後の異常値発現のため解析から除外された 1 例 (CAZ 群) において AST および ALT の上昇が認められたことを記しておく。

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

Table 18. Elimination rate of causative organisms

Causative organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological response			Elimination rate (%)	Statistical analysis	
			eliminated	persisted	unknown			
GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	1	0	1	0	0/1	
		CAZ	0	0	0	0		
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	2	1	1	0	1/2	
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>Sta. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	13	6	6	1	6/12(50.0)	
		CAZ	13	13	0	0	13/13(100)	
	<i>Str. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
Subtotal	PZFX	16	7	8	1	7/15(46.7)	Fis: p=0.001	
	CAZ	17	17	0	0	17/17(100)		
GNB	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	2	2	0	0	2/2	
		CAZ	2	2	0	0	2/2	
	<i>K. oxytoca</i>	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	9	4	5	0	4/9	
		CAZ	8	4	4	0	4/8	
	<i>Burkholderia</i> sp.	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>A. xylosoxidans</i>	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX	1	0	0	1		
		CAZ	0	0	0	0		
	NFGNR	PZFX	1	1	0	0	1/1	
		CAZ	0	0	0	0		
	<i>H. influenzae</i>	PZFX	9	8	1	0	8/9	
		CAZ	13	12	0	1	12/12(100)	
	<i>H. parainfluenzae</i>	PZFX	2	2	0	0	2/2	
		CAZ	0	0	0	0		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PZFX	7	7	0	0	7/7		
	CAZ	3	3	0	0	3/3		
Subtotal	PZFX	31	24	6	1	24/30(80.0)	Fis: p=0.732	
	CAZ	29	24	4	1	24/28(85.7)		
Total	PZFX	47	31	14	2	31/45(68.9)	χ^2 : 5.625(DF=1) p=0.018	
	CAZ	46	41	4	1	41/45(91.1)		

Fis: Fisher's exact probability method, Elimination rate: eliminated/No. of strains (excluding unknown data)

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 19. Elimination rate of causative organisms (indications for CAZ)

Causative organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological response			Elimination rate (%)	Statistical analysis	
			eliminated	persisted	unknown			
GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX	1	0	1	0	0/1	Fis: p=0.001
		CAZ	0	0	0	0		
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>S. aureus</i> (MSSA)	PZFX	2	1	1	0	1/2	
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>Sta. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	PZFX	13	6	6	1	6/12(50.0)	
		CAZ	13	13	0	0	13/13(100)	
<i>Str. intermedius</i>	PZFX	0	0	0	0			
	CAZ	1	1	0	0	1/1		
Subtotal	PZFX	16	7	8	1	7/15(46.7)	Fis: p=0.001	
	CAZ	17	17	0	0	17/17(100)		
GNB	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX	2	2	0	0	2/2	Fis: p=0.472
		CAZ	2	2	0	0	2/2	
	<i>K. oxytoca</i>	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX	9	4	5	0	4/9	
		CAZ	8	4	4	0	4/8	
	<i>Burkholderia</i> sp.	PZFX	0	0	0	0		
		CAZ	1	1	0	0	1/1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX	1	0	0	1		
		CAZ	0	0	0	0		
<i>H. influenzae</i>	PZFX	9	8	1	0	8/9		
	CAZ	13	12	0	1	12/12(100)		
Subtotal	PZFX	21	14	6	1	14/20(70.0)	Fis: p=0.472	
	CAZ	25	20	4	1	20/24(83.3)		
Total	PZFX	37	21	14	2	21/35(60.0)	χ^2 : 7.955 (DF=1) p=0.005	
	CAZ	42	37	4	1	37/41(90.2)		

Fis: Fisher's exact probability method, Elimination rate: eliminated/No. of strains (excluding unknown data)

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

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 177 例中 127 例が「安全である」と評価された。安全率は PZFX 群 79.3%(69/87), CAZ 群 64.4%(58/90) であり, PZFX 群の安全率が CAZ 群に比べ有意に高かった (p=0.042)。

9. 有用性

有用性解析対象例 153 例における有用性を検討した (Table 25)。PZFX 群 75 例では, 「きわめて有用」11 例, 「有用」54 例, 「やや有用」4 例, 「有用性なし」5 例, 「判定不能」1 例, また CAZ 群 78 例では, 「きわめて有

