

【原著・臨床試験】

細菌性肺炎に対する prulifloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験

小林 宏行^{1)a, b)}・河合 伸¹⁾・酒寄 享¹⁾・三浦 洋¹⁾・小池 隆夫²⁾・大西 勝憲²⁾
 井上 洋西³⁾・吉田 雅美³⁾・山内 広平³⁾・小西 一樹³⁾・武内 建一³⁾・平野 春人³⁾
 貫和 敏博⁴⁾・渡辺 彰^{4)b)}・佐藤 和男⁴⁾・中井 祐之⁴⁾・庄司 聡⁴⁾・今野 淳⁴⁾
 佐山 恒夫⁴⁾・勝 正孝⁵⁾・金子光太郎⁵⁾・入交 重雄⁵⁾・雨宮 哲朗⁵⁾・島田 馨^{6) #}
 佐野 靖之⁶⁾・荒井 康男⁶⁾・山田 浩和⁶⁾・小林 英夫⁶⁾・林 泉⁷⁾・小山 優⁸⁾
 工藤宏一郎⁹⁾・小林 信之⁹⁾・入交昭一郎¹⁰⁾・小花 光夫¹⁰⁾・松本 文夫¹¹⁾・今井 健郎¹¹⁾
 井上 眞夫¹¹⁾・桜井 馨¹¹⁾・小田切繁樹¹²⁾・鈴木 周雄¹²⁾・石丸百合子¹²⁾・綿貫 祐司¹²⁾
 大久保隆男¹³⁾・池田 大忠¹³⁾・松本 裕¹³⁾・荒川 正昭¹⁴⁾・和田 光一¹⁴⁾・五十嵐謙一¹⁴⁾
 塚田 弘樹¹⁴⁾・岩田 文英¹⁴⁾・瀬賀 弘行¹⁴⁾・富堅 清朋¹⁴⁾・高頭 正長¹⁴⁾・中嶋 俊明¹⁴⁾
 嶋津 芳典¹⁴⁾・小幡 八郎¹⁴⁾・吉嶺 文俊¹⁴⁾・岸本 秀文¹⁴⁾・青木 信樹¹⁵⁾・関根 理¹⁶⁾
 鈴木 康稔¹⁶⁾・佐藤 篤彦¹⁷⁾・千田 金吾¹⁷⁾・妹川 史朗¹⁷⁾・下方 薫^{18) #}・山本 雅史¹⁸⁾
 安藤 麻紀¹⁸⁾・北川智余恵¹⁸⁾・佐藤 光夫¹⁸⁾・熊沢 昭文¹⁸⁾・矢守 貞昭¹⁸⁾・高木 憲生¹⁸⁾
 大浜 仁也¹⁸⁾・飯沼 由嗣¹⁸⁾・柴垣 友久¹⁸⁾・武内 俊彦¹⁹⁾・山田 保夫¹⁹⁾・吉友 和夫¹⁹⁾
 松浦 徹¹⁹⁾・林 嘉光¹⁹⁾・久世 文幸²⁰⁾・西山 秀樹²⁰⁾・小林 秀机²⁰⁾・杉田 孝和²⁰⁾
 堀川 禎夫²⁰⁾・中西 通泰²¹⁾・三木 文雄^{22)b)}・副島 林造^{23) #b)}・二木 芳人²³⁾・沖本 二郎^{23) ##}
 岸本 寿男²³⁾・中島 正光²³⁾・松島 敏春^{24) #}・木村 丹²⁴⁾・富澤 貞夫²⁴⁾・小橋 吉博^{24) #}
 米山 浩英²⁴⁾・平本 雄彦²⁵⁾・山木戸道郎²⁶⁾・有田 健一²⁶⁾・大道 和宏²⁶⁾・澤江 義郎²⁷⁾
 高木 宏治²⁷⁾・二宮 清²⁷⁾・宮崎 正之²⁷⁾・吉田 稔²⁸⁾・渡辺憲太郎²⁸⁾・大泉耕太郎²⁹⁾
 白石 恒明²⁹⁾・川原 正士²⁹⁾・川山 智隆²⁹⁾・重松 浩成²⁹⁾・小田 康友²⁹⁾・佐藤 能啓²⁹⁾
 本多 義明²⁹⁾・田中二三郎²⁹⁾・大塚 隆興²⁹⁾・竹田 圭介²⁹⁾・石橋 凡雄³⁰⁾・高本 正祇³⁰⁾
 丸山 正夫³⁰⁾・原田 泰子³⁰⁾・伊藤 翼³¹⁾・山田 穂積^{31) #}・林 真一郎³¹⁾・原 耕平³²⁾
 河野 茂³²⁾・古賀 宏延^{32)b)}・藤野 了³²⁾・阿部 航³²⁾・草野 史郎³²⁾・入船 賢司³²⁾
 澤 英顕³²⁾・奥野 一裕³²⁾・福島喜代康³²⁾・渡辺 章文³²⁾・光武耕太郎³²⁾・早田 宏³²⁾
 安藤 正幸³³⁾・菅 守隆³³⁾・坂田 哲宣³³⁾・志摩 清³³⁾・岳中 耐夫³³⁾・伊藤 清隆³³⁾
 那須 勝³⁴⁾・山崎 透³⁴⁾・橋本 敦郎³⁴⁾・斎藤 厚^{35)b)}・普久原 浩³⁵⁾・稲留 潤³⁵⁾
 健山 正男³⁵⁾・大山 泰一³⁵⁾・宮國 孝彦³⁵⁾・豊田 和正³⁶⁾・中島 光好^{36)c)}・小林 寅詰^{37)d)}

¹⁾杏林大学第一内科*、²⁾北海道大学第二内科および関連施設、³⁾岩手医科大学第三内科および関連施設、

⁴⁾東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設、⁵⁾国立霞ヶ浦病院内科、

⁶⁾東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設(*現:東京専売病院)、⁷⁾財団法人癌研究会附属病院内科、

⁸⁾東京共済病院内科、⁹⁾国立国際医療センター呼吸器科、¹⁰⁾川崎市立川崎病院内科、

¹¹⁾神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科、¹²⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科、

¹³⁾横浜市立大学第一内科、¹⁴⁾新潟大学第二内科および関連施設、¹⁵⁾信楽園病院内科、¹⁶⁾水原郷病院内科、

¹⁷⁾浜松医科大学第二内科、¹⁸⁾名古屋大学第一内科および関連施設(*現:名古屋大学予防医療部)、

¹⁹⁾名古屋市立大学第一内科および関連施設、²⁰⁾京都大学胸部疾患研究所呼吸器感染症科および関連施設、

²¹⁾医仁会武田総合病院呼吸器科、²²⁾多根病院内科、²³⁾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、##現:川崎医科大学附属川崎病院第二内科)、

²⁴⁾川崎医科大学附属川崎病院第二内科(*現:川崎医科大学呼吸器内科)、²⁵⁾国立呉病院呼吸器科、

²⁶⁾広島大学第二内科および関連施設、²⁷⁾九州大学第一内科および関連施設、²⁸⁾福岡大学第二内科、

²⁹⁾久留米大学第一内科および関連施設、³⁰⁾国立療養所大牟田病院内科、³¹⁾佐賀医科大学内科(*現:古賀病院)、

³²⁾長崎大学第二内科および関連施設、³³⁾熊本大学第一内科および関連施設、³⁴⁾大分医科大学第二内科、

³⁶⁾琉球大学第一内科および関連施設, ³⁶⁾浜松医科大学薬理学教室, ³⁷⁾三菱化学ビーシーエル化学療法研究室

・論文執筆者, ^{b)}小委員会委員,

・コントローラー, ^{d)}集中細菌検査実施責任者

(平成9年2月18日受付・平成9年3月12日受理)

新規キノロン系抗菌薬 prulifloxacin (PUFX, NM 441) の細菌性肺炎に対する有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で, ofloxacin (OFLX) を対照薬として二重盲検群間比較試験を実施した。PUFXは1回300 mg 1日2回, OFLXは1回200 mg 1日3回, いずれも14日間連日経口投与を原則とした。得られた成績は以下のとおりであった。

1) 検討対象症例数は201例でPUFX群106例, OFLX群95例であった。有効性の解析対象症例は, PUFX群85例, OFLX群71例で, 両薬剤群間の背景因子に偏りはみられなかった。

2) 臨床効果は, PUFX群96.5% (82/85), OFLX群93.0% (66/71)の有効率であり, 両薬剤群間の有意差はみられなかった。同等性検定 ($\Delta = 10\%$) の結果, 両薬剤群の有効率は同等であることが確認された。

3) 細菌学的効果は, PUFX群90.3% (28/31), OFLX群95.2% (20/21)の菌陰性化率であり, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

4) 副作用発現率はPUFX群2.1% (2/97), OFLX群3.3% (3/90)で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。PUFX群でみられた症状は発熱1例, 嘔気・嘔吐1例でいずれも中等度であった。

5) 臨床検査値異常変動の発現率はPUFX群16.0% (15/94), OFLX群16.1% (14/87)で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。主なものは好酸球増多とトランスアミナーゼの軽度上昇であった。

6) 概括安全度で「安全である」と評価された症例の割合はPUFX群82.5% (80/97), OFLX群82.2% (74/90)で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

7) 有用性(「有用」以上の割合)は, PUFX群94.2% (81/86), OFLX群89.0% (65/73)であり, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。

以上の成績より, 細菌性肺炎に対してPUFX 1回300 mg 1日2回投与はOFLX 1回200 mg 1日3回投与と同等の有効率が示され, 副作用および臨床検査値異常変動の発現率にも差はなく, 細菌性肺炎に対して臨床的に高い有用性が期待される薬剤と考えられた。

Key words: 細菌性肺炎, prulifloxacin, ofloxacin, 二重盲検比較試験

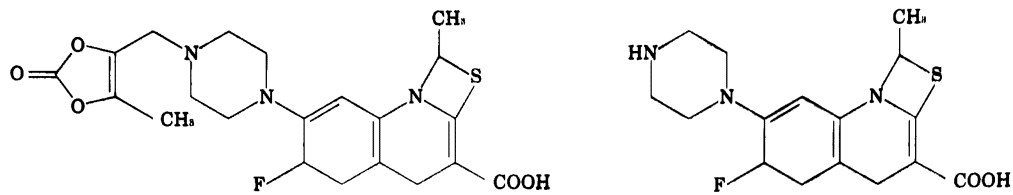
Prulifloxacin (以下PUFX) は日本新薬株式会社中央研究所で合成され, 明治製菓株式会社と共同で開発中のプロドラッグ型のキノロン系抗菌薬である。本剤は抗菌力の強化を目的としてキノリン環骨格の1位と2位を硫黄原子を介した4員環構造とし, さらに高い吸収性を意図し7位のピペラジン環にオキソジオキソレニルメチル基を結合した, 新規な化合物である (Fig. 1)。

