

## 【原著・臨床】

## 耳鼻咽喉科感染症に対する sitafloxacin の有効性, 安全性および組織移行性

馬場 駿吉<sup>1)</sup>・鈴木 賢二<sup>2)</sup>・山中 昇<sup>3)</sup>・山下 裕司<sup>4)</sup>・黒野 祐一<sup>5)</sup>・堀 誠治<sup>6)</sup><sup>1)</sup> 名古屋市立大学\*<sup>2)</sup> 藤田保健衛生大学坂分種報徳曾病院耳鼻咽喉科<sup>3)</sup> 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科<sup>4)</sup> 山口大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科学分野<sup>5)</sup> 鹿児島大学大学院・聴覚頭頸部疾患学<sup>6)</sup> 東京慈恵会医科大学薬理学講座

(平成 19 年 11 月 2 日受付・平成 20 年 1 月 22 日受理)

経口ニューキノロン系抗菌薬 sitafloxacin (STFX) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する有効性および安全性を第 III 相一般臨床試験にて検討した。また耳鼻咽喉科組織への移行性を検討した。

急性中耳炎, 急性増悪した慢性中耳炎, 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎患者に対して STFX 1 回 100 mg 1 日 2 回を, 急性扁桃炎患者および急性咽喉頭炎患者に対して STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回を 7 日間経口投与した。投与終了・中止時の有効率は, 急性中耳炎と急性増悪した慢性中耳炎で 87.8% (43/49), 急性副鼻腔炎と急性増悪した慢性副鼻腔炎で 89.4% (42/47), 急性扁桃炎と急性咽喉頭炎で 95.0% (19/20) であった。病態別では, 急性中耳炎で 87.1% (27/31), 急性増悪した慢性中耳炎で 88.9% (16/18), 急性副鼻腔炎で 90.5% (38/42), 急性増悪した慢性副鼻腔炎で 80.0% (4/5) であった。投与終了・中止時の陰性化率は, 急性中耳炎と急性増悪した慢性中耳炎で 83.3% (30/36), 急性副鼻腔炎と急性増悪した慢性副鼻腔炎で 93.1% (27/29), 急性扁桃炎と急性咽喉頭炎で 100% (12/12) であった。副作用発現率は 38.5% (47/122) であり, すべての副作用の程度は軽度または中等度であった。

中耳粘膜, 上顎洞粘膜, または篩骨洞粘膜が採取可能な患者には STFX 100 mg を, 口蓋扁桃組織が採取可能な患者には 50 mg を単回経口投与した。STFX 投与後 2.0~4.0 時間の組織中濃度の対血清中濃度比 (Mean ± SD) は, 中耳粘膜が  $1.4 \pm 0.7$ , 上顎洞粘膜が  $1.1 \pm 0.8$ , 篩骨洞粘膜が  $1.6 \pm 0.5$ , 口蓋扁桃組織が  $1.8 \pm 0.4$  であった。

以上の成績から, STFX は耳鼻咽喉科組織への移行は良好であり, 耳鼻咽喉科領域感染症で十分な治療効果が期待できる抗菌薬と考えられた。

**Key words:** sitafloxacin, otorhinolaryngological infections, clinical trial, pharmacokinetics

Sitafloxacin (STFX) は第一製薬株式会社 (現 第一三共株式会社)において合成されたニューキノロン系抗菌薬である。STFX (Fig. 1) はキノロン母核の 1 位にフルオロシクロプロピル基を, 7 位にスピロ型アミノピロリジン基を導入することにより, 好気性および嫌気性のグラム陽性菌, 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し, 特に *Streptococcus pneumoniae* に対して市販のニューキノロン系抗菌薬よりも強い抗菌力を示す<sup>1)</sup>。STFX の体内動態は, STFX を単回経口投与した場合, 血清中濃度は約 1 時間後に最高濃度となり, 50 および 100 mg 投与における  $C_{max}$  はそれぞれ 0.51 および 1.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  と用量依存的に上昇し,  $\text{AUC}_{0-12\text{h}}$  はそれぞれ 2.62 および 5.55  $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  であった。また,  $t_{1/2}$  はそれぞれ 4.62 および 5.02 時間であり,

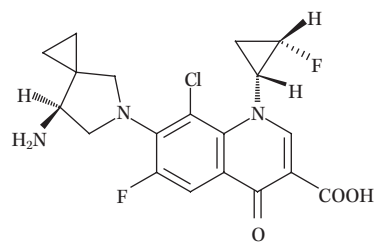


Fig. 1. Sitafloxacin structure.

投与後 48 時間までに投与量の約 70% が未変化体として尿中に排泄された<sup>2)</sup>。

第 I 相臨床試験<sup>2)</sup>および呼吸器感染症, 複雑性尿路感染症を

\*愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1

対象とした二重盲検比較試験の結果、臨床における推奨用法・用量は STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回であることが示唆された。中耳炎および副鼻腔炎には急性と慢性の病態が存在し、病態により抗菌薬の有効性が異なる。一般に、慢性中耳炎は、急性中耳炎の治療が不十分または不適切であったために遷延した場合や、急性中耳炎を繰り返すことにより鼓膜穿孔を来して移行する場合など、慢性化への経過はさまざまである<sup>3)</sup>。慢性中耳炎に対してニューキノロン系抗菌薬の有効性は広く認められているものの、奏効しない難治例も散見される<sup>3,4)</sup>。急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎は骨組織に囲まれた中耳腔の感染であるため十分量の薬剤が病巣へ移行しにくく<sup>4)</sup>、両疾患の治療には十分な鼓室内薬物濃度を維持することが重要であると考えられる。また慢性副鼻腔炎では、原因菌がバイオフィルムを形成することにより、局所の薬剤濃度が原因菌の増殖を抑制する濃度にいたらず、難治化の原因になっていると考えられる<sup>3)</sup>。このような病態を考慮し、急性中耳炎、急性増悪した慢性中耳炎、急性副鼻腔炎または急性増悪した慢性副鼻腔炎患者では STFX の 1 日量を 1 回 100 mg 1 日 2 回投与とした。また急性扁桃炎および急性咽喉頭炎は呼吸器科領域では上気道炎のなかの一つの疾患として診断されていることから 1 日量を 1 回 50 mg 1 日 2 回投与とし、有効性と安全性を検討した。また、有効性の裏づけに資するため、STFX 50 mg および 100 mg 単回投与時の耳鼻咽喉科組織への移行性を検討した。

