

市中肺炎患者における lascufloxacin 注射剤と levofloxacin 注射剤の第 III 相二重盲検比較試験

三木 誠¹⁾・三笠 桂一²⁾・門田 淳一³⁾・迎 寛⁴⁾・藤田 次郎⁵⁾・柳原 克紀⁶⁾
館田 一博⁷⁾・戸塚 恭一⁸⁾・梅本 恭子⁹⁾・谷岡幸代子⁹⁾・河野 茂¹⁰⁾

¹⁾ 日本赤十字社仙台赤十字病院呼吸器内科*

²⁾ 厚生会奈良厚生会病院

(旧 奈良県立医科大学感染症センター)

³⁾ 長崎市立病院機構長崎みなとメディカルセンター

(旧 大分大学医学部附属病院)

⁴⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻呼吸器内科学分野

⁵⁾ 琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

⁶⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

⁷⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

⁸⁾ 大坪会北多摩病院

⁹⁾ 杏林製薬株式会社臨床開発センター

¹⁰⁾ 長崎大学

受付日：2020 年 10 月 5 日 受理日：2020 年 12 月 7 日

新規レスピラトリーキノロン lascufloxacin (LSFX) 注射剤の市中肺炎患者における有効性および安全性を検討することを目的として、levofloxacin (LVFX) 注射剤を対照とした第 III 相無作為化二重盲検比較試験を実施した。用法・用量および投与期間は、LSFX 群では 1 日 1 回 LSFX 150 mg (負荷投与として初日は 300 mg) を、LVFX 群では 1 日 1 回 LVFX 500 mg を、いずれも 7~14 日間点滴静脈内投与とした。

主要評価項目である投与終了・中止 7 日後の治癒率は、LSFX 群 95.2% (119/125 例)、LVFX 群 90.0% (108/120 例) であり、LVFX 500 mg に対する LSFX 150 mg の非劣性が検証された。副次評価項目は、投与 3 日後の早期有効率が LSFX 群 93.2% (124/133 例)、LVFX 群 94.0% (125/133 例)、投与終了・中止時の有効率が LSFX 群 97.0% (128/132 例)、LVFX 群 93.8% (120/128 例)、被験者別の菌消失率が LSFX 群 97.6% (41/42 例)、LVFX 群 91.7% (44/48 例) であった。

副作用発現率は、LSFX 群 25.9% (37/143 例)、LVFX 群 36.4% (52/143 例) であった。両群ともに死亡例や高度の副作用発現例はなく、安全性上の大きな問題は認められなかった。

以上の成績より、LSFX 150 mg (初日 300 mg) 1 日 1 回点滴静脈内投与は、非定型肺炎を含む市中肺炎患者に対して投与早期から高い有効性を示し、安全性にも大きな問題はないと考えられた。

Key words: community-acquired pneumonia, lascufloxacin, injection, clinical trial, levofloxacin

はじめに

肺炎は、発症頻度、生命予後、生活の質、社会に

与える影響などの点で最も重要な感染症の一つであり、現在本邦では市中肺炎患者の 7 割が入院加療を受け、年間 7 万人以上が病院で死亡すると推定され

*宮城県仙台市太白区八木山本町 2-43-3

ている¹⁾。入院を要する細菌性市中肺炎患者の治療薬としては、第一選択薬であるβ-ラクタム系抗菌薬の他に、本邦で唯一の注射用レスピラトリーキノロンであるlevofloxacin (LVFX) 注射剤や、非定型肺炎が疑われる場合にはマクロライド系抗菌薬等が使用される¹⁾。しかし、近年本邦では *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* など呼吸器感染症主要原因菌のβ-ラクタム系およびマクロライド系抗菌薬に対する感受性低下や耐性化が課題となっている²⁻⁵⁾。また、LVFXもグラム陽性菌の *S. pneumoniae* や *Staphylococcus aureus* など感受性の経時的な低下が報告されている²⁻⁵⁾。

Lascufloxacin (LSFX) は、呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の新たな治療薬として杏林製薬株式会社が創製した新規のレスピラトリーキノロンである。本剤は、嫌気性菌を含めた呼吸器感染症の主要な原因菌に対して強い抗菌活性を有し^{6,7)}、肺移行性の高い特徴的な体内動態から、投与後1~24時間をとおして肺胞上皮被覆液中または肺胞マクロファージ中では血漿中に比べ15倍以上高い濃度推移を示すことが確認されている⁸⁾。本邦では2019年9月に経口剤(ラスビック[®]錠75mg)が1日1回75mgの用法・用量で承認されたが、さらに、より重症度の高い呼吸器感染症に対する治療薬として注射剤の開発も進められた。注射剤の用法・用量は、誤嚥性肺炎や近年市中肺炎の原因菌としても注目される嫌気性菌^{1,9)}への有効性も考慮し、負荷投与として初日300mg、2日目以降は150mgを1日1回投与と設定された。LSFXの血中半減期は約15時間と比較的長く、同一用量を反復投与した場合は定常状態到達までに数日を要する¹⁰⁾。このため初日の負荷投与は本剤の薬物動態に適った投与方法であり、治療早期からの有効性に寄与するものと考えられた。

今回、非定型肺炎を含む市中肺炎患者を対象に、同系薬のLVFX注射剤を対照とした無作為化二重盲検比較試験を行い、LSFX注射剤の有効性及び安全性を評価した。

本試験は、各実施医療機関の治験審査委員会において審査を受け承認された後、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則およびGCPガイドラインに準拠して実施した(臨床試験登録先:日本医薬情報センター, 登録番号: JapicCTI-163301)。

1. 対象と方法

1. 対象

本試験は、2016年7月から2017年5月にかけて全国88の医療機関で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験として実施した。対象は16歳以上80歳未満の市中肺炎と診断された入院加療が必要な日本人患者とし、目標症例数は各群140例と設定した。本試験に先立ち、治験責任医師等が治験の目的および方法、予想される利益および不利益、健康被害の補償などについて、患者に説明文書を手渡し十分な説明をしたうえで、治験への参加について患者の自由意思による同意を文書で得た。また、20歳未満の患者については、別途代諾者からも文書同意を得た。

選択基準は、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)」¹¹⁾を参考に、市中肺炎患者のうち以下の事項をすべて満たす患者を対象とした。①肺炎発症前2週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴がなく急性に発症、②胸部画像上急性に出現した明らかな浸潤影を認める、③次の5項目のうち1項目以上を満たす:「咳嗽」、「膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化」、「聴打診上の異常所見」、「呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つあるいはすべてが悪化」、「発熱37℃以上」、④次の3項目のうち1項目以上を満たす:「CRP陽性」、「白血球増加または桿状核球>15%」、「低酸素血症」。なお、キノロン系抗菌薬に対する過敏症または重篤な副作用の既往がある患者、肝臓、腎臓、心臓に重篤な機能障害を有している患者、重度または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者、集中治療室管理または人工呼吸補助を必要とする患者は除外した。

2. 治験薬

被験薬として、1バイアル中にLSFX 150mgを含有する薬液を専用希釈液で希釈した微黄色澄明~淡黄色澄明の製剤を用いた。対照薬には、1バイアル中にLVFX 500mgを含有する薬液を生理食塩液で希釈した黄色~帯緑黄色澄明の製剤を用いた。なお、両治験薬は外見上識別可能であるため、医療機関では非盲検スタッフを指定し、そのスタッフが薬剤の調製等に関する業務を行い、調整後の治験薬および点滴筒はカバーで覆うことで識別不能性を確保した。

