

## 慢性下気道感染症に対するLevofloxacin(LVFX)の用量比較臨床試験

斎藤 厚<sup>1,2)</sup>・伊良部勇栄・普久原 浩  
琉球大学医学部第一内科\*

那須 勝・重野秀明・後藤 純  
永井寛之・山崎 透  
大分医科大学第二内科

本宮雅吉・大泉耕太郎<sup>\*2)</sup>・渡辺 彰  
東北大学抗酸菌病研究所内科  
(#現 久留米大学医学部第一内科)

原 耕平<sup>2)</sup>・道津安正・須山尚史  
富田弘志・崎戸 修  
長崎大学医学部第二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

松本慶蔵・田中宏史  
長崎大学熱帯医学研究所内科

中田紘一郎・中森祥隆・中谷龍王  
蝶名林直彦  
国家公務員等共済組合連合会  
虎の門病院呼吸器科

小川暢也<sup>3)</sup>  
愛媛大学医学部薬理学教室

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

山口恵三  
長崎大学医学部附属病院検査部<sup>4)</sup>  
(現 東邦大学医学部微生物学教室)

山本俊幸・鈴木幹三・山本和英  
名古屋市厚生院附属病院内科

<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>集中細菌検査機関

副島林造<sup>2)</sup>・沖本二郎・中川義久  
角 優  
川崎医科大学呼吸器内科

ニューキノロン系抗菌剤levofloxacin(LVFX, DR-3355)の慢性下気道感染症に対する至適投与量を検討する目的で, ofloxacin(OFLX)を対照として封筒法による比較試験を実施した。投与量は1日量LVFX 600mg分3(LV600群), 300mg分3(LV300群), およびOFLX 600mg分3(OF600群)の3群とした。投与期間は14日間を原則とした。

1) 小委員会判定による臨床効果においてその有効率はLV600群71.4%(20/28), LV300群76.0%(19/25), OF600群82.6%(19/23)であり, 各群間に有意差は認められなかった。また, 主治医判定においては, LV600群84.6%(22/26), LV300群72.0%(18/25), OF600群68.2%(15/22)の有効率であり, 各群間に有意差は認められなかった。

2) 小委員会判定による細菌学的効果において陰性化率は, LV600群73.7%(14/19), LV300群72.2%(13/18), OF600群76.9%(10/13)であり, 各群間に有意差は認められなかった。

3) 小委員会で採用された副作用の発現率は, LV600群10.7%(3/28), LV300群3.8%(1/26), OF600群7.7%(2/26)であり, また, 臨床検査値異常変動発現率はLV600群14.8%(4/27), LV300群0%(0/25), OF600群13.0%(3/23)であった。各群間に有意差は認められなかった。

4) 小委員会による有用性判定では、その有用率はLV600群60.0%(15/25), LV300群73.9%(17/23), OF600群71.4%(15/21)であり、また、主治医判定においてはLV600群76.0%(19/25), LV300群72.7%(16/22), OF600群57.1%(12/21)であり、いずれも各群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から、慢性下気道感染症に対するLVFXの臨床用量は300mg分3が適当と考えられた。

**Key words** : Levofloxacin, LVFX, DR-3355, 慢性下気道感染症, 用量比較臨床試験

Levofloxacin(LVFX, DR-3355)は、第一製薬株式会社で開発されたニューキノロン系経口抗菌剤である。本剤はラセミ体として開発されたofloxacin(OFLX)の一方の光学異性体 $\beta$ 体であり、OFLXの活性本体であると考えられている<sup>1)</sup>。OFLXは各科領域各種感染症に広く使用され、その治療効果、安全性および評価が確立されているニューキノロン剤である<sup>2)</sup>。

LVFXは、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ルを有し、スペクトル的にはOFLXと同等であるが、抗菌活性はOFLXの総じて2倍である<sup>1,3)</sup>。

本剤はヒトに経口投与した時、速やかに吸収され、血液・組織への移行も良好であり、蓄積されることなくほとんどが未変化体のままで尿中に排泄され、その吸収排泄性はOFLXと同程度である<sup>4)</sup>。また動物試験において、OFLXと同程度の組織移行性が示されている<sup>5)</sup>。

さらに、毒性試験および一般薬理試験の成績から、本剤の安全性はOFLXのそれと同質・同程度であると考えられる。

以上の結果より、本剤はOFLXの半量で同等の治療効果が期待できるため、常用量の半量まで減量することにより安全域を広げることが可能であると考えられ

る。また、OFLXと同量まで安全に増量することが可能であると考えられるので、難治症例に対する治療効果を高めることが期待できる。そこで、呼吸器感染症、特に慢性下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300mg分3, 600mg分3およびOFLX 600mg分3の3群で封筒法による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、本試験はTable 1に示した全国内科系11施設の参加のもとに、昭和63年4月から平成元年6月にわたり実施された。

## I. 試験方法

### 1. 対象疾患ならびに対象症例

慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎の急性増悪、ならびに感染を伴った気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫、肺線維症、陈旧性肺結核などの慢性下気道感染症を対象疾患とした。

対象症例は、発熱、膿性痰の咯出、白血球増多、好中球核左方移動、咳嗽、赤沈値亢進、CRP陽性、胸部レ線像などから明らかに感染症状が認められる症例とした。また、入院患者が望ましいが、確実な経過観察が可能な場合は外来患者でもよいこととした。年齢は16歳以上で性別は不問とした。ただし、次の項目のいずれかに該当する症例は、対象から除外することと

Table 1. Collaborating clinics

---

Department of Internal Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
Division of Respiratory Disease, Toranomon Hospital
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives Nurses Training School Hospital
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
Department of Internal Medicine, Kitakyusyu Municipal Yahata Hospital
The Second Department of Internal Medicine, Medical College of Oita
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus

---

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症例。
- ②基礎疾患・合併症が重篤で、試験薬剤の有効性、安全性の判定が困難な症例。
- ③試験薬剤投与開始前に他の抗菌薬投与がなされ、既に症状が改善しつつある症例。
- ④試験薬剤投与開始前にLVFXまたはOFLX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高度の心、肝あるいは腎機能障害のある症例。
- ⑦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。
- ⑧その他、主治医が不相当と判断した症例。

なお、試験薬剤投与開始に先立ち、試験の内容ならびに試験薬剤の効果、副作用などについて患者または代理人に説明し、被験者になることについての同意を文書または口頭で得ることとした。

## 2. 試験薬剤および投与方法

被験薬剤にはLVFX 50mg含有錠剤を、対照薬剤にはOFLX 100mg含有錠剤を使用した。投与群は以下の3用量群とし、いずれも1日3回(朝、昼、夕食後)投与とした。

LV600群：LVFX 1日600mg

LV300群：LVFX 1日300mg

OF600群：OFLX 1日600mg

各投与群の薬剤は、いずれも14日分を1症例分として薬剤箱に収め、薬剤名を「DR・OF(R)」として薬剤箱の外側からは識別不能とした。各投与群の薬剤はコントローラーがあらかじめ割付け、その一連番号を薬剤箱の外側に記した。参加各施設へ配布された薬剤は、患者選択後割付け番号の若い順から使用することとした。薬剤箱を開封後、内側に記載されている投薬指示に従って投与することとした。なお、割付け時にコントローラーが無作為に抽出した各投与群の薬剤について、含量試験等の製剤学的試験を星薬科大学薬剤学教室(永井恒司教授)に依頼し、いずれも規格に適合していることが確認された。

## 3. 投与期間

14日間連続投与を原則とした。ただし、副作用が発現した場合、効果が期待できなかった場合、治癒したと判断した場合など、主治医が投与中止の必要を認めた場合は中止してよいこととした。なお試験薬剤の効果判定は試験薬剤を少なくとも3日間(3日分)以上投与した後に行うこととした。これらの場合、投与中止時には所定の観察、検査を行うこととした。

## 4. 併用薬剤

試験薬剤投与期間中は他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド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、試験薬剤投与開始7日以前より副腎皮質ステロイド剤が投与されており、試験薬剤投与開始前7日間以上にわたって副腎皮質ステロイド投与に伴うと考えられる症状の変化が認められず、かつ投与終了時まで同量のステロイドが継続して投与されている場合は差支えないこととした。

