

## 【臨床試験】

## 呼吸器感染症に対する BAY 12-8039( moxifloxacin ) の第 III 相臨床試験

小林 宏行<sup>1)</sup>・青木 信樹<sup>2)</sup>・二木 芳人<sup>3)</sup>・渡辺 彰<sup>1)</sup>・河合 伸<sup>5)</sup>  
 小田切繁樹<sup>6)</sup>・河野 茂<sup>7)</sup>・山口 恵三<sup>8)</sup>・斎藤 厚<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>杏林大学医学部\* , <sup>2)</sup>信楽園病院内科, <sup>3)</sup>川崎医科大学呼吸器内科

<sup>4)</sup>東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野, <sup>5)</sup>杏林大学医学部感染症科

<sup>6)</sup>神奈川県立循環器呼吸器病センター(現 小田切呼吸器科クリニック, 横浜 RTI 臨床研究所)

<sup>7)</sup>長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染分子病態学講座, <sup>8)</sup>東邦大学医学部微生物学教室

<sup>9)</sup>琉球大学大学院医学研究科感染病態制御学講座分子病態感染症学分野(現 日赤長崎原爆諫早病院)

(平成 17 年 10 月 3 日受付・平成 17 年 11 月 24 日受理)

新規のニューキノロン系合成抗菌薬である BAY 12-8039( moxifloxacin: MFLX)の, 各種呼吸器感染症に対する有効性及び安全性を検討した。投与量は本薬 1 回 400 mg 1 日 1 回投与とし, 投与期間は 7 日間とした。

疾患群別の有効率は, 急性上気道感染症(I 群)で 98.3%( 57/58 例), 非細菌性肺炎( II-1 群)で 100%( 26/26 例), 慢性呼吸器疾患の二次感染(あるいは急性増悪)( II-2 群)で 87.7%( 57/65 例)であった。また, 菌消失率は, I 群で 100%( 24/24 例), II-2 群で 86.1%( 31/36 例), 全体では 91.7%( 55/60 例)で, いずれの疾患群においても優れた菌消失率が得られた。副作用発現率は 32.5%( 65/200 例)であり, 消化管系障害が最も多く 20.0%( 40/200 例)に認められた。発現率の高かった副作用は, 肝機能検査値異常 8.5%( 17/200 例), 下痢 5.5%( 11/200 例)であった。

以上の成績から, 各種呼吸器感染症に対して, MFLX 1 回 400 mg 1 日 1 回投与により, 高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

**Key words:** moxifloxacin , respiratory tract infection , clinical trial

Moxifloxacin ( MFLX ) はドイツ・バイエル社により創製された新規のニューキノロン系合成抗菌薬 ( Fig. 1 ) である。

MFLX は広範な抗菌スペクトルを有しており, 非定型菌を含む呼吸器感染症の多くの原因菌を網羅するとともに, グラム陽性菌に対して従来のニューキノロン系合成抗菌薬よりも強い抗菌力を示すものである(投稿中)。呼吸器感染症の標準治療薬である  $\beta$  ラクタム系あるいはマクロライド系抗菌薬等と交叉耐性を示さず, MFLX はこれらの薬剤の耐性菌に対しても強い抗菌力を有する。また, 日本人健康成人男子に 400 mg を 1 日 1 回反復経口投与した場合の定常状態での Cmax は 4.08  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , AUC<sub>tau</sub> は 46.67  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ , t<sub>1/2</sub> は 14.0 h であり<sup>1)</sup>, 1 日 1 回投与が可能である。腎障害患者および軽度から中等度の肝障害患者においても MFLX の薬物動態は大きく変わらないため<sup>2,3)</sup>, これらの患者においても用量調整は特に必要ないとされている。また, 生物学的利用率が高いことに加えて, 良好な組織移行性を示し, 特に肺組織内濃度は, 投与 24 時間後においても呼吸器感染症の主要原因菌に対する MIC<sub>90</sub> 値を上回っている<sup>4)</sup>。安全性の面では, 従来のニューキノロン系抗菌薬で指摘されている薬物相互作用<sup>5)</sup>, 光線過敏

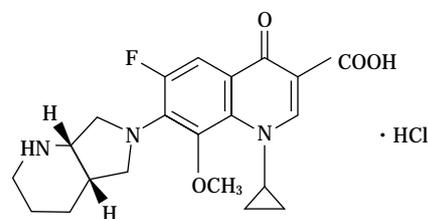


Fig. 1. Chemical structure of moxifloxacin.

症等の発現リスクが低い, 等の特長を有する。

国外においては第 I 相臨床試験に引き続き, 市中肺炎, 慢性気管支炎の急性増悪, 単純性皮膚および皮膚組織感染症および急性副鼻腔炎に対する第 II 相ならびに第 III 相臨床試験が実施された<sup>6-12)</sup>。その試験成績に基づき, 臨床推奨用量を 1 回 400 mg 1 日 1 回投与としてこれら適応疾患に対する承認を取得し, 現在 80 カ国以上で販売されている。

わが国では健康成人男子を対象とした第 I 相臨床試験が実施され, その試験から得られた日本人における薬物動態を外国人と比較したところ, 薬物動態学的パラメータに臨床有意

義のある人種差は認められず、体重の違いによる用量調節の必要もないと考えられた。また、本薬の抗菌力と薬物動態学的パラメータから求めた  $C_{max}/MIC$  および  $AUC/MIC$  についても国内外で類似していることから、国外試験成績の日本人への外挿可能性は高いと判断し、わが国における臨床推奨用量を国外と同様に1回400mg1日1回であると推定した。その検証を行うために市中肺炎患者を対象として二重盲検比較試験を実施する<sup>13)</sup>とともに、同様の用量を用いて急性上気道感染症、非細菌性(マイコプラズマ、クラミジア)肺炎、および慢性気管支炎の急性増悪患者におけるMFLXの有効性および安全性を検討したので、その結果を報告する。

## I. 対象と方法

### 1. 対象

2000年1月から2002年3月までに本試験に参加した全国44施設を受診し、急性上気道感染症(I群)、非細菌性(マイコプラズマ、クラミジア)肺炎(II-1群)、または慢性呼吸器感染症の二次感染(あるいは急性増悪)II-2群)と診断された20歳以上の患者について、治験参加への自由意思による同意を文書により得、治験に組み入れた。症例の組み入れについては、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)I以下、臨床評価法(案)II」<sup>14)</sup>によることとし、感染症重症度が軽症あるいは中等度の患者を対象とした。

なお、感染症あるいは合併症の症状が重症で薬効評価に適さない患者や、脳障害等の既往のため痙攣を起こす可能性がある患者、併用薬あるいは合併症によりQTc間隔の延長が懸念される患者等は対象から除いた。

### 2. 試験薬剤および投与量・投与方法

#### 1) 試験薬剤

1錠中にMFLXを400mg含有するフィルムコーティング錠を用いた。

#### 2) 投与量・投与方法

投与量はMFLX1日400mgとし、オープン形式により、1回1錠を1日1回朝に7日間連続投与することとしたが、投与開始日については服薬時間を問わないこととし、開始翌日以降は朝に服用することとした。5日以上投与(5回以上服薬)で有効と判定された場合は、投与終了とした。

ただし、患者または代諾者(その患者の配偶者や親権者)から治験への参加の辞退の申し出があった場合、投与開始3日後(約72時間)を経過しても症状・所見の改善がみられない場合、症状・所見が悪化し、治験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合、有害事象が発現し(臨床検査値の異常、合併症の増悪または偶発症を含む)、治験の継続が困難となった場合、患者が医師の指示どおりに服用しない場合等は投与を中止した。

なお、投与を中止する場合には、中止した時点で治験終了時に予定されている観察検査を可能な限り実施し、その時点での評価を行うこととし、症状の増悪、有害事

象の発現等により中止した場合には、適切な処置を施すとともに追跡調査を行うこととした。

### 3. 併用薬剤

治験期間中は、マクロライドの少量長期投与を含む他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬の全身投与または吸入、 $\gamma$ グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤は、薬効評価に影響を及ぼす可能性が考えられるため禁止した。また、安全性に及ぼす影響を考慮して、プロピオン酸系・フェニル酢酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬、ワルファリン、シクロスポリン、スルフォニル尿素系血糖降下薬、ジソピラミド等QTc間隔を延長させることが報告されている薬剤も併用禁止とした。