用」15 例, 「有用」48 例, 「やや有用」7 例, 「有用性なし」8 例であった。有用率は PZFX 群で 86.7%(65/75), CAZ 群で 80.8%(63/78) 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

臨床効果の解析から除外された症例の影響を検討するために, 慢性気道感染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 5 例を除く 198 例 (PZFX 群 98 例, CAZ 群 100 例) を解析対象例としたが, このなかで「判定不能」

Table 20. Organisms appearing after treatment

Isolates		No. of strains		Statistical analysis	
		PZFX	CAZ		
No. of patients		73	82		
Superinfection	GPC	<i>S. aureus</i> (MRSA)	0	1	Fis: p = 1.000
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	1	0	
		subtotal	1	1	
	incidence (%)	1/73 (1.4)	1/82 (1.2)		
Microbial substitution	GPC	<i>S. aureus</i>	0	1	Fis: p = 1.000
		<i>S. aureus</i> (MRSA)	2	0	
		<i>S. pneumoniae</i>	1	2	
		<i>E. faecalis</i>	0	1	
		subtotal	3	4	
	incidence (%)	3/73 (4.1)	4/82 (4.9)		
Total		4	5		
Incidence (%)		4/73 (5.5)	5/82 (6.1)	Fis: p = 1.000	

Fis: Fisher's exact probability method

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

とされた症例があわせて12例 (PZFX群9例, CAZ群3例) 見られた。判定不能例はPZFX群に多かったが、これら判定不能例も解析対象に含めた有効率は、PZFX群81.6% (80/98), CAZ群86.0% (86/100)であった。有効率の差 (PZFX群 - CAZ群) の90%信頼区間は-14.0%~5.2%であり、 Δ を10%とした場合のPZFX群のCAZ群に対する非劣性を検証することはできなかった。前述の実施計画書に適合した症例についての結果とは異なったことから、エントリー基準逸脱、基礎疾患重篤などの理由により臨床効果の解析から除外された症例が解析結果に影響をおよぼしていることが示された。

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抗菌活性を有し、かつ良好な組織移行性を示す。本系統の抗菌薬の特性を考えた場合、注射使用することにより、重症、難治性感染症患者、他系抗菌薬無効の患者、あるいは経口投与が困難な患者などの治療においてさらに有用性が増すものと考えられその開発が望まれていた。しかしながら、その開発にあたっては安全性に対する躊躇もあったことから、本邦でのそれは先進諸外国に比して遅れていたものといえよう。

PZFX注射薬は、優れた臨床効果および高い安全性を目的として創製されたニューキノロン系抗菌薬である。これまでの臨床試験において問題とすべき副作用はみられていない。また、臨床第Ⅱ相試験において、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染に対して高い

有効率が示されており、肺胞気道系に器質的損傷が先存するような疾患に対しての臨床応用が期待された。今回、PZFX注射薬1,000 mg (分2) の慢性気道感染症に対する有効性、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。

実施計画書を厳密に遵守して実施された症例のみを臨床効果の解析対象例として採用した。このため、総評価対象例203例中48例が解析対象除外例となった。これら除外例の40% (19/48) はエントリー基準のうち白血球数8,000/mm³以上を満足しなかった症例であった。

両群の患者背景因子については、いずれの項目においても偏りがみられなかったことから、集積された症例の集団は比較試験の背景として適切であると考えられた。

臨床効果解析対象例155例における有効率はPZFX群93.2% (68/73), CAZ群91.5% (75/82)であった。比較的近年実施されたcefoselis (CFSL)¹⁰⁾およびcefozopran (CZOP)¹¹⁾の各比較試験は、結果的に主として中等症の慢性気道感染症が対象となった試験であるが、対照としたCAZ群の有効率はそれぞれ89.7% (61/68), 88.3% (106/120)であり、本試験におけるCAZ群の有効率91.5%は妥当な成績と考えられた。今回の成績において、PZFX群の有効率93.2%はCAZ群の成績と比べてもまったく遜色はなかった。

