

【原著・臨床試験】

慢性気道感染症に対する grepafloxacin の用量比較試験

小林 宏行¹⁾ a) # · 武田 博明¹⁾ · 酒寄 享¹⁾ · 齋藤 玲²⁾ # · 中山 一朗²⁾ · 富沢磨須美²⁾
 平賀 洋明³⁾ · 大道 光秀³⁾ · 片岡 賢治³⁾ · 田村 昌士⁴⁾ · 小原 一雄⁴⁾ · 小西 一樹⁴⁾
 小林 仁⁴⁾ · 渡辺 彰⁵⁾ · 滝沢 茂夫⁵⁾ · 中村美加栄⁵⁾ · 島田 馨⁶⁾ # · 佐野 靖之⁶⁾
 宮本 康文⁶⁾ · 菊池 典雄⁶⁾ · 酒井 紀⁷⁾ · 柴 孝也⁷⁾ · 谷本 普一⁸⁾ # · 中田紘一郎⁹⁾
 中谷 龍王⁹⁾ · 穴戸 晴美¹⁰⁾ · 永井 英明¹⁰⁾ · 嶋田基五郎¹¹⁾ · 堀 誠治¹¹⁾ · 松本 文夫¹²⁾
 今井 健郎¹²⁾ · 小田切繁樹¹³⁾ · 高橋 宏¹³⁾ · 高橋 健一¹³⁾ · 平居 義裕¹³⁾ · 庄司 晃¹³⁾
 佐久間 隆¹³⁾ · 大久保隆男¹⁴⁾ · 池田 大忠¹⁴⁾ · 荒川 正昭¹⁵⁾ · 和田 光一¹⁵⁾ · 岩田 文英¹⁵⁾
 青木 信樹¹⁶⁾ · 関根 理¹⁷⁾ · 鈴木 康稔¹⁷⁾ · 吉見 輝也¹⁸⁾ · 佐藤 篤彦¹⁸⁾ · 千田 金吾¹⁸⁾
 須田 隆文¹⁸⁾ · 吉富 淳¹⁸⁾ · 八木 健¹⁸⁾ · 武内 俊彦¹⁹⁾ · 花木 英和¹⁹⁾ · 山田 保夫¹⁹⁾
 成田 亘啓²⁰⁾ · 澤木 政好²⁰⁾ · 三笠 桂一²⁰⁾ · 三木 文雄²¹⁾ # · 副島 林造²²⁾ # · 沖本 二郎²²⁾
 二木 芳人²²⁾ · 松島 敏春²³⁾ · 木村 丹²³⁾ · 山木戸道郎²⁴⁾ · 長谷川健司²⁴⁾ · 大泉耕太郎²⁵⁾
 市川洋一郎²⁵⁾ · 徳永 尚登²⁵⁾ · 荒木 健²⁵⁾ · 藤野 和馬²⁵⁾ · 原 耕平²⁶⁾ # · 河野 茂²⁶⁾
 賀来 満夫²⁶⁾ · 古賀 宏延²⁶⁾ · 伊藤 直美²⁶⁾ · 松本 慶蔵²⁷⁾ # · 隆杉 正和²⁷⁾ · 渡辺 浩²⁷⁾
 那須 勝²⁸⁾ · 後藤陽一郎²⁸⁾ · 山崎 透²⁸⁾ · 後藤 純²⁸⁾ · 北川 和生²⁸⁾ · 齋藤 厚²⁹⁾
 伊良部勇栄²⁹⁾ · 中島 光好³⁰⁾ b) · 出口 浩一³¹⁾ c)

¹⁾杏林大学第一内科*, ²⁾北海道大学医療技術短期大学部および関連施設, ³⁾札幌鉄道病院呼吸器科,

⁴⁾岩手医科大学第三内科, 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⁾東京大学医科学研究所感染免疫内科および関連施設, ⁷⁾東京慈恵会医科大学第二内科,

⁸⁾東京慈恵会医科大学第四内科, ⁹⁾虎の門病院呼吸器内科, ¹⁰⁾国立療養所東京病院呼吸器科,

¹¹⁾聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター, 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⁾新潟大学第二内科および関連施設, ¹⁶⁾信楽園病院内科, ¹⁷⁾水原郷病院内科, ¹⁸⁾浜松医科大学第二内科,

¹⁹⁾名古屋市立大学第一内科および関連施設, ²⁰⁾奈良県立医科大学第二内科, ²¹⁾多根病院内科,

²²⁾川崎医科大学呼吸器内科, ²³⁾川崎医科大学付属川崎病院第二内科, ²⁴⁾広島大学第二内科,

²⁵⁾久留米大学第一内科および関連施設, ²⁶⁾長崎大学第二内科および関連施設,

²⁷⁾長崎大学熱帯医学研究所内科, ²⁸⁾大分医科大学第二内科および関連施設, ²⁹⁾琉球大学第一内科,

³⁰⁾浜松医科大学薬理学教室, ³¹⁾東京総合臨床検査センター研究部

a) 論文執筆者, b) コントローラー,

c) 細菌検査実施機関責任者, # 症例検討委員会メンバー

(平成 8 年 10 月 14 日受付・平成 9 年 3 月 27 日受理)

ニューキノロン系合成抗菌薬 grepafloxacin (GPFX, OPC-17116) の呼吸器感染症に対する至適用量を検討する目的で, 慢性気道感染症を対象に ofloxacin (OFLX) を対照薬として用量比較試験を実施した。投与薬剤群は, GPFX 200 mg×1 回/日投与群 (L 群) および 300 mg×1 回/日投与群 (H 群) を二重盲検法にて比較検討し, OFLX 200 mg×3 回/日投与群 (O 群) を非盲検下の対照薬とした。なお, 投与期間は 14 日間を原則とした。総症例 127 例中, 臨床効果の解析対象例数は 121 例 (L 群 37 例, H 群 41 例, O 群 43 例) であった。

1) 臨床効果: 有効率は, L 群 89.2 % (33/37), H 群 97.6 % (40/41) および O 群 88.4 % (38/43) であり, 3 群間に有意差は認められなかった。

2) 細菌学的効果: 菌消失率は, L 群 75.0 % (15/20), H 群 93.3 % (14/15) および O 群 85.7 % (18/21) であり, 3 群間に有意差は認められなかった。

3) 安全性: 副作用の発現率は, L 群 2.6 % (1/39), H 群 7.3 % (3/41) および O 群 9.1 % (4/44), 臨床検査値異常の発現率は, それぞれ 5.1 % (2/39), 5.1 % (2/39) および 4.9 % (2/41) であり, いずれも 3 群間に有意差は認められなかった。

4) 有用性: 有用率は, L 群 86.5 % (32/37), H 群 94.9 % (37/39) および O 群 85.4 % (35/41) であり, 3 群間に有意差は認められなかった。

以上の成績から, 慢性気道感染症に対する GPFX の臨床的有用性が確認され, 呼吸器感染症に対する GPFX の至適用量は, 1 回 300 mg 1 日 1 回投与が妥当と考えられた。

Key words: grepafloxacin, OPC-17116, ofloxacin, 慢性気道感染症, 用量比較試験

Grepafloxacin (GPFX, OPC-17116) は, 大塚製薬株式会社で開発されたニューキノロン系合成抗菌薬であり, その化学構造を Fig. 1 に示した。本剤は, グラム陽性菌, グラム陰性菌および嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有しており¹⁾, 特に *Streptococcus pneumoniae* を含むグラム陽性菌には既存のニューキノロン薬より強い抗菌力を示す²⁾。さらにマイコプラズマ, クラミジアなどに対しても強い抗菌力を有している³⁾。また, 本剤の体液および組織移行性は良好で, 動物試験では肺をはじめとする各種組織への優れた移行性が確認されている⁴⁾。本剤は, *in vitro* での抗菌力および高い肺組織移行性を反映して, 動物を用いた呼吸器感染モデルでも同系薬剤より優れた治療効果が報告されている⁵⁾。

