

## 【原著・臨床】

## 慢性呼吸器疾患の二次感染患者における garenoxacin の喀痰移行性試験

渡辺 彰<sup>1)</sup>・新妻 一直<sup>2)</sup>・武田 博明<sup>3)</sup>・青木 信樹<sup>4)</sup><sup>1)</sup> 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野  
(現 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門\*)<sup>2)</sup> 福島県立会津総合病院内科<sup>3)</sup> 社会福祉法人恩賜財団 済生会山形済生病院内科<sup>4)</sup> 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

(平成 19 年 6 月 5 日受付・平成 19 年 7 月 13 日受理)

新規経口デスフルオロキノロン系抗菌薬である garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) の慢性呼吸器疾患の二次感染患者に対する喀痰中の濃度推移と移行性について検討し、あわせて有効性および安全性についても確認した。

慢性呼吸器疾患の二次感染患者 5 例 (びまん性汎細気管支炎 1 例, 陳旧性肺結核 2 例, 気管支拡張症 2 例) を対象に GRNX 400 mg を 1 日 1 回経口投与し、血漿中および喀痰中薬物濃度を測定した。その結果、喀痰中および血漿中濃度は投与 3~5 時間後に最高値を示し、投与 3 時間後の喀痰中濃度 (平均±標準偏差) は  $3.50 \pm 1.17 \mu\text{g/g}$  であった。また、投与 24 時間後の喀痰中濃度は  $0.784 \pm 0.199 \mu\text{g/g}$  であったことから、喀痰中トラフ濃度においても GRNX 濃度は呼吸器感染症の主要起炎菌に対する MIC<sub>90</sub> (キノロン系抗菌薬感受性 *Staphylococcus aureus*:  $0.025 \mu\text{g/mL}$ , *Streptococcus pneumoniae*:  $0.05 \mu\text{g/mL}$ , *Haemophilus influenzae*:  $0.0125 \mu\text{g/mL}$ , *Moraxella catarrhalis*:  $0.10 \mu\text{g/mL}$ ) を上回っており、呼吸器感染症に効果が期待できると推察された。本試験の症例においては、起炎菌 (*Streptococcus constellatus*, *Pseudomonas aeruginosa* および *H. influenzae*) が消失した有効 3 例はいずれも投与 24 時間後の喀痰中濃度が各起炎菌の MIC を上回っていた。一方、安全性に関しては、重篤または重要な有害事象は認められなかった。

以上、GRNX は慢性呼吸器疾患の二次感染患者の喀痰中への移行が良好で、効果が期待できる喀痰中濃度が得られたことから、有用な薬剤になるものと期待される。

**Key words:** garenoxacin, sputum, drug concentration

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キノロン系抗菌薬である。フルオロキノロン系抗菌薬に必須とされていた 6 位フッ素置換基がない化学構造を有し、細菌特有の DNA トポイソメラーゼ IV および DNA ジャイレースに作用して DNA の複製を阻害することで抗菌活性を有する<sup>1)</sup> (Fig. 1)。GRNX は呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症の主たる起炎菌である *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* および *Staphylococcus aureus* に加え、*Mycoplasma pneumoniae* や *Chlamydia pneumoniae* についても強い抗菌活性を示す<sup>2,3)</sup>。また、上述の薬剤耐性菌に対しても強い抗菌活性を示している。GRNX は、従来の経口抗菌薬に比べ高い血漿中濃度と低い耐性阻害濃度 (MPC) を有しており<sup>4,5)</sup>、十分な投与量によって確実な臨床効果が得られ、起炎菌の耐性化が起りやすい薬剤を目指して開発してきた。

外国では GRNX の呼吸器感染症の感染部位への移行性を

検討するため、健常成人を対象として 600 mg 単回経口投与試験で気管支粘膜、粘膜内層液および肺胞マクロファージへの移行性試験が実施されている<sup>6)</sup>。

