

耳鼻咽喉科領域感染症患者における lascufloxacin の一般臨床試験

—有効性・安全性および組織移行性—

川内 秀之¹⁾・黒野 祐一²⁾・堀 誠治³⁾・館田 一博⁴⁾

戸塚 恭一⁵⁾・小田島正明⁶⁾・鈴木 賢二⁷⁾

¹⁾ 島根大学医学部耳鼻咽喉科学教室*

²⁾ 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

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6月22日

新規のキノロン系抗菌薬 lascufloxacin (LSFX) の耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験を実施し、LSFX の有効性および安全性を検討した。対象疾患は中耳炎、扁桃炎および咽頭・喉頭炎とし、LSFX として1回75 mgを1日1回7~14日間経口投与した。また併せて有効性の裏付けとするため、耳鼻咽喉科組織への薬剤移行性を確認した。

主要評価項目である投与終了・中止時の有効率は全体で90.9% (60/66例)、対象疾患別では中耳炎で92.9% (13/14例)、扁桃炎で89.3% (25/28例)、咽頭・喉頭炎で91.7% (22/24例)であった。副次評価項目である投与3日後の改善率および投与終了・中止7日後の有効率は、それぞれ中耳炎で14.3% (2/14例)、100.0% (13/13例)、扁桃炎で25.0% (7/28例)、84.6% (22/26例)、咽頭・喉頭炎で20.8% (5/24例)、95.5% (21/22例)であった。

患者別の微生物学的効果 (菌消失率) は全体で98.1% (53/54例)、中耳炎で100.0% (7/7例)、扁桃炎で96.2% (25/26例)、咽頭・喉頭炎で100.0% (21/21例)であり、病態によらずLSFXは検出された原因菌全般に対し高い菌消失率を示した。

有害事象の発現割合は24.3% (17/70例)、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は8.6% (6/70例)であった。

またLSFX 75 mg単回投与後の薬剤濃度は、副鼻腔粘膜、中耳粘膜および口蓋扁桃組織のいずれの組織でも組織/血漿濃度比が2を超えており、良好な組織移行性が確認された。

本検討の結果から、LSFX 75 mg 1日1回投与は、いずれの対象疾患でも高い有効率と菌消失率を示すことが確認され、安全性にも大きな問題は認められなかったこと、またその効果を裏付ける組織移行性が確認されたことから、耳鼻咽喉科領域感染症で有用性の高い薬剤になるものと考えられた。

Key words: lascufloxacin, otolaryngological infection, clinical trial

はじめに

Lascufloxacin (LSFX) は、杏林製薬株式会社により創製された新規のキノロン系抗菌薬である。本剤は、グラム陰性菌への抗菌活性を維持しつつ、従来のキノロン系抗菌薬に比べ、グラム陽性菌、嫌気性菌に対する抗菌活性が強化されていることが特徴である^{1,2)}。また、*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* などの非定型病原体に対しても強い活性を有する。特に、*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* など、耳鼻咽喉科領域感染症の原因菌に対する抗菌活性は強力である^{1,2)}。

本邦では、近年、臨床現場で汎用されているβ-ラクタム系抗菌薬やマクロライド系抗菌薬に対する耳鼻咽喉科領域感染症主要原因菌の感受性低下がみられている³⁾。*S. pneumoniae* については、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) や penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) の検出率は諸外国と比べても高く⁴⁾、また *H. influenzae* についてはβ-lactamase positive ampicillin resistant (BLPAR), β-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR), β-lactamase negative ampicillin intermediate (BLNAI) による感染が増加しており³⁾、その治療に難渋する機会も少なくはない。このようななか、LSFX は PRSP, PISP, BLPAR, BLNAR および BLNAI といったβ-ラクタム系抗菌薬に感受性が低い耐性菌に対しても強力な抗菌活性を示すことが *in vitro* 抗菌力測定試験の結果から明らかとなっており、当該領域の感染症治療薬として有効性が期待できる。

今回、中耳炎、扁桃炎および咽頭・喉頭炎などの耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした一般臨床試験を実施し、LSFX の有効性および安全性を検討するとともに、その有効性の裏付けとするため、中耳粘膜、副鼻腔粘膜および口蓋扁桃組織への移行性を確認したので、その成績を報告する。

一般臨床試験および組織移行試験ともに、各試験実施医療機関の治験審査委員会において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された(臨床試験登録先：日本医薬情報センター、登録番号：

JapicCTI-152915 および JapicCTI-152799)。

1. 対象と方法

1. 一般臨床試験

(1) 対象

2015年6月から12月の間に治験実施施設である国内12医療機関を受診し、中耳炎、扁桃炎または咽頭・喉頭炎と診断された16歳以上の日本人耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とし、治験の内容について治験責任医師等から十分な説明を受け、治験の目的を理解し、本人の自由意志による同意が文書で得られ、治験への参加が適切と判断された患者を被験者とした。ただし、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、代諾者からも文書同意を得ることとした。

なお、重症度については、ウイルス感染ではなく、より細菌感染が疑われる患者を選別するために、いずれの疾患でも以下の選択基準で中等症以上と判定された患者を対象とした。

①中耳炎

耳漏、鼓膜の発赤または膨隆(貯留分泌物)を認める患者とし、滲出性中耳炎、真珠腫性中耳炎、癒着性中耳炎と診断された患者および鼓室粘膜が保存されていない手術が実施された患者は除外した。また、本試験では慢性中耳炎の急性増悪および急性中耳炎の両疾患の組み入れを可とした。

②扁桃炎(扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍を含む)

扁桃の発赤(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認めること)および膿栓あるいは膿苔(扁桃周囲炎では膿栓または膿苔の有無は問わない)を満たす患者とした。

③咽頭・喉頭炎

咽頭痛(嚥下痛)および咽頭の発赤または腫脹を伴い、それに加え咽頭の膿汁、膿苔または膿栓のいずれかを認める患者とした。咽喉頭炎ではその基準に加え、嗄声を認める患者とした。

(2) 薬剤および投与量、投与方法および投与期間

治験薬としてlascufloxacinを75mg含有する錠剤を使用し、1日1回1錠を経口投与した。ただし、7日間投与により改善傾向がみられ、治験責任医師等が継続投与すべきと判断した場合には最長7日間の投与延長(全体の投与期間として最長14日間投与)を可能とした。

(3) 併用禁止薬・併用禁止療法

治験薬の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤として、以下の薬剤の併用を禁止した。

他の抗菌薬、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、G-CSF製剤、免疫抑制薬（生物学的製剤を含む）、解熱消炎鎮痛薬（頓用使用および抗血栓作用を目的とした低用量アスピリン投与は除く）、去痰薬（頓用使用は除く）、消炎酵素薬（頓用使用は除く）、アレルギー治療薬（頓用使用は除く）、漢方薬（対象疾患の症状について適応を有するもの）。これらに加え、痙攣の誘発を増強する可能性がある薬剤として、フルルピロフェン注射製剤の併用を禁止した。また、本剤の吸収に影響があると考えられるアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛を含有する製剤、その他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。

