

## 【原著・臨床】

成人市中肺炎治療における moxifloxacin および garenoxacin の有効性に関する  
多施設無作為化比較試験今村 圭文<sup>1)</sup>・田中 章貴<sup>2)</sup>・田代 将人<sup>2)</sup>・西條 知見<sup>1)</sup>・山本 和子<sup>1)</sup>・宮崎 泰可<sup>1)</sup>  
塚本 美鈴<sup>3)</sup>・泉川 公一<sup>2)</sup>・柳原 克紀<sup>4)</sup>・迎 寛<sup>1)</sup>・河野 茂<sup>5)</sup><sup>1)</sup> 長崎大学病院第二内科\*<sup>2)</sup> 長崎大学病院感染制御教育センター<sup>3)</sup> 北松中央病院呼吸器内科<sup>4)</sup> 長崎大学病院検査部<sup>5)</sup> 長崎大学

(平成 28 年 7 月 11 日受付・平成 28 年 10 月 26 日受理)

市中肺炎治療において、ペニシリン系薬やマクロライド系薬と並び外来治療の中心となるレスピラトリーキノロンの moxifloxacin (MFLX) と garenoxacin (GRNX) の臨床的有効性・安全性を比較する目的で、前向き多施設無作為化比較試験を行った。対象は、2011 年 5 月～2013 年 4 月までの期間に長崎大学病院第二内科および関連病院 12 施設を受診した軽症または中等症の成人市中肺炎患者 120 例で、MFLX (400 mg/日) 投与群または GRNX (400 mg/日) 投与群に無作為に割り付け、最長 10 日間経口投与し、有効性および安全性を比較検討した。

投与終了 5～10 日後の有効性判定可能症例は 111 例 (MFLX 投与群 54 例, GRNX 投与群 57 例), 投与終了時の治療判定症例は 111 例 (MFLX 投与群 54 例, GRNX 投与群 57 例), 細菌学的評価対象症例は 52 例 (MFLX 投与群 23 例, GRNX 投与群 29 例), 安全性解析対象症例は 120 例 (MFLX 投与群 59 例, GRNX 投与群 61 例) であった。主要評価項目の投与終了 5～10 日後の有効率は、MFLX 投与群 88.9%, GRNX 投与群 89.5% で、両群間に有意差は認められなかった。また、副次評価項目である投与開始 3 日後の早期有効率 (MFLX 投与群 77.8%, GRNX 投与群 73.7%), 投与終了時の有効率 (MFLX 投与群 96.3%, GRNX 投与群 93.0%), 細菌学的効果 (MFLX 投与群 82.6%, GRNX 投与群 96.6%) においても、両群間に有意差は認められなかった。有害事象の発現率は、MFLX 投与群 27.1%, GRNX 投与群 31.1% で、重篤な有害事象を認めなかった。以上の結果から、軽症または中等症の成人市中肺炎の外来治療において、MFLX と GRNX の臨床的有効性および安全性には、有意な差はないと考えられた。

**Key words:** moxifloxacin, garenoxacin, community-acquired pneumonia

肺炎は重要な呼吸器感染症の一つであり、高齢になるにつれ罹患率も上昇することから<sup>1)</sup>、人口の高齢化が進む本邦では効果的な対策が求められる。本邦では、2007 年に成人市中肺炎診療ガイドライン (第二版)、2011 年に医療・介護関連肺炎診療ガイドラインがそれぞれ日本呼吸器学会により策定され、肺炎治療の指針が示されている。成人市中肺炎診療ガイドラインでは、細菌性肺炎が疑われる場合の外来治療として  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬の投与、*Mycoplasma pneumoniae* などが原因の非定型肺炎ではマクロライド系薬の投与が、それぞれエンピリック治療として推奨される<sup>2)</sup>。しかし、細菌性肺炎疑いであっても、慢性の呼吸器疾患あるいはペニシリンアレルギーを有する患者、最近 (1 カ月以内に) 抗