3. 薬剤の割付けおよび症例登録

治験薬割付責任者（イーピーエス株式会社）が最小化法により無作為に各群の症例数を1:1で割り付けた割付表を作成し、これに従い治験薬を割り付けた。割付表は密封のうえ、開鍵時まで厳重に保管した。

症例登録は、患者選択のバイアスを回避するために中央登録方式を採用し、各群の患者背景をもとに動的割付を行った。

4. 投与方法および投与期間

LSFX 群ではLSFX 150 mg（投与初日は300 mg）を、LVFX 群ではLVFX 500 mgを、両群とも1日1回点滴静脈内投与した。

投与期間は、「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」¹¹⁾を参考に、両群とも7~14日間に設定した。なお、投与3日後以降で治癒または症状の改善により継続投与が不要と判断された場合には、7日間未満での投与中止を可能とした。

5. 併用禁止薬および併用禁止療法

試験期間中は、全身性の抗菌薬（マクロライド系抗菌薬の長期投与は除く）、抗真菌薬、抗結核薬、抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬（プレドニゾン換算で1日量10 mg以下の経口剤および吸入ステロイド薬は除く）、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、免疫抑制薬、解熱消炎鎮痛薬（頓用使用および抗血栓目的の使用は除く）、フルルピプロフェン注射剤、治験薬と相互作用を示す可能性がある一部の薬剤の使用を禁止した。また、治験薬の薬効評価に影響を及ぼす気管切開等の処置も禁止した。

6. 検査・調査項目および実施時期

(1) 患者背景

投与開始前に、感染症診断名、性別、生年月日、身長、体重、既往歴、治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療、合併症、併用薬、併用療法を調査した。妊娠可能な女性については妊娠検査により妊娠の有無を確認した。また、肺炎重症度の判定には、「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」¹¹⁾を参考にPORTスコアを使用した。

(2) 臨床症状

投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時(End of Treatment; EOT)、投与終了・中止7日後(Test of Cure; TOC)に、身体所見（意識レベル、呼吸

数、咳嗽、喀痰量・喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、胸水）、体温、酸素飽和度（必要に応じて動脈血液ガス）、白血球数、白血球分画、赤血球数、血小板数、CRPを調査した。

(3) 胸部画像

投与開始前に胸部X線検査および胸部CT検査、投与3日後、EOT時およびTOC時に胸部X線検査を実施した。なお、可能な限りTOC時にも胸部CT検査を実施した。

(4) 微生物学的検査

一般細菌の検索については、投与開始前、投与3日後、EOT時、TOC時に採取した喀痰等の検体を用いて培養検査を行い、原因菌および投与後出現菌を実施医療機関で特定した。原因菌および投与後出現菌と推定された菌株は、微生物学的検査機関（株式会社LSIメディエンス）に送付し、微生物学的検査機関は、送付された菌の再同定を行ったうえでClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の規定する方法に準じて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。なお耐性区分判定のため*S. aureus*が分離された場合にはoxacillinを、*S. pneumoniae*の場合にはbenzylpenicillinを、*H. influenzae*の場合にはampicillinを測定薬剤に追加した。また、投与開始前に実施医療機関にて尿中肺炎球菌抗原検査の実施および喀痰の採取ができた場合には喀痰中肺炎球菌抗原検査をあわせて実施した。

非定型病原体の検索については、実施医療機関にて尿中レジオネラ抗原検査および咽頭ぬぐい液中マイコプラズマ抗原検査を実施した。また、微生物学的検査機関にて投与開始前に採取された喀痰等の検体を用いたマイコプラズマLAMP法検査、ならびに投与開始前およびTOC時の検体を用いた*Mycoplasma pneumoniae*と*Chlamydia pneumoniae*の血清抗体価測定（それぞれPA法とmicro IF法を使用）を実施した。投与開始前にこれらの抗原検査結果が陽性または判定不能の場合は培養検査を行い、微生物学的検査機関にて各種抗菌薬に対する感受性を測定した。

(5) 有害事象

有害事象は、治験薬を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

検査値の異常変動を含む), 症状または病気とし, 本治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。臨床検査値における異常変動の有無は, 日本化学療法学会「抗微生物薬安全性評価基準」¹²⁾および Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0¹³⁾を参考に判定した。

(6) 臨床検査

投与開始前, 投与3日後, EOT時, TOC時に, 血液学検査 [白血球数, 白血球分画 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球), 赤血球数, 網状赤血球, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 血小板数], 血液生化学検査 [AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, CK, BUN, Cr, UA, 電解質 (Na, K, Cl, Ca, P), TP, Alb, A/G比, T-Bil, D-Bil, 血糖, インスリン, T-Cho, TG, リン脂質, シスタチンC, プロカルシトニン], 免疫血清学検査 (CRP), 尿検査 (糖定性, 蛋白定性, ケトン体, 潜血) の臨床検査を集中測定 (株式会社 LSI メディエンス) で実施した。

(7) バイタルサイン, 心電図検査

投与開始前, 投与3日後, EOT時, TOC時に, バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 体温) の測定および心電図検査を実施した。また, 投与開始日の治験薬投与終了後にも安全性確認のため心電図検査を実施した。

7. 評価方法

(1) 臨床効果

「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)」¹¹⁾の臨床効果判定基準に従い, 投与3日後およびEOT時に「有効」, 「無効」, 「判定不能」, TOC時に「治癒」, 「治癒せず」, 「判定不能」の3段階で判定した。

(2) 微生物学的効果

「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)」¹¹⁾の微生物学的効果判定基準に従い, 培養検査の結果と臨床効果判定に基づき, TOC時に推定される原因菌ごとおよび患者ごとに「消失」, 「推定消失」, 「存続」, 「推定存続」, 「判定不能」の5段階で判定した。

(3) 有害事象

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」 (厚生省薬務局安全課長通知薬安第80号)¹⁴⁾を参考に「軽度」, 「中等度」, 「高度」の3段階で有害事象

の重症度を判定した。また, 治験薬との因果関係が「あり」または「あるかもしれない」と判断されたものを副作用として取り扱った。

8. 症例の取扱い

医学専門家および治験調整医師で構成される評価判定委員会を設置し, 症例の適格性, 有効性, 安全性について判定の妥当性を検討した。評価判定委員会での疑義事項については, 治験責任医師等に判断を確認し, 治験責任医師等の最終判定をもって開鍵前にすべての症例の取扱いを固定した。

9. 統計解析

有効性の主たる解析対象集団は, 治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set ; PPS) および微生物学的 PPS 解析対象集団 (Bacteriological Per Protocol Set ; BPPS) とし, BPPS は PPS のうち投与開始日に培養検査, 感染症迅速検査, 免疫血清学検査, 遺伝子学的検査のいずれかにより原因菌が特定された患者の集団とした。また, BPPS の他, 最大の解析対象集団 (Full Analysis Set ; FAS) の中で投与開始日に上記いずれかの検査で原因菌が特定された患者集団 (Modified Full Analysis Set ; MFAS) から得られた菌株を用いて薬剤感受性測定を実施した。

安全性の解析対象集団は, 治験薬をまったく投与していない, あるいは治験薬投与後に安全性に関する調査が行われなかった患者を除外した集団とした。有害事象は ICH 国際医薬品用語集 (MedDRA/J Ver 19.0) の基本語に読み替えて集計した。有害事象名に「注射部位」, 「注入部位」, 「穿刺部位」, 「投与部位」, 「血管穿刺部位」のいずれかを含む事象および器官別大分類にて「血管障害」に分類される事象は「注射部位反応」として別途集計した。

