

## 【原著・臨床試験】

## 重症および難治性感染症に対する pazufloxacin 注射薬の臨床的検討

島田 馨<sup>1)\*</sup>・中井 祐之<sup>2)</sup>・庄司 聡<sup>2)</sup>・新妻 一直<sup>3)</sup>・稲松 孝思<sup>4)</sup>・小山 優<sup>5)</sup>  
 入交昭一郎<sup>6)</sup>・松岡 康夫<sup>6)</sup>・小井戸則彦<sup>6)</sup>・小田切繁樹<sup>7)</sup>・綿貫 祐司<sup>7)</sup>・西山 晴美<sup>7)</sup>  
 沖本 二郎<sup>8)</sup>・狩野 孝之<sup>8)</sup>・坂本 翊<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>東京専売病院内科, <sup>2)</sup>仙台厚生病院内科, <sup>3)</sup>福島県立会津総合病院内科,

<sup>4)</sup>東京都老人医療センター感染症科, <sup>5)</sup>東京共済病院内科, <sup>6)</sup>川崎市立川崎病院内科,

<sup>7)</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, <sup>8)</sup>川崎医科大学附属川崎病院内科,

<sup>9)</sup>愛野記念病院内科

\*論文執筆者

(平成 12 年 4 月 20 日受付・平成 12 年 6 月 5 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, 重症および難治性細菌感染症の敗血症, 感染性心内膜炎および膿胸に対する有効性, 安全性および有用性を検討する目的で, 一般臨床試験を実施した。用法・用量は 1 回 500 mg (PZFX として) の 1 日 2~3 回点滴静注とし, 投与期間は原則 14 日間とした。総投与症例数は 9 例で, 臨床効果解析対象症例は 7 例, 副作用解析対象症例は 8 例, 臨床検査値異常解析対象症例は 8 例, 概括安全度解析対象症例は 8 例, 有用性解析対象症例は 7 例であった。臨床効果における有効率は, 敗血症が 2/2, 膿胸が 3/5 であった。前投与抗菌薬無効例に対する有効率は 2/2 であった。起炎菌は, 敗血症では 2 例より分離され, *Escherichia coli* の単独菌感染が 1 例, *E. coli* と *Enterococcus faecalis* の複数菌感染が 1 例であった。細菌学的効果は, 単独菌感染例は消失, 複数菌感染例は投与後の菌検査が未実施のため不明で, 消失率は 1/1 であった。膿胸では, 起炎菌は 1 例より分離され, *Streptococcus intermedius* の単独菌感染であった。細菌学的効果は不変で, 消失率は 0/1 であった。副作用は 1 例に発現し, 発現率は 1/8 であった。症状はせん妄であった。臨床検査値異常は 2 例に発現し, 発現率は 2/8 であった。内訳は, 好酸球増多 1 例, Al-P 上昇 1 例であった。概括安全度における安全率は 5/8 であった。有用性における有用率は, 敗血症が 1/2, 膿胸が 3/5 であった。以上の成績より, PZFX 注射薬は, 重症および難治性細菌感染症のなかでも敗血症と膿胸に対し臨床効果が期待できる薬剤と考えられる。

**Key words:** pazufloxacin 注射薬, ニューキノロン系抗菌薬, 重症・難治性感染症, SIRS, 敗血症, 感染性心内膜炎, 膿胸

Pazufloxacin 注射薬 (以下 PZFX 注射薬と略す) は, 新たに開発された注射用ニューキノロン系抗菌薬である (Fig. 1)。抗菌活性本体の 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幅広い抗菌スペクトルを有している<sup>1,2)</sup>。また, PZFX はその作用機作が  $\beta$ -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る

ことから, それらの耐性菌に対しても良好な抗菌力を示す<sup>1,2)</sup>。

健康成人男子に対し, PZFX 注射薬 500 mg を 30 分間点滴静注した時の最高血中濃度は 11.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$  で, 従来の経口ニューキノロン系抗菌薬では得られなかった高い血中濃度が得られる<sup>3)</sup>。

臨床第 II 相試験において, 内科, 泌尿器科, 外科領域など 685 例に 1 回 300 mg または 500 mg, 1 日 2~3 回投与され, 有効率は 80.5% (475/590) であった。副作用発現率は 2.2% (15/674), 臨床検査値異常発現率は 13.1% (82/628) であり, 重篤なものはなかった。敗血症 (疑いを含む) は 4 例に投与され, 著効 3 例, 無効 1 例の成績であった。膿胸は 2 例に投与され, 有効 1 例, 無効 1 例の成績であった。

これまでに得られた成績にもとづき, 重症および難治性細菌感染症である敗血症, 感染性心内膜炎および膿胸に対する

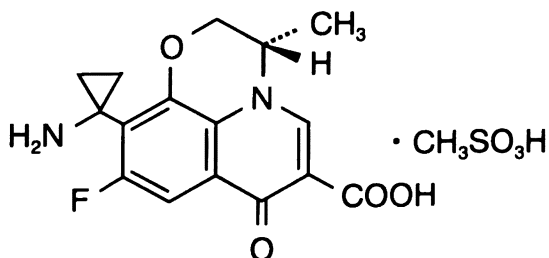


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin mesilate.

