

【臨床試験】

肺炎球菌感染が疑われる肺炎に対する levofloxacin 1 回 200 mg ,
1 日 2 回投与の有用性二木 芳人¹⁾・松島 敏春²⁾・山口 恵三³⁾・河野 茂⁴⁾
渡辺 彰⁵⁾・小田切繁樹⁶⁾・青木 信樹⁷⁾・斎藤 厚⁸⁾¹⁾川崎医科大学呼吸器内科*, ²⁾淳風会倉敷第一病院呼吸器センター³⁾東邦大学医学部微生物教室, ⁴⁾長崎大学医学部第二内科⁵⁾東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野, ⁶⁾小田切呼吸器科クリニック⁷⁾信楽園病院内科, ⁸⁾琉球大学医学部第一内科

(平成 16 年 8 月 23 日受付・平成 16 年 10 月 28 日受理)

経口ニューキノロン薬である levofloxacin (LVFX) を用い、肺炎球菌感染が疑われる肺炎患者を対象として、1 回 200 mg、1 日 2 回、7 日間投与における有効性ならびに安全性の検討を行った。また有効性と AUC/MIC との相関性についても検討した。対象患者は、試験開始前に尿中の肺炎球菌抗原が陽性もしくは喀痰グラム染色により肺炎球菌の感染が疑われた軽症～中等症の肺炎患者とし、AUC の算出は、症例ごとに 2 点の血中濃度を測定し母集団のパラメータよりベイジアン推定法を用いて算出した。本試験に組み入れられた全 71 例中、臨床効果解析対象 57 例における有効率は 93.0% (53/57) であり、そのうち肺炎球菌が培養陽性もしくは同尿中抗原が陽性であったことにより肺炎球菌性肺炎と診断された患者は 46 例で、その有効率は 93.5% (43/46) であった。菌消失率は肺炎球菌培養陽性例で 96.7% (29/30) であった。副作用は、安全性評価対象 70 例中 17 例にみられ、うち 15 例は軽微で LVFX の投与は継続され、2 例の中等度の症例については投与を中止したが、その後速やかに回復した。LVFX に対する肺炎球菌の MIC の測定が可能であった 22 例における AUC/MIC は 68.5 ± 31.9 (mean \pm S.D.) であり、うち AUC/MIC が 25 を下回ったのは 1 例のみであった。

以上の結果より、肺炎球菌感染が疑われる肺炎患者に対する LVFX の 1 回 200 mg・1 日 2 回投与法は、大部分の症例で十分な AUC/MIC が得られ、高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

Key words: levofloxacin, *Streptococcus pneumoniae*, PK/PD, AUC/MIC, pneumonia

Levofloxacin (LVFX, クラビット®) は広い抗菌スペクトラムならびに優れた抗菌力と安全性を有するニューキノロン薬として、1993 年の発売以来各科領域の感染症に広く使用されている。本剤の標準的な投与法は 1 回 100 mg、1 日 3 回であるが、ニューキノロン薬の作用特性を考えると欧米で用いられている 1 回 500 mg、1 日 1 回投与のようなより高い C_{max} 、AUC の得られる投与法がより有効であると予見される。特に、呼吸器疾患の主要起炎菌である肺炎球菌に対しては、LVFX の 1 回 100 mg、1 日 3 回では本剤の有用性が十分に発揮できないのではないかと懸念がある。一方、現在認可が得られている投与量の上限は 1 回 200 mg、1 日 3 回であり、標準的な投与量の倍量まで検討する余地が残されている。そこで、我々は、肺炎球菌を起炎菌とする疾患に対する LVFX のより適正な用法用量を確認するため、肺炎球菌感染が疑われる肺炎患者を対象として 1 回 200 mg、1 日 2 回/日投与法の有用性を検討することとした。また、個々の症例において、

ニューキノロン薬の有効性と最もよく相関するといわれている Pharmacokinetics (PK)/Pharmacodynamics (PD) パラメータである、定常状態における 24 時間 AUC/MIC (以下 AUC/MIC) を算出し、有効性との関連を検討した。

なお、本市販後臨床試験は[†]医薬品の市販後調査の基準に関する省令 (平成 9 年 3 月 10 日厚生省令第 10 号) および^{††}医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令 (平成 9 年 3 月 27 日厚生省令第 28 号) を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

本試験は 2001 年 11 月から 2003 年 3 月の間に市販後臨床試験実施施設 (全国 49 施設 50 診療科) を受診した軽～中等症の肺炎患者のうち、以下の選択基準をすべて満たす患者を対象とした。

①胸部 X 線写真あるいは、胸部 CT 検査等の画像検査で、新たに急性に出現した肺炎様陰影を認めたもの。

*岡山県倉敷市松島 577

- ②次のいずれかの方法により、肺炎球菌感染が疑われる患者。
- (i) 気道の滲出分泌物(喀痰など) の塗抹グラム染色所見
 - (ii) 肺炎球菌尿中抗原検査
- ③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、いずれかの急性炎症所見を認めたもの。
- ④同意の能力を有し、同意書に自署できる。
- ⑤年齢が満 20 歳以上の患者(なお、性別、入院・外来は問わない)。
- ⑥自覚症状などの表現ができる。
- ⑦てんかん等の痙攣性疾患またはこれらの既往歴がない。
- ⑧キノロン系抗菌薬に起因すると考えられるアレルギー既往歴がない。
- また、以下のいずれかに該当する症例は除外とした。
- ①試験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬が投与され、明らかな症状・所見の改善が認められている患者。
 - ②プレドニゾロン換算値で 10 mg/日相当を超える、あるいは吸入の場合はプロピオン酸ベクロメタゾン換算値で 1 日吸入量 1,200 μ g/日相当を超える副腎皮質ステロイドが使用されている患者。
 - ③患者が女性の場合には、妊娠している患者または試験薬投与期間中に妊娠する可能性が否定できない患者、および母乳育児をしている患者。
 - ④予後不良と予見される患者および感染症の経過や治療効果に重大な影響を及ぼす基礎疾患・合併症を有する患者。
 - ⑤活動性の肺結核症の患者。
 - ⑥重症感染症患者。
 - ⑦透析中の患者またはこれに準ずる高度の腎機能障害が認められている患者。
 - ⑧多くの併用薬を使用しており、試験薬の有効性と安全性の評価が困難な患者。
 - ⑨その他、市販後臨床試験責任医師または市販後臨床試験分担医師が試験の対象として不適当と判断した患者。

