

【臨床試験】

呼吸器感染症と複雑性尿路感染症に対する pazufloxacin 注射薬の至適用量の検討

島田 馨
東京専売病院内科*

(平成 14 年 5 月 7 日受付・平成 14 年 7 月 1 日受理)

新規な注射用ニューキノロン系抗菌薬である pazufloxacin 注射薬（以下 PZFX 注射薬と略す）の呼吸器感染症と複雑性尿路感染症に対する至適用量の検討を、臨床第Ⅱ相試験（前期第Ⅱ相および後期第Ⅱ相一般臨床試験、用量検討試験）における用量別の試験結果を鑑み行った。

1) 呼吸器感染症

一般臨床試験における臨床効果の有効率は 75.4% (172/228) で、おもな 1 日投与量・投与回数である 600 mg (分 2) 投与での有効率は 75.4% (49/69), 1,000 mg (分 2) 投与での有効率は 74.4% (116/156) であった。細菌性肺炎を対象とした用量検討試験における有効率は L 群 (600 mg 分 2) で 100% (32/32), H 群 (1,000 mg 分 2) で 92.6% (25/27) であり, 2 用量間に有意差はみられなかった。副作用発現率は、一般臨床試験にて 600 mg (分 2) 投与で 2.6% (2/77), 1,000 mg (分 2) で 5.1% (9/175) であった。用量検討試験では L 群 (600 mg 分 2) は 0% (0/35), H 群 (1,000 mg 分 2) で 3.0% (1/33) であった。臨床検査値異常発現率は、一般臨床試験にて 600 mg (分 2) 投与で 17.4% (12/69), 1,000 mg (分 2) で 12.4% (20/161) であり, 用量検討試験では L 群 (600 mg 分 2) 14.7% (5/34), H 群 (1,000 mg 分 2) で 24.1% (7/29) であった。いずれも主な臨床検査値異常は、好酸球の増多と GOT, GPT などのトランスアミナーゼの上昇であった。基礎疾患・合併症を有するなど、重症、難治性要素のある症例においては 600 mg (分 2) 投与よりも 1,000 mg (分 2) 投与の方が有効率が高く、かつ、1,000 mg (分 2) 投与においても安全性に問題が見られなかったことより、1,000 mg (分 2) 投与が推奨された。

2) 複雑性尿路感染症

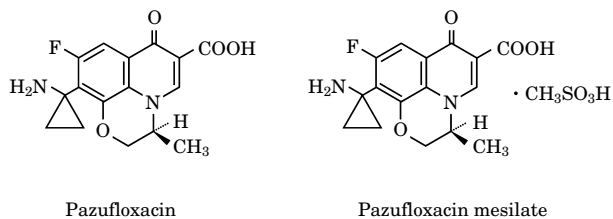
一般臨床試験における総合臨床効果の有効率は 78.7% (118/150) で、おもな 1 日投与量・投与回数である 600 mg (分 2) 投与での有効率は 81.6% (40/49), 1,000 mg (分 2) 投与での有効率は 77.0% (77/100) であった。複雑性尿路感染症を対象とした用量検討試験における有効率は L 群 (600 mg 分 2) で 86.7% (26/30), H 群 (1,000 mg 分 2) で 78.8% (26/33) であり, 2 用量間に有意差はみられなかった。副作用発現率は、一般臨床試験にて 300 mg 1 回/日投与で 1/1, 1,000 mg (分 2) では 0.8% (1/123) と低値であった。用量検討試験では L 群 (600 mg 分 2) は 2.8% (1/36), H 群 (1,000 mg 分 2) で 0% (0/38) であった。臨床検査値異常発現率は、一般臨床試験にて 600 mg (分 2) 投与で 6.3% (3/48), 1,000 mg (分 2) 投与では 8.8% (10/113) にみられた。用量検討試験では L 群 (600 mg 分 2) で 14.3% (5/35), H 群 (1,000 mg 分 2) で 16.2% (6/37) であった。いずれも主な臨床検査値異常は、好酸球の増多と GOT, GPT などのトランスアミナーゼの上昇であった。用量検討試験においては、1,000 mg (分 2) 投与で細菌学的効果、特に耐性菌における消失率において良好であったこと、また、いずれの試験においても 1,000 mg (分 2) 投与において安全性に問題が見られなかったことより、1,000 mg (分 2) 投与が推奨された。

Key words: pazufloxacin 注射薬, ニューキノロン系抗菌薬

Pazufloxacin 注射薬（以下 PZFX 注射薬と略す）は、従来のニューキノロン系薬剤の抗菌特性に加え、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、三菱ウェルファーマ株式会社と共同で開発された新規な注射用ニューキノロン系抗菌薬である (Fig. 1)。

細菌感染症の治療は優れた抗菌化学療法薬の開発や医療技

術の進歩により大きく進展したが、基礎疾患や血液疾患の合併などによる感染防御能の低下などの宿主側の要因、耐性菌の出現などの病原菌側の要因、および気管切開、カテーテル留置などの医療処置に由来する要因などにより重症、難治化した感染症の増加が指摘されている。これらの感染症を含む注射薬適応の中等症以上の感染症に対しては、高い血清中濃



Pazufloxacin

Pazufloxacin mesilate

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

度が得られ、速やかに良好な病巣への移行が確保できる注射用抗菌薬が汎用されており、本邦においては、 β -ラクタム系抗菌薬を中心にアミノグリコシド系およびポリペプチド系抗菌薬などが単独または併用して用いられている¹⁾。ニューキノロン系抗菌薬においては、欧米では、静脈内投与することにより経口投与に比べて速やかに高い血清中濃度と良好な組織移行性が得られることから、経口投与不能な重症な場合の治療薬または急性期の病態を離脱するための初期治療薬と位置づけられており²⁾、本邦においてもニューキノロン系抗菌薬の注射薬としての使用の期待は大きい。

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、その作用機序が 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³⁻⁵⁾。

またPZFX注射薬は、キノロン系抗菌薬のプロトタイプであるナリジクス酸 (NA) が、ニューキノロン系抗菌薬と比較して、単回経口投与における血清中濃度が高いこと⁶⁾ならびにマウス脳室内投与によるけいれん誘発作用⁷⁾およびGABA受容体結合阻害作用が弱い⁸⁾事実に着目し、ナリジクス酸 (NA) と同様にキノロン骨格の7位に相当する部分を炭素-炭素結合とすることによって中枢神経系の作用を抑えようという発想のもとに開発された。本薬は非臨床試験において中枢神経系に対する作用がofloxacin (OFLX) や ciprofloxacin (CPF) などと比較し弱いことも示され、静脈内投与にて高い血清中濃度を示した⁹⁾。

今回、呼吸器感染症と複雑性尿路感染症に対する臨床第Ⅱ相試験 (前期第Ⅱ相および後期第Ⅱ相一般臨床試験^{10,11)}、用量検討試験^{12,13)}の成績をまとめ、これらの疾患に対するPZFX注射薬の至的用量についての検討ならびに考察を行った。

I. 対象および試験方法

1. 対象

〔呼吸器感染症〕

第Ⅱ相一般臨床試験は1992年10月から1995年3月、用量検討試験は1994年5月から1995年7月にわたり全国の医療施設で行われた。第Ⅱ相一般臨床試験での対象疾患は呼吸器感染症として、慢性気管支炎、気管支拡張症 (感染時)、びまん性汎細気管支炎、慢性呼吸器疾患の二次感染、肺炎、肺化膿症、膿胸とした。用量検討試験では、対象を原則として中等症の細菌性肺炎と

し、胸部レ線明らかな肺炎陰影を呈し、かつ細菌感染症として症状、所見の明確な患者とした。両試験とも、原則として年齢は20歳以上80歳未満とし、性別は問わず入院患者とした。ただし、重篤な基礎疾患あるいは合併症を有し、抗菌薬の薬効判定が困難な症例や、高度の心・肝・腎機能障害を有する症例など、事前に取り決めた除外基準に抵触する症例は治験対象から除外した。

〔複雑性尿路感染症〕

第Ⅱ相一般臨床試験は1992年10月から1995年3月、用量検討試験は1994年5月から1995年3月にわたり全国の医療施設で行われた。第Ⅱ相一般臨床試験での対象疾患は、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症の患者とした。用量検討試験では対象を尿路に基礎疾患を有するカテーテル非留置で前立腺術後感染症 (術後1か月以内)を除く複雑性尿路感染症の患者とした。両試験とも、原則として年齢は20歳以上80歳未満とし、性別は問わず、入院患者とした。またUTI薬効評価基準 (第3版)¹⁴⁾に準じて、投薬前の膿尿5コ/hpf以上および投薬前の尿中細菌数 10^4 コ/mL以上を満たす症例とした。ただし、重篤な基礎疾患あるいは合併症を有し、抗菌薬の薬効判定が困難な症例や、高度の心・肝・腎機能障害を有する症例など、事前に取り決めた除外基準に抵触する症例は治験対象から除外した。

2. 被験者の同位

本試験の実施にさきだち、治験担当医師は被験者 (またはその代理人) に対し説明文書にもとづき説明し、治験への参加について自由意志による同意を文書で得ることとし、同意日を調査表に記載することとした。やむを得ず口頭で同意を得た場合は、その同意に関する記録を残すものとした。

3. 治験薬剤

使用した治験薬剤を下記に示した。

1) PZFX点滴静注用

・PZFX注射薬300: 1バイアル中にPZFXとして300mgを含有する注射薬

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

なお、用量検討試験では、対照薬として、ceftazidime (CAZ) 1,000mg (力価) バイアル: 1バイアル中にCAZ 1,000mg (力価) を含有する注射薬を用いた。

2) PZFX皮膚反応用

・PZFX皮内反応用300: 1アンプル1mLにPZFXとして300 μ gを含有

・PZFXブリックテスト用3000 (一般臨床試験のみ使用): 1アンプル1mL中にPZFXとして3,000 μ gを含有

なお、用量検討試験では対照薬の皮膚反応用として、CAZ皮内反応用: 1アンプル中CAZ 600 μ g (力価) を含有する製剤を用いた。

4. 投与方法および投与期間

〔呼吸器感染症〕

投与開始前にPZFX（用量検討試験の場合はCAZについても実施）皮内反応試験を必ず実施し、陰性であることを確認した後、投与することとした。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、1日2～3回（用量検討試験の場合は1日2回）、30分かけて点滴静注することとした。原則として3～14日間投与とし（用量検討試験の場合は14日間28バイアル投与）、投与期間は14日間を越えないこととした。ただし、治験薬剤の効果が期待できないと判断された場合など、治験担当医師の判断で投与を終了、中止してよいこととした。

〔複雑性尿路感染症〕

投与開始前にPZFX（用量検討試験の場合はCAZについても実施）皮内反応試験を必ず実施し、陰性であることを確認した後、投与することとした。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、1日2～3回（用量検討試験の場合は1日2回）、30分かけて点滴静注することとした。原則として5日間投与とし、投与期間は14日間を越えないこととした。（用量検討試験の場合は5日間10バイアル投与とした）。ただし、治験薬剤の効果が期待できないと判断された場合など、治験担当医師の判断で投与を終了、中止してよいこととした。

5. 併用薬剤

本試験実施中は、他の抗菌薬、および他の治験薬剤は併用しないこととし、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との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、呼吸器感染症においては鎮咳・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、複雑性尿路感染症においては、やむを得ず外科的処置を行った場合は、その処置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、体重、職業（光線との関係）、感染症診断名と診断根拠、皮内反応判定結果、基礎疾患・合併症、既往歴、本剤投与直前の化学療法の有無、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

