

【原著・臨床試験】

産婦人科領域感染症に対する grepafloxacin と
ofloxacin の二重盲検比較試験成績

松田 静治^{1) a, b)}・王 欣輝¹⁾・安藤 三郎¹⁾・川又千珠子¹⁾・石川 陸男²⁾・斉藤 聡史²⁾
 中田 俊之²⁾・芳賀 宏光²⁾・長谷川天洙²⁾・高岡 康夫²⁾・牟禮 一秀²⁾・石郷岡哲郎²⁾
 山崎 知文²⁾・山下 幸紀²⁾・溝口 久富²⁾・柴田 繁男²⁾・藤本征一郎³⁾・東 正樹³⁾
 千村 哲朗^{4) b)}・平山 寿雄⁴⁾・小田 隆晴⁴⁾・斎藤 憲康⁴⁾・沼崎 政良⁴⁾・矢嶋 聰⁵⁾
 谷川原真吾⁵⁾・吉田 威⁵⁾・濱崎 洋一⁵⁾・小澤 信義⁵⁾・高橋 克幸⁶⁾・森塚威次郎⁶⁾
 後藤 順子⁶⁾・佐藤 章⁷⁾・大川 敏昭⁷⁾・舟田 雄二⁷⁾・吉田 孝雄⁷⁾・武市 和之⁷⁾
 田中 幹夫⁷⁾・吾妻 達朗⁷⁾・宗像 覚⁷⁾・中木 純子⁷⁾・武田 佳彦⁸⁾・井口登美子⁸⁾
 工藤 美樹⁸⁾・長 南薫^{9) b)}・国井 勝昭⁹⁾・野嶽 幸正⁹⁾・桑原 慶紀¹⁰⁾・深間内一孝¹⁰⁾
 斉藤 十一¹⁰⁾・佐藤 和雄¹¹⁾・正岡 直樹¹¹⁾・古屋 清英¹¹⁾・寺島 芳輝¹²⁾・落合 和彦¹²⁾
 中田 裕信¹²⁾・石川 卓爾¹²⁾・大和 竜夫¹²⁾・水口 弘司¹³⁾・植村 次雄¹³⁾・近藤 芳仁¹³⁾
 多賀 理吉¹³⁾・橋本 栄¹³⁾・池田万里郎¹³⁾・根岸 達郎¹³⁾・長田 久文¹³⁾・鈴木 直行¹³⁾
 八ツ橋良三¹³⁾・片桐 信之¹³⁾・飛鳥井邦男¹³⁾・楊箸 岳人¹³⁾・玉舎 輝彦¹⁴⁾・伊藤 邦彦¹⁴⁾
 三嶋 廣繁¹⁴⁾・山田 新尚¹⁴⁾・伊藤 俊哉¹⁴⁾・荒堀 憲二¹⁴⁾・菅生 元康¹⁵⁾・矢嶋 元¹⁵⁾
 寺尾 俊彦¹⁶⁾・能登 裕志¹⁶⁾・小林 隆夫¹⁶⁾・八神 喜昭¹⁷⁾・花田 征治¹⁷⁾・生田 克夫¹⁷⁾
 木口 幹雄¹⁷⁾・館野 政也¹⁸⁾・舟本 寛¹⁸⁾・飴谷 由佳¹⁸⁾・岡田 弘二^{19) b)}・保田 仁介¹⁹⁾
 荻田 幸雄²⁰⁾・今中 基晴²⁰⁾・河野 一郎²¹⁾・藤原 恵一²¹⁾・藤原 道久²¹⁾・工藤 尚文²²⁾
 小橋 勇二²²⁾・石井 良夫²²⁾・繁田 浩三²²⁾・平林 光司²³⁾・岡田 悦子²³⁾・加藤 紘²⁴⁾
 高杉 信義²⁴⁾・田村 晴代²⁴⁾・長屋 寿雄²⁴⁾・中村 薫²⁴⁾・山下 三郎²⁴⁾・成松 昭夫²⁴⁾
 上田 一之²⁴⁾・武田 理²⁴⁾・平塚 圭祐²⁴⁾・青野 敏博²⁵⁾・安井 敏之²⁵⁾・斉藤 眞平²⁵⁾
 小笹 皓雍²⁵⁾・猪野 博保²⁵⁾・松崎 利也²⁵⁾・高橋 久壽²⁵⁾・植田 敏弘²⁵⁾・井川 洋²⁵⁾
 薬師寺道明²⁶⁾・西田 敬²⁶⁾・三好 端²⁶⁾・小田 高明²⁶⁾・岸 展弘²⁶⁾・早稲田直子²⁶⁾
 中島 光好^{27) c)}・出口 浩一^{28) d)}

¹⁾江東病院産婦人科*, ²⁾旭川医科大学産婦人科および協力施設,

³⁾北海道大学産婦人科および協力施設, ⁴⁾山形大学産婦人科および協力施設,

⁵⁾東北大学産婦人科および協力施設, ⁶⁾国立仙台病院産婦人科,

⁷⁾福島県立医科大学産婦人科および協力施設, ⁸⁾東京女子医科大学産婦人科,

⁹⁾昭和大学藤が丘病院産婦人科および協力施設, ¹⁰⁾順天堂大学産婦人科,

¹¹⁾日本大学産婦人科, ¹²⁾東京慈恵会医科大学産婦人科および協力施設,

¹³⁾横浜市立大学産婦人科および協力施設, ¹⁴⁾岐阜大学産婦人科および協力施設,

¹⁵⁾長野赤十字病院産婦人科, ¹⁶⁾浜松医科大学産婦人科および協力施設,

¹⁷⁾名古屋市立大学産婦人科および協力施設, ¹⁸⁾富山県立中央病院産婦人科,

¹⁹⁾京都府立医科大学産婦人科, ²⁰⁾大阪市立大学産婦人科,

²¹⁾川崎医科大学産婦人科および協力施設, ²²⁾岡山大学産婦人科および協力施設,

²³⁾国立福山病院産婦人科, ²⁴⁾山口大学産婦人科および協力施設,

²⁵⁾徳島大学産婦人科および協力施設, ²⁶⁾久留米大学産婦人科および協力施設,

²⁷⁾浜松医科大学薬理学教室, ²⁸⁾東京総合臨床検査センター研究部

a) 執筆者・治験総括医師, b) 小委員会委員,

c) コントローラー, d) 細菌検査機関責任者

(平成8年10月14日受付・平成9年3月27日受理)

新規キノロン系合成抗菌薬 grepafloxacin (GPFX) の産婦人科領域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 では1回300 mgを1日1回、OFLX では1回200 mgを1日3回とし、原則として7日間連続経口投与し、以下の成績を得た。

1) 臨床効果: 総症例244例中臨床効果(主治医)解析対象201例の有効率は、GPFX群98.0%(98/100)、OFLX群93.1%(94/101)であり、両群間に有意差は認められず、有効率の差の90%信頼区間は0.2%~9.7%であり、同等性が検証された。また、小委員会判定による臨床効果(委員会)の有効率は、GPFX群92.8%(90/97)、OFLX群90.3%(84/93)であり、両群間に有意差は認められず、有効率の差の90%信頼区間は-4.2%~9.2%であり、主治医判定と同様に同等性が検証された。

2) 細菌学的効果: 細菌学的効果が判定されたのは118例であり、菌陰性化率は、GPFX群89.7%(52/58)、OFLX群95.0%(57/60)であり、両群間の消失率に有意差は認められなかった。

3) 副作用および臨床検査値異常変動: 副作用の発現率は、GPFX群7.6%(9/119)、OFLX群6.0%(7/117)であり、臨床検査値異常変動の発現率は、GPFX群4.8%(5/104)、OFLX群0.9%(1/108)であった。また、いずれも両群間に有意差は認められなかった。

4) 安全性: 安全率は、GPFX群86.8%(92/106)、OFLX群92.7%(101/109)であり、両群間に有意差は認められなかった。

5) 有用性: 有用率は、GPFX群91.4%(85/93)、OFLX群90.5%(86/95)であり、両群間に有意差は認められず、有用率の差の90%信頼区間は-6.0%~7.7%であり、同等性が検証された。

以上の成績より、産婦人科領域感染症に対しGPFX 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, 産婦人科領域感染症, 二重盲検比較試験

Grepafloxacin (GPFX) 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 に示すように、キノロン骨格の1位にシクロプロピル基、5位にメチル基、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。

本薬剤はグラム陽性菌、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。特にメチシリン耐性を含む *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* などのグラム陽性に対して既存の同系薬剤より強い抗菌力を示し、また、マイコプラズマ、レジオネラ、クラミジアに対しても強い抗菌力を示す¹⁻⁴⁾。

本薬剤を健康成人男子に100, 200, 300 および400 mgを単回経口投与した時の最高血中濃度は、それぞれ0.41, 0.66, 0.99 および1.62 $\mu\text{g/ml}$ であり、用量相関性が認められた。血中半減期は長く11.0~12.5時間で、1日1回投与での治療が十分可能であると予想された。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ている。また、反復投与での蓄積性は認められなかった⁵⁾。

産婦人科領域における本薬剤の臨床的有用性および至適用法・用量を検討する目的で行った臨床後期第二相試験において、本領域感染症に対する本薬剤の有用性が確認され、また、その臨床用量は1日300 mg(分1)が適当と推定された。また、本薬剤の婦人性器組織への移行性の検討においても、血中濃度を上回る組織内濃度が得られ、良好な組織移行性が確認された⁶⁾。

以上の成績より、産婦人科領域感染症に対する本薬剤の有効性、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. 試験方法

本試験は平成5年2月から平成6年7月までの期間に表記26施設および協力施設の各治験審査委員会の承認を得て実施した。

1. 対象疾患および対象患者

1) 対象疾患

A群; 子宮内感染(子宮内膜炎, 産褥熱, 産褥子宮内感染, 感染流産, 子宮留膿腫など), 子宮付属器炎(卵管炎, 卵管留膿腫, 卵巣炎, 卵巣膿瘍など)

B群; 外性器感染(バルトリン腺炎, バルトリン腺膿瘍)

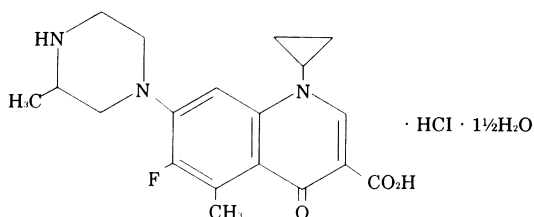


Fig. 1. Chemical structure of grepafloxacin.

なお、A 群および B 群についてそれぞれ下記診断基準を設けた。

A 群: 子宮内感染, 子宮付属器炎; 患者への問診あるいは腹部の触診による疼痛のほか内診により子宮体部あるいは子宮付属器相当部位に明らかに圧痛を有し, 体温 37°C 以上, あるいは白血球 8,000/mm³ 以上, あるいは CRP (+) 以上などの感染症状が明確な症例。

B 群: バルトリン腺炎, バルトリン腺膿瘍; 発赤, 腫脹, 疼痛を有し, さらにバルトリン腺膿瘍については膿汁が証明し得る症例。

2) 対象患者

対象患者の選択基準としては原則として年齢 16 歳以上 80 歳未満の女性, 軽症ないし中等症の細菌感染症(クラミジアを含む)として症状, 所見の明確な症例で, 入院・外来は問わないこととした。ただし, 次のいずれかの条件に該当する患者は対象から除外することとした。

(1) すでに他薬剤に抵抗性であり効果が期待できない症例

(2) 重篤な肝, 腎機能障害を有する症例

(3) 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

(4) てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往歴を有する症例

(5) 本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

(6) 本剤投与直前まで, GPFX または OFLX が投与された症例

(7) 妊娠, 妊娠している可能性のある症例および授乳中の症例

(8) 80 歳未満の症例であっても, 高齢のため薬効および安全性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

(9) 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得た。

3. 試験薬剤および投与方法

GPFX 群と OFLX 群の二重盲検比較試験(ダブルダミー法)として下記の用法・用量とした。

GPFX 群 (被験薬); 1 回 300 mg (150 mg 錠を 2 錠), 1 日 1 回投与

OFLX 群 (対照薬); 1 回 200 mg (100 mg 錠を 2 錠), 1 日 3 回投与

試験薬剤には GPFX 150 mg 錠および OFLX 100 mg 錠と, それぞれに対応する外観上識別不能なプラセボ錠を使用し, Fig. 2 に示した組み合わせにより薬剤 I

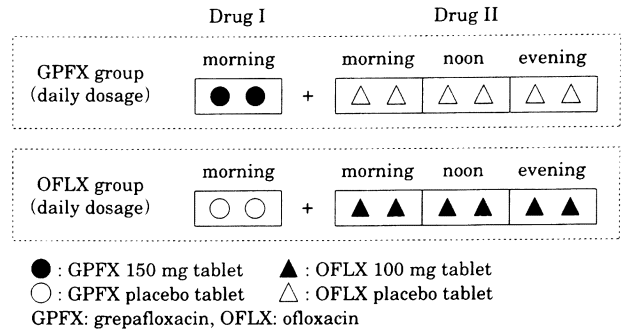


Fig. 2. Administration schedule.

