

## 【原著・臨床】

## 呼吸器感染症に対する sitafloxacin の一般臨床試験

齋藤 厚<sup>1)</sup>・谷川原祐介<sup>2)</sup>・渡辺 彰<sup>3)</sup>・青木 信樹<sup>4)</sup>・二木 芳人<sup>5)</sup>  
河野 茂<sup>6)</sup>・賀来 満夫<sup>7)</sup>・堀 誠治<sup>8)</sup>・戸塚 恭一<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社長崎原爆諫早病院\*

<sup>2)</sup> 慶應義塾大学医学部薬剤部

<sup>3)</sup> 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門

<sup>4)</sup> 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

<sup>5)</sup> 昭和大学医学部臨床感染症学講座

<sup>6)</sup> 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）

<sup>7)</sup> 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

<sup>8)</sup> 東京慈恵会医科大学薬理学講座

<sup>9)</sup> 東京女子医科大学感染対策部感染症科

（平成 19 年 12 月 28 日受付・平成 20 年 2 月 8 日受理）

ニューキノロン系抗菌薬 sitafloxacin (STFX ; DU-6859a) は、幅広い抗菌スペクトルを有し、呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae* に対しても強い抗菌力を有する。呼吸器感染症に対する STFX の有効性と安全性を評価するとともに、本薬の臨床推奨用量と考えられる 1 回 50 mg 1 日 2 回の妥当性を、1 回 100 mg 1 日 2 回投与を含む臨床試験にて pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK/PD) の観点より検討した。

有効率は、50 mg×2/日投与で 92.3% (96/104)、100 mg×2/日投与で 93.1% (27/29) であった。陰性化率は、50 mg×2/日投与で 89.1% (57/64)、100 mg×2/日投与で 82.4% (14/17) であった。主な原因菌の消失率は、*S. pneumoniae* 91.7% (22/24)、*Haemophilus influenzae* 100% (24/24) であった。

バイズ推定により算出した呼吸器感染症患者の  $C_{max}$  および  $AUC_{0-24h}$  は、50 mg×2/日投与でそれぞれ  $0.57 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$  および  $9.38 \pm 4.24 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、100 mg×2/日投与でそれぞれ  $1.17 \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$  および  $17.16 \pm 6.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。 $C_{max}/\text{MIC}$  が 5 以下または  $AUC_{0-24h}/\text{MIC}$  が 100 以下の場合には原因菌の消失率はそれぞれ 33.3% (3/9) または 40.0% (4/10) と低かったが、 $C_{max}/\text{MIC}$  が 5 を超える場合は 96.3% (79/82)、 $AUC_{0-24h}/\text{MIC}$  が 100 を超える場合は 96.3% (78/81) の消失率が得られた。また、本試験で得られた全原因菌に対する STFX の  $\text{MIC}_{90}$  は  $0.1 \mu\text{g/mL}$  であり、呼吸器感染症の原因菌の 9 割に対しては 50 mg×2/日投与で  $C_{max}/\text{MIC}$  5 および  $AUC_{0-24h}/\text{MIC}$  100 をほぼ満たすと考えられた。

副作用発現率は、50 mg×2/日投与で 43.5% (50/115)、100 mg×2/日投与で 42.4% (14/33) であった。主な副作用は下痢または軟便であり、その発現率は 13.5% (20/148) であった。下痢または軟便の発現被験者の  $C_{max}$  および  $AUC_{0-24h}$  は、非発現被験者に比べ高い傾向が認められた。また、重度と判定された副作用は認められなかった。

以上の成績より、呼吸器感染症に対する STFX の用法・用量は 1 回 50 mg 1 日 2 回が適切であると判断した。

**Key words:** respiratory tract infection, PK/PD, sitafloxacin, fluoroquinolone

本邦では、呼吸器感染症の主要原因菌である *Streptococcus pneumoniae* のペニシリン系抗菌薬、マクロライド系抗菌薬に対する耐性化が著しく、penicillin-intermediate *S. pneumoniae* (PISP) と penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) の分離頻度は、2002 年の報告<sup>1)</sup>でそれぞれ 44% と 7%、2004 年の報告<sup>2)</sup>

でそれぞれ 34.8% と 23.8% であり、*S. pneumoniae* のマクロライド系抗菌薬に対する 2004 年の耐性化率は約 80%<sup>2)</sup>であった。また、同様に呼吸器感染症の主要原因菌である *Haemophilus influenzae* でも  $\beta$ -lactamase negative ampicillin resistant *H. influenzae* (BLNAR) の分離頻度が高まっており、2002

\*長崎県諫早市多良見町化屋 986-2

年には25.8%、2004年には51.6%と報告されている<sup>1,2)</sup>。海外では*S. pneumoniae*による市中肺炎に対してlevofloxacin (LVFX)やciprofloxacin (CPFX)が汎用されているが、*S. pneumoniae*のキノロン耐性化は緩やかであるものの進行しつつあり<sup>3)</sup>、より強い抗菌力を有するmoxifloxacin (MFLX)などレスピラトリーキノロンと称される新しいキノロン系抗菌薬の開発が進められた。これらの新しい薬剤の多くはpharmacokinetics-pharmacodynamics (PK/PD)理論に基づいて用法・用量が設定されている。このような海外での状況をふまえ、本邦でも抗菌薬の投与量設定にあたりPK/PD理論が重要視されてきており、近年、日本化学療法学会を中心に、PK/PD理論を考慮した臨床推奨用量の設定について議論されている<sup>4)</sup>。

Sitafloxacin (STFX; DU-6859a)は第一製薬株式会社(現第一三共株式会社)により創製されたニューキノロン系抗菌薬であり、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<sup>5)</sup>。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<sup>1,2)</sup>。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、またキノロン耐性決定領域(QRDR)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<sup>6,7)</sup>。1998年から2001年にかけて、肺炎患者と慢性肺疾患の感染性増悪患者を対象に第III相臨床試験を実施し、LVFX 100 mg 1日3回投与に対するSTFX 50 mg 1日2回投与の非劣性が検証されたことより、呼吸器感染症に対してSTFX 50 mg 1日2回投与で十分な有効性を示すと判断した。

健康成人男性を対象とした第I相臨床試験における7日間反復投与での本薬のAUC<sub>0-12h</sub>は、1回50 mgおよび100 mg、1日2回(12時間間隔)でそれぞれ2.71±0.35 μg・h/mLおよび5.90±0.84 μg・h/mLと算出された。また、2002年の臨床分離株の各種抗菌薬に対する感受性サーベイランスにおける*S. pneumoniae*に対するSTFXのMIC<sub>90</sub>は0.03 μg/mLであった<sup>1)</sup>。AUC<sub>0-24h</sub>はAUC<sub>0-12h</sub>の2倍に相当すると考えられ、前述の成績から*S. pneumoniae*に対する本薬のAUC<sub>0-24h</sub>/MICは50 mg×2/日投与で180.7、100 mg×2/日投与で393.3と推定される。一方、*S. pneumoniae*感染免疫抑制マウス大腿筋・肺感染モデルにおいてSTFXが有効性を示す指標としてAUC<sub>0-24h</sub>/MICは37であることが報告されており<sup>8)</sup>、本薬は50 mg×2/日投与により当該指標を確保することは十分に可能であることが示唆された。以上のことから、本治験の用法用量は50 mg×2/日投与を中心に設定し、さらに高用量である100 mg×2/日投与の必要性を確認することとした。

PK/PD理論によって用量を設定する重要性が認識され、ニューキノロン系抗菌薬の有効性はC<sub>max</sub>/MICおよび

AUC<sub>0-24h</sub>/MICと相関すると報告されているものの<sup>9)</sup>、これらは動物モデルまたは海外の臨床データに基づくものである。これまで本邦で臨床使用に供されている抗菌薬においてPK/PDを臨床的に検討した報告は少なく、臨床試験においてPK/PDを検討する際の適切な対象疾患、ターゲットとする有効性指標などの解析の方法論は必ずしも明確ではない。海外で蓄積されてきている抗菌薬のPK/PDに関する知見は、主に肺炎を含む下気道感染症に対してのものであることから、本治験では呼吸器感染症全般を対象とし、特に市中肺炎と慢性呼吸器病変の二次感染を中心に検討することとした。

以上より、本治験では呼吸器感染症患者を対象として50 mg 1日2回投与と100 mg 1日2回投与の有効性と安全性を確認するとともに、呼吸器感染症患者でのSTFXの薬物動態を評価し、PK/PDの観点から臨床推奨用量の妥当性を検討した。

なお、本治験は「医薬品の臨床試験の実施の基準(GCP)」(厚生省令第28号、平成9年3月27日付)を遵守して実施した。

## I. 対象および方法

### 1. 対象

2005年1月から2006年3月までに全国43施設を受診した20歳以上の呼吸器感染症患者で、あらかじめ本試験の内容・被験者の権利などを十分説明し、患者本人の自由意思による治験参加の同意が文書により得られた148例を対象とした。

対象疾患は、軽症～中等症の市中肺炎(マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎およびレジオネラ肺炎を含む)、慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎とした。重症度判定は「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」<sup>10)</sup>の規定に従った。

市中肺炎については、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、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(1.0 mg/dL以上)を認める患者のうち、次の4項目中2項目以上を満たす患者を対象とした。①37℃以上の発熱を認める、②咳嗽、膿性痰の喀出、胸痛、呼吸困難のうちいずれかの呼吸器症状を認める、③胸部ラ音を認める、④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か、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。

慢性呼吸器病変の二次感染については、慢性気管支炎、気管支拡張症、気管支喘息、肺気腫、陳旧性肺結核、肺線維症などの感染性増悪(ただし、びまん性汎細気管支炎および基礎疾患として広範な病変を有する慢性呼吸器疾患は除く)とし、次の条件を満たしている患者を対象とした。①病歴や胸部X線所見などによって急性気管支炎や肺炎が除外され、慢性肺疾患の存在が確認されている、②咳嗽・喀痰の新たな出現、あるいは喀痰量の増加や膿性度の悪化を認める、③血液検査にて、CRP値上昇

(0.7 mg/dL 以上) を認める。また、可能な限り次の条件を満たすこととした。①原因菌が明確である、②37°C 以上の発熱を認める、③血液検査にて白血球数増加(施設基準値上限を超える)を認める。

