

【原著・臨床試験】

肺炎に対する gatifloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験

斎藤 篤^{1)a)b)}・小池 隆夫²⁾・種市 幸二²⁾・竹田 剛²⁾・竹内 薫²⁾・大道 光秀³⁾
 佐々木拓子³⁾・井上 洋西⁴⁾・佐藤 正男⁴⁾・大浦 雅之⁴⁾・青山 洋二⁴⁾・吉田 雅美⁴⁾
 武内 健一⁴⁾・宮本 伸也⁴⁾・渡辺 彰^{5)b)}・麻生 昇⁵⁾・高橋 洋⁶⁾・佐野 靖之⁶⁾
 荒井 康男⁶⁾・中谷 龍王⁷⁾・中田 紘一郎⁷⁾・後藤 元^{8)b)}・小林 宏行⁹⁾・三浦 洋⁹⁾
 穴戸 春美¹⁰⁾・佐藤 紘二¹⁰⁾・松本 文夫¹¹⁾・桜井 馨¹¹⁾・大久保隆男¹²⁾・池田 大忠¹²⁾
 西川 正憲¹²⁾・松村 正典¹²⁾・佐藤 雅訓¹²⁾・高木 重人¹²⁾・椿原 基史¹²⁾・瀧井 孝敏¹²⁾
 沼田 博行¹²⁾・青木 信樹¹³⁾・関根 理¹⁴⁾・鈴木 康稔¹⁴⁾・松田 正史¹⁴⁾・和田 光一¹⁵⁾
 布施 克也¹⁵⁾・岩田 文英¹⁵⁾・星野 重幸¹⁵⁾・岩島 明¹⁵⁾・佐藤 篤彦¹⁶⁾・千田 金吾¹⁶⁾
 八木 健¹⁶⁾・佐野 武尚¹⁶⁾・菅沼 秀基¹⁶⁾・田村 亨治¹⁶⁾・乾 直輝¹⁶⁾・岩田 政敏¹⁶⁾
 中村祐太郎¹⁶⁾・小田 三郎¹⁶⁾・柳瀬 賢次¹⁷⁾・久保 伸朗¹⁷⁾・上野 香奈¹⁷⁾・下方 薫¹⁸⁾ #
 山本 雅史¹⁸⁾・安藤 麻紀¹⁸⁾・戸谷 康信¹⁸⁾・酒井 秀造¹⁸⁾・村手 孝直¹⁸⁾・矢守 貞昭¹⁸⁾
 飯沼 由嗣¹⁸⁾・高木 憲生¹⁸⁾・岩田 全充¹⁸⁾・杉野 安輝¹⁸⁾・高木 健三¹⁹⁾・田野 正夫¹⁹⁾
 岩田 勝¹⁹⁾・永田 章¹⁹⁾・小川 雅弘¹⁹⁾・野田 康信¹⁹⁾・権田 秀雄¹⁹⁾・大石 尚史¹⁹⁾
 久世 文幸²⁰⁾・池田 宣昭²⁰⁾・倉澤 卓也²⁰⁾・中谷 光一²⁰⁾・池田 雄史²⁰⁾・板東 憲司²⁰⁾
 石川 資章²⁰⁾・谷口万紀子²⁰⁾・望月 吉郎²⁰⁾・河村 哲治²⁰⁾・三木 文雄^{21)b)}・成田 亘啓²²⁾
 三笠 桂一²²⁾・佐々木孝夫²³⁾・松本 行雄²³⁾・副島 林造^{24)b)} #・松島 敏春²⁴⁾・二木 芳人²⁴⁾
 橋口 浩二²⁴⁾・小橋 吉博²⁴⁾・沖本 二郎²⁵⁾・米山 浩英²⁵⁾・狩野 孝之²⁵⁾・大場 秀夫²⁵⁾
 藤田 和恵²⁵⁾・澤江 義郎²⁶⁾・江口 克彦²⁶⁾・下野 信行²⁶⁾・吉田 稔²⁷⁾・有富 貴道²⁷⁾
 大泉耕太郎²⁸⁾・白石 恒明²⁸⁾・光武 良幸²⁸⁾・田中 泰之²⁸⁾・川口 信三²⁸⁾・川原 正士²⁸⁾
 重松 浩成²⁸⁾・小田 康友²⁸⁾・原 耕平^{29)b)}・河野 茂²⁹⁾・須山 尚史²⁹⁾・永武 毅³⁰⁾
 大石 和徳³⁰⁾・苑田 文成³⁰⁾・土橋 佳子³⁰⁾・光嶋 博昭³⁰⁾・那須 勝³¹⁾・橋本 敦郎³¹⁾
 永井 寛之³¹⁾・後藤 純³¹⁾・河野 宏³¹⁾・斎藤 厚³²⁾・健山 正男³²⁾・下地 勉³²⁾
 中島 光好^{33)c)}・大橋 京一^{34)c)}

¹⁾東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科*, ²⁾北海道大学第二内科および関連施設, ³⁾札幌鉄道病院呼吸器科,

⁴⁾岩手医科大学第三内科および関連施設, ⁵⁾東北大学加齢医学研究所胸部腫瘍内科および関連施設,

⁶⁾同愛記念病院アレルギー内科, ⁷⁾虎の門病院呼吸器科, ⁸⁾東京都立駒込病院呼吸器内科, ⁹⁾杏林大学第一内科,

¹⁰⁾国立療養所東京病院呼吸器科, ¹¹⁾神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科,

¹²⁾横浜市立大学第一内科および関連施設, ¹³⁾信楽園病院内科, ¹⁴⁾水原郷病院内科,

¹⁵⁾新潟大学第二内科および関連施設, ¹⁶⁾浜松医科大学第二内科および関連施設, ¹⁷⁾聖隷三方原病院呼吸器科,

¹⁸⁾名古屋大学第一内科および関連施設 (*現:名古屋大学予防医療部), ¹⁹⁾名古屋大学第二内科および関連施設,

²⁰⁾京都大学胸部疾患研究所呼吸器感染症科および関連施設, ²¹⁾多根病院内科, ²²⁾奈良県立医科大学第二内科,

²³⁾鳥取大学第三内科, ²⁴⁾川崎医科大学呼吸器内科 (*現:川崎医療福祉大学医療福祉学科),

²⁵⁾川崎医科大学附属川崎病院第二内科, ²⁶⁾九州大学第一内科および関連施設, ²⁷⁾福岡大学第二内科,

²⁸⁾久留米大学第一内科および関連施設, ²⁹⁾長崎大学第二内科および関連施設,

³⁰⁾長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設, ³¹⁾大分医科大学第二内科および関連施設,

³²⁾琉球大学第一内科および関連施設, ³³⁾浜松医科大学薬理学教室, ³⁴⁾浜松医科大学臨床薬理学教室

^{a)}論文執筆者, ^{b)}小委員会委員, ^{c)}コントローラー

(平成 11 年 3 月 23 日受付・平成 11 年 7 月 2 日受理)

8-メトキシキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX, AM-1155) の肺炎に対する有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で, levofloxacin (LVFX) を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。GFLX は 1 回 200 mg 1 日 2 回, LVFX は 1 回 100 mg 1 日 3 回, いずれも 14 日間投与とした。得られた成績は以下のとおりであった。

- 1) 検討対象例数は226例 (GFLX群 115例, LVFX群 111例) で、臨床効果の解析対象例は、200例 (GFLX群 100例, LVFX群 100例) であった。
- 2) 臨床効果は、GFLX群 98.0% (98/100), LVFX群 95.0% (95/100) の有効率であり、同等性の検証の結果、両薬剤群の臨床効果は同等であった。なお、両薬剤群間に有意差はみられなかった。
- 3) 細菌学的効果は、GFLX群 100% (39/39), LVFX群 87.5% (21/24) の菌陰性化率であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった。
- 4) 副作用発現率は GFLX群 10.4% (12/115), LVFX群 4.5% (5/110) で、両薬剤群間に有意差はみられなかった。GFLX群でみられた症状はねむけ、めまい、皮疹、下痢などでいずれも中等度以下であった。
- 5) 臨床検査値異常の発現率は GFLX群 14.2% (15/106), LVFX群 19.6% (21/107) で、両薬剤群間に有意差はみられなかった。主なものはトランスアミナーゼの軽度上昇であった。
- 6) 概括安全度で「安全である」と評価された症例の割合は GFLX群 76.4% (84/110), LVFX群 76.6% (82/107) で、両薬剤群間に有意差はみられなかった。
- 7) 有用率は、GFLX群 92.9% (92/99), LVFX群 89.8% (88/98) であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

以上、肺炎に対する GFLX 1回 200 mg 1日 2回投与は LVFX 1回 100 mg 1日 3回投与と臨床効果が同等であった。なお、GFLX 群の菌陰性化率は 100% であった。また、副作用および臨床検査値異常の発現は両群間に差はみられなかった。これらの成績から GFLX は市中肺炎(細菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎)の治療において高い有用性が期待される薬剤であると考えられた。

Key words: 肺炎, gatifloxacin, levofloxacin, 二重盲検比較試験

Gatifloxacin (以下 GFLX) は杏林製薬株式会社中央研究所で創製された、ノルフロキサシン、フレロキサシンに続くフルオロキノロン系抗菌薬である。本剤はキノロン骨格の1位にシクロプロピル基、6位にフッ素、7位に3-メチルピペラジニル基、8位にメトキシ基を有する新規 8-メトキシキノロンである (Fig. 1)。本剤はキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入することにより肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力が増強された。またクラミジア属、レジオネラ属、マイコプラズマ、抗酸菌にも強い抗菌力を有し、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比し、抗菌スペクトラムが拡大している。また、動物実験において肺炎球菌肺炎モデルをはじめとする各種感染モデルで優れた *in vivo* 効果が得られており、*in vitro* 抗菌力の特性と良好な体内動態が反映されたものといえよう¹⁻⁹⁾。また、安全性の面でもキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入することにより、従来のフルオロキノロン系抗菌薬で問題となっている光毒性がマウス、ラットでの試験で認められず¹⁰⁾、これは光に対する安定性が高まったことに起因すると考えられている。その他、非臨床試験で実施された各種の毒性試験でも、特に

問題のないことが示唆されている¹¹⁾。

健常成人を対象とした第I相臨床試験において、最高血中濃度、AUCは用量依存的に上昇し、血中濃度半減期は7~8時間、尿中には服用後72時間までに服用量の82~88%が未変化体として排泄されている。また反復服用試験においても蓄積性、残留性は認められていない¹²⁾。