主要評価項目は, TOC時の治癒率とした。投与群別に TOC時の治癒率およびその両側 95% 信頼区間 (CI) を算出した。あわせて, 動的割付けの調整因子等を Mantel-Haenszel 法により調整した両群間での治癒率の差 (LSFX 群 - LVFX 群) を算出し, この治癒率の差での CI の下限が -10% を下回らない場合に, LVFX 500 mg に対する LSFX 150 mg の非劣性が検証されたと判断することとした。副次評価項目は, 投与3日後の早期有効率, EOT時の有効率, TOC時の微生物学的効果とし, それぞれ両側 95% CI を算出した。なお, 検査日の許容

範囲内に評価が行われなかった場合は当該評価項目において有効性の解析対象には含めず、臨床効果および微生物学的効果が「判定不能」と判定された患者は、有効率および消失率算出時の分母から除外した。

II. 結果

1. 症例の構成

症例の構成を Fig. 1 に示す。安全性解析対象集団は、本試験に登録された患者 289 例のうち、治験薬が投与された 286 例 (LSFX 群 143 例, LVFX 群 143 例) とした。このうち治験薬の投与が完了されたのは LSFX 群 120 例, LVFX 群 116 例であり、中止された患者は 50 例 (LSFX 群 23 例, LVFX 群 27 例) であった。中止理由の内訳は、「有害事象」が 17 例 (LSFX 群 6 例, LVFX 群 11 例), 「症状の悪化または不変」が 11 例 (LSFX 群 4 例, LVFX 群 7 例), 「治癒又は症状の改善」が 8 例 (LSFX 群 5 例, LVFX 群 3 例), 「患者 (または代諾者) の申し出」が 7 例 (LSFX 群 1 例, LVFX 群 6 例), 「治験対象として不適」が LSFX 群の 4 例, 「投与 7 日後または中止 7 日後の来院なし」が LSFX 群の 1 例, 「その他」が LSFX 群の 2 例であった。

本試験の FAS は 281 例 (LSFX 群 139 例, LVFX 群 142 例), PPS は 267 例 (LSFX 群 133 例, LVFX 群 134 例), BPPS は 165 例 (LSFX 群 83 例, LVFX 群 82 例), MFAS は 174 例 (LSFX 群 87 例, LVFX 群 87 例) であった。

2. 患者背景

PPS 267 例の患者背景を Table 1 に示す。感染症診断名や感染症重症度を含め、患者背景に両群間で大きな差は認められなかった。また、治験薬投与直前 7 日以内に他の抗菌薬が投与され無効であった症例は、LSFX 群に 17 例, LVFX 群に 27 例が含まれていた。

3. 有効性の評価

(1) 主要評価項目；TOC 時の治癒率

PPS 267 例のうち、TOC 時のみ検査日の許容範囲内に評価が行われなかった LVFX 群 2 例を除外した 265 例における TOC 時の治癒率を Table 2 に示す。TOC 時の治癒率は、LSFX 群 95.2% (119/125 例, 95% CI=89.9~97.8%), LVFX 群 90.0% (108/120 例, 95% CI=83.3~94.2%) であった。治癒率の群間差 (LSFX 群-LVFX 群) は 5.3% (-1.7~12.4%)

であり、LVFX 500 mg に対する LSFX 150 mg の非劣性が検証された。

疾患分類ごとの TOC 時の治癒率は、細菌性肺炎に対し LSFX 群 92.8% (77/83 例), LVFX 群 88.2% (75/85 例), 非定型肺炎に対し LSFX 群 100.0% (38/38 例), LVFX 群 96.8% (30/31 例), 細菌と非定型病原体の混合感染では LSFX 群 4/4 例, LVFX 群 3/4 例であった。

また、治験薬投与直前 7 日以内に抗菌薬が投与され無効であった症例に対する TOC 時の治癒率は、LSFX 群 100.0% (17/17 例), LVFX 群 96.2% (25/26 例) であった。前治療の内訳は、経口セフェム系抗菌薬 20 例, 経口マクロライド系抗菌薬 11 例, 注射用セフェム系抗菌薬 2 例, 経口テトラサイクリン系抗菌薬, 経口ペニシリン系抗菌薬, 注射用カルバペネム系抗菌薬が各 1 例, これら 2 剤以上の使用 6 例であり、LVFX 群で「治癒せず」と判定された 1 例は経口セフェム系抗菌薬の無効例であった。

(2) 副次評価項目

1) 臨床効果

PPS 267 例における投与 3 日後の早期有効率および EOT 時の有効率をそれぞれ Table 3 および Table 4 に示す。早期有効率は、LSFX 群 93.2% (124/133 例), LVFX 群 94.0% (125/133 例) であった。また、EOT 時の有効率は、LSFX 群 97.0% (128/132 例), LVFX 群 93.8% (120/128 例) であった。

2) 微生物学的効果

①原因菌の分離頻度および薬剤感受性

投与開始日に培養検査で原因菌が特定された患者は、MFAS 174 例のうち LSFX 群 52.9% (46/87 例), LVFX 群 65.5% (57/87 例), また、BPPS 165 例のうち LSFX 群 53.0% (44/83 例), LVFX 群 64.6% (53/82 例) であった。

MFAS から分離培養された全菌株のうち、グラム陽性菌は 55 株が検出され、MIC₉₀ は LSFX 0.06 μg/mL, LVFX 1 μg/mL, グラム陰性菌は 42 株が検出され、MIC₉₀ は LSFX 0.25 μg/mL, LVFX 0.5 μg/mL であった (Table 5)。主な菌種は *S. pneumoniae* 49 株と *H. influenzae* 28 株であり、両菌種に対する LSFX, LVFX, そして同じくキノロン系注射用薬である pazufloxacin (PZFX) の MIC₉₀ はそれぞれ 0.06, 1, 4 μg/mL と 0.12, 0.03, 0.03 μg/mL であった。また、非定型病原体は 9 株が分離さ