急性気管支炎については、原因微生物と推定される細菌が喀痰などの検体から確認されるか、あるいは確認される可能性が高い良質な検体が得られる患者を対象とし、次の3項目のうち2項目以上を満たすこととした。

①37°C 以上の発熱を認める、②血液検査にて白血球数増加(施設基準値上限を超える)を認める、③血液検査にてCRP 値上昇(0.7 mg/dL 以上)を認める。

また、いずれの疾患においても、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. 投与方法および投与期間

1回50 mgを1日2回、朝および夕に経口投与した。被験者の症状・所見、重症度、直前抗菌化学療法の実施状況を勘案し、1回100 mg 1日2回の投与も可とした。1回100 mgを投与する場合は、被験者の年齢と腎機能を考慮することとした(65歳以下で $C_{cr}$ が60 mL/min以上を目安とした)。

投与期間は7日間とした。ただし、治療目的が達成されたと判断した場合、あるいは投与中止を余儀なくされた場合は7日間以内での投与中止を可とした。

## 3. 併用禁止薬剤・処置

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(マクロライド系抗菌薬少量投与の継続使用は併用可)、プレドニゾン換算で10 mg/日を超える副腎皮質ステロイド(全身、吸入)、フルピプロフェン製剤、フルピプロフェンアキセチル製剤およびケトプロフェン製剤、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、 $\gamma$ -グロブリン製剤、granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) 製剤、macrophage colony stimulating factor (M-CSF) 製剤の併用は禁止した。また、気管支肺胞洗浄療法と気管支鏡検査は禁止した。ただし、これらの併用禁止薬および処置が必要な場合は被験者の利益を考慮して治験薬の投与を中止した。

## 4. 調査項目および実施時期

### 1) 患者背景

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、基礎疾患・合併症およびその重症度、飲酒の習慣(日常の飲酒状況)、1日投与量およびその選択理由、マクロライド系抗菌薬少量長期投与の有無(「あり」の場合は薬剤名、使用目的、1日投与量、1日投与回数、投与期間)、直前抗菌化学療法(投与開始前13日以内の

azithromycin (AZM)、投与開始前7日以内の他の抗菌薬)の有無(「あり」の場合は薬剤名、投与経路、1日投与量、投与期間、効果)について調査した。

### 2) 服薬状況

被験者から回収した治療日記、問診および残薬から服薬状況および服薬時刻を確認した。

### 3) 臨床症状・所見

投与開始前、投与開始3日後、投与終了・中止時および投与終了・中止7日後に、診察・検査により体温(腋窩)、咳嗽、喀痰(量および性状)、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音の有無および程度、白血球数、白血球分画、CRPについて調査した。

### 4) 胸部 X 線撮影

市中肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染の被験者について、投与開始前、投与開始3日後、投与終了・中止時、必要に応じて投与終了・中止7日後に胸部 X 線を撮影した。

### 5) 微生物学的検査

投与開始前、投与開始3日後、投与終了・中止時に、原因微生物の分離・同定のための検体(喀痰、気道分泌物など)を採取し、各実施医療機関の方法により、分離・同定と菌数測定を実施した。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。各実施医療機関での分離・同定が困難な場合には、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、分離・同定と菌数測定を行った。原因菌および投与後出現菌と推定される分離株の各種抗菌薬に対する感受性を日本化学療法学会標準法<sup>11,12)</sup>に従って測定した。また、*Staphylococcus aureus*、*S. pneumoniae*、*Pseudomonas aeruginosa*、*H. influenzae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* および *Klebsiella* sp. については Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法<sup>13)</sup>でも感受性を測定した。さらに、*H. influenzae*、*M. (B.) catarrhalis* についてはニトロセフィン法による  $\beta$ -ラクタマーゼテストを実施した。

さらに、以下に示す原因菌、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*、*Klebsiella* sp. および *P. aeruginosa* については、DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の QRDR の変異部位を調べた。

(2) PISP、PRSP、マクロライド耐性 (MLR) *S. pneumoniae*、BLNAR、メタロ  $\beta$ -ラクタマーゼ (MBL) 産生もしくは基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (ESBL) 産生が疑われる菌株について、遺伝子型を決定した。

また、投与開始前に、非定型病原体の遺伝子検出のための検体(喀痰および咽頭ぬぐい液)を採取し、PCR法にて *Mycoplasma pneumoniae*、*Chlamydia pneumoniae*、

*Legionella pneumophila* の遺伝子検出検査を実施した。

また、投与開始前と投与終了・中止時あるいは投与終了・中止7日後のうち少なくとも1回、血液および尿を採取し、株式会社三菱化学ビーシーエルにて次に示す免疫学的検査を実施した。

マイコプラズマ抗体(補体結合反応(CF)法), *C. pneumoniae* IgG(免疫蛍光抗体(MIF)法), *C. pneumoniae* IgM(MIF法), *Chlamydia psittaci* 抗体(CF法), *L. pneumophila* IgG(IFAA法), *Legionella* 尿中抗原(Biotest-EIA法)

#### 6) 血清中薬物濃度の測定

血清中薬物濃度測定のために、原則として投与開始3日後または投与終了・中止時に2~5回それぞれ約5mL採血し、分取した血清(約2mL)を遮光下にて約-20°Cで凍結保存した。採血時間は任意の時間としたが、トラフ(投与直前),  $C_{max}$ 付近(投与後1~3時間), 1半減期(投与後4~8時間)を採血時期の目安として、各時間帯に1回ずつ採血することを推奨した。毎回の治験薬服薬時刻、採血時刻および採血日の服薬直前の食事の有無を記録し、薬物動態解析に供した。血清中STFX濃度は株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析(LC-MS/MS)法により測定した。定量下限値は0.010  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

#### 7) 臨床検査

投与開始前、投与開始3日後、投与終了・中止時および必要に応じて投与終了・中止7日後に、次に示す検査項目を各実施医療機関で測定した。

血液一般検査(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(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), 肝機能検査(AST(GOT), ALT(GPT), 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), 尿検査(糖(定性), 蛋白(定性))およびその他の血液検査(血清電解質(Na, K, Cl), CK(CPK), 血糖, CRP)

#### 8) 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」<sup>14)</sup>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日回数および血便の有無についても調査した。

#### 5. 判定方法およびその基準

##### 1) 感染症重症度

投与開始時の感染症重症度を日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」<sup>10)</sup>に従い、「軽症」, 「中等症」, 「重症」で判定した。

##### 2) 基礎疾患・合併症の重症度および患者重篤度

基礎疾患・合併症の重症度を日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」<sup>10)</sup>に従い、「軽度」, 「中等度」, 「重度」で判定した。また、感染症重症度と基礎疾患・合併症の重症度から患者重篤度を「軽度」, 「中等度」, 「重度」で判定した。

##### 3) 臨床効果

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(案)」<sup>10)</sup>を参考に、治験薬投与開始前、投与開始3日後および投与終了・中止時の体温、胸部X線点数、白血球数およびCRP等の推移から、投与開始3日後および投与終了・中止時の臨床効果を「有効」, 「無効」および「判定不能」の分類で判定した。なお、市中肺炎症例では、胸部X線について、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」<sup>10)</sup>を参考に、各評価時期における陰影の広がりを点数化した。

また、投与終了・中止7日後の臨床効果を急性所見および症状の有無、治験薬投与終了直後からの抗菌薬投与の有無等により、「有効」, 「無効」および「判定不能」の分類で判定した。

##### 4) 細菌学的効果

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(案)」<sup>10)</sup>に従い、投与終了・中止時の被験者ごとの細菌学的効果を「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」のいずれかで判定した。

##### 5) 有害事象

有害事象の重症度を、処置、転帰などを総合的に勘案し、「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>14)</sup>を参考に「軽度」, 「中等度」, 「重度」のいずれかで判定した。治験薬との因果関係は被験者の全身状態、合併症、併用薬・併用療法、治験薬と有害事象発現との時間的相関を勘案し、「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」および「関連不明」の6区分で判定し、「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。

## 6. 症例の取り扱いと固定

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、各データの取り扱いを決定した。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、意見の一致を図り、各データの取り扱いを固定した。また、各解析対象集団を以下のように取り扱った。

### 1) 有効性解析対象集団

有効性解析対象集団は、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5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。

### 2) 細菌学的効果解析対象集団

細菌学的効果解析対象集団は、有効性解析対象集団のうち細菌学的効果が判定可能である症例あるいは菌株の集団とした。

### 3) 安全性解析対象集団

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。

### 4) PK/PD 解析対象集団 (安全性)

PK/PD 解析対象集団 (安全性) は、安全性解析対象集団のうち、薬物動態試料の測定が実施された被験者の集団とした。ただし、薬物動態に影響を及ぼす併用薬を使用した被験者と、薬物の吸収に影響を与えるような胃腸障害を有する被験者は対象外とした。

### 5) PK/PD 解析対象集団 (有効性)

PK/PD 解析対象集団 (有効性) は、PK/PD 解析対象集団 (安全性) の被験者のうち、次の条件を満たす被験者の集団とした。①有効性解析対象集団に含まれる被験者、②細菌学的効果解析対象集団に含まれる被験者、③原因菌が検出されており、その MIC 値が利用可能な被験者。

## 7. 統計解析

### 1) 有効性の解析

主要評価項目は投与終了・中止時の臨床効果の有効率とし、各評価項目について点推定値および正規近似に基づく両側 95% 信頼区間を算出した。

### 2) 有害事象および副作用の分析

有害事象および副作用の発現被験者数、発現率とその両側 95% 信頼区間および件数を示した。

### 3) 薬物動態の解析

#### (1) PK/PD パラメータと有効性の相関性の検討

ベイズ推定により算出した被験者ごとの  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24h}$  を使用して、 $C_{max}/MIC$  と  $AUC_{0-24h}/MIC$  を、また、*in vitro* で検討したヒト血清蛋白結合率(61.2%)を用いてフリー体換算した  $C_{max}/MIC$  と  $AUC_{0-24h}/MIC$  を算出した。

投与終了・中止時、投与開始3日後、投与終了・中止7日後の臨床効果または投与終了・中止時の細菌学的効果(菌ごとの消長)と、各被験者の  $C_{max}/MIC$  と  $AUC_{0-24h}/MIC$  の相関を検討した。また、 $C_{max}/MIC$  と  $AUC_{0-24h}/MIC$  をそれぞれサブグループ化し、サブグループごとに有効率および消失率を算出した。

