

【原著・臨床】

呼吸器感染症患者を対象とした garenoxacin の第 III 相一般臨床試験

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

¹⁾ 杏林大学名誉教授*

²⁾ 東北大学加齢医学研究所呼吸腫瘍研究分野

(現 東北大学加齢医学研究所抗感染症薬開発研究部門)

³⁾ 新潟市社会事業協会信楽園病院内科

⁴⁾ 小田切呼吸器科クリニック

⁵⁾ 杏林大学医学部付属病院第一内科学

(現 杏林大学医学部感染症学)

⁶⁾ 川崎医科大学附属病院呼吸器内科

(現 昭和大学医学部臨床感染症学)

⁷⁾ 国立大学法人 長崎大学医学部・歯学部附属病院第二内科

(現 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座先進感染制御学分野)

⁸⁾ 日本赤十字社長崎原爆諫早病院

(平成 19 年 6 月 13 日受付・平成 19 年 7 月 25 日受理)

新規の経口デスフルオロキノロン系抗菌薬である garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) の非定型肺炎 (マイコプラズマ, クラミジアおよびレジオネラ) および急性気管支炎を含む呼吸感染症に対する有効性および安全性を検討した。投与量は GRNX 400 mg 1 日 1 回投与とし, 投与期間は 7~10 日間とした。

1. 臨床効果: 投与終了時の有効率はマイコプラズマ肺炎 (細菌性肺炎またはクラミジア肺炎との混合感染を含む) 100% (20/20), クラミジア肺炎 (細菌性肺炎との混合感染を含む) 92.3% (12/13) であり, 市中肺炎全体で 98.9% (88/89) であった。また, 細菌性急性気管支炎 100% (12/12), クラミジア急性気管支炎 1/1 であり, 急性気管支炎全体で 100% (13/13) であった。

2. 細菌学的効果: 菌消失率はマイコプラズマ肺炎 100% (6/6), 細菌性肺炎 95.5% (21/22) であり, 細菌性肺炎と非定型肺炎との混合感染例では, 一方の起炎菌の消長しか確認できず「一部消失」と判定した症例が 5 例あったことから, 市中肺炎全体で 81.8% (27/33) であった。また, 急性気管支炎では 5/5 であった。

3. 安全性: 有害事象は 144 例中 93 例 (64.6%) に発現し, 計 233 件みられた。そのうち臨床検査値異常変動は 143 例中 73 例 (51.0%) に発現し, 計 141 件みられた。このうち, 副作用および薬剤に関連する臨床検査値異常変動は 144 例中 55 例 (38.2%), 計 103 件であった。比較的頻度の高かったものは, ALT 増加 10.5% (15/143), AST 増加 5.6% (8/143) であった。

以上の成績から, GRNX 400 mg 1 日 1 回投与はマイコプラズマ, クラミジア肺炎および細菌性急性気管支炎を含む呼吸器感染症に対して, 高い臨床的有用性が期待できうることが示唆された。

Key words: garenoxacin, respiratory tract infection, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) は, 富山化学工業株式会社に創製された新規な経口用 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て DNA の複写を阻害することで強い抗菌活性を示す。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 6 位フッ素置換基がなく, 新規な化学構造 (Fig. 1) を有している¹⁾。GRNX は *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *cattarrhalis* だけでなく, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* および *Legionella* spp. などの非定型病原微生物に

*東京都三鷹市新川 6-20-2

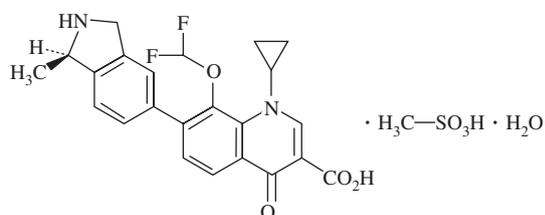


Fig. 1. Chemical structure of garenoxacin.

対しても強い抗菌活性を示すことから^{2,3)}、これら菌種がよくみられる呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症に対し臨床効果が期待できうるものと推測された。さらに、GRNXは従来の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変異株出現抑制濃度 (MPC: mutant prevention concentration)を有することなどから^{4,5)}、十分な投与量によって確実な臨床効果が得られるとともに、起炎菌の耐性化が起りやすい薬剤となりうることも考えられた。このような開発コンセプトから、GRNXの臨床試験が企画された。

まず、健康な日本人男性被験者を対象とした臨床第I相試験でGRNX 400 mg 1日1回14日間反復投与の成績をみると、本薬は投与7日目に定常状態に達すること、また、蓄積性がないことなどが確認された。定常状態 (7日目)におけるCmaxは $11.06 \pm 1.81 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、AUC₀₋₂₄は $110.9 \pm 9.8 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ であり、T_{1/2}は投与1日後から14日後まで変化はみられず、 $9.76 \pm 0.6 \sim 11.66 \pm 1.55 \text{ h}$ であったことなどから、1日1回投与が可能であると判断された。

外国 (アメリカ、ヨーロッパおよび南アメリカなど)で実施したGRNX 400 mg 1日1回5~10日間投与における市中肺炎外来患者を対象とした臨床第II相試験、第III相比較試験で91~93%の有効率が得られ、このうち非定型肺炎の有効率はマイコプラズマ肺炎94.3%、クラミジア肺炎95.2%およびレジオネラ肺炎88.4%と示された。すなわち、細菌性肺炎のみならず、いわゆる非定型肺炎に対しても高い臨床効果が得られた。

国内の臨床第II相試験では呼吸器感染症患者を対象として、安全性および有効性を探索的に検討した。400 mg投与における副作用発現率および有効率は外国と同様の結果であったことから、日本でも外国試験と同じく呼吸器感染症に対しては400 mg 1日1回が臨床推奨用量であると考えられた。また、国内の臨床第II相試験ではマイコプラズマ肺炎5例 (200 mg投与3例、400 mg投与2例)に投与されており、いずれも有効例であった。

これらの段階を経て、今回、マイコプラズマ、クラミジア肺炎および急性気管支炎を含む呼吸器感染症に対するGRNXの有効性および安全性をさらに検討すべく本試験を計画した。

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

本試験は2003年から2005年までに全国60施設を受診し、一般細菌、*M. pneumoniae*、*C. pneumoniae*および*Legionella* spp.に起因すると推定される市中肺炎または急性気管支炎と診断された患者を対象として検討した。年齢は18歳以上とし、性別、入院・外来の別は問わないこととした。治験症例の組入れは、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」⁶⁾の市中肺炎または急性気管支炎の基準を満たし、感染症重症度が軽症あるいは中等度の薬効評価に適した症例とした。

安全性の面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、または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、好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 以下などいわゆる免疫機能低下がみられる患者などは治験対象から除外した。

2. 患者の同意

本試験の実施に先立ち、患者に試験の目的および方法、予期される効果および危険性などについて説明文書を手渡して十分説明したうえで、治験参加について自由意思による同意を文書で得た。また、患者が未成年の場合 (18歳以上20歳未満)には、本人および代諾者から治験に参加することの同意を文書にて得た。

3. 治験薬剤および投与量・投与方法

1) 治験薬剤

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。

2) 投与量・投与方法

投与量はGRNX 1日400 mgとし、GRNX 200 mg錠2錠を1日1回経口投与とした。

3) 投与期間

本試験における投与期間の設定は、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」⁶⁾では投与を原則として7日間で終了することが推奨されていること、また、外国で実施したGRNXの市中肺炎に対する臨床第II相試験においては、GRNX 400 mg 1日1回10日間投与時の*M. pneumoniae*および*C. pneumoniae*に対する有効率は、それぞれ100%および93%と十分な臨床効果が得られたことから7~10日間とした。なお、治療目的が達成された場合、効果がみられない場合でも最低3日間は投与することとした。

4. 併用薬剤

全身性抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬 (経口、坐薬、注射、吸入)、 γ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤は、治験薬の薬効評価に影響を及ぼす可能性があるため、治験薬投与開始時から投与終了7日後の検査時まで併用を禁止することとした。GRNXの吸収排泄に影響を及ぼ

す可能性が考えられる硫酸鉄のようなカチオン製剤、マグネシウム、アルミニウム、カルシウムを含む制酸薬、スクラルファート、プロベネシドを服薬する場合は、GRNX の投与前 4 時間以内と投与後 2 時間以内の服薬を避けることとした。