菌薬投与を受けた患者では、治療初期からレスピラトリーキノロンの使用が推奨されている。同様に、65 歳以上あるいは慢性の心臓・肺疾患を有する非定型肺炎疑いの患者や、原因微生物としてペニシリン耐性 *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) が疑われる肺炎球菌性肺炎の患者の外来治療においても、レスピラトリーキノロンが推奨されている。

Moxifloxacin (MFLX) および garenoxacin (GRNX) は、いわゆるレスピラトリーキノロンと呼ばれ、主要な呼吸器感染症の原因微生物に対して強い殺菌的抗菌活性を示し、その抗菌スペクトルは、グラム陽性菌・陰性菌、非定型病原体に加え、嫌気性菌もカバーする<sup>3-6)</sup>。PK/PD パラメーターにおける有効性の指標は AUC/MIC であり、良好な組織移行性を示す

\*長崎県長崎市坂本 1-7-1

ことから、両薬剤ともに 400 mg を 1 日 1 回投与することで十分な有効性が期待できる<sup>7-9)</sup>。既報では、市中肺炎に対する MFLX の有効性および安全性は、同系統のレスピラトリーキノロンである levofloxacin (LVFX) に対し優位であることが示されている<sup>10)</sup>。一方、GRNX は細菌性肺炎患者において、LVFX に対して有効性では非劣性、投与終了 7 日後の細菌学的効果では優越性が示されている<sup>4)</sup>。肺炎治療における MFLX と GRNX の臨床的有効性の比較は後ろ向き研究による検証が報告されているが<sup>11)</sup>、両薬剤を前向き臨床試験で比較した報告はみられない。そこで今回、成人市中肺炎患者を対象に、MFLX および GRNX の臨床的有効性・安全性を検討する前向き多施設無作為化比較試験を実施した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

2011 年 5 月～2013 年 4 月に長崎大学第二内科および関連病院 12 施設を受診した市中肺炎患者のうち、以下の 6 項目の選択基準を満たした症例を本試験に登録した。

- ①同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者(性別および入院・外来は不問)。
- ②本試験開始 48 時間以内に撮影された胸部 X 線または CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認め、臨床症状・所見から担当医師が市中肺炎と診断した患者。
- ③PORT スコア I～IV (軽症～中等症)と診断された市中肺炎患者 (医療・介護関連肺炎を含む)。
- ④本人もしくは代諾者からの文書同意が得られた患者。
- ⑤経口摂取が可能な患者。
- ⑥キノロン系薬以外の抗菌薬投与歴のある場合は、原則 3 日間以上の投与で改善がみられない患者。なお、担当医師が登録可と判断した場合はこの限りでないが、キノロン系薬による前治療歴を有する患者に限っては本試験の除外基準であるため組み入れは行わない。

また、以下の 10 項目のいずれかに該当する患者は対象から除外した。

- ①MFLX および GRNX の使用が禁忌となる患者。
- ②低体重 (40 kg 未満) の患者。
- ③クレアチニンクリアランス (Ccr) 30 mL/min 未満または推算糸球体濾過量 (eGFR) 30 mL/min 未満の、高度の腎機能障害がある患者。
- ④てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往がある患者。
- ⑤本エピソードに対し、キノロン系薬による前治療歴がある患者。
- ⑥感染症の経過・予後に影響を及ぼす明らかな誤嚥を有する患者。
- ⑦進行癌、原発性肺癌、悪性腫瘍の肺転移を認める患者、重篤な心不全、重篤な呼吸不全など、本臨床研究で行われる治療の経過に大きな影響を及ぼすと考えられる基礎疾患を有する患者。

- ⑧嚢胞性線維症、AIDS、ニューモシチス肺炎(疑い例も含む)、活動性肺結核(疑い例も含む)の患者。
- ⑨PORT スコア V (重症)に該当する患者。

- ⑩本臨床研究への組み入れが、患者に不利益を与える可能性があるとして判断された患者。

### 2. 症例登録および薬剤の割り付け

症例登録は中央登録方式を用い、MFLX 投与群または GRNX 投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付けを行った。

