

【原著・臨床】

市中肺炎に対する sitafloxacin と tosufloxacin の第 III 相二重盲検比較試験

斎藤 厚¹⁾・渡辺 彰²⁾・青木 信樹³⁾・二木 芳人⁴⁾
河野 茂⁵⁾・賀来 満夫⁶⁾・堀 誠治⁷⁾

¹⁾ 日本赤十字社長崎原爆諫早病院*

²⁾ 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

³⁾ 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

⁴⁾ 昭和大学医学部臨床感染症学講座

⁵⁾ 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）

⁶⁾ 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座感染制御・検査診断学分野

⁷⁾ 東京慈恵会医科大学薬理学講座

（平成 19 年 10 月 22 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) は、呼吸器感染症の主要原因菌の一つである *Streptococcus pneumoniae* に対し強い抗菌力を有している。そこで *S. pneumoniae* の分離頻度が高い市中肺炎患者に対する有効性および安全性を、抗 *S. pneumoniae* 活性が良好な tosufloxacin (TFLX) を対照薬とした無作為化二重盲検群間比較試験にて比較検討した。

STFX を 1 回 50 mg 1 日 2 回 (STFX 群)、あるいは TFLX を 1 回 150 mg 1 日 3 回 (TFLX 群)、いずれも 7 日間経口投与した。有効性解析対象集団 225 例における投与終了・中止時の有効率は、STFX 群 93.3% (111/119 例)、TFLX 群 89.6% (95/106 例) であり、STFX の TFLX に対する非劣性が検証された。細菌学的効果解析対象集団 93 例における菌陰性化率は STFX 群 100% (42/42 例)、TFLX 群 88.2% (45/51 例) であり、菌消失率は、STFX 群 100% (48/48 件)、TFLX 群 91.1% (51/56 件) であった。*S. pneumoniae* の消失率は、STFX 群で 100% (14/14 件)、TFLX 群で 87.0% (20/23 件) であった。また安全性解析対象集団 247 例における副作用発現率は、STFX 群 48.4% (61/126 例)、TFLX 群 40.5% (49/121 例) であり、両群とも重度と判定された有害事象は認められず、安全性に大きな問題は認められなかった。

以上の成績より、市中肺炎患者の治療において、STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回 7 日間投与は、高い有効性が期待できると考えられた。

Key words: community acquired pneumonia, double blind study, sitafloxacin, tosufloxacin, fluoroquinolone

Sitafloxacin (STFX) は 1988 年に第一製薬株式会社（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⁾。現在、感染症治療においては原因菌の感受性低下が問題となっているが、これらの原因菌に対する STFX の抗菌力は既存のニューキノロン系抗菌薬よりも強い²⁾。ニューキノロン系抗菌薬は DNA ジャイレースとトポイソメラーゼ IV の酵素活性を阻害し抗菌活性を示す。STFX は既存のニューキノロン系抗菌薬より両酵素に対する阻害作用が強く、またキノロン耐性領域に変異を有する両酵素の活

性も強く阻害するため、キノロン耐性株に対しても強い抗菌力を発揮する。

STFX は、呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae* に対して強い抗菌力を示し、特に既存ニューキノロン系抗菌薬耐性 *S. pneumoniae* に対しても優れた抗菌活性を示す²⁾。また呼吸器感染症の標準治療薬である β-ラクタム系抗菌薬あるいはマクロライド系抗菌薬と交差耐性を示さないことから、これら薬剤の耐性菌による感染症に対しても高い治療効果が期待できる。

STFX は、安全性面では従来のニューキノロン系抗菌薬と比べ光線過敏症および下痢発現リスクはやや高いものの、低血糖・高血糖、心毒性および肝毒性等の副作用の発現リスク

*長崎県諫早市多良見町化屋 986-2

は小さく、また薬物相互作用も弱いことから、十分な忍容性を示すと考えられた³⁾。

第I相臨床試験、慢性気道感染症および複雑性尿路感染症を対象として実施した用量検討試験の結果、STFXの臨床推奨用法は1回50mg、1日2回投与であることが示唆された。また、levofloxacin (LVFX)を対照薬として、肺炎・慢性肺炎患の感染性増悪を対象とした第III相比較試験を実施した結果、STFX群92.5% (99/107)、LVFX群92.1% (93/101)の有効率であり、STFXのLVFXに対する非劣性が検証された。特に呼吸器感染症の主要原因菌の一つである*S. pneumoniae*の消失率は、STFX群100% (16/16)、LVFX群85.7% (18/21)であった。

以上の成績をふまえ、ニューキノロン系抗菌薬の弱点であった*S. pneumoniae*感染症における治療上の位置付けを確認する目的で、*S. pneumoniae*の分離頻度の高い市中肺炎において抗*S. pneumoniae*活性が良好なtosufloxacin (TFLX)を対照薬として無作為化二重盲検比較試験を実施した。

なお、本治験は平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」を遵守して実施した。

I. 対象および方法

1. 対象

本治験は2005年1月から2006年5月にかけて全国61施設を受診し、一般細菌、マイコプラズマ、クラミジアまたはレジオネラによる市中肺炎と診断された患者を対象として実施した。

年齢は20歳以上79歳以下とし、性別、入院・外来の別は不問とした。また、治験薬投与開始日またはその前日に次の3項目を満たす軽症から中等症の患者を選択した。①胸部X線検査あるいは胸部CT検査などの画像検査で、急性に新たに出現した肺炎様陰影を認める、②血液検査にて、白血球数増加(施設基準値上限を超える)あるいはCRP値上昇(1.0mg/dL以上)を認める、③「37℃以上の発熱(腋窩)を認める」「咳嗽、膿性痰の咯出、胸痛、呼吸困難のいずれかの呼吸器症状を認める」「胸部ラ音を認める」「喀痰などの臨床検体から、原因菌と推定される微生物が確認される、あるいは確認される可能性の高い良質の検体が得られる」の4項目のうち2項目以上を満たす。

さらに、感染症あるいは合併症の程度が重症であるなど臨床評価に適さない患者や、てんかんなどの痙攣性疾患を合併またはこれらの既往を有する患者などは安全性に配慮し、対象から除くこととした。

2. 患者の同意

本治験の実施に先立ち、患者に治験の目的および方法、予想される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験への参加について自由意思による同意を文書で得た。

3. 治験薬

被験薬としてSTFX錠 (STFX 50mg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TFLX錠 (TFLX 150mgを含有するフィルムコーティング錠) を用いた。プラセボとして識別不能な有効成分を含まないSTFXプラセボ錠およびTFLXプラセボ錠を用いた。なお、本治験に使用したTFLX錠およびTFLXプラセボ錠は、富山化学工業株式会社より提供を受けた。

4. 治験薬の割り付けおよび品質確認

1) 割り付け

治験薬は乱数を用いた置換ブロック法で被験薬群 (STFX群) および対照薬群 (TFLX群) の症例数が全体で1:1となるように無作為に割り付け、治験薬割付表は、治験薬割付責任者 (株式会社バルシステム24) が開鍵まで封印して保管した。また、緊急時に速やかな措置が講じられるようエマージェンシーキーを作成し、治験依頼者が保管した。

2) 品質確認

治験薬割付責任者が治験薬割り付け前に識別不能性の確認を行った。また、製剤試験責任者が治験開始前および開鍵前に、治験薬割付責任者が無作為に抜き取った治験薬の外観、包装形態および表示ラベルの識別不能性を確認するとともに、治験開始前および終了後に製剤試験を実施し、治験薬としての適格性を確認した。