また、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、消炎酵素薬、解熱鎮痛薬は GRNX の薬効評価に影響を及ぼすため、発熱時の頓用に限定して併用可能とした。

5. 調査項目および調査時期

1) 患者の背景調査

本治験開始前に生年月日、性別、体重、入院・外来の別、感染症診断名、感染症重症度、基礎疾患・合併症および感染症に及ぼす影響の程度、現病歴、既往歴、アレルギー既往歴、他治験の参加有無、過去の GRNX 投与の有無、GRNX 投与直前の抗菌薬投与の有無、他科・他院の受診内容について調査し、導入基準を照合した。

2) 臨床症状の観察

GRNX 投与前、投与 3 日後、投与 7 日後 (必要に応じて実施)、投与終了時または中止時 (以下、投与終了時) および投与終了 7 日後に、市中肺炎においては、体温、咳嗽、喀痰量・性状、呼吸困難、胸痛、咽頭痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼの有無および程度を、急性気管支炎においては、体温、咳嗽、喀痰量・性状、胸痛、咽頭痛の有無および程度を観察することとした。

3) 細菌学的検査

マイコプラズマ、クラミジアまたはレジオネラ感染が疑われる患者に対しては、GRNX 投与前、投与終了時および投与終了 7 日後に検体 (喀痰または咽頭ぬぐい液など) を採取し、集中検査実施機関において、培養・分離・同定および薬剤感受性検査を行った。

一般細菌の細菌学的検査は GRNX 投与前、投与 3 日後、投与終了時および投与終了 7 日後に起炎菌検査のための検体 (喀痰など) を採取した。原則として各医療機関において、一般細菌の培養・分離・同定および菌数測定を行い、起炎菌および投与後出現菌を確定することとした。なお、治癒・症状改善により検体が得られなくなった場合は細菌学的検査を実施しなくてもよいこととした。

各医療機関にて分離した推定起炎菌および投与後出現菌は集中検査実施機関に送付し、再同定および GRNX と各種抗菌薬の薬剤感受性検査 (MIC) を日本化学療法学会標準法⁷⁾および Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法⁸⁾に準じて行った。

4) マイコプラズマ、クラミジアおよびレジオネラ検査

マイコプラズマ、クラミジアおよびレジオネラ感染の有無を確認するために、血清学的検査 (マイコプラズマ抗体価、クラミジア抗体価およびレジオネラ抗体価) を GRNX 投与前および投与終了 7 日後に必ず実施し、必要

に応じて投与終了時にも実施した。また、PCR 法およびレジオネラ尿中抗原検査を必要に応じて実施した。

5) 臨床検査

GRNX 投与前、投与 3 日後、投与 7 日後 (必要に応じて実施)、投与終了時および投与終了 7 日後に、胸部 X 線撮影、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、白血球分画、血小板数、AST、ALT、 γ -グルタミントランスフェラーゼ (γ -GTP)、ALP、総および直接ビリルビン、乳酸脱水素酵素 (LDH)、BUN、クレアチニン、血清 Na、K、Cl、アミラーゼ、クレアチンキナーゼ (CK)、血糖、CRP、寒冷凝集検査、赤沈、尿糖、尿蛋白、ウロビリノゲン、その他、12 誘導心電図、坐位血圧、脈拍および呼吸数を測定した。動脈血ガス (pH、PaO₂、SaO₂)、尿沈査 (赤血球数、白血球数、円柱) は必要に応じて実施することとし、妊娠検査は可能な限り測定した。また、肺炎例における胸部 X 線所見については、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」⁶⁾ に準じて胸部 X 線陰影点数を判定した。

6) 有害事象

GRNX 投与後から投与終了 7 日後までに新たに発現または悪化した随伴症状、坐位血圧・脈拍数、呼吸数、12 誘導心電図および臨床検査値の異常変動を有害事象として取り扱った。キノロン系抗菌薬で問題となっている有害事象のうち、特に症状を伴う低血糖および高血糖、重度の肝機能異常、症状を伴う血圧低下ならびに投与中止の理由となった有害事象などを重要な有害事象とした。有害事象が発現した場合には、適切な処置を施し万全の策を講ずるとともに患者の協力が得られる範囲内で予後が明らかになるまで追跡調査を行った。

6. 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)」⁶⁾ に従い、「軽症」、「中等度」および「重症」の 3 段階に分別した。

2) 臨床効果

治験責任医師/治験分担医師は、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、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」⁶⁾ の基準を参考として、「有効」、「無効」、「判定不能」の 3 段階で判定した。

3) 細菌学的効果

投与終了時および投与終了 7 日後における投与前後の推定起炎菌の消長より、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」⁶⁾ の微生物学的効果基準に従い、起炎菌別効果を「消失 (推定消失)」、「減少」、「一部消失」、「存続」、「判定不能」の 5 段階で判定し、投与後出現菌別効果を「菌交代現象」、「菌交代症」に判定した。なお、血清抗体価による確定診断を含む混合感染例においては、一方の起炎菌は消失し、他方の菌の消長が確認

できなかった場合には、「一部消失」と判定した。

4) 安全性の評価

治験開始後に出現した有害事象について、症状の種類、発現日、程度、GRNX用量、処置の有無、転帰、転帰確認日およびGRNXとの因果関係を判定した。GRNXとの因果関係が「明らかに関係あり」、「多分関係あり」および「関係あるかもしれない」を副作用として取り扱った。また、有害事象のグレードは、「急性、亜急性毒性のグレード付け基準」を参考に、「1, 2, 3」および「4」の4段階で判定した。

臨床検査項目で異常値がみられた場合は、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」⁹⁾を参考に臨床問題となる検査値の変動を異常変動とし、検査項目、発現日、程度、GRNX用量、処置の有無、転帰、転帰確認日およびGRNXとの因果関係を判定した。GRNXとの因果関係が「明らかに関係あり」、「多分関係あり」および「関係あるかもしれない」を臨床検査値異常として取り扱った。

7. 診断および判定の妥当性の検討、症例の取り扱い

1) 感染症診断名

「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法(案)」⁹⁾に準じ、血清学的診断では、①ペア血清でマイコプラズマ抗体価が4倍以上上昇している場合、単血清でCF抗体価が64倍以上あるいはHA抗体価が320倍以上のものをマイコプラズマ感染症、②ペア血清でクラミジア抗体価が4倍以上上昇している場合、単血清で32倍以上のもの（その他の測定法についてはTable 1を参考に判定）をクラミジア感染症、③ペア血清でレジオネラ抗体価が4倍以上上昇している場合、単血清で256倍以上のものをレジオネラ感染症の確定診断例とした。

また、微生物学的検査での培養陽性例および抗原検出法あるいは遺伝子検出法(PCR法)における陽性例を確定診断例とした。

2) 診断および判定の妥当性

治験責任医師にて判定された診断名および有効性などの判定の妥当性を、医学専門家および治験調整委員からなる症例検討会で症例ごとに検討した。この検討会であげられた疑問点については、治験責任医師に再度問い合わせを行い意見を調整した。なお、症例検討会では実施医療機関名および患者識別コードをブライント化した症例報告書の写し、胸部X線写真および症例一覧表を用い、公正性の維持に努めた。

3) 症例の取り扱い

治験調整委員および医学専門家により各症例の判定・評価の妥当性について検討した。症例検討による疑義事項については、治験責任医師などに、さらに確認したうえで取り扱いを決定した。逸脱症例の取り扱いに関しては、「GCP不遵守」、「対象外疾患」、「選択基準違反」、「除外基準違反」、「中止基準違反」、「用法用量違反」、「併用

薬・併用療法違反」、「観察項目または実施時期・期間の不備」および「その他の治験実施計画書違反」などに区分された。

8. 統計解析

対象疾患に該当し、GRNXの投与が行われたすべての症例による集団を最大の解析対象集団(Full Analysis Set: FAS)とし、FASのうち選択基準を満たし、除外基準や併用禁止薬違反に抵触、GRNXが3日間以上投薬されていない症例や主要評価の判定が行われていないなどの薬効評価に影響を及ぼすと判断された症例を除く集団を治験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set: PPS)とした。また、PPSのうち、投与前の細菌学的検査において起炎菌が確認された症例による集団を細菌学的解析対象集団とした。安全性解析対象集団はGRNXが1回以上投与され、経過観察が行われたすべての症例による集団とした。

