

## 【原著・臨床試験】

## 肺炎に対する grepafloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験

小林 宏行<sup>1)a)</sup>・武田 博明<sup>1)</sup>・酒寄 享<sup>1)</sup>・齋藤 玲<sup>2)</sup>・富沢磨須美<sup>2)</sup>・平賀 洋明<sup>3)</sup>  
 大道 光秀<sup>3)</sup>・武部 和夫<sup>4)</sup>・松川 昌勝<sup>4)</sup>・中畑 久<sup>4)</sup>・遅野井 健<sup>4)</sup>・斉藤三代子<sup>4)</sup>  
 田村 昌士<sup>5)</sup>・小西 一樹<sup>5)</sup>・小原 一雄<sup>5)</sup>・吉田 雅美<sup>5)</sup>・毛利 孝<sup>5)</sup>・武内 健一<sup>5)</sup>  
 吉田 泰二<sup>5)</sup>・小綿 輝雄<sup>5)</sup>・谷藤 幸夫<sup>5)</sup>・白土 邦男<sup>6)</sup>・丹野 恭夫<sup>6)</sup>・林 雅人<sup>6)</sup>  
 佐藤 江一<sup>6)</sup>・高橋 誠<sup>6)</sup>・工藤 國夫<sup>6)</sup>・石井 宗彦<sup>6)</sup>・杉山 正春<sup>6)</sup>・小野 康夫<sup>6)</sup>  
 進藤百合子<sup>6)</sup>・橋口 良一<sup>6)</sup>・吉永 馨<sup>6)</sup>・和田 徳男<sup>6)</sup>・的場 直矢<sup>6)</sup>・富永 忠弘<sup>6)</sup>  
 渡辺 彰<sup>7)</sup>・貫和 敏博<sup>7)</sup>・馬場 健児<sup>7)</sup>・徳江 豊<sup>7)</sup>・中井 祐之<sup>7)</sup>・本田 芳宏<sup>7)</sup>  
 佐藤 和男<sup>7)</sup>・新妻 一直<sup>7)</sup>・滝沢 茂夫<sup>7)</sup>・中村美加栄<sup>7)</sup>・坂本 正寛<sup>8)</sup>・勝 正孝<sup>9)</sup>  
 大石 明<sup>9)</sup>・島田 馨<sup>10)</sup>・菊池 典雄<sup>10)</sup>・酒井 紀<sup>11)</sup>・柴 孝也<sup>11)</sup>・谷本 普一<sup>12)</sup>  
 斎藤 篤<sup>13)</sup>・中田 紘一郎<sup>14)</sup>・中谷 龍王<sup>14)</sup>・工藤宏一郎<sup>15)</sup>・堀内 正<sup>15)</sup>・宍戸 春美<sup>16)</sup>  
 長野 博<sup>17)</sup>・多田 寛<sup>17)</sup>・蝶名林直彦<sup>17)</sup>・野口 英世<sup>18)</sup>・田中 一正<sup>18)</sup>・大塚 英彦<sup>18)</sup>  
 松本 文夫<sup>19)</sup>・今井 健郎<sup>19)</sup>・大久保隆男<sup>20)</sup>・池田 大忠<sup>20)</sup>・松本 裕<sup>20)</sup>・金子 保<sup>20)</sup>  
 谷 賢治<sup>20)</sup>・荒川 正昭<sup>21)</sup>・和田 光一<sup>21)</sup>・岩田 文英<sup>21)</sup>・星野 重幸<sup>21)</sup>・塚田 弘樹<sup>21)</sup>  
 川島 崇<sup>21)</sup>・青木 信樹<sup>22)</sup>・関根 理<sup>23)</sup>・鈴木 康稔<sup>23)</sup>・武田 元<sup>24)</sup>・泉 三郎<sup>25)</sup>  
 吉見 輝也<sup>26)</sup>・佐藤 篤彦<sup>26)</sup>・岩田 政敏<sup>26)</sup>・武内 俊彦<sup>27)</sup>・花木 英和<sup>27)</sup>・竹山 慎二<sup>27)</sup>  
 川上 誠<sup>27)</sup>・下方 薫<sup>28)</sup>・小笠原智彦<sup>28)</sup>・茂木 仁志<sup>28)</sup>・酒井 秀造<sup>28)</sup>・南 博信<sup>28)</sup>  
 千田 一嘉<sup>28)</sup>・山本 雅史<sup>28)</sup>・長竹 正明<sup>28)</sup>・鈴木 司郎<sup>29)</sup>・田口 修<sup>29)</sup>・井端 英憲<sup>29)</sup>  
 住田 安弘<sup>29)</sup>・三木 文雄<sup>30)</sup>・矢野 三郎<sup>31)</sup>・中川 勝<sup>31)</sup>・副島 林造<sup>32)</sup>・沖本 二郎<sup>32)</sup>  
 二木 芳人<sup>32)</sup>・松島 敏春<sup>33)</sup>・木村 丹<sup>33)</sup>・山木戸道郎<sup>34)</sup>・長谷川健司<sup>34)</sup>・江川 博彌<sup>34)</sup>  
 柳田 実郎<sup>34)</sup>・渡辺健一郎<sup>34)</sup>・石橋 信三<sup>34)</sup>・栗村 統<sup>35)</sup>・中野喜久雄<sup>35)</sup>・武田 晃司<sup>35)</sup>  
 吉田 稔<sup>36)</sup>・有富 貴道<sup>36)</sup>・大泉耕太郎<sup>37)</sup>・市川洋一郎<sup>37)</sup>・徳永 尚登<sup>37)</sup>・田中二三郎<sup>37)</sup>  
 川原 正士<sup>37)</sup>・最所 正純<sup>37)</sup>・重松 浩成<sup>37)</sup>・川口 信三<sup>37)</sup>・福田 賢治<sup>37)</sup>・片岡 裕文<sup>37)</sup>  
 光武 良幸<sup>37)</sup>・石橋 凡雄<sup>38)</sup>・高本 正祇<sup>38)</sup>・北原 義也<sup>38)</sup>・原 耕平<sup>39)</sup>・河野 茂<sup>39)</sup>  
 賀来 満夫<sup>39)</sup>・古賀 宏延<sup>39)</sup>・伊藤 直美<sup>39)</sup>・渡辺 講一<sup>39)</sup>・草野 史郎<sup>39)</sup>・崎戸 修<sup>39)</sup>  
 松本 慶蔵<sup>40)</sup>・隆杉 正和<sup>40)</sup>・那須 勝<sup>41)</sup>・後藤陽一郎<sup>41)</sup>・山崎 透<sup>41)</sup>・後藤 純<sup>41)</sup>  
 北川 和生<sup>41)</sup>・斎藤 厚<sup>42)</sup>・普久原 浩<sup>42)</sup>・稲留 潤<sup>42)</sup>・中島 光好<sup>43)b)</sup>・出口 浩一<sup>44)c)</sup>

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

<sup>4)</sup>弘前大学第三内科および関連施設, <sup>5)</sup>岩手医科大学第三内科および関連施設,

<sup>6)</sup>東北大学第一内科および関連施設, <sup>7)</sup>東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設,

<sup>8)</sup>仙台赤十字病院内科, <sup>9)</sup>国立霞ヶ浦病院内科,

<sup>10)</sup>東京大学医科学研究所附属病院感染免疫内科および関連施設, <sup>11)</sup>東京慈恵会医科大学第二内科,

<sup>12)</sup>東京慈恵会医科大学第四内科, <sup>13)</sup>東京慈恵会医科大学柏病院総合内科, <sup>14)</sup>虎の門病院呼吸器内科,

<sup>15)</sup>国立国際医療センター呼吸器科, <sup>16)</sup>国立療養所東京病院呼吸器科, <sup>17)</sup>聖路加国際病院呼吸器内科,

<sup>18)</sup>昭和大学藤が丘病院呼吸器内科, <sup>19)</sup>神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科,

<sup>20)</sup>横浜市立大学第一内科および関連施設, <sup>21)</sup>新潟大学第二内科および関連施設, <sup>22)</sup>信楽園病院内科,

<sup>23)</sup>水原郷病院内科, <sup>24)</sup>長岡赤十字病院内科, <sup>25)</sup>富山県立中央病院内科,

<sup>26)</sup>浜松医科大学第二内科および関連施設, <sup>27)</sup>名古屋市立大学第一内科および関連施設,

<sup>28)</sup>名古屋大学第一内科および関連施設, <sup>29)</sup>三重大学第三内科, <sup>30)</sup>多根病院内科,

<sup>31)</sup>国立療養所刀根山病院内科, <sup>32)</sup>川崎医科大学呼吸器内科, <sup>33)</sup>川崎医科大学付属川崎病院第二内科,

- <sup>34)</sup> 広島大学第二内科および関連施設, <sup>35)</sup> 国立呉病院第二内科, <sup>36)</sup> 福岡大学第二内科,  
<sup>37)</sup> 久留米大学第一内科および関連施設, <sup>38)</sup> 国立療養所大牟田病院内科,  
<sup>39)</sup> 長崎大学第二内科および関連施設, <sup>40)</sup> 長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設,  
<sup>41)</sup> 大分医科大学第二内科および関連施設, <sup>42)</sup> 琉球大学第一内科, <sup>43)</sup> 浜松医科大学薬理学教室,  
<sup>44)</sup> 東京総合臨床検査センター研究部

<sup>a)</sup> 論文執筆者, <sup>b)</sup> コントローラー,  
<sup>c)</sup> 細菌検査実施機関責任者, <sup>d)</sup> 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) を対照薬とした二重盲検比較試験を実施した。用法・用量は, GPFX 1 回 300 mg 1 日 1 回, OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回とし, 原則として 14 日間経口投与した。

1) 総症例 256 例中臨床効果解析対象 225 例の臨床効果は, GPFX 群 96.4% (108/112), OFLX 群 92.9% (105/113) の有効率であった。両群間に有意差はみられず, 有効率の差の 90% 信頼区間は -1.4%~8.4% であり, 同等性が検証された。

2) 細菌学的効果は, GPFX 群 96.4% (27/28), OFLX 群 97.0% (32/33) の菌消失率であり, 両群間に有意差はみられなかった。

3) 副作用の発現率は, GPFX 群 2.4% (3/125), OFLX 群 5.0% (6/120), 臨床検査値異常変動の発現率は, それぞれ 15.8% (19/120), 11.4% (13/114) であり, いずれにおいても両群間に有意差はみられなかった。また, 安全性は, GPFX 群 81.8% (99/121), OFLX 群 83.5% (96/115) の安全率であり, 両群間に有意差はみられなかった。

4) 有用性は, GPFX 群 94.5% (104/110), OFLX 群 91.0% (101/111) の有用率であった。両群間に有意差はみられず, 有用率の差の 90% 信頼区間は -2.2%~9.3% であり, 同等性が検証された。

以上の成績より, 肺炎に対して GPFX 1 回 300 mg 1 日 1 回投与は, OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与と同等の臨床的有用性が確認された。

**Key words:** grepafloxacin, OPC-17116, ofloxacin, 肺炎, 二重盲検比較試験

Grepafloxacin (GPFX, OPC-17116) は, 大塚製薬株式会社により開発されたニューキノロン系の合成抗菌薬である。その化学構造は Fig. 1 に示したように, キノリン骨格の 5 位にメチル基を導入した化合物であり, 1 位にシクロプロピル基, 6 位にフッ素および 7 位に 3-メチルピペラジニル基を有している。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, 殺菌的に作用する<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。また, 本剤の体液および組織移行性は良好で, ラットを用いた動物試験では肺組織に血漿中濃度の 13.5 倍と高濃度分布することが確認されている<sup>3,4)</sup>。

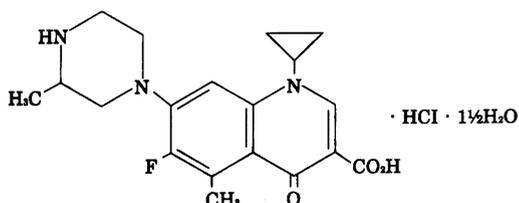


Fig. 1. Chemical structure of grepafloxacin.

