

## 慢性気道感染症に対する NM441 の臨床用量検討試験

小林 宏行<sup>1)a,b)</sup>・河合 伸<sup>1)</sup>・酒寄 享<sup>1)</sup>・齋藤 玲<sup>2)</sup>・富澤磨須美<sup>2)</sup>・平賀 洋明<sup>3)</sup>  
 大道 光秀<sup>3)</sup>・渡辺 彰<sup>4)</sup>・高橋 洋<sup>4)</sup>・菊地 宏明<sup>4)</sup>・貫和 敏博<sup>4)</sup>・佐藤 和男<sup>4)</sup>  
 酒井 紀<sup>5)</sup>・柴 孝也<sup>5)</sup>・吉田 正樹<sup>5)</sup>・前沢 浩美<sup>5)</sup>・岡村 哲夫<sup>6)</sup>・谷本 普一<sup>6)b)</sup>  
 小原 一夫<sup>6)</sup>・小松崎克巳<sup>6)</sup>・島田 馨<sup>7)\*</sup>・木村 哲<sup>7)</sup>・岡 慎一<sup>7)</sup>・佐野 靖之<sup>7)</sup>  
 宮本 康文<sup>7)</sup>・荒井 康男<sup>7)</sup>・田中 康子<sup>7)</sup>・秋山 法久<sup>7)</sup>・小山 優<sup>8)</sup>・松本 文夫<sup>9)</sup>  
 今井 健郎<sup>9)</sup>・桜井 馨<sup>9)</sup>・小田切繁樹<sup>10)</sup>・鈴木 周雄<sup>10)</sup>・高橋 宏<sup>10)</sup>・高橋 健一<sup>10)</sup>  
 吉池 保博<sup>10)</sup>・小倉 高志<sup>10)</sup>・石丸百合子<sup>10)</sup>・青木 信樹<sup>11)</sup>・関根 理<sup>12)</sup>・鈴木 康稔<sup>12)</sup>  
 佐藤 篤彦<sup>13)</sup>・千田 金吾<sup>13)</sup>・妹川 史朗<sup>13)</sup>・菅沼 秀基<sup>13)</sup>・田村 亨治<sup>13)</sup>・吉富 淳<sup>13)</sup>  
 斎藤 英彦<sup>14)</sup>・下方 薫<sup>14)</sup>・一山 智<sup>14)</sup>・山本 雅史<sup>14)</sup>・成田 亘啓<sup>15)</sup>・澤木 政好<sup>15)</sup>  
 三笠 桂一<sup>15)</sup>・三木 文雄<sup>16)b)</sup>・副島 林造<sup>17)\*b)</sup>・二木 芳人<sup>17)</sup>・沖本 二郎<sup>17)</sup>・山木戸道郎<sup>18)</sup>  
 保澤総一郎<sup>18)</sup>・大泉耕太郎<sup>19)</sup>・市川洋一郎<sup>19)</sup>・徳永 尚登<sup>19)</sup>・原 耕平<sup>20)b)</sup>・河野 茂<sup>20)</sup>  
 古賀 宏延<sup>20)</sup>・藤野 了<sup>20)</sup>・奥野 一裕<sup>20)</sup>・福島喜代康<sup>20)</sup>・松本 慶蔵<sup>21)</sup>・高橋 淳<sup>21)</sup>  
 力富 直人<sup>21)</sup>・川上 健司<sup>21)</sup>・山田 穂積<sup>22)</sup>・中原 快明<sup>22)</sup>・黒木 茂高<sup>22)</sup>・斎藤 厚<sup>23)</sup>  
 普久原 浩<sup>23)</sup>・稲留 潤<sup>23)</sup>・伊良部勇栄<sup>23)</sup>・中島 光好<sup>24)c)</sup>・小林 寅詰<sup>25)d)</sup>

<sup>1)</sup>杏林大学医学部第一内科\*, <sup>2)</sup>北海道大学医療技術短期大学部および関連施設,

<sup>3)</sup>札幌鉄道病院呼吸器科, <sup>4)</sup>東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設,

<sup>5)</sup>東京慈恵会医科大学第二内科, <sup>6)</sup>東京慈恵会医科大学第四内科,

<sup>7)</sup>東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設 (\*現: 社会保険中央総合病院),

<sup>8)</sup>東京共済病院内科, <sup>9)</sup>神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科,

<sup>10)</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, <sup>11)</sup>信楽園病院内科, <sup>12)</sup>水原郷病院内科,

<sup>13)</sup>浜松医科大学第二内科, <sup>14)</sup>名古屋大学医学部第一内科および関連施設,

<sup>15)</sup>奈良県立医科大学第二内科, <sup>16)</sup>多根病院内科,

<sup>17)</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>18)</sup>広島大学医学部第二内科,

<sup>19)</sup>久留米大学医学部第一内科, <sup>20)</sup>長崎大学医学部第二内科および関連施設,

<sup>21)</sup>長崎大学熱帯医学研究所内科, <sup>22)</sup>佐賀医科大学内科,

<sup>23)</sup>琉球大学医学部第一内科および関連施設, <sup>24)</sup>浜松医科大学薬理学教室,

<sup>25)</sup>三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

<sup>a)</sup>論文執筆者, <sup>b)</sup>小委員会委員, <sup>c)</sup>コントローラー, <sup>d)</sup>集中細菌検査実施責任者

ニューキノロン系抗菌薬 NM441 の呼吸器感染症に対する臨床至適用量を検討する目的で, 慢性気道感染症を対象とし, ofloxacin (OFLX) を対照薬として無作為割付けによる群間比較試験を実施した。投与量は 1 日量で NM441 が 400mg (分 2) (以下 L 群) および 600mg (分 2) (以下 H 群), OFLX が 600mg (分 3) (以下 C 群) とし, 投与期間は原則として 14 日間とした。成績の概略は以下のとおりであった。

1) 総投与症例 91 例中臨床効果の解析対象例は 82 例で, 有効率は L 群 84.6% (22/26), H 群 89.3% (25/28), C 群 96.4% (27/28) であった。

2) 細菌学的効果 (消失率) は L 群 81.8% (9/11), H 群 90.9% (10/11), C 群 100% (13/13) であった。

3) 副作用の発現率は L 群 3.6% (1/28), H 群 10.3% (3/29), C 群 0% (0/29) であった。臨床検査値の異常変動の発現率は L 群 16.7% (4/24), H 群 0% (0/27), C 群 14.8% (4/27) であった。

4) 有用性 (有用率) は L 群 81.5% (22/27), H 群 82.8% (24/29), C 群 96.4% (27/28) であった。

以上の検討項目において, 3 群間に有意差は認められなかった。NM441 は呼吸器感染症に対して 1 日 400mg でも十分な効果が期待されるものの, 難治性要因が比較的強い慢性気道感染症に対する臨床至適用量は 1 日 600mg が妥当と考えられた。

**Key words:** chronic respiratory tract infection, NM441, ofloxacin, dose-finding study

NM441 は日本新薬株式会社中央研究所で合成され、明治製菓株式会社と共同で開発中のチアゼトキノリン骨格を有する新規なプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌薬である。本剤はキノリン骨格の1位と2位をSを介して4員環構造にして抗菌力を高め、さらに7位のピペラジン環にオキソジオキソレニルメチル基を結合して経口吸収性を高めた新規なプロドラッグ型のニューキノロン系抗菌薬である。本剤は経口投与後小腸上部より吸収され、オキソジオキソレニルメチル基が離脱し、抗菌活性本体 NM394 として体内に分布する。

NM394 はグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲な抗菌スペクトルと強い抗菌活性を有する<sup>1)</sup>。特にグラム陰性菌に対して強い抗菌活性を有し、このことは緑膿菌をはじめその他のグラム陰性菌を用いた実験的マウス感染症に対しても優れた治療効果が得られたことから示されている<sup>2)</sup>。

本剤の基礎試験および臨床第 I 相試験において NM441 の安全性が確認された後、1991 年 11 月より全国規模の研究会が組織され、内科および泌尿器科領域の各種細菌感染症を対象に前期臨床第 II 相試験が実施され、本剤の有効性、安全性および有用性が検討された。その結果、呼吸器感染症に対しては 1 日 200~600mg 分 2 投与で効果が期待できるとほぼ推測された<sup>3)</sup>。

