

Temafloracinのヒト涙液移行の検討とその臨床使用経験

富井隆夫・福田正道・武田秀利・佐々木一之
金沢医科大学眼科*

渡辺のり子
弥生病院眼科

Temafloracin(TMFX) 300mg内服後のヒト涙液内への移行濃度の検討と、その外眼部感染症35症例に対する臨床効果の評価を行った。涙液中への薬剤移行の検討は、成人男性志願者10名を対象に空腹時TMFX300mgを投与し、経時的に涙液と血液を採取した。涙液の採取方法は、涙液メニスカスから毛細管で直接採取する方法を用いた。試料からの薬剤濃度測定は、高速液体クロマトグラフィー法で行った。TMFXは投与後1/2時間より涙液から検出され、最高濃度は3時間時点の $1.33 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ であった。薬剤投与後2, 3, 4時間時点で $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上、12時間時点までは $0.50 \mu\text{g/ml}$ 以上の移行を認めた。涙血比は全時点を通しておおそ0.5程度であった。

外眼部感染症には、TMFX150mg錠一日二回、総投与量300mgの内服投与を行った。対象は麦粒腫6例、眼瞼腺炎12例、眼瞼膿瘍1例、急性結膜炎11例、亜急性結膜炎1例、涙囊炎4例の計35例で、その臨床効果は著効3例、有効30例、有効率94.3%であった。分離菌別細菌学的効果は83.3%、分離菌別臨床効果は100%であった。

Key words : temafloracin, 涙液内薬剤濃度, 涙血比, 外眼部感染症

フルオロキノロン系抗菌剤の一つとして開発された temafloracin(TMFX)の眼科領域における有用性を評価するため、健康成人を対象に、涙液中への本剤移行濃度を測定するとともに、外眼部感染症35症例に本剤を投与し、その臨床効果を検討した。

I. ヒト涙液内へのTMFXの移行

1. 実験対象および方法

対象は外眼部疾患のない健康男性成人志願者10名(24~39歳、平均年齢32.3歳)で、キノロン系抗菌剤に対するアレルギー、および過敏症の既往のない者である。

薬剤投与は、空腹時にTMFX150mg錠二錠(300mg)を水100mlと共に経口投与した。

涙液採取は、内径1mmのガラス毛細管の先端を炎症で熱くしたものをを用い、外眼角部で涙液メニスカスに接触させ5~10 μl 採取した¹⁾。採取時点は薬剤投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36時間の10時点である。これと同時に血液3mlを採取した。採取した涙液と血液は測定まで-20℃のフリーザー中に保存した。

涙液と血液中のTMFX濃度は高速液体クロマトグラ

フィー法を用いて測定した(最小測定可能濃度: $0.10 \mu\text{g/ml}$)。実測値を元にone compartment modelによる薬動力学的解析を行った。

2. 結果

TMFX300mg一回投与による涙液・血清内移行の結果をTable 1に示した。涙液・血清とも薬剤投与後1/2時間から薬剤移行を確認し、その最高濃度値は涙液が3時間時点で $1.33 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ 、血清は4時間時点の $2.25 \pm 0.66 \mu\text{g/ml}$ であった。涙液中へのTMFXの移行は薬剤投与後2, 3, 4時間の各時点で、 $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の濃度を示した。最高値を示した時点以後、涙液・血清とも薬剤濃度は徐々に低下したが、12時間まで涙液は $0.5 \mu\text{g/ml}$ 、血清は $1.0 \mu\text{g/ml}$ 以上の薬剤濃度を維持した。涙血比は測定初期時点がやや低く、最高時点近くでは高くなっていたが、測定全時点を通しておおむね0.5程度であった。薬動力学的解析結果をTable 2に示した。涙液、血清間 T_{max} と $T_{1/2}$ には大きな差はなく、移行濃度は C_{max} 、AUCとも涙液は血清の約1/2であった。

II. 臨床使用成績

TMFXの臨床効果を検討する目的で、平成2年6月

*〒920-02 石川県河北郡内灘町大学1-1

15日から平成2年12月15日までに金沢医科大学眼科、又は弥生病院眼科を受診し、同意の得られた外眼外部感染症35症例(男性15例, 女性20例, 平均年齢42.5歳)に, TMFX150mg錠を一日二回計300mg投与し, その経過を観察した。

