

慢性気道感染症に対するFleroxacinの用量比較試験

原 耕平^{#1#2}・廣田正毅・山口恵三・河野 茂

林 敏明・道津安正・渡辺講一

迎 寛・井上祐一

長崎大学医学部第二内科*および関連施設

齋藤 玲・富沢磨須美・中山一朗

北海道大学医療技術短期大学部および関連施設

大泉耕太郎・渡辺 彰・青沼清一・本宮雅吉

今野 淳・長井弘策・下田 茂

東北大学抗酸菌病研究所内科および関連施設

林 泉^{#*}・大沼菊夫・蓮池美樹

(*現(財)癌研究会附属病院内科)

いわき市立総合磐城共立病院呼吸器科

勝 正孝・奥井津二・福井俊夫・広瀬 寛

国立霞ヶ浦病院内科

小林宏行^{#2}・押谷 浩

杏林大学医学部第一内科

嶋田甚五郎・柴 孝也・加地正伸

齊藤 篤・酒井 紀

東京慈恵会医科大学第二内科

鳥田 馨^{#2}・稲松孝思

東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設

池本秀雄・渡辺一功・小原共雄

順天堂大学医学部内科

中田紘一郎・中谷龍王・中森祥隆

蝶名林直彦・野口昌幸・成井浩司

虎の門病院呼吸器科

入交昭一郎・小花光夫

川崎市立川崎病院内科

大久保隆男・池田大忠

横浜市立大学医学部第一内科

松本文夫・今井健郎

神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科

小田切繁樹・鈴木周雄・室橋光宇

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

佐藤篤彦・岡野昌彦・岡野博一・谷口正実

浜松医科大学第二内科および関連施設

三木文雄^{#2}

多根病院内科

副島林造^{#2}・沖本二郎・日野二郎・中川義久

川崎医科大学呼吸器内科

松島敏春・田野吉彦

川崎医科大学附属川崎病院内科Ⅱ

山木戸道郎・石岡伸一

広島大学医学部第二内科

那須 勝^{#2}・山崎 透・重野秀明

後藤 純・田代隆良

大分医科大学第二内科

松本慶蔵・永武 毅・力富直人・大石和徳

長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

斎藤 厚・重野芳輝・伊良部勇栄

小波津寛・大城淳一

琉球大学医学部第一内科および関連施設

小川暢也^{#3}

愛媛大学医学部薬理学教室

出口浩一^{#4}

東京総合臨床検査センター

#1 執筆者

#2 小委員会委員

#3 コントローラー

#4 菌集中測定実施施設

ニューキノロン系抗菌剤fleroxacinの慢性気道感染症に対する至適用量を検討する目的で、ofloxacin(OFLX)を対照薬として比較試験を実施し、以下の成績を得た。

Fleroxacinは1日用量200mgまたは300mgを1回投与とし、ofloxacinは600mgを3回に分け、14日間投与を原則とした。

1) 臨床効果 小委員会判定による有効率は、fleroxacin200mg群62.2%(28/45)、fleroxacin300mg群90.0%(36/40)およびOFLX群77.3%(34/44)で、fleroxacin200mg群とfleroxacin300mg群の間に有意差が認められた。

2) 細菌学的効果 陰性化率はfleroxacin200mg群65.4%(17/26)、fleroxacin300mg群73.9%(17/23)およびOFLX群75.9%(22/29)であった。

3) 副作用 発現率はfleroxacin200mg群8.5%(4/47)、fleroxacin300mg群9.5%(4/42)およびOFLX群4.3%(2/46)で、重篤な副作用は認められなかった。

4) 臨床検査値異常 発現率はfleroxacin200mg群7.1%(3/42)、fleroxacin300mg群8.3%(3/36)およびOFLX群25.6%(11/43)であったが、いずれも軽度であった。

5) 有用性 小委員会判定による有用率はfleroxacin200mg群62.2%(28/45)、fleroxacin300mg群85.4%(35/41)およびOFLX群75.6%(34/45)で、fleroxacin200mg群とfleroxacin300mg群との間に有意差が認められた。

以上の成績から慢性気道感染症に対するfleroxacinの臨床用量は1回300mg1日1回投与が適当と考えられた。

Key words : Fleroxacin, Chronic respiratory tract infection, Dose-finding study

Fleroxacinは杏林製薬株式会社で開発されたニューキノロン系抗菌剤で、化学構造上の特徴はキノロンカルボン酸を基本骨格として、1位の側鎖および6位、8位にフッ素を導入した、いわゆるトリフルオロキノロンである。本剤はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し広範囲な抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、特にマウス全身感染および呼吸器感染で優れた治療効果が認められている¹⁾。本剤は経口吸収が良好で、最高血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は約10時間と既存の同系薬剤と比較して一番長く²⁾、各種体液・組織内への移行も良好である。

本剤の基礎的・臨床的検討は既に多数行われており、それらの成績は第37回日本化学療法学会西日本支部総会(1989年、和歌山)の新薬シンポジウムにおいて報告された³⁾。1100例余りの一般臨床試験のうち、内科領域で検討された呼吸器感染症297例の有効率は84.8%で、細菌学的効果ではグラム陽性菌、グラム陰性菌の消失率は各々78.4%、77.3%であり、分離頻度の高かった*Haemophilus influenzae*では97.8%の高い消失率を示した。呼吸器感染症のうち慢性気道感染症162例の有効率は79.6%であった。慢性気道感染症に対する臨床効果を1日投与量・投与回数別にみると200mg(1回)で78.8%(26/33)、200mg(分2)で83.3%(35/42)、300mg(1回)で94.4%(17/18)、300mg(分2)で71.4%(15/21)、400mg(分2)で78.9%(30/38)で、投与量・投与回数と臨床効果との間に明確な相関は認められなかった。しか

し血中半減期が約10時間と長いこと、1日1回投与でも十分な臨床効果が得られていることから、投与回数は1日1回とし、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、本剤200mgまたは300mgを、ofloxacin(OFLX)を対照薬とする3群で、比較試験を実施した。

I. 対象および試験方法

1. 対象疾患および対象症例

1988年6月から1989年2月までに全国22施設およびその関連施設を受診した慢性気道感染症患者で、試験開始にあたり参加の同意が得られた患者を対象とした。対象疾患は慢性気管支炎および気管支拡張症とし、感染症状の明確な軽症ないし中等症の患者とした。原則として年齢は16歳以上70歳以下とし、入院外来および性別は問わなかった。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した。

