

## 呼吸器感染症におけるシプロフロキサシン細粒剤の臨床的検討

小田切繁樹<sup>1(a)</sup>・鈴木 周雄<sup>1)</sup>・綿貫 祐司<sup>1)</sup>・高橋 宏<sup>1)</sup>・高橋 健一<sup>1)</sup>・小倉 高志<sup>1)</sup>  
 吉池 保博<sup>1)</sup>・平居 義裕<sup>1)</sup>・石丸百合子<sup>1)</sup>・鷓澤 毅<sup>2)</sup>・木野 博至<sup>2)</sup>・佐野 靖之<sup>3)</sup>  
 荒井 康男<sup>3)</sup>・北條 貴子<sup>3)</sup>・中森 祥隆<sup>4)</sup>・清田 康<sup>4)</sup>・堀内 正<sup>5)</sup>・鈴木 勝<sup>5)</sup>  
 折津 愈<sup>6)</sup>・杉浦 宏詩<sup>7)</sup>・酒寄 享<sup>7)</sup>・内田 聡<sup>7)</sup>・林 泉<sup>8)b)</sup>・稲松 孝思<sup>9)b)</sup>  
 増田 義重<sup>9)</sup>・大久保隆男<sup>10)</sup>・池田 大忠<sup>10)</sup>・西川 正憲<sup>10)</sup>・谷 賢治<sup>11)</sup>・中村 俊夫<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup> 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科\*

<sup>2)</sup> 三井記念病院呼吸器センター内科

<sup>3)</sup> 同愛記念病院アレルギー呼吸器科

<sup>4)</sup> 三宿病院呼吸器科

<sup>5)</sup> 関東中央病院呼吸器科

<sup>6)</sup> 日本赤十字社医療センター第一呼吸器科

<sup>7)</sup> 久我山病院内科

<sup>8)</sup> 癌研究会附属病院内科

<sup>9)</sup> 東京都老人医療センター感染症科

<sup>10)</sup> 横浜市立大学医学部附属病院第一内科

<sup>11)</sup> 横浜市立大学医学部附属浦舟病院第一内科

<sup>12)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科

a) 治験総括医師，論文執筆者，b) 症例検討委員

(平成8年7月1日受付・平成8年9月4日受理)

呼吸器感染症のうち急性扁桃炎，急性咽喉頭炎，以上Ⅰ群と慢性気管支炎，気管支拡張症（感染時），以上Ⅱ群を対象とし，ciprofloxacin (CPFX) 細粒剤を CPFX として1回200mg，1日3回食後経口投与し，本剤の有効性，安全性および有用性をオープン試験にて検討した。投与期間は原則として，Ⅰ群では7日間以内，Ⅱ群では14日間以内とした。総投与症例は41例であり，疾患別では急性扁桃炎4例・急性咽喉頭炎10例のⅠ群14例，慢性気管支炎14例・気管支拡張症（感染時）13例のⅡ群27例であった。臨床効果での有効率はⅠ群100%（13/13例），Ⅱ群83.3%（20/24例），全体では89.2%（33/37例）であった。一方，細菌学的効果における菌消失率は，全体で73.1%（19/26株）であった。副作用は4例（9.8%）に6件の消化器症状がみられたが，いずれの症状も軽度で，投与終了または中止後に速やかに消失した。臨床検査値異常は2例（5.4%）にGPT上昇がみられた。概括安全度での安全率は86.8%（33/38例）で，有用性での有用率は81.1%（30/37例）であった。以上の成績から，本細粒剤は呼吸器感染症に対して良好な有効性および安全性を有することが確認された。

**Key words:** シプロフロキサシン細粒剤，呼吸器感染症，臨床的検討

シプロフロキサシン（以下 CPFX）は，ドイツ・バイエル社で開発されたニューキノロン系合成抗菌薬であり，グラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有し，また，経口投与により良好な体液・組織移行性が認められている<sup>1,2)</sup>。本薬の錠剤については欧米をはじめとする世界各国ですでに汎用されており，呼吸器感染症，尿路感染症，浅在性化膿性疾患などの各種細菌感染症に対して有用性が高く評価されている<sup>2)</sup>。本邦でも1988年にシプロキサシン錠として市販され，現在汎用されて

いる<sup>1,3)</sup>。

しかし，本薬の剤型については高齢者や嚥下困難を訴える患者には，錠剤だけではなく，より服用しやすい製剤が望まれるところであり<sup>4,5)</sup>，このたび CPFX 細粒剤を開発するに至った。本細粒剤はシプロキサシン錠と生物学的に同等であることが健康志願者16例を対象にした同等性試験において確認されている。

今回，呼吸器感染症患者における CPFX 細粒剤の有効性，安全性および有用性を検討することを目的として，1995年

8月～1996年3月にわたり東京、神奈川地区の12医療施設において、本治験を実施したので報告する。

なお、本治験は各施設の治験審査委員会の承認を得るとともに、平成2年10月1日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守して実施した。

## I. 対象および試験方法

### 1. 対象疾患ならびに患者条件

呼吸器感染症のうち、原因細菌が証明または推察されるI群：急性扁桃炎、急性咽喉頭炎とII群：慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）を対象とした。

