

慢性気道感染症に対する gatifloxacin の用量設定試験

斎藤 篤^{a) c) 1)} * · 大道光秀²⁾ · 荒川正昭³⁾ · 和田光一³⁾ · 塚田弘樹³⁾ · 岩田文英³⁾ · 星野重幸³⁾ · 青木信樹⁴⁾ · 関根 理⁵⁾ · 鈴木康稔⁵⁾ · 柴 孝也⁶⁾ · 中谷龍王⁷⁾ · 中田紘一郎⁷⁾ · 林 泉⁸⁾ · 小林宏行^{c) 9)} · 三浦 洋⁹⁾ · 宍戸春美¹⁰⁾ · 松本文夫¹¹⁾ · 桜井 磐¹¹⁾ · 小田切繁樹¹²⁾ · 鈴木周雄¹²⁾ · 高橋健一¹²⁾ · 小倉高志¹²⁾ · 高橋 宏¹²⁾ · 佐藤篤彦¹³⁾ · 千田金吾¹³⁾ · 志知 泉¹³⁾ · 谷口正実¹³⁾ · 岩田政敏¹³⁾ · 井田雅章¹³⁾ · 北 倫子¹³⁾ · 中野 豊¹³⁾ · 山本雅史¹⁴⁾ · 酒井秀造¹⁴⁾ · 南 博信¹⁴⁾ · 岩田全充¹⁴⁾ · 三木文雄^{c) 15)} · 成田亘啓¹⁶⁾ · 三笠桂一¹⁶⁾ · 副島林造^{b) c) 17)} · 沖本二郎¹⁷⁾ · 佐々木孝夫¹⁸⁾ · 松本行雄¹⁸⁾ · 大泉耕太郎^{c) 19)} · 白石恒明¹⁹⁾ · 松本慶蔵²⁰⁾ · 大石和徳²⁰⁾ · 原 耕平^{c) 21)} · 斎藤 厚²²⁾ · 稲留 潤²²⁾ · 普久原 浩²²⁾ · 中島光好^{d) 23)}

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⁾ 新潟大学医学部第2内科および関連施設

⁴⁾ 信楽園病院内科

⁵⁾ 水原郷病院内科

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学第2内科

⁷⁾ 虎ノ門病院呼吸器科

⁸⁾ 財団法人癌研究会附属病院内科

⁹⁾ 杏林大学医学部第1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⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科

¹³⁾ 浜松医科大学第2内科および関連施設

¹⁴⁾ 名古屋大学第1内科および関連施設

¹⁵⁾ 多根病院内科

¹⁶⁾ 奈良県立医科大学第2内科

¹⁷⁾ 川崎医科大学呼吸器内科

¹⁸⁾ 鳥取大学医学部第3内科

¹⁹⁾ 久留米大学医学部第1内科

²⁰⁾ 長崎大学熱帯医学研究所熱研内科

²¹⁾ 長崎大学医学部第2内科

²²⁾ 琉球大学医学部第1内科

²³⁾ 浜松医科大学薬理学教室

^{a)} 治験総括医師 (論文執筆者) ^{b)} 代表世話人 ^{c)} 小委員会委員 ^{d)} コントローラー

フルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の呼吸器感染症に対す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100mg×2回/日 (L群), 150mg×2回/日 (M群), 200mg×2回/日 (H群) の3群間で無作為割付けによる二重盲検群間比較試験を実施した。成績の概略は以下のとおりであった。

1) 臨床効果: 臨床効果の解析対象例は104例で、3群の有効率はL群97.1% (33/34), M群87.5% (28/32), H群94.7% (36/38) であり有意差は見られなかった。3群の著効率はそれぞれL群5.9% (2/34), M群6.3% (2/32), H群21.1% (8/38) であった。

2) 細菌学的効果: 細菌学的効果の解析対象例は59例で、3群の細菌学的効果 (菌陰性化率) はL群75.0% (18/24), M群76.5% (13/17), H群72.2% (13/18) であった。

3) 安全性: 副作用の解析対象例は114例で、3群の副作用発現率はL群5.1% (2/39), M群2.9% (1/35), H群7.5% (3/40) であった。また、臨床検査値の解析対象例は106例で、3群の臨床検査値異常発現率はL群14.7% (5/34), M群0% (0/34), H群5.3% (2/38) であった。

4) 有用性: 有用性の解析対象例は107例で、3群の有用率はL群94.3% (33/35), M群84.9% (28/33), H群92.3% (36/39) であった。

慢性気道感染症に対するGFLXの臨床効果および細菌学的効果において3群間でほぼ同

様の結果が得られ有意差は見られなかったが、投与量群別臨床効果におけるH群の有効率は94.7% (36/38)であり、さらに著効率は21.1% (8/38)とL群5.9% (2/34)及びM群6.3% (2/32)より高かった。層別解析の結果、気管支拡張症(感染時)及び重症度別臨床効果の中等度のH群がL及びM群より優れていた。一方、副作用及び臨床検査値異常に用量依存性はみられず、副作用の種類や程度も各群間で同様なものであった。

以上の結果より、慢性気道感染症に対するGFLXの至適臨床用量は200mg×2回/日が妥当と考えられた。

Key words : AM-1155, gatifloxacin, 至適臨床用量, 慢性気道感染症, フルオロキノロン薬

Gatifloxacin (以下GFLX)は杏林製薬株式会社中央研究所で創製され、norfloxacin, fleroxacin (FLRX)に続く新規フルオロキノロン系抗菌薬である。本薬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)。本薬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 *Streptococcus pneumoniae* 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 *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* および *Mycobacterium* spp.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、抗菌スペクトラムも拡大している¹⁻⁹⁾。また、動物実験において *S. pneumoniae* 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* 効果が確認されており、*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, 3-5, 7-9)}。

従来のフルオロキノロン系抗菌薬はグラム陽性菌 (*S. pneumoniae*) に対する第一標的酵素を topoisomerase IV としているが、GFLXの第一標的酵素はDNA gyraseであることが示唆され、従来のフルオロキノロン系抗菌薬との作用機序の違いも明らかになりつつある^{10, 11)}。

人の血中濃度をシミュレートした *in vitro* pharmacokinetic model を用いた *Escherichia coli* および *Pseudomonas aeruginosa* の殺菌効果は levofloxacin (LVFX) と同等で、*Staphylococcus aureus* および *S. pneumoniae* に対しては、tosufloxacin (TFLX) と同等以上の殺菌効果を示し、TFLX および LVFX に見られるような24時間後の細菌の再増殖はGFLXには見られないことも報告されている¹²⁾。

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マウスおよびラットを用いた光毒性試験で認められず¹³⁾、光に対する安定性が向上したものといえよう。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¹⁴⁾。

これらの非臨床試験の結果から本薬剤の臨床適応が期待

され、第I相臨床試験が実施された。第I相臨床試験では単回経口投与は100mgから最高600mgで検討され、反復経口投与は300mg×2回/日の用量で検討された¹⁵⁾。本薬剤の単回投与後の最高血中濃度 (C_{max}) 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性であり、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時間までに総投与量の約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。

現在市販されているフルオロキノロン系抗菌薬の第I相臨床試験の結果と比較した場合¹⁶⁾、投与量200mgにおけるGFLXの最高血中濃度は lomefloxacin (LFLX) (1.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$) および LVFX (2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$) と同等で、sparfloxacin (SPFX) (0.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$) より高い血中濃度であった。また、血中半減期はLVFX (6.0h) とLFLX (8.5h) とほぼ同等であると考えられている。これらの経緯から平成4年1月より肺炎および慢性気道感染症を主な対象として前期第II相臨床試験を実施した。本薬剤の慢性気道感染症に対する100mg×2回/日、150mg×2回/日、200mg×2回/日の有効率は、100% (22/22)、93.3% (14/15)、95.7% (22/23) であり、他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度もしくはそれ以上の効果が得られた。また副作用および臨床検査値異常発現率は4.2% (8/192) および10.3% (16/156) であり、特に問題とな

