

市中肺炎患者における lascufloxacin と levofloxacin の第 III 相二重盲検比較試験

三木 誠¹⁾・三笠 桂一²⁾・門田 淳一³⁾・迎 寛⁴⁾・藤田 次郎⁵⁾・堀 誠治⁶⁾
柳原 克紀⁷⁾・館田 一博⁸⁾・戸塚 恭一⁹⁾・梅本 恭子¹⁰⁾・河野 茂¹¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社仙台赤十字病院呼吸器内科*

²⁾ 奈良厚生会病院

(旧 奈良県立医科大学感染症センター)

³⁾ 大分大学医学部附属病院

⁴⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻呼吸器内科学分野

⁵⁾ 琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御科

⁷⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

⁸⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

⁹⁾ 大坪会北多摩病院

¹⁰⁾ 杏林製薬株式会社臨床開発センター

¹¹⁾ 長崎大学

受付日：2019年10月30日 受理日：2020年2月26日

新規キノロン系抗菌薬である lascufloxacin (LSFX) の市中肺炎患者に対する有効性及び安全性を検討することを目的として、levofloxacin (LVFX) を対照とした、第 III 相無作為化二重盲検比較試験を実施した。LSFX 群では LSFX 錠 1 回 75 mg を 1 日 1 回、LVFX 群では LVFX 錠 1 回 500 mg を 1 日 1 回、いずれも 7 日間経口投与した。

主要評価項目である投与終了・中止 7 日後の治癒率は、LSFX 群で 92.8% (116/125 例)、LVFX 群で 92.3% (108/117 例) であり、LSFX 75 mg の LVFX 500 mg に対する非劣性が証明された。副次評価項目である投与 3 日後の早期有効率は、LSFX 群で 85.6% (107/125 例)、LVFX 群で 89.2% (107/120 例)、投与終了・中止時の有効率は、LSFX 群で 96.0% (121/126 例)、LVFX 群で 95.8% (115/120 例)、被験者別の微生物学的効果 (菌消失率) は、LSFX 群で 96.3% (26/27 例)、LVFX 群で 100.0% (33/33 例) であった。LSFX は、LVFX と同様に、高い臨床効果と微生物学的効果を示し、原因菌の種類や前治療の有無によらず、細菌性肺炎と非定型肺炎のいずれに対しても優れた有効性が期待できると考えられた。

副作用の発現率は、LSFX 群で 17.9% (25/140 例)、LVFX 群で 19.0% (26/137 例) であった。両群とも高度の副作用および死亡例は認められず、安全性上の大きな問題も認められなかった。

以上の成績より、非定型肺炎を含む市中肺炎患者に対して、LSFX 75 mg 1 日 1 回経口投与は、高い有効性が期待でき、安全性にも重大な問題はないと考えられた。

Key words: community-acquired pneumonia, lascufloxacin, levofloxacin, clinical trial

はじめに

Lascufloxacin (LSFX) は、杏林製薬株式会社において創製された新規キノロン系抗菌薬であり、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* に代表される呼吸器感染症由来の各種グラム陽性菌、グラム陰性菌、非定型病原体に加え、誤嚥性肺炎などの原因となる口腔内菌や嫌気性菌に対しても強力な抗菌活性を有している^{1,2)}。特に、*Staphylococcus aureus* や *S. pneumoniae* を含むグラム陽性菌に対する抗菌力は強力であり、既存のキノロン系抗菌薬に耐性化した菌株に対しても強い抗菌力を示す¹⁾。また、第I相臨床試験および臨床薬理試験においては、消化管からの完全な吸収性³⁾や血漿中濃度と比べて15倍以上高い肺組織への移行性⁴⁾など、本剤の良好な薬物動態が確認されており、強い抗菌力と標的組織への高い移行性にに基づきLSFX経口剤の臨床用量は、75 mg 1日1回投与と設定された。

近年本邦では、市中感染症主要原因菌の各種抗菌薬に対する耐性化または感受性低下が顕在化しており課題となっている⁵⁾。呼吸器感染症においては、 β -ラクタム系およびマクロライド系抗菌薬に対する原因微生物の感受性低下が進行しており⁶⁻⁹⁾、既存抗菌薬の適正使用に加えて、新規薬剤の開発が望まれている。

このような状況をふまえ、今回市中肺炎患者を対象に、LSFX 75 mg 1日1回投与の有効性および安全性を検討することを目的として、既存のキノロン系抗菌薬のうち最も汎用されており、有効性および安全性が確立しているlevofloxacin (LVFX) を対照とした無作為化二重盲検比較試験を実施した。

本試験は、各治験実施医療機関の治験審査委員会において審査を受け承認された後、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則およびGCPガイドラインに準拠して実施した(臨床試験登録先:日本医薬情報センター,登録番号:JapicCTI-152912)。

1. 対象と方法

1. 対象

本試験は、2015年6月から2016年3月にかけて、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験として全国85の医療機関にて実施した。目標症例数は、LVFX群に対するLSFX群の非劣性を検証するた

めに必要な症例数として各群125例と設定した。対象は、16歳以上80歳未満の市中肺炎と診断された日本人患者とした。本試験に先立ち、治験責任医師等が治験の目的および方法、予想される利益および不利益、健康被害の補償などを、説明文書を手渡して患者に十分説明したうえで、治験への参加について患者の自由意思による同意を文書で得た。また、20歳未満の患者については説明文書を用いて十分に説明し、本人による試験参加の意思を確認し、別途代諾者からも文書同意を得た。

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菌薬の臨床評価法(第二版)」¹⁰⁾を参考に、治験薬投与開始前に以下の事項をすべて満たす患者とした。①肺炎発症前2週間以内に入院歴や長期療養施設入所歴がなく急性に発症、②胸部画像上急性に出現した明らかな浸潤影を認める、③次の5項目のうち1項目以上を満たす:「咳嗽」、「膿性痰、あるいは喀痰の膿性度の悪化」、「聴打診上の異常所見」、「呼吸困難、頻呼吸のうち、いずれか一つあるいはすべてが悪化」、「発熱37℃以上」、④次の3項目のうち1項目以上を満たす:「CRP陽性」、「白血球増加または桿状核球>15%」、「低酸素血症」。

なお、キノロン系抗菌薬に対する過敏症または重篤な副作用の既往がある患者、肝臓、腎臓、心臓に重篤な機能障害を有している患者、重度または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者、注射用抗菌薬による治療または人工呼吸補助を必要とする重症感染症患者は除外した。

2. 治験薬

治験薬として、1錠中にlascufloxacin 75 mgを含有するLSFX錠、ならびに対照薬として1錠中にlevofloxacin 500 mgを含有するLVFX錠を用いた。また、プラセボとして実薬と識別不能な、有効成分を含まないLSFXプラセボ錠およびLVFXプラセボ錠を用いた。

