

## 慢性下気道感染症に対するLevofloxacinとOfloxacinの二重盲検比較試験

副島林造<sup>1,3)</sup>・川根博司・沖本二郎

梅木茂宣・角 優・玉田貞雄

窪田好史

川崎医科大学呼吸器内科\*

池本秀雄・森 健

順天堂大学医学部内科

中田紘一郎・中森祥隆・中谷龍王  
国家公務員等共済組合連合会虎の門病院

呼吸器科

斎藤 玲<sup>3)</sup>・中山一朗・富澤磨須美

北海道大学医療技術短期大学部

および関連施設

林 泉

癌研究会附属病院内科

平賀洋明・大道光秀

札幌鉄道病院呼吸器科

宍戸春美・川上健司

国立療養所東京病院呼吸器科

田村昌士・小西一樹・小林 仁

前田志津子・毛利 孝

岩手医科大学第三内科および関連施設

入交昭一郎・小花光夫

川崎市立川崎病院内科

瀧島 任・丹野恭夫

東北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

大泉耕太郎<sup>3)</sup>

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)

小田切繁樹・鈴木周雄・芦刈靖彦

天野泰嗣・庄司 晃・佐久間 隆

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

島田 馨<sup>3)</sup>

東京大学医科学研究所感染免疫内科

関根 理・鈴木康稔

国民健康保険水原郷病院内科

小林宏行<sup>3)</sup>・武田博明

杏林大学医学部第一内科

青木信樹

信楽園病院内科

酒井 紀・嶋田甚五郎\*・柴 孝也

吉田正樹

東京慈恵会医科大学第二内科

(#現 聖マリアンナ医科大学難病治療

研究センター)

佐竹辰夫・高木健三・山木健市

名古屋大学医学部第二内科

三木文雄<sup>3)</sup>

多根病院内科

谷本普一<sup>3)</sup>・小原一夫

東京慈恵会医科大学第四内科

中島重徳・藤田悦生・秋山裕由  
波津龍平・寺本和弘・櫻田隆一  
西村直己・瀬口光代  
近畿大学医学部第四内科

三笠桂一・澤木政好・成田亘啓  
奈良県立医科大学第二内科

松島敏春・田野吉彦  
川崎医科大学附属川崎病院第二内科

栗村 統  
国立呉病院内科

澤江義郎  
九州大学医療技術短期大学部

原 耕平<sup>3)</sup>・古賀宏延・新北浩樹  
大坪孝和・井上祐一・福島喜代康  
増山泰治  
長崎大学医学部第二内科および関連施設

松本慶蔵<sup>3)</sup>・真崎宏則・田中宏史  
山本真志・石川秀文  
長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設

志摩 清・岳中耐夫  
熊本市立熊本市民病院呼吸器科

那須 勝・後藤陽一郎・永井寛之  
山崎 透  
大分医科大学第二内科

斎藤 厚<sup>3)</sup>  
琉球大学医学部第一内科

小川暢也<sup>2)</sup>  
愛媛大学医学部薬理学教室

賀来満夫・菅原和行・山口恵三<sup>\*\*</sup>  
長崎大学医学部附属病院検査部  
(# # 現 東邦大学医学部微生物学教室)

<sup>1)</sup>論文執筆者, <sup>2)</sup>コントローラー

<sup>3)</sup>小委員会委員

Levofloxacin (LVFX, DR-3355)の慢性下気道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ofloxacin (OFLX)を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。

用法用量はLVFXが1日300mg分3(LVFX群), OFLXが1日600mg分3(OFLX群)とし, 原則として14日間連続経口投与とした。

1) 総投与症例数は165例(LVFX群83例, OFLX群82例)であり, 小委員会による臨床効果評価対象症例は148例(LVFX群72例, OFLX群76例), 副作用評価対象症例は159例(LVFX群78例, OFLX群81例), 臨床検査値異常評価対象症例は150例(LVFX群73例, OFLX群77例), 有用性評価対象症例は149例(LVFX群73例, OFLX群76例)であった。臨床効果評価対象症例の患者背景因子については, 基礎疾患・合併症を有する症例がLVFX群に有意に多かったほかは, 両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。

2) 小委員会判定による臨床効果はLVFX群で87.5% (63/72), OFLX群で78.7% (59/75)の有効率であり, 主治医判定ではそれぞれ86.1% (62/72)と82.2% (60/73)の有効率であり, いずれにおいても両薬剤群の臨床効果に有意差は認められなかった。

3) 細菌学的効果はLVFX群で86.4% (38/44), OFLX群で79.2% (38/48)の陰性化率であり, 両薬剤群の細菌学的効果に有意差は認められなかった。

4) 副作用発現率はLVFX群で6.4% (5/78), OFLX群で11.1% (9/81)と両薬剤群間に有意差は認められなかった。一方, 臨床検査値異常変動発現率はそれぞれ6.9% (5/73), 18.2% (14/77)であり, LVFX群で有意に低かった(Fisherの直接確率計算法: P=0.049)。

5) 小委員会判定による有用性はLVFX群で86.1% (62/72), OFLX群で73.3% (55/75)であった。

75), また主治医判定ではそれぞれ84.7%(61/72)と79.5%(58/73)の有用率であり, いずれにおいても両薬剤群の有用性に有意差は認められなかった。

以上の成績より, 慢性下気道感染症に対しLVFX1日300mg分3投与はOFLX1日600mg分3投与と同等の有効性を示すとともに安全性面で優れており, 有用な治療法であることが確認された。

**Key words** : Levofloxacin, DR-3355, Ofloxacin, 慢性下気道感染症, 二重盲検比較試験

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。本剤はラセミ体であるofloxacin (OFLX)の光学異性体 $l$ 体であり, OFLXの活性本体であると考えられている<sup>1)</sup>。本剤はOFLXと同様に嫌気性菌を含むグラム陽性菌, グラム陰性菌に対し, 広範囲な抗菌スペクトルを有しており, 抗菌活性は総じてOFLXの約2倍である<sup>2-4)</sup>。本剤はOFLXと同様に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, また, 蓄積されることなくほとんどが未変化体のまま尿中に排泄される<sup>5)</sup>。また, 組織移行性についてもOFLXと同様に良好であることが動物試験において確認されている<sup>6)</sup>。

本試験に先立ち行われた, 慢性下気道感染症<sup>7)</sup>および複雑性尿路感染症<sup>8)</sup>に対する本剤の用量検討試験において, 本剤はOFLXの半量で同等の臨床効果が得られることが示唆されている。

以上の成績に基づき, 慢性下気道感染症に対するLVFXの有効性, 安全性, 有用性を客観的に評価するため, OFLXを対照薬とした二重盲検比較試験を実施したので, 以下にその成績を報告する。

## I. 対象ならびに試験方法

### 1. 対象疾患と対象患者の条件

1989年10月から1991年8月までの期間に全国35施設の病院を受診した, 中等症以下の慢性下気道感染症患者のうち, 事前に本試験の目的および方法, 試験薬剤の効果および副作用, 他の治療法, 同意しない場合でも不利益を受けないこと, 同意してもいつでも撤回しうること, その他患者の人権保護に関し必要な事項について十分説明を行い, 本人または代理人の自由意志に基づく同意を得られた患者を対象とした。対象疾患は, 慢性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・肺線維症などの慢性下気道感染症とし, びまん性汎細気管支炎の急性増悪および広範な陳旧性肺結核は含まないこととした。対象患者は発熱, 膿性痰の咯出, 白血球数増多, CRP陽性化など細菌感染が強く疑われる患者とした。年齢は16歳以上とし, 性別, 入院・外来の別は問わないが, 確実な経過観察が可能な患者とした。ただし, 下