### 3. 投与方法および投与期間

MFLX 400 mg (1 錠) を 1 日 1 回 または GRNX 400 mg (2 錠) を 1 日 1 回、原則 3 日間連続経口投与し、臨床効果が認められた場合は 7 日目まで投与を継続した。担当医師の判断により継続投与が必要と判断された場合には、試験薬を最長 10 日間まで投与した。

### 4. 投与中止基準

患者または患者の家族から本研究への参加を辞退する申し出があった場合は、安全性確認のための検査などを除き、ただちに本試験を中止し、他の有効な治療に移行した。また、下記に該当する場合は、担当医師の判断により投与を中止した。

- ①既知ではない副作用が発現した場合。
- ②副作用のため、本試験の遂行が患者に不利益を与えると考えられる場合。
- ③症状が悪化した場合。
- ④合併症の悪化が認められた場合。
- ⑤その他、担当医師の判断により中止の必要性が認められた場合。

### 5. 併用療法

以下の 3 項目は併用可能療法とした。

- ①試験開始前から継続中のマクロライド少量長期療法 (試験中に用法・用量の変更を行わない場合)。
- ②試験開始前から継続中の副腎皮質ステロイドの全身および吸入投与 (prednisolone 換算 10 mg/日を超えず、試験中に用量の変更を行わない場合)。
- ③解熱・鎮痛薬の使用 (頓用のみ可。プロピオン酸系、フェニル酢酸系の非ステロイド性消炎鎮痛薬は併用注意)。

また、以下の 2 項目は併用禁止薬剤とした。

- ①MFLX および GRNX の薬効に影響を及ぼすと思われる他の抗菌薬。
- ②MFLX 投与中のクラス IA またはクラス III の抗不整脈薬 (MFLX と併用禁忌)。

### 6. 観察項目、検査項目および実施時期

呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価方法 (第二版) に準じ実施した<sup>12)</sup>。すなわち、臨床症状 (最高体温など)、臨床検査 (白血球数、CRP 値など)、画像検査 (胸部 X 線)、喀痰の細菌学的検査は、投与 3 日後、投与終了/中止時、投与終了後 5～10 日後にそれぞれ実施し、

Enrollment n = 120	
MFLX n = 59	GRNX n = 61
Safety analysis n = 120	
MFLX n = 59	GRNX n = 61
Efficacy analysis n = 111	
MFLX n = 54	GRNX n = 57
Bacteriological efficacy analysis n = 52	
MFLX n = 23	GRNX n = 29

Fig. 1. Composition of patients.

投与終了後5~10日後の治癒判定 (TOC: test of cure) を主要評価項目とした。治癒判定基準は、以下に示す判定基準により、「治癒」、「治癒せず」または「判定不能」に判定した。

治癒: 投与終了時の治療判定 (EOT: end of treatment) 時に、症状・所見・胸部画像が消失あるいは改善し、その後、再発・再燃がなく、抗菌薬による後治療が不要であった症例。

治癒せず: 症状・所見・胸部画像が不変あるいは悪化した場合で、抗菌薬による後治療を必要とした場合。

判定不能: TOC時に来院がないなど、症状・所見の情報が欠如している場合。体温、白血球、CRPの悪化の原因が、原疾患以外に明確なものがある場合。

また、副次評価項目は、投与開始3日後の早期有効率、EOT、細菌学的効果、安全性 (試験薬投与開始~治癒判定終了までの有害事象) とした。

### 7. 統計解析

本試験期間中に、試験薬を少なくとも1回投与されたすべての患者を、安全性解析対象集団とした。無作為割り付けされたすべての患者を ITT (intent-to-treat) 解析対象集団とし、試験薬投与開始時に試験薬が抗菌活性を有し、呼吸器感染症を引き起こす既知の原因菌を有する、あるいは非定型の微生物が原因菌であることが裏付けられたすべての無作為割り付け患者を MITT (modified intent-to-treat) 解析対象集団とした。臨床の評価可能集団または Per-protocol 解析対象集団は、ITT 解析対象集団のうち試験実施計画書の規定を遵守した患者とし、細菌学的評価可能集団は MITT 解析対象集団のうち試験実施計画書の規定を遵守した患者とした。