これら試験の結果からヒトでの臨床的有用性が期待され、平成4年1月から、一般臨床試験が実施された。主な用法用量は、1日200 mg (分2)、1日300 mg (分2) および1日400 mg (分2) であった。その結果、呼吸器感染症全体に対する有効率は92.7% (266/287) で、このうち、肺炎に対する有効率は、90.3% (93/103) であった。呼吸器感染症の主要起炎菌に対する菌消失率は *Streptococcus pneumoniae* (23/23), *Haemophilus influenzae* (30/30), *Moraxella* subgenus *Branhamella catarrhalis* (14/14) で、いずれも100%であった。一般臨床試験におけるすべての領域での副作用発現率は3.5% (55/1583)、臨床検査値異常発現率は4.8% (62/1303) であった¹¹⁾。また、呼吸器領域における至適臨床用量を検討する目的で、慢性気道感染症を対象として用量設定試験が行われた。方法は、100 mg×2回/日 (L群)、150 mg×2回/日 (M群) および200 mg×2回/日 (H群) の二重盲検群間比較試験とした。L群、M群およびH群の有効率は、それぞれ97.1% (33/34)、87.5% (28/32) および94.7% (36/38) であり3群間に有意差はみられなかったが、著効率はそれぞれ5.9% (2/34)、6.3% (2/32) および21.1% (8/38) であった。層別解析における気管支拡張症 (感染時) および感染症重症度が中等症の症例においてH群の臨床効果が有意に高率であった。一方、これら用量設定試験

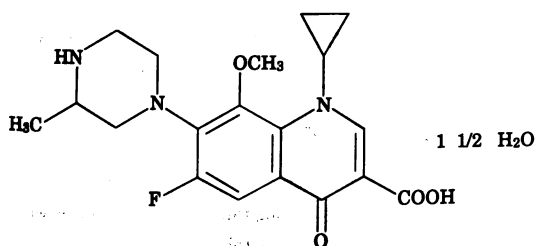


Fig. 1. Chemical structure of gatifloxacin.

での副作用発現率および臨床検査値異常発現率にも用量依存性がみられなかった¹⁹⁾。

これらの経緯から、GFLXは肺炎に対しても1回200mg 1日2回投与で十分な効果が期待できると判断し、その有効性、安全性および有用性を客観的に評価するために、levofloxacin (以下LVFX)を対照薬として二重盲検比較試験を実施した。その評価は同等性の検証を主たる基準として行うこととした。なお、本治験は各施設における治験審査委員会の承認を得るとともに、「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守して実施された。

I. 対象および方法

1. 対象

本治験は平成7年1月から、平成9年5月までに全国58施設を受診し、細菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎およびクラミジア肺炎と診断された患者を対象として実施した。年齢は下限を20歳、上限を原則80歳とし、性別および入院・外来は問わないこととしたが、確実な経過観察が可能で、胸部X線写真で明らかな肺炎陰影を呈することを必須とし、37℃以上の発熱が認められ、さらにCRP上昇(≥1+)、WBC増多(≥8,000/mm³)などから感染症としての症状・所見の明確な症例を選択基準とした。以下試験開始時に約束された実施計画を示した。

以下の患者は対象から除外することとした。

- (1) 同一感染エピソードにおいてフルオロキノロン系抗菌薬 (AM-1155 およびレボフロキサシンを含む) が無効であった患者
- (2) 本治験の直前 (1週間以内) までフルオロキノロン系抗菌薬を投与していた患者
- (3) 他の抗菌薬併用治療を必要とする患者
- (4) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者
- (5) 重篤な基礎疾患、合併症を有し、治験薬剤の薬効の評価が困難な患者
- (6) 重症感染症などで経口薬による治療が不適当と判断される患者
- (7) 高度な心、肝、腎機能障害のある患者
- (8) てんかんなどの痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者
- (9) キノロン系抗菌薬に対し、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者
- (10) その他の薬物に対する、アレルギーまたは過敏症の既往のある患者
- (11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者または授乳中の患者
- (12) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者

2. 患者の同意

本治験の実施にさきだて、治験担当医師は治験の内

容等を説明文書にしたがって患者に説明し、本治験への参加について原則として文書により自由意志による同意を得ることとした。ただし、やむを得ず口頭で同意を得た場合は口頭同意取得の理由を「口頭同意記録」に記録するとともに、症例記録にも同様に理由を記載することとした。なお、同意年月日および同意の方法 (文書または口頭) も症例記録に記載することとした。

3. 治験薬剤

治験薬剤は下記のとおりとした。

- 1) 被験薬剤 GFLX 100 mg 錠 (1錠中にAM-1155無水物として100mgを含有)。
- 2) 対照薬剤 LVFX 100 mg 錠 (1錠中にLVFXとして100mgを含有)。

なお、被験薬剤および対照薬剤はそれぞれに対応する実薬およびプラセボ錠を組み合わせたダブルダミー法により、二重盲検法の適格性を期すこととした。

治験薬剤はGFLX群、LVFX群ともに3錠を1包 (1回量) とし、朝、昼、夕の3連包を1日分とした (Fig. 2)。その14日分 (<GFLX群>: 朝・夕分GFLX実薬2錠とLVFXプラセボ錠1錠、昼分GFLXプラセボ2錠とLVFXプラセボ錠1錠、<LVFX群>: 朝・昼・夕分いずれもLVFX実薬1錠とGFLXプラセボ錠2錠) をアルミニウム袋に入れ、1症例分とし、薬剤名を「AM-DBT (P)」として外観上識別不能な小箱に収め厳封することとした。

4. 治験薬剤の割り付けおよび品質試験

1) 割り付け

コントローラーは、あらかじめGFLXおよびLVFXのそれぞれの実薬とそのプラセボ錠の識別不能性を確認したうえで、各薬剤群各々2症例ずつ計4症例分を1組として無作為に割り付けることとした。Key codeはコントローラーが治験終了時まで密封保管することとした。

また、別に緊急時の対応としてemergency keyを作成し、治験総括医師が開封時まで保管することとした。

2) 品質試験

無作為割り付け後、コントローラーが無作為に抽出した被験薬剤および対照薬剤について第三者機関 (星薬科

	Morning	Afternoon	Evening
GFLX group 400 mg/day	●●□	○○□	●●□
LVFX group 300 mg/day	○○■	○○■	○○■

●: GFLX 100mg tablet ○: GFLX placebo
■: LVFX 100mg tablet □: LVFX placebo
GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Fig. 2. Package of test drug.

大学薬理学教室永井恒司教授)で成分含有試験を含む品質試験を実施して、治験薬剤としての適合性を確認することとした。プラセボ錠についても同様の確認を行うこととした。

5. 投与方法および投与期間

治験担当医師は患者が前述の条件に適合することを確認した後、患者の受付順に組番の若い順に開箱し、同一組・番の薬剤は1人の患者専用とし、他の患者には使用しないこととした。投与方法は1回1包を1日3回、ヒートシールに明示された服薬時期の表示に従い、朝、昼、夕に連日経口投与することとした。ただし、投与開始日、昼食後より服用する場合は朝食後の薬剤を昼食後に、昼食後の薬剤を夕食後に、夕食後の薬剤を就寝前に投与することとした。投与期間は14日間とした。ただし、以下のいずれかに該当する場合には、治験担当医師の判断で投与を中止することができることとした。中止した場合はその時点で可能な限り所定の検査(終了時に準ずる)を実施し、その時期と理由を症例記録に記載することとした。

(1) 治療または改善し、それ以上の投与が不要と判断された場合

(2) 症状・所見の改善が認められず(悪化を含む)、継続投与が不適当と判断された場合

(3) 重篤な副作用が発現した場合

(4) 合併症の増悪または偶発症が発生(不慮の事故を含む)した場合

(5) 治療方針の変更を必要とした場合

(6) 上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合

(7) 治験開始後に、対象疾患および患者の選択基準に違反していることが判明した場合

(8) 患者が同意を撤回した場合

(9) その他治験担当医師の判断により中止が必要とされた場合

なお、患者が治験途中で来院しなくなった場合は、その理由およびその後の経過について封書または電話などにより追跡調査し症例記録に記載することとした。

6. 併用薬剤・処置

本治験中に他の薬剤を併用した場合は、その薬剤名、投与量、使用期間を症例記録に記載することとした。また、処置を行った場合もその処置名、時期(期間)などについて症例記録に記載することとした。ただし、併用薬剤および処置の内容については以下の規定に従うものとした。

(1) 併用禁止薬剤

① 治験薬剤の薬効評価に影響をおよぼすもの

他の抗菌薬^{*}、副腎皮質ステロイド薬(吸入薬も含む)、γ-グロブリン製剤、G-CSF 製剤

^{*}マクロライドの少量投与も禁止することとした。ま

た、抗結核薬のうち streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin および viomycin との併用も禁止することとした。

② 治験薬剤との併用により、痙攣の誘発増強の可能性があるもの

非ステロイド性消炎鎮痛薬

(2) 併用を避けることが望ましい薬剤

① 治験薬剤の吸収を低下させる可能性があるもの
カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤

② 光線過敏症発現の可能性があるもの

チアジド系降圧利尿薬、スルフォニルウレア系経口糖尿病薬、フェノチアジン誘導体(向精神薬、抗ヒスタミン薬)、抗腫瘍薬等

③ 治験薬剤の薬効評価に影響を及ぼす可能性があるもの

消炎酵素薬、解熱鎮痛薬

(3) テオフィリン製剤は、治験薬剤がテオフィリン代謝に影響をおよぼす可能性があるため、慎重に投与することとした。

(4) 基礎疾患・合併症の治療に必要な薬剤を投与している場合には、上記(1)~(3)の薬剤を除き原則として処方を変えることなく使用し、その薬剤名、投与量、併用期間を症例記録に記載することとした。

(5) 治験薬剤の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる処置はできるだけ避けたが、やむを得ず行った場合は、その処置名、時期(期間)等について症例記録に記載することとした。

7. 調査項目および実施時期

下記項目の調査を行う。実施時期については、所定の日に実施できない場合、前日または翌日に実施することとした。

1) 患者背景

本治験開始前に患者名(イニシャル)、性別、カルテ番号、年齢、入院・外来、体重、感染症診断名、重症度、感染症診断根拠、基礎疾患・合併症ならびにその重症度および感染症の予後・経過におよぼす影響、現疾患に関係ある既往歴、現病歴、本剤投与直前の化学療法、フルオロキノロン系抗菌薬の服薬歴、アレルギー既往歴等を症例記録に記載することとした。

