

## Prulifloxacin の概要

副島 林造<sup>1)\*</sup>・小林 宏行<sup>2)</sup>・入交昭一郎<sup>3)</sup>・熊澤 浄一<sup>4)</sup>  
 品川 長夫<sup>5)\*\*</sup>・岡田 弘二<sup>6)</sup>・荒田 次郎<sup>7)</sup>・馬場 駿吉<sup>8)</sup>  
 大石 正夫<sup>9)\*\*\*</sup>・佐々木次郎<sup>10)</sup>・齋藤 玲<sup>11)</sup>

<sup>1)</sup>川崎医科大学呼吸器内科\* (\* 現：川崎医療福祉大学医療福祉学科)

<sup>2)</sup>杏林大学医学部第一内科

<sup>3)</sup>川崎市立川崎病院内科

<sup>4)</sup>九州大学医学部泌尿器科

<sup>5)</sup>名古屋市立大学医学部第一外科 (\*\* 現：名古屋市厚生院附属病院)

<sup>6)</sup>京都府立医科大学産婦人科

<sup>7)</sup>岡山大学医学部皮膚科

<sup>8)</sup>名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科

<sup>9)</sup>新潟大学医学部眼科 (\*\*\*) 現：信楽園病院眼科)

<sup>10)</sup>東海大学医学部口腔外科

<sup>11)</sup>北海道大学医療技術短期大学部

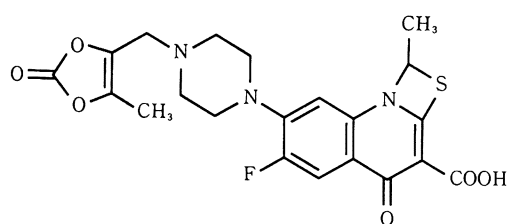
Prulifloxacin (PUFX, NM441) は日本新薬株式会社で合成され、日本新薬株式会社および明治製菓株式会社で共同開発中のチアゼトキノリン骨格を有するプロドラッグ型のキノロン系合成抗菌薬である。以下本論文では、PUFX の抗菌活性本体を UFX (NM394) と略記する。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され、抗菌活性本体 UFX として体内に分布する。PUFX および UFX の化学構造を Fig. 1 に示した。

抗菌活性本体 UFX はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、特に *Pseudomonas aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌に対する抗菌力に優れ、subMIC においても強い殺菌力を示し、短時間での殺菌力に優れていた。また、高い菌体内蓄積性および比較的長い *in vitro* post-antibiotic effect, *in vivo* effective regrowth time を示した。これらの作用を反映し、PUFX は *P. aeruginosa* および各種細菌による実験的マウス全身感染モデルおよび局所感染モデルに対して優れた治療効果を示した。

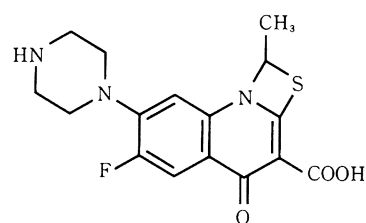
また、非臨床試験で本剤の安全性が確認され、健常成人男子においても良好な認容性を示した。経口投与後の吸収は良好であり、反復投与による蓄積性も認められなかった。

これら抗菌力および体内動態試験の成績から臨床的有用性が期待されたので、現在まで基礎的および臨床的検討を行ってきた。これらの成績は、第 42 回日本化学療法学会西日本支部総会 (1994 年 12 月 10 日、名古屋) において新薬シンポジウムとして発表され、本剤の有用性が評価された。

以下に、新薬シンポジウムにおいて討議された臨床試験成績のまとめを報告する。



prulifloxacin (PUFX, NM441) (M. W. 461.47)



UFX (NM394) (M. W. 349.39)

(±)-6-fluoro-1-methyl-7-[4-(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl-1-piperazinyl]-4-oxo-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid

(±)-6-fluoro-1-methyl-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-4H-[1,3]thiazeto[3,2-a]quinoline-3-carboxylic acid

