

内科領域感染症に対する gatifloxacin の前期第Ⅱ相臨床試験

斎藤 篤^{a) 1)} * · 中山一朗²⁾ · 大道光秀³⁾ · 富沢磨須美⁴⁾ · 中井祐之⁵⁾ · 本田芳宏⁵⁾ · 渡辺 彰⁵⁾ · 荒川正昭⁶⁾ · 和田光一⁶⁾ · 青木信樹⁷⁾ · 関根 理⁸⁾ · 鈴木康稔⁸⁾ · 酒井 紀⁹⁾ · 柴 孝也⁹⁾ · 谷本普一¹⁰⁾ · 中谷龍王¹¹⁾ · 中田紘一郎¹¹⁾ · 林 泉¹²⁾ · 桜井雅紀¹²⁾ · 宍戸春美¹³⁾ · 渡辺 尚¹³⁾ · 入交昭一郎¹⁴⁾ · 小花光夫¹⁴⁾ · 嶋田甚五郎¹⁵⁾ · 堀 誠治¹⁵⁾ · 松本文夫¹⁶⁾ · 今井健郎¹⁶⁾ · 桜井 磐¹⁶⁾ · 吉川晃司¹⁶⁾ · 小田切繁樹¹⁷⁾ · 鈴木周雄¹⁷⁾ · 高橋 宏¹⁷⁾ · 吉池保博¹⁷⁾ · 小倉高志¹⁷⁾ · 佐藤篤彦¹⁸⁾ · 千田金吾¹⁸⁾ · 岡野博一¹⁸⁾ · 岩田政敏¹⁸⁾ · 井田雅章¹⁸⁾ · 岡野昌彦¹⁸⁾ · 中野 豊¹⁸⁾ · 志知 泉¹⁸⁾ · 森田純仁¹⁸⁾ · 下方 薫¹⁹⁾ · 一山 智¹⁹⁾ · 山本雅史¹⁹⁾ · 川端 厚¹⁹⁾ · 八木哲也¹⁹⁾ · 村手孝直¹⁹⁾ · 今泉和良¹⁹⁾ · 大野城二¹⁹⁾ · 酒井秀造¹⁹⁾ · 千田一嘉¹⁹⁾ · 戸谷康信¹⁹⁾ · 久世文幸²⁰⁾ · 村山尚子²⁰⁾ · 藤森直子²⁰⁾ · 池田宣昭²⁰⁾ · 山鳥英世²⁰⁾ · 坂東憲司²⁰⁾ · 西村尚志²⁰⁾ · 望月吉郎²⁰⁾ · 中原保治²⁰⁾ · 河村哲治²⁰⁾ · 河南里江子²⁰⁾ · 加藤忠彦²⁰⁾ · 露口一成²⁰⁾ · 三木文雄²¹⁾ · 成田亘啓²²⁾ · 三笠桂一²²⁾ · 副島林造^{b) 23)} · 沖本二郎²³⁾ · 二木芳人²³⁾ · 松島敏春²³⁾ · 田野吉彦²³⁾ · 佐々木孝夫²⁴⁾ · 松本行雄²⁴⁾ · 杉本勇二²⁴⁾ · 大泉耕太郎²⁵⁾ · 徳永尚登²⁵⁾ · 澤江義郎²⁶⁾ · 松本慶蔵²⁷⁾ · 大石和徳²⁷⁾ · 原 耕平²⁸⁾ · 賀来満夫²⁸⁾ · 杉山秀徳²⁸⁾ · 小江俊行²⁸⁾ · 福田玲子²⁸⁾ · 那須 勝²⁹⁾ · 山崎 透²⁹⁾ · 斎藤 厚³⁰⁾ · 稲留 潤³⁰⁾ · 普久原 浩³⁰⁾

1) 東京慈恵会医科大学附属柏病院総合内科

2) 札幌鉄道病院第1内科

3) 札幌鉄道病院呼吸器科

3) 札幌社会保険総合病院内科

5) 仙台厚生病院内科

6) 新潟大学医学部第2内科

7) 信楽園病院内科

8) 水原郷病院内科

9) 東京慈恵会医科大学第2内科

10) 東京慈恵会医科大学第4内科

11) 虎ノ門病院呼吸器科

12) 財団法人癌研究会附属病院内科

13) 国立療養所東京病院呼吸器科

13) 川崎市立川崎病院内科

15) 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

16) 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科

17) 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

18) 浜松医科大学第2内科および関連施設

19) 名古屋大学第1内科および関連施設

20) 京都大学胸部疾患研究所内科1および関連施設

21) 多根病院内科

22) 奈良県立医科大学第2内科

23) 川崎医科大学呼吸器内科および関連施設

24) 鳥取大学医学部第3内科

25) 久留米大学医学部第1内科

26) 九州大学医学部第1内科

27) 長崎大学熱帯医学研究所熱研内科

28) 長崎大学医学部第2内科および関連施設

29) 大分医科大学第2内科

30) 琉球大学医学部第1内科

* 治験総括医師 (論文執筆者) b) 代表世話人

新しく開発された新規フルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の内科領域感染症に対する臨床的有用性および体内動態を検討した。投与量は本薬剤1回100mg, 150mg, 200mgを, 1日1回または2回投与とし, 投与期間は, 呼吸器感染症および尿路感染症とも原則として3~14日間投与とした。

1) 臨床効果

臨床効果の解析対象症例は172例で, その内訳は「著効」37例, 「有効」125例, 「やや有効」4例および「無効」6例で, 有効率は94.2% (162/172) であった。

2) 細菌学的効果

細菌学的効果の解析対象症例は72例で、その内訳は「陰性化」64例、「一部消失または減少」3例、「菌交代」1例および「不変」4例で、菌陰性化率は90.3% (65/72)であった。

3) 安全性

副作用の解析対象症例は192例で、副作用発現率は4.2% (8/192)であった。臨床検査値異常の解析対象症例は156例で、臨床検査値異常発現率は10.3% (16/156)であった。

4) 有用性

有用性の解析対象症例は175例で、有用率は90.9% (159/175)であった。

5) 体内動態

喀痰中濃度は、本薬剤200mgを1日2回反復投与した結果、投与開始日の2時間後で最高濃度2.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を示し、対血清比は1.09と良好な組織移行性が確認された。

以上の結果から、GFLXは高い臨床効果と強い抗菌力および良好な組織移行性が認められ、内科領域感染症に対して1回投与量が100~200mgで1日2回投与することにより十分な臨床効果が期待できる有用な抗菌薬であると考えられた。

Key words : フルオロキノロン, GFLX, 前期第Ⅱ相臨床試験, 一般臨床試験, 体内動態

GFLXは、杏林製薬株式会社で創製された新規フルオロキノロン系の抗菌薬である。

本薬剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌、嫌気性菌、抗酸菌、さらにはレジオネラ属、マイコプラズマ、クラミジア属にまで及ぶ広範な抗菌スペクトラムを有している^{1,2)}。本薬剤の*in vitro*の抗菌力を他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較すると、ほとんどの菌種に対して最強の部類に位置づけられる。例えばciprofloxacin (CPFX)と比較すると、グラム陰性菌ではCPFXとほぼ同程度、グラム陽性菌、嫌気性菌、クラミジア属およびマイコプラズマ等ではCPFXより強い抗菌力を有することが報告されている^{1,4)}。また、感染モデル実験においても優れた*in vivo*効果が認められている^{11,12)}。

安全性の面においては、キノロン環の8位にメトキシ基を導入することにより、光に対する安定性が飛躍的に高まった。この高い光安定性により、従来のキノロン薬の課題である光毒性がマウス、モルモットの光毒性試験で認められなくなった。また、動物における種々の毒性試験の結果から、特に問題はないことが示唆されている¹³⁾。

