

慢性下気道感染症に対するtemafloxacinの用量比較試験

齋藤 篤^{1,2)}
東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科*

林 泉
癌研究会附属病院内科

山木戸道郎・長谷川健司
広島大学医学部第二内科

齋藤 玲²⁾
北海道大学医療技術短期大学部

小山 優
東京共済病院内科

澤江義郎
九州大学医学部第一内科

富沢磨須美
札幌社会保険総合病院内科

穴戸春美・永井英明・川上健司
国立療養所東京病院呼吸器科

大泉耕太郎・市川洋一郎・徳永尚登
久留米大学医学部第一内科

中山一朗
JR札幌鉄道病院第一内科
(現 新札幌パウロ病院内科)

荒川正昭・和田光一・川島 崇
新潟大学医学部第二内科

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

本宮雅吉・渡辺 彰
東北大学抗酸菌病研究所内科
(現 東北大学加齢医学研究所内科)

高頭正長
中央総合病院内科

原 耕平²⁾・河野 茂・古賀宏延
森川伸雄
長崎大学医学部第二内科

本間光信
市立秋田総合病院第三内科

松本文夫・今井健郎
神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

河野浩太
伊万里市立市民病院内科

今野 淳
公立学校共済組合東北中央病院内科

小田切繁樹・松村正典・鈴木周雄
高橋 宏・高橋健一・芦刈靖彦
天野泰嗣・佐久間 隆・庄司 晃
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

勝又達哉
大村市立病院内科

荒井秀夫・下田 茂
国家公務員等共済組合連合会宮城野病院内科

松本慶蔵²⁾・宇都宮嘉明
長崎大学熱帯医学研究所内科

酒井 紀・柴 孝也
東京慈恵会医科大学第二内科

武内俊彦・山本和英・林 嘉光
名古屋市立大学医学部第一内科

田中宏史
老岐公立病院内科

谷本普一²⁾
東京慈恵会医科大学第四内科

安永幸二郎・米津精文・山中吉隆
関西医科大学第一内科

齋藤 厚²⁾・伊良部勇栄
琉球大学医学部第一内科および協力施設

小林宏行²⁾・酒寄 享・武田博明
杏林大学医学部第一内科

三木文雄²⁾
多根病院内科

出口浩一⁴⁾
東京総合臨床検査センター研究部

中田紘一郎・中谷龍王・中森祥隆
虎の門病院呼吸器科

副島林造²⁾・沖本二郎
川崎医科大学呼吸器内科

小川暢也³⁾
愛媛大学医学部薬理学教室
(現 聖マリアンナ医科大学)

¹⁾論文執筆者, ²⁾小委員会委員, ³⁾コントローラー, ⁴⁾細菌学的検討者

新しく開発されたニューキノロン系合成抗菌剤, temafloxacin(TMFX)の呼吸器感染症に対する至適臨床用量を検討する目的で, 慢性下気道感染症を対象としてTMFX2用量間で比較試験を実施した。投与薬剤群はTMFX 1日300mg(分2)投与群と600mg(分2)投与群とし, 2用量間で二重盲検性を確保した。対照薬剤群としてはofloxacin(OFLX)600mg(分3)投与群を設定した。なお投与期間は原則として14日間とした。

総投与症例147例中, 臨床効果解析対象例数は132例(300mg群44例, 600mg群47例,

OFLX群41例)であった。これらの症例の背景因子に関しては600mg群で直前に化学療法がなされていた症例が有意($p < 0.05$)に多かったが、それ以外については3群間に偏りは認められなかった。

1) 臨床効果：有効率では300mg群で86.4%，600mg群で85.1%，著効率では各々4.5%，8.5%であった。また対象を「慢性気管支炎」に限定すると有効率では各々88.5%，89.3%，著効率では各々7.7%，10.7%，重症度のより高い「中等症」に限定すると有効率では各々88.9%，90.0%，著効率では各々11.1%，20.0%であった。しかし、いずれも2用量間に有意差は認められなかった。なお、OFLX群の有効率は全体で92.7%，慢性気管支炎では94.1%，中等症では92.9%であり、また著効率では各々2.4%，5.9%，7.1%であった。

2) 細菌学的効果：臨床効果解析対象例における菌消失率(消失+菌交代)は300mg群85.7%，600mg群87.0%であったが、2用量間に有意差は認められなかった。なお、OFLX群の菌消失率は81.8%であった。

3) 安全性：副作用は300mg群では認められず、600mg群で1例(2.1%)に認められた。また、臨床検査値の異常変動の発現がみられたのは300mg群で6例(13.6%)，600mg群で9例(20.5%)であった。いずれについても2用量間に有意差は認められなかった。なお、OFLX群では副作用が2例(4.5%)，臨床検査値異常変動が3例(7.3%)に認められた。

4) 有用性：有用率は300mg群で84.1%，600mg群で83.0%であり、また極めて有用の判定率でみると、各々4.5%，6.4%であった。しかし、いずれも2用量間に有意差は認められなかった。なお、OFLX群の有用率は90.5%，また極めて有用は2.4%であった。

以上の本試験の結果から、慢性下気道感染症に対するTMFX 300mg群と600mg群の有効性および安全性はほぼ同程度の成績であった。しかし、著効率および細菌学的効果においては600mg群の方が若干高く、また「慢性気管支炎」あるいは「中等症」に限定すると600mg群が有効率、著効率ともに高かった。これらより難治性要因を含む呼吸器感染症に対しては、本剤1日600mg(分2)投与が適当であろうと考えられた。

Key words : temafloxacin, ofloxacin, dose-finding study, double blind comparative study, chronic lower respiratory tract infections

Temafloxacin(TMFX)は米国アボット社で新規に合成されたニューキノロン系の抗菌剤であり、好気性のグラム陽性菌からグラム陰性菌および嫌気性菌に至るまで広範な抗菌スペクトルを有している¹⁻⁴。特に好気性グラム陽性菌に対する本剤の抗菌力は従来のニューキノロン系抗菌剤に比して強く¹⁻⁴，さらにマイコプラズマ、クラミジアなどに対しても強い抗菌力を有している^{1,4}。

体内動態の面においては、本剤は経口吸収が良く、肺組織中へも血清中濃度を上回る移行を示す^{1,6}など良好な組織移行性を有しており、マウスを用いた実験感染症モデルでもその抗菌力と組織移行性を反映した成績が得られている^{1,4,6}。また、本剤投与時の血中消失半減期はヒトで約7時間と長く、体内でほとんど代謝を受けず、その約60~70%が投与後24時間までに尿中より排泄される⁴。

また、安全性についてはこれまでの臨床試験において重篤な副作用等は認められず、さらに動物を用いた基礎試験成績からはニューキノロン系抗菌剤で問題と

される痙攣の誘発などの中樞作用は既存薬に比して弱いことが示唆されている⁴。

今回、我々はTMFXの呼吸器感染症に対する至適用量を検討する目的で、慢性下気道感染症を対象に用量比較試験を実施したのでその成績を報告する。

なお、本試験は厚生省薬務局長通知(薬発第874号、平成元年10月2日付)「医薬品の臨床試験の実施に関する基準について」に準拠し、全国25基幹施設およびその協力施設(付表)の共同研究により、平成2年8月から平成3年7月にわたって実施したものである。