なお、本治験は平成 9 年 4 月 1 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. 一般臨床試験

#### 1) 対象

2005 年 1 月から 2006 年 2 月に本治験に参加した 17 施設を受診した、中等症～重症の下記耳鼻咽喉科領域感染症患者で、自由意思により治験への参加を文書により同意した患者を対象とした。ただし、重症の場合は全身状態が良好な患者を対象とした。また、細菌感染症としての炎症の存在が明確な患者を選択するため、STFX 投与開始日またはその前日の症状・所見に基づき下記選択基準を設定した。

#### (1) 急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎：

① 耳漏を認めるか、耳漏を認めない場合は鼓膜の発赤または膨隆（貯留分泌物の存在）が認められる。

なお、急性増悪した慢性中耳炎は増悪後 10 日以内とし、真珠腫性中耳炎患者および手術歴を有し鼓室粘膜が保存されていない患者は除くこととした。

#### (2) 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎：

① 鼻粘膜に発赤を認める。

② 鼻漏または後鼻漏が膿性または粘膿性を示す。

③ X 線写真で副鼻腔に病的陰影を認める。

なお、既手術の患者は除外することとしたが、明らかに上顎洞粘膜が保存されており、術後 365 日以上経過し

ている場合、また鼻茸については除去術後 90 日以上経過している場合は登録を可とした。また、急性増悪した慢性副鼻腔炎は増悪後 10 日以内とし、上顎洞粘膜が保存されていない既手術の患者は除くこととした。

(3) 急性扁桃炎（扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍を含む）

① 扁桃の発赤を認める（扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍の場合は扁桃周囲の腫脹を伴うこと）。

② 膿苔または膿栓を認める（扁桃周囲膿瘍の場合は膿汁を伴うこと。扁桃周囲炎では膿苔または膿栓の有無は問わない）。

(4) 急性咽喉頭炎（咽頭炎も含む）

① 咽頭痛（嚥下痛を含む）を認める。

② 咽頭の発赤または腫脹を認める。

③ 咽頭の膿汁、膿苔、膿栓のいずれかを認める。

④ 咽喉頭炎では嗄声を認める。

ただし、次のいずれかに該当する患者は対象から除外した（除外基準）。

① ニューキノロン系抗菌薬に起因する広範囲な発疹やアナフィラキシーの既往のある患者。

② てんかん等の痙攣性疾患の合併または既往のある患者。

③ 妊婦、治験薬投与期間中に妊娠を希望している、または妊娠している可能性が否定できない女性および授乳中の患者。

④ 中等度以上の腎機能障害、重度の心機能障害、中等度以上の肝機能障害を有する患者。

⑤ 重症感染症患者で外科的治療あるいは注射用抗菌薬による治療を必要とする患者。

⑥ 重度または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者。

⑦ 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の投与が必要な患者。

⑧ 薬剤吸収に影響を与えるような胃腸障害を有する患者。

⑨ 治験薬投与開始前 14 日以内にアジスロマイシンが投与された患者。

⑩ 治験薬投与開始前 7 日以内に抗菌薬が投与され、症状・所見の改善が認められる患者。

⑪ STFX の治験に参加歴のある患者。

⑫ 他の治験に参加後 30 日あるいは当該治験薬の半減期の 5 倍以上のうち、どちらか長い期間を経過していない患者。

⑬ 本治験の実施医療機関の関係者、治験依頼者の社員およびその家族。

⑭ その他、治験責任医師または治験分担医師が不適当と判断した患者。

#### 2) 投与方法および投与期間

1 錠中に STFX を 50 mg 含有するフィルムコーティ

ング錠を用いた。治験薬の投与方法は、急性中耳炎、急性増悪した慢性中耳炎、急性副鼻腔炎または急性増悪した慢性副鼻腔炎患者では、STFXを1回100mg1日2回、急性扁桃炎および急性咽喉頭炎患者ではSTFXを1回50mg1日2回、朝および夕に経口投与した。いずれの疾患も投与期間は7日間とした。

ただし、下記の項目に該当する場合は治験責任医師または治験分担医師の判断で投与を終了・中止した。

①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

②治験薬投与開始から3日を経過しても症状・所見の改善が認められないか、あるいは悪化したため治療方針の変更を必要とした場合

③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

④併用禁止薬あるいは併用禁止療法を必要とした場合

⑤対象外疾患であることが判明した場合

⑥選択基準を満たさないことが判明した場合

⑦除外基準に抵触することが判明し、当該患者の利益が乏しいか、あるいは倫理的配慮が不十分であると判断した場合

⑧血清クレアチニン値が2mg/dL以上であることが判明した場合

⑨その他、治験責任医師または治験分担医師が治験薬投与継続を不適当と判断した場合

### 3) 併用禁止薬

以下に示す薬剤の併用を禁止した。

①他の治験薬

②他の抗菌薬（ネブライザーも含む）。ただし、耳鼻咽喉科用局所剤を除く抗菌薬の局所療法（点眼、皮膚用剤など）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（治験薬投与開始後の新規投与、用法・用量の変更は禁止）。

③すべての抗結核薬

④耳鼻咽喉科用局所剤（点耳薬、点鼻薬、含嗽剤、トローチなど）

⑤耳鼻咽喉科用血管収縮剤（観察評価後の鼻処置としての使用は可とした）

⑥消炎酵素剤、粘液溶解剤

⑦プレドニゾン換算で10mg/日を超える副腎皮質ステロイド（全身投与または吸入）。ただし、プレドニゾン換算で10mg/日以下の副腎皮質ステロイドを治験薬投与開始前21日から使用し、かつ治験薬投与終了まで増量しない場合は併用可とした。

⑧フルビプロフェン、フルビプロフェンアキセチルおよびケトプロフェンの全身投与

⑨非ステロイド性消炎鎮痛薬（フルビプロフェン、フルビプロフェンアキセチルまたはケトプロフェンの全身投与を除く）およびその他の解熱鎮痛薬の連用。た

だし、頓用は可とした。また、血栓・塞栓形成の予防を目的としたアスピリンの併用は可とした。

⑩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

⑪γ-グロブリン製剤、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 製剤、macrophage colony stimulating factor (M-CSF) 製剤