5. 投与方法および投与期間

1) 投与量

1日投与量は、STFX群がSTFX 1回50mg 1日2回、TFLX群がTFLX 1回150mg 1日3回とした。

2) 投与期間

「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⁾に基づき、STFX群、TFLX群ともに7日間連続投与とした。ただし、患者またはその患者の最善の利益を図りえる者 (配偶者など) から中止の申し出があった場合、治験薬投与開始から3日 (約72時間) を経過しても症状・所見が悪化あるいは改善がみられず、治療方針の変更を必要とした場合、有害事象が認められ治験薬投与継続を好ましくないと判断した場合、併用禁止薬あるいは併用禁止療法を必要とした場合、対象外疾患であることが判明した場合、選択基準を逸脱することが判明し、当該症例にとって利益性が乏しいあるいは倫理的配慮が不十分と判断した場合、除外基準に抵触することが判明し、当該症例の利益性が乏しいと判断した場合、血清クレアチニンが2mg/dL以上であることが判明した場合、その他、治験責任医師または治験分担医師が治験薬の投与継続を不適当と判断した場合は、投与を中止することとした。

また、治療目的が達成されたと治験責任医師または治験分担医師により判断された場合は、7日間以内に投与を中止することを可とした。なお、治験薬が8回 (3日分) 以上投与され、治療目的が達成されたと判断された場合は、投与が終了したものとして取り扱った。

3) 投与方法

治験薬は治験薬割り付け後、実施医療機関に提供した。治験責任医師または治験分担医師は、患者から同意を取得した後、登録センターに当該患者を登録し、登録センターから指示された薬剤番号の治験薬を使用した。

盲検性を確保するため、STFX 錠には TFLX プラセボ錠を、TFLX 錠には STFX プラセボ錠をそれぞれ組み合わせて、STFX 群および TFLX 群とも、朝に 2 錠、昼に 1 錠、夕に 2 錠を 1 日 3 回 7 日間（計 21 回）経口投与した。なお、投与開始日の投与が昼からの場合は 1 日目の投与を 1 日 2 回、夕からの場合は 1 日 1 回とし、8 日目の投与をそれぞれ 1 日 1 回、1 日 2 回とした。投与期間中の用法・用量の変更は行わなかった。

6. 併用薬・処置

1) 併用禁止薬および併用禁止療法

治験薬投与期間中は、他の治験薬、他の抗菌薬およびすべての抗結核薬の全身投与、プレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える副腎皮質ステロイド、 γ -グロブリン製剤、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)製剤は薬効評価に影響を及ぼすと考えられるため併用禁止とした。ただし、他の抗菌薬の局所投与は併用可とした。また、マクロライド系抗菌薬の少量投与の継続使用は併用可としたが、治験薬投与開始後の新規投与および用法・用量の変更は禁止した。副腎皮質ステロイドについては、吸入を除く局所投与は併用可とした。また、プレドニゾロン換算で 10 mg/日以下を治験薬投与開始前 21 日から使用し、かつ投与終了まで増量しない場合は併用可とした。

安全性に及ぼす影響を考慮して、フルルビプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェンの全身投与は併用禁止とした。それ以外の非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)および解熱鎮痛薬の連用は併用禁止としたが、頓用での使用は可とした。

アルミニウムを含有する制酸剤、マグネシウム製剤、カルシウム製剤、鉄剤は治験薬の吸収を低下させ、効果を減弱させるおそれがあるため併用禁止とした。

また、気管支肺胞洗浄療法と気管支鏡検査は禁止した。治療上これらの療法、検査が必要となった場合は治験薬の投与を中止した。

7. 調査項目

1) 患者背景

治験薬投与開始前に被験者識別コード、薬剤番号、生年月日、性別、身長および体重、投与開始時点の入院・外来の区分、感染症診断名、合併症の有無およびその重症度、マクロライド系抗菌薬少量長期投与の有無、直前抗菌化学療法の有無、同意取得日などについて調査した。

2) 服薬状況

治験責任医師または治験分担医師が、問診、残薬および治療日記から服薬状況を確認した。

3) 臨床症状

治験薬投与開始前、投与開始後 3 日、投与終了・中止時、投与終了・中止後 7 日に、診察・検査により体温、咳嗽、喀痰(量および性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音を確認した。

4) 細菌学的検査

一般細菌については、治験薬投与開始前、投与開始後 3 日、投与終了・中止時に細菌学的検査を実施した。各実施医療機関の方法により、細菌の分離・同定と菌数測定を実施し、その結果から、治験責任医師または治験分担医師が原因菌と投与後出現菌を推定した。各実施医療機関での分離・同定と菌数測定の方法は、治験期間を通して一定とし、必要に応じて塗抹鏡検を実施した。一方、実施医療機関での分離・同定が困難な場合は、検体を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)に送付し、同所にて分離・同定および菌数測定を行い、その報告書に基づき原因菌ならびに投与後出現菌を、治験責任医師または治験分担医師が特定した。

原因菌と投与後出現菌を株式会社三菱化学ビーシーエルに送付し、同定結果を確認後、各種抗菌薬に対する分離株の感受性を日本化学療法学会標準法^{5,6)}に従い測定した。また、*Staphylococcus aureus*、*S. pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Haemophilus influenzae*、*Moraxella catarrhalis*、および *Klebsiella* spp.については Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法⁷⁾でも測定した。*H. influenzae* および *M. catarrhalis* についてはニトロセフィン法による β -ラクタマーゼテストも実施した。また、次に示す原因菌、残存菌および投与後出現菌について、耐性機序を確認するために遺伝子解析を行った。

① *S. pneumoniae* においては、既報⁸⁾を参照し DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV のキノロン耐性決定領域(QRDR)の変異部位を調べた。また、マクロライド耐性に関与する *mefA*、*ermB* 遺伝子の検出には「ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬」(湧永製薬)を用いて、添付文書に従い実施した。

② *H. influenzae* については、「インフルエンザ菌遺伝子検出試薬」(湧永製薬)を添付文書に従い使用し、*ftsI* 遺伝子の変異解析を実施した。

なお、CLSI (2007 年)の勧告⁹⁾に従い、*S. pneumoniae* を penicillin G (PCG) の MIC により、penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) (MIC : $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$)、penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) (MIC : $0.12 \sim 1 \mu\text{g/mL}$)、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) (PCG の MIC : $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) に分類した。

Mycoplasma、*Chlamydia* および *Legionella* については、投与開始前、投与終了・中止時、投与終了・中止後 7 日に株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて血清学的診断、分離同定、遺伝子診断、抗原検出を実施した。*Mycoplasma* は補体結合反応 (CF 法) によりペア血清で 4 倍以

上の上昇, 単血清で 64 倍以上を示したものの, 培養あるいは PCR 法で陽性のものを検出例とした。*Chlamydia* は免疫蛍光抗体法 (MIF 法) により単血清で IgG または IgM が 4 倍以上を示したものの, 培養あるいは PCR 法で陽性のものを検出例とした。*Legionella* は IFA 法で IgG がペア血清で 4 倍以上の上昇, 単血清で 256 倍以上を示したものの, 培養, Biotest-EIA 法による尿中抗原あるいは PCR 法で陽性のものを検出例とした。

