

【原著・臨床】

市中肺炎における levofloxacin 注射剤の ceftriaxone sodium を対照とした第 III 相比較試験

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⁾ 社会福祉法人 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

(現 同大学感染制御部)

(平成 22 年 11 月 10 日受付・平成 23 年 3 月 8 日受理)

成人の非定型病原体を除く細菌性市中肺炎に対する levofloxacin (LVFX) 注射剤の有効性、安全性を検討する目的で、ceftriaxone (CTRX) 注射剤を対照薬として、多施設共同、無作為化(中央登録方式)、オープンラベル、非劣性検証試験を実施した。用法・用量および投与期間は、LVFX 群は 1 回 500 mg 1 日 1 回、CTRX 群は 1 回 1 g 1 日 2 回点滴静注、投与期間は 7~14 日間とした。

臨床効果：投与終了・中止時の有効率は、LVFX 群で 88.5% (92/104 例)、CTRX 群で 88.8% (79/89 例)、群間差は -0.3% (95% 信頼区間：-9.3~8.7) であり、LVFX の CTRX に対する非劣性が検証された。

細菌学的効果：投与終了・中止時の陰性化率は LVFX 群で 96.7% (59/61 例)、CTRX 群で 97.8% (44/45 例)、群間差は -1.1% (95% 信頼区間：-7.3~5.1) であった。

安全性：副作用発現率は、LVFX 群で 53.7% (73/136 例)、CTRX 群で 56.9% (70/123 例) であり、群間差は -3.2% (95% 信頼区間：-15.4~8.9) であった。

以上のことから、LVFX 注射剤は、非定型病原体を除く細菌性市中肺炎に対して 1 回 500 mg 1 日 1 回投与で CTRX 1 回 1 g 1 日 2 回投与と同様に十分な治療効果ならびに安全性の高い薬剤であることが確認された。

Key words: levofloxacin injection, community-acquired pneumonia, randomized-controlled trial

Levofloxacin (LVFX) は、第一三共株式会社が創製したキノロン系薬であり、日本では 1993 年 10 月に経口剤の製造承認を取得し、海外においては注射剤も含め、現在までに 120 以上の国と地域で上市されている。LVFX は、細菌特有のトポイソメラーゼ IV および DNA ジャイレースによる DNA 複製を阻害することにより強い抗菌力を示す。特に呼吸器感染症の主要原因微生物である *Streptococcus pneumoniae* 等のグラム陽性菌、*Haemophilus influenzae* や *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 等のグラム陰性菌、ならびに *Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia (Chlamydia) pneumoniae*、*Legionella pneumophila* の非定型肺炎の原因菌(以下、非定型病原体という)に対し抗菌作用を示す^{1,2)}。

肺炎は呼吸器感染症の代表的な疾患であり、急性呼吸器感染症では最も重症度が高く、また罹患率および死亡率ともに高い疾患として重要視されている。本邦では、入院加療を必要とする肺炎患者の治療には β -ラクタム系注射剤が第一選択薬として汎用されているが、これらは *M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、*L. pneumophila* に対する治療効果が期待できない。また、*S. pneumoniae* および *H. influenzae* におけるペニシリン系やマクロライド系薬に対する耐性菌の分離頻度の増加も報告されている³⁾。一方、市中肺炎のなかでも肺炎球菌性肺炎やレジオネラ肺炎は、急速に病態が進展し重症化する可能性がある⁴⁾ので、注意すべき肺炎とされている。

国内で実施した、市中肺炎および慢性呼吸器病変の二次感

*長崎県長崎市坂本 1-7-1

染を対象とした LVFX 500 mg 1 日 1 回点滴静注のオープン臨床試験では、入院加療を必要とする呼吸器感染症患者において十分な有効性を期待できる成績が得られた。

今回、市中肺炎のうち非定型病原体を除く細菌性肺炎による入院患者に対する LVFX 注射剤の有効性および安全性を客観的に評価することを目的とし、β-ラクタム系注射剤のうち幾つかの臨床試験⁷⁻⁹⁾があり、本邦での推奨薬剤¹⁾の一つである ceftriaxone (CTRX) 注射剤を対照薬とした比較試験を実施したので、その成績を報告する。

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。

I. 対象と方法

1. 対象

本試験は、2007 年 11 月から 2008 年 10 月にかけて、全国 87 の医療機関で実施された。

対象患者は 20 歳以上 79 歳以下の非定型病原体を除く細菌性の市中肺炎と診断され、治験責任医師または治験分担医師が入院加療が必要と判断した患者とした。なお、本試験に先立ち、試験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて文書を用いて十分な説明をしたうえで、試験参加について自由意思により文書で同意 (自署) した患者を対象とした。なお、本試験は各医療機関の治験審査委員会の承認を得て実施した。

選択基準は、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」⁹⁾を参考に、治験薬投与開始日またはその前日に以下の症状・所見基準を満たす患者とした。すなわち、胸部 X 線あるいは胸部 CT 検査で、新たに急性の浸潤影が出現し、体温 37.0°C 以上 (腋窩) の発熱があり、咳嗽、喀痰 (膿性痰)、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状または湿性ラ音を認める患者のうち、CRP 増加 (1.0 mg/dL 以上) または白血球数増多 (9,000/mm³ 以上) の 2 項目中 1 項目以上を満たす患者を対象とした。

なお、非定型肺炎が疑われる患者や、てんかんなどの痙攣性疾患を合併するまたはこれらの既往歴を有する患者、重度の心機能障害あるいは肝機能障害が認められている患者、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対象から除外した。

2. 試験薬剤

試験薬剤は以下の 2 群とした。

- i) 被験薬 (LVFX) : 1 バッグ中に LVFX を 500 mg 含有し生理食塩液に溶解した黄色～緑黄色の澄明色の注射用製剤 (100 mL)
- ii) 対照薬 (CTRX) : 1 バッグ中、上室に白色～帯淡黄白色の結晶性の粉末である日局セフトリアキソンナトリウム水和物 (セフトリアキソンナトリウム) 1 g (力価)、下室に溶解液として日局生理食塩液

(100 mL) を添付した注射用製剤

なお、本試験に使用した対照薬は中外製薬株式会社より提供を受けた。

3. 患者の割付方法

患者選択のバイアスを回避するために、中央登録による薬剤の無作為化割付を行った。

施設を層とした置換ブロック法により、各患者に対して LVFX 群、CTRX 群のいずれかを無作為に割り付けた。

治験責任医師または治験分担医師は、文書による患者からの同意を取得した後、適格と判断した患者について、登録用紙に必要な事項を記入のうえ、登録センターに FAX にて送付した。

登録センターは登録用紙の内容を確認した後、ただちに治験責任医師または治験分担医師に登録の可否とともに、患者を登録した場合は実施医療機関ごとの登録受付順に、割付表に従って割り付けられた投与群および症例番号を通知した。

治験責任医師または治験分担医師は、患者が登録されるまで治験薬を処方しないこととした。

4. 投与方法

被験薬 (LVFX 群) : 1 回 500 mg を 1 日 1 回、約 60 分間かけて点滴静注した。なお、初回投与から次の投与までは 6 時間以上あけることとし、また同一の点滴ラインから同時に他の薬剤を投与しないこととした。