臨床第 I 相試験の結果, 血漿中濃度は用量依存的に上昇し, 血中半減期は約 12 時間と長く, 1 日 1 回の投与での治療が十分可能であることが予想された<sup>5)</sup>。また, 本剤の尿中排泄率は 10~12% であり, 主に胆汁を介して糞便中へ排泄されることが確認された。

一般臨床試験における成績では, 呼吸器感染症に対する有効率は 87.1% (432/496) であり, 異型肺炎, マイコプラズマ肺炎を含む肺炎に対する有効率は 88.1% (126/143) と良好な成績が得られた<sup>6)</sup>。また, 呼吸器感染症における至適用量を検討する目的で行った慢性気道感染症に対する用量比較試験の結果, GPFX 1 回 300 mg 1 日 1 回投与が妥当であると考えられた<sup>7)</sup>。

以上の成績を踏まえ, 肺炎に対する GPFX 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, OFLX を対照薬とした二重盲検比較試験を実施したので, その成績を報告する。

なお, 本試験は「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (GCP)」を遵守して実施した。

### I. 対象ならびに試験方法

本試験は、平成4年7月から平成6年2月までの期間に全国66施設の各治験審査委員会の承認を得て実施した。

#### 1. 対象疾患と対象患者

対象は発熱、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例とした。対象疾患としては、細菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎およびクラミジア肺炎で、年齢は原則として16歳以上80歳未満とし、性別は不問とした。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、下記のいずれかに該当する症例は対象から除外することとした。

1) 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（たとえば悪性腫瘍、中枢神経系疾患、広範囲に進展した慢性呼吸器疾患など）

3) 症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる症例（たとえば呼吸不全によるPaCO<sub>2</sub>上昇など）

4) 重篤な肝、腎機能障害を有する症例

5) 従来のキノロン系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抗菌薬が既に投与された症例

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、試験担当医師が対象として不適当と判断した症例

#### 2. 患者の同意

本試験の実施にあたっては、患者または法定代理人に試験の内容およびGCPで定められた事項について十分説明し、自由意志による同意を文書あるいは口頭で得た。

#### 3. 対照薬の選定および投与量の設定根拠

OFLXを対照薬として選定した理由は、対象疾患である肺炎を含む呼吸器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おり、キノロン系合成抗菌薬の中でも日常の診療に広く利用され、有効性および安全性について評価が確立しているからである。OFLXの用法・用量は、常用量として使用され、他剤との比較試験にも対照薬として用いられている1回200mg1

日3回投与した。GPFXの用法・用量は、一般臨床試験の成績および用量比較試験の成績より、1回300mg1日1回投与とした。

#### 4. 試験薬剤

試験薬剤は下記の通りとした。

被験薬剤: 1錠中GPFX 150mg(力価)を含有するフィルムコーティング錠

対照薬剤: 1錠中OFLX 100mg(力価)を含有するフィルムコーティング錠

両薬剤は形状および1日投与回数が異なるため、それぞれの薬剤に対応する外観上識別不能なプラセボ錠を作成し、ダブルダミー法により投与薬剤の識別不能性を保持した(Fig. 2)。

1症例分として14日分を外観上識別不能な白箱に収め「OPC-OF錠(肺炎)〇組〇番」と表示した。なお、本試験に使用したGPFX錠および同プラセボ錠は大塚製薬(株)より、OFLX錠および同プラセボ錠は第一製薬(株)より提供を受けた。

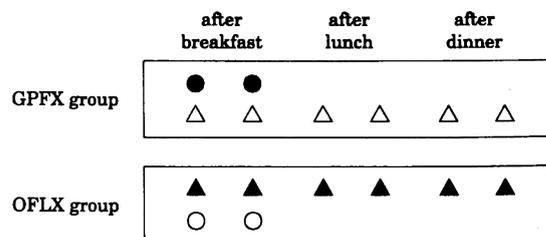
#### 5. 薬剤の割り付けおよび製剤試験

試験薬剤は4症例分を1組とし、コントローラーが組ごとにGPFX群とOFLX群が同数となるように無作為に割り付け、組番を付して各施設に配布した。なお、薬剤割り付け後、コントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について崩壊、溶出、含量試験などの製剤試験を星薬科大学薬剤学教室(永井恒司教授)に依頼した。その結果、両薬とも規格に適合していることが確認された。

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、キーコードの保管ならびに開封、キーコード開封後のデータの不変性および解析の保証にあたった。

#### 6. 投与量、投与方法ならびに投与期間

試験薬剤は1日3回毎食後に投与し、朝食後のみ4錠、昼と夕は1日2錠投与とした。ただし、初回投与日において昼または夕から服用する場合は、初日に朝食後の分の4錠を服用することとした。1日投与量はGPFX群300mg、OFLX群600mgで、患者の受付順に薬剤包装箱に記載した薬剤番号の若い順に投与し、



GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

●: GPFX 150 mg tablet, ○: GPFX placebo tablet  
▲: OFLX 100 mg tablet, △: OFLX placebo tablet

Fig. 2. Package of test drugs.

投与開始と同時に薬剤包装箱に患者イニシャル、投与開始日を明記することとした。

投与期間は原則として14日間としたが、治療もしくは改善のためそれ以上の投与が不要と判断された場合、随伴症状または臨床検査値の異常変動が発現し、継続投与が好ましくないと判断された場合、患者およびその家族から中止の申し出があった場合、試験薬剤の効果が期待できず無効と判定した場合、あるいはその他試験担当医師が投与中止の必要を認めた場合には試験担当医師の判断で投与を中止してもよいこととした。ただし、試験薬剤を無効と判定して中止する場合には、最低3日分以上投与した後に行うこととした。

#### 7. 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。

また、非ステロイド系消炎剤、消炎酵素剤、解熱鎮痛剤、制酸剤など本剤の治療効果に影響をおよぼす薬剤の併用は避けることとした。去痰剤、鎮咳剤、気管支拡張剤、消炎効果を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。

#### 8. 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従って記録した。

(a) 体温: 原則として1日4回測定(実測値)した。ただし、解熱すれば1日2回測定でもかまわないとし、調査表に最高体温のみ記録することとした。

(b) 咳嗽: # (睡眠が障害される程度), +, - の3段階

(c) 喀痰量: ### ( $\geq 100$  ml/日), ## ( $< 100 \sim \geq 50$  ml/日), + ( $< 50 \sim \geq 10$  ml/日), - ( $< 10$  ml/日), - (喀痰なし) の5段階。

(d) 喀痰性状: 膿性 (P), 粘膿性 (PM), 粘性 (M) の3段階

(e) 呼吸困難: # (起座呼吸の程度), +, - の3段階

(f) 胸痛: +, - の2段階

(g) 胸部ラ音: #, +, - の3段階

(h) チアノーゼ: +, - の2段階

(i) 脱水症状: +, - の2段階

(f)~(i) の程度は試験担当医師の判断によるものとした。

その他の症状については+, +, - の3段階で評価することとした。

##### 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に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に追跡調査を行い、試験薬剤との因果関係などについて検討することとした。なお、異常変動については、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>9)</sup>にしたがった。

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」までを臨床検査値異常変動とした。

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

##### 3) 胸部 X 線検査

胸部 X 線の陰影を調査表にスケッチするとともに、撮影した写真（必要があれば側面または断層写真も）を症例検討委員会に提出することとした。

##### 4) 細菌学的検査

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<sup>9,10)</sup>（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。

##### 5) 随伴症状

投与開始後、観察日毎に随伴症状の有無を確認することとした。随伴症状が発現した場合には、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、症状の経過および試験薬剤との因果関係などを調査表に記録することとした。なお、原則として症状が消失するまで追跡調査することとした。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

Table 1. Clinical study items and schedule

| Item                           | Day of treatment        |       |       |        |
|--------------------------------|-------------------------|-------|-------|--------|
|                                | Before                  | Day 3 | Day 7 | Day 14 |
| Chest X-ray                    | ●                       | ●     | ●     | ●      |
| Sputum culture                 | ●                       | ●     | ●     | ●      |
| Arterial blood gas             | PaO <sub>2</sub>        | ○     | ○     | ○      |
|                                | PaCO <sub>2</sub>       | ○     | ○     | ○      |
|                                | pH                      | ○     | ○     | ○      |
| Blood analysis                 | erythrocytes            | ●     |       | ●      |
|                                | reticulocytes           | ●     |       | ●      |
|                                | hemoglobin              | ●     |       | ●      |
|                                | hematocrit              | ●     |       | ●      |
|                                | leucocytes              | ●     | ●     | ●      |
|                                | differential leucocytes | ●     | ●     | ●      |
|                                | platelets               | ●     |       | ●      |
| ESR (1 h)                      | ●                       | ●     | ●     | ●      |
| CRP                            | ●                       | ●     | ●     | ●      |
| Mycoplasma antibody            | IHA or CF               | ●     |       | ●      |
| Chlamydia antibody             |                         | ○     |       | ○      |
| Cold hemagglutination          |                         | ●     |       | ●      |
| Liver function test            | s-GOT                   | ●     |       | ●      |
|                                | s-GPT                   | ●     |       | ●      |
|                                | ALP                     | ●     |       | ●      |
|                                | total bilirubin         | ●     |       | ●      |
| Renal function test            | BUN                     | ●     |       | ●      |
|                                | s-creatinine            | ●     |       | ●      |
| Blood sugar                    |                         | ●     |       | ●      |
| Serum electrolytes (Na, K, Cl) |                         | ●     |       | ●      |
| Urinalysis                     | protein                 | ●     |       | ●      |
|                                | glucose                 | ●     |       | ●      |
|                                | urobilinogen            | ●     |       | ●      |
|                                | sedimentation           | ○     |       | ○      |

●: essential, ○: as often as possible

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

#### 9. 評価方法およびその基準

##### 1) 試験担当医師による判定

試験担当医師は試験薬剤投与開始前、投与 14 日後あるいは中止時点に下記の項目について判定した。この場合、可能な限り各試験実施施設内で試験実施責任医師を含む複数医師により十分検討のうえ判定した。

##### ①試験薬剤投与開始時の重症度

1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症

##### ②臨床効果

臨床症状、胸部 X 線およびその他の検査所見の推移をもとに次の 4 段階および判定不能で判定した。

1. 著効, 2. 有効, 3. やや有効, 4. 無効, 5. 判定不能

##### ③細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに次の 4 段階および判定不能で判定した。

1. 消失, 2. 減少または部分消失, 3. 不変, 4. 菌交代, 5. 判定不能

##### ④安全性

随伴症状および臨床検査値の推移をもとに次の 4 段階および判定不能で判定した。

1. 安全である（随伴症状や臨床検査値異常変動がない場合）
2. ほぼ安全である（随伴症状や臨床検査値異常変動

が認められても特に処置をしないで投与を継続できた場合)

3. やや問題がある (処置をして投与を継続できた場合)

4. 問題がある (投与の中止に至った場合)

5. 判定不能

#### ⑤有用性

臨床効果および安全性をもとに次の 5 段階および判定不能で判定した。

1. きわめて有用, 2. 有用, 3. やや有用,

4. 有用性なし, 5. 問題あり, 6. 判定不能

#### 2) 症例検討委員会による検討

症例検討委員会 (委員: 小林宏行, 齋藤 玲, 谷本普一, 島田 馨, 三木文雄, 副島林造, 原 耕平, 松本慶蔵) は, 試験終了後, 試験実施施設名および試験担当医師名をブラインド化した調査表および胸部 X 線をもとに, 症例検討委員会の取り決め事項に準じて下記の項目の判定を行った。