- 1) 重症感染症で経口投与による治療では効果が期待できない患者。
- 2) 重篤な基礎疾患、合併症を有し、試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な患者。
- 3) 重篤な肝・腎機能障害を有する患者。
- 4) 妊婦・授乳中の患者または妊娠している可能性のある患者。
- 5) キノロン系抗菌剤にアレルギーの既往がある患者。
- 6) 本試験前にニューキノロン系抗菌剤を使用して

無効の患者。

- 7) てんかん等の痙攣性疾患の既往のある患者。
- 8) その他、主治医が不適当と判断した患者。

2. 対照薬の選定および用量設定の根拠

対照薬としては、化学構造や薬理作用が類似している慢性気道感染症を含む呼吸器感染症の治療に広く使用され、その有用性に対する評価が確立しているOFLXが最も適切であると考えた。OFLXの気管支炎に対するcefaclorとの薬効比較試験の成績¹⁾および常用量から1日600mgを適切な量として使用した。

また、fleroxacinは一般臨床試験での慢性気道感染症に対する臨床効果、喀痰中濃度³⁾および各種起炎菌に対する細菌学的効果から、1日量は200mgまたは300mgとした。

3. 試験薬剤、投与方法および投与期間

試験薬剤は

- A 群 fleroxacin 1日200mg(1回)投与群(以下AM200mg群と略す)
- B 群 : fleroxacin 1日300mg(1回)投与群(以下AM300mg群と略す)
- C 群 : OFLX 1日600mg(分3)投与群(以下OFLX群と略す)

の3群とし、A群はfleroxacin100mg錠2錠を、B群はfleroxacin150mg錠2錠を、C群はOFLX 100mg錠2錠を1包としたものを1回量として、A群およびB群は1日1回食後に投与し、C群は1日3回毎食後に投与すること(Fig. 1)とし、14日分を1症例分とした。箱には被験薬、対照薬とも「AM-OF(R)」と表示し、箱は外観上識別不能と

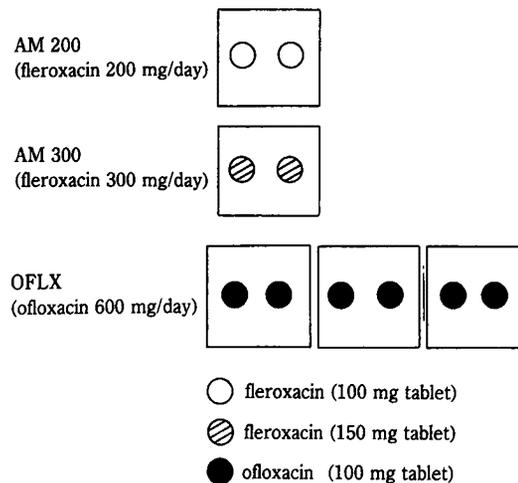


Fig. 1. Administration drugs.

した。主治医は、患者が対象患者の条件に適合することを確認した後、封筒法により指定されたとおりに薬剤を投与することとした。投与期間は14日間連続投与を原則としたが、治癒した場合、副作用のため継続投与できない場合、症状が悪化した場合、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、主治医の判断で投与を中止してよいこととした。ただし試験薬剤を無効と判断し、他剤に変更する場合には最短72時間以後に行うものとした。

4. 薬剤の割り付け

試験薬剤は6症例を1組とし、コントローラーによりAM200mg群、AM300mg群およびOFLX群が各々2症例となるように、無作為に割り付けがなされた。また、コントローラーは予め組番を表示した封筒を用意し、割り付けたキー・コードに従って投薬指示書を入れた。割り付けたキー・コードは試験終了までコントローラーが保管し、公平性の保持に努めた。なお、薬剤割り付け後、試験開始前にコントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について含量試験を含む製剤試験を星薬科大学薬剤学教室(永井恒司教授)で行い、いずれの試験薬剤とも規格に適合したものであることが確認された。

5. 併用薬剤

試験薬剤投与中、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は併用しないこととし、消炎酵素剤、解熱剤、 γ -グロブリン製剤、制酸剤も原則として併用を禁止することとした。ただし副腎皮質ステロイド剤については、本試験開始10日以上前から投与されていて、副腎皮質ステロイド剤投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ本試験終了時まで同量のあるいはそれ以下の量が継続投与される場合は差し支えないものとした。また、鎮咳去痰剤、消炎効果を持たない喀痰融解剤などは併用を認めることとした。なお、いずれの場合にも併用薬剤を使用した場合は、必ず調査表に薬剤名、投与量、投与期間、併用理由などを記載することとした。

6. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 症状

観察項目および観察基準は下記のとおりとして、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7日後、14日後には必ず記録することとした。

- (1) 体温 : 1日2~4回測定(実測値)
- (2) 白血球数, 赤沈(1時間値), CRP : 実測値を記載する。
- (3) 咳嗽 : 卅(睡眠が障害される程度), +, -の3段階
- (4) 喀痰

量：卅(50ml/日以上)

卅(10ml/日以上50ml/日未満)

+(10ml/日未満)

-(なし)の4段階

性状：膿性(P)

粘膿性(PM)

粘性(M)の3段階

血性：+，-の2段階

(5) 呼吸困難：卅(起座呼吸程度)，+，-の3段階

(6) 胸痛：卅，+，-の3段階

(7) 胸部ラ音：卅，+，-の3段階

(8) 脱水症状：+，-の2段階

(9) チアノーゼ：+，-の2段階

2) 臨床検査

項目および実施時期をTable 1に示した。いずれの項目も所定の日に実施できない場合は、前日または翌日に実施し、14日未満で投与を中止した場合には中止時点での検査を実施することとした。投与開始以降の検査値が投与前に比べ明らかに悪化した場合は、試験薬剤との関係について検討を加えると共に、正常値または投与前値に復するまで可能な限り追跡調査をすることとした。

