

【臨床試験】

Gatifloxacin の内科領域における臨床評価

斎藤 篤

東京慈恵会医科大学附属病院内科*

(平成 14 年 8 月 5 日受付・平成 14 年 9 月 30 日受理)

Gatifloxacin (GFLX) の内科領域感染症に対する臨床試験は 1992 年 1 月より開始され、一般臨床試験 3 試験、用量設定試験ならびに二重盲検比較試験 2 試験の計 6 試験が 1998 年 10 月まで実施され、それらの成績はすでに公表された。その後、製造承認申請に伴う規制当局による実地調査で GCP 不適合症例が指摘されたため、申請者である治験依頼者が原資料との照合調査を実施した。その結果、一部の症例に実施計画書違反が新たに判明したため症例の採否を再検討し、再度の集計解析を行った。再解析の結果は以下の通りである。

1. 一般臨床試験

一般臨床試験における疾患別有効率は肺炎 91.8% (78/85)、慢性気管支炎の急性増悪 93.8% (61/65)、気管支拡張症 (感染時) 92.1% (35/38)、慢性呼吸器疾患の二次感染 97.0% (32/33) であった。

2. 用量設定試験 (慢性気道感染症)

L 群 (100 mg×2 回/日)、M 群 (150 mg×2 回/日) ならびに H 群 (200 mg×2 回/日) の投与量群別有効率はそれぞれ 97.1% (33/34)、86.7% (26/30)、94.3% (33/35) であった。3 群間に有意差はみられなかったが、臨床推奨量は 1 回 200 mg、1 日 2 回が妥当と考えられた。

3. 二重盲検比較試験

1) 肺炎に対する levofloxacin (LVFX) との二重盲検比較試験の薬剤群別有効率は GFLX 群 98.0% (97/99)、LVFX 群 94.9% (94/99) で、GFLX 群の LVFX 群に対する同等性 (非劣性) が検証された。

2) 慢性気道感染症に対する LVFX との二重盲検比較試験の薬剤群別有効率は GFLX 群 98.9% (91/92)、LVFX 群 78.7% (70/89) で、GFLX 群の LVFX 群に対する同等性 (非劣性) が検証されるとともに両薬剤群間に有意差がみられた。

4. 喀痰への移行性の検討

慢性気道感染症患者における GFLX の最高喀痰中濃度は 1.45~7.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布し、喀痰/血清の濃度比は 1.09~6.25 であった。

以上の再解析結果はすでに公表された成績と大差なく、GFLX は呼吸器感染症にとって臨床的有用性がきわめて高い薬剤と考えられた。

Key words: 呼吸器感染症, gatifloxacin, 臨床評価, 体内動態

Gatifloxacin (以下 GFLX) は杏林製薬株式会社中央研究所 (現: 創薬研究所) で、1) 従来のフルオロキノロン系抗菌薬が十分な抗菌力を示さなかったグラム陽性菌、特に *Streptococcus pneumoniae* に対する優れた抗菌力、2) 良好な体内動態、3) 高い安全性を兼ね備えた新規フルオロキノロン系抗菌薬の創製をめざして見出された化合物である。本剤は化学構造上、キノロン骨格の 8 位にメトキシ基を有するという特徴をもち、1 位にシクロプロピル基、7 位に 3-メチルピペラジニル基が導入された 8-メトキシキノロンである。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、本剤は *S. 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、さらに呼吸器感染症の重要な起炎菌であるマイコプラズマ、クラミジア属、レジオネ

ラ属、抗酸菌にも強い抗菌力を示すようになった。また、動物を用いた *S. pneumoniae* による全身感染モデル、肺炎モデルにおいて優れた効果を示し、さらに *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* による肺感染モデルでも優れた効果が得られ¹⁻⁹⁾、本剤の強い *in vitro* 抗菌力と良好な体内動態の特性を反映した結果と推察された。さらに、安全性の面でもキノロン骨格の 8 位にメトキシ基を導入することにより、従来のフルオロキノロン系抗菌薬で問題となっていた光毒性がモルモット、マウスで認められなくなり¹⁰⁾、これは光に対する安定性が従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べて一段と高まったことに関連したものと推察された¹¹⁾。その他、非臨床試験で実施された各種の毒性試験においても、特に問題視されるような毒性のないことが確認されている¹²⁾。

*東京都港区西新橋 3-25-8

健康成人を対象とした経口投与による第Ⅰ相臨床試験において、最高血清中濃度、AUC は用量に依存して上昇し、血中濃度半減期は7~8時間、尿中には服用後72時間までに投与量の82~88%が未変化体として排泄され、非臨床試験で示された良好な体内動態がヒトにおいても確認された。また、反復投与試験においては蓄積性、残留性は認められず、安全性面でも特に問題となる点は認められなかった¹³⁾。

これらの試験結果からヒトでの臨床的有用性が期待されたので、1992年1月から各種の臨床試験が実施された。

内科領域感染症に対するGFLXの臨床試験は、前期第Ⅱ相臨床試験、後期第Ⅱ相臨床試験、用量設定試験、第Ⅲ相比較試験（肺炎に対する二重盲検比較試験、慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験）ならびに喀痰への移行性の検討を加えた臨床試験の計6試験が実施され、これらの臨床試験成績はすでに公表されている。すなわち、前期および後期第Ⅱ相臨床試験^{14,15)}においては、肺炎および慢性気道感染症に対する有効性が示され、安全性についても問題はみられなかった。その後、慢性気道感染症を対象に1回100mg、150mgならびに200mgの1日2回投与による二重盲検法で用量設定試験¹⁶⁾が実施され、臨床推奨量は1回200mg、1日2回投与と判断された。次いで1994年11月~1997年6月にかけてlevofloxacin (LVFX)を対照薬として肺炎および慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験^{17,18)}が実施された結果、LVFXに対して同等性（非劣性）が検証された。その後、慢性気道感染症患者を対象にGFLXの喀痰への移行性が検討され¹⁹⁾、良好な移行性が確認された。

すべての成績をまとめて製造承認申請されたが、規制当局による実地調査においてGCP不適合が一部の症例で指摘されたため、治験依頼者は症例報告書とカルテ等原資料との間接的な照合調査を実施した。その結果、内科領域では前期および後期第Ⅱ相臨床試験、用量設定試験、第Ⅲ相比較試験2試験の計5試験で一部の症例に治験実施計画書違反が新たに判明したため、症例検討小委員会での症例取り扱い規則に準じて採否を検討し、再度の集計解析を行った。

今回、再集計結果をもとに内科領域におけるGFLXの臨床成績をまとめたので、以下に報告する。

I. 対象および方法

内科領域における臨床試験は、1992年1月から1998年10月までに治験実施施設を受診し、治験参加の文書または口頭同意が得られた呼吸器感染症患者（一部尿路感染症患者）を対象として実施した。

1. 一般臨床試験

前期第Ⅱ相臨床試験は呼吸器感染症〔肺炎、慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症（感染時）〕および尿路感染症（急性単純性膀胱炎・腎盂腎炎、複雑性尿路感染症）を対象に、GFLXを1回100~300mg、1日1回または2回、3~14日間経口投与した。その後、対象を呼吸器感染症に限定し、対象疾患には急性気管支炎および慢性呼吸器疾患の二次感染も含め、用法・用量を1回100

mg、150mgあるいは200mg、1日1回または2回、7~14日間投与による後期第Ⅱ相臨床試験を実施した。また、有効性と喀痰への移行性を検討する目的で、慢性気道感染症患者を対象に、1回200mg、1日2回14日間投与による一般臨床試験を実施した。

2. 用量設定試験

慢性気道感染症〔慢性気管支炎の急性増悪および気管支拡張症（感染時）〕を対象疾患に臨床推奨量を検討する目的で、GFLXの3用量において無作為割付二重盲検群間比較法による用量設定試験を実施した。投与量はL群：100mg×2回/日、M群：150mg×2回/日ならびにH群：200mg×2回/日で、投与期間は14日間とした。

3. 二重盲検比較試験

第Ⅲ相比較試験は、GFLXの有効性、安全性ならびに有用性を客観的に評価することを目的に、LVFXを対照薬に、肺炎（細菌性肺炎、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎）および慢性気道感染症〔慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症（感染時）、慢性呼吸器疾患の二次感染など（ただし、びまん性汎細気管支炎は除く）〕を対象疾患として無作為割付二重盲検群間比較法により実施した。投与量はGFLX群200mg×2回/日、LVFX群100mg×3回/日で、投与期間は14日間とした。

4. 喀痰への移行性の検討

前期および後期第Ⅱ相臨床試験において検体採取に同意が得られた患者ならびに喀痰への移行性の検討を加えた臨床試験の患者を対象としてGFLX 150mg×2回/日または200mg×2回/日を反復投与し、経時的に喀痰中および血清中のGFLX濃度を測定した。

II. 結果

1. 一般臨床試験

GFLXが投与された総症例は320例で、その内訳は前期第Ⅱ相臨床試験で206例、後期第Ⅱ相臨床試験で110例、喀痰への移行性の検討を加えた臨床試験で4例であった。治験実施計画書違反などの理由により除外・脱落した症例を除いた結果、前期第Ⅱ相臨床試験、後期第Ⅱ相臨床試験ならびに喀痰への移行性の検討を加えた臨床試験において、有効性解析対象例はそれぞれ159例、86例、4例の計249例、副作用解析対象例はそれぞれ181例、95例、4例の計280例、臨床検査値異常解析対象例はそれぞれ151例、82例、4例の計237例であった。

1) 有効性

(1) 疾患別・投与量別臨床効果

疾患別・投与量別臨床効果をTable 1に示した。「著効」と「有効」を合わせた有効率（以下、有効率）は、内科領域感染症全体で93.6%（233/249）であった。主要疾患における有効率は肺炎で91.8%（78/85）、慢性気管支炎の急性増悪で93.8%（61/65）、気管支拡張症（感染時）で92.1%（35/38）、慢性呼吸器疾患の二次感