臨床第 I 相試験では, 本剤の血漿中濃度は用量依存的に上昇し, 血中半減期は約 12 時間と同系薬剤に比較して長く, 1 日 1 回での投与が可能であると考えられた⁶⁾。臨床初期第 II 相試験では, 呼吸器感染症に対する有効率は 85.8 % (109/127) であり, その 1 日投与量別臨床効果は, 100 mg で 76.9 % (10/13), 200 mg で 88.0 % (73/83) および 300 mg で 83.3 % (25/30) の有効率であった。

以上の成績を踏まえ, GPFX の呼吸器感染症に対する至適用量を客観的に評価する目的で, 慢性気道感染症を対象として本剤 200 mg × 1 回/日投与群および 300 mg × 1 回/日投与群と, 対象薬として ofloxacin (OFLX) 200 mg × 3 回/日投与群の 3 群で用量比較試験を実施したので, その成績について報告する。なお, 本試験は, 全国 35 施設にて各治験審査委員会の承認を得て 1991 年 9 月から 1992 年 6 月の期間に実施したものである。

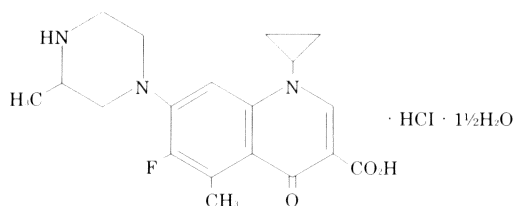


Fig. 1. Chemical structure of grepafloxacin.

I. 試験方法

1. 対象疾患ならびに対象症例

対象疾患は, 慢性気管支炎, 気管支拡張症 (感染時) および慢性呼吸器疾患の二次感染 (感染を伴った気管支喘息, 肺気腫など) の慢性気道感染症とし, びまん性汎細気管支炎は含まないこととした。対象症例は, 発熱, 咳嗽, 膿性痰の咯出, 白血球数増多, 赤沈値亢進, CRP 陽性, 胸部 X 線像などから明らかに感染症状が認められる軽症ないし中等症の感染症症例とした。また, 入院患者が望ましいが, 確実な経過観察が可能な場合は外来でも可とした。原則として, 年齢は 16 歳以上 80 歳未満とし, 性別は不問とした。ただし, 次の項目のいずれかに該当する患者は, 対象から除外した。

①すでに他剤に抗療法性であり効果が期待できない症例

②基礎疾患または合併症が重篤あるいは進行性で, 試験薬剤の有効性・安全性の判定が困難な症例

③症状がきわめて重篤で, 予後不良と考えられる症例

④重篤な肝, 腎機能障害を有する症例

⑤従来の抗菌薬に対してアレルギーの既往歴を有する症例

⑥当該感染エピソードに対してキノロン系薬剤がすでに投与された症例

⑦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

⑧妊娠または妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例

⑨ 80 歳未満の症例であっても, 高齢のため薬効評価に影響すると考えられる障害を有するか, あるいは有することが予測される症例

⑩その他, 試験担当医師が不適切と判断した症例

なお, 試験薬剤投与にさきだち, 試験の内容ならびに試験薬剤の効果, 副作用などについて本人または代理人に説明し, 被験者になることについての同意を文書または口頭で得た。

2. 対照薬の選定および用量設定の根拠

対照薬の選定は、同系薬剤であること、対象疾患である慢性気道感染症および本症の主な起炎菌に対する適応が承認されていること、さらにキノロン系合成抗菌薬の中でも日常の診療に汎用され、有用性に対する評価が確立されていること等の理由により、OFLXを選定した。OFLXの投与量は、他剤との薬効比較試験の成績⁹⁻¹⁰⁾および常用量から200 mg×3回/日を設定した。GPFXの投与量は、臨床初期第Ⅱ相試験での慢性気道感染症に対する臨床効果、喀痰中薬剤濃度および各種起炎菌に対する*in vitro*での抗菌力を勘案して、200 mg×1回/日または300 mg×1回/日を設定した。

3. 試験薬剤および投与方法

被験薬剤にはGPFX100 mg含有錠(大塚製薬^株提供)を、対照薬剤にはOFLX100 mg含有錠(第一製薬^株提供)を使用した。投与群はGPFX1日200 mg(L群)、GPFX1日300 mg(H群)、OFLX1日600 mg(O群)の3用量群とし、L群およびH群は1回3錠を1日1回、O群は1回2錠を1日3回投与した。ただし、GPFXの2用量に関しては識別ができないようにするために、GPFX100 mg錠と外観上識別不能なプラセボ錠を用意し、Fig. 2のように組み合わせることにより、二重盲検法としての厳格性を確保し、いずれも1回3錠を投与することとした。

4. 薬剤の割り付けおよび含有試験

各投与群の薬剤は、いずれも14日分を1症例分として外観上識別不能な白箱に収め、各白箱に収め、各白箱には「OPC-OF錠(RTI)○組○番」と表示した。また、GPFXの2群は、開封後も識別不能の状態とした。薬剤は、コントローラーがあらかじめ3症例分を1組とし、各組とも各投与群が1症例ずつとなるように無作為に割り付けを行った。参加各施設へ配付された薬剤は、患者選択後割り付け番号の若い順から使用することとした。なお、コントローラーが任意に抽出した薬剤について、各薬剤の含量・崩壊性等の製剤学的試験を星薬科大学薬剤学教室(永井恒司教授)に依頼し、いずれも規格に適合したものであることを確認した。

コントローラーは試験薬剤の含有量の正確性、両薬剤の識別不能性、無作為割り付け、key codeの保管な

らびに開封、key code開封後のデータの不変性および解析の保証にあたった。

5. 投与期間

原則として14日間投与とするが、下記のような場合は、試験担当医師の判断で試験薬剤の投与を中止してよいこととした。

①対象から除外すべき条件が投与開始後に判明した場合。

②治癒と判定した場合。

③随伴症状、臨床検査値異常あるいは症状の増悪のため投与継続が困難と判断された場合。

④症状・所見の改善が認められず、投与の継続が不相当と判断された場合。

⑤本人または法定代理人から中止の申し入れがあった場合。

⑥その他、試験担当医師が投与中止の必要を認めた場合。

なお、薬剤の効果判定は試験薬剤を最低3日間以上投与した後に行うこととし、中止時には所定の検査や観察を行って中止理由ならびに症状・所見を調査表に記載することとした。

6. 併用薬剤および処置

試験薬剤投与期間中は他の抗菌薬および副腎皮質ステロイド、ヒト免疫グロブリン製剤の併用は禁止した。ただし、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin および viomycin 以外の抗結核剤は併用してもよいこととした。

非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤、制酸剤は原則として禁止することとしたが、患者の利益のためやむを得ず併用した場合には調査表に記録することとした。

去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果も有さない喀痰融解剤などの併用は認めることとした。その他、原則として投与期間中は治療のための特別な処置は避け、やむを得ず処置した場合には調査表に記録することとした。

7. 臨床症状の観察および臨床検査

1) 臨床症状の観察

下記項目の観察および測定は原則として毎日行うこととしたが、少なくとも試験薬剤投与開始前、投与開始後3日後、7日後および14日後(または投与終了時)は必須とした。

なお、所定の日に実施が不可能な場合には、前日または翌日に実施することとし、何らかの理由で14日未満で投与を中止した場合、あるいは他剤に変更した場合には、中止時に必ず観察および測定を行うこととした。

臨床症状の程度は以下の基準にしたがって記録した。

①体温:原則として1日4回測定(実測値)、ただし、

Treatment group	Daily dose		
	morning	noon	evening
L	●●○		
H	●●●		
O	▲▲	▲▲	▲▲

●: grepafloxacin 100 mg tablet

○: grepafloxacin placebo tablet

▲: ofloxacin 100 mg tablet

Fig. 2. Drug administration schedule.

