

## 【原著・臨床】

## 耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacin の臨床効果と組織移行性試験

馬場 駿吉<sup>1)</sup>・鈴木 賢二<sup>2)</sup>・山中 昇<sup>3)</sup>・夜陣 紘治<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 名古屋市立大学名誉教授\*<sup>2)</sup> 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科<sup>3)</sup> 和歌山県立医科大学耳鼻咽喉科・頭頸部外科<sup>4)</sup> 広島大学名誉教授

(平成 19 年 6 月 27 日受付・平成 19 年 8 月 9 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) 400 mg 単回投与時の耳鼻咽喉科領域の組織移行性(薬物動態)および耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とする GRNX 400 mg 1 日 1 回投与における臨床効果を検討し、以下の成績を得た。

1. 組織移行性: GRNX 単回投与 2.5~3.5 時間後の平均組織中薬物濃度は、副鼻腔粘膜 6.01  $\mu\text{g/g}$ 、中耳粘膜 5.89  $\mu\text{g/g}$ 、口蓋扁桃組織 9.44  $\mu\text{g/g}$  であり、対血漿中薬物濃度比(組織/血漿)は、1.03~1.61 であった。

これらの組織中薬物濃度は、penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) 等の耐性菌を含む耳鼻咽喉科領域感染症の起炎菌に対する GRNX の MIC<sub>90</sub> (0.2  $\mu\text{g/mL}$ ) を上回る値であった。

2. 臨床効果(有効性): 投与終了時または中止時の有効率は、全体で 89.4% (101/113 例) であった。疾患別の有効率は、慢性副鼻腔炎の急性増悪 92.0% (23/25 例)、急性咽喉頭炎 85.0% (17/20 例)、急性扁桃炎 95.2% (20/21 例) および急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪 87.2% (41/47 例) であった。

3. 細菌学的効果: 投与終了時または中止時の起炎菌消失率は、全体で 97.8% (131/134 株) であった。起炎菌別の消失率は *Staphylococcus aureus* 94.1% (32/34 株)、*S. pneumoniae* 100% (20/20 株)、*Haemophilus influenzae* 100% (20/20 株)、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* 100% (14/14 株) であった。また、耐性菌の消失率は methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 2/3 株、PRSP 5/5 株、penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) 3/3 株、 $\beta$ -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) 100% (14/14 株) であった。

4. 安全性: 副作用発現率は 17.4% (21/121 例) であり、また、GRNX に特有な副作用はみられなかった。

以上の成績から、GRNX は耳鼻咽喉科領域感染症(慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎、急性中耳炎および慢性中耳炎の急性増悪)の治療において有用性の高い抗菌薬と考えられた。

**Key words:** garenoxacin, T-3811MEa, des-fluoro(6)-quinolone, otorhinolaryngological infection, tissue penetration

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX, 治験コード: T-3811MEa) は、富山化学工業株式会社で創製された経口用デスフルオロキノロン系抗菌薬であり、従来のフルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていたフッ素置換基が 6 位にない新規な化学構造を有している。GRNX は *Streptococcus pneumoniae* とその耐性菌である penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)、penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) や *Staphylococcus aureus* をはじめとするグラム陽性菌および *Haemophilus influenzae*、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis* に対し、強い抗菌活性を有している。

副鼻腔炎や中耳炎等の耳鼻咽喉科領域感染症の主たる起炎菌は、呼吸器感染症と同様に *S. aureus*、*S. pneumoniae*、*H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* であることから<sup>1)</sup>、呼吸器感染症と同様の臨床効果が得られるものと考えた。今回、耳鼻咽喉科領域の組織移行性および耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とする臨床試験を実施し、有効性および安全性について検討したので、その試験成績を報告する。

本治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 日より施行された「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

\*愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 番地

れた。

## I. 対象と方法

### 1. 臨床薬理試験（組織移行性試験）

#### 1) 対象

2004年から2005年までに実施医療機関において、慢性副鼻腔炎、慢性中耳炎、慢性扁桃炎および口蓋扁桃肥大症等のうち治療上、副鼻腔粘膜（上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜、鼻茸）、中耳粘膜または口蓋扁桃組織の摘出術が必要と認められた20歳以上65歳未満の患者を対象とした。

安全性の観点から、キノロン系抗菌薬に過敏反応の既往がある患者、痙攣またはてんかんの既往のある患者、臨床的に重大な肝疾患、腎機能または心機能障害を有する患者および収縮期血圧が90 mmHg以下の患者または収縮期血圧を90 mmHg以上に維持するために昇圧薬を必要とする患者等を除外した。なお、妊娠可能な女性は、治験中に妊娠しないことを確認した。

#### 2) 患者の同意

本試験の実施に先立ち、治験担当医師は患者に対して治験の目的および方法または不便、健康被害補償等について説明し、自由意思による本試験参加の同意を本人から文書で得た。

#### 3) 治験薬の投与量、投与方法および投与期間

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）を用いた。投与方法と投与期間は、GRNX 400 mg を単回投与とした。

#### 4) 検体の採取、測定方法および検討項目

GRNX を単回投与し、2.5～3.5 時間後に各病巣組織を摘出した。採血は GRNX 投与前と組織摘出直後に実施し、採取した各組織および血漿は、 $-20^{\circ}\text{C}$  以下にて凍結保存した。薬物濃度は富山化学工業株式会社総合研究所において liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) により GRNX の活性原体を測定した。なお、定量限界は血漿中薬物濃度が  $0.05 \mu\text{g}/\text{mL}$  および組織薬物濃度が  $0.05 \mu\text{g}/\text{g}$  であった。

検討内容は、副鼻腔粘膜（上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜、鼻茸）、中耳粘膜または口蓋扁桃の組織中薬物濃度、血漿中薬物濃度ならびに血漿中薬物濃度に対する各組織中薬物濃度比とした。

### 2. 臨床試験

#### 1) 対象

2003年から2005年までに実施医療機関を受診した耳鼻咽喉科領域感染症患者のうち、急性または慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎・急性扁桃周囲炎、急性中耳炎または慢性中耳炎の急性増悪と診断された18歳以上の患者を対象とした。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）に以下の条件を満たす患者とした。

急性または慢性副鼻腔炎の急性増悪では、鼻粘膜に発

赤を認めること、鼻漏あるいは後鼻漏が膿性または粘膿性を示すこと、X線写真で副鼻腔に病的陰影を認めることとした。また、慢性副鼻腔炎は、増悪後2週間以内とした。

急性咽喉頭炎では、咽喉痛（嚥下痛を含む）、咽喉の発赤および腫脹、咽喉に膿性分泌物、膿胞形成あるいは膿苔等、細菌感染の診断に有力な所見を認めることとした。咽喉頭炎では上記所見に嘔声を伴うことを追加した。

急性扁桃炎・急性扁桃周囲炎では、扁桃の発赤（扁桃周囲炎および扁桃周囲膿瘍の場合は扁桃周囲の腫脹を伴うこと）、膿栓あるいは膿苔（扁桃周囲炎では膿栓または膿苔の有無は問わない）を満たすものとした。