一方、呼吸器感染症の中で難治性要素が比較的強い慢性気道感染症に対しては、疾患の病態および本剤の体内動態等を考慮し、1 日 400~600mg 分 2 投与で十分な効果が期待できるものと考えられた。

以上より、今回我々は呼吸器感染症に対する NM441 の臨床至適用量を客観的に検討する目的で、慢性気道感染症を対象とし、ofloxacin (OFLX) を対照薬とする無作為割付けによる群間比較試験を実施したので、その成績について報告する。

なお、本試験は GCP を遵守して実施した。

## I. 試験方法

### 1. 対象疾患および対象症例

平成 4 年 11 月から平成 5 年 6 月までに全国 23 施設およびその関連病院を受診した慢性気道感染症患者で、試験開始前に本治験の目的および方法、予期される効果および危険性など GCP 第 18 条に定められた事項について説明し、試験参加の同意が得られた患者を対象とした。なお、各医療機関の治験審査委員会において本治験を実施することの妥当性が審議され、承認を受けた後に本治験は実施された。対象疾患は、慢性気管支炎ならびに慢性呼吸器疾患の二次感染とし、びまん性汎細気管支炎の感染性増悪および気管支拡張症（感染時）は含まないこととした。対象患者は細菌感染症としての症状、所見が明確（例えば喀痰の性状が膿性で CRP が 2+以上）な軽症ないし中等症の感染症患者とした。年齢は原則として 20 歳以上 80 歳未満とし、また性別および入院・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、次の項目のいずれかに該当する症例は対象から除外することとした。

1) 本治験開始直前に NM441 または OFLX が投与された症例

2) 試験薬剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例

3) 起炎菌が NM394 あるいは OFLX に耐性を示すことが明らかな症例

4) 重篤または進行性の基礎疾患・合併症を有し、試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例

5) 高度の心、肝、腎機能障害を有する症例

6) 薬物アレルギー既往歴のある症例

7) キノロン系抗菌薬にアレルギー既往のある症例

8) てんかん、あるいは易痙攣性などの既往を有する症例

9) 80 歳未満であっても老化などの症状が高度で、薬効評価に不適と考えられる症例

10) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人および授乳中の症例

11) その他、治験担当医師が不適当と判断した症例

### 2 対照薬の選定および用量の設定

対照薬は化学構造が類似している同系統のニューキノロン系抗菌薬で呼吸器感染症の治療に汎用され、慢性気道感染症を適応として有し、その有用性の確立している OFLX を選択した。NM441 の投与量は前期臨床第 II 相試験での慢性気道感染症に対する成績ならびに体内動態などを考慮し、対象とする慢性気道感染症に対する NM441 の常用量と考えられる 1 日 400mg 投与群を低用量群 (L 群)、NM441 の常用量の上限と考えられる 1 日 600mg 投与群を高用量群 (H 群) とした。OFLX の投与量は慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験により有用性が確立している 1 日 600mg とした。

### 3. 試験薬剤および薬剤の割付け

試験薬剤は以下の 3 群とした。

L 群: NM441 400mg/日投与

(NM441 100mg 錠 × 2/回 × 2/日)

H 群: NM441 600mg/日投与

(NM441 100mg 錠 × 3/回 × 2/日)

C 群: OFLX 600mg/日投与

(OFLX 100mg 錠 × 2/回 × 3/日)

NM441 100mg 錠: 1 錠中に抗菌活性本体である NM394 として 100mg 含有する。

OFLX 100mg 錠: 第一製薬株式会社より提供を受けた。

NM441 の L 群は実薬および実薬と識別不能なプラセボとの組み合わせとし、開箱後も H 群との識別不能性を確保した。L 群、H 群の各薬剤は 1 日 2 回の 2 連包が 1 日分で、また C 群の薬剤は 1 日 3 回の 3 連包が 1 日分で、それぞれ 14 日分をアルミニウム袋に入れたものを 1 症例分とし、「NM-OF (RTI) 錠」と表示した外観上識別不能な小箱に収め厳封した。コントローラーは L 群、H 群より無作為にそれぞれ 1 症例分を選び、薬剤収容箱および NM441 の実薬とプラセボとの識別不能性を確認した。

後、6症例分を1組とし、各組とも各投与群がそれぞれ2症例ずつとなるよう無作為に割り付けた。Key codeはコントローラーが割付け終了後封筒に入れて封印し、開封まで保管した。

なお、薬剤割付け後、コントローラーが任意に抜き取った薬剤について、星薬科大学薬剤学教室(永井恒司教授)で崩壊試験、溶出試験、含量試験などを実施し、規格に適合すること、およびNM441のプラセボは主薬を含有せず対応する実薬とは識別不能でL群とH群とは通常では識別不能であることを確認した。

#### 4 投与方法および投与期間

各医療機関において治験担当医師が患者の受付順に組番の若い順に開箱し、L群およびH群は1回1包を1日2回、C群は1回1包を1日3回連日経口投与した。ただし、投与初日のみ状況に応じて昼、夜服用とした。投与期間は原則として14日間としたが、次の各項に該当する場合は治験担当医師の判断で投与を中止することができることとした。

- 1) 治療目的を達成し、それ以上の投与の必要を認めない場合
- 2) 副作用または臨床検査値の異常変動が認められ、投与継続が不可能と判断される場合
- 3) 薬剤投与開始後に症状、所見の改善が認められず(増悪を含む)、投与継続が好ましくないと判断された場合
- 4) 対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合
- 5) 患者またはその代理人より中止の申し出があった場合
- 6) その他、治験担当医師が投与中止を必要と認めた場合

ただし、投与を中止した場合は可能な限り中止時に所定の検査(終了時に準ずる)を行い、中止時期、中止理由、所見および中止後の経過について症例記録に記載することとした。また、試験薬剤投与中止後に他の抗菌薬にて治療を行った場合は、その薬剤名、投与方法、投与量、投与期間および臨床効果も症例記録に記載することとした。

#### 5. 併用薬剤

試験薬剤投与中、他の抗菌薬(マクロライドの少量投与も含む)、副腎皮質ステロイド剤、制酸剤、ヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤、鉄剤、マグネシウム剤、カルシウム剤、アルミニウム剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤との併用は禁止した。また、原則として本治験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる他の薬剤(非ステロイド性解熱鎮痛消炎剤、消炎酵素剤)との併用は禁止することとしたが、患者の利益のためやむを得ず併用した場合は、その薬剤名、用法・用量などを症例記録に記載することとした。

なお、鎮咳・去痰剤、消炎効果を有さない喀痰融解剤、気管支拡張剤の投与および治療に必要な処置などは行ってよいが、それらについては必ず症例記録に記載することとした。また、テオフィリンとの併用により、テオフィリンの血中濃度を上昇させる可能性があるため、併用する場合は慎重に投与することとした。

#### 6. 観察・検査項目

##### 1) 臨床症状・所見

臨床症状・所見については可能な限り連日観察し、少なくとも投与開始日、投与開始3日後、7日後、14日後には必ず観察することとした。また、投与14日未満で中止した場合も中止時点で必ず観察し、可能な限り14日後も観察することとした。

判定基準は以下の通りとした。

体温：毎日最低2回以上測定(実測値)

咳嗽：+(睡眠が障害される程度)、+(あり)、

-(なし)の3段階

喀痰量：卍(100ml以上/日)、卍(50ml以上100ml未満/日)、+(10ml以上50ml未満/日)、

+(10ml未満/日)、-(なし)の5段階

喀痰性状：P(膿性)、PM(膿粘性)、M(粘性)の3段階

呼吸困難：+(起坐呼吸の程度)、+(あり)、

-(なし)の3段階

胸痛：+(あり)、-(なし)の2段階

胸部ラ音：+, +, -の3段階(程度は主治医の判定によることとした)

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

その他の症状については、具体的に記載することとした。

##### 2) 胸部レ線撮影

投与開始日、14日後(投与中止・終了時)には必ず撮影し、症例記録にスケッチを記入するとともに撮影した写真は小委員会に検討資料として提出した。

##### 3) 細菌学的検査

投与前、投与開始3日後、7日後、14日後(または投与中止・終了時)に各施設の方法により喀痰中の細菌の分離・同定、菌数測定を実施するとともに、推定起炎菌および推定交代菌については可能な限り薬剤感受性(最小発育阻止濃度：MIC)を測定することとした。

