

【原著・臨床】

注射薬 pazufloxacin 1回 1,000 mg 1日 2回投与時の細菌性肺炎を対象とした臨床第III相試験

河野 茂¹⁾・青木 信樹²⁾・河合 伸³⁾・二木 芳人⁴⁾
 渡辺 彰⁵⁾・堀 誠治⁶⁾・渡辺 晋一⁷⁾・戸塚 恭一⁸⁾

¹⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科新興感染症病態制御学系専攻感染免疫学講座先進感染制御学分野*

²⁾ 社会福祉法人 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

³⁾ 杏林大学医学部付属病院感染症科

⁴⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座

⁵⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(現 同大学感染制御科)

⁷⁾ 帝京大学医学部皮膚科

⁸⁾ 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)

細菌性肺炎に対する pazufloxacin (PZFX) 注射液の1回 1,000 mg×2回/日、最長14日間投与時の有効性および安全性、ならびに薬物動態と有効性および安全性との関係を非盲検試験で検討した。

Per protocol set (PPS) では、投与終了時の有効率81.8% (81/99例)、肺炎球菌による肺炎76.9% (20/26例)、肺炎球菌による肺炎4例を含む重症・難治性肺炎81.3% (13/16例)であった。投与終了時の菌消失率は、96.8% (60/62株)、肺炎球菌による肺炎100% (25/25株)、肺炎球菌による肺炎4例を含む重症・難治性肺炎9/9株であった。主な原因菌は *Streptococcus pneumoniae* 26株、*Haemophilus influenzae* 17株、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 8株、*Klebsiella pneumoniae* 7株で、*S. pneumoniae* に対するMICは0.78~3.13 μg/mL、MIC₉₀は1.56 μg/mLであった。

PK解析が可能であった131例の本薬剤1,000 mg 1回投与時の薬物動態パラメータは、AUCが137.0 μg・hr/mL、C_{max}が32.0 μg/mLであった。薬物動態および原因菌のMICが判明した50例のうち、単独菌感染患者45例の臨床効果が期待される1日fAUC/MICのターゲット値(グラム陽性菌で>30、グラム陰性菌で>100)およびfC_{max}/MICのターゲット値>10の患者の投与終了時の有効率は各々77.3% (34/44例)および78.0% (32/41例)であり、50例での投与終了時の菌消失率は各々98.1% (51/52株)および98.0% (48/49株)であった。

有害事象は140例中114例(81.4%)に発現し、副作用は93例(66.4%)であった。重篤な副作用は喘息および間質性肺疾患が各1例1件であった。発現率5%以上の副作用は、注射部位反応36.4% (51/140例)、ALT増加12.1% (17/140例)、AST増加12.1% (17/140例)であった。ほとんどの副作用は軽度または中等度であり、従来の1回500 mg×2回/日投与と比べて副作用、特に注射部位反応の発現率は増加したが、副作用の種類は同様であった。また、AUCおよびC_{max}が高い患者で中等度または重度の副作用発現頻度が増加する傾向がみられた。安全性確保のためには観察を十分に行うこと、高度のC_{cr}低下患者に対しては投与間隔または用量調節を考慮することが必要と考える。

以上の成績から、PZFX注射液1回1,000 mg×2回/日投与は重症・難治性肺炎および肺炎球菌による肺炎に対して、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, pneumonia, PK-PD

Pazufloxacin mesilate 注射液 (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た。PZFX 注射液は、

発売以来、呼吸器科、泌尿器科および外科・産婦人科などの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おり、各種感染症のなかでも注射用β-ラクタム系薬などで十分

*長崎県長崎市坂本1-7-1

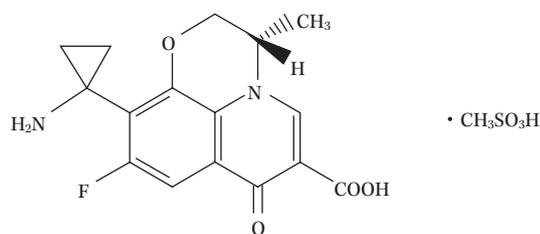


Fig. 1. Chemical structure of pazufloxacin mesilate.

な効果が得られない患者、基礎疾患や他の合併症を有する重症・難治性感染症患者にも使用されている。

「抗菌薬使用のガイドライン」¹⁾では、院内肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染などの重症・難治性感染症に対しては、治療開始時には原因菌が特定されないため、速やかなエンピリック治療が必要となり、広域抗菌スペクトルおよび強い抗菌力を有する注射用β-ラクタム系薬ならびに注射用ニューキノロン系薬などが推奨されているが、必要に応じて他薬剤との併用も推奨されている。

抗菌薬投与に関しては、患者ごとに基礎疾患・合併症の病態が異なるため抗菌薬の選択とともに、その用法・用量の設定が重要なポイントとなるが、一般的に日本では国外に比べて投与量が少なく設定されている実情がある。

2003年～2006年に従来1回500mg×2回/日投与での製造販売後調査が行われ、各科領域の重症感染症に対しても多く投与されたが、その有効率は58.3～76.3%で、軽症85.5～91.9%、中等症79.9～89.9%に比べて低く、重症感染症に対しては十分な効果が得られていなかった。また、1回500mg×2回/日投与の開発時では、重症・難治性感染症に繋がる「敗血症」および重症・難治性肺炎の原因菌となりうる「肺炎球菌」の適応取得にはいたっておらず、これらの重症・難治性の感染症および「肺炎球菌」に対応すべく、より確実な効果を得るための方策が求められていた。

Pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) の観点からニューキノロン系薬の治療効果は特にfAUC/MICと良好な相関を示すことが知られており、投与量の増加は有効性を高めると考えられている²⁾。医療現場からは、特に重症・難治性の感染症に対して、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おり³⁾、日本化学療法学会からは、本薬剤は重症・難治性感染症に対しても対応できる薬剤と位置づけるとの考えから、安全性が確保できる範囲で重症・難治性感染症に対し、より確実な有効性を期待すべく、高用量を使用できるようにとの要望書が2005年7月に厚生労働大臣宛に提出された。

今回、重症・難治性感染症に対して、より確実な効果を期待し、1回500mg×2回/日投与から1回1,000mg×2回/日投与に増量することで重症・難治性肺炎およびその原因菌となりうる肺炎球菌に対する治療効果を確認することを目的に本試験を実施した。併せて各患者の血清中薬物濃度を測定し、

population pharmacokinetics (PPK) 解析により薬物動態パラメータを算出しPK-PDの観点、すなわちfAUC/MICおよびfCmax/MICと有効性との関係、AUCおよびCmaxと有害事象発現との関連性についても検討した。

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) を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

本試験は2007年9月から2008年11月までに全国37施設を受診し、市中または院内肺炎と診断された患者を対象とした。

20歳以上の入院患者で、性別は問わないこととした。症例の組入れは、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」⁴⁾の肺炎の基準を満たし、感染症重症度が中等症または重症の薬効評価に適した症例とした。また、臨床症状・検査所見は治験薬投与開始前(投与開始前48時間以内)に以下①～③を満たすものとした。①細菌性肺炎を発症している又は発症が疑われること(院内肺炎を含む)、②胸部X線、胸部CT検査などの画像診断で、急性に新たに出現した浸潤影が認められること、③i)37.5℃以上の発熱(腋窩)、ii)咳嗽、喀痰(膿性又は膿粘性)、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状、iii)湿性ラ音、iv)喀痰などの臨床検体から原因菌が確認または確認される可能性の高い良質の検体が得られるものの4項目のうち2項目以上を満たすこと。

治験の進行および治験薬の安全性ならびに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)、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対象から除外した。

本試験では、日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」⁴⁾に準じて、感染症重症度が重症と判定された患者、あるいは感染症重症度が中等症または重症で基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度が重度と判定された患者、あるいは特定の状況下(人工呼吸器管理下、免疫不全状態、嚥下性肺炎)の院内肺炎患者を「重症・難治性肺炎」とした(Table 1)。

2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち、患者に試験の目的および方法、予期される効果および危険性などについ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、患者本人から文書同意を得ることが困難な場合には、患者の代諾者から同意を文書で得た。