消炎剤、解熱鎮痛剤、 $\gamma$ -グロブリン剤、ならびに吸収に影響を及ぼすと考えられる制酸剤は原則として禁止することとした。

去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤、殺菌性含嗽剤およびトローチ剤などの併用は原則として認めることとした。その他、吸入療法、補液、強心剤投与などの一般的処置ならびに基礎疾患に対する処置などを行った場合は記録することとした。

## 5. 臨床症状の観察および臨床検査

### 1) 臨床症状の観察

下記項目の観察および測定は原則として毎日行うこととしたが、少なくとも試験薬剤投与開始前、投与開始3日後、7日後および14日後は必須とした。なお、所定の日に実施不可能な場合には、その日にできるだけ近い前日または翌日に実施することとし、何らかの理由で14日間未満で投与を中止した場合、あるいは他の抗菌薬に変更した場合には、中止時点で必ず観察および測定を行うこととした。

臨床症状の程度は以下の基準に従って記録した。

体温：原則として1日4回測定とし、解熱すれば1日2回の測定でもよいこととした。

咳嗽：⊕(睡眠が障害される程度)，⊕，－の3段階  
 喀痰量：⊕⊕(50ml/日以上)，⊕(10ml/日以上，50ml/日未満)，⊕(10ml/日未満)，－の4段階  
 喀痰性状：膿性(P)，粘膿性(PM)，粘性(M)の3段階

呼吸困難：⊕(起坐呼吸程度)，⊕，－の3段階

胸痛、胸部ラ音：⊕，⊕，－の3段階

チアノーゼ、脱水症状：⊕(あり)，－(なし)の2段階

また、副作用が発現した場合は、その症状、発現日、処置、経過、試験薬剤との因果関係などについて具体的に記録することとした。

## 2) 臨床検査

臨床検査についてはTable 2に示した項目および検査時期に従い、原則として試験薬剤投与開始前、投与開始3日後、7日後、14日後(または中止時)に実施することとした。安全性評価に関連する臨床検査項目に異常変動が認められた場合には、可能なかぎり経過を追跡調査し、試験薬剤との関連性を判断し、試験薬剤との因果関係などについて検討することとした。

## 3) 細菌検査

原則として試験薬剤投与開始前、投与中および投与後に各施設において喀痰中の細菌を分離検索し、起炎菌、交代菌を把握することとした。推定起炎菌および推定交代菌については、長崎大学医学部附属病院検査部(細菌検査室代表：山口恵三)にチョコレート寒天培

地(栄研化学)にて送付し、一括して再同定およびLVFXとOFLXのMIC測定を実施した。MICは日本化学療法学会標準法<sup>6)</sup>(接種菌量：10<sup>6</sup>CFU/ml)に従って測定した。

## 6. 評価

## 1) 主治医による判定

感染症としての重症度については、主治医の判断により重症、中等症、軽症の3段階に判定した。また、臨床効果については、臨床症状、および臨床検査値の推移などから主治医の判断により著効、有効、やや有効、無効の4段階に判定し、細菌学的効果については主治医の判断により陰性化、減少または部分消失、不変、菌交代の4段階に判定した。

また、有用性については臨床効果と副作用、臨床検

Table 2. Laboratory examination

Items	Day 0	Days after start of administration		
		day 3	day 7	day 14 (or when discontinued)
Chest X-ray	○			○
PaO <sub>2</sub>	●	●	●	●
PaCO <sub>2</sub>	●	●	●	●
Arterial blood gas pH	●	●	●	●
RBC	○		●	○
Hemoglobin	○		●	○
Hematocrit	○		●	○
Platelet	○		●	○
WBC	○	○	○	○
Leukogram	○	○	○	○
Erythrocyte sedimentation rate	○	○	○	○
CRP	○	○	○	○
Cold hemagglutination	○			○
Mycoplasmal antibody	○			○
CF	○			○
IHA	○			○
Prothrombin time	●		●	●
Direct Coombs' test	●			●
GOT	○		●	○
GPT	○		●	○
AI-P	○		●	○
Total bilirubin	○		●	○
BUN	○		●	○
Creatinine	○		●	○
Urinary protein	○		●	○
Urinary sediment	○		●	○
RBC	○		●	○
WBC	○		●	○
Column	○		●	○

○ : indispensable

● : to be examined as often as possible

査値異常などを勘案し、主治医の判断により極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階に判定した。

## 2) 小委員会による判定

試験終了後、小委員会(メンバー：大泉耕太郎、小林宏行、副島林造、原 耕平、齋藤 厚)において主治医より提出され、コントローラーにより薬剤の割付番号、施設名、主治医名および主治医判定の記載された部分をブラインド化した後ランダム化された症例調査表と、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各症例ごとに診断名の確定、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、臨床検査値異常ならびに有用性の判定を行った。

重症度は、試験薬剤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段階に判定した。

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段階に判定した。

細菌学的効果は、投与前後の起炎菌の消長および投

与後出現菌の有無を把握し得た症例について、喀痰の量、性状の推移を参考にして症例ごとに陰性化、減少または部分消失、菌交代、不変の4段階に判定した。

副作用および臨床検査値異常変動については採否を決定した後、その重症度を判定した。重症度は疾患の予後に影響するような場合を重度、投与を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、臨床検査値異常変動の重症度との組合せにより、Table 3の基準により、極めて有用、有用、やや有用、有用性なしの4段階に判定した。

## 3) 臨床症状および臨床検査値の改善度

感染に関連した臨床症状および臨床検査値について、試験薬剤投与開始前の状態と比較して投与開始3日後、7日後、14日後の改善度を検討した。すなわち、臨床症状および臨床検査値をTable 4に従いそれぞれグレード化し、試験薬剤投与開始前に比べ1段階以上改善した症例を改善例として、改善率を改善例数/解析例数で算出した。

Table 3. Criteria for judgement of utility by committee

Side effects and abnormal changes in laboratory findings	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
None	++	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

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

Table 4. Criteria for evaluation of clinical symptoms

Symptoms	Grade			
	-	+	++	+++
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	-	+		
WBC (mm <sup>3</sup> )	<8,000	8,000~<12,000	12,000~<20,000	≥20,000
ESR (mm/hr)	<20	20~<40	40~<60	≥60
CRP	-	±~+	2+~3+	≥4+

## 7. 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・検査値の改善度、副作用、臨床検査値異常、有用性などについて各群間の比較を行った。統計手法は解析項目の特性に応じてカイ二乗検定( $\chi^2$ )、Kruskal-Wallis検定(H)を用い、有意水準は両側5%とした。また、有効率、陰性化率、消失率、副作用および臨床検査値異常変動発現率、および有用率については、その95%信頼区間(C.I.)を求め、[C.I.: ]内に示した。なお、1群5例以下の項目については検定および区間推定を行わなかった。

## 8. コントローラー

コントローラーは小川暢也が担当し、薬剤の無作為割付け、小委員会判定の際の症例調査表のランダム化およびその保証を行った。

## II. 試験成績

## 1. 解析対象症例

本試験にエントリーされた症例は88例(LV600群31例, LV300群28例, OF600群29例)であり、これら88例について、小委員会において解析対象症例としての適否が検討された。その結果、臨床効果解析対象症例は76例(LV600群28例, LV300群25例, OF600群23例)であった。

臨床効果解析対象から除外した12例の除外脱落理由をTable 5に示した。すなわち、エントリー後試験薬剤投与開始以前に患者が死亡した1例、感染症状不明確2例、試験薬剤投与直前までニューキノロン剤(ciprofloxacin再発, ofloxacin無効, enoxacin無効)が投与されていた3例、同一患者に重複投与された1例(2度目の投与を不採用)、副作用のため投与2日間で