と薬剤 II の両方を原則として 7 日間経口投与した。

薬剤 I; 1 日 1 回 朝食後 (ただし, 投与開始日において朝食後に服用できない場合は昼または夕食後に服用)

薬剤 II; 1 日 3 回 毎食後

薬剤 I および薬剤 II のそれぞれ 7 日分を 1 症例分として, 外観上識別不能な白箱に収め厳封した。この 4 症例分を 1 組とし, 各組とも GPFX 群および OFLX 群が 2 症例ずつになるように無作為に割り付けて組番を記載した。各施設では配付された薬剤を患者の受付順に組番の若い順から投与することとした。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式会社で製造され, また OFLX 錠および同プラセボ錠は第一製薬株式会社より提供を受けた。

4. 薬剤の割り付けおよび製剤試験など

コントローラーは, GPFX, OFLX 両薬剤とそのプラセボとの識別不能性の保証, 薬剤の無作為割り付け, キーコードの保管と開封および開封後のデータの不変性, 統計処理の公平性の保証を行った。また, 割り付け後無作為に抽出された 1 組の製剤標本についての崩壊, 溶出, 含量試験などが第三者機関の星薬科大学薬剤学教室永井恒司教授にて実施され, 規格に適合することが確認された。

5. 併用薬剤および処置

本試験中は, 他の抗菌薬, 副腎皮質ステロイド薬, ヒト免疫グロブリン製剤および非ステロイド系消炎薬の併用は禁止した。消炎酵素薬, 解熱鎮痛薬, 制酸薬および鉄化合物など本薬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。また, バルトリン腺膿瘍に対する切開排膿などは除き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ることとした。やむをえず併用薬の使用または処置を行った場合には, 薬剤名, 投与量, 投与期間または処置内容などを調査表に記載することとした。

6. 投与の中止

投与期間中に治癒した場合, または随伴症状, 臨床検査値異常および症状の増悪などのため投与継続が困難もしくは不適当と判断された場合には, 試験担当医

師の判断で投与を中止できることとした。投与中止した場合はその時点で投与終了時に実施すべき観察および検査ならびに判定を行い、中止の理由と共に調査表に記録することとした。ただし、効果が認められず投与を中止した場合、無効の判定は3日間投与以後に行うこととした。

7. 観察・検査項目および時期 (Table 1)

1) 患者背景

カルテ No., 患者略名(イニシャル), 年齢, 体重, 入院・外来区分, 感染症診断名, 感染症の重症度・病型, 基礎疾患・合併症, アレルギー既往歴, 直前化学療法, 現病歴の所見などの患者背景を調査表に記載した。

2) 臨床症状

下記観察項目について可能な限り毎日観察するが, 少なくとも投与開始日, 投与3日後, 投与7日後(あるいは投与終了時)には必ず観察することとした。

A 群: 子宮内感染, 子宮付属器炎; 体温(実測値), 下腹部痛(常に痛む, 時々痛む, なしの3段階), 腹部か

らの圧痛(強い, 弱い, なしの3段階), 内診による子宮体部あるいは付属器部位圧痛(強度, 中等度, 軽度, なしの4段階)。

B 群: バルトリン腺炎, バルトリン腺膿瘍; 体温(実測値), 発赤(あり, なしの2段階), 腫脹(あり, なしの2段階), 疼痛(あり, なしの2段階), 大きさ(≥ 3 cm, $2 \sim < 3$ cm, $1 \sim < 2$ cm, < 1 cm の4段階), 膿汁(あり, なしの2段階)。

3) 細菌学的検査

投与前および投与終了後に感染症に応じて適切な部位より採取した検査材料をケンキポーター[®]を用いて東京総合臨床検査センター研究部(責任者: 出口浩一)に送付し, 同所において菌の分離・同定, 菌量測定ならびに日本化学療法学会標準法^{7,8)}にもとづき, GPFX と OFLX の MIC 測定を実施した。また, 各施設においても菌の分離・同定を可能な限り実施することとした。なお, 子宮付属器炎については可能な限りクラミジア・トラコマティス抗原検査をあわせて実施すること

Table 1. Clinical study items and schedule

Items		Before	Day 3	Day 7 (or at discontinuation)
Clinical symptom		●	●	●
Bacteriological test		●	○	●
Hematology	RBC	●		●
	reticulocyte	●		●
	hemoglobin	●		●
	hematocrit	●		●
	WBC	●	●	●
	differential WBC count	●	○	●
	platelets	●		●
ESR (1 h value)		●	●	●
CRP		●	●	●
Chlamydia antibody		○		○
Hepatic function test	s-GOT	●		●
	s-GPT	●		●
	Al-P	●		●
	bilirubin	●		●
Renal function test	BUN	●		●
	s-creatinine	●		●
Blood glucose		●		●
Serum electrolytes (Na, K, Cl)		●		●
Urinalysis	protein	●		●
	glucose	●		●
	urobilinogen	●		●
	sedimentaion	○		○

●: indispensable ○: to be performed when possible

とした。

4) 臨床検査

投与前および投与終了後に下記項目についての臨床検査を実施することとした。また炎症マーカーである白血球数、CRP、赤沈（1時間値）については、投与3日後にも測定することとした。投与開始以降に検査値の悪化が認められた場合、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⁾により異常変動とされたものについては、治験薬剤との因果関係を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. 関連なしの5段階で判定し、1~3を臨床検査値異常変動として集計した。

血液: 赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数

肝機能: s-GOT, s-GPT, Al-P, ビリルビン

腎機能: BUN, 血清クレアチニン

その他: 血清電解質 (Na, K, Cl), CRP, 赤沈 (1時間値), 血糖, クラミジア抗体価 (子宮付属器炎の場合)

尿所見: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, 沈渣

5) 随伴症状

投与開始後随伴症状の有無を確認し、随伴症状が発現した場合には、その症状、程度（軽度、中等度、重度）、発現日、随伴症状に対する治療、症状の経過、治験薬剤の投与の中止または継続などを調査表に記録することとした。

また、治験薬剤との因果関係を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. 関連なしの5段階で判定し、1~3を副作用として集計した。

8. 評価方法およびその基準

1) 試験担当医師による判定

(1) 治験開始時の重症度

1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症の3段階で判定した。

(2) 細菌学的効果

推定起炎菌の消長により、1. 消失, 2. 減少または部分消失, 3. 不変, 4. 菌交代の4段階および5. 判定不能で判定した。

(3) 臨床効果

臨床症状および検査所見の推移をもとに、1. 著効, 2. 有効, 3. 無効の3段階および4. 判定不能で判定した。

(4) 安全性

副作用および臨床検査値異常変動をもとに、次の1. 安全である、2. ほぼ安全である、3. やや問題がある、4. 問題があるの4段階および5. 判定不能で判定した。

(5) 有用性

臨床効果および安全性を勘案して、1. きわめて有用、2. 有用、3. やや有用、4. 有用性なし、5. 問題ありの5段階および6. 判定不能で判定した。

2) 小委員会による検討

(1) 症例の取り扱い

小委員会は、キーコードの開封前に除外・脱落規定にもとづき症例の問題点について検討し、臨床効果、副作用、臨床検査値異常変動、安全性および有用性の各評価項目についての取り扱いを決定した。

(2) 委員会判定

小委員会はキーコードの開封前に「産婦人科領域感染症に対する抗菌剤の薬効判定基準について (Chemotherapy 34: 22~30, 1986)」にもとづき下記の判定基準を作成し、これにもとづいて委員会判定を行った。

①観察時期: 投与開始日、投与3日後、投与7日後に観察することとした。観察時期のズレについては、Table 2にしたがって取り扱った。

②観察項目とその点数化: 観察項目およびその点数をTable 3のように定めた。なお、A群で投与開始日における総合点数が3点以下の症例は、委員会判定より除外した。

③重症度 (A群のみ): 投与開始日における総合点数より、1. 軽症 (4~6点)、2. 中等症 (7~9点)、3. 重症 (10点~) の3段階で判定した。

④臨床効果

[A群] 投与3日後および投与7日後の改善度をTable 4にしたがって4段階に判定し、これを用いてTable 5にしたがい、臨床効果を1. 著効、2. 有効、3. 無効の3段階で判定した。

[B群] 下記の基準にしたがい、臨床効果を1. 著効、2. 有効、3. 無効の3段階で判定した。

著効: 投与3日後の総合点数が、投与開始日に比べ2点以上減少し、投与7日後に自他覚症状が完全に消失した症例。ただし、穿刺、切開または排膿したものは有効とする。

有効: 投与3日後の総合点数が、投与開始日に比べ1点以上減少し、投与7日後に自他覚症状が完全に消失した症例。

無効: 投与3日後に自他覚症状の改善がまったくみられないか、あるいは投与7日後に自他覚症状が完全に消失しない症例。

⑤細菌学的効果: 疾患および採取検査材料などを個々

Table 2. Agreement of test schedule

Test day	Day 0	Day 3	Day 7
Day range	-2~0	2~4	6~9
Day priority	0, -1, -2	3, 2, 4	7, 6, 8, 9

Table 3. Observation items and scores

Items		Score
Group A	body temperature (°C)	~<37.0 (0)
		37.0~<37.5 (2)
		37.5~<38.0 (4)
		38.0~ (6)
	lower abdominal pain	none (0)
		sometimes (1)
		always (2)
	local tenderness	none (0)
		slight (1)
		mild (2)
		severe (3)
	WBC (/mm ³)	~< 8,000 (0)
		8,000~<10,000 (1)
		10,000~<12,000 (2)
		12,000~ (3)
	CRP	- (0)
±~2+ (1)		
3+~4+ (2)		
5+~ (3)		
Group B	pain	none (0)
		yes (1)
	size	none (0)
		~<2 cm (1)
		2 cm~<3 cm (2)
	pus	3 cm~ (3)
none (0)		
	yes (1)	

に検討し、投与前起炎菌の決定および細菌学的効果を下記5段階で判定した。

陰性化: 投与後にすべての起炎菌が消失, もしくは改善により検査材料採取が不能な場合。

一部消失 (減少): 投与前に複数の起炎菌が分離され, 投与後にその一部の菌種のみが消失した場合。または, 投与後に起炎菌が減少 (2段階以上) した場合。

菌交代: 投与後にすべての起炎菌が消失し, 同時にそれ以外の有意な菌種が分離された場合。

不変: 投与後もすべての起炎菌が存続して分離された場合。

不明: 投与後に起炎菌の消長が不明な場合。

⑥総合臨床効果: 臨床効果および細菌学的効果より, Table 6 にしたがって総合臨床効果を 1. 著効, 2. 有効, 3. 無効の3段階で判定した。

9. 解析方法

データの解析は, コントローラーの指導のもとに大塚製薬(株)新薬開発本部統計解析室にて行った。

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。

2) 主要評価項目

Table 4. Criteria for improvement as judged by the committee

		Day 3 or Day 7				
		10~	7~9	4~6	1~3	0
Day 0	Total points					
	10~		markedly improved	improved	improved	markedly improved
	7~9			markedly improved	improved	markedly improved
	4~6				markedly improved	markedly improved








 markedly improved
  improved
 slightly improved
  not improved

Table 5. Criteria for clinical efficacy as judged by the committee

		Day 7			
		markedly improved	improved	slightly improved	not improved
Day 3	Improved rate				
	markedly improved	excellent	good		
	improved	excellent	good		
	slightly improved	excellent	good		
	not improved	excellent	good		

 excellent
  good
  poor

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）、菌陰性化率（「陰性化」および「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 検定および U 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（有効率）および有用性（有用率）に対してその差の 90% 信頼区間を算出し、臨床的に許容される差を 10% とした場合の同等性の検討を行った。

3) 副次的評価項目

副次的評価項目は臨床症状および検査値の改善度とし、投与 3 日後および 7 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. 治験の成績

1. 症例の内訳

Table 6. Criteria for overall clinical efficacy as judged by the committee

Clinical effect	Bacteriological effect				
	eradicated	partially eradicated (decreased)	replaced	unchanged	unknown
Excellent					
Good					
poor					

excellent
 good
 poor

Table 7. Criteria for exclusion from the evaluation of clinical efficacy

Reason	No. of patients			Clinical efficacy	Adverse reaction	Abnormal laboratory findings	Safety	Usefulness
	total	GPFX	OFLX					
Disease not included in protocol	7	4	3	×	○	○	○	×
Disease not included in protocol + Insufficient laboratory tests	1	1		×	○	×	×	×
Severe infection	2	1	1	×	○	○	○	×
Failure to satisfy the diagnostic criteria	14	5	9	×	○	○	○	×
Failure to satisfy the diagnostic criteria + Insufficient laboratory test	1	1		×	○	×	×	×
Violation of concomitant drug Prohibition	2	1	1	×	○	○	○	×
Violation of concomitant drug Prohibition + Failure to satisfy the diagnostic criteria	1		1	×	○	×	×	×
Failure to satisfy the diagnostic criteria	17	10	7	○	○	×	×	×
Failure to satisfy the diagnostic criteria + Adverse reaction analyzed	1		1	○	○	×	○	○
Insufficient doses of the drug	2	2		×	○	○	○	×
Insufficient doses of the drug (without administration of II drugs)	1		1	×	×	×	×	×
Short duration of medication	1	1		×	○	×	×	×
Short duration of medication (discontinued administration due to adverse reaction)	2	1	1	×	○	○	○	○
Short duration of medication (discontinued administration due to adverse reaction) Laboratory test	2	2		×	○	×	○	○
No visit after initial consultation	7	5	2	×	×	×	×	×

