

## 【原著・臨床】

ペニシリン耐性肺炎球菌による呼吸器感染症を対象とした  
garenoxacin の第 III 相一般臨床試験

河野 茂<sup>1)</sup>・渡辺 彰<sup>2)</sup>・青木 信樹<sup>3)</sup>・館田 一博<sup>4)</sup>  
谷口 博之<sup>5)</sup>・二木 芳人<sup>6)</sup>・平田 恭信<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup>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\*

<sup>2)</sup>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)

<sup>3)</sup>新潟市社会事業協会信楽園病院内科

<sup>4)</sup>東邦大学医学部微生物・感染症学講座

<sup>5)</sup>公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

<sup>6)</sup>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)

<sup>7)</sup>東京大学大学院医学研究科循環器内科

(平成 19 年 6 月 8 日受付・平成 19 年 8 月 6 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) のペニシリン耐性肺炎球菌 [penicillin-intermediate resistant *Streptococcus pneumoniae* (PISP) または penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)] を原因菌とする呼吸器感染症に対する有効性及び安全性を検討した。

1. 臨床効果：肺炎球菌解析対象集団における投与終了時または中止時の有効率は、PRSP で 8/9 例、PISP で 93.8% (15/16 例)、penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) で 100% (22/22 例) であった。耐性不明については 4/4 例有効であり、肺炎球菌全体の有効率は 96.1% (49/51 例) であった。また、投与 3 日後の有効率は、肺炎球菌全体で 84.3% (43/51 例) であり、そのうち PRSP で 8/9 例、PISP で 75.0% (12/16 例)、PSSP で 86.4% (19/22 例)、耐性不明 4/4 例であった。

2. 細菌学的効果：肺炎球菌解析対象集団における投与 3 日後および投与終了時または中止時の菌消失率はいずれも、肺炎球菌全体で 100% (50/50 例) であり、そのうち PRSP で 9/9 例、PISP で 100% (16/16 例)、PSSP で 100% (21/21 例) であり、耐性不明で 4/4 例であった。

3. 安全性：副作用発現率は 8.1% (8/99 例)、臨床検査異常発現率は 30.3% (30/99 例) であったが本薬に特異的な有害事象はなく、また、臨床上問題となる心電図所見もなかった。

以上の成績から、PRSP および PISP を含む肺炎球菌を原因菌とする呼吸器感染症に対して、GRNX 400 mg 1 日 1 回投与により、高い臨床的有用性が期待できるものと考えられた。

**Key words:** garenoxacin, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Garenoxacin mesilate hydrate (GRNX) は、富山化学工業株式会社が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 の複製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、既存のフルオロキノロン系抗菌薬とは異なった新規な化学構造を有している (Fig. 1)。GRNX は、従来の経口抗菌薬に比べ高い血漿中濃度と低い MPC (耐性阻害濃度) を有しており、十分な投与量によって確実な臨床効果が得られ、原因菌の耐性化が起

こりがたい薬剤を目指して開発されてきた。本薬は呼吸器感染症および耳鼻咽喉科領域感染症の主たる原因菌である

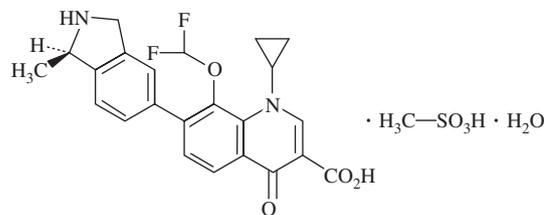


Fig. 1. Chemical structure of garenoxacin.

*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella* (*Branhamella*) *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>1)</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。なかでも全世界における *S. pneumoniae* 分離株は、その約 25% がペニシリン耐性であり<sup>2)</sup>、今後日本でも耐性菌が増加する可能性が考えられる<sup>3)</sup>。

以上のことから、ペニシリン耐性肺炎球菌 [penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) および penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)] を原因菌とする呼吸器感染症に対する GRNX の有効性について検討を行った。

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

## I. 対象と方法

### 1. 対象

本臨床試験は臨床所見および検査所見により市中肺炎、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、陳旧性肺結核等) の二次感染、急性気管支炎で原因菌が *S. pneumoniae* と推定される 18 歳以上の患者について、治験参加への自由意思による同意を文書により得、治験に組み入れた。なお、症例については日本化学療法学会「呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床治験実施計画書と症例報告書」<sup>4)</sup> に記載されている治験対象の基準に準じ、*S. pneumoniae* の推定には喀痰のグラム染色による鏡検または肺炎球菌尿中抗原キット (Binax 社 Now<sup>®</sup> *Streptococcus pneumoniae*) を使用した。また、重症感染症、重篤な合併症で薬効評価に適さない患者、キノロン系抗菌薬に対してアレルギー既往がある患者、痙攣またはてんかんを起こす可能性のある患者等は対象から除外した。

