

副鼻腔炎患者における lascufloxacin と levofloxacin の第 III 相二重盲検比較試験

黒野 祐一¹⁾・川内 秀之²⁾・堀 誠治³⁾・館田 一博⁴⁾
戸塚 恭一⁵⁾・浅野 恵⁶⁾・鈴木 賢二⁷⁾

¹⁾ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学*

²⁾ 島根大学医学部耳鼻咽喉科学教室

³⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御科

⁴⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

⁵⁾ 大坪会北多摩病院

⁶⁾ 杏林製薬株式会社臨床開発センター

⁷⁾ 尚徳会ヨナハ総合病院耳鼻咽喉科

受付日：2019年10月30日 受理日：2020年2月25日

新規キノロン系抗菌薬である lascufloxacin (LSFX) の急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪患者に対する有効性および安全性を検討することを目的として、levofloxacin (LVFX) を対照とした第 III 相多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。LSFX 群では LSFX 75 mg を 1 日 1 回、LVFX 群では LVFX 500 mg を 1 日 1 回、いずれも 7 日間経口投与した。

主要評価項目である投与終了・中止時の有効率は、LSFX 群で 84.8% [117/138 例 (95% 信頼区間：77.9~89.8%)], LVFX 群で 84.6% [110/130 例 (95% 信頼区間：77.4~89.8%)] であり、LVFX 500 mg に対する LSFX 75 mg の非劣性が検証された。投与終了・中止 7 日後の再燃率は、LSFX 群で 4.5% (5/112 例), LVFX 群で 5.6% (6/107 例) であった。

被験者別の微生物学的効果 (陰性化率) は、LSFX 群 92.3% (60/65 例), LVFX 群 95.5% (64/67 例) であった。原因菌別の微生物学的効果 (菌消失率) は、グラム陽性菌が LSFX 群 100.0% (37/37 株), LVFX 群 97.2% (35/36 株), グラム陰性菌が LSFX 群 91.4% (32/35 株), LVFX 群 93.8% (30/32 株), 嫌気性菌が LSFX 群 83.3% (15/18 株), LVFX 群 100.0% (21/21 株) であった。

有害事象の発現率は LSFX 群で 20.0% (28/140 例), LVFX 群で 22.3% (31/139 例), 副作用の発現率は、LSFX 群で 5.7% (8/140 例), LVFX 群で 10.1% (14/139 例) であった。このうち胃腸障害の副作用発現率は、LSFX 群で 1 例 1 件 (0.7%), LVFX 群で 8 例 9 件 (5.8%) であり、死亡例および重篤な有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

以上の成績より、LSFX 75 mg の 1 日 1 回投与は、急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎の急性増悪患者の治療において LVFX 500 mg の 1 日 1 回投与と同等の高い有効性と安全性を有し、特に胃腸障害に関してより安全性が高い新規抗菌薬であると考えられた。

Key words: lascufloxacin, sinusitis, controlled study, levofloxacin

はじめに

耳鼻咽喉科領域感染症における代表的な原因菌は、

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* であり、成人、特に高齢者ではこれらに加えて *Staphylococcus aureus* や

*鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

嫌気性菌も検出が増える¹⁻³⁾。このうち *S. pneumoniae* と *H. influenzae* は急性副鼻腔炎、急性中耳炎における 2 大起炎菌であるが、近年わが国では両者ともにペニシリン耐性菌が増加しており、penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP)、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)、 β -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR)、 β -lactamase positive ampicillin resistant *H. influenzae* (BLPAR) などが治療上の大きな問題となりつつある¹⁻³⁾。また、慢性の副鼻腔炎や中耳炎の患者では、*S. aureus* 等が産生するバイオフィルムによって病巣組織の薬物濃度が十分に上がらず、再発を繰り返すことが難治化の原因になっている可能性も報告されており⁴⁻⁶⁾、これらの原因菌に対して強い抗菌力を示し、有効性が高い新薬の開発が望まれる。

Lasufloxacin (LSFX) は、杏林製薬株式会社により創製された新規キノロン系抗菌薬である。本剤は呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症の主たる原因菌に対し総じて強い抗菌活性を有し、特にグラム陽性菌においてキノロン耐性化の影響を受けにくく、既存のキノロン系抗菌薬における低感受性株に対しても良好な抗菌活性を示す^{7,8)}。また、これまでに実施された臨床試験の結果より、本剤は、肺および耳鼻咽喉科組織への移行性に優れ、これらの組織への移行率（組織/血漿中濃度比）は同系薬の中でも高いことが確認されている⁹⁾（日治療誌投稿中）。標的菌種に対する強い抗菌力と良好な薬物動態の特性により、本剤は既存の同系薬に比べ全身曝露量を抑えても高い臨床効果を得ることが可能であると考えられ、臨床用量は 75 mg 1 日 1 回投与と設定された。

今回、耳鼻咽喉科領域感染症に対する LSFX 75 mg 1 日 1 回投与の有効性及び安全性の検討を目的として、急性および慢性の細菌性副鼻腔炎患者を対象に、LVFX 500 mg 1 日 1 回投与を対照とした第 III 相無作為化二重盲検比較試験を実施した。

本試験は、各試験実施医療機関において治験審査委員会の審査を受け承認された後、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および GCP ガイドラインに準拠して実施した（臨床試験登録先：日本医薬情報センター、登録番号：JapicCTI 152914）。

1. 対象と方法

1. 対象

本試験は、2015 年 6 月から 2015 年 12 月にかけて全国 44 の医療機関で実施した。試験デザインは多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験とし、症例数は各群 125 例、合計 250 例を目標とした。対象は 16 歳以上 80 歳未満の中等症以上の日本人副鼻腔炎患者（急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎の急性増悪患者）とし、発症当初のウイルス感染が主体と考えられる軽症例を除くため¹⁰⁾「耳鼻咽喉科領域感染症の臨床評価のためのガイダンス」¹¹⁾を参考に、細菌感染症としての炎症所見が明確な、以下の選択基準を満たす患者を対象とした。

- ① 治験薬投与開始時に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 線検査または CT 検査で副鼻腔に病的陰影を認める

本試験に先立ち、治験責任医師等が試験の目的および方法、予想される利益および不利益、健康被害の補償などについて説明文書を手渡して患者へ十分に説明し、患者より試験への参加について自由意思による同意を文書で得た。また、20 歳未満の患者については説明文書を用いて十分に説明し、本人による試験参加の意思を確認し、別途代諾者からも文書同意を得た。なお、キノロン系抗菌薬に過敏症または重篤な副作用の既往がある患者、肝臓、腎臓、心臓に重篤な機能障害を有している患者、重度または進行性の基礎疾患・合併症を有する患者、外科治療または注射用抗菌薬による治療を要する重症患者は除外した。