第Ⅰ相臨床試験では、単回経口投与は最高600mgまで、反復経口投与は300mg×2回/日の用量で検討が行われ¹⁴⁾、本薬剤の単回投与後の最高血中濃度(Cmax)は投与量100mg当たり0.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 程度の割合で用量依存的であり、血中半減期($t_{1/2}$)は7~8時間であった。また、唾液中濃度は対血清比で0.9前後であり、良好な組織移行性が示唆された。排泄は主に腎排泄型で投与後72時間ま

で総投与量の約80%が未変化体として尿中に排泄された。一方、安全性については特に問題は認められなかった。

非臨床試験および第Ⅰ相臨床試験の成績から、1日投与量として600mgまでの安全性が確認され、かつ血清中および尿中薬物濃度から呼吸器感染症を中心とした内科領域感染症に対して臨床的に効果が期待できると推測され、前期第Ⅱ相臨床試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は各医療機関の倫理委員会の承認を得ると共に、平成2年10月1日より施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準」を遵守して実施した。

I. 試験方法

1. 対象疾患および対象症例

1) 対象疾患

平成4年4月23日から平成5年4月4日までに全国42施設を受診した急性上気道感染症、慢性気道感染症、肺炎および尿路感染症を対象疾患とした。

2) 対象症例

年齢は下限を16歳、上限を原則として70歳未満とした。感染症として以下の症状・所見が明確な患者とした。呼吸器感染症については膿性痰、CRP上昇、胸部X線写真で明らかな肺炎陰影を呈することとし、尿路感染症については膿尿、細菌尿、排尿痛および発熱としたが、確実に経過観察が可能な患者とした。入院・外来は問わな

いこととし、下記のいずれかに該当する場合は除外することとした。

<除外基準>

- (1) 同系抗菌薬に無効で、治験薬の効果が期待できない患者
- (2) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者
- (3) 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
- (4) 他の抗菌薬併用治療を必要とする患者
- (5) 高度な心、肝、腎機能障害のある患者
- (6) てんかん等の痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者
- (7) フルオロキノロン系抗菌薬に対し、アレルギーの既往のある患者
- (8) 重篤な副作用の既往のある患者
- (9) 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
- (10) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者

なお、治験に先立ち治験の目的および方法、予期される効果および危険性等について患者に説明し、患者の自由意志により試験参加の同意を文書または口頭で得られた患者を対象とした。また、同意能力を欠く等により患者本人の同意を得ることが困難な場合には、その法定代理人等患者に代わって同意を成し得る者の同意を得ることとした。

2. 試験薬剤および投与方法

1) 試験薬剤

本薬剤は1錠中にGFLX無水物として100mgまたは150mgを含有するフィルムコート錠である。

2) 投与方法

本薬剤1回100mg～300mgを1日1回または2回経口投与した。投与期間は原則として3～14日間としたが、次の各項目に該当する場合は治験担当医師の判断で投与を中止してもよいこととした。

なお、投与を中止した場合はその時点で可能な限り所定の検査を実施し、その理由および所見等を症例記録に記載することとした。

<中止基準>

- (1) 本薬剤投与開始後に症状・所見の増悪が認められ(無効)、継続投与が好ましくないと判断される場合(この場合3日間以上投与後に判断するのが望ましい)。
- (2) 随伴症状または臨床検査値異常が出現し、継続投与が好ましくないと判断される場合。
- (3) 被験者またはその法定代理人等から中止の申し出があった場合(服薬拒否)。
- (4) 本薬剤投与開始後に対象から除外すべき条件が判明した場合。

(5) その他、治験担当医師が投与継続不適当と判断した場合。

3. 併用薬剤

本薬剤投与中、他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬との併用は禁止した。また、本薬剤の治療効果に影響を及ぼすと考えられる消炎酵素薬、 γ -グロブリン製剤等は原則として併用を行わないものとした。ただし、やむを得ず併用した場合は、その薬剤名、投与量、併用期間を記録することとした。なお、本薬剤の吸収に及ぼす影響が確認されていない制酸薬およびテオフィリン代謝に本薬剤の及ぼす影響が確認されていないテオフィリン製剤は併用を避けることとした。

4. 調査項目および調査時期

1) 患者背景および服薬状況

(1) 患者背景

治験開始前に、患者名(イニシャル)、カルテ番号、年齢、性別、体重、感染症診断名、重症度、病型、基礎疾患・合併症およびその重症度、現病歴、本薬剤使用直前の化学療法、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調査することとした。

(2) 服薬状況

問診により服薬の確認を行い、症例記録に記載することとした。

2) 臨床症状および記載方法

(1) 臨床症状

①呼吸器感染症

呼吸器感染症については、投与開始時、投与3日後、7日後、および投与終了時に必ず調査することとした。

②尿路感染症

単純性尿路感染症については投与開始時、投与3日後、7日後、および投与終了時に調査することとし、複雑性尿路感染症については投与開始時、投与5日後および投与終了時に調査することとした。なお、投与終了時、有効以上であった症例は休薬後7日目～28日目頃の来院を患者に促し、臨床症状の調査および尿検査(沈渣・培養)を実施し、再発の有無を調査することとした。

(2) 記載方法

記載方法は以下の通りとしたが、その他必要と思われる事項があれば適宜追加してもよいこととした。

①呼吸器感染症

体温	実測値
咳嗽	2+ (著明), + (軽度), - (なし) の3段階
喀痰量	4+ ($\geq 100\text{mL}$), 3+ ($< 100\text{mL} \sim \geq 50\text{mL}$), 2+ ($< 50\text{mL} \sim \geq 10\text{mL}$), + ($< 10\text{mL}$), - (0mL) 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+ (著明), + (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	
胸部X線	模写する	
② 尿路感染症		
体温	≥ 39℃, 38℃, 37℃, < 37℃	
自覚症状	排尿痛 3+, 2+, +, -	
	頻尿 3+, 2+, +, -	
	残尿感 3+, 2+, +, -	
	その他 3+, 2+, +, -	
尿蛋白	3+, 2+, +, ±, -	
尿沈渣	3+ (血球が視野の½以上の面積を占める)] 数で記載する
赤血球数	2+ (30コ/HPF~視野の½未満)	
および白血球数 (膿尿)	+ (10~29コ/HPF)	
	± (5~9コ/HPF)	
	- (0~4コ/HPF)	
細菌数 (桿菌および球菌)	3+ (無数)] 数で記載する
	2+ (多数あるいは集塊状に散在)	
	+ (各視野にみられる)	
	± (数視野に散在)	
	- (0)	

3) 細菌学的検査

細菌学的検査(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時, 投与3日後, 投与7日後および投与終了時に必ず実施することとした。なお, 可能なかぎり起炎菌および交代菌については集中測定施設である杏林製薬株式会社製剤技術センター微生物研究室に送付し, 菌種の再同定を実施することとした。また本薬剤, tosufloxacin (TFLX), ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) および norfloxacin (NFLX) に対する最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) を日本化学療法学会標準法¹⁵⁾ (10⁶CFU/mL) に従って測定することとした。一方, 尿路感染症については, dip-slide法 (ウリカルトE) にて菌数を測定することとした。

4) 胸部X線

呼吸器感染症については, 胸部X線写真を診断名や臨床効果判定の参考として治験総括医師に提出することとした。

5) 随伴症状

本薬剤投与開始後に随伴症状が発現した場合には, そ

の症状, 程度, 発現日, 処置, 消失日等を記録することとした。投与終了後も継続している場合には追跡調査を行い, その経過を記録することとした。程度は, 日本化学療法学会の判定基準¹⁶⁾ に従って, 軽度, 中等度, 重度の3段階で判定することとした。