Table 1. Clinical effectiveness of gatifloxacin in respiratory tract infections and its daily doses (open label study)

Diagnosis	Daily dose (mgxtimes)	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)
			excellent	good	fair	poor	
Acute bronchitis	100×2	12		11	1		91.7
	150×2	5	3	2			5/5
	200×1	2	1	1			2/2
	200×2	2	2				2/2
	subtotal	21	6	14	1		95.2
Acute pharyngitis	150×2	1		1			1/1
Pneumonia (included mycoplasmal pneumonia)	100×2	36	7	26		3	91.7
	150×2	24	6	15	1	2	87.5
	200×1	1		1			1/1
	200×2	21	10	10	1		95.2
	other	3	1	2			3/3
	subtotal	85 (16)*	24 (6)	54 (10)	2	5	91.8 (100)
Chronic bronchitis (acute exacerbation)	100×2	18	2	14		2	88.9
	150×2	21	2	17		2	90.5
	200×1	1	1				1/1
	200×2	21	2	19			100
	other	4		4			4/4
	subtotal	65	7	54		4	93.8
Bronchiectasis with infection	100×2	12	4	8			100
	150×2	10	2	8			100
	200×2	13	1	9	2	1	76.9
	other	3		3			3/3
	subtotal	38	7	28	2	1	92.1
Chronic respiratory diseases with secondary infection	100×2	9	2	7			9/9
	150×2	12		12			100
	200×2	11	1	9		1	90.9
	other	1		1			1/1
	subtotal	33	3	29		1	97.0
Diffuse panbronchiolitis	100×2	1		1			1/1
	200×2	3	1	2			3/3
	subtotal	4	1	3			4/4
Acute cystitis	100×1	2	2				2/2
Total	100×1	2	2				2/2
	100×2	88	15	67	1	5	93.2
	150×2	73	13	55	1	4	93.2
	200×1	4	2	2			4/4
	200×2	71	17	49	3	2	93.0
	other	11	1	10			100
		249	50	183	5	11	93.6

Effectiveness: excellent + good/number of cases×100

*mycoplasmal pneumonia

Table 2. Clinical effectiveness of gatifloxacin against causative organism (open label study)

Causative organisms		No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	
			excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i>	17	2	15		100	
		<i>S. aureus</i> *	9	1	7	1	8/9	
		MSSA	3	1	2		3/3	
		<i>S. pyogenes</i>	2	1	1		2/2	
		β - <i>Streptococcus</i>	1		1		1/1	
		subtotal	32	5	26	1	96.9	
	GNB	<i>H. influenzae</i>	20	4	16		100	
		<i>P. aeruginosa</i>	17	1	13	2	1	82.4
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	10	3	7		100	
		<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	7	1	6		7/7	
		<i>E. coli</i>	3	2	1		3/3	
		<i>S. marcescens</i>	2	1		1	1/2	
		<i>Haemophilus</i> spp.	2		2		2/2	
		<i>Acinetobacter</i> sp.	1		1		1/1	
		<i>E. aerogenes</i>	1		1		1/1	
		<i>E. agglomerans</i>	1		1		1/1	
		<i>H. parainfluenzae</i>	1	1			1/1	
		<i>K. oxytoca</i>	1		1		1/1	
		<i>Moraxella</i> sp.	1		1		1/1	
		GNR	1				1	0/1
subtotal	68	13	50	3	2	92.6		
subtotal	100	18	76	3	3	94.0		
Polymicrobial infection	2 pathogens	11	3	8			100	
	3 pathogens	2				2	0/2	
	subtotal	13	3	8		2	84.6	
Total		113	21	84	3	5	92.9	
Unknown		136	29	99	2	6	94.1	

Effectiveness: excellent + good/number of cases \times 100

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, GNR: Gram-negative rods

*not tested on methicillin sensitivity

染で 97.0% (32/33) であった。なお、肺炎症例 85 例中 16 例はマイコプラズマ肺炎で、その有効率は 100% (16/16) であった。

投与量別にみると、主な投与量「100 mg \times 2 回/日」、 「150 mg \times 2 回/日」ならびに「200 mg \times 2 回/日」の有効率はそれぞれ 93.2% (82/88)、93.2% (68/73)、93.0% (66/71) であった。これを主要疾患についてみると、肺炎ではそれぞれ 91.7% (33/36)、87.5% (21/24)、95.2% (20/21)、慢性気管支炎の急性増悪では 88.9% (16/18)、90.5% (19/21)、100% (21/21)、気管支拡張

症 (感染時) では 100% (12/12)、100% (10/10)、76.9% (10/13)、慢性呼吸器疾患の二次感染では 100% (9/9)、100% (12/12)、90.9% (10/11) の有効率であった。なお、急性単純性膀胱炎では「100 mg \times 1 回/日」で 2 例とも著効であった。

(2) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別臨床効果を Table 2 に示した。起炎菌が判明した 113 例での有効率は 92.9% (105/113) であり、単独菌感染 100 例では 94.0% (94/100)、複数菌感染 13 例では 84.6% (11/13) の有効率であった。呼吸器感染

Table 3. Bacteriological effectiveness of gatifloxacin against causative organism (open label study)

Causative organisms			No. of cases	Bacteriological effectiveness				Eradication (%)
				eradicated	decreased or partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i>	14	14				100
		<i>S. aureus</i> *	9	9				9/9
		MSSA	2	2				2/2
		<i>S. pyogenes</i>	2	2				2/2
		β -Streptococcus	1	1				1/1
		subtotal	28	28				100
	GNB	<i>H. influenzae</i>	20	20				100
		<i>P. aeruginosa</i>	15	7	3		5	46.7
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	10	10				100
		<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	7	6			1	6/7
		<i>E. coli</i>	3	3				3/3
		<i>S. marcescens</i>	2	2				2/2
		<i>Haemophilus</i> spp.	2	1		1		2/2
		<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1				1/1
		<i>E. aerogenes</i>	1	1				1/1
		<i>E. agglomerans</i>	1	1				1/1
		<i>H. parainfluenzae</i>	1	1				1/1
		<i>K. oxytoca</i>	1	1				1/1
		<i>Moraxella</i> sp.	1	1				1/1
		subtotal	65	55	3	1	6	86.2
subtotal	93	83	3	1	6	90.3		
Polymicrobial infection	2 pathogens	10	9	1			90.0	
	3 pathogens	2	1	1			1/2	
	subtotal	12	10	2			83.3	
Total			105	93	5	1	6	89.5

Eradication: eradicated + replaced/number of cases \times 100

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

*not tested on methicillin sensitivity

症の主要な起炎菌についてみると *S. pneumoniae* では 100% (17/17), *Haemophilus influenzae* 100% (20/20), *Staphylococcus aureus* 91.7% (11/12), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 100% (10/10) の有効率であった。また, *Pseudomonas aeruginosa* においても 82.4% (14/17) の有効率であった。

2) 細菌学的効果

起炎菌が判明し, その消長が明らかであった 105 例において菌消失 93 例, 減少または一部消失 5 例, 菌交代 1 例, 不変 6 例であり, 「菌消失」と「菌交代」を合わせた菌陰性化率 (以下, 菌陰性化率) は 89.5% (94/105) であった (Table 3)。なお, 起炎菌の消長が明ら

かであった 105 例において, 投与後出現菌が 1 例 (*Serratia liquefaciens* 1 株) にみられ, 菌交代現象であった。

菌種別に菌の消長を Table 4 に示した。呼吸器感染症の主要な起炎菌の消失率は *S. pneumoniae* で 100% (19/19 株), *H. influenzae* で 100% (27/27 株), *S. aureus* で 92.9% (13/14 株), *M. (B.) catarrhalis* で 100% (13/13 株) などであった。なお, *P. aeruginosa* では 50.0% (8/16) の菌消失率であった。

3) 安全性

副作用は 5.0% (14/280) に認められ, 消化器症状が主で, 重篤なものはみられなかった。臨床検査値異常は

Table 4. Eradication of causative organism by gatifloxacin (open label study)

Causative organisms		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication (%)
GPB	<i>S. pneumoniae</i>	19	19		100
	<i>S. aureus</i> *	8	8		8/8
	MSSA	5	5		5/5
	MRSA	1		1	0/1
	β - <i>Streptococcus</i>	2	1	1	1/2
	β - <i>Streptococcus</i> spp.	2	2		2/2
	<i>S. pyogenes</i>	2	2		2/2
	<i>S. agalactiae</i>	1	1		1/1
subtotal		40	38	2	95.0
GNB	<i>H. influenzae</i>	27	27		100
	<i>P. aeruginosa</i>	16	8	8	50.0
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	13	13		100
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	7	6	1	6/7
	<i>E. coli</i>	3	3		3/3
	<i>S. marcescens</i>	2	2		2/2
	<i>P. mirabilis</i>	2	2		2/2
	<i>Haemophilus</i> spp.	2	2		2/2
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1		1/1
	<i>E. aerogenes</i>	1	1		1/1
	<i>E. agglomerans</i>	1	1		1/1
	<i>H. parainfluenzae</i>	1	1		1/1
	<i>K. oxytoca</i>	1	1		1/1
	<i>Moraxella</i> sp.	1	1		1/1
GNR	1	1		1/1	
subtotal		79	70	9	88.6
Total		119	108	11	90.8

Eradication: eradicated/number of strains \times 100

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, GNR: Gram-negative rods

*not tested on methicillin sensitivity

Table 5. Clinical effectiveness in gatifloxacin doses (dose-finding study)

Treatment group	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
L	34	2	31	1		97.1	Kruskal-Wallis test P=0.062 χ^2 test P=0.250 Cochran-Armitage test P=0.559
M	30	1	25	2	2	86.7	
H	35	7	26	1	1	94.3	

Group L: 100 mg \times 2, Group M: 150 mg \times 2, Group H: 200 mg \times 2Effectiveness: excellent + good/number of cases \times 100

Table 6. Clinical effectiveness of gatifloxacin against causative organism (dose-finding study)