3. 薬剤の割付けおよび症例登録

治験薬割付責任者(エイターヘルスケア株式会社)が、置換ブロック法により、LSFX群およびLVFX群の症例数を1:1の比で、4例を1ブロックとして無作為に割り付けた割付表を作成し、これに従い治験薬を割り付けた。割付表は、密封のうえ、開錠時まで厳重に保管した。

症例登録は、患者選択のバイアスを回避するため

に中央登録方式を採用し、各群の患者背景をもとに動的割付を行った。

4. 品質確認

治験薬割付作業の前後および開鍵前に、治験薬割付責任者が治験薬の識別不能性に問題がないことを確認した。

5. 投与方法および投与期間

LSFX群ではLSFX錠およびLVFXプラセボ錠の2錠を、LVFX群ではLVFX錠およびLSFXプラセボ錠の2錠を、両群とも1日1回原則朝に経口投与した。

投与期間は、「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」¹⁰⁾を参考に、両群とも7日間に設定した。なお、投与開始日から3日間以上連続投与し、治癒または症状の改善により継続投与が不要と判断された場合には、7日間未満での投与中止を可能とした。

6. 併用禁止薬および併用禁止療法

試験期間中は、全身性の抗菌薬（マクロライド系抗菌薬の少量長期投与は除く）、抗ウイルス薬、抗真菌薬、抗結核薬、副腎皮質ステロイド薬（吸入ステロイド薬は除く）、 γ -グロブリン製剤、G-CSF製剤、免疫抑制薬（生物学的製剤を含む）、解熱消炎鎮痛薬（頓用使用および抗血栓目的の使用とした低用量アスピリン投与は除く）は、薬効評価に影響を及ぼすと考えられるため併用を禁止した。また、治験薬の薬効評価に影響を及ぼす気管切開等の処置も禁止した。

フルルビプロフェンの注射製剤は、安全性に影響を及ぼす可能性があるため併用を禁止した。また、治験薬の吸収に影響を及ぼすと考えられるアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤およびその他治験薬と相互作用を示す可能性がある一部の薬剤の併用を禁止した。

7. 検査・調査項目および実施時期

(1) 患者背景

投与開始前に、文書同意取得日、感染症診断名、性別、生年月日、身長、体重、治療開始時点の入院・外来の区分、既往歴、治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療、合併症、併用薬、併用療法を調査した。妊娠可能な女性については妊娠検査により妊娠の有無を確認した。また、重症度判定は、日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価

法（第二版）」¹⁰⁾を参考にPORTスコアを使用した。

(2) 服薬状況

服薬状況および服薬錠数は、患者が記載した患者日誌および回収した未使用治験薬により確認した。

(3) 臨床症状

投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時(End of Treatment; EOT)、投与終了・中止7日後(Test of Cure; TOC)に、身体所見（意識レベル）、呼吸数、咳嗽、喀痰量・喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、胸水、体温、酸素飽和度（必要に応じて動脈血液ガス測定を実施）、白血球数、白血球分画、CRPを調査した。

(4) 胸部画像

投与開始前、投与3日後、EOT時、TOC時に胸部X線検査、投与開始前に胸部CT検査を実施した。なお、可能な限りTOC時にも胸部CT検査を実施した。

(5) 微生物学的検査

一般細菌の検索については、投与開始前、投与3日後、EOT時、TOC時に採取した喀痰等の検体を用いて培養検査を実施し、結果報告書に基づき推定原因菌および投与後出現菌を実施医療機関で特定した。その推定原因菌および投与後出現菌は、微生物学的検査機関（株式会社LSIメディエンス）に送付し、再同定を行ったうえで、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の規定する方法に準じて微量液体希釈法により、各種抗菌薬に対する感受性を測定した。なお、肺炎球菌の耐性区分は、ペニシリンGに対して $0.06 \leq \text{MIC}$ を示した感受性肺炎球菌、ペニシリンGに対して $0.12 \leq \text{MIC} \leq 1 \mu\text{g/mL}$ を示したペニシリン中等度耐性肺炎球菌、ペニシリンGに対して $\text{MIC} \geq 2 \mu\text{g/mL}$ を示したペニシリン耐性肺炎球菌と定義した。また、投与開始前に実施医療機関において、肺炎球菌の検索を目的に尿中肺炎球菌抗原検査を、喀痰が採取可能な場合には喀痰中肺炎球菌抗原検査を併せて実施した。

非定型病原体の検索については、投与開始前に、実施医療機関にて咽頭ぬぐい液中マイコプラズマ抗原検査および尿中レジオネラ抗原検査を、微生物学的検査機関にてLoop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP)法による*M. pneumoniae*の核酸同定を実施した。また、投与開始前およびTOC時に、微生物学的検査機関にて*M. pneumoniae*は粒

子凝集試験 (Particle Agglutination Test ; PA) により, *Chlamydophila pneumoniae* は micro immunofluorescence test (micro IF 法) により血清抗体価を測定した。投与開始前の抗原検査結果が陽性または判定不能の場合は, 培養検査を実施し, 結果報告書に基づき推定原因菌および投与後出現菌を実施医療機関で特定した。その推定原因菌および投与後出現菌は, 微生物学的検査機関にて各種抗菌薬に対する感受性を測定した。その際, *M. pneumoniae* は Yamaguchi ら¹¹⁾の方法に準じた微量液体希釈法 (color change method), *Legionella pneumophila* は猿渡ら¹²⁾の方法および CLSI 法に準じた寒天平板希釈法で測定を行った。

(6) 有害事象

有害事象は, 治験薬を投与された際に起こる, あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候 (臨床検査値の異常変動を含む), 症状または病気とし, 本治験薬との因果関係の有無は問わないこととした。臨床検査値における異常変動 (臨床上問題となる変動) の有無は, 日本化学療法学会「抗微生物薬安全性評価基準」¹³⁾および Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0¹⁴⁾を参考に判定した。

(7) 臨床検査

投与開始前, 投与3日後, EOT時, TOC時に以下の項目の臨床検査を集中測定 (株式会社 LSI メディエンス) により実施した: 血液学検査 [白血球数, 白血球分画 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球), 赤血球数, 網状赤血球, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 血小板数], 血液生化学検査 [AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, CK, BUN, Cr, UA, 電解質 (Na, K, Cl, Ca, P), TP, Alb, A/G 比, T-Bil, D-Bil, 血糖, インスリン, T-Cho, TG, リン脂質, シスタチン C, プロカルシトニン], 免疫血清学検査 (CRP), 尿検査 (糖定性, 蛋白定性, ケトン体, 潜血, NAG, Alb)。

(8) バイタルサイン, 12誘導心電図検査

投与開始前, 投与3日後, EOT時, TOC時に, バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 体温) の測定および12誘導心電図検査を実施した。

8. 評価方法

(1) 臨床効果

「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法

(第二版)」¹⁰⁾の臨床効果判定基準に従い, 投与3日後に「早期治療効果あり」, 「早期治療効果なし」, 「判定不能」, EOT時に「有効」, 「無効」, 「判定不能」, TOC時に「治癒」, 「治癒せず」, 「判定不能」の3分類で判定した。