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た抗菌活性本体 (以下UFX) として体内に分布する。UFXはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトルを有し¹⁾, 特に緑膿菌, その他グラム陰性菌などの実験的マウス感染症に対して良好な治療効果が示されている²⁾。

臨床第I相試験³⁾でのPUFX 100~400 mg 空腹時単回投与時のUFX血漿中濃度は, 投与後約1時間で最高濃度に達し, その半減期は7.7~8.9時間, 投与後48時間までのUFXの累積尿中排泄率は31~46%であった。また, 反復投与による蓄積性も認められなかった。

PUFXの非臨床試験および臨床第I相試験の成績から, ヒトでの臨床的有用性が期待され, 平成3年11月から研究会が組織され, 一般臨床試験が実施された。その結果, 呼吸器感染症に対する有効率は85.2% (403/473)であった。細菌性肺炎に対する有効率は1回200 mg および300 mg 1日2回投与でそれぞれ85.1% (74/87), 100% (16/16)であった⁴⁾。また, 細菌性肺炎の主要起炎菌である *Streptococcus pneumoniae* の消失率は1回200 mg 1日2回投与では77.4% (24/31), 1回300 mg 1日2回投与においては4株ではあるがすべてが除菌されていた。一般臨床試験におけるすべての領域での副作用発現率は3.5% (71/2,024), 臨床検査値異常変動発現率は4.7% (81/1,726)であった⁴⁾。一方, 呼吸器領域における臨床用量検討試験は慢性気道感染症を対象として行われ, 1回200 mg および300 mg 1日2回投与で, それぞれ84.6% (22/26) および89.3% (25/28)の有効率が示された⁵⁾。

以上の成績より, PUFXは細菌性肺炎に対して1回300 mg 1日2回投与で十分な効果が期待できると判断され, そ



prulifloxacin (PUFX) (M. W. 461.47)

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

OFX (M. W. 349.39)

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

Fig. 1. Chemical structures of prulifloxacin and OFX.

の有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、ofloxacin (以下 OFLX) を対照薬として、二重盲検比較試験を実施した。

なお、本試験は各施設における治験審査委員会の承認を得るとともに、「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

本治験は平成 6 年 3 月から平成 8 年 5 月までに全国 78 施設を受診し、細菌性肺炎と診断された患者を対象として実施した。年齢は原則として 20 歳以上とし、性別および入院・外来は問わないこととしたが、確実な経過観察が可能で、胸部レ線写真で明らかな陰影を呈し、細菌感染症として症状・所見が明確な軽症ないし中等症の患者を選択した。なお、以下の症例は対象から除外することとした。

- (1) 本治験開始前に PUFX または OFLX が投与された症例
- (2) 試験薬剤投与前の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 UFX 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) 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. 患者の同意

本治験の実施にさきだって、治験担当医師は患者に対し GCP 第 18 条に定められた事項を説明し、治験参

加について患者の自由意志による同意を原則として文書で得たうえ、同意取得年月日、同意取得方法を症例記録に記載することとした。やむを得ず口頭により同意を得た場合は口頭同意記録にその旨を記載することとした。

同意の能力を欠く患者を対象とする場合には、法定代理人など患者に代わって同意を成し得るものの同意を取得するものとした。

3. 試験薬剤

試験薬剤は下記のとおりとした。

1) 被験薬剤

PUFX 100 mg 錠 (1 錠中に UFX として 100 mg を含有)。

2) 対照薬剤

OFLX 100 mg 錠 (1 錠中に OFLX 100 mg を含有)。

なお、被験薬剤および対照薬剤はそれぞれに対応する実薬およびプラセボ錠を組み合わせたダブルダミー法により、二重盲検法の適格性を期した。

試験薬剤は PUFX 群、OFLX 群ともに 5 錠 (朝、夕) または 2 錠 (昼) を各々 1 包 (1 回量) とし、朝、昼、夕の 3 連包を 1 日分とした (Fig. 2)。その 14 日分および初回投与用の 1 分包 (PUFX 群: PUFX 実薬 3 錠と OFLX プラセボ錠 2 錠、OFLX 群: OFLX 実薬 2 錠と PUFX プラセボ錠 3 錠) をアルミニウム袋に入れ、1 症例分とし、薬剤名を「NM-OF (RTI)錠」として外観上識別不能な小箱に収め厳封した。

4. 試験薬剤の割り付けおよび製剤試験

1) 割り付け

コントローラーは、あらかじめ PUFX および OFLX のそれぞれの実薬とそのプラセボ錠の識別不能性を確認したうえで、各群各々 2 症例ずつ計 4 症例分を 1 組として無作為に割り付けた。Key code はコントローラーが開封時まで密封保管した。

なお、別途 emergency key code を作成して、治験総括医師が開封時まで保管した。

2) 製剤試験

無作為割り付け後、コントローラーが任意に抜き取

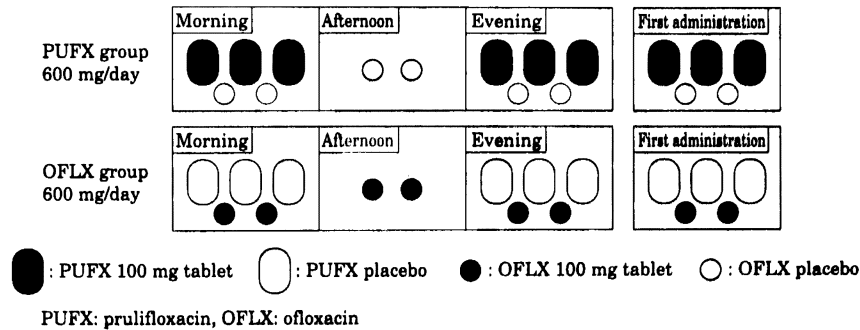


Fig. 2. Package of test drug.

った被験薬剤および対照薬剤について第三者機関（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て，規格に適合することを確認した。

プラセボ錠についても同様の確認を行った。

5. 投与方法および投与期間

治験担当医師は患者が「1. 対象」の条件に適合することを確認した後，患者の受付順に組番の若い順に開箱し，1回1包を1日3回，各分包の服薬時期の表示に従い，朝，昼，夕に連日経口投与することとした。ただし，投与開始日の第1回目の服薬は「初回投与用」の表示のある分包を投与し，以後各分包の服薬時期の表示に従って投与することとした。投与期間は14日間連日投与を原則とした。ただし，以下のいずれかに該当する場合には，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。この場合に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などを症例記録に記載することとした。

(1) 治療目的を達成し，それ以上継続が不要と判断される場合

(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る場合（ただし，無効の判断は3日間分以上投与後に行うこととした）

(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の必要を認めた場合

14日間投与しなかった場合は，服用を中止した時点で必ず症状の観察，臨床検査などを実施し，臨床効果

判定を行った。また，治験期間の途中で患者が来院しなくなった場合は電話などでその理由およびその後の経過について，可能な限り問い合わせを行うこととした。

6. 併用薬剤

本治験中他の抗菌薬（マクロライドの少量投与を含む），副腎皮質ステロイド剤，制酸剤，ヒスタミン_{H2}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， γ -グロブリン製剤，コロニー刺激因子製剤は併用を禁止した。

また，原則として本治験の薬効評価に影響をおよ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）は併用を避けることとした。ただし，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，各種吸入剤（副腎皮質ステロイド剤を含む）の投与および治療に必要な処置などは行ってもよいこととしたが，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⁾。

7. 観察・検査項目および実施時期

1) 患者背景

本治験開始前に患者名イニシャル，カルテ番号，年齢，性別，体重，入院・外来の別，職業，感染症診断名およびその重症度，基礎疾患・合併症およびその重症度，既往歴，現病歴，本剤投与直前の化学療法の有無およびその内容，アレルギー既往歴などを症例記録に記載した。

2) 臨床症状の経過

体温，咳嗽，喀痰（量・性状），呼吸困難，胸痛，胸部ラ音，脱水症状，チアノーゼその他必要と思われる事項について観察し，症例記録に記載することとした。

臨床症状については連日観察することを原則とするが，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。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・記録することとした。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: +++ (100 ml 以上/日), ++ (50 ml 以上 100 ml 未満/日), + (10 ml 以上 50 ml 未満/日), - (10 ml 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

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。

3) 胸部レ線撮影

投与開始日, 投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後 (終了・中止時) 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での症例検討に供した。

4) 臨床検査

臨床検査項目および検査時期については 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変動が認められた場合には, 正常値または投与開始時の値に回復するまで可能な限り追跡検査し, その後の経過, 処置など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, 日本化学療法学会編「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」⁷⁾を参考とした。

5) 随伴症状

随伴症状が出現した場合は, その症状, 発現日, 程度, 処置, 消失日, その後の経過などについて, 症例記録に詳細に記載することとした。なお, 重篤な副作用が発生した場合には, 適切な処置をし, 速やかに所属する医療機関の長, 治験総括医師および治験依頼者に文書をもって報告することとした。また, 必要な場合には, コントローラーの了承を得たうえで, 治験総括医師が emergency key code を開封することができるものとした。

6) 細菌学的検査

投与開始前, 投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後 (終了・中止時) 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 (+, + 表示でも可) を実施する

こととした。また, 推定起炎菌および推定投与後出現菌については可能な限り MIC を測定することとした。分離菌は症例記録に記載し, 起炎菌と推定される菌株に◎印を, 投与後出現菌と推定される菌株に○印を付した。

投与後出現菌として, ①呼吸器感染症の起炎菌として重要な菌種 (例: 肺炎球菌, インフルエンザ菌, 黄色ブドウ球菌など) で, 試験薬剤投与前には陰性で投与後に初めて検出された菌, ②試験薬剤投与前と比較し投与後に明らかに優位となった菌 (ただし, 推定起炎菌が消失したことによって復帰してきたと考えられる口腔内常在菌は除く) をとりあげることにした。

