

【臨床試験】

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馬場 駿吉^{1)a)}・市川銀一郎^{2)b)}・夜陣 紘治^{3)b)}¹⁾名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*²⁾順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室³⁾広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室^{a)}医学専門家(論文執筆者), ^{b)}治験調整医師

新規ケトライド系抗菌薬 telithromycin (TEL) について、耳鼻咽喉科領域における組織移行性を検討した。また、副鼻腔炎患者を対象に本薬 600 mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与による有効性および安全性を検討し、引き続き 1 日 1 回 5 日間経口投与により TEL の有効性および安全性を検討した。

1. 薬物動態試験

本薬 600 mg 単回経口投与後の中耳粘膜、副鼻腔粘膜および口蓋扁桃中の薬物濃度の平均値は、それぞれ 1.35 $\mu\text{g/g}$ 、1.68 $\mu\text{g/g}$ および 2.62 $\mu\text{g/g}$ であった。同時期の血漿中濃度に対する比率は、それぞれ 2.36, 3.97 および 7.81 であった。

2. 7 日間投与試験

本薬 600 mg 1 日 1 回 7 日間経口投与時の副鼻腔炎に対する臨床効果は、76.5% (13/17) であり、副作用は 17 例中 3 例 (17.6%) に発現したが、いずれも軽度であった。

3. 5 日間投与試験

本薬 600 mg 1 日 1 回 5 日間経口投与時の副鼻腔炎に対する臨床効果は、85.4% (35/41) であった。投与前原因菌がペニシリン中等度耐性肺炎球菌 (benzylpenicillin の MIC: 0.12~1 $\mu\text{g/mL}$) あるいはマクロライド耐性肺炎球菌 (erythromycin の MIC が 1 $\mu\text{g/mL}$ 以上) であった 8 症例における投与終了時の臨床効果はいずれも「著効」または「有効」であった。細菌学的効果は 84.0% (21/25) であった。安全性においては、副作用が 41 例中 8 例 (19.5%) に認められたが、重篤なものはなかった。

以上の結果、TEL は耳鼻咽喉科領域組織への移行性が良好であり、600 mg 1 日 1 回 5 日間経口投与は、副鼻腔炎に対してペニシリン耐性あるいはマクロライド耐性肺炎球菌を原因菌とする症例を含めて良好な臨床的有用性を示すことが示唆された。

Key words: telithromycin, 組織移行性, 副鼻腔炎, 臨床試験, ketolides

Telithromycin (TEL) は、アベンティスファーマ社が創製した世界初のケトライド系経口抗菌薬である^{1,2)}。本薬はグラム陽性菌、非定型病原菌および一部のグラム陰性菌を含めた幅広い抗菌スペクトルを有している。特に、*Streptococcus pneumoniae* をはじめとするグラム陽性菌に強い抗菌力を有し、近年増加傾向にあるペニシリン、マクロライドあるいはキノロン耐性肺炎球菌に対しても強力な抗菌活性を示す³⁻⁶⁾。また、動物実験においてはマウス敗血症モデルを用いて感染防御効果について検討しており、グラム陽性球菌による感染では優れた *in vivo* 効果が確認された⁷⁾。

耳鼻咽喉科感染症では近年ペニシリン耐性をはじめとする多剤耐性肺炎球菌の検出率が高くなってきており⁸⁾、*S. pneumoniae* 感染症の治療が可能な薬剤が望まれている。

健康成人男子での第 I 相臨床試験⁹⁾で TEL の安全性を確認

した後に実施した第 II 相用量確認試験¹⁰⁾の結果、本薬の臨床至適用量は 600 mg 1 日 1 回経口投与と決定された。今回、TEL 600 mg 1 日 1 回の投与方法を用いて、耳鼻咽喉科領域における単回投与後の組織移行性を検討するとともに (臨床薬理試験)、第 II 相試験では投与期間を 7 日間として TEL の有効性および安全性を予備的に検討した (7 日間投与試験)。さらに、海外の副鼻腔炎を対象とした試験において、5 日間投与と 10 日間投与は同等の臨床効果であったことから¹¹⁾、5 日間投与による第 III 相試験 (5 日間投与試験) を実施したので報告する。

なお、本試験は各医療機関の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、「医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) に関する省令」(平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号) を遵守して実施した。

*愛知県名古屋市千種区日和 1-1-4

I. 対象と方法

1. 組織移行性の検討

1) 対象

1999年4月から12月までに7医療機関を受診した慢性中耳炎、慢性副鼻腔炎、慢性扁桃炎、口蓋扁桃肥大、扁桃病巣感染の治療を目的とした組織摘出手術施行予定患者26例を対象とした。なお、本試験の実施にさきだち、治験担当医師は患者に対し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て十分説明した上で、治験参加について自由意思による同意を文書で取得した。

2) 試験薬剤

TEL 200 mg (力価) フィルムコート錠を3錠、計600 mgを1回投与量として使用した。

3) 投与方法および検体採取方法

本薬600 mgを単回経口投与し、投与後3~6時間に組織および血液を採取した。TEL濃度測定検体は、中耳粘膜、副鼻腔粘膜、扁桃組織(口蓋扁桃)および血漿(前腕部皮静脈血)とし、採取した検体は測定時まで-20℃以下で保存した。

4) 濃度測定

株式会社三菱化学ビーシーエルにおいて、*Micrococcus luteus* ATCC 9341を検定菌として用いた bioassay により TEL 濃度を測定した。

5) 安全性

組織移行性の検討とともに、安全性の確認のため患者の同意取得日から手術翌日までの期間について有害事象の観察を行った。なお、観察期間終了日以降においては、本薬との関連が否定できない有害事象(副作用)についてのみ報告対象とすることとした。

2. 副鼻腔炎に対する臨床的検討

1) 対象

年齢は16歳以上^{12,13)}、感染症状が明確かつ経口抗菌薬治療の適応となる急性副鼻腔炎または慢性副鼻腔炎の急性増悪の患者を対象とした(7日間投与試験では、16~74歳)。登録された被験者は、7日間投与試験では1999年1月から1999年5月までに全国11施設の耳鼻咽喉科を受診した副鼻腔炎患者18例、5日間投与試験では2001年4月から2001年7月までに全国15施設の耳鼻咽喉科を受診した副鼻腔炎患者42例で、全被験者より試験開始にさきだちて書面による同意を取得した。

2) 試験薬剤

7日間投与試験ではTEL 200 mg (力価) フィルムコート錠を3錠、5日間投与試験では300 mg (力価) フィルムコート錠を2錠、いずれも計600 mgを1回投与量として使用した。