(2) 微生物学的効果

「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)」¹⁰⁾の微生物学的効果判定基準に従い, 推定される原因菌ごとおよび患者ごとに, TOC時における原因菌の消長を「消失」, 「推定消失」, 「存続」, 「推定存続」, 「判定不能」の5分類で判定した。

(3) 有害事象

「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(厚生省薬務局安全課長通知薬安第80号)¹⁵⁾などを参考に「軽度」, 「中等度」, 「高度」の3段階で有害事象の重症度を判定した。また, 治験薬との因果関係は, 「なし」, 「あるかもしれない」, 「あり」の3段階で判定した。有害事象のうち, 因果関係が「なし」と判定された有害事象以外を本治験薬による副作用として取り扱った。

9. 症例の取扱い

医学専門家および治験調整医師で構成される評価判定委員会を設置し, 症例の適格性, 有効性および安全性について, 治験責任医師等による判定の妥当性を検討した。疑義が発生した事項については, 治験責任医師等に確認を行い, 開鍵前にすべての症例における取扱いを固定した。

10. 統計解析

有効性の主たる解析対象集団は, プロトコル適合解析対象集団 (Per Protocol Set ; PPS) とした。微生物学的効果の解析対象集団は, 微生物学的 PPS 解析対象集団 (Bacteriological Per Protocol Set ; BPPS) とし, PPSのうち投与開始日において, 培養検査, 感染症迅速検査, 免疫血清学検査, 遺伝子学的検査のいずれかにより原因菌が特定されている患者の集団とした。なお, 対象外疾患と判断された症例については有効性の解析対象集団から除外することとした。

安全性の解析対象集団は, 治験薬をまったく服薬していない, あるいは治験薬服薬後に安全性に関する調査が行われなかった患者を除外した集団とした。有害事象は ICH 国際医薬品用語集 (MedDRA/J Ver 18.0) の基本語に読み替えて集計した。

主要評価項目は、TOC時の治癒率とした。投与群別にTOC時の治癒率を算出し、動的割付けの調整因子をMantel-Haenszel法により調整した両群間での治癒率の差(LSFX群-LVFX群)およびその両側95%信頼区間(CI)(Stratified Newcombe CI)を算出した。治癒率の差でのCIの下限が-10%を下回らないことが示された場合に、LVFX 500 mgに対するLSFX 75 mgの非劣性が証明されたものと判断することとした。副次評価項目は、投与3日後の早期有効率、EOT時の有効率、被験者別および原因菌別の微生物学的効果とし、それぞれの両側95% CI (Wilson CI) を算出した。なお、評価日の許容範囲内に来院がなかった患者、臨床効果および微生物学的効果が「判定不能」と判断された患者は、有効率および消失率を算出する際の分母から除外した。

II. 結果

1. 症例の構成

症例の構成をFig. 1に示す。本試験に登録された患者は277例で、治験薬が投与された277例の全例(LSFX群140例、LVFX群137例)を安全性解析対象集団とした。このうち治験薬の投与を完了したのはLSFX群125例(89.3%)、LVFX群118例(86.1%)であり、中止した患者は34例(LSFX群15例、LVFX群19例)であった。中止理由の内訳は、「試験対象として不適」が13例(LSFX群7例、LVFX群6例)と最も多く、次いで「症状の悪化または不変」が9例(LSFX群5例、LVFX群4例)、「有害事象」が6例(LSFX群0例、LVFX群6例)、「患者(または代諾者)の申し出」が2例(LSFX群1例、LVFX群1例)、「その他」が4例(LSFX群2例、LVFX群2例)であった。

PPSは、248例(LSFX群128例、LVFX群120例)であり、全登録症例277例から計29例(LSFX群12例、LVFX群17例)を除外した。その内訳は、対象外疾患が19例(LSFX群9例、LVFX群10例)、除外基準違反が2例(LSFX群1例、LVFX群1例)、投与方法違反5例(LSFX群2例、LVFX群3例)、併用禁止薬投与3例(すべてLVFX群)であった。

また、BPPSは、PPS 248例のうち微生物学的検査(培養検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査、遺伝子学的検査)にて原因菌が特定された132例

(LSFX群67例、LVFX群65例)とした。

2. 患者背景

PPS 248例における患者背景をTable 1に示す。感染症診断名や感染症重症度を含め、患者背景に両群間で大きな差は認められなかった。また、治験薬投与直前7日以内に他の抗菌薬が投与され無効であった患者として、LSFX群で28例、LVFX群で21例が含まれていた。

3. 有効性の評価

(1) 主要評価項目；TOC時の治癒率

PPS 248例のうち、来院日が許容範囲を満たさなかったLSFX群1例を除外した247例におけるTOC時の治癒率をTable 2に示す。TOC時の治癒率は、LSFX群で92.8%(116/125例、95% CI=86.9~96.2%)、LVFX群で92.3%(108/117例、95% CI=86.0~95.9%)であり、両群で高い治癒率を示した。治癒率の群間差(LSFX群-LVFX群)は0.3%(-6.7~7.4%)であり、LVFX 500 mg 1日1回投与に対するLSFX 75 mg 1日1回投与の非劣性が証明された。

疾患分類ごとのTOC時の治癒率は、細菌性肺炎に対しLSFX群が92.5%(74/80例)、LVFX群が90.9%(70/77例)、非定型肺炎に対しLSFX群が93.2%(41/44例)、LVFX群が97.1%(33/34例)であった。細菌性肺炎と非定型肺炎の混合感染では、LSFX群が1/1例、LVFX群が5/6例であった。両群とも疾患の分類によらず十分な効果が期待できる結果であった。

また、本試験には、治験薬投与直前7日以内に抗菌薬が投与され無効であった患者も49例が登録された。これら前治療無効患者におけるTOC時の治癒率は、LSFX群で92.9%(26/28例)、LVFX群で95.0%(19/20例)であり、LSFX群全体におけるTOC時の治癒率92.8%と同様の高い有効性が確認された。このうち、LSFX群の内訳は、経口マクロライド系抗菌薬の無効例92.9%(13/14例)、経口セフェム系抗菌薬の無効例8/8例、2剤以上使用の無効例5/6例であった。