#### ①診断名の確定と解析対象症例の採否

投与開始前の臨床症状・所見, 胸部 X 線および臨床検査成績から診断名を確定した。また, 治験実施計画書にしたがって, 各症例毎に臨床効果, 安全性 (副作用, 臨床検査値異常変動) および有用性について評価の対象に関する採否について検討した。

#### ②胸部 X 線像の読影

各施設から提出された全症例の胸部 X 線について施設名, 患者名, 撮影年月日をふせて, 1 枚ごとに読影して, 陰影の広がりや陰影の性状を勘案して 0 点 (正常) から 10 点 (最重症) まで 11 段階に評点した。投与前, 投与中, 投与後または投与中止時にそれぞれ 11 段階の評点を行った。

③感染症重症度, 臨床効果および細菌学的効果の判定

投与開始前の臨床症状・所見, 胸部 X 線および臨床検査成績から感染症の重症度を「軽症」, 「中等症」, 「重症」の 3 段階に判定した。また, 臨床症状・所見, 胸部 X 線および臨床検査成績の推移を勘案して, 臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」および「無効」の 4 段階に判定し, 細菌学的効果は起炎菌の消長を追跡し得た症例について, 「消失」, 「減少または部分消失」,

「不変」および「菌交代」の 4 段階に判定した。

#### ④副作用および臨床検査値異常変動の判定

副作用は, 試験担当医師が記載した随伴症状の内容 (症状, 程度, 発現時期, 処置, 経過等) にもとづいて試験薬剤との関連性および重症度を判定した。臨床検査値異常変動は, 検査成績を各施設の正常値と対比し, 重症度および試験薬剤との関連性について判定した。その採択基準は, 日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」<sup>1)</sup> に従った。

#### ⑤有用性の判定

有用性は, 臨床効果と副作用および臨床検査値異常変動の重症度を勘案し, 別途定めた有用性判定基準 (Table 2) に準じて, 「きわめて有用」, 「有用」, 「やや有用」, 「有用性なし」および「問題あり」の 5 段階に判定した。

以上の各検討項目について, 症例検討委員会の判定と試験担当医師の判定との相違に関して試験担当医師に再考を依頼し, 判定の統一化を行った。

#### 10. 症状, 所見および臨床検査値の改善度

試験担当医師が調査表に記載した個々の臨床症状・所見および臨床検査成績を一定の基準 (Table 3) により段階分類して, 投与開始 3 日後, 7 日後および 14 日後のスコアの推移をもとに改善度を検討した。

#### 11. キーコードの開封

症例検討委員会による診断名, 症例の取り扱いおよび判定内容について試験担当医師と協議のうえ, 判定の統一化を行い全症例のデータを固定した後, コントローラーによりキーコードが開封された。

#### 12. データの解析処理

キーコード開封後のデータ解析は, コントローラーの指導のもとに大塚製薬株式会社 新薬開発部 統計解析室が実施した。

#### 1) 背景因子

臨床効果解析対象例について, その患者背景ならびに投与開始時の感染症所見などの背景因子に対して両群間の比較を行った。カテゴリーに順序関係が存在する因子に対しては U 検定を, そうでない因子に対しては  $\chi^2$  検定を用いた。なお, 検定における有意水準は 15% の両側検定とした。

Table 2. Criteria for rating 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                 |                   |
| Cough                   | -        | +              | +                 |                     |                   |
| Volume of sputum        | -        | <10 ml/day (+) | 10~<50 ml/day (+) | 50~<100 ml/day (++) | ≥100 ml/day (+++) |
| Property of sputum      | -        | M              | PM                | P                   |                   |
| Dyspnea                 | -        | +              | +                 |                     |                   |
| Chest pain              | -        | +              |                   |                     |                   |
| Rales                   | -        | +              | +                 |                     |                   |
| Cyanosis                | -        | +              |                   |                     |                   |
| Dehydration             | -        | +              |                   |                     |                   |
| WBC (/mm <sup>3</sup> ) | <8,000   | ≥8,000~<12,000 | ≥12,000~<20,000   | ≥20,000             |                   |
| ESR (1 h)               | <20      | ≥20~<40        | ≥40~<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

## 2) 主要評価項目

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、それぞれ有効率（「有効」以上の率）、菌消失率（「消失」+「菌交代」の率）、安全率（「安全である」の率）および有用率（「有用」以上の率）に対して $\chi^2$ 検定（有意水準両側 5%）を用いて両群間の比較を行った。さらに、臨床効果および有用性について、両群の有効率および有用率の差の 90% 信頼区間を推定し、臨床的に許容される差を 10% として同等性の検証を行った。

## 3) 副次的評価項目

副次的評価項目として、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種類別

の層別解析を行った。細菌学的効果および菌の消長は、起炎菌の種類別で層別解析を行った。層別解析は、 $\chi^2$ 検定（有意水準両側 5%）を用いて両群間の比較を行った。臨床症状・所見および臨床検査成績の改善度を算出し、投与 3 日後、7 日後および 14 日後における改善率に対して $\chi^2$ 検定（有意水準両側 5%）を用いて両群間の比較を行った。また、副作用および臨床検査値異常変動の発現率に対して Fisher の直接確率計算法（有意水準両側 5%）を用いて両群間の比較を行った。

## II. 試験成績

### 1. 症例構成および取り扱い

総症例数 256 例（GPFX 群 130 例、OFLX 群 126 例）について、症例検討委員会で採否および症例の取り扱い

| Total no. of patients             | Number of patients evaluated                             | Number of patients excluded    | Statistical test (Fisher's exact test) |
|-----------------------------------|--|--------------------------------|--|
|                                   |  |                                |  |
| GPFX 130<br>OFLX 126<br>Total 256 | Clinical efficacy<br>GPFX 112<br>OFLX 113<br>Total 225   | GPFX 18<br>OFLX 13<br>Total 31 | p=0.446                                |
|                                   | Adverse reactions<br>GPFX 125<br>OFLX 120<br>Total 245   | GPFX 5<br>OFLX 6<br>Total 11   | p=0.766                                |
|                                   | Laboratory findings<br>GPFX 120<br>OFLX 114<br>Total 234 | GPFX 10<br>OFLX 12<br>Total 22 | p=0.660                                |
|                                   | Safety<br>GPFX 121<br>OFLX 115<br>Total 236              | GPFX 9<br>OFLX 11<br>Total 20  | p=0.646                                |
|                                   | Usefulness<br>GPFX 110<br>OFLX 111<br>Total 221          | GPFX 20<br>OFLX 15<br>Total 35 | p=0.469                                |

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Fig. 3. Case distribution.

いを検討した結果を症例の構成として示した (Fig. 3)。解析対象を判定項目別にみると、臨床効果 225 例 (GPFX 群 112 例, OFLX 群 113 例), 副作用 245 例 (GPFX 群 125 例, OFLX 群 120 例), 臨床検査値異常 234 例 (GPFX 群 120 例, OFLX 群 114 例), 安全性 236 例 (GPFX 群 121 例, OFLX 群 115 例), 有用性 221 例 (GPFX 群 110 例, OFLX 群 111 例) であった。なお, 各評価項目において, 両群の解析対象から除外した症例数に偏りはみられなかった。

不採用例の内訳を各評価項目別に一括して示した (Table 4)。臨床効果除外例の内訳は, 副作用による早期投与中止および投与期間不足 4 例, 初診以降来院せず 2 例, 対象外疾患 12 例, 原疾患重症 1 例, 薬効評価不適格 3 例, 基礎疾患重篤 2 例, 直前化学療法違反 3 例, 前投与化学療法剤により改善中 1 例, 年齢違反 1 例, 併用薬違反 2 例, の計 31 例 (GPFX 群 18 例, OFLX 群 13 例) であった。

## 2. 臨床効果解析対象症例の背景因子

### 1) 患者背景

臨床効果解析対象 225 例の患者背景を示した (Table 5)。感染症重症度の分布に両群間で偏り ( $p=0.071$ ) が認められたが, その他の項目では両群間に偏りはみられなかった。

2) 試験薬剤投与開始時の臨床症状・所見, 臨床検査値および胸部 X 線のスコア

背景因子として, 投与開始時の臨床症状・所見, 臨床検査値および胸部 X 線のスコアを示した (Tables

6, 7)。胸痛および CRP の分布に両群間に偏り (胸痛:  $p=0.089$ , CRP:  $p=0.021$ ) が認められたが, 体温, 咳嗽, 喀痰量, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸部ラ音, チアノーゼ, 脱水症状, 白血球数, 赤沈および胸部 X 線のスコアのいずれの項目において, 両群間に偏りはみられなかった。

### 3) 起炎菌および感受性分布

臨床効果解析対象 225 例において起炎菌を確定し得た症例は 62 例 (GPFX 群 29 例, OFLX 群 33 例) であり, 単独菌感染は 55 例 (GPFX 群 25 例, OFLX 群 30 例), 複数菌感染は 7 例 (GPFX 群 4 例, OFLX 群 3 例) であった (Table 8)。また, これら起炎菌の分布には, 両群間に偏りはみられなかった。単独感染例における起炎菌としては, *S. pneumoniae* (24 例) がもっとも多く, 次いで *Haemophilus influenzae* (17 例) であった。

起炎菌と確定された 69 株のうち, GPFX および OFLX の MIC 測定を実施し得た 36 株 (GPFX 群 16 株, OFLX 群 20 株) についての GPFX および OFLX の感受性分布には, 両群間に偏りはみられなかった (Table 9)。

### 3. 臨床効果

GPFX 群の臨床効果は, 「著効」25 例, 「有効」83 例, 「やや有効」1 例, 「無効」3 例で有効率は 96.4% (108/112) であった。一方, OFLX 群は「著効」26 例, 「有効」79 例, 「やや有効」1 例, 「無効」7 例で有効率は 92.9% (105/113) であった (Table 10)。両群間に

Table 4. Reasons for exclusion from evaluation

| Reasons   | No. of patients |      |       | Clinical efficacy | Adverse reactions | Laboratory findings | Safety | Usefulness |
|---|-----------------|------|-------|-------------------|-------------------|---------------------|--------|------------|
|   | GPFX            | OFLX | total |                   |                   |                     |        |            |
| Treatment period insufficient due to slight adverse reaction                                      | 1               | 0    | 1     | ×                 | ○                 | ○                   | ○      | ×          |
| Treatment period insufficient due to adverse reaction   | 0               | 1    | 1     | ×                 | ○                 | ○                   | ○      | ○          |
| Treatment period insufficient due to adverse reaction and concomitant medication with antibiotics | 1               | 0    | 1     | ×                 | ○                 | ×                   | ○      | ○          |
| Treatment period insufficient due to adverse events   | 1               | 0    | 1     | ×                 | ○                 | ○                   | ○      | ×          |
| Failure to return after the first visit   | 0               | 2    | 2     | ×                 | ×                 | ×                   | ×      | ×          |
| Disease excluded from inclusion criteria  | 5               | 4    | 9     | ×                 | ○                 | ○                   | ○      | ×          |
| Disease excluded from inclusion criteria and insufficient laboratory data                         | 1               | 1    | 2     | ×                 | ○                 | ×                   | ×      | ×          |
| Disease excluded from inclusion criteria, insufficient laboratory data, and adverse reaction      | 0               | 1    | 1     | ×                 | ○                 | ×                   | ○      | ○          |
| Severe symptoms (pneumonia)   | 1               | 0    | 1     | ×                 | ×                 | ×                   | ×      | ×          |
| Inappropriate for efficacy evaluation   | 3               | 0    | 3     | ×                 | ○                 | ○                   | ○      | ×          |
| Severe underlying disease   | 1               | 1    | 2     | ×                 | ×                 | ×                   | ×      | ×          |
| Use of quinolone prior to study   | 2               | 1    | 3     | ×                 | ×                 | ×                   | ×      | ×          |
| Chemotherapy prior to study   | 1               | 0    | 1     | ×                 | ○                 | ○                   | ○      | ×          |
| Age deviated from criteria (<16 years old)  | 0               | 1    | 1     | ×                 | ×                 | ×                   | ×      | ×          |
| Use of prohibited concomitant drugs   | 1               | 1    | 2     | ×                 | ×                 | ×                   | ×      | ×          |
| Insufficient laboratory data  | 3               | 4    | 7     | ○                 | ○                 | ×                   | ×      | ×          |