3) 投与方法

7日後投与試験は、TEL 600 mgを1日1回朝食後に最長7日間、5日間投与試験はTEL 600 mgを1日1

回朝食後に5日間経口投与した。

4) 中止

患者自身または代諾者から治験参加の撤回の申し出があった場合、治験責任医師/治験分担医師が試験の継続が患者の健康状態に不利益になると判断した場合、あるいは当該患者が選択基準に合致しないこともしくは除外基準に該当することが判明し対象として不相当である場合には本薬の投与あるいは試験を中止することとした。投与を中止した時点において可能な限り最終日に予定されている検査を実施し、中止時期、中止理由、中止時および追跡調査時の臨床症状、検査所見などを症例報告書に記入することとした。

5) 併用薬剤および処置

本治験中、他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤は効果判定に影響を与えると考えられるので併用は禁止とした。ただし、副腎皮質ステロイド剤については、合併症治療のために以前から内服あるいは吸入投与されており、プレドニゾン換算で10 mg/日以下であれば併用可とした。抗炎症剤、解熱鎮痛剤の連用など本薬の効果判定に影響を与える薬剤の併用は、原則として避けることとしたが、患者の利益性のために頓用は可とした。制酸剤、鉄剤は本薬の効果を増強させるおそれがあるので、併用する場合には、同時に服用しないなど注意することとした。本薬との併用により作用が増強される可能性がある医薬品(テルフェナジン、アステミゾール、シサプリド、ピモジド)は安全性を考慮し、併用禁忌とし、それ以外でマクロライド系抗菌薬との相互作用がすでに報告されている医薬品は、併用注意とした。

穿刺、洗浄は原則として初診時のみとし、反復施行はしないこととした。

6) 調査項目および調査時期

(1) 自覚症状および他覚所見

観察項目は自覚症状(鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛)および他覚所見(鼻粘膜の発赤、鼻粘膜の浮腫・腫脹、鼻汁量)とし、各症状・所見の程度を4段階で区分し配点(スコア)を行った¹⁴⁾。観察日は、7日間投与試験では投与開始日、3日後、7日後に実施することとした。5日間投与試験では、投与開始日、5日後、14日後に実施することとした。なお、投与終了・中止時には、7日後(7日間投与試験)または5日後(5日間投与試験)に準じて観察を行うこととした。

(2) X線検査

X線検査(篩骨洞および上顎洞)は、7日間投与試験では投与開始日と7日後(投与終了時)、5日間投与試験では投与開始日と14日後に実施することとした。X線撮影は、顔面正位法およびウォーターズ法の2方向で行った。X線所見は、X線陰影の読影基準¹⁴⁾にしたがい、篩骨洞および上顎洞の陰影の程度により4段階で

区分し配点（スコア）を行った。

(3) 細菌学的検査

細菌学的検査は、7日間投与試験では投与開始日と7日後、5日間投与試験では投与開始日と5日後に実施することとした。本薬投与前後に鼻汁を採取し、検体をシードチューブに入れた後、集中検査機関（株式会社三菱化学ビーシーエル）に送付した。投与終了時に鼻汁が消失した場合は菌消失として取り扱い、細菌学的検査を行わないこととした。集中検査機関では、菌の分離培養・同定を行い、分離株の TEL および各種抗菌薬に対する最小発育阻止濃度（MIC）を NCCLS 法に準じて寒天平板希釈法により測定した。

(4) 臨床検査

臨床検査は、一般血液学的検査（赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数、白血球数、白血球分類）、生化学的検査（AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTP, LDH, ALP, 総ビリルビン, 総コレステロール, BUN, アルブミン, 血清クレアチニン, 尿酸, 総蛋白, アミラーゼ, グルコース, リン脂質), 尿検査（糖, タンパク, 沈渣）について、7日間投与試験では投与開始日と7日後、5日間投与試験では投与開始日と5日後に実施することとした。臨床検査値の異常変動が認められた場合には、有害事象として症例報告書に記入するとともに、その後の経過について十分に追跡調査を行うこととした。

(5) 有害事象

有害事象の観察期間は、7日間投与試験では同意取得日から7日後・中止時まで、5日間投与試験では投与開始日から5日後・中止時までを観察期間とした。なお、観察期間終了以降に有害事象が認められた場合には、本薬との関連が否定できないもの（副作用）を報告対象とすることとした。有害事象が認められた場合には、その後の経過について十分に追跡調査を行うこととした。

7) 評価方法

(1) 臨床効果

臨床効果の判定は、副鼻腔炎における抗菌薬の効果判定基準¹⁴⁾を参考にして、本薬投与前後の自覚症状および他覚所見のスコアをもとに改善度を求め、効果判定を「著効」, 「有効」, 「やや有効」および「無効」の4段階で行った。

(2) X線所見の改善度

X線所見の改善度の判定は、副鼻腔炎における抗菌薬のX線所見判定基準¹⁴⁾を参考にして、本薬投与前後のX線所見のスコアをもとに改善度を「著明改善」, 「改善」, 「軽度改善」および「不変」の4段階で判定した。

(3) 細菌学的効果

細菌学的効果の判定は、細菌学的効果判定基準¹⁴⁾を参考にして、「消失」, 「一部消失」, 「不変」および「菌交代」の4段階で判定した。

(4) 有害事象

臨床検査値異常（異常変動）の採択および有害事象の重症度の判定は、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」¹⁵⁾に準じて行うこととした。本薬との因果関係は、「明らかに関連あり」, 「たぶん関連あり」, 「関連なしともいえない」および「関連なし」の4段階で判定した。

II. 結 果

1. 組織移行性の検討

総投与症例数は26例であり、直前の化学療法違反1例を除く25例の主な患者背景を Table 1 に示した。性別は男性17例、女性8例、年齢は17~73歳（平均47.0歳）、体重46.0~100.0 kg（平均64.1 kg）であり、対象とした組織は中耳粘膜9例、副鼻腔粘膜6例、扁桃組織10例であった。なお、中耳粘膜の1例は検体不適切（真珠腫組織）のため組織内濃度と組織移行率（組織中濃度/血漿中濃度の比）、および副鼻腔粘膜の1例は検体採取時間不適切（血液の採取時点と組織検体採取時点の時間差が±15分以内を越える）のため組織移行率の検討からそれぞれ除外した。

被験者ごとの血漿中 TEL 濃度ならびに組織中 TEL 濃度と移行率を Table 2 に示した。各組織の薬物濃度（最小値~最大値）は、中耳粘膜では投与後3~5時間15分で0.12~2.49 $\mu\text{g/g}$ 、副鼻腔粘膜は投与後3時間10分~6時間で1.39~2.31 $\mu\text{g/g}$ 、口蓋扁桃は投与後3時間40分~5時間30分で0.24~6.25 $\mu\text{g/g}$ であった。組織移行率の最大値は、中耳粘膜では3.82、副鼻腔粘膜では6.36、口蓋扁桃では16.86であった。