Causative organisms		Treatment group	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	
				excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i> *	L	3		3			3/3
			M	1		1			1/1
			H	2		1		1	1/2
		<i>S. pneumoniae</i>	L	5		5			5/5
			M	3		3			3/3
			H	2		2			2/2
		subtotal	L	8		8			8/8
			M	4		4			4/4
			H	4		3		1	3/4
	GNB	<i>H. influenzae</i>	L	5		5			5/5
			M	5		5			5/5
			H	6	1	4	1		5/6
		<i>P. aeruginosa</i>	L	3		2	1		2/3
			M	4		3		1	3/4
			H	3		3			3/3
		<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	L	2	1	1			2/2
			M	1		1			1/1
			H	1		1			1/1
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	L	3		3			3/3
			M	1		1			1/1
		<i>H. parainfluenzae</i>	H	1		1			1/1
		<i>S. marcescens</i>	L	1		1			1/1
		subtotal	L	14	1	12	1		92.9
			M	11		10		1	90.9
			H	11	1	9	1		90.9
		subtotal	L	22	1	20	1		95.5
			M	15		14		1	93.3
H	15		1	12	1	1	86.7		
Polymicrobial infection	2 pathogens	L	2		2			2/2	
		M	2		2			2/2	
		H	3	2	1			3/3	
Total	L	24	1	22	1		95.8		
	M	17		16		1	94.1		
	H	18	3	13	1	1	88.9		
Unknown	L	10	1	9			100		
	M	13	1	9	2	1	76.9		
	H	17	4	13			100		

Group L: 100 mg×2, Group M: 150 mg×2, Group H: 200 mg×2

Effectiveness: excellent + good/number of cases×100

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

*not tested on methicillin sensitivity

Table 7. Bacteriological effectiveness of gatifloxacin against causative organism (dose-finding study)

Causative organisms		Treatment group	No. of cases	Bacteriological effectiveness				Eradication (%)	
				eradicated	decreased or partially eradicated	replaced	unchanged		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i> *	L	3	3				3/3
			M	1	1				1/1
			H	2	2				2/2
		<i>S. pneumoniae</i>	L	5	5				5/5
			M	3	2			1	2/3
			H	2	2				2/2
		subtotal	L	8	8				8/8
			M	4	3			1	3/4
			H	4	4				4/4
	GNB	<i>H. influenzae</i>	L	5	4			1	4/5
			M	5	5				5/5
			H	5	4			1	4/5
		<i>P. aeruginosa</i>	L	3				3	0/3
			M	3		1		2	0/3
			H	3	1	1		1	1/3
		<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	L	2	1	1			1/2
			M	1	1				1/1
			H	1		1			0/1
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	L	3	3				3/3
			M	1	1				1/1
		<i>H. parainfluenzae</i>	H	1	1				1/1
		<i>S. marcescens</i>	L	1	1				1/1
		subtotal	L	14	9	1		4	64.3
			M	10	7	1		2	70.0
			H	10	6	2		2	60.0
		subtotal	L	22	17	1		4	77.3
			M	14	10	1		3	71.4
H	14		10	2		2	71.4		
Polymicrobial infection	2 pathogens	L	2	1	1			1/2	
		M	2	2				2/2	
		H	3	3				3/3	
Total		L	24	18	2		4	75.0	
		M	16	12	1		3	75.0	
		H	17	13	2		2	76.5	

Group L: 100 mg×2, Group M: 150 mg×2, Group H: 200 mg×2

Eradication: eradicated + replaced/number of cases×100

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

*not tested on methicillin sensitivity

Table 8. Eradication of causative organism by gatifloxacin (dose-finding study)

Causative organisms		Treatment group	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication (%)
GPB	<i>S. aureus</i> *	L	3	3		3/3
		M	1	1		1/1
		H	4	4		4/4
	<i>S. pneumoniae</i>	L	6	6		6/6
		M	4	3	1	3/4
		H	4	4		4/4
	subtotal	L	9	9		9/9
		M	5	4	1	4/5
		H	8	8		8/8
GNB	<i>H. influenzae</i>	L	7	6	1	6/7
		M	6	6		6/6
		H	6	5	1	5/6
	<i>P. aeruginosa</i>	L	4		4	0/4
		M	3		3	0/3
		H	3	1	2	1/3
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	L	2	1	1	1/2
		M	2	2		2/2
		H	1		1	0/1
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	L	3	3		3/3
		M	1	1		1/1
	<i>E. cloacae</i>	M	1	1		1/1
	<i>H. parainfluenzae</i>	H	1	1		1/1
	<i>K. oxytoca</i>	H	1	1		1/1
	<i>S. marcescens</i>	L	1	1		1/1
	subtotal	L	17	11	6	64.7
		M	13	10	3	76.9
		H	12	8	4	66.7
	Total	L	26	20	6	76.9
M		18	14	4	77.8	
H		20	16	4	80.0	

Group L: 100 mg×2, Group M: 150 mg×2, Group H: 200 mg×2

Eradication: eradicated/number of strains×100

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

*not tested on methicillin sensitivity

Table 9. Side effects (dose-finding study)

Symptoms	No. of cases	Treatment group		
		L	M	H
stomach discomfort	1		1	
nausea, vomiting	2	1		1
abdominal swelling, diarrhea	1			1
anorexia	1	1		
No. of cases with side effects	5	2	1	2
No. of cases evaluated	111	39	34	38
Incidence (%)	4.5	5.1	2.9	5.3
Statistical analysis	P = 1.000*			

Group L: 100 mg×2, Group M: 150 mg×2, Group H: 200 mg×2

*Fisher's exact test

Table 10. Abnormal laboratory findings (dose-finding study)

Items	No. of cases	Treatment group		
		L	M	H
Eos. ↑	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 evaluated	102	34	32	36
Incidence (%)	6.9	14.7	0	5.6
Statistical analysis	P = 0.046*			

Group L: 100 mg×2, Group M: 150 mg×2, Group H: 200 mg×2

*Fisher's exact test

11.0% (26/237) に認められたが、いずれも軽度であった。

2. 用量設定試験

総症例は 122 例で、L 群 (100 mg×2 回/日) に 42 例、M 群 (150 mg×2 回/日) に 39 例、H 群 (200 mg×2 回/日) に 41 例が組入れられた。前述の理由により除外・脱落した症例を除いた結果、有効性解析対象例は L 群、M 群、H 群でそれぞれ 34 例、30 例、35 例、副作用解析対象例は 39 例、34 例、38 例、臨床検査値解析対象例は 34 例、32 例、36 例であった。

1) 有効性

(1) 投与量群別臨床効果

各投与量群における臨床効果を Table 5 に示した。各投与量群の有効率は L 群 97.1% (33/34)、M 群 86.7% (26/30)、H 群 94.3% (33/35) で、3 群間に有意差はみられなかった。なお、著効率は L 群 5.9% (2/34)、M 群 3.3% (1/30)、H 群 20.0% (7/35) であった。

(2) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別の臨床効果を Table 6 に示した。起炎菌が判明した 59 例に対する有効率は L 群 95.8% (23/24)、M 群 94.1% (16/17)、H 群 88.9% (16/18) であった。これらのうち単独菌感染の 52 例に対しては L 群 95.5% (21/22)、M 群 93.3% (14/15)、H 群 86.7% (13/15) の有効率であり、複数菌感染の 7 例 (L 群 2 例、M 群 2 例、H 群 3 例) はすべてが有効以上であった。

2) 細菌学的効果

起炎菌が判明し、その消長が明らかであった L 群 24 例、M 群 16 例、H 群 17 例における菌陰性化率はそれぞれ 75.0% (18/24)、75.0% (12/16)、76.5% (13/17) であった (Table 7)。なお、L 群 24 例、M 群 16 例、H 群 17 例のいずれにおいても、投与後出現菌はみられなかった。

菌種別に菌の消長を Table 8 に示した。各投与量群別の菌消失率は L 群 76.9% (20/26)、M 群 77.8% (14/

Table 11. Clinical effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin in pneumonia (double-blinded comparative study)

Treatment group	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
GFLX	99	29	68		2	98.0	P<0.001* ¹ ($\Delta=0.10$) 90% Confidence interval -0.013-0.074 P=0.248* ² , P=0.360* ³
LVFX	99	25	69	1	4	94.9	

Effectiveness: excellent + good/number of cases \times 100

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

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

Table 12. Clinical effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin in various pneumonia (double-blinded comparative study)

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Bacterial pneumonia	GFLX	85	21	62		2	97.6	P=0.763* ¹ P=0.274* ²
	LVFX	83	21	57	1	4	94.0	
Mycoplasmal pneumonia	GFLX	8	5	3			8/8	P=0.086* ¹
	LVFX	16	4	12			100	
Chlamydial pneumonia	GFLX	4	2	2			4/4	
	LVFX	0						
Bacterial pneumonia + Mycoplasmal pneumonia	GFLX	2	1	1			2/2	
	LVFX	0						

Effectiveness: excellent + good/number of cases \times 100

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*¹U-test, *²Fisher's exact test

18), H群 80.0% (16/20) であった。慢性気道感染症の主要な起炎菌の消失率は *S. pneumoniae* では L群 6/6 株, M群 3/4 株, H群 4/4 株, *H. influenzae* では L群 6/7 株, M群 6/6 株, H群 5/6 株, *M. (B.) catarrhalis* では L群 3/3 株, M群 1/1 株, H群 0 株, *P. aeruginosa* では L群 0/4 株, M群 0/3 株, H群 1/3 株であった。

3) 安全性

副作用の発現率は L群 5.1% (2/39), M群 2.9% (1/34), H群 5.3% (2/38) であり, 3群間に有意差はみられなかった (Table 9)。臨床検査値異常の発現率は L群 14.7% (5/34), M群 0% (0/32), H群 5.6% (2/36) で, 3群間に有意差がみられた (P=0.046) が, 用量増大に伴う発現率の増加はみられなかった (Table 10)。副作用, 臨床検査値異常はともに一過性であり, 重篤なものはみられなかった。