Fig. 1. Chemical structures of prulifloxacin and UFX

## 1) 一般臨床試験

臨床的検討は内科, 泌尿器科, 外科, 産婦人科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 眼科, 歯科・口腔外科および感染性腸炎の9領域で実施され, 2092例に投与され, 有効性の解析対象症例1795例の有効率は85.6%であった。領域別臨床効果は, 呼吸器感染症85.1%, 感染性腸炎97.9%, 尿路感染症82.6%, 浅在性化膿性疾患94.0%, 外科領域感染症86.3%, 胆道感染症91.7%, 婦人科領域感染症91.9%, 耳鼻咽喉科領域感染症77.0%, 眼科領域感染症88.9%, 歯科・口腔外科領域感染症74.6%の有効率であった(Table 1)。

分離菌の消長が確認された1556株における分離菌の消失率は, グラム陽性菌では86.1%, グラム陰性菌では91.5%, 嫌気性菌では97.5%で, 全体では89.3%であった(Table 2)。主な分離菌別の消失率は, *Staphylococcus aureus* 83.2%, *Staphylococcus epidermidis* 95.2%, *Streptococcus pneumoniae* 83.3%, *Moraxella catarrhalis* 100%, *Escherichia coli* 97.8%, *Klebsiella pneumoniae* 95.7%, *P. aeruginosa* 60.5%, *Haemophilus influenzae* 97.0%, *Shigella* spp. 100%, *Salmonella* spp. 75.0%, *Vibrio cholerae* 01 6/6などであった。

副作用の解析対象症例2024例のうち副作用発現症例は71例で, 発現率は3.5%であった。その内訳は, 消化器症状が43例(2.1%), アレルギー症状が13例(0.6%), 神経症状が12例(0.6%), その他が3例(0.1%)であり, 重篤な副作用は認められなかった(Table 3)。

Table 1. Clinical effects of prulifloxacin

Diagnosis	No. of cases	Clinical effect				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Respiratory tract infections						
upper RTI	150	35	96	11	8	131/150 (87.3)
chronic bronchitis	90	14	62	7	7	76/90 (84.4)
bronchiectasis	58	4	40	6	8	44/58 (75.9)
secondary infection of chronic respiratory tract infection	78	13	54	1	10	67/78 (85.9)
diffuse panbronchiolitis	4		2	2		2/4
pneumonia	136	35	85	8	8	120/136 (88.2)
others	9		7	1	1	7/9
sub total	525	101	346	36	42	447/525 (85.1)
Infectious enteritis	47	17	29	0	1	46/47 (97.9)
Urinary tract infections						
pyelonephritis	63	22	21	2	18	43/63 (68.3)
cystitis	358	212	90		56	302/358 (84.4)
urethritis	47	21	21		5	42/47 (89.4)
prostatitis	23	4	15		4	19/23 (82.6)
epididymitis	10	3	5	2		8/10 (80.0)
sub total	501	262	152	4	83	414/501 (82.6)
Skin and skin structure infections	232	97	121	6	8	218/232 (94.0)
Surgical infections	80	32	37	8	3	69/80 (86.3)
Biliary tract infections	12	4	7	0	1	11/12 (91.7)
Gynecological infections	99	8	83	0	8	91/99 (91.9)
Otorhinolaryngological infections						
otitis media	60	22	20	13	5	42/60 (70.0)
sinusitis	67	27	29	8	3	56/67 (83.6)
others	12	6	3	2	1	9/12 (75.0)
sub total	139	55	52	23	9	107/139 (77.0)
Ophthalmological infections	99	30	58	5	6	88/99 (88.9)
Oral/dental infections	59	13	31	0	15	44/59 (74.6)
Others	2	1	1	0	0	2/2
Total	1,795	620	917	82	176	1,537/1,795 (85.6)

