

# 慢性呼吸器病変の二次感染，誤嚥性肺炎および肺膿瘍患者における lascufloxacin 注射剤の一般臨床試験

三木 誠<sup>1)</sup>・三笠 桂一<sup>2)</sup>・門田 淳一<sup>3)</sup>・迎 寛<sup>4)</sup>・藤田 次郎<sup>5)</sup>  
柳原 克紀<sup>6)</sup>・館田 一博<sup>7)</sup>・戸塚 恭一<sup>8)</sup>・永楽 智彦<sup>9)</sup>・河野 茂<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社仙台赤十字病院呼吸器内科\*

<sup>2)</sup> 厚生会奈良厚生会病院

(旧 奈良県立医科大学感染症センター)

<sup>3)</sup> 長崎市立病院機構長崎みなとメディカルセンター

(旧 大分大学医学部附属病院)

<sup>4)</sup> 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

<sup>5)</sup> 琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

<sup>6)</sup> 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

<sup>7)</sup> 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

<sup>8)</sup> 大坪会北多摩病院

<sup>9)</sup> 杏林製薬株式会社臨床開発センター

<sup>10)</sup> 長崎大学

受付日：2020年10月5日 受理日：2021年1月12日

新規のレスピラトリーキノロンである lascufloxacin (LSFX) 注射剤における慢性呼吸器病変の二次感染，誤嚥性肺炎および肺膿瘍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，第III相多施設共同非盲検非対照試験を実施した。用法・用量および投与期間は，1日1回LSFX 150 mg（負荷投与として初日は300 mg）を，7～14日間点滴静脈内投与とした。

臨床効果：慢性呼吸器病変の二次感染では，主要評価項目である投与終了・中止7日後の治癒率は93.3%（42/45例），副次評価項目である投与3日後および投与終了・中止時の有効率はそれぞれ87.0%（40/46例），97.8%（45/46例）であった。誤嚥性肺炎および肺膿瘍では，主要評価項目である投与終了・中止時の有効率はそれぞれ100%（12/12例），90.9%（10/11例），副次評価項目である投与3日後の有効率は，それぞれ92.3%（12/13例），81.8%（9/11例）であった。

微生物学的効果：被験者別の菌消失率は，慢性呼吸器病変の二次感染が95.2%（20/21例），誤嚥性肺炎が91.7%（11/12例），肺膿瘍が90.9%（10/11例）であった。

安全性：有害事象の発現率は64.1%（50/78例），副作用の発現率は33.3%（26/78例）であった。本試験では死亡例はなく，重篤な副作用として肺障害が1例にのみ認められたが，投薬等の処置により回復した。

以上の結果より，LSFX 150 mg（初日300 mg）1日1回点滴静脈内投与は慢性呼吸器病変の二次感染，誤嚥性肺炎および肺膿瘍に対しても優れた有効性が期待でき，安全性にも大きな問題はないものと考えられた。

\*宮城県仙台市太白区八木山本町2-43-3

**Key words:** lascufloxacin, secondary infection, chronic respiratory disease, aspiration pneumonia, lung abscess

## はじめに

Lascufloxacin (LSFX) は、杏林製薬株式会社が呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の治療薬として創製した新規のレスピラトリーキノロンである。本剤は、細菌の DNA 複製に必須な酵素である DNA gyrase および Topoisomerase IV を阻害することで濃度依存的に殺菌的な作用を示し、両酵素を菌体内で同程度阻害することにより耐性菌を選択しがたいことが示唆されている<sup>1,2)</sup>。呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* に加え、*Prevotella* 属, *Fusobacterium* 属をはじめとした嫌気性菌、ならびに *Streptococcus anginosus* group などの口腔レンサ球菌に対して高い抗菌活性を示す<sup>3)</sup>。薬物動態においては、同系統のキノロン系抗菌薬を上回る肺への移行性を示し<sup>4)</sup>、さらに胆汁排泄型であることから腎機能低下者における用量調節は不要である。

本邦では 2019 年 9 月に経口剤 (ラスピック<sup>®</sup>錠 75 mg) が 1 日 1 回 75 mg の用法・用量で呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の治療薬として承認されているが、より重症度の高い呼吸器感染症に対する治療薬として注射剤の開発も進められた。注射剤では、入院加療が必要な市中肺炎や慢性呼吸器病変の二次感染に加え、嫌気性菌や口腔内常在菌が関与するといわれる誤嚥性肺炎、肺膿瘍<sup>5)</sup>に対する使用も考慮し、用法・用量は、初日 300 mg、以降 150 mg を 1 日 1 回投与と設定された。

今回、入院加療が必要な慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎および肺膿瘍の患者を対象とした臨床試験を実施し、LSFX 注射剤の有効性および安全性を検討した。

本試験は、各実施医療機関において治験審査委員会の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-163302)。

## 1. 対象と方法

### 1. 対象

本試験は、2016 年 8 月から 2017 年 5 月にかけて第 III 相多施設共同非盲検非対照試験として全国 70 の医療機関で実施した。対象は、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎または肺膿瘍と診断された 16 歳以上の入院加療が必要な日本人患者のうち、治験の内容について治験責任医師等から十分な説明を受け、治験の目的を理解し、治験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本治験への参加が適切と判断された患者とした。20 歳未満の患者については、別途代諾者からも文書同意を得ることを規定した。また、各疾患について以下に示す選択・除外基準を満たす患者を対象とした。

#### ①慢性呼吸器病変の二次感染

「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)」<sup>6)</sup>を参考として以下の基準を設定した。

胸部 X 線画像 (胸部 CT 検査の実施は必須とせず、必要に応じて実施することとした) により急性気管支炎や明らかな肺浸潤影を有する肺炎を除外し、慢性呼吸器病変 [慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺線維症、陳旧性肺結核] の存在が確認され、臨床症状として咳嗽または喀痰の新たな出現あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化が認められ、かつ CRP の増加が認められる患者とした。

#### ②誤嚥性肺炎

「医療・介護関連肺炎診療ガイドライン」<sup>7)</sup>、「嚥下性肺疾患の診断と治療 改訂版」<sup>8)</sup>および「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)」<sup>6)</sup>を参考に、医学専門家および治験調整医師等と協議し、以下の基準を設定した。

胸部 X 線または胸部 CT 画像上、急性に出現した明らかな浸潤影を認め、気管支鏡や吸引で明らかな誤嚥物が認められる、または食事および睡眠中のむせ、嚥下機能障害もしくは脳血管障害やパーキンソン病等の嚥下機能障害の可能性をもつ疾患を合併

している等の誤嚥背景を有し、白血球もしくはCRPの増加が認められ、37℃以上の発熱もしくは咳嗽、膿性痰等が確認されている患者とした。

### ③肺膿瘍

「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)」<sup>9)</sup>および「呼吸器疾患—state of arts Ver.6」<sup>9)</sup>を参考に、医学専門家および治験調整医師等と協議し、以下の基準を設定した。

胸部X線または胸部CT画像上、塊状影または内部に空洞を伴う陰影が認められ、白血球もしくはCRPの増加、および37℃以上の発熱もしくは咳嗽、膿性痰等が確認されている患者とした。

いずれの疾患においても、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、集中治療室管理または人工呼吸補助を必要とする患者は除外した。

