

【原著・臨床】

呼吸器感染症に対する levofloxacin 500 mg 1 日 1 回投与の臨床効果

河野 茂¹⁾・渡辺 彰²⁾・青木 信樹³⁾・二木 芳人⁴⁾・門田 淳一⁵⁾
 藤田 次郎⁶⁾・柳原 克紀⁷⁾・賀来 満夫⁸⁾・堀 誠治⁹⁾

¹⁾ 長崎大学病院*

²⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

³⁾ 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

⁴⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座

⁵⁾ 大分大学医学部総合内科学第二講座

⁶⁾ 琉球大学医学部感染病態制御学講座

⁷⁾ 長崎大学病院検査部

⁸⁾ 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

⁹⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 20 年 12 月 17 日受付・平成 21 年 3 月 23 日受理)

日本人呼吸器感染症患者 152 例を対象に levofloxacin (LVFX) 500 mg を 1 日 1 回 7 日間投与し、有効性および安全性を非盲検非対照試験にて検討した。また、各患者の血漿中薬物濃度を測定し、ベイズ推定により患者ごとの薬物動態パラメータを算出し、有害事象および副作用発現との相関を検討した。

臨床効果の有効率は 95.1% (136/143 例)、微生物学的効果 (陰性化) の陰性化率は 100% (45/45 例) であった。主な原因菌は *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* および *Klebsiella pneumoniae* であり、これらを含めて微生物学的効果 (消失) 判定が可能であった原因菌 50 株はすべて消失した。

副作用発現率は 39.5% (60/152 例) であり、重篤な副作用として 1 例に肝障害がみられたが LVFX の投与を中止し、入院加療により回復した。重度の副作用はなく、いずれの副作用も LVFX の副作用として従来報告されている事象であった。本試験の血漿中薬物濃度の範囲では、LVFX の曝露量の増加に伴い有害事象または副作用の発現率に上昇傾向は認められなかった。

以上のとおり、LVFX の 500 mg 1 日 1 回投与は呼吸器感染症に対して 100 mg 1 日 3 回投与と同等以上の十分な効果が期待され、その安全性に重大な問題は無いと考えられた。

Key words: levofloxacin, respiratory tract infection, PK-PD, clinical study, once-a-day

Levofloxacin (LVFX) は、呼吸器感染症をはじめとする各科領域感染症に対して有効であり、日本では標準用量を 100 mg 1 日 2~3 回 (重症または効果不十分と思われる場合には 1 回 200 mg, 1 日 3 回まで増量可能) として、1993 年より医療現場で広く使用されてきた。

近年、抗菌薬の広範な使用に伴う各種薬剤耐性菌の出現により、抗菌薬の選択肢が狭まりつつあり、特に *Streptococcus pneumoniae* は、ペニシリンやマクロライドに対する耐性菌の増加が顕在化し、使用可能な抗菌薬が限定されつつある。そのなかで LVFX は、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) および macrolide-resistant *S. pneumoniae* をはじめとして、*Haemophilus influenzae* など呼吸器感染症の主要原因菌に強い抗菌力を有し^{1,2)}、呼

吸器感染症の治療における有効な抗菌薬として 10 年以上にわたって臨床使用されてきた。しかし、キノロン系抗菌薬の処方機会が多い高齢者でキノロン耐性の *S. pneumoniae* が増加しているとの報告³⁾もあり、耐性菌の増加を防止する観点から抗菌薬の用法・用量を見直すことが急務とされている。

キノロン系抗菌薬の治療効果に相関する主要な pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK-PD) パラメータは、24 時間 AUC と最小発育阻止濃度 (MIC) の比 (AUC/MIC) であることが報告されている⁴⁻⁶⁾。また、キノロン系抗菌薬への *S. pneumoniae* の耐性化を防止するためには、 C_{max} と MIC の比 (C_{max}/MIC) を 5 以上とすることが必要であると報告もある⁷⁾。

S. pneumoniae の臨床分離株に対する LVFX の MIC₉₀ は 1

*長崎県長崎市坂本 1-7-1

$\mu\text{g}/\text{mL}$ であるが^{1,2)}、国内におけるLVFXの標準用量である100 mg 1日3回投与時の C_{max} は1.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり⁸⁾、耐性化抑制に必要とされる $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ は達成できていない。一方、LVFXの500 mg 1日1回7日間投与後の C_{max} は6.32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり(柴孝也 他, personal communication)、耐性化抑制に必要とされる $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ を達成できると想定される。菌種により必要な $C_{\text{max}}/\text{MIC}$ に若干の相違はあるものの、おおむねMICが1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の菌株においては同様に、LVFXの500 mg 1日1回投与により耐性化抑制を図ることが可能と考えられる。しかしながら、日本をはじめアジアにおけるLVFXの500 mg 1日1回投与の有効性、安全性データは十分にはない。

以上をふまえ、日本ならびに中国において、LVFXの500 mg 1日1回投与の臨床効果について検討された。このうち、日本人の呼吸器感染症（市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、急性気管支炎）患者を対象とした臨床試験では、各患者の血漿中薬物濃度を測定し、バイズ推定を用いて算出した患者ごとの薬物動態パラメータと、微生物学的効果、有害事象ならびに副作用発現との関連性を確認し、PK-PDの観点からも本用法・用量の妥当性を検討したので、その試験成績について報告する。

I. 対象および方法

本試験は、「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）を遵守して実施した。

1. 対象

2006年8月～2007年6月までに全国31施設を受診した20歳以上の呼吸器感染症患者のうち、あらかじめ試験の目的および方法、予想される効果ならびに危険性などについて説明文書を用いて十分な説明を受け、自由意思により試験参加に文書で同意した152例を対象とした。

対象疾患は、軽症～中等症の市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎とした。重症度判定は「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」⁹⁾の規定に従った。

市中肺炎として、細菌性肺炎に加え、マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、およびレジオネラ肺炎も対象に含めた。胸部X線あるいは胸部CT検査で、急性の新たな浸潤影が認められ、血液検査にて、白血球数増多（施設上限値を超えるもの）またはCRP増加（1.0 mg/dL以上）のいずれかの急性炎症所見が認められる患者のうち、次の4項目中2項目以上を満たす患者を対象とした：①37.0℃（腋窩）以上の発熱を認める、②咳嗽、喀痰（膿性痰）、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状を認める、③湿性ラ音を認める、④喀痰などの臨床検体から、原因菌と推定される微生物が確認されるか、確認される可能性の高い良質の検体が得られる。

慢性呼吸器病変の二次感染は、慢性気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陈旧性肺結核

などの二次感染（ただし、びまん性汎細気管支炎および基礎疾患として広範な病変を有する慢性呼吸器疾患例を除く）の患者とした。病歴や胸部X線などによって急性気管支炎や肺炎が否定され、慢性肺疾患の存在が確認でき、咳嗽・痰の新たな出現、あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化を認め、かつCRPの増加（0.7 mg/dL以上、あるいは施設上限値を超えるもの）を認める患者のうち、次の3項目中1項目以上を満たす患者を対象とした：①原因菌が明確である、②37.0℃（腋窩）以上の発熱を認める、③白血球数増多（8,000/mm³以上、あるいは施設上限値を超えるもの）を認める。

急性気管支炎は、原因菌と推定される細菌が喀痰などの検体から確認されるか、確認される可能性が高い良質な検体（膿性部を含む痰）が採取された患者のうち、次の3項目中2項目以上を満たす患者を対象とした：①37.0℃（腋窩）以上の発熱を認める、②白血球数増多（施設上限値を超えるもの）を認める、③CRP増加（0.7 mg/dL以上）を認める。

