

呼吸器感染症に対する lomefloxacin (NY-198, LFLX)  
の用量設定試験

副島 林造<sup>\*1,\*2</sup>・二木 芳人<sup>\*2</sup>・矢木 晋  
川崎医科大学呼吸器内科\*

林 泉・大沼 菊夫  
いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

小林 宏行<sup>\*2</sup>・河合 伸  
杏林大学医学部第一内科

小田切繁樹・鈴木 周雄・室橋 光宇  
神奈川県立長浜病院呼吸器科

螺 良 英 郎・中 川 勝  
国立療養所刀根山病院内科

松 島 敏 春<sup>\*2</sup>  
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

山木戸 道郎<sup>\*2</sup>・松 阪 茂  
広島大学医学部第二内科

長野 準・久保 千春・本田 耕士  
国立療養所南福岡病院内科

山田 穂積・加藤 収  
佐賀医科大学内科

篠田 厚・石橋 凡雄・高本 正祇  
国立療養所大牟田病院内科

原 耕平<sup>\*2</sup>・広田 正毅・山口 恵三・河野 茂  
林 敏明・安岡 彰・笹山 一夫・中富 昌夫  
河野 浩太・堤 恒雄・渡辺 講一

長崎大学医学部第二内科およびその協力施設

徳臣晴比古・福田 安嗣・徳永 勝正  
熊本労災病院内科

中 島 光 好<sup>\*3</sup>  
浜松医科大学薬理学教室

\*1 執筆者

\*2 小委員会委員

\*3 コントローラー

(昭和 63 年 11 月 24 日受付)

検討する目的で、二重盲検比較試験を実施した。対象疾患は慢性気道感染症ならびに細菌性肺炎とした。投与量は LFLX 1 日量 400 mg (分 2) および 600 mg (分 3) とし、原則として 14 日間投与し、以下の成績を得た。

集積症例は 102 例であり、そのうち臨床効果解析対象症例は 94 例 (400 mg 群 48 例, 600 mg 群 46 例)、副作用解析対象症例は 97 例 (400 mg 群 49 例, 600 mg 群 48 例) であった。両群間の背景因子では、全体で 600 mg 群に喀痰性状ならびに胸部ラ音の重度例が、慢性気道感染群で 600 mg 群に複数菌感染例が、それぞれ有意に多かったが、その他の背景因子の分布には両群間に有意な偏りは認められなかった。

1) 臨床効果: 全症例では 400 mg 群 72.9% (35/48), 600 mg 群 69.6% (32/46), 慢性気道感染群では 400 mg 群 63.6% (21/33), 600 mg 群 65.7% (23/35), 肺炎群では 400 mg 群 93.3% (14/15), 600 mg 群 81.8% (9/11) の有効率であったが、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

2) 細菌学的効果: 全症例では 400 mg 群 80.0% (24/30), 600 mg 群 67.9% (19/28) の菌消失率であったが、両群間に有意差は認められなかった。

3) 安全性: 副作用は 400 mg 群に 4.1% (2/49), 600 mg 群に 6.3% (3/48), また、臨床検査値異常変動は 400 mg 群に 12.2% (6/49), 600 mg 群に 15.9% (7/44), それぞれ認められたが、両群を通じて重篤な例はなく、またその発現率に有意差は認められなかった。

4) 有用性: 全症例では 400 mg 群 72.9% (35/48), 600 mg 群 66.0% (31/47), 慢性気道感染群では 400 mg 群 63.6% (21/33), 600 mg 群 61.7% (22/36), 肺炎群では 400 mg 群 93.3% (14/15), 600 mg 群 81.8% (9/11) の満足率が得られ、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、400 mg (分 2) と 600 mg (分 3) 投与ではほぼ同程度の安全性が示されており、難治性要素の強い慢性気道感染症を主とする呼吸器感染症に対しては 1 日量 600 mg (分 3) の方が適当であろうと考えられた。

**Key words:** Respiratory tract infections, lomefloxacin, NY-198, LFLX, Dose finding study

lomefloxacin (NY-198, LFLX) は北陸製薬株式会社で新たに開発されたキノロン系抗菌剤で、その化学構造上の特徴はキノロン骨格の 1 位にエチル基、6 位、8 位にフッ素ならびに 7 位に 3-メチルピペラジノ基を有していることにある (Fig. 1)。

本剤は殺菌的に作用し、嫌気性菌を含むグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトラムと強い抗菌活性を有しており、種々の薬剤耐性菌に対しても優れた抗菌力を有している<sup>1)</sup>。さらに体内動態に関しても血中半減期が 6~8 時間と長く、各組織への移行も

良好であり、臨床的有用性を期待し得る薬剤である。本剤の臨床的研究はすでに多数行なわれており、第 35 回日本化学療法学会総会 (1987 年、盛岡) の新薬シンポジウムにおいて、基礎的研究成績と合わせてその成績が報告された<sup>2)</sup>。

それによると全臨床検診症例数は 2,436 例で、このうち呼吸器感染症 571 例に対する有効率は 78.8% であり、細菌学的効果に関しても、グラム陽性菌、グラム陰性菌ともに 80% 以上の消失率を示し、特に呼吸器感染症の主要な起炎菌である *H. influenzae* については 92.3% (67/78) と非常に高い菌消失率を示し、本剤の呼吸器感染症に対する有効性が示唆されている。

呼吸器感染症に対する臨床効果を 1 日投与量別にみると、有効率は 300 mg (分 3) で 79.0% (83/105), 400 mg (分 2) で 83.3% (45/54), 600 mg (分 3) で 79.6% (296/372) であり、投与量と臨床効果との間に明確な相関は認められなかった。そこで、呼吸器感染症、特に慢性気道感染症に対する本剤の至適投与量を客観的に評価する目的で、臨床的有効性の高かった 400 mg (分

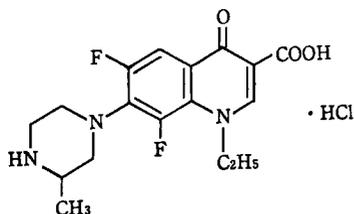


Fig. 1. Chemical structure of lomefloxacin (NY-198)

Table 1. Collaborating clinics

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital
First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Nagahama Hospital
Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University
Department of Internal Medicine, National Minami-Fukuoka Chest Hospital
Department of Internal Medicine, Saga Medical School
Department of Internal Medicine, Omuta National Hospital
Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
Department of Internal Medicine, Nagasaki National Hospital
Department of Internal Medicine, Nagasaki Municipal Medical Center
Department of Internal Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

2) と 600 mg (分3) とで二重盲検比較試験を実施したので、その成績について報告する。

なお、本研究は Table 1 に示した施設において、昭和 62 年 5 月から昭和 63 年 5 月にわたって実施されたものである。

### I. 試験方法

#### 1. 対象疾患ならびに対象患者の条件

慢性気道感染症(慢性気管支炎・細気管支炎の急性増悪、感染を伴った気管支拡張症・気管支喘息・肺気腫・肺線維症・陈旧性肺結核など)および細菌性肺炎を対象疾患とした。なお、いずれの疾患も原則として中等症以下とした。

対象患者は、膿性痰の喀出、発熱、CRP 陽性化、白血球増多、胸部レ線所見などから明らかな感染症状が認められる症例で、入院患者を原則としたが、確実な経過観察が可能な場合は外来患者でも可とし、年齢は原則として 16 歳以上で性別は不問とした。ただし、次のいずれかの条件に該当する患者は、対象から除外することとした。