なお、本試験への参加にあたっては、患者に本市販後臨床試験の目的および方法、予測される効果および危険性等を十分説明したうえで本市販後臨床試験への参加について本人から文書による同意を得た。

2. 試験薬剤

LVFX 100 mg 錠 (1 錠中に LVFX 100 mg を含有するフィルムコーティング錠) を用いた。

3. 投与量、投与方法および投与期間

投与量は 1 回 200 mg、1 日 2 回 (1 日投与量 400 mg) とした。投与期間は原則 7 日間 (投与回数 14 回) とした。

4. 併用禁止薬および併用制限薬

1) 併用禁止薬

試験薬投与中は、有効性ならびに安全性評価に影響を与える可能性のある薬剤として他の治験薬、抗菌薬の全身投与、すべての抗結核薬、 γ グロブリン製剤および G-CSF 製剤の併用を禁止した。また LVFX の効果を減弱させる可能性のあるアルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸薬および鉄剤の併用も禁止した。

2) 併用制限薬

喀痰融解薬のうち消炎効果を有さないものの併用は可とした。副腎皮質ステロイド薬については、本剤投与 1 カ月以上前からプレドニゾロン換算値で 10 mg/日相当以下、あるいは吸入量 1,200 μ g/日 (プロピオン酸ベクロメタゾンとして) 以下の副腎皮質ステロイドを継続使用している患者に限り、この用量範囲内かつ、本試験中に増量のない併用は可とした。本試験薬投与開始 1 カ月以上前からのマクロライド少量投与も試験薬投与期間中の継続を可とした。なお、非ステロイド性消炎鎮痛薬およびその他の解熱鎮痛薬については、試験薬投与開始 3 日後までの頓用は可とした。

5. 調査項目および調査時期

1) 患者背景

本試験開始前に、生年月日、性、体重、入院・外来の区分、肺炎の重症度、合併症およびその重症度、現病歴、アレルギー既往歴、試験薬投与開始前 7 日以内の抗菌薬化学療法の有無などについて調査した。

2) 症状、所見の観察

試験薬投与開始前、投与開始日の 3 日後、投与終了または中止時に体温、咳嗽、喀痰 (量・性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、を観察した。

3) 細菌学的検査

試験薬投与開始前、投与開始日の 3 日後、投与終了または中止時に、細菌学的検査のための検体 (喀痰等の気道分泌物) を採取し、各医療機関において細菌の分離同定、菌数測定を実施した。起炎菌、交代菌が分離同定された場合は、その菌株を細菌学的検査集中検査機関 (三菱化学ビーシーエル) に送付し、再同定および LVFX および各種抗菌薬の感受性測定を実施することとした。なお、MIC の測定は日本化学療法学会標準法 (微量液体希釈法) に準じて実施した。また、試験薬投与開始前および投与終了・中止時にマイコプラズマ抗体価およびクラミジア抗体価検査 (クラミジア・ニューモニエに対する種特異的 IgG および IgA 抗体) を実施した。

4) LVFX 血中濃度の測定および AUC の算出

投与開始 3 日後および投与終了・中止時の 2 点に血清 1 mL を採取し、HPLC 法による濃度測定を LVFX 血中濃度測定機関 (三菱化学ビーシーエル) にて実施することとした。なお血中濃度測定のための採血にあたっては、直前の試験薬投与から採血までの経過時間を分単位で正

Table 1. Parameters and schedule

	Before entry	Day 3	Day 7
Chest X-ray			
Bacteriological examination			
Gram smear staining	***		
Urinary antigen test			
Antimycoplasma antibody			
Antichlamydia antibody *			
Cold hemagglutination			
Arterial blood gas (PaO ₂ , PaCO ₂)			
Blood sampling			
Haematology	CRP		
	ESR (1 h)		
	WBC and differential WBC (Basophils, Eosinophils, neutrophils, Lymphocytes, monocytes)		
	RBC		
	hemoglobin		
	hematocrit		
	platelet		
Biochemistry	GOT (AST)		
	GPT (ALT)		
	LDH		
	-GTP		
	BUN		
	serumcreatinine		
	Ccr **		

required
as needed

* Specific for *Chlamydia pneumoniae*

** Ccr=(140 - age)× body weight } (72 × serum creatinine)

For women, the calculated value is multiplied by 0.85.

*** Either "gram smear staining" or "urinary antigen test" is done.

確に把握することとした。

定常状態における 24 時間 AUC(以下, AUC)については, Tanigawara らの報告⁴⁾にある母集団薬物動態パラメータを用い, 2 点の血中濃度測定値からベイジアン法により各症例の分布容積, クリアランス等の薬物動態パラメータを算出し, これらを用いて推定した。

5) 臨床検査

検査項目および実施時期を Table 1 に示す。胸部 X 線については, 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」²⁾に従って胸部 X 線陰影点数を判定した。

6) 有害事象

試験薬投与開始日から投与終了・中止時までの間に, 新たに発現もしくは悪化した症状・徴候, 臨床検査値悪化変動を有害事象として取り扱った。なお臨床検査値悪化変動は, 各実施医療機関の臨床検査値の基準範囲およ