## 2. 治験薬の投与方法および投与期間

被験薬として1バイアル中にLSFXを150 mg含有する注射液を専用の溶解液に溶解させ、100 mLとしたLSFX薬液を1日1回〔投与初日300 mg/日(投与液量200 mL)、投与2日目以降は150 mg/日(投与液量100 mL)〕、100 mLあたり約60分かけて点滴静脈内投与した。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)」<sup>9)</sup>を参考に7~14日間とした。なお、投与3日後以降で感染症の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。誤嚥性肺炎と肺膿瘍は、抗菌薬治療に2週間以上の治療期間を要するケースが想定されることから、LSFXの投与終了直後から抗菌薬による継続治療を可能とした。

## 3. 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長期投与は除く)、抗真菌薬、抗結核薬、抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾン換算で1日量10 mg以下の経口剤および吸入ステロイド薬は除く)、 $\gamma$ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、免疫抑制薬、解熱消炎鎮痛薬(頓用使用および抗血栓目的の使用は除く)、フルルビプロフェン注射剤、本治験薬と相互作用を示す可能性のある一部の薬剤の使用を禁止した。また、治験薬

の薬効評価に影響を及ぼす気管切開や胸腔ドレナージ等の処置も禁止した。

## 4. 検査・観察項目および実施時期

### (1) 患者背景

治験薬投与開始前に、感染症診断名、性別、生年月日、身長、体重、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、誤嚥性肺炎については上記に加えて、むせの有無、嚥下機能検査結果(嚥下機能障害の有無)、嚥下機能障害の可能性をもつ疾患の有無を確認した。

### (2) 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)に咳嗽、喀痰量および喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、全身倦怠感、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、赤血球数、血小板数、CRPを調査した。また、誤嚥性肺炎および肺化膿症・肺膿瘍では、上記に加えて、意識レベル、呼吸数、胸水についても調査した。

### (3) 胸部画像

#### 1) 慢性呼吸器病変の二次感染

投与開始前、TOC時に胸部X線検査を実施した。なお、必要に応じて胸部CT検査も実施した。

#### 2) 誤嚥性肺炎・肺膿瘍

投与開始前、投与3日後、投与7日後およびEOT時に胸部X線検査を実施した。また、投与開始時に胸部CT検査を実施し、以降は必要に応じて実施した。

### (4) 微生物学的検査

投与開始前、投与3日後、EOT時および慢性呼吸器病変の二次感染のみTOC時に原因菌の分離・同定を目的として慢性呼吸器病変の二次感染では喀痰検体を、誤嚥性肺炎と肺膿瘍では吸引痰または気管支洗浄液等の検体を採取し、培養検査を実施した。培養検査は、慢性呼吸器病変の二次感染では好気培養のみとしたが、誤嚥性肺炎と肺膿瘍では、好気培養に加えて嫌気培養を実施した。検体中の微生物の分離・同定および菌量測定は、各実施医療機関で通常行われている方法で実施するとともに、原因菌または投与後出現菌と推定される菌株を微生物学的検

査測定機関（株式会社 LSI メディエンス）に送付した。微生物学的検査測定機関は、実施医療機関から送付されたすべての菌株について同定結果の確認、および各種抗菌薬に対する感受性を Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)<sup>10-13)</sup>の規定に準じ微量液体希釈法で測定した。なお、耐性区分判定のため *Staphylococcus aureus* が分離された場合には oxacillin を、*S. pneumoniae* の場合には benzylpenicillin を、*H. influenzae* の場合には ampicillin を測定薬剤に追加した。

迅速検査として、投与開始前に肺炎球菌を対象とした喀痰中抗原検査および尿中抗原検査を実施し、慢性呼吸器病変の二次感染においては、さらに咽頭ぬぐい液中マイコプラズマ抗原検査を実施した。

慢性呼吸器病変の二次感染では微生物学的検査機関において血清中マイコプラズマ抗体検査、Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法による *Mycoplasma pneumoniae* の核酸同定を実施した。誤嚥性肺炎と肺膿瘍では細菌叢解析実施機関（タカラバイオ株式会社）において 16S-リボソーム RNA を対象とした網羅的細菌叢解析を実施した。網羅的細菌叢解析では、得られた存在比率に関して原因菌を特定する基準等の報告はほとんどないことから、医学専門家および治験調整医師等と協議し、存在比率 10% という基準を設定し、これ以上の存在比率を示す検出菌を原因菌である可能性の高い菌として取り扱うこととした。原因菌は、培養検査、網羅的細菌叢解析およびその他の検査結果から得られた情報より総合的に判定した。

#### (5) 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、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の有無は、日本化学療法学会「抗微生物薬安全性評価基準」<sup>14)</sup>および Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) Version 4.0<sup>15)</sup>を参考に判定した。

#### (6) 臨床検査

投与開始前、投与 3 日後、EOT 時、TOC 時に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、 $\gamma$ -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)。

#### (7) バイタルサイン、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、心電図検査を実施した。また、投与開始日の治験薬投与終了後に安全性確認のために心電図検査を実施した。

### 5. 評価方法

#### (1) 臨床効果

##### 1) 慢性呼吸器病変の二次感染

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）」<sup>6)</sup>の判定基準を参考に、投与 3 日後、および EOT 時は「有効」、「無効」または「判定不能」で判定し、TOC 時は「治癒」、「治癒せず」または「判定不能」で判定した。なお、「原疾患の症状の悪化もしくは不変」以外の理由で中止し、臨床効果を評価する前に他の抗菌薬治療に切り替えた場合は「判定不能」と判定した。

##### 2) 誤嚥性肺炎・肺膿瘍

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）」<sup>6)</sup>の判定基準を参考に、投与 3 日後、および EOT 時に「有効」、「無効」または「判定不能」で判定した。誤嚥性肺炎を来した患者は、誤嚥しやすい背景を有する患者であるため、投与終了以降に誤嚥による別エピソードの再感染が発現し TOC 評価が困難となる可能性があり、肺膿瘍の患者は、注射用薬での治療後にさらなる抗菌薬の投与が必要なケースが多いことから、両疾患ともに有効性評価は投与 3 日後と EOT 時のみに実施した。

#### (2) 微生物学的効果

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」<sup>6)</sup>の微生物学的効果判定基準に従い、慢性呼吸器病変の二次感染は TOC 時に、誤嚥性肺炎および肺膿瘍は EOT 時に推定される原因菌ごと、および被験者ごとに微生物学的効



果を「消失」, 「推定消失」, 「存続」, 「推定存続」, 「判定不能」で判定した。

### (3) 有害事象

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, 治験薬との因果関係が「あり」または「あるかもしれない」と判断されたものを副作用として取り扱った。有害事象の重症度は, 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」(平成4年6月29日厚生省薬務局安全課長通知第80号)のグレード分類基準を参考に「軽度」, 「中等度」, 「高度」の3段階で分類した。

### 6. 症例の取扱い

医学専門家, 治験調整医師で構成された評価判定委員会を設置し, 症例ごとに適格性, 有効性, 安全性について判定の妥当性を検討した。評価判定委員会での疑義事項については, 治験責任医師等に判断を確認し, 治験責任医師等の最終判定結果をもって症例の取扱いを固定した。

### 7. 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。また, 微生物学的 PPS 解析対象集団 (Bacteriologic Per Protocol Set : BPPS) は, 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, 遺伝子学的検査により原因菌が特定されている患者とした。