アルミニウムまたはマグネシウム含有の制酸薬、鉄剤は治験薬の吸収が低下するおそれがあるため、投与前後は併用しないこととした。なお、プロピオン酸系・フェニル酢酸系を除く非ステロイド性消炎鎮痛薬、その他の解熱鎮痛薬は発熱時等患者の利益を考慮して屯用で投与される場合のみ併用可能とした。

### 4. 調査項目および調査時期

#### 1) 患者の背景調査

性別、生年月日、人種、身長、体重、入院・外来、感染症診断名およびその重症度、基礎疾患・合併症およびその重症度(II群のみ)、患者重篤度(II群のみ)、非感染時における咳嗽の程度・喀痰量および性状(II群のみ)、既往歴、現病歴、アレルギー既往歴・過敏症既往歴、投与開始前7日以内の抗菌化学療法等について調査した。

#### 2) 自覚症状・他覚所見

開始前、3日後、投与終了時(中止時)および終了(中止)7日後に、I群では体温、咳嗽、喀痰、咽頭痛、嚥下痛、喘鳴、扁桃・咽頭の発赤、扁桃・咽頭の腫脹、膿苔、胸痛、胸部ラ音、II群では体温、咳嗽、喀痰、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼについて確認した。

#### 3) 細菌学的検査

一般細菌の細菌学的検査は開始前、3日後、投与終了時(中止時)および終了(中止)7日後に原因菌検索のための検体(喀痰、気道分泌物等)を採取した。採取された検体より、各医療機関において一般細菌の分離・同定および菌数の測定を行い、原因菌および投与後出現菌の検索に努めることとした。

原因菌および交代菌は細菌学的検査集中検査機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)に送付し、菌種の再同定と抗菌薬の感受性測定(日本化学療法学会標準法<sup>15)</sup>)を実施することとした。

*Mycoplasma* 属、*Chlamydia* 属の非定型菌については開始前と投与終了時(中止時)または終了(中止)7日後に細菌学的検査集中検査機関において検査を実施することとした。

#### 4) 臨床検査

開始前, 3 日後, 投与終了(中止)時および終了(中止)7 日後に, 胸部 X 線撮影, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球数とその分画, 血小板数, CRP, 赤沈, PT, APTT, GOT, GPT, LDH,  $\gamma$ -GTP, ALP, 総ビリルビン, 総蛋白, アルブミン, BUN, 血清クレアチニン, CPK, 尿酸, アミラーゼ, 電解質(Na, K, Cl), 血糖, 尿酸, 尿蛋白, 尿比重および pH, ケトン体, 尿潜血, 尿沈渣の検査を治験実施計画書に従い実施することとした。また, マイコプラズマ, クラミジア感染の有無を確認するため, マイコプラズマ抗体価, クラミジア抗体価および寒冷凝集反応も実施した。投与開始後, 臨床検査値に有意な異常変動が認められた場合には, 各医療機関の基準値または開始前の値に回復するまで追跡調査した。

#### 5) 有害事象

投与後に発現したあらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の有意な異常変動を含む), 症状または疾患を有害事象として取り扱った。有害事象が発現した場合は, 適切な処置を講じるとともに追跡調査を行った。

#### 5. 評価

##### 1) 臨床効果および総合臨床効果

開始前と 3 日後および投与終了時(中止時)の臨床所見を比較し, 臨床評価法(案)<sup>4)</sup>に従って臨床効果を「有効」, 「無効」, 「判定不能」の 3 段階で判定した。3 日後の判定が「有効」の場合, 投与は継続することとした。

投与終了時(中止時)の臨床効果が「有効」と判定された症例について, 終了(中止)7 日後に所定の観察および臨床検査を実施し, 他の抗菌薬の投与を必要としない場合, 終了(中止)7 日後の臨床効果を「治癒継続」, 他の抗菌薬の投与を必要とする場合を「再感染・再発」, 臨床効果が判定できなかった場合を「判定不能」とした。

総合臨床効果は, 上記の投与終了時(中止時)および終了(中止)7 日後の臨床効果を勘案して判定することとし, 投与終了時(中止時)の臨床効果が「有効」で終了(中止)7 日後の臨床効果が「治癒継続」の場合は, 「有効」, 「再感染・再発」の場合は「無効」とした。投与終了時(中止時)の臨床効果が「無効」であった場合は総合臨床効果も「無効」, 投与終了時(中止時)の臨床効果が「有効」あるいは「判定不能」で終了(中止)7 日後の臨床効果が「判定不能」の場合は, 総合臨床効果も「判定不能」とした。

##### 2) 細菌学的効果

原因菌を確認しえた症例においては, 3 日後および投与終了時(中止時)における菌の消長を観察し, 臨床評価法(案)<sup>4)</sup>に従って, 細菌学的効果を「消失・推定消失」, 「存続」, 「減少・一部消失」, 「再出現」, 「重複感染」, 「菌交代現象」, 「菌交代症」, 「判定不能」の 8 段階で判定し

た。ただし, 「再出現」については投与終了時(中止時)にのみ判定した。

投与終了時(中止時)に臨床効果を「有効」と判定された症例のなかで, 開始前に原因菌を確認しえた症例においては, 終了(中止)7 日後についても細菌学的効果を上記の 8 段階で判定した。

なお, 細菌学的効果を「存続」, 「減少・一部消失」, 「再出現」あるいは「重複感染」と判定され, 終了(中止)7 日後の臨床効果が「再感染・再発」と判定された症例は, 「再発」例として取り扱うこととした。また, 「菌交代症」と判定され, 臨床効果が「再感染・再発」と判定された症例は, 「再感染」例として取り扱うこととした。

##### 3) 安全性の評価

治験開始後に出現した有害事象について, その内容, 発現日時・消失日時, 処置および転帰について調査するとともに, 程度, 重篤区分, 本薬との因果関係を判定した。本薬との因果関係が否定できない事象を副作用(臨床検査値の有意な異常変動を含む)とした。

臨床検査値については各医療機関の基準値(ただし, 白血球数は  $3,000/\text{mm}^3$  未満, 好酸球は 10% 以上, 実測値として  $500/\text{mm}^3$  以上, 血小板数は  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  未満を異常値とする)により正異の判定を行い, 異常変動の有無について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」を参考に判定した。異常変動であると判定された変動で「有意である」とされたものは有害事象として取り扱った。

##### 6. 診断および判定の妥当性の検討, 不完全症例の取り扱い

診断および判定の妥当性について, 治験終了後に, 医学専門家による症例ごとの検討を行った。この症例検討で抽出された問題点については, 医学専門家と治験担当医師との間で協議し, 意見の一致を図った。なお, 症例検討にあたっては, 実施医療機関および登録番号(被験者識別コード)をブラインド化した症例報告書の写し, 胸部 X 線写真および症例一覧表を用いた。

また, 不完全症例の取り扱いに関しては, 医学専門家および治験調整委員会の協議により決定した。

##### 7. 統計解析

臨床効果および総合臨床効果について, 有効率および 95% 信頼区間を疾患群ごとおよび全例について算出した。細菌学的効果については, 細菌学的効果が評価可能であった症例について, 3 日後, 投与終了時(中止時), 終了(中止)7 日後における消失率を疾患ごとおよび全例について算出した。

## II. 結果

### 1. 症例構成

組み入れられた 205 例のうち, 選択基準不適合あるいは除外基準抵触により投与されなかった 2 例とまったく服用しなかった 3 例の計 5 例を除く 200 例(I 群 71 例,