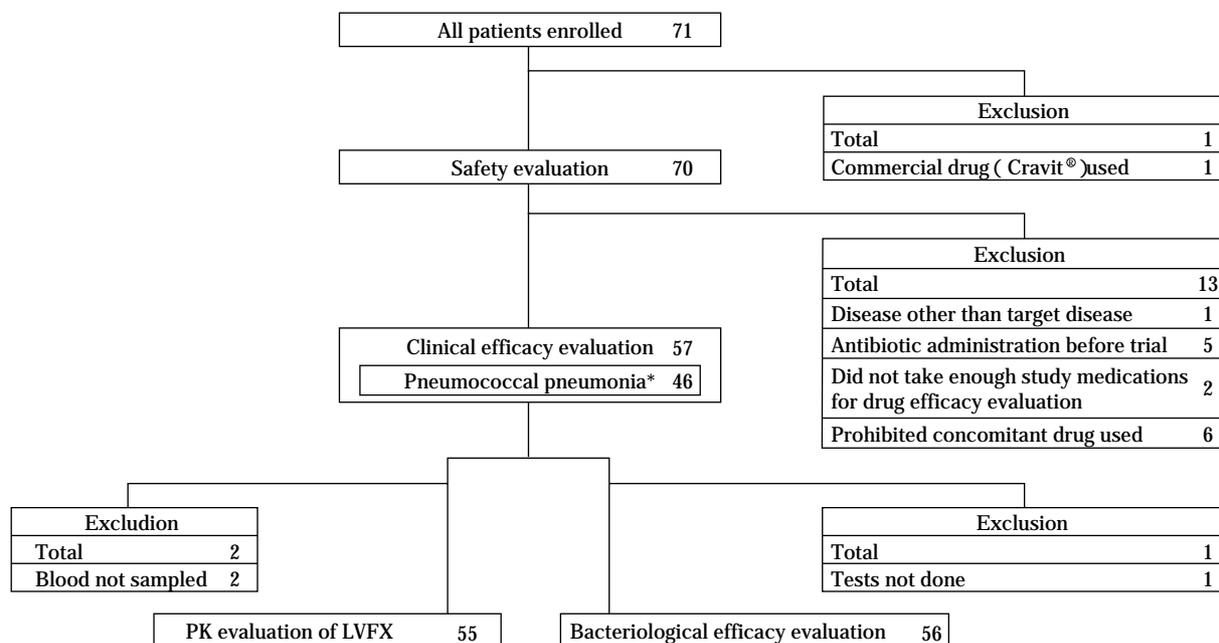
び日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準」³⁾を参考に, 試験薬投与前後の検査値が「正常 異常」, 「異常 異常(増悪)」に推移した項目を特定し, 当該項目が臨床検査値悪化変動であるかどうかを判定した。有害事象が発現した場合には, 適切な処置を施し, 当該症状が消失あるいは軽快するまで(臨床検査値悪化変動の場合は, 当該項目の検査値が基準範囲に復するか, または明らかな改善を認めるまで)追跡調査を実施した。

6. 評価

1) 対象疾患および合併症の重症度

対象疾患および合併症の重症度は, 日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」²⁾に準じ, 「軽症」, 「中等症」, 「重症」の 3 段階で判定した。

2) 臨床効果



*Patients positive for *Streptococcus pneumoniae* by culture or urinary antigen

Fig. 1. Patients profiles.

試験薬投与開始前，投与開始3日後および投与終了・中止時の臨床症状・自他覚所見の推移より，日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」²⁾の臨床効果判定基準を参考に，臨床効果を「有効」，「無効」，「判定不能」の3段階で判定することとした。

3) 細菌学的効果

試験薬投与開始前および投与終了・中止時での菌の推移をもとに，細菌学的効果を「消失または推定消失」，「減少または部分消失」，「菌交代」，「存続」，「判定不能」の5段階で判定することとした。

4) 有害事象

有害事象の重症度は「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」³⁾を参考に「軽微」，「中等度」，「高度（重度）」の3段階で判定した。また，患者の状態，既往歴，試験薬あるいは前投与薬剤を含む有害事象発現までの薬剤の投与（抗菌薬以外を含む）と発症の時間的關係などを勘案し，試験薬との因果関係を「確実」，「可能性大」，「可能性小」，「不明」，「なし」の5段階で判定し「なし」以外のものについて，試験薬に起因する副作用あるいは臨床検査値異常変動として取り扱った。

5) 症例の取り扱い

医学専門家および市販後臨床試験調整医師により組織された市販後臨床試験調整委員会にて症例検討会を実施し，症例の採否，疾患の分類，重症度，胸部X線陰影，臨床効果，細菌学的効果，安全性に対する市販後臨床試

験責任医師または市販後臨床試験分担医師の判定などの妥当性について，各症例ごと，各観察・評価項目ごとに検討した。症例検討会での疑義事項については，市販後臨床試験調整委員会および市販後臨床試験責任医師または市販後臨床試験分担医師による再検討のうえ，その結果をもって最終判定とした。

7. 統計解析

臨床効果，細菌学的効果，有害事象ならびに副作用発現率について平均値と95%信頼区間を算出した。主要評価項目は臨床効果ならびに細菌学的効果とした。また，AUCの算出が可能であった症例については臨床効果ならびに細菌学的効果との関連，AUCならびに肺炎球菌が分離・同定されMICの測定が可能であった症例についてはAUC/MICと臨床効果ならびに細菌学的効果との関連をそれぞれ評価した。

II. 成績

1. 症例の構成

解析対象症例の症例構成を Fig. 1 に示す。

本市販後臨床試験に組み入れられた症例数は71例であった。そのうち，LVFXの市販薬（クラビット®）が使用されたことによりすべての解析から除外することとした1例を除き，安全性解析対象は70例となった。

安全性解析対象のうち，臨床効果解析対象は57例であった。不採用13例の内訳は，対象疾患逸脱1例，前投与薬違反5例，投与回数不足（6回未満）2例，併用禁止薬の使用6例であった。

