

【原著・臨床】

尿路感染症における pazufloxacin を対照薬とした levofloxacin 注射薬の第 III 相比較試験

—注射薬から経口薬への切り替え療法による検討—

安田 満¹⁾・濱砂 良一²⁾・山本 新吾³⁾・南谷 進市⁴⁾・奥田 恭行⁴⁾・松本 哲朗⁵⁾¹⁾ 岐阜大学医学部附属病院泌尿器科*²⁾ 産業医科大学泌尿器科³⁾ 兵庫医科大学泌尿器科・腎移植センター⁴⁾ 第一三共株式会社研究開発本部⁵⁾ 産業医科大学名誉教授

(平成 28 年 6 月 28 日受付・平成 28 年 7 月 29 日受理)

注射薬の治療が適切とされた尿路感染症に対する levofloxacin (LVFX) 注射薬 500 mg 1 日 1 回の有効性および安全性を検討する目的で、pazufloxacin (PZFX) を対照に多施設共同無作為化オープンラベル非劣性検証試験を実施した。対象疾患は、急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎および複雑性膀胱炎とした。登録患者は LVFX 注射薬 500 mg 1 日 1 回 5 日間点滴静注後に LVFX 経口薬 500 mg 1 日 1 回 5 日間経口投与グループと、PZFX 1 回 500 mg 1 日 2 回 5 日間点滴静注後に LVFX 経口薬 500 mg 1 日 1 回 5 日間経口投与の 2 グループに割り付けた。有効性は、「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第 1 版—」に概ね準拠し評価した。

注射薬終了/中止時の細菌学的効果の有効率 (主要評価) は、LVFX 注射薬が 93.7% (119/127 例)、対照薬が 89.5% (111/124 例)、群間差は 4.2% (95% 信頼区間: -2.7~11.0) であり、LVFX 注射薬の PZFX に対する非劣性が検証された。LVFX 経口薬投与終了 5~9 日後の細菌学的効果の有効率 (副次評価) は、LVFX 注射薬から経口薬の切り替え療法が 76.2% (96/126 例)、対照群が 79.7% (98/123 例)、群間差は -3.5% (95% 信頼区間: -13.8~6.8) であった。

LVFX 経口薬投与終了 5~9 日後の副作用発現率は、LVFX 注射薬から経口薬の切り替え療法が 34.6% (56/162)、対照群が 32.1% (52/162)、群間差は 2.5% (95% 信頼区間: -7.8~12.7) であった。

以上より、尿路感染症に対して LVFX 注射薬 500 mg 1 日 1 回投与は PZFX 1 回 500 mg 1 日 2 回と同等の有効性と安全性が確認された。また、LVFX 注射薬から経口薬の切り替え療法が有用であることが示された。

Key words: levofloxacin, urinary tract infection, pyelonephritis, complicated cystitis

Levofloxacin (LVFX) は第一三共株式会社が創薬したキノロン系薬であり、本邦では 1993 年に経口薬 (2009 年に 500 mg 1 日 1 回投与の用法・用量追加)、2010 年に注射薬が製造販売承認を取得している。欧米では、LVFX 注射薬から経口薬への切り替え療法を取り入れて開発しており、1996 年に米国、1997 年以降に欧州各国において両剤が同時承認されている。LVFX は抗菌スペクトルが広く、強い殺菌力を有した腎排泄型の薬剤であり、経口薬は良好な吸収性と組織移行性を示し、速やかに効果を発揮し安全性が高いことから、本邦では市中肺炎などの呼吸器感染症、尿路性器感染症 (膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎、精巣上体炎、尿道炎) など幅広い適応症を有し、一般臨床で使用されている¹⁾。一方、LVFX 注射薬の適応症は、

本邦では呼吸器感染症 (肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染)、バイオテロ関連 5 疾患、チフス性疾患に限られていた。

近年、キノロン系やセフェム系の優れた経口抗菌薬が開発され、一部の腎盂腎炎患者も外来管理で治療可能となった。しかし、腎盂腎炎は尿路病原性細菌が尿路を上行し、腎盂粘膜へ付着・増殖して腎実質に感染が及ぶ感染症で、発熱、全身倦怠感などの強い全身症状を認め、菌血症を合併する患者も 10% 前後と多く²⁾、糖尿病や尿流の閉塞などを合併した患者は予後不良である³⁾。このため、腎盂腎炎は入院管理下で速やかに治療を開始するとともに、泌尿器科専門医により腎臓および尿路の合併症を精査することが望ましい。「JAJD/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—」で

*岐阜県岐阜市柳戸 1-1

は⁴⁾、腎盂腎炎や難治性の複雑性膀胱炎では注射薬で治療を開始することが推奨されている。また腎盂腎炎では解熱後に注射抗菌薬から経口抗菌薬に切り替えることを推奨している。経口薬への切り替えにより早期退院が可能となり、患者の社会復帰や QOL の改善にも寄与する。LVFX は経口薬のバイオアベイラビリティがほぼ 100% であり、同一成分、同一用量による注射薬から経口薬への切り替え療法に適した薬剤である。

本試験は LVFX 注射剤の適応拡大のために実施した第 III 相臨床試験である。今回、注射薬による治療が適切と判断された尿路感染症に対する LVFX 注射薬の有効性について、注射薬終了/中止時の細菌学的効果を指標（主要評価）として、既存の pazufloxacin (PZFX) を対照にして、多施設共同無作為化オープンラベル比較試験を計画し、LVFX 注射薬の PZFX に対する非劣性を検証することとした。また、副次的検討として、各注射薬投与終了後に両群ともに LVFX 経口薬に切り替えて、有効性および安全性を検討したので、その成績を併せて報告する。

なお、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. 対象および方法

本試験の治験依頼者は第一三共株式会社(東京, 日本)であり、2012 年 5 月から 2014 年 2 月に 61 施設の医療機関で実施した。(JAPIC Clinical Trials Information 登録番号: JapicCTI-121819)

1. 対象

注射薬による治療が適応の急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎、又は複雑性膀胱炎と診断された、20 歳以上、79 歳以下の患者を対象とした。

各疾患の選択基準は、日本化学療法学会「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第 1 版—」(以下、第 1 版ガイドライン)⁵⁾に従って、以下のように設定した。なお、有効性評価に対する影響の排除および安全性上の観点から、いずれの疾患においても、体内留置カテーテル、自己導尿を除く尿路カテーテルを留置している患者、腸管利用尿路変向術や直前に前立腺生検が施行されている患者、対象疾患以外の尿路感染症を併発している患者、試験薬投与開始前 30 日以内に LVFX 又は PZFX が投与されている患者、重度の肝、又は腎機能障害を有する患者などは対象から除外した。なお、試験の実施に先立ち、患者へ試験の目的および方法、予想される効果および危険性などについて文書を用いて説明後、患者本人より文書にて同意を得た。

1) 急性単純性腎盂腎炎

- ①性別：女性
- ②複雑性尿路感染症の因子：なし
- ③症状・所見：37.5℃ 以上の発熱、腰痛、側腹部痛、又は腎部痛のいずれかを有する患者

- ④膿尿：投与開始前膿尿が下記のいずれかの基準を満たす患者
 - ・非遠心尿を用いた所定の機器：10 WBCs/ μ L 以上
 - ・非遠心尿を用いた尿試験紙法：陽性
 - ・尿沈渣鏡検：5 WBCs/hpf 以上
 - ⑤尿中細菌：全自動尿中有形成分分析装置又は尿沈渣鏡検で尿中細菌が明らかに確認され、かつ真菌が陰性である患者
 - ⑥発症日：今回の発症より 3 日以内の患者
 - ⑦最近の発症状況：今回の発症前 4 週間以内に腎盂腎炎の症状のない患者
 - 2) 複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎
 - ①性別：不問
 - ②複雑性尿路感染症の因子：下記のいずれかの基準を満たす患者
 - ・尿流に影響を及ぼす基礎疾患を有する
 - ・尿路感染症の誘引、助長、遷延等に関与する全身性要因（糖尿病など）を有する
 - ・男性
 - ③症状・所見：下記の基準を満たす患者
 - ・複雑性腎盂腎炎：37.5℃ 以上の発熱、腰痛、側腹部痛、又は腎部痛のいずれかを有する患者
 - ・複雑性膀胱炎：排尿痛、尿意切迫感、頻尿又は下腹部痛のいずれかを有する患者
 - ④膿尿：投与開始前膿尿が下記のいずれかの基準を満たす患者
 - ・非遠心尿を用いた所定の機器：10 WBCs/ μ L 以上
 - ・非遠心尿を用いた尿試験紙法：陽性
 - ・尿沈渣鏡検：5 WBCs/hpf 以上
 - ⑤尿中細菌：全自動尿中有形成分分析装置又は尿沈渣鏡検で尿中細菌が明らかに確認され、かつ真菌が陰性である患者
 - 2. 試験薬剤
 - ①被験薬 (LVFX 注射薬：第一三共株式会社)：1 バッグ中に LVFX (無水物として) を 500 mg 含有し、生理食塩液に溶解した静脈内投与注射液 (100 mL)
 - ②対照薬 (PZFX：大正富山医薬品株式会社)：1 バッグ中に PZFX を 500 mg 含有し、生理食塩液に溶解した静脈内投与注射液 (100 mL)
 - ③LVFX 経口薬 (第一三共株式会社)：1 錠中に LVFX (無水物として) を 500 mg 含有するフィルムコーティング錠
 - 3. 試験デザインおよび割付方法
- 本試験デザインは多施設共同実薬対照無作為化オープンラベル比較試験とし、注射薬終了/中止時の細菌学的効果を指標（主要判定）にして、LVFX 注射薬の有効性について PZFX を対照薬として非劣性を検証した。LVFX 注射薬と PZFX の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、

盲検化は行わなかった。

同意取得後、中央登録センターにて疾患名（急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎）を層別因子として、LVFX 注射薬投与（A 群）又は PZFX 投与（B 群）のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けた。