なお、推定起炎菌および推定交代菌については再同定とNM394およびOFLXに対するMIC測定を株式会社三菱化学ビーシーエルにて実施した。MIC測定は日本化学療法学会標準法<sup>9)</sup>により10<sup>6</sup>CFU/mlで行った。

##### 4) 臨床検査

臨床検査項目および検査実施時期についてはTable 1に示した。

経過中、臨床検査値に臨床上有意と考えられる異常値が認められた場合には、正常値または投与開始時の値に

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before entry	Time of testing after entry (day of treatment)		
			3	7	14
Chest roentgenography		●			●
Arterial blood gases		○	○	○	○
Blood analysis	Erythrocytes	●	○	●	●
	Hemoglobin	●	○	●	●
	Hematocrit	●	○	●	●
	Platelets	●	○	●	●
	Leukocytes	●	◎	●	●
	Differential WBC count	●	◎	●	●
	Reticulocytes	○	○	○	○
ESR (1h value)		●	◎	●	●
CRP		●	◎	●	●
Hepatic function tests	S-GOT	●	○	●	●
	S-GPT	●	○	●	●
	ALP	●	○	●	●
	Bilirubin (direct, total)	●	○	●	●
	LDH	○	○	○	○
	γ-GTP	○	○	○	○
	LAP	○	○	○	○
Renal function tests	BUN	●	○	●	●
	Serum creatinine	●	○	●	●
	Creatinine clearance	○	○	○	○
Serum electrolytes (Na, K, Cl)		●	○	●	●
Blood sugar*		○	○	○	○
Coombs' test (direct)		○	○	○	○
Urinalysis	Protein	●	○	●	●
	Sugar	●	○	●	●
	Urobilinogen	●	○	●	●
	Sedimentation	○**	○	○	○**
	Occult blood	●	○	○	●
Bacteriological examination		●	○	●	●

● : indispensable

◎ : should be performed as often as possible

○ : should be performed if needed

\* : should be investigated the causal relation to the test drug when positive blood sugar

\*\* : should be performed when positive urinary protein

回復するまで可能な限り追跡検査し、本剤との因果関係ならびにその後の経過等に関するコメントを症例記録に記載することとした。

なお、有意との判断は、化学療法学会編「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>5)</sup>を参考とした。

#### 5) 随伴症状

随伴症状が発現した場合には、その症状、発現日、程度、処置、消失日、その後の経過について症例記録に詳細に記載することとした。程度は軽度、中等度、重度の3段階で評価することとした。

なお、試験薬剤投与開始後に臨床検査値の異常変動や随伴症状が認められた場合は、患者の状態、既往歴、併用薬、投薬との時間的關係などを勘案して、試験薬剤との因果関係を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段階で評価し、因果関係が1, 2, 3のものは

臨床検査値の異常変動および副作用としてそれぞれ別集計した。

#### 7 効果判定

##### 1) 主治医判定

臨床検査値の異常変動、随伴症状を含む以下の効果判定に際しては、治験担当医師が同一施設内の複数医師と協議し、判定することとした。

##### (1) 臨床効果

自他覚症状、検査所見の推移をもとに「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階または「判定不能」と判定した。また、判定の根拠について症例記録に記載することとした。

##### (2) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長をもとに「消失」(起炎菌が消失したもの、または試験終了時の症状が著明に改善し、検体の採取が不可能となったもの)、「減少または部分消失」(起炎菌が明確に減少したもの、または複数の起炎菌が認め

られ、その一部が消失したもの)、「菌交代」(治療開始時の起炎菌がすべて消失し、新たな起炎菌が出現したものの)、「不変」(起炎菌の減少が不明確なもの、減少しなかったものおよび増加したもの)または「判定不能」(起炎菌が不明なもの、または起炎菌の推移が明らかでないもの)と判定した。

### (3) 概括安全度

試験薬剤との関係を否定できない(試験薬剤との因果関係が1, 2, 3のいずれかに判定されたもの)副作用または臨床検査値の異常変動の種類、程度、経過などを化学療法学会編「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>5)</sup>を参考に総括し、試験薬剤の安全性を「安全である」(副作用や臨床検査値の異常変動が認められないもの)、「ほぼ安全である」(副作用や臨床検査値の異常変動が認められたが、試験薬剤の投与継続は可能であり、特別な対症療法を必要としなかったもの、または治療期間3日以内(健胃酸など)のもの)、「やや問題がある」(副作用や臨床検査値の異常変動が認められたが、試験薬剤の投与継続は可能であったもので、治療期間4日以上、抗ヒスタミン剤、制吐剤、止痢剤など対症療法を必要としたもの、または試験薬剤の投与を中止するも重篤なものではなく、投与中止後の比較的短期間に症状、所見、異常値の改善が認められたもの)、「問題がある」(副作用や臨床検査値の異常変動が認められ、試験薬剤の投与の継続または中止にかかわらず、その程度が生死にかかわる重篤なもの、または投与中止後も長期間にわたり症状、所見、異常値の改善が認められないもの)の4段階または「判定不能」と判定した。

### (4) 有用性

臨床効果および概括安全度をもとに「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」の4段階または「判定不能」と判定した。

### 2) 小委員会による検討

Key code 開封前に、薬剤番号、医療機関名・科名、治験担当医師名、投与状況欄をブラインドし、コントローラーが無作為に新症例番号を付シランダム化した症例記録用紙コピーと施設名、患者名、撮影日付をマスクした胸部レ線フィルムを検討資料とした。個々の症例について、診断名、重症度、臨床効果、細菌学的効果、概括安全度、臨床検査値の異常変動の種類と程度、副作用の種

類と程度、有用性について、治験担当医師による判定を重視し、その妥当性を検討し、問題点については治験担当医師と協議のうえ開鍵会前に判定を統一し、不完全例の取り扱いおよび評価項目ごとの採否を決定した。

なお、有用性は臨床効果と概括安全度を組み合わせたTable 2に示す基準により判定した。

### 8. Key code の開封および解析

開鍵会において、小委員会検討結果に関する問い合わせが治験担当医師へ行われ、すべての症例において治験担当医師の最終合意が得られていることが報告された後、小委員会での症例の取り扱いおよび判定結果の再確認が行われ、症例を固定した。コントローラーによりKey codeが開封され、予め設定され小委員会において討議、了解された解析方針に基づいて解析した。

解析にはデータの性質、尺度に応じてKruskal-Wallis検定(H検定)、 $\chi^2$ 検定、Fisherの直接確率計算法、比率および順位に関するTukey型多重比較などを用いた。検定の有意水準は両側5%とした。L群、H群、C群の3群間の多重比較および用量相関検討のため検出力を高める目的でL群、H群の2群間の比較もWilcoxon 2標本検定(U検定)などを用いて実施した。なお、データの解析はコントローラーの指導のもと明治製菓株式会社で行った。

## II. 試験成績

### 1. 症例構成

総投与症例は91例(L群28例、H群31例およびC群32例)で、このうち臨床効果の解析対象例は82例(L群26例、H群28例およびC群28例)、副作用の解析対象例は86例(L群28例、H群29例およびC群29例)、臨床検査値の異常変動の解析対象例は78例(L群24例、H群27例およびC群27例)、概括安全度の解析対象例は86例(L群28例、H群29例およびC群29例)、有用性の解析対象例は84例(L群27例、H群29例およびC群28例)であった(Table 3)。各評価項目において各薬剤群間の採用率に有意差はみられなかった。なお、各評価項目における不採用例の内訳を一括して示した(Table 4)。

### 2. 背景因子

臨床効果解析対象例82例の背景因子について各薬剤群間の均一性の検討を行った(Table 5~9)。

Table 2. Criteria for judgment of usefulness

Overall safety	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
Safe	++	+	±	-	?
Almost completely safe	+	+	±	-	?
A slight problem	±	±	-	-	-
A problem	-	-	-	-	-

