

【臨床試験】

市中肺炎に対する levofloxacin を対照薬とした
BAY 12-8039(moxifloxacin) 第 III 相二重盲検比較試験

小林 宏行¹⁾・青木 信樹²⁾・二木 芳人³⁾・渡辺 彰⁴⁾・河合 伸⁵⁾
小田切繁樹⁶⁾・河野 茂⁷⁾・山口 恵三⁸⁾・斎藤 厚⁹⁾

¹⁾杏林大学医学部*, ²⁾信楽園病院内科, ³⁾川崎医科大学呼吸器内科

⁴⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野, ⁵⁾杏林大学医学部感染症科

⁶⁾神奈川県立循環器呼吸器病センター(現 小田切呼吸器科クリニック, 横浜 RTI 臨床研究所)

⁷⁾長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染分子病態学講座, ⁸⁾東邦大学医学部微生物学教室

⁹⁾琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座分子病態感染症学分野(現 日赤長崎原爆諫早病院)

(平成 17 年 10 月 3 日受付・平成 17 年 11 月 24 日受理)

新規のニューキノロン系合成抗菌薬である BAY 12-8039(moxifloxacin: MFLX)の市中肺炎に対する有効性および安全性を検討する目的で, levofloxacin(LVFX)を対照薬として無作為化二重盲検群間比較試験を実施した。

MFLX は 1 回 400 mg の 1 日 1 回(MFLX 群), LVFX は 1 回 100 mg の 1 日 3 回(LVFX 群)とし, いずれも 10 日間経口投与した。有効性解析対象例 246 例に対する総合臨床効果の有効率は, MFLX 群 94.0% (110/117 例), LVFX 群 94.6% (122/129 例) であり, MFLX 群の LVFX 群に対する総合臨床効果の非劣性が検証された。細菌学的評価可能例 86 例における菌消失率は, MFLX 群 92.3% (36/39 例), LVFX 群 82.6% (38/46 例) であった。原因菌別にみた総合細菌学的効果における菌消失率は, MFLX 群 92.7% (38/41 株), LVFX 群 84.3% (43/51 株) であった。また, 安全性解析対象例 302 例の副作用発現率は, MFLX 群 16.8% (25/149 例), LVFX 群 11.1% (17/153 例) であった。

以上の成績より, MFLX 1 回 400 mg 1 日 1 回 10 日間投与は, 市中肺炎の治療に対して, 高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

Key words: community-acquired pneumonia , double-blind trial , moxifloxacin , levofloxacin

Moxifloxacin (MFLX) はドイツ・バイエル社により創製された新規のニューキノロン系合成抗菌薬 (Fig. 1) である。

MFLX は広範な抗菌スペクトルを有しており, 非細菌性病原体を含む呼吸器感染症の多くの原因菌を網羅するとともに, グラム陽性菌に対して従来のニューキノロン系合成抗菌薬よりも強い抗菌力を示すものである(投稿中)。呼吸器感染症の標準治療薬である β ラクタム系あるいはマクロライド系抗菌薬などと交叉耐性を示さず, MFLX はこれら薬剤耐性菌に対しても強い抗菌力を有する。また, 日本人健康成人男子に 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与した場合の定常状態での C_{max} は 4.08 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC_{tau} は 46.67 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$, $t_{1/2}$ は 14.0 時間であり(投稿中), 1 日 1 回投与が可能である。腎障害患者および軽度から中等度の肝障害患者においても MFLX の薬物動態は大きく変わらないため^{1,2)}, これらの患者においても用量調整は特に必要ないとされている。MFLX の生物学的利用率が高いことに加えて, 良好な組織移行性を示し³⁾, 特に肺組織内濃度は, 投与 24 時間後においても呼吸器感染症の

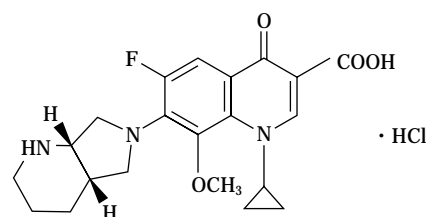


Fig. 1. Chemical structure of moxifloxacin.

主要原因菌に対する MIC_{90} 値を上回っている。そして安全性の面では, 従来のニューキノロン系抗菌薬で指摘されている薬物相互作用⁴⁾, 光線過敏症等の発現リスクが低い, などの特長を有する。

わが国では健康成人男子を対象とした第 I 相臨床試験が実施され(投稿中), その試験から得られた日本人における薬物動態を外国人⁵⁾と比較したところ, 薬物動態学的パラメータに臨床的意義のある人種差は認められず, 体重の違いによる用

	For initial dose, Morning	Noon	Evening
MFLX Group			
LVFX Group			
	: MFLX 400 mg Tablet	: LVFX 100 mg Tablet	
	: MFLX Placebo	: LVFX Placebo	

Fig. 2. Dosage schedules.

量調節も特に必要ないと考えられた。また、本薬の抗菌力と薬物動態学的パラメータから求めた C_{max}/MIC および AUC/MIC についても国内外で類似していることから、国外試験成績の日本人への外挿可能性は高いと判断し、わが国における臨床推奨用量を国外と同様に 1 回 400 mg 1 日 1 回であると推定した⁶⁾。そこで、市中肺炎に対する MFLX の有効性および安全性を客観的に評価することを目的に、わが国で呼吸器感染症に対する治療薬として汎用されている levofloxacin (LVFX) を対照薬として無作為化二重盲検群間比較試験を実施した。

本試験における主要評価項目は総合臨床効果とし、副次的評価項目は有効性については総合細菌学的効果、投与開始 3 日後、投与終了時(中止時)および投与終了(中止)7 日後の臨床効果ならびに細菌学的効果、安全性については副作用発現率および有害事象発現率とした。

本試験は各施設の試験審査委員会(IRB)の承認を得るとともに、「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

本試験は 2000 年 1 月から 2002 年 3 月にかけて全国 80 施設を受診し、一般細菌、*Mycoplasma*、*Chlamydia* または *Legionella* による市中肺炎と診断された患者を対象として実施された。

年齢は 20 歳以上 79 歳以下とし、性別、入院・外来の別は不問とした。

また、試験薬投与開始前(投与開始前 48 時間以内)に ①発熱: > 38 (口腔内もしくは腋窩)、白血球数: > 10,000/mm³、桿状核球: 15% のうち、1 項目以上認められるもの、②咳嗽の増加、喀痰(膿性痰)、呼吸困難もしくは頻呼吸(> 20 回/分)、悪寒、胸痛、胸部ラ音もしくは打診による濁音のうち、1 症状以上認められるもの、③胸部 X 線上、急性かつ新たに出現した浸潤影が認められるもの、これら 3 項目を満たした症例を選択した。

さらに、注射用抗菌薬による治療または人工呼吸補助を必要とする重症感染症患者、院内肺炎(入院後 48 時間以降に発症した肺炎)患者、脳障害(てんかん、脳卒中、頭部外傷、開頭手術等)の既往のため易痙攣性が予想される患者などは試験対象から除外した。

なお、本試験の実施に先立ち、患者(または代諾者)に対して試験の目的および方法、予期される効果および危

険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、試験開始前に本試験への参加について患者(または代諾者)の自由意思による同意を文書により得た。

2. 試験薬剤

試験薬として MFLX 400 mg 錠 (MFLX 400 mg を含有するフィルムコーティング錠) および対照薬として LVFX 100 mg 錠 (LVFX 100 mg(力価)を含有するフィルムコーティング錠) を用いた。プラセボとして識別不能な有効成分を含まない MFLX 400 mg プラセボ錠および LVFX 100 mg プラセボ錠を用いた。なお、本試験に使用した LVFX 100 mg 錠および LVFX 100 mg プラセボ錠は、第一製薬株式会社より提供を受けた。

3. 試験薬の割り付け

試験薬の割り付けは、施設群を因子とする最小化法を採用し、中央登録による動的割り付けを行った。実薬とプラセボの外観上の識別不能性の確認・保証はコントローラーが行った。試験薬割り付け表は、コントローラーが關鍵時まで厳重に保管した。また、別途緊急開封用キーコードを設け、試験責任医師が試験終了時まで厳重に保管した。

4. 投与量、投与期間および投与方法

1) 投与量

両薬剤群の 1 日投与量を MFLX 群は MFLX 1 回 400 mg、1 日 1 回、LVFX 群は LVFX 1 回 100 mg、1 日 3 回とした。1 日投与量の内容については Fig. 2 に示した。

2) 投与期間

試験薬の投与期間は、国外臨床試験の試験実施計画書に準じて 10 日間(30 回)の連日投与とした。ただし、患者または代諾者(その患者の配偶者や親権者)から試験への参加の辞退の申し出があった場合(同意の撤回を含む)や、試験薬投与開始 3 日(約 72 時間)を経過しても症状・所見の改善がみられない場合、症状・所見が悪化し、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合、有害事象が発現し(臨床検査値の異常、合併症の増悪または偶発症を含む)試験の継続が困難となった場合など試験責任医師または試験分担医師の判断で投与を中止した。

なお、5 日以上(15 回以上の服薬)で治癒と判定された場合は投与終了として取り扱った。また、投与を中止する場合には、中止した時点で試験終了時に予定されている観察、検査を可能な限り実施し、その時点で

評価を行った。症状の増悪、有害事象の発現などにより中止した場合には、適切な処置を施すとともに追跡調査を行った。

3) 投与方法

治験責任医師または治験分担医師は登録センターに症例登録を行い、指示された治験薬を投与した。

MFLX 群および LVFX 群とも、朝に 2 錠、昼および夕にそれぞれ 1 錠を 1 日 3 回 10 日間 (30 回) 経口投与した。投与開始日に昼から投与する場合は、昼に「初回用」、夕に「夕用」を服薬させ、また夕から投与する場合は夕に「初回用」を服薬させ、以後朝、昼、夕の 1 日 3 回投与とした。投与開始日分の「昼用」および「夕用」は投与 10 日後の朝および昼に服薬させた。