慢性呼吸器病変の二次感染では「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)」<sup>9)</sup>に従い, 主要評価項目を TOC 時の治癒率, 副次評価項目を投与3日後および EOT 時の有効率, TOC 時の微生物学的効果とした。誤嚥性肺炎および肺膿瘍では, 主要評価項目を EOT 時の有効率, 副次評価項目を投与3日後の有効率および EOT 時の微生物学的効果とした。なお, 臨床効果および微生物学的効果が「判定不能」の場合は, 有効率および菌消失率を算出する時の分母には含めなかった。

安全性の解析対象集団は, 本治験に登録され治験薬を服用したすべての患者を対象とした。有害事象は ICH 国際医薬品用語集 (MedDRA/J Ver 19.0) の基本語に読み替えて集計した。有害事象名に「穿刺部位」, 「投与部位」, 「注射部位」, 「注入部位」のいずれかを含む事象および器官別大分類にて「血管障害」に分類される事象を「注射部位反応」として

別途集計した。

## 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 78 例 (慢性呼吸器病変の二次感染 49 例, 誤嚥性肺炎 17 例, 肺膿瘍 11 例, その他: 細菌性肺炎 1 例) であり, 全例に LSFx が投与された。治験薬が投与された症例のうち慢性呼吸器病変の二次感染で 4 例, 誤嚥性肺炎で 3 例, 肺膿瘍で 1 例の治験が中止され, その内訳は, 「有害事象」による中止が 5 例, 「症状の悪化または不変」による中止が 1 例, 「治験対象として不適」が 1 例, 「その他の理由」が 1 例であった。本試験の対象疾患に不適合, 併用禁止薬の使用, 治験薬の使用に関する違反または選択基準違反により 8 例が PPS から除外された。解析したデータセットは, PPS 70 例, BPPS 50 例, 安全性解析対象集団 78 例であった。

### 2. 患者背景

PPS 70 例における患者背景を Table 1 に示す。年齢が 65 歳以上の高齢者の割合は, 慢性呼吸器病変の二次感染で 91.3% (42/46 例), 誤嚥性肺炎では 100% (13/13 例), 肺膿瘍では 81.8% (9/11 例) であり, 全体として高齢者の割合が高かった。なお, 本試験では 20 歳未満の患者は組み入れられなかった。

原疾患および基礎疾患以外の合併症を有する患者の割合は, 慢性呼吸器病変の二次感染で 97.8% (45/46 例), 誤嚥性肺炎で 100% (13/13 例), 肺膿瘍で 90.9% (10/11 例) であり, ほとんどの患者が 1 つ以上の合併症を有していた。

培養検査により特定された原因菌の内訳は, グラム陽性菌が 33 株, グラム陰性菌が 26 株, 嫌気性菌が 35 株であり, 慢性呼吸器病変の二次感染では主に *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* が検出され, 誤嚥性肺炎および肺膿瘍では, *Streptococcus* 属, *Haemophilus* 属, *Fusobacterium* 属, *Prevotella* 属, *Veillonella* 属の菌種が高頻度で検出された。感染症迅速検査, 免疫血清学検査, 遺伝子学的検査によって原因菌を *M. pneumoniae* と特定された患者は 2 例 (慢性呼吸器病変の二次感染) であった。誤嚥性肺炎および肺膿瘍で実施した網羅的細菌叢解析では, 上記主要菌種の他に培養検査では検出されにくい *Porphyromonas* 属,

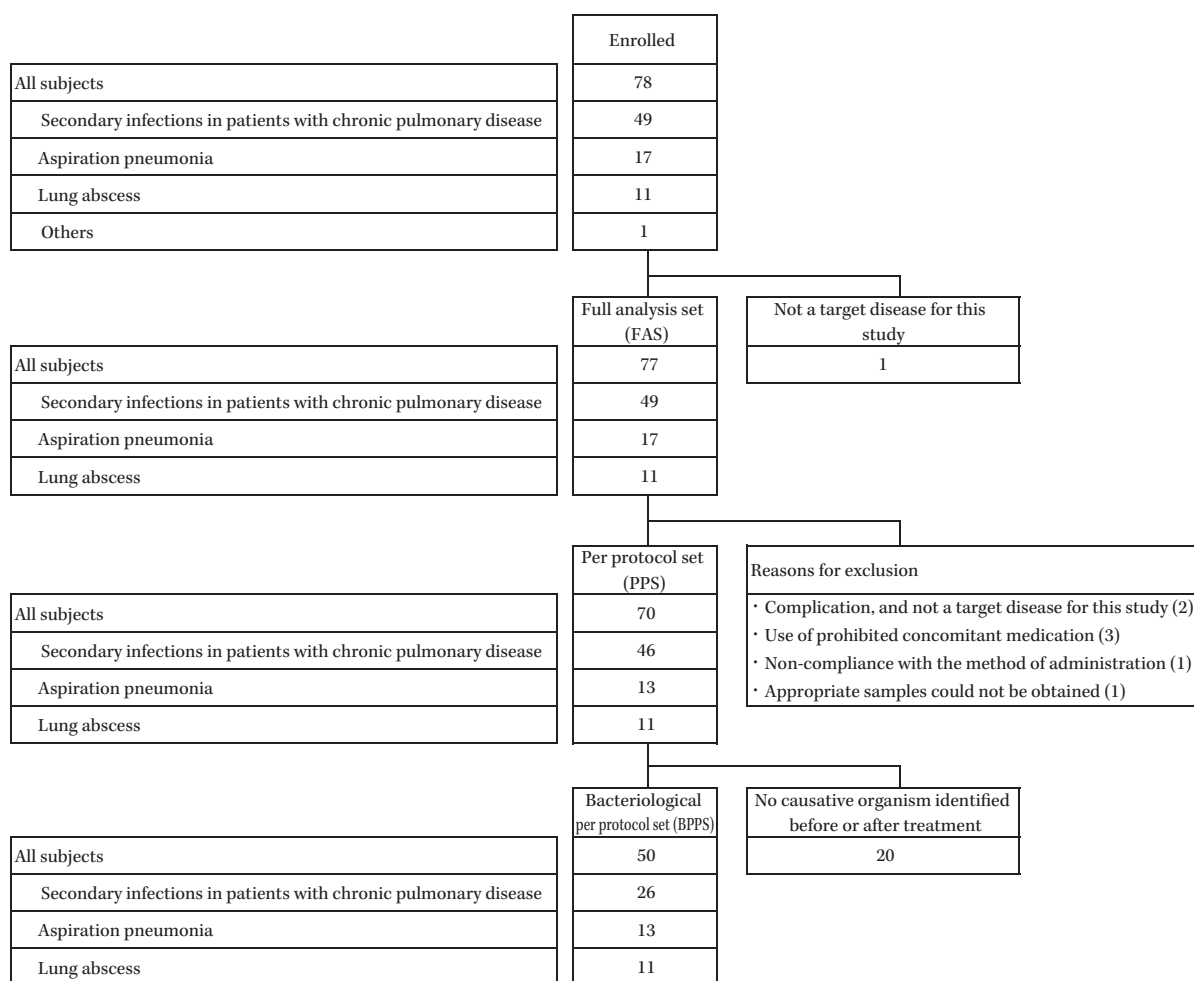


Fig. 1. Flow diagram of patient disposition

*Peptostreptococcus* 属, *Parvimonas* 属をはじめとする嫌気性菌が複数検出される症例が多く認められた (Anaerobe 投稿中)。複数菌感染の割合は、慢性呼吸器病変の二次感染で 15.4% (4/26 例)、誤嚥性肺炎で 100% (13/13 例) および肺膿瘍で 90.9% (10/11 例) であった。

