

## 【臨床試験】

## 呼吸器感染症患者における telithromycin の有効性、安全性および薬物動態の検討

渡辺 彰<sup>1)</sup>・二木 芳人<sup>2)</sup>・青木 信樹<sup>3)</sup>・小田切繁樹<sup>4)</sup>・河野 茂<sup>5)</sup><sup>1)</sup>東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野\*<sup>2)</sup>川崎医科大学呼吸器内科<sup>3)</sup>信楽園病院内科<sup>4)</sup>小田切呼吸器科クリニック (元: 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科)<sup>5)</sup>長崎大学医学部第二内科

呼吸器感染症患者を対象として、新規ケトライド系経口抗生物質 telithromycin (TEL) の有効性、安全性および薬物動態を3つの臨床試験を通じて検討した。第Ⅱ相一般臨床試験(7日間投与試験)ではTELの有効性および安全性をTEL 600 mg 1日1回7日間投与で検討した。次いで第Ⅱ相臨床薬理試験(臨床薬理試験)では、TEL 600 mg 1日1回7日間投与におけるTELの喀痰中濃度を7日間経時的に測定し、主としてTEL 600 mg投与の妥当性について検討した。さらに、第Ⅲ相一般臨床試験(5日間投与試験)では投与方法を7日間投与試験と同様としたが、投与期間を5日間に短縮しTELの有効性、安全性および新たに最終評価(治療成功率)を評価項目に加え検討した。

## 1. 臨床効果・最終評価

7日間投与試験、臨床薬理試験および5日間投与試験の臨床効果は、それぞれ23/25(92.0%)、6/7および89/96(92.7%)であった。また、5日間投与試験の最終評価(治療成功率)は83/97(85.6%)であった。7日間および5日間投与試験でペニシリンまたはマクロライド耐性の肺炎球菌が原因菌と判定された10例における臨床効果はすべて「有効」であった。

## 2. 細菌学的効果

7日間投与試験、臨床薬理試験および5日間投与試験の細菌学的効果は、それぞれ6/8、1/3および37/43(86.0%)であった。

## 3. 薬物動態

TELの喀痰中および血漿中の最高濃度(平均値)は、それぞれ8.45 μg/mLおよび1.78 μg/mLであり、喀痰中への平均移行率(最高喀痰中濃度/最高血漿中濃度)は4.75であった。

## 4. 安全性

7日間および5日間投与試験の副作用発現率は、それぞれ13/29(44.8%)、41/119(34.5%)であった。臨床薬理試験では副作用は発現しなかった。比較的発生頻度が高かった副作用は、消化管障害および肝臓・胆管系障害であり、いずれも軽度～中等度で、後遺症なく回復あるいは軽快した。

3試験の結果より、TELは呼吸器感染症に対して優れた有用性および喀痰への良好な移行を示し、呼吸器感染症に対して600 mg 1日1回5日間投与で臨床的にきわめて有用性の高い薬剤と考えられた。

**Key words:** telithromycin, ketolides, 呼吸器感染症, 喀痰移行, 臨床試験

アベンティスファーマ社が開発した新規のケトライド系経口抗生物質 telithromycin (TEL) は、グラム陽性菌、非定型病原菌および一部のグラム陰性菌を含めた幅広い抗菌スペクトルを有し、*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* に対して殺菌的作用を有する<sup>1-3)</sup>。また、マクロライド系抗生物質と異なり、マクロライド誘導耐性株に対して強い抗菌力を示す。さらに、近年増加傾向にあるペニシリン耐性およびマクロライド耐性株を含む多剤耐性肺炎球菌に対して抗菌活性を示す<sup>4-7)</sup>。

今回、われわれは、第Ⅰ相試験の結果にもとづき、また、

日本化学療法学会による「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>8)</sup>にしたがい、呼吸器感染症患者を対象にTEL 600 mg 1日1回、7日間投与の有効性および安全性を瀬踏みに検討した。次いで、TEL 600 mg 1日1回投与の妥当性の検討のため、慢性呼吸器疾患の感染増悪患者を対象に喀痰中および血漿中の本薬の濃度を測定した。さらに、用量確認試験の結果を得た後に、海外では肺炎を除く呼吸器感染症を対象とした比較試験においてTEL 5日間投与で十分な効果が認められていることもふまえて、呼吸器感染症患者を対象としてTEL 600 mg 1日1回5日間経口投与で

\*宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1

の有効性および安全性を検討したので、これらの結果を報告する。

なお、実施した3試験は各医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、平成9年3月27日より施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」(平成9年厚生省令第28号) を遵守した。

## I. 対象と方法

### 1. 対象疾患および対象症例

#### 1) 対象疾患

7日間投与試験および5日間投与試験における対象疾患は、TEL感受性の細菌およびマイコプラズマ属、クラミジア属、レジオネラ属によると推定される急性上気道感染症 (急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性咽喉頭炎、急性気管支炎)、肺炎、慢性呼吸器疾患 (慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、肺気腫、肺線維症、気管支喘息など) の感染増悪とした。

臨床薬理試験においてはTEL感受性の細菌によると推定される慢性呼吸器疾患 (慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎、肺気腫、肺線維症、気管支喘息など) の感染増悪患者を対象とした。

#### 2) 対象症例

組み入れに適格とされたのは、16歳以上の外来または入院患者で (7日間投与試験および臨床薬理試験では年齢上限を75歳未満とした)、「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>9)</sup>の「臨床症状・所見に関する選択基準」および「感染症の重症度判定基準」に合致した軽症～中等症の患者とした。なお、治験開始にさきだっては、患者に治験の内容を十分に説明し、文書による治験参加の同意を得た。

### 2. 投与方法

7日間投与試験および臨床薬理試験はTEL 200 mg (力価)錠を1回3錠、計600 mgを1日1回朝食後に経口投与し、投与期間は最長7日間とした。5日間投与試験はTEL 300 mg (力価)錠を1回2錠、計600 mgを1日1回朝食後に経口投与し、投与期間は最長5日間とした。

### 3. 併用薬剤・処置

本薬の投与期間中は、他の全身投与抗菌薬や副腎皮質ステロイド剤、 $\gamma$ -グロブリン製剤およびコロニー刺激因子製剤の併用は禁止とした。抗炎症剤、解熱鎮痛剤の併用は原則として禁止としたが、患者の利益性のために頓服での使用のみ可とした。また、マクロライド系抗菌薬との相互作用により併用禁忌とされている薬剤の併用は禁忌とした。消炎酵素剤は、臨床薬理試験において本剤の喀痰中濃度に影響をおよぼす可能性があると考えられたため併用禁忌とした。

### 4. 調査項目および時期

#### 1) 患者背景

投与開始日に性別、年齢、入院・外来の別、感染症の

重症度、既往歴、合併症、前治療歴、併用薬などについて調査した。

#### 2) 症状・所見

7日間投与試験および臨床薬理試験では、投与開始日、3日後、投与終了・中止時および14日後、5日間投与試験では投与開始日、投与終了・中止時および投与開始14～28日後に調査することとした。観察項目は、急性気道感染症 (急性扁桃炎、急性咽頭炎、急性咽喉頭炎) では、体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、咽頭痛、咽頭発赤、咽頭腫脹および膿苔・膿栓子とした。急性気管支炎、肺炎および慢性呼吸器疾患の感染増悪では、体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、脱水症状、チアノーゼ、胸痛および胸部ラ音を調査項目とした。

