

【原著・臨床】

注射薬 pazufloxacin 1回 1,000 mg 1日 2回投与時の敗血症を対象とした臨床第 III 相試験

荒川 創一¹⁾・河合 伸²⁾・堀 誠治³⁾・渡辺 晋一⁴⁾・戸塚 恭一⁵⁾¹⁾ 神戸大学医学部附属病院感染制御部*²⁾ 杏林大学医学部附属病院感染症科³⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(現 同大学感染制御科)

⁴⁾ 帝京大学医学部皮膚科⁵⁾ 東京女子医科大学感染対策部感染症科

(平成 22 年 8 月 2 日受付・平成 22 年 9 月 10 日受理)

敗血症に対する注射用ニューキノロン系薬 pazufloxacin (PZFX) 1回 1,000 mg 1日 2回、最長 14 日間投与における有効性および安全性を検討した。

組み入れられた 27 例のうち、血液培養で原因菌が特定できた薬効評価症例 (PPS) は 6 例であった。感染原発巣別では、泌尿器感染症 3 例、呼吸器感染症 2 例、腸腰筋膿瘍・腰椎椎間板炎 1 例であり、投与終了時の臨床効果は全例有効以上で有効率は 6/6 例であった。原因菌は *Escherichia coli* (大腸菌) 3 株、*Streptococcus pneumoniae* (いずれも PSSP すなわちペニシリン感受性肺炎球菌) 2 株、*Staphylococcus epidermidis* (表皮ブドウ球菌) 1 株で、すべて本薬剤投与により消失した。これら原因菌に対する PZFX の MIC は $\leq 0.025 \sim 1.56 \mu\text{g/mL}$ であった。FAS 27 例の臨床効果は、著効 11 例、有効 9 例、無効 3 例および判定不能 4 例で、判定不能 4 例を除いた有効率は 87.0% (20/23 例) であった。

有害事象は 27 例中 25 例に 101 件、副作用は 27 例中 21 例に 59 件発現し、発現率はそれぞれ 92.6% および 77.8% であった。発現率 5% 以上の副作用は、AST 上昇が 25.9% (7/27 例)、注射部位疼痛および ALT 上昇が各 18.5% (5/27 例)、 γ -GTP 上昇が 11.5% (3/26 例)、ALP 上昇が 11.1% (3/27 例)、下痢および血中ビリルビン上昇が各 7.4% (2/27 例) であった。副作用発現頻度は従来の PZFX 注射液 (1回 500 mg \times 2回/日投与) に比べ高かったが、副作用の種類は同様であり、いずれも軽度または中等度で、特別問題となるものはなかった。

以上の成績から、敗血症に対して PZFX 注射液 1回 1,000 mg 1日 2回投与は、高い臨床的有用性が期待できることが示唆された。

Key words: pazufloxacin, high dose, sepsis

近年、多剤耐性菌および易感染性宿主の増加がみられ、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌: MRSA) や methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (メチシリン耐性表皮ブドウ球菌: MRSE) などの β -ラクタム系薬に対する耐性化のみならず、グラム陰性菌ではメタロ β -ラクタマーゼ産生によるカルバペネム耐性緑膿菌、あるいは extended-spectrum β -lactamase (基質拡張型 β -ラクタマーゼ: ESBL) 産生によるセフェム耐性腸内細菌など、 β -ラクタム系薬に対する耐性菌の蔓延により、重症・難治性の感染症の増加がみられている¹⁻³⁾。そのため、敗血症を含む重症・難治性の感染症に対して、治療の選択肢を広げる観点からも β -ラクタム系薬と作用機序の異なる注射薬の開発が望まれている⁴⁾。

Pazufloxacin (PZFX) 注射液 (Fig. 1) は注射用ニューキノロン系薬として 2002 年 4 月に承認され、2005 年 2 月にはレジオネラ属の適応を追加している。PZFX 注射液は、注射用 β -ラクタム系薬などで十分な効果が得られない患者、尿路や呼吸器の基礎疾患や全身性合併症を有する重症・難治性細菌感染症患者などを中心に医療現場で広く使用され、有効性および安全性が確認されている。しかし、従来の用法・用量である 1回 500 mg \times 2回/日投与では、mutant selection window (耐性菌選択濃度域: MSW)⁵⁾ に薬剤濃度が停留する懸念などを含め、十分な有効性が得られないこともあり、キノロン薬の抗菌特性すなわち濃度依存性効果から考えて、敗血症や肺炎球菌への適応取得のためには、より高用量の投与が課題であった。言い換えると、敗血症を含めた重症・難治性感染症に

*兵庫県神戸市中央区楠町 7-5-2

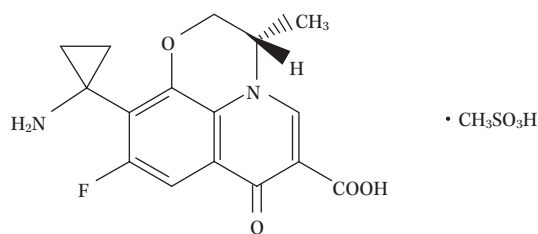


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin mesilate.

対してより確実な効果を得るために、PZFX 注射液の新用法である高用量の開発が求められていた。

敗血症の抗菌薬治療に関して、「抗菌薬使用のガイドライン」⁶⁾では、原因菌の培養結果が得られるまでは、原発感染病巣の部位および患者の基礎疾患を考慮したうえで、empirical therapy としてグラム陽性菌と陰性菌との両方に有効な広域スペクトルの抗菌薬を最大用量で投与することとされている。また、原因菌の培養結果が得られた後は、原因菌を標的にした治療 (definitive therapy) に切り替えることとされており、PZFX 注射液 (1 回 500 mg×2 回/日投与) は、レジオネラ属が検出された呼吸器感染症由来の敗血症、大腸菌、クレブシエラ属、エンテロバクター属およびプロテウス属が検出された泌尿器感染症由来の敗血症ならびに β -ラクタム系薬にアレルギーがある患者の敗血症に推奨されている。

PZFX 注射液は、各種感染症のなかでも重症・難治性の感染症に対応できる薬剤として、安全性が確保できる範囲でより高用量を選択できるようにすべきとの医療現場からの要望が強いことから、高用量での敗血症に対する治療効果を確認することは重要であると考え、従来の 1 回 500 mg×2 回/日投与から 1 回 1,000 mg×2 回/日投与に増量し、臨床効果を検討することとした。

なお、本試験は各医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号) を遵守して実施した。

I. 対象と方法

1. 対象

本試験は 2007 年 8 月から 2008 年 6 月までに全国 11 医療機関を受診し、臨床的に敗血症と診断された患者を対象として実施された。

20 歳以上の入院患者で、性別は問わないこととした。症例の組み入れは、血液培養で原因菌が検出又は検出される可能性のある病態の患者で、治験薬投与開始 48 時間以内に全身性炎症症候群 (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS) の概念⁷⁾に準じ、以下の①～④の全身反応のうち 2 つ以上を満たす患者とした。①体温 $>38^{\circ}\text{C}$ 又は $<36^{\circ}\text{C}$ 、②脈拍 >90 回/分、③呼吸数 >20 回/分あるいは $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg、④末梢血中白血球数 $>12,000/\text{mm}^3$ 又は $<4,000/\text{mm}^3$ 、あるいは桿状核球 $>10\%$ 。

治験の進行、治験薬の安全性および有効性の判定が困難な基礎疾患・合併症を有する患者 (例えばコントロール不能な糖尿病、進行性又は末期の癌などを有する患者)、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)、キノロン系薬にアレルギーの既往のある患者、重度の心・肝または腎機能障害を有する患者、痙攣またはてんかんの既往のある患者あるいは抗てんかん薬を服用している患者、妊娠又は妊娠している可能性のある患者、治験期間内に妊娠を希望している患者、授乳中の患者などは治験対象から除外した。また、治験薬投与開始前抗菌薬が 3 日間以上 (1 日 2 回投与の薬剤は 5 回以上、1 日 3 回投与の薬剤は 7 回以上) 投与され無効と判断された患者に対しては投与可能とした。

2. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、患者に治験の目的および方法、予期される効果および起こりうる副作用などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験参加について自由意思による同意を文書で得た。なお、緊急状況下の病態にあつて、患者本人の同意を得ることが困難な患者を対象とする場合に限り、患者本人に代わり代諾者に同意を得るものとし、この場合であっても治験期間中に可能な限り、患者本人から改めて文書同意を得ることとした。

3. 治験薬剤および投与量・投与方法

1) 治験薬剤

1 バッグ (100 mL) 中に PZFX として 500 mg (pazufloxacin mesilate 651.0 mg) を含有する PZFX 注射液 [500] を用いた。

2) 投与量・投与方法

投与量は PZFX 1 回 1,000 mg を 1 日 2 回とし、PZFX 注射液 [500] 2 バッグを朝、夕 1 日 2 回、それぞれ 60 分間 (± 10 分) かけて点滴静注した。

3) 投与期間

最長 14 日間 (28 回) 投与とした。3 日間 (5 回) 以上投与し、治癒とみなされた場合は投与を終了することができることとした。

4. 併用薬剤

本薬剤の有効性および安全性評価に影響を及ぼすと考えられる他の抗菌薬、ならびに安全性等、医学的な評価が確立していない他の開発中の薬剤は、治験薬投与開始時から投与終了時または中止時 (以下、投与終了時) の観察・検査時まで併用を禁止した。ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、副腎皮質ステロイド薬および解熱鎮痛薬は、治験薬の薬効評価に影響を及ぼす可能性があるため、患者の利益性を考慮し必要と判断される場合を除いて、新たな併用を避けることとした。

5. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

治験開始前に性別、生年月日、体重、感染症診断名お

よびその重症度、敗血症の感染源、基礎疾患・合併症およびそれらが敗血症の発症や経過に及ぼす影響の程度、現病歴、既往歴、アレルギー既往歴、妊娠、妊娠の希望、妊娠の可能性および授乳の有無、他の治験参加の有無、過去におけるPZFX治験参加の有無、治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無、本感染エピソードに対するPZFX投与の有無、他科・他院の治療の有無およびその内容について調査した。

2) 臨床症状の観察

臨床症状・所見、血圧、脈拍および呼吸数を可能な限り毎日観察することとし、治験薬投与前、投与開始3日後、7日後、投与終了時の観察を必須とした。

体温は可能な限り1日2回以上連日測定することとし、治験薬投与前、投与開始3日後、7日後、投与終了時の観察を必須とした。

3) 細菌学的検査

治験薬投与前、投与終了時、必要に応じて投与開始3日後、7日後に原因菌検査のために血液培養用の末梢血を最低1セット(嫌気および好気培養)、可能な場合には異なる部位から2セット以上採取した。原則として各医療機関において血液からの細菌の分離・同定を行い、原因菌および投与後出現菌を確定することとした。

すべての分離菌を株式会社ビー・エム・エルに送付し、菌種の再同定、PZFXおよび各種抗菌薬に対するMIC測定を日本化学療法学会標準法⁹⁾に従って行った。

4) 臨床検査

治験薬投与前、投与開始3日後、7日後および投与終了時に、末梢血中赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数とその分類、血小板数、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、乳酸脱水素酵素(LDH)、BUN、血清Cr、血清電解質(Na、K、Cl)、クレアチンキナーゼ(CK)、血糖、CRPを測定するとともに尿糖、尿蛋白、尿中ウロビリノーゲン、尿沈渣(赤血球、白血球、円柱)を観察し、12誘導心電図を測定した。動脈血ガス(PaCO₂)測定は必要に応じて実施することとした。

5) 有害事象

治験薬投与開始時から投与終了時の最終観察時まで生じたすべての好ましくないまたは意図しない徴候(バイタルサイン、臨床検査値の異常変動および心電図の異常など)、症状または疾病の発現を有害事象とした。ただし、治験薬の効果不十分による対象感染症の悪化は有害事象としては取り扱わなかった。

有害事象が発現した場合には、適切な処置を施すとともに、患者の協力が得られる範囲内で転帰が明らかになるまで追跡調査を行った。

6. 評価

1) 敗血症の重症度

自覚症状および他覚所見から「軽症」、「中等症」およ

び「重症」の3段階で評価した。

2) 臨床効果

治験薬投与終了時の臨床効果を臨床症状、検査所見などの推移から以下の基準を参考に、「著効」、「有効」、「無効」の3段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。

- ①著効：投与開始3日後までに平熱化傾向を認め、かつ投与終了時まで末梢血中白血球数が改善したもの
- ②有効：投与終了時まで平熱化傾向を認め、かつ末梢血中白血球数が改善したもの
- ③無効：平熱化傾向および末梢血中白血球数の改善傾向が認められないか、あるいは悪化したもの

3) 細菌学的効果

治験薬投与終了時の細菌学的効果を日本化学療法学会の判定基準⁹⁾に従い、「消失」、「一部消失」、「存続」の3段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。また、投与後新たな出現菌が認められた場合には日本化学療法学会の判定基準⁹⁾に従い、「菌交代現象」、「菌交代症」のいずれかに判別した。

4) 有害事象

有害事象の程度は、「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」¹⁰⁾を参考に、「軽度」、「中等度」および「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、併用薬、併用療法、薬剤投与と発現との時間的關係などから「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」および「関係なし」の4段階で判定した。治験薬との因果関係が「明らかに関係あり」、「多分関係あり」および「関係あるかもしれない」を副作用として取り扱った。なお、有害事象はICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J ver. 10.1)に基づき基本語(Preferred Term; PT)に読み替え、発現率を算出した。

7. 症例の取り扱い

治験調整医師、安全性検討者および医学専門家により構成された症例検討会において、治験責任医師が評価した各症例の判定・評価の妥当性、症例の取扱いおよび採否について検討した。症例検討による疑義事項については、治験責任医師などに、さらに確認したうえで取扱いを決定した。

8. 統計解析

解析対象集団を以下のように定義した。

1) 有効性解析対象集団

治験薬の投与が行われ経過観察が行われた患者のうち、対象疾患に合致した症例による集団を最大の解析対象集団(full analysis set; FAS)とした。FASのうち選択基準を満たし血液培養陽性であった患者でかつ、除外基準や併用薬・併用療法違反に該当せず、治験薬が3日

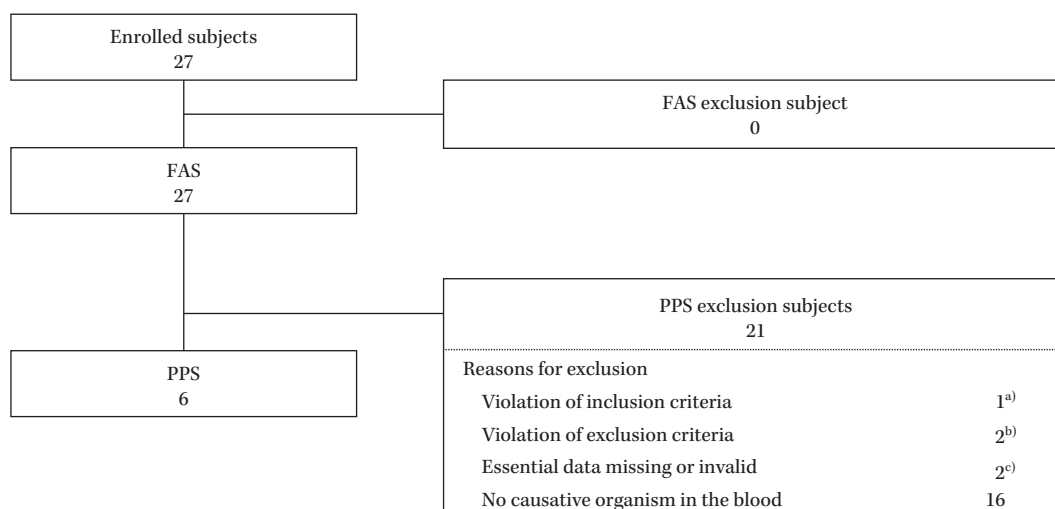


Fig. 2. Subjects disposition.

