

【臨床試験】

市中肺炎に対する telithromycin の臨床評価

—Levofloxacin を対照薬とした第Ⅲ相二重盲検比較試験—

河野 茂^{1)a)}・渡辺 彰^{2)b)}・青木 信樹^{3)b)}・二木 芳人^{4)b)}¹⁾長崎大学医学部第二内科*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⁾川崎医科大学呼吸器内科

a)医学専門家 (論文執筆者), b)治験調整医師

新規の経口ケトライド系抗菌薬である telithromycin (TEL) の市中肺炎に対する有効性, 安全性を検討する目的で levofloxacin (LVFX) を対照薬として二重盲検, 無作為化, 他薬対照, 並行群間, 非劣性比較試験を実施した。TEL を 1 回 600 mg, 1 日 1 回 (TEL 群), または LVFX を 1 回 100 mg, 1 日 3 回 (LVFX 群) いずれも 7 日間投与した。得られた成績は以下のとおりである。

1. 臨床効果

臨床効果解析対象 207 例に対する有効率は, TEL 群 93.6% (102/109), LVFX 群 87.8% (86/98) であり, TEL 群の LVFX 群に対する臨床効果の非劣性が検証された。

2. 細菌学的効果

細菌学的効果解析対象 205 例のうち判定不能例 119 例を除く 86 例における消失率は, TEL 群 73.9% (34/46) および LVFX 群 100.0% (40/40) であった。TEL 群で消失が認められなかった菌種は, 主として *Haemophilus influenzae* であった。耐性肺炎球菌に対して, TEL 群では erythromycin 耐性肺炎球菌 1 株を除き, すべて消失した。

3. 安全性

安全性解析対象 244 例のうち, 不明例 4 例を除く副作用発現率は, TEL 群 33.6% (42/125), LVFX 群 33.9% (39/115) であり, 副作用発現率において両群間に有意差は認められなかった。

以上の成績より, TEL 1 回 600 mg 1 日 1 回 7 日間投与は市中肺炎の治療に対し, 高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

Key words: telithromycin, levofloxacin, 市中肺炎, 二重盲検比較試験, ketolides

Telithromycin (TEL) は, フランスのルセルユクラフ社 (現: 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 位をアミノプチリダゾール基, 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おり, ケトライドの名称は 8 位にケトン基を有することに由来している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菌力を有し, ペニシリン, マクロライドあるいはキノロン耐性の *S. pneumoniae* に対しても強力な抗菌活性を示す²⁻⁶⁾。また, 動物実験においてはマウス敗血症モデルを用いた治療効果について検討しており, グラム陽性球菌による感染では優れた *in vivo* 効果が確認され⁷⁾, *in vitro* 抗菌力の特性と良好な体内動態が反映されたものと考えられる。

本邦での第 I 相臨床試験において, 600 mg 1 日 1 回 10 日間反復経口投与時の血漿中濃度 (C_{max}) は 1.18 $\mu\text{g/mL}$, AUC は 7.47 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, C_{24h} は 0.039 $\mu\text{g/mL}$ であり⁸⁾, C_{max} は *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, 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 $\mu\text{g/mL}$) を上回ることが確認された⁹⁾。

以上の抗菌活性および第 I 相臨床試験成績などをもとに, 本邦での至適臨床用量を決定する目的で, 市中肺炎を対象とした TEL 600 mg/日および海外の臨床用量 800 mg/日の 2 用量間における 7 日間投与の比較試験 (用量確認試験) を実施し, 本邦での至適臨床用量は 600 mg 1 日 1 回と確認された¹⁰⁾。また, 600 mg/日による呼吸器感染症を対象とした第

*長崎県長崎市坂本 1-12-4

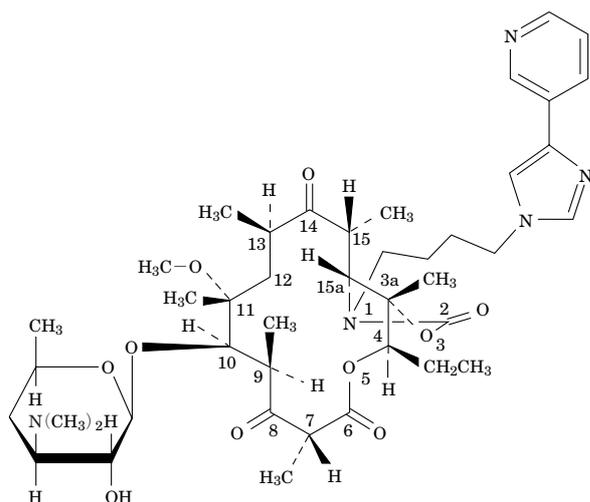


Fig. 1. Chemical structure of telithromycin.

II 相臨床試験において、7日間投与の臨床効果は92.0% (23/25)、肺炎に対しては86.7% (13/15)と高い有効性が確認され¹¹⁾、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。

以上の成績を背景に、市中肺炎に対するTELの有効性および安全性を客観的に評価することを目的とし、呼吸器感染症で汎用されているlevofloxacin (LVFX)を対照薬として無作為割り付けによる2群間比較試験を実施した。

なお、本試験は各施設の試験審査委員会 (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)」を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

本試験は2000年12月から2001年6月にかけて全国117施設を受診し、一般細菌、*Mycoplasma*、*Chlamydia* または *Legionella* によると推定される市中肺炎と診断された患者を対象として検討された。

年齢は16歳以上80歳未満とし、性別、入院・外来の別は問わないこととした。また、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)¹²⁾」の市中肺炎の基準を満たし、かつ軽症から中等症の薬効評価に適した症例を選択した。

さらに、下記のいずれかの条件に該当する患者は試験対象から除外した。

- 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またはキノロン系抗菌薬に対する過敏症または重篤な有害事象の既往のある患者

⑤ マクロライド系抗菌薬またはキノロン系抗菌薬との相互作用により、併用禁忌または併用注意とされている薬剤による治療を必要とする患者

⑥ 試験薬投与開始前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日以上投与し無効と判定された症例、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試験薬投与直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した (キノロン系抗菌薬は除く)。

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 てんかんなどの痙攣性疾患またはこれらの既往のある患者

⑩ 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

⑪ 免疫不全患者

⑫ 過去3か月以内に他の試験に参加したか、あるいは本試験中に他の試験への参加を予定している患者

⑬ 本試験に一度でも参加したことのある患者

⑭ その他、試験責任医師/試験分担医師が本試験を実施するのに不適当と判断した患者

なお、本試験の実施にさきだち、患者に試験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明した上で、試験参加について自由意思による同意を文書で得ることとした。また、患者が未成年の場合には、代諾者からも患者を試験に参加させることの同意を文書にて得ることとした。

2. 試験薬剤

被験薬としてTEL 300 mg錠 (TEL 300 mg (力価) を含有するフィルムコート錠) および対照薬としてLVFX 100 mg錠 (LVFX 100 mg (力価) を含有する錠剤) を用いた。

また、プラセボとして識別不能な有効成分を含まないTELプラセボおよびLVFXプラセボを用いた。

本試験に使用したLVFX錠およびLVFXプラセボ錠は第一製薬株式会社より提供を受けた。

3. 試験薬の割り付け

試験薬の割り付けは、コントローラー (株式会社ベルシステム24) が可変ブロック法を用いた無作為割り付けを行った。実薬とプラセボの外観上の識別不能性の確認・保証は、コントローラーが行った。Key codeは、コントローラーが試験終了後鍵時まで密封保管した。また、別途emergency key codeを作成し、コントローラーが保管した。

4. 投与量、投与期間および投与方法

1) 投与量

両薬剤群の1日投与量を、被験薬群 (TEL群) はTEL 1回600 mg、1日1回、対照薬群 (LVFX群) はLVFX

Treatment group	Administration time		
	after breakfast	after lunch	after dinner
Group telithromycin	●●□	□	□
Group levofloxacin	○○■	■	■

●: telithromycin 300 mg tablet, ■: levofloxacin 100 mg tablet,
○: telithromycin 300 mg tablet placebo, □: levofloxacin 100 mg tablet placebo

Fig. 2. Contents of a dose.

1回 100 mg, 1日3回とした。プラセボを組み合わせた1日投与量の内容については Fig. 2 に示した。

2) 投与期間

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)¹²⁾」にしたがい、TEL 群, LVFX 群とも7日間連日投与とした。ただし下記項目のいずれかに該当する場合は、治験責任医師/治験分担医師の判断で投与を中止することとした。

① 患者自身または代諾者からの治験参加の撤回の申し出があった場合

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

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、対象として不相当である場合

なお、治癒または改善により、それ以上の服薬が不要であると判断した場合は投与完了として取り扱い、それ以降の投与はしないこととした。また、投与を中止する場合には投与中止時点で所定の検査(7日後に実施すべき検査)を実施し、中止時期、中止理由、中止時および追跡調査時の臨床症状、検査所見などを症例報告書に記載することとした。

3) 投与方法

治験責任医師/治験分担医師は、登録センター(株式会社ベルシステム24)に患者の登録適格性を確認後、登録センターより指定された番号の薬剤を投与した。

TEL 群, LVFX 群とも朝3錠, 昼1錠, 夕1錠を食後に7日間経口投与した。患者の来院時間の関係で投与開始日が夕食後からとなった場合に限り、投与開始8日後朝食後に1錠投与し、いずれの投与群であっても7日分(35錠)投与することとした。

5. 併用薬剤

本治験実施中は他の抗菌薬の全身投与、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は、効果判定に影響を与える可能性があるとして併用は禁止した。また、LVFX の効果を減弱させるおそれがあるアルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸剤あるいは鉄剤、前述の対象除外事項となっているテルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジド、フェニル酢酸系またはプロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬

の併用は禁止した。なお、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/日以下であれば患者の利益性を考慮し併用してもよいこととした。また、本治験の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる他の薬剤(抗炎症剤、解熱鎮痛剤など)の連用は原則として避けることとしたが、患者の利益のためやむを得ず頓用とする場合の併用は可能とした。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

本治験開始前に患者の同意、生年月日、性別、喫煙習慣の有無、体重、入院・外来の別、感染症診断名およびその重症度と診断根拠、合併症およびその重症度、既往歴、本薬投与直前の化学療法の有無およびその内容、他院・他医療機関での受診の有無などについて調査した。

2) 臨床症状の観察

投与開始日、3日後、7日後(投与終了または中止時)および、最終観察日(治験薬投与開始14日後~28日後)に体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音を観察することを原則とした。