なお, 推定起炎菌および投与後出現菌については, 輸送用培地に穿刺・斜面塗抹培養し, 菌の発育を確認したうえで(株)三菱化学ビーシーエルに送付し, 菌の再同定と UFX および OFLX に対する感受性 (MIC) 測定を集中的に実施することとした。なお, MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁸⁾にもとづいて行った。

8. 評価

1) 主治医判定

治験担当医師は同一施設内の複数医師と以下の評価項目について協議のうえ, 判定することとした。

(1) 感染症重症度

1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症

(2) 臨床効果

自他覚症状, 検査所見, 胸部レ線所見の推移をもとに, 1. 著効, 2. 有効, 3. やや有効, 4. 無効, 5. 判定不能で判定した。また, 判定の根拠についても記載した。

(3) 細菌学的効果

推定起炎菌について, その消長をもとに次の分類で判定した。

1. 消失: 起炎菌が消失したもの, または投与終了 (中止) 時の症状が著明に改善し, 検体の採取が不能となったもの

2. 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

3. 不変: 起炎菌の減少が不確実なもの, 減少しなかったものおよび増加したもの

4. 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

また, 推定投与後出現菌については, 感染症状の有無と対比し, 次の分類で判定した。

1: 投与後出現菌なし

2: 投与後出現菌あり

イ. 菌交代現象 (投与後出現菌による感染症を伴わない場合)

ロ. 菌交代症 (投与後出現菌による感染症を伴う場合)

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Items		Before entry	Time of testing after entry (day of treatment)		
			3	7	14
Chest roentgenography		●	●	●	●
Arterial blood gas analysis	PaO ₂	○		○	○
	PaCO ₂	○		○	○
	pH	○		○	○
Blood analysis	erythrocytes	●		●	●
	hemoglobin	●		●	●
	hematocrit	●		●	●
	platelets	●		●	●
	leukocytes	●	●	●	●
	differential WBC count	●	●	●	●
	reticulocytes	○		○	○
ESR (1 h value)		●	●	●	●
CRP		●	●	●	●
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)		●			●
Chlamydial antibody		●			●
Cold hemagglutination		●			●
Hepatic function tests	S-GOT	●		●	●
	S-GPT	●		●	●
	Al-P	●		●	●
	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

*The causal relationship to the test drug should be investigated when blood sugar is positive.

**should be performed when positive urinary protein

(4) 安全性

i. 臨床検査値異常変動および随伴症状

臨床検査値異常変動または随伴症状が発現した場合、その程度は日本化学療法学会編「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」⁷⁾にもとづいて次の3段階で判定した。

1. 軽度, 2. 中等度, 3. 重度

また、試験薬剤との因果関係は、患者状態、既往歴、併用薬、投与と発症の時間関係などを勘案し、次の5段階で判定し、判定根拠を必ず症例記録に明記した。

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

なお、因果関係が1, 2, 3のものについては臨床検査値異常変動または副作用として別集計した。

ii. 概括安全度

試験薬剤との関係を否定できない(試験薬剤との関係が、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、のいずれかに判定されたもの) 副作用および臨床検査値異常変動の発現状況、程度などにもとづき、試験薬剤の安全性を次の分類で判定した。

1. 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場合
2. ほぼ安全である: 軽度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合
3. やや問題がある: 中等度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合
4. 問題がある: 重度の副作用や臨床検査値の異常変動が認められた場合
5. 判定不能

(5) 有用性

臨床効果および概括安全度をもとに、1. 極めて有用、2. 有用、3. やや有用、4. 有用性なし、5. 判定不能で判定した。

2) 小委員会による検討

Key code 開封前に症例の採否、感染症診断名、重症度、臨床効果、細菌学的効果、臨床検査値異常変動の種類と程度、副作用の種類と程度、概括安全度および有用性の治験担当医師による判定の妥当性があらかじめ小委員会により検討された。その結果、疑義のあった項目については再度治験担当医師と小委員会の間で協議され、判定の統一性が検討された。また、治験担当医師から提出されたすべての胸部レ線写真について1枚ごとに陰影の広がりや性状から、0点(異常陰影を認めない)~10点(異常陰影が両肺野全域にわたるもの)の11段階に採点し検討の参考とした。有用性の判定は、臨床効果と副作用、臨床検査値異常変動の有無およびその重症度との組み合わせから、あらかじめ定めた基準(Table 2)にもとづき判定した。

なお、マイコプラズマ抗体価がCF法で64倍以上あるいは、IHA法(PA法)で320倍以上を示した症例、もしくはベア血清で4倍以上の上昇を認めた症例はマ

Table 2. Criteria for judgment of usefulness

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

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

イコプラズマ肺炎とした。クラミジア抗体価がCF法で32倍以上を示した症例、もしくはベア血清で4倍以上の上昇を認めた症例をクラミジア肺炎とした。ただし、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎とされた症例であっても、起炎菌検出、白血球数増多もしくはP痰などのみみられる症例は、所見を総合的に判断して、細菌性肺炎との合併例とした。また、寒冷凝集反応が512倍以上を示したもののうち、喀痰分離菌、喀痰性状、末梢白血球数から細菌性肺炎を否定しうる症例以外を原発性異型肺炎(PAP)とした。なお、マイコプラズマあるいはクラミジアの単独感染およびPAPは、有効性の解析対象外症例とした。

3) 自他覚症状・所見、臨床検査値の改善度の検討
症例記録に記載された各症例の症状・所見、臨床検査値について、段階別に分類を行い(Table 3)、投与開始日を基準として、投与開始3日後、7日後、14日後の改善度を求めた。

9. 不完全症例の取り扱いと開鍵

不完全例の取り扱いに関しては、治験終了後Key code 開封前にコントローラーが「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」⁹⁾に準拠して、1. 不適格、2. 中止、3. 脱落・追跡不能、4. 処置違反、5. 処置不遵守の5つの分類に区分し、解析に際しての取り扱いを決定した。

Table 3. Criteria for evaluation of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Grade				
	-	+	+	##	###
Body temperature (°C)	<37	37~<38	38~<39	≥39	
Cough	-	+	+		
Volume of sputum (ml/day)	-	<10	10~<50	50~<100	≥100
Property of sputum	-	M	PM	P	
Dyspnea	-	+	+		
Chest pain	-	+			
Rales	-	+	+		
Dehydration	-	+			
Cyanosis	-	+			
WBC (×1,000/mm ³)	<8	8~<12	12~<20	≥20	
ESR (mm/h)	<20	20~<40	40~<60	≥60	
CRP (mg/dl)	-	±~+	2+~3+	≥4+	
	(≤0.3)	(>0.3~1.5)	(>1.5~6.5)	(>6.5)	

以上の検討終了後にすべてのデータが固定され、コントローラーにより Key Code が開封された。

10. 統計解析

データの解析は、Key code 開封前にコントローラーを加えた小委員会で決定された解析方針にしたがって、コントローラーの指導のもと、明治製菓株式会社臨床統計部にて実施した。

1) 評価項目

有効性に関する主要な評価項目として臨床効果（有効率）を、またこれに準ずる評価項目として細菌学的効果（菌陰性化率）を解析した。その他、成績の特徴を明確にするために層別解析、症状・所見、臨床検査値の改善度の解析を実施した。さらに、安全性（副作

用・臨床検査値異常変動の発現率および概括安全度）および有用性（有用率）に関する解析も実施した。

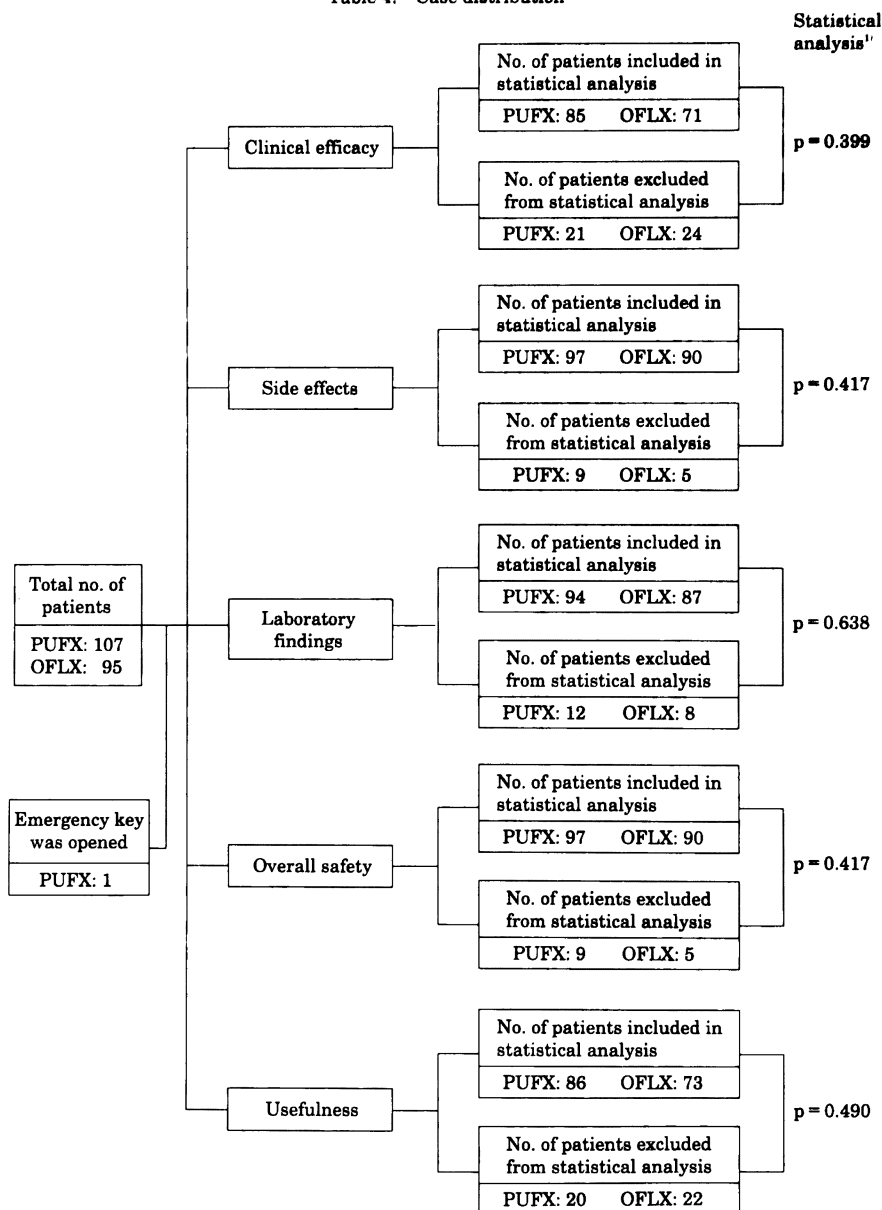
2) 症例構成の群間比較

症例の採否、主な背景因子、臨床症状、所見、臨床検査値、起炎菌および薬剤感受性について薬剤群ごとに集計し、薬剤群間の偏りの検討をカテゴリーの性質に応じて Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率計算法を用いて実施した。有意確率 15 % 以下で偏りのみられた因子についてはその影響を検討した。

