

【原著・臨床】

呼吸器感染症に対する sitafloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験

小林 宏行¹⁾・渡辺 彰²⁾・中田紘一郎³⁾・和田 光一⁴⁾・二木 芳人⁵⁾・河野 茂⁶⁾¹⁾ 杏林大学医学部第一内科*²⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門³⁾ 中田クリニック⁴⁾ 医療法人 仁成会とやの中央病院内科⁵⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座⁶⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座 (第二内科)

(平成 19 年 10 月 5 日受付・平成 19 年 12 月 6 日受理)

ニューキノロン系抗菌薬 sitafloxacin (STFX: DU-6859a) の肺炎および慢性肺疾患の感染性増悪に対する有効性および安全性を客観的に評価する目的で, levofloxacin (LVFX) を対照薬として二重盲検無作為化比較試験を実施した。

1 日投与量は, STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回 (STFX 群), LVFX 1 回 100 mg 1 日 3 回 (LVFX 群) とし, いずれも 7 日間経口投与した。有効性解析対象例 208 例に対する治験薬投与終了・中止時の臨床効果の有効率は, STFX 群 92.5% (99/107), LVFX 群 92.1% (93/101) であり, LVFX に対する STFX の臨床効果の非劣性が検証された。疾患別の有効率は, 肺炎で STFX 群 96.4% (53/55), LVFX 群 94.0% (47/50), 慢性肺疾患の感染性増悪で STFX 群 88.5% (46/52), LVFX 群 90.2% (46/51) であった。細菌学的効果解析対象例 97 例における陰性化率は, STFX 群 78.4% (40/51), LVFX 群 80.4% (37/46) であった。原因菌別消失率は, グラム陽性菌で STFX 群 95.0% (19/20), LVFX 群 87.5% (21/24), グラム陰性菌で STFX 群 79.4% (27/34), LVFX 群 81.5% (22/27) であった。また, 安全性解析対象例 230 例における副作用発現率は, STFX 群 29.8% (34/114), LVFX 群 25.9% (30/116) であった。

以上の成績より, STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回 7 日間投与は, 肺炎・慢性肺疾患の感染性増悪の治療に対して, LVFX と同様の有用性が期待できるものと考えられた。

Key words: respiratory tract infection, double blind study, sitafloxacin, levofloxacin, fluoroquinolone

Sitafloxacin (STFX) は, 第一製薬株式会社 (現 第一三共株式会社) により創製されたニューキノロン系抗菌薬 (Fig. 1) である。

STFX は, 好気性, 嫌気性のグラム陽性菌およびグラム陰性菌からマイコプラズマ属, クラミジア属にまで及ぶ幅広い抗菌スペクトルを有する¹⁾。STFX は, 既存のニューキノロン系抗菌薬より DNA ジャイレーズとトポイソメラーゼ IV に対する阻害作用が強く, より強い抗菌力を発揮する。また, 呼吸器感染症の治療薬として汎用されている β -ラクタム系やマクロライド系抗菌薬と交差耐性を示さず, これら抗菌薬耐性菌に対しても強い抗菌力を示す²⁾。

第 I 相臨床試験において, STFX 50 mg および 100 mg を空腹時単回経口投与した時の C_{max} はそれぞれ 0.51 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 1.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$, AUC はそれぞれ 2.62 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ および 5.55 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ と投与量に比例して上昇し, $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.62 時間および 5.02 時間であった³⁾。投与後 48 時間までの未

変化体の累積尿中排泄率は約 70% であり, 蓄積性も認められなかった³⁾。

本治験では, 呼吸器感染症において, STFX の標準用法・用量と考えられる 50 mg 1 日 2 回投与の投与終了・中止時の臨床効果が LVFX 100 mg 1 日 3 回投与に劣らないこと, および安全性を客観的に評価することを目的として, 肺炎および慢性肺疾患の感染性増悪を対象とした二重盲検比較試験を実施

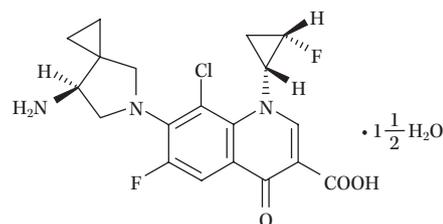


Fig. 1. Chemical structure of sitafloxacin.

した。

I. 対象および方法

1. 対象

1998年9月から2001年6月までに本試験に参加した66施設を受診し、肺炎(マイコプラズマ肺炎, クラミジア肺炎, 肺化膿症・膿胸を除く), および慢性気管支炎, 気管支拡張症, 気管支喘息, 肺気腫, 陳旧性肺結核, 肺線維症などの感染性増悪(びまん性汎細気管支炎および基礎疾患として広汎な病変を有する慢性呼吸器疾患例を除く)と診断された患者を対象とした。年齢は20歳以上, 79歳以下で, 試験に参加することに自由意思により文書で同意した患者を試験に組み入れた。試験に組み入れるにあたっては、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」⁴⁾(以下, 臨床評価法(案)という)を参考に感染症重症度を判定し, 軽症あるいは中等症の患者を対象とした。

また, 感染症あるいは合併症の症状が重症で薬効評価に不適な患者, てんかん等の既往があり, 痙攣を起こす可能性がある患者, 副腎皮質ステロイド(全身投与または吸入)の継続治療が必要な患者, 中等度以上の肝および腎機能障害が認められている患者は対象から除外した。また, 試験薬投与開始前1カ月以内にLVFXの投与歴のある患者も除外した。

2. 試験薬

被験薬としてSTFX 50 mg錠(STFX 50 mgを含有するフィルムコーティング錠)および対照薬としてLVFX 100 mg錠(LVFX 100 mg(力価)を含有するフィルムコーティング錠)を用いた。プラセボ錠として有効成分を含まない識別不能なSTFXプラセボ錠およびLVFXプラセボ錠を用いた。実薬およびプラセボ錠を組み合わせ, STFX群およびLVFX群とし(ダブル・ダミー法), 両薬剤の識別不能性を確保した。試験薬には「朝用, 昼用, 夕用」の服薬時期を明示した。

