

【原著・臨床試験】

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

斎藤 篤^{1)a,b)}・大道 光秀²⁾・大野 勲³⁾・井上 洋西⁴⁾・佐藤 正男⁴⁾・勝 正孝⁵⁾
 金子光太郎⁶⁾・佐野 靖之⁶⁾・荒井 康男⁶⁾・北條 貴子⁶⁾・中田紘一郎⁷⁾・中谷 龍王⁷⁾
 工藤宏一郎⁸⁾・川名 明彦⁸⁾・稲松 孝思⁹⁾・坂元 寛志⁹⁾・増田 義重⁹⁾・山口佳寿博¹⁰⁾
 中村 守男¹⁰⁾・林 泉¹¹⁾・後藤 元¹²⁾・湯浅 和美¹²⁾・小林 宏行^{13)a,b)}・三浦 洋¹²⁾
 穴戸 春美¹⁴⁾・佐藤 紘二¹⁴⁾・永井 英明¹⁴⁾・松本 文夫¹⁵⁾・桜井 馨¹⁵⁾・大久保隆男¹⁶⁾
 池田 大忠¹⁶⁾・西川 正憲¹⁶⁾・赤堀 正¹⁶⁾・中村 俊夫¹⁶⁾・小田切繁樹^{17)a,b)}・鈴木 周雄¹⁷⁾
 小倉 高志¹⁷⁾・吉池 保博¹⁷⁾・井上 聡¹⁷⁾・高橋 宏¹⁷⁾・高橋 健一¹⁷⁾・戸田万里子¹⁷⁾
 綿貫 祐司¹⁷⁾・石丸百合子¹⁷⁾・青木 信樹¹⁸⁾・関根 理¹⁹⁾・鈴木 康稔¹⁹⁾・松田 正史¹⁹⁾
 和田 光一²⁰⁾・五十嵐謙一²⁰⁾・塚田 弘樹²⁰⁾・布施 克也²⁰⁾・星野 重幸²⁰⁾・岩島 明²⁰⁾
 岩田 文英²⁰⁾・中嶋 俊明²⁰⁾・佐藤 篤彦²¹⁾・千田 金吾²¹⁾・八木 健²¹⁾・佐野 武尚²¹⁾
 首沼 秀基²¹⁾・田村 亨治²¹⁾・岩田 政敏²¹⁾・本多 淳郎²¹⁾・山川 博生²¹⁾・柳瀬 賢次²²⁾
 角南 明²²⁾・下方 薫^{23)a)}・山本 雅史²³⁾・安藤 麻紀²³⁾・矢守 貞昭²³⁾・飯沼 由嗣²³⁾
 高木 健三²⁴⁾・岩田 勝²⁴⁾・小川 清隆²⁴⁾・渡辺 好明²⁴⁾・久世 文幸²⁵⁾・池田 宜昭²⁵⁾
 倉澤 卓也²⁵⁾・佐藤 敦夫²⁵⁾・成田 亘啓²⁶⁾・三笠 桂一²⁶⁾・平田 一人²⁷⁾・林 清二²⁸⁾
 副島 林造^{29)a,b)}・松島 敏春²⁹⁾・二木 芳人²⁹⁾・沖本 二郎³⁰⁾・米山 浩英³⁰⁾・藤田 和憲³⁰⁾
 澤江 義郎³¹⁾・岡田 薫³¹⁾・福岡 道雄³¹⁾・吉田 稔³²⁾・有富 貴道³²⁾・大泉耕太郎^{33)a,b)}
 白石 恒明³³⁾・堀田まり子³³⁾・末安 禎子³³⁾・川口 信三³³⁾・川原 正士³³⁾・重松 浩成³³⁾
 川山 智隆³³⁾・佐野 暢彦³³⁾・原 耕平³⁴⁾・河野 茂³⁴⁾・朝野 和典³⁴⁾・犬山 正仁³⁴⁾
 永武 毅³⁵⁾・大石 和徳³⁵⁾・宇都宮嘉明³⁵⁾・真崎 宏則³⁵⁾・隆杉 正和³⁵⁾・那須 勝³⁶⁾
 山崎 透³⁶⁾・後藤 純³⁶⁾・河野 宏³⁶⁾・斎藤 厚^{37)a,b)}・健山 正男³⁷⁾・中島 光好^{38)a,c)}
 大橋 京一^{39)c)}

¹⁾東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科*, ²⁾札幌鉄道病院呼吸器科, ³⁾東北大学第一内科,

⁴⁾岩手医科大学第三内科および関連施設, ⁵⁾国立霞ヶ浦病院内科, 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⁾国立国際医療センター呼吸器科, ⁹⁾東京都老人医療センター感染症科,

¹⁰⁾慶應義塾大学循環器呼吸器内科, ¹¹⁾財団法人癌研究会附属病院内科, ¹²⁾東京都立駒込病院呼吸器内科,

¹³⁾杏林大学第一内科, ¹⁴⁾国立療養所東京病院呼吸器科, ¹⁵⁾神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科,

¹⁶⁾横浜市立大学第一内科および関連施設, ¹⁷⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, ¹⁸⁾信楽園病院内科,

¹⁹⁾水原郷病院内科, ²⁰⁾新潟大学第二内科および関連施設, ²¹⁾浜松医科大学第二内科および関連施設,

²²⁾聖隷三方原病院呼吸器科, ²³⁾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),

²⁴⁾名古屋大学第二内科および関連施設, ²⁵⁾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,

²⁶⁾奈良県立医科大学第二内科, ²⁷⁾大阪市立大学第一内科, ²⁸⁾大阪大学第三内科, ²⁹⁾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), ³⁰⁾川崎医科大学附属川崎病院第二内科,

³¹⁾九州大学第一内科および関連施設, ³²⁾福岡大学第二内科, ³³⁾久留米大学第一内科および関連施設,

³⁴⁾長崎大学第二内科および関連施設, ³⁵⁾長崎大学熱帯医学研究所内科および関連施設,

³⁶⁾大分医科大学第二内科および関連施設, ³⁷⁾琉球大学第一内科, ³⁸⁾浜松医科大学薬理学教室,

³⁹⁾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) の慢性気道感染症に対する有効性, 安全性および有用性を客観的に評価する目的で, 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 日間連日経口投与とした。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 227 例 (GFLX 群 115 例, LVFX 群 112 例) で、臨床効果の解析対象例は 183 例 (GFLX 群 93 例, LVFX 群 90 例) であった。
- 2) 臨床効果は、GFLX 群 98.9% (92/93), LVFX 群 77.8% (70/90) の有効率であり、両薬剤群間に有意差がみられた。
- 3) 細菌学的効果は、GFLX 群 90.9% (50/55), LVFX 群 85.4% (41/48) 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 8.0% (9/112), LVFX 群 9.3% (10/108) で、両薬剤群間に有意差はみられなかった。主な症状は消化器症状であり、重篤なものはみられなかった。
- 5) 臨床検査値異常の発現率は GFLX 群 14.7% (15/102), LVFX 群 11.7% (12/103) 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」と評価された症例は GFLX 群 77.1% (81/105), LVFX 群 79.6% (82/103) であり、両薬剤群間に有意差はみられなかった。
- 7) 有用率は、GFLX 群 93.5% (86/92), LVFX 群 78.2% (68/87) であり、両薬剤群間に有意差がみられた。

