

## 呼吸器感染症に対する fleroxacin と ofloxacin との二重盲検比較試験

原 耕 平<sup>1,2)</sup>・広田 正毅・山口 惠三・河野 茂  
道津 安正・古賀 宏延・賀来 満夫・渡辺 講一  
迎 寛・岩本 雅典・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<sup>2)</sup>・富沢鷹須美・中山 一郎  
北海道大学医療技術短期大学部および関連施設

武部 和夫<sup>2)</sup>・増田 光男・岡本 勝博・田村 豊一  
弘前大学医学部第三内科および関連施設

本宮 雅吉・大泉耕太郎\*\*・渡辺 彰・今野 淳  
新藤 哲・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  
(\*現：久留米大学医学部第一内科)

林 泉\*\*\*  
いわき市立総合警域共立病院呼吸器科  
(\*\*\*現：(財)癌研究会附属病院内科)

勝 正 孝・奥井 津二・福井 俊夫・広瀬 寛  
国立霞ヶ浦病院内科

嶋田甚五郎・柴 孝也・加地 正伸  
斎藤 篤・酒井 紀  
東京慈恵会医科大学第二内科

谷本 普一<sup>2)</sup>・小原 一夫・岡村 哲夫  
東京慈恵会医科大学第四内科

池本 秀雄・森 健・磯沼 弘  
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

島田 馨<sup>2)</sup>・稲松 孝思・佐野 靖之・宮本 康文  
東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設

小林 宏行<sup>2)</sup>・押谷 浩  
杏林大学医学部第一内科

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

\*長崎市坂本町 7-1

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

高橋宏・芦莉靖彦・小山泉

神奈川県循環器呼吸器病センター呼吸器科

荒川正昭・和田光一・高頭正長

新潟大学医学部第二内科および関連施設

青木信樹

信楽園病院内科

佐藤篤彦・岡野昌彦・岡野博一

谷口正実・松原環・中野豊

浜松医科大学医学部第二内科および関連施設

下方薫・西脇敬祐・酒井秀造・千田嘉博

山本雅史・溝口健二・斉藤博

名古屋大学医学部第一内科および関連施設

山本俊幸・鈴木幹三・松浦徹・足立暁

名古屋市厚生院附属病院内科

久世文幸・田中栄作・岩田猛邦・種田和清

望月吉郎・池田宣昭・坂東憲司

京都大学胸部疾患研究所第一内科および関連施設

成田亘啓・澤木政好・三笠桂一

奈良県立医科大学第二内科

三木文雄<sup>2)</sup>

多根病院内科

佐々木孝夫・松本行雄・杉本勇二

鳥取大学医学部第三内科

副島林造<sup>2)</sup>・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・西本幸男

木ノ原伸久・高見俊輔

広島大学医学部第二内科および関連施設

栗村統・佐々木英夫・福原弘文

国立呉病院第二内科

吉田稔・宮原智子・千手昭司

福岡大学医学部第二内科

那須 勝<sup>2)</sup>・後藤 純・山崎 透・永井 寛之  
山崎 仁志・田代 隆良・重野 秀明  
大分医科大学第二内科

松本 慶蔵<sup>2)</sup>・永武 毅・力富 直人・大石 和徳  
苑田 文成・田口 幹雄・渡辺貴和雄  
長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

斎藤 厚<sup>2)</sup>・重野 芳輝・伊良部功栄  
大城 淳一・湧田 森明  
琉球大学医学部第一内科および関連施設

小川 暢也<sup>3)</sup>  
愛媛大学医学部薬理学教室

出口 浩一<sup>4)</sup>  
東京総合臨床検査センター研究部

<sup>1)</sup>:執筆者

<sup>2)</sup>:小委員会委員

<sup>3)</sup>:コントローラー

<sup>4)</sup>:細菌集中測定実施施設責任者

(平成3年1月24日受付・平成3年2月8日受理)

呼吸器感染症に対する fleroxacin (以下 FLRX) の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、ofloxacin (以下 OFLX) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。対象疾患は細菌性肺炎ならびに慢性気道感染症 (慢性気管支炎・びまん性汎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・陳旧性肺結核など) とした。1日投与量は、FLRX が 300 mg、OFLX が 600 mg で、原則として 14 日間連続経口投与し、以下の成績を得た。

1) 小委員会判定による臨床効果は、FLRX 群 82.3% (116/141)、OFLX 群 83.6% (117/140) の有効率であった。疾患群別では細菌性肺炎において、各々 89.4% (42/47)、93.2% (41/44)、慢性気道感染症において 77.9% (67/86)、77.3% (68/88) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

2) 細菌学的効果は、全症例で FLRX 群、OFLX 群各々 75.0% (57/76)、70.1% (47/67) の菌消失率であった。細菌性肺炎で 100% (20/20)、78.6% (11/14)、慢性気道感染症でも 65.5% (36/55)、67.3% (35/52) の菌消失率であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

3) 副作用は、FLRX 群で 4.7% (7/148)、OFLX 群で 5.7% (9/157)、臨床検査値異常は各々 13.8% (19/138)、19.6% (28/143) に認められたが、重篤なものではなく、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

4) 小委員会判定による有用率は、全例で、FLRX 群 82.3% (116/141)、OFLX 群 79.9% (115/144) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より、呼吸器感染症の治療における FLRX 1日 300 mg の投与は、OFLX 1日 600 mg の投与と同様に、臨床的有用性があることが確認された。

**Key words** : fleroxacin, FLRX, OFLX, 呼吸器感染症, 二重盲検比較試験

Fleroxacin (FLRX) 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て広範囲な抗菌スペクトルと優れた抗菌力を有し、また、*in vivo* における感染治療実験においても高い治療効果が認められている<sup>1)</sup>。

本剤は、経口投与による吸収が良好で、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長く<sup>2)</sup>、各種体液・組織内への移行も良好である<sup>3)</sup>。

本剤の基礎的・臨床的検討はすでに数多く行われており、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発表されたごとく、各科感染症に良好な成績を示した<sup>4)</sup>。

また、1988年から1989年にかけて実施した慢性気道感染症に対するFLRXの用量検討比較試験(FLRX 1日1回200 mg投与と300 mg投与およびofloxacin (OFLX) 1日600 mg(分3)投与)の結果、1日1回300 mg投与が適当であると考えられた<sup>5)</sup>。

以上の成績を踏まえて、FLRXの呼吸器感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、OFLXを対照薬とする二重盲検比較試験を実施した。

## I. 治験方法

### 1. 対象疾患および対象症例

1989年5月から1990年4月までの間に全国33基幹施設およびその関連施設を受診した細菌性肺炎または慢性気道感染症(慢性気管支炎・びまん性汎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・陳旧性肺結核など)患者のうち、発熱、膿性痰、白血球増多、好中球核左方移動、喀痰、血沈値亢進、CRP陽性、胸部X線像などから明らかな感染症状が認められる年齢16歳以上の症例とし、本治験に参加の同意の得られた患者を対象とした。なお、性別、入院・外来は不問としたが、下記のような有効性、安全性の評価に不適当な症例は除外することとした。

- 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、治験薬剤の有効性、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既往のある患者。

6) 直前までFLRXまたはOFLXを投与していた患者。

- 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. 治療薬剤

#### 1) 使用薬剤および投与量

①被検薬剤 FLRX 150 mg錠

②対照薬剤 OFLX 100 mg錠

なお、両薬剤は、外観も異なるため、各々実薬と識別不能なプラセボ錠を用意した。

投与量はFLRX群は1日1回300 mgを食後に、OFLX群は1回200 mgを1日3回毎食後に投与することとした。

両薬剤は用法・用量が異なるため、対照薬のOFLXの投与方法に従い必ず毎食後投与することとし、それぞれに対応する実薬およびプラセボ錠を組み合わせることにより、二重盲検法の適確性を期した。

#### 2) 包装

1回投与分を1包、1日分3包を1連包とし、各包には服薬時期を明示した。FLRX群は、朝食後の1包はFLRX実薬2錠とOFLXプラセボ2錠の計4錠、その他の2包(昼食後、夕食後)は、各々FLRXプラセボ2錠とOFLXプラセボ2錠の計4錠からなり、OFLX群は、1日分すべてが各々OFLX実薬2錠とFLRXプラセボ2錠の計4錠からなる包装とした。また、投与初日用として、投与可能な時期に合わせ、下記の3種類を用意した。

A: 朝食後より投与する場合(3包を1連包)

B: 昼食後より投与する場合(2包を1連包)

C: 夕食後より投与する場合(1包のみ)

なお、FLRX群は、A: 朝食後の1包のみに、B: 昼食後1包のみに、C: 夕食後に、また、OFLX群は全包に実薬を入れた。1箱には、投与初日用、2~8日用、9~14日用の14日分を納め、1症例分とした。箱には薬剤の名称を[AM-OF(R)]と表示し、箱の外観は識別不能とした。

#### 3) 薬剤の割り付け

治験薬剤は、4症例を1組とし、コントローラー(小川暢也)により、FLRX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られた。また、割り付けたKey codeは、治験終了までコントローラーが保管し、公平性の保持に務めた。なお、薬剤割り付け後コントローラーが無作為に抽出した治験薬剤について、含量試験を含む製剤試験を星薬科大学薬理学教室(永井恒司教授)に依頼し、いずれの治験薬剤とも、規格に適合したものであることを確認した。

## 3. 投与方法、投与期間および投与の中止

投与初日用は、投与可能な時期に応じて A, B, C のいずれかを選択し、1包ずつ経口投与することとし、2~8日日用および9~14日日用は、1日3回、毎食後に経口投与した。投与期間は原則として14日間連続投与としたが、下記の場合は途中中止してもよいこととした。

(1) 治癒もしくは改善し、それ以上の投与の必要を認めない場合。

(2) 重篤な副作用、臨床検査値異常が出現し、継続投与が好ましくないと判断された場合。

(3) 患者または保護者から中止の申し出があった場合。

(4) 治験薬剤投与開始後3日間経過後に症状・所見の改善が認められず、継続投与が好ましくないと判断された場合。

(5) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合。

ただし、投与中止時に所定の検査を行い、中止理由および所見などを調査表に記載することとした。

## 4. 併用薬剤

治験期間中、他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤、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 以外の抗結核剤の使用は良いこととした。また、副腎皮質ステロイド剤については本治験開始10日以上前から投与されていて、投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ、本治験終了時までには同量あるいはそれ以下の量が継続される場合は差し支えないものとした。消炎酵素剤、解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、制酸剤との併用は行わないこととした。