急性中耳炎では、耳閉塞感または耳痛、鼓膜（鼓室粘膜）の発赤を満たすものとし、慢性中耳炎の急性増悪では、耳漏（中耳分泌物）、鼓膜（鼓室粘膜）の発赤を満たし、増悪後1週間以内とした。

また、主に安全性の観点から、キノロン系抗菌薬に過敏反応の既往がある患者、痙攣またはてんかんの既往のある患者、臨床的に重大な肝疾患、腎機能または心機能障害を有する患者、収縮期血圧が90 mmHg以下の患者または収縮期血圧を90 mmHg以上に維持するために昇圧薬を必要とする患者、外科的治療あるいは注射用抗菌薬による治療を必要とする重症感染症患者等を除外した。なお、妊娠可能な女性は、治験中に妊娠しないことを確認した。

#### 2) 患者の同意

本試験の実施に先立ち、治験の目的および方法、予期される臨床上的利益または不便、健康被害補償等について説明し、自由意思による治験参加の同意を本人から文書で得た。

#### 3) 治験薬の投与量、投与方法および投与期間

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）を用いた。GRNX 400 mg 1日1回とし、投与期間は急性中耳炎および慢性中耳炎の急性増悪では7日間投与とし、それ以外の耳鼻咽喉科領域感染症患者では10日間とした。GRNX の服薬は可能な限り24時間間隔とした。なお、治療目的が達成され GRNX 投与を終了する場合でも少なくとも3日間は投与することとした。

#### 4) 併用薬・併用療法

##### (1) 併用禁止薬および併用注意薬

GRNX 投与開始時から投与終了7日後の検査時まで、抗菌薬（全身性および耳鼻咽喉科局所ならびに眼科用薬）、耳鼻咽喉科用薬（点鼻薬、含嗽薬、トローチ、ネブライザー等を含む）、副腎皮質ステロイド薬〔経口、坐薬、注射、吸入、（中耳炎は点鼻薬、点耳薬を含む）〕、 $\gamma$ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、抗アレルギー薬および他の治験薬の使用を禁止した。

GRNX の吸収排泄に影響を及ぼす可能性が考えられ

る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およびスクラルファートを服薬する場合は、GRNXの投与前4時間以内と投与後2時間以内の服薬を禁止した。また、キノロン系抗菌薬でテオフィリン、ワルファリン、シクロスポリンおよびプロベネシド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。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、消炎酵素薬、解熱鎮痛薬はGRNXの薬効評価に影響を及ぼすため、やむをえず必要とする場合は頓用に限り使用可能とした。ただし、血栓・塞栓形成の抑制を目的としたアスピリンの常用は制限しないこととした。

## (2) 併用療法

外科的処置 (病巣の切開または穿刺) はGRNX投与開始前、細菌学的検査を目的とする場合に限り実施可能とした。

## 5) 検査・観察項目および実施時期

### (1) 患者の背景調査

本試験開始前に生年月日、性別、体重、入院・外来の別、感染症診断名、感染症重症度、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、他治療の参加有無、過去のGRNX投与の有無、GRNX投与直前の抗菌薬投与の有無、他科・他院の受診内容について調査した。

### (2) 自覚症状・他覚所見

観察項目は急性または慢性副鼻腔炎の急性増悪については体温、鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛、鼻粘膜の発赤、鼻粘膜浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状および後鼻漏量とし、また、上顎洞、篩骨洞のX線検査所見も行った。急性咽喉頭炎については体温、咽頭痛、嚥下痛、発赤、腫脹、膿性分泌物、膿胞形成・膿苔および嘔声とした。急性扁桃炎および扁桃周囲炎については咽頭痛、嚥下痛、発赤、腫脹、膿苔・膿栓および膿汁量とした。急性または慢性中耳炎の急性増悪については体温、耳痛、耳閉塞感、鼓膜の発赤、鼓膜の膨隆・腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物および中耳分泌物性状とした。

### (3) X線検査 (急性または慢性副鼻腔炎の急性増悪)

X線検査はGRNX投与前と投与終了時に、単純撮影法により頭部正面およびウォータース位の2方向について実施した。症状の程度については上顎洞、篩骨洞の陰影を4段階の評価でスコア化し、病的陰影について検討した<sup>2)</sup>。

### (4) 細菌学的検査

細菌学的検査はGRNX投与前、投与終了時または中止時 (以下、投与終了時)、投与終了7日後に実施した。疾患別の検査材料は、急性または慢性副鼻腔炎の急性増悪では上顎洞穿刺液または新鮮な中鼻道分泌液とし、急性咽喉頭炎では膿性分泌物、膿胞あるいは膿苔とし、急性扁桃炎・扁桃周囲炎では膿苔、陰窩内の分泌物、扁桃周

囲膿瘍では穿刺膿汁とし、急性または慢性中耳炎の急性増悪では中耳分泌物および上咽頭ぬぐい液とした。なお、治療、改善により病巣から検体が得られなくなった場合は、これを行わなくてよいこととした。

検体を滅菌綿棒または嫌気性菌保存容器等に採取した後、細菌学的検査実施機関〔株式会社三菱化学ビーシーエル (現 三菱化学メディエンス株式会社)〕にて集中的に細菌の培養、分離、同定、菌数測定を行った。また、可能な限り各実施医療機関においても細菌学的検査を実施した。すべての菌株に対してGRNX、ciprofloxacin (CPFX)、tosufloxacin (TFLX)、levofloxacin (LVFX)のMICを、また、*S. pneumoniae*に対しては上述の対照薬に加え cefditoren (CDTR)、telithromycin (TEL)のMICを日本化学療法学会標準法<sup>3)</sup>に準じた寒天平板希釈法および Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法<sup>4)</sup>に準じた微量液体希釈法にて測定した。

急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪については再発判定を行うために起炎菌の血清型測定および pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) を実施した。投与前の起炎菌と同一菌種が投与終了7日後に起炎菌として検出され、GRNX、CPFX、TFLX および LVFX の MIC が投与前の起炎菌の MIC と同じまたはすべての MIC が投与前の起炎菌の MIC と4倍以内の相違であった場合および血清型別または PFGE 法により投与前の起炎菌と同じであった場合には、再発とした。

また、*S. pneumoniae* については penicillin binding protein (PBP) の変異およびマクロライド耐性 (変異) 遺伝子の検出を行うこととし、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) 遺伝子検出試薬 ver.2.0 [湧永製薬 (株)] を用い、polymerase chain reaction (PCR) による解析を富山化学工業株式会社総合研究所で実施した。

### (5) 臨床検査

臨床検査の項目は、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、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ ( $\gamma$ -GTP)、ALP、総および直接ビリルビン、乳酸脱水素酵素 (LDH)、BUN、血中クレアチニン (Cr)、血清電解質 (Na, K, Cl)、尿糖、尿蛋白、ウロビリノゲン、尿沈渣 (赤血球、白血球、円柱)、アミラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ (CPK)、血糖ならびに CRP を投与前、投与3日後、投与終了時、投与終了7日後に実施した。妊娠検査は可能な限り実施した。