〔呼吸器感染症〕

観察、測定項目および基準は下記のとおりとし、連日観察することが望ましいが、少なくとも投与開始日、投与開始3日後、7日後、14日後には必ず観察することとした。投与14日未満で終了・中止した場合も終了・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

〔複雑性尿路感染症〕

自覚症状および尿所見などの観察は本薬投与開始前および投与終了後の2時点について必ず行った。投与終了後とは投与終了後24時間以内とするが、他の抗菌薬が投与されていない場合はその翌日でも支障がないものとした。評価判定はUTI薬効評価基準に準拠して行った。

3) 臨床検査

〔呼吸器感染症〕

投与前、投与中および終了・中止時に下記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、網赤血球数、血小板数、白血球数、白血球分画、赤沈（1時間値）、クームス試験、CRP、血糖値（空腹時）

(2) 肝機能検査: s-GOT, s-GPT, Al-P, ビルルビン（総・直接）、LDH, γ -GTP, LAP

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

(4) 尿検査: 尿蛋白, 尿糖, ウロビリノーゲン, pH, 尿沈渣

(5) その他（疾患に応じて）: 胸部X線, マイコプラズマ抗体価, クラミジア抗体価, 寒冷凝集反応, 血液ガス（PaO₂, PaCO₂, pH）

なお、用量検討試験では、胸部X線は、投与開始日、

3日後、7日後、14日後（投与終了時）に必ず撮影し、調査表にスケッチ後、診断名や臨床効果の判定の参考として小委員会に提出した。

〔複雑性尿路感染症〕

本薬投与開始前および投与終了（中止）時に下記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, 赤沈(1時間値), CPR, 血糖値(空腹時)

(2) 肝機能検査: s-GOT, s-GPT, Al-P, ビリルビン(総・直接), LDH, γ -GTP, LAP

(3) 腎機能検査: BUN, s-クレアチニン, PSP, クレアチニンクリアランス, 血清電解質(Na, K, Cl)

(4) 尿検査: 尿蛋白, 尿沈渣, 尿糖, ウロビリノーゲン, 潜血, NAG, β_2 -ミクログロブリン

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、投与終了後も可能な限り追跡調査し、治験薬との因果関係ならびにその後の経過などに関するコメントを調査表に記載することとした。

4) 細菌学的検査

〔呼吸器感染症〕

投与開始、開始3日後、7日後、14日後（または投与中止・終了時）に適切な細菌検査材料を採取し、各施設の方法により細菌学的検査（細菌の分離・同定および菌量）を実施した。その後、推定気炎菌および投与後出現菌については、可能な限り菌株を集中菌検査機関（一般臨床試験: 株式会社三菱油化ビーシーエル治験事業本部, 用量検討試験: 東京総合臨床検査センター研究部）に送付し、MICを測定した。

〔複雑性尿路感染症〕

尿検体の細菌学的検査は、各施設において投与開始前および投与終了時の24時間以内に実施した。また、集中測定についてはウリカルトEにより37°C、24時間培養後ウリカルト菌数を測定した後、集中細菌検査機関（一般臨床試験: 株式会社三菱油化ビーシーエル治験事業本部, 用量検討試験: 福岡大学医学部微生物学教室）に送付し、菌の分離、同定ならびにMICを測定を行った。

5) 随伴症状および副作用

随伴症状が発現した場合には、その症状、発現日、程度、経過および薬剤との因果関係などについて調査表に詳細に記載することとした。

7. 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判定を行った。

(1) 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。

(2) 細菌学的効果〔呼吸器感染症のみ〕

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。

(3) 随伴症状および副作用

随伴症状の程度は、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」¹⁵⁾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。

(4) 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、前述の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」¹⁵⁾を参考として行った。

(5) 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。

(6) 有用性

〔呼吸器感染症〕

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。

〔複雑性尿路感染症〕

治験担当医師は、臨床効果および概括安全度を勘案して、左端に「非常に満足」、右端に「非常に不満」と表示したアナログスケール（長さ100mm）上に「/」印をつけて有用性を判定した。

2) 小委員会による検討

用量検討試験では、開鍵前に、治験総括医師、コントローラー、および共同研究者のなかから選ばれた委員によって構成された小委員会において、呼吸器感染症では、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、細菌学的効果を検討し、複雑性尿路感染症では症例の採否ならびにUTI基準に準じた有効性の判定を実施し、また、いずれも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などの妥当性について検討した。

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、開鍵前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。

8. 症例の取り扱い

試験終了後、一般臨床試験では治験総括医師が、また用量検討試験では小委員会において、症例内容の検討を行い、治験担当医師と協議し、症例の取り扱いを決定した。また、各試験とも、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」¹⁶⁾に準拠して、1. 不適格、2. 中止、3. 脱落、4. 処置違反、5. 処置不

遵守の5つの分類に区分した。

9. データ解析

主たる解析項目は、治験担当医師が判定した臨床効果、細菌学的効果、概括安全度および有用性とした。臨床効果においては疾患別、重症度別、投与量別（群別）、分離菌別の、細菌学的効果は分離菌別などの度数集計を行い、それぞれの有効率、消失率を算出し、比較検討した。

副作用、臨床検査値異常については、それぞれの頻度と発現率を求めた。

II. 試験成績

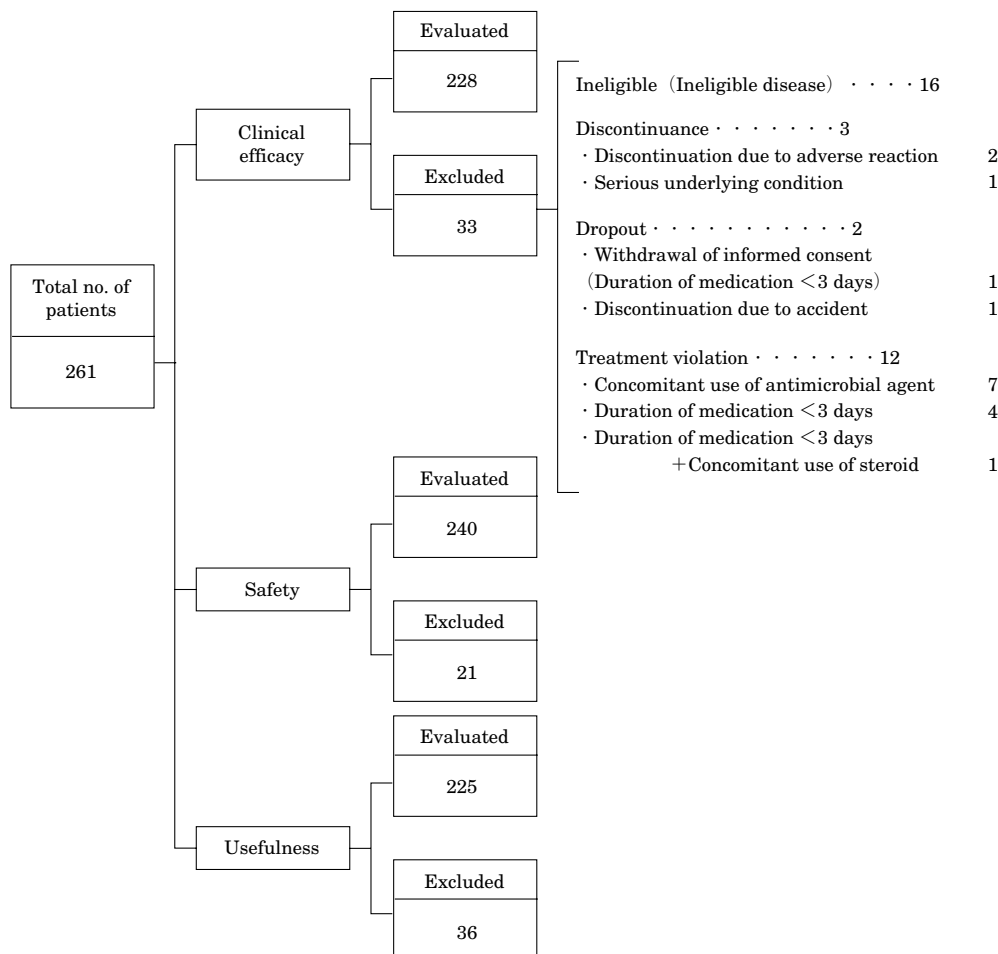
[第II相一般臨床試験: 呼吸器感染症]

1. 症例構成 (Table 1)

総評価対象例数は261例で、うち臨床効果解析対象例は228例であり、不適格16例（対象外疾患16例）、中止3例（副作用中止2例、合併症悪化中止1例）、脱落2例（投薬拒否1例、偶発症発現1例）、処置違反12例（併用薬違反7例、投与日数不足4例、投与日数不足+併用薬違反1例）の33例を解析除外とした。

概括安全度解析対象例は240例であり、有用性解析対象例は臨床効果不採用、安全性不採用および臨床効果

Table 1. Case distribution (respiratory tract infection: open study)



と安全性不採用の36例を除く225例であった。

2. 臨床効果

1) 疾患別1日投与量別臨床効果 (Table 2)

臨床効果解析対象例228例における有効率は75.4% (172/228)で、おもな1日投与量・投与回数である600mg (分2)投与での有効率は75.4% (49/65), 1,000mg (分2)投与での有効率は74.4% (116/156)であった。さらにこれらを疾患別にみると、慢性気道感染症においては600mg (分2)投与で83.3% (20/24), 1,000mg (分2)投与で73.2% (41/56)であった。一方、肺炎については、600mg (分2)投与で77.8% (28/36), 1,000mg (分2)投与で76.7% (69/90)であった。

2) 感染症重症度および基礎疾患・合併症重症度別臨床効果 (Table 3)

臨床効果解析対象例228例のうち600mg (分2)投与の65例および1,000mg (分2)投与の156例について、感染症重症度と基礎疾患・合併症重症度別に臨床効果を検討した。

600mg (分2)投与において感染症重症度別では、

感染症重症度が軽症、中等症、重症の症例における有効率はそれぞれ4/4, 74.6% (44/59), 1/2であり、基礎疾患・合併症重症度別では基礎疾患・合併症がなしまたは軽症、中等症、重症の症例における有効率はそれぞれ87.2% (34/39), 59.1% (13/22), 2/4であった。例数が少ない層もあるが、おおむね、感染症重症度、基礎疾患・合併症重症度とも重症度が増すにつれ、有効率は低下した。

1,000mg (分2)投与において、感染症重症度別では、感染症重症度が軽症、中等症、重症の症例における有効率はそれぞれ75.0% (9/12), 77.4% (96/124), 55.0% (11/20)であった。一方、基礎疾患・合併症重症度別では基礎疾患・合併症がなしまたは軽症、中等症、重症の症例における有効率はそれぞれ80.4% (78/97), 68.0% (34/50), 44.4% (4/9)であった。基礎疾患・合併症がなしまたは軽症の症例から中等症の症例で有効率の低下は少なかった。

感染症重症度および基礎疾患・合併症重症度をあわせて臨床効果を解析すると、基礎疾患・合併症重症度また

Table 2. Clinical efficacy by diagnosis classified in daily dose (respiratory tract infection: open study)