解熱すれば1日2回測定でも可とし、調査表に最高体温のみ記録することとした。

②咳嗽: + (睡眠が障害される程度), +, - の3段階

③喀痰量: 卍 (≥ 100 ml/日), 卐 ($100 > \sim \geq 50$ ml/日), 卑 ($50 > \sim \geq 10$ ml/日), 卐 (< 10 ml/日), - (喀痰なし) の5段階。可能な限り喀痰量を測定することとした。

④喀痰性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の3段階

⑤呼吸困難: + (起坐呼吸の程度), +, - の3段階

⑥胸痛: +, - の2段階

⑦胸部ラ音: +, +, - の3段階

⑧チアノーゼ: +, - の2段階

⑨脱水症状: +, - の2段階

⑥~⑨の程度は試験担当医師の判断によるものとした。

2) 臨床検査

臨床検査の実施項目および実施日を示した (Table 1)。いずれの観察項目および検査項目も所定の日を実施することとしたが、実施不可能な場合にはその前日または翌日に実施することとした。また、投与開始後に臨床上有意な異常変動を認めた場合は、可能な限り正常値または投与前値に復するまで追跡調査を行い、試験薬剤との因果関係を判定した。なお、異常変動の判定は、日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会報告¹¹⁾を参考にして行った。薬剤との因果関係は次の5段階で判定し、「①明らかに関係あり」から「③関連あるかもしれない」までを臨床検査値異常変動とした。

①明らかに関係あり

②多分関連あり

③関連あるかもしれない

④関連ないらしい

⑤関連なし

3) 細菌学的検査

Table 1. Clinical study items and schedule

Item	Before	Days after start of administration		
		day 3	day 7	day 14 (or when discontinued)
Chest X-ray	●			●
Sputum culture	●	○	●	●
Arterial blood gas	PaO ₂	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○
	pH	○	○	○
Blood analysis	erythrocytes	●	●	●
	hemoglobin	●	●	●
	hematocrit	●	●	●
	leucocytes	●	○	●
	differential leucocytes	●	○	●
	platelets	●	●	●
ESR (1h)	●	○	●	●
CRP	●	○	●	●
Mycoplasmal antibody	IHA or CF	○		○
Chlamydia antibody		○		○
Cold hemagglutination		○		○
Hepatic function test	s-GOT	●	●	●
	s-GPT	●	●	●
	ALP	●	●	●
	total bilirubin	●	●	●
Renal function test	BUN	●	●	●
	s-creatinine	●	●	●
Serum electrolytes (Na, K, Cl)		●	●	●
Urinalysis	protein	●	●	●
	glucose	●	●	●
	urobilinogen	●	●	●
	sedimentation	○	○	○

●: essential, ○: as often as possible

試験薬剤投与開始前、投与中（3日後および7日後）および投与終了後に各施設の方法により、喀痰中の細菌の分離・同定・菌量測定を行い、その消長を検討した。分離し得た推定起炎菌および推定交代菌は東京総合臨床検査センター研究部（責任者：出口浩一）にチョコレート寒天培地にて送付し、一括して再同定および GPFX と OFLX の MIC 測定を実施した。MIC は日本化学療法学会標準法（接種菌量 10^6 CFU/ml, 寒天平板希釈法）にしたがって測定した^{19,10)}。

4) 随伴症状

本試験開始後に随伴症状が発現した場合、その症状、程度、発現日、試験薬剤の投与、随伴症状に対する治療、症状の経過を調査し、試験薬剤との因果関係を判定した。症状の程度は「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。

試験薬剤との因果関係は次の5段階で判定し、「①明らかに関連あり」から「③関連あるかもしれない」を副作用とした。

- ①明らかに関連あり
- ②多分関連あり
- ③関連あるかもしれない
- ④関連ないらしい
- ⑤関連なし

8. 判定

感染症としての重症度については、病歴、臨床症状、

胸部 X 線像、臨床検査成績などにもとづき「重症」、「中等症」、「軽症」の3段階に判定した。また、臨床効果については自他覚的症状、胸部 X 線像、臨床検査成績などの推移をもとに「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の4段階および「判定不能」で判定した。細菌学的効果については起炎菌の消失の有無、新たな起炎菌の出現の有無などにもとづき、「消失」、「減少または部分消失」、「不変」、「菌交代」の4段階および「判定不能」で判定した。安全性については副作用および臨床検査値異常変動をもとに「安全である」、「ほぼ安全である」、「やや問題がある」、「問題がある」の4段階および「判定不能」で判定した。有用性については臨床効果および副作用、臨床検査値異常変動の有無と程度を勘案し、「きわめて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「問題あり」の5段階および「判定不能」で判定した。

以上の評価項目については、各施設内で判定を行った後、症例検討委員会（メンバー：齋藤 玲、谷本普一、小林宏行、島田 馨、三木文雄、副島林造、原 耕平、松本慶蔵）で取り決め事項に準じて、症例の採否、診断名の確定、感染症重症度、臨床効果、細菌学的効果、安全性（副作用、臨床検査値異常変動）ならびに有用性の判定を実施した。なお、有用性の判定については、Table 2 の基準にしたがい行った。また、各症例の症状、所見および臨床効果に関わる臨床検査成績を一定の基

Table 2. Criteria for judgement of usefulness

Adverse reactions and/or abnormal laboratory findings		Clinical efficacy				
		excellent	good	fair	poor	unevaluable
No		+	+	±	-	?
Yes	mild	+	+	±	-	?
	moderate	±	±	-	-	-
	severe	-	-	×	×	×

+: very useful, +: useful, ±: slightly useful, -: not useful, ×: undesirable, ?: unevaluable

Table 3. Criteria for evaluation of clinical manifestations and laboratory findings

Grade	-	+	+	+	+
Manifestations	-	+	+	+	+
Body temperature (°C)	<37	≥37~<38	≥38~<39	≥39	≥39
Cough	-	+	+	+	+
Volume of sputum	-	<10ml/day (+)	10~<50ml/day (+)	50~<100ml/day (++)	≥100ml/day (+++)
Property of sputum	-	M	PM	P	+++
Dyspnea	-	+	+	+	+
Chest pain	-	+	+	+	+
Rales	-	+	+	+	+
Cyanosis	-	+	+	+	+
Dehydration	-	+	+	+	+
WBC (/mm ³)	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~<20,000	≥20,000	≥20,000
ESR (1h)	<20	≥20~<40	≥40~<60	≥60	≥60
CRP (mg/dl)	-	±~+	2+~3+	4+~5+	≥6+
	(0~<0.1)	(0.1~1.5)	(1.6~7.0)	(7.1~14.0)	(14.1~)

M: mucous, PM: mucopurulent, P: purulent

準 (Table 3) により段階分類した。

委員会との判定の不一致事項については各施設の試験担当医師および試験実施責任医師と協議し、両者の合意のもとに判定を統一した。

9. Key cord の開封

本試験終了後、症例検討委員会は全症例の調査表記載内容を確認するとともに各施設の最終確認、了承を得て、全症例のデータを固定した。その直後にコントローラーにより Key cord が開封された。

10. データの解析処理

Key cord 開封後のデータの解析は、デザインの特長、データの分析に応じてカイニ乗検定 (χ^2)、Kruskal-Wallis 検定 (H) および Fisher の直接確率計算法などを用いた。主要評価項目は、臨床効果、細菌学的効果、安全性および有用性とした。さらに副次的解析として、臨床効果は疾患別、重症度別、基礎疾患・合併症の有無別および起炎菌の菌種別で層別解析を行った。また、細菌学的効果は起炎菌の消長を菌種別で層別解析を行った。検定における有意水準は、患者背景については、15%の両側検定とし、それ以外は5%の両側検定とした。なお、解析はコントローラーの指導のもとに大塚製薬株式会社において実施した。