### 4) 併用禁止療法

穿刺・切開・排膿・洗浄などの外科的処置は禁止した。

### 5) 調査項目および時期

調査項目および調査時期をTable 1に示した。

#### (1) 体温

急性中耳炎、急性増悪した慢性中耳炎、急性扁桃炎、および急性咽喉頭炎患者の体温を測定した。

#### (2) 症状・所見

疾患ごとに下記症状・所見を観察、調査した。

①急性中耳炎または急性増悪した慢性中耳炎

急性中耳炎：耳痛、耳閉塞感、発赤、中耳分泌物量  
急性増悪した慢性中耳炎：耳閉塞感、発赤、中耳分泌物量、中耳分泌物性状

②急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎

鼻漏、後鼻漏、鼻閉、顔面部痛、発赤、浮腫・腫脹、鼻汁量、後鼻漏量

③急性扁桃炎

咽頭痛、嚥下痛、発赤、膿苔または膿栓

④急性咽喉頭炎（急性咽頭炎も含む）

咽頭痛、嚥下痛、発赤、嗄声

#### (3) 再燃調査

投与終了・中止時に臨床効果を「著効」または「有効」と判定した患者について、感染症の再燃の有無を判定するため投与終了・中止後7日の症状・所見を調査した。

#### (4) 副鼻腔炎 X線撮影

投与開始前、投与終了・中止時および必要に応じて投与終了・中止後7日に、単純撮影法により、頭部正面およびウォーターズ位の2方向についてX線撮影した。両側罹患の場合はより強い症状を呈する側を観察した。

#### (5) 細菌学的検査

投与開始前、投与終了・中止時、必要に応じて投与終了・中止後7日に細菌学的検査を実施した。なお、治療・改善により検査材料が採取不能となった場合には、菌消失と判断して検体採取を行わなかった。検体は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）に送付し菌種の分離・同定を実施した。治験責任医師または治験分担医師が株式会社三菱化学ビーシーエルからの細菌検査報告書に基づき、原因菌を判定した。

原因菌のMIC測定は日本化学療法学会標準法<sup>5,6)</sup>に従い、株式会社三菱化学ビーシーエルにて実施した。また、*S. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* については

Table 1. Observation and test schedule

Observation/Tests	Test schedule			
	Before treatment	Day 3	End of treatment	7 days after end of treatment
Informed consent	●			○
Patient background	●	●	●	●
Symptoms	●	●	●	●
Signs	●	●	●	●
Adverse event	any time			
Body temperature	●	●	●	
Paranasal sinus X-ray/CT	●		●	○
Bacteriological tests	●		●	○
Laboratory tests	●		●	○

● required ○ as needed

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法<sup>7)</sup>での測定および耐性機序を確認するため遺伝子解析を実施した。

*S. pneumoniae* では、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、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬耐性に関与する *pbp1a*, *pbp2b* および *pbp2x* の遺伝子変異を検索し、Ubukata らの分類<sup>8)</sup>に従い、①遺伝子上で変異が認められなかった gPSSP, ②いずれか1つまたは2つの遺伝子 (*pbp1a*, *pbp2b*, *pbp2x*, *pbp1a+pbp2b*, *pbp1a+pbp2x*, *pbp2b+pbp2x*) で変異が認められた gPISP, ③3つの遺伝子 (*pbp1a+pbp2b+pbp2x*) すべてで変異が認められた gPRSP の3種に分類した。さらに、マクロライド耐性遺伝子 (*mefA* および *ermB*) の保有の有無に基づき、①両耐性遺伝子を有さない株, ② *mefA* 遺伝子保有株, ③ *ermB* 遺伝子保有株, ④ *mefA* と *ermB* 両遺伝子保有株の4種に分類した。

*H. influenzae* については、Ubukata らの分類<sup>9)</sup>に従い、① $\beta$ -ラクタマーゼ非産生・*ftsI* 遺伝子上に変異が認められなかった株 (gBLNAS:  $\beta$ -lactamase nonproducing ampicillin susceptible *H. influenzae*), ② $\beta$ -ラクタマーゼ非産生・*ftsI* に1カ所変異を有する株 (gLow-BLNAR:  $\beta$ -lactamase nonproducing ampicillin resistant *H. influenzae*), ③ $\beta$ -ラクタマーゼ非産生・*ftsI* に2カ所変異を有する株 (gBLNAR) に分類した。

#### (6) 臨床検査

血液検査 (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, 血小板数), 肝機能検査 (AST, ALT, LDH,  $\gamma$ -GTP, ALP, 総ビリルビン, 直接ビリルビン, 総コレステロール), 腎機能検査 (BUN, 血清クレアチニン), 尿所見 (糖, 蛋白), その他 (血清電解質 (Na, K, Cl), CK (CPK), 血糖) の検査を実施した。

#### (7) 有害事象

治験薬投与開始から投与終了・中止後3日までに生じたすべての好ましくない症状・徴候または疾病を有害事象とした。有害事象が発現した場合には、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った。

#### 6) 判定方法およびその基準

##### (1) 感染症重症度

耳鼻咽喉科感染症におけるガイドライン<sup>10)</sup>および第3回耳鼻咽喉科サーベイランス計画書<sup>11)</sup>の基準を参考に、症状と所見のスコアを用いて「軽症」, 「中等症」, 「重症」に分類した。

##### (2) 臨床効果

「臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患」の基準<sup>12)</sup>を参考に改善度を求め、投与終了・中止時の臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「判定不能」のいずれかで判定した。

##### (3) X線所見の改善度 (副鼻腔炎)

上顎洞・篩骨洞の陰影の程度をスコア化し、投与開始前および投与終了・中止時のスコアの推移からX線所見の改善度を「著明改善」, 「改善」, 「軽度改善」, 「不変」で判定した。

##### (4) 再燃調査

治験責任医師または治験分担医師が、投与終了・中止時に臨床効果を「著効」または「有効」と判定した患者について、投与終了・中止後7日の症状・所見を基に感染症の再燃の有無を「再燃なし」, 「再燃あり」, 「判定不能」で判定した。なお、治験薬の投与終了・中止後に抗菌薬が投与された場合は「再燃あり」と判定することとしたが、マクロライド系抗菌薬の少量投与は抗菌薬投与として取り扱わないこととした。また、本治験で対象とした疾患以外の感染症の治療のために他の抗菌薬が投与された場合は「判定不能」にすることとした。