その結果、投与 2.5~3.5 時間後の気管支粘膜の最高平均濃度は  $6.98 \mu\text{g/g}$ 、投与 4.5~5.5 時間後の粘膜内層液および肺胞マクロファージの最高平均濃度はそれぞれ  $14.30 \mu\text{g/mL}$  および  $158.6 \mu\text{g/mL}$  であり、各組織濃度とも呼吸器感染症の主要な起炎菌 (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* および *Legionella pneumophila*) の MIC<sub>90</sub> を上回っていた。また、GRNX の各組織への移行は良好で、気管支粘膜への移行比は投与 2.5 および 11.5 時間後には 0.65~0.72 で、23.5~24.5 時間後で 0.83 であった。

日本人においても外国と同様に呼吸器感染症の感染部位への移行性を検討し、呼吸器感染症に対する用量の妥当性を評価することは重要であるが、日本では健常成人を対象とした組織移行性試験の実施が倫理的に困難である。

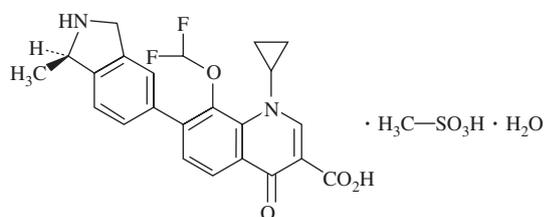


Fig. 1. Chemical structure of GRNX.

呼吸器感染症の炎症の場合は血管内や気道内腔ではなく、粘膜上皮細胞表層から気道内腔への移行部のゲル層を中心とする領域が主である。一般的に血管内、粘膜上皮細胞表層および気道内腔での薬物濃度は抗菌薬の種類や剤型の違いによって大きく異なるが、キノロン系抗菌薬は組織移行性が良好であり、血漿中濃度—気管支粘膜（肺組織）内濃度—喀痰（気道内腔）中濃度の濃度勾配が緩やかで、喀痰中濃度と気管支粘膜内濃度が近似すると考えられている<sup>7)</sup>。これらのことから、結果的にキノロン系抗菌薬の真のブレイクポイントは喀痰中濃度に近似できると推察した。

以上より、本試験では慢性呼吸器疾患の二次感染患者を対象に GRNX の喀痰中への薬物移行性試験を実施し、喀痰中の薬物濃度推移および呼吸器感染症の感染部位への移行性を検討し、あわせて有効性および安全性についても評価することとした。

なお、本試験は各施設の治験審査委員会 (IRB) の承認を得るとともに、平成 9 年 3 月 27 日より施行された「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 2005 年までに福島県立会津総合病院、社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院および新潟市社会事業協会信楽園病院を受診し、慢性呼吸器疾患（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）の二次感染症と診断された患者を対象として、治験参加への自由意思による同意を文書により得た後、治験に組み入れた。患者の組み入れ基準としては、性別および入院・外来は不問としたが、少なくとも薬物濃度測定期間中は入院が可能で 18 歳以上の患者とし、確実な喀痰の喀出が可能な膿性または膿粘性 (P または PM) 痰を有しており、CRP 上昇 ( $\geq 0.7$  mg/dL)、咳嗽または呼吸困難や喀痰量の増加、 $37^{\circ}\text{C}$  以上の発熱および WBC 増多 ( $\geq 8,000/\text{mm}^3$ ) などの感染症としての症状・所見の明確な患者とした。

安全性の観点からは、キノロン系抗菌薬に過敏反応のある患者、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している患者、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. 治験薬剤、投与量、投与方法および投与期間

#### 1) 治験薬剤

1 錠中に garenoxacin を 200 mg 含有するフィルムコーティング錠を使用した。

#### 2) 投与量、投与方法および投与期間

GRNX 1 日 400 mg、1 日 1 回経口投与とした。なお、GRNX の服薬間隔は可能な限り 24 時間間隔とした。投与期間は 10 日間連続投与としたが、治療目的が達成され GRNX の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 (無効の場合も 3 日間)。また、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はないこととした。