++: Markedly useful +: Useful ±: Slightly useful -: Useless ? : Unevaluable

Table 3. Case distribution

		Number of cases evaluated	Number of cases excluded	Statistical test
Total number of cases	Clinical efficacy	L 26 H 28 C 28 Total 82	L 2 H 3 C 4 Total 9	L : H p=1.000 (Fisher) L : H : C p=0.907 (Fisher)
	Side effects	L 28 H 29 C 29 Total 86	L 2 H 2 C 3 Total 5	L : H p=0.493 (Fisher) L : H : C p=0.366 (Fisher)
	Laboratory findings	L 24 H 27 C 27 Total 78	L 4 H 4 C 5 Total 13	L : H p=1.000 (Fisher) L : H : C p=1.000 (Fisher)
	Overall safety	L 28 H 29 C 29 Total 86	L 2 H 2 C 3 Total 5	L : H p=0.493 (Fisher) L : H : C p=0.366 (Fisher)
	Usefulness	L 27 H 29 C 28 Total 84	L 1 H 2 C 4 Total 7	L : H p=1.000 (Fisher) L : H : C p=0.497 (Fisher)
Total number of cases		L 28 H 31 C 32 Total 91		

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	Evaluation	Clinical efficacy			Side effects			Laboratory findings			Overall safety			Usefulness		
		L	H	C	L	H	C	L	H	C	L	H	C	L	H	C
Ineligibility	Diseases not included in protocol	1		1									1		1	
	Severe condition due to underlying diseases			1		1		1			1				1	
	Administration of ofloxacin immediately before treatment			1		1		1			1				1	
	Sub total	1	0	3	0	0	2	0	0	2	0	0	2	1	0	3
Withdrawal	Discontinuation within 3 days due to side effects	1	1													
Violation	Concurrent use of corticosteroids		2	1		2	1		2	1		2	1		2	1
	Unsatisfactory laboratory tests							2								
	Laboratory tests not performed							1	1	1						
	Sub total	0	2	1	0	2	1	3	3	2	0	2	1	0	2	1
Uncompliance	Unsatisfactory laboratory tests							1	1	1						
	Total	2	3	4	0	2	3	4	4	5	0	2	3	1	2	4

## 1) 疾患の内訳

慢性気管支炎が66例と最も多く、次いで気管支喘息の下気道感染合併が6例であった。各薬剤群間で疾患分布に有意な偏りはみられなかった (Table 5)。

## 2) 性別, 年齢および体重

体重においてH群に軽量の症例が, またC群に重量の症例が有意 (H:  $p=0.043$ , U:  $p=0.088$ ) に多かった以外, 他の項目においては各薬剤群間に有意な偏りはみられなかった (Table 5)。

3) 入院・外来の別, 感染症重症度, 基礎疾患・合併症, 直前化療, 併用薬, 投与期間および投与中止理由いずれの項目においても各薬剤群間に有意な偏りはみられなかった (Table 5)。

4) 投与開始時の自覚症状・所見, 臨床検査値体温においてC群で体温の高い症例が有意 (H:  $p=0.025$ ) に多かった以外, 他の項目においては各薬剤群間に有意な偏りはみられなかった (Table 6, 7)。

## 5) 起炎菌および薬剤感受性

起炎菌が判明した症例は40例で, 単独菌感染はL群

Table 5. Background factors of the patients

Item	Treatment group			Statistical test	
	L	H	C		
Diagnosis	chronic bronchitis	24	20	22	L: H $p=0.247$ (Fisher) L: H: C $p=0.377$ (Fisher)
	bronchial asthma with infection	1	3	2	
	pulmonary emphysema with infection	1	1	3	
	old pulmonary tuberculosis with infection		3		
	pulmonary fibrosis with infection		1	1	
Sex	male	16	17	20	L: H $p=0.951$ ( $\chi^2$ )
	female	10	11	8	L: H: C $p=0.650$ ( $\chi^2$ )
Age (yr)	~39		1		L: H $p=0.193$ (U) L: H: C $p=0.419$ (H)
	40~49	2	1	1	
	50~59	2	3	3	
	60~69	7	11	11	
	70~79	10	11	10	
	80~	5	1	3	
Body weight (kg)	~39	2	2	2	L: H $p=0.088$ (U) L: H: C $p=0.043$ (H)
	40~49	4	12	4	
	50~59	10	5	6	
	60~69	6	4	10	
	70~			1	
unknown	4	5	5		
In/out patients	out	19	19	19	L: H $p=0.877$ (Fisher) L: H: C $p=0.871$ (Fisher)
	in	6	8	9	
	out→in	1	1		
Severity	mild	18	17	17	L: H $p=0.523$ (U)
	moderate	8	11	11	L: H: C $p=0.760$ (H)
Underlying diseases and/or complications	absent	7	12	13	L: H $p=0.379$ (Fisher) L: H: C $p=0.588$ (Fisher)
	present A <sup>1)</sup>	3	2	1	
	B <sup>2)</sup>	12	13	12	
	A+B	4	1	2	
Pretreatment with antimicrobial agents	absent	25	27	27	L: H $p=1.000$ (Fisher) L: H: C $p=1.000$ (Fisher)
	present	1	1	1	
Concomitant drugs	absent	6	11	10	L: H $p=0.200$ ( $\chi^2$ ) L: H: C $p=0.416$ ( $\chi^2$ )
	present	20	17	18	
Duration of test drug administration (day)	~ 3	1			L: H $p=0.524$ (U) L: H: C $p=0.790$ (H)
	4~ 7	5	8	8	
	8~13	3	5	2	
	14	17	15	18	
Reasons for withdrawal	cure or improved	7	11	8	L: H $p=0.824$ (Fisher) L: H: C $p=0.913$ (Fisher)
	failure or aggravation	1	1	1	
	no visit after 7 days consultation			1	
	side effects		1		
	patient refusal	1			

<sup>1)</sup> A: malignant tumor, heart failure, central nervous disturbance, diabetes mellitus

<sup>2)</sup> B: diseases other than A group

U: Wilcoxon 2-sample test

H: Kruskal-Wallis test

Table 6. Primary symptoms of the patients

Item		Treatment group			Statistical test
		L	H	C	
Body temperature (°C)	<37	7	10	4	L:H p=0.594 (U)
	≥37~<38	15	15	14	
	≥38~<39	3	3	9	L:H:C p=0.025 (H)
	≥39			1	
unknown	1				
Cough	-		1		L:H p=0.342 (U)
	+	9	12	15	L:H:C p=0.375 (H)
	++	17	15	13	
Volume of sputum	+	3	3	5	L:H p=0.558 (U)
	++	18	22	15	L:H:C p=0.727 (H)
	+++	4	3	7	
	++++	1		1	
Property of sputum	M	1	1		L:H p=0.472 (U)
	PM	12	16	14	L:H:C p=0.623 (H)
	P	13	11	14	
Dyspnea	-	18	16	12	L:H p=0.440 (U)
	+	7	12	15	L:H:C p=0.169 (H)
	++	1		1	
Chest pain	-	24	26	26	L:H p=1.000 (Fisher)
	+	2	2	2	L:H:C p=1.000 (Fisher)
Rales	-	9	7	12	L:H p=0.725 (U)
	+	13	18	11	L:H:C p=0.756 (H)
	++	4	3	5	
Dehydration	-	24	27	27	L:H p=0.604 (Fisher)
	+	2	1	1	L:H:C p=0.685 (Fisher)
Cyanosis	-	25	28	27	L:H p=0.481 (Fisher)
	+	1		1	L:H:C p=0.764 (Fisher)

U: Wilcoxon 2-sample test

H: Kruskal-Wallis test

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

Table 7. Laboratory parameters of the patients

Item		Treatment group			Statistical test
		L	H	C	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	<8,000	12	13	13	L:H p=0.940 (U)
	≥8,000~<12,000	11	11	9	L:H:C p=0.935 (H)
	≥12,000~<20,000	3	4	6	
ESR (mm/h)	<20	5	8	8	L:H p=0.436 (U)
	≥20~<40	8	9	7	
	≥40~<60	7	5	4	
	≥60	5	5	5	L:H:C p=0.656 (H)
	unknown	1	1	4	
CRP	-		5	2	L:H p=0.721 (U)
	±, +	14	3	7	
	2+, 3+	5	15	11	
	≥4+	6	4	7	L:H:C p=0.650 (H)
	unknown	1	1	1	

