

【原著・臨床】

Tosufloxacin 細粒小児用 15% の小児マイコプラズマ肺炎を対象とした臨床第 III 相試験

尾内 一信¹⁾・高山真一郎²⁾・藤岡 慶壮³⁾・故 砂川 慶介⁴⁾・岩田 敏⁵⁾¹⁾ 川崎医科大学小児科学講座*²⁾ 国立成育医療研究センター臓器・運動器病態外科部³⁾ 富山化学工業株式会社臨床開発部⁴⁾ 元 北里大学感染制御研究機構 (故人)⁵⁾ 慶應義塾大学医学部感染症学教室

(平成 29 年 1 月 19 日受付・平成 29 年 3 月 1 日受理)

小児マイコプラズマ肺炎患者に対してニューキノロン系薬である tosufloxacin (TFLX) tosilate hydrate を 1 回 6 mg/kg, 1 日 2 回投与した際の有効性および安全性を, clarithromycin (CAM) を対照薬とした多施設共同, ランダム割付, オープンラベル実薬対照試験で検討した。

投与終了時又は中止時の解熱率および有効率は, TFLX 群で 93.9% (31/33 名) および 97.0% (32/33 名), CAM 群で 80.0% (24/30 名) および 90.0% (27/30 名) であった。また, マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* が検出された患者に対する有効率は, TFLX 群および CAM 群のいずれも 2/2 名であった。

投与終了時又は中止時の *M. pneumoniae* の消失率は, TFLX 群で *M. pneumoniae* が検出された患者に対して 4/4 名, マクロライド耐性 *M. pneumoniae* に対して 2/2 株であった。CAM 群では, *M. pneumoniae* が検出された患者に対して 3/5 名, マクロライド耐性 *M. pneumoniae* に対して 0/2 株であった。

有害事象は, TFLX 群の発現率は 66.7% (22/33 名) であり, 重度の有害事象は発現しなかった。因果関係ありの有害事象の発現率は 15.2% (5/33 名) であった。10% 以上で発現した有害事象は鼻咽喉炎および上気道の炎症で, いずれも 15.2% (5/33 名) であり, 因果関係なしであった。CAM 群では, 有害事象の発現率は 66.7% (20/30 名), 重度の有害事象は 1 件発現し, 因果関係ありであった。因果関係ありの有害事象の発現率は 10.0% (3/30 名) であった。10% 以上で発現した有害事象は下痢が 13.3% (4/30 名), 嘔吐, 胃腸炎および鼻漏がいずれも 10.0% (3/30 名) であったが, 因果関係ありで発現率が 10% 以上の有害事象はなかった。関節に関連する有害事象は TFLX 群および CAM 群で成長痛が各 1 件発現し, 因果関係はいずれもなしであった。

以上, TFLX は小児マイコプラズマ肺炎に対して CAM と同等の解熱率と CAM を上回る微生物学的効果を示した。また, 安全性でも大きな問題が認められなかった。これらのことから, TFLX は小児マイコプラズマ肺炎に対して有用な薬剤であると考えられた。

Key words: tosufloxacin, child, *Mycoplasma pneumoniae*

Tosufloxacin (TFLX) tosilate hydrate 細粒小児用 15% は, 富山化学工業株式会社が開発したニューキノロン系薬である。本邦では 2009 年 10 月に承認されて以来, 小児の肺炎および中耳炎の第二選択薬として使用されている。TFLX の適応菌種は, 「トスフロキサシンに感性的肺炎球菌(ペニシリン耐性肺炎球菌を含む), モラクセラ (ブランハメラ)・カタラリス, 炭疽菌, コレラ菌, インフルエンザ菌」であり, 「肺炎」の適応はあるが「肺炎マイコプラズマ(マイコプラズマ・ニューモニエ)」は適応菌種に含まれていない。

小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017¹⁾では, マクロライド系薬が無効であり, 抗菌薬を使用する必要があると判断される場合には TFLX 又は minocycline (MINO) の投与を考慮するとされている。しかし, MINO は, 一過性の骨発育不全, 歯牙着色, エナメル質形成不全などの副作用を有するため, 添付文書では「8 歳未満の小児に対しては, 他の薬剤が使用できない場合や無効の場合のみに使用を考慮する」こと, 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 では「8 歳未満には原則禁忌」とされている。2011~2012 年にマイコプラズマ肺炎が大

流行したが、第一選択薬であるマクロライド系薬に対する *Mycoplasma pneumoniae* の耐性化が報告されていたこと、第二選択薬である MINO は「8歳未満には原則禁忌」とされていることから、特に8歳未満のマクロライド耐性 *M. pneumoniae* 感染が疑われる小児肺炎患者に対して、TFLX が適応外で使用される状況であった。

これらの状況をふまえ、日本で唯一小児患者の肺炎に対する適応を有するニューキノロン系薬である TFLX の小児マイコプラズマ肺炎患者に対する有効性及び安全性を検討する必要があると考え、本治験を実施した。以下に、その成績を報告する。

なお、本治験は「ヘルシンキ宣言（ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則）」、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）・薬事法第14条第3項および第80条の2」に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」ならびに治験実施計画書を遵守し、各医療機関の治験審査委員会（IRB）の承認を得たうえで実施した。

I. 対象と方法

本治験の依頼者は富山化学工業株式会社（東京、日本）であり、2013年12月から2015年7月に32医療機関で実施した（JAPIC Clinical Trials Information 登録番号：JapicCTI-132273）。

1. 対象

本治験に参画した医療機関の小児科を受診し、マイコプラズマ肺炎が疑われた小児患者を対象とした。

組入れ条件として、年齢は1歳以上15歳以下とし、治験薬投与前にマイコプラズマ肺炎を疑う症状・所見として38.0℃以上の発熱、咳嗽および胸部X線画像所見のすべてを満たす患者を対象とした。

安全性の観点から、症状がきわめて重篤で予後不良と考えられる患者、キノロン系薬又はマクロライド系薬にアレルギーの既往のある患者、関節症状（関節痛、関節の腫脹など）を有する患者、妊娠している患者、妊娠している可能性のある患者、授乳中の患者、痙攣又はてんかんの合併・既往のある患者、重症筋無力症の合併・既往のある患者は除外した。また、有効性評価の観点から、本感染エピソードに対し全身性抗菌薬が使用された患者、免疫機能が低下した患者、副腎皮質ステロイド薬の全身投与を受けている患者、吸収不良症候群又は薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害を有する患者は除外した。

2. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、患者の代諾者に治験の目的および方法、予想される効果および危険性などについて説明文書を用いて十分説明したうえで、文書にて自由意思による治験参加の同意を得た。なお、12歳以上の患者については、上記内容を説明し、本人からも文書にて治験参加のアセントを得た。また、12歳未満の患者について

は低年齢から可能な限りわかりやすい言葉を用いて説明を行った。

3. 治験薬剤

被験薬として TFLX 細粒剤（1g 中に TFLX tosilate hydrate を 150 mg 含有する細粒剤）を、対照薬として clarithromycin (CAM) ドライシロップ（1g 中に CAM を 100 mg 含有するドライシロップ）を使用した。本治験に使用した CAM ドライシロップは、大正製薬株式会社より提供を受けた。

4. 治験薬の割り付け

治験薬の割り付けは中央登録方式とし、治験責任医師又は治験分担医師により登録された患者に対し、実施医療機関を因子とした確率的方法による動的割付を行った。

5. 投与方法

TFLX 群、CAM 群ともに1日2回、可能な限り12時間間隔で、食直前又は食後に経口投与した。

6. 投与期間

TFLX 群、CAM 群ともに14日間とした。ただし、治療目的が達成された場合や投与中止を余儀なくされた場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断で投与終了又は中止することを可能とした。

7. 投与量

TFLX 群は TFLX tosilate hydrate として1回6 mg/kg（1回の上限は180 mg）、CAM 群は CAM として1回5 mg/kg（1回の上限は200 mg）とした。

8. 併用薬剤・併用療法

1) 併用禁止薬

治験薬投与開始時から投与終了又は中止+7~10日後（以下、治癒判定時と示す）まで、全身性の抗菌薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、全身性の副腎皮質ステロイド（吸入および局所投与は可能）、内服、注射又は坐剤で使用する解熱鎮痛薬（やむをえず使用する場合は体温が38.0℃以上となった際の頓用に限定し、acetaminophen を使用する）、他の開発中の薬剤の使用を禁止した。ただし、全身性の抗菌薬のうち、*M. pneumoniae* に対して抗菌活性を示す抗菌薬（マクロライド系・リンコマイシン系、テトラサイクリン系、ニューキノロン系、chloramphenicol、linezolid）は治験薬投与開始時から投与終了又は中止+14~28日後（以下、関節評価時と示す）まで使用を禁止した。また、CAM 群に割り付けられた患者に対しては、治験薬投与開始時から投与終了時又は中止時まで、Pimozide、エルゴタミン含有製剤、Tadalafil、Asunaprevir、Vaniprevir、Suvorexant の使用を禁止した。

2) 併用療法

治験薬投与開始時から関節評価時まで、治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる療法・処置は、可能な限り避けることとした。

9. 調査項目および調査時期

1) 患者特性の調査項目

治験薬投与開始前に性別、生年月日、体重・身長、入院・外来の別、感染症診断名およびその重症度、基礎疾患・合併症および感染症に及ぼす影響の程度、現病歴、既往歴、アレルギー既往歴、妊娠、妊娠の希望、妊娠の可能性および授乳の有無、他の治験薬投与の有無、治験薬投与直前の抗菌薬投与、他科・他院の治療の有無について調査した。

2) 臨床症状・所見の観察

胸部 X 線診断は治験薬投与前および投与終了時又は中止時に実施した。体温は 1 日 2 回以上連日で測定した。呼吸困難、呼吸数、チアノーゼおよび咳嗽は治験薬投与前、投与 3 日後、投与 7 日後、投与終了時又は中止時、治癒判定時（投与終了時又は中止時の臨床効果が有効以上と判定された場合）、関節評価時（治癒判定時の治癒判定が治癒と判定された場合）に評価した。治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、胸水又はその他の症状を評価した。

関節所見は、治験薬投与前、投与 3 日後、投与 7 日後、投与終了時又は中止時、治癒判定時（投与終了時又は中止時の臨床効果が有効以上と判定された場合）、関節評価時に主要 6 関節（肩、肘、手首、股関節、膝、足首）の疼痛、腫脹、熱感、可動制限および歩行障害を評価した。

3) 一般細菌検査

治験薬投与前および投与終了時又は中止時に、一般細菌検査のための検体（鼻咽頭ぬぐい液）を採取した。検体は集中検査機関である株式会社 LSI メディエンスが回収し、集中検査機関では好気培養、好気性菌同定、薬剤感受性試験を実施した。

4) マイコプラズマ培養検査

治験薬投与前、投与 7 日後、投与終了時又は中止時、治癒判定時（臨床効果が有効以上と判定された場合）、関節評価時に、マイコプラズマ培養検査のための検体（鼻咽頭ぬぐい液）を採取した。検体は集中検査機関の検体回収担当者が回収し、集中検査機関では *M. pneumoniae* 培養、*M. pneumoniae* 同定、薬剤感受性試験、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* 遺伝子解析を実施した。薬剤感受性試験では、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に準じて *M. pneumoniae* に対して CAM, azithromycin, MINO, doxycycline, garenoxacin, levofloxacin, TFLX の MIC を測定した。マクロライド耐性 *M. pneumoniae* 遺伝子解析では、*M. pneumoniae* に対して 23S リボソーム RNA ドメイン V 領域の遺伝子変異を検出した。

5) マイコプラズマ遺伝子検出検査

治験薬投与前に、マイコプラズマ遺伝子検出検査のための検体（咽頭ぬぐい液）を採取した。検体は集中検査機関が回収し、集中検査機関では loop mediated isother-

mal amplification (LAMP) 法で検査を実施した。

6) マイコプラズマ抗体検査

治験薬投与前および投与終了時又は中止時にマイコプラズマ抗体検査のための検体（血清）を採取した。検体は集中検査機関が回収し、集中検査機関では particle agglutination (PA) 法で検査を実施した。

7) 臨床検査

治験薬投与前、投与 7 日後および投与終了時又は中止時に、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、LDH、BUN、クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Cl), CPK, CRP (定量) を測定した。尿の採取が可能な患者では、尿糖、尿蛋白、ウロビリノゲン、尿沈渣（赤血球、白血球、円柱）を測定した。

8) 有害事象の調査

治験薬との因果関係にかかわらず、治験薬投与開始時から関節評価時の観察・検査終了時まで治験薬が投与された患者に生じたすべての好ましくない又は意図しない徴候（臨床検査値、呼吸数の異常変動を含む）、症状又は病気を有害事象とした。臨床検査値の異常変動は、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」²⁾を参考に、臨床検査値が異常変動範囲にあり、何らかの有害な症状・所見を伴う、又はこれらにつながる可能性が示唆される場合、追加検査が必要な場合、あるいは治療が必要な場合に有害事象として取り上げた。有害事象が発現した場合には適切な処置を施すとともに、患者の協力が得られる範囲内で予後が明らかになるまで追跡調査を行った。

