

【原著・臨床】

慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象とした garenoxacin の臨床第 III 相試験

—PK/PD 試験—

小林 宏行¹⁾・谷川原祐介²⁾・渡辺 彰³⁾・青木 信樹⁴⁾・佐野 靖之⁵⁾
小田切繁樹⁶⁾・二木 芳人⁷⁾・河野 茂⁸⁾・斎藤 厚⁹⁾

¹⁾ 杏林大学名誉教授*

²⁾ 慶應義塾大学病院薬剤部

³⁾ 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)

⁴⁾ 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

⁵⁾ 同愛記念病院アレルギー呼吸器科

(現 佐野虎ノ門クリニック)

⁶⁾ 小田切呼吸器科クリニック

⁷⁾ 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)

⁸⁾ 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)

⁹⁾ 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 7 月 5 日受付・平成 19 年 8 月 10 日受理)

慢性呼吸器病変の二次感染患者を対象に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 を 1 日 1 回投与し、有効性および安全性を評価した。また、薬物動態検索に資すべく採血を行い、population pharmacokinetics (PK) 解析により、PK および pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) パラメータと有効性および安全性との関係を観察し、臨床推奨用量の妥当性および外国での臨床データとの類似性も検討した。

日本化学療法学会の判定基準による有効率は、投与終了時 87.8% (108/123)、投与終了 7 日後 83.7% (103/123) であり、6 例に再燃がみられた。細菌学的効果 (菌消失率) は投与終了時 89.6% (60/67 例)、投与終了 7 日後 85.1% (57/67 例) であった。呼吸器感染症の主要な起炎菌である *Streptococcus pneumoniae*、*Staphylococcus aureus*、*Haemophilus influenzae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* の菌消失率は、投与終了時でそれぞれ 100% (13/13)、7/8、100% (28/28) および 8/8、投与終了 7 日後でそれぞれ 100% (13/13)、6/8、96.4% (27/28) および 7/7 であった。特に、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 3 株および penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) 5 株すべてが消失した。

本試験で副作用は 19 例 26 件発現し、その発現率は 14.0% (19/136) であった。主な副作用は下痢 2.9% (4/136)、軟便 2.2% (3/136)、悪心 2.2% (3/136) 等の胃腸障害であった。また、薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常は 26 例 49 件発現し、その発現率は 19.3% (26/135) であった。このうち AST 増加 10.4% (14/135)、ALT 増加 9.6% (13/135)、血中アミラーゼ増加 3.8% (5/130) および γ -GTP 増加 3.0% (4/133) などの頻度が高かった。また、AUC₀₋₂₄ および C_{max} と有害事象発現率との間に相関性はみられなかった。

fAUC₀₋₂₄/MIC が 50 を超える症例の割合は 90% 以上を占め、その投与終了 7 日後の有効率は 91.7% (55/60)、一方、fAUC₀₋₂₄/MIC が 50 以下の症例での有効率は 3/6 であった。これらの成績は外国の臨床試験結果 (それぞれ 98.7%、73.3%) とほぼ同様であった。

以上、これら呼吸器感染症に対する GRNX 400 mg 1 日 1 回投与は臨床推奨用量として妥当であると考えられた。

Key words: garenoxacin, secondary infection of chronic respiratory disease, PK/PD analysis, population PK analysis

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新規なデスフルオロキノロン (des-F(6)-quinolone) 系抗菌薬であり、細菌特有の DNA トポイソメラーゼ IV, DNA ジャイレースに作用し DNA の複写を阻害することで強い抗菌活性を発現する。構造的には従来のフルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていたキノロン母格の 6 位フッ素基を除去した新規な化学構造を有している (Fig. 1)。GRNX は *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* および *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* に加え、*Mycoplasma pneumoniae* や *Chlamydia pneumoniae* など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に対し強い抗菌活性を呈し^{1,2)}、また、これらの penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP), penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP), β -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) など耐性菌に対しても強い抗菌活性を示している。加えて GRNX は、従来の経口フルオロキノロン系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)^{3,4)}などもみられた。これら非臨床試験の結果から本薬は、十分な投与量による確実な臨床効果および起炎菌が耐性化しがたいなどのことが期待され、特に呼吸器および耳鼻咽喉科領域において、より有用で使用しやすい薬剤を目指して開発が企図されてきた。

外国では本邦に先行して GRNX の開発が進められ、すでに慢性気管支炎の急性増悪を対象に 400 mg 1 日 1 回 5 日間投与と 10 日間投与の pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 解析を背景とした比較試験が実施された。したがって、本邦での開発は外国の臨床試験データをできる限り利用することを計画し、本邦の試験は外国試験と出来る限り試験方法、判定基準を合致させて実施した。本試験はその一環として慢性呼吸器病変の二次感染を対象に GRNX 投与中の血中薬物動態を観察し、これらの成績について population pharmacokinetics (PK) 解析を行った (谷川原祐介: 第 55 回日本化学療法学会総会, 仙台, 2007)。すなわち、両者間における $fAUC_{0-24}/MIC$ と有効性の関係、 AUC_{0-24} または C_{max} と有害事象発現との関連性について比較し、外国人データの日本人への利用可能性および日本人における臨床推奨用量としての 400 mg 1 日 1 回投与の妥当性を検証することとした。

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

I. 対象と方法

1. 対象

2003 年から 2004 年までに本試験に参画した 47 医療機関を受診し、呼吸器感染症の慢性呼吸器病変 (慢性気管支炎, びまん性汎細気管支炎, 気管支拡張症, 肺気腫, 肺線維症, 気管支喘息, 陳旧性肺結核など) の二次感染と診断された患者を対象とした。

年齢は 18 歳以上とし、性別、入院・外来の別は不問とした。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①~④を満たすものとした。

①膿性または膿粘性 (P または PM) 痰の咯出, ② CRP ≥ 0.7 mg/dL, ③咳嗽あるいは咯痰量の増加, 咯痰の膿性度の悪化, 呼吸困難の増強などの症状・所見のうち 2 つ以上を認めること, ④発熱 $> 37^{\circ}C$ (腋窩), 白血球数増多 $\geq 8,000/mm^3$ の 2 項目のうち 1 項目以上を満たすこと。

主として安全性の点から、過去にキノロン系抗菌薬に過敏反応のあった患者、痙攣またはてんかんの既往のある患者、抗てんかん薬を服用中の患者、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、肺炎と診断された患者、重症感染症患者、免疫機能が低下した患者、胃腸障害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等は除外することとした。

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、予想される効果および危険性などについて説明文書を手渡し十分説明したうえで、自由意思による試験参加の同意を文書で得た。

3. 治験薬

治験薬として 1 錠中に garenoxacin 200 mg を含有するフィルムコーティング錠を用いた。

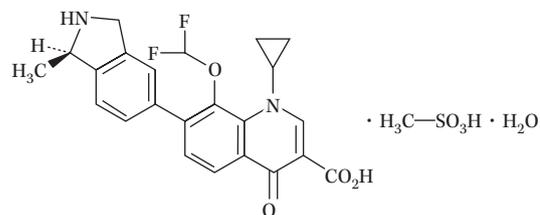


Fig. 1. Chemical structure of GRNX.

4. 投与量, 投与期間および投与方法

1) 投与量および投与方法

GRNX 200 mg 錠を1回2錠, 400 mgを1日1回経口投与した。なお, 治験薬の服薬間隔は可能な限り24時間とした。

2) 投与期間

投与期間は10日間とした。ただし, 治療目的が達成され治験薬の投与を終了する場合でも少なくとも5日間は投与し, また, 無効の判定は最低3日間以上の投与例について行った。なお, 有害事象の発現などにより投与中止を余儀なくされた場合はこの限りでないとした。

5. 併用薬剤

1) 併用禁止薬

治験薬投与開始から投与終了7日後の検査時まで全身性抗菌薬(マクロライド系抗菌薬の少量長期投与例は除く), 副腎皮質ステロイド薬, γ -グロブリン製剤, コロニー刺激因子製剤, 他の治験薬の使用を禁止した。なお, 副腎皮質ステロイド薬の使用については, 治験薬投与開始前よりすでに使用され, 10 mg/日以下で治験期間中に用法・用量を変更せずに投与することは可とした。

2) 併用注意薬

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, 本薬の吸収または排泄に影響を与えるおそれがあるため併用する場合は, 治験薬の投与前4時間以内と投与後2時間以内の服薬は避けることとした。また, テオフィリン, ワルファリンおよびシクロスポリンはキノロン系抗菌薬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), 消炎酵素薬および解熱鎮痛薬は, 治験薬の薬効評価に影響を及ぼすため, やむをえず使用する場合は頓用に限定した。ただし, 血栓・塞栓形成の抑制を目的としたアスピリンの使用は制限しないこととした。

6. 調査項目および調査時期

1) 患者特性の調査項目

治験薬投与開始前に性別, 年齢(生年月日), 身長・体重, 入院・外来の別, 感染症診断名とその感染症重症度, 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, 喫煙歴, アレルギー既往歴, すでに妊娠している女性・治験期間内に妊娠を希望しているまたは妊娠している可能性のある女性の確認, 他の治験参加の有無, 治験薬投与直前の抗菌薬投与の有無, 他科・他院の受診の有無について調査した。

2) 臨床症状の観察

治験薬投与前, 投与3日後, 投与終了時または中止時(以下, 投与終了時)および投与終了7日後に咳嗽, 喀痰量および喀痰の性状, 呼吸困難, 胸痛, 胸部ラ音, 脱水症状, チアノーゼの有無および程度, 体温, 白血球数,

白血球分画およびCRPについて調査した。

3) 胸部X線

治験薬投与前および投与終了時に実施した。患者の病態に応じて必要であれば投与3日後および投与終了7日後にも実施することとした。

4) 一般細菌学的検査

治験薬投与前, 投与3日後, 投与終了時および投与終了7日後に細菌学的検査用に喀痰を採取した。ただし, 治癒・改善などにより, 喀痰が得られなくなった場合には細菌学的検査は行わなくてよいこととした。細菌学的検査(一般細菌の分離・同定および菌数測定)は, 原則として各治験実施医療機関において測定した。推定起炎菌および投与後出現菌は, 集中検査機関の株式会社三菱化学ビーシーエルに送付し, 菌種の再同定を行い, 各種抗菌薬の感受性測定を日本化学療法学会標準法³⁾およびClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法⁶⁾にて実施した。*S. pneumoniae* のペニシリン耐性については, CLSI 法⁶⁾に従い, PISP [penicillin G (PCG) のMICが0.125~1 μ g/mL]とPRSP (PCGのMICが2 μ g/mL以上)を設定した。