○: assessed, ×: not assessed

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

<table border="1"> <tr> <td>Total number of patients</td> <td>244</td> </tr> <tr> <td>GPFX</td> <td>124</td> </tr> <tr> <td>OFLX</td> <td>120</td> </tr> </table>	Total number of patients	244	GPFX	124	OFLX	120	<table border="1"> <tr> <td>Clinical efficacy (doctor)</td> <td>No. of patients evaluated</td> <td>201</td> <td>No. of patients excluded</td> <td>43</td> <td rowspan="2">Fisher p = 0.505</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GPFX</td> <td>100</td> <td>GPFX</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OFLX</td> <td>101</td> <td>OFLX</td> <td>19</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Clinical efficacy (committee)</td> <td>No. of patients evaluated</td> <td>190</td> <td>No. of patients excluded</td> <td>54</td> <td rowspan="2">Fisher p = 1.000</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GPFX</td> <td>97</td> <td>GPFX</td> <td>27</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OFLX</td> <td>93</td> <td>OFLX</td> <td>27</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Adverse reactions</td> <td>No. of patients evaluated</td> <td>236</td> <td>No. of patients excluded</td> <td>8</td> <td rowspan="2">Fisher p = 0.722</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GPFX</td> <td>119</td> <td>GPFX</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OFLX</td> <td>117</td> <td>OFLX</td> <td>3</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Abnormal laboratory findings</td> <td>No. of patients evaluated</td> <td>212</td> <td>No. of patients excluded</td> <td>32</td> <td rowspan="2">Fisher p = 0.186</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GPFX</td> <td>104</td> <td>GPFX</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OFLX</td> <td>108</td> <td>OFLX</td> <td>12</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Safety</td> <td>No. of patients evaluated</td> <td>215</td> <td>No. of patients excluded</td> <td>29</td> <td rowspan="2">Fisher p = 0.237</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GPFX</td> <td>106</td> <td>GPFX</td> <td>18</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OFLX</td> <td>109</td> <td>OFLX</td> <td>11</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Usefulness</td> <td>No. of patients evaluated</td> <td>188</td> <td>No. of patients excluded</td> <td>56</td> <td rowspan="2">Fisher p = 0.451</td> </tr> <tr> <td></td> <td>GPFX</td> <td>93</td> <td>GPFX</td> <td>31</td> </tr> <tr> <td></td> <td>OFLX</td> <td>95</td> <td>OFLX</td> <td>25</td> <td></td> </tr> </table>	Clinical efficacy (doctor)	No. of patients evaluated	201	No. of patients excluded	43	Fisher p = 0.505		GPFX	100	GPFX	24		OFLX	101	OFLX	19		Clinical efficacy (committee)	No. of patients evaluated	190	No. of patients excluded	54	Fisher p = 1.000		GPFX	97	GPFX	27		OFLX	93	OFLX	27		Adverse reactions	No. of patients evaluated	236	No. of patients excluded	8	Fisher p = 0.722		GPFX	119	GPFX	5		OFLX	117	OFLX	3		Abnormal laboratory findings	No. of patients evaluated	212	No. of patients excluded	32	Fisher p = 0.186		GPFX	104	GPFX	20		OFLX	108	OFLX	12		Safety	No. of patients evaluated	215	No. of patients excluded	29	Fisher p = 0.237		GPFX	106	GPFX	18		OFLX	109	OFLX	11		Usefulness	No. of patients evaluated	188	No. of patients excluded	56	Fisher p = 0.451		GPFX	93	GPFX	31		OFLX	95	OFLX	25	
	Total number of patients	244																																																																																																											
	GPFX	124																																																																																																											
	OFLX	120																																																																																																											
	Clinical efficacy (doctor)	No. of patients evaluated	201	No. of patients excluded	43	Fisher p = 0.505																																																																																																							
		GPFX	100	GPFX	24																																																																																																								
		OFLX	101	OFLX	19																																																																																																								
Clinical efficacy (committee)	No. of patients evaluated	190	No. of patients excluded	54	Fisher p = 1.000																																																																																																								
	GPFX	97	GPFX	27																																																																																																									
	OFLX	93	OFLX	27																																																																																																									
Adverse reactions	No. of patients evaluated	236	No. of patients excluded	8	Fisher p = 0.722																																																																																																								
	GPFX	119	GPFX	5																																																																																																									
	OFLX	117	OFLX	3																																																																																																									
Abnormal laboratory findings	No. of patients evaluated	212	No. of patients excluded	32	Fisher p = 0.186																																																																																																								
	GPFX	104	GPFX	20																																																																																																									
	OFLX	108	OFLX	12																																																																																																									
Safety	No. of patients evaluated	215	No. of patients excluded	29	Fisher p = 0.237																																																																																																								
	GPFX	106	GPFX	18																																																																																																									
	OFLX	109	OFLX	11																																																																																																									
Usefulness	No. of patients evaluated	188	No. of patients excluded	56	Fisher p = 0.451																																																																																																								
	GPFX	93	GPFX	31																																																																																																									
	OFLX	95	OFLX	25																																																																																																									

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Fig. 3. Case distribution.

総症例数は 244 例 (GPFX 群 124 例, OFLX 群 120 例) であった。小委員会で決定された問題症例の取扱い基準を Table 7 に、また評価項目別の採否の内訳を症例の構成として Fig. 3 に示した。臨床効果 (主治医) は、対象外疾患 8 例, 重症感染 2 例, 併用薬違反 3 例, 3 日未満早期中止 1 例, 服薬不備 3 例, 診断基準不適合 15 例, 副作用による早期中止 4 例, 初診以降来院せず 7 例の計 43 例が除外され, 201 例 (GPFX 群 100 例, OFLX 群 101 例) を解析対象とした。その他, 副作用は 236 例 (GPFX 群 119 例, OFLX 群 117 例), 臨床検査値異常は 212 例 (GPFX 群 104 例, OFLX 群 108 例), 安全性は 215 例 (GPFX 群 106 例, OFLX 群 109 例), 有用性は 188 例 (GPFX 群 93 例, OFLX 群 95 例) を解析対象とした。また, 臨床効果 (委員会) は, 臨床効果 (主治医) 解析対象 201 例から 11 例を除外した 190 例 (GPFX 群 97 例, OFLX 群 93 例) を解析対象とした。この除外例の内訳は, 投与開始日における総合点数 3 点以下 2 例, 検査観察不備 8 例, 投与中生理痛の影響あり 1 例であった。なお, これらの解析対象項目の除外例数においては両群間に偏りは認められなかった。

2. 背景因子

臨床効果 (主治医) 解析対象 201 例の患者背景を Table 8 に示した。

年齢, 体重, 入院・外来区分, 診断名, 感染症重症度, 基礎疾患・合併症有無, 直前化学療法有無, 併用薬有無, 投与期間, 外科的処置有無のいずれの因子に

おいても両群間に偏りは認められなかった。同様に A 群, B 群の群別にも偏りは認められなかった。また, 投与開始時の主な観察・検査所見の分布を群別に Tables 9, 10 に示した。A 群については, 体温, 下腹部痛, 腹部からの圧痛, 内診による圧痛, 白血球数, CRP において両群間に偏りは認められず, また子宮内感染および子宮付属器炎別にも同様であった。B 群については, 発赤, 腫脹, 疼痛, 大きさ, 膿汁において両群間に偏りは認められなかった。

3. 起炎菌の分布および MIC 分布

臨床効果解析対象 201 例において起炎菌を確定し得た症例は 128 例 (GPFX 群 61 例, OFLX 群 67 例) であり, 単独菌感染は 71 例 (GPFX 群 34 例, OFLX 群 37 例), 複数菌感染は 41 例 (GPFX 群 21 例, OFLX 群 20 例), クラミジア感染は 16 例 (GPFX 群 6 例, OFLX 群 10 例) であった。これらの起炎菌の分布には, 両群間に偏りは認められなかった (Table 11)。

また, 起炎菌 204 株のうち薬剤感受性試験が実施された 167 株についての GPFX および OFLX の MIC 分布には, 両群間に偏りは認められなかった (Table 12)。

4. 有効性についての解析

1) 全体の臨床効果 (主治医/委員会)

(1) 主治医判定

解析対象 GPFX 群 100 例, OFLX 群 101 例に対する主治医判定の臨床効果を Table 13 に示した。GPFX 群の臨床効果は「著効」22 例, 「有効」76 例, 「無効」2

Table 8. Background items

Items	No. of patients			Group A			Group B			
	GPFX	OFLX	Test	GPFX	OFLX	Test	GPFX	OFLX	Test	
No. of patients evaluated	100	101		69	77		31	24		
Age (yr)	~19	3	4	3	3			1		
	20~29	35	38	30	37		5	1		
	30~39	28	28	20	23		8	5		
	40~49	22	20	U	13	8	U	9	12	U
	50~59	10	7	p = 0.581	1	2	p = 0.637	9	5	p = 0.756
	60~69	2	1		2	1				
	70~79	0	3			3				
	80~	0	0							
Body weight (kg)	~39	0	1		1					
	40~49	38	31	U	27	26	U	11	5	U
	50~59	45	41	p = 0.381	31	32	p = 0.926	14	9	p = 0.079
	60~69	9	15		5	7		4	8	
	70~	3	2		3	2				
unknown	5	11		3	9		2	2		
In/out-patient	out	78	85		51	62		27	23	
	in	20	14	χ^2	16	14	χ^2	4		χ^2
	in→out	2	2	p = 0.508	2	1	p = 0.576		1	p = 0.105
Diagnosis	endometritis	33	35		33	35				
	puerperal intrauterine infection	4	2		4	2				
	puerperal fever	1	0		1					
	infectious abortion	1	1		1	1	χ^2			
	pyometra	1	5	χ^2	1	5	p = 0.371			
	salpingitis	27	33	p = 0.379	27	33				
	oophoritis	2	0		2					
	ovarian abscess	0	1			1				
	bartholinitis	1	0					1		χ^2
	bartholin's abscess	30	24					30	24	p = 1.000
Severity	mild	27	27	U	18	21	U	9	6	U
	moderate	71	73	p = 0.942	50	55	p = 0.866	21	18	p = 0.906
	severe	2	1		1	1		1		
Underlying disease and complication	yes	11	10	χ^2	11	8	χ^2		2	χ^2
	none	89	91	p = 0.981	58	69	p = 0.454	31	22	p = 0.362
Pretreatment with antibiotics	yes	7	8	χ^2	6	7	χ^2	1	1	χ^2
	none	93	90	p = 0.211	63	67	p = 0.250	30	23	p = 1.000
	unknown	0	3			3				
Concomitant drug	yes	6	4	χ^2	6	4	χ^2			-
	none	94	97	p = 0.733	63	73	p = 0.611	31	24	
Duration of test drug administration (days)	3	1	5	U		4	U	1	1	U
	4~6	6	5	p = 0.426	4	5	p = 0.193	2		p = 0.474
	7	93	91		65	68		28	23	
Surgical treatment	yes	28	24	χ^2	2	4	χ^2	26	20	χ^2
	none	72	77	p = 0.600	67	73	p = 0.779	5	4	p = 1.000

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 9. Background of patients (initial signs) in group A

Items	No. of patients			Intrauterine infections			Adnexitis		
	GPFX	OFLX	Test	GPFX	OFLX	Test	GPFX	OFLX	Test
No. of patients evaluated	69	77		40	43		29	34	
Body temperature (°C)	~<37.0	18	15	12	7		6	8	
	37.0~<37.5	26	35	15	15	U	11	20	U
	37.5~<38.0	13	19	5	14	p=0.129	8	5	p=0.168
	38.0~	10	8	7	7		3	1	
	unknown	2	0	1			1		
Lower abdominal pain	1 (+)	32	32	24	21	U	8	11	U
	2 (+)	37	45	16	22	p=0.313	21	23	p=0.690
Lower abdominal tenderness	0 (-)	1	4			U	1	4	U
	1 (+)	31	39	22	25		9	14	
	2 (+)	37	33	18	17	p=0.685	19	16	p=0.113
	unknown	0	1		1				
Local tenderness	0 (-)	1	0	1					
	1 (+)	8	11	4	5	U	4	6	U
	2 (+)	42	42	31	27	p=0.155	11	15	p=0.436
	3 (++)	18	24	4	11		14	13	
WBC (/mm ³)	~< 8,000	25	24	13	12		12	12	
	8,000~<10,000	17	28	9	19	U	8	9	U
	10,000~<12,000	11	15	7	8	p=0.310	4	7	p=0.691
	12,000~	15	8	11	4		4	4	
	unknown	1	2				1	2	
CRP	(-)	18	25	6	10		12	15	
	±~2+	28	31	20	23	U	8	8	U
	3+~4+	16	11	10	6	p=0.207	6	5	p=0.918
	5+~	5	7	3	3		2	4	
	unknown	2	3	1			1	2	

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 10. Background of patients (initial signs) in group B

Items	GPFX	OFLX	Test	
No. of patients evaluated	31	24		
Redness	none	5	2	χ^2 p=0.651
	yes	26	22	
Swelling	none			-
	yes	31	24	
Pain	none	1	1	χ^2 p=1.000
	yes	30	23	
Size (cm)	~<1 (0)			U p=0.105
	1~<2 (1)	5	1	
	2~<3 (2)	15	10	
	3~ (3)	11	13	
Pus	none			-
	yes	31	24	

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

例で有効率（有効以上の率）は 98.0 % (98/100), 一方, OFLX 群は「著効」22 例, 「有効」72 例, 「無効」7 例で有効率は 93.1 % (94/101) であった。両群間に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 0.2 %~9.7 %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。

(2) 委員会判定

解析対象 GPFX 群 97 例, OFLX 群 93 例に対する委員会判定の臨床効果を Table 14 に示した。GPFX 群の臨床効果は「著効」19 例, 「有効」71 例, 「無効」7 例で有効率は 92.8 % (90/97), 一方, OFLX 群は「著効」18 例, 「有効」66 例, 「無効」9 例で有効率は 90.3 % (84/93) であった。両群間に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 -4.2 %~9.2 %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。

2) 層別臨床効果

(1) 疾患別 (主治医/委員会)

主治医判定による疾患別の臨床効果を Table 15 に示した。GPFX 群, OFLX 群の有効率は, A 群では子宮内感染; GPFX 群 100 % (40/40), OFLX 群 95.3 % (41/43), 子宮付属器炎; GPFX 群 100 % (29/29), OFLX 群 91.2 % (31/34), B 群のバルトリン腺炎 (膿瘍) については GPFX 群 93.5 % (29/31), OFLX 群

Table 11. Distribution of causative organisms

Causative organism	No. of patients			Group A			Group B		
	GPFX	OFLX	χ^2 test	GPFX	OFLX	χ^2 test	GPFX	OFLX	χ^2 test
No. of patients evaluated	61	67		32	46		29	21	
Monomicrobial infection	G (+)	9	14	5	7		4	7	
	G (-)	18	19	8	10		10	9	
	anaerobe	7	4	5	3		2	1	
	subtotal	34	37	18	20		16	17	
Polymicrobial infection	21	20	p=0.647	8	16	p=0.522	13	4	p=0.110
Chlamydia	6	10		6	10				

GPFX: grepafoxacin, OFLX: ofloxacin

Table 12. MIC distribution of causative organisms

Drug Group	MIC (μ g/ml)													Total (strain)	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			>100
GPFX	GPFX	17	7	6	20	14	7	5	1	3	1		1	2	84	p=0.738
	OFLX	20	8	6	9	12	13	2	4	3	4	2			83	
OFLX	GPFX	2	11	7	4	9	8	20	8	8	3		2	2	84	p=0.467
	OFLX	4	12	5	4	7	4	15	10	11	4	3	1	2	1	

GPFX: grepafoxacin, OFLX: ofloxacin

Table 13. Clinical efficacy (evaluated by doctors)

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	poor				χ^2	U
GPFX	22	76	2	100	98.0	4.9%	N. S.	N. S.
OFLX	22	72	7	101	93.1	(0.2%~9.7%)	p=0.177	p=0.519

N. S.: not significant, *excellent + good/no. of patients, CI: confidence interval

GPFX: grepafoxacin, OFLX: ofloxacin

Table 14. Clinical efficacy (evaluated by the committee)