(2) 副次評価項目

1) 臨床効果

PPS 248例における投与3日後の早期有効率およびEOT時の有効率をそれぞれTables 3, 4に示す。早期有効率においても、来院日が許容範囲を満たさ

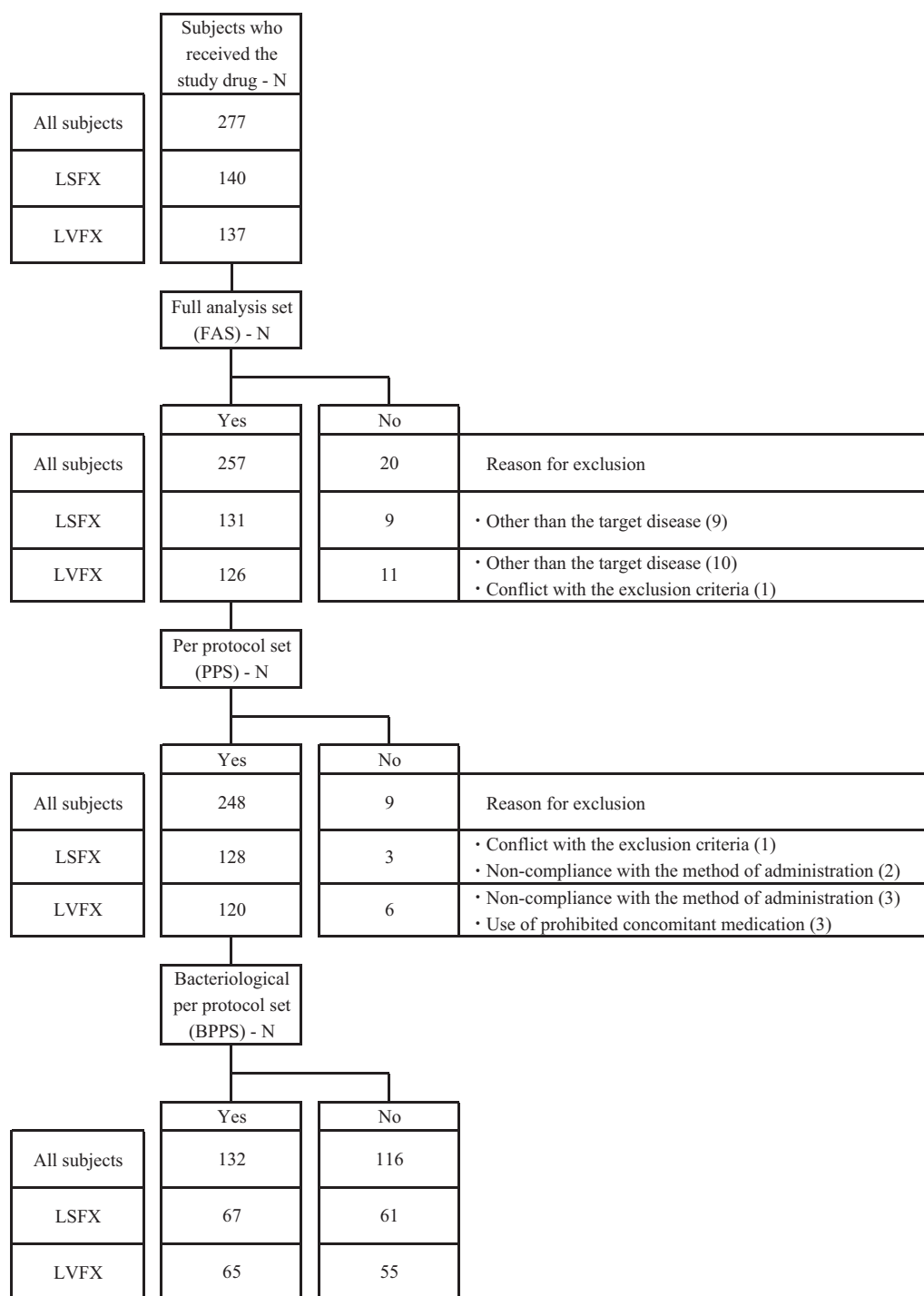


Fig. 1. Flow diagram of patient disposition and reasons for exclusion from the study

なかったLSFX群1例は除外した。早期有効率は、LSFX群で85.6% (107/125例)、LVFX群で89.2% (107/120例)であった。また、EOT時の有効率は、LSFX群が96.0% (121/126例)、LVFX群で95.8% (115/120例)であった。LSFX群における早期有効率およびEOT時の有効率はいずれもLVFX群

と同様で高かった。

2) 微生物学的効果

①原因菌の分離頻度および薬剤感受性

BPPSのうち、単独菌感染の患者はLSFX群で67例中65例(グラム陽性菌14例、グラム陰性菌14例、非定型病原体37例)、LVFX群で65例中56

Table 1. Background characteristics of the patients (PPS)

Treatment group		LSFX (N = 128)	LVFX (N = 120)
Item		n (%)	n (%)
Sex	Male	65 (50.8)	63 (52.5)
	Female	63 (49.2)	57 (47.5)
Age (years)	< 65	81 (63.3)	75 (62.5)
	65 ≤	47 (36.7)	45 (37.5)
	Mean ± SD	54.0 ± 15.7	54.4 ± 17.5
Height (cm)	Mean ± SD	162.09 ± 8.65	162.46 ± 8.85
Weight (kg)	< 40	2 (1.6)	3 (2.5)
	40 ≤, < 60	73 (57.0)	64 (53.3)
	60 ≤, < 80	47 (36.7)	46 (38.3)
	80 ≤	6 (4.7)	7 (5.8)
	Mean ± SD	58.83 ± 11.98	58.79 ± 13.34
BMI (kg/m ²)	< 25.0	100 (78.1)	95 (79.2)
	25.0 ≤	28 (21.9)	25 (20.8)
	Mean ± SD	22.30 ± 3.72	22.18 ± 4.40
Hospitalization	Inpatient	17 (13.3)	25 (20.8)
	Outpatient	111 (86.7)	95 (79.2)
Diagnosis	Bacterial pneumonia	83 (64.8)	79 (65.8)
	Mycoplasma pneumonia	37 (28.9)	27 (22.5)
	Atypical pneumonia ^a	7 (5.5)	8 (6.7)
	Bacterial + Mycoplasma pneumonia	1 (0.8)	6 (5.0)
PORT score	1	43 (33.6)	34 (28.6)
	2	67 (52.3)	59 (49.6)
	3	16 (12.5)	21 (17.6)
	4	2 (1.6)	5 (4.2)
	5	0 (0.0)	0 (0.0)
Duration of treatment	Mean ± SD	6.9 ± 0.5	6.8 ± 0.7
	Min	4	3
	Max	7	7
Antibacterial used within 7 days prior to the study treatment	No	100 (78.1)	99 (82.5)
	Yes	28 (21.9)	21 (17.5)
Complication ^b	No	45 (35.2)	38 (31.7)
	Yes	83 (64.8)	82 (68.3)

^aNot-identified causative microorganisms^bConcomitant disease at the start of treatment

Table 2. Clinical efficacy on the 7th day after the end of treatment

Treatment group	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) [*]	95% CI		Difference (%)	95% CI	
		Cured	Not cured	Indeterminate		Lower	Upper		Lower	Upper
LSFX	127	116	9	2	92.8	86.9	96.2	0.3	-6.7	7.4
LVFX	120	108	9	3	92.3	86.0	95.9			

^{*}Clinical efficacy rate (%) = No. of "Cured"/No. of "Cured + Not cured" × 100

例（グラム陽性菌 16 例，グラム陰性菌 12 例，非定型病原体 28 例）であり，両群とも単独菌感染が大部分を占めていた。特定された主な原因菌は，*S. pneumoniae*（MIC₉₀：LSFX 0.06 μg/mL，LVFX 1