外眼外部疾患の内訳は, 麦粒腫6例, 瞼板腺炎12例, 眼瞼膿瘍1例, 急性結膜炎11例, 亜急性結膜炎1例,

涙嚢炎4例であった。薬剤投与後の臨床効果判定は眼感染症研究会制定の診断基準²⁾に従って判定した。疾患別臨床効果をTable 3に示した。35症例中有効以上が33症例で有効率は94.3%であった。やや有効の2症例は共に急性結膜炎で, 充血・眼脂の軽減が顕著とまでいかなかった。分離菌別細菌学的効果をTable 4に示した。分離菌は*Staphylococcus aureus* 1例, *Staphylo-*

Table 1. Tear fluid concentration of temafloxacin

Time (h)	Tissues	Serum ($\mu\text{g/ml}$)	Tear fluid ($\mu\text{g/ml}$)	Tear fluid / serum (%)
1/2		0.82 (2)	0.30 \pm 0.15 (3)	36.59
1		1.15 \pm 0.81 (4)	0.91 \pm 0.05 (3)	79.13
2		1.33 \pm 0.58 (7)	1.07 \pm 0.44 (3)	80.45
3		2.21 \pm 0.46 (5)	1.33 \pm 0.23 (4)	60.18
4		2.25 \pm 0.66 (6)	1.02 \pm 0.21 (3)	45.33
6		1.47 \pm 0.47 (6)	0.86 \pm 0.06 (3)	58.50
8		1.40 \pm 0.41 (5)	0.76 \pm 0.19 (4)	54.29
12		1.17 \pm 0.18 (6)	0.57 \pm 0.28 (4)	48.72
24		0.29 \pm 0.13 (5)	0.14 \pm 0.11 (3)	48.28
36		0.15 \pm 0.04 (3)	< 0.1 (3)	—

(): number of samples

Table 2. Pharmacokinetic parameters of temafloxacin in human fluid and serum

	Cmax ($\mu\text{g/ml}$)	Tmax (h)	T _{1/2} (h)	AUC ₀₋₃₆ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)
Tear fluid	1.15	2.94	6.68	15.03
Serum	1.95	3.66	7.09	28.57

Table 3. Clinical efficacy of temafloxacin

Diagnosis	No. of Cases	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
External hordeolum	6	2	4			6/ 6
Meibomianitis	12	1	11			12/12 (100)
Lid abscess	1		1			1/ 1
Acute conjunctivitis	11		9	2		9/11 (81.8)
Sub-acute conjunctivitis	1		1			1/ 1
Dacryocystitis	4		4			4/ 4
	35	3	30	2		33/35 (94.3)

coccus saprophyticus 1例, *Staphylococcus epidermidis* 7例, CNS 1例, *Propionibacterium acnes* 2例でグラム陽性菌の検出率が高く, 12例中, 消失は10例, 消失率83.3%であった。不変の2例はいずれも*S. epidermidis*であった。分離菌別臨床効果をTable 5に示した。検討可能症例は14例で, その有効率100%であった。

Ⅲ. 考 察

全身投与された抗菌剤の涙液内移行動態を知ることには, 角膜感染症をはじめとする外眼部感染症の治療に際してきわめて有用な情報となる⁹⁾。新薬の開発にあたり薬剤の涙液内移行を検討する意義もここにある。涙液は眼組織の中では手術侵襲を加えることなく, 比較的容易に採取できる試料であり, この意味では誰もが被験者になり得るよい検討材料ではあるが, 試料の採取量が数 μ lと少ないため手技的な経験を要することが難点でもある。検討の重要性にもかかわらず広くどの薬剤についてもこれが行われていない理由もここにある。涙液採取方法の違いは測定濃度値に影響する⁴⁾。従って他剤と移行濃度を比較する時には, 同じ涙液採取方法を用いて検討する必要がある⁴⁾。

今回の供試薬であるTMFXの涙液内移行は, 毛細管

を用いて涙液メニスカスから採取した涙液で検討した。この方法は現時点では, 他の涙液採取法に比べて, 涙液中の薬剤濃度を最も良く反映する方法と著者らは考えている⁹⁾。300mg一回投与での最高濃度値は3時間時点の1.33 μ g/mlであり, 投与後12時間時点まで0.5 μ g/ml以上の移行濃度を認め, $T_{1/2}$ は6.68時間であった。