目標患者数は、A 群 162 例、B 群 162 例（合計 324 例）とした。例数の設定根拠は、複雑性尿路感染症に対して注射薬投与終了時の細菌学的効果を LVFX 注射薬は 78%、PZFX は 73% と仮定した時、検出力 80% で（有意水準片側 2.5%）で非劣性（ $\Delta=10\%$ ）を検証できる被験者数は 1 群 129 名であり、20% の脱落等を考慮して設定した。

4. 投与方法

各群の投与方法を以下に示す。

A 群：LVFX 注射薬を 1 回 500 mg 1 日 1 回（可能な限り 24 時間間隔）、約 60 分かけて 5 日間点滴静脈内投与し、注射薬投与終了翌日（6 日目）から LVFX 経口薬を 1 回 500 mg 1 日 1 回 5 日間経口投与した。

B 群：PZFX を 1 回 500 mg 1 日 2 回（朝・夕、可能な限り 12 時間間隔）、30~60 分かけて 5 日間点滴静脈内投与し、注射薬投与終了翌日（6 日目）から LVFX 経口薬を 1 回 500 mg 1 日 1 回 5 日間経口投与した。

なお、症状・所見の悪化、あるいは試験薬投与開始から 3 日を経過しても症状・所見の改善が認められず、治療方針の変更が必要と判断される場合、原因菌の薬剤感受性結果などにより治療方針の変更が必要と判断される場合は速やかに試験を中止し、適切な治療に切り替えることとした。

5. 併用禁止薬および併用禁止療法

試験薬の効果判定に及ぼす影響ならびに患者の安全性を考慮して、以下の併用禁止薬、併用禁止療法を設定した。なお、使用した場合は、患者の利益性を考慮のうえ、試験を中止することとした。

1) 併用禁止薬

試験薬の投与期間中（投与開始~投与終了/中止）は、他の抗菌薬の内服又は注射、抗真菌薬、抗結核薬の投与、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の全身又は吸入投与、フルルビプロフェンアキセチル静注、注射薬の投与期間中のフルルビプロフェンアキセチル静注以外の解熱鎮痛剤の連用、他の開発中の薬剤などの併用を禁止した。

2) 併用禁止療法

試験薬の投与期間中（投与開始~投与終了/中止）は、一般細菌に抗菌活性を有する局所療法剤を用いた尿路洗浄又は局所注入、尿路への処置・手術を禁止した。

6. 調査・観察項目

調査・観察項目の内容は以下のとおりである。

1) 患者背景

注射薬投与開始前に、年齢、性別、体重、感染症診断

名、閉経の有無（女性のみ）、尿路感染症の基礎疾患、その他の合併症、体内留置カテーテルの有無、尿路の手術歴、自己導尿の有無等について調査した。

2) 自覚症状・臨床所見

観察項目は第 1 版ガイドラインに従い、急性単純性腎盂腎炎および複雑性腎盂腎炎では腰痛、側腹部痛、および腎部痛、複雑性膀胱炎では排尿痛、頻尿、尿意切迫感、および下腹部痛とした。体温（腋窩）については、注射薬投与中は 1 日 3 回、その他の観察時期は診察時の体温を測定した。観察時期は、注射薬投与開始前、注射薬終了/中止時、LVFX 経口薬投与終了 5~9 日後（以下、治癒判定と示す）を必須とし、LVFX 経口薬投与終了 4~6 週後（以下、再発判定と示す）は必要に応じて行った。

3) 細菌学的検査

尿細菌培養は、ウリカルト E[®]を用いた dip slide 法で実施した。各医療機関で尿をウリカルト E[®]の培地に浸した後、株式会社 LSI メディエンスに送付して培養した。10⁴ CFU/mL 以上の細菌を分離・同定し、各種抗菌薬に対する薬剤感受性は Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法に準じた微量液体希釈法にて測定した^{6,7)}。Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, および Proteus mirabilis が分離された場合は、CLSI の判定基準に従い基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ（extended-spectrum β -lactamase : ESBL）産生の有無を確認した⁷⁾。検査時期は、注射薬投与開始前、注射薬終了/中止時、LVFX 経口薬投与終了 5~9 日後（以下、治癒判定と示す）を必須とし、LVFX 経口薬投与終了 4~6 週後（以下、再発判定と示す）は必要に応じて行った。

4) 臨床検査

各医療機関において、注射薬投与開始前、注射薬終了/中止時、治癒判定時に赤血球数、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、総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GT、LDH、CPK、BUN、血清クレアチニン、血清電解質（Na, K, Cl）、血糖、CRP（定量値）を測定した。

5) 有害事象

試験薬投与開始後から治癒判定までに発現した、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）、症状又は疾病を有害事象と定義した。有害事象が発現した場合、事象名、発現日、処置、転帰などを調査し、可能な限り有害事象が回復、消失するまで観察した。臨床検査値異常変動については、日本化学療法学会「抗微生物薬安全性評価基準」⁸⁾を参考に、臨床上に有意な変動である場合を有害事象とした。

7. 評価項目の判定方法およびその基準

主要評価項目は注射薬終了/中止時の細菌学的効果とした。副次評価項目は、注射薬終了/中止時の臨床効果、

治癒判定および再発判定の細菌学的効果および臨床効果、投与群別菌種別の集計、解熱効果とした。

1) 細菌学的効果の判定

判定は第1版ガイドラインの複雑性尿路感染症の基準に準拠し、「有効」、「無効」又は「判定不能」の3段階で判定した。また、「無効」は、「存続(再発判定は“再燃”）」、「菌交代(再発判定は“再感染”）」又は「その他」に分類した。「判定不能」は、対象疾患以外の治療を目的に抗菌薬の変更・追加投与、細菌学的検査を実施していないなどとした。

評価時期は、注射薬終了/中止時、治癒判定を必須とし、再発判定は治癒判定の細菌学的効果が有効の患者を対象とした。

2) 臨床効果の判定

判定基準は第1版ガイドラインに準拠し、尿路感染症に起因する自覚症状(発熱を含めて)より「有効」、「無効」又は「判定不能」の3段階で判定した。「判定不能」は、対象疾患以外に対する治療として抗菌薬の変更・追加投与などを行った患者とした。

評価時期は、注射薬終了/中止時、治癒判定を必須とし、再発判定は治癒判定の細菌学的効果が有効の患者を対象とした。

3) 安全性の判定

有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」又は「重度」の3段階で判定した。試験薬との因果関係は、投薬と有害事象の時間的な関係、試験薬以外の要因(原疾患、合併症、併用薬など)の有無などを勘案して「関連あり」又は「関連なし」の2段階で判定し、試験薬との因果関係が「関連あり」と判定された事象を副作用と取り扱った。

8. 統計学的手法

1) 解析集団

安全性解析対象集団は登録患者のうち、重大なGCP違反(同意取得違反、試験手続き上の重大な違反)の者、注射薬が1回も投与されなかった者、および試験に登録された後の有害事象の調査・観察をまったく行うことができなかった者を除いた集団とした。

有効性解析の主たる対象集団は、安全性解析対象集団採用のうち実施計画書に適合した集団(Per Protocol Set, PPS)とし、最低限の試験治療規定(LVFX注射薬3日間以上、又はPZFX3日間(5回)以上)を完了し、試験薬投与開始前の総菌数が 10^4 CFU/mL以上(女性中間尿の場合は 10^5 CFU/mL以上)とし、重大な項目(選択基準、除外基準、用法・用量、併用薬、併用療法)に違反していない集団と定めた。治癒判定解析対象集団は、PPS採用のうち、LVFX経口薬の服薬率が80%以上(4日間)を完了した集団とした。再発判定解析対象集団は、治癒判定解析対象集団採用のうち、細菌学的効果の治癒判定が有効と判定された集団とした。

2) 主要評価項目の解析

注射薬終了/中止時の各投与群の細菌学的効果(有効率)の点推定値およびその両側95%信頼区間を求め、投与群間の有効率の差(LVFX-PZFX)の点推定値およびその両側95%信頼区間を算出した。信頼区間の下限値が「-10%」以上の場合、LVFX注射薬はPZFXに臨床的に劣らないとした。

3) 副次評価項目の解析

注射薬終了/中止時の臨床効果、治癒判定および再発判定の細菌学的効果および臨床効果について、疾患別および投与群間の有効率の点推定値およびその両側95%信頼区間を求めた。さらに、各原因菌の消失率の点推定値およびその両側95%信頼区間を求めた。

4) 安全性の解析

有害事象および副作用の集計は、各投与群で事象別、重篤度別、重症度別に発現率の点推定値およびその両側95%信頼区間を算出した。さらに、投与群間の発現率の差の点推定値およびその両側95%信頼区間を算出した。

9. 症例の取り扱い

症例の取り扱いおよび原因菌/投与後出現菌の判定は、医学専門家、調整医師による症例検討会で決定した。また、責任医師(又は分担医師)による自覚症状の評価事項および有害事象判定の妥当性についても、症例検討会にて確認した。

II. 結 果

1. 症例構成

各解析対象集団の患者数をTable 1に示す。

登録は325例(A群:162例, B群:163例)であった。

安全性解析対象集団はA群が162例, B群が162例であり、不採用の1例(B群)は試験薬が未投与(理由:肝機能障害が重度)であった。

PPSはA群が127例, B群が125例であった。PPSの不採用理由(重複集計あり)は投与開始前の尿中細菌数不足(A群25例, B群32例)が最も多く、投与期間不足(A群6例, B群5例)、選択基準又は除外基準違反(A群3例, B群2例)、必須の調査・検査未実施(A群2例, B群1例)、対象外疾患(A群3例)、併用薬又は併用療法違反(A群1例, B群1例)、投与不遵守(B群1例)であった。なお、治癒判定解析集団はA群が126例, B群が124例、再発判定解析集団はA群が91例, B群が89例であった。

2. 患者背景

1) 人口統計学およびその他の基準値の特性

PPSの患者背景をTable 2に示す。

全疾患の主な人口統計学およびその他の基準値の特性に、両群間に大きな差は認められなかった。急性単純性腎盂腎炎(すべて女性)の平均年齢はA群52.9歳, B群43.1歳であり、群間の平均値に統計学的な有意差(t検定:P=0.0203)が認められた。複雑性膀胱炎はA群

Table 1. Subjects evaluated in analysis

Treatment group	Acute uncomplicated pyelonephritis		Complicated pyelonephritis		Complicated cystitis		Total	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Subjects randomized	52	52	61	60	49	51	162	163
Evaluation of safety	52	52	61	59	49	51	162	162
Full analysis set (FAS)	52	52	59	59	48	51	159	162
Per protocol set (PPS)	43	37	45	45	39	43	127	125
Evaluation of cure	43	37	45	45	38	42	126	124
Evaluation of recurrence	34	29	31	29	26	31	91	89

A group: intravenous LVFX 500 mg once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days. B group: intravenous PZFX 500 mg twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days.