3) 評価項目の群間比較

データの特性に依りて Mann-Whitney の U 検定、 χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率計算法を用いて、

Table 4. Case distribution



¹⁾ Fisher's exact test PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

各評価項目の薬剤群間比較を行った。検定の有意水準は両側 5% とした。臨床効果（有効率）に関して薬剤群間に有意差がみられなかった場合には、許容差を 10% として同等性の検定を行うこととした。

II. 成 績

1. 症例構成

本治験に組み入れられた総症例数は 202 例であったが、治験期間中に emergency key code を開封した 1 例を検討対象から除いた。したがって、本治験の検討対象症例数は PUFX 群 106 例、OFLX 群 95 例の計 201 例であった。

上記除外症例は横紋筋融解症の疑われる急性腎不全発現症例であり、emergency key code を開封した時点で治験担当医師による臨床評価判定がなされていなかったため、各評価項目の検討対象とはしないこととした。

各評価項目ごとの症例構成 (Table 4) および不採用理由 (Table 5) をそれぞれ示した。

感染症が重症であった 1 例、基礎疾患重篤であった 2 例、GCP 不適合（脳性麻痺）であった 1 例、他の抗菌薬を併用した 1 例、併用薬違反であった 6 例、試験参加の撤回で未投与の 1 例および試験参加の撤回で服薬不足の 2 例は、すべての評価項目について解析対象外症例とした。

臨床効果は、投与開始時の自他覚症状・所見の観察が投与開始 3 日前から投与開始日に、投与終了（中止）時の観察が投与終了（中止）3 日前から 3 日後までに実施された症例を検討対象とした。

副作用は全症例について、臨床検査値異常変動は、臨床検査が投与開始時は投与開始 3 日前から投与開始日まで、投与終了（中止）時は、投与終了（中止）3 日前から 3 日後までに実施された症例を検討対象とした。概括安全度は副作用の解析対象例および臨床検査値異常変動発現例を解析対象とした。

有用性は、臨床効果の解析対象例および副作用、臨床検査値異常変動発現例を解析対象とした。

臨床効果の解析対象例は 156 例（PUFX 群 85 例、OFLX 群 71 例）、副作用の解析対象例は 187 例（PUFX 群 97 例、OFLX 群 90 例）、臨床検査値異常変動の解析対象例は 181 例（PUFX 群 94 例、OFLX 群 87 例）、概括安全度の解析対象例は 187 例（PUFX 群 97 例、OFLX 群 90 例）、有用性解析対象例は 159 例（PUFX 群 86 例、OFLX 群 73 例）であった。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例 156 例の両薬剤群間の背景因子について検討した (Tables 6~8, Fig. 3)。

1) 感染症診断名

両薬剤群間に疾患分布の偏りはみられなかった。

Table 5. Reason for exclusion from evaluation

Category	Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Overall safety	Usefulness	No. of cases	
						PUFX	OFLX
Reason							
Ineligible							
Non-targeted disease	×	○	○	○	×	10*	15
Severe disease	×	×	×	×	×	1	0
Without definite infectious signs	×	○	○	○	×	0	1
Serious underlying disease	×	×	×	×	×	1	1
Complication by non-targeted disease	×	○	○	○	×	2	0
GCP incompliance	×	×	×	×	×	0	1
Discontinuance							
Ineligibility found after the start	×	○	○	○	×	0	1
Discontinuance caused by side effect, insufficient dosing	×	○	○	○	○	0	2
Treatment violation							
Concomitant use of antibacterials	×	×	×	×	×	0	1
Violation of prohibition of concomitant drugs	×	×	×	×	×	4	2
Violation of the chemotherapy immediately after the treatment	○	○	×	○	○	0	1
Insufficient clinical laboratory test items	○	○	×	○	○	3	2
Non compliance							
Withdrawal from the study, no administration	×	×	×	×	×	1	0
Withdrawal from the study, insufficient dosing	×	×	×	×	×	2	0

○: evaluated, ×: excluded

*One case in the PUFX group was included in the evaluation of the usefulness because of development of side effect.

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 6. Background factors of patients

Characteristics		Treatment group		Statistical analysis
		PUFX	OFLX	
Diagnosis	bacterial pneumonia	83	69	p = 0.778 ¹⁾
	bacterial pneumonia + mycoplasmal pneumonia	1	2	
	bacterial pneumonia + chlamydial pneumonia	1	0	
Sex	male	48	38	p = 0.748 ¹⁾
	female	37	33	
Age (years)	<20	0	0	p = 0.983 ¹⁾
	20~29	5	4	
	30~39	11	6	
	40~49	12	10	
	50~59	10	15	
	60~69	24	16	
	70~79	15	16	
≥80	8	4		
Body weight (kg)	<40	8	3	p = 0.910 ²⁾
	≥40~<50	19	17	
	≥50~<60	30	31	
	≥60~<70	12	11	
	≥70	10	5	
	unknown	6	4	
Severity	mild	50	39	p = 0.627 ²⁾
	moderate	35	32	
In/Out Patient	out	24	22	p = 0.812 ¹⁾
	in	51	44	
	in → out	9	5	
	out → in	1	0	
Underlying disease and/or complications	absent	40	32	p = 0.872 ¹⁾
	present	45	39	
Pretreatment with antibacterials	absent	73	56	p = 0.499 ¹⁾
	present	9	11	
	unknown	3	4	
Concomitant drugs	absent	35	27	p = 0.744 ¹⁾
	present	50	44	
Duration of test drug administration (day)	0~3	2	0	p = 0.290 ²⁾
	4~5	2	3	
	6~7	6	10	
	8~14	75	58	

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

2) 重症度, 性別, 年齢, 体重, 入院・外来の別
いずれの項目においても両薬剤群間に偏りはみられ
なかった。

3) 基礎疾患・合併症, 直前化学療法, 併用薬の有無,
投与期間

いずれの項目においても両薬剤群間に偏りはみられ
なかった。

4) 投与開始時の自覚症状・所見, 臨床検査値, 胸

部レ線所見

いずれの項目においても両薬剤群間に偏りはみられ
なかった。

5) 起炎菌, 薬剤感受性

臨床効果解析対象例で起炎菌が推定できたのは,
PUFX 群 33 例, OFLX 群 21 例であった。PUFX 群お
よび OFLX 群で, 単独菌感染例はそれぞれ 30 例およ
び 18 例, 複数菌感染例はそれぞれ 3 例, 菌不明例はそ

Table 7. Background of patients (initial symptoms, signs and laboratory findings)

Characteristics		Treatment group		Statistical analysis
		PUFX	OFLX	
Body temperature (°C)	<37	20	14	p=0.380 ¹⁾
	≥37~<38	42	32	
	≥38~<39	16	21	
	≥39	7	4	
Cough	-	3	2	p=0.704 ¹⁾
	+	49	44	
	+	33	25	
Volume of sputum	-	9	2	p=0.688 ¹⁾
	+	38	38	
	+	28	23	
	+	9	6	
	+	1	2	
Property of sputum	-	9	2	p=0.863 ¹⁾
	M	10	6	
	PM	28	36	
	P	38	27	
Dyspnea	-	65	54	p=0.937 ¹⁾
	+	17	14	
	+	3	3	
Chest pain	-	63	52	p=1.000 ¹⁾
	+	22	19	
Rales	-	36	30	p=0.956 ¹⁾
	+	40	33	
	+	9	8	
Dehydration	-	81	65	p=0.514 ¹⁾
	+	4	6	
Cyanosis	-	85	70	p=0.455 ¹⁾
	+	0	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	25	20	p=0.881 ²⁾
	≥ 8,000~<12,000	37	30	
	≥12,000~<20,000	18	20	
	≥20,000	5	1	
ESR (mm/h)	<20	9	7	p=0.987 ²⁾
	≥20~<40	15	14	
	≥40~<60	19	13	
	≥60	37	31	
	unknown	5	6	
CRP	-	1	2	p=0.898 ²⁾
	±, +	5	2	
	2+, 3+	34	29	
	≥4+	45	38	
Chest X-ray findings	0	0	0	p=0.858 ²⁾
	1	0	0	
	2	12	12	
	3	35	25	
	4	26	21	
	5	9	8	
	6	2	3	
	7	1	1	
unknown	0	1		

¹⁾Fisher's exact test, ²⁾U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 8. Background of patients (causative organisms)

Causative organisms		Treatment group		Statistical analysis ¹⁾
		PUFX	OFLX	
Monomicrobial infection		30	18	p=0.424
Polymicrobial infection		3	3	
Unknown		52	50	
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i>	3	1
		<i>S. pneumoniae</i>	12	6
		<i>E. faecalis</i>	0	1
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	0
		<i>K. pneumoniae</i>	6	0
		<i>H. influenzae</i>	7	10
Polymicrobial infection	two pathogens	3	3	
Total		33	21	

¹⁾ Fisher's exact test

GPB: gram-positive bacteria, GNB: gram-negative bacteria

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

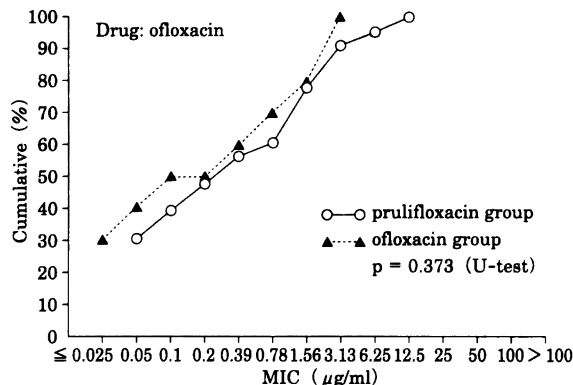
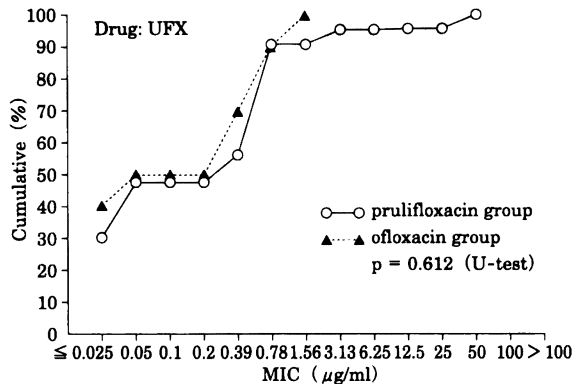


Fig. 3. Sensitivity distribution for clinical isolates (10^6 CFU/ml).