3. 試験薬の割り付け

試験薬割付責任者(浜松医科大学 大橋京一)が, コンピュータによる擬似乱数表を用いた置換ブロック法により, 無作為にSTFX群とLVFX群が全体で1:1となるように試験薬の割付表を作成し, 識別不能性を確認した後, 試験薬を割り付けた。試験薬割付責任者は, 試験薬の割付表とそれを作成するために用いた乱数表を厳封のうえ, 鍵まで保管した。

また, 緊急事態が発生した場合, 速やかな処置が講じられるようにエマージェンシーキーを設け, 試験薬割付責任者が封印したうえで試験薬管理者が保管した。

4. 識別不能性および適格性の確認

製剤試験責任者が試験開始前および開鍵前に, 試験薬割付責任者が無作為に抜き取った試験薬の外観, 包装形態および表示ラベルの識別不能性を確認した。また, 試験開始前および終了後に製剤試験を実施し試験薬として

の適格性を確認した。

5. 投与量, 投与期間および投与方法

1) 投与量

1日投与量は, STFX群は1回50 mg 1日2回, LVFX群は1回100 mg 1日3回とした。

2) 投与期間

臨床評価法(案)⁴⁾に従い, STFX群およびLVFX群ともに7日間連日投与とした。ただし, 患者から試験への参加の取り止めの申し出があった場合および試験薬による治療が不適切であると判断された場合は, 試験責任医師または試験分担医師は速やかに試験薬の投与を中止することとした。

3) 投与方法

STFX群およびLVFX群ともに, 1回2錠を朝, 昼, 夕の1日3回7日間(21回)経口投与することとした。投与開始日の夕方から投与する場合は「夕用」から服薬させ, 昼から投与する場合は, 昼に「朝用」, 夕に「夕用」を服用させ, 翌日からは, 朝, 昼, 夕の1日3回投与することとした。

6. 併用薬および併用療法

試験薬投与期間中は, 試験薬以外の抗菌薬(全身投与または吸入, マクロライドの少量長期経口投与を含む)および抗結核薬, 副腎皮質ステロイド薬(全身投与または吸入), γ -グロブリン製剤, コロニー刺激因子製剤, アルミニウムを含有する制酸剤, 鉄剤, 解熱鎮痛薬の連用, 気管支洗浄療法および気管支鏡検査は, 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, 安全性に及ぼす影響を考慮して, フェニル酢酸系・プロピオン酸系非ステロイド性消炎鎮痛薬は併用を禁止した。

7. 検査・観察項目および実施時期

1) 患者背景

試験薬投与開始前に生年月日, 性, 体重, 入院・外来の区分, 感染症診断名およびその重症度(軽症, 中等症, 重症), 基礎疾患・合併症およびその重症度(軽症, 中等症, 重症), 患者重篤度(軽度, 中等度, 重度)および試験薬投与開始前7日以内の抗菌化学療法の有無を調査した。投与開始前の抗菌化学療法が「有」の場合は, 抗菌薬名, 投与方法, 1日投与量, 投与期間, 効果についても調査し, 抗菌化学療法が3日間以上行われ, 明らかな症状・所見の改善が認められなかった症例を直前化学療法無効例とした。

2) 自覚症状・他覚所見

試験薬投与開始前, 投与開始後3日および投与終了・中止時に体温, 咳嗽, 喀痰(量・性状), 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼを, 診察または問診により確認した。

3) 細菌学的検査

各実施医療機関において試験薬投与開始前, 投与開始後3日および投与終了・中止時に当該医療機関の方法に

Table 1. Number of patients per analysis

	STFX	LVFX
Patients randomized	129	131
Valid for analysis of safety	114	116
Valid for analysis of efficacy	107	101
Valid for bacteriological evaluation	51	46

従い、細菌の分離同定、菌数測定、塗抹・グラム染色を実施し、治験責任医師または治験分担医師が原因菌、投与後出現菌を推定した。

治験責任医師または治験分担医師からの希望があった場合、原因菌および投与後出現菌については、中央検査機関（株式会社三菱化学ビーシーエル：現 三菱化学メディエンス株式会社）で再同定と菌の感受性測定を日本化学療法学会標準法に準じて実施した。

肺炎症例では、マイコプラズマ抗体価およびクラミジア抗体価についても各実施医療機関の方法により測定した。

4) 有害事象

治験薬投与開始後から投与終了・中止時までに認められた患者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を有害事象と定義し、治験薬との因果関係は問わないこととした。有害事象が発現した場合には、適切な処置を講じるとともに、その詳細を調査し、原則としてその事象が回復するまで追跡調査を行うこととした。なお、下痢が発現した場合は、便性状（泥状便、水様便）、1日回数および血便の有無についても調査した。

8. 評価

1) 有効性の評価

治験責任医師または治験分担医師は、治験薬投与開始前、投与開始後3日および投与終了・中止時の臨床症状・所見の推移より、臨床評価法（案）⁴⁾の臨床効果判定基準を参考に臨床効果を判定した。

(1) 投与終了・中止時の臨床効果判定

投与終了・中止時に「有効」、「無効」の2段階あるいは「判定不能」で判定した。

(2) 投与開始後3日の臨床効果判定

投与開始後3日の臨床症状・所見の成績に基づき、評価可能な症例につき、上記臨床効果判定基準に準じて判定した。

(3) 胸部X線陰影の評価

肺炎症例では、治験調整委員会が臨床評価法（案）⁴⁾に従い、胸部X線陰影の点数を判定した。

2) 細菌学的効果

治験責任医師または治験分担医師が、治験薬投与前後の菌の推移をもとに、細菌学的効果を「消失または推定消失」、「減少または部分消失」、「菌交代」、「存続」の4段階あるいは「判定不能」で判定した。

3) 安全性の評価

治験責任医師または治験分担医師が、有害事象の重症度を「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準案」⁵⁾を参考に「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。また、有害事象の因果関係を「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」、「関係なし」の5段階で判定した。有害事象のうち「関係ないらしい」、「関係なし」以外の事象を副作用（臨床検査値の有意な異常変動を含む）として取り扱った。

9. 治験調整委員会による検討

開鍵前に治験調整委員会が、症例の採否、疾患の分類、重症度、胸部X線陰影点数、臨床効果、細菌学的効果、安全性について治験責任医師または治験分担医師の判定などの妥当性を、症例ごとに検討した。疑義がみられた点については、治験調整委員会および治験責任医師または治験分担医師が再度検討し、開鍵前にすべての症例の取り扱いを決定した。