#### 3. 併用薬剤および併用療法

マクロライド系抗菌薬の少量投与を除いた他の全身性抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾロン換算で 10 mg/日を超える全身投与または吸入)、 $\gamma$ -グロブリン製剤およびコロニー刺激因子製剤は薬効評価に影響を及ぼす可能性があるため、GRNX 投与開始時から投与終了 7 日後の検査時まで併用禁止とした。また、硫酸鉄のようなカチオン製剤、マグネシウム、アルミニウム、カルシウムを含む制酸薬、スクラルファート、プロベネシド、鎮咳薬、去痰薬および消炎効果を有さない喀痰融解薬は GRNX の血漿中および喀痰中濃度に影響を及ぼす可能性があるため、GRNX 投与開始前日夜から投与 24 時間後の検体採取時まで併用禁止とした。ただし、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については、投与 24 時間後の薬物濃度用検体採取以降も GRNX の投与前 4 時間から投与後 2 時間までの間は併用を避けることとした。

キノロン系抗菌薬との相互作用が報告されているテオフィリン、ワルファリンおよびシクロスポリン、NSAIDs、消炎酵素薬および解熱鎮痛薬は併用注意薬とした。ただし、血栓・塞栓形成の抑制を目的としたアスピリンの使用は制限しないこととした。

併用療法としては、補助的な非薬物療法 (例えば、体位ドレナージ、酸素) の併用は可とした。

#### 4. 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、過去の GRNX 投与の有無、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) 臨床症状の経過観察

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日後に体温、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、白血球数および白血球分画、CRP 値について調査した。また、治験薬投与前および投与終了時に胸部 X 線検査を実施した。なお、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日後にも実施した。

## 3) 一般細菌学的検査

検体の採取は治験薬投与前、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のための喀痰を採取した。ただし、治癒・改善により、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(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、細菌学的検査集中検査機関(株式会社三菱化学ビーシーエル)に送付し、菌種の再同定と抗菌薬の感受性測定は日本化学療法学会標準法および Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法<sup>8)</sup>に従って実施した。

## 4) 血圧・脈拍数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時間の間に測定した。

## 5) 12誘導心電図の測定

治験薬投与前、薬物動態測定日の投与前と投与後3～5時間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。

## 6) 臨床検査

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ペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)、ALP、ビリルビン(総・直接)、乳酸脱水素酵素(LDH)、BUN、クレアチニン、血清電解質(Na, K, Cl)、尿糖、尿蛋白、ウロビリノゲン、アミラーゼ、クレアチンホスホキナーゼ(CK)、血糖、CRPの検査を実施した。尿沈渣(赤血球、白血球、円柱)、PaO<sub>2</sub>またはSaO<sub>2</sub>、動脈血pHは必要に応じて実施することとし、妊娠検査は投与前と投与終了時に可能な限り実施した。

## 7) 喀痰および血液の採取

治験薬投与開始日の服薬前、服薬3, 5, 9～11および24時間後に各患者よりスポット痰の採取および採血を行った。

## 8) 薬物濃度測定とAUCの算出

喀痰中および血漿中のGRNX濃度測定は、富山化学工業株式会社総合研究所安全性研究部にてLC/MS/MS法により測定した。AUCはWin Non linを用いて、non-compartment-analysisにより計算した。

## 9) 有害事象の調査

投与後に発現した随伴症状、血圧(坐位)・脈拍数、呼吸数、12誘導心電図および臨床検査(血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査など)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は、適切な処置を施し、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。

## 5. 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)」<sup>9)</sup>を参考に感染症の重症度を「軽症」、「中等症」、「重症」の3段階で判定した。

### 2) 基礎疾患・合併症および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)」<sup>9)</sup>を参考に「軽度」、「中等度」、「重度」の3段階で判定した。

### 3) 臨床効果

投与3日後、投与終了時および投与終了7日後の臨床効果について、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)」<sup>9)</sup>を参考に「有効」、「無効」、「判定不能」の判定を行った。

### 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)」<sup>9)</sup>の微生物学的効果判定基準を参考に「消失(推定消失)」、「減少」、「一部消失」、「存続」、「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」、「菌交代症」のいずれかに判別した。