##### (5) 細菌学的効果

原因菌の消長に基づき、患者ごとに投与終了・中止時

の細菌学的効果を「消失または推定消失」, 「一部消失」, 「不変」, 「菌交代」, 「判定不能」で判定し, 「消失または推定消失例数」/「解析対象例数」を陰性化率とした。また, 原因菌ごとに投与終了・中止時の細菌学的効果を消失の有無に基づき判定し, 「消失菌株数」/「解析対象菌株数」を消失率とした。

#### (6) 有害事象

治験責任医師または治験分担医師が, 有害事象の因果関係を「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」で判定した。治験薬との因果関係が「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。また, 有害事象の重症度は「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」<sup>13)</sup>を参考に「軽度」, 「中等度」, 「重度」の3段階で判定した。

#### 7) 症例の取り扱い

症例データおよび個々のデータは, 医学専門家と治験調整委員会による症例検討会で, その妥当性および取り扱いを協議し, 決定した。なお, 細菌学的検査結果および安全性の取り扱いをそれぞれの医学専門家と事前に協議し, その妥当性を症例検討会にて確認した。

#### 8) 統計解析

有効性解析対象集団は, 治験薬を3日分(急性扁桃炎・急性咽喉頭炎:6錠, 急性中耳炎・急性増悪した慢性中耳炎・急性副鼻腔炎・急性増悪した慢性副鼻腔炎:12錠)以上投与され, 治験責任医師または治験分担医師により投与終了・中止時の臨床効果が判定され, 対象外疾患, 選択基準を逸脱, 除外基準に抵触, 用法・用量違反, 併用禁止薬の投与または併用禁止療法の施行, 臨床効果判定に必要な検査・観察未実施および中止基準違反の条件に抵触しない患者の集団とした。安全性解析対象集団は, 治験薬が少なくとも1回投与された患者の集団とした。

主要評価項目は, 投与終了・中止時の臨床効果における有効率とした。副次評価項目は, 投与終了・中止時における細菌学的効果における陰性化率および消失率とした。

有効性評価項目の解析は, 点推定値およびその両側95%信頼区間(CI)を算出した。安全性評価項目の解析は, 有害事象発現率と副作用発現率の点推定値およびその両側95%信頼区間を算出した。

## 2. 組織移行性試験

### 1) 対象

2005年9月から2006年3月までに藤田保健衛生大学坂元種報徳會病院耳鼻咽喉科を受診した患者のうち, 耳鼻咽喉科手術施行予定患者で, 中耳粘膜または副鼻腔粘膜(上顎洞粘膜または篩骨洞粘膜)の採取が可能あるいは口蓋扁桃組織の摘出が必要な20歳以上の患者で, あら

かじめ自由意思による治験参加の同意が文書により得られた患者を対象とした。

### 2) 検体採取方法および薬物濃度測定

手術前にSTFX 50または100 mgを単回経口投与し, その2.0~4.0時間後の手術施行時に中耳粘膜, 副鼻腔粘膜(上顎洞粘膜または篩骨洞粘膜)または口蓋扁桃組織および血液を採取した。血液は30分間室温で放置後, 4℃, 3,000 rpmで10分間遠心分離し, 血清を遮光容器に分取した。各組織および血清は測定時まで-20℃以下で保存した。濃度は株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて, 液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)法にて測定した。

## II. 結 果

### 1. 一般臨床試験

#### 1) 症例構成

本治験に登録された症例は122例であり, 内訳は急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎が51例, 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎が51例, 急性扁桃炎および急性咽喉頭炎が20例であった。

有効性解析対象集団は, 急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎が49例, 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎が47例, 急性扁桃炎および急性咽喉頭炎が20例であった。不採用となった6例の不採用理由は, 服薬不規則が2例, 検査未実施が2例, 投与期間不足と来院せずが各1例であった。細菌学的効果解析対象集団は, 急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎が36例39株, 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎が29例38株, 急性扁桃炎および急性咽喉頭炎が12例13株であった。

安全性解析対象集団は, 122例の全例であった。

#### 2) 患者背景

有効性解析対象集団の患者背景をTable 2に示した。

#### 3) 臨床効果

投与終了・中止時の臨床効果をTable 3に示した。

有効率は, 急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎で87.8%(43/49, 95%CI=78.6%, 96.9%), 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎で89.4%(42/47, 95%CI=80.5%, 98.2%), 急性扁桃炎および急性咽喉頭炎で95.0%(19/20, 95%CI=85.4%, 100%)であり, 全体では89.7%(104/116, 95%CI=84.1%, 95.2%)であった。急性扁桃炎および急性咽喉頭炎のうち急性扁桃周囲炎, 扁桃周囲膿瘍, 急性咽頭炎の各1例はいずれも「著効」であった。

病態別臨床効果をTable 4に示した。急性増悪した慢性中耳炎で88.9%(16/18), 急性増悪した慢性副鼻腔炎で80.0%(4/5)であった。

4) X線所見改善率(急性副鼻腔炎または急性増悪した慢性副鼻腔炎)

投与終了・中止時のX線所見改善率は63.0%(29/46)

Table 2. Patient profiles

Parameters		Patients (%)			
		Otitis media	Paranasal sinusitis	Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis	Total
	Patients in analysis	49	47	20	116
Diagnosis	Acute otitis media	31 (63.3)	—	—	31 (26.7)
	Chronic otitis media	18 (36.7)	—	—	18 (15.5)
	Acute paranasal sinusitis	—	42 (89.4)	—	42 (36.2)
	Chronic paranasal sinusitis	—	5 (10.6)	—	5 (4.3)
	Tonsillitis	—	—	10 (50.0)	10 (8.6)
	Peritonsillitis	—	—	1 (5.0)	1 (0.9)
	Peritonsillar abscess	—	—	1 (5.0)	1 (0.9)
	Pharyngitis, laryngitis	—	—	7 (35.0)	7 (6.0)
	Pharyngitis	—	—	1 (5.0)	1 (0.9)
Severity of illness	Moderate	14 (28.6)	28 (59.6)	15 (75.0)	57 (49.1)
	Severe	35 (71.4)	19 (40.4)	5 (25.0)	59 (50.9)
Sex	Male	22 (44.9)	17 (36.2)	9 (45.0)	48 (41.4)
	Female	27 (55.1)	30 (63.8)	11 (55.0)	68 (58.6)
Age (yrs)	Mean ± SD	48 ± 16	36 ± 11	34 ± 9	41 ± 15
Body weight (kg)	Mean ± SD	57.5 ± 9.6	58.5 ± 11.6	62.7 ± 15.5	58.8 ± 11.6
Concomitant drugs	No	29 (59.2)	34 (72.3)	15 (75.0)	78 (67.2)
	Yes	20 (40.8)	13 (27.7)	5 (25.0)	38 (32.8)