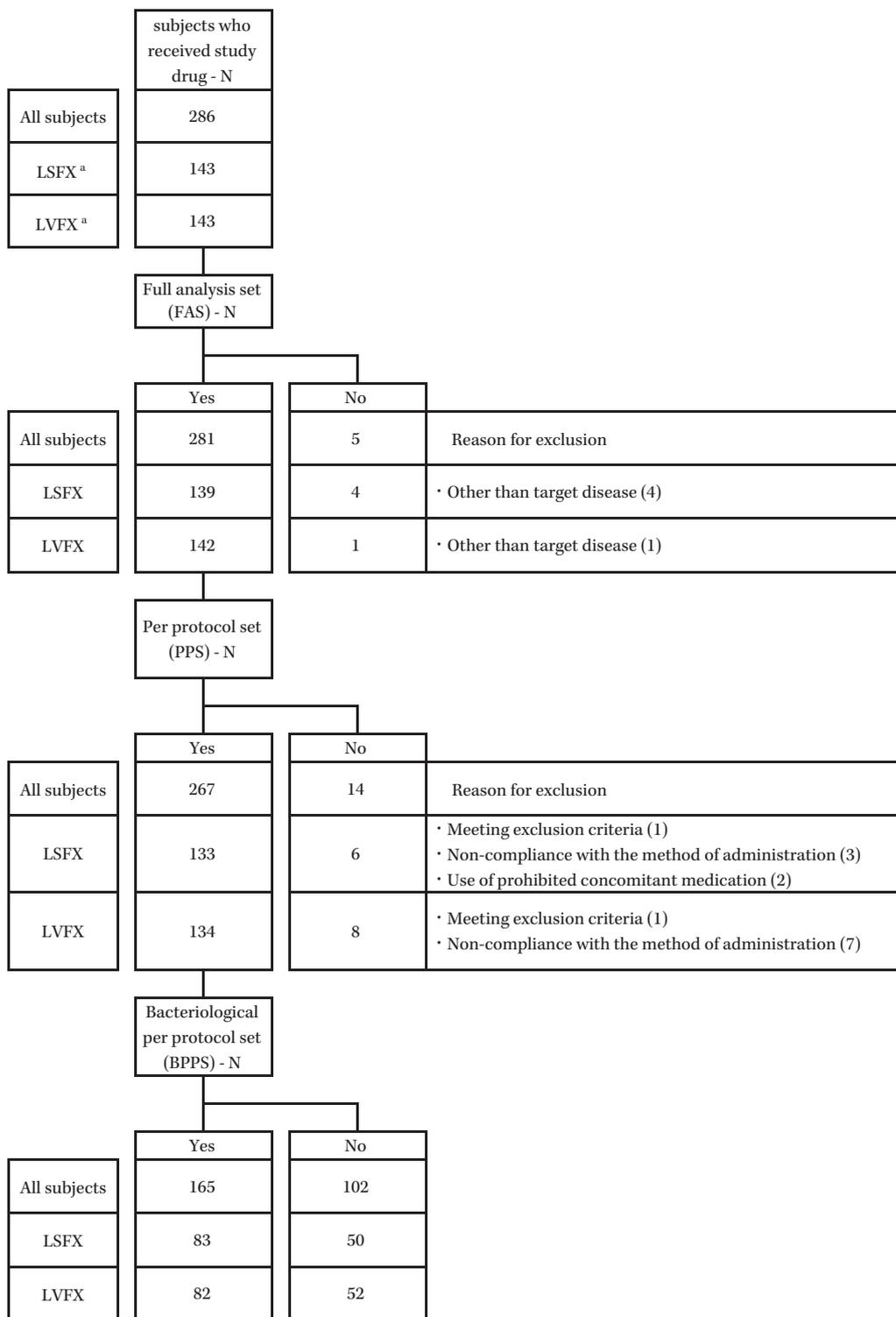


Fig. 1. Flow chart of patient disposition
^a Lascufloxacin injection and levofloxacin injection

れ、すべて *M. pneumoniae* であり、MIC range は LSFX 0.12~0.25 μg/mL, LVFX 0.5~1 μg/mL, PZFX 4~8 μg/mL であった。

②被験者別菌消失率および原因菌別の消失率

BPPS における TOC 時の被験者別菌消失率および原因菌別の消失率をそれぞれ Table 6 および Ta-

Table 1. Background characteristics of the patients (PPS)

Treatment group		LSFX ^a (N = 133)	LVFX ^a (N = 134)
Item		n (%)	n (%)
Sex	Male	81 (60.9)	77 (57.5)
	Female	52 (39.1)	57 (42.5)
Age (years)	< 65	68 (51.1)	69 (51.5)
	65 ≤	65 (48.9)	65 (48.5)
	Mean ± SD	56.9 ± 18.1	56.8 ± 18.5
Height (cm)	Mean ± SD	162.39 ± 8.48	162.04 ± 9.03
Weight (kg)	< 40	5 (3.8)	7 (5.2)
	40 ≤, < 60	75 (56.4)	73 (54.5)
	60 ≤, < 80	50 (37.6)	49 (36.6)
	80 ≤	3 (2.3)	5 (3.7)
	Mean ± SD	56.81 ± 13.83	58.14 ± 13.01
Body mass index (kg/m ²)	< 25.0	112 (84.2)	105 (78.4)
	25.0 ≤	21 (15.8)	29 (21.6)
	Mean ± SD	21.46 ± 4.57	22.03 ± 4.09
Diagnosis	Bacterial pneumonia	89 (66.9)	97 (72.4)
	Mycoplasma pneumonia	32 (24.1)	25 (18.7)
	Legionella pneumonia	2 (1.5)	1 (0.7)
	Atypical pneumonia ^b	6 (4.5)	6 (4.5)
	Bacterial + Mycoplasma pneumonia	4 (3.0)	5 (3.7)
PORT score ^c	1	31 (23.3)	27 (20.1)
	2	60 (45.1)	63 (47.0)
	3	33 (24.8)	32 (23.9)
	4	9 (6.8)	12 (9.0)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of treatment	Mean ± SD	7.5 ± 1.9	7.6 ± 2.2
	Min	3	3
	Max	14	14
Antibacterial used within 7 days before the study treatment	No	116 (87.2)	107 (79.9)
	Yes	17 (12.8)	27 (20.1)
Complication ^d	No	33 (24.8)	32 (23.9)
	Yes	100 (75.2)	102 (76.1)

^a Lascufloxacin injection and levofloxacin injection^b Not-identified causative microorganisms^c Pneumonia patient outcomes research team score^d Concomitant disease at the start of treatment

Table 2. Clinical efficacy on day 7 after the end of treatment

Treatment group	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) ^a	95% CI		Difference (%)	95% CI	
		Cured	Not Cured	Indeterminate		Lower	Upper		Lower	Upper
LSFX ^b	133	119	6	8	95.2	89.9	97.8	5.3	-1.7	12.4
LVFX ^b	132	108	12	12	90.0	83.3	94.2			

^a Efficacy rate (%) = No. of "Cured"/No. of "Cured" + "Not cured" × 100^b Lascufloxacin injection and levofloxacin injection

ble 7 に示す。両評価ともに、培養検査で原因菌が特定され、TOC 時の診察および微生物学的検査が適切に実施された 90 例 (LSFX 群 42 例, LVFX 群

48 例) を対象とした。被験者別の菌消失率は LSFX 群 97.6% (41/42 例), LVFX 群 91.7% (44/48 例) であった。主な原因菌別の消失率は, *S. pneumoniae*

Table 3. Clinical efficacy on day 3 of treatment

Treatment group	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) ^a	95% CI		Difference (%)	95% CI	
		Effective	Ineffective	Indeterminate		Lower	Upper		Lower	Upper
LSFX ^b	133	124	9	0	93.2	87.6	96.4	-0.7	-7.1	5.5
LVFX ^b	134	125	8	1	94.0	88.6	96.9			

^a Efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective" + "Ineffective" × 100

^b Lascufloxacin injection and levofloxacin injection

Table 4. Clinical efficacy at the end of treatment

Treatment group	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) ^a	95% CI		Difference (%)	95% CI	
		Effective	Ineffective	Indeterminate		Lower	Upper		Lower	Upper
LSFX ^b	133	128	4	1	97.0	92.5	98.8	3.3	-2.8	9.2
LVFX ^b	134	120	8	6	93.8	88.2	96.8			

^a Efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective" + "Ineffective" × 100

^b Lascufloxacin injection and levofloxacin injection

Table 5. Organism susceptibility to LSFX and LVFX (MFAS)

Causative organism	N	Treatment group	MIC (μg/mL)										MIC range (μg/mL)	MIC ₅₀	MIC ₉₀	
			0.015	0.03	≤0.06	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4				8
Gram-positive bacteria	55	LSFX ^a	2	7		41	4	1						0.015 - 0.25	0.06	0.06
		LVFX ^a					1	2	5	42	4	1		0.12 - 8	1	1
Gram-negative bacteria	42	LSFX		14		19	3	2		1	3			0.03 - 2	0.06	0.25
		LVFX	16	19		2			3	1	1			0.015 - 2	0.03	0.5
Atypical bacteria	9	LSFX					6	3						0.12 - 0.25	---	---
		LVFX							8	1				0.5 - 1	---	---
Total	106	LSFX	2	21	0	60	13	6	0	1	3	0	0	0.015 - 2	0.06	0.12
		LVFX	16	19	0	2	1	2	16	44	5	0	1	0.015 - 8	0.5	1