### 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」、「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」、「関係あるかもしれない」の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。有害事象のグレードは、治験実施計画書に添付した「急性、亜急性毒性のグレード付け基準」に示した「1」、「2」、「3」および

Table 1. Plasma and sputum concentrations after garenoxacin 400 mg administration

Case No.	Sample	Concentration (Sputum: $\mu\text{g/g}$ , Plasma: $\mu\text{g/mL}$ )				AUC (Sputum: $\mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ ) (Plasma: $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ )
		3 h	5 h	11 h	24 h	
1	Sputum	4.83	4.09	2.77	1.07	76.7
	Plasma	7.74	6.58	5.91	2.90	184.9
2	Sputum	4.58	3.63	1.89 *	0.86	57.9
	Plasma	4.83	4.41	3.06 *	1.01	75.3
3	Sputum	2.25	2.27	1.95	0.80	52.5
	Plasma	5.39	4.92	3.23	1.62	102.4
4	Sputum	3.29	3.18	2.19	0.61	52.7
	Plasma	6.94	7.06	3.96	1.62	115.0
5	Sputum	2.55	0.77	0.77	0.58	56.5
	Plasma	11.80	7.74	3.54	1.34	117.8
Mean $\pm$ SD (n = 5)	Sputum	3.50 $\pm$ 1.17	2.79 $\pm$ 1.31	1.91 $\pm$ 0.73	0.78 $\pm$ 0.20	59.3 $\pm$ 10.0
	Plasma	7.34 $\pm$ 2.75	6.14 $\pm$ 1.42	3.94 $\pm$ 1.15	1.70 $\pm$ 0.72	119.1 $\pm$ 40.4
Sputum/Plasma Ratio (n = 5)		0.536 $\pm$ 0.273	0.491 $\pm$ 0.266	0.492 $\pm$ 0.164	0.505 $\pm$ 0.198	0.527 $\pm$ 0.140

\*: Sampling time was 9 hour after dose

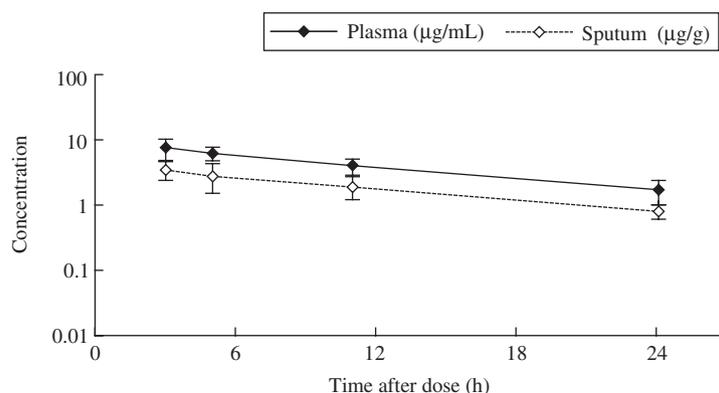


Fig. 2. Concentrations in plasma and sputum after garenoxacin 400 mg administration.

「4」の4段階で判定した。

#### 6) 症例の取り扱いと固定

症例の取り扱いについては、治験終了後に医学専門家との症例検討会での協議により決定した。なお、症例検討会で抽出された問題点については、医学専門家と治験責任医師との間で協議のうえ、取り扱いを決定し、最終固定とした。

#### 7) 統計解析

主要解析項目は薬物濃度解析対象集団における患者ごとの喀痰中および血漿中濃度推移からの要約統計量（平均値、標準偏差）の算出とした。なお、副次解析として、薬物濃度解析対象集団における各患者での検体採取時期ごとの血漿中濃度に対する喀痰中濃度比および投与3日後、投与終了時ならびに投与終了7日後の有効率を算出した。

