

【原著・臨床試験】

慢性気道感染症に対する grepafloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験

小林 宏行^{1) a)} *、武田 博明¹⁾、酒寄 享¹⁾、川上 義和²⁾、山口 悦郎²⁾、齋藤 玲³⁾ *
 富沢磨須美³⁾、平賀 洋明⁴⁾、白土 邦男⁵⁾、丹野 恭夫⁶⁾、渡辺 彰⁶⁾、貫和 敏博⁶⁾
 馬場 健児⁶⁾、徳江 豊⁶⁾、八重柏正宏⁶⁾、中井 祐之⁶⁾、本田 芳宏⁶⁾、新妻 一直⁶⁾
 滝沢 茂夫⁶⁾、坂本 正寛⁷⁾、栗山 喬之⁸⁾、巽 浩一郎⁹⁾、勝 正孝⁹⁾、大石 明⁹⁾
 島田 馨¹⁰⁾ *、佐野 靖之¹⁰⁾、宮本 康文¹⁰⁾、荒井 康男¹⁰⁾、谷本 普一¹¹⁾ *、小松崎克己¹¹⁾
 森 健¹²⁾、工藤宏一郎¹³⁾、堀内 正¹³⁾、宍戸 春美¹⁴⁾、渡辺 尚¹⁴⁾、長野 博¹⁵⁾
 多田 寛¹⁵⁾、蝶名林直彦¹⁵⁾、入交昭一郎¹⁶⁾、小花 光夫¹⁶⁾、野口 英世¹⁷⁾、田中 一正¹⁷⁾
 秋澤 孝則¹⁷⁾、大塚 英彦¹⁷⁾、松本 文夫¹⁸⁾、今井 健郎¹⁸⁾、小田切繁樹¹⁹⁾、鈴木 周雄¹⁹⁾
 高橋 宏¹⁹⁾、高橋 健一¹⁹⁾、吉池 保博¹⁹⁾、小倉 高志¹⁹⁾、平居 義裕¹⁹⁾、大久保隆男²⁰⁾
 金子 保²⁰⁾、谷 賢治²⁰⁾、荒川 正昭²¹⁾、和田 光一²¹⁾、星野 重幸²¹⁾、塚田 弘樹²¹⁾
 青木 信樹²²⁾、関根 理²³⁾、鈴木 康稔²³⁾、泉 三郎²⁴⁾、吉見 輝也²⁵⁾、佐藤 篤彦²⁵⁾
 千田 金吾²⁵⁾、須田 隆文²⁵⁾、田村 亨治²⁵⁾、吉富 淳²⁵⁾、菅沼 秀基²⁵⁾、下方 薫²⁵⁾
 山本 雅史²⁶⁾、矢守 貞昭²⁶⁾、柴垣 友久²⁶⁾、佐藤 元彦²⁶⁾、山本 智子²⁶⁾、鈴木 司郎²⁷⁾
 田口 修²⁷⁾、井端 英憲²⁷⁾、成田 亘啓²⁸⁾、澤木 政好²⁸⁾、三笠 桂一²⁸⁾、三木 文雄²⁸⁾ *
 矢野 三郎³⁰⁾、中川 勝³⁰⁾、蝶良 英郎³¹⁾、榭野 富彌³¹⁾、佐々木孝夫³²⁾、松本 行雄³²⁾
 副島 林造³³⁾ *、沖本 二郎³³⁾、二木 芳人³³⁾、山木戸道郎³⁴⁾、長谷川健司³⁴⁾、栗村 統³⁵⁾
 中野喜久雄³⁵⁾、富永 直子³⁵⁾、小倉 剛³⁶⁾、朝田 完二³⁶⁾、吾妻 雅彦³⁶⁾、山本 昭彦³⁶⁾
 日和田邦男³⁷⁾、河野 修興³⁷⁾、井上 義一³⁷⁾、吉田 稔³⁸⁾、有富 貴道³⁸⁾、大泉耕太郎³⁹⁾
 市川洋一郎³⁹⁾、徳永 尚登³⁹⁾、川原 正士³⁹⁾、最所 正純³⁹⁾、重松 浩成³⁹⁾、石橋 凡雄⁴⁰⁾
 高本 正祇⁴⁰⁾、北原 義也⁴⁰⁾、原 耕平⁴¹⁾ *、河野 茂⁴¹⁾、賀来 満夫⁴¹⁾、古賀 宏延⁴¹⁾
 伊藤 直美⁴¹⁾、渡辺 講一⁴¹⁾、松本 慶蔵⁴²⁾ *、隆杉 正和⁴²⁾、宇都宮嘉明⁴²⁾、渡辺 浩⁴²⁾
 大森 明美⁴²⁾、田中 宏史⁴²⁾、高橋 秀彦⁴²⁾、那須 勝⁴³⁾、後藤陽一郎⁴³⁾、山崎 透⁴³⁾
 後藤 純⁴³⁾、北川 和生⁴³⁾、志摩 清⁴⁴⁾、岳中 耐夫⁴⁴⁾、斎藤 厚⁴⁵⁾、普久原 浩⁴⁵⁾
 稻留 潤⁴⁵⁾、中島 光好^{46) b)}、出口 浩一^{47) c)}

¹⁾杏林大学第一内科*、²⁾北海道大学第一内科、³⁾北海道大学医療技術短期大学部および関連施設、

⁴⁾札幌鉄道病院呼吸器科、⁵⁾東北大学第一内科、⁶⁾東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設、

⁷⁾仙台赤十字病院内科、⁸⁾千葉大学呼吸器内科、⁹⁾国立霞ヶ浦病院内科、

¹⁰⁾東京大学医学研究所附属病院感染免疫内科および関連施設、¹¹⁾東京慈恵会医科大学第四内科、

¹²⁾順天堂大学内科、¹³⁾国立国際医療センター呼吸器科、¹⁴⁾国立療養所東京病院呼吸器科、

¹⁵⁾聖路加国際病院呼吸器内科、¹⁶⁾川崎市立川崎病院内科、¹⁷⁾昭和大学藤が丘病院呼吸器内科、

¹⁸⁾神奈川県衛生看護専門学校附属病院内科、¹⁹⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科、

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

²³⁾水原郷病院内科、²⁴⁾富山県立中央病院内科、²⁵⁾浜松医科大学第二内科、

²⁶⁾名古屋大学第一内科および関連施設、²⁷⁾三重大学第三内科、²⁸⁾奈良県立医科大学第二内科、

²⁹⁾多根病院内科、³⁰⁾国立療養所刀根山病院内科、³¹⁾結核予防会大阪病院内科、³²⁾鳥取大学第三内科、

³³⁾川崎医科大学呼吸器内科、³⁴⁾広島大学第二内科、³⁵⁾国立呉病院第二内科、³⁶⁾徳島大学第三内科、

³⁷⁾愛媛大学第二内科、³⁸⁾福岡大学第二内科、³⁹⁾久留米大学第一内科および関連施設、

⁴⁰⁾国立療養所大牟田病院内科、⁴¹⁾長崎大学第二内科および関連施設、

⁴²⁾長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設、⁴³⁾大分医科大学第二内科および関連施設、

⁴⁰⁾ 熊本市民病院内科, ⁴¹⁾ 琉球大学第一内科, ⁴²⁾ 浜松医科大学薬理学教室,

⁴³⁾ 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, ^{d)} 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) の慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で ofloxacin (OFLX) を対照薬とし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 203 例中臨床効果解析対象 190 例の臨床効果は、GPFX 群 90.3% (84/93)、OFLX 群 90.7% (88/97) 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 -7.3%~6.5% であり、同等性が検証された。