68.9歳，B群71.0歳であり，60歳以上が約9割だった。

2) 原因菌の内訳

PPSの投与開始前の総菌数と原因菌の内訳をTable 3に示す。

PPSの解析集団から分離された原因菌はA群で163株，B群で151株であった。両群の分離株数に大きな差はなく，主な原因菌の分離率は*E. coli*がA群58.9% (96/163株)，B群55.6% (84/151株)と最も高く，次いで*Enterococcus faecalis*がA群14.1% (23/163株)，B群13.9% (21/151株)であった。キノロン耐性*E. coli* (LVFX MIC: 8 µg/mL以上)の分離頻度は，急性単純性腎盂腎炎ではA群が9.5% (4/42株)，B群が3.6% (1/28株)，複雑性腎盂腎炎でA群が12.9% (4/31株)，B群が21.2% (7/33株)，複雑性膀胱炎でA群が26.1% (6/23株)，B群が13.0% (3/23株)であった。ESBL産生株はA群で8株 (*E. coli* 7株，*K. pneumoniae* 1株)，B群で7株 (*E. coli* 6株，*K. oxytoca* 1株)が分離された。

3) 試験薬の投与期間

PPSの注射薬投与期間 (mean ± SD) はA群が4.9 ± 0.29日間，B群が4.9 ± 0.39日間であり，LVFX経口薬を含む総投与期間はA群が9.7 ± 1.29日間，B群が9.5 ± 1.61日間であった。

安全性解析対象集団の注射薬投与期間 (mean ± SD) はA群が4.8 ± 0.72日間，B群が4.8 ± 0.66日間であり，LVFX経口薬を含む総投与期間はA群が9.4 ± 2.04日間，B群が9.3 ± 2.03日間であった。

3. 有効性

1) 細菌学的効果

疾患別細菌学的効果をTable 4，菌種別MIC別消失率をTable 5 (注射薬終了/中止時) およびTable 6 (治癒判定) に示す。

(1) 注射薬終了/中止時

主要評価である注射薬終了/中止時の有効率は，A群が93.7% (119/127，95%信頼区間: 89.5~97.9)，B群が89.5% (111/124，95%信頼区間: 84.1~94.9)であり，群

間差は4.2% (95%信頼区間: -2.7~11.0)であった。群間差の95%信頼区間の下限値が非劣性マージンの-10%を上回ったため，LVFX注射薬のPZFXに対する非劣性が検証された。なお，無効の分類は，A群が「存続」2例，「菌交代」2例，「その他」4例であり，B群が「存続」4例，「菌交代」4例，「その他」5例であった。

A群の疾患別有効率は，急性単純性腎盂腎炎が95.3% (41/43)，複雑性腎盂腎炎が93.3% (42/45)，複雑性膀胱炎が92.3% (36/39)であった。10%以上の群間差はなく，概ね同様だった。LVFX注射薬の主な菌種別消失率は，*E. coli*が97.9% (94/96)，*E. faecalis*が100.0% (23/23)，*K. pneumoniae*が100.0% (12/12)であった。存続は*E. coli*の2株であり，LVFXのMICは≤0.06 µg/mLと16 µg/mLであった。投与後出現菌は3株で，内訳は*Staphylococcus epidermidis* (1株: 複雑性膀胱炎)，*Staphylococcus haemolyticus* (1株: 複雑性膀胱炎)，*γ-hemolytic streptococci* (1株: 複雑性腎盂腎炎)であった。

(2) 治癒判定 (LVFX経口薬投与終了5~9日後)

治癒判定の有効率は，A群で76.2% (96/126)，B群で79.7% (98/123)であり，群間差は-3.5% (95%信頼区間: -13.8~6.8)であった。なお，無効の分類は，A群が「存続」15例，「菌交代」9例，「その他」6例，B群が「存続」8例，「菌交代」11例，「その他」6例であった。

A群の疾患別有効率は，急性単純性腎盂腎炎が81.4% (35/43)，複雑性腎盂腎炎が73.3% (33/45)，複雑性膀胱炎が73.7% (28/38)であった。群間差は，複雑性膀胱炎が-12.0 (95%信頼区間: -29.6~5.5)と10%以上の差を認めたと，その他は概ね同様だった。A群の主な菌種別消失率は，*E. coli*が85.7% (78/91)，*E. faecalis*が91.3% (21/23)，*K. pneumoniae*が100.0% (12/12)であった。存続は*E. coli* 13株と*E. faecalis* 2株であり，LVFXのMICは≤0.06 µg/mLから16 µg/mLの範囲に分布した。投与後出現菌は12株で，内訳は*Staphylococcus aureus* (2株: 複雑性腎盂腎炎，複雑性膀胱炎)，*S. epidermidis* (2株: とともに複雑性膀胱炎)，coagulase negative staphylo-

Table 2. Patient profiles

Diagnosis	Acute uncomplicated pyelonephritis		Complicated pyelonephritis		Complicated cystitis		Total		P value
	A	B	A	B	A	B	A	B	
Treatment group									
No. of patients	43	37	45	45	39	43	127	125	
Gender									
Male	0 (0.0)	0 (0.0)	24 (53.3)	21 (46.7)	26 (66.7)	22 (51.2)	50 (39.4)	43 (34.4)	0.4137
Female	43 (100.0)	37 (100.0)	21 (46.7)	24 (53.3)	13 (33.3)	21 (48.8)	77 (60.6)	82 (65.6)	
Age (year)									
20 ≤ < 40	13 (30.2)	17 (45.9)	6 (13.3)	7 (15.6)	1 (2.6)	0 (0.0)	20 (15.7)	24 (19.2)	0.7114
40 ≤ < 60	12 (27.9)	12 (32.4)	13 (28.9)	10 (22.2)	3 (7.7)	2 (4.7)	28 (22.0)	24 (19.2)	
60 ≤	18 (41.9)	8 (21.6)	26 (57.8)	28 (62.2)	35 (89.7)	41 (95.3)	79 (62.2)	77 (61.6)	
Mean ± SD	52.9 ± 18.71	43.1 ± 18.23	59.6 ± 14.78	59.5 ± 15.33	68.9 ± 10.14	71.0 ± 6.49	60.2 ± 16.31	58.6 ± 17.87	0.4593
Weight (kg)	53.08 ± 12.081	55.64 ± 11.604	64.13 ± 15.213	63.35 ± 15.715	62.80 ± 15.721	58.29 ± 9.924	59.98 ± 15.129	59.33 ± 13.053	0.7152
Indwelling catheter									
No	43 (100.0)	37 (100.0)	37 (82.2)	42 (93.3)	39 (100.0)	42 (97.7)	119 (93.7)	121 (96.8)	0.2481
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (17.8)	3 (6.7)	0 (0.0)	1 (2.3)	8 (6.3)	4 (3.2)	
Surgical history									
No	43 (100.0)	36 (97.3)	38 (84.4)	37 (82.2)	30 (76.9)	32 (74.4)	111 (87.4)	105 (84.0)	0.4404
Yes	0 (0.0)	1 (2.7)	7 (15.6)	8 (17.8)	9 (23.1)	11 (25.6)	16 (12.6)	20 (16.0)	
Self-catheterization									
No	43 (100.0)	37 (100.0)	39 (86.7)	42 (93.3)	33 (84.6)	39 (90.7)	115 (90.6)	118 (94.4)	0.2473
Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (13.3)	3 (6.7)	6 (15.4)	4 (9.3)	12 (9.4)	7 (5.6)	
Antimicrobial agent received within 7 days prior to current treatment									
No	43 (100.0)	33 (89.2)	43 (95.6)	44 (97.8)	38 (97.4)	39 (90.7)	124 (97.6)	116 (92.8)	0.0714
Yes	0 (0.0)	4 (10.8)	2 (4.4)	1 (2.2)	1 (2.6)	4 (9.3)	3 (2.4)	9 (7.2)	
Creatinine clearance ^a (mL/min)									
Mean ± SD	80.79 ± 28.696	97.00 ± 32.352	80.63 ± 31.814	81.99 ± 30.751	79.01 ± 52.599	70.35 ± 20.158	80.19 ± 38.248	82.43 ± 29.850	0.6046
Median	76.70	96.20	73.30	74.00	69.70	65.10	73.20	73.10	
Min. max	22.6, 181.5	29.4, 195.0	36.1, 181.3	33.6, 184.3	34.1, 369.5	37.3, 124.8	22.6, 369.5	29.4, 195.0	

(), %; ^a: Creatinine clearance was calculated using the Cockcroft-Gault formula.

A group: intravenous LVFX 500 mg once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days. B group: intravenous PZFX 500 mg twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days.