臨床効果解析対象のうち，細菌学的効果解析対象は検

査未実施のため除外となった1例を除く56例であった。

臨床効果解析対象のうち、LVFX 体内動態解析対象は LVFX 血中濃度測定が2回実施されなかった症例2例を除く55例であった。

2. 症例の背景

臨床効果解析対象57例の背景について Table 2 に示した。

3. 臨床効果

臨床効果解析対象57例における有効率は、3日後判定においては68.4% (39/57例)、投与終了・中止時判定においては93.0% (53/57例)であった。有効率の95%信頼区間は、3日後判定においては56.4~80.5%であり、投与終了・中止時判定においては86.4~99.6%であった (Table 3)。

4. 肺炎球菌性肺炎における臨床効果

本市販後臨床試験において対象とした疾患は「肺炎球菌感染が疑われる肺炎」のため、臨床効果解析対象57例のうち肺炎球菌を起炎菌とする肺炎 (以下、肺炎球菌性肺炎) を「推定起炎菌として肺炎球菌が分離・同定された、あるいは肺炎球菌尿中抗原検査結果が陽性であった症例」と定義づけ解析を実施した。臨床効果解析対象のうち46例がこれに該当した。有効率 (投与中止・終了時判定) は、93.5% (43/46例)であり、その95%信頼区間は86.3~100.0%であった (Table 4)。

5. 細菌学的効果

細菌学的効果解析対象56例のうち、判定不能例21例を除く35症例における「消失または推定消失」率は94.3% (33/35例)であり、95%信頼区間は86.6~100.0%であった。また推定起炎菌として肺炎球菌が分離・同定された症例における「消失または推定消失」率は96.7% (29/30例)であり、95%信頼区間は90.2~100.0%であった (Table 5)。

6. 薬剤感受性

MIC の測定が可能であった肺炎球菌22株の薬剤感受性を Table 6 に示す。LVFX の MIC₉₀ は 2 µg/mL であった。また Penicillin-intermediately resistant *Streptococcus pneumoniae* (PISP) χ 0.12 µg/mL ≤ PCG の MIC < 2 µg/mL) は4株、Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) χ PCG の MIC ≥ 2 µg/mL) は6株であった。

7. 肺炎球菌のペニシリン耐性別の臨床効果ならびに細菌学的効果

MIC の測定が可能であった肺炎球菌22株におけるペニシリン耐性別の臨床効果ならびに細菌学的効果をそれぞれ Table 7 に示す。臨床効果における有効例は PRSP 6/6, PISP 4/4, PSSP 11/12 (91.7%)、細菌学的効果における菌消失例は PRSP 5/6, PISP 4/4, PSSP 12/12 (100.0%) であった。

8. AUC と臨床効果ならびに細菌学的効果

AUC 算出対象症例55例におけるAUCの平均値±標

準偏差は 63.5 ± 22.7 µg · h/mL (最低値~最高値: 26.2 ~ 120.8 µg · h/mL; n = 55) であった。

AUC と臨床効果について Table 8 に示す。AUC 算出対象症例55例のうち52例が有効であった。AUC が 50 µg · h/mL 以上 (本試験における肺炎球菌に対する LVFX の MIC₉₀ (2 µg/mL) を用いた AUC/MIC が 25 以上) の症例は55例中36例であった。AUC の大きさと臨床効果の相関は明確でなく、無効の3例についてもそれぞれ 86.8, 64.4, 69.2 µg · h/mL と、平均値以上の AUC が得られていた。なお AUC が 69.2 µg · h/mL の症例については推定起炎菌が分離・同定されており細菌学的効果は「消失または推定消失」であった。

細菌学的効果解析対象において推定起炎菌が分離・同定された35症例 (Table 5) のうち、AUC 算出対象症例は34例であった。34例のうち細菌学的効果が「消失または推定消失」以外の症例は2例であり、AUC はそれぞれ 30.8, 76.8 µg · h/mL であった。AUC が 30.8 µg · h/mL の症例は推定起炎菌として *Streptococcus pyogenes* のみが分離・同定され、その細菌学的効果は「存続」であった。AUC が 76.8 µg · h/mL の症例は推定起炎菌として肺炎球菌のみが分離・同定され、その細菌学的効果は「減少または部分消失」であった。なお、AUC 算出対象外の1例は推定起炎菌として肺炎球菌のみが分離・同定され、その細菌学的効果は「消失または推定消失」であった。

9. AUC/MIC と臨床効果ならびに細菌学的効果

MIC の測定が可能であった肺炎球菌22株について、これらの菌株が検出された22例は全例 AUC 算出対象症例であり AUC/MIC を算出することが可能であった。その平均値 ± 標準偏差は 68.5 ± 31.9 (最低値~最高値: 19.4 ~ 131.6 · h; n = 22) であった。AUC/MIC と臨床効果および細菌学的効果の関係について Table 9 に示す。

臨床効果については、22例のうち21例が有効であり、無効であった1例の AUC/MIC は 34.6 であった。

細菌学的効果については、22例のうち21例が「消失または推定消失」であり「消失」以外 (「減少または部分消失」) であった1例の AUC/MIC は 76.8 であった。

10. 安全性

有害事象の発現率を Table 10 に示す。有害事象発現例数 (臨床検査値悪化変動「あり」を含む) は 29/70 例 (41.4%) であった。重篤な有害事象は2例に認められたが、いずれも試験薬との因果関係は否定された。

有害事象のうち、試験薬と因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現した例数は 17/70 例 (24.3%) であった。発現した副作用について事象名および重症度を Table 11 に示す。比較的頻度の高かった副作用はアラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT (GPT)) 増加 (5例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST (GOT)) 増加 (4例) であった。副作用の重症度の程度については、2例に中等度の副作用 (中等度の ALT (GPT))