また、薬効評価に影響を及ぼす処置として、投与開始日における微生物学的検査用の検体採取以外での、感染部位への穿刺、切開および排膿等の処置を禁止した。

(4) 検査・観察項目および実施時期

1) 患者背景

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、他覚所見の対象部位・評価側（左右）（中耳炎の患者のみ）、自覚症状・他覚所見スコア、性別、生年月日、妊娠検査の要否および結果、身長、体重、既往歴（除外基準の確認のみ）、治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療、合併症、併用薬・併用療法などについて調査した。

2) 服薬状況

投与3日後、投与7日後および投与終了・中止時（End of Treatment：EOT）に、治験薬の服薬状況および服薬錠数を確認した。

3) 自覚症状・他覚所見

耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準⁵⁾に則り、試験期間を通じて、下記の項目の症状・所見を観察した。中耳炎の両側病変の場合、投与開始日における重症度が同等の場合は右側、重症度に差がある場合には重症度の高い側を評価側とし、試験期間を通じて同一側で評価した。

急性中耳炎：耳痛、耳閉塞感、鼓膜（鼓室粘膜）発赤、中耳分泌物量

慢性中耳炎の急性増悪：耳閉塞感、鼓膜（鼓室粘膜）発赤、中耳分泌物量、中耳分泌物性状

扁桃炎：咽頭痛、発赤、膿苔・膿栓

咽頭・喉頭炎：咽頭痛、発赤、膿汁・膿苔・膿栓

4) 微生物学的検査

投与開始時、EOT時および治癒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、細菌の分離、同定、菌量および抗菌力の測定を目的に微生物学的検査を実施した。各疾患別に下記の検体を採取し、微生物学的検査測定機関（株式会社LSIメディエンス）に送付して測定を実施した。

中耳炎：耳漏（中耳分泌物）、上咽頭ぬぐい液

扁桃炎（扁桃炎・扁桃周囲炎）：扁桃陰窩の擦過による膿栓、膿苔

扁桃炎（扁桃周囲膿瘍）：切開または穿刺による膿汁

咽頭・扁桃炎：膿性分泌物（側索および後壁に付着した膿性、膿苔等）

微生物学的検査測定機関（株式会社LSIメディエンス）では、分離菌はすべてManual of Clinical Microbiologyに準じて同定し、各種抗菌薬に対する感受性をClinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）の規定に準じ微量液体希釈法で測定した。なお、耐性区分判定のため*S. aureus*が分離された場合にはoxacillinを、*S. pneumoniae*の場合にはbenzylpenicillinを、*H. influenzae*の場合にはampicillinを測定薬剤に追加した。

また、対象疾患が中耳炎および咽頭・喉頭炎の患者では、*S. pneumoniae*の検索を目的に投与開始日に*S. pneumoniae*の抗原を検出するキットであるラビラン[®]肺炎球菌HS（中耳・副鼻腔炎）（大塚製薬株式会社⁶⁾を用いて肺炎球菌抗原検査を実施した。

5) 臨床検査

臨床検査は、投与開始前、投与3日後、7日後、EOT時、TOC時に実施し、採取した検体を臨床検査測定機関（株式会社LSIメディエンス）に送付して、下記の項目を測定した：血液学検査〔白血球数、白血球分画（好中球、リンパ球、単球、好酸球、好塩基球）、赤血球数、網状赤血球、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量、血小板数〕、血液生化学検査〔AST、ALT、ALP、LDH、 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], 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)。

また, 臨床検査の実施日に併せてバイタルサイン(血圧, 脈拍数, 体温)および12誘導心電図の測定も実施した。

6) 有害事象

患者の自発報告, 治験責任医師等の診察により治験薬投与後に新たに認められたすべての有害事象について, 有害事象名, 発現日, 重症度, 重篤度, 治験薬投与の継続可否, 処置の有無, 転帰, 転帰日および治験薬との因果関係等を記録した。なお, 臨床検査値については, 日本化学療法学会が策定した「抗微生物薬安全性評価基準」⁷⁾および有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版⁸⁾等を参考に異常変動の有無を判定した。

(5) 評価方法

1) 臨床効果

耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準⁹⁾を参考に, 自覚症状・他覚所見のスコアから, 各規定日における症状スコアを算出し, その改善度から投与3日後, EOT時およびTOC時の臨床効果を「著効」, 「有効」, 「やや有効」および「無効」で判定した。

2) 微生物学的効果

原因菌別の微生物学的効果は, 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)⁹⁾に従い, 特定された原因菌別に, EOT時に「消失」, 「推定消失」, 「存続」, 「推定存続」および「判定不能」の5段階で治験責任医師等が判定した。

また, 患者別の微生物学的効果は, 呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法(第二版)⁹⁾に従い, 患者ごとにEOT時に「消失」, 「推定消失」, 「菌交代症」, 「存続」, 「推定存続」および「判定不能」の6段階で治験責任医師等が判定した。

3) 有害事象

すべての有害事象について, 治験薬との因果関係を「なし」, 「あるかもしれない」, 「あり」の3段階で判定した。このうち, 因果関係が「なし」と判定された有害事象以外を治験薬による副作用として取り扱うこととした。また, 有害事象の重症度は「医薬品等の副作用の重症度分類基準について」¹⁰⁾等を参考に, 「軽度」, 「中等度」, 「高度」の3段階で判定し

た。

(6) 症例の取扱い

本試験では, 医学専門家および治験調整医師により構成される症例検討会をデータ固定前に開催し, 症例の適格性, 微生物学的効果, 安全性等について, 治験責任医師等による判定の妥当性を検討した。治験責任医師等は症例検討会の判定結果をもとに最終の判定を行った。

(7) 統計解析

有効性の主たる解析対象集団は, 治験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set; PPS)とした。またPPSのうち, 培養検査, 感染症迅速検査などの検査結果で原因菌が特定できた集団を, 微生物学的PPS解析対象集団(Bacteriological Per Protocol Set; BPPS)とした。本試験では, 主要評価項目をEOT時の有効率とし, 副次評価項目は, 投与3日後の改善率, TOC時の有効率, 微生物学的効果と設定した。

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

なお, 判定日時の許容範囲内に来院がなかった患者や, 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消失率を算出する際の分母から除外した。

2. 組織移行性の検討

(1) 対象

2015年2月から12月までに藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科および尚徳会ヨナハ総合病院耳鼻咽喉科を受診した, 副鼻腔粘膜(上顎洞粘膜, 篩骨洞粘膜), 中耳粘膜または口蓋扁桃組織の摘出が治療上必要な日本人男女の被験者各5例, 計15例を対象とした。なお, 治験責任医師は, 被験者に本試験の内容を説明文書に従って十分説明した後, 被験者本人から自由意思による同意を文書により取得した。