10. 症例の取り扱いと開鍵

各症例の取り扱いに関しては、症例検討会において治験調整委員会が医学専門家との協議により決定した。

開鍵に際しては、すべての症例が固定された後、割付責任者により割付表が開封された。

11. 統計解析

主要評価項目は、投与終了・中止時の臨床効果の有効率とした。両群の有効率の差（STFX-LVFX）の推定値を求め、その値の正規近似に基づく両側90%信頼区間（CI）の下限値が-10%を下回らなかった場合に、STFXはLVFXに臨床的に劣らないと判断することとした。

その他、臨床効果、細菌学的効果および安全性に関しては、各評価時点における有効率、改善率、消失率および発現率の差を95%CIを用いて評価した。

II. 結 果

1. 症例構成

各解析対象集団をTable 1に示した。STFX群129例、LVFX群131例が治験に組み入れられ、安全性解析対象集団は、全評価不採用基準に該当したSTFX群15例、LVFX群15例を除いたSTFX群114例、LVFX群116例とした。有効性解析対象集団は、安全性解析対象集団から有効性不採用基準に該当したSTFX群7例、LVFX群15例を除いたSTFX群107例、LVFX群101例とした。さらに投与開始後3日臨床効果判定に必要な検査・観察が行われたSTFX群92例、LVFX群87例を投与開始後3日の有効性解析対象集団とした。細菌学的効果解析対象集団は、有効性解析対象集団のうち細菌学的効果を評価できたSTFX群51例、LVFX群46例とした。

2. 患者背景

有効性解析対象集団208例における両群の患者背景因子を検討した（Table 2）。背景因子のうち患者重篤度（軽

Table 2. Patient profiles

	Item	STFX [N = 107]	LVFX [N = 101]	Test	
Diagnosis	Pneumonia	55	50	Fisher p = 0.954	
	Chronic bronchitis	13	12		
	Bronchiectasis	17	13		
	Bronchial asthma	5	7		
	Pulmonary emphysema	9	8		
	Old pulmonary tuberculosis	6	9		
	Pulmonary fibrosis	2	2		
	Other	0	0		
Severity of infection	Mild	40	29	χ^2 p = 0.184	
	Moderate	67	72		
Severity of disease	Mild	34	19	χ^2 p = 0.032	
	Moderate	73	82		
Gender	Male	58	63	χ^2 p = 0.232	
	Female	49	38		
Age (yr)	20 < 30	8	7	χ^2 p = 0.425	
	30 < 40	4	9		
	40 < 50	10	5		
	50 < 60	22	17		
	60 < 70	33	28		
	70 -	30	35		
	Mean±SD	59.7 ± 14.77	60.3 ± 15.75		
Hospitalization	Inpatients	46	39	χ^2 p = 0.521	
	Outpatients	61	62		
Severity of underlying and complicating disease	None	31	35	Wilcoxon p = 0.528	
	Mild	57	48		
	Moderate	19	18		
Previous antimicrobials	None	76	72	χ^2 p = 0.865	
	Yes	27	27		
	Unknown	4	2		
Concomitant drugs	No	15	18	χ^2 p = 0.453	
	Yes	92	83		
Pre-therapy clinical signs and symptoms	Body temperature (°C)	< 37	26	16	Wilcoxon p = 0.248
		37 < 38	44	45	
		38 < 39	28	32	
		39 ≤	9	8	
	WBC (/mm ³)	< 8,000	36	40	Wilcoxon p = 0.538
		8,000 < 12,000	45	37	
		12,000 < 20,000	26	23	
		20,000 ≤	0	1	
	CRP (mg/dL)	< 2	27	18	Wilcoxon p = 0.469
		2 < 7	37	38	
7 < 12		16	24		
12 ≤		26	21		
Missing data		1	0		

度、中等度)において、有意水準両側 15% 未満で両群間の分布に差が認められた (χ^2 検定: p=0.032)が、その他の背景因子に差は認められなかった。

原因菌の STFX および LVFX に対する感受性は、両群間で同様の分布を示した (Table 3)。

3. 有効性

1) 主要評価項目: 投与終了・中止時の臨床効果
有効性解析対象集団 208 例における臨床効果を Table

4 に示した。STFX 群および LVFX 群の有効率はそれぞれ 92.5% (99/107, 95%CI=85.8%, 96.7%) および 92.1% (93/101, 95%CI=85.0%, 96.5%) であった (χ^2 検定: p=0.904)。有効率の差の両側 90%CI の下限値は -5.6% であり、-10% 以上であることから、LVFX に対する STFX の臨床効果の非劣性が検証された。

また、有意水準両側 15% で差が認められた患者重篤度で、質的交互作用の有無を検討した。Breslow-Day 検定

Table 3. Sensitivity distribution of causative organisms

MIC	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/mL}$)									Total
		≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	≥ 6.25	
STFX	STFX	20 (51.3)	11 (79.5)	2 (84.6)	2 (89.7)	3 (97.4)	1 (100)				39
	LVFX	18 (47.4)	9 (71.1)	7 (89.5)	0 (89.5)	2 (94.7)	2 (100)				38
LVFX	STFX	11 (28.2)	6 (43.6)	3 (51.3)	2 (56.4)	6 (71.8)	7 (89.7)	2 (94.9)	2 (100)		39
	LVFX	11 (28.9)	4 (39.5)	1 (42.1)	2 (47.4)	1 (50.0)	13 (84.2)	4 (94.7)	2 (100)		38

Table 4. Clinical efficacy at treatment end

Group	Clinical efficacy			Efficacy (%) ^{a)} (95% CI)	χ^2 test	90% CI of difference in efficacy
	Cure	Failure	Indeterminate			
STFX [N = 107]	99	8	0	92.5 (85.8, 96.7)	p = 0.904	- 5.6%, 6.5%
LVFX [N = 101]	93	8	0	92.1 (85.0, 96.5)		

^{a)}Efficacy: Cure/No. of subjects \times 100

により交互作用を評価した結果、 $p=0.210$ となり交互作用は認められなかった。そこで、直接標準化法により有効率の群間差の両側 90%CI を求めた結果、その下限値は -6.1% となり、STFX の LVFX に対する臨床効果の非劣性が確認された。