有効性の主要解析として、PPSにおける投与終了時の有効率と95%信頼区間を算出した。また、有効性の副次解析として、PPSにおける投与3日後および投与終了7日後の有効率とその95%信頼区間を算出した。細菌学的効果については、細菌学的解析対象集団における投与終了時および投与終了7日後の起炎菌消失率および菌の消長の評価を行った。安全性については、有害事象、副作用および臨床検査値異常の発現率を集計することとした。

II. 結 果

1. 症例構成

症例の構成および各解析対象からの除外理由を示した(Fig. 2)。治験に組入れられGRNXを1回でも服用した144例(市中肺炎105例、急性気管支炎19例および対象外疾患20例)を安全性解析対象集団とした。対象外疾患20例を除く、124例(市中肺炎105例、急性気管支炎19例)をFASとし、さらにこれら20例に加え、治験実施計画書逸脱16例および評価不能6例など計42例を除く102例(市中肺炎89例、急性気管支炎13例)をPPSとした。

細菌学的解析集団はPPS 102例のうち、投与前の起炎菌不明60例を除く42例(市中肺炎37例、急性気管支炎5例)とした。

2. 患者背景

1) 患者背景因子

PPS 102例(市中肺炎89例、急性気管支炎13例)の疾患別の患者背景因子を示した(Table 2)。両疾患とも65歳未満の症例が多く、平均±標準偏差は市中肺炎で43.5±16.5歳、急性気管支炎では50.5±19.4歳であった。感染症重症度では、市中肺炎においては軽症、中等症の割合はほぼ同様であったが、急性気管支炎においては中等症が多かった。基礎疾患・合併症を有する症例は、市中肺炎34例(38.2%)、急性気管支炎8例(61.5%)であっ

Table 1. Diagnostic criteria of infection due to *Chlamydia*

Assay		CF	ELISA (HITAZYME <i>C. pneumoniae</i>)	Micro- IF
Single sera	IgM	≥ 32 titer	ID ≥ 1.10	≥ 16 titer
	IgG		ID ≥ 3.00	≥ 512 titer
	IgA		ID ≥ 3.00	
Paired sera	IgG	More than 4-fold of increase	ID increases by 1.35 or greater	More than 4-fold of increase
	IgA		ID increases by 1.00 or greater	

CF: Complement fixation

ELISA: Enzyme-Linked Immuno Sorbent assay

Micro-IF: Micro immunofluorescence

ID: Index values

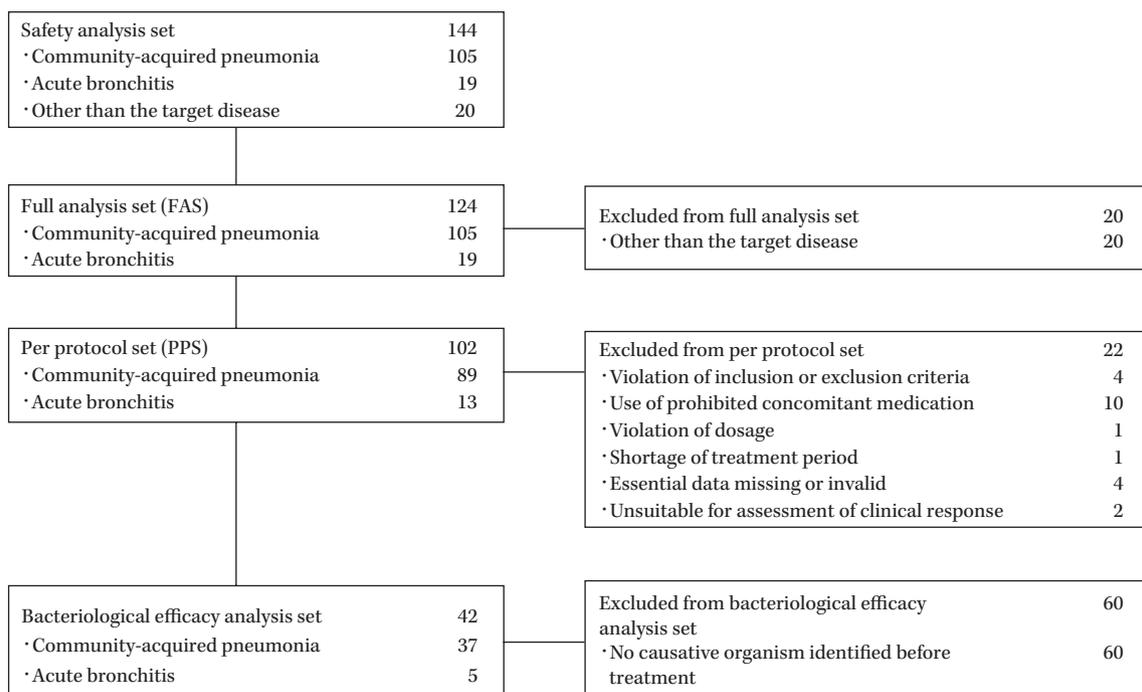


Fig. 2. Patients disposition.

た。GRNX 投与直前に抗菌薬が投与された症例は市中肺炎で 30 例 (33.7%)、急性気管支炎 3 例 (23.1%) であった。

これら症例のうち血清診断などによりマイコプラズマ肺炎 16 例、クラミジア肺炎 11 例が診断され、さらに細菌とマイコプラズマの混合感染肺炎 1 例、細菌とクラミジアの混合感染肺炎 2 例およびマイコプラズマとクラミジアの混合感染肺炎 3 例であった。急性気管支炎例では細菌性 12 例、クラミジア 1 例であった。なお、143 例でレジオネラ血清抗体価が測定されたが陽性例はみられなかった。

2) 起炎菌の分布

細菌学的解析対象集団における起炎菌の構成を示した (Table 3)。市中肺炎では、単独菌感染が 33 例、複数菌感

染は 4 例にみられた。起炎菌別では *H. influenzae* 14 株が最も多く検出され、その内訳は β -lactamase negative ampicillin-susceptible *H. influenzae* (BLNAS) 8 株、 β -lactamase negative ampicillin-resistant *H. influenzae* (BLNAR) 4 株、耐性不明 2 株であった。次いで *S. pneumoniae* 12 株がみられ、その内訳は penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) 3 株、penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) 3 株、penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP) 5 株、耐性不明 1 株であった。その他、*M. pneumoniae* 10 株、*C. pneumoniae* 1 株が検出された。また、複数菌感染の 4 例すべてが 2 菌種感染であり、そのうち 3 例は *S. pneumoniae* と *H. influenzae* の混合感染であった。

急性気管支炎 5 例はすべて単独菌感染であり、*S. pneu-*

Table 2. Background of patients

Item		Community-acquired pneumonia (%)	Acute bronchitis (%)
No. of subjects in analysis		89	13
Diagnosis	Bacterial pneumonia	56 (62.9)	—
	Mycoplasma pneumonia	16 (18.0)	—
	Chlamydia pneumonia	11 (12.4)	—
	Bacterial p. + <i>Mycoplasma p.</i>	1 (1.1)	—
	Bacterial p. + <i>Chlamydia p.</i>	2 (2.2)	—
	<i>Mycoplasma p.</i> + <i>Chlamydia p.</i>	3 (3.4)	—
	Bacterial acute bronchitis	—	12 (92.3)
	Chlamydia acute bronchitis	—	1 (7.7)
Gender	Male	44 (49.4)	6 (46.2)
	Female	45 (50.6)	7 (53.8)
Age (yr)	≥ 18 - < 30	19 (21.3)	3 (23.1)
	≥ 30 - < 40	27 (30.3)	3 (23.1)
	≥ 40 - < 50	11 (12.4)	0 (0.0)
	≥ 50 - < 60	13 (14.6)	0 (0.0)
	≥ 60 - < 70	12 (13.5)	4 (30.8)
	≥ 70 - < 80	6 (6.7)	3 (23.1)
	≥ 80	1 (1.1)	0 (0.0)
	< 65	78 (87.6)	9 (69.2)
≥ 65	11 (12.4)	4 (30.8)	
Body weight (kg)	< 40	0 (0.0)	0 (0.0)
	≥ 40 - < 50	27 (30.3)	3 (23.1)
	≥ 50 - < 60	34 (38.2)	4 (30.8)
	≥ 60 - < 70	19 (21.3)	5 (38.5)
	≥ 70	8 (9.0)	1 (7.7)
	Unknown	1 (1.1)	0 (0.0)
In/Outpatient	Inpatient	1 (1.1)	0 (0.0)
	Outpatient	65 (73.0)	13 (100)
	In/Outpatients	23 (25.8)	0 (0.0)
Severity of infection	Mild	43 (48.3)	5 (38.5)
	Moderate	46 (51.7)	8 (61.5)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
Underlying disease	No	55 (61.8)	5 (38.5)
	Yes	34 (38.2)	8 (61.5)
Antimicrobials in advance	No	59 (66.3)	10 (76.9)
	Yes	30 (33.7)	3 (23.1)
Concomitant Drug	No	12 (13.5)	3 (23.1)
	Yes	77 (86.5)	10 (76.9)

moniae 2 例 (PSSP 1 株, PRSP 1 株), *H. influenzae* 3 例 (BLNAS 2 株, BLNAR 1 株) であった。