なお、治験薬投与終了後、最終観察を実施した場合には、治験薬投与終了後から最終観察日までの患者が受けた抗菌薬およびその他の治療薬を調査した。

3) 細菌学的検査

細菌学的検査(一般細菌, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*)は、原則として、投与開始日および7日後(*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella* の血清抗体価検査は7日後以降)に必ず実施することとした。採取された喀痰などの検体より、各医療機関または検査集中実施機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)において一般細菌の分離・同定および菌量の測定、塗抹・グラム染色、鏡見検査を行い、原因菌および投与後出現菌(推定交代菌)を推定することとした。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検査集中実施機関に送付し、再同定および分離株に対する TEL および各種抗菌薬の感受性測定(MIC)を実施することとした。なお、MIC の測定は NCCLS 法に準じて行った。

Mycoplasma, *Chlamydia*, *Legionella* の検査については、検査集中実施機関において血清抗体価検査を必ず実施した。

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before entry	Day 3	Day 7	Day 14
Haemology	RBC	●	○	●	
	hemoglobin	●	○	●	
	hematocrit	●	○	●	
	platelet	●	○	●	
	WBC	●	○	●	
	differential WBC count	●	●	●	○
Others	CRP	●	●	●	○
	ESR (1 h value)	○	○	○	
	cold hemagglutination	○	○	○	
	blood glucose	○	○	○	
	phospholipid	○	○	○	
	anti-Mycoplasma antibody	●		★	
	anti-Chlamydia antibody	●		★	
anti-Legionella antibody	●		★		
Biochemistry	AST (GOT)	●	○	●	
	ALT (GPT)	●	○	●	
	γ-GTP	●	○	●	
	LDH	●	○	●	
	ALP	●	○	●	
	total bilirubin	●	○	●	
	total cholesterol	●	○	●	
	BUN	●	○	●	
	albumin	●	○	●	
	serum-creatinine	●	○	●	
	uric acid	●	○	●	
	total protein	●	○	●	
	amylase	●	○	●	
	Urinalysis	glucose	○	○	○
protein		○	○	○	
sediment		○	○	○	
Chest X-ray		●	●	●	○
Bacteriological examination		●	○	●	

●: indispensable, ○: as needed, ★: on and after 7 days but around after 14 days is preferable.

4) 臨床検査

臨床検査項目および検査時期については Table 1 に示した。治験薬投与開始後、臨床検査値に異常変動が認められた場合には、投与開始時の値または施設基準値に復するまで追跡調査をした。異常変動有無の判定とその重症度は、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¹³⁾」に準じて判定した。

胸部 X 線については、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)¹²⁾」に準じて胸部 X 線陰影点数を判定した。

5) 有害事象

同意取得日から 7 日後 (投与終了または中止時) までの治験期間に新たに発現または悪化した症状・徴候を有害事象 (臨床検査値の異常変動を含む) として取り扱った。有害事象が発現した場合には、適切な処置を施し万全の策を講ずるとともに追跡調査を行った。

7. 評価

1) 対象疾患および合併症の重症度

「軽症」、「中等症」、「重症」の 3 段階で判定した。対象疾患の感染症重症度および合併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)¹²⁾」に準じて判定した。

2) 臨床効果

治験責任医師/治験分担医師は 7 日後 (投与終了または中止時) に、自覚症状および検査所見の推移をもとに、「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で判定することとした。なお臨床評価の判定基準は「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)¹²⁾」に準じた。

また、アメリカを中心に海外で実施した臨床試験において用いた test of cure の評価 (Table 2) に準じて、最終観察日に投与開始前の症状・所見などと比較して、「治療成功」、「治療成功せず」、「不明」、「判定不能」の 4 段階で最終評価判定を行った。

3) 細菌学的効果

Table 2. Criteria for final assessment of treatment

Treatment success	・ Disappearance or alleviation of subjective and objective symptoms was noted, and no additional antimicrobial agent was administered systemically for the primary disease until the final assessment day.
Treatment failure	・ No alleviation of subjective and objective symptoms was noted. ・ Disappearance or alleviation of subjective and objective symptoms was noted, but the study drug was administered systemically for the primary disease during the period until the final assessment day.
Unknown	・ Observation of subjective and objective symptoms was impossible, because of no visit of patient on the final observation day.
Indeterminate	・ Disappearance or alleviation of subjective and objective symptoms was noted, but an additional antimicrobial agent other than the study drug was administered systemically for the primary disease during the period until the final assessment day.

投与前後の推定原因菌の消長より、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)¹²⁾」に準じ、「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」、「判定不能」の7段階で判定した。

4) 臨床検査値異常変動

臨床上有意な異常変動か否かの判断は、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¹³⁾」を参考にして行い、異常変動「あり」と判定された検査項目を有害事象とした。

5) 有害事象

有害事象の症状の程度は、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¹³⁾」に準じて「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。

治験薬との因果関係を、患者の状態、既往歴、併用薬、薬剤投与と発現との時間的關係などから、「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」以外の事象については副作用として取り扱った。

6) 症例の取り扱い

医学統計アドバイザー(愛媛大学: 小川暢也)の立ち会いのもと、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名の治験調整医師(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、症例の検討においては、薬剤番号、医療機関名および治験責任医師/治験分担医師名を、胸部X線陰影にもとづく診断および陰影点数については、医療機関名、患者名および撮影日などを盲検下にて、その妥当性を検討することとした。症例検討会での疑義事項については、key code 開封までに治験責任医師/治験分担医師に報告し、治験責任医師/治験分担医師がその疑義事項にもとづき症例ごとの評価を再度行った上で最終判定とすることとした。

8. 不完全症例の取り扱いおよび key code の開封

不完全症例の取り扱いに関しては、「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。Key code 解析に際しては、症例取り扱いを決定し、すべてのデータが固定された後、コントローラーにより開封された。

9. 統計解析

データの解析は、key code の開封前に決定された解析方針にしたがって、医学統計アドバイザーの指導のもとに実施した。

有効性および安全性の主な解析については二項分布の正規近似による両側 95% 信頼区間を算出し、その他についてはデータの性質に応じて χ^2 検定、Wilcoxon の順位和検定などを用いることとした。主要解析項目は臨床効果とし、FDA の Points to consider¹⁴⁾を参照して、算出した有効率の差の両側 95% 信頼区間の下限値が-15%以上 0% 未満であれば、TEL は LVFX と比較して劣らなると結論づけることとした。

II. 試験成績

1. 症例構成

解析対象症例の症例構成および解析除外内容を Fig. 3 に示した。

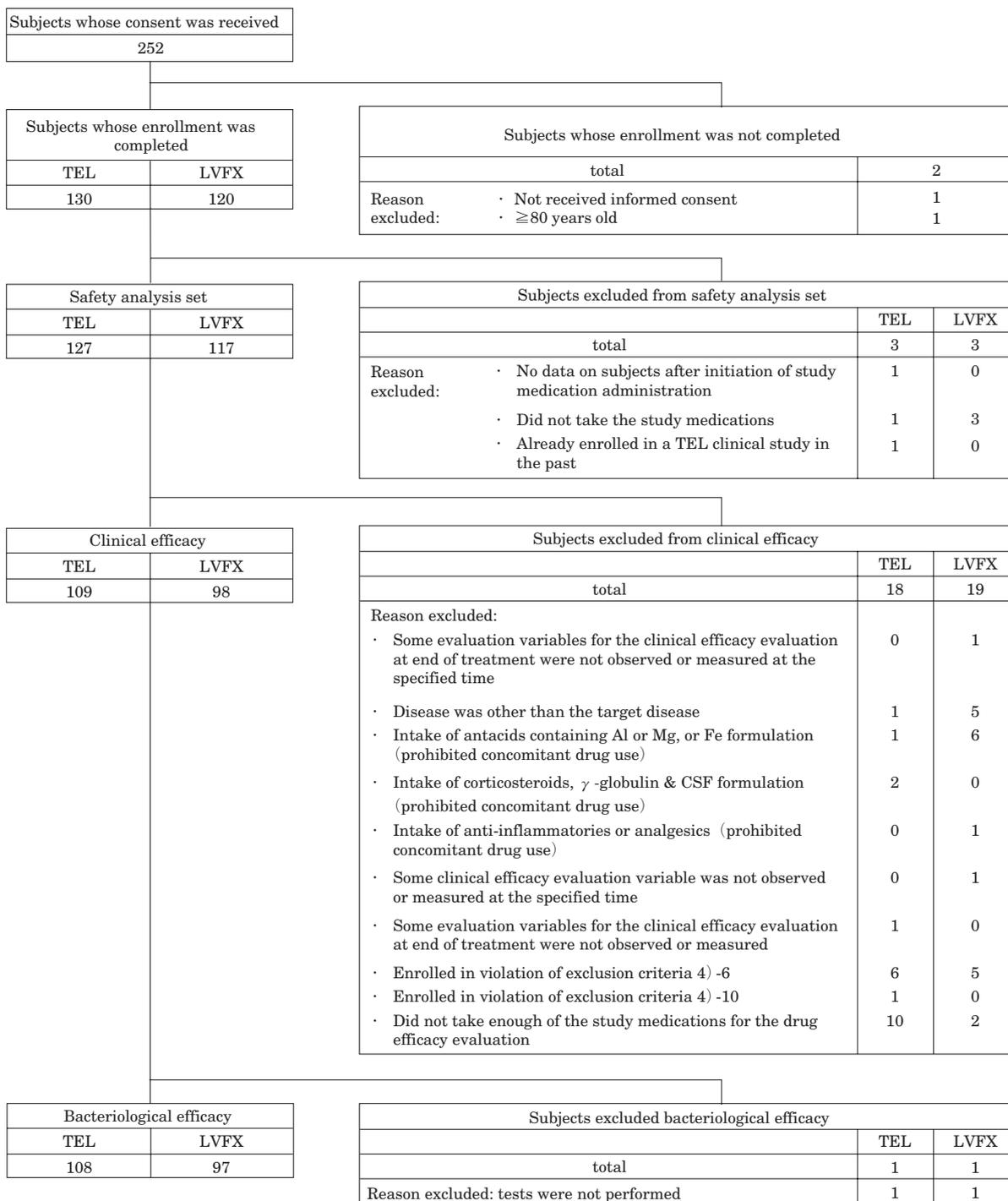
総登録症例のうちすべての解析対象から除外することとした6例(TEL 群 3 例, LVFX 群 3 例)を除き、安全性解析対象例 244 例(TEL 群 127 例, LVFX 群 117 例)となった。

安全性解析対象例 244 例のうち、臨床効果解析対象例は 207 例(TEL 群 109 例, LVFX 群 98 例)となった。

細菌学的効果解析対象例は臨床効果解析対象例のうち検査未実施 2 例を除外した 205 例(TEL 群 108 例, LVFX 群 97 例)となった。

安全性解析対象例 244 例のうち、36 例(TEL 群 18 例, LVFX 群 18 例)を除く最終評価の判定が評価可能であった 208 例(TEL 群 109 例, LVFX 群 99 例)を最終評価解析対象例とした。

中止・脱落症例における中止・脱落理由を Table 3 に示した。登録症例 250 例中、治癒あるいは改善以外の理由で治験薬を 7 日間服薬しなかった症例 24 例(TEL



TEL: telithromycin LVFX: levofloxacin

Fig. 3. Case distribution.

