

慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎患者における lascufloxacin の一般臨床試験

三木 誠¹⁾・三笠 桂一²⁾・門田 淳一³⁾・迎 寛⁴⁾・藤田 次郎⁵⁾・堀 誠治⁶⁾
柳原 克紀⁷⁾・館田 一博⁸⁾・戸塚 恭一⁹⁾・永楽 智彦¹⁰⁾・河野 茂¹¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社仙台赤十字病院呼吸器内科*

²⁾ 厚生会奈良厚生病院

(旧 奈良県立医科大学感染症センター)

³⁾ 大分大学医学部附属病院

⁴⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻呼吸器内科学分野

⁵⁾ 琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学

⁶⁾ 東京慈恵会医科大学感染制御科

⁷⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学分野

⁸⁾ 東邦大学医学部微生物・感染症学講座

⁹⁾ 大坪会北多摩病院

¹⁰⁾ 杏林製薬株式会社臨床開発センター

¹¹⁾ 長崎大学

受付日：2019年10月30日 受理日：2020年1月24日

新規のキノロン系抗菌薬である lascufloxacin (LSFX) の慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎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、第Ⅲ相多施設共同非盲検非対照試験を実施した。用法・用量および投与期間は LSFX 75 mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与とした。

臨床効果：慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目である投与終了・中止 7 日後の治癒率は 86.8% (33/38 例)、副次評価項目である投与 3 日後および投与終了・中止時の有効率はそれぞれ 86.8% (33/38 例)、92.1% (35/38 例) であった。急性気管支炎では、主要評価項目である投与終了・中止時の有効率は 92.3% (12/13 例)、副次評価項目である投与 3 日後の有効率および投与終了・中止 7 日後の治癒率は、それぞれ 69.2% (9/13 例)、92.3% (12/13 例) であり、いずれの疾患においても投与終了時点から優れた臨床効果が認められた。

微生物学的効果：被験者別の微生物学的効果(菌消失率)は、慢性呼吸器病変の二次感染が 84.0% (21/25 例) であり、急性気管支炎が 6/8 例であった。

喀痰中薬物濃度：喀痰中 LSFX 濃度は 1.00~2.67 時間で 0.167~2.01 $\mu\text{g/g}$ (n=36)、喀痰/血漿濃度比は 0.613 ± 0.289 であり、本試験で分離された主要な原因菌の MIC₉₀ を上回ることが確認された。

安全性：有害事象の発現割合は 30.2% (16/53 例)、副作用の発現割合は 9.4% (5/53 例) であった。死亡例および重篤な有害事象は認められなかった。

以上の結果より、LSFX 75 mg の 1 日 1 回投与は慢性呼吸器疾患や急性気管支炎など、高齢者を含む市中の呼吸器感染症患者に対しても優れた有効性が期待でき、安全性にも大きな問題がないと考えられた。

Key words: lascufloxacin, respiratory tract infection, secondary infection, chronic respiratory disease, acute bronchitis

はじめに

市中呼吸器感染症のうち、基礎疾患のない成人および学童期以上の小児が罹患する急性気道感染症は、原因の多くがウイルス感染によるものと報告されているが、慢性肺疾患等の基礎疾患を有する患者や高齢者では、ウイルス感染後の二次感染も含めて細菌感染成立の頻度が高い¹⁾。この場合の原因細菌としては、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* の頻度が高いことが報告されており、キノロン系抗菌薬はこれら主要原因菌に対して優れた抗菌活性を有することから、慢性呼吸器疾患における気道感染症治療の第一選択薬として位置づけられている¹⁾。

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り、細菌の DNA 複製に必須な酵素である DNA gyrase および Topoisomerase IV を阻害することで抗菌活性を示す。呼吸器・耳鼻咽喉科領域感染症に標的を絞り開発された本剤は、特に呼吸器感染症の主要原因菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* 等に対して強力な抗菌活性を示す²⁾。

キノロン系抗菌薬の組織移行率は β -ラクタム系抗菌薬等に比べ総じて高いことが知られているが³⁾、第 I 相臨床試験において、LSFX は同系の類剤と比較しても高い、血漿中濃度比 15 倍以上の肺移行性を示すことが確認された⁴⁾。また、現在汎用されている既存抗菌薬の多くが腎排泄型薬剤であるのに対し、LSFX の未変化体尿中排泄率は 1 割程度と低く⁵⁾、本薬剤は腎機能の低下した高齢者などにおいても用量調節を必要とせず使用可能となることが見込まれ [日治療会誌 2020; 68 (S-1): 16-23]、薬物動態の面からも新たな治療選択肢になり得るものと考えられた。本剤の臨床推奨用量は、肺炎等の原因菌に対する強い抗菌力と肺組織への優れた移行性に基づき 75 mg 1 日 1 回投与と設定された。

今回、慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎患者を対象とした臨床試験を実施し、細菌性の

市中呼吸器感染症に対する 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した。

本試験は、各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-152913)。

1. 対象と方法

1. 対象

本試験は、2015 年 6 月から 2016 年 5 月にかけて第 III 相多施設共同非盲検非対照試験として全国 41 の医療機関で実施した。対象は、慢性呼吸器病変の二次感染または急性気管支炎と診断された 16 歳以上の患者のうち、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、治験への参加について本人の自由意思による同意を文書により得られ、治験責任医師等により本治験への参加が適切と判断された患者とした。ただし、20 歳未満の患者については、代諾者からも文書同意が得られた患者とした。また、ウイルス感染ではなく、細菌感染と考えられる患者を選択するために以下の選択基準を満たす患者を対象とした。

①慢性呼吸器病変の二次感染

胸部 X 線画像等により急性気管支炎や肺炎が除外され、慢性呼吸器病変の存在が確認されており、咳嗽または喀痰の新たな出現あるいは喀痰量の増加や膿性状の悪化が認められ、かつ CRP の増加が認められる患者とした。