PZFX 注射薬の有用性を確認することを目的として、本試験を実施することとした。

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

1997年1月から1998年6月までに、本試験に参加した医療機関に入院した敗血症、感染性心内膜炎（ただし、起炎菌が緑色レンサ球菌の場合はアレルギーなどでβ-ラクタム系抗生物質の投与ができない例に限る）および膿胸の患者を対象とした。年齢は20歳以上とし、性別は問わないこととした。選択基準は、細菌感染症であることが明確であるか、もしくは強く細菌感染の疑われる症例で下記の基準を満たすもので、あらかじめ治験薬ならびに治験方法などを十分に説明し、治験参加の同意が文書で得られた患者とした。

##### (1) 敗血症

血液もしくは原発感染病巣からの検査材料より起炎菌が分離され、敗血症であるか、それが強く疑われるもの、また、原則として以下の全身反応のうち2つ以上を満たすSIRSの概念<sup>4)</sup>に準じた症例

- ① 38℃以上の発熱または36℃以下の低体温
- ② 心拍数90回/分以上
- ③ 呼吸数20回/分以上あるいはPaCO<sub>2</sub>32 mmHg以下
- ④ 白血球数12,000/mm<sup>3</sup>以上または4,000/mm<sup>3</sup>以下、あるいは桿状核球10%以上

##### (2) 感染性心内膜炎

- ① 37℃以上の発熱
- ② 心エコーにより疣贅が認められる症例

##### (3) 膿胸

- ① 37℃以上の発熱
- ② 白血球増多(8,000/mm<sup>3</sup>以上)
- ③ 膿性胸水貯留が認められる症例

ただし、次のいずれかの条件に該当する症例は対象から除外することとした。

- ① 症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患者(敗血症性ショックなど)
- ② 重篤な基礎疾患、合併症を有し、抗菌薬の薬効判定が困難な患者(末期癌など)
- ③ 重篤な心、肝、腎機能障害があり、抗菌薬の薬効判定が困難な患者
- ④ 老化などの症状が高度で薬効評価に不適と考えられる患者
- ⑤ 起炎菌に対し、明らかにPZFX注射薬の有効性が期待できない患者(真菌など)
- ⑥ 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者
- ⑦ 妊婦、授乳中および妊娠している可能性のある患

者

- ⑧ PZFX注射薬による皮内反応陽性の患者
- ⑨ キノロン系薬剤に対するアレルギーおよび重篤な副作用の既往のある患者
- ⑩ てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する患者
- ⑪ すでに本実施計画書にもとづいてエントリーされた患者
- ⑫ 過去半年間に治験薬が投与された患者
- ⑬ その他、治験担当医師が不適当と判断した患者

#### 2. 被験者の同意

本治験の実施にさきだち、治験担当医師は被験者に対し、GCP第18条に定められた下記事項を含む別紙同意説明文書を手渡して説明し、自由意思による本治験への参加の同意を文書で得ることとし、その同意日を調査表に記載することとした。やむを得ず代理人より文書で同意を得た場合は、被験者との関係およびその理由を調査表に記入することとした。

- ① PZFX注射薬の概要
- ② 治験の目的および方法について
- ③ 予想される効果および副作用について
- ④ 当該疾患に対する他の治療方法の有無およびその内容について
- ⑤ 治験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと
- ⑥ 治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること
- ⑦ 被験者の人権の保護に関し必要な事項について
- ⑧ 健康被害補償について
- ⑨ 治験にかかる費用負担について

#### 3. 治験薬剤

##### (1) PZFX点滴静注用

PZFX注射剤500: 1バイアル中にPZFXとして500 mgを含有

##### (2) PZFX皮内反応用

PZFX皮内反応用300: 1アンプル1 mL中にPZFXとして300 μgを含有

#### 4. 試験方法

##### 1) 投与方法

PZFX注射薬500 mgを生理食塩液100 mLに溶解し、1日2~3回原則として30分間で点滴静注することとした。なお1日最大投与量を1,500 mg(500 mg×3回)までとした。本薬の投与にあたっては投与前に皮内反応試験を実施し、陰性であることを確認することとした。

投与期間は原則として14日間とした。なお、下記項目のいずれかに該当する場合には治験担当医師は投与中止(終了)することとした。この場合は投与中止(終了)時点で所定の検査を実施し、中止(終了)の年月日、理

由、中止（終了）後の経過・処置および他の抗菌薬の使用について調査表に記載することとした。

- ① 治療の目的が達成されたと判断された場合（終了）
- ② 治験薬剤の効果が期待できず、投与継続が不適当と判断された場合
- ③ 有害事象が発現し、継続投与が困難と判断された場合
- ④ 対象から除外すべき条件に該当することが、投与開始後に判明した場合
- ⑤ 被験者またはその代理人から中止の申し出があった場合
- ⑥ その他、治験担当医師が継続投与が不適当と判断した場合

## 2) 用法・用量の設定根拠

臨床第Ⅱ相試験で実施された内科、泌尿器科、産婦人科および外科領域における一般臨床試験および内科、泌尿器科領域における用量検討試験により、PZFX注射薬は1回300 mgまたは500 mg、1日2～3回、3～14日間投与で臨床的有用性が認められ、また、重篤な副作用は認められなかった。敗血症（疑いを含む）は4例に投与され、著効3例、無効1例の成績であった。著効3例は、いずれも1回500 mg投与の症例で、そのうちの2例は1日3回投与であった。膿胸には2例に投与され有効1例、無効1例の成績であった。また、細菌性肺炎（膿胸の多くは肺炎に続発する）に対し、基礎疾患、感染症状がともに中等症以上あるいはいずれかが重症の症例での1日投与量別有効率は、600 mg/日（300 mg×2）群が53.3%（8/15）、1,000 mg/日（500 mg×2）群が66.7%（24/36）であった。以上の成績より、1回500 mg、1日2～3回、原則14日間投与で検討することとした。