Diagnosis	No. of patients	Daily dose (mg)				Efficacy* (%)
		300×2	300×3	500×2	others	
Chronic bronchitis	23	3/6 (50.0)		12/17 (70.6)		15/23 (65.2)
Diffuse panbronchiolitis (DPB)	11	4/5		6/6 (100)		10/11 (90.9)
Bronchiectasis with infection	29	9/9 (100)		12/19 (63.2)	1/1	22/29 (75.9)
Secondary infection with pulmonary emphysema	5	2/2		3/3		5/5
Secondary infection with pulmonary fibrosis	1			1/1		1/1
Secondary infection with bronchial asthma	3	1/1		2/2		3/3
Secondary infection with old pulmonary tuberculosis	8	1/1		5/7		6/8
Secondary infection with pulmonary cyst	1			0/1		0/1
Chronic respiratory tract infections	81	20/24 (83.3)	—	41/56 (73.2)	1/1	62/81 (76.5)
Bacterial pneumonia	118	24/31 (77.4)	1/1	63/84 (75.0)	2/2	90/118 (76.3)
Bronchopneumonia	9	2/3		5/5	1/1	8/9 (88.9)
Pleural pneumonia	3	2/2		1/1		3/3
Pneumonia	130	28/36 (77.8)	1/1	69/90 (76.7)	3/3	101/130 (77.7)
Pyothorax	2	1/1		0/1		1/2
Lung suppuration	10	0/2		4/7 (57.1)	1/1	5/10 (50.0)
Lung abscess	1			1/1		1/1
Pleurisy	2	0/1		1/1		1/2
Acute lower airway infection	2	0/1			1/1	1/2
Total (%)	228	49/65 (75.4)	1/1	116/156 (74.4)	6/6 (100)	172/228 (75.4)

* (excellent + good) / No. of patients

Table 3. Clinical efficacy classified in daily dose, underlying disease, and severity (respiratory tract infection: open study)

300 mg×2					
Underlying disease \ Severity	Mild (%)	Moderate (%)	Severe (%)	Total (%)	
None・mild	2/2	31/36 (86.1)	1/1	34/39 (87.2)	
Moderate	2/2	11/19 (57.9)	0/1	13/22 (59.1)	56.0% (14/25)
Severe		2/4		2/4	87.5% (35/40)
Total (%)	4/4	44/59 (74.6)	1/2	49/65 (75.4)	

500 mg×2					
Underlying disease \ Severity	Mild (%)	Moderate (%)	Severe (%)	Total (%)	
None・mild	7/9 (77.8)	65/80 (81.3)	6/8 (75.0)	78/97 (80.4)	
Moderate	2/3	30/42 (71.4)	2/5	34/50 (68.0)	65.6% (42/64)
Severe		1/2	3/7 (42.9)	4/9 (44.4)	80.4% (74/92)
Total (%)	9/12 (75.0)	96/124 (77.4)	11/20 (55.0)	116/156 (74.4)	

は感染症重症度のいずれかが重症、もしくは両者が中等症以上の重症疾患群においては、600 mg (分2) 投与での有効率は56.0% (14/25)、1,000 mg (分2) 投与で65.6% (42/64)であった。それ以外の基礎疾患・合併症重症度および感染症重症度が中等症以下の症例における有効率は600 mg (分2) 投与で87.5% (35/40)、1,000 mg (分2) 投与で80.4% (74/92)であった。

3. 細菌学的効果 (Table 4)

起炎菌が推定された症例において検出された115株について、菌種別に菌の消長を検討した。全体の菌消失率は73.0% (84/115)であり、グラム陽性菌全体の菌消失率は76.6% (36/47)であり、うち菌株の多かった *Streptococcus pneumoniae* では78.6% (22/28)であった。また、グラム陰性菌全体の菌消失率は70.6% (48/68)であり、主な菌株ごとの消失率は *P. aeruginosa* で32.0% (8/25)、*Haemophilus influenzae* で100% (21/21)であった。

4. 安全性

1) 副作用 (Table 5)

本治験薬投与による因果関係が疑われた副作用は、副作用解析対象例260例中11例 (4.2%) に認められ、その内容は中枢神経症状3例 (ふらつき、めまい、頭痛各1例)、消化器症状5例 (下痢2例、黒色便・心窩

部不快感、軟便、嘔気各1例)、アレルギー症状2例 (発疹、発赤疹各1例)、その他として口腔内乾燥感1例であった。また、これら副作用の程度は中等度5例、軽度6例であった。

1日投与量別の副作用発現率は600 mg (分2) 投与で2.6% (2/77)、1,000 mg (分2) 投与で5.1% (9/175)であり、他の投与量ではみられなかった。

2) 臨床検査値異常 (Table 6)

臨床検査値異常解析対象例239例中34例 (14.2%) に薬剤との因果関係が疑われた異常変動が認められた。主な臨床検査値異常は、好酸球の増多とGOT、GPTなどのトランスアミナーゼの上昇であり、好酸球の増多は11例 (4.6%) に、GOT、GPTなどのトランスアミナーゼの上昇は15例 (6.3%) にみられた。

1日投与量別の臨床検査値異常発現率は600 mg (分2) 投与で17.4% (12/69)、1,000 mg (分2) 投与では12.4% (20/161) にみられた。

3) 概括安全度 (Table 7)

安全性解析対象例240例において、副作用および臨床検査値異常の有無、程度などをもとに判定した概括安全度について検討した。概括安全度が「安全である」と判定された症例は197例で、安全率は82.1% (197/240)であった。

Table 4. Elimination of causative organisms (respiratory tract infection: open study)

Causative organisms	No. of strains	Bacteriological response			Elimination* (%)
		eliminated	persisted	unknown	
<i>S. aureus</i>	9	8	1	0	8/9 (88.9)
<i>S. aureus</i> (MRSA)	4	2	2	0	2/4
<i>S. aureus</i> (MSSA)	1	1	0	0	1/1
<i>S. agalactiae</i>	2	1	1	0	1/2
GPC Group B. β -streptococci	1	1	0	0	1/1
<i>S. pneumoniae</i>	29	22	6	1	22/28 (78.6)
<i>S. constellatus</i>	1	0	1	0	0/1
<i>P. micros</i>	1	1	0	0	1/1
Subtotal	48	36	11	1	36/47 (76.6)
<i>E. coli</i>	1	1	0	0	1/1
<i>K. pneumoniae</i>	4	3	1	0	3/4
<i>K. oxytoca</i>	1	1	0	0	1/1
<i>K. ozaenae</i>	1	1	0	0	1/1
<i>E. aerogenes</i>	1	1	0	0	1/1
<i>S. marcescens</i>	1	1	0	0	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	27	8	17	2	8/25 (32.0)
<i>Pseudomonas</i> sp.	1	1	0	0	1/1
<i>X. maltophilia</i>	1	0	1	0	0/1
<i>A. anitratus</i>	1	1	0	0	1/1
<i>A. calcoaceticus</i>	2	1	1	0	1/2
NFGNR	1	1	0	0	1/1
<i>H. influenzae</i>	21	21	0	0	21/21 (100)
<i>H. parainfluenzae</i>	2	2	0	0	2/2
<i>M.(B.) catarrhalis</i>	5	5	0	0	5/5
Subtotal	70	48	20	2	48/68 (70.6)
Total	118	84	31	3	84/115 (73.0)

*eliminated/(No. of strains - unknown)

GPC: gram-positive coccus, GNB: gram-negative bacteria

1日投与量別の安全率は600mg(分2)投与で81.2%(56/69), 1,000mg(分2)投与では82.8%(135/163)であった。概括安全度に「問題がある」と判定された症例はみられなかった。

5. 有用性 (Table 8)

有用性解析対象例225例において、臨床効果および概括安全度などから有用性を検討した。有用性が「有用」と判定された症例は165例で、有用率は73.3%(165/225)であった。1日投与量別では、600mg(分2)投与で72.6%(45/62), 1,000mg(分2)投与では72.4%(113/156)の有用率であった。

[用量検討試験: 細菌性肺炎]

1. 症例構成 (Table 9)

総評価対象例数はL群38例, H群37例で、うち臨

床効果解析対象例はL群32例, H群27例であった。解析除外例はL群6例, H群10例であり、その内訳は、対象外疾患8例(L群2例, H群6例), 薬効評価不適1例(H群), 除外基準違反1例(L群), 基礎疾患重症3例(L群1例, H群2例), 感染症状不明確1例(L群), 治験期間違反1例(L群)および偶発症(死亡)1例(H群)であった。

概括安全度解析対象例はL群34例, H群29例であり、有用性解析対象例はL群31例, H群25例であった。

2. 臨床効果 (Table 10)

L群(600mg分2投与)32例中、著効6例, 有効26例, やや有効0例, 無効0例で、有効率は100%(32/32), H群(1,000mg分2投与)27例中、著効2例,

Table 5. Adverse reactions (respiratory tract infection: open study)

	Daily dose						Total				
	300 mg×2			300 mg×3	500 mg×1	500 mg×2		others			
No. of patients evaluated	77			1	1	175		6	260		
No. of patients with adverse effects (%)	2 (2.6)			0	0	9 (5.1)		0	11 (4.2)		
Degree	+	++	+++			+	++	+++	+	++	+++
Light-headedness						1			1		
Dizziness							1			1	
Headache	1								1		
Diarrhea	1						1		1	1	
Tarry stool·Epigastric discomfort							1			1	
Stools loose						1			1		
Nausea							1			1	
Rash						1	1		1	1	
Dry mouth						1			1		

+ mild, ++ moderate, +++ severe

Table 6. Abnormal laboratory parameters (respiratory tract infection: open study)

	Daily dose					Total
	300 mg×2	300 mg×3	500 mg×1	500 mg×2	others	
No. of patients evaluated	69	1	1	161	7	239
No. of patients with abnormal laboratory parameters (%)	12 (17.4)	0	1	20 (12.4)	1 (14.3)	34 (14.2)
WBC ↓	1			2		3
Eosinophil ↑	3		1	5	1	10
GOT ↑	1			1		2
GPT ↑	1			5		6
Total Bilirubin ↑				1		1
LDH ↑	1					1
BUN ↑				1		1
GOT·GPT ↑	2			1		3
K ↑·Cl ↓				1		1
Eosinophil·Al-P·γ-GTP ↑	1					1
GOT·GPT·Al-P ↑	1					1
GOT·GPT·γ-GTP ↑				1		1
Al-P·γ-GTP·LAP ↑				1		1
GOT·GPT·Al-P ↑, Cl ↓	1					1
GOT·Al-P·LDH·γ-GTP·LAP ↑				1		1

Table 7. Overall safety (respiratory tract infection: open study)

Daily dose	No. of patients	Overall safety				Safety* (%)
		safe	virtually safe	less safe	unsafe	
300 mg × 2	69	56	12	1	0	56/69 (81.2)
300 mg × 3	1	1	0	0	0	1/1
500 mg × 1	1	0	1	0	0	0/1
500 mg × 2	163	135	23	5	0	135/163 (82.8)
Others	6	5	1	0	0	5/6 (83.3)
Total	240	197	37	6	0	197/240 (82.1)

*Safe/No. of patients

Table 8. Usefulness (respiratory tract infection: open study)

Daily dose	No. of patients	Usefulness				Usefulness* (%)
		very useful	useful	slightly useful	useless	
300 mg × 2	62	3	42	5	12	45/62 (72.6)
300 mg × 3	1	0	1	0	0	1/1
500 mg × 2	156	31	82	17	26	113/156 (72.4)
Others	6	2	4	0	0	6/6 (100)
Total	225	36	129	22	38	165/225 (73.3)

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

有効 23 例, やや有効 0 例, 無効 2 例で, 有効率は 92.6% (25/27) であった。

3. 細菌学的効果 (Table 11)