患者背景の統計学的解析は、Mann-Whitney 検定、 $\chi^2$

検定、または Fisher の直接確率法 (片側) により実施した。早期有効率および投与終了後5~10日後の治癒判定の評価は  $\chi^2$  検定、投与終了時の治療判定および細菌学的有効性の評価には Fisher の直接確率法 (片側) をそれぞれ用い実施した。

### 8. 倫理的配慮

本試験は長崎大学および関連病院12施設の倫理 (審査) 委員会により科学性および倫理性が審査・承認され、UMIN CTR に試験内容を登録した (ID: UMIN 000005515)。担当医師は被験者が試験に参加する前に被験者 (または代諾者) に対して同意文書および説明文書を用いて十分に説明し、試験への参加について自由意志による同意を文書で得たのち、本試験が実施された。

## II. 結 果

### 1. 患者背景

本試験には市中肺炎患者120例が登録され、MFLX 投与群に59例、GRNX 投与群に61例が無作為に割り付けられた。このうち、有効性判定からの除外症例は、MFLX 群で5例 (他のキノロン系薬の前治療例2, PORT スコアがVの症例2, 誤嚥性肺炎と判定された症例1), GRNX 投与群4例 (他のキノロン系薬の前治療例1, 間質性肺炎でステロイド投与治療例1, 脳炎発症で経口薬の継続不可の症例1, 器質化肺炎例1) の計9例であった。このため、有効性の判定可能な症例は、MFLX 投与群に54例、GRNX 投与群に57例となった。一方、安全性評価は全120症例を対象に行った。細菌学的評価は原因菌が明らかであった52例 (MFLX 投与群: 23例, GRNX 投与群: 29例) を対象とした (Fig. 1)。

安全性評価の対象となった120例の患者背景を Table 1 に示す。年齢は21歳~89歳、年齢中央値はMFLX 投与群60歳、GRNX 投与群61歳で、男性がMFLX 投与群30例 (50.8%), GRNX 投与群29例 (47.5%) を占めた。抗菌薬前投与を受けた症例は27例 (22.5%) で、MFLX 投与群17例 (28.8%), GRNX 投与群10例 (16.4%) であった。

日本呼吸器学会の市中肺炎診療ガイドラインにおける重症度分類 (A-DROP) に基づく肺炎重症度が軽症と判定された症例は、MFLX 投与群36例 (61%), GRNX 投与群43例 (70.5%) で、両群間に有意差は認められなかった ( $P=0.274$ )。また、米国感染症学会と米国胸部学会の市中肺炎診療ガイドラインにおける肺炎重症度の指標である平均 PORT スコアは、MFLX 投与群58.0, GRNX 投与群62.0 で、両群間に有意差は認められなかった ( $P=0.906$ )。このように、両群の患者背景および臨床所見に明らかな差は認められなかった。

### 2. 早期有効率 (投与開始3日後の臨床評価)

Per-protocol 解析対象集団111例のうち、投与開始3日後に著しい改善が認められた症例は、MFLX 投与群42例、GRNX 投与群42例であった。早期有効率はそれぞれ