## 5. 併用薬剤および処置

他の抗菌薬を併用しない（膿胸では、抗菌薬や消毒薬による胸腔内洗浄はしない）こととした。また、他の治験薬剤も併用しないこととした。副腎皮質ステロイド薬は新たに併用しないこととしたが、本治験の投薬開始10日以上より投与されており、しかも投与開始10日以上にわたって副腎皮質ステロイド薬投与によると思われる症状の変化が認められない場合は、本治験終了時まで同量を継続投与することとした。ただし、敗血症性ショックなどが疑われる症例では、患者の利益を優先し、副腎皮質ステロイド薬を新たに併用してもよいこととした。原則として本治験の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる他の薬剤（抗炎症薬、解熱鎮痛薬、γ-グロブリン製剤、コロニー刺激因子など）との併用を避けることとした。ただし、患者の利益性のため必要と判断される場合には併用してもよいこととした。なお、併用した薬剤名、投与方法、投与量、投与期間、使用目的を調査表に記載することとした。

投与中は手術は行わないこととした。外科的処置（膿胸では排膿など）または留置血管カテーテルの抜去を行った場合は、その内容を調査表に記載することとした。

## 6. 調査・観察・検査項目および実施時期

下記の経過観察および検査を行うこととした。所定の日に実施できない場合は、投与開始前は前日もしくは前々日に、それ以降は前日または翌日に実施することとした。

### 1) 患者背景

本治験開始時に、カルテ番号、患者の同意、患者名（イニシャル）、性別、女性の場合妊娠の有無、年齢、体重、本治験エントリー歴、過去半年以内の治験薬投与歴、職業、感染症診断名、感染症の重症度、感染症診断根拠、基礎疾患およびその重症度、合併症およびその重症度、肝機能、腎機能、現疾患に関係する既往歴、現病歴、本薬投与直前の化学療法、皮内反応判定、アレルギー既往歴などを調査表に記載した。

### 2) 臨床症状、検査所見などの経過

#### (1) 敗血症

① 体温: 原則として1日4回測定（実測値）する。ただし、平熱化後は1日2回測定でもよい。

② 心拍数: 実測値

③ 呼吸数: 実測値

④ 血圧: 実測値

⑤ 白血球数: 実測値

⑥ CRP: 実測値

⑦ エンドトキシン: 実測値

⑧ その他必要と思われる事項

#### (2) 感染性心内膜炎

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

② 白血球数: 実測値

③ CRP: 実測値

④ 疣贅（心エコーによる）: 投与開始時と比較し、 $\oplus$ （拡大）、 $\oplus$ （不変）、 $\ominus$ （縮小または消失）の3段階

#### (3) その他必要と思われる事項

#### (3) 膿胸

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

② 咳嗽:  $\oplus$ （睡眠が阻害される程度）、 $\oplus$ （あり）、 $\ominus$ （なし）の3段階

③ 喀痰量:  $\text{###}$ （100 mL以上/日）、 $\text{##}$ （50 mL以上100 mL未満/日）、 $\text{#}$ （10 mL以上50 mL未満/日）、 $\text{+}$ （10 mL未満/日）、 $\text{-}$ （なし）の5段階（ただし、mLで記載してもよい）

④ 喀痰性状: P（膿性）、PM（膿粘性）、M（粘性）の3段階

⑤ 呼吸困難:  $\oplus$ （起坐呼吸の程度）、 $\oplus$ （あり）、 $\ominus$ （なし）の3段階

(なし)の3段階

⑥ 胸痛: + (あり), - (なし)の2段階

⑦ 胸水性状: 胸水性状の詳細(外観, 白血球, 比重, 蛋白, その他)

⑧ 胸水量(胸部レ線による): 投与開始時と比較し, 卍(増加), 卍(不変), 卍(2/3に減少), + (1/3に減少), ± (1/3以下に減少), - (消失)の6段階

⑨ 白血球数: 実測値

⑩ CRP: 実測値

⑪ その他必要と思われる事項

臨床症状のうち, 体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛は毎日記録し, 心拍数, 呼吸数, 血圧は必要に応じて記録することとした。

### 3) 細菌学的検査

#### (1) 敗血症, 感染性心内膜炎

投与開始前, 投与中および投与終了後に血液および原発感染病巣からの検査材料(敗血症の場合)より細菌の分離・同定を原則として各施設で実施することとした。

#### (2) 膿胸

投与開始前, 投与中および投与終了後に胸水および喀痰から細菌の分離・同定を原則として各施設で実施することとした。可能なら, 菌量測定も行った。なお, 胸水からは嫌気培養も合わせて実施することとした。