中止した1例、主治医が投与2日間で無効と判定し中止した1例、臨床経過不明確(3日後以降来院せず)1例、初診時以降来院しなかった2例の計12例である。なお、このうちの感染症状不明確2例、副作用発現後来院しなかった1例および臨床経過不明確1例の計4例を加え、80例(LV600群28例, LV300群26例, OF600群26例)を副作用解析対象症例とし、投与前後でいずれかの検査項目につき臨床検査が実施された75例(LV600群27例, LV300群25例, OF600群23例)を臨床検査値解析対象症例とした。

有用性解析対象症例は69例(LV600群25例, LV300群23例, OF600群21例)であった(Table 6)。

なお、各解析対象症例数において各投与群間に有意差は認められなかった。

## 2. 患者背景因子

臨床効果解析対象症例76例(LV600群28例, LV300群25例, OF600群23例)の各背景因子について、各投与群間の比較を行った。

## 1) 疾患

各投与群の疾患の分布をTable 7に示した。

各投与群とも慢性気管支炎の急性増悪が最も多く、感染を伴った気管支拡張症が次いで多かった。慢性気管支炎の急性増悪と感染を伴った気管支拡張症とその他の疾患の症例数で各投与群間に有意差は認められなかった。

## 2) 性、年齢、体重、基礎疾患・合併症、試験薬剤投与開始前化学療法、併用薬、重症度

性別については3群間で有意差を認め、OF600群で女性が有意に少なかった( $\chi^2$ : P=0.010)。

体重別ではLV600群で軽量の症例が有意に多かった( $\chi^2$ : P=0.011, H: P=0.097)。

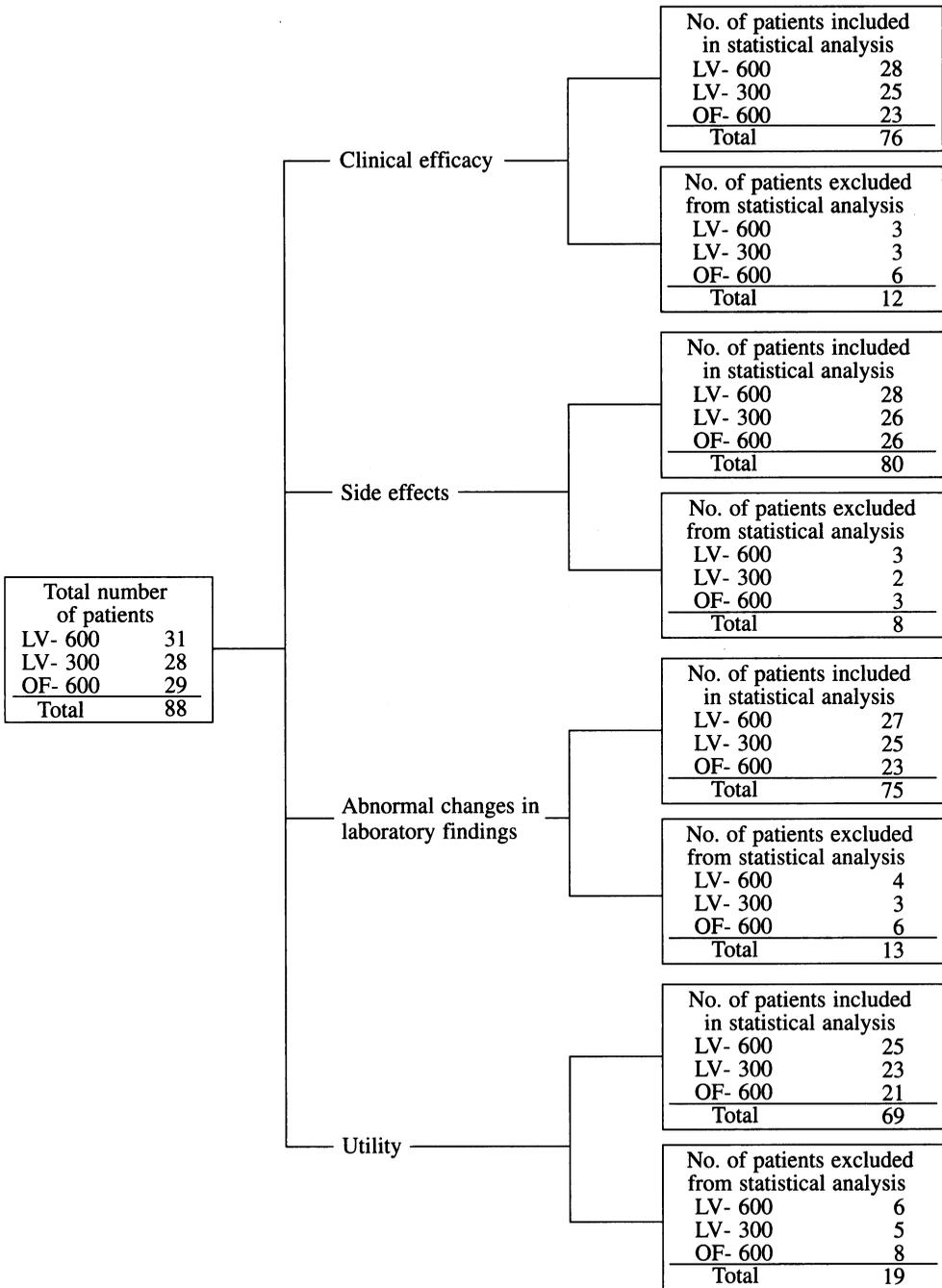
Table 5. Reasons for exclusion from evaluation of clinical efficacy by committee

Reasons	LV-600 <sup>1)</sup>	LV-300 <sup>2)</sup>	OF-600 <sup>3)</sup>
No medication after case is entried			1
Unclear clinical symptoms of infection			2
Pretreatment with new quinolones	1	1	1
Receiving the same treatment successively			1
Withdrawn due to side effects		1	
Withdrawn due to no effect		1	
Unclear clinical course			1
No visit after initial consultation	2		
Total <sup>4)</sup>	3 (9.7%)	3 (10.7%)	6 (20.7%)

<sup>1)</sup> Levofloxacin 600 mg group <sup>2)</sup> Levofloxacin 300 mg group <sup>3)</sup> Ofloxacin 600 mg group

<sup>4)</sup> No statistical difference was observed among three groups by chi-square test.

Table 6. Case distribution



基礎疾患・合併症については、感染症の経過・予後におよぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍、心不全、中枢神経障害、糖尿病をA群、それ以外の基礎疾患・合併症をB群として、A群、B群、基礎疾患・合併症ともなしの群の3層に層別して解析した結果、LV300群のB群が少ない傾向にあった( $\chi^2$ : P=0.077)。

試験薬剤投与と開始前化学療法の有無についてはOF600群に「あり」の症例が1例もなかった( $\chi^2$ : P=0.087)。

その他年齢別, 併用薬の有無, 重症度の分布には各投与群間に有意な偏りは認められなかった(Table 8)。

なお, 各投与群で「重症」と判定された症例はなかった。

### 3) 投与開始前の臨床症状, 臨床検査値

呼吸困難においてOF600群がグレードの高い方向に偏っていた( $\chi^2$ : P=0.058, H: P=0.013)が, 体温, 白血球数, 赤沈, CRP, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼのグレードに関する分布について, 各投与群間に有意な偏りは認められなかった(Table 9)。

### 4) 起炎菌および薬剤感受性

解析対象全症例76例中, 小委員会において起炎菌を推定し得た症例は52例(LV600群20例, LV300群19例, OF600群13例)であり, 単独菌感染41例(LV600群15例, LV300群16例, OF600群10例), 複数菌感染11例(LV600群5例, LV300群3例, OF600群3例)であった(Table 10-1)。

起炎菌を菌種別にみると, *Haemophilus influenzae*が24株(LV600群7株, LV300群9株, OF600群8株)と最も多く, 次いで *Pseudomonas aeruginosa* が12株(LV600群6株, LV300群5株, OF600群1例)であった(Table 10-2)。

起炎菌と推定された64株中感受性測定を実施し得

た起炎菌は40株(LV600群16株, LV300群15株, OF600群9株)であり, その感受性分布には各投与群間に有意な偏りは認められなかった(Table 11)。