2. 治験薬

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

3. 治験薬の割付けおよび症例登録

治験薬割付責任者（イーピーエス株式会社）が、LSFX 群および LVFX 群の症例数を 1:1 の比で 4 例 1 ブロックとして作成した割付表に従い治験薬を割り付けた。症例登録は患者選択のバイアスを回避するため Web 登録システムによる中央登録方式を

採用し、LSFX群またはLVFX群に動的割付を行った。

4. 品質確認

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

5. 投与方法および投与期間

LSFX群にはLSFX錠およびLVFXプラセボ錠の2錠を、LVFX群にはLVFX錠およびLSFXプラセボ錠の2錠をそれぞれ組み合わせるダブル・ダミー法を用い、両群ともに1日1回経口投与した。

投与期間は、各種ガイドライン^{10,11)}を参考に両群ともに7日間とした。なお、有害事象の発現により治験継続が妥当でない場合や治癒または症状の改善が認められ継続投与が不要な場合などの中止基準に該当した場合は投与を中止することとした。

6. 併用禁止薬および併用禁止療法

試験期間中は、薬効評価に影響を及ぼすと考えられるため、一部の外用薬を除いた治験薬以外の抗菌薬、抗真菌薬、抗結核薬、抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬、 γ -グロブリン製剤、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)製剤、免疫抑制薬(生物学的製剤を含む)、アレルギー治療薬、解熱消炎鎮痛薬(抗血栓作用を目的とした低用量アスピリン投与は除く)、血管収縮薬の点鼻薬、去痰薬および消炎酵素薬(頓用使用は除く)、副鼻腔炎の症状に適応を有する漢方薬の使用を禁止した。また、痙攣を誘発増強する可能性があるためフルルピプロフェン注射剤の併用を禁止した。その他、治験薬の吸収を低下させるアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤、および治験薬と相互作用を示す可能性がある一部の薬剤の併用を禁止した。さらに、鼻茸切除や上顎洞の穿刺排膿・洗浄、およびネブライザー療法等の処置も禁止した。

7. 検査・観察項目および実施時期

(1) 患者背景

治験薬投与開始前に、文書同意取得日、感染症診断名、感染症重症度、感染症部位、他覚所見の観察側(左・右)、性別、生年月日、身長、体重、既往歴、合併症、併用薬・併用療法および本治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療を調査した。妊娠可能な女性については妊娠検査を実施し妊娠の有無を確認した。

(2) 服薬状況

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

(3) 画像診断

投与開始前にX線検査またはCT検査を実施した。X線検査は、頭部正面およびWaters位の2方向で撮影した。なお、試験開始前日に撮影されたX線検査またはCT検査の結果がある場合はこれを使用可能とした。

(4) 臨床症状

治験薬投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時(End of treatment: EOT)、および再燃の判定を行うために設定した投与終了・中止7日後(Test of cure: TOC)に、自覚症状(鼻漏、後鼻漏、鼻閉、疼痛)・他覚所見(鼻粘膜の発赤、鼻粘膜の浮腫・腫脹、鼻汁量、後鼻漏)を調査した。

(5) 微生物学的検査

治験薬投与開始前、EOT時、TOC時に微生物学的検査を実施した。検体は、鼻腔内に貯留している鼻汁を除去した後の中鼻道ぬぐい液とし、微生物学的検査測定機関(株式会社LSIメディエンス)で細菌の培養、分離、同定、菌数測定を実施し、治験責任医師等により判定された原因菌(投与後出現菌も含む有意菌)の薬剤感受性測定を行った。分離菌はすべて同定し、薬剤感受性測定は、Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)の各種規定に準じた微量液体希釈法にて実施した。

また、投与開始前に実施医療機関において、*S. pneumoniae*の抗原を検出するキットであるラピラン®肺炎球菌HS(中耳・副鼻腔炎)(大塚製薬株式会社)¹²⁾を用いて肺炎球菌の検索も併せて行った。

(6) 有害事象

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

(7) 臨床検査

投与開始前、投与3日後、EOT時、TOC時に以下の項目の臨床検査を行い、採取した検体を臨床検

査測定会社（株式会社LSIメディエンス）へ送付して測定を実施した。

血液検査 [白血球数, 白血球分画 (好中球, リンパ球, 単球, 好酸球, 好塩基球), 赤血球数, 網状赤血球, ヘマトクリット値, ヘモグロビン量, 血小板数], 血液生化学検査 [AST, ALT, ALP, LDH, γ -GTP, CK, BUN, Cr, UA, 電解質 (Na, K, Cl, Ca, P), TP, Alb, A/G比, T-Bil, D-Bil, 血糖, インスリン, T-Cho, TG, リン脂質, シスタチンC, 推定Ccr], 免疫血清学検査 (CRP), 尿検査 (糖定性, たん白定性, ケトン体, 潜血, NAG, Alb)。(8) バイタルサイン (血圧, 脈拍数, 体温), 12誘導心電図検査

投与開始前, 投与3日後, EOT時, TOC時に測定した。

8. 評価方法

(1) 臨床効果

馬場らが提唱したスコアリングシステム¹⁵⁾を参考に, 投与開始前, 投与3日後, EOT時における自覚症状, 他覚所見をスコア化し, その推移から改善度を求め, 投与3日後および投与終了時の臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階で判定した。また, EOT時の臨床効果が「著効」および「有効」の症例では, 投与開始前とTOC時の自覚症状, 他覚所見の推移から求めた臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」の4段階で判定し, 再燃の有無を判定した。なお, 試験終了後に別の抗菌薬 (後抗菌薬) を用いて治療を継続した症例は「判定不能」とした。

(2) 微生物学的効果

「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法 (第二版)」¹⁶⁾を参考に, EOT時の微生物学的効果を患者ごと, および特定された原因菌ごとに判定した。その際, 被験者別微生物学的効果 (菌消失率) については「消失」, 「推定消失」, 「菌交代症」, 「存続」, 「推定存続」, 「判定不能」の6段階, 原因菌別微生物学的効果は「消失」, 「推定消失」, 「存続」, 「推定存続」, 「判定不能」の5段階で判定した。

(3) 有害事象

有害事象の重症度は, 「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」¹⁷⁾を参考に「軽度」, 「中等度」, 「高度」の3分類で判定した。治験薬との因果関係は「なし」, 「あるかもしれない」, 「あり」の3段階