3) 胸部レントゲン撮影

投与開始前および投与14日後の胸部レントゲン撮影

を必須とし、フィルムを保管することとした。

4) 細菌学的検査

投与開始前、投与7日後および14日後に各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を行い、起炎菌と交代菌の確定に努めた。起炎菌または交代菌と推定される菌について再同定と共にfleroxacinおよびOFLXに対するMIC測定(日本化学療法学会標準法⁵⁾により10⁶CFU/mlで測定)を東京総合臨床検査センター研究部で集中的に行った。

7. 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中等症、軽症の2段階に、細菌学的効果を陰性化、減少(一部消失)、不変、菌交代の4段階および不明に、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能とした。さらに臨床効果と安全性を勘案して、有用性を極めて有用、有用、やや有用、有用でない、使用すべきでないの5段階および判定不能に判定した。

8. 小委員会による判定

小委員会前にコントローラーは全症例の調査表について、薬剤番号、施設名、担当医師名および主治医判定の記載された部分をブラインドし、更に無作為に新症例番号を付した。小委員会判定は新症例番号の調査表と胸部レントゲンフィルムをもとに行った。全症例について、

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		○		○
Sputum culture		○	○	○
CRP		○	○	○
ESR (1 h value)		○	○	○
Blood analysis	erythrocytes	○	○	○
	hemoglobin	○	○	○
	hematocrit	○	○	○
	leukocytes	○	○	○
	leukogram	○	○	○
	platelets	○	○	○
Hepatic function test	S-GOT	○	○	○
	S-GPT	○	○	○
	AL-P	○	○	○
	LDH	○	○	○
	γ-GTP	○	○	○
	total bilirubin	○	○	○
	Renal function test	BUN	○	○
S-Creatinine		○	○	○
Urinalysis	protein	○	○	○
	sugar	○	○	○
	sedimentation	○	○	○

プロトコルに基づいて症例の採否、診断名、重症度(重症, 中等症, 軽症の3段階), 細菌学的効果(陰性化, 一部消失, 減少, 菌交代, 不変の5段階および不明), 臨床効果(著効, 有効, やや有効, 無効の4段階および判定不能)についての判定を行った。副作用および臨床検査値異常については, 主治医の記載した随伴症状および臨床検査値の推移から採否を決定し, 併せて程度の判定を行った。程度は軽度(投与継続できた場合), 中等度(投与中止に至ったもの, 治療を必要とした場合), 重度(改善せず患者の予後に影響するような場合)の3段階とした。

臨床検査については, その変動を各施設の正常値と対比し, 次の基準に従って試験薬剤との関連性の有無について判定した。

- (1) 正常値→異常値
前値の20%以上を異常変動とする。
- (2) 異常値→異常値
前値の2倍以上を異常変動とする。
- (3) 次の検査項目については, 下記の数値を異常とする。
白血球数: 3000/mm³未満
好酸球数: 10%以上, 実数値として500/mm³以上
血小板数: 10万/mm³未満

有用性はTable 2の基準に従って, 極めて有用, 有用, やや有用, 有用でないの4段階および判定不能で判定した。

9. キー・コードの開封, データの解析

小委員会およびコントローラーにより症例の取り扱いが決定された後, 各施設の試験実施担当者に小委員会判定事項について異議がないことを確認した後, 全症例のデータを固定し, コントローラーがキー・コードを開封した。

検定方法はデータの性質や尺度に応じて, χ^2 検定, Kruskal-WallisのH検定を用いて3薬剤群間の一様性を検

討し, 更に各2薬剤群間の対比較をScheffé型多重比較ならびに χ^2 検定で検討した。なお, χ^2 検定については, 期待度数が5以下のものがある場合はFisherの直接確率計算法を用いた。有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

1. 対象症例

Table 3に示したように総投与症例は138例(AM200

Table 3. Case distribution

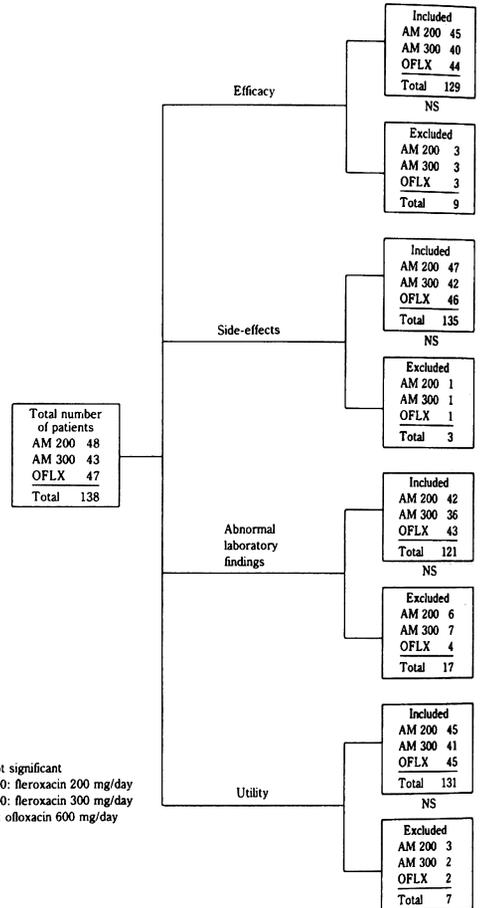


Table 2. Criteria for judgement of utility

Side-effects and abnormal laboratory findings		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	undecided
No		++	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	-	-	-

++ : markedly useful, + : useful, ± : slightly useful, - : useless, ? : undecided

mg群48例, AM300mg群43例, OFLX群47例)でこのうち除外9例(各群3例)を除いた129例(AM200mg群45例, AM300mg群40例, OFLX群44例)を臨床効果の解析対象例とした。除外理由をTable 4に示した。

副作用の解析対象例は135例(AM200mg群47例, AM300mg群42例, OFLX群46例), 臨床検査値異常の解析対象例は121例(AM200mg群42例, AM300mg群36例, OFLX群43例), 有用性の評価は臨床効果評価症例に2例(副作用のため中止)を加えた131例(AM200mg群45例, AM300mg群41例, OFLX群45例)を解析対象例とした。

2. 背景因子

臨床効果解析対象129例の背景因子をTable 5に示した。

1) 性別, 年齢, 体重

性別, 年齢および体重において, 3群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 診断名

疾患の内訳は慢性気管支炎74例, 気管支拡張症55例で, いずれの疾患においても3群間に有意な偏りは認められなかった。

3) 重症度, 基礎疾患・合併症, 投与直前の化学療法, 併用薬

小委員会判定による重症度, 基礎疾患・合併症, 投与直前の化学療法および併用薬の有無について, いずれも3群間に有意な偏りは認められなかった。

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, 赤沈およびCRPについていずれも3群間に有意な偏りは