μg/mL），*H. influenzae*（MIC₉₀：LSFX 0.25 μg/mL，LVFX 0.03 μg/mL），*M. pneumoniae*（MIC range：LSFX 0.12~0.25 μg/mL，LVFX 0.25~0.5 μg/mL）であった。

Table 3. Clinical efficacy on the 3rd day of treatment

Treatment group	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) *	95% CI		Difference (%)	95% CI	
		Effective	Ineffective	Indeterminate		Lower	Upper		Lower	Upper
LSFX	127	107	18	2	85.6	78.4	90.7	-3.7	-12.1	4.8
LVFX	120	107	13	0	89.2	82.3	93.6			

*Clinical efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective + Ineffective" × 100

Table 4. Clinical efficacy at the end of treatment

Treatment group	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) *	95% CI		Difference (%)	95% CI	
		Effective	Ineffective	Indeterminate		Lower	Upper		Lower	Upper
LSFX	128	121	5	2	96.0	91.0	98.3	0.2	-5.3	6.1
LVFX	120	115	5	0	95.8	90.6	98.2			

*Clinical efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective + Ineffective" × 100

Table 5. Microbiological effect on the 7th day after the end of treatment

Treatment group	N	Microbacteriological effect					Eradication rate (%) *	95% CI	
		Eradicated	Presumed eradicated	Persisted	Presumed persisted	Indeterminate		Lower	Upper
LSFX	65	7	19	1	0	38	96.3	81.7	99.3
LVFX	63	4	29	0	0	30	100.0	89.6	100.0

*Eradication rate (%) = No. of "Eradicated + Presumed eradicated" / No. of "Eradicated + Presumed eradicated, Persisted and Presumed persisted" × 100

②被験者別および原因菌別微生物学的効果

BPPSにおける TOC 時の被験者別および原因菌別の微生物学的効果（菌消失率）をそれぞれ Tables 5, 6 に示す。なお、両評価とも TOC 時までには抗菌薬等の併用禁止薬が使用された 4 例（LSFX 群 2 例, LVFX 群 2 例）は解析対象から除外した。被験者別の菌消失率は LSFX 群で 96.3% (26/27 例), LVFX 群で 100.0% (33/33 例) であった。また、原因菌別の微生物学的効果（菌消失率）は、LSFX 群では *H. influenzae* の 1 株のみが「存続」であったが、その他のグラム陰性菌、グラム陽性菌および非定型病原体は両群ともすべて「消失」または「推定消失」であり、LSFX 群は LVFX 群と同様の高い菌消失率を示した。

③原因菌別の TOC 時の治癒率

PPS における原因菌別の TOC 時の治癒率は、グラム陽性菌が LSFX 群で 100.0% (14/14 例), LVFX 群で 93.8% (15/16 例), グラム陰性菌が LSFX 群で 100.0% (14/14 例), LVFX 群で 100.0% (12/12

例), 非定型病原体が LSFX 群で 91.9% (34/37 例), LVFX 群で 92.9% (26/28 例) であった。また、原因菌が複数菌感染であった患者では、LSFX 群で 2/2 例, LVFX 群で 9/9 例であった。原因菌が特定された患者のうち、「治癒せず」と判定された患者は、LSFX 群で *M. pneumoniae* が 3 例, LVFX 群で penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) が 1 例および *M. pneumoniae* が 2 例であった。

4. 安全性の評価

2% 以上の患者で発現した有害事象および副作用の発現状況を Table 7 に示す。

(1) 有害事象

安全性解析対象集団における有害事象の発現率は、LSFX 群で 31.4% (44/140 例), LVFX 群で 35.8% (49/137 例) であった。2% 以上の患者で発現した有害事象は、LSFX 群では好酸球数増加, 白血球数減少が各 3.6% (5/140 例), 次いで下痢, ALT 増加が各 2.1% (3/140 例) であった。LVFX 群では悪心が 5.8% (8/137 例), 次いで下痢が 2.9% (4/137

Table 6. Microbiological effect classified by the causative organisms and the MICs

Causative organism	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/mL}$)											Total	%*	MIC ₉₀		
		0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	missing			LSFX	LVFX	
Gram-positive bacteria	LSEFX			2/2	6/6	2/2								10/10	100.0	0.06	1
	LVFX							1/1	11/11					12/12	100.0		
<i>α-Streptococcus</i>	LSEFX					1/1								1/1	100.0	---	---
	LVFX													0/0	---		
<i>S. pneumoniae</i>	LSEFX			2/2	6/6	1/1								9/9	100.0	0.06	1
	LVFX							1/1	11/11					12/12	100.0		
PSSP	LSEFX				2/2	1/1								3/3	100.0	0.06	1
	LVFX								10/10					10/10	100.0		
PISP	LSEFX			2/2	3/3									5/5	100.0	---	---
	LVFX							1/1	1/1					2/2	100.0		
PRSP	LSEFX				1/1									1/1	100.0	---	---
	LVFX													0/0	---		
Gram-negative bacteria	LSEFX			2/2	6/6	5/5	2/2						1/2	16/17	94.1	0.25	0.06
	LVFX	1/1	6/6	5/5	2/2	1/1	1/1						4/4	20/20	100.0		
<i>E. cloacae</i>	LSEFX					1/1								1/1	100.0	---	---
	LVFX													1/1	100.0		
<i>H. influenzae</i>	LSEFX			2/2	6/6								1/2	9/10	90.0	0.25	0.03
	LVFX	1/1	6/6	3/3				1/1					1/1	12/12	100.0		
BLNAS	LSEFX			1/1	3/3									4/4	100.0	0.06	0.03
	LVFX	1/1	4/4	1/1										6/6	100.0		
BLNAR	LSEFX			1/1	2/2									3/3	100.0	---	---
	LVFX													0/0	---		
BLPAR	LSEFX				1/1									1/1	100.0	---	---
	LVFX		2/2	2/2				1/1						5/5	100.0		
<i>K. pneumoniae</i>	LSEFX					2/2								2/2	100.0	---	---
	LVFX												1/1	1/1	100.0		
<i>M. catarrhalis</i>	LSEFX					4/4								4/4	100.0	---	---
	LVFX			2/2	2/2									4/4	100.0		
<i>P. aeruginosa</i>	LSEFX													0/0	---	---	---
	LVFX						1/1							1/1	100.0		
<i>Capnocytophaga</i> sp.	LSEFX													0/0	---	---	---
	LVFX												1/1	1/1	100.0		
Anaerobic bacteria	LSEFX													0/0	---	---	---
	LVFX												1/1	1/1	100.0		
<i>P. melaninogenica</i>	LSEFX													0/0	---	---	---
	LVFX												1/1	1/1	100.0		
Atypical bacteria	LSEFX				1/1	1/1								2/2	100.0	---	---
	LVFX					2/2	2/2							4/4	100.0		
<i>M. pneumoniae</i>	LSEFX				1/1	1/1								2/2	100.0	---	---
	LVFX					2/2	2/2							4/4	100.0		
Total	LSEFX			4/4	12/12	8/8	3/3						1/2	28/29	96.6	0.25	1
	LVFX	1/1	6/6	5/5	2/2	3/3	4/4	11/11					5/5	37/37	100.0		