2) 服薬状況

問診により服薬の確認を行い、症例記録にその状況を記載することとした。

3) 臨床症状

体温、咳嗽、喀痰(量・性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼその他必要と思われる事項について観察し、症例記録に記載することとした。観察時期については連日観察することが望ましいが、少なくとも投与開始日(投与開始日が不可能な場合は1日

前), 投与3日後, 投与7日後および投与14日後には必ず観察することとした。投与14日未満で中止した場合も中止時点で必ず観察し, 記録することとした。症例記録への記載方法は以下のとおりとした。

体温: 実測値

咳嗽: 2+ (睡眠が障害される程度), + (軽度), - (なし) の3段階

喀痰量: 4+ (≥ 100 ml), 3+ (< 100 ml \sim ≥ 50 ml), 2+ (< 50 ml \sim ≥ 10 ml), + (< 10 ml \sim > 0 ml), - (0 ml) の5段階

喀痰性状: P (膿性), PM (膿粘性), M (粘性) の3段階

呼吸困難: 2+ (起坐呼吸の程度), + (軽度), - (なし) の3段階

胸痛: + (あり), - (なし) の2段階

胸部ラ音: 2+ (著明), + (軽度), - (なし) の3段階

脱水症状: + (あり), - (なし) の2段階

チアノーゼ: + (あり), - (なし) の2段階

その他必要と思われる事項があれば適宜追加することとした。

4) 細菌学的検査

細菌学的検査 (喀痰からの細菌の分離・同定・菌数測定) は, 原則として各医療機関において, 投与開始前 (投与開始日が不可能な場合は1日前), 投与3日後, 投与7日後, 14日後 (または投与中止時) に必ず実施することとした。

提出された喀痰について性状および塗抹検鏡所見 (可能な限り塗抹・グラム染色検査を行い) について症例記録に記載することとした。

分離菌はすべて症例記録に記載し, 起炎菌と推定される菌株に◎印を, 投与後出現菌と推定される菌株に○印を付すこととした。常在菌と思われる菌が分離された場合も, N.F. などと省略せず, 分離された菌名と菌数を記載し, それぞれの菌に対し起炎菌ランクを記載することとした。

投与後出現菌として, ①呼吸器感染症の起炎菌として重要な役割を果たしている菌種 (例: 肺炎球菌, インフルエンザ菌, 黄色ブドウ球菌など) で, 抗菌薬投与前には陰性で投与後に初めて検出された菌, ②抗菌薬投与前に比較して投与後に明らかに優位となった菌 (ただし, 推定起炎菌が消失したことによって復帰してきたと考えられる口腔内常在菌は除く) をとりあげることとした。

なお, 起炎菌および投与後出現菌については, 原則としてチョコレート培地 (栄研化学株) に穿刺・斜面塗抹培養し, 菌の発育を確認後所定のラベルに必要事項を記入の上, 株三菱化学ビーシーエルに送付し, 菌の再同定と GFLX および LVFX に対する感受性 (MIC) 測定を集中的に実施することとした。なお, MIC の測定は日本化学療法学会標準法¹⁴⁾にもとづいて行うこととした。

5) 胸部 X 線撮影

投与開始前, 投与3日後, 投与7日後および投与14日後 (または投与中止時) には必ず撮影し, 撮影した写真は小委員会に提出することとした。

6) 随伴症状

治験薬投与開始後に随伴症状が出現した場合には, 原則として症状が消失するまで追跡調査しその内容, 程度, 発現日, 投与 (継続・中止), 処置, 経過などを症例記録に詳細に記載することとした。なお, 重篤な随伴症状が発生した場合には, 適切な処置を行うと共に, 速やか (24 時間以内) にその所属する医療機関の長, 治験総括医師および治験依頼者に, 口頭, 電話または FAX などにて連絡し, 1 週間以内に文書をもって報告することとした。また, 重篤な随伴症状が発生し, 治験総括医師が必要と判断した場合, 治験総括医師は emergency key を開封することができるものとした。

7) 臨床検査

臨床検査項目および検査時期を Table 1 に示した。

8. 判定方法およびその基準

各医療機関において, 可能な限り症例記録記入前に複数の医師による協議の上, 判定することとした。

1) 対象疾患および基礎疾患・合併症の重症度

次の分類で判定することとした。なお, 基礎疾患・合併症の感染症の予後・経過におよぼす影響についても調査することとした。

1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症

2) 臨床効果

臨床症状, 胸部 X 線写真, WBC, CRP 等の臨床検査成績の正常化ないし改善の程度をもとに, 臨床効果判定基準 (Table 2) を参考に次の分類で判定することとした。

1. 著効, 2. 有効, 3. やや有効, 4. 無効, 8. 判定不能 (無効の判定は, 3 日間分以上投与後に判断することとした。)

3) 細菌学的効果

(1) 推定起炎菌の消長により, 以下の3段階または判定不能に判定することとした。

1. 陰性化: 起炎菌 (推定を含む) が消失したもの, または投与時の症状が著明に改善し, 喀痰の採取が不可能となったもの

2. 減少または一部消失: 起炎菌 (推定を含む) が明確に減少したもの, または複数の起炎菌 (推定を含む) が認められ, その一部が消失したもの

3. 不変: 起炎菌 (推定を含む) の減少が不明確なもの, 減少しなかったものおよび増加したもの

8. 判定不能: 起炎菌が不明なもの, または起炎菌の推移が明らかでないもの

(2) 抗菌薬の気道細菌叢に及ぼす影響について次の分類で判定することとした。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Items		Before entry	Time of testing after entry (day of treatment)		
			3	7	14
Chest roentgenography		●	●	●	●
Arterial blood gas analysis	PaO ₂	○			○
	PaCO ₂	○			○
	pH	○			○
Blood analysis	erythrocytes	●		●	●
	hemoglobin	●		●	●
	hematocrit	●		●	●
	platelets	●		●	●
	WBC	●	●	●	●
	differential WBC count	●	○	●	●
	reticulocytes	○		○	○
ESR (1 h value)		●	○	●	●
CRP		●	●	●	●
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)		●			●
Chlamydial antibody		●			●
Cold hemagglutination		●			●
Hepatic function tests	S-GOT	●		●	●
	S-GPT	●		●	●
	Al-P	●		●	●
	bilirubin (direct, total)	●		●	●
	LDH	●		●	●
	γ-GTP	●		●	●
	LAP	○		○	○
	Renal function tests		●		●
	BUN	●		●	●
	serum creatinine	●		●	●
Serum electrolytes (Na,K,Cl)		●		●	●
Blood sugar*		○		○	○
CK		○		○	○
Myoglobin		○		○	○
Urinalysis	protein	●		●	●
	sugar	●		●	●
	urobilinogen	●		●	●
	sedimentation	○**		○**	○**
	occult blood	●		●	●
Bacteriological examination		●	●	●	●

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

*recording of the timing of blood sugar determinations with respect to doses and meals required

**should be performed when urinary protein is positive

1. 治験薬剤によって投与後出現菌なし
2. 治験薬剤によって投与後出現菌あり
 - i. 菌交代現象（出現菌による感染症を伴わない場合）
 - ii. 菌交代症（出現菌による感染症を伴う場合）
- 4) 随伴症状

随伴症状の程度は、日本化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」¹⁰⁾に準じて、軽度、中等度、重度の3段階に判定することとした。

治験薬剤との因果関係については、次の分類で判定す

るとともに、コメントを症例記録に記載することとした。

1. 明らかに関係あり: たとえば投薬中止により症状が消失し、再投薬により再出現した場合など
 2. 多分関係あり: 50%以上の確率で関係ありと思われる
 3. 関係あるかもしれない: 関係ありの確率は50%未満と思われる
 4. 関係ないらしい: 関係を完全に否定できないが、その確率は非常に低いと思われる
 5. 関係なし: 関係を完全に否定できる
- このうち、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」お

よび「関係あるかもしれない」と判定された随伴症状は副作用として取り扱うこととした。

5) 臨床検査値異常

治験薬剤投与開始後に悪化したと考えられる異常値(異常変動)の採扱は、日本化学療法学会編「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」¹⁵⁾にしたがうこととした。異常変動と判断した場合には、治験薬剤との因果関係について、患者の基礎疾患、合併症等を勘案した上で、随伴症状の因果関係と同様に「1. 明らかに関係あり」～「5. 関係なし」で判定することとした。

このうち、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」および「関係あるかもしれない」と判定された項目は治験薬剤による臨床検査値異常として取り扱うこととした。

6) 概括安全度

副作用および治験薬剤による臨床検査値異常を総合し、次の分類で判定することとした。

1. 安全: 問題なし
2. ほぼ安全: 軽度の副作用, または治験薬剤による臨床検査値異常が軽度のもの
3. やや問題がある: 中等度の副作用, または治験薬剤による臨床検査値異常が中等度のもの
4. 問題がある: 重度の副作用, または治験薬剤による

臨床検査値異常が重度のもの

8. 判定不能

7) 有用性

臨床効果および概括安全度を総合的に勘案し、次の分類で判定することとした。

1. きわめて有用, 2. 有用, 3. やや有用, 4. 有用でない, 8. 判定不能

9. 小委員会による検討

Key code 開封前に症例の採扱, 疾患の分類, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 随伴症状, 臨床検査値異常, 概括安全度および有用性の判定の妥当性をあらかじめ小委員会で検討することとした。その結果, 疑義のあった項目については小委員会と治験担当医師の間で協議され, 判定の妥当性を検討することとした。また, 治験担当医師から提出されたすべての胸部X線写真について1枚ごとに陰影の広がり性状から, 0点(異常陰影を認めない)～10点(異常陰影が両肺野全域にわたるもの)の11段階に採点し, 臨床効果の検討に供することとした。

有用性の判定は臨床効果と概括安全度との組み合わせから, あらかじめ定めた基準 (Table 3) にもとづき判定することとした。

なお, マイコプラズマ肺炎の診断は, マイコプラズマ

Table 2. Criteria for clinical efficacy against Pneumonia

(for reference)

	Excellent	Good
Body Temperature	decreased to less than 37°C within 3 days	decreased to less than 37°C within 7 days
Sputum Property	changed from P or PM to M or disappeared within 3 days	changed from P or PM to M or disappeared within 14 days
WBC	decreased to less than 8,000/mm ³ within 3 days	decreased to less than 8,000/mm ³ within 14 days
CRP	decreased to 1+ or less within 7 days	decreased to 1+ or less, or two-step or more improvement within 14 days
X-Ray shadowgram	marked improvement within 14 days	moderate or greater improvement within 14 days
Causative organisms	disappeared within 3 days	disappeared within 7 days

Fair: when some or all of the above symptoms and findings are improved, but not to a clinically significant degree.

Poor: when the above symptoms and findings are not improved, or are aggravated.