2) 細菌学的効果は、GPFX 群 72.9% (35/48)、OFLX 群 84.2% (32/38) 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 8.3% (8/96)、OFLX 群 4.1% (4/98)、臨床検査値異常変動の発現率は、それぞれ 12.2% (11/90)、6.7% (6/89) 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 79.3% (73/92)、OFLX 群 88.8% (79/89) 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 86.8% (79/91)、OFLX 群 87.5% (77/88) 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 -9.0%~7.6% であり、同等性が検証された。

以上の成績より、慢性気道感染症に対し 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, 慢性気道感染症, 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⁾。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^{3,4)}。

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回投与での治療が十分可能であることが予想された⁵⁾。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、慢性気管支炎、気管支拡張症 (感染時) などの慢性気道感染症に対する有効率は 85.1% (217/255) と良好な成績が得られた⁶⁾。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⁷⁾。

以上の成績を踏まえ、慢性気道感染症に対する 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、ofloxacin (OFLX) を対照薬とした二重盲検比較試験により実施したので、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5年9月までの期間に全国 56 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、慢性気管支炎、気管支拡張

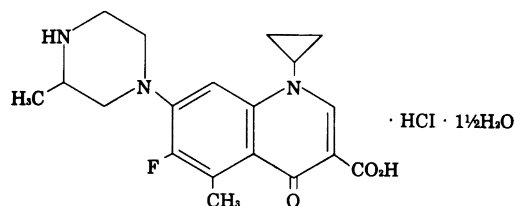


Fig. 1. Chemical structure of grepafloxacin.

症（感染時）、びまん性汎細気管支炎、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）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PaCO₂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、対象疾患である慢性気道感染症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回投与とした。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（慢気）○組○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㈱より、OFLX錠および同プラセボ錠は第一製薬㈱より提供を受けた。

5. 薬剤の割り付けおよび製剤試験

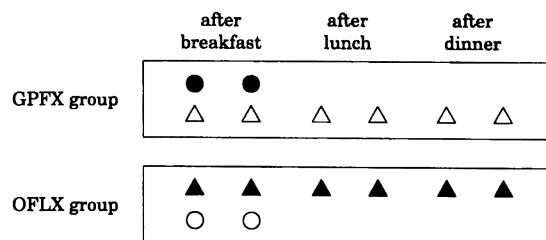
試験薬剤は4症例分を1組とし、コントローラーが組ごとにGPFX群とOFLX群が同数となるように無作為に割り付け、組番を付して各施設に配布した。なお、薬剤割り付け後、コントローラーが無作為に抽出した試験薬剤について崩壊、溶出、含量試験などの製剤試験を星薬科大学薬剤学教室（永井恒司教授）に依頼した。その結果、両薬とも規格に適合していることが確認された。

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回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、初回到朝食後の分の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、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



GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

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

Fig. 2. Package of test drugs.

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したがって記録した。

(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: ### (≥ 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、異動変動については、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」⁹⁾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^{9,10)} (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等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

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 ₂	○	○	○
	PaCO ₂	○	○	○
	pH	○	○	○
Blood analysis	erythrocytes	●		●
	reticulocyte	●		●
	hemoglobin	●		●
	hematocrit	●		●
	leucocytes	●	○	●
	differential leucocytes	●	○	●
	platelets	●		●
ESR (1 h)	●	○	●	●
CRP	●	○	●	●
Mycoplasmal 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

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

自他覚症状、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。

③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。その採否基準は, 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」¹⁾にしたがった。

④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。

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 ³)	<8,000	≥8,000~<12,000	≥12,000~<20,000	≥20,000	
ESR (1h)	<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

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 χ^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。

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 χ^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、 χ^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 χ^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. 症例の構成および取り扱い

総症例数 203 例（GPFX 群 100 例、OFLX 群 103 例）について、症例検討委員会にて採否および症例の取扱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 190 例（GPFX 群 93 例、OFLX 群 97 例）、副作用 194 例（GPFX 群 96 例、OFLX 群 98 例）、臨床検査値異常 179 例（GPFX 群 90 例、OFLX 群 89 例）、安全性 181 例（GPFX 群 92 例、OFLX 群 89 例）、有用性 179 例（GPFX 群 91 例、OFLX 群 88 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 2 例、対象外疾患 1 例、感染症状不明確 1 例、基礎疾患重篤 2 例、キノロン薬前投与 2 例、併用薬違反（ステロイド併用）5 例の計 13 例（GPFX 群 7

Total no. of patients		Number of patients evaluated		Number of patients excluded		Statistical test (Fisher's exact test)
		GPFX	OFLX	GPFX	OFLX	
Total 203	GPFX 100 OFLX 103	Clinical efficacy		GPFX 93 OFLX 97 Total 190	GPFX 7 OFLX 6 Total 13	p = 0.781
		Adverse reactions		GPFX 96 OFLX 98 Total 194	GPFX 4 OFLX 5 Total 9	p = 1.000
		Laboratory findings		GPFX 90 OFLX 89 Total 179	GPFX 10 OFLX 14 Total 24	p = 0.516
		Safety		GPFX 92 OFLX 89 Total 181	GPFX 8 OFLX 14 Total 22	p = 0.260
		Usefulness		GPFX 91 OFLX 88 Total 179	GPFX 9 OFLX 15 Total 24	p = 0.278

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Fig. 3. Case distribution.

