

【原著・臨床】

細菌性肺炎を対象とした garenoxacin の臨床第 III 相比較試験

小林 宏行¹⁾・渡辺 彰²⁾・青木 信樹³⁾・小田切繁樹⁴⁾
河合 伸⁵⁾・二木 芳人⁶⁾・河野 茂⁷⁾・斎藤 厚⁸⁾

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 東北大学加齢医学研究所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⁾ 小田切呼吸器科クリニック

⁵⁾ 杏林大学医学部付属病院第一内科学

(現 杏林大学医学部感染症学)

⁶⁾ 川崎医科大学附属病院呼吸器内科

(現 昭和大学医学部臨床感染症学)

⁷⁾ 国立大学法人 長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科

(現 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座先進感染制御学分野)

⁸⁾ 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 8 日受付・平成 19 年 7 月 18 日受理)

新規の経口デスフルオロキノロン系抗菌薬である garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) の細菌性肺炎に対する有効性及び安全性を検討する目的で levofloxacin (LVFX) を対照薬として二重遮蔽比較試験を実施した。本試験は欧州および南米など（以下、外国）で実施した外国臨床成績の本邦試験への外挿可能性を判断することも目的とし、治験実施計画書をできる限り外国試験に合わせて実施し、投与終了時に加え投与終了 7 日後の有効性も評価した。

GRNX は 400 mg を 1 日 1 回 (GRNX 群)、LVFX は 100 mg を 1 日 3 回 (LVFX 群) とし、いずれも 10 日間投与とした。有効性解析対象 199 例に対する投与終了時の有効率は、GRNX 群 99.1% (111/112 例)、LVFX 群 94.3% (82/87 例) であり、GRNX 群の LVFX 群に対する非劣性が検証された。投与終了 7 日後の有効率は、GRNX 群 94.9% (94/99 例)、LVFX 群 92.8% (77/83 例) であった。細菌学的効果評価対象 99 例における投与終了時の細菌学的効果 (菌消失率) は、GRNX 群 (59/59 例)、LVFX 群 (40/40 例) とともに 100% であった。投与終了 7 日後における菌消失率は、GRNX 群 100% (50/50 例)、LVFX 群 86.8% (33/38 例) と GRNX 群は LVFX 群に比較し有意に高値であった。安全性解析対象 253 例の副作用および臨床検査値異常発現率は、GRNX 群 35.6% (48/135 例)、LVFX 群 27.1% (32/118 例)、さらにこれら有害事象の種類およびその程度を含めともに両群間に有意差はみられなかった。

外国での GRNX の試験成績との比較において、その主要評価項目である投与終了 7 日後の有効率は、本邦での 94.9% (94/99 例) に対し、外国での成績は 89.9% (89/99 例) であり類似していた。また、副作用の発現率は 15.6% であり外国成績での 19.8% と類似しており、その種類、程度においても偏った事象はみられなかった。

以上より GRNX 400 mg 1 日 1 回 10 日間投与は、細菌性肺炎の治療に対し、高い臨床的有用性が期待できるとともに外国成績の本邦試験への外挿可能性も考えられた。

Key words: garenoxacin, pneumonia, double blind study, levofloxacin

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) は富山化学工業株式会社総合研究所で創製されたデスフルオロキノロン系抗菌薬である。フルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていた6位のフッ素置換基を除いた化学構造を有し、抗菌活性の発現は、細菌特有のDNAトポイソメラーゼIVおよびDNAジャイレースに作用してDNAの複製を阻害することによるとされている¹⁾(Fig. 1)。本薬は呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症の主たる起炎菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* および *Staphylococcus aureus* さらに *Mycoplasma pneumoniae* や *Chlamydia pneumoniae* に対するのみならず、これらの多剤耐性菌に対しても強い抗菌活性を呈している^{2,3)}。GRNXは従来の経口抗菌薬に比し高い血漿中濃度と低い耐性阻害濃度 (mutant prevention concentration, MPC) を有しており^{4,5)}、また、毒性に関しては幼若動物における関節障害、中枢神経系での痙攣誘発作用、心電図におけるQTc延長作用が弱いことが確認されている。以上より、本薬は上述の菌種に頻発する呼吸器感染症や耳鼻咽喉科領域の感染症に対し十分な投与量により、確実な高い臨床効果が期待され、かつ起炎菌の耐性化が起りやすい薬剤を開発目標として、臨床試験が実施された。

また、外国においてGRNXの開発が先行して進められていたため、本邦での開発については、外国での臨床試験成績をも利用できうるものは利用することを考慮し、本試験は外国と同様の治験実施計画書に従って実施された。

本邦では、1999年より臨床第I相試験 [単回投与試験 (100, 200, 400 および 600 mg) および反復投与試験 (200 mg 1日1回7日間投与, 400 mg 1日1回14日間投与)] を実施した。単回投与試験では、Cmax および AUC に線形性が認められ、忍容性も確認された。また、日本人および外国人⁶⁾ の400 mg までの反復投与試験では、いずれも投与7日目までに定常状態に達し、蓄積性がなく、薬物動態において日本人と外国人との間には類似性がみられた。

次いで本邦におけるGRNXの有効性および安全性を探索的に検討するため、呼吸器感染症に対する臨床第II相試験 (200 および 400 mg 1日1回投与) を実施した結果、200 mg 投与と 400 mg 投与で臨床効果および安全性に差はみられなかったが、キノロン系抗菌薬で有効性の指標とされる AUC/MIC 125 以上⁷⁾ を示す量としては 400 mg が妥当であるとの根拠から、本邦での臨床推奨用量は外国と同様に 400 mg と判断した。

以上の成績から、細菌性肺炎に対するGRNX 400 mg 1日1回投与による有効性および安全性を客観的に評価すべく、levofloxacin (LVFX) 100 mg 1日3回投与を対照薬とした多施設共同の無作為割付による二重遮蔽比較試験を実施した。また、本試験は外国での臨床試験成績の外挿性の判断に資することを考慮し、投与終了時または中止時 (以下、投与終了時) の臨床効果 (有効率) に加え、外国での主要評価項目である投与終了7日後または中止時 (以下、投与終了7日後) の臨床効果 (有効率) を外国試験で用いられた判定基準により評価

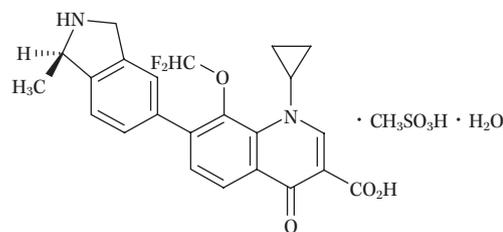


Fig. 1. Chemical structure of garenoxacin.

することとした。

本試験は各施設における治験審査委員会の承認を得るとともに、平成9年3月27日施行された「医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (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

2002年から2004年にかけて全国100施設を受診し、細菌性肺炎 (院内肺炎, レジオネラ肺炎, マイコプラズマ肺炎およびクラミジア肺炎を除く) と診断された患者を対象とした。

組入れの条件として、性別、入院・外来の別は不問としたが年齢は18歳以上79歳以下とし、かつ臨床症状・検査所見は治験薬投与開始前に以下の基準を満たすものとした。①胸部X線所見で新しく出現した浸潤性陰影が認められること、②CRP増加 (1.0 mg/dL以上)、③発熱 > 37.5°C (腋窩)、白血球数増多 > 10,000/mm³、桿状核球 > 15% の左方移動のうち1項目以上を満たすこと、④咳嗽、喀痰 [膿性または膿粘性 (P または PM) 痰]、胸痛、呼吸困難、湿性ラ音のうち1項目以上を満たすこと。

除外基準は主として安全性の面からは、キノロン系抗菌薬に過敏反応の既往を有する患者、既往に痙攣またはてんかんのある患者、あるいは抗てんかん薬を服用している患者、重大な肝疾患を合併している患者、高度の腎機能・心機能障害を有する患者、収縮期血圧が90 mmHg以下または収縮期血圧90 mmHg以上を維持するため昇圧薬使用中の患者、好中球数 1,000/mm³以下など特筆すべき生体防御機能低下がみられる患者および治験薬投与前に他の抗菌薬投与を受け症状が改善しつつある患者などとした。

2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち、患者に試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て十分説明したうえで、治験参加に関して自由意思による同意を文書で得た。また、患者が未成年の場合 (18歳以上20歳未満) には、本人および代諾者から治験に参加することの同意を文書にて得た。

3. 治験薬剤

被験薬としてGRNX 200 mg錠 (1錠中に garenoxacin

として 200 mg を含有するフィルムコーティング錠) および対照薬として LVFX 100 mg 錠 (LVFX 100 mg を含有するフィルムコーティング錠) を用いた。また、識別不能な有効成分を含まない GRNX プラセボ錠および LVFX プラセボ錠を用いた。本試験に使用した LVFX 錠および LVFX プラセボ錠は第一製薬株式会社より提供を受けた。