分離菌は, 株式会社三菱化学ビーシーエル治験事業本部へ送付し, 感受性試験(MIC, MBC)を実施した。

### 4) 臨床検査

本治験薬投与前, 投与中および投与終了後に下記検査項目を実施することとした。

(1) 一般血液検査: 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球分画

(2) 血液生化学検査: AST, ALT, Al-P, ビリルビン, BUN, s-クレアチニン, 血清電解質(Na, K, Cl), CRP, CPK

(3) 尿検査: 尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲン

### 5) 随伴症状

随伴症状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可能な限り症状が消失するまで追跡調査することとした。さらに, 症状・種類, 発現日, 程度, 投与の中止・継続, 処置, 経過および薬剤との因果関係などについて詳細に調査表に記載した。また継続投与が不適当と判断された場合にはただちに投与を中止することとした。

### 6) 臨床検査値異常変動

臨床検査値に臨床上有意と考えられる異常変動が認められた場合には, 投与終了(中止)後も可能な限り前値または正常値に回復するまで追跡調査し, 発現日, 程度, 投与の中止・継続, 処置, 経過および薬剤との因果関係などについて詳細に調査表に記載することとした。また継続投与が不適当と判断された場合にはただちに投与を

中止することとした。

### 7. 臨床評価

#### 1) 治験担当医師による判定

治験担当医師は投与終了後(または投与中止時)に下記の項目について判定することとした。

##### (1) 臨床効果

臨床症状, 検査所見などの推移をもとに下記の「改善度の指標」を参考にして, 以下の4段階または判定不能に判定した。また, 判定根拠について詳細を記載した。なお, 膿胸において外科的処置(排膿)を行った場合は, 処置による効果を考慮し判定した。

1. 著効, 2. 有効, 3. やや有効, 4. 無効の4段階または5. 判定不能

「改善度の指標」

##### (1) 敗血症

著効: 投与3日後までに平熱化し, かつ投与終了時までにCRPがほぼ陰性化したもの

有効: 投与終了時までに平熱化し, かつCRPが改善したもの

やや有効: 平熱化およびCRPの改善が不十分なもの

無効: 平熱化傾向およびCRPの改善が認められないもの, あるいは悪化したもの

##### (2) 感染性心内膜炎

著効: 投与終了時までに明確な解熱傾向が認められ, CRPが著明に改善したもの

有効: 投与終了時までにCRPが改善したもの

やや有効: CRPの改善が不十分なもの

無効: CRPの改善が認められないもの, あるいは悪化したもの

##### (3) 膿胸

著効: 投与終了時までに明確な解熱傾向が認められ, 胸水が明らかに減少したもの, またはCRPがほぼ陰性化したもの

有効: 投与終了時までに胸水が減少したもの, またはCRPが改善したもの

やや有効: 胸水の減少またはCRPの改善が不十分なもの

無効: 胸水の減少およびCRPの改善が認められないもの, あるいは悪化したもの

### (2) 細菌学的効果

① 起炎菌の消長により, 以下の3段階または不明に判定した。

1. 消失: 起炎菌が消失したもの, または試験終了時の症状に著明な改善が見られ検体採取が不可能となったもの

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

3. 不変: 起炎菌(推定を含む)が減少しなかったもの

のおよび増加したもの

4. 不明: 起炎菌が不明なもの, または起炎菌の推移が明らかでないもの

② 投与後出現菌について次の分類で判定を行った。

1. 治療によって投与後出現菌なし

2. 治療によって投与後出現菌あり

i. 菌交代現象 (出現菌による感染症状を伴わない場合)

ii. 菌交代症 (出現菌による感染症状を伴う場合)

(3) 随伴症状

随伴症状の程度は, 軽度, 中等度, 重度の3段階で評価した。3段階の判定は, 化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」<sup>6, 9)</sup>を参考とした。薬剤との因果関係は次の4段階で評価するとともに, 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集計した。

1. 明らかに関連あり, 2. おそらく関連あり, 3. 関連があるかもしれない, 4. 関連なし

(4) 臨床検査値異常変動

臨床上有意な異常変動か否かの判断は, 化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」<sup>6, 9)</sup>を参考とした。異常変動と薬剤との因果関係は次の4段階で評価する。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集計した。

1. 明らかに関連あり, 2. おそらく関連あり, 3. 関連があるかもしれない, 4. 関連なし

(5) 概括安全度

副作用 (治験薬との関係を否定できない随伴症状: 治験薬との因果関係が, 1. 明らかに関連あり, 2. おそらく関連あり, 3. 関連があるかもしれないのいずれかに判定されたもの) および臨床検査値異常 (治験薬との関係を否定できない臨床検査値異常変動: 治験薬との因果関係が, 1. 明らかに関連あり, 2. おそらく関連あり, 3. 関連があるかもしれないのいずれかに判定されたもの) の種類, 程度, 経過などを総括し, 治験薬の安全性を以下の4段階または判定不能に判定した。随伴症状と臨床検査値 (血液, 肝・腎機能測定) の両方が評価可能な症例のみを評価対象としたが, 副作用が発現した症例, あるいは臨床検査値異常が認められた症例は, すべて評価対象とした。

1. 安全である: 副作用や臨床検査値異常が認められ

ない場合

2. ほぼ安全である: 軽度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合

3. やや問題がある: 中等度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合

4. 問題がある: 重度の副作用や臨床検査値異常が認められた場合

5. 判定不能: 随伴症状の観察または臨床検査実施不備の場合

(6) 有用性

臨床効果および概括安全度をもとに以下の4段階または判定不能に判定した。

1. きわめて有用, 2. 有用, 3. やや有用, 4. 有用性なしの4段階または5. 判定不能

2) 治験総括医師による検討

症例の採否, 疾患の分類, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 安全性および有用性に対する治験担当医師の判定などについて検討した。問題点については治験担当医師あるいは治験実施責任医師と十分に協議した。