本臨床試験は 2004 年から 2005 年までに本試験に参加した全国 57 施設において実施した。

### 2. 治験薬剤、投与量、投与方法および投与期間

#### 1) 試験薬剤

1錠中に garenoxacin を 200 mg 含有するフィルムコーティング錠を用いた。

#### 2) 投与量および投与方法

GRNX を 400 mg 1 日 1 回経口投与した。服薬時間は問わないこととした。

#### 3) 投薬期間

投与期間は 7~10 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 3 日間は投与した (無効の場合も 3 日間)。また、有害事象の発現等により投与中止を余儀なくされた場合はこの限りとしなかった。

### 3. 併用薬剤・併用療法

治験中は他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、 $\gamma$ -グロブリン製剤、コロニー刺激因子製剤、および他の治験薬の併用を禁止した。ただし、マクロライドの少量長期投与および副腎皮質ステロイド薬でプレドニゾン換算で 10 mg/day を超えない用量での全身投与および吸入は併用可能とした。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、プロベネシドは本薬の吸収、排泄に影響を与えることより併用する場合は治験薬投与の 4 時間前から投与後 2 時間後を避ける場合は併用可能とした。また、非ステロイド性抗炎症薬、解熱鎮痛薬は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。

### 4. 検査・観察項目および実施時期

#### 1) 患者背景の調査

性別、年齢、体重、入院・外来、感染症診断名およびその重症度、既往歴およびその手術歴、喫煙歴 (慢性呼吸器病変の二次疾患のみ)、アレルギー既往歴、現病歴、妊娠およびその可能性、授乳の有無、他の治験参加の有無、過去の GRNX の投与の有無、投与開始前 7 日以内の他の抗菌薬投与の有無およびその投与期間と臨床効果、他科他院受診の有無を調査した。なお、感染症重症度は「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法 (案)」<sup>5)</sup> の基準を参考に判定した。

#### 2) 胸部 X 線の撮影

細菌性肺炎では投与前、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、慢性呼吸器病変の二次感染では投与前および投与終了時、急性気管支炎では投与前および投与終了時に胸部 X 線の撮影を行った。

#### 3) 臨床症状の調査

投与前、3 日後、投与終了時および投与終了 7 日後に市中肺炎では体温、咳嗽、喀痰量および喀痰性状、呼吸困難、胸痛、咽頭痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、慢性呼吸器病変の二次感染では体温、咳嗽、喀痰量および喀痰性状、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼ、急性気管支炎では体温、咳嗽、喀痰量および喀痰性状、胸痛、咽頭痛について調査した。

#### 4) 血清学的検査

マイコプラズマ、クラミジア感染の有無を確認するため、必要に応じて投与前および投与終了時にマイコプラズマ、クラミジア血清抗体価を測定した。

#### 5) 喀痰のグラム染色および鏡検

治験薬投与前の喀痰を用いて、グラム染色塗抹標本を作成し、塗抹標本を強拡大 ( $\times 1,000$ ) の鏡検で、貪食および非貪食の双球菌数を測定した。貪食されたグラム陽性双球菌が確認された場合に肺炎球菌が原因菌と推定される患者と判断した。

Table 1. Resistant standard for antimicrobial testing

LVFX <sup>a)</sup>	CPF <sup>b)</sup>	TFLX <sup>c)</sup>	CDTR <sup>d)</sup>	EM <sup>a)</sup>	CAM <sup>a)</sup>	AZM <sup>a)</sup>	TEL <sup>a)</sup>
≥ 8	≥ 4		≥ 0.5	≥ 1	≥ 1	≥ 2	≥ 4

a) National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fourteenth Informational Supplement M100-S14. NCCLS, Wayne, PA

b) Chen D K, McGeer A, de Azavedo J C, Low D E. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. N Engl J Med 1999; 341: 233-9

c) No reference

d) Purdue Pharmaceutical Products L.P. Spectracef tablets (cefditoren pivoxil) Package Insert Text/OT00617B 300780-0B-001

