

【臨床試験】

市中肺炎に対する telithromycin の用量確認試験

二木 芳人^{1)a)}・渡辺 彰^{2)b)}・青木 信樹^{3)b)}・河野 茂^{4)c)}¹⁾川崎医科大学呼吸器内科*²⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野³⁾信楽園病院内科⁴⁾長崎大学医学部第二内科^{a)}治験調整医師 (論文執筆者), ^{b)}治験調整医師, ^{c)}医学専門家

ケトライド系抗菌薬 telithromycin (TEL) の国内での至適臨床用量を確認する目的で, 市中肺炎を対象として TEL 600 mg 1 日 1 回投与 (600 mg 群) および 800 mg 1 日 1 回投与 (800 mg 群) の有効性および安全性を二重盲検, 無作為化, 並行群間, 非劣性比較試験にて検討した。成績の概略は以下のとおりであった。

1. 臨床効果

臨床効果の解析対象集団は 91 例で, 判定不能例 1 例を除く有効率は, 600 mg 群で 92.9% (39/42), 800 mg 群で 95.8% (46/48) であり, 両群間に有意差は認められなかった。また, 再燃または再感染の有無が確認された 87 例のうち, 治験薬投与終了後の抗菌薬追加投与がなく再燃・再感染のなかった割合は, 600 mg 群で 85.0% (34/40), 800 mg 群で 85.1% (40/47) であり, 両群間に有意差は認められなかった。

2. 細菌学的効果

細菌学的効果の解析対象集団は 90 例で, 判定不能例 53 例を除く消失率は, 600 mg 群で 92.9% (13/14), 800 mg 群で 95.7% (22/23) であった。Penicillin または erythromycin 耐性株を含む *Streptococcus pneumoniae* はいずれの投与群においてもすべて消失した。

3. 安全性

安全性の解析対象集団は 103 例で, 有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率は, 600 mg 群で 41.3% (19/46), 800 mg 群で 57.4% (27/47) であった。また, 治験薬との因果関係が否定できない有害事象発現率 (臨床検査値異常変動を含む副作用発現率) は, 600 mg 群で 34.8% (16/46), 800 mg 群で 50.0% (23/46) であった。

肺炎に対する TEL の臨床効果および細菌学的効果において, 両群でほぼ同等の結果が得られ, 有意な差は認められなかった。また, 最終的な治療の成否を確認した非再燃・非再感染率においても両群間に有意な差は認められなかった。一方, 有害事象 (臨床検査値異常変動を含む) 発現率においても 600 mg 群で 41.3% (19/46), 800 mg 群で 57.4% (27/47) であり, 両群間に有意な差は認められなかったものの, 800 mg 群の副作用発現率が 600 mg 群と比較して 15% 上回ったため, 安全性の面からは 600 mg が推奨される結果となった。

以上, 有効性および安全性の結果より, 国内における TEL の推奨至適臨床用量は 600 mg 1 日 1 回が妥当であると考えられた。

Key words: telithromycin, ketolides, 臨床試験, 市中肺炎, 用量確認試験

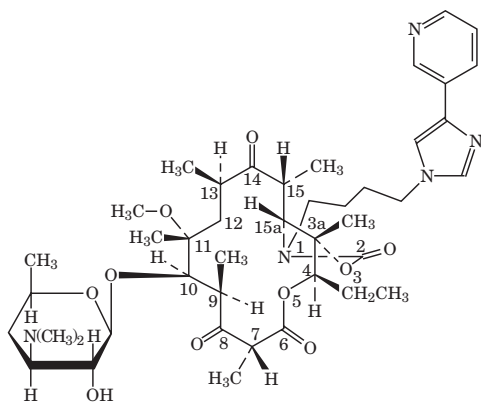
Telithromycin (TEL) は, アベンティスファーマ社により創製された世界初のケトライド系経口抗菌薬である。本薬は, マクロラクトン環の 1 位をアミノブチリダゾール基, 8 位をケトン基および 11 位をメトキシ基に置換した構造を有している¹⁾ (Fig. 1)。

本薬はグラム陽性菌, 非定型病原菌および一部のグラム陰性菌を含めた幅広い抗菌スペクトルを有している。特に,

Streptococcus pneumoniae をはじめとするグラム陽性菌に強い抗力力を有し, ペニシリン, マクロライドあるいはキノロン耐性肺炎球菌に対しても強力な抗菌活性を示す²⁻⁶⁾。

TEL の海外における第Ⅲ相臨床試験の試験用量は, 対象菌種に対する MIC と健康成人での薬物動態の関係から 1 日用量 800 mg が選択され, 市中肺炎などの呼吸器感染症を対象として他の抗菌薬との比較試験を実施し, それらの試験で

*岡山県倉敷市松島 577



(+)-(3a*S*,4*R*,7*R*,9*R*,10*R*,11*R*,13*R*,15*R*,15a*R*)-4-ethyloctahydro-11-methoxy-3a,7,9,11,13,15-hexamethyl-1-[4-[4-(3-pyridyl)imidazol-1-yl]butyl]-10-[[3,4,6-trideoxy-3-(dimethylamino)- β -D-xylohexopyranosyl]oxy]-2*H*-oxacyclotetradecino[4,3-*d*]oxazole-2,6,8,14(1*H*,7*H*,9*H*)-tetrone

Fig. 1. Chemical structure of telithromycin.

臨床効果の同等性が検証されたことをもって用量の妥当性を確認している¹⁰⁾。

非臨床試験および海外第 I 相臨床試験の結果から本薬の日本での臨床適応が期待され、国内第 I 相臨床試験が実施された。国内の健康成人男子志願者を対象とした単回経口投与 (50, 100, 200, 400, 600, 800 または 1,200 mg) および 1 日 1 回 10 日間反復経口投与 (400, 600 および 800 mg) において臨床問題となる副作用は認められず、本薬の忍容性は良好であった。600 mg または 800 mg 1 日 1 回 10 日間反復経口投与時の血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 1.18, 1.91 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、*Haemophilus influenzae* を除き *S. pneumoniae* などの呼吸器感染症の原因菌となる臨床分離株の MIC_{90} を十分に上回るものであった。また、国内の健康成人男子での 600 mg 1 日 1 回 10 日間反復投与時の AUC (7.47 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は、海外の健康成人男子での TEL 800 mg 1 日 1 回 10 日間投与時の AUC (8.49 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) に近いものであり、国内の 800 mg での AUC (13.39 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$) は海外での 800 mg のそれよりも高かった。これは被験者の体格差の違いによると考察された¹¹⁾。引き続き実施した健康成人における 600 mg および 800 mg 1 日 1 回 5 日間投与時の肺胞分泌液中濃度の検討では、600 mg および 800 mg での肺胞分泌液中濃度が TEL の *H. influenzae* に対する MIC_{90} (4 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を上回ることが確認された¹²⁾。

以上の成績から TEL は国内においても急性、慢性の呼吸器感染症に対して臨床的に有用であると考えられた。今回、TEL の国内の至適臨床用量を決定する目的で、市中肺炎を対象として 600 mg/日 および海外の至適臨床用量 800 mg/日 を用いて 2 用量間の有効性および安全性を二重盲検、無作為化、並行群間、非劣性比較試験にて検討したので、その検討結果につき報告する。

なお、本治験は各施設の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、平成 9 年 3 月 27 日より施行された「医薬品

の臨床試験の実施の基準 (GCP) (厚生省令第 28 号) を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

1999 年 11 月から 2000 年 6 月にかけて全国 63 施設を受診した、一般細菌または *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* によると推定され、下記の①, ②を満たし、③から⑥の 4 項目中 2 項目以上を満たす肺炎¹³⁾患者を対象とすることとした。

