

【原著・臨床試験】

慢性下気道感染症に対する 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 亨¹⁾・三浦 洋¹⁾・川上 義和²⁾・山口 悦郎²⁾
磯部 宏²⁾・小池 隆夫³⁾・向井 正也³⁾・平賀 洋明⁴⁾・大遼 光秀⁴⁾・貫和 敏博⁵⁾
渡辺 彰⁵⁾・佐藤 和男⁶⁾・中井 祐之⁶⁾・本田 芳宏⁶⁾・庄司 聡⁶⁾・勝 正孝⁶⁾
大石 明⁶⁾・金子光太郎⁶⁾・酒井 紀⁷⁾・柴 孝也⁷⁾・吉川 晃司⁷⁾・島田 馨^{8) # b)}
佐野 靖之⁸⁾・荒井 康男⁸⁾・山田 浩和⁸⁾・宮本 康文⁸⁾・林 泉⁹⁾・小山 優¹⁰⁾
工藤宏一郎¹¹⁾・小林 信之¹¹⁾・松本 文夫¹²⁾・今井 健郎¹²⁾・井上 眞夫¹²⁾・桜井 馨¹²⁾
小田切繁樹^{13)b)}・鈴木 周雄¹³⁾・小倉 高志¹³⁾・吉池 保博¹³⁾・井上 聡¹³⁾・赤堀 正¹³⁾
平居 義裕¹³⁾・高橋 宏¹³⁾・大久保隆男¹⁴⁾・池田 大忠¹⁴⁾・松本 裕¹⁴⁾・嶋田基五郎¹⁵⁾
荒川 正明¹⁶⁾・和田 光一¹⁶⁾・五十嵐謙一¹⁶⁾・塚田 弘樹¹⁶⁾・岩田 文英¹⁶⁾・近 幸吉¹⁶⁾
吉嶺 文俊¹⁶⁾・笠井 昭男¹⁶⁾・青木 信樹¹⁷⁾・関根 理¹⁸⁾・鈴木 康稔¹⁸⁾・佐藤 篤彦¹⁹⁾
千田 金吾¹⁹⁾・妹川 史朗¹⁹⁾・戸舘 亮人¹⁹⁾・豊嶋 幹生¹⁹⁾・塚本 克紀¹⁹⁾・下方 薫^{20) #}
山本 雅史²⁰⁾・川端 厚²⁰⁾・八木 哲也²⁰⁾・安藤 麻紀²⁰⁾・佐藤 光夫²⁰⁾・矢守 貞昭²⁰⁾
高木 憲生²⁰⁾・大浜 仁也²⁰⁾・飯沼 由嗣²⁰⁾・柴垣 友久²⁰⁾・丸山 晋二²⁰⁾・渡辺 篤²⁰⁾
武内 俊彦²¹⁾・山田 保夫²¹⁾・花木 英和²¹⁾・川上 誠²¹⁾・浅野 高行²¹⁾・久世 文幸²²⁾
池田 宣昭²²⁾・倉澤 卓也²²⁾・中西 通泰²³⁾・成田 亘啓²⁴⁾・三笠 桂一²⁴⁾・副島 林造^{25) # b)}
二木 芳人²⁵⁾・沖本 二郎^{25) ##}・岸本 寿男²⁵⁾・中島 正光²⁵⁾・松島 敏春^{26) #}・木村 丹²⁶⁾
富澤 貞夫²⁶⁾・小橋 吉博^{26) #}・米山 浩英²⁶⁾・山木戸道郎²⁷⁾・有田 健一²⁷⁾・江島 剛²⁷⁾
吉田 稔²⁸⁾・渡辺憲太郎²⁸⁾・大泉耕太郎^{29)b)}・白石 恒明²⁹⁾・川原 正士²⁹⁾・川山 智隆²⁹⁾
光武 良幸²⁹⁾・田中二三郎²⁹⁾・竹田 圭介²⁹⁾・石橋 凡雄³⁰⁾・高本 正祇³⁰⁾・丸山 正夫³⁰⁾
伊藤 翼³¹⁾・山田 穂積^{31) #}・中原 快明³¹⁾・原 耕平³²⁾・河野 茂³²⁾・古賀 宏延³²⁾
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⁾・永武 毅³³⁾・力富 直人^{33)b)}・安藤 正幸³⁴⁾・菅 守隆³⁴⁾・土井 俊徳³⁴⁾
坂田 哲宣³⁴⁾・福島 敬和³⁴⁾・伊藤 清隆³⁴⁾・那須 勝³⁵⁾・山崎 透³⁵⁾・斎藤 厚³⁶⁾
普久原 浩³⁶⁾・稲留 潤³⁶⁾・健山 正男³⁶⁾・中島 光好^{37)c)}・小林 寅詰^{38)d)}

¹⁾杏林大学第一内科*、²⁾北海道大学第一内科、³⁾北海道大学第二内科、⁴⁾札幌鉄道病院呼吸器科、

⁵⁾東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設、⁶⁾国立霞ヶ浦病院内科、

⁷⁾東京慈恵会医科大学第二内科、⁸⁾東京大学医学研究所感染症免疫内科および関連施設(*現:東京専売病院)、

⁹⁾財団法人癌研究会附属病院内科、¹⁰⁾東京共済病院内科、¹¹⁾国立国際医療センター呼吸器科、

¹²⁾神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科、¹³⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科、

¹⁴⁾横浜市立大学第一内科、¹⁵⁾聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター、

¹⁶⁾新潟大学第二内科および関連施設、¹⁷⁾信楽園病院内科、¹⁸⁾水原郷病院内科、¹⁹⁾浜松医科大学第二内科、

²⁰⁾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)、²¹⁾名古屋市立大学第一内科および関連施設、

²²⁾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、²³⁾医仁会武田総合病院呼吸器科、

²⁴⁾奈良県立医科大学第二内科、²⁵⁾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)、²⁶⁾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)、²⁷⁾広島大学第二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⁾長崎大学熱帯医学研究所内科、³⁴⁾熊本大学第一内科および関連施設、

³⁵⁾大分医科大学第二内科、³⁶⁾琉球大学第一内科、³⁷⁾浜松医科大学薬理学教室、

³⁸⁾三菱化学ピーシーエル化学療法研究室

Ⓐ論文執筆者, Ⓑ小委員会委員,

Ⓒコントローラー, Ⓓ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)

新規キノロン系合成抗菌薬 prulifloxacin (PUFX, NM 441) の慢性下気道感染症に対する有効性, 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211例でPUFX群106例, OFLX群105例であった。有効性の解析対象症例は, PUFX群, OFLX群とも88例であった。投与前の喀痰性状および胸痛に偏りがみられたが, 統計解析の結果, いずれも統計学的には交絡因子ではないと判断された。

2) 臨床効果は, PUFX群94.3% (83/88), OFLX群96.6% (85/88)の有効率であり, 両薬剤群間に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77.5% (31/40), OFLX群82.5% (33/40)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1.1% (1/94), OFLX群5.2% (5/97)で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。主な症状は消化器症状であり, OFLX群での嘔気2例が中等度であったほかは, すべて軽度であった。

5) 臨床検査値異常変動の発現率はPUFX群7.9% (7/89), OFLX群7.5% (7/93)で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった。主なものはトランスアミナーゼの上昇であった。