Table 2. Patients profiles for evaluating clinical efficacy

Characteristics		Number of patients (%)
Sex	Male	34 (59.6)
	Female	23 (40.4)
Age	< 65 years	29 (50.9)
	≥ 65 years	28 (49.1)
Weight	< 40 kg	3 (5.3)
	≥ 40 kg < 60 kg	35 (61.4)
	≥ 60 kg	19 (33.3)
Severity of infection	Mild	22 (38.6)
	Moderate	35 (61.4)
	Severe	0 (0.0)
Urinary antigen test	Negative	19 (33.3)
	Positive	38 (66.7)
Gram smear staining (at start of treatment)	Pneumococcus (-)	0 (0.0)
	Pneumococcus (+)	50 (87.7)
	Not performed	7 (12.3)
Underlying disease, complication, severity	Mild	35 (61.4)
	Moderate	8 (14.0)
	Severe	0 (0.0)
	No underlying disease, complications	14 (24.6)
Chemotherapy just before study	No	47 (82.5)
	Yes	9 (15.8)
	Unknown	1 (1.8)
Combined drugs	No	4 (7.0)
	Yes	53 (93.0)
Combined drugs (for treatment of infection, associated symptoms)	No	15 (26.3)
	Yes	42 (73.7)
Sputum (at start of treatment)	M	2 (3.5)
	PM	3 (5.3)
	PM	24 (42.1)
	P	28 (49.1)
Body temperature (at start of treatment)	< 37.5	24 (42.1)
	≥ 37.5 < 38.6	20 (35.1)
	≥ 38.6	13 (22.8)
X-ray score (at start of treatment)	1	5 (8.8)
	2	12 (21.1)
	3	15 (26.3)
	4	15 (26.3)
	5	7 (12.3)
	6	3 (5.3)
	7-10	0 (0.0)
WBC count (at start of treatment)	< 10,000	23 (40.4)
	≥ 10,000 < 20,000	33 (57.9)
	≥ 20,000	1 (1.8)
CRP (at start of treatment)	< 10	35 (61.4)
	≥ 10 < 20	17 (29.8)
	≥ 20	5 (8.8)
Creatinine clearance (at start of treatment)	< 20	0 (0.0)
	≥ 20 < 40	2 (3.5)
	≥ 40 < 70	26 (45.6)
	≥ 70	29 (50.9)
Number of doses	< 6	0 (0.0)
	6-12	3 (5.3)
	13, 14	54 (94.7)

Table 3. Clinical efficacy on Day 3 and at end of treatment

	Effective	Not effective	Unevaluable	Total	Clinical efficacy rate (95%C.I.)
Day 3	39 (68.4)	18 (31.6)	0	57	68.4 (56.4, 80.5)
End of treatment	53 (93.0)	4	0	57	93.0 (86.4, 99.6)

Table 4. Clinical efficacy against pneumococcal pneumonia* at end of treatment

	Effective	Not effective	Unevaluable	total	Clinical efficacy rate (95%C.I.)
Pneumococcal pneumonia	43 (93.5)	3 (6.5)	0	46	93.5 (86.3, 100.0)

* Patients positive for *S.pneumoniae* by culture or urinary antigen

Table 5. Bacteriological efficacy

Bacteriological efficacy	Eradicated or probably eradicated	Reduced or partially eradicated	Super infection	Persistent	Total	Bacteriological efficacy rate (95%C.I.)
Patients with isolation and identification of causative microorganism (%)	33 (94.3)*	1 **	0	1 ***	35	94.3 (86.6, 100.0)
Patients with isolation and identification of <i>S.pneumoniae</i> (%)	29 (96.7)	1 **	0	0	30	96.7 (90.2, 100.0)

* *S.pneumoniae* : 28, *S.pneumoniae* + *Escherichia coli* : 1, *Haemophilus influenzae* : 3, *Enterobacter aerogenes* : 1

** *S.pneumoniae* (MIC : LVFX 1 µg/mL, PCG 2 µg/mL)

*** *Streptococcus pyogenes* (MIC : LVFX 2 µg/mL)

Table 6. MIC distribution for clinical isolates of *S.pneumoniae*

Drugs *	MIC (µg/mL)										Range (µg/mL)	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)
	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	16 <			
LVFX	0	0	0	1	16	5	0	0	0	0	0.5 - 2	1	2
STFX	19	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0.06 - 0.12	0.06	0.12
CPFX	0	0	0	1	9	11	1	0	0	0	0.5 - 4	2	2
TFLX	0	6	15	1	0	0	0	0	0	0	0.12 - 0.5	0.25	0.25
GFLX	0	0	6	16	0	0	0	0	0	0	0.25 - 0.5	0.5	0.5
AZM	0	1	6	0	0	0	0	3	1	11	0.12 - 16 <	16 <	16 <
PCG	12	0	1	2	1	6	0	0	0	0	0.06 - 2	0.06	2

* levofloxacin(LVFX) sitafloxacin(STFX) ciprofloxacin(CPFX) tosufloxacin(TFLX) gatifloxacin(GFLX) azithromycin (AZM) benzylpenicillin(PCG)

Table 7. Clinical efficacy and bacteriological efficacy against resistant *S.pneumoniae*

	n	Clinical efficacy (%)			Bacteriological efficacy (%)		
		Effective	Not effective	Unevaluable	Eradicated or probably eradicated	Reduced or partially eradicated	others
PSSP (MIC < 0.12 µg/mL)*	12	11 (91.7)	1 **	0	12 (100.0)	0	0
PISP (MIC 0.12 µg/mL - < 2 µg/mL)*	4	4	0	0	4	0	0
PRSP (MIC 2 µg/mL)*	6	6	0	0	5	1 ***	0

* for PCG

** MIC : LVFX 2 µg/mL

*** MIC : LVFX 1 µg/mL

上昇ならびに中等度の AST(GOT)増加が発現した 1 例、中等度の好中球数減少ならびに中等度の白血球数減少が発現した 1 例) が認められた他はすべて軽微であった。

なお、中等度の副作用が認められた 2 例はいずれも中止例であったが、試験薬中止後速やかに回復した (Table 12)。

Table 8. AUC and clinical efficacy

AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	n	Clinical efficacy (%)		
		Effective	Not effective	Unevaluable
< 50	19	19 (100.0)	0	0
50	36	33 (91.7)	3	0

Table 9. AUC/MIC ratio and clinical efficacy and bacteriological efficacy

AUC/MIC	n	Clinical efficacy (%)			Bacteriological efficacy (%)		
		Effective	Not effective	Unevaluable	Eradicated or probably eradicated	Reduced or partially eradicated	Others
< 25	1	1	0	0	1	0	0
25	21	20 (95.2)	1 *	0	20 (95.2)	1 **	0

* AUC/MIC=34.6

** AUC/MIC=76.8

Table 10. Adverse events and side effects

Safety evaluation	Incidence of adverse events (%)	Incidence of side effects * (%) and severity		
		Mild	Moderate	Others
70	29 (41.4)	17 (24.3)	2 (2.9)	15 (21.4)

* Adverse events for which a causal relationship to the test drug could not be excluded.