②急性気管支炎

胸部 X 線画像等により肺炎や慢性呼吸器病変の二次感染が除外され、急性気管支炎と診断されている患者で、膿性または膿粘性痰が得られており、白血球もしくは CRP の増加が認められ、38 度以上の発熱もしくは感染症迅速検査や喀痰のグラム染色により細菌感染の所見が確認されている患者とした。

いずれの疾患においても、キノロン系抗菌薬に対する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、注射用抗菌薬による治療または人工呼吸補助を必要とする重症感染症患者は除外した。

2. 治験薬の投与方法および投与期間

治験薬として1錠中に lascufloxacin を 75 mg 含有するフィルムコーティング錠を1日1回、1錠を原則朝に経口投与した。投与期間は「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」⁶⁾を参考に7日間とした。なお、投与開始日から3日間以上連続投与し、感染症の治癒または症状の改善により継続投与が不要と判断された場合には、7日間未満での投与中止を可能とした。

3. 併用禁止薬および併用禁止療法

治験薬投与期間中は、全身性の抗菌薬（マクロライド系抗菌薬の少量長期投与は除く）、抗真菌薬、抗結核薬、抗ウイルス薬、副腎皮質ステロイド薬（吸入ステロイド薬は除く）、 γ -グロブリン製剤、コロナー刺激因子製剤、免疫抑制薬、解熱消炎鎮痛薬（頓用使用および抗血栓目的の使用は除く）、フルルビプロフェン注射剤、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、その他本治験薬と相互作用を示す可能性がある一部の薬剤の使用を禁止した。また、治験薬の薬効評価に影響を及ぼす気管切開等の処置も禁止した。

4. 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、感染症診断名、性別、生年月日、喫煙歴、身長、体重、既往歴、治験薬投与直前7日間以内の抗菌薬治療、合併症、併用薬、併用療法を調査した。妊娠可能な女性については妊娠検査により妊娠の有無を確認した。

(2) 服薬状況

治験薬服用開始後から服薬日誌を用いて、投与3日後および投与終了時もしくは中止時に治験薬の服薬状況および服薬錠数を確認した。

(3) 臨床症状

投与開始前、投与3日後、投与終了・中止時(End of Treatment : EOT)、投与終了・中止7日後(Test of Cure : TOC)に咳嗽、喀痰量および喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、全身倦怠感、体温、酸素飽和度（必要に応じて動脈血液ガス測定を実施）、白血球数、白血球分画、CRPを調査した。

(4) 胸部画像

投与開始前、TOC時に胸部X線検査を実施した。なお、必要に応じて胸部CT検査も実施した。

(5) 微生物学的検査

投与開始前、投与3日後、EOT時、TOC時に一般細菌の分離・同定を目的として喀痰検体を採取し、培養検査を実施した。各実施医療機関の方法で検体中の微生物の分離・同定および菌量測定を実施するとともに、原因菌または投与後出現菌と推定される菌株を微生物学的検査機関（株式会社LSIメディアエンス）に送付した。微生物学的検査機関は、実施医療機関から送付されたすべての菌株について同定結果の確認、および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 *Staphylococcus 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。

投与開始前に、実施医療機関において喀痰中肺炎球菌抗原検査および尿中抗原検査、咽頭ぬぐい液中マイコプラズマ抗原検査を実施し、微生物学的検査機関において血清中マイコプラズマおよびクラミジア抗体検査、Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) 法による *Mycoplasma pneumoniae* の核酸同定を実施した。

(6) 血漿中および喀痰中LSFX濃度

治験薬投与期間中に、薬物濃度を測定をするための採血および喀痰の採取を行った。採血および採痰は、可能なかぎり治験薬投与後1~3時間の同じタイミングでの実施とした。血漿および喀痰中LSFX濃度は、シミックファーマサイエンス株式会社 Bioanalysis 事業部にて、それぞれバリデートされた高速液体クロマトグラフ法により測定した。定量下限値はいずれも 5 ng/mL であった。

(7) 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」⁷⁾および Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE)

Version 4.0⁸⁾を参考に判定した。

(8) 臨床検査

投与開始前、投与3日後、EOT時、TOC時に臨床検査を集中測定（株式会社LSIメディエンス）により実施した：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、クレアチニン、尿酸、電解質（Na、K、Cl、Ca、P）、総蛋白、アルブミン、A/G比、ビリルビン、血糖、インスリン、コレステロール、リン脂質、シスタチンC、プロカルシトニン〕、免疫血清学検査（CRP）、尿検査（糖定性、蛋白定性、ケトン体、潜血、NAG、アルブミン）。

(9) バイタルサイン、12誘導心電図検査

投与開始前、投与3日後、EOT時、TOC時に、バイタルサイン（血圧、脈拍）の測定、12誘導心電図検査を実施した。

5. 評価方法

(1) 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菌薬の臨床評価法（第二版）」⁹⁾の臨床効果判定基準を参考に、投与3日後、およびEOT時は「有効」、「無効」または「判定不能」で判定し、TOC時は「治癒」、「治癒せず」または「判定不能」で判定した。なお、「症状の悪化または不変」以外の理由で中止し、臨床効果の評価前に他の抗菌薬治療に切り替えた場合は「判定不能」と判定した。

(2) 微生物学的効果

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗菌薬の臨床評価法（第二版）」⁹⁾の微生物学的効果判定基準に従い、TOC時の微生物学的効果を推定される原因菌ごと、および被験者ごとに「消失」、「推定消失」、「存続」、「推定存続」、「判定不能」で判定した。

(3) 有害事象

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、治験薬との因果関係が「あり」または「あるかもしれない」と判断されたものを副作用として取り扱った。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」（平成4年6月29日厚生省薬務局安全課長

通知第80号）のグレード分類基準を参考に「軽度」、「中等度」、「高度」の3段階で分類した。

6. 症例の取扱い

医学専門家、治験調整医師で構成された評価判定委員会を設置し、治験責任医師等が評価した症例ごとの適格性、有効性、安全性の妥当性を検討した。評価判定委員会での疑義事項については、治験責任医師等に確認を行ったうえで取扱いを固定した。