- (1) 対象疾患が重篤で、経口剤による治療の対象にならない症例。
- (2) 基礎疾患・合併症が重篤な症例。
- (3) 本試験開始直前の抗菌剤投与により、すでに症状が改善しつつある症例。
- (4) 本試験開始直前に LFLX が投与された症例。
- (5) キノロン系抗菌剤にアレルギーの既往のある症例。
- (6) 高度の肝または腎機能障害のある症例。
- (7) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴

のある症例。

(8) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人または授乳中の婦人。

(9) その他主治医が不適当と判断した症例。

なお、治療に際しては各施設の実情に合わせて患者の同意を得ることとした。

#### 2. 試験薬剤および投与方法

試験薬剤は LFLX 100 mg 含有硬カプセル剤を使用し、1 日投与量は次のとおりである。

400 mg 投与群 (400 mg 群): 1 回 200 mg, 1 日 2 回 (朝食後, 夕食後)

600 mg 投与群 (600 mg 群): 1 回 200 mg, 1 日 3 回 (朝食後, 昼食後, 夕食後)

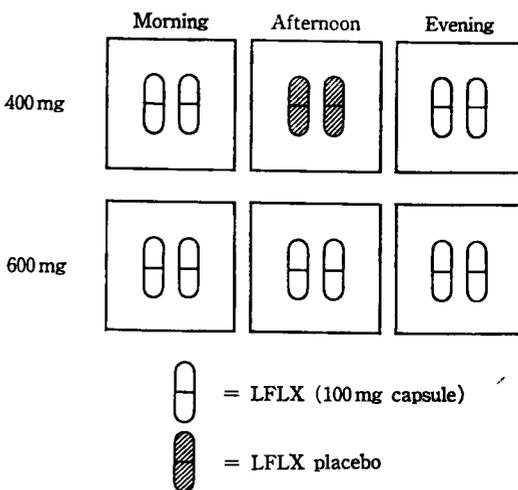


Fig. 2. Administration drugs

Table 2. Laboratory examination

Items	Before administration	Days after start of administration		
		day 3	day 7	day 14
Chest X-ray	○	☆	☆	○
Isolation of causative organism	○		○	○
RBC	○		○	○
Hb	○		○	○
Ht	○		○	○
Platelets	○		○	○
WBC	○	○	○	○
Leukogram	○	○	○	○
ESR (1h)	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)	○			○
Cold hemagglutination	○			○
S-GOT	○		○	○
S-GPT	○		○	○
Al-P	○		○	○
Total bilirubin	○		○	○
S-Cr	○		○	○
BUN	○		○	○
Urinary protein	○		○	○
Urinary glucose	○		○	○
Urinary sediment	○		○	○
Direct Coombs' test	●			●
Prothrombin time	●		●	●
APTT	●		●	●
Arterial blood gas	●	●	●	●
Blood culture	●			

○ : indispensable

● : to be examined as often as possible.

☆ : indispensable in bacterial pneumonia

Table 3. Criteria for judgement of utility by committee

Clinical efficacy Side effects and laboratory abnormalities		Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable
		No	#	+	±	-
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

# : markedly satisfactory, + : satisfactory, ± : slightly satisfactory, - : unsatisfactory, ? : unevaluable

Table 4. Criteria for evaluation of clinical symptoms

Symptoms	-	+	#	##
Body temperature (°C)	<37	≥37~<38	≥38~<39	≥39
Cough	-	+	#	
Volume of sputum	-	<10ml/day [+]	10~<50ml/day [+]	≥50ml/day [##]
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	#	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	#	
Dehydration	-	+		
Cyanosis	-	+		
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	≥80	≥60~<80	≥40~<60	<40
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	<49	≥49		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~<20,000	≥20,000
ESR (mm/h)	<20	≥20~<40	≥40~<60	≥60
CRP	-	±~3+	4+~5+	6+~

なお、両投与群は1日の投与回数異なるため、外観上識別不能なプラセボを作製し、二重盲検法の適格性を期した (Fig. 2)。両投与群とも2カプセルを1包としたものを1回量とし、3包を1日分として投薬用 14 日分 (42 包) を1箱に収容したものを1症例分として箱に納め、「NY-R」と表示した。両薬剤は4症例分を1組とし、各組ごとに両投与群が2例ずつになるよう、コントローラーが無作為に割付けて組番を記載した。各施設では割付けられた薬剤を患者の受付順に薬剤番号の若い順から投与することとした。なお、割付け後、試験開始前にコントローラーが無作為に抽出した両投与群の実薬およびプラセボについて製剤試験が実施され、いずれも規格に合致したものであることを確認した。

### 3. 投与期間

14日間連続投与を原則とした。ただし、治癒のため投与不要と判断された場合は中止してもよいが、この場合も原則として最短7日間は投与することとした。投与薬剤の臨床効果が無効と判断して他剤に変更する場合には、無効の判定は本治療開始後最短72時間(9包投与)以後に行なうものとした。また、異常反応が発現し継続投与ができない場合、対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合は直ちに投与を中止することとし、いずれの場合も投与中止時に所定の検査や観察を行ない、中止理由および所見を調査表に記載することとした。

### 4. 併用薬剤

本治療期間中は他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤および非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用は禁止した。ただ

し、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin, viomycin 以外の抗結核剤の併用は認めることとした。また、本治療開始10日以前より副腎皮質ステロイド剤が投与されており、治療開始前10日間以上にわたってその投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ治療終了時まで同量あるいはそれ以下の量が継続して投与されている場合は差し支えないものとした。

消炎酵素剤、解熱剤、γ-グロブリン製剤は原則として禁止することとしたが、やむを得ず使用した場合には、内容と併用理由および併用期間を調査表に記載することとした。

去痰剤、鎮痛剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤の併用は認めることとした。その他、一般的処置ならびに基礎疾患に対する処置などはすべて調査表に記載することとした。

### 5. 症状・所見の観察および臨床検査

#### 1) 症状・所見の観察

観察項目は下記のとおりとし、原則として毎日記録することとしたが、少なくとも投与前、投与開始3日後、5日後、7日後および14日後は必須とした。何らかの理由で14日未滿で投与を中止した場合も、中止時点で必ず14日後に実施すべき観察および測定を行ない、調査表に記載することとした。