また、坐位血圧、脈拍数、呼吸数および12誘導心電図を投与前、投与3日後、投与終了時に実施し、投与終了7日後は必要に応じて実施した。

### (6) 有害事象

治療薬投与後の随伴症状、坐位血圧、脈拍数、呼吸数、12誘導心電図および臨床検査値の異常変動を有害事象とした。

GRNX の投与開始後に患者の自覚報告あるいは医師の診察により有害事象を認めた場合には、適切な処置を施し、万全の策を講じるとともに患者の協力が得られる範囲内で予後が明らかになるまで追跡調査を行った。

## 7) 評価方法

### (1) 感染症重症度

急性または慢性副鼻腔炎の急性増悪においては自覚症状、他覚所見および X 線所見から「重症」、「中等症」または「軽症」で評価した。急性の咽喉頭炎、扁桃炎・扁桃周囲炎においては、観察項目の合計スコアから<sup>5)</sup>、また、急性または慢性中耳炎の急性増悪においては、自覚症状および他覚所見から「重症」、「中等症」または「軽症」で評価した。

### (2) 臨床効果

対象疾患ごとに投与 3 日後、投与終了時、投与終了 7 日後の自覚症状および他覚所見改善度の成績により、臨床効果判定基準に準じて「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階または「判定不能」で判定した<sup>5)</sup>。

### (3) X 線所見の改善度

GRNX 投与開始前と投与終了時の各 X 線所見のスコアを基に、X 線所見の改善度を判定基準に準じて「著明改善」、「改善」、「軽度改善」および「不変」の 4 段階または「判定不能」で判定した。

### (4) 細菌学的効果

日本化学療法学会「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」<sup>6)</sup>の微生物学的効果判定基準に従い、起炎菌別効果を「消失(推定消失)」、「減少」、「一部消失」、「存続」の 4 段階および「判定不能」で判定した。また、投与後出現菌別効果では、起炎菌は消失したが病的な症状や徴候を伴わない新たな菌が検出された場合を「菌交代現象」、起炎菌は消失したが病的な症状や徴候を伴う新たな菌が検出された場合を「菌交代症」と判定した。

### (5) 有害事象

随伴症状が発現した場合は、症状の種類、発現日、程度(4 段階)、GRNX 服薬量、処置の有無、転帰、転帰確認日、GRNX との因果関係を下記の 5 段階で判定し、GRNX との因果関係が下記の「1, 2, 3」を副作用として取り扱った。

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, 5. 関係なし。

臨床検査異常値が認められた場合は、「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>7)</sup>を参考に臨床上前問題となる検査値の変動を異常変動とし、検査項目、発現日、程度、GRNX 服薬量、処置の有無、転帰、転帰確認日および GRNX との因果関係を上記 5 段階で判定し、GRNX との因果関係が上記の「1, 2, 3」を臨床検査値異常とした。

## (6) 症例の取り扱い

医学専門家および治験調整医師により構成される症例検討会において、個々の症例の有効性および安全性について検討を行った。必要な場合には治験責任医師へ問い合わせを行い、協議のうえ症例を最終固定した。また、各症例の 12 誘導心電図の所見および異常変動は心電図所見検討者が再度、検討した。

## II. 結 果

### 1. 臨床薬理試験(組織移行性試験)

#### 1) 対象とした組織と薬物濃度測定結果

対象とした組織の内訳は、副鼻腔粘膜 5 例(上顎洞粘膜 4 例、鼻茸 1 例)、中耳粘膜 5 例および口蓋扁桃組織 5 例であった(Table 1)。副鼻腔粘膜の平均薬物濃度は  $6.01 \pm 1.95 \mu\text{g/g}$  (平均血漿中薬物濃度  $6.12 \pm 1.80 \mu\text{g/mL}$ ) であった。中耳粘膜の平均濃度は  $5.89 \pm 3.28 \mu\text{g/g}$  (平均血漿中薬物濃度  $5.80 \pm 2.57 \mu\text{g/mL}$ ) であった。口蓋扁桃組織の平均薬物濃度は  $9.44 \pm 1.71 \mu\text{g/g}$ 、(平均血漿中薬物濃度  $5.86 \pm 0.20 \mu\text{g/mL}$ ) であった。

各組織中薬物濃度比(組織濃度/血漿中濃度)は、副鼻腔粘膜が 1.03、中耳粘膜が 1.04、口蓋扁桃組織が 1.61 であり、各組織中薬物濃度は、血漿中薬物濃度と同程度もしくはやや高かった(Table 2)。

#### 2) 安全性の評価

GRNX を単回投与し組織移行性が検討された 15 例で死亡および重篤な有害事象または有害事象による中止症例はみられなかった。

有害事象は頭痛および胸痛の 2 例、2 件で発現率は 13.3% (2/15 例) であり、いずれも軽度で処置なく回復し、GRNX との因果関係は否定された。

### 2. 臨床試験

#### 1) 症例の構成と患者背景因子

GRNX 投与 121 例(慢性副鼻腔炎の急性増悪 29 例、急性咽喉頭炎 21 例、急性扁桃炎 21 例、急性中耳炎 35 例、慢性中耳炎の急性増悪 15 例)のうち、除外および脱落例を除いた臨床効果解析対象は 113 例(慢性副鼻腔炎の急性増悪 25 例、急性咽喉頭炎 20 例、急性扁桃炎 21 例、急性中耳炎 32 例、慢性中耳炎の急性増悪 15 例)であり、安全性解析対象は全 121 例であった。

臨床効果解析対象 113 例の年齢は、65 歳未満の症例が 107 例と多く、65 歳以上は 6 例であった(Table 3)。感染症重症度では、全疾患ともに中等症が多かったが、急性扁桃炎は他の疾患に比べ重症例が多かった。基礎疾患・合併症を有する症例は全体では 41 例(36.3%)であった。

#### 2) 臨床効果(有効率)

投与終了時の有効率は、全体 89.4% (101/113 例) であった。疾患別の有効率は、慢性副鼻腔炎の急性増悪 92.0% (23/25 例)、急性咽喉頭炎 85.0% (17/20 例)、急性扁桃炎 95.2% (20/21 例)、急性中耳炎 93.8% (30/32 例)、慢性中耳炎の急性増悪 73.3% (11/15 例) で急性中