Table 3. Total bacterial count and causative organisms at start of treatment (PPS)

Diagnosis	Acute uncomplicated pyelonephritis		Complicated pyelonephritis		Complicated cystitis		Total			
	A	B	A	B	A	B	A	B		
Treatment group										
No. of patients	43	37	45	45	39	43	127	125		
Gram-positive bacteria	sub total		7	16	17	8	17	21	41	45
<i>Staphylococcus aureus</i>		1 (2.0)	1 (1.7)	1 (2.2)	3 (5.7)	5 (9.1)	4 (2.5)	7 (4.6)		
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)				1	1	2	1	3		
<i>Staphylococcus capitis</i>					1 (1.9)		1 (0.6)	0 (0.0)		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>				2 (4.3)	1 (1.9)	1 (1.8)	1 (0.6)	3 (2.0)		
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.7)	2 (4.3)	1 (1.9)	2 (3.6)	3 (1.8)	5 (3.3)		
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.7)				2 (1.2)	1 (0.7)		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (2.0)	3 (6.0)	2 (3.3)		3 (5.7)	2 (3.6)	6 (3.7)	5 (3.3)		
α -hemolytic streptococci		1 (2.0)					0 (0.0)	1 (0.7)		
γ -hemolytic streptococci	1 (2.0)						1 (0.6)	0 (0.0)		
<i>Enterococcus faecalis</i>	3 (6.0)	8 (16.0)	12 (20.0)	3 (6.5)	8 (15.1)	10 (18.2)	23 (14.1)	21 (13.9)		
<i>Enterococcus faecium</i>						1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.7)		
<i>Enterococcus avium</i>		1 (2.0)					0 (0.0)	1 (0.7)		
Gram-negative bacteria	sub total		43	34	43	38	36	34	122	106
<i>Escherichia coli</i>	42 (84.0)	28 (56.0)	31 (51.7)	33 (71.7)	23 (43.4)	23 (41.8)	96 (58.9)	84 (55.6)		
<i>Escherichia coli</i> (LVFX-resistant)	4	1	4	7	6	3	14	11		
<i>Escherichia coli</i> (ESBL +)	1		3	5	3	1	7	6		
<i>Citrobacter freundii</i>			1 (1.7)		1 (1.9)		2 (1.2)	0 (0.0)		
<i>Citrobacter koseri</i>						2 (3.6)	0 (0.0)	2 (1.3)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		3 (6.0)	7 (11.7)	1 (2.2)	5 (9.4)	2 (3.6)	12 (7.4)	6 (4.0)		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL +)			1				1	0		
<i>Klebsiella oxytoca</i>					2 (3.8)	3 (5.5)	2 (1.2)	3 (2.0)		
<i>Klebsiella oxytoca</i> (ESBL +)						1	0	1		
<i>Enterobacter cloacae</i>						1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.7)		
<i>Enterobacter aerogenes</i>		1 (2.0)	1 (1.7)		1 (1.9)		2 (1.2)	1 (0.7)		
<i>Serratia marcescens</i>			1 (1.7)	1 (2.2)	1 (1.9)		2 (1.2)	1 (0.7)		
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (2.0)	1 (2.0)	1 (1.7)		1 (1.9)		3 (1.8)	1 (0.7)		
<i>Proteus penneri</i>					1 (1.9)		1 (0.6)	0 (0.0)		
<i>Morganella morganii</i>				1 (2.2)			0 (0.0)	1 (0.7)		
<i>Providencia rettgeri</i>				1 (12.2)			0 (0.0)	1 (0.7)		
Enterobacteriaceae						1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.7)		
<i>Pseudomonas</i> spp.			1 (1.7)	1 (2.2)			1 (0.6)	1 (0.7)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>					1 (1.9)	1 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.7)		
<i>Acinetobacter baumannii</i>						1 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.7)		
Aerobic gram-negative rods		1 (2.0)					0 (0.0)	1 (0.7)		
Total strains	50	50	60	46	53	55	163	151		

(): %

A group: intravenous LVFX 500 mg once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days. B group: intravenous PZFX 500 mg twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days.

cocci (2株; 急性単純性腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎), *E. coli* (2株; 複雑性腎盂腎炎, 複雑性膀胱炎), *Citrobacter freundii* (1株; 急性単純性腎盂腎炎), *Enterobacter cloacae* (1株; 複雑性膀胱炎), *Providencia rettgeri* (1株; 複雑性腎盂腎炎), Yeast Like Organism (1株; 複雑性腎盂腎炎) であった。

(3) 再発判定 (LVFX 経口薬投与終了4~6週後)

再発判定の有効率は, A群で81.3% (74/91), B群で74.2% (66/89) であり, 群間差は7.2% (95% 信頼区間: -5.0~19.3) であった。なお, 無効の分類は, A群が「再燃」4例, 「再感染」12例, 「その他」1例, B群が「再燃」8例, 「再感染」10例, 「その他」5例であった。

A群の疾患別有効率は, 急性単純性腎盂腎炎が88.2% (30/34), 複雑性腎盂腎炎が71.0% (22/31), 複雑性膀胱炎が84.6% (22/26) であった。群間差は, 複雑性膀胱炎が10.4 (95% 信頼区間: -10.3~31.1) と10%以上の差を認めたが, その他は概ね同様だった。投与後出現菌は14株で, 内訳は *S. aureus* (2株; 複雑性腎盂腎炎), coagulase negative staphylococci (1株; 急性単純性腎盂腎炎), *Streptococcus agalactiae* (1株; 複雑性腎盂腎炎), α -hemolytic streptococci (1株; 急性単純性腎盂腎炎), *E. faecalis* (4株; 急性単純性腎盂腎炎1株, 複雑性腎盂腎炎2株, 複雑性膀胱炎1株), *K. pneumoniae* (2株; 急性単純性腎盂腎炎, 複雑性腎盂腎炎), *Enterobacter aerogenes*

Table 4. Microbiological outcomes

Evaluation visit	Diagnosis	Treatment group	Eradication	Failure	Indeterminate	Total	Efficacy rate (%) ^a (95% CI) ^c	Intergroup difference ^b (95% CI) ^c
At the end of the intravenous treatment	Acute uncomplicated pyelonephritis	A	41	2	0	43	95.3 (89.1, 100.0)	3.7 (-7.3, 14.7)
		B	33	3	1	37	91.7 (82.6, 100.0)	
	Complicated pyelonephritis	A	42	3	0	45	93.3 (86.0, 100.0)	8.9 (-4.0, 21.7)
		B	38	7	0	45	84.4 (73.9, 95.0)	
Complicated cystitis	A	36	3	0	39	92.3 (83.9, 100.0)	-0.7 (-12.0, 10.6)	
	B	40	3	0	43	93.0 (85.4, 100.0)		
Total	A	119	8	0	127	93.7 (89.5, 97.9)	<u>4.2 (-2.7, 11.0)</u>	
	B	111	13	1	125	89.5 (84.1, 94.9)		
5-9 days after completion of therapy	Acute uncomplicated pyelonephritis	A	35	8	0	43	81.4 (69.8, 93.0)	-4.7 (-20.9, 11.5)
		B	31	5	1	37	86.1 (74.8, 97.4)	
	Complicated pyelonephritis	A	33	12	0	45	73.3 (60.4, 86.3)	4.4 (-14.3, 23.1)
		B	31	14	0	45	68.9 (55.4, 82.4)	
Complicated cystitis	A	28	10	0	38	73.7 (59.7, 87.7)	-12.0 (-29.6, 5.5)	
	B	36	6	0	42	85.7 (75.1, 96.3)		
Total	A	96	30	0	126	76.2 (68.8, 83.6)	-3.5 (-13.8, 6.8)	
	B	98	25	1	124	79.7 (72.6, 86.8)		
4-6 weeks after the end of treatment	Acute uncomplicated pyelonephritis	A	30	4	0	34	88.2 (77.4, 99.1)	5.5 (-12.0, 23.0)
		B	24	5	0	29	82.8 (69.0, 96.5)	
	Complicated pyelonephritis	A	22	9	0	31	71.0 (55.0, 86.9)	5.5 (-18.1, 29.0)
		B	19	10	0	29	65.5 (48.2, 82.8)	
Complicated cystitis	A	22	4	0	26	84.6 (70.7, 98.5)	10.4 (-10.3, 31.1)	
	B	23	8	0	31	74.2 (58.8, 89.6)		
Total	A	74	17	0	91	81.3 (73.3, 89.3)	7.2 (-5.0, 19.3)	
	B	66	23	0	89	74.2 (65.1, 83.3)		

A group: intravenous LVFX 500 mg once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days. B group: intravenous PZFX 500 mg twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days.

^a: Number of effective per number of "Effective + Failure", excluding those that were "indeterminate"

^b: Rate in group A minus rate in group B

^c: Confidence interval was calculated using normal approximation

—: Underline is primary endpoint

(1株: 複雑性腎盂腎炎), *Haemophilus parainfluenzae* (1株: 急性単純性腎盂腎炎), Yeast Like Organism (1株: 複雑性腎盂腎炎)であった。

2) 臨床効果

疾患別臨床効果を Table 7 に示す。

注射薬終了/中止時の臨床効果の有効率は、A群 58.3% (74/127)、B群 62.1% (77/124)であり、両群ともに60%前後であった。また、治癒判定の有効率はA群 81.6% (102/125)、B群 82.9% (102/123)、再発判定ではA群 86.8% (79/91)、B群 80.9% (72/89)であった。A群の注射薬終了/中止時に残存した自覚症状は、急性単純性腎盂腎炎 43例において腰痛 10例、側腹部痛 8例、腎部痛 9例、複雑性腎盂腎炎 45例において腰痛 5例、側腹部痛 5例、腎部痛 3例、複雑性膀胱炎 39例において排尿痛 7例、頻尿 9例、尿意切迫感 12例、下腹部痛 1例であった。

主な原因菌別有効率は、注射薬終了/中止時には *E. coli* が 58.3% (56/96)、*E. faecalis* が 65.2% (15/23)、*K. pneumoniae* が 58.3% (7/12)であり、治癒判定には *E. coli* が

82.1% (78/95)、*E. faecalis* が 73.9% (17/23)、*K. pneumoniae* が 91.7% (11/12)であった。再発判定の原因菌別有効率は、*E. coli* が 88.4% (61/69)、*E. faecalis* が 91.7% (11/12)、*K. pneumoniae* が 85.7% (6/7)であった。

3) 最高体温の推移

PPSの急性単純性腎盂腎炎と複雑性腎盂腎炎を併合した腎盂腎炎患者における最高体温(絶対値)を Fig. 1、注射薬終了/中止時の細菌学的効果判定別の最高体温(絶対値)を Fig. 2-1 (A群)および Fig. 2-2 (B群)に示す。

A群の最高体温(mean ± SD)は、注射薬投与開始日 (Day 1) が 38.46 ± 0.860°C、注射薬投与4日目 が 36.97 ± 0.544°Cであり、PZFXと同様に速やかな解熱傾向が確認された。また、A群の細菌学的効果判が有効例の最高体温の推移は、無効例と比べて解熱が速やかであった。