5) 臨床検査

投与前, 投与3日後, 投与終了時および投与終了7日後に赤血球数, 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 -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), ALP, 総および直接ビリルビン, lactate dehydrogenase (LDH), BUN, クレアチニン, 血清電解質(Na, K, Cl), creatine phosphokinase (CPK), 血糖, CRP(定量), 尿糖, 尿蛋白, ウロビリノゲン, アミラーゼなどを測定した。尿沈渣(赤血球, 白血球, 円柱), PaO₂またはSaO₂, 動脈血pHは必要に応じて実施し, 妊娠検査は投与前と投与終了時に可能な限り実施した。

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」⁷⁾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。

6) 血圧, 脈拍および呼吸数の測定

坐位血圧(収縮期/拡張期), 脈拍数および呼吸数を投与前, 投与3日後, 投与終了時に測定し, 必要に応じて投与7日後および投与終了7日後にも測定した。また, 入院患者においては可能な限り, 朝(~9:59), 昼(10:00~15:59), 夕(16:00~19:59), 就寝前(20:00~)に血圧および脈拍数を測定し, 初回服薬後は可能な限り服薬後1~6時間に測定した。

7) 12誘導心電図

治験薬投与前, 投与3日後および投与終了時に測定し, 必要に応じて投与終了7日後にも測定した。投与3日後

および投与終了時の測定は可能な限り、服薬 2~4 時間後に測定した。

8) 血漿中薬物濃度測定

治験薬投与期間中にピーク付近(服薬 2~4 時間後)およびトランプ付近(服薬 22~26 時間後)で各 1~2 回採血を行い、血漿中濃度を測定した。

9) 有害事象の調査

治験薬投与後に発現した随伴症状、坐位血圧、脈拍数、呼吸数、12 誘導心電図、血液および尿などの臨床検査値の異常変動を有害事象とした。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らかになるまで追跡調査を行った。

7. 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)」⁸⁾に従い、「軽症」、「中等症」および「重症」の 3 段階で判定した。

2) 基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度

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)」⁸⁾に従い、「軽度」、「中等度」および「重度」の 3 段階で判定した。

3) 臨床効果

臨床効果の判定は、日本化学療法学会の「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」⁸⁾の判定基準、外国の臨床試験データとの比較を意図した外国の判定基準の 2 通りの方法で行った。

(1) 日本化学療法学会の判定基準による臨床効果

投与 3 日後、投与終了時および投与終了 7 日後の臨床効果を「有効」、「無効」または「判定不能」に判定した。

(2) 外国の判定基準による臨床効果

投与終了 7 日後の臨床効果を下記に示した基準で、「有効」、「無効」または「判定不能」に判定した。

有効：慢性呼吸器病変の二次感染に伴うすべての急性所見や症状(咳嗽、呼吸困難、喀痰量および膿性度)が抗菌薬の投与を必要としない状態まで改善し、新たな感染症状が認められない場合。また、治験開始時に発熱がみられたものは回復している場合。

無効：以下のいずれかに該当するもの。

- ①他の抗菌薬を使用した場合。②急性感染症に関連する重要な所見および症状(咳嗽、呼吸困難、喀痰量および膿性度)が少なくとも 3 日間の連日投与により改善しない場合。③新たな急性感染の所見および症状が発現した場合。④治験開始時に発熱があるもので発熱が続いている場合。⑤少なくとも 3 日間投与した後、症状が存続、悪化または新たな症状の発現により、治験を中止し他の抗菌薬に変更した場合。⑥治療中に臨床上/画像上において肺炎の進行が認められた、または臨床症状

および所見が改善したにもかかわらず、急性のエピソードの治療のために他の抗菌薬を使用した場合。

判定不能：有効または無効の判定が不可能なもの。

4) 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)」⁸⁾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」または「判定不能」で判定した。また、投与後出現菌が認められた場合には、「菌交代現象」あるいは「菌交代症」に判定した。

5) 有害事象

治験薬との因果関係は、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」、「関係あるかもしれない」、「関係ないらしい」または「関係なし」の 5 段階で判定した。治験薬との因果関係が、「明らかに関係あり」、「多分関係あり」または「関係あるかもしれない」と判定されたものを副作用または臨床検査値異常として取り扱った。ただし、治験薬の効果不十分による対象疾患の症状の悪化は有害事象としなかった。

8. 症例の取り扱いと固定

医学専門家と治験調整委員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症例ごとの判定・評価の妥当性について検討した。症例検討会での疑義事項については、治験責任医師等に確認を行ったうえで取り扱いを固定とした。

9. 統計解析

population PK 解析における AUC_{0-24} および C_{max} の算出ならびにこれらパラメータを用いた PK/PD 解析結果については、発表データ(谷川原祐介：第 55 回日本化学療法学会総会、仙台、2007)を引用した。なお、治験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set、以下 PPS)における投与終了 7 日後の臨床効果を主要解析項目とし PK/PD 解析を行った。

1) PK/PD 解析

まず 1 コンパートメントモデルを基本に、臨床第 I 相試験成績および臨床第 II 相試験成績を用いて GRNX の population PK 解析構造モデル式(Yusuke Tanigawara : The 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology, Chicago, Illinois, 2003)を作成し、本試験で得られた血漿中濃度データ、患者の人口統計学的データ(年齢、性別、体重など)、臨床検査値および併用薬剤の影響をモデル式で検討した後、最終構造モデル式を作成した。最終モデルを用いてベイズ推定した個々の患者の $fAUC_{0-24}$ を算出し、 $fAUC_{0-24}/MIC$ と有効率および起炎菌消失率との関連性について検討した。また、 AUC_{0-24} または C_{max} と有害事象の発現率および重症度との関係に

Table 1 A. Patient background

| Item | Cases (%) | |
|--|-------------------------------------|------------|
| Number of subjects | 125 | |
| Underlying disease | Chronic bronchitis | 23 (18.4) |
| | Bronchiectasia | 30 (24.0) |
| | Diffuse panbronchiolitis | 3 (2.4) |
| | Pulmonary emphysema | 28 (22.4) |
| | Pulmonary fibrosis | 7 (5.6) |
| | Bronchial asthma | 18 (14.4) |
| | Old inactive pulmonary tuberculosis | 14 (11.2) |
| Others | 2 (1.6) | |
| Gender | Male | 81 (64.8) |
| | Female | 44 (35.2) |
| Age (yr) | < 65 | 44 (35.2) |
| | ≥ 65 | 81 (64.8) |
| | Mean | 65.8 |
| | S.D. | 14.8 |
| | Min | 19 |
| | Max | 94 |
| Weight (kg) | < 40 | 9 (7.2) |
| | ≥ 40 - < 50 | 50 (40.0) |
| | ≥ 50 - < 60 | 36 (28.8) |
| | ≥ 60 - < 70 | 18 (14.4) |
| | ≥ 70 | 12 (9.6) |
| | Mean | 52.95 |
| | S.D. | 13.17 |
| Min | 33.0 | |
| Median | 50.00 | |
| Max | 120.0 | |
| In/Outpatient | In patient | 17 (13.6) |
| | Out patient | 74 (59.2) |
| | In → Out/Out → In | 34 (27.2) |
| Severity of infection | Mild | 32 (25.6) |
| | Moderate | 93 (74.4) |
| | Severe | 0 (0.0) |
| Influence of underlying disease and/or complication to infection | Mild | 54 (43.2) |
| | Moderate | 67 (53.6) |
| | Severe | 4 (3.2) |
| Antimicrobial agent just before the study | No | 110 (88.0) |
| | Yes | 15 (12.0) |
| Concomitant drug | No | 8 (6.4) |
| | Yes | 117 (93.6) |

についても検討した。

2) 外国の臨床試験データとの比較

本試験成績と外国の慢性気管支炎の急性増悪を対象とした試験成績について、外国判定基準による投与終了7日後の有効率および起炎菌消失率、有害事象の発現率ならびに内容、AUC₀₋₂₄の分布、fAUC₀₋₂₄/MICの分布と有効率との関係などを比較検討した。

II. 結 果

1. 症例構成

本試験に組み入れた患者136例すべてにGRNXが投与された。PPSはGRNX投与136例から対象外疾患1

例、除外基準違反2例、併用薬・併用療法違反3例、服薬期間不足3例および主要評価判定不能2例の計11例を除外した125例であった。細菌学効果解析対象集団はPPSから起炎菌が検出されなかった52例および検査未実施3例を除いた70例であった。PK/PD解析対象集団は、細菌学効果解析対象集団から感受性未確認4例を除いた66例であった。PK解析対象集団はGRNX投与136例から採血未実施2例およびPK評価不適1例（重症の肺性心を合併）の計3例を除外した133例であった。安全性解析対象集団はGRNXが投与された全136例であった。