群 12 例, LVFX 群 12 例) がみられたが, 両投与群において中止・脱落症例の発生頻度に有意な差は認められなかった。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例 207 例における両群の患者背景因子について検討した (Table 4)。

併用薬の有無および治験薬投与後の抗菌薬療法の有無において, 両群間に χ^2 検定で有意差 ($P < 0.15$) が認め

られ, 併用薬「有」の症例および治験薬投与後の抗菌薬療法「有」の症例はいずれも LVFX 群に多く組み入れられた。

投与前原因菌の種類の種類においては, 両群間に χ^2 検定で有意差 ($P = 0.067$) が認められ, *Staphylococcus aureus* が LVFX 群に, *H. influenzae* が TEL 群に多く検出された。

また, 起炎菌に対する感受性において両群間に χ^2 検

Table 3. Reasons for withdrawal and dropout

		Treatment		Fisher's exact probability test
		TEL	LVFX	
Subjects whose enrollment was completed		130	120	
Withdrawal or dropout (%)	no	118 (90.8)	108 (90.0)	P = 1.000
	yes	12 (9.2)	12 (10.0)	
Reason: adverse event		2	2	
no change or aggravation		5	2	
revocation of consent by the subject or someone such as the subject's legal representative		0	3	
decision of investigator or sub-investigator		1	1	
did not keep appointment (changed physicians, moved, etc.)		1	1	
did not meet inclusion criteria or violated exclusion criteria		3	2	
it became apparent that the subject had a fungal infection		0	1	

TEL : telithromycin, LVFX : levofloxacin

定で有意差 (P=0.087) が認められた。

その他の項目においては、偏りはなかった。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

臨床効果解析対象例 207 例における臨床効果を検討した (Table 5)。肺炎全体における TEL 群 109 例の成績は、「有効」102 例、「無効」7 例、LVFX 群 98 例では「有効」86 例、「無効」12 例であった。有効率は TEL 群 93.6% (102/109)、LVFX 群 87.8% (86/98) であった。有効率の差 (TEL 群 - LVFX 群) は 5.8%、その両側 95% 信頼区間は [-3.1, 14.7] であり、信頼区間の下限値が -15% を下回らなかつたので TEL 群の LVFX 群に対する非劣性が検証された。

投与前原因菌の種類において両群間で偏りが認められたことから、*S. aureus* と *H. influenzae* の 2 菌種それぞれについて、その有無を共変量とする調整を行い、Mantel-Haenszel 法により両群間の差とその両側 95% 信頼区間を算出した。*S. aureus*、*H. influenzae* それぞれの有無による調整をした両群間の差とその両側 95% 信頼区間は、それぞれ 5.4% [-2.8, 13.5] および 5.5% [-2.7, 13.7] であり、調整を行わない両群間の差とその両側 95% 信頼区間 (5.8% [-3.1, 14.7]) との相違は認められず、2 菌種の偏りが臨床効果に影響をおよぼしていないことを確認した。

また、LVFX が非定型病原菌による肺炎の適応症を有していないことから原因菌や血清抗体価、自他覚所見などより細菌性肺炎および非定型肺炎 (細菌および非定型病原菌による混合感染例を含む) の診断に区分し、各層における臨床効果を検討した。細菌性肺炎における有効率は、TEL 群 92.4% (61/66)、LVFX 群 83.6% (56/67) であり、有意差は認められなかつた。非定型肺炎における有効率は、TEL 群 95.3% (41/43)、LVFX 群 96.8% (30/31) であった。

2) 背景因子による層別解析

性別、年齢、体重、入院・外来、喫煙習慣の有無を因子とする層別の臨床効果を検討したが (Table 6)、いずれの因子においても両群間に有意差は認められなかつた。

診断名、感染症重症度を因子とする層別の有効率を Table 7 に示した。感染症重症度において、中等症での有効率は TEL 群 95.8% (69/72) および LVFX 群 82.0% (50/61) であり、軽症では TEL 群 89.2% (33/37) および LVFX 群 97.3% (36/37) であった。

治験薬投与 7 日以内に他の抗菌薬が投与されていた症例 40 例と投与されていない 167 例に区分し、それぞれの臨床効果について検討した (Table 8)。直前の抗菌薬療法があった症例の有効率は、TEL 群 86.4% (19/22)、LVFX 群 94.4% (17/18) であったが、有意差は認められなかつた。

3) 原因菌別臨床効果

原因菌が推定された症例において原因菌別臨床効果を検討した (Table 9)。原因菌が *H. influenzae* であった症例の有効率は TEL 群で 96.8% (30/31)、LVFX 群で 86.7% (13/15) であった。また、原因菌が *S. pneumoniae* であった症例の有効率は TEL 群 93.3% (14/15)、LVFX 群 90.0% (18/20) であり、臨床効果ではいずれの菌種においても両群間に違いは見られなかつた。

4. 最終評価

最終評価の判定を評価できた 208 例 (TEL 群 109 例、LVFX 群 99 例) について検討した。

肺炎全体における TEL 群 109 例の成績は、「治療成功」97 例、「治療成功せず」9 例および「判定不能」3 例、一方 LVFX 群 99 例では、「治療成功」79 例、「治療成功せず」18 例および「判定不能」2 例であった。治療成功率は、TEL 群 91.5% (97/106)、LVFX 群 81.4% (79/97) であり、有意差は認められなかつた (Table 10)。

5. 細菌学的効果

1) 細菌学的効果

Table 4-1. Background of the patients

Item		No. of subjects (%)		1) χ^2 test 2) Wilcoxon test
		TEL	LVFX	
No. of subjects in analysis		109	98	
Sex	male	57 (52.3)	56 (57.1)	1) P = 0.576
	female	52 (47.7)	42 (42.9)	DF = 1
Age (yr)	< 65	78 (71.6)	65 (66.3)	1) P = 0.507
	≥ 65	31 (28.4)	33 (33.7)	DF = 1
Body weight (kg)	< 50	35 (32.1)	39 (39.8)	1) P = 0.334
	≥ 50 - < 70	65 (59.6)	51 (52.0)	DF = 3
	≥ 70	7 (6.4)	8 (8.2)	2) P = 0.437
	unknown	2 (1.8)	0 (0.0)	
In-patient or out-patient status	in-patient	33 (30.3)	38 (38.8)	1) P = 0.432
	out-patient	69 (63.3)	54 (55.1)	DF = 2
	in-patient/out-patient	7 (6.4)	6 (6.1)	
Whether or not subject smokes	yes	33 (30.3)	32 (32.7)	1) P = 0.836
	yes in the past	15 (13.8)	11 (11.2)	DF = 2
	no	61 (56.0)	55 (56.1)	
Classification as bacterial or atypical pneumonia	Bacterial pneumonia	66 (60.6)	67 (68.4)	1) P = 0.305
	Atypical pneumonia ^{a)}	43 (39.4)	31 (31.6)	DF = 1
Diagnosis	Bacterial pneumonia	66 (60.6)	67 (68.4)	1) P = 0.304
	Atypical pneumonia ^{b)}	15 (13.8)	5 (5.1)	DF = 8
	Mycoplasma pneumonia	8 (7.3)	7 (7.1)	
	Chlamydia pneumonia	8 (7.3)	6 (6.1)	
	Legionella pneumonia	3 (2.8)	1 (1.0)	
	Bacterial p. + Mycoplasma p.	1 (0.9)	1 (1.0)	
	Bacterial p. + Chlamydia p.	6 (5.5)	6 (6.1)	
	Bacterial p. + Legionella p.	1 (0.9)	5 (5.1)	
Chlamydia p. + Legionella p.	1 (0.9)	0 (0.0)		
Severity of infection	mild	37 (33.9)	37 (37.8)	1) P = 0.670
	moderate	72 (66.1)	61 (62.2)	DF = 1
	severe	0 (0.0)	0 (0.0)	2) P = 0.570
Causative microorganism isolated before treatment	<i>Streptococcus aureus</i>	2	8	1) P = 0.067*
	<i>Staphylococcus pneumoniae</i>	15	20	DF = 6
	<i>Haemophilus influenzae</i>	31	15	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	0	
	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	5	5	
	<i>Moraxella</i> spp.	0	1	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	3	2	

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

The breakdown was to be with duplication

^{a)}Includes subjects with proven atypical organisms by culture, positive serology, PCR or urine antigen test with/without bacterial pneumonia, and subjects with neither positive nor common pathogens but presenting as atypical pneumonia (investigator's opinion)^{b)}Subjects with neither positive serology nor common pathogens but presenting as atypical pneumonia (investigator's opinion)*Here, the χ^2 test was done of the nx2 cross table that was prepared using the numerical values obtained in the tallies with duplication.

**Here, the Wilcoxon test was done of the nx2 cross table that was prepared using the numerical values obtained in the tallies with duplication.

DF: degree of freedom

Table 4-2. Background of the patients

Item		No. of subjects (%)		1) χ^2 test 2) Wilcoxon test
		TEL	LVFX	
MIC of TEL against causative microorganism ($\mu\text{g/mL}$)	≤ 0.00025	2	2	1) P = 0.087*
	0.0005	1	0	
	0.008	2	5	2) P = 0.258**
	0.015	0	2	
	0.03	4	3	
	0.06	6	5	
	0.12	8	11	
	0.25	0	1	
	1	4	1	
	2	19	8	
	4	0	5	
MIC of LVFX against causative microorganism ($\mu\text{g/mL}$)	8	1	0	
	16	1	0	
	0.015	5	3	1) P = 0.087*
	0.03	17	12	DF = 7
	0.06	7	3	2) P = 0.179**
	0.12	1	1	
	0.25	1	6	
	0.5	6	2	
1	5	13		
2	5	3		
No. of subjects in analysis		109	98	
Medical history	yes	41 (37.6)	37 (37.8)	1) P = 1.000
	no	68 (62.4)	61 (62.2)	DF = 1
Complications	yes	53 (48.6)	58 (59.2)	1) P = 0.167
	no	56 (51.4)	40 (40.8)	DF = 1
Chemotherapy immediately before	yes	22 (20.2)	18 (18.4)	1) P = 0.877
	no	87 (79.8)	80 (81.6)	DF = 1
History of surgery	yes	4 (3.7)	5 (5.1)	1) P = 0.870
	no	105 (96.3)	93 (94.9)	DF = 1
Concomitant drug use	yes	77 (70.6)	83 (84.7)	1) P = 0.025
	no	32 (29.4)	15 (15.3)	DF = 1
Whether or not any antibiotic was administered after completion of study medication treatment	yes	8 (7.3)	18 (18.4)	1) P = 0.029
	no	101 (92.7)	80 (81.6)	DF = 1

TEL: telithromycin, LVFX : levofloxacin

The breakdown was to be with duplication

^{a)}Includes subjects with proven atypical organisms by culture, positive serology, PCR or urine antigen test with/without bacterial pneumonia, and subjects with neither positive nor common pathogens but presenting as atypical pneumonia (investigator's opinion)

^{b)}Subjects with neither positive serology nor common pathogens but presenting as atypical pneumonia (investigator's opinion)

*Here, the χ^2 test was done of the nx2 cross table that was prepared using the numerical values obtained in the tallies with duplication.