組織、血漿中の薬物濃度および組織移行率の平均値および平均値の両側95%信頼区間を Table 3 に示した。組織中、血漿中濃度および移行率の平均値は、中耳粘膜は1.35 $\mu\text{g/g}$ 、0.53 $\mu\text{g/mL}$ および2.36、副鼻腔粘膜は1.68 $\mu\text{g/g}$ 、0.40 $\mu\text{g/mL}$ および3.97、扁桃組織は2.62 $\mu\text{g/g}$ 、0.34 $\mu\text{g/mL}$ および7.81であった。

総投与症例26例において、副作用は1例に中等度の血圧低下および軽度の胸部不快感が認められた。

2. 7日間投与試験

1) 症例構成

総投与症例数は18例であり、前治療違反による不採用例1例を除き、臨床効果解析対象症例は17例であった。安全性評価対象例は1回でも本薬の服薬があった18例であった。

2) 患者背景因子

臨床効果解析対象症例17例の患者背景因子としては、性別は男性11例、女性6例、年齢は22~66歳であり、疾患別内訳は、急性副鼻腔炎9例および慢性副鼻腔炎の急性増悪8例であった（Table 1）。

3) 有効性

(1) 臨床効果および細菌学的効果

Table 1. Frequency distribution/descriptive statistics of demographics

Study		Pharmaco-kinetic study	7 days' treatment study	5 days' treatment study
Case no. for analysis		25	17	41
Sex	male	17 (68.0)	11 (64.7)	10 (24.4)
	female	8 (32.0)	6 (35.3)	31 (75.6)
Age (yr)	16~19	1 (4.0)	0 (0.0)	1 (2.4)
	20~29	5 (20.0)	3 (17.6)	7 (17.1)
	30~39	1 (4.0)	7 (41.2)	20 (48.8)
	40~49	5 (20.0)	2 (11.8)	3 (7.3)
	50~59	8 (32.0)	2 (11.8)	4 (9.8)
	60~64	1 (4.0)	1 (5.9)	1 (2.4)
	≥65	4 (16.0)	2 (11.8)	5 (12.2)
	mean±S.D.	47.0 ± 17.0	42.0 ± 14.4	39.9 ± 15.3
	minimum	17	22	19
median	50.0	38.0	35.0	
maximum	73	66	82	
Body weight (kg)	<50	1 (4.0)	2 (11.8)	10 (24.4)
	≥50 - <70	18 (72.0)	12 (70.6)	28 (68.3)
	≥70	6 (24.0)	3 (17.6)	3 (7.3)
	mean±S.D.	64.1 ± 12.1	59.4 ± 9.13	55.6 ± 9.5
	minimum	46.0	44.0	45.0
	median	65.0	60.0	53.0
maximum	100.0	75.0	95.0	
In/outpatient	in-patient	25 (100.0)	—	0 (0.0)
	out-patient	0 (0.0)	17 (100.0)	41 (100.0)
	in-out patient	0 (0.0)	—	0 (0.0)
Diagnosis	chronic otitis media	9 (36.0)	—	—
	chronic sinusitis	6 (24.0)	—	—
	chronic tonsillitis	7 (28.0)	—	—
	palatine tonsil adenopathy	2 (8.0)	—	—
	infections in the tonsils	1 (4.0)	—	—
	acute sinusitis	—	9 (52.9)	29 (70.7)
	chronic sinusitis (acute exacerbation)	—	8 (47.1)	12 (29.3)
Severity	mild	4 (16.0)	2 (11.8)	7 (17.1)
	moderate	21 (84.0)	14 (82.4)	28 (68.3)
	severe	0 (0.0)	1 (5.9)	6 (14.6)

臨床効果および細菌学的効果を Table 4 に示す。副鼻腔炎に対する本薬 600 mg 7 日間投与後の臨床効果は 76.5% (13/17) であり、急性副鼻腔炎 8/9、慢性副鼻腔炎の急性増悪 5/8 であった。細菌学的効果は 73.3% (11/15) であった。

(2) X線所見の改善度

投与終了時 (7 日後) の X 線所見の改善率を Table 5 に示す。本薬による改善率は 31.3% (5/16) であった。

4) 安全性

安全性評価対象例 18 例のうち臨床検査の実施時期および検査項目不足であった 1 例は、臨床検査値の異常変動を不採用とし、自他覚症候は採用としたが、本試験では自他覚症候が認められなかったことから、有害事象の発現不明例として取り扱った。

有害事象は 17 例中 6 例 (35.3%) に 8 件発現したが、

すべて軽度であった。副作用は 3 例 (17.6%) にそれぞれ 1 件ずつ発現した。その内容は尿糖陽性、ビリルビン値上昇、泥状便であった (Table 6)。なお、死亡および重篤な有害事象は認められなかった。

3. 5 日間投与試験

1) 症例構成

総投与症例数は 42 例であり、直前の化学療法違反の不採用例 1 例を除外し、終了時臨床効果および 14 日後臨床効果の解析対象症例は 41 例であった。安全性解析対象例は 42 例であった。中止例は 1 例で、副作用 (頭痛・嘔気) により投与 3 日後に中止となった。

2) 患者背景因子

臨床効果解析対象症例における主な患者背景因子を Table 1 に示す。患者背景因子の特徴としては、性別は男性が 10 例 (24.4%)、女性 31 例 (75.6%) と女性が

Table 2. Concentration of telithromycin in middle ear, paranasal sinuses, tonsil and plasma

Region	Sex	Age (yr)	Body- weight (kg)	Time after administration (h: m)	Tissue ($\mu\text{g/g}$)	Time after administration (h: m)	Plasma ($\mu\text{g/mL}$)	Concentration ratio to plasma
Mucous membrane of middle ear (n = 9)	female	59	51.0	3:00	1.28	3:00	0.486	2.634
	female	68	57.0	4:00	1.30	4:00	0.913	1.424
	male	73	61.6	4:05	1.72	4:05	0.450	3.822
	female	57	46.0	4:25	1.11	4:25	0.494	2.247
	male	57	52.0	4:30	0.119	4:30	0.256	0.465
	male	53	69.5	4:30	1.05	4:20	0.473	2.220
	male	57	70.0	5:00	1.76	5:00	0.478	3.682
	male	41	80.0	5:15	2.49	5:15	1.030	2.417
	female	65	65.0	5:40	—	5:40	0.229	—
Mucous membrane of paranasal sinuses (n = 6)	male	59	56.0	3:10	1.44	3:10	0.563	2.558
	female	72	67.0	3:55	1.74	4:00	0.363	4.793
	male	56	65.0	4:30	1.43	4:30	0.225	6.356
	male	50	53.3	4:51	2.31	4:51	0.486	4.753
	male	47	58.0	4:57	1.79	4:57	0.559	3.202
	male	24	59.0	6:00	1.39	5:30	0.193	—
Tonsil (n = 10)	male	23	100.0	3:40	1.15	3:40	0.135	8.519
	male	21	66.4	4:00	6.25	4:00	1.210	5.165
	female	21	50.0	4:05	1.43	4:05	0.240	5.958
	male	40	58.0	4:10	2.56	4:10	0.247	10.364
	male	39	70.0	4:25	4.45	4:25	0.264	16.856
	female	61	55.0	4:30	3.72	4:30	0.354	10.508
	female	17	75.0	4:40	0.241	4:40	0.035	6.808
	male	43	85.2	5:17	3.87	5:17	0.460	8.413
	male	27	65.0	5:20	1.27	5:20	0.231	5.498
	male	44	67.0	5:30	1.24	5:30	0.178	6.966