Table 1. Patient background

Item		Treatment group		P value		
		MFLX (n = 59)	GRNX (n = 61)			
Age	Median (y) 95% CI	60 (26, 86)	61 (26, 84)	0.983	Mann-Whitney U-test	
Gender	Cases (%)	Female	29 (49.2)	32 (52.5)	0.717	$\chi^2$ test
		Male	30 (50.8)	29 (47.5)		
Weight	Median (kg) 95% CI	54.4 (40.0, 89.2)	52.1 (40.3, 75.6)	0.159	Mann-Whitney U-test	
Fever	Cases (%)	43 (72.9)	41 (67.2)	0.498	$\chi^2$ test	
Cough	Cases (%)	53 (89.8)	51 (83.6)	0.316	$\chi^2$ test	
Sputum (Mucoïd)	Cases (%)	35 (59.3)	29 (47.5)	0.196	$\chi^2$ test	
Dyspnea	Cases (%)	7 (11.9)	11 (18.0)	0.344	$\chi^2$ test	
Rales	Cases (%)	15 (25.4)	18 (29.5)	0.616	$\chi^2$ test	
Hypoxemia	Cases (%)	3 (5.1)	4 (6.6)	0.519	Fisher exact test	
Pleural effusion	Cases (%)	2 (3.4)	3 (4.9)	0.516	Fisher exact test	
Maximum body temperature	Median (°C ) 95% CI	37.5 (35.9, 39.6)	37.7 (36.3, 40.2)	0.401	Mann-Whitney U-test	
Severity of pneumonia by A-DROP	Cases defined as mild (%)	36 (61.0)	43 (70.5)	0.274	$\chi^2$ test	
Severity of pneumonia by PORT score	Median 95% CI	58.0 (16.9 134.3)	62.0 (16.0 109.7)	0.906	Mann-Whitney U-test	
Bacterial pneumonia	Cases (%)	30 (50.8)	31 (50.8)	0.998	$\chi^2$ test	

CI: confidence interval

Table 2. Clinical efficacy at the 3rd day after initiation of treatment

Treatment group	Number of cases	Efficacy			Efficacy rate <sup>a)</sup> (%)	P value <sup>b)</sup>
		Effective	Poor	Unknown		
MFLX	54	42	10	2	80.8	0.704
GRNX	57	42	12	3	77.8	

<sup>a)</sup> Efficacy rate (%) = number of "effective" cases/number of "effective" and "poor" cases  $\times$  100<sup>b)</sup> MFLX vs. GRNX by  $\chi^2$  test

Table 3. Clinical efficacy at the end of treatment (EOT)

Treatment group	Number of cases	Efficacy <sup>a)</sup>			Efficacy rate <sup>b)</sup> (%)	P value <sup>c)</sup>
		Effective	Poor	Unknown		
MFLX	54	52	2	0	96.3	0.517
GRNX	57	53	3	1	94.6	

<sup>a)</sup> At the end of treatment (EOT)<sup>b)</sup> Efficacy rate (%) = number of "effective" cases/number of "effective" and "poor" cases  $\times$  100<sup>c)</sup> MFLX vs. GRNX by Fisher exact test

れ MFLX 投与群 77.8%, GRNX 投与群 73.7% で, 両群間に有意差は認められなかった (P=0.704) (Table 2)。

### 3. 投与終了時の治療判定 (EOT)

Per-protocol 解析対象集団 111 例のうち, 投与終了時に有効と判定された症例は, MFLX 投与群 52 例, GRNX 投与群 53 例であった。投与終了時の治療判定における有効率は, それぞれ MFLX 投与群 96.3%, GRNX 投与群 93.0% で, 両群間に有意差は認められなかった (P=0.748)

(Table 3)。

### 4. 投与終了 5~10 日後の治療判定 (TOC)

有効性を評価した Per-protocol 解析対象集団 111 例のうち, 投与終了 5~10 日後の治療判定において治癒と判定された症例は, MFLX 投与群 48 例, GRNX 投与群 51 例で, 両群間に統計学的有意差は認められなかった (P=0.107) (Table 4)。

Table 4. Clinical efficacy at 5–10 days after treatment

Treatment group	Number of cases	Efficacy <sup>a)</sup>			Efficacy rate <sup>b)</sup> (%)	P value <sup>c)</sup>
		Effective	Poor	Unknown		
MFLX	54	48	5	1	90.6	0.107
GRNX	57	51	1	5	98.1	