I. 対象および試験方法

1. 対象疾患および患者条件

対象疾患は慢性下気道感染症の急性増悪例、すなわち慢性気管支炎ならびに感染を伴った気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫など(ただし、び慢性汎細気管支炎は除く)とし、発熱、咳嗽、膿性痰の咯出、白血球増多、赤沈値亢進、CRP陽性、胸部X線像などから明らかに感染症状が認められるものを対象とした。年齢は16歳以上で、性別は不問とし、入院、外来は問わ

ないが、確実な経過観察が可能な患者とした。

ただし、次のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外した。

1) 重症感染症で経口剤による治療では効果が期待できない症例

2) 基礎疾患または合併症が重篤または進行性で、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例

3) 試験薬剤投与前に他の抗菌剤療法により症状が改善しつつある症例

4) 当該感染エピソードに対してキノロン系薬剤が既に投与された症例

5) キノロン系抗菌剤に対してアレルギーの既往歴を有する症例

6) 高度の心、肝あるいは腎機能障害のある症例

7) てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴

を有する症例

8) 妊婦、授乳婦および妊娠している可能性のある症例

9) その他、主治医が不適切と判断した症例

なお、本試験の実施に当たっては、あらかじめ患者もしくは家族等患者に代わって同意をなし得るものについて下記の内容について説明し、本試験への参加について自由意志による同意を文書または口頭で得、その同意日と同意の方法(文書または口頭)を調査表に記録することとした。

①試験の目的および方法②予期される効果および副作用③当該疾患に対する他の治療方法の有無と内容④同意をしない場合でも不利益は受けにくいこと⑤同意した後もいつでもこれを撤回できること⑥その他人権保護に関し必要な事項

Appendix. Collaborating clinics

Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital
 College of Medical Technology, Hokkaido University
 The First Department of Internal Medicine, JR Sapporo Railway Hospital
 Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital
 Department of Internal Medicine, Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University
 Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital
 The Third Department of Internal Medicine, Akita City General Hospital
 Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital
 The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
 The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyorin University
 Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital
 Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
 Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
 Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital
 The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University
 Department of Internal Medicine, Chuo General Hospital
 Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
 Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural School of Nursing and Hygiene Hospital
 Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Diseases Center
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University
 The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University
 Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
 Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
 The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University
 The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University
 The Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
 The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University
 Department of Internal Medicine, Imari City Hospital
 The Second Department of Internal Medicine, Omura City Hospital
 Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
 Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital
 The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Ryukyu University
 Department of Internal Medicine, Nakagami Hospital

2. 試験薬剤および投与方法

本試験における薬剤群はFig. 1に示す通りである。

TMFX 300mg群：1回150mgを1日2回，朝・夕食後経口投与

TMFX 600mg群：1回300mgを1日2回，朝・夕食後経口投与

OFLX群：1回200mgを1日3回，毎食後経口投与

使用薬剤：TMFX 150mg錠(田辺製薬(株)提供)，上記と外観上識別不能なプラセボ錠(田辺製薬(株)提供)，OFLX 100mg錠(第一製薬(株)提供)

薬剤は「朝食後」，「昼食後」，「夕食後」と服薬時期を明記した1日分を1シートとし，14日分を1箱に収容して厳封したものを1症例分とし，3群の薬剤とも「TA-167-OF(RTI)」と表示した。TMFX 2用量群間については識別不能性の保持がコントローラーにより確認された。

薬剤の割り付けは，コントローラーが6症例分を1組とし，1組中に3群がそれぞれ2症例ずつとなるように無作為に割り付けを行い，一連の番号を付した。Key codeはコントローラーの厳重な管理のもとに開封まで保管された。

主治医は，患者が対象条件に適合することを確認し，同意を取得した後に，患者の受付順に薬剤収容箱記載の番号順に投与した。

なお，薬剤割り付け後，試験開始前にコントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について，含量試験を含む医薬品試験を撰南大学薬学部薬剤学研究室(灘井種一教授)にて行い，試験薬剤が規格に適合したものであることを確認した。

3. 投与期間

試験薬剤の投与は，14日間連続投与を原則とした。ただし，次の場合には主治医の判断により投与を中止してよいこととした。

①治療した場合②副作用，臨床検査値異常あるいは症状の増悪のため継続投与が困難と判断された場合③

試験薬剤の効果が期待できないと判断された場合(ただし，無効の判定は少なくとも3日分投与後に行うこととした)④患者が中止を希望した場合⑤その他，主治医が投与中止の必要を認めた場合

なお，投与中止時には投与終了時に準ずる所定の観察・検査を行い，中止の理由，所見および経過について調査表に記録することとした。

4. 併用薬剤

本試験薬剤投与期間中，他の抗菌剤，副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止した。

消炎剤，解熱鎮痛剤， γ -グロブリン製剤，制酸剤(アルミニウムおよびマグネシウムを含む製剤)および鉄を含む製剤の併用は原則として禁止したが，やむを得ず使用した場合は必ず薬剤名，投与量等を調査表に記録することとした。

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などの併用は可としたが，その場合にも薬剤名，投与量，投与期間等を調査表に記録することとした。

5. 症状・所見の観察および臨床検査

1) 臨床症状

観察項目および観察基準は下記の基準に従い，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，14日後(または投与終了時には必ず記録することとした。何らかの理由で14日以内に投与を中止した場合，あるいは他剤に変更した場合には，中止時点で必ず下記の観察および測定を行い調査表に記録することとした。

(1) 体温：原則として1日4回測定，ただし解熱すれば1日2回でも可。

(2) 咳嗽：++(睡眠が障害される程度)，+，-の3段階

(3) 喀痰量：+++ (50ml/日以上)，++ (10ml/日以上50ml/日未満)，+(10ml/未満)，-の4段階(なお，50ml/日以上 of 喀痰量の場合は実測量も記載する)

(4) 喀痰性状：膿性(P)，粘膿性(PM)，粘性(M)の3段階

(5) 呼吸困難：+(起坐呼吸程度)，+，-の3段階

(6) 胸痛：+，-の2段階

(7) 胸部ラ音：++，+，-の3段階

(8) チアノーゼ：+，-の2段階

(9) 脱水症状：+，-の2段階

2) 細菌学的検査

投与開始前，投与中(3日後および7日後)および投与終了後(通常14日後)に各施設において喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を行い，起炎菌と交代菌の確定

Treatment group	Morning	Noon	Evening
TMFX 300	●○		●○
TMFX 600	●●		●●
OFLX	▲▲	▲▲	▲▲

TMFX: temafloxacin OFLX: ofloxacin

● : TMFX 150 mg tablet

○ : TMFX placebo

▲ : OFLX 100 mg tablet

Fig. 1. Drug administration.