*Eradication rate (%) = No. of "Eradicated + Presumed eradicated" / No. of "Eradicated + Presumed eradicated, Persisted and Presumed persisted" × 100

例), 腹部不快感, 便秘, 口腔ヘルペス, 好酸球数増加, 頭痛, 発疹が各2.2% (3/137例)であった。また, 有害事象での重症度別の発現率は, LSEFX群では「中等度」が5.7% (8/140例), 「軽度」が27.1%

(38/140例)であり, 「高度」の有害事象は認められなかった。LVFX群では「高度」が1.5% (2/137例), 「中等度」が7.3% (10/137例), 「軽度」が31.4% (43/137例)であった。重症度が「高度」の有害事

Table 7. Adverse events and their incidence rates (≥2%)

System organ class and preferred term	Adverse events						Drug-related adverse events					
	LSFX (N = 140)			LVFX (N = 137)			LSFX (N = 140)			LVFX (N = 137)		
	n	Events	% *	n	Events	% *	n	Events	% *	n	Events	% *
Gastrointestinal disorders	7	8	5.0	16	19	11.7	6	6	4.3	11	13	8.0
Abdominal discomfort	1	1	0.7	3	3	2.2	1	1	0.7	1	1	0.7
Constipation	1	1	0.7	3	4	2.2	1	1	0.7	2	2	1.5
Diarrhoea	3	4	2.1	4	4	2.9	2	2	1.4	4	4	2.9
Nausea	2	2	1.4	8	8	5.8	2	2	1.4	6	6	4.4
Infections and infestations	1	1	0.7	3	3	2.2	1	1	0.7	1	1	0.7
Oral herpes	1	1	0.7	3	3	2.2	1	1	0.7	1	1	0.7
Investigations	13	13	9.3	7	7	5.1	7	7	5.0	4	4	2.9
Alanine aminotransferase increased	3	3	2.1	2	2	1.5	1	1	0.7	1	1	0.7
Eosinophil count increased	5	5	3.6	3	3	2.2	3	3	2.1	2	2	1.5
White blood cell count decreased	5	5	3.6	2	2	1.5	3	3	2.1	1	1	0.7
Nervous system disorders	1	1	0.7	3	3	2.2	1	1	0.7	2	2	1.5
Headache	1	1	0.7	3	3	2.2	1	1	0.7	2	2	1.5
Skin and subcutaneous tissue disorders	2	2	1.4	3	3	2.2	2	2	1.4	2	2	1.5
Rash	2	2	1.4	3	3	2.2	2	2	1.4	2	2	1.5

*Incidence rate (%) = No. of subjects who experienced adverse events/No. of subjects who were evaluable for safety × 100

象における内訳は、肺炎、器質化肺炎が各1例であり、いずれも治験薬との因果関係は「なし」と判断された。有害事象の発現率と重症度に両群間で大きな差は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

本試験において死亡にいたる有害事象は認められなかった。重篤な有害事象として、LSFX 群で器質化肺炎、回転性めまいが各1例1件に認められ、いずれも治験薬との因果関係は「あるかもしれない」と判断された。LVFX 群では、肺炎が2例2件、脱水、器質化肺炎が各1例1件に認められ、治験薬と因果関係はすべて「なし」と判断された。また、重篤な有害事象以外で、治験薬投与の中止にいたった有害事象は3例3件（腎機能検査異常、白血球数減少、蕁麻疹）で、いずれもLVFX 群の有害事象であり、LSFX 群では認められなかった。

(3) 副作用

安全性解析対象集団における副作用の発現率は、LSFX 群で17.9% (25/140例)、LVFX 群で19.0% (26/137例)であった。2%以上の患者で発現した主な副作用は、LSFX 群では好酸球数増加、白血球数減少が各2.1% (3/140例)、LVFX 群では悪心が4.4% (6/137例)、下痢が2.9% (4/137例)であった。

III. 考察

本試験では、市中肺炎に対する LSFX 75 mg 1日1回投与の有効性と安全性を確認するために、既存のキノロン系抗菌薬のうち最も汎用されており、有効性および安全性が確立している LVFX を対照薬として、無作為化二重盲検比較試験を実施した。主要評価項目である TOC 時の治癒率は、LSFX 群で92.8% (116/125例)、LVFX 群で92.3% (108/117例)であり、両群で高い治癒率を示した。治癒率の群間差(LSFX 群 - LVFX 群)は0.3%であり、LVFX 500 mg 1日1回投与に対する LSFX 75 mg 1日1回投与の非劣性が証明された。副次評価項目である投与3日後の早期有効率は、LSFX 群で85.6% (107/125例)、LVFX 群で89.2% (107/120例)、EOT 時の有効率は、LSFX 群で96.0% (121/126例)、LVFX 群で95.8% (115/120例)であり、両群で投与3日後から高い有効率を示した。また、被験者別の微生物学的効果（菌消失率）は、LSFX 群で96.3% (26/27例)、LVFX 群で100.0% (33/33例)であり、臨床効果を裏付ける LSFX の高い除菌効果が示された。

本試験の微生物学的検査により特定された主な原因菌は、*S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. pneumoniae* であり、これら3菌種が原因菌全体の約半分を占めていた。この結果は、『成人肺炎診療ガイド

ライン2017¹⁶⁾に記載されている、市中肺炎における原因微生物の分離頻度の結果と同様であることから、本試験における原因菌の分布は実際の医療現場での分離菌の分布を反映していると考えられる。

S. pneumoniae は、検出頻度と病態の重症度の面から市中肺炎において最も重要な菌である¹⁷⁾。本試験で分離された *S. pneumoniae* は、penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 13株、PISP 7株、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 1株と、全体の約4割がペニシリン非感受性株であったが、これらに対するLSFXの抗菌活性はMIC₉₀が0.06 μg/mLと強力であり、*S. pneumoniae* が原因菌と特定された患者におけるLSFX群のTOC時の臨床効果は全例「治癒」であった。一方、LVFXの*S. pneumoniae* に対するMIC₉₀は1 μg/mLであり、LSFXに比べてMIC値が高かった。また、*S. pneumoniae* が原因菌と特定された患者におけるLVFX群のTOC時の臨床効果は、PISPの1例のみであるが「治癒せず」が認められた。*S. pneumoniae* に対するLVFXのブレイクポイントMICは1~2 μg/mLと設定されている¹⁸⁾。本試験で分離された *S. pneumoniae* のうちMICが1 μg/mLであった菌株は全体の9割を超えており、本邦で実施されている感受性サーベイランスの結果⁶⁻⁹⁾と同様、本試験においてもLVFXに対する *S. pneumoniae* の感受性低下の傾向が確認された。