<sup>a)</sup> Test of cure (TOC)

<sup>b)</sup> Efficacy rate (%) = number of "effective" cases/number of "effective" and "poor" cases × 100

<sup>c)</sup> MFLX vs. GRNX by  $\chi^2$  test

Table 5. Bacteriological effect at the end of treatment (EOT)

Treatment group	Number of cases	Bacteriological effect <sup>a)</sup>					Eradication rate <sup>b)</sup> (%)	P value <sup>c)</sup>
		Eradicated	Presumably eradicated	Persisted	Substituted microbism	Unable to determine		
MFLX	54	8	11	2	2	31	82.6	0.112
GRNX	57	16	12	1	0	28	96.6	

<sup>a)</sup> At the end of treatment (EOT)

<sup>b)</sup> Eradication rate (%) = number of "eradicated" and "presumably eradicated" cases/number of "eradicated", "presumably eradicated", "persisted", and "substituted microbism" cases × 100

<sup>c)</sup> MFLX vs. GRNX by Fisher exact test

Table 6. Incidence of adverse drug reactions (ADRs)

	MFLX	GRNX
Number of cases subject to safety analysis	59	61
Number of cases with ADRs <sup>a)</sup> (%)	18 (30.5)	19 (31.1)
Category of ADRs	Number and incidence of ADRs <sup>a)</sup> (%)	
Gastrointestinal disorders		
Epigastric discomfort	2 (3.4)	3 (4.9)
Diarrhea	3 (5.1)	2 (3.3)
General disorders		
Dizziness	1 (1.7)	0 (0.0)
Numbness of extremities	1 (1.7)	0 (0.0)
Malaise	0 (0.0)	1 (1.6)
Encephalitis	0 (0.0)	1 (1.6)
Investigations		
Hyperkalemia	0 (0.0)	3 (4.9)
Hypokalemia	0 (0.0)	1 (1.6)
Abnormal liver function test	8 (13.6)	3 (4.9)
Blood and lymphatic system disorders		
Eosinophilia	1 (1.7)	3 (4.9)
Leucopenia	2 (3.4)	2 (3.3)

ADRs: adverse drug reactions

<sup>a)</sup> Incidence of ADRs (%) = number of cases with ADRs/number of cases subject to safety analysis × 100

## 5. 投与終了時の細菌学的効果

投与終了時の細菌学的効果を評価した52例 (MFLX投与群23例, GRNX投与群29例)のうち, 投与終了時に原因菌が消失した症例はMFLX投与群8例, GRNX投与群16例であった。細菌学的評価を示す細菌の消失率は, MFLX投与群82.6%, GRNX投与群96.6%で, 両群間に有意差は認められなかった (P=0.112) (Table 5)。

## 6. 有害事象発現率

安全性を評価した120例 (MFLX投与群59例, GRNX投与群61例)のうち, 有害事象はMFLX投与群16例 (27.1%), GRNX投与群19例 (31.1%)で認められた (Table 6)。主な有害事象は, MFLX投与群では肝機能検査異常7例, 下痢3例など, GRNX投与群では肝機能検査異常3例, 好酸球増加3例, 高カリウム血症3例などで,

いずれの投与群でも重症例および重篤と判定された有害事象はなかった。

### III. 考 察

今日、本邦における成人市中肺炎の治療指針は「成人市中肺炎ガイドライン」により体系的にまとめられている<sup>2)</sup>。すなわち、軽症～中等症の市中肺炎の外来治療では、鑑別結果が細菌性肺炎の場合にはβ-ラクタマーゼ阻害薬配合ペニシリン系薬の投与、非定型肺炎の場合にはマクロライド系薬の投与がそれぞれ原則として推奨される。一方、肺炎の鑑別結果にかかわらず慢性の呼吸器疾患を有する患者や高齢者、PRSPが原因微生物の肺炎球菌性肺炎が疑われる患者には、初期治療の失敗による重症化を避けるため、ペニシリン系薬と比べ組織移行性に優れ、抗菌スペクトルが広域なレスピラトリーキノロンの投与が推奨される。このように、レスピラトリーキノロンはペニシリン系薬やマクロライドと並んで、市中肺炎の外来治療において重要な位置付けにある。