に努めた。調査表には分離菌を全て列挙し、そのうち、主治医が起炎菌と推定したものに◎印、交代菌と推定したものに○印を付した。また、分離し得た推定起炎菌または交代菌については、東京総合臨床検査センター研究部において再同定とTMFXおよびOFLXに対するMIC測定(日本化学療法学会標準法⁷⁾)を一括して行った。

3) 臨床検査

臨床検査はTable 1に従って実施した。所定の日に実施できない場合は、その前日または翌日に実施し、14日未満で投与を中止した場合には投与中止時点で検査を実施することとした。投与開始以降に臨床上有意な異常変動を認めた場合は、試験薬剤との関係(明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なしの5段階)について検討

を加えると共に、正常値または投与前値のレベルに復するまで可能な限り追跡調査をすることとした。

胸部X線検査については、その陰影像を調査表にスケッチするとともに、撮影した写真を小委員会に提出することとした。

4) 随伴症状

主治医は投与開始後、観察日毎に随伴症状の有無を確認し、随伴症状が発現した場合には、その種類、程度、発現日、消失日、投与継続の可否、処置、試験薬剤との関係などについて調査表に記載し、原則として症状が消失するまで追跡調査することとした。症状の程度は軽度、中等度、高度の3段階で判定し、試験薬剤との関連性は、明らかに関係あり、多分関係あり、関係あるかもしれない、関係ないらしい、関係なしの5段階で判定した。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest X-ray		●			●
Sputum culture		●	●	●	●
CRP		●	●	●	●
ESR (1 h. value)		●	●	●	●
Blood analysis	erythrocytes	●		○	●
	hemoglobin	●		○	●
	hematocrit	●		○	●
	leukocytes	●	●	●	●
	hemogram	●	●	●	●
	platelets	●	●	○	●
Hepatic function test	s-GOT	●		○	●
	s-GPT	●		○	●
	AL-P	●		○	●
	total bilirubin	●		○	●
Renal function test	BUN	●		○	●
	s-creatinine	●		○	●
Urinalysis	protein	●		○	●
	sedimentation	●		○	●
Serum electrolytes		●		○	●
Prothrombin time		○		○	○
Direct Coomb's test		○			○
Mycoplasma antibody (IHA, CF)		○			○
Cold hemagglutination		○			○
Arterial blood gas	PaO ₂	○	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○	○
	pH	○	○	○	○

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

6. 判定

1) 主治医判定

主治医の判断により、感染症としての重症度を軽症、中等症、重症の3段階に、細菌学的効果を消失、減少(一部消失)、不変、菌交代の4段階および判定不能、臨床効果を著効、有効、やや有効、無効の4段階と判定不能で判定した。さらに臨床効果と安全性とを勘案して、その有用性を極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくないの5段階および判定不能に判定した。

2) 小委員会判定

試験終了後、小委員会での症例検討前にコントローラーが調査表の薬剤番号、施設名、主治医名、主治医が判定した臨床効果・有用性等の記載部分をブラインド化し、無作為に新症例番号を付与した。小委員会では新症例番号を付した調査表と胸部X線写真に基づいて各症例毎に診断名の確定と解析対象としての適否を決定し、さらに重症度(軽症、中等症、重症の3段階)、臨床効果(著効、有効、やや有効、無効の4段階および判定不能)、細菌学的効果(消失、減少〔一部消失〕、菌交代、不変の4段階および判定不能)の判定を行った。

副作用および臨床検査値異常については、主治医の記録した随伴症状や臨床検査値の推移から採否を決定した後、その重症度を軽度、中等度、重度の3段階に判定した。臨床検査値については、その変動を各施設の正常値と対比し、次の基準に該当するものについて試験薬剤との関連性の有無と症状の程度を判定した。

(1) 正常値→異常値：前値の20%以上を異常変動とする。

(2) 異常値→異常値：前値の2倍以上を異常変動とする。

(3) 次の検査項目については下記の数値を異常とする。

白血球数：3000/mm³未満

好酸球数：10%以上、実数値として500/mm³以上

血小板数：10万/mm³未満

有用性は、臨床効果および副作用、臨床検査値異常の有無と程度を勘案し、Table 2の基準に従い、極めて有用、有用、やや有用、有用とは思われない、好ましくないの5段階と判定不能に判定した。

7. Key codeの開封

小委員会による判定内容についてコントローラーによる確認および各施設の主治医の確認、了承後に全症例のデータを固定し、コントローラーによりkey codeが開封された。

8. 解析方法

Key code開封後のデータ解析はコントローラーの指導のもと、パラメトリック/ノンパラメトリック手法を用い田辺製薬株式会社にて行った。検定にはデータの尺度、性質に応じ χ^2 検定法、Wilcoxon順位和検定法などを用いた。検定の有意水準は両側5%とした。

II. 試験成績

1. 対象症例

総投与症例数の147例(TMFX 300mg群49例、TMFX 600mg群50例、OFLX群48例)について小委員会では解析対象としての採否が検討された(Fig. 2)。

臨床効果解析対象は132例で、除外された15例の除外理由をTable 3に示した。

副作用解析対象は10例(対象外疾患と判明したため投与1日後に中止した1例、同一症例に2度投与された1例、服薬違反の1例、直前までキノロン剤が投与されていた1例、他の抗菌剤が併用された1例、副腎皮質ステロイド剤が併用された5例)を除いた137例であり、また臨床検査値解析対象は副作用解析対象例から投与後に臨床検査が実施されなかった4例および肝機能、腎機能等の主要な検査が行われなかった4例を除

Table 2. Criteria for judgement of usefulness

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

++: markedly useful +: useful ±: slightly useful -: useless ×: unfavorable ?: undecided

いた129例であった。また有用性解析対象は、臨床効果解析対象の132例に臨床効果解析対象外で副作用が発現した1例を加えた133例であった。

2. 背景因子

臨床効果解析対象例132例の患者背景因子を以下に示す。

1) 性別, 年齢など

性別, 年齢, 体重, アレルギー歴の有無について検討したが, いずれの項目においても3群間に有意な偏りは認められなかった(Table 4)。

2) 診断名

主治医と小委員会により確定された診断名の内訳は, 慢性気管支炎71例(300mg群26例, 600mg群28例,

OFLX群17例), 気管支拡張症38例(300mg群12例, 600mg群12例, OFLX群14例), その他23例(300mg群6例, 600mg群7例, OFLX群10例)であったが, 疾患分布において3群間に有意な偏りは認められなかった(Table 4)。

3) 感染症重症度, 基礎疾患・合併症など

小委員会判定による感染症重症度, 基礎疾患・合併症, 投与直前の化学療法, 併用薬および投与期間について検討した結果, 600mg群で直前に化学療法がなされていた症例が有意($p < 0.05$)に多かった。その他の項目については3群間に有意な偏りは認められなかった(Table 4)。

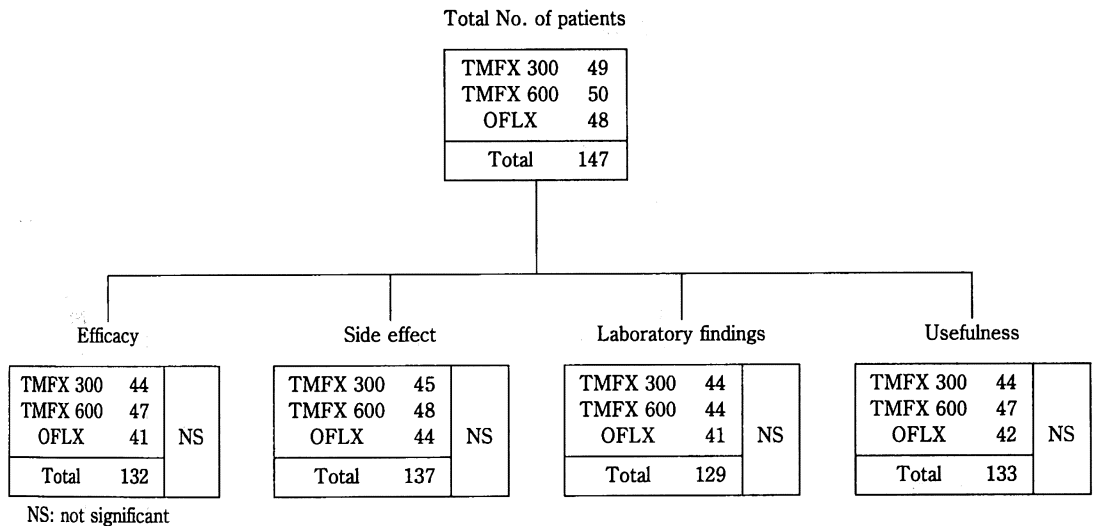


Fig. 2. Case distribution

Table 3. Reasons for exclusion from the evaluation of clinical efficacy

Reason	TMFX 300	TMFX 600	OFLX
Disease not included in protocol*	2		1
Previous treatment with new quinolone			1
Administration error	1		
Treatment with the test drug twice (Only the second episode was excluded)			1
Concomitant medication with antibiotics		1	
Concomitant medication with steroids	2	1	2
Inadequate observation after the first consultation		1	1
Duration of medication too short			1
Total	5	3	7