で判定し, 因果関係が「あり」または「あるかもしれない」と判定された有害事象を治験薬による副作用として取り扱った。

9. 症例の取扱い

医学専門家, 治験調整医師で構成される社外症例検討会を設置し, 治験責任医師等が評価した症例ごとの適格性, 有効性評価・微生物学的効果, 安全性評価の妥当性を検討した。疑義が発生した事項については, 治験責任医師または治験分担医師に確認を行い, 開鍵前にすべての症例における取扱いを固定した。

10. 統計解析

有効性の主たる解析集団は, 治験実施計画書に適合した対象集団 (Per Protocol Set : PPS) とした。微生物学的PPS解析対象集団は, PPSのうち投与開始日に培養検査や感染症迅速検査等により原因菌が特定された患者の集団 (Bacteriological Per Protocol Set : BPPS) とした。

安全性の解析対象集団は, 本試験に登録され, 治験薬を服用したすべての患者とした。有害事象はICH国際医薬品用語集 (MedDRA/J Ver 18.0) の基本語に読み替えて集計した。

主要評価項目は, EOT時の有効率とした。主要評価項目における非劣性の検証においては, 投与群別にEOT時の有効率を算出し, 動的割付けの調整因子をMantel-Haenszel法により調整した両群間における有効率の差 (LSFX群 - LVFX群) およびその両側95%信頼区間 (CI) (Stratified Newcombe CI) を算出した。有効率の差におけるCIの下限が-10%を下回らないことが示された場合に, LVFX 500 mg に対するLSFX 75 mg の非劣性が検証されたと判断することとした。

副次評価項目は, 投与3日後の早期有効率, 投与終了7日後の再燃率, 被験者別および原因菌別の微生物学的効果とし, それぞれの両側95%CI (Wilson CI) を算出した。なお, 臨床効果および微生物学的効果が「判定不能」と判断された患者は, 有効率および菌消失率算出の際に分母から除外した。

II. 結果

1. 症例の構成

症例の構成をFig. 1に示す。本試験に登録された患者279例 (LSFX群140例, LVFX群139例) 全例に治験薬が投与された。治験薬が投与された症

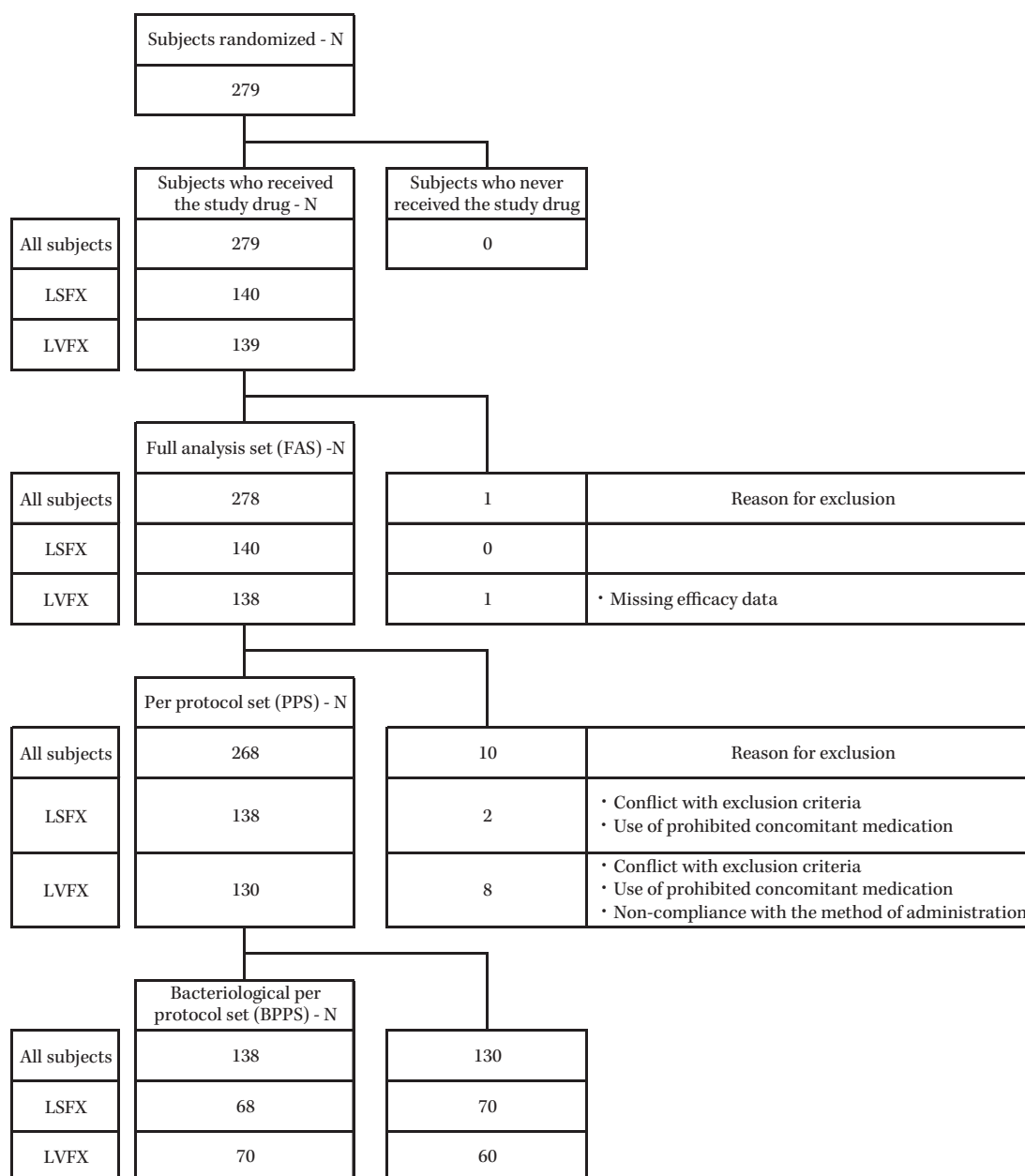


Fig. 1. Flow diagram of patient disposition.

