

【原著・臨床】

呼吸器感染症を対象とした garenoxacin の臨床第 II 相試験

—非盲検・非対照・多施設試験—

小林 宏行¹⁾・渡辺 彰²⁾・青木 信樹³⁾・小田切繁樹⁴⁾・佐野 靖之⁵⁾・斎藤 厚⁶⁾¹⁾ 杏林大学名誉教授*²⁾ 東北大学加齢医学研究所呼吸腫瘍研究分野
(現 同 抗感染症薬開発研究部門)³⁾ 新潟市社会事業協会信楽園病院内科⁴⁾ 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科
(現 小田切呼吸器科クリニック)⁵⁾ 同愛記念病院アレルギー呼吸器科
(現 佐野虎ノ門クリニック)⁶⁾ 琉球大学医学部附属病院第一内科
(現 日本赤十字社長崎原爆諫早病院)

(平成 19 年 6 月 27 日受付・平成 19 年 7 月 26 日受理)

呼吸器感染症患者を対象として、キノロン系抗菌薬 garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) 200 mg を 1 日 1 回投与し安全性および有効性を確認後、400 mg を投与し、両投与群における安全性および有効性を探索的に検討した。また、副次的に血漿中濃度を測定した。

1. 臨床効果：投与終了時または中止時の臨床効果は 200 mg 投与で 96.0% (24/25)、400 mg 投与で 87.5% (21/24) であった。また、投与終了 7 日後の臨床効果は 200 mg 投与で 100% (19/19)、400 mg 投与で 94.7% (18/19) であった。

2. 細菌学的効果：投与終了時または中止時の菌消失率は 200 mg 投与で 100% (16/16)、400 mg 投与で 70.0% (7/10) であった。また、投与終了 7 日後の菌消失率は 200 mg 投与で 100% (11/11)、400 mg 投与で 6/8 であった。

3. 安全性：有害事象のうち、薬剤との因果関係が否定できない副作用（随伴症状）発現率は 200 mg 投与で 9.7% (3/31)、400 mg 投与で 6.5% (2/31) であり、臨床検査値異常発現率は 200 mg 投与で 26.7% (8/30)、400 mg 投与で 19.4% (6/31) であった。

4. 薬物濃度：トラフ濃度は 200 mg 投与で $0.89 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$ 、400 mg 投与で $1.71 \pm 0.46 \mu\text{g/mL}$ であり、用量に比例していた。

以上より、GRNX 200 mg 投与および 400 mg 投与の安全性に差はなかったが、AUC/MIC の観点からは高用量で高い有効率が期待できることから、国内試験における臨床推定用量を先行した外国試験と同じ 400 mg 1 日 1 回とすることが妥当であると考えられた。

Key words: garenoxacin, des-fluoro(6)-quinolone, respiratory infection, clinical study

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) は富山化学工業株式会社により創製されたデスフルオロキノロン系抗菌薬である。本薬は従来、キノロン系抗菌薬の抗菌活性発揮のため必須とされていたキノロン骨格の 6 位フッ素を水素で置換し、7 位にイソインドリル基、8 位にジフルオロメトキシ基を有する新規な構造である¹⁾(Fig. 1)。

本薬はグラム陽性菌、グラム陰性菌および非定型病原菌を含めた幅広い抗菌活性を有している。特に *Streptococcus pneu-*

moniae をはじめとするグラム陽性菌やペニシリンあるいはマクロライド耐性肺炎球菌に対しても良好な抗菌活性を示している²⁾。

外国における呼吸器感染症に対する GRNX の試験用量は、第 I 相試験で得られた血漿中濃度および *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ から本薬の有効性の指標である fAUC/MIC を算出し、1 日量 400 mg が選択され、市中肺炎および慢性気管支炎の急性増悪などの呼吸器感染症を対象として臨床第 II 相

*東京都三鷹市新川 6-20-2

試験が実施され、PK/PD 解析を含め用量の妥当性が確認された³⁾。

日本でも健康成人男子を対象とした臨床第 I 相試験で GRNX 100, 200, 400 および 600 mg と単回投与が行われ、次いで 200 mg 1 日 1 回 7 日間あるいは 400 mg 1 日 1 回 14 日間で反復投与が実施され、その結果いずれも臨床上問題となる副作用は認められず、これら用量での本薬の忍容性が確認された。

日本の健康成人男子での単回経口投与試験の 400 mg 投与における AUC_{0-24} は $100.7 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ であり、外国の健康成人での単回経口投与試験の 600 mg 投与群での AUC_{0-24} $104.0 \mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ に近似していた。これは両地域での被験者の体重差によるものと推定され、400 mg 投与群間の比較では体重補正により類似した薬物動態が示された。

そこで、本試験は呼吸器感染症を対象に GRNX 200 mg 1 日 1 回あるいは 400 mg 1 日 1 回投与での安全性および有効性について探索的に検討し、合わせて、副次的に血漿中濃度から用量の目安を求めることを目的に企図された。

なお、本試験は各施設の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、平成 9 年 3 月 27 日に施行された「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP)」(厚生省令第 28 号) を遵守して実施された。

I. 対象と方法

1. 対象

軽症から中等症の肺炎 (マイコプラズマおよびクラミジア肺炎を含む) および慢性呼吸器病変 (慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、気管支喘息、陳旧性肺結核など) の二次感染を対象とした。