対照薬 (CTRX 群) : 1 回 1 g (力価) を添付の溶解液に溶解し、1 日 2 回 (朝・夕)、約 30 分間かけて点滴静脈内投与した。溶解後は 24 時間以内に使用することとし、また初回投与を 13 時以後に行った場合は、2 回目の投与は翌日に行った。

投与期間は、いずれの群も 7～14 日間とした。

なお、投与開始日から 3 日間投与した後に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は、治験薬の投与を終了・中止してもよいこととした。

5. 併用禁止薬および併用禁止療法

治験薬の投与期間中 (投与開始～投与終了・中止) 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・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 (G-CSF など)、プレドニゾン換算 10 mg/日を超える副腎皮質ステロイドの全身および吸入投与、フルルビプロフェンアキセチル静注、フルルビプロフェンアキセチル静注以外の非ステロイド性消炎鎮痛剤および解熱鎮痛剤 (全身投与) の連用 (頓用は併用可、抗血栓作用を目的とした低用量アスピリン投与は併用可)、カルシウム含有の注射剤または輸液、および他の開発中の薬剤の併用を禁止した。ただし、マクロライド少量投与および副腎皮質ステロイドは、治験薬投与開始 14 日前から試験薬の投与が終了するまでの期間は、新規投薬開始および投与量の変更

Table 1. Clinical response evaluation criteria

Evaluation item	Response	No response	Unassessable
Body temperature	Decrease to < 37°C	Not meeting the criterion for response	Assessment not possible
Chest X-ray score	Decrease to ≤ 70% of baseline		
WBC	Decrease to < 9,000/mm ³		
CRP	Decrease to ≤ 30% of baseline		

A positive clinical response was established when clinical response evaluation criteria were met for all 4 items or for 3 items if no progress was observed for the remaining item.

を行わないこととした。

また、治験薬の投与期間中（投与開始～投与終了・中止）の気管支肺胞洗浄療法および気管支鏡検査も禁止した。

6. 調査項目および実施時期

1) 患者背景

治験薬投与開始前に、性別、年齢、身長、体重、感染症診断名、現病歴、基礎疾患・合併症とその重症度、薬物アレルギー歴、血圧、SpO₂またはPaO₂、意識障害の有無、ショックの有無、呼吸数を患者背景として調査した。

2) 症状・所見

投与開始前、投与開始3日後、投与開始7日後、投与終了・中止時、最終観察日（投与終了・中止日の7～14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。また、投与開始前、投与開始3日後、投与開始7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（定量値）の検査を行った。

3) 胸部X線

投与開始前、投与開始3日後、投与開始7日後、投与終了・中止時に胸部X線撮影を実施した。なお、必要に応じて最終観察日にも実施した。また、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」⁹⁾を参考に胸部X線陰影点数（肺炎スコア）を判定した。

4) 微生物学的検査

投与開始前、投与開始3日後、投与開始7日後、投与終了・中止時に喀痰等を採取し、各治験実施医療機関の方法により、検体中の細菌の分離・同定および菌数測定を実施した。原因菌または投与後出現菌と推定される菌株は微生物学的検査集中検査機関（三菱化学メディエンス株式会社）に送付し、同定結果の確認および各種抗菌薬に対する感受性測定などを実施した。各種抗菌薬に対する感受性はClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に準じた微量液体希釈法で測定した。

また、投与開始前に各医療機関において *S. pneumoniae* およびレジオネラ尿中原抗原検査を、三菱化学メディエンス株式会社において *M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、*L. pneumophila* の血清抗体価測定を実施した。

5) 臨床検査

投与開始前および投与終了・中止時に以下の項目の臨床検査を実施した。また、必要に応じて投与開始3日後、投与開始7日後にも実施した。

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)、 γ -GTP、乳酸脱水素酵素 (LDH)、ALP、総ビリルビン、クレアチンキナーゼ (CK (CPK))、CRP、BUN、血清クレアチニン、血清電解質 (Na、K、Cl)、血糖〕、尿検査〔定性（糖、蛋白、潜血）〕

6) 有害事象

有害事象は、有害事象観察期間（治験薬投与開始から最終観察まで）に起こる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、または病気であり、当該治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。

なお、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いこととし、また合併症については治験薬投与中に悪化した場合は有害事象として取り扱った。

臨床検査値異常変動は、治験薬投与開始から投与終了・中止時までの臨床検査値の異常値について、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」¹⁰⁾を参考に、臨床的に有意な変動である場合を有害事象とした。

なお、注射部位反応とは、輸液および薬剤（治験薬でない薬剤も含む）を静脈内投与した注射部位より体幹側の前腕および上腕に発現した事象であり、紅斑、掻痒感、疼痛などの症状・所見を伴う局所的な事象とした。

7. 判定方法およびその基準

1) 感染症重症度

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」⁹⁾の判定基準により、「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階で判定した。

2) 有効性

主要評価項目は、評価判定委員会が判定した投与終了・中止時の臨床効果とし、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法」⁹⁾の判定基準を参考に、「有効」、「無効」の2段階または「判定不能」で判定した (Table 1)。

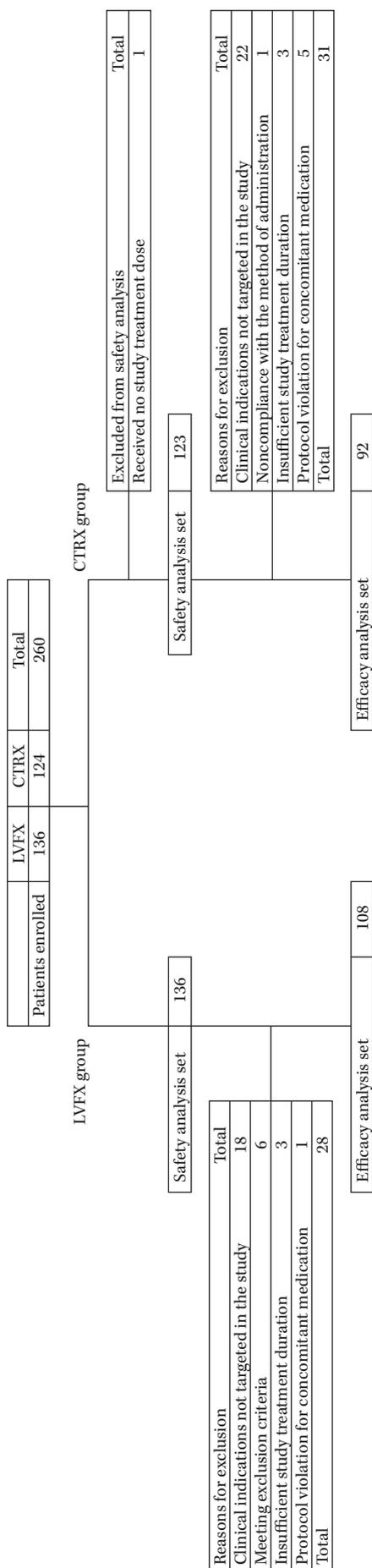


Fig. 1. Subject disposition.