Table 1. Criteria on severe and/or intractable patients

			Severity of infection		
			Mild	Moderate	Severe ^{a)}
Influence of underlying disease and/or complication to infection	None	—	Mild	Moderate	Severe
	Mild	No influence on the onset and/or progress of infection	Mild	Moderate	Severe
	Moderate	Some, no serious, influence on the onset, and/or progress of infection	Moderate	Moderate	Severe
	Severe ^{b)}	Serious influence on the onset and/or progress of infection	Severe	Severe	Severe
Hospital-acquired pneumonia in specific situation (under management of ventilator, immunodeficiency state, aspiration pneumonia)					

^{a)}Severe pneumonia 

^{b)}Intractable pneumonia 

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 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 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, 治癒した場合は終了することができることとした。

4. 併用薬剤

全身性抗菌薬, 副腎皮質ステロイド薬, ヒト免疫グロブリン製剤, コロニー刺激因子製剤, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs), 消炎酵素薬, 解熱鎮痛薬および他の開発中の薬剤は, 治験薬投与開始時から投与終了 7 日後の検査・観察時まで使用を禁止した。副腎皮質ステロイド薬については, 本試験の投与開始 2 週間以前より投与されている場合は, 本治験終了 7 日後の検査・観察時まで同量 (ただしプレドニゾロン換算 10 mg/日以下) での継続投与を可能とした。NSAIDs, 消炎酵素薬, 解熱鎮痛薬は治験薬の薬効評価に影響を及ぼすため, やむをえず必要とする場合は頓用に限定して使用することを可能とした。

5. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

本試験開始前に性別, 生年月日, 体重, 感染症診断名および重症度, 特殊病態 (人工呼吸器管理下, 免疫不全状態, 嚥下性肺炎) の有無, 基礎疾患・合併症および感染症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, 他治験の参加の有無, PZFX 治験参加の有無, 治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無, 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 (咳嗽, 喀痰量・性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼおよび意識障害), 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 3 日後, 投与 7 日後, 投与終了時または中止時 (以下, 投与終了時) および投与終了 7 日後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 3 日後, 投与 7 日後, 投与終了時および投与終了 7 日後の観察を必須とした。

3) 細菌学的検査

治験薬投与前, 投与 3 日後, 投与 7 日後, 投与終了時および投与終了 7 日後に原因菌検査のために検体 (喀痰) を採取した。原則として各医療機関において細菌の培養・分離・同定および菌数測定を行い, 原因菌および投与後出現菌を確定することとした。なお, 治癒・症状改善により検体が得られなくなった場合は細菌学的検査を実施しなくてもよいこととした。

各医療機関で分離した推定原因菌および投与後出現菌を株式会社ビー・エム・エルに送付し, 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⁵⁾に従って行った。原因菌が *Staphylococcus aureus* の場合, oxacillin (MIPIC) の MIC を測定し, 3.13 μg/mL 以下は methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), 6.25 μg/mL 以上は methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) と定義した。また, 原因菌が *Streptococcus pneumoniae* の場合, benzylpenicillin (PCG) の MIC を測定し, 0.05 μg/mL 以下は penicillin-susceptible *Streptococcus pneumoniae* (PSSP), 0.1~1.56 μg/mL は penicillin-intermediate resistant *Streptococcus pneumoniae* (PISP), 3.13 μg/mL 以上は penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) と定義した。

治験薬投与前に尿を検体として, 肺炎球菌およびレジオネラ感染の有無を確認するために, 尿中抗原検出キッ

ト (BinaxNow[®]肺炎球菌および BinaxNow[®]レジオネラ) を用いて検査を実施した。治験薬投与前および投与終了7日後にマイコプラズマ, クラミジア感染の有無を確認するために血清学的検査を実施した。

4) 臨床検査

治験薬投与前, 投与3日後, 投与7日後, 投与終了時および投与終了7日後に, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 白血球数, 白血球分画, 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, Cr, 血清電解質 (Na, K, Cl), クレアチンキナーゼ (CK), 血糖, CRP, 尿糖, 尿蛋白, およびウロビリノーゲンを測定した。動脈血ガス (PaO₂ 又は SpO₂) は治験薬投与前の測定を必須とし, それ以降は必要に応じて実施した。尿沈査 (赤血球, 白血球, 円柱) は必要に応じて実施した。

5) 胸部 X 線

治験薬投与前, 投与3日後, 投与7日後, 投与終了時および投与終了7日後に実施した。

6) 12 誘導心電図

12 誘導心電図は治験薬投与前, 投与3日後, 投与7日後および投与終了時に測定した。投与3日後, 投与7日後は, 可能な限り点滴終了後1時間以内に測定した。

7) 薬物濃度測定用採血

治験薬投薬期間中に各患者より血清中薬物濃度測定用の採血を行った。採血はピーク付近 (点滴終了0~15分後), 点滴終了30分~2時間後, 点滴終了2~12時間後の3時点において各1点以上で各3 mL とした。

採取した血液は遠心分離 (3,000 rpm., 4°C, 15 分間) して血清を分離し, -20°C 以下に凍結保存した。血清中薬物濃度を株式会社ナックで高速液体クロマトグラフィー (HPLC 法) により測定した。

8) 有害事象

治験薬投与開始時から投与終了7日後の最終観察時までに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), 症状または疾患を有害事象とした。ただし, 治験薬の効果不十分による対象疾患の悪化は有害事象として扱わなかった。

有害事象が発現した場合には, 適切な処置を施し万全の策を講ずるとともに, 患者の協力が得られる範囲内で予後が明らかになるまで追跡調査を行った。

6. 評価

1) 感染症重症度

日本化学療法学会による「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」⁴⁾ に従い, 「軽症」, 「中等症」および「重症」の3段階に分別した。

2) 胸部 X 線

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」⁴⁾ に準じて治験調整委員が症例検討会で胸部 X 線

陰影を点数化した。

3) 臨床効果

投与3日後, 投与終了時および投与終了7日後の臨床効果について, 「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」⁴⁾ を参考に, 「有効」, 「無効」, 「判定不能」で判定した。

4) 細菌学的効果

投与終了時および投与終了7日後の細菌学的効果を日本化学療法学会の判定基準⁴⁾ に従い, 「消失 (推定消失)」, 「減少」, 「一部消失」, 「存続」, 「判定不能」で判定した。また, 投与後出現菌が認められた場合には, 「菌交代現象」, 「菌交代症」のいずれかに判別した。

5) 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」⁶⁾ 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関係などから「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, 発現頻度を算出した。

7. 症例の取り扱い

治験調整委員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, 除外基準や併用薬・併用療法違反に該当せず, 治験薬が3日間 (5回) 以上投薬されていない症例や主要評価の判定が行われていないなどの薬効評価に影響を及ぼすと判断された症例を除く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すべての症例による集団を安全性解析対象集団とした。

3) 薬物動態解析対象集団

治験薬が投与されたすべての患者のうち, 血清中薬物濃度の測定結果が得られ, 治験薬の投薬状況および採血

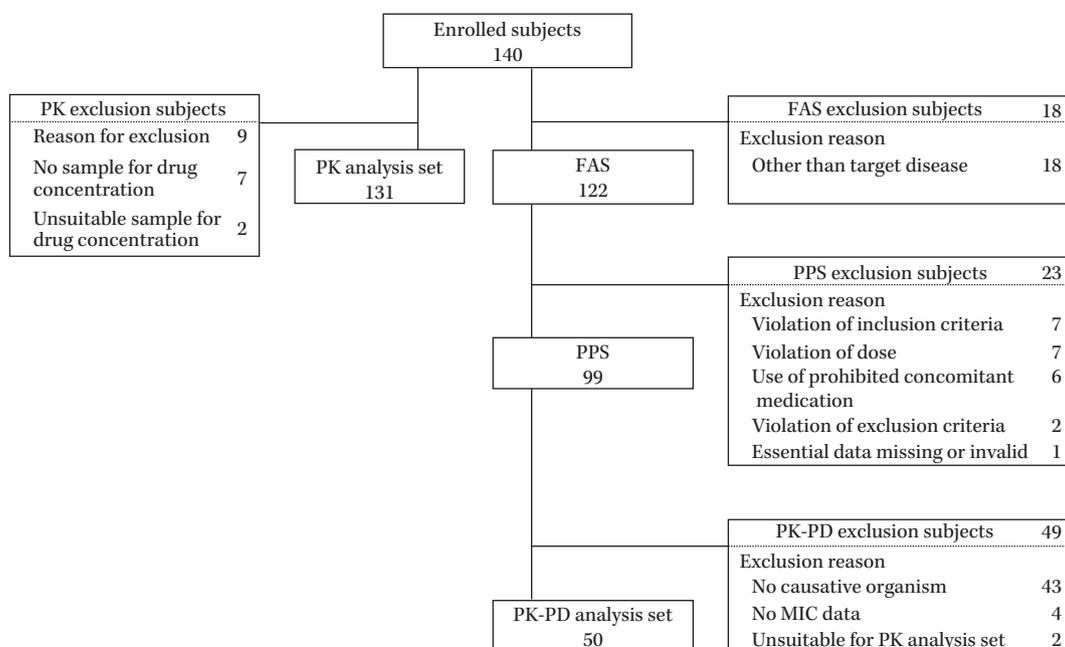


Fig. 2. Subject disposition.