10. 評価

1) 感染症重症度

投与開始時の感染症重症度を日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準」³⁾を参考に、「軽症」、「中等症」および「重症」の 3 段階で判定した。

2) 解熱率

投与終了時又は中止時の観察・検査時点で治験責任医師又は治験分担医師が測定した体温（腋窩温）が 37.5°C 未満に低下した患者を「解熱した患者」と定義し、解熱した患者の割合を算出した。ただし、acetaminophen 使用後 4 時間以内に測定した体温は「解熱した患者」の評価に含めないものとした。

3) 発熱持続期間

体温（腋窩温）が初めて 37.5°C 未満に低下した時点を「解熱」と定義し、治験薬投与開始時から解熱までの時間を発熱持続期間として算出した。ただし、acetaminophen 使用後 4 時間以内に測定した体温は「解熱」の評価に含めないものとした。

4) 臨床効果

日本化学療法学会「小児科領域抗菌薬臨床試験におけ

る判定基準³⁾のうち、マイコプラズマ肺炎と同様に咳を主要症状とする百日咳の基準である「百日咳の臨床効果判定基準」を参考とした臨床効果判定基準を用い、投与終了時又は中止時の臨床効果を体温および臨床症状・所見の推移から「著効」、「有効」、「やや有効」および「無効」の4段階で判定した。種々の理由でいずれの判定もできない場合は、「判定不能」とした。

5) 治癒判定

臨床効果が有効以上と判定された患者に対し、治癒判定時の治癒判定を臨床症状・所見の推移から「治癒」および「治癒せず」の2段階で判定した。種々の理由でいずれの判定もできない場合は、「判定不能」とした。

6) 完全治癒判定

治癒判定が治癒と判定された患者に対し、関節評価時の完全治癒判定を臨床症状・所見の推移およびマイコプラズマ培養検査の結果から「完全治癒」、「再発又は再感染」、「マイコプラズマ感染」および「マイコプラズマ以外の感染」の4段階で判定した。

7) 微生物学的効果

投与終了時又は中止時、治癒判定時および関節評価時の細菌学的効果を抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)⁴⁾の別添である「微生物学的評価法のためのガイダンス」を参考とした判定基準により、「消失」および「存続」の2段階で判定した。種々の理由で、いずれの判定もできない場合は「判定不能」とした。

8) 安全性の評価

治験投与開始後に出現した有害事象に対し、治験薬との因果関係を「関係あり」および「関係なし」の2段階で判定した。

11. 症例の取り扱いと固定

医学専門家、治験調整医師および安全性評価検討委員の意見および助言を参考に症例検討を行い、患者およびデータの解析上の取扱いを決定した。解析対象集団は以下のように規定した。

1) Intention to treat 解析対象集団 (ITT)

本治験に割り付けられたすべての患者集団

2) 治験実施計画書に適合した対象集団 [per protocol set (PPS)]

ITTのうち、対象疾患に合致(マイコプラズマ抗体検査、マイコプラズマ培養検査、マイコプラズマ遺伝子検出検査のいずれかで *M. pneumoniae* が陽性)し、選択基準を満たし、以下のような薬効評価に影響を及ぼすと判断される患者を除いた集団

- ①除外基準違反に該当するもの
- ②併用禁止薬違反に該当するもの
- ③中止基準に該当するが中止しなかったもの
- ④用法・用量・投与期間の設定に違反したもの
- ⑤治験薬が3日間以上投与されていないもの
- ⑥投与終了時又は中止時に治験責任医師又は治験分担医

Table 1. Subjects evaluated in analysis

Population	Treatment group		Total
	TFLX	CAM	
ITT	33	30	63
PPS	6	8	14

ITT: Intention to treat, PPS: per protocol set

師による体温の測定が行われていないもの

3) 安全性解析対象集団

治験薬が1回以上投与され、経過観察が行われた患者による集団

12. 統計解析

1) 有効性の解析

主要な解析として、ITTを対象に投与終了時又は中止時の投与群毎の解熱率とその95%信頼区間、解熱率の群間差とその95%信頼区間を算出した。ただし、投与直前の測定で37.5℃未満の患者、服薬が3日未満(投与開始日に2回服薬の場合は5回未満、投与開始日に1回服薬の場合は4回未満)の患者および投与終了時又は中止時の体温のデータがない患者は判定不能とし、判定不能も対象者数に含めて計算した。

副次的な解析として、PPSを対象に投与終了時又は中止時の解熱率を、ITT又はPPSを対象に発熱持続期間、投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率、投与終了時又は中止時、治癒判定時、関節評価時の *M. pneumoniae* の消失率、投与終了時又は中止時の原因菌として検出された一般細菌の消失率、*M. pneumoniae* の薬剤感受性別有効率、治癒判定時の治癒率、関節評価時の完全治癒率を算出した。マクロライド耐性 *M. pneumoniae* の定義は、日本マイコプラズマ学会で報告されているブレイクポイント暫定案⁵⁾および国立感染症研究所の「肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) 検査マニュアル⁶⁾を基に、「CAMのMICが16 µg/mL以上又は23SリボソームRNAドメインV領域の遺伝子変異(A2063C, A2063G, A2064G又はC2617G)のいずれかが認められた株」と設定した。

2) 安全性の解析

ICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J)で読み替えた有害事象の器官別大分類(SOC)および基本語(PT)別の対象者数、発現者数、発現件数を示し、発現率およびその95%信頼区間を算出した。

II. 結 果

1. 症例構成

各解析対象集団の患者数をTable 1に示した。本治験では治験に登録した患者63名(TFLX群33名, CAM群30名)のすべてをITTに採用した。また、ITTのうち、治験実施計画書に適合した14名(TFLX群6名, CAM群8名)をPPSに採用した。PPSの除外理由は