Table 1. Patients included in the population for each analysis

|   | Group I     | Group II    | Total       |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Patients enrolled                                 | 71          | 134         | 205         |
| Patients valid for the safety analysis            | 71 (100.0%) | 129 (96.3%) | 200 (97.6%) |
| Patients valid for the efficacy analysis          | 58 (81.7%)  | 91 (67.9%)  | 149 (72.7%) |
| Patients valid for the bacteriological evaluation | 24 (33.8%)  | 38 (28.4%)  | 62 (30.2%)  |
| Excluded from the safety analysis                 |             | 5 (3.7%)    | 5 (2.4%)    |
| Violation of inclusion or exclusion criteria      |             | 2 (1.5%)    | 2 (1.0%)    |
| Not treated with the test drug                    |             | 3 (2.2%)    | 3 (1.5%)    |
| Excluded from the efficacy analysis               | 13 (18.3%)  | 43 (32.1%)  | 56 (27.3%)  |
| Violation of inclusion or exclusion criteria      | 5 (7.0%)    | 31 (23.1%)  | 36 (17.6%)  |
| Not treated with the test drug                    |             | 3 (2.2%)    | 3 (1.5%)    |
| Violation of the time schedule                    | 1 (1.4%)    |             | 1 (0.5%)    |
| Essential data missing or invalid                 |             | 5 (3.7%)    | 5 (2.4%)    |
| Lost to follow-up                                 | 4 (5.6%)    | 3 (2.2%)    | 7 (3.4%)    |
| Use of prohibited concomitant medication          | 3 (4.2%)    | 1 (0.7%)    | 4 (2.0%)    |
| Excluded from the bacteriological evaluation      | 47 (66.2%)  | 96 (71.6%)  | 143 (69.8%) |
| Violation of inclusion or exclusion criteria      | 5 (7.0%)    | 31 (23.1%)  | 36 (17.6%)  |
| Not treated with the test drug                    |             | 3 (2.2%)    | 3 (1.5%)    |
| Violation of the time schedule                    | 2 (2.8%)    |             | 2 (1.0%)    |
| Essential data missing or invalid                 |             | 5 (3.7%)    | 5 (2.4%)    |
| Lost to follow-up                                 | 4 (5.6%)    | 3 (2.2%)    | 7 (3.4%)    |
| Use of prohibited concomitant medication          | 3 (4.2%)    | 1 (0.7%)    | 4 (2.0%)    |
| No causative organism identified before treatment | 33 (46.5%)  | 53 (39.6%)  | 86 (42.0%)  |

II群 129例)を安全性解析対象とした。

有効性については、上記の5例に治験実施計画書逸脱例および評価不能例を加えた56例が解析除外となったため、149例(I群 58例, II群 91例)を解析対象とした。細菌学的評価については、起炎菌が治験開始時に不明であった症例、治験実施計画書逸脱例等を計143例除外し、62例(I群 24例, II群 38例)を評価対象とした。(Table 1)

なお、投与を完了しなかった未完了例25例の内訳は、有害事象による中止9例、効果不十分6例、治験実施計画書逸脱4例、治験参加の辞退3例、治験担当医師の判断2例、途中来院せず1例であった。

## 2. 患者背景

有効性解析対象例149例の患者背景因子をTable 2に示した。男性の占める割合はI群で43.1%, II群で64.8%であった。また、年齢、身長、体重の平均は、I群でそれぞれ38歳, 162 cm, 59 kg, II群でそれぞれ59歳, 161 cm, 55 kgであった。外来患者の占める割合はI群で94.8%, II群で63.7%であった。

I群の症例は58例で、内訳は急性気管支炎25例, 急性咽喉頭炎13例, 急性咽頭炎9例, 急性扁桃炎8例および細菌性上気道感染症3例であった。II群のうち非細菌性肺炎(II-1群)の症例は26例, 慢性呼吸器疾患の二次感染(あるいは急性増悪)の症例(II-2群)は65例であった。

有効性解析対象例149例のうち、原因菌が同定された

症例は62例であり、単独菌感染が58例, 複数菌感染が4例であった。単独菌感染例では、グラム陽性菌19株(I群7株, II群12株), グラム陰性菌39株(I群16株, II群23株)が同定された(Table 3)。

なお、治験薬投与前に他の抗菌化学療法が行われた症例はI群で13.8%, II群で33.0%であった。

## 3. 有効性の評価

### 1) 臨床効果および総合臨床効果 (Table 4)

主要評価項目である投与終了時(中止時)の臨床効果は、I群で98.3% (95% Confidence Interval [CI]: 90.8, 100), II群の非細菌性肺炎で100% (95% CI: 86.8, 100), 慢性呼吸器疾患の二次感染(あるいは急性増悪)で87.7% (95% CI: 77.2, 94.5)の有効率であり、全体では94.0% (95% CI: 88.8, 97.2)であった。いずれの疾患群においても、有効率の点推定値は85%を超えており、また95%信頼区間の下限も75%を超えていた。

総合臨床効果における有効率は、I群で94.6% (95% CI: 85.1, 98.9), II群の非細菌性肺炎で96.2% (95% CI: 80.4, 99.9)および慢性呼吸器疾患の二次感染(あるいは急性増悪)で83.6% (95% CI: 71.9, 91.8)であり、全体で90.2% (95% CI: 84.1, 94.5)であった。投与終了(中止)後の再感染および再発が少なかったことから、総合臨床効果における有効率は、投与終了時(中止時)におけるそれと大きく異なるものではなかった。

3日後の臨床効果は、I群で89.7% (95% CI: 78.8, 96.1), II群の非細菌性肺炎で92.0% (95% CI: 74.0,

Table 2. Patient background

| Item                                    |  | Diagnosis             |                        | Total<br>[ N = 149 ] |
|---|--|-----------------------|------------------------|----------------------|
|   |  | Group I<br>[ N = 58 ] | Group II<br>[ N = 91 ] |                      |
| Sex                                     | Male   | 25 ( 43.1%)           | 59 ( 64.8%)            | 84 ( 56.4%)          |
|   | Female   | 33 ( 56.9%)           | 32 ( 35.2%)            | 65 ( 43.6%)          |
| Age ( years )                           | Mean $\pm$ SD  | 38 $\pm$ 15           | 59 $\pm$ 18            | 51 $\pm$ 20          |
|   | Median ( Min-Max )   | 34 ( 20-80 )          | 64 ( 20-89 )           | 53 ( 20-89 )         |
| Height ( cm )                           | Mean $\pm$ SD  | 162 $\pm$ 8           | 161 $\pm$ 8            | 161 $\pm$ 8          |
| Weight ( kg )                           | Mean $\pm$ SD  | 59 $\pm$ 10           | 55 $\pm$ 11            | 57 $\pm$ 11          |
| Hospitalization                         | In patients  | 3 ( 5.2%)             | 33 ( 36.3%)            | 36 ( 24.2%)          |
|   | Out patients   | 55 ( 94.8%)           | 58 ( 63.7%)            | 113 ( 75.8%)         |
| Diagnosis                               | Group I: Acute upper respiratory infection   |                       |                        |                      |
|   | Bacterial upper respiratory infection  |                       | 3 ( 2.0%)              |                      |
|   | Acute tonsillitis  |                       | 8 ( 5.4%)              |                      |
|   | Acute pharyngolaryngitis   |                       | 13 ( 8.7%)             |                      |
|   | Acute pharyngitis  |                       | 9 ( 6.0%)              |                      |
|   | Acute bronchitis   |                       | 25 ( 16.8%)            |                      |
|   | Total  |                       | 58 ( 38.9%)            |                      |
|   | Group II-1: Atypical pneumonia   |                       |                        |                      |
|   | Mycoplasma pneumonia   |                       |                        | 12 ( 8.1%)           |
|   | Chlamydial pneumonia   |                       |                        | 2 ( 1.3%)            |
|   | Atypical pneumonia   |                       |                        | 12 ( 8.1%)           |
|   | Total  |                       |                        | 26 ( 17.4%)          |
|   | Group II-2: Secondary infection or acute exacerbation of chronic respiratory disease |                       |                        |                      |
| Chronic bronchitis                      |  |                       | 12 ( 8.1%)             |                      |
| Bronchial asthma                        |  |                       | 9 ( 6.0%)              |                      |
| Bronchiectasis                          |  |                       | 21 ( 14.1%)            |                      |
| Pulmonary emphysema                     |  |                       | 11 ( 7.4%)             |                      |
| Old pulmonary tuberculosis              |  |                       | 9 ( 6.0%)              |                      |
| Pulmonary fibrosis                      |  |                       | 1 ( 0.7%)              |                      |
| Pulmonary sequestration                 |  |                       | 1 ( 0.7%)              |                      |
| Bronchial asthma or pulmonary emphysema |  |                       | 1 ( 0.7%)              |                      |
| Total                                   |  |                       | 65 ( 43.6%)            |                      |

99.0), 慢性呼吸器疾患の二次感染(あるいは急性増悪)で 82.0%(95%CI: 70.0, 90.6)の有効率で, 全体では 86.8%(95%CI: 80.2, 91.9)であった。終了(中止)7日後では, I群で 98.1%(95%CI: 90.1, 100), II群の非細菌性肺炎で 100%(95%CI: 86.3, 100)および慢性呼吸器疾患の二次感染(あるいは急性増悪)で 98.1%(95%CI: 89.7, 100)の有効率で, 全体では 98.5%(95%CI: 94.6, 99.8)であった。治験薬の投与終了(中止)時に「有効」と判定された症例のうち, その後に再感染あるいは再発が認められた症例は 2%に満たなかった。