起炎菌が推定された症例において検出された 22 株について, 菌種別に菌の消長を検討した。菌消失率は L 群が 92.9% (13/14), H 群が 100% (8/8) であった。L 群の *S. pneumoniae* 1 株だけが存続し, 他の起炎菌は消失した。

4. 安全性

1) 副作用 (Table 12)

副作用解析対象例 68 例における副作用発現率とその内訳を示した。副作用発現率は, L 群は 0% (0/35), H 群は頭痛・腹部膨満感が 1 例にみられ, 3.0% (1/33) であった。

2) 臨床検査値異常 (Table 13)

臨床検査値異常解析対象例 63 例における臨床検査値異常発現率とその内訳を示した。臨床検査値異常発現率は L 群 14.7% (5/34), H 群 24.1% (7/29) であった。また臨床検査値異常の内訳は, 好酸球の増多とトランスアミナーゼの上昇であり, すべて軽症であった。

3) 概括安全度 (Table 14)

安全性解析対象の 63 例に対して, 概括安全度が「安全である」と判定された症例の安全率は L 群が 85.3% (29/34), H 群が 72.4% (21/29) であった。

概括安全度に「問題がある」と判定された症例はみら

れなかった。

5. 有用性 (Table 15)

有用性解析対象例 56 例に対して, 有用性が「有用」以上と判定された症例の有用率は L 群が 100% (31/31), H 群が 92.0% (23/25) であった。

〔第 II 相一般臨床試験: 複雑性尿路感染症〕

1. 症例構成 (Table 16)

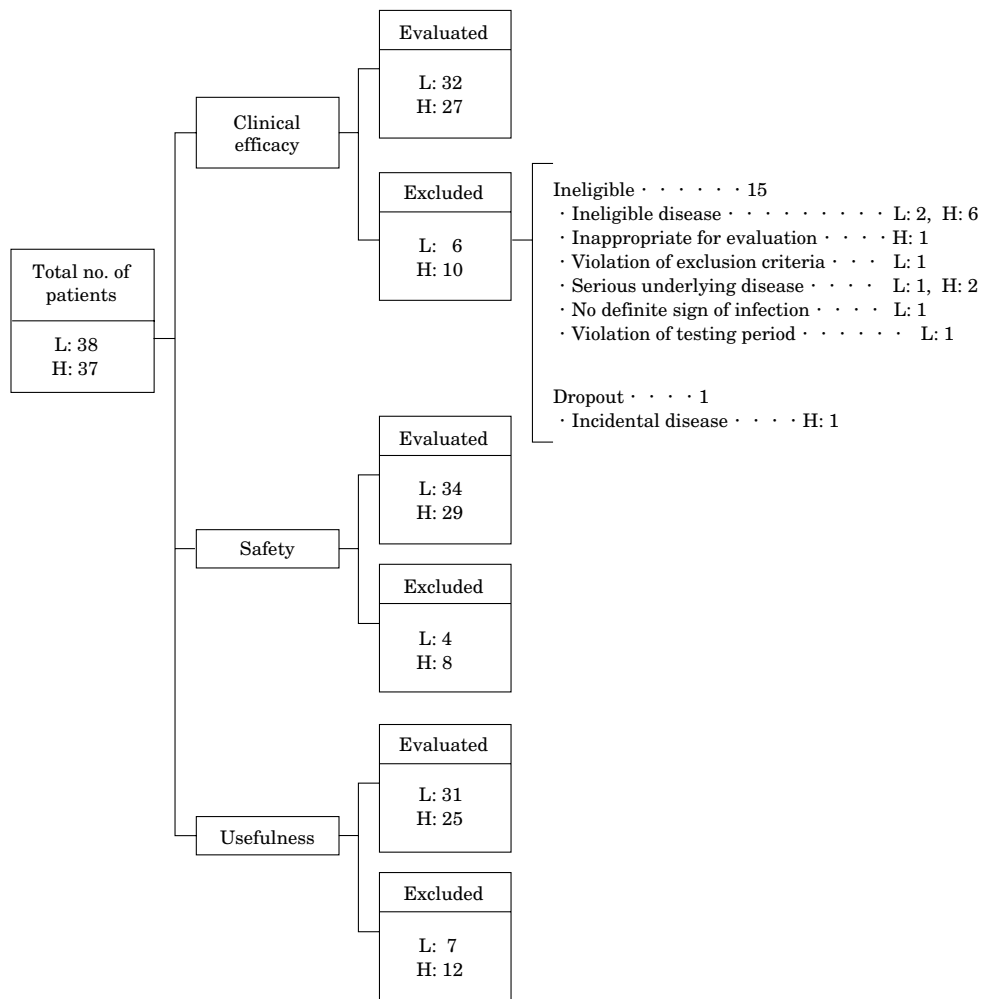
総評価対象例数は 179 例で, うち総合臨床効果解析対象例は 150 例であり, 不適格 23 例 (対象外疾患 3 例, 投与前膿尿 5 コ未満 1 例, 投与前菌数不足 4 例, 投与前菌陰性 5 例, 投与前真菌感染 9 例, 投与前菌陰性 + 投与前膿尿 5 コ未満 1 例), 中止 2 例 (副作用中止 2 例), 処置違反 4 例 (検査日違反 4 例) の 29 例を解析除外とした。

概括安全度解析対象例は 163 例であり, 有用性解析対象例は臨床効果不採用, 安全性不採用および臨床効果と安全性不採用の 39 例を除く 140 例であった。

2. 臨床効果

1 日投与量および男女別の疾患病態群別臨床効果を Table 17 に示した。総合臨床効果解析対象例 150 例における有効率は 78.7% (118/150) で, おもな 1 日投与量・投与回数である 600 mg (分 2) 投与での有効率は 81.6% (40/49), 1,000 mg (分 2) 投与での有効率は 77.0% (77/100) であった。第 1 群 (カテーテル留置症例) および第 2 群 (前立腺術後感染症) における

Table 9. Case distribution (bacterial pneumonia: dose-finding study)



L: pazufloxacin 300 mg×2/day, H: pazufloxacin 500 mg×2/day

Table 10. Clinical efficacy (bacterial pneumonia: dose-finding study)

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy* (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
PZFX-600	32	6	26	0	0	32/32 (100)	Fis: p = 0.205
PZFX-1000	27	2	23	0	2	25/27 (92.6)	

* (excellent + good) / No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate, Fis: Fisher's exact probability

有効率は、600 mg (分2) 投与で、それぞれ 50.0% (3/6), 75.0% (6/8), 1,000 mg (分2) 投与では、それぞれ 75.0% (6/8), 100% (7/7) であった。一方、第4群 (その他の下部尿路感染症: 膀胱炎) での有効率は 600 mg (分2) 投与では 92.3% (12/13), 1,000 mg (分2) 投与では 95.5% (21/22) であった。

男性の比率は 600 mg (分2) 投与では 65.3% (32/49), 1,000 mg (分2) 投与では 80.0% (80/100) であり、

1,000 mg (分2) 投与での比率が高かった。600 mg (分2) 投与の男性例と女性例における有効率は、それぞれ 78.1% (25/32), 88.2% (15/17) であり、1,000 mg (分2) 投与ではそれぞれ 76.3% (61/80), 80.0% (16/20) であり、いずれの投与量においても女性で有効率が高かった。

各投与量における複数菌感染症 (G-5, 6) の例数の比率は、600 mg (分2) 投与で 30.6% (15/49), 1,000

Table 11. Bacteriological efficacy classified by causative organisms (bacterial pneumonia: dose-finding study)

Causative organisms	Treatment group	No. of strains	Bacteriological response			Elimination* (%)
			eliminated	persisted	unknown	
GPC	PZFX-600 PZFX-1000	1	1			1/1
		0				—
	PZFX-600 PZFX-1000	9	8	1		8/9 (88.9)
		3	3			3/3
Subtotal	PZFX-600 PZFX-1000	10 3	9 3	1		9/10 (90.0) 3/3
GNB	PZFX-600 PZFX-1000	1	1			1/1
		0				—
	PZFX-600 PZFX-1000	2	2			2/2
		1	1			1/1
	PZFX-600 PZFX-1000	1	1			1/1
		3	3			3/3
Subtotal	PZFX-600 PZFX-1000	4 5	4 5			4/4 5/5
Total	PZFX-600 PZFX-1000	14 8	13 8	1		13/14 (92.9) 8/8 (100)

*eliminated/ (No. of strains - unknown)

PZFX: pazufloxacin mesilate, GPC: gram-positive coccus, GNB: gram-negative bacteria

Table 12. Adverse reactions (bacterial pneumonia: dose-finding study)

	Treatment group					
	PZFX-600			PZFX-1000		
No. of patients evaluated	35			33		
No. of patients with adverse effects (%)	0			1 (3.0)		
Degree	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
Headache · Feeling of enlarged abdomen				1		

PZFX: pazufloxacin mesilate

Table 13. Abnormal laboratory parameters (bacterial pneumonia: dose-finding study)

	Treatment group	
	PZFX-600	PZFX-1000
No. of patients evaluated	34	29
No. of patients with abnormal laboratory parameters (%)	5 (14.7)	7 (24.1)
Eosinophil ↑	3	4
GPT ↑		2
GOT·GPT ↑	2	1

PZFX: pazufloxacin mesilate

mg (分2) 投与で 48.0% (48/100) であり, 1,000 mg (分2) 投与での比率が高かった。症例数の多い第6群での有効率は 600 mg (分2) 投与で 92.9% (13/14), 1,000 mg (分2) 投与で 69.2% (27/39) であった。

3. 細菌学的効果

菌種別の菌の消長を Table 18 に示した。グラム陽性菌 111 株中 88 株 (79.3%), グラム陰性菌 123 株中 113 株 (91.9%) が消失し, 全体としての消失率は 85.9% (201/234) であった。主な起炎菌における消失率は *Escherichia coli* および *Klebsiella pneumoniae* では 100% (それぞれ 35/35, 13/13) であり, *Staphylococcus epidermidis* で 78.3% (18/23), *Enterococcus faecalis* で 73.7% (42/57) *P. aeruginosa* では 65.2% (15/23) であった。

4. 安全性

Table 14. Overall safety (bacterial pneumonia: dose-finding study)

Treatment group	No. of patients	Overall safety				Safety* (%)
		safe	virtually safe	less safe	unsafe	
PZFX-600	34	29	5	0	0	29/34 (85.3)
PZFX-1000	29	21	8	0	0	21/29 (72.4)

*Safe/No. of patients
PZFX: pazufloxacin mesilate

Table 15. Usefulness (bacterial pneumonia: dose-finding study)

Treatment group	No. of patients	Usefulness				Usefulness* (%)
		very useful	useful	slightly useful	useless	
PZFX-600	31	6	25	0	0	31/31 (100)
PZFX-1000	25	0	23	0	2	23/25 (92.0)

*(very useful + useful)/No. of patients
PZFX: pazufloxacin mesilate

Table 16. Case distribution (complicated UTI: open study)