5) 臨床検査

治験薬投与開始前, 投与開始後 3 日, 投与終了・中止時, 必要に応じて投与終了・中止後 7 日に胸部 X 線撮影, 赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, 白血球数, 白血球分画 (好塩基球, 好酸球, 好中球 (桿状核球, 分葉核球), リンパ球, 単球), 血小板数, AST, ALT, LDH, γ -GTP, ALP, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 総コレステロール, BUN, 血清クレアチニン, 尿酸 (定性), 尿蛋白 (定性), 血清電解質 (Na, K, Cl), CK (CPK), 血糖および CRP の検査を実施した。

治験薬投与開始後, 臨床検査値の異常変動については, 異常値が投与開始時の値または施設基準値に復するまで追跡調査を行った。

6) 有害事象

治験薬との因果関係の有無は問わず, 治験薬投与開始から投与終了・中止後 3 日までに認められた, 被験者に生じたすべての好ましくない症状・徴候 (臨床検査値の異常を含む) または疾病を有害事象とした。

治験薬投与前より発現している症状・徴候や疾病は合併症として症例報告書に記録し, 有害事象としなかったが, 治験薬投与中に悪化した場合は有害事象として取り扱い, 悪化が確認された日をその有害事象の発現日とした。また, 原疾患に伴う症状・徴候の悪化および炎症所見の悪化は有害事象としなかった。臨床検査値については, 日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案」¹⁰⁾を参考に治験責任医師または治験分担医師が異常変動か否かを判定し, 異常変動を有害事象として取り扱った。

有害事象が発現した場合は, 速やかに適切な処置を講じるとともに投与開始前の状態にほぼ回復するまで, あるいは問題ないレベルに達したと判断されるまで追跡調査を行い, 転帰を確認した。

なお, 下痢が発現した場合は便性状 (泥状便, 水様便), 1 日の回数および血便の有無についても調査した。

8. 判定方法およびその基準

1) 臨床効果

「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⁾を参考に, 治験薬投与開始前, 投与開始後 3 日および投与終了・中止時の体温, 胸部 X 線点数, 白血球数および CRP の推移から, 投与開始後 3 日および投与終了・中止時の臨床効果を「有効」「無効」「判定不能」の分類で

判定した。なお, 胸部 X 線については, 「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⁾を参考に, 各評価時期における陰影の広がり点数を点数化した。

また, 投与終了・中止 7 日後の臨床効果を下記のいずれかに分類した。

「有効」: すべての急性所見および症状が回復または他の抗菌薬が不要なまでに改善した場合

「無効」: 次の項目のうち, 1 つでも該当する場合

①他の抗菌薬が投与された場合

②投与終了・中止時に無効と判定された場合

③投与終了・中止後 7 日までに感染症状・所見が悪化した場合

「判定不能」: 診察・検査が不十分で判定が不可能な場合

2) 細菌学的効果

治験薬投与終了・中止時における原因菌の消長から, 「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⁾の微生物学的効果判定基準に従い, 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」「存続」「菌交代」「判定不能」の 5 分類で判定した。

3) 有害事象

発現した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」¹⁰⁾を参考に「軽度」「中等度」「重度」の 3 段階で判定した。治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」「多分関連あり」「関連あるかもしれない」「ほとんど関連なし」「関連なし」の 5 段階および「関連不明」で判定し, 「ほとんど関連なし」「関連なし」以外の事象を副作用として取り扱った。

9. 症例の取扱いと開鍵

各症例について, 治験責任医師または治験分担医師による診断名, 臨床効果および細菌学的効果の判定の妥当性を治験終了後に治験調整委員会が検討し, その結果を医学専門家と協議し, 各データの取扱いを決定した。疑問点が認められた事項については, 治験責任医師または治験分担医師との間で協議し, 意見の一致を図った。

各データの取扱い, 有効性および安全性の判定が確定した後, 治験薬割付責任者が治験薬割付表を開封した。

10. 統計解析

統計解析は, 開鍵前に作成された解析計画書に従って実施した。

有効性解析集団は本治験に登録された全症例から, 重大な GCP 違反 (同意未取得, 治験手続き上の違反, 契約期間外投与) を除き, 治験薬が 8 回 (3 日分) 以上投与され, 次の条件に合致しない症例とした。①対象外疾患, ②選択基準違反または除外基準抵触, ③用法・用量違反, ④併用禁止薬または併用禁止療法の使用, ⑤臨床効果判定に必要な検査未実施, ⑥臨床効果判定に必要な検査を規定の期間内に実施せず, ⑦中止基準違反。

細菌学的効果解析対象集団は, 有効性解析対象集団の

Table 1. Patients evaluated in analysis

	STFX	TFLX
Subjects randomized	126	121
Valid for analysis of safety	126	121
Valid for analysis of efficacy	119	106
Valid for analysis of bacteriological evaluation	42	51

うち細菌学的効果が判定可能である症例あるいは菌株の集団とした。

安全性解析対象集団は、本治験に登録された全症例から重大な GCP 違反(同意未取得, 治験手続き上の違反, 契約期間外投与)を除き, 治験薬が少なくとも 1 回分投与された症例の集団とした。

投与終了・中止時の臨床効果を主要評価項目とし, STFX 群および TFLX 群の有効率の点推定値および両側 95% 信頼区間を算出した。STFX の TFLX に対する非劣性は, STFX 群と TFLX 群の有効率の点推定値を求め, その正規近似に基づく両側 95% 信頼区間の下限値が「-10%」以上の場合を, STFX は TFLX に臨床的に劣らないとした。

その他の有効性および安全性の主な解析では, 各投与群の有効率の差の点推定値およびその両側 95% 信頼区間, ならびに投与群間の有効率の差の点推定値およびその両側 95% 信頼区間を求めた。

II. 結 果

1. 症例構成

本治験に登録し, 無作為に割り付けた 253 例のうち, STFX 群 126 例および TFLX 群 121 例に治験薬を投与した。

解析対象集団ごとの症例数の内訳を Table 1 に示す。安全性解析対象集団は, STFX 群 126 例, TFLX 群 121 例であり, 有効性解析対象集団は STFX 群 119 例, TFLX 群 106 例であった。

2. 患者背景因子

有効性解析対象集団 225 例における両群間の背景因子を Table 2 に示した。STFX 群と TFLX 群の背景因子に大きな差は認められなかった。

3. 有効性の評価

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 225 例における投与終了・中止時の臨床効果を Table 3 に示した。投与終了・中止時の有効率は, STFX 群で 93.3% (111/119, 95%CI=88.8%, 97.8%), TFLX 群で 89.6% (95/106, 95%CI=83.8%, 95.4%)であり, 群間差は 3.7% (95%CI= -3.7%, 11.0%)であった。95%CI の下限値が -10% 以上であることから, STFX の TFLX に対する非劣性が検証された。

2) 副次的評価項目：投与開始後 3 日および投与終了・中止後 7 日の臨床効果

有効性解析対象集団における投与開始後 3 日および投与終了・中止後 7 日の臨床効果をそれぞれ Tables 4, 5 に示した。投与開始後 3 日の有効率は, STFX 群で 53.8% (64/119), TFLX 群で 45.3% (48/106) であった。投与終了・中止後 7 日の有効率は, STFX 群で 88.0% (103/117), TFLX 群で 79.6% (82/103) であった。

