

## 【原著・臨床】

## 呼吸器感染症に対する levofloxacin 注射剤の臨床試験（第 II/III 相試験）

河野 茂<sup>1)</sup>・渡辺 彰<sup>2)</sup>・青木 信樹<sup>3)</sup>・二木 芳人<sup>4)</sup>・門田 淳一<sup>5)</sup>  
藤田 次郎<sup>6)</sup>・柳原 克紀<sup>7)</sup>・賀来 満夫<sup>8)</sup>・堀 誠治<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup> 長崎大学病院\*

<sup>2)</sup> 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

<sup>3)</sup> 社会福祉法人 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

<sup>4)</sup> 昭和大学医学部臨床感染症学講座

<sup>5)</sup> 大分大学医学部総合内科学第二講座

<sup>6)</sup> 琉球大学医学部感染病態制御学講座

<sup>7)</sup> 長崎大学病院検査部

<sup>8)</sup> 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

<sup>9)</sup> 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(現 同大学感染制御部)

(平成 22 年 11 月 10 日受付・平成 22 年 12 月 10 日受理)

キノロン系薬である levofloxacin (LVFX) 注射剤の呼吸器感染症（市中肺炎または慢性呼吸器病変の二次感染）に対する有効性および安全性を検討する目的で、非盲検非対照臨床試験を実施した。用法・用量および投与期間は、LVFX 500 mg を 1 日 1 回、7～14 日間点滴静注とした。

臨床効果：投与終了・中止時の呼吸器感染症全体の有効率は 95.6% (173/181 例) であり、診断名別には市中肺炎で 95.9% (140/146 例)、慢性呼吸器病変の二次感染で 94.3% (33/35 例) であった。また、呼吸器感染症の主要な原因菌である *Streptococcus pneumoniae* が分離された患者での有効率は 100% (35/35 例) であった。

細菌学的効果：投与終了・中止時の陰性化率は 97.6% (80/82 例)、菌消失率は 97.8% (91/93 株) であった。

安全性：全体の副作用発現率は 44.2% (91/206 例) であり、80 歳以上の高齢者での副作用発現率は 25.0% (4/16 例) であった。5% 以上に発現した副作用は、注射部位紅斑 13.6% (28/206 例)、ALT 増加 9.7% (20/206 例)、AST 増加 8.7% (18/206 例) であった。特に、注射部位反応（注射部位紅斑、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、注射部位腫脹、および注射部位硬結）は高頻度に認められ、その発現率は 16.5% (34/206 例) であった。なお、注射部位反応は、すべて軽度であり、いずれも処置を必要とせず発現日当日に消失し、投与を中止した症例はなかった。

以上の成績から、LVFX 注射剤 500 mg 1 日 1 回 7～14 日間点滴静注は、呼吸器感染症に対して十分な治療効果が期待でき、安全性に大きな問題はないと考えられた。

**Key words:** levofloxacin injection, respiratory tract infection, clinical study

Levofloxacin (LVFX) は、第一三共株式会社が創製したキノロン系薬であり、細菌の DNA 複製に必須の酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の活性を阻害することにより抗菌力を示す。特に、呼吸器感染症の主要な原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* などの一般細菌をはじめとし、*Chlamydia* (*Chlamydia pneumoniae*), *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* などの非定型病原体に対しても強い抗菌活性を有することか

ら<sup>1,2)</sup>、呼吸器感染症領域での有用性が報告されている<sup>3)</sup>。

日本では、1993 年に LVFX 経口剤が通常用量を 1 回 100 mg 1 日 2～3 回（重症または効果不十分と思われる場合には 1 回 200 mg, 1 日 3 回まで増量可能）として承認を取得し、医療現場で広く使用されてきた。その後、キノロン系薬の治療効果に相関する主要な Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) パラメータは、血中 24 時間 AUC (AUC<sub>0-24h</sub>) と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 (AUC/MIC) であることが報告さ

\*長崎県長崎市坂本 1-7-1

れた<sup>4-6)</sup>。さらに、キノロン系薬への *S. pneumoniae* の耐性化を防止するためには、 $C_{max}$  と MIC の比 ( $C_{max}/MIC$ ) を 5 以上とする必要があるとの報告もなされた<sup>7)</sup>。薬剤耐性菌の出現を防止し、有効性を維持する観点から、2009 年に LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与の用法・用量が承認された。

2007 年に日本で実施された感受性サーベイランスの報告<sup>8)</sup>では、penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) と penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の分離頻度はそれぞれ 40.2% と 7.5% であり、マクロライド系薬に対する *S. pneumoniae* の感受性率は 18.3~19.4% と非常に低値であった。また、非定型病原体に対しては、注射用  $\beta$ -ラクタム系薬は治療効果が期待できない。このような背景から、*S. pneumoniae* などの一般細菌に加え、非定型病原体に有効な注射用レスピラトリーキノロン薬の開発が期待されていた。

今回われわれは、非定型肺炎を含む市中肺炎または慢性呼吸器病変の二次感染を対象に LVFX 注射剤の有効性および安全性を 80 歳以上の高齢者を含めて検討した。併せて、血漿中薬物濃度を測定し、患者ごとの薬物動態パラメータと、微生物学的効果、副作用発現との関連性を確認し、PK-PD の観点からも用法・用量の妥当性を検討した。また、喀痰への移行性も検討した。なお、本試験での用法・用量は LVFX 注射剤の第 I 相試験で得られた薬物動態成績および日本で実施されたサーベイランス成績を参考に、PK-PD 理論より、500 mg 1 日 1 回 7~14 日間点滴静注とした。

本試験は、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」(平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号) を遵守して実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

本試験は、2006 年 8 月から 2008 年 3 月にかけて、全国 45 の医療機関で実施した。

20 歳以上 (80 歳以上の高齢者を含む) の呼吸器感染症 (市中肺炎または慢性呼吸器病変の二次感染) と診断され、治験責任医師または治験分担医師が入院加療が必要と判断した患者を対象とした。なお、試験に先立ち、試験の目的および方法、予想される効果ならびに危険性などについて文書を用いて十分な説明をしたうえで、自由意思により文書で同意 (自署) を取得した。なお、本試験は各医療機関の治験審査委員会の承認を得て実施した。

市中肺炎として、細菌性肺炎に加え、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、およびレジオネラ肺炎も対象に含めた。胸部 X 線あるいは胸部 CT 検査で、新たに急性の浸潤影が認められ、血液検査にて白血球数増多 (施設上限値を超えるもの) または CRP 増加 (1.0 mg/dL 以上) のいずれかの急性炎症所見が認められる患者のうち、次の 4 項目中 2 項目以上を満たす患者を対象とした: ① 37.0°C (腋窩) 以上の発熱を認める、② 咳嗽、喀痰 (膿性痰)、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状を認める、③ 湿性

ラ音を認める、④ 喀痰などの臨床検体から、原因菌と推定される微生物が確認されるか、確認される可能性の高い良質の検体が得られる。

慢性呼吸器病変の二次感染は、慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核などの二次感染の患者とした。病歴や胸部 X 線などによって急性気管支炎や肺炎が否定され、慢性肺疾患の存在が確認でき、咳嗽・痰の新たな出現、あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化を認め、かつ CRP の増加 (0.7 mg/dL 以上、あるいは施設上限値を超えるもの) を認める患者のうち、次の 3 項目中 1 項目以上を満たす患者を対象とした: ① 原因菌が明確である、② 37.0°C (腋窩) 以上の発熱を認める、③ 白血球数増多 (8,000/mm<sup>3</sup> 以上、あるいは施設上限値を超えるもの) を認める。

また、いずれの疾患においても、キノロン系薬に起因するアレルギー歴のある患者、てんかんなどの痙攣性疾患の合併・既往のある患者、重度の心機能障害または肝機能障害が認められている患者、中等度以上の腎機能障害が認められている患者、重症または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者などは対象から除外した。