記のいずれかに該当する症例は対象から除外することとした。

- ①重症感染症で経口剤による治療では効果が期待できない症例。
- ②重篤な基礎疾患・合併症を有し, 試験薬剤の有効性, 安全性の評価が困難な症例。
- ③試験薬剤投与開始前に他の抗菌剤が投与され, 既に症状が改善しつつある症例。
- ④本試験の対象となる感染エピソードに対して, 試験薬剤投与開始前1週間以内にニューキノロン系抗菌剤が投与された症例。
- ⑤キノロン系抗菌剤にアレルギーの既往のある症例。
- ⑥てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴のある症例。
- ⑦心臓, 肝臓あるいは腎臓に高度な機能障害のある症例。
- ⑧妊婦, 妊娠している可能性のある婦人および授乳中の婦人。
- ⑨その他, 主治医が不適当と判断した症例。

### 2. 試験薬剤

試験薬剤は以下に示すとおりである。

被験薬剤: LVFX錠

(1錠中にLVFX 100mgを含有)

対照薬剤: OFLX錠

(1錠中にOFLX 100mgを含有)

なお, 被験薬剤LVFX錠と対照薬剤OFLX錠はほとんど同じ製剤処方と有し, 外観上識別不能であるため, 両剤に共通な外観上識別不能なプラセボ錠を作成した。そして, Fig. 1で示すように, LVFX投与群においてはLVFX錠とプラセボ錠を同時に投与する, 二重盲検法とした。

包装は, 1回投与分の薬剤2錠を1包とし14日分(42包)を1症例分として1箱に収め「DR-3355治療用・慢気DBT」と表示した。なお, 本試験に使用したLVFX錠, OFLX錠, およびプラセボ錠は, 第一製薬株式会社より提供を受けた。

### 3. 薬剤の割り付けおよび製剤試験

試験薬剤は4症例分を1組とし, 組ごとにLVFX投与群(LVFX群)とOFLX投与群(OFLX群)がそれぞれ2症

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

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

● : indispensable ○ : should be performed as often as possible

例となるようにコントローラー(小川暢也)が無作為に割り付け、組番を付して各施設に配布した。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)に依頼した。その結果、両薬剤とも規格に適合していることが確認された。

コントローラーは試験薬剤の含有量の正確性、両薬剤の識別不能性、無作為割り付け、キーコードの保管ならびに開封、小委員会判定の際の調査表のブラインド化、評価対象例の採否、キーコード開封後のデータの不変性および解析の保証にあたった。

#### 4. 投与量、投与方法および投与期間

試験薬剤は1回1包(2錠)を1日3回毎食後に投与した。すなわち1日投与量はLVFX 300mg, OFLX 600mgである。投与期間は原則として14日間連続投与としたが、治癒もしくは改善のためそれ以上の投与が不要と判断された場合、随伴症状または臨床検査値の異常変動が発現し、継続投与が好ましくないと判断された場合、試験薬剤の効果が期待できず無効と判断した場合、患者または代理人から投与中止の申し出があった場合、あるいはその他主治医が投与中止の必要を認めた場合には主治医の判断で投与を中止してもよいこととした。

ただし、試験薬剤を無効と判定して他剤に変更する場合には、その判断は少なくとも3日分(9包)以上投与した後に行うこととした。

#### 5. 併用薬剤

試験薬剤投与中は他の抗菌剤、副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。ただし、副腎皮質ステロイド剤については、試験薬剤投与開始7日以前より使用されており、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、かつ試験薬剤投与終了時まで同量の副腎皮質ステロイドが継続して投与されている場合は差し支えないものとした。

消炎酵素剤、解熱剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、アルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸剤および鉄剤の併用も原則として禁止したが、やむを得ず併用した場合はその内容と併用理由を記録することとした。

鎮咳剤、去痰剤、気管支拡張剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤は併用可とした。吸入療法を実施、あるいは殺菌性含嗽剤、トローチ剤などを併用した場合、補液、強心剤投与など一般的処置ならびに基礎疾患に対する処置を実施した場合、その内容と期間を記録することとした。

#### 6. 症状、所見の観察および臨床検査

##### 1) 症状、所見の観察

下記の項目観察は、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日後には実施し、記録することとした。なお、何らかの理由で14日未満で投与を中止する場合、あるいは他剤に変更する場合には、中止時点で必ず所定の観察および測定を行うとともに、投与開始14日後まで経過を観察し、記録することとした。

##### 観察項目および評価基準

体温：実測値(1日4回測定)

解熱後は1日2回測定でもよいこととした。

咳嗽： $\oplus$ (睡眠が障害される程度)， $\oplus$ ， $\ominus$ の3段階  
 喀痰(量)： $\oplus\oplus$ (50ml/日以上)， $\oplus$ (10ml/日以上  
 50ml/日未満)， $\oplus$ (10ml/日未満)， $\ominus$ 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： $\oplus$ (起坐呼吸程度)， $\oplus$ ， $\ominus$ の3段階

胸痛： $\oplus$ ， $\ominus$ の2段階

胸部ラ音： $\oplus$ ， $\oplus$ ， $\ominus$ の3段階

チアノーゼ： $\oplus$ ， $\ominus$ の2段階

脱水症状： $\oplus$ ， $\ominus$ の2段階

##### 2) 随伴症状

投与開始後に出現した随伴症状は、その症状、程度、出現日、処置、経過、および試験薬剤との因果関係などについて、できるだけ詳細に記録することとした。

##### 3) 臨床検査

臨床検査の実施項目および実施日をTable 1に示した。

いずれの観察項目および検査項目も所定の日に実施することとしたが、実施不可能な場合には、前日または翌日に実施することとした。また、投与開始後に臨床検査値の有意な悪化を認めた場合は、投与開始前値または正常値に復するまで可能な限り経過を追跡調査することとした。

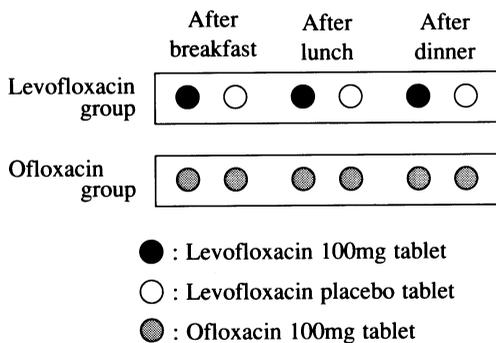


Fig. 1. Package of test drugs .

## 4) 細菌検査

投与開始前, 投与開始3日後, 7日後および14日後(または終了時)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, 起炎菌と交代菌を推定した。推定起炎菌および推定交代菌は, チョコレート寒天培地(栄研化学)を用い長崎大学医学部附属病院検査部に送付し, 再同定を行うとともに, 日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>によりLVFXおよびOFLXのMIC測定を実施した。

## 7. 判定

## 1) 小委員会による判定

試験終了後, コントローラーは, 収集された調査表の試験実施施設名, 主治医名, 薬剤番号, 主治医判定をブラインド化し, 無作為に新番号を付与した。小委員会は, ブラインド化された調査表および胸部X線フィルムに基づいて症例の採否, 診断名を決定し, 感染症としての重症度を軽症, 中等症, 重症の3段階で, 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で, 細菌学的効果を陰性化, 減少または一部消失, 不変, 菌交代の4段階および判定不能として, さらに, 副作用, 臨床検査値異常の有無およびその重症度について判定を行った。なお, 症状, 所見および臨床検査成績の改善度については各主治医が調査表に記載した個々の症例の症状, 所見, 臨床検査成績を

Table 2に示す基準によりグレード化し, 投与開始3日後, 7日後および14日後の改善度を検討した。改善度は投与開始前の評点が投与開始後減少したものを改善, 変動のないものを不変, 増加したものを悪化と判定した。