今回の無作為化比較試験では、軽症および中等症の成人市中肺炎患者を対象にレスピラトリーキノロンであるMFLXとGRNXの臨床的有効性と安全性を検討した。その結果、主要評価項目である投与終了5～10日後の有効率(MFLX群86.2%, GRNX群92.9%)をはじめ、副次評価項目である投与開始3日後の早期有効率、投与終了時の臨床的有効性、細菌学的効果に統計学的有意差は認められなかった。また、副作用発現状況も同様であった。MFLXおよびGRNXの臨床的有効性および安全性を比較した後ろ向き研究より、両剤の臨床的有効性および安全性は同等であることが示されている<sup>11)</sup>。本研究結果は、MFLXおよびGRNXの臨床的有効性・安全性が同等であることを示した後ろ向き研究の結果を、前向き研究により検証した初めての報告である。

市中肺炎の治療は、耐性菌の出現への配慮をしつつ、限られた選択肢を適切に使い分け重症化を未然に防ぐため早期に適切な抗菌薬を選択し治療することが求められる。安易なキノロン系薬の使用は耐性菌の蔓延や結核を見逃すリスクとなるために厳に慎まなければならないが、一方で、超高齢社会の日本においては高齢者肺炎が今後も増加するものと予想され、レスピラトリーキノロンが選択される機会も増加していく可能性がある。このような状況下において、今後、個々のレスピラトリーキノロンの特徴や患者背景を考慮した使い分けを検討していくために、本研究結果は判断材料の一つとなりえると考えられる。

### 謝 辞

本研究遂行にあたってご協力いただいた、井上祐一先生、橋口浩二先生、夫津木要二先生、須山尚史先生、福島喜代康先生、福田雄一先生、澤井豊光先生、佐々木英祐先生、小林奨先生、田中光先生、東山康仁先生、泉川欣一先生、掛屋弘先生、山本善裕先生、中村茂樹先生に

深謝する。また、データ解析にご協力いただいた、山口大学大学院医学系研究科保健学専攻・生体情報検査学の市原清志先生、木村祥吾先生に深謝する。

利益相反自己申告：本研究はバイエル薬品株式会社から資金提供を受けている。

### 文 献

- 1) Morimoto K, Suzuki M, Ishifuji T, Yaegashi M, Asoh N, Hamashige N, et al: The burden and etiology of community-onset pneumonia in the aging Japanese population: a multicenter prospective study. *PLoS One* 2015; 10: doi 10.1371/journal.pone.0122247
- 2) 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：成人市中肺炎診療ガイドライン，日本呼吸器学会，東京，2007
- 3) 小林宏行，青木信樹，二木芳人，渡辺 彰，河合 伸，小田切繁樹，他：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。日化療会誌 2005; 53 (S-3): 27-46
- 4) 小林宏行，渡辺 彰，青木信樹，小田切繁樹，河合伸，二木芳人，他：細菌性肺炎を対象とした garenoxacin の臨床第 III 相比較試験。日化療会誌 2007; 55 (S-1): 127-43
- 5) Keating G M, Scott L J: Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004; 64: 2347-77
- 6) Jones R N, Sader H S, Stilwell M G, Fritsche T R: Garenoxacin activity against isolates from patients hospitalized with community-acquired pneumonia and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 58: 1-7
- 7) Öbrink-Hansen K, Hardlei T F, Brock B, Jensen-Fangel S, Kragh Thomsen M, Petersen E, et al: Moxifloxacin pharmacokinetic profile and efficacy evaluation in empiric treatment of community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 2398-404
- 8) Tanigawara Y, Nozawa K, Tsuda H: Optimal dose finding of garenoxacin based on population pharmacokinetics/pharmacodynamics and Monte Carlo simulation. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 39-53
- 9) 小林宏之，谷川原祐介，渡辺 彰，青木信樹，佐野靖之，小田切繁樹，他：慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした garenoxacin の臨床第 III 相試験—PK/PD 試験—。日化療会誌 2007; 55 (S-1): 144-61
- 10) Anzueto A, Niederman M S, Pearle J, Restrepo M I, Heyder A, Choudhri S H: Community-acquired pneumonia recovery in the elderly (CAPRIE): efficacy and safety of moxifloxacin therapy versus that of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 73-81
- 11) 横井 崇，鳥居芳太郎，片芝雄一，稲垣詔子，木畑佳代子，林 美奈，他：肺炎患者に対するモキシフロキサシンとガレノキサシンの有用性の検討—レトロスペクティブな検討結果—。化療の領域 2011; 27: 131-8
- 12) 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（第二版）。日化療会誌 2012; 60: 29-45