例のうち21例（LSFX群8例，LVFX群13例）が治験を中止し，その内訳は「有害事象の発現」が6例（LSFX群4例，LVFX群2例），「症状の悪化または不変」が4例（LSFX群1例，LVFX群3例），「除外基準に抵触」が1例（LVFX群1例），「被験者の申し出」が7例（LSFX群2例，LVFX群5例），「その他の理由」が3例（LSFX群1例，LVFX群2例）であった。

解析したデータセットは，PPSはLSFX群138例，LVFX群130例の計268例であり，LSFX群で

は「併用禁止薬投与」（1例）と「除外基準違反」（1例）の計2例，LVFX群では「投与期間不足」（3例），「併用禁止薬投与」（4例）および「除外基準違反」（1例）の計8例がPPSから除外された。また，安全性解析対象集団は279例（LSFX群140例，LVFX群139例），BPPSは138例（LSFX群68例，LVFX群70例）であった。

2. 患者背景

PPS 268例における患者背景をTable 1に示す。両群とも急性副鼻腔炎患者が大部分を占め，年齢，

Table 1. Background characteristics of the patients (PPS)

Treatment group		LSFX N = 138	LVFX N = 130
Item		n (%)	n (%)
Sex	Male	55 (39.9)	56 (43.1)
	Female	83 (60.1)	74 (56.9)
Age (years) ^a	< 65	129 (93.5)	119 (91.5)
	65 ≤	9 (6.5)	11 (8.5)
	Mean ± SD	38.3 ± 14.0	40 ± 13.3
	Min	16	17
Height (cm) ^b	Max	77	75
	Mean ± SD	163.22 ± 8.87	164.25 ± 8.73
	Min	134.0	142.4
Weight (kg) ^c	Max	181.0	188.0
	< 40	1 (0.7)	3 (2.3)
	40 ≤, < 60	70 (50.7)	65 (50.0)
	60 ≤, < 80	54 (39.1)	46 (35.4)
	80 ≤	13 (9.4)	16 (12.3)
BMI (kg/m ²) ^c	Mean ± SD	60.82 ± 12.55	61.25 ± 12.78
	Min	38.3	36.0
	Max	98.0	96.0
	< 25.0	103 (74.6)	99 (76.2)
Infectious disease	25.0 ≤	35 (25.4)	31 (23.8)
	Mean ± SD	22.69 ± 3.52	22.59 ± 3.72
	Min	16.0	14.1
	Max	32.4	35.2
Severity of infection	Acute sinusitis	123 (89.1)	114 (87.7)
	Acute exacerbation of chronic sinusitis	15 (10.9)	16 (12.3)
Infection site	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	83 (60.1)	63 (48.5)
	Severe	55 (39.9)	67 (51.5)
Score for subjective symptoms and objective findings ^b	Maxillary sinus	123 (89.1)	113 (86.9)
	Ethmoid sinus	64 (46.4)	70 (53.8)
	Frontal sinus	13 (9.4)	16 (12.3)
	Sphenoid sinus	3 (2.2)	2 (1.5)
Duration of exposure (days)	≤ 14	57 (41.3)	56 (43.1)
	15 ≤	81 (58.7)	74 (56.9)
	Mean ± SD	15.1 ± 3.1	15.5 ± 3.8
	Min	7	7
Detection of <i>Streptococcus pneumoniae</i> antigen	Max	22	24
	Mean ± SD	6.9 ± 0.5	6.9 ± 0.5
	Min	3	3
Antibacterial used within 7 days prior to the study treatment	Max	7	7
	Negative	118 (85.5)	110 (84.6)
	Positive	20 (14.5)	20 (15.4)
Complication(s)	Indeterminate	0 (0.0)	0 (0.0)
	No	136 (98.6)	128 (98.5)
Antibacterial used within 7 days prior to the study treatment	Yes	2 (1.4)	2 (1.5)
	No	59 (42.8)	51 (39.2)
Complication(s)	Yes	79 (57.2)	79 (60.8)

^a At the time of acquisition of informed consent^b At the start of administration of this drug^c BMI = weight (kg)/(height (m))²

Table 2. Clinical efficacy at the end of treatment

Treatment group	Clinical efficacy					Efficacy rate (%) ^a	95% CI		Difference ^b (%)	95% CI	
	Excellent	Good	Fair	Poor	Indeterminate		Lower	Upper		Lower	Upper
LSFX [N = 138]	40	77	18	3	0	84.8	77.9	89.8	-0.1	-8.8	8.6
LVFX [N = 130]	33	77	16	4	0	84.6	77.4	89.8			

^aEfficacy rate (%) = No. of cases rated as Excellent and Good/Total number of cases, excluding indeterminate cases × 100

^bDifference in clinical efficacy: Clinical efficacy in the LSFX group - Clinical efficacy in the LVFX group

Table 3. Relapse rate on the 7th day after the end of treatment

Treatment group	Clinical efficacy					Relapse rate (%) ^a	95% CI		Difference (%) ^b	95% CI	
	Excellent	Good	Fair	Poor	Indeterminate		Lower	Upper		Lower	Upper
LSFX [N = 112]	66	41	3	2	0	4.5	1.9	10.0	-1.1	-7.7	5.2
LVFX [N = 108]	65	36	5	1	1	5.6	2.6	11.7			

^aRelapse rate (%) = No. of cases rated as Fair and Poor/Total number of cases, excluding indeterminate cases × 100

^bDifference in relapse rate: Relapse rate in the LSFX group - Relapse rate in the LVFX group

性別等の人口統計学的背景および感染症重症度などを含め、両群間に大きな差は認められなかった。

3. 有効性評価

(1) 主要評価項目：EOT時の有効率

EOT時の有効率は、LSFX群で84.8% [117/138例 (95% CI: 77.9~89.8%)], LVFX群で84.6% [110/130例 (95% CI: 77.4~89.8%)]であった。有効率の群間差 (LSFX群-LVFX群) は-0.1% (95% CI: -8.8~8.6%)であり、LVFX 500 mg 1日1回投与に対するLSFX 75 mg 1日1回投与の非劣性が検証された (Table 2)。

(2) 副次評価項目

1) 臨床効果

投与3日後の早期有効率は、LSFX群で41.3% (57/138例), LVFX群で56.6% (73/129例, 1例は「判定不能」のため分母から除外)であった。

TOC時の再燃率は、LSFX群で4.5% (5/112例), LVFX群で5.6% (6/107例)であり、両群ともに投与終了後も十分な効果を維持しており、再燃率は低かった (Table 3)。

EOT時における病態ごとの有効率は、急性副鼻腔炎においてLSFX群85.4% (105/123例), LVFX群86.0% (98/114例), 慢性副鼻腔炎の急性増悪においてLSFX群80.0% (12/15例), LVFX群75.0% (12/16例)であった。また、TOC時における病態ごとの再燃率は、急性副鼻腔炎においてLSFX群5.0% (5/100例), LVFX群3.2% (3/95例), 慢性

副鼻腔炎の急性増悪においてはLSFX群0.0% (0/12例), LVFX群25.0% (3/12例)であり、LSFXは病態によらず高い臨床効果および再燃抑制効果を示した。