7. 統計解析

有効性の主たる解析対象集団は、プロトコル適合解析対象集団（Per Protocol Set：PPS）とした。また、微生物学的PPS解析対象集団（Bacteriological Per Protocol Set：BPPS）は、PPSのうち投与開始日において、培養検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査、遺伝子学的検査により原因菌が特定されている患者とした。なお、TOC時まで併用禁止薬等を使用し、適切な微生物学的効果が評価できなかった場合には被験者別微生物学的効果の解析対象から除外した。

慢性呼吸器病変の二次感染では「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、主要評価項目をTOC時の治癒率、副次評価項目を投与3日後およびEOT時の有効率、TOC時の微生物学的効果とした。急性気管支炎では「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」⁹⁾に従い、主要評価項目をEOT時の有効率、副次評価項目を投与3日後の有効率およびTOC時の治癒率、微生物学的効果とした。なお、臨床効果および微生物学的効果が「判定不能」の場合は、有効率および菌消失率を算出する際に分母には含めなかった。

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）の基本語に読み替えて集計した。

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は53例（慢性呼吸器病変の二次感染38例、急性気管支炎13例、その他：細菌性肺炎2例）であり、全例にLSFXが投与された。治験薬が投与された症例のうち慢性呼吸器病変の二次感染の患者3例（5.7%）が治験を中止し、その内訳は、「治癒または症状の改善」による中止が1例、「症状の悪

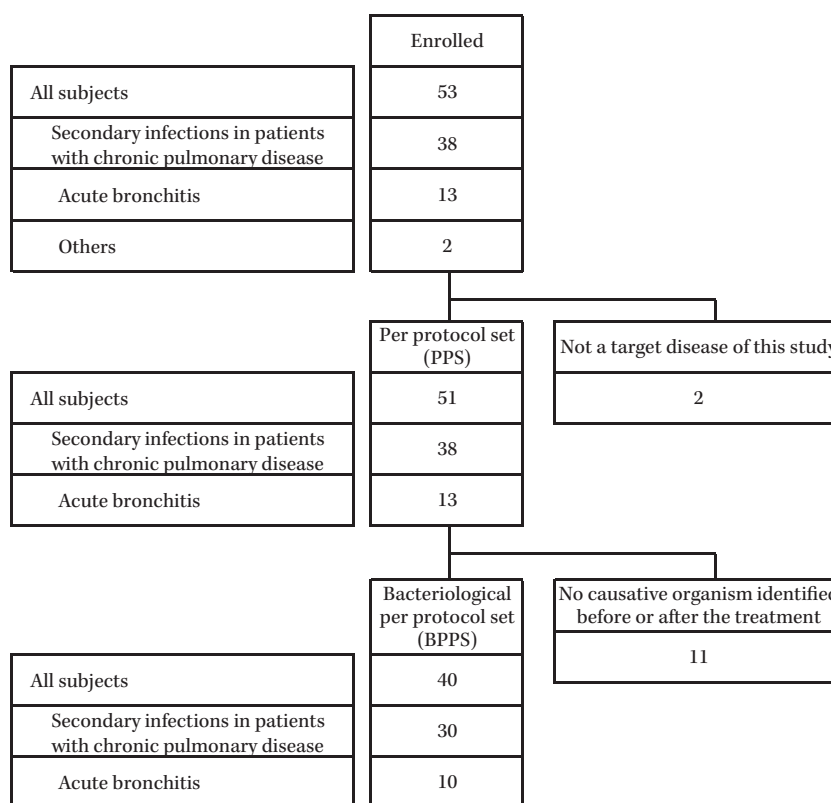


Fig. 1. Flow diagram of the patient disposition.

化または不変」による中止が2例であった。細菌性肺炎と診断された患者は、本試験の対象疾患ではないことからPPSより除外し、BPPSはPPSのうち微生物学的検査（培養検査、感染症迅速検査、免疫血清学検査、遺伝子学的検査）にて原因菌が特定された患者とした。解析したデータセットは、PPS 51例、BPPS 40例、安全性解析対象集団 53例であった。

2. 患者背景

PPS 51例における患者背景をTable 1に示す。慢性呼吸器病変の二次感染 38例における基礎疾患別の内訳は、慢性閉塞性肺疾患（COPD）が24例、気管支拡張症が6例、陳旧性肺結核が3例、2つ以上の基礎疾患の合併例が5例であった。慢性呼吸器病変の二次感染では、年齢が65歳以上である高齢者の割合が86.8%（33/38例）であり、急性気管支炎の38.5%（5/13例）と比較して高齢者の割合が多かった。基礎疾患以外の合併症を有する患者の割合は、慢性呼吸器病変の二次感染で92.1%（35/38例）、急性気管支炎で61.5%（8/13例）であり、慢性呼吸器

病変の二次感染患者は、ほとんどの患者が基礎疾患以外に1つ以上の合併症を有していた。

培養検査により特定された原因菌の内訳は、グラム陽性菌が7株、グラム陰性菌が31株、嫌気性菌が1株であった。感染症迅速検査、免疫血清学検査、遺伝子学的検査によって原因菌を *M. pneumoniae* と特定された患者は4例〔慢性呼吸器病変の二次感染：2例（内1例は細菌との混合感染）、急性気管支炎：2例〕であった。

3. 有効性の評価

(1) 慢性呼吸器病変の二次感染

1) 臨床効果

主要評価項目であるTOC時の治癒率は、全体で86.8%（33/38例）であった。基礎疾患別では、COPDで83.3%（20/24例）、気管支拡張症で6/6例、陳旧性肺結核で3/3例であり、複数の基礎疾患を合併する場合においても、COPD、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症の3つの基礎疾患を合併した患者1例を除いてすべて治癒（各1/1例）であり、基礎疾患による治癒率の差は認められなかった（Table 2）。

Table 1. Background of patients (PPS)