Table 2. Subject summaries in the intention to treat population

Parameters	Classification	Number of subjects (%)	
		TFLX 33	CAM 30
Gender	Male	15 (45.5)	15 (50.0)
	Female	18 (54.5)	15 (50.0)
Age (yr)	1	2 (6.1)	8 (26.7)
	2-5	19 (57.6)	10 (33.3)
	6-11	9 (27.3)	11 (36.7)
	12≤	3 (9.1)	1 (3.3)
Weight (kg)	< 10	1 (3.0)	7 (23.3)
	10≤, < 20	21 (63.6)	14 (46.7)
	20≤, < 30	7 (21.2)	7 (23.3)
	30≤, < 40	1 (3.0)	0 (0)
	40≤	3 (9.1)	2 (6.7)
Inpatient or outpatient	Inpatient	2 (6.1)	4 (13.3)
	Outpatient	31 (93.9)	26 (86.7)
Severity of infection	Mild	25 (75.8)	22 (73.3)
	Moderate	8 (24.2)	7 (23.3)
	Severe	0 (0)	1 (3.3)
Underlying disease and / or complication	No	20 (60.6)	14 (46.7)
	Yes	13 (39.4)	16 (53.3)
Level of influence on the infectious disease	Slightly	10 (30.3)	16 (53.3)
	Moderate	3 (9.1)	0 (0)
	Serious	0 (0)	0 (0)
Previous history	No	31 (93.9)	27 (90.0)
	Yes	2 (6.1)	3 (10.0)
Drug allergies	No	32 (97.0)	30 (100)
	Yes	1 (3.0)	0 (0)
Previous antimicrobial treatment	No	33 (100)	30 (100)
	Yes	0 (0)	0 (0)

「用法・用量・投与期間違反」が4名（TFLX群3名，CAM群1名），「併用薬剤および併用療法違反」が1名（TFLX群），「その他の検討事項（マイコプラズマ陰性）」が44名（TFLX群23名，CAM群21名）であった。また，治験に登録した患者63名（TFLX群33名，CAM群30名）すべてを安全性解析対象集団とした。

2. 患者背景

1) 人口統計学的データおよび他のベースライン時の特性

ITTおよびPPSの人口統計学的データおよび他のベースライン時の特性をTable 2およびTable 3に示した。ITTおよびPPSで，TFLX群とCAM群の人口統計学的データおよび他のベースライン時の特性に群間の偏りはなかった。

3. 有効性

1) 投与終了時又は中止時の解熱率（ITT）

投与終了時又は中止時の解熱率およびその95%信頼区間は，TFLX群で93.9%（31/33名）および79.8%～99.3%，CAM群で80.0%（24/30名）および61.4%～92.3%であった。また，解熱率の群間差は13.9%で，その95%信頼区間は-2.5%～30.4%であった（Table 4）。

投与直前の測定で37.5℃未満（TFLX群1名，CAM群5名）および服薬が3日未満（TFLX群1名）を判定不能とし対象から除いた場合，投与終了時又は中止時の解熱率およびその95%信頼区間は，TFLX群で100%（31/31名）および88.8%～100%，CAM群で96.0%（24/25名）および79.6%～99.9%であった。また，解熱率の群間差は4.0%で，その95%信頼区間は-3.7%～11.7%であった（Table 5）。ITTに対する治験薬の投与期間の平均±標準偏差（中央値，範囲）は，TFLX群で9.8±2.9日間（9.0日間，2～14日間），CAM群で9.4±3.3日間（8.0日間，3～15日）であった。

2) 投与終了時又は中止時の解熱率（PPS）

投与終了時又は中止時の解熱率は，TFLX群で100%（6/6名），CAM群で75.0%（6/8名）であった。

3) 発熱持続期間

ITTでの発熱持続期間の中央値は，TFLX群で30.1時間，CAM群で50.4時間であった。PPSでの発熱持続期間の中央値は，TFLX群で48.3時間，CAM群で40.9時間であった。

4) 投与終了時又は中止時の臨床効果の有効率

ITTの有効率は，TFLX群で97.0%（32/33名），CAM

Table 3. Subject summaries in the per protocol set population

Parameters	Classification	Number of subjects (%)	
		TFLX 6	CAM 8
Gender	Male	0 (0)	5 (62.5)
	Female	6 (100)	3 (37.5)
Age (yr)	1	0 (0)	0 (0)
	2-5	2 (33.3)	2 (25.0)
	6-11	2 (33.3)	5 (62.5)
	12≤	2 (33.3)	1 (12.5)
Weight (kg)	< 10	0 (0)	0 (0)
	10≤, < 20	2 (33.3)	4 (50.0)
	20≤, < 30	1 (16.7)	3 (37.5)
	30≤, < 40	1 (16.7)	0 (0)
	40≤	2 (33.3)	1 (12.5)
Inpatient or outpatient	Inpatient	0 (0)	1 (12.5)
	Outpatient	6 (100)	7 (87.5)
Severity of infection	Mild	4 (66.7)	4 (50.0)
	Moderate	2 (33.3)	4 (50.0)
	Severe	0 (0)	0 (0)
Underlying disease and / or complication	No	2 (33.3)	4 (50.0)
	Yes	4 (66.7)	4 (50.0)
Level of influence on the infectious disease	Slightly	3 (50.0)	4 (50.0)
	Moderate	1 (16.7)	0 (0)
	Serious	0 (0)	0 (0)
Previous history	No	6 (100)	8 (100)
	Yes	0 (0)	0 (0)
Drug allergies	No	5 (83.3)	8 (100)
	Yes	1 (16.7)	0 (0)
Previous antimicrobial treatment	No	6 (100)	8 (100)
	Yes	0 (0)	0 (0)

Table 4. Alleviation rate at end of treatment in the intention to treat population

Group	Subjects	Alleviation	Alleviation rate* (%)	95% CI (%)	Difference of alleviation rate (%)	95% CI of difference of alleviation rate (%)
TFLX	33	31	93.9	79.8, 99.3	13.9	- 2.5, 30.4
CAM	30	24	80.0	61.4, 92.3	—	—

*Alleviation rate (%) = (Number of subjects reached alleviation of fever / Subjects) × 100

Table 5. Alleviation rate at end of treatment, excluding indeterminate in the intention to treat population

Group	Subjects	Alleviation	Alleviation rate* (%)	95% CI (%)	Difference of alleviation rate (%)	95% CI of difference of alleviation rate (%)
TFLX	31	31	100	88.8, 100	4.0	- 3.7, 11.7
CAM	25	24	96.0	79.6, 99.9	—	—

*Alleviation rate (%) = (Number of subjects reached alleviation of fever / Subjects) × 100

群で 90.0% (27/30 名) であった (Table 6)。判定不能の患者 (TFLX 群 1 名) を対象から除いた場合の有効率は、TFLX 群で 100% (32/32 名)、CAM 群で 90.0% (27/30 名) であった (Table 7)。