II. 試験成績

1. 解析対象症例

総症例数 127 例 (L 群 41 例, H 群 41 例, O 群 45 例) について、症例検討委員会で解析対象としての適否を検討した。その結果、薬効評価不適格症例 6 例を除いた 121 例 (L 群 37 例, H 群 41 例, O 群 43 例) を臨床効果の解析対象とした。副作用の解析対象は、124 例 (L 群 39 例, H 群 41 例, O 群 44 例)、臨床検査値異常の解析対象は、119 例 (L 群 39 例, H 群 39 例, O 群 41 例)、安全性の解析対象は、120 例 (L 群 39 例, H 群 39 例, O 群 42 例)、有用性の解析対象は、117 例 (L 群 37 例, H 群 39 例, O 群 41 例) であった (Fig. 3)。なお、臨床効果不採用例については、その理由を示した (Table 4)。

2. 患者背景

臨床効果解析対象 121 例の各背景因子の分布について 3 群間の均一性を検討した。

1) 疾患の内訳

慢性気管支炎 56 例 (L 群 13 例, H 群 20 例, O 群 23 例)、感染を伴った気管支拡張症 38 例 (L 群 15 例, H 群 12 例, O 群 11 例) および慢性呼吸器疾患の二次感染 27 例 (L 群 9 例, H 群 9 例, O 群 9 例) であり、疾患分布に 3 群間で偏りはみられなかった (Table 5)。

2) 背景因子

直前化学療法の有無の分布に、3 群間で偏り ($p=0.048$) が認められた以外には、性、年齢、体重、感染症重症度、基礎疾患・合併症および併用薬の有無、ア

レルギー既往歴のいずれの項目も 3 群間に偏りはみられなかった (Table 6)。また、投与開始時の体温の分布に、3 群間で偏り ($p=0.041$) が認められた以外、その他の症状・所見、臨床検査値は 3 群間に偏りはみられなかった (Table 7)。

3. 起炎菌および感受性分布

臨床効果解析対象 121 例において起炎菌を確定した症例は 59 例 (L 群 21 例, H 群 15 例, O 群 23 例) であった。単独菌感染 51 例 (L 群 19 例, H 群 11 例, O 群 21 例)、複数菌感染 8 例 (L 群 2 例, H 群 4 例, O 群 2 例) であり、3 群間には偏りはみられなかった (Table 8)。

起炎菌と確定された 67 株のうち、GPFX および OFLX の MIC を測定できたものは 34 株で、GPFX の感受性分布は、3 群間に偏りがみられなかったが、OFLX の感受性分布は、3 群間に偏り ($p=0.078$) が認められた (Table 9)。

4. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象 121 例の臨床効果を示した (Table 10)。有効率は、L 群 89.2% (33/37)、H 群 97.6% (40/41) および O 群 88.4% (38/43) であり、3 群間に有意差はみられなかったが、H 群がもっとも高い有効率であった。

2) 疾患別臨床効果

疾患別に層別した臨床効果を示した (Table 11)。症例数のもっとも多かった慢性気管支炎の有効率は、L 群 84.6% (11/13)、H 群 100% (20/20) および O 群 87.0% (20/23) であり、3 群間に有意差はみられなかった。また、気管支拡張症の有効率は、L 群 86.7% (13/15)、H 群 91.7% (11/12) および O 群 100% (11/11) であり、3 群間に有意差はみられなかった。

3) 重症度別臨床効果

投与開始時の感染症重症度別に層別した臨床効果を示した (Table 12)。軽症例における有効率は、L 群 85.0% (17/20)、H 群 95.7% (22/23) および O 群 81.3% (13/16) であり、3 群間に有意差はみられなかった。また、中等症における有効率は L 群 94.1% (16/17)、H 群 100% (18/18) および O 群 92.6% (25/27) であり、3 群間に有意差はみられなかった。

4) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症の有無別に層別した臨床効果を示した (Table 13)。基礎疾患・合併症のない症例での有効率は、L 群 85.7% (12/14)、H 群 92.3% (12/13) および O 群 100% (15/15) であり、3 群間に有意差はみられなかった。また、これら疾患を有する症例では、L 群 91.3% (21/23)、H 群 100% (28/28) および O 群 82.1% (23/28) であり、3 群間に有意差はみられなかった。

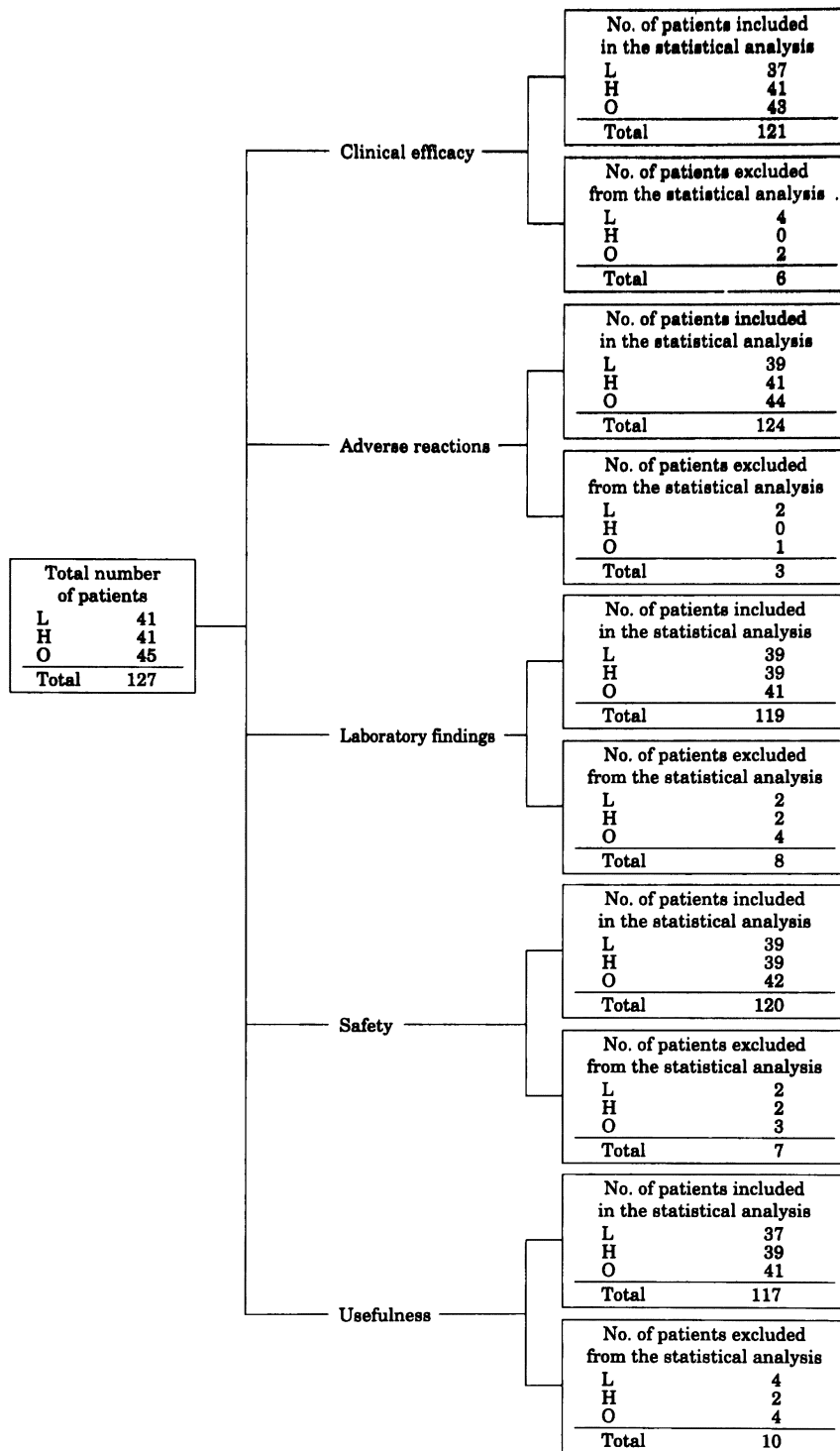


Fig. 3. Patient distribution.