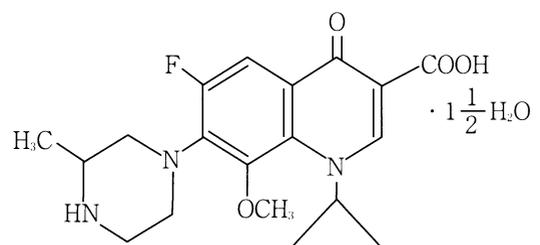


Fig. 1. Chemical structure of gatifloxacin

る副作用および臨床検査値異常は認められなかった¹⁷⁾。

以上の成績からGFLXが呼吸器感染症に対して臨床的に有用であると考えられたため、至適臨床用量を検討する目的でフルオロキノロン系抗菌薬の使用頻度が高いと考えられる慢性気管支炎および気管支拡張症（感染時）を対象とした、無作為割付けによる二重盲検群間比較試験を実施したので、その成績を報告する。

なお、本試験は各施設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「医薬品の臨床試験に関する基準」を遵守して実施された。

I. 試験方法

1. 対象

平成5年7月から平成6年7月までに全国35施設を受診した慢性気道感染症のうち、慢性気管支炎および気管支拡張症（感染時）を対象疾患とすることとした。

年齢は下限を16歳、上限を原則として80歳未満とし、感染症として症状・所見【膿性痰（PまたはPM痰）、CRP上昇（ $\geq 1+$ ）、発熱（ $\geq 37^{\circ}\text{C}$ ）、WBC増多（ $\geq 8000/\text{mm}^3$ ）等】が明確で、確実に経過観察が可能な患者を選択基準とすることとした。また、入院・外来は問わないが、下記のいずれかに該当する場合は除外することとした。

<除外規準>

- 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が無効であった患者
 - 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、試験薬剤の薬効の評価が困難である患者
 - 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、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者
 - 8) 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
 - 9) その他、試験担当医師が不相当と判断した患者
- なお、試験に先立ち試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することとした。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

本試験には次に示す投与量群を設定することとした。1回服用分の内容についてはFig. 2に示した。

(1) L群：GFLX 100mg/回×2回/日

(2) M群：GFLX 150mg/回×2回/日

(3) H群：GFLX 200mg/回×2回/日

L群は100mg錠実薬1錠と実薬と識別不能な100mg錠および150mg錠のプラセボ錠、各1錠を組み合わせることとした。M群は150mg錠実薬1錠と実薬と識別不能な100mg錠のプラセボ錠、2錠を組み合わせることとした。H群は100mg錠実薬2錠と実薬と識別不能な150mg錠のプラセボ錠、1錠を組み合わせることとした。

実薬100mg錠および150mg錠は各々1錠中にGFLXを無水物として100mgまたは150mgを含有し、各実薬と識別不能で実薬を含有しない錠剤をプラセボ錠とすることとした。

Fig. 2に示したように、各群（L群、M群、H群）の薬剤1回服用分を1包とし、28包を1症例として「AM-DFS (R)」と表示した外観上識別不能な小箱に収め厳封することとした。試験薬剤の外観等の識別不能性については、コントローラーにより確認することとした。

コントローラーが各投与量群2症例分ずつを1組6症例として薬剤の割付を無作為に行い、一連の薬剤番号（組・番）を付すこととした。key codeはコントローラーが試験終了時まで封印保管することとした。なお、コントローラーは薬剤の割付け後に試験薬剤を無作為に抽出し、星薬科大学薬剤学教室（主任：永井恒司教授）に崩壊試験、溶出試験、確認試験、定量試験を委託することとし、各試験において各々の規格に適合すること、試験薬剤のプラセボ錠は主薬を含有せず対応する実薬とは識別不能であることを確認することとした。

Treatment group	Contents of a dose
Group L : 100 mg × 2/day	● ○ □
Group M : 150 mg × 2/day	○ ○ ■
Group H : 200 mg × 2/day	● ● □

● : gatifloxacin 100 mg tablet ■ : gatifloxacin 150 mg tablet
○ : gatifloxacin 100 mg tablet placebo □ : gatifloxacin 150 mg tablet placebo

Fig. 2. Contents of a dose

2) 投与方法および投与期間

各医療機関において治験担当医師は患者の治験への組み入れ順に、若い組番の薬剤を開封し、1回1包、1日2回、朝・夕食後に薬剤を経口投与することとした。ただし、投与開始日の投与は昼・夕食後でもよいものとした。薬剤の使用は薬剤番号順に行い、同一組・番の薬剤は一人の患者専用とし、他の患者には使用しないこととした。

投与期間は原則として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、その時期、理由を症例記録に記載することとした。

<中止規準>

- (1) 治療目的を達成し、それ以上の投与が不要と判断される場合
- (2) 症状・所見の改善が認められず(悪化を含む)、継続投与が不相当と判断した場合(ただし、この判断は3日間分以上投与後に判断するのが望ましい)
- (3) 重篤な副作用、臨床検査値異常変動が出現した場合
- (4) 合併症の増悪または偶発症の発生(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) 上記以外の理由で試験実施計画書の遵守が不可能になった場合
- (7) 試験開始後に、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) 患者または法定代理人等による同意の撤回
- (9) その他治験担当医師の判断により中止が必要とされる場合

3. 併用薬剤・処置

治験薬剤投与中、他の抗菌薬(erythromycinの少量投与および抗結核薬のうち、streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin およびviomycinを含む)、副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、 γ -グロブリン製剤、G-CSF製剤との併用は禁止することとした。また、治験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および解熱薬は原則として併用を行わないこととした。ただし、やむを得ず併用した場合は、その薬剤名、投与量、併用期間を症例記録に記載することとした。なお、治験薬剤の吸収に及ぼす影響が確認されていないカルシウム、マグネシウム、アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤、ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬およびテオフィリン代謝に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。

また、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、上記の薬剤を除き原則として処方を変

えることなく使用してもよいが、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。

治験薬剤の治療効果に影響を及ぼすと考えられる処置はできるだけ避けることとした。ただし、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。

4. 調査項目および調査時期

1) 患者背景・服薬状況・臨床症状

臨床症状・服薬状況については、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。しかし、所定の日(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))に実施できない場合には前日または翌日に実施してもよいこととした。なお、14日未満で投与を中止した場合も、中止時点で必ず観察することとした。

(1) 患者背景

患者背景は、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、その重症度および感染症の経過・予後に及ぼす影響、現疾患に関係する既往歴、現病歴、本薬剤投与前の化学療法、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

服薬状況は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。

(3) 臨床症状

臨床症状の観察項目は下記の通りとしたが、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。

体 温	実測値
咳 嗽	2+ (著明: 睡眠が障害される程度), + (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: 起座呼吸程度), + (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

2) 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）に必ず実施することとした。ただし、治癒・改善により、喀痰が得られなくなった場合には、細菌学的検査は行わなくてもよいこととした。起炎菌および交代菌は集中測定施設である株式会社三菱油化ビーシーエル化学療法研究室に送付し、菌種の再同定と治験薬剤、TFLX および ofloxacin (OFLX) 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¹⁸⁾ (10⁶CFU/mL) に従って測定することとした。