年齢は 20 歳以上 74 歳以下とし、性別、入院・外来の別は不問とした。また、肺炎では臨床症状・検査所見は治験薬投与開始前 (投与開始前 48 時間以内) に以下の①～③の項目を満たし④～⑧の 1 項目以上を満たすものとした。①胸部画像所見で急性に新たに出現した浸潤性陰影がみられること、② CRP 増加 ($1.0 \text{ mg}/\text{dL}$ 以上)、③発熱 (腋下: 37°C 以上) または白血球数増多 $\geq 9,000/\text{mm}^3$ 、④好中球増多、桿状核球 10% 以上または赤沈値亢進などの急性炎症所見、⑤咳嗽、喀痰 (膿性痰)、胸痛、呼吸困難などの呼吸器症状、⑥湿性ラ音、⑦喀痰などの検体から起炎菌が推定・確認されたもの、あるいは確認される可能性の高い良質な検体が得られること、⑧臨床症状・所見等によりマイコプラズマあるいはクラミジア感染が疑われるもの。

また、慢性呼吸器病変の二次感染では下記の①～④を満たし可能であれば⑤を満たす患者を対象とした。①病歴や胸部画像所見などによって急性気管支炎を除外し、慢性呼吸器病変の既往が確認されること、②咳嗽・喀痰の新たな出現あるいは喀痰量増加や膿性度の悪化、③ CRP 増加 ($\geq 0.7 \text{ mg}/\text{dL}$ 、あるいは施設上限値を超えるもの)、④発熱 (腋下: 37°C 以上) または白血球数増多 ($\geq 8,000/\text{mm}^3$ 、あるいは施設上限値を超えるもの)、⑤起炎菌が明確であること。

さらに、キノロン系抗菌薬に過敏反応の既往のある患者、痙攣またはてんかんの既往のある患者あるいは抗てんかん薬を服用している患者、施設上限値の 1.25 倍を超える肝機能異常値を示す患者等は治験対象から除外することとした。

2. 患者の同意

本試験の実施にあたっては、あらかじめ患者に治験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて説明文書を手渡し十分説明したうえで、自由意思による治験参加への同意を文書で得ることとした。

3. 治験薬および投与方法

1 錠中に garenoxacin 200 mg を含有するフィルムコーティング錠を用いた。1 日 1 回 200 mg 錠を 1 錠または 2 錠を水とともに服用することとし、食前・食後を問わないこととした。また投与期間は 7 日以上最長 14 日間とした。本試験は 200 mg 投与群から開始し、目標症例数 30 症例の投与が終了した時点で、医学専門家および調整医師で構成される症例検討会にて安全性および有効性を検討したうえで、400 mg 投与試験への移行の可否を検討することとした。

4. 併用薬剤

治験薬投与期間中は、他の抗菌薬、カチオン製剤、マグネシウム、アルミニウム、カルシウムを含む制酸薬、スクラルファート、副腎皮質ステロイド薬、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤など薬効に影響を及ぼすと推察される薬剤、QTc を延長させることが報告されている薬剤、他の治験薬の併用は禁止することとした。なお、抗炎症薬、消炎酵素薬および解熱・鎮痛薬は発熱時の頓用に限定してのみ使用可能とした。

5. 調査項目および調査時期

1) 患者背景

治験薬投与開始前に性別、年齢、体重、入院・外来の別、感染症診断名および重症度、基礎疾患・合併症、併用薬、既往歴の有無などについて調査した。

2) 臨床症状

症状・所見の観察項目は、体温、喀痰性状、喀痰量、咳嗽、胸痛、胸部ラ音、呼吸困難、脱水症状、チアノーゼとし、投与前、投与 7 日後、投与終了時または中止時 (以下、投与終了時) は必ず実施するものとし、投与 3 日後および投与終了 7 日後は必要に応じて実施するものとした。

3) 胸部画像診断

肺炎については投与前、投与 7 日後、投与終了時は必ず実施し、投与 3 日後および投与終了 7 日後は必要に応じて実施するものとした。慢性呼吸器病変の二次感染は投与前と投与終了時は必ず実施し、投与 3 日後、投与 7

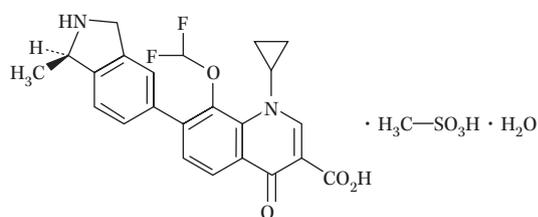


Fig. 1. Chemical structure of GRNX.

日後および投与終了7日後は必要に応じて実施するものとした。

4) 細菌学的検査

(1) 細菌学的検査

細菌学的検査（細菌の分離，同定，菌数測定）は原則として各治験実施医療機関において測定することとした。医療機関において分離された推定起炎菌および投与後出現菌は細菌学的検査集中実施機関である三菱化学ピーシーエルに送付し，再同定および分離菌に対するGRNXを含む各種抗菌薬の感受性（MIC）を日本化学療法学会標準法⁴⁾に従って測定することとした。

(2) マイコプラズマ，クラミジア検査

マイコプラズマ，クラミジア感染の有無を確認するために各治験実施医療機関では検体を採取して血清学的診断を実施することとした。また，マイコプラズマ，クラミジア感染が疑われる患者に対しては，検体を採取し，細菌学的検査実施機関に送付し，培養，分離，同定，感受性を測定することとした。

5) 各種検査

(1) 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，ヘマトクリット，白血球数，白血球分画，血小板数），生化学的検査〔AST，ALT， γ -グルタミルトランスフェラーゼ（ γ -GTP），ALP，総ビリルビン，直接ビリルビン，乳酸脱水素酵素（LDH），BUN，クレアチニン，血清電解質（Na，K，Cl），アミラーゼ，血糖，クレアチンキホスホナーゼ（CPK）〕，CRP，赤沈（1時間値），寒冷凝集反応，尿検査（尿糖，尿蛋白，ウロビリノゲン，尿沈渣（赤血球，白血球，円柱））とした。