4. 安全性

1) 有害事象

注射薬終了/中止時の有害事象発現率は、A群が 44.4% (72/162、95%信頼区間: 36.8~52.1)、B群が 45.1% (73/

Table 5. Microbiological response to MICs of LVFX up to the end of the intravenous treatment

Causative bacteria	Treatment group	LVFX MIC ^a ($\mu\text{g}/\text{mL}$)													Total	Eradication Rate (%) ^b
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	>128		
Gram-positive bacteria																
<i>Staphylococcus aureus</i>	A			1/1	1/1							1/1		1/1	4/4	100.0
	B		1/1	2/2					1/1		1/1			0/2	5/7	71.4
MRSA	A													1/1	1/1	100.0
	B										1/1			0/2	1/3	33.3
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	A			1/1											1/1	100.0
	B		1/1					1/1						1/1	3/3	100.0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	A		1/1	1/1					1/1						3/3	100.0
	B		1/1	1/1					2/2		1/1				5/5	100.0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	A				2/2										2/2	100.0
	B				1/1										1/1	100.0
<i>Streptococcus agalactiae</i>	A				2/2	4/4									6/6	100.0
	B				4/4	1/1									5/5	100.0
<i>Enterococcus faecalis</i>	A			1/1		15/15	7/7								23/23	100.0
	B					12/12	8/8					0/1			20/21	95.2
Others	A			1/1			1/1								2/2	100.0
	B					1/1	1/1						1/1		3/3	100.0
Gram-negative bacteria																
<i>Escherichia coli</i>	A	65/66	1/1	4/4	7/7	3/3	1/1		4/4	6/7	1/1	1/1		1/1	94/96	97.9
	B	55/55	6/6	3/3	7/7			2/2	2/2	8/8	1/1				84/84	100.0
ESBL (+) <i>E. coli</i>	A	1/1							1/1	3/3		1/1		1/1	7/7	100.0
	B	2/2								3/3	1/1				6/6	100.0
<i>Citrobacter</i> spp.	A	1/1	1/1												2/2	100.0
	B	2/2													2/2	100.0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A	7/7	2/2		3/3										12/12	100.0
	B	4/4	2/2												6/6	100.0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	A	2/2													2/2	100.0
	B	2/2									1/1				3/3	100.0
<i>Enterobacter</i> spp.	A	1/1	1/1												2/2	100.0
	B	1/1	1/1												2/2	100.0
<i>Serratia marcescens</i>	A	1/1		1/1											2/2	100.0
	B			1/1											1/1	100.0
<i>Proteus</i> spp.	A	4/4													4/4	100.0
	B		1/1												1/1	100.0
<i>Pseudomonas</i> spp.	A	1/1			1/1										2/2	100.0
	B				1/1									0/1	1/2	50.0
Others	A						1/1									NA
	B	1/1	2/2					1/1			1/1				5/5	100.0
Total ^a	A	82/83	6/6	10/10	16/16	22/22	9/9		5/5	6/7	2/2	1/1		2/2	161/163	98.8
	B	65/65	15/15	7/7	13/13	14/14	10/10	3/3	5/5	8/8	5/6		1/1	1/4	147/151	97.4

A group: intravenous LVFX 500 mg once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days. B group: intravenous PVFX 500 mg twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days.

^a: Based on CLSI methodology

^b: Numbers of pathogens eradicated at the evaluation per all isolated at admission in the evaluable patients

NA: not applicable

162, 95% 信頼区間: 37.4~52.7), 群間差は -0.6% (95% 信頼区間: -11.4~10.2) であった。また, 治癒判定の有害事象発現率は A 群で 53.1% (86/162, 95% 信頼区間: 45.4~60.8), B 群で 55.6% (90/162, 95% 信頼区間: 47.9~63.2), 群間差は -2.5% (95% 信頼区間: -13.3~8.4) であり, 投与群間に大きな差はなかった。治癒判定までの

重症度別の有害事象発現率は, 軽度が A 群 50.0% (81/162), B 群 53.7% (87/162), 中等度が A 群 6.8% (11/162), B 群 5.6% (9/162), 重度が A 群 0.6% (1/162), B 群 0.6% (1/162) であり, それぞれの重症度で投与群間に大きな差はなかった。

Table 6. Microbiological response to MICs of LVFX up to 5-9 days after completion of therapy

Causative bacteria	Treatment group	LVFX MIC ^a ($\mu\text{g}/\text{mL}$)													Total	Eradication Rate (%) ^b	
		≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	> 128			
Gram-positive bacteria																	
<i>Staphylococcus aureus</i>	A			1/1	1/1								1/1		1/1	4/4	100.0
	B		1/1	2/2									1/1		1/1	5/5	100.0
MRSA	A													1/1	1/1	100.0	
	B												1/1	1/1	2/2	100.0	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	A			1/1											1/1	100.0	
	B		1/1					1/1						0/1	2/3	66.7	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	A		1/1	1/1					1/1						3/3	100.0	
	B		1/1	1/1					2/2		1/1				5/5	100.0	
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	A				2/2										2/2	100.0	
	B				1/1										1/1	100.0	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	A				2/2	4/4									6/6	100.0	
	B				3/4	1/1									4/5	80.0	
<i>Enterococcus faecalis</i>	A			1/1		13/15	7/7								21/23	91.3	
	B					11/11	7/8					0/1			18/20	90.0	
Others	A			1/1											1/1	100.0	
	B					1/1	1/1							1/1	3/3	100.0	
Gram-negative bacteria																	
<i>Escherichia coli</i>	A	62/65	1/1	3/4	7/7	1/3	0/1		0/2	1/5	1/1	1/1		1/1	78/91	85.7	
	B	53/53	5/5	3/3	6/7			0/1	2/2	5/7	1/1				75/79	94.9	
ESBL (+) <i>E. coli</i>	A	1/1								1/3		1/1		1/1	4/6	66.7	
	B	2/2								2/2	1/1				5/5	100.0	
<i>Citrobacter</i> spp.	A	1/1	1/1												2/2	100.0	
	B	2/2													2/2	100.0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	A	7/7	2/2		3/3										12/12	100.0	
	B	3/3	2/2												5/5	100.0	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	A	2/2													2/2	100.0	
	B	2/2									1/1				3/3	100.0	
<i>Enterobacter</i> spp.	A	1/1	1/1												2/2	100.0	
	B	1/1	1/1												2/2	100.0	
<i>Serratia marcescens</i>	A	1/1		1/1											2/2	100.0	
	B			1/1											1/1	100.0	
<i>Proteus</i> spp.	A	4/4													4/4	100.0	
	B		1/1												1/1	100.0	
<i>Pseudomonas</i> spp.	A	1/1			1/1										2/2	100.0	
	B				1/1									1/1	2/2	100.0	
Others	A															NA	
	B	1/1	2/2				1/1					0/1			4/5	100.0	
Total ^a	A	79/82	6/6	9/10	16/16	18/22	7/8		1/3	1/5	2/2	1/1		2/2	142/157	90.4	
	B	62/62	14/14	7/7	11/13	13/13	9/10	1/2	4/4	5/7	4/6		1/1	2/3	133/142	93.7	

A group: intravenous LVFX 500 mg once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days. B group: intravenous PZFX 500 mg twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days.

^a: Based on the CLSI methodology

^b: Numbers of pathogens eradicated at the evaluation per all isolated at admission in the evaluable patients

NA: not applicable

2) 副作用

副作用の発現状況を Table 8 に示す。

注射薬終了/中止時までの副作用発現率は、A 群が 30.2% (49/162, 95% 信頼区間: 23.2~37.3), B 群が 26.5% (43/162, 95% 信頼区間: 19.7~33.3), 群間差は 3.7% (95% 信頼区間: -6.1~13.5)であった。治癒判定までの副作用

発現率は A 群で 34.6% (56/162, 95% 信頼区間: 27.2~41.9), B 群で 32.1% (52/162, 95% 信頼区間: 24.9~39.3), 群間差は 2.5% (95% 信頼区間: -7.8~12.7)であり、投与群間に大きな差はなかった。治癒判定までに A 群で 2% 以上に発現した副作用とその発現率は、注射部位紅斑 8.0% (13/162), 注射部位そう痒感 6.2% (10/162), 注

Table 7. Clinical outcomes

Evaluation visit	Diagnosis	Treatment group	Cure	Failure	Indeterminate	Total	Cure rate (%) ^a (95% CI) ^c	Intergroup difference ^b (95% CI) ^c
At the end of the intravenous treatment	Acute uncomplicated pyelonephritis	A	22	21	0	43	51.2 (36.2, 66.1)	-12.7 (-34.4, 8.9)
		B	23	13	1	37	63.9 (48.2, 79.6)	
	Complicated pyelonephritis	A	33	12	0	45	73.3 (60.4, 86.3)	4.4 (-14.3, 23.1)
		B	31	14	0	45	68.9 (55.4, 82.4)	
Complicated cystitis	A	19	20	0	39	48.7 (33.0, 64.4)	-4.8 (-26.4, 16.9)	
	B	23	20	0	43	53.5 (38.6, 68.4)		
Total	A	74	53	0	127	58.3 (49.7, 66.8)	-3.8 (-15.9, 8.3)	
	B	77	47	1	125	62.1 (53.6, 70.6)		
5-9 days after completion of therapy	Acute uncomplicated pyelonephritis	A	36	7	0	43	83.7 (72.7, 94.8)	3.2 (-13.8, 20.2)
		B	29	7	1	37	80.6 (67.6, 93.5)	
	Complicated pyelonephritis	A	36	8	1	45	81.8 (70.4, 93.2)	-4.8 (-20.0, 10.3)
		B	39	6	0	45	86.7 (76.7, 96.6)	
Complicated cystitis	A	30	8	0	38	78.9 (66.0, 91.9)	-2.0 (-19.6, 15.6)	
	B	34	8	0	42	81.0 (69.1, 92.8)		
Total	A	102	23	1	126	81.6 (74.8, 88.4)	-1.3 (-10.8, 8.2)	
	B	102	21	1	124	82.9 (76.3, 89.6)		
4-6 weeks after the end of treatment	Acute uncomplicated pyelonephritis	A	30	4	—	34	88.2 (77.4, 99.1)	2.0 (-14.5, 18.6)
		B	25	4	—	29	86.2 (73.7, 98.8)	
	Complicated pyelonephritis	A	25	6	—	31	80.6 (66.7, 94.6)	4.8 (-16.1, 25.7)
		B	22	7	—	29	75.9 (60.3, 91.4)	
Complicated cystitis	A	24	2	—	26	92.3 (82.1, 100.0)	11.7 (-5.6, 28.9)	
	B	25	6	—	31	80.6 (66.7, 94.6)		
Total	A	79	12	—	91	86.8 (79.9, 93.8)	5.9 (-4.8, 16.6)	
	B	72	17	—	89	80.9 (72.7, 89.1)		

A group: intravenous LVFX 500 mg once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days. B group: intravenous PZFX 500 mg twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg qd for 5 days.