8. データの取り扱いおよび解析

1) データの取り扱い

治験終了後, 治験総括医師は症例内容の検討を行い治験担当医師あるいは治験実施責任医師と協議し, 症例の取り扱いを決定した。また不完全症例の取り扱いは「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」に準拠して, 以下の5つの分類に区分した。

1. 不適格, 2. 中止, 3. 脱落, 4. 処置違反, 5. 処置不遵守

なお, 臨床効果は3日以上投薬したものを, また, 安全性については1回以上投薬したものを採用とした。

2) データの解析

主要評価項目は, 臨床効果, 細菌学的効果とした。安全性解析は, 副作用, 臨床検査値異常, 概括安全度とした。また, 有用性は, 副次的評価項目として, 集計解析した。

## II. 成 績

1. 症例構成

本治験に組み入れられた症例数は9例であった (Table 1)。このうち2例を不適格とした。1例は, 血液から緑色レンサ球菌が分離され敗血症との診断で投与を開始したが, 投与中に実施した心エコーにより疣贅を

Table 1. Number of patients evaluated

	Enrolled	Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Overall safety	Usefulness
No. of patients	9	7*	8	8	8	7

\*Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy:

- ・ Ineligible disease 1 patient
- ・ History of epilepsy 1 patient

認め感染性心内膜炎と最終的に診断した症例で、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の投与が可能であったため、対象の「感染性心内膜炎（ただし、起炎菌が緑色レンサ球菌の場合はアレルギーなどで $\beta$ -ラクタム系抗生物質の投与ができない例に限る）」に違反することから、対象外疾患とした。臨床効果（細菌学的効果を含む）および有用性の解析からは除外したが、副作用、臨床検査値異常、概括安全度については解析対象とした（Table 2）。他の1例は、てんかん既往患者に投与された膿胸の症例で、すべての解析項目から除外した（Table 3）。その結果、臨床効果解析対象症例は7例、副作用解析対象症例は8例、臨床検査値異常解析対象症例は8例、概括安全度解析対象症例は8例、有用性解析対象症例は7例であった（Table 1）。

## 2. 患者背景

症例の一覧を Tables 2, 3 に示す。臨床効果解析対象症例は、敗血症2例、膿胸5例であった。

敗血症の2例は、89歳と60歳の女性で、1例（症例2）は基礎疾患・合併症として糖尿病などを有していた。起炎菌は血液からは分離されなかったもののいずれも原発感染病巣からの検査材料である尿より分離され、症例1は *Escherichia coli* の単独菌感染、症例2は *E. coli* と *Enterococcus faecalis* の複数菌感染であった。投与開始時の症状および検査所見は、症例1は体温39.0℃、白血球数13,800/mm<sup>3</sup>、呼吸数20回/分、PaCO<sub>2</sub>30.3 mmHg、心拍数100回/分で、SIRSの全身反応4つを満たしていた。症例2は、投与開始時の体温39.2℃、白血球数9,600/mm<sup>3</sup>、心拍数100回/分で、SIRSの全身反応2つ（呼吸数およびPaCO<sub>2</sub>は未測）を満たしていた。2例ともに敗血症性ショックやDICなどを伴わない症例で、感染症重症度は敗血症としては中等症であった。

膿胸の5例は、57歳から84歳の男性で、5例ともに基礎疾患・合併症を有していた。起炎菌は1例（症例8）の胸水より分離され、*Streptococcus intermedius* の単独菌感染であった。膿胸5例の投与開始時の体温は36.9℃から38.3℃、白血球数は8,400/mm<sup>3</sup>から15,800/mm<sup>3</sup>であった。なお、投与開始時の体温が36.9℃の症例（症例5）は、投与開始前には発熱があり選択基準を満たしていた。感染症重症度は、症例7は重症であったが、他の4例は中等症であった。

## 3. 臨床効果

臨床効果解析対象症例7例の臨床効果、有効率を Table 4 に示す。敗血症は、1日1,000 mg（分2）投与例2例で、臨床効果はいずれも著効、有効率は2/2であった。膿胸では、1日1,000 mg（分2）投与例2例は、著効1例、有効1例で、有効率は2/2であった。1日1,500 mg（分3）投与例3例は、有効1例、無効2例で、有効率は1/3であった。膿胸全体の有効率は3/5

Table 2. Clinical results of pazufloxacin mesilate treatment for sepsis or infectious endocarditis

Case no.	Age (yr) Sex B. W. (kg)	Clinical diagnosis	Underlying disease, complications	Causative organisms (MIC/MBC <sup>*</sup> )	Dose (mg) Duration (days) Total dose (mg)	Clinical response				Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	Abnormal laboratory findings	Overall safety	Usefulness
						days after start of treatment	body temp.	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dL)						
1	89 F 42.4	sepsis	-	<i>E. coli</i> ( $\leq 0.06/\leq 0.06$ )	1,000 7 7,000	0	39.0	13,800	17.1						
						3	37.6	8,200	5.6						
						post	36.7	7,900	1.9						
2	60 F	sepsis	diabetes mellitus neurogenic bladder chronic UTI diabetic retinopathy iron deficiency anemia	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	1,000 7 7,000	0	39.2	9,600	8.65						
						3	36.4	6,500	10.22						
						post	36.4	5,600	1.74						
3	53 M 70.3	infectious endocarditis	-	<i>S. sanguis</i> (4/8)	1,500 8 12,000	0	40.0	9,600	6.59						
						3	38.4	10,600	7.40						
						post	39.4	8,900	9.46						