(2) 血圧・脈拍および呼吸数

投与前，投与7日後および投与終了時に血圧（収縮期/拡張期），脈拍および呼吸数を測定することとした。

(3) 心電図

投与前，投与終了時に可能な限り12誘導心電図を測定することとした。

6) 血漿中薬物濃度測定

投与7日後および投与終了時に可能であれば採血を行い，採血時間を確認し，問診により採血前日または当日の服薬時刻を確認することとした。

6. 評価方法

1) 臨床効果

投与7日後，投与終了時には臨床症状，胸部画像所見，白血球数，CRPなどをもとに「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」の「有効性判定基準」⁵⁾を参考に①有効，②無効および③判定不能の3段階で判定することとした。また，基準に合致しない判定については200 mgおよび400 mg投与群での症例検討会にてその妥当性を調整医師，医学専門家にて協議した。

投与終了7日後の評価は投与終了時に有効と判定された症例について，臨床症状・所見，検査などによる判定基準に従い判定することとした（Table 1）。

2) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに，以下の10段階で判定することとした。①消失，②推定消失，③一部消失，④存続，⑤再出現（一時消失），⑥減少，⑦重複感染，⑧菌交代現象，⑨菌交代症，⑩判定不能。

3) 有害事象

同意取得時から投与終了7日後までに新たに発現または悪化した随伴症状と臨床検査値の異常を有害事象とすることとした。

(1) 随伴症状

随伴症状の程度は，治験実施計画書に添付した「急性，亜急性毒性のグレード付け基準」に示した4段階で判定することとした。また，本薬との因果関係は「因果関係の判定基準」を参考に「1. 明らかに関係あり」，「2. 多分関係あり」，「3. 関係あるかもしれない」，「4. 関係ないらしい」および「5. 関係なし」で判定することとし，因果関係が1，2，3のものを副作用として取り扱うこととした。

(2) 臨床検査値

臨床検査値の異常値が認められた場合は，「急性，亜急性毒性のグレード付け基準」を参考に当該検査項目の推移が臨床上問題となるものであるかを判定することとした。臨床上問題となる異常変動が認められた場合は，本薬との因果関係を判定し，検査項目，発現日，程度，本薬用量，転帰，処置の有無およびその内容を調査することとした。なお，程度ならびに因果関係は随伴症状と同様に判定することとした。

II. 結果

1. 症例構成

症例の構成（Fig. 2）および各解析対象からの除外理由を示した。登録症例は62例で，200 mg群31例，400 mg群31例であった。安全性解析対象集団は62例で，GRNXを1回でも服用した症例は採用とした。このうち対象外疾患3例（200 mg群1例，400 mg群2例），除外基準違反5例（200 mg群3例，400 mg群2例），除外基準違反+治験薬用法・用量違反1例（400 mg群），除外基準違反+併用薬および併用療法違反2例（200 mg群1

例, 400 mg 群 1 例), 治験薬用法・用量違反 + 観察検査項目および実施時期に関する違反 1 例 (200 mg 群) ならびに主要評価項目判定不能 1 例 (400 mg 群) の合計 13 例 (200 mg 群 6 例, 400 mg 群 7 例) が除外された。臨床評価解析対象例 (PPS) は 49 例 (200 mg 群 25 例, 400 mg 群 24 例) であった。細菌学的効果解析対象例は 26 例 (200 mg 群 16 例, 400 mg 群 10 例) であった。

2. 患者背景因子

PPS における患者背景因子の性別, 年齢, 体重, 入院・外来の別, 感染症重症度, 基礎疾患・合併症の有無, 既往歴の有無, 治験薬投与前の化学療法の有無, 併用薬の有無の症例分布を疾患別 (肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染) に示した (Tables 2, 3)。

年齢に関して肺炎例では 65 歳未満の症例が多く, 200 mg 投与, 400 mg 投与でそれぞれ 50.6 ± 16.6 歳, 44.8 ± 19.2 歳, 慢性呼吸器病変の二次感染例では 65 歳以上の症例が多く, 200 mg 投与, 400 mg 投与でそれぞれ 63.2 ± 7.7 歳, 64.6 ± 12.4 歳であった。感染症重症度では肺炎, 慢性呼吸器病変の二次感染ともに中等症が多かった。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

PPS における投与終了時の有効率を示した (Table 4)。全体での有効率は 200 mg 投与で 96.0% (24/25), 400 mg 投与で 87.5% (21/24) であった。このうち肺炎および慢性呼吸器病変の二次感染に対する有効率は 200 mg 投与でそれぞれ 93.8% および 100%, 400 mg 投与でそれぞれ 83.3% および 91.7% であった。

投与終了 7 日後の全体での有効率は, 200 mg 投与で 100% (19/19), 400 mg 投与で 94.7% (18/19) であった。マイコプラズマ・クラミジア肺炎の 400 mg 投与の無効 1 例を除きすべて有効であった (Table 5)。

2) 細菌学的効果および菌消失率

PPS での投与終了時の細菌学的効果を示した (Table 6)。菌消失率は 200 mg 投与で 100% (16/16), 400 mg 投与で 70.0% (7/10) であった。全 26 例中, 除菌されなかったのは慢性呼吸器病変の二次感染群の 400 mg 投与での「存続」2 例および「再出現」1 例であった。「存続」の 2 例は, 起炎菌が *Haemophilus influenzae* と *Pseudomonas aeruginosa*, 「再出現」の 1 例は起炎菌が *Streptococcus intermedius* および *Klebsiella oxytoca* 混合感染例で, *K. oxytoca* のみが投与終了日に再出現した例であり, これら 3 例とも気管支拡張症の症例であった。

PPS における投与終了 7 日後の細菌学的効果を示した (Table 7)。菌消失率は 200 mg 投与で 100% (11/11) および 400 mg 投与で 6/8 であった。「存続」1 例 (*P. aeruginosa*) および「再出現」1 例 (*K. oxytoca*) は, いずれも慢性呼吸器病変の二次感染の 400 mg 投与群での気管支拡張症例であった。

Table 1. Evaluation criteria of clinical efficacy at the 7th day of post-treatment

Evaluation	Criteria
Effective	No antibiotic therapy required
Poor	Additional antibiotic therapy required
Unevaluable	Clinical response not evaluable. An other antimicrobial agent was used in therapy for concurrent infectious disease.

