

【原著・臨床試験】

Ciprofloxacin 注射薬の後期第Ⅱ相臨床試験

—重症および難治性感染症における臨床的検討—

小林 宏行^{1)a)}・河合 伸¹⁾・押谷 浩¹⁾・酒寄 享¹⁾・小池 隆夫²⁾・大西 勝憲²⁾
 斎藤 玲²⁾・中山 一朗²⁾・富沢磨須美²⁾・大道 光秀³⁾・平賀 洋明³⁾・渡辺 彰⁴⁾
 貫和 敏博⁴⁾・青木 信樹⁵⁾・関根 理⁶⁾・鈴木 康稔⁶⁾・荒川 正昭⁷⁾・和田 光一⁷⁾
 岡 慎^{—8)}^{#1}・稲松 孝思⁸⁾・増田 義重⁸⁾・島田 馨⁸⁾^{#2}・柴 孝也⁹⁾・吉田 雅樹⁹⁾
 佐藤 哲夫¹⁰⁾・林 泉¹¹⁾・穴戸 春美¹²⁾・赤川志のぶ¹²⁾・永井 英明¹²⁾・渡辺 尚¹²⁾
 馬場 基男¹²⁾・松本 文夫¹³⁾・桜井 磐¹³⁾・嶋田甚五郎¹⁴⁾・堀 誠治¹⁴⁾[#]・小田切繁樹¹⁵⁾
 鈴木 周雄¹⁵⁾・高橋 健一¹⁵⁾・平居 義裕¹⁵⁾・石丸百合子¹⁵⁾・山本 俊幸¹⁶⁾・鈴木 幹三¹⁶⁾
 山本 俊信¹⁶⁾・下方 薫¹⁷⁾[#]・齋藤 英彦¹⁷⁾・成田 亘啓¹⁸⁾・三笠 桂一¹⁸⁾・三木 文雄¹⁹⁾
 二木 芳人²⁰⁾・副島 林造²⁰⁾[#]・澤江 義郎²¹⁾・仁保 喜之²¹⁾・大泉耕太郎²²⁾・市川洋一郎²²⁾
 徳永 尚登²²⁾・原 耕平^{23)b)}[#]・河野 茂²³⁾・門田 淳一²³⁾・朝野 和典²³⁾・平潟 洋一²³⁾
 前崎 繁文²³⁾・伊藤 直美²³⁾・松本 慶蔵²⁴⁾[#]・永武 毅²⁴⁾・宇都宮嘉明²⁴⁾・力富 直人²⁴⁾
 那須 勝²⁵⁾・山崎 透²⁵⁾・斎藤 厚²⁶⁾・普久原 浩²⁶⁾・広瀬 崇興²⁷⁾・佐藤 嘉一²⁷⁾
 熊本 悦明²⁷⁾[#]・河村 信夫²⁸⁾・岡田 敬司²⁸⁾・稲土 博右²⁸⁾・守殿 貞夫²⁹⁾・荒川 創一²⁹⁾
 宮崎 茂典²⁹⁾・大森 弘之³⁰⁾・公文 裕巳³⁰⁾・小野 憲昭³⁰⁾・渡辺 豊彦³⁰⁾・村田 匡³⁰⁾
 熊澤 淨一^{31)b)}・松本 哲朗³¹⁾・尾形 信雄³¹⁾・高橋 康一³¹⁾・天野 拓哉³¹⁾・中村 元信³¹⁾
 山本 松男³¹⁾・清水 武昭³²⁾・岩井 重富³³⁾・国松 正彦³³⁾・大塚 一秀³³⁾・中川 良英³³⁾
 渡辺 哲弥³⁴⁾[#]・松山 秀樹³⁴⁾・杉山 勇治³⁴⁾・中山 一誠³⁴⁾・品川 長夫³⁵⁾^{#1}・真下 啓二³⁵⁾^{#2}
 真辺 忠夫³⁵⁾・木下 博明³⁶⁾・森本 健³⁶⁾・久保 正二³⁶⁾・藤本 幹夫³⁶⁾・上田 隆美³⁶⁾
 岩佐隆太郎³⁶⁾・横山 隆³⁷⁾・児玉 節³⁷⁾・津村 裕昭³⁷⁾・松田 静治³⁸⁾・保田 仁介³⁹⁾
 山元 貴雄³⁹⁾・岡田 弘二³⁹⁾[#]・遠藤 重厚⁴⁰⁾・山田 裕彦⁴⁰⁾・高桑 徹也⁴⁰⁾・斎藤 和好⁴⁰⁾
 相川 直樹^{41)b)}・田熊 清継⁴¹⁾[#]・藤井 千穂⁴²⁾・福田 充宏⁴²⁾

¹⁾ 杏林大学第一内科および関連施設*, ²⁾ 北海道大学第二内科, 医療技術短期大学部および関連施設,

³⁾ 札幌鉄道病院呼吸器科, ⁴⁾ 東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科, ⁵⁾ 信楽園病院内科,

⁶⁾ 水原郷病院内科, ⁷⁾ 新潟大学第二内科, ⁸⁾ 東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設

(^{#1}現: 国立国際医療センター, ^{#2}現: 東京専売病院院長), ⁹⁾ 東京慈恵会医科大学第二内科,

¹⁰⁾ 東京慈恵会医科大学第四内科, ¹¹⁾ 癌研究会附属病院内科, ¹²⁾ 国立療養所東京病院呼吸器科,

¹³⁾ 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科, ¹⁴⁾ 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター第3部門

([#]現: 東京慈恵会医科大学薬理学第一), ¹⁵⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科,

¹⁶⁾ 名古屋市厚生院内科, ¹⁷⁾ 名古屋大学第一内科 ([#]現: 予防医療部教授), ¹⁸⁾ 奈良県立医科大学第二内科,

¹⁹⁾ 多根病院内科, ²⁰⁾ 川崎医科大学呼吸器内科 ([#]現: 川崎医療福祉大学教授), ²¹⁾ 九州大学第一内科,

²²⁾ 久留米大学第一内科, ²³⁾ 長崎大学第二内科および関連施設 ([#]現: 長崎大学名誉教授),

²⁴⁾ 長崎大学熱研内科および関連施設 ([#]現: 長崎大学名誉教授), ²⁵⁾ 大分医科大学第二内科,

²⁶⁾ 琉球大学第一内科, ²⁷⁾ 札幌医科大学泌尿器科 ([#]現: 札幌医科大学名誉教授), ²⁸⁾ 東海大学泌尿器科,

²⁹⁾ 神戸大学泌尿器科, ³⁰⁾ 岡山大学泌尿器科, ³¹⁾ 九州大学泌尿器科および関連施設, ³²⁾ 信楽園病院外科,

³³⁾ 日本大学第三外科, ³⁴⁾ 板橋中央総合病院外科 ([#]現: 高島平中央総合病院院長), 日本大学第三外科,

³⁵⁾ 名古屋市立大学第一外科 (^{#1}現: 名古屋市厚生院院長, ^{#2}現: 名古屋市厚生院),

³⁶⁾ 大阪市立大学第二外科および関連施設, ³⁷⁾ 広島大学総合診療部, 第一外科, ³⁸⁾ 江東病院産婦人科,

³⁹⁾ 京都府立医科大学産婦人科 ([#]現: 済生会吹田病院院長), ⁴⁰⁾ 岩手医科大学高次救急センター,

⁴¹⁾ 慶應義塾大学救急部（※現: 済生会神奈川県病院），⁴²⁾ 川崎医科大学救急医学第二

^{a)} 治験総括医師，論文執筆者

^{b)} 世話人

（平成 9 年 6 月 20 日受付・平成 9 年 8 月 7 日受理）

重症および難治性感染症患者を対象として，ciprofloxacin（CPFX）注射薬の有効性，安全性および有用性を検討した。

1. 総投与症例数は 174 例で，うち解析対象例は有効性 153 例，安全性 163 例，有用性 152 例であった。

2. 投与方法は 1 日量を 600 mg 以下とし，すなわち本剤 1 回 200 mg，1 日 2 回～3 回，または 1 回 300 mg，1 日 2 回として最長 14 日間点滴静注とした。

3. 有効性解析対象例 153 例の背景因子は，60 歳以上が 72.5 %，また基礎疾患「有」が 74.5 % を占め，また前治療無効例は 54.9 % であった。

4. 臨床効果における有効率は全体で 70.6 %（108/153 例）であった。疾患別の有効率は呼吸器感染症 72.1 %（49/68 例），外科的感染症 86.0 %（43/50 例），尿路感染症 45.7 %（16/35 例）であった。全体での 1 日投与量別有効率は，≤ 400 mg 投与で 68.6 %，600 mg 投与で 72.3 % であり，呼吸器感染症では ≤ 400 mg 投与で 66.7 %，600 mg 投与で 75.6 %，外科的感染症では 400 mg 投与で 86.4 %，600 mg 投与で 85.7 % であった。

5. 細菌学的効果における菌消失率は全体で 60.8 %（101/166 株）であり，主な菌種別では MRSA 50.0 %，*Staphylococcus aureus* 45.5 %，*Enterococcus faecalis* 38.9 %，*Pseudomonas aeruginosa* 40.0 %，その他のブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌 72.7 %，嫌気性菌 80.0 % であった。

6. 副作用は 11 例（6.6 %）に認められ，その内訳は注射部位の局所症状 6 例，消化器症状 4 例，神経症状 1 例であった。また臨床検査値異常は 17 例（10.4 %）に認められ，主に肝酵素値の上昇であった。

7. 概括安全度における安全率は全体で 82.8 %（135/163 例）で，有用性評価における有用率は 61.2 %（93/152 例）であった。

以上の成績から，CPFX 注射薬の 600 mg/日投与は内科系および外科系の，特に経口摂取不能例および前投与抗菌薬無効な重症・難治性感染症に対し第 2 選択薬として臨床的有用性を有することが示唆された。

Key words: CPFX 注射薬，後期第Ⅱ相試験，重症・難治性感染症，臨床的検討

Ciprofloxacin（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¹⁻³⁾。一方，CPFX 注射薬の開発は昭和 59 年から開始され，中等症以上の細菌感染症を対象に前期第Ⅱ相臨床試験，引き続き後期第Ⅱ相臨床試験が実施された。しかしながら，後期第Ⅱ相臨床試験において随伴症状としてショック 2 例が報告されたことから，これら因果関係の検討，および本注射薬の世界的な動向を見きわめることなどを前提に本邦におけるこれら臨床試験は昭和 62 年 11 月に一時中断された。この中断までに得られた臨床試験成績（1 日 200 mg または 400 mg 投与）では，基礎疾患・合併症を有する症例が多く，その有効率は 60.7 %（119/196 例）であったが，一方他剤無効例に対し速やかに奏功した有効例も数例みられていた。副作用は血管痛，下痢，

頭痛などが 10.0 %（22/220 例）にみられ，臨床検査値異常は 13.4 %（29/216 例）に認められている^{4,5)}。

その後，ドイツ，イギリス，米国をはじめとする欧米諸国では，本注射薬が上市され，さらに多くの国際学会において本注射薬の臨床的有用性が報告され，安全性に関してもほぼ信頼できうる評価が得られるに至った。すなわち，米国での臨床試験におけるアナフィラキシー・ショック発現例は，経口薬では 6,179 例，注射薬では 2,612 例の検討例で発現は認められなかった（米国・マイルス社社内資料）。

そこで，これら国外における治療成績および本邦で得られているこれまでの成績をふまえ，本注射薬の位置付けなどを総合的に考慮し，対象を重症および慢性難治性感染症患者におき，かつ 1 日投与量の上限を 600 mg までと増量し後期第Ⅱ相臨床試験として本試験が再開された。

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」を遵守して実施された。

I. 対象および試験方法

1. 対 象

平成4年7月から平成6年4月までに本治験に参画した全国55施設を受診し、以下の基準を満たす20歳以上の入院患者を対象として、本治験は実施された。

対象疾患は急性期（急性増悪を含む）の重症感染症、およびすでに前投与抗菌薬が無効などの難治性感染症とした。

(1)敗血症、感染性心内膜炎、(2)肺炎、肺化膿症、膿胸、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎（DPB）、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染、(3)腹腔内感染症（腹膜炎、腹腔内膿瘍、胆道感染症など）、(4)外傷・熱傷・手術創などの二次感染など、(5)複雑性尿路感染症（腎盂腎炎、膀胱炎）、前立腺炎、副睾丸炎。

ただし、次のいずれかに該当する患者は対象から除外した。

①重篤な心、肝または腎機能障害を有する患者、②高齢のため全身病態が重篤な患者、③てんかんなど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テオフィリンが投与されている患者、⑥妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある婦人、⑦キノロン系合成抗菌薬にアレルギーの既往のある患者、⑧CPFX皮膚反応試験が陽性の患者、⑨本治療開始前に抗菌薬が投与され、すでに症状が改善しつつある患者、⑩術後の明らかな縫合不全のある患者、⑪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、治験担当医師は患者もしくはそれに代わって同意を成し得るもの（法定代理人等）に説明文書にもとづき、治験の目的および方法、予想される効果および副作用、当該疾患に対する他の治療法の有無およびその内容、同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合でも随時撤回できること、その他、患者の人権保護に関し必要な事項について十分説明を行い、治験参加についてその自由意志による同意を可能な限り文書にて得るものとした。なお、同意日および同意取得方法を調査表に記録した。