(2) 検体の採取および測定

Lascufloxacinを75mg含有する錠剤1錠を被験者に単回経口投与し, 投与後1~2時間に副鼻腔粘膜, 中耳粘膜, または口蓋扁桃組織を摘出し, その直後に血液を採取した。採取した組織は測定ま

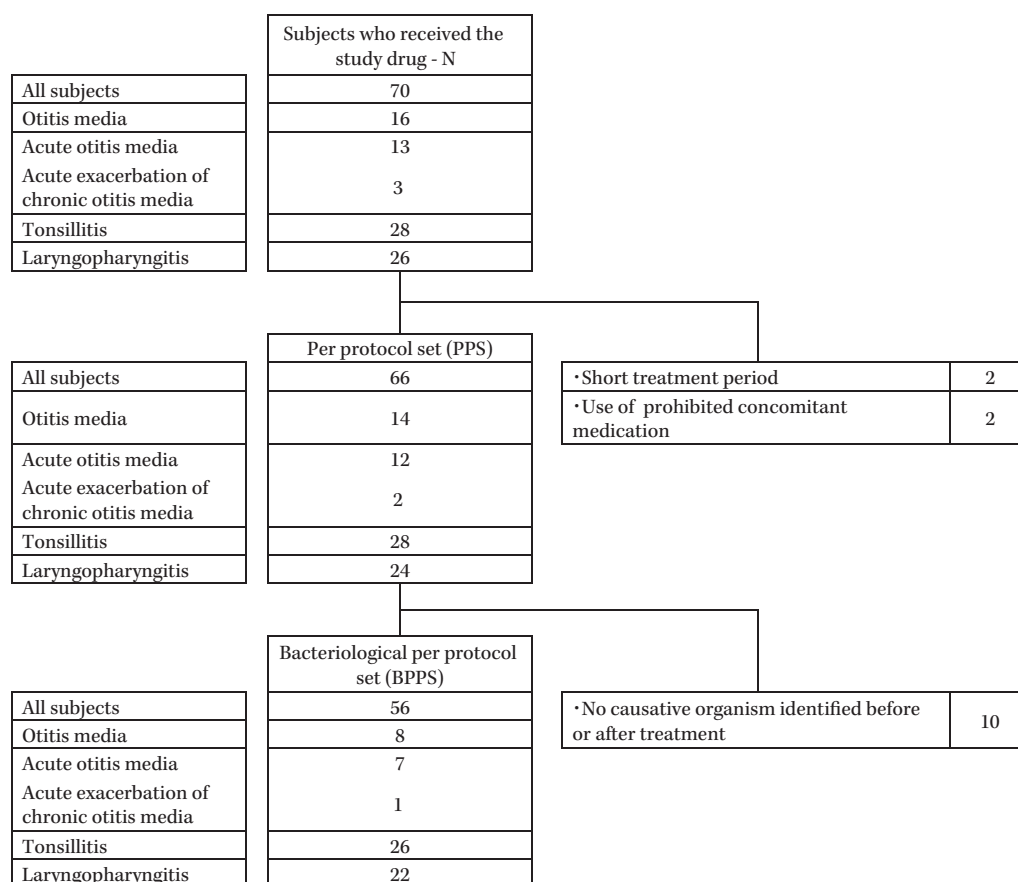


Fig. 1. Flow diagram of patient distribution

で-20℃以下で凍結保存した。血液は3,000 rpmで10分間遠心分離し、得られた血漿を測定まで-20℃以下で凍結保存した。

組織中のLSFX濃度は株式会社LSIメディエンスにおいて液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で、血漿中のLSFX濃度はシミックスファーマサイエンス株式会社において高速液体クロマトグラフィー法でいずれもバリデート後にそれぞれ測定した。

II. 結果

1. 一般臨床試験

(1) 症例の構成

耳鼻咽喉科領域感染症患者70例にLSFXが投与された。その内訳をFig. 1およびTable 1に示す。主要評価の対象集団であるPPS採用患者は66例で、診断名の内訳は中耳炎14例（急性中耳炎12例、慢性中耳炎の急性増悪2例）、扁桃炎28例（扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍各1例を含む）および咽頭・喉頭炎24例であった。また、BPPS採用患者は56

例で、中耳炎8例（急性中耳炎7例、慢性中耳炎の急性増悪1例）、扁桃炎26例（扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍各1例を含む）、および咽頭・喉頭炎22例であった。投与が中止にいたった症例をTable 2に示す。全症例のうち投与中止にいたったのは70例中7例であった。内訳は3例が有害事象、2例が症状の悪化または不変、2例が患者の申し出によるものであった。また、治験薬が投与された患者70例全例で安全性に関する調査が行われ、全例を安全性解析対象集団として採用した。

(2) 患者背景

PPSの解析集団における患者背景をTable 1に示す。男女比、年齢、身長、体重、治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療および合併症の有無に関しては、各疾患ともほぼ同様の傾向が認められた。感染症重症度は、扁桃炎および咽頭・喉頭炎では中等症の割合がそれぞれ82.1% (23/28例)、100% (24/24例)と大部分であったのに対し、中耳炎では重症の割合が57.1% (8/14例)、中等度が42.9% (6/14例)

Table 1. Background characteristics of the patients (PPS)

Item		Otitis media	Tonsillitis	Laryngopharyngitis	All subjects
		(N = 14) n (%)	(N = 28) n (%)	(N = 24) n (%)	(N = 66) n (%)
Sex	Male	6 (42.9)	14 (50.0)	8 (33.3)	28 (42.4)
	Female	8 (57.1)	14 (50.0)	16 (66.7)	38 (57.6)
Age (years)	< 65	10 (71.4)	28 (100.0)	20 (83.3)	58 (87.9)
	≥ 65	4 (28.6)	0 (0.0)	4 (16.7)	8 (12.1)
	Mean	42.4	35.0	45.4	40.4
	SD	22.8	10.9	15.6	16.2
Height (cm)	Mean	161.89	164.32	161.52	162.79
	SD	10.07	9.06	7.63	8.76
Weight (kg)	< 40	1 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)
	≥ 40, < 60	6 (42.9)	15 (53.6)	14 (58.3)	35 (53.0)
	≥ 60, < 80	6 (42.9)	10 (35.7)	9 (37.5)	25 (37.9)
	≥ 80	1 (7.1)	3 (10.7)	1 (4.2)	5 (7.6)
	Mean	58.69	60.25	57.63	58.97
	SD	12.45	12.22	11.48	11.88
Infectious disease	Acute otitis media	12 (85.7)	---	---	12 (18.2)
	Acute exacerbation of chronic otitis media	2 (14.3)	---	---	2 (3.0)
	Tonsillitis	---	26 (92.9)	---	26 (39.4)
	Peritonsillitis	---	1 (3.6)	---	1 (1.5)
	Peritonsillar abscess	---	1 (3.6)	---	1 (1.5)
	Laryngopharyngitis Pharyngitis	---	---	15 (62.5) 9 (37.5)	15 (22.7) 9 (13.6)
Severity of infection	Mild	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Moderate	6 (42.9)	23 (82.1)	24 (100.0)	53 (80.3)
	Severe	8 (57.1)	5 (17.9)	0 (0.0)	13 (19.7)
Duration of treatment	≤ 7 days	6 (42.9)	21 (75.0)	20 (83.3)	47 (71.2)
	> 7 days	8 (57.1)	7 (25.0)	4 (16.7)	19 (28.8)
Observation side	Left	8 (57.1)	---	---	8 (12.1)
	Right	6 (42.9)	---	---	6 (9.1)
Antibacterial used within 7 days before the start of the study treatment	No	13 (92.9)	23 (82.1)	23 (95.8)	59 (89.4)
	Yes	1 (7.1)	5 (17.9)	1 (4.2)	7 (10.6)
Complication	No	4 (28.6)	8 (28.6)	5 (20.8)	17 (25.8)
	Yes	10 (71.4)	20 (71.4)	19 (79.2)	49 (74.2)