Table 1 B. Patient background (continued)

| Item | Cases (%) |
|-------------------------|-------------------------------|
| Concomitant therapy | No 97 (77.6) |
| | Yes 28 (22.4) |
| Body temperature (°C) | < 37.0 35 (28.0) |
| | ≥ 37.0 - < 37.5 42 (33.6) |
| | ≥ 37.5 - < 39.0 43 (34.4) |
| | ≥ 39.0 5 (4.0) |
| | Mean 37.32 |
| | S.D. 0.81 |
| | Min 34.7 |
| Median 37.20 | |
| Max 39.5 | |
| WBC (/mm ³) | < 8,000 34 (27.2) |
| | ≥ 8,000 - < 10,000 42 (33.6) |
| | ≥ 10,000 - < 15,000 38 (30.4) |
| | ≥ 15,000 11 (8.8) |
| | Mean 9,763 |
| | S.D. 3,362 |
| | Min 2,800 |
| Median 9,300 | |
| Max 18,800 | |
| CRP (mg/dL) | < 0.7 3 (2.4) |
| | ≥ 0.7 - < 5.0 69 (55.2) |
| | ≥ 5.0 - < 10.0 29 (23.2) |
| | ≥ 10.0 24 (19.2) |
| | Mean 5.684 |
| | S.D. 4.757 |
| | Min 0.39 |
| Median 4.300 | |
| Max 19.60 | |
| Cough | - 0 (0.0) |
| | + 70 (56.0) |
| | 2+ 55 (44.0) |
| Quantity of sputum | - 0 (0.0) |
| | + 31 (24.8) |
| | 2+ 64 (51.2) |
| | 3+ 22 (17.6) |
| | 4+ 8 (6.4) |
| Quality of sputum | M (mucoid) 0 (0.0) |
| | PM (mucopurulent) 61 (48.8) |
| | P (purulent) 64 (51.2) |
| Dyspnea | - 62 (49.6) |
| | + 52 (41.6) |
| | 2+ 11 (8.8) |
| Chest pain | - 109 (87.2) |
| | + 16 (12.8) |
| Rales | - 51 (40.8) |
| | + 49 (39.2) |
| | 2+ 25 (20.0) |
| Dehydration | - 120 (96.0) |
| | + 5 (4.0) |
| Cyanosis | - 124 (99.2) |
| | + 1 (0.8) |

2. 患者背景

PPS 125 例の患者背景因子を示した (Tables 1 A, B)。男性 64.8% (81/125)、65 歳以上の高齢者は 64.8% (81/

125) で年齢 (平均 ± SD) は 65.8 ± 14.8 歳であった。感染症重症度別では中等症 74.4% (93/125) で重症例はなかった。基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度は中等度と軽度で 96.8% (121/125)、また、併用薬は 93.6% (117/125) にみられた。GRNX 投与前に他の抗菌薬が投与されていた症例は 12.0% (15/125) であった。

3. 有効性

1) 臨床効果

日本化学療法学会の判定基準による投与 3 日後、投与終了時および投与終了 7 日後の有効率は、それぞれ 57.3% (71/124)、87.8% (108/123) および 83.7% (103/123) であった (Table 2)。投与終了時に有効と判定され投与終了 7 日後に再燃した症例が 6 例にみられた。他方、投与終了時に無効と判定され投与終了 7 日後に有効と判定された症例が 1 例みられた。

2) 背景因子別臨床効果

投与終了時の疾患別の有効率は、気管支拡張症 76.7% (23/30)、肺線維症 6/7 および陈旧性肺結核 85.7% (12/14) であったが、これらを除いた他の疾患での有効率は 90% 以上であった (Table 3)。気管支拡張症の二次感染の無効 7 例のうち 3 例の起炎菌は *Pseudomonas aeruginosa* であった。感染症重症度別での有効率は軽症 93.8% (30/32)、中等症 85.7% (78/91) であった。基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす影響の程度別では、軽度 94.2% (49/52)、中等度 82.1% (55/67)、重度では 4 例中 4 例とも有効であった。GRNX の投与前 7 日以内にすでに他の抗菌薬が 3 日間以上投与され、これらが無効であった、いわゆる前投与抗菌薬無効例が 15 例みられた。これらに GRNX が投与された結果、12 例が有効、ペニシリン系経口薬およびキノロン系経口薬前投与各 1 例が無効、セフェム系経口薬前投与 1 例は判定不能で、有効率は 85.7% (12/14) であった。直前の抗菌薬投与がなかった症例での有効率は 88.1% (96/109) であった。なお、抗菌薬以外の併用療法がなされた群では有効率 66.7% (18/27) であり、非併用例では 93.8% (90/96) であった。また、起炎菌が検出された群での有効率は 91.3% (63/69)、非検出例では 83.3% (45/54) であった。

3) 起炎菌別臨床効果

投与終了時の起炎菌別有効率は、グラム陽性菌の単独菌感染 94.4% (17/18)、グラム陰性菌の単独菌感染 89.1% (41/46) であったが、*P. aeruginosa* 感染例では 2/6 であった (Table 4)。複数菌感染 5 例すべて有効であった。

4) 細菌学的効果

投与終了時の細菌学的効果 (菌消失率) は 89.6% (60/67)、投与終了 7 日後の菌消失率は 85.1% (57/67) であった (Table 5)。投与終了時には「存続」7 例および「判定不能」3 例であり、投与終了 7 日後では「一部消失」1 例、「存続」あるいは再検出 9 例、「判定不能」3 例であった。

Table 2. Clinical efficacy

| Assessment | Cases | Clinical efficacy | | | Efficacy rate * (%) | 95%CI ** (%) |
|---------------------------|-------|-------------------|------|---------------------|---------------------|--------------|
| | | Effective | Poor | Unable to determine | | |
| Day 3 | 125 | 71 | 53 | 1 | 57.3 | 48.1, 66.1 |
| End of treatment | 125 | 108 | 15 | 2 | 87.8 | 80.7, 93.0 |
| 7th day of post-treatment | 125 | 103 | 20 | 2 | 83.7 | 76.0, 89.8 |

* Efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective and Poor"×100

** CI: Confidence interval

Table 3. Clinical efficacy classified by patient background

| Item | Cases | Clinical efficacy | | | Efficacy rate * (%) | |
|--|-------------------------------------|-------------------|------|---------------------|---------------------|-------|
| | | Effective | Poor | Unable to determine | | |
| Underlying disease | Chronic bronchitis | 23 | 21 | 2 | 0 | 91.3 |
| | Bronchiectasia | 30 | 23 | 7 | 0 | 76.7 |
| | Diffuse panbronchiolitis | 3 | 3 | 0 | 0 | [3/3] |
| | Pulmonary emphysema | 28 | 26 | 2 | 0 | 92.9 |
| | Pulmonary fibrosis | 7 | 6 | 1 | 0 | [6/7] |
| | Bronchial asthma | 18 | 15 | 1 | 2 | 93.8 |
| | Old inactive pulmonary tuberculosis | 14 | 12 | 2 | 0 | 85.7 |
| | Others | 2 | 2 | 0 | 0 | [2/2] |
| Age (yr) | < 65 | 44 | 38 | 5 | 1 | 88.4 |
| | ≥ 65 | 81 | 70 | 10 | 1 | 87.5 |
| Severity of infection | Mild | 32 | 30 | 2 | 0 | 93.8 |
| | Moderate | 93 | 78 | 13 | 2 | 85.7 |
| | Severe | 0 | 0 | 0 | 0 | — |
| Influence of underlying disease and/or complication to infection | Mild | 54 | 49 | 3 | 2 | 94.2 |
| | Moderate | 67 | 55 | 12 | 0 | 82.1 |
| | Severe | 4 | 4 | 0 | 0 | [4/4] |
| Antimicrobial agent just before the study | No | 110 | 96 | 13 | 1 | 88.1 |
| | Yes | 15 | 12 | 2 | 1 | 85.7 |
| Concomitant therapy | No | 97 | 90 | 6 | 1 | 93.8 |
| | Yes | 28 | 18 | 9 | 1 | 66.7 |
| Causative organism | No | 55 | 45 | 9 | 1 | 83.3 |
| | Yes | 70 | 63 | 6 | 1 | 91.3 |

* Efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective and Poor"×100

投与終了時における細菌学的効果(菌の消長)は90.1% (64/71)で、その95%信頼区間は80.7~95.9%であった(Table 6)。そのうち、グラム陽性菌の菌消失率が95.5% (21/22)、グラム陰性菌の菌消失率が87.8% (43/49)であった。投与終了7日後の菌消失率は85.9% (61/71)で、その95%信頼区間は75.6~93.0%であった(Table 7)。グラム陽性菌の菌消失率90.9% (20/22)に対して、グラム陰性菌の菌消失率は83.7% (41/49)と低かった。

投与終了時および投与終了7日後のMIC別菌消失率は、MICが0.25 μg/mL以下の菌株でそれぞれ96.7% (58/60)および93.2% (55/59)、MICが0.5 μg/mL以上の菌株ではそれぞれ3/7および3/8であった。菌種別ではPISP、PRSPおよびBLNARに対するGRNXのMIC₉₀は、それぞれ0.05 μg/mL、0.05 μg/mLおよび≦

0.025 μg/mLで、投与終了時の菌消失率はそれぞれ5/5、3/3および16/16ですべて消失であり、投与終了7日後も同様であった。一方、*P. aeruginosa* 6株に対するGRNXのMICは不明1株を除いて0.2~12.5 μg/mLであり、投与終了時および投与終了7日後にはMIC 0.2 μg/mLの1株のみが消失し、菌消失率はいずれも1/6であった。

4. 安全性

1) 副作用(随伴症状)

安全性解析対象集団136例のうち、治験薬との因果関係が否定できない副作用は19例26件発現し、その発現率は14.0% (19/136)であった(Table 8A)。主な内容は下痢2.9% (4/136)、軟便2.2% (3/136)、悪心2.2% (3/136)であり、これらの症状は類薬ですでに報告されてい