3. 治験薬剤

CPFX注射薬200:1バイアル100ml中にCPFXとして200mgを含有する液状製剤

CPFX注射薬300:1バイアル150ml中にCPFXとして300mgを含有する液状製剤

皮膚反応用薬:1アンプル1ml中にCPFXとして2mgを含有する液状製剤

4. 投与方法および投与期間

投与開始にさきだち、CPFXの皮膚反応試験（皮内反応試験またはブリックテスト）を実施し、陰性であることを確認してから投与を行うこととし、陽性の場合には対象から除外した。なお、ブリックテストは皮膚反应用薬を原液のまま、皮内反応試験には生理食塩液で1,000倍希釈して使用した。

投与方法は、CPFXを原則として1回200mgを1日2回もしくは3回、または300mgを1日2回、点滴静注で行い、1日投与量は600mgを越えないこととした。

投与に際しては、CPFX注射薬のバイアルを、生理食塩液、5%ブドウ糖液またはその他の電解質液100~200mlのバイアルに添付の輸液セット（Y型）で連結して点滴静注した。なお、1回の点滴時間は原則として60分とし、30分以内の点滴静注は避けることとした。

投与期間は14日間を越えないこととし、次のような場合には治験を中止し、その時点で終了時に実施すべき検査を実施して、評価を行うこととした。

①患者または法定代理人等から治験薬の投与中止の申し出があった場合（同意の撤回を含む）、②症状が改善し、治癒し、投与の必要がなくなった場合、③治験薬の効果が期待できず、無効と判定された場合。ただし、無効の判定は少なくとも投与72時間後以降に行い、無効と判定された場合は他の有効と考えられる抗菌薬に変更することとした、④副作用、臨床検査値異常のため継続投与できない場合、⑤対象から除外すべき条件が投与開始後判明した場合、⑥その他、治験担当医師が中止の必要を認めた場合。

5. 併用薬剤および外科的処置

1) 併用薬剤

治験期間中は他の抗菌薬（マクロライドの少量長期投与も含む）、テオフィリン、フェンブフェン、ケトプロフェンの併用は禁止とし、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の併用も可能な限り避けることとした。また、治験薬投与開始後、副腎皮質ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤、その他、抗炎症剤、解熱鎮痛剤等臨床効果に影響をおよぼすと考えられる薬剤の新たな併用は行わないこととし、これらの薬剤が治験開始以前よりすでに使用されている場合は、その薬剤の種類、用法・用量を治験薬投与期間中変更しないこととした。なお、やむを得ずこれら薬剤の投与が行われた場合、薬剤名、用法・用量などについて調査表に記録した。

2) 外科的処置

患者の利益性という観点から経過中に外科的処置が行われた場合は、処置名およびその内容を調査表に記録した。

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, 体重, 感染症診断名 (重症度, 病型など), 基礎疾患・合併症 (重症度など), 現病歴, 既往歴, 薬剤アレルギー・過敏症等既往歴, 治験薬投与以前の特記すべき手術・外科的処置および治験薬投与直前の化学療法 (薬剤名, 投与方法, 投与量, 投与期間, 中止理由) などについて調査表に記載した。

2) 臨床症状・所見の観察

観察・測定項目および基準は下記の通りとし, 観察日は投与開始前, 投与開始 3 日後, 7 日後および 14 日後 (終了日) とし, その後も可能な限り経過を観察することとした。

(1) 敗血症, 感染性心内膜炎

- ・体温: 1 日 4 回測定 (解熱後は 1 日 2 回でも可)
- ・白血球数, 赤沈 (1 時間値), CRP

(2) 呼吸器感染症

- ・体温: 1 日 4 回測定 (解熱後は 1 日 2 回でも可)
- ・咳嗽: ++ (睡眠が障害される程度), +, - の 3 段階
- ・喀痰量: +++ (100 ml/日以上), ++ (50 ml/日以上 100 ml/日未満), + (10 ml/日以上 50 ml/日未満), - (10 ml/日未満), - の 5 段階
- ・喀痰性状: P (膿性), PM (粘膿性), M (粘性) の 3 段階
- ・呼吸困難: ++ (起坐呼吸程度), +, - の 3 段階
- ・胸部ラ音: ++, +, - の 3 段階
- ・胸痛, 心不全, チアノーゼ, 脱水症状: +, - の 2 段階

・胸部レ線

- ・白血球数, 赤沈 (1 時間値), CRP

(3) 腹腔内感染症

- ・体温: 1 日 4 回測定 (解熱後は 1 日 2 回でも可)
- ・腹水/胆汁の性状
- ・排膿/腹水量
- ・腹部膨満/鼓腸, 疼痛, 圧痛, 筋性防御など: +++ (高度から増悪した場合), ++ (高度), + (中等度), + (軽度), - (なし) の 5 段階
- ・白血球数, 赤沈 (1 時間値), CRP

(4) 外傷・熱傷・手術創などの二次感染など

- ・体温: 1 日 4 回測定 (解熱後は 1 日 2 回でも可)
- ・自発痛, 圧痛, 局所熱感, 発赤, 腫脹, 排膿など: +++ (高度から増悪した場合), ++ (高度), + (中等度), + (軽度), - (なし) の 5 段階
- ・白血球数

(5) 複雑性尿路感染症, 前立腺炎, 副睾丸炎

- ・体温: 1 日 4 回測定 (解熱後は 1 日 2 回でも可)
- ・頻尿, 排尿困難, 排尿痛など: +++ (高度から増悪した場合), ++ (高度), + (中等度), + (軽度), - (なし) の 5 段階

- ・膿尿, 細菌尿, EPS 所見など

3) 臨床検査

臨床検査等の検査項目と実施時期を示した (Table 1)。原則として投与開始前, 投与中, 投与終了日としたが, 何らかの理由で中止した場合も中止時点で実施することとした。臨床検査値に異常変動が認められた場合には, 可能な限り追跡調査し, 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」⁶⁾を参考にして行った。

7. 細菌学的検査

投与開始前, 投与開始 3 日後, 7 日後および 14 日後 (または投与終了日) に適切な細菌検査材料を採取し, 各施設において細菌の分離・同定・菌量測定を実施した。また, 原因菌および交代菌と推定された菌については, 日本化学療法学会標準法⁷⁾により MIC を測定した。細菌学的検査を自施設で実施しない場合, 検査材料を三菱油化ビーシーエル (現: 三菱化学ビーシーエル) に送付し細菌検査を実施した。

8. 随伴症状

随伴症状が認められた場合には, その症状, 程度, 発現日, 経過・転帰, 処置について調査した。なお, 症状の程度については「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」⁶⁾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。また, 治験薬との因果関係についても, 前述の判定基準を参照し, 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 のものを副作用とした。

9. 体液中 CPFX 濃度

可能な患者においては血漿, 血清, 尿, 喀痰, 胆汁, 死腔液の検体を採取し, 本剤投与後の体液中 CPFX 濃度を測定した。検体は各施設にて採取後, 分析に供するまで -20℃ にて凍結, 保存し, HPLC 法⁸⁾あるいはバイオアッセイ法⁹⁾にて測定を行った。

HPLC 法による測定は, 日本医学臨床検査研究所にて, 各検体をジクロロメタンによる抽出の後, μ Bondapak C₁₈ (3.9×300 mm, Waters 社製) カラムで分離し, 蛍光法 (励起波長 278 nm, 蛍光波長 445 nm) で検出した。本法での測定限界は 0.025 μ g/ml であった。バイオアッセイ法による測定は, 三菱油化ビーシーエルにて, *Escherichia coli* Kp 株を用いた agar well 法にて行った。本法での測定限界は 0.02 μ g/ml であった。

10. 効果判定

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	During	After (the end of treatment)
Blood studies	RBC	●	●	●
	Hemoglobin	●	●	●
	Hematocrit	●	●	●
	WBC	●	●	●
	Differential WBC count	●	●	●
	Platelets	●	●	●
	ESR (1h value)	●	●	●
Blood chemistry	GOT	●	●	●
	GPT	●	●	●
	ALP	●	●	●
	Bilirubin (total, direct)	●	●	●
	LDH	●	●	●
	γ -GTP	●	●	●
	Total protein	●	●	●
	Albumin	●	●	●
	BUN	●	●	●
	Serum creatinine	●	●	●
	Electrolytes (Na, K, Cl)	●	●	●
	Glucose (fasting)	●	●	●
	CRP	●	●	●
Urinalysis	Protein	●	●	●
	Glucose	●	●	●
	Urobilinogen	●	●	●
	pH	●	●	●
	Sedimentation	●	●	●
Others	Chest X-ray	○	○	○
	Mycoplasmal antibody	○		○
	Chlamydial antibody	○		○
	Cold hemagglutination	○		○
	Coombs' test (direct, indirect)	○		○
	Arterial blood gas (PaO ₂ , PaCO ₂ , pH)	○	○	○

●: indispensable, ○: should be performed if necessary

治験担当医師は、投与終了時に同一施設内の複数医師と協議の上、以下の評価項目について判定を行った。

1) 臨床効果

臨床症状および検査所見の推移をもとに、1: 著効、2: 有効、3: やや有効、4: 無効の4段階と判定不能に判定した。

なお、複雑性尿路感染症および前立腺炎については、「UTI 薬効評価基準（第3版）」¹⁰⁾に準拠した判定も行った。

2) 細菌学的効果

原因菌の消長および投与後出現菌の有無をもとに、1: 消失、2: 減少・一部消失、3: 菌交代、4: 不変の4段階と判定不能に判定した。

3) 概括安全度

副作用および臨床検査値異常の有無、程度等を勘案し、1: 安全である（副作用、臨床検査値異常なし）、2: ほぼ安全である（副作用、臨床検査値異常はあったが、

無処置で投与継続）、3: 安全性に疑問あり（副作用、臨床検査値異常があり、他処置にて投与継続）、4: 安全とはいえない（副作用、臨床検査値異常があり、投与を中止、または中止すべきであった）の4段階と判定不能に判定した。

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、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段階と判定不能に判定した。

11. 症例の取り扱い

治験実施計画書違反例、中止・脱落例等の不完全症例については、治験担当医師の判断を参考にし、治験総括医師および各科領域世話人（症例検討小委員会）が解析に際しての取り扱いを決定した。

12. データ解析

主要な評価を行うための解析として、臨床効果、細菌学的効果、総合臨床効果、概括安全度、有用性に関

し、疾患別、投与量別、菌別等の度数集計を行うとともに、有効率、安全率、有用率、その他の値を求め、比較検討した。さらに副作用、臨床検査値異常については、それぞれの頻度と発現率を求めた。また用量による効果の違いを探索する目的で感染症重症度を層とした Mantel-Haenszel 検定 (M-H) を用い、用量と反応 (臨床効果) の関係を解析した。

体液中 CPFX 濃度については、血中濃度から、2-コンパートメントモデル解析法により、薬物動態学的パラメータを算出した。また、尿中濃度および尿量から 1 日あたりの尿中排泄量および投与量に対する排泄率を算出し、喀痰中濃度については喀痰中濃度/血中濃度比を算出した。

なお、一部の症例では以下に示す式¹¹⁾を用いてクレアチニン・クリアランス (Ccr) を概算し参考とした。

$$\text{男性の Ccr} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times (\text{体重 kg})}{72 \times (\text{血清クレアチニン濃度 mg/dl})}$$

$$\text{女性の Ccr} = (\text{男性としての計算値}) \times 0.85$$

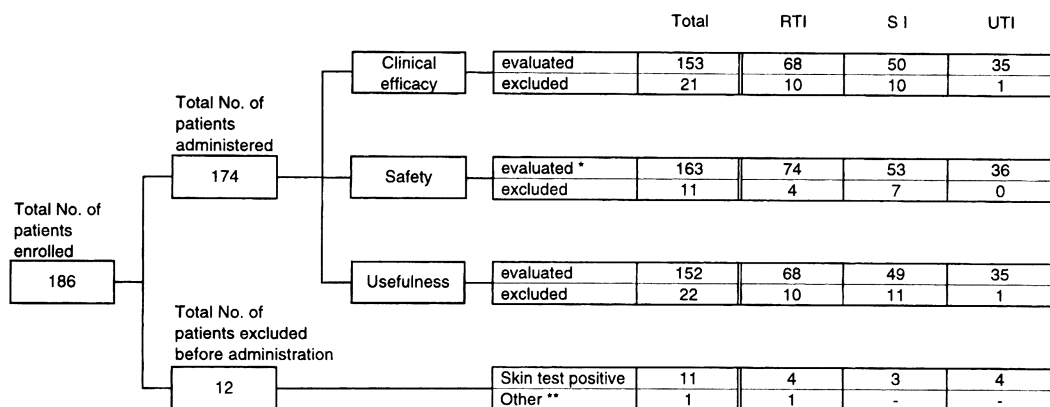
データの解析は、治験総括医師および世話人の指導のもとにバイエル薬品株式会社にて行った。

II. 成 績

1. 症例構成

1) 解析対象例の選択

本治験における総集積症例数は 186 例であった (Fig. 1)。このうち、治験薬剤投与前に皮内反応が熱傷 (98 %) により実施不能であった 1 例を除く 185 例に施行され、陽性例が 11 例にみられ、これら例に対しては治験薬は投与されなかった。またこのほか 1 例は皮内反応陰性であったが投与開始直前に対象外疾患 (肺結核) であることが判明し治験薬投与は行われなかった。し



* three more cases (1 internal medicine case and 2 surgery cases) were evaluable for side effect but not for laboratory findings and overall safety.
 ** diagnosed as ineligible disease after skin test

Fig. 1. Case distribution.