以上、慢性気道感染症に対する GFLX 1 回 200 mg 1 日 2 回投与は LVFX 1 回 100 mg 1 日 3 回投与と臨床効果および有用性に有意差がみられた。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。これら成績から GFLX は慢性気道感染症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: 慢性気道感染症, 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、抗酸菌にもそれぞれ良好な抗菌活性を有し、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。この他、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、慢性気道感染症に対する有効率は、93.5% (144/154) 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% であり、*Pseudomonas aeruginosa* (10/20) は 50.0% 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¹³⁾。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 群の臨床効果に有意差がみられた。一方、これら用量設定試験で

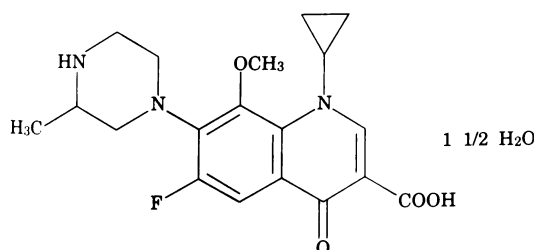


Fig. 1. Chemical structure of gatifloxacin.

の副作用発現率および臨床検査値異常発現率には用量依存性がみられなかった。以上の成績から、GFLXの慢性気道感染症に対する至適臨床用量は1回200mg 1日2回投与が妥当であると判断された¹⁹⁾。

これらの経緯から、GFLX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

平成7年3月から平成9年6月までに全国56施設を受診し、いわゆる慢性気道感染症(慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症(感染時)、気管支喘息・肺気腫・肺線維症・陳旧性肺結核症の二次感染症など。ただし、びまん性汎細気管支炎は除く)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な症例で、膿性痰を有していることを必須とし、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) 同一感染の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つて、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 (C)」として外観上識別不能な小箱に収め密封することとした。

4. 治験薬剤の割付および品質試験

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、各薬剤群それぞれ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。

	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.

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（星薬科大学薬剤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) 治癒または改善し、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したがうものとした。

(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）、抗腫瘍薬など

(3) 治験薬剤の薬効評価に影響をおよ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た場合には、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）など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、現疾患に関係する既往歴、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日未滿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), + (あり), - (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. などを省略せず、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、細菌学的検査成績、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

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		●	○	●	●
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		○		○	○
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)		○			○
Chlamydial antibody		○			○
Cold hemagglutination		○			○
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

推移が明らかでないもの

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

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¹⁵⁾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)の採択は、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」¹⁶⁾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 開封前に症例の採否、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。

有用性の判定は臨床効果と概括安全度との組み合わせ

Table 2. Criteria for clinical efficacy against chronic respiratory tract infections (for reference)

	Excellent	Good
Body temperature	decreased to less than 37°C within 3 days	decreased to less than 37°C within 14 days
Sputum property	changed from P or PM to M or disappeared within 7 days	changed from P or PM to M or disappeared within 14 days
Sputum volume	decreased to 1+ or less within 7 days	one-step or greater improvement within 14 days
WBC	decreased to less than 8,000/mm ³ within 7 days	decreased to less than 8,000/mm ³ within 14 days
CRP	decreased to 1+ or less within 7 days (to the degree ± if it was 1+ at the start)	two-step or greater improvement within 14 days
Causative organisms	disappeared within 7 days	disappeared within 14 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

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。

10. 不完全症例の取り扱いと開鍵

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, 白血球数, ESR, CRP 等), 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, 有用性等は 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, 有用率等は 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, 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⁾に従い、臨床効果に対して行うこととした。

II. 結 果

1. 症例構成

本治験の検討対象症例数は GFLX 群 115 例, LVFX 群 112 例の計 227 例であった。各評価項目ごとに症例構成を Table 4 に、また不採用理由を Table 5 に示した。

本治験前 (6 か月以内) に他の治験に参加した 6 例お

よび重複投与の 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、183 例 (GFLX 93 例, LVFX 群 90 例) で、不採用例は 44 例 (GFLX 群 22 例, LVFX 群 22 例) であった (除外・脱落率 19.4%)。その内訳は 6 か月以内に他の治験に参加した 6 例, 重複投与の 1 例, 対象外疾患 3 例, 薬効評価不適 3 例, 薬剤アレルギーの既往歴 2 例, 年齢違反 6 例, 感染症状不明確 5 例, 前投薬違反 1 例, 服薬量不足 3 例, 経過観察不十分 1 例, 併用薬違反 13 例であった。

副作用の解析対象例は 220 例 (GFLX 群 112 例, LVFX 群 108 例) で、6 か月以内に他の治験に参加した 6 例および重複投与の 1 例 (GFLX 群 3 例, LVFX 群 4 例) を不採用とした。

臨床検査値の解析対象例は 205 例 (GFLX 群 102 例, LVFX 群 103 例) で、不採用例は 22 例 (GFLX 群 13 例, LVFX 群 9 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 208 例 (GFLX 群 105 例, LVFX 群 103 例) で、不採用例は 19 例 (GFLX 群 10 例, LVFX 群 9 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 179 例 (GFLX 群 92 例, LVFX 群 87 例) で、不採用例は 48 例 (GFLX 群 23 例, LVFX 群 25 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 183 例の両薬剤群間の背景因子について検討した (Tables 6~9)。