副次評価項目は、評価判定委員会判定による投与開始3日後、最終観察時の臨床効果、評価判定委員会判定による投与終了・中止時の細菌学的効果、治験責任医師または治験分担医師判定による投与終了・中止時の臨床効果とした。

なお、投与終了・中止時の細菌学的効果については、症例ごとに「消失または推定消失」、「減少または部分消失」、「存続」および「判定不能」で判定した（陰性化率）。また、個々の原因菌の消長を「消失」、「存続」および「判定不能」で判定した（菌消失率）。

3) 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」の一部変更について¹¹⁾』を参考に「軽度」、「中等度」、「重度」で判定した。

また、治験薬との因果関係を、投与と有害事象発現までの時間的相関、治験薬以外の要因（併用薬、原疾患、合併症等）の有無等を勘案して、「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連あるかもしれない」、「関連なし」の4段階で判定し、「関連なし」以外の有害事象を副作用とした。

8. 盲検化による評価判定

LVFX注射剤とCTR注射剤は製剤の外観および用法・用量が異なり、識別不能性を確保することが困難であることから、本試験はオープンラベル試験として実施した。治験責任医師または治験分担医師には患者の割付結果が明らかになってしまうため、臨床効果判定にバイアスがかかることとなる。そこで、バイアスを回避するために本試験ではProspective, Randomized, Open-labeled Blinded End-points design (PROBE)法を採用した。すなわち、患者がいずれの群に割り付けられたかを盲検化したうえで、第三者である評価判定委員会が臨床効果および細菌学的効果等の重要な有効性エンドポイントの評価を行うこととした。

医学専門家は、評価判定委員会での盲検性を確保するため、評価判定委員会検討資料中の投与群およびLVFX群で発現頻度が高いと考えられる注射部位反応などに関する情報などについてマスキングを行った。マスキングされた検討資料は治験薬割付責任者が評価順序を無作為化した。

評価判定委員会は、その検討資料を用いて以下の評価を行った。

- i) 胸部X線陰影点数の判定
- ii) 主要評価判定（終了・中止時の臨床効果判定）
- iii) 副次的評価判定（投与開始3日後、最終観察の臨床効果判定、終了・中止時の細菌学的効果および投与後出現菌の判定）

なお、評価判定委員会は、安全性評価および症例検討会で決定した症例採否を確認し、疑義事項がある場合には治験責任医師または症例検討会へ意見を提出すること

Table 2. Subject summaries

Characteristics	Treatment group	LVFX	CTRX	P value
	Evaluable number	108	92	
Severity of infection ^{a)}	Mild	20 (18.5)	15 (16.3)	0.717
	Moderate	76 (70.4)	66 (71.7)	
	Severe	9 (8.3)	8 (8.7)	
	Unassessable	3 (2.8)	3 (3.3)	
Gender	Male	68 (63.0)	51 (55.4)	0.280
	Female	40 (37.0)	41 (44.6)	
Age (at the time of informed consent) (years)	Mean ± SD	58.5 ± 15.7	58.9 ± 16.1	0.851
Body weight (kg)	Mean ± SD	55.3 ± 10.5	55.5 ± 14.1	0.911
BMI	Mean ± SD	21.3 ± 3.5	21.3 ± 4.3	0.945
Ccr ^{b)} (mL/min)	Mean ± SD	82.6 ± 28.8	80.1 ± 28.6	0.552
Presence of underlying/concomitant disease (s)	No	23 (21.3)	15 (16.3)	0.370
	Yes	85 (78.7)	77 (83.7)	
Chest X-ray score assessed by Evaluation Committee (points) ^{c)}	0	0 (0.0)	0 (0.0)	0.578
	1	0 (0.0)	1 (1.1)	
	2	11 (10.2)	8 (8.7)	
	3	36 (33.3)	24 (26.1)	
	4	18 (16.7)	19 (20.7)	
	5	11 (10.2)	16 (17.4)	
	6	20 (18.5)	14 (15.2)	
	7	4 (3.7)	3 (3.3)	
	8	4 (3.7)	4 (4.3)	
	9	0 (0.0)	0 (0.0)	
10	0 (0.0)	0 (0.0)		
Body temperature (°C)	Mean ± SD	38.25 ± 0.85	38.27 ± 0.82	0.868
WBC (/μL)	Mean ± SD	12,776.9 ± 4,899.3	13,264.2 ± 5,020.5	0.489
CRP (mg/dL)	Mean ± SD	14.02 ± 8.83	14.10 ± 9.52	0.950
Use of antimicrobial chemotherapy within 7 days before study treatment	No	93 (86.1)	77 (83.7)	0.634
	Yes	15 (13.9)	15 (16.3)	
Concomitant pharmacological treatment (s)	No	15 (13.9)	9 (9.8)	0.373
	Yes	93 (86.1)	83 (90.2)	
Concomitant nonpharmacological treatment (s)	No	36 (33.3)	23 (25.0)	0.198
	Yes	72 (66.7)	69 (75.0)	

Figures in parentheses are percentages.

^{a)} Severity was assessed based on criteria in proposed Clinical Evaluation Methods for New Antimicrobial Agents to Treat Respiratory Infections⁹⁾ of the Japanese Society of Chemotherapy

^{b)} Ccr was calculated using the Cockcroft-Gault formula

^{c)} Excluding 4 assigned to LVFX and 3 assigned to CTRX groups, who had clinical indications not targeted in the study as assessed by Evaluation Committee

とした。

9. 統計学的手法

有効性解析の主たる対象集団は、治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set (PPS)) とし、主要評価項目である評価判定委員会判定による投与終了・中止時の有効率 (有効患者数/有効性解析対象患者数) の差 (LVFX 群の有効率 - CTRX 群の有効率) の点推定値を求め、正規近似に基づく両側 95% 信頼区間 (95%CI) を算出した。両側 95%CI の下限値が -10% 以上の場合、LVFX 群の CTRX 群に対する非劣性が検証できたものと判定した。なお、PPS では臨床効果が「判定不能」は有効率算出の際の分母には含めなかった。また、副次評

価項目についても、投与群ごとに点推定値およびその両側 95%CI を求め、投与群間の差の点推定値およびその両側 95%CI を求めた。

安全性解析の主たる対象集団は、試験薬を 1 回も投与されていない、あるいは試験薬投与後のデータがまったくない患者を除外した集団とした。安全性解析の集計は ICH 国際医薬用語集 (MedDRA/J version 11.0) の基本語 (Preferred term) を用い、投与群ごとに有害事象および副作用発現率の点推定値を求め、その値の正規近似に基づく両側 95%CI を求め、投与群間の差の点推定値およびその両側 95%CI を求めた。

Table 3. Organism susceptibility to LVFX and CTRX

Causative organism	Study drug	Treatment Group	MIC ^{a)} (μ g/mL)							Data missing	Total
			≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4		
Gram-positive bacteria	LVFX	LVFX		4	2	9	17			6	38
		CTRX		1	1	3	23	1		2	31
	CTRX	LVFX	8	6	5	1	6	1	5	6	38
		CTRX	3	6	8	5	5	1	1	2	31
Gram-negative bacteria	LVFX	LVFX	29							4	33
		CTRX	19	1							20
	CTRX	LVFX	13	4	11	1				4	33
		CTRX	11	4	2	3					20
Total	LVFX	LVFX	29	4	2	9	17			10	71
		CTRX	19	2	1	3	23	1		2	51
	CTRX	LVFX	21	10	16	2	6	1	5	10	71
		CTRX	14	10	10	8	5	1	1	2	51

^{a)} Based on CLSI methodology

Table 4. Clinical efficacy at the end of treatment assessed by Evaluation Committee

Treatment group	Responders	Nonresponders	Unevaluable	Total	Efficacy (%) ^{a)} [95% confidence interval] ^{c)}	Intergroup difference ^{b)} [95% confidence interval] ^{c)}
LVFX	92 (85.2)	12 (11.1)	4 (3.7)	108 (100)	88.5 [82.3, 94.6]	-0.3 [-9.3, 8.7]
CTRX	79 (85.9)	10 (10.9)	3 (3.3)	92 (100)	88.8 [82.2, 95.3]	

Figures in parentheses are percentages.