Table 2. Reasons for exclusion from evaluation

Reason	No. of cases excluded		
	Clinical efficacy	Safety	Usefulness
Ineligible disease	5		5
Withdrawal of informed consent (Duration of medication < 3 days)	2	2	2
Serious underlying disease	3		3
Discontinuation for another reason (Duration of medication < 3 days)	2	2	2
Concomitant use of antimicrobial agent	3		3
Concomitant use of antimicrobial agent/adverse reaction	1		
Discontinuation for another reason (complication)/concomitant use of antimicrobial agent	1	1	1
Discontinuation due to adverse reaction	1		
Death	3	3	3
Lack of final laboratory tests		3*	3
Total	21	11	22

*evaluable for side effect but not for laboratory findings and overall safety

%)。

ここで、これら有効性評価対象 153 例について、さらに今回の治験の特徴である各症例の重症・難治性について検討した。この検討にあたってはすでに実施要綱にある急性期重症、前投与抗菌薬治療に対する抵抗性、さらに基礎疾患合併症などの因子を取り上げ、各症例ごとに評価した (Table 3)。

その結果、呼吸器感染症および外科的感染症については感染症の重症度、基礎疾患の程度から Table 3 の黒枠内の症例をまず重症あるいは難治例と判定した。次いで黒枠外の症例においては、前投与抗菌薬で効果がみられなかった (●) 23 例は治療抵抗性という観点から難治性と判定し、残りの 10 例に関してさらに適格性を検討した (Table 4)。その結果各症例とも感染反復例 (症例 3, 6, 8), X線上肺胞気道系に広範な器質的障害が既存する 5 例 (症例 1, 4, 5, 7, 9), 炎症所見は乏しいが比較的広範な緑膿菌肺炎 (症例 2), 長期に持続した肛門周囲膿瘍 (症例 10) などの事由でそれぞれ難治性と判断された。

また、尿路感染症 35 例中 32 例は複雑性尿路感染症でありそれ自体が難治性であること、急性腎盂腎炎 1 例は直前抗菌薬無効例、副睾丸炎の 2 例はいずれも尿路系に悪性腫瘍が併存している例であり、難治性と判定された。

以上の結果、さきに採択された臨床効果検討対象 153 例はすべて重症あるいは難治性という本治験の対象条件を満たしている症例と判定された。

2) 解析対象例の背景

有効性解析対象 153 例の背景を分析した (Table 5)。性別では男性 104 例 (68.0 %), 女性 49 例 (32.0 %) で男性が多く、また年齢は 60 歳以上が 111 例で全体の 72.5 %であった。これら症例のうちすでに他の抗菌薬が投与され少なくとも効果がみられなかった例は 84 例 (54.9 %) にみられた。

1 日投与量別にみると 200 mg×2/日が 67 例 (43.8 %), 300 mg×2/日が 77 例 (50.3 %) とこの両群で大多数が占められていた。また経過中投与量が変更された 2 例のうち 1 例は 200 mg×2×3 日から 200 mg×3×10 日であり、後の解析では便宜的に 600 mg/日群に、他の 1 例の 300 mg×1×1 日から 100 mg×1×14 日に変更した例は 400 mg ないしそれ以下の群 (≤ 400 mg 群) に加えて解析を行った。また、治験実施要綱に示されている 600 mg/日を超える投与量例はみられなかった。投与期間はあらかじめ 14 日間を超えないこととするとの約束であったが、1 例は 15 日、他の 1 例は 20 日の連投が行われていた。特に 20 日間投与例は直前投与抗菌薬 vancomycin によると思われる BUN 40.3 mg/dl, クレアチニン 1.7 mg/dl の上昇がみられかつ呼吸不全を伴った難治性肺炎例であったが本例 300 mg×

Table 5. Analysis of patients' backgrounds

Item	No. of cases (%)
Sex	male 104 (68.0)
	female 49 (32.0)
Age (years)	~19 3 (2.0)
	20~29 5 (3.3)
	30~39 10 (6.5)
	40~49 10 (6.5)
	50~59 14 (9.2)
	60~69 46 (30.1)
	70~79 45 (29.4)
Underlying disease	no 39 (25.5)
	yes 114 (74.5)
Complication	no 92 (60.1)
	yes 61 (39.9)
Pre-administration of other antimicrobial agents	no 69 (45.1)
	yes 84 (54.9)
Daily dose (mg)	200×2 67 (43.8)
	200×3 5 (3.3)
	300×2 77 (50.3)
	300×1 2 (1.3)
	changed* 2 (1.3)
Duration (days)	3~ 4 7 (4.6)
	5 38 (24.8)
	6~ 7 42 (27.5)
	8~ 9 15 (9.8)
	10~14 49 (32.0)
	15~20 2 (1.3)

*200 mg×2×3 days→200 mg×3×10 days

300 mg×1×1 day→100 mg×1×14 days

1 日を連投し、予後の好転が徐々にみられ、かつ同時に BUN, クレアチニンも低下を示したことから、14 日後に他剤に変更することが当該患者に対する利益性の点から躊躇された例であり、本剤 20 日間投与により治癒に至った例であった。これらの点から、本例を含めてこれら 2 例とも採択することとした。

有効性解析対象 153 例の疾患別背景は、呼吸器感染症 68 例、このうち肺炎 39 例、慢性気道感染症 24 例、その他膿胸 3 例、前投与抗菌薬無効の扁桃腺炎 1 例および急性気管支炎 1 例であった。外科領域での感染症は 50 例が集積され、このうち皮膚・軟部組織感染症 22 例、腹腔内感染症 11 例、胆道感染症 7 例、その他 3 例であった。また敗血症 6 例および MRSA 腸炎 1 例がみられたが、これらはいずれも外科施設からの症例であり、本論文では外科領域感染症にとりまとめて解析することにした。尿路感染症は 35 例にみられ、いわゆる複雑性尿路感染症が 32 例を占め、その他、前投与抗菌薬無効の腎盂腎炎、泌尿器担痛患者における副睾丸炎 2 例であった (Table 6)。

2. 臨床効果

1) 呼吸器感染症

(1) 疾患別臨床効果

呼吸器感染症 68 例中著効 12 例 17.6 %, 有効 37 例 54.4 %, したがって有効以上の症例は 68 例中 49 例, その有効率は 72.1 %であった。

このうち肺炎 39 例中有効以上 31 例, 有効率 79.5 %, またいわゆる慢性気道感染症では 24 例中有効以上 16

例, 有効率 66.7 %であった。このうち著効例は肺炎で 9 例 (23.1 %), 慢性気道感染症 2 例 (8.3 %) にみられた (Table 7)。

(2) 1 日投与量別臨床効果

呼吸器感染症 68 例中 1 日投与量がいわゆる ≤ 400 mg 群は 27 例, 600 mg 群は 41 例にみられた。これら

Table 6. Types of infectious diseases

Diagnosis		No. of cases			
		Internal medicine	Urology	Surgery	Total
Respiratory tract infections	pneumonia	20		19	39
	empyema	3			3
	chronic bronchitis	5			5
	diffuse panbronchiolitis	7			7
	bronchiectasis (with infection)	9			9
	secondary infection with chronic respiratory disease	3			3
	acute bronchitis	1			1
	tonsillitis	1			1
	sub-total	49		19	68
Surgical infections	skin soft tissue infections			22	22
	intraabdominal infections			11	11
	biliary tract infections			7	7
	mediastinal abscess			1	1
	intrauterine infections			2	2
	sepsis			6	6
	MRSA enteritis			1	1
	sub-total			50	50
Urinary tract infections	complicated urinary tract infections	2	29	1	32
	acute pyelonephritis	1			1
	epididymitis		2		2
	sub-total	3	31	1	35
Total		52	31	70	153

Table 7. Clinical efficacy in each type of infection (RTI)

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
Pneumonia	9	22	3	5	31/39 (79.5)
Empyema		1	1	1	1/ 3
Chronic airway infections	2	14	3	5	16/24 (66.7)
Acute bronchitis				1	0/ 1
Tonsillitis	1				1/ 1
Total	12	37	7	12	49/68 (72.1)

* (excellent + good)/No. of cases $\times$ 100

Table 8. Relation between clinical efficacy and daily dose (RTI)

Daily dose	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
≤ 400 mg	27	3	15	3	6	18/27 (66.7)
600 mg	41	9	22	4	6	31/41 (75.6)
Total	68	12	37	7	12	49/68 (72.1)

* (excellent + good)/No. of cases $\times$ 100

の有効率は、 ≤ 400 mg 群で 66.7 %, 600 mg 群で 75.6 %であった (Table 8)。さらにこれらを疾患別にみると、肺炎群で ≤ 400 mg 投与例は 15 例中 10 例に有効以上で有効率は 66.7 %, 600 mg 投与群では 24 例中 21 例が有効以上で有効率は 87.5 %と示され、600 mg 群で高い値がみられた。同じく慢性気道感染症群 24 例においては、400 mg 群は 10 例中 6 例が有効以上、有効率 60.0 %, 600 mg 群で 14 例中 10 例が有効以上、有効率 71.4 %と後者において高い値が示された。なお、最も症例の多かった肺炎について臨床効果における用量反応を検討するため、400 mg (分 2) 投与と 600 mg (分 2) 投与を比較したところ、400 mg (分 2) 投与 58.3 % (7/12 例)、600 mg (分 2) 投与 87.0 % (20/23 例) であり、2 群の有効率に差があることが示唆された (Table 9)。

(3) 重症・難治性因子と用量別効果

さきに挙げた重症あるいは難治性因子別に 1 日用量別臨床効果を観察した (Table 10)。まず感染症状所見の程度で分別した場合、中等症以下、重症群ともに ≤ 400 mg 群に比し 600 mg 群で高い値の有効率が得られていたが、特に重症群においては ≤ 400 mg 投与で 8 例中 5 例が有効以上、600 mg 投与では 16 例中 12 例が有効以上、有効率は 75.0 %とその差が拡大している傾向がみられた。

次いで、基礎疾患の有無別に用量を検討したが、特に有意性は検出できなかった。そこで、有効率が意外

に低かった ≤ 400 mg 群での基礎疾患なし群での無効 7 例を分析した結果、そのうち感染症状重症 2 件、前投与抗菌薬無効 3 件および反復感染 4 件などの因子がそれぞれ重複してみられた例であり、この群における臨床効果低率の原因はむしろこれらの因子にもとづくものと考えられた。

さらに前投与抗菌薬の有無について用量別に分析した。全般的には前投与抗菌薬の有無にかかわらず、ほぼ同等な成績 (なし群 72.4 %, あり群 71.8 %) が得られた。また「なし」の群では ≤ 400 mg/日で 57.1 %, 600 mg/日で 86.7 %と後者において高い有効率が得られていた。特に有効率が低かった ≤ 400 mg での抗菌薬投与などの無効例を分析したが、ここでは一定の傾向は得られなかった。また「あり」の群での有効率は ≤ 400 mg で 76.9 %, 600 mg で 69.2 %であった。このことはすでに前投与抗菌薬無効例においては、この間における用量別有意性はあまり期待できないものと示唆された。

2) 外科的感染症

(1) 疾患別臨床効果

有効性評価対象例 50 例中著効 21 例、有効 22 例であり、その有効率は 86.0 %であった。このうち疾患別有効率は皮膚・軟部組織感染症 22 例中 100 %, 腹腔内感染症 11 例中 63.6 %, 胆道感染症では 7 例中 7 例が、子宮内感染症では 2 例中 2 例が、また敗血症では 6 例中 4 例に有効であった (Table 11)。また敗血症で菌が検出されたのは 2 例 (*Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*) のみであったがともに消失し臨床効果も有効であった。

(2) 1 日用量別臨床効果

50 例中 1 日用量が 400 mg 群は 22 例にみられ、そのうち 19 例が有効以上、有効率 86.4 %, また 600 mg 群では 28 例中 24 例が有効以上で有効率は 85.7 %であり、両群において差はみられなかった (Table 12)。このうち有効率 100 % であった皮膚・軟部組織感染症を除き、残りの症例すなわち腹腔内感染を含めた内臓感染症および敗血症について用量別に比較すると、400 mg 群 13 例中有効以上 10 例 (有効率 76.9 %), 600

Table 9. Relation between clinical efficacy, severity of infection and daily dose in patients with pneumonia

Severity of infection	Efficacy rate (%)*	
	200 mg $\times$ 2	300 mg $\times$ 2
Mild	1/ 1	
Moderate	4/ 7	11/13 (84.6)
Severe	2/ 4	9/10 (90.0)
Total	7/12 (58.3)	20/23 (87.0)