非劣性の検証を目的とし、有効率の差 (PZFX群 - CAZ

Table 21. 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	70	1	9	40	18	2	0	0	50/70 (71.4)	U: 1.429
		CAZ	76	3	17	38	15	3	0	0	58/76 (76.3)	p = 0.153
	7	PZFX	63	3	15	40	5	0	0	0	58/63 (92.1)	U: 0.139
		CAZ	68	5	16	38	7	2	0	0	59/68 (86.8)	p = 0.890
	14	PZFX	32	1	13	18	0	0	0	0	32/32 (100)	U: 1.129
		CAZ	32	2	9	17	4	0	0	0	28/32 (87.5)	p = 0.259
Cough	3	PZFX	72	0	2	29	41	0	0	0	31/72 (43.1)	U: 1.105
		CAZ	82	0	1	28	52	1	0	0	29/82 (35.4)	p = 0.269
	7	PZFX	67	0	14	39	14	0	0	0	53/67 (79.1)	U: 1.708
		CAZ	75	0	9	43	23	0	0	0	52/75 (69.3)	p = 0.088
	14	PZFX	33	0	11	19	3	0	0	0	30/33 (90.9)	U: 0.449
		CAZ	34	0	12	15	7	0	0	0	27/34 (79.4)	p = 0.654
Volume of sputum	3	PZFX	73	0	3	30	38	1	1	0	33/73 (45.2)	U: 0.431
		CAZ	81	0	2	32	45	2	0	0	34/81 (42.0)	p = 0.667
	7	PZFX	68	0	10	33	23	2	0	0	43/68 (63.2)	U: 0.053
		CAZ	74	1	10	35	26	2	0	0	46/74 (62.2)	p = 0.958
	14	PZFX	33	0	10	16	7	0	0	0	26/33 (78.8)	U: 0.633
		CAZ	34	1	8	15	9	1	0	0	24/34 (70.6)	p = 0.527
Property of sputum	3	PZFX	70	0	4	37	29	0	0	0	41/70 (58.5)	U: 0.455
		CAZ	79	0	3	41	35	0	0	0	44/79 (55.7)	p = 0.649
	7	PZFX	62	0	16	37	9	0	0	0	53/62 (85.5)	U: 0.985
		CAZ	60	0	25	23	12	0	0	0	48/60 (80.0)	p = 0.325
	14	PZFX	27	0	13	11	3	0	0	0	24/27 (88.9)	U: 0.030
		CAZ	25	0	12	10	3	0	0	0	22/25 (88.0)	p = 0.976
Dyspnea	3	PZFX	42	0	2	28	11	1	0	0	30/42 (71.4)	U: 3.125
		CAZ	41	0	0	15	26	0	0	0	15/41 (36.6)	p = 0.002
	7	PZFX	38	0	3	32	3	0	0	0	35/38 (92.1)	U: 1.532
		CAZ	35	0	3	23	9	0	0	0	26/35 (74.3)	p = 0.126
	14	PZFX	18	0	1	16	1	0	0	0	17/18 (94.4)	U: 1.309
		CAZ	19	0	2	11	6	0	0	0	13/19 (68.4)	p = 0.190
Chest pain	3	PZFX	11	0	0	7	4	0	0	0	7/11 (63.6)	U: 0.530
		CAZ	8	0	0	4	4	0	0	0	4/8	p = 0.596
	7	PZFX	9	0	0	8	1	0	0	0	8/9	U: 0.612
		CAZ	9	0	0	7	1	1	0	0	7/9	p = 0.540
	14	PZFX	3	0	0	3	0	0	0	0	3/3	U: 0.000
		CAZ	2	0	0	2	0	0	0	0	2/2	p = 1.000
Rales	3	PZFX	63	0	1	28	34	0	0	0	29/63 (46.0)	U: 1.325
		CAZ	68	0	4	18	46	0	0	0	22/68 (32.4)	p = 0.185
	7	PZFX	58	0	6	40	12	0	0	0	46/58 (79.3)	U: 0.035
		CAZ	62	0	8	40	14	0	0	0	48/62 (77.4)	p = 0.972
	14	PZFX	27	0	2	22	3	0	0	0	24/27 (88.9)	U: 0.760
		CAZ	29	0	6	19	4	0	0	0	25/29 (86.2)	p = 0.447
Dehydration	3	PZFX	11	0	0	11	0	0	0	0	11/11 (100)	U: 0.909
		CAZ	11	0	0	10	1	0	0	0	10/11 (90.9)	p = 0.363
	7	PZFX	10	0	0	10	0	0	0	0	10/10 (100)	U: 0.000
		CAZ	10	0	0	10	0	0	0	0	10/10 (100)	p = 1.000
	14	PZFX	5	0	0	5	0	0	0	0	5/5	U: 0.000
		CAZ	7	0	0	7	0	0	0	0	7/7	p = 1.000
Cyanosis	3	PZFX	4	0	0	4	0	0	0	0	4/4	U: 0.000
		CAZ	2	0	0	2	0	0	0	0	2/2	p = 1.000
	7	PZFX	4	0	0	4	0	0	0	0	4/4	U: 0.000
		CAZ	1	0	0	1	0	0	0	0	1/1	p = 1.000
	14	PZFX	2	0	0	2	0	0	0	0	2/2	U: 0.000
		CAZ	0	0	0	0	0	0	0	0	0/0	p = 1.000
WBC	3	PZFX	69	3	13	44	8	1	0	0	60/69 (87.0)	U: 1.324
		CAZ	80	0	16	46	15	3	0	0	62/80 (77.5)	p = 0.185
	7	PZFX	65	3	12	47	3	0	0	0	62/65 (95.4)	U: 0.774
		CAZ	73	2	20	48	1	2	0	0	70/73 (95.9)	p = 0.439
	14	PZFX	33	1	6	21	5	0	0	0	28/33 (84.8)	U: 0.226
		CAZ	31	1	5	22	3	0	0	0	28/31 (90.3)	p = 0.821
ESR	3	PZFX	33	0	0	1	23	7	1	1	1/33 (3.0)	U: 1.205
		CAZ	36	0	0	5	23	8	0	0	5/36 (13.9)	p = 0.228
	7	PZFX	37	0	1	7	23	5	0	1	8/37 (21.6)	U: 1.247
		CAZ	39	0	2	10	24	2	1	0	12/39 (30.8)	p = 0.213
	14	PZFX	22	0	0	9	9	3	1	0	9/22 (40.9)	U: 2.078
		CAZ	20	1	7	3	8	1	0	0	11/20 (55.0)	p = 0.038
CRP	3	PZFX	66	0	12	21	30	3	0	0	33/66 (50.0)	U: 0.024
		CAZ	78	0	16	23	34	5	0	0	39/78 (50.0)	p = 0.981
	7	PZFX	64	1	25	29	8	1	0	0	55/64 (85.9)	U: 0.042
		CAZ	72	5	24	31	11	1	0	0	60/72 (83.3)	p = 0.966
	14	PZFX	30	6	12	9	3	0	0	0	27/30 (90.0)	U: 0.748
		CAZ	32	5	11	12	4	0	0	0	28/32 (87.5)	p = 0.454