6) 臨床検査

臨床検査の項目および実施時期を Table 1 に示す。

本薬剤投与開始後に臨床検査値の異常値が出現し, これが投与開始時の値よりも悪化の傾向にあると判断される場合には必ず追跡調査を行うこととした。

5. 主治医判定

以下の主治医判定に際しては, 治験担当医師が同一施設内の複数の医師と協議し, 判定することとした。

1) 有効性・安全性

(1) 臨床効果

①呼吸器感染症

臨床効果は, 臨床症状, 細菌学的検査成績, 胸部X線, 白血球数, 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, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「判定不能」の5段階で判定することとした。

なお, 臨床効果判定は, Table 2の基準を参考にすることとした。

②尿路感染症

臨床効果は, 臨床症状, 膿尿および細菌尿の推移をもとに, 「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「判定不能」の5段階で判定することとした。

なお, 臨床効果判定は, UTI薬効評価基準 (第3版)^{12, 18)} を参考にすることとした。

(2) 細菌学的効果

①呼吸器感染症

起炎菌の消長をもとに, 「陰性化」, 「減少または一部消失」, 「菌交代」, 「不変」, 「判定不能」の5段階で判定することとした。

②尿路感染症

尿中細菌の消長をもとに, 「陰性化」, 「減少または一部消失」, 「菌交代」, 「不変」, 「判定不能」の5段階で判定することとした。

(3) 随伴症状

①呼吸器感染症

随伴症状が発現した場合には, 本薬剤との因果関係について, 「明らかに関係あり」(例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), 「多分関係あり」(50%以上の確率で関係ありと思われる場合), 「関係あるかもしれない」(関係ありの確率が50%未満と思われる場合), 「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場合), 「関係なし」(関係を完全に否定できる場合)の5段階で判定することとした。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 3	Day 7	Day 14
Chest X-ray (pneumonia)		●	●	●	●
Chest X-ray (except pneumonia)		●			
Blood analysis	erythrocytes	● ●		○ ○	● ●
	hemoglobin	● ●		○ ○	● ●
	hematocrit	● ●		○ ○	● ●
	WBC	● ●	●	●	● ●
	hemogram	○ ○	○	○	○ ○
	platelets	● ●		○ ○	● ●
Mycoplasmal antibody (CF or IHA)		● ¹			● ¹
Chlamydial antibody		● ¹			● ¹
Cold hemagglutination		● ¹			● ¹
Cooms' test (direct, indirect)		○ ○			○ ○
Hepatic function test	s-GOT	● ●		○ ○	● ●
	s-GPT	● ●		○ ○	● ●
	Al-P	● ●		○ ○	● ●
	bilirubin (total, direct)	● ●		○ ○	● ●
	LDH	○ ○		○ ○	○ ○
	γ-GTP	○ ○		○ ○	○ ○
	LAP	○ ○		○ ○	○ ○
Renal function test	BUN	● ●		○ ○	● ●
	s-creatinine	● ●		○ ○	● ●
Urinalysis	protein	● ●		○ ○	● ●
	sugar	● ●		○ ○	● ●
	urobilinogen	● ●		○ ○	● ●
	sedimentation	● ●		○ ○	● ●
	occult blood	○		○	○
Others	electrolyte (Na, K, Cl)	● ●		○ ○	● ●
	ESR (1 h value)	●	●	●	●
	CRP	●	●	●	●
Bacteriological examination		● ●	● ●	● ●	● ●

left side circle : Respiratory tract infection,

right side circle : Urinary tract infection

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

¹ should be performed for pneumonia

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を副作用として取り扱うこととした。

②尿路感染症

呼吸器感染症の項に準じて評価することとした。

(4) 臨床検査値異常

①呼吸器感染症

本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、日本化学療法学会の判定基準¹⁶⁾に従うこととした。異常変動と判断した場合には、本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、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階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」と判定された項目を臨床検査値異常として取り扱うこととした。

②尿路感染症

呼吸器感染症の項に準じて評価することとした。

(5) 有用性

①呼吸器感染症

臨床効果、細菌学的効果、副作用、臨床検査値異常を総合的に勘案し、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用でない」、「判定不能」の5段階で判定することとした。

②尿路感染症

呼吸器感染症の項に準じて評価することとした。

(6) 再発

尿路感染症については投与終了時、有効以上であった症例は投与終了後7日目～28日目頃の来院を患者に促し、膿尿および細菌尿の検査を実施することとした。なお、膿尿と細菌尿の成績より、再発の有無を「再発なし」、「再発疑い」、「再発あり」、「検討せず」、「判定不能」の5段階で判定することとした。

2) 感染症重症度

呼吸器感染症の感染症重症度は投与開始前の臨床症状及

Table 2. Criteria of clinical response against targeted disease (reference purpose)

Excellent		
	Pneumonia	Chronic respiratory tract infection
Body temperature	decreased to less than 37°C within 3 days	decreased to less than 37°C within 3 days
CRP	decreased to 1+ or less within 7 days	decreased to 1+ or less within 7 days (to the degree ± if it was 1+ at the start)
WBC	decreased to less than 8000/mm ³ within 3 days	decreased to less than 8000/mm ³ within 7 days
Sputum volume		decreased to 1+ or less within 7 days
Sputum properties	changed from P or PM to M, or disappeared within 3 days	changed from P or PM to M within 7 days
Causative pathogen(s)	disappeared within 3 days	disappeared within 7 days
X-ray shadowgram	disappeared, or decreased to 2 points or less within 7~14 day	
Good		
	Pneumonia	Chronic respiratory tract infection
Body temperature	decreased to less than 37°C within 7 days	decreased to less than 37°C within 14 days
CRP	decreased to 1+ or less, or two-step or more improvement within 14 days	two-step or more improvement within 14 days
WBC	decreased to less than 8000/mm ³ within 14 days	decreased to less than 8000/mm ³ within 14 days
Sputum volume		one-step or more improvement within 14 days
Sputum properties	changed from P or PM to M, or disappeared within 14 days	changed from P or PM within 14 days
Causative pathogen(s)	disappeared within 7 days	disappeared within 14 days
X-ray shadowgram	decreased to 2 points or less, or two-step or more improvement within 14 days	

び臨床検査成績より、「軽症」, 「中等症」, 「重症」の3段階に判定することとした。

6. 不完全例の取り扱い, 症例記録記載事項の妥当性の検討

治験終了後, 治験総括医師は症例の採否, 疾患の分類, 重症度, 臨床効果, 細菌学的効果, 随伴症状, 臨床検査値異常変動および有用性の判定などについて妥当性を検討し, 治験担当医師と協議の上, 最終決定することとした。

7. 解析方法

解析は, 治験総括医師の指導のもと, 杏林製薬株式会社研究開発推進部において行うこととした。

解析は臨床効果, 細菌学的効果, 副作用, 臨床検査値異常, 有用性などを行うこととし, その他, 本薬剤の特徴を明らかにするため, 副次的な項目についても解析を行うこととした。なお, 尿路感染症の症例については, UTI薬効評価基準(第3版)^{17, 18)} 合致例において, 同基準による評価も別途行うこととした。

8. 体内動態

文書で同意を得た患者に対し, 血清および喀痰を採取することとした。採取時期は原則として初回投与の2~4

時間後としたが, 治験担当医師の判断で適宜変更し, また可能な場合は適宜追加できることとした。GFLXの測定はHPLC法で行うこととした¹⁹⁾。

II. 試験成績

1. 症例構成

解析対象症例の症例構成をTable 3に, 除外・脱落の理由をTable 4に示す。総投与症例数は206例であった。臨床効果の解析対象症例は172例で不採用例は34例であった(除外・脱落率16.5%)。その内訳は重複投与7例, 対象外疾患4例, 感染症状不明確2例, 直前のフルオロキノロン系抗菌薬投与2例, 初回以降来院せず1例, 投与後の観察不十分2例, 投与量不足3例および併用薬違反13例であった。副作用の解析対象症例は192例で不採用例は14例であった。その内訳は重複投与7例, 初回以降来院せず1例, 投与後の観察不十分1例および併用薬違反(非ステロイド性消炎鎮痛薬併用)5例であった。なお, 不採用とした14例のうち, 重複投与7例および初回以降来院せず1例を併せて8例を除いた残り6例について, 副作用が発現した場合には解析対象症例としていたが, 本治験では副作用が発現しなかったため, 解析対象症例よ

Table 3. Case distribution

Total number of cases	Efficacy	Safety		Usefulness
		Side effects	Laboratory findings	
206	172 ¹⁾	192	156	175

¹⁾ The cases of respiratory tract infections were evaluated in 170 cases, and the cases of urinary tract infections were evaluated in 2 cases.