以上より, 各投与量群の有効率は 3群間に有意差はみられなかったが, 著効率は H群がもっとも高く, 副作用および臨床検査値異常の発現率を加味して, GFLX の臨床推奨量は 1回 200 mg, 1日 2回が妥当と考えられた。

3. 二重盲検比較試験

1) 肺炎に対する二重盲検比較試験

本試験では, 投薬前に同意を撤回した 1例を除き, 総投与症例は 226例で, GFLX群に 115例, LVFX群に 111例が組入れられた。前述の理由により除外・脱落した症例を除いた結果, 有効性, 副作用ならびに臨床検査値の解析対象例は, それぞれ GFLX群 99例と LVFX群 99例, GFLX群 115例と LVFX群 110例, GFLX群 106例と LVFX群 107例であった。

(1) 有効性

① 臨床効果

有効性解析対象例 198例における臨床効果を Table 11 に示した。GFLX群 99例中著効 29例, 有効 68例, 無効 2例, LVFX群 99例中著効 25例, 有効 69例, やや有効 1例, 無効 4例で, 有効率は GFLX群 98.0% (97/99), LVFX群 94.9% (94/99) であり, 許容差を 10% ($\Delta=0.10$) とした同等性の検定において, P値は 0.1%未滿, 有効率の差 (3.1%) の 90%信頼区間は -1.3%~7.4% で, GFLX群の LVFX群に対する同等性 (非劣性) が検証された。また, 有効率について両薬剤群間に有意差はみられなかった。

② 疾患別臨床効果

Table 13. Clinical effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin against causative organism in pneumonia (double-blinded comparative study)

Causative organisms		Treatment group	No of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	
				excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	14	8	6			100
			LVFX	7	2	5			7/7
		<i>S. aureus</i> *	GFLX	1		1			1/1
			MSSA	GFLX	3		3		
		MRSA	GFLX	1		1			1/1
		β - <i>Streptococcus</i> sp.	LVFX	1		1			1/1
	subtotal	GFLX	19	8	11			100	
		LVFX	8	2	6			8/8	
	GNB	<i>H. influenzae</i>	GFLX	13	4	9			100
			LVFX	7	2	5			7/7
		<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	GFLX	1		1			1/1
			LVFX	1		1			1/1
		<i>E. cloacae</i>	GFLX	1		1			1/1
		<i>E. coli</i>	LVFX	1	1				1/1
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	1		1			1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	1		1			1/1
		<i>S. maltophilia</i>	LVFX	1		1			1/1
		<i>S. marcescens</i>	GFLX	1		1			1/1
	subtotal	GFLX	18	4	14			100	
		LVFX	10	3	7			100	
others	<i>M. pneumoniae</i>	GFLX	1		1			1/1	
		LVFX	1		1			1/1	
Total		GFLX	38	12	26			100	
		LVFX	19	5	14			100	
Polymicrobial infection	2 pathogens	GFLX	2		2			2/2	
		LVFX	5	2	2		1	4/5	
Total		GFLX	40	12	28			100	
		LVFX	24	7	16		1	95.8	
Unknown		GFLX	59	17	40		2	96.6	
		LVFX	75	18	53	1	3	94.7	

Effectiveness: excellent + good/number of cases \times 100

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*not tested on methicillin sensitivity

Table 14. Bacteriological effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin against causative organism in pneumonia (double-blinded comparative study)

Causative organisms		Treatment group	No of cases	Bacteriological effectiveness			Eradication (%)
				eradicated	decreased or partially eradicated	unchanged	
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	14	14		100
			LVFX	7	7		7/7
		<i>S. aureus</i> *	GFLX	1	1		1/1
		MSSA	GFLX	2	2		2/2
		MRSA	GFLX	1	1		1/1
		β - <i>Streptococcus</i> sp.	LVFX	1		1	0/1
	subtotal	GFLX	18	18			100
		LVFX	8	7		1	7/8
	GNB	<i>H. influenzae</i>	GFLX	13	13		100
			LVFX	7	7		7/7
		<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	GFLX	1	1		1/1
			LVFX	1	1		1/1
		<i>E. cloacae</i>	GFLX	1	1		1/1
		<i>E. coli</i>	LVFX	1	1		1/1
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	1	1		1/1
		<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	1	1		1/1
		<i>S. maltophilia</i>	LVFX	1	1		1/1
		<i>S. marcescens</i>	GFLX	1	1		1/1
	subtotal	GFLX	18	18			100
		LVFX	10	10			100
others	<i>M. pneumoniae</i>	LVFX	1	1		1/1	
Total	GFLX	36	36			100	
	LVFX	19	18		1	94.7	
Polymicrobial infection	2 pathogens	GFLX	2	2		2/2	
		LVFX	5	3	2	3/5	
Total	GFLX	38	38			100	
	LVFX	24	21	2	1	87.5	

Eradication: eradicated/number of cases \times 100

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*not tested on methicillin sensitivity

疾患別の臨床効果を Table 12 に示した。細菌性肺炎の有効率は GFLX 群 97.6% (83/85), LVFX 群 94.0% (78/83), マイコプラズマ肺炎では GFLX 群 100% (8/8), LVFX 群 100% (16/16) であった。また, GFLX 群にのみクラミジア肺炎 4 例および細菌性肺炎とマイコプラズマ肺炎の合併例 2 例がみられたが, 全例有効以上であった。解析が可能であった細菌性肺炎およびマ

イコプラズマ肺炎の有効率において両薬剤群間に有意差はみられなかった。

③ 起炎菌別臨床効果

起炎菌が判明した症例における有効率は GFLX 群 100% (40/40), LVFX 群 95.8% (23/24) であった (Table 13)。

S. pneumoniae および *H. influenzae* を起炎菌とした

Table 15. Eradication of causative organism by gatifloxacin and levofloxacin in pneumonia (double-blinded comparative study)

Causative organisms		Treatment group	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication (%)
GPB	<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	16	16		100
		LVFX	12	11	1	91.7
	<i>S. aureus</i> *	GFLX	1	1		1/1
	MSSA	GFLX	3	3		3/3
		LVFX	1		1	0/1
	MRSA	GFLX	1	1		1/1
	β - <i>Streptococcus</i> sp.	LVFX	1		1	0/1
	subtotal	GFLX	21	21		100
LVFX		14	11	3	78.6	
GNB	<i>H. influenzae</i>	GFLX	14	14		100
		LVFX	10	10		100
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	GFLX	1	1		1/1
		LVFX	1	1		1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	1	1		1/1
		LVFX	1	1		1/1
	<i>E. cloacae</i>	GFLX	1	1		1/1
	<i>E. coli</i>	LVFX	1	1		1/1
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	1	1		1/1
	<i>S. maltophilia</i>	LVFX	1	1		1/1
<i>S. marcescens</i>	GFLX	1	1		1/1	
subtotal	GFLX	19	19		100	
	LVFX	14	14		100	
Others	<i>M. pneumoniae</i>	LVFX	1	1		1/1
Total	GFLX	40	40		100	
	LVFX	29	26	3	89.7	

Eradication: eradicated/number of strains $\times 100$

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*not tested on methicillin sensitivity

感染例が多く、GFLX群で単独菌感染例38例中の27例、LVFX群で19例中の14例を占めた。単独菌感染例ではGFLX群38例、LVFX群19例の全例が有効以上であり、複数菌感染例ではGFLX群の2例は有効で、LVFX群の5例は著効2例、有効2例、無効1例であった。

(2) 細菌学的効果

起炎菌が判明し、その消長が明らかであったGFLX群38例、LVFX群24例における菌陰性化率はそれぞれ100% (38/38)、87.5% (21/24)であった (Table 14)。なお、両群ともに投与後出現菌はみられなかった。

菌種別に菌の消長をTable 15に示した。GFLX群では40株全株が消失したが、LVFX群では89.7% (26/29株)の菌消失率であった。分離頻度の高かった*S. pneumoniae*ではGFLX群100% (16/16株)、LVFX群91.7% (11/12株)、*H. influenzae*ではGFLX群100% (14/14株)、LVFX群100% (10/10株)の菌消失率であった。なお、LVFX群において存続した3株は*S. aureus*、*S. pneumoniae*ならびに β -*Streptococcus* sp.の各1株であった。

(3) 安全性

副作用発現症例はGFLX群12例、LVFX群5例であ

Table 16. Side effects (double-blinded comparative study in pneumonia)

Symptoms		Severity	Treatment group		Statistical analysis*
			GFLX	LVFX	
<u>No. of cases with side effects</u> Total no. of cases evaluated			12/115 (10.4%)	5/110 (4.5%)	P = 0.130
Side effect	rash	moderate	1	1	
	urticaria	mild	1	0	
	sleepiness	mild	1	0	
	dizziness	mild	1	0	
	tendency to insomnia	mild	0	1	
	stomach discomfort	mild	1	0	
	diarrhea	moderate	1	0	
	diarrhea	mild	0	1	
	diarrhea, upper abdominal pain	moderate	1	0	
	diarrhea, abdominal pain	moderate	1	0	
	loose stool	mild	1	0	
	abdominal discomfort	moderate	0	1	
	nausea	moderate	0	1	
	nausea	mild	1	0	
	stomatitis, oral sore	mild	1	0	
left hypochondrial pain	mild	1	0		

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*Fisher's exact test

Table 17. Abnormal laboratory findings (double-blinded comparative study in pneumonia)