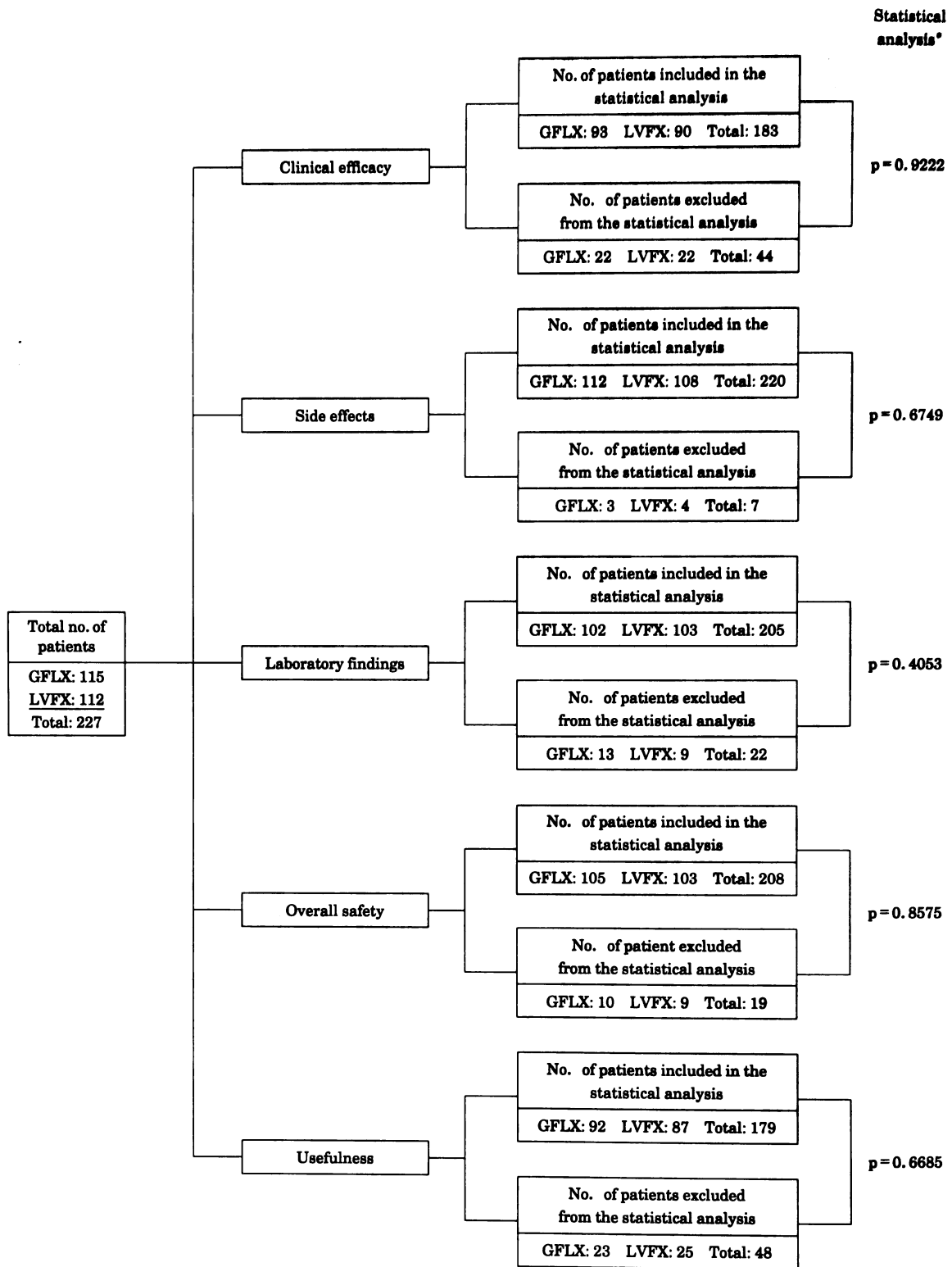
1) 感染症診断名

気管支拡張症 (感染時) が 59 例 (GFLX 群 30 例, LVFX 群 29 例) ともっとも多く、次いで慢性気管支炎の急性増悪の 47 例 (GFLX 群 23 例, LVFX 群 24 例) であった。両薬剤群間に診断名分布の偏りはみられなかった。

2) 重症度, 性別, 年齢, 入院・外来の別

重症度において偏りがみられ、GFLX 群に中等度が多く分布していた。それ以外の性別, 年齢, 入院・外来の別においては両薬剤間に偏りはみられなかった。重症度に偏りがみられたため ($p=0.1149$), 重症度, 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

Table 4. Case distribution

* χ^2 test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

討したところ、 $p=0.456$ (Breslow-Day 検定) となり、交互作用は認められなかった。さらに重症度と臨床効果の2因子交互作用を検討したところ、 $p=0.269$ (χ^2 検

定) で有意差はみられなかった。

3) 基礎疾患・合併症, 直前化学療法, 併用薬の有無, 投与期間

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	×	×	×	×	×	3	3
Double administration	×	×	×	×	×	0	1
Non - targeted disease	×	○	○	○	×	1	1
	and insufficient clinical laboratory test items	×	○	×	×	1	0
Diseases not suited for evaluation	×	○	○	○	×	1	2
History of drug allergy	×	○	○	○	×	0	2
Age violation	×	○	○	○	×	2	4
No definite signs of infection	×	○	○	○	×	1	1
	and violation of prohibition against concomitant drugs	×	○	○	×	0	1
	, violation of prohibition against concomitant drugs and insufficient clinical laboratory test items	×	○	×	×	0	1
	,insufficient clinical laboratory test items and side effects	×	○	×	○	1	0
Pretreatment with new quinolones and side effects	×	○	○	○	○	1	0
Insufficient dosing	and discontinuation because of side effects	×	○	○	○	2	0
	, discontinuation because of side effects and insufficient clinical laboratory test items	×	○	×	○	1	0
Insufficient observation during treatment, insufficient clinical laboratory test items, and mild side effects	×	○	×	○	×	1	0
Violation of prohibitions against concomitant drugs	×	○	○	○	×	7	5
	and insufficient clinical laboratory test items	×	○	×	×	0	1
Insufficient clinical laboratory test items	○	○	×	×	×	6	3

○: evaluated, ×: excluded

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。

4) 投与開始時の自覚症状・所見, 臨床検査値
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。

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 56 例, LVFX 群 51 例であった。GFLX 群および LVFX 群で, 単独菌感染例はそれぞれ 48 例および 40 例, 複数菌感染例はそれぞれ 8 例および 11 例, 菌不明例はそれぞれ 37 例および 39 例であり, これらの分布に偏りはみられなかった。

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, 130 株中 67 株 (GFLX 群 38 株, LVFX 群 29 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 183 例に対する臨床効果を Table 10 に示した。GFLX 群 93 例中著効 22 例, 有効 70 例, 無効 1 例, LVFX 群 90 例中著効 13 例, 有効 57 例, やや有効 7 例, 無効 13 例であった。有効率は GFLX 群 98.9% (92/93), LVFX 群 77.8% (70/90) であり, 許容差を 10% ($\Delta=0.10$) として同等性の検証を行った結果, GFLX 群と LVFX 群で同等であることが証明された ($p=0.0001$)。さらに, 有効率について, χ^2 検定および U 検定を行ったところ, 両薬剤群間に有意差がみられた ($p=0.0001$, χ^2 検定・ $p=0.0003$, U 検定)。

2) 診断名別臨床効果

Table 6. Patient background factors

Characteristics	Treatment group		Statistical analysis*	
	GFLX	LVFX		
Diagnosis	chronic bronchitis (exacerbation)	23	24	p = 0.7112
	bronchiectasis with infection	30	29	
	bronchial asthma with infection	13	9	
	old pulmonary tuberculosis with infection	13	11	
	pulmonary cyst with infection	12	11	
	others	2	6	
Severity	mild	25	34	P = 0.1149
	moderate	68	56	
Sex	male	56	60	P = 0.3651
	female	37	30	
Age (years)	20-39	5	3	p = 0.3901
	40-64	35	26	
	65-74	29	38	
	75-84	24	23	
In/Out patient	out	53	49	p = 0.1763
	in	37	32	
	in-out	3	9	
Underlying disease and/or complications	absent	17	18	p = 0.7674
	present	76	72	
Pretreatment with antibacterials	absent	75	76	p = 0.4988
	present	18	14	
Concomitant drugs	absent	16	18	p = 0.6269
	present	77	72	
Duration of test drug administration (days)	~7	28	31	p = 0.5309
	8~13	15	18	
	14	50	41	