Item	Category	Secondary infection of chronic respira- tory diseases	Acute bronchitis	All subjects
		(N = 38)	(N = 13)	(N = 51)
		n (%)	n (%)	n (%)
Sex	Male	30 (78.9)	6 (46.2)	36 (70.6)
	Female	8 (21.1)	7 (53.8)	15 (29.4)
Age (years)	< 65	5 (13.2)	8 (61.5)	13 (25.5)
	≥ 65	33 (86.8)	5 (38.5)	38 (74.5)
	Mean	74.2	52.5	68.7
	SD	8.2	20.6	15.6
Weight (kg)	< 40	3 (7.9)	0 (0.0)	3 (5.9)
	40 ≤, < 60	20 (52.6)	6 (46.2)	26 (51.0)
	60 ≤, < 80	15 (39.5)	6 (46.2)	21 (41.2)
	80 ≤	0 (0.0)	1 (7.7)	1 (2.0)
	Mean	54.80	63.62	57.05
	SD	10.52	13.24	11.79
BMI (kg/m ²)	< 25.0	35 (92.1)	8 (61.5)	43 (84.3)
	≥ 25.0	3 (7.9)	5 (38.5)	8 (15.7)
	Mean	21.14	24.00	21.87
	SD	3.26	3.10	3.43
Duration of treatment (days)	Mean	6.8	7	6.9
	SD	0.7	–	0.6
	Range	3 - 7	–	3 - 7
Smoking history	No	9 (23.7)	7 (53.8)	16 (31.4)
	Yes	29 (76.3)	6 (46.2)	35 (68.6)
In/out patient	In	6 (15.8)	0 (0.0)	6 (11.8)
	Out	32 (84.2)	13 (100.0)	45 (88.2)
Diagnosis	Secondary infection of chronic respiratory diseases	38 (100.0)	0 (0.0)	38 (74.5)
	COPD	24 (63.2)	0 (0.0)	24 (63.2)
	Bronchiectasis	6 (15.8)	0 (0.0)	6 (15.8)
	Old pulmonary tuberculosis	3 (7.9)	0 (0.0)	3 (7.9)
	COPD + Bronchiectasis	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
	COPD + Old pulmonary tuberculosis	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
	Bronchiectasis + Pulmonary fibrosis	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
	COPD + Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
	COPD + Bronchiectasis + Old pulmonary tuberculosis	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.6)
Acute bronchitis	0 (0.0)	13 (100.0)	13 (25.5)	
Antimicrobial used within 7 days before study treatment	No	38 (100.0)	9 (69.2)	47 (92.2)
	Yes	0 (0.0)	4 (30.8)	4 (7.8)
Complication	No	3 (7.9)	5 (38.5)	8 (15.7)
	Yes	35 (92.1)	8 (61.5)	43 (84.3)

また、患者背景別の臨床効果では、性別、年齢、喫煙の有無および合併症の有無によっても治癒率に大きな差は認められなかった。

副次評価項目である投与3日後の有効率は86.8% (33/38例)、EOT時の有効率は92.1% (35/38例)であった。主要評価項目と同様、基礎疾患による有効率の差もなく、治療の早期から投薬終了後までの

期間をとって本剤の高い臨床効果が確認された (Tables 3, 4)。

2) 微生物学的効果

培養検査により分離された原因菌および原因菌の LSFX に対する感受性を Table 5 に示す。培養検査により 29 株の原因菌が特定された。主な原因菌とその MIC range は、*S. pneumoniae* が 4 株 (すべ

Table 2. Clinical efficacy on the 7th day after the end of treatment

Category of infection	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) *	95% CI	
		Cured	Not cured	Indeterminate		Lower	Upper
Secondary infections in patients with chronic pulmonary disease	38	33	5	0	86.8	72.7	94.2
COPD	24	20	4	0	83.3	64.1	93.3
Bronchiectasis	6	6	0	0	100.0	61.0	100.0
Old pulmonary tuberculosis	3	3	0	0	100.0	43.9	100.0
COPD + Bronchiectasis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
COPD + Old pulmonary tuberculosis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
Bronchiectasis + Pulmonary fibrosis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
COPD + Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	1	0	1	0	0.0	0.0	79.3
COPD + Bronchiectasis + Old pulmonary tuberculosis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
Acute bronchitis	13	12	1	0	92.3	66.7	98.6

* Efficacy rate (%) = No. of "Cured"/No. of "Cured and Not cured" × 100

Table 3. Clinical efficacy on the 3rd day of treatment

Category of infection	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) *	95% CI	
		Effective	Ineffective	Indeterminate		Lower	Upper
Secondary infections in patients with chronic pulmonary disease	38	33	5	0	86.8	72.7	94.2
COPD	24	22	2	0	91.7	74.2	97.7
Bronchiectasis	6	6	0	0	100.0	61.0	100.0
Old pulmonary tuberculosis	3	2	1	0	66.7	20.8	93.9
COPD + Bronchiectasis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
COPD + Old pulmonary tuberculosis	1	0	1	0	0.0	0.0	79.3
Bronchiectasis + Pulmonary fibrosis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
COPD + Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	1	0	1	0	0.0	0.0	79.3
COPD + Bronchiectasis + Old pulmonary tuberculosis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
Acute bronchitis	13	9	4	0	69.2	42.4	87.3

* Efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective and Ineffective" × 100

Table 4. Clinical efficacy at the end of treatment

Category of infection	N	Clinical efficacy			Efficacy rate (%) *	95% CI	
		Effective	Ineffective	Indeterminate		Lower	Upper
Secondary infections in patients with chronic pulmonary disease	38	35	3	0	92.1	79.2	97.3
COPD	24	22	2	0	91.7	74.2	97.7
Bronchiectasis	6	6	0	0	100.0	61.0	100.0
Old pulmonary tuberculosis	3	3	0	0	100.0	43.9	100.0
COPD + Bronchiectasis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
COPD + Old pulmonary tuberculosis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
Bronchiectasis + Pulmonary fibrosis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
COPD + Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	1	0	1	0	0.0	0.0	79.3
COPD + Bronchiectasis + Old pulmonary tuberculosis	1	1	0	0	100.0	20.7	100.0
Acute bronchitis	13	12	1	0	92.3	66.7	98.6

* Efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective and Ineffective" × 100

て penicillin-susceptible *S. pneumoniae* : PSSP) で 0.03 ~ 0.06 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *H. influenzae* が 8 株 (β -lactamase negative ampicillin susceptible : BLNAS) が 2 株, β -lactamase negative ampicillin resistant :

BLNAR が 2 株, β -lactamase positive ampicillin resistant : BLPAR が 1 株, 残り 3 株は MIC 未測定) で 0.03 ~ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *M. catarrhalis* が 8 株 で 0.03 ~ 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *S. aureus* が 2 株 (methicillin-

Table 5. Microbiological effect classified by the causative organisms and MICs (secondary infections in patients with chronic pulmonary disease)

Causative organism	LSFX MIC ($\mu\text{g/mL}$)											Total	Eradication rate (%) *		
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16			missing	
Gram-positive bacteria	2/2	3/3		1/1	1/1									7/7	100.0
<i>Corynebacterium</i> sp.				1/1										1/1	100.0
<i>S. aureus</i>	1/1				1/1									2/2	100.0
MRSA					1/1									1/1	100.0
MSSA	1/1													1/1	100.0
<i>S. pneumoniae</i>	1/1	3/3												4/4	100.0
PSSP	1/1	3/3												4/4	100.0
Gram-negative bacteria	3/3	2/2	7/8	1/1	1/1		1/2				1/1	2/3		18/21	85.7
<i>E. aerogenes</i>					1/1									1/1	100.0
<i>H. influenzae</i>	2/2	2/2					1/1						2/3	7/8	87.5
BLNAS	1/1	1/1												2/2	100.0
BLNAR	1/1						1/1							2/2	100.0
BLPAR		1/1												1/1	100.0
<i>H. parainfluenzae</i>			1/1											1/1	100.0
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>ozaenae</i>											1/1			1/1	100.0
<i>M. catarrhalis</i>	1/1		6/7											7/8	87.5
<i>Pseudomonas</i> sp.							0/1							0/1	0.0
<i>S. liquefaciens</i>				1/1										1/1	100.0
Anaerobic bacteria													0/1	0/1	0.0
<i>P. melaninogenica</i>													0/1	0/1	0.0
Total	5/5	5/5	7/8	2/2	2/2		1/2				1/1	2/4		25/29	86.2
(%)	100.0	100.0	87.5	100.0	100.0		50.0				100.0	50.0		86.2	

* Eradication rate (%) = No. of "Eradicated and Presumed eradicated" / No. of "Eradicated, Presumed eradicated, Persisted and Presumed persisted" \times 100

Table 6. Microbiological effect on the 7th day after the end of treatment

Category of infection	N	Microbacteriological effect					Eradication rate (%) *	95% CI	
		Eradicated	Pre- sumed eradi- cated	Per- sisted	Pre- sumed per- sisted	Inde- ter- minate		Lower	Upper
Secondary infections in patients with chronic pulmonary disease	26	10	11	4	0	1	84.0	65.3	93.6
COPD	15	5	8	1	0	1	92.9	68.5	98.7
Bronchiectasis	6	2	2	2	0	0	66.7	30.0	90.3
Old pulmonary tuberculosis	2	1	1	0	0	0	100.0	34.2	100.0
COPD + Bronchiectasis	0	0	0	0	0	0	---	---	---
COPD + Old pulmonary tuberculosis	1	0	0	1	0	0	0.0	0.0	79.3
Bronchiectasis + Pulmonary fibrosis	1	1	0	0	0	0	100.0	20.7	100.0
COPD + Diffuse panbronchiolitis + Bronchiectasis	0	0	0	0	0	0	---	---	---
COPD + Bronchiectasis + Old pulmonary tuberculosis	1	1	0	0	0	0	100.0	20.7	100.0
Acute bronchitis	10	0	6	2	0	2	75.0	40.9	92.9

* Eradication rate (%) = No. of "Eradicated and Presumed eradicated" / No. of "Eradicated, Presumed eradicated, Persisted and Presumed persisted" \times 100

susceptible *S. aureus* : MSSA が 1 株, methicillin-resistant *S. aureus* : MRSA が 1 株) で 0.03~0.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。

被験者別の微生物学的効果 (菌消失率) は, BPPS

から TOC 時まで併用禁止薬の使用等により適切に評価できなかった 4 例を除外して算出した。その結果, 菌消失率は, 全体で 84.0% (21/25 例) であり, 臨床効果同様に基礎疾患による消失率の大きな

Table 7. Microbiological effect classified by causative organisms and MICs (acute bronchitis)

Causative organism	LSFX MIC ($\mu\text{g/mL}$)												Total	Eradication rate (%) *	
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	>16	missing			
Gram-negative bacteria	1/1	2/3	5/5						0/1					8/10	80.0
<i>E. coli</i>			1/1											1/1	100.0
<i>H. influenzae</i>	1/1	2/2												3/3	100.0
BLNAS		2/2												2/2	100.0
BLNAR	1/1													1/1	100.0
<i>H. parahaemolyticus</i>									0/1					0/1	0.0
<i>H. parainfluenzae</i>			1/1											1/1	100.0
<i>M. catarrhalis</i>		0/1	3/3											3/4	75.0
Total	1/1	2/3	5/5						0/1					8/10	80.0
Eradication rate (%)	100.0	66.7	100.0						0.0					80.0	

* Eradication rate (%) = No. of "Eradicated and Presumed eradicated" / No. of "Eradicated, Presumed eradicated, Persisted and Presumed persisted" \times 100

差は認められなかった (Table 6)。また、原因菌別の微生物学的効果は、全体で 86.2% (25/29 株) であり、グラム陽性菌で 7/7 株、グラム陰性菌で 85.7% (18/21 株) であった (Table 5)。「存続」と判定された菌は 4 株 (*M. catarrhalis* 1 株, *H. influenzae*, *Pseudomonas* sp., *Prevotella melaninogenica* 各 1 株) で、いずれの患者も臨床症状、検査値は改善しており、臨床効果は「治癒」であった。さらに、原因菌が *M. pneumoniae* と特定された患者の臨床効果はすべて「治癒」であった (2/2 例)。