原因菌が同定された細菌学的評価可能例における, 投与終了時(中止時)の臨床効果を Table 5 に示した。いずれの結果も, 有効性解析対象例における結果と大きく異なるものではなかった。

## 2) 細菌学的効果

投与終了時(中止時)における細菌学的効果を Table

6 に示した。投与終了時(中止時)の消失率は, I群で 100%(95%CI: 85.8, 100), II群の慢性呼吸器疾患の二次感染(あるいは急性増悪)で 86.1%(95%CI: 70.5, 95.3)であり, 全体で 91.7%(95%CI: 81.6, 97.2)であった。いずれの疾患群においても, 80%を超える消失率が得られた。

なお, 終了(中止)7日後の消失率は, I群で 95.5%(95%CI: 77.2, 99.9), II群の慢性呼吸器疾患の二次感染(あるいは急性増悪)で 78.1%(95%CI: 60.0, 90.7)であり, 全体で 85.2%(95%CI: 72.9, 93.4)であった。投与終了時(中止時)の場合と比較すると, 5~8%程度消失率が低かった。いったん消失した原因菌の再出現が認められた症例が 4例(*Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* 各 1例)認められた。

また, 投与終了時(中止時)における原因菌別の細菌

Table 3. Causative organisms before treatment

|                         | Causative organism   | Diagnosis |          | Total |
|-------------------------|--|-----------|----------|-------|
|                         |  | Group I   | Group II |       |
| Gram-positive bacteria  | <i>Staphylococcus aureus</i>                                     | 2         | 4        | 6     |
|                         | <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                  | 4         | 8        | 12    |
|                         | <i>Streptococcus pyogenes</i>                                    | 1         |          | 1     |
|                         | Total  | 7         | 12       | 19    |
| Gram-negative bacteria  | <i>Acinetobacter baumannii</i>                                   |           | 1        | 1     |
|                         | <i>Haemophilus influenzae</i>                                    | 8         | 13       | 21    |
|                         | <i>Haemophilus parainfluenzae</i>                                | 4         | 1        | 5     |
|                         | <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                     |           | 1        | 1     |
|                         | <i>Moraxella catarrhalis</i>                                     | 4         | 3        | 7     |
|                         | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                    |           | 4        | 4     |
|                         | Total  | 16        | 23       | 39    |
| Polymicrobial infection | Gram-negative rods anaerobic +<br><i>Moraxella catarrhalis</i>   |           | 1        | 1     |
|                         | <i>Haemophilus influenzae</i> +<br><i>Staphylococcus aureus</i>  |           | 1        | 1     |
|                         | <i>Klebsiella pneumoniae</i> +<br><i>Streptococcus anginosus</i> |           | 1        | 1     |
|                         | <i>Moraxella catarrhalis</i> +<br><i>Staphylococcus aureus</i>   | 1         |          | 1     |
|                         | Total  | 1         | 3        | 4     |

学的効果を Table 7 に示した。I 群における消失率は、グラム陽性好気性菌に対して 8/8 株，グラム陰性好気性菌に対して 100% (17/17 株)，全体で 100% (25/25 株) であった。また，II 群の慢性呼吸器疾患の二次感染（あるいは急性増悪）における消失率は，グラム陽性好気性菌に対して 92.3% (12/13 株)，グラム陰性好気性菌に対して 84.0% (21/25 株)，グラム陰性嫌気性菌に対して 1/1 株であり，全体で 87.2% (34/39 株) であった。

### 3) 原因菌別臨床効果

原因菌別臨床効果を Table 8 に示した。I 群の単独菌感染例における有効率は，グラム陽性好気性菌 7/7 例，グラム陰性好気性菌 93.8% (15/16 例) であった。また，複数菌感染は 1 例で，有効例であった。II 群の慢性呼吸器疾患の二次感染（あるいは急性増悪）における，単独菌感染例での有効率は，グラム陽性好気性菌 100% (12/12 例)，グラム陰性好気性菌 90.9% (20/22 例) であった。また，複数菌感染は 3 例で，いずれも有効例であった。

また，非定型菌による感染が確認された症例に対する投与終了時（中止時）の臨床効果は，*Mycoplasma pneumoniae* に対して 100% (12/12 例)，*Chlamydia pneumoniae* に対して 2/2 例であった。

### 4. 安全性の評価

安全性の解析対象例 200 例において，有害事象は 43.5% (87/200 例) に認められ，その内訳は I 群で 39.4% (28/71 例)，II 群で 45.7% (59/129 例) であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は，I

群で 29.6% (21/71 例)，II 群で 34.1% (44/129 例) に認められた。

有害事象症状別発現率（全例における発現率が 2% 以上の有害事象）を Table 9 に示した。

いずれの疾患群においても消化管系障害の発現率が最も高く，I 群では 23.9% (17/71 例)，II 群では 27.1% (35/129 例) であり，副作用についてはそれぞれ 16.9% (12/71 例) および 21.7% (28/129 例) であった。

発現頻度が高い副作用としては，I 群では肝機能検査値異常 5.6% (4/71 例)，腹痛および下痢がそれぞれ 4.2% (3/71 例)，II 群では肝機能検査値異常 10.1% (13/129 例)，下痢 6.2% (8/129 例)，好酸球増多症 3.9% (5/129 例)，嘔気および発疹がそれぞれ 3.1% (4/129 例)，消化不良，腹痛およびアミラーゼ上昇がそれぞれ 2.3% (3/129 例) 認められた。なお，副作用の重症度は軽度～中等度で，高度のものは認められなかった。

重篤な有害事象は 3 例 (1.5%) にみられ，重篤と判定された理由は 1 例が「死亡」，他の 2 例が「入院あるいは入院期間の延長」であった。死亡例は効果不十分のため治験薬の投与が 6 日間で中止された症例で，投与中止 6 日後に多発性脳膿瘍と診断され，中止 8 日後に多臓器不全により死亡した。本事象と治験薬との因果関係について，多発性脳膿瘍は治験前から存在していた可能性が高いことから，「関係なし」と判定された。

「入院あるいは入院期間の延長」により重篤と判定された 2 例のうち 1 例は，下痢（軟便～水様便）が発現し，

Table 4. Clinical efficacy and overall clinical response

| Diagnosis  | Clinical efficacy at the end ( discontinuation ) of treatment |                  |   | Overall clinical response |         |   |
|--|---|------------------|---|---------------------------|---------|---|
|  | Clinical cure   | Clinical failure | Efficacy rate <sup>1)</sup> ( 95%CI * ) [ % ] | Resolution                | Failure | Efficacy Rate <sup>2)</sup> ( 95%CI * ) [ % ] |
| Group I: Acute upper respiratory infection   |   |                  |   |                           |         |   |
| Bacterial upper respiratory infection  | 3   |                  | 3/3   | 3                         |         | 3/3   |
| Acute tonsillitis  | 7   | 1                | 7/8   | 5                         | 2       | 5/7   |
| Acute pharyngolaryngitis   | 13  |                  | 100   | 12                        |         | 100   |
| Acute pharyngitis  | 9   |                  | 9/9   | 9                         |         | 9/9   |
| Acute bronchitis   | 25  |                  | 100   | 24                        | 1       | 96.0  |
| Subtotal   | 57  | 1                | 98.3 ( 90.8, 100 )                            | 53                        | 3       | 94.6 ( 85.1, 98.9 )                           |
| Group II-1: Atypical pneumonia   |   |                  |   |                           |         |   |
| Mycoplasma pneumonia   | 12  |                  | 100   | 11                        | 1       | 91.7  |
| Chlamydial pneumonia   | 2   |                  | 2/2   | 2                         |         | 2/2   |
| Atypical pneumonia   | 12  |                  | 100   | 12                        |         | 100   |
| Subtotal   | 26  |                  | 100 ( 86.8, 100 )                             | 25                        | 1       | 96.2 ( 80.4, 99.9 )                           |
| Group II-2: Secondary infection or acute exacerbation of chronic respiratory disease |   |                  |   |                           |         |   |
| Chronic bronchitis   | 12  |                  | 100   | 9                         | 1       | 9/10  |
| Bronchial asthma   | 9   |                  | 9/9   | 9                         |         | 9/9   |
| Bronchiectasis   | 17  | 4                | 81.0  | 16                        | 4       | 80.0  |
| Pulmonary emphysema  | 10  | 1                | 90.9  | 8                         | 2       | 8/10  |
| Old pulmonary tuberculosis   | 7   | 2                | 7/9   | 7                         | 2       | 7/9   |
| Pulmonary fibrosis   |   | 1                | 0/1   |                           | 1       | 0/1   |
| Pulmonary sequestration  | 1   |                  | 1/1   | 1                         |         | 1/1   |
| Bronchial asthma and pulmonary emphysema   | 1   |                  | 1/1   | 1                         |         | 1/1   |
| Subtotal   | 57  | 8                | 87.7 ( 77.2, 94.5 )                           | 51                        | 10      | 83.6 ( 71.9, 91.8 )                           |
| Total  | 140   | 9                | 94.0 ( 88.8, 97.2 )                           | 129                       | 14      | 90.2 ( 84.1, 94.5 )                           |