それぞれ 52 例および 50 例であり、これらの分布に偏りはみられなかった。

また、日本化学療法学会標準法にて MIC を測定し得た菌株は、60 株中 33 株 (PUFX 群 23 株, OFLX 群 10 株) であり、薬剤感受性分布において、両薬剤群間に偏りはみられなかった (Fig. 3)。起炎菌と推定された菌のうち、MIC が $6.25 \mu\text{g/ml}$ 以上であったものは、

PUFX 群の *S. pneumoniae* および *Staphylococcus aureus* 各 1 株であった。その *S. pneumoniae* に対する UFX および OFLX の MIC はそれぞれ $3.13 \mu\text{g/ml}$, $6.25 \mu\text{g/ml}$ で、*S. aureus* ではそれぞれ $50 \mu\text{g/ml}$, $12.5 \mu\text{g/ml}$ であった。

3. 臨床効果

1) 解析対象例での臨床効果

臨床効果解析対象例 156 例に対する臨床効果を示した (Table 9)。PUFX 群 85 例中著効 18 例, 有効 64 例, 無効 3 例, OFLX 群 71 例中著効 12 例, 有効 54 例, やや有効 1 例, 無効 4 例であった。有効率は PUFX 群 96.5% (82/85), OFLX 群 93.0% (66/71) であり、ともに高い有効率が示され、また両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.470$)。

有効率で両薬剤群間に有意差がみられなかったため、許容差を 10% ($\Delta=0.10$) として同等性の検定を行った。その結果 PUFX 群は有効率について OFLX 群と同等であることが証明された ($p=0.000$)。なお、有効率の差の 90% 信頼区間は $-1.6\% \sim 8.7\%$ であった。

2) 背景因子による層別解析

重症度別、基礎疾患・合併症の有無別臨床効果について検討した (Table 10)。

重症度別臨床効果、基礎疾患・合併症の有無別臨床効果において両薬剤群間に有意差はみられなかった。

3) 起炎菌分離例における臨床効果

起炎菌が推定された症例の有効率は、PUFX 群 93.9% (31/33), OFLX 群 95.2% (20/21) であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=1.000$) (Table 11)。

4. 細菌学的効果

起炎菌が推定された症例の細菌学的効果 (菌陰性化

Table 9. Clinical efficacy

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
PUFX	85	18	64	0	3	96.5	$p=0.000^{1)}$ $(\Delta = 0.10)$ 90% confidence interval (PUFX-OFLX) $-0.016 \sim 0.087$ $p=0.470^{2)}$ $p=0.327^{3)}$
OFLX	71	12	54	1	4	93.0	

Efficacy rate: (excellent + good) / no. of cases

¹⁾ Test for clinical equivalence, ²⁾ Fisher's exact test, ³⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 10. Clinical efficacy by severity and underlying disease and/or complications

Characteristics		Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
Severity	mild	PUFX	50	9	40		1	98.0	$p=1.000^{1)}$ $p=0.821^{2)}$
		OFLX	39	8	30	1		97.4	
	moderate	PUFX	35	9	24		2	94.3	$p=0.414^{1)}$ $p=0.121^{2)}$
		OFLX	32	4	24		4	87.5	
Underlying disease and/or complications	absent	PUFX	40	13	27			100	$p=0.083^{1)}$ $p=0.071^{2)}$
		OFLX	32	6	23		3	90.6	
	present	PUFX	45	5	37		3	93.3	$p=1.000^{1)}$ $p=0.529^{2)}$
		OFLX	39	6	31	1	1	94.9	

Efficacy rate: (excellent + good) / no. of cases

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

率)は PUFX 群 90.3 % (28/31), OFLX 群 95.2 % (20/21) で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.639$) (Table 12)。起炎菌別の菌の消長を示した (Table 13)。全体の消失率は PUFX 群 91.2 % (31/34), OFLX 群 95.8 % (23/24) であり, 両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.635$)。グラム陽性菌では PUFX 群 88.2 % (15/17), OFLX 群 90.9 % (10/11), グラム陰性菌では PUFX 群 94.1 % (16/17), OFLX 群 100 % (13/13) であった。分離頻度の高かった *S. pneumoniae* では, PUFX 群 85.7 % (12/14), OFLX 群 8/9, *Haemophilus influenzae* では, PUFX 群 7/8, OFLX 群 100 % (11/11) の消失率であった。

5. 投与後出現菌

臨床効果の解析対象例のうち, 投与開始前および投与終了 (中止) 時に細菌学的検査が実施された PUFX 群 63 例, OFLX 群 60 例を投与後出現菌の解析対象とした。

投与後出現菌は PUFX 群では 2 例 (*S. pneumoniae*, *Haemophilus parainfluenzae* 各 1 例) で, OFLX 群では 1 例 (*Pseudomonas aeruginosa*) に見られ, いずれ

も菌交代現象であった (Table 14)。

6. 自他覚症状・所見, 臨床検査値の改善度

体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, WBC, ESR, CRP, 胸部レ線所見の投与開始日に対する改善度を投与開始 3 日後, 7 日後, 14 日後の各時点で評価した (Tables 15, 16)。改善度は投与開始前に比べ, 1 段階以上改善した場合を「改善」とし, 各評価日において投与開始日からの変動が「正常→正常」または「陰性→陰性」であったものは母数から除いて改善率を算出した。

3 日後の胸部ラ音の改善率が, PUFX 群 71.1 % (32/45), OFLX 群 46.2 % (18/39) であった ($p=0.026$) ほか, いずれの評価日においても両薬剤群間に有意差はみられなかった。

7. 安全性

1) 副作用

副作用発現例は PUFX 群 2 例, OFLX 群 3 例で, 発現率はそれぞれ 2.1 % (2/97), 3.3 % (3/90) で両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.673$)。

PUFX 群では発熱, 嘔吐・嘔気が各 1 例計 2 例,

Table 11. Clinical efficacy classified by causative organisms

Causative organisms		Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis	
				excellent	good	fair	poor			
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i>	PUFX	3		2		1	2/3	p=1.000 ¹⁾ p=0.617 ²⁾
			OFLX	1				1	0/1	
		<i>S. pneumoniae</i>	PUFX	12	6	6			100	— p=0.550 ²⁾
			OFLX	6	2	4			6/6	
		<i>E. faecalis</i>	PUFX	0						/
			OFLX	1		1			1/1	
	Sub-total	PUFX	15	6	8	0	1	93.3	p=1.000 ¹⁾ p=0.464 ²⁾	
		OFLX	8	2	5	0	1	7/8		
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PUFX	2	1	1			2/2	/
			OFLX	0						
		<i>K. pneumoniae</i>	PUFX	6		5		1	5/6	/
			OFLX	0						
		<i>H. influenzae</i>	PUFX	7	1	6			7/7	— p=0.294 ²⁾
			OFLX	10	4	6			100	
	Sub-total	PUFX	15	2	12	0	1	93.3	p=1.000 ¹⁾ p=0.111 ²⁾	
		OFLX	10	4	6	0	0	100		
Total	PUFX	30	8	20	0	2	93.3	p=1.000 ¹⁾ p=0.639 ²⁾		
	OFLX	18	6	11	0	1	94.4			
Polymicrobial infection	two pathogens	PUFX	3	1	2			3/3	— p=1.000 ¹⁾	
		OFLX	3	1	2			3/3		
Total	PUFX	33	9	22	0	2	93.9	p=1.000 ¹⁾ p=0.634 ²⁾		
	OFLX	21	7	13	0	1	95.2			
Unknown	PUFX	52	9	42	0	1	98.1	p=0.200 ¹⁾ p=0.120 ²⁾		
	OFLX	50	5	41	1	3	92.0			

Efficacy rate: (excellent+good)/no. of cases

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

GPB: gram-positive bacteria, GNB: gram-negative bacteria

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

OFLX 群では不眠・体のふらつき、振戦、嘔気・食欲不振各 1 例計 3 例認められ、体のふらつきが軽度であった以外はいずれも中等度であった (Table 17)。不眠は対症療法 (ニトラゼパム投与) により消失し、体のふらつきについては、特に対症療法なく試験薬剤の投与を終了したが、その後の来院がなく、経過は不明であった。その他の症状は試験薬剤の中止により消失した。

2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動が認められたのは PUFX 群 15 例、OFLX 群 14 例で発現率はそれぞれ 16.0% (15/94)、16.1% (14/87) で両薬剤群間に有意差はみられなかった (p=1.000)。両薬剤群とも異常変動は軽度であり、主な項目は好酸球増多とトランスアミナーゼの上昇であった (Table 18)。追跡調査を実施し得た症例はすべて正常化または改善した。

3) 概括安全度

概括安全度は副作用および臨床検査値異常変動を勘

案し判定した (Table 19)。

「安全である」と評価された症例の割合は PUFX 群 82.5% (80/97)、OFLX 群 82.2% (74/90) で、両薬剤群間に有意差はみられなかった (p=1.000)。