5. 併用薬剤

治験期間中は、治験薬以外の抗菌薬 (全身投与または吸入、マクロライドの少量長期経口投与を含む)、副腎皮質ステロイド薬 (全身投与または吸入)、 γ グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤は、薬効評価に影響を及ぼすと考えられるため併用を禁止した。また、安全性に及ぼす影響を考慮して、プロピオン酸系・フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬、ワルファリン、シクロスポリン、スルフォニル尿素系血糖降下薬、QTc 間隔を延長させることが報告されている薬剤 (アミオダロン、ソタロール、ジソピラミド、キニジン、プロカインアミド、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジド等) は併用を禁止した。

なお、副腎皮質ステロイド薬については、合併症治療のために以前よりプレドニゾン換算で 10 mg/日以下で投与されている場合は患者の利益を考慮して併用可能とした。

アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸薬、鉄剤は治験薬の吸収が低下し、効果が減弱されるおそれがあるため、そのような影響が現れないと考えられる、治験薬投与 2 時間後以降のみ併用可能とした。また、プロピオン酸系・フェニル酢酸系を除く非ステロイド性消炎鎮痛薬、その他の解熱鎮痛薬は発熱時など患者の利益を考慮し、頓用で投与される場合のみ併用可能とした。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

本治験開始前 (治験薬投与開始前 48 時間以内) に性別、生年月日、人種、身長、体重、入院・外来、感染症診断名、基礎疾患・合併症、既往歴、現病歴、アレルギー既往歴、過敏症既往歴、治験薬投与開始前 7 日以内の抗菌薬化学療法 (「あり」の場合は薬剤名、投与方法、1 日投与量、投与期間、効果) などについて調査した。

2) 自覚症状・他覚所見

投与開始前 (治験薬投与開始前 48 時間以内)、投与開始 3 日後、投与終了時 (中止時) および投与終了 (中止) 7 日後に体温、胸部ラ音、打診による濁音、喀痰 (量・性

状)、咳嗽、呼吸困難、悪寒、喀血、胸痛、呼吸数を Table 1 に示す基準で測定または判定した。

3) 細菌学的検査

一般細菌の細菌学的検査は、治験薬投与開始前 (治験薬投与開始前 48 時間以内)、投与開始 3 日後、投与終了時 (中止時) および投与終了 (中止) 7 日後に実施した。

各実施医療機関の一定の方法により、細菌の分離同定および菌数測定、塗沫・グラム染色を実施した。治験責任医師または治験分担医師はこれらの結果を参考に原因菌および交代菌を推定した。原因菌および交代菌は株式会社三菱化学ピーシーエルに送付し、菌種の再同定と抗菌薬の感受性測定 (日本化学療法学会標準法⁷⁾) を実施した。

Mycoplasma、*Chlamydia*、*Legionella* については、治験薬投与開始前 (治験薬投与開始前 48 時間以内) と投与終了時 (中止時) または投与終了 (中止) 7 日後に、株式会社三菱化学ピーシーエルにおいて血清学的診断、分離同定、遺伝子診断、抗原検出を実施した。*Mycoplasma* はゼラチン凝集法 (PA 法) で 40 倍を示したものの、培養あるいは PCR 法で陽性のものを検出例とした。*Chlamydia* は Micro-IF 法によりペア血清で IgG が 4 倍以上の上昇を示したものの、培養あるいは PCR 法で陽性のものを検出例とした。*Legionella* は IF 法によりペア血清で 4 倍またはそれ以上 (128 倍) の上昇、シングル血清で 256 倍を示したものの、培養、EIA 法あるいは PCR 法で陽性のものを検出例とした。

4) 臨床検査

臨床検査項目および検査時期について Table 2 に示した。有害事象と判定された臨床検査値については、各実施医療機関の基準値または治験開始直前の値に回復するまで追跡調査を行った。

5) 有害事象

治験薬が投与された際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常を含む)、症状、または病気を有害事象として取り扱った。

有害事象が発現した場合には、適切な処置を講じるとともに追跡調査を行った。

7. 評価

1) 臨床効果

治験薬投与開始前、投与開始 3 日後、投与終了時 (中止時) および投与終了 (中止) 7 日後の臨床症状・所見 (体温、胸部ラ音、打診による濁音、喀痰、咳嗽、呼吸困難、悪寒、喀血、胸痛、呼吸数) を比較し、臨床効果を判定した。

(1) 投与開始 3 日後での臨床効果判定

投与開始 3 日後に「著明改善」、「改善」、「不変 (または悪化)」の 3 段階あるいは判定不能で判定した。

(2) 投与終了時 (中止時) の臨床効果判定

投与終了時 (中止時) に「治癒」、「改善」、「不変 (ま

Table 1. Criteria for determination/judgment

1) Temperature	Actual measurements
2) Rales	2-choice evaluation: + (Yes) - (None)
3) Dulness to percussion	2-choice evaluation: + (Yes) - (None)
4) Sputum volume	Recorded in mL. Otherwise, the following 5-grade scale: + + + (100 mL/day) + + + (50 mL to < 100 mL/day) + + (10 mL to < 50 mL/day) + (< 10 mL/day) - (None)
5) Nature of sputum	4-grade scale: P (purulent), PM (mucopurulent), M (mucoïd) C (clear)
6) Cough	4-grade scale: + + + (Severe) + + (interferes with sleep) + (Mild) - (None)
7) Dyspnea	4-grade scale: + + + (Hugh-Jones*, Degree III and above) + + (H-J, Degree II and above) + (H-J, Degree I and above) - (None)
8) Chill	4-grade scale: + + + (Severe) + + (Moderate) + (Mild) - (None)
9) Hemoptysis	4-grade scale: + + + (Severe) + + (Moderate) + (Mild) - (None)
10) Chest pain	4-grade scale: + + + (Severe) + + (Moderate) + (Mild) - (None)
11) Respiration rate	Respiration rate/min

*: Classification by the Hugh-Jones (H-J) system

Degree I: Can move, walk, and go up and down stairs as well as a healthy person of the same generation.

Degree II: Can move as well as healthy people of the same generation, but cannot go up/down inclines or stairs.

Degree III: Cannot walk like healthy people even on flat ground, but can walk more than 1.6 km at his/her own pace.

たは悪化)」の3段階あるいは判定不能で判定した。

(3) 投与終了(中止)7日後での臨床効果判定

治験薬投与終了(中止)後に他の抗菌薬が投与されていない症例について、治験薬投与終了(中止)7日後に「治癒継続」、「再感染・再発」の2段階あるいは判定不能で判定した。

(4) 総合臨床効果

投与終了時(中止時)および投与終了(中止)7日後の臨床効果を勘案し、「有効」、「無効」の2段階あるいは判定不能で総合臨床効果を取り扱った。

なお、投与終了(中止)7日後の臨床効果が「再感染・再発」と判定され、投与終了(中止)7日後の細菌学的効果が「消失後再燃」と判定された症例は、「再発」例として取り扱った。また、投与終了(中止)7日後の細菌学的効果が「消失後再感染」と判定された症例は、「再感染」例として取り扱った。

2) 細菌学的効果

原因菌を確認しえた症例においては、投与開始3日後、投与終了時(中止時)および投与終了(中止)7日後における菌の消長を観察し、以下の分類で細菌学的効果を判定した。なお、複数菌感染例の場合は、おのおのの原因菌に対して細菌学的効果を判定した後、以下の基準に従い患者ごとの細菌学的効果を判定した。

(1) 投与開始3日後および投与終了時(中止時)での細菌学的効果判定

「消失」、「推定消失」、「存続」、「推定存続」、「菌交代」の5段階あるいは判定不能で判定した。

(2) 投与終了(中止)7日後での細菌学的効果判定

投与終了(中止)時点で細菌学的効果が「消失」もしくは「推定消失」と判定された症例について、治験薬投与終了(中止)7日後に「消失継続」、「推定消失継続」、「消失後再燃」、「消失後再感染」の4段階あるいは判定不能で原因菌ごとおよび患者ごとに判定した。

(3) 総合細菌学的効果

投与終了時(中止時)および投与終了(中止)7日後の患者ごとの細菌学的効果を勘案し、「消失」、「存続」、「菌交代」の3段階あるいは判定不能で総合細菌学的効果を取り扱った。

3) 臨床検査値の異常変動

臨床検査値については、臨床的に意味のある変化で①治験薬の投与中止の原因となるもの、②臨床的に症状が認められるもの、③処置を必要とするもの、のうち一つ以上を満たすものを有害事象とした。

4) 有害事象

有害事象の症状の程度は、「軽度」、「中等度」、「高度」の3段階で判定した。

治験薬との因果関係は、「関係なし」、「関係あるかもしれない」、「多分関係あり」、「評価不可能」の4段階で判定し、「関係なし」以外の事象については副作用(臨床検査値の異常を含む)として取り扱った。

5) 症例の取り扱い

診断および判定の妥当性について、治験終了後鍵前に医学専門家、臨床微生物学専門家および治験調整医師で組織された症例検討会を開催し、各症例の検討を行った。症例検討で抽出された問題点については、医学専門家と治験責任医師または治験分担医師との間で協議し、

Table 2. Laboratory tests and schedule .

Observations/Measurements		Testing schedule			
		Before treatment *1	Day 3	End of treatment (discont.)	7 days after the end of treatment (discont.)
Clinical Laboratory Tests	Hematology	RBC count Hemoglobin Hematocrit WBC count WBC differentials Platelet count			
	Others	CRP (only assayed) Blood sedimentation PT APTT anti-Mycoplasma antibody anti-Chlamydia antibody anti-Legionella antibody			*2 *2 *2
	Biochemistry	SGOT SGPT LDH -GTP ALP Total bilirubin Total protein Albumin BUN Serum creatinine CPK Uric acid Amylase Electrolytes (Na , K , Cl) Blood glucose			
	Urinalysis	Glucose, Protein Specific gravity , pH Ketone bodies, Occult blood Sediment (RBC, WBC, casts, crystals)			
		Chest X-ray Bacteriological examination			

: essential, : as needed, : only when urine protein positive

*1: 48 hrs before the start of treatment

*2: upto 21 days after end of treatment (discont.)