2) 副次評価項目

(1) 臨床効果

診断名別有効率および主要原因菌別の臨床効果における有効率を Table 5 および Table 6 に示した。診断名別有効率は、肺炎で STFX 群 96.4% (53/55), LVFX 群 94.0% (47/50) であり、慢性肺疾患の感染性増悪で STFX 群 88.5% (46/52), LVFX 群 90.2% (46/51) であった。主要原因菌別の臨床効果も両群同様の有効率であった。また、感染症重症度別、患者重篤度別、性別、年齢別、体重別、基礎疾患・合併症の重症度別、および肺炎症例については X 線陰影点数別に臨床効果を検討したが、両群間の有効率に統計学的な有意差が認められるものはなかった。

投与開始後 3 日の臨床効果における有効率を Table 7 に示した。有効率は、STFX 群 60.9% (56/92), LVFX 群 57.5% (50/87) であった。

直前化学療法無効例の有効率を Table 8 に示した。有効率は、STFX 群 100% (15/15), LVFX 群 86.7% (13/15) であった。

(2) 細菌学的効果

細菌学的効果を Table 9 に示した。陰性化率は、STFX 群 78.4% (40/51), LVFX 群 80.4% (37/46) であった。

主要原因菌別消失率を Table 10 に示した。グラム陽性菌の消失率は STFX 群 95.0% (19/20), LVFX 群 87.5% (21/24) であり、グラム陰性菌では STFX 群 79.4% (27/34), LVFX 群 81.5% (22/27) であった。

また、主要原因菌の消失率は、*Streptococcus pneumoniae* で STFX 群 100% (16/16), LVFX 群 85.7% (18/21), *Haemophilus influenzae* で STFX 群 100% (17/17), LVFX 群 100% (14/14), *Pseudomonas aeruginosa* で STFX 群 14.3% (1/7), LVFX 群 42.9% (3/7) で、いずれにおいても両群間に統計学的に有意な差はみられなかった。

4. 安全性

安全性評価対象集団 230 例 (STFX 群: 114 例, LVFX 群: 116 例) における有害事象の発現率を検討した。有害事象は STFX 群および LVFX 群でそれぞれ 50.9% (58/114) および 37.9% (44/116) に認められた。副作用の発現率はそれぞれ、29.8% (34/114) および 25.9% (30/116) であった。

有害事象の発現状況を Table 11 に示した。いずれの投与群においても臨床検査値異常および胃腸障害の発現率が高く、STFX 群および LVFX 群の発現率は、臨床検査値異常がそれぞれ 23.7% (27/114) および 19.0% (22/116), 胃腸障害がそれぞれ 14.0% (16/114) および 15.5% (18/116) であった。副作用発現率は、臨床検査値異常がそれぞれ 17.5% (20/114) および 16.4% (19/116), 胃腸障害がそれぞれ 8.8% (10/114) および 10.3% (12/116) であった。

いずれの投与群にも重度の副作用は認められなかつ

Table 5. Clinical efficacy classified by diagnosis type at treatment end

Diagnosis		Clinical efficacy			Efficacy ^{a)} (%) (95% CI)	Test
		Cure	Failure	Indeterminate		
Pneumonia	STFX [N = 55]	53	2	0	96.4 (87.5, 99.6)	Fisher p = 0.667
	LVFX [N = 50]	47	3	0	94.0 (83.5, 98.7)	
Chronic bronchitis	STFX [N = 13]	11	2	0	84.6 (54.6, 98.1)	Fisher p = 1.000
	LVFX [N = 12]	11	1	0	91.7 (61.5, 99.8)	
Bronchiectasis	STFX [N = 17]	14	3	0	82.4 (56.6, 96.2)	Fisher p = 0.613
	LVFX [N = 13]	12	1	0	92.3 (64.0, 99.8)	
Bronchial asthma	STFX [N = 5]	5	0	0	100	—
	LVFX [N = 7]	7	0	0	100	
Pulmonary emphysema	STFX [N = 9]	8	1	0	88.9 (51.8, 99.7)	Fisher p = 0.576
	LVFX [N = 8]	6	2	0	75.0 (34.9, 96.8)	
Old pulmonary tuberculosis	STFX [N = 6]	6	0	0	100 (54.1, 100)	Fisher p = 1.000
	LVFX [N = 9]	8	1	0	88.9 (51.8, 99.7)	
Pulmonary fibrosis Other	STFX [N = 2]	2	0	0	100	—
	LVFX [N = 2]	2	0	0	100	

^{a)}Cure or analysis of efficacy. The denominator contains an indeterminate number.

た。中等度の副作用は STFX 群で 3.5% (4/114), LVFX 群で 5.2% (6/116) に認められた。副作用のため投与が中止された症例は STFX 群に 4 例(「悪心, 背部痛, 口渇」, 「発疹」, 「悪心, 下痢」, 「頭痛」), LVFX 群に 1 例(不眠症) みられた。これらの副作用はいずれも投与を中止することにより消失した。

III. 考 察

ニューキノロン系抗菌薬はグラム陽性菌, グラム陰性菌のみならず非定型病原体等にも強い抗菌力を有することから, 1980 年以降多くのニューキノロン系抗菌薬が開発および実用化され, 種々の感染症治療に用いられてきた。その臨床適応は尿路感染症および消化管感染症から呼吸器感染症まで網羅している。しかし, 呼吸器感染症で最も重要な原因菌である肺炎球菌に対する抗菌力は十分ではなく, また当該菌の増殖を抑制するに足る十分な肺組織中濃度が確保されているとはいいがたかった⁶⁾。近年, これら肺炎球菌に対する抗菌力の問題点を改善し, 肺炎球菌を含む呼吸器感染症の主要原因菌に対する MIC₉₀ 値を十分に上回る血中濃度を維持するように用

法・用量を設計したニューキノロン系抗菌薬が承認され, 使用されている⁷⁾。しかし, これらのニューキノロン系抗菌薬は, グラム陽性菌に対する抗菌力は強いものの, グラム陰性菌に対する抗菌力は従来のニューキノロン系抗菌薬と同程度またはそれ以下であり, さらに安全性面では, 低血糖・高血糖および心毒性などの発現リスクを内在している⁸⁾。

本試験では, 呼吸器感染症において, STFX の標準用法・用量と考えられる 50 mg 1 日 2 回投与の臨床効果が LVFX 100 mg 1 日 3 回投与に劣らないこと, および安全性を客観的に検討することを目的として, 肺炎および慢性肺疾患の感染性増悪を対象とした二重盲検比較試験を実施した。