3) 胸部X線

投与開始前および投与14日後（または投与中止時）に撮影し、症例記録に模写することとした。胸部X線写真は小委員会に提出することとした。

4) 随伴症状

治験薬剤投与開始後に随伴症状が出現した場合には、その症状、程度、発現日、処置、消失日等を症例記録に記載することとした。投与終了後も継続している場合には追跡調査を行い、その経過を記載することとした。程度は、日本化学療法学会の判定基準¹⁹⁾ 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。

5) 臨床検査

臨床検査の項目および実施時期についてはTable 1に示した。治験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（異常変動）には必ず追跡調査を行うこととした。

5. 効果判定

1) 主治医判定

効果判定に際しては各施設において可能な限り治験担当医師が複数の医師と協議して判定することとした。各症例の感染症重症度は、投与開始前の臨床症状および臨床検査所見より、「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階に判定することとした。

(1) 臨床効果

臨床症状、細菌学的検査成績、胸部X線写真、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) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに、「陰性化」（起炎菌が消失した場合、または投与終了時に、治癒・改善により、喀痰が得られなくなり細菌学的検査が未実施であった場合）、「減

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before entry	Day 3	Day 7	Day 14
Chest roentgenography		●			●
Arterial blood gas analysis		○	○	○	○
Blood analysis	erythrocytes	●		●	●
	hemoglobin	●		●	●
	hematocrit	●		●	●
	WBC	●	●	●	●
	hemogram	●	●	●	●
	platelets reticulocyte	○		○	○
Hepatic function test	S-GOT	●		●	●
	S-GPT	●		●	●
	Al-P	●		●	●
	bilirubin (total, direct)	●		●	●
	LDH	●		●	●
	γ-GTP LAP	●		●	●
Renal function test	BUN	●		●	●
	serum creatinine	●		●	●
Urinalysis	protein	●		●	●
	sugar	●		●	●
	urobilinogen	●		●	●
	sedimentation	○*2		○	○*2
	occult blood	●		●	●
Others	electrolyte (Na, K,Cl)	●		●	●
	blood sugar*1	○	○	○	○
	ESR (1h value)	●	●	●	●
	CRP	●	●	●	●
Bacteriological examination		●	●	●	●

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

*1: should be commented about relationship between blood sugar and timings of determination, penetration, and meals

*2: should be performed when urinary protein is positive

Table 2. Criteria for clinical response (for reference)

	Excellent	Good
Body temperature	decreased to less than 37°C within 3 days	decreased to less than 37°C within 14 days
CRP	decreased to 1+ or less within 7 days (to the degree ± if it was 1+ at the start)	two steps or more improvement within 14 days
WBC	decreased to less than 8000/mm ³ within 7 days	decreased to less than 8000/mm ³ within 14 days
Sputum volume	decreased to 1+ or less within 7 days	one step or more improvement within 14 days
Sputum property	changed from P or PM to M, or disappeared, within 7 days	one step or more improvement, or disappeared, 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 clinically significant.

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

少または一部消失」(起炎菌の菌量が明確に減少した場合、または複数の起炎菌が認められ、その一部が消失した場合)、「菌交代」(投与開始時の起炎菌が全て消失し、新たな起炎菌が出現した場合)、「不変」(起炎菌の菌量が減少を伴わない場合)、「判定不能」(起炎菌が不明な場合、または起炎菌の推移が明らかでない場合)の5段階で判定することとした。

(3) 随伴症状

随伴症状が発現した場合には治験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。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。

(4) 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、日本化学療法学会の判定基準⁹⁾に従うこととした。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、「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。

(5) 有用性

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。ただし、臨床効果が「判定不能」でも副作用または

臨床検査値異常発現症例では有用性を判定することとした。

6. 小委員会による検討

症例記録については、薬剤番号、施設名、科名、治験担当医師名等をブラインド化し、更に無作為化して検討会資料とすることとした。胸部X線写真についても同様に、施設名、患者名、撮影日をマスクし検討会資料とすることとした。共同研究者の中から選出された6名(斎藤篤、小林宏行、三木文雄、副島林造、原耕平、大泉耕太郎)よりなる小委員会は新症例番号を付与した症例記録に基づいて症例の採否、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等について妥当性を検討することとした。確認を要する症例については小委員会より治験担当医師へ問い合わせをして協議し、合意の上で最終判定とすることとした。なお、有用性は臨床効果と副作用・臨床検査値異常を組み合わせた有用性の判定基準(Table 3)により判定することとした。

不完全症例の取扱いに関しては、key code 開封前に小委員会がコントローラーの立ち会いのもと、「臨床試験の統計解析に関するガイドライン」に準拠して、「不適格」(選択基準に合致しないもの、除外基準に抵触するもの)、「中止」(治療、副作用、悪化、偶発症等の理由で治験担当医師の医学的判断により投与を中止したもの)、「脱落・追跡不能」(患者の転居、多忙、試験参加の撤回、試験への非協力等試験処置と直接関係のない理由による打ち切り)、「処置違反」(用法・用量違反、併用薬の規則違反等試験実施計画書との不一致)、「処置不遵守」(患者が治験担当医師の指示どおりに服薬しなかった場合)に区分することとした。解析に際しては症例の取扱いを決定し、全てのデータが固定された後にコントローラーがkey codeを開封することとした。

7. 統計解析

解析はコントローラーの指導のもとで杏林製薬株式会社研究開発管理部が行うこととした。

解析は主要判定項目（臨床効果，副作用および臨床検査値異常）に重点をおくこととしたが，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の解析も行うこととした。解析は主にノンパラメトリック法に従い，データの性質に応じてKruskal-WallisのH検定，Wilcoxonの順位和検定， χ^2 検定，Fisherの直接