体温：原則として、1日4回測定とし、解熱すれば1日2回測定でもよい。

咳嗽：++ (睡眠が障害される程度)、+、-の3段階

Table 5. Case distribution

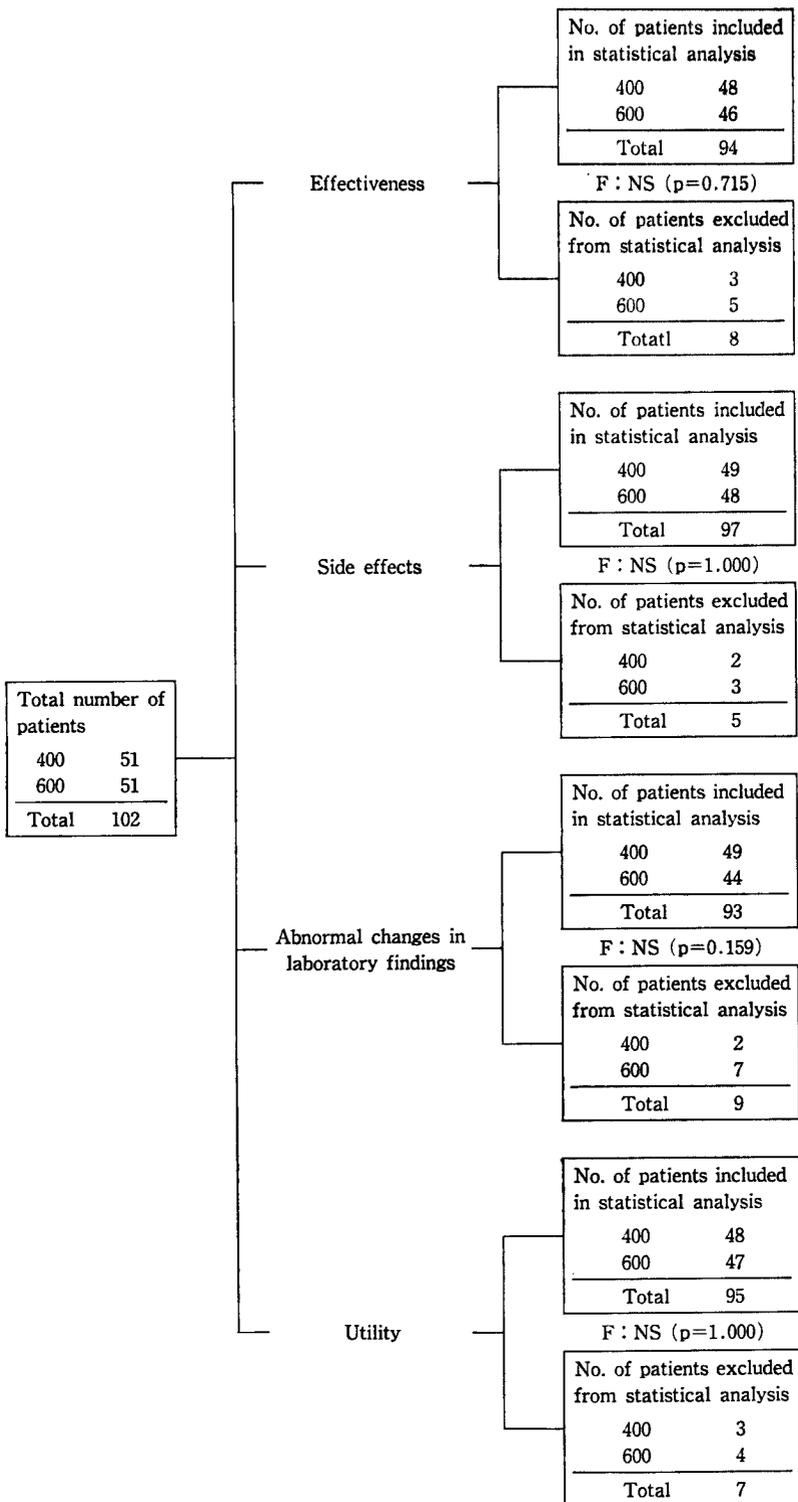


Table 6. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reason	400	600
Disease not included in protocol		
Pleurisy	1	
Pyothorax		1
Severe underlying disease		1
Pre- and concomitant treatment with RFP	1	
Concomitant treatment with predonine		1
No visit after initial consultation	1	
Second treatment with the test drug (treated twice)		1
Treatment discontinued due to side-effect		1 <sup>a)</sup>
Total	3	5

a) included in statistical test of utility

Table 7. Diagnosis by committee

Diagnosis		400	600	Statistical test	
Pneumonia	Bacterial pneumonia	13	10	F: NS (p=0.834)	
	Primary atypical pneumonia	1	1		
	Mycoplasmal pneumonia	1	0		
	Sub total	15	11		
Chronic RTI	Infectious exacerbation of chronic bronchitis	13	12		
	Bronchiectasis with infection	11	13		
	Infectious exacerbation of diffuse panbronchiolitis	3	5		
	Bronchial asthma with infection	4	1		
	Old pulmonary tuberculosis with infection	1	3		
	Pulmonary emphysema with infection	1	1		
Sub total	33	35			
Total		48	46		

咳痰 { 量: 卅 (50 ml/日以上), 卅 (10 ml/日以上  
 50 ml/日未満), + (10 ml/日未満), -  
 (喀痰なし) の4段階評価, あるいは実測  
 量 (ml) を記載する。  
 なお, 卅の場合には必ず実測量も併せて  
 記載する。  
 性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M)  
 の3段階  
 血性: +, - の2段階

呼吸困難: 卅 (起坐呼吸の程度), +, - の3段階  
 胸部ラ音: 卅, +, - の3段階  
 胸痛, 脱水症状, チアノーゼ: + (あり), - (なし)  
 の2段階

## 2) 異常反応

異常反応が発現した場合, その症状, 程度, 発現日, 消失日, 投与継続の可否, 処置, 試験薬剤との関係ならびにその判断根拠などについて, 可能な限り具体的に調査表に記載することとし, 小委員会はこれらの記載事項をもとに副作用の採否を判定することとした。

### 3) 臨床検査

臨床検査については Table 2 に示した項目について, 少なくとも投与前と投与開始3日後, 7日後, 14日後に実施することとした。

### 4) 細菌検査

投与開始前, 投与中 (7日後) および投与終了時 (14日後) に各施設の方法により咳痰中の菌を分離検索し, できる限り正しく起炎菌, 交代菌を把握するように努めた。調査表には分離菌をすべて列記し, そのうち, 主治

Table 8. Background of patients : sex, age and body weight

Strata		All cases			Pneumonia			Chronic RTI		
		400	600	Statistical test	400	600	Statistical test	400	600	Statistical test
		48	46		15	11		33	35	
Sex	Male	27	24	F : NS	9	5	F : NS	18	19	F : NS
	Female	21	22	(p=0.836)	6	6	(p=0.692)	15	16	(p=1.000)
Age (years)	20~29	1	1	W : NS (p=0.389)	1	0	W : NS (p=0.685)	0	1	W : NS (p=0.116)
	30~39	6	4		3	2		3	2	
	40~49	4	9		2	1		2	8	
	50~59	8	11		1	0		7	11	
	60~69	15	9		2	4		13	5	
70~	14	12	6	4	8	8				
Body weight (kg)	~49	20	21	W : NS (p=0.735)	9	7	W : NS (p=0.820)	11	13	W : NS (p=0.879)
	50~59	17	16		3	4		14	13	
	60~69	6	5		2	0		4	5	
	70~	1	1		0	0		1	1	
Unknown	4	3	1	0	3	3				

医が起炎菌と推定したものに◎印, 交代菌と推定したものに○印を付し, 推定根拠を記載することとした。

推定起炎菌および推定交代菌については, 東京総合臨床検査センター研究部(出口浩一郎)に依頼し, 再同定と LFLX の MIC 測定を一括して実施した。MIC は日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に従って測定された。

## 6. 判定

### 1) 主治医による判定

主治医の判定基準により, 感染症としての重症度を重症, 中等症, 軽症の3段階判定, 細菌学的効果を消失, 部分消失(減少), 菌交代, 不変の4段階判定および不明, また, 臨床効果を著効, 有効, やや有効, 無効の4段階判定および判定不能とした。さらに臨床効果と副作用・臨床検査値異常を勘案し, 試験薬剤の有用性を非常に満足, 満足, まずまず(やや満足), 不満の4段階評価および判定不能とした。