Table 3. Overall clinical efficacy at end of treatment

Diagnosis	Patients (%)					Efficacy (%)
	Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Otitis media	23 (46.9)	20 (40.8)	5 (10.2)	1 (2.0)	49	87.8
Paranasal sinusitis	27 (57.4)	15 (31.9)	4 (8.5)	1 (2.1)	47	89.4
Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis	14 (70.0)	5 (25.0)	1 (5.0)	0	20	95.0
Total	64 (55.2)	40 (34.5)	10 (8.6)	2 (1.7)	116	89.7

Efficacy (%) = number of (Excellent + Good)/number of Total × 100

Table 4. Clinical efficacy by disease

Diagnosis		Patients (%)					Efficacy (%)
		Excellent	Good	Fair	Poor	Total	
Otitis media	Acute	16 (51.6)	11 (35.5)	3 (9.7)	1 (3.2)	31	87.1
	Chronic (acute exacerbation)	7 (38.9)	9 (50.0)	2 (11.1)	0	18	88.9
Paranasal sinusitis	Acute	24 (57.1)	14 (33.3)	3 (7.1)	1 (2.4)	42	90.5
	Chronic (acute exacerbation)	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	0	5	80.0

Efficacy (%) = number of (Excellent + Good)/number of Total × 100

であった。

##### 5) 再燃率

投与終了・中止後7日の再燃率は急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎で5.1% (2/39), 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎で0% (0/39), 急性扁桃炎および急性咽喉頭炎で5.3% (1/19) であった。

##### 6) 細菌学的効果

陰性化率は急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎で83.3% (30/36), 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎で93.1% (27/29), 急性扁桃炎および急性咽喉頭炎で100% (12/12) であった。

投与終了・中止時の原因菌の消失率を疾患別に Table

Table 5. Bacteriological efficacy at end of treatment

Diagnosis	Strains			Eradication (%)
	Eradication	Persistence	Total	
Otitis media	34	5	39	87.2
Paranasal sinusitis	36	2	38	94.7
Tonsillitis, Pharyngitis, Laryngitis	13	0	13	100
Total	83	7	90	92.2

Eradication (%) = number of Eradication/number of Total × 100

Table 6. Eradication by pathogen (otitis media)

Organism	Strains			Eradication (%)
	Eradication	Persistence	Total	
Aerobic Gram-positive bacteria	22	3	25	88.0
<i>S. aureus</i>	8	3	11	72.7
<i>S. pneumoniae</i>	14	0	14	100
Aerobic Gram-negative bacteria	12	2	14	85.7
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	4	0	4	100
<i>H. influenzae</i>	7	0	7	100
<i>P. aeruginosa</i>	1	2	3	33.3
Total	34	5	39	87.2

Eradication (%) = number of Eradication/number of Total × 100

Table 7. Eradication by pathogen (paranasal sinusitis)

Organism	Strains			Eradication (%)
	Eradication	Persistence	Total	
Aerobic Gram-positive bacteria	19	2	21	90.5
<i>S. aureus</i>	7	0	7	100
<i>S. pneumoniae</i>	12	2	14	85.7
Aerobic Gram-negative bacteria	13	0	13	100
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	3	0	3	100
<i>H. influenzae</i>	10	0	10	100
Anaerobic bacteria	4	0	4	100
<i>P. micros</i>	2	0	2	100
<i>P. oralis</i>	1	0	1	100
<i>P. asaccharolytica</i>	1	0	1	100
Total	36	2	38	94.7

Eradication (%) = number of Eradication/number of Total × 100

5に、投与終了・中止時の原因菌別消失率を Table 6, Table 7 に示した。

消失率は急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎で 87.2% (34/39), 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎で 94.7% (36/38), 急性扁桃炎および急性咽喉頭炎で 100% (13/13) であった。全菌株の消失率は 92.2% (83/90) であった。

急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎の原因菌別消失率は、グラム陽性菌では *S. pneumoniae* で 100% (14/14), *Staphylococcus aureus* で 72.7% (8/11) であった。グラム陰性菌では *H. influenzae* で 100% (7/7) であり、

*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* は 4 株すべてが、*Pseudomonas aeruginosa* は 3 株中 1 株が消失した。急性増悪した慢性中耳炎で原因菌として分離されたグラム陽性菌は *S. aureus* が 9 株であり、グラム陰性菌は *P. aeruginosa* が 2 株であった。*S. aureus* は MIC が 0.025 μg/mL 以下の 6 株中 5 株と、0.05 μg/mL の 2 株中 1 株が消失し、MIC が 0.39 μg/mL であった 1 株は消失しなかった。*P. aeruginosa* は MIC が 0.05 μg/mL の 1 株は消失したが、0.1 μg/mL の 1 株は消失しなかった。

急性副鼻腔炎または急性増悪した慢性副鼻腔炎の原因菌別消失率は、グラム陽性菌では *S. pneumoniae* で 85.7%

(12/14), *S. aureus* で 100% (7/7) であった。グラム陰性菌では *H. influenzae* で 100% (10/10) であり, *M. (B.) catarrhalis* は 3 株すべてが消失した。嫌気性菌では *Peptostreptococcus micros* 2 株, *Prevotella oralis* 1 株, *Porphyromonas asaccharolytica* 1 株はいずれも消失した。急性増悪した慢性副鼻腔炎では原因菌として *H. influenzae* が 2 株分離された。これら菌株の MIC は 0.025  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であり, いずれも消失した。