選択基準として、年齢は16歳以上、性別および入院・外来は問わないが、疾患の重症度は軽症ないし中等症とし、細菌感染症としての症状・所見の明確な患者とした。なお、急性咽喉頭炎については、細菌感染の証として黄色痰および白血球増多または核左方移動・好中球増多を満すものに限定した。

ただし、次のいずれかの項目に該当する場合には、対象から除外した。

- ① 重篤な基礎疾患・合併症を有し、薬効評価に不適と考えられる患者
- ② 高度な心、肝または腎機能障害を有する患者
- ③ てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往のある患者
- ④ 既往の脳障害（脳卒中、頭部外傷、開頭手術など）のため易痙攣性が予想される患者
- ⑤ キノロン系抗菌薬にアレルギーまたは副作用の既往のある患者
- ⑥ 高齢のため全身状態が重篤な患者
- ⑦ 妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある婦人
- ⑧ 本治験開始前に抗菌薬が投与され、既に症状が改善しつつある患者
- ⑨ キノロン系抗菌薬に無効で、治験薬の効果が期待できない患者
- ⑩ その他、治験担当医師が不適当と判断した患者

### 2. 患者の同意

本治験の開始にさきだち、治験担当医師は説明文書にもとづいて患者に治験の目的、患者が治験への参加に同意しない場合であっても不利益は受けないこと、患者が治験への参加に同意した場合でも随時これを撤回できること、治験の方法、予期される効果および副作用、他の治療法の有無およびその内容、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、治験の参加についてその自由意志による同意を文書で得た。やむを得ず口頭により同意を得た場合は、その記録を口頭で得た理由とともに診療録（カルテ）などに残した。

### 3. 治験薬剤

バイエル薬品株式会社より供与された塩酸 CPF<sub>X</sub> か

らなる細粒剤を治験薬とした。アルミニウム分包（四方シール）1包1g中にCPF<sub>X</sub> 200mgを含有する速放出性の細粒剤（Lot No. C95058）を使用した。

### 4. 投与方法および投与期間

本治験では、シプロキサ<sup>®</sup>錠にて承認用法・用量の1回100ないし200mg、1日2～3回投与のうち、錠剤の処方実態調査結果から、呼吸器感染症に対してもっとも繁用されている処方を選択し、CPF<sub>X</sub>として1回200mgを原則として1日3回食後経口投与とした。ただし、症状の改善に応じて適宜減量できることとした。

投与期間は、I群では原則として7日間以内、II群では原則として14日間以内とした。ただし、次の場合には、治験担当医師の判断により投与を中止してよいこととした。

- ① 患者または法定代理人等（保護者等）から治験薬の投与中止の申し出があった場合
- ② 症状が治癒または改善し、投与継続の必要性がなくなった場合
- ③ 治験薬の効果が期待できず、無効または悪化と判断された場合
- ④ 随伴症状の発現や臨床検査値の異常変動が認められ、治験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- ⑤ 基礎疾患、合併症が重篤化した場合
- ⑥ 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
- ⑦ その他、治験担当医師が投与継続を不適当と判断した場合

### 5. 併用薬剤

治験期間中は、他の抗菌薬（マクロライドの低量長期投与も含む）や副腎皮質ステロイド剤〔局所療法としての beclometasone dipropionate inhaler（以下、BDI）も含む〕との併用を禁止した。さらに、ケトプロフェンとの併用は禁忌とし、他のフェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛剤、テオフィリン、アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸剤、鉄剤との併用は注意して使用することにした。また、抗炎症剤・解熱鎮痛剤等、治療効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤の併用は好ましくないが、患者の利益性のために、やむを得ずこれら薬剤の投与が行われた場合は、併用の薬剤名・用法・用量等について記録することにした。

### 6. 観察・検査項目および実施時期

#### 1) 患者背景

患者イニシャル、カルテ番号、性別、年齢、入院・外来の別、体重、感染症診断名（重症度、病型）、基礎疾患・合併症（重症度）、現病歴、既往歴、薬剤アレルギー・過敏症等の既往歴、治験薬投与直前および直後の化学療法（薬剤名、投与方法、投与期間、投与量、

効果)などについて調査表に記載した。

## 2) 服用性

観察日毎に治験薬の朝、昼、晩の服薬状況を確認し、治験終了時には治験薬の服用感を調査し、1: 飲みやすい、2: 普通、3: 飲みにくいの3段階で調査表に記載した。

## 3) 臨床症状

各群の観察・測定項目および基準は下記の通りとし、I群では投与開始日、開始3日後および7日後(または投与中止・終了時)に、II群では投与開始日、開始3日後、7日後および14日後(または投与中止・終了時)には必ず実施することにした。

### I群およびII群共通

・体温: 実測値および最高体温  
 ・咳嗽: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)の4段階

・喀痰

[量]: +++ (≥50 ml/日), ++ (49~10 ml/日), + (<10 ml/日), - (なし)の4段階

[性状]: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性)の3段階

### I群のみ

・咽頭痛: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)の4段階

・嚥下痛: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)の4段階

・喘鳴: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)の4段階

・扁桃・咽頭の発赤: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)の4段階

・扁桃・咽頭の腫脹: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)の4段階

・膿苔: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)

・胸部ラ音: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)