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 adverse reaction	2	0	2	×	○	×	○	○
Disease excluded from inclusion criteria	1	0	1	×	○	○	○	×
Infectious symptom not clearly identified	0	1	1	×	○	○	○	×
Severe underlying disease	1	1	2	×	×	×	×	×
Use of quinolone prior to study	1	0	1	×	×	×	×	×
Use of quinolone prior to study, and aggravation of underlying disease	1	0	1	×	×	×	×	×
Concomitant drugs, medication with steroids	1	4	5	×	×	×	×	×
Insufficient laboratory data	4	9	13	○	○	×	×	×

○: evaluated, ×: excluded

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

例, OFLX 群 6 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 190 例の患者背景を示した (Table 5)。GPFX 群にびまん性汎細気管支炎の症例がなかったことが影響して、疾患の分布に偏り ($p=0.029$) が認められたが、びまん性汎細気管支炎を除いた疾患の分布には偏りがみられなかった。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・所見および臨床検査値

背景因子として、投与開始時の臨床症状・所見および臨床検査値を示した (Tables 6, 7)。白血球数の分布に偏り ($p=0.048$) が認められたが、投与開始時の体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、チアノーゼ、脱水症状、赤沈および CRP 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 190 例において起炎菌を確定し得た症例は 91 例 (GPFX 群 51 例, OFLX 群 40 例) で、その内訳は単独菌感染 81 例 (GPFX 群 42 例, OFLX 群 39 例)、複数菌感染 10 例 (GPFX 群 9 例, OFLX 群 1 例) であった (Table 8)。これら起炎菌の分布において、偏り ($p=0.051$) が認められた。単独感染例における起炎菌としては、*Haemophilus influenzae* (25 例) がもっとも多く、*S. pneumoniae* (16 例)、*Pseudomonas aeruginosa* (13 例) であった。起炎菌と確定された 104 株のうち、GPFX および OFLX の MIC 測定を実施し得た 46 株 (GPFX 群 31 株, OFLX 群 15 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」13 例、「有効」71 例、「やや有効」6 例、「無効」3 例で、有効率は 90.3% (84/93) であった。一方、OFLX 群は、「著効」12 例、「有効」76 例、「やや有効」7 例、「無効」2 例で、有効

率は 90.7% (88/97) であった (Table 10)。両群間に有意差はみられず、有効率の差 (GPFX 群-OFLX 群) の 90% 信頼区間は -7.3%~6.5% 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慢性気管支炎の有効率は、GPFX 群 95.7% (45/47)、OFLX 群 90.7% (39/43) であり、感染を伴った気管支拡張症の有効率は、GPFX 群 80.0% (24/30)、OFLX 群 95.7% (22/23) であった。また、慢性呼吸器疾患の二次感染の有効率は、GPFX 群 93.8% (15/16)、OFLX 群 88.0% (22/25) 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。

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 90.9% (50/55)、OFLX 群 87.2% (41/47) であった。また、中等症での有効率は、GPFX 群 89.5% (34/38)、OFLX 群 94.0% (47/50) 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 89.3% (25/28)、OFLX 群 100% (25/25) であった。また、「有」での有効率は、GPFX 群 90.8% (59/65)、OFLX 群 87.5% (63/72) 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。

4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌が判明した 91 症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 85.7% (36/42)、OFLX 群 89.7% (35/39) であり、複数菌感染を含めた全体の有効率は、GPFX 群 86.3% (44/51)、OFLX 群 90.0% (36/40) で、いずれにおいても両群間に有意差はみられなかった。

Table 5. Background of the patients (1)

Item	Treatment group	GPFX	OFLX	Statistical test
	No. of patients	93	97	
Sex	male	49	60	p = 0.258 ^{a)}
	female	44	37	
Age (yr)	24~29	3	2	p = 0.151 ^{b)}
	30~39	3	3	
	40~49	6	8	
	50~59	16	10	
	60~69	37	31	
	70~79	21	39	
Body weight (kg)	80~86	7	4	p = 0.157 ^{b)}
	≤39	6	7	
	40~49	25	34	
	50~59	22	23	
	60~69	18	10	
Diagnosis	70≤	2	3	p = 0.029 ^{a)}
	unknown	20	20	
	chronic bronchitis	47	43	
	bronchiectasis with infection	30	23	
	diffuse panbronchiolitis		6	
Severity of illness	secondary infections with chronic respiratory disease*	16	25	p = 0.183 ^{a)}
	mild	55	47	
Underlying disease and/or complication	moderate	38	50	p = 0.614 ^{a)}
	without	28	25	
In/out patients	with	65	72	p = 0.999 ^{a)}
	out	66	69	
	in	24	25	
Pretreatment with antimicrobial agents	out↔in	3	3	p = 0.201 ^{a)}
	no	81	88	
	yes	9	9	
Concomitant drugs	unknown	3		p = 0.923 ^{a)}
	without	31	34	
History of allergy in the past	with	62	63	p = 1.000 ^{a)}
	no	91	94	
	yes	2	3	

^{a)} χ^2 test, ^{b)} U test

*Pulmonary emphysema with infection (GPFX: 8 patients, OFLX: 13 patients)

Pulmonary fibrosis with infection (GPFX: 3 patients, OFLX: 2 patients)

Bronchial asthma with infection (GPFX: 4 patients, OFLX: 4 patients)

Old pulmonary tuberculosis with infection (GPFX: 1 patient, OFLX: 6 patients)

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

4. 臨床症状・所見および臨床検査値の改善度

臨床症状・所見および臨床検査値の改善度を示した (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 91 症例のうち、起炎菌の消長が不明の 5 例を除いた 86 例の起炎菌の菌種別に細菌学的効果を示した (Table 14)。複数菌感染を含めた全体の消失率は、GPFX 群 72.9% (35/48)、OFLX 群 84.2% (32/38) であり、両群間に有意差はみられなかった。グラム陽性菌の消失率は、GPFX 群 91.7% (11/12)、OFLX 群 75.0% (9/12)、グラム陰性菌の消失率は、GPFX 群 66.7% (18/27)、OFLX 群 88.0% (22/25) 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 (U test)
	No. of patients	98	97	
Body temperature (°C)	<37	36	38	p=0.865
	37~<38	36	37	
	38~<39	12	16	
	≥39	3	2	
	unknown	6	4	
Cough	-	1	3	p=0.244
	+	49	57	
	+	42	37	
	unknown	1		
Volume of sputum	-	1	1	p=0.566
	+	23	23	
	+	44	52	
	++	20	18	
	+++	5	2	
	unknown		1	
Property of sputum	-	1	1	p=0.254
	M	3	3	
	PM	31	41	
	P	58	52	
Dyspnea	-	50	54	p=0.898
	+	39	37	
	+	4	6	
Chest pain	-	82	91	p=0.175
	+	11	6	
Rales	-	32	34	p=0.562
	+	46	49	
	+	12	8	
	unknown	3	6	
Cyanosis	-	86	91	p=0.661
	+	4	3	
	unknown	3	3	
Dehydration	-	87	88	p=0.228
	+	3	7	
	unknown	3	2	

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

2) 起炎菌別菌の消長

起炎菌の消長が確認された 99 株の起炎菌の菌種別に消長を示した (Table 15)。全体の消失率は、GPFX 群 75.9% (44/58)、OFLX 群 87.8% (36/41) であり、両群間に有意差はみられなかった。グラム陽性菌の消失率は、GPFX 群 90.0% (18/20)、OFLX 群 76.9% (10/13) であり、グラム陰性菌の消失率は、GPFX 群 67.6% (25/37)、OFLX 群 92.9% (26/28) で、グラム陰性菌において OFLX 群が有意 ($p=0.031$) に高かった。