#### 3) 胸部X線検査

肺炎については、7日間投与試験では投与開始日、3日後および投与終了・中止時、5日間投与試験では投与開始日および投与終了・中止時に胸部X線検査を行い、「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>9)</sup>の胸部X線陰影点数判定基準にしたがって、胸部X線陰影点数を判定した。5日間投与試験では投与開始14～28日後にも必要に応じて実施することとした。

急性気道感染症は投与開始日、慢性呼吸器疾患の感染増悪患者に関してはTEL投与前後に胸部X線検査を実施した。

#### 4) 細菌学的検査

TEL投与前後に患者から細菌学的検査のための検体 (喀痰、気道分泌物など) を採取し、各試験実施施設あるいは集中測定施設 (株式会社三菱化学ビーシーエル) にて喀痰の塗抹・グラム染色、細菌の分離同定を行った。各試験実施施設で分離した推定原因菌および推定交代菌については、集中測定施設で細菌の再同定を行い、TELを含む各種抗菌薬の感受性 (MIC) をNCCLS法に準じて測定した。

#### 5) 臨床検査

##### (1) 一般臨床検査

臨床検査の項目は、一般血液学的検査 (赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類)、生化学的検査 (AST (GOT)、ALT (GPT)、 $\gamma$ -GTP、LDH、ALP、総ビリルビン、総コレステロール、BUN、アルブミン、血清クレアチニン、尿酸、総蛋白、アミラーゼ、グルコース、リン脂質)、尿検査 (糖、蛋白、沈渣)、CRP、赤沈 (1時間値)、寒冷凝集反応および動脈血ガスとし、実施時期は7日間投与試験および臨床薬理試験では、投与開始日、3日後および投与終了・中止時、5日間投与試験では投与開始日および投与終了・中止時に実施することとした。

##### (2) マイコプラズマ、クラミジア、レジオネラ検査

肺炎および急性気道感染症では、マイコプラズマ、クラミジアあるいはレジオネラによる感染症を診断するた

め、TEL投与前後に血清抗体価の測定を実施し、その他の検査項目（分離培養、遺伝子検出（PCR）、抗原検出（尿中抗原検査））についても必要に応じて実施することとした。

7日間投与試験では、マイコプラズマおよびクラミジアの検査を株式会社三菱化学ビーシーエル、レジオネラの検査を琉球大学医学部第一内科で行い、5日間投与試験ではマイコプラズマ、クラミジアおよびレジオネラの検査を株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて集中測定した。

#### 6) 有害事象

有害事象は、同意取得後から投与終了・中止時まで随時確認した。また、これ以降に認められた有害事象のうち、TELとの因果関係が否定できない有害事象が発現した場合には、原則としてその事象が消失するまで追跡調査を行うこととした。

#### 7) 喀痰中および血漿中のTEL濃度

臨床薬理試験では、TELの喀痰中濃度を測定するために、投与開始日から7日後までの毎日、投与開始から就寝時までの喀痰を1時間ごとに随時蓄痰し測定した。また、血漿中TEL濃度を投与開始日の投与前、3日後の投与前および投与1, 2, 4, 6, 8時間後、ならびに4日後の投与前に採血し測定した。採取した喀痰はガラス容器中に測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ で保存した。血液は各採血時点にヘパリンナトリウム入りの真空採血管に採取し、ただちに $4^{\circ}\text{C}$ 、3,000 rpmで10分間遠心分離し、分離した血漿を測定時まで $-20^{\circ}\text{C}$ で保存した。喀痰および血漿中のTEL濃度は、株式会社三菱化学ビーシーエルにおいてbioassayにより測定した。

### 5. 評価方法

#### 1) 臨床効果

臨床効果判定は「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>8)</sup>の臨床効果判定基準にしたがった。7日間投与試験および臨床薬理試験は3日後と投与終了・中止時に、5日間投与試験は投与終了・中止時に臨床効果を「有効」、「無効」および「判定不能」の3段階で判定した。なお、5日間投与試験では最終評価時として投与開始14~28日後に「治療成功: 症状・所見の消失または改善が認められ、かつ最終評価時点までに原疾患に対して抗菌薬（全身投与）が追加されなかった場合」、「治療成功せず: 症状・所見の改善が認められない場合、または症状・所見の消失が認められたが、最終評価時点までに原疾患に対して抗菌薬（全身投与）が追加投与された場合」、「不明: 最終観察日に来院がないなど、症状・所見の観察ができない場合」および「判定不能: 症状・所見の消失または改善が認められたが、最終評価時点までに原疾患以外に対して治験薬以外の抗菌薬（全身投与）が投与された場合」の4段階で最終評価を行った。

#### 2) 細菌学的効果

TEL投与前後の細菌学的検査結果から、細菌学的効果を「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>8)</sup>にしたがい「消失または推定消失」、「減少または一部消失」、「菌交代現象」、「菌交代症」、「存続または再出現（一時的消失）」、「重複感染」および「判定不能」の7段階で判定した。

#### 3) 安全性

同意取得後から投与終了・中止時まで新たに発現または悪化したすべての症状・徴候（臨床検査値の異常変動を含む）を有害事象とした。また、これ以降に認められた有害事象のうち、TELとの因果関係が否定できない有害事象についても報告した。有害事象の重症度は「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>9)</sup>にしたがって判定した。また、本薬との因果関係を、「明らかに関連あり」、「たぶん関連あり」、「関連なしとはいえない」および「関連なし」の4段階で判定し、「関連なし」以外の判定、すなわち本薬との因果関係が否定できない有害事象は副作用とした。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

各試験の症例構成をTable 1に示した。

7日間投与試験は32例が登録された。全例でTELが1回以上投与されたため、安全性解析対象症例は32例とした。このうち除外基準に抵触（2例）、選択基準不適合（1例）、中止時観察項目欠測（2例）、併用禁止薬である副腎皮質ステロイド剤使用（1例）、用法・用量違反（1例、中止例）の合計7例が除外され、臨床評価解析対象症例は25例となった。投与前後で適切に細菌学的検査が実施された細菌学的効果解析対象症例は8例であった。中止例は3例であり、用法・用量違反（分3で処方、投与3日後に用法違反が判明し中止）、有害事象（ALT（GPT）上昇、投与3日後に中止）および原疾患（細菌性肺炎）の悪化がそれぞれ1例であった。

5日間投与試験は120例が登録され、全例で1回以上TELが投与されたため、安全性解析対象症例は120例（急性気道感染症群60例、肺炎30例、慢性呼吸器疾患の感染増悪30例）とした。このうち、投与終了時の臨床効果判定に必要な評価項目が観察および測定されていないなどの臨床評価判定にかかわる条件を満たさなかった24例が除外され、臨床評価解析対象症例は96例（急性気道感染症群47例、肺炎26例、慢性呼吸器疾患の感染増悪23例）となった。臨床評価解析対象症例のうち全例で適切に細菌学的検査が実施されたため、細菌学的効果解析対象症例は96例となった。また、投与開始日および最終観察日に症状・所見などが観察された最終評価解析対象症例は98例（急性気道感染症群48例、肺炎26例、慢性呼吸器疾患の感染増悪24例）であった。中止・脱落例は10例で、その内訳は有害事象（2

Table 1. Populations analyzed

Study	Population	Diagnosis*			Total
		I	II	III	
Open study 7 days	registered	6	19	7	32
	safety analysis set	6	19	7	32
	clinical efficacy analysis	4	15	6	25
	bacteriological efficacy analysis				8
Open study 5 days	registered	60	30	30	120
	safety analysis set	60	30	30	120
	clinical efficacy analysis	47	26	23	96
	treatment success analysis	48	26	24	98
	bacteriological efficacy analysis	47	26	23	96
Pharmacokinetic study	registered			8	8
	safety analysis set			7	7
	drug concentration analysis			7	7
	clinical efficacy analysis			7	7
	bacteriological efficacy analysis			3	3