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91.5% (86/94), OFLX群88.7% (86/97)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)は, PUFX群94.3% (83/88), OFLX群94.4% (84/89)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, 慢性下気道感染症に対して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を示し, 副作用および臨床検査値異常変動の発現率にも有意差はみられなかった。また, PUFX群で発現した副作用は軽度の下痢1例のみであり, 安全性も高く, 慢性下気道感染症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: 慢性下気道感染症, 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, 明治製薬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合成抗菌薬である。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ノレン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, オキソジオキノレン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。さらに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, その他の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。このうち, いわゆる慢性気道感染症に対して, 1回100 mg, 200 mg および300 mg 1日2回投与でそれぞれ81.5% (44/54), 81.9% (118/144), 88.0% (22/25)の有効率が示された⁴⁾。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⁾。また, 慢性気道感染症に対する臨床用量検討試験⁵⁾では, 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)の有効率であった。

以上の成績より, PUFXは慢性下気道感染症に対して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, その有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目

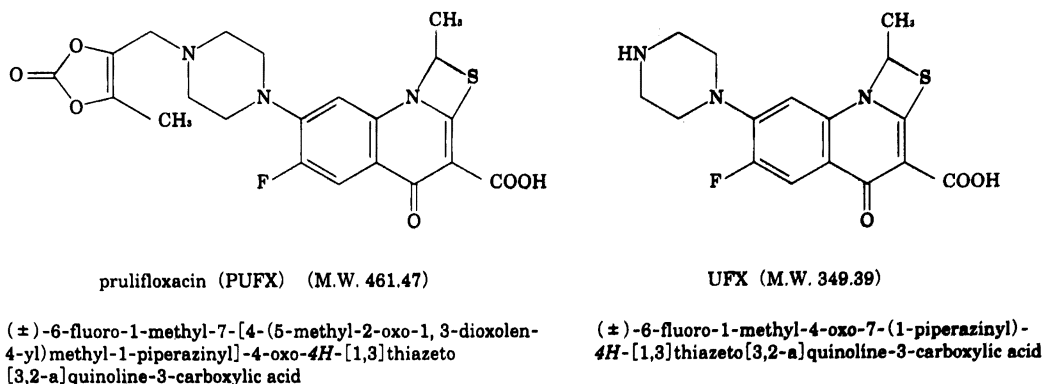


Fig. 1. Chemical structures of prulifloxacin and UFX.

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

平成 5 年 10 月から平成 7 年 12 月までに全国 64 施設を受診し、慢性下気道感染症（慢性気管支炎、気管支拡張症（感染時）、びまん性汎細気管支炎の急性増悪、慢性呼吸器疾患に伴う下気道感染）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、細菌感染症として症状・所見が明確で、確実な経過観察が可能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) 本試験開始前に PUFX または OFLX が投与された症例
- (2) 試験薬剤投与前に他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある症例
- (3) 起炎菌が 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

本試験の実施にさきだて、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思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

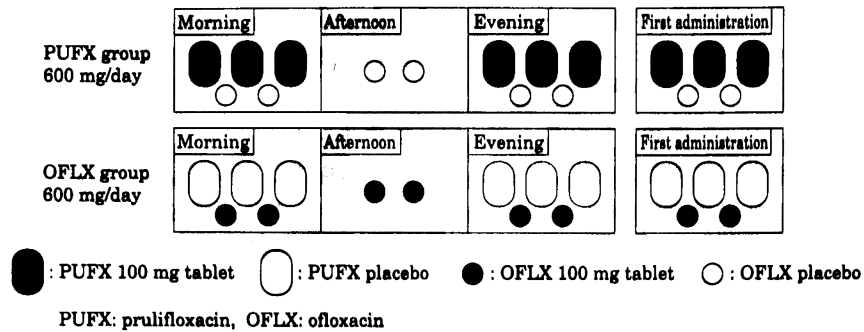


Fig. 2. Package of test drug.

った被験薬剤および対照薬剤について第三者機関（星薬科大学薬理学教室 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⁹⁾。

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。

4) 胸部レ線撮影

投与開始日, 投与開始 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。

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 (1h value)		●	○	●	●
CRP		●	○	●	●
Hepatic function tests	S-GOT	●		●	●
	S-GPT	●		●	●
	ALP	●		●	●
	bilirubin (direct, total)	●		●	●
	LDH	○		○	○
	γ-GTP	○		○	○
	LAP	○		○	○
Renal function tests	BUN	●		●	●
	serum creatinine	●		●	●
	creatinine clearance	○		○	○
Serum electrolytes (Na, K, Cl)		●		●	●
Blood sugar*		○		○	○
Coombs'test (direct)		○		○	○
Urinalysis	protein	●		●	●
	sugar	●		●	●
	urobilinogen	●		●	●
	sedimentation	○**		○	○**
	occult blood	●		○	●
Bacteriological examination		●	○	●	●

●: indispensable, ○: should be performed as often as possible,

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

** : should be performed when positive urinary protein

5) 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。

6) 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。

7) 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試験薬剤投与前に比較して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）をとりあげることとした。

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上、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）

(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, 4. 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, 疾患の分類, 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で検討された。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。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。

3) 自覚症状・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自覚症状・所見, 臨床検査値について, 段階別に分類を行い (Table 3),

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

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)	

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

不完全症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。

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従って, コントローラーの指導のもと, 明治製薬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 % 以下で偏りの認め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、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

本試験の検討対象症例数は PUFX 群 106 例、OFLX 群 105 例の計 211 例であった。

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

対象外疾患で未投与であった 1 例、基礎疾患重篤であった 4 例、対象外の重症疾患であった 1 例、初回以降来院のなかった 1 例、合併症が判明し未投与であ

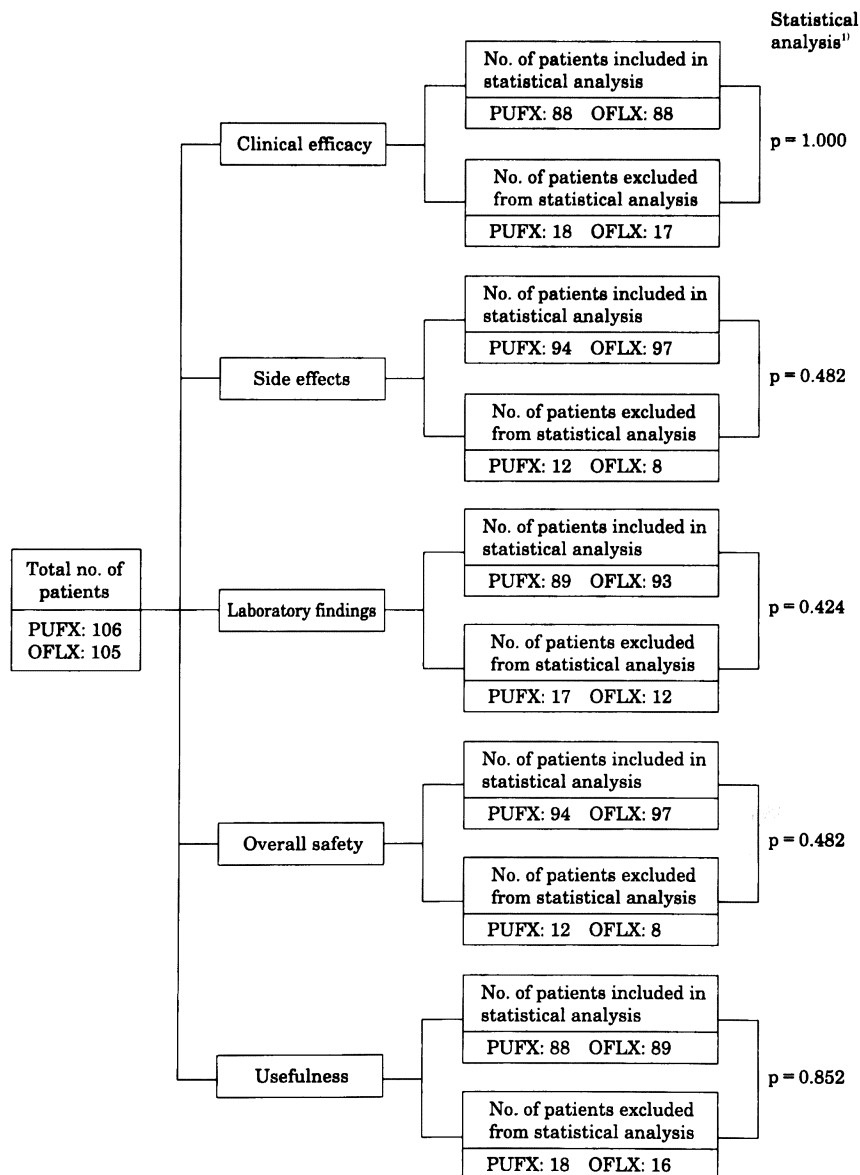
った 1 例、ステロイド剤を併用した 1 例および併用薬違反の 9 例は、すべての評価項目について解析対象外症例とした。