3) 起炎菌別の菌の消長および消失率

PPS を対象として, 投与終了時の起炎菌別菌の消長および消失率を示した (Table 8)。検出された起炎菌は, グラム陽性菌 10 株 (200 mg 投与: 9 株, 400 mg 投与: 1 株), グラム陰性菌 16 株 (200 mg 投与: 6 株, 400 mg 投与: 10 株) およびマイコプラズマ 1 株 (200 mg 投与) の計 27 株であった。グラム陽性菌およびマイコプラズマはすべて消失したが, 400 mg 投与での *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* および *H. influenzae* の各 1 株が存続した。

4. 安全性

本試験の有害事象は, 77 件 (200 mg 投与: 40 件, 400 mg 投与: 37 件) に発現し, 発現率は 200 mg 投与で 54.8% (17/31), 400 mg 投与で 48.4% (15/31) であった。

有害事象のうち, 薬剤との因果関係が否定できない副作用 (随伴症状) 発現率は 200 mg 投与で 9.7% (3/31), 400 mg 投与で 6.5% (2/31) であり, 臨床検査値異常発現率は 200 mg 投与で 26.7% (8/30), 400 mg 投与で 19.4% (6/31) であった。比較的発現率が高かった事象は, 200 mg 投与では ALP 増加, ALT 増加および AST 増加がいずれも 10.0% (3/30, すべてグレード 1) であった。400 mg 投与では ALT 増加および γ -GTP 増加が 9.7% (3/31) で, ALT については 2 例がグレード 1, 1 例がグレード 2, γ -GTP はグレード 1, 2, 3 が各 1 例みられた。

5. 薬物濃度

PPS を対象として, 血漿中薬物濃度を経時的に個別プロットした結果を示した (Fig. 3)。またトラフ濃度について, 投与量別の要約統計量 (Table 9), トラフ濃度と臨床効果の結果を示した (Fig. 4)。

トラフ濃度を測定できた 17 例 (200 mg 投与: 12 例, 400 mg 投与: 5 例) のトラフ濃度は, 200 mg 投与で $0.89 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$, 400 mg 投与で $1.71 \pm 0.46 \mu\text{g/mL}$ であり, 用量に相関していた。また, これら 17 例の臨床効果は 400 mg 投与の 1 例を除きすべて有効であった。

III. 考 察

外国治験では, 呼吸器感染症に対する GRNX の臨床推定用量はすでに 400 mg とされており, この用量の日本人に対する適切性を判断する必要があった。本試験は呼吸器感染症患者を対象として, GRNX を 200 mg または 400 mg 投与した時の安全性および有効性を探索的に検

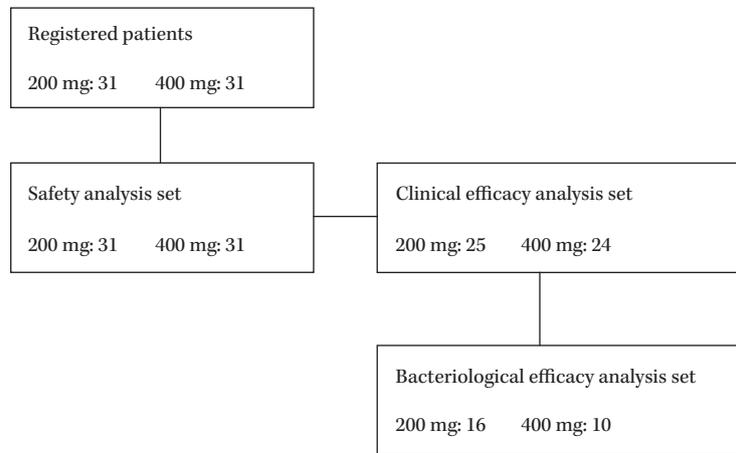


Fig. 2. Subject disposition.

Table 2. Background of patients with pneumonia

Item		200 mg			400 mg		
		Bacterial pneumonia	Mycoplasma pneumonia/Chlamydia pneumonia	Total	Bacterial pneumonia	Mycoplasma pneumonia/Chlamydia pneumonia	Total
Gender	Male	6	1	7	6	0	6
	Female	7	2	9	4	2	6
Age (yr)	≥ 20 < 30	0	2	2	2	1	3
	≥ 30 < 40	2	1	3	2	1	3
	≥ 40 < 50	3	0	3	1	0	1
	≥ 50 < 60	2	0	2	2	0	2
	≥ 60 < 70	5	0	5	1	0	1
	≥ 70 < 75	1	0	1	2	0	2
		< 65	8	3	11	7	2
	≥ 65	5	0	5	3	0	3
Body weight (kg)	< 40	0	0	0	1	0	1
	≥ 40 < 50	3	0	3	5	0	5
	≥ 50 < 60	5	2	7	3	2	5
	≥ 60 < 70	2	0	2	0	0	0
	≥ 70	2	1	3	1	0	1
	Unknown	1	0	1	0	0	0
In/outpatients	In	1	1	2	2	0	2
	Out	7	0	7	5	0	5
	In → Out/Out → In	5	2	7	3	2	5
Severity of infection	Mild	2	1	3	3	1	4
	Moderate	11	2	13	7	1	8
	Severe	0	0	0	0	0	0
Underlying disease and/or complication	No	4	3	7	6	1	7
	Yes	9	0	9	4	1	5
Medical history	No	6	2	8	6	1	7
	Yes	7	1	8	4	1	5
Antimicrobial agent just before the study	No	8	0	8	6	0	6
	Yes	5	2	7	4	2	6
	Unknown	0	1	1	0	0	0
Concomitant drug	No	0	0	0	2	0	2
	Yes	13	3	16	8	2	10