状況から PK パラメータの推定が可能な患者による集団を PK 解析対象集団とした。PPS のうち PK 解析が可能であり、原因菌および感受性が確認された患者による集団を PK-PD 解析対象集団とした。

II. 結 果

1. 症例構成

症例の構成および各解析対象からの除外理由を Fig. 2 に示した。試験に組入れられた 140 例のうち対象外疾患 18 例を除く 122 例を FAS とし、さらに選択基準違反 7 例、用法・用量・投与期間違反 7 例、併用薬剤・併用療法違反 6 例、除外基準違反 2 例および主要評価の判定が行われていない 1 例の計 23 例を除く 99 例を PPS とした。

PK 解析対象集団は、治験薬を投与された患者 140 例のうち、薬物濃度測定用採血未実施 7 例、薬物濃度用の検体として不適切 2 例の計 9 例を除外した 131 例とした。PK-PD 解析対象集団は、PPS のうち、原因菌未検出 43 例、感受性未測定 4 例および PK 集団不採用 2 例の計 49 例を除外した 50 例とした。試験に組入れられた 140 例を安全性解析対象集団とした。

2. 患者背景

1) 患者背景因子

PPS の患者背景因子を Table 2 に示した。年齢（平均値±標準偏差）は 69.0±14.8 歳で、65 歳未満が 26.3% (26/99 例)、65 歳以上が 73.7% (73/99 例)、85 歳以上が 11.1% (11/99 例) であった。感染症重症度は中等症が 88.9% (88/99 例)、重症が 11.1% (11/99 例) であった。重症・難治性肺炎が 16.2% (16/99 例)、基礎疾患・合併症「あり」が 84.8% (84/99 例)、基礎疾患・合併症の感

染症に及ぼす影響の程度が軽度 52.5% (52/99 例)、中等度 26.3% (26/99 例)、重度が 6.1% (6/99 例) であった。

2) 原因菌の分布

PPS のうち原因菌が検出された患者は 56 例 (63 株) で、単独菌感染患者は 50 例 (好気性グラム陽性菌 22 例、好気性グラム陰性菌 28 例)、複数菌感染患者は 6 例 (2 菌種感染 5 例、3 菌種感染 1 例) であった (Table 3)。原因菌 63 株の内訳は、*S. pneumoniae* 26 株、*Haemophilus influenzae* 17 株、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 8 株、*Klebsiella pneumoniae* 7 株、*S. aureus* 3 株、*Escherichia coli* および *Pseudomonas aeruginosa* 各々 1 株であった。なお、*S. pneumoniae* 26 株の内訳は日本化学療法学会の基準に基づく分類で PSSP 13 株、PISP 11 株および耐性不明 2 株であった。

3) 原因菌の感受性分布

原因菌に対する PZFX の MIC 範囲は $\leq 0.025 \sim 6.25 \mu\text{g/mL}$ で、 MIC_{90} は $1.56 \mu\text{g/mL}$ であった。MIC が $3.13 \mu\text{g/mL}$ 以上は 2 株で、内訳は $3.13 \mu\text{g/mL}$ が *S. pneumoniae* 1 株、 $6.25 \mu\text{g/mL}$ が *M. (B.) catarrhalis* 1 株であった。*S. pneumoniae* 24 株に対する MIC 範囲は $0.78 \sim 3.13 \mu\text{g/mL}$ で、 MIC_{90} は $1.56 \mu\text{g/mL}$ であった。なお、初回承認時の臨床試験および製造販売後調査時の *M. (B.) catarrhalis* に対する MIC は $\leq 0.05 \sim 4 \mu\text{g/mL}$ であり、本試験と大きな差はなかった。

3. 有効性の評価

1) 臨床効果

PPS 99 例の投与終了時の細菌性肺炎全体の有効率は 81.8% (81/99 例) で、その 95% 信頼区間は 72.8~88.9% であった。そのなかで肺炎球菌による肺炎は 76.9% (20/

Table 2. Subject summaries

Classification	Parameter	PPS N = 99
Gender	Male	76 (76.8)
	Female	23 (23.2)
Age (yr)	< 65	26 (26.3)
	≥ 65	73 (73.7)
	< 75	60 (60.6)
	≥ 75	39 (39.4)
	< 85	88 (88.9)
	≥ 85	11 (11.1)
	Mean ± SD	69.0 ± 14.8
Body weight (kg)	< 40	6 (6.1)
	≥ 40 < 50	32 (32.3)
	≥ 50 < 60	24 (24.2)
	≥ 60 < 70	24 (24.2)
	≥ 70	13 (13.1)
Diagnosis (pneumonia)	Community-acquired	97 (98.0)
	Hospital-acquired	2 (2.0)
Severity of infection	Moderate	88 (88.9)
	Severe	11 (11.1)
Severe or intractable	Yes	16 (16.2)
	No	83 (83.8)
Underlying disease and/or complication	No	15 (15.2)
	Yes	84 (84.8)
	Mild	52 (52.5)
	Moderate Severe	26 (26.3) 6 (6.1)
Drug allergy history	No	94 (94.9)
	Yes	5 (5.1)
Antimicrobial agent just before study	No	84 (84.8)
	Yes	15 (15.2)
Concomitant drug	No	11 (11.1)
	Yes	88 (88.9)

Subjects (%)

26例), 肺炎球菌による肺炎4例を含む重症・難治性肺炎は81.3% (13/16例)であった (Table 4)。なお, 肺炎球菌による重症・難治性肺炎で4/4例であった。重症・難治性肺炎16例の内訳は, 感染症重症度が重症の患者72.7% (8/11例), 基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度が重度の患者4/6例, および特定の状況下の患者1/1例であった (Table 5)。

投与終了7日後の細菌性肺炎全体PPSの有効率は79.2% (76/96例), 重症・難治性肺炎は81.3% (13/16例), 肺炎球菌による肺炎は73.1% (19/26例)であり, 投与終了7日後も症状改善の持続がみられた (Table 6)。

2) 細菌学的効果

投与終了時の菌消失率は96.8% (60/62株)で, 原因菌別では *S. pneumoniae* 25株, *H. influenzae* 17株および *K. pneumoniae* 7株はいずれも全株消失し, 存続菌は *M. (B.) catarrhalis* および *P. aeruginosa* 各1株で, MICはそれぞれ6.25 μg/mL および1.56 μg/mLであった (Table 7)。投与後出現菌は *S. aureus* 2株で, 菌交代現象および菌交

代症各1株であった。

投与終了7日後の菌消失率は90.0% (45/50株)で, 原因菌別では *S. pneumoniae* 95.0% (19/20株), *H. influenzae* 100% (16/16株), *M. (B.) catarrhalis* 6/7株および *K. pneumoniae* 3/4株であった。存続菌5株の内訳は, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *M. (B.) catarrhalis*, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* 各1株であった。投与後出現菌は *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae* および *K. pneumoniae* 各1株で, いずれも菌交代現象であった。

3) 無効例

無効18例の無効原因をA群からE群に分類し, その症例内容をTable 8に示した。すなわち, A群「本薬剤の効果としては有効と判定しうる症例であるが, 本薬剤投与中止後に他の抗菌薬が投与されたため, 症例検討会時の取扱い基準に従って無効と判定された症例」, B群「宿主病態が不良のため, 結果として本薬剤の有効性が十分に発揮できなかった症例」, C群「COPD, 心不全などの基礎疾患・合併症があり, 抗菌薬の効果が現れにくかつ