また、いずれの疾患も、キノロン系抗菌薬に起因するアレルギー歴のある患者、てんかんなどの痙攣性疾患の合併・既往のある患者、重度の心機能障害または肝機能障害の患者、中等度以上の腎機能障害が認められている患者、重症または進行性の基礎疾患、合併症を有する患者などは安全性に配慮し、除外した。

2. 投与方法および投与期間

第一三共株式会社から提供されたLVFX 500 mg錠を1日1回7日間経口投与した。投与開始日の服用時刻は随時とし、開始翌日以降はなるべく朝に服用することとした。なお、投与開始日から3日間連続投与し治療目的が達成された場合、もしくは投与中止の必要がある場合には、7日未満で終了・中止した。

3. 併用禁止薬剤・処置

LVFX投与期間中は、有効性評価に及ぼす影響ならびに患者の安全性を考慮して、マクロライド少量投与を除く他の抗菌薬および抗結核薬、ヒト免疫グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、プレドニゾロン換算10 mg/日を超える副腎皮質ステロイド薬（全身投与または吸入投与）、フルルビプロフェンアキセチル静注製剤、非ステロイド性消炎鎮痛薬および解熱鎮痛薬の全身投与の連用（頓用もしくは抗血栓作用を目的とした低用量アスピリン投与を除く）、LVFX服用後2時間以内のアルミニウムまたはマグネシウムを含有する制酸剤ならびに鉄剤、他の開発中の薬剤の併用を禁止した。また、気管支肺胞洗浄療法および気管支鏡検査も禁止した。これらの併用禁止薬および処置が必要な場合は、患者の利益を考慮してLVFXの投与を中止した。

4. 調査項目および実施時期

1) 患者背景

同意取得時に患者背景として性別、生年月日、身長、

体重、感染症診断名、基礎疾患・合併症、薬物アレルギー歴を調査した。

2) 服用状況

問診、治療日誌およびLVFXの残薬などから服用状況および服用時刻を確認した。

3) 臨床症状・所見

投与開始前、投与開始3日後、投与終了・中止時、投与終了・中止7日後に、体温(腋窩)、咳嗽、喀痰(量および性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼを診察または問診により確認した。

投与開始前、投与開始3日後、投与終了・中止時に炎症所見として白血球数およびCRP値を測定した。

4) 胸部X線

投与開始前、投与開始3日後、投与終了・中止時、必要に応じて投与終了・中止7日後に、胸部X線検査を実施した。

5) 微生物学的検査

投与開始前、投与開始3日後、投与終了・中止時、投与終了・中止7日後に、一般細菌の分離・同定のための検体(喀痰)を採取した。各実施医療機関の方法により、検体中の微生物を分離・同定、菌数を測定し、原因菌と推定される菌株を三菱化学メディエンス株式会社に送付した。各実施医療機関での分離・同定が困難な場合には、検体を三菱化学メディエンス株式会社に送付し、分離・同定と菌数測定を行った。

三菱化学メディエンス株式会社は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)法に従い、すべての原因菌についてLVFXに対する感受性を測定した。さらに*S. pneumoniae*についてはbenzylpenicillin (PCG)およびclarithromycin (CAM)に対する感受性を測定し、PCGのMICが $2 \mu\text{g/mL}$ 以上をPRSP、 $0.12 \mu\text{g/mL}$ 以上 $1 \mu\text{g/mL}$ 以下をPISP、 $0.06 \mu\text{g/mL}$ 以下をpenicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP)、CAMのMICが $1 \mu\text{g/mL}$ 以上をmacrolide-resistant *S. pneumoniae*、 $0.25 \mu\text{g/mL}$ 以下をmacrolide-susceptible *S. pneumoniae*に分類した。*Haemophilus influenzae*についてはampicillin (ABPC)に対する感受性の測定およびニトロセフィン法による β -ラクタマーゼテストを実施し、 β -ラクタマーゼ非産生かつABPCのMICが $2 \mu\text{g/mL}$ 以上を β -lactamase-negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR)、MICが $1 \mu\text{g/mL}$ 以下を β -lactamase-negative ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS)に分類した。*Staphylococcus aureus*についてはoxacillin (MIPIC)に対する感受性を測定し、MICが $4 \mu\text{g/mL}$ 以上をmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)、 $2 \mu\text{g/mL}$ 以下をmethicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)に分類した。

なお、市中肺炎の患者では、投与開始前に各実施医療機関でレジオネラ尿中抗原検査および肺炎球菌尿中抗原検査を行うとともに、投与開始前と投与終了・中止時あ

るいは投与終了・中止7日後の2回、血液を採取し、三菱化学メディエンス株式会社で次に示す免疫学的検査を実施した。

マイコプラズマ抗体 [補体結合反応 (CF) 法], *Chlamydia pneumoniae* IgG [免疫蛍光抗体 (MIF) 法], *Chlamydia pneumoniae* IgM (MIF 法), *Chlamydia psittaci* 抗体 (CF 法), *Legionella pneumophila* IgG (MIF 法)

なお、*C. psittaci* 抗体 (CF 法) が陽性を示した検体は、*C. psittaci* IgG および IgM (MIF 法) も測定した。

6) 薬物濃度の測定

薬物濃度測定のため、試験期間中に各患者から静脈血を2~4回採取した。血漿を分離し、測定まで -20°C 以下で保存し、LVFX濃度を三菱化学メディエンス株式会社にて高速液体クロマトグラフィー法で測定した¹⁰⁾。

7) 臨床検査

投与開始前と投与終了・中止時、および必要に応じて投与開始3日後に以下の項目の臨床検査を実施した。血液学検査 [赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画(好塩基球、好酸球、好中球、リンパ球、単球など)、血小板数]、生化学検査 [AST (GOT), ALT (GPT), LDH, γ -GTP, ALP, 総ビリルビン, CK (CPK), CRP, BUN, 血清クレアチニン, 血清電解質 (Na, K, Cl), 血糖値], 尿検査定性 (糖, 蛋白, 潜血)。

8) 有害事象

LVFX投与開始後から投与終了・中止7日後まで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、バイタルサインの異常を含む)、症状、または病気のことを有害事象と定義した。

LVFX投与前より発現している症状や疾病は合併症とし、有害事象としなかった。ただしLVFX投与中に合併症が悪化した場合は、有害事象として取り扱った。また、原疾患に伴う自覚症状・他覚所見の悪化および炎症所見の悪化は有害事象としなかった。

臨床検査値の異常値については、日本化学療法学会「抗菌薬による試験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」¹¹⁾を参考にして、臨床的に有意な変動と判断される場合を有害事象とした。

5. 判定方法およびその基準

1) 感染症重症度

投与開始時の感染症重症度を、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方法(案)」⁹⁾に従い、「軽症」、「中等症」、「重症」で判定した。

2) 患者重篤度

基礎疾患・合併症の重症度を、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方法(案)」⁹⁾に従い「軽症」、「中等症」、「重症」で判定し、感染症重症度および基礎疾患・合併症の重症度の組み合わせにより、患者重篤度を「軽度」、「中等度」、「重度」で判

定した。

3) 臨床効果

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方法(案)」⁹⁾を参考に、投与開始3日後、投与終了・中止時および投与終了・中止7日後の臨床効果を「有効」、「無効」、「判定不能」で判定した。ただし、急性気管支炎については、咳嗽、喀痰などの臨床症状の消失もしくは著明な改善がみられた患者につき、上記臨床効果判定基準を参考に臨床効果を評価し、臨床症状の改善がない、もしくは不十分な症例は「無効」とした。