Table 11. Frequency of side effects

Severity	Terms	Side effects (%)
Mild	Dizziness	1/70 (1.4)
	Somnolence	1/70 (1.4)
	Abdominal pain upper	1/70 (1.4)
	Diarrhea	2/70 (2.9)
	Loose stool	2/70 (2.9)
	Urticaria	1/70 (1.4)
	Genital hemorrhage	1/70 (1.4)
	White blood cell count decreased	1/70 (1.4)
	Basophil count increased	1/70 (1.4)
	Eosinophil count increased	1/70 (1.4)
	Aspartate aminotransferase (AST (GOT)) increased	3/70 (4.3)
	Alanine aminotransferase (ALT (GPT)) increased	4/70 (5.7)
	Lymphocyte morphology abnormal	1/70 (1.4)
	Blood lactate dehydrogenase increased	2/70 (2.9)
Gamma-glutamyltransferase increased	2/70 (2.9)	
Moderate	White blood cell count decreased	1/70 (1.4)
	Neutrophil count decreased	1/70 (1.4)
	Aspartate aminotransferase (AST (GOT)) increased	1/70 (1.4)
	Alanine aminotransferase (ALT (GPT)) increased	1/70 (1.4)

III. 考 察

呼吸器感染症における LVFX の有用性は、肺炎や慢性下気道感染症の感染性増悪などの患者における種々の臨床成績からも明らかである。一方、医療現場では LVFX を含むこれまでのニューキノロン薬は呼吸器感染症の主要起炎菌である肺炎球菌に対する抗菌力がやや弱いとの

認識があるため、最近開発されたニューキノロン薬 (gatifloxacin , moxifloxacin , sitafloxacin 等) は、肺炎球菌に対する抗菌力の増強に力点がおかれている。しかしながら、抗菌薬の臨床効果は *in vitro* での活性の強さのみで決まるものではなく、薬物動態と深く関係していることも至極当然である。Craig⁵⁾ は、マウス肺炎球菌感染モデ

Table 12. Summary of subjects with moderate side effects

Gender	Age	Side effect	Changes of value * (days of appearance **)	Administration of LVFX (days of appearance **)	Outcome
Male	65	White blood cell count decreased	6,400 (0) <u>2,300</u> (4) <u>2,700</u> (5) 6,300 (7)	Discontinued (4)	Recovered
		Neutrophil count decreased	<u>90.5%</u> (0) <u>25.0%</u> (4) <u>24.5%</u> (5) 63.0% (7)		
Male	32	Aspartate aminotransferase (AST (GOT)) increased	28 (0) <u>59</u> (3) <u>74</u> (5) <u>42</u> (8) 20 (13)	Discontinued (5)	Recovered
		Alanine aminotransferase (ALT (GPT)) increased	31 (0) <u>92</u> (3) <u>129</u> (5) <u>108</u> (8) <u>45</u> (13) 18 (21)		

* Underlined data: abnormal

** Days after the start of administration

ルを用いて臨床効果と相関する PK/PD パラメータを提唱しているが、ニューキノロン薬において最もよく相関するのは AUC/MIC であるとしている。また、Craig ほかいくつかの研究結果から、肺炎球菌感染症に対し LVFX が十分な臨床効果を示す AUC/MIC は 25 以上⁶⁾もしくは 30 以上⁷⁾と考えられている。そこで、LVFX の標準的な用法用量である 1 回 100 mg, 1 日 3 回投与法における AUC/MIC を、第一相臨床試験時の PK パラメータを用いて AUC を計算し、肺炎球菌に対する MIC 値を 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (2000 年に全国から収集された臨床分離株に対する感受性調査⁸⁾における MIC₉₀ 値)として推定すると 29 となった。この値は必要な値を 25 以上とすると上回っているが、30 以上とするとやや少ない。一方、1 回 200 mg, 1 日 2 回投与ならびに承認されている用法・用量の上限値である 1 回 200 mg, 1 日 3 回投与における AUC/MIC を推定すると、それぞれ 38, 57 となり、1 回 200 mg, 1 日 2 回投与法を用いれば肺炎球菌感染症に対し十分な臨床効果が期待できる AUC/MIC が確保できることになる。

この AUC/MIC の推定値を根拠として、本市販後臨床試験では肺炎球菌感染が疑われる肺炎に対する LVFX 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与法の臨床効果、細菌学的効果ならびに安全性を検討することとした。また、各症例ごとに LVFX の血清中濃度の測定を実施し、実際に患者個別の AUC/MIC を算出することで、臨床効果および細菌学的効果との関連を検討することとした。

その結果、臨床効果において、主要評価項目である臨床効果解析対象症例における有効率は、投与終了・中止時判定において 93.0% (53/57 例)であった。LVFX の標準的な用法用量 (1 回 100 mg, 1 日 3 回投与)において軽～中等症の細菌性肺炎を対象とした際の有効率はこれまでの臨床試験成績より 90% 前後と推定されるが、本試験の結果においてはこれと同等以上の有効性が確認できた。また、細菌学的効果においては、推定起炎菌として肺炎球菌が分離・同定された症例における「消失または推定消失」率は 96.7% (29/30 例)であった。したがって、細菌性肺炎のうち他の主要起炎菌 (インフルエンザ菌、