主要評価項目である治験薬投与終了・中止時の臨床効果の有効率は, STFX 群で 92.5% (99/107), LVFX 群で 92.1% (93/101) であった。有効率の差の両側 90% CI の下限値は -5.6% であり, 両群間の患者重篤度の偏りを共変量により調整しても, その下限値は -6.1% であり, いずれも -10% 以上であることから, LVFX に対する

Table 6. Clinical efficacy by major causative organism at treatment end

Organism		Clinical efficacy			Efficacy ^{a)} (%) (95% CI)	Test	
		Cure	Failure	Indeterminate			
Single organism	Gram (+), Aerobic	STFX [N = 17]	16	1	0	94.1 (71.3, 99.9)	Fisher p = 1.000
		LVFX [N = 20]	19	1	0	95.0 (75.1, 99.9)	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	STFX [N = 4]	4	0	0	100 (39.8, 100)	Fisher p = 0.333
		LVFX [N = 2]	1	1	0	50.0 (1.3, 98.7)	
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	STFX [N = 13]	12	1	0	92.3 (64.0, 99.8)	Fisher p = 0.433
		LVFX [N = 17]	17	0	0	100 (80.5, 100)	
	Others	STFX [N = 0]	0	0	0	—	—
		LVFX [N = 1]	1	0	0	100	
	Gram (-), Aerobic	STFX [N = 29]	27	2	0	93.1 (77.2, 99.2)	Fisher p = 1.000
		LVFX [N = 23]	22	1	0	95.7 (78.1, 99.9)	
	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	STFX [N = 4]	4	0	0	100	—
		LVFX [N = 2]	2	0	0	100	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	STFX [N = 15]	15	0	0	100	—
		LVFX [N = 12]	12	0	0	100	
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	STFX [N = 7]	5	2	0	71.4 (29.0, 96.3)	Fisher p = 0.462
		LVFX [N = 6]	6	0	0	100 (54.1, 100)	
	Others	STFX [N = 3]	3	0	0	100 (29.2, 100)	Fisher p = 1.000
		LVFX [N = 3]	2	1	0	66.7 (9.4, 99.2)	
	Subtotal	STFX [N = 46]	43	3	0	93.5 (82.1, 98.6)	Fisher p = 1.000
		LVFX [N = 43]	41	2	0	95.3 (84.2, 99.4)	
Plural organisms	2 species	STFX [N = 5]	5	0	0	100	—
		LVFX [N = 3]	3	0	0	100	
	≥ 3 species	STFX [N = 1]	0	1	0	0 (0, 97.5)	Fisher p = 1.000
		LVFX [N = 1]	1	0	0	100 (2.5, 100)	
	Subtotal	STFX [N = 6]	5	1	0	83.3 (35.9, 99.6)	Fisher p = 1.000
		LVFX [N = 4]	4	0	0	100 (39.8, 100)	
Etiological agent unknown	STFX [N = 55]	51	4	0	92.7 (82.4, 98.0)	Fisher p = 0.527	
	LVFX [N = 54]	48	6	0	88.9 (77.4, 95.8)		
Total	STFX [N = 107]	99	8	0	92.5 (85.8, 96.7)	χ^2 p = 0.904	
	LVFX [N = 101]	93	8	0	92.1 (85.0, 96.5)		

^{a)}Cure or analysis of efficacy. The denominator contains an indeterminate number.

Table 7. Clinical efficacy on day 3

Group	Clinical efficacy			Efficacy (%) ^{a)} (95% CI)	Test
	Cure	Failure	Indeterminate		
STFX [N = 92]	56	36	0	60.9 (50.1, 70.9)	χ^2 p = 0.644
LVFX [N = 87]	50	37	0	57.5 (46.4, 68.0)	

^{a)}Cure or analysis of efficacy. The denominator contains an indeterminate number.

Table 8. Clinical efficacy at treatment end

Previous antimicrobial agents	Group	Clinical efficacy			Efficacy (%) ^{a)} (95% CI)	Test
		Cure	Failure	Indeterminate		
Fluoroquinolone	STFX [N = 1]	1	0	0	100	—
	LVFX [N = 0]	0	0	0	—	
Cephem	STFX [N = 5]	5	0	0	100 (47.8, 100)	Fisher p = 0.286
	LVFX [N = 2]	1	1	0	50.0 (1.3, 98.7)	
Macrolide	STFX [N = 7]	7	0	0	100 (59.0, 100)	Fisher p = 1.000
	LVFX [N = 12]	11	1	0	91.7 (61.5, 99.8)	
≥ 2 antimicrobial agents	STFX [N = 2]	2	0	0	100	—
	LVFX [N = 1]	1	0	0	100	
Total	STFX [N = 15]	15	0	0	100 (78.2, 100)	Fisher p = 0.483
	LVFX [N = 15]	13	2	0	86.7 (59.5, 98.3)	

^{a)}Cure or analysis of efficacy. The denominator contains an indeterminate number.

STFX の臨床効果の非劣性が検証された。また、各種副次評価においても両群間の有効率に統計学的な有意差は認められなかったものの、直前化学療法無効例での STFX 群の有効率は 100% (15/15) を示した。特に、他薬剤無効患者での STFX の有用性が期待できると考える。

市中呼吸器感染症の主要な原因菌である *S. pneumoniae* の両群間の消失率に、統計学的に有意な差は認められなかったが、STFX 群の消失率が 100% (16/16) であったのに比し、LVFX 群では 85.7% (18/21) とやや低値を示した。

S. pneumoniae は、 β -ラクタム系およびマクロライド系抗菌薬に対し耐性化が進んでいる²⁾。さらに近年、海外では緩やかではあるものの *S. pneumoniae* のキノロン耐性化も進行しつつある⁹⁾。2004 年の日本国内での *S. pneumoniae* のキノロン耐性化率は 2% 以下と報告されてお

り、現状での日本国内のキノロン耐性 *S. pneumoniae* 分離率は低い²⁾。しかし、キノロン系抗菌薬の治療を必要とする 60 歳以上の高齢者でのキノロン耐性化率は高く¹⁰⁾、今後の加速度的な耐性菌の増加および重症化しやすい高齢者での市中呼吸器感染症治療の難治化が危惧されている。