副作用については, 主治医が記載した随伴症状の内容(症状, 程度, 発現時期, 処置, 経過等)に基づいて試験薬剤との関連および重症度を判定した。臨床検査値については, 主治医が異常変動と判定した項目および日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案」<sup>10)</sup>に記載の基準に該当した変動項目について, 小委員会にて異常変動の有無の判定および重症度の判定を行った。

有用性は臨床効果と副作用および臨床検査値異常変動の重症度を勘案して, Table 3の基準に従い, 極めて有用, 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。

## 2) 主治医による判定

主治医は独自の判断により, 感染症としての重症度を軽症, 中等症, 重症の3段階で, 基礎疾患・合併症の重症度を軽症, 中等症, 重症の3段階で, 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で, 細菌学的効果を陰性化, 減少または一部消失, 不変, 菌交代の4段階および判定不能で, 安全性につ

Table 2. Evaluation criteria of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Degree			
	1	2	3	4
Body temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥ 39
Cough	-	+	++	
Volume of sputum (ml)	-	<10/day (+)	10~<50/day (++)	≥50/day (+++)
Property of sputum	-	M	PM	P
Dyspnea	-	+	++	
Chest pain	-	+		
Rales	-	+	++	
Cyanosis	-	+		
Dehydration	-	+		
WBC (/mm <sup>3</sup> )	<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+

いては随伴症状、臨床検査値異常変動の有無、およびその重症度、試験薬剤との因果関係について判定を行った。さらに、臨床効果と随伴症状、臨床検査値異常を勘案し、試験薬剤の有用性を極めて有用、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。

#### 8. キーコードの開封

小委員会による診断名、症例の取扱いおよび判定内容について各施設の代表者の確認、了承を得た後、各症例の固定が行われた。その後コントローラーによりキーコードが開封された。

#### 9. データの解析

解析方法は、臨床効果、細菌学的効果、有用性にはWilcoxonの順位和検定法(以下Wilcoxon)のほか、著効と有効を合計した有効率、陰性化率、菌消失率、極めて有用と有用を合計した有用率にはFisherの直接確率計算法(以下Fisher)あるいは $\chi^2$ 検定法(以下 $\chi^2$ )を適用した。

他の背景因子の解析においては解析項目の特性に応じて上記3種のいずれかの検定法を適用した。検定の有意水準は両側5%とした。

## II. 試験成績

### 1. 症例構成

本試験の総投与症例数および評価対象症例の内訳をTable 4に示した。総投与症例165例のうち、17例を薬効評価には不適切な症例として小委員会において除外し(Table 5)、148例(LVFX群72例、OFLX群76例)を臨床効果評価対象症例とした。これらの症例分布に関して両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった。副作用については総投与症例から試験薬剤投与開始前にニューキノロン剤が投与された3例(LVFX群2例、

OFLX群1例)、ステロイド剤が併用された2例(LVFX群)、抗菌剤が併用された1例(LVFX群)の計6例(LVFX群5例、OFLX群1例)を除いた159例(LVFX群78例、OFLX群81例)を評価対象症例とした。臨床検査値異常については、試験薬剤投与開始直前にニューキノロン剤が投与された3例(LVFX群2例、OFLX群1例)、ステロイド剤が併用された2例(LVFX群)、抗菌剤が併用された1例(LVFX群)、および臨床検査不備の9例(LVFX群5例、OFLX群4例)の計15例を除いた150例(LVFX群73例、OFLX群77例)を評価対象症例とした。有用性については、臨床効果評価対象症例148例から臨床検査不備の4例(LVFX群、OFLX群各2例)を除外し、副作用または臨床検査値異常変動が発現した5例(LVFX群3例、OFLX群2例)を加えた149例(LVFX群73例、OFLX群76例)を評価対象症例とした。

### 2. 臨床効果評価対象症例の患者背景因子

臨床効果評価対象症例148例について、疾患分布および患者背景因子の解析を行った。

#### 1) 診断名

臨床効果評価対象症例の疾患の内訳は慢性気管支炎82例、感染を伴った気管支拡張症37例、気管支喘息10例、肺気腫6例、肺線維症5例、陳旧性肺結核6例、肺囊胞症1例および中葉舌区症候群1例であり、両薬剤群間の疾患分布に有意な偏りは認められなかった(Table 6)。

#### 2) 性、年齢、体重、入院・外来、感染症の重症度、基礎疾患・合併症、試験薬剤投与開始直前化学療法、併用薬

基礎疾患・合併症ありの症例が、LVFX群で有意に多かったが( $\chi^2$ : P=0.047)、それ以外の項目については両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Table

Table 3. Criteria for judgement of usefulness

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

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

Table 4. Case distribution

<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">Total number of patients</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>165</b></td> </tr> </tbody> </table>	Total number of patients		Levofloxacin	83	Ofloxacin	82	<b>Total</b>	<b>165</b>	Efficacy	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>72</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>148</b></td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients included in statistical analysis		Levofloxacin	72	Ofloxacin	76	<b>Total</b>	<b>148</b>
	Total number of patients																	
	Levofloxacin	83																
	Ofloxacin	82																
	<b>Total</b>	<b>165</b>																
	No. of patients included in statistical analysis																	
	Levofloxacin	72																
	Ofloxacin	76																
	<b>Total</b>	<b>148</b>																
	Side effect	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>17</b></td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		Levofloxacin	11	Ofloxacin	6	<b>Total</b>	<b>17</b>								
		No. of patients excluded from statistical analysis																
	Levofloxacin	11																
Ofloxacin	6																	
<b>Total</b>	<b>17</b>																	
Laboratory findings	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>78</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>81</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>159</b></td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients included in statistical analysis		Levofloxacin	78	Ofloxacin	81	<b>Total</b>	<b>159</b>									
	No. of patients included in statistical analysis																	
Levofloxacin	78																	
Ofloxacin	81																	
<b>Total</b>	<b>159</b>																	
Usefulness	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>6</b></td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		Levofloxacin	5	Ofloxacin	1	<b>Total</b>	<b>6</b>									
	No. of patients excluded from statistical analysis																	
Levofloxacin	5																	
Ofloxacin	1																	
<b>Total</b>	<b>6</b>																	
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>77</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>150</b></td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients included in statistical analysis		Levofloxacin	73	Ofloxacin	77	<b>Total</b>	<b>150</b>									
	No. of patients included in statistical analysis																	
Levofloxacin	73																	
Ofloxacin	77																	
<b>Total</b>	<b>150</b>																	
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>15</b></td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		Levofloxacin	10	Ofloxacin	5	<b>Total</b>	<b>15</b>									
	No. of patients excluded from statistical analysis																	
Levofloxacin	10																	
Ofloxacin	5																	
<b>Total</b>	<b>15</b>																	
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">No. of patients included in statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>76</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>149</b></td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients included in statistical analysis		Levofloxacin	73	Ofloxacin	76	<b>Total</b>	<b>149</b>									
	No. of patients included in statistical analysis																	
Levofloxacin	73																	
Ofloxacin	76																	
<b>Total</b>	<b>149</b>																	
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">No. of patients excluded from statistical analysis</td> </tr> <tr> <td>Levofloxacin</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Ofloxacin</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>16</b></td> </tr> </tbody> </table>	No. of patients excluded from statistical analysis		Levofloxacin	10	Ofloxacin	6	<b>Total</b>	<b>16</b>									
	No. of patients excluded from statistical analysis																	
Levofloxacin	10																	
Ofloxacin	6																	
<b>Total</b>	<b>16</b>																	