**Here, the Wilcoxon test was done of the nx2 cross table that was prepared using the numerical values obtained in the tallies with duplication.

DF: degree of freedom

Table 5. Clinical efficacy at end of treatment

Treatment group	Assessment of clinical efficacy at end of treatment				Clinical efficacy rate ^{a)}		Difference of clinical efficacy rate (TEL group - LVFX group)		
	effective	not effective	total	indeterminate	point estimate	confidence intervals ^{b)}	difference between groups	confidence interval ^{b)}	
Pneumonia	TEL	102	7	109	0	93.6	[88.5, 98.6]	5.8	[-3.1, 14.7]
	LVFX	86	12	98	0	87.8	[80.8, 94.8]		
Bacterial pneumonia	TEL	61	5	66	0	92.4	[85.3, 99.6]	8.8	[-3.6, 21.3]
	LVFX	56	11	67	0	83.6	[74.0, 93.2]		
Atypical pneumonia	TEL	41	2	43	0	95.3	[87.9, 100.0]	-1.4	[-13.1, 10.2]
	LVFX	30	1	31	0	96.8	[88.9, 100.0]		

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}Clinical efficacy rate = (no. of the subjects assessed as "effective", for clinical efficacy assessment at 7 days after treatment initiation (EOT) or discontinuation in the population)/(no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

Table 6. Clinical efficacy stratified by subject characteristics

Item	Treatment	Clinical efficacy	
		clinical efficacy rate ^{a)} (%)	
Sex	male	TEL	52/57 (91.2)
	male	LVFX	48/56 (85.7)
	female	TEL	50/52 (96.2)
		LVFX	38/42 (90.5)
Age (yr)	<65	TEL	74/78 (94.9)
		LVFX	59/65 (90.8)
	≥65	TEL	28/31 (90.3)
		LVFX	27/33 (81.8)
Body weight (kg)	<50	TEL	33/35 (94.3)
		LVFX	35/39 (89.7)
	≥50-<70	TEL	60/65 (92.3)
		LVFX	45/51 (88.2)
	≥70	TEL	7/7
		LVFX	6/8
unknown	TEL	2/2	
	LVFX		
In-patient or out-patient	in-patient	TEL	30/33 (90.9)
		LVFX	29/38 (76.3)
	out-patient	TEL	66/69 (95.7)
		LVFX	52/54 (96.3)
	in-patient/out-patient	TEL	6/7
		LVFX	5/6
Smoking	smokes now	TEL	32/33 (97.0)
		LVFX	26/32 (81.3)
	smoked in past	TEL	13/15 (86.7)
		LVFX	10/11 (90.9)
	does not smoke	TEL	57/61 (93.4)
		LVFX	50/55 (90.9)

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}Clinical efficacy rate = (no. of the subjects assessed as "effective", for clinical efficacy assessment at 7 days after treatment initiation (EOT) or discontinuation in the population)/(no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")

Table 7. Clinical efficacy according to the background factors of the patients

	Infection diagnosis	Treatment	Clinical efficacy	
			Clinical efficacy rate ^{a)} (%)	
Diagnosis	Bacterial pneumonia	TEL	61/66	(92.4)
		LVFX	56/67	(83.6)
	Atypical pneumonia ^{b)}	TEL	14/15	(93.3)
		LVFX	5/5	
	Mycoplasma pneumonia	TEL	8/8	
		LVFX	7/7	
	Chlamydia pneumonia	TEL	8/8	
		LVFX	6/6	
	Legionella pneumonia	TEL	3/3	
		LVFX	1/1	
	Bacterial pneumonia + Mycoplasma pneumonia	TEL	1/1	
		LVFX	1/1	
	Bacterial pneumonia + Chlamydia pneumonia	TEL	6/6	
LVFX		5/6		
Bacterial pneumonia + Legionella pneumonia	TEL	1/1		
	LVFX	5/5		
Chlamydia pneumonia + Legionella pneumonia	TEL	0/1		
	LVFX	—		
Severity of infection	mild	TEL	33/37	(89.2)
		LVFX	36/37	(97.3)
	moderate	TEL	69/72	(95.8)
		LVFX	50/61	(82.0)
	severe	TEL	—	
		LVFX	—	

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}Clinical efficacy rate = (no. of the subjects assessed as “effective”, for clinical efficacy assessment at 7 days after treatment initiation (EOT) or discontinuation in the population) / (no. of subjects in the population) – (no. of subjects assessed as “indeterminate”)^{b)}Subjects with neither positive serology nor common pathogens but presenting as atypical pneumonia (investigator’s opinion)

Table 8. Clinical efficacy stratified by presence or absence of treatment with another antibiotic immediately before initiation of study medication treatment

	Treatment group	clinical efficacy rate ^{a)} (%)	Clinical efficacy		
			difference in clinical efficacy rates (TEL group – LVFX group)		
			inter-group difference	confidence interval ^{b)}	
Chemotherapy immediately before	yes	TEL	19/22 (86.4)	– 8.1	[– 31.0, 14.8]
		LVFX	17/18 (94.4)		
	no	TEL	83/87 (95.4)	9.2	[– 0.8, 19.1]
		LVFX	69/80 (86.3)		

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}Efficacy rate = (no. of patients in the analysis in whom the clinical efficacy evaluation at end of treatment* is “effective”) / (no. of patients in the analysis – no. in whom the evaluation is “indeterminate”)^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

細菌学的効果解析対象例から細菌学的効果判定が「判定不能」であった症例 (TEL群 62例, LVFX群 57例) を除く 86例 (TEL群 46例, LVFX群 40例) について検討した。TEL群における成績は「消失または推定消失」34例, 「減少または一部消失」6例であり, 一方

LVFX群では「消失または推定消失」39例, 「菌交代現象」1例であった。消失率はTEL群 73.9% (34/46), LVFX群 100.0% (40/40) であった (Table 11)。

もっとも分離株数の多かった *H. influenzae* の菌消失率はTEL群 67.7% (21/31), LVFX群 100.0% (15/15),

Table 9. Bacteriological clinical efficacy rate and eradication rate at end of treatment stratified by causative microorganism

Organism	Treatment	Clinical efficacy rate ^{a)} (%)		Eradication rate ^{b)} (%)	
		no./total	(%)	no./total	(%)
<i>S. aureus</i>	TEL	2/2		2/2	
	LVFX	7/8*		7/7	
<i>S. pneumoniae</i>	TEL	14/15	(93.3)	13/15	(86.7)
	LVFX	18/20	(90.0)	20/20	(100.0)
<i>H. influenzae</i>	TEL	30/31	(96.8)	21/31	(67.7)
	LVFX	13/15	(86.7)	15/15	(100.0)
<i>K. pneumoniae</i>	TEL	1/1		1/1	
	LVFX				
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	TEL	5/5		5/5	
	LVFX	5/5		5/5	
<i>Moraxella</i> spp.	TEL	1/1		1/1	
	LVFX				
<i>M. pneumoniae</i> ^{c)}	TEL	3/3		3/3	
	LVFX	2/2		2/2	

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}Clinical efficacy rate = (no. of the subjects assessed as "effective", for clinical efficacy assessment at 7 days after treatment initiation (EOT) or discontinuation in the population) / (no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate")

^{b)}Eradication rate = (no. of subjects in the population in whom the causative pathogen had been isolated at pretherapy was not isolated at post therapy) / (no. of subjects in the population in whom the causative pathogen had been isolated at pretherapy) - (no. of the subjects with "indeterminate" for bacteriological efficacy)

^{c)}*Mycoplasma* was identified by culture

*One case who was judged 'intermediate' for microbiological efficacy and 'effective' for clinical efficacy was added to the number of subjects in eradication rate.

Table 10. Test of cure

	Treatment group	Cure	Failure	Total	Indeterminate	Clinical cure rate ^{a)}		Difference in clinical cure rate ^{a)} (TEL group - LVFX group)	
						point estimate	confidence interval ^{b)}	inter-group difference	confidence interval ^{b)}
Pneumonia	TEL	97	9	106	3	91.5	[85.7, 97.3]	10.1	[-0.3, 20.4]
	LVFX	79	18	97	2	81.4	[73.2, 89.7]		
Bacterial pneumonia	TEL	56	8	64	2	87.5	[78.6, 96.4]	10.2	[-4.3, 24.7]
	LVFX	51	15	66	1	77.3	[66.4, 88.1]		
Atypical pneumonia	TEL	41	1	42	1	97.6	[91.8, 100.0]	7.3	[-6.9, 21.5]
	LVFX	28	3	31	1	90.3	[78.3, 100.0]		

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}Clinical cure rate = (no. of patients in the analysis in whom the judgement in the evaluation at test of cure is "cure") / (no. of patients in the analysis - no. in whom the judgement is "indeterminate")

^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

次いで多かった *S. pneumoniae* の菌消失率は TEL 群 86.7% (13/15), LVFX 群 100.0% (20/20) であった (Table 9)。

2) 原因菌の薬剤感受性

原因菌として推定された分離菌のうち、多数分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対する薬剤感

受性を Table 12 に示した。両群で分離された *S. pneumoniae* 29 株に対する TEL の抗菌力は MIC₉₀ が 0.12 μg/mL であり、LVFX (2 μg/mL) および benzylpenicillin (2 μg/mL) と比較して 16 倍以上優れていた。また、両群で分離された *H. influenzae* 38 株に対する TEL の抗菌力は MIC₉₀ が 4 μg/mL であり、マクロライド系

Table 11. Bacteriological efficacy

Treatment	Eradication or presumptive eradication	Decrease or partial eradication	Microbial substitution	Superinfection	Persistence or reappearance (temporary eradication)	Multiple infection	Total	Indeterminate	Bacteriological efficacy rate ^{a)}		Difference of bacteriological efficacy rate ^{a)} (TEL group - LVFX group)
									point estimate	confidence interval ^{b)}	
TEL	34	6	0	0	6	0	46	62	73.9	[60.1, 87.7]	-26.1
LVFX	39	0	1	0	0	0	40	57	100.0	[98.8, 100.0]	

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}Bacteriological efficacy rate = (no. of the subjects as "eradication or presumed eradication" or "microbial substitution" for bacteriological efficacy assessment in the population)/(no. of subjects in the population) - (no. of subjects as "indeterminate")^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