(2) 急性気管支炎

1) 臨床効果

主要評価項目である EOT 時の有効率は、92.3% (12/13 例) であった (Table 4)。副次評価項目である投与 3 日後の有効率は 69.2% (9/13 例)、TOC 時の治癒率は 92.3% (12/13 例) であり、投与終了時以降は良好な臨床効果を示すことが確認された (Tables 2, 3)。

2) 微生物学的効果

培養検査により分離された原因菌および原因菌の LSFX に対する感受性を Table 7 に示す。培養検査により 10 株の原因菌が特定された。主な原因菌とその MIC range は、*H. influenzae* が 3 株 (そのうち BLNAS が 2 株, BLNAR が 1 株) で 0.03~0.06 $\mu\text{g/mL}$ 、*M. catarrhalis* が 4 株で 0.06~0.12 $\mu\text{g/mL}$ であった。

TOC 時の被験者別微生物学的効果 (菌消失率) は 6/8 例であった (Table 6)。また、TOC 時にお

ける原因菌別の微生物学的効果は、全体で 8/10 株であった (Table 7)。主な原因菌の消失率は、*H. influenzae* では 3/3 株、*M. catarrhalis* では 3/4 株であった。原因菌が *M. pneumoniae* と特定された患者の臨床効果は 1/2 例であり、1 例は「無効」であった。

4. 喀痰中移行

喀痰中 LSFX 濃度は 1.00~2.67 時間で 0.167~2.01 $\mu\text{g/g}$ (n=36) (最小値~最大値の範囲)、喀痰/血漿濃度比は 0.613 ± 0.289 (平均値 \pm 標準偏差) であった。

5. 安全性の評価

有害事象および副作用の発現状況を Table 8 に示す。

(1) 有害事象

有害事象の発現率は、30.2% (16/53 例) であり、2% 以上の頻度で発現した有害事象は、悪心、好酸球増加、および背部痛で、発現率は各 3.8% (2/53 例) であった。重症度が「高度」の有害事象は認められず、「中等度」の有害事象が 3.8% (2/53 例)、「軽度」の有害事象が 26.4% (14/53 例) であった。年齢別の有害事象の発現率は、65 歳以上で 28.2% (11/39 例)、65 歳未満で 35.7% (5/14 例) であり、加齢による有害事象発現率の増加傾向は認められなかった。

(2) 重篤な有害事象

死亡にいたった有害事象、その他の重篤な有害事象、投与中止にいたった有害事象はいずれも認めら

Table 8. Adverse events and their incidence rates

System organ class and preferred term	Adverse events N = 53			Drug-related adverse events N = 53		
	n	Events	% *	n	Events	% *
Total	16	21	30.2	5	5	9.4
Gastrointestinal disorders	5	6	9.4	2	2	3.8
Abdominal distension	1	1	1.9	1	1	1.9
Diarrhoea	1	1	1.9	1	1	1.9
Nausea	2	2	3.8	0	0	0.0
Anal haemorrhage	1	1	1.9	0	0	0.0
Faeces soft	1	1	1.9	0	0	0.0
General disorders and administration site conditions	2	3	3.8	1	1	1.9
Malaise	1	1	1.9	1	1	1.9
Oedema peripheral	1	1	1.9	0	0	0.0
Xerosis	1	1	1.9	0	0	0.0
Infection and infestation	2	2	3.8	0	0	0.0
Gastroenteritis	1	1	1.9	0	0	0.0
Oral herpes	1	1	1.9	0	0	0.0
Investigation	4	4	7.5	2	2	3.8
Aspartate aminotransferase increase	1	1	1.9	0	0	0.0
Eosinophil count increased	2	2	3.8	1	1	1.9
Blood urine present	1	1	1.9	1	1	1.9
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3	3	5.7	0	0	0.0
Back pain	2	2	3.8	0	0	0.0
Joint swelling	1	1	1.9	0	0	0.0
Psychiatric disorders	1	1	1.9	0	0	0.0
Insomnia	1	1	1.9	0	0	0.0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	1	1	1.9	0	0	0.0
Chronic obstructive pulmonary disease	1	1	1.9	0	0	0.0
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	1	1.9	0	0	0.0
Pruritus	1	1	1.9	0	0	0.0

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

れなかった。

(3) 副作用

有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現率は、9.4%（5/53例）であった。認められた副作用は、腹部膨満（1例）、下痢（1例）、倦怠感（1例）、好酸球数増加（1例）、尿潜血陽性（1例）であり、いずれの事象も重症度は「軽度」であった。年齢別では、65歳以上の高齢者に認められた副作用は2.6%（1/39例）、65歳未満では28.6%（4/14例）であり、加齢による副作用発現率の増加傾向は認められなかった。

III. 考察

今回われわれは、細菌性の市中呼吸器感染症におけるLSFX 75 mg 1日1回投与の有効性および安全性を検討することを目的として、慢性呼吸器病変の二次感染および急性気管支炎患者におけるLSFXの一般臨床試験を実施した。

慢性呼吸器病変の二次感染では、主要評価項目であるTOC時の治癒率は86.8%であり、基礎疾患や合併症の有無、年齢によらず総じて高い臨床効果が確認された。副次評価項目であるEOT時の有効率は92.1%であり、投与終了時点で「有効」と判断された患者のうち1例で再発・再燃が認められたものの、大半の患者で投与終了時点からの高い臨床効果の持続が確認された。評価基準や評価時期が多少異なるために直接的な比較はできないが、同系統の薬剤で報告されている慢性呼吸器病変の二次感染患者に対する臨床効果は、garenoxacin (GRNX) で投与終了7日後83.7% (103/123例)、投与終了時87.8% (108/123例)¹⁰⁾、moxifloxacinで投与終了7日後83.6% (51/61例)、投与終了時87.7% (57/65例)¹¹⁾、sitafloxacin (STFX) で投与終了時88.5% (46/52例)¹²⁾、levofloxacinで投与終了時100% (28/28例)¹³⁾であり、LSFXは同系統の薬剤に匹敵する治療効果