6)。

3) 試験薬剤投与開始時の症状, 所見, 臨床検査値

試験薬剤投与開始時の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, チアノーゼ, 脱水症状, 白血球数, 赤沈およびCRPのいずれについても, 両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Table 7)。

4) 起炎菌および感受性分布

臨床効果評価対象症例148例中小委員会において起炎菌を確定し得た症例は96例(LVFX群45例, OFLX群51例)であり, 単独菌感染は88例(LVFX群40例, OFLX群48例), 複数菌感染は8例(LVFX群5例, OFLX群3例)であった(Table 8)。これらの起炎菌と確定された105株のうち, LVFXおよびOFLXのMIC測定を実施し得た47株(LVFX群21株, OFLX群26株)の感受性分布には両薬剤群間に有意な偏りは認められなかった(Table 9)。

3. 小委員会判定による臨床効果

臨床効果評価対象症例148例の小委員会判定による臨床効果をTable 10に示した。全症例の臨床効果はLVFX群では72例中著効5例, 有効58例, やや有効4例, 無効5例で著効, 有効を合わせた有効率は87.5%, OFLX群では76例中著効4例, 有効55例, やや有効7例, 無効9例, 判定不能1例で有効率は78.7%であった。両薬剤群の臨床効果に有意差は認められなかった。

1) 疾患別臨床効果

症例数が最も多かった慢性気管支炎では, 有効率はLVFX群で89.7%(35/39), OFLX群で90.5%(38/42)であり, ほぼ同値であった。次いで症例数の多かった感染を伴った気管支拡張症では, 有効率はLVFX群で85.7%(18/21), OFLX群で56.3%(9/16)とLVFX群の有効率が高かったものの, 有意差は認められなかった。他の疾患については症例数が少なく, 統計学的検討をするまでには至らなかった(Table 10)。

2) 重症度別臨床効果

感染症の重症度別臨床効果を検討した。有効率は, 軽症例でLVFX群81.1%(30/37), OFLX群74.2%(32/43), 中等症ではLVFX群94.3%(33/35), OFLX群84.4%(27/32)といずれもLVFX群の方が高かったが, 両薬剤群の臨床効果に有意差は認められなかった(Table 11)。

3) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

試験薬剤投与開始前の患者背景因子で有意な偏りが認められた基礎疾患・合併症の有無別臨床効果を検討した。基礎疾患・合併症ありの症例では, 有効率はLVFX群で81.4%(35/43), OFLX群で81.3%(26/32)とほぼ同値であったが, 基礎疾患・合併症なしの症例では, 有効率はLVFX群で96.6%(28/29), OFLX群で76.7%(33/43)であり, LVFX群の臨床効果が有意に優れていた(Wilcoxon: P=0.025)(Table 12)。

Table 5. Reasons for exclusion from clinical efficacy

Reasons	Levofloxacin	Ofloxacin	Statistical analysis
Diseases not included in protocol	1	4	NS
Disease not suited for evaluation	1		
Unclear symptoms of respiratory infections	2	1	
Concomitant medication with steroid	2		
Concomitant medication with antibiotics	1		
Pre-treatment with new quinolone	2	1	
Shortage in duration of medication	1		
Discontinued due to side effects	1		
Total	11	6	

Table 6. Patients characteristics

Characteristics		Levofloxacin	Ofloxacin	Statistical analysis
No. of patients		72	76	
Diagnosis evaluated by the committee	chronic bronchitis	39	43	NS
	bronchiectasis with infection	21	16	
	bronchial asthma with infection	5	5	
	pulmonary emphysema with infection	1	5	
	pulmonary fibrosis with infection	4	1	
	old pulmonary tuberculosis with infection	1	5	
	pulmonary cyst	0	1	
	middle lobe syndrome with infection	1	0	
Sex	male	37	43	NS
	female	35	33	
Age (yr)	20 ~ 29	3	1	NS
	30 ~ 39	5	3	
	40 ~ 49	3	7	
	50 ~ 59	15	14	
	60 ~ 69	24	28	
	70 ~ 79	18	17	
80 ~	4	6		
Body weight (kg)	~ 39	5	6	NS
	40 ~ 49	18	19	
	50 ~ 59	21	23	
	60 ~ 69	11	9	
	70 ~	3	3	
unknown	14	16		
In/out patients	out	50	50	NS
	in	20	25	
	in ↔ out	2	1	
Severity of illness	mild	37	44	NS
	moderate	35	32	
Underlying disease and/or complication	no	29	43	$\chi^2$ : P=0.047
	yes	43	33	
Pretreatment with antimicrobial agents	no	66	63	NS
	yes	5	11	
	unknown	1	2	
Concomitant drugs	no	32	29	NS
	yes	40	47	

Table 7. Initial symptoms, signs and laboratory findings

Items		Levofloxacin	Ofloxacin	Statistical analysis
No. of patients		72	76	
Body temperature (°C)	~ <37	33	32	NS
	37 ~ <38	27	30	
	38 ~ <39	11	8	
	39 ≤	1	5	
	unknown	0	1	
Cough	-	4	3	NS
	+	41	46	
	++	27	26	
	+++	0	1	
Volume of sputum	-	1	2	NS
	+	23	19	
	++	36	42	
	+++	12	13	
Property of sputum	-	1	2	NS
	M	4	2	
	PM	26	28	
	P	41	44	
Dyspnea	-	43	43	NS
	+	25	27	
	++	4	6	
Chest pain	-	65	67	NS
	+	7	9	
Rales	-	31	24	NS
	+	33	41	
	++	8	11	
Cyanosis	-	69	73	NS
	+	3	3	
Dehydration	-	71	74	NS
	+	1	2	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	~ < 8,000	26	33	NS
	8,000 ~ <12,000	31	32	
	12,000 ~ <20,000	13	10	
	20,000 ≤	0	0	
	unknown	2	1	
ESR (mm/h)	~ <20	12	17	NS
	20 ~ <40	21	19	
	40 ~ <60	15	8	
	60 ≤	14	23	
	unknown	10	9	
CRP	-	11	11	NS
	± ~ 3+	37	41	
	4+ ~ 5+	15	17	
	6+ ≤	4	4	
	unknown	5	3	

## 4) 起炎菌別臨床効果

小委員会において起炎菌が確定された96例での起炎菌別臨床効果をTable 13に示した。全例での有効率はLVFX群で91.1% (41/45), OFLX群では82.0% (41/50)であり, 両薬剤群の臨床効果に有意差は認められなかった。菌種別では比較的症例数の多かった*Haemophilus influenzae*については, LVFX群の有効率は94.4% (17/18), OFLX群のそれは83.3% (10/12)で, LVFX群の方が高率であったが, 両薬剤群の臨床

効果に有意差は認められなかった。*Streptococcus pneumoniae*では, LVFX群で100% (4/4), OFLX群は81.8% (9/11), *Pseudomonas aeruginosa*では, LVFX群で75.0% (6/8), OFLX群は66.7% (6/9)の有効率であり, *H. influenzae*と同様, LVFX群の方が高率であったが, 両薬剤群の臨床効果に有意差は認められなかった。