\* excellent + good/no. of cases

Table 2. Bacteriological response to prulifloxacin

Isolated organism		No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	167	139 (83.2)	28
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	104	99 (95.2)	5
	CNS	83	69 (83.1)	14
	<i>Staphylococcus</i> spp.	4	4	
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	26	22 (84.6)	4
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	30	27 (90.0)	3
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	60	50 (83.3)	10
	<i>Streptococcus</i> spp.	60	57 (95.0)	3
	<i>Enterococcus faecalis</i>	82	63 (76.8)	19
	<i>Enterococcus</i> spp.	12	11 (91.7)	1
	<i>Corynebacterium</i> spp.	31	26 (83.9)	5
others	9	8	1	
sub total		668	575 (86.1)	93
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	47	41 (87.2)	6
	<i>Neisseria</i> spp.	5	5	
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	12	12 (100 )	
	<i>Escherichia coli</i>	274	268 (97.8)	6
	<i>Citrobacter</i> spp.	16	16 (100 )	
	<i>Salmonella</i> spp.	12	9 (75.0)	3
	<i>Shigella</i> spp.	30	30 (100 )	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	46	44 (95.7)	2
	<i>Klebsiella</i> spp.	10	10 (100 )	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	29	27 (93.1)	2
	<i>Enterobacter</i> spp.	9	8	1
	<i>Serratia marcescens</i>	20	18 (90.0)	2
	<i>Proteus mirabilis</i>	15	15 (100 )	
	<i>Proteus</i> spp.	2	2	
	<i>Morganella morganii</i>	9	8	1
	<i>Providencia rettgeri</i>	4	2	2
	<i>Vibrio cholerae</i> 01	6	6	
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	1	1	
	<i>Vibrio cholerae</i> non 01	3	3	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	76	46 (60.5)	30
	<i>Pseudomonas</i> spp.	16	14 (87.5)	2
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	12	11 (91.7)	1
	<i>Haemophilus influenzae</i>	67	65 (97.0)	2
	<i>Haemophilus</i> spp.	17	17 (100 )	
	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	11	10 (90.9)	1
	<i>Alcaligenes</i> spp.	11	9 (81.8)	2
	<i>Aeromonas</i> spp.	3	3	
<i>Plesiomonas</i> spp.	3	3		
GNF-GNR	23	20 (87.0)	3	
others	11	9 (81.8)	2	
sub total		800	732 (91.5)	68
Anaerobe	<i>Peptostreptococcus</i> spp.	39	37 (94.9)	2
	<i>Propionibacterium acnes</i>	7	7	
	<i>Bacteroides fragilis</i>	5	5	
	<i>Bacteroides</i> spp.	8	8	
	<i>Prevotella</i> spp.	14	14 (100 )	
	others	8	8	
sub total		81	79 (97.5)	2
Others	<i>Chlamydia trachomatis</i>	4	3	1
	<i>Chlamydia</i> spp.	2	0	2
	<i>Candida</i> sp.	1	1	
sub total		7	4	3
Total		1,556	1,390 (89.3)	166

CNS: coagulase negative *Staphylococcus*

GNF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rods

また1日投与量別副作用発現例数は、100mg 2回投与例では解析対象症例 647 例中 19 例(2.9%), 200 mg 2回投与例で 1179 例中 37 例 (3.1%), 300mg 2回投与例で 63 例中 2 例 (3.2%) であった (Table 3)。

臨床検査値の異常変動の解析対象症例 1726 例のうち臨床検査値の異常変動発現症例は 81 例で、発現率は 4.7% であった。臨床検査値異常変動の主なものは、GPT 上昇が 34 件(2.1%), GOT 上昇が 26 件 (1.6%), 好酸球増多が 21 件 (1.4%) であった (Table 4)。また、1日投与量別臨床検査値異常変動発現例数は、100mg 2回投与例で 24 例 (4.6%), 200mg 2回投与例で 47 例 (4.5%), 300mg 2回投与例で 7 例 (12.1%) であった (Table 5)。

## 2) 臨床用量検討試験 (Table 6)

慢性気道感染症を対象とし、PUFX 400mg/日投与 (L群) および 600mg/日投与 (H群) について、ofloxacin (OFLX) 600mg/日投与 (C群) を対照群として、無作為割り付けによる群間比較法にて用量検討試験を実施した。有効性の解析対象症例数は、L群 26 例、H群 28 例および C群 28 例であった。

臨床効果は、L群 84.6%, H群 89.3% および C群 96.4% の有効率であり、3 群間に有意な差は認められなかった。細菌学的効果は、L群、H群および C群の各群でそれぞれ 91.7%, 92.3%, 100% の消失率であった。