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 1 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）2 日前から 3 日後までにな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 4 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）2 日前から 2 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

Table 4. Case distribution



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

Table 5. Reason for exclusion from evaluation

Category Reason	Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Overall safety	Usefulness	No. of cases	
						PUFX	OFLX
Ineligible							
Non-targeted disease	×	○	○	○	×	3	2
Non-targeted disease, no administration	×	×	×	×	×	1	0
Complication by non-targeted disease	×	○	○	○	×	0	1
Serious underlying disease	×	×	×	×	×	2	2
Without definite infectious signs	×	○	○	○	×	1	2
Severe underlying disease	×	○	○	○	×	2	2
Non-targeted severe disease	×	×	×	×	×	1	0
Discontinuance							
Discontinuance caused by accidental disease	×	○	○	○	×	0	1
Discontinuance caused by side effect, insufficient dosing	×	○	○	○	○	0	1
Discontinuance due to complication by non-targeted disease	×	○	○	○	×	1	0
Discontinuance caused by aggravation of underlying disease	○	×	×	×	○	0	1
Discontinuance because of identification as non-targeted disease, insufficient	○	×	×	×	○	1	0
Drop out							
No return after the first consultation	×	×	×	×	×	1	0
Complication was found, no administration	×	×	×	×	×	1	0
Treatment violation							
Violation of prohibition of concomitant use of steroid	×	×	×	×	×	1	0
Violation of prohibition of concomitant drugs	×	×	×	×	×	4	5
Discrepancy in clinical laboratory testing day after administration	○	○	×	○	○	1	0
Failed to perform clinical laboratory tests after administration	○	○	×	○	○	1	1
Insufficient examination of clinical laboratory items after administration	○	○	×	○	○	1	1
Non compliance							
Discontinuance because of withdrawal of consent, insufficient dosing	×	○	○	○	×	0	1
Discrepancy in clinical laboratory testing day after administration	○	○	×	○	○	1	1
Failed to perform clinical laboratory tests after administration	○	○	×	○	○	1	1

○: evaluated, ×: excluded

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

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、176例（PUFX群88例，OFLX群88例），副作用の解析対象例は191例（PUFX94例，OFLX群97例），臨床検査値異常変動の解析対象例は182例（PUFX群89例，OFLX群93例），概括安全度の解析対象例は191例（PUFX群94例，OFLX群97例），有用性解析対象例は177例（PUFX群88例，OFLX群89例）であった。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例176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

慢性気管支炎が71例（PUFX群37例，OFLX群34例）ともっとも多く，次いで気管支拡張症（感染時）の56例（PUFX群27例，OFLX群29例）であった。両薬剤群間に疾患分布の偏りはみられなかった。

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，臨床検査値投与開始時の喀痰性状の分布（ $p=0.062$ ）および胸

Table 6. Background factors of patients

Items	Treatment group		Statistical analysis	
	PUFX	OFLX		
Diagnosis	chronic bronchitis	37	34	p = 0.924 ¹⁾
	bronchiectasis with infection	27	29	
	diffuse panbronchiolitis	2	1	
	pulmonary emphysema with infection	7	8	
	bronchial asthma with infection	9	7	
	old pulmonary tuberculosis with infection	4	7	
	pulmonary fibrosis with infection	2	1	
pulmonary cyst with infection	0	1		
Sex	male	53	54	p = 1.000 ¹⁾
	female	35	34	
Age (years)	<20	0	1	p = 0.656 ²⁾
	20~29	4	2	
	30~39	3	3	
	40~49	6	9	
	50~59	16	11	
	60~69	21	21	
	70~79	19	35	
≥80	19	6		
Body weight (kg)	<40	7	16	p = 0.403 ²⁾
	≥40~<50	27	23	
	≥50~<60	29	22	
	≥60~<70	13	11	
	≥70	1	5	
	unknown	11	11	
Severity	mild	34	28	p = 0.346 ²⁾
	moderate	54	60	
In/Out Patient	out	52	53	p = 0.290 ¹⁾
	in	32	35	
	in → out	3	0	
	out → in	1	0	
Underlying disease and/or complications	absent	42	46	p = 0.651 ¹⁾
	present	46	42	
Pretreatment with antibacterials	absent	81	83	p = 0.766 ¹⁾
	present	7	5	
Concomitant drugs	absent	30	31	p = 1.000 ¹⁾
	present	58	57	

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

痛 (p=0.061) に偏りがみられた。その他の項目では、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 42 例, OFLX 群 41 例であった。PUFX 群および OFLX 群で、単独菌感染例はそれぞれ 34 例および 36 例、複数菌感染例はそれぞれ 8 例および 5 例、菌不明例はそれぞれ 46 例および 47 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、100 株中 56 株 (PUFX 群 33 株, OFLX 群 23 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 μg/ml 以上であったものは、PUFX 群では *Haemophilus influenzae* 1 株で、その MIC は UFX では 3.13 μg/ml, OFLX では 25 μg/ml であった。また、OFLX 群では *Staphylococcus aureus* 1 株で、その MIC は UFX では 25 μg/ml, OFLX では 12.5 μg/ml であった。

3. 臨床効果

1) 解析対象例での臨床効果, 疾患別臨床効果

臨床効果解析対象例 176 例に対する薬剤群別臨床効果を示した (Table 9)。PUFX 群 88 例中著効 13 例, 有効 70 例, 無効 5 例, OFLX 群 88 例中著効 15 例,

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

Characteristics		Treatment group		Statistical analysis
		PUFX	OFLX	
Body temperature (°C)	<37	29	25	p = 0.216 ¹⁾
	≥37~<38	43	38	
	≥38~<39	15	21	
	≥39	1	3	
	unknown	0	1	
Cough	-	1	1	p = 0.658 ¹⁾
	+	42	39	
	+	45	48	
Volume of sputum	-	0	2	p = 0.978 ¹⁾
	+	19	17	
	+	51	49	
	##	13	19	
	###	5	1	
Property of sputum	-	0	2	p = 0.062 ¹⁾
	M	3	1	
	PM	19	31	
	P	66	54	
Dyspnea	-	52	48	p = 0.380 ²⁾
	+	33	32	
	+	3	8	
Chest pain	-	82	73	p = 0.061 ¹⁾
	+	6	15	
Rales	-	25	23	p = 0.607 ²⁾
	+	42	41	
	+	21	24	
Dehydration	-	85	81	p = 0.329 ¹⁾
	+	3	7	
Cyanosis	-	83	86	p = 0.444 ¹⁾
	+	5	2	
WBC (/mm ³)	< 8,000	41	37	p = 0.265 ²⁾
	≥ 8,000~<12,000	37	33	
	≥12,000~<20,000	9	17	
	≥20,000	0	0	
	unknown	1	1	
ESR (mm/h)	<20	18	21	p = 0.904 ²⁾
	≥20~<40	23	18	
	≥40~<60	17	19	
	≥60	24	26	
	unknown	6	4	
CRP	-	7	13	P = 0.534 ²⁾
	±, +	10	8	
	2+, 3+	40	38	
	≥4+	29	28	
	unknown	2	1	