### II群のみ

・呼吸困難: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)の4段階

・胸部ラ音: +++ (高度), ++ (中等度), + (軽度), - (なし)の4段階

・胸痛: + (あり), - (なし)の2段階

・脱水症状: + (あり), - (なし)の2段階

・チアノーゼ: + (あり), - (なし)の2段階

なお、その他の症状があれば、具体的に記載することとした。

## 4) 臨床検査

臨床検査などの検査項目の実施期間を Table 1 に示す。経過中、臨床上有意な異常変動が認められた場合

には、正常値または開始時の値に復するまで可能な限り追跡調査を行い、治験薬との因果関係を、1: 明らかに関係あり、2: 多分関係あり、3: 関係あるかもしれない、4: 関係ないらしい、5: 関係なしの5段階で判定し、因果関係が1, 2, 3のものについて臨床検査値異常とした。異常変動についての判定は、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」<sup>6)</sup>を参考にして行った。

胸部 X 線写真については、I群では必須としなかったが、II群では投与開始日、開始14日後に撮影し、調査表にスケッチすることにした。

## 5) 細菌学的検査

I群では投与開始前、開始7日後(または投与中止・終了時)に、II群では投与開始前、開始3日後、7日後および14日後(または投与中止・終了時)に、各施設において喀痰等より細菌の分離・同定および菌数測定を行った。起炎菌ないし交代菌と推定される菌株については、三菱化学ビーシーエルに送付し、集中検査(再同定およびMIC測定)を行った。MIC測定は日本化学療法学会標準法<sup>7)</sup>(10<sup>6</sup>CFU/ml)に従って実施した。

## 6) 随伴症状

治験薬投与開始以降に随伴症状が発現した場合には、その症状、程度、発現日、治験薬投与変更の有無、処置、症状の経過等について詳細に調査し、症状の程度は前述の「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」<sup>6)</sup>を参考として、1: 軽度、2: 中等度、3: 重度の3段階で判定した。

追跡調査は原則として症状が消失するまで行うこととし、治験薬との因果関係は、患者の状態、既往歴、併用薬、投薬と発症との時間的な関係等を勘案して、1: 明らかに関係あり、2: 多分関係あり、3: 関係あるかもしれない、4: 関係ないらしい、5: 関係なしの5段階で判定し、因果関係が1, 2, 3のものについて副作用とした。

臨床症状の観察、臨床検査、細菌学的検査については、所定の日に実施できない場合には前日または翌日に実施することにした。

## 7. 効果判定

### 1) 治験担当医師による検討

投与終了時(途中中止の場合はその時点)に、治験担当医師は同一施設内の複数医師と協議し、以下の項目の判定を行った。

#### (1) 臨床効果

臨床症状、検査所見等の推移をもとに、1: 著効、2: 有効、3: やや有効、4: 無効の4段階、または5: 判定不能で判定した。

#### (2) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長、投与後出現菌の有無および喀痰

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

	Item	Group I		Group II			
		before	day 7	before	day 3	day 7	day 14
Chest X-ray		○	○	●		○	●
Bacteriological examination*		●	●	●	●	●	●
Blood analysis	RBC	●	●	●		●	●
	Hb	●	●	●		●	●
	Ht	●	●	●		●	●
	WBC	●	●	●	○	●	●
	Differential count	●	●	●	○	●	●
	Platelet	●	●	●		●	●
	ESR (1hr value)	●	●	●	○	●	●
Liver function test	GOT	●	●	●		●	●
	GPT	●	●	●		●	●
	ALP	●	●	●		●	●
	Bilirubin (total)	●	●	●		●	●
	LDH	●	●	●		●	●
	γ-GTP	●	●	●		●	●
Renal function test	BUN	●	●	●		●	●
	S-creatinine	●	●	●		●	●
Urinalysis	Protein	●	●	●		●	●
	Glucose	●	●	●		●	●
	Urobilinogen	●	●	●		●	●
	Sedimentation	●	●	●		●	●
Other	CPK	●	●	●		●	●
	Blood glucose	●	●	●		●	●
	CRP	●	●	●	○	●	●
	Mycoplasmal antibody (IHA or CF)	○	○	○			○
	Cold hemagglutination	○	○	○			○

●: Indispensable, ○: To be examined as often as possible (including \*day 3 in Group I)

の推移をもとに、1: 消失、2: 減少または一部消失、3: 不変の3段階、または4: 判定不能で判定した。治療によって投与後出現菌が存在した場合には、菌交代現象（出現菌による感染症を伴わない場合）、菌交代症（出現菌による感染症を伴う場合）の2段階で判定した。

### (3) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常の有無、程度等を考慮して、1: 安全である（副作用、臨床検査値の異常変動なし）、2: ほぼ安全である（軽度の副作用、臨床検査値の異常変動が認められた場合）、3: 安全性に疑問あり（中等度の副作用、臨床検査値の異常変動が認められた場合）、4: 安全とはいえない（重度の副作用、臨床検査値の異常変動が認められた場合）の4段階、または5: 判定不能で判定した。

### (4) 有用性

臨床効果、細菌学的効果および概括安全度を勘案して、1: 非常に満足、2: 満足、3: まずまず、4: 不満、5:

非常に不満の5段階、または6: 判定不能で判定した。

### 2) 症例検討委員会による検討

感染症重症度、臨床効果、細菌学的効果、随伴症状、臨床検査値の異常変動、概括安全度および有用性に対する治験担当医師の判定ならびに症例の採否が検討された。このうち、治験担当医師の判定と不一致な点については、担当医師に再度検討を要請し、両者の一致に至った。