3) 起炎菌の感受性分布

市中肺炎において起炎菌と推定された *M. pneumoniae* 10 株の MIC 分布を示した (Table 4)。GRNX の MIC range および MIC₉₀ は 0.008~0.03 μg/mL, 0.03 μg/mL であり, 対照としたキノロン系抗菌薬のなかで最も強い抗菌活性を示し, 耐性株はみられなかった。

また, *C. pneumoniae* 1 株に対する MIC は, GRNX ≤ 0.004 μg/mL, sparfloxacin (SPFX), clarithromycin (CAM) および minocycline (MINO) 0.03 μg/mL, tosu-floxacin (TFLX) 0.12 μg/mL, levofloxacin (LVFX) 0.25 μg/mL であり, GRNX で最も低い MIC が示され

た。

3. 有効性の評価

1) 臨床効果

(1) 疾患別臨床効果 (有効率)

PPS における投与終了時の臨床効果 (有効率) を示した (Table 5)。市中肺炎全体の有効率は 98.9% (88/89) であった。その内訳は細菌性肺炎 100% (56/56), マイコプラズマ肺炎 100% (16/16), クラミジア肺炎 90.9% (10/11), 細菌とマイコプラズマの混合感染肺炎 1/1, 細菌とクラミジアの混合感染肺炎 2/2 およびマイコプラズマとクラミジアの混合感染肺炎 3/3 であった。なお, マイコプラズマとクラミジアの混合感染肺炎 3 例は表中 (Table 5) では重複集計として示したが, 解析上はマイコプ

Table 3. Causative organism before treatment

Causative organism			Diagnosis	
			CAP *	AB **
Causative organism			37	5
Monomicrobial infection	Gram-positive, Aerobic	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	2	1
		<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	3	0
		<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	4	1
		Subtotal	9	2
	Gram-negative, Aerobic	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	0
		<i>K. pneumoniae</i>	1	0
		<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	8	2
		<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	2	1
		<i>H. influenzae</i> (resistance unknown)	1	0
	Subtotal	13	3	
	<i>M. pneumoniae</i>		10	0
<i>C. pneumoniae</i>		1	0	
Total		33	5	
Polymicrobial infection	<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>		3	0
	<i>M. (B.) catarrhalis</i> + <i>P.aeruginosa</i>		1	0
	Total		4	0

*: Community-acquired pneumonia

**: Acute bronchitis

Table 4. Sensitivity distribution of *M. pneumoniae* isolated from subjects with CAP

Drug	Number of strains	MIC ($\mu\text{g/mL}$)																MIC ₉₀	
		≤ 0.00012	0.00025	0.0005	0.001	0.002	0.004	0.008	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4		≥ 4
GRNX	10	3	2	5	0.03
Cumulative %		0	0	0	0	0	0	30.0	50.0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
LVFX	10	3	7	0.5
Cumulative %		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	30.0	100	100	100	100	100	
TFLX	10	1	2	6	1	0.25
Cumulative %		0	0	0	0	0	0	0	0	0	10.0	30.0	90.0	100	100	100	100	100	
SPFX	10	1	.	1	7	1	0.06	
Cumulative %		0	0	0	0	0	0	10.0	10.0	20.0	90.0	100	100	100	100	100	100	100	
CAM	10	.	.	4	1	3	2	0.004	
Cumulative %		0	0	40.0	50.0	80.0	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	
MINO	10	1	4	4	1	.	.	0.5	
Cumulative %		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10.0	50.0	90.0	100	100	100	100	

GRNX: garenoxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, SPFX: sparfloxacin, CAM: clarithromycin, MINO: minocycline

ラズマ肺炎（混合感染を含む）とした。急性気管支炎全体の有効率は 100%（13/13）であった。そのうち細菌性急性気管支炎 100%（12/12）、クラミジア急性気管支炎 1/1 であった。

投与 3 日後の臨床効果（有効率）は、市中肺炎全体で 64.4%（56/87）、急性気管支炎全体で 53.8%（7/13）であった。このうち細菌性肺炎 66.7%（36/54）、マイコプラズマ

肺炎 75.0%（12/16）、クラミジア肺炎 36.4%（4/11）、これらの混合感染例の肺炎では 6 例中 4 例がすでに有効であった。急性気管支炎全体の有効率は 53.8%（7/13）であり、そのうち細菌性急性気管支炎 50.0%（6/12）、クラミジア急性気管支炎 1/1 であった。

投与終了 7 日後の臨床効果（有効率）を示した（Table 6）。市中肺炎全体の有効率は 97.7%（85/87）であった。

Table 5. Clinical efficacy at the end of treatment

Diagnosis	Number of subjects	Efficacy		Efficacy rate** (%)	95% CI***
		Effective	Poor		
Total	102	101	1	99.0	94.7-100
Community-acquired pneumonia	89	88	1	98.9	93.9-100
Mycoplasma pneumonia (included mixture infection)	20	20	0	100	83.2-100
Mycoplasma pneumonia	16	16	0	100	79.4-100
Bacterial pneumonia + Mycoplasma pneumonia	1	1	0	[1/1]	
Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia *	3	3	0	[3/3]	
Chlamydia pneumonia (included mixture infection)	16	15	1	93.8	69.8-99.8
Chlamydia pneumonia	11	10	1	90.9	58.7-99.8
Bacterial pneumonia + Chlamydia pneumonia	2	2	0	[2/2]	
Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia *	3	3	0	[3/3]	
Bacterial pneumonia	56	56	0	100	93.6-100
Acute bronchitis	13	13	0	100	75.3-100
Chlamydia acute bronchitis	1	1	0	[1/1]	
Bacterial acute bronchitis	12	12	0	100	73.5-100

* 3 subjects of the mixture infections (Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia) were same. These subjects were counted as Mycoplasma pneumonia (containing mixture infection).

** Efficacy rate (%) = number of "effective" / number of subjects × 100

*** CI: Confidence interval

Table 6. Clinical efficacy at the 7th day after treatment completion

Diagnosis	Number of subjects	Efficacy			Efficacy rate** (%)	95% CI***
		Effective	Poor	Unknown		
Total	102	97	2	3	98.0	92.9-99.8
Community-acquired pneumonia	89	85	2	2	97.7	91.9-99.7
Mycoplasma pneumonia (included mixture infection)	20	20	0	0	100	83.2-100
Mycoplasma pneumonia	16	16	0	0	100	79.4-100
Bacterial pneumonia + Mycoplasma pneumonia	1	1	0	0	[1/1]	
Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia *	3	3	0	0	[3/3]	
Chlamydia pneumonia (included mixture infection)	16	15	1	0	93.8	69.8-99.8
Chlamydia pneumonia	11	10	1	0	90.9	58.7-99.8
Bacterial pneumonia + Chlamydia pneumonia	2	2	0	0	[2/2]	
Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia *	3	3	0	0	[3/3]	
Bacterial pneumonia	56	53	1	2	98.1	90.1-100
Acute bronchitis	13	12	0	1	100	73.5-100
Chlamydia acute bronchitis	1	1	0	0	[1/1]	
Bacterial acute bronchitis	12	11	0	1	100	71.5-100

* 3 subjects of the mixture infections (Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia) were same. These subjects were counted as Mycoplasma pneumonia (containing mixture infection).