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		88		97		Fis: p = 0.319
No. of patients with adverse effects [incidence%]		6 [6.8]		11 [11.3]		
	severity*	mild	moderate	mild	moderate	
Symptoms and signs	dizziness	0	0	1	0	
	consciousness disturbance transient	0	1	0	0	
	headache	1	0	0	0	
	rash	0	2	1	2	
	redness facial	0	0	1	0	
	diarrhea	0	1	2	2	
	pyrexia	0	1	0	1	
	skeletal pain	0	0	0	1	

Fis: Fisher's exact probability method

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

*No severe adverse effects were observed

Table 23. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis
		PZFX	CAZ	
Total no. of patients evaluated		84	88	Fis: p = 0.041
No. of patients with abnormal laboratory findings [incidence%]		12 [14.3]	24 [27.3]	
Parameter	WBC ↓	0	1	
	Eosino. ↑	3	4	
	CPK ↑	0	1	
	AST ↑	1	3	
	ALT ↑	1	3	
	γ-GTP ↑	1	0	
	LDH ↑	1	1	
	Eosino. ↑, CPK ↑	1	0	
	Eosino. ↑, AST ↑	0	1	
	AST ↑, ALT ↑	1	5	
	AST ↑, ALP ↑	1	0	
	ALT ↑, ALP ↑	1	0	
	Eosino. ↑, AST ↑, ALT ↑	0	1	
	AST ↑, ALT ↑, ALP ↑	0	1	
	AST ↑, ALT ↑, Cl ↓	0	1	
	RBC ↓, Hb ↓, Ht ↓, Eosino. ↑	0	1	
	AST ↑, ALT ↑, ALP ↑, γ-GTP ↑	0	1	
AST ↑, 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	87	69	13	5	0	69/87 (79.3)	χ^2 : 4.118 (DF = 1) p = 0.042
CAZ	90	58	24	8	0	58/90 (64.4)	