4) 微生物学的効果

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方法(案)」⁹⁾を参考に、投与終了・中止時の微生物学的効果（陰性化）を「消失または推定消失」、「減少または部分消失」、「存続」、「判定不能」で判定した。また、「消失または推定消失」と判定された場合、菌交代の有無を「菌交代現象」、「菌交代症」の分類で判定した。

また、分離・同定された個々の原因菌について、投与終了・中止時の消長に基づき、微生物学的効果（消失）を「消失」、「存続」、「判定不能」で判定した。

5) 有害事象

有害事象の重症度を、処置、転帰などを総合的に勘案し、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」¹¹⁾を参考に、「軽度」、「中等度」、「重度」で判定した。また、LVFX投与と有害事象の因果関係を、時間的な相関、LVFX以外の要因（併用薬、原疾患、合併症）の有無などを勘案して「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「ほとんど関連なし」、「関連なし」、「関連不明」で判定した。因果関係が「ほとんど関連なし」、「関連なし」以外の有害事象を副作用とした。

6. 症例の取り扱いと固定

患者および個々のデータはプロトコールに規定した基準に基づいて取扱いを分類し、プロトコールで規定されていない症例の取扱いは、調整委員会による症例検討会で決定した。

1) 有効性解析対象集団

本試験へ登録された患者のうち、事前に定められた最低限の試験治療規程（投与開始日から3日間連続投与など）を満たし、重大なGCP違反、選択基準違反、除外基準違反、用法・用量違反、併用薬違反、併用療法違反のない患者集団とした。

2) 安全性解析対象集団

試験に登録されたすべての患者から、重大なGCP違反、LVFXが1回も投与されていない、あるいはLVFX投与後のデータがまったくない患者を除外した患者集団とした。

3) PK-PD解析対象集団（安全性）

安全性解析対象集団から、薬物動態に影響を及ぼす併

用禁止薬が投与された患者を除き、血漿中薬物濃度が利用可能な患者集団とした。

4) PK-PD解析対象集団（有効性）

PK-PD解析対象集団（安全性）のうち、有効性解析対象集団に含まれ、かつ、微生物学的効果判定またはLVFX投与終了・中止時の臨床効果判定が利用可能な患者集団とした。

7. 統計解析

1) 有効性の解析

主要評価項目は投与終了・中止時の臨床効果とした。「判定不能」を除いた有効性解析対象集団の患者数（「有効」患者数＋「無効」患者数）に対する「有効」患者数の割合を有効率として、点推定値と正規近似に基づく両側95%信頼区間を求めた。

副次的評価項目は、投与開始3日後および投与終了・中止7日後の臨床効果、投与終了・中止時の微生物学的効果（陰性化）、投与終了・中止時の微生物学的効果（消失）とし、それぞれの点推定値とその両側95%信頼区間を求めた。

2) 有害事象および副作用の分析

有害事象はICH国際医薬用語集MedDRA（MedDRA/J version 9.1）の基本語（Preferred term）に読み替え、有害事象または副作用を発現した患者数と安全性解析対象集団のなかでの患者の割合およびその両側95%信頼区間を求めた。また、プロピオン酸系およびフェニル酢酸系Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)の併用の有無別に器官別大分類が「神経系障害」の有害事象の発現率を算出し比較した。

3) 薬物動態の解析

(1) 薬物動態パラメータの算出

谷川原らが算出した母集団薬物動態パラメータ（谷川原祐介 他, personal communication）を用い、ベイズ推定によりLVFX 500 mg 1日1回反復投与時の定常状態における各患者の薬物動態パラメータとして C_{max} 、投与24時間後の血漿中濃度(C_{24h})、 AUC_{0-24h} とその要約統計量を算出した。

(2) 薬物動態パラメータと安全性評価項目の相関

薬物動態パラメータ(C_{max} 、 C_{24h} 、および AUC_{0-24h})と安全性評価項目（有害事象、副作用ならびに発現率の高かった有害事象）の発現/非発現の関係を、PK-PD解析対象集団（安全性）においてロジスティック回帰モデルを用いて検討した。

II. 結 果

1. 症例構成

各解析対象集団をFig. 1に示す。登録された患者152例（市中肺炎107例、慢性呼吸器病変の二次感染31例、急性気管支炎14例）すべてを安全性解析対象集団とした。また、全登録患者から、「対象外疾患」3例、「直前化学療法違反」1例、「投薬期間不足」1例、「他の抗菌薬投与」

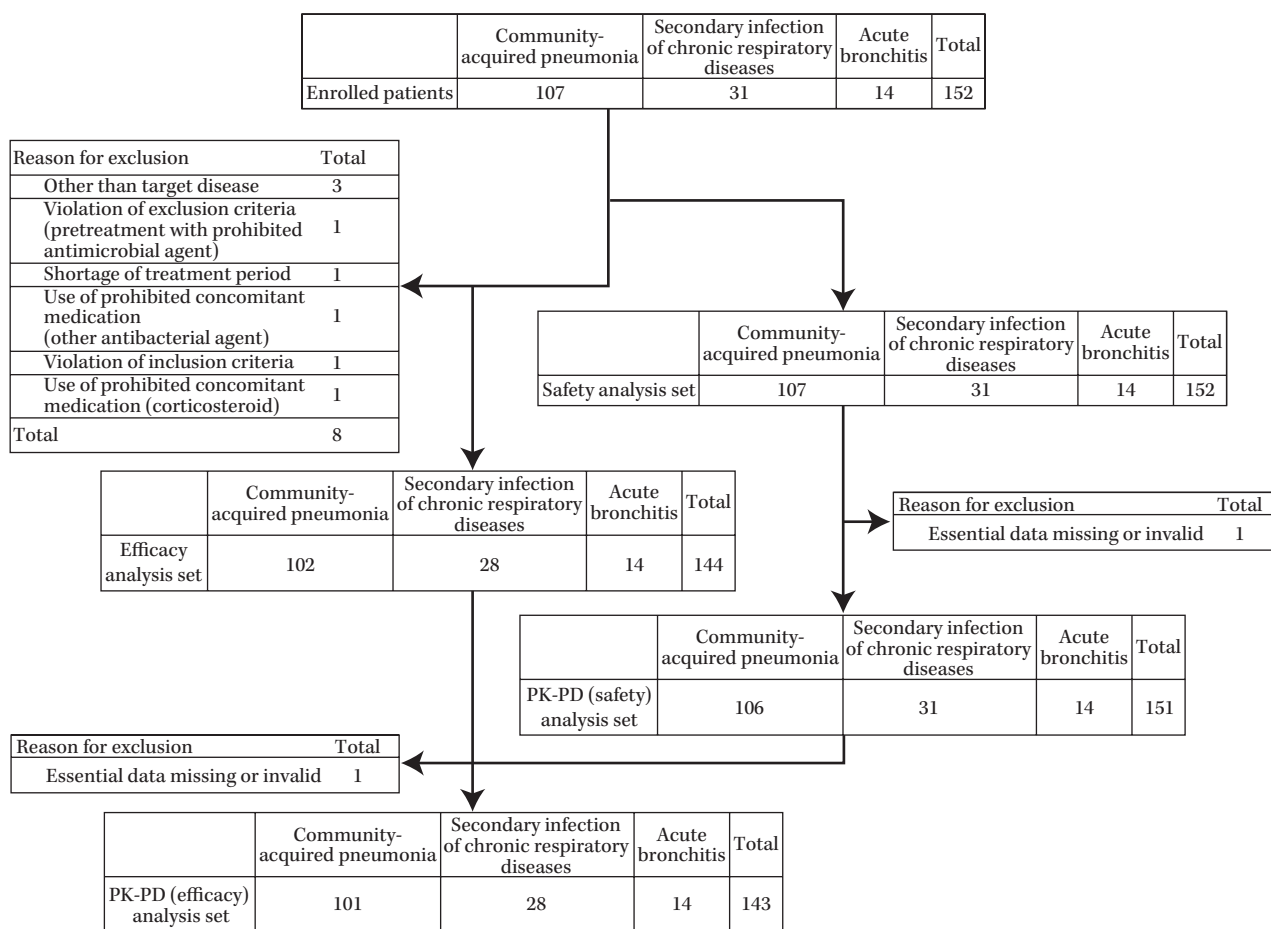


Fig. 1. Patient disposition.