認めず, 均等に分布していた(Table 6)。

5) 起炎菌および薬剤感受性

小委員会にて起炎菌が確定された症例は79例(AM200mg群27例, AM300mg群23例, OFLX群29例)であり, 単独菌感染は70例(AM200mg群22例, AM300mg群21例, OFLX群27例), 複数菌感染は9例(AM200mg群5例, AM300mg群2例, OFLX群2例)であった(Table 7)。起炎菌と確定された89株中, 37株につき, MICの測定が行われたが, 3群間に有意な偏りは認められなかった(Table 8)。

3. 小委員会判定による臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象129例の小委員会判定による臨床効果をTable 9に示した。有効率(著効+有効)はAM200mg群62.2%(28/45), AM300mg群90.0%(36/40)およびOFLX群77.3%(34/44)で, AM200mg群とAM300mg群の間に有意差が認められた($P_0=0.007$)。

2) 疾患別臨床効果

疾患別臨床効果をTable 10に示した。慢性気管支炎の有効率はAM200mg群77.8%(21/27), AM300mg群95.7%(22/23)およびOFLX群79.2%(19/24)であり, 気管支拡張症のそれはAM200mg群38.9%(7/18), AM300mg群82.4%(14/17)およびOFLX群75.0%(15/20)で気管支拡張症でAM200mg群とAM300mg群の間に有意差が認められた($P_0=0.023$)。

3) 重症度別臨床効果

投与開始時の重症度別に層別した臨床効果をTable 11に示した。軽症例の有効率はAM200mg群60.6%(20/33), AM300mg群87.1%(27/31)およびOFLX群82.8%(24/29)で, AM200mg群とAM300mg群の間に

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy

Reason	AM 200	AM 300	OFLX
Pretreatment with enoxacin	1		
Violation of administration schedule		1	
No further consultation			1
Disease not included in protocol			
Pneumonia	1		1
Lung abscess		1	
Clinical symptoms of infection unclear	1		
Discontinued due to side effects ^{a)}		1	1
Total	3	3	3

a) included in statistical analysis of utility

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

有意差が認められた($P_0=0.034$)。中等症では、各群における症例数も少なかったが、いずれの群間にも有意差は認められなかった。

4) 起炎菌別臨床効果

小委員会判定により起炎菌の確定した症例での臨床効果をTable 12に示した。有効率はAM200mg群66.7% (18/27), AM300mg群82.6% (19/23)およびOFLX群69.0% (20/29)であった。このうち単独菌感染例に対する有効率はAM200mg群68.2% (15/22), AM300mg群81.0% (17/21)およびOFLX群66.7% (18/27)であった。起炎菌のうち*H. influenzae*単独感染例に対する有効率はAM200mg群75.0% (6/8), AM300mg群88.9% (8/9)およびOFLX群100% (9/9)であった。

4. 小委員会判定による細菌学的効果

小委員会判定により起炎菌が確定された79例の細菌学的効果をTable 13に、起炎菌別の細菌学的効果をTable 14に示した。症例毎の陰性化率は、AM200mg群65.4% (17/26), AM300mg群73.9% (17/23)およびOFLX群75.9% (22/29)で有意差は認められなかった。起炎菌毎の細菌学的効果はAM200mg群で32株中24株(75.0%), AM300mg群で25株中20株(80.0%)およびOFLX群では31株中26株(83.9%)の消失率を示した。呼吸器感染症の代表的起炎菌とされる*H. influenzae*では各群とも全株消失していたが、*Branhamella catarrhalis*ではAM200mg群4株中4株(100%), AM300mg群2株中1株(50.0%)およびOFLX群2株中2株(100%), *Streptococcus pneumoniae*では各々4株中1株(25.0%), 6株中4株(66.7%), 3株中3株(100%)の消失率であった。

Table 5. Background data of patients

Item		AM 200	AM 300	OFLX	Statistical analysis
		45	40	44	
Sex	male	23	30	26	NS
	female	22	10	18	
Age (year)	~ 39	3	3	7	NS
	40~49	2	6	4	
	50~59	4	6	5	
	60~69	21	10	16	
	70~79	13	15	10	
	80~	2	0	2	
Body weight (kg)	~ 39	6	0	1	NS
	40~49	11	8	19	
	50~59	17	15	11	
	60~69	6	7	6	
	70~	1	2	2	
	unknown	4	8	5	
Diagnosis (Committee)	chronic bronchitis	27	23	24	NS
	bronchiectasis	18	17	20	
Severity (Committee)	mild	33	31	29	NS
	moderate	12	9	15	
Underlying disease and/or complication	no	21	22	25	NS
	yes	24	18	19	
Pretreatment with antibiotics	no	42	38	38	NS
	yes	3	2	6	
Concomitant drug	no	18	17	21	NS
	yes	27	23	23	

NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 6-1. Background of patients: initial symptoms

Item		AM 200	AM 300	OFLX	Statistical analysis
		45	40	44	
Body temperature (°C)	<37	18	17	18	NS
	37 ≤ ~ <38	19	18	22	
	38 ≤ ~ <39	5	5	2	
	39 ≤	2	0	1	
	unknown	1	0	1	
Cough	-	2	1	1	NS
	+	18	18	19	
	++	25	21	24	
	unknown	0	0	0	
Volume of sputum	-	0	0	0	NS
	+	12	10	6	
	++	24	22	25	
	≠	9	8	13	
	unknown	0	0	0	
Property of sputum	M	0	1	1	NS
	PM	15	11	12	
	P	30	28	31	
	unknown	0	0	0	
Dyspnea	-	27	22	25	NS
	+	15	9	13	
	++	3	7	6	
	unknown	0	2	0	
Chest pain	-	38	36	40	NS
	+	7	3	4	
	unknown	0	1	0	
Rales	-	6	9	7	NS
	+	24	25	26	
	++	15	5	10	
	unknown	0	1	1	
Dehydration	-	43	38	40	NS
	+	1	0	3	
	unknown	1	2	1	
Cyanosis	-	43	35	40	NS
	+	2	3	3	
	unknown	0	2	1	

NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 6-2. Background of patients: initial symptoms

Item		AM 200	AM 300	OFLX	Statistical analysis
		45	40	44	
WBC (/mm ³)	< 8,000	23	15	16	NS
	8,000 ≤ ~ <12,000	16	22	17	
	12,000 ≤ ~ <20,000	6	3	10	
	20,000 ≤	0	0	0	
	unknown	0	0	1	
ESR (mm/hr)	<20	7	11	13	NS
	20 ≤ ~ <40	14	16	9	
	40 ≤ ~ <60	9	7	5	
	60 ≤	10	3	13	
	unknown	5	3	4	
CRP	-	4	3	6	NS
	± ~ 3+	29	24	19	
	4+ ~ 5+	3	6	10	
	6+ ~	8	7	9	
	unknown	1	0	0	

NS: not significant

AM200: feroxacin 200 mg/day

AM300: feroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 7. Distribution of causative organisms

Causative organism		AM 200	AM 300	OFLX	Statistical analysis
		27	23	29	
Monomicrobial infection		22	21	27	NS
Polymicrobial infection		5	2	2	
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	2	2	1	
	<i>S. pneumoniae</i>	3	4	3	
	β -streptococcus	1			
	<i>H. influenzae</i>	8	9	9	
	<i>B. catarrhalis</i>	4	2	2	
	<i>K. pneumoniae</i>	1		3	
	<i>P. mirabilis</i>	1			
	<i>P. aeruginosa</i>	1	2	4	
	<i>P. alcaligenes</i>			1	
	<i>S. marcescens</i>	1			
	<i>Serratia</i> sp.		1		
	<i>A. calcoaceticus</i>			1	
	<i>E. coli</i>		1		
	<i>E. cloacae</i>			1	
<i>E. aerogenes</i>			2		
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>		1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1		
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			
	<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1			
	<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i>			1	
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>			1	
	<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	1			
	<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1				

NS: not significant

AM200: feroxacin 200 mg/day

AM300: feroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 8. Susceptibility distribution of causative organisms judged by committee (inoculum size: 10^6 cells/ml)

Drug	Treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total	Statistical analysis
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		
Fleroxacin	AM 200		3	1	2	4		1			2		1	14	NS
	AM 300		1		1			1	1	3			7		
	OFLX	1	2	2	4	1	1	1	2	2			16		
Ofloxacin	AM 200	3	1	2	1	3	1			2	1		14	NS	
	AM 300	1		1		1		4				7			
	OFLX	3		3	2	2	4	2				16			

NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day AM300: fleroxacin 300 mg/day OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 9. Clinical efficacy judged by committee

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{a)} rate (%)	Statistical analysis
AM 200	45	4	24	8	9	62.2	χ^2 -test AM 200 : AM 300 $P_o = 0.007$
AM 300	40	3	33	1	3	90.0	
OFLX	44	5	29	4	6	77.3	

a) Excellent + good

AM200: fleroxacin 200 mg/day AM300: fleroxacin 300 mg/day OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 10. Clinical efficacy classified by diagnosis judged by committee

Diagnosis	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{a)} rate (%)	Statistical analysis
Chronic bronchitis	AM 200	27	2	19	3	3	77.8	NS
	AM 300	23	1	21		1	95.7	
	OFLX	24	3	16	2	3	79.2	
Bronchiectasis	AM 200	18	2	5	5	6	38.9	χ^2 -test AM 200 : AM 300 $P_o = 0.023$
	AM 300	17	2	12	1	2	82.4	
	OFLX	20	2	13	2	3	75.0	

a) Excellent + good NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day AM300: fleroxacin 300 mg/day OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 11. Clinical efficacy classified by initial severity judged by committee

Severity	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{a)} rate (%)	Statistical analysis
Mild	AM 200	33	2	18	7	6	60.6	χ^2 -test AM 200 : AM 300 $P_o = 0.034$
	AM 300	31	2	25	1	3	87.1	
	OFLX	29	2	22	2	3	82.8	
Moderate	AM 200	12	2	6	1	3	66.7	NS
	AM 300	9	1	8			100	
	OFLX	15	3	7	2	3	66.7	

a) Excellent + good NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day AM300: fleroxacin 300 mg/day OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 12-1. Clinical efficacy classified by causative organisms judged by committee

Causative organism		Treatment	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy ^{a)} rate (%)	Statistical analysis
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	AM 200		1	1		2	50.0	—
		AM 300		2			2	100	
		OFLX		1			1	100	
	<i>S. pneumoniae</i>	AM 200		1	2		3	33.3	—
		AM 300		2	1	1	4	50.0	
		OFLX	2	1			3	100	
	β -streptococcus	AM 200		1			1	100	—
		AM 300					0	—	
		OFLX					0	—	
	<i>H. influenzae</i>	AM 200	1	5	1	1	8	75.0	NS
		AM 300	1	7		1	9	88.9	
		OFLX	1	8			9	100	
	<i>B. catarrhalis</i>	AM 200		3		1	4	75.0	—
		AM 300		2			2	100	
		OFLX		1		1	2	50.0	
<i>K. pneumoniae</i>	AM 200		1			1	100	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX	1	1	1		3	66.7		
<i>P. mirabilis</i>	AM 200	1				1	100	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX					0	—		
<i>P. aeruginosa</i>	AM 200			1		1	0	—	
	AM 300		2			2	100		
	OFLX		1		3	4	25.0		
<i>P. alcaligenes</i>	AM 200					0	—	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX				1	1	0		
<i>S. marcescens</i>	AM 200		1			1	100	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX					0	—		
<i>Serratia</i> sp.	AM 200					0	—	—	
	AM 300				1	1	0		
	OFLX					0	—		
<i>A. calcoaceticus</i>	AM 200					0	—	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX			1		1	0		
<i>E. coli</i>	AM 200		1			0	—	—	
	AM 300					1	100		
	OFLX					0	—		
<i>E. cloacae</i>	AM 200					0	—	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX		1			1	100		
<i>E. aerogenes</i>	AM 200					0	—	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX			1	1	2	0		
sub-total		AM 200	2	13	5	2	22	68.2	NS
		AM 300	1	16	1	3	21	81.0	
		OFLX	4	14	3	6	27	66.7	

a) Excellent + good NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 12-2. Clinical efficacy classified by causative organisms judged by committee