Table 3. Penetration of telithromycin into tissues

	Middle ear (n = 9)	Paranasal sinuses (n = 6)	Tonsil (n = 10)
Tissue level ($\mu\text{g/g}$)	1.35 ^{a)} [0.78, 1.93]	1.68 [1.31, 2.05]	2.62 [1.26, 3.97]
Plasma level ($\mu\text{g/mL}$)	0.53 [0.33, 0.74]	0.40 [0.23, 0.57]	0.34 [0.10, 0.57]
Transition rate	2.36 ^{a)} [1.64, 3.27]	3.97 ^{b)} [2.71, 6.52]	7.81 [5.57, 15.69]

Upper: mean value, lower: 95% confidence interval [lower limit, upper limit]

^{a)}: n = 8, ^{b)}: n = 5

多く、年齢は 30 歳以上 40 歳未満が 20 例 (48.8%) と約半数を占めていた。体重は 70 kg 未満が 38 例 (92.7%) と大部分を占めていた。被験者はすべて外来患者であり、重症度別では中等症が 28 例ともっとも多く (68.3%)、重症例も 6 例 (14.6%) 含まれていた。

3) 有効性

(1) 投与終了時および 14 日後の臨床効果

副鼻腔炎に対する投与終了時および 14 日後の臨床効果を Table 7, 8 に示す。

投与終了時の臨床効果は 85.4% (35/41) であった。14 日後の臨床効果は 80.5% (33/41) であった。

Table 4. Clinical efficacy at 7 days after treatment initiation —7 days' treatment study—

Disease	Clinical efficacy rate ^{a)} (%)	Eradication rate ^{b)} (%)
Sinusitis	13/17 (76.5)	11/15 (73.3)
Acute sinusitis	8/9	7/8
Chronic sinusitis (acute exacerbation)	5/8	4/7

^{a)}Clinical efficacy rate: (excellent + good)/(analytical population - indeterminate)

^{b)}Eradication rate: eradication / (analytical population - indeterminate)

Table 5. Improvement rate in X-ray test findings —7 days' treatment study—

Marked	Improved	Mild	No change	Indeterminate	Total	Improvement rate ^{a)} (%)
5	0	7	4	0	16	31.3

^{a)}Improvement rate: (marked + improved)/(total - indeterminate)

Table 6. Subjects with adverse events of which causal relationship with telithromycin could not be denied —7 days' treatment study—

Sex Age (yr)	Treatment duration	Adverse event	Severity	Day of onset	Treatment for adverse event	Causal relationship with telithromycin
male 41	7	urine sugar positive	mild	7	no	possibly related
male 31	7	bilirubin increased	mild	7	no	possibly related
female 35	7	mushy stool	mild	2	no	probably related

Table 7. Clinical efficacy rate at end of treatment —5 days' treatment study—

Clinical efficacy judgments at end of treatment						Efficacy rate ^{a)}	
excellent	good	fair	poor	indeterminate	total	point estimate (%)	confidence interval ^{b)}
10	25	5	1	0	41	85.4	[73.3, 97.4]

^{a)}Efficacy rate: (excellent + good) / (total - indeterminate)^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

Table 8. Clinical efficacy at 14 days after treatment initiation —5 days' treatment study—

Clinical efficacy judgment at 14 days after treatment initiation						Efficacy rate _{roc} ^{a)}	
excellent	good	fair	poor	indeterminate	total	point estimate (%)	confidence interval ^{b)}
23	10	0	8<8>	0	41	80.5	[67.1, 93.8]

< >: Number of cases who received additional anti-microbial to treat primary disease up to final observation day

^{a)}Efficacy rate_{roc}: (excellent + good) in cases who did not receive any additional anti-microbial after completing study medication / (total - indeterminate)^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

Table 9. Clinical efficacy stratified by target disease, by severity —5 days' treatment study—

Diagnosis		Clinical efficacy at end of treatment		Clinical efficacy at 14 days after initiation of treatment	
		efficacy rate ^{a)} (%)		efficacy rate _{roc} ^{b)} (%)	
Sinusitis	sinusitis (total)	35/41	(85.4)	33/41	(80.5)
	acute sinusitis	24/29	(82.8)	22/29	(75.9)
	chronic sinusitis (acute exacerbation)	11/12	(91.7)	11/12	(91.7)
Severity	mild	5/7		6/7	
	moderate	24/28	(85.7)	21/28	(75.0)
	severe	6/6		6/6	

^{a)}Clinical efficacy rate: (excellent + good) / (analytical population - indeterminate)^{b)}Clinical efficacy rate_{roc}: (excellent + good) in cases who did not receive any additional anti-microbial after completing study medication / analytical population - indeterminate

(2) 疾患別・重症度別臨床効果

疾患別の投与終了時（5日後／中止時）および投与開始から14日後の臨床効果をTable 9に示す。

疾患別における投与終了時の臨床効果は、急性副鼻腔炎で82.8%（24/29）、慢性副鼻腔炎の急性増悪で91.7%（11/12）であった。14日後の臨床効果は、急性副鼻腔炎で75.9%（22/29）、慢性副鼻腔炎の急性増悪で91.7%（11/12）であった。投与終了時の重症度別臨床効果は、軽症5/7、中等症85.7%（24/28）、重症6/6

であった。

(3) 投与前原因菌別臨床効果

投与前原因菌に対する臨床効果をTable 10に示す。主要な原因菌である*S. pneumoniae* および *Haemophilus influenzae* における投与終了時臨床効果は、100%（10/10）および93.8%（15/16）であり、14日後の臨床効果においても、90.0%（9/10）および87.5%（14/16）であった。

(4) X線所見による改善度

Table 10. Clinical efficacy stratified by causative pathogen —5 days' treatment study—