鎮咳・去痰剤、消炎効果を持たない喀痰融解剤などは併用してもよいこととした。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、1日投与量、投与期間などを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

観察項目および観察基準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、7日後および14日後には必ず観察することとした。

(1) 体温：原則として1日2~4回測定(実測値)

(2) 喀痰： 卍(睡眠が障害される程度) +, - の3段階

(3) 喀痰：量：卍(50 ml/日以上)

卍(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値(ml)

性状：膿性(P)、粘膿性(PM)、粘性(M)の3段階

血性：+, -の2段階

(4) 呼吸困難： 卍(起坐呼吸の程度) +, -の3段階

(5) 胸痛：+, -の2段階

(6) 胸部ラ音： 卍, +, -の3段階

(7) 脱水症状：+, -の2段階

(8) チアノーゼ：+, -の2段階

その他の症状がある場合には、具体的に記載することとした。

## 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、その日にできるだけ近い前日または後日に実施することとした。なお、何らかの理由で14日未満で投与を中止した場合、あるいは他剤に変更した場合には、中止時点で必ず実施することとした。

## 3) 胸部 X 線検査

胸部 X 線の陰影を調査表にスケッチするとともに、撮影した写真(必要があれば側面または断層写真も)を保管することとした。

## 4) 細菌学的検査

投与前、投与開始7日後および14日後(または終了時)に各施設で喀痰培養により菌検索を行い、その消長を検討することとした。また、分離し得た推定起炎菌および推定交代菌を、輸送用チョコレート寒天培地に穿刺・斜面塗抹培養後、東京総合臨床検査センター研究部(出口浩一)へ送付し、再同定およびMIC測定を行った。

## 6. 主治医による判定

各主治医は、感染症としての重症度を3段階(軽症・中等症・重症)に、臨床効果を4段階(著効、有効、やや有効、無効)または判定不能に、また細菌学的効果を4段階(陰性化、減少または一部消失、不変、菌交代)または不明で判定した。さらに、臨床効果および副作用または臨床検査成績を勘案して有用性を4段階(きわめて有用、有用、やや有用、有用でない)または判定不能で判定した。

## 7. 小委員会による判定

小委員会は11名(原 耕平, 副島林造, 齋藤 玲, 武部和夫, 小林宏行, 島田 馨, 谷本普一, 三木文雄,

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item	Day of treatment					
	Before	Day 3	Day 7	Day 14		
Chest roentgenography	○	☆	☆	○		
Sputum culture	○		○	○		
CRP	○	○	○	○		
ESR (1 h value)	○	○	○	○		
Mycoplasma antibody	IHA	☆			☆	
	CF	☆			☆	
Cold hemagglutination	☆				☆	
Chlamydia antibody	☆				☆	
Blood analysis	erythrocytes	○		○	○	
	hemoglobin	○		○	○	
	hematocrit	○		○	○	
	leukocytes	○	○	○	○	
	leukogram	○	○	○	○	
	platelets	○		○	○	
Hepatic function test	S-GOT	○		○	○	
	S-GPT	○		○	○	
	Al-P	○		○	○	
	LDH	○		○	○	
	γ-GTP	○		○	○	
	LAP	○		○	○	
	total cholesterol	○		○	○	
	bilirubin	○		○	○	
Renal function test	BUN	○		○	○	
	S-creatinine	○		○	○	
Urinalysis	sugar	○		○	○	
	protein	○		○	○	
	urobilinogen	○		○	○	
	sedimentation	○		○	○	
	Direct Coombs' test	●				●
Arterial blood gas	PaO <sub>2</sub>	●				●
	PaCO <sub>2</sub>	●				●
	pH	●				●
	Blood culture	●				

○: indispensable, ●: should be performed as often as possible, ☆: indispensable (pneumonia group)

那須 勝, 松本慶蔵, 斎藤 厚) で構成され, コントローラーは小委員会前に, 主治医の記載した全症例の調査表について, 薬剤番号, 施設名, 担当医師名, および主治医判定をブラインドし, さらに無作為に新症例番号を付与した。小委員会は症例毎に, 新症例番号の調査表と胸部 X 線フィルムをもとに, 症例の採否, 診断名, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 副作用・臨床検査値異常の有無について判定した。なお, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果の評価段階は主治医と同じにした。また, 肺炎症例においては胸部 X 線を, 陰影の広がりや性状から 0 点 (正常) ~ 10 点 (最重症) までの 11 段階に採点し, 判定の資料とした。

肺炎症例においては, 細菌性肺炎の他にマイコプラズマ肺炎 (以下 MP), 原発性異型肺炎 (以下 PAP) 等の非細菌性肺炎の混入も止むを得ないとした。なお, 非細菌性肺炎の診断基準は下記のとおりとした。

MP: 補体結合反応 (CF 抗体価), 間接赤血球凝集反応 (IHA 抗体価) がベア血清で 4 倍以上上昇した症例, または CF 抗体価が 64 倍以上, IHA 抗体価が 320 倍以上の症例。

PAP: マイコプラズマ抗体価の上昇を認めず寒冷凝集反応 512 倍以上で, かつ明らかな起炎菌を分離し得ない症例。

副作用, 臨床検査値異常については, 主治医が記載

Table 2. Criteria for judgement of utility

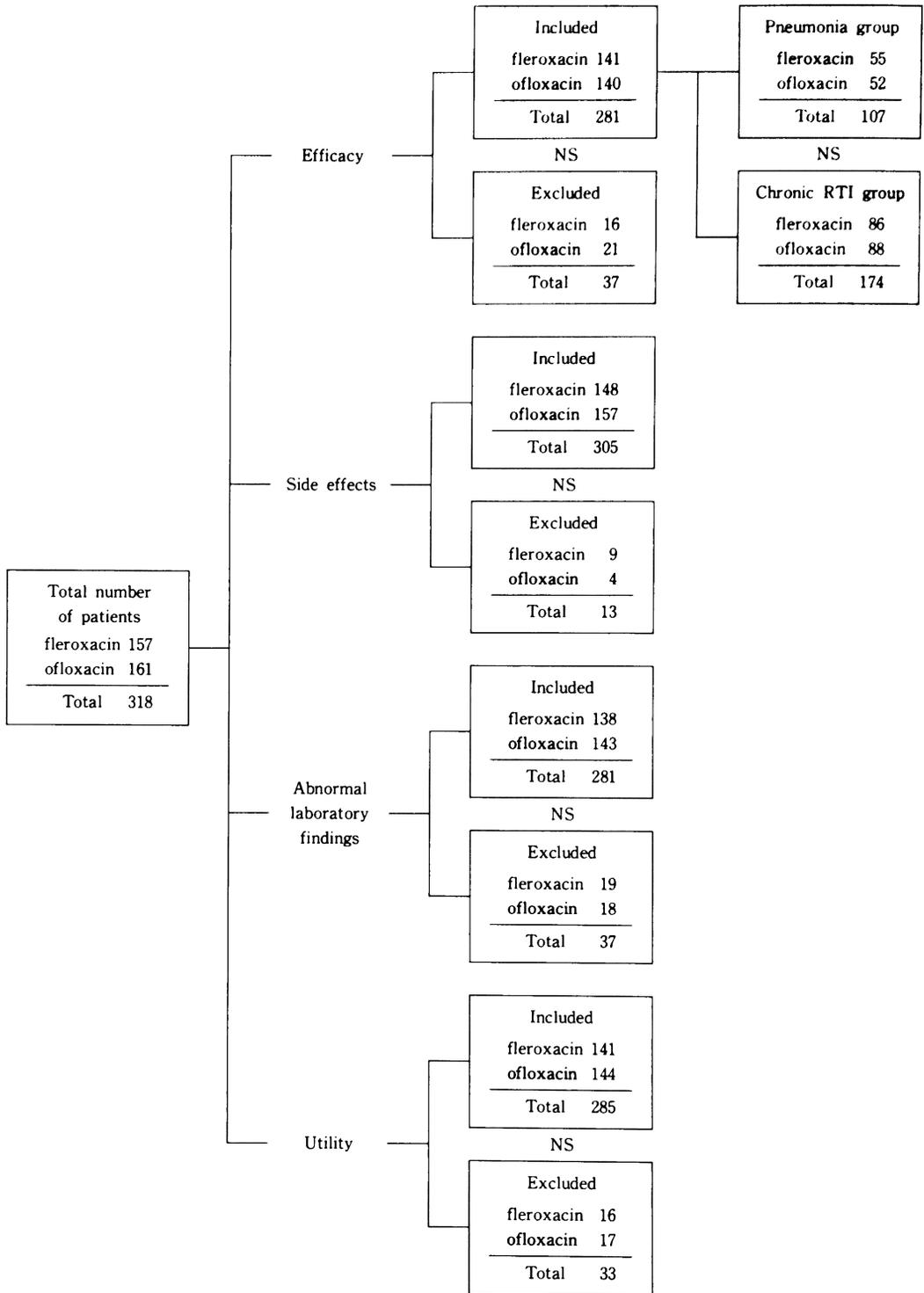
Side-effects and Laboratory abnormality	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
None	#	+	±	-	?
mild	+	+	±	-	?
Yes					
moderate	±	±	-	-	-
severe	-	-	-	-	-

#: markedly useful, +: useful, ±: slightly useful, -: useless, ?: unevaluable

Table 3. Evaluation criteria of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms and signs	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥39
Cough	-	+	#	
Volume of sputum (ml)	-	<10 ml/day (+)	10~<50 ml/day (#)	≥50 ml/day (##)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	#	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	#	
Cyanosis	-	+		
Dehydration	-	+		
WBC	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~<20,000	≥20,000
ESR (mm/h)	≤19	20~39	40~59	≥60
CRP	-	±~3+	4+~5+	≥6+

Table 4. Case distribution



RTI: respiratory tract infection

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	Clinical efficacy		Side effects		Laboratory findings		Utility	
	fleroxacin	ofloxacin	fleroxacin	ofloxacin	fleroxacin	ofloxacin	fleroxacin	ofloxacin
Diseases not included in protocol	5	5					5	5
(Lung cancer and pleurisy)	(1)						(1)	
(Lung cancer)		(1)						(1)
(Atypical mycobacterial disease)	(1)	(1)					(1)	(1)
(Pulmonary infiltration with eosinophilia)	(1)						(1)	
(Upper respiratory tract infection)	(1)	(2)					(1)	(2)
(Acute bronchitis)	(1)	(1)					(1)	(1)
Severe underlying disease	1		2		2		1	
Duplicated treatment with test drug	1	1	1	1	1	1	1	1
No visit after treatment	3	3	3	3	3	3	3	3
Clinical symptoms of infection unclear	1	5					1	5
Concomitant medication with antibiotics	2		2		2		2	
Additional medication with steroid	1		1		1		1	
Clinical course unclear	2	4					2	3
Deficient dosage (due to side effect)		3						
Laboratory findings unsatisfactory					10	14		
Total	16	21	9	4	19	18	16	17