Table 4. Reason for exclusion from clinical evaluation

Reason		Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Usefulness	No. of cases
Re-administration		×	×	×	×	7
Non-targeted disease		×	○	○	×	4
Without definite infectious signs		×	○	○	×	2
Case with pretreatment of new quinolones		×	○	○	×	1
		and side effect	×	○	○	○
No visit after initial consultation		×	×	×	×	1
Insufficient observation in treatment and clinical laboratory test not tested		×	○	×	×	1
		and insufficient observation in side effect	×	×	×	×
Insufficient dosing	discontinuance caused by side effects	×	○	○	○	1
		and clinical laboratory test not tested	×	○	×	○
	discontinuance caused by worse complication	×	○	×	×	1
Violation of prohibition of concomitant drugs	NSAIDS	×	×	×	×	4
		and clinical laboratory test not tested	×	×	×	×
	except NSAIDS	×	○	○	×	7
Insufficient clinical laboratory tests	clinical laboratory test not tested	○	○	×	○	20
	insufficient clinical laboratory test items	○	○	×	○	12

○: evaluated ×: excluded

¹⁾ An abnormal laboratory findings was unable to evaluate adequately in 1 case of no adoption for re-administration.

²⁾ If side effects observed, the case would be evaluated.

³⁾ If abnormal laboratory findings observed, the case would be evaluated.

り除外した。臨床検査値の解析対象症例は156例で不採用例は50例であった。臨床検査が投与開始時は投与開始4日前から投与開始日までに、また、投与終了(中止)時は、投与終了(中止)日から4日後までに実施され、かつ血液学的検査、肝機能検査および腎機能検査の各項目が1項目以上実施された症例を臨床検査値の解析対象症例とすることとした。不採用例の内訳は重複投与7例、初回以降来院せず1例、投与後の観察不十分2例、投与量不足2例、併用薬違反(非ステロイド性消炎鎮痛薬併用5例、非ステロイド性消炎鎮痛薬以外併用1例)および臨床検査不十分(臨床検査未実施および検査項目不足)32例であった。なお、不採用とした50例のうち、重複投与7例および臨床検査未実施の25例を併せて32例を除いた残り18例について、臨床検査値異常が発現した場合には

解析対象症例としていたが、本治験では臨床検査値異常が発現しなかったため、解析対象症例より除外した。有用性の解析対象症例は175例で不採用例は31例であった。有用性の解析対象症例は臨床効果解析対象症例でかつ副作用および臨床検査値がともに採用された症例とすることとした。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有用性の解析対象症例とした。

2. 患者背景因子

臨床効果の解析対象症例における年齢・性別の症例数をTable 5に示す。性別は、男性が98例(57.0%)、女性74例(43.0%)であった。年齢は60歳以上が101例(58.7%)と過半数を占めていた。投与量別では100mg×2回/日が63例で、150mg×2回/日が38例および200mg×2回/日

Table 5. Age and sex of cases

Age	Male	Female	Total(%)
≤ 19	3	2	5 (2.9)
20 ~ 29	5	7	12 (7.0)
30 ~ 39	6	7	13 (7.6)
40 ~ 49	11	8	19 (11.0)
50 ~ 59	16	6	22 (12.8)
60 ~ 69	26	27	53 (30.8)
70 ~ 79	27	13	40 (23.3)
80 ≤	4	4	8 (4.7)
Total (%)	98 (57.0)	74 (43.0)	172*

* No. of evaluated cases for efficacy

Table 6. Number of cases classified by daily dose

Daily dose (mg)	Times/day				Total(%)
	1	2	3	other	
100	5				5 (2.9)
200	1	63			64 (37.2)
300	3	38	1	1	43 (25.0)
400		52			52 (30.2)
600		4	1		5 (2.9)
Others		3			3 (1.7)
Total (%)	9 (5.2)	160 (93.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	172

Table 7. Clinical efficacy in various diseases

Diagnosis	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute bronchitis	3	1	2			100
Acute pharyngitis	1		1			100
Pneumonia (mycoplasma pneumonia)	69 (15)	20 (5)	42 (10)	3	4	89.9 (100)
Chronic bronchitis	45	6	38		1	97.8
Bronchiectasis with infection	25	6	18	1		96.0
Secondary infection with chronic respiratory disease	25	1	23		1	96.0
Diffuse panbronchiolitis	2	1	1			100
Subtotal	170	35	125	4	6	94.1
Acute cystitis	2	2				100
Total	172	37	125	4	6	94.2

* (excellent+good)/No. of cases × 100

が52例であり、1日2回投与が160例(93.0%)と大部分を占めていた。(Table 6)。

3. 臨床効果

1) 疾患別臨床効果

疾患別の臨床効果をTable 7に示す。「著効」と「有効」を合わせた有効率(以下有効率)は、呼吸器感染症全体で94.1%(160/170)であった。主な疾患についてみると慢性気管支炎で97.8%(44/45)、気管支拡張症(感染時)で96.0%(24/25)、慢性呼吸器疾患の二次感染で96.0%(24/25)、肺炎で89.9%(62/69)であった。肺炎症例69例のうち15例のマイコプラズマ肺炎が含まれており、その有効率は100%(15/15)であった。少数例ではあるが、急性上気道感染症4例およびびまん性汎細気管支炎2例についてはすべて有効以上であった。なお、急性単純性膀胱炎の2例は、いずれも著効であった。

2) 疾患別・投与量別臨床効果

急性上気道感染症、肺炎、慢性気管支炎、気管支拡張症(感染時)、慢性呼吸器疾患の二次感染、びまん性汎細気管支炎および急性単純性膀胱炎における投与量別の臨床効果をTable 8に示す。これらの疾患全体での投与量

別有効率は100mg×2回/日で、93.8%(61/65)、150mg×2回/日で、92.1%(35/38)、200mg×2回/日で94.2%(49/52)であった。なお、急性上気道感染症における有効率は100mg×2回/日、150mg×2回/日の投与ではそれぞれ100%(1/1)、100%(3/3)であった。肺炎における有効率は100mg×2回/日、150mg×2回/日、200mg×2回/日の投与ではそれぞれ88.6%(31/35)、80.0%(8/10)、95.2%(20/21)であった。慢性気管支炎における有効率はそれぞれ100%(10/10)、91.7%(11/12)、100%(16/16)であった。気管支拡張症(感染時)における有効率はそれぞれ100%(12/12)、100%(3/3)、85.7%(6/7)であった。慢性呼吸器疾患の二次感染における有効率はそれぞれ100%(6/6)、100%(10/10)、85.7%(6/7)であった。びまん性汎細気管支炎における有効率は100mg×2回/日、200mg×2回/日の投与ではそれぞれ100%(1/1)、100%(1/1)であった。急性単純性膀胱炎における有効率は100mg×1回/日の投与で100%(2/2)であった。

3) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別の臨床効果をTable 9に示す。起炎菌が判明

Table 8. Clinical efficacy in various diseases and daily dose

Diagnosis	Daily dose	No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
Acute bronchitis	100mg × 2	1		1			100
	150mg × 2	2	1	1			100
Acute pharyngitis	150mg × 2	1		1			100
Pneumonia	100mg × 2	35	7	24	1	3	88.6
	150mg × 2	10	2	6	1	1	80.0
	200mg × 2	21	10	10	1		95.2
	other	3	1	2			100
Subtotal		69	20	42	3	4	89.9
Chronic bronchitis	100mg × 2	10	2	8			100
	150mg × 2	12	2	9		1	91.7
	200mg × 2	16	2	14			100
	other	7		7			100
Subtotal		45	6	38		1	97.8
Bronchiectasis with infection	100mg × 2	12	4	8			100
	150mg × 2	3	1	2			100
	200mg × 2	7	1	5	1		85.7
	other	3		3			100
Subtotal		25	6	18	1		96.0
Secondary infection with chronic respiratory disease	100mg × 2	6	1	5			100
	150mg × 2	10		10			100
	200mg × 2	7		6		1	85.7
	other	2		2			100
Subtotal		25	1	23		1	96.0
Diffuse panbronchiolitis	100mg × 2	1		1			100
	200mg × 2	1	1				100
Subtotal	100mg × 2	65	14	47	1	3	93.8
	150mg × 2	38	6	29	1	2	92.1
	200mg × 2	52	14	35	2	1	94.2
	other	15	1	14			100
		170	35	125	4	6	94.1
Acute cystitis	100mg × 1	2	2				100
Total	100mg × 2	65	14	47	1	3	93.8
	150mg × 2	38	6	29	1	2	92.1
	200mg × 2	52	14	35	2	1	94.2
	other	17	3	14			100
		172	37	125	4	6	94.2

*(excellent+good)/No. of cases × 100

した78例での有効率は94.9% (74/78)であった。単独菌感染67例の有効率は95.5% (64/67)で複数菌感染の症例は11例で、有効率は90.9% (10/11)であった。

主要な起炎菌別有効率は *Staphylococcus aureus* 88.9% (8/9), *Streptococcus pneumoniae* 100% (7/7), *Haemophilus influenzae* 100% (18/18), および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 100% (5/5)であった。*Pseudomonas aeruginosa* においても有効率は91.7% (11/12)であった。なお、急性単純性膀胱炎では2例とも *Escherichia coli* が検出され、著効であった。

4) 細菌学的効果

(1) 起炎菌別細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果をTable 10-1, 10-2に示す。起炎菌の消長が明らかとなった72例での菌陰性化率は90.3% (65/72)であった。単独菌感染62例の菌陰性化

率は90.3% (56/62)で、単独菌感染におけるグラム陽性菌およびグラム陰性菌の菌陰性化率はそれぞれ100% (15/15), 87.2% (41/47)であった。一方、複数菌感染は10例中9例が消失した。なお、起炎菌として *Haemophilus* sp. が検出された2例のうち、1例に投与後出現菌 (*Serratia liquefaciens*) がみられた。主要な起炎菌の菌消失率は、*S. pneumoniae* 100% (12/12), *S. aureus* 100% (10/10), *H. influenzae* 100% (24/24), *P. aeruginosa* 50.0% (6/12), *M. (B.) catarrhalis* 100% (7/7)であった。なお、急性単純性膀胱炎の2例に認められた *E. coli* はともに消失した。

(2) 起炎菌に対する抗菌力

起炎菌に対するGFLX, TFLX, CPFX, OFLX, NFLXの抗菌力をTable 11に示す。主要な起炎菌のMICを比較すると、GFLXの抗菌力はTFLXとほぼ同等の抗菌力を示し、CPFX, OFLX, NFLXより強い抗菌力を

Table 9. Clinical efficacy and causative organisms

Causative organisms		No. of cases	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection							
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	9	1	7		1	88.9
	<i>S. pneumoniae</i>	7	1	6			100
	β -streptococcus	1		1			100
	Subtotal	17	2	14		1	94.1
Gram-negative bacteria	<i>H. influenzae</i>	18	4	14			100
	<i>P. aeruginosa</i>	12	1	10	1		91.7
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	5	1	4			100
	<i>K. pneumoniae</i>	4	1	3			100
	<i>E. coli</i>	2	2				100
	<i>E. aerogenes</i>	2		2			100
	<i>Haemophilus</i> sp.	2		2			100
	<i>E. agglomerans</i>	1		1			100
	<i>S. marcescens</i>	1	1				100
	<i>Moraxella</i> sp.	1		1			100
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1		1			100
	GNR	1				1	0
Subtotal	50	10	38	1	1	96.0	
Subtotal	67	12	52	1	2	95.5	
Polymicrobial infection							
	2 species	10	2	8			100
	3 species	1			1		0
	Subtotal	11	2	8		1	90.9
Total		78	14	60	1	3	94.9

* (excellent+good)/No. of cases \times 100

示した。

4. 安全性

1) 副作用

副作用発現率とその内訳を Table 12-1, 12-2 に示す。各投与量別の副作用発現率は100mg \times 2回/日で1.4% (1/71), 150mg \times 2回/日で9.3% (4/43), 200mg \times 2回/日で4.9% (3/61) であり、全体の副作用発現率は4.2% (8/192) であった。内訳は、嘔気2例の他、発疹、皮疹、めまい、口腔内乾燥感、嘔吐および下痢がそれぞれ1例であり、その程度は軽度または中等度であり、重篤なものはみられなかった。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常発現率とその内訳を Table 13-1, 13-2 に示す。各投与量別の臨床検査値異常発現率は100mg \times 2回/日で9.3% (5/54), 150mg \times 2回/日で10.8% (4/37), 200mg \times 2回/日で9.6% (5/52) であり、全体の臨床検査値異常発現率は10.3% (16/156) であった。内訳はGOT, GPT等の肝機能検査値の一過性の上昇が主なもので、その程度はすべて軽度であり、重篤なものはみられなかった。

5. 有用性

有用性解析対象症例175例のうち、極めて有用と有用をあわせた症例は159例で、有用率は90.9% (159/175) であった (Table 14)。

6. 体内動態

びまん性汎細気管支炎および気管支拡張症の各1例において、血清および喀痰中のGFLX濃度を測定した (Table 15)。びまん性汎細気管支炎200mg \times 2回/日の反復投与による初回投与後の喀痰中濃度は、2時間目で2.13 μ g/mLで、同時に測定された血清中濃度は1.95 μ g/mLであり、その対血清比は1.09であった。気管支拡張症 (感染時) 150mg \times 2回/日の反復投与による初回投与後の喀痰中濃度、同時に測定された血清中濃度およびその対血清比は、4時間目ではそれぞれ0.88 μ g/mL, 0.84 μ g/mL, 1.05であり、6日目では投与後4時間においてもそれぞれ1.45 μ g/mL, 1.24 μ g/mL, 1.17であった。

Ⅲ. 考 察

GFLXは、杏林製薬株式会社で創製されたキノロン環の8位にメトキシ基が新規導入されたフルオロキノロン系の抗菌薬である。本薬剤は肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌に対する抗菌力がより増強し、グラム陰性菌、嫌気性菌、抗酸菌、レジオネラ属、マイコプラズマ、クラミジア属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べて抗菌スペクトラムがより拡大している¹⁻¹⁰⁾。さらに、感染モデル実験においても優れた *in vivo* 効果が認められている^{1, 11, 12)}。安全性においても、動物における種々の毒性試験の結果から、問題がないこ