* χ^2 test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

診断名別臨床効果を Table 11 に示した。主な診断名別の有効率は、慢性気管支炎の急性増悪では GFLX 群 100% (23/23), LVFX 群 87.5% (21/24), 気管支拡張症 (感染時) で GFLX 群 100% (30/30), LVFX 群 75.9% (22/29), 肺気腫の二次感染で GFLX 群 91.7% (11/12), LVFX 群 72.7% (8/11), 陳旧性肺結核の二次感染で GFLX 群 100% (13/13), LVFX 群 54.5% (6/11), 気管支喘息の二次感染で GFLX 群 100% (13/13), LVFX 群 100% (9/9) であった。このうち慢性気管支炎の急性増悪, 気管支拡張症 (感染時) および陳旧性肺結核の二次感染において, それぞれ両薬剤群間に有意差がみられた (慢性気管支炎の急性増悪: $p=0.0348$, U 検定, 気管支拡張症 (感染時): $p=0.0042$, χ^2 検定, 陳旧性肺結核の二次感染: $p=0.0394$, U 検定 $\cdot p=0.0063$, χ^2 検定)。

3) 重症度別, 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

重症度別, 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果を Table 12 に示した。重症度別臨床効果において, 軽症では GFLX 群 100% (25/25), LVFX 群 73.5% (25/34), 中等症で GFLX 群 98.5% (67/68), LVFX 群 80.4

% (45/56) であり, いずれも両薬剤群間に有意差がみられた (軽症: $p=0.0404$, U 検定 $\cdot p=0.0052$, χ^2 検定, 中等症: $p=0.0058$, U 検定 $\cdot p=0.0007$, χ^2 検定)。また, 基礎疾患・合併症有りの症例の臨床効果でも GFLX 群 98.7% (75/76), LVFX 群 75.0% (54/72) であり, 両薬剤群間に有意差がみられた ($p=0.0016$, U 検定 $\cdot p=0.0001$, χ^2 検定)。

4) 投与期間別臨床効果

投与期間別臨床効果を Table 13 に示した。投与期間が 7 日間以内の有効率は, GFLX 群 96.4% (27/28), LVFX 群 80.6% (25/31), 8~13 日間では GFLX 群 100% (15/15), LVFX 群 55.6% (10/18) および 14 日間では GFLX 群 100% (50/50), LVFX 群 85.4% (35/41) であった。投与期間が 8~13 日間および 14 日間において, それぞれ有意差がみられた (8~13 日間: $p=0.0131$, U 検定 $\cdot p=0.003$, χ^2 検定, 14 日間: $p=0.0131$, U 検定 $\cdot p=0.0051$, χ^2 検定)。

5) 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% (56/56), LVFX 群 82.4% (42/51) であった (Table

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

Characteristics	Treatment group		Statistical analysis	
	GFLX	LVFX		
Body temperature (°C)	<37	18	21	p=0.8438 ¹⁾ p=0.7758 ²⁾
	≥37~<38	49	49	
	≥38~<39	21	14	
	≥39	2	3	
	unknown	3	3	
Cough	-	5	4	p=0.1689 ¹⁾ p=0.2412 ²⁾
	+	35	45	
	2+	53	41	
Volume of sputum	+	27	26	p=0.7876 ¹⁾ P=0.7982 ²⁾
	2+	47	48	
	3+	16	15	
	4+	3	1	
Property of sputum	PM	61	64	-
	P	32	26	
Dyspnea	-	59	51	p=0.3467 ¹⁾ p=0.6395 ²⁾
	+	30	34	
	2+	4	5	
Chest pain	-	83	74	-
	+	10	16	
Rales	-	32	28	p=0.8363 ¹⁾ p=0.8369 ²⁾
	+	36	40	
	2+	23	21	
	unknown	2	1	
Dehydration	-	89	84	-
	+	3	5	
	unknown	1	1	
Cyanosis	-	92	86	-
	+	0	3	
	unknown	1	1	
WBC (/mm ³)	< 8,000	44	38	p=0.7600 ¹⁾ p=0.5635 ²⁾
	≥ 8,000~<12,000	32	37	
	≥12,000~<20,000	17	14	
	unknown	0	1	
ESR (mm/h)	<20	15	21	p=0.6643 ¹⁾ p=0.1936 ²⁾
	≥20~<40	23	12	
	≥40~<60	17	12	
	≥60	27	34	
	unknown	11	11	
CRP	< 0.3	7	4	p=0.7611 ¹⁾ p=0.8649 ²⁾
	≥ 0.3~< 5.0	44	46	
	≥ 5.0~<12.0	25	21	
	≥12.0	16	18	
	unknown	1	1	

¹⁾U-test, ²⁾χ² test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

14)。

S. pneumoniae が検出された単独菌感染例は GFLX 群 8 例, LVFX 群 11 例で, その有効率は GFLX 群 100% (8/8), LVFX 群 63.6% (7/11) であった。*H. influenzae* が検出された単独菌感染例は GFLX 群 20 例, LVFX 群 9 例で, その有効率は GFLX 群 100% (20/20), LVFX 群 66.7% (6/9) であった。また *P. aeruginosa* が検出された単独菌感染例は GFLX 群 7 例, LVFX 群 7 例であり, その有効率は GFLX 群 100% (7/

7), LVFX 群 100% (7/7) 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細菌学的効果 (菌陰性化率) は GFLX 群 90.9% (50/55), LVFX 群 85.4% (41/48) で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった (p=0.5401) (Table 15)。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 1 例, LVFX 群 3 例であった。

起炎菌別の菌の消長を Table 16 に示した。全体の菌

Table 8. Patient background (causative organisms)

Causative organisms			Treatment group		Statistical analysis
			GFLX	LVFX	
Monomicrobial infection			48	40	p=0.591*
Polymicrobial infection			8	11	
Unknown			87	39	
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i>	3	3	
		<i>S. pneumoniae</i>	8	11	
		β - streptococcus	0	1	
		<i>Corynebacterium</i> sp.	0	1	
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	6	5	
		<i>H. influenzae</i>	20	9	
		<i>H. parainfluenzae</i>	1	1	
		<i>H. parahaemolyticus</i>	1	0	
		<i>H. haemolyticus</i>	0	1	
		<i>P. aeruginosa</i>	7	7	
<i>K. oxytoca</i>		1	0		
GNF-GNR		0	1		
<i>Bacteroides</i> sp.		1	0		
Polymicrobial infection	two pathogens		4	11	
	three pathogens		4	0	
Total			56	51	

*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	12.5		
GFLX	GFLX	17	5	2	3	4	3	1	2		1	38	p=0.1364
	LVFX	5	7	4	4	2	5		1	1		29	
LVFX	GFLX	11	8	3	2	2	5	3	2	2		38	p=0.3520
	LVFX	5	6	2	3	2	5	4		2		29	

*Wilcoxon 2-Sample test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 10. Clinical efficacy

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
GFLX	93	22	70	0	1	98.9	p=0.0001 ^b ($\Delta=0.10$) 90% confidence interval 0.134~0.289 95% confidence interval 0.119~0.304 p=0.0001 ^b , p=0.0003 ^b
LVFX	90	13	57	7	13	77.8	