## II. 結 果

本試験を実施した5例について、症例ごとの喀痰中お

よび血漿中 GRNX 濃度の推移、時間ごとの血漿中濃度に対する喀痰中への移行比、ならびに喀痰中および血漿中 AUC を Table 1 に示した。全例において GRNX の喀痰中および血漿中濃度は、投与3~5時間後に最高値となり (Fig. 2), 投与3時間後の喀痰中および血漿中の濃度 (平均  $\pm$  標準偏差) はそれぞれ  $3.50 \pm 1.17 \mu\text{g/g}$ ,  $7.34 \pm 2.75 \mu\text{g/mL}$  であった。

投与3時間後、投与5時間後、投与9~11時間後および投与24時間後の平均移行比 (平均  $\pm$  標準偏差) は、それぞれ  $0.536 \pm 0.273$ ,  $0.491 \pm 0.266$ ,  $0.492 \pm 0.164$  および  $0.505 \pm 0.198$  であり、投与3時間後から投与24時間後まではほぼ一定であった。また、喀痰中および血漿中 AUC (平均  $\pm$  標準偏差) はそれぞれ  $59.3 \pm 10.0 \mu\text{g} \cdot \text{h/g}$ ,  $119.1 \pm 40.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。なお、症例ごとの濃度比の推移は投与3時間後から投与24時間後までほぼ一定であった。

有効性および安全性の詳細については以下のとおりで

Table 2. Clinical efficacy after garenoxacin 400 mg administration

No.	Age Gender	Diagnosis [Severity of infection]	Dosing (day)	Causative Organism [MIC] ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Bacteriological response	Clinical efficacy	Side effects
1	73 Female	Diffuse panbronchiolitis [Moderate]	10	<i>P. aeruginosa</i> [0.78]	end of treatment: Decreased 7 days after treatment: Unable to determine	Failure	none
2	73 Man	Obsolete pulmonary tuberculosis [Moderate]	10	Undetectable	—	Failure	Blood glucose decreased
3	68 Female	Bronchiectasis [Moderate]	10	<i>S. constellatus</i> [0.10]	Eradicated	Cured	none
4	75 Female	Bronchiectasis [Moderate]	10	<i>P. aeruginosa</i> [0.05]	Eradicated	Cured	none
5	83 Female	Obsolete pulmonary tuberculosis [moderate]	10	<i>H. influenzae</i> [0.05]	Eradicated	Cured	Alanine aminotransferase increased

あった (Table 2)。

#### 1. 症例番号：1

73歳，女性，*Pseudomonas aeruginosa*によるびまん性汎細気管支炎（中等度）の二次感染症。

本症例はエントリー以前から，びまん性汎細気管支炎の二次感染症を繰り返し発症している症例であった。平成15年6月頃から咳嗽，喀痰の増加および血痰の出現等により本治験にエントリーとなった。GRNX投与により，咳嗽，喀痰量および喀痰性状の改善は認められたが，体温およびCRPの改善が不十分であったため（37.6→37.0℃，9.8→7.9 mg/mL），臨床的には無効判定となった。起炎菌（*P. aeruginosa*，MIC: 0.78  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）については，投与終了時に減少したものの消失までにはいたらなかった。有害事象（随伴症状，臨床検査値の異常変動）および12誘導心電図検査とバイタルサインの異常は認められなかった。

#### 2. 症例番号：2

73歳，男性，陳旧性肺結核（中等度）の二次感染症（起炎菌なし）。

基礎疾患の外来受診中，平成15年8月頃より喀痰の切れが悪くなり，9月中旬頃より発熱および全身倦怠感が出現し，炎症症状の増悪により本治験参加となった。GRNXを10日間投与したが，臨床症状および検査値の改善が得られなかったため，臨床的には無効判定となった。なお，起炎菌は検出されなかった。有害事象としては血糖低下（57 mg/dL）が認められたが，特に問題となるものではなかった。12誘導心電図およびバイタルサインの異常は認められなかった。