1例, 「症状・所見基準違反」1例, および「併用禁止薬投与」1例の8例を除いた144例を有効性解析対象集団とした。なお, 有効性解析対象集団のうち, 投与終了・中止時および投与終了・中止7日後の有効性評価が不採用となった患者が1例, 投与終了・中止7日後の有効性評価が不採用となった患者が2例あったため, 投与終了・中止時の解析対象患者数は143例, 投与終了・中止7日後の解析対象患者数は141例であった。有効性解析対象集団のうち, 微生物学的効果(陰性化)判定が可能であった症例は45例, 分離された原因菌56株中6株は, 投与終了・中止時に検体が採取できなかったことから菌株の消長を判定不能として取り扱い, 微生物学的効果(消失)は50株を対象に判定した。

また, PK-PD解析対象集団(安全性)は, 有害事象発現により薬物濃度測定用の採血が実施できなかった1例を除く151例であり, PK-PD解析対象集団(有効性)は143例であった。

2. 患者背景因子

有効性解析対象集団の患者背景をTable 1に示す。また, 原因菌の内訳をTable 2に示す。市中肺炎は102例, 慢性呼吸器病変の二次感染は28例, 急性気管支炎は14例であった。市中肺炎のうち, 非定型肺炎はマイコプラ

ズマ肺炎が11例, クラミジア肺炎(オウム病)が1例, 一般細菌とマイコプラズマの混合感染が4例であった。感染症重症度は, 市中肺炎で軽症33例(32.4%), 中等症69例(67.6%), 慢性呼吸器病変の二次感染で軽症7例(25.0%), 中等症21例(75.0%), 急性気管支炎で軽症5例(35.7%), 中等症8例(57.1%), 重症1例(7.1%)であった。年齢(平均値±標準偏差)は, 市中肺炎で 52.0 ± 17.2 歳, 慢性呼吸器病変の二次感染で 64.2 ± 17.8 歳, 急性気管支炎で 59.9 ± 14.9 歳であった。原因菌は, *H. influenzae*が23株(16.0%), *S. pneumoniae*が20株(13.9%), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*が8株(5.6%), *S. aureus*が3株(2.1%), *Escherichia coli*および*Klebsiella pneumoniae*がそれぞれ1株(0.7%)であった。

3. 臨床効果

投与終了・中止時の臨床効果をTable 3に示す。有効率は95.1%(136/143例, 95%信頼区間: 91.6~98.6%)であった。診断名別の有効率は, 市中肺炎が93.1%(94/101例), 慢性呼吸器病変の二次感染と急性気管支炎はいずれも100%(28/28例, 14/14例)であった。なお, 一般細菌との混合感染例を含む非定型肺炎16例の臨床効果は, いずれも有効であった。

投与開始3日後の有効率は67.1%(96/143例, 95%信

Table 1. Patient profiles

		Community-acquired pneumonia	Secondary infection of chronic respiratory diseases	Acute bronchitis	Total
N		102	28	14	144
Gender	Male	50 (49.0)	14 (50.0)	10 (71.4)	74 (51.4)
	Female	52 (51.0)	14 (50.0)	4 (28.6)	70 (48.6)
Age (yr) (at informed consent)	< 65	74 (72.5)	9 (32.1)	9 (64.3)	92 (63.9)
	65 ≤ - < 75	17 (16.7)	10 (35.7)	3 (21.4)	30 (20.8)
	75 ≤ - < 80	5 (4.9)	5 (17.9)	0 (0.0)	10 (6.9)
	< 80	6 (5.9)	4 (14.3)	2 (14.3)	12 (8.3)
	Mean ± SD	52.0 ± 17.2	64.2 ± 17.8	59.9 ± 14.9	55.1 ± 17.7
Body weight (kg)	Mean ± SD	54.7 ± 10.7	57.1 ± 12.9	59.3 ± 9.9	55.6 ± 11.1
Diagnosis	Community-acquired pneumonia	102 (100.0)			102 (70.8)
	Bacterial	86 (84.3)			86 (59.7)
	Mycoplasmal	11 (10.8)			11 (7.6)
	Chlamydial	1 (1.0)			1 (0.7)
	Bacterial + Mycoplasmal	4 (3.9)			4 (2.8)
	Secondary infection of chronic respiratory diseases		28 (100.0)		28 (19.4)
	Chronic bronchitis		6 (21.4)		6 (4.2)
	Bronchiectasis		7 (25.0)		7 (4.9)
	Pulmonary emphysema		5 (17.9)		5 (3.5)
	Bronchial asthma		8 (28.6)		8 (5.6)
	Old inactive pulmonary tuberculosis		1 (3.6)		1 (0.7)
	Chronic obstructive pulmonary disease		1 (3.6)		1 (0.7)
	Acute bronchitis			14 (100.0)	14 (9.7)
	Severity of infection	Mild	33 (32.4)	7 (25.0)	5 (35.7)
Moderate		69 (67.6)	21 (75.0)	8 (57.1)	98 (68.1)
Severe		0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (0.7)
Underlying disease and/or complication	No	43 (42.2)	0 (0.0)	3 (21.4)	46 (31.9)
	Yes	59 (57.8)	28 (100.0)	11 (78.6)	98 (68.1)
	Mild	45 (44.1)	18 (64.3)	10 (71.4)	73 (50.7)
	Moderate	14 (13.7)	10 (35.7)	1 (7.1)	25 (17.4)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Seriousness of patient's condition	Mild	29 (28.4)	6 (21.4)	4 (28.6)	39 (27.1)
	Moderate	73 (71.6)	22 (78.6)	9 (64.3)	104 (72.2)
	Serious	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	1 (0.7)
Body temperature (°C)	Mean ± SD	37.9 ± 1.0	37.4 ± 0.7	37.7 ± 0.6	37.8 ± 0.9
WBC (/μL)	Mean ± SD	10,473.1 ± 3,681.7	10,011.4 ± 2,547.1	9,728.6 ± 3,291.1	10,311.0 ± 3,442.8
CRP (mg/dL)	Mean ± SD	9.2 ± 6.3	5.7 ± 5.1	5.0 ± 2.4	8.1 ± 6.0
Pretreatment of antimicrobial agents (within 7 days before dosage)	No	83 (81.4)	25 (89.3)	11 (78.6)	119 (82.6)
	Yes	19 (18.6)	3 (10.7)	3 (21.4)	25 (17.4)
Concomitant drugs	No	13 (12.7)	1 (3.6)	0 (0.0)	14 (9.7)
	Yes	89 (87.3)	27 (96.4)	14 (100.0)	130 (90.3)