6. 安全性

1) 副作用

解析対象 194 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 8.3% (8/96)、OFLX 群 4.1% (4/98) 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 群ではめまい 1 例、発疹 1 例、湿疹 1 例、下唇部に発疹 1 例、嘔気 1 例、嘔気・心窩部痛 1 例、水様下痢 1 例、口の乾燥感 1 例が認められた。一方、OFLX 群では、悪心 1 例、胃のもたれ・食欲不振 1 例、便秘・尿が出にくい 1 例、発熱 1 例が認められた。副作用の程度は、GPFX 群では軽度 4 例、中等度 4 例であり、OFLX 群では 4 例とも中等度であった。また、これら副作用は、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 179 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)。異常変動の発

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

Item	Treatment group	GPFX	OFLX	Statistical test (U test)
	No. of patients	93	97	
WBC (/mm ³)	< 8,000	50	42	p = 0.048
	8,000~<12,000	32	37	
	12,000~<20,000	6	14	
	≥20,000		1	
	unknown	5	3	
ESR (1 h)	≤19	16	18	p = 0.500
	20~39	25	23	
	40~59	17	17	
	≥60	18	26	
	unknown	17	13	
CRP	-	1	3	p = 0.308
	±, 1+	29	27	
	2+, 3+	46	41	
	4+, 5+	7	16	
	≥6+	4	6	
	unknown	6	4	

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 8. Distribution of causative organisms

Causative organisms		GPFX	OFLX	Statistical test (χ^2 test)
Monomicrobial infection		42	39	p = 0.051
Polymicrobial infection		9	1	
Monomicrobial infection	GPC	<i>S. aureus</i>	4	3
		<i>S. pneumoniae</i>	8	8
		<i>E. faecalis</i>		1
	GNB	<i>K. pneumoniae</i>	3	
		<i>Klebsiella</i> sp.	1	
		<i>E. aerogenes</i>		1
		<i>S. marcescens</i>	1	1
		<i>H. influenzae</i>	12	13
		<i>H. parainfluenzae</i>	1	
		<i>H. parahaemolyticus</i>		1
		<i>Hemophilus</i> sp.	1	2
		<i>P. aeruginosa</i>	8	5
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	3
GNR	2	1		
Polymicrobial infection	<i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>		1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		4	
	<i>H. influenzae</i> + <i>B. melaninogenicus</i>		1	
	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>		1	1
Total		51	40	

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

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

現率は、GPFX 群 12.2% (11/90), OFLX 群 6.7% (6/89) 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 79.3% (73/92), OFLX 群 88.8% (79/89) であり、両群間に有意差はみられなかった。

Table 9. Sensitivity distribution of causative organisms

Tested drug	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)												total (strain)	Statistical test (U test)	
		≤ 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	8	5	5	4	5	2	1	1						31	NS p=0.701
	OFLX	7	1		1	3	3								15	
OFLX	GPFX	7	4	1	3	2	3	4	6	1					31	NS p=0.886
	OFLX	5	2			1	1		4	2				15		

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 10. Clinical efficacy

Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Test of clinical equivalence ($\Delta 10\%$) Efficacy rate difference (GPFX-OFLX) (90% CI of the difference)	Statistical test	
	excellent	good	fair	poor				χ^2 test	U test
GPFX	13	71	6	3	93	84/93 (90.3)	-0.4%	NS	NS
OFLX	12	76	7	2	97	88/97 (90.7)	(-7.3%~6.5%)	p=1.000	p=0.871

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

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 11. Clinical efficacy according to diagnosis

Diagnosis	Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Statistical test (χ^2 test)
		excellent	good	fair	poor			
Chronic bronchitis	GPFX	3	42	2		47	45/47 (95.7)	NS
	OFLX	6	33	4		43	39/43 (90.7)	p=0.592
Bronchiectasis with infection	GPFX	6	18	4	2	30	24/30 (80.0)	NS
	OFLX	4	18		1	23	22/23 (95.7)	p=0.208
Diffuse panbronchiolitis	GPFX							—
	OFLX		5	1		6	5/6	
Secondary infections with chronic respiratory disease	GPFX	4	11		1	16	15/16 (93.8)	NS
	OFLX	2	20	2	1	25	22/25 (88.0)	p=0.948

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

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

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

Item	Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Statistical test (χ^2 test)	
		excellent	good	fair	poor				
Severity	mild	GPFX	4	46	4	1	55	50/55 (90.9)	NS
		OFLX	3	38	6		47	41/47 (87.2)	p=0.782
	moderate	GPFX	9	25	2	2	38	34/38 (89.5)	NS
		OFLX	9	38	1	2	50	47/50 (94.0)	p=0.704
Underlying disease and/or complications	without	GPFX	6	19	3		28	25/28 (89.3)	NS
		OFLX	6	19			25	25/25 (100)	p=0.276
	with	GPFX	7	52	3	3	65	59/65 (90.8)	NS
		OFLX	6	57	7	2	72	63/72 (87.5)	p=0.735

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

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

7. 有用性

GPFX 群の有用性は、「きわめて有用」10例、「有用」69例、「やや有用」7例、「有用性なし」5例で、有用

率(有用以上の率)は86.8%(79/91)であった。一方、OFLX 群は、「きわめて有用」10例、「有用」67例、「やや有用」8例、「有用性なし」3例で、有用率は、

Table 13. Clinical efficacy according to causative organisms

	Causative organisms	Treatment group	Clinical efficacy				No. of patients	Efficacy rate* (%)	Statistical test (χ^2 test)	
			excellent	good	fair	poor				
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	GPFX	1	1	2		4	2/4	-	
		OFLX		2		1	3	2/3		
	<i>S. pneumoniae</i>	GPFX	2	6			8	8/8	NS p=1.000	
		OFLX		7	1		8	7/8		
	<i>E. faecalis</i>	GPFX							-	
		OFLX		1			1	1/1		
	Subtotal	GPFX	3	7	2	0	12	10/12 (83.3)	NS p=1.000	
		OFLX	0	10	1	1	12	10/12 (83.3)		
	Monomicrobial infection	<i>K. pneumoniae</i>	GPFX		3			3	3/3	-
			OFLX							
		<i>Klebsiella sp.</i>	GPFX		1			1	1/1	-
			OFLX							
		<i>E. aerogenes</i>	GPFX							-
			OFLX		1			1	1/1	
		<i>S. marcescens</i>	GPFX		1			1	1/1	-
			OFLX		1			1	1/1	
		<i>H. influenzae</i>	GPFX	3	8	1		12	11/12 (91.7)	NS p=0.967
			OFLX	4	9			13	13/13 (100)	
		<i>H. parainfluenzae</i>	GPFX		1			1	1/1	-
			OFLX							
<i>H. parahaemolyticus</i>		GPFX							-	
		OFLX		1			1	1/1		
<i>Haemophilus sp.</i>		GPFX		1			1	1/1	-	
		OFLX	1	1			2	2/2		
<i>P. aeruginosa</i>		GPFX		6	2		8	6/8	NS p=1.000	
		OFLX		4	1		5	4/5		
<i>M. (B.) catarrhalis</i>		GPFX		1			1	1/1	-	
		OFLX	1	1	1		3	2/3		
GNR	GPFX		1		1	2	1/2	-		
	OFLX		1			1	1/1			
Subtotal	GPFX	3	23	3	1	30	26/30 (86.7)	NS p=0.768		
	OFLX	6	19	2	0	27	25/27 (92.6)			
Subtotal	GPFX	6	30	5	1	42	36/42 (85.7)	NS p=0.832		
	OFLX	6	29	3	1	39	35/39 (89.7)			
Polymicrobial infection	2 species	GPFX		6	1		7	6/7	-	
		OFLX								
	3 species	GPFX	1	1			2	2/2	-	
		OFLX		1			1	1/1		
Subtotal	GPFX	1	7	1	0	9	8/9	-		
	OFLX	0	1	0	0	1	1/1			
Total	GPFX	7	37	6	1	51	44/51 (86.3)	NS p=0.828		
	OFLX	6	30	3	1	40	36/40 (90.0)			