### 2. 投与方法

LVFX 500 mg を 1 日 1 回 7~14 日間、約 60 分かけて点滴静注した。初回投与から次回の投与まで 6 時間以上あけることとした。なお、投与開始日から 3 日間連続投与した後に治療目的が達成された場合、もしくは投与中止の必要がある場合は、7 日未満での投与終了・中止を可能とした。

### 3. 併用禁止薬および併用禁止療法

LVFX 投与期間中は、有効性評価に及ぼす影響ならびに患者の安全性を考慮して、マクロライド少量投与を除く他の抗菌薬および抗結核薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤 (G-CSF など)、プレドニゾロン換算 10 mg/日を超える副腎皮質ステロイド薬 (全身投与または吸入投与)、フルルピプロフェンアキセチル静注製剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) および解熱鎮痛剤 (全身投与) の連用 (頓用もしくは抗血栓作用を目的とした低用量アスピリン投与を除く)、他の開発中の薬剤の併用を禁止した。また、気管支肺胞洗浄療法および気管支鏡検査も禁止した。これらの併用禁止薬または処置が必要な場合は、患者の利益を考慮して本治験を中止することとした。

### 4. 調査項目および実施時期

#### 1) 患者背景

治験薬投与開始前に、性別、年齢、身長、体重、感染症診断名、基礎疾患・合併症、薬物アレルギー歴、血圧、SpO<sub>2</sub> または PaO<sub>2</sub>、意識障害の有無、ショックの有無、呼吸数を調査した。

## 2) 症状・所見

投与開始前, 投与開始3日後, 投与開始7日後, 投与終了・中止時, 最終観察日(投与終了・中止7~14日後)に, 体温(腋窩), 咳嗽, 喀痰(量および性状), 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼを診察または問診により確認した。

投与開始前, 投与開始3日後, 投与開始7日後, 投与終了・中止時に炎症所見として, 白血球数およびCRP値を測定した。

## 3) 胸部X線

投与開始前, 投与開始3日後, 投与開始7日後, 投与終了・中止時に胸部X線検査を実施した。なお, 必要に応じて最終観察日にも実施した。また, 「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」<sup>9)</sup>を参考に胸部X線陰影点数(肺炎スコア)を判定した。

## 4) 微生物学的検査

投与開始前, 投与開始3日後, 投与開始7日後, 投与終了・中止時, 最終観察日に, 一般細菌の分離・同定のための検体(喀痰等)を採取した。各治験実施医療機関の方法により, 検体中の微生物を分離・同定するとともに, 菌数を測定し, 原因菌と推定される菌株を集中検査機関(三菱化学メディエンス株式会社)に送付した。各実施医療機関での分離・同定が困難な場合には, 検体を集中検査機関に送付し, 分離・同定と菌数測定を行った。

集中検査機関は, すべての原因菌について, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に準じた微量液体希釈法により, 各種抗菌薬に対する感受性を測定した。

なお, 市中肺炎の患者では, 各実施医療機関で治験薬投与開始前にレジオネラ尿中抗原検査および肺炎球菌尿中抗原検査を行うとともに, 集中検査機関で治験薬投与開始前と投与終了・中止時または最終観察日の2ポイントで, 次に示す免疫学的検査を実施した: ① *M. pneumoniae* IgG抗体[補体結合反応(CF)法], ② *C. pneumoniae* IgG[免疫蛍光抗体(MIF)法], ③ *C. pneumoniae* IgM(MIF法), ④ *Chlamydia (Chlamydia) psittaci* 抗体(CF法), CF法で陽性を示した検体は, *C. psittaci* IgGおよびIgM(MIF法), ⑤ *L. pneumophila* IgG(MIF法)。

## 5) 血漿中および喀痰中薬物濃度

血漿中薬物濃度測定のため, 投与期間中にすべての患者から3ポイント( $C_{max}$ , 消失相, トラフ)で静脈血を採取した。採血の目安は,  $C_{max}$ が点滴終了10分前から点滴終了時まで, 消失相が点滴開始2時間から12時間後, トラフが点滴開始18時間から24時間後とした。また, 喀痰中薬物濃度測定のため, 投与期間中に慢性呼吸器病変の二次感染の患者6例で, 血漿中薬物濃度測定用採血と同時点を含む3時点以上で採痰した。

血漿および喀痰は $-20^{\circ}\text{C}$ 以下で保存し, 薬物濃度測定機関(三菱化学メディエンス株式会社)に送付して,

LVFX濃度を高速液体クロマトグラフィー法により測定した<sup>10)</sup>。

## 6) 臨床検査

投与開始前, 投与終了・中止時に以下の項目の臨床検査を実施した。

血液学検査[赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画(好塩基球, 好酸球, 好中球, リンパ球, 単球など), 血小板数], 生化学検査[AST(GOT), ALT(GPT), 乳酸脱水素酵素(LDH),  $\gamma$ -GTP, ALP, 総ビリルビン, クレアチンキナーゼ(CK(CPK)), CRP, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質(Na, K, Cl), 血糖], 尿検査定性(糖, 蛋白, 潜血)

## 7) 有害事象

治験薬との因果関係の有無を問わず, 治験薬投与開始から最終観察まで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, バイタルサインの異常を含む), 症状, または疾病を有害事象とした。

LVFX投与前より発現している症状や疾病は合併症とし, 有害事象としなかった。ただし, LVFX投与中に合併症が悪化した場合は, 有害事象として取り扱った。また, 原疾患に伴う自覚症状・他覚所見の悪化および炎症所見の悪化は有害事象としなかった。

臨床検査値の異常値については, 日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」<sup>11)</sup>を参考にして, 臨床的に有意な変動と判断される場合を有害事象とした。

なお, 注射部位反応は, 輸液および薬剤(治験薬でない薬剤も含む)を静脈内投与した注射部位より体幹側の前腕および上腕における事象とし, 紅斑, そう痒感, 疼痛などの症状・所見を伴う局所的な事象とした。

## 5. 判定方法およびその基準

### 1) 感染症重症度

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」<sup>9)</sup>の判定基準により, 「軽症」, 「中等症」, 「重症」の3段階で判定した。

### 2) 臨床効果

治験責任医師または治験分担医師は, 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」<sup>9)</sup>を参考に, 投与開始3日後, 投与終了・中止時および最終観察の臨床効果を「有効」, 「無効」, 「判定不能」で判定した。

### 3) 微生物学的効果

治験責任医師または治験分担医師は, 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」<sup>9)</sup>を参考に, 投与終了・中止時の微生物学的効果(陰性化)を「消失または推定消失」, 「減少または部分消失」, 「存続」, 「判定不能」で判定した。また, 分離・同定された個々の原因菌について, 投与終了・中止時の消長に基づき, 微生物学的効果(消失)を「消失」, 「存続」, 「判

定不能」で判定した。

#### 4) 有害事象

有害事象の重症度は、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>11)</sup>を参考に「軽度」、「中等度」、「重度」で判定した。

治験薬との因果関係を、治験薬投与と有害事象発現との時間的相関、治験薬以外の要因（原疾患、合併症、併用薬・併用療法等）の有無等を勘案し、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「ほとんど関連なし」、「関連なし」、「関連不明」の6区分で判定し、「ほとんど関連なし」、「関連なし」以外の有害事象を副作用とした。

#### 6. 症例の取り扱い

医学専門家、治験調整委員で構成された委員会を設置し、各症例の取扱いを決定した。

有効性解析対象集団は、有効性解析の主たる対象集団であり、治験実施計画書に適合した集団とした。

安全性解析対象集団は、安全性解析の主たる対象集団であり、重大なGCP違反、LVFXが1回も投与されていない、あるいはLVFX投与後のデータがまったくない患者を除外した患者集団とした。