U: Wilcoxon 2-sample test

H: Kruskal-Wallis test

12例, H群11例, C群14例, 複数菌感染はL群1例, H群2例, C群0例であった (Table 8)。起炎菌とされた43株中, 最小発育阻止濃度 (MIC, 10<sup>6</sup> CFU/ml) を測定することができた25株 (L群10株, H群9株およびC群6株) のNM394およびOFLXに対するMIC分布を示した (Table 9)。いずれの項目においても各薬剤

群間に有意な偏りはみられなかった。

### 3 臨床効果

L群は26例中「著効」1例, 「有効」21例, 「やや有効」3例, 「無効」1例で, 「著効」と「有効」を合わせた有効率は84.6% (22/26), H群は28例中「著効」1例, 「有効」24例, 「やや有効」2例, 「無効」1例で, 有効率は

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organisms			Treatment group			Statistical test	
			L	H	C		
Monomicrobial infection			12	11	14	L : H p=0.913 (Fisher) L : H : C p=0.773 (Fisher)	
Polymicrobial infection			1	2	0		
Unknown			13	15	14		
Monomicrobial infection	Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>		3	2	—	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2	1		
	Sub total			1	5		3
	Gram-negative rods	<i>Moraxella catarrhalis</i>	4		3		
		<i>Escherichia coli</i>	1		1		
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1				
		<i>Enterobacter aerogenes</i>	1		1		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2			
		<i>Haemophilus influenzae</i>	3	4	5		
		<i>Haemophilus sp.</i>	1				
<i>Alcaligenes denitrificans</i>			1				
Sub total			11	6	11		
Polymicrobial infection	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>		1			—	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>			1			
	<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>			1			

Table 9. Susceptibility distribution of causative organisms

Tested drug	Treatment group	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )								Total	Statistical test
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13		
NM394	L	2	4	1	2			1		10	L : H p=0.525 (U) L : H : C p=0.723 (H)
	H	3	3	2		1				9	
	C	3		2	1					6	
ofloxacin	L		3	2	3		1		1	10	L : H p=0.769 (U) L : H : C p=0.215 (H)
	H		1	4	1	1	2			9	
	C	2	2		1	1				6	

U: Wilcoxon 2-sample test

H: Kruskal-Wallis test

(Inoculum size  $10^6$  cells/ml)

89.3% (25/28), C群は28例中「著効」5例, 「有効」22例, 「無効」1例で, 有効率は96.4% (27/28) で, 各薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 10).

#### 4. 層別解析

##### 1) 重症度別疾患別臨床効果

軽症例の有効率はL群100% (18/18), H群88.2% (15/17), C群94.1% (16/17) で, また中等症例の有効率はL群50.0% (4/8), H群90.9% (10/11), C群100% (11/11) であった。中等症例において, C群はL群に比し有意 (Tukey:  $p < 0.05$ ,  $\chi^2$  value=8.00) に高かった。

疾患別の有効率は, 慢性気管支炎では, 軽症例でL群100% (16/16), H群80% (8/10), C群92.9% (13/14), 中等症例でL群50.0% (4/8), H群90.0% (9/10), C群100% (8/8) であり, 慢性気管支炎の中等症例において, C群はL群に比し有意 (Tukey:  $p < 0.05$ ,  $\chi^2$  value=8.00) に高かった。なお, その他の慢性呼吸器疾患の二次感染は症例数が少なく有意性は比較できなかったが, 参考までにその成績を示した (Table 11)。

##### 2) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

「なし」の群の有効率はL群57.1% (4/7), H群91.7% (11/12), C群100% (13/13), 感染症の経過・予後に及ぼす影響が大きいと考えられる悪性腫瘍, 心不全, 中枢神経障害, 糖尿病が「あり」の群(A群)の有効率は症例数が少なかったが, L群, H群, C群ともに100%, A群以外の基礎疾患・合併症が「あり」の群(B群)の有効率はL群91.7% (11/12), H群84.6% (11/13), C群91.7% (11/12), A群およびB群の基礎疾患・合併症が「あり」の群(A群+B群)の有効率は症例数が少なかったがL群, H群, C群ともに100%であった。「なし」の群およびB群で各薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 12)。

##### 3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が判明した40例での有効率はL群76.9% (10/13), H群84.6% (11/13), C群100% (14/14) であった。単独菌感染37例での有効率はL群75.0% (9/12), H群81.8% (9/11), C群100% (14/14) であった。複数菌感

Table 10. Clinical efficacy

Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate* (%)	Statistical test
L	1	21	3	1	26	84.6	L : H p=0.699 (Fisher) p=0.699 (U) L : H : C NS (Tukey <sup>+</sup> )
H	1	24	2	1	28	89.3	
C	5	22		1	28	96.4	

\* Excellent+Good/Total, NS: not significant

U: Wilcoxon 2-sample test

+ rate L : H  $\chi^2$  value=0.259, L : C  $\chi^2$  value=2.238, H : C  $\chi^2$  value=1.098rank L : H  $\chi^2$  value=0.060, L : C  $\chi^2$  value=2.122, H : C  $\chi^2$  value=1.524

Table 11. Clinical efficacy classified by initial severity and diagnosis

Diagnosis	Severity	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate* (%)	Statistical test
All of cases	Mild	L		18			18	100	L : H p=0.229 (Fisher) p=0.151 (U) L : H : C NS (Tukey <sup>+</sup> )
		H		15	2		17	88.2	
		C	1	15		1	17	94.1	
	Moderate	L	1	3	3	1	8	50.0	L : H p=0.111 (Fisher) p=0.213 (U) L : H : C LvsC (Tukey <sup>††</sup> )
		H	1	9		1	11	90.9	
		C	4	7			11	100	
Chronic bronchitis	Mild	L		16			16	100	L : H p=0.138 (Fisher) p=0.077 (U) L : H : C NS (Tukey <sup>‡‡</sup> )
		H		8	2		10	80.0	
		C	1	12		1	14	92.9	
	Moderate	L	1	3	3	1	8	50.0	L : H p=0.118 (Fisher) p=0.243 (U) L : H : C LvsC (Tukey <sup>‡‡‡</sup> )
		H	1	8		1	10	90.0	
		C	3	5			8	100	
Secondary infection	Mild	L		2			2	100	—
		H		7			7	100	
		C		3			3	100	
	Moderate	L					0	—	—
		H		1			1	1/1	
		C	1	2			3	100	

\* Excellent+Good/Total, NS: not significant

U: Wilcoxon 2-sample test

+ rate L : H  $\chi^2$  value=2.267, L : C  $\chi^2$  value=1.063, H : C  $\chi^2$  value=0.370rank L : H  $\chi^2$  value=0.329, L : C  $\chi^2$  value=0.001, H : C  $\chi^2$  value=0.295†† rate L : H  $\chi^2$  value=4.317, L : C  $\chi^2$  value=8.000 (p<0.05), H : C  $\chi^2$  value=1.100rank L : H  $\chi^2$  value=1.034, L : C  $\chi^2$  value=4.623, H : C  $\chi^2$  value=1.526‡‡ rate L : H  $\chi^2$  value=2.500, L : C  $\chi^2$  value=1.077, H : C  $\chi^2$  value=0.797rank L : H  $\chi^2$  value=0.650, L : C  $\chi^2$  value=0.001, H : C  $\chi^2$  value=0.571‡‡‡ rate L : H  $\chi^2$  value=3.975, L : C  $\chi^2$  value=8.000 (p<0.05), H : C  $\chi^2$  value=1.111rank L : H  $\chi^2$  value=0.985, L : C  $\chi^2$  value=4.041, H : C  $\chi^2$  value=1.269

染は症例数が少なかったが、参考までにその成績を示した。また、起炎菌を判明し得なかった 42 例での有効率は、L 群 92.3% (12/13), H 群 93.3% (14/15), C 群 92.9% (13/14) であった (Table 13)。

#### 5. 細菌学的効果

起炎菌が判明した 40 例中、判定不能例を除いた 35 例での消失率は、L 群 81.8% (9/11), H 群 90.9% (10/11), C 群 100% (13/13) であり、各薬剤群間に有意差は