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

87.5% (77/88) 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-9.0%~7.6% 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。

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

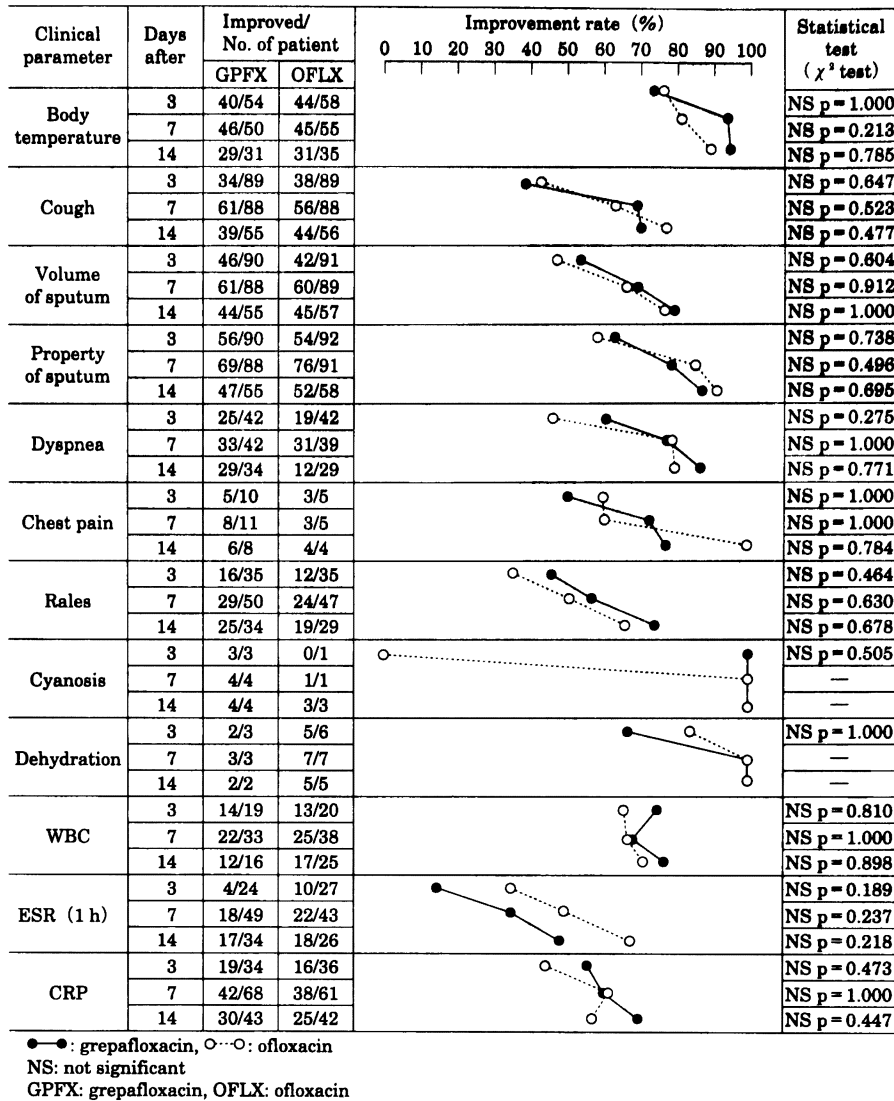


Fig. 4. Improvement in symptoms, signs and laboratory findings.

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、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. 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 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^{1,2)}、マイコプラズマ¹¹⁾、クラミジア¹²⁾ 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^{3,4)}。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 の慢性気道感染症に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価する目的で、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

Table 14. Bacteriological efficacy according to causative organisms

	Causative organisms	Treatment group	Bacteriological efficacy				No. of patients	Eradication rate* (%)	Statistical test (χ^2 test)	
			eradicated	decreased or partially eradicated	unchanged	replacement				
Monomicrobial infection	<i>S. aureus</i>	GPFX	3		1		4	3/4	-	
		OFLX	2		1		3	2/3	-	
	<i>S. pneumoniae</i>	GPFX	8				8	8/8	NS	
		OFLX	5	2		1	8	6/8	p=0.450	
	<i>E. faecalis</i>	GPFX							-	
		OFLX	1				1	1/1	-	
	Subtotal	GPFX	11	0	1	0	12	11/12 (91.7)	NS	
		OFLX	8	2	1	1	12	9/12 (75.0)	p=0.584	
	Monomicrobial infection	<i>K. pneumoniae</i>	GPFX	2		1		3	2/3	-
			OFLX							-
		<i>Klebsiella</i> sp.	GPFX			1		1	0/1	-
			OFLX							-
		<i>E. aerogenes</i>	GPFX							-
			OFLX	1				1	1/1	-
		<i>S. marcescens</i>	GPFX	1				1	1/1	-
			OFLX				1	1	1/1	-
		<i>H. influenzae</i>	GPFX	11				11	11/11 (100)	-
			OFLX	12				12	12/12 (100)	-
		<i>H. parainfluenzae</i>	GPFX	1				1	1/1	-
			OFLX							-
<i>H. parahaemolyticus</i>		GPFX							-	
		OFLX	1				1	1/1	-	
<i>Haemophilus</i> sp.		GPFX	1				1	1/1	-	
		OFLX	2				2	2/2	-	
<i>P. aeruginosa</i>		GPFX	1	1	4		6	1/6	-	
		OFLX	1	1	2		4	1/4	-	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>		GPFX	1				1	1/1	-	
		OFLX	3				3	3/3	-	
GNR	GPFX			2		2	0/2	-		
	OFLX	1				1	1/1	-		
Subtotal	GPFX	18	1	8	0	27	18/27 (66.7)	NS		
	OFLX	21	1	2	1	25	22/25 (88.0)	p=0.135		
Subtotal	GPFX	29	1	9	0	39	29/39 (74.4)	NS		
	OFLX	29	3	3	2	37	31/37 (83.8)	p=0.468		
Polymicrobial infection	2 species	GPFX	4	2	1		7	4/7	-	
		OFLX							-	
	3 species	GPFX	2				2	2/2	-	
		OFLX	1				1	1/1	-	
Subtotal	GPFX	6	2	1	0	9	6/9	-		
	OFLX	1	0	0	0	1	1/1	-		
Total	GPFX	35	3	10	0	48	35/48 (72.9)	NS		
	OFLX	30	3	3	2	38	32/38 (84.2)	p=0.321		