を示すと考えられた。また、被験者別の微生物学的効果（菌消失率）においても本剤は84.0%と良好な菌消失率を示し、この結果は *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* などの主要原因菌に対するLSFXの強力な抗菌活性²⁾と良好な肺移行性⁴⁾が反映されたものと考えられた。

急性気管支炎においては、主要評価項目であるEOT時の有効率は92.3%と投与終了時点から高い臨床効果を示し、TOC時においても全例で再発・再燃は認められなかった。被験者別の微生物学的効果（菌消失率）は6/8例、主要原因菌のLSFXに対するMICは概ね良好であり、LSFXは急性気管支炎に対しても優れた治療効果を示すと考えられた。なお、急性気管支炎の患者で「無効」と判定された1例の原因菌は *M. pneumoniae* であった。本試験では非定型病原体を原因菌とする患者は全体で4例と少なかったものの、市中肺炎を対象とした臨床試験において、*M. pneumoniae* 感染を含む非定型肺炎に対し本剤は高い非定型病原体治療効果（治癒率93.2%, 41/44例）を示すことが確認されている〔日化療会誌 2020; 68 (S-1): 41-54〕。なお当該無効例も、投与終了時点で基準を満たす程度の改善は認められなかったものの、その後追加治療なしで病態は改善している。

本試験で認められた有害事象および副作用の発現率は、それぞれ30.2% (16/53例), 9.4% (5/53例)であった。既存のキノロン系抗菌薬で報告の多い胃腸障害¹⁴⁾は、下痢と腹部膨満が各1例に認められたのみであり、その他キノロン系抗菌薬で懸念される血糖低下や肝機能障害などの副作用¹⁵⁾はいずれも認められなかった。本試験では、被験者全体の74.5% (38/51例)が65歳以上の高齢者であった。一般に高齢者は加齢に伴う臓器機能、生理機能、免疫機能の低下に加え、多様な疾患を有するために易感染性で感染症が難治化するケースが多く、さらに複数薬剤の併用や薬物動態が異なることにより副作用が発現しやすい^{16,17)}。しかし、本試験では高齢者と非高齢者間で臨床効果および有害事象・副作用の発現率にいずれも大きな差は認められなかったことから、LSFXは高齢者や基礎疾患を有するこれらの患者層においても総じて高い有効性および安全性を有する可能性が示された。

喀痰は、気管支粘膜とともに細菌の主な感染部位

であり、その薬物濃度は抗菌薬の有効性を予測するうえで有用な情報とされている^{18,19)}。本試験で採取された喀痰中のLSFX濃度は、1.00~2.67時間で0.167~2.01 $\mu\text{g/g}$ (n=36)、喀痰/血漿濃度比は0.613 \pm 0.289であった。喀痰中LSFX濃度は主要原因菌のMIC₉₀を上回っていることから²⁾、良好な治療効果が期待できると考えられた。同系統の薬剤における喀痰移行比は、GRNXが400 mg投与後3~24時間で0.491~0.536 (n=5)²⁰⁾、STFXが100 mg投与後0.23~8時間で0.48 (n=4)²¹⁾であり、LSFXはこれらの薬剤と同等程度の移行性を示しており、本剤の有効性を裏付けるものと考えられる。

以上の成績から、LSFX 75 mg経口剤の1日1回投与は、高齢者を含む慢性呼吸器疾患患者や急性気管支炎患者に対して優れた有効性が期待でき、安全性にも大きな問題がないことから、市中の呼吸器感染症治療薬として有用な薬剤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、試験実施当時の所属）。

おびひろ呼吸器科内科病院 菅原好孝、独立行政法人国立病院機構仙台医療センター 三木祐、公益財団法人宮城厚生協会坂総合病院 高橋洋、独立行政法人国立病院機構茨城東病院 斎藤武文、医療法人社団明芳会板橋中央総合病院 高尾匡、社会福祉法人同愛記念病院財団同愛記念病院 黨康夫、地方独立行政法人神奈川立病院機構神奈川立循環器呼吸器病センター 萩原恵里、医療法人社団こうかん会こうかんクリニック 宮尾直樹、日本赤十字社長岡赤十字病院 西堀武明、市川医院 市川卓郎、独立行政法人国立病院機構天竜病院 早川啓史、市立岸和田市民病院 加藤元一、独立行政法人国立病院機構南岡山医療センター 河田典子、坂出市立病院 中村洋之、産業医科大学病院 矢寺和博、医療法人清和会長田病院 木下正治、社会福祉法人恩賜財団済生会支部福岡県済生会二日市病院 末安禎子、医療法人西福岡病院 原田泰子、社会医療法人大成会福岡記念病院 向野賢治、社会医療法人青洲会福岡青洲会病院 杉本幸弘、長崎大学病院 宮崎泰可、地方独立行政法人佐世保市総合医療センター 福田雄一、日本赤十字社長崎原爆諫早病院 福島喜代康、独立行政法人国立病院機構沖繩病院 比嘉太

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。河野茂は本試験の医学専門家として、三木誠、三笠桂一、迎寛、門田淳一、藤田次郎は調整医師として、堀誠治、柳原克紀、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。永楽智彦は杏林製薬株式会社の社員である。