### 8. 症例の取り扱い

不完全症例は症例検討委員会で、①不適格例、②逸脱例、③中止例、④脱落例、⑤その他、GCP上問題がある症例を検討し、さらに治験担当医師の意見を含め、解析に際しての取り扱いを決定した。

### 9. 解析方法

主要な集計・解析項目は臨床効果、細菌学的効果、概括安全度とした。副次的項目としては、副作用発現率、臨床検査値異常の発現率、有用性とし、必要に応

じて疾患別、起炎菌の層別などその他の解析を行った。

## II. 成績

### 1. 対象症例の内訳

投与症例数は41例、疾患別では急性扁桃炎4例・急性咽喉頭炎10例のI群小計14例、慢性気管支炎14例・気管支拡張症(感染時)13例のII群小計27例であった。

治験実施計画書より逸脱した不完全症例をTable 2に示す理由で各解析項目から除外した。その結果、有効性解析対象例は、臨床効果37例、細菌学的効果21例、安全性解析対象例は、副作用41例、臨床検査値37例、概括安全度38例、有用性解析対象例は37例であった(Fig. 1)。なお、細菌学的効果では、臨床効果解析対象例のうち起炎菌不明の症例と、投与後の検査が未実施または投与前後の検査日が許容範囲を超える症例は、解析から除外した。

### 2. 患者背景

有効性解析対象例での患者背景をTable 3に示す。性別は男性22例(59.5%)、女性15例(40.5%)であり、年齢は60歳代が14例(37.8%)ともっとも多く、次いで70歳代11例(29.7%)で、両者で約2/3

を占めた。入院・外来の別では、外来30例(81.1%)、入院7例(18.9%)とほとんどが外来患者であった。感染症の病型では、I群は全例急性、II群は慢性1例を除き、残り23例が慢性の急性増悪であった。感染重症度は軽症18例(48.6%)、中等症19例(51.4%)とほぼ同数であった。

基礎疾患は「無」23例(62.2%)、「有」14例(37.8%)で、合併症は「無」20例(54.1%)、「有」17例(45.9%)であった。薬剤アレルギー既往歴および過敏症等既往歴はII群の1例を除き、36例(97.3%)で「無」であり、治験薬投与直前の化学療法は「無」33例(89.2%)、「有」4例(10.8%)で、併用薬は「無」12例(32.4%)、「有」25例(67.6%)であった。また、平均投与日数はI群で6.8日、II群9.9日であった。

### 3. 臨床効果

有効性解析対象37例のうち、臨床効果は著効5例、有効28例、やや有効3例、無効1例で、著効率13.5%、有効率(有効以上)89.2%であった。疾患別臨床効果では、有効率は急性扁桃炎3/3、急性咽喉頭炎100%(10/10例)、以上I群小計100%(13/13例)、慢

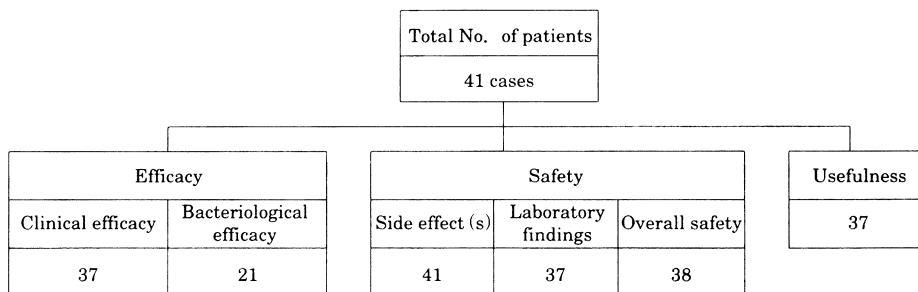


Fig. 1. Case distribution.

Table 2. Reasons for incomplete cases

Category	Reason	No. of cases	Clinical efficacy	Safety			Usefulness
				side effect (s)	Laboratory findings	overall safety	
Treatment violation	Long duration of medication	1	×	○	○	○	×
	Concomitant antibiotic therapy and discrepancy in day of laboratory test	1	×	○	×	×	×
	Discrepancy in day of clinical observation and laboratory test	1	×	○	×	×	×
	Unsatisfactory laboratory test	1	○	○	×	×	×
Discontinuation	Side effect (s) (self-judgement) and discrepancy in day of laboratory test	1	×	○	×	○	○
Total		5	4	0	4	3	4

性気管支炎 84.6 % (11/13 例), 気管支拡張症 (感染時) 81.8 % (9/11 例), 以上 II 群小計 83.3 % (20/24 例) であった (Table 4)。

臨床効果解析対象例中, 起炎菌が明らかとなった 21 例における起炎菌別臨床効果を Table 5 に示す。単独菌感染での有効率は 81.3 % (13/16 例) であり, 主な起炎菌では *Staphylococcus aureus* 3/3, *Streptococcus pneumoniae* 3/3, *Pseudomonas aeruginosa* 3/5, *Haemophilus influenzae* 2/2 であった。2 菌種からなる複数菌感染例 5 例はすべて有効であった。