### 3. 有効性の評価

#### (1) 慢性呼吸器病変の二次感染

##### 1) 臨床効果

主要評価項目である TOC 時の治癒率は、全体で 93.3% (42/45 例) であった。基礎疾患別では、COPD で 88.9% (24/27 例)、気管支拡張症で 6/6 例、陈旧性肺結核、びまん性汎細気管支炎、肺線維症はいずれも 2/2 例、複数の基礎疾患を合併する場合においてもすべて「治癒」であり、基礎疾患による治癒率の差は認められなかった (Table 2)。また、複数菌

感染を認めた 4 例の治癒率も 100% であり、原因菌の数による治癒率の差は認められなかった。患者背景別の臨床効果では、性別、年齢および合併症の有無によっても治癒率に大きな差は認められなかった。

副次評価項目である投与 3 日後の有効率は 87.0% (40/46 例)、EOT 時の有効率は 97.8% (45/46 例) であり、主要評価項目と同様、基礎疾患による有効率の差は認められなかった (Table 2)。EOT 時に「有効」と判断された患者のうち COPD 患者の 2 例において再発・再燃が認められたが、その 2 例を除くすべての症例で症状の改善および有意菌の消失が確認された。再発・再燃が認められた 2 例は、EOT 時には症状は改善し、CRP の陰性化および白血球数の正常化も認められたが、TOC 時において CRP および白血球数が増加し、後抗菌薬治療を必要としたために「治癒せず」と判定された。

Table 1. Background of the patients

Item	Category	Secondary infections in patients with chronic pulmonary disease	Aspiration pneumonia	Lung abscess	All subjects
		(N = 46)	(N = 13)	(N = 11)	(N = 70)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	37 (80.4)	9 (69.2)	7 (63.6)	53 (75.7)
	Female	9 (19.6)	4 (30.8)	4 (36.4)	17 (24.3)
Age (years)	<65	4 (8.7)	0 (0.0)	2 (18.2)	6 (8.6)
	65≤	42 (91.3)	13 (100)	9 (81.8)	64 (91.4)
	Mean	77.1	80.4	71.9	76.9
	SD	8.2	6.4	13.4	9.1
Height (cm)	Mean	157.87	153.44	161.75	157.66
	SD	10.12	11.43	7.17	10.15
Weight (kg)	<40	4 (8.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	6 (8.6)
	40≤, <60	34 (73.9)	9 (69.2)	7 (63.6)	50 (71.4)
	60≤, <80	8 (17.4)	2 (15.4)	3 (27.3)	13 (18.6)
	80≤	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (1.4)
	Mean	52.59	48.35	59.04	52.81
	SD	9.88	8.93	10.58	10.18
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<25.0	40 (87.0)	13 (100)	9 (81.8)	62 (88.6)
	25.0≤	6 (13.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	8 (11.4)
	Mean	21.15	20.43	22.56	21.24
	SD	3.78	2.23	3.63	3.53
Duration of treatment (days)	Mean	7.8	7.8	13	8.6
	SD	2.1	1.4	2.1	2.7
	Range	3-14	6-10	7-14	3-14
Antibacterial used within 7 days prior to the study treatment	No	43 (93.5)	9 (69.2)	9 (81.8)	61 (87.1)
	Yes	3 (6.5)	4 (30.8)	2 (18.2)	9 (12.9)
Complication	No	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (9.1)	2 (2.9)
	Yes	45 (97.8)	13 (100)	10 (90.9)	68 (97.1)

BMI: Body mass index

## 2) 微生物学的効果

被験者別の菌消失率は、BPPSのうち菌消失率を適切に評価できた25例を解析対象とし、微生物学的効果が「判定不能」であった4例を除外して算出した。その結果、菌消失率は、全体で95.2% (20/21例)であり、臨床効果同様に基礎疾患によらず高い有効性が認められた (Table 3)。また、原因菌別の消失率は、全体で96.0% (24/25株)であり、グラム陽性菌で100% (10/10株)、グラム陰性菌で93.3% (14/15株)であった。「存続」と判定された原因菌は、*Pseudomonas aeruginosa* 1株のみであり、LSFXに対するMICは>16 μg/mLであった (Table 4)。

培養検査により特定された主な原因菌とLSFXに対するMIC rangeは、*S. aureus* が7株で0.015~0.5 μg/mL、*S. pneumoniae* が2株で0.06 μg/mL、

*H. influenzae* が3株で0.03~0.5 μg/mL、*M. catarrhalis* が6株で0.06~0.12 μg/mLであった (Table 4)。

## (2) 誤嚥性肺炎

### 1) 臨床効果

主要評価項目であるEOT時の有効率は100% (12/12例)、副次評価項目である投与3日後の有効率は92.3% (12/13例)であり、投与早期から良好な臨床効果を示すことが確認された (Table 2)。また、EOT時に「有効」と判断されたすべての症例が6~10日間のLSFX投与のみで抗菌薬治療が終了しており、EOT以降に後抗菌薬による継続治療が必要と判断された患者はいなかった。

### 2) 微生物学的効果

EOT時における被験者別の菌消失率は91.7% (11/12例)であった (Table 3)。また、原因菌別

Table 2. Clinical efficacy

	3rd Day			EOT			TOC		
	n/N	Efficacy rate (%)	95% CI	n/N	Efficacy rate (%)	95% CI	n/N	Cure rate (%)	95% CI
Secondary infections in patients with chronic pulmonary disease	40/46	87.0	[74.3, 93.9]	45/46	97.8	[88.7, 99.6]	42/45	93.3	[82.1, 97.7]
COPD	24/27	88.9	[71.9, 96.1]	26/27	96.3	[81.7, 99.3]	24/27	88.9	[71.9, 96.1]
Diffuse panbronchiolitis	1/2	---	---	2/2	---	---	2/2	---	---
Bronchiectasis	6/7	---	---	7/7	---	---	6/6	---	---
Pulmonary fibrosis	1/2	---	---	2/2	---	---	2/2	---	---
Old pulmonary tuberculosis	2/2	---	---	2/2	---	---	2/2	---	---
COPD + Bronchiectasis	2/2	---	---	2/2	---	---	2/2	---	---
COPD + Pulmonary fibrosis	1/1	---	---	1/1	---	---	1/1	---	---
COPD + Old pulmonary tuberculosis	1/1	---	---	1/1	---	---	1/1	---	---
COPD + Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	1/1	---	---	1/1	---	---	1/1	---	---
COPD + Pulmonary fibrosis + Old pulmonary tuberculosis	1/1	---	---	1/1	---	---	1/1	---	---
Aspiration pneumonia	12/13	92.3	[66.7, 98.6]	12/12	100	[75.8, 100]	---	---	---
Lung abscess	9/11	81.8	[52.3, 94.9]	10/11	90.9	[62.3, 98.4]	---	---	---

EOT: End of treatment; TOC: Test of cure; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