Table 3. Criteria for judging usefulness

Overall safety	Clinical efficacy				
	excellent	good	fair	poor	unevaluable
Safe	++	+	±	-	?
Almost completely safe	+	+	±	-	?
A slight problem	±	±	-	-	-
A problem	-	-	-	-	-

++: Markedly useful, +: Useful, ±: Slightly useful, -: Useless, ?: Unevaluable

抗体価が CF 法で 64 倍以上あるいは、IHA 法 (PA 法) で 320 倍以上を示した症例、もしくはベア血清で 4 倍以上の上昇を認めた症例とすることとした。クラミジア肺炎の診断は、クラミジア抗体価が CF 法で 32 倍以上を示した症例、もしくはベア血清で 4 倍以上の上昇を認めた症例とすることとした。ただし、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎と診断された症例であっても、起炎菌の検出、白血球数増多もしくは P 痰などのみられる症例は、所見を総合的に判断して、細菌性肺炎との合併症例とすることとした。

10. 不完全症例の取り扱いと關鍵

不完全症例の取り扱いに関しては、key code 開封前に小委員会がコントローラーの立ち合いのもと「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」¹⁰⁾に準拠して、1. 不適格、2. 中止、3. 脱落・追跡不能、4. 処置違反、5. 処置不遵守の 5 つの分類に区分し、解析に際しての取り扱いを決定後、全データが固定され、コントローラーにより key code を開封することとした。

11. 統計解析

データの評価項目、解析方法は、key code 開封前にコントローラーを加えた小委員会で決定することとした。なお、データの解析はコントローラーの指導のもと、杏林製薬株式会社研究開発管理部にて実施することとした。

1) 評価項目

(1) 主要評価項目: 臨床効果、細菌学的効果、概括安全度、有用性

(2) 副次的評価項目: 背景因子別臨床効果、起炎菌別細菌学的効果、症状・所見の推移 (体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、胸部 X 線点数、白血球数、ESR、CRP など)、副作用発現率、臨床検査値異常発現率等

2) 解析方法

解析方法は、ノンパラメトリック法に従いデータの性質に応じて、臨床効果、概括安全度、背景因子別臨床効果、症状の推移、有用性などは Wilcoxon の順位和検定を用い、著効率、有効率、細菌学的効果 (菌陰性化率、起炎菌別消失率)、副作用発現率、臨床検査値異常発現率、安全率、有用率などは χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率計算法を用いることとし、検定の有意水準は両側 5% とすることとした。

また、背景因子の解析は、性、年齢、入院・外来、診断名、重症度、基礎疾患・合併症の有無、菌種、胸部 X 線点数、投与日数等について行うこととした。これら背景因子について有意確率 15% 以下の差が認められた場合には、Breslow-Day 検定、 χ^2 検定あるいは Fisher の直接確率計算法および Mantel-Haenszel 検定などを用いることとした。

解析の目的は同等性の検証であり、その方法は「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」¹⁰⁾にしたがひ、

臨床効果に対して行うこととした。

II. 結 果

1. 症例構成

本試験に組み入れられた総症例数は 227 例であったが、投薬前に同意を撤回した 1 症例があり、検討対象症例は GFLX 群 115 例、LVFX 群 111 例の計 226 例であった。

各評価項目ごとの症例構成を Table 4 に、また不採用理由を Table 5 に示した。

本試験前 (6 か月以内) に他の治験に参加した 1 例は、すべての解析から除外した。

臨床効果の解析対象例は 200 例 (GFLX 群 100 例、LVFX 群 100 例) で、不採用例は 26 例 (GFLX 群 15 例、LVFX 群 11 例) であった (除外・脱落率 11.5%)。その内訳は 6 か月以内に他の治験に参加した 1 例、対象外疾患 8 例、薬剤アレルギーの既往歴 5 例、年齢違反 1 例、感染症状不明確 1 例、前投薬違反 2 例、服薬量不足 7 例、併用薬違反 1 例であった。

副作用の解析対象例は 225 例 (GFLX 群 115 例、LVFX 群 110 例) で、6 か月以内に他の治験に参加した 1 例 (LVFX 群 1 例) を不採用とした。

臨床検査値の解析対象例は 213 例 (GFLX 群 106 例、LVFX 群 107 例) で、不採用例は 13 例 (GFLX 群 9 例、LVFX 群 4 例) であった。臨床検査が投与開始時は投与開始 3 日前から投与開始日までに、投与終了 (中止) 時は、投与終了 (中止) 前日から 3 日後までに実施され、かつ血液一般検査、肝機能検査および腎機能検査の検査項目の内それぞれ 1 項目以上が実施されている症例を臨床検査値の解析対象例とし、不採用例は検査項目の欠落、検査日のずれのあった症例などであった。

概括安全度の解析対象例は 217 例 (GFLX 群 110 例、LVFX 群 107 例) で、不採用例は 9 例 (GFLX 群 5 例、LVFX 群 4 例) であった。概括安全度は副作用と臨床検査値が共に採用された症例を解析対象例とした。ただし、臨床検査値が不採用であった症例において副作用が発現した症例も解析対象例とした。

有用性の解析対象例は 197 例 (GFLX 群 99 例、LVFX 群 98 例) で、不採用例は 29 例 (GFLX 群 16 例、LVFX 群 13 例) であった。有用性の解析対象例は、臨床効果の解析対象例で概括安全度が評価されている症例とした。ただし、臨床効果が不採用であった症例において、副作用または臨床検査値異常が発現した症例は解析対象例とした。

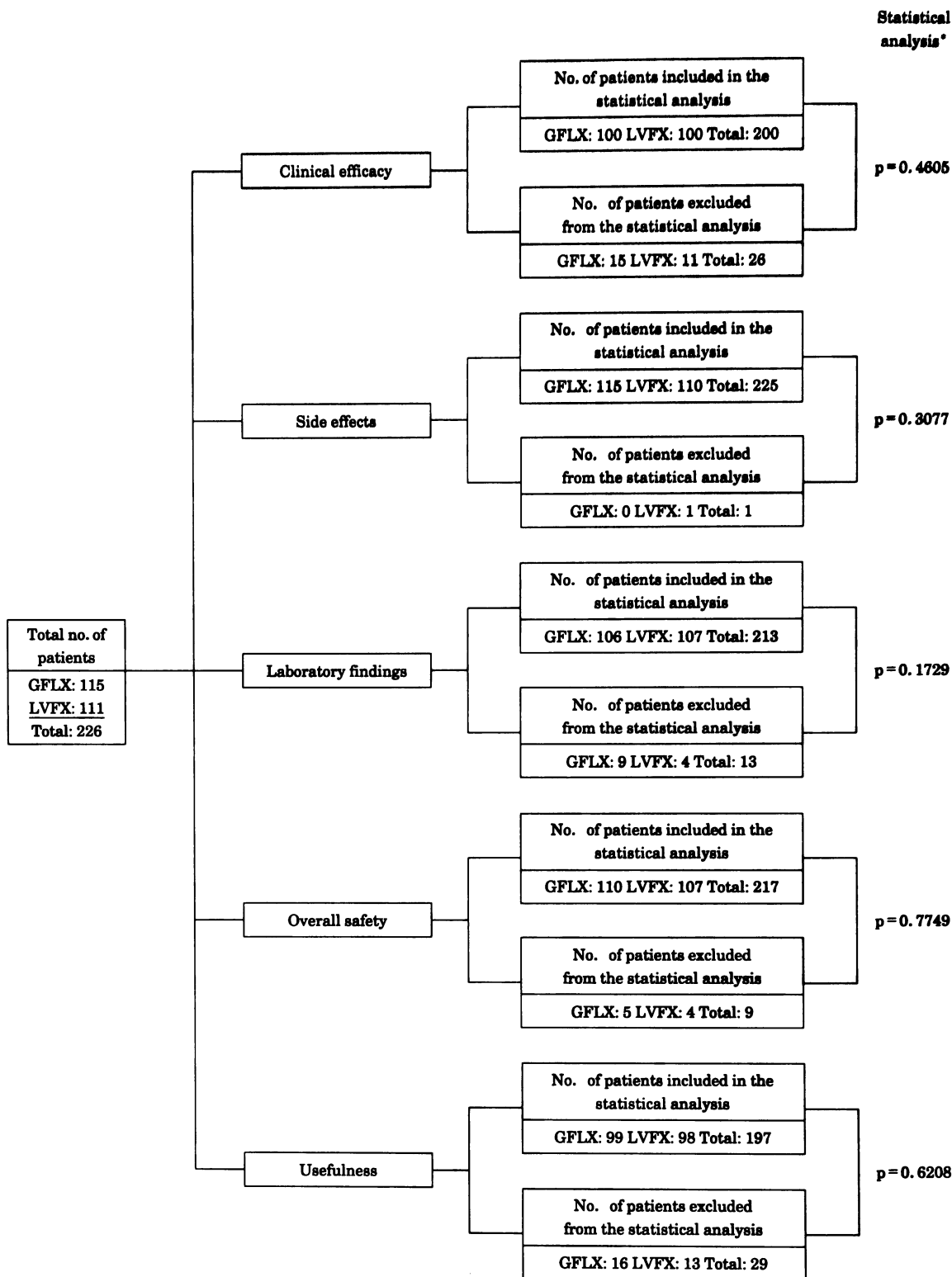
2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例 200 例の両薬剤群間の背景因子について検討した (Tables 6~9)。

1) 感染症診断名

臨床効果解析対象例における両薬剤群間の感染症診断名分布に偏りがみられた ($p=0.0337$)。感染症診断名、

Table 4. Case distribution

* χ^2 test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

薬剤群および臨床効果の3因子に関する交互作用の有無を検討したところ、 $p=1.000$ (Breslow-Day 検定) となり、交互作用は認められなかった。さらに感染症診断

名と臨床効果の2因子交互作用を検討し、 $p=0.734$ (χ^2 検定) で有意差はみられなかった。

2) 重症度, 性別, 年齢, 入院・外来の別

Table 5. Reason for exclusion from evaluation

Reason	Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Overall safety	Usefulness	No. of cases	
						GFLX	LVFX
Participation in an other new drug trial in the previous 6 months	×	×	×	×	×	0	1
Non-targeted disease	×	○	○	○	×	4	4
History of drug allergy	×	○	○	○	×	3	2
Age violation	×	○	○	○	×	1	0
No definite signs of infection	×	○	○	○	×	0	1
Pretreatment with new quinolones	×	○	○	○	×	1	1
Insufficient dosing		×	○	○	×	0	1
	and discontinuation because of side effects	×	○	○	○	1	1
	, discontinuation because of side effects and insufficient clinical laboratory test items	×	○	×	○	2	0
	, discontinuation because of mild side effects and insufficient clinical laboratory test items	×	○	×	○	1	0
	and insufficient clinical laboratory test items	×	○	×	×	1	0
Violation of prohibitions against concomitant drugs	×	○	○	○	×	1	0
Insufficient clinical laboratory test items	○	○	×	×	×	4	3
Side effects and insufficient clinical laboratory test items	○	○	×	○	○	1	0