Table 4. Reasons for exclusion from the evaluation of clinical efficacy

Reasons	L	H	O
Diseases not included in protocol	2		
Unclear clinical symptoms of infection			2
Concomitant medication with steroid	2		
Total	4 (9.8%)	0	2 (4.4%)

Table 5. Diagnosis

Diagnosis	No. of patients	L	H	O	Statistical test (χ^2)
Chronic bronchitis	56	13	20	23	p = 0.534
Bronchiectasis with infection	38	15	12	11	
Secondary infections with chronic respiratory disease*	27	9	9	9	
Total	121	37	41	43	

*Pulmonary emphysema with infection (L: 3 patients, H: 3 patients, O: 6 patients)

Pulmonary fibrosis with infection (L: 1 patient, H: 2 patients, O: 1 patient)

Bronchial asthma with infection (L: 3 patients, H: 3 patients, O: 2 patients)

Old pulmonary tuberculosis with infection (L: 2 patients, H: 1 patient)

Table 6. Background of the patients (1)

Item	No. of patients	Treatment group			Statistical test (χ^2 , H)	
		L	H	O		
Sex	male	74	18	26	30	p = 0.145 ^a
	female	47	19	15	13	
Age (year)	≤ 19	1	1			p = 0.742 ^b
	20~29	3		1	2	
	30~39	3		3		
	40~49	11	3	3	5	
	50~59	17	7	4	6	
	60~69	43	12	14	17	
	70~79	34	10	13	11	
80≤	9	4	3	2		
Body weight (kg)	≤ 39	7	3		4	p = 0.243 ^b
	40~49	35	13	16	6	
	50~59	34	9	9	16	
	60≤	15	4	4	7	
	unknown	30	8	12	10	
Severity of illness	mild	59	20	23	16	p = 0.166 ^a
	moderate	62	17	18	27	
Underlying disease and/or complication	without	42	14	13	15	p = 0.851 ^a
	with	79	23	28	28	
Pretreatment with antibiotics	no	112	37	35	40	p = 0.048 ^a
	yes	9		6	3	
Concomitant drug	without	59	21	19	19	p = 0.496 ^a
	with	62	16	22	24	
History of allergy in the past	no	119	36	41	42	p = 0.589 ^a
	yes	2	1		1	

^a χ^2 test, ^b H test

5) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が確定された 59 例について、菌種別の臨床効果を示した (Table 14)。単独菌感染における有効率は、L 群 79.0% (15/19), H 群 100% (11/11) および O 群 81.0% (17/21) であり、3 群間に有意差はみられなかった。また、複数菌感染を含めた全体の有効率は、L 群 81.0% (17/21), H 群 100% (15/15) および O 群 82.6% (19/23) であり、3 群間に有意差はみられなかったが、H 群がもっとも高い有効率であった。

5. 細菌学的効果

起炎菌が確定された 59 例の細菌学的効果を示した

(Table 15)。菌消失率 (消失 + 菌交代の率) は、L 群 75.0% (15/20), H 群 93.3% (14/15) および O 群 85.7% (18/21) であり、3 群間に有意差はみられなかったが、H 群がもっとも高い消失率であった。

細菌学的効果の判定された症例について起炎菌の消長を菌種別に示した (Table 16)。グラム陽性菌では、L 群 6 株中 5 株, H 群 5 株中 5 株, O 群 10 株中 8 株が消失した。また、グラム陰性菌では、L 群 75.0% (12/16), H 群 92.9% (13/14) および O 群 92.3% (12/13) の消失率であった。全体の消失率は、L 群 77.3% (17/22), H 群 94.7% (18/19) および O 群

Table 7. Background of the patients (2): Initial manifestations

Item	No. of patients	Treatment group			Statistical test (H)	
		L	H	O		
Body temperature (°C)	<37	38	14	15	9	p=0.041
	37~<38	54	15	20	19	
	38~<39	25	7	5	13	
	≥39	3	1		2	
	unknown	1		1		
Cough	-	2	2			p=0.154
	+	60	21	19	20	
	+	57	18	22	22	
	unknown	2	1		1	
Volume of sputum	-					p=0.424
	+	31	12	10	9	
	+	65	19	22	24	
	+	20	5	7	8	
	+	2		2		
unknown	3	1		2		
Property of sputum	-					p=0.918
	M	5	2	1	2	
	PM	61	19	21	21	
	P	55	16	19	20	
Dyspnea	-	77	24	29	24	p=0.370
	+	33	9	9	15	
	+	8	3	2	3	
	unknown	3	1	1	1	
Chest pain	-	104	33	36	35	p=0.478
	+	14	3	4	7	
	unknown	3	1	1	1	
Rales	-	40	10	16	14	p=0.833
	+	65	21	19	25	
	+	11	3	5	3	
	unknown	5	3	1	1	
Cyanosis	-	111	32	38	41	p=0.732
	+	5	2	2	1	
	unknown	5	3	1	1	
Dehydration	-	110	31	38	41	p=0.454
	+	6	3	2	1	
	unknown	5	3	1	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	62	20	22	20	p=0.551
	8,000~<12,000	51	15	18	18	
	12,000~<20,000	8	2	1	5	
	≥20,000					
ESR (1 h)	≤19	28	10	9	9	p=0.567
	20~39	31	9	14	8	
	40~59	11	7	3	7	
	≥60	23	6	7	10	
	unknown	22	5	8	9	
CRP	-	1		1		p=0.446
	±, 1+	36	12	12	12	
	2+, 3+	51	17	19	15	
	4+, 5+	27	6	7	14	
	≥6+	6	2	2	2	

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organisms		No. of patients	L	H	O	Statistical test (χ^2)
Monomicrobial infection		51	19	11	21	p = 0.228
Polymicrobial infection		8	2	4	2	
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	4	2	2		
	<i>S. pneumoniae</i>	10	2	1	7	
	<i>S. agalactiae</i>	1			1	
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	7	2	3	2	
	<i>K. pneumoniae</i>	3	2	1		
	<i>P. aeruginosa</i>	6	3	1	2	
	<i>H. influenzae</i>	20	8	3	9	
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	3		1	2	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>Haemophilus</i> sp.	1	1			
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	1		1		
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	1			
	<i>E. coli</i> + <i>H. influenzae</i>	1		1		
	<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>P. mirabilis</i>	1		1		
Total		59	21	15	23	

Table 9. Sensitivity distribution of causative organisms

Tested drug	Group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												Total (strain)	Statistical test (H)	
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50			100 \leq
GPFX	L	1	4	2		1	1	1			1				11	p = 0.262
	H	2	3	5			1							11		
	O	3		1	1	2	3	1	1					12		
OFLX	L	1	1		3	2	1		2		1			11	p = 0.078	
	H		1	2	3	3	1		1				11			
	O			2	1		1	2	3	3			12			

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 10. Clinical efficacy

Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Statistical test (χ^2)
	excellent	good	fair	poor			
L	4	29	3	1	37	33/37 (89.2)	NS p = 0.247
H	3	37	0	1	41	40/41 (97.6)	
O	9	29	3	2	43	38/43 (88.4)	