2) 微生物学的効果

①原因菌の分離頻度および薬剤感受性

BPPS 138例のうち、単独菌感染の患者は100例 (LSFX群50例, LVFX群50例)であり、このうち、培養により特定された原因菌の内訳は、グラム陽性菌41株 (LSFX 21株, LVFX 20株), グラム陰性菌43株 (LSFX 25株, LVFX 18株), 嫌気性菌10株 (LSFX 1株, LVFX 9株)であった。複数菌感染は38例で認められ、2菌種感染が30例 (LSFX 12例, LVFX 18例), 3菌種以上の感染が8例 (LSFX 6例, LVFX 2例)であった。

検出された主な原因菌は、*S. aureus* 31株, *S. pneumoniae* 26株, *H. influenzae* 31株, *M. catarrhalis* 15株であり、これら主要菌種に対するLSFXとLVFXの抗菌力 (MIC₉₀) は、それぞれ *S. aureus* でLSFX 0.12 μg/mL, LVFX 8 μg/mL, *S. pneumoniae* でLSFX 0.06 μg/mL, LVFX 1 μg/mL, *H. influenzae* でLSFX 0.06 μg/mL, LVFX 0.03 μg/mL, *M. catarrhalis* でLSFX 0.12 μg/mL, LVFX 0.06 μg/mLであった。

②被験者別・原因菌別の微生物学的効果 (菌消失率)

被験者別の微生物学的効果 (陰性化率) は、LSFX群で92.3% (60/65例), LVFX群で95.5% (64/67

Table 4. Microbiological effect at the end of treatment

Treatment group	Microbacteriological effect						Eradication rate (%) [*]	95% CI	
	Eradicated	Presumed eradicated	Microbial substitution	Persisted	Presumed persisted	Indeterminate		Lower	Upper
LSFX [N=68]	11	49	0	5	0	3	92.3	83.2	96.7
LVFX [N=70]	21	40	3	3	0	3	95.5	87.6	98.5

* Eradication rate (%)=No. of cases rated as Eradicated, Presumed eradicated and Microbial substitution/Total number of cases, excluding indeterminate cases × 100

例)であった (Table 4)。

原因菌別の菌消失率は、それぞれグラム陽性菌が LSFX 群 100.0% (37/37 株), LVFX 群 97.2% (35/36 株), グラム陰性菌が LSFX 群 91.4% (32/35 株), LVFX 群 93.8% (30/32 株), 嫌気性菌が LSFX 群 83.3% (15/18 株), LVFX 群 100.0% (21/21 株) であった。主な原因菌の消失率は、*S. aureus* が LSFX 群で 100.0% (15/15 株), LVFX 群で 93.8% (15/16 株), *S. pneumoniae* が LSFX 群で 100.0% (14/14 株), LVFX 群で 100.0% (12/12 株), *H. influenzae* が LSFX 群で 100.0% (12/12 株), LVFX 群で 100.0% (19/19 株), *M. catarrhalis* が LSFX 群で 100.0% (10/10 株), LVFX 群で 100.0% (5/5 株) であった (Table 5)。

③原因菌別の投与終了時における有効率

原因菌別の EOT 時における有効率は、グラム陽性菌感染で LSFX 群 89.5% (34/38 例), LVFX 群 89.2% (33/37 例), グラム陰性菌感染で LSFX 群 88.2% (30/34 例), LVFX 群 90.0% (27/30 例), 嫌気性菌感染で LSFX 群 90.0% (9/10 例), LVFX 群 75.0% (12/16 例) であった。原因菌が特定された患者のうち、「やや有効」または「無効」と判定された患者は LSFX 群で 8 例, LVFX 群で 10 例であり、両群ともに、いずれの原因菌においても有効率は高かった。

4. 安全性評価

有害事象および副作用の発現状況を Table 6 に示す。有害事象の発現率は、LSFX 群で 20.0% (28/140 例), LVFX 群で 22.3% (31/139 例) であった。重症度別の発現率は、LSFX 群では「中等度」が 6.4% (9/140 例), 「軽度」が 14.3% (20/140 例) であり, 「高度」の有害事象は認められなかった。LVFX 群では, 「高度」が 0.7% (1/139 例), 「中等度」が 10.8% (15/139 例), 「軽度」が 14.4% (20/139 例) であり,

「高度」の有害事象は筋膜疼痛症候群の 1 件で、治験責任医師等により治験薬との因果関係は「なし」と判断された。治験薬の投与中止にいたった有害事象は、LSFX 群で 2 例 2 件 (喘息, 白血球数減少), LVFX 群では 2 例 3 件 (全身性皮疹, 頭痛, 嘔吐) であり, いずれも因果関係は「あるかもしれない」と判定された。本試験で死亡例および重篤な有害事象は認められなかった。

副作用の発現率は、LSFX 群で 5.7% (8/140 例), LVFX 群で 10.1% (14/139 例) であった。発現率 2% 以上の副作用は、LSFX 群では好酸球数増加が 2.1% (3/140 例), LVFX 群では腹部不快感, 嘔吐が各 2.2% (3/139 例) であった。その他, LSFX 群で下痢, 喘息, 血中インスリン増加, γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加, 白血球数減少, 血中アルカリホスファターゼ増加が各 1 例 1 件 (0.7%), LVFX 群で頭痛 2 例 2 件 (1.4%), 腹痛, 悪心, 軟便, 血中ビリルビン増加, 血中インスリン増加, 血中カリウム増加, 好酸球数増加, 好中球数減少, 白血球数減少, 全身性皮疹が各 1 例 1 件 (0.7%) に認められた。System organ class (SOC) 分類別の副作用では、胃腸障害に関する副作用が LSFX 群で下痢 1 例 1 件 (0.7%) のみであったのに対し, LVFX 群では腹部不快感, 腹痛, 悪心, 嘔吐の 8 例 9 件 (5.8%) に認められた。臨床検査関連の副作用は LSFX で 6 例 7 件 (4.3%), LVFX 群で 6 例 6 件 (4.3%) と同程度であり, 腎機能, 肝機能, 糖代謝関連等の顕著な変動は両群ともに認められなかった。

III. 考察

今回、耳鼻咽喉科領域感染症に対する LSFX 75 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与の有効性および安全性を検討するため、副鼻腔炎患者における LSFX と LVFX の第 III 相二重盲検比較試験を実施した結果、LVFX 500 mg に対する LSFX 75 mg の非劣性が検

Table 5. Bacteriological eradication rates corresponding to the MICs of LSFX and LVFX