PPS の有効率は、TFLX 群で 100% (6/6 名)、CAM

群で 100% (8/8 名) であった。

5) 投与終了時又は中止時、治癒判定時、関節評価時の *M. pneumoniae* の消失率

ITT のうち *M. pneumoniae* が検出された患者の評価時期ごとの患者別菌消失率は、投与終了時又は中止時では

Table 6. Clinical efficacy at end of treatment in the intention to treat population

Group	Subjects	Clinical efficacy					Efficacy* (%)	95% CI (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Indeterminate		
TFLX	33	23	9	0	0	1	97.0	84.2, 99.9
CAM	30	20	7	0	3	0	90.0	73.5, 97.9

*Efficacy (%) = ("Excellent and Good" / Subjects) × 100

Table 7. Clinical efficacy at end of treatment, excluding indeterminate in the intention to treat population

Group	Subjects	Clinical efficacy				Efficacy* (%)	95% CI (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor		
TFLX	32	23	9	0	0	100	89.1, 100
CAM	30	20	7	0	3	90.0	73.5, 97.9

*Efficacy (%) = ("Excellent and Good" / Subjects) × 100

Table 8. Bacteriological efficacy against *M. pneumoniae*

Visit	Group	Subjects	Bacteriological efficacy			Eradication rate* (%)	95% CI (%)
			Eradication	Persistence	Indeterminate		
End of treatment	TFLX	4	4	0	0	100	—
	CAM	6	4	2	0	66.7	22.3, 95.7
Test of cure	TFLX	3	3	0	0	100	—
	CAM	4	3	1	0	75.0	—
Evaluation of joint	TFLX	4	4	0	0	100	—
	CAM	6	5	1	0	83.3	35.9, 99.6

*Eradication rate (%) = (Eradication / Subjects) × 100

TFLX 群で 4/4 名, CAM 群で 3/5 名, 治癒判定時では TFLX 群で 3/3 名, CAM 群で 3/4 名, 関節評価時では TFLX 群で 4/4 名, CAM 群で 4/5 名であった。また, 評価時期ごとの *M. pneumoniae* の菌消失率は, 投与終了時又は中止時では TFLX 群で 4/4 株, CAM 群で 66.7% (4/6 株), 治癒判定時では TFLX 群で 3/3 株, CAM 群で 3/4 株, 関節評価時では TFLX 群で 4/4 株, CAM 群で 83.3% (5/6 株) であった (Table 8)。*M. pneumoniae* が検出された患者に対する治験薬の投与期間は, TFLX 群で 8~13 日, CAM 群で 7~15 日であった。なお, 治癒判定の実施時期に関する逸脱が TFLX 群で 1 名および CAM 群で 1 名あったため, 治癒判定時の対象患者は TFLX 群で 3 名および CAM 群で 4 名であった。

PPS の評価時期ごとの *M. pneumoniae* の患者別菌消失率および *M. pneumoniae* の菌消失率は, ITT と同一であった。

6) 投与終了時又は中止時の一般細菌の消失率

一般細菌が原因菌として検出された患者の投与終了時又は中止時の患者別菌消失率は, ITT では TFLX 群で 81.0% (17/21 名), CAM 群で 40.0% (8/20 名), PPS では TFLX 群で 60% (3/5 名), CAM 群で 3/4 名であった。

原因菌として検出された一般細菌の投与終了時又は中止時の菌消失率は, ITT では TFLX 群で 85.2% (23/27 株), CAM 群で 57.1% (16/28 株), PPS では TFLX 群で 60% (3/5 株), CAM 群で 83.3% (5/6 株) であった。

ITT で検出された主な原因菌の投与終了時又は中止時の菌消失率は, TFLX 群では *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* で 100% (9/9 株), *Haemophilus influenzae* で 87.5% (7/8 株) であり, CAM 群では *M. (B.) catarrhalis* で 77.8% (7/9 株), *H. influenzae* で 30.0% (3/10 株) であった。

7) *M. pneumoniae* の薬剤感受性別有効率

マクロライド耐性 *M. pneumoniae* の頻度分布を Table 9 に示した。ITT のうち *M. pneumoniae* が検出された患者のマクロライド耐性の有無別の有効率は, TFLX 群でいずれも 2/2 名, CAM 群で 2/2 名および 4/4 名であった。

PPS のうち *M. pneumoniae* が検出された患者のマクロライド耐性の有無別の有効率は, ITT と同一であった。

8) 治癒判定時の治癒率

ITT のうち投与終了時又は中止時の臨床効果が有効以上の患者を対象とした治癒判定時の治癒率は, TFLX 群で 83.3% (25/30 名), CAM 群で 84.6% (22/26 名) で

Table 9. Frequency distribution of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in the intention to treat population

Antibiotic susceptibility	Number of clinical isolates (%)		MIC of CAM ($\mu\text{g/mL}$)	Mutations	Number of clinical isolates (%)	
	TFLX (n=4)	CAM (n=6)			TFLX (n=4)	CAM (n=6)
Sensitive	2 (50.0)	4 (66.7)	<16	No	2 (50.0)	4 (66.7)
Resistant	2 (50.0)	2 (33.3)	16 \leq	No	0 (0)	0 (0)
				Yes	2 (50.0)	2 (33.3)
			<16	Yes	0 (0)	0 (0)

あった。

PPSのうち投与終了時又は中止時の臨床効果が有効以上の患者を対象とした治癒判定時の治癒率は、TFLX群で100%(5/5名)、CAM群で100%(7/7名)であった。なお、治癒判定の実施時期に関する逸脱がTFLX群で1名およびCAM群で1名あったため、治癒判定時の対象患者はTFLX群で5名およびCAM群で7名であった。

9) 関節評価時の完全治癒率

ITTのうち治癒判定時に治癒と判定された患者を対象とした関節評価時の完全治癒率は、TFLX群で84.0%(21/25名)、CAM群で86.4%(19/22名)であった。いずれの投与群でも再発又は再感染はなかった。

PPSのうち治癒判定時に治癒と判定された患者を対象とした関節評価時の完全治癒率は、TFLX群で100%(5/5名)、CAM群で71.4%(5/7名)であり、いずれの投与群でも再発又は再感染はなかった。

4. 安全性

因果関係別有害事象発現率をTable 10に示した。安全性解析対象集団63名に死亡、その他の重篤な有害事象は発現しなかった。重篤以外の重要な有害事象は、TFLX群で4名に4件、CAM群で5名に6件発現した。そのうち治験薬との因果関係ありの有害事象は、TFLX群で1名に1件(多形紅斑)、CAM群で1名に2件(下痢および嘔吐各1件)発現した。投与中止の理由となった有害事象は、TFLX群で治験薬との因果関係ありの有害事象(多形紅斑)が1名に1件発現し、CAM群では発現しなかった。