\*  $\mu\text{g}/\text{mL}$

B. W.: body weight, post: post-treatment

Table 3. Clinical results of pazufloxacin mesilate treatment for empyema

Case no.	Age (yr) Sex B. W. (kg)	Underlying disease, complications	Causative organisms (MIC/MBC*)	Dose (mg) Duration (days) Total dose (mg)	Clinical response				Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side effects	Abnormal laboratory findings	Overall safety	Usefulness	
					days after start of treatment	body temp.	WBC (/mm <sup>3</sup> )	CRP (mg/dL)							pleural effusion volume**
4	78 M 52	old pulmonary tuberculosis	-	1,000 14 14,000	0	37.4	10,500	18.8	/	good	-	-	-	safe	useful
					3	37.3	8,500	12.0	#						
					7	36.9	7,700	7.0	#						
					post	37.0	7,800	6.0	#						
5	84 M 62	diabetes mellitus	-	1,000 14 14,000	0	36.9	8,400	22.0	/	excellent	-	-	safe	very useful	
					3	37.0	6,800	14.2	#						
					7	36.2	5,000	9.9	+						
					post	36.2	3,200	1.9	±						
6	56 M 72	chronic hepatitis C epilepsy duodenal ulcer neuralgia postural hypotension	-	1,000 13 12,500	0	37.8	15,300	30.94	/	excluded from evaluation	excluded from evaluation	excluded from evaluation	excluded from evaluation	not useful	
					3	38.6	12,300	20.79	#						
					7	38.2	11,700	9.30	+						
					post	38.2	11,400	9.17							
7	59 M 64	diabetes mellitus	-	1,500 7 10,500	0	38.3	15,800	33.9	/	poor	-	Al-P ↑	adequate	not useful	
					3	38.9	13,400	35.4	#						
					post	39.2	17,700	30.4	#						
					0	37.0	11,000	10.41							
8	57 M 60	diabetes mellitus	<i>S. intermedius</i> (1/1)	1,500 14 21,000	3	37.1	11,100	9.79	#	poor	-	-	safe	not useful	
					7	36.7	11,200	12.60	#						
					post	37.1	17,500	11.93	#						
					0	37.3	11,500	21.1							
9	74 M 53.4	old pulmonary tuberculosis atrial fibrillation hypertension	-	1,500 14 20,500	3	37.8	9,400	17.6		good	-	-	safe	useful	
					7	38.0	8,400	14.8							
					post	37.4	8,500	13.2	#						
					0	37.3	11,500	21.1							

\* µg/mL

\*\*#: increased, #: unchanged, #: reduced to 2/3, +: reduced to 1/3, ±: reduced to below 1/3 and -: disappeared  
The scores show the change in pleural effusion volume after administration compared to that before administration.  
B. W.: body weight, post.: post-treatment

であった。

臨床効果解析対象症例7例のうち、本薬投与直前に抗菌薬が投与された症例が2例あった (Table 5)。前投与抗菌薬は、本薬投与開始1週間以内に3日以上投与され効果判定が可能なものと規定した。Cefditoren pivoxil (症例4) は8日間、piperacillin (症例5) は5日間投与され、いずれも無効の判定であり、この2例を前投与抗菌薬無効例とした。これらの症例に本薬が1日1,000 mg (分2) 投与され有効以上の成績が得られた。

#### 4. 細菌学的効果

敗血症では、*E. coli* 単独菌感染例 (症例1) の細菌学的効果は消失、*E. coli* と *E. faecalis* の複数菌感染例 (症例2) の細菌学的効果は投与後の菌検査が未実施のため不明で、消失率は1/1であった。膿胸の *S. intermedius* 単独菌感染例 (症例8) の細菌学的効果は投与後に起炎菌が存続したため不変で、消失率は0/1であった。

#### 5. 安全性

##### 1) 副作用

副作用解析対象症例8例中1例 (症例1) に副作用が発現し、副作用発現率は1/8であった。症状は中枢神経症状のせん妄で、副作用の程度は中等度であった (Table 6)。この症例は、年齢89歳、体重42.4 kgの女性で、敗血症の診断により本薬500 mgを1日2回投与

していたが、5日後より夜間興奮、せん妄状態となった。投与終了後 (7日後) 症状がすみやかに改善したため、因果関係はおそらく関連ありと判定された。なお、副作用に対する処置は行わなかった。

本試験中の重篤な有害事象として死亡例が1例認められた。本薬投与終了25日後に、感染性心内膜炎に合併した細菌性動脈瘤による脳出血で死亡した症例 (症例3) で本薬との因果関係は関連なしと判断された。

患者の利益性のため必要との判断で解熱鎮痛薬としてNSAIDsが併用された症例が2例あった。1例 (症例3) はナプロキセンで、他の1例 (症例7) はジクロフェナクナトリウム坐薬であったが、2例ともに類薬のキノロン薬で危惧される痙攣などの副作用は認めなかった。