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	unknown		
PZFX	75	11	54	4	5	1	65/75 (86.7)	χ^2 : 0.589 (DF = 1) p = 0.443
CAZ	78	15	48	7	8	0	63/78 (80.8)	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

Table 26. Clinical efficacy (all patients with chronic respiratory tract infection)

Treatment group	No. of patients	Response					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor	unknown		
PZFX	98	14	66	2	7	9	80/98 (81.6)	90% confidence interval of the efficacy rate difference (PZFX - CAZ) - 14.0% ~ 5.2%
CAZ	100	20	66	1	10	3	86/100 (86.0)	

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

PZFX: pazufloxacin mesilate, CAZ: ceftazidime

群)の90%信頼区間を算出した結果、その信頼区間は-6.6%~10.0%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。

疾患別臨床効果において、慢性気管支炎に対する有効率はPZFX群、CAZ群いずれも100%、慢性呼吸器疾患の二次感染に対してもPZFX群93.9%(31/33)、CAZ群90.2%(37/41)であり、両群とも高い有効率が示された。また、今回の対象にはびまん性汎細気管支炎(感染症状・所見の明確な急性増悪例)も含めたが、両群ともに全例有効例であった。本疾患に関しては、一般臨床試験⁶においてもPZFX注射薬1,000mg(分2)投与時に症例数は少なかったものの6例全例において有効であった成績が示されている。

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30症例(PZFX群、CAZ群各15例)に対する臨床効果を検討した結果、PZFX群、CAZ群ともに86.7%(13/15)の有効率であった。セフェム系抗菌薬などの β -ラクタム系抗菌薬が直前に投与され無効であった症例が多かった。PZFX群、CAZ群ともに注射用セフェム系抗菌薬無効例の1例、マクロライド系抗菌薬無効例の1例に対しては無効であったが、その他のキノロン系抗菌薬無効例を含む他剤前投薬無効例に対してはすべて「有効」以上の成績であった。 β -ラクタム系抗菌薬無効例に対して、PZFX群の8例中7例は有効であり、また、キノロン系抗菌薬無効例に対してCAZ群の1例は有効であった。両群ともかかる症例に対して得た86.7%という有効率は、両剤の有用性をさらに支持するものであろう。

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、単独菌感染例における21株および複数菌感染例において検出された5株を合わせると起炎菌全体の28.0%(26/93)を占めた。その他起炎菌として多かったのは*H. influenzae* 23.7%(22/93)、*P. aeruginosa* 18.3%(17/93)、*M. (B.) catarrhalis* 10.8%(10/93)であり、この4菌種で全体の約8割を占めた。*S. pneumoniae*、*H. influenzae*の検出率が若干高かったものの、これまで実施されている慢性気道感染症を対象とした注射用抗菌薬の比較試験^{10,11)}における起炎菌の内訳とおおむね一致していた。

本試験を通じ、*S. pneumoniae*に関してはPZFX群では13株中6株が「存続」であった。これら除菌が不成功に終わった6例の臨床効果は、「著効」1例、「有効」4例、「無効」1例であり、無効例は1例に過ぎず、菌の消長と臨床効果に乖離がみられた。そこで、菌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*S. pneumoniae*検出例5例の患者背景および臨床経過に関する特徴について、菌の消長と臨床効果が相関していた他の*S. pneumoniae*検出例と比較したが、患者の背景的特徴や臨床症状の改善に関する一定の傾向などを見出すことはできなかった。また、これらの症例において投与前に分離された*S. pneumoniae*に対するPZFXのMIC値は、1.56 μ g/mL、3.13 μ g/mLが各3株であり、感受性に関しては細菌学的効果と臨床効果が一致していた症例において分離された菌株と何ら変わらなかった。PZFX注射薬の500mg30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 μ g/gであったと報告されているが、この点のみを考慮すれば除菌も可能であ