Table 3. Side effects by daily dose

Side effects	No. of cases	Daily dose (mg×times)						Others · withdrawal
		100×1	100×2	200×1	200×2	400×1	300×2	
Nervous system disorders								
dizziness	4			1	3			
dizziness, feeling of ear closed	1				1			
headache	5		1		3	1		
insomnia	1				1			
sleepiness	1		1					
sub total	12	0	2	1	8	1	0	0
Allergic reactions								
rash	11		1	1	9			
ocular hyperemia, facial eczema	1				1			
itching	1		1					
sub total	13	0	2	1	10	0	0	0
Gastrointestinal system disorders								
nausea	5	1	1		2			1
nausea, vomiting	4		1		2			1
nausea, headache	2		1	1				
heartburn	2		1				1	
upper abdominal pain	3				3			
stomach discomfort	7		3		3			1
stomach discomfort, vomiting	2				1		1	
anorexia	1		1					
diarrhea	10	1	3		3	1		2
diarrhea, nausea	1							1
loose stools	3		1		2			
loose stools, stomach discomfort	1				1			
angular stomatitis	1		1					
glossitis	1		1					
sub total	43	2	14	1	17	1	2	6
Others								
feeling of hot flushes	1				1			
oral cavity discomfort	2		1		1			
sub total	3	0	1	0	2	0	0	0
Total	71	2	19	3	37	2	2	6
Incidence of side effects (%)	( 3.5)		( 2.9)		( 3.1)		( 3.2)	
No. of patients evaluated	2,024	6	647	6	1,179	28	63	95

Table 4. Abnormal laboratory findings

Items	No. of cases evaluated	Incidence of abnormalities (%)	Items	No. of cases evaluated	Incidence of abnormalities (%)
Platelet ↑	1,634	1 (0.1)	LDH ↑	1,508	7 (0.5)
Platelet ↓	1,634	1 (0.1)	γ-GTP ↑	1,392	9 (0.6)
WBC ↓	1,641	4 (0.2)	LAP ↑	841	4 (0.5)
Eosinophilia	1,501	21 (1.4)	BUN ↑	1,606	6 (0.4)
Neutrophilia (stab)	940	1 (0.1)	Serum creatinine ↑	1,598	3 (0.2)
Neutrophilia (segment)	956	1 (0.1)	Serum electrolyte (K) ↑	1,520	1 (0.1)
S-GOT ↑	1,629	26 (1.6)	Urine sugar ↑	1,337	1 (0.1)
S-GPT ↑	1,629	34 (2.1)	Urobilinogen ↑	1,224	1 (0.1)
ALP ↑	1,569	5 (0.3)	Urinary sedimentation (RBC) ↑	1,103	1 (0.1)
Direct bilirubin ↑	1,099	3 (0.3)	Urinary occult blood ↑	879	1 (0.1)
Total bilirubin ↑	1,535	2 (0.1)	Coombs test (direct) ↑	117	2 (1.7)
			Total		135

Table 5. Abnormal laboratory findings by daily dose

Items	No. of cases	Daily dose (mg×times)						Incidence rate (%)
		100×2	100×3	200×2	200×3	300×2	Others withdrawal	
Platelet ↑	1	1						0.1
Platelet ↓	1			1				0.1
WBC ↓	3	1		2				0.2
WBC ↓, Neutrophilia (segment)	1			1				0.1
Eosinophilia	20	4		16				1.2
Eosinophilia, S-GOT ↑	1			1				0.1
Neutrophilia (stab), S-GOT ↑	1			1				0.1
S-GPT, LDH, γ-GTP	3	1		2				0.2
S-GOT, S-GPT ↑	12	2		7		3		0.7
S-GOT, S-GPT, ALP, γ-GTP ↑	1	1						0.1
S-GOT, S-GPT, ALP	1							0.1
Direct bilirubin, Total bilirubin ↑	1			1				0.1
LDH, γ-GTP, Urobilinogen	3			2	1			0.2
S-GOT, S-GPT, LDH ↑	3	2					1	0.2
S-GOT, S-GPT, γ-GTP ↑	1			1				0.1
S-GOT, S-GPT, Urine sugar ↑	9	3	1	2		3		0.5
S-GPT ↑	1			1				0.1
S-GPT, ALP, LDH, γ-GTP, LAP ↑	1			1				0.1
S-GPT, ALP, γ-GTP, LAP ↑	1			1				0.1
S-GPT, Direct bilirubin ↑	1	1						0.1
ALP, γ-GTP, LAP ↑	1			1				0.1
Direct bilirubin ↑	1	1						0.1
Total bilirubin ↑	1	1						0.1
LDH ↑	1	1						0.1
LAP ↑	1			1				0.1
BUN, Serum creatinine ↑	1	1						0.1
BUN ↑	4	1		2		1		0.2
BUN, Coombs test (direct) ↑	1	1						0.1
Serum creatinine ↑	2	1		1				0.1
Serum electrolyte (K) ↑	1			1				0.1
Coombs test (direct) ↑	1			1				0.1
Urinary sedimentation (RBC) ↑	1			1				0.1
Urinary occult blood ↑	1	1						0.1
Total	81	24	1	47	1	7	1	
Incidence rate (%)	(4.7)	(4.6)		(4.5)		(12.1)		
No. of patients evaluated	1,726	524	35	1,039	23	58	47	