安全性のPK-PD解析対象集団は、安全性解析対象集団のうち、血漿中薬物濃度が利用可能な患者集団とした。

有効性のPK-PD解析対象集団は、安全性のPK-PD解析対象集団のうち、有効性解析対象集団かつ原因菌が分離され原因菌のMIC値が利用可能である患者集団とした。

#### 7. 統計学的手法

##### 1) 有効性の解析

主要評価項目は投与終了・中止時の臨床効果とした。「判定不能」を除いた有効性解析対象集団の患者数（「有効」患者数+「無効」患者数）に対する「有効」患者数の割合を有効率として、点推定値と正規近似に基づく両側95%信頼区間（95%CI）を求めた。

副次的評価項目は、投与開始3日後および最終観察の臨床効果、投与終了・中止時の微生物学的効果（陰性化）、投与終了・中止時の微生物学的効果（消失）とし、それぞれの点推定値とその両側95%信頼区間を求めた。

##### 2) 有害事象および副作用の解析

有害事象はICH国際医薬用語集（MedDRA/J version 9.1）の基本語（Preferred term）に読み替え、有害事象および副作用発現率の点推定値および両側95%信頼区間を求めた。

##### 3) 薬物動態の解析

###### (1) 薬物動態パラメータの算出

谷川原らが算出した母集団薬物動態パラメータ<sup>12)</sup>を用い、ベイズ推定によりLVFX 500 mg 1日1回反復投与時の定常状態における各患者の薬物動態パラメータとして $C_{max}$ 、投与24時間後の血漿中濃度( $C_{24h}$ )、 $AUC_{0-24h}$ とその

要約統計量を算出した。

###### (2) PK-PDパラメータと有効性の相関

PK-PDパラメータとして、薬物動態パラメータ( $C_{max}$ 、 $AUC_{0-24h}$ )および原因菌に対するLVFXのMIC値を用いて、各患者ごとに $C_{max}/MIC$ および $AUC_{0-24h}/MIC$ を算出した。なお、複数菌感染の場合は、各原因菌に対するMIC値の最大値を用いた。

投与終了・中止時の臨床効果または微生物学的効果（消失）と、患者ごとの $C_{max}/MIC$ または $AUC_{0-24h}/MIC$ の相関を検討した。また、 $C_{max}/MIC$ または $AUC_{0-24h}/MIC$ の値によりそれぞれサブグループ化し、サブグループ別の有効率および消失率を算出した。

###### (3) 薬物動態パラメータと安全性評価項目の相関

薬物動態パラメータ( $C_{max}$ 、 $C_{24h}$ 、および $AUC_{0-24h}$ )と安全性評価項目（有害事象、副作用）の発現/非発現の関係を、安全性のPK-PD解析対象集団においてロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

登録された患者は206例（市中肺炎165例、慢性呼吸器病変の二次感染41例）であり、治験薬が投与された206例を安全性解析対象集団とした(Fig. 1)。安全性解析対象集団には80歳以上の高齢者が16例含まれていた。

有効性解析対象集団は、対象外疾患の12例、除外基準違反の7例、投薬期間不足の4例、選択基準違反の1例、および併用禁止薬投与の2例の25例（重複集計あり）を除いた181例であった。なお、微生物学的効果は、有効性解析対象集団のうち、82例95株で判定した。95株中2株は、投与終了・中止時の検査が未実施のため、微生物学的効果は判定不能であった。

安全性のPK-PD解析対象集団は195例、有効性のPK-PD解析対象集団は77例であった。

### 2. 患者背景因子

有効性解析対象集団における診断名別の内訳は、市中肺炎が146例、慢性呼吸器病変の二次感染が35例であった(Table 1)。市中肺炎のうち、非定型肺炎はマイコプラズマ肺炎が13例、クラミジア肺炎が1例、レジオネラ肺炎が1例、一般細菌と*M. pneumoniae*の混合感染が2例、一般細菌とクラミジア属の混合感染が1例であった。感染症重症度は、市中肺炎で軽症26.7% (39/146例)、中等症67.1% (98/146例)、重症6.2% (9/146例)、慢性呼吸器病変の二次感染で軽症8.6% (3/35例)、中等症88.6% (31/35例)、重症2.9% (1/35例)であった。

検出された原因菌は、*S. pneumoniae* が35株(19.3%)、*H. influenzae* が31株(17.1%)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* が8株(4.4%)、*Pseudomonas aeruginosa* が6株(3.3%)、*Staphylococcus aureus* が4株(2.2%)、*Klebsiella pneumoniae* が3株(1.7%)であった(Table 2)。

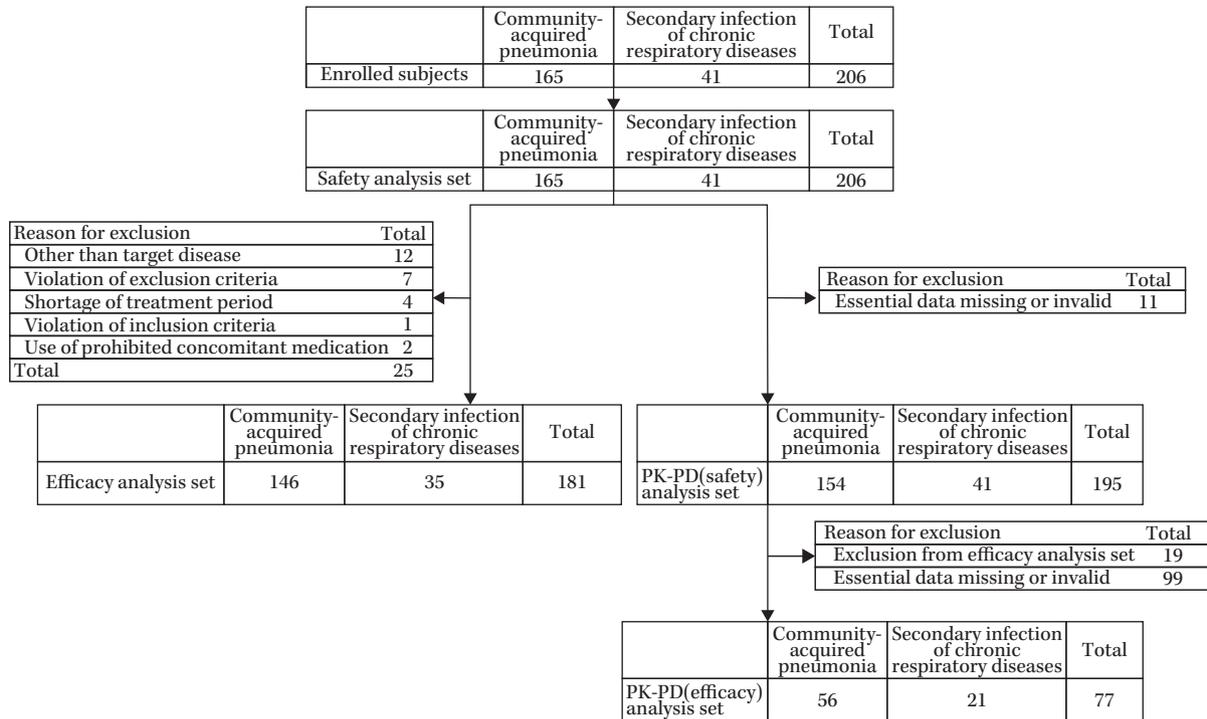


Fig. 1. Summaries for each analytical population.