(%) = (n ÷ N) × 100

Table 2. Reason for treatment discontinuation

Infectious disease	Otitis media	Tonsillitis	Laryngopharyngitis	All subjects
Subjects enrolled	17	28	26	71
Subjects who received the study drug	16	28	26	70
Subjects in which the study drug was discontinued (%)*	2 (12.5)	2 (7.1)	3 (11.5)	7 (10.0)
Adverse event	1	1	1	3
Progressive disease		1	1	2
Withdrawal by subject	1		1	2

* Discontinuation rate (%) = (Subjects in whom the study drug was discontinued/Subjects who received the study drug) × 100

であり、重症がやや多かった。薬剤を8日間以上投与された患者の割合は、中耳炎で57.1% (8/14例)、

扁桃炎で25.0% (7/28例)、咽頭・喉頭炎で16.7% (4/24例)、全体では28.8% (19/66例)であった。

Table 3. Clinical efficacy at the end of treatment

Infectious disease	N	Clinical efficacy					Efficacy rate (%) [*]	95% CI	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Indeterminate		Lower	Upper
All subjects	66	38	22	5	1	0	90.9	81.6	95.8
Otitis media	14	8	5	1	0	0	92.9	68.5	98.7
Acute otitis media	12	6	5	1	0	0	91.7	64.6	98.5
Acute exacerbation of chronic otitis media	2	2	0	0	0	0	100.0	34.2	100.0
Tonsillitis	28	18	7	2	1	0	89.3	72.8	96.3
Laryngopharyngitis	24	12	10	2	0	0	91.7	74.2	97.7

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

Table 4. Clinical efficacy on Day 3 of treatment

Infectious disease	N	Clinical efficacy					Efficacy rate (%) [*]	95% CI	
		Excellent	Improved	Slightly improved	Unchanged	Indeterminate		Lower	Upper
All subjects	66	1	13	46	6	0	21.2	13.1	32.5
Otitis media	14	0	2	10	2	0	14.3	4.0	39.9
Acute otitis media	12	0	2	9	1	0	16.7	4.7	44.8
Acute exacerbation of chronic otitis media	2	0	0	1	1	0	0.0	0.0	65.8
Tonsillitis	28	1	6	19	2	0	25.0	12.7	43.4
Laryngopharyngitis	24	0	5	17	2	0	20.8	9.2	40.5

* Efficacy (%) = Number of (Excellent + Improved) / Total number × 100

Table 5. Clinical efficacy on the 7th day after the end of treatment

Infectious disease	N	Clinical efficacy					Efficacy rate (%) [*]	95% CI	
		Excellent	Good	Fair	Poor	Indeterminate		Lower	Upper
All subjects	61	42	14	5	0	0	91.8	82.2	96.4
Otitis media	13	11	2	0	0	0	100.0	77.2	100.0
Acute otitis media	11	9	2	0	0	0	100.0	74.1	100.0
Acute exacerbation of chronic otitis media	2	2	0	0	0	0	100.0	34.2	100.0
Tonsillitis	26	18	4	4	0	0	84.6	66.5	93.8
Laryngopharyngitis	22	13	8	1	0	0	95.5	78.2	99.2

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

(3) 臨床効果

主要評価項目であるEOT時の有効率をTable 3に示す。全体での有効率は90.9% (60/66例)であった。疾患別の有効率は、中耳炎で92.9% (13/14例)、扁桃炎で89.3% (25/28例)、咽頭・喉頭炎で91.7% (22/24例)であった。なお、扁桃炎のうち扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍については、それぞれ「有効」および「著効」であった。

副次評価項目である投与3日後の改善率をTable

4に示す。中耳炎で14.3% (2/14例)、扁桃炎で25.0% (7/28例)、咽頭・喉頭炎で20.8% (5/24例)であった。また、TOC時の有効率をTable 5に示す。中耳炎で100.0% (13/13例)、扁桃炎で84.6% (22/26例)、咽頭・喉頭炎で95.5% (21/22例)であった。

(4) 微生物学的効果

1) 原因菌の分離頻度および薬剤感受性

培養により分離された原因菌とそれらのLSFXに対する感受性をTable 6に示す。主な原因菌は、S.

Table 6. MIC distribution of the clinical isolates (All subjects)

Causative organism	LSFX MIC ($\mu\text{g/mL}$)											Total	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀
	≤ 0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	missing			
Gram-positive bacteria	1	9	15	7	5	2	3					42	≤ 0.008 -0.5	0.25
<i>Enterococcus faecalis</i>					1							1	0.12	
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	9	10		2	2	1					25	≤ 0.008 -0.5	0.25
MRSA		1					1					2	0.015-0.5	
MSSA	1	8	10		2	2						23	≤ 0.008 -0.25	0.12
β -hemolytic streptococci			1	1								2	0.03-0.06	
Group G streptococci			4	1								5	0.03-0.06	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>							1					1	0.5	
PISP							1					1	0.5	
<i>Streptococcus agalactiae</i>				1			1					2	0.06-0.5	
<i>Streptococcus pyogenes</i>				4	2							6	0.06-0.12	
Gram-negative bacteria			5	3	5	1		1	1		9	25	0.03-4	2
<i>Escherichia coli</i>					1							1	0.12	
<i>Haemophilus influenzae</i>			5	2	2	1					7	17	0.03-0.5	0.12
BLNAS			3	1		1						5	0.03-0.5	
BLNAR				1	1							2	0.06-0.12	
BLPAR			2		1							3	0.03-0.12	
<i>Haemophilus haemolyticus</i>											2	2		
<i>Moraxella catarrhalis</i>				1	2							3	0.06-0.12	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>									1			1	4	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>										1		1	2	
Anaerobic bacteria					7	8	4	3	4	2	7	35	0.12-4	2
<i>Eggerthella lenta</i> (<i>Eubacterium lentum</i>)					1							1	0.12	
<i>Peptostreptococcus micros</i>							2		2		1	5	0.25-2	
<i>Porphyromonas endodontalis</i>											1	1		
<i>Prevotella</i> spp.					1		1	1				3	0.12-1	
<i>Prevotella intermedia</i>					4	1		1	1		3	10	0.12-2	
<i>Prevotella melaninogenica</i>						3	3				2	8	0.25-0.5	
<i>Veillonella</i> spp.							1	1	1	1		4	0.25-4	
GNR-anaerobes					1	1				1		3	0.12-4	
Total	1	9	20	10	17	10	8	3	5	3	16	102	≤ 0.008 -4	1