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

有効 70 例, やや有効 1 例, 無効 2 例であった。有効率は PUFX 群 94.3 % (83/88), OFLX 群 96.6 % (85/88) であり, 両群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 ($p=0.720$)。

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 ($p=0.006$)。なお, 有効率

Table 8. Background of patients (causative organisms)

Causative organisms		Treatment group		Statistical analysis ¹⁾	
		PUFX	OFLX		
Monomicrobial infection		34	36	p=0.753	
Polymicrobial infection		8	5		
Unknown		46	47		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i>	1	3	p=0.548
		<i>S. pneumoniae</i>	4	6	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	3	4	
		<i>E. coli</i>		1	
		<i>K. oxytoca</i>	2	1	
		<i>K. pneumoniae</i>	2	2	
		<i>E. cloacae</i>	1		
		<i>S. marcescens</i>	2		
		<i>P. aeruginosa</i>	8	4	
		<i>H. influenzae</i>	9	12	
		<i>H. parainfluenzae</i>		2	
<i>H. parahaemolyticus</i>		1			
Polymicrobial infection	two pathogens	6	3		
	three pathogens	2	2		
Total		88	88		

¹⁾ Fisher's exact test

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

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

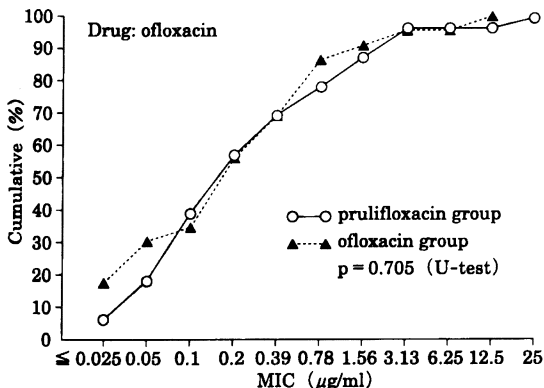
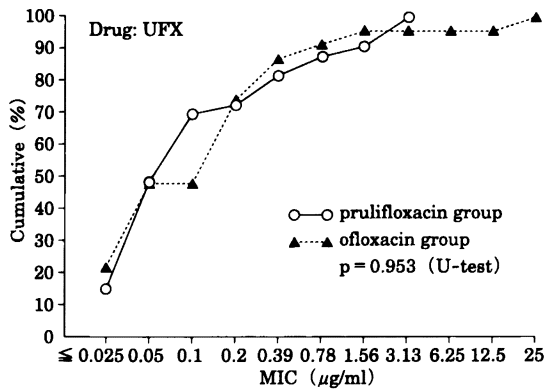


Fig. 3. Sensitivity distribution for clinical isolates (10⁶ CFU/ml).

の差の 90%信頼区間は -7.3% ~ 2.7% であった。

また、疾患別臨床効果を Table 10 に示した。主な疾患の有効率は、慢性気管支炎で PUFX 群 97.3% (36/37), OFLX 群 97.1% (33/34), 気管支拡張症(感染時)では PUFX 群 96.3% (26/27), OFLX 群 93.1% (27/29), 肺気腫の二次感染では PUFX 群 6/7, OFLX 群 8/8, 気管支喘息の二次感染では PUFX 群 9/9, OFLX 群 7/7 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 11)。

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 95.2% (40/42), OFLX 群 97.6% (40/41) であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった (p=1.000) (Table 12)。

Streptococcus pneumoniae が分離された症例は、単独菌感染例で PUFX 群 4 例, OFLX 群 6 例であり、複数菌感染例ではそれぞれ 1 例ずつであった。臨床効果は PUFX 群 5/5, OFLX 群 7/7 であった。
Pseudomonas aeruginosa が分離された症例は、単独菌感染例で PUFX 群 8 例, OFLX 群 4 例であり、複数菌

Table 9. Clinical efficacy

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
PUFX	88	13	70	0	5	94.3	$p=0.006^{1)}$ $(\Delta=0.10)$ 90% confidence interval (PUFX-OFLX) $-0.073\sim 0.027$ $p=0.720^{2)}$ $p=0.500^{3)}$
OFLX	88	15	70	1	2	96.6	

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 diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis	PUFX	37	9	27		1	97.3	$p=1.000^{1)}$
	OFLX	34	7	26		1	97.1	$p=0.721^{2)}$
Bronchiectasis with infection	PUFX	27	2	24		1	96.3	$p=1.000^{1)}$
	OFLX	29	2	25	1	1	93.1	$p=0.721^{2)}$
Diffuse panbronchiolitis	PUFX	2		1		1	1/2	$p=1.000^{1)}$
	OFLX	1		1			1/1	$p=1.000^{2)}$
Pulmonary emphysema with infection	PUFX	7		6		1	6/7	$p=0.467^{1)}$
	OFLX	8	1	7			8/8	$p=0.204^{2)}$
Bronchial asthma with infection	PUFX	9	2	7			9/9	—
	OFLX	7	5	2			7/7	$p=0.065^{2)}$
Old pulmonary tuberculosis with infection	PUFX	4		3		1	3/4	$P=0.364^{1)}$
	OFLX	7		7			7/7	$p=0.257^{2)}$
Pulmonary fibrosis with infection	PUFX	2		2			2/2	—
	OFLX	1		1			1/1	$p=1.000^{2)}$
Pulmonary cyst with infection	PUFX	0						
	OFLX	1		1			1/1	

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

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

感染例ではそれぞれ 2 例および 3 例であった。有効率は PUFX 群 90.0% (9/10), OFLX 群 7/7 であった。

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（菌陰性化率）は PUFX 群 77.5% (31/40), OFLX 群 82.5% (33/40) で、両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.781$) (Table 13)。

起炎菌別の菌の消長を示した (Table 14)。全体の消失率は PUFX 群 80.0% (40/50), OFLX 群 85.1% (40/47) であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.598$)。グラム陽性菌では PUFX 群 8/9, OFLX 群 84.6% (11/13), グラム陰性菌では PUFX 群 78.1% (32/41), OFLX 群 85.3% (29/34) であった。分

離頻度の高かった, *H. influenzae* では PUFX 群 90.0% (9/10), OFLX 群 100% (12/12) の消失率であった。また, *P. aeruginosa* では, PUFX 群 3/9, OFLX 群 2/7 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 76 例, OFLX 群 76 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 1 例 (*S. pneumoniae*) で、OFLX 群では 2 例 (*S. aureus*, *S. pneumoniae* 各 1 株) にみられ、いずれも菌交代現象であった (Table 15)。