Table 6. Results of dose finding study

Objective infection	Chronic respiratory infection	Complicated urinary tract infection
Dosage (mg×times) (duration)	prulifloxacin 200×2 (L) prulifloxacin 300×2 (H) ofloxacin 200×3 (C) 14 days	prulifloxacin 100×2 (L) prulifloxacin 200×2 (H) ofloxacin 200×3 (C) 7 days
Clinical efficacy (efficacy rate, %)	L 84.6 (22/26) H 89.3 (25/28) C 96.4 (27/28)	L 75.0 (24/32) H 73.3 (22/30) C 90.3 (28/31)
statistical test	NS (Fisher, U)*, NS**	NS ( $\chi^2$ , U)*, NS**
Bacteriological effect (eradication rate, %)	L 91.7 (11/12) H 92.3 (12/13) C 100 (13/13)	L 81.6 (31/38) H 83.7 (36/43) C 92.1 (35/38)
statistical test	NS (Fisher)*, NS**	NS ( $\chi^2$ )*, NS**
Side effect	L 3.6 (1/28) H 10.3 (3/29) C 0 (0/29)	L 0 (0/39) H 5.3 (2/38) C 10.3 (4/39)
statistical test	NS (Fisher)*, NS**	NS (Fisher)*, NS**
Abnormal laboratory findings	L 16.7 (4/24) H 0 (0/27) C 14.8 (4/27)	L 8.1 (3/37) H 14.7 (5/34) C 6.1 (2/33)
statistical test	p=0.043 (Fisher)*, NS**	NS (Fisher)*, NS**

\* L : H \*\* L : H, L : C, H : C (Tukey-Kramer)

副作用発現率，臨床検査値の異常変動の発現率にも3群間に有意な差は認められなかった。

以上の成績より，慢性気道感染症に対する PUFX の臨床至適用量は1回 300mg 1日2回投与であると判断された。

複雑性尿路感染症を対象とし，PUFX 200mg/日投与 (L群) および 400mg/日投与 (H群) について，OFLX 600mg/日投与 (C群) を対照群として，無作為割り付けによる群間比較法にて用量検討試験を実施した。有効性の解析対象症例数は，L群 32例，H群 30例およびC群 31例であった。

UTI 薬効評価基準 (第3版) に準拠した総合臨床効果は，L群 75.0%，H群 73.3% および C群 90.3% の有効率であり，3群間に有意な差は認められなかった。細菌学的効果は，L群，H群およびC群の各群で 81.6%，83.7% および 92.1% の消失率であった。

副作用発現率，臨床検査値の異常変動の発現率にも3群間に有意な差は認められなかった。

以上の成績より，複雑性尿路感染症に対する PUFX の臨床至適用量は1回 200mg 1日2回投与であると判断された。

### 3) PUFX の *P. aeruginosa* 感染症に対する有用性 (Table 7)

基礎的検討において本剤の *P. aeruginosa* 感染症に対する有用性が認められていることより，臨床成績について解析した。一般臨床試験および臨床用量検討試験において，*P. aeruginosa* の分離された 92例における有効率は 59.8% (55/92)，菌の消長が確認された 85株における *P. aeruginosa* の消失率は 58.8% (50/85) であった。また，臨床試験で分離された *P. aeruginosa* での MIC 測定株の UFX に対する MIC<sub>80</sub> は 6.25 $\mu$ g/ml であり，OFLX 50 $\mu$ g/ml，ciprofloxacin 12.5 $\mu$ g/ml，tosufloxacin 12.5 $\mu$ g/ml の比較薬剤中最も低い値を示した。