## 6) 肺炎球菌尿中抗原検査

治験薬投与前に尿を検体とし、Binax 社 Now<sup>®</sup> *Streptococcus pneumoniae* (アスカ純薬) を用いて陽性の検体が得られた場合を肺炎球菌が原因菌と推定される患者と判断した。

## 7) 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のための検体として喀痰を採取した。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。採取された検体により各治験実施医療機関において一般細菌の分離・同定および菌数測定を行い、原因菌および投与後出現菌の検索に努めた。原因菌および交代菌は、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[日本化学療法学会標準法<sup>6)</sup>および Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 法<sup>7)</sup>]を実施した。*S. pneumoniae* のペニシリン耐性については、CLSI 法<sup>7)</sup>に従い、PISP [penicillin G (PCG) の MIC が 0.125~1 μg/mL] と PRSP (PCG の MIC が 2 μg/mL 以上) を設定した。各治験実施医療機関において *S. pneumoniae* と同定されたが、細菌学的検査集中検査機関に送付されなかった場合、あるいは送付されたものの再同定できなかった場合のペニシリン耐性については、耐性不明と設定した。また、各薬剤耐性の基準を Table 1 に示した。

## 8) 臨床検査

治験薬投与前、投与3日後、投与7日後（必要に応じて）、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、白血球数とその分画、血小板、AST、ALT、γ-glutamyl transpeptidase (γ-GTP)、ALP、総ビリルビン、直接ビリルビン、lactate dehydrogenase (LDH)、BUN、血清クレアチニン、血清電解質 (Na, K, Cl)、アミラーゼ、creatin kinase (CK)、血糖、CRP、尿糖、尿蛋白、ウロビリノゲンを測定した。尿沈渣（赤血球、白血球、円柱）、血清抗体価（マイコプラズマ抗体価、クラミジア抗体価）、寒冷凝集反応、PaO<sub>2</sub> または SaO<sub>2</sub>、動脈血 pH は必要に応じて、妊娠検査は可能

な限り実施した。投与開始後臨床検査値に異常変動が認められた場合は、患者の協力が得られる範囲内で投与前値または各医療機関における正常値に回復するまで追跡調査をした。

## 9) 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時間の間に測定することとした。

## 10) 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、服薬後2～4時間後に測定することとした。

## 11) 有害事象の調査

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) 有効性の判定

投与前と投与3日後、投与終了時および投与終了7日後の臨床所見を比較し「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>の基準を参考に臨床効果を「有効」、「無効」および「判定不能」の3段階で判定した。

### 2) 細菌学的効果の判定

原因菌が確認できた症例においては、投与3日後、投与終了時および投与終了7日後における菌の消長を観察し、「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>の基準を参考に「消失（推定消失）」、「減少」、「一部消失」、「存続」、「判定不能」の5段階で判定した。原因菌が確認できなかった症例はすべて「判定不能」とし

た。また、投与後に出現した菌は、「呼吸器感染症における新規抗微生物薬の臨床評価法（案）」<sup>9)</sup>の基準を参考に「菌交代現象」および「菌交代症」の2段階で判定した。

### 3) 安全性の評価

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（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。また、治験薬との因果関係が下記「1, 2, 3」の随伴症状を副作用、治験薬との因果関係が下記「1, 2, 3」の臨床検査値異常変動を臨床検査値異常とした。

1. 明らかに関係あり, 2. 多分関係あり, 3. 関係あるかもしれない, 4. 関係ないらしい, 5. 関係なし。

#### (1) 随伴症状

治験薬投与後に発現した随伴症状については症状の種類、発現日、転帰、転帰確認日（消失日）、処置の有無およびその内容、治験薬用量変更の有無およびその内容を調査するとともに、程度、因果関係を判定した。

#### (2) 臨床検査値の異常変動

治験実施医療機関の正常範囲から逸脱している検査値を異常値と判定した。なお、CRP、血清抗体価（マイコプラズマ抗体価、クラミジア抗体価）、寒冷凝集反応、PaO<sub>2</sub>またはSaO<sub>2</sub>、動脈血pHおよび妊娠検査については異常値の判定は行わなかった。異常値が認められた場合は、「抗菌薬による治験症例における副作用、臨床検査値異常の判定基準」<sup>9)</sup>を参考に当該検査項目の推移が臨床問題となるものを異常変動とし、検査項目、発現日、転帰、転帰確認日（消失日）、処置の有無およびその内容、治験薬用量変更の有無およびその内容を調査するとともに、程度、因果関係を判定した。