#### (2) 薬物動態パラメータと安全性の関連性の検討

有害事象、副作用、AST 増加、ALT 増加、下痢、軟便の発現被験者と非発現被験者について  $C_{max}$ 、 $C_{12h}$  および  $AUC_{0-24h}$  を比較した。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

登録した被験者は148例であり、内訳は50 mg×2/日投与が115例、100 mg×2/日投与が33例であった。これら148例全員を安全性解析対象集団とした (Fig. 1)。

有効性解析対象集団は、登録被験者から「対象外疾患」2例、「除外基準違反」2例、「来院せず」1例、「投与期間不足」4例および「併用薬違反」6例の15例を除いた133例であった。

細菌学的効果解析対象集団は81例96株であった。細菌学的効果解析対象集団不採用の内訳は「原因菌不明」が51例、「検査未実施」が1例であった。

PK/PD 解析対象集団 (安全性) は137例、PK/PD 解析対象集団 (有効性) は74例であった。

### 2. 患者背景因子

有効性解析対象集団における患者背景を Table 1 に示す。また、原因菌の内訳を Table 2 に示す。*S. pneumoniae* 23株の各種ニューキノロン系抗菌薬に対する累積感受性分布を Fig. 2 に示す。

市中肺炎は63例(47.4%)、慢性呼吸器病変の二次感染は56例(42.1%)、急性気管支炎は14例(10.5%)であった。投与量別の患者数は50 mg×2/日投与が104例、100 mg×2/日投与が29例であった。

投与量別で比較すると、65歳以上の患者は50 mg×2/日投与で63例(60.6%)、100 mg×2/日投与で7例(24.1%)と50 mg×2/日投与で多かった。感染症重症度が中等症の患者は50 mg×2/日投与で64例(61.5%)、100 mg×2/日投与で22例(75.9%)と100 mg×2/日投与で多かった。また、基礎疾患・合併症を有する患者は50 mg×2/日投与で83例(79.8%)、100 mg×2/日投与で16例(55.2%)であり、50 mg×2/日投与の方が多かった。その他の項目および主な原因菌の種類・検出数において

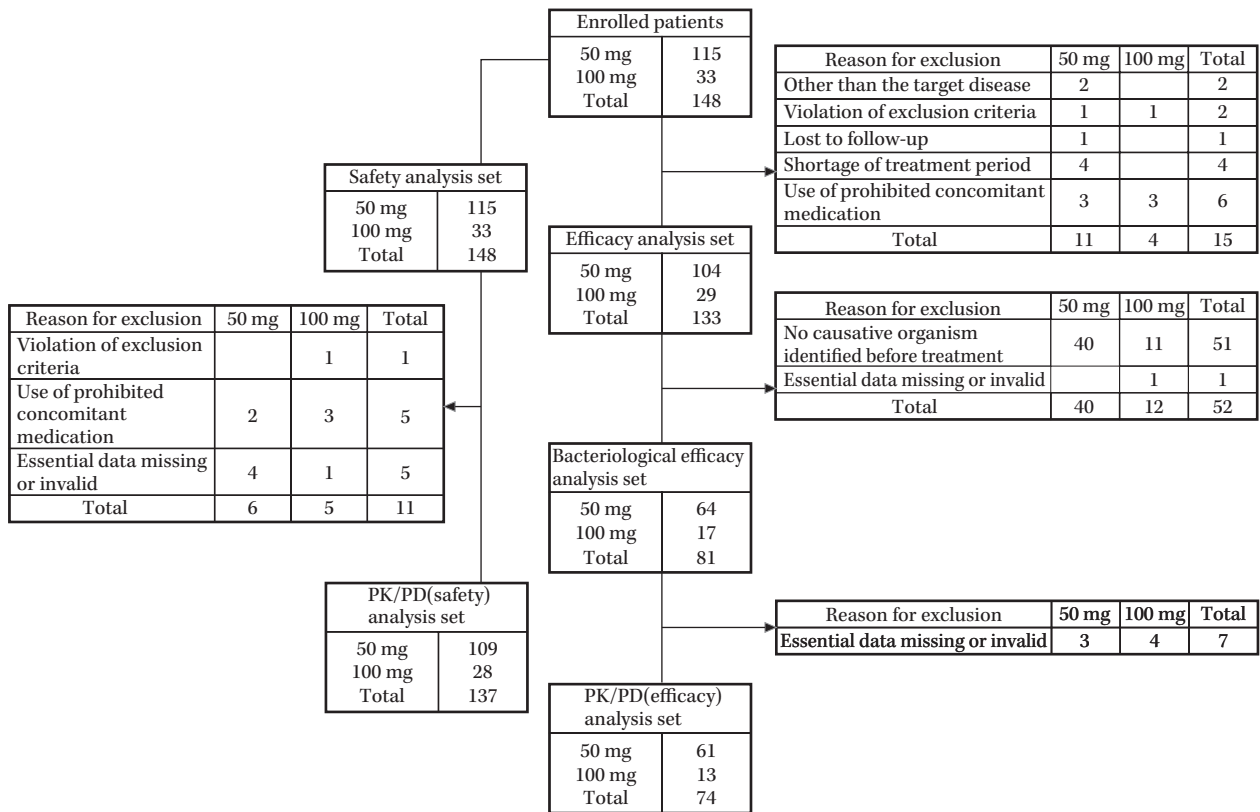


Fig. 1. Patient profiles.

は、投与量によって大きな違いはみられなかった。

また、PK/PD解析対象集団（安全性）およびPK/PD解析対象集団（有効性）において、被験者背景に大きな違いはみられなかった（Table 3）。

### 3. 臨床効果

投与終了・中止時の臨床効果における有効率は92.5%（123/133, 95%CI=88.0%, 97.0%）であり、投与量別では50 mg×2/日投与で92.3%（96/104）、100 mg×2/日投与で93.1%（27/29）であった（Table 4）。

診断名別有効率は、市中肺炎で90.5%（57/63）、慢性呼吸器病変の二次感染で92.9%（52/56）、急性気管支炎で100%（14/14）であった。市中肺炎のうち細菌性肺炎の有効率は90.2%（46/51）、マイコプラズマ肺炎で88.9%（8/9）であった（Table 5）。患者背景に違いがみられた項目も含め、いずれの項目においても、50 mg×2/日投与と100 mg×2/日投与で有効率に違いはみられなかった。

投与開始3日後の有効率は59.4%（79/133, 95%CI=51.1%, 67.7%）であり、投与量別では50 mg×2/日投与で58.7%（61/104, 95%CI=49.2%, 68.1%）、100 mg×2/日投与で62.1%（18/29, 95%CI=44.4%, 79.7%）であった。投与終了・中止7日後の有効率は80.9%（106/131, 95%CI=74.2%, 87.6%）であり、投与量別では50 mg×2/日投与で80.4%（82/102, 95%CI=72.7%, 88.1%）、100 mg×2/日投与で82.8%（24/29, 95%CI=69.0%, 96.5%）であった。

### 4. 細菌学的効果

細菌学的効果における陰性化率は87.7%（71/81）であり、50 mg×2/日投与で89.1%（57/64）、100 mg×2/日投与で82.4%（14/17）であった（Table 6）。原因菌別消失率はグラム陽性菌で94.3%（33/35）、グラム陰性菌で88.9%（48/54）であった（Table 7）。

主な原因菌別の消失率は、*S. aureus* 100%（11/11）、*S. pneumoniae* 91.7%（22/24）、*M. (B.) catarrhalis* 100%（12/12）、*H. influenzae* 100%（24/24）および*M. pneumoniae* 100%（7/7）であった。投与量別の*S. pneumoniae*の消失率は、50 mg×2/日投与で94.1%（16/17）、100 mg×2/日投与で85.7%（6/7）であった。

全原因菌に対するSTFXのMICは0.025 μg/mL以下から0.39 μg/mLに分布し、MIC<sub>90</sub>は0.1 μg/mLであった（Table 7）。なお、MICが測定されなかった菌株が6株あった。

*S. pneumoniae*に対するSTFXのMICは0.025 μg/mL以下から0.2 μg/mLに分布し、0.05 μg/mLが18株で最も多かった（Table 7）。キノロン標的酵素のQRDR解析の結果、23株中15株（65.2%）でアミノ酸置換が認められ、このうち12株（52.2%）ではParEの460位のIleがValへ置換していた（Table 8）。この置換は、キノロン耐性への関与が示唆されているが、その耐性の程度は弱い（約2倍の感受性低下）と報告されている<sup>15)</sup>。これらの12株はいずれも消失した。一方、キノロン耐性の程度が

Table 1. Patient profiles

Parameters	Patients	Daily dose (mg b.i.d)		Total
		50	100	
		104	29	133
Diagnosis	Community-acquired pneumonia	48 (46.2)	15 (51.7)	63 (47.4)
	Bacterial	41 (39.4)	10 (34.5)	51 (38.3)
	Mycoplasmal	5 (4.8)	4 (13.8)	9 (6.8)
	Bacterial + mycoplasmal	1 (1.0)	1 (3.4)	2 (1.5)
	Bacterial + chlamydial	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	Secondary infection of chronic respiratory diseases	44 (42.3)	12 (41.4)	56 (42.1)
	Chronic bronchitis	8 (7.7)	0	8 (6.0)
	Bronchiectasis	5 (4.8)	3 (10.3)	8 (6.0)
	Bronchial asthma	5 (4.8)	1 (3.4)	6 (4.5)
	Pulmonary emphysema	14 (13.5)	4 (13.8)	18 (13.5)
	Old inactive pulmonary tuberculosis	4 (3.8)	4 (13.8)	8 (6.0)
	Pulmonary fibrosis	2 (1.9)	0	2 (1.5)
	Pneumoconiosis	2 (1.9)	0	2 (1.5)
	Chronic obstructive pulmonary disease	2 (1.9)	0	2 (1.5)
	Bronchiectasis + old inactive pulmonary tuberculosis	1 (1.0)	0	1 (0.8)
	Bronchial asthma + old inactive pulmonary tuberculosis	1 (1.0)	0	1 (0.8)
Acute bronchitis	12 (11.5)	2 (6.9)	14 (10.5)	
Severity of infection	Mild	40 (38.5)	7 (24.1)	47 (35.3)
	Moderate	64 (61.5)	22 (75.9)	86 (64.7)
	Severe	0	0	0
Gender	Male	60 (57.7)	16 (55.2)	76 (57.1)
	Female	44 (42.3)	13 (44.8)	57 (42.9)
Age (yr)	< 65	41 (39.4)	22 (75.9)	63 (47.4)
	65 ≤ - < 75	35 (33.7)	5 (17.2)	40 (30.1)
	75 ≤ - < 80	17 (16.3)	2 (6.9)	19 (14.3)
	80 ≤	11 (10.6)	0 (0.0)	11 (8.3)
	Mean ± SD	63 ± 17	52 ± 17	61 ± 17
Weight (kg)	Mean ± SD	53.4 ± 10.1	56.7 ± 13.1	54.1 ± 10.9
Underlying disease and/or complication	No	21 (20.2)	13 (44.8)	34 (25.6)
	Yes	83 (79.8)	16 (55.2)	99 (74.4)
	Mild	53 (51.0)	10 (34.5)	63 (47.4)
	Moderate	30 (28.8)	6 (20.7)	36 (27.1)
	Severe	0	0	0
Concomitant drugs	No	12 (11.5)	3 (10.3)	15 (11.3)
	Yes	92 (88.5)	26 (89.7)	118 (88.7)
Pretreatment of antimicrobial agents	No	83 (79.8)	25 (86.2)	108 (81.2)
	Yes	21 (20.2)	4 (13.8)	25 (18.8)