#### 4. 細菌学的効果

21 例についての起炎菌別細菌学的効果を Table 6 に, 起炎菌 26 株の消長を Table 7 に示す。症例全体での菌陰性化率は 66.7 % (14/21 例) であり, 単独菌感染での菌陰性化率は 68.8 % (11/16 例) で, 主な起炎菌では *S. aureus* 3/3, *S. pneumoniae* 3/3, *P. aeruginosa*

1/5, *H. influenzae* 2/2 であった。一方, 複数菌感染での菌陰性化率は 3/5 であった。さらに, 菌全体での菌消失率は 73.1 % (19/26 株) で, 主な起炎菌の菌消失率は, *S. aureus* 6/6, *S. pneumoniae* 4/5, *P. aeruginosa* 1/5, *H. influenzae* 4/4 であった。

なお, 菌交代現象が慢性気管支炎 2 例に認められ, この際の投与後出現菌は *P. aeruginosa*, *Haemophilus parainfluenzae* 各 1 株であった。

主な起炎菌の薬剤感受性の検討では, *S. aureus* 4 株に対する CPF<sub>X</sub> の MIC は 0.20~6.25  $\mu\text{g/ml}$  (MIC<sub>50</sub>: 0.39  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub>: 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) に分布し, *P. aeruginosa* 2 株に対する MIC はそれぞれ 0.78  $\mu\text{g/ml}$ , *H. influenzae* 3 株に対してはすべて  $\leq 0.025 \mu\text{g/ml}$  であった。

#### 5. 安全性

##### 1) 副作用および臨床検査値異常

Table 3. Background data of patients assessed for clinical efficacy

Item		Group I	Group II	Total (%)
Sex	male	9	13	22 (59.5%)
	female	4	11	15 (40.5%)
Age (year)	20~29	1	0	1 ( 2.7%)
	30~39	4	2	6 (16.2%)
	40~49	1	1	2 ( 5.4%)
	50~59	2	1	3 ( 8.1%)
	60~69	4	10	14 (37.8%)
	70~79	1	10	11 (29.7%)
In/out patient	out	11	19	30 (81.1%)
	in	2	5	7 (18.9%)
Type	acute	13	0	13 (35.1%)
	chronic	0	1	1 ( 2.7%)
	acute exacerbation of chronic	0	23	23 (62.2%)
Severity	mild	7	11	18 (48.6%)
	moderate	6	13	19 (51.4%)

		Group I	Group II	Total (%)
Underlying disease	no	8	15	23 (62.2%)
	yes	5	9	14 (37.8%)
Complication	no	9	11	20 (54.1%)
	yes	4	13	17 (45.9%)
History of drug allergy	no	13	23	36 (97.3%)
	yes	0	1	1 ( 2.7%)
History of hypersensitivity, etc.	no	13	23	36 (97.3%)
	yes	0	1	1 ( 2.7%)
Pretreatment with antibiotics	no	12	21	33 (89.2%)
	yes	1	3	4 (10.8%)
Concomitant drug	no	7	5	12 (32.4%)
	yes	6	19	25 (67.6%)
Duration (days)	4~7	13	11	Group I: mean 6.8
	8~14	0	13	Group II: mean 9.9

Table 4. Clinical efficacy classified by diagnosis

Group	Diagnosis	No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
I	Acute tonsillitis	3	1	2			3/3
	Acute pharyngolaryngitis	10	2	8			10/10 (100%)
	Sub-total	13	3	10			13/13 (100%)
II	Chronic bronchitis	13	1	10	1	1	11/13 (84.6%)
	Bronchiectasis (infectious)	11	1	8	2		9/11 (81.8%)
	Sub-total	24	2	18	3	1	20/24 (83.3%)
Total		37	5	28	3	1	33/37 (89.2%)

\* (excellent + good) / no. of patients

Table 5. Clinical efficacy classified by causative organisms

Organism			No. of patients	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)	
				excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	3		3			3/3	7/7
		<i>S. pneumoniae</i>	3	1	2		3/3		
		<i>S. constellatus</i>	1		1		1/1		
	GNB	<i>P. aeruginosa</i>	5		3	2		3/5	6/9
		<i>H. influenzae</i>	2	2			2/2		
		<i>A. xylosoxidans</i>	1			1	0/1		
		<i>M. catarrhalis</i>	1	1			1/1		
	Sub-total			16	4	9	3		13/16 (81.3%)
	Polymicrobial infection	Two pathogens	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	1		1			1/1
			<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1		1		1/1	
<i>S. aureus</i> + <i>X. maltophilia</i>			1		1		1/1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>			1		1		1/1		
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>			1		1		1/1		
Sub-total			5		5		5/5		
Unknown			16	1	14		1	15/16 (93.8%)	
Total			37	5	28	3	1	33/37 (89.2%)	