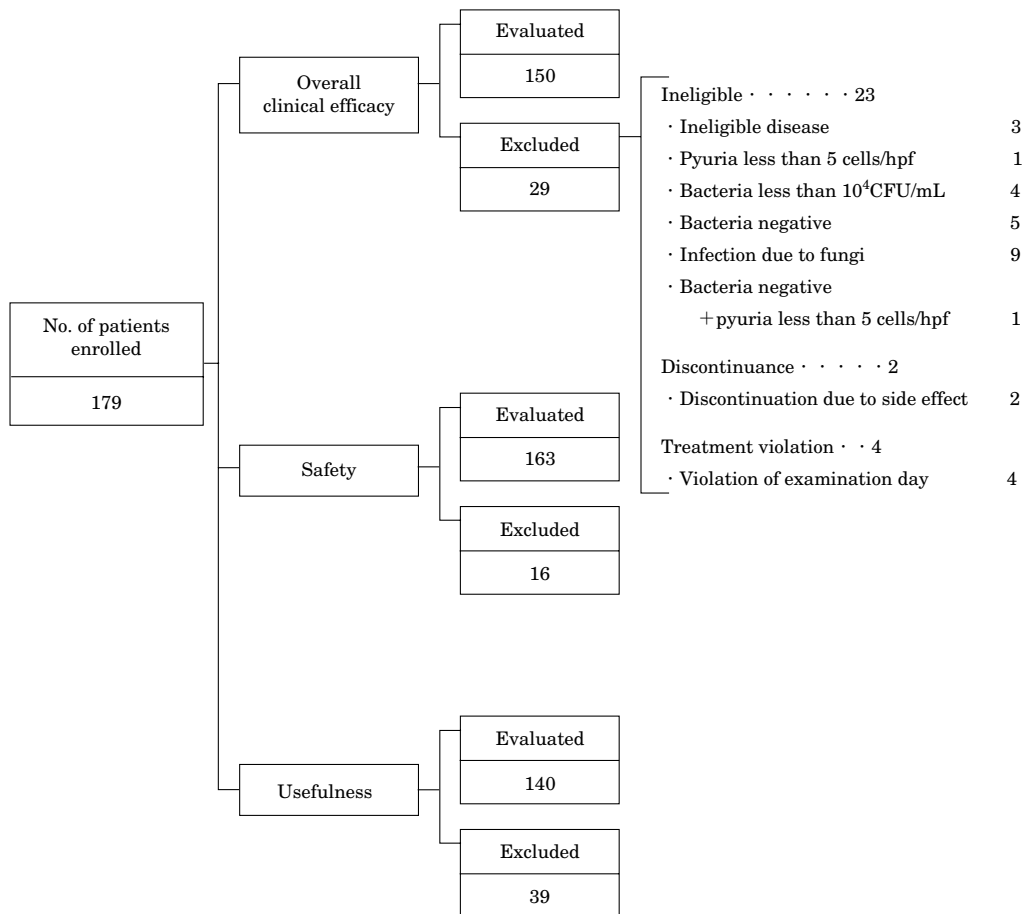


Table 17. Overall clinical efficacy in complicated UTI by type of infection (open study)

Group	No. of patients	300 mg×2 (%)			500 mg×2 (%)			500 mg×3			Total (%)		
		male	female	total	male	female	total	male	female	total	male	female	total
G-1	14	1/4	2/2	3/6 (50.0)	5/7 (71.4)	1/1	6/8 (75.0)	—	—	—	6/11 (54.5)	3/3	9/14 (64.3)
G-2	15	6/8 (75.0)	—	6/8 (75.0)	7/7 (100.0)	—	7/7 (100.0)	—	—	—	13/15 (86.7)	—	13/15 (86.7)
G-3	22	3/3	2/4	5/7 (71.4)	8/9 (88.9)	6/6 (100.0)	14/15 (93.3)	—	—	—	11/12 (91.7)	8/10 (80.0)	19/22 (86.4)
G-4	36	8/9 (88.9)	4/4	12/13 (92.3)	17/18 (94.4)	4/4	21/22 (95.5)	1/1	—	1/1	26/28 (92.9)	8/8 (100.0)	34/36 (94.4)
Subtotal	87	18/24 (75.0)	8/10 (80.0)	26/34 (76.5)	37/41 (90.2)	11/11 (100.0)	48/52 (92.3)	1/1	0	1/1	56/66 (84.8)	19/21 (90.5)	75/87 (86.2)
G-5	10	1/1	—	1/1	1/7 (14.3)	1/2	2/9 (22.2)	—	—	—	2/8 (25.0)	1/2	3/10 (30.0)
G-6	53	6/7 (85.7)	7/7 (100.0)	13/14 (92.9)	23/32 (71.9)	4/7 (57.1)	27/39 (69.2)	—	—	—	29/39 (74.4)	11/14 (78.6)	40/53 (75.5)
Subtotal	63	7/8 (87.5)	7/7 (100.0)	14/15 (93.3)	24/39 (61.5)	5/9 (55.6)	29/48 (60.4)	0	0	0	31/47 (66.0)	12/16 (75.0)	43/63 (68.3)
Total	150	25/32 (78.1)	15/17 (88.2)	40/49 (81.6)	61/80 (76.3)	16/20 (80.0)	77/100 (77.0)	1/1	0	1/1	87/113 (77.0)	31/37 (83.8)	118/150 (78.7)

G-1: Catheter indwelling, G-2: Postprostatectomy, G-3: Upper UTI, G-4: Lower UTI, G-5: Catheter indwelling,

G-6: No catheter indwelling

G-1 to 4: Monomicrobial infection, G-5 to 6: Polymicrobial infection

1) 副作用 (Table 19)

本治験薬投与による因果関係が疑われた副作用は、副作用解析対象例 179 例中 2 例 (1.1%) に認められ、その内訳は下痢 1 例 (1,000 mg 分 2 投与) と嘔気・むかつき・下痢 1 例 (300 mg×1 回/日投与) であった。これらの症例では、本薬の投与を中止し、中止後には症状が消失した。

1 日投与量別の副作用発現率は 300 mg×1 回/日投与で 1/1, 1,000 mg (分 2) 投与で 0.8% (1/123) であり、他の投与量ではみられなかった。

2) 臨床検査値異常 (Table 20)

臨床検査値異常解析対象例 162 例中 13 例 (8.0%) に薬剤との因果関係が疑われた異常変動が認められた。主な臨床検査値異常は、好酸球の増多と GOT, GPT などのトランスアミナーゼの上昇であり、好酸球の増多は 6 例 (3.7%) に、GOT, GPT などのトランスアミナーゼの上昇は 6 例 (3.7%) にみられた。

1 日投与量別の臨床検査値異常発現率は 600 mg (分 2) 投与で 6.3% (3/48), 1,000 mg (分 2) 投与では 8.8% (10/113) であった。

3) 概括安全度 (Table 21)

安全性解析対象例 163 例において、概括安全度が「安全である」と判定された症例は 148 例で、安全率は 90.8% (148/163) であった。

1 日投与量別の安全率は 600 mg (分 2) 投与で 93.8

% (45/48), 1,000 mg (分 2) 投与では 90.3% (102/113) であった。

5. 有用性 (Table 22)

有用性解析対象例 140 例において、有用性が「有用」以上 (アナログスケールで有用度 60 mm 以上) と判定された症例は 116 例で、有用率は 82.9% (116/140) であった。1 日投与量別では、600 mg (分 2) 投与で 88.6% (39/44), 1,000 mg (分 2) 投与では 80.9% (76/94) であった。

[用量検討試験: 複雑性尿路感染症]

1. 症例構成 (Table 23)

総評価対象例数は L 群 36 例, H 群 38 例で、うち総合臨床効果解析対象例は L 群 30 例, H 群 33 例であった。解析除外例は L 群 6 例, H 群 5 例であり、その内訳は対象外疾患 2 例 (L 群 1 例, H 群 1 例), 投与前濃尿 5 コ未満 1 例 (H 群), 投与前菌陰性 4 例 (L 群 3 例, H 群 1 例), 投与前菌数不足 2 例 (L 群), 投与前真菌感染 1 例 (H 群), および治験拒否 1 例 (H 群) であった。

概括安全度解析対象例は L 群 35 例, H 群 37 例であり、有用性解析対象例は L 群 30 例, H 群 34 例であった。

2. 臨床効果

疾患病態群別総合臨床効果を Table 24 に示した。全体での有効率は L 群 (600 mg 分 2 投与) は 86.7% (26

Table 18. Bacteriological response (complicated UTI: open study)

	Isolates	Bacteriological response		Eradication* (%)
		eradicated	persisted	
GPC	<i>S. aureus</i>	1		1/1
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	1	2	1/3
	<i>S. aureus</i> (MSSA)	1		1/1
	<i>S. epidermidis</i>	18	5	18/23 (78.3)
	<i>S. hominis</i>	1		1/1
	<i>S. saprophyticus</i>	2		2/2
	CNS	9		9/9 (100.0)
	<i>S. agalactiae</i>	2		2/2
	Group B. β -streptococci	1		1/1
	α -streptococci	1		1/1
	γ -streptococci	3		3/3
	<i>E. faecalis</i>	42	15	42/57 (73.7)
	<i>E. faecium</i>	5		5/5
	<i>E. avium</i>	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.		1	0/1
	Subtotal	88	23	88/111 (79.3)
GNB	<i>E. coli</i>	35		35/35 (100.0)
	<i>C. freundii</i>	6		6/6 (100.0)
	<i>C. diversus</i>	3		3/3
	<i>K. pneumoniae</i>	13		13/13 (100.0)
	<i>K. oxytoca</i>	1		1/1
	<i>E. aerogenes</i>	2		2/2
	<i>E. cloacae</i>	3		3/3
	<i>H. alvei</i>	1		1/1
	<i>S. marcescens</i>	9		9/9 (100.0)
	<i>Serratia</i> sp.	1		1/1
	<i>P. mirabilis</i>	1		1/1
	<i>P. vulgaris</i>	1		1/1
	<i>M. morgani</i>	3		3/3
	<i>P. stuartii</i>	1		1/1
	<i>P. rettgeri</i>	6		6/6 (100.0)
	<i>P. aeruginosa</i>	15	8	15/23 (65.2)
	<i>X. maltophilia</i>	1		1/1
	<i>A. xylosoxidans</i>	1		1/1
	<i>Alcaligenes</i> sp.	2		2/2
	<i>F. meningosepticum</i>		1	0/1
	<i>Flavobacterium</i> sp.	1	1	1/2
	<i>A. calcoaceticus</i>	2		2/2
<i>Acinetobacter</i> sp.	1		1/1	
NFGNR	4		4/4	
	Subtotal	113	10	113/123 (91.9)
	Total	201	33	201/234 (85.9)

*eradicated/eradicated + persisted

GPC: gram-positive cocous, GNB: gram-negative bacteria

Table 19. Adverse reactions (complicated UTI: open study)

	Daily dose						Total
	300 mg × 1			500 mg × 2			
No. of patients evaluated	1			54			179
No. of patients with adverse effects (%)	1 (100)			0			2 (1.1)
Degree	+	++	+++	+	++	+++	
Gagging Vomiting Diarrhea		1					1
Diarrhea					1		1

+ mild, ++ moderate, +++ severe

Table 20. Abnormal laboratory parameters (complicated UTI: open study)

	Daily dose			Total
	300 mg × 2	500 mg × 2	500 mg × 3	
No. of patients evaluated	48	113	1	162
No. of patients with abnormal laboratory parameters (%)	3 (6.3)	10 (8.8)	0	13 (8.0)
Al-P·γ-GTP·LAP ↑		1		1
GOT·GPT ↑	1	1		2
GOT·GPT·urobilinogen ↑		1		1
GPT ↑		1		1
GPT·Al-P ↑	1			1
GPT·γ-GTP ↑		1		1
Eosinophil ↑	1	5		6

Table 21. Overall safety (complicated UTI: open study)