## A multicenter randomized controlled study on the efficacy of moxifloxacin and garenoxacin for the treatment of adult community-acquired pneumonia

Yoshifumi Imamura<sup>1)</sup>, Akitaka Tanaka<sup>2)</sup>, Masato Tashiro<sup>2)</sup>, Tomomi Saijo<sup>1)</sup>,  
Kazuko Yamamoto<sup>1)</sup>, Taiga Miyazaki<sup>1)</sup>, Misuzu Tsukamoto<sup>3)</sup>, Koichi Izumikawa<sup>2)</sup>,  
Katsunori Yanagihara<sup>4)</sup>, Hiroshi Mukae<sup>1)</sup> and Shigeru Kohno<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

<sup>2)</sup> Nagasaki University Infection Control and Education Center, Nagasaki University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Respiratory Medicine, Hokusho Central Hospital

<sup>4)</sup> Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

<sup>5)</sup> Nagasaki University

The clinical efficacy and safety of moxifloxacin (MFLX) and garenoxacin (GRNX), two respiratory quinolones used as key outpatient treatments for community-acquired pneumonia, were compared in a prospective multicenter randomized controlled study. The study involved 120 adults with mild or moderate community-acquired pneumonia who had visited the Second Department of Internal Medicine of Nagasaki University Hospital or any of 12 associated hospitals between May 2011 and April 2013. The subjects were randomly assigned to receive either MFLX (400 mg/day) or GRNX (400 mg/day); after up to 10 days of oral administration, the efficacy and safety results were compared between the two groups. The numbers of subjects in each analysis set were as follows: efficacy analysis, 111 (MFLX, 54; GRNX, 57); clinical efficacy at the end of treatment, 111 (MFLX, 54; GRNX, 57); bacteriological efficacy analysis, 52 (MFLX, 23; GRNX, 29); and safety analysis, 120 (MFLX, 59; GRNX, 61). The efficacy rate on the 5th to 10th day of post-treatment, defined as the primary endpoint, was 88.9% for the MFLX group and 89.5% for the GRNX group, with no statistically significant difference between the groups. Secondary endpoints, consisting of the efficacy rate on the 3rd day after the initiation of treatment (77.8% for MFLX vs. 73.7% for GRNX), the efficacy rate at the end of treatment (96.3% for MFLX vs. 93.0% for GRNX), and the bacteriological eradication rate (82.6% for MFLX vs. 96.6% for GRNX) were also comparable for both groups, with no statistically significant difference. The incidences of adverse events in the MFLX and GRNX groups were 27.1% and 31.1%, respectively, and no serious adverse events were observed. These results indicate that for the outpatient treatment of adults with mild or moderate community-acquired pneumonia, MFLX and GRNX are comparable with regard to their clinical efficacy and safety.