Table 3. Distribution of causative organisms

Causative organism		56		
Monomicrobial infection	Gram-positive	<i>S. aureus</i>	1	
		<i>S. aureus</i> (MSSA)	1	
		<i>S. pneumoniae</i>	21	
		<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	10	
		<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	9	
		<i>S. pneumoniae</i> (unknown resistant)	2	
	Subtotal		22	
	Gram-negative	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	7	
		<i>K. pneumoniae</i>	6	
		<i>H. influenzae</i>	14	
<i>P. aeruginosa</i>		1		
Subtotal		28		
Total		50		
Polymicrobial infection	Two organisms		5	
	<i>S. aureus</i> (MRSA) + <i>E. coli</i>		1	
	<i>S. aureus</i> (unknown resistant) + <i>S. pneumoniae</i> (PSSP)		1	
	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP) + <i>H. influenzae</i>		1	
	<i>S. pneumoniae</i> (PISP) + <i>H. influenzae</i>		2	
	Three organisms		1	
	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP) + <i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	
Total		6		

Table 4. Clinical efficacy at the end of treatment

Diagnosis	No. of subjects	Effective	Poor	Efficacy rate (%)	95% confidential interval (%)
Bacterial pneumonia	99	81	18	81.8	72.8–88.9
Severe or intractable	16	13	3	81.3	—
Caused by <i>S. pneumoniae</i>	26	20	6	76.9	56.4–91.0

Efficacy rate (%) = No. of effective/(No. of effective + poor) × 100

Table 5. Details on severe or intractable subjects and clinical efficacy at the end of treatment

		Severity of infection		
		Mild	Moderate	Severe
Influence of underlying disease and/or complication to infection	None	—	—	3 (3/3)
	Mild	—	—	2 (1/2)
	Moderate	—	—	4 (4/4)
	Severe	—	4 (4/4)	2 (0/2)
Hospital-acquired pneumonia ^{a)} in specific situation (under management of ventilator, immunodeficiency state, aspiration pneumonia)				1 (1/1)

Subjects (Efficacy rate)

Efficacy rate (%) = No. of effective/(No. of effective + poor) × 100

^{a)}Excluded subjects whose influence of underlying disease and/or complication to infection is severe, or infection is severe.

た症例」, D群「投与期間が短く情報が少ないため, 無効と判定せざるをえない症例」, E群「担当医師は有効と判断し投与を終了し経過観察していたが, 判定基準に照らし合わせた結果, 無効と判定された症例」に分類した。A群の5例の内訳は患者からの中止の申し出1例, 有害

事象の発現2例および治験責任医師の判断による中止2例であったが, いずれも中止時点で改善傾向を示していた。また, E群の1例については治験責任医師が有効と判断し, 終了時点でCRPおよび胸部X線は改善したものの体温(38.7°C→37.1°C)およびWBC(13,300/mm³→

Table 6. Clinical efficacy

Diagnosis	No. of subject	Efficacy rate (%)		
		3 days after treatment	At the end of treatment	After 7 days of post treatment
Bacterial pneumonia	99	34.3 (34/99)	81.8 (81/99)	79.2 (76/96) ^{a)}
Severe or intractable	16	12.5 (2/16)	81.3 (13/16)	81.3 (13/16)
Caused by <i>S. pneumoniae</i>	26	38.5 (10/26)	76.9 (20/26)	73.1 (19/26)

Efficacy rate (%) = No. of effective/(No. of effective + poor) × 100

^{a)}Excluded 3 subjects unknownTable 7. Bacteriological efficacy at the end of treatment and 7th day of post treatment

Causative organism		No.	Eradication rate (%)	
			At the end of treatment	After 7 days of post treatment
Gram-positive	<i>S. aureus</i>	3	3/3	0/1
	<i>S. pneumoniae</i>	26	100 (25/25)	95.0 (19/20)
	Subtotal	29	100 (28/28)	90.5 (19/21)
Gram-negative	<i>E. coli</i>	1	1/1	1/1
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	8	7/8	6/7
	<i>K. pneumoniae</i>	7	7/7	3/4
	<i>H. influenzae</i>	17	100 (17/17)	100 (16/16)
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0/1	0/1
	Subtotal	34	94.1 (32/34)	89.7 (26/29)
Total		63	96.8 (60/62) ^{a)}	90.0 (45/50)

Eradication rate (%) = Eradicated strains/detected strains × 100

^{a)}One strain of 63 excluded because of no bacteriological test

Table 8. Cause for clinical failure

Poor reason	No. of subjects	Case No.	Content of subject
A	5	1	Discontinued by the proposal of the subject and afterward judged effective by administration of pazufloxacin
		2	Discontinued by adverse events at injection sites, with COPD as underlying disease/complication
		3	With improvement but insufficient CRP improvement
		4	Discontinued by adverse events at injection sites, 83 years old, with pulmonary emphysema as underlying disease/complication, administered for 3 days (5 times)
		5	Judged poor by insufficient CRP improvement, with diabetes as underlying disease/complication
B	6	6	Died due to the suspicion of stoppage of respiratory tract caused by accumulation of sputum, worse oxygen condition, no function as expectoration by oneself, with COPD (severe) as underlying disease/complication
		7	80 years old, low body weight (32.8 kg), with worsened oxygen condition, administered for 4 days (6 times)
		8	With leukemia and impaired glucose tolerance as underlying disease/complication, administered for 4 days (6 times)
		9	Died due to deterioration of pneumonia, needed management of artificial respiration, 85 years old, low body weight (31 kg), with low blood albumin syndrome as underlying disease/complication
		10	With worsened oxygen condition, needed management of artificial respiration
		11	Died due to respiratory failure, 94 years old, with congestive heart failure, paroxysmal atrial fibrillation and diabetes as underlying disease/complication
C	5	12	With pulmonary emphysema and old inactive pulmonary tuberculosis as underlying disease/complication
		13	With COPD as underlying disease/complication
		14	With pulmonary emphysema as underlying disease/complication, administered for 4 days (6 times)
		15	With COPD and cardiac failure as underlying disease/complication
		16	With COPD as underlying disease/complication
D	1	17	Administered for 4 days (6 times)
E	1	18	Finished administration after investigator judged as effective but poor by judgment standard, and afterward judged effective on 7 day after treatment with no antimicrobial agents

10,500/mm³)が有効の基準をわずかに満たさなかったため判定基準に従い無効と判定されたが、投与終了後、他の抗菌薬による治療がなく経過観察で投与終了7日後には体温およびWBCの改善を認め有効であった。これらA群の5例およびE群の1例については、投与継続または経過観察により有効と判断されることが推測された。他の12例のうちB群の6例は中止後に他の抗菌薬による治療が行われたが、転帰は死亡3例および中止後の他の抗菌薬の効果不明1例が含まれ、宿主状態の悪化が無効の要因として考えられた。C群の5例では中止後にステロイド薬と抗菌薬の併用または複数の抗菌薬併用により効果がみられており、本薬剤単独では効果が得がたい症例と考えた。

4. 安全性の評価

安全性解析対象集団140例のうち死亡は6例で、その死亡原因は肺炎3例、閉塞性気道障害、急性呼吸窮迫症候群および呼吸不全が各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重篤な有害事象は3例3件で、その内訳は脳梗塞、喘息および間質性肺疾患が各1例1件であり、治験薬との因果関係は、脳梗塞が「関係なし」、喘息が「関係あるかもしれない」、間質性肺疾患が「多分関係あり」であった。有害事象発現による投与中止例は10例(23件)であった。また、注射部位の有害事象は60例282件発現し、いずれも軽度または中等度であり、血管炎および血栓性静脈炎などの全身性の血管障害はみられておらず、無処置または点滴刺入部変更、クーリングなどの簡単な処置により対応が可能であった。このうち、38例146件が発現当日に消失する一過性のもので、全例とも全身状態に変化を及ぼすことはなかった。また、注射部位の有害事象発現による中止は3例(11件)であった。