^a: Number of effective per number of "Cure + Failure", excluding cases classified as "indeterminate"

^b: Rate in the LVFX group minus the rate in the PZFX group

^c: Confidence interval was calculated using normal approximation

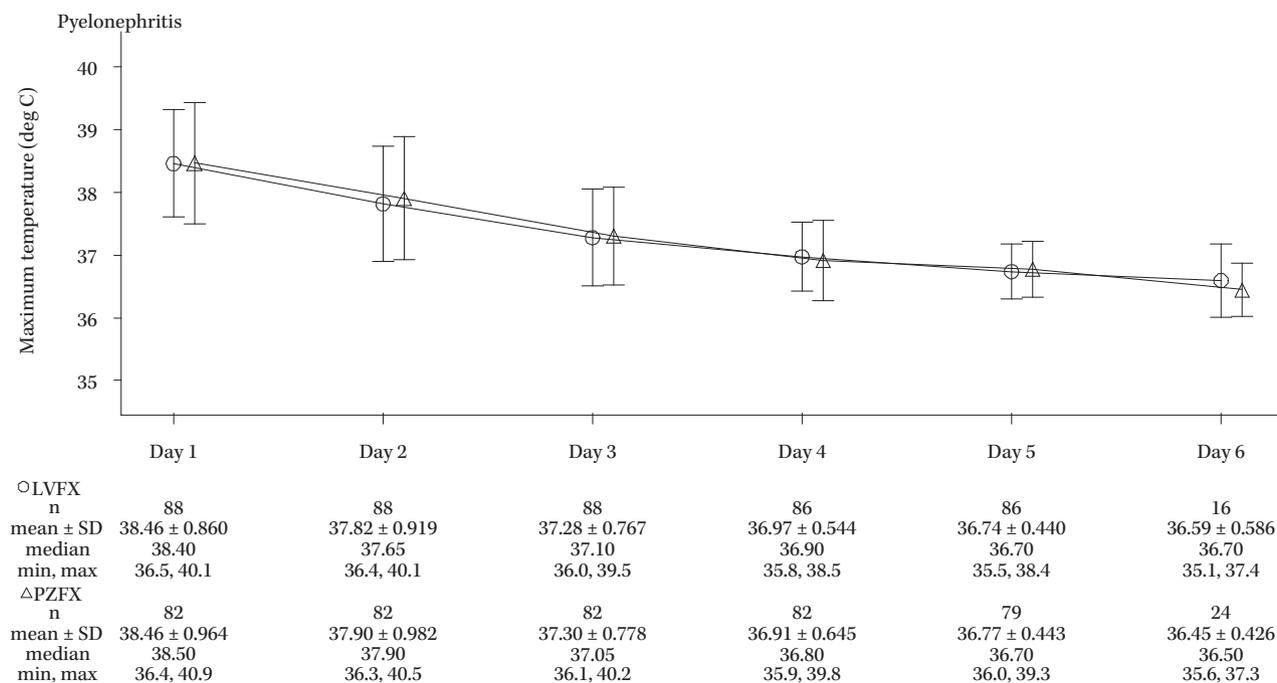


Fig. 1. Mean + / - SD plots for maximum temperature (PPS).

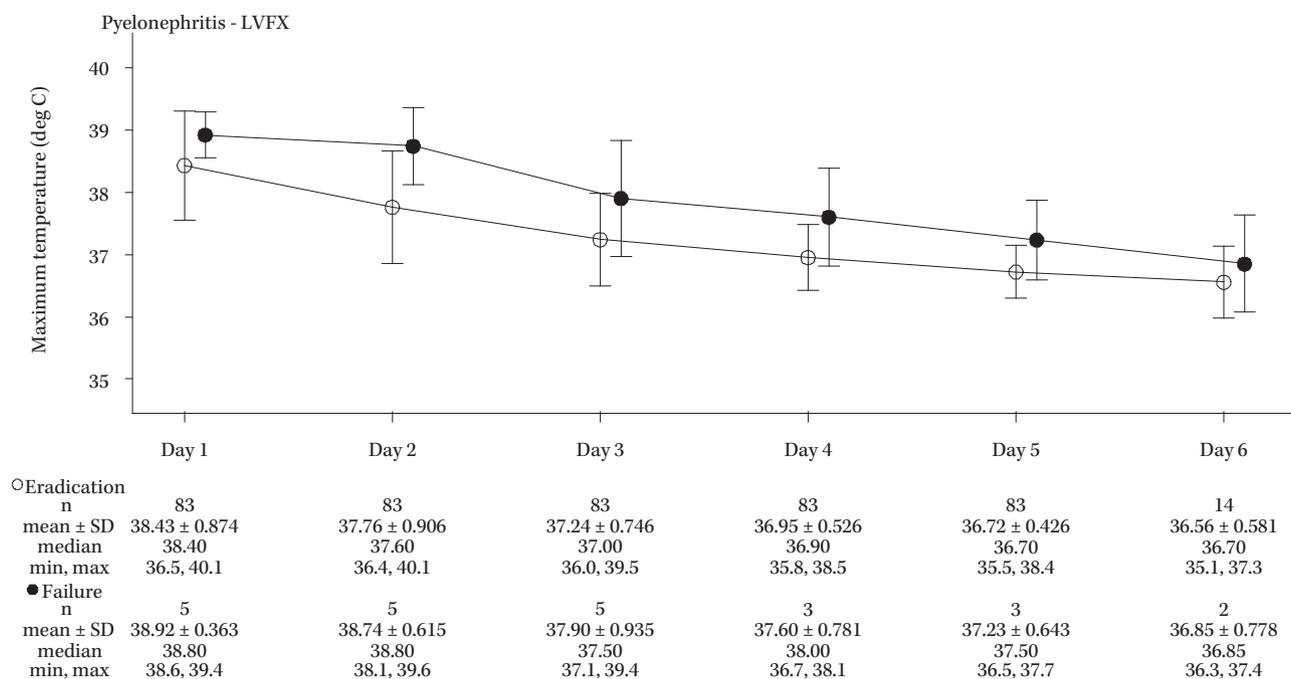


Fig. 2-1. Mean + / - SD plots for maximum temperature by microbiological outcome up to the end of the intravenous treatment (LVFX, PPS).

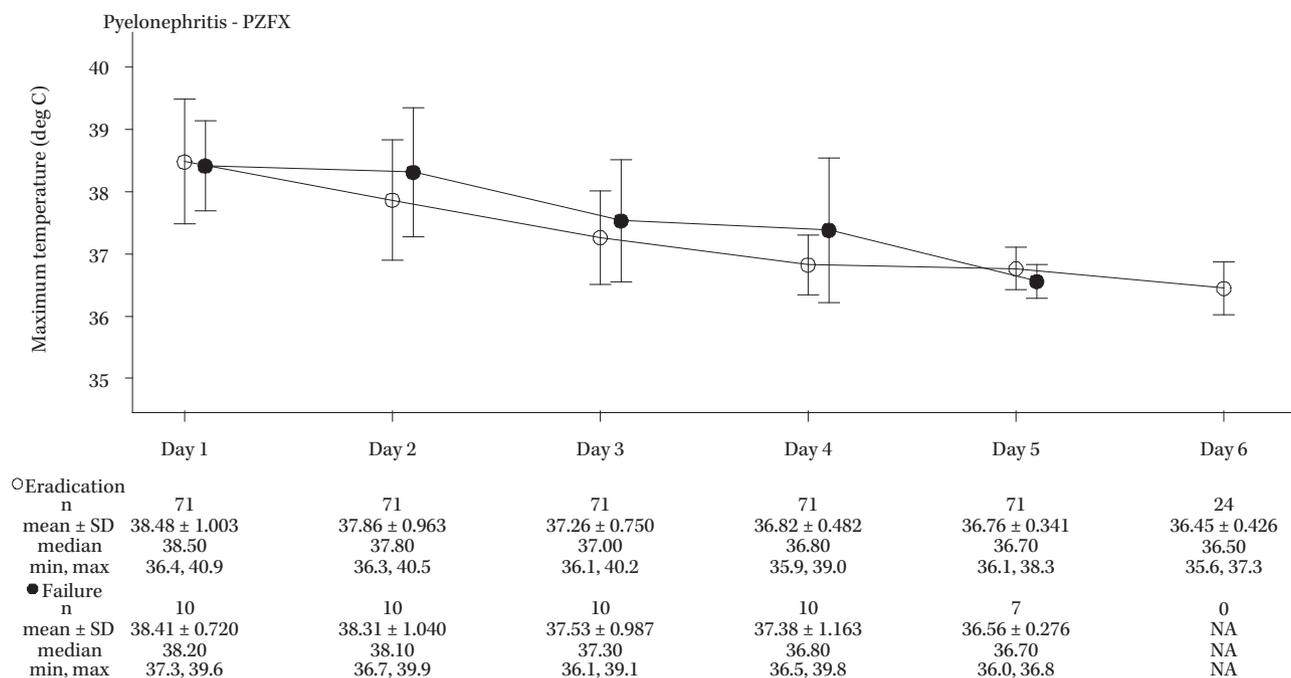


Fig. 2-2. Mean + / - SD plots for maximum temperature by microbiological outcome up to the end of the intravenous treatment (PZFX, PPS).