意見の一致を図った。なお、症例検討に当たっては、実施医療機関および薬剤番号をブラインド化した症例報告書の写し、胸部 X 線写真および症例一覧表を用いて行った。

8. 不完全症例の取り扱いおよび開鍵

不完全症例の取り扱いに関しては、「治験の組み入れ基準に関する逸脱」、「治験の中止基準に関する逸脱」、「治療方法、投与量に関する逸脱」、「併用療法に関する逸脱」に区分した。

開鍵に際しては、症例取り扱いを決定し、すべてのデー

タが固定された後、開鍵を行った。

9. 統計解析

データの解析は、開鍵前に決定された解析方針に従って、医学統計専門家の指導のもとに実施した。

有効性の主要な変数は、総合臨床効果から得られる有効率とした。施設ごとの有効率の差 (MFLX - LVFX) を Mantel-Haenszel 型の重みを用いて併合した重み付き平均と、その両側 95% 信頼区間を構成した。この信頼区間の下限値が - 10% を下回らないことが示された場合、MFLX は LVFX と比較して劣らないと判断した。

Table 3. Reasons for premature discontinuation

	MFLX [N = 149]	LVFX [N = 153]	Total [N = 302]
Premature termination	20 (13.4%)	17 (11.1%)	37 (12.3%)
Adverse event	10 (6.7%)	4 (2.6%)	14 (4.6%)
Consent withdrawn		1 (0.7%)	1 (0.3%)
Cured		1 (0.7%)	1 (0.3%)
Insufficient therapeutic effect	5 (3.4%)	7 (4.6%)	12 (4.0%)
Protocol violation	5 (3.4%)	4 (2.6%)	9 (3.0%)

その他、臨床効果および細菌学的効果に関しては、各評価時点におけるそれぞれの有効率および消失率の差を95%信頼区間を用いて探索的に評価した。

II. 試験成績

1. 症例構成

治験に組み入れられた306例のうち、302例がMFLX群またはLVFX群に無作為に割り付けられた(MFLX群:149例, LVFX群:153例)。無作為化されなかった4例の内訳は、治験実施計画書違反3例、治験参加辞退の申し出1例であった。

また、治験の完了例は265例、未完了例は37例であり、未完了例の内訳をTable 3に示した。MFLX群およびLVFX群における未完了例は、それぞれ20例(13.4%)および17例(11.1%)であり、両群間に違いは認められなかった。未完了理由として最も多かったのは有害事象によるもの14例(MFLX群:10例, LVFX群:4例)、次いで効果不十分例12例(MFLX群:5例, LVFX群:7例)であった。

解析対象集団ごとの症例数をTable 4に示した。無作為化された302例全例に治験薬が少なくとも1回以上投与され、安全性解析対象として採用された(MFLX群:149例, LVFX群:153例)。有効性解析対象例は246例(MFLX群:117例, LVFX群:129例)であり、細菌学的評価可能例は86例(MFLX群:40例, LVFX群:46例)であった。

2. 患者背景

有効性解析集団246例における両群間の患者背景因子の差異について検討した(Table 5)。治験薬投与前の臨床症状のうち悪寒に関して、「あり(+)」の症例がMFLX群で49.6%(58/117例)であったのに対し、LVFX群では65.1%(84/129例)と高く、両群間に有意の差(Cochran-Mantel-Haenszel検定: $P = 0.029$)が認められた。その他の項目においては、両群間の不均衡は認められなかった。

一般細菌による肺炎(非細菌性病原体との混合感染は除く)の症例は76.8%(189/246例)であり、非細菌性病原体による肺炎(一般細菌との混合感染は除く)の症例は17.1%(42/246例)で、大半はマイコプラズマ肺炎であった。

原因菌が同定された症例は、MFLX群40例、LVFX

群46例であり、単独感染がそれぞれ38例および42例、また複数菌感染がそれぞれ2例および4例であった。菌別の分布では、グラム陽性好気性菌49株(MFLX群20株, LVFX群29株)およびグラム陰性好気性菌44株(MFLX群22株, LVFX群22株)であった。

基礎疾患・合併症を有する症例は45.9%(113/246例)、既往歴を有する症例は41.5%(102/246例)であり、治験薬投与前7日以内に抗菌薬が投与された症例は22.0%(54/246例)であった。

3. 有効性の評価

1) 主要評価項目: 総合臨床効果

有効性解析対象集団246例における総合臨床効果をTable 6に示した。

MFLX群およびLVFX群の有効率はそれぞれ94.0%(110/117例)および94.6%(122/129例)であった。両群間の有効率の差は、 -0.80% (95% Confidence Interval(CI): -6.28% , 4.68%)であり、95%信頼区間の下限が -10% を下回らないことから、MFLX群のLVFX群に対する非劣性が検証された。なお、施設群と治療群の交互作用を示唆する結果は得られなかった(Breslow-Day検定: $P = 0.3558$)。

治験薬投与前の臨床症状のうち、悪寒の有無に関しては両群間で不均衡が認められたので、有効性の評価に及ぼす影響について検討した。悪寒の有無で層別した場合の治療群ごとの有効率をTable 7に示した。悪寒なし(-)の症例における有効率は、MFLX群およびLVFX群でそれぞれ93.2%(55/59例)および95.6%(43/45例)、悪寒あり(+)の症例においてはそれぞれ94.8%(55/58例)および94.1%(79/84例)であった。さらに、悪寒の有無と治療群の交互作用を示唆する結果は得られなかった(Breslow-Day検定: $P = 0.6076$)。層ごとの有効率の差をMantel-Haenszel型の重みを用いて併合した重み付き平均と、その両側95%信頼区間は -0.55% (95% CI: -6.36% , 5.26%)であり、95%信頼区間の下限は -10% を下回らなかった。したがって、治験薬投与前における悪寒の有無は、臨床効果に対して大きな影響を及ぼすものではなく、またこの要因を考慮しても有効性に関する主要な結論は変わらないことが確認された。

ITT解析対象例301例における総合臨床効果をTable

Table 4. Patients included in the population for each analysis

	MFLX	LVFX	Total
Patients randomized	149	153	302
Valid for the analysis of safety	149 (100%)	153 (100%)	302 (100%)
Excluded from the analysis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Valid for the analysis of ITT	148 (99.3%)	153 (100%)	301 (99.7%)
Excluded from the analysis	1 (0.7%)	0 (0%)	0 (0%)
Randomization error	1 (0.7%)		1 (0.3%)
Valid for the analysis of efficacy	117 (78.5%)	129 (84.3%)	246 (81.5%)
Excluded from the analysis	32 (21.5%)	24 (15.7%)	56 (18.5%)
Violation of inclusion or exclusion criteria	10 (6.7%)	9 (5.9%)	19 (6.3%)
Randomization error	1 (0.7%)		1 (0.3%)
Insufficient duration of therapy	8 (5.4%)	5 (3.3%)	13 (4.3%)
Violation of testing schedule	1 (0.7%)		1 (0.3%)
Informed consent withdrawn		1 (0.7%)	1 (0.3%)
Essential data missing or invalid	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
Use of prohibited concomitant medication	11 (7.4%)	7 (4.6%)	18 (6.0%)
Valid for the bacteriological evaluation	40 (26.8%)	46 (30.1%)	86 (28.5%)
Excluded from the analysis	109 (73.2%)	107 (69.9%)	216 (71.5%)
Violation of inclusion or exclusion criteria	10 (6.7%)	9 (5.9%)	19 (6.3%)
Randomization error	1 (0.7%)		1 (0.3%)
Insufficient duration of therapy	8 (5.4%)	5 (3.3%)	13 (4.3%)
Violation of testing schedule	1 (0.7%)		1 (0.3%)
Informed consent withdrawn		1 (0.7%)	1 (0.3%)
Essential data missing or invalid	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
Use of prohibited concomitant medication	11 (7.4%)	7 (4.6%)	18 (6.0%)
No causative organism pre-therapy	77 (51.7%)	83 (54.2%)	160 (53.0%)

8 に示した。MFLX 群および LVFX 群の有効率は、それぞれ 82.4%(122/148 例) および 85.0%(130/153 例) であった。両群間の有効率の差は - 1.72%(95% CI : - 9.99% , 6.54%) であり、95% 信頼区間の下限も - 10% を下回っておらず、有効性解析対象例における結果と同様であった。

有効性解析対象例のうち、原因菌が同定され、細菌学的効果が評価可能であった症例における MFLX 群および LVFX 群の有効率は、それぞれ 95.0%(38/40 例) および 91.3%(42/46 例) であり、有効性解析対象例における結果と同様であった。

2) 副次的評価項目

(1) 治験薬投与開始 3 日後、投与終了時 (中止時) および投与終了 (中止) 7 日後の臨床効果

有効性解析対象例における評価日ごとの臨床効果を Table 9 に示した。投与開始 3 日後の有効率は MFLX 群および LVFX 群ともに 100%、投与終了時 (中止時) はそれぞれ 96.6%(113/117 例) および 96.9%(125/129 例)、また投与終了 (中止) 7 日後はそれぞれ 98.2%(110/112 例) および 98.4%(122/124 例) であり、いずれの評価時点においても両群間に有意の差は認められなかった。

(2) 総合細菌学的効果ならびに評価日ごとの細菌学的効果

細菌学的評価可能例における総合細菌学的効果ならびに治験薬投与開始 3 日後、投与終了時 (中止時) および投与終了 (中止) 7 日後の細菌学的効果を Table 10 に示した。細菌学的評価可能例 86 例における菌消失率は、MFLX 群 92.3% (36/39 例)、LVFX 群 82.6% (38/46 例) であった。治験薬投与開始 3 日後、投与終了時 (中止時) および投与終了 (中止) 7 日後のいずれの評価時点においても MFLX 群および LVFX 群ともに 90% を超える高い消失率を示し、両群間に差は認められなかった。投与終了時 (中止時) にいったん原因菌が消失したものの、投与終了 (中止) 7 日後に再燃が認められた症例が MFLX 群で 1 例 (*Klebsiella pneumoniae*)、LVFX 群で 4 例 (*Streptococcus pneumoniae* 2 例、*Staphylococcus aureus* 1 例、*Haemophilus influenzae* 1 例) あった。