有害事象と副作用の一覧をTable 9に示した。有害事象は140例中114例に540件発現し、発現率は81.4%(114/140例)であった。発現率5%以上の有害事象は、注射部位反応42.9%(60/140例)、AST増加13.6%(19/140例)、ALT増加12.9%(18/140例)、血中ブドウ糖増加10.0%(14/140例)、下痢7.1%(10/140例)、血小板数増加6.4%(9/140例)、便秘5.7%(8/140例)、血中ブドウ糖減少5.7%(8/140例)であった。程度別では重度7例7件、中等度27例61件、軽度107例472件であった。注射部位反応の内訳は紅斑28.6%(40/140例)、疼痛25.0%(35/140例)、腫脹17.1%(24/140例)、硬結10.0%(14/140例)および静脈炎7.9%(11/140例)であった。

副作用は140例中93例394件であり、副作用発現率は66.4%(93/140例)であった。発現率5%以上の副作用は、注射部位反応36.4%(51/140例)、ALT増加12.1%(17/140例)、AST増加12.1%(17/140例)であった。程度別では重度1例1件(喘息)、中等度20例52件、軽度87例341件であった。注射部位反応の内訳は紅斑25.0%

(35/140例)、疼痛22.9%(32/140例)、腫脹13.6%(19/140例)、硬結9.3%(13/140例)および静脈炎7.9%(11/140例)であった。

5. PK-PD解析

1) 薬物動態パラメータの分布

高用量PZFX注射液の臨床第I相試験⁷⁾の血清中薬物濃度データ793ポイント(39例)と本試験で得られた393ポイント(131例)の合計1,186ポイント(170例)を用いて、PPK解析により薬物動態パラメータを算出した。

PK解析対象集団131例の背景因子別のAUCおよびCmaxの分布をTable 10に示した。1,000 mg 1回投与時のAUC(平均値±標準偏差)は137.0±105.3 μg·hr/mL、Cmax(平均値±標準偏差)は32.0±8.5 μg/mLであった。AUCおよびCmaxは年齢の上昇および体重の減少に伴い増加した。また、AUCはCcrの低下に伴い増加し、Ccrが50以上80 mL/min未満で110.5±41.1 μg·hr/mL、30以上40 mL/min未満で254.1±188.9 μg·hr/mL、20以上30 mL/min未満で325.0±152.2 μg·hr/mLであった。CmaxはAUCに比べCcrの影響が小さかった。

2) 薬物動態パラメータと臨床効果の関係

ニューキノロン系薬の臨床効果は、fAUC/MIC又はfCmax/MICに相関し効果が期待できるターゲット値はfAUC/MICではグラム陽性菌で>30、グラム陰性菌で>100、fCmax/MICでは>10と報告されている⁸⁾ことから、本薬剤も同様に設定した。

薬物動態および原因菌のMICが判明した50例について、fAUC/MICおよびfCmax/MICを算出し、原因菌が複数検出した5例を除く単独菌感染45例の有効率ならびに50例の菌消失率との関連性を検討した(Table 11)。fAUC/MICのターゲット値を上回る患者の有効率は77.3%(34/44例)、菌消失率は98.1%(51/52株)であった。また、fCmax/MICのターゲット値を上回る患者の有効率は78.0%(32/41例)、菌消失率は98.0%(48/49株)であった。

3) 薬物動態パラメータと安全性の関係

AUCおよびCmaxの患者数が均等となるように四分位で分割し、各区分の有害事象および副作用の発現率を算出した(Table 12)。また、注射部位の有害事象を除く有害事象および副作用の発現率についても算出した(Table 13)。注射部位の有害事象の有無にかかわらず有害事象または副作用発現率とAUCおよびCmaxとの関連性はみられなかったが、中等度および重度の有害事象または副作用発現率については、AUCが高くなるに従い増加する傾向を示した。

III. 考 察

ニューキノロン系薬の臨床効果はAUC/MICおよびCmax/MICに相関し、投与量を増量すればAUC/MICおよびCmax/MICが増加することから治療効果の向上

Table 9. Incidence of adverse events and adverse drug reactions

SOC, HLGT Preferred Term (PT)	n	Adverse event			Adverse drug reaction		
		Patients	(%)	Events	Patients	(%)	Events
All	140	114	(81.4)	540	93	(66.4)	394
Infections and infestations	140	8	(5.7)	8	1	(0.7)	1
Bronchitis	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Injection site abscess	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Otitis externa	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Pneumonia	140	3	(2.1)	3	—	(0)	—
Sycosis barbae	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Oral herpes	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Metabolism and nutrition disorders	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Anorexia	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Psychiatric disorders	140	12	(8.6)	12	5	(3.6)	5
Anxiety	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Delirium	140	3	(2.1)	3	—	(0)	—
Hallucination	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Insomnia	140	5	(3.6)	5	2	(1.4)	2
Restlessness	140	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
Nervous system disorders	140	12	(8.6)	15	8	(5.7)	11
Burning sensation	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Cerebral infarction	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Cervicobrachial syndrome	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Convulsion	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Dizziness	140	3	(2.1)	3	2	(1.4)	2
Dysgeusia	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Headache	140	3	(2.1)	3	2	(1.4)	2
Hypoesthesia	140	2	(1.4)	3	2	(1.4)	3
Parosmia	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Eye disorders	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Eye pain	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Cardiac disorders	140	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
Cardiac failure	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Cardiac failure congestive	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	140	8	(5.7)	8	2	(1.4)	2
Acute respiratory distress syndrome	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Asthma	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Interstitial lung disease	140	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
Nasal ulcer	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Respiratory failure	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Rhinorrhoea	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Obstructive airways disorder	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—

MedDRA version 10.1

(Continued)

Incidence (%) = Patients/Subjects × 100

が期待できる^{2,8)}。そこで、PZFX 注射液の用量を1回1,000 mg × 2回/日投与に増量することで、重症や難治性の肺炎に対してより確実な治療が可能と考えた。

本試験では、重症・難治性肺炎を含む中等症以上の細菌性肺炎および重症化のリスクの高い肺炎球菌による肺

炎⁹⁾に対するPZFX注射液1回1,000 mg × 2回/日最長14日間(28回)投与時の有効性および安全性を検討した。また、各患者の血清中薬物濃度を測定し、薬物動態と有効性および安全性との関係を検討した。

PPSでは、投与終了時の有効率81.8% (81/99例)、肺

Table 9. (Continued)

SOC, HLG T	n	Adverse event			Adverse drug reaction		
		Patients	(%)	Events	Patients	(%)	Events
Preferred Term (PT)							
Gastrointestinal disorders	140	33	(23.6)	36	20	(14.3)	20
Abnormal faeces	140	2	(1.4)	2	—	(0)	—
Cheilitis	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Constipation	140	8	(5.7)	8	4	(2.9)	4
Diarrhoea	140	10	(7.1)	12	6	(4.3)	6
Dry mouth	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Faeces hard	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Glossitis	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Mouth ulceration	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Nausea	140	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
Stomach discomfort	140	3	(2.1)	3	2	(1.4)	2
Toothache	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Vomiting	140	3	(2.1)	3	3	(2.1)	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	140	8	(5.7)	10	2	(1.4)	2
Erythema	140	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
Petechiae	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Pruritus	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Rash	140	2	(1.4)	4	—	(0)	—
Skin erosion	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Asteatosis	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Musculoskeletal and connective tissue disorders	140	7	(5.0)	7	1	(0.7)	1
Arthralgia	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Back pain	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Musculoskeletal pain	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Myalgia	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Neck pain	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Pain in extremity	140	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
Renal and urinary disorders	140	5	(3.6)	5	2	(1.4)	2
Dysuria	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Haematuria	140	2	(1.4)	2	—	(0)	—
Pollakiuria	140	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1

MedDRA version 10.1

(Continued)

Incidence (%) = Patients/Subjects × 100

肺炎球菌による肺炎 76.9% (20/26 例), 肺炎球菌による肺炎を含む重症・難治性肺炎 81.3% (13/16 例)であったが, 投与終了時の菌消失率は 96.8% (60/62 株), *S. pneumoniae* では 100% (25/25 株) と良好な値を示しており, 有効率との乖離がみられた。無効 18 例の内容を Table 8 に示したが, A 群の 5 例および治験責任医師が有効と判断し終了した E 群の 1 例については, 本薬剤の投与により原因菌が消失し, 症状も改善してきたが, 症状が完全に消失する前に投与を中止したため無効として取扱った症例であり, 投与を継続した場合には有効と判断される可能性が示唆された。無効 18 例の菌消失率は 91.7% (11/12 株) で, PPS の菌消失率と同様であった。本試験