Table 4. Clinical efficacy classified by causative organism

| Causative organism | | Number | Clinical efficacy * | | | Efficacy rate ** (%) | | | |
|--|------------|--|---------------------|--|---------------------|----------------------|-------|---|-------|
| | | | Effective | Poor | Unable to determine | | | | |
| Monomicrobial infection | Gram (+) | <i>S. aureus</i> (MSSA) | 8 | 7 | 1 | 0 | [7/8] | | |
| | | <i>S. pyogenes</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | | |
| | | <i>S. pneumoniae</i> (PSSP) | 4 | 4 | 0 | 0 | [4/4] | | |
| | | <i>S. pneumoniae</i> (PISP) | 2 | 2 | 0 | 0 | [2/2] | | |
| | | <i>S. pneumoniae</i> (PRSP) | 3 | 3 | 0 | 0 | [3/3] | | |
| | | Subtotal | 18 | 17 | 1 | 0 | 94.4 | | |
| | Gram (-) | <i>M. (B.) catarrhalis</i> | 7 | 7 | 0 | 0 | [7/7] | | |
| | | <i>K. pneumoniae</i> | 5 | 5 | 0 | 0 | [5/5] | | |
| | | <i>H. influenzae</i> (BLP) | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | | |
| | | <i>H. influenzae</i> (BLNAS) | 7 | 7 | 0 | 0 | [7/7] | | |
| | | <i>H. influenzae</i> (BLNAR) | 17 | 15 | 1 | 1 | 93.8 | | |
| | | <i>H. influenzae</i> (Unknown resistant) | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | | |
| | | <i>H. parainfluenzae</i> | 2 | 2 | 0 | 0 | [2/2] | | |
| | | <i>P. aeruginosa</i> | 6 | 2 | 4 | 0 | [2/6] | | |
| | | <i>S. maltophilia</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | | |
| | | Subtotal | 47 | 41 | 5 | 1 | 89.1 | | |
| | | Polymicrobial infection | Organism | <i>S. pneumoniae</i> (PSSP) + <i>H. influenzae</i> (BLNAS) | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] |
| | | | | <i>S. pneumoniae</i> (PSSP) + <i>H. influenzae</i> (BLNAR) | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] |
| | | | | <i>S. pneumoniae</i> (PISP) + <i>M. (B.) catarrhalis</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] |
| <i>S. pneumoniae</i> (PISP) + <i>H. influenzae</i> (BLNAS) | 1 | | | 1 | 0 | 0 | [1/1] | | |
| <i>S. pneumoniae</i> (PISP) + <i>H. influenzae</i> (Unknown resistant) | 1 | | | 1 | 0 | 0 | [1/1] | | |
| Subtotal | 5 | | | 5 | 0 | 0 | [5/5] | | |
| Total | | 70 | 63 | 6 | 1 | 91.3 | | | |

* At the end of treatment

** Efficacy rate (%) = No. of "Effective"/No. of "Effective and Poor" × 100

Table 5. Bacteriological effect

| Assessment | N | Bacteriological effect | | | | | Eradication rate * (%) | 95%CI ** (%) |
|---------------------------|----|------------------------|-----------|-------------------|-----------|---------------------|------------------------|--------------|
| | | Eradicated | Decreased | Partial decreased | Persisted | Unable to determine | | |
| End of treatment | 70 | 60 | 0 | 0 | 7 | 3 | 89.6 | 79.7, 95.7 |
| 7th day of post-treatment | 70 | 57 | 0 | 1 | 9 | 3 | 85.1 | 74.3, 92.6 |

* Eradication rate (%) = No. of "Eradicated"/No. of "Eradicated, Decreased, Partial decreased and Persisted" × 100

** CI: Confidence interval

るものと同様であり、GRNX に特有なものはみられなかった。

本試験中で 2 例の死亡例が発現し、そのうち 1 例はすでに高血圧を有し、その他に左中大脳動脈狭窄症、うっ血性心不全、頻拍性不整脈などを併発しており、そのう

えに急性心筋梗塞を発生、本試験薬投与終了 17 日後に死亡した症例であった。他の 1 例は肺炎を契機として CO₂ ナルコーシスが発生し、急性心不全、心肺停止状態になったものであった。いずれも試験薬との因果関係は「関係なし」と判断された。

Table 6. Bacteriological effect

| Causative organism | | Cases | Bacteriological effect * | | | Eradication rate ** (%) | 95%CI *** (%) |
|--------------------|---|-------|--------------------------|-----------|---------------------|-------------------------|---------------|
| | | | Eradicated | Persisted | Unable to determine | | |
| Gram (+) | <i>S. aureus</i> (MSSA) | 8 | 7 | 1 | 0 | [7/8] | 47.3, 99.7 |
| | <i>S. pyogenes</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | |
| | <i>S. pneumoniae</i> (PSSP) | 6 | 5 | 0 | 1 | [5/5] | |
| | <i>S. pneumoniae</i> (PISP) | 5 | 5 | 0 | 0 | [5/5] | |
| | <i>S. pneumoniae</i> (PRSP) | 3 | 3 | 0 | 0 | [3/3] | |
| Subtotal | | 23 | 21 | 1 | 1 | 95.5 | 77.2, 99.9 |
| Gram (-) | <i>M. (B.) catarrhalis</i> | 8 | 8 | 0 | 0 | [8/8] | 63.1, 100 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 5 | 3 | 1 | 1 | [3/4] | |
| | <i>H. influenzae</i> (BLP) | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | |
| | <i>H. influenzae</i> (BLNAS) | 9 | 9 | 0 | 0 | [9/9] | 66.4, 100 |
| | <i>H. influenzae</i> (BLNAR) | 18 | 16 | 0 | 2 | 100 | 79.4, 100 |
| | <i>H. influenzae</i> (Unknown resistance) | 2 | 2 | 0 | 0 | [2/2] | |
| | <i>H. parainfluenzae</i> | 2 | 2 | 0 | 0 | [2/2] | |
| | <i>P. aeruginosa</i> | 6 | 1 | 5 | 0 | [1/6] | 0.4, 64.1 |
| | <i>S. maltophilia</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | |
| Subtotal | | 52 | 43 | 6 | 3 | 87.8 | 75.2, 95.4 |
| Total | | 75 | 64 | 7 | 4 | 90.1 | 80.7, 95.9 |

* At the end of treatment

** Eradication rate (%) = No. of "Eradicated"/No. of "Eradicated and Persisted" × 100

*** CI: Confidence interval

Table 7. Bacteriological effect

| Causative organism | | Cases | Bacteriological effect * | | | Eradication rate ** (%) | 95%CI *** (%) |
|--------------------|---|-------|--------------------------|-----------|---------------------|-------------------------|---------------|
| | | | Eradicated | Persisted | Unable to determine | | |
| Gram (+) | <i>S. aureus</i> (MSSA) | 8 | 6 | 2 | 0 | [6/8] | 34.9, 96.8 |
| | <i>S. pyogenes</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | |
| | <i>S. pneumoniae</i> (PSSP) | 6 | 5 | 0 | 1 | [5/5] | |
| | <i>S. pneumoniae</i> (PISP) | 5 | 5 | 0 | 0 | [5/5] | |
| | <i>S. pneumoniae</i> (PRSP) | 3 | 3 | 0 | 0 | [3/3] | |
| Subtotal | | 23 | 20 | 2 | 1 | 90.9 | 70.8, 98.9 |
| Gram (-) | <i>M. (B.) catarrhalis</i> | 8 | 7 | 0 | 1 | [7/7] | 59.0, 100 |
| | <i>K. pneumoniae</i> | 5 | 3 | 2 | 0 | [3/5] | |
| | <i>H. influenzae</i> (BLP) | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | |
| | <i>H. influenzae</i> (BLNAS) | 9 | 8 | 1 | 0 | [8/9] | 51.8, 99.7 |
| | <i>H. influenzae</i> (BLNAR) | 18 | 16 | 0 | 2 | 100 | 79.4, 100 |
| | <i>H. influenzae</i> (Unknown resistance) | 2 | 2 | 0 | 0 | [2/2] | |
| | <i>H. parainfluenzae</i> | 2 | 2 | 0 | 0 | [2/2] | |
| | <i>P. aeruginosa</i> | 6 | 1 | 5 | 0 | [1/6] | 0.4, 64.1 |
| | <i>S. maltophilia</i> | 1 | 1 | 0 | 0 | [1/1] | |
| Subtotal | | 52 | 41 | 8 | 3 | 83.7 | 70.3, 92.7 |
| Total | | 75 | 61 | 10 | 4 | 85.9 | 75.6, 93.0 |

* At the 7th day of post-treatment

** Eradication rate (%) = No. of "Eradicated"/No. of "Eradicated and Persisted" × 100

*** CI: Confidence interval

Table 8 A. Incidence of drug-induced adverse event

| Adverse Event | Cases | Incidence rate * (%) |
|---------------------------------------|-------|----------------------|
| | | |
| PT | | |
| Metabolism and nutrition disorder | | |
| Anorexia | 136 | 1 (0.7) |
| Subtotal | 136 | 1 (0.7) |
| Psychiatric disorder | | |
| Insomnia | 136 | 1 (0.7) |
| Subtotal | 136 | 1 (0.7) |
| Nervous system disorder | | |
| Headache | 136 | 1 (0.7) |
| Somnolence | 136 | 1 (0.7) |
| Subtotal | 136 | 2 (1.5) |
| Cardiac disorder | | |
| Cardiac failure | 136 | 1 (0.7) |
| Subtotal | 136 | 1 (0.7) |
| Vascular disorder | | |
| Flushing | 136 | 2 (1.5) |
| Subtotal | 136 | 2 (1.5) |
| Gastrointestinal disorder | | |
| Abdominal distension | 136 | 1 (0.7) |
| Abdominal pain | 136 | 1 (0.7) |
| Cheilitis | 136 | 1 (0.7) |
| Constipation | 136 | 2 (1.5) |
| Diarrhoea | 136 | 4 (2.9) |
| Dyspepsia | 136 | 1 (0.7) |
| Loose stool | 136 | 3 (2.2) |
| Nausea | 136 | 3 (2.2) |
| Tongue coated | 136 | 1 (0.7) |
| Vomiting | 136 | 1 (0.7) |
| Subtotal | 136 | 15 (11.0) |
| Skin and subcutaneous tissue disorder | | |
| Pruritus | 136 | 1 (0.7) |
| Subtotal | 136 | 1 (0.7) |
| Subtotal of incidence events | 136 | 26 |
| Subtotal of incidence cases | 136 | 19 (14.0) |

* Incidence rate (%) = No. of subjects experienced adverse events/No. of subjects evaluable for safety × 100

重篤な有害事象が 8 例 8 件に発現した。その内訳は放線菌症、CO₂ナルコーシス、気胸、肺線維症、心房細動、血圧低下、不安および急性心不全が各 1 例にみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、CO₂ナルコーシスの患者は、前述の死亡例（急性心不全）と同一症例であった。

グレード 4 と判定された有害事象発現 4 例は、急性心不全例、急性心不全・CO₂ナルコーシス例、急性心筋梗塞例および心房細動例であったが、いずれも治験薬との因果関係は「関係なし」であった。