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

^bTest for clinical equivalence, ^a χ^2 test, ^bU-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		
chronic bronchitis (exacerbation)	GFLX	23	9	14	0	0	100	p = 0.0348 ¹⁾
	LVFX	24	4	17	1	2	87.5	p = 0.0797 ²⁾
bronchiectasis with infection	GFLX	30	3	27	0	0	100	p = 0.2144 ¹⁾
	LVFX	29	5	17	3	4	75.9	p = 0.0042 ²⁾
bronchial asthma with infection	GFLX	13	4	9	0	0	100	p = 0.0805 ¹⁾
	LVFX	9	0	9	0	0	100	-
old pulmonary tuberculosis with infection	GFLX	13	1	12	0	0	100	p = 0.0394 ¹⁾
	LVFX	11	1	5	2	3	54.5	p = 0.0083 ²⁾
pulmonary cyst with infection	GFLX	12	4	7	0	1	91.7	p = 0.4361 ¹⁾
	LVFX	11	3	5	0	3	72.7	p = 0.2313 ²⁾
others	GFLX	2	1	1	0	0	100	p = 0.1814 ¹⁾
	LVFX	6	0	4	1	1	66.7	p = 0.3458 ²⁾

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

¹⁾U-test, ²⁾ 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	25	2	23	0	0	100	p = 0.0404 ¹⁾
		LVFX	34	3	22	3	6	73.5	p = 0.0052 ²⁾
	moderate	GFLX	68	20	47	0	1	98.5	p = 0.0058 ¹⁾
		LVFX	56	10	35	4	7	80.4	p = 0.0007 ²⁾
Underlying disease and/or complications	absent	GFLX	17	2	15	0	0	100	p = 0.0522 ¹⁾
		LVFX	18	0	16	1	1	88.9	p = 0.157 ²⁾
	present	GFLX	76	20	55	0	1	98.7	p = 0.0016 ¹⁾
		LVFX	72	13	41	6	12	75.0	p = 0.0001 ²⁾

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

¹⁾U-test, ²⁾ χ^2 test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 13. Clinical efficacy by duration of test drug administration

Duration of test drug administration (days)	Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
~7	GFLX	28	5	22	0	1	96.4	p = 0.2333 ¹⁾
	LVFX	31	5	20	1	5	80.6	p = 0.0612 ²⁾
8~13	GFLX	15	7	8	0	0	100	p = 0.0131 ¹⁾
	LVFX	18	4	6	4	4	55.6	p = 0.003 ²⁾
14	GFLX	50	10	40	0	0	100	p = 0.0131 ¹⁾
	LVFX	41	4	31	2	4	85.4	p = 0.0051 ²⁾

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

¹⁾U-test, ²⁾ χ^2 test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 14. 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	3		3			100	
			LVFX	3		3			100	
		<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	8	5	3			100	
			LVFX	11	1	6	1	3	63.6	
		β-streptococcus	GFLX	0						
			LVFX	1		1			100	
		<i>Corynebacterium sp.</i>	GFLX	0						
			LVFX	1	1				100	
		Sub-total	GFLX	11	5	6			100	
			LVFX	16	2	10	1	3	75.0	
		GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	6	2	4			100
				LVFX	5		4		1	80.0
	<i>H. influenzae</i>		GFLX	20	5	15			100	
			LVFX	9		6	1	2	66.7	
	<i>H. parainfluenzae</i>		GFLX	1		1			100	
			LVFX	1		1			100	
	<i>H. parahaemolyticus</i>		GFLX	1		1			100	
			LVFX	0						
	<i>H. haemolyticus</i>		GFLX	0						
			LVFX	1		1			100	
	<i>P. aeruginosa</i>		GFLX	7		7			100	
			LVFX	7		7			100	
	<i>K. oxytoca</i>		GFLX	1		1			100	
			LVFX	0						
	GNF-GNR		GFLX	0						
			LVFX	1	1				100	
	<i>Bacteroides sp.</i>	GFLX	1		1			100		
		LVFX	0							
Sub-total	GFLX	37	7	30			100			
	LVFX	24	1	19	1	3	83.3			
Total	GFLX	48	12	36			100			
	LVFX	40	3	29	2	6	80.0			
Polymicrobial infection	Two pathogens	GFLX	4	1	3			100		
		LVFX	11	2	8		1	90.9		
	Three pathogens	GFLX	4	1	3			100		
		LVFX	0							
Total	GFLX	56	14	42			100			
	LVFX	51	5	37	2	7	82.4			
Unknown	GFLX	37	8	28		1	97.3			
	LVFX	39	8	20	5	6	71.8			

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

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 15. Bacteriological effectiveness

Treatment group	No. of cases	Bacteriological efficacy			Elimination rate (%)	Statistical analysis*
		eliminated	decreased or partially eliminated	unchanged		
GFLX	55	50	1	4	90.9	p=0.5401
LVFX	48	41	4	3	85.4	

Elimination rate: eliminated/no. of cases

*Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

消失率はGFLX群 92.5% (62/67), LVFX群 88.1% (52/59)であった。グラム陽性菌ではGFLX群 100% (17/17), LVFX群 95.8% (23/24), グラム陰性菌ではGFLX群 90.0% (45/50), LVFX群 83.3% (30/36)であった。検出頻度の高かった *H. influenzae* ではGFLX群 100% (26/26), LVFX群 93.3% (14/15), *S. pneumoniae* ではGFLX群 100% (13/13), LVFX群 94.4% (17/18) の菌消失率であった。また, *P. aeruginosa* では, GFLX群 37.5% (3/8), LVFX群 37.5% (3/8) の菌消失率であった。

5. 投与後出現菌

臨床効果の解析対象例のうち, 投与開始前と投与終了(中止)時の細菌学的検査が実施された症例はGFLX群 55例, LVFX群 48例であり, それぞれの投与後出現菌の有無を検討した (Table 17)。

投与後出現菌はGFLX群では3例 (MRSA 2株, *P. aeruginosa* 1株)に, LVFX群では2例 (CNS, *Stenotrophomonas maltophilia* 各1株)にみられ, いずれも菌交代現象であった。

6. 副作用

副作用発現例はGFLX群 9例, LVFX群 10例であり, 発現率はそれぞれ 8.0% (9/112), 9.3% (10/108) で両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.8131$)。その内訳はGFLX群では下痢 2例, ふらふら感, 拍動性頭痛, 上腹部痛, 食欲不振・嘔気・下痢, 腹痛, 嘔気・嘔吐, 嘔気・嘔吐・めまいの各1例の計9例, LVFX群では軟便 2例, 嘔気・下痢, ねむけ, 傾眠・頭重感, 食欲低下, 心窩部不快感, 軟便・下痢, 発疹, 不穏の各1例の計10例であった (Table 18)。いずれの症状も重篤なものはなく, 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。

7. 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 12例であり, 発現率はそれぞれ 14.7% (15/102), 11.7% (12/103) で両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.5425$)。両薬剤群とも主な所見はトランスアミナーゼの上昇であった (Table 19)。その程度はLVFX群の GOT・GPT・Al-P・ 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。

8. 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 20)。「安全である」と評価された症例の割合はGFLX群 77.1% (81/105), LVFX群 79.6% (82/103) で, 両薬剤群間に有意差はみられなかった ($p=0.6238$, U検定)。