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

300 mg 1日1回投与を選択した⁷⁾。対照薬は、OFLXが本試験の対象疾患である慢性気道感染症に適応を有し、その主要起炎菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* 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¹³⁻¹⁵⁾で有用性が確認され、か

Table 15. Eradication of causative organisms

	Causative organisms	Treatment group	Bacteriological efficacy		No. of strains	Eradication rate* (%)	Statistical test (U test)
			eradicated	persisted			
GPC	<i>S. aureus</i>	GPFX	4	1	5	4/5	-
		OFLX	2	1	3	2/3	-
	<i>S. pneumoniae</i>	GPFX	14	1	15	14/15 (93.3)	NS
		OFLX	7	2	9	7/9	p=0.633
	<i>E. faecalis</i>	GPFX					-
		OFLX	1		1	1/1	-
Subtotal	GPFX	18	2	20	18/20 (90.0)	NS	
	OFLX	10	3	13	10/13 (76.9)	p=0.598	
GNB	<i>K. pneumoniae</i>	GPFX	2	2	4	2/4	-
		OFLX					-
	<i>Klebsiella</i> sp.	GPFX		1	1	0/1	-
		OFLX					-
	<i>E. aerogenes</i>	GPFX					-
		OFLX	1		1	1/1	-
	<i>S. marcescens</i>	GPFX	1		1	1/1	-
		OFLX	1		1	1/1	-
	<i>H. influenzae</i>	GPFX	17	1	18	17/18 (94.4)	NS
		OFLX	14		14	14/14 (100)	p=1.000
	<i>H. parainfluenzae</i>	GPFX	1		1	1/1	-
		OFLX					-
	<i>H. parahaemolyticus</i>	GPFX					-
		OFLX	1		1	1/1	-
	<i>Haemophilus</i> sp.	GPFX	1		1	1/1	-
		OFLX	2		2	2/2	-
<i>P. aeruginosa</i>	GPFX	1	6	7	1/7	NS	
	OFLX	2	2	4	2/4	p=0.565	
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GPFX	2		2	2/2	-	
	OFLX	4		4	4/4	-	
GNR	GPFX		2	2	0/2	-	
	OFLX	1		1	1/1	-	
Subtotal	GPFX	25	12	37	25/37 (67.6)	*	
	OFLX	26	2	28	26/28 (92.9)	p=0.031	
Anaerobic bacteria	<i>B. melaninogenicus</i>	GPFX	1		1	1/1	-
		OFLX					-
Total	GPFX	44	14	58	44/58 (75.9)	NS	
	OFLX	36	5	41	36/41 (87.8)	p=0.220	

*p<0.05, NS: not significant, *Eradicated/No. of strains, GPC: gram-positive cocci, GNB: gram-negative bacteria
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

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。

本試験の総症例数は 203 例であり、13 例が症例検討委員会により薬効評価不適格として除外され、190 例 (GPFX 群 93 例, OFLX 群 97 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、疾患の分布および投与開始時の白血球数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がみられなかった。

臨床効果は、GPFX 群 90.3%, OFLX 群 90.7% と両群ともに 90% を上回る優れた有効率であった。両群間

には有意差はみられず、有効率の差の 90% 信頼区間は -7.3%~6.5% であり、GPFX は OFLX に対し同等であることが検証された。なお、GPFX の一般臨床試験における慢性気道感染症に対する 300 mg 投与群 (1 日 1 回投与) の有効率は 81.8%⁶⁾、過去の OFLX の比較試験の成績 (小委員会判定) は、77.3% (fleroxacin 比較試験¹³⁾、83.6% (sparfloxacin 比較試験¹⁴⁾、87.5% (levofloxacin 比較試験¹⁵⁾) であり、両群ともに今回の試験成績が上回る結果が得られた。

背景因子で偏りの認められた疾患の分布および開始時の白血球数について同等性の検証におよぼす影響を

Table 16. Adverse reactions

Item	Severity	GPFX	OFLX
Dizziness	moderate	1	
Rash	moderate	1	
Eczema	mild	1	
Rash on lower lip	mild	1	
Nausea	moderate		1
Nausea (Retching)	moderate	1	
Nausea (Retching) · Epigastric pain	moderate	1	
Watery diarrhea	mild	1	
Heavy stomach · Anorexia	moderate		1
Constipation · Dysuria	moderate		1
Fever	moderate		1
Dry mouth	mild	1	
No. of patients with adverse reactions (%)		8 (8.3%)	4 (4.1%)
No. of patients evaluated for adverse reactions		96	98
Statistical test (Fisher's exact test)		NS (p=0.248)	

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 17. Abnormal laboratory findings

Item	GPFX	OFLX
Reticulocyte ↑	1	1
Eosinophils ↑	5	2
WBC ↓ · Platelet ↓	1	
GOT ↑	1	
GOT ↑ · GPT ↑	2	1
GPT ↑	1	
Serum creatinine ↑		1
Urinary protein (positive)		1
No. of patients with abnormal laboratory findings (%)	11 (12.2%)	6 (6.7%)
No. of patients evaluated for laboratory findings	90	89
Statistical test (Fisher's exact test)	NS (p=0.308)	

NS: not significant

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

検討した。疾患の分布について、GPFX 群にびまん性汎細気管支炎の症例がなかったことから、びまん性汎細気管支炎を除いて同等性を検証した結果、有効率は、GPFX 群 90.3% (84/93), OFLX 群 91.2% (83/91), その差の 90% 信頼区間は -6.8%~7.2% であり、同等性が検証された。また、開始時の白血球数について、不明を除いて 8,000/mm³ 未満, 8,000/mm³ 以上 12,000/mm³ 未満, 12,000/mm³ 以上の層について 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 -6.1%~8.4% であり、同等性が検証され、開始時の白血球数の偏りがおよぼす影響がないと考えられた。

疾患別に層別した有効率でみると、両群間に有意差はないものの慢性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染において GPFX 群がそれぞれ 95.7%, 93.8%

Table 18. Safety

Treatment group	Safety				No. of patients	Safety rate* (%)	Statistical test (χ ² test)
	safe	almost safe	safety questioned	not safe			
GPFX	73	14	1	4	92	73/92 (79.3)	NS
OFLX	79	7	0	3	89	79/89 (88.8)	p=0.128

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%) Usefulness rate difference (GPFX-OFLX) (90% CI of the difference)	Statistical test	
	very useful	useful	slightly useful	not useful				χ ² test	U test
GPFX	10	69	7	5	91	79/91 (86.8)	-0.7%	NS	NS
OFLX	10	67	8	3	88	77/88 (87.5)	(-9.0%~7.6%)	p=1.000	p=0.858