Table 8 B. Incidence of drug-induced adverse event (continued)

| Adverse Event | Cases | Incidence rate * (%) |
|---|-------|----------------------|
| | | |
| PT | | |
| Investigation | | |
| Cardiac and vascular investigations (excl. enzyme test) | | |
| Blood pressure decreased | 136 | 1 (0.7) |
| Enzyme investigations | | |
| Blood lactate dehydrogenase increased | 133 | 1 (0.8) |
| Blood alkaline phosphatase increased | 133 | 2 (1.5) |
| Gastrointestinal investigation | | |
| Blood amylase increased | 130 | 5 (3.8) |
| Haematology investigations (incl blood groups) | | |
| Eosinophil count increased | 133 | 3 (2.3) |
| Haematocrit decreased | 133 | 1 (0.8) |
| Haemoglobin decreased | 133 | 1 (0.8) |
| Hepatobiliary investigation | | |
| Alanine aminotransferase increased | 135 | 13 (9.6) |
| Aspartate aminotransferase increased | 135 | 14 (10.4) |
| Gamma-glutamyltransferase increased | 133 | 4 (3.0) |
| Metabolic, nutritional and blood gas investigations | | |
| Blood glucose decreased | 133 | 1 (0.8) |
| Water, electrolyte and mineral investigation | | |
| Blood potassium decreased | 133 | 1 (0.8) |
| Blood potassium increased | 133 | 2 (1.5) |
| Subtotal of incidence events | 135 | 49 |
| Subtotal of incidence cases | 135 | 26 (19.3) |
| Total of events | 136 | 75 |
| Total of cases | 136 | 41 (30.1) |

* Incidence rate (%) = No. of subjects experienced adverse events/No. of subjects evaluable for safety × 100

2) 臨床検査値異常

薬剤との因果関係が否定できない臨床検査値異常は、26 例 49 件発現し、発現率は 19.3% (26/135) であった (Table 8 B)。発現率が 3% 以上の臨床検査値異常は AST 増加 10.4% (14/135)、ALT 増加 9.6% (13/135)、血中アミラーゼ増加 3.8% (5/130) および γ -GTP 増加 3.0% (4/133) であった。GRNX 投与による特有な臨床検査値異常はみられなかった。グレード 4 と判断された臨床検査値異常は、同一症例での急性心不全に伴う ALT 増加 (13→483 IU/L) および AST 増加 (28→557 IU/L) であり、因果関係は「関係なし」であった。

専門家により心電図所見が検討され、 Δ QTc が 60 msec 以上の変動を QTc 延長とした。 Δ QTc が 60 msec を超える症例が 2 例、3 件にみられた。1 件は投与 2 日後、T 波の波形変化 (T 波後半の勾配が緩徐) に伴う測定上の QTc 延長であった。日常の状態でも起こりえる所見であることから臨床的に問題ないと判断された。他の 2 件

は同一症例での投与3日後および投与終了7日後の所見であり、生理的範囲内であると判断された。

3) 高齢者での発現頻度および内容

薬剤との因果関係を否定できない副作用および臨床検査値異常の発現率を特に加齢との関係で観察したが、高齢者(65歳以上)32.2%(29/90)、非高齢者26.1%(12/46)であり有意差はみられなかった(Table 9)。また、加齢にかかわらず、これらの内容も同様であった。

5. PK/PD解析

1) 感染症患者におけるPKパラメータ

感染症患者におけるpopulation PK解析の結果を性別、年齢および体重別に示した(Table 10)。男性感染症患者におけるAUC₀₋₂₄およびC_{max}は、男性健康被験者と類似していた。男性感染症患者と女性感染症患者のAUC₀₋₂₄およびC_{max}は、女性感染症患者の方がそれぞれ1.07倍および1.20倍高かった。年齢別では、高齢者の患者が非高齢者に比し、AUC₀₋₂₄およびC_{max}ともに大きかった。低体重(40kg未満)の患者でAUC₀₋₂₄の範囲は111~181 μg·h/mLで、平均AUC₀₋₂₄は145 μg·h/mLであった。また、40kg以上の例ではAUC₀₋₂₄の範囲は60~232 μg·h/mLで、平均AUC₀₋₂₄は120 μg·h/mLであった。

Table 9. Incidence of drug-induced adverse event classified by patient background

| Item | | Total cases | All cases (%) | Drug related cases (%) |
|------------------|-----------|-------------|---------------|------------------------|
| Gender | Male | 89 | 52 (58.4) | 24 (27.0) |
| | Female | 47 | 33 (70.2) | 17 (36.2) |
| Age (yr) | < 65 | 46 | 27 (58.7) | 12 (26.1) |
| | ≥ 65 | 90 | 58 (64.4) | 29 (32.2) |
| Body weight (kg) | < 40 | 11 | 8 (72.7) | 3 (27.3) |
| | ≥ 40-< 50 | 54 | 35 (64.8) | 17 (31.5) |
| | ≥ 50-< 60 | 38 | 22 (57.9) | 14 (36.8) |
| | ≥ 60-< 70 | 21 | 14 (66.7) | 4 (19.0) |
| | ≥ 70 | 12 | 6 (50.0) | 3 (25.0) |

2) fAUC₀₋₂₄/MICの分布および起炎菌のMIC

PK/PD解析対象集団66例におけるfAUC₀₋₂₄の平均は29.4±8.3 μg·h/mLであった(Table 11)。起炎菌のMIC分布は≤0.06 μg/mLが78.9%であった(Fig. 2)。また、fAUC₀₋₂₄/MIC分布は250を超える症例が77.3%(51/66)と最も多く、50以下は9.1%(6/66)で、平均403.0±210.3であった(Table 12)。

3) 有効性に関するPK/PD解析

有効性の指標であるfAUC₀₋₂₄/MICと投与終了7日後の外国の判定基準による有効率との関係を示した(Table 13)。その結果、fAUC₀₋₂₄/MICが50を超える症例の割合は90.9%(60/66)であり、その有効率は91.7%(55/60)であった。そのうち、fAUC₀₋₂₄/MICが>50から≤250の範囲の9例では無効例は認められず、>250では51例中46例が有効で90%以上の有効率であった。一方、fAUC₀₋₂₄/MICが50以下の症例での有効率は3/6と低かった。これらの分析から薬効評価を比較するうえでのfAUC₀₋₂₄/MICのターゲット値は50にあることが示唆された。

投与終了7日後のfAUC₀₋₂₄/MICと菌の消長との関係を示した(Table 14)。fAUC₀₋₂₄/MICが50を超える群での菌消失率は93.0%(53/57)、一方、fAUC₀₋₂₄/MICが50以下の群でのそれは1/6であった。

4) 安全性に関するPK/PD解析

AUC₀₋₂₄およびC_{max}と有害事象(随伴症状および臨床検査値異常変動を含む)発現率との関係を示した(Table 15)が、両者間での相関性は明確でなかった。

器官大分類別の有害事象として比較的発現頻度の高い胃腸障害の発現率についてC_{max}が10 μg/mLを超える群で高値を示したが、有害事象の程度はすべて軽度であった(Table 16)。肝・胆道系検査値異常の発現率についてはAUC₀₋₂₄およびC_{max}との間に関連性はみられなかった。グレード4のASTおよびALT増加が同一症例にみられ、本例でのAUC₀₋₂₄は195 μg·h/mL、C_{max}は12.3 μg/mLと平均値に比し高い値であったが、これ

Table 10. PK parameter of GRNX at 400 mg once daily administration

| Item | | Number | Body weight (kg) | AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL) | C _{max} (μg/mL) |
|--------------------------|---------|--------|------------------|-------------------------------|--------------------------|
| Healthy adult subjects * | | 6 | 62.1 | 110.9±9.8 | 11.06±1.81 |
| Infectious subjects | | 133 | 52.7 | 122.2±34.2 | 9.21±2.28 |
| Gender | Male | 87 | 55.3 | 119.2±33.6 | 8.62±1.99 |
| | Female | 46 | 47.6 | 127.8±35.1 | 10.31±2.41 |
| Age (yr) | < 65 | 46 | 57.8 | 107.9±32.8 | 8.50±2.13 |
| | ≥ 65 | 87 | 50.0 | 129.8±32.7 | 9.58±2.28 |
| Body weight (kg) | < 60 | 102 | 47.1 | 128.0±33.7 | 9.71±2.21 |
| | 60-< 80 | 25 | 65.7 | 109.3±28.1 | 7.96±1.45 |
| | ≥ 80 | 6 | 92.7 | 77.7±16.9 | 5.80±1.16 |

* PK parameter at 7th day in 400 mg multiple administration from phase I study

Table 11. Summary statistics of $fAUC_{0-24}$ of PK/PD analysis group

| AUC_{0-24} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$) | Japan (N = 66) | Overseas (N = 90) |
|---|-------------------|----------------------|
| Mean \pm S.D. | 29.4 \pm 8.3 | 20.5 \pm 6.2 |
| Median (50% point) | 28.0 | 19.7 |
| 25% point - 75% point | 24.0 - 34.0 | 16.1 - 23.6 |
| Min - Max | 15 - 58 | 11 - 48 |

Table 12. Distribution of $fAUC_{0-24}/MIC$ of PK/PD analysis group

| $fAUC_{0-24}/MIC$ | Japan (N = 66) | | Overseas (N = 90) | |
|--------------------|----------------|------|-------------------|------|
| | Cases | % | Cases | % |
| ≤ 50 | 6 | 9.1 | 15 | 16.7 |
| $> 50 - \leq 125$ | 5 | 7.6 | 4 | 4.4 |
| $> 125 - \leq 250$ | 4 | 6.1 | 15 | 16.7 |
| > 250 | 51 | 77.3 | 56 | 62.2 |

らの検査値異常は高血圧性心臓病, 心房細動, 僧帽弁閉鎖不全に基づく急性心不全によるものと判断され, 因果関係は否定された。

PK 解析対象集団において AUC_{0-24} , C_{max} および creatinine clearance (CCr) の平均値は, 65歳未満ではそれぞれ $107.9 \pm 32.8 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $8.50 \pm 2.13 \mu\text{g/mL}$ および $96.9 \pm 29.2 \text{ mL/min}$ であった。一方, 65歳以上では AUC_{0-24} , C_{max} は $129.8 \pm 32.7 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $9.58 \pm 2.28 \mu\text{g/mL}$ と 65歳未満に比し増加し, CCr は $57.5 \pm 18.4 \text{ mL/min}$ と低下がみられ, また, 80歳以上ではそれぞれ $146.6 \pm 39.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $10.5 \pm 2.70 \mu\text{g/mL}$ および $45.3 \pm 20.4 \text{ mL/min}$ とさらなる変動がみられた。なお, 90歳以上の1例(94歳)は, それぞれ, $162 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $10.5 \mu\text{g/mL}$ および 19.3 mL/min であった。しかしながら, これらのパラメータと有害事象発現率との間には, 関連性がみられなかった。