した異常反応の内容、推移をもとに重症度を判定した。重症度は、投与継続ができた場合を軽度、投与中止に至った場合を中等度、改善せず患者の予後に影響するような場合を重度とした。また、臨床検査値異常の判定基準は以下のとおりとした。

①正常値→異常値

前値の20%以上の変動を異常とする。

②異常値→異常値

前値の2倍以上の変動を異常とする。

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：3,000/mm<sup>3</sup>未満

好酸球数：10%以上、または実数値として500/mm<sup>3</sup>以上

血小板数：10万/mm<sup>3</sup>未満

なお、上記以外の項目については、各施設の正常域に従った。

有用性はTable 2の基準にしたがって、きわめて有用、有用、やや有用、有用でないの4段階または判定不能で判定した。

症状・所見、臨床検査成績の改善度については主治

医が調査表に記載した各症例の症状・所見、臨床効果の指標となる臨床検査成績についてTable 3の基準に基づいて区分し、投与3日後、7日後、14日後の改善度を検討した。

8. Key codeの開封、データ解析

コントローラーおよび小委員会により、症例の取り扱いが決定された後、各施設の治験実施担当者が集まり、小委員会の判定事項（症例の採否、診断名、重症度、臨床効果、細菌学的効果、副作用・臨床検査値異常および有用性）について報告、討議され、異議のないことを確認し、全症例を固定した後、コントローラーがkey codeを開封した。

検定方法は、データの性質や尺度に応じてWilcoxonの順位と検定、 $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確率計算法を用いた。有意水準は両側5%とした。なお、患者背景の偏りの補正には、一般化拡張Mantel-Haenszel法を用いた。

II. 治験成績

1. 総投与症例数および解析対象例数 (Table 4)

本治験の総投与症例数は318例 (FLRX群157例、

Table 6. Background of patients: diagnosis

Diagnosis		No. of cases	Fleroxacin	Ofloxacin	Statistical analysis
Total		281	141	140	
Pneumonia group		107	55	52	NS
Chronic RTI group		174	86	88	
Pneumonia group	pneumonia	91	47	44	NS
	mycoplasmal pneumonia	13	6	7	
	primary atypical pneumonia	1	1		
	psittacosis	1		1	
	lung abscess	1	1		
Chronic RTI group	chronic bronchitis	83	41	42	NS
	bronchiectasis with infection	50	29	21	
	diffuse panbronchiolitis	18	7	11	
	bronchial asthma with infection	5	2	3	
	pulmonary emphysema with infection	6	2	4	
	pulmonary fibrosis with infection	2	1	1	
	old pulmonary tuberculosis with infection	9	4	5	
	lung cancer with infection	1		1	

RTI: respiratory tract infection

OFLX 群 161 例) であり、有効性の評価は、除外症例 37 例を除いた 281 例 (FLRX 141 例, OFLX 群 140 例) について行った。副作用の評価は 13 例を除いた 305 例 (FLRX 群 148 例, OFLX 群 157 例) について行い、臨床検査値異常の評価は、37 例を除く 281 例 (FLRX 群 138 例, OFLX 群 143 例) について行った。有用性の評価は、臨床効果採用症例に副作用のため 9 包未満で中止した 4 例を加えた 285 例 (FLRX 群 141 例, OFLX 群 144 例) について行った。両薬剤群間において、除外や脱落症例に有意な偏りは認められなかった。なお、各評価項目においての除外や脱落の理由は、Table 5 に一括して示した。

## 2. 背景因子の検討

有効性評価対象例 281 例について、各種の背景因子を全例、肺炎群、慢性気道感染症群に層別して解析した。

### 1) 診断名

小委員会と主治医の合意により決定された診断名については、両薬剤群間に有効な偏りは認められなかった (Table 6)。

### 2) 性、年齢、体重、入院・外来

いずれの項目においても、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

### 3) 重症度、基礎疾患・合併症、前投与抗菌剤、併用薬、投与期間

いずれの項目においても、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 7)。

### 4) 初診時の症状・所見

投与開始時の白血球数段階において全例で、FLRX 群の方に高い症例が多く有意差が認められたが、その他の体温、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、ESR (erythrocyte sedimentation rate)、CRP (C-reactive protein) の各症状・所見および検査値のいずれの項目においても、両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった (Table 8)。

胸部 X 線の点数分布を Table 9 に示した。両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

### 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 147 例

Table 7. Background characteristics of patients

Item		Total cases			Pneumonia group			Chronic RTI group		
		fleroxacin	ofloxacin	Statistical	fleroxacin	ofloxacin	Statistical	fleroxacin	ofloxacin	Statistical
		141	140	analysis	55	52	analysis	86	88	analysis
Sex	male	81	71	NS	29	22	NS	52	49	NS
	female	60	69		26	30		34	39	
Age (years)	~29	7	13	NS	7	7	NS		6	NS
	30~39	11	13		7	9		4	4	
	40~49	14	11		7	4		7	7	
	50~59	27	21		9	8		18	13	
	60~69	42	36		14	11		28	25	
	70~79	32	38		11	11		21	27	
	80~	8	8			2		8	6	
Body weight (kg)	~39	17	19	NS	5	4	NS	12	15	NS
	40~49	48	43		15	15		33	28	
	50~59	47	46		22	21		25	25	
	60~69	15	18		7	7		8	11	
	70~	3	4		2	1		1	3	
	unknown	11	10		4	4		7	6	
In-/out-patients	out	74	73	NS	20	20	NS	54	53	NS
	in	57	60		27	28		30	32	
	in ↔ out	10	7		8	4		2	3	
Severity (Committee)	mild	99	97	NS	41	36	NS	58	61	NS
	moderate	42	43		14	16		28	27	
Underlying diseases and complications	no	68	69	NS	33	35	NS	35	34	NS
	yes	73	71		22	17		51	54	
Pretreatment antibiotics	no	123	117	NS	44	41	NS	79	76	NS
	with	16	17		9	6		7	11	
	unknown	2	6		2	5			1	
Concomitant drug	no	63	53	NS	34	22	NS	29	31	NS
	yes	78	87		21	30		57	57	
Duration of treatment (days)	3~7	17	27	NS	5	8	NS	12	19	NS
	8~13	42	23		14	7		28	16	
	14	82	90		36	37		46	53	

RTI: respiratory tract infection

Table 8 1. Initial symptoms of patients

Item	Total cases			Pneumonia group			Chronic RTI group			
	fleroxacin	ofloxacin	Statistical analysis	fleroxacin	ofloxacin	Statistical analysis	fleroxacin	ofloxacin	Statistical analysis	
	141	140		55	52		86	88		
Body temperature (°C)	<37	48	53	12	9		36	44		
	37~	60	54	24	23		36	31		
	38~	27	22	NS	17	13	NS	10	9	NS
	≥39	5	11		2	7		3	4	
	unknown	1					1			
Cough	-	5	2		3	1		2	1	
	+	76	71	NS	27	28	NS	49	43	NS
	#	59	67		25	23		34	44	
	unknown	1					1			
	Volume of sputum	-	4	9		4	9			
+		54	48		32	27		22	21	
#		72	68	NS	18	14	NS	54	54	NS
##		11	14		1	1		10	13	
unknown			1			1				
Property of sputum	-	4	9		4	9				
	M	6	10	NS	4	8	NS	2	2	NS
	PM	61	57		26	19		35	38	
	P	70	64		21	16		49	48	
Dyspnea	-	93	92		46	41		47	51	
	+	38	39	NS	8	8	NS	30	31	NS
	#	7	6		1	1		6	5	
	unknown	3	3			2		3	1	
Chest pain	-	121	119		48	37		73	82	
	+	16	18	NS	7	13	NS	9	5	NS
	unknown	4	3			2		4	1	
Rales	-	36	39		22	21		14	18	
	+	83	77	NS	32	27	NS	51	50	NS
	#	21	24		1	4		20	20	
	unknown	1						1		
Dehydration	-	133	129		53	44		80	85	
	+	4	7	NS	2	5	NS	2	2	NS
	unknown	4	4			3		4	1	

RTI: respiratory tract infection

Table 8-2. Initial symptoms of patients

Item	Total cases			Pneumonia group			Chronic RTI group				
	fleroxacin	ofloxacin	Statistical analysis	fleroxacin	ofloxacin	Statistical analysis	fleroxacin	ofloxacin	Statistical analysis		
	141	140		55	52		86	88			
Cyanosis	-	131	130	54	49		77	81			
	+	4	6	NS	1		NS	3	6	NS	
	unknown	6	4			3		6	1		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	<8,000	51	66		17	24		34	42		
	8,000 ≤ ~ <12,000	54	51	W: P <sub>o</sub> = 0.026	24	17		30	34		
	12,000 ≤ ~ <20,000	33	22		NS	21	12	NS	21	12	NS
	20,000 ≤	2			2						
	unknown	1	1			1		1			
ESR (mm/h)	<20	22	25			4	3		18	22	
	20 ≤ ~ <40	36	34		13	11		23	23		
	40 ≤ ~ <60	26	26	NS	10	10	NS	16	16	NS	
	60 ≤	44	43		23	23		21	20		
	unknown	13	12		5	5		8	7		
CRP	-	10	11		1			9	11		
	± ~ 3+	70	64	NS	24	15	NS	46	49	NS	
	4+ ~ 5+	43	42		18	20		25	22		
	6+ ~	18	23		12	17		6	6		

RTI: respiratory tract infection

Table 9. Initial chest X-ray findings of patients with pneumonia

		No. of cases	Score								Statistical analysis		
			10	9	8	7	6	5	4	3		2	1
Pneumonia group	fleroxacin	55				1	1	6	6	14	22	5	NS
	ofloxacin	52					3	6	10	16	14	3	
Bacterial pneumonia	fleroxacin	47				1	1	5	5	11	19	5	NS
	ofloxacin	44					1	6	7	14	13	3	