\* (excellent + good) /no. of patients

Table 6. Bacteriological efficacy

Organism			No. of patients	Reoponse			Elimination rate* (%)	
				eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged		
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	3	3			3/3	6/7
		<i>S. pneumoniae</i>	3	3			3/3	
		<i>S. constellatus</i>	1		1		0/1	
	GNB	<i>P. aeruginosa</i>	5	1	1	3	1/5	5/9
		<i>H. influenzae</i>	2	2			2/2	
		<i>A. xylosoxidans</i>	1	1			1/1	
		<i>M. catarrhalis</i>	1	1			1/1	
	Sub-total			16	11	2	3	11/16 (68.8%)
	Polymicrobial infection	Two pathogens	<i>S. aureus</i> + <i>S. pyogenes</i>	1		1		0/1
			<i>S. aureus</i> + <i>H. influenzae</i>	1	1			1/1
<i>S. aureus</i> + <i>X. maltophilia</i>			1	1			1/1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>			1	1			1/1	
<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. catarrhalis</i>			1		1		0/1	
Sub-total			5	3	2		3/5	
Total			21	14	4	3	14/21 (66.7%)	

\*eliminated/no. of patients

副作用解析対象例 41 例中、副作用（治験薬との因果関係が「関係あるかもしれない」以上）と判定されたのは 4 例（9.8%）に 6 件みられ、その内訳は「むかつき」、「口渇・胃部不快」、「苦み」、「食欲低下・胃もたれ」等、すべて消化器症状であった（Table 8）。いずれの症状も軽度であり、投与終了または中止後に速やかに消失した。

臨床検査解析対象例 37 例中、臨床検査値異常（治験薬との因果関係が「関係あるかもしれない」以上）は 2 例（5.4%）に認められ、その内訳は GPT 上昇 2 件であった（Table 8）。

## 2) 概括安全度

概括安全度解析対象例 38 例中、安全である 33 例、ほぼ安全である 5 例であり、概括安全度での安全率（「安全である」）は I 群 84.6%（11/13 例）、II 群 88.0%（22/25 例）、全体では 86.8%（33/38 例）であ

った（Table 9）。概括安全度において「ほぼ安全である」と判定された 5 例は、軽度副作用または臨床検査値異常が発現した症例であった。

## 6. 有用性

臨床効果、概括安全度などを勘案して判定した有用性の結果では、有用性解析対象例 37 例中、非常に満足 5 例、満足 25 例、まずまず 6 例、不満 1 例であった（Table 10）。有用性での有用率（「満足」以上）は、I 群 91.7%（11/12 例）、II 群 76.0%（19/25 例）、全体では 81.1%（30/37 例）であった。

## 7. 服用感

本細粒剤の服用感について調査した 41 例の結果では、飲みやすい 12 例、普通 21 例、飲みにくい 6 例、不明 2 例で、飲みやすい 30.8%（12/39 例）、普通以上 84.6%（33/39 例）であった。

Table 7. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Organism	No. of strains	Response		Elimination rate* (%)
		eliminated	persisted	
GPC	<i>S. aureus</i>	6	6	6/6
	<i>S. pneumoniae</i>	5	4	1
	<i>S. pyogenes</i>	1	1	0/1
	<i>S. constellatus</i>	1	1	0/1
Sub-total	13	10	3	76.9%
GNB	<i>P. aeruginosa</i>	5	1	4
	<i>H. influenzae</i>	4	4	1/5
	<i>X. maltophilia</i>	1	1	4/4
	<i>A. xylosoxidans</i>	1	1	1/1
	<i>M. catarrhalis</i>	2	2	1/1
Sub-total	13	9	4	2/2
Total	26	19	7	69.2%
				73.1%

\*eliminated/no. of strains

Table 8. Side effects and abnormal laboratory findings

Side effect	No. of patients evaluated	41
	No. of patients with side effect (s) (%)	4 (9.8%)
	Gagging	1
	Oral dryness + gastrointestinal discomfort	1
	Bitterness	1
Abnormal laboratory finding	Anorexia + gastrointestinal heaviness	1
	No. of patients evaluated	37
	No. of patients with abnormal laboratory finding (s) (%)	2 (5.4%)
	GPT ↑	2



Table 9. Overall safety

Group	Diagnosis	No. of patients	safe	essentially safe	less safe	not safe	Safety rate* (%)
I	Acute tonsillitis	3	3				3/3
	Acute pharyngolaryngitis	10	8	2			8/10 (80.0%)
	Sub-total	13	11	2			11/13 (84.6%)
II	Chronic bronchitis	13	11	2			11/13 (84.6%)
	Bronchiectasis (infectious)	12	11	1			11/12 (91.7%)
	Sub-total	25	22	3			22/25 (88.0%)
Total		38	33	5			33/38 (86.8%)

\*safe/no. of patients

Table 10. Usefulness

Group	Diagnosis	No. of patients	very useful	useful	slightly useful	useless	very useless	Usefulness rate* (%)
I	Acute tonsillitis	2	1	1				2/2
	Acute pharyngolaryngitis	10	2	7	1			9/10 (90.0%)
	Sub-total	12	3	8	1			11/12 (91.7%)
II	Chronic bronchitis	13	1	9	2	1		10/13 (76.9%)
	Bronchiectasis (infectious)	12	1	8	3			9/12 (75.0%)
	Sub-total	25	2	17	5	1		19/25 (76.0%)
Total		37	5	25	6	1		30/37 (81.1%)