<sup>1)</sup> Clinical cure / No. of cases × 100

<sup>2)</sup> Resolution / No. of cases × 100

\* CI: Confidence interval

Table 5. Clinical efficacy at the end ( discontinuation ) of treatment ( Cases valid for bacteriological evaluation )

| Diagnosis  | Clinical cure | Clinical failure | Efficacy rate * ( 95%CI ** ) [ % ] |
|--|---------------|------------------|------------------------------------|
| Group I: Acute upper respiratory infection   |               |                  |                                    |
| Bacterial upper respiratory infection  | 1             |                  | 1/1                                |
| Acute tonsillitis  | 5             | 1                | 5/6                                |
| Acute pharyngolaryngitis   | 5             |                  | 5/5                                |
| Acute pharyngitis  | 2             |                  | 2/2                                |
| Acute bronchitis   | 10            |                  | 100                                |
| Subtotal   | 23            | 1                | 95.8 ( 78.9, 99.9 )                |
| Group II-2: Secondary infection or acute exacerbation of chronic respiratory disease |               |                  |                                    |
| Chronic bronchitis   | 9             |                  | 9/9                                |
| Bronchial asthma   | 5             |                  | 5/5                                |
| Bronchiectasis   | 12            | 1                | 92.3                               |
| Pulmonary emphysema  | 5             |                  | 5/5                                |
| Old pulmonary tuberculosis   | 4             | 1                | 4/5                                |
| Subtotal   | 35            | 2                | 94.6 ( 81.8, 99.3 )                |
| Total  | 58            | 3                | 95.1 ( 86.3, 99.0 )                |

\* Clinical cure / No. of cases × 100, \*\* CI: Confidence interval

Table 6. Bacteriological response according to diagnosis at the end (discontinuation) of treatment

| Diagnosis   | Eradication/<br>Presumed<br>eradication | Persist-<br>ence | Decreased<br>or partial<br>eradication | Repla-<br>cement | Eradication rate *<br>(95%CI **)[ % ] |
|---|---|------------------|--|------------------|---------------------------------------|
| Group I: Acute upper respiratory infection  |   |                  |  |                  |                                       |
| Bacterial upper respiratory infection   | 1                                       |                  |  |                  | 1/1                                   |
| Acute tonsillitis   | 6                                       |                  |  |                  | 6/6                                   |
| Acute pharyngolaryngitis  | 5                                       |                  |  |                  | 5/5                                   |
| Acute pharyngitis   | 2                                       |                  |  |                  | 2/2                                   |
| Acute bronchitis  | 10                                      |                  |  |                  | 10/10                                 |
| Subtotal  | 24                                      |                  |  |                  | 100 ( 85.8, 100 )                     |
| Group II-2: Secondary infection or acute exacerba-<br>tion of chronic respiratory disease |   |                  |  |                  |                                       |
| Chronic bronchitis  | 6                                       |                  | 1                                      | 1                | 7/8                                   |
| Bronchial asthma  | 3                                       | 1                |  | 1                | 4/5                                   |
| Bronchiectasis  | 10                                      | 1                |  | 2                | 92.3                                  |
| Pulmonary emphysema   | 4                                       | 1                |  |                  | 4/5                                   |
| Old pulmonary tuberculosis  | 4                                       |                  | 1                                      |                  | 4/5                                   |
| Subtotal  | 27                                      | 3                | 2                                      | 4                | 86.1 ( 70.5, 95.3 )                   |
| Total   | 51                                      | 3                | 2                                      | 4                | 91.7 ( 81.6, 97.2 )                   |

\* ( Eradicated + replaced )/No. of cases × 100, \*\* CI: Confidence interval

Table 7. Bacteriological response at the end (discontinuation) of treatment according to causative organisms

| Organism                          | Diagnosis      |                 | Total           |
|-----------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
|                                   | Group I        | Group II-2      |                 |
| Gram ( + ) Aerobic                |                |                 |                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>      | 3/3            | 5/5             | 8/8             |
| <i>Streptococcus anginosus</i>    |                | 1/1             | 1/1             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   | 4/4            | 6/7             | 10/11           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>     | 1/1            |                 | 1/1             |
| Subtotal                          | 8/8            | 12/13 ( 92.3% ) | 20/21 ( 95.2% ) |
| Gram ( - ) Aerobic                |                |                 |                 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>    |                | 1/1             | 1/1             |
| <i>Haemophilus influenzae</i>     | 8/8            | 14/14           | 22/22           |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i> | 4/4            | 0/1             | 4/5             |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>      |                | 1/2             | 1/2             |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>      | 5/5            | 3/3             | 8/8             |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>     |                | 2/4             | 2/4             |
| Subtotal                          | 17/17 ( 100% ) | 21/25 ( 84.0% ) | 38/42 ( 90.5% ) |
| Gram ( - ) Anaerobic              |                |                 |                 |
| Gram-negative rods anaerobic      |                | 1/1             | 1/1             |
| Subtotal                          |                | 1/1             | 1/1             |
| Total                             | 25/25 ( 100% ) | 34/39 ( 87.2% ) | 59/64 ( 92.2% ) |

Eradicated / No. of strains

治験薬の投与が6日間で中止された症例で、治験開始後実施した便培養で methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* が陽性であったことおよび治験開始時に下痢を伴う感染症が認められていたことから、治験薬との因果関係を「評価不可能」と判定された。他の1例は、治験薬投与終了7日後に左網膜中心動脈閉塞症および脳梗塞

が発現したもので、これらの症状は多発性血管炎によるものと考えられたため、治験薬との因果関係は「関係なし」と判定された。

その他、治験担当医師により重要と判定された有害事象は13例(6.5%)認められ、うち8例(4.0%)は治験薬の投与が中止された。

Table 8. Clinical efficacy according to causative organism at the end ( discontinuation ) of treatment ( Cases valid for bacteriological evaluation )

| Organism   | Diagnosis       |                 | Total           |
|--|-----------------|-----------------|-----------------|
|  | Group I         | Group II-2      |                 |
| Single organism  |                 |                 |                 |
| Gram ( + ) Aerobic   |                 |                 |                 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                     | 2/2             | 4/4             | 6/6             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                  | 4/4             | 8/8             | 12/12           |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>                                    | 1/1             |                 | 1/1             |
| Subtotal   | 7/7             | 12/12 ( 100% )  | 19/19 ( 100% )  |
| Gram ( - ) Aerobic   |                 |                 |                 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                                   |                 | 0/1             | 0/1             |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                    | 8/8             | 12/13           | 20/21           |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i>                                | 3/4             | 1/1             | 4/5             |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                     |                 | 1/1             | 1/1             |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                                     | 4/4             | 2/2             | 6/6             |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                    |                 | 4/4             | 4/4             |
| Subtotal   | 15/16 ( 93.8% ) | 20/22 ( 90.9% ) | 35/38 ( 92.1% ) |
| Total  | 22/23 ( 95.7% ) | 32/34 ( 94.1% ) | 54/57 ( 94.7% ) |
| Multiple organisms   |                 |                 |                 |
| Gram-negative rods anaerobic +<br><i>Moraxella catarrhalis</i>   |                 | 1/1             | 1/1             |
| <i>Haemophilus influenzae</i> +<br><i>Staphylococcus aureus</i>  |                 | 1/1             | 1/1             |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> +<br><i>Streptococcus anginosus</i> |                 | 1/1             | 1/1             |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> +<br><i>Staphylococcus aureus</i>   | 1/1             |                 | 1/1             |
| Total  | 1/1             | 3/3             | 4/4             |
| Total  | 23/24 ( 95.8% ) | 35/37 ( 94.6% ) | 58/61 ( 95.1% ) |