確率計算法等を用いることとし，検定の有意水準は両側5%とすることとした。

II. 試験成績

1. 症例構成

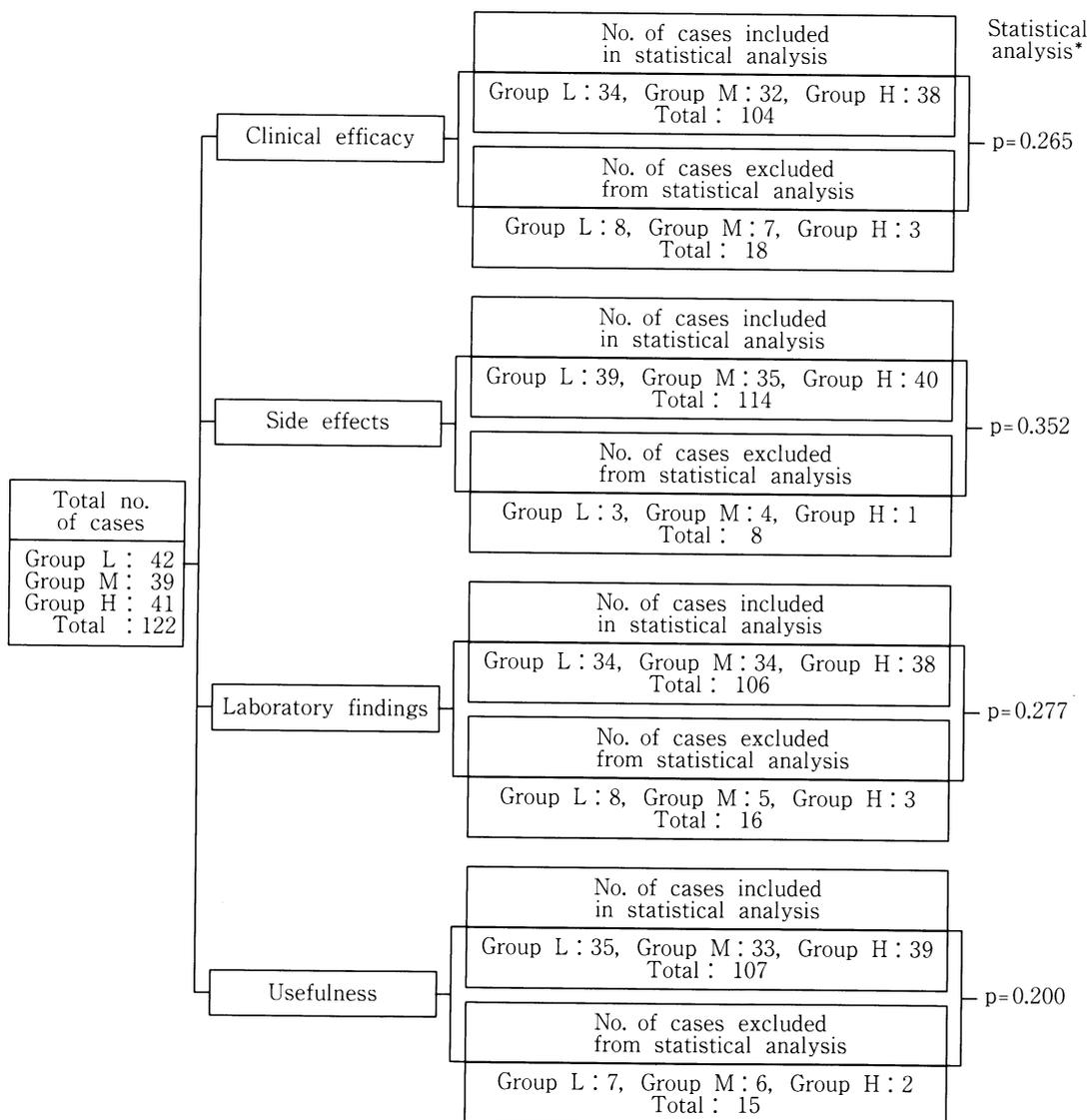
解析対象例の症例構成をTable 4に，除外・脱落の理

Table 3. Criteria for judgment of usefulness

Side effects and abnormal laboratory findings	Clinical efficacy				
	Excellent	Good	Fair	Poor	Not assessable
Nonappearance	2+	+	±	-	?
Mild	+	+	±	-	?
Moderate	±	±	-	-	-
Severe	-	-	-	-	-

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

Table 4. Case distribution



* : Fisher's test

由を Table 5 に示した。総投与例数は122例であった。臨床効果の解析対象例は104例で不採用例は18例であった（除外・脱落率 17.3%）。不採用例の内訳は対象外疾患2例、感染症状不明確2例、重症感染症1例、同一感染エピソードでフルオロキノロン系抗菌薬無効1例、投与量不足（副作用にて中止）2例、投与後の観察不十分1例、直前にフルオロキノロン系抗菌薬投与1例および併用薬違反8例であった。

副作用の解析対象例は114例で不採用例は8例であった。不採用例の内訳は重症感染症1例、投与後の観察不十分1例及び併用薬違反（非ステロイド性消炎鎮痛薬併用）6例であった。不採用とした8例については、副作用が見られた場合には解析の対象としていたが、本治験では副作用が見られなかったために解析より除外した。

臨床検査値の解析対象例は106例で不採用例は16例であった。臨床検査に関して投与開始時の値については投与開始3日前から投与開始日までに、投与終了（中止）時については、投与終了（中止）時前日から4日後までに実施され、かつ血液一般検査、肝機能検査及び腎機能検査の各々のうち最低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た。不採用例の内訳は重症感染症1例、併用薬違反（非ステロイド性消炎鎮痛薬併用）6例及び臨床検査不十分（臨床検査未実施及び検査項目不

足）9例であった。なお、不採用とした16例の内、臨床検査未実施の6例を除いた10例については、臨床検査値異常が見られた場合には解析の対象としていたが、本治験では臨床検査値異常が見られなかったために解析より除外した。

有用性の解析対象例は107例で不採用例は15例であった。有用性の解析対象例は臨床効果解析対象例でかつ副作用および臨床検査値が共に採用された症例とした。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有用性の解析対象例とした。

全症例を固定後key codeを開封した結果、各群別の総投与例数はL群42例、M群39例、H群41例で、そのうち、臨床効果の解析対象例はL群34例、M群32例、H群38例、副作用の解析対象例はL群39例、M群35例、H群40例、臨床検査値の解析対象例はL群34例、M群34例、H群38例、有用性の解析対象例はL群35例、M群33例、H群39例であった。各項目の症例分布について、3群間で有意差はみられなかった。

2. 患者背景因子

臨床効果の解析対象例における症例分布は年齢、疾患、重症度、基礎疾患・合併症の有無、投与期間、入院・外来、既往歴、直前化学療法の有無、併用薬の有無の背景

Table 5. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons		Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Usefulness	No. of cases		
						Group L	Group M	Group H
Non-targeted disease		×	○	○	×	2		
Without definite sign of infection		×	○	○	×		1	1
Serious tract infection		×	×	×	×			1
Invalid case of quinolone and insufficient clinical laboratory test items		×	○	×	×	1		
Insufficient dosing	discontinuance caused by side effect and case with pretreatment of new quinolones	×	○	○	○		1	
	discontinuance caused by side effects and clinical laboratory test not completed	×	○	×	○			1
Insufficient observation in treatment and clinical laboratory test not completed		×	×	×	×		1	
Case with pretreatment with new quinolones		×	○	○	×	1		
Violation of prohibition of concomitant drug	NSAIDs	×	×	×	×	3	2	
	NSAIDs and insufficient clinical laboratory test items	×	×	×	×		1	
	antibiotics	×	○	○	×		1	
	antibiotics and side effect	×	○	○	○	1		
Insufficient clinical laboratory test	clinical laboratory test not completed	○	○	×	○	2	1	1
	insufficient clinical laboratory test items	○	○	×	○	2		
Total no. of cases excluded		18	8	16	15	12	8	4

○: evaluated, ×: excluded

×*: If side effects are observed, the case should be evaluated.

×**: If abnormal laboratory findings are observed, the case should be evaluated.

因子において3群間で有意差は認められなかった (Table 6)。しかし、性別において3群間に症例分布の偏りがみられた ($p=0.110$, 有意水準0.15)。

3. 臨床効果

各投与量群別臨床効果を Table 7 に示した。著効と有効を合わせた有効率 (以下有効率) はそれぞれ L 群 97.1% (33/34), M 群 87.5% (28/32), H 群 94.7% (36/38) であり, 3群間に有意差はみられなかった。なお, 著効率はそれぞれ L 群 5.9% (2/34), M 群 6.3% (2/32),

H 群 21.1% (8/38) であった。

以下に層別解析の結果を述べる。

1) 疾患別臨床効果

疾患別臨床効果を Table 8 に示した。慢性気管支炎に対する各群の有効率はそれぞれ L 群 94.4% (17/18), M 群 81.8% (18/22), H 群 90.9% (20/22) であり, 3群間に有意差はみられなかった。一方, 気管支拡張症 (感染時) に対する各群の有効率は全て 100% (L 群 16/16, M 群 10/10, H 群 16/16) であったが, 順序尺度を用い