Table 10. Causative organisms

Causative organism	Total cases			Pneumonia group			Chronic RTI group		
	floxacin	ofloxacin	Statistical analysis	floxacin	ofloxacin	Statistical analysis	floxacin	ofloxacin	Statistical analysis
Monomicrobial infection	68	62	NS	21	15	NS	47	47	NS
Polymicrobial infection	11	6		2	0		9	6	
GP	<i>S. aureus</i>	3	4	1	2		2	2	
	<i>S. pyogenes</i>	1		1					
	<i>S. pneumoniae</i>	9	13	4	7		5	6	
	<i>E. faecalis</i>	1		1					
Sub-total	14	17		7	9		7	8	
GN	<i>B. catarrhalis</i>	2	1				2	1	
	<i>H. influenzae</i>	26	24	10	6		16	18	
	<i>E. coli</i>	1	1	1				1	
	<i>C. diversus</i>	1					1		
	<i>K. pneumoniae</i>	2	2	1			1	2	
	<i>K. oxytoca</i>	1	1				1	1	
	<i>E. cloacae</i>	1		1					
	<i>S. marcescens</i>	1					1		
	<i>P. aeruginosa</i>	15	14	1			14	14	
	<i>P. acidovorans</i>		1					1	
	<i>A. calcoaceticus</i>	1					1		
	<i>A. lwoffii</i>	2	1				2	1	
	NF-GNR	1					1		
	Sub-total	54	45		14	6		40	39
<i>S. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>		1						1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1					1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1				1	1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>Haemophilis</i> sp.	1					1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1					1			
<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1			1					
<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	2					2			
<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1					1			
<i>P. aeruginosa</i> + <i>X. maltophilia</i>	1			1					
<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. calcoaceticus</i>		1						1	
<i>P. aeruginosa</i> + <i>A. anitratum</i>	1					1			
<i>E. coli</i> + <i>A. calcoaceticus</i>	1					1			
<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i>		1						1	
<i>K. pneumoniae</i> + <i>K. oxytoca</i>		1						1	
<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1						1	
Sub-total	11	6		2	0		9	6	

RTI: respiratory tract infection

Table 11. Susceptibility distribution of causative organisms judged by committee  
(inoculum size:  $10^6$  cells/ml)

Drug	Treatment	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )										Total	Statistical analysis
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5		
Fleroxacin	fleroxacin	4	3	3	3	6	4	1	1	4	4	33	NS
	ofloxacin	3	4	2	1	3	4	3	3	8		31	
Ofloxacin	fleroxacin	5	2	4	2	7	2	7	2	1	1	33	NS
	ofloxacin	6	1	2	1	4	3	11	2	1		31	

Table 12. Clinical efficacy judged by committee

Diagnosis	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy <sup>a)</sup> rate (%)	Statistical analysis	
Total cases	fleroxacin	141	24	92	11	14	82.3	NS	
	ofloxacin	140	18	99	9	14	83.6		
Pneumonia group	Bacterial pneumonia	fleroxacin	47	7	35	4	1	89.4	NS
		ofloxacin	44	4	37	2	1	93.2	
		fleroxacin	55	8	41	4	2	89.1	NS
		ofloxacin	52	8	41	2	1	94.2	
Chronic RTI group	Chronic bronchitis	fleroxacin	41	9	24	2	6	80.5	F: P <sub>o</sub> = 0.048
		ofloxacin	42	7	33	1	1	95.2	
	Bronchiectasis	fleroxacin	29	4	22	2	1	89.7	NS
		ofloxacin	21	2	13	4	2	71.4	
	Others <sup>b)</sup>	fleroxacin	16	3	5	3	5	50.0	NS
		ofloxacin	25	1	12	2	10	52.0	
		fleroxacin	86	16	51	7	12	77.9	NS
		ofloxacin	88	10	58	7	13	77.3	

<sup>a)</sup> Excellent + good

<sup>b)</sup> Diffuse panbronchiolitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, old pulmonary tuberculosis and lung cancer with infection.

RTI: respiratory tract infection

Table 13. Committee's assessment of clinical efficacy classified by initial severity

Diagnosis	Severity	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy <sup>a)</sup> rate (%)	Statistical analysis	
Total cases	mild	fleroxacin	99	13	71	5	10	84.8	NS	
		ofloxacin	97	8	73	6	10	83.5		
	moderate	fleroxacin	42	11	21	6	4	76.2	NS	
		ofloxacin	43	10	26	3	4	83.7		
	Pneumonia group	mild	fleroxacin	35	3	30	1	1	94.3	NS
			ofloxacin	32	1	30	1		96.9	
moderate		fleroxacin	12	4	5	3		75.0	NS	
		ofloxacin	12	3	7	1	1	83.3		
mild		fleroxacin	41	3	35	1	2	92.7	NS	
		ofloxacin	36	2	33	1		97.2		
moderate		fleroxacin	14	5	6	3		78.6	NS	
		ofloxacin	16	6	8	1	1	87.5		
Chronic RTI group		mild	fleroxacin	29	6	18	1	4	82.8	NS
			ofloxacin	27	4	21	1	1	92.6	
		moderate	fleroxacin	12	3	6	1	2	75.0	NS
			ofloxacin	15	3	12			100	
	mild	fleroxacin	18	2	14	1	1	88.9	NS	
		ofloxacin	18	2	11	3	2	72.2		
	moderate	fleroxacin	11	2	8	1		90.9	-	
		ofloxacin	3		2	1		66.7		
	mild	fleroxacin	11	2	4	2	3	54.5	NS	
		ofloxacin	16		8	1	7	50.0		
	moderate	fleroxacin	5	1	1	1	2	40.0	NS	
		ofloxacin	9	1	4	1	3	55.6		
	mild	fleroxacin	58	10	36	4	8	79.3	NS	
		ofloxacin	61	6	40	5	10	75.4		
	moderate	fleroxacin	28	6	15	3	4	75.0	NS	
		ofloxacin	27	4	18	2	3	81.5		

<sup>a)</sup> Excellent + good<sup>b)</sup> Diffuse panbronchiolitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, old pulmonary tuberculosis and lung cancer with infection.

RTI: respiratory tract infection

Table 14. Committee's assessment of overall clinical efficacy classified by causative organisms

Causative organism	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy <sup>a)</sup> rate (%)	Statistical analysis	
GP	<i>S. aureus</i>	fleroxacin	3	2	1		100	-	
	ofloxacin	4	2	1	1	75.0			
	<i>S. pyogenes</i>	fleroxacin	1		1		100	-	
	ofloxacin	0							
	<i>S. pneumoniae</i>	fleroxacin	9	2	3		4	55.6	NS
		ofloxacin	13		11	1	1	84.6	
	<i>E. faecalis</i>	fleroxacin	1		1			100	-
		ofloxacin	0						
	Sub-total	fleroxacin	14	4	6	0	4	71.4	NS
		ofloxacin	17	2	12	2	1	82.4	
GN	<i>B. catarrhalis</i>	fleroxacin	2	1		1		50.0	-
		ofloxacin	1		1			100	
	<i>H. influenzae</i>	fleroxacin	26	10	15	1		96.2	W: P <sub>o</sub> =0.028
		ofloxacin	24	3	18	2	1	87.5	
	<i>E. coli</i>	fleroxacin	1		1			100	-
		ofloxacin	1		1			100	
	<i>C. diversus</i>	fleroxacin	1		1			100	-
		ofloxacin	0						
	<i>K. pneumoniae</i>	fleroxacin	2			1	1	0	-
		ofloxacin	2		2			100	
	<i>K. oxytoca</i>	fleroxacin	1	1				100	-
		ofloxacin	1		1			100	
	<i>E. cloacae</i>	fleroxacin	1			1		0	-
		ofloxacin	0						
	<i>S. marcescens</i>	fleroxacin	1			1		0	-
		ofloxacin	0						
	<i>P. aeruginosa</i>	fleroxacin	15		13		2	86.7	F: P <sub>o</sub> =0.021
		ofloxacin	14	1	5	2	6	42.9	
	<i>P. acidovorans</i>	fleroxacin	0						-
		ofloxacin	1		1			100	
	<i>A. calcoaceticus</i>	fleroxacin	1		1			100	-
		ofloxacin	0						
	<i>A. lwoffii</i>	fleroxacin	2		2			100	-
		ofloxacin	1		1			100	
	NF-GNR	fleroxacin	1		1			100	-
		ofloxacin	0						
Sub-total	fleroxacin	54	12	34	5	3	85.2	W: P <sub>o</sub> =0.048	
	ofloxacin	45	4	30	4	7	75.6		
Monomicrobial infection total	fleroxacin	68	16	40	5	7	82.4	NS	
	ofloxacin	62	6	42	6	8	77.4		
Polymicrobial infection	fleroxacin	11	2	8	1	0	90.9	NS	
	ofloxacin	6	1	4	0	1	83.3		
Total	fleroxacin	79	18	48	6	7	83.5	NS	
	ofloxacin	68	7	46	6	9	77.9		

<sup>a)</sup> Excellent + good

(FLRX 群 79 例, OFLX 群 68 例)であり, 単独菌感染は 130 例(FLRX 群 68 例, OFLX 群 62 例), 複雑菌感染は 17 例 (FLRX 群 11 例, OFLX 群 6 例)であった (Table 10)。

起炎菌と確定された 165 株中, 最小発育阻止濃度 (MIC) を測定することができた 64 株 (FLRX 群 33 株, OFLX 群 31 株) の両薬剤に対する MIC 分布を

Table 11 に示した。いずれの項目においても, 両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

### 3. 小委員会判定

#### 1) 臨床効果

臨床効果解析対象 281 例の小委員会判定による臨床効果を Table 12 に示した。全例における効果は, FLRX 群で著効 24 例, 有効 92 例, やや有効 11 例, 無

Table 15. Committee's assessment of clinical efficacy classified by causative organisms: bacterial pneumonia