Table 11. 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	chronic bronchitis	mild	PUFX	16	1	15			100	p=0.448 ¹⁾
			OFLX	13	2	10		1	92.3	p=0.913 ²⁾
		moderate	PUFX	21	8	12		1	95.2	p=1.000 ¹⁾
			OFLX	21	5	16			100	p=0.481 ²⁾
	bronchiectasis with infection	mild	PUFX	10		10			100	—
			OFLX	11		11			100	p=1.000 ²⁾
		moderate	PUFX	17	2	14		1	94.1	p=1.000 ¹⁾
			OFLX	18	2	14	1	1	88.9	p=0.741 ²⁾
	others	mild	PUFX	8	1	6		1	7/8	p=1.000 ¹⁾
			OFLX	4	1	3			4/4	p=0.502 ²⁾
		moderate	PUFX	16	1	13		2	87.5	p=0.180 ¹⁾
			OFLX	21	5	16			100	p=0.054 ²⁾
Underlying disease and/or complications	absent	PUFX	42	5	35		2	95.2	p=1.000 ¹⁾	
		OFLX	46	6	38	1	1	95.7	p=0.853 ²⁾	
	present	PUFX	46	8	35		3	93.5	p=0.618 ¹⁾	
		OFLX	42	9	32		1	97.6	p=0.438 ²⁾	

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

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

6. 自覚症状・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，CRP，ESR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（Table 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。

7日後のESRの改善率がPUFX群35.1%（20/57），OFLX群51.8%（29/56）であった（p=0.043）ほか，いずれの評価日においても両薬剤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1例，OFLX群5例で，発現率はそれぞれ1.1%（1/94），5.2%（5/97）で両薬剤群間に有意差はみられなかった（p=0.212）。

PUFX群では軽度の下痢1例，OFLX群では焦燥感，腹部膨満感，嘔気，食欲不振・胃痛，頭が宙に浮いた感じ・嘔気が各1例計5例認められ，嘔気はいずれも中等度であったが，他は軽度であった（Table 17）。

対症療法を必要とした症例は，下痢（塩酸ロペラミド），腹部膨満感（ジメチコン），嘔気（ファモチジン），食欲不振・胃痛（トロキシピド）の4例であった。発現した症状は，治験薬の投与継続中，投与を中止（終

了）あるいは対症療法により消失した。

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，OFLX群とも7例で発現率はそれぞれ7.9%（7/89），7.5%（7/93）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場合はPUFX群91.5%（86/94），OFLX群88.7%（86/97）で，両薬剤群間に有意差はみられなかった（p=0.631）。

8. 有用性

PUFX群88例では「極めて有用」12例，「有用」71例，「有用性なし」5例，OFLX群89例では「極めて有用」14例，「有用」70例，「やや有用」2例，「有用性なし」3例であった。「極めて有用」と「有用」を合わせた有用率はPUFX群94.3%（83/88），OFLX群94.4%（84/89）で両薬剤群間に有意差はみられなかった（p=1.000）（Table 20）。

III. 考 察

キノロン系合成抗菌薬の開発はめざましく，抗菌力の強化，良好な組織移行性，副作用の改善などの研究

Table 12. 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	1		1			1/1	—
			OFLX	3	1	2			3/3	p=1.000 ¹⁾
		<i>S. pneumoniae</i>	PUFX	4	1	3			4/4	—
			OFLX	6	3	3			6/6	p=0.532 ²⁾
		Sub-total	PUFX	5	1	4	0	0	5/5	—
			OFLX	9	4	5	0	0	9/9	p=0.423 ²⁾
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PUFX	3	2	1			3/3	—
			OFLX	4	1	3			4/4	p=0.414 ²⁾
		<i>E. coli</i>	PUFX	0						/
			OFLX	1		1			1/1	/
		<i>K. oxytoca</i>	PUFX	2		2			2/2	—
			OFLX	1		1			1/1	p=1.000 ²⁾
		<i>K. pneumoniae</i>	PUFX	2		2			2/2	—
			OFLX	2		2			2/2	p=1.000 ²⁾
		<i>E. cloacae</i>	PUFX	1		1			1/1	/
			OFLX	0						/
		<i>S. marcescens</i>	PUFX	2	1	1			2/2	/
			OFLX	0						/
		<i>P. aeruginosa</i>	PUFX	8		7		1	7/8	p=1.000 ¹⁾
			OFLX	4		4			4/4	p=0.596 ²⁾
		<i>H. influenzae</i>	PUFX	9	2	6		1	8/9	p=0.429 ¹⁾
			OFLX	12	1	11			100	p=0.876 ²⁾
		<i>H. parainfluenzae</i>	PUFX	0						/
			OFLX	2		2			2/2	/
		<i>H. parahaemolyticus</i>	PUFX	0						/
			OFLX	1	1				1/1	/
		<i>A. lwoffii</i>	PUFX	1	1				1/1	/
			OFLX	0						/
<i>A. xylosoxidans</i>		PUFX	1		1			1/1	/	
		OFLX	0						/	
Sub-total	PUFX	29	6	21	0	2	93.1	p=0.492 ¹⁾		
	OFLX	27	3	24	0	0	100	p=0.758 ²⁾		
Total	PUFX	34	7	25	0	2	94.1	p=0.232 ¹⁾		
	OFLX	36	7	29	0	0	100	p=0.729 ²⁾		
Polymicrobial infection	two pathogens	PUFX	6		6			6/6	/	
		OFLX	3		2		1	2/3	/	
	three pathogens	PUFX	2		2			2/2	/	
		OFLX	2		2			2/2	/	
Total	PUFX	42	7	33	0	2	95.2	p=1.000 ¹⁾		
	OFLX	41	7	33	0	1	97.6	p=0.800 ²⁾		
Unknown	PUFX	46	6	37	0	3	93.5	p=0.677 ¹⁾		
	OFLX	47	8	37	1	1	95.7	p=0.494 ²⁾		

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

Table 13. 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	1	1		1/1	/		
			OFLX	3	3		3/3			
		<i>S. pneumoniae</i>	PUFX	4	3		1		3/4	p = 0.400
			OFLX	6	6				6/6	
		Sub-total	PUFX	5	4	0	1		4/5	p = 0.357
			OFLX	9	9	0	0		9/9	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PUFX	3	3			3/3	/	
			OFLX	3	3			3/3		
		<i>E. coli</i>	PUFX	0					/	
			OFLX	1	1			1/1		
		<i>K. oxytoca</i>	PUFX	2	2			2/2	/	
			OFLX	1	1			1/1		
		<i>K. pneumoniae</i>	PUFX	2	1		1	1/2	p = 1.000	
			OFLX	2	2			2/2		
		<i>E. cloacae</i>	PUFX	1	1			1/1	/	
			OFLX	0						
		<i>S. marcescens</i>	PUFX	2	2			2/2	/	
			OFLX	0						
		<i>P. aeruginosa</i>	PUFX	7	3		4	3/7	p = 0.236	
			OFLX	4			4	0/4		
<i>H. influenzae</i>		PUFX	8	7		1	7/8	p = 0.400		
		OFLX	12	12			100			
<i>H. parainfluenzae</i>		PUFX	0					/		
		OFLX	2	2			2/2			
<i>H. parahaemolyticus</i>	PUFX	0					/			
	OFLX	1	1			1/1				
<i>A. lwoffii</i>	PUFX	1	1			1/1	/			
	OFLX	0								
<i>A. xylosoxidans</i>	PUFX	1	1			1/1	/			
	OFLX	0								
Sub-total	PUFX	27	21	0	6	77.8	p = 0.728			
	OFLX	26	22	0	4	84.6				
Total	PUFX	32	25	0	7	78.1	p = 0.329			
	OFLX	35	31	0	4	88.6				
Polymicrobial infection	two pathogens	PUFX	6	5	1		5/6	/		
		OFLX	3	1	2		1/3			
	three pathogens	PUFX	2	1	1		1/2			
		OFLX	2	1	1		1/2			
	Total	PUFX	8	6	2	0	6/8		p = 0.293	
		OFLX	5	2	3	0	2/5			
Total	PUFX	40	31	2	7	77.5	p = 0.781			
	OFLX	40	33	3	4	82.5				