### 3. 臨床効果

投与終了・中止時の有効率は95.6% (173/181例, 95% CI: 92.6~98.6%)であった (Table 3)。診断名別の有効率は, 市中肺炎が95.9% (140/146例), 慢性呼吸器病変の二次感染が94.3% (33/35例)であった。呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae* が分離された患者での有効率は100% (35/35例)であった。

市中肺炎のうち細菌性肺炎での有効率は95.3% (122/128例), マイコプラズマ肺炎では100% (13/13例)であった。また, クラミジア肺炎1例, レジオネラ肺炎1例, および一般細菌と非定型病原体の混合感染3例の臨床効果は, いずれも有効であった。

投与開始3日後の有効率は65.7% (119/181例, 95% CI: 58.8~72.7%)であり, 最終観察時の有効率は89.5% (162/181例, 95% CI: 85.0~94.0%)であり, 投与終了・中止後も臨床効果が維持されていた。

### 4. 微生物学的効果

投与終了・中止時の微生物学的効果 (陰性化) の陰性化率は97.6% (80/82例)であった。

微生物学的効果 (消失) 判定が可能であった原因菌93株に対するLVFXのMICは, グラム陽性菌全体では0.12~1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *S. pneumoniae* では0.5~1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 全株が消失した (Table 4)。 *P. aeruginosa* を除くと, グラム陰性菌に対するLVFXのMICはすべて0.06  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり, 全株が消失した。 *P. aeruginosa* ではLVFXのMICが0.5および2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の各2株は消失したが, 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ の2株は存続した。また, PRSP 4株,

PISP 7株, macrolide-resistant *S. pneumoniae* 26株,  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* 12株が分離されたが, LVFXの投与によりすべて消失した。さらに, ペニシリンとマクロライドに交叉耐性を示す *S. pneumoniae* 分離株 (Table 5) もLVFXに対しては感受性を示した。

### 5. 安全性の評価

#### 1) 有害事象

有害事象発現率は, 72.8% (150/206例, 95% CI: 66.7~78.9%)であった。診断名別では, 市中肺炎で73.9% (122/165例), 慢性呼吸器病変の二次感染で68.3% (28/41例)であった。

#### 2) 重篤な有害事象

死亡にいたった有害事象は, 間質性肺疾患, 脳梗塞, 転移性肝腫瘍が各1例に認められ, 治験薬との因果関係は, 間質性肺疾患が「関連あるかもしれない」, 脳梗塞および転移性肝腫瘍が「関連なし」であった。その他の重篤な有害事象が4例に認められ, 肺臓炎, 好酸球性肺炎, 播種性血管内凝固が各1例, 心室性期外収縮 (多源性) およびうっ血性心不全が1例であった。治験薬との因果関係は, 肺臓炎が「多分関連あり」, 好酸球性肺炎が「ほとんど関連なし」, 播種性血管内凝固, 心室性期外収縮, およびうっ血性心不全が「関連なし」であった。

#### 3) 副作用

副作用発現率は44.2% (91/206例, 95% CI: 37.4~51.0%)であり, 診断名別では市中肺炎で47.3% (78/165例), 慢性呼吸器病変の二次感染で31.7% (13/41例)で

Table 1. Subject summaries (efficacy analysis set)

		Community-acquired pneumonia	Secondary infection of chronic respiratory diseases	Total
		n = 146	n = 35	n = 181
Gender	Male	96 (65.8)	25 (71.4)	121 (66.9)
	Female	50 (34.2)	10 (28.6)	60 (33.1)
Age (yr) (at the time of informed consent)	< 65	79 (54.1)	7 (20.0)	86 (47.5)
	65 ≤ - < 75	41 (28.1)	15 (42.9)	56 (30.9)
	75 ≤ - < 80	19 (13.0)	5 (14.3)	24 (13.3)
	< 80	7 (4.8)	8 (22.9)	15 (8.3)
	Mean ± SD	58.1 ± 17.4	71.5 ± 9.5	60.7 ± 17.0
Body weight (kg)	Mean ± SD	57.2 ± 12.5	50.9 ± 9.8	56.0 ± 12.3
Diagnosis	Community-acquired pneumonia	146 (100)	—	146 (80.7)
	Bacterial	128 (87.7)	—	128 (70.7)
	Mycoplasmal	13 (8.9)	—	13 (7.2)
	Chlamydial	1 (0.7)	—	1 (0.6)
	Legionella	1 (0.7)	—	1 (0.6)
	Bacterial+Mycoplasmal	2 (1.4)	—	2 (1.1)
	Bacterial+Chlamydial	1 (0.7)	—	1 (0.6)
	Secondary infection of chronic respiratory diseases	—	35 (100)	35 (19.3)
	Bronchiectasis	—	10 (28.6)	10 (5.5)
	Pulmonary emphysema	—	8 (22.9)	8 (4.4)
	Bronchial asthma	—	4 (11.4)	4 (2.2)
	Chronic obstructive pulmonary disease	—	3 (8.6)	3 (1.7)
	Diffuse panbronchiolitis	—	3 (8.6)	3 (1.7)
	Old inactive pulmonary tuberculosis	—	3 (8.6)	3 (1.7)
	Chronic bronchitis	—	2 (5.7)	2 (1.1)
	Pulmonary fibrosis	—	1 (2.9)	1 (0.6)
Pneumoconiosis	—	1 (2.9)	1 (0.6)	
Severity of infection	Mild	39 (26.7)	3 (8.6)	42 (23.2)
	Moderate	98 (67.1)	31 (88.6)	129 (71.3)
	Severe	9 (6.2)	1 (2.9)	10 (5.5)
Body temperature (°C)	Mean ± SD	38.0 ± 1.0	37.7 ± 0.9	38.0 ± 1.0
WBC (/μL)	Mean ± SD	11,759.5 ± 4,790.1	11,214.6 ± 4,342.3	11,654.1 ± 4,700.2
CRP (mg/dL)	Mean ± SD	13.5 ± 9.8	11.7 ± 10.1	13.1 ± 9.8
Pretreatment of antimicrobial agents (within 7 days before the start of dosage)	No	95 (65.1)	28 (80.0)	123 (68.0)
	Yes	51 (34.9)	7 (20.0)	58 (32.0)

( ): %

あった (Table 6)。

主な副作用 (発現率 2% 以上) は、注射部位紅斑が 13.6% (28/206 例)、ALT 増加が 9.7% (20/206 例)、AST 増加が 8.7% (18/206 例)、下痢が 4.4% (9/206 例)、注射部位そう痒感、好酸球数増加、 $\gamma$ -GTP 増加が各 3.9% (8/206 例)、注射部位疼痛が 3.4% (7/206 例) であった (Table 6)。なお、注射部位反応 (注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位そう痒感、注射部位疼痛、および注射部位腫脹) の副作用は 16.5% (34/206 例) に認められ、すべて軽度でいずれも処置を必要とせず発現日当日に回復した。また、注射部位反応の発現により投与中止にいたった患者は認められなかった。なお、注射部位反応を除いた副作用発現率は 30.6% (63/206 例) であった。

重症度別には、重度が 1.0% (2/206 例)、中等度が 7.3% (15/206 例)、軽度が 37.9% (78/206 例) であった。重度の副作用の内訳は、間質性肺疾患が 2 例であった。中等度の副作用の内訳は、ALT 増加が 6 例 (2.9%)、AST 増加が 4 例 (1.9%)、 $\gamma$ -GTP 増加 3 例 (1.5%)、下痢および ALP 増加がいずれも 2 例 (1.0%)、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、不眠症、感覚鈍麻、胸水、びらん性胃炎、関節痛、骨関節炎、発熱、および顆粒球数減少がいずれも 1 例 (0.5%) であった。

精神障害および神経系障害の副作用は、NSAIDs (プロピオン酸系またはフェニル酢酸系) を併用しなかった 162 例で 3 例 (1.9%) に認められ、NSAIDs (プロピオン酸系またはフェニル酢酸系) を併用した 44 例では認めら