- ^{a)} One inclusion criteria violation was overlapped with essential data missing or invalid and no causative organism in the blood.
- ^{b)} One exclusion criteria violation was overlapped with essential data missing or invalid and no causative organism in the blood.
- ^{c)} One essential data missing or invalid was overlapped with no causative organism in blood.

間以上投薬されており、主要評価の判定が行われていて正当な薬効評価ができる集団を、治験実施計画書に適合した対象集団 (per protocol set ; PPS) とした。

2) 安全性解析対象集団

治験薬が1回以上投与され、経過観察が行われた患者集団を安全性解析対象集団とした。

II. 結 果

1. 症例構成

組み入れられた症例の構成および各解析対象集団を Fig. 2 に示した。組み入れられた 27 例すべてが臨床的に敗血症と診断され PZFX が投与されたことから、全例を FAS とした。PPS は 6 例であり、21 例が解析除外症例であった。FAS 27 例から除外された主な理由は選択基準違反が 1 例、除外基準該当が 2 例、投与終了時の臨床効果判定不能が 2 例、血液培養陰性が 16 例であった。なお、除外理由については、選択基準違反 1 例は投与終了時の臨床効果判定不能および血液培養陰性の両方にも該当し、除外基準該当のうち 1 例は投与終了時の臨床効果判定不能および血液培養陰性の両方にも該当し、投与終了時の臨床効果判定不能のうち 1 例は血液培養陰性にも該当した。

安全性解析対象集団は 27 例であった。

2. 患者背景

1) 患者背景因子

PPS 6 例の患者背景因子を Table 1 に示した。男性 2 例、女性 4 例、年齢 (平均値±標準偏差) は 68.2±8.9 歳で、6 例すべての患者が 50 歳以上であった。体重 (平均値±標準偏差) は 53.6±13.8 kg であった。感染原発巣別では、呼吸器感染 2 例、泌尿器感染 3 例、腸腰筋膿瘍・

腰椎椎間板炎 1 例で、敗血症の重症度は中等症および重症が各 3 例であった。また、敗血症の発症、経過および治療効果に及ぼす影響の程度が重度と考えられる基礎疾患・合併症を有する患者は 4 例であった。FAS 27 例の患者背景因子は PPS とほぼ同様の結果であった (Table 1)。

2) 原因菌の分布および感受性

PPS 6 例における原因菌は、*Escherichia coli* (大腸菌) 3 株、*Streptococcus pneumoniae* (いずれも PSSP すなわちペニシリン感受性肺炎球菌) 2 株、*Staphylococcus epidermidis* (表皮ブドウ球菌) 1 株で、各原因菌に対する PZFX の MIC は *E. coli* ≤ 0.025~0.05 μg/mL、*S. pneumoniae* 2 株とも 1.56 μg/mL、*S. epidermidis* 0.2 μg/mL であった。*S. epidermidis* は、尿培養にても同菌が 10⁵ CFU/mL 検出されていることから原因菌と判断された。

FAS 27 例のうち原因菌検出例は 8 例 8 株で、PPS での 6 株の他に *E. coli* および methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 各 1 株が分離され、それらに対する PZFX の MIC は前者 25 μg/mL、後者 0.10 μg/mL であった。なお、*E. coli* が分離された症例は、治験薬投与 4 日後 (9 回投与後) に基礎疾患・合併症にてんかんがあることが判明し、対象として不適切であると判断し中止された。本例は除外基準に該当することから PPS から除外された。また、MSSA が分離された症例は、症状・所見が改善したものの、基礎疾患・合併症に関節リウマチおよび左膝化膿性関節炎を有し、治験薬投与 2 日後 (5 回投与後) に重篤な有害事象 [腎機能異常 (血清 Cr 上昇・BUN 上昇)] 発現のために中止された。基礎疾患・合併症を考慮すると、有効性評価が難しいために臨

Table 1. Subjects summaries

Classification	Parameter	PPS N = 6	FAS N = 27
Gender	Male	2	12 (44.4)
	Female	4	55 (55.6)
Age (year)	< 30	0	0 (0)
	≥ 20 - < 30	0	2 (7.4)
	≥ 30 - < 40	0	0 (0)
	≥ 40 - < 50	0	2 (7.4)
	≥ 50 - < 60	1	4 (14.8)
	≥ 60 - < 70	2	4 (14.8)
	≥ 70	3	15 (55.6)
	< 65	3	10 (37.0)
	≥ 65	3	17 (63.0)
	< 75	4	14 (51.9)
≥ 75	2	13 (48.1)	
	Mean ± SD	68.2 ± 8.9	66.9 ± 16.5
Body weight (kg)	< 40	1	3 (11.1)
	≥ 40 - < 50	1	9 (33.3)
	≥ 50 - < 60	2	6 (22.2)
	≥ 60 - < 70	1	7 (25.9)
	≥ 70	1	2 (7.4)
	Mean ± SD	53.6 ± 13.8	51.9 ± 12.4
Diagnosis (infection focus)	Sepsis (Respiratory Tract Infection)	2	8 (29.6)
	Sepsis (Urinary Tract Infection)	3	13 (48.1)
	Sepsis (Other)	1	6 (22.2)
Positive blood culture	Yes	6	8 (29.6)
	No	0	19 (70.4)
Severity of infection	Mild	0	0 (0)
	Moderate	3	13 (48.1)
	Severe	3	14 (51.9)
Underlying disease and/or complication	No	0	0 (0)
	Yes	6	27 (100)
	Mild	0	1 (3.7)
	Moderate	2	7 (25.9)
	Severe	4	19 (70.4)
Drug allergy previous history	No	6	26 (96.3)
	Yes	0	1 (3.7)
Chemotherapy just before treatment	No	5	20 (74.1)
	Yes	1	7 (25.9)
Concomitant drug	No	0	1 (3.7)
	Yes	6	26 (96.3)
Concomitant therapy	No	2	9 (33.3)
	Yes	4	18 (66.7)