① 胸部 X 線写真あるいは胸部 CT 検査などの画像検査で、急性に新たに出現した浸潤影が認められたもの

② 血液検査にて、白血球増多、好中球増多または桿状核球 10% 以上の核左方移動、CRP 増加 (1.0 mg/dL 以上)、赤沈値亢進などのいずれかの急性炎症所見を認めるもの

③ 発熱 (>37°C)

④ 咳嗽、喀痰 (膿性痰)、胸痛、呼吸困難などのいずれかの呼吸器症状

⑤ 湿性ラ音

⑥ 喀痰などの臨床検体から、原因菌と推定される細菌が確認されたものか、確認される可能性の高い良質の検体が得られるもの

さらに、上記の基準で肺炎と診断された患者のうち、以下の選択基準をすべて満たす患者を本治験の対象とした。

<選択基準>

① 16 歳以上 80 歳未満の患者とし、性別、入院・外来は問わない。ただし、女性患者については、妊娠していないこと、あるいは治験中に妊娠しないことを患者に確認する

② 軽症から中等症 (下記 4 項目中 2 項目以上を満足) の基準¹³⁾を満たす肺炎患者

i. 体温: 38.6°C 未満

ii. 胸部 X 線点数: 6 点未満

iii. 白血球数: 20,000/ mm^3 未満

iv. CRP: 20 mg/dL 未満

③ 同意能力を有し、治験にさきだち、患者に治験の内容を十分に説明した結果、文書による治験参加の同意が得られた患者

なお、以下のいずれかに該当する症例は対象から除外することとした。

<除外基準>

① 他の抗菌薬 (全身投与) の併用治療を必要とする患者

② 妊娠中、授乳中または妊娠している可能性のある患者

③ QT 間隔延長症候群、洞不全症候群、徐脈 (心拍数 < 55 回/分) または低カリウム血症の既往を有する患者

④ マクロライド系抗菌薬に対する過敏症または重篤な副作用の既往のある患者

⑤ マクロライド系抗菌薬との相互作用のため、併用禁忌とされている薬剤による治療を必要としている患者

⑥ 本薬投与開始前7日以内に、他の抗菌薬が投与されていた患者。ただし、原疾患治療に対し、3日以上投与し無効判定された症例または3日未満の投与であっても原因菌の判明などにより本薬投与前の他の抗菌薬の効果が期待できない症例については、登録してもよいこととする

⑦ 薬物またはアルコール中毒患者

⑧ 重篤な肝あるいは腎機能障害を有する患者

⑨ 感染症の発症、経過および治療効果に重大な影響をおよぼすと考えられる重症の基礎疾患・合併症を有する患者（例：膠原病、白血病、進行癌などの悪性疾患、うっ血性心不全、呼吸不全を伴う慢性気道疾患など）

⑩ 免疫不全患者

⑪ 過去6か月以内に他の治験に参加したか、あるいは本治験中に他の治験への参加を予定している患者

⑫ 本治験に一度でも参加したことのある患者

⑬ その他、治験責任医師／治験分担医師が本治験を実施する上で不適当と判断した患者

2. 治験薬および投与方法

1) 治験薬

本治験には、実薬として TEL 200 mg（力価）を含有する白色フィルムコート錠およびプラセボとして TEL 200 mg（力価）錠と識別不能な有効成分を含まない白色フィルムコート錠を使用した。投与群は 600 mg 群：1回 600 mg 1日1回投与および 800 mg 群：800 mg 1日1回投与の2群を設定した。1回服用分の内容については、600 mg 群は 200 mg 錠3錠とプラセボ錠1錠を組み合わせ、800 mg 錠は 200 mg 錠4錠とした。各投与群（600 mg 群、800 mg 群）の薬剤は、4錠を1回／1日分とし、7日分（28錠）を1症例分として PTPシートに包装し、外観上識別不能な小箱に収め厳封した。

Key code はコントローラーが本治験終了時まで封印保管した。

2) 投与方法

各医療機関において治験責任医師／治験分担医師は、対象患者より文書による同意を取得し、登録センターに症例の登録確認を行うこととした。治験責任医師／治験分担医師は、登録センターから使用指示のあった薬剤番号の治験薬を開封し、1回4錠、1日1回、朝食後に経口投与することとした。

投与期間は7日間としたが、次の各項目に該当する場合には投与を終了あるいは中止することとした。投与を中止した場合は、その時点で可能な限り所定の検査を実施することとした。

<中止基準>

① 患者自身または代諾者から治験参加の撤回の申し出があった場合

② 治験責任医師／治験分担医師が、治験の継続が患者の健康状態に不利益になると判断した場合

③ 治験開始後、当該患者が選択基準に合致しないこと、もしくは除外基準に該当することが判明し、対象として不適当であった場合

3. 併用薬剤・処置

治験薬投与期間中の他の全身投与抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤の併用は禁止することとした。ただし、副腎皮質ステロイド剤については、合併症治療のために以前から投与されており、プレドニゾン換算で 10 mg/日以下であれば併用可とすることとした。さらに、抗炎症剤、解熱鎮痛剤の連用などは本薬の効果判定に影響を与えるため、原則として併用は避けるが、患者の利益性のために頓用は可とすることとした。

また、エルゴタミン誘導体、テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジド、抗コリンエステラーゼ剤（例：ネオスチグミン、臭化ジスチグミン、塩化アンベノニウム、塩化エドロホニウム、臭化ピリドスチグミン）、塩酸ケタミン、硫酸キニジンは、治験薬との併用により、作用が増強する可能性があるため、安全性を考慮し併用禁忌とすることとした。

4. 調査項目および調査時期

1) 患者背景

本治験開始前に性別、生年月日、体重、感染症診断名およびその重症度、入院・外来の別、既往歴、合併症およびその重症度、本薬投与前の化学療法歴、併用療法、他科・他医療機関での受診の有無を調査した。

感染症重症度については「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」の重症度判定基準¹³⁾に準じて判定することとした。

2) 臨床症状

症状・所見の観察項目は、体温、咳嗽、喀痰（量・性状）、呼吸困難、胸痛および胸部ラ音の7項目とし、投与開始日、3日後、7日後／投与終了・中止時に観察することとした。

また、追跡時（14～28日後）に再燃または再感染の有無および治験薬投与終了後に追加抗菌薬の投与があったかどうかの確認をすることとした。

3) 細菌学的検査

① 細菌学的検査

細菌学的検査（喀痰の塗抹・グラム染色、細菌の分離同定、菌量測定）は、各医療機関において投与開始前、7日後／終了・中止時に実施することとした。各医療機関にて分離した推定原因菌および推定交代菌は、細菌学的検査集中実施機関である株式会社三菱化学ピーシーエールに送付し、再同定および分離株に対する TEL を含む

各種抗菌薬の感受性 (MIC) を、NCCLS 法¹⁴⁾に準じて測定することとした。

② マイコプラズマ, クラミジア, レジオネラ検査

投与開始前および投与終了後にマイコプラズマ, クラミジアおよびレジオネラ血清抗体価検査を, 特殊検査集中実施機関である株式会社三菱化学ピーシーエルに血清を送付することにより集中測定にて行うこととした。

4) 胸部 X 線撮影

投与開始日, 3 日後, 7 日後/投与終了・中止時に胸部 X 線撮影を実施し, 胸部 X 線陰影点数判定基準¹³⁾に準じて陰影点数を判定した。

5) 臨床検査

安全性の確認のため, 投与開始日および 7 日後/投与終了・中止時に一般血液学的検査 (赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 血小板数, 白血球数, 白血球分類), 生化学的検査 (AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, LDH, ALP, 総ビリルビン, 総コレステロール, BUN, アルブミン, 血清クレアチニン, 尿酸, 総タンパク, アミラーゼ, グルコース, リン脂質) および尿検査 (糖, タンパク, 沈渣) を実施することとした。なお, 白血球数, 白血球分類および CRP については感染症の改善度を確認する目的で, 3 日後も検査することとした。