** Efficacy rate (%) = number of "effective" / number of "effective and Poor" × 100

*** CI: Confidence interval

その内訳は細菌性肺炎 98.1% (53/54), マイコプラズマ肺炎 100% (16/16), クラミジア肺炎 90.9% (10/11), これらの混合感染例では 6 例すべて有効であった。なお, 起炎菌として *M. (B.) catarrhalis* が検出された細菌性肺炎 1 例は投与終了時「有効」であったが, 投与終了 7~8 日後に臨床症状の増悪がみられたため無効と判定され

た。急性気管支炎全体の有効率は 100% (12/12) であり, その内訳は細菌性急性気管支炎 100% (11/11), クラミジア急性気管支炎 1/1 であった。

(2) 投与終了時の起炎菌別の臨床効果

細菌学的解析対象集団における投与終了時の起炎菌別の臨床効果を疾患別に示した (Tables 7, 8)。市中肺炎に

Table 7. Clinical efficacy classified by causative organism at the end of treatment (CAP)

Causative organism		Number of subjects	Efficacy		Efficacy rate * (%)	
			Effective	Poor		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	2	2	0	[2/2]
		<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	3	3	0	[3/3]
		<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	4	4	0	[4/4]
		Subtotal	9	9	0	[9/9]
	GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	1	1	0	[1/1]
		<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	[1/1]
		<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	8	8	0	[8/8]
		<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	2	2	0	[2/2]
		<i>H. influenzae</i> (unknown resistance)	1	1	0	[1/1]
	Subtotal	13	13	0	100	
		<i>M. pneumoniae</i>	10	10	0	100
	<i>C. pneumoniae</i>	1	1	0	[1/1]	
Polymicrobial infection	Two organisms	4	4	0	[4/4]	
	Subtotal	4	4	0	[4/4]	
Total		37	37	0	100	

* Efficacy rate (%) = number of "effective" / number of "effective and poor" × 100

Table 8. Clinical efficacy classified by causative organism at the end of treatment (AB)

Causative organism		Number of subjects	Efficacy		Efficacy rate * (%)	
			Effective	Poor		
Monomicrobial infection	GPB	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	1	1	0	1/1
		<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	1	1	0	1/1
		Subtotal	2	2	0	2/2
	GNB	<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	2	2	0	2/2
		<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	1	1	0	1/1
		Subtotal	3	3	0	3/3
Total		5	5	0	5/5	

* Efficacy rate = number of "effective" / number of "effective and poor"

における投与終了時の起炎菌別臨床効果は、PRSPやBLNARなどの耐性菌による単独感染および複数菌感染4例を含む37例すべてにおいて有効であった。急性気管支炎は全例単独菌感染であり、PRSP1例を含めすべて有効であった。

2) 細菌学的効果および菌消失率

投与終了時の細菌学的効果(菌消失率)を示した(Table 9)。菌消失率はマイコプラズマ肺炎単独で100%(6/6)、細菌性肺炎95.5%(21/22)であった。「一部消失」と判定された6例は、血清抗体価による確定診断を含む混合感染例において、一方の起炎菌のみの消失が確認できた5例と、*M. (B.) catarrhalis*と*Pseudomonas aeruginosa*の複数菌感染例で終了時に*P. aeruginosa*が存続した細菌性肺炎1例であった。その結果、市中肺炎全体では81.8%(27/33)であった。なお、急性気管支炎の菌消失率は5/5であった。

細菌学的効果(菌の消長)を疾患別に示した(Tables 10, 11)。菌の消失率は市中肺炎で97.3%(36/37株)であり、その内訳は*M. pneumoniae*8株、PRSP5株、PISP3株およびBLNAR4株を含む36株が消失し、*P. aeruginosa*1株(GRNXのMICは2μg/mL)が存続であった。急性気管支炎においては、*S. pneumoniae*2株、*H. influenzae*3株がすべて消失した。

投与終了7日後の菌消失率は、市中肺炎全体で81.3%(26/32)、急性気管支炎で5/5で、再燃した症例は細菌性肺炎の1例であった。血清抗体価による確定診断を含む混合感染6例での菌消失率は、投与終了時と同様であった。また、投与終了7日後の細菌学的効果(菌の消長)は、市中肺炎全体の菌消失率が97.2%(35/36)で、*M. (B.) catarrhalis*1株が再出現し存続と判定された(GRNXのMICは≤0.06μg/mL)。なお、急性気管支炎ではすべて消失した。

Table 9. Bacteriological prognosis at the end of treatment

Diagnosis	Number of Subjects	Bacteriological effect					Eradication rate** (%)	95% CI***
		Eradication	Decrease	Partially eradication	Persistence	Unkown		
Total	42	32	0	6	0	4	84.2	68.7-94.0
Community-acquired pneumonia	37	27	0	6	0	4	81.8	64.5-93.0
Mycoplasma pneumonia (included mixture infection)	11	6	0	3	0	2	[6/9]	29.9-92.5
Mycoplasma pneumonia	7	6	0	0	0	1	[6/6]	54.1-100
Bacterial pneumonia + Mycoplasma pneumonia	1	0	0	1	0	0	[0/1]	
Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia *	3	0	0	2	0	1	[0/2]	
Chlamydia pneumonia (included mixture infection)	6	0	0	4	0	2	[0/4]	
Chlamydia pneumonia	1	0	0	0	0	1	—	
Bacterial pneumonia + Chlamydia pneumonia	2	0	0	2	0	0	[0/2]	
Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia *	3	0	0	2	0	1	[0/2]	
Bacterial pneumonia	23	21	0	1	0	1	95.5	77.2-99.9
Acute bronchitis	5	5	0	0	0	0	[5/5]	
Bacterial acute bronchitis	5	5	0	0	0	0	[5/5]	

* 3 subjects of the mixture infections (Mycoplasma pneumonia + Chlamydia pneumonia) were same. These subjects were counted as Mycoplasma pneumonia (containing mixture infection).

** Eradication rate (%) = number of "eradication"/number of "eradication, decrease, partially eradication, persistence" × 100

*** CI: Confidence interval

4. 安全性の評価

安全性解析対象集団 144 例のうち死亡例はなかった。重篤な有害事象は 6 例、6 件発現した。そのうち副作用として発疹が 1 例、1 件にみられグレード 2 であった。重要な有害事象は 4 例、8 件発現し、そのうち副作用は同一症例で発現した ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加、血中 ALT 増加および尿中ブドウ糖陽性による中止 1 例、5 件および血圧低下 1 例、1 件であった。副作用および臨床検査値異常の詳細を示した (Tables 12 A, B)。発現率が 3% 以上の副作用および臨床検査値異常は下痢 3.5% (5/144)、ALT 増加 10.5% (15/143)、AST 増加 5.6% (8/143)、 γ -GTP 増加 4.9% (7/142)、血中アミラーゼ増加 4.2% (6/142)、好酸球数増多 3.5% (5/143) ならびに尿中蛋白陽性 3.5% (5/143) であった。器官別大分類での主な副作用および臨床検査値異常の発現例数は肝胆道系検査 36 例、血液学的検査 (血液型検査を含む) 11 例、腎尿路系検査および尿検査 10 例および胃腸障害 8 例であった。これらはすべてグレード 2 以下であった。

血圧低下の 1 例 (グレード 2) では GRNX 内服約 30 分後に浮動性めまいが発現した。血圧低下は高血圧の治療薬である降圧薬 (コバシル) と GRNX との相互作用と考え、因果関係を「関係あるかもしれない」と判定された。別途、循環器系の専門家に本試験全例の血圧・脈拍

数・呼吸数の変動を検討いただいた結果、本症例における血圧の変動は軽度 (GRNX 投与前 154/73 mmHg→投与 3 日後 126/65 mmHg) であり、治験開始時の血圧値を除き、治験開始以前から投与終了時まで血圧値は変動がみられなかったことから、本事象は白衣現象による影響も考慮されると判断された。