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	poor				χ^2	U
GPFX	19	71	7	97	92.8	2.5%	N. S.	N. S.
OFLX	18	66	9	93	90.3	(-4.2%~9.2%)	p=0.727	p=0.741

N. S.: not significant, *excellent + good/no. of patients, CI: confidence interval

GPFX: grepafoxacin, OFLX: ofloxacin

91.7 % (22/24) であり、いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

また、委員会判定による疾患別の臨床効果を Table 16 に示した。GPFX 群、OFLX 群の有効率は、A 群では子宮内感染; GPFX 群 94.6 % (35/37), OFLX 群 95.2 % (40/42), 子宮付属器炎; GPFX 群 96.6 % (28/29), OFLX 群 85.2 % (23/27), B 群のバルトリ

ン腺炎 (膿瘍) については GPFX 群 87.1 % (27/31), OFLX 群 87.5 % (21/24) であり、両群間に有意差は認められなかった。

(2) 重症度別 (委員会)

委員会判定基準にもとづく重症度別の臨床効果を Table 17 に示した。GPFX 群、OFLX 群の有効率は、軽症; GPFX 群 83.3 % (15/18), OFLX 群 87.5 %

Table 15. Clinical efficacy according to diagnosis (evaluated by doctors)

	Diagnosis	Group	Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test
			excellent	good	poor			
Group A	endometritis	GPFX	5	28		33	33/33 (100)	N. S.
		OFLX	6	27	2	35	33/35 (94.3)	p=0.499
	puerperal intrauterine infection	GPFX		4		4	4/4	—
		OFLX	1	1		2	2/2	—
	puerperal fever	GPFX	1			1	1/1	—
		OFLX				0	—	—
	intrauterine infection	GPFX		1		1	1/1	—
		OFLX		1		1	1/1	—
	pyometra	GPFX	1			1	1/1	—
		OFLX	2	3		5	5/5	—
	subtotal	GPFX	7	33	0	40	40/40 (100)	N. S.
		OFLX	9	32	2	43	41/43 (95.3)	p=0.506
	salpingitis	GPFX	9	18		27	27/27 (100)	N. S.
		OFLX	11	19	3	33	30/33 (90.9)	p=0.312
oophoritis	GPFX		2		2	2/2	—	
	OFLX				0	—	—	
ovarian abscess	GPFX				0	—	—	
	OFLX		1		1	1/1	—	
subtotal	GPFX	9	20	0	29	29/29 (100)	N. S.	
	OFLX	11	20	3	34	31/34 (91.2)	p=0.296	
subtotal	GPFX	16	53	0	69	69/69 (100)	+	
	OFLX	20	52	5	77	72/75 (93.5)	p=0.090	
bartholinitis	GPFX		1		1	1/1	—	
	OFLX				0	—	—	
bartholin's abscess	GPFX	6	22	2	30	28/30 (93.3)	N. S.	
	OFLX	2	20	2	24	22/24 (91.7)	p=1.000	
subtotal	GPFX	6	23	2	31	29/31 (93.5)	N. S.	
	OFLX	2	20	2	24	22/24 (91.7)	p=1.000	
Total	GPFX	22	76	2	100	98/100 (98.0)	N. S.	
	OFLX	22	72	7	101	94/101 (93.1)	p=0.177	

+: p<0.1, N. S.: not significant, *excellent + good/no. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

(14/16), 中等症; GPFX 群 100 % (28/28), OFLX 群 87.5 % (28/32), 重症; GPFX 群 100 % (20/20), OFLX 群 100 % (21/21) であり, いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

(3) その他患者背景別 (委員会)

患者背景因子別の臨床効果を Table 18 に示した。入院・外来, 基礎疾患・合併症有無, 直前化学療法有無, 併用薬有無, 投与期間および外科的処置有無のいずれの項目別の有効率においても両群間に有意差は認められなかった。

(4) 開始時所見別 (委員会)

本剤投与開始時の所見別の臨床効果を Table 19 に示した。A 群については, 体温, 下腹部痛, 腹部からの圧痛, 内診による圧痛, 白血球数, CRP 値のいずれの所見別の有効率においても, 両群間に有意差は認めら

れなかった。B 群についても, 発赤, 腫脹, 疼痛, 大きさ, 膿汁のいずれの所見別の有効率においても, 両群間に有意差は認められなかった。

(5) 起炎菌別 (委員会)

投与開始時に起炎菌が特定されたのは GPFX 群 61 例, OFLX 群 64 例の計 125 例であり, その起炎菌別の臨床効果を Table 20 に示した。GPFX 群, OFLX 群の有効率は, グラム陽性菌感染; GPFX 群 (7/9), OFLX 群 85.7 % (12/14), グラム陰性菌感染; GPFX 群 100 % (18/18), OFLX 群 94.7 % (18/19), 嫌気性菌感染; GPFX 群 (7/7), OFLX 群 (3/4), *Chlamydia trachomatis* 感染; GPFX 群 (6/6), OFLX 群 (7/8), 複数菌感染; GPFX 群 90.5 % (19/21), OFLX 群 94.7 % (18/19), 全体では GPFX 群 93.4 % (57/61), OFLX 群 90.6 % (58/64) であり, いずれにおいても

Table 16. Clinical efficacy according to diagnosis (evaluated by the committee)

Diagnosis	Group	Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test		
		excellent	good	poor					
Group A	endometritis	GPFX	6	22	2	30	28/30 (93.3)	N. S. p = 1.000	
		OFLX	11	21	2	34	32/34 (94.1)		
	puerperal intrauterine infection	GPFX	1	3		4	4/4	—	
		OFLX		2		2	2/2		
	puerperal fever	GPFX	1			1	1/1	—	
		OFLX				0	—		
	intrauterine infection	GPFX		1		1	1/1	—	
		OFLX		1		1	1/1		
	pyometra	GPFX		1		1	1/1	—	
		OFLX	3	2		5	5/5		
	subtotal	GPFX	8	27	2	37	35/37 (94.6)	N. S. p = 1.000	
		OFLX	14	26	2	42	40/42 (95.2)		
	adnexitis	salpingitis	GPFX	11	15	1	27	26/27 (96.3)	N. S. p = 0.325
			OFLX	4	18	4	26	22/26 (84.6)	
		oophoritis	GPFX		2		2	2/2	—
			OFLX				0	—	
		ovarian abscess	GPFX				0	—	—
			OFLX		1		1	1/1	
subtotal	GPFX	11	17	1	29	28/29 (96.6)	N. S. p = 0.307		
	OFLX	4	19	4	27	23/27 (85.2)			
subtotal	GPFX	19	44	3	66	63/66 (95.5)	N. S. p = 0.535		
	OFLX	18	45	6	69	63/69 (91.3)			
Group B	bartholinitis	GPFX		1		1	1/1	—	
		OFLX				0	—		
	bartholin's abscess	GPFX		26	4	30	26/30 (86.7)	N. S. p = 1.000	
		OFLX		21	3	24	21/24 (87.5)		
	subtotal	GPFX	0	27	4	31	27/31 (87.1)	N. S. p = 1.000	
		OFLX	0	21	3	24	21/24 (87.5)		
Total	GPFX	19	71	7	97	90/97 (92.8)	N. S. p = 0.727		
	OFLX	18	66	9	93	84/93 (90.3)			

+: p < 0.1, N. S.: not significant, *excellent + good/no. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 17. Clinical efficacy according to severity (evaluated by the committee)

Diagnosis	Group	Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test
		excellent	good	poor			
Group A	mild	GPFX	15	3	18	15/18 (83.3)	N. S. p = 1.000
		OFLX	14	2	16	14/16 (87.5)	
	moderate	GPFX	11	17	28	28/28 (100)	N. S. p = 0.156
		OFLX	11	17	4	32	
	severe	GPFX	8	12	20	20/20 (100)	—
		OFLX	7	14	21	21/21 (100)	

N. S.: not significant, *excellent + good/no. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 18. Clinical efficacy according to background of patients (evaluated by the committee)

Items	Group	Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test	
		excellent	good	poor				
In/out-patient	out	GPFX	12	57	6	75	69/75 (92.0)	N. S.
		OFLX	15	54	9	78	69/78 (88.5)	p=0.643
	in	GPFX	6	13	1	20	19/20 (95.0)	N. S.
		OFLX	2	11		13	13/13 (100)	p=1.000
	in→out	GPFX	1	1		2	2/2	—
		OFLX	1	1		2	2/2	—
Underlying disease and complication	yes	GPFX	1	8	1	10	9/10 (90.0)	N. S.
		OFLX	3	6		9	9/9	p=1.000
	none	GPFX	18	63	6	87	81/87 (93.1)	N. S.
		OFLX	15	60	9	84	75/84 (89.3)	p=0.541
	yes	GPFX	1	6		7	7/7	—
		OFLX	3	4		7	7/7	—
Pretreatment with antibiotics	none	GPFX	18	55	7	90	83/90 (92.2)	N. S.
		OFLX	14	60	9	83	74/83 (89.2)	p=0.665
	unknown	GPFX				0	—	—
		OFLX	1	2		3	3/3	—
	yes	GPFX	1	5		6	6/6	—
		OFLX	1	3		4	4/4	—
Concomitant drug	none	GPFX	18	66	7	91	84/91 (92.3)	N. S.
		OFLX	17	63	9	89	80/89 (89.9)	p=0.758
	3	GPFX		1		1	1/1	—
		OFLX	2	3		5	5/5	—
	4~6	GPFX	2	4		6	6/6	N. S.
		OFLX	2	2	1	5	4/5	p=0.924
Duration of test drug administration (days)	7	GPFX	17	66	7	90	83/90 (92.2)	N. S.
		OFLX	14	61	9	83	75/83 (90.4)	p=0.870
	yes	GPFX	1	24	3	28	25/28 (89.3)	N. S.
		OFLX	1	20	3	24	21/24 (87.5)	p=1.000
	none	GPFX	18	47	4	69	65/69 (94.2)	N. S.
		OFLX	17	46	6	69	63/69 (91.3)	p=0.743

N. S.: not significant, *excellent + good/no. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

両群間に有意差は認められなかった。

3) 所見別改善度

A 群, B 群の各々について, その観察・検査所見の投与 3 日後および 7 日後の改善率を Figs. 4, 5 に示した。それぞれの観察・検査所見は委員会判定基準 (Table 5) にしたがってその程度を分類し, 投与開始日の陽性所見が投与開始後に正常化 (点数 0) となった場合を改善とした。

A 群については, 体温, 下腹部痛, 腹部からの圧痛, 内診による圧痛, 白血球数, CRP のいずれの項目においても投与 3 日後および 7 日後の改善率は両群間に有意差は認められなかった。また, B 群についても発赤, 腫脹, 疼痛, 大きさ, 膿汁のいずれの項目においても同様に両群間に有意差は認められなかった。

4) 細菌学的効果

(1) 疾患別細菌学的効果

細菌学的効果が判定されたのは GPFX 群 58 例, OFLX 群 60 例の計 118 例であり, これらの疾患別の細菌学的効果を Table 21 に示した。GPFX 群, OFLX 群の陰性化率 (陰性化と菌交代の率) は, 子宮内感染; GPFX 群 81.0 % (17/21), OFLX 群 96.3 % (26/27), 子宮付属器炎; GPFX 群 (8/8), OFLX 群 100 % (12/12), バルトリン腺炎 (膿瘍); GPFX 群 93.1 % (27/29), OFLX 群 90.5 % (19/21), 全体では GPFX 群 89.7 % (52/58), OFLX 群 95.0 % (57/60) であり, いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

(2) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果を Table 22 に示した。GPFX 群, OFLX 群の陰性化率は, 単独菌感染ではグラム陽性菌; GPFX 群 (6/8), OFLX 群 90.9 % (10/11),

Table 19-1. Clinical efficacy according to initial manifestations (evaluated by the committee)

Items	Group	Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test		
		excellent	good	poor					
body temperature (°C)	~<37.0	GPFX	2	12	2	16	14/16 (87.5)	N. S.	
		OFLX		9	2	11	9/11 (81.8)	p=1.000	
	37.0~<37.5	GPFX	6	18	1	25	24/25 (96.0)	N. S.	
		OFLX	9	19	3	31	28/31 (90.3)	p=0.766	
	37.5~<38.0	GPFX	7	6		13	13/13 (100)	N. S.	
		OFLX	7	11	1	19	18/19 (94.7)	p=1.000	
	38.0~	GPFX	4	6		10	10/10 (100)	—	
		OFLX	2	6		8	8/8		
	unknown	GPFX		2		2	2/2	—	
		OFLX				0	—		
	lower abdominal pain	1 (+)	GPFX	6	22	3	31	28/31 (90.3)	N. S.
			OFLX	5	19	3	27	24/27 (88.9)	p=1.000
2 (+)		GPFX	13	22		35	35/35 (100)	N. S.	
		OFLX	13	26	3	42	39/42 (92.9)	p=0.307	
lower abdominal tenderness	0 (-)	GPFX		1		1	1/1	—	
		OFLX		3		3	3/3		
	1 (+)	GPFX	7	19	3	29	26/29 (89.7)	N. S.	
		OFLX	9	21	4	34	30/34 (88.2)	p=1.000	
	2 (+)	GPFX	12	24		36	36/36 (100)	N. S.	
		OFLX	8	21	2	31	29/31 (93.5)	p=0.408	
unknown	GPFX				0	—	—		
OFLX	1				1	1/1			
Group A local tenderness	0 (-)	GPFX		1		1	1/1	—	
		OFLX				0	—		
	1 (+)	GPFX	2	5	1	8	7/8	N. S.	
		OFLX	1	5	1	7	6/7	p=1.000	
	2 (+)	GPFX	12	26	1	39	38/39 (97.4)	N. S.	
		OFLX	11	24	4	39	35/39 (89.7)	p=0.355	
	3 (++)	GPFX	5	12	1	18	17/18 (94.4)	N. S.	
		OFLX	6	16	1	23	22/23 (95.7)	p=1.000	
	WBC (/mm ³)	~< 8,000	GPFX	7	15	1	23	22/23 (95.7)	N. S.
			OFLX	5	11	2	18	16/18 (88.9)	p=0.825
8,000~<10,000		GPFX	3	12	1	16	15/16 (93.8)	N. S.	
		OFLX	7	19	1	27	26/27 (96.3)	p=1.000	
10,000~<12,000		GPFX	5	5	1	11	10/11 (90.9)	N. S.	
		OFLX	4	9	1	14	13/14 (92.9)	p=1.000	
12,000~		GPFX	4	11		15	15/15 (100)	N. S.	
		OFLX	2	4	2	8	6/8	p=0.211	
unknown		GPFX		1		1	1/1	—	
		OFLX		2		2	2/2		
CRP	(-)	GPFX	3	13	1	17	16/17 (94.1)	N. S.	
		OFLX	4	13	4	21	17/21 (81.0)	p=0.477	
	±~2+	GPFX	10	14	2	26	24/26 (92.3)	N. S.	
		OFLX	12	15	1	28	27/28 (96.4)	p=0.947	
	3+~4+	GPFX	5	11		16	16/16 (100)	N. S.	
		OFLX	1	8	1	10	9/10 (90.0)	p=0.809	
	5+~	GPFX	1	4		5	5/5	—	
		OFLX	1	6		7	7/7		
	unknown	GPFX		2		2	2/2	—	
		OFLX		3		3	3/3		