3) 副次的評価項目：細菌学的効果

投与終了・中止時の陰性化率は, STFX 群で 100% (42/42), TFLX 群で 88.2% (45/51) であった (Table 6)。

投与終了・中止時の原因菌別 MIC 別消失率を, 一般細菌と非定型病原体 (*Mycoplasma pneumoniae* および *Chlamydia pneumoniae*) に分け, それぞれ Tables 7, 8 に示した。分離株数が多かった 3 菌種の原因菌の消失率は, *S. pneumoniae* が STFX 群で 100% (14/14), TFLX 群で 87.0% (20/23), *H. influenzae* が STFX 群で 100% (17/17), TFLX 群で 100% (18/18), *M. pneumoniae* が STFX 群で 100% (6/6), TFLX 群で 80.0% (4/5) であった。

STFX 群では, STFX の MIC が 0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の原因菌が 23 株, 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 10 株, 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 1 株, MIC が測定されなかった原因菌が 7 株であった。TFLX 群では, STFX の MIC が 0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の原因菌が 27 株, 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 18 株, 0.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ がそれぞれ 1 株, MIC が測定されなかった原因菌が 3 株であった。

STFX 群では MIC が測定されなかった原因菌も含め, 分離されたすべての原因菌で消失率が 100% であった。TFLX 群では, STFX の MIC が 0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の原因菌は 96.3% (26/27) であり, 1 株の *P. aeruginosa* が消失しなかった。MIC が 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の原因菌の消失率は 88.9% (16/18) であり, 2 株の *S. pneumoniae* が消失しなかった。また, MIC が 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の原因菌では 1 株の *S. pneumoniae* が消失しなかった。

本試験で原因菌として分離された *S. pneumoniae* の各種薬剤耐性機序を解析した。QRDR を解析した結果, STFX 群では ParC あるいは ParE でアミノ酸が 1 カ所置換した株が 10 株, ParC および ParE でそれぞれ 1 カ所置換した株が 1 株認められた。STFX 群では, これら置換を有し STFX の MIC が $\leq 0.025 \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の株を含むすべての *S. pneumoniae* が消失した。一方, TFLX 群では ParC あるいは ParE でアミノ酸が 1 カ所置換した株が 12 株, GyrA および ParC でそれぞれ 1 カ所置換した株が 1 株, ParC および ParE でそれぞれ 1 カ所置換した株が 2 株認められた。これらのうち, ParC 単独置換株, ParE 単独置換株, GyrA および ParC の二重置換株の計 3 株が消失せず, それぞれの存続株に対する TFLX の MIC は, 0.05, 0.05, 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

Table 2. Patient profiles

Parameters		STFX [N = 119]	TFLX [N = 106]	Statistical test
Diagnosis	Pneumonia	119 (100)	106 (100)	Fisher p = 0.846
	Bacterial	102 (85.7)	93 (87.7)	
	Mycoplasma	10 (8.4)	5 (4.7)	
	Chlamydial	4 (3.4)	3 (2.8)	
	Legionella	1 (0.8)	2 (1.9)	
	Bacterial + Mycoplasma	1 (0.8)	2 (1.9)	
	Bacterial + Chlamydial	1 (0.8)	1 (0.9)	
Severity of infection	Mild	43 (36.1)	37 (34.9)	χ^2 p = 0.848
	Moderate	76 (63.9)	69 (65.1)	
	Severe	0	0	
Severity of disease	Light	39 (32.8)	30 (28.3)	χ^2 p = 0.468
	Moderate	80 (67.2)	76 (71.7)	
	Severe	0	0	
Gender	Male	76 (63.9)	64 (60.4)	χ^2 p = 0.590
	Female	43 (36.1)	42 (39.6)	
Age (yr)	n	119	106	t p = 0.897
	Mean \pm SD	51.7 \pm 17.1	52.0 \pm 16.7	
	median	55.0	55.5	
	min, max	20, 79	20, 79	
BMI	n	119	106	t p = 0.954
	Mean \pm SD	21.674 \pm 3.157	21.701 \pm 3.919	
	median	21.360	21.530	
	min, max	16.44, 29.82	11.94, 36.31	
Weight (kg)	Mean \pm SD	57.878 \pm 11.257	57.170 \pm 11.347	Wilcoxon p = 0.231
Underlying disease/Complication	No	43 (36.1)	39 (36.8)	χ^2 p = 0.918
	Yes	76 (63.9)	67 (63.2)	
	Mild	58 (48.7)	46 (43.4)	χ^2 p = 0.305
	Moderate	18 (15.1)	21 (19.8)	
	Severe	0	0	
Chest X-ray findings (point)	0	0	0	Wilcoxon p = 0.877
	1	5 (4.2)	4 (3.8)	
	2	14 (11.8)	21 (19.8)	
	3	45 (37.8)	31 (29.2)	
	4	31 (26.1)	25 (23.6)	
	5	15 (12.6)	14 (13.2)	
	6	6 (5.0)	7 (6.6)	
	7	3 (2.5)	3 (2.8)	
	8	0	1 (0.9)	
	9	0	0	
Hospitalization	Inpatient	39 (32.8)	35 (33.0)	χ^2 p = 0.969
	Outpatient	80 (67.2)	71 (67.0)	
Concomitant drugs	No	21 (17.6)	20 (18.9)	χ^2 p = 0.813
	Yes	98 (82.4)	86 (81.1)	
Concomitant therapy	No	100 (84.0)	83 (78.3)	χ^2 p = 0.271
	Yes	19 (16.0)	23 (21.7)	
Long-term low-dose treatment with macrolides	No	119 (100)	104 (98.1)	Fisher p = 0.221
	Yes	0	2 (1.9)	

Table 3. Clinical efficacy at end of treatment

Treatment group	Effective	Ineffective	Clinical efficacy(%) ^{a)} (95% CI) ^{c)}	Difference in clinical efficacy(%) ^{b)} (95% CI) ^{c)}
STFX [N = 119]	111	8	93.3 (88.8, 97.8)	3.7 (- 3.7, 11.0)
TFLX [N = 106]	95	11	89.6 (83.8, 95.4)	

^{a)}Clinical efficacy: effective/No. of subjects × 100

^{b)}Difference in clinical efficacy: Clinical efficacy of STFX group - Clinical efficacy of TFLX group

^{c)}CI: Confidence interval

Table 4. Clinical efficacy on day 3

Treatment group	Effective	Ineffective	Clinical efficacy(%) ^{a)} (95% CI) ^{c)}	Difference in clinical efficacy(%) ^{b)} (95% CI) ^{c)}
STFX [N = 119]	64	55	53.8 (44.8, 62.7)	8.5 (- 4.5, 21.5)
TFLX [N = 106]	48	58	45.3 (35.8, 54.8)	

^{a)}Clinical efficacy: effective/No. of subjects × 100

^{b)}Difference in clinical efficacy: Clinical efficacy of STFX group - Clinical efficacy of TFLX group

^{c)}CI: Confidence interval

Table 5. Clinical efficacy 7 days after end of treatment

Treatment group	Effective	Ineffective	Clinical efficacy(%) ^{a)} (95% CI) ^{c)}	Difference in clinical efficacy(%) ^{b)} (95% CI) ^{c)}
STFX [N = 117]	103	14	88.0 (82.2, 93.9)	8.4 (- 1.3, 18.2)
TFLX [N = 103]	82	21	79.6 (71.8, 87.4)	

^{a)}Clinical efficacy: effective/No. of subjects × 100

^{b)}Difference in clinical efficacy: Clinical efficacy of STFX group - Clinical efficacy of TFLX group