\*Diagnosis I : acute upper respiratory tract infections

Diagnosis II : pneumonia

Diagnosis III : acute exacerbation of chronic respiratory diseases

例), 不変または悪化 (1 例), 同意撤回 (1 例), 来院せず (2 例), 選択基準不適合または除外基準抵触 (2 例), 患者の都合 (2 例) であった。

臨床薬理試験には 8 例が登録され, 全例で 1 回以上 TEL が投与されたが, 1 例で原資料が確認できず除外され, 臨床評価解析対象症例および安全性解析対象症例はいずれも 7 例 (慢性気管支炎の感染増悪 1 例, 気管支拡張症の感染増悪 4 例, びまん性汎細気管支炎の感染増悪 1 例, 硬化性肺結核の感染増悪 1 例) となった。適切に細菌学的検査が実施された症例は 3 例であった。中止例はなかった。

## 2. 患者背景

患者背景を Table 2 に示した。

## 3. 臨床効果

### 1) 投与終了時 (中止時) の臨床効果

各試験における投与終了時または中止時の臨床効果を Table 3 に示した。

臨床効果は, 7 日間投与試験, 臨床薬理試験および 5 日間投与試験においてそれぞれ 23/25 (92.0%), 6/7 および 89/96 (92.7%) であった。急性上気道感染症の臨床効果は, 7 日間および 5 日間投与試験においてそれぞれ 4/4, 45/47 (95.7%) であった。肺炎の臨床効果は, 7 日間および 5 日間投与試験においてそれぞれ 13/15 (86.7%), 23/26 (88.5%) であった。

### 2) 最終評価時の治療成功率

5 日間投与試験における最終評価時の治療成功率を Table 4 に示す。治療成功率は全体で 83/97 (85.6%) であった。対象疾患別の治療成功率は, 急性気道感染症が 46/48 (95.8%), 肺炎が 20/26 (76.9%), 慢性呼吸器疾患の感染増悪が 17/23 (73.9%) であった。

### 3) 原因菌別臨床効果および治療成功率

原因菌別の臨床効果を Table 5 に示す。主要原因菌の *S. pneumoniae* 感染例に対する臨床効果は 7 日間投与試験および 5 日間投与試験においてそれぞれ, 1/1 および 12/13 (92.3%), 5 日間投与試験における治療成功率は 11/12 (91.7%) であった。また, *H. influenzae* 感染例に対する臨床効果は 7 日間投与試験, 臨床薬理試験および 5 日間投与試験においてそれぞれ, 5/6, 2/3 および 9/10 (90.0%) であり, 5 日間投与試験における治療成功率は 9/10 (90.0%) であった。

## 4. 細菌学的効果

### 1) 消失率

細菌学的効果を Table 6 に示した。消失率 (「消失または推定消失」+「菌交代現象」)/(解析対象例-「判定不能」) は 7 日間試験, 臨床薬理試験および 5 日間投与試験でそれぞれ 6/8, 1/3 および 37/43 (86.0%) であった。

### 2) 原因菌別菌消失率

投与前に分離された原因菌別の菌消失率を Table 7 に示した。7 日間投与試験においては, 細菌学的効果解析対象 8 例から分離された原因菌 9 株のうち 7 株が TEL 投与後に消失した。5 日間投与試験では細菌学的効果解析対象 96 例から分離された原因菌 49 株中 41 株が消失した (消失率 83.7%)。また, 好気性グラム陽性菌の消失率は 29/31 (93.5%) であり, 主要原因菌の消失率は *S. pneumoniae* 12/13 (92.3%), *Staphylococcus aureus* 10/11 (90.9%), *Streptococcus pyogenes* 4/4 であった。好気性グラム陰性菌の消失率は 11/17 (64.7%) であり, 主要原因菌の消失率は *H. influenzae* 6/10 (60.0%), *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 4/4 であった。

Table 2. Frequency distribution/descriptive statistics of demographics

Study		Open study 7 days (25 cases)		Open study 5 days (96 cases)		Pharmacokinetic study (7 cases)
		cases	%	cases	%	
Number of cases and %						cases
Sex	male	17	68.0	61	63.5	3
	female	8	32.0	35	36.5	4
Age (yr)	16~29	3	12.0	20	20.9	0
	30~49	8	32.0	28	29.2	3
	50~64	4	16.0	8	8.3	2
	65~74	10	40.0	26	27.1	2
	75~	0	0.0	14	14.6	0
	<65	15	60.0	56	58.3	5
	65≤	10	40.0	40	41.7	2
	mean ± S. D.	52.7 ± 17.7		51.4 ± 21.35		55.9 ± 12.44
	minimum	16		19		38
	maximum	73		89		69
In patient or out patient status	inpatient	12	48.0	20	20.8	7
	outpatient	11	44.0	71	74.0	0
	out→in	2	8.0	5	5.2	0
Diagnosis	acute upper respiratory tract infection	4	16.0	47	49.0	
	acute tonsillitis	1		10		
	acute pharyngitis	0		9		
	acute pharyngolaryngitis	0		7		
	acute bronchitis	3		21		
	pneumonia	15	60.0	26	27.1	
	Bacterial pneumonia	5		15		
	Atypical pneumonia	1		1		
	Mycoplasma pneumonia	1		6		
	Chlamydia pneumonia	6		2		
	Legionella pneumonia	1		0		
	Bacterial + Chlamydia pneumonia	1		1		
	Bacterial + Legionella pneumonia	0		1		
	acute exacerbation of chronic respiratory diseases	6	24.0	23	24.0	7
	chronic bronchitis	0		3		1
	bronchiectasis (BE)	3		7		4
	diffuse bronchiolitis	0		0		1
	bronchial asthma	1		0		0
	pulmonary emphysema (PE)	1		4		0
	pulmonary fibrosis	0		0		1
	interstitial pneumonia	0		1		0
	cirrhotic pulmonary tuberculosis	0		0		1
	obsolete pulmonary tuberculosis (OPT)	1		1		0
	sequela of pulmonary tuberculosis	0		2		0
	PE + pulmonary fibrosis	0		1		0
	PE + pneumoconiosis	0		1		0
PE + obsolete pulmonary tuberculosis	0		1		0	
PE + idiopathic interstitial pneumonia	0		1		0	
BE + PE + OPT + pneumoconiosis	0		1		0	
Infection severity	mild	8	32.0	39	40.6	1
	moderate	17	68.0	57	59.4	6
Medical history	no	18	72.0	59	61.5	2
	yes	7	28.0	37	38.5	5
Complication	no	9	36.0	39	40.6	3
	yes	16	64.0	57	59.4	4
Pre-study chemotherapy	no	19	76.0	82	85.4	7
	yes	6	24.0	14	14.6	0
Concomitant drug	no	2	8.0	20	20.8	0
	yes	23	92.0	76	79.2	7