射部位疼痛 4.3% (7/162), ALT 増加 6.2% (10/162), 下痢 4.3% (7/162), AST 増加 4.3% (7/162), γ -GT 増加 3.7% (6/162), 注射部位静脈炎 3.1% (5/162) であった。B 群で 2% 以上に発現した副作用とその発現率は, 注射部位疼痛 8.6% (14/162), γ -GT 増加 7.4% (12/162), ALT

増加 4.9% (8/162), AST 増加 4.9% (8/162), 注射部位紅斑 3.7% (6/162), 血中 ALP 増加 3.1% (5/162), 下痢 2.5% (4/162) であった。

3) 重篤な有害事象

治癒判定までに死亡にいたった有害事象は, A 群の 1

Table 8. Incidences of adverse drug reactions

System Organ Class and Preferred Term ^a	Up to the end of intravenous treatment		Up to 5–9 days after completion of therapy	
	A	B	A	B
Treatment group				
Number of patients evaluated for safety	162	162	162	162
Number of events	105	131	123	156
Number of patients with adverse events (incidence, %)	49 (30.2)	43 (26.5)	56 (34.6)	52 (32.1)
Intergroup difference (95% CI)	3.7 (–6.1, 13.5)		2.5 (–7.8, 12.7)	
Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gingivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.2)
Anaemia	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.2)
Psychiatric disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.2)	3 (1.9)
Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)	2 (1.2)
Hallucination	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Nervous system disorders	2 (1.2)	5 (3.1)	3 (1.9)	6 (3.7)
Headache	2 (1.2)	3 (1.9)	2 (1.2)	3 (1.9)
Dizziness	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)
Hypoesthesia	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Convulsion	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Migraine	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Tremor	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Palpitations	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Vascular disorders	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.9)
Phlebitis	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Vascular pain	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Haemorrhage	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Hot flush	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Respiration abnormal	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Gastrointestinal disorders	9 (5.6)	8 (4.9)	10 (6.2)	11 (6.8)
Diarrhoea	6 (3.7)	4 (2.5)	7 (4.3)	4 (2.5)
Nausea	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)
Vomiting	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.9)
Constipation	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
Abdominal discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.2)
Abdominal pain upper	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Abdominal distension	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Abdominal pain	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Oral discomfort	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (1.2)	2 (1.2)	3 (1.9)	2 (1.2)
Drug eruption	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Erythema	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Hyperkeratosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Pruritus	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)
Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Neck pain	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Tendon pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Renal and urinary disorders	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Haematuria	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Renal impairment	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

(Continued)

例(大動脈瘤)であり、B群では認められなかった。大動脈瘤はLVFX経口薬に切り替え後に発現し、重症度は重度であり、試験薬との因果関係は解離性大動脈瘤の既往症があることおよび発現が投与終了7日後であることか

ら関連なしと判定された。治癒判定までの死亡以外の重篤な有害事象はA群3例(排尿困難、尿管狭窄、背部痛)、B群3例(感染性リンパ嚢腫、播種性血管内凝固、ノロウイルス性胃腸炎)であった。これらの重症度はB群のノ

Table 8. (Continued)

System Organ Class and Preferred Term ^a	Up to the end of intravenous treatment		Up to the test of cure	
	Treatment group Number of patients evaluated for safety	A 162	B 162	A 162
General disorders and administration site conditions	23 (14.2)	19 (11.7)	23 (14.2)	20 (12.3)
Injection site pain	7 (4.3)	14 (8.6)	7 (4.3)	14 (8.6)
Injection site erythema	13 (8.0)	6 (3.7)	13 (8.0)	6 (3.7)
Injection site pruritus	10 (6.2)	0 (0.0)	10 (6.2)	0 (0.0)
Injection site phlebitis	5 (3.1)	2 (1.2)	5 (3.1)	2 (1.2)
Injection site swelling	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	1 (0.6)
Injection site induration	0 (0.0)	2 (1.2)	0 (0.0)	2 (1.2)
Injection site hypoesthesia	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Injection site reaction	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Injection site warmth	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Malaise	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
Investigations	17 (10.5)	14 (8.6)	22 (13.6)	19 (11.7)
Alanine aminotransferase increased	6 (3.7)	6 (3.7)	10 (6.2)	8 (4.9)
γ -glutamyltransferase increased	5 (3.1)	9 (5.6)	6 (3.7)	12 (7.4)
Aspartate aminotransferase increased	5 (3.1)	6 (3.7)	7 (4.3)	8 (4.9)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.2)	5 (3.1)
Neutrophil count decreased	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)	2 (1.2)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.9)	0 (0.0)
Eosinophil count increased	0 (0.0)	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.2)
Blood creatinine increased	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Blood lactate dehydrogenase increased	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.2)
Haematocrit decreased	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Haemoglobin decreased	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)
Blood potassium decreased	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Lymphocyte count decreased	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
Red blood cell count decreased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Eosinophil percentage increased	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

A group: intravenous LVFX 500 mg once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days. B group: intravenous PZFX 500 mg twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days.

^a: System Organ Class and Preferred Term; MedDRA/J version 17.0

“System Organ Class” are presented in the internationally agreed order. “Preferred Term” are presented in descending order of overall incidence.

ロウイルス性胃腸炎が軽度、その他は中等度であり、転帰はいずれも回復であった。発現時期は播種性血管内凝固が注射薬投与期間中であったが、その他は LVFX 経口薬への切り替え後であった。両群の重篤な有害事象の試験薬との因果関係はすべて関連なしと判定された。

4) 注射薬投与中止にいたった有害事象

注射薬終了/中止時までに試験薬の投与中止にいたった有害事象は、A 群が 7 例 11 件であり、内訳は注射部位静脈炎が 2 件、注射部位そう痒感、薬疹、感覚鈍麻、浮動性めまい、頭痛、頸部痛、AST 増加、ALT 増加、注射部位紅斑が各 1 件であった。同様に B 群は 7 例 11 件の発現であり、内訳は注射部位疼痛が 2 件、頭痛、浮動性めまい、下痢、痙攣、注射部位知覚消失、注射部位腫脹、播種性血管内凝固、薬疹、歯肉炎が各 1 件であった。

III. 考 察

今回、注射薬による治療が適切とされた尿路感染症(急性単純性腎盂腎炎、複雑性腎盂腎炎、複雑性膀胱炎)に対する LVFX 注射薬の有効性を確認するため、PZFX を対照薬として無作為化オープンラベル比較試験を実施

した。

主要評価である PPS での注射薬終了/中止時の細菌学的効果の有効率は、LVFX 注射薬群が 93.7% (119/127 例)、PZFX 群が 89.5% (111/124 例)、群間差は 4.2% (95% 信頼区間: -2.7~11.0) であり、LVFX 注射薬の PZFX に対する非劣性が検証された。腎盂腎炎患者における注射薬投与 4 日目の最高体温は LVFX 注射薬群が $36.97 \pm 0.544^{\circ}\text{C}$ 、PZFX 群が $36.91 \pm 0.645^{\circ}\text{C}$ であり、両群ともに速やかに解熱していた。

副次的な検討として、両群ともに注射薬から LVFX 経口薬に切り替え、有効性および安全性を検討した。治癒判定(経口薬投与終了 5~9 日後)の細菌学的効果および臨床効果の有効率は、両群ともに 80% 前後と良好な有効性を示した。

安全性では、本試験の治癒判定時の副作用発現率は 30.2% (49/162) であった。先に実施された LVFX 注射剤の市中肺炎を対象にした比較試験の副作用発現率は 53.7% (73/136 例) であり⁹⁾、本試験において副作用発現率が高まることもなく、その内容も同様の傾向であった。

現在、国内においても尿路感染症においてもキノロン耐性大腸菌の分離頻度が上昇しつつある。2011年の三学会合同抗菌薬感受性サーベイランスでは、複雑性尿路感染症のキノロン耐性大腸菌の分離頻度は30%に達していると報告されている¹⁰⁾。本試験のキノロン耐性大腸菌の分離頻度は、両群の合計で急性単純性腎盂腎炎患者では7.1%(5/70株)、複雑性腎盂腎炎が17.2%(11/64株)、複雑性膀胱炎が19.6%(9/46株)であり、急性単純性腎盂腎炎は複雑性尿路感染症と比べてキノロン感受性が保たれていた。また、急性単純性腎盂腎炎の原因菌は、両群の合計で大腸菌が70%(70/100株)と多いものの、*E. faecalis*が11%(11/100株)分離されていることより、*E. faecalis*に抗菌活性を有するLVFX注射薬は急性単純性腎盂腎炎の治療において有用と考える。一方、複雑性尿路感染症では単純性腎盂腎炎に比べキノロン耐性菌の比率は高い。複雑性尿路感染症の原因菌は、単純性腎盂腎炎と比べグラム陰性菌やグラム陰性菌に占める大腸菌の比率は低下するものの、全体としては依然グラム陰性菌はグラム陽性菌より多く、また全原因菌中で大腸菌は最多である。したがって、原因菌が判明する以前の経験的治療ではやはり分離頻度の高い大腸菌や他のグラム陰性菌に強い抗菌活性をもった抗菌薬を選択すべきであり、その場合抗菌スペクトラムからはキノロン系薬も選択肢となりえる。キノロン系薬を使用した場合は、キノロン耐性菌の存在により有効率は低下することが予想されるが、セファロスポリン系薬であってもグラム陽性菌で多く分離される腸球菌に無効であること、一部の抗菌薬を除き緑膿菌には無効であることを考慮すると複雑性尿路感染症の多くの原因菌をカバーできない。しかし耐性菌が少なく原因菌の多くをカバーするカルバペネム系薬を経験的治療に用いることは耐性菌対策からしても問題である。これらのことより、複雑性尿路感染症の経験的治療にキノロン系薬は選択肢の一つとなりえると考えられるが、使用の際には、耐性菌を生じさせないためにもLVFX注射薬のように高用量使用することが必要である。また、抗菌スペクトラム外の原因菌やキノロン耐性菌が原因菌である可能性を考慮し、必ず抗菌薬使用前に尿培養を行い、原因菌や薬剤感受性試験の結果が判明次第、初期治療薬が無効であれば適切な抗菌薬に変更し、感受性菌であったとしてもより狭域な抗菌薬への変更、すなわちde-escalationを行うべきである。