抗菌薬 (erythromycin (EM), clarithromycin (CAM)) と比較して 2 倍以上優れていた。

S. pneumoniae 29 株のうち, penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) (PCG の MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) は 7 株, penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) ($0.12 \mu\text{g/mL} \leq \text{PCG}$ の MIC $< 2 \mu\text{g/mL}$) は 5 株であった。また, erythromycin-resistant *S. pneumoniae* (ERSP) (EM の MIC $\geq 1 \mu\text{g/mL}$) は 21 株, erythromycin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (EISP) ($0.25 \mu\text{g/mL} < \text{EM}$ の MIC $< 1 \mu\text{g/mL}$) は 2 株であった。

6. 耐性肺炎球菌に対する効果

分離された PRSP 7 株, PISP 5 株, ERSP 21 株および EISP 2 株における有効率, 治療成功率および菌消失率について検討した (Table 13)。

PRSP, PISP, ERSP および EISP に対しては TEL 群および LVFX 群のいずれも高い有効性を示し, 臨床効果は TEL 群でそれぞれ 5/5, 1/1, 91.7% (11/12) および 1/1 であった。また, TEL 群の最終評価の治療成功率は, それぞれ 5/5, 1/1, 91.7% (11/12) および 1/1, 細菌学的効果の菌消失率は, それぞれ 5/5, 1/1, 83.3% (10/12) および 1/1 であった。LVFX 群においては, PRSP および EISP に対する臨床効果, 最終評価の治療成功率および菌消失率はすべて 100% であった。PISP に対しては, それぞれ 3/4, 4/4 および 4/4, また ERSP に対し, それぞれ 7/9, 8/9 および 9/9 であった。

7. 安全性

安全性解析対象例 244 例のうち, 有害事象の発現が不明であった 3 例 (TEL 群 2 例, LVFX 群 1 例) を除く 241 例 (TEL 群 125 例, LVFX 群 116 例) における有害事象の発現率を検討した。Table 14 に示すとおり, 241 例中, 105 例に有害事象の発現がみられた。副作用の発現率は, TEL 群 33.6% (42/125), LVFX 群 33.9% (39/115) であった。Fisher の直接確率検定法 (有意水準両側 5%) で両群間に有意差は認められなかった。(P=1.000) (Table 14)。

症状別副作用を Table 15 に示した。発現率が高かった副作用 (対象症例に対して 2% 以上副作用が発現した器官分類) は, TEL 群では中枢・末梢神経系障害, 消化管障害, 肝臓・胆管系障害, 代謝・栄養障害および白血球・網内系障害であった。また, LVFX 群では皮膚・皮膚付随器障害, 中枢・末梢神経系障害, 精神障害, 消化管障害, 肝臓・胆管系障害, 白血球・網内系障害および泌尿器系障害であり, 発現頻度に有意差は認められなかった。もっとも発現率の高かった副作用は消化管障害であり, TEL 群 16.5%, LVFX 群 14.5% であった。消化管障害のうち TEL 群では軟便 6 件 (4.7%) が, LVFX 群では下痢 5 件 (4.3%) が多かった。次いで高い発現

Table 12. Drug susceptibility stratified by causative microorganism

<*S. pneumoniae*>

Group	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)																	Range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		≤ 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<
(N=13)	TEL				2		4	3	4											0.008-0.12	0.06	0.12
	EM									1		2	2		1		3	4	0.5-64<	64	64<	
	CAM									1		1	3		3	2	1	2	0.25-64<	16	64<	
	CFDN								1	4	3		1	3	1				0.12-8	0.5	4	
	LVFX										3	5	5						0.5-2	1	2	
	PCG						2	5		1			5						0.03-2	0.06	2	
(N=16)	TEL				5	2	3	3	3										0.08-0.12	0.03	0.12	
	EM						2	3	1		1		1				1	6	0.03-64<	8	64<	
	CAM					1	4	1		1		1		1		2	2	3	0.015-64<	4	64<	
	CFDN							2		6	2		4	2					0.06-4	0.5	4	
	LVFX										1	12	3						0.5-2	1	2	
	PCG					2	2	6	3			1	2						0.015-2	0.06	2	

<*H. influenzae*>

Group	Drug	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)																	Range ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	
		≤ 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<
(N=24)	TEL											4	19		1				1-8	2	2	
	EM												3	13	7	1			2-16	4	8	
	CAM												2	14	7	1			2-16	4	8	
	CFDN													11	3	2	5	2	1	0.5-16	1	8
	LVFX					5	17	2												0.015-0.06	0.03	0.03
(N=14)	TEL											1	8	5					1-4	2	4	
	EM												1	7	6				2-8	4	8	
	CAM													8	5	1			4-16	4	8	
	CFDN													7	1	2	2	2	0.5-16	1	16	
	LVFX					3	11													0.015-0.03	0.03	0.03

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

Table 13. Clinical efficacy rates, clinical cure rates, and microorganism eradication rates against resistant *Streptococcus pneumoniae* strains

	Treatment	Clinical efficacy rate ^{a)} (%)	Clinical cure rate (%)	Microorganism eradication rate (%)
PRSP (MIC \geq 2 μ g/mL) ^{*1}	TEL	5/5	5/5	5/5
	LVFX	2/2	2/2	2/2
PISP (MIC \leq 0.12 μ g/mL \sim <2 μ g/mL) ^{*1}	TEL	1/1	1/1	1/1
	LVFX	3/4	4/4	4/4
ERSP (MIC \geq 1 μ g/mL) ^{*2}	TEL	11/12 (91.7)	11/12 (91.7)	10/12 (83.3)
	LVFX	7/9	8/9	9/9
EISP (MIC \leq 0.25 μ g/mL \sim <1 μ g/mL) ^{*2}	TEL	1/1	1/1	1/1
	LVFX	1/1	1/1	1/1

^{*1} for benzylpenicilin, ^{*2} for erythromycin

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}Clinical efficacy rate = (no. of the subjects assessed as “effective”, for clinical efficacy assessment at 7 days after treatment initiation (EOT) or discontinuation in the population)/(no. of subjects in the population) – (no. of subjects assessed as “indeterminate”)

^{b)}Clinical cure rate = (no. of the subjects assessed as “cured” for clinical final assessment at 14 to 28 days after treatment initiation in the population)/(no. of subjects in the population) – (no. of subjects assessed as “indeterminate”)

^{c)}Eradication rate = (no. of subjects in the population in whom the causative pathogen had been isolated at pretherapy was not isolated at post therapy)/(no. of subjects in the population in whom the causative pathogen had been isolated at pretherapy) – (no. of the subjects with “indeterminate” for bacteriological efficacy)

Table 14. Comparison in adverse event occurrence rates

Causal relation to study medication	Treatment	No. of subjects in safety analysis	Occurrence rate ^{a)} (%)	Occurrence uncertain	Occurrence rate confidence intervals ^{b)}	Fisher's exact probability test	Difference of occurrence rate ^{b)} (TEL group – LVFX group)	
							difference between groups	confidence interval ^{b)}
Adverse events	TEL	127	52/125 (41.6)	2	[32.6, 50.6]	p = 0.603	-4.1	[-17.4, 9.3]
	LVFX	117	53/116 (45.7)	1	[36.2, 55.2]			
Adverse events for which a causal relation to the study medication cannot be ruled out	TEL	127	42/125 (33.6)	2	[24.9, 42.3]	p = 1.000	-0.3	[-13.1, 12.5]
	LVFX	117	39/115 (33.9)	2	[24.8, 43.0]			

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

^{a)}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)

^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

率を示した副作用は肝臓・胆管系障害であり、内訳は血清 AST (GOT) 上昇、血清 ALT (GPT) 上昇および γ -GTP 上昇といずれも臨床検査値の異常変動であった。いずれの副作用も軽症から中等症であった。

消化管障害のうち、特に発現率の高かった下痢に関する詳細について、重症度別、最悪時の便性状、頻度などの内訳を Table 16 に示した。重症度、最悪時の便性状、ピーク時の 1 日の便回数などの詳細において、TEL 群および LVFX 群は同程度であった。

主な臨床検査値の異常変動があった項目は、両群ともに AST (GOT) あるいは ALT (GPT) の上昇であり、薬剤との因果関係が否定できないものは、TEL 群ではそれぞれ 7 例、13 例、LVFX 群ではそれぞれ 3 例、11 例であった。重篤度分類基準¹⁴⁾によるグレード 2 以上(施設基準値の 2.5 倍以上または 100 U 以上)に上昇した

症例を Table 17 に示した。内訳は、TEL 群で 1 例、LVFX 群で 2 例であった。いずれも因果関係が否定できない臨床検査値異常変動であったが、投与後の経過観察にて正常範囲内へ回復した。

III. 考 察

呼吸器感染症において、マクロライド系抗菌薬はその幅広い抗菌スペクトルを有すること、かつ良好な組織移行性を示すことから治療薬として 1950 年代から高い評価のもとに使用されてきた。しかし、近年マクロライド耐性菌は増加傾向にあり、特に呼吸器感染症の主な原因菌となる *S. pneumoniae* においては耐性率は 60% とも報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。世界主要各国におけるサーベイランス (PROTEKT) の結果²⁰⁾においても本邦の臨床分離株の約 45% がペニシリン耐性株、また約 78% が EM 耐性株であり、その耐性化は深刻なものであることがわ