急性扁桃炎および急性咽喉頭炎の原因菌別消失率は, グラム陽性菌では *S. aureus* 3 株, *Streptococcus pyogenes* 3 株, *S. pneumoniae* 1 株はいずれも消失した。グラム陰性菌では 5 株の *H. influenzae* すべてが消失し, 嫌気性菌では *P. micros* 1 株が消失した。

Benzylpenicillin (PCG) の MIC が 0.12~1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の penicillin intermediate *S. pneumoniae* (PISP) は 10 株認められ 8 株が消失した。また, MIC が 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上の penicillin resistant *S. pneumoniae* (PRSP) は 1 株検出され消失した。PISP および PRSP に対して STFX の MIC は 0.03  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以下であった。また *S. pneumoniae* 29 株を *pbp* 遺伝子変異により分類すると gPSSP は 1 株, gPISP は 23 株, gPRSP は 5 株であった。STFX は gPISP および gPRSP 株に対して, それぞれ 95.7% (22/23), 80.0% (4/5) の消失率を示した。

また, マクロライド耐性遺伝子の保有の有無に基づき, *S. pneumoniae* 29 株を分類した。マクロライド耐性遺伝子 (*mefA* および *ermB*) を有さない株は 4 株, *mefA* 遺伝子保有株は 9 株, *ermB* 遺伝子保有株は 15 株, *mefA* および *ermB* 両遺伝子保有株は 1 株認められた。クラリスロマイシン感受性ブレイクポイント (MIC が 0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を超える MIC を示すクラリスロマイシン低感受性および耐性肺炎球菌に対する STFX の消失率は 91.3% (21/23) であった。特に, STFX は *ermB* 遺伝子を保有したマクロライド高度耐性株 (CAM の MIC が 64  $\mu\text{g}/\text{mL}$  以上) に対し 93.3% (14/15) と高い消失率を示した。

また *S. pneumoniae* の DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の QRDR の塩基配列を解析した結果, 1 株で ParC の Ser79 が Phe に置換が認められた。この株に対する STFX の MIC は  $\leq 0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり, 消失した。また, 分離された 29 株中 20 株で ParE の Ile460 の Val への置換が認められ, 1 株が存続した。この存続株に対する STFX の MIC は  $\leq 0.03 \mu\text{g}/\text{mL}$  であった。

*H. influenzae* を  $\beta$ -ラクタマーゼ産生および隔壁合成酵素 PBP3 コード遺伝子 *ftsI* の変異に基づき分類した。gLow-BLNAR は 3 株, gBLNAR は 9 株が認められた。すべての *H. influenzae* は, STFX 投与により消失した。

#### 7) 有害事象

有害事象の発現率は 54.9% (67/122, 95%CI=46.1%, 63.7%) であり, 重篤な有害事象および重度の有害事象はみられなかった。

副作用の発現率は 38.5% (47/122, 95%CI=29.9%, 47.2%) であり, 発現率が高かった副作用は, 下痢が 20.5% (25/122), ALT 増加が 4.1% (5/122), 頭痛が 3.3% (4/122), AST 増加が 2.5% (3/122), 腹部膨満, 好酸球数増加および好中球数減少がそれぞれ 1.6% (2/122) であった。最も発現率が高かった下痢の 25 例のうち, 14 例は軟便であった。

#### 2. 組織移行性試験

##### 1) 症例構成

採取組織別の症例数は, 中耳粘膜が 10 例, 副鼻腔粘膜が 10 例 (上顎洞粘膜 4 例・篩骨洞粘膜 6 例), 口蓋扁桃組織が 10 例であった。

全 30 例を安全性解析対象集団とした。

##### 2) 組織移行性

血清中の STFX 濃度, 中耳粘膜, 上顎洞粘膜, 篩骨洞粘膜および口蓋扁桃組織の STFX 濃度および各組織中濃度の対血清中濃度比を Table 8 に示した。STFX 投与後 2.0~4.0 時間の組織中濃度の対血清中濃度比 (Mean  $\pm$  SD) は, 中耳粘膜が  $1.4 \pm 0.7$ , 上顎洞粘膜が  $1.1 \pm 0.8$ , 篩骨洞粘膜が  $1.6 \pm 0.5$ , 口蓋扁桃組織が  $1.8 \pm 0.4$  であった。

##### 3) 有害事象

有害事象の発現率は 30.0% (9/30) であり, 下痢と嘔吐がそれぞれ 2 例認められた。副作用の発現率は 10.0% (3/30) であった。

### III. 考 察

近年, 耳鼻咽喉科領域感染症の原因菌である *S. pneumoniae* や *H. influenzae* において PRSP, PISP, BLNAR の分離頻度が増加傾向にあり, これら原因菌のペニシリン系抗菌薬, セフェム系抗菌薬およびマクロライド系抗菌薬に対する感受性が低下している<sup>11)</sup>。本治験においても *S. pneumoniae* の 29 株中 28 株が gPRSP または gPISP であり, また 25 株から *mefA* または *ermB* が検出された。また, *H. influenzae* は 22 株中 12 株が gLow-BLNAR または gBLNAR であった。耳鼻咽喉科領域感染症の初期治療では経口抗菌薬が使用される頻度が高く, 主要原因菌の耐性化が進行している現状を鑑みると, これらの耐性菌に対して有効な経口抗菌薬を実地医療の場に提供することは, 治療の選択肢を広げ臨床的に大きな意義があると考えられる。

一般に, 中耳炎および副鼻腔炎の急性疾患では *S. pneumoniae* ならびに *H. influenzae* が, 慢性疾患では *S. aureus* ならびに *P. aeruginosa* の検出頻度が高いことが知られている<sup>14)</sup>。本治験でも急性中耳炎患者および急性副鼻腔炎患者からは *S. pneumoniae* および *H. influenzae* が, 急性増悪した慢性中耳炎患者および慢性副鼻腔炎患者からは *S. aureus* および *P. aeruginosa* が主たる原因菌として分離された。急性慢性を問わず本治験で中耳炎患者および副鼻腔炎患者から分離された *S. pneumoniae* 28 株および *H. influenzae* 17 株に対する STFX の MIC は, すべ



Table 8. Concentration of STFX in middle ear, maxillary sinus, ethmoidal sinus, palatine tonsil, and serum