○: evaluated, ×: excluded

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 5. Background of the patients (1)

| Item                                   | Treatment group       | GPFX | OFLX | Statistical test        |
|--|-----------------------|------|------|-------------------------|
|  | No. of patients       | 112  | 113  |                         |
| Sex                                    | male                  | 57   | 61   | p = 0.741 <sup>a)</sup> |
|  | female                | 55   | 52   |                         |
| Age (yr)                               | 16~19                 | 3    | 1    | p = 0.301 <sup>b)</sup> |
|  | 20~29                 | 13   | 11   |                         |
|  | 30~39                 | 25   | 19   |                         |
|  | 40~49                 | 12   | 18   |                         |
|  | 50~59                 | 16   | 13   |                         |
|  | 60~69                 | 19   | 26   |                         |
|  | 70~79                 | 21   | 22   |                         |
| 80~86                                  | 3                     | 3    |      |                         |
| Body weight (kg)                       | ≤39                   | 6    | 8    | p = 0.340 <sup>b)</sup> |
|  | 40~49                 | 23   | 27   |                         |
|  | 50~59                 | 24   | 30   |                         |
|  | 60~69                 | 23   | 17   |                         |
|  | 70≤                   | 12   | 12   |                         |
|  | unknown               | 24   | 19   |                         |
| Diagnosis                              | bacterial pneumonia   | 98   | 97   | p = 0.831 <sup>a)</sup> |
|  | mycoplasmal pneumonia | 13   | 14   |                         |
|  | chlamydial pneumonia  | 1    | 2    |                         |
| Severity of illness                    | mild                  | 66   | 52   | p = 0.071 <sup>a)</sup> |
|  | moderate              | 46   | 61   |                         |
| Underlying disease and/or complication | without               | 71   | 67   | p = 0.621 <sup>a)</sup> |
|  | with                  | 41   | 46   |                         |
| In/out patients                        | out                   | 57   | 49   | p = 0.281 <sup>a)</sup> |
|  | in                    | 45   | 57   |                         |
|  | out↔in                | 10   | 7    |                         |
| Pretreatment with antimicrobial agents | no                    | 91   | 88   | p = 0.737 <sup>a)</sup> |
|  | yes                   | 14   | 15   |                         |
|  | unknown               | 7    | 10   |                         |
| Concomitant drugs                      | without               | 59   | 54   | p = 0.548 <sup>a)</sup> |
|  | with                  | 53   | 59   |                         |
| History of allergy in the past         | no                    | 110  | 113  | p = 0.474 <sup>a)</sup> |
|  | yes                   | 2    |      |                         |

<sup>a)</sup>  $\chi^2$  test, <sup>b)</sup> U test

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

有意差は認められず、有効率の差（GPFX 群 - OFLX 群）の 90% 信頼区間は -1.4% ~ 8.4% であり、臨床的に許容される差を 10% とした場合の同等性が検証された。

#### 1) 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)。症例数をもっとも多かった細菌性肺炎の有効率は、GPFX 群 96.9% (95/98), OFLX 群 91.8% (89/97) であり、次いで症例数の多かったマイコプラズマ肺炎の有効率は、GPFX 群で 92.3% (12/13), OFLX 群 100% (14/14) であった。いずれの疾患においても両群間に有意差はみられなかった。また、クラミジア肺炎 3 例 (GPFX 群 1 例, OFLX 群 2 例) は、全例有効以上であった。

#### 2) 重症度別臨床効果

感染症の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、GPFX 群 98.5% (65/66), OFLX 群 96.2% (50/52) であった。また、中等症での有効率は、GPFX 群 93.5% (43/46), OFLX 群 90.2% (55/61) であり、いずれにおいても両群間に有意差はみられなかった。

#### 3) 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 12)。基礎疾患・合併症「無」での有効率は、GPFX 群 95.8% (68/71), OFLX 群 98.5% (66/67) であった。また、「有」での有効率は、GPFX 群 97.6% (40/41), OFLX 群 84.8% (39/46) であり、いずれにおいても両群間に有意差はみられなかった。

Table 6. Background of the patients (2) (Primary symptoms and signs)

| Item                  | Treatment group | GPFX | OFLX | Statistical test<br>(U test) |
|-----------------------|-----------------|------|------|------------------------------|
|                       | No. of patients | 112  | 113  |                              |
| Body temperature (°C) | <37             | 25   | 16   | p=0.186                      |
|                       | 37~<38          | 53   | 56   |                              |
|                       | 38~<39          | 25   | 28   |                              |
|                       | ≥39             | 8    | 10   |                              |
|                       | unknown         | 1    | 3    |                              |
| Cough                 | -               | 7    | 5    | p=0.702                      |
|                       | +               | 53   | 53   |                              |
|                       | +               | 52   | 54   |                              |
|                       | unknown         |      | 1    |                              |
| Volume of sputum      | -               | 19   | 11   | p=0.993                      |
|                       | +               | 51   | 66   |                              |
|                       | +               | 36   | 30   |                              |
|                       | ##              | 5    | 6    |                              |
|                       | ###             | 1    |      |                              |
| Property of sputum    | -               | 19   | 11   | p=0.476                      |
|                       | M               | 16   | 13   |                              |
|                       | PM              | 39   | 53   |                              |
|                       | P               | 38   | 35   |                              |
|                       | unknown         |      | 1    |                              |
| Dyspnea               | -               | 91   | 89   | p=0.695                      |
|                       | +               | 19   | 24   |                              |
|                       | +               | 2    |      |                              |
| Chest pain            | -               | 73   | 86   | p=0.089                      |
|                       | +               | 38   | 27   |                              |
|                       | unknown         | 1    |      |                              |
| Rales                 | -               | 48   | 40   | p=0.316                      |
|                       | +               | 54   | 60   |                              |
|                       | +               | 8    | 9    |                              |
|                       | unknown         | 2    | 4    |                              |
| Cyanosis              | -               | 109  | 108  | p=0.321                      |
|                       | +               | 1    | 3    |                              |
|                       | unknown         | 2    | 2    |                              |
| Dehydration           | -               | 101  | 98   | p=0.626                      |
|                       | +               | 9    | 11   |                              |
|                       | unknown         | 2    | 4    |                              |

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

## 4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が判明した 62 例の起炎菌別臨床効果を示した (Table 13)。単独菌感染における有効率は、GPFX 群 100% (25/25), OFLX 群 96.7% (29/30) であり、複数菌感染を含めた全体の有効率は、GPFX 群 100% (29/29), OFLX 群 93.9% (31/33) で、いずれにおいても両群間に有意差はみられなかった。

4. 臨床症状・所見、臨床検査値および胸部 X 線の改善度

臨床症状・所見、臨床検査値および胸部 X 線の改善度を示した (Fig. 4)。改善度は投与開始前に比べ 1 段階以上改善とした場合を改善とし、各評価日において

投与開始前からの変動が「正常→正常」または「陰性→陰性」であったものは分母から除いて改善率を算出し、投与開始 3, 7, 14 日後および投与終了日の改善度を両群間で比較検討した。すべての項目において、両群間に有意差はみられなかった。

## 5. 細菌学的効果

## 1) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌が判明した 62 症例のうち、起炎菌の消長が不明の 1 例を除いた 61 例の起炎菌別細菌学的効果を示した (Table 14)。複数菌感染を含めた全体の細菌学的効果は、GPFX 群 96.4% (27/28), OFLX 群 97.0% (32/33) であり、両群間に有意差はみられなかった。

Table 7. Background of the patients (3) (Primary laboratory parameters)

| Item                    | Treatment group | GPFX | OFLX | Statistical test<br>(U test) |
|-------------------------|-----------------|------|------|------------------------------|
|                         | No. of patients | 112  | 113  |                              |
| WBC (/mm <sup>3</sup> ) | < 8,000         | 53   | 44   | p = 0.204                    |
|                         | 8,000~<12,000   | 38   | 49   |                              |
|                         | 12,000~<20,000  | 17   | 16   |                              |
|                         | ≥20,000         | 1    | 4    |                              |
|                         | unknown         | 3    |      |                              |
| ESR (1h)                | ≤19             | 14   | 8    | p = 0.545                    |
|                         | 20~39           | 19   | 29   |                              |
|                         | 40~59           | 19   | 26   |                              |
|                         | ≥60             | 48   | 41   |                              |
|                         | unknown         | 12   | 9    |                              |
| CRP                     | -               |      | 1    | p = 0.021                    |
|                         | ±, 1+           | 15   | 7    |                              |
|                         | 2+, 3+          | 47   | 37   |                              |
|                         | 4+, 5+          | 31   | 47   |                              |
|                         | ≥6+             | 16   | 20   |                              |
| unknown                 | 3               | 1    |      |                              |
| Chest X-ray             | 0               |      |      | p = 0.253                    |
|                         | 1, 2            | 15   | 13   |                              |
|                         | 3, 4            | 78   | 77   |                              |
|                         | 5, 6            | 15   | 20   |                              |
|                         | 7, 8            |      | 2    |                              |
|                         | 9, 10           |      |      |                              |
| unknown                 | 4               | 1    |      |                              |

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 8. Distribution of causative organisms

| Causative organisms     |                         | GPFX   | OFLX                       | Statistical test<br>( $\chi^2$ test) |
|-------------------------|-------------------------|--|----------------------------|--------------------------------------|
| Monomicrobial infection |                         | 25   | 30                         | p = 0.856                            |
| Polymicrobial infection |                         | 4  | 3                          |                                      |
| Monomicrobial infection | GPC                     | <i>S. aureus</i><br><i>S. pneumoniae</i><br><i>E. faecalis</i>   | 2<br>10<br>1               | 4<br>14                              |
|                         | GNB                     | <i>E. coli</i><br><i>K. pneumoniae</i><br><i>H. influenzae</i><br><i>P. aeruginosa</i><br><i>X. maltophilia</i><br><i>S. marcescens</i>  | 1<br>2<br>8<br>1<br>1      | 9<br>1<br>1                          |
|                         | Anaerobic bacteria      | <i>B. melaninogenicus</i>  |                            | 1                                    |
|                         | Polymicrobial infection | <i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i><br><i>S. aureus</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i><br><i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i><br><i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i><br><i>S. pneumoniae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i><br><i>S. sanguis</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i><br><i>H. influenzae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i> | 1<br>1<br>1<br>1<br>1<br>1 | 1<br>1<br>1<br>1                     |
| Total                   |                         | 29   | 33                         |                                      |