Table 3. Microbiological outcomes by subject

	N	Microbacteriological effect					Eradication rate (%) *	95% CI	
		Eradicated	Presumed eradicated	Persisted	Presumed persisted	Indeterminate		Lower	Upper
Secondary infections in patients with chronic pulmonary disease	25	8	12	1	0	4	95.2	77.3	99.2
COPD	15	4	9	0	0	2	100	77.2	100
Diffuse panbronchiolitis	1	1	0	0	0	0	---	---	---
Bronchiectasis	2	1	0	0	0	1	---	---	---
Pulmonary fibrosis	1	0	1	0	0	0	---	---	---
Old pulmonary tuberculosis	2	0	1	0	0	1	---	---	---
COPD + Bronchiectasis	2	2	0	0	0	0	---	---	---
COPD + Pulmonary fibrosis	0	0	0	0	0	0	---	---	---
COPD + Old pulmonary tuberculosis	1	0	1	0	0	0	---	---	---
COPD + Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	1	0	0	1	0	0	---	---	---
COPD + Pulmonary fibrosis + Old pulmonary tuberculosis	0	0	0	0	0	0	---	---	---
Aspiration pneumonia	12	0	11	1	0	0	91.7	64.6	98.5
Lung abscess	11	0	10	0	1	0	90.9	62.3	98.4

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

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

の菌消失率は全体で 95.1% (39/41 株) であり, グラム陽性菌が 100% (13/13 株), グラム陰性菌が 9/

9 株, 嫌気性菌が 89.5% (17/19 株) であった (Table 5)。



Table 4. Microbiological outcomes classified by the causative organisms and MICs (Secondary infections in patients with chronic pulmonary disease)

Causative organism	LSFX MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )										Total	Eradication rate (%) *		
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8			>16	missing
Gram-positive bacteria	2/2	1/1	2/2	2/2	1/1	1/1						1/1	10/10	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	2/2	1/1		2/2	1/1	1/1							7/7	
MRSA						1/1							1/1	
MSSA	2/2	1/1		2/2	1/1								6/6	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				1/1								1/1	2/2	
PSSP												1/1	1/1	
PRSP				1/1									1/1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>				1/1									1/1	
Gram-negative bacteria		1/1	4/4	4/4		2/2				1/1	0/1	2/2	14/15	93.3
<i>Escherichia coli</i>				1/1									1/1	
<i>Haemophilus influenzae</i>		1/1	1/1			1/1							3/3	
BLNAS		1/1				1/1							2/2	
BLNAR				1/1									1/1	
<i>Klebsiella planticola</i>						1/1							1/1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				1/1									1/1	
<i>Moraxella catarrhalis</i>			2/2	2/2								2/2	6/6	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>				1/1						1/1	0/1		2/3	
Total	2/2	2/2	6/6	6/6	1/1	3/3				1/1	0/1	3/3	24/25	96.0
(%)	100	100	100	100	100	100				100	0	100	96.0	

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

培養検査により特定された原因菌のLSFXに対するMIC rangeは、グラム陽性菌が13株で0.015~0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、グラム陰性菌が9株で0.03~0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、嫌気性菌が19株で0.12~8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 5)。

### (3) 肺膿瘍

#### 1) 臨床効果

主要評価項目であるEOT時の有効率は90.9% (10/11例)、副次評価項目である投与3日後の有効率は81.8% (9/11例)であり、投与早期から良好な臨床効果を示すことが確認された (Table 2)。EOT時に「有効」と判断されたすべての症例でその後の注射用薬での追加治療は不要と判断され、そのうちの3例は経口抗菌薬による追加治療も必要なく、LSFX注射剤14日間の投与で完治した。EOT時に「無効」と判断された1例は、投与7日目時点では症状および検査値共に改善傾向であったが、投与14日後のEOT時においてCRPおよび白血球数の上昇が認められたことから「無効」と判断された。

#### 2) 微生物学的効果

EOT時における被験者別の菌消失率は90.9% (10/11例)であった (Table 3)。また、原因菌別の消失率は全体で96.4% (27/28株)であり、グラム陽性菌が100% (10/10株)、グラム陰性菌が2/2株、嫌気性菌が93.8% (15/16株)であった (Table 6)。

培養検査により特定された原因菌のLSFXに対するMIC rangeは、グラム陽性菌が10株で0.015~0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、グラム陰性菌が2株で0.12~0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、嫌気性菌が16株で0.06~32  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった (Table 6)。

#### 4. 安全性の評価

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

有害事象の発現率は、64.1% (50/78例)であり、2%以上の頻度で発現した有害事象は、便秘7.7% (6/78例)、注射部位紅斑7.7% (6/78例)、下痢5.1%

Table 5. Microbiological outcomes classified by the causative organisms and MICs (Aspiration pneumonia)

Causative organism	LSFX MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )											Total	Eradication rate (%) *	
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	missing			
Gram-positive bacteria	1/1	1/1	7/7		2/2	2/2							13/13	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/1												1/1	
MSSA	1/1												1/1	
<i><math>\alpha</math>-Streptococcus</i>			2/2			1/1							3/3	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>			2/2										2/2	
PSSP			1/1										1/1	
PRSP			1/1										1/1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>						1/1							1/1	
<i>Streptococcus mitis</i>			2/2		2/2								4/4	
<i>Streptococcus oralis</i>			1/1										1/1	
<i>Streptococcus sanguis</i>		1/1											1/1	
Gram-negative bacteria		2/2	4/4	1/1	2/2								9/9	
<i>Escherichia coli</i>			1/1										1/1	
<i>Haemophilus influenzae</i>		2/2	3/3										5/5	
BLNAS		1/1	1/1										2/2	
BLNAR		1/1	1/1										2/2	
BLPAR			1/1										1/1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>				1/1	2/2								3/3	
Anaerobic bacteria				2/2	7/7	2/2	1/1	1/2	1/2	2/2	1/1		17/19	89.5
<i>Actinomyces odontolyticus</i>								1/1					1/1	
<i>Peptostreptococcus micros</i>					1/1								1/1	
<i>Veillonella</i> sp.					1/1	1/1		1/2	1/2	1/1			5/7	
<i>Bacteroides</i> sp.					2/2								2/2	
<i>Prevotella</i> sp.				1/1	3/3						1/1	1/1	6/6	
<i>Prevotella buccae</i>								1/1					1/1	
<i>Prevotella intermedia</i>				1/1									1/1	
Total	1/1	3/3	11/11	3/3	11/11	4/4	1/1	1/2	1/2	2/2	1/1		39/41	95.1
(%)	100	100	100	100	100	100	100	50	50	100			95.1	

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

(4/78 例), 好酸球数増加 5.1% (4/78 例), 譫妄 5.1% (4/78 例), 悪心 3.8% (3/78 例), 嘔吐, 注射部位疼痛, 注射部位腫脹, 肺炎, 頭痛, 不眠症, 発疹, 静脈炎がそれぞれ 2.6% (各 2/78 例) であった。「注射部位反応」の発現率は, 19.2% (15/78 例) であり, いずれの事象も軽度または中等度であった。重症度が高度の有害事象は 6.4% (5/78 例) 認められており, 中等度の有害事象は 19.2% (15/78 例) であり, 軽度の有害事象は 52.6% (41/78 例) であった。特定の背景因子により有害事象の発現率が高くなる傾向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った有害事象は認められなかった。高度もしくは重篤な有害事象として肺炎が 2 例 2 件, アルコール中毒, 気胸, 肺障害, 喘息が各 1 例 1 件に認められたが, いずれも投薬治療等の処置により回復または軽快した。治験薬との因果関係は, 肺障害は「あるかもしれない」と判定されたが, その他の事象についてはすべて「なし」と判定された。肺障害を認めた症例は, 誤嚥性肺炎として組入れ後, LSFX 投与により改善傾向を示していたが, LSFX 投与 6~7 日後にかけて発熱を認め, CRP および白血球数の顕著な上昇と胸部画像にて