Organism	Clinical efficacy at end of treatment		Clinical efficacy at 14 days after initiation of treatment	
	efficacy rate ^{a)} (%)		efficacy rate _{ROC} ^{b)} (%)	
<i>S. aureus</i>	1/2		1/2	
<i>S. pneumoniae</i>	10/10	(100.0)	9/10	(90.0)
<i>S. pyogenes</i>	0/1		0/1	
<i>H. influenzae</i>	15/16	(93.8)	14/16	(87.5)
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2/2		2/2	

^{a)}Clinical efficacy rate: (excellent + good) / (analytical population - indeterminate)

^{b)}Clinical efficacy rate_{ROC}: (excellent + good) in cases who did not receive any additional anti-microbial after completing study medication / (analytical population - indeterminate)

Table 11. Improvement rates stratified by X-ray test findings at 14 days after treatment initiation —5 days' treatment study—

Marked	Improved	Mild	No change	Indeterminate	Total	Improvement rate ^{a)}	
						point estimate	confidence interval ^{b)}
28<4>	2<1>	7<2>	3<1>	1	41	62.5	[46.2, 78.8]

< >: Number of cases who received additional anti-microbial to treat primary disease up to final observation day

^{a)}Improvement rate: (marked + improved) in cases who did not receive any additional anti-microbial after completing study medication / (total - indeterminate)

^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

Table 12. Eradication rates stratified by isolated strain —5 days' treatment study—

Species no.	Species pattern	Bacteriological efficacy					Eradication rate ^{a)} (%)	Confidence interval ^{b)}
		eradication	partial eradication	no change	microbial substitution	indeterminate		
1	<i>S. aureus</i>	0	0	1	0	0	0/1	
	<i>S. pneumoniae</i>	7	0	0	0	0	7/7 (100.0)	[92.9, 100.0]
	<i>S. pyogenes</i>	1	0	0	0	0	1/1	
	<i>H. influenzae</i>	9	0	3	0	0	9/12 (75.0)	[46.3, 100.0]
2	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	0	1/1	
	<i>H. influenzae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	1/1	
3	<i>S. aureus</i> + <i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	1	0	0	0	0	1/1	
	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	0	0	0	0	1/1	
Total		21	0	4	0	0	21/25 (84.0)	[67.6, 100.0]

^{a)}Eradication rate: eradication / (total - indeterminate)

^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

投与開始から14日後のX線所見評価の改善度をTable 11に示す。14日後に「著明改善」もしくは「改善」と判定された症例のうち追加抗菌薬があった症例を除いた改善率は62.5% (25/40)であった。

(5) 細菌学的効果

(i) 消失率

分離形態別消失率をTable 12に示す。投与終了時の

消失率は84.0% (21/25)であった。細菌学的効果が「不変」であった1例の *Staphylococcus aureus* はMRSAであった。複数菌感染例は、2菌種および3菌種の感染がそれぞれ2症例あったが、いずれも「消失」であった。

(ii) 分離菌別菌消失率

投与前原因菌別菌消失率をTable 13に示す。分離菌

Table 13. Eradication rates by causative pathogen—5 days' treatment study—

Organism	Case no.	Eradication	Eradication rate ^{a)} (%)	Confidence interval ^{b)}
Aerobic gram-positive bacteria				
<i>S. aureus</i>	2	1		
<i>S. pneumoniae</i>	10	10	100.0	[95.0, 100.0]
<i>S. pyogenes</i>	1	1		
total	13	12	92.3	[74.0, 100.0]
Aerobic gram-negative bacteria				
<i>H. influenzae</i>	16	13	81.3	[59.0, 100.0]
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	2		
total	18	15	83.3	[63.3, 100.0]
Total	31	27	87.1	[73.7, 100.0]

^{a)}Eradication rate: eradication/case no.

^{b)}Two-sided 95% confidence interval found by normal approximation

別菌消失率の合計は87.1% (27/31)であった。原因菌別では、分離頻度の高かった*S. pneumoniae* および*H. influenzae* の菌消失率は、それぞれ100.0% (10/10) および81.3% (13/16)であった。

(iii) 原因菌別薬剤感受性

投与前に分離された*S. pneumoniae* および*H. influenzae* に対するTELおよびその他の抗菌薬の薬剤感受性の結果をTable 14に示す。*S. pneumoniae* 10株に対するTELの薬剤感受性は、MIC₉₀が0.12 μg/mLであり、一方、マクロライド系抗菌薬であるerythromycin (EM) およびclarithromycin (CAM) のMIC₉₀はいずれも64 μg/mL以上と耐性菌が多くを占めた。また、*H. influenzae* 16株に対するTELの感受性は、MIC₉₀が4 μg/mLであり、EMおよびCAMのMIC₉₀よりも低い値を示した。また、cefdinir (CFDN) のMIC₉₀は16 μg/mLであった。

(6) 耐性肺炎球菌に対する有効性

投与前原因菌がペニシリン中等度耐性肺炎球菌(benzylpenicillin (PCG) のMIC: 0.12~1 μg/mL)あるいはマクロライド耐性肺炎球菌(EMのMICが1 μg/mL以上)であった8症例の臨床効果、細菌学的効果をTable 15に示す。今回分離された*S. pneumoniae*のうち、ペニシリン中等度耐性肺炎球菌は5株、マクロライド耐性肺炎球菌であったものは7株であった。ペニシリン中等度耐性かつマクロライド耐性であったものは4株であった。これらの耐性肺炎球菌はすべて本薬投与後に消失し、投与終了時臨床効果はすべての症例で「有効」以上であった。

4) 安全性

副作用発現率は19.5% (8/41)であった。副作用の内訳および臨床検査値異常変動一覧をTable 16, 17に示す。副作用の内訳は、CPK上昇、軟便、めまい感、嘔気、血清LDH上昇、血清アミラーゼ上昇、尿中WBC増加、血清ALT (GPT) 上昇各1件および頭痛2件であり、いずれも後遺症なく回復した。重症度別では同一

症例で認められた頭痛・嘔気が中等症であったのを除き、それ以外はいずれも軽症であった。なお、CPKについては臨床検査の必須測定項目ではなかったが、投与開始前より施設正常値を上回る異常値を示していた症例であった。死亡および重篤な有害事象ならびにその他の特記すべき有害事象は認められなかった。