* pneumonia (TMFX 300:2 cases), lung abscess (OFLX:1 case)

4) 臨床症状, 臨床検査値

投与開始前の体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, チアノーゼ, 白血球数, 赤沈およびCRPについていずれも3群間に有意な偏りは認められなかった(Table 5)。

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68例(300mg群21例, 600mg群25例, OFLX群22例)で, 単

独菌感染例が大部分であったが, 複数菌感染例も含め, 起炎菌別の症例の内訳に有意な偏りは認められなかった(Table 6)。

これらの症例から79株の推定起炎菌が検出された。起炎菌の種類は *Streptococcus pneumoniae* 16株, *Haemophilus influenzae* 23株, *Moraxella catarrhalis* 18株, *Pseudomonas aeruginosa* 14株, その他8株であり, 3群間に有意な偏りは認められなかった。また, これら

Table 4. Background patient data

Item		TMFX 300	TMFX 600	OFLX	χ^2 -test* or Kruskal-Wallis*
No. of patients		44	47	41	—
Sex	male	22	29	27	p=0.299 NS
	female	22	18	14	
Age (year)	~ 39	4	3	1	p=0.483 NS
	40 ~ 49	6	2	3	
	50 ~ 59	9	10	5	
	60 ~ 69	10	20	18	
	70 ~ 79	13	7	14	
	80 ~	2	5		
Body weight (kg)	30 ~ <40	4	3	2	p=0.327 NS
	40 ~ <50	16	14	11	
	50 ~ <60	7	14	14	
	60 ~ <70	5	7	4	
	70 ~ <80	1		2	
	80 ≤		1		
	unknown	11	8	8	
Diagnosis (committee)	chronic bronchitis	26	28	17	p=0.065 NS
	bronchiectasis	12	12	14	
	bronchial asthma	5	3	4	
	pulmonary emphysema		4	2	
	old pulmonary tuberculosis			4	
	pneumoconiosis	1			
Severity (committee)	mild	26	27	27	p=0.701 NS
	moderate	18	20	14	
Underlying disease and/or complication	no	24	27	23	p=0.962 NS
	yes	20	20	18	
Previous treatment with antibiotics	no	41	41	41	$\chi^2=8.103$ (p=0.017)
	yes	1	6		
	unknown	2			
Concomitant drugs	no	21	21	19	p=0.958 NS
	yes	23	26	22	
Allergy	no	43	46	40	p=0.995 NS
	yes	1	1	1	
Duration (days)	4 ~ 7	10	8	10	p=0.757 NS
	8 ~ 13	10	12	4	
	14	24	27	27	

*"unknown" excluded

Table 5. Background of patients: initial symptoms

Item		TMFX 300	TMFX 600	OFLX	χ^2 -test* or Kruskal-Wallis*
No. of patients		44	47	41	—
Body temperature (°C)	<37	18	18	18	p=0.856 NS
	37≦ ~ <38	18	20	20	
	38≦ ~ <39	5	5	2	
	39≦	1	1	1	
	unknown	2	3		
Cough	-		2	1	p=0.727 NS
	+	21	18	15	
	++	21	24	24	
	unknown	2	3	1	
Sputum volume	+	12	8	14	p=0.197 NS
	++	25	29	23	
	≡	4	6	3	
	unknown	3	4	1	
Sputum properties	M	1	1		p=0.795 NS
	PM	15	14	13	
	P	26	29	28	
	unknown	2	3		
Dyspnea	-	25	28	27	p=0.878 NS
	+	16	15	12	
	++	1	1	2	
	unknown	2	3		
Chest pain	-	38	39	32	p=0.215 NS
	+	4	5	9	
	unknown	2	3		
Rales	-	12	9	14	p=0.305 NS
	±		1		
	+	14	21	19	
	++	15	13	8	
	unknown	3	3		
Cyanosis	-	39	42	39	p=0.997 NS
	+	2	2	2	
	unknown	3	3		
WBC (/mm ³)	~ < 8000	21	21	19	p=0.955 NS
	8000≦ ~ <12000	17	19	17	
	12000≦ ~ <20000	5	7	5	
	20000≦	1			
ESR (mm/h)	<20	6	6	9	p=0.744 NS
	20≦ ~ <40	11	21	12	
	40≦ ~ <60	14	4	6	
	60≦ ~	8	12	10	
	unknown	5	4	4	
CRP (quantitative)	~ < 0.3	3	1	6	p=0.477 NS
	0.3≦ ~ < 5.0	22	27	21	
	5.0≦ ~ <12.0	11	10	7	
	12.0≦ ~	6	5	1	
	unknown			2	
CRP (qualitative)	-	1		1	
	± ~ 3+	1	3	2	
	4+ ~ 5+		1	1	

**"unknown" excluded

79株中、MICが測定された34株の成績をFig. 3に示した。TMFXのMIC₈₀は1.56μg/mlであり、一方、OFLXのMIC₈₀は6.25μg/mlであった。

3. 小委員会判定による臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象132例の小委員会判定による臨床効果をTable 7に示した。有効率は300mg群で86.4% (38/44)、600mg群で85.1% (40/47)、また著効率は各々4.5% (2/44)、8.5% (4/47)であり、いずれもTMFX 2用量間に有意差は認められなかった。なお、OFLX群の有効率、著効率は各々92.7% (38/41)、2.4% (1/41)であった。

2) 診断名別臨床効果

臨床効果を慢性気管支炎とその他の疾患に層別して検討を行った(Table 8)。

慢性気管支炎における有効率は300mg群で88.5% (23/26)、600mg群で89.3% (25/28)、著効率は各々7.7% (2/26)、10.7% (3/28)であり、TMFX 2用量間にいずれも有意差は認められなかった。なお、OFLX群の有効率、著効率は各々94.1% (16/17)、5.9% (1/17)であった。

その他の疾患群では有効率は300mg群、600mg群、

OFLX群で各々83.3% (15/18)、78.9% (15/19)、91.7% (22/24)であり、著効率は各々0.0% (0/18)、5.3% (1/19)、0.0% (0/24)であった。TMFX 2用量間にはいずれも有意差は認められなかった。

3) 重症度別臨床効果

感染症重症度別に層別して検討を行った(Table 9)。

軽症群では有効率で300mg群が84.6% (22/26)、600mg群が81.5% (22/27)であり、TMFX 2用量間で有意差は認められなかった。OFLX群の有効率は92.6% (25/27)であった。