N. S.: not significant, *excellent+good/no. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 19-2. Clinical efficacy according to initial manifestations (evaluated by the committee)

Items	Group	Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test	
		excellent	good	poor				
redness	none	GPFX	4	1	5	4/5	—	
		OFLX	2		2	2/2		
	yes	GPFX	23	3	26	23/26 (88.5)	N. S.	
		OFLX	19	3	22	19/22 (86.4)		p=1.000
	swelling	yes	GPFX	27	4	31	27/31 (87.1)	N. S.
			OFLX	21	3	24	21/24 (87.5)	
pain	none	GPFX		1	1	0/1	—	
		OFLX	1		1	1/1		
	yes	GPFX	27	3	30	27/30 (90.0)	N. S.	
		OFLX	20	3	23	20/23 (87.0)		p=1.000
	size (cm)	1~<2 (1)	GPFX	4	1	5	4/5	—
			OFLX	1		1	1/1	
2~<3 (2)		GPFX	12	3	15	12/15 (80.0)	N. S.	
		OFLX	10		10	10/10 (100)		p=0.379
3~ (3)		GPFX	11		11	11/11 (100)	N. S.	
		OFLX	10	3	13	10/13 (76.9)		p=0.278
pus	yes	GPFX	27	4	31	27/31 (87.1)	N. S.	
		OFLX	21	3	24	21/24 (87.5)		p=1.000

N. S.: not significant, *excellent + good/no. of patients GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

グラム陰性菌: GPFX 群 94.4 % (17/18), OFLX 群 94.7 % (18/19), 嫌気性菌; GPFX 群 (7/7), OFLX 群 (3/3), *C. trachomatis*; GPFX 群 (6/6), OFLX 群 100 % (10/10), 複数菌感染; GPFX 群 84.2 % (16/19), OFLX 群 94.1 % (16/17), 全体では GPFX 群 89.7 % (52/58), OFLX 群 95.0 % (57/60) であり, いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

(3) 起炎菌別消失率

投与前起炎菌の消長が確認されたのは, GPFX 群 95 株, OFLX 群 89 株の計 184 株であり, その消失率を Table 23 に示した。全体の消失率は GPFX 群 92.6 % (88/95), OFLX 群 96.6 % (86/89) であり, 両群間に有意差は認められなかった。また, グラム陽性菌; GPFX 群 89.7 % (26/29), OFLX 群 96.7 % (29/30), グラム陰性菌; GPFX 群 96.4 % (27/28), OFLX 群 96.4 % (27/28), 嫌気性菌; GPFX 群 90.6 % (29/32), OFLX 群 95.2 % (20/21), *C. trachomatis*: GPFX 群 (6/6), OFLX 群 100 % (10/10) であり, いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

5) 総合臨床効果 (委員会)

委員会による臨床効果と細菌学的効果から判定された総合臨床効果を Table 24 に示した。GPFX 群の総合臨床効果は「著効」7 例, 「有効」47 例, 「無効」4 例で有効率は 93.1 % (54/58), 一方, OFLX 群は「著効」10 例, 「有効」43 例, 「無効」5 例で有効率は 91.4 % (53/58) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

5. 安全性についての解析

1) 副作用

解析対象は GPFX 群 119 例, OFLX 群 117 例の計 236 例であり, その副作用を Table 25 に示した。GPFX 群の副作用は 9 例 (7.6 %) 15 件に認められ, その内訳は, 頭痛, 心窩部痛, 胃痛, 胃痛・口の中が苦い, 悪心, 嘔気・嘔吐, 嘔気・嘔吐・下痢, 嘔気・下痢・便秘, 発疹各 1 例であり, 一方, OFLX 群は 7 例 (6.0 %) 10 件に認められ, その内訳は, めまい, 頭痛・ふらつき, 不眠・夜間頻尿, 嘔気・嘔吐, 発疹各 1 例および頭痛 2 例であった。GPFX 群では消化器系症状が, OFLX 群では神経系症状が主であった。副作用の程度は, GPFX 群が軽度 11 件および中等度 4 件, OFLX 群が軽度 3 件および中等度 7 件で重篤なものはなく, すべての症状が投与継続中または投与終了後にその消失が確認された。これら両群間の副作用発現率に有意差は認められなかった。

2) 臨床検査値異常変動

解析対象は GPFX 群 104 例, OFLX 群 108 例の計 212 例であり, その臨床検査値異常変動を Table 26 に示した。GPFX 群の臨床検査値異常は 5 例 (4.8 %) 6 件に認められ, その内訳は白血球数低下, 好酸球増多, GOT 上昇, GPT 上昇および GOT・GPT 上昇各 1 例であり, OFLX 群は 1 例 (0.9 %) 1 件で, Al-P 上昇であった。これら両群間の臨床検査値異常変動発現率に有意差は認められなかった。

3) 安全性

解析対象 GPFX 群 106 例, OFLX 群 109 例の安全性

Table 20-1. Clinical efficacy according to causative organisms (evaluated by the committee)

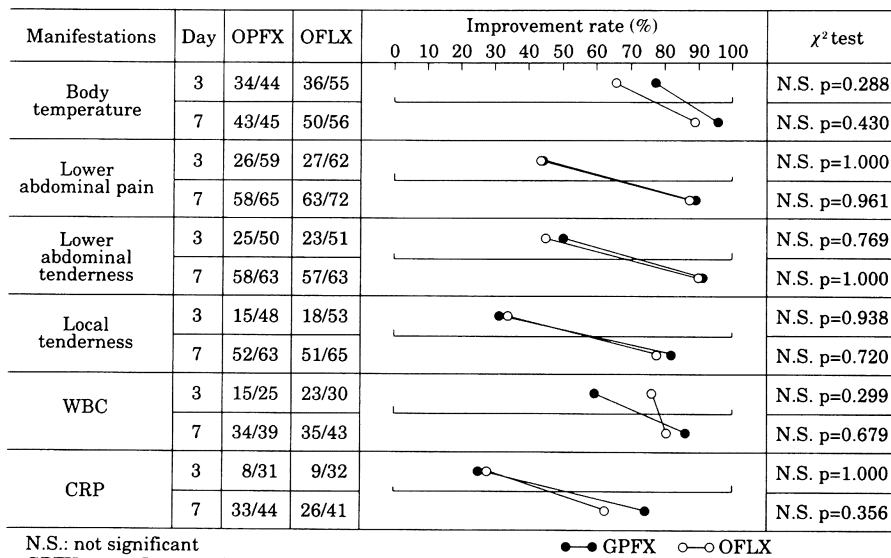
Causative organism	Group	No. of patients						Group A				Group B							
		Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test	Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test	Clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test
		excellent	good	poor				excellent	good	poor				excellent	good	poor			
G (+)	<i>S. aureus</i>	GPFX		2	1	3	2/3			1	1	1/1			1	1	2	1/2	
		OFLX	1	3	1	5	4/5	—	1	1	2	2/2	—		2	1	3	2/3	—
	CNS	GPFX		1	1	2	1/2			1	1	1/1				1	1	0/1	
		OFLX		2	2	2	2/2	—			0	—	—		2	2	2/2	—	
	<i>S. pyogenes</i>	GPFX				0	—					0	—						
		OFLX	1			1	1/1	—	1			1	1/1	—					
	<i>S. agalactiae</i>	GPFX		1		1	1/1			1	1	1/1					0	—	
		OFLX	1	3		4	4/4	—	1	1	2	2/2	—		2	2	2/2	—	
	<i>S. oralis</i>	GPFX		1		1	1/1			1	1	1/1							
		OFLX			1	1	0/1	—			1	1	0/1	—					
<i>S. constellatus</i>	GPFX	1			1	1/1			1	1	1/1								
	OFLX				0	—	—			0	—	—							
<i>Corynebacterium sp.</i>	GPFX		1		1	1/1								1	1	1/1			
	OFLX				0	—	—					—			0	—	—		
<i>G. morbillorum</i>	GPFX				0	—				0	—								
	OFLX		1		1	1/1	—		1	1	1/1	—							
subtotal	GPFX	1	6	2	9	7/9	N. S.	1	4	0	5	5/5	N. S.	0	2	2	4	2/4	
	OFLX	3	9	2	14	12/14 (85.7)	p=1.000	3	3	1	7	6/7	p=1.000	0	6	1	7	6/7	
G (-)	<i>E. coli</i>	GPFX		11		11	11/11 (100)	N. S.		4	4	4/4			7	7	7/7	N. S.	
		OFLX	2	9	1	12	11/12 (91.7)	p=1.000	2	4	6	6/6	—		5	1	6	5/6	p=0.936
	<i>K. pneumoniae</i>	GPFX		1		1	1/1			1	1	1/1							
		OFLX		1		1	1/1	—		1	1	1/1	—						
	<i>H. influenzae</i>	GPFX		2	2	2	2/2			0	—				2	2	2/2		
		OFLX		3	3	3	3/3	—		1	1	1/1	—		2	2	2/2	—	
	<i>E. cloacae</i>	GPFX		1		1	1/1			1	1	1/1							
		OFLX				0	—	—			0	—	—						
	<i>P. aeruginosa</i>	GPFX		1		1	1/1			1	1	1/1							
		OFLX				0	—	—			0	—	—						
<i>M. morgani</i>	GPFX		1		1	1/1								1	1	1/1			
	OFLX				0	—	—					—			0	—	—		
<i>A. xylosoxidans</i>	GPFX	1			1	1/1		1		1	1/1								
	OFLX	1			1	1/1	—	1		1	1/1	—							
(G) NF-GNR	GPFX				0	—				0	—								
	OFLX	1			1	1/1	—	1		1	1/1	—							
<i>Neisseria sp.</i>	GPFX				0	—									0	—			
	OFLX		1		1	1/1	—					—		1	1	1/1	—		
subtotal	GPFX	1	17	0	18	18/18 (100)	N. S.	1	7	0	8	8/8		0	10	0	10	10/10 (100)	
	OFLX	4	14	1	19	18/19 (94.7)	p=1.000	4	6	0	10	10/10 (100)	—	0	8	1	9	8/9	
Anaerobes	<i>P. asaccharolyticus</i>	GPFX		1		1	1/1							1	1	1/1			
		OFLX				0	—	—					—		0	—	—		
	<i>P. tetradius</i>	GPFX				0	—								0	—			
		OFLX		1		1	1/1	—					—		1	1	1/1	—	
	<i>Peptostreptococcus sp.</i>	GPFX		4	4	4	4/4			3	3	3/3			1	1	1/1		
		OFLX		1	1	2	1/2	—		1	1	2	1/2	—		0	—	—	
	<i>B. fragilis</i>	GPFX				0	—					0	—						
OFLX			1		1	1/1	—		1	1	1/1	—							
<i>P. bivia</i>	GPFX		1		1	1/1			1	1	1/1								
	OFLX				0	—	—			0	—	—							
<i>Mobiluncus sp.</i>	GPFX	1			1	1/1		1		1	1/1								
	OFLX				0	—	—			0	—	—							
subtotal	GPFX	1	6	0	7	7/7		1	4	0	5	5/5		0	2	0	2	2/2	
	OFLX	0	3	1	4	3/4	—	0	2	1	3	2/3	—	0	1	0	1	1/1	
<i>C. trachomatis</i>	GPFX	3	3		6	6/6	N. S.	3	3		6	6/6	N. S.						
	OFLX	1	6	1	8	7/8	p=1.000	1	6		8	7/8	p=1.000						
Subtotal	GPFX	6	32	2	40	38/40 (95.0)	N. S.	6	18	0	24	24/24 (100)	N. S.	0	14	2	16	14/16 (87.5)	
	OFLX	8	32	5	45	40/45 (88.9)	p=0.530	8	17	3	28	25/28 (89.3)	p=0.291	0	15	2	17	15/17 (88.2)	

CNS: coagulase negative staphylococci
 (G) NF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod
 N. S.: not significant. *excellent + good/no. of patients
 GPFX: grepafloxacin. OFLX: ofloxacin

Table 20-2. Clinical efficacy according to causative organisms (evaluated by the committee)

Causative organism	Group	No. of patients					Group A					Group B								
		Clinical efficacy			No of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test	Clinical efficacy			No of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test	Clinical efficacy			No of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test	
		excellent	good	poor				excellent	good	poor				excellent	good	poor				
Polymicrobial infection	G (+) +G (+)	GPFX	4		4	4/4								4	4	4/4				
		OFLX	3		3	3/3				3	3	3/3			0	—				
	G (+) +G (-)	GPFX	1		1	1/1				1	1	1/1			0	—				
		OFLX	1	4	1	6	5/6			1	3	4	4/4			1	1	2	1/2	
	G (-) +G (-)	GPFX	1		1	1/1				1	1	1/1			0	—				
		OFLX			0	—					0	—								
	G (+) + anaerobes	GPFX	1	4	1	6	5/6			1	2	3	3/3			2	1	3	2/3	
		OFLX	1	4		5	5/5	N.S.		1	3	4	4/4			1	1	1/1		
	G (-) + anaerobes	GPFX		3		3	3/3					0	—			3	3	3/3		
		OFLX	1			1	1/1			1		1	1/1			0	—			
	anaerobes + anaerobes	GPFX		3	1	4	3/4				2	2	2/2			1	1	2	1/2	
		OFLX		2		2	2/2				2	2	2/2			0	—			
	G (+) +G (-) + anaerobes	GPFX		2		2	2/2				1	1	1/1			1	1	1/1		
		OFLX	1	1		2	2/2			1		1	1/1			1	1	1/1		
Subtotal	GPFX	2	17	2	21	19/21 (90.5)	N.S.		2	6	0	8	8/8		0	11	2	13	11/13 (84.6)	
	OFLX	4	14	1	19	18/19 (94.7)	p=1.000		4	11	0	15	15/15 (100)		0	3	1	4	3/4	
Total	GPFX	8	49	4	61	57/61 (93.4)	N.S.		8	24	0	32	32/32 (100)	N.S.	0	25	4	29	25/29 (86.2)	N.S.
	OFLX	12	46	6	64	58/64 (90.6)	p=0.802		12	28	3	43	40/43 (93.0)	p=0.353	0	18	3	21	18/21 (85.7)	p=1.000

N.S.: not significant, *excellent + good/no. of patients
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin



N.S.: not significant
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Fig. 4. Improvement rate according to manifestations (Group A).