Table 2. Causative organisms

Diagnosis	Community-acquired pneumonia	Secondary infection of chronic respiratory diseases	Total
Evaluable number for efficacy	146	35	181
Gram-positive bacteria	35 (24.0)	7 (20.0)	42 (23.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 (2.7)	0 (0.0)	4 (2.2)
methicillin-susceptible (MSSA)	4 (2.7)	0 (0.0)	4 (2.2)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	29 (19.9)	6 (17.1)	35 (19.3)
penicillin-resistant (PRSP) <sup>a)</sup>	4 (2.7)	0 (0.0)	4 (2.2)
penicillin-intermediate resistant (PISP) <sup>a)</sup>	4 (2.7)	3 (8.6)	7 (3.9)
penicillin-susceptible (PSSP) <sup>a)</sup>	20 (13.7)	3 (8.6)	23 (12.7)
macrolide-resistant	24 (16.4)	4 (11.4)	28 (15.5)
macrolide-susceptible	4 (2.7)	2 (5.7)	6 (3.3)
<i>Streptococcus constellatus</i>	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
<i>Corynebacterium</i> sp.	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (0.6)
Gram-negative bacteria	35 (24.0)	18 (51.4)	53 (29.3)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	2 (1.4)	6 (17.1)	8 (4.4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.7)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.1)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
<i>Haemophilus influenzae</i>	22 (15.1)	9 (25.7)	31 (17.1)
β-lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	9 (6.2)	3 (8.6)	12 (6.6)
β-lactamase-negative ampicillin-susceptible (BLNAS)	12 (8.2)	6 (17.1)	18 (9.9)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2.1)	3 (8.6)	6 (3.3)
<i>Legionella pneumophila</i>	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.6)

( ): %

<sup>a)</sup> MIC to penicillin G: ≤ 0.06 μg/mL as susceptible (S), 0.12–1 μg/mL as intermediate (I), ≥ 2 μg/mL as resistant (R)

Table 3. Clinical efficacy at the end of treatment

Diagnosis	Efficacy			Total	Efficacy (%) <sup>a)</sup> (95% confidence interval)
	Effective	Not effective	Unknown		
Community-acquired pneumonia	140 (95.9)	6 (4.1)	0 (0.0)	146 (100)	95.9 (92.7, 99.1)
Secondary infection of chronic respiratory diseases	33 (94.3)	2 (5.7)	0 (0.0)	35 (100)	94.3 (86.6, 100)
Total	173 (95.6)	8 (4.4)	0 (0.0)	181 (100)	95.6 (92.6, 98.6)

<sup>a)</sup> "Effective" / "Total" cases × 100

れなかった。年齢別の副作用発現率は、80歳未満では45.8% (87/190例)、80歳以上では25.0% (4/16例)であり、80歳以上で副作用発現率が高くなる傾向は認められなかった。

## 6. PK-PD解析

### 1) 薬物動態パラメータの要約統計量

安全性のPK-PD解析対象集団における  $C_{max}$  は  $12.24 \pm 3.57 \mu\text{g/mL}$  (平均値 ± 標準偏差, 以下同様),  $C_{24h}$  は  $1.16 \pm 1.54 \mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{0-24h}$  は  $87.65 \pm 51.24 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった (Table 7)。

### 2) PK-PDパラメータと有効性の相関性関係

$C_{max}/MIC$  が5未満の2株はともに存続したが,  $C_{max}/MIC$  が5以上の84株はすべて消失した (Table 8)。また,  $AUC_{0-24h}/MIC$  が30未満の1株と30以上60未満の7株中1株が存続したが,  $AUC_{0-24h}/MIC$  が60以上ではすべて消失した。

有効性のPK-PD解析対象集団において, PK-PDパラメータと投与終了・中止時の臨床効果 (有効率) の間に明確な傾向は認められなかった (Table 8)。

Table 4. Bacteriological response by MIC

Causative organisms	LVFX MIC <sup>a)</sup> ( $\mu\text{g/mL}$ )									Total
	$\leq 0.06$	0.12	0.25	0.5	1	2	4	$\geq 8$	unknown	
Gram-positive bacteria		2/2	2/2	13/13	21/21				2/2	40/40
<i>Staphylococcus aureus</i>		2/2	2/2							4/4
methicillin-susceptible (MSSA)		2/2	2/2							4/4
<i>Streptococcus pyogenes</i>				1/1						1/1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				11/11	21/21				1/1	33/33
penicillin-resistant (PRSP) <sup>b)</sup>				3/3	1/1					4/4
penicillin-intermediate (PISP) <sup>b)</sup>				4/4	3/3					7/7
penicillin-susceptible (PSSP) <sup>b)</sup>				4/4	17/17					21/21
macrolide-resistant <sup>c)</sup>				9/9	17/17					26/26
macrolide-susceptible <sup>c)</sup>				2/2	4/4					6/6
<i>Streptococcus constellatus</i>									1/1	1/1
<i>Corynebacterium sp.</i>				1/1						1/1
Gram-negative bacteria	45/45		1/1	2/2		2/2	0/2		1/1	51/53
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	8/8									8/8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3/3									3/3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2/2									2/2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1/1									1/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1/1									1/1
<i>Haemophilus influenzae</i>	30/30								1/1	31/31
$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR) <sup>d)</sup>	12/12									12/12
$\beta$ -lactamase-negative ampicillin-susceptible (BLNAS) <sup>d)</sup>	18/18									18/18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				2/2		2/2	0/2			4/6
<i>Legionella pneumophila</i>			1/1							1/1
Total	45/45	2/2	3/3	15/15	21/21	2/2	0/2	—	3/3	91/93
Eradication (%) <sup>e)</sup>	100	100	100	100	100	100	0.0	—	100	97.8

<sup>a)</sup> Based on CLSI methodology

<sup>b)</sup> MIC to penicillin G:  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$  as susceptible (S),  $0.12 - 1 \mu\text{g/mL}$  as intermediate (I),  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$  as resistant (R)

<sup>c)</sup> MIC to clarithromycin:  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$  as susceptible (S),  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  as resistant (R)

<sup>d)</sup> MIC to ampicillin:  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  as susceptible (S),  $2 \mu\text{g/mL}$  as intermediate (I),  $\geq 4 \mu\text{g/mL}$  as resistant (R)

<sup>e)</sup> "Eradicated" / "Eradicated" and "Persisted"  $\times 100$

Table 5. *S. pneumoniae* isolate cross-susceptibility to penicillin and macrolide

		Penicillin			Total
		Resistant <sup>a)</sup>	Intermediate <sup>a)</sup>	Susceptible <sup>a)</sup>	
Macrolide	Resistant <sup>b)</sup>	4	6	16	26
	Susceptible <sup>b)</sup>	0	1	5	6
	Total	4	7	21	32

<sup>a)</sup> MIC to penicillin G:  $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$  as susceptible (S),  $0.12 - 1 \mu\text{g/mL}$  as intermediate (I),  $\geq 2 \mu\text{g/mL}$  as resistant (R)

<sup>b)</sup> MIC to clarithromycin:  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$  as susceptible (S),  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  as resistant (R)

### 3) 薬物動態パラメータと安全性の関係

本試験での血漿中薬物濃度の範囲では、LVFX の曝露量の増加に伴い、副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった (Fig. 2)。なお、有害事象についても同様の結果であった。

また、神経系障害または精神障害、下痢、肝胆道系障害 (ALT 増加, AST 増加, ALP 増加,  $\gamma$ -GTP 増加, ビリルビン増加, LDH 増加のいずれか), 好酸球数増加について個別に検討した結果、いずれにおいても LVFX の曝露量の増加に伴う有害事象発現率または副作用発現率の増加傾向は認められなかった。

### 7. 喀痰中薬物濃度

慢性呼吸器病変の二次感染患者 6 例から得られた喀痰中の薬物濃度を測定した。最高喀痰中薬物濃度は点滴開始後 0.5 時間から 3.75 時間の間に得られ、その後一相性の消失を示した。最高喀痰中薬物濃度は、 $14.17 \pm 6.09 \mu\text{g/mL}$  (平均値  $\pm$  標準偏差, 以下同様) であった。また、点滴終了時の血漿中薬物濃度が不採用であった 1 例を除く 5 例では、最高血漿中薬物濃度との比 (最高喀痰中薬物濃度/最高血漿中薬物濃度) は  $0.99 \pm 0.41$ , 中央値は 1.09 であった。