Causative organism	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy <sup>a)</sup> rate (%)	Statistical analysis
GP	<i>S. aureus</i>	fleroxacin	1	1			100	-
	ofloxacin	1		1			100	
	<i>S. pyogenes</i>	fleroxacin	1	1			100	-
	ofloxacin	0						
	<i>S. pneumoniae</i>	fleroxacin	4	2	2		100	-
	ofloxacin	7		7			100	
	<i>E. faecalis</i>	fleroxacin	1		1		100	-
	ofloxacin	0						
Sub-total	fleroxacin	7	2	5	0	0	100	NS
	ofloxacin	8	0	8	0	0	100	
GN	<i>H. influenzae</i>	fleroxacin	10	3	7		100	NS
	ofloxacin	6		5		1	83.3	
	<i>E. coli</i>	fleroxacin	1		1		100	-
	ofloxacin	0						
	<i>K. pneumoniae</i>	fleroxacin	1			1	0	-
	ofloxacin	0						
	<i>E. cloacae</i>	fleroxacin	1			1	0	-
	ofloxacin	0						
Sub-total	fleroxacin	13	3	8	2	0	84.6	NS
	ofloxacin	6	0	5	0	1	83.3	
Monomicrobial infection total	fleroxacin	20	5	13	2	0	90.0	NS
	ofloxacin	14	0	13	0	1	92.9	
Polymicrobial infection	fleroxacin	2	0	2	0	0	100	-
	ofloxacin	0	0	0	0	0		
Total	fleroxacin	22	5	15	2	0	90.9	NS
	ofloxacin	14	0	13	0	1	92.9	

<sup>a)</sup> Excellent+good

Table 16. Committee's assessment of clinical efficacy classified by causative organisms: chronic RTI group

Causative organism	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy <sup>a)</sup> rate (%)	Statistical analysis	
GP	<i>S. aureus</i>	fleroxacin	2	2			100	-	
		ofloxacin	2	1	1		50.0		
	<i>S. pneumoniae</i>	fleroxacin	5		1		4	20.0	NS
		ofloxacin	6		4	1	1	66.7	
Sub-total	fleroxacin	7	2	1	0	4	42.9	NS	
	ofloxacin	8	1	4	2	1	62.5		
<i>B. catarrhalis</i>	fleroxacin	2	1		1		50.0	-	
	ofloxacin	1		1			100		
<i>H. influenzae</i>	fleroxacin	16	7	8	1		93.8	NS	
	ofloxacin	18	3	13	2		88.9		
<i>E. coli</i>	fleroxacin	0						-	
	ofloxacin	1		1			100		
<i>C. diversus</i>	fleroxacin	1		1			100	-	
	ofloxacin	0							
<i>K. pneumoniae</i>	fleroxacin	1				1	0	-	
	ofloxacin	2		2			100		
<i>K. oxytoca</i>	fleroxacin	1	1				100	-	
	ofloxacin	1		1			100		
GN	<i>S. marcescens</i>	fleroxacin	1		1		0	-	
		ofloxacin	0						
<i>P. aeruginosa</i>	fleroxacin	14		12		2	85.7	$\chi^2$ : $P_0=0.049$	
	ofloxacin	14	1	5	2	6	42.9		
<i>P. acidovorans</i>	fleroxacin	0						-	
	ofloxacin	1		1			100		
<i>A. calcoaceticus</i>	fleroxacin	1		1			100	-	
	ofloxacin	0							
<i>A. lwoffii</i>	fleroxacin	2		2			100	-	
	ofloxacin	1		1			100		
NF-GNR	fleroxacin	1		1			100	-	
	ofloxacin	0							
Sub-total	fleroxacin	40	9	25	3	3	85.0	NS	
	ofloxacin	39	4	25	4	6	74.4		
Monomicrobial infection total	fleroxacin	47	11	26	3	7	78.7	NS	
	ofloxacin	47	5	29	6	7	72.3		
Polymicrobial infection	fleroxacin	9	2	6	1	0	88.9	NS	
	ofloxacin	6	1	4	0	1	83.3		
Total	fleroxacin	56	13	32	4	7	80.4	NS	
	ofloxacin	53	6	33	6	8	73.6		

a) Excellent + good

RTI: respiratory tract infection

効14例で有効率(著効+有効)82.3%, OFLX群は著効18例, 有効99例, やや有効9例, 無効14例で有効率83.6%であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった(Table 12)。

なお, 投与開始時の白血球数において有意な偏りが認められたため, 臨床効果を各段階別に層別し一般化拡張Mantel-Haenszel法を試みたが, 有意差は認められなかった( $P_0=0.728$ )。

2) 疾患群・診断名別臨床効果

細菌性肺炎においてはFLRX群で著効7例, 有効35例, やや有効4例, 無効1例で有効率89.4%, OFLX群では著効4例, 有効37例, やや有効2例, 無効1例で有効率93.2%であり, 両薬剤群間に有意差は認められなかった(Table 12)。

慢性気道感染症では, FLRX群で著効16例, 有効51例, やや有効7例, 無効12例で有効率77.9%, OFLX群では著効10例, 有効58例, やや有効7例, 無効13例で有効率77.3%で, 両薬剤群間に有意差は認められ

なかった。診断名別では, 慢性気管支炎においてOFLX群が有意に優れていたが, 他の診断名では両薬剤群間に有意差は認められなかった(Table 12)。

3) 重症度別臨床効果

本治験では重症例はなく, すべて軽症および中等症であった。全例, 細菌性肺炎, および慢性気道感染症の重症度別臨床効果を解析したところ, 両薬剤群間に有意差は認められなかった。診断名別でも両薬剤群間に有意差は認められなかった(Table 13)。

4) 起炎菌別臨床効果

小委員会により起炎菌が決定された147例についての起炎菌別臨床効果を, Tables 14~16に示した。全例において, 単独菌感染, 複数菌感染では両薬剤群間に有意差は認められなかったが, 単独菌感染のうち, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* およびグラム陰性菌全体でFLRX群が有意に優れていた。細菌性肺炎, 慢性気道感染症においても同様に検討した(Table 14)。細菌性肺炎では両薬剤群間に有意

Table 17. Bacteriological efficacy judged by committee

Diagnosis	Treatment	No. of cases	Eradicated	Partially eradicated	Decreased	Replaced	Persisted	Eradication rate (%)	Statistical analysis	
Total cases	floxacin	76	57	2		3	14	75.0	NS	
	ofloxacin	67	47	2	1	4	13	70.1		
Pneumonia group	Bacterial pneumonia	floxacin	20	20				100	NS	
		ofloxacin	14	11			1	2		78.6
		floxacin	21	21				100	NS	
		ofloxacin	15	12			1	2		80.0
Chronic RTI group	Chronic bronchitis	floxacin	24	17			1	6	70.8	NS
		ofloxacin	24	18	1		2	3	75.0	
	Bronchiectasis	floxacin	20	13	2		1	4	65.0	NS
		ofloxacin	14	10			1	3	71.4	
	Others <sup>a)</sup>	floxacin	11	6			1	4	54.5	NS
		ofloxacin	14	7	1	1		5	50.0	
		floxacin	55	36	2		3	14	65.5	NS
		ofloxacin	52	35	2	1	3	11	67.3	

<sup>a)</sup> Diffuse panbronchiolitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, old pulmonary tuberculosis and lung cancer with infection.

RTI: respiratory tract infection

Table 18. Bacteriological response classified by species

Causative organism	Treatment	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical analysis	
GP	<i>S. aureus</i>	floxacin	6	6		100		
		ofloxacin	5	5		100		
	<i>S. pyogenes</i>	floxacin	1	1		100	-	
		ofloxacin	0					
	<i>S. pneumoniae</i>	floxacin	14	10	3	1	76.9	NS
		ofloxacin	15	12	3		80.0	
		<i>E. faecalis</i>	floxacin	1	1		100	
			ofloxacin	0				
	Sub-total	floxacin	22	18	3	1	85.7	NS
		ofloxacin	20	17	3	0	85.0	
GN	<i>B. catarrhalis</i>	floxacin	2	2			100	-
		ofloxacin	2	2			100	
	<i>H. influenzae</i>	floxacin	28	27	1		96.4	NS
		ofloxacin	27	25	2		92.6	
	<i>Haemophilus</i> sp.	floxacin	1	1			100	-
		ofloxacin	0					
	<i>E. coli</i>	floxacin	3	2		1	100	-
		ofloxacin	1	1			100	
	<i>C. diversus</i>	floxacin	1	1			100	-
		ofloxacin	0					
	<i>K. pneumoniae</i>	floxacin	3	2	1		66.7	-
		ofloxacin	4	3	1		75.0	
	<i>K. oxytoca</i>	floxacin	1	1			100	-
		ofloxacin	2	2			100	
	<i>E. cloacae</i>	floxacin	1			1		-
		ofloxacin	0					
	<i>S. marcescens</i>	floxacin	1	1			100	-
		ofloxacin	0					
	<i>P. aeruginosa</i>	floxacin	20	9	11		45.0	NS
		ofloxacin	16	5	10	1	33.3	
	<i>P. acidovorans</i>	floxacin	0					-
		ofloxacin	1	1			100	
	<i>X. maltophilia</i>	floxacin	1	1			100	-
		ofloxacin	0					
	<i>A. calcoaceticus</i>	floxacin	2	2			100	-
		ofloxacin	1	1			100	
	<i>A. lwoffi</i>	floxacin	2	2			100	-
		ofloxacin	1	1			100	
	<i>A. anitratum</i>	floxacin	1	1			100	-
		ofloxacin	0					
NF-GNR	floxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	0						
Sub-total	floxacin	68	53	13	2	80.3	NS	
	ofloxacin	55	41	13	1	75.9		
Total	floxacin	90	71	16	3	81.6	NS	
	ofloxacin	75	58	16	1	78.4		

差は認められなかったが、慢性気道感染症では、*P. aeruginosa* で FLRX 群が有意に優れていた。その他は、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

#### 5) 小委員会判定による細菌学的効果

全例および細菌性肺炎、慢性気道感染症における細菌学的効果を Table 17 に示した。全例での菌陰性化率は FLRX 群が 75.0 % (57/76)、OFLX 群が 70.1 % (47/67)、細菌性肺炎のそれは、FLRX 群が 100 % (20/20)、OFLX 群が 78.6 % (11/14)、慢性気道感染症で

は、FLRX 群が 65.5 % (36/55)、OFLX 群が 67.3 % (35/52) であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。診断名別でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

また、起炎菌別菌消失率を Tables 18~20 に示した。全例での主な菌別の菌消失率は *Streptococcus pneumoniae* では、FLRX 群が、76.9 % (10/13)、OFLX 群が 80.0 % (12/15)、*H. influenzae* では、FLRX 群が 96.4 % (27/28)、OFLX 群が 92.6 % (25/27)、*P.*