## 4. 主治医判定による臨床効果

小委員会臨床効果評価対象症例148例の主治医判定

Table 8. Distribution of causative organism

Causative organisms	Levofloxacin	Ofloxacin	Statistical analysis
Monomicrobial infection			
<i>S. aureus</i>	4	4	NS
<i>S. pneumoniae</i>	4	12	NS
$\beta$ - <i>Streptococcus</i>		1	-
<i>B. catarrhalis</i>	4	5	NS
<i>K. pneumoniae</i>		3	NS
<i>E. aerogenes</i>	1		-
<i>H. influenzae</i>	18	12	NS
<i>H. parainfluenzae</i>		1	-
<i>P. aeruginosa</i>	8	9	NS
<i>S. marcescens</i>	1		-
<i>Serratia</i> sp.		1	-
Polymicrobial infection			
<i>B. catarrhalis</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1		-
<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i>		1	-
<i>H. influenzae</i> + <i>B. catarrhalis</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1		-
<i>H. influenzae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	-
<i>H. influenzae</i> + <i>S. pneumoniae</i>	1		-
<i>K. pneumoniae</i> + <i>S. aureus</i>	1		-
<i>A. calcoaceticus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1		-
<i>P. aeruginosa</i> + <i>H. influenzae</i>		1	-
Total	45	51	

Table 9. Sensitivity distribution of causative organism

MIC of	Treatment group	MIC ( $\mu$ g/ml)										Total	Statistical analysis	
		$\leq 0.05$	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25			$50 \leq$
Levofloxacin	Levofloxacin	9	4	1	1	5		1					21	NS
	Ofloxacin	8		2	3	9	2	2					26	
Ofloxacin	Levofloxacin	7	2	4	1	1	5		1				21	NS
	Ofloxacin	5	3		2	6	7	2	1				26	

による臨床効果を、Table 14に示した。全症例では、LVFX群72例中、著効5例、有効57例、やや有効6例、無効4例で有効率は86.1%、OFLX群76例中著効8例、有効52例、やや有効7例、無効6例、判定不能3例で有効率は82.2%であり、両薬剤群の臨床効果に有意差は認められなかった。疾患別では、慢性気管支炎において有効率はLVFX群89.7% (4/39)、OFLX群は90.2% (37/41)とほぼ同値であった。感染を伴った気管支拡張症における有効率は、LVFX群81.0% (17/21)、OFLX群は66.7% (10/15)であり、LVFX群の有効率は

が高かったが、両薬剤群の臨床効果に有意差は認められなかった。

#### 5. 細菌学的効果

小委員会臨床効果評価対象症例148例の小委員会判定による細菌学的効果をTable 15に示した。陰性化率は、LVFX群86.4% (39/44)、OFLX群79.2% (38/48)であり、両薬剤群の細菌学的効果に有意差は認められなかった。

また、小委員会にて確定された105株の起炎菌の消長をTable 16に示した。主な菌別の消失率は、*H. in-*

Table 10. Clinical efficacy judged by the committee

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor	undecided		
Chronic bronchitis	Levofloxacin	39	3	32	2	2		89.7	NS
	Ofloxacin	43	2	36	2	2	1	90.5	
Bronchiectasis with infection	Levofloxacin	21	2	16	2	1		85.7	NS
	Ofloxacin	16	1	8	3	4		56.3	
Bronchial asthma with infection	Levofloxacin	5		4		1		80.0	NS
	Ofloxacin	5		4	1			80.0	
Pulmonary emphysema with infection	Levofloxacin	1		1				100	NS
	Ofloxacin	5		3		2		60.0	
Others*	Levofloxacin	6		5		1		83.3	NS
	Ofloxacin	7	1	4	1	1		71.4	
Total	Levofloxacin	72	5	58	4	5		87.5	NS
	Ofloxacin	76	4	55	7	9	1	78.7	

\* Others : pulmonary fibrosis, old pulmonary tuberculosis, pulmonary cyst and middle lobe syndrome with infection

Table 11. Clinical efficacy classified by severity of illness (by the committee)

Severity	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor	undecided		
Mild	Levofloxacin	37		30	2	5		81.1	NS
	Ofloxacin	44		32	4	7	1	74.2	
Moderate	Levofloxacin	35	5	28	2			94.3	NS
	Ofloxacin	32	4	23	3	2		84.4	

Table 12. Clinical efficacy classified by underlying disease and/or complication (by the committee)

Underlying disease and/or complication	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor	undecided		
No	Levofloxacin	29	3	25		1		96.6	Wilcoxon :P=0.025 Fisher : P=0.041
	Ofloxacin	43	2	31	5	5		76.7	
Yes	Levofloxacin	43	2	33	4	4		81.4	NS
	Ofloxacin	33	2	24	2	4	1	81.3	

*fluenzae*でLVFX群, OFLX群とも100%(各々20/20, 15/15), *S. pneumoniae*では, LVFX群100%(7/7), OFLX群90.9%(10/11), *P. aeruginosa*では, LVFX群25.0%(2/8), OFLX群44.4%(4/9)であり, いずれの菌種においても両薬剤群間に有意差は認められなかった。

6. 臨床症状, 所見および検査成績の改善度  
 体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛,

胸部ラ音, チアノーゼ, 脱水症状, 白血球数, 赤沈およびCRPについて, その推移および改善度をTable 17に示した。白血球数についてLVFX群の3日後の改善度が有意に優れていたが( $\chi^2$ : P=0.007), それ以外の症状, 所見の改善率に関して, 両薬剤群の改善度に有意差は認められなかった。

7. 副作用および臨床検査値異常

1) 副作用

Table 13. Clinical efficacy classified by causative organisms (by the committee)

Causative organisms	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
			excellent	good	fair	poor	undecided			
<i>S. aureus</i>	Levofloxacin	4		4				100	NS	
	Ofloxacin	4		3	1			75.0		
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin	4		4				100	NS	
	Ofloxacin	12	1	8	1	1	1	81.8		
<i>β-Streptococcus</i>	Levofloxacin	0							-	
	Ofloxacin	1		1				100		
sub-total	Levofloxacin	8	0	8	0	0	0	100	NS	
	Ofloxacin	17	1	12	2	1	1	81.3		
Monomicrobial infection	<i>B. catarrhalis</i>	Levofloxacin	4		4				100	-
		Ofloxacin	5		5				100	
	<i>K. pneumoniae</i>	Levofloxacin	0							-
		Ofloxacin	3	1	2				100	
	<i>E. aerogenes</i>	Levofloxacin	1		1				100	-
		Ofloxacin	0							
	<i>H. influenzae</i>	Levofloxacin	18	1	16	1			94.4	NS
		Ofloxacin	12	1	9	1	1		83.3	
	<i>H. parainfluenzae</i>	Levofloxacin	0							-
		Ofloxacin	1		1				100	
	<i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacin	8		6	2			75.0	NS
		Ofloxacin	9		6	1	2		66.7	
	<i>S. marcescens</i>	Levofloxacin	1		1				100	-
		Ofloxacin	0							
	<i>Serratia sp.</i>	Levofloxacin	0							-
		Ofloxacin	1			1			0	
sub-total	Levofloxacin	32	1	28	3	0	0	90.6	NS	
	Ofloxacin	31	2	23	3	3	0	80.7		
Sub-total	Levofloxacin	40	1	36	3	0	0	92.3	NS	
	Ofloxacin	48	3	35	5	4	1	80.9		
Polymicrobial infection	Levofloxacin	5		4	1			80.0	NS	
	Ofloxacin	3		3				100		
Total	Levofloxacin	45	1	40	4	0	0	91.1	NS	
	Ofloxacin	51	3	38	5	4	1	82.0		

副作用評価対象症例159例のうち、小委員会において副作用と判定された症例の内訳をTable 18に示した。副作用の発現率はLVFX群では6.4% (5/78)、OFLX群では11.1% (9/81)であり、LVFX群の発現率がやや低かったが、両薬剤群間の発現率に有意差は認められなかった。副作用の内訳は、LVFX群では、皮疹、のぼせ・めまい・むねやけ、頭痛、不眠、不眠・顔面腫脹感・不快感が各1例で、重症度は、軽度が2例、中等度が3例であり、OFLX群では、上腹部痛、胃痛、むねやけ、下痢、苦味感、全身のほてり感、不眠・頭重感が各1例、不眠が2例であり、重症度は、軽度が5例、中等度が4例であった。これらの副作用はいずれも投与中止後あるいは投与終了後には消失ないし軽快・改善した。