( ): %

強いアミノ酸置換 (GyrA : Ser81→Phe, ParE : Asp435→Asn あるいは ParC : Ser79→Phe)<sup>16)</sup> が 2 株で確認された。当該菌株に対する STFX の MIC は 0.12 μg/mL 以下であり、他のニューキノロン系抗菌薬と比較し最も強い抗菌力を示したが、いずれの株も存続した。PISP (CLSI の基準で penicillin G (PCG) の MIC 0.12~1 μg/mL) は 8 株、PRSP (同 MIC 2 μg/mL 以上) は 4 株であり、PISP は 8 株すべてが消失し、PRSP は 4 株中 3 株が消失した (Table 9)。マクロライド耐性遺伝子である *ermB* と *mefA* の両方を有する *S. pneumoniae* は 2 株、*ermB* のみ有する株は 11 株、*mefA* のみ有する株は 6 株であり、*ermB* の保有は clarithromycin (CAM) に対する高度耐性を誘導し、CAM の MIC が 64 μg/mL 以上となっ

たが、これらの菌株はすべて消失した (Table 10)。

*H. influenzae* のうち、CLSI の基準で ABPC の MIC が 1 μg/mL 以上を示したのは 9 株であり、その内訳は *pbp3* 遺伝子に変異を認める gBLNAR が 8 株、β-lactamase 産生株が 1 株であり、いずれも消失した (Table 11)。

*M. pneumoniae* は 7 株分離され、STFX の MIC は 0.015 μg/mL が 6 株 (50 mg×2/日投与が 4 株、100 mg×2/日投与が 2 株)、0.03 μg/mL が 1 株 (100 mg×2/日投与) であり、いずれも消失した。

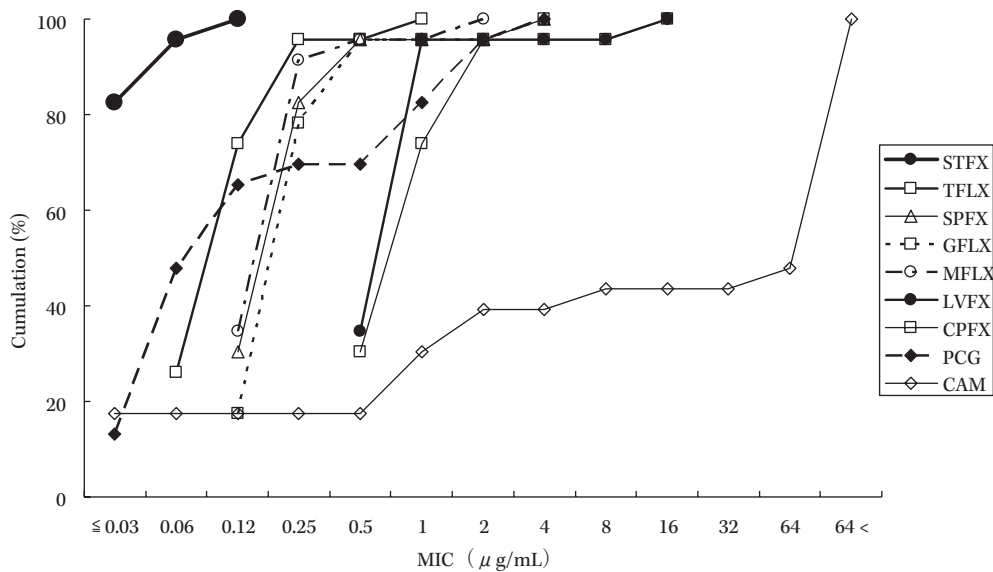
#### 5. 有害事象

本試験において、重篤な有害事象は 148 例中 2 例 (1.4%) に 2 件認められ、いずれも 50 mg×2/日投与で発

Table 2. Causative organisms before treatment

Daily dose		50 mg b.i.d	100 mg b.i.d	Total
Patients		104	29	133
Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	9 (8.7)	2 (6.9)	11 (8.3)
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17 (16.3)	7 (24.1)	24 (18.0)
	subtotal	26 (25.0)	9 (31.0)	35 (26.3)
Gram-negative bacteria	<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	11 (10.6)	1 (3.4)	12 (9.0)
	<i>Citrobacter koseri</i>	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (3.8)	1 (3.4)	5 (3.8)
	<i>Klebsiella</i> sp.	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	<i>Haemophilus influenzae</i>	21 (20.2)	3 (10.3)	24 (18.0)
	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	6 (5.8)	0 (0.0)	6 (4.5)
	<i>Chromobacterium violaceum</i>	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.8)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (1.9)	2 (6.9)	4 (3.0)
subtotal	48 (46.2)	7 (24.1)	55 (41.4)	
Other	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	4 (3.8)	3 (10.3)	7 (5.3)

( ): %

Fig. 2. Sensitivity distribution of *Streptococcus pneumoniae* (23 strains).

現した事象であった。2件の内訳は抗リン脂質抗体症候群による入院が1件と鼻咽頭炎による入院期間の延長が1件であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。中止にいたった有害事象は5例に5件(頭痛, 閉経期症状, CK増加, 好中球数減少, 白血球数減少)認められ, このうち好中球数減少と白血球数減少は副作用と判断された。頭痛の1件は中止後にNSAIDを1回服用することにより消失し, 他の4件は特に処置をすることなく消失が確認された。

有害事象発現率は全体で61.5% (91/148, 95%CI=53.6%, 69.3%)であった。主な(発現率3%以上, 以下同様)有害事象とその発現率は, 下痢16.9% (25/148), AST増加10.1% (15/148), 好酸球数増加7.4% (11/148), ALT増加6.1% (9/148), 悪心4.1% (6/148), 胃不快感

および $\gamma$ -GTP増加3.4% (5/148)であった。

副作用発現率は全体で43.2% (64/148, 95%CI=35.3%, 51.2%)であった(Table 12)。主な副作用とその発現率は, 下痢13.5% (20/148), AST増加8.1% (12/148), 好酸球数増加7.4% (11/148)およびALT増加5.4% (8/148)であった。

50 mg $\times$ 2/日投与での副作用発現率は43.5% (50/115)であり, 100 mg $\times$ 2/日投与での副作用発現率は42.4% (14/33)であった。50 mg $\times$ 2/日投与での主な副作用は, 下痢10.4% (12/115), AST増加と好酸球数増加が各8.7% (10/115), ALT増加4.3% (5/115), 好中球数減少3.5% (4/115)であった。100 mg $\times$ 2/日投与での主な副作用は, 下痢24.2% (8/33), ALT増加9.1% (3/33), 胃不快感とAST増加が各6.1% (2/33)であった。



Table 3. Patient profiles in pharmacokinetic analysis

Parameters	Subjects	PK/PD analysis set (safety)	PK/PD analysis set (efficacy)
		137	74
Weight (kg)	mean ± SD	54.05 ± 10.80	53.89 ± 10.50
Age (yr)	mean ± SD	60.9 ± 17.1	62.5 ± 16.7
Gender	male (%)	77 (56.2)	43 (58.1)
	female (%)	60 (43.8)	31 (41.9)
C <sub>cr</sub> (mL/min)	mean ± SD	83.0 ± 31.6	80.2 ± 29.1

Table 4. Clinical efficacy at end of treatment

Daily dose	Effective	Not effective	Indeterminate	Total	Efficacy (%) <sup>a)</sup> (95%CI)
50 mg b.i.d	96	6	2	104	92.3 (87.2, 97.4)
100 mg b.i.d	27	2	0	29	93.1 (83.9, 100)
Total	123	8	2	133	92.5 (88.0, 97.0)

<sup>a)</sup> Efficacy (%) = no. of "effective" / no. of "total" × 100

Table 5. Clinical efficacy by patient profile

	Parameters	Daily dose (mg b.i.d)		Total
		50	100	
Diagnosis	Community-acquired pneumonia	43/48 (89.6)	14/15 (93.3)	57/63 (90.5)
	Bacterial	37/41 (90.2)	9/10 (90.0)	46/51 (90.2)
	Mycoplasmal	4/5 (80.0)	4/4	8/9 (88.9)
	Bacterial + mycoplasmal	1/1	1/1	2/2
	Bacterial + chlamydial	1/1	—	1/1
	Secondary infection of chronic respiratory diseases	41/44 (93.2)	11/12 (91.7)	52/56 (92.9)
	Chronic bronchitis	8/8 (100)	—	8/8 (100)
	Bronchiectasis	5/5 (100)	2/3	7/8 (87.5)
	Bronchial asthma	5/5 (100)	1/1	6/6 (100)
	Pulmonary emphysema	12/14 (85.7)	4/4	16/18 (88.9)
	Old inactive pulmonary tuberculosis	4/4	4/4	8/8 (100)
	Pulmonary fibrosis	1/2	—	1/2
	Pneumoconiosis	2/2	—	2/2
	Chronic obstructive pulmonary disease	2/2	—	2/2
	Bronchiectasis + old inactive pulmonary tuberculosis	1/1	—	1/1
	Bronchial asthma + old inactive pulmonary tuberculosis	1/1	—	1/1
Acute bronchitis	12/12 (100)	2/2	14/14 (100)	
Severity of infection	Mild	36/40 (90.0)	7/7 (100)	43/47 (91.5)
	Moderate	60/64 (93.8)	20/22 (90.9)	80/86 (93.0)
	Severe	—	—	0
Gender	Male	55/60 (91.7)	15/16 (93.8)	70/76 (92.1)
	Female	41/44 (93.2)	12/13 (92.3)	53/57 (93.0)
Age (yr)	< 65	39/41 (95.1)	20/22 (90.9)	59/63 (93.7)
	65 ≤ - < 75	31/35 (88.6)	5/5 (100)	36/40 (90.0)
	75 ≤ - < 80	16/17 (94.1)	2/2	18/19 (94.7)
	80 ≤	10/11 (90.9)	—	10/11 (90.9)
Underlying disease and/or complication	No	21/21 (100)	12/13 (92.3)	33/34 (97.1)
	Yes	75/83 (90.4)	15/16 (93.8)	90/99 (90.9)