ったものとも考えられる。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、CPFX¹²⁻¹⁴⁾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¹⁵⁻¹⁷⁾においても散見されている。この不一致の理由については、やはり、もう一步の *S. pneumoniae* に対する抗菌力に帰するのがまずは妥当であり、その他口腔内存在菌の関与もあげられよう。なお、これら *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例については追跡調査を実施し、再発がなかったことを確認している。

PZFX 群では、細菌学的効果において *S. pneumoniae* 不変例がみられたものの、投与後出現菌として *S. pneumoniae* が出現した症例は1例のみであった。一方、CAZ 群では検出された *S. pneumoniae* 13株全株が消失したものの、投与後出現菌として *S. pneumoniae* が2例において認められた。

臨床症状・所見および臨床検査値の改善度において、呼吸困難(3日後)ではPZFX群の方がCAZ群に比べ有意に高い改善度を示したが($p=0.002$: U検定)、一方、血沈値(14日後)ではCAZ群の方がPZFX群に比べ有意に高い改善度を示した($p=0.038$: U検定)。その他の症状・所見、臨床検査値で両群の改善度に有意差はみられなかった。

副作用発現率はPZFX群6.8%(6/88)、CAZ群11.3%(11/97)であり、そ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)と比較しわずかに高い値であった。一方、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¹⁰⁾における2.6%(2/76)、CZOPの比較試験¹¹⁾における2.4%(3/126)よりも高く、CPFX注射薬の比較試験¹²⁾における13.8%(12/87)に近い発現率であった。

臨床検査値異常発現率はPZFX群14.3%(12/84)、CAZ群27.3%(24/88)であり、PZFX群の発現率がCAZ群に比し有意に低かった($p=0.041$)。PZFX群での発現率は、内科領域感染症を対象とした一般臨床試験⁵⁾における14.2%(36/253)と同じ値であった。一方、CAZ群の発現率を従来の比較試験の成績と比較すると、CFSL¹⁰⁾、CZOP¹¹⁾の各比較試験における成績、それぞれ13.3%(10/75)、19.8%(25/126)よりも高値であったが、今回の試験においては日本化学療法学会の判定基準⁹⁾に照合しつつ疑わしきをとりあげた結果とも考えられる。今回、臨床検査値異常発現率において両群間に有意差がみられたが、PZFX群に比しCAZ群においてトランスアミナーゼの上昇例が多かったことによるものであろう。なお、好酸球の増多がみられた症例はPZFX群4例、CAZ群7例であったが、一般に好酸球

の増多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。

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79.3%(69/87)、CAZ群64.4%(58/90)であり、PZFX群の安全率がCAZ群に比べ有意に高かった($p=0.042$)。PZFX群の安全率は、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82.2%(208/253)とほぼ同等であった。軽度の副作用、臨床検査値異常がみられたために「安全である」とは評価できなかった症例がPZFX群14.9%(13/87)、CAZ群26.7%(24/90)みられた。PZFX注射薬ではこれまでの臨床試験成績と同様、キノロン系抗菌薬で問題となる痙攣、ショックなどの中枢神経系の症状などはみられず、また、「問題がある」と判定された症例もなかったことから、臨床的安全性については特に問題ないものと考えられた。

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86.7%(65/75)、CAZ群80.8%(63/78)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5例、CAZ群に8例あったが、このうちPZFX群3例、CAZ群7例は、臨床効果が「無効」と判定されたことによるものであった。残るPZFX群2例、CAZ群1例については、いずれも抗菌薬ではしばしばみられている発疹などのアレルギー症状(すべて中等度)により1~2日間で投与を中止した症例であり、臨床効果解析除外例ではあったが概括安全度が「やや問題あり」と判定されたことにより「有用性なし」と判定された症例であった。

以上、慢性気道感染症に対するPZFX注射薬の有効性、安全性および有用性の検討を目的としCAZを対照薬とした比較試験を実施した結果、実施計画書に適合した症例の集団に対する解析では、臨床効果におけるPZFX群のCAZ群に対する非劣性を検証することができた。一方、安全性に関してもPZFX群では β -ラクタム系抗菌薬であるCAZ群と同等以上の成績が得られたことから、PZFX注射薬は慢性気道感染症に対して高い有用性を有する薬剤であることが示唆された。また、特に安全性に十分配慮した視点から、本剤の有用性が治験段階といえども立証できたことは、感染症治療に対しより広範な治療薬選択の幅を拡大したものであり、その上でも意義は少なくないものといえよう。