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. 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 = 0.500	
		OFLX	6	4	2	4/6		
	<i>S. pneumoniae</i>	PUFX	5	4	1	4/5	p = 0.417	
		OFLX	7	7		7/7		
	<i>β-Streptococcus</i>	PUFX	1	1		1/1		
		OFLX	0					
	Sub-total		PUFX	9	8	1	8/9	p = 1.000
			OFLX	13	11	2	84.6	
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	PUFX	5	5		5/5		
		OFLX	5	5		5/5		
	<i>E. coli</i>	PUFX	0					
		OFLX	1	1		1/1		
	<i>K. oxytoca</i>	PUFX	2	2		2/2		
		OFLX	1	1		1/1		
	<i>K. pneumoniae</i>	PUFX	3	2	1	2/3	p = 1.000	
		OFLX	3	3		3/3		
	<i>E. cloacae</i>	PUFX	3	3		3/3		
		OFLX	0					
	<i>P. agglomerans</i>	PUFX	1	1		1/1		
		OFLX	0					
	<i>S. marcescens</i>	PUFX	3	3		3/3		
		OFLX	0					
	<i>P. mirabilis</i>	PUFX	0					
		OFLX	1	1		1/1		
	<i>P. aeruginosa</i>	PUFX	9	3	6	3/9	p = 1.000	
		OFLX	7	2	5	2/7		
	<i>H. influenzae</i>	PUFX	10	9	1	90.0	p = 0.455	
		OFLX	12	12		100		
	<i>H. parainfluenzae</i>	PUFX	2	1	1	1/2	p = 1.000	
		OFLX	2	2		2/2		
	<i>H. parahaemolyticus</i>	PUFX	1	1		1/1		
		OFLX	1	1		1/1		
	<i>A. calcoaceticus</i>	PUFX	0					
		OFLX	1	1		1/1		
	<i>A. lwoffii</i>	PUFX	1	1		1/1		
		OFLX	0					
<i>A. xylosoxidans</i>	PUFX	1	1		1/1			
	OFLX	0						
Sub-total		PUFX	41	32	9	78.1	p = 0.555	
		OFLX	34	29	5	85.3		
Total		PUFX	50	40	10	80.0	p = 0.598	
		OFLX	47	40	7	85.1		

Elimination rate: eliminated/no. of cases

¹⁾ Fisher's exact test

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

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 15. Strains appearing after treatment

Isolates	No. of cases	
	PUFX	OFLX
<i>S. aureus</i>		1
<i>S. pneumoniae</i>	1	1
Total	1	2
No. of patients in whom strains appeared	1/76	2/76
No. of patients (%)	(1.3)	(2.6)

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

が著しく進み、現在では種々の感染症に広く使用されるようになってきている。

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も良好な治療効果が示された。また、sub MIC においても強い抗菌力を示し、短時間での殺菌力にも優れていた。

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、その中で慢性下気道感染症に対しては 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。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。また、臨床用量検討試験より、対象をびまん性汎細気管支炎の感染増悪および気管支拡張症（感染時）など難治性要素の強い慢性下気道感染症に拡大した場合の臨床至適用量は、1 回 300 mg 1 日 2 回投与が妥当と推定された⁹⁾。

今回我々は、PUFX の慢性下気道感染症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おり、PUFX の臨床用量検討試験で比較参考のための対照薬として使用した 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、各群とも投与期間は 14 日間連日投与を原則とした。

検討対象症例は 211 例で、このうち臨床効果の解析対象例は 176 例であった。患者の背景因子で投与開始時の喀痰性状および胸痛で偏りがみられたが、それ以外の項目および採否症例数では両薬剤群間に偏りはみられなかった。

対照薬である OFLX の本治療での有効率は 96.6 %

(85/88) 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 78.8 % (59/75) (levofloxacin)¹⁰⁾、83.6 % (61/73) (sparfloxacin)¹¹⁾、90.7 % (88/97) (grepafloxacin)¹²⁾ と比較するとやや高い値であったものの、おおむね再現性が認められる成績であった。

臨床効果は PUFX 群 94.3 % (83/88)、OFLX 群 96.6 % (85/88) とともに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 % として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。

投与開始時の症状程度において偏りの認められた喀痰性状 ($p=0.062$) と胸痛 ($p=0.061$) の 2 因子について、因子×効果において不均衡を検討したところ、喀痰性状 ($p=0.557$)、胸痛 ($p=1.000$) で不均衡は検出されなかった。このことから、喀痰性状および胸痛は統計学的には交絡因子ではないと考えられた。さらに、喀痰性状、胸痛を説明変数としてロジスティック回帰分析を行った。その結果、モデルにおいて喀痰性状、胸痛の p 値はそれぞれ 0.288、0.937 であり、目的変数（臨床効果）に寄与していないことが確認された。

細菌学的効果を菌陰性化率で見ると、PUFX 群 77.5 % (31/40)、OFLX 群 82.5 % (33/40) 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*、*P. aeruginosa* の消失は、PUFX 群でそれぞれ 4/5、90.0 % (9/10)、3/9、OFLX 群では 7/7、100 % (12/12)、2/7 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。7 日後の ESR の改善率が PUFX 群 35.1 % (20/57)、OFLX 群 51.8 % (29/56) であった ($p=0.043$) 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 PUFX 群 1.1 % (1/94) および 7.9 % (7/89)、OFLX 群の発現率は 5.2 % (5/97) および 7.5 % (7/93) であり有意差はみられなかった。概括安全度（安全率）は PUFX 群 91.5 % (86/94)、OFLX 群 88.7 % (86/97) 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、既存のキノロン系合成抗菌薬の二重盲検比較試験^{10,11)} 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) で、神経症状 0.6 % (12/2,024)、アレルギー症状 0.6 % (13/2,024)、消化器症状 2.1 % (43/2,024)、その他 0.1 % (3/2,024) であり、既存のキノロン系合成抗菌薬とほぼ同程度であった¹⁹⁻²⁰⁾。また、キノロン系合成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