Daily dose	No. of patients	Overall safety				Safety* (%)
		safe	virtually safe	less safe	unsafe	
300 mg × 1	1	0	0	0	1	0/1
300 mg × 2	48	45	3	0	0	45/48 (93.8)
500 mg × 2	113	102	9	1	1	102/113 (90.3)
500 mg × 3	1	1	0	0	0	1/1
Total	163	148	12	1	2	148/163 (90.8)

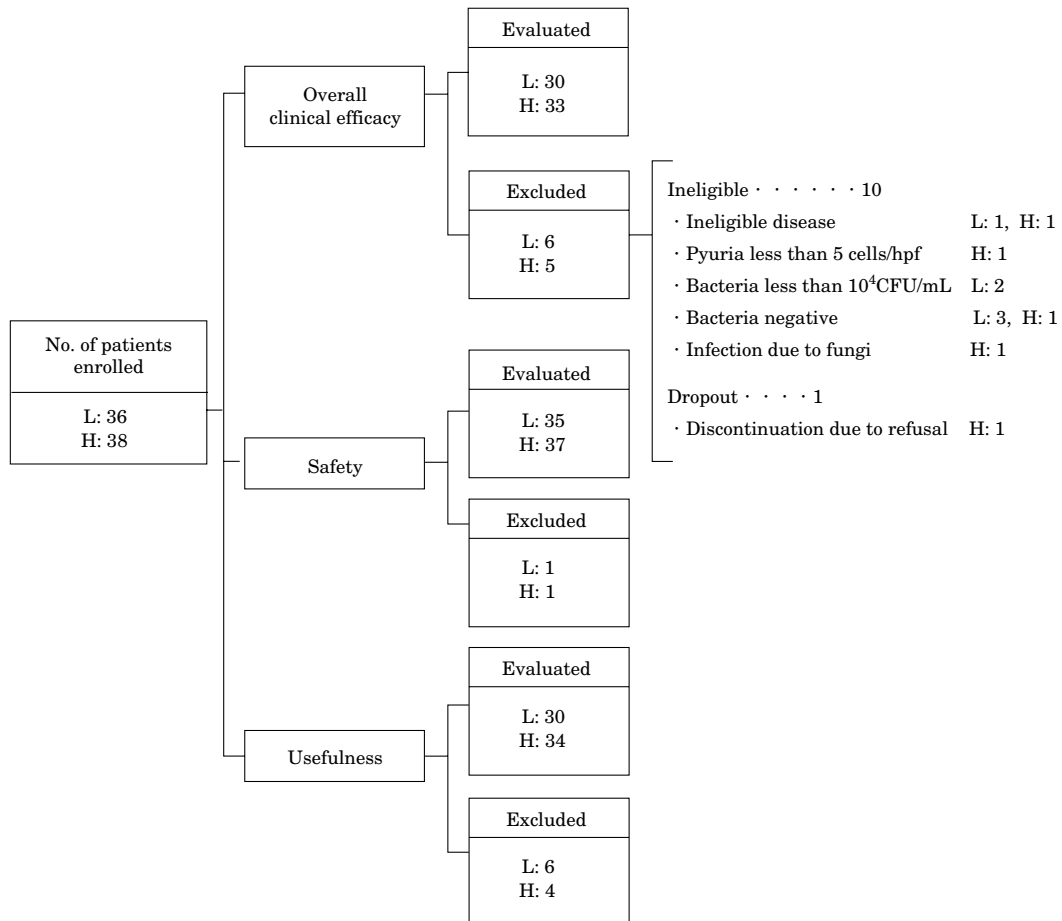
*Safe/No. of patients

Table 22. Usefulness (complicated UTI: open study)

Daily dose	No. of patients	Usefulness				Usefulness* (%)
		very useful	useful	slightly useful	useless	
300 mg × 1	1	0	0	0	1	0/1
300 mg × 2	44	31	8	2	3	39/44 (88.6)
500 mg × 2	94	60	16	5	13	76/94 (80.9)
500 mg × 3	1	1	0	0	0	1/1
Total	140	92	24	7	17	116/140 (82.9)

*(very useful + useful)/No. of patients
 very useful: Analog scale ≥ 80 mm
 useful: 80 mm > Analog scale ≥ 60 mm
 slightly useful: 60 mm > Analog scale ≥ 40 mm
 useless: 40 mm > Analog scale

Table 23. Case distribution (complicated UTI: dose-finding study)



L: pazufloxacin 300 mg × 2/day, H: pazufloxacin 500 mg × 2/day

/30), H群(1,000 mg分2投与)では78.8% (26/33)であった。疾患病態群別の有効率は第3群ではL群100% (7/7), H群85.7% (6/7)で, 第4群ではそれぞれ83.3% (5/6), 80.0% (12/15)で第6群ではそれぞれ82.4% (14/17), 72.7% (8/11)であった。

単独菌感染(第3群および第4群)に対する有効率はL群およびH群でそれぞれ92.3% (12/13)および81.8% (18/22)であった。

3. 細菌学的効果

菌種別の菌の消長をTable 25に示した。グラム陽性菌の消失率はL群89.3% (25/28)例, H群85.7% (18/21)で, グラム陰性菌ではL群96.2% (25/26), H群96.4% (27/28)であり, 全菌株ではL群92.6% (50/54), H群91.8% (45/49)であった。一方, 持続した菌はL群では*Staphylococcus haemolyticus* 1株, *E. faecalis* 2株, *Citrobacter freundii* 1株の計4株, H群では*S. haemolyticus* 1株, *E. faecalis* 2株, *P. aeruginosa* 1株の計4株であった。PZFXのMICが測定された分離菌102株に対する細菌学的効果をTable 26に示した。起炎菌のMIC値が25 µg/mL以上の耐性菌の消失率はL群で78.6% (11/14), H群で81.3% (13/16)であり, 50 µg/mL以上ではL群で57.1% (4/7), H群で72.7% (8/11)であった。

4. 安全性

1) 副作用 (Table 27)

副作用解析対象例74例における副作用発現率と内訳を示した。副作用発現率は, L群では2.8% (1/36)であり, 頭痛・発熱が1例にみられ, H群は0% (0/38)であった。

2) 臨床検査値異常 (Table 28)

臨床検査値異常解析対象例72例における臨床検査値異常発現率とその内訳を示した。臨床検査値異常発現率はL群14.3% (5/35), H群16.2% (6/37)であった。各群とも好酸球の増多が2例ずつ認められ, その他, GOT, GPT, Al-P, γ -GTP, LAPの肝機能検査値の上昇が主であった。

3) 概括安全度 (Table 29)

安全性解析対象例72例に対して, 概括安全度が「安全である」と判定された症例の安全率は, L群85.7% (30/35), H群83.8% (31/37)であった。

L群で「問題がある」と判定された1例は, 中等度の副作用(頭痛・発熱)および臨床検査値異常(白血球数増加・好中球増多・赤沈亢進・GOT上昇・GPT上昇・ γ -GTP上昇)が発現した症例であった。

5. 有用性 (Table 30)

有用性解析対象例64例に対して, 有用性が「有用」以上(アナログスケールで有用度60 mm以上)と判定された症例の有用率はL群が86.7% (26/30), H群が88.2% (30/34)であった。

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, 他系統抗菌薬無効の患者, 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, 本邦では海外に比べて開発が遅れ, すでに上市されてい

Table 24. Overall clinical efficacy in complicated UTI by type of infection (dose-finding study)

Group	Treatment group	No. of patients	Overall clinical efficacy			Efficacy* (%)		Statistical analysis
			excellent	moderate	poor			
G-3	PZFX-600	7	2	5	0	7/7	(100)	
	PZFX-1000	7	2	4	1	6/7	(85.7)	
G-4	PZFX-600	6	3	2	1	5/6	(83.3)	
	PZFX-1000	15	5	7	3	12/15	(80.0)	
Sub total	PZFX-600	13	5	7	1	12/13	(92.3)	
	PZFX-1000	22	7	11	4	18/22	(81.8)	
G-6	PZFX-600	17	8	6	3	14/17	(82.4)	
	PZFX-1000	11	5	3	3	8/11	(72.7)	
Sub total	PZFX-600	17	8	6	3	14/17	(82.4)	
	PZFX-1000	11	5	3	3	8/11	(72.7)	
Total	PZFX-600	30	13	13	4	26/30	(86.7)	$\chi^2: \chi^2=0.241$ (DF=1) p=0.624
	PZFX-1000	33	12	14	7	26/33	(78.8)	

* (excellent + moderate)/No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate

G-3: Upper UTI, G-4: Lower UTI, G-6: No catheter indwelling

G-3 to 4: Monomicrobial infection, G-6: Polymicrobial infection

Table 25. Bacteriological response (complicated UTI: dose-finding study)

Isolates	PZFX-600			PZFX-1000			
	eradicated	persisted	eradication* (%)	eradicated	persisted	eradication* (%)	
GPC	<i>S. aureus</i>	6		6/6 (100)	3	3/3	
	<i>S. epidermidis</i>	4		4/4	2	2/2	
	<i>S. haemolyticus</i>	4	1	4/5	3	1	3/4
	<i>Staphylococcus</i> sp.				1	1/1	
	<i>S. agalactiae</i>	2		2/2	1	1/1	
	<i>S. bovis</i>	1		1/1			
	<i>E. faecalis</i>	7	2	7/9 (77.8)	8	2	8/10 (80.0)
	<i>E. faecium</i>	1		1/1			
	Subtotal	25	3	25/28 (89.3)	18	3	18/21 (85.7)
GNB	<i>E. coli</i>	8		8/8 (100)	11	11/11 (100)	
	<i>C. freundii</i>	1	1	1/2	1	1/1	
	<i>C. diversus</i>				1	1/1	
	<i>K. pneumoniae</i>	2		2/2			
	<i>K. oxytoca</i>				1	1/1	
	<i>E. cloacae</i>	1		1/1	2	2/2	
	<i>E. aerogenes</i>	2		2/2	1	1/1	
	<i>S. marcescens</i>	1		1/1	1	1/1	
	<i>P. mirabilis</i>	2		2/2	2	2/2	
	<i>M. morgani</i>	2		2/2			
	<i>P. rettgeri</i>	1		1/1			
	<i>P. aeruginosa</i>	3		3/3	4	1	4/5
	<i>B. cepacia</i>	1		1/1			
	<i>P. stutzeri</i>	1		1/1	1	1/1	
	<i>A. calcoaceticus</i>				1	1/1	
	<i>F. indologenes</i>				1	1/1	
Subtotal	25	1	25/26 (96.2)	27	1	27/28 (96.4)	
Total	50	4	50/54 (92.6)	45	4	45/49 (91.8)	

*eradicated/eradicated + persisted

PZFX: pazufloxacin mesilate, GPC: gram-positive coccus, GNB: gram-negative bacteria

るのは CPFIX 注射薬のみである。今回取り上げた PZFX 注射薬は、優れた臨床効果および特に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り、臨床用量の設定について検討ならびに考察を行った。

後期第Ⅱ相試験の主要な目的は、患者における用量設定を検討すること、有効性の確認あるいは投与方法、投与期間を検討することのほか、治験薬の薬効プロフィールを明らかにするための探索的検討を行うための試験とされる¹⁷⁾。

用量の設定にあたっては、感染症領域では低用量でも臨床効果が十分に得られ、高用量では副作用の増大が見

られない用量の選択が必要であることから、臨床上での常用量の確認に主眼をおいた1群30例程度で実施した用量検討試験と、一般臨床試験における用量別の試験結果を鑑み行うこととした。これより、用量検討試験と一般臨床試験は第Ⅱ相試験としてほぼ同時期に実施することとした。