Table 6. Microbiological outcomes classified by the causative organisms and MICs (Lung abscess)

Causative organism	LSFX MIC (μg/mL)												Total	Eradication rate (%) *	
	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32			missing
Gram-positive bacteria	1/1	4/4	3/3			1/1							1/1	10/10	100
<i>α-Streptococcus</i>													1/1	1/1	
<i>Streptococcus constellatus</i>		2/2	1/1											3/3	
<i>Streptococcus intermedius</i>	1/1													1/1	
<i>Streptococcus mitis</i>		1/1	2/2											3/3	
<i>Streptococcus oralis</i>		1/1												1/1	
<i>Streptococcus parasanguis</i>						1/1								1/1	
Gram-negative bacteria				1/1		1/1								2/2	
<i>Escherichia coli</i>				1/1										1/1	
<i>Capnocytophaga</i> sp.						1/1								1/1	
Anaerobic bacteria			2/2	3/4	2/2	2/2	1/1		1/1	1/1		1/1	2/2	15/16	93.8
<i>Peptostreptococcus micros</i>						1/1						1/1		2/2	
<i>Veillonella</i> sp.				1/1					1/1					2/2	
<i>Bacteroides fragilis</i>							1/1							1/1	
<i>Fusobacterium necrophorum</i>				1/1										1/1	
<i>Fusobacterium nucleatum</i>			2/2	1/1									1/1	4/4	
<i>Leptotrichia buccalis</i>									1/1					1/1	
<i>Porphyromonas gingivalis</i>													1/1	1/1	
<i>Prevotella</i> sp.						1/1								1/1	
<i>Prevotella intermedia</i>				0/1										0/1	
<i>Prevotella melaninogenica</i>				1/1										1/1	
<i>Prevotella oralis</i>					1/1									1/1	
Total	1/1	4/4	5/5	4/5	2/2	4/4	1/1		1/1	1/1		1/1	3/3	27/28	96.4
(%)	100	100	100	80	100	100	100		100	100		100	100	96.4	

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

両側上葉に新規病変を認めたことから薬剤性肺障害の疑いとして治験中止となった。治験中止後、後抗菌薬およびステロイド等の治療によって速やかに改善した。

(3) 副作用

副作用の発現率は、33.3% (26/78例)であった。2%以上の頻度で認められた副作用は、注射部位紅斑が7.7% (6/78例)、下痢が3.8% (3/78例)、好酸球増加が3.8% (3/78例)、発疹が2.6% (2/78例)、静脈炎が2.6% (2/78例)であり、いずれの事象も重症度は軽度または中等度であった。「注射部位反応」の発現率は15.4% (12/78例)であり、いずれも重症度は軽度または中等度であった。重篤な副作用として肺障害が1例に認められたが、投薬等の処置により回復した。

III. 考察

今回われわれは、入院加療が必要な市中呼吸器感染症におけるLSFX注射剤150mg 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、慢性呼吸器病変の二次感染、誤嚥性肺炎および肺膿瘍患者を対象に本剤の一般臨床試験を実施した。

慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目であるTOC時の治癒率は93.3%であり、基礎疾患や患者背景によらず総じて高い臨床効果が確認された。副次評価項目であるEOT時の有効率は97.8%であり、投与終了時点で「有効」と判断された患者のうち2例で再発・再燃が認められたものの、大半の患者で投与終了時点から高い臨床効果の持続が確認された。評価基準や評価時期が異なるため直接比較はできないが、注射用キノロン系抗菌薬である

Table 7. Adverse events and their incidence rates

System organ class preferred term	Adverse events (N = 78)			Drug-related adverse events (N = 78)		
	n	Events	% *	n	Events	% *
Total	50	87	64.1	26	40	33.3
Blood and lymphatic system disorders	1	1	1.3	1	1	1.3
Anemia	1	1	1.3	1	1	1.3
Cardiac disorders	2	3	2.6	1	2	1.3
Atrial fibrillation	1	1	1.3	0	0	0
Atrioventricular block, second degree	1	1	1.3	1	1	1.3
Supraventricular extrasystoles	1	1	1.3	1	1	1.3
Ear and labyrinth disorders	1	1	1.3	1	1	1.3
Vertigo	1	1	1.3	1	1	1.3
Gastrointestinal disorders	16	18	20.5	5	6	6.4
Constipation	6	6	7.7	1	1	1.3
Diarrhea	4	4	5.1	3	3	3.8
Gastrointestinal disorder	1	1	1.3	0	0	0
Nausea	3	3	3.8	0	0	0
Proctitis	1	1	1.3	0	0	0
Stomatitis	1	1	1.3	1	1	1.3
Vomiting	2	2	2.6	1	1	1.3
General disorders	1	1	1.3	0	0	0
Thirst	1	1	1.3	0	0	0
Infections and infestations	2	2	2.6	0	0	0
Pneumonia	2	2	2.6	0	0	0
Injury, poisoning and procedural complications	3	3	3.8	0	0	0
Alcohol poisoning	1	1	1.3	0	0	0
Excoriation	1	1	1.3	0	0	0
Contusion	1	1	1.3	0	0	0
Investigations	12	13	15.4	10	11	12.8
Alanine aminotransferase increased	1	1	1.3	1	1	1.3
Blood creatinine increased	1	1	1.3	1	1	1.3
Blood urea increased	1	1	1.3	1	1	1.3
Eosinophil count increased	4	4	5.1	3	3	3.8
$\gamma$ -glutamyltransferase increased	1	1	1.3	1	1	1.3
Glucose urine present	1	1	1.3	0	0	0
Neutrophil count decreased	1	1	1.3	1	1	1.3
White blood cell count decreased	1	1	1.3	1	1	1.3
Eosinophil percentage increased	1	1	1.3	1	1	1.3
Blood alkaline phosphatase increased	1	1	1.3	1	1	1.3
Metabolism and nutrition disorders	1	1	1.3	0	0	0
Decreased appetite	1	1	1.3	0	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	3	3.8	0	0	0
Arthralgia	1	1	1.3	0	0	0
Chondrocalcinosis pyrophosphate	1	1	1.3	0	0	0
Pain in extremity	1	1	1.3	0	0	0
Nervous system disorders	3	3	3.8	0	0	0
Headache	2	2	2.6	0	0	0
Cognitive disorder	1	1	1.3	0	0	0
Psychiatric disorders	6	6	7.7	0	0	0
Delirium	4	4	5.1	0	0	0
Insomnia	2	2	2.6	0	0	0
Renal and urinary disorders	1	1	1.3	0	0	0
Pollakiuria	1	1	1.3	0	0	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	4	4	5.1	1	1	1.3
Aspiration	1	1	1.3	0	0	0
Asthma	1	1	1.3	0	0	0
Lung disorder	1	1	1.3	1	1	1.3
Pneumothorax	1	1	1.3	0	0	0

(Continued)



Table 7. (Continued)