○: evaluated, ×: excluded GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 6. Patient background factors

Characteristics		Treatment group		Statistical analysis*
		GFLX	LVFX	
Diagnosis	bacterial pneumonia	86	84	p=0.0337
	mycoplasmal pneumonia	8	16	
	chlamydial pneumonia	4	0	
	bacterial pneumonia + mycoplasmal pneumonia	2	0	
Severity	mild	40	48	p=0.2545
	moderate	60	52	
Sex	male	49	52	p=0.6714
	female	51	48	
Age (years)	20-39	29	28	p=0.4091
	40-64	41	37	
	65-74	24	22	
	75-84	6	13	
In/Out patient	out	35	32	p=0.8951
	in	50	53	
	in-out	15	15	
Underlying disease and/or complications	absent	61	63	p=0.7708
	present	39	37	
Pretreatment with antibacterials	absent	83	74	p=0.1874
	present	15	25	
	unknown	2	1	
Concomitant drugs	absent	25	32	p=0.2729
	present	75	68	
Duration of test drug administration (day)	~7	20	21	p=0.7472
	8~13	22	26	
	14	58	53	

* χ^2 test GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 7. Patient background (initial symptoms, signs, and laboratory findings)

Characteristics		Treatment group		Statistical analysis
		GFLX	LVFX	
Body temperature (°C)	< 37	20	18	p = 0.5290 ^U
	≥ 37 ~ < 38	39	46	p = 0.4371 ^U
	≥ 38 ~ < 39	25	27	
	≥ 39	16	9	
Cough	-	1	0	p = 0.2346 ^U
	+	48	41	p = 0.3443 ^U
	2+	51	59	
Volume of sputum	-	7	12	p = 0.1310 ^U
	+	34	41	p = 0.2822 ^U
	2+	44	33	
	3+	9	12	
	4+	5	2	
	unknown	1	0	
Property of sputum	-	7	12	p = 0.4684 ^U
	M	44	32	p = 0.2297 ^U
	PM	43	46	
	P	6	10	
Dyspnea	-	79	79	p = 0.9203 ^U
	+	21	19	p = 0.5519 ^U
	2+	0	1	
	unknown	0	1	
Chest pain	-	69	77	-
	+	29	21	p = 0.4235 ^U
	unknown	2	2	
Rales	-	38	44	p = 0.5228 ^U
	+	49	42	p = 0.7962 ^U
	2+	11	12	
	unknown	2	2	
Dehydration	-	91	93	-
	+	5	6	p = 0.3843 ^U
	unknown	4	1	
Cyanosis	-	96	98	-
	+	0	0	p = 0.4071 ^U
	unknown	4	2	
WBC (/mm ³)	< 8,000	36	45	p = 0.3277 ^U
	≥ 8,000 ~ < 12,000	42	31	p = 0.1377 ^U
	≥ 12,000 ~ < 20,000	17	22	
	≥ 20,000	5	1	
	unknown	0	1	
ESR (mm/h)	< 20	7	9	p = 0.9630 ^U
	≥ 20 ~ < 40	22	19	p = 0.8785 ^U
	≥ 40 ~ < 60	21	20	
	≥ 60	45	44	
	unknown	5	8	
CRP	≥ 0.3 ~ < 5.0	33	29	p = 0.7828 ^U
	≥ 5.0 ~ < 12.0	35	40	p = 0.8945 ^U
	≥ 12.0	30	29	
	unknown	2	2	
Chest X-ray findings	1	7	4	p = 0.3387 ^U
	2	21	26	p = 0.0991 ^U
	3	34	38	
	4	16	14	
	5	16	7	
	6	4	7	
	7	2	0	
	unknown	0	4	

^UU-test, ^Uχ² test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 8. Patient background (causative organisms)

Causative organisms			Treatment group		Statistical analysis
			GFLX	LVFX	
Monomicrobial infection			39	19	p=0.0038*
Polymicrobial infection			2	5	
Unknown			59	76	
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i>	5	0	
		<i>S. pneumoniae</i>	15	7	
		β -streptococcus	0	1	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	0	
<i>K. pneumoniae</i>		1	1		
<i>H. influenzae</i>		13	7		
<i>P. aeruginosa</i>		1	0		
<i>E. coli</i>		0	1		
<i>E. cloacae</i>		1	0		
<i>S. marcescens</i>		1	0		
<i>X. maltophilia</i>	0	1			
others	<i>M. pneumoniae</i>	1	1		
Polymicrobial infection	two pathogens	2	5		
Total			41	24	

*Fisher's exact test

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 9. Susceptibility of clinical isolates

MIC of	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								Total	Statistical analysis*	
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13			6.25
GFLX	GFLX	9	1	4	6	7	2		1		30	p=0.8580
	LVFX	6	2	1	4	4	2				19	
LVFX	GFLX	8	3	1	3	3	6	5		1	30	p=0.8751
	LVFX	6		1	3	1	5	3			19	

*Wilcoxon 2-Sample Test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

いずれの項目においても両薬剤群間に偏りはみられなかった。

3) 基礎疾患・合併症, 直前化学療法, 併用薬の有無, 投与期間

いずれの項目においても両薬剤群間に偏りはみられなかった。

4) 投与開始時の自他覚症状・所見, 臨床検査値, 胸部X線所見

投与前の喀痰量, WBC および胸部X線所見において偏りがみられた。しかし, 体温, 咳嗽, 喀痰性状, 呼吸困難, 胸痛, ラ音, 脱水症状, チアノーゼ, ESR およびCRP には両薬剤群間に偏りはみられなかった。偏りのみられた投与前の喀痰量, WBC および胸部X線所見においてそれぞれの因子, 薬剤群および臨床効果の3因子に関する交互作用の有無を検討したところ, それぞれ p=0.386, p=0.791, p=0.341 (Breslow-Day 検定) と

なり, 交互作用はみられなかった。さらにそれぞれの因子と臨床効果の2因子交互作用を検討したところ, それぞれ p=0.422, p=0.464, p=0.939 (χ^2 検定) で有意差はみられなかった。

5) 起炎菌

臨床効果解析対象例で起炎菌が検出できたのは, GFLX 群 41 例, LVFX 群 24 例であった。GFLX 群および LVFX 群で, 単独菌感染例はそれぞれ 39 例および 19 例, 複数菌感染例はそれぞれ 2 例および 5 例, 菌不明例はそれぞれ 59 例および 76 例であった。これらの分布に偏りがみられたため (p=0.0038), 起炎菌, 薬剤群および臨床効果の3因子に関する交互作用の有無を検討したところ, p=0.588 (Breslow-Day 検定) となり, 交互作用はみられなかった。さらに起炎菌と臨床効果の2因子交互作用を検討したところ, p=0.088 (χ^2 検定) で有意差がみられ, Mantel-Haenszel 検定によ

り補正したところ $p=0.487$ となった。

6) 薬剤感受性

日本化学療法学会標準法にて MIC を測定し得た菌株は、72 株中 48 株 (GFLX 群 29 株, LVFX 群 19 株) であり、薬剤感受性分布において、両薬剤群間に偏りはみられなかった。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象例 200 例に対する臨床効果を Table 10 に示した。GFLX 群 100 例中著効 29 例, 有効 69 例, 無効 2 例, LVFX 群 100 例中著効 25 例, 有効 70 例, やや有効 1 例, 無効 4 例であった。有効率は GFLX 群 98.0% (98/100), LVFX 群 95.0% (95/100) であり、許容差を 10% ($\Delta=0.10$) としてハンディキャップ法による同等性の検証を行った。その結果 GFLX 群は有効率について LVFX 群と同等であることが証明された ($p=0$)。なお、有効率の差の 90% 信頼区間は $-1.3\% \sim 7.3\%$ であった。さらに最尤推定法による解析を行ったところ、有効率において GFLX 群と LVFX 群について同等であることが確認された ($p=0.0002$)。また、両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.2484$, χ^2 検定・ $p=0.3596$, U 検定)。

2) 感染症診断名別臨床効果

診断名別の臨床効果を Table 11 に示した。細菌性肺炎の有効率は GFLX 群 97.7% (84/86), LVFX 群 94.0% (79/84), マイコプラズマ肺炎は GFLX 群 100% (8/8), LVFX 群 100% (16/16) であった。また、クラミジア肺炎および細菌性肺炎とマイコプラズマ肺炎の合併例はいずれも GFLX 群にしかみられなかったが全例 (6 例) 有効以上であった。解析が可能であった細菌性肺炎およびマイコプラズマ肺炎の有効率において両薬剤群間に有意差はみられなかった。

3) 重症度別、基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

重症度別臨床効果、基礎疾患・合併症の有無別臨床効果を Table 12 に示した。重症度別および基礎疾患・合併症の有無別臨床効果において両薬剤群間に有意差はみられなかった。

4) 起炎菌検出例における臨床効果

起炎菌が検出された症例の有効率は、GFLX 群 100% (41/41), LVFX 群 95.8% (23/24) であった (Table 13)。なお、LVFX 群の無効の 1 例は複数菌感染であった。

4. 細菌学的効果

起炎菌が検出され、その消長が明らかであった症例の

Table 10. Clinical efficacy

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
GFLX	100	29	69	0	2	98.0	$p=0^{\text{a}}$ ($\Delta=0.10$) 90% confidence interval $-0.013 \sim 0.073$ 95% confidence interval $-0.021 \sim 0.081$ $p=0.2484^{\text{b}}$, $p=0.3596^{\text{c}}$
LVFX	100	25	70	1	4	95.0	

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

Test for clinical equivalence (maximum likelihood method): $p=0.0002$

^aTest for clinical equivalence, ^b χ^2 test, ^cU-test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 11. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	GFLX	86	21	63	0	2	97.7	$p=0.7613^{\text{a}}$ $p=0.2341^{\text{b}}$
	LVFX	84	21	58	1	4	94.0	
Mycoplasmal pneumonia	GFLX	8	5	3	0	0	100	$p=0.0864^{\text{a}}$
	LVFX	16	4	12	0	0	100	
Chlamydial pneumonia	GFLX	4	2	2	0	0	100	
	LVFX	0	0	0	0	0		
Bacterial pneumonia + Mycoplasmal pneumonia	GFLX	2	1	1	0	0	100	
	LVFX	0	0	0	0	0		