みられなかった (Table 14)。

一方、分離された菌株別の菌の消長は L 群 91.7% (11/12), H 群 92.3% (12/13), C 群 100% (13/13) の消失率であり、各薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 15)。

投与後出現菌は L 群 3 例において 3 株 (*Streptococcus pneumoniae* 2 株, *Pseudomonas aeruginosa* 1 株) 検出されたが、H 群および C 群では検出されなかった。

Table 12. Clinical efficacy classified by underlying diseases and/or complications

Underlying diseases and/or complications	Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate* (%)	Statistical test
Absent	L		4	3		7	57.1	L:H p=0.117 (Fisher) p=0.137 (U) L:H:C NS (Tukey <sup>+</sup> )
	H		11		1	12	91.7	
	C	2	11			13	100	
A <sup>1)</sup>	L		3			3	100	—
	H		2			2	100	
	C		1			1	1/1	
B <sup>2)</sup>	L	1	10		1	12	91.7	L:H p=1.000 (Fisher) p=0.755 (U) L:H:C NS (Tukey <sup>††</sup> )
	H	1	10	2		13	84.6	
	C	3	8		1	12	91.7	
A+B	L		4			4	100	—
	H		1			1	1/1	
	C		2			2	100	

\* Excellent+Good/Total, NS: not significant

<sup>1)</sup> A: malignant tumor, heart failure, central nervous disturbance, diabetes mellitus

<sup>2)</sup> B: diseases other than A

U: Wilcoxon 2-sample test

<sup>+</sup> rate L:H  $\chi^2$  value=2.882, L:C  $\chi^2$  value=5.250, H:C  $\chi^2$  value=1.091

rank L:H  $\chi^2$  value=1.177, L:C  $\chi^2$  value=3.621, H:C  $\chi^2$  value=0.883

<sup>††</sup> rate L:H  $\chi^2$  value=0.304, L:C  $\chi^2$  value=0.000, H:C  $\chi^2$  value=0.304

rank L:H  $\chi^2$  value=0.053, L:C  $\chi^2$  value=0.387, H:C  $\chi^2$  value=0.748

## 6. 安全性

### 1) 副作用

副作用解析対象例 86 例における副作用の発現率は L 群 3.6% (1/28), H 群 10.3% (3/29), C 群 0% (0/29) であり, 各薬剤群間に有意差はみられなかった。症状の内訳は, L 群では胃痛・胃のむかつき・食欲不振の 1 例, H 群では発疹 1 例, 胃重感 1 例, 食欲低下 1 例の計 3 例であった。発現した副作用の程度はいずれも中等度以下であり, 各薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 16)。

### 2) 臨床検査値の異常変動

臨床検査値異常解析対象例 78 例における臨床検査値異常変動の発現率は L 群 16.7% (4/24), H 群 0% (0/27), C 群 14.8% (4/27) であり, L, H, C の 3 群間に有意差はみられなかったが, L, H の 2 群間に有意差 (Fisher: p=0.043) がみられた。異常変動が認められた主な項目は好酸球増多, GOT, GPT の上昇で, その程度はすべて軽度であった (Table 17)。

### 3) 概括安全度

副作用と臨床検査値の異常変動を総合して判定された概括安全度の解析対象例 86 例における「安全である」と判定された症例の割合 (安全率) は, L 群 82.1% (23/28), H 群 89.7% (26/29), C 群 86.2% (25/29) で, 各薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 18)。

## 7. 有用性

臨床効果と概括安全度を総合して判定された有用性の解析対象例 84 例における「極めて有用」および「有用

と判定された症例の割合 (有用率) は, L 群 81.5% (22/27), H 群 82.8% (24/29), C 群 96.4% (27/28) で, 各薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 19)。

## III. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬 NM441 の呼吸器感染症に対する臨床至適用量を客観的に検討する目的で, 慢性気道感染症を対象とし, OFLX を対照薬とした無作為割付けによる群間比較試験を実施した。NM441 の抗菌活性本体である NM394 の抗菌スペクトルはグラム陽性菌からグラム陰性菌に至るまで広範囲に及ぶものではあるが, *P. aeruginosa* を含むグラム陰性菌により強い抗菌力を有することならびに本剤の広域性から, 対象疾患として呼吸器感染症の中で器質的な病変を基礎に有し, *P. aeruginosa* による持続感染ないしは *Haemophilus influenzae* や *S. pneumoniae* などによる急性増悪を繰り返し<sup>6)</sup>, 喀痰の喀出により起炎菌の検出される確率の高い疾患群である慢性気道感染症を選択した。ただし, 慢性気道感染症の中でも肺胞気道系の器質的な変化が高度で, 難治性の疾患であるびまん性汎細気管支炎の感染性増悪および気管支拡張症 (感染時) は, 薬剤の効果とは直接関係のない要素で試験成績が左右されることが考えられるので本試験の対象疾患には含まないこととした<sup>7)</sup>。前期臨床第 II 相試験において, NM441 は呼吸器感染症に対し 1 日 200~600mg 投与で効果が期待できるとほぼ推定され, また難治性要素が比較的強い慢性気道感染症に対しては疾患の病態および体内動態等を考慮し, NM441 1 日 400mg が常用量, 1 日 600mg が常用量の上限と考

Table 13. Clinical efficacy classified by causative organisms

Causative organisms		Treatment group	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	Efficacy rate* (%)
Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	L		3			0	
		H		2			3	100
		C					2	100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	L		1			1	1/1
		H		1	1		2	50.0
		C		1			1	1/1
	Sub total		L		1		1	1/1
			H		4	1	5	80.0
			C		3		3	100
	Monomicrobial infection	<i>Moraxella catarrhalis</i>	L		4			4
H							0	
C			1	2			3	100
<i>Escherichia coli</i>		L		1			1	1/1
		H					0	
		C		1			1	1/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		L				1	1	0/1
		H					0	
		C					0	
<i>Enterobacter aerogenes</i>		L				1	1	0/1
	H					0		
	C	1				1	1/1	
Gram-negative rods	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	L		1			0	
		H				1	2	50.0
		C					0	
<i>Haemophilus influenzae</i>	L			3		3	100	
	H			4		4	100	
	C	1		4		5	100	
<i>Haemophilus sp.</i>	L					1	0/1	
	H					0		
	C					0		
<i>Alcaligenes denitrificans</i>	L					0		
	H					0		
	C			1		1	1/1	
Sub total		L		8	2	1	11	72.7
		H		5		1	6	83.3
		C	3	8			11	100
Sub total		L		9	2	1	12	75.0
		H		9	1	1	11	81.8
		C	3	11			14	100
Polymicrobial infection	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	L		1			1	1/1
		H					0	
		C					0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	L			1			0	
	H					1	1	1/1
	C					0		
<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Haemophilus influenzae</i>	L					0		
	H	1				1	1/1	
	C					0		
Total		L		10	2	1	13	76.9
		H	1	10	1	1	13	84.6
		C	3	11			14	100
Unknown		L	1	11	1		13	92.3
		H		14	1		15	93.3
		C	2	11		1	14	92.9

\* Excellent+Good/Total

えられた。OFLX の投与量は慢性気道感染症に対する二重盲検試験により有用性の確立している 1 日 600mg とした。

総投与症例は 91 例で、このうち臨床効果の解析対象は 82 例で、各薬剤群間の採用率に有意差はみられなかった。

患者の背景因子では、体重において H 群に軽量の症例が、また C 群に重量の症例が、また体温において C 群で体温の高い症例が有意に多かった以外、他の項目においては各薬剤群間に有意な偏りはみられず、ほぼ均質な集団であると考えられた。各薬剤群間に有意な偏りがみられた体温および体重のうち、臨床効果に対する影響が大

Table 14. Bacteriological effect

Treatment group	Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged	Total	Eradication rate* (%)	Statistical test
L	9		1	1	11	81.8	L : H p=1.000 (Fisher) L : H : C NS (Tukey <sup>+</sup> )
H	10	1			11	90.9	
C	13				13	100	

\* Eradicated/Total, NS: not significant

<sup>+</sup> rate L : H  $\chi^2$  value=0.393, L : C  $\chi^2$  value=2.444, H : C  $\chi^2$  value=1.100