Table 3. Clinical efficacy at end of treatment

Study	Disease	Efficacy rate assessment				Efficacy rate <sup>a)</sup>	
		effective	not effective	total	indeterminate	point estimate (%)	95% confidence interval
Open study 7 days	all diseases	23	2	25	0	92.0	79.4~100
	acute respiratory tract infection	4	0	4	0		
	pneumonia	13	2	15	0	86.7	
	Bacterial pneumonia	4	1	5	0		
	Atypical pneumonia	1	0	1	0		
	Mycoplasma pneumonia	1	0	1	0		
	Chlamydia pneumonia	6	0	6	0		
	Legionella pneumonia	1	0	1	0		
Bacterial + Chlamydia pneumonia	0	1	1	0			
acute exacerbation of chronic respiratory diseases	6	0	6	0	100.0		
Open study 5 days	all diseases	89	7	96	0	92.7	87.0~98.4
	acute upper respiratory tract infections	45	2	47	0	95.7	88.9~100.0
	pneumonia	23	3	26	0	88.5	74.3~100.0
	Bacterial pneumonia	13	0	15	0	86.7	66.1~100.0
	Atypical pneumonia	1	0	1	0		
	Mycoplasma pneumonia	5	0	6	0		
	Chlamydia pneumonia	2	0	2	0		
	Bacterial + Chlamydia pneumonia	1	0	1	0		
Bacterial + Legionella pneumonia	1	0	1	0			
acute exacerbation of chronic respiratory diseases	21	2	23	0	91.3	77.6~100.0	
Pharmacokinetic study	all diseases	6	1	7	0		
	acute exacerbation of chronic bronchitis	1	0	1	0		
	acute exacerbation of bronchiectasis	3	1	4	0		
	acute exacerbation of diffuse bronchiolitis	1	0	1	0		
	acute exacerbation of cirrhotic pulmonary tuberculosis	1	0	1	0		

<sup>a)</sup>Clinical efficacy rate = (no. of the subjects assessed as “effective”, for clinical efficacy assessment at 7 days or 5 days after treatment initiation, or discontinuation in the population)/(no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as “indeterminate”).

Table 4. Treatment success rates on the final observation day in open study of 5 days

Patient group	Treatment assessment				Clinical cure rate <sup>a)</sup>	
	cure	failure	total	indeterminate	%	95% C. I.
All diseases	83 (84.7%)	14 (14.3%)	97	1 (1.0%)	85.6	78.1~93.1
Acute upper respiratory tract infection	46 (95.8%)	2 (4.2%)	48	0 (0.0%)	95.8	89.1~100.0
Pneumonia	20 (76.9%)	6 (23.1%)	26	0 (0.0%)	76.9	58.8~95.0
Acute exacerbation of chronic respiratory diseases	17 (70.8%)	6 (25.0%)	23	1 (4.2%)	73.9	53.8~94.0

<sup>a)</sup>Clinical cure rate = (no. of the subjects assessed as "cured" for clinical final assessment at 14 to 28 days after treatment initiation in the population)/(no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate").

C. I.: confidence interval

Table 5. Clinical efficacy and treatment success rates by causative pathogens

Organism	Clinical efficacy rate <sup>a)</sup>			Clinical cure rate
	open study 7 days	open study 5 days	pharmacokinetic study	open study 5 days
<i>Staphylococcus aureus</i>	1/1	11/11 (100.0%)		11/11 (100.0%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		1/1		1/1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1/1	12/13 (92.3%)		11/12 (91.7%)
<i>Streptococcus pyogenes</i>		4/4		3/4
<i>Streptococcus, group C</i>		1/1		1/1
<i>Streptococcus, group G</i>		1/1		1/1
<i>Haemophilus influenzae</i>	5/6	9/10 (90.0%)	2/3	9/10 (90.0%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		2/2		2/2
<i>Klebsiella sp.</i>		1/1		1/1
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>		4/4		3/4
<i>Pantoea agglomerans</i>	1/1			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1/1	1/1		1/1

<sup>a)</sup>Clinical efficacy rate = (no. of the subjects assessed as "effective", for clinical efficacy assessment at 7 days or 5 days after treatment initiation, or discontinuation in the population)/(no. of subjects in the population) - (no. of subjects assessed as "indeterminate").

臨床薬理試験は細菌学的効果解析対象3例における原因菌はすべて *H. influenzae* で、1/3が消失または推定消失した。

### 3) 原因菌別薬剤感受性

5日間投与試験で分離された *S. pneumoniae* および *H. influenzae* に対する各種抗菌薬の薬剤感受性を Table 8 に示した。本薬の *S. pneumoniae* に対する感受性 (MIC<sub>90</sub>) は他の比較薬剤と比べもっとも強く 0.12 μg/mL であるのに対し、マクロライド系抗菌薬 (erythromycin (EM), clarithromycin (CAM)) の感受性 (MIC<sub>90</sub>) はいずれも >64 μg/mL であった。また、*H. influenzae* に対する本薬の感受性 (MIC<sub>90</sub>) は 2 μg/mL

であり、EM, CAM と比較して4倍強かった。

### 5. 耐性肺炎球菌に対する臨床効果

耐性肺炎球菌が分離された症例の一覧を Table 9 に示した。ペニシリン耐性肺炎球菌 (benzylpenicillin (PCG) の MIC<sub>90</sub> ≥ 2 μg/mL) または EM 耐性肺炎球菌 (EM の MIC<sub>90</sub> ≥ 1 μg/mL) が原因菌と判定された症例は、7日間投与試験および5日間投与試験で10例に認められ、10例の臨床効果はすべて「有効」、細菌学的効果もすべて消失であった。また、これらのペニシリン耐性肺炎球菌または EM 耐性肺炎球菌に対する TEL の感受性 (MIC) は 0.03~0.25 μg/mL であり、耐性菌は認められなかった。

Table 6. Bacteriological efficacy for patients

Study	Assessment of bacteriological efficacy <sup>a)</sup>								Bacteriological efficacy rate <sup>b)</sup>	
	I	II	III	IV	V	VI	total	not assessable	point estimate	95% C. I.
Open study 7 days	4	0	2	0	2	0	8	17	6/8	38.7~100.0
Open study 5 days	32	1	5	0	5	0	43	53	86.0% (37/43)	74.5~97.6
Pharmacokinetic study	1	0	0	2	0	0	3	0	1/3	0.0~100.0

<sup>a)</sup> Assessment I : eradication or presumptive eradication

II : decrease or partial eradication

III : microbial substitution

IV : superinfection

V : persistence, or reappearance (temporary eradication)

VI : multiple infection

<sup>b)</sup> Bacteriological efficacy rate = cases assessed as “eradication or presumptive eradication” + “microbial substitution” / (analyzed cases – “indeterminate” cases)

C. I.: confidence interval

Table 7. Eradication rates by causative pathogens

Study	Strain	Total	Eradicated	Eradication rate <sup>a)</sup>
Open study 7 days	aerobic gram-positive bacteria			
	<i>S. aureus</i>	1	1	
	<i>S. pneumoniae</i>	1	1	
	total	2	2	
	aerobic gram-negative bacteria			
	<i>H. influenzae</i>	5	3	
	<i>P. agglomerans</i>	1	1	
	total	6	4	
	atypical microorganism	<i>M. pneumoniae</i>	1	1
total	1	1		
Open study 5 days	aerobic gram-positive bacteria			
	<i>S. aureus</i>	11	10	90.9%
	<i>S. epidermidis</i>	1	1	
	<i>S. pneumoniae</i>	13	12	92.3%
	<i>S. pyogenes</i>	4	4	
	<i>Streptococcus</i> , group C	1	1	
	<i>Streptococcus</i> , group G	1	1	
	total	31	29	93.5%
	aerobic gram-negative bacteria			
	<i>H. influenzae</i>	10	6	60.0%
	<i>K. pneumoniae</i>	2	1	
	<i>Klebsiella</i> sp.	1	0	
	<i>M.(B.) catarrhalis</i>	4	4	
	total	17	11	64.7%
atypical microorganism	<i>M. pneumoniae</i>	1	1	
total	1	1		
total	49	41	83.7%	
Pharmacokinetic study	aerobic gram-negative bacteria			
	<i>H. influenzae</i>	3	1	
total	3	1		

<sup>a)</sup> Eradication rate = (Number of strains became undetectable after treatment) / (Number of strains isolated before treatment). Percentage is not displayed if the number of denominator is less than five.