一般にキノロン系抗菌薬では PK/PD パラメータのうち AUC/MIC が治療効果との相関性が最も高いとされている¹¹⁾。Craig らの報告によると、肺炎球菌感染症に対し十分な臨床効果を示すキノロン系抗菌薬の AUC/MIC は、25 以上が必要である¹²⁾。STFX の日本国内での第 III 相試験において呼吸器感染症患者における薬物動態パラメータを解析した結果、STFX の 50 mg × 2/日経口投与での AUC_{0-24h} (Mean ± SD) および C_{max} (Mean ± SD) は、9.38 ± 4.24 μg · h/mL および 0.57 ± 0.21 μg/mL であった。2005 年から 2006 年に実施された STFX の第 III 相

Table 9. Bacteriological response

Group	Bacteriological response					Eradication (%) ^{a)} (95% CI)	Test
	Eradication	Decrease	Microbial substitution	Persistence	Indeterminate		
STFX [N = 51]	40	4	3	4	0	78.4 (64.7, 88.7)	χ^2 p = 0.808
LVFX [N = 46]	37	2	1	6	0	80.4 (66.1, 90.6)	

^{a)}Eradication or analysis of efficacy. The denominator contains an indeterminate number.

Table 10. Bacteriological response by causative organism

Organism	Group	Eradication	Persistence	Indeterminate	Total	Eradication (%) ^{a)} (95%CI)	Test
Gram (+), Aerobic	STFX	19	1	0	20	95.0 (75.1, 99.9)	Fisher p = 0.614
	LVFX	21	3	0	24	87.5 (67.6, 97.3)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	STFX	3	1	0	4	75.0 (19.4, 99.4)	Fisher p = 1.000
	LVFX	2	0	0	2	100 (15.8, 100)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	STFX	16	0	0	16	100 (79.4, 100)	Fisher p = 0.243
	LVFX	18	3	0	21	85.7 (63.7, 97.0)	
Others	STFX	0	0	0	0	—	—
	LVFX	1	0	0	1	100	
Gram (-), Aerobic	STFX	27	7	0	34	79.4 (62.1, 91.3)	χ^2 p = 0.840
	LVFX	22	5	0	27	81.5 (61.9, 93.7)	
<i>Moraxella</i> (<i>Branhamella</i>) <i>catarrhalis</i>	STFX	4	0	0	4	100	—
	LVFX	4	0	0	4	100	
<i>Haemophilus influenzae</i>	STFX	17	0	0	17	100	—
	LVFX	14	0	0	14	100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	STFX	1	6	0	7	14.3 (0.4, 57.9)	Fisher p = 0.559
	LVFX	3	4	0	7	42.9 (9.9, 81.6)	
Others	STFX	5	1	0	6	83.3 (35.9, 99.6)	Fisher p = 0.464
	LVFX	1	1	0	2	50.0 (1.3, 98.7)	

^{a)}Eradication/ bacteriological evaluation. The denominator contains an indeterminate number.

臨床試験で分離された 64 株ならびに 2004 年に日本国内で分離された 1,010 株²⁾の *S. pneumoniae* に対する STFX の MIC₉₀ は $\leq 0.06 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったことより、呼吸器感染症患者における AUC_{0-24h}/MIC₉₀ は 156 以上と算出される。一方、STFX の MIC が $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の株であれば、*S. pneumoniae* に対する有効基準 (AUC/MIC = 25) を達成する。上記 *S. pneumoniae* 分離株 (計 1,074 株) に対する STFX の MIC は、すべて $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であった。さらに STFX の第 III 相臨床試験で分離された *S. pneumoniae* に対する STFX の 90% mutant prevention concentration (MPC₉₀) は、 $0.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ であったことより、STFX は *S. pneumoniae* が原因となる呼吸器感染症に十分な治療効果を示すだけでなく、医療現場でのキノロン耐性 *S. pneumoniae* の出現を抑制することも推察される。

本臨床試験では、原因菌として *S. pneumoniae* は有効性

解析対象集団 208 例中 37 例 (17.8%) からしか分離されず、本臨床試験の成績だけから LVFX と比較した STFX の有用性を明らかにすることはできなかった。しかしながら、前述の PK/PD の観点から STFX の有用性は示唆され、特に今後、キノロン耐性 *S. pneumoniae* の増加が予測される高齢者での呼吸器感染症の治療において、STFX は有効な治療薬となることが期待できる。

安全性について、副作用の発現率は STFX 群 29.8% (34/114)、LVFX 群 25.9% (30/116) であり、STFX 群で高い傾向にあったが、統計学的な有意差は認められなかった。また、いずれの投与群においても臨床検査値異常および胃腸障害の発現率が高く、STFX 群および LVFX 群で、臨床検査値異常は、それぞれ 17.5% (20/114) および 16.4% (19/116)、胃腸障害は、それぞれ 8.8% (10/114) および 10.3% (12/116) であった。特に STFX 群 (7.9% : 9/114) では下痢の発現率が、LVFX 群 (4.3% :