Table 6. Adverse drug reaction incidence

	Community-acquired pneumonia	Secondary infection of chronic respiratory diseases	Total
Evaluable number for safety	165	41	206
System organ class and Preferred term <sup>a)</sup>	Subjects (%)	Subjects (%)	Subjects (%)
All	78 (47.3)	13 (31.7)	91 (44.2)
Infections and infestations			
Total	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Clostridium difficile colitis	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Psychiatric disorders			
Total	1 (0.6)	1 (2.4)	2 (1.0)
Anxiety	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Insomnia	1 (0.6)	1 (2.4)	2 (1.0)
Nervous system disorders			
Total	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Hypoaesthesia	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Ear and labyrinth disorders			
Total	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Tinnitus	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			
Total	2 (1.2)	1 (2.4)	3 (1.5)
Interstitial lung disease	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Pleural effusion	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Pneumonitis	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)
Gastrointestinal disorders			
Total	12 (7.3)	2 (4.9)	14 (6.8)
Abdominal distension	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Abdominal pain	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)
Constipation	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Diarrhoea	7 (4.2)	2 (4.9)	9 (4.4)
Gastritis erosive	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Glossitis	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Nausea	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Stomach discomfort	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Musculoskeletal and connective tissue disorders			
Total	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.5)
Arthralgia	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.0)
Osteoarthritis	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
General disorders			
Total	3 (1.8)	0 (0.0)	3 (1.5)
Feeling abnormal	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Malaise	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Pyrexia	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Administration site conditions			
Total	33 (20.0)	1 (2.4)	34 (16.5)
Injection site erythema	27 (16.4)	1 (2.4)	28 (13.6)
Injection site induration	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Injection site pain	7 (4.2)	0 (0.0)	7 (3.4)
Injection site pruritus	8 (4.8)	0 (0.0)	8 (3.9)
Injection site swelling	4 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.9)
Investigations			
Total	31 (18.8)	8 (19.5)	39 (18.9)
Alanine aminotransferase increased	19 (11.5)	1 (2.4)	20 (9.7)
Aspartate aminotransferase increased	16 (9.7)	2 (4.9)	18 (8.7)
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Blood potassium increased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Eosinophil count increased	4 (2.4)	4 (9.8)	8 (3.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	7 (4.2)	1 (2.4)	8 (3.9)
Granulocyte count decreased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Haematocrit decreased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Blood urine present	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)
Haemoglobin decreased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Red blood cell count decreased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
Blood alkaline phosphatase increased	4 (2.4)	0 (0.0)	4 (1.9)

<sup>a)</sup> MedDRA version 9.1

Table 7. Pharmacokinetic parameters of subjects with RTI

Diagnosis	n		C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>24h</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg · h/mL)
Total	195	mean ± SD	12.24 ± 3.57	1.16 ± 1.54	87.65 ± 51.24
		median	12.02	0.75	75.67
		min, max	5.23, 37.04	0.21, 17.08	29.85, 574.30
Community-acquired pneumonia	154	mean ± SD	11.87 ± 3.55	1.04 ± 1.49	82.69 ± 49.56
		median	11.72	0.72	73.90
		min, max	5.23, 37.04	0.21, 17.08	29.85, 574.30
Secondary infection of chronic respiratory diseases	41	mean ± SD	13.61 ± 3.33	1.59 ± 1.65	106.30 ± 53.72
		median	13.23	0.99	87.90
		min, max	6.88, 21.17	0.33, 8.60	45.11, 314.92

Table 8. PK-PD parameters vs clinical or bacteriological response

	All pathogens		<i>S. pneumoniae</i>		
	Clinical efficacy (%) <sup>a)</sup>	Eradication (%) <sup>b)</sup>	Clinical efficacy (%) <sup>a)</sup>	Eradication (%) <sup>b)</sup>	
	n = 77	n = 86	n = 33	n = 31	
C <sub>max</sub> /MIC	≤ 5	1/2 (50.0)	0/2 (0)	—	—
	5 < - ≤ 10	6/6 (100)	7/7 (100)	5/5 (100)	5/5 (100)
	10 < - ≤ 25	22/22 (100)	23/23 (100)	22/22 (100)	22/22 (100)
	25 < - ≤ 50	9/9 (100)	8/8 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)
	50 < - ≤ 100	1/1 (100)	1/1 (100)	—	—
	100 <	36/37 (97.3)	45/45 (100)	—	—
AUC <sub>0-24h</sub> /MIC	≤ 30	1/1 (100)	0/1 (0)	—	—
	30 < - ≤ 60	5/6 (83.3)	6/7 (85.7)	4/4 (100)	4/4 (100)
	60 < - ≤ 125	18/18 (100)	18/18 (100)	17/17 (100)	17/17 (100)
	125 < - ≤ 250	12/12 (100)	11/11 (100)	12/12 (100)	10/10 (100)
	250 < - ≤ 500	2/2 (100)	3/3 (100)	—	—
	500 <	37/38 (97.4)	46/46 (100)	—	—

a) "Effective" / "Total" cases × 100

b) "Eradicated" / "Eradicated" and "Persisted" × 100

### III. 考 察

成人市中肺炎の入院患者から分離される原因微生物として、*S. pneumoniae* の分離頻度が最も高く、次いで *H. influenzae* および *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* の頻度が高い<sup>13)</sup>。また、必ずしも単一の菌種だけではなく、細菌 + 細菌、細菌 + 非定型、非定型 + 非定型のような複数菌感染の形をとる場合がある<sup>13)</sup>。本邦では、市中肺炎の治療は「抗菌薬使用のガイドライン」(日本感染症学会、日本化学療法学会)<sup>14)</sup>あるいは「成人市中肺炎診療ガイドライン」(日本呼吸器学会)<sup>13)</sup>等に指針が示されており、注射用抗菌薬は主に入院患者に用いる基本的な薬剤に位置づけられている。しかしながら、細菌性肺炎と非定型肺炎では異なる系統の薬剤が推奨されており、前者は主に β-ラクタム系、後者はテトラサイクリンあるいはマクロライド系薬である。一方、米国では市中肺炎に対する IDSA/ATS ガイドライン<sup>15)</sup>が出されており、入院で非 ICU 患者に対するエンピリック治療の薬剤として、レスピラトリーのフルオロキノロンあるいは β-ラクタム系薬とマクロライド系薬の併用が推奨されている。市中肺炎では治療前の原因微生物判明率が低く、また *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* を含む複数菌感染の可能性のある患者に

対してはエンピリック治療を実施せざるをえない場合が多い。LVFX 注射剤は *S. pneumoniae* などの一般細菌に加え、非定型病原体を適応菌種にもつ注射用抗菌薬として、その治療効果が期待される薬剤である。

今回、成人の呼吸器感染症(市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染)患者を対象に、LVFX 500 mg を 1 日 1 回点滴静注し、有効性および安全性を検討した。投与終了・中止時の臨床効果の有効率は、呼吸器感染症全体で 95.6% (173/181 例)、診断名別では、市中肺炎が 95.9% (140/146 例)、慢性呼吸器病変の二次感染が 94.3% (33/35 例)であった。また、*S. pneumoniae* が分離された患者 35 例および非定型肺炎(一般細菌との混合感染を含む)と診断された患者 18 例はいずれも有効であった。

微生物学的効果(消失)は、分離された原因菌全体で 97.8% (91/93 株)と高い消失率を示した。原因菌別の消失率は、*P. aeruginosa* の 66.7% (4/6 株)を除き、100%であった。存続した *P. aeruginosa* の 2 株は、慢性呼吸器病変の二次感染の患者 2 例に由来していた。当該患者は呼吸器系の基礎疾患にそれぞれ「慢性気管支炎」と「肺線維症」および「気管支拡張症」と「びまん性汎細気管支炎」を有しており、いずれも *P. aeruginosa* による感染増悪