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

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 9. Sensitivity distribution of causative organisms

| Tested drug | Treatment group | MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) |      |     |     |      |      |      |      |      |      |    |    |            |         | total (strain) | Statistical test (U test) |
|-------------|-----------------|--------------------------|------|-----|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|------------|---------|----------------|---------------------------|
|             |                 | $\leq 0.025$             | 0.05 | 0.1 | 0.2 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | $100 \leq$ |         |                |                           |
| GPFX        | GPFX            | 5                        | 2    | 1   | 5   | 3    |      |      |      |      |      |    |    |            | 16      | NS             |                           |
|             | OFLX            | 6                        | 1    | 4   | 3   | 3    | 2    |      |      | 1    |      |    |    |            | 20      | p=0.660        |                           |
| OFLX        | GPFX            | 4                        | 3    |     |     |      |      | 3    | 3    | 3    |      |    |    |            | 16      | NS             |                           |
|             | OFLX            | 3                        | 3    |     |     | 5    |      | 2    | 3    | 3    |      |    | 1  | 20         | p=0.796 |                |                           |

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 10. Clinical efficacy

| Treatment group | Clinical efficacy |      |      |      | No. of patients | Efficacy rate* (%) | Test of clinical equivalence ( $\Delta 10\%$ )<br>Efficacy rate difference (GPFX-OFLX)<br>(90% CI of the difference) | Statistical test |         |
|-----------------|-------------------|------|------|------|-----------------|--------------------|--|------------------|---------|
|                 | excellent         | good | fair | poor |                 |                    |  | $\chi^2$ test    | U test  |
| GPFX            | 25                | 83   | 1    | 3    | 112             | 108/112 (96.4)     | 3.5%   | NS               | NS      |
| OFLX            | 26                | 79   | 1    | 7    | 113             | 105/113 (92.9)     | (-1.4%~8.4%)   | p=0.382          | p=0.730 |

NS: not significant, \* (excellent + good)/No. of patients, CI: confidence interval

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 11. Clinical efficacy by diagnosis

| Diagnosis             | Treatment group | Clinical efficacy |      |      |      | No. of patients | Efficacy rate* (%) | Statistical test ( $\chi^2$ test) |
|-----------------------|-----------------|-------------------|------|------|------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|
|                       |                 | excellent         | good | fair | poor |                 |                    |                                   |
| Bacterial pneumonia   | GPFX            | 21                | 74   | 1    | 2    | 98              | 95/98 (96.9)       | NS                                |
|                       | OFLX            | 21                | 68   | 1    | 7    | 97              | 89/97 (91.8)       | p=0.208                           |
| Mycoplasmal pneumonia | GPFX            | 4                 | 8    |      | 1    | 13              | 12/13 (92.3)       | NS                                |
|                       | OFLX            | 4                 | 10   |      |      | 14              | 14/14 (100)        | p=0.970                           |
| Chlamydial pneumonia  | GPFX            |                   | 1    |      |      | 1               | 1/1                | —                                 |
|                       | OFLX            | 1                 | 1    |      |      | 2               | 2/2                |                                   |

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

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 12. Analysis of clinical efficacy according to severity and underlying disease and/or complications

| Item                                    | Treatment group | Clinical efficacy |      |      |      | No. of patients | Efficacy rate* (%) | Statistical test ( $\chi^2$ test) |         |
|---|-----------------|-------------------|------|------|------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|---------|
|   |                 | excellent         | good | fair | poor |                 |                    |                                   |         |
| Severity                                | mild            | GPFX              | 11   | 54   | 1    |                 | 66                 | 65/66 (98.5)                      | NS      |
|   |                 | OFLX              | 7    | 43   | 1    | 1               | 52                 | 50/52 (96.2)                      | p=0.834 |
|   | moderate        | GPFX              | 14   | 29   |      | 3               | 46                 | 43/46 (93.5)                      | NS      |
|   |                 | OFLX              | 19   | 36   |      | 6               | 61                 | 55/61 (90.2)                      | p=0.795 |
| Underlying disease and/or complications | without         | GPFX              | 19   | 49   | 1    | 2               | 71                 | 68/71 (95.8)                      | NS      |
|   |                 | OFLX              | 21   | 45   |      | 1               | 67                 | 66/67 (98.5)                      | p=0.654 |
|   | with            | GPFX              | 6    | 34   |      | 1               | 41                 | 40/41 (97.6)                      | +       |
|   |                 | OFLX              | 5    | 34   | 1    | 6               | 46                 | 39/46 (84.8)                      | p=0.092 |

+: p&lt;0.1 NS: not significant, \* (excellent + good)/No. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

グラム陽性菌の消失率は、GPFX 群 100% (12/12), OFLX 群 100% (18/18) であった。グラム陰性菌の消失率は、GPFX 群 100% (12/12), OFLX 群 90.9% (10/11) であり、両群間に有意差はみられなかった。

## 2) 起炎菌別の消長

起炎菌の消長が確認された 68 株の起炎菌別消長を示した (Table 15)。全体の消失率は、GPFX 群 93.8% (30/32), OFLX 群 97.2% (35/36) であり、両群間に

Table 13. Clinical efficacy according to causative organisms

|                         | Causative organisms       | Treatment group      | Clinical efficacy |      |      |      | No. of patients | Efficacy rate* (%) | Statistical test ( $\chi^2$ test) |         |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|------|------|------|-----------------|--------------------|-----------------------------------|---------|
|                         |                           |                      | excellent         | good | fair | poor |                 |                    |                                   |         |
| Monomicrobial infection | GPC                       | <i>S. aureus</i>     | GPFX              |      | 2    |      | 2               | 2/2                | —                                 |         |
|                         |                           |                      | OFLX              |      | 4    |      | 4               | 4/4                | —                                 |         |
|                         |                           | <i>S. pneumoniae</i> | GPFX              | 2    | 8    |      |                 | 10                 | 10/10 (100)                       | NS      |
|                         |                           |                      | OFLX              | 3    | 10   |      | 1               | 14                 | 13/14 (92.9)                      | p=1.000 |
|                         |                           | <i>E. faecalis</i>   | GPFX              | 1    |      |      |                 | 1                  | 1/1                               | —       |
|                         |                           |                      | OFLX              |      |      |      |                 |                    |                                   |         |
|                         | Subtotal                  | GPFX                 | 3                 | 10   | 0    | 0    | 13              | 13/13 (100)        | NS                                |         |
|                         |                           | OFLX                 | 3                 | 14   | 0    | 1    | 18              | 17/18 (94.4)       | p=1.000                           |         |
|                         | GNB                       | <i>E. coli</i>       | GPFX              |      | 1    |      |                 | 1                  | 1/1                               | —       |
|                         |                           |                      | OFLX              |      |      |      |                 |                    |                                   |         |
|                         |                           | <i>K. pneumoniae</i> | GPFX              |      | 2    |      |                 | 2                  | 2/2                               | —       |
|                         |                           |                      | OFLX              |      |      |      |                 |                    |                                   |         |
| <i>S. marcescens</i>    |                           | GPFX                 |                   |      | 1    |      | 1               | 1/1                | —                                 |         |
|                         |                           | OFLX                 |                   |      |      |      |                 |                    |                                   |         |
| <i>H. influenzae</i>    | GPFX                      | 3                    | 5                 |      |      | 8    | 8/8             | —                  |                                   |         |
|                         | OFLX                      |                      | 9                 |      |      | 9    | 9/9             | —                  |                                   |         |
| <i>X. maltophilia</i>   | GPFX                      |                      | 1                 |      |      | 1    | 1/1             | —                  |                                   |         |
|                         | OFLX                      |                      |                   |      |      |      |                 |                    |                                   |         |
| Subtotal                | GPFX                      | 3                    | 9                 | 0    | 0    | 12   | 12/12 (100)     | —                  |                                   |         |
|                         | OFLX                      | 0                    | 11                | 0    | 0    | 11   | 11/11 (100)     | —                  |                                   |         |
| Anaerobic bacteria      | <i>B. melaninogenicus</i> | GPFX                 |                   |      |      |      |                 |                    | —                                 |         |
|                         |                           | OFLX                 |                   | 1    |      |      | 1               | 1/1                | —                                 |         |
| Subtotal                | GPFX                      | 6                    | 19                | 0    | 0    | 25   | 25/25 (100)     | —                  |                                   |         |
|                         | OFLX                      | 3                    | 26                | 0    | 1    | 30   | 29/30 (96.7)    | —                  |                                   |         |
| Polymicrobial infection | 2 species                 | GPFX                 | 1                 | 3    |      |      | 4               | 4/4                | NS                                |         |
|                         |                           | OFLX                 |                   | 2    | 1    |      | 3               | 2/3                | p=0.876                           |         |
| Total                   |                           | GPFX                 | 7                 | 22   | 0    | 0    | 29              | 29/29 (100)        | NS                                |         |
|                         |                           | OFLX                 | 3                 | 28   | 1    | 1    | 33              | 31/33 (93.9)       | p=0.530                           |         |

NS: not significant, \* (excellent + good)/No. of patients, GPC: gram-positive cocci, GNB: gram-negative bacteria  
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

有意差はみられなかった。グラム陽性菌の消失率は、GPFX 群 100% (16/16), OFLX 群 100% (21/21) であった。また、グラム陰性菌は GPFX 群 87.5% (14/16), OFLX 群 92.9% (13/14) であり、両群間に有意差はみられなかった。

## 6. 安全性

### 1) 副作用

解析対象 245 例のうち、副作用「有」として判定された症例の内訳を示した (Table 16)。副作用の発現率は、GPFX 群 2.4% (3/125), OFLX 群 5.0% (6/120) であり、両群間の発現率に有意差はみられなかった。副作用の内容は、GPFX 群では発疹 1 例、嘔気・嘔吐 1 例、食欲不振 1 例が認められた。一方、OFLX 群では、めまい 1 例、めまい・耳鳴りが 1 例、嘔気・嘔吐 1 例、下痢 1 例、胃痛 1 例、腹部膨満感・便秘 1 例が認められた。副作用の程度は、GPFX 群では軽度 1 例、

中等度 2 例であり、OFLX 群では軽度 3 例、中等度 3 例であった。また、これらの副作用は、いずれも試験薬投与終了 (中止) までに症状の消失が確認された。

### 2) 臨床検査値異常変動

解析対象 234 例のうち、臨床検査値異常変動と判定された症例の内訳を示した (Table 17)。異常変動発現率は、GPFX 群 15.8% (19/120), OFLX 群 11.4% (13/114) であり、両群間に有意差はみられなかった。主な項目は、両群とも好酸球増多、GOT・GPT の上昇で、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した安全性を示した (Table 18)。安全率は、GPFX 群 81.8% (99/121), OFLX 群 83.5% (96/115) であり、両群間に有意差はみられなかった。