## 2) 臨床検査値異常

小委員会臨床検査値異常評価対象症例150例のうち、小委員会において臨床検査値異常変動と判定された症例の内訳をTable 19に示した。異常変動発現率は

LVFX群で6.9% (5/73)、OFLX群では18.2% (14/77)であり、LVFX群の発現率が有意に低かった (Fisher:  $P=0.049$ )。異常変動の内訳は、LVFX群では、好酸球増多、GPT上昇、AI-P上昇、AI-P・ $\gamma$ -GTP上昇、LAP上昇が各1例であり、OFLX群では、好酸球増多が最も多く8例、BUN上昇が4例、好酸球増多・LAP上昇、GOT・GPT上昇が各1例であった。しかし、いずれの異常変動も軽度であり、追跡し得た11例 (LVFX群2例、OFLX群9例) では投与終了後、短期間で正常値または投与開始前値に復した。

## 8. 有用性

### 1) 小委員会判定

有用性評価対象症例149例について、小委員会により判定された有用性をTable 20に示した。LVFX群では73例中極めて有用3例、有用59例、やや有用3例、有用でない7例、判定不能1例で、極めて有用と有用を合わせた有用率は86.1%、OFLX群では76例中極めて有用4例、有用51例、やや有用9例、有用でない11

Table 14. Clinical efficacy judged by doctors in charge

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor	undecided		
Chronic bronchitis	Levofloxacin	39	4	31	3	1		89.7	NS
	Ofloxacin	43	5	32	4		2	90.2	
Bronchiectasis with infection	Levofloxacin	21		17	3	1		81.0	NS
	Ofloxacin	16	2	8	2	3	1	66.7	
Bronchial asthma with infection	Levofloxacin	5	1	3		1		80.0	NS
	Ofloxacin	5		4		1		80.0	
Pulmonary emphysema with infection	Levofloxacin	1		1				100	NS
	Ofloxacin	5	1	2	1	1		60.0	
Others*	Levofloxacin	6		5		1		83.3	NS
	Ofloxacin	7		6		1		85.7	
Total	Levofloxacin	72	5	57	6	4		86.1	NS
	Ofloxacin	76	8	52	7	6	3	82.2	

\* Others : pulmonary fibrosis, old pulmonary tuberculosis, pulmonary cyst and middle lobe syndrome with infection.

Table 15. Bacteriological efficacy judged by committee

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		eradicated	partially eradicated · decreased	unchanged	replaced	undecided		
Levofloxacin	72	38	1	5	0	28	86.4	NS
Ofloxacin	76	38	0	8	2	28	79.2	

例, 判定不能1例で有用率は73.3%であり, LVFX群の有用率が高かったが, 両薬剤群の有用性に有意差は認められなかった。

## 2) 主治医判定

主治医により有効性と安全性を勘案して判定された有用性をTable 21に示した。LVFX群では73例中極めて有用6例, 有用55例, やや有用5例, 有用でない6例, 判定不能1例で, 有用率は84.7%, OFLX群では76例中極めて有用9例, 有用49例, やや有用7例, 有用でない8例で有用率は79.5%であり, 小委員会判定と同

様, LVFX群の有用率が高かったものの, 両薬剤群の有用性に有意差は認められなかった。

## Ⅲ. 考 察

LVFXはニューキノロン系経口抗菌剤であり, 各科領域各種感染症に対し広く使用されているOFLX(ラセミ体)の一方の光学異性体 $\ell$ 体である。

本剤はOFLXと同様の抗菌スペクトルと, OFLXの約2倍の抗菌活性を有し<sup>2-4)</sup>, 安全性, 体内動態はOFLXとほぼ同等であることより<sup>5)</sup>, OFLXの半量で同等の臨床効果とより広い安全域を有する薬剤であるこ

Table 16. Bacteriological response classified by causative organisms (by the committee)

Causative organisms	Treatment group	No. of patients	Bacteriological respons			Eradication rate (%)	Statistical analysis
			eradicated	persisted	unknown		
<i>S. aureus</i>	Levofloxacin	5	5			100	NS
	Ofloxacin	4	3	1		75.0	
<i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin	7	7			100	NS
	Ofloxacin	12	10	1	1	90.9	
$\beta$ - <i>Streptococcus</i>	Levofloxacin	0					-
	Ofloxacin	1	1			100	
Sub-total	Levofloxacin	12	12			100	NS
	Ofloxacin	17	14	2	1	87.5	
<i>B. catarrhalis</i>	Levofloxacin	6	6			100	-
	Ofloxacin	6	6			100	
<i>K. pneumoniae</i>	Levofloxacin	1	1			100	NS
	Ofloxacin	4	3	1		75.0	
<i>E. aerogenes</i>	Levofloxacin	1	1			100	-
	Ofloxacin	0					
<i>A. calcoaceticus</i>	Levofloxacin	1	1			100	-
	Ofloxacin	0					
<i>H. influenzae</i>	Levofloxacin	20	20			100	-
	Ofloxacin	15	15			100	
<i>H. parainfluenzae</i>	Levofloxacin	0					-
	Ofloxacin	1	1			100	
<i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacin	9	2	6	1	25.0	NS
	Ofloxacin	10	4	5	1	44.4	
<i>S. marcescens</i>	Levofloxacin	1	1			100	-
	Ofloxacin	0					
<i>Serratia</i> sp.	Levofloxacin	0					-
	Ofloxacin	1			1		
Sub-total	Levofloxacin	39	32	6	1	84.2	NS
	Ofloxacin	37	29	6	2	82.9	
Total	Levofloxacin	51	44	6	1	88.0	NS
	Ofloxacin	54	43	8	3	84.3	

Table 17-1. Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Day	Treatment group	No. of patients	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis
Body temperature	3	Levofloxacin	42	33	6	3	78.6	NS
		Ofloxacin	46	33	11	2	71.7	
	7	Levofloxacin	41	36	3	2	87.8	
		Ofloxacin	43	35	6	2	81.4	
	14	Levofloxacin	32	27	4	1	84.4	
		Ofloxacin	32	28	1	3	87.5	
Cough	3	Levofloxacin	66	29	37		43.9	NS
		Ofloxacin	69	28	39	2	40.6	
	7	Levofloxacin	69	44	24	1	63.8	
		Ofloxacin	70	42	27	1	60.0	
	14	Levofloxacin	47	34	12	1	72.3	
		Ofloxacin	52	37	14	1	71.2	
Volume of sputum	3	Levofloxacin	69	33	35	1	47.8	NS
		Ofloxacin	70	37	32	1	52.9	
	7	Levofloxacin	71	48	21	2	67.6	
		Ofloxacin	71	46	23	2	64.8	
	14	Levofloxacin	50	37	13		74.0	
		Ofloxacin	54	40	13	1	74.1	
Property of sputum	3	Levofloxacin	68	46	21	1	67.6	NS
		Ofloxacin	70	38	31	1	54.3	
	7	Levofloxacin	72	59	12	1	81.9	
		Ofloxacin	71	52	19		73.2	
	14	Levofloxacin	50	42	7	1	84.0	
		Ofloxacin	54	43	11		79.6	
Dyspnea	3	Levofloxacin	27	17	10		63.0	NS
		Ofloxacin	30	12	18		40.0	
	7	Levofloxacin	29	22	7		75.9	
		Ofloxacin	31	19	12		61.3	
	14	Levofloxacin	50	15	5		75.0	
		Ofloxacin	55	16	7		69.6	
Chest pain	3	Levofloxacin	7	4	3		57.1	NS
		Ofloxacin	9	4	4	1	44.4	
	7	Levofloxacin	7	5	2		71.4	
		Ofloxacin	10	6	4		60.0	
	14	Levofloxacin	6	5	1		83.3	
		Ofloxacin	7	5	2		71.4	
Rales	3	Levofloxacin	29	9	20		31.0	NS
		Ofloxacin	38	14	24		36.8	
	7	Levofloxacin	37	20	17		54.1	
		Ofloxacin	47	26	21		55.3	
	14	Levofloxacin	32	17	15		53.1	
		Ofloxacin	40	29	10	1	72.5	