4. 治験薬の割り付け

治験薬の割り付けは、治験薬割付責任者が置換ブロック法を用いた無作為割付を行い、治験薬割付責任者が治験薬割付表を試験終了後開鍵時まで保管した。緊急時に対応するために設けた emergency key は医学専門家が保管した。なお、割付けた両薬剤の識別不能性の確認・保証は薬剤割付け責任者が行った。また、試験終了後の両薬剤の製剤試験は星薬科大学薬剤学教室の高山幸三教授に依頼し、いずれも規格に適合することが確認された。

5. 投与量、投与期間および投与方法

1) 投与量

両薬剤の投与量は、被験薬群 (GRNX 群) が GRNX 400 mg 1 日 1 回、対照薬群 (LVFX 群) は LVFX 1 回 100 mg 1 日 3 回とした。プラセボ錠を組み合わせた 1 日投与量の内容を Fig. 2 に示した。

2) 投与期間

治験薬の投与期間は外国で実施した臨床試験と同様に 10 日間とした。ただし、治療目的が達成された場合、あるいは投与中止を余儀なくされた場合には治験責任医師または治験分担医師の判断により投与中止も可能とした。

3) 投与方法

GRNX 群、LVFX 群ともに朝 3 錠、昼 1 錠、夕方 1 錠を 10 日間経口投与した。投与開始日に昼から服用する場合は、昼 (1 回目用)、夕方 (2 回目用)、就寝前 (3 回目用) に服用することとした。また、投与開始日に夕方から服薬する場合は、夕方に (1 回目用)、就寝前に (2 回目用) を服薬し、翌日からは「朝用」、「昼用」、「夕方用」の順に服薬することとした (Fig. 2)。

6. 併用薬剤

全身性抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬 (経口、坐薬、注射、吸入)、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤は、治験薬の薬効評価に影響を及ぼす可能性があるため、治験薬投与開始時から投与終了 7 日後の検査時まで併用を禁止することとした。また、硫酸鉄のようなカチオン製剤、マグネシウム、アルミニウム、カルシウムを含む制酸薬、スクラルファートおよびプロベネシドは、治験薬の吸収または排泄に影響を及ぼす可能性があるため、治験薬投与開始時から治験薬投与終了まで併用を禁止した。また、キノロン系抗菌薬でテオフィリン、ワルファリンおよびシクロスポリンとの相互作用が報告されているため、使用には注意することとした。非ステロイド性

Day 1	A: first dose	B: second dose	C: third dose
GRNX group	●● △	△	△
LVFX group	○○ ▲	▲	▲
Day 2 - day 10	morning	afternoon	evening
GRNX group	●● △	△	△
LVFX group	○○ ▲	▲	▲

●: GRNX 200 mg tablet, ○: GRNX 200 mg tablet placebo,
▲: LVFX 100 mg tablet, △: LVFX 100 mg tablet placebo

Fig. 2. Dosage schedules.

抗炎症薬 (NSAIDs)、消炎酵素薬および解熱鎮痛薬は、患者苦痛の寛解が特に必要な場合に限り、頓用に限定して使用できるものとした。

7. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

治験薬投与開始前に性別、生年月日、体重、入院・外来の別、肺炎の重症度、基礎疾患・合併症および感染症に及ぼす影響の程度、現病歴、既往歴、アレルギー既往歴、本治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無、他科、他院の受診内容の有無などについて調査し、導入基準に適切と判断した症例を対象に組入れた。

2) 自覚症状、他覚所見の観察

治験薬投与前、投与 3 日後、投与 7 日後 (必要に応じて実施)、投与終了時および投与終了 7 日後に体温、咳嗽、喀痰量、喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状およびチアノーゼなどの有無ならびにその経過を調査、観察した。

3) 細菌学的検査

細菌学的検査 (細菌の分離、同定、菌数測定) は、各治験実施医療機関において治験薬投与前、投与 3 日後、投与 7 日後 (必要に応じて実施)、投与終了時および投与終了 7 日後に実施した。ただし、治癒・改善により、喀痰採取が不可能となった場合にはこれを行わずによいこととした。

各医療機関で分離された推定起炎菌および投与後出現菌については、細菌学的検査実施機関である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) で集中して再同定と感受性測定を実施した。なお、MIC の測定は日本化学療法学会標準法⁸⁾および Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法⁹⁾に従って実施した。*S. pneumoniae* のペニシリン耐性については、CLSI 法⁹⁾に従い、penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* [penicillin G (PCG) の MIC が⁸⁾ 0.125~1 $\mu\text{g}/\text{mL}$] と penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) [PCG

の MIC が $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上] を設定した。

4) 臨床検査

治験薬投与前, 投与3日後, 投与7日後(必要に応じて実施), 投与終了時および投与終了7日後に, 胸部 X 線撮影, 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, AST, ALT, γ -グルタミルトランスフェラーゼ(γ -GTP), ALP, 総および直接ビリルビン, 乳酸脱水素酵素(LDH), BUN, クレアチニン, 血清 Na, K, Cl, アミラーゼ, クレアチンキナーゼ(CK), 血糖, CRP, 血清抗体(*Mycoplasma*, *Chlamydia*), 寒冷凝集反応, 坐位血圧, 脈拍および呼吸数, 尿糖, 尿蛋白, ウロビリノゲンを測定した。動脈血ガス分析, 尿沈査などは必要に応じて実施することとし, 妊娠検査は可能な限り実施した。ペア血清でマイコプラズマ抗体価が4倍以上上昇している場合, 単血清で補体結合反応の抗体価が64倍以上, 間接凝集反応(IHA法またはPA法)で抗体価が320倍以上の場合にマイコプラズマ感染症と診断した。また, ヒタザイム C.ニューモニエのELISA法でペア血清 IgG が ID 1.35 以上または IgA が ID 1.00 以上の場合, 補体結合反応にて抗体価がペア血清で4倍以上上昇した場合にクラミジア感染と診断した。胸部 X 線については, 「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」¹⁰⁾に準じ胸部 X 線陰影を点数評価した。

異常変動の有無は, 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」¹¹⁾を参考に判定した。治験薬投与後, 臨床検査値に異常変動が認められた場合には, 患者の協力が得られる範囲内で投与開始時の値または施設基準値に復するまで追跡調査を行った。

5) 有害事象

投与開始時から投与終了7日後までの治験期間中に新たに発現または悪化した症状・所見および臨床検査値などの異常変動を有害事象とした。このうち, 特に症状を伴う低血糖および高血糖, 重度の肝機能異常, 症状を伴う血圧低下ならびに投与中止の理由となった有害事象等を重要な有害事象とした。有害事象が発現した場合には, 適切な処置を施すとともに患者の協力が得られる範囲内で予後が明確になるまで追跡調査を行った。

8. 評価

1) 感染症重症度

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)」¹⁰⁾に従い, 「軽症」, 「中等度」および「重症」の3段階に分別した。

2) 臨床効果

投与3日後および投与終了時までの自覚症状, 他覚所見および検査所見の推移をもとに「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」¹⁰⁾に従い, 「有効」, 「無効」あるいは「判定不能」と判定した。また, 投与終了7日後の有効性の判定は, 外国での判定基準に従って,

「有効」, 「無効」の2段階または「判定不能」で判定した。すなわち,

「有効」: 肺炎のすべての急性所見および症状の回復または本薬を含め他の抗菌薬投与が不要に至るまで改善し, かつ胸部陰影異常が改善したもの。

「無効」: 下記項目のうち1項目でも該当する場合。

- ①他の抗菌薬の投与, ②投与開始3日後に感染症状の改善傾向が示されないか, あるいは増悪傾向を呈した場合, ③肺炎の持続, ④胸部 X 線上陰影の悪化, ⑤肺炎による死亡, ⑥肺炎症状の持続あるいは悪化。

「判定不能」: 判定不可能なもの。

3) 細菌学的効果

投与終了時および投与終了7日後の細菌学的効果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)」¹⁰⁾の微生物学的効果判定基準に従い, 「消失(推定消失)」, 「減少」, 「一部消失」, 「存続」, 「判定不能」の5段階で判定した。また, 投与後出現菌が認められた場合は, 「菌交代現象」, 「菌交代症」のいずれかに区分した。

4) 有害事象

治験薬との因果関係を患者の状態, 既往歴, 併用薬, 薬剤投与と発現との時間的關係などから「明らかに関連あり」, 「多分関係あり」, 「関連あるかもしれない」, 「関係ないらしい」, 「関係なし」の5段階で判定した。「明らかに関連あり」, 「多分関係あり」, 「関連あるかもしれない」と判定された場合は副作用として取り扱った。