#### (3) 血圧、脈拍数、呼吸数および心電図の異常変動

血圧、脈拍数、呼吸数および心電図の推移において、臨床問題となるものを異常変動とし、症状の種類、発現日、転帰、転帰確認日（消失日）、処置の有無およびその内容、治験薬用量変更の有無およびその内容を調査するとともに、程度、因果関係を判定した。

### 6. 症例の取り扱いおよび診断、判定の妥当性の検討

医学専門家および治験調整委員からなる症例検討会において診断および判定の妥当性ならびに症例の取り扱いについて症例ごとの協議により決定した。検討会であげられた問題点については、治験担当医師に問い合わせを行い判定の妥当性について調整を図った。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。

### 7. 症例の取り扱い

治験調整委員および医学専門家により症例ごとの判定・評価の妥当性について検討を行った。症例検討によ

る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最終固定した。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」に区分した。

### 8. 統計解析

#### 1) 解析対象集団の定義

解析対象集団は以下のように定義した。

##### (1) 最大の解析対象集団 (FAS: Full Analysis Set)

対象疾患に該当し、治験薬の投与が行われたすべての症例による集団とした。

##### (2) 治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS: Per Protocol Set)

FASのうち、選択基準を満たし、以下のような薬効評価に影響を及ぼすと判断された症例を除く集団とした。

①除外基準に抵触するもの。

②併用禁止薬違反に抵触するもの。

③治験薬が3日間以上投薬されていないもの（無効の場合も3日間以上）。

④投与終了時の臨床効果の判定が行われていないもの。

##### (3) 細菌学的解析対象集団

PPSのうち、投与前の細菌学的検査において原因菌が確認された症例による集団とした。

##### (4) 肺炎球菌解析対象集団

細菌学的解析対象集団のうち、原因菌として *S. pneumoniae* が検出された症例による集団とした。

##### (5) 安全性解析対象集団

治験薬が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。

#### 2) 主要解析

肺炎球菌解析対象集団において、PISPまたはPRSP、およびそれ以外の肺炎球菌 [ペニシリン感受性肺炎球菌 (penicillin-susceptible *S. pneumoniae*) (PSSP)、耐性不明の肺炎球菌] 別に投与終了時の臨床効果 (有効率) ならびにその95%信頼区間を算出した。

#### 3) 副次解析

副次解析として下記の①~②の解析を実施した。

①肺炎球菌解析対象集団において、PISPまたはPRSP、PSSPおよび耐性不明の肺炎球菌別に投与3日後、投与終了7日後の臨床効果 (有効率) ならびにその95%信頼区間を算出した。

②肺炎球菌解析対象集団において、PISPまたはPRSP、PSSPおよび耐性不明の肺炎球菌別に投与3日後、投与終了時および投与終了7日後の細菌学的効果 (消失率) ならびにその95%信頼区間を算出した。

## II. 結 果

### 1. 症例構成

有効性解析対象集団は、治験実施計画書逸脱例および

Registered subject	99
Pneumonia	68
Secondary infection of chronic respiratory disease	19
Acute bronchitis	12
Safety analysis set	99
Pneumonia	68
Secondary infection of chronic respiratory disease	19
Acute bronchitis	12
Clinical efficacy analysis set	83
Pneumonia	56
Secondary infection of chronic respiratory disease	18
Acute bronchitis	9
Bacteriological efficacy analysis set	66
Pneumonia	44
Secondary infection of chronic respiratory disease	15
Acute bronchitis	7
<i>S. pneumoniae</i> detection analysis set	51
Pneumonia	33
Secondary infection of chronic respiratory disease	14
Acute bronchitis	4

Fig. 2. Subject disposition.

評価不能の16例を除外した83例とした(Fig. 2)。細菌学的解析対象集団は、原因菌の未検出および検査未実施の17例を除外した66例とした。肺炎球菌解析対象集団は、原因菌として肺炎球菌が検出された51例とした。組み入れた99例を安全性解析対象集団とした。

## 2. 患者背景

肺炎球菌解析対象集団の患者背景について、性別では男性(68.6%)が女性(31.4%)に比べて多かった(Table 2)。年齢別では、65歳未満の非高齢者(62.7%)が高齢者(37.3%)より多かった。平均体重(平均値±標準偏差)は54.3±10.6 kgであり、入院・外来の区分では外来(52.9%)が多かった。感染症重症度は中等症が最も多く、70.6%であった。基礎疾患・合併症ありの症例は76.5%であり、基礎疾患・合併症の感染症に及ぼす程度は、軽