^{c)}CI: Confidence interval

Table 6. Bacteriological response

Treatment group	Eradication or Presumptive eradication	Decrease or Partially eradication	Replacement	Persistence	Success(%) ^{a)} (95% CI) ^{c)}	Difference in success(%) ^{b)} (95% CI) ^{c)}
STFX [N = 42]	42	0	0	0	100 (100, 100)	11.8 (2.9, 20.6)
TFLX [N = 51]	45	2	1	3	88.2 (79.4, 97.1)	

^{a)}Success: Eradication or presumptive eradication/No. of subjects × 100

^{b)}Difference in success: Success of STFX group - Success of TFLX group

^{c)}CI: Confidence interval

STFX 群で分離された PSSP は 10 株、PISP は 3 株であり、すべて消失した。なお、PRSP は認められなかった。TFLX 群では、PSSP は 12 株、PISP は 5 株、PRSP は 4 株認められ、PRSP 4 株は全株消失した。また、clarithromycin (CAM) の MIC が 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるマクロライド高度耐性 *S. pneumoniae* 中、STFX 群では *ermB* を有する株は 5 株、*ermB* および *mefA* の両方を有する株は 2 株であった。TFLX 群では *ermB* を有する株は 5 株、*ermB* および *mefA* の両方を有する株は 1 株であった。これら

のマクロライド高度耐性株は両群ともいずれも消失した。

STFX 群で分離された *H. influenzae* では、ABPC の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であった株は 8 株存在した。いずれも β -lactamase 非産生株であり、このうち 7 株が *ftsI* に変異を認めた β -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (gLow-BLNAR または gBLNAR) であった。これらはいずれも消失した。TFLX 群で分離された *H. influenzae* では、ABPC の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上

Table 7. Bacteriological eradication in causative organisms corresponding to MICs for STFX

Causative bacteria		Treatment group	STFX MIC ($\mu\text{g/mL}$)													Not measured	Total	Eradication (%) ^{a)}		
			≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100				100<	
Gram-positive	<i>Staphylococcus aureus</i>	STFX	2/2	1/1													1/1	4/4	100	
		TFLX	1/1					1/1											2/2	100
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	STFX	2/2	9/9	1/1													2/2	14/14	100
		TFLX	2/2	16/18			0/1											2/2	20/23	87.0
	Subtotal	STFX	4/4	10/10	1/1													3/3	18/18	100
		TFLX	3/3	16/18			0/1	1/1										2/2	22/25	88.0
Gram-negative	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	STFX	2/2															2/2	100	
		TFLX	3/3															3/3	100	
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	STFX	2/2																2/2	100
		TFLX																		—
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	STFX	1/1																1/1	100
		TFLX																		—
	<i>Haemophilus influenzae</i>	STFX	13/13															4/4	17/17	100
		TFLX	17/17															1/1	18/18	100
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	STFX	1/1																1/1	100
		TFLX	2/2																2/2	100
	<i>Haemophilus haemolyticus</i>	STFX																		—
		TFLX	1/1																1/1	100
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	STFX																		—
		TFLX	0/1																0/1	0.0
	<i>Pseudomonas putida</i>	STFX																		—
		TFLX				1/1													1/1	100
Subtotal	STFX	19/19															4/4	23/23	100	
	TFLX	23/24			1/1												1/1	25/26	96.2	
Total	STFX	23/23	10/10	1/1													7/7	41/41	100	
	TFLX	26/27	16/18		1/1	0/1	1/1										3/3	47/51	92.2	
Eradication (%) ^{a)}	STFX	100	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100	100		
	TFLX	96.3	88.9	—	100	0.0	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100	92.2		

^{a)}Eradication: Eradication /No. of organisms $\times 100$

Table 8. Bacteriological eradication in causative organisms corresponding to MICs for STFX

Causative organism		Treatment group	STFX MIC ($\mu\text{g/mL}$)												Not measured	Total	Eradication (%) ^{a)}	
			≤ 0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	8<				
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	STFX		4/4	1/1	1/1												6/6	100
	TFLX			4/5													4/5	80.0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	STFX			1/1													1/1	100
	TFLX																	—
Total	STFX		4/4	2/2	1/1												7/7	100
	TFLX			4/5													4/5	80.0
Eradication (%) ^{a)}	STFX	—	100	100	100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100	
	TFLX	—	—	80.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	80.0	

^{a)}Eradication: Eradication /No. of organisms $\times 100$

Table 9. Safety overview

Adverse events	STFX [N = 126]	TFLX [N = 121]
Adverse	76 (60.3%)	73 (60.3%)
Drug-related	61 (48.4%)	49 (40.5%)
Serious	1 (0.8%)	1 (0.8%)
Discontinuation required	5 (4.0%)	5 (4.1%)

であった株は11株であった。このうち2株は β -lactamase産生株であり、9株は β -lactamase非産生で*ftsI*に変異を認めたBLNAR (gLow-BLNARまたはgBLNAR)であった。これらはいずれも消失した。

4. 安全性の評価

安全性解析対象集団247例における有害事象の発現状況をTable 9に示した。有害事象発現率は、STFX群で60.3% (76/126)、TFLX群で60.3% (73/121)であった。副作用発現率は、STFX群で48.4% (61/126)、TFLX群で40.5% (49/121)であった。

器官分類別症状別有害事象発現状況をTable 10に示した。主な有害事象(発現率5%以上、基本語)とその発現率は、下痢(STFX群23.8% [30/126], TFLX群10.7% [13/121]), ALT増加(STFX群18.3% [23/126], TFLX群16.5% [20/121]), AST増加(STFX群10.3% [13/126], TFLX群5.8% [7/121]), 好酸球数増加(STFX群10.3% [13/126], TFLX群5.8% [7/121]), γ -GTP増加(STFX群6.3% [8/126], TFLX群5.0% [6/121])であった。

主な副作用(発現率5%以上、基本語)とその発現率は、下痢(STFX群21.4% [27/126], TFLX群6.6% [8/121]), ALT増加(STFX群18.3% [23/126], TFLX群14.9% [18/121]), AST増加(STFX群10.3% [13/126], TFLX群5.8% [7/121]), 好酸球数増加(STFX群8.7% [11/126], TFLX群4.1% [5/121]), γ -GTP増加(STFX群6.3% [8/126], TFLX群5.0% [6/121])であった。

本試験で死亡は認められなかった。重篤な有害事象がSTFX群の1例(間質性肺炎患)およびTFLX群の1例(四肢痛および末梢性浮腫)に認められた。治験薬との因果関係はSTFX群の1例は「関連なし」、TFLX群の1例は「ほとんど関連なし」と判定された。

重篤な有害事象を除き、治験薬の投与を中止した有害事象は、STFX群で5例に13件、TFLX群で5例に9件認められた。いずれの有害事象も重症度は軽度または中等度であり、治験薬投与中止後に軽快または消失した。投与中止にいたった事象は、STFX群では、ALT増加およびAST増加がそれぞれ3件、 γ -GTP増加が2件、頭痛、蕁麻疹、悪寒、尿糖陽性、ALP増加がそれぞれ1件認められた。TFLX群では、発疹が2件、食欲不振、

浮動性めまい、感覚鈍麻、口腔内不快感、嘔吐、倦怠感、ALT増加がそれぞれ1件認められた。

III. 考察

市中呼吸器感染症の主要な原因菌である*S. pneumoniae* および*H. influenzae* において、 β -ラクタム系およびマクロライド系抗菌薬に対する耐性化が進展している。国内でのPISPとPRSPの分離頻度は、2002年の報告でそれぞれ44.0%と7.0%¹¹⁾、2004年の報告では、それぞれ34.8%と23.8%²⁾であった。マクロライド系抗菌薬に対しては2004年の*S. pneumoniae*の耐性化率は約80%²⁾と報告されている。また、*H. influenzae*でのBLNARの分離頻度は、2002年には25.8%、2004年には51.6%と報告されている^{2,11)}。