### 2) 小委員会による判定

試験終了後, コントローラーにより薬剤番号, 施設名, 主治医名および主治医判定の記載された部分を切り取った後ランダム化された調査表と, 患者名, 撮影年月日, 施設名をブラインド化した胸部レ線フィルムをもとにして小委員会で各症例毎に診断名の確定, 解析対象としての適否, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査異常値ならびに有用性の判定を行なった。

まず, 本治療開始前の臨床症状, 胸部レ線所見および

臨床検査値から診断名を確定し, ①肺炎群(細菌性肺炎, 原発性異型肺炎およびマイコプラズマ肺炎), ②慢性気道感染群(慢性気管炎, び慢性汎細気管支炎の感染性増悪および気道感染を伴った慢性呼吸器疾患)の2疾患群に分類した。次に, 試験実施要綱に照らしながら各評価項目ごとに解析対象としての適否を検討し, コントローラーが確認した上で決定した。

肺炎群における胸部レ線フィルムについては, 1枚ごとに病巣の拡がり, 陰影の性状などから, 所見の重症度を0点(正常)~10点(最重症)まで11段階に分けて採点した。全フィルムの採点終了後, これを各症例ごとに撮影日時の順に整理し, 読影の客観性を期した。

重症度は, 投与開始前の臨床症状, 胸部レ線所見および臨床検査値から重症, 中等症, 軽症の3段階判定とした。

臨床効果は, 臨床症状, 胸部レ線所見および臨床検査値の推移から, 著効, 有効, やや有効, 無効の4段階判定および判定不能とした。

細菌学的効果は, 投与前後の起炎菌の消長を追跡し得た症例について, 起炎菌の消長ならびに交代菌の出現の有無に基づき, 喀痰の量・性状の推移を参考にして症例ごとに消失, 部分消失(減少), 菌交代, 不変の4段階判定および判定不能または不明とした。

副作用および臨床検査異常値については採否を決定した後, その重症度を判定した。この場合の重症度は疾患

Table 9. Background of patients: severity, underlying disease, complication, pretreatment, concomitant drug's and type of infection

Strata		All cases			Pneumonia			Chronic RTI		
		400	600	Statistical test	400	600	Statistical test	400	600	Statistical test
		48	46		15	11		33	35	
Severity of illness	mild	43	36	W: NS (p=0.136)	12	8	W: NS (p=0.669)	31	28	W: NS (p=0.092)
	moderate	5	10		3	3		2	7	
	severe	0	0		0	0		0	0	
Underlying disease and complication	no	11	12	F: NS (p=0.812)	3	3	F: NS (p=1.000)	8	9	F: NS (p=1.000)
	yes	37	34		12	8		25	26	
Pretreatment with antibiotics	no	41	37	F: NS (p=0.768)	13	7	F: NS (p=0.357)	28	30	F: NS (p=1.000)
	yes	6	7		2	3		4	4	
	unknown	1	2		0	1		1	1	
Concomitant drug	no	18	15	F: NS (p=0.669)	5	3	F: NS (p=1.000)	13	12	F: NS (p=0.802)
	yes	30	31		10	8		20	23	
Type of infection	monomicrobial infection	29	26	F: NS (p=0.195)	6	8	F: NS (p=0.466)	23	18	F: P=0.049
	polymicrobial infection	1	5		1	0		0	5	

の予後に影響するような場合を重度、投与中止あるいは何らかの処置を必要とした場合を中等度、何らかの処置を必要とせず投与を継続できた場合を軽度とした。

有用性は、臨床効果と副作用、臨床検査異常値の重症度との組合せにより、非常に満足、満足、まづまづ、不満、の4段階評価および判定不能とした (Table 3)。

3) 臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査値の改善度

臨床症状、胸部レ線所見および臨床検査値について、投与開始前の状態と比較して投与開始3日後、7日後および14日後の改善度を検討した (Table 4)。

#### 7. Key code の開封

小委員会による判定が行なわれた後、小委員会メンバーおよびコントローラーの立合いのもとで症例が固定され、コントローラーにより key code が開封された。

#### 8. データの解析処理

解析方法はノンパラメトリック手法を用い、背景因子、臨床効果、細菌学的効果、臨床症状・所見の改善度、副作用・臨床検査値異常、有用性などについて両群間の比較を行なった。

解析は解析項目の特性に応じて WILCOXON の順位和検定 (W) または直接確率計算法 (F) を用い、有意水準は両側 0.05 とした。

#### 9. コントローラー

コントローラーは薬剤の含量適合性、両投与群の識別不能性の保証、薬剤の無作為割付け、key code の保管ならびに開封、小委員会判定の際の調査表切り取りと保管、開封後のデータの不変性の保証を行なった。

#### II. 試験成績

##### 1. 集積症例

総投与症例 102 例 (400 mg 群 51 例, 600 mg 群 51 例) について、小委員会で解析対象としての適否が検討された。

解析対象の項目別にみると、臨床効果解析対象は 94 例 (400 mg 群 48 例, 600 mg 群 46 例)、副作用解析対象は 97 例 (400 mg 群 49 例, 600 mg 群 48 例)、臨床検査値に関する解析対象は 93 例 (400 mg 群 49 例, 600 mg 群 44 例) 有用性解析対象は 95 例 (400 mg 群 48 例, 600 mg 群 47 例) であった (Table 5)。

臨床効果解析対象から除外した 8 例の除外理由は Table 6 に示した。このうち、重篤な基礎疾患症例、ステロイド併用例、他の抗菌剤の先行投与例、重複投与例および初診後来院しなかった例以外の 3 例は副作用の解析対象として採用した。