System organ class preferred term	Adverse events (N = 78)			Drug-related adverse events (N = 78)		
	n	Events	% *	n	Events	% *
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	6	7.7	3	3	3.8
Drug eruption	1	1	1.3	1	1	1.3
Pruritus	1	1	1.3	0	0	0
Rash	2	2	2.6	2	2	2.6
Seborrhoeic dermatitis	1	1	1.3	0	0	0
Skin exfoliation	1	1	1.3	0	0	0
Injection site reaction	15	21	19.2	12	15	15.4
Injection site bruising	1	1	1.3	0	0	0
Injection site erythema	6	6	7.7	6	6	7.7
Injection site induration	1	1	1.3	1	1	1.3
Injection site pain	2	3	2.6	0	0	0
Injection site phlebitis	1	1	1.3	1	1	1.3
Injection site reaction	1	2	1.3	1	1	1.3
Injection site swelling	2	2	2.6	1	1	1.3
Instillation site erythema	1	1	1.3	1	1	1.3
Phlebitis	2	4	2.6	2	4	2.6

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

levofloxacin (LVFX) 注射剤で報告されている慢性呼吸器病変の二次感染患者に対する EOT 時の臨床効果は 94.3% (33/35 例) であり<sup>16)</sup>, LSFx は同系統の薬剤と同等程度の治療効果を示すと考えられた。また、被験者別の菌消失率も 95.2% と良好であり、呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* に対して 100% の消失率を示した。

誤嚥性肺炎では、主要評価項目である EOT 時の有効率は 100%、副次評価項目である投与 3 日後の有効率は 92.3%、被験者別の菌消失率は 91.7% であり、投与早期から高い有効性を示すことが確認された。また、本試験の対象となったすべての症例が 2 種類以上の原因菌による複数菌感染例であったが、LSFX 単剤のみで全例が抗菌薬治療を完了しており、LSFX の誤嚥性肺炎に対する十分な治療効果が示された。

肺膿瘍では、主要評価項目である EOT 時の有効率は 90.9%、副次評価項目である投与 3 日後の有効率は 81.8%、被験者別の菌消失率は 90.9% であり、投与早期からの高い有効性とグラム陽性菌、陰性菌および嫌気性菌に対する良好な抗菌作用が確認された。これまで他剤で報告されている肺化膿症・肺膿瘍に対する有効率は、パズフロキサシン 50.0% (9/18)<sup>17)</sup>, セフトリアキソン 66.7% (8/12)<sup>18)</sup>, イミペネム・シラスチンナトリウム 79.1% (34/43)<sup>19)</sup>, メ

ロベネム 85.0% (17/20)<sup>20)</sup> などであり、本剤はこれら既存薬剤と同等以上の有効性を示すことが期待される。

本試験では、誤嚥性肺炎と肺膿瘍患者の下気道から採取された検体を用いて好気培養および嫌気培養に加え網羅的細菌叢解析を行った結果、口腔内レンサ球菌や嫌気性菌が高い比率で検出されており、これらの菌が誤嚥性肺炎や肺膿瘍の病態に深く関与している可能性が示唆された。注射用薬として承認されている既存のキノロン系抗菌薬は、グラム陽性菌もしくは嫌気性菌に対する抗菌力が不十分なことから誤嚥性肺炎や肺膿瘍に対する使用は推奨されていないが<sup>5, 21)</sup>, 本試験で得られた LSFx の良好な臨床効果および菌消失率をふまえると、本剤はこれらの疾患に対しても有用な治療薬となることが期待される。

本試験で認められた有害事象および副作用の発現率は、それぞれ 64.1% (50/78 例), 33.3% (26/78 例) であった。本剤の市中肺炎を対象とした臨床第 III 相試験の結果 (日化療会誌 2021; 69: 255-69) と比べるとやや高い傾向となったが、既存の注射用キノロン系抗菌薬で報告の多い「注射部位反応」の発現率は 15.4% であり、類剤と同程度または類剤以下の発現率と考えられた<sup>21-23)</sup>。また、その他に比較的高い有害事象として胃腸障害が 20.5%、精神障害が 7.7% 認められたが、既存の注射用キノロン

系または  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬である LVFX, pazufloxacin, tazobactam/piperacillin および ceftriaxone に関しても市中肺炎を対象とした第 III 相試験の中で胃腸障害が 10~35% 程度, 精神障害が 3~5% 程度に認められており<sup>24-26)</sup>, 大きな差はないと考えられた。その他にキノロン系抗菌薬で懸念される血糖低下や肝機能障害<sup>27)</sup>などの副作用発現率も高いものではなく, LSFX で発現リスクが明らかに高い副作用は認められなかった。今回, 重篤な副作用として肺障害が 1 例に認められたが, 投薬等の処置により改善した。LSFX の肺移行性を確認した臨床薬理試験の結果から, 本剤は高い肺移行性を示すものの肺への蓄積などは認められず, 投与後は血漿中濃度と平衡して消失することが確認されており<sup>4)</sup>, 同時期に実施した市中肺炎を対象とした臨床試験においても, 肺障害は認められていないことから (日化療会誌 2021; 69: 255-69), 注意を要する事象ではあるがその発現率は低いものと考えられた。本試験では, 被験者全体の 91.4% (64/70 例) が 65 歳以上の高齢者であったが, 年齢による有害事象の発現率に差は認められなかった。一般に高齢者は, 複数の疾患を合併している頻度が高いために複数薬剤を併用していることが多く, 薬物動態の加齢変化に基づいた薬剤感受性の増大により副作用が発現しやすい<sup>28)</sup>が, LSFX はこれらの患者層に対しても大きな問題は認められず, 高い安全性を有する薬剤である可能性が示唆された。

以上の成績から, LSFX 注射剤 150 mg (負荷投与として初日 300 mg) の 1 日 1 回点滴静脈内投与は, 高齢者を含む慢性呼吸器疾患患者, 嫌気性菌や口腔内レンサ球菌が関与する誤嚥性肺炎および肺膿瘍患者に対して有効性が期待でき, 安全性にも大きな問題がないことから, 市中の呼吸器感染症治療において有用な薬剤であると考えられた。

#### 謝 辞

本試験の実施に際し, 治験責任医師としてご協力いただきました下記施設の先生方に深謝いたします (敬称略, 試験実施当時の所属)。

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, 須甲憲明, 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水戸医療センター 遠藤健夫, 独立行政法人国立病院機構霞ヶ浦医療センター 菊池教大, 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, 国家公務員共済組合連合会三宿病院 吉川理子, 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, 医療法人社団こうかん会日本鋼管病院 宮尾直樹, 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院 桑原克弘, 新潟市民病院 塚田弘樹, 新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院 岩島明, 独立行政法人国立病院機構金沢医療センター 北俊之, 地方独立行政法人長野県立病院機構長野県立信州医療センター 山崎善隆, 日本赤十字社諏訪赤十字病院 蜂谷勤, 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, 地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立総合病院 白井敏博, 公立陶生病院 谷口博之, 片岡健介, 豊橋市民病院 菅沼伸一, 社会医療法人愛仁会高槻病院 船田泰弘, 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター 橋本章司, 市立伊丹病院 木下善詞, 日本赤十字社岡山赤十字病院 別所昭宏, 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター 久山彰一, 地方独立行政法人下関市立市民病院 吉田順一, 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, 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, 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, 社会医療法人青洲会福岡青洲会病院 杉本幸弘, 長崎大学病院 宮崎泰可, 地方独立行政法人長崎市立病院機構長崎みなとメディカルセンター 須山尚史, 澤井豊光, 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, 日本赤十字社長崎原爆諫早病院 福島喜代康, 社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院 一門和哉, 独立行政法人労働者健康安全機構熊本労災病院 伊藤清隆, 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沖縄病院 比嘉太