6) 有害事象

同意取得日から 7 日後/投与終了・中止時まで新たに発現または悪化した症状・徴候 (臨床検査値の異常変動を含む) を有害事象としてすべて取り上げた。また, 7 日後/投与終了・中止時以降に認められた有害事象のうち, TEL との関連が否定できないものについても調査した。

有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) が発現した場合, 原則として, その事象が消失するまで追跡調査を行い, 転帰を確認した。

5. 評価方法

1) 臨床効果

臨床症状, 胸部 X 線陰影点数, 白血球数, CRP などをもとに, 「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」の臨床効果判定基準¹³⁾に準じて, 「有効」, 「無効」および「判定不能」の 3 段階で判定し, 症例報告書に記入することとした。

2) 細菌学的効果

原因菌の消長をもとに, 「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」の細菌学的効果判定基準¹³⁾に準じて, 「消失または推定消失」, 「減少または一部消失」, 「菌交代現象」, 「菌交代症」, 「存続または再出現 (一時消失)」, 「重複感染」および「判定不能」の 7 段階で判定し, 症例報告書に記入することとした。

3) 臨床検査値異常変動

原則として施設基準値範囲を外れた臨床検査値は, 異

常値とし症例報告書へ記載することとした。臨床上有意な異常変動か否かの判定は, 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」¹⁵⁾に準じて判定し, 有害事象として症例報告書に記載することとした。

4) 有害事象

有害事象の重症度は, 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」¹⁵⁾に準じて, 「軽度」, 「中等度」および「重度」の 3 段階で判定することとした。

治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」, 「たぶん関連あり」, 「関連なしとはいえない」および「関連なし」の 4 段階で判定し, 「関連なし」以外の判定については治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) として取り扱うこととした。

6. 症例の取り扱い

解析集団の定義, 治験実施計画書からの逸脱症例の取り扱い, 胸部 X 線陰影にもとづく診断および陰影点数, 症例の採否および効果判定などについて, 依頼者側の医学専門家 (河野 茂) および 3 名の治験調整委員 (渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人) により組織された治験調整委員会にて症例検討会を開催し, 確認, 検討することとした。

また, 不完全症例の取り扱いに関しては, key code 開封前に医学専門家および治験調整委員会が医学統計アドバイザー (愛媛大学名誉教授 小川暢也) およびコントローラーの立会いのもと, 「臨床試験のための統計的原則」¹⁶⁾に準拠して, 「登録違反症例」, 「不適格症例」, 「中止・脱落症例」, 「処置違反・不遵守症例」, 「未服薬症例」および「服薬後のデータのない症例」に区分することとした。

解析に際しては, すべてのデータが固定された後にコントローラーが key code を開封することとした。

7. 統計解析

主要解析項目は臨床効果および安全性 (有害事象) を, 副次的解析項目として細菌学的効果を解析することとした。解析は主にノンパラメトリック法にしたがい, データの性質に応じて Wilcoxon の順位和検定, χ^2 検定,

Table 1. Criteria for clinical dosage

Recommendation dose		Final recommendation dose
efficacy	safety	
800 mg	600 mg	800 mg (any serious adverse event in 800 mg group)
800 mg	600 or 800 mg	800 mg
600 or 800 mg	600 mg	600 mg
600 or 800 mg	600 or 800 mg	600 or 800 mg

Fisher の直接確率計算法などを用いることとした。

8. 臨床用量の選択

臨床用量選択の基準は、データベース固定前に医学専門家らと協議して取り決めた。用量選択の主な基準は、有効性において 800 mg 投与群の有効率の点推定値が 600 mg 投与群を 15% 以上上回った場合は、800 mg を選択する。また、安全性においては、800 mg 投与群の有害事象発現率の点推定値が 600 mg 投与群を 15% 以上上回った場合は、600 mg を選択することとした。さらに、有効性および安全性から推奨された個々の用量をもとに、Table 1 に示した基準により最終的な推奨臨床至適用量を決定することとした。

II. 結 果

1. 症例構成

症例の構成および各解析対象からの除外理由を Fig. 2 に示した。

登録症例は 104 例で、600 mg 群 50 例、800 mg 群 54 例であった。安全性解析対象集団は 103 例で、TEL を 1 回でも服薬した症例は採用とした。各群の安全性解析対象集団、臨床効果解析対象集団および細菌学的効果解析対象集団は 600 mg 群でそれぞれ 50 例、43 例、42 例および 800 mg 群でそれぞれ 53 例、48 例、48 例であった。

2. 症例分布

1) 患者背景因子

臨床効果解析対象集団における患者背景因子の性別、年齢、体重、既往歴の有無、合併症の有無、治験薬投与前の化学療法の有無、併用薬剤の有無、入院・外来別症例分布を Table 2 に示した。体重において、Wilcoxon 検定で両群間に分布の偏り（有意水準両側 15%, $p=0.069$ ）がみられたが、他の患者背景因子においては両群間に偏りはみられなかった。

2) 対象疾患

臨床効果解析対象集団における感染症診断名、感染症重症度、患者重篤度、投与前原因菌別の症例分布を Table 3 に示した。

感染症診断名別の内訳は、細菌性肺炎が両群とも 60% 以上を占めていた。感染症診断名の分布の偏りは両群間に認められなかった。感染症重症度においては、600 mg 群で中等症の割合が多く、800 mg 群では軽症の割合が多い結果となり、両群間において Wilcoxon 検定で偏り（有意水準両側 15%, $p=0.130$ ）が認められた。患者重篤度、治験薬投与前原因菌の種類においては、両群間に有意差は認められなかった。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

肺炎全体の臨床効果を Table 4 に示した。有効率は 600 mg 群で 92.9% (39/42)、800 mg 群で 95.8% (46/

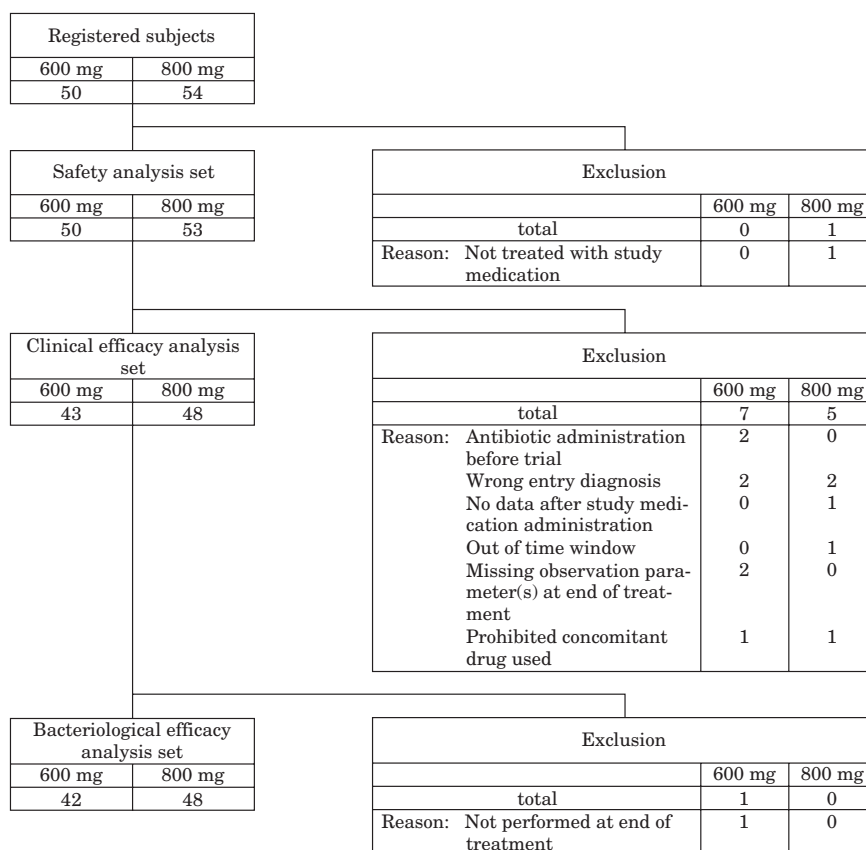


Fig. 2. Subject disposition and accounting.