一方、中等症群では有効率で300mg群88.9% (16/18)、600mg群90.0% (18/20)、また著効率は各々11.1% (2/18)、20.0% (4/20)であり、いずれも2用量間に有意差は認められなかった。なお、OFLX群の有効率および著効率は、各々92.9% (13/14)、7.1% (1/14)であった。

4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別の臨床効果をTable 10に示した。

検出数の多かった菌のうち単独感染例についての有効率は、*H. influenzae*では300mg群85.7% (6/7)、600mg群100.0% (6/6)、OFLX群100.0% (4/4)、*M. catarrhalis*では300mg群100.0% (3/3)、600mg群

Table 6. Distribution of causative organisms

Causative organisms		Number of patients			χ ² -test (3 × 9)
		TMFX 300	TMFX 600	OFLX	
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>		1	1	p=0.427 NS
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	1		1	
	<i>S. pneumoniae</i>	5	2	3	
	<i>H. influenzae</i>	7	6	4	
	<i>M. catarrhalis</i>	3	9	2	
	<i>K. pneumoniae</i>			1	
	<i>P. aeruginosa</i>	3	3	4	
	<i>Mycoplasma</i> sp.		1		
sub total		19	22	16	
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1			
	<i>S. aureus</i> (MRSA) + <i>P. aeruginosa</i>			1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		3	1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>			1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>P. aeruginosa</i>			1	
	<i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>			1	
	<i>H. influenzae</i> + <i>P. aeruginosa</i>			1	
	<i>M. catarrhalis</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1			
sub total		2	3	6	
Total		21	25	22	

MRSA: methicillin-resistant *S. aureus*

100.0%(9/9), OFLX群100.0%(2/2), また*S. pneumoniae*では300mg群80.0%(4/5), 600mg群50.0%(1/2), OFLX群100.0%(3/3)であった。なお, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*では600mg群においてそれぞれ1例と2例著効例が認められた。*P. aeruginosa*の有効率は300mg群100.0%(3/3), 600mg群0.0%(0/3), OFLX群75.0%(3/4)であった。なお, いずれもTMFX 2用量間に有意差は認められなかった。

4. 細菌学的効果

起炎菌の確定した症例についての細菌学的効果をTable 11に示した。菌消失率(消失+菌交代)は, 300mg群85.7%(18/21), 600mg群87.0%(20/23)で,

2用量間に有意差は認められなかった。OFLX群では81.8%(18/22)の消失率であった。

また起炎菌別の菌の消長をTable 12に示した。*H. influenzae*の菌消失率は300mg群100.0%(7/7), 600mg群100.0%(9/9), OFLX群100.0%(7/7)であり, *M. catarrhalis*の菌消失率も300mg群100.0%(5/5), 600mg群100.0%(9/9), OFLX群100.0%(4/4)といずれも100.0%を示し, *S. pneumoniae*でも300mg群80.0%(4/5), 600mg群80.0%(4/5), OFLX群100.0%(6/6)と高い消失率を示した。しかし, *P. aeruginosa*についてはいずれもやや低い率に留まった。菌全体の消失率は300mg群87.0%(20/23), 600mg群88.5%(23/26),

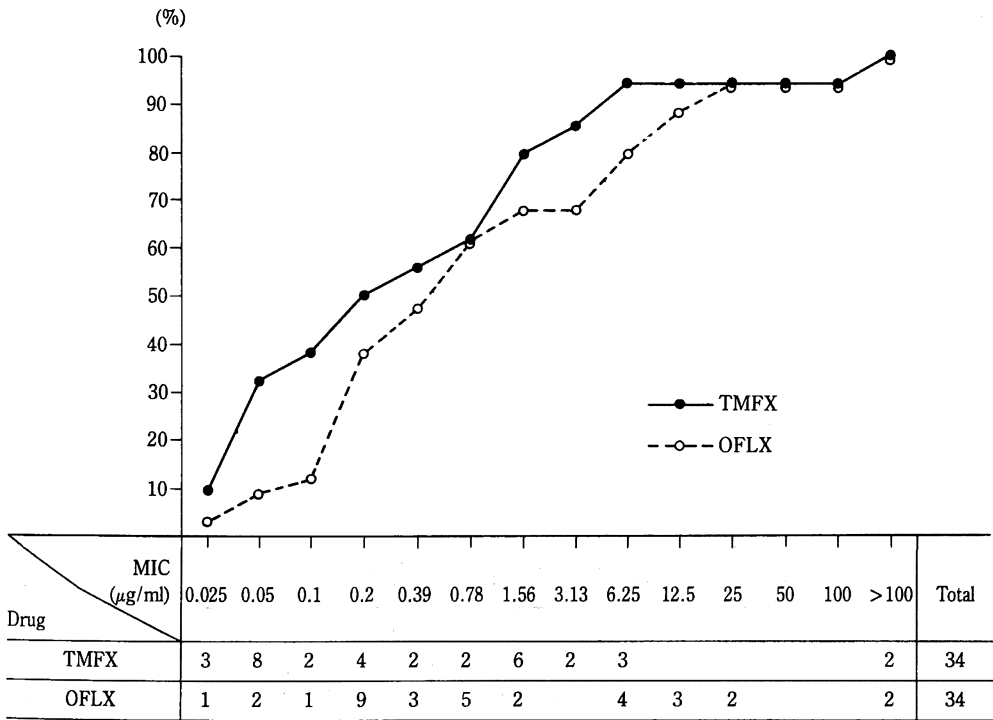


Fig. 3. MIC distribution of causative organisms

Table 7. Clinical efficacy judged by the committee

Treatment group	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)		Wilcoxon, Fisher (≥ Good)
		excellent	good	fair	poor	excellent	≥ good	
TMFX 300	44	2	36	3	3	4.5	86.4	p=0.784 p=1.000 NS
TMFX 600	47	4	36	4	3	8.5	85.1	
OFLX	41	1	37	3		2.4	92.7	

OFLX群 82.1% (23/28)であった。なお、いずれもTMFX 2用量間に有意差は認められなかった。

5. 主治医判定による臨床効果

主治医判定による臨床効果をTable 13に示した。有効率は300mg群 93.2% (41/44), 600mg群 91.5% (43/47), 著効率は300mg群 11.4% (5/44), 600mg群 14.9% (7/47)であり、いずれも2用量間に有意差は認められなかった。OFLX群の有効率, 著効率は各々95.1% (39/41), 9.8% (4/41)であった。

6. 小委員会判定による副作用および臨床検査値異常

1) 副作用

副作用解析対象症例における自覚的副作用の発現率とその内容をTable 14に示した。600mg群で48例中1例(2.1%)に舌のあれと上腹部痛が、OFLX群では44例中不眠, 嘔吐が各1例ずつ(4.5%)に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。発現頻度に関してはTMFXの2用量間に有意差は認められなかった。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値の異常変動の発現頻度と内容をTable 15

に示した。

発現頻度は300mg群で44例中6例(13.6%), 600mg群で44例中9例(20.5%), OFLX群で41例中3例(7.3%)であった。TMFX 2用量間に有意差は認められなかった。また、その内容は好酸球増多とS-GOT, S-GPTなどの肝機能値に関するものがほとんどで、いずれも重篤なものではなく、また追跡検査が行われた症例では正常値あるいは投与前値に復していた。