では症状改善に時間がかかり無効と判断されたが, 原因菌が消失 (減少) してから臨床症状の改善がみられるまでには時間的差異 (ズレ) があること¹⁰⁾が知られており, 症状改善がみられた症例では投与継続または経過観察により有効となることが推測された。これらの点から, 本薬剤は高い菌消失率を示しており, 結果として症状改善につながると考えられることから抗菌薬としては十分に評価できると考えた。

薬物動態および原因菌の MIC が判明した 50 例のうち, 単独菌感染患者 45 例の fAUC/MIC および fCmax/MIC のターゲット値を満たす患者の投与終了時の有効率は, 各々 77.3% (34/44 例) および 78.0% (32/41 例) で,

Table 9. (Continued)

SOC, HLTG	n	Adverse event			Adverse drug reaction		
		Patients	(%)	Events	Patients	(%)	Events
General disorders and administration site conditions	140	66	(47.1)	293	56	(40.0)	249
Face oedema	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Feeling abnormal	140	3	(2.1)	3	3	(2.1)	3
Hypothermia	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Injection site anaesthesia	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Injection site bruising	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Injection site erythema	140	40	(28.6)	77	35	(25.0)	63
Injection site induration	140	14	(10.0)	17	13	(9.3)	16
Injection site irritation	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Injection site pain	140	35	(25.0)	113	32	(22.9)	102
Injection site phlebitis	140	11	(7.9)	14	11	(7.9)	14
Injection site pruritus	140	5	(3.6)	8	5	(3.6)	8
Injection site rash	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Injection site urticaria	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Injection site warmth	140	4	(2.9)	5	4	(2.9)	5
Oedema	140	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
Oedema peripheral	140	1	(0.7)	3	1	(0.7)	1
Peripheral coldness	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Thirst	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Injection site swelling	140	24	(17.1)	40	19	(13.6)	28
Infusion site paraesthesia	140	1	(0.7)	2	1	(0.7)	2
Injury, poisoning and procedural complications	140	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
Back injury	140	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Fall	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Investigations	140	73	(52.1)	140	53	(37.9)	98
Cardiac and vascular investigations (excl enzyme tests)	140	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
Blood pressure increased	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Electrocardiogram ST-T change	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Enzyme investigations NEC	140	12	(8.6)	14	10	(7.1)	12
Blood creatine phosphokinase increased	139	6	(4.3)	6	5	(3.6)	5
Blood lactate dehydrogenase increased	140	6	(4.3)	6	5	(3.6)	5
Blood alkaline phosphatase increased	140	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
Haematology investigations (incl blood groups)	140	19	(13.6)	28	10	(7.1)	17
Eosinophil count increased	138	5	(3.6)	5	3	(2.2)	3
Haematocrit decreased	140	3	(2.1)	3	3	(2.1)	3
Haemoglobin decreased	140	4	(2.9)	4	3	(2.1)	3
Red blood cell count decreased	140	3	(2.1)	3	3	(2.1)	3
White blood cell count decreased	140	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1
Platelet count increased	140	9	(6.4)	9	3	(2.1)	3
Erythroblast count increased	138	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1

MedDRA version 10.1

(Continued)

Incidence (%) = Patients/Subjects × 100

50例での菌消失率は、各々98.1% (51/52株) および98.0% (48/49株) であった。

本試験の原因菌63株のMIC₉₀は、PZFXで1.56 μg/mL、ciprofloxacin (CPFX) 0.78 μg/mLであった。国内

で汎用されている注射用ニューキノロン系薬CPFX 300 mg × 2回/日投与時の健康成人での1日AUCおよびC_{max}は各々7.49 μg · hr/mL および3.33 μg/mL¹¹⁾、CPFXの蛋白結合率30%⁸⁾を加味した1日fAUC/MIC₉₀

Table 9. (Continued)

SOC, HLG T	n	Adverse event			Adverse drug reaction		
		Patients	(%)	Events	Patients	(%)	Events
Preferred Term (PT)							
Hepatobiliary investigations	140	28	(20.0)	48	25	(17.9)	44
Alanine aminotransferase increased	140	18	(12.9)	18	17	(12.1)	17
Aspartate aminotransferase increased	140	19	(13.6)	19	17	(12.1)	17
Bilirubin conjugated increased	139	3	(2.2)	3	3	(2.2)	3
Blood bilirubin increased	140	2	(1.4)	2	1	(0.7)	1
Gamma-glutamyltransferase increased	138	4	(2.9)	4	4	(2.9)	4
Urobilin urine present	138	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
Metabolic, nutritional and blood gas investigations	140	22	(15.7)	22	10	(7.1)	10
Blood glucose decreased	140	8	(5.7)	8	5	(3.6)	5
Blood glucose increased	140	14	(10.0)	14	5	(3.6)	5
Renal and urinary tract investigations and urinalyses	140	16	(11.4)	20	6	(4.3)	8
Blood creatinine increased	139	1	(0.7)	1	—	(0)	—
Blood urea increased	139	4	(2.9)	4	2	(1.4)	2
Glucose urine present	138	3	(2.2)	3	1	(0.7)	1
Red blood cells urine positive	110	5	(4.5)	5	1	(0.9)	1
White blood cells urine positive	111	4	(3.6)	4	1	(0.9)	1
Protein urine present	138	2	(1.4)	2	2	(1.4)	2
Urinary casts present	112	1	(0.9)	1	1	(0.9)	1
Water, electrolyte and mineral investigations	140	6	(4.3)	6	5	(3.6)	5
Blood chloride decreased	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Blood chloride increased	140	1	(0.7)	1	1	(0.7)	1
Blood potassium decreased	140	4	(2.9)	4	3	(2.1)	3

MedDRA version 10.1

Incidence (%) = Patients/Subjects × 100

Table 10. PK parameters classified by subjects background

Classification	Level	No. of subjects	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$) Mean \pm SD	Cmax ($\mu\text{g}/\text{mL}$) Mean \pm SD
Total		131	137.0 \pm 105.3	32.0 \pm 8.5
Gender	Male	98	129.4 \pm 92.3	30.1 \pm 8.0
	Female	33	159.4 \pm 136.3	37.9 \pm 7.2
Age (yr)	< 65	36	91.0 \pm 71.1	29.0 \pm 8.2
	\geq 65 - < 75	44	106.0 \pm 37.9	30.1 \pm 7.0
	\geq 75 - < 85	37	176.1 \pm 111.7	35.1 \pm 8.9
	\geq 85	14	249.2 \pm 176.2	37.7 \pm 7.5
Body weight (kg)	< 40	13	247.1 \pm 177.4	44.7 \pm 11.4
	\geq 40 - < 60	73	140.4 \pm 102.5	33.1 \pm 6.1
	\geq 60 - < 80	43	102.1 \pm 44.1	27.0 \pm 5.7
	\geq 80	2	46.2 \pm 11.3	17.2 \pm 0.7
Ccr (mL/min)	\geq 20 - < 50	35	237.0 \pm 155.1	38.5 \pm 9.3
	\geq 20 - < 30	6	325.0 \pm 152.2	38.8 \pm 7.6
	\geq 30 - < 40	16	254.1 \pm 188.9	40.8 \pm 11.3
	\geq 40 - < 50	13	175.3 \pm 74.1	35.4 \pm 6.5
	\geq 50 - < 80	64	110.5 \pm 41.1	30.6 \pm 7.0
	\geq 80	32	80.4 \pm 25.9	27.9 \pm 6.2

Table 11. Relationship between PK-PD parameters and clinical efficacy

PK-PD		No. of subjects	Efficacy rate (%) ^{b)}	No. of strain	Eradication rate (%) ^{c)}
Total		45	77.8 (35/45)	54	96.2 (51/53)
fAUC/MIC ^{a)}	> target	44	77.3 (34/44)	53	98.1 (51/52)
	≤ target	1	1/1	1	0/1
fCmax/MIC	> 10	41	78.0 (32/41)	50	98.0 (48/49)
	≤ 10	4	3/4	4	3/4