Table 19. Bacteriological response classified by species: bacterial pneumonia

Causative organism	Treatment	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical analysis	
GP	<i>S. aureus</i>	fleroxacin	1	1		100	-	
		ofloxacin	1	1		100		
	<i>S. pyogenes</i>	fleroxacin	1	1		100	-	
		ofloxacin	0					
	<i>S. pneumoniae</i>	fleroxacin	5	5			100	NS
		ofloxacin	7	6	1		85.7	
<i>E. faecalis</i>	fleroxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	0						
Sub-total	fleroxacin	8	8	0	0	100	NS	
	ofloxacin	8	7	1	0	87.5		
GN	<i>H. influenzae</i>	fleroxacin	10	10			100	NS
		ofloxacin	6	5	1		83.3	
	<i>E. coli</i>	fleroxacin	1			1		-
		ofloxacin	0					
	<i>K. pneumoniae</i>	fleroxacin	2	2			100	-
		ofloxacin	0					
<i>E. cloacae</i>	fleroxacin	1			1		-	
	ofloxacin	0						
<i>P. aeruginosa</i>	fleroxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	0						
<i>X. maltophilia</i>	fleroxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	0						
Sub-total	fleroxacin	16	14	0	2	100	NS	
	ofloxacin	6	5	1	0	83.3		
Total	fleroxacin	24	22	0	2	100	NS	
	ofloxacin	14	12	2	0	85.7		

Table 20. Bacteriological response classified by species: chronic RTI group

Causative organism	Treatment	No. of strains	Eradicated	Persisted	Unknown	Eradication rate (%)	Statistical analysis	
GP	<i>S. aureus</i>	fleroxacin	5	5		100	-	
	ofloxacin	3	3			100		
	<i>S. pneumoniae</i>	fleroxacin	9	5	3	1	62.5	NS
		ofloxacin	8	6	2		75.0	
Sub-total	fleroxacin	14	10	3	1	76.9	NS	
	ofloxacin	11	9	2	0	81.8		
<i>B. catarrhalis</i>	fleroxacin	2	2			100	-	
	ofloxacin	2	2			100		
<i>H. influenzae</i>	fleroxacin	18	17	1		94.4	NS	
	ofloxacin	21	20	1		95.2		
<i>Haemophilus</i> sp.	fleroxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	0						
<i>E. coli</i>	fleroxacin	2	2			100	-	
	ofloxacin	1	1			100		
<i>C. diversus</i>	fleroxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	0						
<i>K. pneumoniae</i>	fleroxacin	1		1		0	-	
	ofloxacin	4	3	1		75.0		
<i>K. oxytoca</i>	fleroxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	2	2			100		
GN	<i>S. marcescens</i>	fleroxacin	1	1		100	-	
		ofloxacin	0					
<i>P. aeruginosa</i>	fleroxacin	18	7	11		38.9	NS	
	ofloxacin	16	5	10	1	33.3		
<i>P. acidovorans</i>	fleroxacin	0					-	
	ofloxacin	1	1			100		
<i>A. calcoaceticus</i>	fleroxacin	2	2			100	-	
	ofloxacin	1	1			100		
<i>A. lwoffii</i>	fleroxacin	2	2			100	-	
	ofloxacin	1	1			100		
<i>A. anitratum</i>	fleroxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	0						
NF-GNR	fleroxacin	1	1			100	-	
	ofloxacin	0						
Sub-total	fleroxacin	51	38	13	0	74.5	NS	
	ofloxacin	49	36	12	1	75.0		
Total	fleroxacin	65	48	16	1	75.0	NS	
	ofloxacin	60	45	14	1	76.3		

RTI: respiratory tract infection

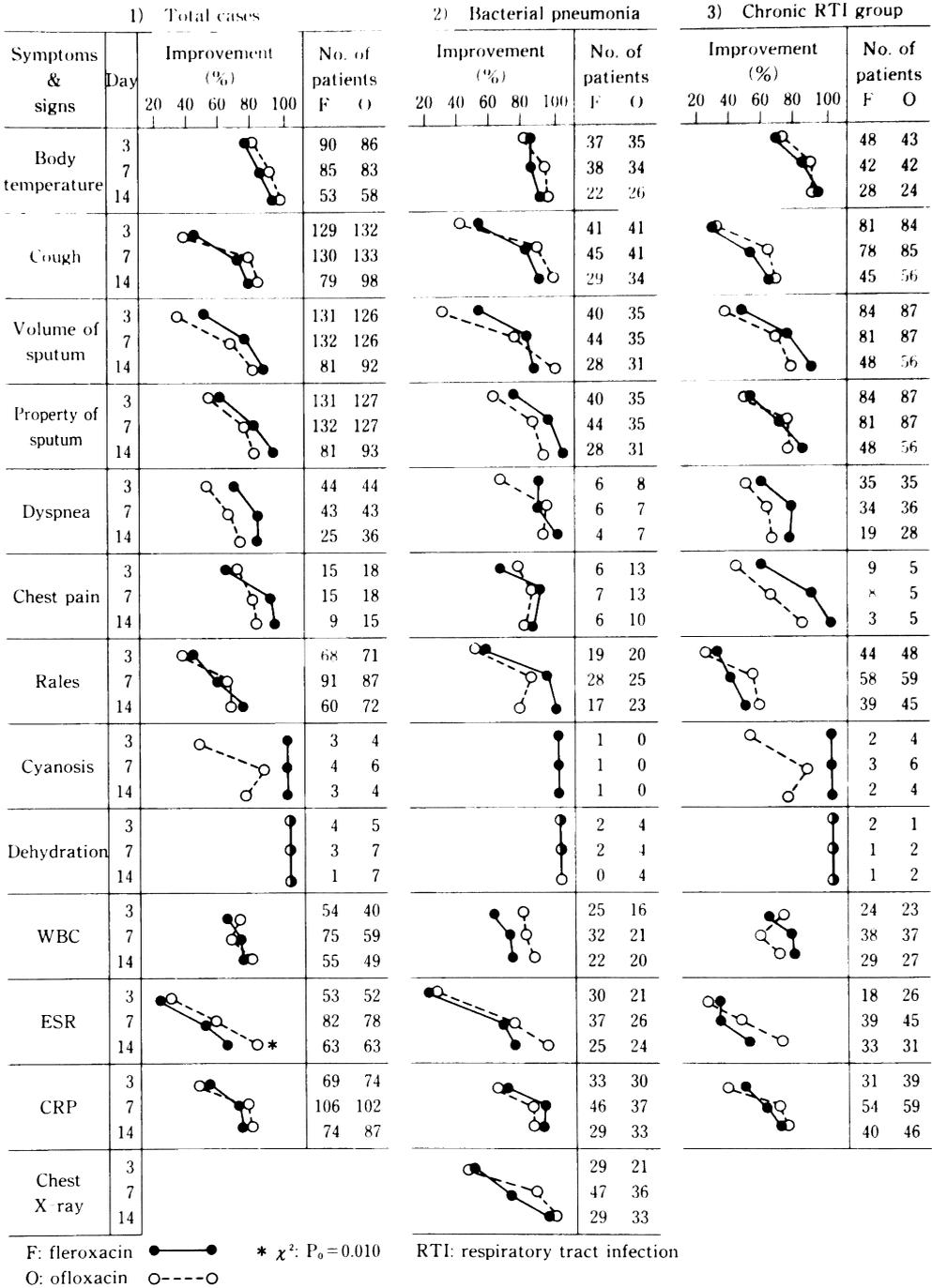


Fig. 1. Improvement of initial clinical symptoms

*aeruginosa* では、FLRX 群が 45.0 % (9/20)、OFLX 群が 33.3 % (5/15) であり、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

#### 4. 症状・所見, 検査値の改善度

両薬剤群間の症状・所見, 検査値の改善度を、投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後の 3 時点で比較検討した結果を Fig. 1 に示した。全例, 細菌性肺炎, 慢性気道感染症に層別して解析したところ, 全例の ESR の 14 日後で、OFLX 群が有意に優れた改善度を示したが, その他の項目では、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

#### 5. 小委員会判定による安全性

##### 1) 副作用

副作用の解析対象症例 305 例 (FLRX 群 148 例, OFLX 群 157 例) における発現率およびその内訳を Table 21 に示した。

FLRX 群では 148 例中 7 例 (4.7 %) に副作用が認められ, そのうち軽症が 6 例, 中等症が 1 例であった。OFLX 群では 157 例中 9 例 (5.7 %) に副作用が認められ, そのうち軽症が 3 例, 中等症が 6 例であった。両薬剤群間に有意差は認められなかった。

副作用の内訳は、FLRX 群では発疹, 嘔気, めまい, めまい・ふらつき感が各々 1 例, 不眠が 3 例, OFLX

群では食欲不振, 下痢・嘔気, 嘔気, 嘔気・嘔吐, 嘔気・食欲不振・下痢, 頭痛が各々 1 例, 不眠が 3 例であった。ニューキノロン剤における既知の副作用<sup>9)</sup>以外は認められなかった。またいずれの副作用も投与中もしくは投与中止後に消失した。

##### 2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常の解析対象 281 例 (FLRX 群 138 例, OFLX 群 143 例) における臨床検査値異常変動例とその内訳を、Table 22 に示した。異常変動は、FLRX 群で 138 例中 19 例 (13.8 %), OFLX 群で 143 例中 28 例 (19.6 %) に認められたが、両薬剤群間に有意差は認められなかった。主な異常変動は、両薬剤群共に好酸球増多, GOT, GPT の上昇などであり, その程度はいずれも軽度であった。

##### 6. 小委員会判定による有用性

有用性解析対象 285 例 (FLRX 群 141 例, OFLX 群 144 例) での小委員会判定による有用性を、Table 23 に示した。全例での有用性は、FLRX 群では、きわめて有用 18 例, 有用 98 例, やや有用 11 例, 有用でない 14 例で、有用率 (きわめて有用 + 有用) は 82.3 %, OFLX 群では、きわめて有用 13 例, 有用 102 例, やや有用 11 例, 有用でない 18 例で、有用率で 79.9 % であった。細菌性肺炎の FLRX 群と OFLX 群の有用率は

Table 21. Side effects judged by committee

	Fleroxacin		Ofloxacin		Statistical analysis
	mild	moderate	mild	moderate	
No. of cases	148		157		
No. of cases with side effects (incidence %)	7 (4.7%)		9 (5.7%)		NS
Severity					
Rash	1				
Anorexia			1		
Diarrhoea and nausea				1	
Nausea		1		1	
Nausea and vomiting				1	
Nausea, anorexia and diarrhoea				1	
Dizziness	1				
Insomnia	3		2	1	
Dizziness and light-headed feeling	1				
Headache				1	