度が39.2%と最も多く、次いで中等度が35.3%であった。投与直前の抗菌薬投与なしは82.4%であった。併用薬ありは92.2%、併用療法なしは74.5%であった。

## 3. 有効性の評価

1) 肺炎球菌解析対象集団における投与終了時の臨床効果

投与終了時の有効率は、PRSPで8/9例、PISPで93.8%(15/16例)、PSSPで100%(22/22例)、耐性不明の肺炎球菌で4例すべて有効であり、全体の有効率は96.1%(49/51例)であった(Table 3)。PRSPが検出された無効1例は、投与3日後に原因菌が消失したが、肝機能検査値(AST, ALT, ALPおよびγ-GTP:すべてグレード2)上昇による投与中止例であった。また、PISPが検出された無効1例は、投与3日後に原因菌が消失したが重症の細菌性肺炎であった。肺炎球菌全体の有効率の95%信頼区間は86.5~99.5%であった。

2) 肺炎球菌解析対象集団における投与3日後および投与終了7日後の臨床効果

投与3日後の有効率は、肺炎球菌全体で84.3%(43/51例)であり、そのうちPRSPで8/9例、PISPで75.0%(12/16例)、PSSPで86.4%(19/22例)であった(Table 4)。投与終了7日後の有効率は、肺炎球菌全体で94.1%(48/51例)であり、そのうちPRSPで8/9例、PISPで87.5%(14/16例)、PSSPで100%(22/22例)であった。

3) 肺炎球菌解析対象集団における投与3日後、投与終了時および投与終了7日後の細菌学的効果

投与3日後および投与終了時の菌消失率は、肺炎球菌全体で100%(50/50例)であり、PRSP 9例、PISP 16例、PSSP 21例、耐性不明の4例すべて消失であった(Table 5)。投与終了7日後の消失率は、肺炎球菌全体で97.9%(47/48例)であり、PISPの1例のみが存続であった。本症例は慢性呼吸器病変の二次感染で、8日間投与終了時は有効でPISPも検出されなかったが、投与終了7日後の検査でPISPが再出現し、臨床効果無効と判定されたため、他の抗菌薬が投与された。

## 4. 安全性の評価

安全性解析対象集団99例のうち、死亡例はなく、重篤な有害事象は4例、4件発現した。その内訳はクロストリジウム性大腸炎、ウイルス性大腸炎、不全片麻痺およびCRP増加各1件であった。副作用はクロストリジウム性大腸炎で、投与7日後に軟便が発現したため、その翌日に投与中止し、投与中止7日後に回復した。他の重篤な有害事象は、治験薬との因果関係を否定された。その他の重要な有害事象として、心電図QTc間隔延長1例、血圧上昇1例、同一症例にAST増加、ALT増加、血中ALP増加およびγ-GTP増加1例、好中球数減少および白血球数減少が1例認められた。心電図検査でQTc間隔変化が60 msecを超えた症例が4例7件に発現したが、いずれも基礎疾患に基づくものであり、臨床上問題ないと考え

Table 2. Background of respiratory tract infectious subjects

Item	<i>S. pneumoniae</i> detection analysis set	
Number of subjects in analysis	51	
gender	Male	35 (68.6)
	Female	16 (31.4)
Age (yr)	≥ 18- < 30	1 (2.0)
	≥ 30- < 40	6 (11.8)
	≥ 40- < 50	8 (15.7)
	≥ 50- < 60	7 (13.7)
	≥ 60- < 70	14 (27.5)
	≥ 70- < 80	12 (23.5)
	≥ 80	3 (5.9)
	< 65	32 (62.7)
Body weight (kg)	≥ 65	19 (37.3)
	< 40	2 (3.9)
	≥ 40- < 50	19 (37.3)
	≥ 50- < 60	16 (31.4)
	≥ 60- < 70	7 (13.7)
Hospitalization	≥ 70	7 (13.7)
	Inpatient	6 (11.8)
	Outpatient	27 (52.9)
Severity of infection	In → Out/Out → In	18 (35.3)
	Mild	14 (27.5)
	Moderate	36 (70.6)
Underlying disease and/or complication	Severe	1 (2.0)
	No	12 (23.5)
Influence of underlying disease and/or complication to infection	Yes	39 (76.5)
	No	12 (23.5)
	Mild	20 (39.2)
	Moderate	18 (35.3)
Drug allergic previous history	Severe	1 (2.0)
	No	47 (92.2)
Previous antimicrobial treatment	Yes	4 (7.8)
	No	42 (82.4)
	Unknown	9 (17.6)
Concomitant drug	Unknown	0 (0.0)
	No	4 (7.8)
	Yes	47 (92.2)
Combined therapy	Unknown	0 (0.0)
	No	38 (74.5)
	Yes	13 (25.5)