##### 2. 症例背景因子

臨床効果解析対象症例 94 例の各背景因子の分布につ

Table 10-1. Background of patients : initial symptoms

Symptoms	All cases			Pneumonia			Chronic RTI			
	400	600	Statistical test	400	600	Statistical test	400	600	Statistical test	
	48	46		15	11		33	35		
Body temperature (°C)	<37	11	10	3	0		8	10	W : NS (p=0.889)	
	≥37~<38	26	22	6	6	W : NS	20	16		
	≥38~<39	8	9	W : NS (p=0.491)	5	3	W : NS (p=0.203)	3		6
	≥39	0	2	0	2		0	0		
	unknown	3	3	1	0		2	3		
Cough	-	1	1	0	1		1	0	W : NS (p=0.664)	
	+	30	31	W : NS (p=0.720)	9	8	W : NS (p=0.160)	21		23
	≠	16	14	6	2		10	12		
	unknown	1	0	0	0		1	0		
Volume of sputum	-	0	1	0	1		0	0	W : NS (p=0.066)	
	+	12	9	W : NS (p=0.255)	8	6	W : NS (p=0.477)	4		3
	≠	26	17	3	2		23	15		
	≠≠	7	13	2	1		5	12		
	unknown	3	6	2	1		1	5		
Property of sputum	M	2	0	1	0		1	0	W : NS (p=0.085)	
	PM	19	11	W : NS (p=0.048)	7	4	W : NS (p=0.449)	12		7
	P	27	33	7	6		20	27		
	unknown	0	2	0	1		0	1		
Dyspnea	-	28	30	W : NS (p=0.424)	11	8	W : NS (p=0.946)	17	22	W : NS (p=0.319)
	+	17	15	3	3		14	12		
	≠	3	1	1	0		2	1		
Chest pain	-	39	37	F : NS (p=1.000)	12	6	F : NS (p=0.218)	27	31	F : NS (p=0.304)
	+	9	8	3	5		6	3		
	unknown	0	1	0	0		0	1		
Rale	-	11	9	W : NS (p=0.044)	8	3	W : NS (p=0.223)	3	6	W : NS (p=0.087)
	+	30	18		6	7		24	11	
	≠	7	18		1	1		6	17	
	unknown	0	1		0	0		0	1	
Dehydration	-	47	43	F : NS (p=1.000)	15	10	F : NS (p=0.423)	32	33	F : NS (p=1.000)
	+	1	1	0	1		1	0		
	unknown	0	2	0	0		0	2		
Cyanosis	-	47	41	F : NS (p=0.345)	15	11	F : NS (p=1.000)	32	30	F : NS (p=0.613)
	+	1	3	0	0		1	3		
	unknown	0	2	0	0		0	2		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	< 8,000	19	24	W : NS (p=0.738)	3	5	W : NS (p=0.277)	16	19	W : NS (p=0.827)
	≥ 8,000~<12,000	22	10		11	5		11	5	
	≥12,000~<20,000	6	9		1	1		5	8	
	≥20,000~	0	2		0	0		0	2	
	unknown	1	1		0	0		1	1	

Table 10-2. Background of patients: initial symptoms

Symptoms	All cases			Pneumonia			Chronic RTI			
	400	600	Statistical test	400	600	Statistical test	400	600	Statistical test	
	48	46		15	11		33	35		
ESR (mm/hr)	<20	12	18	2	3		10	15		
	≥20~<40	11	8	1	1	W: NS	10	7	W: NS	
	≥40~<60	13	7	(p=0.417)	6	1	(p=0.955)	7	6	(p=0.552)
	≥60	12	13		6	6		6	7	
CRP	-	2	10	0	0		2	10		
	±~3+	31	17	W: NS	8	2	W: NS	23	15	W: NS
	4+~5+	7	9	(p=0.957)	2	5	(p=0.089)	5	4	(p=0.340)
	6+~	5	9		3	4		2	5	
	unknown	3	1		2	0		1	1	
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	≥80	0	1	0	1		0	0		
	≥60~<80	0	1	W: NS	0	0	W: NS	0	1	W: NS
	≥40~<60	1	2	(p=0.429)	1	1	(p=0.479)	0	1	(p=1.000)
	<40	0	0		0	0		0	0	
	unknown	47	42		14	9		33	33	
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	<49	1	3	1	2		0	1		
	≥49	0	1	F: NS	0	0	F: NS	0	1	F: NS
	unknown	47	42	(p=1.000)	14	9	(p=1.000)	33	33	(p=1.000)

いて両群間の均一性を検討した。

#### 1) 疾患

小委員会と主治医の合議により決定された診断名に基づき、解析対象が肺炎群といわゆる慢性気道感染群の2疾患群に層別された。肺炎群 26 例 (400 mg 群 15 例, 600 mg 群 11 例), 慢性気道感染群 68 例 (400 mg 群 33 例, 600 mg 群 35 例) で、肺炎群の内訳は細菌性肺炎 23 例, PAP 2 例, マイコプラズマ肺炎 1 例, 慢性気道感染群の内訳は慢性気管支炎 25 例, 気管支拡張症 24 例, び慢性汎細気管支炎 8 例, 気管支喘息 5 例, 陳旧性肺結核 4 例, 肺気腫 2 例であった。いずれの疾患群においても両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

#### 2) 性, 年齢, 体重

患者の性, 年齢, 体重の分布には, 両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

#### 3) 重症度, 基礎疾患・合併症, 前治療, 併用薬, 感染症状

小委員会判定による重症度, 基礎疾患・合併症, 化学療法の前治療および併用薬の有無ならびに感染症状においては, 慢性気道感染群で 600 mg 群に複数菌感染例が有意 (有意確率 0.049) に多く, また, 中等症例が多い

傾向 (有意確率 0.092) が認められたが, それ以外の項目では両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 9)。

#### 4) 臨床症状, 臨床検査値

投与開始前の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, 白血球数, 赤沈, CRP, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> においては, 全体では 600 mg 群に喀痰性状および胸部ラ音の重度例が有意 (有意確率 0.048 および 0.044) に多く, また, 肺炎群では CRP に, 慢性気道感染群では喀痰量, 喀痰性状および胸部ラ音において, それぞれ 600 mg 群に重度例が多い傾向 (それぞれ有意確率 0.089, 0.066, 0.085 および 0.087) が認められたが, それ以外の項目では両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 10)。

#### 5) 胸部レ線所見

治療開始前の肺炎群における胸部レ線所見の重症度点数は両群間に有意な偏りは認められなかった。

#### 6) 起炎菌および薬剤感受性

対象とした 94 例中起炎菌が確定された症例は 61 例 (400 mg 群 30 例, 600 mg 群 31 例) であり, 単独菌感染 55 例 (400 mg 群 29 例, 600 mg 群 26 例), 複数菌感染 6 例 (400 mg 群 1 例, 600 mg 群 5 例) であった。

Table 11. Background of patients : causative bacteria

Causative bacterium		All cases		Pneumonia		Chronic RTI	
		400	600	400	600	400	600
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	2	3			2	3
	<i>S. pneumoniae</i>		5		2		3
	<i>S. pyogenes</i>	1		1			
	<i>H. influenzae</i>	15	8	3	4	12	4
	<i>B. catarrhalis</i>		1		1		
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2	1	1	2	1
	<i>Klebsiella</i> sp.		1				1
	<i>P. aeruginosa</i>	8	5	1		7	5
	<i>A. calc. v. anitratus</i>		1				1
Sub-total		29	26	6	8	23	18
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>		1				1
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	1			1
	$\beta$ -streptococcus + <i>B. catarrhalis</i>		1				1
	<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i>		1				1
	<i>H. influenzae</i> + <i>Klebsiella</i> sp.		1				1
Sub-total		1	5	1			5
Total		30	31	7	8	23	23

Causative bacterium		No. of strains		Statistical test
		400	600	
G(+)	<i>S. aureus</i>	2	4	F : NS (p=0.099)
	<i>S. pneumoniae</i>	1	7	
	<i>S. pyogenes</i>	1		
	$\beta$ -streptococcus		1	
Sub-total		4	12	
G(-)	<i>H. influenzae</i>	16	11	
	<i>B. catarrhalis</i>		3	
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2	
	<i>Klebsiella</i> sp.		2	
	<i>P. aeruginosa</i>	8	5	
Sub-total		27	24	
Total		31	36	

起炎菌の種類では *Haemophilus influenzae* が 400 mg 群 16 株, 600 mg 群 11 株と最も多く, 次いで *Pseudomonas aeruginosa* が, それぞれ 8 株, 5 株であった。検出された起炎菌の種類および株数について両群間に有意な偏りは認められなかった (Table 11)。

起炎菌と確定された 67 株中 MIC (接種菌量:  $10^8$

cells/ml) の測定が行なわれた菌株は 21 株 (400 mg 群 13 株, 600 mg 群 8 株) であり, その感受性には両群間で有意な偏りは認められなかった (Table 12)。