Table 8. MIC distributions of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*

< <i>S. pneumoniae</i> > (n=12)																					
Drug	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )																		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	$\leq 0.001$	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
TEL				3		1	3	4	1										0.008-0.25	0.06	0.12
EM						2	1					2							0.03->64	>64	>64
CAM					1	2					1	1					2	5	0.015->64	64	>64
CFDN								4	1	2	2	1	1	1					0.12-8	0.5	4
LVFX										1	11								0.5-1	1	1
PCG						3	4	1		1	2	1							0.03-2	0.06	1
< <i>H. influenzae</i> > (n=8)																					
Drug	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )																		Range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
	$\leq 0.001$	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
TEL												8							2-2	2	2
EM												1	4	3					2-8	4	8
CAM												1	4	3					2-8	4	8
CFDN										3	3	2							0.5-2	1	2
LVFX						8													0.03-0.03	0.03	0.03

TEL: telithromycin, EM: erythromycin, CAM: clarithromycin, CFDN: cefdinir, LVFX: levofloxacin, PCG: benzylpenicillin

Tble 9. Efficacy in subjects with *Streptococcus pneumoniae* isolates resistant to benzylpenicillin and/or erythromycin

Study	Sex Age (yr)	Diagnosis Severity of infections	Antimicrobial usage		Treatment duration (days)	Causative pathogen				Clinical efficacy	Bacteriological efficacy	Treatment assessment		
			upper: prior treatment	lower: after treatment		MIC of <i>S. pneumoniae</i> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )							other pathogen prior treatment <sup>(*)</sup> microbial substitution	
			—	—		source	EM	PCG	TEL					
Open study 7 days	female 43	bacterial pneumonia moderate	Cefactor <sup>®</sup>	—	7	sputum <sup>a)</sup>	4	1	0.25		effective	eradication or presumed eradication	not performed	
	male 85	pulmonary emphysema moderate	—	—	5	sputum <sup>b)</sup>	2	0.06	0.06	<i>H. influenzae</i> <sup>(*)</sup> <i>E. aerogenes</i>	effective	microbial substitution	success	
Open study 5 days	male 77	bronchiectasis, pulmonary emphysema, obsolete pulmonary tuberculosis, pneumoconiosis moderate	—	—	5	sputum <sup>a)</sup>	>64	1	0.12		effective	eradication or presumed eradication	success	
	male 53	acute bronchitis moderate	Sawacillin <sup>®</sup>	—	5	sputum <sup>a)</sup>	2	1	0.12		effective	eradication or presumed eradication	success	
	male 65	pulmonary emphysema moderate	—	—	5	sputum <sup>a)</sup>	>64	0.03	0.06		effective	eradication or presumed eradication	success	
	male 70	pulmonary emphysema, pneumocoiosis moderate	—	—	5	sputum <sup>a)</sup>	>64	0.5	0.25		effective	eradication or presumed eradication	failure	
	female 74	chronic bronchitis mild	—	—	5	sputum <sup>a)</sup>	>64	0.06	0.06		effective	eradication or presumed eradication	indeterminate	
	male 20	acute bronchitis mild	—	Nofxan <sup>®</sup>	—	4	sputum <sup>a)</sup>	>64	2	0.12	<i>H. influenzae</i>	effective	microbial substitution	success
	female 41	bronchiectasis moderate	—	—	5	sputum <sup>a)</sup>	>64	0.03	0.12		effective	eradication or presumed eradication	success	
	male 73	bacterial pneumonia moderate	—	—	5	sputum <sup>a)</sup>	>64	0.12	0.03		effective	eradication or presumed eradication	success	

<sup>a)</sup>isolated at local laboratory, <sup>b)</sup>isolated at central laboratory  
EM: erythromycin, PCG: benzylpenicillin, TEL: telithromycin

## 6. 喀痰中および血漿中薬物濃度

## 1) 喀痰中および血漿中薬物濃度

TELの喀痰中および血漿中の最高濃度ならびに喀痰中への移行率をTable 10, 観察日ごとの各時間帯における平均喀痰中濃度の推移をFig. 1, 投与開始3日後の平均血漿中濃度推移をFig. 2に示した。TEL投与期間中の各症例の最高喀痰中濃度は2.62~12.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり, 3日後の各症例の最高血漿中濃度は0.61~2.84  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。また, TELの最高濃度の平均値 $\pm$ 標準偏差は, 喀痰中が $8.45 \pm 3.37 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 血漿中が $1.78 \pm 0.75 \mu\text{g}/\text{mL}$ であった。喀痰中への平均移行率(最高喀痰中濃度/最高血漿中濃度)は4.75であった。本薬投与期間中の観察日ごとの喀痰中濃度は, 前半で高く, 投与日数が長くなるにつれて症状改善とともに低くなる傾向がみられた。

## 2) 最高喀痰中濃度と有効性

臨床薬理試験における各症例の最高喀痰中TEL濃度と臨床効果および細菌学的効果の関係をTable 11に示した。臨床効果が「有効」と判定された6例における

Table 10. Maximum concentrations of telithromycin in sputum and plasma, and transfer ratios to sputum

Patient no.	Maximum concentration ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )		Transfer ratio (sputum/plasma)
	sputum	plasma	
1	2.62	0.61	4.32
2	10.80	1.55	6.97
3	12.00	2.84	4.23
4	10.40	2.30	4.52
5	5.38	2.26	2.38
6	7.98	1.19	6.71
7	10.00	1.71	5.85
Mean $\pm$ S. D.	$8.45 \pm 3.37$	$1.78 \pm 0.75$	4.75
Minimum	2.62	0.61	—
Median	10.00	1.71	—
Maximum	12.00	2.84	—
95% confidence interval*	5.34, 11.57	1.08, 2.48	3.39, 6.79

\*Confidence interval was calculated based on approximation to normal distribution

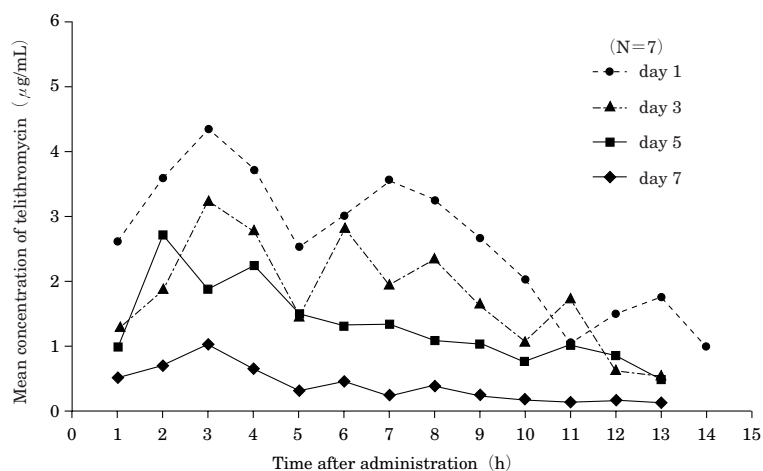


Fig. 1. Mean changes over time in sputum concentrations of telithromycin.