^{a)} Number of responders per all included in the efficacy analysis set but excluding those unevaluable

^{b)} Rate in LVFX group minus rate in CTRX group

^{c)} Confidence intervals were calculated using normal approximation

II. 結 果

1. 症例構成

薬剤が割り付けられた患者は 260 例であり、そのうち、CTRX 群の 1 例を除いた 259 例に治験薬が投与された。治験薬が投与された全患者 (LVFX 群：136 例、CTRX 群：123 例) を安全性解析対象集団とした (Fig. 1)。治験薬が未投与の 1 例は、薬剤の割り付け後に臨床検査値 (ALT, AST) が除外基準に抵触することが判明したため、治験薬の投与が中止された。有効性解析対象集団は、LVFX 群で 108 例、CTRX 群で 92 例であった。不採用理由で最も多かった理由は「対象外疾患」であり、LVFX 群で 18 例、CTRX 群で 22 例であった。対象外疾患のうち、非定型肺炎あるいは非定型肺炎が疑われる患者が LVFX 群で 7 例、CTRX 群で 9 例と最も多く、次に胸部画像から膿胸や慢性呼吸器病変の二次感染と判定された患者が LVFX 群で 10 例、CTRX 群で 8 例と多かった。

2. 患者背景因子

感染症重症度、年齢、胸部 X 線陰影点数、併用療法の有無などの人口統計学およびその他の基準値の特性に群間で大きな差はなく、統計学的にも有意な差は認められなかった (Table 2)。

また、有効性解析対象集団 200 例のうち、投与開始時に原因菌 (評価判定委員会が判定) が分離された患者は 106 例であり、122 株が分離された。LVFX 群と CTRX 群から分離された菌株の MIC 分布に大きな差はみられなかった (Table 3)。

3. 有効性の評価

1) 主要評価項目

評価判定委員会による投与終了・中止時の有効率は、LVFX 群で 88.5% (92/104 例, 95%CI : 82.3~94.6)、CTRX 群で 88.8% (79/89 例, 95%CI : 82.2~95.3)、群間差は -0.3% (95%CI : -9.3~8.7) であり、群間差の 95% CI の下限値が -10% を上回ったため、LVFX の CTRX に対する非劣性が検証された (Table 4)。なお、評価判定委員会では、LVFX 群で 108 例中 4 例、CTRX 群で 92 例中 3 例の臨床効果は、評価不能で「判定不能」とした。

2) 副次評価項目

投与開始 3 日後の有効率は、LVFX 群で 45.2% (47/104 例, 95%CI : 35.6~54.8)、CTRX 群で 33.7% (30/89 例, 95%CI : 23.9~43.5) であり、群間差は 11.5% (95%CI : -2.2~25.2) であり、LVFX 群のほうが高い有効率であった。

Table 5. Individual causative organism eradication by MIC at the end of treatment

Causative organism	Treatment group	MIC ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)														Total	Eradication (%) ^{b)}
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128	Unknown		
Gram-positive bacteria	LVFX		4/4	2/2	9/9	16/17									5/6	36/38	94.7
	CTR	3/3	6/6	8/8	5/5	5/5	1/1	1/1							2/2	31/31	100
<i>S. aureus</i>	LVFX		4/4	2/2											4/5	10/11	90.9
	CTR						1/1	1/1							2/2	4/4	100
MSSA	LVFX		4/4	2/2												6/6	100
	CTR						1/1	1/1							2/2	2/2	100
<i>S. pneumoniae</i>	LVFX				9/9	16/17									1/1	26/27	96.3
	CTR	3/3	5/5	8/8	5/5	5/5										26/26	100
PRSP ^{c)}	LVFX					1/1										1/1	100
	CTR					1/1	1/1									2/2	100
PISP ^{c)}	LVFX				3/3	4/4										7/7	100
	CTR			1/1	3/3	4/4										8/8	100
PSSP ^{c)}	LVFX				6/6	11/12										17/18	94.4
	CTR	3/3	5/5	7/7	1/1											16/16	100
Macrolide-resistant ^{d)}	LVFX				6/6	13/14										19/20	95.0
	CTR	2/2	3/3	8/8	5/5	5/5										23/23	100
Macrolide-susceptible ^{d)}	LVFX				3/3	3/3										6/6	100
	CTR	1/1	2/2													3/3	100
<i>S. mitis</i>	LVFX																—
	CTR		1/1													1/1	100
Gram-negative bacteria	LVFX	29/29													4/4	33/33	100
	CTR	10/11	4/4	2/2	3/3											19/20	95.0
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	LVFX	3/3														3/3	100
	CTR	1/1	1/1		2/2											4/4	100
<i>K. pneumoniae</i>	LVFX	1/1													2/2	3/3	100
	CTR	3/4														3/4	75.0
<i>K. oxytoca</i>	LVFX	1/1														1/1	100
	CTR																—
<i>E. cloacae</i>	LVFX																—
	CTR				1/1											1/1	100
<i>H. influenzae</i>	LVFX	24/24													2/2	26/26	100
	CTR	6/6	3/3	2/2												11/11	100
BLNAR ^{e)}	LVFX	11/11														11/11	100
	CTR			1/1												1/1	100
BLNAS ^{e)}	LVFX	12/12														12/12	100
	CTR	5/5	3/3													8/8	100
BLPAR ^{e)}	LVFX	1/1														1/1	100
	CTR	1/1		1/1												2/2	100
Total	LVFX	29/29	4/4	2/2	9/9	16/17									9/10	69/71	97.2
	CTR	13/14	10/10	10/10	8/8	5/5	1/1	1/1							2/2	50/51	98.0

Figures in parentheses are percentages.