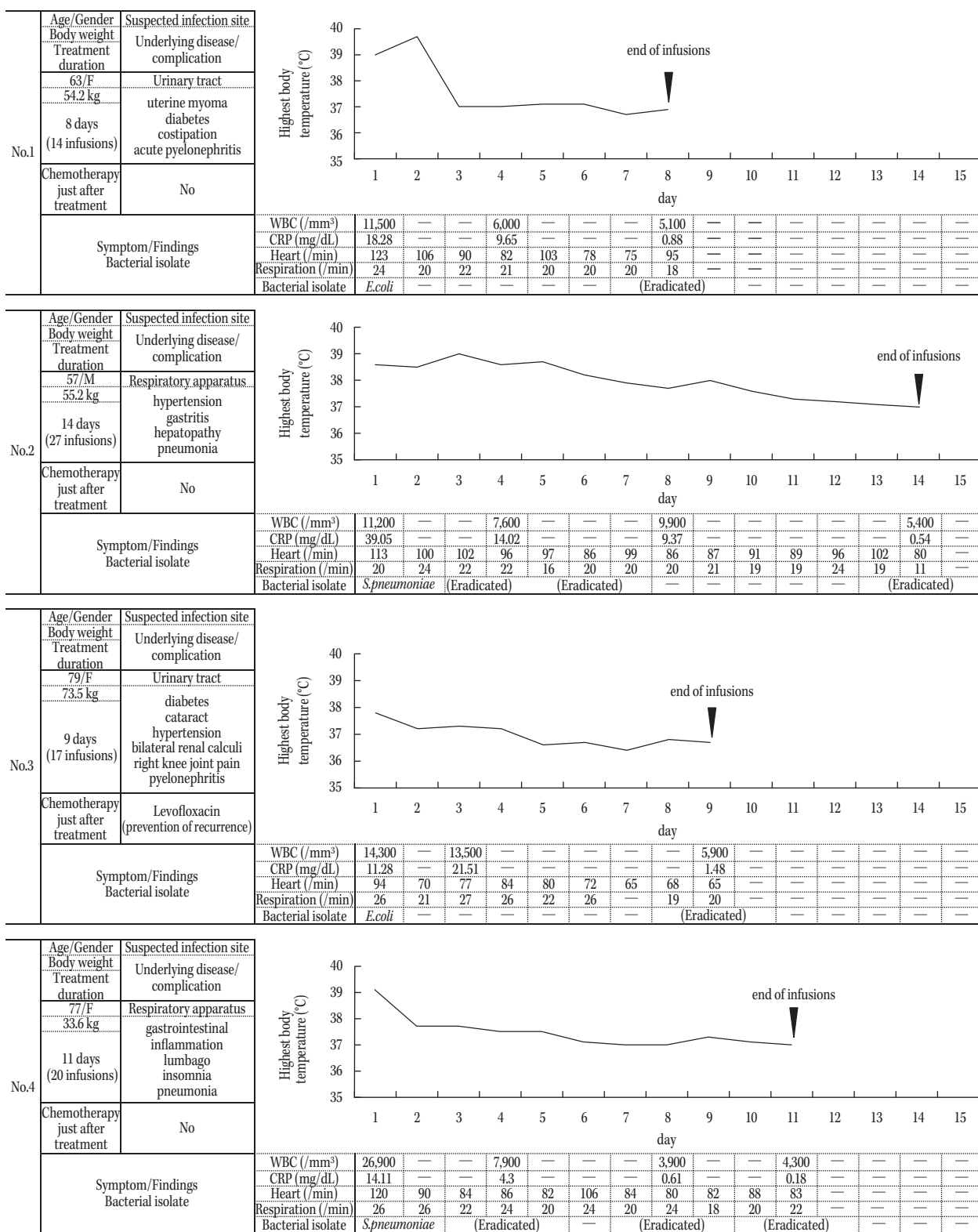
Subjects (%)

床効果は「判定不能」と判断され、PPS から除外された。

3. 有効性の評価

PPS 6 例 (症例 No.1-6) の患者ごとの背景、臨床症状および検査値の推移を Fig. 3 に示した。投与終了時の臨床効果は、著効 3 例および有効 3 例で有効率は 6/6 例であり、有効率の 95% 信頼区間は 54.1~100% であった。いずれの症例も投与終了時には平熱化または平熱化傾向を認め、末梢血中白血球数および他の臨床症状・所見も改善していた。細菌学的効果はいずれも消失であり、投与後出現菌はみられなかった。組み入れ時の最高体温は、

6 例のうち 5 例が 38°C 以上であり、投与開始 3 日後までに 5 例が平熱化傾向を示した (Fig. 4)。末梢血中白血球数は、投与前は 6 例のうち 3 例が 12,000/mm³ 以上であった。投与開始 3 日後の検査時までには末梢血中白血球数は 5 例でほぼ正常化した (Fig. 5)。PPS 6 例はすべて投与前に SIRS 基準に該当しており、投与開始 3 日後には 4 例、7 日後および投与終了時には 5 例が SIRS の状態を脱した。1 例で投与終了時に脈拍および末梢血中白血球数が改善せず SIRS 基準から脱していなかったが、本症例は 71 歳の重症感染症で、腸腰筋膿瘍・腰椎椎間板炎由来の



(Continued)

Fig. 3. Clinical results of PZFX in sepsis treatment (PPS).

敗血症と診断され、投与終了時の MRI で腸腰筋膿瘍の縮小、全身状態および右大腿痛の改善を認めた。

FAS 27 例の臨床効果は、著効 11 例、有効 9 例、無効 3 例および判定不能 4 例で、判定不能 4 例を除いた有効

率は 87.0% (20/23 例) であった (Table 2)。臨床効果が判定不能と判定された理由は、重篤な有害事象発現後の中止による有効性評価困難 1 例、投与回数不足 1 例、治験薬投与開始前無効抗菌薬の投与回数不足 1 例、スルピ

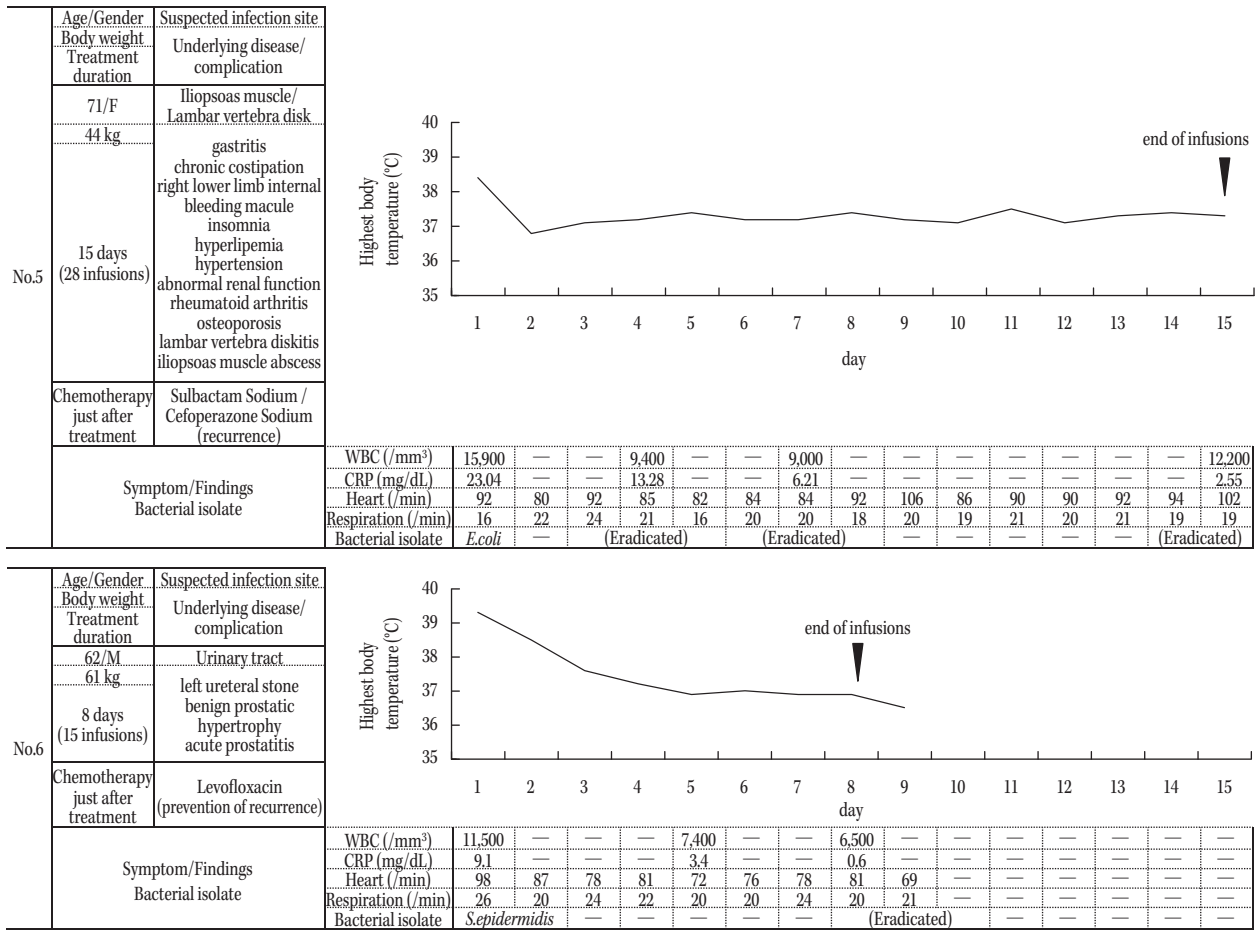


Fig. 3. (Continued)