Table 3. Background of patients with underlying respiratory disorder

Item	Category	200 mg	400 mg
Underlying disorder	Chronic bronchitis	2	2
	Diffuse bronchiolitis	0	1
	Bronchiectasis	4	5
	Pulmonary emphysema	1	1
	Pulmonary fibrosis	0	1
	Bronchial asthma	2	0
	Old inactive pulmonary tuberculosis	0	2
	Other	0	0
Gender	Male	6	7
	Female	3	5
Age (yr)	≥ 20 < 30	0	0
	≥ 30 < 40	0	1
	≥ 40 < 50	0	0
	≥ 50 < 60	3	2
	≥ 60 < 70	4	3
	≥ 70 < 75	2	6
		< 65	4
	≥ 65	5	8
Body weight (kg)	< 40	1	2
	≥ 40 < 50	0	3
	≥ 50 < 60	3	4
	≥ 60 < 70	4	3
	≥ 70	1	0
	Unknown	0	0
In/outpatient	In	1	1
	Out	6	9
	In → Out/Out → In	2	2
Severity of infection	Mild	1	4
	Moderate	8	8
	Severe	0	0
Underlying disease and / or complication	No	0	0
	Yes	9	12
Medical history	No	5	2
	Yes	4	10
Antimicrobial agent just before the study	No	8	5
	Yes	1	7
	Unknown	0	0
Concomitant drug	No	1	2
	Yes	8	10

討することを目的として実施した。

その結果, 主要評価項目である有効率(投与終了時)は, PPS の 200 mg 投与で 96.0% (24/25), 400 mg 投与で 87.5% (21/24) であった。無効であった 4 例 (200 mg 投与: 1 例, 400 mg 投与: 3 例) は, 400 mg 投与の 1 例を除き, 体温 $\geq 38.6^{\circ}\text{C}$ (200 mg 投与: 1 例) および白血球数 $\geq 20,000/\text{mm}^3$ (400 mg 投与: 2 例) など重症に該当する検査項目が含まれていた。また, これら 4 例の投与期間はいずれも 3~4 日間投与で中止され他の注射薬 (5~12 日間) が投与されており, 結果的に経口薬治療の限界を超えた例とも推測された。

投与終了 7 日後の時点での有効率は, 200 mg 投与で 100% (19/19), 400 mg 投与で 94.7% (18/19) であり,

マイコプラズマ・クラミジア肺炎の 400 mg 投与の無効 1 例を除き, すべて有効であった。投与終了 7 日後でも高い有効率が示され, この限りにおいて再発, 再燃が少ないものと考えられた。

投与終了時の菌消失率は, 200 mg 投与で 100% (16/16), 400 mg 投与で 70.0% (7/10), 投与終了 7 日後の菌消失率は 200 mg 投与で 100% (11/11), 400 mg 投与で 6/8 であった。

起炎菌別の消失率は, グラム陽性菌では 200 mg 投与で 9/9 および 400 mg 投与では 1/1 例が「消失」であり, グラム陰性菌では 200 mg 投与で 6/6 および 400 mg 投与で 70.0% (7/10) であった。投与終了時の有効率および菌消失率は, 400 mg 投与に比べて 200 mg 投与で高かつ

Table 4. Clinical efficacy classified by disorder

Diagnosis	Dosage (mg)	Cases	Clinical efficacy *		Efficacy rate (%)	95% Confidence Interval
			Effective	Poor		
All cases of respiratory infection	200	25	24	1	96.0	79.6-99.9
	400	24	21	3	87.5	67.6-97.3
	Total	49	45	4	91.8	80.4-97.7
Total cases of pneumonia	200	16	15	1	93.8	69.8-99.8
	400	12	10	2	83.3	51.6-97.9
	Total	28	25	3	89.3	71.8-97.7
Bacterial pneumonia	200	13	12	1	92.3	64.0-99.8
	400	10	8	2	80.0	44.4-97.5
	Total	23	20	3	87.0	66.4-97.2
Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia	200	3	3	0	[3/3]	—
	400	2	2	0	[2/2]	—
	Total	5	5	0	[5/5]	—
Secondary infection of chronic respiratory disorder	200	9	9	0	100	66.4-100
	400	12	11	1	91.7	61.5-99.8
	Total	21	20	1	95.2	76.2-99.9

* At the end of treatment

Table 5. Clinical efficacy classified by disorder

Diagnosis	Dosage (mg)	Cases	Clinical efficacy *			Efficacy rate (%)	95% Confidence Interval
			Effective	Poor	Unable to determine		
All cases of respiratory infection	200	21	19	0	2	100	82.4-100
	400	19	18	1	0	94.7	74.0-99.9
	Total	40	37	1	2	97.4	86.2-99.9
Total cases of pneumonia	200	13	11	0	2	100	71.5-100
	400	9	18	1	0	88.9	51.8-99.7
	Total	22	19	1	2	95.0	75.1-99.9
Bacterial pneumonia	200	11	10	0	1	100	69.2-100
	400	7	7	0	0	100	59.0-100
	Total	18	17	0	1	100	80.5-100
Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia	200	2	1	0	1	[1/1]	—
	400	2	1	1	0	[1/2]	—
	Total	4	2	1	1	[2/3]	—
Secondary infection of chronic respiratory disorder	200	8	8	0	0	100	63.1-100
	400	10	10	0	0	100	69.2-100
	Total	18	18	0	0	100	81.5-100