aureus 25 株 (methicillin-sensitive *S. aureus* ; MSSA 23 株, methicillin-resistant *S. aureus* ; MRSA 2 株, MIC₉₀ 0.25 $\mu\text{g/mL}$), *H. influenzae* 17 株 (β -lactamase negative ampicillin sensitive ; BLNAS 5 株, BLNAR 2 株, BLPAR 3 株, 残りの 7 株は MIC 未測定, MIC₉₀ 0.12 $\mu\text{g/mL}$), *Streptococcus pyogenes* 6 株 (MIC range 0.06~0.12 $\mu\text{g/mL}$), *M. catarrhalis* 3 株 (MIC range 0.06~0.12 $\mu\text{g/mL}$) などであり, 今回 *S. pneumoniae* は 1 株 (PISP, MIC 0.5 $\mu\text{g/mL}$) のみの分離であったが, 肺炎球菌抗原検査で陽性の症例が中耳炎と咽頭・喉頭炎で各 1 例

および 3 例が認められた。嫌気性菌は複数菌感染で多く, *Prevotella* 属は全体で 21 株 (MIC range : 0.12~2 $\mu\text{g/mL}$) が分離された。

これら耳鼻咽喉科領域感染症の主要原因菌に対する同系薬の抗菌力は概ね良好であったが, *S. aureus* と *S. pneumoniae* では levofloxacin (LVFX) 非感受性株が散見され, *S. aureus* 25 株に対する MIC₉₀ は LVFX 8 $\mu\text{g/mL}$, garenoxacin (GRNX) 2 $\mu\text{g/mL}$, sitafloxacin (STFX) 0.5 $\mu\text{g/mL}$, *S. pneumoniae* 1 株に対する MIC は LVFX 16 $\mu\text{g/mL}$, GRNX 1 $\mu\text{g/mL}$, STFX 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。また, 他系

Table 7. Microbiological effect classified by the causative organisms and MICs (Otitis Media)

Causative organism	LSFX MIC ($\mu\text{g/mL}$)											Total	Eradication rate (%)*
	≤ 0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	missing		
Gram-positive bacteria	1/1	1/1	2/2		1/1							5/5	100.0
<i>E. faecalis</i>					1/1							1/1	100.0
<i>S. aureus</i> (MSSA)	1/1	1/1	2/2									4/4	100.0
Gram-negative bacteria				1/1	1/1						1/1	3/3	100.0
<i>E. coli</i>					1/1							1/1	100.0
<i>H. influenzae</i> (BLNAR)				1/1							1/1	2/2	100.0
Anaerobic bacteria											1/1	1/1	100.0
<i>P. micros</i>											1/1	1/1	100.0
Total	1/1	1/1	2/2	1/1	2/2						2/2	9/9	100.0
(%)	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0						100.0	100.0	

* Eradication rate (%) = Number of (Eradicated + Presumed eradicated) / No. of organisms \times 100

統薬剤である β -ラクタム系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬の*S. aureus*および*H. influenzae*に対するMIC₉₀は、それぞれ cefcapene (CFPN) 2, 4 $\mu\text{g/mL}$, clarithromycin (CAM) >64, 16 $\mu\text{g/mL}$, azithromycin (AZM) >64, 4 $\mu\text{g/mL}$ であり、*S. pneumoniae* に対するMICはCFPN 0.25 $\mu\text{g/mL}$, CAM >16 $\mu\text{g/mL}$, AZM >16 $\mu\text{g/mL}$ であった。

2) 原因菌別の菌消失率

原因菌別の微生物学的効果を疾患別に Tables 7~9 に示す。培養により判定した原因菌別の消失率は、中耳炎ではグラム陽性菌で5/5株、グラム陰性菌で3/3株、嫌気性菌で1/1株であり、いずれの原因菌でもMICは0.12 $\mu\text{g/mL}$ 以下であった (Table 7)。扁桃炎では、グラム陽性菌で100.0% (24/24株)、グラム陰性菌で100.0% (11/11株)、嫌気性菌では96.0% (24/25株) であった (Table 8)。また、咽頭・喉頭炎では、グラム陽性菌で100.0% (13/13株)、グラム陰性菌で100.0% (11/11株)、嫌気性菌でも9/9株であった (Table 9)。

3) 患者別の菌消失率

患者別の微生物学的効果を Table 10 に示す。患者個々の陰性化率は、中耳炎で100.0% (7/7例)、扁桃炎で96.2% (25/26例)、咽頭・喉頭炎で100.0% (21/21例) であった。

4) 原因菌別の有効率

原因菌別のEOT時における有効率を Table 11 に示す。原因菌別の有効率は単独菌感染で92.0% (23/25例) であり、このうち耳鼻咽喉科領域の主要な原因菌については、*S. aureus* 検出患者の有効

率が8/9例、*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes* 検出患者ではいずれも全例「有効」であった。

複数菌感染は31例にみられたが、全体で87.1% (27/31例) の有効率が示され、いずれの病態においても高い臨床効果が確認された。

(5) 安全性の評価

本治験における有害事象を Table 12 に示す。有害事象の発現割合は24.3% (17/70例) であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は8.6% (6/70例) であった。2%以上の患者に発現した有害事象は、下痢、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性であり、その発現割合は2.9% (2/70例) であった。「高度」の有害事象は認められず、「中等度」の有害事象が8.6% (6/70例)、「軽度」の有害事象が17.1% (12/70例) の患者に発現した。投与中止にいたった有害事象は2例に認められ、内訳は、異常感、口腔ヘルペスが各1例1件であった。このうち、異常感は治験責任医師等により治験薬との因果関係が否定できないと判断された。いずれも重症度は「軽度」であり、転帰は回復であった。本試験において死亡例および重篤な有害事象は認められなかった。

2. 組織移行性の検討

LSFXの耳鼻咽喉科領域各組織と血漿中の薬物濃度、ならびにその組織/血漿濃度比を Table 13 に示す。LSFXの組織/血漿濃度比は、副鼻腔粘膜で2.12 \pm 1.11, 中耳粘膜で2.04 \pm 1.83, 口蓋扁桃組織では2.76 \pm 0.784 (平均値 \pm 標準偏差) であった。有害事