Table 15-1. Frequency of adverse events

Classification by affected organ	adverse events	Treatment	Adverse events TEL or LVFX having a relation to as a possible cause		Fisher's exact probability test
			n-AE/n-SA (%)		
		TEL	42/125	(33.6)	P = 1.000
		LVFX	39/115	(33.9)	
Disorders of skin and skin appendages	rash	TEL	0/127	(0.0)	P = 0.352
		LVFX	1/117	(0.9)	
	itching	TEL	1/127	(0.8)	
		LVFX	0/117	(0.0)	
	itchy sensation	TEL	0/127	(0.0)	
		LVFX	2/117	(1.7)	
	drug rash	TEL	0/127	(0.0)	
	LVFX	1/117	(0.9)		
dermatitis	TEL	0/127	(0.0)		
	LVFX	0/117	(0.0)		
total	TEL	1/127	(0.8)		
	LVFX	3/117	(2.6)		
Disorders of central and peripheral nervous systems	muscle spasms	TEL	1/127	(0.8)	P = 0.724
		LVFX	0/117	(0.0)	
	tremor	TEL	1/127	(0.8)	
		LVFX	0/117	(0.0)	
	headache	TEL	2/127	(1.6)	
		LVFX	2/117	(1.7)	
	dull headache	TEL	0/127	(0.0)	
	LVFX	1/117	(0.9)		
dizziness	TEL	1/127	(0.8)		
	LVFX	1/117	(0.9)		
total	TEL	5/127	(3.9)		
	LVFX	3/117	(2.6)		
Disorders of vision	eye pain	TEL	0/127	(0.0)	P = 1.000
		LVFX	1/117	(0.9)	
	eye irritation	TEL	1/127	(0.8)	
	LVFX	0/117	(0.0)		
total	TEL	1/127	(0.8)		
	LVFX	1/117	(0.9)		
Disorders of other special senses	bitter taste	TEL	1/127	(0.8)	P = 1.000
		LVFX	0/117	(0.0)	
Psychiatric disorders	drowsiness	TEL	1/127	(0.8)	P = 0.673
		LVFX	0/117	(0.0)	
	insomnia	TEL	1/127	(0.8)	
		LVFX	2/117	(1.7)	
	feeling of floating	TEL	0/127	(0.0)	
	LVFX	1/117	(0.9)		
total	TEL	2/127	(1.6)		
	LVFX	3/117	(2.6)		
Disorders of gastrointestinal system	sickness feeling	TEL	0/127	(0.0)	P = 0.726
		LVFX	2/117	(1.7)	
	nausea	TEL	1/127	(0.8)	
		LVFX	0/117	(0.0)	
	vomiting	TEL	2/127	(1.6)	
		LVFX	3/117	(2.6)	
	angular stomatitis	TEL	0/127	(0.0)	
		LVFX	1/117	(0.9)	
	diarrhea	TEL	4/127	(3.1)	
		LVFX	5/117	(4.3)	
	watery stools	TEL	1/127	(0.8)	
		LVFX	1/117	(0.9)	
	loose stools	TEL	6/127	(4.7)	
	LVFX	2/117	(1.7)		
stomatitis	TEL	0/127	(0.0)		
	LVFX	1/117	(0.9)		
heartburn	TEL	0/127	(0.0)		
	LVFX	1/117	(0.9)		
anorexia	TEL	0/127	(0.0)		
	LVFX	1/117	(0.9)		

TEL: telithromycin, LVFX: levofloxacin

n-AE: Number of subjects who had at least one adverse event

n-SA: Number of subjects in the analysis

Table 15-2. Frequency of adverse events

	Treatment	Adverse events TEL or LVFX having a relation to as a possible cause		Fisher's exact probability test	
		n-AE/n-SA (%)			
Disorders of gastrointestinal system	abdominal pain	TEL LVFX	1/127 (0.8) 1/117 (0.9)		
	stomach discomfort	TEL LVFX	1/127 (0.8) 0/117 (0.0)		
	abdominal discomfort	TEL LVFX	1/127 (0.8) 0/117 (0.0)		
	strange feeling of lower abdomen	TEL LVFX	0/127 (0.0) 1/117 (0.9)		
	epigastralgia (pain in epigastrium)	TEL LVFX	1/127 (0.8) 0/117 (0.0)		
	constipation	TEL LVFX	1/127 (0.8) 1/117 (0.9)		
	flatulence	TEL LVFX	0/127 (0.0) 1/117 (0.9)		
	feeling of enlarged abdomen	TEL LVFX	2/127 (1.6) 0/117 (0.0)		
	increased flatus	TEL LVFX	0/127 (0.0) 1/117 (0.9)		
	increased serum amylase	TEL LVFX	2/116 (1.7) 3/115 (2.6)		
	total	TEL LVFX	21/127 (16.5) 17/117 (14.5)		
	Disorders of liver and biliary system	increased serum AST (GOT)	TEL LVFX	7/125 (5.6) 3/115 (2.6)	P = 0.839
		increased serum ALT (GPT)	TEL LVFX	13/125 (10.4) 11/115 (9.6)	
increased γ -GTP		TEL LVFX	2/123 (1.6) 2/115 (1.7)		
total		TEL LVFX	15/127 (11.8) 12/117 (10.3)		
Metabolic and nutritional disorders	increased serum alkaline phosphatase	TEL LVFX	1/124 (0.8) 1/115 (0.9)	P = 1.000	
	increased serum LDH	TEL LVFX	1/124 (0.8) 0/114 (0.0)		
	xerostomia	TEL LVFX	1/127 (0.8) 0/117 (0.0)		
	positive urine suger	TEL LVFX	0/89 (0.0) 1/81 (1.2)		
	total	TEL LVFX	3/127 (2.4) 2/117 (1.7)		
Disorders of heart rate and rhythm	arrhythmia	TEL LVFX	1/127 (0.0) 0/117 (0.9)	P = 0.480	
Disorders of respiratory system	body sputum	TEL LVFX	0/127 (0.0) 1/117 (0.9)	P = 1.000	
	abnormal chest x-ray	TEL LVFX	1/127 (0.8) 0/117 (0.0)		
	total	TEL LVFX	1/127 (0.8) 1/117 (0.9)		
White blood cell and reticuloendothelial system disorders	eosinophilia	TEL LVFX	3/121 (2.5) 2/113 (1.8)	P = 1.000	
	leukopenia	TEL LVFX	0/125 (0.0) 1/116 (0.9)		
	total	TEL LVFX	3/127 (2.4) 3/117 (2.6)		
Disorders of urinary system	positive urinary protein	TEL LVFX	1/87 (1.1) 0/80 (0.0)	P = 0.352	
	increased urine WBC	TEL LVFX	0/81 (0.0) 3/71 (4.2)		
	total	TEL LVFX	1/127 (0.8) 3/117 (2.6)		
General systemic disorders	tumor	TEL LVFX	0/127 (0.0) 1/117 (0.9)	P = 0.480	

TEL: telithromycin, LVFX : levofloxacin

n-AE: Number of subjects who had at least one adverse event

n-SA: Number of subjects in the analysis

Table 16. Diarrhea, watery stool and soft stool as adverse events

	Treated group	Number of subjects	Severity			Fecal state (at the worst state)				Number of stools/day (at peak)					Frequency during the administration period			Total	
			mild	moderate	severe	watery stools	caddy stool	others	no description	twice or less	3 times	4 times	5 times or more	no description	daily continuation after onset	intermittent appearance	no description		
Diarrhea	TEL	127	3	1	0	2	2	0	0	3	0	1	0	0	0	4	0	0	4
	LVFX	117	4	1	0	2	2	0	1	2	1	0	1	1	1	1	4	0	5
Watery stools	TEL	127	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1
	LVFX	117	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1
Soft stools	TEL	127	6	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	6	0	0	6	6	
	LVFX	117	2	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	2	2	

TEL : telithromycin, LVFX : levofloxacin

かる。

S. pneumoniae はマクロライド系抗菌薬で代表とされる EM に対する耐性を獲得すると、他のマクロライド系抗菌薬とも交差耐性を示し、また、マクロライドは自己耐性誘導も示すため、EM 耐性を獲得した *S. pneumoniae* に対してマクロライド系抗菌薬の効果は期待できない。しかし、新規のケトライド系抗菌薬はその構造により EM 耐性肺炎球菌に対しても抗菌活性を示し、また、耐性誘導能も低いため²⁰⁾、上述のような増加しつつある耐性菌感染症に対しても治療効果が期待でき、治療可能な経口薬としての開発が望まれてきた。

ケトライドは、EM の発見に遡ること 2 年前、放線菌の *Streptomyces venezuelae* から産生された pikromycin が、最初のケトライドとして 1950 年に発見されていた。pikromycin は、物質の苦さと抗菌力の点で EM に劣ること、さらには経口吸収されないなどの理由から、商品化がされていなかったが、近年の EM の耐性菌増加により、本物質の EM 耐性菌に対する抗菌力と耐性誘導を起し難いという特徴が見直され、各種の pikromycin の誘導体が研究されてきた。フランスのルセルユクラフ社 (現: アベンティスファーマ社) においても、多数のケトライド誘導体を検討してきたが、1990 年代のはじめに pikromycin の特徴を残し、EM 耐性菌および *H. influenzae* に対する抗菌力の大幅な改善と経口吸収可能となった最初のケトライド系抗菌薬としての TEL が発見され、世界同時に開発が進められてきた。さきに実施した日本人健康成人男子を対象とした反復投与試験では、800 mg/日までの用量範囲において忍容性は良好であった⁸⁾。また、国内の臨床薬理試験では TEL の良好な組織移行が認められ^{9,11)}、呼吸器感染症の主な原因菌に対する TEL の抗菌力をあわせて考慮すると、TEL 1 回 600 mg 以上 1 日 1 回投与において十分な治療効果が期待できると考えられた。これにもとづき実施された TEL 600 mg/日および 800 mg/日を用いた市中

肺炎に対する用量確認試験の結果から、仮説通り有効性においては両群間で同程度であったが、安全性において 600 mg/日を支持する結果となり、TEL 1 回 600 mg, 1 日 1 回投与が選択された¹⁰⁾。

以上の成績より、600 mg/日での TEL の有効性および安全性を客観的に比較検討する目的で、LVFX 1 回 100 mg, 1 日 3 回投与を対照とし、市中肺炎を対象とした本治験を計画し実施した。なお、対照薬については、市中肺炎の主要原因菌に対する抗菌力からマクロライド系またはキノロン系抗菌薬を候補と考え、化学構造の類似性から対照薬を選定するとマクロライド系抗菌薬でもっとも汎用されている CAM が適切であると考えられた。しかし、EM と交差耐性を示す CAM は *S. pneumoniae* に対する耐性化率が高く^{21~24)}、また、*H. influenzae* に対しても NCCLS のブレイクポイント²⁵⁾に示されている感受性上限 8 µg/mL が多数を占め、低感受性菌も分離されてきていることより、CAM では肺炎の治療を期待することはできないと判断した。一方、キノロン系抗菌薬で汎用されている LVFX は、上記原因菌に対しても優れた抗菌力を示す^{21~24)}。また、すでにその臨床上的有効性および安全性についての高い評価が確立していること、肺炎の治療薬としてキノロン系抗菌薬のなかでもっとも汎用されていることを考慮し、LVFX を選定した。

両群間の比較可能性について、TEL と LVFX の有効性および安全性を比較する上で問題となる大きな偏りは認められなかった。臨床効果解析対象例の患者背景、併用薬剤の有無、投与前原因菌において、 χ^2 検定もしくは Wilcoxon 検定で有意な差 ($P < 0.15$) が認められた。これらのうち、あらかじめ予後因子として規定した項目に含まれていた投与前原因菌については、不均衡を調整した解析を行ったが、調整を行わない結果と相違は認められなかった。その他の項目についても、層別の有効率の結果から、TEL と LVFX の薬効を比較する上で問題はないものと考えられた。