文献

- 1) 日本感染症学会・日本化学療法学会 JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 呼吸器感染症 WG：JAID/JSC 感染症治療ガイドライン—呼吸器感染症—。日化療会誌 2014; 62: 1-109
- 2) Kishii R, Yamaguchi Y, Takei M: *In vitro* activities and spectrum of the novel fluoroquinolone lascufloxacin (KRP-AM1977). *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e00120-17
- 3) 三木 誠, 渡辺 彰：レスピラトリーキノロンの使い分け。化療の領域 2010; 26: 127-35
- 4) Furuie H, Tanioka S, Shimizu K, Manita S, Nishimura M, Yoshida H: Intrapulmonary pharmacokinetics of lascufloxacin in healthy adult volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e02169-17
- 5) Totsuka K, Sesoko S, Fukase H, Ikushima I, Odajima M, Niwayama Y: Pharmacokinetic study of lascufloxacin in non-elderly healthy men and elderly men. *J Infect Chemother* 2020; 26: 231-9
- 6) 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
- 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。日化療会誌 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) 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: 764-78
- 10) 小林宏行, 谷川原祐介, 渡辺 彰, 青木信樹, 佐野靖之, 小田切繁樹, 他：慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした garenoxacin の臨床第 III 相試験—PK/PD 試験—。日化療会誌 2007; 55(S-1): 144-61
- 11) 小林宏行, 青木信樹, 二木芳人, 渡辺 彰, 河合 伸, 小田切繁樹, 他：呼吸器感染症に対する BAY 12-8039 (moxifloxacin) の第 III 相臨床試験。日化療会誌 2005; 53(S-3): 47-59
- 12) 小林宏行, 渡辺 彰, 中田紘一郎, 和田光一, 二木芳人, 河野 茂：呼吸器感染症に対する sitafloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。日化療会誌 2008; 56(S-1): 36-48
- 13) 河野 茂, 渡辺 彰, 青木信樹, 二木芳人, 門田淳一, 藤田次郎, 他：呼吸器感染症に対する levofloxacin 500 mg 1 日 1 回投与の臨床効果。日化療会誌 2009; 57(S-2): 20-33
- 14) Owens R C Jr, Ambrose P G: Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 2): S144-57
- 15) 堀 誠治：安全性から見た抗菌薬。Yakugaku Zasshi 2011; 131: 1423-8
- 16) 日本老年医学会 日本医療研究開発機構研究費・高齢者の薬物治療の安全性に関する研究研究班編：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, メジカルビュー社, 東京, 2015
- 17) 河野 茂：高齢者の感染症と抗菌薬の投与方法。日老医誌 2011; 48: 626-9
- 18) Baldwin D R, Honeybourne D, Wise R: Pulmonary disposition of antimicrobial agents: methodological considerations. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1171-5
- 19) 渡辺 彰：Breakpoint から見た抗菌薬の肺組織・喀痰移行測定の意義。化療の領域 1994; 10: 470-6
- 20) 渡辺 彰, 新妻一直, 武田博明, 青木信樹：慢性呼吸器疾患の二次感染患者における garenoxacin の喀痰移行性試験。日化療会誌 2007; 55(S-1): 162-8
- 21) 二木芳人, 青木信樹, 鈴木賢二, 松本哲朗：外来治療におけるシタフロキサシンの位置づけ。Jpn J Antibiot 2009; 62: 179-93

Open-label study of lascufloxacin for secondary infections in patients with chronic pulmonary diseases and patients with acute bronchitis

Makoto Miki¹⁾, Keiichi Mikasa²⁾, Junichi Kadota³⁾, Hiroshi Mukae⁴⁾,
Jiro Fujita⁵⁾, Seiji Hori⁶⁾, Katsunori Yanagihara⁷⁾, Kazuhiro Tateda⁸⁾,
Kyoichi Totsuka⁹⁾, Tomohiko Eiraku¹⁰⁾ and Shigeru Kohno¹¹⁾

¹⁾ Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Sendai Hospital, 2-43-3 Yagiyamahoncho, Taihaku-ku, Sendai, Miyagi, Japan

²⁾ Nara Koseikai Hospital
(Past: Center for Infectious Diseases, Nara Medical University)

³⁾ Oita University Hospital

⁴⁾ Department of Respiratory Medicine, Unit of Basic Medical Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁵⁾ Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

⁶⁾ Department of Infection Control, Jikei University Hospital

⁷⁾ Department of Laboratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

⁸⁾ Department of Microbiology and Infectious Disease, Toho University School of Medicine

⁹⁾ Department of Internal Medicine, Kita-tama Hospital

¹⁰⁾ Clinical Development Center, Kyorin Pharmaceutical

¹¹⁾ Nagasaki University

To investigate the efficacy and safety of lascufloxacin (LSFX) for secondary infections in patients with chronic pulmonary diseases and for acute bronchitis, we conducted this multicenter, open-label, non-comparative study. Oral LSFx 75 mg was prescribed once daily for 7 days.

Clinical efficacy: For secondary infections in patients with chronic pulmonary diseases, the cure rate at test-of-cure (TOC) as the primary endpoint was 86.8% (33/38). In regard to the secondary endpoints, the clinical efficacy rates on Day 3 and at end-of-treatment (EOT) were 86.8% (33/38) and 92.1% (35/38), respectively. For acute bronchitis, the cure rate at TOC as the primary endpoint was 92.3% (12/13) and the clinical efficacy rates on Day 3 and at EOT as the secondary endpoints were 69.2% (9/13) and 92.3% (12/13), respectively.

Microbiological effect: Microbiological effect by subject (bacterial eradication rate) was achieved in 84.0% (21/25) of patients of chronic pulmonary diseases with secondary infections and in 6 out of 8 patients with acute bronchitis.

Drug concentrations in the sputum: The LSFx concentrations in sputum reached 0.167-2.01 $\mu\text{g/g}$ ($n=36$) at 1.00-2.67 hours after the intake of the antibiotic, and the sputum-to-plasma penetration ratio was 0.613 ± 0.289 . It was confirmed that the concentrations in the sputum exceeded the MIC_{90} for the principal isolates of the causative microorganisms in this study.

Safety: The incidences of adverse events (AEs) and adverse drug reactions were 30.2% (16/53) and 9.4% (5/53), respectively. There were no cases of death or serious AEs.

From these results, we concluded that LSFx is effective for respiratory infections, such as secondary infections in patients with chronic pulmonary diseases and acute bronchitis; no major safety problems associated with the use of the drug were identified either.