5) 症例の取り扱い

医学専門家, 治験調整委員および治験薬割付け責任者で構成された症例検討会において, 治験責任医師が評価した各症例ごとの判定・評価の妥当性および症例の取り扱いについて検討した。症例検討における疑義事項は, 治験責任医師等に再度照会・確認し, その取り扱いを決定した。

逸脱症例の取り扱いに関しては, 「GCP 不遵守」, 「対象外疾患」, 「選択基準違反」, 「除外基準違反」, 「中止基準違反」, 「用法用量違反」, 「併用薬・併用療法違反」, 「観察項目または実施時期・期間の不備」および「その他の治験実施計画書違反」などに区分された。すべての症例が固定された後, 治験薬割付け責任者により割付け表が開封された。

9. 統計解析

データの解析は治験薬割付け表の開封前に決定された解析方針に従って実施した。主要解析項目は投与終了時の臨床効果(有効率)とした。各群ごとに投与終了時の臨床効果の有効率を算出し, 有効率の差の両側 95% の信頼区間を計算した。この信頼区間の下限値が -10% 以上下回らないことが示された場合, GRNX 群は LVFX 群に対して非劣性であると判断した。

Table 1. Patient background

Item		No. of subjects (%)			Test ^{a)}
		GRNX	LVFX	Total	
No. of subjects in analysis		112	87	199	
Gender	Male	58 (51.8)	52 (59.8)	110 (55.3)	Fisher p = 0.3146
	Female	54 (48.2)	35 (40.2)	89 (44.7)	
Age (yr)	≥ 18 ~ < 30	11 (9.8)	4 (4.6)	15 (7.5)	
	≥ 30 ~ < 40	17 (15.2)	17 (19.5)	34 (17.1)	
	≥ 40 ~ < 50	10 (8.9)	16 (18.4)	26 (13.1)	
	≥ 50 ~ < 60	15 (13.4)	11 (12.6)	26 (13.1)	
	≥ 60 ~ < 70	35 (31.3)	30 (34.5)	65 (32.7)	
	≥ 70 ~ < 80	24 (21.4)	9 (10.3)	33 (16.6)	
	< 65	69 (61.6)	62 (71.3)	131 (65.8)	Fisher p = 0.1764
≥ 65	43 (38.4)	25 (28.7)	68 (34.2)		
	Mean	55.1	53.0	54.2	t
	S.D.	16.7	14.4	15.7	p = 0.3441
Body weight (kg)	< 40	6 (5.4)	4 (4.6)	10 (5.0)	
	≥ 40 ~ < 50	28 (25.0)	18 (20.7)	46 (23.1)	
	≥ 50 ~ < 60	38 (33.9)	34 (39.1)	72 (36.2)	
	≥ 60 ~ < 70	20 (17.9)	17 (19.5)	37 (18.6)	
	≥ 70	17 (15.2)	12 (13.8)	29 (14.6)	
	Unknown	3 (2.7)	2 (2.3)	5 (2.5)	
		Mean	55.66	57.51	56.47
	S.D.	11.39	12.71	11.99	p = 0.2881
In/Outpatient	In	9 (8.0)	5 (5.7)	14 (7.0)	Fisher p = 0.7438
	Out	64 (57.1)	54 (62.1)	118 (59.3)	
	In-Out	39 (34.8)	28 (32.2)	67 (33.7)	
Severity of infection	Mild	29 (25.9)	23 (26.4)	52 (26.1)	Wilcoxon p = 0.8498
	Moderate	82 (73.2)	64 (73.6)	146 (73.4)	
	Severe	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)	
Underlying disease and/or complication	No	42 (37.5)	24 (27.6)	66 (33.2)	Fisher p = 0.1722
	Yes	70 (62.5)	63 (72.4)	133 (66.8)	
Influence of underlying disease and/or complication to infection	No	42 (37.5)	24 (27.6)	66 (33.2)	Wilcoxon p = 0.1818
	Mild	54 (48.2)	48 (55.2)	102 (51.3)	
	Moderate	14 (12.5)	15 (17.2)	29 (14.6)	
	Severe	2 (1.8)	0 (0.0)	2 (1.0)	
Antimicrobial agent just before the study	No	84 (75.0)	64 (73.6)	148 (74.4)	Fisher p = 0.8706
	Yes	28 (25.0)	23 (26.4)	51 (25.6)	
	Unknown	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Concomitant drug	No	21 (18.8)	4 (4.6)	25 (12.6)	Fisher p = 0.0025
	Yes	91 (81.3)	83 (95.4)	174 (87.4)	

^{a)} Fisher: Fisher's Exact test, Wilcoxon: Wilcoxon rank sum test, t: Student's t-test

II. 結 果

1. 症例構成

本試験で集積された症例は全体で 253 例 (GRNX 群 135 例, LVFX 群 118 例) であり, これらすべてに治験薬が投与された。なお, 両群とも GCP 不遵守例は認められなかった。そのうち 21 例 (GRNX 群 12 例, LVFX 群 9 例) が対象外疾患と判断され, これらを除いた 232 例 (GRNX 群 123 例, LVFX 群 109 例) が最大解析対象集団とされた。また, このうち 33 例 (GRNX 群 11 例, LVFX 群 22 例) が治験実施計画書違反と判定され, 有効性解析対象症例は 199 例 (GRNX 群 112 例, LVFX 群 87 例) であった。また, 治験薬を投薬された 253 例はすべて安全

性解析対象症例であった。

2. 患者背景因子

有効性解析対象集団 199 例における患者背景因子を表示した (Table 1)。性別では, GRNX 群では男性 51.8% (58/112 例), 女性 48.2% (54/112 例) と同程度であったが, LVFX 群では男性 59.8% (52/87 例) と女性 40.2% (35/87 例) に比し多かった。年齢は両群ともに 60 歳以上 70 歳未満の症例が多く, GRNX 群で 31.3% (35/112 例), LVFX 群で 34.5% (30/87 例) であった。また, 両群とも 65 歳未満の非高齢者が高齢者より多く, GRNX 群で 61.6% (69/112 例), LVFX 群で 71.3% (62/87 例) であった。入院・外来別では外来患者が多く (59.3%), 群別で

Table 2. Distribution of causative organism

Causative organism			GRNX	LVFX
No			53	47
Yes			59	40
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i> (MSSA)	5	5
		<i>S. aureus</i> (unknown resistance)	0	1
		<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	12	9
		<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	5	3
		<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	4	6
		<i>S. pneumoniae</i> (unknown resistance)	3	1
	Subtotal		29	25
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	2
		<i>K. pneumoniae</i>	0	1
		<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	13	2
		<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	10	5
		<i>H. influenzae</i> (unknown resistance)	2	2
		<i>P. aeruginosa</i>	1	0
	Subtotal		27	12
Total			56	37
Polymicrobial infection	Two organisms	<i>S. aureus</i> (unknown resistance) + <i>S. pneumoniae</i> (unknown resistance)	0	1
		<i>S. pneumoniae</i> (PISP) + <i>H. influenzae</i> (BLNAS)	1	0
		<i>S. pneumoniae</i> (PRSP) + <i>H. influenzae</i> (BLNAR)	0	1
		<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>H. influenzae</i> (BLNAS)	1	0
		<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. cloacae</i>	0	1
		<i>H. influenzae</i> (BLNAS) + <i>P. aeruginosa</i>	1	0
Total			3	3

Table 3. Clinical efficacy at the end of treatment (Efficacy rate)

Treatment group	Case	Efficacy		Efficacy rate ^{a)} (%)	95%C.I.	Difference in clinical efficacy rates ^{b)} (%)	Difference in clinical efficacy rate (%) 95%C.I.
		Effective	Poor				
GRNX	112	111	1	99.1	95.1 ~ 100.0	4.9	- 0.3 ~ 10.0
LVFX	87	82	5	94.3	87.1 ~ 98.1		

^{a)} Efficacy rate (%) = no. of "effective" / no. of "effective and poor" × 100

^{b)} Difference in efficacy rate (%) = GRNX group - LVFX group

Table 4. Clinical efficacy at the 7th day after treatment completion (Efficacy rate)

Treatment group	Case	Efficacy			Efficacy rate ^{a)} (%)	95%C.I.	Difference in clinical efficacy rates ^{b)} (%)	Difference in clinical efficacy rate (%) 95%C.I.
		Effective	Poor	Unknown				
GRNX	112	94	5	13	94.9	88.6 ~ 98.3	2.2	- 4.9 ~ 9.2
LVFX	87	77	6	4	92.8	84.9 ~ 97.3		

^{a)} Efficacy rate (%) = no. of "effective" / no. of "effective and poor" × 100

^{b)} Difference in efficacy rate (%) = GRNX group - LVFX group

も GRNX 群 で 57.1% (64/112 例), LVFX 群 で 62.1% (54/87 例) であった。感染症重症度は中等症が最も多く (73.4%), GRNX 群 で 73.2% (82/112 例), LVFX 群 で 73.6% (64/87 例) であり重症例は GRNX 群 に 1 例がみられたのみであった。また, 基礎疾患・合併症ありの症例