(): %

頼区間：59.4～74.8%）であった。

投与終了・中止7日後の有効率は89.3% (125/140例, 95%信頼区間：84.2～94.4%)であり、投与終了・中止後も臨床効果が維持されていた。

4. 微生物学的効果

投与終了・中止時の微生物学的効果（陰性化）の陰性化率は100% (45/45例)であった。なお、菌交代は1例も認められなかった。

Table 2. Causative organisms before treatment

Diagnosis	Community-acquired pneumonia	Secondary infection of chronic respiratory diseases	Acute bronchitis	Total
Patients	102	28	14	144
Gram-positive bacteria	16 (15.7)	5 (17.9)	2 (14.3)	23 (16.0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	0 (0.0)	2 (7.1)	1 (7.1)	3 (2.1)
methicillin-resistant (MRSA)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
methicillin-susceptible (MSSA)	0 (0.0)	1 (3.6)	1 (7.1)	2 (1.4)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16 (15.7)	3 (10.7)	1 (7.1)	20 (13.9)
penicillin-resistant (PRSP)	2 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)
penicillin-intermediate resistant (PISP)	9 (8.8)	2 (7.1)	1 (7.1)	12 (8.3)
penicillin-susceptible (PSSP)	5 (4.9)	1 (3.6)	0 (0.0)	6 (4.2)
macrolide-resistant	15 (14.7)	3 (10.7)	1 (7.1)	19 (13.2)
macrolide-susceptible	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
Gram-negative bacteria	20 (19.6)	8 (28.6)	5 (35.7)	33 (22.9)
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	5 (4.9)	2 (7.1)	1 (7.1)	8 (5.6)
<i>Escherichia coli</i>	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
<i>Haemophilus influenzae</i>	14 (13.7)	5 (17.9)	4 (28.6)	23 (16.0)
β-lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	4 (3.9)	0 (0.0)	1 (7.1)	5 (3.5)
β-lactamase-negative ampicillin-susceptible (BLNAS)	10 (9.8)	5 (17.9)	3 (21.4)	18 (12.5)

(): %

Table 3. Clinical efficacy at treatment end

Diagnosis	Efficacy			Total	Efficacy (%) ¹⁾ (95% confidence interval)
	Effective	Not effective	Unknown		
Community-acquired pneumonia	94 (93.1)	7 (6.9)	0 (0.0)	101 (100.0)	93.1 (88.1, 98.0)
Secondary infection of chronic respiratory diseases	28 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
Acute bronchitis	14 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (100.0)	100.0 (100.0, 100.0)
Total	136 (95.1)	7 (4.9)	0 (0.0)	143 (100.0)	95.1 (91.6, 98.6)

¹⁾ "effective"/"total" cases × 100

原因菌別の MIC 別消失率を Table 4 に示す。微生物学的効果 (消失) 判定が可能であった原因菌 50 株に対する LVFX の MIC は、0.06 μg/mL 以下から 1 μg/mL に分布した。*S. pneumoniae* 19 株 (PRSP, PISP, macrolide-resistant *S. pneumoniae* を含む), *H. influenzae* 21 株 (BLNAR を含む), *M. (B.) catarrhalis* 7 株, *S. aureus* 2 株および *K. pneumoniae* 1 株は、いずれも投与終了・中止時に消失し、菌消失率は 100% (50/50 株) であった。本試験で分離された *S. pneumoniae* にはキノロン耐性決定領域に変異は認められなかった。

5. 安全性

本試験において重篤な有害事象として肝障害が LVFX 500 mg を 4 日間服用した 1 例に報告された。当該症例では、総ビリルビンに大きな変動は認められなかったものの、AST (GOT) が 50 から 80 IU/L, ALT (GPT) が 22 から 77 IU/L, ALP が 564 から 1,183 IU/L, γ-GTP

が 238 から 437 IU/L に上昇した。LVFX 投与中止し、入院加療で回復した。LVFX 投与前から肝胆道系酵素が上昇傾向にあり、併用薬や飲酒の影響も考えられたが、LVFX 投与中に起こった事象であることから LVFX との因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。当該有害事象を除き、LVFX の投与が中止にいたった有害事象として、市中肺炎の 1 例に嘔吐、悪心および頭痛 (因果関係はいずれも「多分関連あり」)、急性気管支炎の 1 例に嘔吐および悪心 (因果関係はいずれも「関連あるかもしれない」) が認められたが、いずれも LVFX 投与中止後に回復が確認された。

安全性解析対象集団 152 例に発現した有害事象と副作用の一覧を Table 5 に示す。有害事象発現率は、59.2% (90/152 例, 95% 信頼区間: 51.4~67.0%) であった。主な有害事象 (発現率 5% 以上, 以下同様) とその発現率は、好酸球数増加 10.5%, 悪心 9.2%, 頭痛 6.6%, 下痢お

Table 4. Bacteriological response by MIC

Causative organisms before treatment	LVFX MIC ¹⁾ ($\mu\text{g/mL}$)							Total
	≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	> 2	
Gram-positive bacteria		1/1		13/13	7/7			21/21
<i>Staphylococcus aureus</i>		1/1		1/1				2/2
methicillin-susceptible (MSSA)		1/1		1/1				2/2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				12/12	7/7			19/19
penicillin-resistant (PRSP)				2/2				2/2
penicillin-intermediate (PISP)				9/9	3/3			12/12
penicillin-susceptible (PSSP)				1/1	4/4			5/5
macrolide-resistant				11/11	7/7			18/18
macrolide-susceptible				1/1				1/1
Gram-negative bacteria	29/29							29/29
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	7/7							7/7
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1/1							1/1
<i>Haemophilus influenzae</i>	21/21							21/21
β -lactamase-negative ampicillin-resistant (BLNAR)	5/5							5/5
β -lactamase-negative ampicillin-susceptible (BLNAS)	16/16							16/16
Total	29/29	1/1		13/13	7/7			50/50
Eradication (%) ²⁾	100.0	100.0	-	100.0	100.0	-	-	100.0

¹⁾Based on CLSI methodology

²⁾"Eradicated" / "Eradicated" + "Persisted" \times 100. All eradication was 100%.

よび嘔吐がそれぞれ 5.9%，ALT 増加 5.3% であった。

副作用発現率は、39.5% (60/152 例，95% 信頼区間：31.7~47.2%) であった。主な副作用とその発現率は、悪心 7.9%，好酸球数増加 7.2%，頭痛，下痢および嘔吐がそれぞれ 5.3% であった。

重度と判定された副作用はなかった。中等度と判定された副作用は 152 例中 6 例 (3.9%) に 7 件，軽度と判定された副作用は 152 例中 56 例 (36.8%) に 89 件発現した。中等度の副作用の内訳は嘔吐が 2 例 2 件，不眠症，下痢，悪心，胃不快感，肝障害がそれぞれ 1 例 1 件であった。「神経系障害」の副作用発現率は，NSAIDs の併用なしが 9.4% (12/128 例)，併用ありが 8.3% (2/24 例) であり，併用の有無による「神経系障害」の発現率に差はなく，痙攣を示唆する症状・所見も認められなかった。

6. PK-PD 解析

1) 薬物動態パラメータの要約統計量

患者ごとに推定した薬物動態パラメータの要約統計量を Table 6 に示す。PK-PD 解析対象集団 (安全性) における C_{\max} は $6.35 \pm 2.04 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差，以下同様)， $C_{24\text{h}}$ は $1.05 \pm 0.95 \mu\text{g/mL}$ ，および $AUC_{0-24\text{h}}$ は $75.85 \pm 33.56 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ であった。各診断名の薬物動態パラメータもほぼ同様な成績であり，診断名別間で薬物動態パラメータに大きな差はみられなかった。

2) 薬物動態パラメータと有害事象・副作用の関係

患者ごとの薬物動態パラメータ (C_{\max} ， $C_{24\text{h}}$ ，および $AUC_{0-24\text{h}}$) と副作用の発現/非発現の関係を Fig. 2 に示す。本試験での血漿中薬物濃度の範囲では，LVFX の曝露量の増加に伴う副作用の発現率の上昇傾向は認められなかった。有害事象で検討しても同様であり，さらに，