Table 1. Patient profile in pharmacokinetic study

Item		Total		Paranasal sinus	Middle ear	Tonsil
		Case no.	(%)			
		15	100.0			
Gender	Male	10	66.7	3	3	4
	Female	5	33.3	2	2	1
Age (yr)	20-29	3	20.0	1	1	1
	30-39	2	13.3	0	1	1
	40-49	3	20.0	1	0	2
	50-59	5	33.3	2	2	1
	60-64	2	13.3	1	1	0
Height (cm)	< 150	0	0.0	0	0	0
	150-< 160	4	26.7	2	2	0
	160-< 170	6	40.0	1	3	2
	170-< 180	5	33.3	2	0	3
	≥ 180	0	0.0	0	0	0
Body weight (kg)	< 40	0	0.0	0	0	0
	40-< 50	2	13.3	0	2	0
	50-< 60	2	13.3	1	1	0
	60-< 70	7	46.7	4	1	2
	≥ 70	4	26.7	0	1	3
Diagnosis	Chronic otitis media	5	33.3	0	5	0
	Chronic tonsillitis	3	20.0	0	0	3
	Palatine tonsil hypertrophy	2	13.3	0	0	2
	Chronic sinusitis	4	26.7	4	0	0
	Others	1	6.7	1	0	0
Materials analyzed	Paranasal sinuses tissues	5	33.3	5	0	0
	· Maxillary sinus mucosa	4	26.7	4	0	0
	· Nasal polyps	1	6.7	1	0	0
	Middle ear mucosa	5	33.3	0	5	0
	Tonsillar tissues	5	33.3	0	0	5

Table 2. Concentration of garenoxacin in plasma and tissue, tissue/plasma ratio

Case no.		Plasma ( $\mu\text{g/mL}$ )	Time after administration (h)	Tissue ( $\mu\text{g/g}$ )	Time after administration (h)	Penetration ratio (tissue/plasma)
Paranasal sinus mucosa	1	8.98	3.00	5.21	3.00	0.58
	2	5.55	3.00	5.14	3.00	0.93
	3	4.80	2.78	7.44	2.78	1.55
	4	4.58	2.65	3.69	2.65	0.81
	5	6.69	2.78	8.55	2.75	1.28
	Mean $\pm$ S.D.	6.12 $\pm$ 1.80	—	6.01 $\pm$ 1.95	—	1.03 $\pm$ 0.39
Middle ear mucosa	6	4.02	2.92	3.01	3.00	0.75
	7	9.21	3.25	9.05	3.25	0.98
	8	2.58	3.17	3.39	3.17	1.31
	9	6.43	3.28	9.83	3.28	1.53
	10	6.75	2.72	4.17	2.68	0.62
	Mean $\pm$ S.D.	5.80 $\pm$ 2.57	—	5.89 $\pm$ 3.28	—	1.04 $\pm$ 0.38
Tonsillar tissues	11	5.87	3.13	8.87	3.13	1.51
	12	6.13	2.75	12.10	2.75	1.97
	13	5.60	3.08	7.46	3.08	1.33
	14	5.96	3.33	8.98	3.33	1.51
	15	5.75	2.98	9.78	2.97	1.70
	Mean $\pm$ S.D.	5.86 $\pm$ 0.20	—	9.44 $\pm$ 1.71	—	1.61 $\pm$ 0.24

Table 3. Patient profile in clinical studies

Item		Paranasal sinusitis [acute exacerbation of chronicity] (%)	Pharyngolaryngitis [acute] (%)	Tonsillitis [acute] (%)	Otitis media [acute + acute exacerbation of chronicity] (%)	Total (%)
		25	20	21	47	113
Gender	Male	5 (20.0)	6 (30.0)	7 (33.3)	22 (46.8)	40 (35.4)
	Female	20 (80.0)	14 (70.0)	14 (66.7)	25 (53.2)	73 (64.6)
Age (yr)	< 65	24 (96.0)	18 (90.0)	21 (100)	44 (93.6)	107 (94.7)
	≥ 65	1 (4.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	3 (6.4)	6 (5.3)
	Mean S.D.	38.7 13.6	37.1 14.2	30.6 9.1	44.7 13.6	—
Body weight (kg)	< 40	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	40- < 50	10 (40.0)	8 (40.0)	6 (28.6)	10 (21.3)	34 (30.1)
	50- < 60	9 (36.0)	6 (30.0)	7 (33.3)	16 (34.0)	38 (33.6)
	60- < 70	2 (8.0)	4 (20.0)	4 (19.0)	11 (23.4)	21 (18.6)
	≥ 70	4 (16.0)	2 (10.0)	4 (19.0)	10 (21.3)	20 (17.7)
	Mean S.D.	56.72 14.96	55.73 11.31	61.31 18.51	59.65 11.37	—
Type of disease	Acute	0 (0.0)	20 (100)	21 (100)	32 (68.1)	73 (64.6)
	Acute exacerbation of chronicity	25 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (31.9)	40 (35.4)
Severity of infection	Mild	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (10.6)	7 (6.2)
	Moderate	22 (88.0)	20 (100.0)	15 (71.4)	34 (72.3)	91 (80.5)
	Severe	1 (4.0)	0 (0.0)	6 (28.6)	8 (17.0)	15 (13.3)

Table 4. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Total	Clinical efficacy				Excellent rate (%)	Efficacy rate (%)	95% confidence interval
		Excellent	Good	Fair	Poor			
Paranasal sinusitis [acute exacerbation of chronicity]	25	13	10	2	0	52.0	92.0	74.0-99.0
Pharyngolaryngitis [acute]	20	13	4	3	0	65.0	85.0	62.1-96.8
Tonsillitis [acute]	21	16	4	0	1	76.2	95.2	76.2-99.9
Otitis media [acute]	32	15	15	0	2	46.9	93.8	79.2-99.2
[acute exacerbation of chronicity]	15	9	2	1	3	60.0	73.3	44.9-92.2
[Subtotal]	47	24	17	1	5	51.1	87.2	74.3-95.2

Excellent rate (%) = Excellent/Total × 100

Efficacy rate (%) = Excellent + Good/Total × 100

耳炎および慢性中耳炎の急性増悪の中耳炎全体は 87.2% (41/47 例) であった (Table 4)。なお、慢性中耳炎の急性増悪の著効率は 60.0% (9/15 例) であった。

投与 3 日後の疾患別の有効率は、慢性副鼻腔炎の急性増悪で 60.0% (15/25 例)、急性咽喉頭炎 45.0% (9/20 例)、急性扁桃炎 57.1% (12/21 例)、急性中耳炎および慢性中耳炎の急性増悪 42.6% (20/47 例) であった。また、投与終了 7 日後の有効率は、慢性副鼻腔炎の急性増悪 91.3% (21/23 例)、急性咽喉頭炎 89.5% (17/19 例)、急性扁桃炎 95.0% (19/20 例)、急性中耳炎および慢性中耳炎の急性増悪 81.8% (36/44 例) であった。

耳鼻咽喉科領域全体の投与終了時の患者背景因子別有効率は、男性 87.5% (35/40 例)、女性 90.4% (66/73 例) であり性差はみられなかった (Table 5)。年齢別では 50

歳以下の群では 90.5%~96.3%、50~60 歳で 81.3% (13/16 例)、60 歳以上 72.7% (8/11 例) で、50 歳以上では全体に比べ低下していた。体重別では 50 kg 未満で 97.1% (33/34 例) と高値を示し 60~70 kg は 85.7% (18/21 例) で、70 kg 以上で 80.0% (16/20 例) と低下した。感染症重症度別および基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度別では大きな差はみられず、重症感染症でも 86.7% (13/15 例) であった。投与期間では、4~7 日間で 88.1% (59/67 例)、8~10 日間で 91.1% (41/45 例) であった。