有害事象の発現率は、TFLX群で66.7%(22/33名、34件)、CAM群で66.7%(20/30名、31件)であった。治験薬との因果関係ありの有害事象の発現率は、TFLX群で15.2%(5/33名、5件)、CAM群で10.0%(3/30名、4件)であった。

発現率5%以上の有害事象は、TFLX群では鼻咽頭炎および上気道の炎症が各15.2%(5/33名、5件)、嘔吐、便秘、ヘルパンギーナおよび蕁麻疹が各6.1%(2/33名、2件)であった。CAM群では下痢が13.3%(4/30名、4件)、嘔吐、胃腸炎および鼻漏が各10.0%(3/30名、3件)、気管支炎、上気道の炎症、喘息および発疹が各6.7%(2/30名、2件)であった。

関節所見の異常はTFLX群、CAM群ともに発現しなかった。関節に関連する有害事象はTFLX群およびCAM群で成長痛が各1件発現し、薬剤との因果関係はいずれもなしであった。

III. 考察

本治験は、TFLXの小児マイコプラズマ肺炎に対する有効性および安全性を検討することを目的として実施した。また、本治験は日常診療下でのTFLXの有効性を検討するためにマイコプラズマ肺炎が疑われた小児患者を対象とし、ITTを主要評価項目の解析対象集団に設定した。

ITTには本治験に登録された全患者63名(TFLX群33名、CAM群30名)が採用されたが、そのうちPPSに採用されたのは14名(TFLX群6名、CAM群8名)であった。また、登録された患者の半数以上が5歳以下の患者であった。

有効性に関しては、ITTでの投与終了時又は中止時の解熱率は、TFLX群で93.9%(31/33名)、CAM群で80.0%(24/30名)、有効率は、TFLX群で97.0%(32/33名)、CAM群で90.0%(27/30名)であった。また、発熱持続期間の中央値は、TFLX群で30.1時間、CAM群で50.4時間であり、TFLX群で約20時間短かく、TFLXは*M. pneumoniae*感染が疑われたマイコプラズマ肺炎患者に対し、CAMと同程度の高い解熱率と有効率を示し、CAMに比べて早期に解熱すると考えられた。PPSでは、投与終了時又は中止時の解熱率はTFLX群で100%(6/6名)、CAM群で75.0%(6/8名)、有効率はTFLX群で100%(6/6名)、CAM群で100%(8/8名)であった。また、発熱持続期間の中央値は、TFLX群で48.3時間、CAM群で40.9時間であり、TFLXは*M. pneumoniae*陽性が確認されたマイコプラズマ肺炎患者に対しても、同様に高い解熱率と有効率を示すと考えられた。なお、TFLX群で治癒判定時および関節評価時の治癒率および完全治癒率は有効率に比べて低下したが、その程度はCAM群での低下と大きく異なるものではなかった。

微生物学的効果に関しては、投与終了時又は中止時の*M. pneumoniae*の患者別菌消失率はTFLX群で4/4名、CAM群で3/5名、マクロライド耐性*M. pneumoniae*の菌消失率はTFLX群で2/2株、CAM群で0/2株であり、

Table 10. Adverse events and Adverse drug reactions

System Organ Class and High Level Group Term		TFLX [n = 33]				CAM [n = 30]			
		Adverse event		Adverse drug reaction		Adverse event		Adverse drug reaction	
Preferred Term	Subjects (Incidence*)	Events	Subjects (Incidence*)	Events	Subjects (Incidence*)	Events	Subjects (Incidence*)	Events	
Total	22 (66.7)	34	5 (15.2)	5	20 (66.7)	31	3 (10.0)	4	
Gastrointestinal disorders	5 (15.2)	5	3 (9.1)	3	7 (23.3)	9	2 (6.7)	3	
Vomiting	2 (6.1)	2	0	0	3 (10.0)	3	1 (3.3)	1	
Constipation	2 (6.1)	2	2 (6.1)	2	1 (3.3)	1	0	0	
Diarrhea	1 (3.0)	1	1 (3.0)	1	4 (13.3)	4	2 (6.7)	2	
Glossitis	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
General disorders and administration site conditions	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
Instillation site swelling	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
Immune system disorders	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Seasonal allergy	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Infections and infestations	9 (27.3)	10	0	0	8 (26.7)	9	0	0	
Nasopharyngitis	5 (15.2)	5	0	0	0	0	0	0	
Herpangina	2 (6.1)	2	0	0	0	0	0	0	
Bronchitis	1 (3.0)	1	0	0	2 (6.7)	2	0	0	
Otitis media acute	1 (3.0)	1	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
Varicella	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Gastroenteritis	0	0	0	0	3 (10.0)	3	0	0	
Beta haemolytic streptococcal infection	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
Acute sinusitis	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
Herpes virus infection	0	0	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
Injury, poisoning and procedural complications	3 (9.1)	4	0	0	0	0	0	0	
Animal bite	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Arthropod sting	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Excoriation	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Contusion	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (3.0)	1	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
Growing pains	1 (3.0)	1	0	0	1 (3.3)	1	0	0	
Nervous system disorders	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Presyncope	1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (18.2)	6	0	0	7 (23.3)	7	0	0	
Upper respiratory tract inflammation	5 (15.2)	5	0	0	2 (6.7)	2	0	0	
Asthma	1 (3.0)	1	0	0	2 (6.7)	2	0	0	
Rhinorrhea	0	0	0	0	3 (10.0)	3	0	0	

(Continued)

TFLX はマクロライド耐性 *M. pneumoniae* に対して CAM を上回る *M. pneumoniae* 消失率を示すと考えられた。

安全性に関しては、TFLX 群でみられた有害事象はこれまでに TFLX でみられた有害事象⁷⁻⁹⁾と同様のもので

あり、また CAM 群と有害事象の内容、発現頻度および程度に大きな違いはなかった。また、関節所見の異常も認められず、関節に関連する有害事象も 1 件（成長痛）と CAM 群と同程度の発現であり、薬剤との因果関係もなかったことから、TFLX が関節異常を誘発する可能性は

Table 10. (Continued)