	Dose (mg)		Concentration of STFX		Penetration ratio (tissue/serum)
			Serum ( $\mu\text{g/mL}$ )	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	
Mucous membrane of middle ear	100	Patients	10	9 <sup>a)</sup>	8 <sup>b)</sup>
		Mean $\pm$ SD	0.59 $\pm$ 0.48	0.82 $\pm$ 0.73	1.4 $\pm$ 0.7
		median	0.45	0.58	1.3
		min, max	0.00, 1.80	0.00, 1.81	0.3, 2.5
Mucous membrane of maxillary sinus	100	Patients	4	4	4
		Mean $\pm$ SD	0.58 $\pm$ 0.15	0.56 $\pm$ 0.31	1.1 $\pm$ 0.8
		median	0.53	0.53	0.9
		min, max	0.45, 0.79	0.21, 0.97	0.4, 2.2
Mucous membrane of ethmoidal sinus	100	Patients	6	6	6
		Mean $\pm$ SD	0.62 $\pm$ 0.38	0.96 $\pm$ 0.61	1.6 $\pm$ 0.5
		median	0.60	0.86	1.6
		min, max	0.20, 1.18	0.28, 1.86	1.0, 2.2
Palatine tonsil	50	Patients	10	10	10
		Mean $\pm$ SD	0.38 $\pm$ 0.23	0.63 $\pm$ 0.20	1.8 $\pm$ 0.4
		median	0.31	0.56	1.9
		min, max	0.18, 1.00	0.35, 0.93	0.9, 2.4

<sup>a)</sup> under detection limits of tissue concentration for high dilution by short tissue weight in 1 case

<sup>b)</sup> under detection limits of tissue and serum concentration in 1 additional case

ての *S. pneumoniae* で  $0.1 \mu\text{g/mL}$  以下, *H. influenzae* で  $0.025 \mu\text{g/mL}$  以下であった。一方, 急性増悪した慢性中耳炎で原因菌として分離された *S. aureus* は 9 株であり, MIC が  $0.025 \mu\text{g/mL}$  以下の 6 株中 1 株と,  $0.05 \mu\text{g/mL}$  の 2 株中 1 株および MIC が  $0.39 \mu\text{g/mL}$  の 1 株が消失しなかった。*P. aeruginosa* は 2 株分離され, MIC が  $0.05 \mu\text{g/mL}$  の 1 株は消失したが,  $0.1 \mu\text{g/mL}$  の 1 株は消失しなかった。慢性病態においては分離される原因菌の種類が異なるとともに, 原因菌の STFX に対する感受性の低下がみられた。また, *S. aureus* では MIC が  $0.025 \mu\text{g/mL}$  以下の 6 株中 1 株と  $0.05 \mu\text{g/mL}$  の 2 株中 1 株が存続し, 慢性病態における薬剤の組織移行性の低下を反映する結果と考えられた。

中耳炎, 副鼻腔炎に対する類薬の有効率は, gatifloxacin では中耳炎で 75.7% (28/37), 副鼻腔炎で 88.2% (15/17)<sup>15)</sup>, prulifloxacin では中耳炎で 70.0% (42/60), 副鼻腔炎で 86.4% (70/81)<sup>16)</sup> と報告されている。本治験での有効率は急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎で 87.8% (43/49), 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎で 89.4% (42/47) であり, 類薬に比べ特に中耳炎に対して高い有効率を示した。また, 本治験では投与終了・中止後 7 日の再燃率を検討したが, 急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎, 急性副鼻腔炎および急性増悪した慢性副鼻腔炎の再燃率はそれぞれ 5.1% (2/39), 0% (0/39) であり, STFX は短期間での再燃をほぼ完全に抑制した。

一方, GCP 不適合と判断されたが, 1994 年から 1996 年に実施した後期第 II 相試験の結果, STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回の有効率は, 急性中耳炎および急性増悪した慢性中耳炎で 64.3% (18/28), 急性副鼻腔炎および急性増悪

した慢性副鼻腔炎で 82.4% (14/17) であった。病態別では, 急性中耳炎で 87.5% (7/8), 急性増悪した慢性中耳炎で 55.0% (11/20), 急性副鼻腔炎で 81.8% (9/11), 急性増悪した慢性副鼻腔炎で 83.3% (5/6) であり, 急性増悪した慢性中耳炎における有効率は低かったが, 急性の病態ではいずれの疾患においても STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回の用法・用量で 80% を越える十分な有効率が認められた。今回の治験における細菌学的な検討では, 急性中耳炎および急性副鼻腔炎からは主に *S. pneumoniae* と *H. influenzae* が原因菌として分離され, STFX の MIC はそれぞれ  $0.1 \mu\text{g/mL}$  以下および  $0.025 \mu\text{g/mL}$  以下の低値に分布することが確認された。組織移行性の検討では, 中耳粘膜, 上顎洞粘膜および篩骨洞粘膜への良好な移行性が確認され, 急性の病態では, STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回で十分な有効性が確保できると考えられた。

急性扁桃炎および急性咽喉頭炎には STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回の用法・用量で検討し, 有効率は 95.0% (19/20) であった。そのうち急性扁桃周囲膿瘍が 1 例評価され, 「著効」と判定された。また組織移行性試験において, 口蓋扁桃組織への良好な移行性も確認された。

以上より, 急性増悪した慢性中耳炎および慢性副鼻腔炎を確実に治療するためには, 局所で十分な薬物濃度を維持する必要があると考え, 特に短期間に再燃・再発を繰り返す急性増悪した慢性中耳炎または慢性副鼻腔炎には STFX 1 回 100 mg 1 日 2 回投与が推奨用法・用量と考えられた。一方, 急性の中耳炎および副鼻腔炎では, 後期第 II 相試験の結果および今回の治験から分離された原因菌の感受性分布の結果から, 推奨用法・用量は STFX 1 回 50 mg 1 日 2 回投与と考えられた。また急性扁桃炎および急性咽喉頭炎には, STFX 1 回 50 mg 1 日 2

回投与で十分な臨床効果が期待できると考えられた。

#### 謝 辞

本治験の実施に際し、治験調整委員として各種調整をいただいた、名古屋市立大学耳鼻咽喉科 村上信五先生に深謝いたします。

本治験の実施に際し、参加いただいた下記施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします（敬称略）。