Table 2. Background of patients

Item		No. of subjects (%)		1) χ^2 test 2) Wilcoxon test
		600 mg	800 mg	
		43	48	
Sex	male	27 (62.8)	28 (58.3)	1) p=0.826 DF=1
	female	16 (37.2)	20 (41.7)	
Age (yr)	<65	25 (58.1)	32 (66.7)	1) p=0.534 DF=1
	≥65	18 (41.9)	16 (33.3)	
Body weight (kg)	<50	5 (11.6)	15 (31.3)	1) p=0.153 DF=3
	≥50- <70	26 (60.5)	21 (43.8)	
	≥70	5 (11.6)	5 (10.4)	2) p=0.069
	unknown	7 (16.3)	7 (14.6)	
Previous history	yes	17 (39.5)	19 (39.6)	1) p=1.000 DF=1
	no	26 (60.5)	29 (60.4)	
Complication disease	yes	24 (55.8)	28 (58.3)	1) p=0.976 DF=1
	no	19 (44.2)	20 (41.7)	
Antibiotic administration before trial	yes	7 (16.3)	8 (16.7)	1) p=1.000 DF=1
	no	36 (83.7)	40 (83.3)	
Concomitant drug	yes	35 (81.4)	35 (72.9)	1) p=0.478 DF=1
	no	8 (18.6)	13 (27.1)	
In-patient/ out-patient	in-patient	16 (37.2)	15 (31.3)	1) p=0.818 DF=2
	out-patient	25 (58.1)	31 (64.6)	
	in-out patient	2 (4.7)	2 (4.2)	

DF: degree of freedom

Table 3. Diagnosis of pneumonia

Item		No. of subjects (%)		1) χ^2 test 2) Wilcoxon test	
		600 mg	800 mg		
	per protocol	43	48		
Diagnosis of pneumonia	Bacterial pneumonia	27 (62.8)	33 (68.8)	1) p=0.416 DF=7	
	Atypical pneumonia	4 (9.3)	4 (8.3)		
	Mycoplasma pneumonia	2 (4.7)	1 (2.1)		
	Chlamydia pneumonia	7 (16.3)	2 (4.2)		
	Legionella pneumonia	1 (2.3)	1 (2.1)		
	Chlamydia P.* + Legionella P.*	0 (0.0)	1 (2.1)		
	Mycoplasma P.* + Chlamydia P.*	0 (0.0)	2 (4.2)		
	Bacterial P.* + Chlamydia P.*	2 (4.7)	4 (8.3)		
Severity of infection	mild	13 (30.2)	22 (45.8)	1) p=0.190 DF=1 2) p=0.130	
	moderate	30 (69.8)	26 (54.2)		
	severe	0 (0.0)	0 (0.0)		
Severity of subject	mild	9 (20.9)	16 (33.3)	1) p=0.277 DF=1 2) p=0.190	
	moderate	34 (79.1)	32 (66.7)		
	severe	0 (0.0)	0 (0.0)		
Causative pathogen	<i>Staphylococcus aureus</i>	present	2 (4.8)	5 (10.4)	1) p=0.545 DF=1
		absent	40 (95.2)	43 (89.6)	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	present	7 (16.7)	10 (20.8)	1) p=0.815 DF=1
		absent	35 (83.3)	38 (79.2)	
	<i>Streptococcus mitis</i>	present	0 (0.0)	1 (2.1)	1) p=1.000 DF=1
		absent	42 (100.0)	47 (97.9)	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	present	6 (14.3)	9 (18.8)	1) p=0.777 DF=1
		absent	36 (85.7)	39 (81.3)	
	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	present	2 (4.8)	2 (4.2)	1) p=1.000 DF=1
		absent	40 (95.2)	46 (95.8)	

*P.: abbreviation of pneumonia

DF: degree of freedom

Table 4. Clinical efficacy by group (daily dose)

Dose	Effective	Not effective	Total	Indeterminate	Clinical efficacy rate*	Difference of clinical efficacy rate (800 mg group-600 mg group)	
						difference	90% C.I.
600 mg	39	3	42	1	92.9% (39/42)	3.0	[-7.3, 13.3]
800 mg	46	2	48	0	95.8% (46/48)		

*Clinical efficacy rate = "effective"/no. of subjects in the population - "indeterminate"
C.I.: confidence interval

Table 5. Clinical efficacy by infection

Item	Clinical efficacy rate* (%)		
	600 mg	800 mg	
Diagnosis of pneumonia	Bacterial pneumonia	24/27 (88.9)	32/33 (97.0)
	Atypical pneumonia	4/4	3/4
	Mycoplasma pneumonia	2/2	1/1
	Chlamydia pneumonia	6/6	2/2
	Legionella pneumonia	1/1	1/1
	Chlamydia pneumonia + Legionella pneumonia	—	1/1
	Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia	—	2/2
	Bacterial pneumonia + Chlamydia pneumonia	2/2	4/4
Severity of infection	mild	13/13 (100.0)	21/22 (95.5)
	moderate	26/29 (89.7)	25/26 (96.2)
	severe	—	—
Severity of subject	mild	9/9	15/16 (93.8)
	moderate	30/33 (90.9)	31/32 (96.9)
	severe	—	—

*Clinical efficacy rate = "effective"/no. of subjects in the population - "indeterminate"

48) で、両群の有効率の差とその両側 90% 信頼区間は 3.0% [-7.3, 13.3] であり、有効率は同程度であった。

また、比較可能性を検討した有効性に影響すると思われる重要な患者背景因子のうち、不均衡が認められた体重および感染症重症度について調整解析を行った。体重および感染症重症度のそれぞれを共変量として Mantel-Haenszel による有効率の群間差とその両側 90% 信頼区間を算出した結果は、それぞれ 3.9% [-5.1, 13.0], 3.7% [-4.4, 11.8] であり、調整を行っても両群間に差は認められなかった。

2) 患者背景別臨床効果

感染症診断名別、重症度別および患者重篤度別臨床効果を Table 5 に示した。細菌性肺炎における有効率は 600 mg 群で 88.9% (24/27), 800 mg 群で 97.0% (32/33) であり、両群間に有意な差は認められなかった。また、重症度別および患者重篤度別臨床効果においても大きな差は認められなかった。

患者背景別臨床効果を Table 6 に示した。

性別、年齢、体重、既往歴の有無、合併症の有無、治験薬投与直前の抗菌薬療法の有無および入院・外来別の有効率においても両群間で大きな差は認められなかった。

3) 原因菌別臨床効果

原因菌別の臨床効果を Table 7 に示した。

市中肺炎の主要な原因菌である *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の有効率は、それぞれ 600 mg 群で 6/7 および 6/6, 800 mg 群で 100% (10/10) および 9/9 であり、無効例は 600 mg 群の 1 例だけであった。