*Efficacy rate: (excellent + good)/No. of patients, NS: not significant

Table 11. Clinical efficacy according to diagnosis

Diagnosis	Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Statistical test (χ^2)
		excellent	good	fair	poor			
Chronic bronchitis	L	2	9	1	1	13	11/13 (84.6)	NS p = 0.212
	H	1	19			20	20/20 (100.0)	
	O	6	14	2	1	23	20/23 (87.0)	
Bronchiectasis with infection	L	1	12	2		15	13/15 (86.7)	NS p = 0.459
	H	2	9		1	12	11/12 (91.7)	
	O		11			11	11/11 (100.0)	
Secondary infection with chronic respiratory disease	L	1	8			9	9/9	NS p = 0.115
	H		9			9	9/9	
	O	3	4	1	1	9	7/9	

*Efficacy rate: (excellent + good)/No. of patients, NS: not significant

Table 12. Clinical efficacy according to initial severity

Severity	Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Statistical test (χ^2)
		excellent	good	fair	poor			
Mild	L	2	15	2	1	20	17/20 (85.0)	NS p=0.340
	H	2	20		1	23	22/23 (95.7)	
	O	1	12	3		16	13/16 (81.3)	
Moderate	L	2	14	1		17	16/17 (94.1)	NS p=0.511
	H	1	17			18	18/18 (100.0)	
	O	8	17		2	27	25/27 (92.6)	

*Efficacy rate: (excellent + good) /No. of patients, NS: not significant

Table 13. Clinical efficacy according to underlying disease and/or complication

Underlying disease and/or complication	Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Statistical test (χ^2)
		excellent	good	fair	poor			
Without	L	1	11	1	1	14	12/14 (85.7)	NS p=0.327
	H	1	11		1	13	12/13 (92.3)	
	O	4	11			15	15/15 (100.0)	
With	L	3	18	2		23	21/23 (91.3)	NS p=0.063
	H	2	26			28	28/28 (100.0)	
	O	5	18	3	2	28	23/28 (82.1)	

*Efficacy rate: (excellent + good) /No. of patients, NS: not significant

87.0% (20/23) であり、3 群間に有意差はみられなかった。呼吸器感染症の代表的な起炎菌とされる *S. pneumoniae* では、L 群 4 株中 4 株、H 群 3 株中 3 株、O 群 9 株中 7 株が消失し、*Haemophilus influenzae* では、L 群 8 株中 8 株、H 群 5 株中 5 株、O 群 10 株中 9 株が消失した。

6. 安全性

1) 副作用

副作用解析症例 124 例における発現率およびその内容を示した (Table 17)。副作用が発現した症例は、L 群 39 例中 1 例 (発現率 2.6%)、H 群 41 例中 3 例 (7.3%) および O 群 44 例中 4 例 (9.1%) であり、3 群間に有意差はみられなかった。副作用の内容は、L 群で発熱・喘鳴が 1 例、H 群でふらふら感 1 例、嘔吐 1 例、痒痒感 1 例、O 群で不眠 1 例、立ちくらみ 1 例、嘔吐・嘔気・頭痛 1 例、胸やけ 1 例であり、いずれも重篤なものはなく投与終了 (中止) あるいは処置により症状の消失を確認した。

2) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の発現率とその内容を示した (Table 18)。臨床検査値異常変動が認められた症例は、L 群 39 例中 2 例 (発現率 5.1%)、H 群 39 例中 2 例 (5.1%) および O 群 41 例中 2 例 (4.9%) であり、3 群間に有意差はみられなかった。異常変動の内容は、L 群および H 群で、ともに好酸球増多 2 例、O 群で GOT 上昇 1 例、GOT・ALP 上昇 1 例であったが、いずれも軽度であった。

3) 安全性

副作用および臨床検査値異常変動を勘案して判定された安全性を示した (Table 19)。安全率は、L 群 94.9% (37/39)、H 群 87.2% (34/39) および O 群 85.7% (36/42) であり、3 群間に有意差はみられなかった。

7. 有用性

臨床効果と安全性を勘案して判定した有用性を示した (Table 20)。有用率は、L 群 86.5% (32/37)、H 群 94.9% (37/39) および O 群 85.4% (35/41) であり、3 群間に有意差はみられなかったが、H 群がもっとも高い有用率であった。

III. 考 察

今回、我々はニューキノロン系合成抗菌薬 GPFX の呼吸器感染症に対する至適用量を検討する目的で、慢性気道感染症を対象として用量比較試験を実施した。

GPFX の投与量は、呼吸器感染症の起炎菌として分離頻度が高い *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* に対する本剤の抗菌力および喀痰中への移行性を考慮し、さらに臨床初期第 II 相試験における臨床効果、安全性等を総合的に勘案して、1 日投与量を 200 mg と 300 mg の 2 用量に設定した。投与回数は、本剤の血中半減期が既存同系薬剤に比較し約 12 時間と長いこと⁷⁾、臨床初期第 II 相試験において 1 日 1 回投与での十分な有効性が確認されたことより 1 日 1 回投与とした。また、OFLX は呼吸器感染症で汎用され、かつその安全

Table 14. Clinical efficacy according to causative organisms

Causative organisms	Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Statistical test (χ^2)	
		excellent	good	fair	poor				
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	L		1	1		2	1/2	—
		H		2			2	2/2	
		O							
	<i>S. agalactiae</i>	L							—
		H							
		O		1			1	1/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	L		2			2	2/2	—
		H	1				1	1/1	
		O	1	3	2	1	7	4/7	
	Subtotal	L	0	3	1	0	4	3/4	—
		H	1	2	0	0	3	3/3	
		O	1	4	2	1	8	5/8	
Monomicrobial infection	<i>K. pneumoniae</i>	L		1	1		2	1/2	—
		H		1			1	1/1	
		O							
	<i>H. influenzae</i>	L	1	6		1	8	7/8	—
		H		3			3	3/3	
		O	4	5			9	9/9	
	<i>P. aeruginosa</i>	L		2	1		3	2/3	—
		H		1			1	1/1	
		O		2			2	2/2	
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	L	1	1			2	2/2	—
		H	1	2			3	3/3	
		O	1		1		2	1/2	
Subtotal	L	2	10	2	1	15	12/15 (80.0)	NS p=0.308	
	H	1	7	0	0	8	8/8		
	O	5	7	1	0	13	12/13 (92.3)		
Subtotal	L	2	13	3	1	19	15/19 (79.0)	NS p=0.267	
	H	2	9	0	0	11	11/11 (100.0)		
	O	6	11	3	1	21	17/21 (81.0)		
Polymicrobial infection	L		2			2	2/2	—	
	H		4			4	4/4		
	O		2			2	2/2		
Total	L	2	15	3	1	21	17/21 (81.0)	NS p=0.204	
	H	2	13	0	0	15	15/15 (100.0)		
	O	6	13	3	1	23	19/23 (82.6)		

*Efficacy rate: (excellent + good)/No. of patients, NS: not significant

GPC: gram-positive cocci, GNB: gram-negative bacteria

Table 15. Bacteriological efficacy

Treatment group	Bacteriological efficacy					No. of patients	Eradication rate* (%)	Statistical test (χ^2)
	eradicated	partially eradicated	unchanged	replaced	unknown			
L	15	3	2	0	1	21	15/20 (75.0)	NS p=0.330
H	14	1	0	0	0	15	14/15 (93.3)	
O	16	1	2	2	2	23	18/21 (85.7)	

*Eradication rate: (eradicated + replaced)/(No. of patients-unknown), NS: not significant