は, GRNX 群 で 62.5% (70/112 例), LVFX 群 で 72.4% (63/87 例) であったが, そのうち基礎疾患・合併症の感染症への影響の程度は軽度の症例が最も多く, GRNX 群 で 48.2% (54/112 例), LVFX 群 で 55.2% (48/87 例) であった。一方, これらが重度の例は GRNX 群 で 2 例

Table 5. Clinical efficacy by pretreatment with antimicrobial agents used more than 3 days during 7 days before the study, no cases were effective by pretreatment

Category	Treatment group	Case	Efficacy		Rate ^{a)}	
			Effective	Poor		
Penicillins	p.o.	GRNX	1	1	0	1/1
		LVFX	0	0	0	—
Cephems	p.o.	GRNX	6	6	0	6/6
		LVFX	6	6	0	6/6
Macrolides	p.o.	GRNX	8	8	0	8/8
		LVFX	6	5	1	5/6
Polyantimicrobial agents		GRNX	1	1	0	1/1
		LVFX	4	2	2	2/4

^{a)} Efficacy rate (%) = no. of "effective" / no. of "effective and poor"

Table 6. Clinical efficacy in the cases with pretreatment with another antimicrobial agents during 7 days before the study medication

Category	Treatment group	Case	Efficacy		Rate ^{a)}
			Effective	Poor	
Cephems + Cephems	GRNX	0	0	0	—
	LVFX	1	0	1	0/1
Cephems + Macrolides	GRNX	1	1	0	1/1
	LVFX	0	0	0	—
Cephems + Quinolones	GRNX	0	0	0	—
	LVFX	1	1	0	1/1
Macrolides + another ^{b)}	GRNX	0	0	0	—
	LVFX	1	0	1	0/1
Cephems + Cephems + Cephems	GRNX	0	0	0	—
	LVFX	1	1	0	1/1

^{a)} Efficacy rate (%) = no. of "effective" / no. of "effective and poor"

^{b)} Antimicrobial agents other than those above (penicillins, carbapenems, aminoglycosides, tetracyclines)

(1.8%)にみられたが、LVFX群ではみられなかった。以上より感染症重症度および基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度に関しては両群間に差はみられなかった。

背景因子の不均衡 ($p < 0.15$) が併用薬 ($p = 0.0025$)、呼吸困難 ($p = 0.1225$) および胸痛 ($p = 0.1486$) にみられた。併用薬「あり」および呼吸困難「一」の症例の割合はGRNX群よりLVFX群で高く、胸痛「一」の症例の比率はGRNX群で高かった。

有効性解析対象集団における起炎菌分布を示した (Table 2)。起炎菌検出例は、GRNX群 59例、LVFX群 40例であり、そのうち複数菌感染症例は両群でいずれも3例のみにみられた。グラム陽性菌検出例はGRNX群 29例およびLVFX群 25例であったが、グラム陰性菌検出例はGRNX群 27例、LVFX群 12例とGRNX群が多かった。起炎菌別にみると単独菌感染検出は、*S. pneumoniae* 43例 (GRNX群 24例、LVFX群 19例) であり、う

ち、PISPはGRNX群 5例、LVFX群 3例で、PRSPはGRNX群 4例、LVFX群 6例にみられた。また、*H. influenzae* 34例でGRNX群 25例、LVFX群 9例であり、 β -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) はGRNX群 10例、LVFX群 5例であった。すなわち約半数が耐性菌であった。

GRNX投与群での全起炎菌に対するGRNXおよびLVFXのMIC₉₀はそれぞれ0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、LVFX投与群でのGRNXおよびLVFXのMIC₉₀はそれぞれ0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ および0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、両群間に感受性の違いはみられなかった。

3. 臨床効果

1) 臨床効果

有効性解析対象集団における投与終了時の有効率は、GRNX群 99.1% (111/112例)、LVFX群 94.3% (82/87例) であり、GRNX群はLVFX群に比し高値であった (Table 3)。有効率の差の95%信頼区間は-0.3~10.0% であ

Table 7. Clinical efficacy classified by causative organism at treatment completion

Causative organism		Treatment group	case	Efficacy		Rate ^{a)} (%)	95% C.I.		
				Effective	Poor				
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. aureus</i> (MSSA)	GRNX	5	5	0	[5/5]		
			LVFX	5	4	1	[4/5]		
		<i>S. aureus</i> (unknown resistance)	GRNX	0	0	0	—	—	
			LVFX	1	1	0	[1/1]		
		<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	GRNX	12	12	0	100.0	73.5 ~ 100.0	
			LVFX	9	9	0	[9/9]	66.4 ~ 100.0	
		<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	GRNX	5	5	0	[5/5]		
			LVFX	3	3	0	[3/3]		
		<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	GRNX	4	4	0	[4/4]		
			LVFX	6	6	0	[6/6]	54.1 ~ 100.0	
		<i>S. pneumoniae</i> (unknown resistance)	GRNX	3	3	0	[3/3]		
			LVFX	1	1	0	[1/1]		
		Subtotal		GRNX	29	29	0	100.0	88.1 ~ 100.0
				LVFX	25	24	1	96.0	79.6 ~ 99.9
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GRNX	1	1	0	[1/1]		
			LVFX	2	2	0	[2/2]		
		<i>K. pneumoniae</i>	GRNX	0	0	0	—	—	
			LVFX	1	1	0	[1/1]		
		<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	GRNX	13	13	0	100.0	75.3 ~ 100.0	
			LVFX	2	2	0	[2/2]		
<i>H. influenzae</i> (BLNAR)		GRNX	10	10	0	100.0	69.2 ~ 100.0		
		LVFX	5	5	0	[5/5]			
<i>H. influenzae</i> (unknown resistance)		GRNX	2	2	0	[2/2]			
		LVFX	2	2	0	[2/2]			
<i>P. aeruginosa</i>		GRNX	1	0	1	[0/1]			
		LVFX	0	0	0	—	—		
Subtotal		GRNX	27	26	1	96.3	81.0 ~ 99.9		
		LVFX	12	12	0	100.0	73.5 ~ 100.0		
Polymicrobial infection		Two organisms	GRNX	3	3	0	[3/3]		
			LVFX	3	3	0	[3/3]		
	Subtotal	GRNX	3	3	0	[3/3]			
		LVFX	3	3	0	[3/3]			
Total		GRNX	59	58	1	98.3	90.9 ~ 100.0		
		LVFX	40	39	1	97.5	86.8 ~ 99.9		

^{a)} Efficacy rate (%) = no. of "effective" / no. of "effective and poor" × 100

り、下限値が-10%を下回らなかったことからGRNX群のLVFX群に対する非劣性が検証された。また、最大解析対象集団における投与終了時の有効率は、GRNX群94.3% (116/123例)、LVFX群84.4% (92/109例)であり、有効率の差の95%信頼区間は2.0~17.9%と同じく下限値は-10%を下回らなかった。

外国の判定基準に従って判定した投与終了7日後の有効率は、GRNX群94.9% (94/99例)、LVFX群92.8% (77/83例)であり、その95%信頼区間はそれぞれ88.6~98.3%、84.9~97.3%であった (Table 4)。GRNX群とLVFX群の有効率の差の95%信頼区間は-4.9~9.2%

であり、両群間に差はみられなかった。

投与前7日以内に他の抗菌薬が3日間以上投与された32例について、GRNX群およびLVFX群の臨床効果を検討した。前投与抗菌薬はいずれも経口薬であり、注射薬はなかった。前投与抗菌薬1薬剤の症例はGRNX群15例、LVFX群12例であり、有効率はそれぞれ100% (15/15例)、91.7% (11/12例)であった (Table 5)。また、前投与抗菌薬複数例ではGRNX群で1例、LVFX群で4例であり、GRNX群の1例は有効、LVFX群では4例中2例が有効であった。無効3例における前投与抗菌薬の内訳はマクロライド系経口抗菌薬、セフェム系抗

Table 8. Clinical efficacy classified by causative organism at treatment completion

Polymicrobial infection	Treatment group	Case No.	Causative organism	Efficacy
Two organisms	GRNX	0501901	<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	effective
			<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	
	GRNX	0503002	<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	effective
			<i>P. aeruginosa</i>	
	GRNX	0507101	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	effective
			<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	
	LVFX	0505103	<i>S. aureus</i> (unknown resistance)	effective
			<i>S. pneumoniae</i> (unknown resistance)	
	LVFX	0510203	<i>K. pneumoniae</i>	effective
			<i>E. cloacae</i>	
LVFX	0513101	<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	effective	
		<i>H. influenzae</i> (BLNAR)		