Table 3. Clinical efficacy by causative organism at the end of treatment

Causative organism	Number of Subjects	Efficacy		Efficacy rate* (%)	95% Confidence interval
		Effective	Poor		
<i>S. pneumoniae</i>	51	49	2	96.1	86.5-99.5
PRSP	9	8	1	[8/9]	51.8-99.7
PISP	16	15	1	93.8	69.8-99.8
PSSP	22	22	0	100.0	84.6-100.0
Unknown	4	4	0	[4/4]	

\*Efficacy rate (%) = no. of "Effective" / no. of subjects × 100

Table 4. Clinical efficacy by causative organism at 3 days after treatment and after 7 days of post-treatment

Causative organism	Evaluation	Number of Subjects	Efficacy			Efficacy rate* (%)	95% Confidence interval
			Effective	Poor	Unknown		
<i>S. pneumoniae</i>	3 days after treatment	51	43	8	0	84.3	71.4-93.0
	after 7 days of post-treatment	51	48	3	0	94.1	83.8-98.8
PRSP	3 days after treatment	9	8	1	0	[8/9]	51.8-99.7
	after 7 days of post-treatment	9	8	1	0	[8/9]	51.8-99.7
PISP	3 days after treatment	16	12	4	0	75.0	47.6-92.7
	after 7 days of post-treatment	16	14	2	0	87.5	61.7-98.4
PSSP	3 days after treatment	22	19	3	0	86.4	65.1-97.1
	after 7 days of post-treatment	22	22	0	0	100.0	84.6-100.0
Unknown	3 days after treatment	4	4	0	0	[4/4]	
	after 7 days of post-treatment	4	4	0	0	[4/4]	

\*Efficacy rate (%) = no. of "Effective"/no. of subjects × 100

られた。

### III. 考 察

呼吸器感染症の主要な原因菌は *S. pneumoniae*, *H. influenzae* および *M.(B.) catarrhalis* である<sup>9)</sup>。近年, 呼吸器感染症において, ペニシリン耐性を含む多剤耐性 *S. pneumoniae* が大きな問題となってきた<sup>2)</sup>。GRNX は *S. pneumoniae* に強い抗菌活性を有すること, 日本においてペニシリン耐性 *S. pneumoniae* に対する有用性を評価した経口抗菌薬がないことから, GRNX のペニシリン耐性 *S. pneumoniae* に起因する呼吸器感染症に対する臨床効果を検討した。

*S. pneumoniae* に起因する呼吸器感染症例を選択的に組み入れるために, 鏡検によるグラム陽性双球菌の存在あるいは肺炎球菌尿中抗原キットにて陽性を確認し, 症例を収集した。その結果, *S. pneumoniae* 51 株が収集され, その内訳は PSSP 22 株, PISP 16 株, PRSP 9 株および耐性不明菌 4 株であった。薬剤耐性が明らかな肺炎球菌 47 株のうち, 耐性株の内訳は PRSP 9 株 (19.1%), PISP 16 株 (34.0%) であった。日本におけるペニシリン耐性 *S. pneumoniae* の分離頻度 (40~60%) と類似していた<sup>3,10)</sup>。PRSP および PISP を含む肺炎球菌に対する GRNX の MIC 分布は  $\leq 0.025 \sim 0.39 \mu\text{g/mL}$  で, MIC<sub>90</sub> が  $0.05 \mu\text{g/mL}$  であり, 対照薬に比べ強い抗菌活性を示した。

肺炎球菌解析対象集団における投与終了時の有効率は, 肺炎球菌全体で 96.1% (49/51 例) であり, PRSP 8/9 例, PISP 93.8% (15/16 例), PSSP 100% (22/22 例) お