### 3. 小委員会判定による臨床効果

#### 1) 全症例および疾患別臨床効果

小委員会判定による臨床効果を Table 13 に示した。

Table 12. Background of patients : susceptibility of causative bacteria ( $10^6$  cells/ml)

Treatment group	MIC ( $\mu$ g/ml)									Total	Statistical test
	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25		
400		4				2	2	4	1	13	W : NS ( $p=0.397$ )
600	1		1			1	1	1	3	8	
Total	1	4	1			3	3	5	4	21	

Table 13. Clinical efficacy judged by committee

Diagnosis	Treatment group	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical test
All cases	400	48	5	30	9	4	72.9	W : NS ( $p=0.411$ )
	600	46	2	30	8	6	69.6	F : NS ( $p=0.820$ )
Pneumonia	400	15	1	13	1	0	93.3	W : NS ( $p=0.546$ )
	600	11	1	8	0	2	81.8	F : NS ( $p=0.555$ )
Chronic RTI	400	33	4	17	8	4	63.6	W : NS ( $p=0.746$ )
	600	35	1	22	8	4	65.7	F : NS ( $p=1.000$ )

\* Efficacy rate : excellent+good

Table 14. Clinical efficacy judged by committee classified by initial severity

Diagnosis	Severity	Treatment group	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical test
All cases	Mild	400	43	5	26	8	4	72.1	W : NS ( $p=0.215$ )
		600	36	0	24	7	5	66.7	F : NS ( $p=0.631$ )
	Moderate	400	5	0	4	1	0	80.0	W : NS ( $p=0.608$ )
		600	10	2	6	1	1	80.0	F : NS ( $p=1.000$ )
Pneumonia	Mild	400	12	1	10	1	0	91.7	W : NS ( $p=0.456$ )
		600	8	0	7	0	1	87.5	F : NS ( $p=1.000$ )
	Moderate	400	3	0	3	0	0	100	—
		600	3	1	1	0	1	66.7	
Chronic RTI	Mild	400	31	4	16	7	4	64.5	W : NS ( $p=0.394$ )
		600	28	0	17	7	4	60.7	F : NS ( $p=0.793$ )
	Moderate	400	2	0	1	1	0	50.0	W : NS ( $p=0.293$ )
		600	7	1	5	1	0	85.7	F : NS ( $p=0.416$ )

\* Efficacy rate : excellent+good

全症例では 400 mg 群 48 例中著効 5 例 (10.4%), 有効 30 例 (62.5%), やや有効 9 例 (18.8%), 無効 4 例 (8.3%), 600 mg 群 46 例中著効 2 例 (4.3%), 有効 30 例 (62.5%), やや有効 8 例 (17.4%), 無効 6 例 (13.0%) で, 有効率 (著効+有効) はそれぞれ 72.9

%, 69.6% であったが, 両群間に有意差は認められなかった。

肺炎群では, 400 mg 群 15 例中著効 1 例 (6.7%), 有効 13 例 (86.7%), やや有効 1 例 (6.7%), 600 mg 群 11 例中著効 1 例 (9.1%), 有効 8 例 (72.7%), 無効 2

Table 15. Clinical efficacy judged by committee classified by causative bacteria

Causative bacterium		Treatment group	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical test
Mono-microbial infection	<i>S. aureus</i>	400	2	1	1			100	—
		600	3		2	1		66.7	
	<i>S. pneumoniae</i>	400	0					—	—
		600	5		2	2	1	40.0	
	<i>S. pyogenes</i>	400	1		1			100	—
		600	0					—	
	<i>H. influenzae</i>	400	15	2	10	2	1	80.0	W : NS ( $p=0.750$ ) F : NS ( $p=1.000$ )
		600	8	1	6	1		87.5	
	<i>B. catarrhalis</i>	400	0					—	—
		600	1		1			100	
<i>K. pneumoniae</i>	400	3		3			100	—	
	600	2		1		1	50.0		
<i>Klebsiella</i> sp.	400	0					—	—	
	600	1			1		0.0		
<i>P. aeruginosa</i>	400	8		2	5	1	25.0	W : NS ( $p=0.813$ ) F : NS ( $p=1.000$ )	
	600	5		2	1	2	40.0		
<i>A. calc. v. anitratus</i>	400	0					—	—	
	600	1		1			100		
Sub-total	400	29	3	17	7	2	69.0	W : NS ( $p=0.342$ ) F : NS ( $p=0.584$ )	
	600	26	1	15	6	4	61.5		
Poly-microbial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	400	0					—	—
		600	1		1			100	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	400	1	1				100	—
		600	1		1			100	
	$\beta$ -streptococcus + <i>B. catarrhalis</i>	400	0					—	—
		600	1		1			100	
<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	400	0					—	—	
	600	1		1			100		
<i>H. influenzae</i> + <i>Klebsiella</i> sp.	400	0					—	—	
	600	1				1	100		
Sub-total	400	1	1				100	—	
	600	5		4		1	80.0		
Total	400	30	4	17	7	2	70.0	W : NS ( $p=0.278$ ) F : NS ( $p=0.786$ )	
	600	31	1	19	6	5	64.5		

\* Efficacy rate : excellent+good

Table 16. Bacteriological response judged by committee

Treatment group	Total	Eradicated	Partially eradicated	Replaced	Persisted	Unknown	Eradication* rate (%)	Statistical test
400	30	23		1	6		80.0	F : NS
600	31	17	1	2	8	3	67.9	(p=0.373)

\* Eradication rate : eradicated + replaced

Table 17. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Diagnosis	Treatment group	Total	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy* rate (%)	Statistical test
All cases	400	48	7	31	6	4	79.2	W : NS (p=0.422)
	600	46	5	28	10	3	71.7	F : NS (p=0.475)
Pneumonia	400	15	3	10	1	1	86.7	W : NS (p=0.838)
	600	11	3	5	2	1	72.7	F : NS (p=0.619)
Chronic RTI	400	33	4	21	5	3	75.8	W : NS (p=0.534)
	600	35	2	23	8	2	71.4	F : NS (p=0.786)

\* Efficacy rate : excellent + good

Table 18. Side-effects judged by committee

Treatment group	Total	Side-effects		Statistical test
		no	yes	
400	49	47	2 (4.1%)	F : NS
600	48	45	3 (6.3%)	(p=0.677)

Side-effects	400			600		
	severe	moderate	mild	severe	moderate	mild
Eruption		1				1
Fever					1	
Anorexia		1				
Anorexia, cold sweat and feeling of facial warmth					1	
Total	0	2 (4.1%)	0	0	2 (4.2%)	1 (2.1%)

例 (18.2%) で、有効率はそれぞれ 93.3%, 81.8% であったが、両群間に有意差は認められなかった。

慢性気道感染群では、400 mg 群 33 例中著効 4 例 (12.1%), 有効 17 例 (51.5%), やや有効 8 例 (24.2%), 無効 4 例 (12.1%), 600 mg 群 35 例中著効 1 例 (2.9%), 有効 22 例 (62.9%), やや有効 8 例 (22.9

%), 無効 4 例 (11.4%) で、有効率はそれぞれ 63.6%, 65.7% であり、両群間に有意差は認められなかった。

## 2) 重症度別臨床効果

小委員会判定による重症度別臨床効果では、軽症、中等症のいずれにおいても、Table 14 に示すように両群

Table 19. Abnormal changes in laboratory findings judged by committee

Treatment group	Total	Abnormal changes in laboratory findings		Statistical test
		no	yes	
400	49	43	6 (12.2%)	F: NS (p=0.766)
600	44	37	7 (15.9%)	