「JAID/JSC 感染症治療ガイドライン2015—尿路感染症・男性性器感染症—」⁴⁾において、急性単純性腎盂腎炎では腎排泄型の薬剤であるβ-ラクタム系薬やキノロン系薬などが推奨され、PZFXが第二選択となっている。また、同ガイドラインでは腎盂腎炎に対して解熱や腰背部痛などの症状寛解後、経口抗菌薬に切り替えて計14日間投与することや、軽症・中等症の患者では初回来院時に注射薬を単回併用することなどを推奨している。注射薬

から経口抗菌薬への切り替え療法は、入院管理下の患者の早期退院を可能とし、患者の社会復帰やQOLの向上に寄与する治療方法である。本邦では医療技術の進歩や急激な高齢化に伴い、医療費が高騰し財政を圧迫しており、多くの施設においてDPC導入や、クリティカルパスの構築・見直しを行いながら平均在院日数の短縮化などが検討されている。LVFXは用法・用量が1日1回投与であり、経口薬のバイオアベイラビリティがほぼ100%であり、同一成分、同一用量による注射薬から経口薬への切り替え療法に適した薬剤である。

以上より、LVFX注射薬は対照薬のPZFXと同等の有効性が確認され、また安全性に大きな問題が認められなかったことから、現時点でも尿路感染症の治療薬として有用な薬剤である。しかしながら、国内においてもキノロン耐性大腸菌の分離頻度が30%に達していると報告があり、特に複雑性尿路感染症の治療においては各施設におけるアンチバイオグラムを注視するとともに、直近のキノロン系薬の投与歴などのキノロン耐性大腸菌のリスク因子の有無を考慮するなど、抗菌薬の適正使用に心掛けることが重要である。

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)。

堀田裕(旭川赤十字病院)、國島康晴(社会福祉法人北海道社会事業協会帯広病院)、柳瀬雅裕(砂川市立病院)、松川雅則(滝川市立病院)、栗村雄一郎(医療法人王子子総合病院)、高橋聡(札幌医科大学附属病院)、広瀬崇興(一般社団法人全国社会保険協会連合会北海道社会保険病院)、砂押研一(医療法人社団伸孝会ていね泌尿器科)、福江真隆(医療法人茨城愛心会古河病院)、真下透(医療法人社団善衆会善衆会病院)、小野昌哉(埼玉医療生活協同組合羽生総合病院)、清田浩(東京慈恵会医科大学葛飾医療センター)、遠藤勝久(東日本旅客鉄道株式会社JR東京総合病院)、瀬戸雅美(医療法人徳洲会湘南藤沢徳洲会病院)、北川泉(医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院)、中嶋孝夫(石川県立中央病院)、米田尚生(岐阜市民病院)、高橋義人(地方独立行政法人岐阜県総合医療センター)、藤本佳則(大垣市民病院)、石原哲(社会医療法人厚生会木沢記念病院)、佐藤元(静岡赤十字病院)、倉橋俊史(社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院)、後藤博一(富士市立中央病院)、蟹本雄右(掛川市・袋井市病院企業団立中東遠総合医療センター)、伊藤徹(名古屋掖済会病院)、前田真一(トヨタ記念病院)、石川清仁(藤田保健衛生大学病院)、大西裕之(滋賀県立成人病センター)、西村一男(大阪赤十字病院)、松浦健(医療法人徳洲会松原徳洲会病院)、原田博雅(医療法人徳洲会八尾徳洲会総合病院)、中村一郎(地方独立行政法人神戸市民病院機構神戸市立医療センター西市民病院)、

田中一志(国立大学法人神戸大学医学部附属病院), 源吉 顕治(一般社団法人全国社会保険協会連合会社会保険神戸中央病院), 森川洋二(市立伊丹病院), 田中宏和(兵庫県立加古川医療センター), 原章二(原泌尿器科病院), 松井隆(神戸赤十字病院), 山下真寿男(医療法人社団神鋼会神鋼病院), 金丸聰淳(一般財団法人神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター), 柳宏司(医療法人平野同仁会総合病院津山第一病院), 繁田正信(独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター), 梶尾基平(医療法人社団梶尾会福山泌尿器科病院), 谷村正信(社会医療法人近森会近森病院), 赤坂聡一郎(独法労働者健康福祉機構九州労災病院門司メディカルセンター), 眞柴晃一(北九州市立医療センター), 上領頼之(独立行政法人労働者健康福祉機構九州労災病院), 松本修一(医療法人徳洲会福岡徳洲会病院), 山口秋人(医療法人原三信病院), 稲富久人(医療法人社団水光会宗像水光会総合病院), 田口文博(社会医療法人財団池友会福岡和白病院), 高橋康一(社会医療法人財団池友会福岡新水巻病院), 酒本貞昭(医療法人恵愛会中村病院), 西村博昭(独立行政法人国立病院機構指宿医療センター), 川原和也(医療法人真和会川原腎・泌尿器科クリニック), 八木静男(医療法人静風会八木クリニック), 川原元司(医療法人新元会川原泌尿器科)

利益相反自己申告: 安田満, 濱砂良一, 山本新吾は本試験の治験調整医師の役割を担っている。安田満, 濱砂良一は第一三共株式会社から奨学寄附金を受けている。山本新吾は第一三共株式会社から講演料, 奨学寄附金を受けている。松本哲朗は本試験の医学専門家の役割を担い, 第一三共株式会社より委託料を受けている。南谷進市, 奥田恭行は第一三共株式会社の社員である。

文 献

1) 田中真由美: ニューキノロン系薬—レボフロキサシ

ンを中心に。感染と抗菌薬 2015; 18: 76-80

- 2) Finkelstein R, Kassis E, Reinhertz G, Gorenstein S, Herman P: Community-acquired urinary tract infection in adults; a hospital viewpoint. *J Hosp Infect* 1998; 38: 193-202
- 3) Hamasuna R, Takahashi S, Nagae H, Kubo T, Yamamoto S, Arakawa S, et al: Obstructive pyelonephritis as a result of urolithiasis in Japan: diagnosis, treatment and prognosis. *Int J Urol* 2015; 22: 294-300
- 4) 日本感染症学会, 日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 尿路感染症・男性性器感染症ワーキンググループ: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン 2015—尿路感染症・男性性器感染症—. *日化療会誌* 2015; 64: 1-30
- 5) 日本化学療法学会 UTI 薬効評価基準見直しのための委員会: 尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン—第 1 版—. *日化療会誌* 2009; 57: 511-25
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard Ninth Edition, M07-A9. CLSI, Wayne, PA, 2012
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement, M100-S22, CLSI, Wayne, PA, 2012
- 8) 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検討委員会: 抗微生物薬安全性評価基準. *日化療会誌* 2010; 58: 484-93
- 9) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他: 市内肺炎における levofloxacin 注射剤の ceftriaxone sodium を対照とした第 III 相比較試験. *日化療会誌* 2011; 59 (S-1): 32-45
- 10) Ishikawa K, Hamasuna R, Uehara S, Yasuda M, Yamamoto S, Hayami H, et al: Japanese nationwide surveillance in 2011 of antibacterial susceptibility patterns of clinical isolates from complicated urinary tract infection cases. *J Infect Chemother* 2015; 21: 623-33

A phase III, randomized, open-label study of sequential intravenous/oral levofloxacin in comparison to sequential intravenous pazufloxacin/oral levofloxacin in adult patients with urinary tract infection

Mitsuru Yasuda¹⁾, Ryoichi Hamasuna²⁾, Shingo Yamamoto³⁾,
Shinichi Minamitani⁴⁾, Yasuyuki Okuda⁴⁾ and Tetsuro Matsumoto⁵⁾

¹⁾ Department of Urology, Gifu University Hospital, 1-1, Yanagito, Gifu, Japan

²⁾ Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

³⁾ Department of Urology, Hyogo College of Medicine

⁴⁾ R&D Division, Daiichi Sankyo Co., Ltd.

⁵⁾ Professor emeritus, University of Occupational and Environmental Health, Japan

We conducted a multicenter, randomized, open-label non-inferiority study to evaluate the efficacy and safety of intravenous (IV) levofloxacin (LVFX) 500 mg administered once daily in hospitalized adult patients with urinary tract infections as compared to intravenous pazufloxacin (PZFX) 500 mg twice daily. The target subjects of the study were patients with acute uncomplicated pyelonephritis, complicated pyelonephritis or complicated cystitis. The subjects were randomized through central registration to a group administered LVFX 500 mg IV once daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days (LVFX/LVFX group), or to a group administered PZFX 500 mg IV twice daily for 5 days followed by oral LVFX 500 mg once daily for 5 days (PZFX/LVFX group). The clinical efficacy was evaluated based on the Japanese Guideline for Clinical Research of Antimicrobial Agents on Urogenital Infections (the first edition).

The primary endpoint was the efficacy rate in terms of the microbial eradication rate at the end of the IV treatment period. The efficacy rate was 93.7% (119/127) after IV LVFX treatment in the LVFX/LVFX group and 89.5% (111/124) for IV PZFX treatment in the PZFX/LVFX group; the difference in the rate between the two groups was 4.2% (95% confidence interval, -2.7 to 11.0), which demonstrated the non-inferiority of IV LVFX to IV PZFX. One of the secondary endpoints was the efficacy rate in terms of the microbial eradication rate at 5 to 9 days after completion of the oral LVFX treatment period. The efficacy rate was 76.2% (96/126) in the LVFX/LVFX group and 79.7% (98/123) in the PZFX/LVFX group; the difference in the rate between the two groups was -3.5% (95% confidence interval, -13.8 to 6.8). The incidence of adverse drug reactions was 34.6% (56/162) in the LVFX/LVFX group and 32.1% (52/162) in the PZFX/LVFX group; the difference in the rate between the two groups was 2.5% (95% confidence interval, -7.8 to 12.7).

These results showed that IV LVFX administered at the dose of 500 mg once daily was comparable in the efficacy and safety to IV PZFX administered at the dose of 500 mg twice daily, and sequential IV/oral LVFX is useful for the treatment of adult hospitalized patients with urinary tract infections.