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 抗菌力について一。日化療誌 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) 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
- 10) 副島林造, 二木芳人, 守屋 修, 他: 慢性気道感染症に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験。日化療会誌 44: 527~543, 1996
- 11) 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検討。Chemotherapy 41: 989~1017, 1993
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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 chronic respiratory tract infections

—Phase III comparative study of pazufloxacin mesilate versus ceftazidime—

Kaoru Shimada¹⁾, Shosaku Abe²⁾, Takuya Fujishima²⁾, Kunio Shirato³⁾,
 Isao Ohno³⁾, Masahiro Sakamoto³⁾, Kazuki Konishi³⁾, Toshihiro Nukiwa⁴⁾,
 Akira Watanabe⁴⁾, Kazunao Niizuma⁴⁾, Hiroaki Takeda⁵⁾, Hiroyuki Kobayashi⁶⁾,
 Shin Kawai⁶⁾, Tatsuo Hosoya⁷⁾, Kohya Shiba⁷⁾, Kazuhisa Okada⁷⁾,
 Koichiro Kudo⁸⁾, Nobuyuki Kobayashi⁸⁾, Yasuyuki Sano⁹⁾, Yoshitaka Nakamori¹⁰⁾,
 Masaru Koyama¹¹⁾, Tadashi Horiuchi¹²⁾, Shoichiro Irimajiri¹³⁾, Yasuo Matsuoka¹³⁾,
 Norihiko Koido¹³⁾, Takeshi Mitsui¹⁴⁾, Shigeki Odagiri¹⁵⁾, Kaneo Suzuki¹⁵⁾,
 Yuji Watanuki¹⁵⁾, Osamu Sekine¹⁶⁾, Nobuki Aoki¹⁷⁾, Koichi Wada¹⁸⁾,
 Saburo Izumi¹⁹⁾, Atsuhiko Sato²⁰⁾, Kingo Chida²⁰⁾, Keishi Hayakawa²⁰⁾,
 Takeshi Yagi²⁰⁾, Masatoshi Iwata²⁰⁾, Atsushi Yoshitomi²⁰⁾, Katsunori Tukamoto²⁰⁾,
 Yasunobu Noda²¹⁾, Kenzo Takagi²²⁾, Hiroyuki Taniguchi²²⁾, Yuji Tohda²³⁾,
 Shiro Fukuhara²⁴⁾, Nobuyuki Tsuda²⁴⁾, Bun-ichi Umeda²⁵⁾, Takashi Nishimura²⁵⁾,
 Nobuhiro Narita²⁶⁾, Keiichi Mikasa²⁶⁾, Mitsuru Konishi²⁶⁾, Toshiharu Matsushima²⁷⁾,
 Yoshihito Niki²⁷⁾, Nirou Okimoto²⁸⁾, Takayuki Karino²⁸⁾, Shin Kawahara²⁹⁾,
 Atsuhiko Tada²⁹⁾, Michio Yamakido³⁰⁾, Teruomi Miyazawa³⁰⁾, Masao Kuwabara³⁰⁾,
 Takao Sasaki³¹⁾, Kotaro Oizumi³²⁾, Masaharu Kinoshita³²⁾, Masao Kawahara³²⁾,
 Masahiro Takamoto³³⁾, Tsuneo Ishibashi³³⁾, Shigeru Kohno³⁴⁾, Rokushi Oka³⁴⁾,
 Hiroyuki Hori³⁴⁾, Yuichi Inoue³⁴⁾, Satoru Fujino³⁴⁾, Tohru Ishino³⁴⁾,
 Yasuhito Higashiyama³⁴⁾, Kazuhiro Okuno³⁴⁾, Kiyoyasu Fukushima³⁴⁾, Tsuyoshi Nagatake³⁵⁾,
 Misao Tao³⁵⁾, Masayuki Ando³⁶⁾, Moritaka Suga³⁶⁾, Keizo Sato³⁶⁾,
 Kiyotaka Ito³⁶⁾, Toshinori Doi³⁶⁾, Tetsunobu Sakata³⁶⁾, Katsumasa Tokunaga³⁶⁾,
 Kazuo Fukushima³⁶⁾, Hajime Iwagoe³⁶⁾, Masaru Nasu³⁷⁾, Hiroshi Kawano³⁷⁾,
 Atsushi Saito³⁸⁾, Masao Tateyama³⁸⁾, Atsushi Ohhama³⁸⁾,
 Toru Kubota³⁸⁾ and Mitsuyoshi Nakashima³⁹⁾