一方、ニューキノロン系抗菌薬は、市中感染症の原因菌に対して強い抗菌力を有することから、さまざまな市中呼吸器感染症の治療に貢献してきた。しかし、近年*S. pneumoniae*による市中肺炎に対してキノロン系抗菌薬が汎用されている海外では、緩やかではあるものの*S. pneumoniae*のキノロン耐性化は進行しつつある¹²⁾。2004年に日本国内で分離された*S. pneumoniae*のキノロン耐性化率は2%以下と、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、今後の加速度的な増加および重症化しやすい高齢者での市中肺炎治療の難治化が危惧されている¹³⁾。

STFXは既存ニューキノロン系抗菌薬耐性*S. pneumoniae*に対しても優れた抗菌活性を示す。*S. pneumoniae*の分離頻度が高い疾患は市中肺炎であり、肺炎球菌性肺炎はニューキノロン系抗菌薬の感染症治療における最大の弱点であることから、本薬の市中肺炎の治療上の位置付けを明確にするために、無作為化二重盲検比較試験を計画した。対照薬は、「成人市中肺炎診療の基本的考え方(2000年3月10日発行)」¹⁴⁾で抗*S. pneumoniae*活性の良好なニューキノロン系抗菌薬の一つとして推奨されていること、発売から10年以上経過し有効性および安全性がほぼ確立された薬剤であると考えられること、および*S. pneumoniae*の感受性が現在でも良好であることから²⁾、TFLXを選定した。

本試験では主要評価項目である投与終了・中止時における臨床効果の有効率のSTFX群とTFLX群の群間差は3.7% (95%CI = -3.7%, 11.0%)であり、STFXのTFLXに対する非劣性が検証された。また、副次的評価項目である投与開始後3日の有効率はSTFX群で53.8%、TFLX群で45.3%であり、投与終了・中止後7日の有効率は、STFX群で88.0%、TFLX群で79.6%と、STFX群でやや高い値が認められた。

細菌学的効果評価症例は、有効性評価対象例225例のうち93例(41.3%)であった。一般的に呼吸器感染症で

Table 10. Adverse events

Subjects with at least one adverse event (Incidence: %)	STFX [N = 126]		TFLX [N = 121]	
	76 (60.3)		73 (60.3)	
	Subjects (%)		Subjects (%)	
System Organ Class and Preferred Term (MedDRA/J V.9.0)	Adverse event	Related	Adverse event	Related
Infections and infestations	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0
Nasopharyngitis	0	0	1 (0.8)	0
Tinea pedis	1 (0.8)	0	0	0
Upper respiratory tract infection	1 (0.8)	0	0	0
Metabolism and nutrition disorders	0	0	3 (2.5)	1 (0.8)
Anorexia	0	0	3 (2.5)	1 (0.8)
Mental disorder	5 (4.0)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
Anxiety	2 (1.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Insomnia	3 (2.4)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Nervous system disorder	8 (6.3)	5 (4.0)	8 (6.6)	5 (4.1)
Dizziness	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
Dizziness postural	0	0	1 (0.8)	0
Headache	6 (4.8)	5 (4.0)	5 (4.1)	3 (2.5)
Hypoesthesia	2 (1.6)	0	1 (0.8)	0
Paraesthesia	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Eye disorders	1 (0.8)	0	0	0
Abnormal sensation in eye	1 (0.8)	0	0	0
Ear and labyrinth disorders	0	0	1 (0.8)	0
Tinnitus	0	0	1 (0.8)	0
Cardiac disorders	0	0	1 (0.8)	0
Palpitations	0	0	1 (0.8)	0
Vascular disorders	1 (0.8)	0	0	0
Hot flash	1 (0.8)	0	0	0
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	2 (1.6)	0	2 (1.7)	1 (0.8)
Dyspnoea	0	0	1 (0.8)	0
Eosinophilic pneumonia	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Interstitial lung disease	1 (0.8)	0	0	0
Rhinorrhoea	1 (0.8)	0	0	0
Gastrointestinal disorders	38 (30.2)	31 (24.6)	29 (24.0)	15 (12.4)
Abdominal discomfort	0	0	2 (1.7)	0
Abdominal distension	1 (0.8)	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Abdominal pain	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
Abdominal pain lower	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Abdominal pain upper	3 (2.4)	3 (2.4)	1 (0.8)	0
Cheilitis	1 (0.8)	0	0	0
Constipation	0	0	2 (1.7)	0
Diarrhoea	30 (23.8)	27 (21.4)	13 (10.7)	8 (6.6)
Dyspepsia	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Gastrointestinal disorder	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Gingivitis	0	0	1 (0.8)	0
Glossitis	1 (0.8)	0	0	0
Glossodynia	0	0	1 (0.8)	0
Hyperchlorhydria	0	0	1 (0.8)	0
Nausea	3 (2.4)	2 (1.6)	1 (0.8)	0
Oral discomfort	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

(Continued)

Table 10. (Continued)

Subjects with at least one adverse event (Incidence: %)	STFX [N = 126]		TFLX [N = 121]	
	76 (60.3)		73 (60.3)	
	Subjects (%)		Subjects (%)	
System Organ Class and Preferred Term (MedDRA/J V.9.0)	Adverse event	Related	Adverse event	Related
Parotid gland enlargement	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Salivary gland enlargement	1 (0.8)	0	0	0
Tongue disorder	1 (0.8)	0	0	0
Vomiting	2 (1.6)	1 (0.8)	2 (1.7)	1 (0.8)
Lip erosion	0	0	1 (0.8)	0
Gastric disorder	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Hypoaesthesia oral	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Paraesthesia oral	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (2.4)	3 (2.4)	6 (5.0)	3 (2.5)
Erythema	0	0	1 (0.8)	0
Heat rash	0	0	1 (0.8)	0
Pruritus	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Purpura	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Rash	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (1.7)	2 (1.7)
Rash papular	0	0	1 (0.8)	0
Urticaria	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (2.4)	0	8 (6.6)	0
Arthralgia	0	0	1 (0.8)	0
Back pain	2 (1.6)	0	4 (3.3)	0
Muscle spasms	0	0	1 (0.8)	0
Myalgia	0	0	1 (0.8)	0
Pain in extremity	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Renal and urinary disorders	1 (0.8)	0	0	0
Haematuria	1 (0.8)	0	0	0
General disorders and administration site conditions	3 (2.4)	2 (1.6)	6 (5.0)	2 (1.7)
Chest discomfort	1 (0.8)	0	0	0
Chills	2 (1.6)	2 (1.6)	0	0
Feeling abnormal	0	0	1 (0.8)	0
Malaise	1 (0.8)	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.8)
Oedema peripheral	0	0	1 (0.8)	0
Thirst	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Investigations	43 (34.1)	39 (31.0)	39 (32.2)	31 (25.6)
Alanine aminotransferase increased	23 (18.3)	23 (18.3)	20 (16.5)	18 (14.9)
Aspartate aminotransferase increased	13 (10.3)	13 (10.3)	7 (5.8)	7 (5.8)
Blood creatine phosphokinase increased	4 (3.2)	3 (2.4)	0	0
Blood glucose decreased	2 (1.6)	2 (1.6)	1 (0.8)	1 (0.8)
Blood lactate dehydrogenase increased	2 (1.6)	2 (1.6)	2 (1.7)	2 (1.7)
Blood potassium decreased	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Blood potassium increased	0	0	3 (2.5)	3 (2.5)
Blood pressure increased	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0
Blood urea increased	0	0	1 (0.8)	0
Eosinophil count increased	13 (10.3)	11 (8.7)	7 (5.8)	5 (4.1)
Gamma-glutamyltransferase increased	8 (6.3)	8 (6.3)	6 (5.0)	6 (5.0)
Glucose urine present	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Platelet count abnormal	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)