(3) 原因菌別細菌学的効果

原因菌別に総合細菌学的効果を Table 11 に示した。MFLX 群および LVFX 群の菌消失率はそれぞれ 92.7% (38/41 株) および 84.3% (43/51 株) であった。菌種ごとの消失率はグラム陽性好気性菌に対して MFLX 群および LVFX 群がそれぞれ 100% (19/19 株) および 82.8% (24/29 株)、グラム陰性好気性菌に対して両群ともに

Table 5-1. Patient background

Item		MFLX [N = 117]	LVFX [N = 129]	Total [N = 246]	(p-value ¹⁾)
Sex	Male	69 (59.0%)	82 (63.6%)	151 (61.4%)	
	Female	48 (41.0%)	47 (36.4%)	95 (38.6%)	
Age (years)	Mean \pm SD	50 \pm 18	47 \pm 17	49 \pm 18	(0.356)
	Median	52	47	49	
	Min-Max	20-78	20-79	20-79	
Height (cm)	Mean \pm SD	161 \pm 9	162 \pm 10	162 \pm 9	
Weight (kg)	Mean \pm SD	56 \pm 12	57 \pm 12	57 \pm 12	(0.463)
Hospitalization	Out patient	57 (48.7%)	68 (52.7%)	125 (50.8%)	(0.487)
	In patient	60 (51.3%)	61 (47.3%)	121 (49.2%)	
Diagnosis	Bacterial pneumonia	91 (77.8%)	98 (76.0%)	189 (76.8%)	
	Mycoplasma pneumonia	17 (14.5%)	19 (14.7%)	36 (14.6%)	
	Chlamydia pneumonia		1 (0.8%)	1 (0.4%)	
	Legionella pneumonia	1 (0.9%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	
	Atypical pneumonia	1 (0.9%)	2 (1.6%)	3 (1.2%)	
	Bacterial pneumonia	5 (4.3%)	6 (4.7%)	11 (4.5%)	
	+ Mycoplasma pneumonia				
	Bacterial pneumonia	1 (0.9%)	1 (0.8%)	2 (0.8%)	
	+ Chlamydia pneumonia				
	Bacterial pneumonia		1 (0.8%)	1 (0.4%)	
	+ Legionella pneumonia				
Bacterial pneumonia	1 (0.9%)		1 (0.4%)		
+ Bacterial pleurisy					
Causative organisms at pre-therapy	Gram (+), Aerobic				
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1		1	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	7	10	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	1		1	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14	21	35	
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1	2	
	Total	20	29	49	
	Gram (-), Aerobic				
	<i>Haemophilus influenzae</i>	14	14	28	
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1		1	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2		2	
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	5	5	10	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3	3	
	Total	22	22	44	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	22	25	47	
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	2	3		
<i>Legionella pneumophila</i>	1	2	3		
Underlying dis- ease/Complication	No	61 (52.1%)	72 (55.8%)	133 (54.1%)	
	Yes	56 (47.9%)	57 (44.2%)	113 (45.9%)	
Selected medical history reported by at least 3% of all patients	Essential hypertension	12 (10.3%)	16 (12.4%)	28 (11.4%)	
	Functional digestive disorders, not elsewhere classified ²⁾	9 (7.7%)	13 (10.1%)	22 (8.9%)	
	Chronic liver disease and cirrhosis	5 (4.3%)	3 (2.3%)	8 (3.3%)	
	Asthma	12 (10.3%)	6 (4.7%)	18 (7.3%)	
	Emphysema	4 (3.4%)	5 (3.9%)	9 (3.7%)	
	Diabetes mellitus	7 (6.0%)	4 (3.1%)	11 (4.5%)	
	Disorders of lipid metabolism	6 (5.1%)	4 (3.1%)	10 (4.1%)	
	General symptoms ³⁾	11 (9.4%)	6 (4.7%)	17 (6.9%)	

¹⁾ The Cochran-Mantel-Haenszel test (stratum: center group) was used for categorical variables, and 2-way ANOVA (stratum: center group) was used for continuous variables.

²⁾ Constipation, irritable bowel syndrome

³⁾ Dizziness, insomnia, sleep apnea

⁴⁾ Including history of allergy and/or hypersensitivity

⁵⁾ Allergy, allergy to medications

⁶⁾ Within 7 days before treatment

Table 5-2. Patient background

Item		MFLX [N = 117]	LVFX [N = 129]	Total [N = 246]	(p-value ¹⁾)
Past medical history ⁴⁾	No	67 (57.3%)	77 (59.7%)	144 (58.5%)	
	Yes	50 (42.7%)	52 (40.3%)	102 (41.5%)	
	Selected medical history reported by at least 3% of all patients				
	Allergic rhinitis	6 (5.1%)	2 (1.6%)	8 (3.3%)	
	Certain adverse effects not elsewhere classified ⁵⁾	5 (4.3%)	3 (2.3%)	8 (3.3%)	
Previous antimicrobials ⁶⁾	No	90 (76.9%)	102 (79.1%)	192 (78.0%)	
	Yes	27 (23.1%)	27 (20.9%)	54 (22.0%)	
	Any antimicrobials within 7 days before treatment	27 (23.1%)	27 (20.9%)	54 (22.0%)	
	Selected antimicrobials reported by at least 1% of all patients				
	Clarithromycin	7 (6.0%)	5 (3.9%)	12 (4.9%)	
	Cefcapene pivoxil hydrochloride	3 (2.6%)	5 (3.9%)	8 (3.3%)	
	Piperacillin sodium	2 (1.7%)	5 (3.9%)	7 (2.8%)	
Cefdinir	3 (2.6%)	2 (1.6%)	5 (2.0%)		
Cefditoren pivoxil	5 (4.3%)		5 (2.0%)		
Faropenem sodium	1 (0.9%)	2 (1.6%)	3 (1.2%)		
Concomitant drugs	No	30 (25.6%)	35 (27.1%)	65 (26.4%)	
	Yes	87 (74.4%)	94 (72.9%)	181 (73.6%)	
	Selected medications used by at least 5% of all patients				
	Mefenamic acid	14 (12.0%)	25 (19.4%)	39 (15.9%)	
	Ambroxol hydrochloride	18 (15.4%)	13 (10.1%)	31 (12.6%)	
	Paracetamol	13 (11.1%)	14 (10.9%)	27 (11.0%)	
	Bromhexine hydrochloride	11 (9.4%)	10 (7.8%)	21 (8.5%)	
	Solita-t3 injection	5 (4.3%)	15 (11.6%)	20 (8.1%)	
	Indomethacin	8 (6.8%)	8 (6.2%)	16 (6.5%)	
	Sodium chloride	5 (4.3%)	11 (8.5%)	16 (6.5%)	
	Carbocysteine	10 (8.5%)	6 (4.7%)	16 (6.5%)	
	Lactec	5 (4.3%)	11 (8.5%)	16 (6.5%)	
	Dextromethorphan hydrobromide	10 (8.5%)	5 (3.9%)	15 (6.1%)	
Soldem 3a	7 (6.0%)	8 (6.2%)	15 (6.1%)		

¹⁾ The Cochran-Mantel-Haenszel test(stratum: center group)was used for categorical variables, and 2-way ANOVA(stratum: center group) was used for continuous variables.

²⁾ Constipation, irritable bowel syndrome

³⁾ Dizziness, insomnia, sleep apnea

⁴⁾ Including history of allergy and/or hypersensitivity

⁵⁾ Allergy, allergy to medications

⁶⁾ Within 7 days before treatment

86.4%(19/22 株)であった。分離株数の多かった *S. pneumoniae* の菌消失率は MFLX 群および LVFX 群でそれぞれ 100%(14/14 株)および 85.7%(18/21 株), *H. influenzae* の菌消失率はそれぞれ 100%(14/14 株)および 85.7%(12/14 株)であった。

(4) 原因菌別臨床効果

原因菌別の総合臨床効果を Table 12 に示した。単独菌感染症における有効率は, MFLX 群および LVFX 群でそれぞれ 94.7%(36/38 例)および 90.5%(38/42 例)であった。菌種別の内訳は, グラム陽性好気性菌に対して MFLX 群および LVFX 群でそれぞれ 94.7%(18/19 例)および

91.7%(22/24 例), グラム陰性好気性菌に対してそれぞれ 94.7%(18/19 例)および 88.9%(16/18 例)であった。

非細菌性病病原体検出例での総合臨床効果における有効率は, MFLX 群および LVFX 群でそれぞれ 95.8%(23/24 例)および 96.6%(28/29 例)であった。最も多かった *Mycoplasma pneumoniae* に対しては, それぞれ 95.5%(21/22 例)および 96.0%(24/25 例)であった。

4. 安全性の評価

安全性の評価対象例 302 例 (MFLX 群 : 149 例 , LVFX 群 : 153 例)における有害事象の発現率を検討した。Table 13 に示したとおり, 有害事象は 34.8%(105/302 例)

Table 5-3. Patient background

Item		MFLX [N = 117]	LVFX [N = 129]	Total [N = 246]	(p-value ¹⁾)	
Clinical signs and symptoms at pre-therapy	Body temperature ()	Mean ± SD	38.2 ± 0.8	38.3 ± 0.8	38.2 ± 0.8	(0.458)
	Respiration rate (P/Min)	Mean ± SD	18.7 ± 4.2	19.2 ± 4.5	18.9 ± 4.4	(0.474)
	WBC (GIGA/L)	Median (Q1-Q3)	10.5 (8.0-12.9)	10.6 (7.9-13.8)	10.5 (7.9-13.4)	
	Neutrophils (bands) (%)	Median (Q1-Q3)	5.0 (2.0-8.0)	4.0 (1.0-10.0)	5.0 (2.0-9.5)	
	C-reactive protein (mg/dL)	Median (Q1-Q3)	8.0 (4.1-12.6)	8.7 (4.9-14.7)	8.3 (4.4-13.4)	
	Rales	- +	57 (48.7%) 60 (51.3%)	66 (51.2%) 63 (48.8%)	123 (50.0%) 123 (50.0%)	(0.746)
	Dullness to percussion	- + Missing	105 (89.7%) 11 (9.4%) 1 (0.9%)	111 (86.0%) 18 (14.0%)	216 (87.8%) 29 (11.8%) 1 (0.4%)	(0.411)
	Sputum volume	- + Missing	18 (15.4%) 99 (84.6%)	27 (20.9%) 98 (76.0%) 4 (3.1%)	45 (18.3%) 197 (80.1%) 4 (1.6%)	(0.226)
	Cough	- +	5 (4.3%) 112 (95.7%)	4 (3.1%) 125 (96.9%)	9 (3.7%) 237 (96.3%)	(0.657)
	Shortness of breath	- +	88 (75.2%) 29 (24.8%)	103 (79.8%) 26 (20.2%)	191 (77.6%) 55 (22.4%)	(0.419)
	Chills / Rigors	- +	59 (50.4%) 58 (49.6%)	45 (34.9%) 84 (65.1%)	104 (42.3%) 142 (57.7%)	(0.029)
	Hemoptysis	- +	114 (97.4%) 3 (2.6%)	128 (99.2%) 1 (0.8%)	242 (98.4%) 4 (1.6%)	(0.219)
	Pleuritic chest pain	- +	74 (63.2%) 43 (36.8%)	78 (60.5%) 51 (39.5%)	152 (61.8%) 94 (38.2%)	(0.761)
	Any pathological findings	Yes	117 (100%)	129 (100%)	246 (100%)	

¹⁾ The Cochran-Mantel-Haenszel test (stratum: center group) was used for categorical variables, and 2-way ANOVA (stratum: center group) was used for continuous variables.