発現率が高かった有害事象または副作用について，小項目単位 (神経系障害，胃腸障害，肝胆道系障害，上腹部消化器症状，好酸球数増加，悪心，頭痛，下痢，嘔吐など) でも同様に検討したが，LVFX の曝露量の増加に伴う有害事象または副作用の発現率の上昇傾向は認められなかった。

3) PK-PD パラメータと菌消失率の関係

微生物学的効果 (消失) 判定が可能であった全 50 株の菌消失率が 100% であったため， C_{\max}/MIC と菌消失率，あるいは $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ と菌消失率の相関を検討するにいたらなかった。なお，微生物学的効果 (消失) 判定の対象とした *S. pneumoniae* を含む全 50 株の原因菌が分離された患者の $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$ はすべて 30 以上であった。

III. 考 察

市中肺炎，慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎を対象疾患として LVFX 500 mg 1 日 1 回 7 日間投与の有効性，安全性および薬物動態を検討した。

LVFX 投与終了・中止時の臨床効果の有効率は，全患者で 95.1%，診断名別で 93.1~100% であり，また，非定型肺炎の 16 例はいずれも有効であった。投与終了・中止 7 日後の臨床効果の有効率も，全患者で 89.3% と高い有効率が維持されていた。

本試験で分離された原因菌は，*H. influenzae*，*S. pneumoniae*，*M. (B.) catarrhalis*，*S. aureus*，*E. coli* および *K. pneumoniae* であり，そのうち PRSP が 2 株，PISP が 12 株，macrolide-resistant *S. pneumoniae* が 19 株，BLNAR が 5 株認められた。投与終了・中止時の微生物学的効果の陰性化率および菌消失率はいずれも 100% であり，LVFX 500 mg 1 日 1 回投与の高い有効性が確認された。

Table 5. Adverse event and adverse drug reaction incidence

	Adverse event		Adverse drug reaction	
	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Patients evaluated for safety	152		152	
Patients with adverse event/drug reaction (%)	90 (59.2)		60 (39.5)	
95% confidence interval	(51.4, 67.0)		(31.7, 47.2)	
Events	155		96	
System organ class and Preferred term ¹⁾	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Infections and infestations	5 (3.3)	5	0	0
Bronchitis	1 (0.7)	1	0	0
Herpes simplex	1 (0.7)	1	0	0
Nasopharyngitis	2 (1.3)	2	0	0
Tonsillitis	1 (0.7)	1	0	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.7)	1	0	0
Anorexia	1 (0.7)	1	0	0
Psychiatric disorders	6 (3.9)	6	3 (2.0)	3
Dysphoria	1 (0.7)	1	0	0
Insomnia	3 (2.0)	3	2 (1.3)	2
Sleep disorder	1 (0.7)	1	0	0
Affect lability	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Nervous system disorders	21 (13.8)	22	14 (9.2)	15
Dizziness	4 (2.6)	4	3 (2.0)	3
Dizziness postural	1 (0.7)	1	0	0
Dysgeusia	3 (2.0)	3	2 (1.3)	2
Headache	10 (6.6)	10	8 (5.3)	8
Hypoesthesia	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Somnolence	1 (0.7)	1	0	0
Tremor	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1
Ear and labyrinth disorders	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Ear discomfort	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Cardiac disorders	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1
Palpitations	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1
Vascular disorders	1 (0.7)	1	0	0
Hot flush	1 (0.7)	1	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4 (2.6)	4	0	0
Asthma	1 (0.7)	1	0	0
Epistaxis	1 (0.7)	1	0	0
Rhinorrhoea	1 (0.7)	1	0	0
Upper respiratory tract inflammation	1 (0.7)	1	0	0
Gastrointestinal disorders	30 (19.7)	46	23 (15.1)	36
Abdominal distension	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1
Abdominal pain	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Abdominal pain upper	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2
Constipation	2 (1.3)	2	0	0
Diarrhoea	9 (5.9)	9	8 (5.3)	8
Dyspepsia	2 (1.3)	2	0	0
Nausea	14 (9.2)	14	12 (7.9)	12
Stomach discomfort	5 (3.3)	5	4 (2.6)	4
Vomiting	9 (5.9)	9	8 (5.3)	8
Hepatobiliary disorders	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Liver disorder	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (3.3)	5	4 (2.6)	4
Erythema	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Pruritus	1 (0.7)	1	0	0
Rash	3 (2.0)	3	3 (2.0)	3
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (1.3)	2	0	0
Muscle spasms	1 (0.7)	1	0	0
Muscular weakness	1 (0.7)	1	0	0
Renal and urinary disorders	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Pollakiuria	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
General disorders and administration site conditions	5 (3.3)	5	3 (2.0)	3
Chest discomfort	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Chills	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1

(Continued)

Table 5. (Continued)

System organ class and Preferred term ¹⁾	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Feeling abnormal	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Thirst	1 (0.7)	1	0	0
Investigations	41 (27.0)	51	23 (15.1)	31
Alanine aminotransferase increased	8 (5.3)	8	4 (2.6)	4
Aspartate aminotransferase increased	7 (4.6)	7	3 (2.0)	3
Blood bilirubin increased	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Blood glucose decreased	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Blood potassium increased	2 (1.3)	2	2 (1.3)	2
Eosinophil count increased	16 (10.5)	16	11 (7.2)	11
Gamma-glutamyltransferase increased	4 (2.6)	4	3 (2.0)	3
Blood urine present	2 (1.3)	2	1 (0.7)	1
Neutrophil count decreased	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
White blood cell count decreased	4 (2.6)	4	1 (0.7)	1
White blood cell count increased	1 (0.7)	1	0	0
Platelet count increased	1 (0.7)	1	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.7)	1	1 (0.7)	1
Injury, poisoning and procedural complications	2 (1.3)	2	0	0
Arthropod sting	1 (0.7)	1	0	0
Joint sprain	1 (0.7)	1	0	0

¹⁾MedDRA version 9.1

なお、投与終了・中止時の臨床効果が無効と判定された7例の患者のうち、原因菌が特定された *S. pneumoniae* (penicillin-intermediate resistant かつ macrolide-resistant) と BLNAS の複数菌感染1例 (市中肺炎患者)、BLNAS の単数菌感染1例 (市中肺炎患者) は、いずれも菌の消失が確認されており、また、投与終了・中止7日後の臨床効果は有効と判定された。

微生物学的効果判定が可能であった原因菌50株の投与終了・中止時の菌消失率が100%であったため、本試験では AUC_{0-24h}/MIC あるいは C_{max}/MIC と菌消失率との相関を検討するにいたらなかった。なお、*S. pneumoniae* に対してキノロン系抗菌薬が十分な臨床効果を得るためには AUC/MIC が30以上必要であるとの報告¹²⁾があるが、本試験で微生物学的効果判定が可能であった *S. pneumoniae* 19株が分離された患者の AUC_{0-24h}/MIC はすべて30以上であり、PK-PDパラメータとしての AUC_{0-24h}/MIC の有用性を支持する結果であった。

また、本試験と並行して、中国でもLVFX 500 mg 1日1回投与の有効性および安全性が検討されている (YY. Zhang et al., personal communication)。その試験においても呼吸器感染症に対する投与終了・中止時の臨床効果の有効率が97.3% (747/768例) と良好な有効性が確認されており、呼吸器感染症に対してLVFX 500 mg の1日1回投与は、欧米のみならず日本人を含むアジア人に対しても十分な有効性を発揮しえる用法・用量であることが確認された。