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, 藤田次郎は治験調整医師として, 柳原克紀, 館田一博, 戸塚恭一は各種アドバイザーとしての役割を担い, 杏林製薬株式会社より委託料が提供されている。永楽智彦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) Murata M, Kosai K, Yamauchi S, Sasaki D, Kaku N, Uno N, et al: *In vitro* activity of lascufloxacin against *Streptococcus pneumoniae* with mutations in the quinolone resistance-determining regions. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e01971-17
- 3) 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
- 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) 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
- 6) 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
- 7) 日本呼吸器学会 医療・介護関連肺炎 (NHCAP) 診療ガイドライン作成委員会 編: 医療・介護関連肺炎診療ガイドライン, 日本呼吸器学会, 東京, 2011
- 8) 嚥下性肺疾患研究会 編: 嚥下性肺疾患の診断と治療 改訂版, ファイザー, 東京, 2013
- 9) 北村 諭, 巽浩一郎, 石井芳樹 編: 呼吸器疾患—state of arts Ver. 6, 医歯薬出版, 東京, 2013
- 10) CLSI: M07-A10: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; Approved standard-tenth edition. CLSI, Wayne, PA. 2015
- 11) CLSI: M11-A8: Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; Approved standard-eighth edition. CLSI, Wayne, PA. 2012
- 12) CLSI: M100-S25: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-fifth informational supplement. CLSI, Wayne, PA. 2015
- 13) CLSI: M45-A2: Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria; Approved guideline-second edition. CLSI, Wayne, PA. 2010
- 14) 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
- 15) JCOG: 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 [cited 2020 Aug 31] <http://www.jcog.jp>
- 16) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他: 呼吸器感染症に対する levofloxacin 注射剤の臨床試験 (第 II/III 相試験)。日化療会誌 2011; 59(S-1): 18-31
- 17) 富士フィルム富山化学: パシル点滴静注液 300 mg, パシル点滴静注液 500mg, パシル点滴静注液 1000mg 添付文書。2019 年 4 月改訂 (第 19 版)
- 18) 太陽ファルマ: ロセフィン静注用 0.5g, ロセフィン静注用 1g, ロセフィン点滴静注用 1g バッグ 添付文書。2019 年 3 月改訂 (第 24 版)
- 19) MSD: チエナム点滴静注用 0.5g, チエナム点滴静注用キット 0.5g 添付文書。2019 年 3 月改訂 (第 20 版)
- 20) 大日本住友製薬: メロベン点滴用バイアル 0.25 g, メロベン点滴用バイアル 0.5g, メロベン点滴用キット 0.5g 添付文書。2019 年 3 月改訂 (第 21 版)
- 21) 日本感染症学会, 日本化学療法学会: JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—。日化療会誌 2014; 62: 1-109
- 22) 堀 誠二, 河野 茂: Levofloxacin 注射剤の呼吸器感染症患者における安全性成績。日化療会誌 2011; 59(S-1): 46-54
- 23) 原 耕平, 河野 茂, 門田淳一, 朝野和典, 平潟洋一, 前崎繁文, 他: 細菌性肺炎に対する ciprofloxacin 注射薬の臨床評価—Ceftazidime を対照薬とした第 III 相臨床比較試験—。日化療会誌 1997; 45: 901-22
- 24) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他: 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。日化療会誌 2011; 59(S-1): 32-45
- 25) 河野 茂, 青木信樹, 河合 伸, 二木芳人, 渡辺 彰, 堀 誠治, 他: 注射薬 pazufloxacin 1 回 1,000 mg 1 日 2 回投与時の細菌性肺炎を対象とした臨床第 III 相試験。日化療会誌 2010; 58: 664-80
- 26) 渡辺 彰, 青木信樹, 千田金吾, 二木芳人, 斎藤 厚, 河野 茂, 他: 市中肺炎患者を対象とした tazobactam/piperacillin (配合比 1:8 製剤) の ceftazidime 対照第 III 相比較試験。日化療会誌 2010; 58(S-1): 29-49
- 27) 堀 誠治: 安全性から見た抗菌薬。Yakugaku Zasshi 2011; 131: 1423-8
- 28) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, メジカルビュー社, 東京, 2015

## Open-label study of intravenous lascufloxacin for secondary infections in patients with chronic pulmonary diseases, aspiration pneumonia and lung abscess

Makoto Miki<sup>1)</sup>, Keiichi Mikasa<sup>2)</sup>, Junichi Kadota<sup>3)</sup>, Hiroshi Mukae<sup>4)</sup>,  
Jiro Fujita<sup>5)</sup>, Katsunori Yanagihara<sup>6)</sup>, Kazuhiro Tateda<sup>7)</sup>,  
Kyoichi Totsuka<sup>8)</sup>, Tomohiko Eiraku<sup>9)</sup> and Shigeru Kohno<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Sendai Hospital, 2-43-3 Yagiyaonhoncho, Taihaku-ku, Sendai, Miyagi, Japan

<sup>2)</sup> Nara Koseikai Hospital

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

<sup>3)</sup> Nagasaki Harbor Medical Center

(Past: Oita University Hospital)

<sup>4)</sup> Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

<sup>5)</sup> Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

<sup>6)</sup> Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

<sup>7)</sup> Department of Microbiology and Infectious Disease, Toho University School of Medicine

<sup>8)</sup> Department of Internal Medicine, Kita-tama Hospital

<sup>9)</sup> Clinical Development Center, Kyorin Pharmaceutical

<sup>10)</sup> Nagasaki University

To investigate the efficacy and safety of intravenous lascufloxacin (LSFX) for secondary infections in patients with chronic pulmonary diseases, aspiration pneumonia and lung abscess, we conducted this multicenter, open-label, non-comparative study. The subjects were administered LSFX 150 mg (300 mg on day 1) by intravenous injection once daily for 7 to 14 days.

**Clinical efficacy:** For secondary infections in patients with chronic pulmonary diseases, the cure rate at test-of-cure, as the primary endpoint, was 93.3% (42/45). In regard to the secondary endpoints, the clinical efficacy rates on Day 3 and at end-of-treatment (EOT) were 87.0% (40/46) and 97.8% (45/46), respectively. In patients with aspiration pneumonia and lung abscess, the clinical efficacy rates at EOT, as the primary endpoint, were 100% (12/12) and 90.9% (10/11), respectively, and the clinical efficacy rates on Day 3, as the secondary endpoint, were 92.3% (12/13) and 81.8% (9/11), respectively.

**Microbiological outcome:** The bacterial eradication rates by subject were 95.2% (20/21) in patients with chronic pulmonary diseases presenting with secondary infections, 91.7% (11/12) for aspiration pneumonia, and 90.9% (10/11) for lung abscess.

**Safety:** The incidence rates of adverse events and adverse drug reactions were 64.1% (50/78) and 33.3% (26/78), respectively. There were no deaths in this study. One patient developed lung disorder as a serious adverse drug reaction, but full recovery was observed with medication and other supportive treatments.

Based on the results, intravenous administration of LSFX 150 mg (300 mg on day 1) once daily may be expected to show high efficacy, with no major safety problems, in patients with chronic pulmonary diseases presenting with secondary infections, patients with aspiration pneumonia, and patients with lung abscess.