とが期待される。そこでLVFXの慢性下気道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を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。LVFXの用法用量は、本試験に先だち実施された慢性下気道感染症に対する本剤の用量比較試験成績<sup>7)</sup>より、至適用量と考えられる1日300mg分3投与とした。

対照薬としては、慢性下気道感染症に対する有用性が証明され<sup>11,12)</sup>、現在呼吸器感染症に対して比較的汎用されており、かつLVFXを半量含むラセミ体であるOFLXを用いた。また、OFLXの用法用量は、慢性下気道感染症に対する二重盲検比較試験<sup>11,12)</sup>より有用性が確認されている1日600mg分3投与とした。

今回の試験では、165例の患者がエントリーされ、そのうち148例を臨床効果評価対象症例として採用した。対象患者の背景因子には、基礎疾患・合併症の有無を除いて両薬剤群間に有意な偏りは認められず、両薬剤群はほとんど均質の集団と考えられた。小委員会判定による臨床効果は、LVFX群で87.5%、OFLX群で78.7%の有効率であり、LVFX群の有効率が高かったものの両薬剤群の臨床効果に有意差は認められなかった。同系統の薬剤で、OFLXを対照薬として二重盲検比較試験を行ったtosufloxacin tosilate (TFLX)<sup>13)</sup>、fleroxacin (FLRX)<sup>14)</sup>、sparfloxacin (SPFX)<sup>15)</sup>の慢性下気道感染症に対する有効率はそれぞれ83.1%、77.9%、82.1%、またその際のOFLXの有効率はそれ

Table 17-2. Improvement of symptoms, signs and laboratory findings

Items	Day	Treatment group	No. of patients	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis
Cyanosis	3	Levofloxacin	3	2	1		66.7	NS
		Ofloxacin	2	2			100	
	7	Levofloxacin	3	2	1		66.7	NS
		Ofloxacin	3	3			100	
	14	Levofloxacin	2	2			100	-
		Ofloxacin	2	2			100	
Dehydration	3	Levofloxacin	1	1	2		100	NS
		Ofloxacin	2				0	
	7	Levofloxacin	1	1			100	-
		Ofloxacin	2	2			100	
	14	Levofloxacin	1	1			100	-
		Ofloxacin	2	2			100	
WBC	3	Levofloxacin	28	21	7	2	75.0	$\chi^2$ :P=0.007
		Ofloxacin	28	11	15		39.3	
	7	Levofloxacin	37	25	10	2	67.6	NS
		Ofloxacin	40	24	11	5	60.0	
	14	Levofloxacin	33	25	7	1	75.8	NS
		Ofloxacin	32	23	6	3	71.9	
ESR	3	Levofloxacin	31	6	21	4	19.4	NS
		Ofloxacin	32	6	21	5	18.8	
	7	Levofloxacin	45	19	20	6	42.2	NS
		Ofloxacin	44	18	21	5	40.9	
	14	Levofloxacin	33	22	10	1	66.7	NS
		Ofloxacin	37	22	10	5	59.5	
CRP	3	Levofloxacin	34	16	18	2	47.1	NS
		Ofloxacin	33	12	19		36.4	
	7	Levofloxacin	47	29	17	1	61.7	NS
		Ofloxacin	53	29	20	4	54.7	
	14	Levofloxacin	35	25	10	2	71.4	NS
		Ofloxacin	44	31	11		70.5	

ぞれ80.2%, 77.3%, 83.6%であり, 今回の成績とほぼ同程度のものであった。疾患別の臨床効果についても, 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効率は, LVFX群で86.1%, OFLX群で82.2%であり, 両薬剤群の臨床効果に有意差は認めら

れず, 小委員会判定とほぼ同様の結果であった。

細菌学的には, 148例中96例(64.9%)より延べ105株が分離され, 小委員会において起炎菌と確定された。消失率はLVFX群で88.0% (44/50), OFLX群で84.3% (43/51)であり両薬剤群間で有意差は認められ

Table 18. Side effects judged by the committee

Treatment group	Levofloxacin	Ofloxacin	Statistical analysis
No. of patients	78	81	NS
No. of patients with side effects	5 (6.4%)	9 (11.1%)	
Upper abdominal pain		1	
Stomachache		1	
Heartburn		1	
Diarrhea		1	
Taste bitter		1	
Eruption	1		
Hot flushes		1	
Feeling of hot flushes, dizziness and heartburn	1		
Headache	1		
Insomnia	1	2	
Insomnia, swollen of face feeling and discomfort	1		
Insomnia and dull headache		1	

Table 19. Abnormal laboratory findings judged by the committee

Treatment group	Levofloxacin	Ofloxacin	Statistical analysis
No. of patients	73	77	Fisher : P=0.049
No. of patients with abnormal laboratory findings	5 (6.9%)	14 (18.2%)	
Eosinophils ↑	1	8	
Eosinophils ↑ · LAP ↑		1	
GPT ↑	1		
GOT ↑ · GPT ↑		1	
Al-P ↑	1		
Al-P ↑ · γ-GTP ↑	1		
LAP ↑	1		
BUN ↑		4	

Table 20. Usefulness judged by the committee

Treatment group	No. of patients	Usefulness					Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		markedly useful	useful	slightly useful	useless	undecided		
Levofloxacin	73	3	59	3	7	1	86.1	NS
Ofloxacin	76	4	51	9	11	1	73.3	

Table 21. Usefulness judged by doctors in charge

Treatment group	No. of patients	Usefulness					Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		markedly useful	useful	slightly useful	useless	undecided		
Levofloxacin	73	6	55	5	6	1	84.7	NS
Ofloxacin	76	9	49	7	8	3	79.5	

なかった。

菌種別では、*H. influenzae*は分離された35株全株が消失し、*S. pneumoniae*は19株分離されたが、消失率はLVFX群で100% (7/7)、OFLX群で90.9% (10/11)であった。起炎菌のうちLVFX群で存続した6株は全て*P. aeruginosa*であり、OFLX群では存続した8株中5株が*P. aeruginosa*であった。このように*P. aeruginosa*の消失率はLVFX群で25.0% (2/8)、OFLX群で44.4% (4/9)と低かったが、同系統薬剤の慢性下気道感染症に対する二重盲検比較試験における成績でもTFLX<sup>13)</sup> 14.3%、FLRX<sup>14)</sup> 45.0%、SPFX<sup>15)</sup> 33.3%、OFLX<sup>13-15)</sup> 14.3~45.5%の消失率であり、今回の成績はこれらに比べ特に劣るものではなかった。

臨床効果に影響を及ぼすと考えられる、症状・所見および臨床検査値の改善度では、3日後の白血球数でLVFX群が有意に高い改善率を示した。その他の項目の改善度については有意差は認められなかった。

安全性では、副作用発現率はLVFX群6.4%、OFLX群11.1%と、両薬剤群間で有意差は認められなかったものの、LVFX群で低率であった。症状は、頭痛、むねやけ、不眠等、ニューキノロン剤で既に報告されているものでありLVFX特有なものは認められなかった。またいずれも重症度は中等度以下で、投与中止後もしくは終了後、消失、軽快または改善した。臨床検査値異常変動では、発現率はLVFX群6.9%、OFLX群18.2%であり、LVFX群が有意に低かった。他の呼吸器感染症に対する二重盲検比較試験におけるOFLXの