Items		Treatment group		Statistical analysis*
		GFLX	LVFX	
<u>No. of cases with abnormal laboratory findings</u> Total no. of cases evaluated		15/106 (14.2%)	21/107 (19.6%)	P = 0.361
Parameter	RBC ↑, Hb ↑, Ht ↑	0	1	
	WBC ↓	2	0	
	WBC ↓, Neutro. ↓	0	3	
	WBC ↓, S-GOT ↑, S-GPT ↑, ALP ↑	0	1	
	Neutro. ↓	1	0	
	Eos. ↑	0	3	
	Eos. ↑, S-GOT ↑, S-GPT ↑, ALP ↑, γ-GTP ↑	0	1	
	S-GOT ↑, S-GPT ↑	4	3	
	S-GOT ↑, S-GPT ↑, γ-GTP ↑	1	1	
	S-GOT ↑, S-GPT ↑, ALP ↑, γ-GTP ↑	1	0	
	S-GPT ↑	4	3	
	S-GPT ↑, γ-GTP ↑	1	0	
	S-GPT ↑, γ-GTP ↑, LAP ↑	0	1	
	Direct bilirubin ↑	0	2	
	K ↑	0	1	
	Blood sugar ↓	1	0	
	CK ↑	0	1	

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*Fisher's exact test

Table 18. Clinical effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin in chronic respiratory tract infections (double-blinded comparative study)

Treatment group	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	Statistical analysis
		excellent	good	fair	poor		
GFLX	92	21	70		1	98.9	P<0.001* ¹ ($\Delta=0.10$) 90% Confidence interval 0.126-0.279 P<0.001* ² , P=0.001* ³
LVFX	89	13	57	6	13	78.7	

Effectiveness: excellent + good/number of cases×100

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

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

Table 19. Clinical effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin in various chronic respiratory tract infections (double-blinded comparative study)

Diagnosis	Treatment group	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	Statistical analysis
			excellent	good	fair	poor		
Chronic bronchitis (acute exacerbation)	GFLX	23	9	14			100	P=0.035* ¹
	LVFX	24	4	17	1	2	87.5	P=0.080* ²
Bronchiectasis with infection	GFLX	30	3	27			100	P=0.214* ¹
	LVFX	29	5	17	3	4	75.9	P=0.004* ²
Bronchial asthma with infection	GFLX	13	4	9			100	P=0.081* ¹
	LVFX	9		9			9/9	—
Old pulmonary tuberculosis with infection	GFLX	13	1	12			100	P=0.077* ¹
	LVFX	10	1	5	1	3	60.0	P=0.012* ²
Pulmonary cyst with infection	GFLX	12	4	7		1	91.7	P=0.436* ¹
	LVFX	11	3	5		3	72.7	P=0.231* ²
Others	GFLX	1		1			1/1	P=0.755* ¹
	LVFX	6		4	1	1	4/6	P=0.495* ²

Effectiveness: excellent + good/number of cases×100

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*¹ U-test, *² χ^2 test

り、発現率はそれぞれ 10.4% (12/115), 4.5% (5/110) で両薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 16)。いずれの症状も中等度以下で、治験薬剤投与の中止または終了によりすべて消失した。臨床検査値異常が認められたのは GFLX 群 15 例, LVFX 群 21 例であり、発現率はそれぞれ 14.2% (15/106), 19.6% (21/107) で両薬剤群間に有意差はみられなかった (Table 17)。いずれの異常項目も中等度以下で重篤なものはなく、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。

2) 慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験

総症例は 227 例で、GFLX 群に 115 例, LVFX 群に 112 例が組入れられた。前述の理由により除外・脱落した症例を除いた結果、有効性、副作用ならびに臨床検査値の解析対象例は、それぞれ GFLX 群 92 例と LVFX

群 89 例, GFLX 群 112 例 と LVFX 群 108 例, GFLX 群 101 例と LVFX 群 103 例であった。

(1) 有効性

① 臨床効果

有効性解析対象例 181 例における臨床効果を Table 18 に示した。GFLX 群 92 例中著効 21 例, 有効 70 例, 無効 1 例, LVFX 群 89 例中著効 13 例, 有効 57 例, やや有効 6 例, 無効 13 例で、有効率は GFLX 群 98.9% (91/92), LVFX 群 78.7% (70/89) であり、許容差を 10% ($\Delta=0.10$) とした同等性の検定において、P 値は 0.1% 未満、有効率の差 (20.2%) の 90% 信頼区間は 12.6%~27.9% で、GFLX 群の LVFX 群に対する同等性 (非劣性) が検証された。また、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

Table 20. Clinical effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin against causative organism in chronic respiratory tract infections (double-blinded comparative study)

Causative organisms			Treatment group	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)
					excellent	good	fair	poor	
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	8	5	3			8/8
			LVFX	11	1	6	1	3	63.6
		<i>S. aureus</i> * ¹	LVFX	2		2			2/2
		MSSA	GFLX	2		2			2/2
			LVFX	1		1			1/1
		MRSA	GFLX	1		1			1/1
		β - <i>Streptococcus</i> group B	LVFX	1		1			1/1
		<i>Corynebacterium</i> sp.	LVFX	1	1				1/1
	subtotal	GFLX	11	5	6			100	
		LVFX	16	2	10	1	3	75.0	
	GNB	<i>H. influenzae</i>	GFLX	19	4	15			100
			LVFX	9		6	1	2	6/9 ^{*2}
		<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	7		7			7/7
			LVFX	7		7			7/7
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	6	2	4			6/6
			LVFX	5		4		1	4/5
		<i>H. parainfluenzae</i>	GFLX	1		1			1/1
			LVFX	1		1			1/1
		<i>Bacteroides</i> sp.	GFLX	1		1			1/1
		<i>H. parahaemolyticus</i>	GFLX	1		1			1/1
<i>H. haemolyticus</i>		LVFX	1		1			1/1	
<i>K. oxytoca</i>		GFLX	1		1			1/1	
GNF-GNR	LVFX	1	1				1/1		
subtotal	GFLX	36	6	30			100		
	LVFX	24	1	19	1	3	83.3		
subtotal	GFLX	47	11	36			100		
	LVFX	40	3	29	2	6	80.0		
Polymicrobial infection	2 pathogens	GFLX	4	1	3			4/4	
		LVFX	11	2	8		1	90.9	
	3 pathogens	GFLX	4	1	3			4/4	
		LVFX	11	2	8		1	90.9	
subtotal	GFLX	8	2	6			8/8		
	LVFX	11	2	8		1	90.9		
Total	GFLX	55	13	42			100		
	LVFX	51	5	37	2	7	82.4		
Unknown	GFLX	37	8	28		1	97.3		
	LVFX	38	8	20	4	6	73.7		

Effectiveness: excellent + good/number of cases \times 100

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, GNF-GNR: glucose-nonfermentative Gram-negative rods

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*¹ not tested on methicillin sensitivity, *² Fisher's exact test P = 0.026

Table 21. Bacteriological effectiveness of gatifloxacin and levofloxacin against causative organism in chronic respiratory tract infections (double-blinded comparative study)

Causative organisms		Treatment group	No. of cases	Bacteriological effectiveness			Eradication (%)	
				eradicated	decreased or partially eradicated	unchanged		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	8	8		8/8	
			LVFX	10	10		100	
		<i>S. aureus</i> *	LVFX	1	1		1/1	
		MSSA	GFLX	1	1		1/1	
			LVFX	1	1		1/1	
		MRSA	GFLX	1	1		1/1	
		β - <i>Streptococcus</i> group B	LVFX	1	1		1/1	
		<i>Corynebacterium</i> sp.	LVFX	1	1		1/1	
	subtotal	GFLX	10	10		100		
		LVFX	14	14		100		
	GNB	<i>H. influenzae</i>	GFLX	19	19		100	
			LVFX	9	8	1	8/9	
		<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	7	2	1	4	2/7
			LVFX	7	3	1	3	3/7
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	6	6		6/6	
			LVFX	5	5		5/5	
		<i>H. parainfluenzae</i>	GFLX	1	1		1/1	
			LVFX	1	1		1/1	
		<i>Bacteroides</i> sp.	GFLX	1	1		1/1	
		<i>H. parahaemolyticus</i>	GFLX	1	1		1/1	
		<i>H. haemolyticus</i>	LVFX	1	1		1/1	
		<i>K. oxytoca</i>	GFLX	1	1		1/1	
		subtotal	GFLX	36	31	1	4	86.1
			LVFX	23	18	1	4	78.3
subtotal		GFLX	46	41	1	4	89.1	
		LVFX	37	32	1	4	86.5	
Polymicrobial infection	2 pathogens	GFLX	4	4		4/4		
		LVFX	11	9	2	81.8		
	3 pathogens	GFLX	4	4		4/4		
		LVFX	11	9	2	81.8		
	subtotal	GFLX	8	8		8/8		
	LVFX	11	9	2	81.8			
Total	GFLX	54	49	1	4	90.7		
	LVFX	48	41	3	4	85.4		

Eradication: eradicated/number of cases \times 100

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

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*not tested on methicillin sensitivity

Table 22. Eradication of causative organism by gatifloxacin and levofloxacin in chronic respiratory tract infections (double-blinded comparative study)

Causative organisms		Treatment group	No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication (%)
GPB	<i>S. pneumoniae</i>	GFLX	13	13		100
		LVFX	18	17	1	94.4
	<i>S. aureus</i> *	LVFX	1	1		1/1
	MSSA	GFLX	2	2		2/2
		LVFX	3	3		3/3
	MRSA	GFLX	1	1		1/1
	β - <i>Streptococcus</i> group B	GFLX	1	1		1/1
		LVFX	1	1		1/1
	<i>Corynebacterium</i> sp.	LVFX	1	1		1/1
	subtotal	GFLX	17	17		100
LVFX		24	23	1	95.8	
GNB	<i>H. influenzae</i>	GFLX	25	25		100
		LVFX	15	14	1	93.3
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GFLX	9	9		9/9
		LVFX	8	8		8/8
	<i>P. aeruginosa</i>	GFLX	8	3	5	3/8
		LVFX	8	3	5	3/8
	<i>H. parainfluenzae</i>	GFLX	2	2		2/2
		LVFX	1	1		1/1
	<i>H. parahaemolyticus</i>	GFLX	1	1		1/1
		LVFX	1	1		1/1
	<i>E. coli</i>	GFLX	2	2		2/2
	<i>Bacteroides</i> sp.	GFLX	1	1		1/1
	<i>H. haemolyticus</i>	LVFX	1	1		1/1
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	LVFX	1	1		1/1
<i>K. oxytoca</i>	GFLX	1	1		1/1	
subtotal	GFLX	49	44	5	89.8	
	LVFX	35	29	6	82.9	
Total	GFLX	66	61	5	92.4	
	LVFX	59	52	7	88.1	