8. 有用性

PUFX 群 86 例では「極めて有用」15 例、「有用」66 例、「やや有用」1 例、「有用性なし」4 例、OFLX 群 73 例では「極めて有用」11 例、「有用」54 例、「やや有用」2 例、「有用性なし」6 例であった。「極めて有用」と「有用」を合わせた有用率は PUFX 群 94.2% (81/86)、OFLX 群 89.0% (65/73) で両薬剤群間に有意差はみられなかった (p=0.260) (Table 20)。

III. 考察

近年、セフェム系、キノロン系、カルバペネム系などの抗菌薬の開発はめざましく、抗菌力、組織移行性、副作用の改善により種々の感染症に使用されている。呼吸器感染症においても代表的な起炎菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *H.*

Table 12. Bacteriological effectiveness

Causative organisms	Treatment group	No. of cases	Bacteriological efficacy			Elimination rate (%)	Statistical analysis ¹⁾	
			eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged			
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i>	PUFX	2	2		2/2	p=1.000
			OFLX	1	1		1/1	
		<i>S. pneumoniae</i>	PUFX	12	10		83.3	
			OFLX	6	5		5/6	
		<i>E. faecalis</i>	PUFX	0				
			OFLX	1	1		1/1	
	Sub-total	PUFX	14	12	0	2	85.7	p=1.000
		OFLX	8	7	0	1	7/8	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PUFX	2	2		2/2	p=1.000
			OFLX	0				
<i>K. pneumoniae</i>		PUFX	6	6		6/6		
		OFLX	0					
<i>H. influenzae</i>		PUFX	6	6		6/6		
		OFLX	10	10		10/10		
Sub-total	PUFX	14	14	0	0	100	p=1.000	
	OFLX	10	10	0	0	100		
Total	PUFX	28	26	0	2	92.9	p=1.000	
	OFLX	18	17	0	1	94.4		
Polymicrobial infection	two pathogens	PUFX	3	2	1		2/3	p=1.000
		OFLX	3	3			3/3	
Total		PUFX	31	28	1	2	90.3	p=0.639
		OFLX	21	20	0	1	95.2	

Elimination rate: eliminated/no. of cases

¹⁾ Fisher's exact test

GPB: gram-positive bacteria, GNB: gram-negative bacteria

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

influenzae, *P. aeruginosa* などに強い抗菌力を示す薬剤が相次いで開発され、感染症の病態に適した薬剤の選択が検討されている。

PUFX は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キノロン系合成抗菌薬である。PUFX の抗菌活性本体 UFX は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを有し、特に *P. aeruginosa* をはじめとするグラム陰性菌に対する抗菌力に優れ、各種感染モデルに対して良好な治療効果を示した。また、sub MIC においても強い殺菌力を示し、短時間での殺菌力に優れていた⁴⁾。

一般臨床試験において、PUFX は呼吸器感染症に対して高い有効性を示し、その中で細菌性肺炎に対しては 1 回 200 mg ないし 300 mg 1 日 2 回投与で良好な有効性を示すことが認められた。なお、*S. pneumoniae* の消失率は 1 回 200 mg 1 日 2 回投与では 77.4 % (24/31)、1 回 300 mg 1 日 2 回投与では 4 株ではあるがすべて除菌された。安全性については、副作用の発

現率、臨床検査値異常変動の発現率とも低いものであり、PUFX に特異的なものは認められていない。

今回我々は、PUFX の細菌性肺炎に対する有用性を客観的に評価する目的で、OFLX を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。

対照薬としてはキノロン系合成抗菌薬の中で、呼吸器感染症の治療に汎用され、有効性および安全性の評価が定まっている OFLX を選定した。

PUFX の用法・用量は 1 回 300 mg 1 日 2 回投与、OFLX の用法・用量は呼吸器感染症に対する承認用量である 1 回 200 mg 1 日 3 回投与とし、両薬剤群とも投与期間は 14 日間連日投与を原則とした。

なお、本治験開始後平成 7 年 2 月 8 日、横紋筋融解症が疑われる急性腎不全発現症例が認められた。2 月 10 日に当該施設の治験担当医師の要請により、コントローラーおよび治験総括医師の了承を得て、emergency key code が開封され、PUFX 投与群であることが判明した。

Table 13. Bacteriological elimination of causative organisms

Causative organisms		Treatment group	No. of cases	eliminated	persisted	Elimination rate (%)	Statistical analysis ¹⁾
GPB	<i>S. aureus</i>	PUFX	3	3		3/3	p = 1.000
		OFLX	1	1		1/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	PUFX	14	12	2	85.7	
		OFLX	9	8	1	8/9	
	<i>E. faecalis</i>	PUFX	0				
		OFLX	1	1		1/1	
Sub-total	PUFX	17	15	2	88.2		
	OFLX	11	10	1	90.9		
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PUFX	3	3		3/3	p = 0.421
		OFLX	1	1		1/1	
	<i>K. pneumoniae</i>	PUFX	6	6		6/6	
		OFLX	1	1		1/1	
	<i>H. influenzae</i>	PUFX	8	7	1	7/8	
		OFLX	11	11		100	
Sub-total	PUFX	17	16	1	94.1		
	OFLX	13	13	0	100		
Total	PUFX	34	31	3	91.2	p = 0.635	
	OFLX	24	23	1	95.8		

Elimination rate: eliminated/no. of cases

¹⁾ Fisher's exact test

GPB: gram-positive bacteria, GNB: gram-negative bacteria

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 14. Strains appearing after treatment

Isolates	No. of cases	
	PUFX	OFLX
<i>S. pneumoniae</i>	1	
<i>P. aeruginosa</i>		1
<i>H. parainfluenzae</i>	1	
Total	2	1
No. of patients in whom strains appeared	2/63	1/60
No. of patients (%)	(3.2)	(1.7)

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

本症例は、65歳の男性で、2月7日朝より食欲不振、発熱があり、右下肺野に中等度に進展した肺炎像が認められ当日入院となった。基礎疾患に僧帽弁狭窄症、陳旧性胸膜炎、脳梗塞後遺症を有し、数年前より誤嚥性肺炎と推察される肺炎に繰り返し罹患していた。PUFXは投与開始日(2月7日)の夕に「初回投与用」、翌日に「朝」用の2包(計600mg)服用した。本剤服用後の呼吸不全に伴う意識消失により本剤投与を中止、処置を実施した。その当日から、腎機能低下、CPK、ミオグロビンの上昇が経日的に認められ、本剤投与中止6日後の2月14日に死亡した。

臨床的には、肺炎に起因する呼吸不全、ミオグロビンによる腎機能障害、僧帽弁狭窄を主体とする心機能障害、さらにDICが加わった多臓器不全による死亡と考えられた。

所轄機関へは第一報を2月13日に、最終報告を8月7日に行った。

2月24日に、当該施設の治験担当医師、治験総括医師らによる症例検討会が実施され、本件とPUFXとの因果関係は否定できないものと結論された。なお、横紋筋融解症が先行した腎不全であれば、ミオグロビンの高度上昇が先行し、脱水があってからBUN、Crが上昇するのが通例であるが、本症例ではBUN、Crの上昇後に、ミオグロビンの有意な上昇が認められている。ただちに、治験実施中の施設に対して検討結果を報告するとともに、あわせて治験担当医師の意見を求めた。その結果、エントリー前に症例登録用紙で適格性の確認をすることとして、本治験を継続することとした。

なお、本症例は、emergency key codeが開封された時点で治験担当医師による臨床評価が行われていなかったため、本試験では検討対象から除いた。

検討対象症例は201例で、このうち臨床効果の解析対象例は156例(PUFX群85例、OFLX群71例)で

Table 15-1. Improvement rate of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Days	Treatment group	No. of patients	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis
Body temperature	3	PUFX	69	49	16	4	71.0	p = 0.145 ¹⁾
		OFLX	58	48	7	3	82.8	p = 0.142 ²⁾
	7	PUFX	63	57	5	1	90.5	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	55	49	5	1	89.1	p = 0.809 ²⁾
	14	PUFX	39	37	2		94.9	p = 0.425 ¹⁾
		OFLX	37	33	4		89.2	p = 0.368 ²⁾
Cough	3	PUFX	82	35	46	1	42.7	p = 0.869 ¹⁾
		OFLX	69	31	37	1	44.9	p = 0.801 ²⁾
	7	PUFX	78	60	18		76.9	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	66	50	16		75.8	p = 0.872 ²⁾
	14	PUFX	52	47	5		90.4	p = 0.751 ¹⁾
		OFLX	43	38	5		88.4	p = 0.757 ²⁾
Volume of sputum	3	PUFX	76	43	32	1	56.6	p = 0.097 ¹⁾
		OFLX	69	29	39	1	42.0	p = 0.087 ²⁾
	7	PUFX	72	55	17		76.4	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	66	50	15	1	75.8	p = 0.895 ²⁾
	14	PUFX	50	42	8		84.0	p = 0.765 ¹⁾
		OFLX	43	38	5		88.4	p = 0.551 ²⁾
Property of sputum	3	PUFX	61	39	22		63.9	p = 0.446 ¹⁾
		OFLX	54	30	23	1	55.6	p = 0.328 ²⁾
	7	PUFX	46	38	8		82.6	p = 0.589 ¹⁾
		OFLX	36	28	7	1	77.8	p = 0.554 ²⁾
	14	PUFX	24	20	4		83.3	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	19	15	3	1	78.9	p = 0.677 ²⁾
Dyspnea	3	PUFX	20	14	6		70.0	p = 0.462 ¹⁾
		OFLX	17	14	3		82.4	p = 0.401 ²⁾
	7	PUFX	21	17	3	1	81.0	p = 0.364 ¹⁾
		OFLX	16	15	1		93.8	p = 0.267 ²⁾
	14	PUFX	15	13	2		86.7	p = 0.511 ¹⁾
		OFLX	9	9			9/9	p = 0.290 ²⁾
Chest pain	3	PUFX	22	13	9		59.1	p = 0.538 ¹⁾
		OFLX	19	9	10		47.4	p = 0.468 ²⁾
	7	PUFX	21	20	1		95.2	p = 0.172 ¹⁾
		OFLX	19	15	4		78.9	p = 0.130 ²⁾
	14	PUFX	14	14			100	—
		OFLX	13	13			100	p = 1.000 ²⁾
Rales	3	PUFX	45	32	13		71.1	p = 0.026* ¹⁾
		OFLX	39	18	21		46.2	p = 0.021* ²⁾
	7	PUFX	46	38	8		82.6	p = 0.782 ¹⁾
		OFLX	38	30	7	1	78.9	p = 0.640 ²⁾
	14	PUFX	32	29	3		90.6	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	26	23	3		88.5	p = 0.801 ²⁾
Dehydration	3	PUFX	4	4			4/4	—
		OFLX	6	6			6/6	p = 1.000 ²⁾
	7	PUFX	4	4			4/4	—
		OFLX	5	5			5/5	p = 1.000 ²⁾
	14	PUFX	3	3			3/3	—
		OFLX	4	4			4/4	p = 1.000 ²⁾
Cyanosis	3	PUFX	0	0				
		OFLX	1	1			1/1	
	7	PUFX	0	0				
		OFLX	1	1			1/1	
	14	PUFX	0					
		OFLX	0					