System Organ Class and High Level Group Term		TFLX [n = 33]				CAM [n = 30]			
		Adverse event		Adverse drug reaction		Adverse event		Adverse drug reaction	
Preferred Term		Subjects (Incidence*)	Events						
Skin and subcutaneous tissue disorders		5 (15.2)	5	1 (3.0)	1	3 (10.0)	3	0	0
Urticaria		2 (6.1)	2	0	0	0	0	0	0
Eczema		1 (3.0)	1	0	0	1 (3.3)	1	0	0
Erythema polymorphe		1 (3.0)	1	1 (3.0)	1	0	0	0	0
Sweat rash		1 (3.0)	1	0	0	0	0	0	0
Rash		0	0	0	0	2 (6.7)	2	0	0
Investigations		1 (3.0)	1	1 (3.0)	1	1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
Haematology investigations (incl blood groups)		1 (3.0)	1	1 (3.0)	1	0	0	0	0
Eosinophil count increased		1 (3.0)	1	1 (3.0)	1	0	0	0	0
Renal and urinary tract investigations and urinalyses		0	0	0	0	1 (3.3)	1	1 (3.3)	1
Protein urine present		0	0	0	0	1 (3.3)	1	1 (3.3)	1

*Incidence (%) = (Subjects with Adverse event or Adverse drug reaction / Subjects) × 100

低く、TFLXの安全性に大きな懸念はないと考えられた。

近年、小児呼吸器感染症患者から分離される *M. pneumoniae* の多くがマクロライド耐性を示している¹⁰⁾だけでなく、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* についてもマクロライド系薬に対する耐性化が進んでいることが報告されている¹¹⁾。本治験では登録された患者の半数以上が小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017¹⁾で細菌性およびウイルス性肺炎の頻度が高いとされている5歳以下の患者でありウイルスに対する検査は実施していないものの、マイコプラズマ肺炎を疑った患者から一般細菌が原因菌として検出された場合であってもTFLXは高い有効性を示した。TFLXと同様にマクロライド系薬が無効で抗菌薬を使用する必要があると判断された場合の第二選択薬として推奨されているMINO¹²⁾は、*H. influenzae* が適応菌種に含まれていないため、*H. influenzae* が原因菌となる場合の治療は困難である。しかし、TFLXは一般細菌感染を合併したマイコプラズマ肺炎患者に対しても有用な薬剤であると考えられた。他の抗菌薬が無効又は効果が期待できない患者に対してカルバペネム系あるいはニューキノロン系薬の経口剤を使用することでマイコプラズマ肺炎を含んだ全肺炎患者の入院率が低下していることも報告されており¹³⁾、TFLXの使用は入院治療が必要となる小児患者を減少させ、保護者の負担軽減や医療経済の面でも大きなメリットがあると考えられる。

また本治験では、TFLXを平均9.8日間で投与することで、マイコプラズマ肺炎患者および *M. pneumoniae* に対する高い有効率と菌消失率を示した。TFLXはこれま

で、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* に対する菌消失率(約60%)がMINO(約80%)に劣っていたこと¹⁴⁾、マクロライド耐性 *M. pneumoniae* に対する5日間の治療では75%は菌が残存していたこと¹⁵⁾、マイコプラズマ肺炎患者に対する平均6.2日間の投与では有効性(96.3%)と菌消失率(61.5%)が乖離していたこと⁹⁾が報告されている。そのため、*M. pneumoniae* の残存やTFLXに対する *M. pneumoniae* の耐性化といったリスクを最小化するためには、TFLXを適切な期間投与する必要があると考えられる。

マイコプラズマ肺炎は学童期での感染が多く、飛沫の拡散により呼吸器系を介して伝播する感染症である。臨床症状が軽快したにもかかわらず気道には *M. pneumoniae* が長期残存し排菌を続けること¹⁶⁾が報告されていることから、集団保育や学校での集団発生や感染拡大を予防するうえでは *M. pneumoniae* を十分に消失させることが非常に重要と考えられる。また成人市中肺炎診療ガイドラインでマイコプラズマ肺炎を含む非定型肺炎疑い患者に対する治療薬にキノロン系薬が推奨されている成人では、マクロライド耐性株の分離頻度が小児より低いことが報告されている¹⁷⁾。そこで、TFLXを小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017に従って7~14日間投与し *M. pneumoniae* を確実に消失させることは、TFLXに対する *M. pneumoniae* の耐性化を防ぐだけでなく、集団発生や感染拡大の予防や、小児でも成人同様にマクロライド耐性 *M. pneumoniae* の増加を抑制するという点でも非常に重要であると考えられる。

以上のことから、TFLXは日常診療下でマイコプラズ

マ肺炎を疑う小児患者に対して CAM と同等の有効性と CAM を上回る微生物学的効果を示し、安全性上も大きな問題がみられない有用な薬剤であり、また小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 で推奨される、マクロライド系薬が無効で抗菌薬を使用する必要があると判断された場合の小児マイコプラズマ肺炎に対する第二選択薬としても有用であると考えられる。さらに TFLX に対する耐性化のリスクを最小化し、ベネフィットを最大化するためには小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 に従って適正に使用するよう心掛けることが重要であると考えられる。

謝 辞

本治験の実施に際し、ご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(順不同、敬称略、治験実施時の所属)。

医療法人ひまわり会神奈川ひまわりクリニック 小野龍太, 医療法人アスクレピオスえのもとクリニック 榎本信哉, 八王寺内科クリニック 壺井圭一, JA 北海道厚生連旭川厚生病院 坂田 宏, 医療法人社団しぶや医院 渋谷友幸, 医療法人 Manna&Baby こどもクリニック 東川昌紀, 医療法人社団嗣業の会外房こどもクリニック 黒木春郎, 県立広島病院 神野和彦, しんぼこどものクリニック 新保敏和, 医療法人薫正会おかざきこどもクリニック 岡崎 寛, 一般財団法人津山慈風会津山中央病院 梶 俊策, 独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院 安藤由香, 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館 西村真二, 医療法人社団順洋会武蔵野総合クリニック 下村 洋, 大分県立病院 大野拓郎, 医療法人とくなが子供クリニック 徳永泰幸, 医療法人原田医院 原田 寛, 医療法人つむら診療所 津村直幹, こんだこども医院 今田 進, 医療法人社団星瞳会まなこどもクリニック 原木真名, 高崎小児科医院 高崎好生, 医療法人しんどう小児科医院 進藤静生, 医療法人やました小児科医院 山下祐二, 医療法人 ISC いなみつこどもクリニック 稲光 毅, 富士重工業健康保険組合太田記念病院 堀 尚明, 独立行政法人国立病院機構小倉医療センター 尾上泰弘, 独立行政法人国立病院機構栃木医療センター 山口禎夫, 独立行政法人国立病院機構福山医療センター 池田政憲, 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター 宮河真一郎, ひさきファミリークリニック 久木良平, 医療法人社団たかはしクリニック 高橋利和, 福井県立病院 津田英夫