を Table 27 に示した。

GPFX 群の安全性は「安全である」92 例, 「ほぼ安全である」10 例, 「やや問題がある」1 例, 「問題がある」3 例で安全率(「安全である」の率)は 86.8 % (92/106), 一方, OFLX 群は「安全である」101 例, 「ほぼ安全である」6 例, 「やや問題がある」0 例, 「問題がある」2 例で安全率は 92.7 % (101/109) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

6. 有用性についての解析

解析対象 GPFX 群 93 例, OFLX 群 95 例の有用性を Table 28 に示した。

GPFX 群の有用性は「きわめて有用」21 例, 「有用」64 例, 「やや有用」3 例, 「有用性なし」4 例, 「問題あり」1 例で有用率(「有用」以上の率)は 91.4 % (85/93), 一方, OFLX 群は「きわめて有用」19 例, 「有用」67 例, 「やや有用」4 例, 「有用性なし」5 例, 「問題あり」0 例で有用率は 90.5 % (86/95) であった。両群間に有意差は認められず, 有用率の差(GPFX 群-OFLX 群)の 90 % 信頼区間は -6.0 % ~ 7.7 % 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。

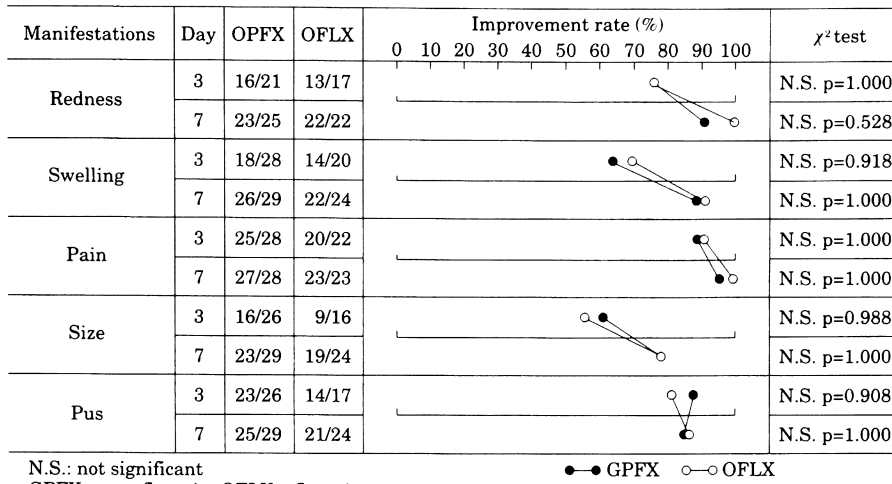


Fig. 5. Improvement rate according to manifestations (Group B).

Table 21. Bacteriological efficacy according to diagnosis

Diagnosis	Group	Bacteriological effect				No. of patients	Eradication rate* (%)	χ^2 test	
		eradicated	partially eradicated (decreased)	unchanged	replaced				
Group A	endometritis	GPFX	13	3		1	17	14/17 (82.4)	N. S. p = 0.450
		OFLX	19	1		1	21	20/21 (95.2)	
	puerperal intrauterine infection	GPFX	1		1		2	1/2	—
		OFLX	1			1	2	2/2	
	puerperal fever	GPFX	1				1	1/1	—
		OFLX					0	—	
	pyometra	GPFX				1	1	1/1	—
		OFLX	3			1	4	4/4	
	subtotal	GPFX	15	3	1	2	21	17/21 (81.0)	N. S. p = 0.211
		OFLX	23	1	0	3	27	26/27 (96.3)	
adnexitis salpingitis	GPFX	8				8	8/8	—	
	OFLX	11			1	12	12/12 (100)		
subtotal	GPFX	23	3	1	2	29	25/29 (86.2)	N. S. p = 0.199	
	OFLX	34	1	0	4	39	38/39 (97.4)		
Group B	bartholin's abscess	GPFX	26	1	1	1	29	27/29 (93.1)	N. S. p = 1.000
		OFLX	18	2	0	1	21	19/21 (90.5)	
Total	GPFX	49	4	2	3	58	52/58 (89.7)	N. S. p = 0.455	
	OFLX	52	3	0	5	60	57/60 (95.0)		

N. S.: not significant, *eradicated + replaced/no. of patients
 GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

III. 考 察

近年、産婦人科領域感染症では、弱毒菌による日和見感染症の増加ならびに検査法の進歩に伴うクラミジア・トラコマティス感染症の登場など感染症の様相に変化がみられ、起炎菌や病態の面でかなりの変貌がみられている^{10,11)}。一方、治療の面でも新抗菌薬が数多く登場した。しかし、これらの新薬はその使用をめぐって若干の混乱をきたしていることも否めない現状であり、本領域感染症の中で、ことに子宮付属器炎などの内性器感染症では細菌検査が非常に困難であることを

考えると、年齢や誘因、感染部位、基礎疾患といった患者の病態の把握にもとづく起炎菌の推定と使用する抗菌薬の特性を考慮に入れた上での適切な薬剤選択が今後ますます重要である。

産婦人科領域では、従来経口抗菌薬の主流はペニシリン系やセフェム系などのβ-ラクタム薬が占め、これを補うかたちでマクロライド系やテトラサイクリン系の抗菌薬が使用されていた。β-ラクタム薬はバランスのとれた抗菌スペクトルを有し、過敏症を除けば安全に使用できるため、妊産婦を含めて安全性を特に重要

Table 22-1. Bacteriological efficacy according to causative organisms

Causative organism	Group	Bacteriological effect				No. of patients	Eradication rate* (%)	χ^2 test
		eradicated	partially eradicated (decreased)	unchanged	replaced			
<i>S. aureus</i>	GPFX	2	1			3	2/3	—
	OFLX	4	1	1		5	4/5	
CNS	GPFX	1				2	1/2	—
	OFLX	2				2	2/2	
<i>S. agalactiae</i>	GPFX					0	—	—
	OFLX	4				4	4/4	
<i>S. oralis</i>	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX					0	—	
<i>S. constellatus</i>	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX					0	—	
<i>Corynebacterium</i> sp.	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX					0	—	
subtotal	GPFX	6	1	1	0	8	6/8	N. S. p = 0.763
	OFLX	10	1	0	0	11	10/11 (90.9)	
<i>E. coli</i>	GPFX	11				11	11/11 (100)	N. S. p = 1.000
	OFLX	10	1		1	12	11/12 (91.7)	
<i>K. pneumoniae</i>	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX	1				1	1/1	
<i>H. influenzae</i>	GPFX	2				2	2/2	—
	OFLX	3				3	3/3	
<i>E. cloacae</i>	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX					0	—	
<i>P. aeruginosa</i>	GPFX			1		1	0/1	—
	OFLX					0	—	
<i>M. morgani</i>	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX					0	—	
<i>A. xylosoxidans</i>	GPFX				1	1	1/1	—
	OFLX	1				1	1/1	
(G) NF-GNR	GPFX					0	—	—
	OFLX	1				1	1/1	
<i>Neisseria</i> sp.	GPFX					0	—	—
	OFLX	1				1	1/1	
subtotal	GPFX	16	0	1	1	18	17/18 (94.4)	N. S. p = 1.000
	OFLX	17	1	0	1	19	18/19 (94.7)	
<i>P. asaccharolyticus</i>	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX					0	—	
<i>P. tetradus</i>	GPFX					0	—	—
	OFLX	1				1	1/1	
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	GPFX	3			1	4	4/4	—
	OFLX	1				1	1/1	
<i>B. fragilis</i>	GPFX					0	—	—
	OFLX	1				1	1/1	
<i>P. bivia</i>	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX					0	—	
<i>Mobiluncus</i> sp.	GPFX	1				1	1/1	—
	OFLX					0	—	
subtotal	GPFX	6	0	0	1	7	7/7	—
	OFLX	3	0	0	0	3	3/3	
<i>C. trachomatis</i>	GPFX	6				6	6/6	—
	OFLX	10				10	10/10 (100)	
Subtotal	GPFX	34	1	2	2	39	36/39 (92.3)	N. S. p = 0.910
	OFLX	40	2	0	1	43	41/43 (95.3)	

CNS: coagulase negative staphylococci

(G) NF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

N. S.: not significant, *eradicated + replaced/no. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 22-2. Bacteriological efficacy according to causative organisms

Causative organism	Group	Bacteriological effect				No. of patients	Eradication rate* (%)	χ^2 test
		eradicated	partially eradicated (decreased)	unchanged	replaced			
Polymicrobial infection	G (+) + G (+)	GPFX	4			4	4/4	—
		OFLX	1			1	2/2	
	G (+) + G (-)	GPFX	1			1	1/1	—
		OFLX	4			2	6/6	
	G (-) + G (-)	GPFX	1			1	1/1	—
		OFLX				0	—	
	G (+) + anaerobes	GPFX	3	1		1	5/5	—
		OFLX	4			4	4/4	
	G (-) + anaerobes	GPFX	3			3	3/3	—
		OFLX	1			1	1/1	
	anaerobes + anaerobes	GPFX	2	1		3	2/3	—
		OFLX		1		1	1/2	
	G (+) + G (-) + anaerobes	GPFX	1	1		2	1/2	—
		OFLX	2			2	2/2	
Subtotal	GPFX	15	3	0	1	19	16/19 (84.2)	N. S.
	OFLX	12	1	0	4	17	16/17 (94.1)	p = 0.680
Total	GPFX	49	4	2	3	58	52/58 (89.7)	N. S.
	OFLX	52	3	0	5	60	57/60 (95.0)	p = 0.455

N. S.: not significant, *eradicated + replaced/no. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

視すべき産婦人科感染症の第一選択薬としての評価は今後も変わらないと言えよう¹²⁾。しかし一方で、 β -ラクタム薬は最近の産婦人科領域感染症において注目されているクラミジア・トラコマティスによる感染症に無効である。クラミジア・トラコマティス感染症は、熱型、痛みなどの症状が比較的弱く不顕性であることが特徴で、その存在が発見されずに見過ごされることや、本菌に対する治療が不十分に終わることで次第に慢性化の経過をたどるケースも多くみられる。また、不妊との関連や周産期における新生児への垂直感染においても注目されており、その臨床上の意義は大きい¹³⁻¹⁵⁾。

一方、キノロン系抗菌薬については、ナリジクス酸をはじめとする旧キノロン薬は尿路感染症に使用が限定されていたが、いわゆるニューキノロン薬が登場して以降、その広い抗菌スペクトルと良好な組織移行性から、子宮内感染、子宮付属器炎等の内生殖器感染まで適応が拡大された。これらは産婦人科感染症の治療薬として β -ラクタム薬と同様に有効性の期待できる薬剤である。また、薬剤によりその程度に差はあるがクラミジア・トラコマティスに抗菌力を有する点に β -ラクタム薬とは異なる特徴があり、OFLX, tosufloxacin, sparfloxacin, levofloxacin に本菌に対する適応が認められている。なかでも OFLX は、グラム陽性菌、グラム陰性菌ならびに嫌気性菌に対する広い抗菌スペクトルとバランスのとれた体内動態を有することから、外来感染症患者を中心に広く臨床の現場で使用されており、またニューキノロン薬の中ではじめてクラミジア・ト

ラコマティスに対する適応を取得して以降、本菌の関与が疑われるケースにおける Empiric therapy の選択薬のひとつとしてもその評価は高い¹⁶⁻¹⁸⁾。このようにニューキノロン薬は経口抗菌薬として非常に優れたものである一方で、その乱用については厳しくいましめられるべきである。ひとつに安全性の面で妊婦への使用は禁忌であり、乳汁中へ高い移行が認められるため授乳婦への使用を避けることも本系薬の小児に対する安全性が確立されていないことから大切である。また、非ステロイド系消炎薬との併用による痙攣誘発作用などの薬物相互作用による副作用にも十分に留意する必要がある¹⁹⁾。

このようなニューキノロン薬の臨床的位置付けの背景において、GPFX は従来の同系薬と比べてグラム陽性菌に対する抗菌力の強化と組織（病巣）への優れた移行性を意図して開発された薬剤で、*C. trachomatis* に対しても minocycline にほぼ匹敵する強い抗菌力を有する²⁰⁾。本薬剤の産婦人科領域感染症に対する臨床第二相試験の結果、実際に子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎（膿瘍）などに対してその有用性が確認された⁶⁾。

そこで今回、GPFX の産婦人科領域感染症に対する臨床的有用性をさらに客観的に検討する目的で、既述のごとく臨床的有用性の評価が確立されている OFLX を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。GPFX および OFLX の両剤が経口薬であることから、対象は通院治療が可能な軽症ないし中等症の感染症とし、疾患は産婦人科領域感染症の柱となる子宮内感染、子宮