(Continued)

Table 10. (Continued)

System Organ Class and Preferred Term (MedDRA/J V.9.0)	STFX [N = 126]		TFLX [N = 121]	
	76 (60.3)		73 (60.3)	
	Subjects (%)		Subjects (%)	
	Adverse event	Related	Adverse event	Related
White blood cell count decreased	1 (0.8)	0	0	0
White blood cell count increased	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.8)	0
Platelet count increased	1 (0.8)	1 (0.8)	0	0
Eosinophil percentage increased	0	0	1 (0.8)	1 (0.8)
Protein urine present	1 (0.8)	0	0	0
Blood alkaline phosphatase increased	4 (3.2)	4 (3.2)	3 (2.5)	3 (2.5)

は、原因菌の特定が困難であり、これまでに実施された類薬における比較試験においても臨床評価対象例の約半数でしか細菌学的効果は評価できていない。本試験で分離された主な原因菌とその分離頻度は、*S. pneumoniae* が16.9%、*H. influenzae* が15.6%、*M. pneumoniae* が4.9%であった。市中肺炎では*S. pneumoniae* および*H. influenzae*の検出率が高く、それぞれ5.1%~75%および1.3%~12%と報告されている¹⁴⁾。今回の治験での分離頻度は同等の値を示すことから、本試験の原因菌の分布は実際の医療現場の原因菌の分布を反映していると考えられる。したがって、本試験の成績を実地医療の場に適用することに大きな問題はないと考える。

本試験で原因菌として分離された*S. pneumoniae*のキノロン耐性率は、現状での国内の状況を反映し低かったが、STFX群ではQRDRに置換を有しSTFXのMICが $\leq 0.025 \sim 0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ の株を含むすべての*S. pneumoniae*が消失した。キノロン耐性株の分離数が少なく、詳細な解析はできなかったが、STFXはQRDRが1カ所置換した変異株に対して、治療効果を発揮することが示唆された。

STFX群で分離されたPSSPおよびPISPはすべて消失した。また、clarithromycin(CAM)のMICが $64 \mu\text{g}/\text{mL}$ を超えるマクロライド高度耐性*S. pneumoniae*で*ermB*あるいは*ermB*および*mefA*の両方を有する株もすべて消失した。

STFX群で分離されたABPCのMICが $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の*ftsI*に変異を認めたBLNAR(gLow-BLNARまたはgBLNAR)はいずれも消失した。

以上より、STFXは*S. pneumoniae*および*H. influenzae*の β -ラクタム系抗菌薬耐性株およびマクロライド高度耐性株に対しても、治療効果が期待できると思われる。

市中肺炎の病原微生物としては、*S. pneumoniae*および*H. influenzae*に次いで、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*が多く分離され¹⁵⁾、これら非定型病原体が重要な位置を占めている。マイコプラズマ肺炎における投与終了・中止時の有効率は、STFX群で90.0%、TFLX群で80.0%

であり、クラミジア肺炎ではSTFX群4例およびTFLX群3例が、レジオネラ肺炎ではSTFX群の1例およびTFLX群の2例がいずれも「有効」と判定された。また、マイコプラズマ肺炎における投与開始後3日の有効率は、STFX群で60.0%、TFLX群で20.0%であった。したがって、STFXは細菌性肺炎に対してのみならず、マイコプラズマ肺炎に対しても治療効果が期待できると考えられる。

さらに、本試験では非定型病原体の消長を検討した。STFX群では非定型肺炎(抗体価上昇あるいはPCR陽性例も含む)と判定された17例のうち、*M. pneumoniae*が6例、*C. pneumoniae*が1例から分離され、すべての非定型病原体の消失が確認された。非定型肺炎17例における有効率は94.1%であり、STFXは非定型肺炎に対し良好な治療効果を示した。一方、TFLX群では非定型肺炎と判定された13例のうち、*M. pneumoniae*が5例から分離され、1例で存続した。このように非定型肺炎が多く認められる市中肺炎の治療現場において、一般細菌および非定型病原体に有効なSTFXは、単独感染例のみならず、混合感染例に対しても有用であると考えられる。

キノロン系抗菌薬の治療効果と相関するパラメータであるAUC/MICが、細菌学的効果には125以上必要であるとの報告がある¹⁶⁾。STFXの第III相試験においてPK/PDパラメータを検討した結果、呼吸器感染症患者におけるSTFXのAUC_{0-24h}/MIC (Mean \pm SD)およびC_{max}/MICは50 mg \times 2/日経口投与で302.9 \pm 201.1および18.7 \pm 12.1であった。なお、血清蛋白結合率を61.2%として算出したフリー体(蛋白非結合型濃度)のAUC_{0-24h}/MIC (Mean \pm SD)およびC_{max}/MICは50 mg \times 2/日経口投与で117.5 \pm 78.0および7.3 \pm 4.7であった。本試験でSTFXによるすべての原因菌での消失率が100%であったことが、PK/PD理論の観点からも立証されたと思われる。

副作用発現率はSTFX群で48.4%、TFLX群で40.5%であった。STFX群で最も発現率が高かった副作用は下痢であり、STFX群で21.4%、TFLX群で6.6%であっ

た。下痢の発現率は、TFLX 群に比べ STFX 群で高かった。特に、STFX は既存のニューキノロン系抗菌薬と比較して、嫌気性菌に対し非常に強い抗菌活性を有しているため¹⁾、腸内細菌叢への影響が大きかったと考える。

次いで、STFX 群で発現率が高かった副作用は ALT 増加の 18.3%、AST 増加の 10.3% であった。TFLX 群では ALT 増加は 14.9%、AST 増加は 5.8% であり、いずれも STFX 群で発現率が高かった。しかしながら、発現率が高かった副作用の重症度はほとんどが軽度であり STFX の安全性に特に問題はないと考える。

STFX 群で最も有害事象発現率が高かった下痢 31 件の内訳は、下痢が 17 件、軟便が 14 件であった。下痢 17 件のうち 2 件の重症度は中等度であったが、いずれも投与中止にいたったものはなかった。

以上より、STFX は TFLX に比べ下痢(軟便を含む)の発現率が高いが、ほとんどは軽度であり、特別な処置をすることなく消失していることから、臨床上大きな問題とはならないと考える。

以上、STFX は 1 回 50 mg 1 日 2 回投与により市中肺炎に対して十分な臨床効果と優れた細菌学的効果を示し、安全性上大きな問題がみられないことから、今後市中肺炎に対して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先生方に深謝いたします。