##### 2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常解析対象症例8例中2例に臨床検査値異常が認められ、臨床検査値異常発現率は2/8であった。臨床検査値異常の内訳は、好酸球増多 (症例2) とAl-P上昇 (症例7) であった (Table 7)。好酸球増多については、投与終了時にピークに達し、その後正常化したことより因果関係はおそらく関連ありと判定された。Al-P上昇については、投与中に異常値を示し、その後上昇を続け、投与終了後も上昇した (投与終了8日後に軽快)。因果関係は関連があるかもしれないと判定された。なお、てんかん既往患者に投与のため臨床検査値異常の解析対象から除外された症例 (症例6) で、

Table 4. Clinical efficacy according to diagnosis

Clinical diagnosis	Dose (mg/day)	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate*
			excellent	good	fair	poor	
Sepsis	1,000	2	2				2/2
Empyema	1,000	2	1	1			2/2
	1,500	3		1		2	1/3
	subtotal	5	1	2		2	3/5

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

Table 5. Clinical efficacy of pazufloxacin mesilate in subjects who did not respond to other antimicrobial agents

Case no.	Pre-treatment			Clinical diagnosis	Clinical efficacy of pazufloxacin mesilate
	antimicrobial agents	duration (days)	clinical efficacy		
4	cefditoren pivoxil	8	poor	empyema	good
5	piperacillin	5	poor	empyema	excellent

Table 6. Side effects

Case no.	Symptom	Degree	Days of appearance	Administration of pazufloxacin mesilate	Causality
1	delirium	moderate	5	continued	probable



因果関係が関連があるかもしれないと判定されたASTおよびALTの上昇が認められた。

### 3) 概括安全度

疾患別1日投与量別の概括安全度をTable 8に示す。概括安全度解析対象症例は8例で、全体では、安全である5例、ほぼ安全である2例、やや問題がある1例で、安全率は5/8であった。やや問題がある1例は、中等度せん妄の副作用が発現した症例(症例1)であった。

### 6. 有用性

疾患別1日投与量別の有用性をTable 9に示す。有用性解析対象症例は7例であった。敗血症は、有用1例、やや有用1例で、有用率は1/2であった。膿胸は、きわめて有用1例、有用2例、有用性なし2例で、有用率は3/5であった。有用性なし2例は、臨床効果がいずれも無効の症例(症例7, 8)であった。

## III. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬は、広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し、組織移行性も優れていることか

ら、今日、種々の感染症の治療に広く用いられている<sup>7)</sup>。本邦では、注射用ニューキノロン系抗菌薬が市販されていないため、軽症から中等症の感染症患者に経口薬が使用されているが、重症および難治性感染症の治療薬として注射薬の開発が期待されている。

PZFX注射薬は、新たに開発された注射用ニューキノロン系抗菌薬で、その抗菌活性本体のPZFXは、グラム陽性菌および*P. aeruginosa*を含むグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有している<sup>1,2)</sup>。

臨床第I相試験では、PZFX注射薬500mg30分間点滴静注時の最高血中濃度が11.0μg/mLを示し、従来の経口ニューキノロン系抗菌薬では得られなかった高い血中濃度が得られることが確認された<sup>3)</sup>。また、臨床第II相試験では、内科、泌尿器科、外科領域などの感染症に対して有用性が認められている。

そこで今回、重症および難治性細菌感染症の敗血症、感染性心内膜炎および膿胸に対する有用性を確認することを目的として本試験を実施した。

敗血症の2例は、敗血症性ショックやDICなど伴わ

Table 7. Abnormal laboratory findings

Case no.	Item	Before (0 day)	After (7 days)	Follow-up	Degree	Causality
2	eosino.	1%	15%	2%	mild	probable
7	Al-P	175 IU/L	420 IU/L	548*, 473** IU/L	mild	possible

\*12 days, \*\*15 days

Table 8. Overall safety

Clinical diagnosis	Dose (mg/day)	No. of patients	Response				Safety rate* (%)
			safe	adequate	poor	not safe	
Sepsis	1,000	2		1	1		0/2
Infectious endocarditis	1,500	1	1				1/1
Empyema	1,000	2	2				2/2
	1,500	3	2	1			2/3
	subtotal	5	4	1			4/5
Total		8	5	2	1		5/8 (62.5)

\*safe/no. of patients

Table 9. Usefulness

Clinical diagnosis	Dose (mg/day)	No. of patients	Response				Usefulness rate*
			very useful	useful	slightly useful	not useful	
Sepsis	1,000	2		1	1		1/2
Empyema	1,000	2	1	1			2/2
	1,500	3		1		2	1/3
	subtotal	5	1	2		2	3/5

\*(very useful + useful)/no. of patients

ない症例で、敗血症としては感染症重症度は中等症であった。PZFX 注射薬の1日投与量は1,000 mg(分2)で、臨床効果は2例とも著効であった。3日後までに解熱が得られなかった(4日後に解熱)症例が1例(症例1)あったが(改善度の指標では有効)、全体的な臨床症状および所見の改善がよいこと、年齢(89歳)や投与開始時の感染状態などを考慮して著効と判定された。起炎菌は、血液からは分離されなかったが、尿から分離され、1例は *E. coli* の単独菌感染で、他の1例は *E. coli* と *E. faecalis* の複数菌感染であった。*E. coli* の単独菌感染例は起炎菌が消失したが、*E. coli* と *E. faecalis* の複数菌感染例は投与後の菌検査が未実施のため起炎菌の消長は不明であった。近年、敗血症に SIRS の概念が提唱され、SIRS すなわち敗血症と考えても差し支えないといわれている<sup>4,8)</sup>。今回の敗血症例2例は、血液からは起炎菌が分離されなかったものの原発感染病巣からの検査材料である尿より起炎菌が分離され、SIRS の概念も満たしていることから敗血症症例として問題ないものと考えられる。