Causative organism	Treatment group	MIC ($\mu\text{g/mL}$)														Total	Eradication rate (%)*	MIC ₉₀		
		≤ 0.008	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			missing	LSFX	LVFX
Gram-positive bacteria	LSFX	1/1		5/5	10/10	15/15	3/3	1/1	2/2								37/37	100.0	0.12	2
	LVFX						4/4	10/10	6/6	10/10	2/2	1/1	1/2		1/1		35/36	97.2		
<i>Corynebacterium</i> spp.	LSFX					1/1		1/1	1/1								3/3	100.0	---	---
	LVFX																0/0	---	---	---
<i>S. aureus</i>	LSFX	1/1		4/4	6/6	1/1	2/2		1/1								15/15	100.0	0.12	8
	LVFX						4/4	6/6	1/1		1/1	1/1	1/2		1/1		15/16	93.8		
<i>S. lugdunensis</i>	LSFX				1/1												1/1	100.0	---	---
	LVFX							3/3									3/3	100.0	---	---
β -Streptococcus	LSFX			1/1	1/1												2/2	100.0	---	---
	LVFX								2/2								2/2	100.0	---	---
<i>S. pneumoniae</i>	LSFX				1/1	13/13											14/14	100.0	0.06	1
	LVFX							3/3	9/9								12/12	100.0		
PSSP	LSFX					10/10											10/10	100.0	0.06	1
	LVFX							1/1	5/5								6/6	100.0		
PISP	LSFX					2/2											2/2	100.0	---	---
	LVFX							1/1	2/2								3/3	100.0	---	---
PRSP	LSFX				1/1	1/1											2/2	100.0	---	---
	LVFX							1/1	2/2								3/3	100.0	---	---
others	LSFX				1/1	1/1											2/2	100.0	---	---
	LVFX							1/1	1/1	1/1							3/3	100.0	---	---
Gram-negative bacteria	LSFX			2/2	6/6	3/3	12/12	2/2	1/1	1/2	2/2	1/1	0/2	1/1	1/1		32/35	91.4	4	0.5
	LVFX		1/1	14/14	4/4	7/7	1/1	0/1	1/1		1/1			0/1		1/1	30/32	93.8		
<i>B. cepacia</i>	LSFX									1/1	1/1		0/2	1/1	1/1		4/6	66.7	---	---
	LVFX							0/1			1/1			0/1			1/3	33.3	---	---
<i>E. aerogenes</i>	LSFX							1/1	1/1								2/2	100.0	---	---
	LVFX					2/2											2/2	100.0	---	---
<i>H. influenzae</i>	LSFX			2/2	6/6	3/3	1/1										12/12	100.0	0.06	0.03
	LVFX		1/1	14/14	3/3										1/1		19/19	100.0		
BLNAS	LSFX			1/1	4/4	1/1	1/1										7/7	100.0	0.06	0.03
	LVFX				10/10	2/2											12/12	100.0		
BLNAR	LSFX			1/1	2/2	1/1											4/4	100.0	---	---
	LVFX				2/2												2/2	100.0	---	---
BLPAR	LSFX					1/1											1/1	100.0	---	---
	LVFX		1/1	2/2	1/1												4/4	100.0	---	---
<i>M. catarrhalis</i>	LSFX						10/10										10/10	100.0	0.12	0.06
	LVFX				1/1	4/4											5/5	100.0		
<i>P. aeruginosa</i>	LSFX									1/1	1/1						2/2	100.0	---	---
	LVFX								1/1								1/1	100.0	---	---
others	LSFX					1/1	1/1		0/1								2/3	66.7	---	---
	LVFX					1/1	1/1										2/2	100.0	---	---
Anaerobic bacteria	LSFX				1/1	4/4	4/4	1/1	0/2		1/2	1/1				3/3	15/18	83.3	1	4
	LVFX						1/1	6/6	6/6	2/2	1/1	2/2				3/3	21/21	100.0		
Total	LSFX	1/1		7/7	16/16	19/19	19/19	7/7	4/4	1/4	2/2	2/3	1/3	1/1	1/1	3/3	84/90	93.3	1	2
	LVFX		1/1	14/14	4/4	7/7	6/6	16/17	13/13	12/12	4/4	3/3	1/2	0/1	1/1	4/4	86/89	96.6		
Eradication rate (%)*	LSFX	100.0		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	25.0	100.0	66.7	33.3	100.0	100.0	100.0	93.3		---	---
	LVFX		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	94.1	100.0	100.0	100.0	100.0	50.0	0.0	100.0	100.0	96.6		---	---

*Eradication rate (%) = No. of cases rated as Eradicated and Presumed eradicated / Total number of cases, excluding indeterminate cases \times 100

証された。主要評価項目である EOT 時の有効率において、LSFX 群は 84.8% (117/138 例) の臨床効

果を示し、急性副鼻腔炎で 85.4% (105/123 例)、慢性副鼻腔炎で 80.0% (12/15 例) と、いずれの病態

Table 6. Adverse events and their incidence rates

System organ class and preferred term	Adverse events						Drug-related adverse events					
	LSFX [N = 140]			LVFX [N = 139]			LSFX [N = 140]			LVFX [N = 139]		
	n	Events	% *	n	Events	% *	n	Events	% *	n	Events	% *
Total	28	31	20.0	31	42	22.3	8	9	5.7	14	18	10.1
Ear and labyrinth disorders	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
Vertigo positional	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Eustachian tube stenosis	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	2	2	1.4	9	10	6.5	1	1	0.7	8	9	5.8
Abdominal discomfort	0	0	0.0	3	3	2.2	0	0	0.0	3	3	2.2
Abdominal pain	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
Apthous stomatitis	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Diarrhea	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
Nausea	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
Vomiting	0	0	0.0	3	3	2.2	0	0	0.0	3	3	2.2
Soft feces	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
General disorders and administration site conditions	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Puncture site swelling	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Infections and infestations	8	8	5.7	8	8	5.8	0	0	0.0	0	0	0.0
Bronchitis	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Gastroenteritis	2	2	1.4	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
Laryngitis	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Nasopharyngitis	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Otitis media	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Pharyngitis	3	3	2.1	3	3	2.2	0	0	0.0	0	0	0.0
Nasal herpes	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Injury, poisoning and procedural complications	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Procedural dizziness	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Investigations	15	16	10.7	11	12	7.9	6	7	4.3	6	6	4.3
Blood bilirubin increased	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7
Blood creatine phosphokinase increased	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Blood insulin increased	2	2	1.4	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7
Blood potassium increased	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
Blood triglycerides increased	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Blood uric acid increased	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Electrocardiogram T wave inversion	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Eosinophil count increased	3	3	2.1	1	1	0.7	3	3	2.1	1	1	0.7
Blood Gamma-glutamyltransferase increased	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
Neutrophil count decreased	0	0	0.0	2	2	1.4	0	0	0.0	1	1	0.7
White blood cell count decreased	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7
Urinary ketone bodies present	3	3	2.1	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Blood alkaline phosphatase increased	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	2	1.4	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0
Back pain	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Myalgia	2	2	1.4	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Myofascial pain syndrome	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Nervous system disorders	0	0	0.0	4	4	2.9	0	0	0.0	2	2	1.4
Headache	0	0	0.0	3	3	2.2	0	0	0.0	2	2	1.4
Hypoaesthesia	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Psychiatric disorders	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Insomnia	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	2	1.4	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
Asthma	1	1	0.7	1	1	0.7	1	1	0.7	0	0	0.0
Upper respiratory tract inflammation	1	1	0.7	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7
Rash generalized	0	0	0.0	1	1	0.7	0	0	0.0	1	1	0.7