Causative organism		Treatment	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy ^{a)} rate (%)	Statistical analysis
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	AM 200		1			0	—	—
		AM 300					1	100	
		OFLX					0	—	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	AM 200		1			0	—	—
		AM 300					1	100	
		OFLX					0	—	
	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	AM 200			1		1	0	—
		AM 300					0	—	
		OFLX					0	—	
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	AM 200		1			1	100	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX					0	—		
<i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i>	AM 200					0	—	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX	1				1	100		
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	AM 200					0	—	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX		1			1	100		
<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	AM 200		1			1	100	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX					0	—		
<i>P. aeruginosa</i> + <i>E. coli</i>	AM 200				1	1	0	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX					0	—		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	AM 200		1			1	100	—	
	AM 300					0	—		
	OFLX					0	—		
sub-total		AM 200		3	1	1	5	60.0	—
		AM 300		2			2	100	
		OFLX	1	1			2	100	
Total		AM 200	2	16	6	3	27	66.7	NS
		AM 300	1	18	1	3	23	82.6	
		OFLX	5	15	3	6	29	69.0	

a) Excellent + good NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 13. Bacteriological efficacy judged by committee

Treatment	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Undecided	Eradication rate (%)	Statistical analysis
AM 200	27	17	3	1	2	3	1	65.4	NS
AM 300	23	17	1	3	1	1		73.9	
OFLX	29	22			2	5		75.9	

NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

5. 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参考までにTable 15に示した。有効率はAM200mg群68.9% (31/45), AM300mg群90.0% (36/40)およびOFLX群77.3% (34/44)でAM200mg群とAM300mgの間に有意差が認められた($P=0.035$)。

6. 小委員会による安全性

1) 副作用

副作用解析対象135例における発現率およびその内容をTable 16に示した。副作用はAM200mg群で47例中4例(8.5%), AM300mg群で42例中4例(9.5%)および

OFLX群46例中2例(4.3%)に認められたが、3群間に有意差は認められなかった。副作用の内訳はAM200mg群では、めまい・頭痛・フラフラ感、めまい・嘔気・食欲不振、嘔気、丘疹が各々1例、AM300mg群では不眠3例、ムカムカ感・頭重感1例、OFLX群では嘔吐、胃部不快感各々1例であった。不眠3例のうち、2例は投与継続中に、あと1例も投与中止により速やかに消失した。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値解析対象121例における検査値異常変動例をTable 17に示した。異常変動はAM200mg群で42例中3例(7.1%), AM300mg群で36例中3例(8.3%)および

Table 14. Bacteriological response classified by species

Species	AM 200			AM 300			OFLX			Statistical analysis
	eradicated (%)	persisted (%)	total	eradicated (%)	persisted (%)	total	eradicated (%)	persisted (%)	total	
<i>S. aureus</i>	3 (75.0)	1 (25.0)	4	3 (100)		3	1 (100)		1	—
<i>S. pneumoniae</i>	1 (25.0)	3 (75.0)	4	4 (66.7)	2 (33.3)	6	3 (100)		3	—
<i>β-streptococcus</i>	1 (100)		1			0			0	—
<i>H. influenzae</i>	9 (100)		9	10 (100)		10	10 (100)		10	—
<i>B. catarrhalis</i>	4 (100)		4	1 (50.0)	1 (50.0)	2	2 (100)		2	—
<i>K. pneumoniae</i>	3 (100)		3			0	3 (75.0)	1 (25.0)	4	—
<i>P. mirabilis</i>	1 (100)		1			0			0	—
<i>P. aeruginosa</i>	1 (25.0)	3 (75.0)	4		2 (100)	2		4 (100)	4	—
<i>P. alcaligenes</i>			0			0	1 (100)		1	—
<i>Serratia sp.</i>			0	1 (100)		1			0	—
<i>A. calcoaceticus</i>			0			0	1 (100)		1	—
<i>E. coli</i>		1 (100)	1	1 (100)		1	2 (100)		2	—
<i>E. cloacae</i>	1 (100)		1			0	1 (100)		1	—
<i>E. aerogenes</i>			0			0	2 (100)		2	—
Total (no. of strains)	24 (75.0)	8 (25.0)	32	20 (80.0)	5 (20.0)	25	26 (83.9)	5 (16.1)	31	NS

NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 15. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy ^{a)} rate (%)	Statistical analysis
AM 200	45	3	28	7	7	68.9	χ^2 -test AM 200 : AM 300 P _o =0.035
AM 300	40	4	32	3	1	90.0	
OFLX	44	3	31	6	4	77.3	

a) Excellent + good

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 16. Side effects judged by committee

Side-effects	AM 200		AM 300		OFLX		Statistical analysis
No. of cases	47		42		46		NS
No. of cases with side effects	4 (8.5%)		4 (9.5%)		2 (4.3%)		
	mild	moderate	mild	moderate	mild	moderate	
Insomnia			2	1			
Dizziness, headache and wooziness	1						
Dizziness, nausea and anorexia	1						
Feeling queasy and dull headache				1			
Papules		1					
Vomiting						1	
Nausea	1						
Stomach discomfort					1		

NS: not significant

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 17. Abnormalities of laboratory findings judged by committee

Abnormal finding	AM 200	AM 300	OFLX	Statistical analysis
No. of cases	42	36	43	P _o =0.025
No. of cases with abnormal laboratory findings	3 (7.1%)	3 (8.3%)	11 (25.6%)	
Eosinophils ↑			4	
WBC ↓			1	
Eosinophils ↑ and BUN ↑		1		
GOT ↑			2	
GOT ↑ and GPT ↑	1	1		
T-Bilirubin ↑		1	1	
BUN ↑	1		1	
S-Creatinine ↑	1		2	

Severity of all abnormalities mild.