Table 11. Adverse events by system organ class and preferred term

System Organ Class and Preferred Term*	STFX (N = 114)		LVFX (N = 116)	
	Adverse event ^{a)}	Adverse drug reaction ^{b)}	Adverse event ^{a)}	Adverse drug reaction ^{b)}
Any event	58 (50.9%)	34 (29.8%)	44 (37.9%)	30 (25.9%)
Infections and infestations	3 (2.6%)	0	1 (0.9%)	0
Herpes simplex	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
Pneumonia	1 (0.9%)	0	0	0
Tinea infection	1 (0.9%)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Anorexia	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Decreased appetite	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Psychiatric disorders	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.6%)	3 (2.6%)
Insomnia	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.6%)	3 (2.6%)
Nervous system disorders	14 (12.3%)	3 (2.6%)	6 (5.2%)	2 (1.7%)
Disturbance in attention	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Dizziness	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	0
Dizziness postural	1 (0.9%)	0	0	0
Dysgeusia	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Headache	11 (9.6%)	2 (1.8%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)
Hypoaesthesia	0	0	1 (0.9%)	0
Cardiac disorders	1 (0.9%)	0	0	0
Palpitations	1 (0.9%)	0	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	3 (2.6%)	0	2 (1.7%)	0
Asthma	1 (0.9%)	0	0	0
Epistaxis	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
Interstitial lung disease	0	0	1 (0.9%)	0
Pneumothorax	1 (0.9%)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	16 (14.0%)	10 (8.8%)	18 (15.5%)	12 (10.3%)
Abdominal discomfort	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Abdominal distension	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Abdominal pain	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Abdominal pain, lower	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Abdominal pain, upper	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Cheilitis	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Constipation	1 (0.9%)	0	4 (3.4%)	2 (1.7%)
Diarrhoea	12 (10.5%)	9 (7.9%)	7 (6.0%)	5 (4.3%)
Gingival pain	0	0	1 (0.9%)	0
Lip dry	0	0	1 (0.9%)	0
Nausea	3 (2.6%)	3 (2.6%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)
Salivary hypersecretion	0	0	1 (0.9%)	0
Stomach discomfort	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Vomiting	0	0	2 (1.7%)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	7 (6.1%)	1 (0.9%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)
Eczema asteatotic	0	0	1 (0.9%)	0
Erythema	2 (1.8%)	0	0	0
Hyperhidrosis	3 (2.6%)	0	0	0
Palmar erythema	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Photosensitivity reaction	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Pruritus	2 (1.8%)	0	0	0
Rash	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Seborrhoeic dermatitis	0	0	1 (0.9%)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.9%)	0	1 (0.9%)	0
Back pain	1 (0.9%)	0	0	0
Flank pain	0	0	1 (0.9%)	0
Reproductive system	0	0	1 (0.9%)	0
Balanitis	0	0	1 (0.9%)	0

(Continued)

Table 11. (Continued)

System Organ Class and Preferred Term*	STFX (N = 114)		LVFX (N = 116)	
	Adverse event ^{a)}	Adverse drug reaction ^{b)}	Adverse event ^{a)}	Adverse drug reaction ^{b)}
General disorders and administration site conditions	2 (1.8%)	1 (0.9%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)
Chest pain	0	0	1 (0.9%)	0
Feeling abnormal	0	0	1 (0.9%)	0
Injection site, haemorrhage	1 (0.9%)	0	0	0
Malaise	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Thirst	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Investigations	27 (23.7%)	20 (17.5%)	22 (19.0%)	19 (16.4%)
Alanine aminotransferase increased	9 (7.9%)	8 (7.0%)	8 (6.9%)	8 (6.9%)
Aspartate aminotransferase increased	9 (7.9%)	6 (5.3%)	8 (6.9%)	8 (6.9%)
Bilirubin conjugated increased	0	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)
Blood bilirubin increased	0	0	2 (1.7%)	1 (0.9%)
Blood creatine phosphokinase increased	2 (1.8%)	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Blood glucose increased	1 (0.9%)	0	0	0
Blood lactate dehydrogenase increased	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Blood potassium increased	2 (1.8%)	2 (1.8%)	0	0
Blood pressure increased	0	0	1 (0.9%)	0
Blood triglycerides increased	6 (5.3%)	2 (1.8%)	3 (2.6%)	1 (0.9%)
Blood urea increased	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Eosinophil count increased	5 (4.4%)	5 (4.4%)	2 (1.7%)	2 (1.7%)
Gamma-glutamyltransferase increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	5 (4.3%)	4 (3.4%)
Leucine aminopeptidase increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	2 (1.7%)	1 (0.9%)
Neutrophil count decreased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Platelet count decreased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Platelet count increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	0
Protein urine present	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)
Blood alkaline phosphatase increased	1 (0.9%)	1 (0.9%)	3 (2.6%)	2 (1.7%)
Occult blood positive	0	0	1 (0.9%)	0

* System Organ Class and Preferred Term; MedDRA/J ver.9.0

^{a)} Causal relation (Related, Probably related, Possibly related, Probably not related, Not related)

^{b)} Causal relation (Related, Probably related, Possibly related)

5/116) に比しやや高い傾向にあった。しかしながら、STFX 群で発現した下痢 9 例中 7 例は軽度（軟便）であり、重度の症状は認められなかったことより、臨床上大きな問題になることはないと考ええる。

以上、両群間で発現した事象や程度に違いは認められず、STFX 群で重篤な副作用が認められなかったことより、LVFX 1 回 100 mg 1 日 3 回投与と比較して STFX の安全性プロファイルに大きな問題はないと考ええる。

以上の成績より、STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回 7 日間投与は、肺炎および慢性肺疾患の感染性増悪の治療において、LVFX と同様の有用性が期待できるものと考ええる。

謝 辞

本治験の実施に際し参加いただいた下記の治験責任医師の先生方に深く感謝いたします（敬称略）。

国立療養所盛岡病院（第三内科）：佐藤正男，岩手医科大学附属病院（第三内科）：井上洋西，盛岡赤十字病院（呼吸器科）：井上千恵子，国立仙台病院（呼吸器科）：石井宗彦，東北大学医学部附属病院（第一内科）：大野勲，財団法人 厚生会仙台厚生病院（内科）：中井祐之，社会福祉法人 恩賜財団済生会山形済生病院（内科）：武田博

明，山形大学医学部附属病院（第一内科）：佐田誠，加藤修一，中村秀範，長井市立総合病院（内科）：池田英樹，福島県立会津総合病院（内科）：新妻一直，国立霞ヶ浦病院（内科）：青崎登，自治医科大学附属病院（呼吸器内科）：大野彰二，石井芳樹，済生会川口総合病院（呼吸器科）：坂保公德，国民健康保険直営総合病院君津中央病院（呼吸器内科）：篠崎俊秀，千葉大学医学部附属肺癌研究施設（呼吸器内科）：巽浩一郎，昭和大学病院（第一内科）：笠原慶太，社会福祉法人 同愛記念病院財団（アレルギー呼吸器科）：佐野靖之，財団法人 聖路加国際病院（内科）：蝶名林直彦，財団法人 癌研究会附属病院（内科）：林泉，順天堂大学医学部附属順天堂医院（内科）：森健，東京都立駒込病院（内科）：後藤元，東京慈恵会医科大学附属病院（第二内科）：柴孝也，国家公務員共済組合連合会三宿病院（呼吸器科）：中森祥隆，国家公務員共済組合連合会東京共済病院（内科）：千田守，小山優，公立昭和病院（呼吸器科）：松岡緑郎，東京都立府中病院（呼吸器科）：藤田明，杏林大学医学部附属病院（第一内科）：河合伸，国立療養所東京病院（呼吸器科）：永井英明，国立国際医療センター（呼吸器科）：豊田恵美子，東