6. 外国の臨床試験データとの比較

本試験における投与終了7日後の有効性を外国の判定基準で評価 (MIC は CLSI 法による表記) し, その結果と外国の慢性気管支炎の急性増悪を対象にした試験結果とを比較検討した。

1) 患者背景の比較

本邦でのいわゆる慢性呼吸器病変の二次感染の基礎病変は, 慢性気管支炎 18.4% (23/125), 肺気腫 22.4% (28/125), 気管支拡張症 24.0% (30/125), 陳旧性肺結核 11.2% (14/125), 気管支喘息 14.4% (18/125), びまん性汎細気管支炎 2.4% (3/125), 肺線維症 5.6% (7/125) およびその他 1.6% (2/125) であり, 外国では, いわゆる慢性気管支炎に代表される閉塞性呼吸器疾患, COPD が 100% (141/141) であった。

平均年齢は本試験 65.8 ± 14.8 歳に対し, 外国試験

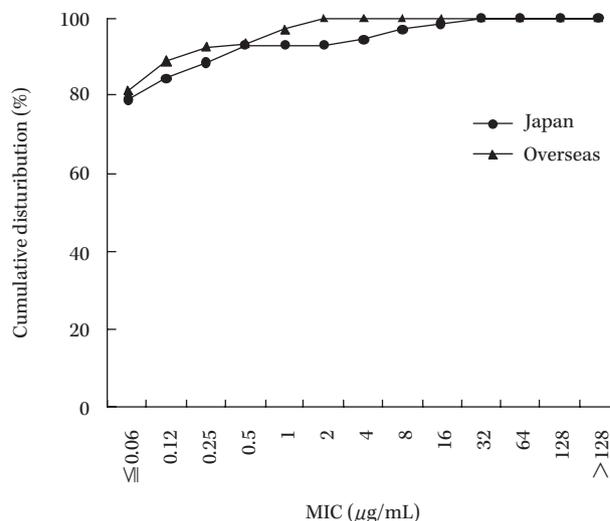


Fig. 2. Distribution of MIC of causative organisms (Japan and overseas).

54.0 ± 15.9 歳であり, また 65歳以上の症例の比率は前者 64.8% に比し, 後者 29.1% と本試験の方が高かった。一方, 平均体重は本試験 $52.95 \pm 13.17 \text{ kg}$ に比し, 外国試験 $80.97 \pm 22.51 \text{ kg}$ と外国では 1.5 倍程度大きかった。

2) 有効性の比較

本試験における全体の有効率は 84.0% (105/125) であり, 外国での 94.3% (133/141) に比し低値であった (Table 17)。この相違は, 本試験では気管支拡張症および陳旧性肺結核を基礎病変に有する例が含まれており, これらの群での有効率はそれぞれ 70.0% (21/30) および 71.4% (10/14) と低かったことによるものであった (Table 18)。しかしながら, 外国での疾患カテゴリと類似している慢性気管支炎と肺気腫を合わせた有効率は 92.2% (47/51) であり, 外国でのそれとほぼ類似した値であった。

3) 起炎菌の比較

本試験における呼吸器感染症の主な起炎菌の分離状況は *S. aureus* 10.7% (8/75), *S. pneumoniae* 18.7% (14/75), *M. (B.) catarrhalis* 10.7% (8/75) および *H. influenzae* 40.0% (30/75) であり, 外国での分離状況は, それぞれ 14.4% (21/146), 12.3% (18/146), 16.4% (24/146) および 10.3% (15/146) であった。本試験では外国に比し, *H. influenzae* の分離頻度が高く, また, PISP および PRSP は, 本試験で 57.1% (8/14) と外国の 27.8% (5/18) に比し高率であった。

4) MIC および $fAUC_{0-24}/MIC$ の分布の比較

本試験と外国試験の起炎菌の MIC 分布は, $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ が 78.9% および 80.4% といずれも高く, 両者間で類似していた (Fig. 2)。グラム陽性菌に対する MIC_{90} は本邦 および外国でいずれも $\leq 0.06 \mu\text{g/mL}$ であったが, グラム陰性菌に対する MIC_{90} は本邦 $4 \mu\text{g/mL}$, 外国 $0.25 \mu\text{g/mL}$

Table 13. Comparison of clinical efficacy at the 7th day of post-treatment with fAUC₀₋₂₄/MIC between Japan and overseas studies

| Country | fAUC ₀₋₂₄ /MIC | Cases | Clinical efficacy * | | Efficacy rate ** (%) | 95% confidence interval |
|---------|---------------------------|-------|---------------------|------|----------------------|-------------------------|
| | | | Effective | Poor | | |
| Japan | ≤ 50 | 6 | 3 | 3 | [3/6] | 11.8, 88.2 |
| | > 50 | 60 | 55 | 5 | 91.7 | 81.6, 97.2 |
| | > 50 - ≤ 125 | 5 | 5 | 0 | [5/5] | |
| | > 125 - ≤ 250 | 4 | 4 | 0 | [4/4] | |
| | > 250 | 51 | 46 | 5 | 90.2 | |
| Oversea | ≤ 50 | 15 | 11 | 4 | 73.3 | 44.9, 92.2 |
| | > 50 | 75 | 74 | 1 | 98.7 | 92.8, 100 |

* judged by overseas criteria

** Efficacy rate (%) = No. of "Effective" / No. of "Effective and Poor" × 100

Table 14. Comparison of bacteriological effect at the 7th day of post-treatment with fAUC₀₋₂₄/MIC between Japan and overseas studies

| Country | fAUC ₀₋₂₄ /MIC | Cases | Bacteriological effect | | | Eradication rate * (%) | 95% confidence interval |
|---------|---------------------------|-------|------------------------|-----------|---------------------|------------------------|-------------------------|
| | | | Eradicated | Persisted | Unable to determine | | |
| Japan | > 50 | 60 | 53 | 4 | 3 | 93.0 | 83.0, 98.1 |
| | ≤ 50 | 6 | 1 | 5 | 0 | [1/6] | 0.4, 64.1 |
| Oversea | > 50 | 72 | 68 | 4 | 0 | 94.4 | 86.4, 98.5 |
| | ≤ 50 | 9 | 7 | 2 | 0 | [7/9] | 40.0, 97.2 |

* Eradication rate (%) = No. of "Eradicated" / No. of "Eradicated and Persisted" × 100

Table 15. Incidence of adverse event classified by AUC₀₋₂₄ and Cmax

| Cases | Incidence rate * (%) | AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL) | | | | Cmax (μg/mL) | | | |
|--------------------|----------------------|-------------------------------|--------------|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | ≤ 80 | > 80 - ≤ 100 | > 100 - ≤ 120 | > 120 | ≤ 8 | > 8 - ≤ 9 | > 9 - ≤ 10 | > 10 |
| All cases | 83/133 (62.4) | 3/7 (42.9) | 17/33 (51.5) | 27/36 (75.0) | 36/57 (63.2) | 27/47 (57.4) | 18/27 (66.7) | 11/20 (55.0) | 27/39 (69.2) |
| Drug related cases | 40/133 (30.1) | 1/7 (14.3) | 9/33 (27.3) | 12/36 (33.3) | 18/57 (31.6) | 13/47 (27.7) | 9/27 (33.3) | 6/20 (30.0) | 12/39 (30.8) |

* Incidence rate (%) = No. of subjects experienced adverse events/No. of subjects evaluable for safety × 100

mL と本邦の方が高かった。これは *P. aeruginosa* の MIC が本邦で 0.12~32 μg/mL, 外国で 0.25~2 μg/mL と外国に比し本邦での感受性が低かったためであった。fAUC₀₋₂₄/MIC の分布は 250 以上が多数を占め, 本邦と外国の範囲別での割合も類似していた (Table 12)。

5) 安全性の比較

死亡例は, 本邦での本試験 136 例のうち 2 例, 外国で 147 例のうち 1 例であった。その内訳は, 本試験では急性心不全および急性心筋梗塞が各 1 例, 外国試験では高血圧性心疾患・COPD の 1 例であったが, いずれも, 治験薬との因果関係は「関係なし」であった。その他の重篤な有害事象は, 本試験で 8 例, 外国試験で 6 例みられたが, 治験薬との因果関係はいずれも否定された。副作用の発現率は本試験で 14.0% (19/136 例) (95% 信頼区間:

8.6~21.0), 外国 16.3% (24/147 例) (95% 信頼区間: 10.7~23.3) で, その種類はいずれも類薬で報告されている事象の範囲内であった。

6) PK/PD の比較

有効率は, fAUC₀₋₂₄/MIC が 50 を超える症例において本試験で 91.7% (55/60; 95% 信頼区間, 81.6~97.2) および外国でのそれは 98.7% (74/75; 95% 信頼区間, 92.8~100) であり, 両者は 95% 信頼区間において重なりがみられ, 一方, fAUC₀₋₂₄/MIC が 50 以下の症例では本試験および外国での有効率はそれぞれ 3/6 および 73.3% (11/15) と低値であり, 両試験の PK/PD 面からの解析結果は類似していた (Table 13)。