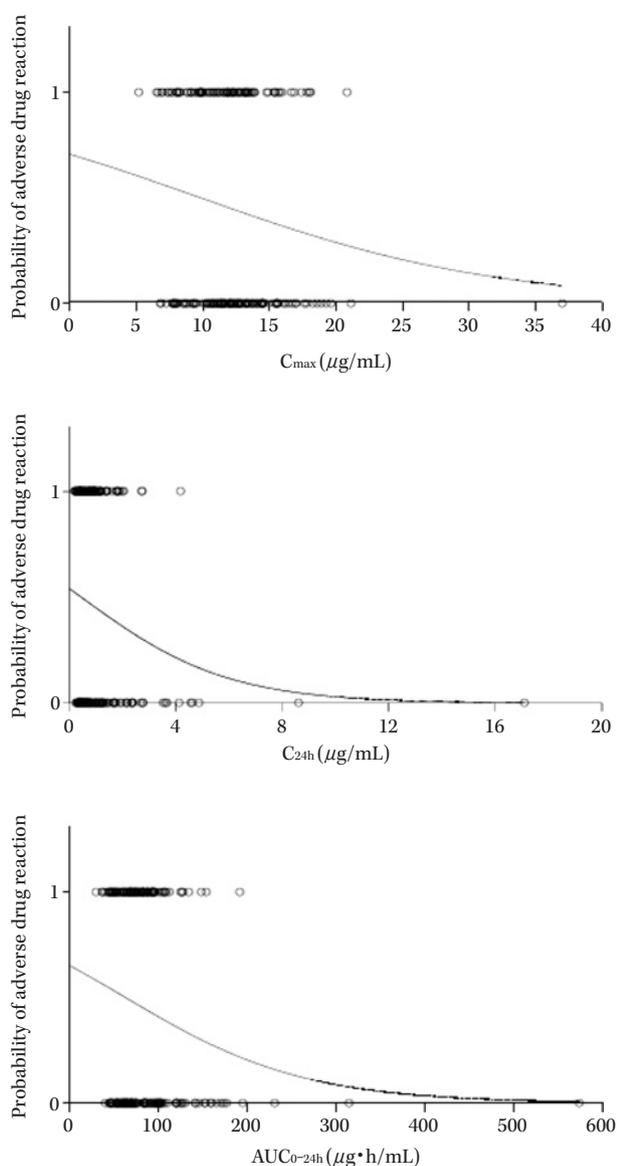


Fig. 2. Adverse drug reaction probability vs pharmacokinetic parameters.

N=195, Vertical scale 1: observed some events 0: observed no event

Each line shows estimated adverse drug reaction probability with a logistic regression model.

Circles represent observed responses (0 no event; 1 some events).

を繰り返していた。臨床効果は、1例が有効、1例が無効であった。ムコイド型の *P. aeruginosa* による病巣でのバイオフィーム形成<sup>16)</sup>、基礎疾患による抗菌薬の感染病巣への移行不十分などが菌存続の原因として考えられた。なお、市中肺炎患者由来の *P. aeruginosa* 3株はすべて消失し、臨床効果もすべて有効であった。一方、PRSP 4株、PISP 7株、macrolide-resistant *S. pneumoniae* 26株に対する LVFX の MIC はいずれも 0.5~1.0 µg/mL であり、消失率は 100% であった。また、BLNAR 12株に対

する LVFX の MIC はいずれも 0.06 µg/mL 以下と高い抗菌活性を示し、消失率は 100% であった。以上より、LVFX は他系統抗菌薬に耐性を示す *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対しても十分効果が期待できると推察された。

有害事象発現率および副作用発現率はそれぞれ 72.8% (150/206 例) および 44.2% (91/206 例) であった。今回の試験で認められた副作用は注射部位反応を除き、すべて LVFX 経口剤で知られている事象であった。なお、注射剤に特異的に発現する注射部位反応を除いた場合の副作用発現率は 30.6% (63/206 例) であり、呼吸器感染症を対象に LVFX 500 mg 1 日 1 回経口投与した試験<sup>17)</sup> で得られた副作用発現率 39.5% (60/152 例) と同程度であった。

呼吸器感染症患者における定常状態の薬物動態パラメータは、 $C_{max}$  が  $12.24 \pm 3.57$  µg/mL (平均値 ± 標準偏差, 以下同様)、 $C_{24h}$  が  $1.16 \pm 1.54$  µg/mL、 $AUC_{0-24h}$  が  $87.65 \pm 51.24$  µg · h/mL と推定された (Table 7)。健康成人を対象に実施した第 I 相臨床試験では、500 mg 1 日 1 回 7 日間の反復投与時の  $C_{max}$  が  $9.97 \pm 1.88$  µg/mL、 $C_{24h}$  が  $0.52 \pm 0.14$  µg/mL、 $AUC_{0-24h}$  が  $54.11 \pm 6.41$  µg · h/mL であり、健康成人と比較して呼吸器感染症患者では、 $C_{max}$  および  $AUC_{0-24h}$  がやや高値を示した。その原因は、本試験の患者と健康成人の  $C_{cr}$  の違いによると考えられた。LVFX は腎排泄型の薬剤であること、および本試験の安全性解析対象集団での患者の年齢は  $61.4 \pm 16.6$  歳であり健康成人の  $23.6 \pm 2.5$  歳と比較して高く、一般的に腎機能は加齢とともに低下することから、 $C_{cr}$  が薬物動態パラメータに影響を与えた因子と推察された。

喀痰中薬物濃度の検討では、最高喀痰中薬物濃度と最高血漿中薬物濃度の比が  $0.99 \pm 0.41$  (中央値は 1.09) であり、血漿中と同等の喀痰中への移行性を示した。LVFX 500 mg 経口剤で肺組織への移行性を検討した試験<sup>18)</sup> では、投与 2~24 時間後までの肺組織と血漿との LVFX 濃度比は 1.06~9.98 と高い組織移行性を示した。LVFX の組織・体液中濃度は、血漿中濃度と同等以上と考えられ、呼吸器感染病巣中には薬効発現に十分な濃度の薬物が速やかに移行すると推察された。

一般的にキノロン系薬の有効性は  $C_{max}/MIC$  および  $AUC_{0-24h}/MIC$  とされているが、本試験ではほとんどの原因菌が消失したため、PK-PD パラメータと投与終了・中止時の有効率の間には明確な傾向は認められなかった。呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae* が分離された患者では、臨床効果を発揮するために必要とされる  $AUC_{0-24h}/MIC \geq 30$  を満たした患者の割合が 100% (33/33 例) であり、有効率も 100% (33/33 例) であった (Table 8)。また、薬剤耐性化抑制の指標とされている  $C_{max}/MIC \geq 5$  を満たす患者の割合は 100% (33/33 例) であった。したがって、LVFX 500 mg 1 日 1 回点滴静注は、

十分な臨床効果および原因菌の薬剤耐性化を抑制することが期待できる用法・用量であることが確認できた。

本試験の血漿中薬物濃度の範囲において、薬物動態パラメータ ( $C_{max}$ ,  $C_{24h}$ , および  $AUC_{0-24h}$ ) の増加に伴う、副作用の発現率の増加傾向は認められなかった (Fig. 2)。LVFX 500 mg を点滴静注すると、経口投与時と比較して  $C_{max}$  の上昇が予想されるが、本試験成績より、LVFX 500 mg 投与時には  $C_{max}$  の上昇に起因する安全性に特段の問題は生じないと考える。

LVFX 注射剤と経口剤の推奨用量は同じであり、患者における経口投与後のバイオアベイラビリティは 98% と推定されたことから<sup>12)</sup>、同一成分でのスイッチ療法の適用も考えられる。