III. 考 察

TELの耳鼻咽喉科領域における有効性、安全性を検討するとともに、血漿中濃度および組織中濃度を測定し、組織移行性を明らかにした。TELの投与方法は、健康成人での血漿中薬物濃度と対象菌種に対するMICから推定された至適臨床用量600 mgを1回経口投与した。組織および血液採取時期の設定に際しては、次のような第I相臨床試験の成績を参考にした。すなわち600 mg反復投与試験において唾液中TEL濃度は投与後2時間または6時間に最高値に達し、単回投与時では血漿中濃度のT_{max}が2.5時間であったこと⁹⁾、さらにCAMの喀痰移行を検討する試験¹⁰⁾では、喀痰中濃度のT_{max}が血漿中濃度のT_{max}より約1~3時間遅れていたことより、手術による組織採取および採血時間が投与後3~6時間となるよう設定することとした。また、副鼻腔炎に対するTEL 600 mg 1日1回投与による有効性および安全性の検討を7日間投与により予備的に検討し(7日間投与試験)、引き続き5日間投与による第III相試験(5日間投与試験)を実施した。耳鼻咽喉科領域感染症での指標となる中耳粘膜、副鼻腔粘膜および扁桃組織への本薬単回投与後3~6時間における組織移行性を検討した結果、TELの組織移行率の平均値および両側95%信頼区間〔下限, 上限〕は、中耳粘膜で2.36 [1.64, 3.27]、副鼻腔粘膜で3.97 [2.71, 6.52] および口蓋扁桃で7.81 [5.57, 15.69] と組織内濃度が血漿中濃度を上回っており、TELは各組織に良好に移行していることが確認された。

一方、中耳粘膜、副鼻腔粘膜および口蓋扁桃組織中TEL濃度の平均値および両側95%信頼区間〔下限, 上

Table 14. MIC distributions of clinically isolated *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* —5 days' treatment study—

<i>S. pneumoniae</i> (N=10)																			
Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
TEL		3	2	2	1	2											0.008–0.12	0.03	0.12
EM				1	2					2							0.03–>64	>64	>64
CAM				1	2				2					1	1	3	0.03–>64	32	>64
CFDN						1		3	1	3	2						0.12–4	2	4
LVFX								1	9								0.5–1	1	1
PCG				1	4	1		2	2								0.03–1	0.12	1

<i>H. influenzae</i> (N=16)																			
Drug	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
	≤ 0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>64			
TEL									4	10	2						1–4	2	4
EM										4	9	2	1				2–16	4	8
CAM										4	9	2	1				2–16	4	8
CFDN							1	4	3	3	2	1	2				0.25–16	2	16
LVFX			3	13													0.015–0.03	0.03	0.03

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

Table 15. Efficacy in subjects with *Streptococcus pneumoniae* isolates resistant to benzylpenicillin and/or erythromycin —5 days' treatment study—

Sex	Diagnosis	Antimicrobial usage upper: prior treatment lower: after treatment	Treatment duration (days)	Causative pathogen					Clinical efficacy at end of treatment	Bacteriological efficacy at end of treatment	Clinical efficacy at 14 to 28 days after initiation of treatment
				MIC of <i>S. pneumoniae</i> ($\mu\text{g/mL}$)				other pathogen			
				source	EM	PCG	TEL				
female 36	acute sinusitis mild	—	5	nasal mucus ^{a)}	2	1	0.12		good	eradication	good
male 35	acute sinusitis moderate	—	5	nasal mucus ^{b)}	>64	0.5	0.12		excellent	eradication	excellent
female 32	acute sinusitis mild	—	5	nasal mucus ^{b)}	>64	0.06	0.03		excellent	eradication	excellent
male 32	acute sinusitis moderate	—	5	nasal mucus ^{b)}	>64	0.03	0.03		good	eradication	poor due to additional antimicrobial use
female 30	chronic sinusitis (acute exacerbation) moderate	Kefral [®]	5	nasal mucus ^{b)}	>64	0.06	0.015	<i>H. influenzae</i>	good	eradication	good
female 34	acute sinusitis moderate	—	5	nasal mucus ^{b)}	0.03	0.12	0.008		good	eradication	excellent
female 30	chronic sinusitis (acute exacerbation) severe	—	5	nasal mucus ^{b)}	>64	1	0.015	<i>H. influenzae</i> <i>S. aureus</i>	good	eradication	excellent
female 31	chronic sinusitis (acute exacerbation) severe	—	5	nasal mucus ^{b)}	2	0.5	0.06	<i>H. influenzae</i> <i>M. (B.) catarrhalis</i>	good	eradication	excellent

EM: erythromycin, PCG: benzylpenicillin, TEL: telithromycin

^{a)}isolated at local laboratory, ^{b)}isolated at central laboratory

Table 16. Subjects with adverse events of which causal relationship with telithromycin could not be denied —5 days' treatment study—

Sex Age (yr)	Treatment duration	Adverse event	Severity	Day of onset	Treatment for adverse event	Causal relationship with telithromycin
male 68	5	CPK ↑	mild	4	no	possibly related
female 82	5	soft stool	mild	1	no	possibly related
female 50	5	headache dizziness	mild mild	2 2	no no	possibly related possibly related
female 28	3	headache nausea	moderate moderate	0 0	yes no	probably related probably related
male 29	5	serum LDH ↑	mild	5	no	possibly related
female 39	5	serum amylase ↑	mild	5	no	possibly related
female 30	5	sediment WBC ↑ in urine	mild	5	no	possibly related
female 34	5	serum ALT (GPT) ↑	mild	5	no	possibly related

Table 17. Abnormal changes in laboratory test values of which causal relationship with telithromycin could not be denied —5 days' treatment study—

Sex Age (yr)	Test item	Day after the initiation of treatment	Value	Normal or abnormal	Causal relationship with telithromycin
male 68	CPK (IU/L)	0	351	abnormal	possibly related
		4	432	abnormal	
		# 13	606	abnormal	
		# 15	529	abnormal	
		# 20	400	abnormal	
		# 27	422	abnormal	
male 29	LDH (IU/L)	0	402	normal	possibly related
		5	569	abnormal	
		# 21	376	normal	
female 39	Amylase (IU/L)	0	106	normal	possibly related
		5	240	abnormal	
		# 14	125	normal	
female 30	Sediment WBC	0	—	normal	possibly related
		5	+	abnormal	
		# 14	±	abnormal	
		# 21	—	normal	
female 34	ALT (GPT) (IU/L)	0	41	normal	possibly related
		5	54	abnormal	
		# 14	38	normal	

#: follow-up data

限]は、それぞれ 1.35 [0.78, 1.93], 1.68 [1.31, 2.05] および 2.62 [1.26, 3.97]であった。1999年および2000年の臨床分離株を用いた TEL に対する耐性菌発現に関する予測的疫学調査 (PROTEKT) の結果によると、TEL の各菌種に対する薬剤感受性 (MIC₅₀/MIC₉₀) は、アジア地域では *S. pneumoniae* (0.06/0.5 μg/mL), *Strepto-*

coccus pyogenes (0.015/0.25 μg/mL), *S. aureus* (0.06 />32 μg/mL), *H. influenzae* (1/2 μg/mL) および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* (0.06/0.25 μg/mL) であると報告されている¹⁷⁾。本試験における各組織中 TEL 濃度の平均値の両側 95% 信頼区間は、耳鼻咽喉科領域における主要な原因菌である *S.*

pneumoniae, *S. pyogenes* および *M. (B.) catarrhalis* に対しては MIC₉₀ を上回る値を示し, *H. influenzae* については中耳粘膜で MIC₅₀ を上回る程度であったが副鼻腔粘膜および口蓋扁桃では MIC₉₀ を超える値を示した。