9. 有用性

GFLX群の解析対象 92例では「きわめて有用」16例, 「有用」70例, 「有用でない」6例, LVFX群の解析対象 87例では「きわめて有用」13例, 「有用」55例, 「やや有用」6例, 「有用でない」13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 93.5% (86/92), LVFX群 78.2% (68/87) で両薬剤群間に有意差がみられた ($p=0.0386$, U検定・ $p=0.0031$, χ^2 検定) (Table 21)。

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。

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, 抗酸菌にも良好な抗菌活性を有し, 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。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付けられている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

Table 16. 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	4	3		1	100	p = 1
		LVFX	5	4		1	100	
	<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	13	13			100	
		LVFX	19	17	1	1	94.4	
	β-streptococcus	GFLX	1	1			100	
		LVFX	1	1			100	
	<i>Corynebacterium</i> sp.	GFLX	0					
		LVFX	1	1			100	
	Sub-total	GFLX	18	17		1	100	
		LVFX	26	23	1	2	95.8	
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	9	9			100	p = 0.3659
		LVFX	8	8			100	
	<i>E. coil</i>	GFLX	2	2			100	
		LVFX	0					
	<i>K. pneumoniae</i>	GFLX	0					
		LVFX	1	1			100	
	<i>H. influenzae</i>	GFLX	26	26			100	
		LVFX	15	14	1		93.3	
	<i>H. parainfluenzae</i>	GFLX	2	2			100	
		LVFX	1	1			100	
	<i>H. parahaemolyticus</i>	GFLX	1	1			100	
		LVFX	1	1			100	
	<i>H. haemolyticus</i>	GFLX	0					
		LVFX	1	1			100	
	<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	8	3	5		37.5	
		LVFX	8	3	5		37.5	
	<i>K. oxytoca</i>	GFLX	1	1			100	
		LVFX	0					
	GNF-GNR	GFLX	0					
		LVFX	1			1		
<i>Bacteroides</i> sp.	GFLX	1	1			100		
	LVFX	0						
Sub-total	GFLX	50	45	5		90.0		
	LVFX	36	29	6	1	82.9		
Total	GFLX	68	62	5	1	92.5		
	LVFX	62	52	7	3	88.1		

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

*Fisher's exact test

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 17. Strains appearing after treatment

Isolates	No. of cases	
	GFLX	LVFX
MRSA	2	0
CNS	0	1
<i>P. aeruginosa</i>	1	0
<i>S. maltophilia</i>	0	1
Total	3	2

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

なり、作用機序においての違いも明確になりつつある^{17,18)}。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中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¹⁹⁾。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

Table 18. Side effects

	Severity	Treatment group		Statistical analysis*
		GFLX	LVFX	
<u>No. of patients with side effects</u> <u>Total no. of patients evaluated</u>		9/112 (8.0%)	10/108 (9.3%)	p=0.8131
Side effect	rash	0	1	
	sleepiness	0	1	
	wooziness	1	0	
	somnolence, dull headache	0	1	
	headache	1	0	
	unrest	0	1	
	abdominal pain upper	1	0	
	abdominal pain	1	0	
	anorexia	0	1	
	anorexia, nausea, diarrhea	1	0	
	discomfort epigastric	0	1	
	diarrhea	1	0	
	diarrhea	1	0	
	stools loose	0	2	
	stools loose, diarrhea	0	1	
nausea, vomiting	1	0		
nausea, diarrhea	0	1		
nausea, vomiting, dizziness	1	0		

*Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 19. Abnormal laboratory findings

		Treatment group		Statistical analysis*
		GFLX	LVFX	
<u>No. of patients with abnormal laboratory findings</u> <u>Total no. of patients evaluated</u>		15/102 (14.7%)	12/103 (11.7%)	p=0.5425
Parameter	WBC ↓	1	0	
	WBC ↓ · segmented leukocyte ↓	1	0	
	Eos. ↑	2	1	
	Platelets ↓	1	0	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑	2	4	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · γ-GTP ↑	1	1	
	S-GOT ↑ · S-GPT ↑ · Al-P ↑ · γ-GTP ↑	0	1	
	S-GPT ↑	4	0	
	S-GPT ↑ · Al-P ↑	1	0	
	LDH ↑	0	1	
	BUN ↑	1	3	
	Serum creatinine ↑	1	0	
	CK ↑	0	1	

*Fisher's exact test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

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、特に慢性気道感染症に対しては93.5% (144/154) と、従来のフルオロキノロン系抗菌薬を上回る臨床効果が得られた。呼吸器感染症の主要起炎菌に対する菌消失率は *S. pneumoniae* (23/23), *H. influenzae* (30/30), *M. (B.) catarrhalis* (14/14) でいずれも100%と優れたものであった。安全性については、副作用発現率、臨床検査値異常発現率とも従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ、同等あるいはそれ以下と推察され、特に光過敏反応は1例もみられなかった。また、GFLXに特異的とされる副作用は認められていない¹¹⁾。一方、呼吸器領域における至適臨床用量設定試験¹²⁾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群の有効率に有意差がみられた。なお、副作用発現率および臨床検査値異常発現率で3群間に有意差はみられなかった。これらの成績は、前臨床試験および一般臨床試験での成績と照合しても矛盾はなく、本治療で慢性気道感染症に対して200 mg×2回/日の用量が選択されたのはきわめて妥当であると考えられた。

本治療における対照薬は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った。

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、また対象例が慢性気道感染症という複雑性要因が高いことから両薬剤群とも投与期間を14日間とした。

検討対象症例は227例で、このうち臨床効果の解析対象例は183例(GFLX群93例, LVFX群90例)であった(除外・脱落率19.4%)。両薬剤群間での患者の背景因子において重症度で偏りがみられたが、それ以外の項目および採否症例数では偏りはみられなかった。重症度の偏りは、GFLX群の感染症重症度の中等症が多く分布しており、3因子交互作用および2因子交互作用の検討で、臨床効果に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98.9% (92/93), LVFX群77.8% (70/90)で両薬剤群間に有意差がみられた。対照薬であるLVFXの本治療での有効率77.8%という値は、LVFXとofloxacinとの二重盲検比較試験での成績87.5% (63/72)²⁰⁾に比し、やや低い値であったものの、LVFX開発時の用量比較臨床試験での300 mg分3日の成績は76.0%であり²¹⁾、ほぼ一致する成績であった。また、層別解析における診断名別臨床効果の有効率は、慢性気管支炎の急性増悪ではGFLX群100% (23/23), LVFX群87.5% (21/24), 気管支拡張症(感染時)でGFLX群100% (30/30), LVFX群75.9% (22/29)および陈旧性肺結核の二次感染でGFLX群100% (13/13), LVFX群54.5% (6/11)で、それぞれ両薬剤群間に有意差がみられた。さらに、重症度別臨床効果の有効率においても軽症ではGFLX群100% (25/25), LVFX群73.5% (25/34), 中等症ではGFLX群98.5% (67/68), LVFX群80.4% (45/56)で、それぞれ両薬剤群間に有

Table 20. Overall safety

Treatment group	No. of cases	Safe	Almost completely safe	A slight problem	A problem	Safety rate (%)	Statistical analysis*
GFLX	105	81	19	3	2	77.1	p=0.6238
LVFX	103	82	18	3	0	79.6	