* At the 7th day of post-treatment

た。これら 400 mg 群での 3 例は、ともに気管支拡張症を有し、気道にグラム陰性菌が定着していた例に本薬が使用されたものと考えられた。

薬物動態について、トラフ濃度を測定できたのは 17 例であった。これらのトラフ濃度は、200 mg 投与で $0.89 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$ 、400 mg 投与で $1.71 \pm 0.46 \mu\text{g/mL}$ であり、用量に依存していた。17 例のうち起炎菌が検出された症例のトラフ濃度は、200 mg 投与および 400 mg

投与とも起炎菌に対する GRNX の MIC を超えていた。

一般に、フルオロキノロン系抗菌薬の治療効果の指標は AUC/MIC とされており、デスフルオロキノロン系抗菌薬である本薬においても基礎的検討結果から AUC/MIC が臨床効果に最も関連性が認められていた⁶⁾。本薬の臨床第 I 相試験の 200 mg および 400 mg 反復投与時の AUC はそれぞれ 59.7 ± 6.0 、 $110.9 \pm 9.8 \mu\text{g/mL}$ で、本試験で得られた起炎菌のうち最も高い MIC は $0.78 \mu\text{g/}$

Table 6. Bacteriological effect classified by disorder

Diagnosis	Dose (mg)	Cases	Bacteriological effect *					Eradicated rate(%)	95% Confidence interval
			Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Reappeared	Unable to determine		
All cases of respiratory infection	200	24	13	3	0	0	8	100	79.4-100
	400	23	4	3	2	1	13	70.0	34.8-93.3
	Total	47	17	6	2	1	21	88.5	69.8-97.6
Total cases of pneumonia	200	16	6	3	0	0	7	100	66.4-100
	400	12	2	2	0	0	8	[4/4]	—
	Total	28	8	5	0	0	15	100	75.3-100
Bacterial pneumonia	200	13	5	2	0	0	6	100	59.0-100
	400	10	2	2	0	0	6	[4/4]	—
	Total	23	7	4	0	0	12	100	71.5-100
Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia	200	3	1	1	0	0	1	[2/2]	—
	400	2	0	0	0	0	2	—	—
	Total	5	1	1	0	0	3	[2/2]	—
Secondary infection of chronic respiratory disorder	200	8	7	0	0	0	1	100	59.0-100
	400	11	2	1	2	1	5	50.0	11.8-88.2
	Total	19	9	1	2	1	6	76.9	46.2-95.0

* At the end of treatment

Table 7. Bacteriological effect classified by each disorder

Diagnosis	Dose (mg)	Cases	Bacteriological effect *					Eradicated rate(%)	95% Confidence interval
			Eradicated	Presumed Eradicated	Persisted	Reappeared	Unable to determine		
All cases of respiratory infection	200	18	5	6	0	0	7	100	71.5-100
	400	18	3	3	1	1	10	75.0	34.9-96.8
	Total	36	8	9	1	1	17	89.5	66.9-98.7
Total case of pneumonia	200	11	1	5	0	0	5	100	54.1-100
	400	8	1	2	0	0	5	[3/3]	—
	Total	19	2	7	0	0	10	100	66.4-100
Bacterial pneumonia	200	9	1	5	0	0	3	100	54.1-100
	400	6	1	2	0	0	3	[3/3]	—
	Total	15	2	7	0	0	6	100	66.4-100
Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia	200	2	0	0	0	0	2	—	—
	400	2	0	0	0	0	2	—	—
	Total	4	0	0	0	0	4	—	—
Secondary infection of chronic respiratory disorder	200	7	4	1	0	0	2	[5/5]	—
	400	10	2	1	1	1	5	[3/5]	—
	Total	17	6	2	1	1	7	80.0	44.4-97.5

* At the 7th day of post-treatment

mLであった。その結果算出された AUC/MIC は、200 mg 投与で 76.54, 400 mg 投与で 129.10 であった。400 mg 投与でキノロン系抗菌薬で有効とされる AUC/MIC が 125 以上を示したことから、200 mg 投与に比較し 400

mg 投与での有効性はより確実にすることが考えられよう。また、すでに実施した *in vitro* pharmacodynamic model における *S.pneumoniae* に対する殺菌効果の試験結果から 200 mg に比し 400 mg 投与での有効性が示唆

Table 8. Bacteriological prognosis by causative organism

Organism		Dose (mg)	Eradicated rate * (%)
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	200	[1/1]
		400	
	MSSA	200	[1/1]
		400	
	<i>S. pneumoniae</i>	200	[3/3]
		400	
	PISP	200	[1/1]
		400	
	PSSP	200	[2/2]
		400	
	<i>S. intermedius</i>	200	
		400	[1/1]
	<i>S. constellatus</i>	200	[1/1]
		400	
Subtotal	200	[9/9]	
	400	[1/1]	
Gram-negative bacteria	<i>K. pneumoniae</i>	200	
		400	[1/1]
	<i>K. oxytoca</i>	200	[1/1]
		400	[0/1]
	<i>P. aeruginosa</i>	200	
		400	[1/2]
	<i>H. influenzae</i>	200	[3/3]
		400	[4/5]
	BLNAR	200	[2/2]
		400	
	<i>M.(B.) catarrhalis</i>	200	
		400	[1/1]
	Subtotal	200	[6/6]
		400	7/10 (70.0)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	200	[1/1]	
	400		
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	200		
	400		
Total	200	16/16 (100)	
	400	8/11 (72.7)	