本試験ではLVFX 500 mg を1日1回投与し、さらに血漿中薬物濃度を測定することで、定常状態における患者ごとの薬物動態パラメータをベイズ推定にて算出した

が、 C_{max} は $6.35 \pm 2.04 \mu\text{g/mL}$ (平均値 \pm 標準偏差) と、健康成人を対象に500 mg 1日1回7日間投与した時の C_{max} $6.32 \mu\text{g/mL}$ とほぼ同様な値が得られた。また、本試験は非盲検非対照試験としたが、従来の用法・用量である100 mg 1日3回と比較した500 mg 1日1回の有用性は、*S. pneumoniae* を対象にしたモンテカルロシミュレーションで検討されている¹³⁾。そこでは、PK-PDパラメータである AUC_{0-24h}/MIC が30以上である割合は、100 mg 1日3回と500 mg 1日1回のいずれの用法・用量でも大きな差は認められなかったものの、薬剤耐性菌の出現を抑制しえると考えられる C_{max}/MIC が5以上の割合は、100 mg 1日3回が31.4% であるのに対し、500 mg 1日1回が93.5% であった。すなわち、従来の用法・用量である100 mg 1日3回よりも、500 mg 1日1回の C_{max}/MIC が高く、PK-PD理論に基づいて菌の耐性化の進展抑制を考えた場合、500 mg 1日1回の有用性が示唆されている。抗菌薬にとって耐性菌の出現は避けることができな課題であるものの、原因菌の感受性の変遷をふまえたうえで、現時点において最適と考えられる用法・用量をPK-PDの観点から検討し直すことは、優れた抗菌薬を長きにわたって使用していくうえで意義のあることと思われる。

重篤な副作用と投与中止にいたった副作用はすべてLVFX投与中止後に回復した。発現した副作用は軽度または中等度であり、いずれもLVFX 100 mg 1日3回投与で認められている副作用であった。LVFXを対照薬として用い、新GCP下で実施された sitafloxacin (STFX)、moxifloxacin (MFLX)、garenoxacin (GRNX) の第III相比較試験¹⁴⁻¹⁶⁾をみると、LVFX 100 mg 1日3回投

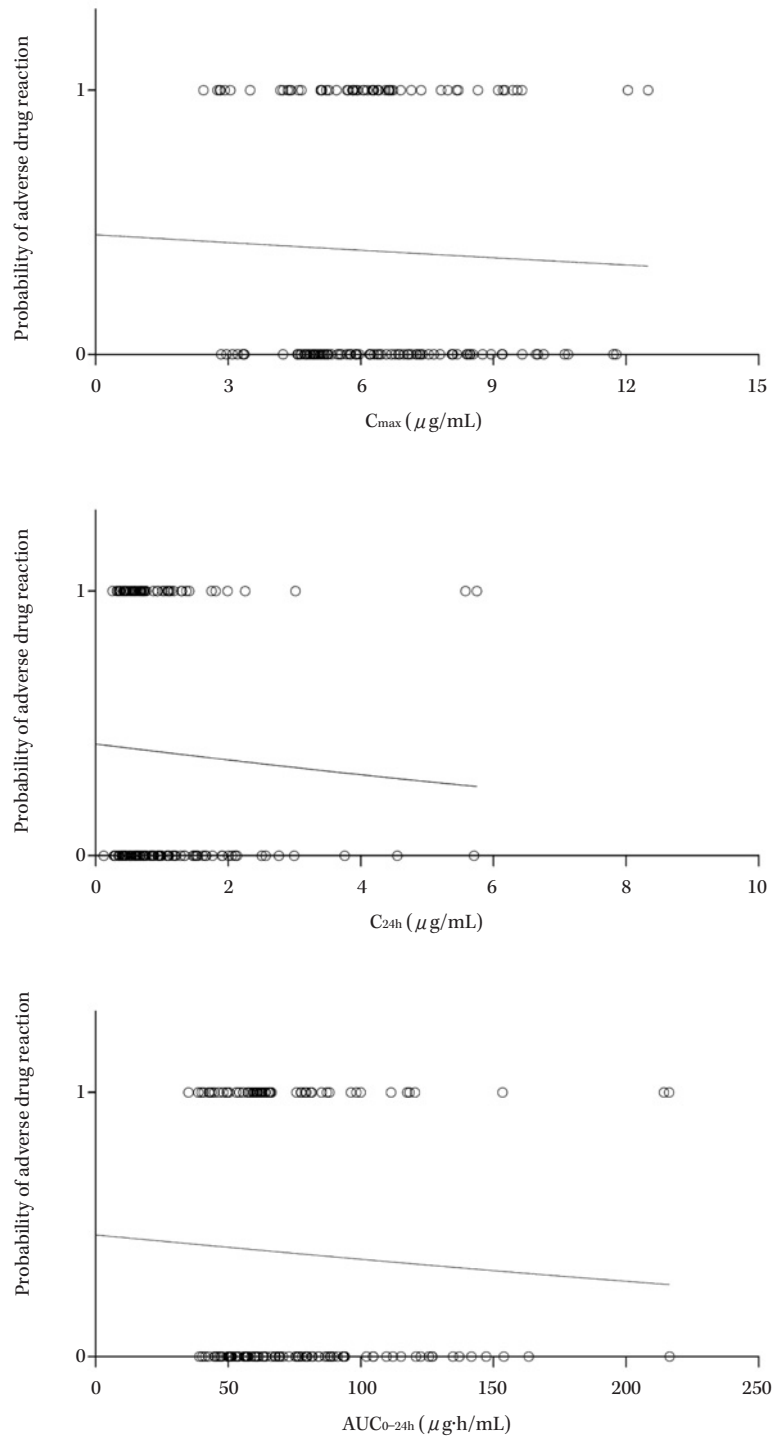


Fig. 2. Adverse drug reaction probability versus pharmacokinetic parameters.
N = 151

Vertical scale

1: patients with adverse drug reaction 0: patients without adverse drug reaction

Each line shows the estimated adverse drug reaction probability with a logistic regression model.

Circles represent observed responses (0 no event; 1 event occurrence).

与時の有害事象発現率は33.3~70.3%，副作用発現率は11.1~27.1%の範囲にあった。LVFX 500 mg 1日1回投与で実施した本試験の有害事象および副作用発現率はそ

れぞれ59.2%，39.5%であり，LVFX 100 mg 1日3回投与と比べ，副作用発現率がやや高いと思われるものの，前述したとおり報告された副作用のなかに重度や，未知

Table 6. Pharmacokinetic parameters

Diagnosis	n		C _{max} (μ g/mL)	C _{24h} (μ g/mL)	AUC _{0-24h} (μ g·h/mL)
Total	151	mean \pm SD	6.35 \pm 2.04	1.05 \pm 0.95	75.85 \pm 33.56
		median	6.07	0.73	65.12
		min, max	2.44, 12.50	0.12, 5.75	35.01, 216.48
Community-acquired pneumonia	106	mean \pm SD	6.35 \pm 1.93	0.95 \pm 0.79	73.51 \pm 30.34
		median	6.01	0.70	63.73
		min, max	2.44, 11.78	0.12, 5.71	35.01, 216.48
Secondary infection of chronic respiratory diseases	31	mean \pm SD	6.66 \pm 2.15	1.22 \pm 1.01	82.56 \pm 34.86
		median	6.40	1.01	76.77
		min, max	2.81, 12.50	0.43, 5.75	38.74, 216.27
Acute bronchitis	14	mean \pm SD	5.60 \pm 2.53	1.44 \pm 1.66	78.66 \pm 50.94
		median	5.29	0.67	54.50
		min, max	2.76, 12.05	0.35, 5.58	41.31, 214.28