Eradication: eradicated/number of strains \times 100

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, GNF-GNR: Glucose-nonfermentative gram-negative rods

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*not tested on methicillin sensitivity

Table 23. Side effects (double-blinded comparative study in chronic respiratory tract infections)

Symptoms		Severity	Treatment group		Statistical analysis*
			GFLX	LVFX	
<u>No. of cases with side effects</u>			9/112	10/108	P=0.813
<u>Total no. of cases evaluated</u>			(8.0%)	(9.3%)	
Side effect	rash	mild	0	1	
	sleepiness	mild	0	1	
	wooziness	moderate	1	0	
	somnolence, dull headache	mild	0	1	
	headache	mild	1	0	
	unrest	moderate	0	1	
	upper abdominal pain	mild	1	0	
	abdominal pain	mild	1	0	
	anorexia	mild	0	1	
	anorexia, nausea, diarrhea	moderate	1	0	
	epigastric discomfort	mild	0	1	
	diarrhea	mild	1	0	
	diarrhea	moderate	1	0	
	loose stool	mild	0	2	
	loose stool, diarrhea	mild	0	1	
	nausea, vomiting	moderate	1	0	
nausea, diarrhea	mild	0	1		
nausea, vomiting, dizziness	moderate	1	0		

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*Fisher's exact test

Table 24. Abnormal laboratory findings (double-blinded comparative study in chronic respiratory tract infections)

Items		Treatment group		Statistical analysis*
		GFLX	LVFX	
<u>No. of cases with abnormal laboratory findings</u>		15/101	12/103	P=0.541
<u>Total no. of cases evaluated</u>		(14.9%)	(11.7%)	
Parameter	WBC ↓	1	0	
	WBC ↓, Neutro. ↓	1	0	
	Eos. ↑	2	1	
	PLT ↓	1	0	
	S-GOT ↑, S-GPT ↑	2	4	
	S-GOT ↑, S-GPT ↑, γ-GTP ↑	1	1	
	S-GOT ↑, S-GPT ↑, ALP ↑, γ-GTP ↑	0	1	
	S-GPT ↑	4	0	
	S-GPT ↑, ALP ↑	1	0	
	LDH ↑	0	1	
	BUN ↑	1	3	
	S-cr ↑	1	0	
	CK ↑	0	1	

GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin

*Fisher's exact test

Table 25. Serum and sputum levels of gatifloxacin after oral administration

Case no.	Diagnosis	Dosage/day (mg×times)	Maximum concentration of gatifloxacin (μg/mL)		sputum/serum
			serum	sputum	
1	bronchiectasis with infection	150×2	1.24	1.45	1.17
2	diffuse panbronchiolitis	200×2	1.95	2.13	1.09
3	chronic bronchitis (acute exacerbation)		2.91	6.94	2.38
4	bronchiectasis with infection		2.50	4.28	1.71
5	bronchiectasis with infection		1.70	3.81	2.24
6	bronchiectasis with infection		3.65	7.11	1.95
7	old pulmonary tuberculosis with secondary infection		0.72	4.50	6.25

Table 26. Clinical effectiveness of gatifloxacin in respiratory tract infections (total)

Diagnosis	No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)
		excellent	good	fair	poor	
Acute bronchitis	21	6	14	1		95.2
Acute pharyngitis	1		1			1/1
Pneumonia (included mycoplasmal pneumonia and chlamydial pneumonia)	184 (24) ^{*1} (4) ^{*2}	53 (11) (2)	122 (13) (2)	2	7	95.1 (100) (4/4)
Chronic bronchitis (acute exacerbation)	147	21	115	4	7	92.5
Bronchiectasis with infection	108	15	90	2	1	97.2
Chronic respiratory diseases with secondary infection	72	12	58		2	97.2
Diffuse panbronchiolitis	4	1	3			4/4
Total	537	108	403	9	17	95.2

Effectiveness: excellent + good/number of cases×100

^{*1} mycoplasmal pneumonia, ^{*2} chlamydial pneumonia

られた (χ^2 検定 $P < 0.001$, U 検定 $P = 0.001$)。

② 疾患別臨床効果

疾患別臨床効果を Table 19 に示した。各疾患における有効率は慢性気管支炎の急性増悪で GFLX 群 100% (23/23), LVFX 群 87.5% (21/24), 気管支拡張症 (感染時) でそれぞれ 100% (30/30), 75.9% (22/29), 気管支喘息の二次感染で 100% (13/13), 100% (9/9), 陳旧性肺結核の二次感染で 100% (13/13), 60.0% (6/10), 肺気腫の二次感染で 91.7% (11/12), 72.7% (8/11) 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: U 検定 $P = 0.035$, 気管支拡張症 (感染時): χ^2 検定 $P = 0.004$, 陳旧性肺結核の二次感染: χ^2 検定 $P = 0.012$)。

③ 起炎菌別臨床効果

起炎菌が判明した症例における有効率は GFLX 群

100% (55/55), LVFX 群 82.4% (42/51) であった (Table 20)。

単独菌感染例において *S. pneumoniae* が検出された GFLX 群 8 例, LVFX 群 11 例での有効率はそれぞれ 100% (8/8), 63.6% (7/11) であり, *H. influenzae* が検出された GFLX 群 19 例, LVFX 群 9 例では, それぞれ 100% (19/19), 66.7% (6/9) の有効率であった。また, *P. aeruginosa* が検出された GFLX 群 7 例, LVFX 群 7 例はすべて有効であった。

(2) 細菌学的効果

起炎菌が判明し, その消長が明らかであった GFLX 群 54 例, LVFX 群 48 例における菌陰性化率はそれぞれ 90.7% (49/54), 85.4% (41/48) であった (Table 21)。なお, 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。

Table 27. Clinical effectiveness of gatifloxacin against causative organism in respiratory tract infections (total)

Causative organisms		No. of cases	Clinical effectiveness				Effectiveness (%)	
			excellent	good	fair	poor		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i>	49	15	34			100
		<i>S. aureus</i> *	16	1	13		2	87.5
		MSSA	8	1	7			8/8
		MRSA	2		2			2/2
		<i>S. pyogenes</i>	2	1	1			2/2
		β - <i>Streptococcus</i>	1		1			1/1
	subtotal	78	18	58		2	97.4	
	GNB	<i>H. influenzae</i>	68	13	54	1		98.5
		<i>P. aeruginosa</i>	35	1	29	3	2	85.7
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	21	5	16			100
		<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	12	2	10			100
		<i>S. marcescens</i>	4	1	2	1		3/4
		<i>H. parainfluenzae</i>	3	1	2			3/3
		<i>Haemophilus</i> spp.	2		2			2/2
		<i>K. oxytoca</i>	2		2			2/2
		<i>Acinetobacter</i> sp.	1		1			1/1
		<i>Bacteroides</i> sp.	1		1			1/1
		<i>E. aerogenes</i>	1		1			1/1
		<i>E. agglomerans</i>	1		1			1/1
		<i>E. cloacae</i>	1		1			1/1
		<i>E. coli</i>	1		1			1/1
		<i>H. parahaemolyticus</i>	1		1			1/1
		<i>Moraxella</i> sp.	1		1			1/1
		GNR	1				1	0/1
		other	<i>M. pneumoniae</i>	1		1		
	subtotal	157	23	126	5	3	94.9	
	Polymicrobial infection	2 pathogens	24	6	18			100
3 pathogens		6	1	3		2	4/6	
subtotal		30	7	21		2	93.3	
Total		265	48	205	5	7	95.5	
Unknown		272	60	198	4	10	94.9	

Effectiveness: excellent + good/number of cases \times 100

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, GNR: Gram-negative rods

*not tested on methicillin sensitivity

菌種別に菌の消長を Table 22 に示した。GFLX 群の菌消失率は 92.4% (61/66 株), LVFX 群のそれは 88.1% (52/59 株) であった。分離頻度の高かった *H. influenzae* では GFLX 群 100% (25/25 株), LVFX 群 93.3% (14/15 株), *S. pneumoniae* ではそれぞれ 100% (13/13 株), 94.4% (17/18 株) の菌消失率であっ

た。また, *P. aeruginosa* では, GFLX 群, LVFX 群ともに 8 株中 3 株が消失した。

(3) 安全性

副作用発現症例は 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, そのうち副作用の程度が中等度であった例が GFLX

Table 28. Bacteriological effectiveness of gatifloxacin against causative organism in respiratory tract infections (total)

Causative organisms		No. of cases	Bacteriological effectiveness			Eradication (%)	
			eradicated* ¹	decreased or partially eradicated	unchanged		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i>	46	45		1	97.8
		<i>S. aureus</i> * ²	16	16			100
		MSSA	5	5			5/5
		MRSA	2	2			2/2
		<i>S. pyogenes</i>	2	2			2/2
		β -Streptococcus	1	1			1/1
		subtotal	72	71		1	98.6
	GNB	<i>H. influenzae</i>	67	65		2	97.0
		<i>P. aeruginosa</i>	32	11	6	15	34.4
		<i>M. (B.) catarrhalis</i>	21	21			100
		<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	12	9	2	1	75.0
		<i>S. marcescens</i>	4	4			4/4
		<i>H. parainfluenzae</i>	3	3			3/3
		<i>Haemophilus</i> spp.	2	2			2/2
		<i>K. oxytoca</i>	2	2			2/2
		<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1			1/1
		<i>Bacteroides</i> sp.	1	1			1/1
		<i>E. aerogenes</i>	1	1			1/1
		<i>E. agglomerans</i>	1	1			1/1
		<i>E. cloacae</i>	1	1			1/1
		<i>E. coli</i>	1	1			1/1
		<i>H. parahaemolyticus</i>	1	1			1/1
		<i>Moraxella</i> sp.	1	1			1/1
	subtotal	153	127	8	18	83.0	
	subtotal		223	196	8	19	87.9
	Polymicrobial infection	2 pathogens	23	21	2		91.3
		3 pathogens	6	5	1		5/6
subtotal		29	26	3		89.7	
Total		252	222	11	19	88.1	