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

においてもLSFXは高い有効性を示すことを示唆する結果であった。また、本試験ではTOC時の再燃率も検討したが、急性副鼻腔炎患者と慢性副鼻腔炎急性増悪患者の全体で再燃率はLSFX群で4.5% (5/112例)であり、LSFXは短期間で再燃を抑制し、高い治癒効果を示した。

微生物学的効果については、LSFX群の陰性化率は92.3% (60/65例)であり、原因菌別の消失率は、分離頻度の高かった主な原因菌でいずれも100%を示した [*S. aureus* (15/15株), *S. pneumoniae* (14/14株), *H. influenzae* (12/12株), *M. catarrhalis* (10/10株)]。近年、耳鼻咽喉科領域感染症では原因菌の薬剤耐性化が課題であり¹⁻³⁾、本試験においても*S. aureus* 31株中3株のmethicillin-resistant *S. aureus* (MRSA), *S. pneumoniae* 26株中各5株のPISPとPRSP, *H. influenzae* 31株中6株のBLNARと5株のBLPARが同定された。LSFXはこれら耐性菌を含む主要菌種全般に対して強い抗菌力を示し、本試験で同定された*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*に対するMIC₉₀はいずれも0.06~0.12 μg/mLの範囲であった。上述の、急性と慢性の病態間でも差のない高い臨床効果および微生物学的効果は、耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌に対するLSFXの強い抗菌力と良好な薬物動態⁹⁾(日化療誌投稿中)が反映された結果と考えられる。一方LVFXでは、上記4菌種のうちグラム陽性菌の感受性低下が認められた。*S. aureus*と*S. pneumoniae*に対するLVFXのMIC₉₀はそれぞれ8 μg/mLおよび1 μg/mLであり、CLSIや日本化学療法学会が発表している感性ブレイクポイント¹⁸⁾付近またはそれを超える菌株が散見された。

本試験における両群の副作用発現率は、LSFX群で5.7%、LVFX群で10.1%であり、投与群間で大きな差は認められなかったものの、LSFXは既存の同系薬で発現頻度の高い^{19,20)}胃腸障害の副作用が少ない傾向が示された。その他、キノロン系抗菌薬で注意すべき有害事象^{20,21)}として知られる、心毒性(QT延長)、肝毒性、中枢神経系障害、光線過敏反応、血糖値異常、関節障害などについても、LSFX投与後に問題となる所見は認められず、LVFXと比べて明らかに発現頻度の高い副作用もなかったことから、安全性上も特に大きな問題はないものと考えられた。

以上より、LSFX 75 mg 1日1回投与は、急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎急性増悪の治療においてLVFX 500 mg 1日1回投与と同等の高い有効性を示し、特に胃腸障害等の副作用が少ない安全性の高い新規抗菌薬であると考えられた。

謝辞

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

医療法人社団佐野耳鼻咽喉科 佐野宏行、医療法人社団西岡じび咽喉科クリニック 後藤みずほ、医療法人社団ていね耳鼻咽喉科クリニック 國分武彦、医療法人社団池田クリニック 綿谷秀弥、草刈耳鼻科 草刈千賀志、株式会社日立製作所 土浦診療健診センタ 柳澤晴子、JAとりで総合医療センター 井上剛志、医療法人社団阜八会武田耳鼻咽喉科 武田哲男、妙典さいとう耳鼻咽喉科 齊藤達矢、独立行政法人総合病院国保旭中央病院 安藤裕史、医療法人社団藤巻耳鼻咽喉科医院 藤巻豊、小松耳鼻咽喉科クリニック 小松信行、医療法人社団松山会新松戸加藤耳鼻咽喉科医院 加藤昌樹、医療法人社団順風会杉田耳鼻咽喉科 杉田麟也、あひこ耳鼻咽喉科 阿彦智明、こさか耳鼻咽喉科 小坂和己、医療法人社団順啓会 ほしなが耳鼻咽喉科 星長啓介、医療法人社団誠船會船戸耳鼻咽喉科医院 船戸昭利、浅井耳鼻咽喉科医院 浅井俊治、慶友銀座クリニック 大場俊彦、北郷耳鼻咽喉科クリニック 北郷秀人、医療法人愛仁会太田総合病院 三浦正寛、和田耳鼻咽喉科 和田廣己、三保耳鼻咽喉科 三保仁、医療法人社団観誠会いでい耳鼻咽喉科医院 出井教雄、医療法人社団虹の会センター北ひまわり耳鼻咽喉科 勝野雅弘、医療法人社団和康会河合医院 河合晃充、ほりかわクリニック 堀川勲、医療法人社団松原耳鼻いんこう科医院 松原茂規、社会医療法人大雄会大雄会クリニック 吉岡真理子、社会医療法人岡本病院(財団) おかもと総合クリニック 岡野博之、社会医療法人美杉会男山病院 西村秀典、医療法人寛友会菊守耳鼻咽喉科 菊守寛、医療法人協仁会クリニックこまつ 井野千代徳、国立大学法人島根大学医学部附属病院 青井典明、医療法人いわもと耳鼻咽喉科医院 岩元純一、医療法人りゅうとう耳鼻咽喉科医院 龍頭正浩、医療法人友友会府内耳鼻咽喉科 植山茂宏、せんだい耳鼻咽喉科 内菌明裕、医療

法人社団もりやま耳鼻咽喉科 森山一郎, 医療法人
紀かもいけ耳鼻咽喉科クリニック 田中紀充

利益相反自己申告：杏林製薬株式会社が本試験の
費用を負担した。鈴木賢二は本試験の医学専門家と
して、黒野祐一および川内秀之は調整医師として、
堀誠治、館田一博、戸塚恭一は各種アドバイザーと
しての役割を担い、杏林製薬株式会社より委託料が
提供されている。浅野恵は杏林製薬株式会社の社員
である。