Safety rate: safe/no. of cases

*U-test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 21. Usefulness

Treatment group	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate (%)	Statistical analysis
GFLX	92	16	70	0	6	93.5	p=0.0386 ¹⁾
LVFX	87	13	55	6	13	78.2	p=0.0031 ²⁾

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

¹⁾ U-test, ²⁾ χ^2 test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

意差がみられた。また、基礎疾患・合併症ありの症例の有効率でも GFLX 群 98.7% (75/76), LVFX 群 75.0% (54/72) で両薬剤群間に有意差がみられた。

細菌学的効果を菌陰性化率で見ると、GFLX 群 90.9% (50/55), LVFX 群 85.4% (41/48) で両薬剤群間に有意差はみられなかった。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*, *M. (B.) catarrhalis*, *P. aeruginosa* の菌消失率は、GFLX 群でそれぞれ 100% (13/13), 100% (26/26), 100% (9/9), 37.5% (3/8), LVFX 群では 94.4% (17/18), 93.3% (14/15), 100% (8/8), 37.5% (3/8) であった。二木ら²⁹⁾が報告しているが、LVFX においてフルオロキノロン耐性 *H. influenzae* 1 株が確認された。本症例はフルオロキノロン系抗菌薬の反復・長期使用やセフェム薬の不適切な服用などにもとづく結果と考えられた。なお、同株の MICs を Table 22 に示した。また、*P. aeruginosa* では臨床効果の有効率はそれぞれ GFLX 群 100%, LVFX 群 100% と得られたが、菌消失率はともに 37.5% と低値であった。この臨床効果の有効率と菌消失率の乖離は、*P. aeruginosa* などのバイオフィーム産生菌で、しばしば見られる現象

であり²⁹⁾、類剤でも報告されている。

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 8.0% (9/112) および 14.7% (15/102), LVFX 群の発現率は 9.3% (10/108) および 11.7% (12/103) 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 77.1% (81/105), LVFX 群 79.6% (82/103) 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^{20,24,28)}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% (55/1,583) で、消化器症状 2.1% (34/1,583), 中枢神経症状 0.6% (9/1,583), 皮疹等の過敏症 0.5% (9/1,583) であり既存のフルオロキノロン系抗菌薬とほぼ同程度であった²⁶⁻³⁰⁾。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^{31,32)}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。特に光過敏反応については、前臨床の動物実験からも少ないことが予測され、これが本薬剤開発目標の 1 つになっていたこともあり、今回の二重盲検比較試験結果のみならず、一般臨床試験結果を含めて、その目的が実証されたものといえよう。

有用率は GFLX 群 93.5% (86/92), LVFX 群 78.2% (68/87) で両薬剤群間に有意差がみられた。

なお、6 か月以内に他の治験に参加した 6 例および重複投与の 1 例を除いた全投薬症例 220 例の臨床効果および有用性について Intent to treat の解析を行った (Tables 23, 24)。その結果においても、GFLX 群 87.5% (98/112), LVFX 群 75.9% (82/108) の有効率で、同等性が検証され、さらに、有効率について、 χ^2 検定および U 検定を行ったところ、両薬剤群間に有意差がみられた ($p=0.0261$, χ^2 検定・ $p=0.0009$, 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

Table 22. MICs of various antibiotics against fluoroquinolone-resistant *Haemophilus influenzae*

Antibiotics	MICs ($\mu\text{g/ml}$) [*]	
	before therapy	after therapy
Ofloxacin	1	8
Levofloxacin	0.5	4
Sparfloxacin	0.5	2
Tosufloxacin	2	16
Ciprofloxacin	1	4
Norfloxacin	4	32
Gatifloxacin	0.25	2
Roxithromycin	16	4
Cefditoren	0.5	0.25
Cefaclor	32	16
Ampicillin	1	0.25

^{*}MICs were determined by the microplate broth dilution method.

Table 23. Clinical efficacy (intent to treat)

Treatment group	No. of cases	Clinical efficacy					Efficacy rate (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor	unevaluable		
GFLX	112	24	74	3	2	9	87.5	$p=0.0000^{\text{ii}}$ ($\Delta=0.10$) 90% confidence interval 0.0302~0.2013 95% confidence interval 0.0138~0.2177 $p=0.0261^{\text{i}}$, $p=0.0009^{\text{ii}}$
LVFX	108	15	67	7	16	3	75.9	

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

ⁱTest for clinical equivalence, ⁱⁱ χ^2 test, ⁱⁱⁱU-test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

Table 24. Usefulness (intent to treat)

Treatment group	No. of cases	Usefulness					Usefulness rate (%)	Statistical analysis
		Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	unvaluable		
GFLX	112	19	77	3	7	6	85.7	$p=0.0451^a$
LVFX	108	14	67	7	17	3	75.0	$p=0.0205^b$

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

^a χ^2 test, ^bU-test

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

が反映されたものと考えられ、慢性気道感染症の治療面においても十分な有用性が期待されることを示唆したものと考えられた。

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.: Comparative in vitro and vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- 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
- Tomizawa H, Tateda K, Miyazaki S, et al.: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 103~106, 1998
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 齋藤 篤, 大連光秀, 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
- 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
- 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
- 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
- Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410~412, 1999
- 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
- 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
- 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
- 齋藤 厚, 伊良部勇栄, 昔久原浩, 他: 慢性下気道感染症に対する Levofloxacin (LVFX) の用量比較臨床試験。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 75~96, 1992
- 二木芳人, 渡邊信介, 松島敏春, 他: ニューキノロン薬耐性 *Haemophilus influenzae* による感染増悪を呈した慢性気管支炎の一症例。日化療会誌 45: 951~954, 1997
- 小林宏行: 呼吸器感染症における残された問題点。 *Ther. Res.* 11: 2395~2400, 1990
- 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 慢性気道感染症に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 405~428, 1991
- 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
- 岸 洋一, 勝 正孝, 齋藤 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

- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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 chronic respiratory tract infections