### 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

小委員会による臨床効果判定が行われた76例について各投与群の疾患別臨床効果を比較検討した(Table 12)。

全症例では, LV600群28例中著効1例, 有効19例, やや有効6例, 無効2例で, 有効率(著効+有効)は71.4[C.I.: 51.3~86.8]%, LV300群25例中著効2例, 有効17例, やや有効1例, 無効5例で有効率は76.0[54.9~90.7]%, OF600群23例中著効2例, 有効17例, やや有効2例, 無効2例で, 有効率は82.6[61.2~95.1]%, 各投与群間に有意差は認められなかった。

症例数の比較的多い慢性気管支炎の急性増悪については, LV600群, LV300群, OF600群の有効率はそれぞれ92.9%, 87.5%, 88.9%であり, 各投与群間の臨床効果に有意差は認められなかった。

#### 2) 重症度別臨床効果

小委員会により重症度が判定された76例について各投与群の重症度別の臨床効果を比較検討したところ, 軽症, 中等症のいずれにおいても, 各投与群間に有意差は認められなかった(Table 13)。

### 4. 小委員会判定による細菌学的効果

#### 1) 症例別細菌学的効果

小委員会臨床効果判定採用症例76例のうち, 起炎菌を推定し得た52例(LV600群20例, LV300群19例, OF600群13例)の細菌学的効果は, LV600群73.7[C.I.: 48.8~90.9]%, LV300群72.2[46.5~90.3]%, OF600群76.9[46.2~95.0]%, 陰性化率であり, 各投与群間に有意差は認められなかった(Table 14)。

Table 7. Diagnosis

Diagnosis	LV-600	LV-300	OF-600
Infectious exacerbation of chronic bronchitis	14	8	9
Infectious exacerbation of diffuse panbronchiolitis	1	3	2
Bronchiectasis with infection	8	5	4
Bronchial asthma with infection	1	3	1
Pulmonary emphysema with infection		3	4
Pulmonary fibrosis with infection	1		1
Old pulmonary tuberculosis with infection	3	3	2
Total	28	25	23

なお、投与後菌出現例については、LV300群の *Xanthomonas maltophilia* 1例のみであった。

## 2) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌を推定し得た52例のそれぞれの株、64株について、各投与群の消失率を比較検討した。LV600群26株中、消失18株、存続6株、不明2株、消失率75.0[C.I.: 53.3~90.3]%, LV300群22株中、消失17

株、存続4株、不明1株、消失率81.0[58.1~94.6]%, OF600群16株中、消失14株、存続2株、消失率87.5[61.7~98.4]%であり、各投与群間に有意差は認められなかった(Table 15)。

さらに、起炎菌と推定された64株中、菌の消長を判定し得、かつMIC測定を実施し得た37株について、各投与群のLVFXに対するMIC(10<sup>6</sup>CFU/ml)の分布を

Table 8. Background of patients

Strata		No. of patients			Statistical test <sup>1)</sup>	
		LV-600 28	LV-300 25	OF-600 23		
Sex	male	13	11	19	P=0.010 ( $\chi^2$ )	
	female	15	14	4		
Age (yr)	~19		1		N.S. ( $\chi^2$ , H)	
	20~39	4	2	4		
	40~59	4	8	7		
	60~69	11	8	7		
	70~79	5	4	3		
	80~	4	2	2		
	mean range	62.3 (45.4~79.3)	58.6 (43.0~74.3)	60.0 (44.1~75.8)		
Body weight (kg)	~39	6	2	2	P=0.011 ( $\chi^2$ ) P=0.097 (H)	
	40~49	8	13	5		
	50~59	11	2	7		
	60~	1	6	7		
	unknown	2	2	2		
	mean range	47.5 (38.4~56.7)	49.4 (38.8~60.0)	54.5 (45.4~63.7)		
Underlying disease and complication	yes A <sup>2)</sup>	4	7	7	P=0.077 ( $\chi^2$ )	
	B <sup>3)</sup>	7	2	8		
	no	17	16	8		
Pretreatment with antibiotics	yes	5	2		P=0.087 ( $\chi^2$ )	
	no	23	23	23		
Concomitant drugs	yes	14	7	12	N.S. ( $\chi^2$ )	
	no	14	18	11		
Severity of illness	by committee	mild	22	15	15	N.S. ( $\chi^2$ )
		moderate	6	10	8	
		severe				
	by doctors in charge	mild	16	17	10	
		moderate	12	8	13	
		severe				

1) N.S. : not significant,  $\chi^2$  : chi-square test, H : Kruskal-Wallis test

2) A: malignant tumor, collagen disease, congestive heart failure, central nervous disturbance, diabetes mellitus

3) B: disease other than A group

Table 9. Background of patients: Initial symptoms

Symptoms		No. of patients			Statistical test <sup>1)</sup>
		LV-600	LV-300	OF-600	
		28	25	23	
Body temperature (°C)	<37	14	8	12	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	37~<38	11	13	5	
	38~<39	1	2	5	
	39~	1	2	1	
	unknown	1			
WBC (/mm <sup>3</sup> )	<8,000	15	11	8	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	8,000~<12,000	12	13	12	
	12,000~<20,000	1	1	2	
	20,000~				
	unknown			1	
ESR (mm/hr)	<20	5	4	6	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	20~<40	8	6	1	
	40~<60	3	4	5	
	60~	8	5	7	
	unknown	4	6	4	
CRP	-	5	6	3	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	±~+	8	8	6	
	2+~3+	7	5	6	
	4+~	7	5	8	
	unknown	1	1		
Cough	-				N.S. ( $\chi^2$ , H)
	+	15	17	16	
	++	13	8	7	
Volume of sputum	-	1		1	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	+	10	13	11	
	++	14	11	9	
	+++	3	1	2	
Property of sputum	-	1		1	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	M	2	2		
	PM	13	17	14	
Dyspnea	P	12	6	8	P=0.058 ( $\chi^2$ ) P=0.013 (H)
	-	19	18	8	
	+	8	7	13	
Chest pain	++	1		2	N.T.
	-	27	23	20	
	+	1	1	3	
Rales	++		1		N.S. ( $\chi^2$ , H)
	-	7	5	5	
	+	18	18	14	
Dehydration	++	3	2	4	N.T.
	-	28	23	22	
	+		1	1	
Cyanosis	unknown		1		N.T.
	-	28	24	22	
	+			1	
	unknown		1		

<sup>1)</sup> N.S. : not significant, N.T. : not tested,  $\chi^2$  : chi-square test, H : Kruskal-Wallis test

Table 10-1. Background of patients : causative bacteria

Causative bacteria	No. of patients			
	LV-600	LV-300	OF-600	
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	2	3	1
	<i>S. pneumoniae</i>			1
	<i>B. catarrhalis</i>	1	2	
	<i>K. pneumoniae</i>			1
	<i>Klebsiella</i> sp.		1	
	<i>S. marcescens</i>			1
	<i>P. aeruginosa</i>	4	3	1
	<i>A. calcoaceticus</i>	2		
	<i>H. influenzae</i>	6	7	5
sub-total	15	16	10	
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>B. catarrhalis</i>	1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. mirabilis</i>	1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1	1
	<i>S. marcescens</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	1	
	<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>			1
	<i>H. influenzae</i> + <i>P. mirabilis</i>			1
	<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1	
<i>E. coli</i> + <i>M. morganii</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			
sub-total	5	3	3	
Total	20	19	13	

Table 10-2. Background of patients : causative bacteria

Causative bacteria	No. of strains		
	LV-600	LV-300	OF-600
<i>S. aureus</i>	2	3	1
<i>S. pneumoniae</i>	3	1	2
<i>B. catarrhalis</i>	2	2	
<i>E. coli</i>	1		
<i>K. pneumoniae</i>			2
<i>Klebsiella</i> sp.		1	
<i>S. marcescens</i>	1	1	1
<i>P. mirabilis</i>	1		1
<i>M. morganii</i>	1		
<i>P. aeruginosa</i>	6	5	1
<i>A. calcoaceticus</i>	2		
<i>H. influenzae</i>	7	9	8
Total	26	22	16