Table 17. List of abnormal changes (grade \geq 2) in laboratory test values

Treatment	Sex Age (yr)	Target disease Infection disease	Prior illness history complications	Concomitant drug use concomitant therapy	Abnormal laboratory findings					Causal relation to study medication
					item	treatment day	medical institution's standard range	measured value	normal (N) or abnormal (AB)	
TEL	male 52	bacterial pneumonia	no no	no no	AST (GOT) (IU/L)	0	12~34	34	N	probably related
						3		78	AB	
						7		76	AB	
					# 17	24	N			
					ALT (GPT) (IU/L)	0	7~43	27	N	
						3		85	AB	
7	104	AB								
# 17	27	N								
LVFX	male 71	bacterial pneumonia	no no	yes no	ALT (GPT) (IU/L)	-1	5~33	43	AB	possibly related
						7		104	AB	
					# 14	78		AB		
					# 29	21		N		
					# 39	22		N		
LVFX	male 38	bacterial pneumonia	no no	yes no	ALT (GPT) (IU/L)	0	7~34	40	AB	possibly related
						3		105	AB	
					7	76		AB		
					# 17	79		AB		
					# 56	23		N		

TEL: telithromycin, LVFX : levofloxacin

Treatment day: The cases of follow-up testing are flagged with "#"; the number shown is the number of days after initiation of study medication treatment

肺炎では、原因菌の確定が困難なことが多く、gatifloxacinとLVFX²⁶⁾、azithromycinとCAM²⁷⁾の比較試験における細菌学的効果解析対象例は、それぞれ226例中63例(27.9%)、163例中32例(19.6%)であった。本治験では、総登録症例250例に対して86例(34.4%)において細菌学的効果を検討することができ、過去の試験と比較しても適切に試験が実施されたものと考えられた。また、細菌学的効果解析対象例86例から、108株の原因菌が分離され、そのうち*S. pneumoniae* 35株、*H. influenzae* 46株と2菌種で合計81株(75.7%)であり、*S. pneumoniae* および*H. influenzae* が市中肺炎における主な原因菌であることを支持する結果となった。

肺炎に対する臨床効果は、TEL群93.6%(102/109)、LVFX群87.8%(86/98)であった。有効率の差は5.8%、その両側95%信頼区間は[-3.1, 14.7]であり、TEL群の臨床効果はLVFX群に対して非劣性であることが検証された。さらに、本治験ではTELの海外での臨床試験の有効性評価方法を参考に投与14~28日後に最終評価を行い、治療成功率を算出した。TEL群の治療成功率は91.5%(97/106)と高く、海外のTELの市中肺炎に対する臨床試験で報告されている同様の評価方法によるcure rate(93.6%)²⁸⁾と同程度のものであった。また、LVFX群の治療成功率81.4%と比較し、有意差は認められなかったものの、その差は10%以上と高いものであった。

一方、TEL群における細菌学的効果の菌消失率は73.9%(34/46)であり、臨床効果93.6%(102/109)とは関連しない結果となった。

これは、TEL群において、原因菌別で26.3%(15/57)を占める*S. pneumoniae* に対する臨床効果および菌消失率がそれぞれ93.3%(14/15)および86.7%(13/15)であったのに対して、54.4%(31/57)を占める*H. influenzae* に対する臨床効果および菌消失率がそれぞれ96.8%(30/31)および67.7%(21/31)と乖離したことが大きく関与していると考えられた。この乖離の原因として、本薬に関する種々の検討結果から推測した。

まず、慢性肺疾患の感染増悪患者におけるTEL 600 mg/日×7日間反復投与の喀痰中移行に関する検討では、投与期間通じての最高喀痰中濃度の平均値〔最小値、最大値〕は8.45 [2.62, 12.00] $\mu\text{g/mL}$ であり、治療初期においては喀痰中濃度が高く、治療経過とともに減少していく傾向が認められた¹¹⁾。

一方、健康成人男子における肺胞分泌液中濃度⁹⁾のTEL 600 mg投与2時間後における平均値〔最小値、最大値〕は4.92 $\mu\text{g/mL}$ [1.77, 11.69]、口蓋扁桃組織²⁹⁾のTEL 600 mg投与3~6時間後における平均値〔最小値、最大値〕は2.62 $\mu\text{g/mL}$ [0.24, 6.25]、健康成人男子の唾液薬物中濃度⁸⁾のTEL 600 mg投与6時間後における平均値±S.D. は0.616±0.24 $\mu\text{g/mL}$ であり、

慢性肺疾患の感染増悪のように感染状態にある喀痰中濃度より低かった。

上記成績および本治験にて分離された*H. influenzae* に対するTELのMIC値が1~8 $\mu\text{g/mL}$ (MIC₅₀: 2 $\mu\text{g/mL}$, MIC₉₀: 2 $\mu\text{g/mL}$)であったことから、本治験成績における臨床効果と菌消失率の乖離についてのひとつの仮説としては、感染病巣である肺内において、TELは高濃度に移行し臨床効果を発揮したものの、非感染部位に常在する菌、特に*H. influenzae* に対しては十分量の薬剤が到達しないために菌が死滅せず常在菌として残存し、この非感染部位に残存した*H. influenzae* が投与後の喀痰とともに排出されて分離された可能性が考えられる。また一方で、*H. influenzae* が投与後に分離されたにもかかわらず臨床効果が有効であったことは、本薬が菌のvirulenceを著しく低下させ、宿主(患者)の感染症状を回復に導くことができたためとも考えられる。

上述の仮説については、いずれもその詳細について検証することはできないが、本治験において、TEL群における最終評価の治療成功率が91.5%(97/106)と高く、臨床効果93.6%(102/109)との差が少ないこと、すなわち最終評価において再発がほとんど起こらなかったことからすると、いずれも投与終了時の臨床効果と菌消失率の乖離の説明として妥当な仮説と考えられる。

過去に*H. influenzae* が有効菌種として承認された抗菌薬のうち、*H. influenzae* に対する臨床効果および菌消失率は、cefdinir³⁰⁾でそれぞれ63.2%(43/68)、62.7%(42/67)、faropenem³¹⁾でそれぞれ71.4%(40/56)、66.1%(37/56)、CAM³²⁾でそれぞれ72.6%(45/62)、64.2%(43/67)であり、いずれもTELの*H. influenzae* に対する臨床効果および菌消失率より低い結果が報告されている。また、ciprofloxacin³³⁾ およびcefditoren pivoxil³⁴⁾では菌消失率が90.7%(98/108)および89.7%(52/58)とTELよりも高かったものの、有効率においては、84.1%(95/113)および85.7%(54/63)と本薬の*H. influenzae* に対する有効率よりも低かった。以上の結果、*H. influenzae* に対するTELの臨床効果および細菌学的効果は、他薬と同等またはそれ以上であると考えられた。

H. influenzae に次いで分離株数の多かった*S. pneumoniae* が原因菌であった症例に対するTELの臨床効果は93.3%(14/15)と高い値であった。

特に、近年、治療上問題視されている耐性肺炎球菌であるPRSP、PISP、ERSPおよびEISPに対するTELの臨床効果は5/5、1/1、91.7%(11/12)および1/1、治療成功率は5/5、1/1、91.7%(11/12)および1/1であり、耐性肺炎球菌に対してもTELの高い有効性が証明された。

安全性について、副作用の発現率はTEL群で33.6%(42/125)、LVFX群で33.9%(39/115)であった。本

治験は新 GCP に準拠して実施して、原資料との直接閲覧により、原資料に記載されているすべての症状・徴候について有害事象として報告している。その結果、両群ともに高い発現率になったものと考えられるが、両群間に有意な差は認められず、発現した副作用はいずれも軽症または中等症であり、LVFX と同様、TEL は安全性の高い薬剤であることが確認された。

器官分類別での副作用は、TEL 群で主に消化管障害、肝臓・胆管系障害であった。

TEL 群においては、重篤な副作用は発現しておらず、本治験で問題となる所見はなく、安全性については問題ないものと思われた。

全般的結論として、市中肺炎に対する TEL の有効性、安全性の検討を目的とし、LVFX を対照薬とした比較試験を実施した結果、治験実施計画書の規定に適合した症例の集団に対する解析では、臨床効果における TEL 群の LVFX 群に対する非劣性を検証することができた。また特に、本治験では TEL 群の耐性肺炎球菌に対する高い有効性についても確認することができた。一方、安全性に関しても TEL 群ではキノロン系抗菌薬である LVFX 群と同等の成績が得られたことから、TEL は市中肺炎の治療に対し LVFX と同様に臨床的に有用な薬剤であることが示された。

謝 辞

本治験の実施に際し、参加いただいた下記 117 施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします。

旭川医科大学医学部附属病院第一内科: 菊池健次郎, 国立療養所道北病院内科: 松本博之, 国立療養所名寄病院内科: 森田一豊・飯田康人, 国立函館病院呼吸器科: 志田晃, 医療法人社団カレスアライアンス日鋼記念病院呼吸器科: 信濃秀希, 全国社会保険協会連合会北海道社会保険病院呼吸器科: 岸不盡彌, 旭川リハビリテーション病院内科: 丸山純一, 八戸市立市民病院呼吸器科: 安ヶ平英夫, 弘前大学医学部附属病院第三内科: 中村光男, 岩手医科大学医学部附属病院第三内科: 毛利孝, 岩手県立中央病院呼吸器科: 武内健一, 東北大学医学部附属病院感染症・呼吸器内科: 大野勳, 財団法人厚生会仙台厚生病院内科: 本田芳宏, 庄司内科小児科医院内科: 庄司眞, 医療法人松田会寺岡クリニック内科: 松田恵三郎, 青沼内科医院内科: 青沼清一, 古川星陵病院呼吸器科: 三浦洋, 大島美和子, 秋田大学医学部附属病院第二内科: 三浦傳, 秋田市立秋田総合病院呼吸器内科: 本間光信, 秋田県厚生農業協同組合連合会山本組合総合病院呼吸器科: 杉山直幸, 社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院内科: 武田博明, 山形大学医学部附属病院第一内科: 佐田誠, 山形市立病院済生館内科: 有川卓, 山形県立日本海病院内科: 日野俊彦, 置賜広域病院組合公立置賜総合病院呼吸器内科: 加藤修一, 福島県立医科大学医学部附属病院呼吸器科: 棟方充, 福島県立会津総合病院内科:

新妻一直, 国立霞ヶ浦病院内科: 大石明, 国立療養所晴嵐荘病院内科: 齋藤武文, 獨協医科大学病院呼吸器・アレルギー内科: 福田健, 前橋赤十字病院呼吸器科: 稲沢正士, 群馬大学医学部附属病院第一内科: 土橋邦生, 医療法人鉄蕉会亀田総合病院総合内科: 本島新司, 日本大学医学部附属板橋病院呼吸器科: 橋本修, 帝京大学医学部附属病院内科: 西谷肇, 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, 東京通信病院呼吸器科: 久田哲哉, 財団法人癌研究会附属病院内科: 林泉, 日本医科大学付属病院第四内科: 倉根修二, 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器科: 中田紘一郎, 国家公務員共済組合連合会総合病院三宿病院呼吸器科: 中森祥隆, 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, 町田市民病院内科: 望月太一, 杏林大学医学部付属病院第一内科: 河合伸, 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科: 桜井馨, 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, 国家公務員共済組合連合会総合病院横浜南共済病院呼吸器内科: 高橋健一, 藤沢市民病院呼吸器科: 西川正憲, 聖マリアンナ医科大学東横病院内科: 中川武正, 学校法人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, 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, 国民健康保険安田診療所内科: 斎藤徹, 医療法人社団押木内科医院内科: 永井明彦, 医療法人社団豁達会緑の丘診療所内科: 小島秀男, 木滑内科医院内科: 木滑孝一, 富山医科薬科大学附属病院第一内科: 丸山宗治, 富山県立中央病院内科: 泉三郎, 富山県済生会高岡病院内科: 加藤弘巳, 金沢大学医学部附属病院第三内科: 藤村政樹, 清水市立病院内科: 増田昌文, 国立療養所天竜病院内科: 早川啓史, 社会保険浜松病院内科: 妹川史朗, 社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院呼吸器センター内科: 柳瀬賢次, 静岡県立総合病院呼吸器科: 本多淳郎, 名古屋大学医学部附属病院第二内科: 山本健市, 日本海員救済会名古屋救済会病院呼吸器科: 山本雅史, 名古屋第一赤十字病院呼吸器科: 酒井秀造, 市立四日市病院呼吸器科: 池田拓也, 京都大学医学部附属病院呼吸器内科: 長井苑子, 社会福祉法人京都社会事業財団京都桂病院呼吸器センター: 松井輝夫, 大阪府済生会中津病院呼吸器内科: 坂東憲司, 大阪医科大学附属病院第一内科: 関庚よび, 高槻赤十字病院第二呼吸器科: 安場広高, 国立療養所刀根山病院研究検査科: 中川勝, 日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器科: 西山秀樹, 和歌山県立医科大学附属病院紀北分院内科: 藤本尚, 鳥取赤十字病院内科: 山本光信, 労働福祉事業団山陰労災病院感染症内科: 松本行雄, 鳥取大学医学部附属病院第三内科: 櫃田豊, 総合病院松江市立病院呼吸器内科: 小西龍也, 松江赤十字病院呼吸器科: 小鯖覚, 社会福祉法人恩賜財団岡山済生会総合病院内科: 六車満, 川崎医学振興財団川崎病院内科: 沖本二郎, 医療法人社団清和会笠岡第一病

院内科: 中村淳一・米山浩英, 財団法人淳風会倉敷第一病院内科: 原宏紀, 川崎医科大学附属病院呼吸器内科: 二木芳人, 医療法人井上内科医院: 渡邊正俊, 国立療養所南岡山病院内科: 河原伸・多田敦彦, 木村医院内科: 木村丹, 矢木内科医院: 矢木晋, 守屋おさむクリニック: 守屋修, 国家公務員共済組合連合会共済病院内科: 塩田雄太郎, 広島赤十字・原爆病院呼吸器科: 有田健一, 社会保険広島市民病院呼吸器科: 宮澤輝臣, 西日本旅客鉄道株式会社広島鉄道病院第三内科: 柳田実郎, 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, 徳島県立中央病院呼吸器科: 坂東弘康, 徳島大学医学部附属病院第三内科: 西岡安彦, 香川県立中央病院内科: 亀井雅, 総合病院坂出市立病院内科: 中村洋之, 三豊総合病院呼吸器科: 山地康文, 国家公務員共済組合連合会新小倉病院内科: 野村秀幸, 久留米大学病院第一内科: 力丸徹, 医療法人愛風会さく病院内科: 高木宏治, 鞍手町立病院呼吸器内科: 古賀英之・川原正士, 唐津赤十字病院内科: 茨木一夫, 医療法人田中医院内科: 田中研一, 健康保険諫早総合病院内科: 井上祐一, 佐世保市立総合病院内科: 山本善裕, 医療法人林内科医院内科: 林敏明, 特定医療法人三俊会宮崎病院内科: 古賀宏延, しもぐち内科: 下口和矩, 入船クリニック内科: 入船賢司, 医療法人緑寿会小緑病院内科: 大山泰一, 琉球大学医学部附属病院第一内科: 健山正男, 敬愛会総合病院中頭病院内科: 宮城啓

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, Luttkicken 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) Balfour J A B, Figgitt P P: Telithromycin. *Drugs* 61: 815~829, 2001
- 7) Bonnefoy A, Guitton M, Delachaume C, et al.: *In vivo* efficacy of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) in murine infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 1688~1692, 2001
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 二木芳人, 渡辺 彰, 青木信樹, 他: 市中肺炎に対する telithromycin の用量確認試験。日化療会誌 51 (S-1): 240~254, 2003
- 11) 渡辺 彰, 二木芳人, 青木信樹, 他: 呼吸器感染症患者における telithromycin の有効性, 安全性および薬物動態の検討。日化療会誌 51 (S-1): 224~239, 2003
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Lumpkin M M, Burlington D B: Points to Consider. Clinical development and labeling of anti-infective. FDA CDER: 1992 October 26
- 15) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について。薬務広報 28 (764)-42 (778), 平成 4 年 8 月 11 日
- 16) 杉田麟也, 出口浩一, 内藤雅夫, 他: 小児急性化膿性中耳炎に対する clavulanic acid/amoxicillin 投与症例の検討—ペニシリン耐性肺炎球菌が原因菌であった症例を含む臨床的解析—。 *The Japanese Journal of Antibiotics* 52: 595~612, 1999
- 17) 杉田麟也, 出口浩一, 木村 繁, 他: PC 低感受性肺炎球菌による小児急性中耳炎に対する Cefditoren pivoxil 粒剤の臨床効果と細菌学的検討。 *The Japanese Journal of Antibiotics* 49: 386~398, 1996
- 18) 遠藤廣子, 末武光子, 入間田美保子: 入院加療を必要とした乳幼児急性中耳炎, 下気道炎の検討—1994~1997 年, ペニシリン耐性肺炎球菌感染の増加—。日化療会誌 47: 30~34, 1999
- 19) 宇野芳史, 渡辺信介, 二木芳人, 他: 肺炎球菌による小児急性中耳炎の細菌学的, 疫学的, 臨床的検討—1997 年 9 月から 1998 年 8 月までの 1 年間の検討—。日化療会誌 47: 387~395, 1999
- 20) Felmingham D, Reinert R R, Hirakata Y, et al.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob Chemother* 50 (S-1): 25~37, 2002
- 21) Bryskier A: Ketolides—telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clinical Microbiology and Infection* 6: 661~669, 2000
- 22) 山口恵三, 宮崎修一, 岡本博樹: Telithromycin の *in vitro* 抗菌活性および *in vivo* 感染防御効果—臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 感染防御効果—。日化療会誌 51 (S-1): 55~65, 2003
- 23) 井上松久, 佐藤優子, 岡本了一: Telithromycin の細菌学的検討—臨床分離株に対する抗菌力と耐性誘導能—。日化療会誌 51 (S-1): 46~54, 2003
- 24) 伊藤輝代, 堀 典子, 黒田博子, 他: Telithromycin の各臨床分離株に対する抗菌力の検討—主に呼吸器感染症起炎菌の臨床分離株に対する抗菌力—。日化療会

- 誌 51 (S-1): 38~45, 2003
- 25) 西野武志, 大槻雅子, 原田秀明: Telithromycin の抗菌力試験—各種菌株に対する抗菌力・諸因子の影響・形態変化—。日化療会誌 51 (S-1): 19~31, 2003
- 26) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Method for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Approved standard Fifth Edition M7—M5. National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
- 27) 斎藤 篤, 小池隆夫, 種市幸二, 他: 肺炎に対する gatifloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 47: 712~733, 1999
- 28) 小林宏行, 酒寄 享, 小池隆夫, 他: 肺炎に対する azithromycin の薬効比較試験成績—Clarithromycin との二重盲検試験—。日化療会誌 43: 757~774, 1995
- 29) Rensburg V, Leroy M: Efficacy and safety of telithromycin in community-acquired pneumonia. *Curr Med Res Opin* 18: 397~400, 2002
- 30) 馬場駿吉, 市川銀一郎, 夜陣紘治: Telithromycin の耳鼻咽喉科領域における組織移行性ならびに副鼻腔炎に対する臨床的検討。日化療会誌 51 (S-1): 279~292, 2003
- 31) 第 36 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。FK 482, 高知, 1988
- 32) 第 41 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム。SY 5555, 東京, 1993
- 33) 第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I。TE-031, 岩手, 1987
- 34) 第 32 回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム I。BAY 09867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
- 35) 第 39 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム (II)。ME 1207, 東京, 1991

Clinical evaluation of telithromycin for community-acquired pneumonia

—Phase III double-blind comparative study of telithromycin versus levofloxacin—

Shigeru Kohno¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Nobuki Aoki³⁾
and Yoshihito Niki⁴⁾

¹⁾Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine, 1-12-4, Sakamoto, Nagasaki, Japan

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

³⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁴⁾Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

The clinical efficacy and safety of telithromycin (TEL), a new ketolide antibiotic, were evaluated in community-acquired pneumonia in a double-blind, randomized, drug-controlled, two-groups parallel-group, non-inferiority comparative study versus levofloxacin (LVFX). The dose and dosage of TEL was 600 mg once daily (TEL group) and those of LVFX was 100 mg 3 times daily (LVFX group). The treatment period was either 7 days. The following results were obtained in this trial.

1. Clinical efficacy

Two hundred seven patients were evaluated for clinical efficacy. The clinical efficacy rates against pneumonia were 93.6% (102/109) in TEL group and 87.8% (86/98) in LVFX group. The difference of clinical efficacy rate (TEL group - LVFX group) was 5.8% and its 2-sided 95% confidence interval was [-3.1, 14.7]. The lower limit of the confidence interval provided by the clinical trial protocol was not less than -15%, and so the fact that TEL is not inferior to LVFX was verified.

2. Bacteriological efficacy

The eradication rate excluding indeterminate 119 cases out of 205 cases for bacteriological efficacy analysis was respectively 73.9% (34/46) in TEL group and 100.0% (40/40) in LVFX group. Bacterial species not eradicated in TEL group was mainly *Haemophilus influenzae*, but clinical efficacy rates of TEL and LVFX against cases whose causative organism was this bacteria were respectively 96.8% (30/31) and 86.7% (13/15). In TEL group, resistant *Streptococcus pneumoniae* strains were all eradicated except for 1 strain of erythromycin-resistant *S. pneumoniae*.

3. Safety

Case number for the safety analysis was 244. The incidence rates of side effects excluding uncertain 4 cases were respectively 33.6% (42/125) in TEL group and 33.9% (39/115) in LVFX group. No significant difference was found between the groups with respect to the incidence rate of side effects.

Considering from above results, it was suggested that 600 mg TEL administered once a day for 7 days could be expected to be clinically very useful in the treatment of community-acquired pneumonia.