Table 15. Bacteriological response classified by causative organisms

Causative organisms		Treatment group	Eradicated	Persisted	No. of strains	Eradication rate* (%)	Statistical test
Gram-positive cocci	<i>Staphylococcus aureus</i>	L			0		—
		H	3		3	100	
		C	1		1	1/1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	L	2		2	100	—
		H	1		1	1/1	
		C	1		1	1/1	
Sub total		L	2		2	100	—
		H	4		4	100	
		C	2		2	100	
Gram-negative rods	<i>Moraxella catarrhalis</i>	L	3		3	100	—
		H			0		
		C	3		3	100	
	<i>Escherichia coli</i>	L	1		1	1/1	—
		H			0		
		C	1		1	1/1	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	L			0		—
		H	1		1	1/1	
		C			0		
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	L	1		1	1/1	—
		H			0		
		C			0		
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	L			1	0/1	—
		H			0		
		C	1		1	1/1	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	L			0		—
		H	2	1	3	66.7	
		C			0		
	<i>Haemophilus influenzae</i>	L	4		4	100	—
		H	5		5	100	
		C	5		5	100	
<i>Alcaligenes denitrificans</i>	L			0		—	
	H			0			
	C	1		1	1/1		
Sub total		L	9	1	10	90.0	L : H p=1.000 (Fisher) L : H : C NS (Tukey <sup>+</sup> )
		H	8	1	9	88.9	
		C	11		11	100	
Total		L	11	1	12	91.7	L : H p=1.000 (Fisher) L : H : C NS (Tukey <sup>††</sup> )
		H	12	1	13	92.3	
		C	13		13	100	

\* Eradicated/No. of strains

NS: not significant

<sup>+</sup> rate L : H  $\chi^2$  value=0.006, L : C  $\chi^2$  value=1.111, H : C  $\chi^2$  value=1.125<sup>††</sup> rate L : H  $\chi^2$  value=0.003, L : C  $\chi^2$  value=1.091, H : C  $\chi^2$  value=1.083

Table 16. Side effects

Treatment group		L	H	C	Statistical test
No. of cases evaluated		28	29	29	L : H $p=0.611$ (Fisher) L : H : C NS (Tukey <sup>+</sup> )
No. of cases with side effects		1 (3.6%)	3 (10.3%)	0 (0%)	
Content	Rash		1		—
	Stomach heaviness		1		
	Stomachache, Stomach gagging, Anorexia	1			
	Appetite decreased		1		

NS: not significant

+ rate L : H  $\chi^2$  value=1.036, L : C  $\chi^2$  value=1.037, H : C  $\chi^2$  value=3.346

Table 17. Abnormal changes in laboratory findings

Treatment group		L	H	C	Statistical test
No. of cases evaluated		24	27	27	L : H $p=0.043$ (Fisher) L : H : C NS (Tukey <sup>+</sup> )
No. of cases with abnormal changes in laboratory findings		4 (16.7%)	0 (0%)	4 (14.8%)	
Content	Eosinophilia	1		2	—
	GPT ↑			1	
	GOT ↑, GPT ↑	1			
	ALP ↑, LDH ↑, $\gamma$ -GTP ↑	1			
	K ↑			1	
	Protein in urine	1			

NS: not significant

+ rate L : H  $\chi^2$  value=4.800, L : C  $\chi^2$  value=0.033, H : C  $\chi^2$  value=4.696

Table 18. Overall safety

Treatment group	Total	Safe	Almost completely safe	A slight problem	A problem	Safety rate* (%)	Statistical test
L	28	23	4	1		82.1	L : H $p=0.470$ (Fisher) $p=0.483$ (U) L : H : C NS (Tukey <sup>+</sup> )
H	29	26	1	2		89.7	
C	29	25	4			86.2	

\* Safe/Total, NS: not significant

U: Wilcoxon 2-sample test

+ rate L : H  $\chi^2$  value=0.669, L : C  $\chi^2$  value=0.177, H : C  $\chi^2$  value=0.163rank L : H  $\chi^2$  value=0.195, L : C  $\chi^2$  value=0.083, H : C  $\chi^2$  value=0.024

Table 19. Usefulness

Treatment group	Total	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate* (%)	Statistical test
L	27	1	21	3	2	81.5	L : H $p=1.000$ (Fisher) $p=0.878$ (U) L : H : C NS (Tukey <sup>+</sup> )
H	29		24	3	2	82.8	
C	28	4	23		1	96.4	

\* Markedly useful+useful/Total, NS: not significant

U: Wilcoxon 2-sample test

+ rate L : H  $\chi^2$  value=0.016, L : C  $\chi^2$  value=3.277, H : C  $\chi^2$  value=3.038rank L : H  $\chi^2$  value=0.017, L : C  $\chi^2$  value=2.131, H : C  $\chi^2$  value=2.617

きいと考えられる体温について偏りの影響の有無を検討した。その結果、3因子交互作用(体温×薬剤×有効率)は認められず(ロジステック回帰分析:  $p=0.446$ )、さらに2因子交互作用(体温×有効率)もみられなかった( $H:p=0.191$ , Fisher:  $p=1.000$ )。よって、体温の分布の偏りは臨床効果に影響を及ぼさないと判断した。

臨床効果はL群84.6%, H群89.3%, C群96.4%であり、各薬剤群間に有意差はみられなかった。しかし、重症度別臨床効果の軽症例では各薬剤群間に有意差はみられなかったものの、中等症例においてL群50.0%はC群100%より有意に劣っていたが、H群90.9%はC群と同様に高い有効率が示された。背景因子をそろえるため、慢性気道感染症の半数以上を占め、かつ薬効評価の上で適切と考えられる慢性気管支炎<sup>9)</sup>においても、軽症例では各薬剤群間に有意差は認められなかったものの、中等症例においてL群50.0%はC群100%より有意に劣っていたが、H群90.0%はC群と同様に高い有効率を示した。従って、blood bronchus barrierにより気道への薬剤移行の阻害の可能性も考えられ、一般に呼吸器感染症の中で難治性の疾患群である中等症以上の慢性気道感染症に対しては、NM441 400mg/日の効果は不十分ではないかとも推測された。

各症例における細菌学的効果はL群81.8%, H群90.9%, C群100%であり、各薬剤群間に有意差はみられなかった。一方、分離された菌株別の菌の消長はL群91.7%, H群92.3%, C群100%であり、各薬剤群間に有意差はみられなかった。呼吸器感染症の代表的な起炎菌とされる *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* について菌の消長を検討すると、*S. pneumoniae*, *H. influenzae* は全薬剤群において全株消失した。また、*P. aeruginosa* はH群でのみ3株検出されたが、2株が消失し、NM394の *in vitro* および *in vivo* 抗菌力試験成績などを反映した結果と考えられた。

安全性については、副作用の発現率はL群3.6%, H群10.3%, C群0%で、各薬剤群間に有意差はみられなかった。発現した副作用は消化器症状が主で臨床上的問題となるものはなかった。また、臨床検査値の異常変動の発現率はL群16.7%, H群0%, C群14.8%であり、3群間に有意差はみられなかったが、L群、H群の2群間に有意差がみられた。しかし、L群の臨床検査値の異常変動の内容は好酸球増多、トランスアミナーゼの上昇が主で、いずれも本剤に特異的と考えられるものではなく、また発現頻度も従来のこの系統の薬剤の臨床試験成績<sup>9-11)</sup>と比較し特に高いとは考えられず、臨床上的問題となるものはなかった。

概括安全度はL群82.1%, H群89.7%, C群86.2%

で、各薬剤群間に有意差はみられなかった。

有用率はL群81.5%, H群82.8%, C群96.4%で、各薬剤群間に有意差はみられなかった。

以上、NM441の呼吸器感染症に対する臨床至適用量について客観的に比較検討した結果、臨床効果、細菌学的効果、副作用および臨床検査値の異常変動の発現率、概括安全度および有用性のいずれにおいても3群間に有意差はみられなかった。しかし、臨床効果および細菌学的効果において、H群はL群より高い有効率および消失率が示され、本治験においては本剤は用量依存的に優れた効果が期待できることが示唆されたものと考えられる。さらに副作用、臨床検査値の異常変動の内容、程度、発現頻度は、従来のこの系統の薬剤とほぼ同様で臨床上の問題となるものはなかった。