の事象は認められなかった。副作用のうち最も発現頻度が高かったのは悪心の7.9%であり、次いで好酸球数増加7.2%、頭痛、下痢および嘔吐がそれぞれ5.3%であった。さらに、本試験での血漿中薬物濃度の範囲では、薬物動態パラメータ(C_{max}, C_{24h}, および AUC_{0-24h})の増加に伴う有害事象または副作用の発現率の増加傾向は認められず、LVFXの用法・用量を100 mg 1日3回から500 mg 1日1回に変更することで安全性のリスクが急激に上昇することはないと思われた。

以上のとおり、LVFX 500 mg 1日1回7日間経口投与は、成人の市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、または急性気管支炎に対して、100 mg 1日3回投与と同等以上の十分な治療効果が期待できるとともに、安全性に重大な問題は認められなかった。さらに、100 mg 1日3回よりも高いC_{max}/MICが得られるため、PK-PDの観点から薬剤耐性菌のさらなる出現を抑制することが期待される。限られた患者数での検討であるため、今後さらなる臨床経験を積み重ね、引き続き安全性を検討していく必要があると考えるものの、今後のLVFXの用法・用量として500 mg 1日1回が有効性、薬剤耐性菌の出現を防止する観点からも有用な用法・用量であると考えられた。

謝 辞

本試験の実施に際し、ご参加いただいた下記施設の責任医師の先生方に深謝いたします(敬称略)。

山崎泰宏(独立行政法人国立病院機構道北病院)、大道光秀(医療法人社団大空会大道内科・呼吸器科クリニック)、佐藤和男(医療法人佐藤病院)、武田博明(社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院)、池田英樹(財団法人三友堂病院)、齋藤武文(独立行政法人国立病院機構茨城東病院)、吉村邦彦(国家公務員共済組合連合会虎の門病院)、萩原恵里(医療法人回生会ふれあい横浜ホスピタル)、荒井康男(あらいクリニック)、小田切繁樹(小田切呼吸器科クリニック)、山本雅史(社団法人日本海員掖

済会名古屋掖済会病院)、沖本二郎(川崎医学振興財団川崎病院)、米山浩英(医療法人社団清和会笠岡第一病院)、原宏紀(財団法人淳風会倉敷第一病院)、川西正泰(特定医療法人緑社会金田病院)、守屋修(守屋おさむクリニック)、荒木潤(山口県立総合医療センター)、宮脇裕史(香川県立中央病院)、中村洋之(総合病院坂出市立病院)、山地康文(三豊総合病院)、関雅文(国立大学法人長崎大学医学部・歯学部附属病院)、井上祐一(健康保険諫早総合病院)、福島喜代康(日本赤十字社長崎原爆諫早病院)、山崎透(大分県立病院)、仲間薫(独立行政法人国立病院機構大分医療センター)、比嘉太(国立大学法人琉球大学医学部附属病院)、大山泰一(医療法人緑寿会小禄病院)、新里敬(特定医療法人敬愛会中頭病院)、伊志嶺朝彦(特定医療法人敬愛会ちばなクリニック)

(試験実施当時の所属による)

文 献

- 1) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘, レボフロキサシン-サーベイランスグループ: 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. Jpn J Antibiot 2006; 59: 428-51
- 2) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: 2002年度多施設由来の臨床分離菌に対する gatifloxacin の抗菌力—呼吸器および尿路からの分離菌—. 日化療会誌 2004; 52: 771-86
- 3) 横田伸一, 佐藤 清, 吉田 繁, 藤井暢弘: フルオロキノロン耐性 *Streptococcus pneumoniae* の検出状況と分子疫学的検討. 感染症学雑誌 2004; 78: 428-34
- 4) Lister P D, Sanders C: Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 79-86
- 5) Lacy M K, Lu W, Xu X, Tessier P, Nicolau D, Quintiliani R, et al: Pharmacodynamic comparisons of levofloxacin, ciprofloxacin, and ampicillin against *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* model of infection. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 672-7
- 6) Andes D, Craig W A: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. Int J

- Antimicrob Agents 2002; 19: 261-8
- 7) Madaras-Kelly K J, Demasters T A: *In vitro* characterization of fluoroquinolone concentration/MIC antimicrobial activity and resistance while simulating clinical pharmacokinetics of levofloxacin, ofloxacin, or ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 37: 253-60
 - 8) 斉藤昭弘, 小口健一, 原田吉将, 篠田育男, 米田尚生, 岡野 学, 他: 腎機能障害者における Levofloxacin の体内動態の検討。CHEMOTHERAPY 1992; 40: 188-95
 - 9) 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 1997; 45: 762-78
 - 10) Okazaki O, Aoki H, Hakusui H: High-performance liquid chromatographic determination of (S)-(-)-ofloxacin and its metabolites in serum and urine using a solid-phase clean-up. *J Chromatogr* 1991; 563: 313-22
 - 11) 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 1991; 39: 687-9 日化療会誌 1995; 43 (11号巻頭)
 - 12) Nightingale C H, Grant E M, Quintiliani R: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of levofloxacin. *Chemotherapy* 2000; 46 (S-1): 6-14
 - 13) 谷川原祐介, 清水貴子, 戸塚恭一: Levofloxacin 500 mg 経口投与時の母集団薬物動態/薬力学解析。日化療会誌 2009; 57 (S-2): S47-54
 - 14) 小林宏行, 渡辺 彰, 中田紘一郎, 和田光一, 二木芳人, 河野 茂: 呼吸器感染症に対する sitafloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 2008; 56 (S-1): 36-48
 - 15) 小林宏行, 青木信樹, 二木芳人, 渡辺 彰, 河合 伸, 小田切繁樹, 他: 市中肺炎に対する levofloxacin を対照薬とした BAY12-8039 (moxifloxacin) 第 III 相二重盲検比較試験。日化療会誌 2005; 53 (S-3): 27-46
 - 16) 小林宏行, 渡辺 彰, 青木信樹, 小田切繁樹, 河合伸, 二木芳人, 他: 細菌性肺炎を対象とした garenoxacin の臨床第 III 相比較試験。日化療会誌 2007; 55 (S-1): 127-43

Clinical response of levofloxacin 500 mg qd to respiratory tract infection

Shigeru Kohno¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Nobuki Aoki³⁾,
Yoshihito Niki⁴⁾, Junichi Kadota⁵⁾, Jiro Fujita⁶⁾,
Katsunori Yanagihara⁷⁾, Mitsuo Kaku⁸⁾ and Seiji Hori⁹⁾

¹⁾ Nagasaki University Hospital, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

²⁾ Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

³⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁴⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

⁵⁾ Department of Internal Medicine 2, Oita University Faculty of Medicine

⁶⁾ Department of Medicine and Therapeutics Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

⁷⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Hospital

⁸⁾ Department of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁹⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

We evaluated the efficacy and safety of LVFX 500 mg qd administered for 7 days to 152 Japanese patients with respiratory tract infection in an open uncontrolled clinical study. We also studied the possible correlation of the incidence of adverse event and adverse drug reactions (ADRs) with individual pharmacokinetic (PK) parameters estimated by the Bayesian method.

Clinical efficacy was 95.1% (136/143 patients), and bacteriological efficacy 100% (45/45 patients). All causative organisms (50 strains), including those commonly separated, i.e., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, and *Klebsiella pneumoniae*, were eradicated with treatment in patients eligible for bacteriological efficacy assessment.

ADRs were reported in 60 patients at an incidence of 39.5%. A liver disorder was reported as a serious adverse drug reaction in a patient administered LVFX. The patient discontinued taking LVFX and recovered through hospitalization and medical treatment. No ADRs were severe and all had already been reported as LVFX ADRs.

Neither the incidence of adverse events nor ADRs was exposure-dependent in the LVFX plasma concentration range observed in this study.

In conclusion, LVFX 500 mg qd appears to have efficacy comparable or superior to that of the current standard dosage and presents no significant safety problem.