Abnormal changes in laboratory findings	400			600		
	severe	moderate	mild	severe	moderate	mild
RBC ↓ and Ht ↓						1
WBC ↓ and platelets ↓			1			
Eosinophiles ↑			2			4
GOT ↑						1
GPT ↑			1			
GOT ↑ and GPT ↑						1
BUN ↑ and S-creatinine ↑			1			
Erythrocytes in urinary sediment			1			
Total	0		6 (12.2%)			7 (15.9%)

間に有意差は認められなかった。

### 3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別臨床効果を Table 15 に示した。単独菌感染では 400 mg 群の有効率は 69.0%，600 mg 群の有効率は 61.5% であったが、両群間に有意差は認められなかった。複数菌感染では 400 mg 群の 1 例は著効，600 mg 群では 5 例中 4 例有効であった。

### 4. 小委員会判定による細菌学的効果

小委員会判定による細菌学的効果を Table 16 に示した。400 mg 群の菌消失率（菌消失+菌交代）は 80.0%，600 mg 群の菌消失率は 67.9% であったが、両群間に有意差は認められなかった。

### 5. 臨床症状および臨床検査値の改善度

両投与群の臨床症状、所見および臨床検査値に関する改善度を投与開始 3 日後、5 日後、7 日後、14 日後に比較検討したが、いずれの判定時期および項目においても両群間に有意差は認められなかった。

### 6. 主治医判定による臨床効果

主治医判定による臨床効果を Table 17 に示した。全症例では、400 mg 群 48 例中著効 7 例 (14.6%)，有効 31 例 (64.6%)，やや有効 6 例 (12.5%)，無効 4 例 (8.3%) で、有効率 79.2%，600 mg 群 46 例中著効 5 例 (10.9%)，有効 28 例 (60.9%)，やや有効 10 例 (21.7%)，無効 3 例 (6.5%) で、有効率 71.7% であったが、両群間に有意差は認められなかった。

肺炎群では 400 mg 群の有効率は 86.7%，600 mg 群の有効率は 72.7% であったが、両群間に有意差は認められなかった。

慢性気道感染群では、400 mg 群の有効率は 75.8%，600 mg 群の有効率は 71.4% であり、両群間に有意差は認められなかった。

### 7. 副作用および臨床検査値異常

副作用の発現頻度およびその内容を Table 18 に示した。400 mg 群では 49 例中 2 例 (4.1%)，600 mg 群では 48 例中 3 例 (6.3%) に副作用が発現したが、その発現頻度には両群間で有意差は認められなかった。副作用の内訳は 400 mg 群では発疹、食欲不振がそれぞれ 1 例，600 mg 群では発疹、発熱、食欲不振・冷汗・顔のほてりのそれぞれ 1 例であった。このうち、食欲不振・冷汗・顔のほてりの症例は投与直後に発現し、1 包服用にて中止に至ったものである。

臨床検査値の異常は、400 mg 群では 49 例中 6 例 (12.2%)，600 mg 群では 44 例中 7 例 (15.9%) に認められたが、その発現頻度には両群間で有意差は認められなかった (Table 19)。

検査値異常の内訳は 400 mg 群では白血球・血小板減少 1 例，好酸球増加 2 例，GPT 上昇 1 例，BUN・血清クレアチニン上昇 1 例，尿中赤血球増加 1 例，600 mg 群では赤血球・ヘマトクリット減少 1 例，好酸球増加 4 例，GOT 上昇 1 例，GOT・GPT 上昇 1 例であり、い

Table 20. Utility judged by committee

Diagnosis	Treatment group	Total	Markedly satisfactory	Moderately satisfactory	Fairly satisfactory	Un-satisfactory	Utility* rate (%)	Statistical test
All cases	400	48	5	30	8	5	72.9	W : NS (p=0.212)
	600	47	1	30	9	7	66.0	F : NS (p=0.509)
Pneumonia	400	15	1	13	1	0	93.3	W : NS (p=0.215)
	600	11	0	9	0	2	81.8	F : NS (p=0.555)
Chronic RTI	400	33	4	17	7	5	63.6	W : NS (p=0.563)
	600	36	1	21	9	5	61.1	F : NS (p=1.000)

\* Utility rate : markedly satisfactory + moderately satisfactory

Table 21. Utility judged by doctors in charge

Diagnosis	Treatment group	Total	Markedly satisfactory	Moderately satisfactory	Fairly satisfactory	Un-satisfactory	Utility* rate (%)	Statistical test
All cases	400	48	5	30	7	6	72.9	W : NS (p=0.850)
	600	46	6	26	6	8	69.6	F : NS (p=0.820)
Pneumonia	400	15	1	12	1	1	86.7	W : NS (p=0.308)
	600	11	5	3	2	1	72.7	F : NS (p=0.619)
Chronic RTI	400	33	4	18	6	5	66.7	W : NS (p=0.605)
	600	35	1	23	4	7	68.6	F : NS (p=1.000)

\* Utility rate : markedly satisfactory + moderately satisfactory

れも軽度であった。

なお、副作用および臨床検査値異常のすべてが、投与中止もしくは試験終了後にすみやかに回復し、特に重篤と判定されたものはなかった。

#### 8. 小委員会判定による有用性

小委員会判定による有用性を Table 20 に示した。全症例では、400 mg 群 48 例中非常に満足 5 例 (10.4%)、満足 30 例 (62.5%)、やや満足 8 例 (16.7%)、不満 5 例 (10.4%) で、満足以上の満足率は 72.9%、600 mg 群 47 例中非常に満足 1 例 (2.1%)、満足 30 例 (63.8%)、やや満足 9 例 (19.1%)、不満 7 例 (14.9%) で、満足率は 66.0% であったが、両群間に有意差は認められなかった。

肺炎群では、400 mg 群の満足率は 93.3%、600 mg 群の満足率は 81.8% であったが、両群間に有意差は認められなかった。

慢性気道感染群では、400 mg 群の満足率は 63.6%、600 mg 群の満足率は 61.1% であり、両群間に有意差は認められなかった。

#### 9. 主治医判定による有用性

主治医判定による有用性は Table 21 に示した。全症

例では、400 mg 群 48 例中非常に満足 5 例 (10.4%)、満足 30 例 (62.5%)、やや満足 7 例 (14.6%)、不満 6 例 (12.5%) で満足率 72.9%、600 mg 群 46 例中非常に満足 6 例 (13.0%)、満足 26 例 (56.5%)、やや満足 6 例 (13.0%)、不満 8 例 (17.4%) で満足率 69.6% であったが、両群間に有意差は認められなかった。

肺炎群では、400 mg 群の満足率は 86.7%、600 mg 群の満足率は 72.7% であったが、両群間に有意差は認められなかった。

慢性気道感染群では、400 mg 群の満足率は 66.7%、600 mg 群の満足率は 68.6% であり、両群間に有意差は認められなかった。

### III. 考 察

ニューキノロン系抗菌剤 LFLX の呼吸器感染症に対する至適用量を客観的に評価する目的で、二重盲検比較試験を実施した。投与量は呼吸器感染症の起炎菌として分離頻度の高い *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa* などに対する本剤の抗菌力および体内動態を勘案し、open trial で本対象疾患に対し高い臨床効果が得られている 1 日量 400 mg (分 2) と 600 mg (分 3) とした。対象は呼吸器