Table 8. Microbiological effect classified by the causative organisms and MICs (Tonsillitis)

Causative organism	LSFX MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)										Total	Eradication rate (%)*	
	≤ 0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4			missing
Gram-positive bacteria		5/5	8/8	5/5	4/4		2/2					24/24	100.0
<i>S. aureus</i>		5/5	4/4		2/2							11/11	100.0
MRSA		1/1										1/1	100.0
MSSA		4/4	4/4		2/2							10/10	100.0
β -hemolytic streptococci			1/1									1/1	100.0
Group G streptococci			3/3									3/3	100.0
<i>S. pneumoniae</i> (PISP)						1/1						1/1	100.0
<i>S. agalactiae</i>				1/1		1/1						2/2	100.0
<i>S. pyogenes</i>				4/4	2/2							6/6	100.0
Gram-negative bacteria			1/1		1/1	1/1		1/1	1/1		6/6	11/11	100.0
<i>H. influenzae</i>			1/1			1/1					5/5	7/7	100.0
BLNAS						1/1						1/1	100.0
BLPAR			1/1									1/1	100.0
<i>H. haemolyticus</i>											1/1	1/1	100.0
<i>M. catarrhalis</i>					1/1							1/1	100.0
<i>P. aeruginosa</i>									1/1			1/1	100.0
<i>S. maltophilia</i>								1/1				1/1	100.0
Anaerobic bacteria				6/6	4/4	4/4	3/3	2/3	2/2	3/3		24/25	96.0
<i>E. lenta</i> (<i>E. lentum</i>)				1/1								1/1	100.0
<i>P. micros</i>					1/1			1/2				2/3	66.7
<i>Prevotella</i> spp.				1/1		1/1	1/1					3/3	100.0
<i>P. intermedia</i>				4/4			1/1	1/1		2/2		8/8	100.0
<i>P. melaninogenica</i>					2/2	3/3				1/1		6/6	100.0
<i>Veillonella</i> spp.							1/1		1/1			2/2	100.0
GNR-anaerobes					1/1				1/1			2/2	100.0
Total		5/5	9/9	5/5	11/11	4/4	7/7	3/3	3/4	3/3	9/9	59/60	98.3
(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	75.0	100.0	100.0	98.3	

* Eradication rate (%) = Number of (Eradicated + Presumed eradicated) / No. of organisms \times 100

象は全例で発現し、副鼻腔粘膜摘出被験者で5例15件、中耳粘膜摘出被験者で5例9件、口蓋扁桃組織摘出被験者で5例16件、全体では15例40件が認められた。主な有害事象は手術により発現したと考えられる、術後発熱、処置による疼痛、白血球数増加、処置後出血等であり、重症度はすべて「軽度」で、転帰不明の1例を除き治験期間中に回復または軽快した。いずれも治験薬との因果関係は「なし」と判断された。

III. 考察

本試験で得られたLSFXのEOT時における臨床効果(有効率)は、中耳炎で92.9%(13/14例)、扁桃炎で89.3%(25/28例)、咽頭・喉頭炎で91.7%(22/24例)、全体で90.9%(60/66例)であった。呼吸

器科および耳鼻咽喉科領域感染症に汎用されている同系薬GRNXの耳鼻咽喉科領域における第III相試験の臨床効果は、中耳炎に対し87.2%(41/47例)、急性扁桃炎で95.2%(20/21例)、急性咽喉頭炎が85.0%(17/20例)と報告されている¹¹⁾。直接の比較はできないものの、本試験では重症度が高い扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍のそれぞれ1例が扁桃炎に含まれていたことを考慮すると、GRNXにほぼ匹敵する有効性が得られたものと考えられる。また同じく、STFXの臨床効果は、急性中耳炎で87.8%(43/49例)、急性扁桃炎および急性咽喉頭炎で95.0%(19/20例)との報告がなされており¹²⁾、本剤はこれともほぼ同様の有効性が得られたものと考えられた。

微生物学的検査の感受性試験では、全国サーベイ

Table 9. Microbiological effect classified by the causative organisms and MICs (Laryngopharyngitis)

Causative organism	LSFX MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)											Total	Eradication rate (%)*
	≤ 0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	missing		
Gram-positive bacteria		3/3	5/5	2/2		2/2	1/1					13/13	100.0
<i>S. aureus</i>		3/3	4/4			2/2	1/1					10/10	100.0
MRSA							1/1					1/1	100.0
MSSA		3/3	4/4			2/2						9/9	100.0
β -haemolytic streptococci					1/1							1/1	100.0
Group G streptococci			1/1	1/1								2/2	100.0
Gram-negative bacteria			4/4	2/2	3/3						2/2	11/11	100.0
<i>H. influenzae</i>			4/4	1/1	2/2						1/1	8/8	100.0
BLNAS			3/3	1/1								4/4	100.0
BLNAR					1/1							1/1	100.0
BLPAR			1/1	1/1								2/2	100.0
<i>H. haemolyticus</i>											1/1	1/1	100.0
<i>M. catarrhalis</i>				1/1	1/1							2/2	100.0
Anaerobic bacteria					1/1	4/4		1/1			3/3	9/9	100.0
<i>P. micros</i>						1/1						1/1	100.0
<i>P. endodontalis</i>											1/1	1/1	100.0
<i>P. intermedia</i>						1/1					1/1	2/2	100.0
<i>P. melaninogenica</i>						1/1					1/1	2/2	100.0
<i>Veillonella</i> spp.						1/1		1/1				2/2	100.0
GNR-anaerobes					1/1							1/1	100.0
Total		3/3	9/9	4/4	4/4	6/6	1/1	1/1			5/5	33/33	100.0
(%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0			100.0	100.0	

* Eradication rate (%) = Number of (Eradicated + Presumed eradicated) / No. of organisms \times 100

Table 10. Microbiological effect at the end of treatment

Infectious disease	N	Microbiological effect						Eradication rate (%)*	95% CI	
		Eradicated	Presumed eradicated	Microbial substitution	Persisted	Presumed persisted	Indeterminate		Lower	Upper
All subjects	56	4	49		1		2	98.1	90.2	99.7
Otitis media	8	3	4				1	100.0	64.6	100.0
Acute otitis media	7	3	3				1	100.0	61.0	100.0
Acute exacerbation of chronic otitis media	1		1					100.0	20.7	100.0
Tonsillitis	26		25		1			96.2	81.1	99.3
Laryngopharyngitis	22	1	20				1	100.0	84.5	100.0

* Eradication rate (%) = Number of (Eradicated + Presumed eradicated) / (Total number - Indeterminate) \times 100

ランスの報告と同様に³⁾、臨床で汎用されている経口第三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主要原因菌の感受性低下が認められた。今回同定された *S. aureus*, *H. influenzae* に対する CAM の MIC₉₀ はいずれも 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上であり、CFPN では、*S. aureus* 26 株のうち 9 割以上が感受