Clinical cure /No. of cases

### III. 考 察

1980年代になってニューキノロン系抗菌薬はグラム陰性桿菌のみならず、グラム陽性球菌にも十分な抗菌力を有するものが開発・実用化され、臨床適応は尿路感染症や消化管感染症を中心としたものから呼吸器感染症まで網羅することが可能になった。ニューキノロン系抗菌薬は非定型菌等にも有効であり、幅広い抗菌スペクトラムをもつことから種々の感染症治療に用いられてきたものの、呼吸器感染症の最も重要な原因菌である肺炎球菌に対する抗菌力は十分ではなく、呼吸器官への組織移行性についてもそれほど高いとはいえないものであった。しかしながらニューキノロン系抗菌薬のなかでも gatifloxacin (GFLX), sparfloxacin (SPFX), 高用量の levofloxacin (LVFX), tosufloxacin (TFLX) 等はそうした点が改善されたもので、「レスピラトリーキノロン」として呼吸器感染症への使用が推奨されている<sup>16)</sup>。MFLX もすでに承認・発売されているドイツ、米国をはじめとする諸外国では「レスピラトリーキノロン」と位置づけられ、呼吸器感染症患者の治療に理想的なニューキノロン系抗菌薬として広く使われている。

MFLX の国外における臨床推奨用量は 1 回 400 mg 1 日 1 回投与であり、国内外の薬物動態および抗菌力に関する試験成績を比較した結果、日本人においても同様の用量が推奨されると推定して日本での臨床試験の実施を計画した。今回、わが国の各種呼吸器感染症を対象として 1 回 400 mg 1 日 1 回投与による MFLX の有効性と安全性の検討を行った結果、本試験の有効性の主要評価項目である投与終了時 (中止時) の臨床効果における有効率は 94.0% (140/149 例) であった。また、疾患群別の有効率は、急性上気道感染症 98.3% (57/58 例)、非細菌性肺炎 100% (26/26 例)、慢性呼吸器疾患の二次感染 (あるいは急性増悪) 87.7% (57/65 例) で、いずれの疾患群においても有効率の点推定値は 85% を超えており、MFLX は 1 回 400 mg 1 日 1 回投与により良好な有効性を示すことが確認された。一方、安全性については消化管系障害が最も多くみられた [有害事象 26.0% (52/200 例)、副作用 20.0% (40/200 例)] もの、全体としては軽度あるいは中等度のものであり、特に問題はないと考えられた。

一般に慢性呼吸器疾患の二次感染では、*Streptococcus*

Table 9. Incidence rates of adverse events occurring in at least 2% of all cases

| Relation to drug *              | Group I<br>[ N = 71 ] |            | Group II<br>[ N = 129 ] |            | Total<br>[ N=200 ] |            |
|---------------------------------|-----------------------|------------|-------------------------|------------|--------------------|------------|
|                                 | ~                     | ~          | ~                       | ~          | ~                  | ~          |
| Any event                       | 28 (39.4%)            | 21 (29.6%) | 59 (45.7%)              | 44 (34.1%) | 87 (43.5%)         | 65 (32.5%) |
| Body as a whole                 | 10 (14.1%)            | 7 (9.9%)   | 17 (13.2%)              | 6 (4.7%)   | 27 (13.5%)         | 13 (6.5%)  |
| Abdominal pain                  | 5 (7.0%)              | 3 (4.2%)   | 5 (3.9%)                | 3 (2.3%)   | 10 (5.0%)          | 6 (3.0%)   |
| Headache                        | 2 (2.8%)              | 2 (2.8%)   | 8 (6.2%)                | 2 (1.6%)   | 10 (5.0%)          | 4 (2.0%)   |
| Back pain                       | 1 (1.4%)              | 1 (1.4%)   | 3 (2.3%)                | 1 (0.8%)   | 4 (2.0%)           | 2 (1.0%)   |
| Cardiovascular system           | 1 (1.4%)              | 1 (1.4%)   | 5 (3.9%)                | 3 (2.3%)   | 6 (3.0%)           | 4 (2.0%)   |
| Digestive system                | 17 (23.9%)            | 12 (16.9%) | 35 (27.1%)              | 28 (21.7%) | 52 (26.0%)         | 40 (20.0%) |
| Liver function tests abnormal   | 4 (5.6%)              | 4 (5.6%)   | 13 (10.1%)              | 13 (10.1%) | 17 (8.5%)          | 17 (8.5%)  |
| Diarrhea                        | 4 (5.6%)              | 3 (4.2%)   | 11 (8.5%)               | 8 (6.2%)   | 15 (7.5%)          | 11 (5.5%)  |
| Nausea                          | 2 (2.8%)              | 2 (2.8%)   | 7 (5.4%)                | 4 (3.1%)   | 9 (4.5%)           | 6 (3.0%)   |
| Dyspepsia                       | 3 (4.2%)              | 2 (2.8%)   | 3 (2.3%)                | 3 (2.3%)   | 6 (3.0%)           | 5 (2.5%)   |
| Vomiting                        | 3 (4.2%)              | 2 (2.8%)   | 3 (2.3%)                | 1 (0.8%)   | 6 (3.0%)           | 3 (1.5%)   |
| Hemic and lymphatic system      | 1 (1.4%)              | 1 (1.4%)   | 9 (7.0%)                | 7 (5.4%)   | 10 (5.0%)          | 8 (4.0%)   |
| Eosinophilia                    | 1 (1.4%)              | 1 (1.4%)   | 6 (4.7%)                | 5 (3.9%)   | 7 (3.5%)           | 6 (3.0%)   |
| Metabolic and nutritional       | 6 (8.5%)              | 4 (5.6%)   | 6 (4.7%)                | 5 (3.9%)   | 12 (6.0%)          | 9 (4.5%)   |
| Amylase elevated                | 1 (1.4%)              | 1 (1.4%)   | 3 (2.3%)                | 3 (2.3%)   | 4 (2.0%)           | 4 (2.0%)   |
| Creatine phosphokinase elevated | 3 (4.2%)              | 2 (2.8%)   | 1 (0.8%)                | 1 (0.8%)   | 4 (2.0%)           | 3 (1.5%)   |
| Musculoskeletal system          | 1 (1.4%)              |            | 1 (0.8%)                | 1 (0.8%)   | 2 (1.0%)           | 1 (0.5%)   |
| Nervous system                  | 4 (5.6%)              | 3 (4.2%)   | 4 (3.1%)                | 2 (1.6%)   | 8 (4.0%)           | 5 (2.5%)   |
| Dizziness                       | 2 (2.8%)              | 2 (2.8%)   | 2 (1.6%)                | 1 (0.8%)   | 4 (2.0%)           | 3 (1.5%)   |
| Respiratory system              | 1 (1.4%)              |            | 6 (4.7%)                | 2 (1.6%)   | 7 (3.5%)           | 2 (1.0%)   |
| Skin and appendages             | 4 (5.6%)              | 2 (2.8%)   | 8 (6.2%)                | 6 (4.7%)   | 12 (6.0%)          | 8 (4.0%)   |
| Rash                            | 1 (1.4%)              |            | 4 (3.1%)                | 4 (3.1%)   | 5 (2.5%)           | 4 (2.0%)   |
| Special senses                  | 1 (1.4%)              | 1 (1.4%)   | 2 (1.6%)                |            | 3 (1.5%)           | 1 (0.5%)   |
| Urogenital                      |                       |            | 3 (2.3%)                | 1 (0.8%)   | 3 (1.5%)           | 1 (0.5%)   |

\*: none, possible, probable, not assessable

*pneumoniae*, *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis* が主要原因菌であり, これらが複数で原因菌となっている頻度も高い。MFLX は penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) を含む *S. pneumoniae* をはじめこれらの菌に対して強い抗菌力を示し, 気道分泌液への移行性も優れている<sup>3,4)</sup>。本試験では, 慢性気管支炎, 気管支拡張症, 肺気腫, 気管支喘息, 陳旧性肺結核, 肺分画症等慢性呼吸器疾患の二次感染 (あるいは急性増悪) に対する効果が検討され, 投与終了時 (中止時) の有効率は 87.7% (57/65 例) 細菌学的評価可能例に限った場合の有効率は 94.6% (35/37 例) であり, これまでの基礎的な検討を裏づける成績であった。