Table 10-1. Bacteriological efficacy classified by causative organisms

Causative organisms		No. of cases	Bacteriological efficacy				Eradication rate* (%)
			eradicated	decreased or partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection	Gram-positive bacteria	<i>S. pneumoniae</i>	7	7			100
		<i>S. aureus</i>	7	7			100
		β -streptococcus	1	1			100
		Subtotal	15	15			100
	Gram-negative bacteria	<i>H. influenzae</i>	18	18			100
		<i>P. aeruginosa</i>	11	5	2	4	45.5
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	5	5			100
		<i>K. pneumoniae</i>	4	4			100
		<i>E. coli</i>	2	2			100
		<i>Haemophilus</i> sp.	2	1		1 ¹⁾	100
		<i>E. aerogenes</i>	1	1			100
		<i>E. agglomerans</i>	1	1			100
		<i>S. marcescens</i>	1	1			100
		<i>Moraxella</i> sp.	1	1			100
		<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1			100
Subtotal	47	40	2	1	4	87.2	
Subtotal	62	55	2	1	4	90.3	
Polymicrobial infection	2 species	9	8	1		88.9	
	3 species	1	1			100	
	Subtotal	10	9	1		90.0	
Total	72	64	3	1	4	90.3	

* (eradicated+replaced)/No. of cases \times 100

¹⁾ *S. liquefaciens* was identified.

Table 10-2. Bacteriological eradication of causative organisms

Causative organisms		No. of strains	Bacteriological response		Eradication rate* (%)
			eradicated	persisted	
Gram-positive bacteria	<i>S. pneumoniae</i>	12	12		100
	<i>S. aureus</i>	10	10		100
	β -streptococcus	2	2		100
	β -streptococcus Group B	2	1	1	50.0
	Subtotal	26	25	1	96.2
Gram-negative bacteria	<i>H. influenzae</i>	24	24		100
	<i>P. aeruginosa</i>	12	6	6	50.0
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	7	7		100
	<i>K. pneumoniae</i>	5	5		100
	<i>E. coli</i>	3	3		100
	<i>E. aerogenes</i>	2	2		100
	<i>P. mirabilis</i>	2	2		100
	<i>Haemophilus</i> sp.	2	2		100
	<i>E. agglomerans</i>	1	1		100
	<i>S. marcescens</i>	1	1		100
	<i>Moraxella</i> sp.	1	1		100
<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1		100	
Subtotal	61	55	6	90.2	
Total	87	80	7	92.0	

* eradicated/No. of strains \times 100

とが示唆されている。特にキノロン環の8位にメトキシ基が導入されたGFLXは、光に対する安定性が飛躍的に高まったため、マウス、モルモットにおける光毒性試験において光毒性が認められなくなった¹³⁾。

第I相臨床試験の結果から本薬剤1回100mgの用量で最高血中濃度Cmaxが0.87 μ g/mLであり、呼吸器感染

症における主要な起炎菌である *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *S. aureus* および *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ 値²⁰⁾ がそれぞれ \leq 0.025, 0.05, 0.20 および 0.39 μ g/mLであることを考え合わせると本薬剤1回100mgの用量でこれらの起炎菌のMIC₉₀値を凌駕することから1回の最低投与量を100mgとし、また、7~8時間という血

Table 11. Antimicrobial activity of GFLX and reference drugs
(inoculum size 10^6 CFU/mL)

Causative organisms	No. of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$): range				
		GFLX	TFLX	CPFV	OFLX	NFLX
<i>H. influenzae</i>	9	0.0063 ~ 0.78	0.0063 ~ 1.56	0.0063 ~ 1.56	0.0125 ~ 1.56	0.025 ~ 6.25
<i>S. pneumoniae</i>	4	0.20 ~ 0.78	0.10 ~ 0.39	0.78 ~ 1.56	1.56 ~ 3.13	6.25 ~ 12.5
<i>S. aureus</i>	3	0.05 ~ 0.10	0.025 ~ 0.10	0.20 ~ 0.78	0.20 ~ 0.78	0.78 ~ 3.13
<i>M.(B.)catarrhalis</i>	3	0.025 ~ 0.05	0.0125 ~ 0.025	0.025 ~ 0.05	0.10	0.10 ~ 0.20
<i>K. pneumoniae</i>	2	0.05 ~ 0.1	0.05	0.05	0.10 ~ 0.20	0.10
<i>P. aeruginosa</i>	2	0.78 ~ 25	0.20 ~ 6.25	0.10 ~ 6.25	0.78 ~ 50	0.39 ~ 25
<i>S. marcescens</i>	1	0.39	0.20	0.10	0.39	0.20
<i>P. mirabilis</i>	1	0.10	0.10	0.025	0.10	0.05
<i>Haemophilus</i> sp.	1	0.10	0.05	0.05	0.39	0.39
<i>Moraxella</i> sp.	1	0.10	0.10	0.39	0.78	3.13

Table 12-1. Side effects classified by daily dose

Dosage (mg \times times)	Cases	Rate (%)
100 \times 2	1 / 71	1.4
150 \times 2	4 / 43	9.3
200 \times 2	3 / 61	4.9
other	0 / 17	0
Total	8 / 192	4.2

Table 12-2. Side effects

No.	Type of reaction	Severity	Relation to drug	Onset (day)	Administration	Sex	Age (yr)	Dosage (mg \times times)
1	Rash	Mild	Possible	5	Continued	Female	38	200 \times 2
2	Eruption	Mild	Probable	1	Withdrawn	Male	75	150 \times 2
3	Dizziness	Mild	Possible	1	Reduced	Female	43	100 \times 2 \rightarrow 100 \times 1
4	Mouth dry (numbness of tongue)	Moderate	Probable	2	Withdrawn	Male	52	150 \times 2
5	Nausea	Mild	Probable	5	Withdrawn	Female	17	150 \times 2
6	Nausea	Mild	Probable	3	Withdrawn	Female	66	150 \times 2
7	Vomiting	Moderate	Probable	1	Withdrawn	Female	53	200 \times 2
8	Diarrhea	Mild	Possible	5	Continued	Female	56	200 \times 2

清中半減期から1日の投与回数は1回または2回として検討を進めることが妥当と考えた。今回呼吸器感染症を中心に1回投与量100mg~300mgを1日1~2回投与したときのGFLXの有効性、安全性、および有用性について検討した。その結果、GFLXの有効率は、呼吸器感染症全体で94.1% (160/170)であり、疾患別にみると急性上気道感染症100% (4/4)、細菌性肺炎87.0% (47/54)、マイコプラズマ肺炎100% (15/15)、慢性気管支炎97.8% (44/45)、気管支拡張症(感染時)96.0% (24/25)、慢性呼吸器疾患の二次感染96.0% (24/25)、びまん性汎細気管支炎100% (2/2)といずれにおいても高い有効率であった。この成績は、他のフルオロキノロン系抗菌薬 [TFLX, CPFV, OFLX, NFLX, sparfloxacin (SPFX), levofloxacin (LVFX)] の有効率²⁵⁾と比べても同程度かそれ以上であった。また、主な呼吸器感染

症での投与量別の有効率は、100mg \times 2回/日で93.8% (61/65)、150mg \times 2回/日で92.1% (35/38)、200mg \times 2回/日で94.2% (49/52)であり、十分満足できる臨床効果が得られた。これらの成績はGFLXの基礎試験の結果を反映したものである¹⁻¹⁰⁾。

一方、GFLXの200mg \times 2回/日の反復投与による体内動態を検討した結果、喀痰中濃度は、投与開始日の投与2時間目に2.13 $\mu\text{g/mL}$ に達し、同時に測定された血清中濃度は1.95 $\mu\text{g/mL}$ であった。対血清比は1.09であり、良好な組織移行性が確認された。