また、心電図の異常変動として「心電図 QT 延長」が 144 例中 1 例、1 件に発現し、グレード 2 で GRNX との因果関係は「関係ないらしい」と判定された (QTc = 481.8 msec, Δ QTc = 55.4 msec)。心電図所見検討者により、器質的心筋障害を有する患者では重篤な呼吸不全に伴い心不全が顕在化あるいは増悪することは日常的にみられることであり、本症例は治験開始前の心電図から器質的心筋障害を有していたことが推察され、肺炎の増悪に伴い心不全が顕在化したと考えられることから、GRNX に特異的な有害事象とは判断されなかった。

III. 考 察

近年、呼吸器感染症の治療に繁用されている β -ラクタム系、マクロライド系などの抗菌薬に対する耐性菌の増加、特にグラム陽性菌の耐性化が増加しつつある¹⁰⁾。中でも、PRSP は深刻な問題で β -ラクタム系、マクロライド系およびテトラサイクリン系抗菌薬など複数の抗菌薬に耐性を示す多剤耐性化が進みつつあり、呼吸器感染症の

Table 10. Bacteriological prognosis at the end of treatment (CAP)

Causative organism	Number of strains	Bacteriological effect			Eradication rate * (%)	95% CI **	
		Eradication	Persistence	Unknown			
GPB	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	3	3	0	0	[3/3]	
	<i>S. pneumoniae</i> (PISP)	3	3	0	0	[3/3]	
	<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	5	5	0	0	[5/5]	
	<i>S. pneumoniae</i> (unknown resistance)	1	1	0	0	[1/1]	
	Subtotal	12	12	0	0	100	73.5-100
GNB	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	2	0	0	[2/2]	
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1	0	0	[1/1]	
	<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	8	7	0	1	[7/7]	59.0-100
	<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	4	4	0	0	[4/4]	
	<i>H. influenzae</i> (unknown resistance)	2	2	0	0	[2/2]	
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0	1	0	[0/1]	
	Subtotal	18	16	1	1	94.1	71.3-99.9
	<i>M. pneumoniae</i>	10	8	0	2	[8/8]	63.1-100
	<i>C. pneumoniae</i>	1	0	0	1	—	—
	Total	41	36	1	4	97.3	85.8-99.9

* Eradication rate (%) = number of "eradication"/number of "eradication + persistence" × 100

** CI: Confidence interval

Table 11. Bacteriological prognosis at the end of treatment (AB)

Causative organism	Number of strains	Bacteriological effect			Eradication rate *	
		Eradication	Persistence	Unknown		
GPB	<i>S. pneumoniae</i> (PSSP)	1	1	0	0	1/1
	<i>S. pneumoniae</i> (PRSP)	1	1	0	0	1/1
	Subtotal	2	2	0	0	2/2
GNB	<i>H. influenzae</i> (BLNAS)	2	2	0	0	2/2
	<i>H. influenzae</i> (BLNAR)	1	1	0	0	1/1
	Subtotal	3	3	0	0	3/3
	Total	5	5	0	0	5/5

* Eradication rate = number of "eradication"/number of "eradication + persistence"

治療に少なからず危惧を投げ掛けている^{11,12)}。また、グラム陰性菌においても、従来の *H. influenzae* や *M. (B.) catarrhalis* などの β -ラクタマーゼ産生菌だけでなく、BLNAR の増加も浮上しつつある¹³⁾。一方、市中肺炎の起炎微生物として 10~20% 程度関与する *M. pneumoniae* や *C. pneumoniae* などに対しては^{14~16)}、 β -ラクタム系抗菌薬の活性はなく、一般の医療レベルにおいても、初期治療における適切な抗菌薬の選択に悩むことが少くない。

既存のフルオロキノロン系抗菌薬はグラム陽性菌に対する抗菌活性は改善されつつあるものの、耐性菌や中等症以上の感染症に対して、十分対応できる薬物動態は必ずしも得られていない。また、これらフルオロキノロン系抗菌薬の安全性に関しては、中枢神経系症状、光線過敏反応、QTc 延長、肝毒性、血糖値異常などの副作用、幼若動物における関節障害、非ステロイド性抗炎症薬と

の相互作用などが懸念されている。GRNX はこれら既存のフルオロキノロン系抗菌薬が有する問題点を解決することを目標として開発されたいわゆる 6 位のフッ素を除去したデスフルオロキノロン系抗菌薬である。

本試験は、上記の GRNX の特徴を背景に、本薬の呼吸器系における一般細菌も含む非定型微生物による感染、いわゆる市中肺炎や急性気管支炎に対する有効性と安全性を検索する目的で企画されたものである。

主要評価項目である投与終了時の有効率は市中肺炎全体で 98.9% (88/89)、うち細菌性肺炎 100% (56/56)、マイコプラズマ肺炎 100% (16/16)、クラミジア肺炎 90.9% (10/11) であり、これらの混合感染を含めた例でも 97.0% (32/33) と単独感染に劣ることがない高い有効率が示された。さらに、投与終了 7 日後では起炎菌として *M. (B.) catarrhalis* が検出された細菌性肺炎の 1 例で再発・再燃がみられたのみであり、投与終了 7 日後の有効率は投与

Table 12 A. Incidence of drug-induced adverse events

SOC, HLGT	Number of subjects for safety assessment	Incidence (%) *
PT		
Metabolic and nutritional disorder		
Anorexia	144	2 (1.4)
Nervous system disorder		
Dizziness	144	2 (1.4)
Headache	144	2 (1.4)
Hypogeusia	144	1 (0.7)
Subtotal	144	5 (3.5)
Eye disorder		
Eyelid edema	144	1 (0.7)
Gastrointestinal disorder		
Abdominal distension	144	2 (1.4)
Cheilitis	144	1 (0.7)
Diarrhea	144	5 (3.5)
Nausea	144	1 (0.7)
Stomatitis	144	1 (0.7)
Subtotal	144	8 (5.6)
Skin and subcutaneous tissue disorder		
Eczem	144	2 (1.4)
Rush	144	2 (1.4)
Subtotal	144	4 (2.8)
General disorder and administration site		
Feeling abnormal	144	1 (0.7)
Feeling hot	144	1 (0.7)
Malaise	144	1 (0.7)
Thirst	144	1 (0.7)
Subtotal	144	3 (2.1)

* Number of subjects experienced adverse event (Incidence %)

Incidence (%) = Number of subjects experienced adverse event/Number of subjects for safety assessment × 100

終了時とはほぼ同様であった。肺炎マイコプラズマおよび肺炎クラミジアの適応を有する gatifloxacin (GFLX) および moxifloxacin (MFLX) の国内臨床試験における有効率は、GFLX でマイコプラズマ肺炎(混合感染を含む) 100% (26/26), クラミジア肺炎 4/4 で、MFLX でマイコプラズマ肺炎 97.1% (33/34), クラミジア肺炎 2/2 であり、GRNX と同様の有効率が報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。

また、急性気管支炎においては、13例(細菌性急性気管支炎 12例, クラミジア急性気管支炎 1例)の投与終了時の有効率は 100% (13/13) で、投与終了7日後においても同様であった。

投与終了時の細菌学的効果(菌の消長)では、市中肺炎で 97.3% (36/37), 急性気管支炎では 5/5 とすべて消失し、投与終了7日後においても同様であり、再発の少ないことを窺わせた。*M. pneumoniae* 10株に対する GRNX の MIC range および MIC₉₀ は、それぞれ 0.008~0.03 μg/

mL および 0.03 μg/mL, *C. pneumoniae* 1株の MIC は ≤ 0.004 μg/mL と他のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ強い抗菌活性を示した。また、PRSP 6株, PISP 3株および BLNAR 5株を含む一般細菌 35株においても、MIC range および MIC₉₀ はそれぞれ ≤ 0.025~0.1 μg/mL および 0.05 μg/mL であった。

急性気管支炎の多くはウイルス感染に起因するとされているが、高齢者や基礎疾患を有するハイリスク群では、*S. pneumoniae* や *H. influenzae* などの細菌により急性気管支炎から肺炎に進展することもあり、細菌感染の兆候がみられた場合には抗菌薬の使用が推奨されている²⁰⁾。本試験では細菌性急性気管支炎 12例およびクラミジア急性気管支炎 1例の投与終了時および投与終了7日後の臨床効果はすべて有効であり、肺炎などさらに進展した感染症がみられなかったことから、高齢者や基礎疾患を有するハイリスク群の治療にも期待される。