内科領域において検討された呼吸器感染症の *P. aeruginosa* 感染例 25 症例では，その有効率は 68.0%，*P. aeruginosa* の消失率は 52.0% であった。これらについて，慢性気管支炎・慢性呼吸器疾患の二次感染 (A群) と気管支拡張症・びまん性汎細気管支炎 (B群) の二つの群に層別して解析を試みた。その結果，A群の有効率は 84.6% (11/13)，*P. aeruginosa* の消失率は 84.6% (11/13) であり，類薬に比較して数値の上では高い値が得られた。また，B群の有効率は 50.0% (6/12)，*P. aeruginosa* の消失率は 16.7% (2/12) であり，類薬とほぼ同程度であった。

Table 7. Clinical efficacy and bacteriological efficacy of infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*

Diagnosis	Efficacy rate (%)	Eradication rate (%)
Internal medicine*		
bronchitis	6/7	6/7
secondary infection of chronic respiratory infection	5/6	5/6
bronchiectasis + infection	6/11 (54.5)	2/11 (18.2)
diffuse panbronchiolitis	0/1	0/1
respiratory tract infection	17/25 (68.0)	13/25 (52.0)
pyelonephritis	0/1	1/1
sub total	17/26 (65.4)	14/26 (53.8)
Urology*		
complicated urinary tract infection	7/30 (23.3)	12/30 (40.0)
chronic prostatitis	1/1	1/1
sub total	8/31 (25.8)	13/31 (41.9)
Other bacterial infections**		
biliary tract infection	3/3	2/3
skin and skin structure infection	3/3	2/3
secondary skin infection	8/10 (80.0)	8/8
gynecological infection	2/2	1/1
otorhinolaryngological infection	11/14 (78.6)	8/10 (80.0)
ophthalmological infection	3/3	2/3
sub total	30/35 (85.7)	23/28 (82.1)
Total	55/92 (59.8)	50/85 (58.8)

\* : open trial + dose finding study    \*\* : open trial

泌尿器科領域において検討された複雑性尿路感染症の *P. aeruginosa* 感染例 30 症例の有効率は 23.3%, *P. aeruginosa* の消失率は 40.0% であり, 類葉と同程度であった。これらの症例のうち, カテーテル留置例 (G-1, G-5) は 3 例, 複数菌感染例 (G-6) は 10 例であり, また結石, 水腎症, 腫瘍などの比較的重症と考えられる基礎疾患を有する症例は 13 例であった。なお, UFX の MIC が  $1.56\mu\text{g/ml}$  以下の *P. aeruginosa* の消失率は 91.7% (11/12) であった。

外科系 6 領域においては, 外傷などの二次感染 10 例, 耳鼻咽喉科領域感染症 14 例など 35 例の *P. aeruginosa* 感染例が認められた。これらの臨床効果は, *P. aeruginosa* 単独感染例では 87.0% (20/23), *P. aeruginosa* を含む複数菌感染例では 83.3% (10/12) で, 全体では 85.7% (30/35) であった。また, 細菌学的効果はそれぞれ 85.0% (17/20), 75.0% (6/8), 全体では 82.1% (23/28) の消失率であった。MIC の測定された 25 株中 24 株の MIC が  $1.56\mu\text{g/ml}$  以下であり, その消失率は 87.5% (21/24) であった。

以上の成績より, PUFX は各種細菌感染症に対して, 当初期待された臨床効果と安全性がほぼ確認された。さらに, 本剤の主要な適応疾患と考えられる呼吸器感染症において満足すべき有効性が示され, 特に *P. aeruginosa* による慢性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染の治療に対し, 従来の経口薬に比して, より期待すべき成績が示唆された。したがって, 本剤の有用性は, 特にこの領域でさらに検討を加える価値が十分あるものと考えられた。