用量検討試験は、有効性が期待される用量の閾値での低用量および最大用量を選択することから、用量における臨床効果の差を判断することではなく、背景を均一とした比較試験において、得られた有効性と安全性の成績より至適常用量の確認をする位置づけと考え実施した。

Table 26-1. Relation between MICs and bacteriological response (complicated UTI: dose-finding study)

Isolates	Treatment group	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)														10 ⁶ CFU/mL	Not tested	Total Eradication	
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<				
GPC	<i>S. aureus</i>	PZFX-600				2/2	2/2			1/1			1/1						6/6
		PZFX-1000					1/1					2/2							3/3
	<i>S. epidermidis</i>	PZFX-600					1/1				1/1	2/2							4/4
		PZFX-1000					1/1				1/1								2/2
	<i>S. haemolyticus</i>	PZFX-600									1/1	3/4							4/5
		PZFX-1000				1/2						1/1			1/1				3/4
	<i>Staphylococcus</i> sp.	PZFX-600																	
		PZFX-1000																1/1	1/1
	<i>S. agalactiae</i>	PZFX-600									1/1		1/1						2/2
		PZFX-1000										1/1							1/1
	<i>S. bovis</i>	PZFX-600												1/1					1/1
		PZFX-1000																	
	<i>E. faecalis</i>	PZFX-600									1/1	1/1		4/4		1/2	0/1		7/9
		PZFX-1000									2/2			4/4	1/1		1/3		8/10
	<i>E. faecium</i>	PZFX-600											1/1						1/1
		PZFX-1000																	
	Subtotal	PZFX-600				2/2	3/3			3/3	3/3	7/8	6/6		1/2	0/1			25/28
		PZFX-1000				1/2	2/2			2/2	2/2	3/3	4/4	1/1	1/1	1/3	1/1		18/21
GNB	<i>E. coli</i>	PZFX-600	2/2						4/4	1/1			1/1					8/8	
		PZFX-1000	1/1	1/1		1/1			5/5	3/3									11/11
	<i>C. freundii</i>	PZFX-600			1/1											0/1			1/2
		PZFX-1000		1/1															1/1
	<i>C. diversus</i>	PZFX-600																	
		PZFX-1000	1/1																1/1
	<i>K. pneumoniae</i>	PZFX-600	1/1			1/1													2/2
		PZFX-1000																	
	<i>K. oxytoca</i>	PZFX-600																	
		PZFX-1000		1/1															1/1
	<i>E. aerogenes</i>	PZFX-600							2/2										2/2
		PZFX-1000		1/1															1/1
	<i>E. cloacae</i>	PZFX-600	1/1																1/1
		PZFX-1000											1/1		1/1				2/2
	<i>S. marcescens</i>	PZFX-600								1/1									1/1
		PZFX-1000			1/1														1/1
	<i>P. mirabilis</i>	PZFX-600	1/1					1/1											2/2
		PZFX-1000	1/1						1/1										2/2
<i>M. morgani</i>	PZFX-600	2/2																2/2	
	PZFX-1000																		
<i>P. rettgeri</i>	PZFX-600							1/1										1/1	
	PZFX-1000																		

PZFX: pazufloxacin mesilate, GNB: gram-negative bacteria

Table 26-2. Relation between MICs and bacteriological response (complicated UTI: dose-finding study)

Isolates	Treatment group	MIC (ug/mL)														10 ⁶ CFU/mL	Not tested	Total Eradication	
		≤0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<				
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	PZFX-600						1/1								2/2			3/3
		PZFX-1000						1/1		1/1					0/1	1/1	1/1		4/5
	<i>B. cepacia</i>	PZFX-600							1/1										1/1
		PZFX-1000																	
	<i>P. stutzeri</i>	PZFX-600															1/1		1/1
		PZFX-1000															1/1		1/1
	<i>A. calcoaceticus</i>	PZFX-600																	
		PZFX-1000						1/1											1/1
	<i>F. indologenes</i>	PZFX-600																	
		PZFX-1000															1/1		1/1
	Subtotal	PZFX-600	7/7		1/1	1/1		2/2	8/8	2/2				1/1		2/3	1/1		25/26
		PZFX-1000	3/3	4/4	1/1	1/1	1/1	1/1	6/6	4/4				1/1	0/1	2/2	3/3		27/28
Total	PZFX-600	7/7		1/1	3/3	3/3	2/2	8/8	5/5	3/3	7/8	7/7		3/5	1/2			50/54	
	PZFX-1000	3/3	4/4	1/1	2/3	3/3	1/1	6/6	6/6	2/2	3/3	5/5	1/2	3/3	4/6	1/1		45/49	

PZFX: pazufloxacin mesilate, GNB: gram-negative bacteria

Table 27. Adverse reactions (complicated UTI: dose-finding study)

	Treatment group					
	PZFX-600			PZFX-1000		
No. of patients evaluated	36			38		
No. of patients with adverse effects (%)	1 (2.8)			0 (0.0)		
Degree	mild	moderate	severe	mild	moderate	severe
Headache·Fever		1				

PZFX: pazufloxacin mesilate

Table 28. Abnormal laboratory parameters (complicated UTI: dose-finding study)

	Treatment group	
	PZFX-600	PZFX-1000
No. of patients evaluated	35	37
No. of patients with abnormal laboratory parameters (%)	5 (14.3)	6 (16.2)
WBC ↑ · neutrophil ↑ · ESR ↑ · GOT ↑ · GPT ↑ · γ-GTP ↑	1	
Eosinophil ↑	2	1
Eosinophil ↑ · Al-P ↑		1
GOT ↑ · Al-P ↑ · γ-GTP ↑		1
GPT ↑	1	1
Al-P ↑	1	
Al-P ↑ · γ-GTP ↑ · LAP ↑		1
γ-GTP ↑		1

PZFX: pazufloxacin mesilate

Table 29. Overall safety (complicated UTI: dose-finding study)

Treatment group	No. of patients	Overall safety				Safety* (%)
		safe	virtually safe	less safe	unsafe	
PZFX-600	35	30	4	0	1	30/35 (85.7)
PZFX-1000	37	31	6	0	0	31/37 (83.8)

*Safe/No. of patients

PZFX: pazufloxacin mesilate

Table 30. Usefulness (complicated UTI: dose-finding study)

Treatment group	No. of patients	Usefulness				Usefulness* (%)
		very useful	useful	slightly useful	useless	
PZFX-600	30	20	6	3	1	26/30 (86.7)
PZFX-1000	34	19	11	0	4	30/34 (88.2)

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

very useful: Analog scale ≥ 80 mmuseful: $80 \text{ mm} > \text{Analog scale} \geq 60 \text{ mm}$ slightly useful: $60 \text{ mm} > \text{Analog scale} \geq 40 \text{ mm}$ useless: $40 \text{ mm} > \text{Analog scale}$

PZFX: pazufloxacin mesilate

感染症領域にて実施される用量検討試験における1群30例程度の症例数は、統計的に薬効差を検出できる症例数ではなく、用量検討試験では統計的比較は実施するものの比較検証を目的とはしなかった。しかしながら、無作為割付により行われた比較試験であることより、得られた試験結果については、背景の偏りなどを考慮し、詳細に比較検討、考察することが可能と考えられた。

なお、対照薬としてCAZを用い、PZFX注射薬の2用量と対照薬の3群にて試験を実施したが、今回は用量検討についての考察であるため、対照薬群との比較については言及しなかった。

まず、呼吸器感染症における細菌性肺炎を対象とした用量検討試験では、感染症重症度が原則として中等症の症例を対象とし、重症例は含まれなかった。L群、H群の有効率はそれぞれ100% (32/32)、92.6% (25/27)であり、有意差がみられず、また菌消失率もそれぞれ92.9% (13/14)、100% (8/8)であり、有意差はみられなかった。これらより中等度の肺炎では、600 mg (分2) 投与および1,000 mg (分2) 投与で十分な治療効果が認められた。

600 mg (分2) 投与では全例有効以上であったが、1,000 mg (分2) 投与において2例の無効例が認められた。この2例においては、起炎菌が検出されず細菌学的には検討できなかったなど無効であった理由について明確にはできなかったが、感染症を難治化させる要因としての基礎疾患・合併症を有していた。

細菌学的効果ではL群の1例において*S. pneumoniae*が存続した以外はすべて消失した。本症例においては14日間投与がなされ、投与開始日より終了日まで、常に*S. pneumoniae*が検出されており、投与7日後にはじめて検出された*K. pneumoniae*は終了日に消失している。発熱・喀痰量・喀痰性状 (PM痰)・胸部レ線陰影の改善、WBC、CRPの正常化がみられ、臨床効果は有効であった。本菌株のPZFXに対するMICは、投与前後ともに $3.13 \mu\text{g/mL}$ であり、基礎疾患・合併症もなく、消失しなかった原因は不明である。

副作用発現率はL群、H群でそれぞれ0% (0/35)、3.0% (1/33)で、発現した1例の副作用は軽度であり、臨床検査値異常発現率は、それぞれ14.7% (5/34)、24.1% (7/29)であった。また概括安全度の安全率はL群、H群で、それぞれ85.3% (29/34)、72.4% (21/29)であった。なお、軽度の好酸球増多、トランアミナーゼの上昇などの臨床検査値異常における発現率の違いが影響し、L群に比べH群の安全率が低値であった。

以上より、高い菌陰性化率を期待するには高用量投与が望ましいと考えたこと、L群とH群の臨床効果は良好な成績であったこと、L群とH群において概括安全度に有意差を認めず、特に問題となる副作用、臨床検査値異常を認めず、安全性に問題がなかったことなどから、1,000 mg (分2) 投与が推奨され得ると考えた。

呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験においては、感染症重症度および基礎疾患・合併症重症度をあわせて

検討し、いずれかが重症の症例およびいずれも中等症の症例を重症疾患群として、それ以外の症例と層別比較した。600 mg (分2) 投与では重症疾患群の有効率は56.0% (14/25)、それ以外の症例の有効率は87.5% (35/40)であった。一方、1,000 mg (分2) 投与での重症疾患群の有効率は65.6% (42/64)、それ以外の症例の有効率は80.4% (74/92)であった。重症疾患群では1,000 mg (分2) 投与が600 mg (分2) 投与より高い有効率であった。

600 mg (分2) 投与では重症疾患群とそれ以外の症例での有効率を比較すると、重症疾患群の有効率の低下は顕著であったが、1,000 mg (分2) 投与ではその低下は比較的少なかった。特に1,000 mg (分2) 投与の感染症重症度では「軽症」と「中等症」の症例の間で有効率は低下せず、基礎疾患・合併症重症度では「なし・軽症」と「中等症」の症例の間も有効率に大きな低下を認めなかったことから、1,000 mg (分2) 投与では臨床効果におよぼす患者条件による影響は少ない傾向にあるものと考えられた。

副作用発現率は600 mg (分2) 投与で2.6% (2/77)、1,000 mg (分2) 投与で5.1% (9/175)であった。本系統薬で危惧される中枢神経系副作用は600 mg (分2) 投与で軽度の頭痛1例、1,000 mg (分2) 投与で軽度のふらつき、中等度のめまいが各1例みられ、発現が1,000 mg (分2) 投与にかたよることなく、その発現率は1.2% (3/260)と低値であった。

また臨床検査値異常発現率は600 mg (分2) 投与で17.4% (12/69)、1,000 mg (分2) 投与では12.4% (20/161)であり、概括安全度の安全率は600 mg (分2) 投与で81.2% (56/69)、1,000 mg (分2) 投与で82.8% (135/163)で、両投与量間に違いは見られなかった。