Table 12 B. Incidence of drug-induced adverse events

SOC, HLG1	PT	Number of subjects for safety assessment	Incidence (%) *
Investigation			
Cardiac and vascular investigation (excl. enzyme tests)			
	Blood pressure decreased	144	1 (0.7)
Enzyme investigation			
	Blood creatine phosphokinase increased	140	1 (0.7)
	Blood alkaline phosphatase increased	143	4 (2.8)
Gastrointestinal investigation			
	Blood amylase increased	142	6 (4.2)
Haematology investigation (incl. blood group)			
	Eosinophil count increased	143	5 (3.5)
	Neutrophil count decreased	82	1 (1.2)
	White blood cell count decreased	143	2 (1.4)
	Platelet count increased	143	1 (0.7)
	Neutrophil percentage decreased	56	1 (1.8)
	Lymphocyte morphology abnormal	143	1 (0.7)
Hepatobiliary investigation			
	Alanine aminotransferase increased	143	15 (10.5)
	Aspartate aminotransferase increased	143	8 (5.6)
	Bilirubin conjugated increased	140	2 (1.4)
	Blood bilirubin increased	143	3 (2.1)
	Gamma-glutamyltransferase increased	142	7 (4.9)
	Urobilin urine present	143	1 (0.7)
Metabolic, nutritional and blood gas investigation			
	Blood glucose decreased	140	1 (0.7)
	Blood glucose increased	140	2 (1.4)
Renal and urinary tract investigations and urinalysis			
	Blood creatinine increased	143	4 (2.8)
	Glucose urine present	143	1 (0.7)
	Protein urine present	143	5 (3.5)
Water, electrolyte and mineral investigation			
	Blood potassium increased	142	4 (2.8)
Total incidence cases		144	55 (38.2)

* Number of subjects experienced adverse event (Incidence %)

Incidence (%) = Number of subjects experienced adverse event/Number of subjects for safety assessment × 100

また、本試験では、GRNX 投与前 7 日以内に他の抗菌薬が投与された市中肺炎 30 例および急性気管支炎 3 例においては、その抗菌薬の 63.6% が経口セフェム系およびマクロライド系抗菌薬であり、いずれも無効であった症例である。これらに GRNX が投与され、その臨床効果はいずれも有効であった。すなわち、経口セフェム系およびマクロライド系抗菌薬が無効の症例に対する GRNX の有用性が示唆されたものと解される。

既存のフルオロキノロン系抗菌薬の常用量における薬物動態に比し、GRNX 400 mg 1 日 1 回投与は、①本試験で分離された *M. pneumoniae* や *C. pneumoniae* の MIC に

基づく fAUC/MIC は、700 以上と十分に有用性を示す値であったこと、② GRNX のヒト好中球および培養細胞 (HeLa229) における細胞内移行性は、いずれも LVFX や GFLX より高いこと、③外国での組織移行性の検討から 400 mg 投与における最高肺実質濃度 (平均 10.10 $\mu\text{g/g}$)、最高粘膜内層液濃度 (平均 6.15 $\mu\text{g/mL}$) および最高肺胞マクロファージ濃度 (平均 70.75 $\mu\text{g/mL}$) は、本試験で分離された *M. pneumoniae* の MIC₉₀ を十分上回り持続していることなどから²¹⁾、GRNX のマイコプラズマ肺炎やクラミジア肺炎に対する有用性を示唆するものであった。

安全性に関しては、死亡例の発現はなく、重篤な有害事象が6例、6件発現し、そのうち副作用と判定された事象は、発疹の1例、1件(グレード2)であった。また、比較的高頻度に発現がみられた副作用および臨床検査値異常は、ALT増加10.5%(15/143)、AST増加5.6%(8/143)および血中ブドウ糖増加1.4%(2/140)であった。これらはすべてグレード2以下のものであり、特に臨床的に問題となる有害事象とは考えられなかった。外国での注射薬の試験で確認された血圧低下については、本試験では1例、1件発現し、GRNXとの因果関係は「関係あるかもしれない」と判定された。

また、フルオロキノロン系抗菌薬のクラスエフェクトである「QTc延長」および「低血糖」については、主治医による心電図異常変動として「心電図QT延長」が1例、1件に発現し、GRNXとの因果関係は「関係ないらしい」と判定された。心電図所見検討者により、試験開始前の心電図からすでに器質的心筋障害を有しており、肺炎の増悪に伴い心不全が顕在化したものと考えられ、GRNXに特異的な有害事象とは判断されなかった。また、「低血糖症」が1例、1件発現し、GRNXとの因果関係は「関係なし」と判定された。本症例は投与終了6日後に血糖値が66 mg/dLと低下したこと、インスリンを自己調整し摂取していたことおよび入浴後の脱水状態であったことなどから、GRNXに特異的な有害事象とは判断されなかったものである。その他、臨床検査値異常と判断されたものでは、血中ブドウ糖減少が1例、1件、血中ブドウ糖増加が2例、2件で、発現時期は血糖低下例で投与6日目、血糖上昇例の2例は投与終了7日後であったが、いずれも症状を伴わずグレード2以下であることから、GRNX投与によるリスクとは思われなかった。

以上のとおり、本試験においてはフルオロキノロン系抗菌薬のクラスエフェクトとしての肝酵素、QTc延長および血糖異常などについては特に重篤な例はみられず、また、光毒性および関節毒性もみられなかった。

以上総括すると、本試験の混合感染例を含むマイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎、細菌性急性気管支炎ならびにクラミジア急性気管支炎に対するGRNX 400 mg 1日1回最長10日間投与の優れた有効性は、GRNXの呼吸器感染症の主要起炎菌および*M. pneumoniae*や*C. pneumoniae*に対する強い抗菌活性と、GRNXの優れた薬物動態および細胞内移行性などを反映したものであり、他のフルオロキノロン系抗菌薬のクラスエフェクトに関しても、特に問題となる点は見出されなかった。また、近年、マイコプラズマ肺炎の第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬に耐性を示す「マクロライド耐性*M. pneumoniae*」が報告されているが^{22, 23)}、GRNXはこの耐性株に対しても強い抗菌活性を保持しており²⁴⁾、本試験での臨床成績も併せ、「マクロライド耐性*M. pneumoniae*」への有用性も期待できよう。

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。

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, 医療法人 溪仁会手稲溪仁会クリニック(呼吸器科) 小場弘之, 医療法人社団 杏友会リバーサイド内科循環器科クリニック(内科・循環器科) 竹田文彦, 国立大学法人 山形大学医学部附属病院(第一内科) 佐田 誠, 財団法人 三友堂病院(内科) 池田英樹, 医療法人社団 威風会栗山中央病院(内科) 石津谷義昭, 医療法人社団 圭春会小張総合クリニック(総合内科) 北條史彦, 埼玉医科大学病院(感染症科・感染制御科) 前崎繁文, 国家公務員共済組合連合会三宿病院(呼吸器科) 中森祥隆, 杏林大学医学部附属病院(第一内科) 後藤 元, 医療法人社団 拓明会エム・クリニック(呼吸器科) 松岡緑郎, 神奈川県立循環器呼吸器病センター(呼吸器科) 綿貫祐司, 横浜市立港湾病院(内科) 池田大忠, 医療法人社団 三思会とうめい厚木クリニック(呼吸器科) 杉山茂樹, 新潟市社会事業協会信楽園病院(内科) 青木信樹, 金沢医科大学病院(呼吸器内科) 梅博久, 袋井市立袋井市民病院(内科) 源馬 均, 藤枝市立総合病院(呼吸器内科) 田村亨治, 愛知県厚生農業協同組合連合会安城更生病院(呼吸器科) 渡邊 篤, 豊橋市民病院(呼吸器内科) 権田秀雄, 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, 医療法人 中浜医院(呼吸器科) 中浜 力, 独立行政法人 労働者健康福祉機構和歌山労災病院(呼吸器内科) 細隆信, 川崎医科大学附属病院(呼吸器内科) 二木芳人, 川崎医学振興財団川崎病院(内科) 沖本二郎, 財団法人 倉敷中央病院(呼吸器内科) 石田 直, 県立広島病院(呼吸器内科) 桑原正雄, 国家公務員共済組合連合会呉共済病院(呼吸器科) 塩田雄太郎, 特定医療法人 紅十字会総合病院三愛(呼吸器内科) 丸山敬一, 広島アレルギー呼吸器クリニック(アレルギー科) 保澤総一郎, 医療法人 安田内科医院(内科) 安田英己, 田坂内科小児科医院(内科) 田坂佳千, 医療法人 中西内科(内科) 中西重清, 高橋内科・呼吸器科(内科・呼吸器科) 高橋淳, 三豊総合病院(呼吸器科) 山地康文, 独立行政法人 国立病院機構高知病院(呼吸器科) 大串文隆, 医療法人 愛風会さく病院(内科) 高木宏治, 北九州市立八幡病院(内科) 橋口浩二, 株式会社麻生飯塚病院(呼吸器内科) 山本英彦, 医療法人 原土井病院(内科) 池松秀之, 医療法人 平田内科胃腸科クリニック(内科) 平田泰彦, 小堀ビル内科クリニック(内科) 池松 渉, 二宮内科小児科医院(内科) 二宮紀郎, 添島内科医院(内科) 添島國統, 医療法人 辻内科クリニック(内科) 辻 裕二, 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, 健康保険諫早総合病院(内科) 井上祐一, 琉球大学医学部附属病院(第一内科) 比嘉 太,