^{a)} Based on CLSI methodology

^{b)} Numbers of pathogens eradicated at evaluation per all isolated at admission from evaluable patients

^{c)} Classified based on MIC of penicillin G as penicillin-susceptible (S; $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$), penicillin-intermediate (I; $0.12-1 \mu\text{g/mL}$), and penicillin-resistant (R; $\geq 2 \mu\text{g/mL}$)

^{d)} Classified based on MIC of clarithromycin as macrolide-susceptible (S; $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$) and macrolide-resistant (R; $\geq 1 \mu\text{g/mL}$)

^{e)} Classified based on MIC of ampicillin as ampicillin-susceptible (S; $\leq 1 \mu\text{g/mL}$), ampicillin-intermediate (I; $2 \mu\text{g/mL}$) and ampicillin-resistant (R; $\geq 4 \mu\text{g/mL}$)

最終観察時の有効率は、LVFX 群で 88.9% (80/90 例, 95% CI: 82.4~95.4), CTR 群で 83.8% (62/74 例, 95% CI: 75.4~92.2), 群間差は 5.1% (95% CI: -5.5~15.7) で

あり、いずれの群も投与終了・中止後も十分な効果を維持していた。

投与終了・中止時の陰性化率は、LVFX 群で 96.7%

Table 6. Incidence of adverse events and adverse drug reactions

	Adverse events		Intergroup difference ^{a)} (95% confidence interval) ^{b)}	Adverse drug reactions		Intergroup difference ^{a)} (95% confidence interval) ^{b)}
	LVFX	CTRX		LVFX	CTRX	
	N = 136	N = 123		N = 136	N = 123	
With events	99 (72.8)	88 (71.5)	1.2 (-9.7, 12.2)	73 (53.7)	70 (56.9)	-3.2 (-15.4, 8.9)
Injection site reactions	43 (31.6)	17 (13.8)	17.8 (7.9, 27.7)	35 (25.7)	9 (7.3)	18.4 (9.7, 27.1)
Events other than injection site reactions	80 (58.8)	85 (69.1)	-10.3 (-21.9, 1.3)	52 (38.2)	67 (54.5)	-16.2 (-28.2, -4.2)
Serious events	7 (5.1)	4 (3.3)	—	0 (0.0)	0 (0.0)	—
Events leading to treatment discontinuation ^{c)}	7 (5.1)	2 (1.6)	—	7 (5.1)	2 (1.6)	—

Figures in parentheses are percentages.

^{a)} Rate in LVFX group minus rate in CTRX group

^{b)} Confidence intervals were calculated using normal approximation

^{c)} Excluding serious events

(59/61 例, 95%CI: 92.3~100), CTRX 群で 97.8% (44/45 例, 95%CI: 93.5~100), 群間差は -1.1% (95%CI: -7.3~5.1) であり, 高い除菌効果を示した。

投与終了・中止時の菌消失率は, LVFX 群で 97.2% (69/71 株, 95%CI: 93.3~100), CTRX 群で 98.0% (50/51 株, 95%CI: 94.2~100), 群間差は -0.9% (95%CI: -6.3~4.6) であり, 呼吸器感染症の主要な原因菌に対して高い除菌効果を示した (Table 5)。

なお, 治験責任医師または治験分担医師判定による投与終了・中止時の有効率は, LVFX 群で 93.5% (101/108 例, 95%CI: 88.9~98.2), CTRX 群で 91.2% (83/91 例, 95%CI: 85.4~97.0), 群間差は 2.3% (95%CI: -5.1~9.8) であった。

4. 安全性の評価

1) 有害事象

有害事象および副作用発現率は, LVFX 群で 72.8% (99/136 例, 95%CI: 65.3~80.3) および 53.7% (73/136 例, 95%CI: 45.3~62.1), CTRX 群で 71.5% (88/123 例, 95%CI: 63.6~79.5) および 56.9% (70/123 例, 95%CI: 48.2~65.7) であり, 群間差は 1.2% (95%CI: -9.7~12.2) および -3.2% (95%CI: -15.4~8.9) であった (Table 6)。

2) 重篤な有害事象

死亡にいたった有害事象は, LVFX 群では, 肺炎が 2 例に認められ (症例報告書表記, 以下同様: 肺炎の悪化に伴う死亡, および肺炎), いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。CTRX 群では咽頭癌 (咽頭部癌 (扁平上皮癌)), および肺の悪性新生物 (肺癌) が各 1 例に認められ, いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

その他の重篤な有害事象は, LVFX 群では 5 例に認められ, 肺小細胞癌 (小細胞肺癌), 肺炎 (肺炎), 肺扁平上皮癌 (右肺上葉扁平上皮癌)・声門癌 (左声門上扁平上皮癌), 肺腺癌 (肺腺癌), うつ病 (うつ病) が各 1 例に

認められ, いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。CTRX 群では 2 例に認められ, 肺非小細胞癌 (非小細胞肺癌), 胸腺腫 (胸腺腫) が各 1 例に認められ, いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。

3) 副作用

LVFX 群の主な副作用 (発現率 2% 以上) は, 注射部位紅斑が 17.6%, 注射部位そう痒感が 11.0%, ALT 増加が 11.0%, AST 増加が 8.1%, γ -GTP 増加が 6.6%, 下痢が 5.9%, 注射部位腫脹, 好酸球数増加が各 5.1%, 不眠症, 血中 ALP 増加が各 4.4%, 便秘, 尿中ブドウ糖陽性が各 3.7%, 頭痛, 尿中蛋白陽性が各 2.2% であった (Table 7)。

CTRX 群の主な副作用 (発現率 2% 以上) は, 下痢, ALT 増加が各 12.2%, AST 増加が 10.6%, 好酸球数増加が 8.1%, 注射部位紅斑が 4.9%, 血中 LDH 増加が 4.9%, 頭痛が 4.1%, 血中 CPK 増加が 4.1%, 注射部位疼痛が 3.3%, 便秘, 血中 ALP 増加が各 3.3%, 不眠症, 口唇炎, 注射部位腫脹, 尿中ブドウ糖陽性が各 2.4% であった (Table 7)。

なお, 注射部位反応の有害事象および副作用発現率は, LVFX 群で 31.6% (43/136 例, 95%CI: 23.8~39.4) および 25.7% (35/136 例, 95%CI: 18.4~33.1), CTRX 群で 13.8% (17/123 例, 95%CI: 7.7~19.9) および 7.3% (9/123 例, 95%CI: 2.7~11.9) であり, 群間差は 17.8% (95%CI: 7.9~27.7) および 18.4% (95%CI: 9.7~27.1) であった (Table 6)。

III. 考察

今回, われわれは非定型病原体を除く細菌性の市中肺炎に対する LVFX 注射剤における治療効果を確認すべく, 本邦での市中肺炎治療の推奨薬剤⁴⁾の一つである CTRX 注射剤を対照薬として, 有効性および安全性を比較した。