4. 再燃・再感染

追跡時 (投与開始 14~28 日後) に調査した再燃・再感染の有無について Table 8 に示した。調査を完了した症例は、600 mg 群で 40 例、800 mg 群で 47 例であった。再燃・再感染のなかった割合 (非再燃・非再感染率) は、600 mg 群で 100% (40/40), 800 mg 群で 91.5% (43/47) であった。また、治験薬投与終了後に他の抗菌薬が用いられなかった症例での非再燃・非再感染率は、600 mg 群で 85.0% (34/40), 800 mg 群で 85.1% (40/

Table 6. Clinical efficacy according to the background factors of the patients

Dose	Clinical efficacy rate* (%)			
	600 mg		80 mg	
Sex	male	24/27 (88.9)	28/28 (100.0)	
	female	15/15 (100.0)	18/20 (90.0)	
Age (yr)	<65	22/24 (91.7)	31/32 (96.9)	
	≥65	17/18 (94.4)	15/16 (93.8)	
Body weight (kg)	<50	4/4	13/15 (86.7)	
	≥50-<70	24/26 (92.3)	21/21 (100.0)	
	≥70	4/5 (80.0)	5/5	
	unknown	7/7	7/7	
Previous history	yes	15/17 (88.2)	18/19 (94.7)	
	no	24/25 (96.0)	28/29 (96.6)	
Complication disease	yes	23/24 (95.8)	28/28 (100.0)	
	no	16/18 (88.9)	18/20 (90.0)	
Antibiotic administration before trial	yes	7/7	8/8	
	no	32/35 (91.4)	38/40 (95.0)	
In-patient/out-patient	in-patient	15/16 (93.8)	14/15 (93.3)	
	out-patient	22/24 (91.7)	30/31 (96.8)	
	in-out patient	2/2	2/2	

*Clinical efficacy rate="effective"/no. of subjects in the population - "indeterminate"

47) と同程度であった。

5. 細菌学的効果

1) 細菌学的効果

治験薬投与前に原因菌が検出され、原因菌の消長が確認された37例(600 mg 群14例, 800 mg 群23例)についての細菌学的効果を Table 9 に示した。「消失または推定消失」と「菌交代現象」を合わせた消失率は、600 mg 群で92.9% (13/14), 800 mg 群で95.7% (22/23)

Table 7. Clinical efficacy by causative pathogens

Organism	Efficacy rate* (%)	
	600 mg	800 mg
<i>S. aureus</i>	2/2	5/5
<i>S. pneumoniae</i>	6/7	10/10 (100.0)
<i>S. mitis</i>		1/1
<i>H. influenzae</i>	6/6	9/9
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1/2	2/2

*Clinical efficacy rate="effective"/no. of subjects in the population - "indeterminate"

であり、両群間において Fisher の直接確率検定 (有意水準片側 5%) で有意差は認められなかった ($p=0.620$)。

次に、原因菌別の菌の消長を Table 10 に示した。全体の菌消失率は、600 mg 群で94.1% (16/17), 800 mg 群で96.3% (26/27) であり、同程度の菌消失率であった。主要な原因菌の菌消失率は、*S. pneumoniae* において、600 mg 群で7/7, 800 mg 群で100% (10/10) であり、両群ともに分離された菌株すべてが消失した。また、*H. influenzae* の菌消失率は、600 mg 群で5/6, 800 mg 群で9/9 であり、存続したのは600 mg 群の1例のみであった。また、Fisher の直接確率検定 (有意水準片側 5%) において両群間に有意差は認められなかった ($p=1.000$)。

2) 原因菌の薬剤感受性

分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* の薬剤感受性を Table 11 に示した。*S. pneumoniae* の TEL に対する感受性は、MIC₉₀ で0.12~0.25 μg/mL であり、erythromycin (EM), clarithromycin (CAM), cefdinir (CFDN), levofloxacin (LVFX) および benzylpenicillin (PCG) と比較して抗菌力は8倍以上強かった。分離された *S. pneumoniae* 16 株のうち、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) [PCG の MIC: 2 μg/mL 以上] は3株、penicillin-intermediate resistant *S. pneumo-*

Table 8. Relapse/reinfection and subsequent antimicrobial drugs (after completing administration of study medication)

		Number of subjects (%)	
		600 mg group (n=43)	800 mg group (n=48)
Investigation of relapse/reinfection	not investigated	3 (7.0)	1 (2.1)
	investigated	40 (93.0)	47 (97.9)
Relapsed/Reinfected (Among investigated subjects)	yes	0	4
	no	40	43
Non-relapse/Non-reinfection rate*		100.0 (40/40)	91.5 (43/47)
Subsequent antimicrobial drugs (Among not relapsed/not reinfected subjects)	used	6	3
	not used	34	40
Non-relapse/Non-reinfection rate*		85.0 (34/40)	85.1 (40/47)

*Non-relapse/Non-reinfection rate = "not relapsed/not reinfected"/no. of relapse/reinfection investigation in the population

Table 9. Bacteriological effectiveness

Dose	Eradication or presumed eradication	Decrease or partial eradication	Microbial substitution	Total	Indeterminate	Disappearance rate* (%)
600 mg	11	1	2	14	28	92.9 (13/14)
800 mg	21	1	1	23	25	95.7 (22/23)

*Bacteriological efficacy rate = "eradication or presumed eradication" + "microbial substitution" / no. of subjects in the population - "indeterminate"

Table 10. Bacteriological eradication of causative pathogen

Organism	Dose	No. of subjects	Eradicated	Eradication rate* (%)
Aerobic gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	600 mg	2	2
		800 mg	5	4
	<i>S. pneumoniae</i>	600 mg	7	7
		800 mg	10	10
<i>S. mitis</i>	600 mg	0	0	
	800 mg	1	1	
total	600 mg	9	9	
	800 mg	16	15	93.8
Aerobic gram-negative bacteria	<i>H. influenzae</i>	600 mg	6	5
		800 mg	9	9
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	600 mg	2	2
		800 mg	2	2
total	600 mg	8	7	
	800 mg	11	11	100
Total	600 mg	17	16	94.1
	800 mg	27	26	96.3

*Bacteriological efficacy rate = "eradication" / no. of subjects in the population - "indeterminate"

niae (PISP) [PCG の MIC: 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満] は 6 株であった。また、EM-resistant *S. pneumoniae* [EM の MIC: 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上] は 10 株であった。*H. influenzae* の TEL に対する感受性は、MIC₉₀ で 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり EM, CAM および CFDN と同等以上であった。

6. *S. pneumoniae* に対する効果

ペニシリン耐性またはマクロライド耐性肺炎球菌に対する臨床効果、菌消失率および非再燃・非再感染がなかった症例のうちの治験薬投与終了後に他の抗菌薬が用いられなかった症例の割合を Table 12 に示した。600 mg 群および 800 mg 群のいずれにおいても、投与終了時において全例で臨床効果が「有効」であった。

7. 安全性

登録された 104 例のうち、治験薬を 1 回でも服用し、安全性解析対象集団となった 103 例の有害事象および治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現率を Table 13 に示した。有害事象の発現率は、

600 mg 群で 41.3% (19/46), 800 mg 群で 57.4% (27/47) であり、群間差が 16.1% (両側 90% 信頼区間 [-2.8, 35.1]) で、推奨臨床用量選択基準であらかじめ規定した 15% を超えたため、臨床用量として 600 mg を選択する結果となった。また、副作用の発現率は、600 mg 群で 34.8% (16/46), 800 mg 群で 50.0% (23/46) であり、群間差は 15.2% (両側 90% 信頼区間 [-3.7, 34.1]) であった。