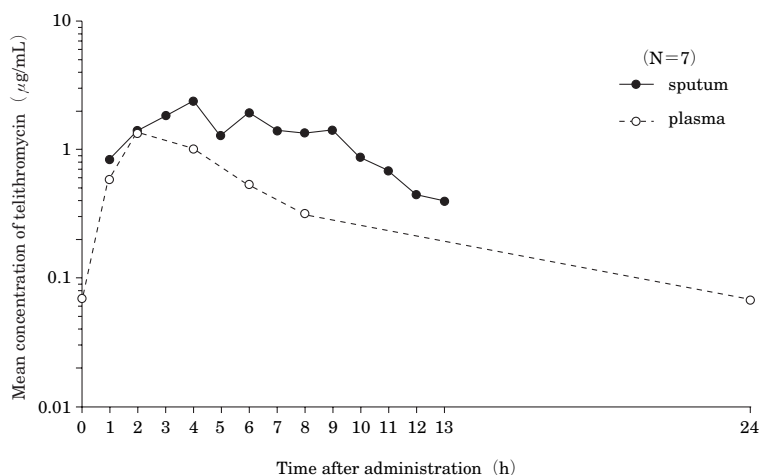


Fig. 2. Telithromycin plasma and sputum concentration profile on 3 days after treatment.

Table 11. Maximum sputum telithromycin concentration and efficacy

Patient no.	Diagnosis	Maximum concentration in sputum ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Causative pathogen	MIC of TEL against causative pathogen ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Clinical efficacy	Bacteriological efficacy
1	acute exacerbation of bronchiectasis	2.62	<i>H. influenzae</i>	2	not effective	persistence, or reappearance
2	acute exacerbation of cirrhotic pulmonary tuberculosis	10.80	—	—	effective	indeterminate
3	acute exacerbation of bronchiectasis	12.00	—	—	effective	indeterminate
5	acute exacerbation of chronic bronchitis	10.40	<i>H. influenzae</i>	4	effective	eradication or presumptive eradication
6	acute exacerbation of diffuse bronchiolitis	5.38	<i>H. influenzae</i>	4	effective	persistence, or reappearance
7	acute exacerbation of bronchiectasis	7.98	—	—	effective	indeterminate
8	acute exacerbation of bronchiectasis	10.0	—	—	effective	indeterminate

TEL: telithromycin

Table 12. Occurrence rates of adverse events

Study	Adverse events	Safety analysis set	Cases with adverse event (s)	Cases with missing information	Incidence of adverse events
Open study 7 days	all	30	16	2	16/30 (53.3%)
	possible related	29	13	3	13/29 (44.8%)
Open study 5 days	all	120	48	1	48/119 (40.3%)
	possible related	120	41	1	41/119 (34.5%)
Pharmacokinetic study	all	7	1	1	1/7
	possible related	7	0	0	0/7

喀痰中最高濃度は 5.38~12.00  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、本試験で検出された原因菌 *H. influenzae* に対する TEL の MIC 2~4  $\mu\text{g}/\text{mL}$  を十分上回った。無効と判定された 1 例の喀痰中濃度は 2.62  $\mu\text{g}/\text{mL}$  ともっとも低かった。

## 7. 安全性

### 1) 有害事象

有害事象の発現率を Table 12 に示した。因果関係が否定できない有害事象（副作用）は、7 日間投与試験では「発現不明」3 例を除く 29 例中 13 例（44.8%）、5 日間投与試験では「発現不明」1 例を除く 119 例中 41 例（34.5%）に認められた。臨床薬理試験では認められなかった。認められた副作用はいずれも軽度~中等度であり後遺症なく軽快あるいは回復した。

7 日間投与試験および 5 日間投与試験で発現した副作用について、器官分類および重症度を Table 13 に示した。発生頻度の高い副作用は、7 日間投与試験では ALT (GPT) 上昇 4/32 (12.5%) であった。5 日間投与試験では、消化管障害 26/120 (21.7%)、肝臓・胆管系障害

10/120 (8.3%) であり、下痢が 10/120 (8.3%) ともっとも高い発現率を示した。

有害事象により中止に至った症例は、7 日間投与試験では ALT (GPT) 上昇 1 例、5 日間投与試験では舌変色 1 例、下痢 1 例の合計 2 例であった。また、いずれの有害事象もその程度は軽度であり、後遺症なく回復したが、TEL との因果関係は否定できなかった。

### 2) 重篤な有害事象

いずれの試験においても死亡例はなかった。5 日間投与試験において、本薬と因果関係の否定できない重篤な有害事象が 1 例報告された。患者は扁桃炎を対象疾患とした 74 歳の男性で、投与開始日の帰宅後に発熱（悪化）を認めたため再来院し入院となった。患者は既往歴として肺炎、合併症として肺気腫、肺嚢胞、慢性呼吸不全を有していた。治験担当医師は発熱（悪化）が認められた時点で、原因は原疾患あるいは合併症の肺気腫の悪化によるものと考え、治験継続は可能と判断したが、治験は患者の希望により中止となった。TEL は中止時ま

Table 13. Adverse events in body system and its severity possible related to telithromycin

	Open study 7 days				Open study 5 days					
	analyzed cases	severity*			total	analyzed cases	severity*			total
		I	II	III			I	II	III	
Body system										
Adverse event	29	10	3	0	13	119	35	6	0	41
Skin and appendages disorder						120	1	0	0	1
Rash						120	1	0	0	1
Central & peripheral nervous system disorder	32	1	0	0	1	120	3	0	0	3
Headache						120	2	0	0	2
Dull headache	32	1	0	0	1	120	1	0	0	1
Hearing and vestibular disorder						120	1	0	0	1
Tinnitus						120	1	0	0	1
Psychiatric disorder						120	1	0	0	1
Insomnia						120	1	0	0	1
Gastrointestinal system disorder						120	22	4	0	26
Tongue aphtha formation						120	1	0	0	1
Retching						120	0	1	0	1
Gagging						120	1	0	0	1
Vomiting	32	1	0	0	1	120	1	0	0	1
Angular stomatitis						120	1	0	0	1
Diarrhea	32	0	1	0	1	120	8	2	0	10
Stools loose						120	3	0	0	3
Cheilitis						120	1	0	0	1
Stomachache	32	0	1	0	1					
Heavy stomach feeling						120	0	1	0	1
Glossitis						120	1	0	0	1
Tongue discoloration						120	1	0	0	1
Abdominal pain						120	1	0	0	1
Stomach discomfort						120	0	1	0	1
Epigastric pain	32	0	1	0	1					
Constipation	32	1	0	0	1					
Abdomen enlarged feeling	32	1	0	0	1	120	3	0	0	3
Increased serum amylase	28	1	0	0	1					
Liver and biliary system disorder						120	9	1	0	10
Increased serum AST (GOT)	32	1	0	0	1	117	5	1	0	6
Increased serum ALT (GPT)	32	3	1	0	4	117	6	1	0	7
Increased $\gamma$ -GTP						115	5	1	0	6
Metabolic & nutritional disorder						120	4	1	0	5
Increased serum ALP	32	1	0	0	1	115	2	1	0	3
Increased serum LDH	27	1	0	0	1	115	1	0	0	1
Increased urates blood						115	1	0	0	1
Respiratory system disorder						120	0	1	0	1
Stridor						120	0	1	0	1
White cell and RES disorder						120	2	0	0	2
Neutropenia	31	2	0	0	2					
Eosinophilia	31	1	0	0	1	115	1	0	0	1
Leucopenia	32	1	0	0	1					
Lymphocytosis						115	1	0	0	1
Platelet, bleeding & clotting disorder										
Increased platelets	26	1	0	0	1					
Urinary system disorder						120	3	1	0	4
Haematuria microscopic						74	1	0	0	1
Increased urine WBC						74	1	0	0	1
Increased urea nitrogen						116	1	0	0	1
Increased urinary $\beta_2$ microglobulin						1	0	1	0	1
Albuminuria	26	1	0	0	1					
Body as a whole-general disorder						120	1	1	0	2
Fever						120	0	1	0	1
Hot flushes						120	1	0	0	1