LVFX 注射剤と CTRX 注射剤の製剤の外観, 色調およ

Table 7. Adverse drug reaction incidence

	Treatment group	LVFX	CTRX
	Evaluable number	136	123
	Number with events (%)	73 (53.7)	70 (56.9)
	95% confidence interval ^{a)}	(45.3, 62.1)	(48.2, 65.7)
	Intergroup difference (95% confidence interval) ^{a)}	-3.2 (-15.4, 8.9)	
System organ class ^{b)}	Preferred term ^{b)}	Subjects (%)	Subjects (%)
Metabolism and nutrition disorders			
	Total	3 (2.2)	0 (0.0)
	Anorexia	1 (0.7)	0 (0.0)
	Diabetes mellitus	1 (0.7)	0 (0.0)
	Hyperkalaemia	1 (0.7)	0 (0.0)
Psychiatric disorders			
	Total	7 (5.1)	4 (3.3)
	Delirium	1 (0.7)	1 (0.8)
	Hallucination	1 (0.7)	0 (0.0)
	Insomnia	6 (4.4)	3 (2.4)
Nervous system disorders			
	Total	5 (3.7)	8 (6.5)
	Dizziness	1 (0.7)	2 (1.6)
	Headache	3 (2.2)	5 (4.1)
	Hypoaesthesia	0 (0.0)	1 (0.8)
	Paraesthesia	1 (0.7)	0 (0.0)
Vascular disorders			
	Total	0 (0.0)	1 (0.8)
	Hot flush	0 (0.0)	1 (0.8)
Respiratory, thoracic and mediastinal			
	Total	1 (0.7)	2 (1.6)
	Epistaxis	1 (0.7)	1 (0.8)
	Pharyngolaryngeal pain	0 (0.0)	1 (0.8)
Gastrointestinal disorders			
	Total	14 (10.3)	25 (20.3)
	Abdominal pain	1 (0.7)	0 (0.0)
	Cheilitis	0 (0.0)	3 (2.4)
	Constipation	5 (3.7)	4 (3.3)
	Diarrhoea	8 (5.9)	15 (12.2)
	Nausea	2 (1.5)	1 (0.8)
	Stomach discomfort	0 (0.0)	2 (1.6)
	Vomiting	2 (1.5)	0 (0.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
	Total	4 (2.9)	4 (3.3)
	Drug eruption	0 (0.0)	1 (0.8)
	Eczema	2 (1.5)	1 (0.8)
	Erythema	0 (0.0)	1 (0.8)
	Pruritus	0 (0.0)	1 (0.8)
	Purpura	1 (0.7)	0 (0.0)
	Rash	1 (0.7)	1 (0.8)
	Urticaria	0 (0.0)	1 (0.8)

(Continued)

Table 7. (Continued)

System organ class ^{b)}	Preferred term ^{b)}	Subjects (%)	Subjects (%)
Musculoskeletal and connective tissue			
	Total	1 (0.7)	0 (0.0)
	Back pain	1 (0.7)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders			
	Total	1 (0.7)	1 (0.8)
	Haematuria	1 (0.7)	0 (0.0)
	Pollakiuria	0 (0.0)	1 (0.8)
General disorders			
	Total	1 (0.7)	7 (5.7)
	Chest discomfort	0 (0.0)	1 (0.8)
	Fatigue	0 (0.0)	1 (0.8)
	Hypothermia	0 (0.0)	1 (0.8)
	Malaise	0 (0.0)	1 (0.8)
	Oedema peripheral	0 (0.0)	1 (0.8)
	Pyrexia	0 (0.0)	2 (1.6)
	Thirst	1 (0.7)	0 (0.0)
Administration site conditions			
	Total	35 (25.7)	9 (7.3)
	Injection site erythema	26 (19.1)	6 (4.9)
	Injection site induration	1 (0.7)	0 (0.0)
	Injection site pain	2 (1.5)	4 (3.3)
	Injection site pruritus	17 (12.5)	0 (0.0)
	Injection site warmth	1 (0.7)	0 (0.0)
	Phlebitis	1 (0.7)	0 (0.0)
	Vasculitis	1 (0.7)	0 (0.0)
	Injection site swelling	7 (5.1)	3 (2.4)
	Injection site discomfort	1 (0.7)	0 (0.0)
	Administration site pain	0 (0.0)	1 (0.8)
	Angiopathy	1 (0.7)	0 (0.0)
	Puncture site pain	1 (0.7)	0 (0.0)

(Continued)

び用法・用量の違い等の理由により、治験薬投与および有効性、安全性の評価を行う治験責任医師または治験分担医師に対して薬剤の識別不能性を確保することが困難であることから、オープンラベル試験とした。ただし、患者選択時のバイアスを回避するために、薬剤の割付にあたっては中央登録による無作為化割付を行った。また、有効性評価の客観性を高めるため PROBE 法を用いることとし、評価判定委員会を設置し、盲検下で判定を行った。PROBE 法は、心血管系領域の大規模臨床試験において、前向き無作為二重盲検試験の代替としてその有用性が提唱されているデザインである。近年実施されたキノロン系注射薬の臨床試験は、中等症および重症の細菌性肺炎を対象とした ciprofloxacin (CPFX) と ceftazidime (CAZ) の比較試験¹²⁾、細菌性肺炎および肺化膿症を対象とした pazufloxacin (PZFX) と CAZ の比較試験¹³⁾が報告されている。いずれの試験においてもバイアスを回避

するために種々の工夫がされているが、評価判定に関しては症例検討会では治験責任医師または治験分担医師による評価の妥当性検討にとどまり、評価のバイアスは拭いきれていない。そこで、本試験では治験責任医師または治験分担医師判定による有効率を副次的評価項目とし、盲検下で評価された評価判定委員会判定による有効率を主要評価項目とした。治験責任医師または治験分担医師判定による有効率と評価判定委員会判定による有効率に両群ともに若干の乖離がみられたが、その原因は評価判定委員会による評価判定は客観的な臨床効果判定基準（体温、胸部 X 線陰影点数、白血球数、CRP）のみの改善を指標としたことおよび評価判定委員会が評価不能により臨床効果を「判定不能」とした患者のなかに、治験責任医師または治験分担医師が当該患者の臨床効果を有効と判定した患者が複数存在したためと思われる。なお、症例ごとに治験責任医師または治験分担医師による

Table 7. (Continued)

System organ class ^{b)}	Preferred term ^{b)}	Subjects (%)	Subjects (%)
Investigations	Total	34 (25.0)	44 (35.8)
	Alanine aminotransferase increased	15 (11.0)	15 (12.2)
	Aspartate aminotransferase increased	11 (8.1)	13 (10.6)
	Bilirubin conjugated increased	1 (0.7)	0 (0.0)
	Blood bilirubin increased	1 (0.7)	0 (0.0)
	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	5 (4.1)
	Blood creatinine increased	0 (0.0)	1 (0.8)
	Blood glucose increased	0 (0.0)	1 (0.8)
	Blood lactate dehydrogenase increased	2 (1.5)	6 (4.9)
	Blood potassium decreased	1 (0.7)	0 (0.0)
	Blood potassium increased	1 (0.7)	2 (1.6)
	Blood urea increased	0 (0.0)	1 (0.8)
	Eosinophil count increased	7 (5.1)	10 (8.1)
	Gamma-glutamyltransferase increased	9 (6.6)	2 (1.6)
	Glucose urine present	5 (3.7)	3 (2.4)
	Haematocrit decreased	1 (0.7)	0 (0.0)
	Blood urine present	1 (0.7)	2 (1.6)
	Haemoglobin decreased	1 (0.7)	0 (0.0)
	Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (0.8)
	Monocyte count increased	0 (0.0)	1 (0.8)
	Neutrophil count decreased	1 (0.7)	2 (1.6)
	Neutrophil count increased	0 (0.0)	1 (0.8)
	Red blood cell count decreased	1 (0.7)	0 (0.0)
	White blood cell count decreased	2 (1.5)	2 (1.6)
	White blood cell count increased	1 (0.7)	2 (1.6)
	Urine bilirubin increased	1 (0.7)	0 (0.0)
	Platelet count increased	1 (0.7)	1 (0.8)
	Protein urine present	3 (2.2)	0 (0.0)
	Urobilin urine present	1 (0.7)	0 (0.0)
	Blood alkaline phosphatase increased	6 (4.4)	4 (3.3)

An adverse drug reaction is an adverse event judged to be “definitely related,” “probably related,” or “possibly related” to study drugs.