\* (very useful + useful) / no. of patients

### III. 考 察

ニューキノロン系合成抗菌薬 CPF<sub>X</sub> は、本邦ですでに錠剤として承認・市販され、呼吸器感染症、尿路感染症、浅在性化膿性疾患等細菌感染症に汎用されている<sup>1,3)</sup>。しかしながら、高齢者や嚥下困難を訴える患者には、錠剤に加えより服用しやすい剤型が望まれるところであり<sup>4,5)</sup>、ここに成人向けの細粒剤が開発された。本細粒剤は経口投与時の血漿中濃度の解析から錠剤と生物学的に同等であることが確認されている。

今回、CPF<sub>X</sub> 細粒剤の呼吸器感染症に対する有効性、安全性および有用性をオープン試験にて検討した。本治験では、上気道感染症のうち急性扁桃炎、急性咽喉頭炎、下気道感染症として慢性気管支炎と気管支拡張症（感染時）を起炎菌分離の可能性が高い理由で対象疾患に選り、用法・用量は、錠剤での承認用法・用量のうちもっとも繁用されている1回200mg、1日3回、前者では7日間以内、後者では14日間以内の経口投与とした。

総投与症例数は41例、疾患別では急性扁桃炎4例、急性咽喉頭炎10例、慢性気管支炎14例、気管支拡張

症（感染時）13例であり、症例の取り扱いにより各項目の解析対象例数は、臨床効果37例、細菌学的効果21例、副作用41例、臨床検査値37例、概括安全度38例、有用性37例となった。患者背景は、年齢が60歳代および70歳代の老人が約70%と多く、ほとんどが外来患者であり、重症度は、軽症、中等症とほぼ同数であった。

臨床効果での有効率はI群100%、II群83.3%、合計では89.2%であり、良好な臨床効果を有することが確認された。重症度別臨床効果を疾患群別に比較したところ、その有効率はほぼ同程度の値であった。また、治験薬投与直前のセフェム系またはマクロライド系抗菌薬による前治療無効例4例（内訳は気管支拡張症3例、急性扁桃炎1例）ですべて有効以上の判定が得られた。

21例において計26株の起炎菌が分離され、主たる起炎菌は *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *H. influenzae* であった。細菌学的効果での菌消失率は *P. aeruginosa* 1/5を除き、他の菌種では80%以上であり、全体の菌消失率は73.1%と満足のいく

除菌効果が得られた。起炎菌として分離された菌株のうち 14 株で CPFIX の MIC が測定された。これら MIC 値と臨床効果との相関では、MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )  $\leq$  0.025 以下では有効率 3/3, 同様に 0.20 では 2/3, 0.39 では 2/2, 0.78 では 4/5, 6.25 では 1/1 であった。したがって、本治験症例における CPFIX の Break point は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  と考えられる。なお、菌交代現象が慢性気管支炎 2 例にみられ、*P. aeruginosa*, *H. parainfluenzae* 各 1 株が投与後出現菌として検出された。この時の *H. parainfluenzae* の菌株に対する CPFIX の MIC は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  であった。

副作用は 4 例 (9.8%) に 6 件 (「むかつき」, 「口渇」, 「胃部不快」, 「苦み」, 「食欲低下」, 「胃もたれ」) 認められたが、いずれも軽度の消化器症状で神経症状はなく、うち 2 例は本薬の苦味に起因するものと考えられた。臨床検査値異常としては、2 例 (5.4%) に GPT 上昇 2 件が認められたがいずれも軽度の変動であった。副作用あるいは臨床検査値異常がみられた 6 例中 5 例が 60 歳以上の高齢者であったが、これは 60 歳以上の患者が安全性解析対象例の 71% を占める今回の試験の患者背景を考えると、偶発的な所見と判断した。

有効性および安全性を勘案した有用率は、I 群 91.7%, II 群 76.0%, 合計では 81.1% であり、有用性も高いことが示された。また服用感については、「飲みにくい」が 15.4% あるにせよ「飲みやすい」が 30.8%, 「普通」以上が 84.6% と全体的には確実に飲みやすいわけで、飲みやすさとしての細粒剤の存在意義はあると思われる。

著者らは、本薬錠剤の開発時に呼吸器感染症 76 例に 1 日量 300~1,200 mg を分 2~3 で 3~28 日間内服し、有効率 78.7%, 副作用発現率 13.2%, 臨床検査値異常 5.3% の成績を得ており<sup>8)</sup>、今回の治験成績ともほぼ一致していた。

また、本薬錠剤承認時の呼吸器感染症に対する有効率は 76.8% (853/1,110 例) であり、咽喉頭炎、急性

気管支炎、扁桃炎合計での有効率は 79.4%, その他慢性気管支炎 72.4%, 気管支拡張症 (感染時) 78.1% の有効率であった。同様に承認時の安全性検討例 3,781 例中での副作用発現率は 3.3% であり、主たる症状は消化器症状、過敏症状、精神神経症状であった。また、臨床検査値異常の発現頻度では、GOT 上昇 3.0%, GPT 上昇 3.0%, ALP 上昇 0.7% 等であった。

今回の細粒剤の治験の有効率は 89.2% であり、錠剤と同等の臨床効果を有し、安全性の面では、問題となるような副作用あるいは臨床検査値異常は認められず、その内容も錠剤にて既知のものであり、その頻度も同程度と考えられた。