臨床検査値異常発現率は16.0~19.6%の範囲であり<sup>13-15)</sup>、今回の成績とはほぼ同程度であった。これら安全性においてLVFXがOFLXより優れているのは、LVFXの毒性がOFLXのそれと同質、同程度であり、投与量がOFLXの半量であることに起因するものと考えられる。

小委員会判定による有用性は、LVFX群86.1%、OFLX群73.3%とLVFX群に高い有用率が認められたが、両薬剤群の有用性に有意差は認められなかった。主治医判定による有用性は、LVFX群84.7%、OFLX群79.5%であり両薬剤群の有用性に有意差は認められず、臨床効果と同様、小委員会判定とはほぼ同様の成績であった。

以上の成績より、LVFXは慢性下気道感染症に対し1日300mg分3投与で、OFLX1日600mg分3投与と同等の有効性とより高い安全性を示し、OFLXと同様、慢性下気道感染症治療に有用な薬剤と考えられる。

## 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) 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

- 3) Fujimoto T and Mitsuhashi S: *In vitro* antibacterial activity of DR-3355, the S(-)-Isomer of ofloxacin. *Chemotherapy (Basel)* 36: 268~276, 1990
- 4) Tanaka M, Otsuki M, Une T, and Nishino T: *In-vitro* and *in-vivo* activity of DR-3355, an optically active isomer of ofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 26: 659~666, 1990
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 斎藤 厚, 他(12施設および関連施設): 慢性下気道感染症に対するLevofloxacin(LVFX)の用量比較臨床試験。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 75~96, 1992
- 8) 河田幸道, 他(13施設): 複雑性尿路感染症に対するlevofloxacinの臨床用量の検討。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 210~229, 1992
- 9) 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
- 10) 副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治療症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 藤森一平, 他(61施設): 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
- 14) 原 耕平, 他(34施設および関連施設): 呼吸器感染症に対するfleroxacinとofloxacinとの二重盲検比較試験。 *Chemotherapy* 39: 467~499, 1991
- 15) 副島林造, 他(27施設および関連施設): 慢性気道感染症に対するsparfloxacin (SPFX)とofloxacin (OFLX)の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 405~428, 1991

## COMPARATIVE STUDY OF LEVOFLOXACIN AND OFLOXACIN IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTIONS BY THE DOUBLE-BLIND METHOD

Rinzo Soejima, Hiroshi Kawane, Niro Okimoto, Shigenobu Umeki, Masaru Sumi,  
Sadao Tamada and Yoshifumi Kubota

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

Akira Saito, Ichiro Nakayama and Masumi Tomizawa

College of Medical Technology, Hokkaido University and Related Hospital

Yomei Hiraga and Mitsuhide Ohmichi

Department of Respiratory Diseases, Sapporo General Hospital of Japanese National Railways

Masashi Tamura, Kazuki Konishi, Hitoshi Kobayashi  
Shizuko Maeda and Takashi Mohri

The Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University

Tamotsu Takishima and Yasuo Tanno

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tohoku University

Kotaro Oizumi

Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer,  
Tohoku University

(The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine)

Kaoru Shimada

Department of Infectious Disease, Institute of Medical Science, University of Tokyo

Hiroyuki Kobayashi and Hiroaki Takeda

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

Osamu Sakai, Jingoro Shimada\*, Kohya Shiba and Masaki Yoshida

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

(\*Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine)

Hiroichi Tanimoto and Kazuo Ohara

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

Hideo Ikemoto and Takeshi Mori

Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

Koichiro Nakata, Yoshitaka Nakamori and Tatsuo Nakatani

Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Harumi Shishido and Kenji Kawakami

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Shoichiro Irimajiri and Mitsuo Obana

Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

Fumio Matsumoto and Takeo Imai

Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives  
and Nurses Training School Hospital

Shigeki Odagiri, Kaneo Suzuki, Yasuhiko Ashikari, Yasutsugu Amano,  
Akira Shohji and Takashi Sakuma

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

Osamu Sekine and Yasutoshi Suzuki  
Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Nobuki Aoki  
Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Tatsuo Satake, Kenzo Takagi and Kenichi Yamaki  
The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

Fumio Miki  
Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Shigenori Nakajima, Etsuo Fujita, Hiroyuki Akiyama, Ryuhei Hazu,  
Kazuhiro Teramoto, Ryuichi Sakurada, Naomi Nishimura and Mitsuyo Seguchi  
Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

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

Toshiharu Matsushima and Yoshihiko Tano  
The Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

Osamu Kurimura  
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

Yoshiro Sawae  
School of Health Sciences, Kyushu University

Kohei Hara, Hironobu Koga, Hiroki Shinboku, Takakazu Ohtsubo  
Yuichi Inoue, Kiyoyasu Fukushima and Yasuharu Masuyama  
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University  
and Related Hospitals

Keizo Matsumoto, Hironori Masaki, Hirofumi Tanaka, Shinji Yamamoto  
and Hidefumi Ishikawa  
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine Nagasaki University  
and Related Hospitals

Kiyoshi Shima and Shinobu Takenaka  
Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital

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

Atsushi Saito

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus

Nobuya Ogawa

Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University

Mitsuo Kaku, Kazuyuki Sugawara and Keizo Yamaguchi\*\*

Clinical Laboratory, Nagasaki University Hospital

(\*Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University)

To evaluate the efficacy, safety and usefulness of levofloxacin (LVFX, DR-3355) in chronic respiratory tract infections, we carried out a double-blind comparative study with ofloxacin (OFLX) as the control drug. LVFX at a dose of 300mg (100mg  $\times$  3/day) and OFLX at a dose of 600mg (200mg  $\times$  3/day) were orally administered for 14 days. The results were as follows:

1) A total of 165 patients (LVFX 83, OFLX 82) were enrolled in the trial. The number of evaluable cases, based on the criteria of the investigators' committee, was 148 for clinical efficacy (LVFX 72, OFLX 76), 159 for side effects (LVFX 78, OFLX 81), 150 for laboratory findings (LVFX 73, OFLX 77), and 149 for usefulness (LVFX 73, OFLX 76). There were no significant differences in the background factors of the patients, except in the distribution of underlying diseases and/or complications between the two groups.

2) The clinical efficacy rates, judged by the committee, were 87.5% (63/72) for the LVFX group and 78.7% (59/75) for the OFLX group, and judged by the doctors in charge they were 86.1% (62/72) and 82.2% (60/73), respectively. There was no significant difference between the two groups.

3) The bacteriological eradication rates were 86.4% (38/44) in the LVFX group and 79.2% (38/48) in the OFLX group. There was no significant difference between the two groups.

4) The incidences of side effects were 6.4% (5/78) in the LVFX group and 11.1% (9/81) in the OFLX group. There was no significant difference between the two groups. The incidences of abnormal laboratory findings were 6.9% (5/73) in the LVFX group and 18.2% (14/77) in the OFLX group. The incidence of abnormal laboratory findings in the LVFX group was significantly lower than that in the OFLX.

5) The usefulness rates, judged by the committee, were 86.1% (62/72) for the LVFX group and 73.3% (55/75) for the OFLX group, and judged by the doctors in charge they were 84.7% (61/72) and 79.5% (58/73), respectively. There was no significant difference between the two groups.

The above results indicate that LVFX (100mg  $\times$  3/day) is as useful as OFLX (200mg  $\times$  3/day) in the treatment of chronic respiratory tract infections.