Improvement rate: Improved/no. of patients

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 15-2. Improvement rate of symptoms, signs and laboratory findings

Symptoms, signs and laboratory findings	Days	Treatment group	No. of patients	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis
WBC	3	PUFX	54	45	9		83.3	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	49	41	7	1	83.7	p = 1.000 ²⁾
	7	PUFX	55	49	6		89.1	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	49	43	4	2	87.8	p = 0.782 ²⁾
	14	PUFX	38	35	3		92.1	p = 0.622 ¹⁾
		OFLX	31	30	1		96.8	p = 0.421 ²⁾
ESR	3	PUFX	62	19	32	11	30.6	p = 0.271 ¹⁾
		OFLX	44	9	29	6	20.5	p = 0.588 ²⁾
	7	PUFX	65	30	28	7	46.2	p = 0.359 ¹⁾
		OFLX	54	30	17	7	55.6	p = 0.457 ²⁾
	14	PUFX	42	30	8	4	71.4	p = 0.243 ¹⁾
		OFLX	36	21	9	6	58.3	p = 0.213 ²⁾
CRP	3	PUFX	75	38	35	2	50.7	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	63	31	30	2	49.2	p = 0.849 ²⁾
	7	PUFX	75	62	13		82.7	p = 0.128 ¹⁾
		OFLX	66	61	5		92.4	p = 0.085 ²⁾
	14	PUFX	51	48	3		94.1	p = 1.000 ¹⁾
		OFLX	43	40	3		93.0	p = 0.837 ²⁾

Improvement rate: Improved/no. of patients

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 16. Improvement rate of Chest X-ray findings

Days	Treatment group	No. of patients	Improved	Unchanged	Aggravated	Improvement rate (%)	Statistical analysis
3	PUFX	76	53	12	11	69.7	p = 0.211 ¹⁾
	OFLX	61	36	18	7	59.0	p = 0.327 ²⁾
7	PUFX	79	67	7	5	84.8	p = 0.809 ¹⁾
	OFLX	64	56	6	2	87.5	p = 0.611 ²⁾
14	PUFX	50	47	2	1	94.0	p = 0.623 ¹⁾
	OFLX	42	41	1		97.6	p = 0.399 ²⁾

Improvement rate: Improved/no. of patients

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 17. Side effects

	Severity	Treatment group		Statistical analysis ¹⁾
		PUFX	OFLX	
No. of patients with side effect		2/97	3/90	p = 0.673
Total no. of patients evaluated		(2.1%)	(3.3%)	
Contents	fever	moderate	1	/
	insomnia	mild		
	light-headedness	moderate	1	
	tremor	moderate	1	
	nausea	moderate	1	
	anorexia	moderate	1	
vomiting	moderate	1		
nausea	moderate			

¹⁾ Fisher's exact test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 18. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis ¹⁾
		PUFX	OFLX	
No. of patients with abnormal laboratory findings		15/94	14/87	p = 1.000
Total no. of patients evaluated		(16.0%)	(16.1%)	
Content	WBC ↓	1		
	Eos. ↑	3	2	
	Eos. ↑ · S-GOT ↑ · S-GPT ↑	1		
	Eos. ↑ · S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · Al-P ↑ · BUN ↑	1		
	S-GOT ↑	2	2	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑	4	1	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · LDH ↑		1	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · γ-GTP ↑		1	
	S-GPT ↑	3	1	
	Al-P ↑ · γ-GTP ↑		1	
	total bilirubin ↑		1	
	BUN ↑		2	
	K ↑		1	
	appearance of urinary cast		1	

¹⁾ Fisher's exact test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 19. Overall safety

Treatment group	No. of cases	Safe	Almost safe	A slight problem	A problem	Safety rate (%)	Statistical analysis
PUFX	97	80	15	2	0	82.5	p = 1.000 ¹⁾
OFLX	90	74	13	3	0	82.2	p = 0.935 ²⁾

Safety rate: safe/no. of cases

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 20. Usefulness

Treatment group	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate (%)	Statistical analysis
PUFX	86	15	66	1	4	94.2	p = 0.260 ¹⁾
OFLX	73	11	54	2	6	89.0	p = 0.353 ²⁾

Usefulness rate: (markedly useful + useful)/no. of cases

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

あった。採否症例数，患者の背景因子では両薬剤群間に有意確率 15% 以下で偏りはみられなかった。

本治験での OFLX の有効率は 93.0% (66/71) で、これまでに二重盲検比較試験で対照薬として使用された成績 92.6% (63/68) (levofloxacin)¹⁰⁾，89.7% (61/68)，(sparfloxacin)¹¹⁾，93.2% (41/44) (fleroxacin)¹²⁾ と比較するとほぼ同程度の値であり，再現性が認められる成績であった。

臨床効果は PUFX 群 96.5% (82/85)，OFLX 群 93.0% (66/71) と両群とも高い有効率が示され，有意差はみられなかった。許容差を 10% とし同等性の検定を行った結果，PUFX 群は有効率において OFLX

群と同等であることが証明された。

細菌学的効果を菌陰性化率でみると，PUFX 群 90.3% (28/31)，OFLX 群 95.2% (20/21) で両薬剤群間に有意差はみられなかった。起炎菌と推定された菌株で，呼吸器感染症の代表的な起炎菌と考えられる *S. pneumoniae*，*H. influenzae* の消失は，PUFX 群でそれぞれ 85.7% (12/14)，7/8，OFLX 群では 8/9，100% (11/11) であった。

臨床症状所見の改善率を投与開始時を基準に両薬剤群間で比較した。3 日後の胸部ラ音の改善率が PUFX 群 71.1% (32/45)，OFLX 群 46.2% (18/39) であった (p = 0.026) ほかは，いずれの評価日においても両

薬剤群間に有意差はみられなかった。

安全性については、PUFX 群の副作用および臨床検査値異常変動の発現率は 2.1 % (2/97) および 16.0 % (15/94) であり、OFLX 群の発現率 3.3 % (3/90) および 16.1 % (14/87) と有意差はみられなかった。概括安全度 (安全率) は PUFX 群 82.5 % (80/97), OFLX 群 82.2 % (74/90) で両薬剤群間に有意差はみられなかった。PUFX の副作用および臨床検査値異常変動発現率は、既存のキノロン系抗菌薬の二重盲検比較試験¹⁰⁻¹²⁾の成績とほぼ同程度であった。また、PUFX の一般臨床試験での副作用発現率は 3.5 % (71/2,024), 臨床検査値異常変動発現率は 4.7 % (81/1,726) であり、既存のキノロン系抗菌薬¹⁹⁻²¹⁾とほぼ同程度であった。また、キノロン系抗菌薬で問題となる痙攣¹³⁻¹⁶⁾や光過敏症^{17,18)}などの副作用はみられていない⁴⁾など、PUFX は安全性において特に臨床上問題となるものはないと考えられる。

有用率は PUFX 群 94.2 % (81/86), OFLX 群 89.0 % (65/73) で両薬剤群間に有意差はみられなかった。

なお、少なくとも 1 回以上の服薬が確認された症例 200 例の臨床効果について解析した結果では、PUFX 群 85.7 % (90/105), OFLX 群 85.3 % (81/95) の有効率であった。

以上の成績より、PUFX は細菌性肺炎に対して、1 回 300 mg 1 日 2 回投与により、OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与と同等の有効率を示し、副作用および臨床検査値異常変動の発現率も低く、細菌性肺炎に対して有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Yoshida T, Mitsunashi S: Antibacterial Activity of NM 394 the active form of prodrug NM 441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 37: 793~800, 1993
- 2) Ozaki M, Matsuda M, Tomii Y, et al.: *In vitro* antibacterial activity of a new quinolone. NM 394, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2490~2495, 1991
- 3) 中島光好, 植松俊彦, 小菅和仁: NM 441 の臨床第 I 相試験。 *Chemotherapy* 44 (S-1): 180~206, 1996
- 4) 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。NM 441, 名古屋, 1994
- 5) 小林宏行, 河合 伸, 酒寄 享, 他: 慢性気道感染症に対する NM 441 の臨床用量検討試験。 *Chemotherapy* 44 (S-1): 362~378, 1996
- 6) 中村美枝子, 橋口浩二, 宮下修行, 他: NM 441 の経口徐放性テオフィリン血中濃度に及ぼす影響。 *Chemotherapy* 44 (S-1): 233~237, 1996
- 7) 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
- 8) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について。 *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 9) 厚生省薬務局新医薬品課長通知: 臨床試験の統計解析に関するガイドラインについて。薬新薬 20 号, 1992
- 10) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 細菌性肺炎に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 121~146, 1992
- 11) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 細菌性肺炎に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 429~453, 1991
- 12) 原 耕平, 広田正毅, 山口恵三, 他: 呼吸器感染症に対する fleroxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験。 *Chemotherapy* 39: 467~499, 1991
- 13) Simpson K J, Brodie M J: Convulsion related to enoxacin. *Lancet* ii: 161, 1985
- 14) Arcieri G, Griffith E, Gruenwald G, et al.: Ciprofloxacin; an update on clinical experience. *Am J Med* 82 (suppl 4 A): 381~394, 1987
- 15) Fass R J: Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med* (suppl 4 A): 202~207, 1987
- 16) Anastasio G D, Mensder D, Little J M: Norfloxacin and seizures. *Ann Intern Med* 109: 169~170, 1988
- 17) 厚生省薬務局: エノキサシンによる光過敏症について。医薬品副作用情報 No. 83: 2~3, 1987
- 18) 厚生省薬務局: スパルフロキサシンと光過敏症。医薬品副作用情報 No. 127: 4~5, 1994
- 19) 由良二郎, 勝 正孝: 第 30 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。DL-8280, 名古屋, 1982
- 20) 高瀬善次郎, 真下啓明: 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。BAYo 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 21) 国井乙彦, 島田 馨: 第 34 回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987