器官分類別の副作用を Table 14 に示した。器官分類別で発現頻度の高かった (5 件以上発現) 副作用は、消化管障害で 600 mg 群の 12.0% (6/50), 800 mg 群の 24.5% (13/53) および肝臓・胆管系障害で 600 mg 群の 12.0% (6/50), 800 mg 群の 15.1% (8/53) であった。また、事象別で発現頻度が高かった (3 件以上発現) 副作用は、600 mg 群の AST (GOT) 上昇 6.1% (3/49), ALT (GPT) 上昇 10.2% (5/49), 好酸球増多 (症) 6.3% (3/48) および 800 mg 群の頭痛 5.7% (3/53), 下痢 11.3% (6/53), ALT (GPT) 上昇 14.0% (7/50), γ -GTP 上昇 6.1% (3/49) であった。

いずれの副作用においても両群間に有意差 (有意水準両側 10%, $p < 0.10$) は認められなかったものの、消化管障害については、800 mg 群 24.5% (13/53) が 600 mg 群 12.0% (6/50) に比較して 2 倍以上の発現率であった。また、800 mg 群においては、600 mg 群で報告されなかった中枢・末梢神経系障害、視覚障害、聴覚・前庭障害およびその他特殊感覚障害の神経系障害の発現が認められた。なお、本治験において死亡および重篤な有害事象の発現は認められず、追跡調査ができなかった 2 例を除き、発現した副作用は軽快または後遺症なしに回復した。

III. 考 察

今回 TEL の国内の至適臨床用量を決定する目的で、市中肺炎を対象として 600 mg 1 日 1 回および 800 mg 1 日 1 回を用いて 2 用量間の有効性および安全性を二重盲検、無作為化、並行群間、非劣性比較試験を実施した。

対象疾患は本試験の目的から、マクロライド系抗菌薬の使用頻度が高く、患者背景が比較的揃えられる軽症から中等症の肺炎とした。

本治験の結果、各投与群別臨床効果は、600 mg 群で

Table 11. MIC distributions of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*<*S. pneumoniae*>

Dose	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	
		≤ 0.001	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64				64<
Group 600 mg	TEL					4	1		1											0.015-0.12	0.015	0.12
	EM								2	1				1				1	1	0.06-64<	4	64<
	CAM								3				1				1	1		0.06-32	2	32
	CFDN								2	2			2							0.06-2	0.12	2
	LVFX										1	4	1							0.5-2	1	2
	PCG							3			1		1	1						0.03-2	0.25	2
Group 800 mg	TEL				2	3	1	1	2	1										0.008-0.25	0.03	0.25
	EM						1	2					1	1	2				3	0.03-64<	8	64<
	CAM							3				1	2	1					3	0.06-64<	2	64<
	CFDN							2	1	2		2	1		1	1				0.06-16	1	16
	LVFX										1	8	1							0.5-2	1	2
	PCG					1	3		3		1		1	1						0.015-4	0.12	4

<*H. influenzae*>

Dose	Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																	Range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	
		≤ 0.001	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64				64<
Group 600 mg	TEL												5	1						2-4	2	4
	EM													3	2	1				4-16	8	16
	CAM													3	2	1				4-16	8	16
	CFDN										2	2			2					0.5-8	1	8
	LVFX					1	4		1											0.015-0.12	0.03	0.12
Group 800 mg	TEL											1	5	2						1-4	2	4
	EM													4	2	2				4-16	8	16
	CAM													3	2	3				4-16	8	16
	CFDN										3	1	3		1					0.5-8	2	8
	LVFX				1	1	6													0.008-0.03	0.03	0.03

TEL: telithromycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin, PCG: benzylpenicillin

Table 12. Efficacy in subjects with *Streptococcus pneumoniae* isolates resistant to benzylpenicillin and/or erythromycin

Causative pathogen	Efficacy rate ^{a)}		Eradication rate ^{b)}		Non-relapse/non-reinfection rate ^{c)}	
	600 mg	800 mg	600 mg	800 mg	600 mg	800 mg
PRSP	1/1	2/2	1/1	1/2	1/1	2/2
ERSP	3/3	7/7	3/3	6/7	3/3	6/6
PRSP and ERSP	1/1	2/2	1/1	2/2	1/1	2/2
PRSP or ERSP	3/3	7/7	3/3	7/7	2/3	6/6

PRSP = MIC of benzylpenicillin ≥ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; ERSP = MIC of erythromycin ≥ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

^{a)} Clinical efficacy rate = "effective"/no. of subjects in the population - "indeterminate"

^{b)} Bacteriological efficacy rate = "eradication"/no. of subjects in the population - "indeterminate"

^{c)} Non-relapse/Non-reinfection rate = "not relapsed/not reinfected" in addition, not prescribed subsequent antimicrobial drugs after completing study medication/Number of relapse/reinfection investigation in the population

Table 13. Incidence of adverse events

Relationship to study medication	Dose (mg)	No. of subjects in safety analysis set	Occurrence rate* (%)	Unknown	Difference of occurrence rate (800 mg group-600 mg group)	
					difference	90% C. I.
Includes adverse events not related to study medication	600	50	19/46 (41.3)	4	16.1	[-2.8, 35.1]
	800	53	27/47 (57.4)	6		
Excludes adverse events not related to study medication	600	50	16/46 (34.8)	4	15.2	[-3.7, 34.1]
	800	53	23/46 (50.0)	7		

*Occurrence rate of adverse events = (no. of subjects with adverse events in the population)/(no. of subjects in the population) - (no. of subjects whose occurrence of adverse events was unknown)

**one sided, $\alpha = 0.05$

C.I.: confidence interval

92.9% (39/42), 800 mg 群で 95.8% (46/48) であり, 臨床効果の差は 15% 未満であり, 両群間に有効性上の差は認められなかった。また, 両群の肺炎に対する臨床効果は CAM, azithromycin (AZM), LVFX および CFDN と同等またはそれ以上の成績であった¹⁷⁻²⁰⁾。さらに, 他の抗菌薬の投与期間が 7~14 日間であるのに対し¹⁷⁻²⁰⁾, TEL の投与期間が 7 日間以内であることは TEL の優れた有効性を示唆する結果と考えられる。

細菌学的効果 (菌消失率) は, 600 mg 群で 92.9% (13/14), 800 mg 群で 95.7% (22/23) であった。主な原因菌である *S. pneumoniae* の消失率は, 両群とも 100% であり, *H. influenzae* においても, 600 mg 群で 5/6, 800 mg 群で 100% (9/9) と高い菌消失率であった。一般的にマクロライド系抗菌薬は, グラム陰性菌である *H. influenzae* に対する抗菌力が弱いといわれているが, TEL は既存のマクロライド系抗菌薬よりも高い有効性が期待できる抗菌活性を有する薬剤と考えられた。

本薬は, ペニシリンあるいはマクロライド耐性肺炎球菌菌に対しても強い抗菌活性を有しており, これらの耐性肺炎球菌菌に対して 600 mg および 800 mg のいずれの群でも臨床効果, 菌消失率は 100% であった。また, 市中肺炎においてもっとも多く検出される *S. pneumoniae* (23.0%) に次いで高頻度で検出される *H. influenzae* (7.4%)²¹⁾ に対しても 2 用量間で臨床効果, 菌消失率に有意差はみられず, いずれの用量も高い臨床効果と菌消

失率であった。この結果は, 市中肺炎において原因菌不明が 39.0%, 非定型病原菌が 10.4% であることなど²¹⁾ を考慮すると, TEL は市中肺炎の多くをカバーすることができるものと考えられた。

海外の市中肺炎の臨床評価方法²²⁾ を考慮した, 治験薬投与終了後の追加抗菌薬のない非再燃・非再感染率では, 600 mg 群で 85.0% (34/40), 800 mg 群で 85.1% (40/47) と高い治癒率で両群間に有意差は認められず, 7 日後 (投与終了時・中止時) および再燃・再感染の確認調査時 (投与終了 7 日後以降) のいずれの時点においても両群間の臨床効果はほぼ同程度であった。