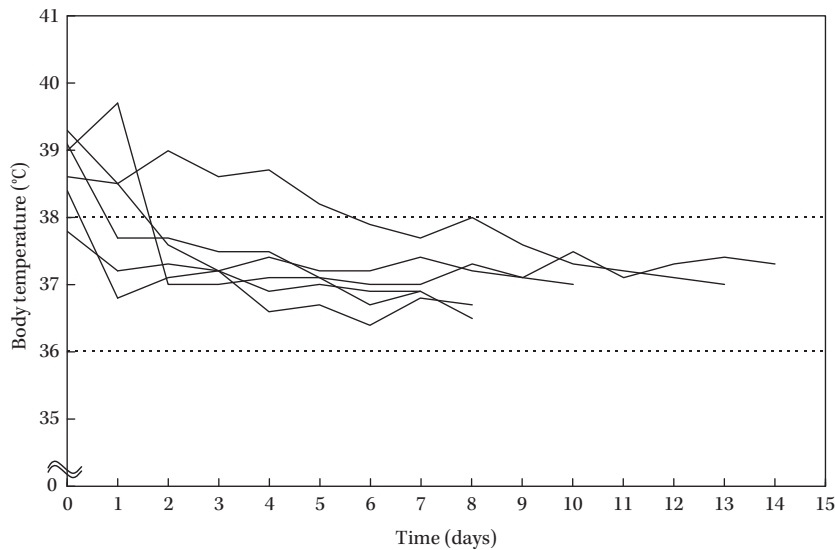


Fig. 4. Body temperature.

リン注射液併用による有効性評価困難1例であった。無効3例(症例No.7-9)の患者ごとの背景、臨床症状および検査値の推移をFig.6に示した。症例No.7は、胆嚢炎由来の敗血症で7日間(14回)投与され、解熱傾向、末梢血中白血球数およびCRPの低下傾向を示したが、患者

からの申し出により投与中止され、中止後も他抗菌薬投与が必要であった。症例No.8は、肺炎由来の敗血症で14日間(26回)投与され、解熱傾向を示し、末梢血中白血球数も改善がみられたが、CRPの低下後に再上昇がみられたため、効果不十分と判断され中止となり、中止後も

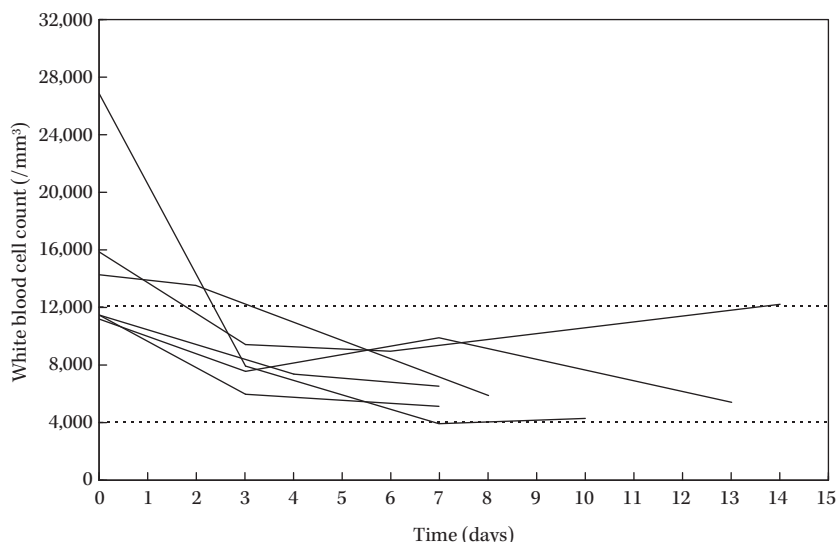


Fig. 5. White blood cell count.

Table 2. Clinical efficacy at the end of treatment (FAS)

Subjects	Excellent	Effective	Failure	Unable to determine	Efficacy rate (%)
27	11	9	3	4	87.0

Subject: FAS

Efficacy rate (%) = (No. of excellent + effective)/(No. of subject - unable to determine) × 100

他抗菌薬投与が必要であった。症例 No.9 は、感染原発巣不明の敗血症で、5日間(9回)投与後、臨床症状、検査所見の改善がみられず、基礎疾患・合併症にてんかんがあることが判明したため、試験対象として不適切であると判断され、本薬投与が中止された。

FAS 27例のうち26例で投与前の状態がSIRS基準に該当していた。投与開始3日後にはすでに中止していた2例を除く25例のうち18例はSIRSの状態を脱しており、7日後にはすでに終了・中止した11例を除く16例のうち14例はSIRSの状態を脱していた。なお、7日後の時点ですでに終了・中止していた11例のうち6例は著効又は有効の判定で投与が終了されたものであった。全体で投与終了時には中止4例を除く23例のうち21例がSIRS基準を脱していた。

4. 安全性の評価

安全性解析対象集団27例中に死亡例はなく、重篤な有害事象が2例で7件(間質性肺疾患1例、窒息・ヘモグロビン低下・血小板数減少・赤血球数減少・血清Cr上昇・BUN上昇1例)みられた。試験薬との因果関係は、血清Cr上昇およびBUN上昇は「多分関係あり」、それ以外については投与中止時以降に発現しておりすべて「関係なし」であった。有害事象発現による中止は2例で、上記のうち後者の窒息・ヘモグロビン低下・血小板数減少・赤血球数減少・血清Cr上昇・BUN上昇が発現し

た1例および異常感発現の1例であった。なお、異常感発現と試験薬との因果関係は「多分関係あり」であった。

これらを含めて、発現した有害事象および副作用をTable 3に示した。有害事象は25例に101件発現し、発現率は92.6%(25/27例)であった。発現率10%以上の有害事象は、AST上昇29.6%(8/27例)、注射部位疼痛22.2%(6/27例)、ALT上昇18.5%(5/27例)、 γ -GTP上昇11.5%(3/26例)、落ち着きのなさ、ALP上昇、ヘモグロビン低下、血小板数減少および尿中赤血球陽性各11.1%(3/27例)であった。注射部位の有害事象は29.6%(8/27例)であった。程度別では重度が1例4件、中等度が6例9件、軽度が24例88件であり、内訳は重度に相当する窒息、ヘモグロビン低下、血小板数減少、赤血球数減少が同一患者で各1件、中等度に相当する間質性肺疾患、落ち着きのなさ、異常感、CK上昇、ALP上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、血清Cr上昇、BUN上昇が各1件であった。

副作用は27例中21例に59件みられ、発現率は77.8%(21/27例)であった。程度別では重度は1例もなく、中等度が4例7件、軽度が20例52件に発現した。このうち中等度に相当したのが、落ち着きのなさ、異常感、ALP上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、血清Cr上昇およびBUN上昇各1件であったが、これらはすべて一過性であり、その後、回復または軽快した。発現率5%以上の副作用