²⁾ Constipation, irritable bowel syndrome

³⁾ Dizziness, insomnia, sleep apnea

⁴⁾ Including history of allergy and/or hypersensitivity

⁵⁾ Allergy, allergy to medications

⁶⁾ Within 7 days before treatment

Table 6. Overall clinical response (cases valid for the analysis of efficacy)

End point	MFLX [N = 117]	LVFX [N = 129]
Overall clinical response		
Resolution	110	122
Failure	7	7
Success rate	94.0%	94.6%
Difference in rates (95% CI) *	- 0.80% (- 6.28%, 4.68%)	

* 95% Confidence interval for difference in rates (MFLX - LVFX) controlling by center group was calculated by using Mantel-Haenszel weight.

に認められた。その内訳は MFLX 群および LVFX 群でそれぞれ 36.2% (54/149 例) および 33.3% (51/153 例) であった。副作用の発現率はそれぞれ 16.8% (25/149 例) および 11.1% (17/153 例) であった。

器官分類別症状別有害事象発現率を Table 14 に示した。有害事象のうち、いずれの治療群においても消化管系障害の発現率が最も高く、MFLX 群および LVFX 群でそれぞれ 15.4% (23/149 例) および 14.4% (22/153 例)

Table 7. Overall clinical response stratified by chills/rigors (cases valid for the analysis of efficacy)

End point	Chills / Rigors	MFLX [N = 117]	LVFX [N = 129]
Overall clinical response	-	93.2% (55/59)	95.6% (43/45)
	+	94.8% (55/58)	94.1% (79/84)
	Total	94.0% (110/117)	94.6% (122/129)
Difference in rates (95% CI) *		- 0.55% (- 6.36%, 5.26%)	

* 95% Confidence interval for difference in rates (MFLX - LVFX) controlling by chills/rigors was calculated by using Mantel-Haenszel weight.

Table 8. Overall clinical response (cases valid for the ITT analysis)

End point		MFLX [N = 148]	LVFX [N = 153]
Overall clinical response	Resolution	122	130
	Failure	15	12
	Indeterminate	11	11
	Success rate	82.4%	85.0%
Difference in rates (95% CI) *		- 1.72% (- 9.99%, 6.54%)	

* 95% Confidence interval for difference in rates (MFLX - LVFX) controlling by center group was calculated by using Mantel-Haenszel weight.

Table 9. Clinical efficacy (cases valid for the analysis of efficacy)

End point		MFLX [N = 117]	LVFX [N = 129]
Clinical efficacy at day 3	Resolution	4	8
	Improvement	112	121
	Clinical failure	0	0
	Success rate	100%	100%
Clinical efficacy at the end of treat- ment	Clinical cure	112	125
	Improvement	1	0
	Clinical failure	4	4
	Success rate	96.6%	96.9%
Difference in success rates (95% CI) *		- 0.52% (- 4.83%, 3.80%)	
Clinical efficacy at follow-up	Continued clinical cure	110	122
	Clinical recurrence/relapse	2	2
	Success rate	98.2%	98.4%
	Difference in success rates (95% CI) *		- 0.02% (- 3.03%, 2.99%)

* 95% Confidence interval for difference in rates (MFLX - LVFX) controlling by center group was calculated by using Mantel-Haenszel weight.

であり、副作用はそれぞれ 8.7% (13/149 例) および 5.9% (9/153 例) であった。

各群で発現率が比較的高い副作用は MFLX 群では下痢 3.4% (5/149 例)、腹痛 2.7% (4/149 例)、嘔気、嘔吐、肝機能検査値異常がそれぞれ 2.0% (3/149 例)、LVFX 群ではめまい 2.0% (3/153 例)、頭痛、下痢、嘔気、肝機能検査値異常、離人症がそれぞれ 1.3% (2/153 例) であった。

死亡、その他の重篤な有害事象および他の重要な有害事象を Table 15 1 および Table 15 2 に示した。有害事象

のために治験薬の投与を中止した症例は MFLX 群では 6.7% (10/149 例)、LVFX 群では 2.6% (4/153 例) であった。MFLX 群で治験薬との因果関係が否定できなかった事象の重症度分類では、2 例を除き軽症から中等症でいずれも投与中止後に消失あるいは正常化していた。重症と判断されたのは器質化肺炎を伴う閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, BOOP) と肝機能障害がそれぞれ 1 例であった。前者は投与開始 7 日後に胸部 X 線における陰影がやや増強し、肺ヘリカル CT の結果 BOOP が疑われた。翌日より治験薬

Table 10. Bacteriological response (cases valid for the bacteriological evaluation)

End point		MFLX	LVFX
Bacteriological response at day 3	Eradication	36	38
	Presumed eradication	2	5
	Persistence	1	3
	Eradication rate	97.4% (38/39)	93.5% (43/46)
Bacteriological response at the end of treatment	Eradication	31	32
	Presumed eradication	8	10
	Persistence	1	3
	Presumed persistence		1
Eradication rate	97.5% (39/40)	91.3% (42/46)	
Bacteriological response at follow-up	Continued eradication	21	22
	Continued presumed eradication	15	16
	Eradication with recurrence	1	4
	Presumed persistence	1	
Eradication rate	94.7% (36/38)	90.5% (38/42)	
Overall bacteriological response	Eradication	36	38
	Persistence	3	8
	Indeterminate	1	
	Eradication rate	92.3% (36/39)	82.6% (38/46)

Table 11. Overall bacteriological response by causative organism (cases valid for the bacteriological evaluation)

Organism	MFLX	LVFX
Gram (+) Aerobic		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/2	6/7
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	14/14	18/21
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/1	0/1
Subtotal (%)	19/19 (100%)	24/29 (82.8%)
Gram (-) Aerobic		
<i>Haemophilus influenzae</i>	14/14	12/14
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	0/1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/2	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4/5	5/5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2/3
Subtotal (%)	19/22 (86.4%)	19/22 (86.4%)
Total (%)	38/41 (92.7%)	43/51 (84.3%)

投与を中止するとともに入院加療が行われ、副腎皮質ステロイドの投与により治験薬投与中止 5 日後には改善傾向がみられた。本症例にみられた BOOP は細菌性肺炎に起因するもの、あるいは投与開始日の時点ですでに特発性の BOOP があったとする考え方もあるが、治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。肝機能障害についてはもともと若干高い肝酵素値を示していた症例であり、投与中止後速やかに改善傾向がみられた。

重篤な有害事象を発現した症例は MFLX 群で 4.0%

(6/149 例) , LVFX 群では 1.3% (2/153 例) であった。これらのうち因果関係の否定できなかった事象は BOOP (高度の副作用発現症例と同一症例) および薬剤性腎障害・血清クレアチン値の上昇の 2 例 (いずれも MFLX 群) であった。後者は投与開始 3 日後に血清クレアチン値の上昇がみられ、検査を行ったところ、間質性腎炎と判断されて入院加療が行われた。副腎皮質ステロイドによる治療が行われ、投与中止 42 日後に正常化した。

死亡例は MFLX 群に 1 例みられた。本症例は 75 歳の男性で治療期に実施した検査において肺腺癌であること

Table 12. Overall clinical response by causative organism (cases valid for the bacteriological evaluation)

Organism	MFLX	LVFX
Single Organism		
Gram (+) Aerobic		
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/3	5/5
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1/1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13/13	17/18
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1/1	0/1
Subtotal (%)	18/19 (94.7%)	22/24 (91.7%)
Gram (-) Aerobic		
<i>Haemophilus influenzae</i>	12/12	11/12
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1/1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1	
<i>Moraxella catarrhalis</i>	4/5	3/3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		2/3
Subtotal (%)	18/19 (94.7%)	16/18 (88.9%)
Subtotal (%)	36/38 (94.7%)	38/42 (90.5%)
Plural Organisms		
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1	
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Moraxella catarrhalis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>		1/1
<i>Haemophilus influenzae</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/1	1/1
<i>Moraxella catarrhalis</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>		1/1
<i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Streptococcus pneumoniae</i>		1/1
Subtotal	2/2	4/4
Total (%)	38/40 (95.0%)	42/46 (91.3%)

Table 13. Overview of safety events (cases valid for the analysis of safety)

	MFLX [N = 149]	LVFX [N = 153]	Total [N = 302]
Any adverse event	54 (36.2%)	51 (33.3%)	105 (34.8%)
Any drug-related adverse event	25 (16.8%)	17 (11.1%)	42 (13.9%)
Any serious adverse event	6 (4.0%)	2 (1.3%)	8 (2.6%)
Discontinuation due to adverse event	10 (6.7%)	4 (2.6%)	14 (4.6%)