性が確認されていることなどの理由により対照薬として選択し、その常用量である 200 mg×3 回/日とした。対象疾患は、呼吸器感染症のうち難治性で比較的臨床

評価が困難なびまん性汎細気管支炎を除く慢性気道感染症とした。

本試験の総症例数は 127 例であり、L 群では対象外

Table 16. Bacteriological response according to causative organisms

Causative organisms	Treatment group	Bacteriological efficacy				No. of strains	Eradication rate* (%)	Statistical test (χ^2)	
		eradicated	decreased	persisted	unknown				
GPC	<i>S. aureus</i>	L	1	1		2	1/2	-	
		H	2			2	2/2		
		O							
	<i>S. agalactiae</i>	L						-	
		H							
		O	1			1	1/1		
	<i>S. pneumoniae</i>	L	4			4	4/4	-	
		H	3			3	3/3		
		O	7		2	9	7/9		
Subtotal	L	5	1	0	0	6	5/6	NS p=0.569	
	H	5	0	0	0	5	5/5		
	O	8	0	2	0	10	8/10 (80.0)		
GNB	<i>E. coli</i>	L						-	
		H	1			1	1/1		
		O							
	<i>K. pneumoniae</i>	L	1		1	1	3	1/2	-
		H	1				1	1/1	
		O							
	<i>P. mirabilis</i>	L						-	
		H	1				1		1/1
		O							
	<i>H. influenzae</i>	L	8				8	8/8	NS p=0.507
		H	5				5	5/5	
		O	9		1	1	11	9/10 (90.0)	
	<i>Haemophilus sp.</i>	L	1				1	1/1	-
		H							
		O							
<i>P. aeruginosa</i>	L		2	1		3	0/3	-	
	H		1			1	0/1		
	O	1			1	2	1/1		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	L	2				2	2/2	-	
	H	5				5	5/5		
	O	2				2	2/2		
Subtotal	L	12	2	2	1	17	12/16 (75.0)	NS p=0.274	
	H	13	1	0	0	14	13/14 (92.9)		
	O	12	0	1	2	15	12/13 (92.3)		
Total	L	17	3	2	1	23	17/22 (77.3)	NS p=0.272	
	H	18	1	0	0	19	18/19 (94.7)		
	O	20	0	3	2	25	20/23 (87.0)		

*Eradication rate: eradicated/(No. of strains-unknown), NS: not significant

GPC: gram-positive cocci, GNB: gram-negative bacteria

疾患 2 例, 併用薬違反 2 例を除外した 37 例, H 群では 41 例, O 群では感染症状不明確 2 例を除外した 43 例を臨床効果解析対象とした。背景因子において, 3 群間で直前化学療法の有無および投与開始時体温の分布に偏りがみられたものの, その他の背景因子に偏りが認められないことから, ほぼ均一な集団であると考えられた。

今回の検討における臨床効果 (有効率) は, L 群 89.2%, H 群 97.6% および O 群 88.4% であり, 3 群

間で有意差はみられないものの H 群でもっとも高い有効率が示された。さらに慢性気道感染症の約半数を占める慢性気管支炎においても, L 群 84.6%, H 群 100% および O 群 87.0% の有効率であり, 同様の結果が得られた。また, 重症度別, 基礎疾患・合併症の有無別の臨床効果において, 3 群間に有意差はみられなかった。対照薬とした OFLX の有効率は, これまでの比較試験成績⁸⁻¹⁰⁾ (有効率 82.6~92.7%) とほぼ同様の成績であり, 患者の背景因子の相違, 起炎菌の変遷, 耐

Table 17. Adverse reactions

Treatment group	L	H	O	Statistical test (Fisher's exact test)
Adverse reactions				/
Insomnia			1	
Vertigo		1		
Dizziness on standing up			1	
Vomiting		1		
Vomiting, nausea and headache			1	
Heartburn			1	
Itching		1		
Fever and wheezing	1			
No. of patients with adverse reactions (%)	1 (2.6%)	3 (7.3%)	4 (9.1%)	NS
No. of patients evaluated for adverse reactions	39	41	44	p = 0.534

NS: not significant

Table 18. Abnormal laboratory findings

Treatment group	L	H	O	Statistical test (Fisher's exact test)
Abnormal laboratory findings				/
Eosinophils ↑	2	2		
GOT ↑			1	
GOT · ALP ↑			1	
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	2 (5.1%)	2 (5.1%)	2 (4.9%)	NS
No. of patients evaluated for laboratory findings	39	39	41	p = 1.000

NS: not significant

Table 19. Safety

Treatment group	Safety				No. of patients	Safety rate* (%)	Statistical test (χ^2)
	safe	almost safe	safety questioned	not safe			
L	37	1	1	0	39	37/39 (94.9)	NS p = 0.369
H	34	3	2	0	39	34/39 (87.2)	
O	36	4	0	2	42	36/42 (85.7)	

*Safety rate: Safety/No. of patients, NS: not significant

Table 20. Usefulness

Treatment group	Usefulness				No. of patients	Usefulness rate* (%)	Statistical test (χ^2)
	very useful	useful	slightly useful	not useful			
L	4	28	4	1	37	32/37 (86.5)	NS p = 0.342
H	2	35	1	1	39	37/39 (94.9)	
O	8	27	3	3	41	35/41 (85.4)	

*Usefulness rate: (very useful + useful)/No. of patients, NS: not significant

性菌の増加などから直接比較することは困難であるが、今回の OFLX の有効率 88.4% は妥当な成績であると考えられた。

細菌学的検討では、起炎菌と確定された菌種で、主なものは *H. influenzae* (24 株), *S. pneumoniae* (16 株), *M. (B.) catarrhalis* (9 株), *P. aeruginosa* (6 株) であり、慢性気道感染症において分離頻度が高く、臨床上重視されている菌種が多かった。細菌学的効果

は、L 群 75.0%, H 群 93.3% および O 群 85.7% と 3 群間で有意差はみられないものの、H 群でもっとも高い消失率が示された。

副作用の発現率は L 群 2.6%, H 群 7.3% および O 群 9.1% であり、3 群間に有意差はみられなかった。副作用の内容は、主に従来のキノロン薬にみられる中枢神経系、消化器系および皮膚過敏症状で、重篤な副作用は認められず全症例において投与終了 (中止) ある

いは処置により症状の消失を確認した。臨床検査値異常変動の発現率は、L群 5.1%、H群 5.1% および O群 4.9% であり、3群間に有意差は認められなかった。異常変動の内容は、好酸球増多、GOT・ALPの上昇であり、すべての項目において軽度上昇のみみられたもので臨床的に問題となるものはなかった。副作用、臨床検査値異常変動を勘案して判定した安全性は、L群 94.9%、H群 87.2% および O群 85.7% の安全率であり、3群間に有意差はみられなかった。

臨床効果および安全性を勘案して判定された有用性は、L群 86.5%、H群 94.9% および O群 85.4% の有用率であり、3群間で有意差はみられなかったが、H群でもっとも高い有用率が示された。

以上の結果より、慢性気道感染症に対してすべての評価項目で3群間に有意差が見られなかったものの、GPFX 300 mg 投与群は、GPFX 200 mg 投与群より臨床効果、細菌学的効果ならびに有用性の面で高い有効率、消失率、有用率が示された。このことから、呼吸器感染症に対する GPFX の至適用量は、1回 300 mg 1日1回の投与が妥当であると判断し、臨床第Ⅲ相二重盲検比較試験においてさらに検討を行う価値があるものと考えられた。