## 7. 有用性

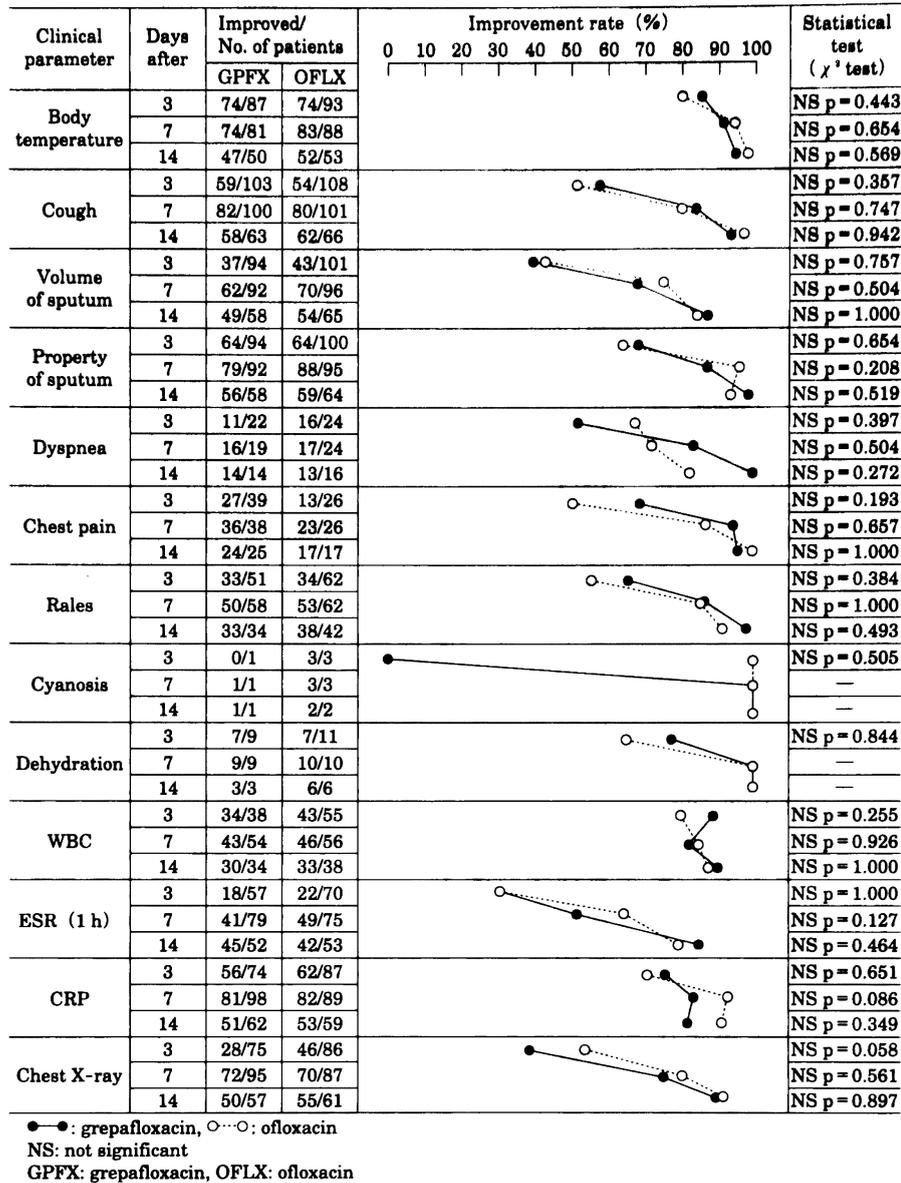


Fig. 4. Improvement of symptoms, signs and laboratory findings.

GPFX 群の有用性は「きわめて有用」21例, 「有用」83例, 「やや有用」2例, 「有用性なし」4例で, 有用率(有用以上の率)は94.5%(104/110)であった。一方, OFLX 群は「きわめて有用」21例, 「有用」80例, 「やや有用」2例, 「有用性なし」8例で, 有用率は91.0%(101/111)であった(Table 19)。両群間に有意差はみられず, 有用率の差(GPFX 群-OFLX 群)の90%信頼区間は-2.2%~9.3%であり, 臨床的に許容される差を10%とした場合, 同等性が検証された。

### III. 考 察

ノルフロキサシン以降開発されたニューキノロン系合成抗菌薬は, グラム陰性菌のみならず, グラム陽性菌に抗菌スペクトルが広まったことにより, 呼吸器感染症をはじめとする各科領域感染症に広く使用される

ようになった。特に, 入院を必要とした感染症を外来で治療可能としたことは高く評価されている。呼吸器感染症では, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *H. influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* などの菌種が重要な起炎菌として高頻度に分離されるが, 従来のニューキノロン系合成抗菌薬では, *S. aureus*, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に対する抗菌力は十分とは言えず, 呼吸器感染症の第一選択薬としては不十分であるといわれてきた。このような背景のもとに, 大塚製薬(株)ではグラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ, *S. pneumoniae* などのグラム陽性菌に強い抗菌力を示し, さらに, 呼吸器感染症の治療効果を高める目的で肺組織移行性の優れた薬剤の開発を目指し, 探索を進めて

Table 14. Bacteriological efficacy according to causative organisms

|                         | Causative organisms       | Treatment group      | Bacteriological efficacy |                                   |           |             | No. of patients | Eradication rate* (%) | Statistical test ( $\chi^2$ test) |
|-------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------|-------------|-----------------|-----------------------|-----------------------------------|
|                         |                           |                      | eradicated               | decreased or partially eradicated | unchanged | replacement |                 |                       |                                   |
| Monomicrobial infection | GPC                       | <i>S. aureus</i>     | GPFX                     | 2                                 |           |             | 2               | 2/2                   | —                                 |
|                         |                           |                      | OFLX                     | 4                                 |           |             | 4               | 4/4                   | —                                 |
|                         |                           | <i>S. pneumoniae</i> | GPFX                     | 9                                 |           |             | 9               | 9/9                   | —                                 |
|                         |                           |                      | OFLX                     | 14                                |           |             | 14              | 14/14 (100)           | —                                 |
|                         |                           | <i>E. faecalis</i>   | GPFX                     | 1                                 |           |             | 1               | 1/1                   | —                                 |
|                         |                           |                      | OFLX                     |                                   |           |             |                 |                       | —                                 |
|                         | Subtotal                  | GPFX                 | 12                       | 0                                 | 0         | 0           | 12              | 12/12 (100)           | —                                 |
|                         |                           | OFLX                 | 18                       | 0                                 | 0         | 0           | 18              | 18/18 (100)           | —                                 |
|                         | GNB                       | <i>E. coli</i>       | GPFX                     | 1                                 |           |             | 1               | 1/1                   | —                                 |
|                         |                           |                      | OFLX                     |                                   |           |             |                 |                       | —                                 |
|                         |                           | <i>K. pneumoniae</i> | GPFX                     | 2                                 |           |             | 2               | 2/2                   | —                                 |
|                         |                           |                      | OFLX                     |                                   |           |             |                 |                       | —                                 |
|                         |                           | <i>S. marcescens</i> | GPFX                     | 1                                 |           |             | 1               | 1/1                   | —                                 |
|                         |                           |                      | OFLX                     | 1                                 |           |             | 1               | 1/1                   | —                                 |
|                         |                           | <i>H. influenzae</i> | GPFX                     | 8                                 |           |             | 8               | 8/8                   | —                                 |
|                         |                           |                      | OFLX                     | 9                                 |           |             | 9               | 9/9                   | —                                 |
|                         |                           | <i>P. aeruginosa</i> | GPFX                     |                                   |           |             |                 |                       | —                                 |
|                         |                           |                      | OFLX                     |                                   |           | 1           |                 | 1                     | 0/1                               |
| <i>X. maltophilia</i>   | GPFX                      | 1                    |                          |                                   |           | 1           | 1/1             | —                     |                                   |
|                         | OFLX                      |                      |                          |                                   |           |             |                 | —                     |                                   |
| Subtotal                | GPFX                      | 12                   | 0                        | 0                                 | 0         | 12          | 12/12 (100)     | NS                    |                                   |
|                         | OFLX                      | 10                   | 0                        | 1                                 | 0         | 11          | 10/11 (90.9)    | p=0.965               |                                   |
| Anaerobic bacteria      | <i>B. melaninogenicus</i> | GPFX                 |                          |                                   |           |             |                 | —                     |                                   |
|                         |                           | OFLX                 | 1                        |                                   |           | 1           | 1/1             | —                     |                                   |
| Subtotal                | GPFX                      | 24                   | 0                        | 0                                 | 0         | 24          | 24/24 (100)     | NS                    |                                   |
|                         | OFLX                      | 29                   | 0                        | 1                                 | 0         | 30          | 29/30 (96.7)    | p=1.000               |                                   |
| Polymicrobial infection | 2 species                 | GPFX                 | 3                        |                                   | 1         | 4           | 3/4             | —                     |                                   |
|                         |                           | OFLX                 | 3                        |                                   |           | 3           | 3/3             | —                     |                                   |
| Total                   |                           | GPFX                 | 27                       | 0                                 | 1         | 0           | 28              | 27/28 (96.4)          | NS                                |
|                         |                           | OFLX                 | 32                       | 0                                 | 1         | 0           | 33              | 32/33 (97.0)          | p=1.000                           |

NS: not significant, \* (eradicated + replacement)/No. of patients, GPC: gram-positive cocci, GNB: gram-negative bacteria  
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

GPFX が創製された。

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幅広い抗菌スペクトルを有し<sup>1,2)</sup>、マイコプラズマ<sup>11)</sup>、クラミジア<sup>12)</sup>に対しても強い抗菌力を示すことが報告されている。さらに、本剤は経口吸収が優れ、かつ組織移行性も良好であり、特に肺組織に高濃度分布することが確認された<sup>3,4)</sup>。これらの点より、本剤は上記の菌が主たる起炎菌である呼吸器感染症に対する治療薬として第一選択薬になり得る可能性が示唆された。

今回、我々は GPFX の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、OFLX を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。GPFX の用法・用量については、本剤の血中消失半減期が約 12 時間と既存同系薬剤に比較して長いこと、臨床初期第 II

相試験で呼吸器感染症に対して 1 日 1 回投与で十分な臨床効果が得られたことから、投与回数を 1 日 1 回に設定した。次に、呼吸器感染症に対する GPFX の至適用量を検討するため、慢性気道感染症を対象とした用量比較試験を実施した。その結果、至適用量は 1 日 300 mg 投与が適切であると判断し、GPFX 1 回 300 mg 1 日 1 回投与を選定した<sup>7)</sup>。対照薬は、OFLX が本試験の対象疾患である肺炎に適応を有し、その主要起炎菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* などにも適応が承認されている同系薬剤であること、現在日常診療に汎用されており、その有用性に対する評価が確立していることなどを考慮して選択した。また、その用法・用量は、過去の二重盲検比較試験<sup>13-16)</sup>で有用性が確認され、かつ常用量として広く認められている 1 回 200 mg 1 日 3 回投与とした。

Table 15. Eradication of causative organisms

|                            | Causative organisms       | Treatment group | Bacteriological efficacy |           | No. of strains | Eradication rate* (%) | Statistical test ( $\chi^2$ test) |
|----------------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|-----------|----------------|-----------------------|-----------------------------------|
|                            |                           |                 | eradicated               | persisted |                |                       |                                   |
| GPC                        | <i>S. aureus</i>          | GPFX            | 3                        |           | 3              | 3/3                   | —                                 |
|                            |                           | OFLX            | 5                        |           | 5              | 5/5                   | —                                 |
|                            | <i>S. pneumoniae</i>      | GPFX            | 11                       |           | 11             | 11/11 (100)           | —                                 |
|                            |                           | OFLX            | 16                       |           | 16             | 16/16 (100)           | —                                 |
|                            | <i>S. sanguis</i>         | GPFX            | 1                        |           | 1              | 1/1                   | —                                 |
|                            |                           | OFLX            |                          |           |                |                       | —                                 |
|                            | <i>E. faecalis</i>        | GPFX            | 1                        |           | 1              | 1/1                   | —                                 |
|                            |                           | OFLX            |                          |           |                |                       | —                                 |
|                            | Subtotal                  | GPFX            | 16                       | 0         | 16             | 16/16 (100)           | —                                 |
|                            |                           | OFLX            | 21                       | 0         | 21             | 21/21 (100)           | —                                 |
| GNB                        | <i>E. coli</i>            | GPFX            | 1                        |           | 1              | 1/1                   | —                                 |
|                            |                           | OFLX            |                          |           |                |                       | —                                 |
|                            | <i>K. pneumoniae</i>      | GPFX            | 2                        |           | 2              | 2/2                   | —                                 |
|                            |                           | OFLX            | 1                        |           | 1              | 1/1                   | —                                 |
|                            | <i>S. marcescens</i>      | GPFX            |                          |           |                |                       | —                                 |
|                            |                           | OFLX            | 1                        |           | 1              | 1/1                   | —                                 |
|                            | <i>H. influenzae</i>      | GPFX            | 9                        | 1         | 10             | 9/10 (90.0)           | NS                                |
|                            |                           | OFLX            | 10                       |           | 10             | 10/10 (100)           | p = 1.000                         |
|                            | <i>P. aeruginosa</i>      | GPFX            |                          |           |                |                       | —                                 |
|                            |                           | OFLX            |                          | 1         | 1              | 0/1                   | —                                 |
| <i>X. maltophilia</i>      | GPFX                      | 1               |                          | 1         | 1/1            | —                     |                                   |
|                            | OFLX                      |                 |                          |           |                | —                     |                                   |
| <i>M. (B.) catarrhalis</i> | GPFX                      | 1               | 1                        | 2         | 1/2            | —                     |                                   |
|                            | OFLX                      | 1               |                          | 1         | 1/1            | —                     |                                   |
| Subtotal                   | GPFX                      | 14              | 2                        | 16        | 14/16 (87.5)   | NS                    |                                   |
|                            | OFLX                      | 13              | 1                        | 14        | 13/14 (92.9)   | p = 1.000             |                                   |
| Anaerobic bacteria         | <i>B. melaninogenicus</i> | GPFX            |                          |           |                |                       | —                                 |
|                            |                           | OFLX            | 1                        |           | 1              | 1/1                   | —                                 |
| Total                      | GPFX                      | 30              | 2                        | 32        | 30/32 (93.8)   | NS                    |                                   |
|                            | OFLX                      | 35              | 1                        | 36        | 35/36 (97.2)   | p = 0.917             |                                   |