以上の結果から, TEL は投与量 600 mg で中耳粘膜, 副鼻腔粘膜および扁桃組織において耳鼻咽喉科領域感染症における主要な原因菌の MIC を上回る組織内濃度を示し, 想定される至適臨床用量 600 mg で十分な臨床効果が得られる良好な組織移行性を示すものと考えられた。

次に TEL 600 mg 投与による有効性および安全性を急性および慢性副鼻腔炎患者により検討した。TEL 600 mg 1日1回7日間投与による臨床効果は, 急性副鼻腔炎 8/9, 慢性副鼻腔炎の急性増悪 5/8, 副鼻腔炎全体で 76.5% (13/17) であった。他の薬剤の試験成績をみると, マクロライド系抗菌薬の CAM では, 急性副鼻腔炎 87.5% (14/16), 慢性副鼻腔炎の急性増悪 40.0% (4/10), 全体で 69.2% (18/26) の報告¹⁸⁾があり, また, ペネム系抗菌薬の ritipenem acoxil では, 急性副鼻腔炎および慢性副鼻腔炎を対象とした全体で 84.3% (43/51) と報告¹⁹⁾されている。TEL での成績は少数例での結果ではあるが, これらの他薬と同程度の有効性を有するものと推察された。

7日間投与試験の終了後, 海外では慢性気管支炎の二次感染, 副鼻腔炎および扁桃炎・咽頭炎を対象とした比較試験において TEL 5日間投与で他薬と同等の臨床効果が得られており^{20,21)}, また, 副鼻腔炎を対象とした試験で TEL 5日間投与と 10日間投与は同等であることが示されたことより¹¹⁾, さらに TEL 600 mg 1日1回5日間投与による有効性および安全性を検討した。

TEL 600 mg 1日1回5日間投与における投与終了時の臨床効果および細菌学的効果はそれぞれ 85.4% (35/41), 84.0% (21/25) であり, 7日間投与での臨床効果 76.5% (13/17), 細菌学的効果 73.3% (11/15) と同等以上の成績が得られ, 5日間投与においても十分な有効性が示された。また, 14日後の評価時点までに追加抗菌薬が必要とされた症例が数例認められたものの臨床効果は 80.5% (33/41) を維持しており, 「著効」と判定された症例も大幅に増加していることから, TEL は5日間投与で臨床的に有効性が期待できると考えられる。

また, 5日間投与試験における投与終了時の X線所見の改善率は, 14日後の判定で 62.5% (25/40) であり, 7日間投与試験における投与終了時の改善率 31.3% (5/16) を大きく上回る結果となった。このことは, 投与終了直後に判定した7日間投与試験と異なり, 5日間投与試験では投与終了から10日間以上経過した後判定したことにより, X線の改善度が正しく反映された結果であると考えられる。

PROTEKT の報告²²⁾によると, 呼吸器感染症で重要な原因菌である *S. pneumoniae* は, 特にアジアにおいて顕著な耐性化が拡大しており, ペニシリン耐性 (PRSP) は 53.4%, EM 耐性は 79.6% とされており, またフルオロキノロン耐性株も認められてきている。今回, 5日間投与試験では副鼻腔炎患者 10例より投与前原因菌として *S. pneumoniae* が分離され, そのうち 8症例からはペニシリン中等度耐性 (PISP) あるいはマクロライド耐性株が認められた。これらが分離された症例における TEL の投与終了時臨床効果は全例が「有効」以上であり, 投与前原因菌についてもすべて投与後に消失した。このように, TEL がペニシリン耐性およびマクロライド耐性肺炎球菌に対しても臨床的に優れた特性を有することが確認された。

安全性に関しては, 副作用が7日間投与試験および5日間投与試験において, 17.6% (3/17) および 19.5% (8/41) に認められたが, いずれも軽度または中等度であり, 死亡および重篤な有害事象ならびに特記すべき有害事象は認められておらず, 特に安全性で問題となることはないものと考えられる。

以上, TEL の組織移行性, 有効性および安全性を検討した結果, TEL 600 mg 1日1回5日間経口投与は, 副鼻腔炎に対してペニシリン耐性あるいはマクロライド耐性肺炎球菌を原因菌とする症例も含めて有効かつ安全に使用できるものと考えられた。

謝辞

本試験の実施に際し, 参加いただいた下記 24 施設の先生方に深謝いたします。

順天堂大学医学部附属順天堂医院耳鼻咽喉科: 市川銀一郎, 順天堂大学医学部附属浦安病院耳鼻咽喉科: 安藤一郎, 医療法人社団順風会杉田耳鼻咽喉科耳鼻咽喉科: 杉田麟也, 医療法人社団藤巻耳鼻咽喉科耳鼻咽喉科: 藤巻豊, 名古屋市立大学医学部附属病院耳鼻咽喉科: 宮本直哉, 藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院耳鼻咽喉科: 西村忠郎, 名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科: 前川広美・松岡徹, 一宮市立市民病院耳鼻咽喉科: 森部一穂, 豊橋市民病院耳鼻咽喉科: 國井博史, 海南病院 (愛知県厚生農業協同組合連合会) 耳鼻咽喉科: 田中伊佐武, 尾西病院 (愛知県厚生農業協同組合連合会) 耳鼻咽喉科: 伊藤靖浩, 和歌山県立医科大学附属病院耳鼻咽喉科: 山中昇, 医療法人徳洲会岸和田徳洲会病院耳鼻咽喉科: 國本優, 労働福祉事業団和歌山労災病院耳鼻咽喉科: 横山道明, 川崎医科大学附属病院耳鼻咽喉科: 原田保, 医療法人宇野耳鼻咽喉科クリニック耳鼻咽喉科: 宇野芳史, 広島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科: 夜陣絃治, 広島鉄道病院耳鼻咽喉科: 二階堂真史, 広島県立広島病院耳鼻咽喉科: 竹林脩文, 広島総合病院 (広島県厚生農業協同組合連合会) 耳鼻咽喉科: 小村良, 長崎大学医学部附属病院耳鼻咽喉科: 中尾善亮, 鹿児島大学医学部附属病院耳