性ブレイクポイントを超える MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、*H. influenzae* に対する MIC₉₀ も 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高かった。これに対し LSFX を含むキノロン系抗菌薬では、大半の菌種において良好な感受性が保たれていた。ただし LVFX では *S. pneumoniae* と *S. aureus* で感受性低下傾向が認められ、両菌種に対する MIC

Table 11. Clinical efficacy classified by the causative organisms

Organism	Clinical efficacy ^{a)}			Total	% ^{b)}
	Otitis media	Tonsillitis	Laryngopharyngitis		
Monomicrobial infection	6/6	4/5	13/14	23/25	92.0
Gram-positive bacteria	3/3	3/3	6/7	12/13	92.3
<i>S. aureus</i> (MSSA)	2/2	1/1	5/6	8/9	88.9
<i>S. pneumoniae</i>	1/1		1/1	2/2	100.0
<i>S. agalactiae</i>		1/1		1/1	100.0
<i>S. pyogenes</i>		1/1		1/1	100.0
Gram-negative bacteria	2/2		7/7	9/9	100.0
<i>H. influenzae</i>	2/2		6/6	8/8	100.0
BLNAS			2/2	2/2	100.0
BLNAR	1/1		1/1	2/2	100.0
BLPAR			2/2	2/2	100.0
<i>M. catarrhalis</i>			1/1	1/1	100.0
Anaerobic bacteria	1/1	1/2		2/3	66.7
<i>P. micros</i>	1/1			1/1	100.0
<i>P. intermedia</i>		1/2		1/2	50.0
Polymicrobial infection	1/2	19/21	7/8	27/31	87.1
2 species	1/2	14/15	5/5	20/22	90.9
3 species		1/1	1/2	2/3	66.7
4 species		2/3	1/1	3/4	75.0
5 species		2/2		2/2	100.0

^{a)} Clinical efficacy = Number of (Excellent + Good) / Total number

^{b)} % = Number of (Excellent + Good) / Total number × 100

Table 12. Adverse events and their incidence rates

System organ class and preferred term	Adverse events (N = 70)			Drug-related adverse events (N = 70)		
	n	Events	%*	n	Events	%*
Total	17	20	24.3	6	6	8.6
Eye disorders	1	1	1.4	0	0	0.0
Trichiasis	1	1	1.4	0	0	0.0
Gastrointestinal disorders	3	3	4.3	2	2	2.9
Constipation	1	1	1.4	0	0	0.0
Diarrhoea	2	2	2.9	2	2	2.9
General disorders and administration site conditions	1	1	1.4	1	1	1.4
Feeling abnormal	1	1	1.4	1	1	1.4
Infections and infestations	3	4	4.3	1	1	1.4
Nasopharyngitis	1	1	1.4	0	0	0.0
Pharyngitis	1	1	1.4	0	0	0.0
Oral herpes	1	1	1.4	0	0	0.0
Ear infection fungal	1	1	1.4	1	1	1.4
Investigations	9	11	12.9	2	2	2.9
Alanine aminotransferase increased	1	1	1.4	0	0	0.0
Aspartate aminotransferase increased	1	1	1.4	0	0	0.0
Beta-N-acetyl-D-glucosaminidase increased	1	1	1.4	0	0	0.0
Blood bilirubin increased	2	2	2.9	1	1	1.4
Blood creatine phosphokinase increased	1	1	1.4	0	0	0.0
Blood glucose increased	1	1	1.4	1	1	1.4
White blood cell count decreased	1	1	1.4	0	0	0.0
Protein urine present	2	2	2.9	0	0	0.0
Urine ketone body present	1	1	1.4	0	0	0.0

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

Table 13. Concentrations of lascufloxacin in the otorhinolaryngological tissues and plasma, and the tissue-to-plasma concentration ratios

Tissue	Tissue		Plasma		Tissue/plasma concentration ratio
	Time (h) ^{a)}	Concentration ^{b)} (ng/g)	Time (h) ^{a)}	Concentration ^{b)} (ng/mL)	
Mucous membrane of paranasal sinus	1.08-1.73	265 ± 322	1.08 - 1.78	98.6 ± 110	2.12 ± 1.11
Mucous membrane of middle ear	1.45-1.50	530 ± 392	1.45 - 1.50	343 ± 403	2.04 ± 1.83
Faucial tonsil	1.00-1.47	609 ± 427	1.00 - 1.47	246 ± 174	2.76 ± 0.784

^{a)} Range (N = 5)

^{b)} Mean ± SD (N = 5)

および MIC₉₀ はそれぞれ 16 および 8 μg/mL であったことから、これらグラム陽性菌の関与が疑われる急性または慢性耳鼻咽喉科感染症患者の場合、LVFX の使用は留意が必要と考えられた。なお *S. pneumoniae* と *S. aureus* に対する LSFX の抗菌力は、評価したキノロン系薬の中で最も強かった。

LSFX の原因菌別における微生物学的効果（菌消失率）は、好気性のグラム陽性菌とグラム陰性菌でいずれの対象疾患においても 100.0%（それぞれ 42/42 株、25/25 株）であった。また、嫌気性菌でも全体で 97.1%（34/35 株）であり、原因菌の種類によらず高い菌消失率が示された。

さらに本試験ではいずれの疾患においても複数菌感染患者の割合が多く、特に扁桃炎では全体の 8 割以上に相当する 21 例が複数菌感染と、その傾向が顕著であったが、有効率は単独菌感染患者 92.0%（23/25 例）と複数菌感染患者 87.1%（27/31 例）の間で大きな差はなく、LSFX はいずれの病態に対しても高い臨床効果を示した。今回得られたこれらの結果は、耳鼻咽喉科領域感染症の原因菌となる好気性のグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌を広くカバーする LSFX の適切な抗菌スペクトラムおよび強い抗菌活性が反映されているものと考えられる。

安全性については、治験薬との因果関係の有無を問わない有害事象の発現割合は 24.3%（17/70 例）、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は 8.6%（6/70 例）であった。2%以上の患者に発現した有害事象は、下痢、血中ビリルビン増加、尿中蛋白陽性のみであり、キノロン系抗菌薬で懸念される光毒性、糖代謝異常など¹³⁾の副作用は本剤では認められなかった。