一方, 安全性の主たる評価項目であった有害事象および副作用の発現率においては, それぞれ 800 mg 群で 57.4% (27/47) および 50.0% (23/46), 600 mg 群で 41.3% (19/46) および 34.8% (16/46) であり, 群間差が 15% 以上上回り, 600 mg を支持する結果であった。この 15% の定義は, 本治験で設計された症例数より臨床的意義をもって両群の違いを述べられる差として設定したものである。器官分類別に 600 mg 群よりも 800 mg 群で多く発現した副作用は, 主に消化器系の副作用であり, 抗菌薬で一般にみられる下痢が多く発現し, 嘔気, 嘔吐などは 800 mg 群のみにみられた。しかし, 600 mg 群と 800 mg 群でみられた副作用を重症度でみた場合, いずれの群も軽症のものが 80% 以上を占めており, 重症のものはみられなかった。今回の臨床試験に

Table 14. Side effect

Body system	Terms	Side effect (%)		
		600 mg	800 mg	Fisher's exact test
Skin & appendages	eruption	1/50 (2.0)	0/53 (0.0)	p = 0.485
Central and peripheral nervous system	total	0/50 (0.0)	4/53 (7.5)	p = 0.118
	headache	0/50 (0.0)	3/53 (5.7)	p = 0.243
	dizziness	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
Visual disorders	visual disturbance	0/50 (0.0)	2/53 (3.8)	p = 0.496
Special senses	taste perversion	0/50 (0.0)	2/53 (3.8)	p = 0.496
Digestive system	total	6/50 (12.0)	13/53 (24.5)	p = 0.130
	nausea	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
	vomiting	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
	diarrhea	2/50 (4.0)	6/53 (11.3)	p = 0.271
	loose stool	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
	stomatitis	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
	dyspepsia	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
	anorexia	1/50 (2.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
	tongue ulceration	1/50 (2.0)	0/53 (0.0)	p = 0.485
	abdominal pain	1/50 (2.0)	0/53 (0.0)	p = 0.485
	uncomfortable sensation in epigastralgia	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
	constipation	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000
	amylase increased	2/47 (4.3)	1/48 (2.1)	p = 0.617
gastrointestinal disorder	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000	
Hepatic & biliary system	total	6/50 (12.0)	8/53 (15.1)	p = 0.776
	increased AST (GOT)	3/49 (6.1)	2/50 (4.0)	p = 0.678
	increased ALT (GPT)	5/49 (10.2)	7/50 (14.0)	p = 0.760
	γ-GTP increased	1/48 (2.1)	3/49 (6.1)	p = 0.617
Metabolic & nutritional disorders	increased LDH	1/49 (2.0)	0/50 (0.0)	p = 0.495
Respiratory system	bronchial asthma	1/50 (2.0)	0/53 (0.0)	p = 0.485
Hemic & lymphatic system	total	3/50 (6.0)	1/53 (1.9)	p = 0.353
	neutropenia	0/49 (0.0)	1/49 (2.0)	p = 1.000
	eosinophilia	3/48 (6.3)	0/49 (0.0)	p = 0.117
Urogenital system	increased BUN	1/49 (0.0)	1/51 (2.0)	p = 1.000
Body as a whole	malaise	0/50 (0.0)	1/53 (1.9)	p = 1.000

において、有害事象および副作用の発現率は 600 mg 群、800 mg 群ともに高いものであった。これは平成 9 年 3 月 27 日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」により、カルテや看護記録などの原資料に記載された症状の悪化を含むすべての有害事象を症例報告書に記載したことによると思われ、他の抗菌薬と比較して高い発現率であるか否かは、第Ⅲ相臨床試験で実施される二重盲検比較試験にて検証できると考えられる。なお、海外にて実施された第Ⅲ相臨床試験の副作用発現率は 30.8% (1,005/3,265) であり、本治験の副作用発現率と同様であった。

以上より、有害事象の程度からみると TEL の有害事象は臨床的に大きな問題となるものではないと考えられるが、多剤耐性の *S. pneumoniae* にも優れた効果を示し、かつ呼吸器感染症の主要原因菌を網羅している経口抗菌薬として今後エンピリック療法にて幅広く使われる

可能性を考慮すると、有効性が十分で有害事象の発現頻度の低い 600 mg を選択することは妥当と考えられた。なお、今回の検討においては、マクロライド系抗菌薬にみられる重篤な副作用である偽膜性大腸炎や重篤な肝障害 (AST (GOT) または ALT (GPT) が施設基準値上限の 12 倍以上) の発現は認められなかったため、600 mg 未満の投与量での追加試験の必要性は否定されたと考える。

全般的な結論として、本治験の有効性と安全性の検討結果から国内における TEL の推奨臨床用量は 1 日 1 回 600 mg が妥当であると考えられた。

謝 辞

本治験の実施に際し、参加いただいた下記 63 施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします。

札幌医科大学医学部附属病院第三内科: 山田玄, 溪仁
会手稲溪仁会病院呼吸器科: 水谷保幸, 全国社会保険協

会連合会北海道社会保険中央病院内科: 岸不盡彌, 全国社会保険協会連合会札幌社会保険総合病院内科: 高岡和夫, 総合病院旭川赤十字病院呼吸器内科: 本間昭彦, 旭川市立旭川病院内科: 小笠原英紀, 千歳市立総合病院内科: 大沼法友, 深川市立総合病院内科: 松崎道幸, 北海道立北見病院呼吸器科: 黒川慶三, 財団法人厚生会仙台厚生病院内科: 本田芳宏, 済生会山形済生病院内科: 武田博明, 東京通信病院呼吸器科: 森成元, 久田哲哉, 同愛記念病院財団同愛記念病院アレルギー呼吸器科: 佐野靖之, 国家公務員共済組合連合会総合病院東京共済病院呼吸器科: 千田守, 財団法人癌研究会附属病院内科: 林泉, 帝京大学医学部附属病院内科: 西谷肇, 東京都多摩老人医療センター呼吸器科: 村井容子, 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科: 桜井磐, 横浜市立大学医学部附属病院第一内科: 高橋健一・石ヶ坪良明, 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科: 小田切繁樹, 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科: 中村俊夫, 川崎市立川崎病院内科: 松岡康夫, 浜松医科大学医学部附属病院第二内科: 千田金吾, 社会保険浜松病院内科: 妹川史朗, 藤枝市立総合病院呼吸器内科: 田村亨治, 共立菊川病院組合共立菊川総合病院内科: 塚本克紀, 浜岡町立浜岡総合病院内科: 永山雅晴, 社会福祉法人新潟市社会事業協会信楽園病院内科: 青木信樹, 福井赤十字病院呼吸器科: 長谷光雄, 大津赤十字病院呼吸器科: 佐藤公彦, 京都市立病院呼吸器科: 濱本康平, 京都大学医学部附属病院呼吸器内科: 長井苑子, 国立京都病院呼吸器科: 浅本仁, 大阪府済生会中津病院呼吸器内科: 坂東憲司, 神戸市立中央市民病院呼吸器内科: 西村尚志, 神戸市地域医療振興財団神戸医療センター呼吸器科: 富岡洋海, 日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器科: 西山秀樹, 川崎医学振興財団川崎病院内科: 沖本二郎, 岡山済生会総合病院内科: 六車満, 川崎医科大学附属病院呼吸器内科: 二木芳人, 国立療養所南岡山病院内科: 河原伸, 財団法人淳風会倉敷第一病院内科: 原宏紀, 矢木内科医院: 矢木晋, 医療法人井上内科医院: 渡邊正俊, 守屋おさむクリニック: 守屋修, 医療法人社団清和会笠岡第一病院内科: 中村淳一, 広島大学医学部附属病院第二内科: 石岡伸一, 国立療養所広島病院呼吸器科: 定本謙一郎, マツダ株式会社マツダ病院呼吸器科・アレルギー科: 保澤総一郎, 香川県立中央病院内科: 亀井雅, 社会保険栗林病院呼吸器科: 宮脇裕史, 総合病院坂出市立病院内科: 中村洋之, 三豊総合病院組合三豊総合病院呼吸器科: 山地康文, 九州大学医学部附属病院第一内科: 岡田薫, 久留米大学病院第一内科: 力丸徹, 唐津赤十字病院内科: 茨木一夫, 健康保険諫早総合病院内科: 井上祐一, 熊本市立熊本市市民病院内科: 岳中耐夫, 国立大分病院呼吸器科: 河野宏, 大分県立病院第三内科: 宮崎幸重, 医療法人緑寿会小祿病院内科: 大山泰一, 敬愛会総合病院中頭病院内科: 宮良高維, 琉球大学医学部附属病院第