NS: not significant, \*Eradicated/No. of strains, GPC: gram-positive cocci, GNB: gram-negative bacteria  
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 16. Adverse reactions

| Item  | Severity | GPFX           | OFLX     |
|---|----------|----------------|----------|
| Dizziness                                       | mild     |                | 1        |
| Dizziness-Tinnitus                              | moderate |                | 1        |
| Rash  | moderate | 1              |          |
| Nausea-Vomiting                                 | moderate | 1              | 1        |
| Diarrhea  | mild     |                | 1        |
| Anorexia  | mild     | 1              |          |
| Stomachache                                     | moderate |                | 1        |
| Abdomen feels enlarged-Constipation             | mild     |                | 1        |
| No. of patients with adverse reactions (%)      |          | 3 (2.4%)       | 6 (5.0%) |
| No. of patients evaluated for adverse reactions |          | 125            | 120      |
| Statistical test (Fisher's exact test)          |          | NS (p = 0.492) |          |

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 17. Abnormal laboratory findings

| Item  | GPFX         | OFLX       |
|---|--------------|------------|
| WBC ↓   |              | 2          |
| Eosinophils ↑   | 2            | 4          |
| GPT ↑ · Eosinophils ↑                                 | 1            |            |
| GOT ↑   | 2            | 1          |
| GOT ↑ · GPT ↑   | 5            | 1          |
| GPT ↑   | 7            | 3          |
| GOT ↑ · GPT ↑ · ALP ↑                                 |              | 1          |
| ALP ↑   |              | 1          |
| K ↑   | 1            |            |
| BUN ↑   | 1            |            |
| No. of patients with abnormal laboratory findings (%) | 19 (15.8%)   | 13 (11.4%) |
| No. of patients evaluated for laboratory findings     | 120          | 114        |
| Statistical test (Fisher's exact test)                | NS (p=0.347) |            |

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

本試験の総症例数は 256 例であり、31 例が症例検討委員会により薬効評価不適合として除外され、225 例 (GPFX 群 112 例, OFLX 群 113 例) を臨床効果の解析対象とした。解析対象の背景因子のうち、感染症重症度、投与開始時の胸痛および CRP の分布に偏りが認められたが、その他の項目においては、いずれも両群間に偏りはみられなかった。臨床効果は、GPFX 群 96.4%、OFLX 群 92.9% と、両群ともに優れた有効率であった。両群間に有意差はみられず、有効率の差の 90% 信頼区間は -1.4~8.4% であり、GPFX は OFLX に対し同等であることが検証された。なお、OFLX の試験成績は、過去の比較試験の成績 (小委員会判定: 93.2% [fleroxacin 比較試験<sup>13)</sup>], 90.9% [sparfloxacin 比較試験<sup>14)</sup>], 93.1% [levofloxacin 比較試験<sup>15)</sup>) とほぼ同様の結果が得られた。

背景因子で偏りの認められた感染症重症度、投与開始時の胸痛および CRP の分布について同等性の検証におよぼす影響を検討した。感染症重症度、投与開始時の胸痛について、Mantel-Haenszel の方法による交絡要因の調整を行った結果、有効率の差の 90% 信頼区間は、それぞれ -2.1%~7.7%、-2.0%~7.9% であり、補正前 (-2.3%~7.5%) と同様に同等性が検証された。また、投与開始時の CRP について、陰性および不明を除いた層について調整した有効率の差の 90% 信頼区間は 0.4~9.5% であり、同様に同等性が検証された。したがって、これら開始時の背景因子の偏りが、同等性の検証におよぼす影響はないものと考えられた。

今回はマイコプラズマ肺炎 27 例、クラミジア肺炎 3 例が含まれていたが、これら一般細菌とは異なった感染に対して、マイコプラズマ肺炎で GPFX 群 92.3% (12/13)、OFLX 群 100% (14/14) およびクラミジア肺炎ではともに全例有効であり優れた臨床効果を示した。GPFX は *Mycoplasma pneumoniae* および *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis* に対しても強い抗菌力を有しており、その MIC<sub>90</sub> は *M. pneumoniae* 臨床分離株 15 株で 0.39 μg/ml<sup>11)</sup>, *C. pneumoniae* 標準株 TW-183 株の MIC は 0.06 μg/ml, *C. psittaci* の標準株 3 株の MIC はすべて 0.06 μg/ml, *C. trachomatis* の標準株 3 株の MIC は 0.031~0.125 μg/ml であり<sup>12)</sup>, これら原因菌による呼吸器感染症に対する臨床効果も大いに期待できよう。

次に起炎菌別の臨床効果は、単独菌感染症例のうちグラム陽性菌で GPFX 群 100%、OFLX 群 94.4%、グラム陰性菌では両群ともに 100% と優れた有効率であった。また、臨床症状・所見、臨床検査値および胸部 X 線の評価日毎の改善度では、すべての項目において

Table 18. Safety

| Treatment group | Safety |             |                   |          | No. of patients | Safety rate* (%) | Statistical test (χ <sup>2</sup> test) |
|-----------------|--------|-------------|-------------------|----------|-----------------|------------------|--|
|                 | safe   | almost safe | safety questioned | not safe |                 |                  |  |
| GPFX            | 99     | 19          | 0                 | 3        | 121             | 99/121 (81.8)    | NS                                     |
| OFLX            | 96     | 14          | 2                 | 3        | 115             | 96/115 (83.5)    | p=0.869                                |

NS: not significant, \*Safe/No. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 19. Usefulness

| Treatment group | Usefulness  |        |                 |            | No. of patients | Usefulness rate* (%) | Test of clinical equivalence (Δ10%)<br>Usefulness rate difference (GPFX-OFLX)<br>(90% CI of the difference) | Statistical test    |         |
|-----------------|-------------|--------|-----------------|------------|-----------------|----------------------|---|---------------------|---------|
|                 | very useful | useful | slightly useful | not useful |                 |                      |   | χ <sup>2</sup> test | U test  |
| GPFX            | 21          | 83     | 2               | 4          | 110             | 104/110 (94.5)       | 3.6%  | NS                  | NS      |
| OFLX            | 21          | 80     | 2               | 8          | 111             | 101/111 (91.0)       | (-2.2%~9.3%)  | p=0.447             | p=0.605 |

NS: not significant, \* (very useful + useful)/No. of patients, CI: confidence interval

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

両群間に有意差はみられなかった。

細菌学的検討については、肺炎症例における起炎菌の捕捉は困難であり、今回の試験でも極力検出の努力をしたにもかかわらず、起炎菌が確定されたのは臨床効果解析対象の 1/3 以下の 62 例であった。起炎菌としては、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* の分離頻度が高く、両群ともにすべて消失した。複数菌感染を含めた全体の細菌学的効果は、それぞれ GPFX 群 96.4%, OFLX 群 97.0% であり、両群間に有意差はみられなかった。起炎菌の消長が確認された GPFX 群 32 株および OFLX 群 36 株において、グラム陽性菌は両群ともに全株が消失し、グラム陰性菌では、GPFX 群は *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* の 2 株が存続し、OFLX 群は、*P. aeruginosa* 1 株が存続した。全体の消失率は GPFX 群 93.8%, OFLX 群 97.2% であり、両群間に有意差はみられなかった。

副作用発現率は、GPFX 群 2.4%, OFLX 群 5.0% であり、両群間の発現率に有意差はみられなかった。内容は、GPFX 群では発疹などのアレルギー症状 1 例、嘔気、食欲不振などの消化器症状 2 例がみられた。OFLX 群では、めまいなどの中枢症状 2 例で、嘔気、下痢などの消化器症状 4 例であった。いずれも軽度から中等度の症状であり特に重篤なものはみられなかった。

臨床検査値異常変動の発現率は、GPFX 群 15.8%, OFLX 群で 11.4% であり、両群間に有意差はみられなかった。主な項目は、両群ともトランスアミナーゼの上昇がもっとも多く、次いで好酸球増多であった。しかし、いずれも一過性の軽度のものであった。安全性は、GPFX 群 81.8%, OFLX 群 83.5% の安全率であり、両群間に有意差はみられず、安全性の面からは両薬剤ともに問題がないものと考えられた。

臨床効果と安全性を勘案して判定した有用性は、GPFX 群 94.5%, OFLX 群 91.0% であり、両群間に有意差はみられず、臨床効果と同様に GPFX は OFLX に対して同等であることが検証された。

以上のことより、GPFX 1 回 300 mg 1 日 1 回投与は、OFLX 1 回 200 mg 1 日 3 回投与と有効性、有用性において臨床的同等性が検証され、臨床的に有用性の高い薬剤であることが示唆された。

#### 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) 秋山 仁, 阿部佳史, 小池正己, 他: Grepafloxacin の体内動態 (I)—HPLC 法による各種動物における吸収, 分布, 排泄—。日化療会誌 43 (S-1): 99~106, 1995
- 4) 秋山 仁, 阿部佳史, 楠本直俊, 他: Grepafloxacin の体内動態 (II)—ラットにおける [<sup>14</sup>C] Grepafloxacin の吸収, 分布, 排泄—。日化療会誌 43 (S-1): 107~124, 1995
- 5) 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
- 6) 小林宏行, 武田博明, 渡辺秀裕, 他: 内科領域感染症に対する grepafloxacin の臨床評価。日化療会誌 43 (S-1): 333~351, 1995
- 7) 小林宏行, 武田博明, 酒寄 享, 他: 慢性気道感染症に対する grepafloxacin の用量比較試験。日化療会誌 45: 425~441, 1997
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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 no. 1469, Chicago, 1991
- 12) 沖本二郎, 守屋 修, 二木芳人, 他: Grepafloxacin の呼吸器感染症に対する基礎的, 臨床的検討。日化療会誌 43 (S-1): 274~278, 1995
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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