Table 16-1. 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	60	43	14	3	71.7	p=0.410 ¹⁾
		OFLX	66	52	10	4	78.8	p=0.407 ²⁾
	7	PUFX	62	53	4	5	85.5	p=0.271 ¹⁾
		OFLX	63	58	4	1	92.1	p=0.220 ²⁾
	14	PUFX	41	39	2		95.1	p=0.618 ¹⁾
		OFLX	42	41	1		97.6	p=0.554 ²⁾
Cough	3	PUFX	81	36	43	2	44.4	p=0.640 ¹⁾
		OFLX	84	41	43		48.8	p=0.474 ²⁾
	7	PUFX	85	59	25	1	69.4	p=0.297 ¹⁾
		OFLX	85	66	19		77.6	p=0.212 ²⁾
	14	PUFX	59	46	13		78.0	p=0.074 ¹⁾
		OFLX	55	50	5		90.9	p=0.060 ²⁾
Volume of sputum	3	PUFX	82	38	42	2	46.3	p=0.352 ¹⁾
		OFLX	84	46	35	3	54.8	p=0.336 ²⁾
	7	PUFX	86	63	22	1	73.3	p=0.862 ¹⁾
		OFLX	84	63	20	1	75.0	p=0.801 ²⁾
	14	PUFX	59	50	9		84.7	p=0.244 ¹⁾
		OFLX	54	50	3	1	92.6	p=0.212 ²⁾
Property of sputum	3	PUFX	78	49	29		62.8	p=0.868 ¹⁾
		OFLX	77	50	27		64.9	p=0.786 ²⁾
	7	PUFX	70	57	13		81.4	p=0.227 ¹⁾
		OFLX	68	61	7		89.7	p=0.170 ²⁾
	14	PUFX	36	32	4		88.9	p=0.388 ¹⁾
		OFLX	26	25	1		96.2	p=0.311 ²⁾
Dyspnea	3	PUFX	32	16	16		50.0	p=0.814 ¹⁾
		OFLX	39	21	18		53.8	p=0.754 ²⁾
	7	PUFX	35	22	13		62.9	p=0.207 ¹⁾
		OFLX	40	31	9		77.5	p=0.170 ²⁾
	14	PUFX	26	20	6		76.9	p=0.465 ¹⁾
		OFLX	26	23	3		88.5	p=0.282 ²⁾
Chest pain	3	PUFX	5	4	1		4/5	p=0.303 ¹⁾
		OFLX	14	6	7	1	42.9	p=0.173 ²⁾
	7	PUFX	5	5			5/5	p=0.530 ¹⁾
		OFLX	14	10	4		71.4	p=0.214 ²⁾
	14	PUFX	2	2			2/2	p=1.000 ¹⁾
		OFLX	8	7	1		7/8	p=0.803 ²⁾
Rales	3	PUFX	45	22	23		48.9	p=0.279 ¹⁾
		OFLX	42	15	27		35.7	p=0.219 ²⁾
	7	PUFX	60	43	17		71.7	p=0.535 ¹⁾
		OFLX	62	48	14		77.4	p=0.470 ²⁾
	14	PUFX	44	34	10		77.3	p=0.070 ¹⁾
		OFLX	41	38	3		92.7	p=0.051 ²⁾
Dehydration	3	PUFX	3	3			3/3	—
		OFLX	6	6			6/6	p=1.000 ²⁾
	7	PUFX	2	2			2/2	—
		OFLX	7	7			7/7	p=1.000 ²⁾
	14	PUFX	2	2			2/2	—
		OFLX	5	5			5/5	p=1.000 ²⁾

Improvement rate: Improved/no. of patients

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 16-2. 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
Cyanosis	3	PUFX	5	5			5/5	p=1.000 ¹⁾
		OFLX	1	1			1/1	
	7	PUFX	4	4			4/4	p=0.333 ¹⁾
		OFLX	2	1	1		1/2	p=0.289 ²⁾
	14	PUFX	4	4			4/4	
		OFLX	0					
WBC	3	PUFX	26	22	2	2	84.6	p=0.347 ¹⁾
		OFLX	30	22	6	2	73.3	p=0.364 ²⁾
	7	PUFX	43	28	10	5	65.1	p=0.166 ¹⁾
		OFLX	47	37	9	1	78.7	p=0.111 ²⁾
	14	PUFX	34	29	3	2	85.3	p=1.000 ¹⁾
		OFLX	35	29	3	3	82.9	p=0.770 ²⁾
CRP	3	PUFX	42	23	17	2	54.8	p=0.824 ¹⁾
		OFLX	38	22	14	2	57.9	p=0.813 ²⁾
	7	PUFX	73	53	17	3	72.6	p=0.431 ¹⁾
		OFLX	68	54	10	4	79.4	p=0.408 ²⁾
	14	PUFX	54	50	3	1	92.6	p=0.735 ¹⁾
		OFLX	50	45	5		90.0	p=0.669 ²⁾
ESR	3	PUFX	33	5	21	7	15.2	p=0.085 ¹⁾
		OFLX	31	11	14	6	35.5	p=0.182 ²⁾
	7	PUFX	57	20	29	8	35.1	p=0.089 ¹⁾
		OFLX	56	29	24	3	51.8	p=0.043 ²⁾
	14	PUFX	43	29	9	5	67.4	p=0.814 ¹⁾
		OFLX	37	26	8	3	70.3	p=0.736 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		1/94	5/97	p=0.212
Total no. of patients evaluated		(1.1%)	(5.2%)	
Contents	feeling irritated	mild	1	
	soft feeling	mild	1	
	nausea	moderate	1	
	nausea	moderate	1	
	fullness abdominal	mild	1	
	anorexia stomachache	mild mild	1	
	diarrhea	mild	1	

¹⁾ Fisher's exact test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

られている。

有用率は PUFX 群 94.3 % (83/88), OFLX 群 94.4 % (84/89) 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 209 例の臨床効果について解析した結果では、PUFX

群 81.7 % (85/104), OFLX 群 86.7 % (91/105) の有効率であった。

以上の成績より、PUFX は慢性下気道感染症に対して、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

Table 18. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis ¹⁾
		PUFX	OFLX	
No. of patients with abnormal laboratory findings		7/89	7/93	p = 1.000
Total no. of patients evaluated		(7.9%)	(7.5%)	
Contents	WBC ↓		1	
	WBC ↓, S-GOT ↑		1	
	Eos. ↑	1	1	
	S-GOT ↑	1	1	
	S-GOT ↑, S-GPT ↑	3		
	S-GPT ↑	1	1	
	S-GPT ↑, γ-GTP ↑		1	
	BUN ↑, Creatinine ↑		1	
K ↓	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	94	86	8	0	0	91.5	p = 0.631 ¹⁾
OFLX	97	86	9	2	0	88.7	p = 0.491 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	88	12	71	0	5	94.3	p = 1.000 ¹⁾
OFLX	89	14	70	2	3	94.4	p = 0.725 ²⁾

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

¹⁾ Fisher's exact test, ²⁾ U test

PUFX: prulifloxacin, OFLX: ofloxacin

臨床検査値異常変動の発現率も低く、慢性下気道感染症に対して有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- Yoshida T, Mitsuhashi S: Antibacterial Activity of NM 394 the active form of prodrug NM 441, a new quinolone. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 37: 793~800, 1993
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 慢性下気道感染症に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験. *Chemotherapy* 40(S-3): 97~120, 1992
- 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 慢性気道感染症に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績. *Chemotherapy* 39(S-4): 405~428, 1991
- 守殿貞夫, 副島林造: 第 41 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム. Grepafloxacin (OPC-17116), 神戸, 1993
- Simpson K J, Brodie M J: Convulsion related to enoxacin. *Lancet* ii: 161, 1985
- 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) 高瀬清次郎, 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 lower chronic respiratory tract infections