国外では, 慢性気管支炎の急性増悪に対する MFLX の有効性および安全性について種々の標準的治療薬との比較検討が行われている<sup>9,10,17-21)</sup>。これらの試験成績から, MFLX の 5 日間投与は clarithromycin (CAM) の 10 日間投与, CAM の 7 日間投与, azithromycin (AZM) の 5 日間投与, amoxicillin-clavulanic acid (AMPC/CVA) の 7 日間投与, ならびに LVFX の 7 日間投与による治療と

それぞれ同等の効果を示すことが確認された。投与 3 日目の細菌学的効果が検討された試験<sup>20)</sup>では, 有意ではなかったものの AZM に比べて MFLX の高い除菌率が認められた。

慢性下気道感染症では器質的障害のある気道に定着した微生物の排除が遅延し, 気道の破壊が進行するために, さらなる炎症の遷延化と易感染病態が形成されている。そのため, 一度の増悪エピソードのみならず, 長期予後においても優れた効果を示す治療薬を選択することが患者の Quality of life 改善の面からも医療費節減の面からも非常に重要である。こうした長期予後に対する薬剤の治療効果をコントロールされた臨床試験において検討することは種々の点から実施困難なことが多い。すでに累積推定投与患者数は全世界で 4,000 万人を超えるとされている MFLX について, 慢性気管支炎患者を対象として長期観察を行った多国籍臨床試験成績 (MOSAIC) が報告されている<sup>21)</sup>。MFLX 群は 1 日 1 回 5 日間投与, 比較対照である標準治療薬群 (AMPC/CVA, CAM あるいは ce-furoxime axetil のいずれか) は 7 日間投与とし, 投与終了

7～10日後の治療効果を評価するとともに、その後再度増悪を起こすまであるいは再度治療薬が必要となるまでの期間(最長9カ月)予後を観察した。MFLX群は臨床効果において標準治療薬群と同等であり、治癒率、除菌率、および長期予後において標準治療薬より有意に優れていることが確認された。今回のわが国における試験成績と総合して勘案すると、MFLXがわが国においても慢性呼吸器疾患を有する患者の急性増悪時に対して信頼できる治療薬になりうることを示唆するものである。

急性上気道感染症の多くはウイルス感染によるものであり、自然寛解することから通常は抗菌薬の治療対象にはならない。しかしながら、ウイルスの上気道粘膜への先行感染が細菌感染症を続発する場合には抗菌薬の適応が必要となる。急性上気道感染症患者の喀痰等の検体からは、レンサ球菌属に加え、肺炎球菌、インフルエンザ菌、肺炎マイコプラズマ、肺炎クラミジア等が認められることが多いことから、経口広域合成ペニシリンを中心とするβラクタム薬、マクロライド系およびテトラサイクリン系抗菌薬が第一選択薬と考えられる。MFLXを含むニューキノロン系抗菌薬を第一選択薬として広く使用することは、キノロン耐性菌の増加を抑制するためには避けるべきであると考えられる。しかしながら、高齢者では初期治療の失敗により肺炎を起こす場合等もあり、感染防御能が低下している高齢者や重症例ではMFLXの使用を考慮することも必要である。本試験では、急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎、細菌性上気道感染症に対する効果が検討され、投与終了時(中止時)の有効率は98.3%(57/58例)、細菌学的評価可能例に限った場合の有効率は95.8%(23/24例)であった。MFLXの優れた有効性が確認され、ニューキノロン系抗菌薬が必要となる場合には確実な治療効果を示すものと期待される。

非細菌性肺炎として、本試験では *M. pneumoniae*、*C. pneumoniae* によるものが検討され、全例とも有効であり、これらの非定型菌に対するMFLXの強い抗菌力が確認された。日常診療においては非定型菌によるものかどうかの鑑別診断は容易ではなく、近年は混合感染も増加している。したがって、非定型菌に対する高い治療効果をもつとともに、それ以外の主要原因菌に対しても強い抗菌力を有するMFLXは「レスピラトリーキノロン」としてわが国においても有用性が期待される薬剤であると思われる。

近年抗菌薬の適切な用法用量のあり方をめぐって pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) に基づく概念が広く論じられている。薬剤の種類によって参照すべきPK/PDパラメータは異なり、MFLX等ニューキノロン系抗菌薬は濃度依存性の殺菌作用を示すことから、AUC/MICやC<sub>max</sub>/MICが有効性評価の指標となりうる<sup>22)</sup>。また耐性菌の発現抑制のためには高いAUC/MIC

やC<sub>max</sub>/MICを実現することが望ましいが、具体的にどのようなレベルの濃度が必要とされるのかについては突然変異濃度(MPC: Mutant Prevention Concentration)の考え方が提唱されており、MICよりも高くMPCよりも低い濃度範囲を意味する突然変異選択ウインドウ(MSW: Mutant Selection Window)にある薬剤濃度の場合には耐性化が起こりやすいことが示されている<sup>23-25)</sup>。MPCは第1段階の変異株の発育を阻止する最小濃度であるが、薬剤耐性のリスクを抑えつつ抗菌薬治療を行うにはMICを上回るだけでなくMPCをも超える薬剤濃度を維持する必要があるとの概念である。薬剤濃度がMPCを下回る場合には、感受性菌は抑制されても第1段階の耐性菌は抑制されないため、こうした使用が継続されることによりこれらの耐性菌の増殖につながり、結果として第2段階の変異を招くことにつながる。

MFLXの肺炎球菌に対するMPCは2μg/mLであり<sup>24)</sup>、肺炎球菌耐性 *in vitro* モデルを用いて検討した結果、MFLXはAUC/MICが24～47の場合に最も耐性発現の頻度が高まり、AUC/MICが10を下回るか100を超える範囲では耐性発現が認められなかった<sup>26)</sup>。MFLXの日本人における臨床推奨用量である400mgを1日1回投与した場合のAUC/MICは190と算出され、100を大きく上回るものである。一方、安全性については本試験でみられたように消化管系障害がやや高いもの[I群およびII群の有害事象26.0%(52/200例)、副作用20.0%(40/200例)]、全体としては軽度および中等度のものであった。つまり、MFLXは1回400mg1日1回投与で安全性についても特に問題なく、耐性化抑制の観点からも十分に高い血中濃度を維持することが可能であり、わが国における呼吸器感染症に対して有効な治療薬になることが期待される。

#### 謝 辞

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

札幌医科大学医学部附属病院(第三内科): 山田 玄;  
大道内科・呼吸器科クリニック(呼吸器科): 大道光秀;  
恵和会西岡病院(呼吸器科): 中島茂夫; 杏友会リバーサイド内科循環器科クリニック(内科): 竹田文彦;  
岩手医科大学医学部附属病院(第三内科): 山内広平;  
東北大学医学部附属病院(遺伝子・呼吸器内科): 高橋 洋;  
東北大学医学部附属病院(感染症・呼吸器内科): 大野 勲;  
仙台市医療センター仙台オープン病院(呼吸器内科): 飯島秀弥;  
山形大学医学部附属病院(第一内科): 中村秀範、加藤修一、佐田 誠;  
総合病院取手協同病院(内科): 塚田義一;  
総合病院土浦協同病院(内科): 篠原陽子;  
杏林大学医学部附属病院(第一内科): 河合 伸;  
共済組合連合会三宿病院(呼吸器科): 中森祥隆;  
国立療養所東京病院(呼吸器科): 永井英明;  
癌研究会附属病院(内科): 林 泉;  
東京慈恵会医科大学附属病院(呼吸器・感染症