利益相反自己申告: 岩田 敏, 尾内一信および砂川慶介(故人)は, TFLX の医学専門家又は治験調整医師としての役割を担い, 富山化学工業株式会社より委託料が提供されている。高山真一郎は TFLX の安全性評価検討委員としての役割を担い, 富山化学工業株式会社より研究料が提供されている。藤岡慶は富山化学工業株式会社の社員である。

砂川慶介先生は, 2015 年 12 月 31 日にご逝去されました。本治験に医学専門家としてご尽力賜りましたことに感謝を申し上げるとともに, 謹んでご冥福をお祈りいたします。

文 献

- 1) 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017 作成委員会: 小児呼吸器感染症診療ガイドライン 2017, 第 1 版, 協和企画, 東京, 2016
- 2) 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
- 3) 砂川慶介, 岩井直一, 豊永義清, 阪田保隆, 春田恒和, 佐藤吉壮, 他: 日本化学療法学会小児科領域抗菌薬臨床試験における判定基準。日化療会誌 2003; 51: 144-51
- 4) 厚生労働省医薬食品局審査管理課: 抗菌薬臨床評価ガイドライン(案)。平成 22 年 8 月
<http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=PCMSTDETAILED&id=495100165>
- 5) 成田光生: マイコプラズマにおけるブレイクポイントの考え方。日マイコプラズマ会誌 2008; 35: 59-60
- 6) 大屋日登美, 堀野敦子, 見理 剛, 佐々木裕子: 肺炎マイコプラズマ (*Mycoplasma pneumoniae*) 検査マニュアル。神奈川県衛生研究所, 国立感染症研究所, 平成 23 年 9 月
<http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/MycoplasmaPn.pdf>
- 7) 堀 誠治, 故 入交昭一郎, 小井戸則彦, 砂川慶介: Tosufloxacin 細粒 10% の小児臨床試験における安全性の検討。日化療会誌 2010; 58(S-2): 78-88
- 8) 岩田 敏, 鈴木賢二, 高山真一郎, 砂川慶介: 小児用 tosofloxacin 細粒の細菌性肺炎, 中耳炎に対する安全性と有効性の検討。日化療会誌 2014; 62: 204-16
- 9) 坂田 宏, 岩田 敏, 尾内一信, 佐藤吉壮, 津村直幹, 砂川慶介: 小児市中肺炎に対する tosofloxacin 細粒 15% の有効性・安全性の臨床評価。日化療会誌 2014; 62: 613-21
- 10) Kawai Y, Miyashita N, Kudo M, Akaike H, Kato A, Nishizawa Y, et al: Nationwide surveillance of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57: 4046-9
- 11) 佐藤吉壮, 豊永義清, 花本秀明, 砂川慶介: 小児科領域感染症における耐性菌に関する 2012 年度サーベイランス。日化療会誌 2014; 62: 118-28
- 12) ファイザー(株): ミノマイシン顆粒 2% 医薬品インタビューフォーム。2015 年 1 月改訂版
- 13) 尾内一信, 砂川慶介: 小児肺炎の外來治療における新規経口抗菌薬の影響。Jpn J Antibiot 2014; 67: 157-66
- 14) 河合泰宏: マクロライド耐性マイコプラズマの疫学と抗菌薬の有効性に関する検討。日化療会誌 2014; 62: 110-7
- 15) Okada T, Morozumi M, Tajima T, Hasegawa M, Sakata H, Ohnari S, et al: Rapid Effectiveness of Minocycline or Doxycycline Against Macrolide-Resistant *Mycoplasma pneumoniae* Infection in a 2011 Outbreak Among Japanese Children. Clin Infect Dis 2012; 55: 1642-9
- 16) 泉川欣一: *Mycoplasma pneumoniae* 感染症の薬剤感受

- 性テストおよびその化学療法。臨と細菌 1980; 7: 203-9
17) Miyashita N, Kawai Y, Akaike H, Ouchi K, Hayashi

T, Kurihara T, et al: Macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in adolescents with community-acquired pneumonia. BMC Infectious Diseases 2012; 12: 1-6

A phase III, randomized, open-label study on 15% tosufloxacin granules in pediatric *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia

Kazunobu Ouchi¹⁾, Shinichiro Takayama²⁾, Yoshitake Fujioka³⁾,
Keisuke Sunakawa^{†4)} and Satoshi Iwata⁵⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

²⁾ Department of Surgical Specialties, National Center for Child Health and Development

³⁾ Clinical Research Department, Toyama Chemical Co., Ltd.

⁴⁾ Formerly: Kitasato University Research Organization for Infection Control Sciences († Deceased)

⁵⁾ Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine

We conducted a randomized and open-label study to evaluate the efficacy and safety of tosufloxacin (TFLX) 6 mg/kg administered twice daily to children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia.

The alleviation rate was 93.9% (31/33 patients) in the TFLX group and 80.0% (24/30 patients) in the clarithromycin (CAM) group. The efficacy rate was 97.0% (32/33 patients) in the TFLX group and 90.0% (27/30 patients) in the CAM group. The efficacy rate for patients who had macrolide-resistant *M. pneumoniae* pneumonia was 2/2 in the TFLX group and 2/2 in the CAM group. In the TFLX group, the eradication rate of *M. pneumoniae* was 4/4 for patients with *M. pneumoniae* and 2/2 for macrolide-resistant *M. pneumoniae*. In the CAM group, the eradication rate of *M. pneumoniae* was 3/5 for patients with *M. pneumoniae* and 0/2 for macrolide-resistant *M. pneumoniae*.

In the TFLX group, the incidence of adverse events was 66.7% (22/33 patients) and of adverse drug reactions was 15.2% (5/33 patients). The most common adverse events were nasopharyngitis (15.2%) and upper respiratory tract inflammation (15.2%). No serious adverse events were reported. In the CAM group, the incidence of adverse events was 66.7% (20/30 patients) and of adverse drug reactions was 10.0% (3/30 patients). The most common adverse events were diarrhea (13.3%), vomiting (10.0%), gastroenteritis (10.0%), and rhinorrhea (10.0%). One serious adverse event was reported in the CAM group, and was considered related to CAM administration. One joint-related adverse event was reported in both groups, and both cases were considered unrelated to TFLX or CAM.

These results showed that TFLX was comparable in its efficacy to CAM, better in its safety than CAM, and offered good bacteriological efficacy. TFLX is useful for the treatment of pediatric patients with *M. pneumoniae*.