Table 6. Background of patients

Characteristics		Treatment group			Statistical analysis
		Group L 34	Group M 32	Group H 38	
Sex	male	16	23	24	$p=0.110^{1)}$
	female	18	9	14	
Age I (years)	20-39	3	2	5	$p=0.741^{2)}$
	40-59	6	5	6	
	60-79	22	21	23	
	80-	3	4	4	
Age II (years)	≤ 64	16	10	16	$p=0.410^{1)}$
	≥ 65	18	22	22	
Diagnosis	chronic bronchitis	18	22	22	$p=0.410^{1)}$
	bronchiectasis with infection	16	10	16	
Severity	mild	20	20	27	$p=0.540^{2)}$
	moderate	14	12	11	
Underlying disease and/or complication	absent	19	13	16	$p=0.379^{1)}$
	present	15	19	22	
Duration of test drug administration (day)	1-8	16	12	12	$p=0.707^{2)}$
	9-13	3	5	8	
	14	15	15	18	
In/out-patient	out	29	24	29	$p=0.572^{1)}$
	in	4	7	9	
	in-out	1	1		
Disease history	absent	27	25	35	$p=0.207^{1)}$
	present	7	7	3	
Pretreatment with antibacterials	absent	30	29	31	$p=0.510^{1)}$
	present	4	3	7	
Concomitant drugs	absent	13	6	9	$p=0.174^{1)}$
	present	21	26	29	

¹⁾ χ^2 test, ²⁾ Kruskal-Wallis test

Table 7. Clinical efficacy by group (daily dose)

Treatment group	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%) [*]	Statistical analysis
Group L	34	2	31	1		97.1	Kruskal-Wallis test $p=0.091$ Tukey's test L : M $p=0.669$ L : H $p=0.399$ M : H $p=0.080$
Group M	32	2	26	2	2	87.5	
Group H	38	8	28	1	1	94.7	χ^2 test** $p=0.272$ Group comparison (Wishart distribution) L : M, L : H, M : H all N.S.
Total	104	12	85	4	3	93.3	Cochran-Armitage test $p=0.623$

* : ("excellent" + "good") / no. of cases, N.S. : not significant

** : Data on cases with "excellent" or "good" response were tested.

Table 8. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate (%)*	Statistical analysis
Chronic bronchitis	Group L	18	2	15	1		94.4	Kruskal-Wallis test p=0.574 Tukey's test L : M p=0.560 L : H p=0.915 M : H p=0.787
	Group M	22	2	16	2	2	81.8	
	Group H	22	2	18	1	1	90.9	χ^2 test** p=0.419 Group comparison (Wishart distribution) L : M N.S. L : H N.S. M : H N.S.
	Subtotal	62	6	49	4	3	88.7	
Bronchiectasis with infection	Group L	16		16			100	Kruskal-Wallis test p=0.004 Tukey's test L : M p=1.000 L : H p=0.009 M : H p=0.027
	Group M	10		10			100	
	Group H	16	6	10			100	χ^2 test** - Group comparison (Wishart distribution) L : M N.S. L : H N.S. M : H N.S.
	Subtotal	42	6	36			100	
Total	104	12	85	4	3	93.3		

* : ("excellent" + "good") / no. of cases, N.S. : not significant

** : Data on cases with "excellent" or "good" response were tested.

た群間比較ではL群およびM群に比しH群に著効が多く、臨床効果が有意に優れていた。(Kruskal-Wallis : p=0.004, Tukey : L : H p=0.009, M : H p=0.027)

2) 重症度別臨床効果

重症度別臨床効果を Table 9 に示した。軽症に対する各群の有効率はそれぞれL群100% (20/20), M群90.0% (18/20), H群92.6% (25/27) であり, 3群間に有意差はみられなかった。一方, 中等症に対する各群の有効率はそれぞれL群92.9% (13/14), M群83.3% (10/12), H群100% (11/11) であったが, 著効はそれぞれ1例, 1例, 6例であり, L群およびM群に比しH群の臨床効果が有意に優れていた (Kruskal-Wallis : p=0.008, Tukey : L : H p=0.027, M : H p=0.013)。

3) 基礎疾患・合併症の有無別臨床効果

基礎疾患・合併症の有無別臨床効果を Table 10 に示した。基礎疾患・合併症のない症例に対する各群の有効率はそれぞれL群100% (19/19), M群84.6% (11/13), H群93.8% (15/16) であったが, 著効はそれぞれ1例, 0例, 5例であり, M群に比しH群の臨床効果が有意に優れていた (Kruskal-Wallis : p=0.039, Tukey : M : H p=0.030)。基礎疾患・合併症のある症例に対する各群の有効率はそれぞれL群93.3% (14/15), M群89.5% (17/19), H群95.5% (21/22) であり, 3群間に有意差はみられなかった。

4) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別臨床効果を Table 11 に示した。起炎菌が検

出された61例に対する有効率はそれぞれL群95.8% (23/24), M群94.4% (17/18), H群89.5% (17/19) であった。単独菌感染例の54例に対する有効率はそれぞれL群95.5% (21/22), M群93.8% (15/16), H群87.5% (14/16) であった。複数菌感染例は少なく2菌種が検出された症例がL群2例, M群2例, H群3例みられ, 有効率は全て100%であった。主な起炎菌の有効率を以下に示すと, *S. pneumoniae* では全ての群で100% (L群5/5, M群3/3, H群2/2), *Haemophilus influenzae* ではL群100% (5/5), M群100% (6/6), H群83.3% (5/6), *P. aeruginosa* ではL群66.7% (2/3), M群75.0% (3/4), H群100% (4/4), *Moraxella Branhamella catarrhalis* ではL群およびM群に検出され共に100% (L群3/3, M群1/1) の成績であった。

4. 細菌学的効果

1) 細菌学的効果

起炎菌が検出された61例のうち, 菌の消長が不明であった2例 (M群 : *P. aeruginosa* 1例, H群 : *H. influenzae* 1例) を除いた59例の細菌学的効果 (菌陰性化率) を Table 12 に示した。陰性化と菌交代を合わせた菌陰性化率はそれぞれL群75.0% (18/24), M群76.5% (13/17), H群72.2% (13/18) であり, 3群間に有意差はみられなかった。なお, 全ての群において菌交代および投与後出現菌はみられなかった。

次に起炎菌別の菌の消長を Table 13 に示した。全体の菌消失率はそれぞれL群76.9% (20/26), M群78.9%

Table 9. Clinical efficacy by severity

Severity	Treatment group	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)*	Statistical analysis
Mild	Group L	20	1	19			100	Kruskal-Wallis test p=0.662 Tukey's test L : M p=0.644 L : H p=0.881 M : H p=0.881
	Group M	20	1	17	1	1	90.0	
	Group H	27	2	23	1	1	92.6	χ^2 test** p=0.378 Group comparison (Wishart distribution) L : M N.S. L : H N.S. M : H N.S.
	Subtotal	67	4	59	2	2	94.0	
Moderate	Group L	14	1	12	1		92.9	Kruskal-Wallis test p=0.008 Tukey's test** L : M p=0.929 L : H p=0.027 M : H p=0.013
	Group M	12	1	9	1	1	83.3	
	Group H	11	6	5			100	χ^2 test** p=0.338 Group comparison (Wishart distribution) L : M N.S. L : H N.S. M : H N.S.
	Subtotal	37	8	26	2	1	91.9	
Total	104	12	85	4	3	93.3		

* : ("excellent" + "good") / no. of cases, N.S. : not significant

** : Data on cases with "excellent" or "good" response were tested.

Table 10. Clinical efficacy by underlying disease and/or complication

Underlying Disease/Complication	Treatment group	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy Rate(%)*	Statistical analysis
Absent	Group L	19	1	18			100	Kruskal-Wallis test : p=0.039 Tukey's multiple comparison : L : M p=0.395 L : H p=0.333 M : H p=0.030 χ^2 test** : p=0.210
	Group M	13		11	1	1	84.6	
	Group H	16	5	10	1		93.8	
	Subtotal	48	6	39	2	1	93.8	
Present	Group L	15	1	13	1		93.3	Kruskal-Wallis test : p=0.752 χ^2 test** : p=0.757
	Group M	19	2	15	1	1	89.5	
	Group H	22	3	18		1	95.5	
	Subtotal	56	6	46	2	2	92.9	
Total	104	12	85	4	3	93.3		