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

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

(OFLX 群: 90.7%, 88.0%) と高く, 気管支拡張症 (感染時) では, OFLX 群が 95.7% (GPFX 群: 80.0%) と高かった。起炎菌別臨床効果では, 複数菌感染を含めた全体の有効率は, GPFX 群 86.3%, OFLX 群 90.0% であり, 両群間に有意差はみられなかった。また, 臨床症状・所見および臨床検査値の評価日毎の改善度では, 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。

細菌学的効果の対象となった症例は, 全体の 45.3% (86/190) であり, 起炎菌の検出に努力したにもかかわらず, やや低値であった。複数菌感染を含めた全体の細菌学的効果は, GPFX 群 72.9%, OFLX 群 84.2% であり, 両群間に有意差はみられなかった。また, 起炎菌の消長でみると, GPFX 群 75.9%, OFLX 群 87.8% の消失率であり, 両群間に有意差はみられなかった。グラム陽性菌における消失率は, 両群間に有意差はないものの GPFX 群 90.0% (OFLX 群: 76.9%) と高く, GPFX の *in vitro* の成績が臨床に反映されたものと考えられた。一方, グラム陰性菌の消失率は, GPFX 群 67.6%, OFLX 群 92.9% と OFLX 群が有意に優れていた。GPFX 群のグラム陰性菌の消失率が低い原因は, GPFX 群に *P. aeruginosa* 感染例が多く, 7 株中 6 株が存続したことによると考えられた。*P. aeruginosa* が存続した症例の臨床効果は, 4 例が「有効」で, 2 例が「やや有効」であった。このように臨床効果と菌の消長に不一致がみられたことは, *P. aeruginosa* の細菌バイオフィルムの形成がその要因と考えられる。一般的に慢性化した緑膿菌感染症では, バイオフィルムを形成していることが多く, *in vitro* 抗菌力の点から十分な効果が期待される抗菌薬が用いられたとしても, その除菌率は高いもので 20~30% 台であり, かかる感染症においては, 抗菌作用とは次元を異にした理解と対策が望まれている¹⁶⁾。

副作用は, GPFX 群 8 例 (8.3%), OFLX 群 4 例 (4.1%) に認められ, 両群間に有意差はみられなかった。その主な内容は, 発疹等のアレルギー症状, 嘔気, 下痢等の消化器症状であり, 従来のキノロン薬の副作用として報告されている症状であった。また, 重篤な副作用は認められず, すべての症状は, 処置および投与終了または中止によりその消失が確認された。臨床検査値の異常変動は, GPFX 群 11 例 (12.2%), OFLX 群 6 例 (6.7%) に認められ, 両群間に有意差はみられなかった。異常変動の主な項目は, 好酸球増多, GOT, GPT の上昇であり, いずれも軽度であった。また, 「安全である」の割合 (安全率) は GPFX 群 79.3%, OFLX 群 88.8% であり, 両群間に有意差はみられなかった。これらのことより, GPFX は, OFLX を含む既存のニューキノロン薬と同程度の安全性を有すると考えられた。

有用性に関しては, その有用率が GPFX 群 86.8%, OFLX 群 87.5% 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。

以上の成績より, 慢性気道感染症に対して, 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 [¹⁴C] 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: 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
- 15) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 慢性下気道感染症に対する levofloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験, *Chemotherapy* 40 (S-3): 97~120, 1992
- 16) 大垣憲隆, 太田見宏, 小林宏行: 細菌感染症—最新の化学療法, グラム陰性桿菌感染症, 緑膿菌呼吸器感染症。臨床と微生物 21, No. 1: 51~54, 1994

Double-blind study on grepafloxacin in chronic respiratory tract infection

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Hiroaki Takeda¹⁾, Susumu Sakayori¹⁾, Yoshikazu Kawakami²⁾, Etsuro Yamaguchi²⁾, Akira Saito³⁾, Masumi Tomizawa³⁾, Yohmei Hiraga⁴⁾, Kunio Shirato⁵⁾, Yasuo Tanno⁵⁾, Akira Watanabe⁶⁾, Toshihiro Nukiwa⁶⁾, Kenji Baba⁶⁾, Yutaka Tokue⁶⁾, Masahiro Yaegashi⁶⁾, Hiroyuki Nakai⁶⁾, Yoshihiro Honda⁶⁾, Kazunao Niizuma⁶⁾, Shigeo Takizawa⁶⁾, Masahiro Sakamoto⁷⁾, Takayuki Kuriyama⁸⁾, Koichiro Tatsumi⁸⁾, Masataka Katsu⁹⁾, Akira Ohishi⁹⁾, Kaoru Shimada¹⁰⁾, Yasuyuki Sano¹⁰⁾, Yasufumi Miyamoto¹⁰⁾, Yasuo Arai¹⁰⁾, Hiroichi Tanimoto¹¹⁾, Katsumi Komatsuzaki¹¹⁾, Takeshi Mori¹²⁾, Koichiro Kudo¹³⁾, Tadashi Horiuchi¹³⁾, Harumi Shishido¹⁴⁾, Hisashi Watanabe¹⁴⁾, Hiroshi Nagano¹⁵⁾, Hiroshi Tada¹⁵⁾, Naohiko Chyonabayashi¹⁵⁾, Shoichiro Irimajiri¹⁶⁾, Mitsuo Obana¹⁶⁾, Hideyo Noguchi¹⁷⁾, Kazumasa Tanaka¹⁷⁾, Takanori Akisawa¹⁷⁾, Hidehiko Otsuka¹⁷⁾, Fumio Matsumoto¹⁸⁾, Takeo Imai¹⁸⁾, Shigeki Odagiri¹⁹⁾, Kaneo Suzuki¹⁹⁾, Hiroshi Takahashi¹⁹⁾, Kenichi Takahashi¹⁹⁾, Yasuhiro Yoshiike¹⁹⁾, Takashi Ogura¹⁹⁾, Yoshihiro Hirai¹⁹⁾, Takao Okubo²⁰⁾, Tamotsu Kaneko²⁰⁾, Kenji Tani²⁰⁾, Masaaki Arakawa²¹⁾, Koichi Wada²¹⁾, Shigeyuki Hoshino²¹⁾, Hiroki Tsukada²¹⁾, Nobuki Aoki²²⁾, Osamu Sekine²³⁾, Yasutoshi Suzuki²³⁾, Saburo Izumi²⁴⁾, Teruya Yoshimi²⁵⁾, Atsuhiko Sato²⁵⁾, Kingo Chida²⁵⁾, Takafumi Suda²⁵⁾, Ryoji Tamura²⁵⁾, Atsushi Yoshitomi²⁵⁾, Hideki Suganuma²⁵⁾, Kaoru Shimokata²⁶⁾, Masashi Yamamoto²⁶⁾, Sadaaki Yamori²⁶⁾, Tomohisa Shibagaki²⁶⁾, Motohiko Sato²⁶⁾, Tomoko Yamamoto²⁶⁾, Shiro Suzuki²⁷⁾, Osamu Taguchi²⁷⁾, Hidenori Iбата²⁷⁾, Nobuhiro Narita²⁸⁾, Masayoshi Sawaki²⁸⁾, Keiichi Mikasa²⁸⁾, Fumio Miki²⁹⁾, Saburo Yano³⁰⁾, Masaru Nakagawa³⁰⁾, Eiro Tsubura³¹⁾, Fumiya Masuno³¹⁾, Takao Sasaki³²⁾, Yukio Matsumoto³²⁾, Rinzo Soejima³³⁾, Niro Okimoto³³⁾, Yoshihito Niki³³⁾, Michio Yamakido³⁴⁾, Kenji Hasegawa³⁴⁾, Osamu Kurimura³⁵⁾, Kikuo Nakano³⁵⁾, Naoko Tominaga³⁶⁾, Tsuyoshi Ogura³⁶⁾, Kanji Asada³⁶⁾, Masahiko Azuma³⁶⁾, Akihiko Yamamoto³⁶⁾, Kunio Hiwada³⁷⁾, Nobuoki Kohno³⁷⁾, Giichi Inoue³⁷⁾, Minoru Yoshida³⁸⁾, Takamichi Aritomi³⁸⁾, Kotaro Oizumi³⁸⁾, Yoichiro Ichikawa³⁹⁾, Naoto Tokunaga³⁹⁾, Masao Kawahara³⁹⁾, Masazumi Saisho³⁹⁾, Hiromichi Shigematsu³⁹⁾, Tsuneo Ishibashi⁴⁰⁾, Masahiro Takamoto⁴⁰⁾, Yoshinari Kitahara⁴⁰⁾, Kohei Hara⁴¹⁾, Shigeru Kohno⁴¹⁾, Mitsuo Kaku⁴¹⁾, Hironobu Koga⁴¹⁾, Naomi Ito⁴¹⁾, Koichi Watanabe⁴¹⁾, Keizo Matsumoto⁴²⁾, Masakazu Takasugi⁴²⁾, Yoshiaki Utsunomiya⁴²⁾, Hiroshi Watanabe⁴²⁾, Akemi Omori⁴²⁾, Hirofumi Tanaka⁴²⁾, Hidehiko Takahashi⁴²⁾, Masaru Nasu⁴³⁾, Yoichiro Goto⁴³⁾, Tohru Yamasaki⁴³⁾, Jun Goto⁴³⁾, Kazuo Kitagawa⁴³⁾, Kiyoshi Shima⁴⁴⁾, Shinobu Takenaka⁴⁴⁾, Atsushi Saito⁴⁵⁾, Hiroshi Fukuhara⁴⁵⁾, Jun Inadome⁴⁵⁾, Mitsuyoshi Nakashima⁴⁶⁾ and Koichi Deguchi⁴⁷⁾