よび耐性不明菌 4/4 例であった。投与終了時における菌の消失率は, PRSP および PISP を含むすべての肺炎球菌に対し 100% (50/50 例) であり, ペニシリン耐性の有無にかかわらず, 高い有効率および菌の消失率を示した。投与終了 7 日後の肺炎球菌全体に対する有効率は 94.1% (48/51 例), 菌の消失率は 97.9% (47/48 例) であり, PISP が分離された 1 例で菌の再出現がみられた。また, 投与 3 日後の有効率は, 肺炎球菌全体で 84.3% (43/51 例), PRSP 8/9 例, PISP 75.0% (12/16 例) および PSSP 86.4% (19/22 例) であり, 早期からおおむね 80% の有効率が得られた。これらのことから GRNX は, 短期間での呼吸器感染症の治療が期待され, さらに投与終了以降の再感染が低く, 再燃も少なかった。投与 3 日後, 投与終了時および投与終了 7 日後の菌消失率は, それぞれ 100%, 100% および 97.9% であり, PRSP を含む肺炎球菌に対する高い有効率を裏づけていた。

以上, PRSP および PISP を含む肺炎球菌を原因菌とする呼吸器感染症に対して GRNX の高い有用性が確認できた。また, 臨床上問題となる有害事象の発現はなく, GRNX は PRSP および PISP を含む肺炎球菌を原因菌とする呼吸器感染症に対する治療薬として有用であると考えられた。

謝 辞

本治験の実施に際し, 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。

独立行政法人 国立病院機構道北病院 (呼吸器科): 藤

Table 5. Bacteriological response by causative organism

Causative organism	Evaluation time	Number of Subjects	Bacteriological response					Eradication rate* (%)	95% Confidence interval
			Eradication	Decrease	Partial eradication	Persistence	Unknown		
<i>S. pneumoniae</i>	3 days after treatment	51	50	0	0	0	1	100.0	92.9-100.0
	end of treatment	51	50	0	0	0	1	100.0	92.9-100.0
	after 7 days of post-treatment	51	47	0	0	1	3	97.9	88.9-99.9
PRSP	3 days after treatment	9	9	0	0	0	0	[9/9]	66.4-100.0
	end of treatment	9	9	0	0	0	0	[9/9]	66.4-100.0
	after 7 days of post-treatment	9	8	0	0	0	1	[8/8]	63.1-100.0
PISP	3 days after treatment	16	16	0	0	0	0	100.0	79.4-100.0
	end of treatment	16	16	0	0	0	0	100.0	79.4-100.0
	after 7 days of post-treatment	16	14	0	0	1	1	93.3	68.1-99.8
PSSP	3 days after treatment	22	21	0	0	0	1	100.0	83.9-100.0
	end of treatment	22	21	0	0	0	1	100.0	83.9-100.0
	after 7 days of post-treatment	22	21	0	0	0	1	100.0	83.9-100.0
Unknown	3 days after treatment	4	4	0	0	0	0	[4/4]	
	end of treatment	4	4	0	0	0	0	[4/4]	
	after 7 days of post-treatment	4	4	0	0	0	0	[4/4]	

\*Efficacy rate (%) = no. of "eradication"/no. of "eradication, decrease, partial eradication, persistence" × 100

内智, JA 北海道厚生連札幌厚生病院 (呼吸器科): 森雅樹, 苫小牧市立総合病院(呼吸器科): 蒲池匡文, 独立行政法人 国立病院機構函館病院 (呼吸器科): 荒谷義和, 水沢市国民健康保険総合水沢病院(内科): 板倉康太郎, 東北厚生年金病院 (呼吸器科): 阿部達也, 医療法人 佐藤病院 (内科): 佐藤和男, 独立行政法人 国立病院機構霞ヶ浦医療センター(内科): 金子光太郎, 独立行政法人 国立病院機構茨城東病院(呼吸器疾患部): 齋藤武文, 社団法人 北里研究所北里研究所メディカルセンター病院 (内科): 荒井進, 東京通信病院(呼吸器科): 久田哲哉, 東京都立駒込病院 (呼吸器内科): 渋谷昌彦, 社団法人 北里研究所北里研究所病院(呼吸器科): 鈴木幸男, 町田市民病院(内科): 金崎章, 国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院 (呼吸器内科): 高橋健一, 独立行政法人 国立病院機構金沢医療センター(呼吸器科): 北俊之, 石川県立中央病院(呼吸器内科): 西耕一, 静岡市立清水病院 (呼吸器科): 増田昌文, 独立行政法人 国立病院機構天竜病院 (内科): 早川啓史, 聖隷浜松病院 (呼吸器内科): 中村秀範, 袋井市立袋井市民病院 (内科): 佐藤雅樹, 公立陶生病院(呼吸器・アレルギー内科): 谷口博之, 市立四日市病院 (呼吸器科): 池田拓也, 独立行政法人 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター(内科): 井上義一, 高槻赤十字病院(呼吸器科): 安場広高, 松江市立病院 (呼吸器内科): 小西龍也, 医療法人社団 清和会笠岡