が判明し、治験薬は 6 日間で投与を中止し、中止 12 日後に死亡した。治験薬との因果関係は「関係なし」と判定された。

III. 考 察

わが国の呼吸器疾患の入院患者数として最も多いのが肺炎であり、年間約 8 万人が死亡し(死亡率: 8.5%), 最近 30 年間依然として死因の第 4 位を占めている⁸⁾。肺炎は罹患率、死亡率ともに高い重要な疾患であるが、市中で一般社会生活を送っている人に起こるものと、入院中の患者に合併するものとは主要原因菌は異なっており、それぞれ市中肺炎、院内肺炎と区別され、治療薬の選択においても異なる配慮が必要である。一般に市中肺炎の原因菌として多くみられるのは *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* などであり、*M. pneumo-*

niae, *C. pneumoniae* などの非定型病原体も高頻度に関与している⁹⁾。最も高頻度に見られる *S. pneumoniae* は市中肺炎の治療を考えるうえで重要であるにもかかわらず、従来のニューキノロン系抗菌薬の *S. pneumoniae* に対する抗菌力は十分とはいえなかった。

しかし、近年 *S. pneumoniae* に対して強い抗菌力を示すニューキノロン系抗菌薬が使用され始めており、現在では市中肺炎に対する第一選択薬の一つとされている。それらの新しいニューキノロン系抗菌薬は十分な体内吸収と良好な組織移行性を有し、呼吸器感染症の主要原因菌に対する MIC₉₀ 値を十分に上回る血中濃度を維持することが期待されるもので、呼吸器感染症治療に優れた効果を発揮しうるものとして「レスピラトリーキノロン」と呼ばれている。MFLX もこのようなレスピラトリーキノ

Table 14-1. Incidence rates of adverse events by body system (cases valid for the analysis of safety)

Body system COSTART TERM	MFLX [N=149]		LVFX [N=153]		Total [N=302]	
	~	~	~	~	~	~
Relation to the drug *						
Any event	54 (36.2%)	25 (16.8%)	51 (33.3%)	17 (11.1%)	105 (34.8%)	42 (13.9%)
Body as a whole	11 (7.4%)	6 (4.0%)	15 (9.8%)	2 (1.3%)	26 (8.6%)	8 (2.6%)
Headache	5 (3.4%)	2 (1.3%)	8 (5.2%)	2 (1.3%)	13 (4.3%)	4 (1.3%)
Abdominal pain	4 (2.7%)	4 (2.7%)	2 (1.3%)		6 (2.0%)	4 (1.3%)
Back pain	2 (1.3%)		1 (0.7%)		3 (1.0%)	
Chest pain			2 (1.3%)		2 (0.7%)	
Asthenia	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Chills	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Fever	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Malaise			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Neoplasm			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Cardiovascular	4 (2.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)		5 (1.7%)	1 (0.3%)
Palpitation	3 (2.0%)	1 (0.7%)			3 (1.0%)	1 (0.3%)
Atrial fibrillation	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Tachycardia	1 (0.7%)	1 (0.7%)			1 (0.3%)	1 (0.3%)
Vascular disorder			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Digestive	23 (15.4%)	13 (8.7%)	22 (14.4%)	9 (5.9%)	45 (14.9%)	22 (7.3%)
Diarrhea	8 (5.4%)	5 (3.4%)	8 (5.2%)	2 (1.3%)	16 (5.3%)	7 (2.3%)
Nausea	5 (3.4%)	3 (2.0%)	4 (2.6%)	2 (1.3%)	9 (3.0%)	5 (1.7%)
Constipation	4 (2.7%)		4 (2.6%)	1 (0.7%)	8 (2.6%)	1 (0.3%)
Vomiting	3 (2.0%)	3 (2.0%)	5 (3.3%)		8 (2.6%)	3 (1.0%)
Liver function tests abnormal	3 (2.0%)	3 (2.0%)	2 (1.3%)	2 (1.3%)	5 (1.7%)	5 (1.7%)
Stomatitis	2 (1.3%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)		3 (1.0%)	2 (0.7%)
Anorexia	2 (1.3%)				2 (0.7%)	
Dyspepsia	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Gastrointestinal moniliasis			1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Flatulence			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Melena			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
GGTP increased			1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Rectal disorder			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Endocrine	1 (0.7%)		1 (0.7%)		2 (0.7%)	
Diabetes mellitus	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
ADH inappropriate			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Hemic and lymphatic	2 (1.3%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)		3 (1.0%)	1 (0.3%)
Ecchymosis			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Eosinophilia	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Leukopenia	1 (0.7%)	1 (0.7%)			1 (0.3%)	1 (0.3%)

*: none, possible, probable, not assessable

ロンとしての特長を兼ね備えており、海外ではすでに呼吸器感染症治療に広く用いられている。

国外においては第I相臨床試験に引き続き、市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪、単純性皮膚および皮膚組織感染症および急性副鼻腔炎に対する第II相ならびに第III相臨床試験が実施された¹⁰⁻¹⁷⁾。欧州をはじめとする諸外国で実施された市中肺炎を対象とした用量設定試験では、MFLXの1回200mgと400mg1日1回10日間投与がclarithromycin (CAM) 1回500mg1日2回10日間投与と比較検討された。その結果、主要評価項目である投与終了時の臨床効果においてMFLXの2用量群はCAM

投与群と同等であることが示された¹⁰⁾。また、米国で市中肺炎を対象としてMFLX1回400mg1日1回10日間投与とCAM1回500mg1日2回10日間投与を比較した臨床試験でも、総合臨床効果においてMFLX群はCAM群と同等であることが認められた¹¹⁾。さらに、肺炎球菌性の疑いのある市中肺炎を対象にMFLX1回400mg1日1回10日間投与群とamoxicillin (AMPC) 1回1,000mg1日3回10日間投与とを比較検討する臨床試験が欧州をはじめとする諸外国において実施され¹²⁾、MFLX群とAMPC群が同等であることが示された。その他、市中肺炎を対象に米国で実施された一般臨床試験で

Table 14-2. Incidence rates of adverse events by body system (cases valid for the analysis of safety)

Body system COSTART TERM	MFLX [N = 149]		LVFX [N = 153]		Total [N = 302]	
	~	~	~	~	~	~
Relation to the drug *						
Metabolic and nutritional	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Glycosuria	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Hyperglycemia	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Nervous	6 (4.0%)	1 (0.7%)	8 (5.2%)	5 (3.3%)	14 (4.6%)	6 (2.0%)
Dizziness	2 (1.3%)	1 (0.7%)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	6 (2.0%)	4 (1.3%)
Insomnia	2 (1.3%)		1 (0.7%)		3 (1.0%)	
Depersonalization			2 (1.3%)	2 (1.3%)	2 (0.7%)	2 (0.7%)
Anxiety	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Neuralgia	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Peripheral neuritis			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Respiratory	15 (10.1%)	2 (1.3%)	8 (5.2%)		23 (7.6%)	2 (0.7%)
Pharyngitis	5 (3.4%)		2 (1.3%)		7 (2.3%)	
Rhinitis	2 (1.3%)		1 (0.7%)		3 (1.0%)	
Hemoptysis			2 (1.3%)		2 (0.7%)	
Bronchiolitis	2 (1.3%)	1 (0.7%)			2 (0.7%)	1 (0.3%)
Carcinoma of lung	2 (1.3%)				2 (0.7%)	
Asthma	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Aspiration pneumonia	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Atelectasis			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Bronchitis			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Emphysema	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Pneumonia	1 (0.7%)	1 (0.7%)			1 (0.3%)	1 (0.3%)
Epistaxis			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Skin and appendages	10 (6.7%)	3 (2.0%)	8 (5.2%)	2 (1.3%)	18 (6.0%)	5 (1.7%)
Rash	4 (2.7%)	2 (1.3%)	4 (2.6%)	1 (0.7%)	8 (2.6%)	3 (1.0%)
Herpes simplex	2 (1.3%)		2 (1.3%)		4 (1.3%)	
Eczema	2 (1.3%)	1 (0.7%)			2 (0.7%)	1 (0.3%)
Urticaria	1 (0.7%)		1 (0.7%)		2 (0.7%)	
Pruritus			2 (1.3%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	1 (0.3%)
Sweating	1 (0.7%)				1 (0.3%)	
Special senses	1 (0.7%)		1 (0.7%)		2 (0.7%)	
Ear pain	1 (0.7%)		1 (0.7%)		2 (0.7%)	
Urogenital	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)	2 (0.7%)
Dysuria			1 (0.7%)	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Kidney function abnormal	1 (0.7%)	1 (0.7%)			1 (0.3%)	1 (0.3%)
Nocturia			1 (0.7%)		1 (0.3%)	
Urinary tract disorder	1 (0.7%)	1 (0.7%)			1 (0.3%)	1 (0.3%)

*: none, possible, probable, not assessable

は、*C. pneumoniae* (n = 63 ; 54%) および *M. pneumoniae* (n = 29 ; 25%) が高頻度に分離され、MFLX 1 回 400 mg 1 日 1 回 10 日間投与は非定型病原体を原因とする市中肺炎にも高い効果を示すことが確認された¹³⁾。こうした市中肺炎に対する治療成績とともに、慢性気管支炎の急性増悪、単純性皮膚および皮膚組織感染症および急性副鼻腔炎に対する治療成績に基づき、MFLX の臨床推奨用量を 1 回 400 mg 1 日 1 回投与としてこれらを適応疾患とする承認を取得し、現在 80 カ国以上で販売されている。

そのような背景から、わが国でも MFLX の開発が進め

られ、市中肺炎における有効性と安全性を二重盲検比較により検討するために本試験が計画された。本試験では MFLX 群と LVFX 群の有効性および安全性を比較検討するために著しく影響するような不均衡は認められなかった。また、細菌学的効果が検討されたのは 35.0% (86/246 例) であり、過去に肺炎を対象として実施された比較試験 [gatifloxacin (GFLX) vs LVFX] が 27.9%¹⁸⁾ならびに市中肺炎を対象として実施された比較試験 (telithromycin vs LVFX) が 34.4%¹⁹⁾であったことから、MFLX の細菌学的効果ならびに総合臨床効果の評価に際して特に問題は無いと考える。また、原因菌としては細菌学的評価可

Table 15-1. Deaths, other serious adverse events, and significant adverse events (MFLX group)