膿胸の5例は、感染症重症度が中等症4例、重症1例であった。PZFX 注射薬の1日投与量は1,000 mg(分2)が2例、1,500 mg(分3)が3例で、臨床効果はすべて改善度の指標にしたがって判定され、著効1例、有効2例、無効2例であった。著効例(症例5)は、胸腔ドレナージなどの外科的処置なしに胸水が明らかに減少し、CRP がほぼ陰性化した症例であった。起炎菌は、1例にて胸水より分離された。*S. intermedius* の単独菌感染で、起炎菌が存続し、臨床効果は無効であった。他の4例は起炎菌不明であった。なお、喀痰からの起炎菌および投与後出現菌の分離はなかった。

膿胸の症例では、前投与抗菌薬無効例2例に本薬が投与された。ペニシリン系注射薬 piperacillin 無効例に対する臨床効果は著効で、セフェム系経口薬 cefditoren pivoxil 無効例に対する臨床効果は有効であった。今日、細菌感染症の治療薬としてβ-ラクタム系抗生物質がもっとも頻繁に用いられているが、β-ラクタム系抗生物質が無効の重症感染症に対し、作用機作の異なる本薬が有効であることを示唆している。

以上より、PZFX 注射薬は重症および難治性細菌感染症の敗血症、膿胸に対して有効な薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 中川朋幸, 河合 伸, 小林宏行: 感染症と抗生物質の使い方 敗血症. 医学と薬学 36: 197~202, 1996
- 5) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 6) 紺野昌俊: 「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」の一部変更について. 日化療会誌 43: 巻頭, 1995
- 7) 公文裕巳: 抗菌性化学療法薬とその周辺 キノロン. 化学療法の領域 12 (S-1): 141~151, 1996
- 8) 高安 聡, 小林宏行: SIRS の病態の調節と MOF の予防 抗菌薬による SIRS の病態の調節と MOF の予防—敗血症を中心に—. 医学のあゆみ 181: 96~99, 1997

## Clinical evaluation of pazufloxacin mesilate for severe refractory infections

Kaoru Shimada<sup>1)</sup>, Yushi Nakai<sup>2)</sup>, Satoru Shoji<sup>2)</sup>, Kazunao Niizuma<sup>3)</sup>,  
Takashi Inamatsu<sup>4)</sup>, Masaru Koyama<sup>5)</sup>, Shoichiro Irimajiri<sup>6)</sup>, Yasuo Matsuoka<sup>6)</sup>,  
Norihiro Koido<sup>6)</sup>, Shigeki Odagiri<sup>7)</sup>, Yuji Watanuki<sup>7)</sup>, Harumi Nishiyama<sup>7)</sup>,  
Nirou Okimoto<sup>8)</sup>, Takayuki Karino<sup>8)</sup> and Tasuku Sakamoto<sup>9)</sup>

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

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital

<sup>3)</sup>Department of Internal Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

<sup>4)</sup>Infectious Disease Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

<sup>5)</sup>Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

<sup>6)</sup>Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

<sup>7)</sup>Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center

<sup>8)</sup>Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

<sup>9)</sup>Department of Internal Medicine, Aino Memorial Hospital

The clinical efficacy, safety and usefulness of pazufloxacin (PZFX) mesilate, a new quinolone for injection, were evaluated in a clinical study of patients with sepsis, infectious endocarditis and empyema resulting in severe refractory infections. PZFX mesilate was administered by intravenous drip infusion at a dose of 500 mg two or three times a day. A total of 9 cases were enrolled in this study, and the clinical efficacy of PZFX mesilate was evaluated in 7 cases. Eight cases were evaluated for side effects, laboratory findings and overall safety, and 7 cases were evaluated for utility. The clinical efficacy rate was 2/2 for sepsis and 3/5 for empyema. The efficacy rate in patients who had responded poorly to other antibiotic treatments was 2/2. The causative organisms were detected in 2 patients with sepsis. One case was caused by a monomicrobial infection of *Escherichia coli*, while the second case was caused by a polymicrobial infection of *E. coli* and *Enterococcus faecalis*. The monomicrobial infection was eradicated by the PZFX treatment, but the outcome of the polymicrobial infection is unknown because bacteriological tests were not performed after the administration of PZFX. The elimination rate of the causative organisms was thus 1/1. The causative organisms were detected in 1 patient with empyema, who had a monomicrobial infection of *Streptococcus intermedius*. The infection persisted despite treatment, so the elimination rate of the causative organisms was 0/1. Delirium was observed as a side effect in 1 case, and the incidence of all side effects was 1/8. Abnormal laboratory findings were observed in 2 cases, and the incidence of abnormal laboratory findings was 2/8. Eosinophilia was observed in one case, while the second case had an elevated Al-P level. The overall safety of the treatment was evaluated to be 5/8. The utility of PZFX treatment was evaluated to be 1/2 for sepsis and 3/5 for empyema. These results indicate that PZFX mesilate is an effective drug for the treatment of severe refractory infections, especially to sepsis and empyema.