^a Lascufloxacin injection and levofloxacin injection

Table 6. Microbiological effect on day 7 after the end of treatment

Treatment group	N	Microbacteriological effect					Eradication rate (%) ^a	95% CI	
		Eradicated	Presumed eradicated	Persisted	Presumed persisted	Indeterminate		Lower	Upper
LSFX ^b	42	8	33	0	1	0	97.6	87.7	99.6
LVFX ^b	48	10	34	4	0	0	91.7	80.4	96.7

^a Eradication rate (%) = No. of "Eradicated" + "Presumed eradicated" /

No. of "Eradicated" + "Presumed eradicated", "Persisted" and "Presumed persisted" × 100

^b Lascufloxacin injection and levofloxacin injection

が LSFX 群 100.0% (20/20 株), LVFX 群 84.0% (21/25 株), *H. influenzae* が LSFX 群 93.3% (14/15 株), LVFX 群 100.0% (14/14 株) であった。LSFX 群で消失にいたらなかった原因菌は, 同一被験者で特定された *H. influenzae* と *Pseudomonas aeruginosa* の各 1 株であり, これらは当該被験者の TOC 判定

が「治癒せず」となり, 臨床効果判定に基づき微生物学的効果も「推定存続」と判定された。LVFX 群で消失にいたらなかった原因菌は *S. pneumoniae* の 4 株と *Moraxella catarrhalis* の 1 株であり, いずれも TOC 時の培養検査に基づき「存続」と判定された。

Table 7. Microbiological effect classified by the causative organisms and the MICs (BPPS)

Causative organism	Treat- ment group	MIC ($\mu\text{g/mL}$)										Total	Eradica- tion rate (%) ^a	
		0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	miss- ing			
Gram-positive bacteria	LSFX ^b	1/1	5/5	17/17	1/1	1/1							25/25	100
	LVFX ^b						3/3	15/19	1/1		2/2		21/25	84.0
<i>Enterococcus casseliflavus</i>	LSFX					1/1							1/1	---
	LVFX												0/0	---
<i>Staphylococcus aureus</i>	LSFX	1/1	1/1										2/2	---
	LVFX												0/0	---
MSSA ^c	LSFX	1/1	1/1										2/2	---
	LVFX												0/0	---
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	LSFX		2/2	17/17	1/1								20/20	100
	LVFX						3/3	15/19	1/1		2/2		21/25	84.0
PSSP ^d	LSFX		2/2	11/11	1/1								14/14	100
	LVFX						3/3	12/15			1/1		16/19	84.2
PISP ^d	LSFX			3/3									3/3	---
	LVFX							2/3	1/1				3/4	---
PRSP ^d	LSFX			3/3									3/3	---
	LVFX							1/1					1/1	---
<i>Streptococcus mitis</i>	LSFX		2/2										2/2	---
	LVFX												0/0	---
Gram-negative bacteria	LSFX		4/5	8/8	2/2			1/1	1/2		1/1		17/19	89.5
	LVFX	9/9	6/7	1/1			1/1	1/1			2/2		20/21	95.2
<i>Escherichia coli</i>	LSFX			1/1									1/1	---
	LVFX												0/0	---
<i>Haemophilus influenzae</i>	LSFX		4/5	6/6	2/2				1/1		1/1		14/15	93.3
	LVFX	9/9	3/3								2/2		14/14	100
BLNAS ^e	LSFX		4/4	3/3					1/1				8/8	---
	LVFX	3/3	1/1										4/4	---
BLNAR ^e	LSFX		0/1	2/2	2/2								4/5	---
	LVFX	1/1											1/1	---
BLPAR ^e	LSFX			1/1									1/1	---
	LVFX	5/5	2/2										7/7	---
<i>Klebsiella oxytoca</i>	LSFX												0/0	---
	LVFX			1/1									1/1	---
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	LSFX							1/1					1/1	---
	LVFX							1/1					1/1	---
<i>Moraxella catarrhalis</i>	LSFX			1/1									1/1	---
	LVFX		3/4					1/1					4/5	---
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	LSFX								0/1				0/1	---
	LVFX												0/0	---
Atypical bacteria	LSFX				2/2	1/1							3/3	---
	LVFX							6/6					6/6	---
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	LSFX				2/2	1/1							3/3	---
	LVFX							6/6					6/6	---
Total	LSFX	1/1	9/10	25/25	5/5	2/2		1/1	1/2		1/1		45/47	95.7
	LVFX	9/9	6/7	1/1			10/10	16/20	1/1		4/4		47/52	90.4

^a Eradication rate (%) = No. of "Eradicated" + "Presumed eradicated" / No. of "Eradicated" + "Presumed eradicated", "Persisted" and "Presumed persisted" \times 100

^b Lascufloxacin injection and levofloxacin injection

^c Methicillin-susceptible *S. aureus* (MIC of oxacillin: $\leq 2 \mu\text{g/mL}$)

^d Penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (MIC of penicillin G: $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$), Penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (MIC of penicillin G: 0.12-1 $\mu\text{g/mL}$), Penicillin-resistant *S. pneumoniae* (MIC of penicillin G: $\geq 2 \mu\text{g/mL}$)

^e β -lactamase-negative ampicillin-susceptible (MIC of ampicillin: $< 2 \mu\text{g/mL}$), β -lactamase-negative ampicillin-resistance (MIC of ampicillin: $\geq 2 \mu\text{g/mL}$), β -lactamase-positive ampicillin-resistant (MIC of ampicillin: $\geq 2 \mu\text{g/mL}$)

③原因菌別の TOC 時の治癒率

BPPS における原因菌別の TOC 時の治癒率は、単独菌感染の場合、グラム陽性菌検出例で LSFX 群 100.0% (27/27 例)、LVFX 群 85.2% (23/27 例)、グラム陰性菌検出例で LSFX 群 100.0% (13/13 例)、LVFX 群 93.3% (14/15 例)、非定型病原体検出例で LSFX 群 100.0% (34/34 例)、LVFX 群 92.9% (26/28 例)であった。また、複数菌感染の患者では、LSFX 群 5/6 例、LVFX 群 5/6 例であった。原因菌が特定された患者のうち、「治癒せず」と判定された患者は、LSFX 群では *H. influenzae* と *P. aeruginosa* の複数菌感染例 1 例のみであった。一方、LVFX 群では *S. pneumoniae* 3 例、*M. pneumoniae* 2 例、*S. aureus*、*M. catarrhalis* 各 1 例の単数菌感染例 7 例、ならびに *S. pneumoniae* と *M. catarrhalis* の複数菌感染例 1 例の計 8 例であった。

4. 安全性の評価

(1) 有害事象

安全性解析対象集団における有害事象の発現率は、LSFX 群 53.8% (77/143 例)、LVFX 群 55.2% (79/143 例)であった。2% 以上の患者で発現した有害事象は、LSFX 群では便秘 8.4% (12/143 例)、下痢 6.3% (9/143 例)、注射部位紅斑 4.2% (6/143 例)、注射部位静脈炎、好中球数減少が各 3.5% (5/143 例)、注射部位疼痛、ALT 増加が各 2.8% (4/143 例)、悪心、肝機能異常、頭痛、不眠症が各 2.1% (3/143 例)であった。LVFX 群では注射部位紅斑、注射部位静脈炎が各 7.0% (10/143 例)、便秘 6.3% (9/143 例)、下痢、好酸球数増加が各 4.9% (7/143 例)、不眠症 4.2% (6/143 例)、注射部位そう痒感、静脈炎が各 2.8% (4/143 例)、悪心、嘔吐、投与部位反応、注射部位疼痛が各 2.1% (3/143 例)であった。また、有害事象の重症度別の発現率は、LSFX 群では高度 2.8% (4/143 例)、中等度 14.0% (20/143 例)、軽度 42.0% (60/143 例)であり、LVFX 群では高度 0.7% (1/143 例)、中等度 15.4% (22/143 例)、軽度 46.2% (66/143 例)であった。重症度が高度の有害事象における内訳は、LSFX 群では好中球数減少が 3 例、気胸が 1 例、LVFX 群では胆管結石が 1 例であり、いずれも治験薬との因果関係は「なし」と判断された。