A double-blind comparative study of prulifloxacin and
ofloxacin in bacterial pneumonia

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Shin Kawai¹⁾, Susumu Sakayori¹⁾, Hiroshi Miura¹⁾,
Takao Koike²⁾, Katsunori Ohnishi²⁾, Hiroshi Inoue²⁾, Masami Yoshida²⁾,
Kohei Yamauchi³⁾, Kazuki Konishi³⁾, Kenichi Takeuchi³⁾, Haruto Hirano³⁾,
Toshihiro Nukiwa⁴⁾, Akira Watanabe⁴⁾, Kazuo Sato⁴⁾, Yushi Nakai⁴⁾,
Satoru Shoji⁴⁾, Kiyoshi Konno⁴⁾, Tsuneo Sayama⁴⁾, Masataka Katsu⁵⁾,
Kotaro Kaneko⁵⁾, Shigeo Irimajiri⁵⁾, Tetsuro Amamiya⁵⁾, Kaoru Shimada^{6) #},
Yasuyuki Sano⁶⁾, Yasuo Arai⁶⁾, Hirokazu Yamada⁶⁾, Hideo Kobayashi⁶⁾,
Izumi Hayashi⁷⁾, Masaru Koyama⁸⁾, Koichiro Kudo⁹⁾, Nobuyuki Kobayashi⁹⁾,
Shoichiro Irimajiri¹⁰⁾, Mitsuo Obana¹⁰⁾, Fumio Matsumoto¹¹⁾, Takeo Imai¹¹⁾,
Masao Inoue¹¹⁾, Iwao Sakurai¹¹⁾, Shigeki Odagiri¹²⁾, Kaneo Suzuki¹²⁾,
Yuriko Ishimaru¹²⁾, Yuji Watanuki¹²⁾, Takao Ohkubo¹³⁾, Hirotsada Ikeda¹³⁾,
Hiroshi Matsumoto¹³⁾, Masaaki Arakawa¹⁴⁾, Kohichi Wada¹⁴⁾, Kenichi Igarashi¹⁴⁾,
Hiroki Tsukada¹⁴⁾, Fumihide Iwata¹⁴⁾, Hiroyuki Segi¹⁴⁾, Kiyotomo Togashi¹⁴⁾,
Masanaga Takatoh¹⁴⁾, Toshiaki Nakajima¹⁴⁾, Yoshinori Shimazu¹⁴⁾, Hachiro Obata¹⁴⁾,
Fumitoshi Yoshimine¹⁴⁾, Hidefumi Kishimoto¹⁴⁾, Nobuki Aoki¹⁵⁾, Osamu Sekine¹⁶⁾,
Yasutoshi Suzuki¹⁶⁾, Atsuhiko Sato¹⁷⁾, Kingo Chida¹⁷⁾, Shiro Imokawa¹⁷⁾,
Kaoru Shimokata^{18) #}, Masashi Yamamoto¹⁸⁾, Maki Ando¹⁸⁾, Chiyoe Kitagawa¹⁸⁾,
Mitsuo Sato¹⁸⁾, Akifumi Kumazawa¹⁸⁾, Sadaaki Yamori¹⁸⁾, Norio Takagi¹⁸⁾,
Jinya Ohhama¹⁸⁾, Yoshitsugu Inuma¹⁸⁾, Tomohisa Shibagaki¹⁸⁾, Toshihiko Takeuchi¹⁹⁾,
Yasuo Yamada¹⁹⁾, Kazuo Yoshitomo¹⁹⁾, Tohru Matsuura¹⁹⁾, Yoshimitsu Hayashi¹⁹⁾,
Fumiyuki Kuze²⁰⁾, Hideki Nishiyama²⁰⁾, Hideki Kobayashi²⁰⁾, Takakazu Sugita²⁰⁾,
Sadao Horikawa²⁰⁾, Michiyasu Nakanishi²¹⁾, Fumio Miki²²⁾, Rinzo Soejima^{23) #},
Yoshihito Niki²³⁾, Niro Okimoto^{23) #}, Toshio Kishimoto²³⁾, Masamitsu Nakashima²³⁾,
Toshiharu Matsushima^{24) #}, Makoto Kimura²⁴⁾, Sadao Miyazawa²⁴⁾, Yoshihiro Kobashi^{24) #},
Hirohide Yoneyama²⁴⁾, Takehiko Hiramoto²⁵⁾, Michio Yamakido²⁶⁾, Kenichi Arita²⁶⁾,
Kazuhiro Daido²⁶⁾, Yoshiro Sawae²⁷⁾, Koji Takaki²⁷⁾, Kiyoshi Ninomiya²⁷⁾,
Masayuki Miyazaki²⁷⁾, Minoru Yoshida²⁸⁾, Kentaro Watanabe²⁸⁾, Kohtaro Oizumi²⁹⁾,
Tsuneaki Shiraishi²⁹⁾, Masao Kawahara²⁹⁾, Tomotaka Kawayama²⁹⁾, Hiromichi Shigematsu²⁹⁾,
Yasutomo Oda²⁹⁾, Yoshihiro Sato²⁹⁾, Yosihaki Honda²⁹⁾, Fumio Tanaka²⁹⁾,
Takaoki Ohtsuka²⁹⁾, Keisuke Takeda²⁹⁾, Tsuneo Ishibashi³⁰⁾, Masahiro Takamoto³⁰⁾,
Masao Maruyama³⁰⁾, Yasuko Harada³⁰⁾, Tsuyoshi Ito³¹⁾, Hozumi Yamada^{31) #},
Shinichiro Hayashi³¹⁾, Kohei Hara³²⁾, Shigeru Kohno³²⁾, Hironobu Koga³²⁾,
Tohru Fujino³²⁾, Koh Abe³²⁾, Shiro Kusano³²⁾, Kenji Irifune³²⁾,
Hideaki Sawa³²⁾, Kazuhiro Okuno³²⁾, Kiyoyasu Fukushima³²⁾, Akifumi Watanabe³²⁾,
Kotaro Mitsutake³²⁾, Hiroshi Soda³²⁾, Masayuki Ando³³⁾, Moritaka Suga³³⁾,
Tetsunobu Sakata³³⁾, Kiyoshi Shima³³⁾, Shinobu Takenaka³³⁾, Kiyotaka Ito³³⁾,
Masaru Nasu³⁴⁾, Tohru Yamasaki³⁴⁾, Atsuro Hashimoto³⁴⁾, Atsushi Saito³⁵⁾,
Hiroshi Fukuhara³⁵⁾, Jun Inadome³⁵⁾, Masao Tateyama³⁵⁾, Yasukazu Ohyama³⁵⁾,
Takahiko Miyakuni³⁵⁾, Kazumasa Toyoda³⁵⁾, Mitsuyoshi Nakashima³⁶⁾
and Intetsu Kobayashi³⁷⁾

¹⁾First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

²⁾Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine and Affiliated

Hospital

- ³¹Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine
- ⁴¹Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospital
- ⁵¹Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
- ⁶¹Department of Infectious Diseases and Applied immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo and Affiliated Hospital (*Tokyo Senbai Hospital)
- ⁷¹Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
- ⁸¹Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
- ⁹¹Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital
- ¹⁰¹Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- ¹¹¹Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- ¹²¹Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center
- ¹³¹First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine
- ¹⁴¹Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine and Affiliated Hospital
- ¹⁵¹Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ¹⁶¹Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ¹⁷¹The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University
- ¹⁸¹The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University and Affiliated Hospital (*Department of clinical preventive services, Nagoya University)
- ¹⁹¹First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University and Affiliated Hospital
- ²⁰¹Department of Infection and inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
- ²¹¹Chest Department, Izinkai Takeda General Hospital
- ²²¹Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ²³¹Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School (*Kawasaki University of Medical Welfare, **Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital)
- ²⁴¹Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital (*Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School)
- ²⁵¹Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
- ²⁶¹Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine and Affiliated Hospital
- ²⁷¹First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University and Affiliated Hospital
- ²⁸¹Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
- ²⁹¹The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University and Affiliated Hospital
- ³⁰¹Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
- ³¹¹Department of Internal Medicine, Saga Medical School (*Koga Hospital)
- ³²¹Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ³³¹First Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School and Affiliated Hospital
- ³⁴¹Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
- ³⁵¹First Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, University of the Ryukyus and Affiliated Hospital
- ³⁶¹Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
- ³⁷¹Chemotherapy Division, Mitsubishi-Kagaku Bio Clinical Laboratories

The clinical efficacy, safety and usefulness of prulifloxacin (PUFX, NM 441), a new quinolone, were evaluated in bacterial pneumonia under a double-blind comparative study with ofloxacin (OFLX). PUFX was administered orally at a dose of 300 mg twice daily and OFLX at a dose of 200 mg three times daily. The following results were obtained.

1. Of the total 201 patients evaluated, 156 were evaluated for clinical efficacy. There was no significant bias among patients' back ground factors between the two groups.

2. The clinical efficacy rates were 96.5% (82/85) in the PUFX group and 93.0% (66/71) in the OFLX group. Both groups showed high efficacy. The clinical equivalency of PUFX to OFLX was confirmed at $\Delta = 10\%$.

3. The bacteriological elimination rates were 90.3% (28/31) in the PUFX group and 95.2% (20/21) in the OFLX group.

4. Side effects were noted in 2 of 97 patients (2.1%) in the PUFX group and in 3 of 90 patients (3.3%) in the OFLX group.

5. Abnormalities on laboratory findings were observed in 16.0% (15/94) of patients in the PUFX group and in 16.1% (14/87) of patients in the OFLX group.

6. The safety rates ("safe" in the overall safety) were 82.5% (80/97) in the PUFX group and 82.2% (74/90) in the OFLX group.

7. The usefulness rates (markedly useful+useful) were 94.2% (81/86) in the PUFX group and 89.0% (65/73) in the OFLX group.

No significant difference was observed between the two groups in any of the above ratings. These results indicate that PUFX is one of the most highly effective drugs for the treatment of bacterial pneumonia.