- 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
- 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⁾ The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- ⁷⁾ The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ⁸⁾ Division of Respiratory Diseases, International Medical Center of Japan
- ⁹⁾ Department of Allergy and Respiratory Diseases, Doai Memorial Hospital
- ¹⁰⁾ Department of Respiratory Diseases, Mishuku Hospital
- ¹¹⁾ Department of Internal Medicine, Tokyo kyosai Hospital
- ¹²⁾ Department of Pharmacology and Allergy, Kanto Central Hospital
- ¹³⁾ Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- ¹⁴⁾ Department of Respiratory Diseases, Kawasaki Chuou Hospital
- ¹⁵⁾ Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
- ¹⁶⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ¹⁷⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ¹⁸⁾ Department of Respiratory Diseases, National Sanatorium Nishi-Niigata Chuou Hospital
- ¹⁹⁾ Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
- ²⁰⁾ The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ²¹⁾ Department of Respiratory Diseases, Toyohashi Municipal Hospital
- ²²⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ²³⁾ The Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University, School of Medicine
- ²⁴⁾ The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University and Affiliated Hospital
- ²⁵⁾ Division of Respiratory Diseases, Kobe City General Hospital
- ²⁶⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ²⁷⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- ²⁸⁾ Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
- ²⁹⁾ Department of Internal Medicine, National Sanatorium Minami Okayama Hospital
- ³⁰⁾ Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ³¹⁾ The Third Department of Internal Medicine, Tottori University, School of Medicine
- ³²⁾ The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine, and Affiliated Hospital
- ³³⁾ Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital
- ³⁴⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ³⁵⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, and Affiliated Hospital
- ³⁶⁾ The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, School of Medicine, and Affiliated Hospitals
- ³⁷⁾ The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University, and Affiliated Hospital
- ³⁸⁾ The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus, and Affiliated Hospitals
- ³⁹⁾ 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 chronic respiratory tract infections 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 203 patients were evaluated in this study, and 155 of them, were evaluated for clinical efficacy. Cases evaluated for adverse effects, abnormal laboratory findings, overall safety and usefulness numbered 185, 172, 177 and 153, respectively.

2. The clinical efficacy rate were 93.2% (68/73) in the pazufloxacin mesilate group and 91.5% (75/82) in the CAZ group. Both groups showed high efficacy. Since the 90% confidence interval of the efficacy rate

difference between the two groups was $-6.6\sim 10.0\%$, clinical equivalency (non-inferiority) of the pazufloxacin mesilate group to the CAZ group was demonstrated at $\Delta=10\%$.

3. Among the cases evaluated for clinical efficacy, the 84 cases in which causative organisms were isolated, were evaluated for bacteriological effects. The bacteriological eradication rate was 65.0% (26/40) in the pazufloxacin mesilate group and 90.2% (37/41) in the CAZ group, and the difference between the groups was statistically significant ($p=0.014$, χ^2 test).

4. The incidence of side effects was 6.8% (6/88) in the pazufloxacin mesilate and 11.3% (11/97) in the CAZ group, and the difference between the groups was not significant. The incidence of abnormal laboratory findings was 14.3% (12/84) in the pazufloxacin mesilate group and 27.3% (24/88) in the CAZ group, and the difference was statistical significant ($p=0.041$, Fisher's exact probability method). None of the adverse effects were serious.

5. The safety rate was 79.3% (69/87) in the pazufloxacin mesilate group and 64.4% (58/90) in the CAZ group, and the difference was statistically significant ($p=0.042$, χ^2 test).

6. The usefulness rates were 86.7% (65/75) in the pazufloxacin mesilate group and 80.8% (63/78) in the CAZ group, and the difference between the groups was not significant.

These results indicate that pazufloxacin mesilate is one of the most effective drugs for chronic respiratory tract infections.