一内科: 斎藤厚

文 献

- 1) Bryskier A: New research macrolides and ketolides since 1997. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 8: 1171~1194, 1999
- 2) Jones R N, Biedenbach D J: Antimicrobial activity of RU-66647, a new ketolide. *Diagn Microb Infect Dis* 27: 7~12, 1997
- 3) Biedenbach D J, Barrett M S, Jones R N: Comparative antimicrobial activity and kill-curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains. *Diagn Microb Infect Dis* 31: 349~353, 1998
- 4) Pankuch G A, Visalli M A, Jacobs M R, et al.: Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 42: 624~630, 1998
- 5) Reinert R, Bryskier A, Lutticken R: *In vitro* activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and MHR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 42: 1509~1511, 1998
- 6) Hagberg L, Torres A, Van Rensburg D, et al.: Efficacy and tolerability of once-daily therapy with telithromycin compared with high-dose amoxicillin for the treatment of community-acquired pneumonia. *Infection* 30 (6): 378~386, 2002
- 7) Roos K, Brunswig-Pitschner C, Kostrica R, et al.: Efficacy and tolerability of once-daily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Chemotherapy* 48 (2): 100~108, 2002
- 8) Aubier M, Aldons P M, Leak A, et al.: Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respiratory Medicine* 96 (11): 862~887, 2002
- 9) Norrby S R, Rabie W J, Bacart P, et al.: Butticaz -Iroudassamy E. Efficacy of short-course therapy with the ketolide telithromycin compared with 10 days of penicillin V for the treatment of pharyngitis/tonsillitis. *Scand J Infect Dis* 33: 883~890, 2002
- 10) Zervos M, Heyder A, Leroy B: Oral telithromycin 800 mg once daily for 5 days versus cefuroxime axetil 500 mg twice daily for 10 days in adults with acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Int Med Research* 31: 157~169, 2003
- 11) 保田国伸, 石原浪砂, 鈴木比紅江, 他: Telithromycin の第 I 相臨床試験—単回および反復経口投与—. *日化療会誌* 51 (S-1): 210~223, 2003
- 12) Kadota J, Ishimatsu Y, Iwashita T, et al.: Intrapulmonary pharmacokinetics of telithromycin, a new ketolide, in healthy Japanese volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 917~922, 2002
- 13) 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薬の臨床評価法(案)。*日化療会誌* 45: 762~778, 1997
- 14) National Committee for Clinical Laboratory Stan-

- dards: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria, 3rd ed. Approved standard. NCCLS publication on. M11-A3. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, Pa., 1993
- 15) 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 39: 687~689, 1991
 - 16) 厚生省医薬安全局審査管理課長: 臨床試験のための統計的原則。医薬審第 1047 号: 平成 10 年 11 月 30 日
 - 17) 原 耕平, 斎藤 玲, 藤森一平, 他: 肺炎に対する TE-031 と midecamycin acetate の薬効比較試験成績。Chemotherapy 37: 200~225, 1989
 - 18) 小林宏行, 小池隆夫, 平賀洋明, 他: 肺炎に対する azithromycin の薬効比較試験 clarithromycin との二重盲検試験。日化療会誌 43: 757~774, 1995
 - 19) 副島林造, 斎藤 玲, 大泉耕太郎, 他: 細菌性肺炎に対する levofloxacin と ofloxacin の二重盲検比較試験。Chemotherapy 40 (S-3): 121~146, 1992
 - 20) 副島林造, 斎藤 玲, 大泉耕太郎, 他: 細菌性肺炎に対する cefdinir と cefaclor の薬効比較試験成績。Chemotherapy 40: (S-3): 121~146, 1992
 - 21) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, et al.: Etiology of community acquired pneumonia in hospitalized patients. Chest 114: 1588~1593, 1998
 - 22) Guidance for Industry Community-Acquired Pneumonia Developing Antimicrobial Drugs for Treatment U.S: Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), July 1998 <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>

Dose-finding study on telithromycin in bacterial pneumonia

Yoshihito Niki¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Nobuki Aoki³⁾
and Shigeru Kohno⁴⁾

¹⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, Japan

²⁾Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University

³⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁴⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

In an attempt to confirm the appropriateness of the expected clinical dose of telithromycin (TEL), a ketolide antibiotic, in Japan, the clinical efficacy and safety of TEL 600 mg once daily (600 mg group) and TEL 800 mg once daily (800 mg group) against community-acquired pneumonia were investigated in a double-blind, randomized, two-arm parallel-group, non-inferiority, comparative study. Obtained results were as follows,

1. Clinical efficacy

The number of subjects in population for analysis was 91 cases. The efficacy rate excluding 1 indeterminate case was respectively 92.9% (39/42) in 600 mg group and 95.8% (46/48) in 800 mg group, and there was no significant difference between groups. The ratio of "not-relapsed/not reinfected" who did not receive a subsequent antibiotic after completion of study drug treatment to 87 cases who did undergo "relapse/infection" investigation was respectively 85.0% (34/40) in 600 mg group and 85.1% (40/47) in 800 mg group, and no significant difference was observed between groups.

2. Bacteriological efficacy

The number of subjects in population for analysis of bacteriological efficacy was 90 cases. The eradication rate excluding 53 indeterminate cases was 92.9% (13/14) in 600 mg group and 95.7% (22/23) in 800 mg group. *Streptococcus pneumoniae* including penicillin- or erythromycin-resistant strains were all eradicated in either treatment group.

3. Safety

The number of subjects in population for safety analysis was 103 cases. The incidence rate of adverse events (including abnormal changes in clinical laboratory variables) was 41.3% (19/46) in 600 mg group and 57.4% (27/47) in 800 mg group. The incidence for which a causal relationship to study medication could not be ruled out (excluding indeterminate 10 cases) was 34.8% (16/46) in 600 mg group and 50.0% (23/46) in 800 mg group.

The clinical and bacteriological efficacy in pneumonia was nearly comparable between both groups and no significant difference was not observed between groups. In the "non-relapse/non-reinfection" rate after the confirmation of final cure assessment, no significant difference was observed between groups. On the other hand, the incidence rate of adverse events (including abnormal change of clinical laboratory variables) was 41.3% (19/46) in 600 mg group and 57.4% (27/47) in 800 mg group, and there was no significant difference between groups. However, the incidence rate of side effects in 800 mg group was higher than that of 600 mg group by 15% or more, and so 600 mg was to be recommended from the aspect of safety. In conclusion, based on the efficacy and safety results, it was suggested that the appropriate recommended optimum clinical dose of TEL in Japan was 600 mg once daily.