7. 小委員会判定による有用性

小委員会によりTable 2の基準に基づいて判定された有用性をTable 16に示した。

有用率(極めて有用+有用)では300mg群で84.1% (37/44), 600mg群で83.0% (39/47)であり、また、極めて有用の判定率では300mg群4.5% (2/44), 600mg群では6.4% (3/47)であったが、いずれも2用量間に有意差は認められなかった。なお、OFLX群の有用率は90.5% (38/42), 極めて有用は2.4% (1/42)であった。

8. 主治医判定による有用性

主治医判定による有用性をTable 17に示した。

有用率は300mg群93.2% (41/44), 600mg群89.4%

Table 8. Clinical efficacy according to diagnosis as judged by the committee

Diagnosis	Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)		Wilcoxon, Fisher (≥ Good)
							excellent	≥ good	
Chronic bronchitis	TMFX 300	26	2	21	1	2	7.7	88.5	p=0.730 p=1.000 NS
	TMFX 600	28	3	22	2	1	10.7	89.3	
	OFLX	17	1	15	1		5.9	94.1	
Others	TMFX 300	18		15	2	1	0.0	83.3	p=0.966 p=1.000 NS
	TMFX 600	19	1	14	2	2	5.3	78.9	
	OFLX	24		22	2		0.0	91.7	

Table 9. Clinical efficacy according to initial severity as judged by the committee

Severity	Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)		Wilcoxon, Fisher (≥ Good)
							excellent	≥ good	
Mild	TMFX 300	26		22	2	2	0.0	84.6	p=0.827 p=1.000 NS
	TMFX 600	27		22	4	1	0.0	81.5	
	OFLX	27		25	2		0.0	92.6	
Moderate	TMFX 300	18	2	14	1	1	11.1	88.9	p=0.570 p=1.000 NS
	TMFX 600	20	4	14		2	20.0	90.0	
	OFLX	14	1	12	1		7.1	92.9	

(42/47)といずれも高い有用率で、また、極めて有用の判定率では300mg群11.4%(5/44)、600mg群14.9%(7/47)であったが、2用量間に有意差は認められなかった。なお、OFLX群の有用率は92.9%(39/42)、極めて有用は7.1%(3/42)であった。

Ⅲ. 考 察

今回、我々は呼吸器感染症への有用性が期待できるニューキノロン系合成抗菌剤TMFXの呼吸器感染症に対する臨床至適用量を客観的に評価すべく、TMFX 2用量間で二重盲検比較試験を実施した。

Table 10. Clinical efficacy according to causative organisms as judged by the committee

Causative organisms		Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate*	Statistical test
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	TMFX 300		1			1/1	
		TMFX 600		1			1/1	
	<i>S. aureus</i> (MRSA)	TMFX 300		1			1/1	
		TMFX 600		1			1/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	TMFX 300		4		1	4/5	
		TMFX 600		1	1		1/2	
	<i>H. influenzae</i>	OFLX		3			3/3	
		TMFX 300		6	1		6/7	
<i>M. catarrhalis</i>	TMFX 600	1	5			6/6		
	OFLX		4			4/4		
<i>K. pneumoniae</i>	TMFX 300							
	TMFX 600							
<i>P. aeruginosa</i>	OFLX			1		0/1		
	TMFX 300		3			3/3		
<i>Mycoplasma</i> sp.	TMFX 600	2	7			9/9		
	OFLX		2			2/2		
sub total	TMFX 300		17	1	1	17/19 (89.5)	Wilcoxon, Fisher p=0.958, p=0.419 NS	
	TMFX 600	3	14	4	1	17/22 (77.3)		
	OFLX		14	2		14/16 (87.5)		
Polymicrobial infection	<i>P. aeruginosa</i> + others	TMFX 300				1	0/1	
		TMFX 600		2	1		2/3	
	others	TMFX 300		1			1/1	
	TMFX 600		3			3/3		
	OFLX	1	2			3/3		
sub total	TMFX 300		1			1/2		
	TMFX 600		3		1	3/3		
	OFLX	1	4	1		5/6		
Total	TMFX 300	TMFX 600	3	18	1	2	18/21 (85.7)	Wilcoxon, Fisher p=0.647, p=0.710 NS
		OFLX	1	17	4	1	20/25 (80.0)	
			1	18	3		19/22 (86.4)	

* (): %

Table 11. Bacteriological efficacy judged by the committee

Treatment group	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication rate* (%)	Fisher
		eradicated	decreased	unchanged	replaced		
TMFX 300	21	17	1	2	1	85.7	p=1.000 NS
TMFX 600	23	18		3	2	87.0	
OFLX	22	18	3	1		81.8	

$$* : \frac{\text{Eradicated} + \text{Replaced}}{\text{No. of patients}} \times 100$$

Table 12. Bacteriological response according to species

Causative organisms	Treatment group	Eradicated	Persisted	Eradication rate*
<i>S. aureus</i>	TMFX 300	1		1/1
	TMFX 600	1		1/1
	OFLX	1		1/1
<i>S. aureus</i> (MRSA)	TMFX 300	1		1/1
	TMFX 600			
	OFLX	1	1	1/2
<i>S. pneumoniae</i>	TMFX 300	4	1	4/5
	TMFX 600	4	1	4/5
	OFLX	6		6/6
<i>H. influenzae</i>	TMFX 300	7		7/7
	TMFX 600	9		9/9
	OFLX	7		7/7
<i>M. catarrhalis</i>	TMFX 300	5		5/5
	TMFX 600	9		9/9
	OFLX	4		4/4
<i>K. pneumoniae</i>	TMFX 300			
	TMFX 600			
	OFLX		1	0/1
<i>P. aeruginosa</i>	TMFX 300	2	2	2/4
	TMFX 600		2	0/2
	OFLX	4	3	4/7
Total	TMFX 300	20	3	20/23 (87.0)
	TMFX 600	23	3	23/26 (88.5)
	OFLX	23	5	23/28 (82.1)

* (): %

Table 13. Clinical efficacy judged by attending doctors

Treatment group	No. of patients	Excellent	Good	Fair	Poor	Undecided	Efficacy rate (%)		Wilcoxon, Fisher (≥ Good)
							excellent	≥ good	
TMFX 300	44	5	36	1	1	1	11.4	93.2	p=0.963 p=1.000 NS
TMFX 600	47	7	36	1	3		14.9	91.5	
OFLX	41	4	35	2			9.8	95.1	

Table 14. Side effects judged by the committee

Side effects	TMFX 300	TMFX 600	OFLX	Statistical test
No. of patients	45	48	44	Fisher (TMFX 300 vs 600) p=1.000 NS
No. of patients with side effects (%)	0 (0)	1 (2.1)	2 (4.5)	
Rough feeling of tongue, Upper abdominal pain Insomnia Vomiting		1	1 1	

Table 15. Abnormal laboratory findings judged by the committee

Abnormal finding	TMFX 300	TMFX 600	OFLX	Statistical test
No. of patients	44	44	41	Fisher (TMFX 300 vs 600) p=0.572 NS
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	6 (13.6)	9 (20.5)	3 (7.3)	
Eosinophils ↑ Neutrophils ↓ s-GOT ↑ s-GPT ↑ s-GOT ↑, s-GPT ↑ Eosinophils ↑, s-GPT ↑ s-GOT ↑, s-GPT ↑, γ-GTP ↑ Direct Coomb's test positive	1 1 1 2 1 1 1	3 1 1 1 2 1 1	1 1 1 1	