Table 23-1. Bacteriological response

Causative organism	Group	No. of patients				Group A				Group B						
		Response		Eradication		Response		Eradication		Response		Eradication				
		eradicated	persisted	Strains	rate* (%)	χ^2 test	eradicated	persisted	Strains	rate* (%)	χ^2 test	eradicated	persisted	Strains	rate* (%)	χ^2 test
<i>S. aureus</i>	GPFX	4	1	5	4/5	N. S.	2	2	2/2	—	2	1	3	2/3	—	
	OFLX	4	1	5	4/5	p=1.000	2	2	2/2	—	2	1	3	2/3	—	
CNS	GPFX	4	1	5	4/5	N. S.	1	1	1/1	—	3	1	4	3/4	—	
	OFLX	6	6	6	6/6	p=0.924	2	2	2/2	—	4	4	4	4/4	—	
<i>Staphylococcus</i> sp.	GPFX	1	1	1/1	—	—	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
<i>S. pneumoniae</i>	GPFX	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	1	1	1/1	—	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—	
<i>S. agalactiae</i>	GPFX	3	3	3/3	—	—	1	1	1/1	—	2	2	2/2	—	—	
	OFLX	8	8	8/8	—	—	5	5	5/5	—	3	3	3/3	—	—	
<i>S. anginosus</i>	GPFX	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	1	1	1/1	—	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—	
<i>S. mitis</i>	GPFX	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	
	OFLX	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	1	1	1/1	—	—	
<i>S. oralis</i>	GPFX	2	2	2/2	—	—	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—	
<i>S. constellatus</i>	GPFX	3	1	4	3/4	—	1	1	2	1/2	—	2	2	2/2	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—	
<i>Streptococcus</i> sp.	GPFX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
	OFLX	2	2	2/2	—	—	2	2	2/2	—	—	—	—	—	—	
<i>E. faecalis</i>	GPFX	3	3	3/3	—	—	—	0	—	—	3	3	3/3	—	—	
	OFLX	3	3	3/3	—	—	1	1	1/1	—	2	2	2/2	—	—	
<i>Corynebacterium</i> sp.	GPFX	3	3	3/3	—	—	1	1	1/1	—	2	2	2/2	—	—	
	OFLX	2	2	2/2	—	—	2	2	2/2	—	—	0	—	—	—	
<i>G. morbillorum</i>	GPFX	1	1	1/1	—	—	—	0	—	—	1	1	1/1	—	—	
	OFLX	3	3	3/3	—	—	3	3	3/3	—	—	0	—	—	—	
subtotal	GPFX	26	3	29	26/29 (89.7)	N. S.	8	1	9	8/9	N. S.	18	2	20	18/20 (90.0)	N. S.
	OFLX	29	1	30	29/30 (96.7)	p=0.580	17	0	17	17/17 (100)	p=0.742	12	1	13	12/13 (92.3)	p=1.000
<i>E. coli</i>	GPFX	16	16	16/16 (100)	N. S.	6	6	6/6	—	—	10	10	10/10 (100)	N. S.	—	
	OFLX	17	1	18	17/18 (94.4)	p=1.000	10	10	10/10 (100)	—	—	7	1	8	7/8	p=0.908
<i>K. pneumoniae</i>	GPFX	1	1	1/1	—	—	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	
	OFLX	2	2	2/2	—	—	2	2	2/2	—	—	—	—	—	—	
<i>H. influenzae</i>	GPFX	2	2	2/2	—	—	—	0	—	—	2	2	2/2	—	—	
	OFLX	3	3	3/3	—	—	1	1	1/1	—	2	2	2/2	—	—	
<i>E. cloacae</i>	GPFX	1	1	1/1	—	—	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
<i>A. baumannii</i>	GPFX	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	1	1	1/1	—	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	
<i>P. mirabilis</i>	GPFX	1	1	1/1	—	—	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
<i>P. aeruginosa</i>	GPFX	1	1	2	1/2	—	1	1	2	1/2	—	—	—	—	—	
	OFLX	1	1	1/1	—	—	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	
<i>P. cepacia</i>	GPFX	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	
	OFLX	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	1	1	1/1	—	—	
<i>M. morgani</i>	GPFX	2	2	2/2	—	—	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—	—	
	OFLX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—	
<i>A. xylosoxidans</i>	GPFX	2	2	2/2	—	—	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—	—	
	OFLX	1	1	1/1	—	—	1	1	1/1	—	—	0	—	—	—	
(G) NF-GNR	GPFX	—	0	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	
	OFLX	1	1	1/1	—	—	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	
<i>Neisseria</i> sp.	GPFX	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	
	OFLX	1	1	1/1	—	—	—	—	—	—	1	1	1/1	—	—	
subtotal	GPFX	27	1	28	27/28 (96.4)	N. S.	12	1	13	12/13 (92.3)	N. S.	15	0	15	15/15 (100)	N. S.
	OFLX	27	1	28	27/28 (96.4)	p=1.000	16	0	16	16/16 (100)	p=0.916	11	1	12	11/12 (91.7)	p=0.909

CNS: coagulase negative staphylococci

(G) NF-GNR: glucose non-fermenting gram-negative rod

N. S.: not significant, *eradicated/strains

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 23-2. Bacteriological response

Causative organism	Group	No. of patients				Group A				Group B						
		Response		Eradication		Response		Eradication		Response		Eradication				
		eradicated	persisted	Strains	rate* (%)	χ^2 test	eradicated	persisted	Strains	rate* (%)	χ^2 test	eradicated	persisted	Strains	rate* (%)	χ^2 test
<i>P. anaerobius</i>	GPFX	4	4	4/4	—	1	1	1/1	—	3	3	3/3	—			
	OFLX	2	2	2/2	—	2	2	2/2	—	0	—	—	—			
<i>P. magnus</i>	GPFX	2	2	2/2	—					2	2	2/2	—			
	OFLX	2	2	2/2	—					2	2	2/2	—			
<i>P. asaccharolyticus</i>	GPFX	2	2	2/2	—		0	—	—	2	2	2/2	—			
	OFLX	2	2	2/2	—	2	2	2/2	—	0	—	—	—			
<i>P. prevotii</i>	GPFX		1	1/1	—	1	1	1/1	—							
	OFLX	1	0	—	—	0	—	—	—							
<i>P. tetradius</i>	GPFX	1	1	1/1	—					1	1	1/1	—			
	OFLX	1	1	1/1	—					1	1	1/1	—			
<i>P. lacrimalis</i>	GPFX	1	0	—	—		0	—	—							
	OFLX		1	1/1	—	1	1	1/1	—							
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	GPFX	4	4	4/4	—	3	3	3/3	—	1	1	1/1	—			
	OFLX	2	2	2/2	—	2	2	2/2	—	0	—	—	—			
<i>Veillonella</i> sp.	GPFX	1	1	1/1	—		0	—	—	1	1	1/1	—			
	OFLX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—	0	—	—	—			
<i>B. fragilis</i>	GPFX		1	1	0/1	—	1	1	0/1	—						
	OFLX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—							
<i>Bacteroides</i> sp.	GPFX	1	1	1/1	—					1	1	1/1	—			
	OFLX		0	—	—					0	—	—	—			
<i>P. bivia</i>	GPFX	4	1	5	4/5	—	1	1	2	1/2	—	3	3	3/3	—	
	OFLX	2	1	3	2/3	—	2	1	3	2/3	—	0	—	—		
<i>P. denticola</i>	GPFX		0	—	—		0	—	—							
	OFLX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—							
<i>P. melaninogenicus</i>	GPFX		0	—	—		0	—	—							
	OFLX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—							
<i>P. disiens</i>	GPFX		0	—	—		0	—	—							
	OFLX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—							
<i>P. loeschei</i>	GPFX		1	1	0/1	—	1	1	0/1	—						
	OFLX		0	—	—		0	—	—							
<i>P. oralis</i>	GPFX		0	—	—		0	—	—							
	OFLX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—							
<i>Prevotella</i> sp.	GPFX		0	—	—		0	—	—							
	OFLX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—							
<i>P. asaccharolytica</i>	GPFX	3	3	3/3	—	1	1	1/1	—	2	2	2/2	—			
	OFLX		0	—	—		0	—	—	0	—	—	—			
<i>P. gingivalis</i>	GPFX	1	1	1/1	—					1	1	1/1	—			
	OFLX		0	—	—					0	—	—	—			
<i>Mobiluncus</i> sp.	GPFX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—							
	OFLX		0	—	—		0	—	—							
<i>Fusobacterium</i> sp.	GPFX	2	2	2/2	—					2	2	2/2	—			
	OFLX		0	—	—					0	—	—	—			
Anaerobic GNR	GPFX	2	2	2/2	—	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—			
	OFLX	1	1	1/1	—	1	1	1/1	—	0	—	—	—			
subtotal	GPFX	29	3	32	29/32 (90.6)	N. S.	9	3	12	9/12 (75.0)	N. S.	20	0	20	20/20 (100)	—
	OFLX	20	1	21	20/21 (95.2)	p=0.928	17	1	18	17/18 (94.4)	p=0.324	3	0	3	3/3	—
<i>C. trachomatis</i>	GPFX	6	6	6/6	—	6	6	6/6	—							
	OFLX	10	10	10/10 (100)	—	10	10	10/10 (100)	—							
Total	GPFX	88	7	95	88/95 (92.6)	N. S.	35	5	40	35/40 (87.5)	+	53	2	55	53/55 (96.4)	N. S.
	OFLX	86	3	89	86/89 (96.6)	p=0.384	60	1	61	60/61 (98.4)	p=0.068	26	2	28	26/28 (92.9)	p=0.870

+: p<0.1, N. S.: not significant, *eradicated/strains

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 24. Overall clinical efficacy (evaluated by the committee)

Group	Overall clinical efficacy			No. of patients	Efficacy rate* (%)	χ^2 test
	excellent	good	poor			
GPFX	7	47	4	58	93.1	N. S.
OFLX	10	43	5	58	91.4	p=1.000

N. S.: not significant, *excellent + good/no. of patients
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 25. Adverse reactions

Group		GPFX	OFLX
Number of patients with adverse reactions		119	117
Number of patients analyzed for adverse reactions (%)		9 (7.6%)	7 (6.0%)
Fisher's exact test		N. S. p=0.797	
Adverse reactions	dizziness		1
	headache	1	2
	headache · floating feeling		1
	insomnia · night pollakiuria		1
	epigastric pain	1	
	stomachache	1	
	stomachache · bitter taste	1	
	nausea (retching)	1	
	nausea · vomiting	1	1
	nausea · vomiting · diarrhea	1	
	nausea · diarrhea · constipation	1	
	rash	1	1

N. S.: not significant
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 26. Abnormal laboratory findings

Group		GPFX	OFLX
Number of patients evaluated for abnormal laboratory findings		104	108
Number of patients with abnormal laboratory findings (%)		5 (4.8%)	1 (0.9%)
Fisher's exact test		N. S. p=0.114	
Type of abnormal laboratory findings	WBC ↓	1	
	Eosinophil. ↑	1	
	GOT ↑	1	
	GPT ↑	1	
	GOT ↑ · GPT ↑	1	
	Al-P ↑		1

N. S.: not significant
GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

付属器炎およびバルトリン腺炎（膿瘍）とした。本試験の用法・用量は OFLX の適応とされている最高量の 1 日 600 mg（分 3）に対し、GPFX はこれにさきだつて実施した臨床第二相試験と組織移行性および抗菌力

などの基礎的検討成績から 1 日 300 mg（分 1）とした。

産婦人科領域感染症に対する抗菌薬の二重盲検比較試験は本邦で過去に 7 試験が実施されているが、本試

Table 27. Safety

Group	Safety				No. of patients	Safety rate* (%)	Statistical test (χ^2 test)
	safe	almost safe	safety questioned	not safe			
GPFX	92	10	1	3	106	86.8	N. S.
OFLX	101	6	0	2	109	92.7	p = 0.232

N. S.: not significant, *safe/no. of patients

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

Table 28. Usefulness

Group	Usefulness					No. of patients	Usefulness rate* (%)	Test of clinical equivalence ($\Delta 10\%$) Usefulness rate difference (GPFX - OFLX) (90% CI of the difference)	Statistical test	
	very useful	useful	slightly useful	not useful	questioned				χ^2 test	U test
GPFX	21	64	3	4	1	93	91.4	0.9%	N. S.	N. S.
OFLX	19	67	4	5	0	95	90.5	(-6.0%~7.7%)	p = 1.000	p = 0.670

N. S.: not significant, *very useful + useful/no. of patients, CI: confidence interval

GPFX: grepafloxacin, OFLX: ofloxacin

験においてもこれらにのっとり、有効性に関する評価については各試験担当医師による主治医判定の他、小委員会判定基準による委員会判定をあわせて実施することにより、より客観的な評価を試みた。また、本試験では新たな試みとして子宮付属器炎に対しクラミジア・トラコマティス抗原検査を実施してその関与を明確にし、本菌感染例に対する有効性についても注目することとした。

本試験の総症例は244例であった。うち43例を臨床効果の解析対象から除外したが、この理由で主なものは診断基準不適合で、次いで対象外疾患および初診以降来院せずであった。その除外率は17.6%であり、治験計画段階において設定した最大値(25%)を越えるものではなく、また、同系薬で過去に実施された二重盲検比較試験(17~32%)²¹⁻²⁴⁾と比較しても高率ではなかった。

臨床効果解析対象201例について、GPFXおよびOFLX両群間の各種背景因子を比較解析した結果、患者背景、投与開始時所見、起炎菌および薬剤感受性において両群間に偏りは認められず、均一的な集団とみなし得た。

全体の臨床効果(有効率)は、主治医判定ではGPFX群98.0%、OFLX群93.1%、また委員会判定ではGPFX群92.8%、OFLX群90.3%と両群ともに高い有効率が得られた。統計上、主治医判定および委員会判定ともに両群間の有効率に有意差は認められず、臨床的同等性が検証された。主治医判定と委員会判定の有効率を比べてみると、主治医判定に比べ委員会判定がGPFX群で5.2%、OFLX群で2.8%と、ともに同程度に低かったが、これについてはA群の軽症例で投与後にわずかでも症状が残存した場合、主治医判定

では有効であっても委員会判定基準では無効と判定されることがその主因であると推察できた。このように両判定でほぼ同様の成績が得られたことは、委員会判定基準の妥当性を示すものであるとともに、主治医判定が適確になされたことを示唆するものと考えられる。本試験では、子宮内感染および子宮付属器炎の内性器感染をA群、バルトリン腺炎(膿瘍)の外性器感染をB群と感染症形態の違いにより区別したが、これら疾患群別をはじめとする各患者背景、投与開始時所見および起炎菌などのいずれの層別解析においても、両群間の有効率に有意差は認められなかった。本論文の成績には示さなかったが、委員会判定と同様に主治医判定における層別解析でも、両群間の有効率に有意差は認められていない。また今回、*C. trachomatis*感染と診断されたGPFX群6例、OFLX群10例の子宮付属器炎の全例において投与後にその抗原の陰性化が認められ、臨床的にも全例が主治医判定で有効以上であり、本菌感染症に対しても有効性が認められた。