Eradication eradicated/number of cases \times 100

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

*¹ included number of replaced on bacteriological effectiveness, *² not tested on methicillin sensitivity

群に多かったが、副作用発現率および副作用の重症度分布のいずれにおいても両薬剤群間に有意差はみられなかった。発現した症状はいずれも中等度以下で、治験薬剤投与の中止または終了によりすべて消失した (Table 23)。また、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 14.9% (15/101)、11.7% (12/103) で両薬剤群間に有意差はみら

れなかった (Table 24)。いずれの異常項目も中等度以下で重篤なものはなく、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。

4. 喀痰への移行性の検討

喀痰への移行性が検討された症例は前期第 II 相臨床試験 2 例、後期第 II 相臨床試験 1 例ならびに喀痰への移行性の検討を加えた臨床試験 4 例の計 7 例の慢性気道

Table 29. Eradication of causative organism by gatifloxacin in respiratory tract infections (total)

Causative organisms		No. of strains	Eradicated	Persisted	Eradication (%)
GPB	<i>S. pneumoniae</i>	62	61	1	98.4
	<i>S. aureus</i> *	17	17		100
	MSSA	10	10		100
	MRSA	3	2	1	2/3
	β -Streptococcus	2	2		2/2
	β -Streptococcus spp.	3	2	1	2/3
	<i>S. pyogenes</i>	2	2		2/2
	<i>S. agalactiae</i>	1	1		1/1
subtotal		100	97	3	97.0
GNB	<i>H. influenzae</i>	85	83	2	97.6
	<i>P. aeruginosa</i>	35	13	22	37.1
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	27	27		100
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	13	10	3	76.9
	<i>S. marcescens</i>	4	4		4/4
	<i>H. parainfluenzae</i>	4	4		4/4
	<i>E. coli</i>	3	3		3/3
	<i>K. oxytoca</i>	3	3		3/3
	<i>E. cloacae</i>	2	2		2/2
	<i>Haemophilus</i> spp.	2	2		2/2
	<i>P. mirabilis</i>	2	2		2/2
	<i>Acinetobacter</i> sp.	1	1		1/1
	<i>Bacteroides</i> sp.	1	1		1/1
	<i>E. aerogenes</i>	1	1		1/1
	<i>E. agglomerans</i>	1	1		1/1
	<i>H. parahaemolyticus</i>	1	1		1/1
	<i>Moraxella</i> sp.	1	1		1/1
GNR	1	1		1/1	
subtotal		187	160	27	85.6
Total		287	257	30	89.5

Eradication: eradicated/number of strains \times 100

GPB: Gram-positive bacteria, GNB: Gram-negative bacteria, GNR: Gram-negative rods

*not tested on methicillin sensitivity

感染症患者（気管支拡張症 4 例，慢性気管支炎の急性増悪 1 例，陳旧性肺結核二次感染 1 例，びまん性汎細気管支炎 1 例）であった。各症例における最高喀痰中濃度は 1.45~7.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，最高血清中濃度は 0.72~3.65 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に分布した。また，それぞれのピーク値の喀痰中濃度/血清中濃度比は 1.09~6.25 と，全症例において 1.0 を超えていた（Table 25）。

III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬の進歩・発展の軌跡を振り返った場合，時代の変遷とともに抗菌力の増強，良好な組織移行性，副作用の低減化が試みられている。とりわけ，内科領域，特に呼吸器内科の立場からは従来のフルオロキノロン系抗菌薬の弱点であったグラム陽性菌，特に *S. pneumoniae* に対する抗菌力の増強が望まれている。GFLX 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 *S. pneumoniae* に対する抗菌力が増強され、臨床分離株に対する MIC₉₀ が 0.39 µg/mL^{1,2)} と従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比較し強い抗菌力を示した。

フルオロキノロン系抗菌薬の作用機作の研究から、GFLX はグラム陽性菌由来の標的酵素 (DNA gyrase および topoisomerase IV) に対する阻害作用が同系薬のなかでも最強のレベルに分類され、抗菌力の強さを示唆している^{20,21)}。さらに、*S. pneumoniae* や *S. aureus* において、従来の同系薬は DNA gyrase と topoisomerase IV のどちらかの標的酵素をより強力に阻害すると考えられているのに対して、GFLX は菌体内で両酵素を強力に同程度の濃度で阻害するデュアルインヒビターとして作用すると推定され^{21,22)}、そのためにどちらかの酵素の遺伝子に変異しても MIC 値が大きく上昇することなく、耐性が獲得されにくいものと示唆される。

今回報告した照合調査実施後の成績において、各臨床試験における有効性、安全性の成績は既報の成績と大差なく、用量設定試験において設定された臨床推奨量および二重盲検比較試験において検証された同等性 (非劣性) の結論にも相違のないことが確認された。

内科領域の全臨床試験を通じて集積された GFLX の投与症例数は 672 例で、有効性の解析が可能であった呼吸器感染症 537 例についての成績をみると全体で 95.2% (511/537) の有効率であり、主要疾患別には肺炎で 95.1% (175/184)、慢性気管支炎の急性増悪で 92.5% (136/147)、気管支拡張症 (感染時) で 97.2% (105/108)、慢性呼吸器疾患の二次感染で 97.2% (70/72) の優れた有効性が示された。なお、肺炎症例 184 例中にマイコプラズマ肺炎 24 例およびクラミジア肺炎 4 例が含まれており、これらは全例が有効以上であった (Table 26)。起炎菌が判明した 265 例における主要起炎菌別有効率は *S. pneumoniae* 100% (49/49)、*H. influenzae* 98.5% (67/68)、*S. aureus* 92.3% (24/26)、*M. (B.) catarrhalis* 100% (21/21) であり、*P. aeruginosa* においても 85.7% (30/35) の有効率が得られた (Table

27)。起炎菌が判明し、その消長が明らかであった 252 例の細菌学的効果 (菌陰性化率) は 88.1% (Table 28)、また、起炎菌 287 株について菌種別に菌の消長をみると (Table 29)、菌消失率はグラム陽性菌で 97.0% (97/100 株)、グラム陰性菌で 85.6% (160/187 株)、全体で 89.5% (257/287 株) であった。主要起炎菌の消失率は *S. pneumoniae* で 98.4% (61/62 株)、*H. influenzae* 97.6% (83/85 株)、*S. aureus* 96.7% (29/30 株)、*M. (B.) catarrhalis* 100% (27/27 株) と、いずれも高い菌消失率であった。

今回の LVFX を対照薬とした二重盲検比較試験において、GFLX は肺炎に対して有効率 98.0% および慢性気道感染症に対して有効率 98.9% の優れた臨床成績を示し、いずれにおいても LVFX との同等性 (非劣性) が検証された。これらの成績を既存のフルオロキノロン系抗菌薬の二重盲検比較試験成績と比較すると、肺炎における LVFX の有効率 85.3%²³⁾、ofloxacin (OFLX) 86.3~93.1%^{23~25)}、sparfloxacin (SPFX) 93.1%²⁴⁾、tosufloxacin (TFLX) 82.4%²⁵⁾、慢性気道感染症における LVFX の有効率 87.5%²⁶⁾、OFLX 78.7~83.6%^{25~27)}、SPFX 82.1%²⁷⁾、TFLX 83.1%²⁵⁾ に対して、GFLX の有効率は、いずれのそれを上回るものであった。特に、今回実施した二重盲検比較試験における慢性気道感染症に対する有効率 98.9% (91/92) は LVFX の有効率 78.7% (70/89) に対して有意差を認め (Table 18)、疾患別臨床効果においても慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症 (感染時) および陈旧性肺結核の二次感染に対する有効率 100% (23/23)、100% (30/30)、100% (13/13) はそれぞれ LVFX の有効率 87.5% (21/24)、75.9% (22/29)、60.0% (6/10) に対して有意差が認められた (Table 19)。また、*H. influenzae* を起炎菌とした慢性気道感染症に対する臨床効果においても、GFLX の有効率 100% (19/19) は LVFX の有効率 66.7% (6/9) に対して有意差が認められた (Table 20)。

S. pneumoniae については、ペニシリン、マクロライドなどに対する耐性菌が問題になっている。今回の臨

Table 30. Antimicrobial activity of gatifloxacin and reference drugs against 6 strains of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Strain	MIC (µg/mL)					
	gatifloxacin	levofloxacin	ampicillin	penicillin G	clarithromycin	erythromycin
1	0.39	0.78	6.25	3.13	0.39	0.39
2	0.39	0.78	3.13	0.78	0.39	0.78
3	0.39	0.78	1.56	0.78	0.78	0.78
4	0.20	0.78	0.20	0.78	0.20	3.13
5	0.39	0.78	1.56	0.78	0.39	0.39
6	0.39	1.56	6.25	1.56	0.025	0.025

Table 31. Antimicrobial activity of gatifloxacin and reference drugs against 5 strains of highly macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Strain	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)					
	gatifloxacin	levofloxacin	ampicillin	penicillin G	clarithromycin	erythromycin
1	0.39	1.56	0.05	0.05	>100	>100
2	0.20	0.78	0.0125	0.025	>100	>100
3	0.39	1.56	0.10	0.05	>100	>100
4	0.78	1.56	0.05	0.025	>100	>100
5	0.39	1.56	0.39	0.05	>100	>100