3) 慢性副鼻腔炎の急性増悪における X 線所見の改善度

慢性副鼻腔炎の急性増悪における投与終了時の X 線所見の改善率は 72.0% (18/25 例) であった (Table 6)。

Table 5. Clinical efficacy classified by patient profile

Item		Efficacy rate (%)
Gender	Male	35/40 (87.5)
	Female	66/73 (90.4)
Age (yr)	18-< 30	26/27 (96.3)
	30-< 40	38/42 (90.5)
	40-< 50	16/17 (94.1)
	50-< 60	13/16 (81.3)
	60-< 70	5/7
	70-< 80	3/4
	< 65	97/107 (90.7)
≥ 65	4/6	
Body weight (kg)	40-< 50	33/34 (97.1)
	50-< 60	34/38 (89.5)
	60-< 70	18/21 (85.7)
	70-	16/20 (80.0)
Severity of infection	Mild	7/7
	Moderate	81/91 (89.0)
	Severe	13/15 (86.7)
Underlying disease	None	65/72 (90.3)
	Yes	36/41 (87.8)
Degree of effects on infection of an underlying disease or complication	Mild	33/38 (86.8)
	Moderate	3/3
	Unknown	65/72 (90.3)
Antimicrobials in advance	None	95/105 (90.5)
	Yes	6/8
Administration duration (day)	≤ 3	1/1
	4-7	59/67 (88.1)
	8-10	41/45 (91.1)

Table 6. Efficacy in radiological examination

Excellent	Improved	Slightly Improved	Unchanged	Total	Excellent rate (%)	Improvement rate (%)
13	5	3	4	25	52.0	72.0

$$\text{Improvement rate (\%)} = (\text{Excellent} + \text{Improved}) / \text{Total} \times 100$$

#### 4) 細菌学的効果

##### (1) 起炎菌の分離頻度および MIC 分布

細菌学的効果判定が可能であった症例は 102 例であった。その内訳は、単独菌感染例は 79 例で、好気性グラム陽性菌 51 例、好気性グラム陰性菌 27 例、嫌気性菌 1 例であった。複数菌感染例は 23 例であり、2 菌種が 16 例、3 菌種以上が 7 例であった (Table 7)。

*S. aureus* は 34 株が分離され、その内訳は methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) が 29 株 (慢性副鼻腔炎の急性増悪 4 株、急性咽喉頭炎 6 株、急性扁桃炎 5 株および急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪 14 株)、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) が 3 株 (急性扁桃炎 1 株および慢性中耳炎の急性増悪 2 株)、oxacillin の感受性が未測定のために耐性不明の *S. aureus* が 2 株 (急性咽喉頭炎および急性扁桃炎各 1 株) であった。

*S. pneumoniae* 20 株が分離され、その内訳は penicillin-

susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) が 12 株 (慢性副鼻腔炎の急性増悪 2 株、急性咽喉頭炎 1 株および急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪 9 株)、PISP が 3 株 (慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性咽喉頭炎および急性中耳炎各 1 株)、PRSP が 5 株 (慢性副鼻腔炎の急性増悪 1 株、急性中耳炎および慢性中耳炎の急性増悪 4 株) であった。

*H. influenzae* は 20 株が分離され、その内訳は  $\beta$ -lactamase negative ampicillin susceptible *H. influenzae* (BLNAS) が 6 株 (急性咽喉頭炎 3 株、急性扁桃炎 2 株、急性中耳炎 1 株)、 $\beta$ -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) が 14 株 (慢性副鼻腔炎の急性増悪 5 株、急性咽喉頭炎 2 株、急性扁桃炎 4 株および急性中耳炎 3 株) であった。

また、急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪患者から分離した *S. pneumoniae* 14 株について、PBP 変異遺伝子 (*pbp 1a*, *pbp 2x*, *pbp 2b* 遺伝子) のパターンを検討し

Table 7. Clinical efficacy by isolated organism

Organism		Otitis media	Paranasal sinusitis	Tonsillitis	Pharyngolaryngitis	Total	
Monomicrobial infection	Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	13/16 (81.3)	2/2	1/1	4/4	20/23 (87.0)
		<i>S. epidermidis</i>		3/3			3/3
		CNS	4/4				4/4
		<i>S. pyogenes</i>			2/2		2/2
		$\gamma$ -haemolytic Streptococci		1/1			1/1
		<i>S. pneumoniae</i>	12/13 (92.3)	3/3			15/16 (93.8)
		Group D Streptococci				0/1	0/1
		Group C Streptococci	1/1				1/1
	Subtotal	30/34 (88.2)	9/9	3/3	4/5	46/51 (90.2)	
	Gram-negative bacteria	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	4/4	1/1		1/2	6/7
		<i>K. pneumoniae</i>		1/1			1/1
		Enterobacteriaceae				1/1	1/1
		<i>E. cloacae</i>				1/1	1/1
<i>H. influenzae</i>		4/4	4/4		3/3	11/11 (100.0)	
<i>H. haemolyticus</i>				2/2	1/1	3/3	
<i>P. putida</i>					1/1	1/1	
<i>P. aeruginosa</i>		0/1				0/1	
<i>A. calcoaceticus</i>		1/1			1/1		
Subtotal	8/9	7/7	2/2	8/9	25/27 (92.6)		
Anaerobic bacteria	<i>P. anaerobius</i>			0/1		0/1	
Subtotal			0/1		0/1		
Subtotal		38/43 (88.4)	16/16 (100)	5/6	12/14 (85.7)	71/79 (89.9)	
Polymicrobial infection	2 species	1/1	3/4	8/8	2/3	14/16 (87.5)	
	$\geq 3$ species			5/5	2/2	7/7	
	Subtotal	1/1	3/4	13/13 (100)	4/5	21/23 (91.3)	
Unknown		2/3	4/5	2/2	1/1	9/11 (81.8)	
Total		41/47 (87.2)	23/25 (92.0)	20/21 (95.2)	17/20 (85.0)	101/113 (89.4)	

Efficacy rate (%) = Excellent + Good/Total  $\times$  100

た。その結果、PSSP 9 株のうち 6 株が「*pbp 2x* 変異株」、3 株が「変異なし」、PISP 1 株は「*pbp 2x + pbp 2b* 変異株」、PRSP 4 株はいずれも「*pbp 1a + pbp 2x + pbp 2b* 変異株」であった。また、マクロライド耐性遺伝子では *mefA* のみ保有 4 株、*ermB* のみ保有 7 株、保有なし 3 株であった (Table 8)。PRSP 4 株は、すべての PBP が変異し、*mefA* と *ermB* のいずれかを有したが、GRNX の MIC はいずれも  $\leq 0.05 \mu\text{g/mL}$  であった。

急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪から検出された *S. pneumoniae* 14 株に対する MIC<sub>90</sub> は GRNX  $0.05 \mu\text{g/mL}$ 、LVFX  $0.78 \mu\text{g/mL}$ 、CDTR  $0.78 \mu\text{g/mL}$ 、TEL  $0.05 \mu\text{g/mL}$  であり、GRNX と TEL が最も強い抗菌活性を示した (Table 8)。