以上のことから、本細粒剤は錠剤同様、良好な有効性および安全性を有することが確認され、錠剤に加えて有用な薬剤と考えられた。

#### 文 献

- 1) 小林宏行: 最新の抗菌薬 XXX II Ciprofloxacin. Jap J Antibiotics 41: 1563~1577, 1988
- 2) Campoli-Richards D M, Monk J, Price A, Benfield P, Todd P A, Ward A: Ciprofloxacin A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. Drugs 35: 373~447, 1988
- 3) 小林宏行, 熊澤浄一: 抗菌薬見直しシリーズ (27) シプロフロキサシン. Jap J Antibiotics 48: 175~182, 1995
- 4) 貝田映子, 糸井欣三: 特集 高齢者に対する服薬指導 (下) 老人の処方せん監査と留意点. 月刊薬事 37: 2599~2605, 1995
- 5) 山田安彦, 澤田康文, 伊賀立二: 知っておきたい薬物治療の知識 高齢者への処方設計上の注意点. J Clin Rehabil 3: 981~985, 1994
- 6) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 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. Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 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) 小田切繁樹, 松村正典, 鈴木周雄, 室橋光宇, 能勢圭之助, 渡部紳一郎, 鈴木尚子: 呼吸器感染症における BAY o 9867 の臨床的検討. Chemotherapy 33 (S-7): 405~422, 1985

## Clinical study of ciprofloxacin, in fine granule form, for respiratory tract infections

Shigeki Odagiri<sup>1)</sup>, Kaneo Suzuki<sup>1)</sup>, Yuji Watanuki<sup>1)</sup>, Hiroshi Takahashi<sup>1)</sup>, Kenichi Takahashi<sup>1)</sup>, Takashi Ogura<sup>1)</sup>, Yasuhiro Yoshiike<sup>1)</sup>, Yoshihiro Hirai<sup>1)</sup>, Yuriko Ishimaru<sup>1)</sup>, Takashi Uzawa<sup>2)</sup>, Hiroyoshi Kino<sup>2)</sup>, Yasuyuki Sano<sup>3)</sup>, Yasuo Arai<sup>3)</sup>, Takako Hojo<sup>3)</sup>, Yoshitaka Nakamori<sup>4)</sup>, Yasushi Seida<sup>4)</sup>, Tadashi Horiuchi<sup>5)</sup>, Masaru Suzuki<sup>5)</sup>, Satoshi Oritu<sup>6)</sup>, Hiroshi Sugiura<sup>7)</sup>, Susumu Sakayori<sup>7)</sup>, Satoshi Uchida<sup>7)</sup>, Izumi Hayashi<sup>8)</sup>, Takashi Inamatsu<sup>9)</sup>, Yoshishige Masuda<sup>9)</sup>, Takao Okubo<sup>10)</sup>, Hirotsada Ikeda<sup>10)</sup>, Masanori Nishikawa<sup>10)</sup>, Kenji Tani<sup>11)</sup> and Toshio Nakamura<sup>12)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center, 6-16-1 Tomioka-Higashi, Kanazawa, Yokohama, Japan

<sup>2)</sup> Department of Respiratory Disease, Mitsui Memorial Hospital

<sup>3)</sup> Department of Allergy and Respiratory Disease, Doai Memorial Hospital

<sup>4)</sup> Department of Respiratory Disease, Mishuku Hospital

<sup>5)</sup> Department of Respiratory Disease, Kanto Central Hospital

<sup>6)</sup> First Department of Respiratory Disease, Japanese Red Cross Medical Center

<sup>7)</sup> Department of Internal Medicine, Kugayama Hospital

<sup>8)</sup> Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

<sup>9)</sup> Infectious Diseases Section, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

<sup>10)</sup> First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine

<sup>11)</sup> First Department of Internal Medicine, Yokohama City University Urafune Hospital

<sup>12)</sup> Department of Respiratory Disease, Yokohama-shi Seibu Hospital, St. Marianna University

The efficacy, safety and usefulness of ciprofloxacin (CPFX), in fine granule form, were investigated in a clinical study involving treatment of patients with acute tonsillitis, acute pharyngolaryngitis (referred to as Group I hereafter), chronic bronchitis and infectious bronchiectasis (referred to as Group II hereafter) among respiratory tract infections. A 200mg dose of the test drug (as CPFX) was orally given t. i. d. to the patients after each meal. Patients in Group I received the test drug for 7 days or less, in principle, and those in Group II for 2 weeks or less. A total of 41 cases were enrolled in this study: There were 4 cases with acute tonsillitis, 10 with acute pharyngolaryngitis, for a total of 14 cases in Group I. There were 14 cases with chronic bronchitis and 13 with infectious bronchiectasis, for a total of 27 in Group II. The clinical efficacy rate was 89.2% (33/37 cases), being 100% (13/13 cases) for Group I and 83.3% (20/24 cases) for Group II. The elimination rate of causative organisms was 73.1% (19/26 strains), in terms of bacteriological efficacy. Side effects were noted in 4 cases (9.8%) with 6 events all involving gastrointestinal symptoms, all of which were mild, and disappeared after completion of the treatment or drug discontinuation. Among abnormal laboratory findings, GPT was elevated in 2 cases (5.4%). In the evaluation of overall drug safety on 86.8% (33/38 cases) safety rate was obtained, which produced an 81.1% (30/37 cases) usefulness rate. Therefore, the present study confirmed good effectiveness and safety of CPFX, in fine granule form, for the treatment of respiratory tract infections.