今回の試験成績から、LVFX 500 mg 1 日 1 回 7~14 日間点滴静注は、成人の市中肺炎又は慢性呼吸器病変の二次感染に対する十分な治療効果を有し、呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae* を含む一般細菌から非定型病原体にいたる幅広い病原体に対して有効であることが示された。特に、急速に進展し重症化する可能性のある肺炎球菌性肺炎およびレジオネラ肺炎の両方に効果を示したことは、既存の注射用抗菌薬とは異なる新たな選択肢になりえると考える。安全性の面では、注射部位反応が認められており、今後の成績収集が必要であるが、その他は経口剤と大きく異なることが明らかとなっている。したがって、LVFX 注射剤は、肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染の治療において、有用性のある薬剤・投与方法であることが考えられた。

#### 謝 辞

本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記施設の責任医師の先生方に深謝いたします (敬称略、試験実施当時の所属)。

藤内智 (独立行政法人国立病院機構道北病院), 大河原雄一 (岩手医科大学附属病院), 本田芳宏 (財団法人厚生会仙台厚生病院), 佐藤和男 (医療法人佐藤病院), 武田博明 (社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院), 池田英樹 (財団法人三友堂病院), 齋藤武文 (独立行政法人国立病院機構茨城東病院), 吉村邦彦 (国家公務員共済組合連合会虎の門病院), 金崎章 (町田市民病院), 永井英明 (独立行政法人国立病院機構東京病院), 高橋宏 (神奈川県立循環器呼吸器病センター), 井上明 (医療法人回生会ふれあい横浜ホスピタル), 千田金吾 (国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院), 早川啓史 (独立行政法人国立病院機構天竜病院), 中村秀範 (社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院), 山本雅史 (社団法人日本海員救済会名古屋掖済会病院), 杉野安輝 (トヨタ記念病院), 小西龍也 (松江市立病院), 河崎雄司 (松江赤十字病院), 沖本二郎 (川崎医学振興財団川崎病院), 米山浩英 (医療法人社団清和会笠岡第一病院), 原宏紀 (財団法人淳風会倉敷第一病院), 川西正泰 (特定医療法人緑社会金

田病院), 宮下修行 (川崎医科大学附属病院), 荒木潤 (山口県立総合医療センター), 宮脇裕史 (香川県立中央病院), 中村洋之 (総合病院坂出市立病院), 山地康文 (三豊総合病院), 川山智隆 (久留米大学病院), 光井敬 (医療法人雪ノ聖母会聖マリア病院), 木下正治 (医療法人清和会長田病院), 泉川公一 (国立大学法人長崎大学医学部・歯学部附属病院), 井上祐一 (健康保険諫早総合病院), 福島喜代康 (日本赤十字社長崎原爆諫早病院), 菅守隆 (社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院), 伊藤清隆 (独立行政法人労働者健康福祉機構熊本労災病院), 宮島真史 (独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院), 岸建志 (国立大学法人大分大学医学部附属病院), 比嘉太 (国立大学法人琉球大学医学部附属病院), 大山泰一 (医療法人緑寿会小禄病院), 新里敬 (特定医療法人敬愛会中頭病院), 伊志嶺朝彦 (特定医療法人敬愛会ちばなクリニック)

#### 文 献

- 1) Thornsberry C, Ogilvie P, Kahn J, Mauriz Y: Surveillance of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States in 1996-1997 respiratory season. The Laboratory Investigator Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997; 29: 249-57
- 2) Critchley I A, Jones M E, Heinze P D, Hubbard D, Engler H D, Evangelista A T, et al: In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 214-21
- 3) Anderson V R, Perry C M: Levofloxacin: a review of its use as a high-dose, short-course treatment for bacterial infection. *Drugs* 2008; 68: 535-65
- 4) Lister P D, Sanders C C: Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 79-86
- 5) Lacy M K, Lu W, Xu X, Tessier P R, Nicolau D P, Quintiliani R, et al: Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro model of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 672-7
- 6) Andes D, Craig W A: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 261-8
- 7) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: In vitro characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 253-60
- 8) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博: レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiot* 2009; 62: 346-70
- 9) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物

- 物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 1997; 45: 762-78
- 10) Okazaki O, Aoki H, Hakusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. *J Chromatogr* 1991; 563: 313-22
  - 11) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。Chemotherapy 1991; 39: 687-9, 日化療会誌 1995; 43 (11号巻頭)
  - 12) 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一: Levofloxacin 注射剤の母集団薬物動態/薬力学解析。日化療会誌 2011; 59 (S-1): 55-64
  - 13) 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 編: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 2007
  - 14) 日本感染症学会/日本化学療法学会 編: 抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 2005
  - 15) Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, Bartlett J G, Campbell G D, Dean N C, et al: Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(suppl 2): S27-72
  - 16) 小橋 修: 緑膿菌および関連するグラム陰性桿菌。吉田眞一, 柳 雄介 編, 戸田新細菌学, 改訂 32 版, 南山堂, 東京, 2004; 499-507
  - 17) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木伸樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他: 呼吸器感染症に対する Levofloxacin 500 mg 1 日 1 回投与の臨床効果。日化療会誌 2009; 57 (S-2): 20-33
  - 18) Lee L J, Sha X, Gotfried M H, Howard J R, Dix R K, Fish D N: Penetration of levofloxacin into lung tissue after oral administration to subjects undergoing lung biopsy or lobectomy. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 35-41

## Multicenter open-label phase II/III study of intravenous levofloxacin in subjects with respiratory tract infection

Shigeru Kohno<sup>1)</sup>, Akira Watanabe<sup>2)</sup>, Nobuki Aoki<sup>3)</sup>,  
Yoshihito Niki<sup>4)</sup>, Junichi Kadota<sup>5)</sup>, Jiro Fujita<sup>6)</sup>,  
Katsunori Yanagihara<sup>7)</sup>, Mitsuo Kaku<sup>8)</sup> and Seiji Hori<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup> Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

<sup>2)</sup> Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

<sup>3)</sup> Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

<sup>4)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

<sup>5)</sup> Department of Internal Medicine 2, Oita University Faculty of Medicine

<sup>6)</sup> Department of Medicine and Therapeutics Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

<sup>7)</sup> Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

<sup>8)</sup> Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>9)</sup> Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

(Present: Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine)

This open-label study evaluated the efficacy and safety of an injectable preparation of levofloxacin(LVFX), a quinolone antibacterial, in the treatment of respiratory tract infection(RTI). Subjects with community-acquired pneumonia or secondary infection of chronic respiratory disease were enrolled and treated with LVFX administered at 500 mg once daily by intravenous infusion for 7-14 days.

Clinical efficacy: Of 181 evaluable subjects with RTI, 173 (95.6%) showed a clinical response at the end of treatment. Clinical response rate by diagnosis was 95.9% (140/146) for community-acquired pneumonia and 94.3% (33/35) for secondary infection of chronic respiratory disease. A clinical response was achieved in 35/35 subjects (100%) with isolates of *Streptococcus pneumoniae* the predominant RTI causative organism.

Bacteriological efficacy: Bacteriological response rate per subject was 97.6% (80/82) and overall pathogen eradication rate was 97.8% (91/93), at the end of treatment.

Safety: The adverse drug reaction incidence was 44.2% (91/206) in the overall population and 25.0% (4/16) in the elderly ( $\geq 80$  years of age). Adverse drug reactions reported in at least 5% of those treated and evaluable for safety included injection site erythema (13.6% [28/206]), ALT increased (9.7% [20/206]), and AST increased (8.7% [18/206]). Injection site reactions—erythema, pruritus, pain, swelling, and induration—were especially frequent, occurring in 34 of 206 subjects (16.5%). All injection site reactions were mild and resolved within the day of onset without treatment. None required treatment discontinuation.

In conclusion, LVFX administered by intravenous infusion at 500 mg once daily for 7-14 days is effective and safe in RTI treatment.