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

²⁾First Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

³⁾College of Medical Technology, Hokkaido University and Affiliated Hospital

⁴⁾Department of Respiratory Diseases, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

⁵⁾First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

- ⁶⁾Department of Respiratory Oncology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Affiliated Hospitals
- ⁷⁾Department of Internal Medicine, Sendai Red-Cross Hospital
- ⁸⁾Department of Chest Medicine, School of Medicine, Chiba University
- ⁹⁾Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital
- ¹⁰⁾Department of Infectious Diseases, Institute of Medical Science, University of Tokyo and Affiliated Hospital
- ¹¹⁾Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine
- ¹²⁾Department of Internal Medicine, Juntendo University, School of Medicine
- ¹³⁾Department of Pulmonology Diseases, International Medical Center of Japan
- ¹⁴⁾Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital
- ¹⁵⁾Department of Respiratory Diseases, St. Luke's International Hospital
- ¹⁶⁾Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital
- ¹⁷⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine
- ¹⁸⁾Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefectural Nursing Hygienic School Hospital
- ¹⁹⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Disease Center
- ²⁰⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ²¹⁾Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- ²²⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ²³⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ²⁴⁾Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital
- ²⁵⁾Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine
- ²⁶⁾First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ²⁷⁾Third Department of Internal Medicine, Mie University, School of Medicine
- ²⁸⁾Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ²⁹⁾Department of Internal Medicine, Tane General Hospital
- ³⁰⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Toneyama Hospital
- ³¹⁾Department of Internal Medicine, Osaka Hospital
- ³²⁾Third Department of Internal Medicine, Tottori University Faculty of Medicine
- ³³⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School
- ³⁴⁾Second Department of Internal Medicine, School Medicine, Hiroshima University
- ³⁵⁾Second Department of Internal Medicine, Kure National Hospital
- ³⁶⁾Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Tokushima
- ³⁷⁾Second Department of Internal Medicine, Ehime University School of Medicine
- ³⁸⁾Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
- ³⁹⁾First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- ⁴⁰⁾Department of Internal Medicine, National Sanatorium Ohmuta Hospital
- ⁴¹⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine and Affiliated Hospitals
- ⁴²⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospitals
- ⁴³⁾Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University and Affiliated Hospital
- ⁴⁴⁾Department of Internal Medicine, Kumamoto Municipal Hospital
- ⁴⁵⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus Faculty of Medicine
- ⁴⁶⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
- ⁴⁷⁾Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

The clinical efficacy, safety, and usefulness of a new quinolone antibacterial agent, geparfloxacin (GPFX), in the treatment of chronic respiratory tract infections were evaluated in a double-blind study using ofloxacin (OFLX) as the control drug. GPFX and OFLX were administered by the oral route in 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 rates of GPFX and OFLX in the 190 efficacy-evaluable patients among the 203 patients enrolled in the study were 90.3% (84/93) and 90.7% (88/97), respectively. The difference was not statistically significant, between the two groups, and the 90% confidence interval was -7.3% to 6.5%, demonstrating the clinical equivalency of both drugs.

2. The bacterial eradication rate was 72.9% (35/48) in the GPFX group, and 84.2% (32/38) in the OFLX group. The difference in rates between the two groups was not significant.

3. Adverse reactions were observed in 8.3% (8/96) of the patients in the GPFX group and 4.1% (4/98) of the patients in the OFLX group. Abnormal clinical laboratory values were observed in 12.2% (11/90) of the patients in the GPFX group and 6.7% (6/89) of the patients in the OFLX group. There were no significant differences in the occurrence of adverse reactions in the two groups. The safety rate was 79.3% (73/92) in the GPFX group and 88.8% (79/89) in the OFLX group. The rates were not significantly different.

4. The usefulness rate was 86.8% (79/91) in the GPFX group and 87.5% (77/88) in the OFLX group. The difference between the two groups was not statistically significant and the 90% confidence interval of -9.0% to 7.6% demonstrated the clinical equivalency of both drugs.

The above results demonstrated that GPFX 300 mg q. d. is equivalent in clinical usefulness to OFLX 200 mg t. i. d. in the treatment of chronic respiratory tract infections.