Table 9. Bacteriological efficacy

	Treatment group	Case	Bacteriological effect					Eradication rate ^{a)} (%)	Difference in eradication ^{b)} (%)	Difference in eradication ^{b)} 95% C.I.
			Eradication (presumable eradication)	Decrease	Partially eradication	Persistence	Unknown			
Treatment completion	GRNX group	112	59	0	0	0	53	100.0	0.0	0.0 ~ 0.0
	LVFX group	87	40	0	0	0	47	100.0		
7th day after treatment completion	GRNX group	112	50	0	0	0	62	100.0	13.2	2.4 ~ 23.9
	LVFX group	87	33	0	0	5	49	86.8		

^{a)} Eradication rate (%) = no. of "eradication (presumable eradication)" / no. of "eradication, decrease, partially eradication, persistence" × 100

^{b)} Difference in eradication rate (%) = GRNX group - LVFX group

菌薬+セフェム系抗菌薬, マクロライド系抗菌薬+その他の各1例であった (Table 6)。

2) 起炎菌別臨床効果

有効性解析対象集団における単独菌感染例のうち, グラム陽性菌感染例は54例 (GRNX群29例, LVFX群25例), グラム陰性菌感染例は39例 (GRNX群27例, LVFX群12例)であった。このうちグラム陽性菌単独感染に対する投与終了時の有効率は, GRNX群100% (29/29例), LVFX群96.0% (24/25例)で無効の1例は methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) 感染例であった (Table 7)。グラム陰性菌単独感染に対する投与終了時の有効率は, GRNX群96.3% (26/27例), LVFX群100% (12/12例)であった。GRNX群の無効例は, *Pseudomonas aeruginosa* 感染例で *P. aeruginosa* に対する GRNX の MIC は 1.56 μg/mL であり, 細菌学的効果は「消失」であった。また, 複数菌感染例は6例 (GRNX群, LVFX群とも各3例)であった。これらに対する投与終了時の臨床効果は GRNX群および LVFX群の各3例はともに

有効であった (Table 8)。単独菌, 複数菌感染を合計した有効率は, GRNX群で98.3% (58/59例), LVFX群で97.5% (39/40例)であり, いずれも高い値が示された。

4. 細菌学的効果

有効性解析対象集団のうち細菌学的効果評価可能例での投与終了時の菌消失率は GRNX群, LVFX群ともに100% (GRNX群59/59例, LVFX群40/40例)であった (Table 9)。投与終了7日後の菌消失率は GRNX群で100% (50/50例)であったが, LVFX群では86.8% (33/38例)であり5例において再検出されていた。GRNX群と LVFX群の菌消失率の差の95%信頼区間は2.4~23.9%であり, GRNX群は LVFX群に比べ有意に高い値であった。起炎菌は GRNX群でグラム陽性菌30株およびグラム陰性菌32株の計62株, LVFX群でグラム陽性菌28株およびグラム陰性菌15株の計43株であった。GRNX群, LVFX群ともに投与終了時の起炎菌別菌消失率は100% (GRNX群62/62株, LVFX群43/43株)であったが, 投与終了7日後の菌消失率は GRNX群100%

Table 10. Bacteriological prognosis at the 7th day after treatment completion

Causative organism	Treatment group	No. of strains	Bacteriological prognosis			Eradication rate ^{a)} (%)	95% C.I.	
			Eradication	Persistence	Unknown			
GPB	<i>S. aureus</i> (MSSA)	GRNX	5	4	0	1	[4/4]	
		LVFX	5	3	1	1	[3/4]	
	<i>S. aureus</i> (unknown resistance)	GRNX	0	0	0	0	—	—
		LVFX	2	2	0	0	[2/2]	
	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	GRNX	12	12	0	0	100.0	73.5 ~ 100.0
		LVFX	9	7	1	1	[7/8]	47.3 ~ 99.7
	<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	GRNX	6	5	0	1	[5/5]	
		LVFX	3	2	1	0	[2/3]	
	<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	GRNX	4	3	0	1	[3/3]	
		LVFX	7	5	2	0	[5/7]	29.0 ~ 96.3
	<i>S. pneumoniae</i> (unknown resistance)	GRNX	3	2	0	1	[2/2]	
		LVFX	2	2	0	0	[2/2]	
	Subtotal	GRNX	30	26	0	4	100.0	86.8 ~ 100.0
		LVFX	28	21	5	2	80.8	60.6 ~ 93.4
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	GRNX	2	2	0	0	[2/2]	
		LVFX	2	2	0	0	[2/2]	
	<i>K. pneumoniae</i>	GRNX	0	0	0	0	—	—
		LVFX	2	2	0	0	[2/2]	
	<i>E. cloacae</i>	GRNX	0	0	0	0	—	—
		LVFX	1	1	0	0	[1/1]	
	<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	GRNX	16	15	0	1	100.0	78.2 ~ 100.0
		LVFX	2	2	0	0	[2/2]	
	<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	GRNX	10	8	0	2	[8/8]	63.1 ~ 100.0
		LVFX	6	6	0	0	[6/6]	54.1 ~ 100.0
	<i>H. influenzae</i> (unknown resistance)	GRNX	2	1	0	1	[1/1]	
		LVFX	2	2	0	0	[2/2]	
	<i>P. aeruginosa</i>	GRNX	2	1	0	1	[1/1]	
		LVFX	0	0	0	0	—	—
Subtotal	GRNX	32	27	0	5	100.0	87.2 ~ 100.0	
	LVFX	15	15	0	0	100.0	78.2 ~ 100.0	
Total	GRNX	62	53	0	9	100.0	93.3 ~ 100.0	
	LVFX	43	36	5	2	87.8	73.8 ~ 95.9	

^{a)} Eradication rate (%) = no. of "eradication" / no. of "eradication and persistence" × 100

(53/53 株), LVFX 群では 87.8% (36/41 株) であり, この群で再検出された菌種は MSSA 1 株, PRSP 2 株, PISP および penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) が各 1 株であった (Table 10)。細菌学的効果が不明 (Unknown) の症例が 11 例にみられたが, その理由として主に規定の期間に細菌検査が実施されなかったあるいは未実施によるものであった。再検出された菌種に対する LVFX の MIC は MSSA 0.20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, *S. pneumoniae* 0.78~1.56 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが, 一方 GRNX の MIC は MSSA $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{mL}$, *S. pneumoniae* 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。なお, LVFX 投与群の再検出菌の MIC は投与前と同様であり, 耐性化はみられなかった。

5. 安全性

有害事象は 173 例, 403 件 (GRNX 群 90 例, 199 件, LVFX 群 83 例, 204 件) 発現した (Table 11)。発現率は GRNX 群 66.7% (90/135 例), LVFX 群 70.3% (83/118 例) であり, 両群間で差はみられなかった。このうち, 死亡例はそれぞれ GRNX 群 2 例 (急性心筋梗塞, 肺の悪性新生物), LVFX 群 2 例 [閉塞性気道障害 (略痰による窒息), 肺の悪性新生物] がみられたが, 治験薬との因果関係はいずれも「関係なし」と判定された。その他の重篤な有害事象は GRNX 群で 3 例, 3 件, LVFX 群で 6 例, 9 件であった。GRNX 群で因果関係「多分関係あり」と判定されたものは好中球数減少 1 件のみであったが,

Table 11. Overview of adverse events

Events	Relation-ship ^{a)}	Treatment group	No. of subjects	No. of event	No. of case	Incidence rate ^{b)} (%)	Difference in incidence rate (%) ^{c)}	Difference in incidence rate (%) 95% C.I.
Adverse events	1 ~ 5	GRNX	135	199	90	66.7	- 3.7	- 15.1 ~ 7.8
		LVFX	118	204	83	70.3		
	1 ~ 4	GRNX	135	117	61	45.2	- 2.3	- 14.6 ~ 10.0
		LVFX	118	101	56	47.5		
	1 ~ 3	GRNX	135	87	48	35.6	8.4	- 2.9 ~ 19.8
		LVFX	118	53	32	27.1		
Laboratory abnormalities	1 ~ 5	GRNX	134	106	56	41.8	- 6.9	- 19.2 ~ 5.4
		LVFX	117	107	57	48.7		
	1 ~ 4	GRNX	134	76	42	31.3	0.6	- 10.9 ~ 12.0
		LVFX	117	63	36	30.8		
	1 ~ 3	GRNX	134	57	33	24.6	5.0	- 5.3 ~ 15.2
		LVFX	117	39	23	19.7		
Serious adverse events	1 ~ 5	GRNX	135	5	5	3.7	- 3.1	- 8.6 ~ 2.5
		LVFX	118	11	8	6.8		
	1 ~ 4	GRNX	135	1	1	0.7	- 0.1	- 2.3 ~ 2.1
		LVFX	118	1	1	0.8		
	1 ~ 3	GRNX	135	1	1	0.7	0.7	- 0.7 ~ 2.2
		LVFX	118	0	0	0.0		
Significant adverse events	1 ~ 5	GRNX	135	7	6	4.4	- 4.0	- 10.1 ~ 2.1
		LVFX	118	16	10	8.5		
	1 ~ 4	GRNX	135	3	2	1.5	- 2.8	- 6.9 ~ 1.4
		LVFX	118	6	5	4.2		
	1 ~ 3	GRNX	135	3	2	1.5	- 1.1	- 4.6 ~ 2.4
		LVFX	118	4	3	2.5		
Dropout by adverse events	1 ~ 5	GRNX	135	2	1	0.7	- 1.8	- 5.0 ~ 1.4
		LVFX	118	4	3	2.5		
	1 ~ 4	GRNX	135	2	1	0.7	- 1.0	- 3.7 ~ 1.8
		LVFX	118	3	2	1.7		
	1 ~ 3	GRNX	135	2	1	0.7	- 1.0	- 3.7 ~ 1.8
		LVFX	118	3	2	1.7		