モラクセラ・カタラーリス等)と比較して、MIC の数値が高い肺炎球菌を起炎菌とする肺炎についても、今回用いた用法・用量を用いることで十分な治療効果が期待できると考えられた。

また臨床効果解析対象症例のうち、細菌学的検査 (培養検査) もしくは尿中抗原検査により肺炎球菌が起炎菌と推定された肺炎 (肺炎球菌性肺炎) における層別解析を実施したところ、投与終了・中止時判定の有効率は 93.5% (43/46 例)であった。これは前述した臨床効果解析対象症例における有効率とほぼ同じであったことから、本試験で設定した患者の選択条件が肺炎球菌性肺炎患者を抽出するうえで妥当であったことを示すと考えられた。

安全性においては、副作用が 70 例中 17 例 (24.3%) に発現したが、うち 15 例が軽微であり試験薬の投与は継続された。2 例に中等度の臨床検査値悪化変動が発現し試験薬の投与を中止したが、追跡調査により投与開始前値もしくは施設基準値への回復が確認された。したがって、今回の用法・用量に関して特に注意すべき安全性上の問題は無いと考えられた。

なお副作用発現率の高さは新 GCP に準拠した最近の臨床試験においてよく認められることである。例えば telithromycin との二重盲検比較試験⁹⁾における LVFX 1 回 100 mg, 1 日 3 回投与の副作用発現率は 33.9% (39/115) であり telithromycin は 33.6% (42/125) であった。一方、レボフロキサシンの再審査期間中に実施された使用成績調査結果 (1994～1996 年, 16,117 例)¹⁰⁾では、1 日投与量 100～600 mg の間において副作用発生率の増加は認められていないことから、標準的な用法・用量と比べて 1 回 200 mg, 1 日 2 回投与法の副作用発生率が増加するとは考えにくい。

薬物動態からの検討では、推定起炎菌として肺炎球菌が分離され、かつ MIC の測定が可能であった症例 22 例において、AUC/MIC の平均値 \pm 標準偏差は 68.5 ± 31.9 (最低値～最高値: 19.4～131.6) と十分な数値が得られることがわかった。また、AUC 解析対象 55 例においても $63.5 \pm 22.7 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ (最低値～最高値: 26.2～120.8

$\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$)と、今回分離された肺炎球菌 22 株における MIC_{90} 値の $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ を用いて AUC/MIC を推定しても、平均で 30 を上回る値となった。したがって、今回の試験で得られた臨床効果ならびに細菌学的効果の高さは、Craig の主張する AUC/MIC の面からも裏づけられた。

なお、Phase I から推測された AUC ($38 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$) と比較すると今回得られた AUC の平均値は約 1.7 倍大きかった。これは主として Phase I 対象被験者と今回の試験対象患者における年齢分布の違いのためと考えられる。Phase I が全員 20~40 代の健康成人男子であったのに対し、 AUC 解析対象 55 例の年齢の平均は 59.1 ± 18.5 歳であり、また 27 例が 65 歳以上の高齢者であった。 AUC は 65 歳未満で $48.0 \pm 14.0 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であったのに対し、65 歳以上では $79.7 \pm 18.3 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ と相対的に高かった。一般的に加齢によって腎機能は自然に低下するといわれており、腎排泄型であるレボフロキサシンの薬物動態はその影響を受けると考えられる。実際、個別の薬物動態パラメータの推定に使用した Tanigawara らの報告⁴⁾にある母集団パラメータにおいては、65 歳以上のクリアランス値は 65 歳未満の 0.677 倍に低下する。したがって、これまでも注意されていることではあるが、高齢者に対する投与量は十分に注意すべきであろう。なお本試験成績からは、 AUC と副作用発生率に相関は認められなかったため、忍容性の指標としての AUC の基準値を見出すには至らなかった。

以上より、LVFX の 1 回 200 mg、1 日 2 回投与は、肺炎球菌を起炎菌とする軽～中等症の肺炎に対する治療において有効かつ安全な治療法であることが本検討でも確認できた。

なお、今回の試験結果は、肺炎球菌に対する LVFX の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ までは 1 回 200 mg、1 日 2 回投与で十分な AUC/MIC が得られ、臨床的有効性が期待できるが、反面、肺炎球菌の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超える場合は本投与法でも十分な臨床的有効性が期待できないことを示している。国内においてもキノロン耐性肺炎球菌は増加していることを示唆する報告¹¹⁾もあり、LVFX の使用にあたっては可能な限り起炎菌の検出に努め感受性を確認することが重要である。LVFX は有用な薬剤であるが、効果不十分と思われる症例やペニシリン系薬などの他剤でも十分治療できると考えられる軽症例にはできるだけ使用を避け、キノロン耐性の肺炎球菌の増加を防ぐ努力も必要であろう。

今回の検討は、現在認可が得られている用法・用量の範囲内での投与法の工夫を行ったものであるが、今後さらに肺炎球菌の耐性化が進む可能性を考えると、欧米で用いられている単回高用量投与の検討を行う必要もあると考える。