\*Severity I : mild, II : moderate, III : severe

でに1回(計600mg)が投与された。中止翌日、精査目的で実施した尿中 $\beta_2$ ミクログロブリン(尿中BMG)が19,082 $\mu\text{g/L}$ (基準値:~230 $\mu\text{g/L}$ )に上昇したことを確認し、その後、投与中止19日後には回復した。また、中止2日後に測定されたN-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ(NAG)および他の臨床検査値には異常は認められなかった。

### III. 考 察

本薬は、グラム陽性菌、非定型病原菌およびグラム陰性菌の一部に対して抗菌活性を有しており、特にグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を有している。また、多剤耐性となっているペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)あるいはマクロライド耐性肺炎球菌に対しても、優れた抗菌力を有している<sup>4-7)</sup>。

今回、本薬のスペクトルからみて治療対象として期待される呼吸器感染症に対して、投与期間が異なる2つの試験(7日間投与試験, 5日間投与試験)および臨床薬理試験を実施し、本薬の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

呼吸器感染症患者を対象としたTEL 600mg 1日1回投与による臨床効果は、7日間投与試験および臨床薬理試験においてそれぞれ23/25(92.0%), 6/7であった。5日間投与試験においては89/96(92.7%)であり、7日間投与とはほぼ同様の臨床効果が得られた。また、5日間投与試験における本薬投与終了後の最終評価は83/97(85.6%)と高い治療成功率を得た。

細菌学的効果は、7日間投与試験および5日間投与試験においてそれぞれ6/8, 37/43(86.1%)であった。好気性グラム陽性菌に対する消失率は7日間投与試験において2/2, 5日間投与試験では29/31(93.5%)であり、特に*S. pneumoniae*の消失率はそれぞれ1/1, 12/13(92.3%)であった。*S. pneumoniae*のうちペニシリン耐性肺炎球菌あるいはマクロライド耐性肺炎球菌が原因菌と判定された症例(10症例)における臨床効果は10/10(100%)であり、消失率も10/10(100%)であった。この結果は、本薬のもっとも大きな特徴である耐性菌を含む*S. pneumoniae*に対する優れた抗菌力を臨床的に実証したものであり、多剤耐性肺炎球菌が臨床で大きな問題となっている現状下では非常に有益な情報と考えられる。一方、好気性グラム陰性菌の消失率は7日間投与試験において4/6, 5日間投与試験では11/17(64.7%)であった。主要原因菌である*H. influenzae*の消失率はそれぞれ3/5, 6/10(60.0%)であったが、*H. influenzae*感染例に対する臨床効果は、7日間投与試験および5日間投与試験においてそれぞれ5/6, 9/10(90.0%)と高い臨床効果を示した。*H. influenzae*感染例における臨床効果と菌消失率がやや乖離する結果となったが、これは感染病巣においては、本薬は高濃度に移行し臨床効果を発揮したものの、非感染部位に常在して

いると考えられる*H. influenzae*に対しては、十分量の薬剤が到達しないために生残し、これが投与後の喀痰とともに排出され、分離された可能性が考えられる。あるいは、本薬が*H. influenzae*のvirulenceを著しく低下させ、宿主(患者)に対する侵襲性を失わせた結果、感染症状を回復に導き臨床的に十分な有効性を示したものと考えられる。これらのことは、5日間投与試験の*H. influenzae*感染例において、投与終了後の臨床効果と投与終了7日から14日後の最終評価(治療成功率)の結果が9/10(90.0%)と同じであり、再発が起こらなかったことから、投与終了時の臨床効果と菌消失率の乖離の説明としては妥当な仮説と考えられる。

臨床薬理試験では、慢性呼吸器疾患の感染増悪患者を対象にTELの喀痰中濃度を7日間経時的に測定し検討した。その結果、TELの最高喀痰中濃度の平均値は8.45 $\mu\text{g/mL}$ であり、呼吸器感染症の主要原因菌(*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. (B.) catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp.)<sup>10-14)</sup>に対する本薬のMIC<sub>90</sub>(0.00097~3.13 $\mu\text{g/mL}$ )を超える良好な移行を示した。また、本薬投与期間中の観察日ごとの喀痰中濃度は、前半で高く、投与日数が長くなるにつれて症状改善とともに低くなる傾向がみられたことから、本薬は炎症症状の活発な感染病巣に良好な移行を示すと考えられる。以上より、TELの用法・用量としては600mg 1日1回投与で適切であることが示唆された。

安全性に関しては、7日間投与試験では主な副作用として血清ALT(GPT)上昇が4/32(12.5%)に認められた。5日間投与試験において重篤な副作用として尿中BMGの上昇が報告された。これは、本薬の投与後に発現しているため、有害事象との時間的相関性が認められた。本有害事象は本薬600mgを1回服薬後に発熱(悪化)のため中止し、翌日に精査のために実施した尿中BMGが高値を示した事例である。腎臓への影響については、中止2日後に実施したNAGが正常であったこと、また、他の検査値が正常であったことを考慮すると、器質的障害は誘起されていないと考えられた。TEL投与前の検査値は不明であった。なお、報告医師は合併症である肺気腫の関与も指摘している。また、5日間投与試験では主な副作用として消化管系障害が120例中26例(21.7%)、肝臓・胆管系障害が120例中10例(8.3%)認められた。7日間投与試験および5日間投与試験において発現した副作用はいずれも軽度~中等度の範囲であり、全体として特に問題と考えられるものはなかった。

以上の成績から、TELは呼吸器感染症の主要原因菌に対する強い抗菌力と喀痰への良好な移行により、呼吸器感染症に対して600mg 1日1回5日間投与で十分な臨床効果が期待できる抗菌薬と考えられた。さらに、現在、臨床の場で大きな問題となっているペニシリン耐性

肺炎球菌あるいはマクロライド耐性肺炎球菌に対して、本薬は優れた臨床効果および細菌学的効果を有することを十分に示唆する結果が得られたことから、本薬は呼吸器感染症に対して非常に有用な薬剤となろうと考えられた。

#### 謝辞

本薬は、平成9年3月27日に施行された新GCPの初期に導入された抗菌薬であったにもかかわらず、下記の先生方には、きわめて短期間に多くの症例をご検討していただき深く感謝いたします。