従って、本剤は呼吸器感染症に対して400 mg/日投与でも十分な効果が期待されるものの、対象をびまん性汎細気管支炎の感染増悪および気管支拡張症(感染時)など難治性要素の強い慢性気道感染症に拡大した場合の臨床至適用量は1日600 mgが妥当と推定された。

#### 文 献

- 1) Ozaki M, et al: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone, NM394. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 2) Ozaki M, et al: *In vivo* evaluation of NM441, a new thiazeto-quinoline derivative. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2496~2499, 1991
- 3) 名出頼男, 副島林造: 第42回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. NM441, 名古屋, 1994
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 国松 満, 他: 慢性下気道感染症における細菌感染の検討—急性感染と慢性感染の観点から—. *感染症誌* 65: 1593~1599, 1991
- 7) 松本慶蔵, 他: 慢性気道感染症を対象とした化学療法の効果判定に関する研究. *Chemotherapy* 34, 316~330, 1986
- 8) 副島林造, 他: 本邦におけるこれからの臨床評価のあり方—特に呼吸器感染症について—. *最新医学* 44: 2481~2489, 1989
- 9) 原 耕平, 他: 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
- 10) 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
- 11) 副島林造, 他: 慢性下気道感染症に対する levofloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験. *Chemotherapy* 40(S-3): 97~120, 1992

## Dose-finding study on NM441 in chronic respiratory tract infections

Hiroyuki Kobayashi<sup>1)</sup>, Shin Kawai<sup>1)</sup>, Susumu Sakayori<sup>1)</sup>, Akira Saito<sup>2)</sup>, Masumi Tomizawa<sup>2)</sup>, Yohmei Hiraga<sup>3)</sup>, Mitsuhide Ohmichi<sup>3)</sup>, Akira Watanabe<sup>4)</sup>, Hiroshi Takahashi<sup>4)</sup>, Hiroaki Kikuchi<sup>4)</sup>, Toshihiro Nukiwa<sup>4)</sup>, Kazuo Sato<sup>4)</sup>, Osamu Sakai<sup>5)</sup>, Kohya Shiba<sup>5)</sup>, Masaki Yoshida<sup>5)</sup>, Hiromi Maezawa<sup>5)</sup>, Tetsuo Okamura<sup>6)</sup>, Hiroichi Tanimoto<sup>6)</sup>, Kazuo Obara<sup>6)</sup>, Katsumi Komatsuzaki<sup>6)</sup>, Kaoru Shimada<sup>7)\*</sup>, Satoshi Kimura<sup>7)</sup>, Shinichi Oka<sup>7)</sup>, Yasuyuki Sano<sup>7)</sup>, Yasufumi Miyamoto<sup>7)</sup>, Yasuo Arai<sup>7)</sup>, Yasuko Tanaka<sup>7)</sup>, Noriyuki Akiyama<sup>7)</sup>, Masaru Koyama<sup>8)</sup>, Fumio Matsumoto<sup>9)</sup>, Takeo Imai<sup>9)</sup>, Iwao Sakurai<sup>9)</sup>, Shigeki Odagiri<sup>10)</sup>, Kaneo Suzuki<sup>10)</sup>, Hiroshi Takahashi<sup>10)</sup>, Kenichi Takahashi<sup>10)</sup>, Yasuhiro Yoshiike<sup>10)</sup>, Takashi Ogura<sup>10)</sup>, Yuriko Ishimaru<sup>10)</sup>, Nobuki Aoki<sup>11)</sup>, Osamu Sekine<sup>12)</sup>, Yasutoshi Suzuki<sup>12)</sup>, Atsuhiko Sato<sup>13)</sup>, Kingo Chida<sup>13)</sup>, Shiro Imokawa<sup>13)</sup>, Hideki Suganuma<sup>13)</sup>, Ryoji Tamura<sup>13)</sup>, Jun Yoshitomi<sup>13)</sup>, Hidehiko Saito<sup>14)</sup>, Kaoru Shimokata<sup>14)</sup>, Satoshi Ichiyama<sup>14)</sup>, Masashi Yamamoto<sup>14)</sup>, Nobuhiro Narita<sup>15)</sup>, Masayoshi Sawaki<sup>15)</sup>, Keiichi Mikasa<sup>15)</sup>, Fumio Miki<sup>16)</sup>, Rinzo Soejima<sup>17)\*</sup>, Yoshihito Niki<sup>17)</sup>, Niro Okimoto<sup>17)</sup>, Michio Yamakido<sup>18)</sup>, Soichiro Hozawa<sup>18)</sup>, Kotaro Oizumi<sup>19)</sup>, Yoichiro Ichikawa<sup>19)</sup>, Naoto Tokunaga<sup>19)</sup>, Kohei Hara<sup>20)</sup>, Shigeru Kohno<sup>20)</sup>, Hironobu Koga<sup>20)</sup>, Satoru Fujino<sup>20)</sup>, Kazuhiro Okuno<sup>20)</sup>, Kiyoyasu Fukushima<sup>20)</sup>, Keizo Matsumoto<sup>21)</sup>, Atsushi Takahashi<sup>21)</sup>, Naoto Rikitomi<sup>21)</sup>, Kenji Kawakami<sup>21)</sup>, Hozumi Yamada<sup>22)</sup>, Yoshiaki Nakahara<sup>22)</sup>, Shigetaka Kuroki<sup>22)</sup>, Atsushi Saito<sup>23)</sup>, Hiroshi Fukuhara<sup>23)</sup>, Jun Inadome<sup>23)</sup>, Yuei Irabu<sup>23)</sup>, Mitsuyoshi Nakashima<sup>24)</sup> and Intetsu Kobayashi<sup>25)</sup>

<sup>1)</sup>First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine  
6-20-2 Shinkawa, Mitaka 181, Japan

<sup>2)</sup>College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospital

<sup>3)</sup>Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

<sup>4)</sup>Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University  
and Affiliated Hospital

<sup>5)</sup>The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

<sup>6)</sup>The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

<sup>7)</sup>Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo  
and Affiliated Hospital (\*Social Insurance Central Hospital)

<sup>8)</sup>Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

<sup>9)</sup>Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

<sup>10)</sup>Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Diseases Center

<sup>11)</sup>Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

<sup>12)</sup>Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

<sup>13)</sup>The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University

<sup>14)</sup>The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University and Affiliated Hospital

<sup>15)</sup>The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

<sup>16)</sup>Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

<sup>17)</sup>Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School  
(\*Kawasaki University of Medical Welfare)

<sup>18)</sup>The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hiroshima University

<sup>19)</sup>The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

<sup>20)</sup>The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospitals

<sup>21)</sup>Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

<sup>22)</sup>Department of Internal Medicine, Saga Medical School

<sup>23)</sup>First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus and Affiliated Hospital

<sup>24)</sup>Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

<sup>25)</sup>Chemotherapy Division, Mitsubishi-Kagaku Bio Clinical Laboratories

A dose-finding study on NM441, a novel new quinolone antimicrobial agent, for the patients with chronic respiratory tract infections was conducted with comparison to ofloxacin (OFLX). The daily dose of each drug was 400mg of NM441 given in 2 divided dosage (Group L), 600mg of NM441 given in 2 divided dosage (Group H) and 600mg of OFLX given in 3 divided dosage (Group C).

The results obtained in this study were as follows.

1) Ninety one patients were enrolled in the study. Eighty two cases were evaluable for clinical efficacy. The clinical efficacy rates were 84.6% in Group L, 89.3% in Group H and 96.4% in Group C.

2) The bacterial eradication rates were 81.8% in Group L, 90.9% in Group H and 100% in Group C.

3) Side effects were seen in 3.6% of cases in Group L, 10.3% of cases in Group H and 0% of cases in Group C. Laboratory abnormal findings were observed in 16.7% of cases in Group L, 0% of cases in Group H and 14.8% of cases in Group C. Neither severe side effect nor laboratory abnormality was seen.

4) The usefulness rates were 81.5% in Group L, 82.8% in Group H and 96.4% in Group C.

In all evaluation items described above, there were no significant differences between the 3 groups.

The evidence indicates that a daily dosage of 600mg of NM441 would be considered an optimal clinical dosage for the treatment of the patients with chronic respiratory tract infections, including intractable cases.