Efficacy (%) = no. of "effective" / no. of "total" × 100

重度と判定された副作用は認められず、中等度と判定された副作用は148例中3例(2.0%)に3件、軽度と判定された副作用は148例中63例(42.6%)に85件認められた。中等度の副作用はいずれも50mg×2/日投与での発現であり、その内訳は好中球数減少が2例2件、下痢

が1例1件であった。

なお、本治験で併用禁止とした薬剤を除くNSAID(プロピオン酸系およびフェニル酢酸系)が併用された被験者において、「神経系障害」の発現率の上昇は認められず、痙攣を示唆する症状・所見は認められなかった。

Table 6. Bacteriological efficacy at end of treatment

Daily dose	Eradication/ Presumed eradication	Decreased or partial eradication	Replaced	Persistence	Unknown	Total	Eradication (%) <sup>a)</sup> (95%CI)
50 mg b.i.d	57	3	2	2	0	64	89.1 (81.4, 96.7)
100 mg b.i.d	14	0	0	3	0	17	82.4 (64.2, 100)
Total	71	3	2	5	0	81	87.7 (80.5, 94.8)

<sup>a)</sup> Eradication (%) = no. of "eradication / presumed eradication" / no. of "total" × 100

## 6. PK/PD 解析

### 1) 各被験者の個別 PK パラメータの算出

本試験における投与後経過時間と血清中薬物濃度の関係を Fig. 3 に示した。

ベイズ推定により各被験者の薬物動態パラメータを推定した結果, 50 mg×2/日投与の  $C_{max}$  および  $AUC_{0-24h}$  (Mean ± SD, 以下同様) はそれぞれ  $0.57 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$  および  $9.38 \pm 4.24 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ , 100 mg×2/日投与でそれぞれ  $1.17 \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$  および  $17.16 \pm 6.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。

### 2) PK/PD パラメータと有効性の相関性検討

$C_{max}/MIC$  および  $AUC_{0-24h}/MIC$  は, 50 mg×2/日投与では  $18.7 \pm 12.1$  および  $302.9 \pm 201.1$ , 100 mg×2/日投与では  $32.5 \pm 16.5$  および  $511.8 \pm 261.8$  であった。また, フリー体換算した  $C_{max}/MIC$  および  $AUC_{0-24h}/MIC$  は, 50 mg×2/日投与では  $7.3 \pm 4.7$  および  $117.5 \pm 78.0$ , 100 mg×2/日投与では  $12.6 \pm 6.4$  および  $198.6 \pm 101.6$  であった。

$C_{max}/MIC$  が 5 以下または  $AUC_{0-24h}/MIC$  が 100 以下の場合には細菌学的効果の消失率はそれぞれ 33.3% (3/9) または 40.0% (4/10) と低かったが,  $C_{max}/MIC$  が 5 を超える場合は 96.3% (79/82),  $AUC_{0-24h}/MIC$  が 100 を超える場合は 96.3% (78/81) の消失率が得られた (Table 13)。*S. pneumoniae* に対しては,  $C_{max}/MIC$  が 5 以下の場合には 3 株中 1 株,  $AUC_{0-24h}/MIC$  が 100 以下の場合には 4 株中 2 株の消失が得られたのみであったが,  $C_{max}/MIC$  が 5 を超える場合 (19 株) と  $AUC_{0-24h}/MIC$  が 100 を超える場合 (18 株) には 100% の消失率が得られた。一方, PK/PD パラメータと臨床効果 (投与終了・中止時の臨床効果, 投与開始 3 日後の臨床効果, 投与終了・中止 7 日後の臨床効果) の有効率の間には明確な関係はみられなかった。

### 3) 薬物動態パラメータと有害事象・副作用の関係

有害事象, 副作用, AST 増加および ALT 増加それぞれの発現被験者と非発現被験者の薬物動態パラメータに明確な違いは認められなかった。しかし, 下痢または軟便の副作用発現被験者での  $C_{max}$  は  $0.94 \pm 0.54 \mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{0-24h}$  は  $14.81 \pm 7.66 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であったのに対して, 非発現被験者での  $C_{max}$  は  $0.65 \pm 0.31 \mu\text{g/mL}$ ,  $AUC_{0-24h}$  は  $10.32 \pm 5.07 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であり, いずれのパラメータも発

現被験者で高い傾向が認められた (Table 14)。この傾向は下痢・軟便それぞれ個別に検討した場合でも同様に認められた。

## III. 考 察

本治験は成人患者を対象に, 肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎を対象疾患として実施した。肺炎は院内肺炎を除外し市中肺炎に限定した。本治験の全被験者のうち高齢被験者が占める割合は 65 歳以上で 52.6% (70/133), 75 歳以上で 22.6% (30/133) であり, この高齢被験者の割合は厚生労働省が報告している平成 14 年患者調査<sup>17)</sup>における呼吸器感染症患者に占める高齢患者の割合と近似していた。

一方, 本治験で分離された主な原因菌とその分離頻度は *S. pneumoniae* が 18.0%, *H. influenzae* が 18.0%, *M. (B.) catarrhalis* が 9.0%, *S. aureus* が 8.3%, *M. pneumoniae* が 5.3% であった。日本呼吸器学会が公表している「呼吸器感染症ガイドライン」<sup>18, 19)</sup>には, 市中肺炎の主な原因菌とその分離頻度は *S. pneumoniae* が 5.1~75%, *H. influenzae* が 1.3~12%, *S. aureus* が 1~5.8%, *M. pneumoniae* が 0.5~32.5%, 慢性下気道感染症では *H. influenzae* が 24.9%, *S. pneumoniae* が 18.1%, *P. aeruginosa* が 10.4%, *S. aureus* が 8.0%, *M. (B.) catarrhalis* が 7.5% であることが示されている。本治験の 89.5% (119/133) は市中肺炎と慢性呼吸器病変の二次感染患者であり, 原因菌とその分離頻度は実際の医療現場の現状を反映しているものと考えられる。

ベイズ推定によって算出した対象患者における  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24h}$  (Mean ± SD, 以下同様) は, 50 mg×2/日投与ではそれぞれ  $0.57 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$  と  $9.38 \pm 4.24 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ , 100 mg×2/日投与ではそれぞれ  $1.17 \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$  と  $17.16 \pm 6.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。これらの薬物動態パラメータは, 健康成人男性を対象とした第 I 相臨床試験で求めた 50 mg×2/日 7 日間反復投与時の  $C_{max}$   $0.50 \pm 0.10 \mu\text{g/mL}$  と  $AUC_{0-12h}$   $2.71 \pm 0.35 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  および 100 mg×2/日 7 日間反復投与時の  $C_{max}$   $1.09 \pm 0.29 \mu\text{g/mL}$  と  $AUC_{0-12h}$   $5.90 \pm 0.84 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  と比較して ( $AUC_{0-12h}$  は 2 倍にして比較) やや高値を示した。本治験で求めた  $C_{max}$  と  $AUC_{0-24h}$  が第 I 相臨床試験で得られたパラメータより高値を示した原因は, 本治験の被験者と健康成人の  $C_{cr}$  の違いにあると推察される。「高齢者に使用

Table 7. Bacteriological response by MIC

Causative organism	Daily dose	STFX MIC ( $\mu$ g/mL)							Eradication (%) <sup>a)</sup>
		$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78 $\leq$	Not determined	
Gram-positive bacteria	50 mg b.i.d	11/11	13/14	1/1					25/26 (96.2)
	100 mg b.i.d	3/3	4/4		0/1			1/1	8/9 (88.9)
	subtotal	14/14	17/18	1/1	0/1			1/1	33/35 (94.3)
<i>S. aureus</i>	50 mg b.i.d	9/9							9/9 (100)
	100 mg b.i.d	2/2							2/2
	subtotal	11/11							11/11 (100)
<i>S. pneumoniae</i>	50 mg b.i.d	2/2	13/14	1/1					16/17 (94.1)
	100 mg b.i.d	1/1	4/4		0/1			1/1	6/7 (85.7)
	subtotal	3/3	17/18	1/1	0/1			1/1	22/24 (91.7)
Gram-negative bacteria	50 mg b.i.d	38/39		0/1	2/3	0/1		3/3	43/47 (91.5)
	100 mg b.i.d	4/4		0/1				1/2	5/7 (71.4)
	subtotal	42/43		0/2	2/3	0/1		4/5	48/54 (88.9)
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	50 mg b.i.d	11/11							11/11 (100)
	100 mg b.i.d	1/1							1/1
	subtotal	12/12							12/12 (100)
<i>C. koseri</i>	50 mg b.i.d	1/1							1/1
	100 mg b.i.d								-
	subtotal	1/1							1/1
<i>K. pneumoniae</i>	50 mg b.i.d	2/3				0/1			2/4
	100 mg b.i.d							1/1	1/1
	subtotal	2/3				0/1		1/1	3/5 (60.0)
<i>Klebsiella</i> sp.	50 mg b.i.d							1/1	1/1
	100 mg b.i.d								-
	subtotal							1/1	1/1
<i>E. aerogenes</i>	50 mg b.i.d	1/1							1/1
	100 mg b.i.d								-
	subtotal	1/1							1/1
<i>H. influenzae</i>	50 mg b.i.d	20/20						1/1	21/21 (100)
	100 mg b.i.d	3/3							3/3
	sub-total	23/23						1/1	24/24 (100)
<i>H. parainfluenzae</i>	50 mg b.i.d	3/3			1/2				4/5 (80.0)
	100 mg b.i.d								-
	subtotal	3/3			1/2				4/5 (80.0)
<i>C. violaceum</i>	50 mg b.i.d							1/1	1/1
	100 mg b.i.d								-
	subtotal							1/1	1/1
<i>P. aeruginosa</i>	50 mg b.i.d			0/1	1/1				1/2
	100 mg b.i.d			0/1				0/1	0/2
	subtotal			0/2	1/1			0/1	1/4
Total	50 mg b.i.d	49/50 (98.0)	13/14 (92.9)	1/2	2/3	0/1		3/3	68/73 (93.2)
	100 mg b.i.d	7/7 (100)	4/4	0/1	0/1			2/3	13/16 (81.3)
	subtotal	56/57 (98.2)	17/18 (94.4)	1/3	2/4	0/1		5/6 (83.3)	81/89 (91.0)