細菌性肺炎を対象とした用量検討試験においては、対象とした原則として中等症の症例では、臨床効果では600 mg (分2) および1,000 mg (分2) 投与で十分な治療効果が得られた。しかし、医療現場における注射薬の適応となる症例は、重症例、また宿主側に基礎疾患・合併症を有すなど治療抵抗性の要素が加わった症例が多く見られ、また、本剤はそのような患者を中心に使用されることが想定されたため、第Ⅱ相一般臨床試験の成績とあわせ、1,000 mg (分2) 投与においても安全性に問題が見られなかったことより、1,000 mg (分2) 投与により高い治療効果を期待した。

複雑性尿路感染症を対象とした用量検討試験においては、患者背景をできる限り均一化し少数例で検討するため、対象疾患として複雑性尿路感染症における疾患病態群のうち、難治性感染症も認められるカテーテル留置例(第1群, 5群)と前立腺術後感染症例(第2群)を除き、第3群・4群・6群にて用量検討試験を実施した。

その結果、総合臨床効果の有効率はL群86.7% (26/

30)、H群78.8% (26/33)であり、2群間に有意差がみられなかった。また著効率においてはL群43.3% (13/30)、H群36.4% (12/33)と2群間に有意差はみられず (χ^2 : $\chi^2=0.094$, $p=0.759$)、値に大きな違いはみられなかった。

起炎菌の消失率は全体でL群92.6% (50/54)、H群91.8% (45/49)と変わらなかった。H群ではL群に比べ、起炎菌のMICが25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上により多く分布していたにもかかわらず、起炎菌のMICが25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の低感受性株の消失率はL群で78.6% (11/14)、H群で81.3% (13/16)であり、また50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上ではL群で57.1% (4/7)、H群で72.7% (8/11)であり、L群よりH群の方が高かった。

副作用発現率はL群、H群でそれぞれ2.8% (1/36)、0% (0/38)、臨床検査値異常発現率はL群14.3% (5/35)、H群16.2% (6/37)、また概括安全度の安全率はL群85.7% (30/35)、H群83.8% (31/37)であり、それぞれ2群間に有意差がみられず、安全性の面からは、高用量の1,000 mg (分2) 投与でも問題はないと判断できた。

対象とした複雑性尿路感染症における疾患病態群の第3群・4群・6群ではL群およびH群で十分な臨床効果を示したが、MIC別起炎菌の消長では、MIC値が25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の低感受性株においてH群の菌消失率が高かったこと、また安全性に問題がみられなかったことより、1,000 mg (分2) 投与が推奨用量であるものと判断された。

一般臨床試験において投与量別・疾患病態別総合臨床効果の有効率を検討した結果、単独菌感染での総合臨床効果の有効率は600 mg (分2) 投与で76.5% (26/34)、1,000 mg (分2) 投与では92.3% (48/52)であった。本薬の投与が想定される疾患として、第1群(カテーテル留置症例)および難治とされる第2群(前立腺術後感染症)では、1,000 mg (分2) 投与で有効率はそれぞれ75.0% (6/8)、100% (7/7)、600 mg (分2) 投与では、それぞれ50.0% (3/6)、75.0% (6/8)であり、1,000 mg (分2) 投与が600 mg (分2) 投与よりも高い有効率を示した。さらに、基礎疾患も比較的軽度であり患者背景にあまり違いがないと考えられる疾患病態群の第3群・第4群の有効率を比較すると600 mg (分2) 投与は85.0% (17/20)、1,000 mg (分2) 投与は94.6% (35/37)であり、1,000 mg (分2) 投与の方が高い有効率であった。

一方、複数菌感染例における投与量別の有効率は、600 mg (分2) 投与で93.3% (14/15)、1,000 mg (分2) 投与では60.4% (29/48)であった。これは、1,000 mg (分2) 投与例の第5群で有効率が22.2% (2/9)であり、特に多く検討された男性例の有効率が14.3% (1/7)であることが影響し、1,000 mg (分2) 投与が600 mg

(分2) 投与よりも有効率は低くなったものと考えられた。

副作用発現率は600 mg (分2) 投与で0% (0/54), 1,000 mg (分2) 投与では0.8% (1/123)であり, また臨床検査値異常発現率は600 mg (分2) 投与で6.3% (3/48), 1,000 mg (分2) 投与では8.8% (10/113)であった。概括安全度の安全率は600 mg (分2) 投与で93.8% (45/48), 1,000 mg (分2) 投与では90.3% (102/113)で, いずれも高値であった。

これらの結果から, 用量検討試験で対象としなかった, 起炎菌として *P. aeruginosa* などの耐性菌が多々検出されるカテーテル留置例および前立腺術後感染症を含む幅広い疾患病態群において, 第Ⅲ相比較試験にてさらに対照薬と比較検証するためには, 1,000 mg (分2) 投与が推奨されるものと考えた。

なお, 第Ⅲ相比較試験においては, 1,000 mg (分2) 投与の用法・用量にて実施され, 細菌性肺炎¹⁸⁾, 慢性気道感染症¹⁹⁾, 複雑性尿路感染症²⁰⁾において, 対照薬群に対する臨床効果における非劣性が検証されている。このことから, ニューキノロン系抗菌薬の臨床的位置づけ, すなわち, β -ラクタム系抗菌薬などの他系統の抗菌薬が十分に奏効しない感染症, 耐性菌感染を含む重症・難治性感染症に対して有用性が期待されることを考慮すると, 安全性に問題がなければ高用量であることが望ましいことから, 通常用量を1,000 mg (分2) 投与とすることは妥当と考えられた。

本薬の使用にあたっては, 国内におけるニューキノロン系抗菌薬の注射薬に対する安全性データについて十分な蓄積がない状況では empiric に使用すべきではないものとも考えられる。しかしながら, 臨床用量においても臨床現場での実績を積み重ね, さらに安全性が確認されれば, より高い治療効果を期待し通常用量より高用量での検討の可能性も考えられる。

文 献

- 古川 恵一: 各種の主要感染菌の原因と初期治療 (empiric therapy)。 *medicina* 36 (1), 18, 1999
- 引間康夫, 香月正憲, 半田 光, 他: ニューキノロン薬の静注適用。キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 他 編著), p.298, p.304, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 満山順一, 宮崎修一, 石井良和, 他: Pazufloxacin 注射薬の細菌学的検討—*in vitro* および *in vivo* 抗菌力について—。 *日化療会誌* 47 (S-1): 1~15, 1999
- 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
- 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
- 金沢 裕, 倉又利夫: 寒天平板拡散法による Nalidixic acid の体液中濃度測定法ならびに感受性測定法。 *Chemotherapy*, May 176, 1964
- 平井嗣郎, 田中啓一, 牧野伸治, 他: ピリドンカルボン酸系抗菌剤及び非ステロイド性炎症剤の薬物相互作用: マウスでの経口及び脳内投与による痙攣誘発。 *薬学雑誌* 109 (2), 119, 1989
- 嶋田甚五郎, 堀 誠治: ニューキノロン あすの抗菌剤をめざして (三橋 進 編), p.198, 学会出版センター, 東京, 1991
- 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
- 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
- 松本哲朗, 熊澤浄一, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する pazufloxacin 注射薬の臨床第Ⅱ相試験。 *日化療会誌* 47 (S-1): 209~226, 1999
- 島田 馨, 平賀洋明, 大道光秀, 他: 細菌性肺炎に対する pazufloxacin 注射薬の用量検討試験。 *日化療会誌* 48: 417~432, 2000
- 松本哲朗, 熊澤浄一, 河邊香月, 他: 複雑性尿路感染症に対する Pazufloxacin 注射薬の用量検討試験。 *西日本泌尿器科* 62: 410~427, 2000
- UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版)。 *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 国井乙彦 (日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会): 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 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
- 抗菌薬の適応のガイドライン (改正) (案), 昭和62年9月25日 (事務連絡)
- 島田 馨, 阿部庄作, 藤嶋卓哉, 他: 細菌性肺炎に対する pazufloxacin 注射薬の臨床評価—Ceftazidime を対照薬とした臨床第Ⅲ相比較試験—。 *日化療会誌* 48: 433~463, 2000
- 島田 馨, 阿部庄作, 藤嶋卓哉, 他: 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—。 *日化療会誌* 48: 464~494, 2000
- 熊澤浄一, 松本哲朗, 塚本泰司, 他: 複雑性尿路感染症に対する Pazufloxacin mesilate (T-3762) と Ceftazidime (CAZ) の比較試験。 *西日本泌尿器科* 62: 472~500, 2000

Optimal clinical dose of pazufloxacin mesilate in respiratory tract infection or complicated urinary tract infection

Kaoru Shimada

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

We studied the optimal clinical dose of pazufloxacin mesilate, a new quinolone antibiotic for injection, in respiratory tract infection and complicated urinary tract infection based on clinical results in open and dose-finding studies.

1) Respiratory tract infection

In an open study, clinical efficacy was 75.4% (172/228). Efficacy in the 600 mg a day group was 75.4% (49/65) and 74.4% (116/156) in the 1,000 mg a day group. In a dose-finding study on bacterial pneumonia, clinical efficacy was 100% (32/32) in the 600 mg a day group and 92.6% (25/27) in the 1,000 mg a day group, with no significant difference between groups. The incidence of adverse effects was 2.6% (2/77) in the 600 mg group and 5.1% (9/175) in the 1,000 mg group in an open study and 0% (0/35) in the 600 mg group and 3.0% (1/33) in the 1,000 mg group in a dose-finding study. The incidence of abnormal change in laboratory findings was 17.4% (12/69) in the 600 mg group and 12.4% (20/161) in the 1,000 mg group in an open study and 14.7% (5/34) in the 600 mg group and 24.1% (7/29) in the 1,000 mg group in a dose-finding study. The major abnormalities were transaminase elevation and eosinophilia. In the 1,000 mg a day group, moderate to severe cases with underlying disease or complications were treated effectively, with no severe adverse effects observed. From these results, we concluded that a daily dose of 1,000 mg was the optimal clinical dose for pazufloxacin mesilate in respiratory tract infection.

2) Complicated urinary tract infection

In an open study, overall clinical efficacy was 78.7% (118/150). Efficacy in the 600 mg a day group was 81.6% (40/49) and 77.0% (77/100) in the 1,000 mg a day group. In a dose-finding study on complicated urinary tract infection, overall clinical efficacy was 86.7% (26/30) in the 600 mg group and 78.8% (26/33) in the 1,000 mg group, with no significant difference between groups. The incidence of adverse effects was 1/1 in the 300 mg a day group and 0.8% (1/123) in the 1,000 mg group in an open study and 2.8% (1/36) in the 600 mg group and 0% (0/38) in the 1,000 mg group in a dose-finding study. The incidence of abnormal change in laboratory findings was 6.3% (3/48) in the 600 mg group and 8.8% (10/113) in the 1,000 mg group in an open study and 14.3% (5/35) in the 600 mg group and 16.2% (6/37) in the 1,000 mg group in a dose-finding study. The major abnormalities were transaminase elevation and eosinophilia. The bacteriological response, especially eradication against resistant strains, was better in the 1,000 mg group than in the 600 mg group in a dose-finding study, and no severe adverse effects were observed in the 1,000 mg group. From these results, we concluded that a daily dose of 1,000 mg was the optimal clinical dose for pazufloxacin mesilate in complicated urinary tract infection.