^{a)} Confidence intervals were calculated using normal approximation.

^{b)} MedDRA/J V.11.0

臨床効果と評価判定委員会での臨床効果の一致率をみると、LVFX群では90.7% (98/108例)、CTRX群では91.3% (84/92例)と高い一致率が認められ、盲検下で実施された評価判定委員会での評価判定は、臨床現場での実態を十分に反映した結果と考えられた。

主要評価項目であるPPSでの投与終了・中止時の有効率は、LVFX群で88.5% (92/104例)、CTRX群で88.8% (79/89例)であり、群間差 (LVFX群-CTRX群)は-0.3% (95%CI: -9.3~8.7)であり、LVFXのCTRXに対する非劣性が検証された。

投与終了・中止時の陰性化率は、LVFX群で96.7% (59/61例)、CTRX群で97.8% (44/45例)、群間差は-1.1% (95%CI: -7.3~5.1)であり、両群とも高い除菌

効果を示した。LVFX群では、*Staphylococcus aureus* および *S. pneumoniae* がおのおの1例で存続し、いずれの症例も投与終了・中止時の臨床効果は有効であった。前者は、慢性副鼻腔炎の既往を有しており、臨床症状・所見の経過と菌量の推移が異なる症例であった。後者は、基礎疾患に中等症の糖尿病を有しており、菌量は減少したものの、検出された菌はいずれもムコイド型であり、完全に除菌することは困難と考えられる症例であった。

最終観察時の有効率は、LVFX群で88.9% (80/90例)、CTRX群で83.8% (62/74例)であり、群間差は5.1% (95%CI: -5.5~15.7)であった。LVFX群では最終観察時 (投与終了・中止7~14日後)も投与終了・中止時とほぼ同様の有効率であり、投与終了後も十分な効果を持

続していると思われた。また、投与開始3日後の有効率はLVFX群で45.2% (47/104例)、CTRX群で33.7% (30/89例)、群間差は11.5% (95%CI: -2.2~25.2)であり、LVFX群のほうが高い有効率であった。投与開始3日後における臨床効果判定基準の各症状・所見の改善率(臨床効果判定基準の有効条件を満たした場合を改善とする)をLVFXおよびCTRXの各群でみると、体温では57.0% (61/107例)、52.2% (48/92例)、白血球数では79.1% (68/86例)、73.5% (61/83例)、CRP値では29.9% (32/107例)、30.4% (28/92例)、胸部X線陰影点数では53.4% (55/103例)、48.8% (42/86例)であった。CRPを除く項目においてCTRX群と比較し、LVFX群で高い改善傾向および早期薬効を示唆する成績であった。

これらの有効性に関する成績から、*S. pneumoniae*を含む細菌性の市中肺炎に対して、LVFX 500 mg 1日1回投与はCTRX 1g 1日2回投与と同程度の有効性が期待できると考えられた。

安全性では、副作用発現率はLVFX群で53.7% (73/136例)、CTRX群で56.9% (70/123例)、群間差は-3.2% (95%CI: -15.4~8.9)であり、LVFX群の副作用は前相の呼吸器感染症を対象とした一般臨床試験の副作用と発現率および内容ともにほぼ同様の傾向であった。

LVFX群での器官別大分類での主な副作用は、「投与局所様態」が25.7%、「臨床検査」が25.0%、「胃腸障害」が10.3%であり、その他の器官別大分類の副作用発現率は10%未満であった。キノロン系薬において懸念される中枢神経系、心血管系、光線過敏症、血糖値の異常等の発現は少なかった。

本薬剤の副作用として最も懸念された注射部位反応の副作用発現率は、LVFX群で25.7% (35/136例、104件) CTRX群で7.3% (9/123例、19件)であり、群間差は18.4% (95%CI: 9.7~27.1)とLVFX群で高かった。LVFX群での重症度は95.2% (99/104件)が軽度であり、87.5% (91/104件)は発現当日に消失した。投与中止に至った事象は2例3件、処置が必要であった事象は3例4件と少数であった。処置の内容は、リバオール塗布が1例2件(いずれも発現当日に回復)、生理食塩液およびソリター-T3号の点滴投与が1例1件(発現翌日に回復)、アクリノール貼布が1例1件(発現7日後に回復)であった。一方、投与中止にいたった事象は、いずれも投与中止後無処置で速やかに回復した。LVFX注射剤の注射部位反応は、ほとんどの事象が軽度で一過性であり、治療中止の原因とならず、また処置をすることなく投与終了後に速やかに消失することから、臨床的に重大な問題にならないと考える。なお、注射部位反応の軽減策を検討する試験¹⁴⁾では、2倍希釈または点滴時間を倍にしても完全な回避策にはならなかった。CPFX注射剤では、より太い血管に点滴した場合に注射部位反応が発現しにくいことが報告されており¹⁵⁾、本薬剤でも同様の回避策が考

えられる。注射部位反応を除いた副作用発現率は、LVFX群で38.2% (52/136例)、CTRX群で54.5% (67/123例)、群間差は-16.2% (95%CI: -28.2~-4.2)であり、CTRX群と比較し、LVFX群で低かった。

これらの成績から、LVFX注射剤はCTRX注射剤とほぼ同様の安全性が確認された。

以上のことから、LVFX注射剤は、細菌性市中肺炎に対して、500 mg 1日1回投与でCTRX注射剤と同様に十分な治療効果が期待でき、安全性の高い薬剤であることが確認された。一方、本試験ではCTRXを対照薬としたため、非定型肺炎の疑いがある患者は対象外疾患であり評価されていないが、オープン臨床試験では、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*、*L. pneumophila*による非定型肺炎に対してもLVFX注射剤の良好な治療効果が確認されており、また近年問題となっている*S. pneumoniae*および*H. influenzae*のβ-ラクタム耐性菌に対しても有効であることから、成人市中肺炎の入院患者に対し、エンピリック治療を含めた医療現場でのニーズに十分に応えられる治療薬になりうると考えられた。

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、試験実施当時の所属)。

小西一樹(社団医療法人盛岡繁温泉病院)、飯島秀弥(財団法人仙台市医療センター仙台オープン病院)、菊池喜博(独立行政法人国立病院機構仙台医療センター)、三木誠(仙台赤十字病院)、本田芳宏(財団法人厚生会仙台厚生病院)、高橋洋(財団法人宮城厚生協会坂総合病院)、佐藤和男(医療法人佐藤病院)、池田英樹(財団法人三友堂病院)、名和健(株式会社日立製作所日立総合病院)、二宮浩樹(医療法人社団圭春会小張総合病院)、榎本達治(東京都立広尾病院)、鈴木幸男(北里大学北里研究所病院)、青木泰子(独立行政法人国立病院機構東京医療センター)、渡邊秀裕(町田市民病院)、永井英明(独立行政法人国立病院機構東京病院)、小林信之(国立国際医療センター戸山病院)、野村郁男(国家公務員共済組合連合会横浜栄共済病院)、金子猛(公立大学法人横浜市立大学附属市民総合医療センター)、西川正憲(藤沢市民病院)、宮澤輝臣(聖マリアンナ医科大学病院呼吸器・感染症内科)、石井修(聖マリアンナ医科大学病院総合診療内科)、工藤誠(公立大学法人横浜市立大学附属病院)、新井基央(川崎市立多摩病院)、塚田弘樹(新潟市民病院)、西耕一(石川県立中央病院)、安田和雅(磐田市立総合病院)、早川啓史(独立行政法人国立病院機構天竜病院)、笠松紀雄(財団法人浜松市医療公社西部浜松医療センター)、千田金吾(国立大学法人浜松医科大学医学部附属病院)、中野豊(社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院)、沖昌英(独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター)、山本雅史(社団法人日本海員救済会名古屋救済