起炎菌 134 株に対する GRNX の MIC<sub>90</sub> は  $0.2 \mu\text{g/mL}$  であり、グラム陽性菌 79 株に対する MIC<sub>90</sub> は  $0.1 \mu\text{g/mL}$ 、グラム陰性菌 53 株に対する MIC<sub>90</sub> は  $0.78 \mu\text{g/mL}$  であった (Table 9)。主な起炎菌別での MIC<sub>90</sub> は *S. aureus*  $0.78 \mu\text{g/mL}$ 、*S. pneumoniae*  $0.05 \mu\text{g/mL}$ 、*H. influenzae*  $\leq 0.025 \mu\text{g/mL}$  であり、PISP および PRSP も PSSP と同様の抗菌活性であった。

## (2) 起炎菌別の有効率

起炎菌別の投与終了時の単独菌感染での有効率は 89.9% (71/79 例) であり、グラム陽性菌では *S. aureus* 87.0% (20/23 例)、*S. pneumoniae* 93.8% (15/16 例) で、グラム陰性菌では *H. influenzae* 100% (11/11 例)、*M. (B.) catarrhalis* (6/7 例) であった (Table 7)。

複数菌感染では、2 菌種感染で 87.5% (14/16 例)、3 菌種以上の感染で (7/7 例) であった。

複数菌感染も含めた耐性菌に対する有効率は、MRSA 1/3 例、PRSP 4/5 例、BLNAR 100% (14/14 例) であった。

## (3) 起炎菌別の菌消失率

起炎菌別の投与終了時の消失率は、全体で 97.8% (131/134 株) であった (Table 10)。グラム陽性菌では *S. aureus* 94.1% (32/34 株)、*S. pneumoniae* 100% (20/20 株) であり、グラム陰性菌では *H. influenzae* 100% (20/20 株)、*M. (B.) catarrhalis* 100% (14/14 株) であった。耐性菌別の消失率は、MRSA 2/3 株、PRSP 5/5 株、PISP 3/3 株、BLNAR 100% (14/14 株) であった。

投与終了 7 日後の消失率は、全体で 97.6% (121/124 株) であった。グラム陽性菌では *S. aureus* 93.1% (27/29



Table 8. MIC distribution of isolated *S. pneumoniae*

Organism	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				PBP gene mutation analysis			Macrolide-resistant gene analysis		
	GRNX	LVFX	CDTR	TEL	<i>pbp1a</i>	<i>pbp2x</i>	<i>pbp2b</i>	<i>mefA</i>	<i>ermB</i>	
PRSP	1	0.05	0.78	0.39	$\leq 0.025$	+	+	+		+
	2	$\leq 0.025$	0.78	0.78	0.05	+	+	+	+	
	3	0.05	0.78	0.78	0.05	+	+	+	+	
	4	$\leq 0.025$	0.78	0.78	0.05	+	+	+	+	
PISP	5	$\leq 0.025$	0.78	0.39	0.1		+	+		+
PSSP	6	0.05	0.78	0.1	0.05		+			+
	7	0.1	0.78	0.1	$\leq 0.025$					
	8	0.05	0.78	0.1	$\leq 0.025$		+			+
	9	0.05	0.78	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$					
	10	0.05	0.78	0.2	$\leq 0.025$		+			+
	11	0.05	1.56	0.2	$\leq 0.025$		+			+
	12	0.05	0.78	$\leq 0.025$	$\leq 0.025$					
	13	0.05	0.78	$\leq 0.025$	0.05		+			+
	14	0.05	0.78	0.39	0.05		+		+	

Table 9. MIC distribution of clinical isolates

Organism	MIC ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )													MIC <sub>90</sub>	
	$\leq 0.025$	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		$> 100$
Total (n = 134)	70	42	8	2	2	6	0	1	0	0	1	2	0	0	0.2
Gram-positive bacteria (n = 79)	30	39	4	0	0	4	0	1	0	0	1	0	0	0	0.1
Gram-negative bacteria (n = 53)	40	3	4	0	0	4	0	1	0	0	1	0	0	0	0.78

株), *S. pneumoniae* 100% (19/19 株)であり, グラム陰性菌では *H. influenzae* 100% (20/20 株), *M. (B.) catarrhalis* 100% (12/12 株)であった。耐性菌別の消失率は MRSA 2/3 株, PRSP 5/5 株, PISP 2/2 株, BLNAR 100% (14/14 株)であった。

#### (4) 再発・再燃

急性中耳炎および慢性中耳炎の急性増悪において投与終了時の臨床効果が「有効」以上の症例は 39 例であったが, そのうち投与終了 7 日後に悪化した症例は 2 例であった。1 例は投与終了 7 日後も菌は検出されず, 再発・再燃の区別ができなかった。他の 1 例は起炎菌の感受性および PFGE による判定の結果, 同一の *S. aureus* による「再発」であった。

#### 5) 安全性の評価

安全性解析対象集団 121 例のうち重篤な有害事象が 1 例にみられ, その内容は血中 CPK 増加であり, 程度は「4」, 因果関係は「関係ないらしい」で処置なく回復した。投与が中止された症例が 2 例にみられ, そのうち 1 例は程度「1」の胃部不快感で因果関係は「多分関係あり」であった。他の 1 例は程度「2」のアレルギー性結膜炎および急性咽喉頭炎で因果関係は「関係ないらしい」であった。

本薬との因果関係を問わない有害事象は 72 例 132 件に発現し, 発現率は 59.5% (72/121 例)であった。有害

事象のうち, 臨床検査値異常変動は 61 例, 88 件に発現し, 発現率は 51.3% (61/119 例)であり, 疾患別の発現率に差はみられず, 慢性副鼻腔炎の急性増悪 55.2% (16/29 例), 急性咽喉頭炎 52.4% (11/21 例), 急性扁桃炎 57.1% (12/21 例), 急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪 66.0% (33/50 例)であった。発現率が 3% 以上の有害事象は, 鼻咽頭炎, 軟便, 発疹がそれぞれ 3.3% (4/121 例), 血中ブドウ糖増加 12.6% (15/119 例), 血中ブドウ糖減少 6.7% (8/119 例),  $\gamma$ -GTP 増加 5.0% (6/119 例)であった。なお, AST 増加および ALT 増加の発現率は, いずれも 2.6% (3/117)であった。

副作用および臨床検査値異常は, 21 例 30 件に発現し, 発現率は 17.4% (21/121 例)であった (Table 11)。疾患別の発現率は慢性副鼻腔炎の急性増悪 27.6% (8/29 例), 急性咽喉頭炎 9.5% (2/21 例), 急性扁桃炎 19.0% (4/21 例), 急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪 14.0% (7/50 例)であった。

3% 以上の発現率の副作用は, 軟便 3.3% (4/121 例)にみられ, また, GRNX 特有の有害事象や副作用はみられなかった。

血圧, 脈拍数, QTc 延長を含む心電図検査をすべての症例で検討した。QTc 間隔変化が 60 ms を超えた症例が 2 例にみられたが, T 波後半の勾配が緩徐で T 波終末端の決定が困難な症例と心拍数が 131 拍/分と高く補正式