* : ("excellent" + "good") / no. of cases,

** : Data on cases with "excellent" or "good" response were tested.

(15/19), H群76.2% (16/21)であった。主要な起炎菌別の菌消失率は、*S. pneumoniae*ではそれぞれL群100% (6/6), M群75.0% (3/4), H群100% (4/4), *H. influenzae*ではL群85.7% (6/7), M群100% (7/7), H群83.3% (5/6), *P. aeruginosa*ではL群0% (0/4), M群0% (0/3), H群25.0% (1/4), *M.(B.)catarrhalis*ではL群およびM群に検出され共に100% (L群3/3,

M群1/1)の成績であった。

2) 起炎菌の薬剤感受性

臨床効果の解析対象例に見られた起炎菌のうち、集中測定施設で測定された36株に対するGFLX, TFLX, OFLXの累積曲線をFig. 3に示した。GFLX, TFLXおよびOFLXのMIC₉₀値はそれぞれ0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

5. 安全性

1) 副作用

副作用の解析対象例114例における副作用発現率とその内訳をTable 14に示した。副作用発現率はそれぞれL群5.1% (2/39), M群2.9% (1/35), H群7.5% (3/40)であり, 3群間で有意差はみられなかった。副作用の内訳は胃部不快感2例, 嘔吐・嘔気2例, 腹部膨満感・下痢1例, 食欲不振1例で, 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

臨床検査の解析対象例106例における臨床検査値異常発現率とその内訳をTable 15に示した。臨床検査値異常発現率はそれぞれL群14.7% (5/34), M群0% (0/34), H群5.3% (2/38)であり, 3群間で有意差がみられたが用量依存性はなかった。臨床検査値異常の内訳は肝機能検査値の一過性の上昇4例 (S-GOT上昇1例, γ -GTP上昇1例, S-GOT・ γ -GTP上昇1例, LAP上昇1例), 好酸球増加2例, 尿中赤血球の増加1例で, その程度は全て軽度であった。

Table 11. Clinical efficacy by causative organism

Causative organisms			Treatment group	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Poor	Efficacy rate(%)*	
Monomicrobial infection	Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	Group L	3		3			100	
			Group M	1		1			100	
			Group H	2		1		1	50.0	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Group L	5		5			100	
			Group M	3		3			100	
			Group H	2		2			100	
		Subtotal			Group L	8		8		100
					Group M	4		4		100
					Group H	4		3	1	75.0
	Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i>	Group L	5		5			100	
			Group M	6		6			100	
			Group H	6	1	4	1		83.3	
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Group L	3		2	1		66.7	
			Group M	4		3		1	75.0	
			Group H	4		4			100	
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Group L	2	1	1			100	
			Group M	1		1			100	
			Group H	1		1			100	
		<i>Moraxella Branhamella catarrhalis</i>	Group L	3		3			100	
			Group M	1		1			100	
		<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Group H	1		1			100	
		<i>Serratia marcescens</i>	Group L	1		1			100	
		Subtotal			Group L	14	1	12	1	92.9
					Group M	12		11		91.7
					Group H	12	1	10	1	91.7
		Subtotal			Group L	22	1	20	1	95.5
					Group M	16		15		93.8
			Group H	16	1	13	1	87.5		
Polymicrobial infection	two pathogens		Group L	2		2			100	
			Group M	2		2			100	
			Group H	3	2	1			100	
Totals			Group L	24	1	22	1		95.8	
			Group M	18		17		1	94.4	
			Group H	19	3	14	1	1	89.5	

Sixty one cases were evaluated for clinical efficacy

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

Table 12. Bacteriological effectiveness

Treatment group	No. of cases	Bacteriological effectiveness				Eradication rate(%)*	Statistical analysis
		Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged		
Group L	24	18	2		4	75.0	χ^2 test** $p=0.957$ Group comparison (Wishart distribution) L : M N.S. L : H N.S. M : H N.S. Cochran-Armitage test $p=0.868$
Group M	17	13	1		3	76.5	
Group H	18	13	2		3	72.2	
Total	59	44	5		10	74.6	

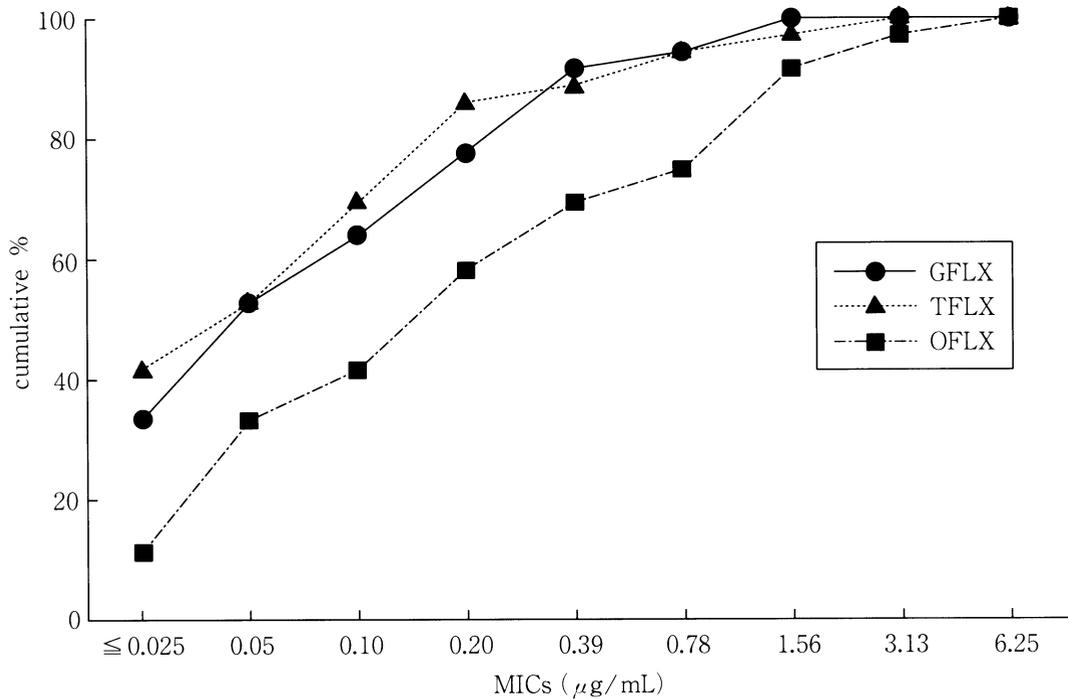
* : ("eradicated" + "replaced") / no. of cases, N.S. : not significant

** : Data on cases with "eradicated" or "replaced" response were tested.

Table 13. Bacteriological eradication of causative organisms

Causative organisms		Treatment group	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication rate(%)	
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	Group L	3	3		100	
		Group M	1	1		100	
		Group H	4	4		100	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Group L	6	6		100	
		Group M	4	3	1	75.0	
		Group H	4	4		100	
	Subtotal		Group L	9	9		100
			Group M	5	4	1	80.0
			Group H	8	8		100
Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i>	Group L	7	6	1	85.7	
		Group M	7	7		100	
		Group H	6	5	1	83.3	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Group L	4		4	0	
		Group M	3		3	0	
		Group H	4	1	3	25.0	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Group L	2	1	1	50.0	
		Group M	2	2		100	
		Group H	1		1	0	
	<i>Moraxella Branhamella catarrhalis</i>	Group L	3	3		100	
		Group M	1	1		100	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	Group H	1	1		100	
	<i>Serratia marcescens</i>	Group L	1	1		100	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Group H	1	1		100	
	<i>Enterobacter cloacae</i>	Group M	1	1		100	
Subtotal		Group L	17	11	6	64.7	
		Group M	14	11	3	78.6	
		Group H	13	8	5	61.5	
Totals		Group L	26	20	6	76.9	
		Group M	19	15	4	78.9	
		Group H	21	16	5	76.2	

Sixty-six strains were evaluated for bacteriological eradication.