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Shin Kawai¹⁾, Susumu Sakayori¹⁾, Hiroshi Miura¹⁾, Yoshikazu Kawakami²⁾, Etsuro Yamaguchi²⁾, Hiroshi Isobe²⁾, Takao Koike³⁾, Masaya Mukai³⁾, Yohmei Hiraga⁴⁾, Mitsuhide Ohmichi⁴⁾, Toshihiro Nukiwa⁵⁾, Akira Watanabe⁶⁾, Kazuo Sato⁶⁾, Yushi Nakai⁶⁾, Yoshihiro Honda⁶⁾, Satoru Shoji⁶⁾, Masataka Katsu⁶⁾, Akira Ohishi⁶⁾, Kotaro Kaneko⁶⁾, Osamu Sakai⁷⁾, Kohya Shiba⁷⁾, Kohji Yoshikawa⁷⁾, Kaoru Shimada⁸⁾*, Yasuyuki Sano⁸⁾, Yasuo Arai⁸⁾, Hirokazu Yamada⁸⁾, Yasufumi Miyamoto⁸⁾, Izumi Hayashi⁹⁾, Masaru Koyama¹⁰⁾, Koichiro Kudo¹¹⁾, Nobuyuki Kobayashi¹¹⁾, Fumio Matsumoto¹²⁾, Takeo Imai¹²⁾, Masao Inoue¹²⁾, Iwao Sakurai¹²⁾, Shigeki Odagiri¹³⁾, Kaneo Suzuki¹³⁾, Takashi Ogura¹³⁾, Yasuhiro Yoshiike¹³⁾, Satoshi Inoue¹³⁾, Tadashi Akahori¹³⁾, Yoshihiro Hirai¹³⁾, Hiroshi Takahashi¹³⁾, Takao Ohkubo¹⁴⁾, Hirotada Ikeda¹⁴⁾, Hiroshi Matsumoto¹⁴⁾, Jingoro Shimada¹⁵⁾, Masaaki Arakawa¹⁶⁾, Kohichi Wada¹⁶⁾, Kenichi Igarashi¹⁶⁾, Hiroki Tsukada¹⁶⁾, Fumihide Iwata¹⁶⁾, Yukiyoishi Kon¹⁶⁾, Fumitoshi Yoshimine¹⁶⁾, Akio Kasai¹⁶⁾, Nobuki Aoki¹⁷⁾, Osamu Sekine¹⁸⁾, Yasutoshi Suzuki¹⁸⁾, Atsuhiko Sato¹⁹⁾, Kingo Chida¹⁹⁾, Shiro Imokawa¹⁹⁾, Akihito Todate¹⁹⁾, Mikio Toyoshima¹⁹⁾, Katsunori Tsukamoto¹⁹⁾, Kaoru Shimokata²⁰⁾*, Masashi Yamamoto²⁰⁾, Atsushi Kawabata²⁰⁾, Tetsuya Yagi²⁰⁾, Maki Ando²⁰⁾, Mitsuo Sato²⁰⁾, Sadaaki Yamori²⁰⁾, Norio Takagi²⁰⁾, Jinya Ohhama²⁰⁾, Yoshitugu Iinuma²⁰⁾, Tomohisa Shibagaki²⁰⁾, Shinji Maruyama²⁰⁾, Atsushi Watanabe²⁰⁾, Toshihiko Takeuchi²¹⁾, Yasuo Yamada²¹⁾, Hidekazu Hanaki²¹⁾, Makoto Kawakami²¹⁾, Takayuki Asano²¹⁾, Fumiyuki Kuze²²⁾, Nobuaki Ikeda²²⁾, Takuya Kurasawa²²⁾, Michiyasu Nakanishi²³⁾, Nobuhiro Narita²⁴⁾, Keiichi Mikasa²⁴⁾, Rinzo Soejima²⁵⁾*, Yoshihito Niki²⁵⁾, Niro Okimoto²⁵⁾*, Toshio Kishimoto²⁵⁾, Masamitsu Nakazima²⁵⁾, Toshiharu Matsushima²⁶⁾*, Makoto Kimura²⁶⁾, Sadao Miyazawa²⁶⁾, Yoshihiro Kobashi²⁶⁾*, Hirohide Yoneyama²⁶⁾, Michio Yamakido²⁷⁾, Kenichi Arita²⁷⁾, Tsuyoshi Ejima²⁷⁾, Minoru Yoshida²⁸⁾, Kentaro Watanabe²⁸⁾, Kohtaro Oizumi²⁹⁾, Tsuneaki Shiraishi²⁹⁾, Masao Kawahara²⁹⁾, Tomotaka Kawayama²⁹⁾, Yoshiyuki Mitsutake²⁹⁾, Fumio Tanaka²⁹⁾, Keisuke Takeda²⁹⁾, Tsuneo Ishibashi³⁰⁾, Masahiro Takamoto³⁰⁾, Masao Maruyama³⁰⁾, Tsuyoshi Ito³¹⁾, Hozumi Yamada³¹⁾*, Yoshiaki Nakahara³¹⁾, Kohei Hara³²⁾, Shigeru Kohno³²⁾, Hironobu Koga³²⁾, Tohru Fujino³²⁾, Koh Abe³²⁾, Shiro Kusano³²⁾, Kenji Irifune³²⁾, Hideaki Sawa³²⁾, Kazuhiro Okuno³²⁾, Kiyoyasu Fukushima³²⁾, Tsuyoshi Nagatake³³⁾, Naoto Rikitomi³³⁾, Masayuki Ando³⁴⁾, Moritaka Suga³⁴⁾, Toshinori Doi³⁴⁾, Tetsunobu Sakata³⁴⁾, Takakazu Fukushima³⁴⁾, Kiyotaka Ito³⁴⁾, Masaru Nasu³⁵⁾, Tohru Yamasaki³⁵⁾, Atsushi Saito³⁶⁾, Hiroshi Fukuhara³⁶⁾, Jun Inadome³⁶⁾, Masao Tateyama³⁶⁾, Mitsuyoshi Nakajima³⁷⁾ and Intetsu Kobayashi³⁸⁾

- ¹⁾First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, 6-20-2, Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan
- ²⁾First Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine
- ³⁾Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine
- ⁴⁾Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company
- ⁵⁾Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospital
- ⁶⁾Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
- ⁷⁾The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
- ⁸⁾Department of Infectious Diseases and Applied Immunology, Institute of Medical Science, University of Tokyo and Affiliated Hospital (*Tokyo Senbai Hospital)
- ⁹⁾Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
- ¹⁰⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital
- ¹¹⁾Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital
- ¹²⁾Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- ¹³⁾Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center
- ¹⁴⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine
- ¹⁵⁾Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine
- ¹⁶⁾Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine and Affiliated Hospital
- ¹⁷⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ¹⁸⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ¹⁹⁾The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University
- ²⁰⁾The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University and Affiliated Hospital (*Department of clinical preventive services, Nagoya University)
- ²¹⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya City University and Affiliated Hospital
- ²²⁾Department of Infection and Inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University
- ²³⁾Chest Department, Izinkai Takeda General Hospital
- ²⁴⁾Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ²⁵⁾Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School (*Kawasaki University of Medical Welfare, **Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital)
- ²⁶⁾Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital (*Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School)
- ²⁷⁾Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine and Affiliated Hospital
- ²⁸⁾Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
- ²⁹⁾The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University and Affiliated Hospital
- ³⁰⁾Department of internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
- ³¹⁾Department of internal Medicine, Saga Medical School (*Koga Hospital)
- ³²⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ³³⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University
- ³⁴⁾First Department of Internal Medicine, Kumamoto University Medical School, and Affiliated Hospital
- ³⁵⁾Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University.
- ³⁶⁾First Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, University of the Ryukyus and Affiliated Hospital
- ³⁷⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
- ³⁸⁾Chemotherapy Division, Mitsubishi-Kagaku Bio Clinical Laboratories

The clinical efficacy, safety and usefulness of prulifloxacin (PUFX, NM 441), a new quinolone, were evaluated in lower chronic respiratory tract infections under a doubleblind 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 211 patients evaluated, 176 were evaluated for clinical efficacy. There was no significant bias among patients' back ground factors between the two groups except "property of sputum" and "chest pain" However, no influence on the drug evaluation from these biases was verified from the viewpoint of the statistical analysis test.

2. The clinical efficacy rates were 94.3% (83/88) in the PUFX group and 96.6% (85/88) 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 77.5% (31/40) in the PUFX group and 82.5% (33/40) in the OFLX group.

4. Side effects were noted in 1 of 94 patients (1.1%) in the PUFX group and in 5 of 97 patients (5.2%) in the OFLX group.

5. Abnormalities on laboratory findings were observed in 7.9% (7/89) of patients in the PUFX group and in 7.5% (7/93) of patients in the OFLX group.

6. The safety rates ("safe" in the overall safety) were 91.5% (86/94) in the PUFX group and 88.7% (86/97) in the OFLX group.

7. The usefulness rates (markedly useful+useful) were 94.3% (83/88) in the PUFX group and 94.4% (84/89) 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 lower chronic respiratory tract infections.