^{a)} 1 Certain, 2 Probable, 3 Possible, 4 Not likely, 5 Unrelated

^{b)} Incidence rate = Incidence cases/Subjects evaluable for safety × 100

^{c)} Difference in incidence rate (%) = GRNX group - LVFX group

その他は「関係なし」であった。また、LVFX 群で「関係ないらしい」と判定されたものは胸痛の 1 件のみであり、その他はすべて「関係なし」であった。重要な有害事象は GRNX 群で 6 例、7 件、LVFX 群で 10 例、16 件発現した。有害事象による中止例は GRNX 群で 1 例、LVFX 群で 3 例であった。

臨床検査値異常変動は 113 例、213 件 (GRNX 群 56 例、106 件、LVFX 群 57 例、107 件) 発現した。発現率は GRNX 群 41.8% (56/134 例)、LVFX 群 48.7% (57/117 例) であり、両群間で差はみられなかった。

治験薬による副作用および臨床検査値異常の発現は、80 例、140 件 (GRNX 群 48 例、87 件、LVFX 群 32 例、53 件) にみられた。発現率は GRNX 群 35.6% (48/135

例)、LVFX 群 27.1% (32/118 例) であったが、両群間で差はみられなかった。

発現率 3% 以上の有害事象は、GRNX 群で頭痛、咽喉頭疼痛、不眠症、浮動性めまい、便秘、ALT 増加、AST 増加、血中アミラーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中カリウム増加、下痢、CK 増加、ALP 増加、好酸球数増加および LDH 増加であった。また、LVFX 群では不眠症、頭痛、下痢、浮動性めまい、ALT 増加、AST 増加、血中ブドウ糖増加、好酸球数増加、ALP 増加、便秘、CK 増加、血中アミラーゼ増加、 γ -GTP 増加および血中尿素増加であった。

発現率 3% 以上の副作用および臨床検査値異常は、GRNX 群では ALT 増加、AST 増加、血中アミラーゼ増加、

Table 12 A. Drug-induced adverse reaction, in case and in event

Adverse event		GRNX group		LVFX group	
SOC, HLG PT		Subject	Relationship to drug ^{a)}	Subject	Relationship to drug ^{a)}
			Case (%) ^{b)}		Case (%) ^{b)}
Metabolic and nutritional disorder					
	Anorexia	135	0 (0.0)	118	1 (0.8)
	Subtotal	135	0 (0.0)	118	1 (0.8)
Psychiatric disorder					
	Insomnia	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Nightmare	135	0 (0.0)	118	1 (0.8)
	Subtotal	135	1 (0.7)	118	1 (0.8)
Nervous system disorder					
	Dizziness	135	1 (0.7)	118	1 (0.8)
	Headache	135	2 (1.5)	118	3 (2.5)
	Somnolence	135	2 (1.5)	118	0 (0.0)
	Thrill	135	0 (0.0)	118	1 (0.8)
	Subtotal	135	4 (3.0)	118	5 (4.2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorder					
	Haemoptysis	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Nasal passage irritation	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Subtotal	135	2 (1.5)	118	0 (0.0)
Gastrointestinal disorder					
	Abdominal pain upper	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Cheilitis	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Constipation	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Diarrhea	135	4 (3.0)	118	4 (3.4)
	Glossitis	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Loose stools	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Tongue disorder	135	2 (1.5)	118	0 (0.0)
	Vomiting	135	0 (0.0)	118	1 (0.8)
	Epigastric discomfort	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Subtotal	135	11 (8.1)	118	4 (3.4)

^{a)} Drug-induced reaction included certain, probable and possible in category of adverse event and drug

^{b)} Incidence of adverse event = Incidence cases/Subjects evaluable for safety × 100

血中カリウム増加および下痢であった (Tables 12 A~C)。また、LVFX 群では ALT 増加, AST 増加, ALP 増加, 血中ブドウ糖増加および下痢であった。

器官別大分類では、両群ともに胃腸障害および肝胆道系検査が多くみられた。GRNX 群と LVFX 群で有害事象の種類および各グレード (程度) は同様であり、本薬に特異的な有害事象はみられなかった。

III. 考 察

一般にフルオロキノロン系抗菌薬は、強い抗菌活性および良好な組織内移行性などによって広く使用されている。しかしながら、従来からの注意点に加えて、近年特に耐性化の問題、安全性の面から血糖値異常、心電図上 QTc 延長、中枢神経障害などが指摘されている。GRNX はこれら既存のフルオロキノロン系抗菌薬が有する問題

点、すなわち呼吸器感染症領域で問題となっている薬剤耐性の肺炎球菌、ブドウ球菌、普遍的に日常遭遇するマイコプラズマニューモニアおよびクラミジアニューモニアに対し強い抗菌活性を示し、併せて上述の菌種が多い耳鼻咽喉科領域での使いやすい薬剤を目標として、合成されかつ開発に着手された。本薬の臨床推奨用量として 400 mg 1 日 1 回投与が設定されたが、本用量での fAUC/MIC はグラム陽性菌では 30 以上、グラム陰性菌では 125 以上を示している。本試験は、まず上述の用法・用量での有効性、安全性を客観的に検証することを目的に細菌性肺炎を対象に LVFX との間で比較試験を実施することとした。また、外国で先行して得られた外国での臨床データの外挿可能性の適否を明らかにすることも目的とし外国試験と同一要綱のもとで企画された。

Table 12 B. Drug-induced adverse reaction, in case and in event

Adverse event		GRNX group		LVFX group	
SOC, HLGT	PT	Subject	Relationship to drug ^{a)}	Subject	Relationship to drug ^{a)}
			Case (%) ^{b)}		Case (%) ^{b)}
Skin and subcutaneous tissue disorder					
	Eczema	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Erythema	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Night sweats	135	0 (0.0)	118	1 (0.8)
	Pruritus	135	2 (1.5)	118	0 (0.0)
	Rash	135	2 (1.5)	118	0 (0.0)
	Rash papular	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Subtotal	135	5 (3.7)	118	1 (0.8)
General disorder and administration site					
	Chest discomfort	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Feeling abnormal	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Oedema peripheral	135	0 (0.0)	118	1 (0.8)
	Thirst	135	1 (0.7)	118	0 (0.0)
	Subtotal	135	3 (2.2)	118	1 (0.8)
Investigations					
Cardiac and vascular investigations (excl. enzyme test)					
	Blood pressure decreased	135	0 (0.0)	118	1 (0.8)
	Blood pressure increased	135	1 (0.7)	118	1 (0.8)
Enzyme investigation					
	Blood creatine phosphokinase increased	129	2 (1.6)	114	1 (0.9)
	Blood lactate dehydrogenase increased	132	2 (1.5)	115	0 (0.0)
	Blood alkaline phosphatase increased	132	2 (1.5)	114	4 (3.5)
Gastrointestinal investigation					
	Blood amylase increased	133	8 (6.0)	114	2 (1.8)
Haematology investigations (incl. blood group)					
	Eosinophil count increased	131	3 (2.3)	115	3 (2.6)
	Neutrophil count decreased	47	1 (2.1)	49	0 (0.0)
	White blood cell count decreased	132	2 (1.5)	115	0 (0.0)
	Platelet count increased	132	2 (1.5)	115	2 (1.7)

^{a)} Drug-induced reaction included certain, probable and possible in category of adverse event and drug

^{b)} Incidence of adverse event (%) = Incidence cases/Subjects evaluable for safety × 100

すでに外国では市中肺炎を対象とし LVFX との間で比較試験が行われていたが、本邦では対照薬が適応症を有しない点を考慮し、本試験はレジオネラ肺炎、マイコプラズマおよびクラミジア肺炎を除く細菌性肺炎を対象とした。この背景から外国成績の解析にあたっては本邦と同様、細菌性肺炎における有効性および安全性での類似性を評価することとした。