本症例は慢性呼吸不全を合併しているが，胸部画像所見から呼吸不全の程度が強いと推察され，かつ肺胞気道

系の破壊が広範囲に見受けられるため，効果が得られなかったのではないかと推察される。

#### 3. 症例番号：3

68歳，女性，*Streptococcus constellatus*による気管支拡張症（中等度）の二次感染症。

平成17年6月頃より発熱が出現し，咳嗽および喀痰の増悪により本治験参加となった。投与3日後から臨床症状（体温，喀痰量）およびCRPの改善が認められ，臨床的に有効判定となった。なお，起炎菌（*S. constellatus*，MIC: 0.10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は投与終了時には消失していた。有害事象（随伴症状，臨床検査値の異常変動）および12誘導心電図検査とバイタルサインの異常は認められなかった。

#### 4. 症例番号：4

75歳，女性，*P. aeruginosa*による気管支拡張症（中等度）の二次感染症。

平成17年5月末より発熱，咳嗽，膿性痰の持続により本治験参加となった。投与3日後から臨床症状（体温，咳嗽，喀痰量，喀痰性状）およびCRPの改善が認められ，臨床的に有効判定となった。なお，起炎菌（*P. aeruginosa*，MIC: 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）は投与終了時には消失していた。有害事象（随伴症状，臨床検査値の異常変動）および12誘導心電図検査とバイタルサインの異常は認められなかった。

#### 5. 症例番号：5

83歳，女性，*H. influenzae*による陳旧性肺結核（中等度）の二次感染症。

気管支拡張症のため入院管理中であったが，平成17年6月中旬頃より発熱，咳嗽，膿性痰の出現により本治験参加となった。投与3日後から臨床症状（体温，咳嗽，

喀痰性状) および白血球数の改善が認められ、臨床的に有効判定となった。なお、起炎菌 (*H. influenzae*, MIC: 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) は投与終了時には消失していた。有害事象としては ALT 上昇 (グレード 1) が認められたが、特に問題となるものではなかった。12 誘導心電図およびバイタルサインの異常は認められなかった。

### III. 考 察

本試験は日本人患者における GRNX の喀痰中の濃度推移と移行性を検討することを主目的とし、あわせて有効性および安全性についても検討した。

その結果、GRNX の喀痰中および血漿中濃度は投与 3~5 時間後に最高値を示し、投与 3 時間後の喀痰中濃度 (平均  $\pm$  標準偏差) は  $3.50 \pm 1.17 \mu\text{g}/\text{g}$  であった。また、投与 24 時間後の喀痰中濃度は  $0.784 \pm 0.199 \mu\text{g}/\text{g}$  であったことから、トラフ濃度においても喀痰中濃度は呼吸器感染症の主要起炎菌に対する本薬剤の MIC<sub>90</sub> (キノロン系抗菌薬感受性 *S. aureus*: 0.025  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *S. pneumoniae*: 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *H. influenzae*: 0.0125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , *M. cattarrhalis*: 0.10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) を上回っており、呼吸器感染症に対して効果が期待できると考えられた。本試験の症例においては、起炎菌 (*S. constellatus*, *P. aeruginosa* および *H. influenzae*) が消失した有効 3 例はいずれも投与 24 時間後の喀痰中 GRNX 濃度が各起炎菌の MIC を上回っていた。

また、GRNX の投与 3 時間後の血漿中濃度は  $7.34 \pm 2.75 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、この値は日本で実施した臨床第 I 相試験の GRNX 400 mg 単回投与時の C<sub>max</sub> ( $7.43 \pm 1.42 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) と同等であったことから、本試験で得られた結果が普遍的に利用できるものと考えられた。

キノロン系抗菌薬の場合、一般的に AUC/MIC が有効性評価の指標の一つとなるため、AUC の点からも検討したところ、喀痰中および血漿中 AUC (平均  $\pm$  標準偏差) はそれぞれ  $59.3 \pm 10.0 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{g}$ ,  $119.1 \pm 40.4 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$  であった (Table 1)。この結果から、喀痰中 AUC/MIC が血漿中 fAUC/MIC と同様に有効性の指標になると仮定した場合、喀痰中 AUC/MIC については血漿から組織移行に関与する血漿蛋白結合率を考慮しなくてよいと推測されるため、MIC が 0.39  $\mu\text{g}/\text{mL}$  および 0.78  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の起炎菌に対する喀痰中 AUC/MIC はそれぞれ 152 および 76 となり、慢性呼吸器疾患の二次感染患者を対象とした本薬剤の臨床試験で得られた MIC<sub>90</sub> 値 0.39  $\mu\text{g}/\text{mL}$  とあわせ、慢性呼吸器疾患の二次感染症の主要起炎菌に対して十分効果が期待できるものと考えられた。