Table 11. Background of patients : susceptibility of causative bacteria

Drug	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )											Total	Statistical test <sup>1)</sup>	
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			100 $\leq$
		Inoculum size : $10^6$ CFU/ml													
Levofloxacin	LV-600	6	1	2		1	3	1	1	1				16	N.S. (H)
	LV-300	6	1	3	1	1	1			2				15	
	OF-600	4	3	1	1									9	
Ofloxacin	LV-600	5	1	2	1		1	3	1	1	1			16	N.S. (H)
	LV-300	4	3		3	1	1	1			2			15	
	OF-600	3	3	2		1								9	

<sup>1)</sup> N.S.: not significant, H: Kruskal-Wallis test

Table 12. Clinical efficacy judged by committee

Diagnosis	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%) <sup>1)</sup>	
							[95% C.I.] <sup>2)</sup>	
Infectious exacerbation of chronic bronchitis	LV-600		13	1		14	13/14 (92.9)	[66.1-99.8]
	LV-300	1	6	1		8	7/8 (87.5)	[47.4-99.7]
	OF-600		8	1		9	8/9 (88.9)	[51.7-99.7]
Infectious exacerbation of diffuse panbronchiolitis	LV-600			1		1	0/1 (0.0)	N.D.
	LV-300		3			3	3/3 (100.0)	N.D.
	OF-600		1		1	2	1/2 (50.0)	N.D.
Bronchiectasis with infection	LV-600	1	3	3	1	8	4/8 (50.0)	[15.7-84.3]
	LV-300		3		2	5	3/5 (60.0)	N.D.
	OF-600	1	2	1		4	3/4 (75.0)	N.D.
Bronchial asthma with infection	LV-600				1	1	0/1 (0.0)	N.D.
	LV-300		1		2	3	1/3 (33.3)	N.D.
	OF-600		1			1	1/1 (100.0)	N.D.
Pulmonary emphysema with infection	LV-600							
	LV-300		3			3	3/3 (100.0)	N.D.
	OF-600		3		1	4	3/4 (75.0)	N.D.
Pulmonary fibrosis with infection	LV-600			1		1	0/1 (0.0)	N.D.
	LV-300							
	OF-600		1			1	1/1 (100.0)	N.D.
Old pulmonary tuberculosis with infection	LV-600		3			3	3/3 (100.0)	N.D.
	LV-300	1	1		1	3	2/3 (66.7)	N.D.
	OF-600	1	1			2	2/2 (100.0)	N.D.
Total	LV-600	1	19	6	2	28	20/28 (71.4)	[51.3-86.8]
	LV-300	2	17	1	5	25	19/25 (76.0)	[54.9-90.7]
	OF-600	2	17	2	2	23	19/23 (82.6)	[61.2-95.1]

<sup>1)</sup> Efficacy rate : excellent + good / total, <sup>2)</sup> 95% C.I. : 95% confidence interval, N.D. : not done

比較検討した。LV600群ではMIC値が0.78 $\mu$ g/ml以下の9株はすべて消失した。LV300群では存続した4株中2株のMIC値が0.78 $\mu$ g/ml以下であり、その菌種は *Staphylococcus aureus* と、 *Streptococcus pneumoniae* であった。OF600群では存続した1株のMIC値は0.2 $\mu$ g/mlであり、その菌種は *H. influenzae* であった (Table 16)。

#### 5. 臨床症状、臨床検査値の改善度

臨床症状、臨床検査値の試験薬剤投与開始3日後、7日後、14日後、最終観察日の改善率を各投与群間で比較検討したところ、7日後の白血球数でLV300群が低値であったものの、全体的に一定傾向は認められなかった。

それ以外の項目では各投与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

小委員会臨床効果判定採用症例76例について主治

医判定による臨床効果を各投与群間で比較検討した。

LV600群では28例中、著効4例、有効18例、やや有効4例で有効率84.6 [C.I.: 65.1~95.7]%, LV300群では25例中著効3例、有効15例、やや有効5例、無効2例で有効率72.0 [50.6~88.0]%, OF600群では23例中著効2例、有効13例、やや有効4例、無効3例で有効率68.2 [45.1~86.2] % であり、LV600群がやや高値であったものの、各投与群間に有意差は認められなかった (Table 17)。

#### 7. 患者背景を加味した解析

##### 1) 感染症状の明確な症例における臨床効果

小委員会臨床効果判定採用症例76例から、主治医判定が判定不能であった3例を除いた73例について、小委員会判定と主治医判定による臨床効果の相関を検討したところ、Spearmanの相関係数( $\rho$ )は0.53であった (Table 18)。

Table 13. Clinical efficacy judged by committee classified by initial severity

Severity	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate (%) <sup>1)</sup> [95% C.I. ] <sup>2)</sup>	Statistical test <sup>3)</sup>
Mild	LV-600	1	13	6	2	22	14/22 (63.6) [40.7~82.8]	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	LV-300		12		3	15	12/15 (80.0) [51.9~95.7]	
	OF-600		12	2	1	15	12/15 (80.0) [51.9~95.7]	
Moderate	LV-600		6			6	6/6 (100.0) [54.1~100]	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	LV-300	2	5	1	2	10	7/10 (70.0) [34.7~93.3]	
	OF-600	2	5		1	8	7/8 (87.5) [47.4~99.7]	

<sup>1)</sup>Efficacy rate : excellent + good / total, <sup>2)</sup> 95% C.I. : 95% confidence interval

<sup>3)</sup>N.S. : not significant,  $\chi^2$  : chi-square test, H : Kruskal-Wallis test

Table 14. Bacteriological efficacy judged by committee

Treatment group	Eliminated	Partially eliminated	Unchanged	Replaced	Unevaluable	Total	Elimination rate (%) <sup>1)</sup> [95% C.I.] <sup>2)</sup>	Statistical test <sup>3)</sup>
LV-600	14	1	4		1	20	14/19 (73.7) [48.8~90.9]	N.S. ( $\chi^2$ , H)
LV-300	13	2	2	1	1	19	13/18 (72.2) [46.5~90.3]	
OF-600	10	1	1	1		13	10/13 (76.9) [46.2~95.0]	

<sup>1)</sup>Elimination rate : eliminated / total-unevaluable, <sup>2)</sup> 95% C.I. : 95% confidence interval

<sup>3)</sup>N.S. : not significant,  $\chi^2$  : chi-square test, H : Kruskal-Wallis test

Table 15. Bacteriological response judged by committee classified by causative bacteria

Causative bacteria	LV-600			LV-300			OF-600		
	eradicated	persisted	unknown	eradicated	persisted	unknown	eradicated	persisted	unknown
<i>S. aureus</i>	2			1	1	1	1		
<i>S. pneumoniae</i>	3				1		2		
<i>B. catarrhalis</i>	2			2					
<i>E. coli</i>		1							
<i>K. pneumoniae</i>							2		
<i>Klebsiella</i> sp.				1					
<i>S. marcescens</i>			1	1			1		
<i>P. mirabilis</i>	1						1		
<i>M. morgani</i>	1								
<i>P. aeruginosa</i>		5	1	3	2				1
<i>A. calcoaceticus</i>	2								
<i>H. influenzae</i>	7			9			7	1	
Total	18	6	2	17	4	1	14	2	0
Eradication rate <sup>1)</sup> (%)	18/24 (75.0)			17/21 (81.0)			14/16 (87.5)		
[95% C.I.] <sup>2)</sup>	[53.3~90.3]			[58.1~94.6]			[61.7~98.4]		
Statistical test <sup>3)</sup>	N.S. ( $\chi^2$ )								

<sup>1)</sup> Eradication rate: eradicated / total – unknown, <sup>2)</sup> 95% C.I.: 95% confidence interval