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

OFLX群で43例中11例(25.6%)に認められ、3群間に有意差が認められた($P_0=0.025$)。異常が認められた項目は好酸球などの血液像、GOT、GPTなどの肝機能およびBUN、血清クレアチニンなどの腎機能に関する値であったが、いずれも既知のもので、程度はすべて軽度であった。これらの異常値はその後の検査が追跡しえたほとんどの症例で正常値または投与前値に復した。

7. 小委員会判定による有用性

有用性解析対象131例での小委員会判定による有用性をTable 18に示した。有用率(極めて有用+有用)はAM200mg群 62.2%(28/45)、AM300mg群 85.4%(35/41)およびOFLX群75.6%(34/45)で、AM200mg群とAM300mgの間に有意差が認められた($P_0=0.029$)。

8. 主治医判定による有用性

主治医判定による有用性をTable 19に示した。小委員会判定による有用性のうち、OFLX群1例で主治医が判定不能としたため、主治医判定と解析対象例数が異なる。有用率はAM200mg群62.2%(28/45)、AM300mg群85.4%(35/41)およびOFLX群75.0%(33/44)で、AM200mg群とAM300mg群の間に有意差が認められた($P_0=0.029$)。

Ⅲ. 考 察

近年、ニューキノロン系抗菌剤の開発は著しいものがある。Fleroxacinもこの範疇に入る合成抗菌剤で、既に

述べたように既存の同系薬剤に比べて、基礎的にいくつかの特徴が確認されている。すなわちfleroxacinは優れた経口吸収により高い血中濃度が得られ、かつ血中濃度を上回る喀痰中への移行が認められている。また、血中半減期は約10時間と既存の同系薬剤の中で一番長い³⁾。

今回fleroxacinの慢性気道感染症に対する至適用量を検討する目的で、OFLXを対照薬として比較試験を実施した。

呼吸器感染症のうち、起炎菌の検出が比較的可能な慢性気道感染症を対象とし、その評価が比較的容易と考えられる慢性気管支炎と気管支拡張症に限ってこれを行った。Fleroxacinの投与量は、呼吸器感染症の起炎菌として分離頻度の高い*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*B. catarrhalis*、*Klebsiella pneumoniae*^{6,7)}に対する本剤の抗菌力および喀痰中濃度を勧案し、また、一般臨床試験での慢性気道感染症に対する有効率が1日量200mgの1回投与で78.8%、1日量200mgの分2投与で83.3%、1日量300mgの1回投与で94.4%、1日量300mgの分2投与で71.4%と高い臨床効果が得られていることより³⁾、200mgまたは300mgとした。投与回数は本剤の血中半減期が約10時間と既存同系薬剤と比較して一番長いことおよび前述の1回投与でも十分な臨床効果が得られていることから、1日1回投与で十分と考えた。またOFLXは常用量の600mg(分3)とした。

Table 18. Utility judged by committee

Treatment	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility ^{a)} rate (%)	Statistical analysis
AM 200	45	4	24	7	10	62.2	χ^2 -test AM 200 : AM 300 $P_0=0.029$
AM 300	41	3	32	2	4	85.4	
OFLX	45	3	31	4	7	75.6	

a) Markedly useful + useful

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

Table 19. Utility judged by doctors in charge

Treatment	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Completely useless	Undecided	Utility ^{a)} rate (%)	Statistical analysis
AM 200	45	7	21	10	7			62.2	χ^2 -test AM 200 : AM 300 $P_0=0.029$
AM 300	41	4	31	5	1			85.4	
OFLX	45	4	29	6	5		1	75.0	

a) Markedly useful + useful

AM200: fleroxacin 200 mg/day

AM300: fleroxacin 300 mg/day

OFLX: ofloxacin 600 mg/day

今回の検討で得られた臨床効果は、小委員会判定でAM200mg群62.2%、AM300mg群90.0%およびOFLX群77.3%であり、主治医判定もこれとほぼ同一の成績であった。

呼吸器感染症のうち、慢性気道感染症は一般に肺炎よりも有効率が低いことが多いが、それは気道への薬剤の移行が悪い、すなわちblood bronchus barrierが存在するためと考えられている⁸⁾。この点、本治験においては、特にその薬剤投与量の差による効果に興味を持たれた。

対照薬であるOFLXの過去の慢性気道感染症に対する二重盲検試験での有効率は、78.4%⁴⁾あるいは80.2%⁹⁾と報告されており、今回の成績とほぼ同等であった。患者の背景因子の違い、起炎菌の変遷、耐性菌の増加等から、直接比較するには問題があるが、今回の有効率77.3%は、ほぼ妥当な成績であると考えられた。

細菌学的検討では、今回の試験でも起炎菌の検出に努力した結果、臨床効果解析対象129例のうち起炎菌が確定された症例は79例(61.2%)に達した。検出された菌株は延べ89株で、その主なものは*H. influenzae* 29株、*S. pneumoniae* 13株、*Pseudomonas aeruginosa* 10株、*Staphylococcus aureus* 8株、*B. catarrhalis* 8株であり、慢性気道感染症において分離頻度が高く临床上重要視されている菌種が起炎菌となっている症例が多かった。その細菌学的効果はAM200mg群で75.0%、AM300mg群で80.0%でOFLX群では83.9%といずれも高い菌消失率を示した。上記5菌種でみても、各々72.0%、78.3%、80.0%の菌消失率であり、全株の消失率とはほぼ同等の成績であった。

副作用はAM200mg群で8.5%、AM300mg群で9.5%およびOFLX群4.3%で、AM群の発現率がやや高かったが、3群間に有意差は認められなかった。また、重篤な副作用も認められず、その種類もめまい、不眠などの神経症状、嘔気、食思不振などの消化器症状が主で、特に本剤に特異的と考えられる他の症状は認められなかった。臨床検査値の異常変動は、好酸球の増多、GOT、GPTの上昇、BUN、血清クレアチニンの上昇が主なものであり、临床上特に問題となるものはなかった。AM投与群よりOFLX投与群において、今回の治験においては、その出現頻度がやや大であった。

臨床効果、副作用および臨床検査値の変動を勘案して判定された有用性は、小委員会判定による有用率では、対照薬OFLXの75.6%を中心に、AM300mg群85.4%、

AM200mg群62.2%であり、AM300mg群とAM200mg群の間に有意差が認められた。

以上、慢性気道感染症に対するfleroxacinの至適投与量について客観的に比較した結果、臨床効果ならびに有用性の面から、fleroxacin300mg投与群はfleroxacin200mg投与群より高い有効率ならびに有用率が得られ、また、既に高い評価を得ているOFLXと同等な成績が得られた。これらの成績から、慢性気道感染症に対するfleroxacinの臨床的な使用量は、1回300mg1日1回の投与が適当と考えられた。