独立行政法人 国立病院機構道北病院 (内科)：山崎泰宏, 医療法人 溪仁会手稲溪仁会クリニック (呼吸器科)：小場弘之, 独立行政法人 国立病院機構盛岡病院 (第一内科)：佐藤正男, 岩手医科大学附属病院 (第三内科)：毛利孝, 山内広平, 盛岡赤十字病院 (呼吸器科)：井上千恵子, 医療法人 華桜会古川星陵病院 (内科)：小野ふさ子, 医療法人 佐藤病院 (内科)：佐藤和男, 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, 山形市立病院済生館 (呼吸器科)：有川卓, 財団法人 三友堂病院 (診療第一部)：池田英樹, 福島県立会津総合病院 (内科)：新妻一直, 財団法人 湯浅報恩会寿泉堂総合病院 (内科)：前田真作, 財団法人 脳神経疾患研究所附属総合南東北病院 (呼吸器内科)：菊池暢, 三好祐顕, 獨協医科大学越谷病院 (呼吸器内科)：一和多俊男, 医療法人 鉄蕉会亀田総合病院 (呼吸器内科)：金子教宏, 東邦大学医療センター大森病院 (呼吸器内科)：中田紘一郎, 木村一博, 東京都立広尾病院 (呼吸器科)：渋谷泰寛, 国家公務員共済組合連合会総合病院三宿病院 (呼吸器科)：中森祥隆, 東京都立府中病院 (呼吸器内科)：藤田明, 独立行政法人 国立病院機構東京病院 (呼吸器科)：永井英明, 国立国際医療センター (呼吸器科)：小林信之, 神奈川県立循環器呼吸器病センター (呼吸器科)：綿貫祐司, 高橋宏, 昭和大学横浜市北部病院 (呼吸器センター)：笠原慶太, 国立大学法人 新潟大学医歯学総合病院 (第二内科)：塚田弘

樹, 田邊嘉也, 独立行政法人 国立病院機構天竜病院 (内科)：早川啓史, 社団法人 日本海員救済会名古屋救済会病院 (呼吸器科)：山本雅史, 医療法人社団 洛和会ヘルスケアシステム洛和会音羽病院 (呼吸器科)：藤村直樹, 大阪府済生会中津病院 (呼吸器内科)：坂東憲司, 寺田内科呼吸器科 (内科呼吸器科)：寺田忠之, 神戸市立中央市民病院 (呼吸器内科)：西村尚志, 財団法人 神戸市地域医療振興財団西神戸医療センター (呼吸器科)：富岡洋海, 桜井稔泰, 松江市立病院 (呼吸器内科)：小西龍也, 松江赤十字病院 (呼吸器科)：河崎雄司, 川崎医学振興財団 川崎病院 (内科)：沖本二郎, 川崎医科大学附属病院 (呼吸器内科)：吉田耕一郎, 守屋おさむクリニック：守屋修, 山口県立総合医療センター (内科)：荒木潤, 香川県立中央病院 (内科)：宮脇裕史, 総合病院坂出市立病院 (内科)：中村洋之, 三豊総合病院 (呼吸器科)：山地康文, 医療法人社団 雪の聖母会聖マリア病院 (呼吸器内科)：光井敬, 医療法人 清和会長田病院 (呼吸器科)：木下正治, 健康保険諫早総合病院 (内科)：井上祐一, 日本赤十字社長崎原爆諫早病院 (呼吸器科)：福島喜代康, 国家公務員共済組合連合会熊本中央病院 (呼吸器科)：吉永健, 社会福祉法人 恩賜財団済生会熊本病院 (呼吸器科)：菅守隆, 熊本市立熊本市市民病院 (呼吸器科)：岳中耐夫, 独立行政法人 労働者健康福祉機構熊本労災病院 (内科)：伊藤清隆, 国立大学法人 琉球大学医学部附属病院 (第一内科)：新里敬, 健山正男, 医療法人 仁愛会浦添総合病院 (内科)：兼島洋

(試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) Hori S, Kobayashi H, Saito A, Kawada Y, Baba S, Sasaki J, et al: Clinical trials of sitafloxacin (DU-6859a): Clinical Safety Profile. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2007; L-489
- 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) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)。 *日化療会誌* 1990; 38: 102-5
- 6) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1992)。 *日化療会誌* 1993; 41: 183-9
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute: Methods for dilution antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. 7th ed. Approved Standard M7-A7. Wayne, PA: CLSI; 2006
- 8) Jorgensen J H, Weigel L M, Ferraro M J, Swenson J

- M, Tenover F C: Activities of newer fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates including those with mutations in the *gyrA*, *parC*, and *parE* loci. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 329-34
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute: Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Seventeenth informational supplement. M100-S17; 2007
 - 10) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準案. *Chemotherapy* 1991; 39: 687-9
 - 11) Yamaguchi K, Ohno A, Kashitani F, Iwata M; Levofloxacin-Surveillance Group: 2002年に全国52施設から分離された臨床分離株11,475株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランス. *Jpn J Antibiotics* 2005; 58: 17-44
 - 12) Ferrara A M: New fluoroquinolones in lower respiratory tract infections and emerging patterns of pneumococcal resistance. *Infection* 2005; 33: 106-14
 - 13) 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
 - 14) 市中肺炎診療ガイドライン作成委員会 編: 成人市中肺炎診療の基本的考え方, 日本呼吸器学会, 2000
 - 15) 青木信樹: 診断と治療の進め方 市中肺炎 非定型肺炎. 河野 茂, 永井厚志 編, 呼吸器病 New Approach 6 肺感染症, MEDICAL VIEW, 東京, 2002; 84-91
 - 16) Craig W A: Does the dose matter? *Clin Infect Dis* 2001; 33: S233-7

Phase III double-blind comparative study of sitafloxacin versus tosufloxacin in patients with community-acquired pneumonia

Atsushi Saito¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Nobuki Aoki³⁾, Yoshihito Niki⁴⁾,
Shigeru Kohno⁵⁾, Mitsuo Kaku⁶⁾ and Seiji Hori⁷⁾

¹⁾ Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital, 986-2 Keya, Tarami-machi, Isahaya, Nagasaki, Japan

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

³⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁴⁾ Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

⁵⁾ Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁶⁾ Field of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

⁷⁾ Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

Sitafloxacin (STFX), a fluoroquinolone antimicrobial agent, has potent antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae*, the major pathogenic bacteria in respiratory tract infections. The clinical efficacy and safety of STFX and tosufloxacin (TFLX) were compared in the treatment patients with community-acquired pneumonia in a double-blind, randomized, group-comparative study. Patients were treated orally twice daily 7 days with either STFX at 100 mg (STFX group) or TFLX at 150 mg three times daily (TFLX group).

Clinical efficacy in 225 patients was 93.3% (111/119 patients) in the STFX group and 89.6% (95/106 patients) in the TFLX group. STFX was found to be not inferior to TFLX. Bacteriological response in 93 patients was 100% (42/42 patients) in the STFX group and 88.2% (45/51 patients) in the TFLX group. Eradication of causative organisms in overall bacteriological response was 100% (48/48) in the STFX group and 91.1% (51/56) in the TFLX group. Eradication rate of *S. pneumoniae* was 100% (14/14) in the STFX group and 87.0% (20/23) in the TFLX group. The incidence of adverse drug reactions (ARs) was 48.4% (61/126 patients) in the STFX group and 40.5% (49/121 patients) in the TFLX group. No severe ARs were observed in either groups, indicating that STFX is well tolerated in the treatment of community-acquired pneumonia.

Results suggest that a 50 mg oral dose of STFX twice daily for 7 days is useful clinically in the treatment of community-acquired pneumonia.