* (excellent + good)/No. of cases $\times$ 100

**P=0.064 (M-H test)

Table 10. Clinical efficacy analyzed by daily dose and background factors (RTI)

Background factors		Efficacy rate* (%)		Total (%)
		≤ 400 mg	600 mg	
Severity of infectious signs	mild/moderate	13/19 (68.4)	19/25 (76.0)	32/44 (72.7)
	severe	5/ 8	12/16 (75.0)	17/24 (70.8)
Underlying diseases	no	10/17 (58.8)	12/16 (75.0)	22/33 (66.7)
	yes	8/10 (80.0)	19/25 (76.0)	27/35 (77.1)
Pre-administration of other antimicrobial agents	no	8/14 (57.1)	13/15 (86.7)	21/29 (72.4)
	yes	10/13 (76.9)	18/26 (69.2)	28/39 (71.8)

* (excellent + good)/No. of cases $\times$ 100

mg 群で 15 例中有効以上 11 例（有効率 73.3 %）であり，特に用量間の差異は検出できなかった。

(3) 重症・難治性因子と用量別効果

まず感染症状・所見の程度別に観察した。全例では中等症以下で 85.7 %，重症例 86.2 %とともに 80 %を上回る高い有効率が得られていた（Table 13）。中等症以下の群での有効率は 400 mg 群で 90.9 %，600 mg 群で 80.0 % という数値であったが，症例数が少なく有意性は検出できなかった。重症群では 400 mg で 81.8 %，600 mg で 88.9 % と示され，有意性はみられなかったがこの群では 600 mg の方がより確実な有効性が得られることが示唆されたようである。

基礎疾患の有無別にこれを見ると，基礎疾患なしでは 5 例中 5 例が用量別にかかわらず有効以上，ありの群では 45 例中 38 例 84.4 % の有効率であった。しかしながら臨床効果におよぼす用量差については 400 mg，600 mg とともに高い有効率であり，その有意性は検出できなかった。前投与抗菌薬の有無別臨床効果について

も検討したが，前投与抗菌薬の有無にかかわらずそれぞれ 87.5 %，85.3 % の有効率が得られており，また用量との間にも差異はみられなかった。

3) 尿路感染症

(1) 疾患別臨床効果

主治医判定による評価対象 35 例中著効 3 例，有効 13 例であり有効率は 45.7 % であった。そのうち複雑性尿路感染症は 32 例にみられ，有効以上 13 例，有効率 40.6 % であった。その他急性腎盂腎炎 1 例，副睾丸炎 2 例はともに有効であった（Table 14）。

すでに確立されている UTI 薬効評価基準に合致する症例 25 例に対して本基準を適応した結果，複雑性尿路感染症において有効例は 7 例のみであり有効率 28.0 % ときわめて低値であった（Table 15）。さらに群別比較を行った場合，これら 25 例中 1 群および 5 群のカテーテル留置例は 13 例あり，このうち 3 例のみが有効であった（有効率 23.1 %）。その他の群においても有効率は 12 例中 4 例 33.3 % と低値であった（Table 16）。

Table 11. Clinical efficacy in each type of infection (SI)

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
Skin soft tissue infections	8	14			22/22 (100.0)
Intraabdominal infections	4	3	2	2	7/11 (63.6)
Biliary tract infections	5	2			7/7
Mediastinal abscess			1		0/1
Intrauterine infections	1	1			2/2
Sepsis	2	2	1	1	4/6
MRSA enteritis	1				1/1
Total	21	22	4	3	43/50 (86.0)

* (excellent + good)/No. of cases × 100

Table 12. Relation between clinical efficacy and daily dose (SI)

Daily dose	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
400 mg	22	9	10	2	1	19/22 (86.4)
600 mg	28	12	12	2	2	24/28 (85.7)
Total	50	21	22	4	3	43/50 (86.0)

* (excellent + good)/No. of cases × 100

Table 13. Clinical efficacy analyzed by daily dose and background factors (SI)

Background factors		Efficacy rate* (%)		Total (%)
		400 mg	600 mg	
Severity of infectious signs	mild/moderate	10/11 (90.9)	8/10 (80.0)	18/21 (85.7)
	severe	9/11 (81.8)	16/18 (88.9)	25/29 (86.2)
Underlying diseases	no	3/3	2/2	5/5
	yes	16/19 (84.2)	22/26 (84.6)	38/45 (84.4)
Pre-administration of other antimicrobial agents	no	6/7	8/9	14/16 (87.5)
	yes	13/15 (86.7)	16/19 (84.2)	29/34 (85.3)

* (excellent + good)/No. of cases × 100

Table 14. Clinical efficacy in each type of infection (UTI)

Diagnosis	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
Complicated urinary tract infections	3	10	6	13	13/32 (40.6)
Acute pyelonephritis		1			1/ 1
Epididymitis		2			2/ 2
Total	3	13	6	13	16/35 (45.7)

* (excellent + good)/No. of cases × 100

Table 15. Overall clinical efficacy in patients with complicated urinary tract infections

Pyuria Bacteriuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Effect on bacteriuria
Eliminated	3		2	5 (20.0%)
Decreased				
Replaced	1	1		2 (8.0%)
Unchanged	3	3	12	18 (72.0%)
Effect on pyuria	7 (28.0%)	4 (16.0%)	14 (56.0%)	Total cases 25
excellent	3 (12.0%)	Overall efficacy rate* 7/25 (28.0%)		
moderate	4 (16.0%)			
poor	18 (72.0%)			

* (excellent + moderate)/No. of cases × 100

Table 16. Overall clinical efficacy in patients with complicated urinary tract infections by type of infection

UTI group		No. of cases (% of total)	Clinical efficacy			Overall efficacy rate* (%)
			excellent	moderate	poor	
Monomicrobial infection	group 1 (indwelling catheter)	6 (24.0)			6	0
	group 2 (post-prostatectomy)	1 (4.0)			1	0
	group 3 (upper UTI)	2 (8.0)	1		1	50.0
	group 4 (lower UTI)	4 (16.0)	1		3	25.0
	sub-total	13 (52.0)	2		11	15.4
Polymicrobial infection	group 5 (indwelling catheter)	7 (28.0)		3	4	42.9
	group 6 (no indwelling catheter)	5 (20.0)	1	1	3	40.0
	sub-total	12 (48.0)	1	4	7	41.7
Total		25 (100)	3	4	18	28.0

* (excellent + moderate)/No. of cases × 100

(2) 1日投与量別臨床効果

主治医判定によりこれを見ると、400 mg 投与 21 例中有効以上 11 例、有効率 52.4 %、600 mg 群で 14 例中有効以上 5 例、有効率 35.7 %であった (Table 17)。

(3) 重症・難治性因子と用量別臨床効果

UTI 薬効評価基準にはもともと重症度分類はなく、また複雑性尿路感染症はすべてが基礎疾患を有していることから、前投与抗菌薬の有無についてのみ検討した。得られた成績は前投与抗菌薬なしの群で 24 例中 12 例が有効以上で有効率 50.0 %、ありの群では 11 例中有効以上が 4 例で有効率 36.4 %と数値の上では前者が高値であった。用量別では前投与抗菌薬なし群での有効率は 400 mg 群 53.8 %、600 mg 群 45.5 %と有意性はみられなかった。また前投与抗菌薬ありの群で 600 mg 使用 3 例中有効例は 0 であった (Table 18)。

4) 前投与抗菌薬の種別と本治療薬の臨床効果

全対象例において前投与抗菌薬無効は 84 例にみられた。これらの症例に対する本治療薬投与による臨床効果を観察した。

すでに、本治療薬投与直前において、呼吸器感染症 39 例、外科的感染症 34 例、尿路感染症 11 例、計 84 例に対してすでに他の抗菌薬が投与され、少なくともこれらの効果はみられなかった。これらの前投与抗菌薬の種類は、セフェム系単独がもっとも多く 21 例、次いで他のキノロン系で 12 例、また複数の抗菌薬併用例が 20 例にみられた。これら症例に対する有効率は 72.6 %であったが、他のキノロン系薬剤無効例においては本治療薬投与による効果も 41.7 %と低い値であった (Table 19)。

一方、前投与なしの症例は 69 例にみられ、本治療における有効率は 69 例中 47 例が有効以上であり、68.1 %であった。この数値は前投与抗菌薬無効例での有効率とはほぼ同等であった。

3. 細菌学的効果

1) 疾患別細菌学的効果

臨床効果解析対象例 153 例中原因菌が確定した例は 115 例であり原因菌判明率は 75.2 %であった。このうち 2 例は投与終了時に検査ができなかった症例であり、

Table 17. Relation between clinical efficacy and daily dose (UTI)

Daily dose	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
400 mg	21	3	8	4	6	11/21 (52.4)
600 mg	14		5	2	7	5/14 (35.7)
Total	35	3	13	6	13	16/35 (45.7)

* (excellent + good)/No. of cases × 100

Table 18. Relation between clinical efficacy and pre-administration of other antimicrobial agents (UTI)

Pre-administration of other antimicrobial agents	Efficacy rate* (%)		Total (%)
	400 mg	600 mg	
No	7/13 (53.8)	5/11 (45.5)	12/24 (50.0)
Yes	4/ 8	0/ 3	4/11 (36.4)
Total (%)	11/21 (52.4)	5/14 (35.7)	16/35 (45.7)

* (excellent + good)/No. of cases × 100

Table 19. Clinical efficacy in non responder to pre-treatment with other antimicrobial agents

Pre-treatment with other antimicrobial agents	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
	excellent	good	fair	poor	
Penicillins	2	4		1	6/ 7
Cephems	7	10	3	1	17/21 (81.0)
Carbapenems	1	4		2	5/ 7
Aminoglycosides	1	2	2		3/ 5
Macrolides	1	1		1	2/ 3
Quinolones	1	4	3	4	5/12 (41.7)
Others	3	5		1	8/ 9
Two antibiotics or more	8	7	2	3	15/20 (75.0)
Total	24	37	10	13	61/84 (72.6)

* (excellent + good)/No. of cases × 100

原因菌の消長が観察できたのは 113 例であった。この内訳は、呼吸器感染症 68 例中 48 例（原因菌判明率 70.6 %）、外科的感染症 50 例中 34 例（68.0 %）、尿路感染症 35 例中 31 例（88.6 %）であり、特に従来の治療に比し呼吸器感染症で高い原因菌判明率であった。

症例別原因菌の消長をみると、呼吸器感染症 48 例中 27 例が除菌され、除菌率 56.3 %、このうち症例が比較的多かった肺炎では 31 例中 19 例が除菌され、その率は 61.3 %、慢性気道感染症では 14 例中 7 例が除菌され、その除菌率は 50.0 %であった（Table 20）。外科的感染症は 34 例中 24 例が除菌され、除菌率は 70.6 %と示され、このうち皮膚軟部組織感染症では 16 例中 11 例が除菌され、除菌率 68.8 %、腹腔内感染症は 10 例中 6 例で除菌率 60.0 %、また敗血症での原因菌判明例 2 例では 2 例とも除菌されていた（Table 21）。尿路

感染症では 31 例中除菌は 11 例のみにみられ、除菌率は 35.5 %と低い値であった。また複雑性尿路感染症 30 例における除菌率も 36.7 %程度であった（Table 22）。

2) 原因菌別臨床効果

原因菌が判明した 115 例についてその臨床効果を観察した。これら原因菌判明例で、有効率は全体で 68.7 %、このうち単独菌感染例ではグラム陽性菌群 29 例で 72.4 %、グラム陰性菌群 45 例で 68.9 %であった。一方、複数菌感染例 39 例での有効率は 66.7 %であり、特に *Pseudomonas aeruginosa* を含む複数菌感染例で 50.0 %と低値であった（Table 23）。

3) 菌種別細菌学的効果

本治療で検出されたすべての菌株について菌種別に除菌率を観察した。グラム陽性菌全体の除菌率は 68 株中 36 株 52.9 %であり、このうち株数が多かった

Table 20. Bacteriological efficacy in each type of infection (RTI)

Diagnosis	Bacteriological efficacy			Elimination rate* (%)
	eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	
Pneumonia	19	6	6	19/31 (61.3)
Empyema		1	1	0/ 2
Chronic airway infections	7	2	5	7/14 (50.0)
Acute bronchitis	1			1/ 1
Total	27	9	12	27/48 (56.3)

*eliminated/No. of cases × 100

Table 21. Bacteriological efficacy in each type of infection (SI)

Diagnosis	Bacteriological efficacy			Elimination rate* (%)
	eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	
Skin soft tissue infections	11	1	4	11/16 (68.8)
Intraabdominal infections	6	3	1	6/10 (60.0)
Biliary tract infections	1	1		1/ 2
Mediastinal abscess	1			1/ 1
Intrauterine infections	2			2/ 2
Sepsis	2			2/ 2
MRSA enteritis	1			1/ 1
Total	24	5	5	24/34 (70.6)

*eliminated/No. of cases × 100

Table 22. Bacteriological efficacy in each type of infection (UTI)