国立療養所道北病院内科: 松本博之, 千歳市立総合病院内科: 大沼法友, 青森県立中央病院内分泌内科: 平井裕一, 盛岡赤十字病院呼吸器科: 井上千恵子, 東北大学加齢医学研究所附属病院呼吸器腫瘍研究分野: 渡辺彰, 財団法人厚生会仙台厚生病院内科: 中井祐之・本田芳宏, 秋田大学医学部附属病院第二内科: 三浦傳, 山形大学医学部附属病院第一内科: 佐田誠, 済生会山形済生病院内科: 武田博明, 国立霞ヶ浦病院内科: 大石明, 国立療養所晴嵐荘病院内科: 齋藤武文, 群馬大学医学部附属病院第一内科: 土橋邦生, 東京女子医科大学病院第一内科: 永井厚志, 康和会久我山病院内科: 武田英紀, 東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器・感染症内科: 柴孝也, 同愛記念病院財団同愛記念病院アレルギー呼吸器科: 佐野靖之, 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, 神奈川県衛生看護専門学校付属病院内科: 桜井磐, 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科: 綿貫祐司, 藤沢市民病院呼吸器科: 西川正憲, 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院呼吸器内科: 中村俊夫, 新潟大学医学部附属病院第二内科: 五十嵐謙一, 新潟県立新発田病院内科: 嶋津芳典, 新潟市社会事業協会信楽園病院内科: 青木信樹, 医療法人社団豁達会緑の丘診療所内科: 小島秀男, 国立療養所天竜病院内科: 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, 聖隷三方原病院呼吸器センター: 柳瀬賢次, 名古屋大学医学部附属病院第二内科: 山木健市, 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科: 谷口博之, 市立四日市病院呼吸器科: 池田拓也, 滋賀医科大学医学部附属病院第一内科: 松本鉄也, 滋賀県立成人病センター呼吸器科: 島田一恵, 神戸市立中央市民病院呼吸器内科: 西村尚志, 日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器科: 西山秀樹, 川崎医科大学附属病院呼吸器内科: 二木芳人, 川崎医学振興財団川崎病院内科: 沖本二郎, 財団法人淳風会旭ヶ丘病院内科: 小橋吉博・砂川尚子, 財団法人淳風会倉敷第一病院内科: 原宏紀, 医療法人井上内科医院内科: 渡邊正俊, 国立療養所南岡山病院内科: 河原伸・多田敦彦, 木村医院内科: 木村丹, 矢木内科医院内科: 矢木晋, 守屋おさむクリニック内科: 守屋修, 社会保険広島市民病院呼吸器科: 宮澤輝臣, マツダ株式会社マツダ病院呼吸器科呼吸器科・アレルギー科: 保澤総一郎, 徳島県立中央病院呼吸器科:

坂東弘康, 総合病院坂出市立病院内科: 中村洋之, 三豊総合病院呼吸器科: 山地康文, 国家公務員共済組合連合会新小倉病院内科: 野村秀幸, 久留米大学病院第一内科: 力丸徹, 医療法人愛風会さく病院内科: 高木宏治, 九州大学医学部附属病院第一内科: 岡田薫, 唐津赤十字病院内科: 茨木一夫, 佐世保市立総合病院内科: 山本善裕, 重野医院内科: 重野芳輝, 特定医療法人三俊会宮崎病院内科: 古賀宏延, 重野内科内科: 重野秀明, 大分医科大学医学部附属病院内科第二: 永井寛之, 大分県立病院第三内科: 宮崎幸重, 長崎大学医学部附属病院第二内科: 朝野和典, 長崎市立市民病院内科: 道津安正, 敬愛会総合病院中頭病院内科: 宮城啓, 琉球大学医学部附属病院第一内科: 斎藤厚, 緑寿会小禄病院内科: 大山泰一

#### 文献

- 1) Bryskier A: New research macrolides and ketolides since 1997. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 8: 1171~1194, 1999
- 2) Bryskier A: Ketolides—telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clinical Microbiology and Infection*, Vol. 6, No. 12, 661~669, 2000
- 3) 新井 進, 岡本博樹, 野口恵子, 他: Telithromycin の *in vitro* 殺菌作用—MBC/MIC 比と殺菌曲線—. *日化療会誌* 51 (S-1): 77~82, 2003
- 4) Jones R N, Biedenbach D J: Antimicrobial activity of RU-66647, a new ketolide. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 27: 7~12, 1997
- 5) Biedenbach D J, Barrett M S, Jones R N: Comparative antimicrobial activity and kill-curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 31: 349~353, 1998
- 6) Pankuch G A, Visalli M A, Jacobs M R, et al.: Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 624~630, 1998
- 7) Reinert R, Bryskier A, Luticken R: *In vitro* activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and MHR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1509~1511, 1998
- 8) 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報告: 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* 45: 762~778, 1997
- 9) 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。*Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 10) Yamaguchi T, Hirakata Y, Izumikawa K, et al.: *In vitro* activity of telithromycin (HMR 3647), a new ketolide, against clinical isolates of *Mycoplasma Pneumoniae* in Japan. *Antimicrob. Agents Chemother.* 44 (5): 1381~1382, 2000
- 11) Miyashita N, Fukano H, Niki Y, et al.: *In vitro* activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. *J Antimicrob. Chemother.*

- 48: 403~405, 2001
- 12) 新井 進, 岡本博樹, 野口恵子, 他: Telithromycin の *in vitro* 抗菌力—嫌気性菌を含む標準菌株, 臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力—. 日化療会誌 51 (S-1): 7~18, 2003
- 13) 山口恵三, 宮崎修一, 岡本博樹: Telithromycin の *in vitro* 抗菌活性および *in vivo* 感染防御効果—臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌力と *in vivo* 感染防御効果—. 日化療会誌 51 (S-1): 55~65, 2003
- 14) 斎藤 厚, 小出道夫, 新垣紀子, 他: Telithromycin の *Legionella* 菌種に対する *in vitro* 抗菌力—*Legionella* 菌種の標準株, 臨床分離株に対する抗菌力—. 日化療会誌 51 (S-1): 66~70, 2003

## Efficacy, safety and pharmacokinetics of telithromycin in patients with respiratory tract infections

Akira Watanabe<sup>1)</sup>, Yoshihito Niki<sup>2)</sup>, Nobuki Aoki<sup>3)</sup>,  
Shigeki Odagiri<sup>4)</sup> and Shigeru Kohno<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup>Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai, Japan

<sup>2)</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

<sup>3)</sup>Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

<sup>4)</sup>Odagiri Respiratory Disease Clinic (formerly, Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital)

<sup>5)</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

The efficacy, safety and pharmacokinetics of telithromycin (TEL), a new ketolide antibiotic, were evaluated by three clinical studies in patients with respiratory infections. The efficacy and safety in 7 days treatment duration with 600 mg once daily were assessed in the Phase II open label study (open study of 7 days). In the Phase II open label clinical pharmacology study (PK study), sputum concentrations of TEL in 7 days treatment duration with 600 mg once daily were determined periodically for 7 days and the propriety of TEL 600 mg treatment was primarily investigated. Furthermore, in the Phase III open label study (open study of 5 days) the treatment method was the same as in 7 days treatment but treatment duration period was shortened to 5 days, and the efficacy, safety and newly additional final assessment were investigated.

### 1. Clinical efficacy/final assessment

The efficacy rates in 7 days–open study, pharmacology study and 5 days–open study were respectively 92.0% (23/25), 6/7 and 92.7% (89/96). The final assessment in 5 days treatment study (treatment cure rate) was 85.6% (83/97). The clinical efficacy in 10 cases whose causative organism was judged as penicillin- or macrolide-resistant *Streptococcus pneumoniae* in 3 studies was every “effective”.

### 2. Bacteriological efficacy

The eradication rates in 7 days–open study, pharmacology study and 5 days–open study were respectively 75.0% (6/8), 1/3 and 86.0% (37/43).

### 3. Pharmacokinetics (PK)

The maximum concentrations (mean values) of TEL in the spectrum and plasma were respectively 8.45  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 1.78  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and the mean transfer rate into sputum (the maximum sputum concentration/the maximum plasma concentration) was 4.75.

### 4. Safety

The incidence rates of side effects in 7 days and 5 days open studies were respectively 44.8% (13/29) and 34.5% (41/119). In the pharmacology study, there were no side effects. Side effects with relatively higher incidence rates were gastro-intestinal tract disturbances and hepato-biliary tract related disturbances. They were all mild to moderate and recovered or improved without any sequela. In there 3 studies, TEL was recognized to be highly effective against respiratory tract infections and to be well transferred into sputum. From above findings, it was suggested that TEL could exhibit sufficient usefulness with 600 mg once daily treatment for 5 days against respiratory tract infections.