Table 10. Bacteriological effect

Organism		Eradication rate (%)	
		End of treatment	7th day after treatment completion
Gram-positive bacteria	<i>S. aureus</i>	32/34 (94.1)	27/29 (93.1)
	MRSA	2/3	2/3
	<i>S. epidermidis</i>	4/4	4/4
	CNS	4/4	4/4
	<i>S. pyogenes</i>	7/7	6/6
	<i>S. agalactiae</i>	2/2	2/2
	<i>S. pneumoniae</i>	20/20 (100)	19/19 (100)
	PRSP	5/5	5/5
	PISP	3/3	2/2
	<i>S. intermedius</i>	1/1	1/1
	Group D Streptococci	1/1	1/1
	$\gamma$ -haemolytic Streptococci	1/1	1/1
	$\beta$ -haemolytic Streptococci	3/3	3/3
	Group C Streptococci	2/2	2/2
Subtotal	77/79 (97.5)	70/72 (97.2)	
Gram-negative bacteria	<i>K. pneumoniae</i>	2/2	2/2
	<i>K. oxytoca</i>	1/1	1/1
	<i>E. aerogenes</i>	1/1	1/1
	<i>E. cloacae</i>	1/1	1/1
	<i>P. aeruginosa</i>	0/1	0/1
	<i>P. putida</i>	3/3	2/2
	<i>A. xylosoxidans</i>	1/1	1/1
	<i>A. calcoaceticus</i>	2/2	2/2
	<i>H. influenzae</i>	20/20 (100)	20/20 (100)
	BLNAR	14/14 (100)	14/14 (100)
	<i>H. haemolyticus</i>	4/4	4/4
	<i>Haemophilus sp.</i>	1/1	1/1
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	14/14 (100)	12/12 (100)
	Enterobacteriaceae	2/2	2/2
Subtotal	52/53 (98.1)	49/50 (98.0)	
Anaerobic bacteria	<i>P. anaerobius</i>	—	—
	<i>P. intermedia</i>	2/2	2/2
	Subtotal	2/2	2/2
Total	131/134 (97.8)	121/124 (97.6)	

Efficacy rate (%) = Excellent + Good/Total  $\times$  100

による誤差の出やすい症例であり、ともに病的意義のある QTc 延長ではないと判定された。また、収縮期血圧が 90 mmHg 未満の症例が 1 例みられたが、投与前 98 mmHg から投与 4 日後に 86 mmHg となった症例であり、症状はみられなかった。その他、収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下した症例が 23 例みられたが、いずれも血圧の変動は生理的な変動の範囲内であると判定された。

### III. 考 察

近年、耳鼻咽喉科領域感染症における起炎菌の薬剤耐性化傾向は顕著であり、抗菌薬投与にもかかわらず改善しない難治症例や感染を繰り返す反復例が増加している<sup>1)</sup>。特に耳鼻咽喉科領域の細菌感染症治療において良好な臨床効果を発揮するためには PRSP、BLNAR、MRSA 等の耐性菌に対する強い抗菌活性および感染病巣部位への高い移行性をもつ薬剤が求められる。

今回、GRNX の耳鼻咽喉科領域感染症を対象とした試験において、全起炎菌に対する GRNX の MIC<sub>90</sub> は 0.2  $\mu$ g/mL で、主要な起炎菌では *S. aureus* 0.78  $\mu$ g/mL、*S. pneumoniae* 0.05  $\mu$ g/mL および *H. influenzae*  $\leq$  0.025  $\mu$ g/mL であり、PRSP ならびに PISP においても PSSP と同様の強い抗菌力を示した。また、GRNX はキノロン系抗菌薬および  $\beta$ -ラクタム系抗菌薬等に比べ強い抗菌活性を示した。

GRNX 400 mg 単回投与 2.5~3.5 時間後の中耳粘膜、口蓋扁桃組織および副鼻腔粘膜の平均組織薬物濃度は、それぞれ 5.89  $\mu$ g/g、9.44  $\mu$ g/g および 6.01  $\mu$ g/g と組織間での差はみられなかった。既存のキノロン系抗菌薬である gatifloxacin (GFLX) 150 mg 投与後 240 分後の中耳粘膜移行濃度 2.68~3.64  $\mu$ g/g、90~240 分後の扁桃組織濃度 0.06~3.12  $\mu$ g/g および 145~160 分後の上顎洞粘膜 1.89~2.49  $\mu$ g/g<sup>8)</sup> に比べ GRNX は高濃度を示した。ま

Table 11. Side effects and abnormal laboratory findings

No. of patients evaluated	Severity			Total
	Mild: 15	Moderate: 5	Severe: 1	
No. of patients with side effects				21
Loose stool	4			4
Gastrointestinal upset	1			1
Stomach discomfort	1			1
Rash	1			1
Drowsiness	1			1
Diarrhea	1			1
Abdomen flatus	1			1
Abdominal pain	1			1
Upper abdominal pain	1			1
Nausea	1			1
CPK increased			1	1
LDH increased	2			2
Amylase increased		1		1
WBC decreased	1			1
ALT increased	1			1
AST increased		2		2
Total bilirubin increased	1			1
Direct bilirubin increased	1			1
$\gamma$ GTP increased	2			2
Blood sugar decreased	1			1
Urine sugar positive		2		2
Urine protein positive	2			2

た、組織中濃度は起炎菌に対する GRNX の MIC<sub>90</sub> を上回る値を示した。この結果から GRNX は耐性菌を含む耳鼻咽喉科領域感染症に対して優れた臨床効果が期待された。

今回の臨床試験では GRNX の有効率は全体で 89.4% (101/113 例) であり、疾患別の臨床効果は慢性副鼻腔炎の急性増悪 92.0% (23/25 例)、急性扁桃炎 95.2% (20/21 例)、急性咽喉頭炎 85.0% (17/20 例)、急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪 87.2% (41/47 例) と良好な結果が得られた。中耳炎での病型別の有効率は、急性中耳炎 93.8% (30/32 例) および慢性中耳炎の急性増悪 73.3% (11/15 例) であり、いずれも良好な臨床効果を示した。慢性中耳炎の急性増悪の著効率は 60.0% (9/15 例) であり、類薬の GFLX, LVFX<sup>9)</sup> および CPF<sup>10)</sup> を上回る臨床効果がみられた。また、GRNX の慢性副鼻腔炎の急性増悪における X 線所見の改善率は 72% であり、TEL<sup>11)</sup> の 200 mg 投与開始 14 日後の X 線改善率と比べ高い改善率を示したことも慢性副鼻腔炎の急性増悪に対する良好な有効率を裏づけるものといえる。

各疾患の投与終了 7 日後においても投与終了時と同様の有効率がみられ、再発判定を行った中耳炎での再発率は 2.6% (1/39 例) と低値であることから、投与終了時の有効率については、高い信頼を担いえる薬剤であると考えられる。