鼻咽喉科: 黒野祐一, 昭和会今給黎総合病院耳鼻咽喉科:
昇卓夫, 済生会川内病院耳鼻咽喉科: 島哲也

文 献

- 1) Bryskier A: New research macrolides and ketolides since 1997. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 8: 1171~1194, 1999
- 2) Bryskier A: Ketolides-telithromycin, an example of a new class of antibacterial agents. *Clinical Microbiology and Infection* 6, No. 12, 661~669, 2000
- 3) Jones R N, Biedenbach D J: Antimicrobial activity of RU-66647, a new ketolide. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 27: 7~12, 1997
- 4) Biedenbach D J, Barrett M S, Jones R N: Comparative antimicrobial activity and kill-curve investigations of novel ketolide antimicrobial agents (HMR 3004 and HMR 3647) tested against *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* strains. *Diagn. Microb. Infect. Dis.* 31: 349~353, 1998
- 5) Pankuch G A, Visalli M A, Jacobs M R, et al.: Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 624~630, 1998
- 6) Reinert R, Bryskier A, Luttkien R: *In vitro* activities of the new ketolide antibiotics HMR 3004 and MHR 3647 against *Streptococcus pneumoniae* in Germany. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1509~1511, 1998
- 7) Bonnefoy A, Guitton M, Delachaume C, et al.: *In vivo* efficacy of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) in murine infection models. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45 (6): 1688~1692, 2001
- 8) 馬場駿吉, 高坂知節, 市川銀一郎, 他: 第2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会誌 18: 48~63, 2000
- 9) 保田国伸, 石原浪砂, 鈴木比紅江, 他: Telithromycin の第 I 相臨床試験—単回および反復経口投与—。日化療会誌 51 (S-1): 210~223, 2003
- 10) 二人芳人, 渡辺 彰, 青木信樹, 他: 市中肺炎に対する telithromycin の用量確認試験。日化療会誌 51 (S-1): 240~254, 2003
- 11) Roos K, Brunswig-Pitschner C, Kostrica R, et al.: Efficacy and tolerability of once daily therapy with telithromycin for 5 or 10 days for the treatment of acute maxillary sinusitis. *Chemotherapy* 48 (2): 100~108, 2002
- 12) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会: 抗菌薬の臨床評価に関する一般指針 (案)。日化療会誌 44: 680~706, 1996
- 13) 砂川慶介, 山口恵三, 柴 孝也, 他: 抗菌薬臨床評価のガイドライン。日化療会誌 46: 410~437, 1998
- 14) 馬場駿吉: 臨床薬物治療学体系, 4 臨床薬効評価。p. 320~332, 情報開発研究所, 1987
- 15) 日本化学療法学会副作用判定基準検討委員会: 抗菌薬による治験症例における副作用, 臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39: 687~689, 1991
- 16) 古賀宏延, 井上祐一, 平 和茂, 他: TE-031 に関する基礎的・臨床的検討。 *Chemotherapy* 36 (S-3): 698~747, 1988
- 17) Inoue M, Kohno S, Kaku M, et al.: Longitudinal surveillance of antimicrobial resistance among clinical isolates of community-acquired respiratory tract pathogens collected in Asia in PROTEKT during 1999-2000. 41 st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 2001 Dec 16~19, Chicago
- 18) 馬場駿吉, 征矢野薫, 河村正三, 他: 副鼻腔炎に対する TE-031 の薬効評価。耳鼻と臨床 35: 156~165, 1989
- 19) 大山 勝, 松崎 勉, 宮崎康博, 他: 副鼻腔炎に対する ritipenem acoxil の臨床効果。耳鼻と臨床 42: 288~302, 1996
- 20) Aubier M, Alclons P M, Leak A, et al.: Efficacy and tolerability of a 5-day course of a new ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis in patients with COPD [abstract no. 2241]. 40 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 2000 Sept 17~20, Toronto
- 21) Roos K, Brunswig-Pitschner C, Kostrica R, et al.: Efficacy and tolerability of a 5-day course of a new ketolide antimicrobial, telithromycin (HMR 3647), for the treatment of acute sinusitis [abstract no. 2243]. 40 th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 2000 Sept 17~20, Toronto
- 22) Felmingham D, Reinert R R, Hirakata Y, et al.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance among isolates of *Streptococcus pneumoniae* from the PROTEKT surveillance study, and comparative *in vitro* activity of the ketolide, telithromycin. *J Antimicrob. Chemother.* 50 (S-1): 25~37, 2002

Tissue distribution of telithromycin in otorhinolaryngological field and its efficacy and safety in patients with sinusitis

Shunkichi Baba¹⁾, Gin-ichiro Ichikawa²⁾ and Koji Yajin³⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University Medical School, 1-1-4 Hiyori-cho, Chikusa-ku, Nagoya, Japan

²⁾Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Juntendo University

³⁾Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Hiroshima University

The transferability into tissues of telithromycin (TEL), a novel ketolide antibiotic, in the otorhinolaryngological field was investigated. And, the efficacy and safety of TEL 600 mg once daily for 7 days against patients suffered from sinusitis were investigated. Subsequently, the efficacy and safety of TEL were also investigated by the oral treatment once daily for 5 days.

1. Pharmacokinetic study: The mean drug concentration value after the single oral treatment of TEL 600 mg in the middle ear mucosa, sinus mucosa and palatine tonsil was 1.35 $\mu\text{g/g}$, 1.68 $\mu\text{g/g}$ and 2.62 $\mu\text{g/g}$, respectively. The ratio against simultaneous plasma concentration was 2.36, 3.97 and 7.81, respectively.

2. 7 days' treatment study: The clinical efficacy by the oral treatment of TEL 600 mg once daily for 7 days against sinusitis was 76.5% (13/17), and the side effects occurred in 3 cases out of 17 cases (17.6%) though all mild.

3. 5 days' treatment study: The clinical efficacy by the oral treatment of TEL 600 mg once daily for 5 days against sinusitis was 85.4% (35/41). The clinical efficacy at treatment termination time in 8 cases whose causative bacteria before treatment was penicillin-moderately resistant-*Streptococcus pneumoniae* (MIC in benzylpenicillin: 0.12-1 $\mu\text{g/mL}$) or macrolide-resistant *S. pneumoniae* (MIC in erythromycin: $\geq 1 \mu\text{g/mL}$) was either "excellent" or "good". The bacteriological efficacy was 84.0% (21/25). As for the safety, the side effects were observed in 8 cases out of 41 cases (19.5%), but there were no serious cases.

In conclusion, based on the above results, it was suggested that TEL was well transferred into tissues in the otorhinolaryngological field and the oral treatment of TEL 600 mg once daily for 5 days against sinusitis including patients whose causative bacteria was penicillin-resistant or macrolide-resistant *S. pneumoniae* exhibited an excellent clinical usefulness.