H. influenzae では、ペニシリン非感受性株 [β-lactamase positive ampicillin resistant (BLPAR) および β-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR)] が全体の約5割を占めていたが、これらに対するLSFXおよびLVFXの抗菌力はいずれも良好であった。微生物学的効果判定において、LSFX群で分離され、今回薬剤感受性が測定されなかった *H. influenzae* 1株が唯一「存続」したが、*H. influenzae* が原因菌と特定された患者のTOC時の臨床効果は両群とも全例「治癒」であった。

非定型肺炎については、今回 *M. pneumoniae* が原因菌と特定された患者のうち、TOC時の臨床効果が「治癒せず」の判定となった症例がLSFX群で3例、LVFX群で2例認められた。しかし、LSFX群で非定型肺炎と診断された被験者における治癒判定時の治癒率は93.2%であり、PPS全体でのTOC時の臨床効果92.8%と同様に高かった。また、今回

同定された *M. pneumoniae* 6株に対するLSFXのMIC rangeは0.12~0.25 μg/mLと良好であり、さらに血漿中濃度の15倍を超える本剤の高い肺組織移行性⁴⁾をふまえると、非定型病原体である *M. pneumoniae* に対してもLSFXは十分な効果を有していると考えられる。

本試験では、治験薬投与直前7日以内に他の抗菌薬が無効であった患者も対象に含めて検討を実施した。治験薬投与直前に投与されていた抗菌薬としてはセフェム系およびマクロライド系抗菌薬が多数を占めており、これらの患者におけるTOC時の治癒率は、LSFX群で92.9% (26/28例)、LVFX群で95.0% (19/20例)であった。LSFXを投与した28例のうち、原因菌が特定されたのは3例で、*S. pneumoniae* 1例 (PSSP) と *H. influenzae* 2例 [BLNAR 1例、β-lactamase negative ampicillin susceptible (BLNAS) 1例] が検出され、原因菌別微生物学的効果はすべて「消失」または「推定消失」、TOC時の臨床効果はすべて「治癒」であった。これらの結果より、LSFXは既存の標準治療薬を含む他剤無効例に対しても、十分な有効性が期待できるものと考えられた。

LSFX群において2%以上の患者で発現した副作用としては、好酸球数増加および白血球数減少が認められたものの、重症度はすべて「軽度」であり、臨床上特に問題ないを考える。また、LSFX特有の副作用は認められず、LVFX群と比べて明らかに発現率が高い副作用もなかった。

既存のキノロン系抗菌薬による主な副作用には、胃腸障害、中枢神経系障害、肝機能障害、過敏症が報告されている¹⁹⁾が、本試験では胃腸障害および神経系障害の発現率はLSFX群とLVFX群で同程度であり、肝機能障害および過敏症は両群ともに認められていない。これらの結果から、LSFXの安全性に問題はないを考える。

今回の試験結果から、LSFX 75 mg 1日1回投与は非定型肺炎を含む市中肺炎全般に対して高い臨床効果および微生物学的効果を示し、市中肺炎の主要な原因菌である *S. pneumoniae*、*H. influenzae*、*M. pneumoniae* を含む各種原因菌に対して有効であることが確認された。本剤は、他剤無効患者に対しても有用性が高く、近年増加しているLVFX低感受性の *S. pneumoniae* に対しても強力な抗菌活性を

示すことから、実臨床においても確実な有効性が期待できるものと考えられる。また、安全性上も大きな問題は認められなかったことから、本剤は市中肺炎に対する新規の有用な治療薬になるものと期待できる。

謝 辞

本試験の実施に際し、参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします（敬称略、治験実施時の所属による）。

医療法人社団慈成会東旭川病院 菅原睦、おびひろ呼吸器科内科病院 菅原好孝、独立行政法人国立病院機構北海道医療センター 山本宏司、医療法人社団弘誓会菊地内科・呼吸器科 菊地弘毅、特定医療法人盛岡つなぎ温泉病院 小西一樹、独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 三木祐、公益財団法人宮城厚生協会坂総合病院 高橋洋、社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院 武田博明、株式会社日立製作所日立総合病院 名和健、東京医科大学茨城医療センター 中村博幸、独立行政法人国立病院機構茨城東病院 斎藤武文、公益財団法人筑波メディカルセンター筑波メディカルセンター病院 飯島弘晃、伊勢崎市民病院 小林裕幸、医療法人前橋北病院 徳島眞彦、医療法人社団圭春会小張総合クリニック 二宮浩樹、社会福祉法人同愛記念病院 財団同愛記念病院 黨康夫、国家公務員共済組合連合会三宿病院 吉川理子、独立行政法人国立病院機構東京医療センター 小山田吉孝、日本赤十字社武蔵野赤十字病院 瀧玲子、独立行政法人国立病院機構東京病院 永井英明、地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立循環器呼吸器病センター 萩原恵里、国家公務員共済組合連合会平塚共済病院 神靖人、藤沢市民病院 西川正憲、富山市立富山市民病院 石浦嘉久、富山県立中央病院 谷口浩和、公益財団法人山梨厚生会山梨厚生病院 西川圭一、大垣市民病院 進藤丈、独立行政法人国立病院機構天竜病院 早川啓史、浜松医療センター 小笠原隆、社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院 横村光司、社会福祉法人聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院 中村秀範、藤枝市立総合病院 小清水直樹、名古屋第一赤十字病院 野村史郎、春日井市民病院 岩田晋、公立陶生病院 谷口博之、愛知県厚生農業協同組合連合会豊田厚生病院 谷川吉政、豊橋市民病院 菅沼伸一、愛知医科大学病院 三嶋廣繁、

大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 橋本章司、宗教法人在日本南ブレスピテリアンミッション 淀川キリスト教病院 紙森隆雄、地方独立行政法人りんくう総合医療センター 倭正也、地方独立行政法人大阪市民病院機構大阪市立総合医療センター 笠松悠、市立伊丹病院 木下善詞、兵庫県立尼崎総合医療センター 平林正孝、総合病院岡山赤十字病院 別所昭宏、公益財団法人大原記念倉敷中央医療機構倉敷中央病院 時岡史明、独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター 河田典子、坂出市立病院 中村洋之、独立行政法人国立病院機構高知病院 篠原勉、社会医療法人近森会近森病院 石田正之、高知県・高知市病院企業団立高知医療センター 浦田知之、独立行政法人労働者健康安全機構九州労災病院 井上直征、産業医科大学病院 矢寺和博、一般社団法人福岡県社会保険医療協会社会保険田川病院 向野達也、医療法人清和会長田病院 木下正治、社会福祉法人恩賜財団済生会支部福岡県済生会二日市病院 末安禎子、社会福祉法人恩賜財団済生会支部福岡県済生会福岡総合病院 綿屋洋、国家公務員共済組合連合会浜の町病院 鶴田伸子、医療法人西福岡病院 原田泰子、社会医療法人大成会福岡記念病院 向野賢治、国家公務員共済組合連合会千早病院 道免和文、社会医療法人青洲会福岡青洲会病院 杉本幸弘、日本赤十字社長崎原爆病院 橋口浩二、長崎大学病院 宮崎泰可、独立行政法人地域医療機能推進機構諫早総合病院 近藤晃、地方独立行政法人佐世保市総合医療センター 福田雄一、日本赤十字社長崎原爆諫早病院 福島喜代康、大分県立病院 大谷哲史、日本赤十字社大分赤十字病院 重永武彦、独立行政法人国立病院機構大分医療センター 一宮朋来、独立行政法人国立病院機構別府医療センター 上野拓也、国立大学法人琉球大学医学部附属病院 原永修作、独立行政法人国立病院機構沖縄病院 比嘉太、医療法人和の会与那原中央病院 仲宗根力