まず、本試験で得られた成績を考察すると、投与終了時の有効率は、GRNX 群 99.1% (111/112 例)、LVFX 群 94.3% (82/87 例)であったことからこれらの有効率の差 (GRNX 群 - LVFX 群) の 95% 信頼区間は -0.3~10.0% であり、下限値は -10% を下回らなかったことから、GRNX 群の LVFX 群に対する非劣性が検証された。

また、最大解析対象集団においては、有効率の差の 95% 信頼区間は 2.0~17.9% であり、下限値が -10% を下回らなかった。投与終了時の細菌学的効果 (菌消失率) は、GRNX 群 100% (59/59 例)、LVFX 群 100% (40/40 例)であったが、投与終了 7 日後ではそれぞれ 100% (50/50 例)、86.8% (33/38 例)であった。投与終了 7 日後における菌消失率の差の 95% 信頼区間は 2.4~23.9% であり、GRNX 群は LVFX 群に比し有意に高い値が示された。LVFX 群で投与終了 7 日後にみられた 5 例の再検出菌は MSSA 1 株、PRSP 2 株、PISP および PSSP 各 1 株であり、すべてグラム陽性菌であった。これらの投与終了 7 日後の臨床効果はいずれも有効であり、投与終了時と投与終了 7 日後の臨床評価パラメータ (体温、WBC、

Table 12 C. Drug-induced adverse reaction, in case and in event

Adverse event		GRNX group		LVFX group	
SOC, HLG T	PT	Subject	Relationship to drug ^{a)}	Subject	Relationship to drug ^{a)}
			Case (%) ^{b)}		Case (%) ^{b)}
Hepatobiliary investigation					
	Alanine aminotransferase increased	132	14 (10.6)	115	10 (8.7)
	Aspartate aminotransferase increased	132	12 (9.1)	115	6 (5.2)
	Gamma-glutamyltransferase increased	132	0 (0.0)	115	2 (1.7)
Metabolic, nutritional and blood gas investigations					
	Blood glucose increased	131	2 (1.5)	115	4 (3.5)
Renal and urinary tract investigation and urinalysis					
	Blood creatinine increased	132	1 (0.8)	115	1 (0.9)
	Blood urea increased	132	1 (0.8)	115	1 (0.9)
	Protein urine present	130	0 (0.0)	110	1 (0.9)
Water, electrolyte and mineral investigation					
	Blood potassium increased	131	4 (3.1)	115	0 (0.0)
Incidence cases		135	48 (35.6)	118	32 (27.1)

^{a)} Drug-induced reaction included certain, probable and possible in category of adverse event and drug

^{b)} Incidence of adverse event (%) = Incidence cases/Subjects evaluable for safety × 100

Table 13. Clinical efficacy at the 7th day after treatment completion (Efficacy rate)

Country	Case	Efficacy			Efficacy rate	95% C.I.	Difference in clinical efficacy rates ^{a)} (%)	Difference in clinical efficacy rates (%) 95% C.I.
		Effective	Poor	Unknown				
Japan	112	94	5	13	94.9	88.6 ~ 98.3	5.1	-2.3 ~ 12.4
Overseas	99	89	10	0	89.9	82.2 ~ 95.0		

^{a)} Efficacy rate (%) = no. of "effective" / no. of "effective and poor" × 100

CRP, X線所見)の比較では、これらの項目において明確な増悪はみられなかった。一方、GRNX群においてもこれらの菌種による肺炎例がみられたが、すべてが投与終了時および投与終了7日後ともに菌消失していたことから、GRNXの強い抗菌力と優れた薬物動態がこの成績に反映されたものと考えられる。

安全性に関し、すでに述べたところではあるが解析対象253例中、全般的な有害事象発現率はGRNX群66.7% (90/135例)、LVFX群70.3% (83/118例)であった (Tables 11, 12)。このうち治験薬による副作用および臨床検査値異常発現率はGRNX群35.6% (48/135例)、LVFX群27.1% (32/118例)であり、有害事象発現率、副作用および臨床検査値異常発現率は、両群間で有意差はみられず、さらに両群を通してその内容に差違はなく、かつ新規副作用に記載すべき事象もみられなかった。

先行した外国の臨床第III相比較試験のレトロスペクティブな解析により、注射投与ではGRNX群が対照薬群に比べて血圧低下の発現率が高いとの情報を本試験実施中に得たため、以後収縮期血圧が90 mmHg以下の患者を除外するとともに、かつ、全例に血圧のモニタリングを強化して試験を実施した。したがって、血圧に関して

は厳密にモニタリングした成績が得られた。この結果、本試験では血圧低下2例がみられたが、これらはいずれもLVFX群であり症状を伴うものではなかった。また、群間比較において収縮期血圧の投与前と後の差 (平均 ± 標準偏差) は、GRNX群では -5.5 ± 14.4 mmHg、LVFX群では -3.2 ± 19.2 mmHgであり、両群間で有意差はみられなかった。

また、本試験は外国臨床データの日本人への外挿可能性を評価することも計画していたため、本邦と外国の試験成績を比較検討した。なお、両試験ともに400 mg 1日1回投与とした。

有効性解析対象集団における人口統計学的背景を検討した結果、平均体重は日本人 55.7 ± 11.4 kg、外国人 74.2 ± 19.5 kgであり外国人の方が約1.3倍大きかった。性別は男性の比率が日本人51.8% (58/112例)、外国人48.5% (48/99例)、年齢70歳以上の占める比率は日本人、外国人とも約20%、かつ平均年齢は日本人 55.1 ± 16.7 歳、外国人 49.0 ± 19.2 歳であったことなどから、本試験と外国試験のこれらの背景には特段の差はないものと判断された。感染症重症度の重症例は本邦が0.9% (1/112例)、外国で29.3% (29/99例)と外国の方が高かったが、本邦で

の感染症重症度判定基準¹⁰⁾でみると「体温 38.6°C 以上」の比率が本試験で 11.6% (13/112 例), 外国試験で 24.2% (24/99 例), 「白血球数 20,000/mm³以上」の比率は, 同様に 6.3% (7/112 例), 8.1% (8/99 例), 平均体温はそれぞれ 37.73±0.78°C, 37.60±1.05°C, 平均白血球数はそれぞれ 11,835±4,096/mm³, 11,129±5,248/mm³と本試験と外国試験との間には特段の差はなくほぼ類似しているものと解された。

さらに起炎菌の検出頻度について, グラム陽性菌は本試験で 48.4% (30/62 株), 外国試験で 46.7% (21/45 株), グラム陰性菌ではそれぞれ 51.6% (32/62 株), 53.3% (24/45 株) であり, ほぼ同様の結果とみなされた。呼吸器感染症の主要な起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* の分離頻度は, 本邦と外国でそれぞれ 40.3% (25/62 株) と 15.6% (7/45 株), 45.2% (28/62 株) と 28.9% (13/45 株), 3.2% (2/62 株) と 6.7% (3/45 株) であり, *S. pneumoniae* の分離頻度が本邦で高かった。なお, *S. pneumoniae* における耐性菌 (PISP および PRSP) の比率は本試験で 45.5% (10/22 株), 外国試験で 14.3% (1/7 株) と本邦の方が高かったが, このことはむしろ本邦での全般的な特徴といえよう。また, 複数菌感染例は本邦 3 例, 外国 8 例であった。

本邦および外国の投与終了 7 日後の有効率は, 本試験で 94.9% (94/99 例), 外国試験で 89.9% (89/99 例) であり, 95% 信頼区間はそれぞれ 88.6~98.3%, 82.2~95.0% であった (Table 13)。本邦と外国の有効率の差は 5.1% であり, 本邦と外国との有効率の差の 95% 信頼区間は, -2.3~12.4% であった。すでに有効率の差が ±10% 以内をもって本試験と外国試験の臨床成績類似性判断の一つの基準として設定しており, 有効率の差が 5.1% であった事実から両者の有効性は類似しているものと判断された。

また, 外国試験のなかには対照薬として LVFX の他にクラリスロマイシン (CAM), アモキシシリン/クラバン酸 (AMPC/CVA) を用いた比較試験も実施しており, いずれも GRNX 群の非劣性が検証されていることから GRNX はこれら既存の薬剤に劣らない効果があるものと判断される。

随伴症状の発現率は, 本邦 44.4% (60/135 例), 外国 45.3% (48/106 例), 副作用の発現率は, 本邦 15.6% (21/135 例), 外国 19.8% (21/106 例) であった。器官別大分類の副作用では, 本邦, 外国いずれも胃腸障害, 皮膚および皮下組織障害, 神経系障害が高かった。それぞれの発現率は胃腸障害では本試験 8.1% (11/135 例), 外国試験 8.5% (9/106 例), 皮膚および皮下組織障害ではそれぞれ 3.7% (5/135 例), 3.8% (4/106 例), 神経系障害ではそれぞれ 3.0% (4/135 例), 外国 3.8% (4/106 例) であったことから, 本試験と外国試験での安全性はこれらの点で類似していたものといえる。