<sup>a)</sup> Eradication (%) = no. of "eradication / presumed eradication" / no. of "total"  $\times 100$

される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン<sup>20)</sup>にも述べられているように、加齢とともに腎機能は低下する。本治験の被験者は65歳以上の高齢患者の割合が高

く、高齢患者における腎機能低下に伴う血清中STFX濃度上昇がパラメータに反映したものと考えられる。

前述のように呼吸器感染症患者、特に肺炎患者に占め

Table 8. Bacteriological response by amino acid substitution in QRDR in *S. pneumoniae*

Amino-acid substitutions	Daily dose (mg b.i.d.)	STFX MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				Eradication rate (%) <sup>a)</sup>
		$\leq 0.03$	0.06	0.12	0.12 <	
No substitution	50	5/5				5/5 (100)
	100	3/3				3/3
ParE: Ile493 $\rightarrow$ Leu	50	1/1				1/1
	100					—
ParE: Ile460 $\rightarrow$ Val or ParC: Lys137 $\rightarrow$ Asn ParE: Ile460 $\rightarrow$ Val	50	7/7	3/3			10/10 (100)
	100	2/2				2/2
ParC: Ser79 $\rightarrow$ Phe	50	0/1				0/1
	100					—
GyrA: Ser81 $\rightarrow$ Phe GyrA: Ala115 $\rightarrow$ Val ParE: Asp435 $\rightarrow$ Asn ParE: Ile460 $\rightarrow$ Val	50					—
	100			0/1		0/1
Total	50	13/14 (92.9)	3/3			16/17 (94.1)
	100	5/5 (100)		0/1		5/6 (83.3)
	Total	18/19 (94.7)	3/3	0/1	—	21/23 (91.3)

<sup>a)</sup>Eradication (%) = no. of "eradication / presumed eradication" / no. of "total"  $\times 100$

る高齢者の割合は大きい。高齢者では老化に伴う生理機能の低下や多臓器疾患を伴う場合が多く<sup>20)</sup>、感染に対する抵抗力も低下しているが、本治験では臨床効果・細菌学的効果ともに良好な有効性を示したことから、50 mg $\times$ 2/日投与・100 mg $\times$ 2/日投与いずれの投与量においても十分量の薬剤が曝露していたと考えられる。また、本治験の対象患者集団は実際の医療現場における治療対象集団と大差ないと考えられることから、本治験で得られた薬物動態パラメータは、呼吸器感染症の治療にあたり実地医療の場に十分適応可能であると考えられる。

本治験では、ベイズ推定によって算出した個々の被験者の薬物動態パラメータ ( $C_{\text{max}}$  および  $AUC_{0-24\text{h}}$ ) を用いて PK/PD 解析を実施した。一般に、ニューキノロン系抗菌薬の有効性と相関がある PK/PD パラメータは  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  と  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  であり、グラム陰性菌を含む原因菌に対して有効性が期待でき、耐性化を起ささないためには  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  が 8、 $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  が 100 を超える必要があるといわれている<sup>21)</sup>。また、*S. pneumoniae* に対して有効性を期待するには  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  25~35 の値が必要であるといわれている<sup>21)</sup>。また、免疫抑制マウス大腿筋・肺感染モデルにおける *S. pneumoniae* および *S. aureus* に対して、細菌を除菌するために有効な STFX の  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  は、それぞれ 37 および 71 と報告されている<sup>8)</sup>。本治験での  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  および  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  は、50 mg $\times$ 2/日投与では  $18.7 \pm 12.1$  および  $302.9 \pm 201.1$ 、100 mg $\times$ 2/日

投与では  $32.5 \pm 16.5$  および  $511.8 \pm 261.8$  であり、50 mg $\times$ 2/日投与でもグラム陰性菌を含む原因菌に対して有効性が期待でき、耐性化を起ささないために必要とされる  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  および  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  を超えることが確認された。 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  および  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  と有効性の相関を検討した結果、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  および  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  と細菌学的効果の消失率の関係は、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  が 5 以下または  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  が 100 以下の場合、消失率はそれぞれ 33.3% (3/9) または 40.0% (4/10) と低かったが、 $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  が 5 を超える場合は 87.5~100%、 $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  が 100 を超える場合には 88.0~100% の消失率が得られた。以上のように PK/PD パラメータの増大に伴って細菌学的効果の消失率が上昇する傾向が認められた。また、50 mg $\times$ 2/日投与での  $C_{\text{max}}$  と  $AUC_{0-24\text{h}}$  はそれぞれ  $0.57 \pm 0.21 \mu\text{g}/\text{mL}$  と  $9.38 \pm 4.24 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、100 mg $\times$ 2/日投与ではそれぞれ  $1.17 \pm 0.45 \mu\text{g}/\text{mL}$  と  $17.16 \pm 6.52 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  であったことから、MIC が  $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下の原因菌であれば 50 mg $\times$ 2/日投与により  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  は約 5、 $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  は約 100 に達することから消失することが期待できる。また、MIC が  $0.2 \mu\text{g}/\text{mL}$  程度の原因菌であっても 100 mg $\times$ 2/日投与により消失する可能性がある。本治験で MIC が測定できた原因菌 83 株のうち MIC  $0.1 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下は 78 株であり、9 割以上の患者では 50 mg $\times$ 2/日投与で有効性が期待できる  $C_{\text{max}}/\text{MIC}$  および  $AUC_{0-24\text{h}}/\text{MIC}$  が確保可能であると推察される。

Table 9. Bacteriological response by genotype of penicillin-binding proteins in *S. pneumoniae*

Genotype	Drug	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )									Eradication (%) <sup>a)</sup>
		$\leq 0.03$	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	$8 \leq$	
gPSSP	STFX										—
	PCG										
gPISP ( <i>pbp1a</i> ) ( <i>pbp2x</i> ) ( <i>pbp2b</i> ) ( <i>pbp1a + 2x</i> ) ( <i>pbp1a + 2b</i> ) ( <i>pbp2x + 2b</i> )	STFX	11/12	3/3								14/15 (93.3)
	PCG	3/3	7/8	4/4							
gPRSP ( <i>pbp1a + pbp2x + pbp2b</i> )	STFX	7/7		0/1							7/8 (87.5)
	PCG				1/1		3/3	3/3	0/1		
Total	STFX	18/19 (94.7)	3/3	0/1							21/23 (91.3)
	PCG	3/3	7/8 (87.5)	4/4	1/1		3/3	3/3	0/1		

<sup>a)</sup>Eradication (%) = no. of "eradication / presumed eradication" / no. of "total"  $\times 100$

Table 10. Bacteriological response by macrolide-resistance genotype in *S. pneumoniae*

Genotype	Drug	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )													Eradication (%) <sup>a)</sup>
		$\leq 0.03$	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	$64 <$	
No mutation	STFX	3/4													3/4
	CAM	3/4													
<i>mefA</i>	STFX	5/5		0/1										5/6 (83.3)	
	CAM					3/3	1/2		1/1						
<i>ermB</i>	STFX	8/8	3/3											11/11 (100)	
	CAM										1/1	10/10			
<i>mefA + ermB</i>	STFX	2/2												2/2	
	CAM											2/2			
Total	STFX	18/19 (94.7)	3/3	0/1										21/23 (91.3)	
	CAM	3/4				3/3	1/2		1/1		1/1	12/12 (100)			

<sup>a)</sup>Eradication (%) = no. of "eradication / presumed eradication" / no. of "total"  $\times 100$

呼吸器感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae* に対する STFX の MIC は  $0.2 \mu\text{g/mL}$  以下であり、 $0.05 \mu\text{g/mL}$  に最も多く分布しており、*S. pneumoniae* は STFX に対して高い感受性を維持していた。消失率は 91.7% (22/24) であり、 $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  では MIC  $0.05 \mu\text{g/mL}$  の 1 株が、 $100 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  では MIC  $0.2 \mu\text{g/mL}$  の 1 株が消失しなかった。PISP は 8 株 ( $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  で 6 株、 $100 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  で 2 株) 分離されたがいずれも消失し、PRSP は 4 株 ( $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  で 1 株、 $100 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  で 3 株) 分離され、 $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  の 1 株と  $100 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  の 2 株が消失した。マクロライド耐性遺伝子の *ermB* を有する *S. pneumoniae* は 13 株 ( $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  で 10 株、 $100 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  で 3 株) 分離され、いずれも CAM の MIC は  $64 \mu\text{g/mL}$  以上であったが、すべて消失した。これらの結果から、STFX は  $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  で他系統の抗菌薬に耐性の *S. pneumoniae* に対して

も高い効果を発揮すると思われる。また、もうひとつの主要原因菌である *H. influenzae* の消失率は 100% (24/24) であった。分離株には BLNAR が 8 株、 $\beta$ -lactamase 産生株が 1 株 ( $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$ ) 含まれていた。したがって、STFX は  $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  で *H. influenzae* に対しても高い効果が期待できる。