(2) 重篤な有害事象および投与中止にいたった有害事象

本試験において死亡にいたる有害事象は認められ

なかった。重篤な有害事象は、LSFX 群で 2 例 2 件 (上気道の炎症、気胸)、LVFX 群で 3 例 3 件 (誤嚥性肺炎、胆管結石、低ナトリウム血症) が認められ、このうち LSFX 群の 2 件と、LVFX 群の誤嚥性肺炎、胆管結石は治験薬との因果関係が「なし」と判断された。LVFX 群の低ナトリウム血症は治験薬との因果関係が「あるかもしれない」と判断された。これらの有害事象はいずれも回復または軽快した。

重篤な有害事象以外で治験薬投与の中止にいたった有害事象は、LSFX 群で 5 例 5 件 (肝機能障害、そう痒性皮疹、腎機能障害、湿疹、器質化肺炎の各 1 例 1 件)、LVFX 群で 10 例 10 件 (静脈炎 3 例 3 件、紅斑 2 例 2 件、注射部位静脈炎、肝機能異常、注射部位紅斑、感染性皮膚嚢腫、器質化肺炎の各 1 例 1 件) であり、このうち両群の器質化肺炎および LVFX 群の感染性皮膚嚢腫については治験薬との因果関係は「なし」と判断された。これらの有害事象における重症度はすべて軽度から中等度で、投与中止または処置によりいずれも回復、軽快した。

(3) 副作用

安全性解析対象集団における副作用の発現率は、LSFX 群 25.9% (37/143 例)、LVFX 群 36.4% (52/143 例)であった (Table 8)。2% 以上の患者で発現した副作用は、LSFX 群では下痢 4.9% (7/143 例)、注射部位静脈炎 3.5% (5/143 例)、注射部位紅斑 2.8% (4/143 例)、ALT 増加 2.1% (3/143 例) であり、LVFX 群では注射部位静脈炎 7.0% (10/143 例)、注射部位紅斑 6.3% (9/143 例)、下痢、好酸球数増加が各 4.2% (6/143 例)、便秘 3.5% (5/143 例)、静脈炎 2.8% (4/143 例)、悪心、投与部位反応、注射部位そう痒感が各 2.1% (3/143 例) であった。「注射部位反応」全体の発現率は LSFX 群 11.9% (17/143 例)、LVFX 群 19.6% (28/143 例) であった。いずれの群でも特定の背景因子により副作用発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

III. 考察

本試験では非定型肺炎を含む市中肺炎患者を対象に、同系薬の LVFX 注射剤 500 mg を対照とした無作為化二重盲検比較試験を行い、LSFX 注射剤 150 mg 1 日 1 回投与の有効性および安全性を評価した。

主要評価項目である TOC 時の治癒率は、LSFX

Table 8. Adverse drug reactions

System organ class preferred term	LSFX ^a (N = 143)			LVFX ^a (N = 143)		
	n	Events	% ^b	n	Events	% ^b
Total	37	52	25.9	52	72	36.4
Blood and lymphatic system disorders	1	1	0.7	0	0	0.0
Eosinophilia	1	1	0.7	0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	11	11	7.7	14	17	9.8
Abdominal pain upper	0	0	0.0	1	1	0.7
Constipation	1	1	0.7	5	5	3.5
Diarrhea	7	7	4.9	6	6	4.2
Nausea	2	2	1.4	3	3	2.1
Vomiting	1	1	0.7	1	1	0.7
Hypoaesthesia oral	0	0	0.0	1	1	0.7
General disorders	0	0	0.0	1	1	0.7
Feeling hot	0	0	0.0	1	1	0.7
Hepatobiliary disorders	1	1	0.7	1	1	0.7
Hepatic function abnormal	1	1	0.7	1	1	0.7
Investigations	7	8	4.9	10	10	7.0
Alanine aminotransferase increased	3	3	2.1	1	1	0.7
Aspartate aminotransferase increased	1	1	0.7	0	0	0.0
Blood creatine phosphokinase increased	0	0	0.0	1	1	0.7
Blood potassium increased	1	1	0.7	0	0	0.0
Eosinophil count increased	2	2	1.4	6	6	4.2
Gamma-glutamyltransferase increased	0	0	0.0	1	1	0.7
Neutrophil count decreased	1	1	0.7	0	0	0.0
White blood cell count increased	0	0	0.0	1	1	0.7
Metabolism and nutrition disorders	0	0	0.0	2	2	1.4
Hyperkalemia	0	0	0.0	1	1	0.7
Hyponatremia	0	0	0.0	1	1	0.7
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1	0.7	0	0	0.0
Arthralgia	1	1	0.7	0	0	0.0
Nervous system disorders	1	1	0.7	1	1	0.7
Dizziness	1	1	0.7	0	0	0.0
Headache	0	0	0.0	1	1	0.7
Renal and urinary disorders	2	2	1.4	0	0	0.0
Renal impairment	2	2	1.4	0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	6	4.2	3	3	2.1
Eczema	1	1	0.7	0	0	0.0
Erythema	0	0	0.0	2	2	1.4
Pruritus	0	0	0.0	1	1	0.7
Rash	2	2	1.4	0	0	0.0
Rash pruritic	1	1	0.7	0	0	0.0
Urticaria	1	1	0.7	0	0	0.0
Skin mass	1	1	0.7	0	0	0.0
Injection site reaction	17	21	11.9	28	37	19.6
Administration site reaction	0	0	0.0	3	3	2.1
Injection site erythema	4	5	2.8	9	9	6.3
Injection site pain	2	2	1.4	1	1	0.7
Injection site phlebitis	5	6	3.5	10	12	7.0
Injection site pruritus	0	0	0.0	3	3	2.1
Injection site reaction	2	2	1.4	1	1	0.7
Injection site swelling	1	1	0.7	0	0	0.0
Infusion site induration	1	1	0.7	0	0	0.0
Infusion site pain	1	1	0.7	0	0	0.0
Injection site eczema	0	0	0.0	1	2	0.7
Puncture site erythema	1	1	0.7	0	0	0.0
Administration site erythema	1	2	0.7	0	0	0.0
Phlebitis	0	0	0.0	4	6	2.8

^a Lascufloxacin injection and levofloxacin injection^b Incidence rate (%) = No. of subjects who experienced adverse events/No. of subjects who were evaluable for safety × 100

群 95.2%, LVFX 群 90.0%, 群間差は 5.3% (95% CI: -1.7~12.4%) であり, LVFX 500 mg に対する LSFX 150 mg の非劣性が検証された。両群ともに高い有効性を示したが, 過去に報告された LVFX の細菌性市中肺炎を対象とした二重盲検比較試験における TOC 時の臨床効果は 88.9%¹⁵⁾ であり, 本試験の同対象における TOC 時の治癒率 88.2% と同様であった。また, 検出された原因微生物の分離頻度および LVFX に対する感受性分布もガイドライン等の報告¹⁻⁵⁾ と類似していたことから, 本試験における原因微生物の分布は医療現場の状況とほぼ一致しており, 有効性についても妥当な成績と考えられた。