## Double-blind study on grepafloxacin in pneumonia

Hiroyuki Kobayashi<sup>1)</sup>, Hiroaki Takeda<sup>1)</sup>, Susumu Sakayori<sup>1)</sup>, Akira Saito<sup>2)</sup>,  
 Masumi Tomizawa<sup>2)</sup>, Yohmei Hiraga<sup>3)</sup>, Mitsuhide Ohmichi<sup>3)</sup>, Kazuo Takebe<sup>4)</sup>,  
 Masakatsu Matsukawa<sup>4)</sup>, Hisashi Nakahata<sup>4)</sup>, Takeshi Osonoi<sup>4)</sup>, Miyoko Saito<sup>4)</sup>,  
 Masashi Tamura<sup>5)</sup>, Kazuki Konishi<sup>5)</sup>, Kazuo Obara<sup>5)</sup>, Masami Yoshida<sup>5)</sup>,  
 Takashi Mohri<sup>5)</sup>, Kenichi Takeuchi<sup>5)</sup>, Taiji Yoshida<sup>5)</sup>, Teruo Kowata<sup>5)</sup>,  
 Yukio Tanifuji<sup>5)</sup>, Kunio Shirato<sup>5)</sup>, Yasuo Tanno<sup>5)</sup>, Masato Hayashi<sup>5)</sup>,  
 Koichi Sato<sup>5)</sup>, Makoto Takahashi<sup>5)</sup>, Kunio Kudo<sup>5)</sup>, Munehiko Ishii<sup>5)</sup>,  
 Masaharu Sugiyama<sup>5)</sup>, Yasuo Ono<sup>5)</sup>, Yuriko Shindo<sup>5)</sup>, Ryoichi Hashiguchi<sup>5)</sup>,  
 Kaoru Yoshinaga<sup>5)</sup>, Tokuo Wada<sup>5)</sup>, Naoya Matoba<sup>5)</sup>, Tadahiro Tominaga<sup>5)</sup>,  
 Akira Watanabe<sup>7)</sup>, Toshihiro Nukiwa<sup>7)</sup>, Kenji Baba<sup>7)</sup>, Yutaka Tokue<sup>7)</sup>,  
 Hiroyuki Nakai<sup>7)</sup>, Yoshihiro Honda<sup>7)</sup>, Kazuo Sato<sup>7)</sup>, Kazunao Niizuma<sup>7)</sup>,  
 Shigeo Takizawa<sup>7)</sup>, Mikae Nakamura<sup>7)</sup>, Masahiro Sakamoto<sup>8)</sup>, Masataka Katsu<sup>8)</sup>,  
 Akira Oishi<sup>9)</sup>, Kaoru Shimada<sup>10)</sup>, Norio Kikuchi<sup>10)</sup>, Osamu Sakai<sup>11)</sup>,  
 Koya Shiba<sup>11)</sup>, Shinichi Tanimoto<sup>12)</sup>, Atsushi Saito<sup>13)</sup>, Koichiro Nakata<sup>14)</sup>,  
 Tatsuo Nakatani<sup>14)</sup>, Koichiro Kudo<sup>15)</sup>, Tadashi Horiuchi<sup>15)</sup>, Harumi Shishido<sup>16)</sup>,  
 Hiroshi Nagano<sup>17)</sup>, Hiroshi Tada<sup>17)</sup>, Naohiko Chyonabayashi<sup>17)</sup>, Hideyo Noguchi<sup>18)</sup>,  
 Kazumasa Tanaka<sup>18)</sup>, Hidehiko Otsuka<sup>18)</sup>, Fumio Matsumoto<sup>19)</sup>, Takeo Imai<sup>19)</sup>,  
 Kenji Tani<sup>20)</sup>, Takao Okubo<sup>20)</sup>, Hirotada Ikeda<sup>20)</sup>, Hiroshi Matsumoto<sup>20)</sup>,  
 Tamotsu Kaneko<sup>20)</sup>, Masaaki Arakawa<sup>21)</sup>, Koichi Wada<sup>21)</sup>, Fumihide Iwata<sup>21)</sup>,  
 Shigeyuki Hoshino<sup>21)</sup>, Hiroki Tsukada<sup>21)</sup>, Takashi Kawashima<sup>21)</sup>, Nobuki Aoki<sup>22)</sup>,  
 Osamu Sekine<sup>23)</sup>, Yasutoshi Suzuki<sup>23)</sup>, Hajimu Takeda<sup>24)</sup>, Saburo Izumi<sup>25)</sup>,  
 Teruya Yoshimi<sup>26)</sup>, Atsuhiko Sato<sup>26)</sup>, Masatoshi Iwata<sup>26)</sup>, Toshihiko Takeuchi<sup>27)</sup>,  
 Hidekazu Hanaki<sup>27)</sup>, Shinji Takeyama<sup>27)</sup>, Makoto Kawakami<sup>27)</sup>, Kaoru Shimokata<sup>28)</sup>,  
 Tomohiko Ogasawara<sup>28)</sup>, Hitoshi Mogi<sup>28)</sup>, Shuzo Sakai<sup>28)</sup>, Hironobu Minami<sup>28)</sup>,  
 Kazuyoshi Senda<sup>28)</sup>, Masashi Yamamoto<sup>28)</sup>, Masaaki Nagatake<sup>28)</sup>, Shiro Suzuki<sup>29)</sup>,  
 Osamu Taguchi<sup>29)</sup>, Hidenori Ibata<sup>29)</sup>, Yasuhiro Sumida<sup>29)</sup>, Fumio Miki<sup>30)</sup>,  
 Saburo Yano<sup>31)</sup>, Masaru Nakagawa<sup>31)</sup>, Rinzo Soejima<sup>32)</sup>, Niro Okimoto<sup>32)</sup>,  
 Yoshihito Niki<sup>32)</sup>, Toshiharu Matsushima<sup>33)</sup>, Makoto Kimura<sup>33)</sup>, Michio Yamakido<sup>34)</sup>,  
 Kenji Hasegawa<sup>34)</sup>, Hiroya Egawa<sup>34)</sup>, Jitsuro Yanagida<sup>34)</sup>, Kenichiro Watanabe<sup>34)</sup>,  
 Nobuzo Ishibashi<sup>34)</sup>, Osamu Kurimura<sup>35)</sup>, Kikuo Nakano<sup>35)</sup>, Koji Takeda<sup>35)</sup>,  
 Minoru Yoshida<sup>36)</sup>, Takamichi Aritomi<sup>36)</sup>, Kotaro Oizumi<sup>37)</sup>, Yoichiro Ichikawa<sup>37)</sup>,  
 Naoto Tokunaga<sup>37)</sup>, Fumio Tanaka<sup>37)</sup>, Masao Kawahara<sup>37)</sup>, Masazumi Saisho<sup>37)</sup>,  
 Hiromichi Shigematsu<sup>37)</sup>, Shinzo Kawaguchi<sup>37)</sup>, Kenji Fukuda<sup>37)</sup>, Hirofumi Kataoka<sup>37)</sup>,  
 Yoshiyuki Mitsutake<sup>37)</sup>, Tsuneo Ishibashi<sup>38)</sup>, Takamoto Masashiro<sup>38)</sup>, Yoshinari Kitahara<sup>38)</sup>,  
 Kohei Hara<sup>39)</sup>, Shigeru Kohno<sup>39)</sup>, Mitsuo Kaku<sup>39)</sup>, Hironobu Koga<sup>39)</sup>,  
 Naomi Ito<sup>39)</sup>, Koichi Watanabe<sup>39)</sup>, Shiro Kusano<sup>39)</sup>, Osamu Sakito<sup>39)</sup>,  
 Keizo Matsumoto<sup>40)</sup>, Masakazu Takasugi<sup>40)</sup>, Masaru Nasu<sup>41)</sup>, Yoichiro Goto<sup>41)</sup>,  
 Tohru Yamasaki<sup>41)</sup>, Jun Goto<sup>41)</sup>, Kazuo Kitagawa<sup>41)</sup>, Atsushi Saito<sup>42)</sup>,  
 Hiroshi Fukuhara<sup>42)</sup>, Jun Inadome<sup>42)</sup>, Mitsuyoshi Nakashima<sup>43)</sup>,  
 and Koichi Deguchi<sup>44)</sup>

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

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

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

<sup>4)</sup>Third Department of Internal Medicine, Hirosaki University, School of Medicine and Affiliated Hospitals

- <sup>6)</sup>Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>7)</sup>First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>7)</sup>Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospital
- <sup>8)</sup>Department of Internal Medicine, Sendai Red-Cross Hospital
- <sup>9)</sup>Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
- <sup>10)</sup>Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo and Affiliated Hospital
- <sup>11)</sup>Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
- <sup>12)</sup>Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
- <sup>13)</sup>Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital
- <sup>14)</sup>Division of Respiratory Diseases and Department of Clinical Laboratory, Toranomon Hospital
- <sup>15)</sup>Department of Pulmonology Diseases, International Medical Center of Japan
- <sup>16)</sup>Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital
- <sup>17)</sup>Department of Respiratory Diseases, St. Luke's International Hospital
- <sup>18)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine
- <sup>19)</sup>Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing Hygienic School Hospital
- <sup>20)</sup>First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- <sup>21)</sup>Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>22)</sup>Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- <sup>23)</sup>Department of Internal Medicine Suibarago Hospital
- <sup>24)</sup>Department of Internal Medicine, Nagaoka Red-Cross Hospital
- <sup>25)</sup>Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
- <sup>26)</sup>Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine and Affiliated Hospital
- <sup>27)</sup>First Department of Internal Medicine, Medical School, Nagoya City University, and Affiliated Hospital
- <sup>28)</sup>First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>29)</sup>Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mie University
- <sup>30)</sup>Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- <sup>31)</sup>Department of Internal Medicine, National Sanatorium Toneyama Hospital
- <sup>32)</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- <sup>33)</sup>Internal Medicine (II), Kawasaki Medical School, Kawasaki Hospital
- <sup>34)</sup>Second Department of Internal Medicine, Hiroshima University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>35)</sup>Second Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
- <sup>36)</sup>Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
- <sup>37)</sup>First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>38)</sup>Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
- <sup>39)</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- <sup>40)</sup>Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospital
- <sup>41)</sup>Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University and Affiliated Hospital
- <sup>42)</sup>First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus
- <sup>43)</sup>Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
- <sup>44)</sup>Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

The clinical efficacy, safety, and usefulness of a new quinolone synthetic antibacterial agent, grepafloxacin (GPFX), in the treatment of pneumonia were evaluated in a double-blind study using ofloxacin (OFLX) as the control drug. GPFX and OFLX were administered by the oral route at a daily dose of 300 mg q.d. and 200 mg t.i.d., respectively, for 14 successive days, in principle.

1. The clinical efficacy rate of GPFX and OFLX in the 225 efficacy-evaluable patients among the 256 patients enrolled in the study was 96.4% (108/112) and 92.9% (105/113), respectively.

The difference between the two groups was not statistically significant, and the 90% confidence interval of -1.4% to 8.4% demonstrated the clinical equivalency of the two drugs.

2. The bacterial eradication rate was 96.4% (27/28) in the GPFX group and 97.0% (32/33) in the OFLX group. The rates were not significantly different.

3. Adverse reactions were observed in 2.4% (3/125) of the patients in the GPFX group and 5.0% (6/120) of the patients in the OFLX group. Abnormal clinical laboratory values were observed in 15.8% (19/120) of the patients in the GPFX group and 11.4% (13/114) of the patients in the OFLX group. The differences between the two groups were not statistically significant. The safety rates were 81.8% (98/121) in the GPFX group and 83.5% (96/115) in the OFLX group. The rates were not significantly different.

4. The usefulness rates were 94.5% (104/110) in the GPFX group and 91.0% (101/111) in the OFLX group. The difference between the two groups was not statistically significant, and the 90% confidence interval of -2.2% to 9.3% demonstrated clinical equivalency of the two drugs.

The above findings demonstrate that GPFX at 300 mg q.d. is equivalent to OFLX at 200 mg t.i.d. in clinical usefulness in the treatment of pneumonia.