文 献

- 1) Neu H C, Fang W, Gu J W, et al.: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 2) Wakebe H, Mitsuhashi S: Comparative *in vitro* activities of new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185~2191, 1992
- 3) Nagayama A, Nakao T: *In vitro* Activities of OPC-17116 and other new quinolons against *Chlamydia trachomatis*. 31th ICAAC, abstract no. 1470, Chicago, 1991
- 4) Hara K, Kaku M, Koga H, et al.: *In vitro* activity of OPC-17116 against *Mycoplasma pneumoniae* and its penetration into sputum and human polymorphonuclear leucocytes. 31th ICAAC, abstract p344 no. 1469, Chicago, 1991
- 5) Akiyama H, Koike M, Nii S, et al.: OPC-17116, an Excellently Tissue-Penetrative New Quinolone; Pharmacokinetic Profile in Animals and Antibacterial. Activities of Metabolites abstract no. 1477, Chicago, 1991
- 6) Wakebe H, Imada T, Yoneda H, et al.: Evaluation of OPC-17116 against important pathogens that cause respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 38: 2340~2345, 1994
- 7) 中島光好, 植松俊彦, 長嶋 悟, 他: Grepafloxacin の臨床第一相試験. *日化療会誌* 43 (S-1): 155~175, 1995
- 8) 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 との二重盲検比較試験. *Chemotherapy* 39: 467~499, 1991
- 9) 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
- 10) 斎藤 厚, 伊良部勇榮, 普久原浩, 他: 慢性下気道感染症に対する Levofloxacin (LVFX) の用量比較臨床試験. *Chemotherapy* 40 (S-3): 75~96, 1992
- 11) 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案. *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 12) MIC 測定法改定委員会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改定について. *Chemotherapy* 29: 76~79, 1981
- 13) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979

Comparative grepafloxacin dose-finding study in the treatment of chronic respiratory tract infection

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Hiroaki Takeda¹⁾, Susumu Sakayori¹⁾, Akira Saito²⁾,
 Ichiro Nakayama²⁾, Masumi Tomizawa²⁾, Yohmei Hiraga³⁾, Mitsuhide Ohmichi³⁾,
 Kenji Kataoka³⁾, Masashi Tamura⁴⁾, Kazuo Obara⁴⁾, Kazuki Konishi⁴⁾,
 Hitoshi Kobayashi⁴⁾, Akira Watanabe⁵⁾, Shigeo Takizawa⁵⁾, Mikae Nakamura⁵⁾,
 Kaoru Shimada⁶⁾, Yasuyuki Sano⁶⁾, Yasufumi Miyamoto⁶⁾, Norio Kikuchi⁶⁾,
 Osamu Sakai⁷⁾, Koya Shiba⁷⁾, Shinichi Tanimoto⁸⁾, Koichiro Nakata⁹⁾,
 Tatsuo Nakatani⁹⁾, Harumi Shishido¹⁰⁾, Hideaki Nagai¹⁰⁾, Jingoro Shimada¹¹⁾,
 Seiji Hori¹¹⁾, Fumio Matsumoto¹²⁾, Takeo Imai¹²⁾, Shigeki Odagiri¹²⁾,
 Hiroshi Takahashi¹³⁾, Kenichi Takahashi¹³⁾, Yoshihiro Hirai¹³⁾, Akira Syoji¹³⁾,
 Takashi Sakuma¹³⁾, Takao Okubo¹⁴⁾, Hirotada Ikeda¹⁴⁾, Masaaki Arakawa¹⁵⁾,
 Koichi Wada¹⁵⁾, Fumihide Iwata¹⁵⁾, Nobuki Aoki¹⁶⁾, Osamu Sekine¹⁷⁾,
 Yasutoshi Suzuki¹⁷⁾, Teruya Yoshimi¹⁸⁾, Atsuhiko Sato¹⁸⁾, Kingo Chida¹⁸⁾,
 Takafumi Suda¹⁸⁾, Atsushi Yoshitomi¹⁸⁾, Takeshi Yagi¹⁸⁾, Toshihiko Takeuchi¹⁹⁾,
 Hidekazu Hanaki¹⁹⁾, Yasuo Yamada¹⁹⁾, Nobuhiro Narita²⁰⁾, Masayoshi Sawaki²⁰⁾,
 Keiichi Mikasa²⁰⁾, Fumio Miki²¹⁾, Rinzo Soejima²²⁾, Niro Okimoto²²⁾,
 Yoshihito Niki²²⁾, Toshiharu Matsushima²³⁾, Makoto Kimura²³⁾, Michio Yamakido²⁴⁾,
 Kenji Hasegawa²⁴⁾, Kotaro Oizumi²⁵⁾, Yoichiro Ichikawa²⁵⁾, Naoto Tokunaga²⁵⁾,
 Takeshi Araki²⁵⁾, Kazuma Fujino²⁵⁾, Kohei Hara²⁶⁾, Shigeru Kohno²⁶⁾,
 Mitsuo Kaku²⁶⁾, Hironobu Koga²⁶⁾, Naomi Ito²⁶⁾, Keizo Matsumoto²⁷⁾,
 Masakazu Takasugi²⁷⁾, Hiroshi Watanabe²⁷⁾, Masaru Nasu²⁸⁾, Yoichiro Goto²⁸⁾,
 Tohru Yamasaki²⁸⁾, Jun Goto²⁸⁾, Kazuo Kitagawa²⁸⁾, Atsushi Saito²⁹⁾,
 Yuei Irabu²⁹⁾, Mitsuyoshi Nakashima³⁰⁾ and Koichi Deguchi³¹⁾

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

²⁾College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospitals

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

⁴⁾Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University

⁵⁾Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospital

⁶⁾Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo and Affiliated Hospitals

⁷⁾Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

⁸⁾Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

⁹⁾Division of Respiratory Diseases and Department of Clinical Laboratory, Toranomon Hospital

¹⁰⁾Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital

¹¹⁾Division of Clinical Pharmacology, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

¹²⁾Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Midwives and Nurses Training School Hospital

¹³⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Center

¹⁴⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama Prefectural University School of Medicine

¹⁵⁾Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Niigata University and Affiliated Hospital

¹⁶⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

¹⁷⁾Department of Internal Medicine and Pharmacy, Suibarago Hospital

¹⁸⁾Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

¹⁹⁾First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University and Affiliated Hospital

²⁰⁾Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

²¹⁾ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

²²⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

²³⁾ Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Hospital (II)

²⁴⁾ Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine

²⁵⁾ First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University and Affiliated Hospital

²⁶⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospital

²⁷⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

²⁸⁾ Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University and Affiliated Hospital

²⁹⁾ First Department of Internal Medicine, University of the Ryukyus

³⁰⁾ Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine

³¹⁾ Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

A dose-comparison trial to establish the optimal dose of the new quinolone synthetic antibacterial agent grepafloxacin (GPFX, OPC-17116) in the treatment of respiratory infections was conducted in patients with chronic respiratory tract infection, using ofloxacin (OFLX) as the control drug. The efficacy, safety, and usefulness of GPFX 200 mg q. d. (Group L) were compared with GPFX 300 mg q. d. (Group H) by the double-blind method, and each dose of GPFX was compared with open-label treatment with OFLX 200 mg t. i. d. (Group O). As a rule, treatment was continued for 14 days. It was judged that 121 of the 127 patients enrolled (37 in Group L, 41 in Group H, 43 in Group O) were capable of being evaluated for efficacy.

1. Clinical efficacy:

The clinical efficacy rate was 89.2% (33/37), 97.6% (40/41), and 88.4% (38/43) in Groups L, H, and O, respectively. No statistically significant differences were observed among the 3 groups.

2. Bacteriological efficacy:

The bacterial eradication rate was 75.0% (15/20), 93.3% (14/15), and 85.7% (18/21) in Groups L, H, and O, respectively. No statistically significant differences were observed in the 3 groups.

3. Safety assessments:

In Groups L, H and O, the incidence of adverse reactions was 2.6% (1/39), 7.3% (3/41) and 9.1% (4/44), respectively, and the incidence of abnormal laboratory findings was 5.1% (2/39), 5.1% (2/39), and 4.9% (2/41), respectively. There were no statistically significant differences in the incidence of adverse reactions or abnormal laboratory findings in the 3 groups.

4. Usefulness:

The usefulness rate was 86.5% (32/37), 94.9% (37/39), and 85.4% (35/41) in Groups L, H, and O, respectively. No statistically significant differences were observed in the 3 groups.

These findings demonstrated that 300 mg q. d. is the appropriate clinical dose of GPFX for the treatment of respiratory infections.