Drugs	≤ 0.025	0.05	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25
GFLX	33.3	52.8	63.9	77.8	91.7	94.4	100	100	100
TFLX	41.7	52.8	69.4	86.1	88.9	94.4	97.2	100	100
OFLX	11.1	33.3	41.7	58.3	69.4	75.0	91.7	97.2	100

Fig. 3. Cumulative % of gatifloxacin and reference drugs against clinical isolates

Table 14. Side effects

Side effects	No. of cases	Treatment group		
		Group L	Group M	Group H
Stomach discomfort	2		1	1
Vomiting · Nausea	2	1		1
Abdomen enlarged feeling of · Diarrhea	1			1
Anorexia	1	1		
No. of cases with side effects	6	2	1	3
No. of cases evaluated	114	39	35	40
Incidence (%)	5.3	5.1	2.9	7.5
Statistical analysis (Fisher's test)		p=0.871		

6. 有用性

有用性の解析対象例 107 例における有用率はそれぞれ L 群 94.3% (33/35), M 群 84.9% (28/33), H 群 92.3% (36/39) であり, 3 群間で有意差はみられなかった (Table 16)。

Ⅲ. 考 察

Gatifloxacin 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抗菌薬であり, キノロン骨格の 8 位にメトキシ基が導入されていることが構造的な特徴となっ

ている (Fig. 1)。本薬剤はメトキシ基を 8 位に導入したことにより, 従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比し *S. pneumoniae* をはじめとするグラム陽性菌から嫌気性菌, *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* および *Mycobacterium* spp. まで抗菌スペクトルが拡大し, 良好な抗菌活性も有している¹⁻⁹⁾。

第 I 相臨床試験で検討された体内動態の結果, 最高血中濃度は投与量 100mg 当たり 0.9 μg/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。

以上の結果より呼吸器感染症に対して有用と考え、第I相臨床試験で安全性に問題がないことを確認した上で前期第II相試験を実施した。前期第II相試験の結果より、慢性気道感染症に対する100mg×2回/日、150mg×2回/日および200mg×2回/日の有効率はそれぞれ90%以上であった¹⁷⁾。また、喀痰への移行性の検討結果では、2名の慢性気道感染症患者の結果では最高喀痰中濃度は2~4時間に見られ、投与量150mg時には0.9 μg/mL、投与量200mg時には2.1 μg/mLであり、対血清比は共に約1.1であった¹⁷⁾。対血清比が1を越えるフルオロキノロン系抗菌薬はFLRX (対血清比:1.4) およびSPFX (対血清比:1.3) が知られている²⁰⁾。

今回GFLXの至適臨床用量を検討する目的で、GFLXの100mg×2回/日、150mg×2回/日および200mg×2回/日の3群間の無作為割付けによる二重盲検群間比較試験を実施した。

用量設定の根拠は、50mg×2回/日の血清中濃度では主要起炎菌のMIC₉₀値を凌駕することが困難なことから、先に述べた前期第II相試験の結果より、慢性気道感染症に対して有効性があると推測された最低用量の100mg×2回/日を用量設定試験でも最低用量とした。また、最高用量の200mg×2回/日は同投与量での副作用発現率4.9%

(3/61) および臨床検査値異常発現率9.6% (5/52) を考慮して設定した。150mg×2回/日は用量作用反応を検討する上で設定した。

また、対照薬群を設定しなかった理由は、対照薬と想定されるOFLXおよびTFLX等の有効性および安全性は多数の二重盲検群間比較試験および一般臨床試験の成績から推測可能と考えられたためである。

対象疾患は本治験の目的から、フルオロキノロン系抗菌薬の使用頻度が高いと考えられる慢性気管支炎および気管支拡張症(感染時)とした。

本治験の結果、各投与量群別有効率はそれぞれL群97.1% (33/34)、M群87.5% (28/32)、H群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L群5.9% (2/34)、M群6.3% (2/32)、H群21.1% (8/38)であり、H群は他の2群より著効率が高かった。気管支拡張症(感染時)の臨床効果及び重症度別臨床効果の中等症について、順序尺度を用いた群間比較を行ったところ、H群は他の2群に比べ有意に優れた結果が認められた。今回得られた慢性気道感染症に対するGFLXの有効率は、他のフルオロキノロン系抗菌薬(OFLX²¹⁾、CPF²²⁾、TFLX²³⁾、SPFX²⁴⁾、LVFX²⁵⁾)を上回る成績であった。

Table 15. Abnormal laboratory findings

Items	No. of cases	Treatment group		
		Group L	Group M	Group H
Eosinophil	2	1		1
S-GOT	1	1		
S-GPT・γ-GTP	1	1		
γ-GTP	1	1		
LAP	1			1
Microhematuria	1	1		
No. of cases with abnormal laboratory findings	7	5		2
No. of cases	106	34	34	38
Incidence (%)	6.6	14.7	0	5.3
Statistical analysis (Fisher's test)		p=0.045		

Table 16. Usefulness

Treatment group	No. of cases	Markedly useful	Useful	Slightly useful	Useless	Usefulness rate (%)*	Statistical analysis
Group L	35	1	32	1	1	94.3	Kruskal-Wallis test p=0.154 Tukey's test L:M p=0.824 L:H p=0.408 M:H p=0.148
Group M	33	2	26	2	3	84.9	
Group H	39	7	29	1	2	92.3	χ ² test** p=0.371 Group comparison (Wishart distribution) L:M, L:H, M:H all N.S.
Total	107	10	87	4	6	90.7	

*: ("markedly useful" + "useful") / no. of cases, N.S.: not significant

** : Data on cases with "markedly useful" or "useful" response were tested.

細菌学的効果（菌陰性化率）はそれぞれL群75.0%（18/24），M群76.5%（13/17），H群72.2%（13/18）であったが，主な起炎菌である *S. pneumoniae*，*H. influenzae*，*M.(B.)catarrhalis* に対しては，3群ともに高い菌消失率を示した。これらの菌に対する高い菌消失率は強い抗菌力および優れた体内動態が反映されたものと推察される。なお，全ての群において菌交代および投与後出現菌はみられなかった。一般にフルオロキノロン系抗菌薬の問題点として，グラム陽性菌に対する抗菌力が弱いため，呼吸器感染症に対する臨床効果が劣ると言われている²⁶⁾が，*S. pneumoniae*等のグラム陽性菌に対しても高い菌消失率を示したことから，GFLXは既存のフルオロキノロン系抗菌薬よりもより高い臨床効果が期待できる薬剤と考えられた。*P. aeruginosa*に対するL群，M群およびH群の菌消失率は0%（0/4），0%（0/3）および25.0%（1/4）で，11例のうち1例の菌が消失したのみであった。しかし*P. aeruginosa*を起炎菌とする11例のうち9例の臨床効果は有効であった。*P. aeruginosa*にみられる菌消失率と臨床効果の乖離現象は他のフルオロキノロン系抗菌薬でも報告され，バイオフィルムの関与が示唆されている^{26, 27)}。すなわち，生体内での薬物濃度がMIC値を超え除菌されると思われる場合でも，除菌されるのは浮遊菌であり，バイオフィルムに保護された一部の菌は除菌されず，薬剤が除かれると再び増殖して慢性気道感染症の再燃をくり返すと考えられている。