耳鼻咽喉科かわた医院耳鼻咽喉科 川田一哉，協愛医院耳鼻咽喉科 佐野真一，酒井耳鼻咽喉科医院耳鼻咽喉科 酒井正喜，島田耳鼻咽喉科耳鼻咽喉科 島田純一郎，医療法人 絃寿会若林耳鼻咽喉科クリニック耳鼻咽喉科 稲垣光昭，医療法人 徳寿会徳田耳鼻咽喉科耳鼻咽喉科 徳田寿一，耳鼻咽喉科きしもとクリニック耳鼻咽喉科 岸本厚，独立行政法人 労働者健康福祉機構和歌山労災病院耳鼻咽喉科 横山道明，国保日高総合病院耳鼻咽喉科 木下和也，社会保険紀南病院耳鼻咽喉科 寒川高男，医療法人 宇野耳鼻咽喉科クリニック耳鼻咽喉科 宇野芳史，おがたクリニック耳鼻咽喉科・眼科耳鼻咽喉科 緒方正彦，医療法人 すみれ会ひよしクリニック耳鼻咽喉科 日吉正明，医療法人 豊泉会豊永耳鼻咽喉科医院耳鼻咽喉科 友永和宏，せんだい耳鼻咽喉科耳鼻咽喉科 内蘭明裕

（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) 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
- 3) 鈴木賢二：II. 各論 10. 耳鼻咽喉科領域感染症。日本感染症学会，日本化学療法学会 編，抗菌薬使用の手引き，協和企画，2001; 136-41
- 4) 馬場駿吉，小林武弘，大山 勝，島 哲也，佐藤喜一，本多芳男，他：オフロキサシン耳用液投与後の血清，中耳粘膜および耳漏中オフロキサシン濃度。耳展 1992; 35: 497-502
- 5) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1989)。日治療会誌 1990; 38: 102-5
- 6) 抗菌薬感受性測定法検討委員会報告(1992)。日治療会誌 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) Ubukata K, Muraki T, Igarashi A, Asahi Y, Konno M: Identification of penicillin and other beta-lactam resistance in *Streptococcus pneumoniae* by polymerase chain reaction. *J Infect Chemother* 1997; 3: 190-7
- 9) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, Chiba N, Hasegawa K, Takeuchi Y, et al: Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with  $\beta$ -lactam resistance in  $\beta$ -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1693-9
- 10) 保富宗城，山中 昇：耳鼻咽喉科感染症におけるガイドライン(2)日本におけるガイドライン。化学療法の領域 2002; 18: 70-8
- 11) 西村忠郎，鈴木賢二，小田 恂，小林俊光，夜陣紘治，山中 昇，他：第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日本耳鼻咽喉科感染症研究会会誌 2004; 22: 12-23
- 12) 馬場駿吉：VIII. 疾患別臨床薬効評価 C. 耳鼻咽喉科疾患。砂原茂一，植木昭和 編，臨床薬物治療学大系 4 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患，情報開発研究所，1987; 320-32
- 13) 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
- 14) 日常診療における臨床微生物ハンドブック，東邦大学医学部微生物学教授山口恵三 監修，ユニオンエース，2005; 140-4
- 15) 新薬の承認に関する情報。東京：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構；2000，平成14年4月承認分(部会審議品目)；ガチフロ錠 100mg 申請資料概要。<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0204.html>
- 16) 新薬の承認に関する情報。東京：独立行政法人 医薬品医療機器総合機構；2000，平成14年10月承認分(部会審議品目)；キスノン錠 100・スオード錠 100 申請資料概要。<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0210.html>

## Efficacy and safety of sitafloxacin in patients with otorhinolaryngological infections and its tissue distribution in the otorhinolaryngological field

Shunkichi Baba<sup>1)</sup>, Kenji Suzuki<sup>2)</sup>, Noboru Yamanaka<sup>3)</sup>,  
Hiroshi Yamashita<sup>4)</sup>, Yuichi Kurono<sup>5)</sup> and Seiji Hori<sup>6)</sup>

<sup>1)</sup> Nagoya City University Medical School, 1 aza-Kawasumi, Mizuho, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>2)</sup> Department of Otolaryngology, Second Hospital, Fujita Health University School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Otorhinolaryngology, Wakayama Medical University

<sup>4)</sup> Department of Otolaryngology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

<sup>5)</sup> Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>6)</sup> Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

The efficacy and safety of sitafloxacin(STFX), a fluoroquinolone antibacterial agent, were investigated in patients with otorhinolaryngological infections. The transferability into tissues of STFX in otorhinolaryngological field was also investigated.

1. Clinical study: STFX at 100 mg was administered twice daily for 7 days to patients with acute otitis media, acute exacerbation of the chronic otitis media, acute rhinosinusitis, and acute exacerbation of chronic rhinosinusitis. STFX at 50 mg was administered twice daily for 7 days to patients with tonsillitis, pharyngitis, and laryngitis. Overall clinical efficacy was 87.8% (43/49) in those with otitis media, 89.4% (42/47) with paranasal sinusitis, and 95.0% (19/20) with tonsillitis, pharyngitis, and laryngitis. Bacteriological elimination was 83.3% (30/36) in those with otitis media, 93.1% (27/29) with paranasal sinusitis, and 100% (12/12) with tonsillitis, pharyngitis, and laryngitis. Adverse reactions occurred in 38.5% (47/122), but all were mild to moderate.

2. Pharmacokinetic study: The ratio against simultaneous serum concentration 2.0 to 4.0 hours after a single administration of STFX at 100 mg in the middle ear mucosa was  $1.4 \pm 0.7$  (mean  $\pm$  SD), the maxillary sinus mucosa was  $1.1 \pm 0.8$ , and the ethmoidal sinus mucosa was  $1.6 \pm 0.5$ . STFX at 50 mg administered to the palatine tonsil was  $1.8 \pm 0.4$ . Adverse reactions numbered 10.0% (3/30), but all were mild.

Results suggested that STFX is well transferred tissues in the otorhinolaryngological field and is useful for the treatment of STFX at 100 mg twice for 7 days in otitis media and paranasal sinusitis, and at 50 mg twice for 7 days in tonsillitis, pharyngitis, and laryngitis.