本試験では非定型病原体による肺炎患者として、マイコプラズマ肺炎患者が 9 例、マイコプラズマ肺炎と細菌性肺炎を合併した患者が 2 例、クラミジア肺炎と細菌性肺炎を合併した患者が 1 例登録され、*M. pneumoniae* 7 株で消長を検討することができた。*M. pneumoniae* に対する STFX の MIC は  $0.015 \mu\text{g/mL}$  が 6 株 ( $50 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  が 4 株、 $100 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$  が 2 株)、 $0.03 \mu\text{g/mL}$  が 1 株 ( $100 \text{ mg} \times 2/\text{日投与}$ ) であり、*M. pneumoniae* の STFX に対する感受性は高く、いずれの株も消失した。したがって、*M. pneumoniae* に対しても STFX は 50

Table 11. Bacteriological response by macrolide-resistance genotype in *H. influenzae*

Genotype	Drug	MIC ( $\mu$ g/mL)														Eradication (%) <sup>a)</sup>	
		$\leq 0.03$	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	128 <		
gBLNAS	STFX	12/12															12/12 (100)
	ABPC			3/3	8/8	1/1											
gLow-BLNAR	STFX	1/1															1/1
	ABPC			1/1													
gBLNAR	STFX	9/9															9/9 (100)
	ABPC					1/1	1/1	3/3	3/3	1/1							
gBLPACR-II	STFX	1/1															1/1
	ABPC														1/1		
Total	STFX	23/23 (100)															23/23 (100)
	ABPC			4/4	8/8 (100)	2/2	1/1	3/3	3/3	1/1					1/1		

<sup>a)</sup>Eradication (%)= no. of "eradication / presumed eradication" / no. of "total"  $\times$ 100

Table 12. Incidence of adverse drug reactions

	Daily dose				Total	
	50 mg b.i.d.		100 mg b.i.d.			
	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Patients evaluated for safety	115		33		148	
Patients with adverse drug reaction (%)	50 (43.5)		14 (42.4)		64 (43.2)	
95%CI	(34.4, 52.5)		(25.6, 59.3)		(35.3, 51.2)	
Events	65		23		88	
System organ class and preferred term (MedDRA/J V.9.0)	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events	Patients (%)	Events
Nervous system disorders	4 (3.5)	4	0	0	4 (2.7)	4
Dizziness	2 (1.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
Headache	2 (1.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
Gastrointestinal disorders	16 (13.9)	17	9 (27.3)	12	25 (16.9)	29
Diarrhoea	12 (10.4)	12	8 (24.2)	8	20 (13.5)	20
Dyspepsia	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.7)	1
Nausea	1 (0.9)	1	1 (3.0)	1	2 (1.4)	2
Stomach discomfort	2 (1.7)	2	2 (6.1)	2	4 (2.7)	4
Stomatitis	0	0	1 (3.0)	1	1 (0.7)	1
Vomiting	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.7)	1
General disorders and administration site conditions	1 (0.9)	1	1 (3.0)	1	2 (1.4)	2
Feeling abnormal	0	0	1 (3.0)	1	1 (0.7)	1
Thirst	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.7)	1
Investigations	37 (32.2)	43	7 (21.2)	10	44 (29.7)	53
Alanine aminotransferase increased	5 (4.3)	5	3 (9.1)	3	8 (5.4)	8
Aspartate aminotransferase increased	10 (8.7)	10	2 (6.1)	2	12 (8.1)	12
Blood creatine phosphokinase increased	1 (0.9)	1	1 (3.0)	1	2 (1.4)	2
Blood lactate dehydrogenase increased	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.7)	1
Blood potassium decreased	2 (1.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
Blood potassium increased	1 (0.9)	1	1 (3.0)	1	2 (1.4)	2
Eosinophil count increased	10 (8.7)	10	1 (3.0)	1	11 (7.4)	11
Gamma-glutamyltransferase increased	3 (2.6)	3	1 (3.0)	1	4 (2.7)	4
Monocyte count increased	1 (0.9)	1	0	0	1 (0.7)	1
Neutrophil count increased	4 (3.5)	4	0	0	4 (2.7)	4
White blood cell count decreased	2 (1.7)	2	0	0	2 (1.4)	2
Protein urine present	3 (2.6)	3	0	0	3 (2.0)	3
Blood alkaline phosphatase increased	0	0	1 (3.0)	1	1 (0.7)	1

mg $\times$ 2/日投与で高い効果が期待できると考える。  
臨床効果の有効率は 50 mg $\times$ 2/日投与で 92.3% (96/

104), 100 mg $\times$ 2/日投与で 93.1% (27/29) であり、投与量による違いは認められなかった。今回の臨床試験では

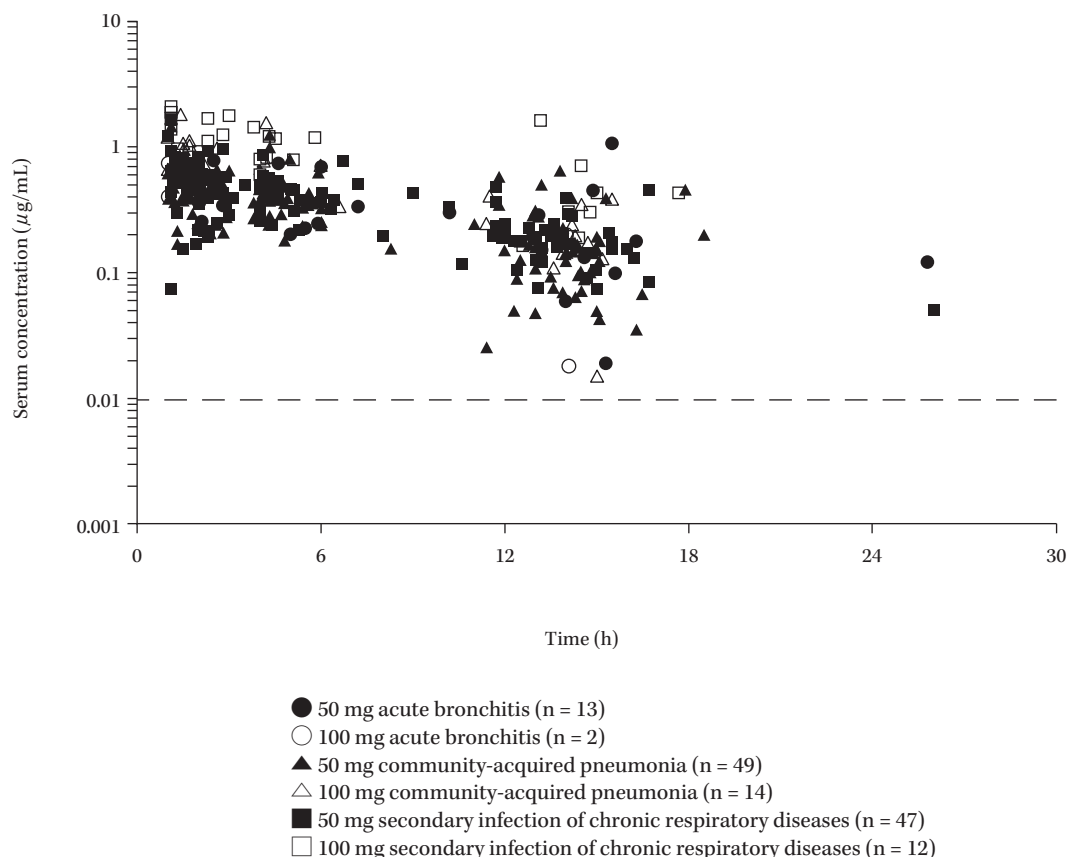


Fig. 3. Serum concentrations of sitafloxacin after oral administration to RTI patients.

Table 13. Relationship between PK/PD parameter and eradication

PK/PD parameter	Eradication (%) <sup>a)</sup>	
	≤ 5	3/9 (33.3)
C <sub>max</sub> /MIC	5 < - ≤ 10	3/3
	10 < - ≤ 15	14/15 (93.3)
	15 < - ≤ 20	14/16 (87.5)
	20 < - ≤ 25	18/18 (100)
	25 < - ≤ 30	8/8 (100)
	30 <	22/22 (100)
AUC <sub>0-24h</sub> /MIC	≤ 100	4/10 (40.0)
	100 < - ≤ 200	6/6 (100)
	200 < - ≤ 300	22/25 (88.0)
	300 < - ≤ 400	23/23 (100)
	400 < - ≤ 500	7/7 (100)
	500 < - ≤ 600	9/9 (100)
	600 <	11/11 (100)

<sup>a)</sup>Eradication (%) = no. of "eradication / presumed eradication" / no. of "total" × 100

1回 50 mg 1日 2回投与を基本用法・用量とし、被験者の症状・所見、重症度、直前の抗菌化学療法の実施状況を勘案して1回 100 mg 1日 2回の投与も可とする投与条件を設定したが、感染症重症度、性別、年齢などの背景因子別の有効率に投与量間で明らかな違いは認めな

かった。PK/PD 解析の結果、STFX は 50 mg × 2/日投与では MIC 0.1 µg/mL までの原因菌を、100 mg × 2/日投与では MIC 0.2 µg/mL までの原因菌を消失させ得ることが期待され、MIC が測定された全原因菌 83 株中、MIC が 0.1 µg/mL 以下および 0.2 µg/mL 以下の菌株がそれぞれ 78 株 (94.0%) および 82 株 (98.8%) を占めることを勘案すると、上記有効率は PK/PD 解析の結果をほぼ反映する成績であると考えられる。

今回の STFX の臨床試験を通して重篤な副作用は認められず、中止にいたった副作用はいずれも回復が確認されており、安全性に重大な問題は認められなかった。有害事象および副作用の発現率に投与量間で差は認められなかったが、100 mg × 2/日投与では下痢の発現率が高く、C<sub>max</sub> および AUC<sub>0-24h</sub> が高い場合に下痢の発現率が高くなることが示された。なお、下痢の重症度は 1 回 50 mg 1日 2回投与で認められた 1 件が中等度であったが、他はいずれも軽度であった。

以上より、STFX は 1 回 50 mg 1日 2回投与により市中肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎のいずれに対しても十分な臨床効果を示すとともに、*M. pneumoniae* を含む呼吸器感染症の主要な原因菌に対して高い除菌効果を示し、PK/PD の観点からも大部分の呼吸器感染症患者で有効性が期待できると考えられる。また、STFX 1 回 50 mg 1日 2回投与と 1 回 100 mg 1