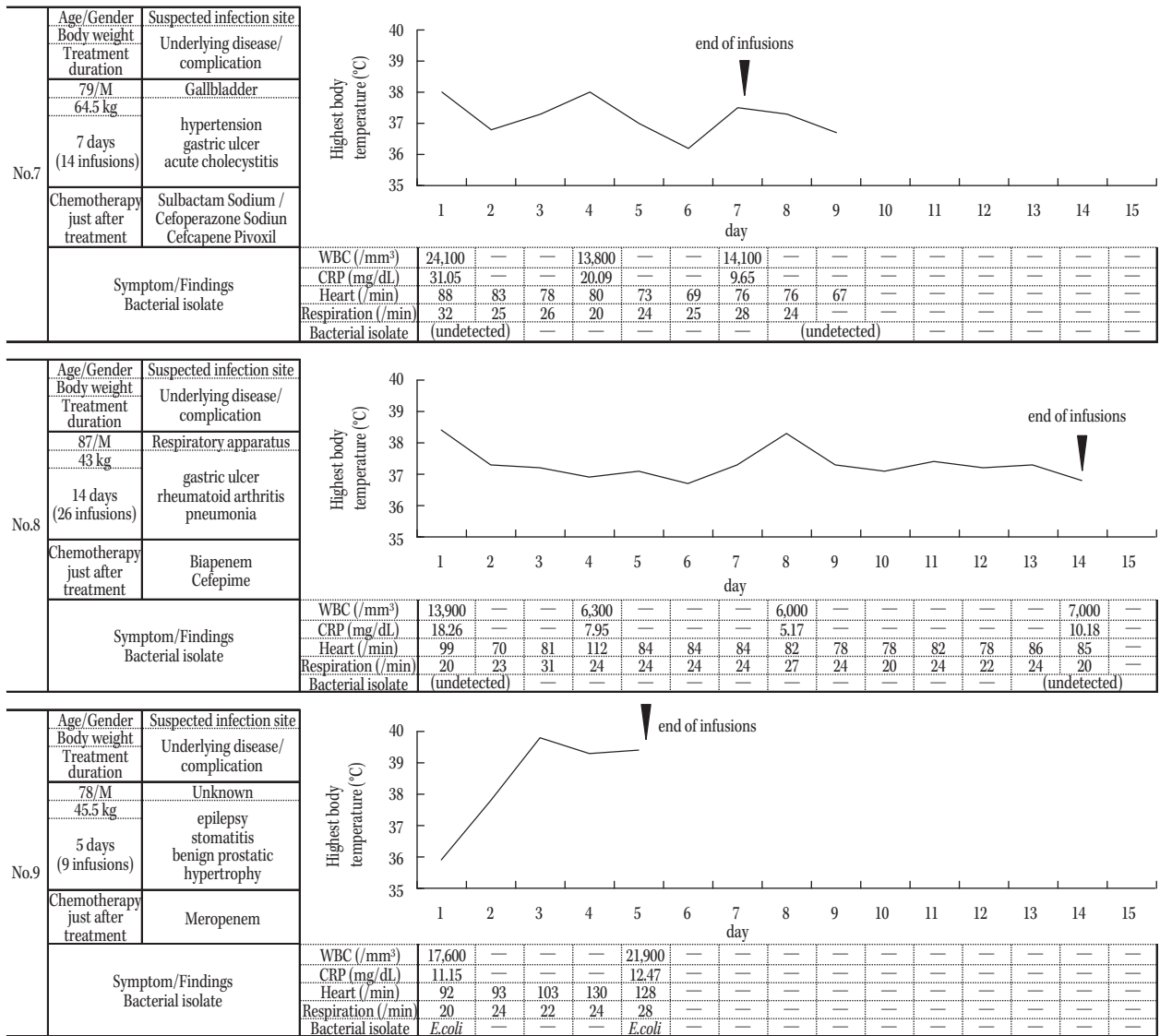


Fig. 6. Poor cases of PZFX in sepsis treatment (FAS).

は、AST 上昇 25.9% (7/27 例)，注射部位疼痛および ALT 上昇がいずれも 18.5% (5/27 例)， γ -GTP 上昇 11.5% (3/26 例)，ALP 上昇 11.1% (3/27 例)，下痢および血中ビリルビン上昇がいずれも 7.4% (2/27 例)であった。注射部位の副作用は 22.2% (6/27 例)であった。

また、心電図検査で、QTc 延長が認められた症例はなかった。

III. 考 察

抗菌薬療法や集中治療が著しい進歩を遂げているにもかかわらず、敗血症は依然として致死率の高い疾患である。敗血症と診断された患者に対しては、速やかに広域スペクトルを有する抗菌薬を安全性が確保できる範囲で高用量を投与するべきである。そのような観点から、敗血症の empirical therapy にカルバペネム系薬が汎用されているが、メタロ β -ラクタマーゼ産生菌などの耐性菌がみられていることや、アレルギーを有する患者もある

ことなどから、 β -ラクタム系薬とは作用機序が異なりエンピリックに使用できる注射薬の開発が望まれている⁴⁾。このようななか、注射用ニューキノロン系薬として従来の PZFX 注射液の 1 回 500 mg \times 2 回/日投与は、敗血症の適応を取得していなかったが、医療現場において、安全性が担保されかつ敗血症に対して有用であろうと推測される本薬 1 回 1,000 mg \times 2 回/日、すなわち高用量投与の本症に対する治療効果を明らかにし、重症・難治性感染症治療薬の選択肢を広げることが求められていた。

ニューキノロン系薬の臨床効果は濃度依存性であり、AUC/MIC または Cmax/MIC と相関し、効果を示すためのターゲット値は fAUC/MIC $>$ 30 または fCmax/MIC $>$ 10 と報告されている¹¹⁾。1 回投与量を増量すれば fAUC/MIC または fCmax/MIC が上昇することから、確実に治療効果の向上が期待できる¹²⁾。本治験での PPS 6 例の原因菌に対する PZFX の MIC は \leq 0.025~1.56 μ g/

Table 3. Incidence of adverse event and drug reactions

SOC, HLGT Preferred Term (PT)	n	adverse event			adverse drug reaction		
		Patients	(%)	Events	Patients	(%)	Events
All	27	25	(92.6)	101	21	(77.8)	59
Infections and infestations	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Pyometra	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Psychiatric disorders	27	3	(11.1)	4	2	(7.4)	2
Hallucination, auditory	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Restlessness	27	3	(11.1)	3	1	(3.7)	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	27	4	(14.8)	4	—	(0)	—
Asphyxia	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Epistaxis	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Interstitial lung disease	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Pharyngolaryngeal pain	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Gastrointestinal disorders	27	7	(25.9)	8	4	(14.8)	5
Abdominal distension	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Diarrhoea	27	2	(7.4)	2	2	(7.4)	2
Faeces discoloured	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Periproctitis	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Stomach discomfort	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Stomatitis	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Vomiting	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Skin and subcutaneous tissue disorders	27	2	(7.4)	2	1	(3.7)	1
Blister	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Haemorrhage subcutaneous	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Musculoskeletal and connective tissue disorders	27	3	(11.1)	4	1	(3.7)	2
Arthralgia	27	2	(7.4)	3	1	(3.7)	2
Pain in extremity	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Renal and urinary disorders	27	2	(7.4)	2	2	(7.4)	2
Dysuria	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Urinary retention	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
General disorders and administration site conditions	27	8	(29.6)	22	6	(22.2)	16
Feeling abnormal	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Injection site erythema	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Injection site pain	27	6	(22.2)	18	5	(18.5)	14
Injection site phlebitis	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Injection site swelling	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—

MedDRA version 10.1

(Continued)

Incidence (%) = Patients/Subjects × 100

mLであり、健康成人に1,000 mg 単回投与時の値としての AUC 52.80 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, Cmax 23.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 蛋白結合率 30.7% を考慮すると、1日 fAUC/MIC は >46.9~2,923, fCmax/MIC は >10.5~944 でいずれもターゲット値を満たしており、有効性を裏付ける結果が得られたことになる。

敗血症と診断される、またはそれが疑われる患者を迅速に治療することはその予後を支配する重要因子である。血液培養検体を採取後、empirical therapy として速やかに抗菌薬投与を開始するが、その場合にはグラム陽