Table 22. Abnormal laboratory findings judged by committee

	Fleroxacin	Ofloxacin	Statistical analysis
No. of cases	138	143	
No. of cases with abnormal laboratory findings (incidence %)	19 (13.8%)	28 (19.6%)	NS
WBC ↓		3	
Eosinophils ↑	5	8	
Eosinophils ↑ and LDH ↑	1		
Eosinophils ↑, GOT ↑ and GPT ↑		1	
Eosinophils ↑, BUN ↑		1	
Eosinophils ↑, BUN ↑ and S-creatinine ↑	1		
Platelets ↑, GOT ↑ and BUN ↑		1	
GOT ↑	4	1	
GPT ↑		1	
GOT ↑ and GPT ↑	4	1	
Al-P ↑		1	
LDH ↑	2	1	
γ-GTP ↑		1	
Al-P ↑ and γ-GTP ↑	1	1	
GPT ↑ and BUN ↑	1	1	
GPT ↑ and γ-GTP ↑		2	
LDH ↑ and K ↑		1	
T-bilirubin ↑		1	
BUN ↑		1	
K ↑		1	

それぞれ、89.4% (42/47) と 91.1% (41/45) および慢性気道感染症では 77.9% (67/86) と 72.5% (66/91) であり、いずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められなかった。診断名別でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

#### 7. 主治医判定

##### 1) 臨床効果

小委員会にて採用された症例 281 例 (FLRX 群 141 例, OFLX 群 140 例) についての主治医判定による臨床効果を、Table 24 に示した。全例での有効率は、FLRX 群が 81.4% (114/140), OFLX 群が 78.4% (109/139), 細菌性肺炎では FLRX 群が 93.6% (44/47), OFLX 群が 84.1% (37/44), 慢性気道感染症では、FLRX 群が 76.5% (65/85), OFLX 群が 73.6% (64/

87) であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。診断名別でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

##### 2) 有用性

小委員会にて採用された症例 285 例 (FLRX 群 141 例, OFLX 群 144 例) についての主治医判定による有用性を Table 25 に示した。全例での有用率は、FLRX 群が 80.7% (113/140), OFLX 群が 74.8% (107/143), 細菌性肺炎では、FLRX 群と OFLX 群の有用率はそれぞれ 91.5% (43/47) と 82.2% (37/45), 慢性気道感染症では 76.5% (65/85) と 68.9% (62/90) であり、いずれも両薬剤群間に有意差は認められなかった。診断名別でも両薬剤群間に有意差は認められなかった。

Table 23. Utility judged by committee

Diagnosis	Treatment	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Utility* <sup>1)</sup> rate (%)	Statistical analysis	
Total cases	fleroxacin	141	18	98	11	14	82.3	NS	
	ofloxacin	144	13	102	11	18	79.9		
Pneumonia group	Bacterial pneumonia	fleroxacin	47	5	37	4	1	89.4	NS
		ofloxacin	45	4	37	2	2	91.1	
		fleroxacin	55	6	43	4	2	89.1	NS
		ofloxacin	53	5	44	2	2	92.5	
Chronic RTI group	Chronic bronchitis	fleroxacin	41	7	26	2	6	80.5	NS
		ofloxacin	45	6	33	2	4	86.7	
	Bronchiectasis	fleroxacin	29	2	24	2	1	89.7	NS
		ofloxacin	21	1	14	4	2	71.4	
	Others <sup>b)</sup>	fleroxacin	16	3	5	3	5	50.0	NS
		ofloxacin	25	1	11	3	10	48.0	
		fleroxacin	86	12	55	7	12	77.9	NS
		ofloxacin	91	8	58	9	16	72.5	

\*<sup>1)</sup> Markedly useful+useful

<sup>b)</sup> Diffuse panbronchiolitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, old pulmonary tuberculosis and lung cancer with infection.

RTI: respiratory tract infection

### III. 考 察

ニューキノロン系抗菌剤 FLRX の呼吸器感染症（肺炎、慢性気道感染症）に対する有用性を客観的に評価する目的で、OFLX を対照薬として、二重盲検比較試験を実施した。

FLRX の用法・用量については、慢性気道感染症に対する一般臨床試験<sup>3)</sup>で、1日投与量 200 mg または 300 mg 投与を 1 回投与または 2 回に分割投与してもほぼ同等の効果が得られたことから、投与回数を 1 日 1 回に限定して比較試験を実施した結果、至適臨床用量は 1 日 300 mg 投与が適切であると判断された<sup>4)</sup>。

そこで今回、呼吸器感染症に対する有用性を FLRX 1 回 300 mg 1 日 1 回投与と、対照薬 OFLX 1 回 200 mg, 1 日 3 回投与との二重盲検法で比較検討した。

対照薬に OFLX を選定した理由は、OFLX が同系のニューキノロン剤で化学構造が類似しており、呼吸器感染症の治療にも広く使用されており、その有用性に対する評価が確立していること、ならびに適応症に

肺炎および慢性気道感染症が含まれていることからである。

OFLX の用法・用量は、過去の比較試験で有用性が確認されている 1 回 200 mg, 1 日 3 回投与とした。

今回の試験では、318 例の患者に投与され、281 例について有効性の評価を行った。対象患者の背景因子については、全症例における投与開始時の白血球数を除いて、量薬剤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は、FLRX 群では、全例で 82.3%、細菌性肺炎 89.4%、慢性気道感染症 77.9%、OFLX 群では、同様に各々 83.6%、93.2%、77.3% の有効率で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

今回、全例における投与開始時の白血球数において有意な偏りが認められた。このため、この白血球数の偏りが今回の解析結果に影響しているか否かを検討する目的で、まず薬剤群別の解析に先立ち、投与開始時の白血球数の段階毎に臨床効果を層別してみたところ

Table 24. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Diagnosis	Treatment	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Unknown	Efficacy <sup>a)</sup> rate (%)	Statistical analysis	
Total cases	fleroxacin	141	19	95	15	11	1	81.4	NS	
	ofloxacin	140	24	85	22	8	1	78.4		
Pneumonia group	Bacterial pneumonia	fleroxacin	47	14	30	2	1	93.6	NS	
		ofloxacin	44	11	26	6	1	84.1		
		fleroxacin	55	16	33	4	2	89.1	NS	
		ofloxacin	52	14	31	6	1	86.5		
Chronic RTI group	Chronic bronchitis	fleroxacin	41	2	32	2	5	82.9	NS	
		ofloxacin	42	5	32	4	1	88.1		
	Bronchiectasis	fleroxacin	29		25	4		86.2	NS	
		ofloxacin	21	2	12	6	1	70.0		
	Others <sup>b)</sup>	fleroxacin	16	1	5	5	4	1	40.0	NS
		ofloxacin	25	3	10	6	6		52.0	
		fleroxacin	86	3	62	11	9	1	76.5	NS
		ofloxacin	88	10	54	16	7	1	73.6	

<sup>a)</sup> Excellent + good

<sup>b)</sup> Diffuse panbronchiolitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, old pulmonary tuberculosis and lung cancer with infection.

RTI: respiratory tract infection

有意差は認められなかった ( $P_0=0.781$ , Kruskal-Wallis の H 検定)。また、両薬剤群間の解析にあたり一般化拡張 Mantel-Haenszel 法による補正を行ったが、有意差は認められなかった ( $P_0=0.728$ )。これらのことから、今回の投与開始時の白血球数の偏りに関しては、両薬剤群間の比較可能性は容認できるものと考えられた。

同系統の薬剤で今回同様肺炎および慢性気道感染症を対象として実施された tosusifloxacin tosilate (TFLX) と OFLX の二重盲検比較試験の成績<sup>6)</sup>では、OFLX 群の有効率は全例で 82.6%、細菌性肺炎で 83.7%、慢性気道感染症で 80.2%、TFLX 群では同様に 82.9%、81.4%、83.1%であり、今回の両薬剤群の成績と比較してほぼ同程度のものであった。

慢性気道感染症群を診断名別に層別して臨床効果を見たところ、慢性気管支炎で FLRX 群 80.5%、OFLX 群 95.2%の有効率で、OFLX 群が有意に優れていた。しかし、副作用、臨床検査値異常などを勘案した有用

性判定を慢性気管支炎のみに限定してみると、有用率で FLRX 群 80.5%、OFLX 群 86.7%で両薬剤群間に有意差は認められず、総合的に FLRX 群は OFLX 群とはほぼ同等の有効性があると考えられた。これは OFLX 群で 3 例が副作用のため 9 包未満で投与を中止し、臨床効果判定から除外されたためと思われた。

主治医判定による臨床効果は、全例、細菌性肺炎、慢性気道感染症のいずれにおいても両薬剤群間に有意差は認められず、また慢性気管支炎に限ってみても有意差は認められなかった。

今回の試験で起炎菌を確定し得た症例は全例では 281 例中 147 例 (52.3%) であり、複数菌感染を含めて 165 株が分離された。菌種別では、*H. influenzae* が全体の 33.3% と最も多く、次いで *P. aeruginosa* の 21.8%、*S. pneumoniae* の 17.6%、*Staphylococcus aureus* の 6.7% の順であり、呼吸器感染症において分離頻度が高く、臨床上一重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。なお、菌検出例は肺炎では 107 例

Table 25. Utility judged by doctors in charge

Diagnosis	Treatment	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Unknown	Utility <sup>a)</sup> rate (%)	Statistical analysis	
Total cases	fleroxacin	141	21	92	16	11	1	80.7	NS	
	ofloxacin	144	24	83	24	12	1	74.8		
Pneumonia group	Bacterial pneumonia	fleroxacin	47	16	27	3	1	91.5	NS	
		ofloxacin	45	12	25	6	2	82.2		
		fleroxacin	55	18	30	5	2	87.3	NS	
		ofloxacin	53	14	31	6	2	84.9		
Chronic RTI group	Chronic bronchitis	fleroxacin	41	2	32	2	5	82.9	NS	
		ofloxacin	45	5	31	6	3	80.0		
	Bronchiectasis	fleroxacin	29		25	4		86.2	NS	
		ofloxacin	21	2	11	7	1	65.0		
	Others <sup>b)</sup>	fleroxacin	16	1	5	5	4	1	40.0	NS
		ofloxacin	25	3	10	5	7		52.0	
		fleroxacin	86	3	62	11	9	1	76.5	NS
		ofloxacin	91	10	52	18	10	1	68.9	

<sup>a)</sup> Markedly useful + useful

<sup>b)</sup> Diffuse panbronchiolitis, bronchial asthma, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis, old pulmonary tuberculosis and lung cancer with infection.