No.	Investigator's term ^{a)} (COSTART)	Seriousness	Premature discontinuation	Relationship to test drug	Outcome
1	BOOP (Bronchiolitis)	Serious	Yes	Possible	Resolved
2	Rash (Rash)	Not serious (Significant)		Probable	Resolved
3	Pneumonitis (Pneumonia)	Not serious (Significant)	Yes	Possible	Resolved
4	Small cell lung cancer (Carcinoma of lung)	Serious		None	Improved
5	Leucopenia (Leukopenia)	Not serious (Significant)		Probable	Improved
6	Function liver abnormal (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
7	Glutamic pyruvic transam increased (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
	Glutamic oxaloacetic transam increased (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
8	Diarrhoea (Diarrhea)	Not serious (Significant)		Probable	Resolved
	Vomiting (Vomiting)	Not serious (Significant)		Probable	Resolved
	Diarrhoea (Diarrhea)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
	Vomiting (Vomiting)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
9	Increased serum Creatinine (Kidney function abnormal)	Serious	Yes	Possible	Resolved
	Renal disorder (Urinary tract disorder)	Serious	Yes	Possible	Resolved
10	Pulmonary carcinoma (Carcinoma of lung)	Serious	Yes	None	Death
11	Diarrhoea (Diarrhea)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
12	Glutamic oxaloacetic transam increased (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Possible	Resolved
	Glutamic pyruvic transam increased (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Possible	Resolved
13	Aspiration pneumonia (Aspiration pneumonia)	Serious		None	Resolved
14	Eczema face (Eczema)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
15	Emphysema pulmonary (Emphysema)	Serious		None	Resolved

^a: Investigator's terms in Japanese are expressed in J-ART terms here.

能症例 86 例から 93 株が分離された。そのうち *S. pneumoniae* は 35 株, *H. influenzae* は 28 株と両者で全体の 67.7% を占め, これら 2 菌種が市中肺炎における主な原因菌であることを支持する結果であった。

市中肺炎に対する主要評価項目である総合臨床効果の有効率は, MFLX 群 94.0% (110/117 例), LVFX 群 94.6% (122/129 例) であった。両群間の有効率の差は -0.80% (95%CI: -6.28%, 4.68%) であり, 総合臨床効果において MFLX 群と LVFX 群と同等であることが実証された。今回の試験の対照薬である LVFX 群の有効率は 94.6% であったが, 過去に同じニューキノロン系抗菌薬

である GFLX の二重盲検比較試験で LVFX が同様に対照薬として用いられた際の有効率 (95.0% : 95/100 例)⁸⁾ に類似していた。

総合細菌学的効果における菌消失率は MFLX 群 92.7% (38/41 株), LVFX 群 84.3% (43/51 株) であり, MFLX 群のほうがより確実な菌消失が得られる傾向がみられた。原因菌別では, 38.0% (35/92 株) を占める *S. pneumoniae* に対する総合臨床効果(有効率)および菌消失率は, MFLX 群でそれぞれ 100% (13/13 例) および 100% (14/14 株), LVFX 群でそれぞれ 94.4% (17/18 例) および 85.7% (18/21 株) であった。また *S. pneu-*

Table 15-2. Deaths, other serious adverse events, and significant adverse events (LVFX group)

No.	Investigator's term ^{a)} (COSTART)	Seriousness	Premature discontinuation	Relationship to test drug	Outcome
1	Headache (Headache)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
2	Neuropathy peripheral (Peripheral neuritis)	Serious		None	Improved
3	Glutamic pyruvic transam increased (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Possible	Resolved
4	Abdominal pain (Abdominal pain)	Not serious (Significant)		None	Resolved
	Diarrhoea (Diarrhea)	Not serious (Significant)		None	Resolved
5	Nausea (Nausea)	Not serious (Significant)	Yes	Probable	Resolved
6	Atelectasis (Atelectasis)	Serious		None	Resolved
7	Glutamic oxaloacetic transam increased (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Possible	Resolved
	Glutamic pyruvic transam increased (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Possible	Resolved
	Gamma-GT increased (GGTP increased)	Not serious (Significant)	Yes	Possible	Resolved
	Alkaline phosphatase increased (Liver function tests abnormal)	Not serious (Significant)	Yes	Possible	Resolved

^{a)}: Investigator's terms in Japanese are expressed in J-ART terms here.

moniae に次いで分離株数の多かった *H. influenzae* に対する総合臨床効果および菌消失率は MFLX 群でそれぞれ 100% (12/12 例) および 100% (14/14 株), LVFX 群でそれぞれ 91.7% (11/12 例) および 85.7% (12/14 株) であった。総合細菌学的効果において MFLX 群で高い菌消失率が認められたことは、主要原因菌に対して優れた総合臨床効果を有することを裏づけるものと考えられる。

安全性について、副作用の発現率は MFLX 群 16.8% (25/149 例), LVFX 群 11.1% (17/153 例) であり、消化器系障害については、MFLX 群 8.7% (13/149 例), LVFX 群 5.9% (9/153 例) であった。また、有害事象による投与中止例および重篤な有害事象の発現例は MFLX 群でやや多くみられた。しかしながら、これらの内容を吟味すると MFLX の全体的な安全性プロファイルは LVFX のそれと臨床的大きく変わるものではないと考えられる。

感染症治療における耐性菌の問題は時代の変化とともにさまざまな変遷がありながらも解決すべき課題は尽きることがなく、近年は呼吸器感染症領域では PRSP や β -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) などが問題となっている。1999~2000 年に実施された *S. pneumoniae* に関する世界的なサーベイランス (PROTEKT) によれば、わが国においてもペニシリンあるいはマクロライド耐性 *S. pneumoniae* の増長は著しく、*S. pneumoniae* の臨床分離株のうち PRSP およ

び PISP, ならびにマクロライド耐性株はそれぞれ 77.9%, 64.3% を占めていた²⁰⁾。また、抗菌薬の適切な用法用量のありかたをめぐっては、MFLX などニューキノロン系抗菌薬では AUC/MIC や C_{max}/MIC が有効性に関する重要な予測指標である²¹⁾、との概念が浸透しつつある。さらに、耐性株発現の可能性を低くするためには十分に高い AUC/MIC や C_{max}/MIC を実現することが必要であり、突然変異抑制濃度 (MPC: Mutant Prevention Concentration) を超える薬剤濃度を維持するべきであるとの考え方が提唱されている^{22,23)}。実際には安全性とのバランスにおいてどのレベルまで薬剤濃度を高めることが可能であるか見極めるとともに、薬剤濃度がどのくらいの時間 MPC を上回っているのかによって (Time above MPC), 適切な投与間隔が決まることになる。

MFLX の *S. pneumoniae* に対する MPC は 2 μ g/mL であり²³⁾、*S. pneumoniae* 耐性 *in vitro* モデルを用いて検討した結果、MFLX は AUC/MIC が 24~47 の場合に最も耐性発現の頻度が高まり、AUC/MIC が 10 を下回るか 100 を超える範囲では耐性発現が認められなかった²⁴⁾。MFLX の日本人における臨床推奨用量である 400 mg を 1 日 1 回投与した場合の AUC/MIC は 190 であると算出され、100 を大きく上回るものである。

結論として、MFLX 群と LVFX 群は総合臨床効果において同等であることが実証され、安全性についても MFLX 群と LVFX 群との間に顕著な差異は認められず、MFLX は *S. pneumoniae* や *H. influenzae* などの一般細

菌あるいは *M. pneumoniae* などの非細菌性病原体による市中肺炎の治療において LVFX と同様に臨床的有用性の高い薬剤であることが確認された。今回検討された MFLX の投与量ならびに投与方法 (1 回 400 mg 1 日 1 回投与) は市中肺炎に対して十分な治療効果をもたらすだけでなく、耐性化抑制にも寄与するものであることが PK/PD 理論の観点からも強く支持された。MFLX は高い血中濃度を維持しながらも、本試験で確認されたように既存の標準治療薬と同等の安全性を有し、近年増加が懸念されている PRSP などにも強い抗菌力を示すことから、今後わが国での市中肺炎に対する有効な治療薬になるものと期待する。

謝辞

本試験の実施に際し、参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします。

即仁会北広島病院 (内科): 竹内 實; 北広島中央クリニック (呼吸器科): 今井良成; 国立療養所札幌南病院 (呼吸器科): 鎌田有珠; 恵和会西岡病院 (呼吸器科): 中島茂夫; 杏友会リバーサイド内科循環器科クリニック (内科): 竹田文彦; 大道内科・呼吸器科クリニック (呼吸器科): 大道光秀; 国立弘前病院 (呼吸器科): 奥寺光一; 岩手医科大学医学部附属病院 (第三内科): 山内広平; 盛岡赤十字病院 (呼吸器科): 井上千恵子; 国立療養所盛岡病院 (内科): 佐藤正男; 済生会北上済生会病院 (呼吸器科): 小川純一; 盛岡繋温泉病院 (内科): 小西一樹; 仙台市医療センター仙台オープン病院 (呼吸器内科): 飯島秀弥; 厚生会仙台厚生病院 (内科): 中井祐之; 済生会山形済生病院 (内科): 武田博明; 三友堂病院 (内科): 池田英樹; 福島県立会津総合病院 (内科): 新妻一直; 太田総合病院附属太田西ノ内病院 (呼吸器科): 太田 隆; 国立療養所東宇都宮病院 (内科): 岡田和久; 総合病院取手協同病院 (内科): 塚田義一; 土浦協同病院 (内科): 篠原陽子; 共済組合連合会三宿病院 (呼吸器科): 中森祥隆; 国立療養所東京病院 (呼吸器科): 永井英明; 癌研究会附属病院 (内科): 林 泉; 東京慈恵会医科大学附属病院 (呼吸器・感染症内科): 柴 孝也; 同愛記念病院 (アレルギー呼吸器科): 佐野靖之; 慈生会野村病院 (内科): 坂川英一郎; 板橋区医師会病院 (内科): 齋藤友昭; 社団茂恵会半蔵門病院 (内科): 灰田美知子; 結核予防会複十字病院 (第一診療部): 尾形英雄; 山梨厚生会山梨厚生病院 (呼吸器内科): 池田華子; 神奈川県衛生看護専門学校付属病院 (内科): 中澤 靖; 神奈川県立循環器呼吸器病センター (呼吸器科): 小田切繁樹; 横浜市立大学医学部附属病院 (第一内科): 石ヶ坪良明; 共済組合連合会横浜南共済病院 (呼吸器内科): 高橋健一; 川崎市立川崎病院 (内科): 小花光夫; 共済組合連合会横浜栄共済病院 (内科): 沼田博行; 新潟市社会事業協会信楽園病院 (内科): 青木信樹; 国立療養所西新潟中央病院 (内科): 和田光一; 市立砺波総合病院 (呼吸器科): 山之