利益相反自己申告：杏林製薬株式会社が本試験の費用を負担した。河野茂は本試験の医学専門家として、三木誠、三笠桂一、迎寛、門田淳一、藤田次郎は調整医師として、堀誠治、柳原克紀、館田一博、戸塚恭一は各種アドバイザーの役割を担い、杏林製薬株式会社より委託料が提供されている。梅本恭子は杏林製薬株式会社の社員である。

文献

- 1) Kishii R, Yamaguchi Y, Takei M: *In vitro* activities and spectrum of the novel fluoroquinolone lascufloxacin (KRP-AM1977). *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00120-17
- 2) Yamagishi Y, Matsukawa Y, Suematsu H, Mikamo H: *In vitro* activity of lascufloxacin, a novel fluoroquinolone antibacterial agent, against various clinical isolates of anaerobes and *Streptococcus anginosus* group. *Anaerobe* 2018; 54: 61-4
- 3) Totsuka K, Sesoko S, Fukase H, Ikushima I, Odajima M, Niwayama Y: Pharmacokinetic study of lascufloxacin in non-elderly healthy men and elderly men. *J Infect Chemother* 2020; 26: 231-9
- 4) Furuie H, Tanioka S, Shimizu K, Manita S, Nishimura M, Yoshida H: Intrapulmonary pharmacokinetics of lascufloxacin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02169-17
- 5) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020 [cited 2019 Oct 25]
<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 6) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘, 神田 誠, 他：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
- 7) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘, 神田 誠, 他：2007年に全国72施設から分離された臨床分離株12,919株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn J Antibiot* 2009; 62: 346-70
- 8) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 舘田一博, 岩田守弘, 秋沢宏次, 他：2010年に全国72施設の臨床材料から分離された12,866株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn J Antibiot* 2012; 65: 181-206
- 9) 山口恵三, 舘田一博, 大野 章, 石井良和, 村上日奈子：2013年に全国69施設の臨床材料から分離された11,762株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス。 *Jpn J Antibiot* 2016; 69: 1-25
- 10) 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会：呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）。 *日化療会誌* 2012; 60: 29-45
- 11) Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, Miyazaki Y, Maesaki S, Tomono K, et al: *In vitro* activity of telithromycin (HMR3647), a new ketolide, against clinical isolates of *Mycoplasma pneumoniae* in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1381-2
- 12) 猿渡克比孔, 伊藤直美, 長沢正夫, 中里博子, 古賀宏延, 渡辺講一, 他： *Legionella* に対する新しい薬剤感受性用培地（B-SYE寒天培地）について。 *日化療会誌* 1984; 32: 718-23
- 13) 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
- 14) JCOG：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 [cited 2019 Oct 25]
<http://www.jcog.jp>
- 15) 厚生省薬務局安全課長通知：医薬品等の副作用の重篤度分類基準について。1992
- 16) 日本呼吸器学会成人肺炎診療ガイドライン 2017 作成委員会 編：成人肺炎診療ガイドライン 2017, 日本呼吸器学会, 東京, 2017
- 17) 日本感染症学会, 日本化学療法学会：抗菌薬使用のガイドライン, 協和企画, 東京, 2005
- 18) 三学会合同ブレイクポイント臨床応用検討委員会 編：ブレイクポイントの臨床応用を考える ①フルオロキノロン剤, ライフサイエンス出版, 東京, 2018
- 19) 堀 誠治：抗菌薬の副作用とその発現機序—濃度依存的な副作用を中心に—。 *日化療会誌* 2004; 52: 293-303

Phase III double-blind comparative study of lascufloxacin versus levofloxacin in patients with community-acquired pneumonia

Makoto Miki¹⁾, Keiichi Mikasa²⁾, Junichi Kadota³⁾, Hiroshi Mukae⁴⁾,
Jiro Fujita⁵⁾, Seiji Hori⁶⁾, Katsunori Yanagihara⁷⁾, Kazuhiro Tateda⁸⁾,
Kyoichi Totsuka⁹⁾, Yasuko Umemoto¹⁰⁾ and Shigeru Kohno¹¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Sendai Hospital, 2-43-3 Yagiyamahoncho, Taihaku-ku, Sendai, Miyagi, Japan

²⁾ Nara Koseikai Hospital
(Past: Center for Infectious Diseases, Nara Medical University)

³⁾ Oita University Hospital

⁴⁾ Department of Respiratory Medicine, Unit of Basic Medical Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁵⁾ Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

⁶⁾ Department of Infection Control, Jikei University Hospital

⁷⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁸⁾ Department of Microbiology and Infectious Disease, Toho University School of Medicine

⁹⁾ Department of Internal Medicine, Kita-tama Hospital

¹⁰⁾ Clinical Development Center, Kyorin Pharmaceutical

¹¹⁾ Nagasaki University

We conducted a phase III double-blind randomized comparative study to investigate the efficacy and safety of lascufloxacin (LSFX) as compared to levofloxacin (LVFX) in patients with community-acquired pneumonia (CAP). The subjects in the LSFX group received oral LSFX 75 mg once daily, and those in the LVFX group received oral LVFX 500 mg once daily. Both investigational drugs were administered for a period of 7 days.

The cure rate at test-of-cure, as the primary endpoint, was 92.8% (116/125) in the LSFX group and 92.3% (108/117) in the LVFX group, demonstrating the non-inferiority of LSFX 75 mg to LVFX 500 mg. The results for the secondary endpoints were as follows: the early clinical efficacy rate on Day 3 was 85.6% (107/125) in the LSFX group and 89.2% (107/120) in the LVFX group; the clinical efficacy rate at end-of-treatment was 96.0% (121/126) in the LSFX group and 95.8% (115/120) in the LVFX group. The bacterial eradication rate was 96.3% (26/27) in the LSFX group and 100.0% (33/33) in the LVFX group. Similar to LVFX, LSFX showed high clinical and microbiological effects, and is expected to exert excellent efficacy against both bacterial and atypical pneumonias, regardless of the causative microorganisms or prior treatment. The incidence of adverse events was 17.9% (25/140) in the LSFX group and 19.0% (26/137) in the LVFX group. No serious safety problems were noted with either drug.

Based on the results, oral administration of LSFX 75 mg once daily is expected to show high efficacy, with no major safety problems, in patients with CAP, including atypical pneumonia.