細菌学的効果においては、呼吸器感染症の主要な起炎菌である*S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*および*M.(B.)catarrhalis*は全て消失したが、*Haemophilus* sp.が検出された2例のうち、1例に投与後出現菌(*S. liquefaciens*)がみられた。なお、急性単純性膀胱炎の2例に認められ

Table 13-1. Abnormal laboratory findings classified by daily dose

Dosage (mg × times)	Cases	Rate(%)
100 × 2	5/ 54	9.3
150 × 2	4/ 37	10.8
200 × 2	5/ 52	9.6
other	2/ 13	15.4
Total	16/156	10.3

Table 13-2. Abnormal laboratory findings

No.	Items	Change in abnormal value	Relation to drug	Period of administration(day)	Sex	Age (yr)	Dosage (mg × times)
1	Eosinophil ↑	4 → 11* → 14* → (14*)	Possible	7	Male	73	100 × 2
2	Eosinophil ↑	3 → 6 → 12* → (6)	Possible	7	Male	83	150 × 2
3	Eosinophil ↑	3 → 8 → 11* → (6)	Possible	7	Male	70	150 × 2
4	Eosinophil ↑	3 → 12*	Probable	7	Male	73	200 × 2
5	Eosinophil ↑	0.4 → 7.7* → 14* → (7.0)	Probable	7	Male	43	100 × 2
	GOT ↑	47* → 124* → 67* → 63* → (40*)	Possible				
	GPT ↑	51* → 187* → 130* → 116* → (69*)	Possible				
	Al-P ↑	218* → 506* → 378* → 351* → (322*)	Possible				
	γ-GTP ↑	185* → 417* → 362* → 327* → (175*)	Possible				
6	GOT ↑	25 → 40* → 54* → (28)	Possible	14	Male	68	200 × 2
7	GOT ↑	49* → 32* → 135* → (20)	Probable	14	Male	56	200 × 2
	GPT ↑	73* → 54* → 164* → (22)	Probable				
8	GOT ↑	33* → 76* → (62*) → (54*) → (25)	Possible	4	Male	51	100 × 2
	GPT ↑	31* → 64* → (62*) → (87*) → (47*)	Possible				
	Al-P ↑	204 → 309* → (433*) → (290*) → (303*)	Possible				
9	GPT ↑	33 → 47 → 65* → 96* → (99*) → (79*) → (54*)	Probable	14	Male	65	300 × 2
10	GPT ↑	21 → 36 → 45* → (34)	Possible	10	Male	52	150 × 2
11	GPT ↑	17 → 29 → 54* → (32)	Possible	13	Male	62	100 × 2
12	GPT ↑	66* → 150* → (40*)	Probable	4	Male	54	100 × 2
	Al-P ↑	328* → 1055* → (462*)	Probable				
	γ-GTP ↑	72* → 296* → (133*)	Probable				
13	LDH ↑	426 → 605*	Possible	2	Female	53	200 × 2
14	γ-GTP ↑	38 → 57* → (41*)	Possible	5	Male	76	200 × 2
15	BUN ↑	16 → 20 → 28*	Possible	9	Male	74	150 × 2
16	Urinary urobilinogen	Normal → 2 +* → (Normal)	Possible	6	Female	70	100 × 1

* Abnormal value () Following investigation

Table 14. Usefulness

No. of cases	Usefulness				Usefulness rate* (%)
	remarkably useful	useful	slightly useful	useless	
175	32	127	7	9	90.9

* (remarkably useful + useful) / No. of cases × 100

Table 15. Serum and sputum concentrations of GFLX

Case 1: GFLX was administered 200 mg×2/day for 14 days.(Diffuse panbronchiolitis)

Time after administration (hr)		Concentration of GFLX($\mu\text{g}/\text{mL}$)		sputum/serum
		serum	sputum	
Day 1 (treatment began)	before	< 0.01	< 0.01	—
	1	1.69	1.34	0.79
	2	1.95	2.13	1.09
	3	1.55	1.78	1.15
	4	1.27	1.46	1.15
	6	0.91	1.01	1.11
	8	0.64	0.76	1.19
Day 9	0	1.15		
	2	2.68		

Case 2: GFLX was administered 150 mg×2/day for 6 days.(Bronchiectasis)

Time after administration (hr)			Concentration of GFLX($\mu\text{g}/\text{mL}$)		sputum/serum
			serum	sputum	
Day 1 (treatment began)		-2 ~ 0		< 0.01	
		0 ~ 2		< 0.01	
	4	2 ~ 4	0.84	0.88	1.05
		4 ~ 6		0.77	
	11	9 ~ 11	0.36	0.43	1.19
Day 6	0	-2 ~ 0	0.56	0.85	1.52
		0 ~ 2		0.76	
	4	2 ~ 4	1.24	1.45	1.17
		4 ~ 6		1.27	

た *E. coli* はともに消失した。*P. aeruginosa* については菌消失率は50.0% (6/12) と低かったが、有効率は91.7% (11/12) であった。菌消失率と臨床効果との間に乖離²⁶⁾が見られることの原因のひとつとして緑膿菌で報告されているバイオフィルムの関与が考えられる²⁷⁾。臨床的な自他覚所見の改善がみられるものの菌消失率が低いのは、バイオフィルム中で分裂・増殖した菌がバイオフィルム表面より遊離するためである。この様な現象はCPFX, TFLX, SPFX, LVFX, OFLXでも見られている^{21, 25)}。

副作用は192例中8例(4.2%)に認められたが、投与継続または投与中止および減量による適切な処置が施されており、全症例において症状の消失を確認した。臨床検査値異常は156例中16例(10.3%)に認められた。副作用および臨床検査値異常の程度はいずれも軽度または中等度であり、重篤なものは認められなかった。他のフルオロキノロン系抗菌薬の副作用および臨床検査値異常の報告^{21, 25)}と比較しても、その頻度および内容ともに特記すべきものはなかった。なお、重複投与で有効性、安全性を除外した7例のうち、1例に投与終了時GOTの上昇が見られたが、その程度は軽度と判断され、自他覚所見など気になる点は特になかった。

以上の成績より、GFLXは優れた抗菌力と良好な組織移行により内科領域の感染症に対して1回100~200mg、

1日2回の投与で、臨床効果が期待できると考えられるが、今後さらなる検討が必要と思われる。

文 献

- 1) 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. *Antimicro Agents Chemother* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicro Agents Chemother* 38: 594~601, 1994
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 青木興治, 宮崎修一, 辻 明良, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の *in vitro* 及び *in vivo* 抗菌作用。日化療会誌 47 (S-2): 69~80, 1999
 - 7) Tomioka H, Saito H, Sato K, et al.: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, Sparfloxacin, and Ofloxacin. Antimicro Agents Chemother 37: 1259~1263, 1993
 - 8) Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in-vitro and in-vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. J Antimicrob Chemother 40: 631~637, 1997
 - 9) 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
 - 10) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new Fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. Antimicro Agents Chemother 41: 1331~1334, 1997
 - 11) 戸塚恭一, 柴田雄介, 清水喜八郎, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の *in vitro* および *in vivo* postantibiotic effect。日化療会誌 47 (S-2): 99~103, 1999
 - 12) 山口恵三: 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム AM-1155 II. 抗菌活性。p.9~22, 東京, 1995
 - 13) 第43回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム AM-1155 (付記) 非臨床試験に関する項目。p.75~77, 東京, 1995
 - 14) 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. Antimicro Agents Chemother 39: 2635~2640, 1995
 - 15) 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
 - 16) 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。Chemotherapy 39: 687~689, 1991
 - 17) UTI研究会 (代表 大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34: 408~441, 1986
 - 18) UTI研究会 (代表 大越正秋): UTI薬効評価基準 (第3版) 追補。Chemotherapy 39: 894~933, 1991
 - 19) 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体液内濃度測定法。日化療会誌 47 (S-2): 104~111, 1999
 - 20) 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 (Gatifloxacin)。東京, 1995
 - 21) 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 BAYo9867 (Ciprofloxacin)。岡山, 1984
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 24) 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
 - 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) 小林宏行: 呼吸器感染症における残された問題点。Ther Res 11, 8: 2395~2400, 1990
 - 27) 小林宏行: 病原体の産生する glycoalyx と化学療法。化学療法の領域 8: 227~234, 1992