副作用発現率はそれぞれL群5.1%（2/39），M群2.9%（1/35），H群7.5%（3/40）であったが，3群間で有意差はみられず，また用量依存性もみられなかった。臨床検査値異常発現率はそれぞれL群14.7%（5/34），M群0%（0/34），H群5.3%（2/38）であり，3群間で有意差がみられたが用量依存性はなかった。副作用および臨床検査値異常の程度はいずれも軽度から中等度であり，重篤なものはみられなかった。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。

有用性についてもL群，M群，H群の3群間に有意差はみられなかった。

慢性気道感染症に対するGFLXの至適臨床用量を検討した結果，投与量群別有効率，菌陰性化率に3群間で有意差はみられなかった。しかし，H群（200mg×2回/日）の有効率は94.7%（36/38）であり，さらに著効率も21.1%（8/38）と高かった。層別解析の結果からは気管支拡張症（感染時）および重症度別臨床効果の中等症において200mg×2回/日の有効率が有意に高かった。一方，副作用および臨床検査値異常に用量依存性は見られず，副作用の種類や程度も各群間で同様なものであった。以上の結果より，慢性気道感染症に対するGFLXの至適

臨床用量は200mg×2回/日が妥当と考えられた。

文 献

- 1) Hosaka M, Aoyama H, Hirai K, 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
- 2) 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
- 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, Otsuki M, Nishino T, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 5) 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
- 6) Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, sparfloxacin and ofloxacin. *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, Nakajima M, Matsushima 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 disease, Bali, Indonesia, 1992
- 10) Xiao-su P, Mehtar S, Fisher L M, et al.: Involvement of topoisomerase IV and DNA

- gyrase as ciprofloxacin targets in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 40, 2321~2326, 1996
- 11) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 43:410~412, 1999
- 12) 保坂雅喜, 若林栄二: Gatifloxacin の *in vitro* pharmacokinetic model における殺菌作用。日化療会誌 47 (S-2): 20~26, 1999
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Nakashima M, Uematsu T, Uchida H: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. Antimicrob. Agents Chemother. 39: 2635~2640, 1995
- 16) 中島光好: 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
- 17) 斎藤 篤, 中山一朗, 大道光秀, 他: 内科領域感染症に対する gatifloxacin の前期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 47 (S-2): 260~276, 1999
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 原 耕平: 気道感染症。キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫 編), p.128~137, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 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: 2395~2400, 1990
- 27) 小林宏行: 抗菌化学療法の展開—Prontosil から Ciprofloxacin へ—。Ther. Res. 17: 1760~1766, 1996

DOSE-FINDING STUDY OF GATIFLOXACIN, A NEW ORAL QUINOLONE, IN CHRONIC RESPIRATORY TRACT INFECTION

Atsushi Saito¹⁾, Mitsuhide Ohmichi²⁾, Masaaki Arakawa³⁾, Koichi Wada³⁾, Hiroki Tsukada³⁾, Fumihide Iwata³⁾, Shigeyuki Hoshino³⁾, Nobuki Aoki⁴⁾, Osamu Sekine⁵⁾, Yasutoshi Suzuki⁵⁾, Kohya Shiba⁶⁾, Tatsuo Nakatani⁷⁾, Koichiro Nakata⁷⁾, Izumi Hayashi⁸⁾, Hiroyuki Kobayashi⁹⁾, Hiroshi Miura⁹⁾, Harumi Shishido¹⁰⁾, Fumio Matsumoto¹¹⁾, Iwao Sakurai¹¹⁾, Shigeki Odagiri¹²⁾, Kaneo Suzuki¹²⁾, Kenichi Takahashi¹²⁾, Takashi Ogura¹²⁾, Hiroshi Takahashi¹²⁾, Atsuhiko Sato¹³⁾, Kingo Chida¹³⁾, Izumi Shichi¹³⁾, Masami Taniguchi¹³⁾, Masatoshi Iwata¹³⁾, Masaaki Ida¹³⁾, Tomoko Kita¹³⁾, Yutaka Nakano¹³⁾, Masashi Yamamoto¹⁴⁾, Shuzo Sakai¹⁴⁾, Hironobu Minami¹⁴⁾, Masamitsu Iwata¹⁴⁾, Fumio Miki¹⁵⁾, Nobuhiro Narita¹⁶⁾, Keiichi Mikasa¹⁶⁾, Rinzo Soejima¹⁷⁾, Niro Okimoto¹⁷⁾, Takao Sasaki¹⁸⁾, Yukio Matsumoto¹⁸⁾, Kotaro Oizumi¹⁹⁾, Tsuneaki Shiraishi¹⁹⁾, Keizo Matsumoto²⁰⁾, Kazunori Oishi²⁰⁾, Kohei Hara²¹⁾, Atsushi Saito²²⁾, Jun Inadome²²⁾, Hiroshi Fukuhara²²⁾, Mitsuyoshi Nakashima²³⁾

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

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

³⁾ Second Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine and Affiliated Hospital

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

⁶⁾ The Second Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine

⁷⁾ Department of Respiratory Disease, Toranomom Hospital

⁸⁾ Department of Internal Medicine, Cancer Institute Hospital

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

¹⁰⁾ Department of Respiratory Disease, Tokyo National Hospital

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

¹²⁾ Department of Respiratory Disease, Kanagawa Prefectural Circulatory and Respiratory Diseases Center

¹³⁾ The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Hamamatsu University and Affiliated Hospital

¹⁴⁾ The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Nagoya University and Affiliated Hospital

¹⁵⁾ Department of Internal Medicine, Tane General Hospital

¹⁶⁾ Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

¹⁷⁾ Division of Respiratory Disease, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

¹⁸⁾ Third Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tottori University

¹⁹⁾ The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kurume University

²⁰⁾ Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

²¹⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

²²⁾ First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

²³⁾ Department of Pharmacology, Hamamatsu University, School of Medicine

We performed a double-blind, randomized, multi-center dose-finding study of gatifloxacin (GFLX) to determine the optimal dose regimen for chronic respiratory tract infections. The daily dosage of gatifloxacin was 100 mg b.i.d. (Group L), 150 mg b.i.d. (Group M), or 200 mg b.i.d. (Group H). The results were as follows:

1. Clinical efficacy was evaluated in 104 cases. The clinical efficacy rates (excellent or good) in Groups L, M, and H were 97.1% (33/34), 87.5% (28/32), and 94.7% (36/38), respectively,

with no significant differences among the groups. "Excellent" response rates were 5.9% (2/34) in Group L, 6.3% (2/32) in Group M, and 21.1% (8/34) in Group H, significantly higher than the former two.

2. Bacteriological efficacy was evaluated in 59 cases of identified bacteria. Eradication rates in Groups L, M, and H were 75.0% (18/24), 76.5% (13/17), and 72.2% (13/18), respectively, with no significant differences among the groups.

3. Side effects were evaluated in 114 cases; 5.1% (2/39) in Group L, 2.9% (1/35) in Group M, and 7.5% (3/40) in Group H. Laboratory test findings were evaluated in 106 cases, and the incidences of abnormal findings were 14.7% (5/34) in Group L, 0% (0/34) in Group M, and 5.3% (2/38) in Group H.

4. Clinical usefulness was evaluated in 107 cases. The usefulness rates (very useful or useful) were 94.3% (33/35) in Group L, 84.9% (28/33) in Group M, and 92.3% (36/39) in Group H.

These results indicate that no significant differences in clinical or bacteriological efficacy among the three dosage groups were found, and that there were no dose-dependent side effects or abnormal laboratory findings, nor dose-related differences in type or severity of side effects. However, since clinical efficacy rates in bronchiectasis-related infections and in moderate-type infections were significantly higher in Group H, as well as the clinical "excellent" rating, the daily dosage of 200 mg b.i.d. of gatifloxacin is considered optimal for treatment of chronic respiratory tract infections.