Diagnosis	Bacteriological efficacy			Elimination rate* (%)
	eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged	
Complicated urinary tract infections	11	3	16	11/30 (36.7)
Epididymitis			1	0/ 1
Total	11	3	17	11/31 (35.5)

*eliminated/No. of cases × 100

Table 23. Relation between clinical efficacy and causative pathogens

Causative pathogens			No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate* (%)
Monomicrobial infection	gram-positive bacteria	MRSA	10	1	8	1		9/ 10 (90.0)
		<i>S. aureus</i>	7	1	2	3	1	3/ 7
		<i>S. agalactiae</i>	1	1				1/ 1
		<i>S. pneumoniae</i>	3	1	2			3/ 3
		<i>E. faecalis</i>	6	2	1	2	1	3/ 6
		<i>Bacillus</i> sp.	1		1			1/ 1
		GPB	1		1			1/ 1
	sub-total		29	6	15	6	2	21/ 29 (72.4)
	gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	1				1	0/ 1
		<i>C. freundii</i>	3	2			1	2/ 3
		<i>K.pneumoniae</i>	2		2			2/ 2
		<i>E. cloacae</i>	1		1			1/ 1
		<i>S. marcescens</i>	2		1	1		1/ 2
		<i>P. mirabilis</i>	2		2			2/ 2
		<i>P. aeruginosa</i>	24	3	11	1	9	14/ 24 (58.3)
		<i>P. fluorescens</i>	1		1			1/ 1
		<i>X. maltophilia</i>	3	1	2			3/ 3
		<i>F. meningosepticum</i>	1				1	0/ 1
		<i>Acinetobacter</i> sp.	1		1			1/ 1
		<i>H. influenzae</i>	4	2	2			4/ 4
	sub-total		45	8	23	2	12	31/ 45 (68.9)
	Anaerobe		2		1		1	1/ 2
sub-total		76	14	39	8	15	53/ 76 (69.7)	
Polymicrobial infection	<i>P. aeruginosa</i> + others		16	4	4	2	6	8/ 16 (50.0)
	Others		23	9	9	3	2	18/ 23 (78.3)
	sub-total		39	13	13	5	8	26/ 39 (66.7)
Total			115	27	52	13	23	79/115 (68.7)

* (excellent + good) / No. of cases × 100

methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) は 18 株中 9 株 50.0 %, *S. aureus* は 11 株中 5 株 45.5 %, また *Enterococcus faecalis* 18 株中 7 株 38.9 % であった。なお MRSA は外科領域からの検出が、また *E. faecalis* は外科および泌尿器科領域からの由来が多かった。また、グラム陰性菌では 88 株中 57 株 64.8 % が除菌され、株数が多かった *P. aeruginosa* で 40 株中 16 株 40.0 %, 他のブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌 11 株中 8 株 72.7 % であった。また嫌気性菌 10 株のうち 8 株が除菌されていた (Table 24)。

4) 用量別除菌率

本治療薬 1 日投与量を 400 mg 群と 600 mg 群の 2 群にわけて症例別原因菌の消長を観察した。呼吸器感染症全体においては、≤ 400 mg 群、600 mg 群ともに除菌率は 56.3 % であった。肺炎においては ≤ 400 mg 群 11 例中 6 例が除菌され、除菌率 54.5 %, 600 mg 群で 20 例中 13 例、除菌率 65.0 % であり、かかる急性呼吸器感染症では 600 mg 群で高い値が示されたものといえよう。一方、慢性気道感染症 14 例では除菌率 50.0

% で用量別差異はみられなかった。外科領域感染症においても 400 mg 群で 16 例中 11 例 68.8 %, 600 mg 群で 18 例中 13 例 72.2 % の除菌率であり、600 mg 群において若干高い値が得られたが、疾患別では特に有意性は示されなかった。尿路感染症では、全体に除菌率が低く、用量別分布においても一定の傾向はみられなかった (Table 25)。

5) MIC 分布と細菌学的効果

MIC が測定された原因菌は 90 株にみられた。そのほとんどが外科的感染症、尿路感染症からの分離菌であった。仮に MIC の値を 0.78 μg 以下でみると、その除菌率は 48 株中除菌 39 株で 81.3 %, 1.56 ~ 6.25 μg で同じく 17 株中 13 株が消失し 76.5 %, 12.5 μg 以上で 25 株中 4 株 16.0 % であった。また、これら MIC 値が 12.5 μg 以上の菌株の由来は大多数が尿路感染症由来菌であった (Table 26)。

6) 臨床効果と細菌学的効果の一致性

臨床効果と原因菌の消長がともに追跡できた 113 例について、両者の一致性を検討した (Table 27)。原因

Table 24. Relation between bacteriological efficacy and causative pathogens

Causative pathogens		No. of strains	Eliminated	Persisted	Elimination rate* (%)
Gram-positive bacteria	MRSA	18	9	9	9/ 18 (50.0)
	MSSA	1	1		1/ 1
	<i>S. aureus</i>	10	4	6	4/ 10 (40.0)
	<i>Staphylococcus</i> sp.	7	5	2	5/ 7
	<i>S. pneumoniae</i>	3	2	1	2/ 3
	<i>Streptococcus</i> sp.	4	2	2	2/ 4
	<i>E. faecalis</i>	18	7	11	7/ 18 (38.9)
	<i>E. faecium</i>	4	3	1	3/ 4
	Others	3	3		3/ 3
sub-total		68	36	32	36/ 68 (52.9)
Gram-negative bacteria	<i>E. coli</i>	7	5	2	5/ 7
	<i>C. freundii</i>	5	4	1	4/ 5
	<i>K. pneumoniae</i>	5	5		5/ 5
	<i>Enterobacter</i> sp.	5	5		5/ 5
	<i>S. marcescens</i>	3	2	1	2/ 3
	<i>Proteus</i> sp.	6	6		6/ 6
	<i>M. morgani</i>	2	2		2/ 2
	<i>P. aeruginosa</i>	40	16	24	16/ 40 (40.0)
	Other NF-GNR	11	8	3	8/ 11 (72.7)
	<i>H. influenzae</i>	4	4		4/ 4
sub-total		88	57	31	57/ 88 (64.8)
Anaerobes		10	8	2	8/ 10 (80.0)
Total		166	101	65	101/166 (60.8)

*eliminated/No. of strains × 100

Table 25. Relation between bacteriological efficacy and daily dose

Diagnosis	Daily dose	Elimination rate* (%)
RTI	≤400 mg	9/ 16 (56.3)
	600 mg	18/ 32 (56.3)
	sub-total	27/ 48 (56.3)
SI	400 mg	11/ 16 (68.8)
	600 mg	13/ 18 (72.2)
	sub-total	24/ 34 (70.6)
UTI	400 mg	7/ 18 (38.9)
	600 mg	4/ 13 (30.8)
	sub-total	11/ 31 (35.5)
All	≤400 mg	27/ 50 (54.0)
	600 mg	35/ 63 (55.6)
	Total	62/113 (54.9)

*eliminated/No. of cases × 100

菌が消失した 62 例のうち 56 例 (90.3 %) は臨床効果の上でも有効以上の成績が得られた。残りの 6 例のやや有効・無効例はいずれも菌交代症と判定された例であり、交代菌として MRSA, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Achromobacter xylosoxidans* などが出現し、臨床症状・所見も好転しなかった例であった。複

数菌感染で部分消失した 9 例の臨床効果で 6 例が著効ないし有効と判定されていた。このことは部分消失した菌がそれぞれの症例の感染惹起性の上で有意性を呈していたものと考えられた。また原因菌不変例においても臨床効果が有効以上の症例 11 例がみられた。この例をさらに解析した結果、従来よりすでに長期に定着した菌が推測されたが、その理由は考察に記したい。

4. 安全性

1) 副作用

副作用解析対象例 166 例のうち、治験薬との因果関係が「関係あるかもしれない」以上と判定された副作用は 11 例 (6.6 %) に認められた (Table 28)。その内訳は消化器症状として嘔気 2 例、下痢、心窩部不快感、各 1 例、神経症状として痙攣 (四肢) 1 例、その他の症状として静脈炎 4 例、血管痛、皮膚びらん各 1 例であった。このうち、痙攣 (四肢) を呈した症例 (200 mg を 1 回投与) で治験薬の投与が中止された。1 日投与量別の副作用発現例数は、≤ 400 mg 投与 7 例、600 mg 投与 4 例であった。

痙攣 (四肢) が認められた症例は、約 1 年 6 か月前より急性骨髄性白血病を発症し、抗癌化学療法施行中であった。本剤開始 5 日前より発熱出現し、amikacin, ceftazidime, fosfomycin を使用したが改善せず、血液培養の結果、*P. aeruginosa* が検出されたため、本剤

Table 26. Relation between MIC and bacteriological efficacy
(Elimination rate*: %)

Field	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			Total
	≤ 0.78	1.56~6.25	12.5~>100	
RTI	14/17 (82.4)	3/ 3	1/ 1	18/21 (85.7)
SI	17/22 (77.3)	9/13 (69.2)	1/ 2	27/37 (73.0)
UTI	8/ 9	1/ 1	2/22 (9.1)	11/32 (34.4)
Total	39/48 (81.3)	13/17 (76.5)	4/25 (16.0)	56/90 (62.2)

*eliminated/No. of strains $\times 100$

Table 27. Relation between clinical efficacy and bacteriological efficacy

	Eliminated	Decreased or partially eliminated	Unchanged	No. of cases
Excellent	20	4	3	27
Good	36	8	8	52
Fair	3*	3	5	11
Poor	3*	2	18	23
Total	62	17	34	113

*superinfection

による治療が開始された。本剤 200 mg を 100 ml の生理食塩液に溶解し、1 時間点滴静注を施行したところ、3 時間後に軽度の痙攣が発現し、1 分で消失した。なお、本剤投与前に項部硬直が認められ、翌日の髄液検査で髄膜炎が判明しており、主治医は、「痙攣は髄膜炎によるものと考えられるが、本剤がそれを誘発した可能性も否定できない」ことから、本剤との因果関係は「関係あるかもしれない」と判断した。

また、本治療中の重篤な有害事象として死亡例が 4 例認められた。いずれも原疾患や基礎疾患・合併症に起因したものであり、治療担当医師ならびに治療総括医師および世話人により詳細に検討され、本剤との因果関係は「関係なし」と判定された (Table 29)。

Table 28. Side effects

Side effect	No. of cases (%) (N = 166)	Daily dose	
		≤ 400 mg (N = 77)	600 mg (N = 89)
Diarrhea	1 (0.6)	1	
Nausea	2 (1.2)		2
Epigastric discomfort	1 (0.6)		1
Seizure (extremity)	1 (0.6)	1	
Vascular pain	1 (0.6)	1	
Phlebitis	4 (2.4)	3	1
Erosion	1 (0.6)	1	
No. of cases with side effect (%)	11 (6.6)	7 (9.1)	4 (4.5)

Table 29. Synopsis of expired cases

Sex Age	Diagnosis	Underlying disease Complication	Dosage Duration	Day of death	Cause of death	Causality
M 75	Pneumonia	Diabetes mellitus Heart failure	200 mg 1 time	2	Heart failure Pneumonia	none
M 62	Pneumonia	Stroke DIC	300 mg $\times$ 2 9 days	9	Heart failure	none
F 47	Bronchiectasis with infection	Cor pulmonale	200 mg $\times$ 2 12 days	12	Asphyxia due to insufficient sputum excretion	none
M 51	Sepsis	Burn injury (98%) Renal failure Respiratory failure	300 mg $\times$ 2 4 days	5	MOF	none

2) 臨床検査値異常

解析対象例 163 例のうち、治験薬との因果関係が「関係あるかもしれない」以上と判定された臨床検査値異常は、17 例 (10.4 %) に認められた。その内訳は赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット・総蛋白の異常 1 例、肝酵素やビリルビンなどの上昇 15 例、BUN・クレアチニンの上昇 1 例であった (Table 30)。項目別で見ると、GOT 9 件、GPT 9 件、 γ -GTP 7 件、ALP 7 件、LDH 3 件、BUN 2 件の順に発現件数が多く、その他、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、ビリルビン (総、直接)、総蛋白、クレアチニンが各 1 件認められた。

1 日投与量別の臨床検査値異常発現例数は、 ≤ 400 mg 投与 8 例 (10.8 %), 600 mg 投与 9 例 (10.1 %) であった。

3) 概括安全度

安全性解析対象例 163 例において副作用および臨床検査値異常の有無、程度などを勘案して判定された概括安全度を示した (Table 31)。概括安全度が「安全である」と判定された症例は 135 例で、安全率は 82.8 % であった。1 日投与量別では、 ≤ 400 mg 投与で 81.1 % (60/74 例), 600 mg 投与で 84.3 % (75/89 例) が「安全である」と判定された。

5. 有用性

有用性解析対象例 152 例における臨床効果、細菌学的効果および概括安全度を勘案した有用率を示した (Table 32)。有用性が「満足」以上と判定された症例は 93 例で、有用率は 61.2 % であった。1 日投与量別では、 ≤ 400 mg 投与で 55.1 % (38/69 例), 600 mg 投与で 66.3 % (55/83 例) の有用率であった。