文 献

- HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S, and IRIKURA T: In vitro and in vivo antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 1059~1066, 1986
- NAKASHIMA M, et al: Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (S-D): 133~144, 1988
- 谷村 弘, 副島林造: 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989
- 藤森一平, 他: 気管支炎に対する ofloxacin (DL-8280) と cefaclor の薬効比較試験成績. *感染症学雑誌* 58: 832~861, 1984
- 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* 29: 76~79, 1981
- 斎藤 厚: 難治性感染症—第3世代セフェム系抗生剤登場後の起炎菌の変化と化学療法. *日本臨牀* 45: 554~558, 1987
- 池本秀雄, 渡辺一功, 原 耕平, 他: 呼吸器感染症患者分離菌の薬剤感受性について (1987年). *JAP J Antibiot* 43: 147~180, 1990
- May J R: *Chemotherapy of chronic bronchitis*. English Univ press Ltd. London, 1972
- 藤森一平, 他: 呼吸器感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と ofloxacin との薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 37: 1086~1118, 1989

DOSE-FINDING STUDY ON FLEROXACIN IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTION

KOHEI HARA, MASAKI HIROTA, KEIZO YAMAGUCHI, SHIGERU KOHNO, TOSHIKI HAYASHI, YASUMASA DOUTSU, KOUICHI WATANABE, HIROSHI MUKAI and YUICHI INOUE

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Nagasaki University and Related Hospitals,
7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852 Japan

AKIRA SAITO, MASUMI TOMIZAWA and ICHIRO NAKAYAMA
College of Medical Technology, Hokkaido University and Related Hospitals

KOTARO OIZUMI, AKIRA WATANABE, SEIICHI AONUMA,
MASAKICHI MOTOMIYA, KIYOSHI KONNO, KOHSAKU NAGAI
and SHIGERU SHIMODA

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis and
Cancer, Tohoku University and Related Hospitals

IZUMI HAYASHI*, KIKUO OHNUMA and MIKI HASUIKE
(* Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital)
Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital

MASATAKA KATSU, SHINJI OKUI, TOSHIO FUKUI
and HIROSHI HIROSE

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

HIROYUKI KOBAYASHI and HIROSHI OSHITANI

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

JINGORO SHIMADA, KOHYA SHIBA, MASANOBU KAJI,
ATSUSHI SAITO and OSAMU SAKAI

Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,
The Jikei University

KAORU SHIMADA and TAKASHI INAMATSU

Department of Infectious Disease, The Institute of Medical Science,
The University of Tokyo and Related Hospital

HIDEO IKEMOTO, KAZUYOSHI WATANABE
and TOMOO KOHARA

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

KOICHIRO NAKATA, TATSUO NAKATANI,
YOSHITAKA NAKAMORI, NAOHIKO CHONABAYASHI,
MASAYUKI NOGUCHI, and KOJI NARUI

Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

SHOICHIRO IRIMAJIRI and MITSUO OBANA

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

TAKAO OHKUBO and HIROTADA IKEDA

First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Yokohama City University

FUMIO MATSUMOTO and TAKEO IMAI

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing and School of
Hygiene Hospital

SHIGEKI ODAGIRI, KANEKO SUZUKI and KOU MUROHASHI

Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and
Respiratory Disease Center

ATUHIKO SATO, AKIHIKO OKANO, HIROKAZU OKANO
and MASAMI TANIGUCHI

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

FUMIO MIKI

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

RINZO SOEJIMA, NIRO OKIMOTO, JIRO HINO
and YOSHIHISA NAKAGAWA

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,
Kawasaki Medical School

TOSHIHARU MATSUSHIMA and YOSHIHIKO TANO

Second Department of Medicine, Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital

MICHIO YAMAKIDO and SHINICHI ISHIOKA

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

MASARU NASU, TOHRU YAMAZAKI, HIDEAKI SHIGENO,
JUN GOTO and TAKAYOSHI TASHIRO
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

NOBUYA OGAWA
Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

KEIZO MATSUMOTO, TSUYOSHI NAGATAKE, NAOTO RIKITOMI
and KAZUNORI OISHI
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,
Nagasaki University and Related Hospital

KOICHI DEGUCHI
Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

ATSUSHI SAITO, YOSHITERU SHIGENO, YUEI IRABU,
HIROSHI KOHATSU and JUNICHI OHSHIRO
First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
University of the Ryukyus and Related Hospitals

To objectively evaluate the appropriate clinical dose of fleroxacin, a new quinolone antibacterial agent, in the treatment of chronic respiratory tract infections, we carried out a dose-finding comparative study using ofloxacin (OFLX) as the control drug.

Patients were given fleroxacin at a single daily dose of 200 mg or 300 mg or 600 mg of OFLX (t.i.d.) for 14 days in principle. The following results were obtained.

1. The clinical efficacy rates (including excellent and good) as judged by the committee were 62.2% (28/45) in the fleroxacin 200 mg group, 90.0% (36/40) in the fleroxacin 300 mg group and 77.3% (34/44) in the OFLX group. There was a significant difference between the 200 mg and 300 mg fleroxacin groups.

2. Bacteriologically, the eradication rates were 65.4% (17/26) in the fleroxacin 200 mg group, 73.9% (17/23) in the fleroxacin 300 mg group and 75.9% (22/29) in the OFLX group.

3. The incidence of side effects was 8.5% (4/47) in the fleroxacin 200 mg group, 9.5% (4/42) in the fleroxacin 300 mg group and 4.3% (2/46) in the OFLX group. They were not serious in degree.

4. The incidence of abnormal changes in laboratory test values was 7.1% (3/42) in the fleroxacin 200 mg group, 8.3% (3/36) in the fleroxacin 300 mg group and 25.6% (11/43) in the OFLX group. All changes were mild in degree.

5. The utility rates (including markedly useful and useful) as judged by the committee were 62.2% (28/45) in the fleroxacin 200 mg group, 85.4% (35/41) in the fleroxacin 300 mg group and 75.6% (34/45) in the OFLX group. There was a significant difference between the 200 mg and 300 mg fleroxacin groups.

Our results suggest that a daily dose of 300 mg of fleroxacin is a suitable clinical dosage in treating chronic respiratory tract infections.