Table 16. Usefulness judged by the committee

Treatment group	No. of patients	Usefulness						Usefulness rate (%)		Wilcoxon, Fisher (≥ Useful)
		markedly useful	useful	slightly useful	useless	unfavorable	undecided	markedly useful	≥ useful	
TMFX 300	44	2	35	4	3			4.5	84.1	p=0.943 p=1.000 NS
TMFX 600	47	3	36	5	3			6.4	83.0	
OFLX	42	1	37	3	1			2.4	90.5	

Table 17. Usefulness judged by attending doctors

Treatment group	No. of patients	Usefulness						Usefulness rate (%)		Wilcoxon, Fisher (≥ Useful)
		markedly useful	useful	slightly useful	useless	unfavorable	undecided	markedly useful	≥ useful	
TMFX 300	44	5	36		2		1	11.4	93.2	p=0.812 p=0.715 NS
TMFX 600	47	7	35	2	2	1		14.9	89.4	
OFLX	42	3	36	2			1	7.1	92.9	

TMFXの投与量は、その体内動態と、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*など各種呼吸器感染症起炎菌に対するMICおよび一般臨床試験での成績⁴⁾から1日300mg(分2)と600mg(分2)の2用量とした。また、対照薬剤としてはTMFXと同じニューキノロン剤で、呼吸器感染症の治療に繁用され、その有効性と安全性に対する評価が確立されているOFLXを選んだ。対象疾患は、ニューキノロン剤の特性を考慮し、グラム陰性桿菌を含み、幅広く起炎菌が検出できる可能性が比較的高いと思われる慢性下気道感染症とした⁸⁻¹⁰⁾。ただし、び慢性汎細気管支炎についてはその病態および難治性を考慮し対象より除外した。

その結果、TMFXの2用量群の臨床成績は、300mg群で著効2例、有効36例、やや有効3例、無効3例であり、一方600mg群では著効4例、有効36例、やや有効4例、無効3例で、有効率はそれぞれ86.4%、85.1%、著効率は4.5%、8.5%となり、有効率において有意差はなく、ほぼ同等の成績であった。ただし、背景因子において600mg群では試験薬投与直前に化学療法がなされていた症例、すなわち他の化学療法剤では無効であった難治性の症例が有意に多かった。これらの症例の臨床効果判定はいずれも有効であった。

また診断名別、重症度別の臨床効果においても、300mg群と600mg群との間に大きな差はみられなかった。しかし、比較的疾患の背景因子が揃いやすく、今回の対象例の半数以上を占めた「慢性気管支炎群」、および重症度のより高い「中等症群」においては600mg群の方が有効率、著効率ともに高かったことは注目された。

起炎菌別での臨床効果は、呼吸器感染症の主たる起炎菌と考えられる*H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae*に対してはTMFX 2用量群ともに高い有効性を示した。また、*P. aeruginosa*単独感染においては、300mg群の3例はいずれも有効で、600mg群では3例中やや有効2例、無効1例であった。このうち300mg群の症例から分離された*P. aeruginosa* 2株についてはTMFXに対するMICが測定されており(0.78および1.56 $\mu\text{g/ml}$)、これはTMFX単回投与時の血中濃度⁴⁾からみても十分奏功する程度のもので、TMFXの臨床の有効性を裏付けるものであった。600mg群については有効率が低かったが、*P. aeruginosa*感染症においては宿主側の難治要因の多寡が有効率に関与するのかもしれない。

また、細菌学的効果においては、菌消失率(消失+菌交代)で300mg群では85.7%、600mg群では87.0%であり、600mg群がやや上回った。

なお、非盲検下の対照としたOFLXの今回の有効率はこれまでの比較試験成績(有効率77.3~83.6%)¹¹⁻¹⁴⁾に比べて高いものであった。TMFX両群に比しても、統計解析上有意差はないものの有効率では若干上回る点が多かった。これらの理由は現在のところ不明であるが、詳細は今後の二重盲検下の比較試験の結果を待ちたい。

TMFX 2用量群の安全性については、副作用は600mg群で1例(2.1%)に認められ、臨床検査値異常は300mg群で6例(13.6%)、600mg群で9例(20.5%)認められたが、いずれも両群間に有意差はなかった。臨床検査値異常の発現頻度は、従来の薬剤の比較試験成績¹¹⁻¹⁷⁾に比して特に高いものではなかった。また、その内容としては、好酸球増多および肝機能値の異常が主なものであったが、好酸球増多については、300mg群での1例に対し、600mg群では4例とやや多く発現しているものの、好酸球増多がアレルギー反応的なものであることを考慮すると、薬剤用量との相関は特にないと思われる。なお、第39回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウムで発表された一般臨床試験での副作用、臨床検査値異常の発現率も1日用量300mgと600mgではほぼ同程度であった⁴⁾。

有用性については、小委員会判定、主治医判定ともにTMFX 2用量間に有意差は認められず、TMFX投与群はいずれもOFLXの1日600mg(分3)投与に匹敵する成績であったと言える。

以上、慢性下気道感染症を対象に、TMFXの至適用量を1日300mg投与(分2)群と600mg投与(分2)群とで比較検討した結果、有効性においては両群ともほぼ同等の成績であった。また、安全性についても両群にはほとんど差は認められなかった。ただし、著効率および細菌学的効果においては600mg群の方が若干高い結果であった。また、「慢性気管支炎群」および「中等症群」においても600mg群が著効率、有効率ともに上回る結果であった。TMFXについては、喀痰中濃度はほぼ血中濃度と同等であることが示されている⁴⁾。しかし、呼吸気道に器質的病変を有する慢性下気道感染症患者においては薬剤の移行性はより低下すると考えられる。またその一方で、近年、methicillin-resistant *S. aureus* や*P. aeruginosa*などの多剤耐性菌の蔓延やニューキノロン系抗菌剤に対する各種感染症起炎菌の耐性化が進んでいる。したがって、今回の比較試験の成績からは300mg群および600mg群の差は必ずしも明確ではなかったが、これらの点を勘案すると、難治性要因の高い呼吸器感染症患者に対しては1日600mg(分2)投与が適当と考えられた。

文 献

- 1) Swanson RN, Hardy DJ, Chu DTW, Shipkowitz N L and Clement J J : Activity of temafloxacin against respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 35 : 423~429, 1991
- 2) King A, Bethune L and Phillips I : The in-vitro activity of temafloxacin compared with other antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 27 : 769~779, 1991
- 3) Digranes A, Hardardottir H and Bottolfsen K L : Temafloxacin : in vitro comparison with five other antibacterial agents. *Chemotherapy* 37 : 98~105, 1991
- 4) 那須 勝, 熊澤浄一 : 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。Temafloxacin(TA-167), 大分, 1991
- 5) Sunder-Plassmann L, Seelmann R, Mahr G, Muth P, Weithoff E and Sörgel F : Penetration of temafloxacin into lung tissue. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis, Procee 3rd Int Symp New Quinolones : Temafloxacin* 42~43, 1990
- 6) Fernandes P B and Swanson R N : Correlation of *in vitro* activities of the fluoroquinolones to their *in vivo* efficacies. *Drugs Exp Clin Res* 24 : 375~378, 1988
- 7) 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
- 8) 上田 泰, 他 : キノロン薬(ライフサイエンス), pp. 128~145, 1991
- 9) 上田 泰 : 新キノロン剤の臨床(ライフサイエンス), pp. 59~67, 1988
- 10) 藤森良知, 他 : ニューキノロン剤の正しい使い方(医薬ジャーナル), pp. 139~151, 1991
- 11) 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
- 12) 原 耕平, 他 : 慢性気道感染症に対する feroxacin の用量比較試験。 *Chemotherapy* 38(S-2) : 454~471, 1990
- 13) 原 耕平, 他 : 呼吸器感染症に対する feroxacin と ofloxacin との二重盲検比較試験。 *Chemotherapy* 39 : 467~499, 1991
- 14) 副島林造, 他 : 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
- 15) 原 耕平, 他 : 細菌性肺炎に対する Cefdinir の臨床用量検討試験成績。 *Chemotherapy* 37(S-2) : 612~633, 1989
- 16) 原 耕平, 他 : 細菌性肺炎に対する Cefdinir と Cefaclor の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 37(S-2) : 634~659, 1989
- 17) 副島林造, 他 : 細菌性肺炎に対する sparfloxacin(SPFX)と ofloxacin(OFLX)の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 39(S-4) : 429~453, 1991