Table 30. Abnormality in laboratory findings

Item	No. of cases (%) (N = 163)	Daily dose	
		≤ 400 mg (N = 74)	600 mg (N = 89)
RBC↓・Hb↓・Ht↓・TP↓	1 (0.6)	1	
GOT↑・GPT↑・ALP↑・Bil↑ γ -GTP↑・BUN↑	1 (0.6)		1
GOT↑・GPT↑・ALP↑・LDH↑ γ -GTP↑	1 (0.6)		1
GOT↑・GPT↑ ALP↑ γ -GTP↑	3 (1.8)	3	
GOT↑・GPT↑ γ -GTP↑	1 (0.6)	1	
GOT↑・GPT↑	2 (1.2)	1	1
GOT↑	1 (0.6)		1
GPT↑	1 (0.6)		1
ALP↑	2 (1.2)		2
γ -GTP↑	1 (0.6)		1
LDH↑	2 (1.2)	1	1
BUN↑・Cr↑	1 (0.6)	1	
No. of cases with abnormal laboratory findings (%)	17 (10.4)	8 (10.8)	9 (10.1)

Table 31. Relation between overall safety and daily dose

Daily dose	No. of cases	Overall safety				Safety rate* (%)
		highly acceptable	acceptable	less acceptable	unacceptable	
≤ 400 mg	74	60	9	5		60/ 74 (81.1)
600 mg	89	75	12	2		75/ 89 (84.3)
Total	163	135	21	7		135/163 (82.8)

*safe/No. of cases $\times 100$

Table 32. Relation between usefulness and daily dose

Daily dose	No. of cases	Usefulness					Usefulness rate* (%)
		very useful	useful	slightly useful	less useful	not useful	
≤ 400 mg	69	13	25	17	14		38/ 69 (55.1)
600 mg	83	20	35	11	15	2	55/ 83 (66.3)
Total	152	33	60	28	29	2	93/152 (61.2)

* (very useful + useful) / No. of cases $\times 100$

Table 33. Pharmacokinetic parameters of ciprofloxacin in blood concentrations

Case no.	Dose*	Infusion time	Simulation time	α (h ⁻¹)	β (h ⁻¹)	$t_{1/2\alpha}$ (h)	$t_{1/2\beta}$ (h)	C_{max} (μ g/ml)	V_c (l)	V_{ss} (l)	CL_{tot} (l/h)	$AUC_{0-\infty}$ (μ g · h/ml)	AUC/dose
1	200 mg	1 h	6 h	2.53	0.27	0.27	2.6	3.51	24.9	69.0	28.8	6.95	0.035
2	200 mg	1 h	7 h	7.56	0.23	0.09	3.0	2.07	20.9	122.9	34.9	5.73	0.029
3	300 mg	1.5 h	5.5 h	14.84	0.43	0.05	1.6	3.72	6.1	53.1	36.5	8.23	0.027
4	300 mg	1 h	6 h	14.05	0.30	0.05	2.3	4.68	8.4	70.5	26.2	11.47	0.038
5	300 mg	1 h	8 h	6.20	0.26	0.11	2.7	3.53	24.8	97.2	29.8	10.08	0.034
6	300 mg	1 h	7 h	2.31	0.20	0.30	3.5	5.71	24.3	77.6	22.6	13.29	0.044
7	300 mg	2 h	5 h	2.39	0.17	0.29	4.0	4.82	19.2	64.7	15.2	19.75	0.066
8**	200 mg × 2	1 h	7 days	0.70	0.05	1.00	14.0	4.20	37.9	95.3	5.4	36.80	0.184
9**	300 mg × 2	1 h	21 h	3.32	0.09	0.21	8.0	14.13	7.8	47.9	5.0	60.49	0.202

*initial dose except for cases No. 8 and 9

**patient with renal dysfunction

Table 34. Cumulative urinary excretion rate of ciprofloxacin in patient with renal dysfunction

Case no.	Daily dose	Day	Urinary excretion (mg)	Urinary excretion rate (%)
8	200 mg × 2 (1 h infusion)	1	42.24	10.56
		2	32.77	8.19
		3	46.96	11.74
		4	37.38	9.34
		5	40.04	10.01
		6	40.43	10.11
		7	34.86	8.72

6. 体内動態

重症および難治性感染症患者の治療中に、血中（血清および血漿中）およびその他の体液中 CPMX 濃度が測定された。1 回投与量は 200 mg または 300 mg で、点滴時間は 1～2 時間であった。腎機能正常例のうち薬物動態学的パラメータの算出が可能であった 7 例の C_{max} は 2.07～5.71 μ g/ml, $AUC_{0-\infty}$ は 5.73～19.75 μ g · h/ml, $t_{1/2\beta}$ は 1.6～4.0 h, CL_{tot} が 15.2～36.5 l/h に分布した。一方、高度腎機能障害例 2 例 [クレアチニン・クリアランス: 15.3 (実測値) および 19.68 ml/min (概算値)¹¹⁾] においては、 C_{max} は 4.20～14.13 μ g/ml, $AUC_{0-\infty}$ が 36.80～60.49 μ g · h/ml, $t_{1/2\beta}$ は 8.0～14.0 h, CL_{tot} が 5.0～5.4 l/h であった (Table 33)。7 日間の治療における高度腎機能障害例 1 例の CPMX 尿中排泄率 (/日) は 8.19～11.74 % で推移した (Table 34)。

喀痰中 CPMX 濃度は 7 例において測定され、投与開始時刻が不明な 1 例を除く 6 例の最高喀痰中濃度は 1.00～2.21 μ g/ml であった。また、最高喀痰中濃度/最高血中濃度比を求めたところ、0.26～0.50 であった (Table 35)。

胆汁中 CPMX 濃度、死腔液中 CPMX 濃度を各 1 例に

Table 35. Sputum and blood concentrations of ciprofloxacin

Case no.	Dose*	C_{max} (μ g/ml)		Sputum/blood ratio
		blood	sputum	
2	200 mg	2.07	1.03	0.50
4	300 mg	4.68	1.23	0.26
6	300 mg	5.71	2.21	0.39
7	300 mg	4.82	2.17	0.45
10	300 mg	2.22	1.00	0.45
11	300 mg	4.69	1.60	0.34

*initial dose

おいて測定した。投与直後の胆汁中濃度 (7.90 μ g/ml) は血中濃度 (3.51 μ g/ml) の約 2 倍と良好な移行が認められ、以後血中動態同様速やかに消失した (Fig. 2)。死腔液中濃度は投与終了 1 時間後にピーク (2.27 μ g/ml) に達し、以後血中濃度推移と比較してやや緩徐に消失した (Fig. 3)。

III. 考察

＜集積症例の背景＞

本治療の目的は、重症あるいは難治性感染症に対するシプロフロキサシン静注の有効性、安全性および有用性の評価であり、特に重症・難治性を対象としたこ

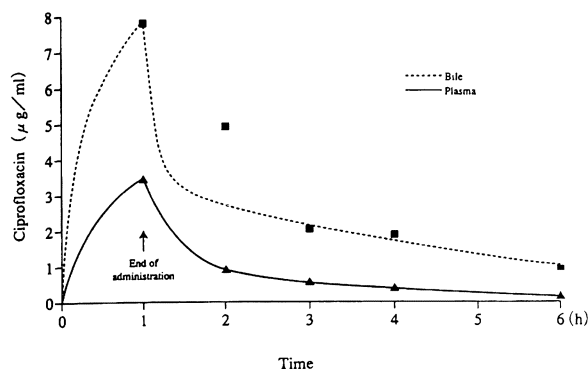


Fig. 2. Concentrations of ciprofloxacin in plasma and bile in patient with biliary tract infection (case No.1) after 200 mg infusion.

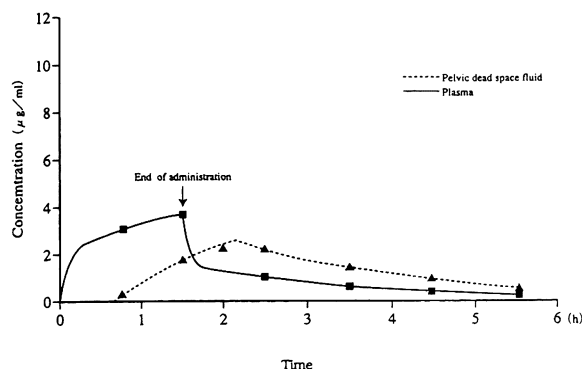


Fig. 3. Concentrations of ciprofloxacin in plasma and pelvic dead space fluid in patient with parametritis (case No.3) after 300 mg infusion.

とが特徴である。

症例は、内科系、外科系および泌尿器科系の施設から、それぞれ呼吸器感染症、外科的感染症、尿路感染症など 174 例が集積された。このうち、有効性に対しては 153 例、安全性に対しては 163 例、有用性に対しては 152 例が評価対象例として採択された。

一般に、感染症重症度や難治性の程度に対する共通の判定尺度はなく、単に症状や所見の強さやその持続から一元的に割り切ること困難である。そこでこれらに加えて宿主の状態やすでに行われた治療に対する抵抗性などの総合的判断から多くの場合判定されているが、これとても治験担当医の裁量によってなされている場合が少なくない。そこで本治験では何か一定の基準と考え、まず感染症状・所見の強さ、前投与抗菌薬に抵抗性、さらには基礎疾患の保有などの 3 つの因子を目安として症例を選択することが当初において約束された。

一方、集積された症例を分析すると、予測されたことではあるが、感染症の重症度と難治性因子は必ずしも対応して結びつくものではなく、むしろ難治性感染症においては感染症状の乏しいものが含まれることが多い。本治験で特に配慮した上述の 3 つの因子からの

分析は、その因子間の重要性や相互の干渉性は個々の症例で異なるものの症例の重症あるいは難治性を包括する上で大方の容認を得られるものであろう。

これらの尺度から検討した結果、解析対象となった症例は 60 歳以上の例が 72.5 % を占め感染症状・所見上での重症 53 件 (UTI を除く 118 例での比率 44.9 %), 前投与抗菌薬で効果が示されなかった 84 件 (54.9 %), および基礎疾患保有 114 件 (74.5 %) で、全例がこれら因子のいずれかを単独あるいは重複して有していた例であった。この意味から、当初目的として重症あるいは難治性感染症の症例がほぼ集積されたものといえよう。

<有効性について>

有効性解析対象例 153 例での有効率は 70.6 % であった。このうち呼吸器感染症 68 例の有効率は 72.1 %, 肺炎 39 例での有効率は 79.5 %, 慢性気道感染症 24 例でのそれは 66.7 % であった。柿添ら¹²⁾は重症呼吸器感染症 (軽症 3 例, 中等症 25 例, 重症 15 例) に対する imipenem/cilastatin (IPM/CS) の臨床効果を検討し有効率 72.1 % であり、うち中等症以上で 70.0 %, さらに肺炎のみでは 66.7 % と報告している。また斧ら¹³⁾は他剤無効の中等症・重症細菌感染症に対する IPM/CS の臨床効果を 28 例に対して検討し、有効率は 57.1 % と報告している。これらの成績は、重症度の概念、また各症例の背景因子の差異もあり、本治験での成績と直接対比して論ずることは困難であるが、一応の目安として参照すれば、本治験での呼吸器感染症における臨床効果は、IPM/CS のそれと比し、少なくともほぼ同等と考えるのが妥当であろう。

本治験における外科的感染症については 50 例中 86.0 % の有効率が示された。特に皮膚軟部組織感染症 22 例中 100 % であり、腹腔内感染症を含めた腹腔内臓器感染症および敗血症 28 例でも有効率 75.0 % と高い値が得られていた。このことは、本治験薬がこれら領域の感染症に対し期待されることを示唆したものといえよう。

一方、尿路感染症にあつては、その有効率 45.7 % と低い値であった。従来の注射用抗菌薬における複雑性尿路感染症に対する有効率¹⁴⁻¹⁷⁾は 80 % 前後の成績が得られており、本治験とその間に広い較差がみられている。その理由として、本治験では特に重症難治という意味から、従来のこの種の治験にはあまりみられないカテーテル留置例が 25 例中 13 例 52.0 % (主治医判定では 32 例中 18 例 56.3 %) にみられること、さらには、原因菌のうち *E. faecalis* が 10 例にみられ、また一方では *P. aeruginosa* などを含めた複数菌感染症が 35 例中 13 例を占めたことなどに起因するものと考えられた。当初、本注射薬は、このような例にもある程度効果が期待できうるのではないかと考えられ、治験が行

われたわけであったが、結果的にはかかる感染症に対して他の既存の抗菌薬を凌駕するような本治験薬の特異性は尿路感染症では検出できず、したがって卓越した有用性もみられなかったと判断せざるをえない。

1 日投与量別に臨床効果を解析した結果、全体の有効率は ≤ 400 mg で 68.6 %, 600 mg で 72.3 % であり、この数値では、特記すべき差異はみられなかった。そこで、疾患別にこれを分析すると、外科感染症では 400 mg 群および 600 mg 群ともに高い有効率であり、一方尿路感染症ではともに低い有効率とともに用量別有意性はみられなかった。しかしながら、呼吸器感染症においては ≤ 400 mg 群で有効率 66.7 %, 600 mg 群で 75.6 %, さらに肺炎例でもそれぞれ 66.7 %, 87.5 %, 慢性気道感染症でそれぞれ 60.0 %, 71.4 % と 600 mg 群において有効率が高い傾向が示されていた。この成績は、呼吸器感染症においては急性・慢性を問わず 600 mg 投与がより確実な臨床効果が期待できることを示唆したものといえよう。