今回 LSFX 群では, 同一被験者で特定された *H. influenzae* と *P. aeruginosa* の各 1 株が「推定存続」の判定であった。両株に対する LSFX の MIC はそれぞれ 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり (Table 7), 他の原因菌と比べ特段高いものではなかったが, 本症例は基礎疾患に気管支拡張症を合併しており *P. aeruginosa* を完全に除菌することが難しい症例であったと推察される。

一方, LVFX 群では, *S. pneumoniae* 4 株と *M. cattarrhalis* 1 株が存続し, *S. pneumoniae* 4 株に対する LVFX の MIC はいずれも 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *M. cattarrhalis* に対しては 0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 7)。市中肺炎の原因菌として *S. pneumoniae* は最も多く¹⁾, 本試験においても分離された原因菌全体の半数近くにあたる 49 株を占めたが, このうち 9 割は LVFX および PZFX の MIC が 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり, 日本化学療法学会の感性ブレイクポイント¹⁶⁾ を上回る株も散見された。これに対し, LSFX の *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ は 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と他の注射用キノロン系抗菌薬に比べ 8 倍以上低値であり, グラム陽性菌検出例全体の治癒率, 他系統抗菌薬無効例における治癒率も 100% であったことをふまえると, 本剤は既存薬の低感受性株に対しても高い効果を示すと考えられた。

また, 本試験を行った 2016 年は全国的にマイコプラズマ肺炎の発生率が高く, 両群ともに 3 割前後を非定型肺炎の患者が占めたが, LSFX は非定型肺炎 (このうち 2 例はレジオネラ肺炎), ならびに細菌と非定型病原体の混合感染例に対しても治癒率 100% を示し, 全体での臨床有効性は投与 3 日後か

ら 9 割を超えていた。細菌性肺炎と非定型肺炎双方に対する高い有効性と速やかな症状改善はレスピラトリーキノロンの特徴であるが, 本剤はこの利点を十分に満たすと考えられた。

副作用発現率は, LSFX 群 25.9%, LVFX 群 36.4% であった。LSFX 投与時に比較的良好とみられた副作用 (発現率 2% 以上) は, 下痢, 注射部位静脈炎, 注射部位紅斑, ALT 増加であった。これらの重症度は下痢と注射部位静脈炎の各 1 件が中等度, その他はすべて軽度であり, 大部分は無処置で回復した。

注射部位反応に関する副作用発現率は, LSFX 群 11.9%, LVFX 群 19.6% であった。異なる試験であるため単純な比較はできないものの, LVFX は同剤の呼吸器感染症を対象とした臨床第 III 相試験においても今回と同様の 20.2% (69/342 例) で注射部位反応が認められており¹⁷⁾, また PZFX (1,000 mg 1 日 2 回投与) の細菌性肺炎を対象とした臨床第 III 相試験における注射部位反応は 36.4% (51/140 例) と報告されている¹⁸⁾。今回の治験成績からみると, LSFX の注射部位反応発現頻度は類薬に比べて低いと考えられた。

その他, キノロン系抗菌薬で知られている胃腸障害, 肝機能検査値異常, 中枢神経系障害, 血糖値異常, 関節障害¹⁹⁾ などの副作用についても, LVFX 群と比べて本剤で特に発現頻度が高い事象は認められなかった。また QT/QTc 試験の結果²⁰⁾ から, 本剤は, 投与量の増加に伴い経口剤ラスビック®錠 75 mg に比べると QT 間隔に及ぼす影響が強いと考えられるが, 本試験においては心臓や心電図検査に関連する副作用の報告もなかった。注射剤に特有な事象である注射部位反応を除いた本剤の副作用発現率は 18.2% (26/143 例) であり, これは市中肺炎を対象とした経口剤の臨床第 III 相試験の副作用発現率 17.9% (25/140 例)²¹⁾ と同程度であった。

以上の成績から, LSFX 150 mg (負荷投与として初日は 300 mg) 1 日 1 回点滴静脈内投与は, 非定型肺炎を含む市中肺炎患者に対し投与早期から高い有効性を示し, 安全性にも大きな問題はないと考えられた。ただし, 臨床試験における投薬患者数は限られているため, 本剤の安全性に関しては今後も継続して評価していくことが重要と考えられる。

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（敬称略、治験実施時の所属による）。

おびひろ呼吸器科内科病院 菅原好孝，独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 山本宏司，須甲憲明，特定医療法人盛岡つなぎ温泉病院 小西一樹，公益財団法人宮城厚生協会坂総合病院 高橋洋，独立行政法人国立病院機構水戸医療センター 遠藤健夫，独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター 菊池教大，株式会社日立製作所日立総合病院 名和健，独立行政法人国立病院機構茨城東病院 斎藤武文，公益財団法人筑波メディカルセンター筑波メディカルセンター病院 飯島弘晃，富岡地域医療企業団公立富岡総合病院 石塚隆雄，社会福祉法人同愛記念病院財団同愛記念病院 黨康夫，国家公務員共済組合連合会三宿病院 吉川理子，独立行政法人国立病院機構東京医療センター 小山田吉孝，日本赤十字社武蔵野赤十字病院 瀧玲子，独立行政法人国立病院機構東京病院 永井英明，地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立循環器呼吸器病センター 萩原恵里，医療法人社団こうかん会日本鋼管病院 宮尾直樹，社会福祉法人新潟市社会事業協会信楽園病院 川崎聡，新潟市民病院 塚田弘樹，新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院 岩島明，富山県立中央病院 谷口浩和，独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 北俊之，地方独立行政法人山梨県立病院機構山梨県立中央病院 宮下義啓，地方独立行政法人長野県立病院機構長野県立信州医療センター 山崎善隆，日本赤十字社諏訪赤十字病院 蜂谷勤，地方独立行政法人岐阜県総合医療センター 浅野文祐，大垣市民病院 進藤丈，独立行政法人国立病院機構天竜病院 早川啓史，浜松医療センター 小笠原隆，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院 横村光司，社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院 中村秀範，地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院 白井敏博，公益社団法人日本海員掖済会名古屋掖済会病院 山本雅史，日本赤十字社名古屋第一赤十字病院 野村史郎，公立陶生病院 谷口博之，片岡健介，豊橋市民病院 菅沼伸一，愛知医科大学病院 三鴨廣繁，地方独立行政法人りんくう総合医療センター 倭正也，社会医療法人愛仁会高槻病院 船田泰弘，地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪府立総合医療センター 笠松悠，独立行政法人国立

病院機構近畿中央胸部疾患センター 露口一成，地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター 橋本章司，市立伊丹病院 木下善詞，独立行政法人国立病院機構姫路医療センター 河村哲治，日本赤十字社岡山赤十字病院 別所昭宏，公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院 時岡史明，公立学校共済組合中国中央病院 張田信吾，玄馬顕一，独立行政法人国立病院機構岩国医療センター 久山彰一，坂出市立病院 中村洋之，日本赤十字社松山赤十字病院 兼松貴則，独立行政法人国立病院機構高知病院 篠原勉，独立行政法人労働者健康安全機構九州労災病院 井上直征，産業医科大学病院 矢寺和博，社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院 松元崇史，迫田頼武，一般社団法人福岡県社会保険医療協会社会保険田川病院 向野達也，医療法人清和会長田病院 木下正治，社会福祉法人恩賜財団済生会支部福岡県済生会二日市病院 末安禎子，社会福祉法人恩賜財団済生会支部福岡県済生会福岡総合病院 綿屋洋，医療法人西福岡病院 原田泰子，国家公務員共済組合連合会千早病院 道免和文，社会医療法人青洲会福岡青洲会病院 杉本幸弘，地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館 岩永健太郎，日本赤十字社長崎原爆病院 橋口浩二，地方独立行政法人長崎市立病院機構長崎みなとメディカルセンター 須山尚史，澤井豊光，独立行政法人地域医療機能推進機構諫早総合病院 近藤晃，地方独立行政法人佐世保市総合医療センター 福田雄一，日本赤十字社長崎原爆諫早病院 福島喜代康，国家公務員共済組合連合会熊本中央病院 稲葉恵，社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院 一門和哉，独立行政法人労働者健康安全機構熊本労災病院 伊藤清隆，大分県立病院 大谷哲史，日本赤十字社大分赤十字病院 重永武彦，独立行政法人国立病院機構大分医療センター 一宮朋来，独立行政法人国立病院機構沖繩病院 比嘉太，社会医療法人敬愛会中頭病院 新里敬