<sup>3)</sup> N.S. : not significant,  $\chi^2$ : chi-square test

Table 16. MIC against levofloxacin and bacterial response

Inoculum size : 10<sup>6</sup> CFU/ml

Treatment group		MIC ( $\mu$ g/ml)										Total		
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	$100 \leq$
LV-600	eradicated	6	1	1		1								9
	persisted						2 <sup>a)</sup>	1 <sup>b)</sup>	1 <sup>c)</sup>	1 <sup>d)</sup>				5
LV-300	eradicated	6	1	1	1					1				10
	persisted			1 <sup>e)</sup>		1 <sup>f)</sup>	1 <sup>g)</sup>			1 <sup>h)</sup>				4
OF-600	eradicated	4	3		1									8
	persisted			1 <sup>i)</sup>										1
Total	eradicated	16	5	2	2	1				1				27
	persisted			2		1	3	1	1	2				10

<sup>a)</sup> *P. aeruginosa*  $\times$  2 strains, <sup>b)</sup> *E. coli*, <sup>c)</sup> *P. aeruginosa*, <sup>d)</sup> *P. aeruginosa*

<sup>e)</sup> *S. aureus*, <sup>f)</sup> *S. pneumoniae*, <sup>g)</sup> *P. aeruginosa*, <sup>h)</sup> *P. aeruginosa*

<sup>i)</sup> *H. influenzae*

小委員会臨床効果判定採用症例76例のうち、客観的な指標により投与開始前の感染症状がより明確な症例、すなわち、白血球数8000/mm<sup>3</sup>以上、CRP±以上、および喀痰性状PM以上のいずれの条件にも適合する症例32例(LV600群12例、LV300群9例、OF600群11例)の臨床効果を比較検討した。

小委員会判定による各投与群の有効率は、LV600群91.7[C.I.: 61.5～99.8]%, LV300群77.8[40.0～97.2]%, OF600群72.7[39.1～94.0]であった。

一方、この32例の主治医判定による各投与群の有効率は、LV600群80.0[C.I.: 44.4～97.5]%, LV300群77.8[40.0～97.2]%, OF600群63.6[30.8～89.1]であった(Table 19)。

これら投与開始前の感染症状がより明確な症例における小委員会判定と主治医判定による臨床効果の相関は、Spearmanの相関係数( $\rho$ )が0.75と、より高い相関が認められた(Table 20)。

## 2) その他患者背景別臨床効果に関する解析

Table 8, 9, 10-2に示した患者背景、投与開始前の臨床症状、起炎菌の各項目と小委員会判定による臨

床効果との相関を検討したところ、性別、投与開始前化学療法の有無、白血球数、*P. aeruginosa*の有無において比較的相関が高かった(Spearmanの相関係数 $\rho$ =性別:0.22, 試験薬剤投与開始前化学療法の有無:0.25, 白血球数:-0.23, *P. aeruginosa*の有無:0.25)。

そこで、これらの背景因子の臨床効果に与える影響を数量化I類<sup>7)</sup>により検討した。各因子のカテゴリー数がプラス側に大きいもの程有効の傾向にあり、マイナス側に大きいもの程無効の傾向を示すので、投与開始前化学療法が「有」の症例と*P. aeruginosa*が「有」の症例では無効の傾向にあった。

また、各投与群別ではレンジは小さいもののLV600群とLV300群では有効の傾向にあり、OF600群では無効の傾向にあった(Table 21)。

## 8. 副作用および臨床検査値異常

副作用が発現した症例は、LV600群では28例中3例で発現率10.7[C.I.: 2.2～28.2]%, LV300群では26例中1例で発現率3.8[0.1～9.6]%, LV600群では26例中2例で発現率7.7[0.9～25.1]%であり、その発現率において、各投与群間に有意差は認められなかった。

Table 17. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%) <sup>1)</sup> [95% C.I.] <sup>2)</sup>	Statistical test <sup>3)</sup>
LV-600	4	18	4		2	28	22/26 (84.6) [65.1~95.7]	
LV-300	3	15	5	2		25	18/25 (72.0) [50.6~88.0]	N.S. ( $\chi^2$ , H)
OF-600	2	13	4	3	1	23	15/22 (68.2) [45.1~86.2]	

<sup>1)</sup> Efficacy rate : excellent + good / total - unevaluable, <sup>2)</sup> 95% C.I.: 95% confidence interval

<sup>3)</sup> N.S. : not significant,  $\chi^2$  : chi-square test, H: Kruskal-Wallis test

Table 18. Correlation between clinical efficacy as judged by committee versus doctors in charge

Judged by doctors in charge / Judged by committee	Excellent	Good	Fair	Poor
	Excellent	2	6	1
Good	3	38	3	2
Fair		5	5	3
Poor		1		4

Correlation coefficient:  $\rho = 0.53$

これらの症例のうち、LV600群の3例、およびOF600群の2例は投与が中止された。副作用の症状の内訳は、LV600群では食欲不振、不眠、下痢各1例、LV300群では食欲不振・下痢1例、OF600群では嘔吐・食欲不振、下痢各1例であった。いずれの副作用も中程度であり、LV300群の1例は2日後以降来院せず転帰が不明であるが、他の5例では投与中止後すべて消失した(Table 22)。

また、臨床検査値の異常変動を呈した症例は、LV600群では27例中4例、発現率14.8[C.I.: 4.1~33.7]%, OF600群では23例中3例、発現率13.0[2.7~33.6]%であり、LV300群では異常変動は認められなかった[0~13.7%]。その内訳は、LV600群では好酸球増多、総ビリルビン上昇、BUN上昇、GOT・

GPT上昇各1例であり、OF600群では好酸球増多3例であった。いずれの異常も軽度であり、投与終了後正常に復した(Table 23)。

#### 9. 有用性

##### 1) 小委員会による判定

小委員会による有用性判定は、LV600群では25例中極めて有用1例、有用14例、やや有用7例、有用性なし3例で有用率(極めて有用+有用)は、60.0[C.I.: 38.7~78.9]%, LV300群では23例中極めて有用1例、有用16例、やや有用1例、有用性なし5例で有用率73.9[51.6~89.8]%, OF600群では21例中極めて有用1例、有用14例、やや有用4例、有用性なし2例で有用率71.4[47.8~88.8]%であり、各投与群間に有意差は認められなかった(Table 24)。

Table 19. Clinical efficacy in the patients with apparent infectious symptoms

	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Unevaluable	Total	Efficacy rate (%) <sup>1)</sup> [95% C.I. ] <sup>2)</sup>	Statistical test <sup>3)</sup>
Judged by committee	LV-600	1	10			1	12	11/12 (91.7) [61.5~99.8]	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	LV-300		7			2	9	7/9 (77.8) [40.0~97.2]	
	OF-600	1	7	2		1	11	8/11 (72.7) [39.1~94.0]	
Judged by doctors in charge	LV-600	2	6	2		2	12	8/10 (80.0) [44.4~97.5]	N.S. ( $\chi^2$ , H)
	LV-300		7			2	9	7/9 (77.8) [40.0~97.2]	
	OF-600	1	6	2		2	11	7/11 (63.6) [30.8~89.1]	

<sup>1)</sup> Efficacy rate : excellent + good / total, <sup>2)</sup> 95% C.I. : 95% confidence interval

<sup>3)</sup> N.S. : not significant,  $\chi^2$  : chi-square test, H : Kruskal-Wallis test

Table 20. Correlation between clinical efficacy as judged by committee versus doctors in charge with apparent infectious symptoms

Judged by doctors in charge \ Judged by committee	Excellent	Good	Fair	Poor
	Excellent	1	2	
Good	1	18		
Fair		1	2	1
Poor		1		3

Correlation coefficient:  $\rho = 0.75$

## 2) 主治医による判定

小委員会有用性判定採用症例69例の主治医判定による有用性は、LV600群では25例中極めて有用3例、有用16例、やや有用5例、有用性なし1例で有用率は76.0[C.I.: 54.9~90.7]%, LV300群では極めて有用3例、有用13例、やや有用5例、有用性なし1例で有用率72.7[49.8~89.3]%, OF600群では極めて有用2例、