性菌と陰性菌の双方に幅広く有効である広域スペクトルの抗菌薬を最大用量で投与するのが一般的である¹³⁾。本薬は幅広い原因菌に対して優れた抗菌活性を有しており、その1回1,000 mg, 1日2回投与に増量した場合、敗血症に対して PK-PD の観点からも、より確実な効果が期待できると考えられる。

一般に、敗血症の危険因子として高齢や糖尿病の合併が挙げられるが、特に高齢者は重症化しやすい⁶⁾。また、高齢者ではいかなる部位の感染症でも敗血症の原発巣となりやすい。その原発巣には尿路感染症が最も多く、肺

Table 3. (Continued)

SOC, HLG T	n	adverse event			adverse drug reaction		
		Patients	(%)	Events	Patients	(%)	Events
Investigations	27	17	(63.0)	54	14	(51.9)	31
Enzyme investigations NEC	27	6	(22.2)	6	5	(18.5)	5
Blood creatine phosphokinase increased	27	2	(7.4)	2	1	(3.7)	1
Blood lactate dehydrogenase increased	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Blood alkaline phosphatase increased	27	3	(11.1)	3	3	(11.1)	3
Haematology investigations (incl blood groups)	27	5	(18.5)	11	3	(11.1)	3
Haematocrit decreased	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Haemoglobin decreased	27	3	(11.1)	3	1	(3.7)	1
Platelet count decreased	27	3	(11.1)	3	1	(3.7)	1
Red blood cell count decreased	27	2	(7.4)	2	—	(0)	—
White blood cell count decreased	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Platelet count increased	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Hepatobiliary investigations	27	11	(40.7)	19	10	(37.0)	18
Alanine aminotransferase increased	27	5	(18.5)	5	5	(18.5)	5
Aspartate aminotransferase increased	27	8	(29.6)	8	7	(25.9)	7
Bilirubin conjugated increased	26	1	(3.8)	1	1	(3.8)	1
Blood bilirubin increased	27	2	(7.4)	2	2	(7.4)	2
Gamma-glutamyltransferase increased	26	3	(11.5)	3	3	(11.5)	3
Metabolic, nutritional and blood gas investigations	27	4	(14.8)	4	1	(3.7)	1
Blood glucose decreased	27	2	(7.4)	2	1	(3.7)	1
Blood glucose increased	27	2	(7.4)	2	—	(0)	—
Renal and urinary tract investigations and urinalyses	27	6	(22.2)	9	1	(3.7)	2
Blood creatinine increased	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Blood urea increased	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Glucose urine present	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Red blood cells urine positive	27	3	(11.1)	3	—	(0)	—
White blood cells urine positive	27	2	(7.4)	2	—	(0)	—
Protein urine present	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Water, electrolyte and mineral investigations	27	3	(11.1)	5	1	(3.7)	2
Blood chloride decreased	27	2	(7.4)	2	—	(0)	—
Blood chloride increased	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1
Blood potassium decreased	27	1	(3.7)	1	—	(0)	—
Blood sodium increased	27	1	(3.7)	1	1	(3.7)	1

MedDRA version 10.1

Incidence (%) = Patients/Subjects × 100

炎などの呼吸器感染症や肝胆道感染症を含む腹腔内感染症も高頻度で見られる¹⁴⁾。本試験に組み入れられたFAS 27例のうち、65歳以上が17例であった。これら17例の原発巣別の内訳は、呼吸器感染症6例、泌尿器感染症6例、胆嚢炎2例、腸腰筋膿瘍・腰椎椎間板炎1例、左膝化膿性関節炎1例、原発巣不明1例であり、臨床効果は著効8例、有効4例、無効3例および判定不能2例であった。また、糖尿病を合併した5例については臨床効果判定不能1例を除き著効2例および有効2例であり、一般に治療に難渋する高齢者や糖尿病を合併した敗血症患者に対しても本薬剤1回1,000 mg、1日2回投与は十分対

応可能であることが推測された。

敗血症は、血液培養で原因菌を把握することが基本ではあるが、その検体採取のタイミングなどにより血中に細菌が存在しても血液培養で陽性の結果が得られるとは限らない。原因菌が検出された場合に限って言えば、50歳以上、肺感染症、腹腔内感染または髄膜炎の患者では、重症敗血症にいたる危険性が高いことが報告されている⁶⁾。本試験のPPS 6例全例が、これらの条件に該当し、膿瘍が原発巣である腸腰筋膿瘍・腰椎椎間板炎1例を含む全例が有効以上であったことから、本薬剤投与により重症敗血症にも対応できるものと考えられた。また、敗

血症の重症度は、必ずしも菌検出の有無には関係しないが、血液培養陰性例も含めた FAS 27 例から判定不能 4 例を除いた 23 例での有効率が 87.0% (20/23 例) と高く、本薬剤のこの用法用量での敗血症に対する臨床的有用性が示唆された。

本薬剤の原因菌が明確であった敗血症 6 例に対する有効率は 6/6 例で、他薬剤の敗血症に対する有効率 [doripenem で 9/9 例¹⁵⁾ および tazobactam/piperacillin (配合比 1 : 8 製剤) で 95.0% (19/20 例)¹⁶⁾] と同程度であった。 β -ラクタム系薬とは作用機序が異なる本薬剤の今回の投与量による効果は、fAUC/MIC または fCmax/MIC で予測されたとおり良好であり、敗血症あるいはその疑い患者への新たな選択肢を提供するものと考えられた。

安全性解析対象集団 27 例中、副作用発現率は 77.8% (21/27 例) であった。そのうち、AST 上昇が 25.9% (7/27 例)、ALT 上昇が 18.5% (5/27 例) および注射部位反応が 22.2% (6/27 例) と高頻度に発現したが、中等度と判定された 4 例 7 件 (落ち着きのなさ、異常感、ALP 上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、血清 Cr 上昇および BUN 上昇) はすべて一過性で、その後、回復または軽快し、それら以外はいずれも軽度であった。注射刺入部位皮膚および血管の副作用 (疼痛、紅斑、腫脹、静脈炎) による中止例はなく、無処置または点滴刺入部変更という処置のみで消失する一過性の軽度なものであった。注射部位の副作用は、本薬剤高用量での臨床第 I 相試験¹⁷⁾ でみられており、他の注射用ニューキノロン系薬でも報告されている既知の注射局所の事象¹⁸⁾ と考えられ、適応を阻むものではないと判断された。AST 上昇、ALT 上昇および注射部位反応の副作用発現率は従来の 1 回 500 mg \times 2 回/日投与より高かったことから、今後も本事象には注意する必要がある。また、キノロン系薬に特有に発現する可能性がある関節、CK および血糖^{19, 20)} に関する副作用として、関節痛が 1 例 2 件、CK 上昇が 1 例 1 件、血糖値低下が 1 例 1 件発現した。これらはいずれも軽度であり、関節痛および CK 上昇は投与を中止することなく消失し、血糖値低下は処置なく軽快していることから、臨床上大きな問題はないと判断した。

国際的に見ると、2008 年に発刊された Surviving Sepsis Campaign²¹⁾ では、重症敗血症において、的確なエンピリック抗菌化学療法的重要性が改めて指摘されている^{22, 23)}。このようななか、殺菌性に富み広域な抗菌スペクトルをもつ注射用ニューキノロン系薬の高用量使用が認められることの意義は大きいものと考えられる。

以上、PZFX 注射液 1 回 1,000 mg \times 2 回/日投与は、注射部位に関連する有害事象等に注意する必要があるものの、転帰が懸念される重度敗血症患者および感染症重症化リスクのある患者に対しても治療効果が得られたことから、ベネフィットがリスクを上回る抗菌薬療法といえ、

本治験により重度敗血症治療に対する本薬剤増量投与の有用性が確認できたものと考えている。また、敗血症の予後は、多くの場合、発症直後の初期治療の的確性により決定されることから、濃度依存性かつ殺菌性で、安全性が評価できる本薬剤増量投与は、重症例でのエンピリック療法の選択肢として有用なものであり、敗血症の初期治療薬として第一もしくは第二選択薬の位置づけとなるものと考えられる。