利益相反自己申告：杏林製薬株式会社が本試験の費用を負担した。河野茂は本試験の医学専門家として、三木誠，三笠桂一，迎寛，門田淳一，藤田次郎は治験調整医師として、柳原克紀，館田一博，戸塚恭一は各種アドバイザーの役割を担い、杏林製薬株式会社より委託料が提供されている。梅本恭子，谷岡幸代子は杏林製薬株式会社の社員である。

文献

- 1) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会 編：成人肺炎診療ガイドライン 2017, 日本呼吸器学会, 東京, 2017
- 2) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 神田 誠, 他：2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51
- 3) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 神田 誠, 他：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
- 4) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, 秋沢宏次, 他：2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2012; 65: 181-206
- 5) 山口恵三, 館田一博, 大野 章, 石井良和, 村上日奈子：2013年に全国69施設の臨床材料から分離された11,762株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiot 2016; 69: 1-25
- 6) Kishii R, Yamaguchi Y, Takei M: *In vitro* activities and spectrum of the novel fluoroquinolone lascufloxacin (KRP-AM1977). Antimicrob Agents Chemother 2017; 61: e00120-17
- 7) Yamagishi Y, Matsukawa Y, Suematsu H, Mikamo H: *In vitro* activity of lascufloxacin, a novel fluoroquinolone antibacterial agent, against various clinical isolates of anaerobes and *Streptococcus anginosus* group. Anaerobe 2018; 54: 61-4
- 8) Furuie H, Tanioka S, Shimizu K, Manita S, Nishimura M, Yoshida H: Intrapulmonary pharmacokinetics of lascufloxacin in healthy adult volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2018; 62: e02169-17
- 9) Yamasaki K, Kawanami T, Yatera K, Fukuda K, Noguchi S, Nagata S, et al: Significance of anaerobes and oral bacteria in community-acquired pneumonia. PLoS One 2013; 8: e63103
- 10) Totsuka K, Sesoko S, Fukase H, Ikushima I, Odajima M, Niwayama Y: Pharmacokinetic study of lascufloxacin in non-elderly healthy men and elderly men. J Infect Chemother 2020; 26: 231-9
- 11) 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菌薬の臨床評価法（第二版）。日化療会誌 2012; 60: 29-45
- 12) 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会：抗微生物薬安全性評価基準。日化療会誌 2010; 58: 484-93
- 13) JCOG：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 [cited 2020 Aug 31] <http://www.jcog.jp>
- 14) 厚生省薬務局安全課長通知：医薬品等の副作用の重篤度分類基準について。1992
- 15) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他：市中肺炎における levofloxacin 注射剤の ceftriaxone sodium を対照とした第 III 相比較試験。日化療会誌 2011; 59 (S-1): 32-45
- 16) 三学会合同ブレイクポイント臨床応用検討委員会 編：ブレイクポイントの臨床応用を考える ①フルオロキノロン剤, ライフサイエンス出版, 東京, 2018
- 17) 堀 誠治, 河野 茂：Levofloxacin 注射剤の呼吸器感染症患者における安全性成績。日化療会誌 2011; 59(S-1): 46-54
- 18) 河野 茂, 青木信樹, 河合 伸, 二木芳人, 渡辺 彰, 堀 誠治, 他：注射薬 pazufloxacin 1 回 1,000 mg 1 日 2 回投与時の細菌性肺炎を対象とした臨床第 III 相試験。日化療会誌 2010; 58: 664-80
- 19) 堀 誠治：抗菌薬の副作用とその発現機序—濃度依存的な副作用を中心に—。日化療会誌 2004; 52: 293-303
- 20) 杏林製薬株式会社：ラスビック®錠 75 mg 申請資料概要。2019
- 21) 三木 誠, 三笠桂一, 門田淳一, 迎 寛, 藤田次郎, 堀 誠治, 他：市中肺炎患者における lascufloxacin と levofloxacin の第 III 相二重盲比較試験。日化療会誌 2020; 68(S-1): 41-54

Phase III double-blind comparative study of intravenous lascufloxacin and levofloxacin in patients with community-acquired pneumonia

Makoto Miki¹⁾, Keiichi Mikasa²⁾, Junichi Kadota³⁾, Hiroshi Mukae⁴⁾,
Jiro Fujita⁵⁾, Katsunori Yanagihara⁶⁾, Kazuhiro Tateda⁷⁾, Kyoichi Totsuka⁸⁾,
Yasuko Umemoto⁹⁾, Sayoko Tanioka⁹⁾ and Shigeru Kohno¹⁰⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Sendai Hospital, 2-43-3 Yagiyamahoncho, Taihaku-ku, Sendai, Miyagi, Japan

²⁾ Nara Koseikai Hospital
(Past: Center for Infectious Diseases, Nara Medical University)

³⁾ Nagasaki Harbor Medical Center
(Past: Oita University Hospital)

⁴⁾ Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁵⁾ Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

⁶⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁷⁾ Department of Microbiology and Infectious Disease, Toho University School of Medicine

⁸⁾ Department of Internal Medicine, Kita-tama Hospital

⁹⁾ Clinical Development Center, Kyorin Pharmaceutical

¹⁰⁾ Nagasaki University

We conducted a randomized, double-blind, comparative phase III study to evaluate the efficacy and safety of intravenous lascufloxacin (LSFX) in comparison with intravenous levofloxacin (LVFX) in patients with community-acquired pneumonia (CAP). In the LSFX group, the subjects were administered LSFX 150 mg (300 mg on the initial day) by intravenous (iv) infusion once daily. In the LVFX group, the subjects were administered LVFX 500 mg by iv infusion once daily. Both investigational drugs were administered for a period of 7 to 14 days.

The cure rate at test-of-cure, as the primary endpoint, was 95.2% (119/125) in the LSFX group and 90.0% (108/120) in the LVFX group, demonstrating the non-inferiority of LSFX 150 mg to LVFX 500 mg. The results for the secondary endpoints were as follows: the early clinical efficacy rate on Day 3 was 93.2% (124/133) in the LSFX group and 94.0% (125/133) in the LVFX group; the clinical efficacy rate at end-of-treatment was 97.0% (128/132) in the LSFX group and 93.8% (120/128) in the LVFX group. The bacterial eradication rate by subject was 97.6% (41/42) in the LSFX group and 91.7% (44/48) in the LVFX group.

Adverse drug reactions were reported in 25.9% (37/143) in the LSFX group and 36.4% (52/143) in the LVFX group. No deaths or serious safety problems were noted with either drug.

Based on the results, LSFX 150 mg (300 mg on the initial day) administered iv once daily is expected to show a high efficacy from the early stage of administration, with no major safety problems, in patients with CAP, including atypical pneumonia.