内菊香; 高岡市民病院 (内科): 宮崎英明; 金沢医科大学病院 (呼吸器内科): 大谷信夫; 名古屋大学医学部附属病院 (第一内科): 長谷川好規; 名古屋第二赤十字病院 (呼吸器内科): 小笠原智彦; トヨタ記念病院 (呼吸器科): 岩田全充; 豊橋市民病院 (呼吸器内科): 野田康信; 日本海員救済会名古屋救済会病院 (呼吸器科): 山本雅史; 愛知県厚生農業協同組合連合会更生病院 (内科): 渡辺 篤; 明陽会成田記念病院 (呼吸器内科): 半田美鈴; 偕行会名古屋共立病院 (内科): 中山 俊; 県立愛知病院 (呼吸器内科): 齋藤 博; 全国社会保険協会連合会中京病院 (呼吸器科): 西脇敬祐; 大垣市民病院 (呼吸器科): 堀場通明; 弘英会琵琶湖大橋病院 (内科): 藤村直樹; 京都社会事業財団京都桂病院 (呼吸器センター): 埴 健; 西京都病院 (内科): 福永隆文; 大阪市立大学医学部附属病院 (第一内科): 平田一人; りんくう総合医療センター市立泉佐野病院 (呼吸器科): 高田 實; NTT 西日本大阪病院 (第二内科): 前田恵治; 近畿大学医学部附属病院 (第四内科): 東田有智; 総合病院浅香山病院 (内科): 太田勝康; 総合病院多根病院 (内科): 三木文雄; 大阪医科大学附属病院 (第一内科): 関 庚輝; 大阪市立住吉市民病院 (内科): 山田政司; 奈良県立医科大学附属病院 (呼吸器・感染症・血液内科): 古西 満; 天理よろづ相談所病院 (呼吸器内科): 種田和清; 川崎医科大学附属病院 (呼吸器内科): 二木芳人; 川崎医学振興財団川崎病院 (内科): 沖本二郎; 淳風会倉敷第一病院 (内科): 原 宏紀; 木村医院 (内科): 木村 丹; 矢木内科医院 (内科): 矢木 晋; 井上内科医院 (内科): 渡邊正俊; 守屋おさむクリニック (内科): 守屋 修; 清和会笠岡第一病院 (内科): 米山浩英; 淳風会旭ヶ丘病院 (内科): 小橋吉博; 広島大学医学部附属病院 (第二内科): 石岡伸一; 県立広島病院 (呼吸器内科): 桑原正雄; 広島市立安佐市民病院 (内科): 徳永 豊; 松山赤十字病院 (呼吸器外科): 中橋恒; 国立病院九州医療センター (呼吸器科): 矢野敬文; 鞍手町立病院 (内科): 川原正士; 国立療養所大牟田病院 (内科): 原田 進; 国立療養所福岡東病院 (呼吸器科): 田尾義昭; 愛風会さく病院 (内科): 高木宏治; 福岡和白病院 (内科): 佐々木靖; 池友会新行橋病院 (内科): 百合野信男; 池友会小文字病院 (内科): 藤井 茂; 原土井病院 (内科): 池松秀之; 中山医院 (内科): 中山政明; 小堀ビル内科クリニック (内科): 池松 涉; 相生会宮田病院 (内科): 前田 彰; 社会保険田川病院 (呼吸器科): 川山智隆; 廣徳会岡部病院 (内科): 道免和文; やの循環器科内科クリニック (内科): 矢野和俊; 日本赤十字社長崎原爆病院 (呼吸器科): 福田正明; 共済組合連合会佐世保共済病院 (内科): 野元吉二, 車 忠雄, 日高孝子; 長崎大学医学部附属病院 (第二内科): 柳原克紀, 朝野和典; 大分県立病院 (第三内科): 宮崎幸重, 時松一成, 山崎 透; 聖陵会聖陵岩里病院 (外科): 山田和典; 熊本市立熊本市市民病院 (呼吸器科): 岳中耐夫; 善仁会市民の森

病院(内科): 高谷 洋, 松本 亮; 国立療養所宮崎東病院(呼吸器科): 伊井敏彦; 今給黎総合病院(呼吸器内科): 遠矢純一郎; 北部地区医師会病院(内科): 東 正人 (治験実施時の所属による)

文 献

- 1) Wise R: A Review of the Clinical Pharmacology of Moxifloxacin, a New 8-Methoxyquinolone, and its Potential Relation to Therapeutic Efficacy. *Clin Drug Invest* 17: 365 ~ 387, 1999
- 2) Stass H, Kubitz D, Halabi A, et al: Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. *Br J Clin Pharmacology* 53: 232 ~ 237, 2002
- 3) Soman A, Honeybourne D, Andrews J, et al: Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. *J Antimicrob Chemother* 44: 835 ~ 838, 1999
- 4) Stass H, Kubitz D: Profile of moxifloxacin drug interactions. *Clin Infect Dis* 32 (Suppl 1) S47 ~ 50, 2001
- 5) Stass H, Dalhoff A, Kubitz D, et al: Pharmacokinetics, safety, and tolerability of ascending single doses of moxifloxacin, a new 8-methoxy quinolone, administered to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2060 ~ 2065, 1998
- 6) 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH): 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」。
- 7) 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
- 8) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 「成人市中肺炎治療ガイドライン(案)」。日本呼吸器学会, 東京, 2005
- 9) Miyashita N, Fukano H, Niki Y, et al: Etiology of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Japan. *Chest* 119: 1295 ~ 1296, 2000
- 10) Hoeffken G, Meyer H P, Winter J, et al: The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Respir Med* 95: 553 ~ 564, 2001
- 11) Fogarty C, Grossman C, Williams J, et al: Efficacy and safety of moxifloxacin vs clarithromycin for community-acquired pneumonia. *Infect Med* 16: 748 ~ 763, 1999
- 12) Patel T, Pearl J, Williams J, et al: Efficacy and safety of ten day moxifloxacin 400 mg once daily in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 94: 97 ~ 105, 2000
- 13) Petitpretz P, Arvis P, Marel M, et al: Oral moxifloxacin vs High-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Chest* 119: 185 ~ 195, 2001
- 14) Wilson R, Kubin R, Ballin I, et al: Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 44: 501 ~ 513, 1999
- 15) Chodosh S, DeAbate C A, Haverstock D, et al: Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 94: 18 ~ 27, 2000
- 16) Parish L C, Routh H B, Miskin B, et al: Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections. *Int J Clin Pract* 54: 497 ~ 503, 2000
- 17) Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, et al: A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin (BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Respir Med* 94: 337 ~ 344, 2000
- 18) 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
- 19) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 他: 市中肺炎に対する telithromycin の臨床評価 Levofloxacin を対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験。 *日化療会誌* 51: 255 ~ 278, 2003
- 20) Felmingham D, Reinert R R, Hirakata Y, et al: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 50 (Suppl 1) 25 ~ 37, 2002
- 21) Andes D, Craig W A: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 19: 261 ~ 268, 2002
- 22) Zhao X, Drlica K: Restricting the selection of antibiotic-resistant mutant bacteria: Measurement and potential use of the mutant selection window. *J Infect Dis* 185: 561 ~ 565, 2002
- 23) Blondeau J M, Zhao X, Hansen G, et al: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 433 ~ 438, 2001
- 24) Zinner S H, Lubenko I Y, Gillbert D, et al: Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. *J Antimicrob Chemother* 52: 616 ~ 622, 2003

Phase III double-blind comparative study of BAY 12-8039(moxifloxacin) versus levofloxacin in patients with community-acquired pneumonia

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Nobuki Aoki²⁾, Yoshihito Niki³⁾, Akira Watanabe⁴⁾,
Shin Kawai⁵⁾, Shigeki Odagiri⁶⁾, Shigeru Kohno⁷⁾,
Keizo Yamaguchi⁸⁾ and Atsushi Saito⁹⁾

¹⁾Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

³⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

⁴⁾Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control,
Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

⁵⁾Department of Infectious Disease, Kyorin University School of Medicine

⁶⁾Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital
(Present: Odagiri Respiratory Disease Clinic, Yokohama Clinical Research Institute of Respiratory
Tract Infection Yokohama City University School of Medicine)

⁷⁾Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Microbiology and Immunology,
Nagasaki University Graduate School of Medical Sciences

⁸⁾Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

⁹⁾Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty Medicine,
University of Ryukyus (Present: The Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital)

The clinical efficacy and safety of moxifloxacin (MFLX), a novel new quinolone compound, and levofloxacin (LVFX) were compared in the treatment patients with community-acquired pneumonia in a double-blind, randomized, group comparative study. Patients were treated for 10 days with either MFLX 400 mg orally once daily (MFLX group) or LVFX 100 mg three times daily (LVFX group)

Overall clinical response in 246 patients evaluable for efficacy were 94.0% (110/117 patients) in the MFLX group and 94.6% (122/129) in the LVFX group. It was demonstrated that MFLX is not inferior to LVFX. Overall bacteriological response in 86 patients evaluable for bacteriological efficacy was 92.3% (36/39 patients) in the MFLX group and 82.6% (38/46) in the LVFX group. Eradication rate by causative organisms in overall bacteriological response was 92.7% (38/41) in the MFLX group and 84.3% (43/51) in the LVFX group. The incidence rate of adverse drug reaction was 16.8% (25/149 patients) in the MFLX group and 11.1% (17/153) in the LVFX group.

The above results suggested that a 400 mg oral dose of MFLX once daily for 10 days should be very useful clinically in the treatment of community-acquired pneumonia.