Efficacy rate and Eradication rate at the end of treatment

^{a)}fAUC/MIC; {Daily AUC (= AUC₀₋₁₂ × 2) × (100 - 30.7)/100}/MIC

Serum protein binding ratio 30.7%

^{b)}Monomicrobial infection subjects in PK-PD analysis group

Efficacy rate (%) = No. of effective/(No. of effective + poor) × 100

^{c)}Calculated by excluded one strain because of no bacteriological test at the end of treatment in PK-PD analysis group

Eradication rate (%) = No. of eradicated strains/(No. of eradicated strains + No. of persisted strains) × 100

Table 12. Incidence rate of adverse event classified by AUC and Cmax

	Severity	Total	AUC (μg·hr/mL)				Cmax (μg/mL)			
			< 80.6	≥ 80.6 - < 105.9	≥ 105.9 - < 155.5	≥ 155.5	< 27.1	≥ 27.1 - < 31.7	≥ 31.7 - < 35.4	≥ 35.4
Adverse event	Total	105/131 (80.2)	26/32 (81.3)	25/33 (75.8)	26/33 (78.8)	28/33 (84.8)	25/32 (78.1)	23/33 (69.7)	30/33 (90.9)	27/33 (81.8)
	Mild	81	24	21	20	16	22	19	21	19
	Moderate	19	2	4	5	8	3	4	7	5
	Severe	5	0	0	1	4	0	0	2	3
Adverse drug reaction	Total	86/131 (65.6)	22/32 (68.8)	19/33 (57.6)	22/33 (66.7)	23/33 (69.7)	21/32 (65.6)	20/33 (60.6)	24/33 (72.7)	21/33 (63.6)
	Mild	70	20	16	18	16	19	17	18	16
	Moderate	15	2	3	3	7	2	3	5	5
	Severe	1	0	0	1	0	0	0	1	0

Subject: PK analysis group

Incidence (%) = Patients/Subjects × 100

Table 13. Incidence of adverse event excluding injection site classified by AUC and Cmax

	Severity	Total	AUC (μg·hr/mL)				Cmax (μg/mL)			
			< 80.6	≥ 80.6 - < 105.9	≥ 105.9 - < 155.5	≥ 155.5	< 27.1	≥ 27.1 - < 31.7	≥ 31.7 - < 35.4	≥ 35.4
Adverse event	Total	92/131 (70.2)	22/32 (68.8)	22/33 (66.7)	20/33 (60.6)	28/33 (84.8)	23/32 (71.9)	17/33 (51.5)	27/33 (81.8)	25/33 (75.8)
	Mild	73	20	20	16	17	20	15	20	18
	Moderate	14	2	2	3	7	3	2	5	4
	Severe	5	0	0	1	4	0	0	2	3
Adverse drug reaction	Total	65/131 (49.6)	16/32 (50.0)	15/33 (45.5)	14/33 (42.4)	20/33 (60.6)	17/32 (53.1)	12/33 (36.4)	19/33 (57.6)	17/33 (51.5)
	Mild	54	14	14	12	14	15	11	15	13
	Moderate	10	2	1	1	6	2	1	3	4
	Severe	1	0	0	1	0	0	0	1	0

Subject: PK analysis group

Incidence (%) = Patients/Subjects × 100

および fC_{max}/MIC₉₀ は、各々 13.5 および 2.9 であった。PZFX 1 回 1,000 mg × 2 回/日投与時の健康成人での 1 日 fAUC/MIC₉₀ および fC_{max}/MIC₉₀ は、各々 52.8 および 8.2 であり、いずれも CPFEX の値を大きく上回った。

CPFEX は市中肺炎および下気道感染ならびに院内肺炎等の重症感染症にも使用されており、PK-PD の観点から本薬剤の重症感染症に対する臨床効果が示唆された。

製造販売後調査時 (2003 年~2006 年) の主な原因菌に

対するMIC₉₀に基づき、健康成人に対する原因菌別のPZFXおよびCPF_Xの1日fAUC/MIC₉₀ならびにfC_{max}/MIC₉₀を算出し、臨床効果を推定した。*H. influenzae*および*M. catarrhalis*については、いずれの薬剤もMIC₉₀は≤0.06 μg/mLで、fAUC/MIC₉₀は各々1,373および175、fC_{max}/MIC₉₀は各々213および38でターゲット値を上回っており、臨床効果が期待できると考えた。*P. aeruginosa*については、いずれの薬剤もMIC₉₀は32 μg/mLであることからfAUC/MIC₉₀は各々2.6および0.3、fC_{max}/MIC₉₀は各々0.4および0.1でターゲット値を満たさなかった。一方、PZFXおよびCPF_XのMIC₅₀は各々0.5および0.25 μg/mLであり、fAUC/MIC₅₀およびfC_{max}/MIC₅₀はPZFXで各々165および25.6とCPF_Xの値(42および9.2)を大きく上回り、かつターゲット値を上回っていることから、CPF_Xに比べて効果が期待できる可能性が示唆された。

カルバペネム系薬を含むβ-ラクタム系薬と作用機序の異なる注射用ニューキノロン系薬は補完関係にあり、相互の無効例に対する臨床効果が報告されている^{12,13}。近年、呼吸器感染症の治療現場では、多剤耐性菌の出現と増加が深刻な問題となっており^{14,15}、このことが難治化の大きな原因ともなっている¹⁶。この一因としてカルバペネム系薬を含むβ-ラクタム系薬が汎用されてきたことが考えられる。かかる経緯から注射用ニューキノロン系薬の選択が耐性菌出現を抑制する手段の一つであるとも報告されている^{3,17}。また、分布容積が大きく、組織移行性が良く、器質的損傷のある部分の感染症に対して効果が期待できる。したがって、カルバペネム系薬を含むβ-ラクタム系薬が選択されることの多い重症・難治性感染症の治療実態に対し、注射用ニューキノロン系薬であるPZFX注射液1,000 mg×2回/日投与は、重症・難治性肺炎および肺炎球菌による肺炎に対する新たな治療薬の選択肢となることが期待された。

有害事象発現率は81.4% (114/140例)、副作用発現率は66.4% (93/140例)であり、他の抗菌薬^{18,19}と比べて有害事象の種類は同様であったが、発現率、特に注射部位の有害事象が60例282件と他の抗菌薬と比べて高頻度に発現した。注射部位の有害事象はいずれも軽度または中等度で、血管炎および血栓性静脈炎などの全身性の血管障害はみられておらず、無処置あるいは点滴刺入部変更、クーリングなどの簡単な処置で消失する一過性のものであった。しかし、発現頻度が高いため今後も注意する必要がある。

ニューキノロン系薬に特有に発現する可能性がある副作用として、中枢神経系障害、関節障害、血糖値異常およびQTc延長が問題となっている^{20,21}。中枢神経系障害では、精神障害が5名5件、神経系障害が8名11件発現した。そのうち、落ち着きのなさ2件、痙攣、浮動性めまい、感覚鈍磨各1件は中等度で、他は軽度であった。

痙攣は処置により消失、浮動性めまいおよび感覚鈍磨は投与中止により消失、落ち着きのなさは軽快した。血糖値低下および血糖値増加が各5名5件発現したが、いずれも軽度であり、転帰は血糖値増加で追跡調査不要と判断した1例を除いてすべて処置を行わず消失した。CK増加が5名5件、四肢痛が1名1件発現したが、いずれも軽度であり、転帰はCK増加で自覚症状がなかったため、追跡調査不要と判断した1例を除いてすべて処置を行わず消失した。光線過敏症、心電図QT間隔の延長はみられなかった。

AUCの増加に伴い中等度および重度の副作用の発現頻度が増加する傾向を示し、AUC増加の主な要因としてCcr低下が推測されたことから、副作用発現のリスクを減らす方策として、高度のCcr低下患者では投与間隔の調整または用量調整の必要性が示唆された。

以上、重症・難治性感染症に対しては、確実な効果が得られる薬剤を優先して投与すべきである²²ことから、PZFX注射液1回1,000 mg×2回/日投与は、肺炎球菌による肺炎を含む呼吸器感染症領域での重症・難治性感染症に対してはベネフィットがリスクを上回り、PK-PDの観点からも高い臨床的有用性を示すことが期待された。