感染症としたが、特に、起炎菌決定が比較的可能と考えられる慢性気道感染症に対する至適用量について検討を行なった。

総投与症例は 102 例 (400 mg 群 51 例, 600 mg 群 51 例) であったが、このうち小委員会において臨床効果解析対象例とされた 94 例 (400 mg 群 48 例, 600 mg 群 46 例) について、両群間の背景因子の分布について均一性を検討した。その結果、全体では 600 mg 群に喀痰性状と胸部ラ音の重度例が有意に多かった。疾患群別では慢性気道感染群において 600 mg 群に複数菌感染例が有意に多く、中等症例ならびに喀痰量、喀痰性状および胸部ラ音の重度例が多い傾向が認められた。また、肺炎群では 600 mg 群に CRP の重度が多い傾向が認められた。しかしその他の背景因子の分布には両群間に有意な偏りは認められなかった。

小委員会判定による臨床効果では、全症例で 400 mg 群 72.9%, 600 mg 群 69.6%, 慢性気道感染群で 400 mg 群 63.6%, 600 mg 群 65.7% の有効率であり、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

安全性については、400 mg 群に 4.1%, 600 mg 群に 6.3% の副作用の発現がみられたが、両群間に有意差は認められなかった。また両群を通じて重篤な副作用はなかった。臨床検査値異常症例は、400 mg 群 12.2%, 600 mg 群 15.9% に認められたが、これらの発現頻度は従来のこの種の比較試験の成績に比べ特に高いとは考えられず、好酸球の増加、トランスアミナーゼの上昇が主であり、特に臨床問題となるものはなかった。

小委員会判定による有用性では、全症例で 400 mg 群

72.9%, 600 mg 群 66.0%, 慢性気道感染群で 400 mg 群 63.6%, 600 mg 群 61.1% の満足率であったが、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

以上、呼吸器感染症、特に慢性気道感染症に対する LFLX の至適投与量について客観的に比較検討した結果、全症例では若干 400 mg 群が優れた臨床効果を示したが、両群間に有意差は認められなかった。しかし、比較的検討症例の多かった慢性気道感染症のみについてみると、600 mg 群の方が複数菌感染例が有意に多く、中等症例が多い傾向にあったにもかかわらず、臨床効果はほとんど同じであった。気管支拡張症やび慢性汎細気管支炎など慢性気道感染症は起炎菌の多様性、肺胞気道系の器質的障害などのために一般に難治性である。今回の用量設定試験では 400 mg 投与群と 600 mg 投与群でいずれが至適投与量であるか明確にし得なかったが、両群間の安全性がほぼ同程度であったことから、難治性要素の強い慢性気道感染症を主とする呼吸器感染症に対して 600 mg (分 3) 投与が適当であろうと考えられた。

#### 文 献

- 1) HIROSE T, OKEZAKI E, KATO H, ITO Y, INOUE M, MITSUHASHI S: *In vitro* and *in vivo* activity of NY-198, a new difluorinated quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 31: 854~859, 1987
- 2) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (3), NY-198. 盛岡, 1987
- 3) 日本化学療法学会 MIC 測定法改訂委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981

## DOSE-FINDING STUDY ON LOMEFLOXACIN (NY-198, LFLX) IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

RINZO SOEJIMA, YOSHIHITO NIKI and SUSUMU YAGI

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki  
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki 701-01, Japan

IZUMI HAYASHI and KIKUO OHNUMA

Department of Respiratory Diseases, Iwaki Kyoritsu General Hospital

HIROYUKI KOBAYASHI and SHIN KOBAYASHI

First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Kyorin University

SHIGEKI ODAGIRI, KANEO SUZUKI and KOU MUROHASHI

Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural  
Nagahama Hospital

EIRO TSUBURA and MASARU NAKAGAWA

Department of Internal Medicine, Toneyama National Hospital

TOSHIHARU MATSUSHIMA

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School,  
Kawasaki Hospital

MICHIO YAMAKIDO and SHIGERU MATSUZAKA

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hiroshima University

HITOSHI NAGANO, CHIHARU KUBO and KOHJI HONDA

Department of Internal Medicine, National Minami-Fukuoka  
Chest Hospital

HOZUMI YAMADA and OSAMU KATO

Department of Internal Medicine, Saga Medical School

ATSUSHI SHINODA, TSUNEO ISHIBASHI and MASAHIRO TAKAMOTO

Department of Internal Medicine, Omuta National Hospital

KOHEI HARA, MASAKI HIROTA, KEIZO YAMAGUCHI, SHIGERU KOHNO,

TOSHIAKI HAYASHI, AKIRA YASUOKA, KAZUO SASAYAMA, MASAO NAKATOMI,

KOHTA KOHNO, TSUNEO TSUTSUMI and KOICHI WATANABE

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University  
School of Medicine and Related Hospitals

HARUHIKO TOKUOMI, YASUTSUGU FUKUDA and KATSUMASA TOKUNAGA

Department of Internal Medicine, Kumamoto Rosai Hospital

MITSUYOSHI NAKASHIMA

Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

We performed a dose-finding study for lomefloxacin (NY-198, LFLX), a new quinolone antibacterial agent used in the treatment of lower respiratory tract infections, using a double-blind method.

Chronic respiratory tract diseases with infections and bacterial pneumonias were included in this study. LFLX was orally administered at a daily dose of either 400 mg b. i. d. or 600 mg t. i. d. for 14 days in principle.

Of the total 102 cases, clinical efficacy and safety were evaluated in 94 cases (400 mg group : 48 ; 600 mg group : 46) and 97 cases (400 mg group : 49 ; 600 mg group : 48), respectively.

There was no significant shift in the distribution of background factors, except that there were significantly more cases with severe initial symptoms (e. g. sputum property) and rales in all cases in the 600 mg group, and of polymicrobial infection in the chronic respiratory tract diseases with infection in the 600 mg group ( $p < 0.05$ ).

1) The clinical efficacy rate evaluated by the committee in all cases was 72.9% (35/48) in the 400 mg group and 69.6% (32/46) in the 600 mg group. In chronic respiratory tract diseases with infection the rate was 63.6% (21/33) in the 400 mg group and 65.7% (23/35) in the 600 mg group. There was no statistically significant difference between the two groups.

2) Bacteriologically, the eradication rate was 80.0% (24/30) in the 400 mg group and 67.9% (19/28) in the 600 mg group, with no significant difference between the two groups.

3) Side-effects were noted in 4.1% (2/49) of the 400 mg group and in 6.3% (3/48) of the 600 mg group. Abnormal changes in laboratory findings were observed in 12.2% (6/49) of the 400 mg group and in 15.9% (7/44) of the 600 mg group. There was no significant difference between the rates of the two groups. Neither serious side-effects nor evident abnormal changes in laboratory findings were noted.

4) The utility rate evaluated by the committee was 72.9% (35/48) in the 400 mg group and 66.0% (31/47) in the 600 mg group, with no significant difference between the two groups.

From these results, we consider that a dose of 600 mg t.i.d. is the optimal dose of LFLX in the treatment of respiratory tract infections including chronic respiratory tract diseases with infection.