Atsushi Saito¹⁾, Mitsuhide Ohmichi²⁾, Tsutomu Ohno³⁾, Hiroshi Inoue⁴⁾, Masao Sato⁴⁾, Masataka Katsu⁵⁾, Kotaro Kaneko⁵⁾, Yasuyuki Sano⁵⁾, Yasuo Arai⁶⁾, Takako Hojo⁶⁾, Koichiro Nakata⁷⁾, Tatsuo Nakatani⁷⁾, Koichiro Kudo⁸⁾, Akihiko Kawana⁸⁾, Takashi Inamatsu⁹⁾, Hiroshi Sakamoto⁹⁾, Yoshishige Masuda⁹⁾, Kazuhiro Yamaguchi¹⁰⁾, Morio Nakamura¹⁰⁾, Izumi Hayashi¹¹⁾, Hajime Goto¹²⁾, Kazumi Yuasa¹²⁾, Hiroyuki Kobayashi¹³⁾, Hiroshi Miura¹³⁾, Harumi Shishido¹⁴⁾, Koji Sato¹⁴⁾, Hideaki Nagai¹⁴⁾, Fumio Matsumoto¹⁵⁾, Iwao Sakurai¹⁵⁾, Takao Ohkubo¹⁵⁾, Hirotada Ikeda¹⁶⁾, Masanori Nishikawa¹⁶⁾, Tadashi Akahori¹⁶⁾, Toshio Nakamura¹⁶⁾, Shigeki Odagiri¹⁷⁾, Kaneo Suzuki¹⁷⁾, Takashi Ogura¹⁷⁾, Yasuhiro Yoshiike¹⁷⁾, Satoshi Inoue¹⁷⁾, Hiroshi Takahashi¹⁷⁾, Kenichi Takahashi¹⁷⁾, Mariko Toda¹⁷⁾, Yuji Watanuki¹⁷⁾, Yuriko Ishimaru¹⁷⁾, Nobuki Aoki¹⁸⁾, Osamu Sekine¹⁹⁾, Yasutoshi Suzuki¹⁹⁾, Masashi Matsuda¹⁹⁾, Koichi Wada²⁰⁾, Kenichi Igarashi²⁰⁾, Hiroki Tsukada²⁰⁾, Katsuya Fuse²⁰⁾, Shigeyuki Hoshino²⁰⁾, Akira Iwashima²⁰⁾, Fumihide Iwata²⁰⁾, Toshiaki Nakajima²⁰⁾, Atsuhiko Sato²¹⁾, Kingo Chida²¹⁾, Ken Yagi²¹⁾, Takehisa Sano²¹⁾, Hideki Sukanuma²¹⁾, Ryoji Tamura²¹⁾, Masatoshi Iwata²¹⁾, Atsuro Honda²¹⁾, Hiroo Yamakawa²¹⁾, Kenji Yanase²²⁾, Akira Tsunami²²⁾, Kaoru Shimokata²³⁾, Masashi Yamamoto²³⁾, Maki Ando²³⁾, Sadaaki Yamori²³⁾, Yoshitsugu Inuma²³⁾, Kenzo Takagi²⁴⁾, Masaru Iwata²⁴⁾, Kiyotaka Ogawa²⁴⁾, Yoshiaki Watanabe²⁴⁾, Fumiyuki Kuze²⁵⁾, Nobuaki Ikeda²⁵⁾, Takuya Kurasawa²⁵⁾, Atsuo Sato²⁵⁾, Nobuhiro Narita²⁶⁾, Keiichi Mikasa²⁶⁾, Kazuto Hirata²⁷⁾, Seiji Hayashi²⁸⁾, Rinzo Soejima²⁹⁾, Toshiharu Matsushima²⁹⁾, Yoshihito Niki²⁹⁾, Niro Okimoto³⁰⁾, Hirohide Yoneyama³⁰⁾, Kazue Fujita³⁰⁾, Yoshiro Sawae³¹⁾, Kaoru Okada³¹⁾, Michio Fukuma³¹⁾, Minoru Yoshida³²⁾, Takamichi Aritomi³²⁾, Kotaro Ohizumi³³⁾, Tsuneaki Shiraishi³³⁾, Mariko Hotta³³⁾, Yoshiko Sueyasu³³⁾, Shinzo Kawaguchi³³⁾, Masashi Kawahara³³⁾, Hironari Shigematsu³³⁾, Tomotaka Kawayama³³⁾, Nobuhiko Sano³³⁾, Kohei Hara³⁴⁾, Shigeru Kohno³⁴⁾, Kazunori Tomono³⁴⁾, Masahito Inuyama³⁴⁾, Tsuyoshi Nagatake³⁵⁾, Kazunori Ohishi³⁵⁾, Yoshiaki Utsunomiya³⁵⁾, Hironori Masaki³⁵⁾, Masakazu Takasugi³⁵⁾, Masaru Nasu³⁶⁾, Tohru Yamazaki³⁶⁾, Jun Goto³⁶⁾, Hiroshi Kawano³⁶⁾, Atsushi Saito³⁷⁾, Masao Tateyama³⁷⁾, Mitsuyoshi Nakashima³⁸⁾ and Kyoichi Ohhashi³⁹⁾

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

²⁾Department of Respiratory Disease, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

³⁾The First Department of Internal Medicine, Tohoku University, School of Medicine

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

⁵⁾Department of Internal Medicine, Kasumigaura National Hospital

- ⁶Department of Internal Medicine, Doai Memorial Hospital
- ⁷Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital
- ⁸Division of Pulmonary Diseases, National Medical Center Hospital
- ⁹Department of Infection, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
- ¹⁰Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University
- ¹¹Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital
- ¹²Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital
- ¹³First Department of Internal Medicine, Kyorin University, School of Medicine
- ¹⁴Department of Respiratory Disease, Tokyo National Chest Hospital
- ¹⁵Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital
- ¹⁶First Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine and Affiliated Hospital
- ¹⁷Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center
- ¹⁸Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital
- ¹⁹Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital
- ²⁰Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- ²¹The Second Department of Internal Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- ²²Department of Respiratory Disease, Mikatahara Hospital
- ²³The First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Affiliated Hospital
(*Department of Clinical Preventive Services, Nagoya University)
- ²⁴The Second Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- ²⁵Department of Infection and Inflammation, Chest Disease Research Institute, Kyoto University and Affiliated Hospital
- ²⁶Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University
- ²⁷The First Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School
- ²⁸The Third Department of Internal Medicine, Osaka University Faculty of Medicine
- ²⁹Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School (*Kawasaki University of Medical Welfare)
- ³⁰Second Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital
- ³¹First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University and Affiliated Hospital
- ³²Pulmonary Division, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University
- ³³The First Department of Internal Medicine, Kurume University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- ³⁴Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine and Affiliated Hospital
- ³⁵Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University and Affiliated Hospital
- ³⁶Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University and Affiliated Hospital
- ³⁷First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of the Ryukyus
- ³⁸Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine
- ³⁹Department of Clinical Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

The present 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 chronic respiratory tract infections. 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. The results obtained are as follows:

1. Of the total 227 patients enrolled, 183 were eligible for evaluation of clinical efficacy (GFLX group: 93, LVFX group: 90).
2. The clinical efficacy rate was 98.9% (92/93) in the GFLX group and 77.8% (70/90) in the LVFX group, and the difference in clinical efficacy between the two groups was significant.
3. The bacteriological elimination rate was 90.9% (50/55) in the GFLX group and 85.4% (41/48) in the LVFX group, and the difference between the two groups was not significant.
4. Side effects were noted in 8.0% (9/112) in the GFLX group and in 9.3% (10/108) in the LVFX

group, with no significant difference.

5. Abnormal laboratory findings were observed in 14.7% (15/102) in the GFLX group and in 11.7% (12/103) in the LVFX group, with no significant difference. The major events were mild elevations of transaminases.

6. The safety rate ("safe" in the overall safety) was 77.1% (81/105) in the GFLX group and 79.6% (82/103) in the LVFX group.

7. The usefulness rate (markedly useful + useful) was 93.5% (86/92) in the GFLX group and 78.2% (68/87) in the LVFX group, and the difference in usefulness rate between the two groups was significant.

Significant differences were observed between the two groups in clinical efficacy and usefulness rates, but there were no significant differences between the two groups in the incidences of side effects or abnormal laboratory findings. These results indicate that GFLX is one of the most highly effective drugs for the treatment of chronic respiratory tract infections.