第一病院 (内科): 米山浩英, 財団法人 淳風会倉敷第一病院 (内科): 原宏紀, 川崎医科大学附属病院(呼吸器内科): 二木芳人, 独立行政法人 国立病院機構南岡山医療センター (呼吸器科): 多田敦彦, 特定医療法人 緑社会金田病院 (内科): 川西正泰, 独立行政法人 労働者健康福祉機構香川労災病院(内科): 多田慎也, 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, 日本赤十字社長崎原爆病院(内科): 福田正明, 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, 佐世保市立総合病院 (呼吸器科): 山本善裕, 医療法人 栄和会泉川病院(内科): 泉川欣一, 国家公務員共済組合連合会熊本中央病院 (呼吸器科): 吉永健, 独立行政法人 国立病院機構熊本医療センター (内科): 森松嘉孝。(治験実施時の所属による)

#### 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) 福島雅典 総監修, 6節 呼吸器疾患 73章 肺炎/肺炎球菌性肺炎。メルクマニュアル, 第17版, 日本語版, 日経BP社, 東京, 1999
- 3) 前田光一, 笠原 敬, 三笠桂一: 呼吸器感染症の診療

- と治療：3) 細菌感染症 1. 肺炎球菌。日本胸部臨床 2004; 63 (11 Suppl): S 112-6
- 4) 日本化学療法学会臨床試験委員会 プロトコール作成委員会 呼吸器系委員会報告：呼吸器感染症に対する新規抗微生物薬の臨床試験実施計画書と症例報告書。日化療会誌 2001; 49: 670-754
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Test; M100-S15, CLSI, 2005
- 8) 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
- 9) 平潟洋一：耐性菌問題。成人病と生活習慣病 2004; 34: 1304-10
- 10) 井上松久, 金子謙一, 中野竜一, 佐藤義則, 荒井 進：マクロライドおよびケトライド耐性肺炎球菌の分子解析による評価—Telithromycin の作用機序・耐性機序も含めて—。Jpn J Antibiot 2004; 57: 425-37

### Clinical phase III open-labeled study of oral garenoxacin in patients with respiratory tract infection by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

Shigeru Kohno<sup>1)</sup>, Akira Watanabe<sup>2)</sup>, Nobuki Aoki<sup>3)</sup>, Kazuhiro Tateda<sup>4)</sup>,  
Hiroyuki Taniguchi<sup>5)</sup>, Yoshihito Niki<sup>6)</sup> and Yasunobu Hirata<sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Division of Molecular and Clinical Microbiology, Department of Molecular Microbiology and Immunology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-7-1 Sakamoto, Nagasaki, Japan

<sup>2)</sup> Department for 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)

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

<sup>4)</sup> Department of Microbiology and Infectious Diseases, Toho University School of Medicine

<sup>5)</sup> Department of Respiratory Medicine and Allergy, Tosei General Hospital

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

<sup>7)</sup> Department of Cardiology, Graduate School of Medicine and Faculty of Medicine, University of Tokyo

The efficacy and safety of garenoxacin mesilate hydrate (GRNX), a novel oral des-fluoroquinolone, were evaluated in patients with respiratory tract infection caused by penicillin-intermediate resistant *S. pneumoniae* (PISP) and penicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP).

1. Clinical efficacy: The efficacy rates at the end of treatment in patients caused by PISP, PRSP, and penicillin-susceptible *S. pneumoniae* (PSSP) pathogens were 8/9, 93.8% (15/16) and 100% (22/22). The efficacy rate in patients with resistance-unknown *S. pneumoniae* was 4/4, and the total efficacy rate was 96.1% (49/51). The efficacy rates at 3 days after treatment in total, PRSP, PISP, PSSP and resistance-unknown strains were 84.3% (43/51), 8/9, 75.0% (12/16) and 4/4.

2. Bacteriological efficacy: The eradication rates at 3 days after treatment or at the end of treatment in total, PRSP, PISP, PSSP and resistance-unknown strains were 100% (50/50), 9/9, 100% (16/16), 100% (21/21) and 4/4.

3. Safety: Incidence of adverse events and laboratory abnormalities were 8.1% (8/99) and 30.3% (30/99). No strange event was observed. No clinically relevant electrocardiogram abnormalities were noted.

Results suggest that 400 mg daily treatment of GRNX administered is useful for patients with respiratory tract infection including patients caused by penicillin-resistant *S. pneumoniae*.