文献

- 1) 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。
日耳鼻感染症研究会誌 2004; 22: 12-23
- 2) 鈴木賢二, 黒野祐一, 小林俊光, 西村忠郎, 馬
場駿吉, 原渕保明, 他：第4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。
日耳鼻感染症研究会誌 2008; 26: 15-26
- 3) 鈴木賢二, 黒野祐一, 池田勝久, 渡辺 彰, 花
木秀明：第5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。日耳鼻感染症
エアロゾル会誌 2015; 3: 5-19
- 4) 鈴木賢二：耳鼻咽喉科領域感染症の最近の動向
と薬剤耐性。耳展 2010; 53: 8-16
- 5) Bendouah Z, Barbeau J, Hamad W A, Desrosiers M: Biofilm formation by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is associated with an unfavorable evolution after surgery for chronic sinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134: 991-6
- 6) Psaltis A J, Ha K R, Beule A G, Tan L W, Wormald P J: Confocal scanning laser microscopy evidence of biofilms in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2007; 117: 1302-6
- 7) Kishii R, Yamaguchi Y, Takei M: *In vitro* activities and spectrum of the novel fluoroquinolone lasclufloxacin (KRP-AM1977). *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00120-17
- 8) Yamagishi Y, Matsukawa Y, Suematsu H, Mikamo H: *In vitro* activity of lasclufloxacin, a novel fluoroquinolone antibacterial agent, against various clinical isolates of anaerobes and *Streptococcus anginosus* group. *Anaerobe* 2018; 54: 61-4
- 9) Furuie H, Tanioka S, Shimizu K, Manita S, Nishimura M, Yoshida H: Intrapulmonary pharmacokinetics of lasclufloxacin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02169-17
- 10) 日本鼻科学会 急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン
作成委員会 編：急性鼻副鼻腔炎診療ガイドライン
2010年版。日鼻科会誌 2010; 49: 143-98
- 11) 厚生労働省：耳鼻咽喉科領域感染症の臨床評価
のためのガイダンス
- 12) 大塚製薬株式会社：ラビラン®肺炎球菌 HS (中
耳・副鼻腔炎)添付文書 2013年5月改訂 (第
3版)
- 13) 日本化学療法学会 抗微生物薬安全性評価基準検
討委員会：抗微生物薬安全性評価基準。日化療
会誌 2010; 58: 484-93
- 14) JCOG：有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳
JCOG版 [cited 2019 Oct 25]
<http://www.jcog.jp>
- 15) 馬場駿吉：臨床薬効評価。砂原茂一, 植木昭和
監, 臨床薬物治療学大系, 情報開発研究所, 東
京, 1987; 320-32
- 16) 日本化学療法学会 呼吸器感染症における新規抗
微生物薬の臨床評価法見直しのための委員会：
呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法
(第二版)。日化療会誌 2012; 60: 29-45
- 17) 厚生省薬務局安全課長通知：医薬品等の副作用
の重篤度分類基準について。1992
- 18) 三学会合同ブレイクポイント臨床応用検討委員
会, 三学会合同抗菌薬感受性サーベイランス委
員会 編：ブレイクポイントの臨床応用を考
える ①フルオロキノロン剤, ライフサイエンス出
版, 東京, 2018
- 19) 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, 東京, 2001
- 20) 堀 誠治：抗菌薬の副作用とその発現機序—濃
度依存的な副作用を中心に—。日化療会誌 2004;
52: 293-303
- 21) 堀 誠治：安全性から見た抗菌薬。Yakugaku
Zasshi 2011; 131: 1423-8

Phase III double-blind comparative study of lascefloxacin versus levofloxacin in patients with sinusitis

Yuichi Kurono¹⁾, Hideyuki Kawauchi²⁾, Seiji Hori³⁾, Kazuhiro Tateda⁴⁾,
Kyoichi Totsuka⁵⁾, Megumi Asano⁶⁾ and Kenji Suzuki⁷⁾

¹⁾ Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, Japan

²⁾ Department of Otorhinolaryngology, Shimane University Faculty of Medicine

³⁾ Department of Infection Control, Jikei University Hospital

⁴⁾ Department of Microbiology and Infectious Disease, Toho University School of Medicine

⁵⁾ Department of Internal Medicine, Kita-tama Hospital

⁶⁾ Clinical Development Center, Kyorin Pharmaceutical

⁷⁾ Department of Otolaryngology, Yonaha General Hospital

To investigate the efficacy and safety of lascefloxacin (LSFX), we conducted a phase III randomized double-blind comparative study, with levofloxacin (LVFX) as the control drug, in patients with acute sinusitis or acute exacerbation of chronic sinusitis. Subjects in the LSFX group received oral LSFX 75 mg once daily, and subjects in the LVFX group received oral LVFX 500 mg once daily. Both drugs were administered for 7 days.

The clinical efficacy rate at end of treatment (EOT), as the primary endpoint, was 84.8% [117/138 (95% CI: 77.9% to 89.8%)] in the LSFX group and 84.6% [110/130 (95% CI: 77.4% to 89.8%)] in the LVFX group. Non-inferiority of LSFX 75 mg to LVFX 500 mg was demonstrated. The recurrence rate on the 7th day after end of treatment was 4.5% (5/112) in the LSFX group and 5.6% (6/107) in the LVFX group. The microbiological efficacy by at the end of treatment was 92.3% (60/65) in the LSFX group and 95.5% (64/67) in the LVFX group. The microbiological efficacies (eradication rates) by the causative microorganisms were as follows: gram-positive bacteria: 100.0% (37/37) in the LSFX group and 97.2% (35/36) in the LVFX group; gram-negative bacteria: 91.4% (32/35) in the LSFX group and 93.8% (30/32) in the LVFX group; anaerobic bacteria: 83.3% (15/18) in the LSFX group and 100.0% (21/21) in the LVFX group. The incidences of adverse events and adverse drug reactions (ADRs) were 20.0% (28/140) and 5.7% (8/140) in the LSFX group, and 22.3% (31/139) and 10.1% (14/139) in the LVFX group, respectively. Among them, the incidences of gastrointestinal disorder as an ADR were 1 case with 1 event (0.7%) in the LSFX group, and 8 cases with 9 events (5.8%) in the LVFX group. There were no deaths or serious adverse events in either group.

LSFX was considered as a highly efficacious novel antimicrobial agent, with efficacy comparable to that of LVFX, for the treatment of patients with acute sinusitis or acute exacerbation of chronic sinusitis, and as probably a safer agent than LVFX in terms of the incidence of drug-induced gastrointestinal disorders.