謝辞

本試験の実施に際し、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弘前病院呼吸器科 中川英之、社団医療法人盛岡繁温泉病院内科 小西一樹、財団法人仙台市医療センター仙台オープン病院呼吸器内科 飯島秀弥、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東京医療センター呼吸器科 小山田吉孝、神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科 萩原恵里、医療法人社団三思会東名厚木病院呼吸器科 杉山茂樹、独立行政法人国立病院機構金沢医療センター呼吸器科 北俊之、独立行政法人国立病院機構天竜病院内科 早川啓史、静岡県立総合病院呼吸器科 白井敏博、独立行政法人国立病院機構東名古屋病院呼吸器科 小川賢二、国立長寿医療センター包括第3内科 中島一光、公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 谷口博之、名古屋掖済会病院呼吸器科 山本雅史、独立行政法人国立病院機構刀根山病院呼吸器科 平賀通、独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科 井上義一、独立行政法人国立病院機構米子医療センター呼吸器科 小勝負知明、独立行政法人国立病院機構松江病院呼吸器科 矢野修一、川崎医学振興財団川崎病院内科 沖本二郎、独立行政法人国立病院機構高松医療センター呼吸器科 山口真弘、独立行政法人国立病院機構高知病院呼吸器科 大串文隆、独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター

呼吸器科 川崎雅之, 独立行政法人国立病院機構福岡病院アレルギー科 下田照文, 独立行政法人国立病院機構大牟田病院内科 加治木章, 地方独立行政法人北松中央病院呼吸器科 東山康仁, 独立行政法人国立病院機構大分医療センター呼吸器科 仲間薫, 独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院内科 宮島真史, 独立行政法人国立病院機構熊本南病院呼吸器科 山中徹, 国立大学法人長崎大学医学部・歯学部附属病院呼吸器内科 泉川公一, 独立行政法人国立病院機構嬉野医療センター呼吸器科 副島佳文, 長崎市立市民病院内科 夫津木要二, 日本赤十字社長崎原爆病院呼吸器科 橋口浩二, 金沢医科大学病院呼吸器内科 梅博久, 医療法人佐藤病院内科 佐藤和男, 独立行政法人労働者健康福祉機構熊本労災病院内科 伊藤清隆, 医療法人西福岡病院内科(呼吸器科) 原田泰子

(治験実施時の所属による)

文 献

- 1) 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
- 2) Jacobs M R: Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin Microb Infect* 2001; 7: 589-96
- 3) 河野 茂, 柳原克紀, 朝野和典, 飴嶋慎吾, 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
- 4) 斎藤 厚, 三木文雄, 大泉耕太郎, 力富直人, 渡辺彰, 古賀宏延, 他: 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(1997年) 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
- 5) 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
- 6) 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)
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 日本呼吸器学会市中肺炎診療ガイドライン作成委員会 編: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療の基本的考え方, 日本呼吸器学会, 東京, 2000
- 10) 品川長夫, 那須 勝, 相川直樹, 守殿貞夫, 河野 茂, 斎藤 厚, 他: 抗菌薬投与で効果が現れない場合の対応. 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; 242-4
- 11) 東 純一, 山本 勇, 瀬戸米蔵, 丸山一伸, 吉川健一, 奥村一仁, 他: Ciprofloxacin 注射剤(BAY q 3939)の薬物動態の検討—Ciprofloxacin 300 mg の 60 分点滴静注による連続投与試験—. *基礎と臨床* 1997; 31: 2701-25
- 12) 渡辺 彰: 注射用ニューキノロン薬の使い方—呼吸器感染症における臨床的位置づけ—. *医学のあゆみ* 2004; 209: 672-8
- 13) 渡辺 彰: 注射用ニューキノロン薬はどう使うか?—耐性菌抑制のための適正抗菌薬療法のあり方を含めて—. *日本呼吸管理学会誌* 2006; 15: 364-9
- 14) 上田 泰, 松本文夫, 柴 孝也, 森田雅之 編: 臨床医のための抗微生物薬化学療法, ライフ・サイエンス, 東京, 2003; 301-8
- 15) 生方公子: 呼吸器感染症原因微生物の質的变化による薬剤耐性化. *日化療会誌* 2006; 54: 69-94
- 16) 平潟洋一: 薬剤耐性菌を中心に. *日化療会誌* 2003; 51: 431-4
- 17) 柳原克紀, 河野 茂: 注射用キノロン剤の使い方とその位置づけ 内科領域. *化学療法の領域* 2003; 19: 599-603
- 18) 斎藤 厚, 渡辺 彰, 中田紘一郎, 小田切繁樹, 青木信樹, 松島敏春, 他: 呼吸器感染症に対する meropenem を対照とした doripenem の第 III 相二重盲検比較試験. *日化療会誌* 2005; 53 (S-1): 185-204
- 19) 渡辺 彰, 青木信樹, 千田金吾, 二木芳人, 斎藤 厚, 河野 茂, 他: 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の ceftazidime 対照第 III 相比較試験. *日化療会誌* 2010; 58 (S-1): 29-49
- 20) 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
- 21) 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
- 22) American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America: Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416

A clinical phase III study of pazufloxacin in patients with bacterial pneumonia

Shigeru Kohno¹⁾, Nobuki Aoki²⁾, Shin Kawai³⁾, Yoshihito Niki⁴⁾,
Akira Watanabe⁵⁾, Seiji Hori⁶⁾, Shinichi Watanabe⁷⁾ and Kyoichi Totsuka⁸⁾

¹⁾ Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences (Second Department of Internal Medicine), 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

²⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

³⁾ Department of Infectious Disease, Kyorin University School of Medicine

⁴⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

⁵⁾ Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

⁶⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine
(Present: Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine)

⁷⁾ Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University

⁸⁾ 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 99 subjects with bacterial pneumonia, including severe or intractable pneumonia or that caused by *Streptococcus pneumoniae* in an open uncontrolled clinical study. The relationship between pharmacokinetics and the clinical efficacy or safety of PZFX was also investigated.

Clinical efficacy rate at the end of treatment was 81.8% (81/99 subjects) in all pneumonia, 76.9% (20/26 subjects) in pneumonia caused by *S. pneumoniae*, and 81.3% (13/16 subjects) in severe or intractable pneumonia including 4 caused by *S. pneumoniae*.

Eradication rate at the end of treatment was 96.8% (60/62 strains) in all pneumonia, 100% (25/25 strains) in pneumonia caused by *S. pneumoniae*, and 100% (9/9 strains) in severe or intractable pneumonia including 4 caused by *S. pneumoniae*. Main causative organisms were 26 *S. pneumoniae*, 17 *Haemophilus influenzae*, 8 *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, and 7 *Klebsiella pneumoniae*. PZFX MICs against *S. pneumoniae* were 0.78–3.13 $\mu\text{g/mL}$, and MIC₉₀ was 1.56 $\mu\text{g/mL}$.

PK parameters by 1,000 mg dose were 137.0 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ for AUC and 32.0 $\mu\text{g/mL}$ for C_{max}. Clinical efficacy rate were 77.3% (34/44 subjects) and 78.0% (32/41 subjects) in those whose fAUC/MIC and C_{max}/MIC exceeded the target. Eradication rate were 98.1% (51/52 strains) and 98.0% (48/49 strains) in those whose fAUC/MIC and C_{max}/MIC exceeded the target.

Adverse events were observed in 114 of 140 subjects (81.4%), and adverse drug reactions in 93 (66.4%). Severe adverse drug reactions were one each of asthma and interstitial pneumonia. Adverse drug reactions exceeding 5% were injection site in 36.4% (51/140 subjects), increased ALT in 12.1% (17/143 subjects), increased AST in 12.1% (17/140 subjects). Most adverse drug reactions were mild or moderate and similar to those previously known for PZFX. A relationship was seen between the incidence of moderate or severe adverse events and AUC and/or C_{max}. To ensure safety, it is vital to adequately observe and consider the interval of drug-administration or dosage adjustment in low C_{cr} subjects.

We concluded that 1,000 mg dose twice daily is useful in those with bacterial pneumonia, including pneumonia severe or intractable or caused by *S. pneumoniae*.