時間ごとの血漿中濃度に対する喀痰中への平均移行比 (平均  $\pm$  標準偏差) は、投与 3 時間後から投与 24 時間後にかけて  $0.491 \pm 0.266 \sim 0.536 \pm 0.273$  とほぼ一定値を示した。また、症例ごとの血漿中濃度に対する喀痰中濃度比の推移は投与 3 時間後から投与 24 時間後までほぼ一定であった。なお、症例番号 5 は各時間帯の血漿中濃度

に対する喀痰中濃度比が他の症例に比べて低いのが、この原因の一つとしては喀痰採取時に唾液が含まれていた可能性が考えられ、そのため、喀痰中濃度が唾液により希釈されてしまったものと推察した。

一般的にキノロン系抗菌薬は組織移行性が良好であり、血漿中濃度—気管支粘膜 (肺組織) 内濃度—喀痰中濃度の濃度勾配が緩やかなため喀痰中濃度と気管支粘膜内濃度が近似できるとの考えから、外国で実施された組織移行性試験での気管支粘膜への移行比と比較した。その結果、C<sub>max</sub> に相当する投与 2.5~3.5 時間後の平均移行比は外国の 0.72 に対し、日本では 0.536 とやや低値を示した。しかし、喀痰中移行の低下が予想される慢性呼吸器疾患の二次感染患者<sup>10)</sup>を対象としていることを考慮すると、両者の移行性は類似していると考えられた。

類薬においては、渡辺らが日本において慢性気道感染症患者に対するガチフロキサシン (GFLX) の喀痰中への移行性を検討しており、最高喀痰中濃度は 3.81~7.11  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、喀痰中への移行比は 1.71~6.25 であったと報告している<sup>10)</sup>。この結果から、GRNX は GFLX と比較して、喀痰中への移行比はやや低いものの、呼吸器感染症の主要起炎菌に対する本薬剤の MIC<sub>90</sub> 値を考慮すると、GFLX と同様、優れた臨床効果が期待できると考えられた。

また、近年問題となっている薬剤耐性については、一般にニューキノロン系抗菌薬の場合、グラム陰性菌や *S. aureus* に対しては C<sub>max</sub> が MIC の 8 倍以上、*S. pneumoniae* に対しては C<sub>max</sub> が MIC の 8 倍から 16 倍であれば耐性を発現しにくいことが報告されている<sup>11,12)</sup>。GRNX の場合、喀痰中および血漿中のトラフ濃度の最小値はそれぞれ 0.581  $\mu\text{g}/\text{g}$ , 1.01  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、呼吸器感染症の主要起炎菌である *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* などの MIC の 8 倍以上の濃度 (ただし、*M. cattarrhalis* に対する喀痰中トラフ濃度は MIC の約 5 倍) を示していることから、本薬剤は耐性菌の発現抑制が期待できるものと考えられた。

安全性に関しては、副作用として臨床検査値の異常変動が 2 例、2 件 (血糖低下、ALT 上昇) 認められたが、すべてグレード 1 であった。なお、重篤または重要な有害事象は認められなかった。

以上より、GRNX は慢性呼吸器疾患の二次感染患者の喀痰中への移行が良好で、呼吸器感染症の主要な起炎菌に対して効果が期待できる喀痰中濃度が得られたことから、臨床的に有用な薬剤であると考えられた。

### 文 献

- 1) Hayashi K, Takahata M, Kawamura Y, Todo Y: Synthesis, antibacterial activity, and toxicity of 7-(isoindolin-5-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. Discovery of the novel des-F(6)-quinolone antibacterial agent garenoxacin (T-3811 or BMS-284756). Ar-