京都立桂原病院(内科)：野口久，中島宏昭，神奈川県衛生看護専門学校付属病院(内科)：中澤靖，石田裕一郎，神奈川県立循環器呼吸器病センター(呼吸器科)：小田切繁樹，川崎市立川崎病院(内科)：松岡康夫，聖マリアンナ医科大学病院(微生物学教室)：嶋田甚五郎，社会福祉法人 新潟市社会事業協会信楽園病院(内科)：青木信樹，新潟大学医学部附属病院(第二内科)：鈴木栄一，五十嵐謙一，佐渡厚生農業協同組合連合会佐渡総合病院(内科)：岩田文英，岐阜市民病院(呼吸器科)：澤祥幸，静岡県西部浜松医療センター(呼吸器科)：橋爪一光，浜松医科大学附属病院(第二内科)：千田金吾，社会福祉法人 聖隷福祉事業団総合病院聖隷三方原病院(呼吸器センター内科)：柳瀬賢次，社会福祉法人 聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院(呼吸器内科)：飯岡義教，名古屋大学医学部附属病院(第二内科)：山木健市，奈良県立医科大学附属病院(第二内科)：古西満，鳥取大学医学部附属病院(第三内科)：清水英治，松本行雄，川崎医学振興財団川崎病院(呼吸器内科)：沖本二郎，県立広島病院(呼吸器内科)：桑原正雄，広島大学医学部附属病院(第二内科)：石岡伸一，山木戸道郎，国立療養所大牟田病院(内科)：高本正祇，久留米大学病院(第一内科)：大泉耕太郎，佐賀医科大学医学部附属病院(内科)：林真一郎，佐世保市立総合病院(内科)：山本善裕，荒木潤，長崎県立成人病センター多良見病院(内科)：福島喜代康，長崎大学医学部附属病院(第二内科)：柳原克紀，前崎繁文，朝野和典，荒尾市民病院(内科)：坂田哲宣，労働福祉事業団熊本労災病院(内科)：伊藤清隆，熊本市立熊本市市民病院(内科)：岳中耐夫，大分医科大学医学部附属病院(第二内科)：永井寛之，琉球大学医学部附属病院(第一内科)：齊藤厚

(治験実施時の所属による)

文 献

- 1) Sato K, Hoshino K, Tanaka M, Hayakawa I, Osada Y: Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent

fluoroquinolone, against clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1491-8

- 2) 山口恵三, 大野 章, 石井良和, 館田一博, 岩田守弘; レボフロキサシンサーベイランスグループ: 2004年に全国77施設から分離された臨床分離株18,639株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiotics* 2006; 59: 428-51
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, Umemura K, Hakusui H, Tanaka M: Pharmacokinetics and tolerance of DU-6859a, a new fluoroquinolone, after single and multiple oral doses in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 170-4
- 4) 日本化学療法学会抗菌薬評価法制定委員会: 呼吸器感染症における新規抗菌微生物薬の臨床評価法(案). *日化療会誌* 1997; 45: 762-78
- 5) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *Chemotherapy* 1991; 39: 687-9
- 6) 二木芳人, 吉田耕一郎: 呼吸器感染症治療におけるPK/PDの考え方. *臨床検査* 2006; 50: 63-7
- 7) 小林宏行, 青木信樹, 二木芳人, 渡辺 彰, 河合 伸, 小田切繁樹, 他: 呼吸器感染症に対するBAY 12-8039 (moxifloxacin)の第III相臨床試験. *日化療会誌* 2005; 53 (S-3): 47-59
- 8) 堀 誠治: レスピラトリーキノロンの安全性—痙攣, 低血糖, QT延長を中心に—. *化学療法の領域* 2007; 23: 133-40
- 9) Ferrara A M: New fluoroquinolones in lower respiratory tract infections and emerging patterns of pneumococcal resistance. *Infection* 2005; 33: 106-14
- 10) Yokota S, Sato K, Kuwahara O, Habadera S, Tsukamoto N, Ohuchi H, et al: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* strains occur frequently in elderly patients in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3311-5
- 11) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12
- 12) Andes D, Craig W A: Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 261-8

Double-blind comparative study of sitafloxacin versus levofloxacin in patients with respiratory tract infection

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Koichiro Nakata³⁾,
Koichi Wada⁴⁾, Yoshihito Niki⁵⁾ and Shigeru Kohno⁶⁾

¹⁾ Kyorin University School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

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

³⁾ Nakata Clinic of Internal Medicine

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Toyano Chuo Hospital

⁵⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

⁶⁾ Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

The clinical efficacy and safety of sitafloxacin (STFX), a fluoroquinolone compound, and levofloxacin (LVFX) were objectively compared in the treatment of patients with pneumonia, secondary infection, or acute exacerbation of chronic respiratory tract disease in a double-blind, randomized, group-comparative study. Patients were treated for 7 days with either STFX 50 mg orally twice daily (STFX group) or LVFX 100 mg three times daily (LVFX group).

The clinical efficacy rate at the end of treatment in 208 evaluable patients was 92.5% (99/107) in the STFX group and 92.1% (93/101) in the LVFX group. STFX was found to be not inferior to LVFX. The clinical efficacy rate was 96.4% (53/55) in the STFX group and 94.0% (47/50) in the LVFX group for pneumonia and 88.5% (46/52) in the STFX group and 90.2% (46/51) in the LVFX group for secondary infection or acute exacerbation of chronic respiratory tract disease. Eradication in 97 patients evaluable for bacteriological response was 78.4% (40/51) in the STFX group and 80.4% (37/46) in the LVFX group. Based on bacterium disappearance by causative bacterium, 95.0% (19/20) of Gram-positive bacteria was eradicated in the STFX group and 87.5% (21/24) in the LVFX group. For Gram-negative bacteria, 79.4% (27/34) was eradicated in the STFX group and 81.5% (22/27) in the LVFX group. The incidence of adverse drug reaction was 29.8% (34/114) in the STFX group and 25.9% (30/116) in the LVFX group.

These results suggest that a 50 mg oral dose of STFX twice daily for 7 days is clinically useful in the treatment of respiratory tract infection.