症例別の細菌学的効果(陰性化率)はGPFX群89.7%、OFLX群95.0%であり、また菌株別にみた消失率はGPFX群92.6%、OFLX群96.6%で、いずれにおいても両群間に有意差は認められなかった。

安全性については、副作用はGPFX群9例(7.6%)に15件、OFLX群7例(6.0%)に10件が認められたが、両群間の副作用発現率に有意差は認められなかった。その内容は、GPFX群は消化器系症状が、OFLX群は神経系症状が主であった。臨床検査値異常に関しては、GPFX群5例(4.8%)に6件、OFLX群1例(0.9%)に1件が認められたが、両群間の異常変動発現率に有意差は認められなかった。これらの副作用および臨床検査値異常変動において特に問題となるもの

は認められなかった。

以上、今回の試験成績から、産婦人科領域感染症である子宮内感染、子宮付属器炎、バルトリン腺炎（膿瘍）に対して、GPFX の 1 日 300 mg（分 1）投与は、OFLX の 1 日 600 mg（分 3）投与と同等の臨床的有用性を示すことが検証された。さらに、GPFX 1 日 1 回投与で OFLX 1 日 3 回投与と同等の効果を示すことが確認されたことは、GPFX の長い血中半減期と良好な病巣への移行が反映されたものと考えられ、主として外来治療で用いられる薬剤であることから患者のコンプライアンスの面からも望ましく、今後、ニューキノロン薬のひとつとして、産婦人科領域感染症の治療に貢献することが期待される。

文 献

- 1) Neu H C, Fang W, Gu J, et al.: *In vitro* activity of OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 1310~1315, 1992
- 2) Sader H S, Erwin M E, Jones R N: *In vitro* activity of OPC-17116 compared to other broad-spectrum fluoroquinolones. *Eur J Clin Microbiol* 11: 372~381, 1992
- 3) Imada T, Miyazaki S, Nishida M, et al.: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of a new quinolone, OPC-17116. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 573~579, 1992
- 4) Wakebe H, Mitsunashi S: Comparative *in vitro* activities of new quinolone OPC-17116, possessing potent activity against Gram-positive bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 36: 2185~2191, 1992
- 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) 松田静治, 王 欣輝, 安藤三郎, 他: 産婦人科領域感染症に対する grepafloxacin の組織内移行ならびに臨床的研究。日化療会誌 43 (S-1): 481~494, 1995
- 7) MIC 測定法改定委員会: 再小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
- 8) 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 9) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
- 10) 岡田弘二, 山元貴雄: 産婦人科感染症—最近の話題—。産婦人科領域感染症 (岡田弘二, 松田静治編), p. 11~19, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1988
- 11) 松田静治: 産婦人科領域感染症 1) 起炎菌の変貌。化学療法領域 9 (1): 13~20, 1993
- 12) 松田静治, 王 欣輝: 妊婦に抗生物質, 抗菌剤を選ぶとき。臨床と薬物治療 14 (1): 12~14, 1995
- 13) 千村哲朗: 産婦人科領域感染症—STD としてのクラミジア感染症—。化学療法領域 10 (2): 275~285, 1994
- 14) 松田静治: 産婦人科領域 PID (子宮付属器炎)—*C. trachomatis* 感染症を中心として。治療 72 (11): 2235~2240, 1990
- 15) 松田静治: クラミジア, 臨婦産 45 (8): 938~940, 1991
- 16) 熊本悦明, 熊沢浄一, 松田静治, 他: Sexually transmitted diseases としての男子尿道炎, 子宮頸管炎に対する Ofloxacin の治療効果の検討。The Japanese Journal of Antibiotics 41 (10): 1445~1479, 1988
- 17) 松田静治: クラミジア感染症とタリビッド。Medical Digest 40 (3): 38~41, 1991
- 18) 松田静治: 産婦人科領域感染症。ニューキノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編), p. 218~224, ライフサイエンス, 東京, 1991
- 19) 松本文夫, 高橋孝行, 森田雅之, 他: ニューキノロン剤と他剤。臨床と微生物 20 (3): 311~317, 1993
- 20) 永山在明, 中尾借主: Grepafloxacin の *Chlamydia trachomatis* に対する *in vitro* 抗菌力。日化療会誌 43 (S-1): 70~73, 1995
- 21) 高瀬善次郎, 松田静治, 岡田弘二, 他: 産婦人科領域感染症に対する Ofloxacin (OFLX) と Amoxicillin (AMPC) の薬効比較試験成績。Chemotherapy 34 (1): 31~64, 1986
- 22) 岡田弘二, 松田静治, 清水哲也, 他: 産婦人科領域感染症に対する ciprofloxacin と cefroxadine の薬効比較試験成績。Chemotherapy 36(11): 821~857, 1988
- 23) 松田静治, 岡田弘二, 清水哲也, 他: 産婦人科領域感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と bacampicillin の薬効比較試験成績。Chemotherapy 37 (7): 923~968, 1989
- 24) 松田静治, 岡田弘二, 清水哲也, 他: 産婦人科領域感染症に対する lomefloxacin (NY-198) と bacampicillin (BAPC) の薬効比較試験成績。Chemotherapy 37 (7): 969~1005, 1989

Double-blind comparative study on grepafloxacin and ofloxacin in infectious diseases in the obstetric and gynecological field

Seiji Matsuda¹⁾, Kinki Oh¹⁾, Saburo Ando¹⁾, Chizuko Kawamata¹⁾,
 Mutsuo Ishikawa²⁾, Satoshi Saito²⁾, Toshiyuki Nakata²⁾, Hiromitsu Haga²⁾,
 Tensyu Hasegawa²⁾, Yasuo Takaoka²⁾, Kazuhide Mure²⁾, Tetsuro Ishigohoka²⁾,
 Tomofumi Yamazaki²⁾, Kohki Yamashita²⁾, Hisatomi Mizoguchi²⁾, Shigeo Shibata²⁾,
 Seiichiro Fujimoto³⁾, Masaki Azuma³⁾, Tetsuro Chimura⁴⁾, Toshio Hirayama⁴⁾,
 Takaharu Oda⁴⁾, Noriyasu Saito⁴⁾, Masayoshi Numazaki⁴⁾, Akira Yajima⁵⁾,
 Shingo Tanigawara⁵⁾, Takeshi Yoshida⁵⁾, Yohichi Hamazaki⁵⁾, Nobuyoshi Ozawa⁵⁾,
 Katsuyuki Takahashi⁶⁾, Takejiro Morizuka⁶⁾, Jyunko Goto⁶⁾, Akira Sato⁷⁾,
 Toshiaki Ohkawa⁷⁾, Yuji Funada⁷⁾, Takao Yoshida⁷⁾, Kazuyuki Takeichi⁷⁾,
 Mikio Tanaka⁷⁾, Tatsuro Azuma⁷⁾, Satoru Munakata⁷⁾, Junko Nakaki⁷⁾,
 Yoshihiko Takeda⁸⁾, Tomiko Iguchi⁸⁾, Miki Kudo⁸⁾, Nankun Cho⁹⁾,
 Katsuaki Kunii⁹⁾, Yukimasa Notake⁹⁾, Yoshinori Kuwabara¹⁰⁾, Kazutaka Fukamauchi¹⁰⁾,
 Juichi Saito¹⁰⁾, Kazuo Sato¹¹⁾, Naoki Masaoka¹¹⁾, Kiyohide Furuya¹¹⁾,
 Yoshiteru Terashima¹²⁾, Kazuhiko Ochiai¹²⁾, Hironobu Nakata¹²⁾, Takuji Ishikawa¹²⁾,
 Tatsuo Yamato¹²⁾, Hiroshi Minakuchi¹³⁾, Tsugio Uemura¹³⁾, Yoshihito Kondo¹³⁾,
 Michiyoshi Taga¹³⁾, Sakae Hashimoto¹³⁾, Mariro Ikeda¹³⁾, Tatsuro Negishi¹³⁾,
 Hisafumi Osada¹³⁾, Naoyuki Suzuki¹³⁾, Ryoza Yatsushashi¹³⁾, Nobuyuki Katagiri¹³⁾,
 Kunio Asukai¹³⁾, Taketo Agehashi¹³⁾, Teruhiko Tamaya¹⁴⁾, Kunihiko Ito¹⁴⁾,
 Hiroshige Mikamo¹⁴⁾, Yoshitaka Yamada¹⁴⁾, Toshiya Ito¹⁴⁾, Kenji Arahori¹⁴⁾,
 Motoyasu Sugase¹⁵⁾, Hajime Yajima¹⁵⁾, Toshihiko Terao¹⁶⁾, Hiroshi Noto¹⁶⁾,
 Takao Kobayashi¹⁶⁾, Yoshiaki Yagami¹⁷⁾, Seiji Hanada¹⁷⁾, Katsuo Ikuta¹⁷⁾,
 Mikio Kiguchi¹⁷⁾, Masaya Tateno¹⁸⁾, Hiroshi Funamoto¹⁸⁾, Yuka Ametani¹⁸⁾,
 Hiroji Okada¹⁹⁾, Jinsuke Yasuda¹⁹⁾, Sachio Ogita²⁰⁾, Motoharu Imanaka²⁰⁾,
 Ichiro Kawano²¹⁾, Keiichi Fujiwara²¹⁾, Michihisa Fujiwara²¹⁾, Naofumi Kudo²²⁾,
 Yuji Kobashi²²⁾, Yoshio Ishii²²⁾, Kozo Shigeta²²⁾, Koji Hirabayashi²³⁾,
 Etsuko Okada²³⁾, Hiroshi Kato²⁴⁾, Nobuyoshi Takasugi²⁴⁾, Haruyo Tamura²⁴⁾,
 Toshio Nagaya²⁴⁾, Kaoru Nakamura²⁴⁾, Saburo Yamashita²⁴⁾, Akio Narimatsu²⁴⁾,
 Kazuyuki Ueda²⁴⁾, Osamu Takeda²⁴⁾, Keisuke Hiratsuka²⁴⁾, Toshihiro Aono²⁵⁾,
 Toshiyuki Yasui²⁵⁾, Shinpei Saito²⁵⁾, Hirokazu Ozasa²⁵⁾, Hiroyasu Ino²⁵⁾,
 Toshiya Matsuzaki²⁵⁾, Hisatoshi Takahashi²⁵⁾, Toshihiro Ueda²⁵⁾, Hiroshi Ikawa²⁵⁾,
 Michiaki Yakushiji²⁶⁾, Takashi Nishida²⁶⁾, Tadashi Miyoshi²⁶⁾, Takaaki Oda²⁶⁾,
 Nobuhiro Kishi²⁶⁾, Naoko Waseda²⁶⁾, Mitsuyoshi Nakashima²⁷⁾,
 and Koichi Deguchi²⁸⁾

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital 6-8-5 Ojima, Koto-ku, Tokyo 136, Japan

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical college and Affiliate Hospitals

³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University and Affiliate Hospitals

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata University and Affiliate Hospitals

⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University and Affiliate Hospitals

⁶⁾Department of Obstetrics and Gynecology, National Sendai Hospital

⁷⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Fukushima Medical College and Affiliate Hospitals

⁸⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical College

⁹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Showa University and Affiliate Hospitals

¹⁰⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Juntendo University, School of Medicine

¹¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Nihon University, School of Medicine

¹²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine and Affiliate Hospitals

- ¹³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University, School of Medicine and Affiliate Hospitals
- ¹⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Gifu University and Affiliate Hospital
- ¹⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Nagano Red-Cross Hospital
- ¹⁶⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine and Affiliate Hospitals
- ¹⁷⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Medical School and Affiliate Hospitals
- ¹⁸⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Toyama Prefectural Central Hospital
- ¹⁹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine
- ²⁰⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School
- ²¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kawasaki Medical School and Affiliate Hospitals
- ²²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University, Medical School and Affiliate Hospitals
- ²³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, National Fukuyama Hospital
- ²⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University, School of Medicine and Affiliate Hospitals
- ²⁵⁾Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, The University of Tokushima and Affiliate Hospitals
- ²⁶⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University, School of Medicine and Affiliate Hospitals
- ²⁷⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University School of Medicine
- ²⁸⁾Section of Studies, Tokyo Clinical Research Center

We conducted a double-blind comparative study of grepafloxacin (GPFX), a new oral quinolone antimicrobial agent, in order to evaluate its clinical efficacy, safety, and usefulness in patients with obstetric and gynecological infections, and used ofloxacin (OFLX) as the reference drug. GPFX and OFLX were administered orally to the patients at doses of 300 mg q. d. and 200 mg t. i. d., respectively, for consecutive 7 days.

1) Clinical efficacy

Of the 244 patients treated with GPFX or OFLX, 201 were included in the evaluation of clinical efficacy. The efficacy rate [(excellent+good)/total] was 98.0 % (98/100) in the GPFX group and 93.1 % (94/101) in the OFLX group and the difference between the groups not significant. The 90 % confidence level for the difference in efficacy ranged from 0.2 % to 9.7 %. These results demonstrate that the efficacy of GPFX and OFLX is equivalent.

2) Bacteriological effect

The bacteriological effects of GPFX and OFLX were evaluated in 118 patients. The eradication rates were 89.7 % (52/58) and 95.0 % (57/60), respectively, showing no significant difference between the groups.

3) Adverse events and abnormal laboratory values

The incidence of adverse events was 7.6 % (9/119) in the GPFX group and 6.0 % (7/117) in the OFLX group. The incidence of abnormal laboratory values was 4.8 % (5/104) in the GPFX group and 0.9 % (1/108) in the OFLX group. No significant difference was observed between the groups.

4) Safety

The safety rates (safe/total) were 86.8 % (92/106) in the GPFX group and 92.7 % (101/109) in the OFLX group, showing no significant difference between the groups.

5) Usefulness

The usefulness rates [(very useful+useful)/total] were 91.4 % (85/93) in the GPFX group and 90.5 % (86/95) in the OFLX group, showing no significant differences between these groups. The 90 % confidence level ranged from -6.0 % to 7.7 %. These results demonstrate that the usefulness of GPFX and OFLX was equivalent.

These above findings confirmed that the clinical usefulness of GPFX 300 mg q. d. and OFLX 200 mg t. i. d. is equivalent in patients with obstetric and gynecological infections.