- zneimittelforschung 2002; 52: 903-13
- 2) Takahata M, Mitsuyama J, Yamashiro Y, Yonezawa M, Araki H, Todo Y, et al: *In vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of T-3811 ME, a novel des-F(6)-quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1077-84
  - 3) Fung-Tomc J C, Minassian B, Kolek B, Huczko E, Aleksunes L, Stickle T, et al: Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS-284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3351-6
  - 4) Morosini M I, Losa E, del Campo R, almaraz F, Baquero F, Canton R: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Spain: Activities of garenoxacin against clinical isolates including strains with altered topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2692-5
  - 5) Zhao X, Eisner W, Perl-Rosenthal N, Kreiswirth B, Drlica K: Mutant prevention concentration of garenoxacin(BMS-284756) for ciprofloxacin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1023-7
  - 6) Andrews J, Honeybourne D, Jevons G, Boyce M, Wise R, Bello A, et al: Concentrations of garenoxacin in plasma, bronchial mucosa, alveolar macrophages and epithelial lining fluid following a single oral 600 mg dose in healthy adult subjects. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51: 727-30
  - 7) 渡辺 彰: Breakpoint から見た抗菌薬の肺組織・喀痰移行測定の意義。化学療法の領域 1994; 10: 470-6
  - 8) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test; M100-S15. CLSI, 2005
  - 9) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)。日化療会誌 1997; 45: 762-78
  - 10) 渡辺 浩, 真崎宏則, 渡辺貴和雄, 大石和徳, 永武毅, 朝野和典, 他: 慢性気道感染症に対する gatifloxacin の臨床的検討—その喀痰中移行と細菌学的効果—。日化療会誌 1999; 47: 623-31
  - 11) Blaser J, Stone B B, Groner M C, Zinner S H: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 1054-60
  - 12) Blondeau J M, Zhao X, Hansen G, Drlica K: Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 433-8

## Penetration into sputum study of garenoxacin in patients with secondary infection of chronic respiratory disease

Akira Watanabe<sup>1)</sup>, Katsunao Niitsuma<sup>2)</sup>, Hiroaki Takeda<sup>3)</sup> and Nobuki Aoki<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, 4-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai, Miyagi, Japan  
(Present: Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)

<sup>2)</sup> Department of Internal Medicine, Fukushima Prefectural Aizu General Hospital

<sup>3)</sup> Department of Internal Medicine, Yamagata Saisei Hospital

<sup>4)</sup> Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

The penetration into sputum of garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), a new oral des-fluoroquinolone antibiotic, was evaluated in five patients with secondary infection to chronic respiratory disease. The efficacy and safety of GRNX were evaluated.

Concentrations of GRNX in sputum and plasma were measured during 400 mg once a day treatment for 10 days. The concentration reached maximum after 3-5 hours of administration, and the concentration values (average  $\pm$  SD) of GRNX in sputum after 3 hours and after 24 hours were  $3.50 \pm 1.17 \mu\text{g/g}$  and  $0.784 \pm 0.199 \mu\text{g/g}$ , respectively.

The trough concentration of GRNX in sputum indicated over MIC<sub>90</sub> of major causative organisms of respiratory tract infection; i.e., quinolone-susceptible *Staphylococcus aureus*:  $0.025 \mu\text{g/mL}$ , *Streptococcus pneumoniae*:  $0.05 \mu\text{g/mL}$ , *Haemophilus influenzae*:  $0.0125 \mu\text{g/mL}$  and *Moraxella catarrhalis*:  $0.10 \mu\text{g/mL}$ . For the three cured patients in this study, whose causative organisms were eradicated, the concentration of GRNX in sputum after 24 hours of administration was greater than MIC of pathogens (*Streptococcus constellatus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *H. influenzae*). No serious or significant adverse events were observed.

The above results suggest that GRNX shows good penetration into sputum and GRNX treatment is useful for patients with secondary infection to chronic respiratory disease.