Table 14. Relationship between PK parameter and adverse reactions

		n	C <sub>max</sub> (μg/mL)	C <sub>12h</sub> (μg/mL)	AUC <sub>0-24h</sub> (μg·h/mL)
AEs	Yes	83	0.72 ± 0.39	0.26 ± 0.17	11.55 ± 5.98
	No	54	0.65 ± 0.34	0.22 ± 0.16	10.08 ± 5.21
ADRs	Yes	60	0.75 ± 0.43	0.29 ± 0.18	12.32 ± 6.48
	No	77	0.65 ± 0.31	0.21 ± 0.15	9.92 ± 4.82
Aspartate aminotransferase increased	Yes	11	0.52 ± 0.17	0.23 ± 0.11	9.14 ± 3.24
	No	126	0.71 ± 0.38	0.25 ± 0.18	11.13 ± 5.86
Alanine aminotransferase increased	Yes	8	0.59 ± 0.28	0.20 ± 0.11	9.41 ± 3.85
	No	129	0.70 ± 0.37	0.25 ± 0.17	11.07 ± 5.80
Diarrhoea or soft stool	Yes	20	0.94 ± 0.54	0.33 ± 0.19	14.81 ± 7.66
	No	117	0.65 ± 0.31	0.23 ± 0.16	10.32 ± 5.07
Diarrhoea	Yes	10	0.95 ± 0.54	0.28 ± 0.14	14.30 ± 7.21
	No	127	0.67 ± 0.35	0.24 ± 0.17	10.71 ± 5.53
Soft stool	Yes	10	0.93 ± 0.57	0.37 ± 0.24	15.31 ± 8.44
	No	127	0.67 ± 0.34	0.24 ± 0.16	10.63 ± 5.34

mean ± SD

日2回投与の安全性に重大な問題はないと考えられるが、嫌気性菌に対する高い活性により腸内細菌叢を乱した結果、下痢・軟便の発現率が高かったことから1回50mg1日2回投与がより望ましいと考える。

## 謝 辞

本治験の実施に際し、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，苫小牧市立総合病院(呼吸器科)：蒲池匡文，富澤内科クリニック：富澤磨須美，医療法人社団 大道内科・呼吸器科クリニック (呼吸器科)：大道光秀，医療法人 すがわら内科呼吸器科：菅原洋行，白石市外二町組合 公立刈田総合病院 (呼吸器科)：内山美寧，医療法人 佐藤病院 (内科)：佐藤和男，財団法人 三友堂病院 (診療第一部)：池田英樹，順天堂大学医学部附属順天堂医院(血液内科)：押味和夫，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，町田市民病院 (リウマチ科・アレルギー科)：緋田めぐみ，独立行政法人 国立病院機構東京病院 (呼吸器科)：永井英明，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，あらいクリニック (アレルギー科・呼吸器科)：荒井康男，小田切呼吸器科クリニック：小田切繁樹，特定・特別医療法人 慈泉会相澤病院 (内科)：吉岡照晃，独立行政法人 国立病院機構天竜病院 (内科)：早川啓史，浜松医科大学医学部附属病院 (第二内科)：千田金吾，社会福祉法人 聖隷福祉事業団総合病院聖隷浜松病院 (呼吸器内科)：中村秀範，トヨタ自動車株式会社トヨタ記念病院 (感染症科)：川端厚，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，高槻赤十字病院 (呼吸器科)：安場広高，川崎医学振興財団 川崎病院 (内科)：沖本二郎，医療法人社団 清和会笠岡第一病院 (内科)：米山浩英，財団法人 淳風会倉敷第一病院

(内科)：原宏紀，川崎医科大学附属病院(呼吸器内科)：吉田耕一郎，特定医療法人 緑社会金田病院 (内科)：川西正泰，県立広島病院(呼吸器内科)：桑原正雄，総合病院坂出市立病院 (内科)：中村洋之，久留米大学病院 (第一内科)：末安禎子，古賀文晴，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，国立大学法人 佐賀大学医学部附属病院(呼吸器内科)：林真一郎，国立大学法人 長崎大学医学部・歯学部附属病院 (第二内科)：柳原克紀，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 和の会与那原中央病院 (内科)：伊志嶺朝彦，當山真人  
(治験実施時の所属による)

## 文 献

- 1) 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 Antibiot* 2005; 58: 17-44
- 2) 山口恵三, 古谷信彦, 岩田守弘, 渡邊直樹, 上原信之, 保嶋 実, 他: 呼吸器および尿路由来の臨床分離株に対する gatifloxacin の抗菌力(2004年度). *日化療会誌* 2005; 53: 627-40
- 3) Ferrara A M: New fluoroquinolones in lower respiratory tract infections and emerging patterns of Pneumococcal resistance. *Infection* 2005; 33: 106-14
- 4) 半世紀記念シンポジウム. 我が国における抗菌化学療法50年の功罪. *日化療会誌* 2002; 50: 611-26
- 5) 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
- 6) Tanaka M, Wang T, Onodera Y, Uchida Y, Sato K: Mechanism of quinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Infect Chemother* 2000; 6: 131-9
- 7) Akasaka T, Onodera Y, Tanaka M, Sato K: Cloning, expression, and enzymatic characterization of *Pseu-*



- domonas aeruginosa* topoisomerase IV. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 530-6
- 8) Andes D R, Craig W A: In vivo pharmacodynamic activity of sitafloxacin (SIT) against multiple bacterial pathogens [Abstract]. Program and abstracts from the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999 Sep 26-29; San Francisco, CA
  - 9) Craig W A: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998; 26: 1-12
  - 10) 日本化学療法学会 抗菌薬臨床評価法制定委員会 呼吸器系委員会：呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）。日化療会誌 1997; 45: 762-78
  - 11) 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
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) 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
  - 15) Kawamura-Sato K, Hasegawa T, Torii K, Ito H, Ohta M: Prevalence of Ile-460-Val/ParE substitution in clinical *Streptococcus pneumoniae* isolates that were less susceptible to fluoroquinolones. Current Microbiol 2005; 51: 27-30
  - 16) Davies T A, Yee Y C, Goldschmidt R, Bush K, Sahm D F, Evangelista A: Infrequent occurrence of single mutations in topoisomerase IV and DNA gyrase genes among US levofloxacin-susceptible clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* from nine institutions (1999-2003). J Antimicrob Chemother 2006; 57: 437-42
  - 17) 平成 14 年患者調査 [database on the Internet]. 東京：厚生労働省；2002 - [cited 2006 Jun 18]. 平成 14 年患者調査の概況. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/02/index.html>
  - 18) 日本呼吸器学会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
  - 19) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編：成人気道感染症診療の基本的考え方。日本呼吸器学会；2003
  - 20) 「高齢者に使用される医薬品の臨床評価法に関するガイドライン」について。薬新薬第 104 号（平成 5 年 12 月 2 日）
  - 21) Craig W A: Does the dose matter? Clin Infect Dis 2001; 33: S233-7

Open study of sitafloxacin in patients with respiratory tract infections  
—PK/PD study—

Atsushi Saito<sup>1)</sup>, Yusuke Tanigawara<sup>2)</sup>, Akira Watanabe<sup>3)</sup>,  
Nobuki Aoki<sup>4)</sup>, Yoshihito Niki<sup>5)</sup>, Shigeru Kohno<sup>6)</sup>,  
Mitsuo Kaku<sup>7)</sup>, Seiji Hori<sup>8)</sup> and Kyoichi Totsuka<sup>9)</sup>

<sup>1)</sup> Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital, 986-2 Keya, Tarami, Isahaya, Nagasaki, Japan

<sup>2)</sup> Keio University School of Medicine

<sup>3)</sup> Research Division for Department of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

<sup>4)</sup> Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

<sup>5)</sup> Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University

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

<sup>7)</sup> Field of Infection Control and Laboratory Diagnostics, Internal Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>8)</sup> Department of Pharmacology, Jikei University School of Medicine

<sup>9)</sup> Department of Infectious Diseases, Tokyo Women's Medical University

Sitafloxacin(STFX), a fluoroquinolone antimicrobial agent, has a broad spectrum of activity and a potent antimicrobial activity against *Streptococcus pneumoniae* which is a major pathogen in respiratory tract infections(RTI). This clinical study was conducted to confirm the clinical recommended dose of STFX as 50 mg b.i.d. for RTI from PK/PD.

Clinical efficacy was 92.3% (96/104) in the 50 mg b.i.d. group and 93.1% (27/29) in the 100 mg b.i.d. group. Bacteriological efficacy was 89.1% (57/64) in the 50 mg b.i.d. group and 82.4% (14/17) in the 100 mg b.i.d. group. Eradication of major causative organisms was 91.7% (22/24) in *S. pneumoniae* and 100% (24/24) in *Haemophilus influenzae*.

Steady state  $C_{max}$  and  $AUC_{0-24h}$  after repeated oral administration of STFX to patients with RTI were  $0.57 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$  and  $9.38 \pm 4.24 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  in the 50 mg b.i.d. group, and  $1.17 \pm 0.45 \mu\text{g/mL}$  and  $17.16 \pm 6.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  in the 100 mg b.i.d. group.

If  $C_{max}/MIC$  was 5 or below, or  $AUC_{0-24h}/MIC$  was 100 or below, eradication were 33.3% (3/9) or 40.0% (4/10). In contrast, if  $C_{max}/MIC$  was over 5, it was 96.3% (79/82). If  $AUC_{0-24h}/MIC$  was over 100, it was 96.3% (78/81).  $MIC_{90}$  of STFX against the causative organisms in this study was  $0.1 \mu\text{g/mL}$ . Results suggest that 50 mg b.i.d. of STFX can achieve  $C_{max}/MIC$  5 and  $AUC_{0-24h}/MIC$  100 against 90% of the causative organisms in RTI.

Adverse drug reactions(ADR) occurred in 43.5% (50/115 patients) in the 50 mg b.i.d. group and 42.4% (14/33 patients) in the 100 mg b.i.d. group. The major ADR was diarrhoea (20/148, 13.5%).  $C_{max}$  and  $AUC_{0-24h}$  of patients in whom diarrhoea or soft stool occurred tended to be higher than in patients free of these symptoms. No severe ADRs were observed in either groups.

Results suggest that a dose of 50 mg b.i.d. of STFX is optimal in the treatment of RTI.