β -ラクタム系薬と作用機序の異なるニューキノロン系薬の特性を生かした高用量 PZFX 注射液は、現在の β -ラクタム系薬偏重といえるわが国の重度感染症治療戦略のなかにあつて、耐性菌抑制の観点からも、敗血症あるいはそれが疑われる病態において、新たな治療の選択肢になることが期待できる投与方法と考える。また、 β -ラクタム系薬にアレルギーのある患者の敗血症をはじめとする重度感染症治療の第一選択薬となる点においても、重要な意義をもつものと思われる。

謝 辞

本治験の実施に際し、ご参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします (敬称略)。

独立行政法人国立病院機構仙台医療センター泌尿器科 吉川和行、独立行政法人国立病院機構栃木病院泌尿器科 畠山直樹、神戸市立医療センター西市民病院泌尿器科 中村一郎、独立行政法人国立病院機構水戸医療センター呼吸器科 遠藤健夫、独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター呼吸器科 上遠野賢之助、独立行政法人国立病院機構天竜病院内科 早川啓史、独立行政法人労働者健康福祉機構関西労災病院泌尿器科 川端岳、独立行政法人国立病院機構熊本医療センター泌尿器科 菊川浩明、独立行政法人国立病院機構大分医療センター泌尿器科 奈須伸吉、独立行政法人国立病院機構東京医療センター呼吸器科 小山田吉孝、社団医療法人盛岡繋温泉病院内科 小西一樹

(治験実施時の所属による)

文 献

- 1) Hirakata Y, Izumikawa K, Yamaguchi T, Takemura H, Tanaka H, Yoshida R, et al: Rapid detection and evaluation of clinical characteristics of emerging multiple-drug-resistant gram-negative rods carrying the metallo- β -lactamase gene *bla*_{IMP}. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2006-11
- 2) 川上小夜子, 斧 康雄, 山本美和, 松村 充, 岡本了一, 井上松久, 他: 帝京大学医学部附属病院における cefotaxime 耐性 の *Escherichia coli* と *Klebsiella pneumoniae* の検出状況—第 1 報—. *感染症誌* 1999; 73: 1110-5
- 3) 小松 方, 木下承皓, 佐藤かおり, 山崎勝利, 西尾久明, 浦 敏郎, 他: 近畿地区における *Escherichia coli* および *Klebsiella* spp. 以外の腸内細菌科からの extended-spectrum β -lactamase 産生菌の分離調査. *日化療会誌* 2002; 50: 135-42
- 4) 河野 茂, 柳原克紀, 朝野和典, 鈴嶋慎吾, 出村芳樹,

- 石崎武志, 他: ペニシリン系またはセフェム系抗菌薬が無効であった呼吸器感染症に対する注射用 ciprofloxacin とカルバペネム系薬の臨床成績の比較。日化療会誌 2004; 52: 309-17
- 5) Zhao X, Drlica K: Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 3): S147-56
 - 6) 日本感染症学会/日本化学療法学会 編: 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 東京, 2005
 - 7) Bone R C, Balk R A, Cerra F B, Dellinger R P, Fein A M, Knaus W A, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-55
 - 8) 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* 1981; 29: 76-9
 - 9) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)。日化療会誌 1997; 45: 762-78
 - 10) 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* 1991; 39: 687-9, 日化療会誌 1995; 43 (11号巻頭)
 - 11) 宮崎修一, 三嶋廣繁, 森田邦彦: 日常診療に役立つ抗菌薬の PK/PD, 戸塚恭一 監修, ユニオンエース, 東京, 2006; 28-31
 - 12) Li A M, Gomersall C D, Choi G, Tian Q, Joynt G M, Lipman J: A systematic review of antibiotic dosing regimens for septic patients receiving continuous renal replacement therapy: do current studies supply sufficient data? *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 929-37
 - 13) 新里 敬: 敗血症。日本感染症学会/日本化学療法学会 編, 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 東京, 2005; 84-8
 - 14) 前崎繁文: 感染症治療の実際—治療方針の決定, 第一選択薬剤, 診断・治療の進歩 1. 敗血症。 *臨床医* 2003; 29: 1251-4
 - 15) 齊藤 厚, 守殿貞夫, 横山 隆, 山口恵三, 嶋田甚五郎: 敗血症と感染性心内膜炎に対する doripenem の有効性と安全性。日化療会誌 2005; 53 (S-1): 332-40
 - 16) 柴 孝也, 石原 哲, 河合 伸, 三嶋廣繁, 横山 隆: 敗血症および感染性心内膜炎を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1: 8 製剤) の第 III 相試験。日化療会誌 2010; 58 (S-1): 73-87
 - 17) 戸塚恭一: Pazufloxacin 注射液の投与量増加のための臨床第 I 相試験。日化療会誌 2010; 58: 560-77
 - 18) 安永幸二郎, 上野一恵, 渡邊邦友, 東 純一: BAY q 3939 (注射用 Ciprofloxacin) の第 I 相臨床試験。基礎と臨床 1997; 31: 2433-66
 - 19) 坂本光男, 柴 孝也: 安全性と副作用。小林宏行 編, ニューキノロン剤の臨床応用, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2001; 156-76
 - 20) 戸塚恭一: キノロン系抗菌薬の臨床的評価 注射用キノロン薬 pazufloxacin 副作用。 *臨床と微生物* 2002; 29: 595-8
 - 21) Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, Bion J, Parker M M, Jaeschke R, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296-327
 - 22) Kumar A, Roberts D, Woods K E, Light B, Parrillo J E, Sharma S, et al: Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-96
 - 23) Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik S D: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244: 379-86

A clinical phase III study of pazufloxacin in patients with sepsis

Soichi Arakawa¹⁾, Shin Kawai²⁾, Seiji Hori³⁾,
Shinichi Watanabe⁴⁾ and Kyoichi Totsuka⁵⁾

¹⁾ Department of Infection Control and Prevention, Kobe University Hospital, 7-5-2 Kusunoki, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan

²⁾ Department of Infectious Disease, Kyorin University School of Medicine

³⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

(Present: Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine)

⁴⁾ Department of Dermatology, Teikyo University

⁵⁾ Department of Infectious Disease, Tokyo Women's Medical University

The clinical efficacy and safety of pazufloxacin(PZFX), an injectable fluoroquinolone antimicrobial, administered at a dose of 1,000 mg twice daily, were evaluated for 27 subjects with sepsis in an open uncontrolled clinical study.

Of the 27, all of whom underwent full analysis set(FAS), 6 had positive blood culture (per protocol set, PPS). Clinical efficacy rate at the end of treatment was 100% (6/6 subjects), as was eradication rate. The infection focus in 3 of subjects was the urinary tract, in 2 the respiratory tract, and in 1 the iliopsoas muscle/lumbar vertebra disk. Causative organisms were 3 *Escherichia coli*, 2 *Streptococcus pneumoniae*(PSSP), and 1 *Staphylococcus epidermidis*. Clinical efficacy was excellent in 11, moderate in 9, poor in 3, and unevaluable in 4. Overall efficacy rate was 87.0% (20/23 subjects).

101 adverse events were seen in 25 of the 27 (92.6%). 59 adverse drug reactions were seen in 21 of the 27 (77.8%). Adverse drug reactions observed in over 5% of subjects included increased AST in 25.5% (7/27 subjects), injection site pain in 18.5% (5/27 subjects), increased ALT in 18.5% (5/27 subjects), increased γ -GTP in 11.5% (3/26 subjects), increased ALP in 11.1% (3/27 subjects), diarrhea in 7.4% (2/27 subjects), and increased bilirubin in 7.4% (2/27 subjects). All adverse drug reactions were mild or moderate and previously known adverse events for PZFX.

We concluded that at 1,000 mg twice daily is useful in those suffering from sepsis.