Dose-finding comparative study of temafloxacin
in chronic lower respiratory tract infections

Atsushi Saito

Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine,
Kashiwa Hospital
163-1 Kashiwa-shita, Kashiwa 277, Japan

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University

Masumi Tomizawa

Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

Ichiro Nakayama*

The First Department of Internal Medicine, JR Sapporo Railway Hospital
(*Present affiliation: Department of Internal Medicine, Shin Sapporo Paul Hospital)

Masakichi Motomiya and Akira Watanabe

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

(**Department of Internal Medicine, Institute of Department,
Aging and Cancer, Tohoku University)

Mitsunobu Honma

The Third Department of Internal Medicine, Akita City General Hospital

Kiyoshi Konno

Department of Internal Medicine, Tohoku Central Hospital

Hideo Arai and Shigeru Shimoda

Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital

Osamu Sakai and Kohya Shiba

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

Hiroichi Tanimoto

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

Hiroyuki Kobayashi, Susumu Sakayori and Hiroaki Takeda

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

Koichiro Nakata, Tatsuo Nakatani and Yoshitaka Nakamori

Department of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital

Izumi Hayashi

Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

Masaru Koyama

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

Harumi Shishido, Hideaki Nagai and Kenji Kawakami

Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

Masaaki Arai, Koichi Wada and Takashi Kawashima

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

Masanaga Takatou

Department of Internal Medicine, Chuo General Hospital

Nobuki Aoki

Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

Fumio Matsumoto and Takeo Imai

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

Shigeki Odagiri, Masanori Matsumura, Kaneo Suzuki, Hiroshi Takahashi,

Kenichi Takahashi, Yasuhiko Ashikari, Taiji Amano,

Takashi Sakuma and Akira Shoji

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

Toshihiko Takeuchi, Kazuhide Yamamoto and Yoshimitsu Hayashi

The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University

Kojiro Yasunaga, Seibun Yonezu and Yoshitaka Yamanaka

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

Fumio Miki

Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

Rinzo Soejima and Niro Okimoto

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

Michio Yamakido and Kenji Hasegawa

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

Yoshiro Sawae

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

Kotaro Oizumi, Yoichiro Ichikawa and Naoto Tokunaga
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

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

Kohei Hara, Shigeru Kono, Hironobu Koga and Nobuo Morikawa
The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University

Kohta Kono
Department of Internal Medicine, Imari City Hospital

Tatsuya Katsumata
The Second Department of Internal Medicine, Omura City Hospital

Keizo Matsumoto and Yoshiaki Utsunomiya
Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

Hirofumi Tanaka
Department of Internal Medicine, Iki Public Hospital

Atsushi Saito and Yuei Irabu
The First Department of Internal Medicine, School of Medicine,
Ryukyu University and Related Hospital

Koichi Deguchi
Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

Nobuya Ogawa***
Department of Pharmacology, School of Medicine, Ehime University
(*Present affiliation: St. Marianna University School of Medicine)

To determine the optimal dose of temafloxacin (TMFX), a new quinolone antibacterial agent, in respiratory tract infections, a dose-finding study was conducted in patients with chronic lower respiratory tract infections using ofloxacin (OFLX) as the control drug. A TMFX 300 group (150 mg b.i.d.) and TMFX 600 group (300 mg b.i.d.) were compared by the double blind method. In principle, these drugs were administered for 14 days.

The total number of patients enrolled in the trial was 147, 132 of which (TMFX 300 group: 44, TMFX 600 group: 47, OFLX group: 41) were eligible for evaluation of clinical efficacy. There were no significant differences in the distribution of background factors, but the number of patients previously treated with other antibiotics in the TMFX 600 group was significantly larger than in the other groups ($p < 0.05$).

1) The clinical efficacy rate was 86.4% in the TMFX 300 group and 85.1% in the TMFX 600 group. The percentages of cases in which clinical efficacy was "excellent" (the "excellent" rate) were 4.5% and 8.5% in the TMFX 300 group and the TMFX 600 group, respectively.

In the patients with chronic bronchitis, the efficacy rates were 88.5% and 89.3%, and the

"excellent" rates were 7.7% and 10.7%, in the TMFX 300 group and the TMFX 600 group, respectively. In patients whose infection severity was moderate, the efficacy rates were 88.9% and 90.0%, and the "excellent" rates were 11.1% and 20.0% in the TMFX 300 group and the TMFX 600 group, respectively. The differences between these two groups, however, were not significant.

In the OFLX group, the clinical efficacy rate was 92.7% in the patients as a whole, 94.1% in the patients with chronic bronchitis and 92.9% in the patients whose infection severity was moderate. The "excellent" rates were 2.4%, 5.9% and 7.1%, respectively.

2) The bacterial eradication rate (eradicated + replaced) was 85.7% in the TMFX 300 group and 87.0% in the TMFX 600 group, with no significant difference between the two groups. The eradication rate in the OFLX group was 81.8%.

3) There were no cases of adverse drug reactions (ADRs) in the TMFX 300 group, but there was one case (2.1%) in the TMFX 600 group. Abnormal laboratory test findings were observed in 6 cases (13.6%) in the TMFX 300 group and in 9 cases (20.5%) in the TMFX 600 group. There were no significant differences between these two groups in incidence of ADRs or abnormal laboratory test findings. In the OFLX group, ADRs were observed in 2 cases (4.5%), and abnormal laboratory test findings were observed in 3 (7.3%).

4) The usefulness rates were 84.1% in the TMFX 300 group and 83.0% in the TMFX 600 group. The percentages of cases in which degree of usefulness was "markedly useful" were 4.5% and 6.4% in the TMFX 300 group and the TMFX 600 group, respectively. There were no significant differences between these two groups. In the OFLX group, the utility rate was 90.5%, and the "markedly useful" rate was 2.4%.

These results indicate that the TMFX 300 group and 600 group were almost equal in terms of both efficacy and safety for chronic lower respiratory tract infections. However, the TMFX 600 group was slightly better than the TMFX 300 group in the "excellent" rate and the bacterial eradication rate. In addition, among the patients with chronic bronchitis, the TMFX 600 group was superior in terms of both the clinical efficacy rate and the "excellent" rate, as well as among patients whose severity of infection was moderate. Therefore, a daily dose of 600 mg of TMFX was considered necessary to treat respiratory tract infections, including intractable cases.