さらに前投与抗菌薬無効例 84 例に対して本治験薬使用により 72.6 % の有効率が得られた。前投与薬剤がキノロン系であった場合、本治験薬の有効率は 41.7 % であったが、これを除いた他の抗菌薬無効例に対する有効率は 77.8 % であった。一般に他剤無効例に対する臨床効果は 50~60 % 台とされている。

本治験成績での前投与抗菌薬無効例における比較的高い有効率 (72.6 %) は前投与抗菌薬なしという virgin case における 68.1 % とほぼ同等な有効率であった。この解釈はきわめてむずかしいが、まず第 1 に前投与抗菌薬がまったく適応していなかったこと、第 2 には臨床的顕性化はなくとも前投与抗菌薬で感染症が鎮静化しつつある段階にあったこと、第 3 にはまさしく前投与抗菌薬を凌駕する薬効が示されたなどさまざまな理屈があげられよう。いずれもさらなる症例の解析と積み上げが必要であるが、ここで素直に言えることは集積された範囲内での重症・難治例に対しては、前投与抗菌薬の有無にかかわらず、本治験薬がこの程度の臨床効果を期待されうるという一指標としての意義がある成績とみなされよう。

細菌学的効果に関してグラム陽性菌に対しては 68 株中消失 36 株で 52.9 % の除菌率であった。このうち MRSA が 18 株、*E. faecalis* 18 株がみられ、本治験においてはグラム陽性菌中これらの菌種が多く含まれていた (52.9 %) のがむしろ特徴といえよう。これら菌種は一般に難治性例や Compromised host あるいは他の抗菌薬長期使用例に菌交代現象として出現することが多く、実際にはどの抗菌薬を用いても除菌が困難なことが少なくない。本治験においてもこの 2 菌種に対する除菌率は 44.4 % (36 株中 16 株) であった。一方、これらを除いた菌種での除菌率をみると 62.5 % (32 株

中 20 株) であった。これらの値は症例背景を考慮するとはほぼ妥当な数値と考えられた。

原因菌と決定されたグラム陰性菌 88 株に対する除菌率は 64.8 % であった。このうち難除菌性とされる緑膿菌が 40 株 (45.5 %) みられ、約半数を占めていた。この緑膿菌に対する除菌効果は 40.0 % であった。一般に他の抗緑膿菌性抗菌薬における緑膿菌除菌率は 20~40 % 程度であり¹⁸⁾、本治験において得られた値は決して劣るものではなく、症例背景を考慮すればむしろ従来の抗緑膿菌薬のそれを上回るものと推されよう。試みにグラム陰性菌における緑膿菌を除いた除菌は 48 株中 41 株にみられ、その除菌率は 85.4 % であり、すぐれた除菌効果が示されたものといえよう。また嫌気性菌 10 株が外科領域感染症より得られたがそのうち 8 株が除菌されていた。

原因菌別にみた臨床効果は、グラム陽性菌・陰性菌を問わず、単独菌感染例ではともに約 70 % の有効率が示された。一方、複数菌感染例に対しては 66.7 % の臨床効果が得られた。単独菌感染、複数菌感染いずれの場合にも、*E. faecalis* や *P. aeruginosa* 感染例が成績を低下させた原因とみられよう。

さらに、原因菌の消長と臨床効果を対比した場合、原因菌が消失したにもかかわらず、やや有効および無効例が 6 例みられたことである。これらの例はすべてが菌交代症であり、しかも交代菌が MRSA, *P. aeruginosa* や他の非発酵菌、および *S. marcescens* など、むしろ終末期感染や院内感染にしばしばみられる菌種であった。このことは一つには対象となった症例の背景がいかに難治性であったかを示唆するものであり、本治験薬にもとづく特異性とは考えにくい。また、原因菌が不変でありながら、臨床効果の上で有効以上を呈した症例が 11 例にみられた。これら症例を分析すると、反復感染・長期感染例や、前投与抗菌薬無効例などであった。そして菌側からみた特徴は MRSA 付着 5 例、*E. faecalis* 2 例、残りの 4 例は *P. aeruginosa* 3 例および DPB における *S. pneumoniae* 1 例であった。このうち呼吸器感染症例ではすでにこれら細菌が biofilm を形成しているものと予測され、biofilm より遊離した floating 型菌によって発症し、感染増悪したものであり、これら floating 型菌には抗菌薬は効果を有することから、これに伴った感染増悪症状は好転したものの、もとの biofilm 菌は存続していたと解釈されるのが考えやすい¹⁹⁾。つまり、抗菌薬投与により臨床症状の一時的寛解は得られても除菌はできないという airway biofilm disease の特徴ともいえる現象と考えられた。

以上、これら 17 例の臨床効果と細菌学的効果の不一致例を検討してみると、それぞれの理由が検出できたものであり、本治験における除菌効果と臨床効果の妥

当性は十分立証でき、判定の上での疑問はないものとみなしうる。

副作用解析対象例 166 例中、治験薬との因果関係が「関係あるかもしれない」以上と判定された副作用は 11 例 (6.6 %) に認められた。その内訳は下痢、嘔気、心窩部不快感、痙攣 (四肢)、血管痛、静脈炎、皮膚びらん、程度は血管痛が重度、その他はすべて軽度であった。これらの発現頻度に用量相関性を示唆する傾向はみられなかった。

痙攣 (四肢) を呈した症例で本剤の脳脊髄液中濃度が測定され、投与後 15 時間で $0.71 \mu\text{g/ml}$ の CPFX 濃度が検出された。従来よりニューキノロン系合成抗菌薬の服用により、痙攣が出現する可能性が知られているが²⁰⁾、本症例の場合、髄膜炎を併発しており、すでに血液・脳関門が破綻していたために高濃度の本剤が脳脊髄液中に移行し、痙攣が惹起された可能性も否定できない。

臨床検査値解析対象例 163 例中治験薬との因果関係が「関係あるかもしれない」以上と判定された臨床検査値異常は 17 例 (10.4 %) に認められたが、これらの発現頻度に用量相関を示唆する傾向は認められなかった。測定項目別では、GOT (5.6 %), GPT (5.6 %), γ -GTP (4.7 %), ALP (4.4 %), LDH (1.9 %) などの異常が大半を占めた。

概括安全度の安全率は 82.8 % (135/163 例) であり、1 日 600 mg までの用量範囲では投与量の増加に伴う安全率の低下を示す傾向は認められなかった。本治験の対象は基礎疾患・合併症を有する症例が大半を占めており、随伴症状、臨床検査値異常ともに高頻度に出現する可能性が考えられたが、今回得られた結果は従来の注射用抗菌薬で得られている成績^{21,22)} とほぼ同等であった。

有用性解析対象例 152 例での有用率は 61.2 % であった。疾患別では呼吸器感染症 63.2 %, 外科的感染症 81.6 %, 尿路感染症 28.6 % であった。呼吸器感染症の有用率は、従来の注射用抗菌薬で得られている成績^{21,22)} と比較し、低値ではあるものの、従来は一般的に治験の対象とはしていない重症・難治性感染症を対象疾患に選定していることを考慮に入れると十分満足すべき結果であると考えられた。

さて、本治験薬の体内動態について考察すると、少なくとも本治験薬シプロフロキサシン注射薬の投与後血中濃度は β 相以降において経口薬と同一なパターンを呈している²⁾。

本治験では 9 例の重症および難治性感染症患者の治療中に血中濃度が測定された。そのうち薬物動態学的パラメータを算出し得た腎機能正常例 7 例の $C_{\max}$ は $2.07 \sim 5.71 \mu\text{g/ml}$, $AUC_{0-\infty}$ は $5.73 \sim 19.75 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, $t_{1/2\beta}$ は $1.6 \sim 4.0 \text{ h}$ であった。本邦の健康成人男子 3 名

を対象とした 200 mg 1 時間点滴単回投与試験において、 $C_{\max}$ は $2.53 \pm 0.16 \mu\text{g/ml}$, $t_{1/2\beta}$ は $3.5 \pm 0.3 \text{ h}$, $AUC_{0-\infty}$ は $6.66 \pm 0.73 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった²³⁾。また米国の健康成人男子 11 名を対象とした 300 mg 1 時間点滴単回投与試験において、 $C_{\max}$ は $3.2 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$, $t_{1/2\beta}$ は $4.3 \pm 0.9 \text{ h}$, $AUC_{0-\infty}$ は $8.58 \pm 1.53 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった²⁴⁾。本治験の結果は、投与量等の投与条件の違いを考慮すれば、これら健常人のデータとほぼ一致すると考えられた。

喀痰中濃度が検討された 6 例での最高喀痰中濃度は $1.00 \sim 2.21 \mu\text{g/ml}$, 最高喀痰中濃度/最高血中濃度比は $0.26 \sim 0.50$ であった。那須ら²⁵⁾ は CPFX の経口投与時の喀痰中濃度を検討しており、200 mg 経口投与時の最高喀痰中濃度は $0.69 \mu\text{g/ml}$, 400 mg 経口投与時では $0.98 \mu\text{g/ml}$, 対血中濃度比は $0.29 \sim 0.78$ であった。同じ用量範囲内において経口投与時と比較して静注時には喀痰中濃度は約 2 倍になるが、最高喀痰中濃度/最高血中濃度比は変わらず、本剤の喀痰中への移行率は投与経路に影響されないことが示唆された。

高度腎機能障害例 2 例における血中濃度推移より、腎機能正常例と比較して $C_{\max}$, AUC の増加、全身クリアランスの低下ならびに $t_{1/2\beta}$ の遅延が認められた。また点滴静注時の未変化体の累積尿中排泄率は健常人において約 60~70 % である²³⁾ のに対し、今回尿中濃度を測定し得た症例での尿中排泄率が $8.19 \sim 11.74 \%$ であったことより、本剤の体内動態は腎機能低下の影響を受けることが示唆された。

胆汁中濃度が検討された症例では、投与直後の胆汁中濃度 ($7.90 \mu\text{g/ml}$) は血中濃度 ($3.51 \mu\text{g/ml}$) の約 2 倍と良好な移行が認められ、以後、消失は血中動態と同様であった。Parry M F²⁶⁾ らは総胆管カテーテル留置例 6 例において本剤 200 mg 静注時の血中および胆汁中 CPFX 濃度を検討したところ、 $C_{\max}$ は $2.55 \pm 0.95 \mu\text{g/ml}$ および $8.02 \pm 4.55 \mu\text{g/ml}$, $t_{1/2\beta}$ は $4.4 \pm 1.5 \text{ h}$ および $3.4 \pm 1.1 \text{ h}$ の結果を得ており、今回のデータはこれらと良く一致した。

死腔液中濃度は投与終了 1 時間後にピーク ($2.27 \mu\text{g/ml}$) に達し、以後血中濃度推移と比較してやや緩徐に消失した。死腔液中濃度はこれまでに検討された例はなく、今後さらに症例数を重ねての検討が望まれる。

かかる事象を考慮した場合、注射薬の臨床効果におよぼす特異性の検出には困惑せざるを得ない。しかしながら、もとよりシプロフロキサシンは広域性であり、今日に至っても適応菌種に対し強い感受性を有しているキノロン薬である。かかる背景において、本治験での成績から言えることは、シプロフロキサシン 1 日 600 mg (本治験では主として $300 \text{ mg} \times 2$) の静脈内投与は、特に ICU、外科術後感染症あるいは内科的重症感染症で経口薬内服が困難な例に対してその臨床的有