有用10例、やや有用7例、有用性なし2例で有用率57.1[34.0~78.2]%であり、各投与群間に有意差は認められなかった(Table 25)。

## 3) 小委員会判定有用性と主治医判定有用性の相関性

小委員会で採用された69例のうち、客観的な指標により投与開始前の感染症状がより明確な29例の小

Table 21. Influence of background on clinical efficacy

Factor	Category	No. of patients	Category volume							Range
			-0.3	-0.2	-0.1	0	0.1	0.2	0.3	
Sex	male	43						0.028		0.064
	female	33				-0.036				
Pretreatment with antibiotics	yes	7	-0.289							0.318
	no	69						0.030		
WBC (mm <sup>3</sup> )	<8000	34				-0.072				0.132
	≥8000	42						0.060		
<i>P. aeruginosa</i>	+	12	-0.208							0.248
	-, unknown	64						0.040		
Treatment group	LV-600	28						0.0119		0.0402
	LV-300	25						0.0116		
	OF-600	23				-0.0283				

Table 22. Side effects judged by committee

Treatment group	LV-600	LV-300	OF-600	Statistical test <sup>1)</sup>
No. of patients evaluated	28	26	26	
No. of patients with side effects [95% C.I.] <sup>2)</sup>	3 (10.7%) [2.2~28.2]	1 (3.8%) [0.1~9.6]	2 (7.7%) [0.9~25.1]	N.S. ( $\chi^2$ )
Side effects				
Anorexia	1 <sup>3)</sup>			
Anorexia and Diarrhea		1		
Diarrhea	1 <sup>3)</sup>		1 <sup>3)</sup>	
Vomiting and Anorexia			1 <sup>3)</sup>	
Sleeplessness	1 <sup>3)</sup>			

<sup>1)</sup>N.S.: not significant,  $\chi^2$ : chi-square test, <sup>2)</sup>95% C.I.: 95% confidence interval, <sup>3)</sup>Withdrawn

委員会判定による有用性は、LV600群では極めて有用1例、有用8例、やや有用1例、有用性なし1例で有用率は81.8[C.I.: 48.2~97.7]%, LV300群では有用6例、有用性なし1例で有用率85.7[42.1~99.6]%, OF600群では極めて有用1例、有用6例、やや有用3例、

有用性なし1例で有用率63.6[30.8~89.1]%であり、各投与群間に有意差は認められなかった。

一方、主治医判定による有用性は、LV600群では極めて有用1例、有用7例、やや有用2例、有用性なし1例で有用率は72.7[C.I.: 39.1~94.0]%, LV300群で

Table 23. Abnormal changes in laboratory findings judged by committee

Treatment group	LV-600	LV-300	OF-600	Statistical test <sup>1)</sup>
No. of patients evaluated	27	25	23	
No. of patients with abnormal laboratory findings [95% C.I.] <sup>2)</sup>	4 (14.8%) [4.1~33.7]	0 (0.0%) [0~13.7]	3 (13.0%) [2.7~33.6]	N.S. ( $\chi^2$ )
Abnormal laboratory findings				
Eosinophilia	1		3	
Elevation of T-bilirubin	1			
Elevation of BUN	1			
Elevation of GOT and GPT	1			

<sup>1)</sup> N.S.: not significant,  $\chi^2$ : chi-square test, <sup>2)</sup> 95% C.I.: 95% confidence interval

Table 24. Utility judged by committee

Treatment group	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Total	Utility rate (%) <sup>1)</sup> [95% C.I.] <sup>2)</sup>	Statistical test <sup>3)</sup>
LV-600	1	14	7	3	25	15/25 (60.0) [38.7~78.9]	N.S. ( $\chi^2$ , H)
LV-300	1	16	1	5	23	17/23 (73.9) [51.6~89.8]	
OF-600	1	14	4	2	21	15/21 (71.4) [47.8~88.8]	

<sup>1)</sup> Utility rate: markedly useful + useful / total, <sup>2)</sup> 95% C.I.: 95% confidence interval

<sup>3)</sup> N.S.: not significant,  $\chi^2$ : chi-square test, H: Kruskal-Wallis test

Table 25. Utility judged by doctors in charge

Treatment group	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Unevaluable	Total	Utility rate (%) <sup>1)</sup> [95% C.I.] <sup>2)</sup>	Statistical test <sup>3)</sup>
LV-600	3	16	5	1		25	19/25 (76.0) [54.9~90.7]	N.S. ( $\chi^2$ , H)
LV-300	3	13	5	1	1	23	16/22 (72.7) [49.8~89.3]	
OF-600	2	10	7	2		21	12/21 (57.1) [34.0~78.2]	

<sup>1)</sup> Utility rate: markedly useful + useful / total - unevaluable, <sup>2)</sup> 95% C.I.: 95% confidence interval

<sup>3)</sup> N.S.: not significant,  $\chi^2$ : chi-square test, H: Kruskal-Wallis test

は有用6例，有用性なし1例で有用率85.7[42.1～99.6]%，OF600群では極めて有用1例，有用4例，やや有用5例，有用性なし1例で有用率45.5[16.8～76.6]％であり，各投与群間に有意差は認められなかった。

なお，これら29例の小委員会判定と主治医判定による有用性判定との相関では，Spearmanの相関係数( $\rho$ )は0.74であった。

### Ⅲ. 考 察

ニューキノロン系抗菌剤LVFXの慢性下気道感染症に対する至適投与量を客観的に評価する目的で，封筒法による比較試験を行った。

LVFXはラセミ体であるOFLXの一方の光学異性体 $\ell$ 体であり，抗菌力はOFLXの総じて2倍<sup>1,3)</sup>であり，体内動態<sup>9)</sup>，毒性はOFLXと同程度であることが前臨床試験において示されている。第一相試験においてもOFLXと同様の体内動態を示す成績が得られ<sup>4)</sup>，OFLXの半量で同等の有効性を得ることが期待されている。このことより安全域を拡大することが期待される。すなわち，難治例に対してはOFLXの上限である1日600mgまで増量することが可能であると期待される。

OFLXにおける慢性下気道感染症に対する臨床試験<sup>2,9,10)</sup>ならびにLVFXの第一相試験<sup>4)</sup>等の成績から，慢性下気道感染症に対する用量比較試験を実施することが可能と考えられ，本試験を実施した。本試験の用法・用量はOFLX 1日600mg分3投与が通常の用法・用量であることからこれを対照とし，LVFXは1日300mgおよび600mgを分3投与とした。

小委員会判定による臨床効果において，その有効率はLV600群71.4%，LV300群76.0%，OF600群82.6％であり，LV600群とLV300群の用量相関性は認められず，有意差はないもののOF600群で最も高い有効率を示した。

一方，主治医判定による臨床効果はLV600群84.6%，LV300群72.0%，OF600群68.2％の有効率であり，LV600群とLV300群の用量相関性およびLV300群とOF600群の有効率が近似していることが示された。

このように小委員会判定と主治医判定がくい違いをみせたことから，小委員会判定と主治医判定による臨床効果の相関を検討してみると，両判定で乖離した症例が散見された(Spearmanの相関係数 $\rho=0.54$ )。日本化学療法学会の抗菌薬臨床評価検討委員会報告<sup>8)</sup>の中で，慢性下気道感染症群では白血球数，CRP，喀痰性状などを主要評価項目とすることが妥当であると報告されている。そこで今回の対象症例の中で試験薬剤投

与開始前に白血球数8000/mm<sup>3</sup>以上，CRP±以上，喀痰性状PM以上という条件をすべて満たす症例に絞って検討を試みた。その結果，小委員会判定および主治医判定の臨床効果は高い相関を示し(Spearmanの相関係数 $\rho=0.75$ )，客観的な指標により試験薬剤投与開始前の感染症状がより明確であれば両判定は一致するものと考えられた。また，その際の実効率はTable 19のごとくLV600群91.7[C.I.: 61.5～99.8]％，LV300群77.8[40.0～97.2]％，OF600群72.7[39.1～94.0]％であり，LV600群とLV300群が用量相関を示し，LV300群とOF600群は同程度の有効性を示した。これは主治医判定では呼吸器系基礎疾患の程度も含めて重症度を判定し，一方，小委員会判定では呼吸器系基礎疾患の程度を無視して感染に対する薬効を評価しているため，感染症状が不明確な症例では判定がばらつくものと考えられた。従って，客観的な指標により投与開始前の感染症状がより明確な症例を対象とすることが，薬効評価上重要であることが今回の検討においても示唆された。