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

^aU-test, ^b χ^2 test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 12. Clinical efficacy by severity and underlying disease and/or complications

Characteristics		Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
				excellent	good	fair	poor		
Severity	mild	GFLX	40	10	29	0	1	97.5	p=0.6926 ¹⁾ p=0.8961 ²⁾
		LVFX	48	10	37	0	1	97.9	
	moderate	GFLX	60	19	40	0	1	98.3	p=0.4561 ¹⁾ p=0.1236 ²⁾
		LVFX	52	15	33	1	3	92.3	
Underlying disease and/or complications	absent	GFLX	61	23	36	0	2	96.7	p=0.3953 ¹⁾ p=0.4257 ²⁾
		LVFX	63	20	39	1	3	93.7	
	present	GFLX	39	6	33	0	0	100	p=0.6278 ¹⁾ p=0.3014 ²⁾
		LVFX	37	5	31	0	1	97.3	

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

¹⁾U-test, ²⁾ χ^2 test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

細菌学的効果(菌陰性化率)は GFLX 群 100% (39/39), LVFX 群 87.5% (21/24) で, GFLX 群の陰性化率が高い傾向が見られた (p=0.051) (Table 14)。なお, 起炎菌の消長が不明のため細菌学的効果が評価できなかった症例は, GFLX 群 2 例であった。

起炎菌別の菌の消長を Table 15 に示した。全体の菌消失率は GFLX 群 100% (41/41), LVFX 群 89.7% (26/29) で, GFLX 群では全株消失した。グラム陽性菌では GFLX 群 100% (22/22), LVFX 群 78.6% (11/14), グラム陰性菌では GFLX 群 100% (19/19), LVFX 群 100% (14/14) であった。なお, LVFX 群において存続した 3 株は, *Staphylococcus aureus*, *S. pneumoniae* および β -*streptococcus* の各 1 株であった。検出頻度の高かった *S. pneumoniae* では, GFLX 群 100% (17/17), LVFX 群 91.7% (11/12), *H. influenzae* では, GFLX 群 100% (14/14), LVFX 群 100% (10/10) の菌消失率であった。なお, 投与後出現菌は両薬剤群ともみられなかった。

5. 副作用

副作用発現例は GFLX 群 12 例, LVFX 群 5 例であり, 発現率はそれぞれ 10.4% (12/115), 4.5% (5/110) で両薬剤群間に有意差はみられなかった (p=0.1298)。その内訳は GFLX 群ではねむけ, めまい, 胃部不快感, 下痢, 下痢・上腹部痛, 下痢・腹痛, 口内炎・口唇びらん, 左季肋部痛, 吐き気, 軟便, 皮疹, 蕁麻疹の計 12 例, LVFX 群では下痢, 発疹, 不眠傾向, 腹部不快, 嘔気の内計 5 例であった (Table 16)。いずれの症状も重篤なものではなく, 中等度以下であり, 治験薬剤の中止または終了により症状はすべて消失した。

6. 臨床検査値異常

臨床検査値異常が認められたのは GFLX 群 15 例, LVFX 群 21 例であり, 発現率はそれぞれ 14.2% (15/106), 19.6% (21/107) で両薬剤群間に有意差はみら

れなかった (p=0.3610)。両薬剤群とも異常の主な項目はトランスアミナーゼの上昇であった (Table 17)。その程度は GFLX 群の GOT・GPT 上昇の 1 例および LVFX 群の GOT・GPT・ γ -GTP 上昇の 1 例が中等度であった以外はすべて軽度であった。また, 追跡調査を実施し得た症例はすべて正常化または改善した。

7. 概括安全度

概括安全度は副作用および臨床検査値異常を勘案して判定した (Table 18)。「安全である」と評価された症例の割合は GFLX 群 76.4% (84/110), LVFX 群 76.6% (82/107) で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった (p=0.9965, U 検定)。

8. 有用性

GFLX 群の解析対象 99 例では「きわめて有用」20 例, 「有用」72 例, 「やや有用」2 例, 「有用でない」5 例, LVFX 群の解析対象 98 例では「きわめて有用」19 例, 「有用」69 例, 「やや有用」5 例, 「有用でない」5 例であった。「きわめて有用」と「有用」を合わせた有用率は GFLX 群 92.9% (92/99), LVFX 群 89.8% (88/98) で両薬剤群間に有意差はみられなかった (p=0.6355, U 検定) (Table 19)。

III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬の発展の軌跡を振り返った場合, 時代の変遷とともにその抗菌力の強化, 良好な組織移行性, 副作用の改善が試みられている。また, 臨床的には従来のこの種の薬剤の弱点であった肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌力の増強が望まれている。

GFLX は 8-メトキシキノロン系抗菌薬である。本剤はキノロン骨格の 8 位にメトキシ基を導入することにより肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力が増強され, さらにクラミジア属, レジオネラ属, マイコプラズマ, 抗酸菌にも強い抗菌力を

Table 13. Clinical efficacy classified by causative organisms

Causative organisms			Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
					excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i>	GFLX	5		5			100
			LVFX	0					
		<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	15	8	7			100
			LVFX	7	2	5			100
		β-streptococcus	GFLX	0					
			LVFX	1		1			100
	Sub-total	GFLX	20	8	12			100	
		LVFX	8	2	6			100	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	1		1			100
			LVFX	0					
		<i>K. pneumoniae</i>	GFLX	1		1			100
			LVFX	1		1			100
		<i>H. influenzae</i>	GFLX	13	4	9			100
			LVFX	7	2	5			100
		<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	1		1			100
			LVFX	0					
		<i>E. coli</i>	GFLX	0					
			LVFX	1	1				100
		<i>E. cloacae</i>	GFLX	1		1			100
			LVFX	0					
		<i>S. marcescens</i>	GFLX	1		1			100
			LVFX	0					
		<i>X. maltophilia</i>	GFLX	0					
			LVFX	1		1			100
		Sub-total	GFLX	18	4	14			100
			LVFX	10	3	7			100
	others	<i>M. pneumoniae</i>	GFLX	1		1			100
			LVFX	1		1			100
Total		GFLX	39	12	27			100	
		LVFX	19	5	14			100	
Polymicrobial infection	Two pathogens	GFLX	2		2			100	
		LVFX	5	2	2		1	80.0	
Total		GFLX	41	12	29			100	
		LVFX	24	7	16		1	95.8	
Unknown		GFLX	59	17	40		2	96.6	
		LVFX	76	18	54	1	3	94.7	

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

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 14. Bacteriological effectiveness

Treatment group	No. of cases	Bacteriological efficacy			Elimination rate (%)	Statistical analysis*
		eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged		
GFLX	39	39	0	0	100	p = 0.051
LVFX	24	21	2	1	87.5	

Elimination rate: eliminated/no. of cases

*Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 15. Bacteriological elimination of causative organisms

Causative organisms		Treatment group	No. of strains	Eliminated	Persisted	Unknown	Elimination rate (%)	Statistical analysis*	
GPB	<i>S. aureus</i>	GFLX	6	5		1	100	p = 0.1667	
		LVFX	1		1		0		
	<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	17	17			100	p = 0.4138	
		LVFX	12	11	1		91.7		
	β-streptococcus	GFLX	0						
		LVFX	1		1		0		
	Sub-total	GFLX	23	22			1	100	
		LVFX	14	11	3			78.6	
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	1	1			100		
		LVFX	0						
	<i>K. pneumoniae</i>	GFLX	1	1			100		
		LVFX	1	1			100		
	<i>H. influenzae</i>	GFLX	14	14			100		
		LVFX	10	10			100		
	<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	1	1			100		
		LVFX	1	1			100		
	<i>E. coil</i>	GFLX	0						
		LVFX	1	1			100		
	<i>E. cloacae</i>	GFLX	1	1			100		
		LVFX	0						
	<i>S. marcescens</i>	GFLX	1	1			100		
		LVFX	0						
	<i>X. maltophilia</i>	GFLX	0						
		LVFX	1	1			100		
Sub-total	GFLX	19	19				100		
	LVFX	14	14				100		
others	<i>M. pneumoniae</i>	GFLX	1			1			
		LVFX	1	1			100		
Total	GFLX	43	41			2	100		
	LVFX	29	26	3			89.7		

Elimination rate: eliminated/(no. of strains-unknown)

*Fisher's exact test

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

有し、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比し、抗菌スペクトラムが拡大している。Lieberman Dらは、高齢者市中肺炎の起炎菌は肺炎球菌のみならずクラミジア、レジオネラなども重要な起炎菌と位置づけており¹⁷⁾、GFLXは市中肺炎の起炎菌の大部分をカバーしており、empiric therapyに適している薬剤と考えられる。

さらに肺炎球菌による肺炎モデルをはじめとする各種感染モデルで優れた *in vivo* 効果が得られており、*in vitro* 抗菌力の強さと良好な体内動態が裏づけられている¹⁻⁹⁾。また、*S. pneumoniae* を用いての基礎的研究において、GFLXはDNA gyraseを第一標的酵素としていることが判明し、ciprofloxacin (CPFX) などの従来

Table 16. Side effects

	Severity	Treatment group		Statistical analysis*
		GFLX	LVFX	
<u>No. of patients with side effects</u> Total no. of patients evaluated		12/115 (10.4%)	5/110 (4.5%)	p=0.1298
Side effect	rash	0	1	
	eruption	1	0	
	urticaria	1	0	
	sleepiness	1	0	
	dizziness	1	0	
	tendency to insomnia	0	1	
	stomach discomfort	1	0	
	diarrhea	1	0	
	diarrhea	0	1	
	diarrhea, abdominal pain upper	1	0	
	diarrhea, abdominal pain	1	0	
	stools loose	1	0	
	abdominal discomfort	0	1	
	retching	1	0	
	nausea	0	1	
	stomatitis, oral sore	1	0	
hypochondrial pain, left	1	0		

*Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 17. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis*
		GFLX	LVFX	
<u>No. of patients with abnormal laboratory findings</u> Total no. of patients evaluated		15/106 (14.2%)	21/107 (19.6%)	p=0.3610
Parameter	RBC ↑ · Hb ↑ · Ht ↑	0	1	
	WBC ↓	2	0	
	WBC ↓ · Neutro. ↓	0	3	
	WBC ↓ · S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · Al-P ↑	0	1	
	Neutro. ↓	1	0	
	Eos. ↑	0	3	
	Eos. ↑ · S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · Al-P ↑ · γ-GTP ↑	0	1	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑	4	3	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · γ-GTP ↑	1	1	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · Al-P ↑ · γ-GTP ↑	1	0	
	S-GPT ↑	4	3	
	S-GPT ↑ · γ-GTP ↑	1	0	
	S-GPT ↑ · γ-GTP ↑ · LAP ↑	0	1	
	Direct bilirubin ↑	0	2	
	K ↑	0	1	
	Blood sugar ↓	1	0	
	CK ↑	0	1	

*Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 18. Overall safety

Treatment group	No. of cases	Safe	Almost completely safe	A slight problem	A problem	Safety rate (%)	Statistical analysis*
GFLX	110	84	21	5	0	76.4	p = 0.9965
LVFX	107	82	19	5	1	76.6	

Safety rate: safe/no. of cases

*U-test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 19. Usefulness

Treatment group	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate (%)	Statistical analysis
GFLX	99	20	72	2	5	92.9	p = 0.6355 ¹⁾
LVFX	98	19	69	5	5	89.8	p = 0.4336 ²⁾

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

¹⁾U-test, ²⁾χ² test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

のフルオロキノロン系抗菌薬が topoisomerase IV を標的としていることと異なり、作用機序における違いも明確になりつつある^{18,19)}。GFLX は DNA gyrase 阻害濃度とはほぼ同じ濃度で topoisomerase IV をも阻害し、その阻害活性はニューキノロン系抗菌薬のなかでは最強に分類され、キノロン耐性株に対しても有効性が示唆されている。また、耐性獲得試験において、GFLX は他のフルオロキノロン系抗菌薬に比し、耐性獲得率は低いと推察される²⁰⁾。さらに安全性の面でもキノロン骨格の 8 位にメトキシ基を導入した結果、従来のフルオロキノロン系抗菌薬で問題となっている光毒性が動物実験では認められなくなっている¹⁰⁾。

一般臨床試験において、GFLX は呼吸器感染症に対して高い有効性が示され、その中で肺炎に対しては 1 回 100 mg, 150 mg ないし 200 mg の 1 日 2 回投与で良好な有効性を示すことが認められた。なお *S. pneumoniae* (23/23), *H. influenzae* (30/30) および *M. (B.) catarrhalis* (14/14) の菌消失率はいずれも 100% と優れたものであった。安全性については、副作用の発現率、臨床検査値異常の発現率ともに低いものであり、GFLX には光過敏反応などの特異的なものは認められなかった¹¹⁾。一方、呼吸器領域における至適臨床用量設定試験¹³⁾が、慢性気道感染症を対象として、100 mg × 2 回/日 (L 群), 150 mg × 2 回/日 (M 群) および 200 mg × 2 回/日 (H 群) の二重盲検群間比較試験にて実施され、有効率は 3 群間に有意差はみられなかった。しかし、H 群で著効率がもっとも高く、また、層別解析における気管支拡張症 (感染時) および感染症重症度が中等症の症例において H 群の有効率が有意に高かった。なお、副作用発現率および臨床検査値異常発現率にも有意差はみられなかった¹³⁾。これらの成績を勘案して、肺炎に対しても至適臨床用量は、200 mg × 2 回/日

が妥当であると考えられた。

そこで、今回我々は、GFLX の肺炎に対する有効性、安全性および有用性を客観的に評価するため、LVFX を対照薬とし、二重盲検比較試験を実施した。

本試験における対照薬は LVFX が選定されたが、LVFX は ofloxacin の改良型でありフルオロキノロン系抗菌薬のなかで、今日、呼吸器感染症の治療にもっとも汎用され、有効性および安全性の評価が定まっていることおよび国際的に評価が高いことなどによる。

LVFX の用法・用量は呼吸器感染症に対する承認用量である 1 回 100 mg 1 日 3 回投与とした。一方 GFLX の用法・用量については、本試験前の一般臨床試験で収集された肺炎 88 例の用量別有効率は、100 mg × 2 回/日 89.7% (35/39), 150 mg × 2 回/日 80.8% (21/26) および 200 mg × 2 回/日 95.7% (22/23) であり、200 mg × 2 回/日の有効率がもっとも高かったこと、さらに著効率においてそれぞれ 17.9%、23.1% および 52.2% と用量依存性が認められたこと、また、安全性については用量依存性は認められなかったことなどを考慮して、1 回 200 mg 1 日 2 回投与を選択した。投与期間は両薬剤群とも 14 日間とした。

検討対象症例は 226 例で、このうち臨床効果の解析対象例は 200 例 (GFLX 群 100 例, LVFX 群 100 例) であった (除外・脱落率 11.5%)。両薬剤群間での患者の背景因子のうち、感染症診断名、起炎菌および投与前喀痰量・WBC・胸部 X 線点数を除く背景因子では両薬剤群間に有意確率 15% 以下で偏りはみられなかった。偏りのみられた背景因子について、それぞれ 3 因子交互作用および 2 因子交互作用の検討をし、起炎菌を除いて有意差はみられず、臨床効果に影響をおよぼさないことが示された。起炎菌についてはさらに Mantel-Haenszel 検定により補正した結果、同様に臨床効果に

Table 20. Clinical efficacy (intent to treat)

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor	unevaluable		
GFLX	115	30	75	0	2	8	91.3	$p = 0.0042^1$ ($\Delta = 0.10$) 90% confidence interval $-0.066 \sim 0.056$ 95% confidence interval $0.078 \sim 0.068$ $p = 0.8898^2, p = 0.3162^3$
LVFX	110	26	75	1	5	3	91.8	

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

¹ Test for clinical equivalence, ² χ^2 test, ³ U-test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

影響をおよぼさないことが確認されたため、以下の成績の補正は行わなかった。

臨床効果は GFLX 群 98.0% (98/100)、LVFX 群 95.0% (95/100) と両群ともに高い有効率であった。許容差を 10% としてハンディキャップ法による同等性の検証を行った結果、GFLX 群は臨床効果において LVFX 群と同等であることが証明された。さらに最尤推定法による解析を行い、臨床効果において GFLX 群と LVFX 群について同等であることが確認された。なお、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

対照薬である LVFX の本試験での有効率 95.0% という値は、LVFX と ofloxacin との二重盲検比較試験での成績 85.3% (58/68)²¹ と比較するとやや高い成績であった。しかし、levofloxacin の一般臨床試験における肺炎・肺膿瘍・膿胸に対する 1 回 100 mg 1 日 3 回投与の成績は 93.2% (41/44)²² と報告されており、今回とほぼ同様の成績であった。なお、本試験の高い有効率は、患者選択基準を明確にし、適格な患者がエントリーされたことも一因と考えられた。

細菌学的効果を菌陰性化率でみると、GFLX 群 100% (39/39)、LVFX 群 87.5% (21/24) で、GFLX 群の陰性化率が高い傾向にあることがうかがわれた。検出された全菌株のうち、呼吸器感染症の代表的な起炎菌と考えられる *S. pneumoniae*、*H. influenzae* の菌消失率は、GFLX 群でいずれも 100% (17/17)、100% (14/14)、LVFX 群では 91.7% (11/12)、100% (10/10) であった。

安全性については、GFLX 群の副作用および臨床検査値異常の発現率は 10.4% (12/115) および 14.2% (15/106)、LVFX 群の発現率は 4.5% (5/110) および 19.6% (21/107) で、両薬剤群間に有意差はみられなかった。

概括安全度 (安全率) は GFLX 群 76.4% (84/110)、LVFX 群 76.6% (82/107) で両薬剤群間に有意差はみられなかった。GFLX の副作用および臨床検査値異常発現率は、既存のフルオロキノロン系抗菌薬の二重盲検比較試験^{21,23,24} の成績とほぼ同程度であった。また、GFLX

の一般臨床試験での副作用発現率は 3.5% (55/1583)、臨床検査値異常発現率は 4.8% (62/1303) であり、既存のフルオロキノロン系抗菌薬^{25, 26} とほぼ同程度であった。また、フルオロキノロン系抗菌薬で問題となる痙攣や光過敏反応^{30,31} などの副作用もみられていないなど、GFLX は安全性において特に臨床問題となるものはないと考えられる。

有用率は GFLX 群 92.9% (92/99)、LVFX 群 89.8% (88/98) で両薬剤群間に有意差はみられなかった。

なお、6 か月以内に他の治療に参加した 1 例を除いた全投薬症例 225 例の臨床効果について Intent to treat 解析した結果でも、GFLX 群 91.3% (105/115)、LVFX 群 91.8% (101/110) の有効率で、同等性が検証された。なお、両薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 20) ($p=0.3162$, U 検定)。

以上の成績は、GFLX が従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比較し、その構造活性の差異や作用機序の違いに由来する優れた抗菌力、良好な体内動態などの優位性が反映されたものと考えられ、GFLX は細菌性肺炎、特に *S. pneumoniae*、*H. influenzae* あるいはクラミジア、マイコプラズマを起炎菌とするいわゆる市中肺炎に対して有用な薬剤であると考えられた。

文 献

- Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Com-

- parative in vitro and vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- 6) Tomioka H, Saito H, Sato K, et al.: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, Sparfloxacin and Ofloxacin. *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1259~1263, 1993
 - 7) Tomizawa H, Miyazaki S, Yamaguchi K, et al.: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 103~106, 1998
 - 8) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
 - 9) Miyara T, Gaja M, Saito A, et al.: Antimicrobial activity of AM-1155 against *Legionella*. 3rd western pacific congress on chemotherapy and infectious diseases, Bali, Indonesia, 1992
 - 10) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモット及びマウスにおける光毒性。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
 - 11) 松本文夫, 副島林造: 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム AM-1155, 東京, 1995
 - 12) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
 - 13) 斎藤 篤, 大道光秀, 荒川正昭, 他: 慢性気道感染症に対する gatifloxacin の用量設定試験。日化療会誌 47 (S-2): 419~437, 1999
 - 14) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981
 - 15) 国井乙彦 (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案。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
 - 16) 新医薬品統計解析指針検討会: 臨床試験の統計解析に関するガイドライン。新薬臨床評価ガイドライン (日本公定書協会編), p.67~91. 薬事日報社, 東京, 1995
 - 17) Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I, et al.: Multiple pathogens in adult patients admitted with community acquired pneumonia—One year prospective study of 346 consecutive patients, *Thorax.* 51: 179~184, 1996
 - 18) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410~412, 1999
 - 19) Takei M, Fukuda H, Yasue T, et al.: Inhibitory Activities of Gatifloxacin (AM-1155), a Newly Developed Fluoroquinolone, against Bacterial and Mammalian Type II Topoisomerase. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 2678~2681, 1998
 - 20) AM-1155 に対するブドウ球菌及び肺炎球菌自然耐性株の出現頻度 社内資料
 - 21) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 細菌性肺炎に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験。Chemotherapy 40 (S-3): 121~146, 1992
 - 22) 斎藤 厚, 重野芳輝, 伊良部勇栄, 他: 内科領域感染症に対する Levofloxacin の臨床評価。Chemotherapy 40 (S-3): 147~169, 1992
 - 23) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 細菌性肺炎に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績。Chemotherapy 39 (S-4): 429~453, 1991
 - 24) 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 の二重盲検比較試験。Chemotherapy 39: 467~499, 1991
 - 25) 岸 洋一, 勝 正孝, 斎藤 篤: 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, DL-8280. 名古屋, 1992
 - 26) 熊澤浄一, 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, BAYo 9867 (Ciprofloxacin)。岡山, 1984
 - 27) 国井乙彦, 島田 馨: 第34回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, T-3262. 東京, 1987
 - 28) 上野一恵, 河田幸道, 原 耕平: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム (2), Sparfloxacin (AT-4140)。岐阜, 1990
 - 29) 斎藤 厚: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム, Levofloxacin (DR-3355)。大分, 1991
 - 30) 厚生省薬務局: エノキサシンによる光過敏症について。医薬品副作用情報 No.83: 2~3, 1987
 - 31) 厚生省薬務局: スパルフロキサシンと光過敏症。医薬品副作用情報 No.127: 4~5, 1994