用性が検証できるものと考えられた。

文 献

- 1) 小林宏行: 最近の抗菌薬 XXXII Ciprofloxacin. *Jap J Antibiotics* 41: 1563~1577, 1988
- 2) Campoli-Richards D M, Monk J, Price A, et al.: 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) 小林宏行, 原 耕平, 熊澤浄一: Ciprofloxacin 注射薬の前期第Ⅱ相臨床試験. *日本化学療法学会雑誌* 45: 820~832, 1997
- 5) 小林宏行, 原 耕平, 熊澤浄一, 他: Ciprofloxacin 注射薬の後期第Ⅱ相臨床試験. *日本化学療法学会雑誌* 45: 833~845, 1997
- 6) 国井乙彦 (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) 門脇久治, 友松こずえ, 太田真一, 他: BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の体液内濃度測定法に関する研究—高速液体クロマトグラフィー—. *Chemotherapy* 33 (S-7): 81~87, 1985
- 9) 芦原義久, 湯木士朗, 小林紀彦, 他: Bioassay 法による BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の体液内濃度測定法に関する研究. *Chemotherapy* 33 (S-7): 76~80, 1985
- 10) UTI 研究会 (代表: 大越正秋): UTI 薬効評価基準 (第3版). *Chemotherapy* 34: 408~441, 1986
- 11) Cunha B A: Antimicrobial Therapy. *Infectious Disease in the Elderly* (Cunha B A, Ed.). p. 330~344, PSG Publishing, Littleton, MA., 1988
- 12) 柿添有二, 徳永尚登, 市川洋一郎, 他: 重症呼吸器感染症に対する Imipenem/Cilastatin sodium (チエナム®) の臨床的検討. *臨床と研究* 67: 2871~2878, 1990
- 13) 斧 康雄, 大谷津功, 馬場ますみ, 他: 他剤無効例に対する imipenem/cilastatin sodium の臨床的検討. *Chemotherapy* 38: 363~370, 1990
- 14) 熊澤浄一, 松本哲朗, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する panipenem/betamipron (PAPM/BP) の臨床用量検討試験. *西日泌尿* 54: 97~112, 1992
- 15) 熊澤浄一, 松本哲朗, 田中正利, 他: 複雑性尿路感染症に対する Meropenem の臨床用量の検討. *Chemotherapy* 40 (S-1): 631~645, 1992
- 16) 熊澤浄一, 松本哲朗, 熊本悦明, 他: 複雑性尿路感染症に対する panipenem/betamipron (PAPM/BP) と imipenem/cilastatin sodium (IPM/CS) の臨床第三相比較試験. *西日泌尿* 54: 254~271, 1992
- 17) 熊澤浄一, 松本哲朗, 田中正利, 他: 複雑性尿路感染症に対する Meropenem の臨床評価—Imipenem/Cilastatin sodium を対照とした二重盲検比較試験—. *西日泌尿* 54: 954~969, 1992
- 18) 小林宏行: 病原体の産生する glycolyx と化学療法—総論. *化学療法の領域* 8: 227~234, 1992
- 19) Kobayashi H: Airway biofilm disease: its clinical manifestation and therapeutic possibilities of macrolides. *J Infect Chemother* 1: 1~15, 1995
- 20) 小林宏行: 感染症における抗菌薬治療. *日本内科学会雑誌* 84: 470~474, 1996
- 21) 副島林造, 二木芳人, 守屋 修, 他: 細菌性肺炎に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験. *日化療会誌* 43: 421~435, 1995
- 22) 副島林造, 二木芳人, 守屋 修, 他: 慢性気道感染症に対する cefoselis と ceftazidime の薬効比較試験. *日化療会誌* 43: 436~450, 1995
- 23) 安永幸二郎, 上野一恵, 渡邊邦友, 他: BAY q 3939 (注射用 Ciprofloxacin) の第Ⅰ相臨床試験. 基礎と臨床 31(7): 2433~2466, 1997
- 24) Lettieri J T, Rogge M C, Kaiser L, et al.: Pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. *Antimicrob. Agents Chemother* 36: 993~996, 1992
- 25) 那須 勝, 後藤 純, 後藤陽一郎, 他: BAY o 9867 (Ciprofloxacin) に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症における臨床評価. *Chemotherapy* 33 (S-1): 548~558, 1985
- 26) Parry M F, Smego D A, Digiovanni M A: Hepatobiliary kinetics and excretion of Ciprofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 32: 982~985, 1988

Phase II b study of ciprofloxacin I.V.

—Clinical study in patients with severe and/or refractory infections—

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Shin Kawai¹⁾, Hiroshi Oshitani¹⁾, Susumu Sakayori¹⁾,
 Takao Koike²⁾, Katsunori Onishi²⁾, Akira Saito²⁾, Ichiro Nakayama²⁾,
 Masumi Tomizawa²⁾, Mitsuhide Omichi³⁾, Yomei Hiraga³⁾, Akira Watanabe⁴⁾,
 Toshihiro Nukiwa⁴⁾, Nobuki Aoki⁵⁾, Osamu Sekine⁶⁾, Yasutoshi Suzuki⁶⁾,
 Masaaki Arakawa⁷⁾, Kouichi Wada⁷⁾, Shinichi Oka⁸⁾, Takashi Inamatsu⁸⁾,
 Yoshishige Masuda⁸⁾, Kaoru Shimada⁸⁾, Kohya Shiba⁹⁾, Masaki Yoshida⁹⁾,
 Tetsuo Sato¹⁰⁾, Izumi Hayashi¹¹⁾, Harumi Shishido¹²⁾, Shinobu Akagawa¹²⁾,
 Hideaki Nagai¹²⁾, Hisashi Watanabe¹²⁾, Motoo Baba¹²⁾, Fumio Matsumoto¹³⁾,
 Iwao Sakurai¹³⁾, Jingoro Shimada¹⁴⁾, Seiji Hori¹⁴⁾, Shigeki Odagiri¹⁵⁾,
 Kaneo Suzuki¹⁵⁾, Kenichi Takahashi¹⁵⁾, Yoshihiro Hirai¹⁵⁾, Yuriko Ishimaru¹⁵⁾,
 Toshiyuki Yamamoto¹⁶⁾, Kanzo Suzuki¹⁶⁾, Toshinobu Yamamoto¹⁶⁾, Kaoru Shimokata¹⁷⁾,
 Hidehiko Saito¹⁷⁾, Nobuhiro Narita¹⁸⁾, Keiichi Mikasa¹⁸⁾, Fumio Miki¹⁹⁾,
 Yoshihito Niki²⁰⁾, Rinzo Soejima²⁰⁾, Yoshiro Sawae²¹⁾, Yoshiyuki Niho²¹⁾,
 Kotaro Oizumi²²⁾, Yoichiro Ichikawa²²⁾, Naoto Tokunaga²²⁾, Kohei Hara²³⁾,
 Shigeru Kohno²³⁾, Jun-ichi Kadota²³⁾, Kazunori Tomono²³⁾, Yoichi Hirakata²³⁾,
 Shigefumi Maesaki²³⁾, Naomi Itoh²³⁾, Keizo Matsumoto²⁴⁾, Tsuyoshi Nagatake²⁴⁾,
 Yoshiaki Utsunomiya²⁴⁾, Naoto Rikitomi²⁴⁾, Masaru Nasu²⁵⁾, Tohru Yamasaki²⁵⁾,
 Atsushi Saito²⁶⁾, Hiroshi Fukuhara²⁶⁾, Takaaki Hirose²⁷⁾, Yoshikazu Sato²⁷⁾,
 Yoshiaki Kumamoto²⁷⁾, Nobuo Kawamura²⁸⁾, Keiji Okada²⁸⁾, Hiroaki Inatsuchi²⁸⁾,
 Sadao Kamidono²⁹⁾, Souichi Arakawa²⁹⁾, Shigenori Miyazaki²⁹⁾, Hiroyuki Ohmori³⁰⁾,
 Hiromi Kumon³⁰⁾, Noriaki Ono³⁰⁾, Toyohiko Watanabe³⁰⁾, Tadashi Murata³⁰⁾,
 Joichi Kumazawa³¹⁾, Tetsuro Matsumoto³¹⁾, Nobuo Ogata³¹⁾, Koichi Takahashi³¹⁾,
 Takuya Amano³¹⁾, Motonobu Nakamura³¹⁾, Matsuo Yamamoto³¹⁾, Takeaki Shimizu³²⁾,
 Shigetomi Iwai³³⁾, Masahiko Kunitatsu³³⁾, Kazuhide Otsuka³³⁾, Yoshihide Nakagawa³³⁾,
 Tetsuya Watanabe³⁴⁾, Hideki Matsuyama³⁴⁾, Yuji Sugiyama³⁴⁾, Issei Nakayama³⁴⁾,
 Nagao Shinagawa³⁵⁾, Keiji Mashita³⁵⁾, Tadao Manabe³⁵⁾, Hiroaki Kinoshita³⁶⁾,
 Ken Morimoto³⁶⁾, Shoji Kubo³⁶⁾, Mikio Fujimoto³⁶⁾, Takami Ueda³⁶⁾,
 Ryutaro Iwasa³⁶⁾, Takashi Yokoyama³⁷⁾, Takashi Kodama³⁷⁾, Hiroaki Tsumura³⁷⁾,
 Seiji Matsuda³⁸⁾, Jinsuke Yasuda³⁹⁾, Takao Yamamoto³⁹⁾, Hiroji Okada³⁹⁾,
 Shigeatsu Endo⁴⁰⁾, Yasuhiko Yamada⁴⁰⁾, Tetsuya Takakuwa⁴⁰⁾, Kazuyoshi Saito⁴⁰⁾,
 Naoki Aikawa⁴¹⁾, Kiyotsugu Takuma⁴¹⁾, Chiiho Fujii⁴²⁾
 and Mitsuhiro Fukuda⁴²⁾

¹⁾ The First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo 181, Japan and Affiliated Hospitals

²⁾ The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospitals

³⁾ Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

⁴⁾ Department of Respiratory Medicine, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁶⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

⁷⁾ Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine

⁸⁾ Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo and Affiliated Hospital

- ⁹⁾ The Second Department of Internal Medicine, Jikei University, School of Medicine
- ¹⁰⁾ The Fourth Department of Internal Medicine, Jikei University, School of Medicine
- ¹¹⁾ Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
- ¹²⁾ Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital
- ¹³⁾ Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses Training School Hospital
- ¹⁴⁾ Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science, St. Marianna University, School of Medicine
- ¹⁵⁾ Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center
- ¹⁶⁾ Department of Internal Medicine, Nagoya-shi Koseiin Geriatric Hospital
- ¹⁷⁾ First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine
- ¹⁸⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ¹⁹⁾ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ²⁰⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- ²¹⁾ The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
- ²²⁾ The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine
- ²³⁾ The Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ²⁴⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospital
- ²⁵⁾ Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
- ²⁶⁾ The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of The Ryukyus
- ²⁷⁾ Department of Urology, Sapporo Medical University
- ²⁸⁾ Department of Urology, Tokai University, School of Medicine
- ²⁹⁾ Department of Urology, Kobe University School of Medicine
- ³⁰⁾ Department of Urology, Okayama University Medical School
- ³¹⁾ Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyushu University and Affiliated Hospital
- ³²⁾ Department of Surgery, Shinrakuen Hospital
- ³³⁾ The Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine
- ³⁴⁾ Department of Surgery, Itabashi Central General Hospital
The Third Department of Surgery, Nihon University, School of Medicine
- ³⁵⁾ The First Department of Surgery, Nagoya City University Medical School
- ³⁶⁾ The Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School and Affiliated Hospitals
- ³⁷⁾ Department of General Medicine and First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine
- ³⁸⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital
- ³⁹⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
- ⁴⁰⁾ Critical Care and Emergency Center, Iwate Medical University School of Medicine
- ⁴¹⁾ Department of Emergency and Critical Care Medicine, School of Medicine, Keio University
- ⁴²⁾ Division of Emergency Medicine II, Kawasaki Medical School

The clinical efficacy, safety and usefulness of injectable ciprofloxacin for patients with severe and/or refractory infections were evaluated as a phase IIb study. Patients were intravenously treated with 200 mg b.i.d., t.i.d. or 300 mg b.i.d. for 14 days at the longest. The following results were obtained.

1. Among the 174 cases infused, 153 were evaluated for clinical efficacy, 163 for safety and 152 for usefulness.

2. In the 153 cases available for the efficacy evaluation, 72.5% were more than 60 years old, 44.9% had far-advanced infectious symptoms and findings, 74.5% had unacceptable underlying diseases and 54.9% were not evaluable due to having recently been treated with other antimicrobial agents.

3. Clinical efficacy was 70.6% in the total of 153 cases, 72.1% in 68 cases with respiratory infections, 86.0% in 50 cases with surgical infections, including 6 cases of bacterial sepsis, and

45.7% in 35 cases with complicated or severe urological infections. Dose dependent efficacy was seen in the group with respiratory infections, that is 66.7% in cases treated with a 400 mg daily dose and 75.6% in the 600 mg group. No dose dependency was recognized in the groups with surgical infections and urological infections.

4. One hundred sixty six strains, including those divided from the cases with polymicrobial infections, were determined as causative pathogens. Most were among the 18 strains of MRSA, 11 strains of *Staphylococcus aureus*, 18 strains of *Enterococcus faecalis*, 40 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, 11 strains of other Non-fermentatable gram negative rods (NF-GNR) and 10 strains of anaerobes. The bacterial elimination ratio was 60.8%. , the percentages were 50.0% MRSA, 45.5% other *S. aureus*, 38.9% *E. faecalis*, 40.0% *P. aeruginosa*, 72.7% NF-GNR and 80.0% anaerobes. Elimination of other community acquired pathogens, such as *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* was 84.2%.

5. Side effects were noted 11 cases (6.6%). Six events of temporary pain at the injection site, 4 of gastrointestinal symptoms, were observed. Temporary cramping was seen in patients with bacterial meningitis. Neither severe side effects nor sequela occurred. Abnormalities in laboratory findings were noted in 17 cases, mostly slight elevation of GOT (9 events) and GPT (9 events). Others included slightly abnormal RBC, Hb, Ht, AL-P, γ -GTP, LDH, TP, BUN and S-Cr. No dose dependency was found between the 400 mg and the 600 mg group. The safety-ability, in terms of "overall safety", was 82.8% in 163 cases evaluated.

6. From the above findings, the 600 mg daily dose of injectable ciprofloxacin is an acceptable treatment for patients with severe and/or refractory infections in the respiratory and surgical fields.