* Eradicated rate (%) = Eradicated strains/detected strains×100

されている (Yoshiko Fukuda ら: The 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Chicago, Illinois, 2003)。

安全性に関しては、重篤な有害事象が3例、3件(200 mg 投与: 2例, 400 mg 投与: 1例), 他の重要な有害事象が200 mg 投与2例に6件および400 mg 投与2例に8件発現した。重篤な有害事象は200 mg 投与群で、肺炎増悪と肺結核増悪がそれぞれ1例, 400 mg 投与群では肺

炎増悪が1例みられたが、3例ともに薬剤との因果関係は否定されている。いわゆる重要な有害事象のうち400 mg 投与では、心電図QT補正間隔延長が1例にみられ、本薬との因果関係は「多分関係あり」であったが、CHMP(旧呼称CPMP)のガイドライン⁷⁾に従えば、QTc延長には該当しなかった。本試験では治験実施計画書にQTc算出方法およびQTc延長の判断基準について規定していなかったため、算出方法により異なる結果となった。今後はQTc算出方法およびQTc延長の判断基準について、この種の薬剤を対象とし2005年に発表されたICH E14ガイドライン⁸⁾によることが当分の間、妥当と考える。

有害事象は32例、77件(200 mg: 40件, 400 mg: 37件)に発現し、発現率は200 mg 投与で54.8% (17/31)および400 mg 投与で48.4% (15/31)であった。200 mg 投与終了時点で症例検討会を開催し、有害事象についても検討したが、いずれもグレード1~2であり、因果関係の否定できない重篤な有害事象がみられなかったことから400 mg 投与へのステップアップが了承された。400 mg 投与試験においてグレード3の臨床検査値異常がみられたものの、有害事象のうち、薬剤との因果関係が否定できない副作用(随伴症状)発現率は200 mg 投与で9.7% (3/31), 400 mg 投与で6.5% (2/31)であり、臨床検査値異常発現率は200 mg 投与で26.7% (8/30), 400 mg 投与で19.4% (6/31)であり、200 mg 投与群と400 mg 投与群ともに安全性については許容範囲であったことが示唆された。

400 mg 投与で発現した2件のグレード3の肝胆道系検査の異常変動については、投与前よりグレード1あるいはグレード2の異常値がみられていたことから、特に問題とは考えなかったが、類薬でも同様の異常が発現していること⁹⁾から今後臨床試験を実施していくうえで、注意が必要と考えた。

以上、外国ですでに臨床推定用量とされている400 mg 投与は日本人においても安全性、有効性は許容範囲であったことが示唆された。

謝 辞

本治験の実施に際し、ご参加いただいた下記26施設の治験責任医師の先生方に深謝いたします。

札幌医科大学医学部附属病院第三内科: 山田玄, 北海道厚生農業協同組合連合札幌厚生病院: 森雅樹, 塩竈市立病院: 板橋繁, 社会福祉法人 恩賜財団済生会山形済生病院: 武田博明, 同愛記念病院財団同愛記念病院: 佐野靖之, 聖路加国際病院: 蝶名林直彦, 国家公務員共済組合連合会三宿病院: 中森祥隆, 杏林大学医学部附属病院: 河合伸, 国立国際医療センター: 小林信之, 公立昭和病院: 松岡緑郎, 神奈川県立循環器呼吸器病センター: 小田切繁樹, 新潟市社会事業協会信楽園病院: 青木信樹, 富山県済生会高岡病院: 加藤弘巳, 名古屋市立

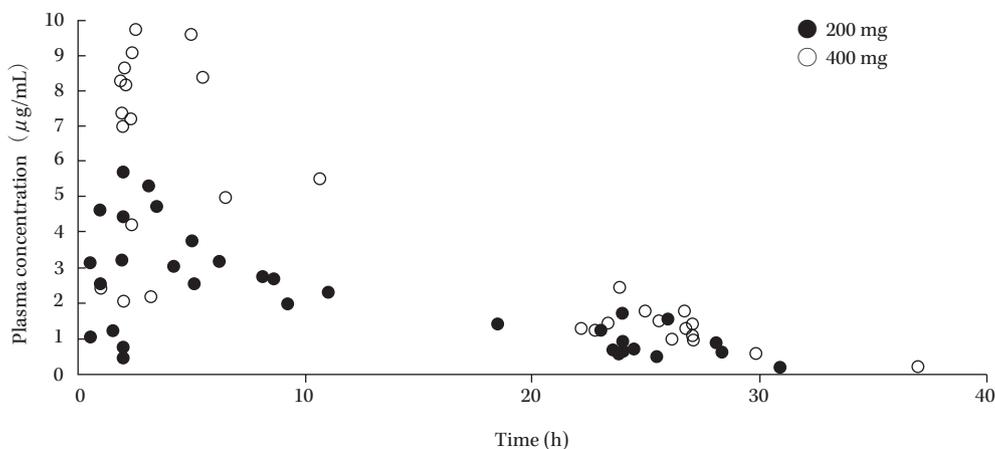


Fig. 3. Plasma concentration of garenoxacin.