以上より, 細菌性肺炎患者に対する GRNX の有効性を検討した結果, LVFX 群に対する GRNX 群の非劣性が検証され, また, 投与終了 7 日後の菌消失率は, GRNX 群が LVFX 群に比し有意に高い成績が得られた。さらに, GRNX 群と LVFX 群の有害事象の種類と発現率には差がないこと, 本邦と外国データとの比較の結果より本邦と外国の類似性が検証されたことから, GRNX は細菌性肺炎の治療薬として有用であると考えられた。

謝 辞

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

旭川赤十字病院呼吸器内科 本間昭彦, 医療法人社団カレスアライアンス日鋼記念病院呼吸器科 信濃秀希, 市立札幌病院呼吸器科 小倉滋明, 社団法人 全国社会保険協会連合会北海道社会保険病院呼吸器科 秋山也寸史, 医療法人 溪仁会手稲溪仁会クリニック呼吸器科 小場弘之, 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, 仙台市医療センター仙台オープン病院呼吸器内科 飯島秀弥, 塩竈市立病院呼吸器科 板橋繁, 社会福祉法人 恩賜財団済生会山形済生病院内科 武田博明, 財団法人 三友堂病院診療第一部 池田英樹, 埼玉医科大学病院感染症科・感染制御科 前崎繁文, 医療法人 鉄蕉会亀田メディカルセンター内科 金子教宏, 厚生病院内科 山田勝彦, 医療法人社団 銀嶺会向島医院内科 高橋正人, 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虎の門病院呼吸器センター内科 吉村邦彦, 東京都済生会中央病院呼吸器内科 青木琢也, 杏林大学医学部附属病院第一内科 河合伸, 財団法人 結核予防会複十字病院第一診療部 尾形英雄, 国立国際医療センター呼吸器科 小林信之, 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科 綿貫祐司, (株) 日立製作所日立戸塚総合病院第三内科 菊池英弥, 川崎市立川崎病院感染症科 小井戸則彦, 新潟市社会事業協会信楽園病院内科 青木信樹, 独立行政法人 労働者健康福祉機構富山労災病院呼吸器科 水橋啓一, 富山県済生会高岡病院内科 高野敦子, 氷見市民病院内科 川崎聡, 金沢市立病院呼吸器科 中積泰人, 金沢医科大学病院呼吸器内科 梅博久, 福井大学医学部附属病院第三内科 飴嶋慎吾, 長野県厚生農業協同組合連合会安曇総合病院内科 中川真一, 岐阜市民病院呼吸器科 澤祥幸, 大垣市民病院呼吸器科 進藤文, 独立行政法人 国立病院機構天竜病院内科 早川啓史, 袋井市立袋井市民病院内科 源馬均, 藤枝市立総合病院呼吸器内科 田村亨治, 富士宮市立病院内科 白井敏博, 独立行政法人 国立病院機構名古屋医療センター呼吸器科 坂英雄, 社団法人 日本海員掖済会名古屋掖済会病院呼吸器科 山本雅史, 愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院呼吸器科 渡邊篤, 県立愛知病院呼吸器内科 齋藤博, 公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 谷口博之,

豊橋市民病院呼吸器内科 権田秀雄, 神戸市立中央市民病院呼吸器内科 岡崎美樹, 財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター診療所内科 梅田文一, 独立行政法人 労働者健康福祉機構和歌山労災病院呼吸器内科 細隆信, 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呼吸器内科 米山浩英, 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 渡邊正俊, 医療法人 木村医院 木村丹, 特定医療法人 緑社会金田病院内科 川西正泰, 守屋おさむクリニック 守屋修, 河原内科医院 河原伸, 独立行政法人 労働者健康福祉機構中国労災病院呼吸器科 春田吉則, 広島赤十字・原爆病院呼吸器科 有田健一, 徳島県立中央病院呼吸器科 坂東弘康, 三豊総合病院呼吸器科 山地康文, 独立行政法人 国立病院機構高知病院内科 大串文隆, 株式会社麻生飯塚病院呼吸器内科 山本英彦, 独立行政法人 国立病院機構大牟田病院内科 加治木章, 国家公務員共済組合連合会新小倉病院内科 久保井礼, 北九州市立八幡病院内科 橋口浩二, 久留米大学病院第一内科 古賀丈晴, 雪ノ聖母会聖マリア病院呼吸器内科 光井敬, 公立八女総合病院呼吸器内科 合原るみ, 医療法人 原三信病院内科 原直彦, 医療法人 愛風会さく病院内科 高木宏治, 独立行政法人 国立病院機構福岡東医療センター呼吸器科 二宮清, 医療法人社団 江頭会さくら病院内科 江頭啓介, 日本赤十字社長崎原爆病院内科 福田正明, 健康保険諫早総合病院内科 井上祐一, 特別医療法人 雄博会千住病院呼吸器科 田中光, 独立行政法人 労働者健康福祉機構熊本労災病院内科 伊藤清隆, 医療法人 緑寿会小禄病院内科 大山泰一, 琉球大学医学部附属病院第一内科 比嘉太, 医療法人 和の会与那原中央病院内科 伊志嶺朝彦

文 献

- 1) Hayashi K, Takahata M, Kawamura Y, Todo Y: Synthesis, antibacterial activity, and toxicity of 7-(isлиндolin-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
- 2) 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
- 3) Fung-Tomc J C, Minassian B, Kolek B, Huczko E, Aleksunes L, Stickle T, et al: Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro (6) quinolone, BMS-284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3351-6
- 4) Morosini M I, Loza E, del Campo R, Almaraz F, Baquero F, Canton R: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Spain: Activities of garenoxacin against clinical isolates including strains with altered topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2692-5
- 5) Zhao X, Eisner W, Perl-Rosenthal N, Kreiswirth B, Drillica K: Mutant prevention concentration of garenoxacin (BMS-284756) for ciprofloxacin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1023-7
- 6) Gajjar D A, Bello A, Ge Z, Christopher L, Grasela D M: Multiple-dose safety and pharmacokinetics of oral garenoxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2256-63
- 7) Forrest A, Nix D E, Ballow C H, Goss T F, Birmingham M C, Schentag J J: Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1073-81
- 8) 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
- 9) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test; M100-S15. CLSI. 2005
- 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* 1997; 45: 762-78
- 11) 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* 1991; 9: 687-9

Clinical phase III comparative study on garenoxacin versus levofloxacin in patients with bacterial pneumonia

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Akira Watanabe²⁾, Nobuki Aoki³⁾, Shigeki Odagiri⁴⁾,
Shin Kawai⁵⁾, Yoshihito Niki⁶⁾, Shigeru Kohno⁷⁾ and Atsushi Saito⁸⁾

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⁾ Odagiri Respiratory Disease Clinic

⁵⁾ First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

(Present: Department of Infectious Disease, Kyorin University School of Medicine)

⁶⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

(Present: Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University)

⁷⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University

(Present: Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences)

⁸⁾ First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ryukyus

(Present: Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital)

The clinical efficacy and safety of garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), a novel des-fluoro quinolone, and levofloxacin (LVFX) for bacterial pneumonia were investigated double blind. Clinical efficacy was observed at the end day of treatment, and comparing the results of the 7th day after treatment completion in European and South American studies, patients were treated with either GRNX 400 mg once daily (GRNX group) or LVFX 100 mg three times daily (LVFX group) for 10 days.

The efficacy rates at the end day of treatment were 99.1% (111/112) in the GRNX group and 94.9% (82/87) in the LVFX group. The noninferiority of GRNX against LVFX was demonstrated. The efficacy rates at the 7th day after treatment completion were 94.9% (94/99) in the GRNX group and 92.8% (77/83) in the LVFX group. Bacteriological efficacy was 100% in both the GRNX group (59/59) and the LVFX group (40/40). The bacteriological eradication rates at the 7th day after treatment completion were 100% (50/50) in the GRNX group and 86.8% (33/38) in the LVFX group. The incidence of drug-induced adverse events, including laboratory abnormalities was 35.6% (48/135) in the GRNX group and 27.1% (32/118) in the LVFX group, indicating no significant difference between groups. The sort and grade of adverse events were also similar between groups, and no strange event was observed.

The efficacy rate of GRNX at the 7th day after treatment completion was 89.9% (89/99) in European and South American studies. The clinical efficacy and safety which were observed in our study were similar to those of overseas results.

Summarizing this study, GRNX, a 400 mg oral dose once daily for 10 days, should be clinically a very useful medication in the treatment of bacterial pneumonia.