EARLY PHASE II CLINICAL STUDY OF GATIFLOXACIN,
AN ORAL NEW QUINOLONE,
FOR INFECTIONS IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

Atsushi Saito¹⁾, Ichiro Nakayama²⁾, Mitsuhide Ohmichi³⁾, Masumi Tomizawa⁴⁾, Yushi Nakai⁵⁾, Yoshihiro Honda⁵⁾, Akira Watanabe⁵⁾, Masaaki Arakawa⁶⁾, Koichi Wada⁶⁾, Nobuki Aoki⁷⁾, Osamu Sekine⁸⁾, Yasutoshi Suzuki⁸⁾, Osamu Sakai⁹⁾, Kohya Shiba⁹⁾, Hiroichi Tanimoto¹⁰⁾, Tatsuo Nakatani¹¹⁾, Koichiro Nakata¹¹⁾, Izumi Hayashi¹²⁾, Masanori Sakurai¹²⁾, Harumi Shishido¹³⁾, Hisashi Watanabe¹³⁾, Shoichiro Irimajiri¹⁴⁾, Mitsuo Obana¹⁴⁾, Jingoro Shimada¹⁵⁾, Seiji Hori¹⁵⁾, Fumio Matsumoto¹⁶⁾, Takero Imai¹⁶⁾, Iwao Sakurai¹⁶⁾, Koji Yoshikawa¹⁶⁾, Shigeki Odagiri¹⁷⁾, Kaneo Suzuki¹⁷⁾, Hiroshi Takahashi¹⁷⁾, Yasuhiro Yoshiike¹⁷⁾, Takashi Ogura¹⁷⁾, Atsuhiko Sato¹⁸⁾, Kingo Chida¹⁸⁾, Hirokazu Okano¹⁸⁾, Masatoshi Iwata¹⁸⁾, Masaaki Ida¹⁸⁾, Akihiko Okano¹⁸⁾, Yutaka Nakano¹⁸⁾, Izumi Shichi¹⁸⁾, Junji Morita¹⁸⁾, Kaoru Shimokata¹⁹⁾, Satoshi Ichiyama¹⁹⁾, Masashi Yamamoto¹⁹⁾, Atsushi Kawabata¹⁹⁾, Tetsuya Yagi¹⁹⁾, Takanao Murate¹⁹⁾, Kazuyoshi Imaizumi¹⁹⁾, Joji Ohno¹⁹⁾, Shuzo Sakai¹⁹⁾, Kazuyoshi Senda¹⁹⁾, Yasunobu Totani¹⁹⁾, Fumiyuki Kuze²⁰⁾, Takako Murayama²⁰⁾, Naoko Fujimori²⁰⁾, Nobuaki Ikeda²⁰⁾, Hideyo Yamadori²⁰⁾, Kenshi Bando²⁰⁾, Hisashi Nishimura²⁰⁾, Yoshiro Mochizuki²⁰⁾, Yasuji Nakahara²⁰⁾, Tetsuji Kawamura²⁰⁾, Rieko Kawanami²⁰⁾, Tadahiko Kato²⁰⁾, Kazunari Tsuyuguchi²⁰⁾, Fumio Miki²¹⁾, Nobuhiro Narita²²⁾, Keiichi Mikasa²²⁾, Rinzo Soejima²³⁾, Niro Okimoto²³⁾, Yoshihito Niki²³⁾, Toshiharu Matsushima²³⁾, Yoshihiko Tano²³⁾, Takao Sasaki²⁴⁾, Yukio Matsumoto²⁴⁾, Yuji Sugimoto²⁴⁾, Kotaro Oizumi²⁵⁾, Naoto Tokunaga²⁵⁾, Yoshiro Sawae²⁶⁾, Keizo Matsumoto²⁷⁾, Kazunori Oishi²⁷⁾, Kohei Hara²⁸⁾, Mitsuo Kaku²⁸⁾, Hidenori Sugiyama²⁸⁾, Toshiyuki Oe²⁸⁾, Reiko Fukuda²⁸⁾, Masaru Nasu²⁹⁾, Tohru Yamasaki²⁹⁾, Atsushi Saito³⁰⁾, Jun Inadome³⁰⁾, Hiroshi Fukuhara³⁰⁾

¹⁾ Department of General Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Kashiwa Hospital, 163-1, Kashiwashita, Kashiwa, Chiba 277-8567, Japan

²⁾ First Department of Internal Medicine, Sapporo Hospital of Hokkaido Railway Company

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

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Sapporo Social Insurance General Hospital

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Sendai Kosei Hospital

⁶⁾ Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine and Affiliated Hospital

⁷⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁸⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

⁹⁾ The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

¹⁰⁾ The Fourth Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

¹¹⁾ Department of Respiratory Disease, Toranomon Hospital

¹²⁾ Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

¹³⁾ Department of Respiratory Disease, Tokyo National Hospital

¹⁴⁾ Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Hospital

¹⁵⁾ Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

¹⁶⁾ Department of Internal Medicine, Kanagawa Prefecture Midwives and Nurses Training School Hospital

¹⁷⁾ Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Diseases Center

¹⁸⁾ The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University and Affiliated Hospital

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

- ²⁰⁾ The First Clinic of Medicine, 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⁾ Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School and Affiliated Hospital
- ²⁴⁾ Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University
- ²⁵⁾ The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University
- ²⁶⁾ First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University
- ²⁷⁾ Department of Internal Medicine Institute of Tropical Medicine Nagasaki University
- ²⁸⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine
- ²⁹⁾ Second Department of Internal Medicine, Oita Medical University
- ³⁰⁾ First Department of Internal Medicine Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

We investigated the clinical and bacteriological efficacy, safety, usefulness and fluid concentrations of gatifloxacin (GFLX) for the treatment of infections in the field of internal medicine.

The subjects were 170 patients with respiratory tract infection and 2 with urinary tract infection. GFLX was administered in once-daily or twice-daily doses of 100, 150 or 200 mg for 3 to 14 days.

The results were as follows :

1. Clinical efficacy was evaluated in 172 cases, and the majority had received twice-daily doses. The overall clinical efficacy rate (excellent or good) was 94.2% (162/172).
2. Bacteriological efficacy was evaluated in 72 cases of identified bacteria. The eradication rate was 90.3% (65/72).
3. Side effects were evaluated in 192 cases, and their incidence was 4.2% (8/192). Laboratory test findings were evaluated in 156 cases, and the incidence of abnormal findings was 10.3% (16/156).
4. Clinical usefulness was evaluated in 175 cases. The usefulness rate (very useful or useful) was 90.9% (159/175).
5. Serum and sputum concentrations of GFLX were measured after the first dose of 200 mg twice daily, and the maximum sputum concentration was 2.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$. The sputum to serum concentration ratio was 1.09 $\mu\text{g}/\text{mL}$. These results suggest the favorable penetration of GFLX.

The results indicate good clinical and bacteriological efficacy of GFLX, as well as, its satisfactory penetration into sputum. Therefore, it was concluded that GFLX would be a useful antimicrobial drug and that the dosage of 100 to 200 mg twice daily is well tolerated and satisfactory for the treatment of infections in the field of internal medicine.