内科): 柴 孝也; 東京都老人医療センター(感染症科): 稲松孝思, 増田義重; 同愛記念病院(アレルギー呼吸器科): 佐野靖之; 板橋区医師会病院(内科): 齋藤友昭; 茂恵会半蔵門病院(内科): 灰田美知子; 結核予防会複十字病院(第一診療部): 尾形英雄; 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; 神奈川県衛生看護専門学校付属病院(内科): 中澤 靖; 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病院(呼吸器・感染症内科): 高橋悟; 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): 五十嵐謙一, 鈴木榮一; 国立療養所西新潟中央病院(内科): 和田光一; 日本海員救済会名古屋救済会病院(呼吸器科): 山本雅史; 偕行会名古屋共立病院(内科): 中山 俊; 明陽会成田記念病院(呼吸器内科): 半田美鈴; 弘英会琵琶湖大橋病院(内科): 藤村直樹; 西京都病院(内科): 福永隆文; 大阪市立大学医学部附属病院(第一内科): 平田一人; 大阪医科大学附属病院(第一内科): 関 庚燁; りんくう総合医療センター市立泉佐野病院(呼吸器科): 高田 實; 近畿大学医学部附属病院(第四内科): 東田有智; 奈良県立医科大学附属病院(呼吸器・感染症・血液内科): 古西満; 川崎医科大学附属病院(呼吸器内科): 二木芳人; 広島大学医学部附属病院(第二内科): 石岡伸一; 県立広島病院(総合診療科): 桑原正雄; 九州大学医学部附属病院(呼吸器科): 桑野和善; 久留米大学病院(第一内科): 力丸 徹; 福岡大学病院(呼吸器科): 吉田 稔; 国立療養所福岡東病院(呼吸器科): 田尾義昭; 愛風会さく病院(内科): 高木宏治; 福岡和白病院(内科): 佐々木靖; 池友会新行橋病院(内科): 百合野信男; 佐賀医科大学医学部附属病院(内科): 林真一郎; 長崎大学医学部附属病院(第二内科): 柳原克紀, 朝野和典; 日本赤十字社長崎原爆病院(呼吸器科): 福田正明; 大分県立病院(第三内科): 宮崎幸重, 時松一成, 山崎 透; 国立療養所宮崎東病院(呼吸器科): 伊井敏彦; 鹿児島大学医学部附属病院(第一内科): 鄭 忠和; 鹿児島大学医学部附属病院(第三内科): 納 光弘; 琉球大学医学部附属病院(第一内科): 齋藤 厚(治療実施時の所属による)

#### 文 献

- 1) 塩酸モキシフロキサシン(BAY 12-8039)の第I相臨床試験における安全性,薬物動態および腸内細菌叢への影響の検討. 薬理と治療 33: 1029 ~ 1045, 2005
- 2) Wise R: A Review of the Clinical Pharmacology of Moxifloxacin, a New 8-Methoxyquinolone, and its Potential Relation to Therapeutic Efficacy. Clin Drug Invest 17: 365 ~ 387, 1999
- 3) Stass H, Kubitz D, Halabi A, et al: Pharmacokinetics of moxifloxacin, a novel 8-methoxy-quinolone, in patients with renal dysfunction. Br J Clin Pharmacol 53: 232 ~ 237, 2002
- 4) Soman A, Honeybourne D, Andrews J, et al: Concentrations of moxifloxacin in serum and pulmonary compartments following a single 400mg oral dose in patients undergoing fibre-optic bronchoscopy. J Antimicrob Chemother 44: 835 ~ 838, 1999
- 5) Stass H, Kubitz D: Profile of moxifloxacin drug interactions. Clin Infect Dis 32 ( Suppl 1 ) S47 ~ 50, 2001
- 6) Hoeffken G, Meyer H P, Winter J, et al: The efficacy and safety of two oral moxifloxacin regimens compared to oral clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. Respir Med 95: 553 ~ 564, 2001
- 7) Petitpretz P, Arvis P, Marel M, et al: Oral moxifloxacin vs High-dosage amoxicillin in the treatment of mild-to-moderate, community-acquired pneumonia in adults. Chest 119: 185 ~ 195, 2001
- 8) Patel T, Pearl J, Williams J, et al: Efficacy and safety of ten day moxifloxacin 400 mg once daily in the treatment of patients with community-acquired pneumonia. Respir Med 94: 97 ~ 105, 2000
- 9) Wilson R, Kubin R, Ballin I, et al: Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. J Antimicrob Chemother 44: 501 ~ 513, 1999
- 10) Chodosh S, DeAbate C A, Haverstock D, et al: Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Respir Med 94: 18 ~ 27, 2000
- 11) Parish L C, Routh H B, Miskin B, et al: Moxifloxacin versus cephalexin in the treatment of uncomplicated skin infections. Int J Clin Pract 54: 497 ~ 503, 2000
- 12) Siegert R, Gehanno P, Nikolaidis P, et al: A comparison of the safety and efficacy of moxifloxacin(BAY 12-8039) and cefuroxime axetil in the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. Respir Med 94: 337 ~ 344, 2000
- 13) 市中肺炎に対する BAY 12-8039( moxifloxacin )の臨床評価 Levofloxacin を対照薬とした第 III 相二重盲検比較試験 (作成中)
- 14) 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
- 15) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について. Chemotherapy 29: 76 ~ 79, 1981
- 16) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会: 「成人市中肺炎治療ガイドライン(案)」。日本呼吸器学会, 東京, 2005
- 17) DeAbate C A, Mathew C P, Warner J H, et al: The safety and efficacy of short course ( 5-day ) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. Respir Med 94: 1029 ~ 1037, 2000
- 18) Schaberg T, Ballin I, Huchon G, et al: A multinational, multicentre, non-blinded, randomized study of moxifloxacin oral tablets compared with co-amoxiciv oral tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. J Int Med Research 29: 314 ~ 328, 2001
- 19) Hautamaki D, Bruya T, Kureishi A, et al: Short-course ( 5-day ) moxifloxacin versus 7-day leveofloxacin therapy for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. In Today's Therapeutic Trends, p. 117 ~ 136, Communication Media for Education, Princeton Junction, NJ, 2001
- 20) Kreis S R, Nerrera N, Golzar N, et al: A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of

- acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Clin Outcome Management* 7: 33 ~ 37, 2000
- 21 ) Wilson R, Allegra L, Huchon G, et al: Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* 125: 953 ~ 964, 2004
- 22 ) Andes D, Craig W: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 19: 261 ~ 268, 2002
- 23 ) Zhao X, Drlica K: Restricting the selection of antibiotic-resistance mutant bacteria: Measurement and potential use of the mutant selection window. *J Infect Dis* 185: 561 ~ 565, 2002
- 24 ) Blondeau J M, Zhao X, Hansen G, et al: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 433 ~ 438, 2001
- 25 ) Firsov A A, Vostrov S N, Lubenko I Y, et al: In vitro pharmacokinetic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 47: 1604 ~ 1613, 2003
- 26 ) Zinner S H, Lubenko I Y, Gillbert D, et al: Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. *J Antimicrob Chemother* 52: 616 ~ 622, 2003

### Phase III clinical study of BAY 12-8039( moxifloxacin ) for respiratory tract infections

Hiroyuki Kobayashi<sup>1)</sup>, Nobuki Aoki<sup>2)</sup>, Yoshihito Niki<sup>3)</sup>, Akira Watanabe<sup>4)</sup>,  
Shin Kawai<sup>5)</sup>, Shigeki Odagiri<sup>6)</sup>, Shigeru Kohno<sup>7)</sup>,  
Keizo Yamaguchi<sup>8)</sup> and Atsushi Saito<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup>Kyorin University, School of Medicine, 6 20 2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

<sup>2)</sup>Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

<sup>3)</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

<sup>4)</sup>Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

<sup>5)</sup>Department of Infectious Disease, Kyorin University School of Medicine

<sup>6)</sup>Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital ( Present: Odagiri Respiratory Disease Clinic, Yokohama Clinical Research Institute of Respiratory Tract Infection Yokohama City University School of Medicine )

<sup>7)</sup>Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Medical Sciences

<sup>8)</sup>Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

<sup>9)</sup>Department of Medicine and Therapeutics, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty Medicine, University of Ryukyus ( Present: The Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital )

The efficacy and safety of BAY 12-8039( moxifloxacin: MFLX ), a novel new quinolone compound, were evaluated in patient with respiratory tract infections. Patients were treated for 7 days with MFLX 400 mg once daily.

The clinical efficacy rate was 98.3%( 57/58 cases ) for acute upper respiratory tract infections( Group I ), 100% ( 26/26 ) for atypical pneumonia( Group II-1 ) and 87.7%( 57/65 ) for secondary infections ( or acute exacerbation ) in patient with chronic respiratory tract diseases( Group II-2 ). The eradication rate was 100%( 24/24 ) for Group I and 86.1%( 31/36 ) for Group II-2. The overall eradication rate was 91.7%( 55/60 ). Good eradication rates were obtained in every diagnostic group.

The incidence of adverse drug reactions were noted in 32.5%( 65 cases ) of all patients. Adverse drug reactions were most commonly observed in digestive organs in 20.0%( 40 cases ). The most common adverse drug reactions were abnormal liver function tests and diarrhea, and their incidence rate was 8.5%( 17 cases ) and 5.5%( 11 cases ) respectively.

The above results suggested that 400 mg of MFLX administered once daily should be clinically very useful in the treatment of respiratory tract infections.