会病院), 野村史郎(名古屋第一赤十字病院), 野崎裕広(社団法人全国社会保険協会連合会中京病院), 天野博史(岡崎市民病院), 谷口博之(公立陶生病院), 埴健(社会福祉法人京都社会事業財団京都桂病院), 榎堀徹(医療法人社団洛和会洛和会音羽病院), 富岡洋海(神戸市立医療センター西市民病院), 望月吉郎(独立行政法人国立病院機構姫路医療センター), 林三千雄(神戸市立医療センター中央市民病院), 竹澤祐一(奈良県立奈良病院), 田口善夫(財団法人天理よろづ相談所病院), 矢野修一(独立行政法人国立病院機構松江病院), 河崎雄司(松江赤十字病院), 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), 中村洋之(総合病院坂出市立病院), 大串文隆(独立行政法人国立病院機構高知病院), 土居裕幸(高知県・高知市病院企業団立高知医療センター), 北原義也(独立行政法人国立病院機構大牟田病院), 眞柴晃一(北九州市立医療センター), 田中慎一(医療法人財団池友会新行橋病院), 鶴田伸子(国家公務員共済組合連合会浜の町病院), 高木宏治(医療法人愛風会さく病院), 下田照文(独立行政法人国立病院機構福岡病院), 川崎雅之(独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター), 東喬太(医療法人財団池友会福岡和白病院), 藤井茂(医療法人財団池友会福岡新水巻病院), 橋口浩二(日本赤十字社長崎原爆病院), 泉川公一(長崎大学病院), 田中宏典(医療法人光晴会病院), 須山尚史(長崎市立病院成人病センター), 井上祐一(健康保険諫早総合病院), 澤井豊光(佐世保市立総合病院), 古賀宏延(医療法人三校会宮崎病院), 福島喜代康(日本赤十字社長崎原爆諫早病院), 彌永和宏(NTT西日本九州病院), 菅守隆(社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院), 本田泉(熊本赤十字病院), 福田浩一郎(熊本市立熊本市市民病院), 宮島真史(独立行政法人国立病院機構熊本再春荘病院), 山崎透(大分県立病院), 岸建志(国立大学法人大分大学医学部附属病院), 仲間薫(独立行政法人国立病院機構大分医療センター), 健山正男(国立大学法人琉球大学医学部附属病院), 新里敬(社会医療法人敬愛会中頭病院), 伊志嶺朝彦(社会医療法人敬愛会ちばなクリニック)

文 献

- 1) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博: 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) Critchley I A, Jones M E, Heinze P D, Hubbard D, Engler H D, Evangelista A T, et al: In vitro activity of levofloxacin against contemporary clinical isolates of *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* from North America

- and Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 214-21
- 3) 柳原克紀: 市中呼吸器感染症における耐性菌. *最新医学* 2009; 64: 336-40
- 4) 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 編: 日本呼吸器学会「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人市中肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 2007; 7, 8, 14-23, 33-5, 39-43
- 5) File T M Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams R R, et al: A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1965-72
- 6) San Pedro G S, Cammarata S K, Oliphant T H, Todisco T; Linezolid Community-Acquired Pneumonia Study Group: Linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in patients hospitalized for the treatment of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 720-8
- 7) Ortiz-Ruiz G, Vetter N, Isaacs R, Carides A, Woods G L, Friedland I: Ertapenem versus ceftriaxone for the treatment of community-acquired pneumomonia in adults: combined analysis of two multicentre randomized, double-blind studies. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 (Suppl 2): ii59-66
- 8) File T M Jr, Low D E, Eckburg P B, Talbot G H, Friedland H D, Lee J, et al: Integrated analysis of FOCUS 1 and FOCUS 2: randomized, double-blind, multicenter phase 3 trials of the efficacy and safety of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1395-405
- 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) 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
- 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」の一部変更について. *日化療会誌* 1995; 43: 11号巻頭
- 12) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 浅野和典, 平湯洋一, 前崎繁文, 他: 細菌性肺炎に対する ciprofloxacin 注射剤の臨床評価. *日化療会誌* 1997; 45: 901-21
- 13) 島田 馨, 阿部庄作, 藤嶋卓哉, 本間昭彦, 白土邦男, 大野 勲, 他: 細菌性肺炎に対する pazufloxacin 注射剤の臨床評価. *日化療会誌* 2000; 48: 433-63
- 14) 柴 孝也, 南谷進市, 門間智之, 深瀬広幸: 健康成人男性を対象とした levofloxacin 注射剤による注射部位反応軽減策の検討. *日化療会誌* 2011; 59 (S-1): 10-7
- 15) Thorsteinsson S B, Bergan T, Johannesson G, Thorsteinsson H S, Rohwedder R: Tolerance of ciprofloxacin at injection site, systemic safety and effect on electroencephalogram. *Chemotherapy* 1987; 33: 448-51

Clinical phase III comparative study of intravenous levofloxacin and ceftriaxone in community-acquired pneumonia treatment

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

(Present: Department of Infectious Diseases and Infection Control, Jikei University School of Medicine)

To evaluate the efficacy and safety of intravenous levofloxacin(LVFX) in adults with community-acquired bacterial but not atypical organismic pneumonia, we conducted a multicenter randomized open-label non-inferiority study using ceftriaxone(CTRX) as a comparator. Subjects were randomized through central registration to be administered LVFX 500 mg once daily or CTRX 1 g twice daily as an intravenous infusion for 7 to 14 days.

Clinical efficacy: At the end of treatment, clinical response was 88.5% (92/104) in LVFX-treated and 88.8% (79/89) in CTRX-treated. The intergroup difference was -0.3% (95% confidence interval, -9.3 to 8.7) and non-inferiority of LVFX versus CTRX was established.

Microbiologic efficacy: Eradication at the end of treatment was achieved in 96.7% (59/61) treated with LVFX and 97.8% (44/45) treated with CTRX. The intergroup difference was -1.1% (95% confidence interval, -7.3 to 5.1).

Safety: Adverse drug reactions were reported in 53.7% (73/136) treated with LVFX and 56.9% (70/123) treated with CTRX. The intergroup difference was -3.2% (95% confidence interval, -15.4 to 8.9).

Our results showed that intravenous LVFX 500 mg once daily is as effective and safe as CTRX 1 g twice daily in treating community-acquired bacterial pneumonia.