患者背景，投与開始前の臨床症状，起炎菌の各項目について，小委員会判定による臨床効果との相関を検討した結果，性別，試験薬剤投与開始前化学療法の有無，白血球数，*P. aeruginosa*の有無の4因子で相関が比較的高く，さらにこれらのうち，試験薬剤投与開始前化学療法の有無，*P. aeruginosa*の有無が臨床効果に比較的高く影響を与えていた。すなわち，試験薬剤投与開始前化学療法が「有」の症例および*P. aeruginosa*が「有」の症例は有効率がマイナス方向に影響を受けており，投与開始前化学療法の有無において「有」の症例が多い傾向にあり，さらに*P. aeruginosa*が6株分離されたLV600群および*P. aeruginosa*が5株分離されたLV300群の有効率は，これらの背景因子が均一であればもう少し高くなるものと考えられた。

細菌学的効果のうち，起炎菌別細菌学的効果はLV600群75.0%，LV300群81.0%，OF600群87.5％の消失率であった。理論的にはLV300群とOF600群が同等で，LV600群で高い消失率が得られると考えられるが，LV600群で消失率が若干低く，OF600群で高かったのは，比較的感受性の低い*P. aeruginosa*がLV600群，LV300群に偏って分離されたことが原因のひとつであると考えられる。

安全性については，副作用発現率がLV600群10.7%，LV300群3.8%，OF600群7.7％とLV300群で最も低かった。これらの症状はTable 21のごとく消化器症状が主で，またいずれも重篤なものではなかった。臨床検査値異常変動の発現率についてもLV600

群14.8%, LV300群0%, OF600群13.0%とLV300群で最も低く、いずれの異常変動も軽度であり、臨床上特に問題となるものではなかった。これら副作用・臨床検査値異常変動の頻度、種類とも従来OFLXで見られるものと変わるものではなかった<sup>2)</sup>。

有用性については、臨床効果と同様、小委員会判定と主治医判定で違いがみられたが、これは臨床効果と同様、客観的な指標より試験薬剤投与開始前の感染症状がより明確な症状に限ると、両判定は高い相関を示し、臨床効果の結果を反映しているものと考えられた。

以上のことより、経口剤が適用となる軽・中等症の慢性下気道感染症に対し、LVFX 1日300mg分3投与はOFLX 1日600mg分3投与と同程度の高い治療効果を示すことが示唆され、1日300mg分3投与がLVFXの至適用量と考えられた。また、LVFX 1日600mg分3投与は安全面で特に問題はなく、LVFXは1日600mg分3まで増量投与することで難治性症例に対する治療効果を高めることが示唆された。

#### 文 献

- 1) Hayakawa I, Atarashi S, Yokohama S, Imamura M, Sakano K, and Furukawa M: Synthesis and antibacterial activities of optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 29: 163~164, 1986
- 2) 勝 正孝, 斎藤 篤: Ofloxacin. *Jap J Antibiotics* 39: 889~904, 1986
- 3) Une T, Fujimoto T, Sato K, and Osada Y: *In vitro* activity of DR-3355, an optically active ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 32: 1336~1340, 1988
- 4) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Okazaki O, Hashimoto S, and Tachizawa H: Pharmacokinetics of DR-3355, a new quinolone in healthy volunteers. 28th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, Los Angeles abstr no.951, 1988
- 5) Tachizawa H, Okazaki O, Kurata T, Mitsugi K, and Ezumi Y: Metabolic disposition of DR-3355, a new quinolone antibacterial. 27th Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother, New Orleans abstr no.260, 1987
- 6) 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
- 7) 富永祐民: 治療効果判定のための実用統計学, 33~38, 蟹書房, 東京, 1985
- 8) 日本化学療法学会: 抗菌薬臨床評価検討委員会報告. 日本化学療法学会, 1989
- 9) 小林宏行, 他(51施設): 呼吸器感染症に対するDL-8280とAmoxicillinの薬効比較試験. *感染症学雑誌* 58: 525~555, 1984
- 10) 藤森一平, 他(39施設および協力機関): 気管支炎に対するOfloxacin(DL-8280)とCefaclorの薬効評価試験成績. *感染症学雑誌* 58: 832~861, 1984

## DOSE FINDING COMPARATIVE STUDY ON LEVOFLOXACIN (LVFX) IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTION

Atsushi Saito, Yuei Irabu and Hiroshi Fukuhara

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,

University of the Ryukyus,

207 Uehara, Nishihara-cho, Nakagami-gun, Okinawa 903-01, Japan

Masakichi Motomiya, Kotaro Oizumi\* and Akira Watanabe

Department of Internal Medicine, The Research Institute

for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University

(\*The First Department of Internal Medicine,

Kurume University, School of Medicine)

Hiroyuki Kobayashi and Hiroshi Oshitani  
The First Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Kyorin University

Koichiro Nakata, Yoshitaka Nakamori, Tatsuo Nakatani and  
Naohiko Chonabayashi  
Division of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

Fumio Matsumoto and Takeo Imai  
Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture  
Midwives Nurses Training School Hospital

Toshiyuki Yamamoto, Kanzo Suzuki and Kazuhide Yamamoto  
Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin  
Geriatric Hospital

Rinzo Soejima, Niro Okimoto, Yoshihisa Nakagawa  
and Masaru Sumi  
Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine,  
Kawasaki Medical School

Masaru Nasu, Hideaki Shigeno, Jun Goto, Hiroyuki Nagai and Toru Yamasaki  
The Second Department of Internal Medicine,  
Medical College of Oita

Kohei Hara, Yasumasa Doutsu, Naofumi Suyama  
Hiroshi Tomita and Osamu Sakito  
The Second Department of Internal Medicine,  
School of Medicine, Nagasaki University  
and Related Hospitals

Keizo Matsumoto and Hirofumi Tanaka  
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical  
Medicine, Nagasaki University

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

Keizo Yamaguchi  
Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital  
(Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University)

A comparative clinical study on levofloxacin (LVFX, DR-3355) was conducted to determine the optimal dose of LVFX for treatment of chronic respiratory tract infections. Ofloxacin (OFLX) was used as the active control. LVFX at doses of 600 mg (200 mg t.i.d., LV600), and 300 mg (100 mg t.i.d., LV300) and OFLX at a dose of 600 mg (200 mg t.i.d., OF600) were allocated by the envelope

randomization method and administered for 14 days as a rule.

1) The clinical efficacy rates, judged by the committee, were 71.4% (20/28) for the LV600 group, 76.0% (19/25) for the LV300 group and 82.6% (19/23) for the OF600 group. No significant differences were found among the three groups.

2) The elimination rates, based on the bacteriological efficacy, were 73.7% (14/19) in the LV600 group, 72.2% (13/18) in the LV300 group and 76.9% (10/13) in the OF600 group. No significant differences were found among three groups.

3) The incidences of side effects were 10.7% (3/28) in the LV600 group, 3.8% (1/26) in the LV300 group and 7.7% (2/26) in the OF600 group. The incidences of abnormal changes in the laboratory findings were 14.8% (4/27) in the LV600 group, 0% (0/25) in the LV300 group and 13.0% (3/23) in the OF600 group. No significant differences were found among the three groups.

4) The utility rates, judged by the committee, were 60.0% (15/25) for the LV600 group, 73.9% (17/23) for the LV300 group and 71.4% (15/21) for the OF600 group. When judged by the doctors in charge, the rates were 76.0% (19/25) for the LV600 group, 72.7% (16/22) for the LV300 group and 57.1% (12/21) for the OF600 group. No significant differences were found among the three groups.

Based on these results, we surmise that a dose of 100 mg t.i.d. is the optimal dose of LVFX for the treatment of respiratory tract infections.