菌消失率は, fAUC₀₋₂₄/MIC が 50 を超える症例において本試験で 93.0% (53/57 例; 95% 信頼区間 83.0~

Table 16. Incidence rate of adverse event classified by body system, AUC₀₋₂₄, Cmax and relationship to drug

| SOC or HLGT | Relationship to drug * | Cases | AUC ₀₋₂₄ (μg·h/mL) | | | | Cmax (μg/mL) | | | |
|---------------------------|------------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------------|--------------|--------------|--------------|---------------|--------------|
| | | | ≤ 80 | > 80 - ≤ 100 | > 100 - ≤ 120 | > 120 | ≤ 8 | > 8 - ≤ 9 | > 9 - ≤ 10 | > 10 |
| | | | N = 7 | 33 | 36 | 57 | N = 47 | 27 | 20 | 39 |
| Gastrointestinal disorder | 1 - 5 | 23 (17.3) | 2 (28.6) | 0 (0) | 8 (22.2) | 13 (22.8) | 7 (14.9) | 3 (11.1) | 3 (15.0) | 10 (25.6) |
| | 1 - 4 | 16 (12.0) | 1 (14.3) | 0 (0) | 5 (13.9) | 10 (17.5) | 4 (8.5) | 2 (7.4) | 2 (10.0) | 8 (20.5) |
| | 1 - 3 | 15 (11.3) | 1 (14.3) | 0 (0) | 4 (11.1) | 10 (17.5) | 4 (8.5) | 1 (3.7) | 2 (10.0) | 8 (20.5) |
| Hepatobiliary abnormality | 1 - 5 | 24 (18.0) | 1 (14.3) | 7 (21.2) | 4 (11.1) | 12 (21.1) | 11 (23.4) | 2 (7.4) | 3 (15.0) | 8 (20.5) |
| | 1 - 4 | 17 (12.8) | 0 (0) | 6 (18.2) | 2 (5.6) | 9 (15.8) | 8 (17.0) | 1 (3.7) | 1 (5.0) | 7 (17.9) |
| | 1 - 3 | 15 (11.3) | 0 (0) | 6 (18.2) | 2 (5.6) | 7 (12.3) | 8 (17.0) | 1 (3.7) | 1 (5.0) | 5 (12.8) |

* Relationship to drug: 1. Certain, 2. Probable, 3. Possible, 4. Not likely, 5. Unrelated

Table 17. Clinical efficacy of Japan and overseas at the 7th day of post-treatment according to overseas criteria

| Country | Number | Clinical efficacy * | | Efficacy rate ** (%) | 95% confidence interval (%) |
|---------|--------|---------------------|------|-------------------------|-----------------------------|
| | | Effective | Poor | | |
| Japan | 125 | 105 | 20 | 84.0 | 76.4, 89.9 |
| Oversea | 141 | 133 | 8 | 94.3 | 89.1, 97.5 |

* Judged by overseas criteria

** Efficacy rate (%) = No. of "Effective" / No of "Effective and Poor" × 100

98.1), 外国試験で94.4% (68/72例; 95%信頼区間86.4~98.5)であり同様の値であった (Table 14)。

両試験とも有害事象発現率と AUC₀₋₂₄ および Cmax との間に相関性はみられず (Table 19), また, 有害事象の種類と重症度は類似していた。

III. 考 察

抗菌薬の臨床推奨用量の確認方法は, これまで複数用量による用量反応性比較試験が行われてきたが, 感染症を確実に治療できる用量で実施した場合は, 明確な用量-反応性の確認が困難なこともある。

非臨床試験の検討から GRNX の有効性の指標は AUC₀₋₂₄/MIC であった⁹⁾。感染症においては, 単一用量の投与であっても AUC₀₋₂₄ および Cmax は患者ごとに相違がみられ, また, 起炎菌の MIC は症例ごとに異なっている。この AUC₀₋₂₄ および Cmax の相違は体重差が反映したものと推察している。このような背景から有効性と AUC₀₋₂₄/MIC, 有害事象発現と AUC₀₋₂₄ および Cmax との相関性を解析することは, 臨床推奨用量の妥当性を検索するうえでより分析的な根拠を与えるものである。

対象疾患は従来のキノロン系抗菌薬に特徴的に有用性がみられているいわゆる慢性呼吸器病変の二次感染を選択した。外国では慢性気管支炎の急性増悪を対象に試験

が行われ, これらの疾患概念は本邦でいう慢性呼吸器病変の二次感染の基本部分が類似していることもあった。臨床用量の設定は, 非臨床試験における *in vitro* pharmacodynamics 試験, 日本人の臨床第 I 相試験および第 II 相試験に由来するモンテカルロ法による用量-反応性の推定値 (Yusuke Tanigawara ら: The 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Chicago, Illinois, 2003), また, 本邦における呼吸器感染症を対象とした第 II 相試験データ, 加えて, すでに実施した外国の臨床試験結果などを参考に 400 mg 1 日 1 回とした (谷川原祐介: 第 55 回日本化学療法学会総会, 仙台, 2007)。

また, 外国データの日本人への外挿可能性を判断するために, 本試験と外国の臨床試験における PK/PD 解析データの比較を行った。

慢性呼吸器病変の二次感染に対する投与終了 7 日後の有効率は, 84.0% (105/125) であり, 外国でのいわゆる慢性気管支炎での 94.3% (133/141) に比し低値であった。このことはすでに述べたごとく気管支拡張症および肺線維症では気道, 陳旧性肺結核など肺胞気道系にすでに高度な器質的变化があることから, これらの群での有効率が 70~86% と比較的低かったことによる。他薬剤でも

Table 18. Clinical efficacy at the 7th day of post-treatment classified by patient background

| Item | Cases | Clinical efficacy * | | Efficacy rate** (%) | |
|--|-------------------------------------|---------------------|------|---------------------|-------|
| | | Effective | Poor | | |
| Underlying disease | Chronic bronchitis | 23 | 21 | 2 | 91.3 |
| | Bronchiectasia | 30 | 21 | 9 | 70.0 |
| | Diffuse panbronchiolitis | 3 | 3 | 0 | [3/3] |
| | Pulmonary emphysema | 28 | 26 | 2 | 92.9 |
| | Pulmonary fibrosis | 7 | 6 | 1 | [6/7] |
| | Bronchial asthma | 18 | 16 | 2 | 88.9 |
| | Old inactive pulmonary tuberculosis | 14 | 10 | 4 | 71.4 |
| | Others | 2 | 2 | 0 | [2/2] |
| Age (yr) | < 65 | 44 | 38 | 6 | 86.4 |
| | ≥ 65 | 81 | 67 | 14 | 82.7 |
| Severity of infection | Mild | 32 | 29 | 3 | 90.6 |
| | Moderate | 93 | 76 | 17 | 81.7 |
| | Severe | 0 | 0 | 0 | — |
| Influence of underlying disease and/or complication to infection | Mild | 54 | 50 | 4 | 92.6 |
| | Moderate | 67 | 52 | 15 | 77.6 |
| | Severe | 4 | 3 | 1 | [3/4] |
| Antimicrobial agent just before the study | No | 110 | 93 | 17 | 84.5 |
| | Yes | 15 | 12 | 3 | 80.0 |
| | Unknown | 0 | 0 | 0 | — |
| Concomitant therapy | No | 97 | 86 | 11 | 88.7 |
| | Yes | 28 | 19 | 9 | 67.9 |
| Causative organism | No | 55 | 44 | 11 | 80.0 |
| | Yes | 70 | 61 | 9 | 87.1 |

* Judged by overseas criteria

** Efficacy rate (%) = No. of "Effective" / No. of "Effective and Poor" × 100

Table 19. Relationship between AUC₀₋₂₄ and incidence of all adverse event in Japan and overseas studies

| Adverse cases | Japan | | | | Overseas | | | |
|--------------------|---------------------|-----------------|------------------|-----------------|---------------------|-----------------|------------------|---------------|
| | AUC ₀₋₂₄ | | | | AUC ₀₋₂₄ | | | |
| | ≤ 80 | 80 < - ≤ 100 | 100 < - ≤ 120 | 120 < | ≤ 80 | 80 < - ≤ 100 | 100 < - ≤ 120 | 120 < |
| Incidence rate* of | 3/7 (42.9) | 17/33 (51.5) | 27/36 (75.0) | 36/57 (63.2) | 57/71 (80.3) | 22/36 (61.1) | 14/16 (87.5) | 5/8 (62.5) |
| All cases | 62.4 (83/133) | | | | 74.8 (98/131) | | | |

* Incidence rate (%) = No. of subjects experienced adverse events/ No. of subjects evaluable for safety × 100

同様な結果が報告されている¹⁰⁾。投与終了7日後に無効であった20例の基礎病変は、気管支拡張症9例、陳旧性肺結核4例、気管支喘息2例および肺線維症1例であり、外国試験で対象とされた慢性気管支炎および肺気腫では51例中、無効は各2例のみであった。これらの無効20例のうち、*P. aeruginosa*を起炎菌とする症例が4例みられ、そのうち3例ではGRNXのMICは3.13 μg/mL以上であり、残りの1例は不明であった。

細菌学的効果(菌消失率)は、本試験全体では85.9%(61/71)で、*S. pneumoniae*、*M. (B.) catarrhalis*および*H. influenzae*ではいずれも100%、*S. aureus*では7/8であり、*P. aeruginosa* 1/6を除きすべて良好な成績であった。また、BLNAR 16株およびPRSP 3株に対するMICはい

ずれも0.05 μg/mL以下であり、これら耐性起炎菌19株はすべて消失した。

本試験でGRNX 400 mgを1回投与した時のAUC₀₋₂₄は60~232 μg·h/mL、これらの症例での起炎菌のMICは≤0.06~32 μg/mLに分布していたが、fAUC₀₋₂₄/MICが50を超えた症例の比率は90.9%(60/66)で、この群における有効率および菌消失率は、それぞれ91.7%(55/60)および93.0%(53/57)であった。また、fAUC₀₋₂₄/MICが50以下の症例ではいずれも低下し、fAUC₀₋₂₄/MICと有効性との相関性が強く認められた。また、AUC₀₋₂₄およびC_{max}と有害事象発現率との間には相関性はみられず、その内容および程度との関連性もなかった。したがって、本試験で用いられた臨床推奨用量として400 mg 1