A double-blind comparative study of gatifloxacin and levofloxacin in pneumonia

Atsushi Saito¹, Takao Koike², Koji Taneichi², Tsuyoshi Takeda²,
 Kaoru Takeuchi², Mitsuhide Ohmichi³, Hiroko Sasaki³, Hiroshi Inoue⁴,
 Masao Sato⁴, Masayuki Ohura⁴, Yoji Aoyama⁴, Masami Yoshida⁴,
 Kenichi Takeuchi⁴, Nobuya Miyamoto⁴, Akira Watanabe⁵, Noboru Aso⁵,
 Hiroshi Takahashi⁵, Yasuyuki Sano⁶, Yasuo Arai⁶, Koichiro Nakata⁷,
 Tatsuo Nakatani⁷, Hajime Goto⁸, Hiroyuki Kobayashi⁹, Hiroshi Miura⁹,
 Harumi Shishido¹⁰, Koji Sato¹⁰, Fumio Matsumoto¹¹, Iwao Sakurai¹¹,
 Takao Ohkubo¹², Hirotada Ikeda¹², Masanori Nishikawa¹², Masanori Matsumura¹²,
 Masanori Sato¹², Shigeto Takagi¹², Motoshi Tsubakihara¹², Takatoshi Takii¹²,

Hiroyuki Numata¹²⁾, Nobuki Aoki¹³⁾, Osamu Sekine¹⁴⁾, Yasutoshi Suzuki¹⁴⁾,
 Masashi Matsuda¹⁴⁾, Koichi Wada¹⁵⁾, Katsuya Fuse¹⁵⁾, Fumihide Iwata¹⁵⁾,
 Shigeyuki Hoshino¹⁵⁾, Akira Iwashima¹⁵⁾, Atsuhiko Sato¹⁵⁾, Kingo Chida¹⁵⁾,
 Ken Yagi¹⁶⁾, Takehisa Sano¹⁶⁾, Hideki Suganuma¹⁶⁾, Ryoji Tamura¹⁶⁾,
 Naoki Inui¹⁶⁾, Masatoshi Iwata¹⁶⁾, Yutaro Nakamura¹⁶⁾, Saburo Oda¹⁶⁾,
 Kenji Yanase¹⁷⁾, Nobuo Kubo¹⁷⁾, Kana Ueno¹⁷⁾, Kaoru Shimokata¹⁸⁾,
 Masashi Yamamoto¹⁸⁾, Maki Ando¹⁸⁾, Yasunobu Totani¹⁸⁾, Syuzo Sakai¹⁸⁾,
 Takanao Murate¹⁸⁾, Sadaaki Yamori¹⁸⁾, Yoshitsugu Iinuma¹⁸⁾, Norio Takagi¹⁸⁾,
 Masamitsu Iwata¹⁸⁾, Yasuteru Sugino¹⁸⁾, Kenzo Takagi¹⁹⁾, Masao Tano¹⁹⁾,
 Masaru Iwata¹⁹⁾, Akira Nagata¹⁹⁾, Masahiro Ogawa¹⁹⁾, Yasunobu Noda¹⁹⁾,
 Hideo Gonda¹⁹⁾, Naofumi Ohishi¹⁹⁾, Fumiyuki Kuze²⁰⁾, Nobuaki Ikeda²⁰⁾,
 Takuya Kurasawa²⁰⁾, Koichi Nakatani²⁰⁾, Takashi Ikeda²⁰⁾, Kenshi Bando²⁰⁾,
 Noriaki Ishikawa²⁰⁾, Makiko Taniguchi²⁰⁾, Yoshiro Mochizuki²⁰⁾, Tetsuji Kawamura²⁰⁾,
 Fumio Miki²¹⁾, Nobuhiro Narita²²⁾, Keiichi Mikasa²²⁾, Takao Sasaki²²⁾,
 Yukio Matsumoto²³⁾, Rinzo Soejima²⁴⁾, Toshiharu Matsushima²⁴⁾, Yoshihito Niki²⁴⁾,
 Koji Hashiguchi²⁴⁾, Yoshihiro Kobashi²⁴⁾, Niro Okimoto²⁵⁾, Hirohide Yoneyama²⁵⁾,
 Takayuki Karino²⁵⁾, Hideo Ohba²⁵⁾, Kazue Fujita²⁵⁾, Yoshiro Sawae²⁵⁾,
 Katsuhiko Eguchi²⁶⁾, Nobuyuki Shimono²⁶⁾, Minoru Yoshida²⁷⁾, Takamichi Aritomi²⁷⁾,
 Kotaro Ohizumi²⁸⁾, Tsuneaki Shiraishi²⁸⁾, Yoshiyuki Mitsutake²⁸⁾, Yasuyuki Tanaka²⁸⁾,
 Shinzo Kawaguchi²⁸⁾, Masashi Kawahara²⁸⁾, Hironari Shigematsu²⁸⁾, Yasutomu Oda²⁸⁾,
 Kohei Hara²⁹⁾, Shigeru Kohno²⁹⁾, Naofumi Suyama²⁹⁾, Tsuyoshi Nagatake³⁰⁾,
 Kazunori Ohishi³⁰⁾, Fuminari Sonoda³⁰⁾, Keiko Tsuchihashi³⁰⁾, Hiroaki Mitsushima³⁰⁾,
 Masaru Nasu³¹⁾, Atsuro Hashimoto³¹⁾, Hiroyuki Nagai³¹⁾, Jun Goto³¹⁾,
 Hiroshi Kawano³¹⁾, Atsushi Saito³²⁾, Masao Tateyama³²⁾, Tsutomu Shimoji³²⁾,
 Mitsuyoshi Nakashima³³⁾ and Kyoichi Ohhashi³⁴⁾

¹⁾Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital, 163-1, Kashiwashita, Kashiwa, Chiba, Japan

²⁾Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine and Affiliated Hospital

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

⁴⁾Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, School of Medicine and Affiliated Hospital

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

⁶⁾Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital

⁷⁾Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

⁸⁾Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

⁹⁾First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine

¹⁰⁾Department of Respiratory Disease, Tokyo National Chest Hospital

¹¹⁾Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

¹²⁾First Department of Internal Medicine, Yokohama City University, School of Medicine and Affiliated Hospital

¹³⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

¹⁴⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

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

¹⁶⁾The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine and Affiliated Hospital

¹⁷⁾Department of Internal Medicine, Mikatahara Hospital

¹⁸⁾The First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Affiliated Hospital

(*Department of Clinical Preventive Services, Nagoya University)

¹⁹⁾The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Affiliated Hospital

²⁰⁾Department of Infection and Inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University and Affiliated Hospital

²¹⁾Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

²²⁾Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

²³⁾Third Department of Internal Medicine, Tottori University, Faculty of Medicine

²⁴⁾Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School (*Kawasaki University of Medical Welfare)

²⁵⁾Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

²⁶⁾First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University and Affiliated Hospital

²⁷⁾Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University

²⁸⁾The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine and Affiliated Hospital

²⁹⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine and Affiliated Hospital

³⁰⁾Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospital

³¹⁾Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University and Affiliated Hospital

³²⁾First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus and Affiliated Hospital

³³⁾Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

³⁴⁾Department of Clinical Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

This randomized, double-blind clinical study was conducted to compare the clinical efficacy, safety, and usefulness of gatifloxacin (GFLX, AM-1155), a new 8-methoxyquinolone, with that of levofloxacin (LVFX) in pneumonia. GFLX was administered at an oral dose of 200 mg, twice a day, and LVFX at an oral dose of 100 mg, three times a day, for 14 days, and the following results were obtained:

1. Of the total of 226 patients enrolled, 200 (GFLX group: 100, LVFX group: 100) were eligible for evaluation of clinical efficacy.

2. The clinical efficacy rate was 98.0% (98/100) in the GFLX group, and 95.0% (95/100) in the LVFX group, and thus high efficacy was shown in both groups. The clinical equivalency of GFLX to LVFX was confirmed at $\Delta=10\%$, and the difference between the groups was not significant.

3. The bacteriological elimination rate was 100% (39/39) in the GFLX group and 87.5% (21/24) in the LVFX group, with no significant difference.

4. Side effects were noted in 10.4% (12/115) in the GFLX group and in 4.5% (5/110) in the LVFX group, and the difference between the two groups was not significant. The major events were diarrhea, sleepiness and dizziness.

5. Abnormal laboratory findings were observed in 14.2% (15/106) in the GFLX group and in 19.6% (21/107) in the LVFX group, and the difference between the two groups was not significant. The major events were mild elevations of transaminases.

6. The safety rate ("safe" in overall safety) was 76.4% (84/110) in the GFLX group and 76.6% (82/107) in the LVFX group, with no significant difference.

7. The usefulness rate (markedly useful + useful) was 92.9% (92/99) in the GFLX group and 89.8% (88/98) in the LVFX group, and the difference between the two groups was not significant.

The clinical equivalency of GFLX to LVFX was confirmed at $\Delta=10\%$. The bacteriological elimination rate was 100% in the GFLX group. There were no significant differences between the two groups in the incidence of side effects or abnormal laboratory findings. These results indicate that GFLX is a highly effective drug for the treatment of community-acquired pneumonia (bacterial, mycoplasmal, and chlamydial pneumonia).