謝 辞

本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記 49 施設

50 診療科の市販後臨床試験責任医師の先生方に深謝いたします（敬称略）

岩手県立中央病院呼吸器科：武内健一、財団法人三友堂病院内科：池田英樹、東北大学医学部附属病院遺伝子呼吸器内科：高橋洋、徳江豊、東北大学医学部附属病院感染症呼吸器内科：大野勲、岡田信司、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、古川星陵病院内科：小野玲子、岩瀬悟、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、新潟大学医学部附属病院第二内科：塚田弘樹、国立療養所西新潟中央病院内科：和田光一、新潟市民病院第一内科：吉川博子、医療法人谿達会緑の丘診療所内科：小島秀男、押木内科医院内科：永井明彦、国民健康保険安田診療所内科：斉藤徹、木滑内科医院内科：木滑孝一、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、綿貫祐司、国家公務員共済組合連合会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、宮川小児科内科医院内科：宮川政昭、医療法人社団荻原医院内科：荻原泰、室橋内科医院内科：室橋光宇、川崎医科大学附属病院呼吸器内科：二木芳人、川崎医学振興財団川崎病院内科：沖本二郎、財団法人淳風会倉敷第一病院内科：原宏紀、財団法人淳風会旭ヶ丘病院内科：砂川尚子、医療法人社団清和会笠岡第一病院内科：米山浩英、木村医院内科：木村丹、矢木内科医院内科：矢木晋、医療法人井上内科医院内科：渡辺正俊、守屋おさむクリニック内科：守屋修、医療法人社団西村医院内科：渡邊信介、医療法人健奉会谷向内科医院内科：谷向健、長崎大学医学部附属病院第二内科：朝野和典、宮崎義継、柳原克紀、佐世保市立総合病院呼吸器科：山本善裕、長崎県立島原病院内科：夫津木要二、医療法人三校会宮崎病院内科：古賀宏延、入船クリニック内科：入船賢司、重野内科：重野秀明、重野医院内科：重野芳輝、医療法人田中医院内科：田中研一、林医院内科：林敏明、ほり内科クリニック内科：堀博之、琉球大学医学部附属病院第一内科：比嘉太、医療法人かりゆし会ハートライフ病院内科：金城俊一、普天間光彦、社団法人北部地区医師会病院内科：東正人、古堅誠、医療法人敬愛会中頭病院内科：下地勉、医療法人おもと会大浜第一病院内科：上原久幸、医療法人友愛会豊見城中央病院内科：砂川正木、医療法人和の会与那原中央病院内科：普天間光彦、伊志嶺朝彦、医療法人仁愛会浦添総合病院呼吸器センター：兼島洋、医療法人祥杏会泉崎病院内科：豊田和正、久保田徹

本論文の要旨は第 52 回日本感染症学会東日本地方会・第 50 回日本化学療法学会東日本支部会・第 86 回日本細菌学会関東支部会合同学術集会（2003 年 10 月、東京）で口演した。

文 献

- 1) 日本化学療法学会抗菌薬感受性測定法検討委員会：微量液体希釈による MIC 測定法（微量液体希釈法）

- 日本化学療法学会標準法。Chemother 38: 102 ~ 105, 1990
- 2) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 45: 762 ~ 778, 1997
 - 3) 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。Chemother 39: 687 ~ 689, 1991
 - 4) Tanigawara Y, Nomura H, Kagimoto N, et al: Premarketing Population Pharmacokinetic Study of Levofloxacin in Normal Subjects and Patients with Infectious Diseases. Biol Pharm Bull 18: 315 ~ 320, 1995
 - 5) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 26: 1 ~ 12, 1998
 - 6) Craig W A: Clinical Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evidence Regarding the Safety of Levofloxacin. The 22nd International Congress of Chemotherapy, Amsterdam, The Netherlands, 2001
 - 7) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of levofloxacin. Chemother 46 (Suppl 1) 6 ~ 14, 2000
 - 8) 山口恵三, 大野 章, 榎谷総子, 他; 2000年に全国37施設から分離された臨床分離株8,474株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。Jpn J Antibiotics 56: 341 ~ 364, 2003
 - 9) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 他: 市中肺炎に対する terithromycin の臨床評価。日化療会誌 51 (Suppl 1) 255 ~ 277, 2003
 - 10) クラビット®錠, クラビット®細粒 医薬品インタビューフォーム, 2002
 - 11) Yokota S, Sato K, Kuwahara O, et al: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. Antimicrob Agents Chemother 46: 3311 ~ 3315, 2002

Usefulness of levofloxacin at 200 mg b.i.d. for suspected pneumococcal pneumonia

Yoshihito Niki¹⁾, Toshiharu Matsushima²⁾, Keizo Yamaguchi³⁾, Shigeru Kohno⁴⁾, Akira Watanabe⁵⁾, Shigeki Odagiri⁶⁾, Nobuki Aoki⁷⁾ and Atsushi Saito⁸⁾

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

²⁾Respiratory Center of Junpukai Kurashiki Daiichi Hospital

³⁾Department of Microbiology, Toho University

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

⁵⁾Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University

⁶⁾Odagiri Respiratory Disease Clinic

⁷⁾Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁸⁾Department of Internal Medicine I, Faculty Medicine, University of the Ryukyus

We studied the efficacy and safety of levofloxacin (LVFX) at 200 mg b.i.d. for 7 days, and the correlation between efficacy and the AUC/MIC ratio in patients with suspected pneumococcal pneumonia. Subjects were suspected of having mild to moderate pneumococcal pneumonia because pneumococcal antigen was detected in the urine or Gram staining of sputum was positive before the start of treatment. We measured blood LVFX twice in each patient and used the Bayesian method with population parameters to calculate AUC.

Of the 71 subjects enrolled, 57 were analyzed for clinical efficacy, and efficacy was 93.0% (53/57). Of these, 46 had pneumococcal pneumonia, diagnosed as positive for *Streptococcus pneumoniae* by culture or urinary antigen. Efficacy was 93.5% (43/46). Of the 30 in whom *S. pneumoniae* was isolated and identified, bacterial eradication was 96.7% (29/30).

Side effects occurred in 17 of 70 patients, i.e., 15 mild, and LVFX administration was continued. Two had moderate side effects and recovered quickly after LVFX administration was discontinued.

The AUC/MIC ratio calculated for 22 patients in whom the MIC of LVFX for *S. pneumoniae* could be measured was 68.5 ± 31.9 (mean \pm S.D.). Of these, only 1 patient was AUC/MIC < 25.

Considering from above results, it was suggested that 200 mg LVFX administered twice a day could achieve an adequate AUC/MIC ratio and high clinical efficacy in patients with suspected pneumococcal pneumonia.