RTI: respiratory tract infection

中 38 例 (35.5%)、慢性気道感染症では 174 例中 109 例 (62.6%) で、過去の他剤の比較試験<sup>6-12)</sup>と較べて、菌の検出頻度は高い傾向にあった。全株において菌消失率は、FLRX 群で 81.6%、OFLX 群で 78.4% と両薬剤群とも高い菌消失率を示した。主要菌種毎に見てみると、FLRX 群で *H. influenzae* 96.4% (27 株/28 株)、*S. pneumoniae* 76.9% (10/13)、OFLX 群で各々 92.6% (25/27)、80.0% (12/15)、*S. aureus* はいずれの薬剤群でも全株消失し (それぞれ 6/6、5/5)、両薬剤群とも優れた成績を示した。*P. aeruginosa* では、FLRX 群で 45.0% (9/20)、OFLX 群で 33.3% (5/15) と前記 3 菌種に比べて両薬剤群とも消失率は低い結果であった。今回のこれらの成績を前述の TFLX と OFLX の比較試験<sup>6)</sup>での成績と比較してみると、同比較試験において *H. influenzae*、*S. pneumoniae*、*S. aureus*、*P. aeruginosa* の消失率は OFLX 群でそれぞれ 96.2%、82.4%、100%、45.5%、TFLX 群で 96.6%、81.0%、80.0%、14.3% であり、いずれの菌種においても

遜色ないものであった。

臨床効果に影響をおよぼすと考えられる症状・所見および検査値の改善率のうち、全例の ESR の 14 日目の値でのみ OFLX 群が有意に優れていたが、その他の項目においては有意差は認められなかった。安全性においては、副作用の発現率に差は認められず、その種類も食欲不振、嘔気・嘔吐、不眠、頭痛などいずれもニューキノロン剤に既知のもので、特異なものは認められなかった。いずれも投与中止により速やかに消失した。臨床検査値の異常変動の発現率にも有意差は認められず、トランスアミナーゼの上昇、好酸球の増多が主なものであり、その程度はいずれも軽度であった。その後の経過を追跡し得た症例においては、投与中止または終了によって速やかに正常値または投与前値にまで回復した。

小委員会判定による有用性は、FLRX 群全例では 82.3% で、細菌性肺炎で 89.4%、慢性気道感染症で 77.9%、OFLX 群では同様に各々 79.9%、91.1%、72.5%

の有用率で、両薬剤群間に有意差は認められなかった。

慢性気道感染症の診断名別有用性を見ても、慢性気管支炎、気管支拡張症、慢性呼吸器疾患の二次感染のいずれにおいても、両薬剤群間に有意差は認められなかった。主治医判定による有用性もほぼ同等の結果であった。

以上のことより、FLRX 1回 300 mg, 1日1回の投与は、OFLX 1回 200 mg 1日3回投与と同様に、肺炎および慢性気道感染症の治療上有用性の高い薬剤であると考えられた。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) Nakashima M, et al.: Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. *J Antimicrob Chemother* 22 (S-D): 133~144, 1988
- 3) 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
- 4) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する Fleroxacin の用量比較試験. *Chemotherapy* 38 (S-2): 454~471, 1990
- 5) 堀 誠治, 嶋田真五郎: 新キノロン剤の副作用とその対策. 新キノロン剤の臨床(上田 泰 編著), P. 167~176, ライフ・サイエンス, 東京, 1988
- 6) 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
- 7) 原 耕平, 他: 慢性気道感染症に対する TE-031 と cefaclor (CCL) の二重盲検比較試験成績. *Chemotherapy* 37: 314~335, 1989
- 8) 小林宏行, 他: 呼吸器感染症に対する mezlocillin と ampicillin の薬効比較試験. *感染症学雑誌* 55: 276~324, 1981
- 9) 中川圭一, 他: 呼吸器感染症に対する cefoperazone と cefazolin の二重盲検法による薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 29: 375~424, 1981
- 10) 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
- 11) 小林宏行, 他: 呼吸器感染症に対する HAPA-B と amikacin の薬効比較試験. *感染症学雑誌* 60: 1184~1215, 1986
- 12) 原 耕平, 他: 呼吸器感染症に対する HKB と Amikacin の薬効比較成績. *感染症学雑誌* 61: 22~53, 1987

## DOUBLE-BLIND CONTROLLED STUDY ON FLEROXACIN AND OFLOXACIN IN RESPIRATORY INFECTIONS

Kohei Hara, Masaki Hirota, Keizo Yamaguchi, Shigeru Kohno,  
Yasumasa Dotsu, Hironobu Koga, Mitsuo Kaku, Kouichi Watanabe,  
Hirosaki Mukae, Masanori Iwamoto 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

Kazuo Takebe, Mitsuo Masuda, Katsuhiro Okamoto and  
Toyokazu Tamura

Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hirosaki University and related hospitals

Masakichi Motomiya, Kotaro Oizumi\*, Akira Watanabe,  
Kiyoshi Konno, Satoshi Shindo, Kohsaku Nagai  
and Shigeru Shimoda

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Tuberculosis  
and Cancer, Tohoku University and related hospitals

(\*Present address: First Department of Internal Medicine, School of Medicine)

Izumi Hayashi\*\*

Department of Respiratory Disease, Iwaki Kyoritsu General Hospital  
(\*\*Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital)

Masataka Katsu, Shinji Okui, Toshio Fukui  
and Hiroshi Hirose

Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

Jingoro Shimada, Kohya Shiba, Masanobu Kaji,  
Atsushi Saito and Osamu Sakai

Department of Internal Medicine (II), The Jikei University, School of Medicine

Hiroichi Tanimoto, Kazuo Obara and Tetsuo Okamura

Department of Internal Medicine (IV), The Jikei University, School of Medicine

Hideo Ikemoto, Takeshi Mori and Hiroshi Isonuma

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Juntendo University

Koichiro Nakata, Tatsuo Nakatani, Yoshitaka Nakamori,  
Naohiko Chonabayashi, Masayuki Noguchi and Koji Narui  
Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Kaoru Shimada, Takashi Inamatsu, Yasuyuki Sano,  
and Yasufumi Miyamoto

Department of Infectious Disease, The Institute of Medical Science,  
The University of Tokyo and related hospital

Hiroyuki Kobayashi and Hiroshi Oshitani

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

Shoichiro Irimajiri and Mituso 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, Kaneo Suzuki, Kou Murohashi,  
Hiroshi Takahashi, Yasuhiko Ashikari and Izumi Koyama  
Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory  
and Respiratory Disease Center

Masaaki Arakawa, Kouichi Wada and Masanaga Takatoh

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

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Atsuhiko Sato, Akihiko Okano, Hirokazu Okano,  
Masami Taniguchi, Tanaki Matsubara and Yutaka Nakano  
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hamamatsu University and Related Hospitals

Kaoru Shimokata, Keisuke Nishiwaki, Syuzo Sakai, Yoshihiro Senda,  
Masashi Yamamoto, Kenji Mizoguchi and Hiroshi Saito  
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Nagoya University and Related Hospitals

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki, Toru Matsuura  
and Satoru Adachi  
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital

Fumiyuki Kuze, Eisaku Tanaka, Takekuni Iwata, Kazukiyo Oida,  
Yoshiro Mochizuki, Nobuaki Ikeda and Kenshi Bando  
First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute,  
Kyoto University and Related Hospitals

Nobuhiro Narita, Masayoshi Sawaki and Keiichi Mikasa  
Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Fumio Miki  
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Takao Sasaki, Yukio Matsumoto and Yuji Sugimoto  
Third Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Tottori University

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, Shinichi Ishioka, Yukio Nishimoto,  
Nobuhisa Kinohara and Syunsuke Takami  
Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Hiroshima University and Related Hospitals

Osamu Kurimura, Hideo Sasaki and Hirofumi Fukuhara  
Department of Internal Medicine Kure National Hospital

Minoru Yoshida, Satoko Miyahara and Syoji Senju  
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
Fukuoka University

Masaru Nasu, Jun Goto, Toru Yamazaki, Hiroyuki Nagai,  
Hitoshi Yamazaki, Takayoshi Tashiro and Hideaki Shigeno  
Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita

Keizo Matsumoto, Tsuyoshi Nagatake, Naoto Rikitomi, Kazunori Oishi,  
Fuminari Sonoda, Mikio Taguchi and Kiwao Watanabe  
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine,  
Nagasaki University and Related Hospital

Atsushi Saito, Yoshiteru Shigeno, Yuei Irabu,  
Junichi Ooshiro and Moriaki Wakuta  
First Department of Internal Medicine, School of Medicine,  
University of the Ryukyus and Related Hospitals

Nobuya Ogawa  
Department of Pharmacology, Ehime University, School of Medicine

Koichi Deguchi  
Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

To evaluate the efficacy, safety and utility of fleroxacin (FLRX) in respiratory infections (bacterial pneumonia and chronic respiratory tract infection), we carried out a double-blind comparative study with ofloxacin (OFLX) as a control drug. FLRX once daily at 300 mg and OFLX at 600 mg (3 divided doses) were administered orally for 14 days, and the following results were obtained.

1) As assessed by the committee, the overall clinical efficacy rate was 82.3 % (116/141) for the FLRX group and 83.6 % (117/140) for the OFLX group. The rate was 89.4 % (44/47) and 93.2 % (41/44) in bacterial pneumonia, and 77.9 % (67/86) and 77.3 % (68/88) in chronic respiratory tract infection. There was no significant difference between the two groups.

2) The overall bacteriological eradication rate of causative organisms judged by the committee was 75.0 % (57/76) for the FLRX group and 70.1 % (47/67) for the OFLX group. The rate was 100 % (20/20) and 78.6 % (11/14) in bacterial pneumonia and 65.5 % (36/55) and 67.3 % (35/52) in chronic respiratory tract infection. There was no significant difference between the two groups.

3) The incidence of side effects was 4.7 % (7/148) for the FLRX group and 5.7 % (9/157) for the OFLX group, and the incidence of abnormal laboratory findings was 13.8 % (19/138) and 19.6 % (28/143). There were neither severe symptoms nor significant differences between the two groups.

4) The overall utility rate judged by the committee was 82.3 % (116/141) for the FLRX group and 79.9 % (115/144) for the OFLX group.

The (above) results indicate that 300 mg FLRX daily is as useful as 600 mg OFLX daily in the treatment of respiratory infections.