床試験を通じてペニシリン耐性肺炎球菌が6株、マクロライド耐性肺炎球菌が5株検出されたが、それらに対するGFLXのMIC値は0.20~0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と強い抗菌力を示していた (Tables 30, 31)。これらの耐性肺炎球菌を含む *S. pneumoniae* による呼吸器感染症に対する本剤の有効性をみると、その臨床効果 (有効率) は100% (49/49)、菌消失率は98.4% (61/62株)と優れた成績であった。また、海外においても、ペニシリン耐性肺炎球菌による市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪ならびに急性副鼻腔炎に対する本剤による治癒率が92% (65/71)であったとの報告がある²⁸⁾。薬剤耐性肺炎球菌が問題となっている昨今、GFLXの臨床適用が期待される。

なお、*P. aeruginosa* による呼吸器感染症に85.7% (30/35)の臨床効果が得られているが、菌消失率は37.1% (13/35株)と低率であった。臨床効果と菌消失率の乖離は *P. aeruginosa* などバイオフィーム形成菌感染症の際にしばしば経験される現象であり、同系薬でも同様の成績が報告されている^{26, 27, 29)}。

GFLXの喀痰中への移行性の検討において、薬剤が喀痰中へ移行しにくいといわれている気管支拡張症患者4例を含む慢性気道感染症患者7例で、対血清比1.09~6.25の良好な喀痰への移行が得られたことから、GFLXはフルオロキノロン系抗菌薬のなかでも喀痰移行の良好な部類に入ると考えられた^{30~34)}。

以上、本試験で得られたGFLXの呼吸器感染症に対する優れた臨床効果は、その強い抗菌力、良好な体内動態、喀痰移行性などがあいまって反映された結果といえよう。

安全性について、今回の内科領域の臨床試験における副作用および臨床検査値異常の発現率は6.5% (40/618例) および11.5% (63/546例)で、発現率はともに従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ、同程度ないしはそれ以下と推察され、GFLXに特異的な副作用は認められなかった。また、LVFXを対照薬とした肺炎および慢性気道感染症に対する二重盲検比較試験で、副作用および臨床検査値異常の発現率においてGFLXとLVFXの間に有意差は認められなかった。

従来のフルオロキノロン系抗菌薬では光過敏症^{35, 36)}が問題となっている。GFLXではキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入した結果、動物実験において光毒性が認められなくなり¹⁰⁾、今回の臨床試験においても光過敏症は1例も経験されていない。また、フルオロキノロン系抗菌薬の副作用では非ステロイド性消炎鎮痛剤との相互作用による痙攣発作³⁷⁾、テオフィリンとの相互作用³⁸⁾などが知られているが、今回の臨床試験においてそれらの副作用を疑わせる事象はみられていない。その他、フルオロキノロン系抗菌薬の投与で問題視されている低血糖³⁹⁾、横紋筋融解症⁴⁰⁾については十分な検討はなされおらず、今後に残された課題といえよう。近年、フルオロキノロン系抗菌薬の副作用としてQTc延長が問題になっている⁴¹⁾。今回の臨床試験では特別に検討していないが、海外においてGFLXにQTc延長にかかわる副作用の報告⁴²⁾があり、心疾患を有する患者への投与の際には注意深く観察を行うことが望ましい。また、小児領域および妊産婦に対する臨床試験は実施されていないため、GFLXの投与は避けるべきであろう。なお、GFLXのすべての臨床試験における安全性の成績は、別報⁴³⁾において報告されている。

以上より、GFLXの抗菌力、臨床効果、安全性に加えて、優れた喀痰中移行が確認され、呼吸器感染症の治療において臨床的有用性がきわめて高い薬剤と考えられた。これらの特徴よりGFLXは、いわゆる「レスピラトリーキノロン」として位置づけることができよう。

謝 辞

GFLXの臨床開発にあたり代表世話人として終始御指導・御鞭撻を賜りました故副島林造先生に深謝いたします。

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. *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, Kinoshita S, Toyama A, 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 vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 40: 631~637, 1997
- 6) Tomioka H, Saito H, Sato K, et al.: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, Sparfloxacin and Ofloxacin. Antimicrob. Agents Chemother. 37: 1259~1263, 1993
- 7) 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
- 8) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. Antimicrob. Agents Chemother. 41: 1331~1334, 1997
- 9) Miyara T, Gaja M, Saito A, et al.: Antimicrobial activity of AM-1155 against *Legionella*. 3rd western pacific congress on chemotherapy and infectious diseases, Bali, Indonesia, 1992
- 10) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモットおよびマウスにおける光毒性。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 11) Wakabayashi E, Kitamura Y, Kuninishi Y, et al.: Possible Role of Drug Photodegradation in Fluoroquinolone (FQ)-Induced Phototoxicity in Mice. 41st ICAAC, Chicago, Abstracts: A-48, 2001
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 斎藤 篤, 大道光秀, 荒川正昭, 他: 呼吸器感染症に対する gatifloxacin の後期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 47 (S-2): 277~291, 1999
- 16) 斎藤 篤, 大道光秀, 荒川正昭, 他: 慢性気道感染症に対する gatifloxacin の用量設定試験。日化療会誌 47 (S-2): 419~437, 1999
- 17) 斎藤 篤, 小池隆夫, 種市幸二, 他: 肺炎に対する gatifloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 47: 712~733, 1999
- 18) 斎藤 篤, 大道光秀, 大野 勲, 他: 慢性気道感染症に対する gatifloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 47: 734~757, 1999
- 19) 渡辺 浩, 真崎宏則, 渡辺貴和雄, 他: 慢性気道感染症に対する gatifloxacin の臨床的検討—その略痰中移行と細菌学的効果—。日化療会誌 47: 623~631, 1999
- 20) 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
- 21) Takei M, Fukuda H, Kishii R, et al.: Target Preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. Antimicrob. Agents Chemother. 45: 3544~3547, 2001
- 22) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 43: 410~412, 1999
- 23) 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
- 24) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 細菌性肺炎に対する sparfloxacin (SPFX) と ofloxacin (OFLX) の薬効比較試験成績。Chemotherapy 39 (S-4): 429~453, 1991
- 25) 藤森一平, 斎藤 玲, 中山一朗, 他: 呼吸器感染症に対する T-3262 (tosufloxacin tosilate) と ofloxacin との薬効比較試験成績。Chemotherapy 37: 1086~1118, 1989
- 26) 副島林造, 川根博司, 沖本二郎, 他: 慢性気道感染症に対する Levofloxacin と Ofloxacin の二重盲検比較試験。Chemotherapy 40 (S-3): 97~120, 1992
- 27) 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
- 28) Gothelf S, Ehrhardt A F, Wikler M A, et al.: Clinical Efficacy of Gatifloxacin in Infections Due to Penicillin Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Results from the Tequin Clinical Experience Study (TeqCES). 41st ICAAC, Chicago, Abstracts: L-871, 2001
- 29) 小林宏行: 抗菌化学療法の展開—Prontosil から Ciprofloxacin へ—。Therapeutic Research 17: 1760~1766, 1996
- 30) 斎藤 玲, 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, 1982
- 31) 松本文夫, 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
- 32) 松本文夫, 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
- 33) 嶋田甚五郎, 原 耕平, 河田幸道: 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
- 34) 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
- 35) 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, 1987
- 36) 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, 1994
- 37) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤 NSAIDs との相互作用による痙攣。医薬品副作用情報 No.98, 1989

- 38) 副島林造, 二木芳人: theophylline への影響。キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編) p.359~364, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 39) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と低血糖。医薬品副作用情報 No.117, 1992
- 40) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と横紋筋融解症。医薬品副作用情報 No.128, 1994
- 41) 中島光好: キノロン系薬の副作用としての QT 延長。日化療会誌 49: 229~235, 2001
- 42) Iannini P B, Circiumaru I: Gatifloxacin-induced QTc prolongation and ventricular tachycardia. Pharmacotherapy 21: 361~362, 2001
- 43) 国井乙彦: Gatifloxacin の安全性評価。日化療会誌 50: 719~729, 2002

Clinical studies of gatifloxacin for infections in internal medicine

Atsushi Saito

Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine,
3-25-8, Nishi-shinbashi, Minato-ku, Tokyo 105-8461, Japan

We conducted 3 open label clinical studies, a randomized, double-blinded dose-finding study, and 2 randomized, double-blinded clinical studies of gatifloxacin (GFLX), from January 1992 to October 1998, for the treatment of infections in the field of internal medicine, and published results of individual studies in earlier issues of this journal. Recollection of case reports with source data has shown the necessity of some corrections in published papers. We therefore report collectively results based on our reanalysis of all data.

1. 3 open label clinical studies

Clinical effectiveness of GFLX for pneumonia, chronic bronchitis (acute exacerbation), bronchiectasis with infection, and chronic respiratory diseases with secondary infection was 91.8% (78/85), 93.8% (61/65), 92.1% (35/38), and 97.0% (32/33).

2. Randomized, double-blinded dose-finding study

Clinical effectiveness in groups L (100 mg b.i.d), M (150 mg b.i.d), and H (200 mg b.i.d) was 97.1% (33/34), 86.7% (26/30), and 94.3% (33/35). No significant difference was seen among groups. A daily dosage of 200 mg b.i.d. of GFLX was considered optimal for treatment of chronic respiratory tract infections.

3. 2 double-blinded comparative studies

1) GFLX and levofloxacin (LVFX) in pneumonia

Clinical effectiveness was 98.0% (97/99) in the GFLX group and 94.9% (94/99) in the LVFX group. The clinical equivalency of GFLX to LVFX was confirmed at $\Delta=10\%$ in effectiveness.

2) GFLX and LVFX in chronic respiratory tract infections

Clinical effectiveness was 98.9% (91/92) in the GFLX group and 78.7% (70/89) in the LVFX group. The clinical equivalency of GFLX to LVFX was confirmed at $\Delta=10\%$ in effectiveness, and the difference in effectiveness between groups was significant.

4. Clinical pharmacokinetics and penetration into sputum

Individual maximum concentrations of GFLX in sputum ranged from 1.45 to 7.11 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in patients with chronic respiratory tract infection. Penetration into sputum ranged from 1.09 to 6.25 against the concentration in serum.

In conclusion, results were consistent with those published, and indicate that GFLX is one of the most highly effective drugs for the treatment of respiratory tract infections.