細菌学的効果 (菌消失率) は、全体での菌消失率は 97.0% (98/101 例) と高い起炎菌の除去がみられた。疾患別では慢性副鼻腔炎の急性増悪 (20/20 例)、急性扁桃炎

(19/19 例) および急性咽喉頭炎 (18/18 例) はいずれもすべての起炎菌が消失し、急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪では 93.2% (41/44 例) であった。主な起炎菌である *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M. (B.) catarrhalis* に対しては、耐性菌を含め投与終了時ならびに投与終了 7 日後のいずれも菌消失率は 100% であり、また、耐性化はみられなかった。

本薬との因果関係を問わない有害事象は 59.5% (72/121 例) に発現したが、副作用は 17.4% (21/121 例) であった。3% 以上発現した副作用として軟便 3.3% (4/121 例) がみられたが、その他に GRNX に特有な副作用はみられなかった。

また、GRNX のその他の特長として、1 日 1 回の服薬が可能であることから、服薬コンプライアンスの向上が期待された。

以上の成績より、GRNX は強い抗菌活性および良好な組織内移行性を示したことから急性ならびに慢性の耳鼻咽喉科領域感染症 (慢性副鼻腔炎の急性増悪、急性咽喉頭炎、急性扁桃炎および急性中耳炎と慢性中耳炎の急性増悪) の治療において有用な抗菌薬であると考えられた。

#### 謝 辞

耳鼻咽喉科領域感染症患者を対象とした臨床効果と組織移行性試験の実施に際し、ご参加していただいた下記医療機関の治験責任医師の先生方に深謝いたします (敬称略)。

耳鼻咽喉科かわた医院 川田一哉, 医療法人 高坂耳鼻咽喉科医院 馬場完仁, こさか耳鼻咽喉科 小坂和己,

赤坂山王クリニック 梅田悦生, 協愛医院 佐野真一, 医療法人社団 松原耳鼻いんこう科医院 松原茂規, 医療法人 紘寿会若林耳鼻咽喉科クリニック 稲垣光昭, 島田耳鼻咽喉科 島田純一郎, 酒井耳鼻咽喉科医院 酒井正喜, 耳鼻咽喉科きしもとクリニック 岸本厚, 医療法人 徳寿会徳田耳鼻咽喉科 徳田寿一, 和歌山県立医科大学附属病院 藤原啓次, 独立行政法人 労働者健康福祉機構和歌山労災病院 横山道明, 医療法人 宇野耳鼻咽喉科クリニック 宇野芳史, 国立大学法人 山口大学医学部附属病院 山下裕司, 医療法人 すみれ会ひよしくりニック 日吉正明, おがたクリニック 緒方正彦, 医療法人社団 立英会耳鼻咽喉科クリニカ厚南 井上英輝, 医療法人社団 坂本耳鼻咽喉科 坂本邦彦, 耳鼻咽喉科しみず医院 清水敏昭。

#### 文 献

- 1) 西村忠郎, 鈴木賢二, 小田 惇, 小林俊光, 夜陣紘治, 山中 昇, 他: 第3回耳鼻咽喉科領域感染症臨床分離菌全国サーベイランス結果報告。日本耳鼻咽喉科感染症研究会誌 2004; 22: 12-23
- 2) 大山 勝, 市川銀一郎, 板橋隆嗣, 和田昌士, 渡辺洋, 三宅浩郷, 他: 副鼻腔炎に対する Pazufloxacin の基礎的・臨床的検討。耳鼻 1996; 42: 432-45
- 3) 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
- 4) Clinical and Laboratory Standards Institute. Per-

- formance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test; M100-S15. CLSI, 2005
- 5) 馬場駿吉, 川端五十鈴, 河村正三, 板橋隆嗣, 椿 茂和, 渡辺 洋, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症における Panipenem/betamipron (CS-976) の基礎的, 臨床的検討。耳鼻と臨床 1992; 38: 37-55
  - 6) 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
  - 7) 日本化学療法学会 副作用判定基準検討委員会報告: 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; 39: 687-9
  - 8) 馬場駿吉, 宮本直哉, 三島文和, 安藤一郎, 市川銀一郎, 山川 卓, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する garenoxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 1999; 47 (Suppl 2): 372-86
  - 9) 石井哲夫, 高山幹子, 村上嘉彦, 荻野 純, 藤森 功, 海野徳二, 他: Levofloxacin の中耳炎及び外耳炎に対する第 III 相一般臨床試験。Chemotherapy 1992; 40 (Suppl 3): 334-51
  - 10) 森 慶人, 馬場駿吉, 木下治二, 鈴木賢二, 島田純一郎, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症における BAYo9867 (Ciprofloxacin) の基礎的ならびに臨床的検討。Chemotherapy 1985; 33 (Suppl 7): 978-85
  - 11) 馬場駿吉, 市川銀一郎, 夜陣紘治: Telithromycin の耳鼻咽喉科領域における組織移行性ならびに副鼻腔炎に対する臨床的検討。日化療会誌 2003; 51 (Suppl 1): 279-92

## Clinical phase III open-label study of oral Garenoxacin in patients with otorhinolaryngological infection

Shunkichi Baba<sup>1)</sup>, Kenji Suzuki<sup>2)</sup>, Noboru Yamanaka<sup>3)</sup> and Koji Yajin<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Nagoya City University, Medical School, 1 Azakawasumi, Mizuhocho, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi, Japan

<sup>2)</sup> Department of Otolaryngology, The Second Hospital, Fujita Health University, School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Wakayama Medical University

<sup>4)</sup> Hiroshima University, School of Medicine

Pharmacokinetic and clinical studies on garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), a new synthetic des-F(6)-quinolone antimicrobial agent, 400 mg once daily were observed in otorhinolaryngological infections.

1. Penetration into tissues: The concentration of GRNX were 6.01  $\mu\text{g/g}$  in maxillary sinus mucosa, 5.89  $\mu\text{g/g}$  in middle ear mucosa, and 9.44  $\mu\text{g/g}$  in tonsil at 2.5-3.5 hours after GRNX 400 mg p.o.. The ratio against plasma concentration was 1.03-1.61.

2. Clinical efficacy: Clinical efficacy rates were 92.0% (23/25) in paranasal sinusitis, 95.2% (20/21) in acute tonsillitis, 85.0% (17/20) in acute pharyngolaryngitis and 87.2% (41/47) in acute and otitis media. Overall clinical efficacy rate was 89.4% (101/113).

3. Bacteriological response: Bacteriological eradication rates were 94.1% (32/34) in *S. aureus*, 100% (20/20) in *S. pneumoniae*, 100% (20/20) in *H. influenzae*, 100% (14/14) in *M. (B.) catarrhalis*, 2/3 in MRSA, 5/5 in PRSP, 3/3 in PISP, 100% (14/14) in BLNAR. Overall bacteriological eradication rate was 97.8% (131/134).

4. Safety: Side effects were observed in 17.4% (21/121), but no serious or clinically significant event was noted.

Results, indicate that GRNX is a very useful medication for the treatment of otorhinolaryngological infections.