北部地区医師会病院 (内科) 照屋 諭, 医療法人 和の
会与那原中央病院 (内科) 伊志嶺朝彦, 医療法人 禄寿
会小禄病院 (内科) 大山泰一 (治験実施時の所属による)

文 献

- 1) Hayashi K, Takahata M, Kawamura Y, Todo Y: Synthesis, antibacterial activity, and toxicity of 7-(isoidolin-5-yl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. Discovery of the novel des-F (6)-quinolone antibacterial agent garenoxacin (T-3811 or BMS-284756). *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 903-13
- 2) Takahata M, Mitsuyama J, Yamashiro Y, Yonezawa M, Araki H, Todo Y, et al: In vitro and in vivo antimicrobial activities of T-3811 ME, a novel des-F (6)-quinolone. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1077-84
- 3) Fung-Tomc J C, Minassian B, Kolek B, Huczko E, Aleksunes L, Stickle T, et al: Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro (6) quinolone, BMS-284756. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3351-6
- 4) Morosini M I, Loza E, del Campo R, Almaraz F, Baquero F, Canton R: Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* in Spain: Activities of garenoxacin against clinical isolates including strains with altered topoisomerases. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2692-5
- 5) Zhao X, Eisner W, Perl-Rosenthal N, Kreiswirth B, Drilica K: Mutant prevention concentration of garenoxacin (BMS-284756) for ciprofloxacin-susceptible or -resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1023-7
- 6) 日本化学療法学会抗菌薬臨床評価法制定委員会呼吸器系委員会報告: 呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)。日化療会誌 1997; 45: 763-78
- 7) 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
- 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; 39: 687-9
- 10) 6 節 呼吸器疾患, 73 章 肺炎/肺炎球菌性肺炎。福島雅典 総監修, メルクマニュアル, 第 17 版, 日本語版, 日経 BP 社, 東京, 1999
- 11) 宮下修行, 深野浩史, 松島敏春: 市中肺炎の診断。薬局 2004; 55: 11-9
- 12) 朝野和典: 耐性菌抑制のためのキノロン薬, テリスロマイシンの投与適応。治療 2005; 87 (Suppl): 1283-6
- 13) 古西 満, 善本英一郎, 三笠桂一: I. 呼吸器感染症のガイドライン: 1) 日本のガイドライン, 3. 日本呼吸器学会成人気道感染症診療の基本的考え方。日本胸部臨床 2004; 63 (Suppl): S16-21
- 14) Ishida T, Hashimoto T, Arita M, Ito I, Osawa M: Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a 3-year prospective study in Japan. *Chest* 1998; 114: 1588-93
- 15) Miyashita N, Fukano H, Niki Y, Matsushima T, Okimoto N: Etiology of community-acquired pneumonia requiring hospitalization in Japan. *Chest* 2000; 119: 1295-6
- 16) Miyashita N, Saito A, Kohno S, Oizumi K, Yamaguchi K, Watanabe A, et al: Community-acquired *Chlamydia pneumoniae* pneumonia in Japan: a prospective multicenter community-acquired pneumonia study. *Intern Med* 2002; 41: 943-9
- 17) 斎藤 篤: Gatifloxacin の内科領域における臨床評価。日化療会誌 2002; 50: 646-73
- 18) 小林宏行, 青木信樹, 二木芳人, 渡辺 彰, 河合 伸, 小田切繁樹, 他: 市中肺炎に対する levofloxacin を対照薬とした BAY12-8039 (moxifloxacin) 第 III 相二重盲検比較試験。日化療会誌 2005; 53 (Suppl 3): 27-46
- 19) 小林宏行, 青木信樹, 二木芳人, 渡辺 彰, 河合 伸, 小田切繁樹, 他: 呼吸器感染症に対する BAY12-8039 (moxifloxacin) の第 III 相臨床試験。日化療会誌 2005; 53 (Suppl 3): 47-59
- 20) 日本呼吸器学会呼吸器感染症に関するガイドライン作成委員会 編: 「呼吸器感染症に関するガイドライン」成人気道感染症診療の基本的考え方。日本呼吸器学会, 東京, 2003
- 21) 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
- 22) Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, Ohya H, Yamazaki T, Ouchi K, et al: Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 4624-30
- 23) Suzuki S, Yamazaki T, Narita M, Okazaki N, Suzuki I, Andoh T, et al: Clinical evaluation of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 709-12
- 24) Yamazaki T, Sasaki T, Takahata M: Activity of garenoxacin against macrolide-susceptible and resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2278-9

Clinical phase III study of oral garenoxacin in patients with community-acquired acute respiratory infection

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

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

²⁾ Department of Respiratory Medicine, Division of Cancer Control, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
(Present: Research Division for Development of Anti-Infective Agents, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University)

³⁾ Department of Internal Medicine, Shinrakuen Hospital

⁴⁾ Odagiri Respiratory Disease Clinic

⁵⁾ First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine
(Present: Department of Infectious Disease, Kyorin University School of Medicine)

⁶⁾ Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School
(Present: Department of Clinical Infectious Diseases, School of Medicine, Showa University)

⁷⁾ Second Department of Internal medicine, Nagasaki University
(Present: Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences)

⁸⁾ Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Isahaya Hospital

The clinical efficacy and safety of garenoxacin (GRNX), a novel des-fluoroquinolone, were observed in patients with respiratory tract infection including community-acquired pneumonia and acute bronchitis caused by *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* or *Streptococcus pneumoniae*, community organisms. All patients were treated with 400 mg once daily dose of GRNX for 7–10 days.

1. Clinical efficacy: The efficacy rate at the end day of treatment was 98.9% (88/89) in all cases of community-acquired pneumonia, including pneumonia with *M. pneumoniae* 100% (20/20), with *C. pneumoniae* 92.3% (12/13) and with common bacterial organisms 100% (56/56). The efficacy rate for acute bronchitis was observed in 100% (13/13), including 12 cases with bacteria and 1 case with *C. pneumoniae*.

2. Bacteriological efficacy: The eradication rate at the end day of treatment was 81.8% (27/33) in all cases of community-acquired pneumonia, including pneumonia with *M. pneumoniae* 6/6 and with common bacterial organisms 95.5% (21/22). The eradication rate for acute bronchitis was observed in 5/5.

Bacteriological response with 5 cases of mixed infection caused by bacteria, *M. pneumoniae* and *C. pneumoniae* was judged as partial eradication.

3. Safety: Adverse reactions involving 233 were observed in 93 cases of 144 cases (64.6%). Some 103 events of the side effects and drug induced laboratory abnormalities were observed in 55 out of 144 cases (38.2%). Abnormalities seen most frequently were increases in ALT and AST, but the incidence was 10.5% (15/143) in the former and 5.6% (8/143) in the latter.

From above findings of GRNX, a 400 mg oral dose once daily treatment may be useful for patients with respiratory tract infections including mycoplasma pneumonia, chlamydia pneumonia and acute bronchitis.