Table 9. Summary statistics of trough plasma concentration

Dose (mg)	Cases	Avg	SD	Median	Mini	Max
200	12	0.8938	0.4169	0.7155	0.469	1.75
400	5	1.7100	0.4618	1.52	1.28	2.46

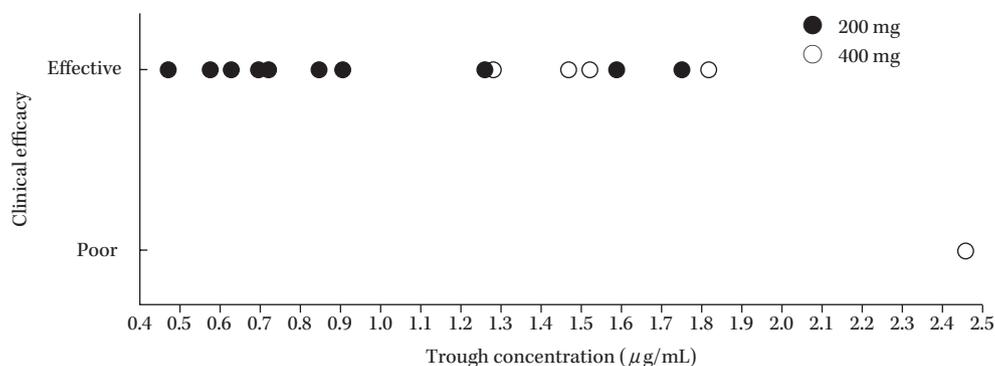


Fig. 4. Relationship between clinical efficacy and trough plasma concentration.

大学病院：山田保夫，愛知県立尾張病院：松浦徹，独立行政法人 労働者健康福祉機構旭労災病院：宇佐美郁治，川崎医学振興財団川崎病院：沖本二郎，川崎医科大学附属病院：二木芳人，広島県立広島病院：桑原正雄，マツダ株式会社マツダ病院：保澤総一郎，香川県立中央病院：亀井雅，長崎大学医学部附属病院：宮崎義継，荒尾市民病院：坂田哲宣，労働福祉事業団熊本労災病院：伊藤清隆，琉球大学医学部附属病院：斎藤厚，敬愛会中頭病院：宮城啓。

文 献

- Hayashi K, Takahata M, Kawamura Y, Todo Y: Synthesis, antibacterial activity, and toxicity of 7-(isoindolin-5-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. Discovery of the novel des-F(6)-quinolone antibacterial agent garenoxacin (T-3811 or BMS-284756). *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 903-13
- Takahata M, Mitsuyama J, Yamashiro Y, Yonezawa M, Araki H, Todo Y, et al: In vitro and in vivo antimicrobial activities of T-3811 ME, a novel des-F(6)-quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1077-84
- Van Wart S, Phillips L, Ludwing E A, Russo R, Gajjar D A, Bello A, et al: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of garenoxacin in patients with community-acquired respiratory tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4766-77
- 日本化学療法学会：最小発育阻止濃度（MIC）測定法再改訂について。 *Chemotherapy* 1981; 29: 76-9
- 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）。 *日化療誌* 1997; 45: 762-78

- 6) Andes D, Craig W A: Pharmacodynamics of the new des-F(6)-quinolone garenoxacin in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3935-41
- 7) Points to consider: The assesment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. EMEA/CPMP 986/96, 1997
- 8) ICH harmonized tripartite guideline: The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs E14, recommended for adoption at step 4 of the ICH process. May 12, 2005
- 9) Chen H J, Bloch K J, Maclean J A: Acute eosinophilic hepatitis from trovafloxacin. *N Engl J Med* 2000; 342: 359-60
- 8) ICH harmonized tripartite guideline: The clinical

Clinical phase II study of garenoxacin in patients with respiratory tract infections

—open-label, multi-center, non-comparative—

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Nobuki Aoki³⁾,
Shigeki Odagiri⁴⁾, Yasuyuki Sano⁵⁾ and Atsushi Saito⁶⁾

¹⁾ Kyorin University, School of Medicine, 6-20-2 Shinkawa, Mitaka, Tokyo, Japan

²⁾ Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

(Present: Reserch Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)

³⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁴⁾ Department of Respiratory Diseases, Kanagawa Prefectural Cardiovascular and Respiratory Diseases Center Hospital

(Present: Odagiri Respiratory Disease Clinic)

⁵⁾ Department of Allergy and Respiratory Diseases, Douaikinen Hospital

(Present: Sano Toranomom Clinic)

⁶⁾ First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ryukyus

(Present: Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital)

The efficacy and safety of garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), a des-F(6)-quinolone antibiotic, with 200 mg and 400 mg administered once daily were evaluated in patients with respiratory tract infections. Plasma concentrations of garenoxacin were determined preliminarily.

1. Clinical assessment: The efficacy rates were 96.0% (24/25) in 200 mg group and 87.5% (21/24) in 400 mg group at the end of treatment. The efficacy rates at the 7th day of post-treatment were 100% (19/19) in 200 mg group and 94.7% (18/19) in 400 mg group.

2. Bacteriological efficacy: The eradication rates were 100% (16/16) in 200 mg group and 70.0% (7/10) in 400 mg group at the end of treatment. The eradication rates at the 7th day of post-treatment were 100% (11/11) in 200 mg group and 6/8 in 400 mg group.

3. Safety: The incidence of drug-related adverse events was 9.7% (3/31) in 200 mg group and 6.5% (2/31) in 400 mg group. The incidence of drug-related laboratory abnormality was 26.7% (8/30) in 200 mg group and 19.4% (6/31) in 400 mg group.

4. Plasma concentration: The trough concentration of garenoxacin was $0.89 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$ in 200 mg group and $1.71 \pm 0.46 \mu\text{g/mL}$ in 400 mg group.

Results indicate that a 400 mg daily dose of GRNX gives a favorable prognosis in treatment for patients with respiratory tract infections.