Table 20. Relationship between MICs against causative organisms and bacterial eradication rates at the end of treatment in Japan

| MIC | Number | ≤ 0.025 | 0.05 | 0.10 | 0.20 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.13 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | Un-known |
|---------------------------|--------|-------------------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------|-----------------|
| Efficacy rate* (%) | 409 | 202/211 (95.7) | 117/122 (95.9) | 18/19 (94.7) | 6/7 (85.7) | 8/8 (100) | 6/8 (75.0) | 0/1 (0) | 2/4 (50.0) | 0/1 (0) | 1/1 (100) | 1/1 (100) | 0/2 (0) | 23/24 (95.8) |
| Eradication rate** (%) | 402 | 208/209 (99.5) | 118/120 (98.3) | 17/19 (89.5) | 6/7 (85.7) | 7/7 (100) | 5/8 (62.5) | 1/1 (100) | 2/4 (50.0) | 0/1 (0) | 0/1 (0) | 1/1 (100) | 0/1 (0) | 22/23 (95.7) |
| Cumulation of strains (%) | 379 | 209 (55.1) | 329 (86.8) | 348 (91.8) | 355 (93.7) | 362 (95.5) | 370 (97.6) | 371 (97.9) | 375 (98.9) | 376 (99.2) | 377 (99.5) | 378 (99.7) | 379 (100) | — (—) |

* Efficacy rate (%) = No. of "Effective" / No. of "Effective and Poor" × 100

** Eradication rate (%) = No. of "Eradicated" / No. of "Eradicated and Persisted" × 100

日 1 回は妥当と考えられた。しかしながら、低体重 (40 kg 未満) の患者での AUC_{0-24} は 111~181 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ の範囲にあり、一部の症例は平均 AUC 145 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ を大きく上回ることで、また、高度の腎機能障害患者で AUC_{0-24} は 51% 増加すること¹¹⁾ から、低体重かつ高度腎機能障害患者における AUC_{0-24} の平均は 219.0 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ と算出され、かかる症例に対しては 200 mg 1 日 1 回投与でも十分な有効性が期待されるものと推定されよう。

本邦のすべての臨床第 II/III 相試験 (呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症を対象) において分離された起炎菌の MIC と有効率および菌消失率との関係をそれぞれの試験結果をもとに集計した (Table 20)。その結果、MIC が 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下 (日本化学療法学会法) の群での菌消失率はいずれも 80% 以上であった。実際、分離された起炎菌の 95.5% (362/379) が MIC 0.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下を示しており、その累積消失率は 98.3% (356/362) であった。したがって、GRNX 試験全体での起炎菌消失率の観点からも GRNX 400 mg は呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症に対して妥当な用量と考えられた。

外国試験での対象症例は全例 Fletcher の診断¹²⁾ に基づく慢性気管支炎¹³⁾ であり、一般に本邦での疾患と比較して、気道系の器質的障害が軽度といえるが、いわゆる COPD (慢性気管支炎および肺気腫) の二次感染を採り上げた場合、両国間で疾患は類似しているものと判断し、得られた成績に差異はなく、外国データの外挿が可能であろうと考えられた。

外国において本邦と同様に $fAUC_{0-24}/MIC$ と有効率との間に相関性がみられた。

グラム陽性菌の消失率は本試験で 90.9% (20/22)、外国試験で 95.3% (41/43) と類似した結果であった。一方、本試験でグラム陰性菌の消失率 83.7% (41/49) は、外国試験での 93.2% (96/103) に比し低い値であった。この主な原因は *P. aeruginosa* の感受性の相違によるもので、本試験 5 株の MIC は 0.12~32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、そのうち 4 株が存続したが、外国試験 5 株は 0.25~2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、そのうち 1 株のみが存続したことによるものであろう。

副作用の発現率は本試験 14.0% (19/136) (95% 信頼区間: 8.6~21.0)、外国試験 16.3% (24/147) (95% 信頼区間: 10.7~23.3) と類似していた。発現した副作用の種類および重症度は両者とも類似したものであった。

以上、400 mg 投与で $fAUC_{0-24}/MIC$ が 50 を超える症例は本邦および外国で 80% 以上を占め、それらの症例の有効率は 90% 以上を示すこと、本邦および外国において副作用の種類と発現率は類似し、また、 AUC および C_{max} と有害事象発現率との間に相関性がみられないことより、本邦および外国においても GRNX 400 mg 1 日 1 回投与は妥当な臨床推奨用量と判断された。

謝 辞

本試験の実施に際し、ご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。

塩竈市立病院呼吸器科 板橋繁, 財団法人 三友堂病院 内科 池田英樹, 東京都済生会中央病院呼吸器内科 青木琢也, 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科 綿貫祐司, 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科 長谷川好規, 社団法人 日本海員救済会名古屋救済会病院呼吸器科 島浩一郎, 大垣市民病院呼吸器科 進藤丈, 愛知県厚生農業協同組合連合会海南病院呼吸器内科 佐藤英文, 川崎医学振興財団川崎病院内科 沖本二郎, 独立行政法人 国立病院機構大牟田病院内科 加治木章, 国立大学法人 長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科 宮崎義継, 琉球大学医学部附属病院第一内科 比嘉太, 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, 国立大学法人 山形大学医学部附属病院第一内科 佐田誠, 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, 国家公務員共済組合連合会三宿病院呼吸器科 中森祥隆, 国立国際医療センター呼吸器科 小林信之, 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 国立病院機構 天竜病院内科 早川啓史, 浜松医科大学医学部附属病院第二内科 千田金吾, 袋井市立袋井市民病院内科 源馬均, 富士宮市立病院内科 白井敏博, 独立行政法人 国立

病院機構高知病院内科 大串文隆, 久留米大学病院第一内科 古賀丈晴, 国立大学法人九州大学病院呼吸器科 藤田昌樹, 独立行政法人国立病院機構福岡病院内科 上川路信博, 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, 北部地区医師会病院内科 照屋諭, 独立行政法人国立病院機構九州医療センター呼吸器内科 古賀英之, 財団法人 淳風会倉敷第一病院内科 原宏紀, 医療法人社団 清和会笠岡第一病院呼吸器内科 米山浩英, 特定医療法人 緑社会金田病院内科 川西正泰, 医療法人 木村医院 木村丹, 守屋おさむクリニック 守屋修, 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, 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, 県立愛知病院呼吸器内科 齋藤博, 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, 社会保険田川病院内科 西山守, 埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科 杉田裕, 医療法人社団 江頭会さくら病院内科 江頭啓介, 医療法人社団 正信会水戸病院内科 富安幸博, 医療法人 恵光会原病院内科 久原伊知郎, 医療法人 西福岡病院呼吸器科 廣田暢雄, 南公園クリニック呼吸器科 小関隆。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility test; M100-S15. CLSI, 2005
- 7) 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
- 8) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)。 *日化療会誌* 1997; 45: 762-78
- 9) Andes D, Craig W A: Pharmacodynamics of the new des-F(6)-quinolone garenoxacin in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 3935-41
- 10) 齋藤 篤, 大道光秀, 大野 勲, 井上洋西, 佐藤正男, 勝 正孝, 他: 慢性気道感染症に対する gatifloxacin と levofloxacin の二重盲検比較試験。 *日化療会誌* 1999; 47: 734-57
- 11) Krishna G, Gajjar D, Swan S, Marbury T, Grasela D M, Wang Z: Garenoxacin pharmacokinetics in subjects with renal impairment. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 649-57
- 12) Fletcher C M, Jones N L, Burrows B, Niden A H: American emphysema and British bronchitis. A standardized comparative study. *Am Rev Respir Dis* 1964; 90: 1-13
- 13) 二木芳人, 青木信樹, 小林宏行, 長島正人, 松森浩士: 新規抗微生物薬の臨床評価法における日欧の比較—アイルランドと本邦の慢性気道感染症例の差について—。 *日化療会誌* 2000; 48: 786-92

Phase III study of garenoxacin in patients with secondary infection of chronic respiratory diseases

Hiroyuki Kobayashi¹⁾, Yusuke Tanigawara²⁾, Akira Watanabe³⁾,
Nobuki Aoki⁴⁾, Yasuyuki Sano⁵⁾, Shigeki Odagiri⁶⁾,
Yoshihito Niki⁷⁾, Shigeru Kohno⁸⁾ and Atsushi Saito⁹⁾

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

²⁾ Department of Pharmacy, Keio University Hospital

³⁾ Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

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

⁴⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁵⁾ Department of Allergy and Respiratory Diseases, Douai Memorial Hospital

(Present: Sano Toranomom Clinic)

⁶⁾ Odagiri Respiratory Disease Clinic

⁷⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School

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

⁸⁾ Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University, School of Medicine

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

⁹⁾ First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ryukyus

(Present: Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital)

The efficacy and safety of garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), new oral des-fluoroquinolone antimicrobial, were investigated in patients with secondary infection occurred on chronic respiratory disorders. Patients were treated with GRNX 400 mg once daily for 10 days. Plasma concentration of GRNX in each patient was determined and the obtained clinical results were analysed based on pharmacokinetics (PK) and pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) parameters.

Clinical efficacy rates were 87.8% (108/123) at the end of treatment and 83.7% (103/123) at the 7th day of post-treatment. Bacteriological eradication rates were 89.6% (60/67) and 85.1% (57/67) at the above time points. Eradication rates of causative organisms were 100% (13/13) in *Streptococcus pneumoniae*, 7/8 in *Staphylococcus aureus*, 100% (28/28) in *Haemophilus influenzae* and 8/8 in *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* at the end of treatment. All penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) including penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) were eradicated.

Drug-related adverse events were observed in 19 patients (26 events), the incidence rate was 14.0% (19/136). Gastrointestinal disorders including 4 cases of diarrhea (2.9%), 3 of loose stool (2.2%) and 3 of vomiting (2.2%) were frequently observed. Laboratory abnormalities were observed in 26 patients (19.3%). Frequent abnormalities were 14 cases of AST elevation (10.4%), 13 of ALT elevation (9.6%) and 5 of serum amylase elevation (3.8%). No relationship was observed between PK parameters (AUC₀₋₂₄ and C_{max}) and incidence of adverse events.

90.9% of patient in this study exceeded the target value of fAUC₀₋₂₄/MIC > 50. Clinical efficacy at the 7th day of post-treatment was 91.7% (55/60) in those cases whose target value was more than 50, but it was only 3/6 in those whose target value was less than 50. Similar results were obtained in studies in US and EU.

From above, it indicates that GRNX is a beneficial antimicrobial agent for secondary infection of chronic respiratory diseases.