組織移行に関する検討では、LSFX 75 mg 単回経口投与後 1~2 時間における副鼻腔粘膜、中耳粘膜

および口蓋扁桃組織中 LSFX 濃度の平均値はそれぞれ 265, 530, 609 ng/g で、このとき血漿中濃度の平均値はそれぞれ 98.6, 343, 246 ng/mL であった。本試験では、これまでに実施された健康成人における臨床第 I 相試験¹⁴⁾と比べて LSFX の血漿中濃度が低く、組織摘出の段階では最高血漿中濃度に達していなかった可能性が示唆されるものの、組織/血漿濃度比はいずれも 2 を超えており、LSFX の耳鼻咽喉科組織に対する良好な移行性が確認された。類剤でも同様の検討が行われているが、組織/血漿濃度比は GRNX では副鼻腔粘膜が 1.03 ± 0.39、中耳粘膜が 1.04 ± 0.38 および口蓋扁桃組織が 1.61 ± 0.24¹¹⁾、また STFX では中耳粘膜が 1.4 ± 0.7、上顎洞粘膜が 1.1 ± 0.8、篩骨洞粘膜が 1.6 ± 0.5 および口蓋扁桃組織が 1.8 ± 0.4 との報告¹²⁾がなされている。これらの報告と比べて、本剤は GRNX や STFX と同等またはそれ以上の組織移行性を有していると考えられる。

以上の結果から、LSFX 75 mg 1日1回投与は、耳鼻咽喉科領域感染症の主要な原因菌に対して強力な抗菌活性を有し、いずれの対象疾患でも高い有効率、菌消失率を示すことが確認された。安全性にも大きな問題は認められなかったこと、またその効果を裏付ける組織移行性が確認されたことから、中耳炎、扁桃炎および咽頭・喉頭炎などの耳鼻咽喉科領域感染症治療において本剤は有用性の高い薬剤となるものと考えられた。

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治験責任医師の先生方に深謝いたします（敬称略、試験実施当時の所属）。

医療法人社団池田クリニック 綿谷秀弥、妙典さ
いとう耳鼻咽喉科 齊藤達矢、医療法人社団藤巻耳

耳鼻咽喉科医院 藤巻豊, 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, こさか耳鼻咽喉科 小坂和己, 医療法人社団誠船會船戸耳鼻咽喉科医院 船戸昭利, 三保耳鼻咽喉科 三保仁, 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, 国立大学法人島根大学医学部附属病院 青井典明, 医療法人友耳会府内耳鼻咽喉科 植山茂宏

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、川内秀之および黒野祐一は調整医師として、堀誠治は安全性アドバイザーとして、館田一博は微生物学的アドバイザーとして、戸塚恭一は薬物動態学アドバイザーとして役割を担い、杏林製薬株式会社より委託料が提供されている。小田島正明は杏林製薬株式会社の社員である。

文献

- 1) Kishii R, Yamaguchi Y, Takei M: *In vitro* activities and spectrum of the novel fluoroquinolone lascefloxacin (KRP-AM1977). *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00120-17
- 2) Yamagishi Y, Matsukawa Y, Suematsu H, Mikamo H: *In vitro* activity of lascefloxacin, a novel fluoroquinolone antibacterial agent, against various clinical isolates of anaerobes and *Streptococcus anginosus* group. *Anaerobe* 2018; 54: 61-4
- 3) Suzuki K, Kurono Y, Ikeda K, Watanabe A, Iwamoto A, Totsuka K, et al: Nationwide surveillance of 6 otorhinolaryngological infectious diseases and antimicrobial susceptibility pattern in the isolated pathogens in Japan. *J Infect Chemother* 2015; 21: 483-91
- 4) 国際的に脅威となる感染症対策関係閣僚会議：薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン 2016-2020 [cited 2019 Oct 25]
<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000120769.pdf>
- 5) 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
- 6) 大塚製薬株式会社：ラピラン®肺炎球菌HS（中耳・副鼻腔炎）添付文書。2013年5月改訂（第3版）
- 7) 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。日治療会誌 2010; 58: 484-93
- 8) 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>
- 9) 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）。日治療会誌 2012; 60: 29-45
- 10) 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
- 11) 馬場駿吉，鈴木賢二，山中 昇，夜陣絃治：耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacin の臨床効果と組織移行性試験。日治療会誌 2007; 55 (S-1): 194-205
- 12) 馬場駿吉，鈴木賢二，山中 昇，山下裕司，黒野祐一，堀 誠治：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。日治療会誌 2008; 56(S-1): 110-20
- 13) 平井敬二：キノロン系薬の作用機序と耐性機構研究の歴史。日治療会誌 2005; 53: 349-56
- 14) Totsuka K, Sesoko S, Fukase H, Ikushima I, Odajima M, Niwayama Y: Pharmacokinetic study of lascefloxacin in non-elderly healthy men and elderly men. *J Infect Chemother* 2020; 26: 231-9

Open-label study of lascufloxacin in patients with otorhinolaryngological infections —Efficacy, Safety and Tissue Penetration—

Hideyuki Kawauchi¹⁾, Yuichi Kurono²⁾, Seiji Hori³⁾, Kazuhiro Tateda⁴⁾,
Kyoichi Totsuka⁵⁾, Masaaki Odajima⁶⁾ and Kenji Suzuki⁷⁾

¹⁾ Department of Otorhinolaryngology, Shimane University Faculty of Medicine, 89-1 Enyacho, Izumo, Shimane, Japan

²⁾ Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

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

An open-label, non-comparative study of lascufloxacin (LSFX) was conducted in patients with otorhinolaryngological infections, and its efficacy and safety were investigated. The target diseases in this study were otitis media, tonsillitis, and laryngopharyngitis; LSF 75 mg was administered orally once daily for 7 to 14 days. In addition, we examined the drug penetration ratios of LSF into the otorhinolaryngologic tissues.

The overall clinical efficacy rate at the end of treatment (EOT) as the primary endpoint was 90.9% (60/66). The efficacy rates by the target disease were 92.9% (13/14) in the patients with otitis media, 89.3% (25/28) in the patients with tonsillitis, and 91.7% (22/24) in the patients with laryngopharyngitis. In regard to the secondary endpoints, the clinical efficacy rates on Day 3 and on Day 7 after EOT were 14.3% (2/14) and 100.0% (13/13) in the patients with otitis media, 25.0% (7/28) and 84.6% (22/26) in the patients with tonsillitis, 20.8% (5/24) and 95.5% (21/22) in the patients with laryngopharyngitis, respectively. The microbiological effects (eradication rates) were 98.1% (53/54) overall, 100.0% (7/7) in the patients with otitis media, 96.2% (25/26) in the patients with tonsillitis, and 100.0% (21/21) in the patients with laryngopharyngitis. LSF yielded high eradication rates for all the causative microorganism isolated, regardless of the bacterial species. The incidence of adverse events (AEs) was 24.3% (17/70). The incidence of AEs for which a causal relationship could not be ruled out was 8.6% (6/70). Single administration of LSF 75 mg was confirmed to have favorable tissue penetration, since the tissue-plasma concentration ratios exceeded 2 in all of the tissues, including the sinus mucosa, middle ear mucosa and palatine tonsil.

From the above results, including the highly favorable clinical and microbiological effects, good safety results without major problems, and good tissue permeability, it is considered that LSF is a useful agent for the treatment of otorhinolaryngologic infections.