今回の結果を同じ涙液採取法を用いたlevofloxacin (LVFX)100mg一回投与でのヒト涙液内移行の結果⁹⁾と比較すると, TMFXの最高涙/血比は薬剤投与後2時間の80.45%であった。これに対して, LVFXの最高涙/血比は1時間の60.0%であった。また, $T_{1/2}$ はLVFXに比較して, 血清・涙液とも本剤が長かった。

外眼部感染症の主たる原因菌である各種グラム陽性菌に対するTMFXのMICは, 0.1~0.8 μ g/ml程度である⁶⁾。上記の結果から, TMFXは涙液内濃度維持に関しては, LVFXとsparfloxacinのほぼ中間に位置し, 300mg一回投与で, 涙液中には十分な抗菌作用を示す薬剤濃度が移行していることが確認された。

実際の外眼部感染症に対する治療効果は, 有効率94.3%ときわめて良好なものであった。分離菌別細菌

Table 4. Bacteriological response to temafloracin

Isolated organism	No. of strains	Bacteriological efficacy				Eradication rate (%)
		eradicated	decreased	unchanged	unknown	
<i>S. aureus</i>	1	1				1/ 1
<i>S. epidermidis</i>	7	5		2		5/ 7
<i>S. saprophyticus</i>	1	1				1/ 1
CNS	1	1				1/ 1
Sub total	10	8		2		8/10 (80.0)
<i>P. acnes</i>	2	2				2/ 2
Total	12	10		2		10/12 (83.3)

Table 5. Clinical efficacy classified by causative organism

Isolated organism	No. of strains	Clinical efficacy				Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor	
<i>S. aureus</i>	2		2			2/ 2
<i>S. epidermidis</i>	8	1	8			8/ 8
<i>S. saprophyticus</i>	1		1			1/ 1
CNS	1		1			1/ 1
Sub total	12		12			12/12 (100)
<i>P. acnes</i>	2	1	1			2/ 2
Total	14	1	13			14/14 (100)

学的効果では菌消失率83.3%，分離菌別臨床効果は100%と共に高い数字を示した。なお，検討例中副作用は一例もみしていない。

今回の検討より，TMFXは他の新キノロン系抗菌剤同様^{7,8)}，外眼感染症に対して有用な薬剤になり得るものと考ええる。

文 献

- 1) 富井隆夫，村野秀和，福田正道：点眼剤のヒト結膜嚢内残留濃度に関する検討—抗生剤・抗菌剤点眼液について—。あたらしい眼科 7：85～88, 1990
- 2) 三井幸彦，北野周作 他：細菌性外眼感染症に対する汎用性抗生物質等点眼薬の評価基準1985。日眼会誌 90：511～515, 1986
- 3) 徳田久弥，葉田野 博：抗生剤の涙液内移行に関する研究。日眼会誌 77：1168～1174, 1973
- 4) 富井隆夫，村野秀和：涙液採取法と薬剤移行濃度値の関係—sparfloxacinの涙液内移行について—。あたらしい眼科 (投稿中)
- 5) 富井隆夫，福田正道，佐々木一之：キノロン系抗菌剤DR-3355のヒト涙液内移行。臨眼 45：1607～1610, 1991
- 6) TA-167概要：田辺製薬内部資料。1990
- 7) 富井隆夫，福田正道，武田秀利，佐々木一之他：Sparfloxacin (SPFX)の眼科領域における基礎的検討および臨床使用経験。Chemotherapy 39 (S-4)：692～695, 1991
- 8) 富井隆夫，福田正道，佐々木一之，渡辺のり子他：NY-198の外眼感染症に対する臨床効果の検討。Chemotherapy 36 (S-2)：1349～1352, 1988

Human tear fluid penetration and efficacy of temafloxacin in human inflammatory eye diseases

Takao Tomii, Masamichi Fukuda, Hidetoshi Takeda, Kazuyuki Sasaki
Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University
1-1, Daigaku, Uchinada-machi, Kahoku-gun, Ishikawa, Japan

Noriko Watanabe
Division of Ophthalmology, Yayoi Hospital, Toyohashi

The drug concentration of 300 mg of orally administered temafloxacin (TMFX) in the tears of healthy volunteers was examined by HPLC. Tear fluid was collected in glass capillaries directly from tear meniscus. The peak level of TMFX in tears was $1.33 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ after three hours. TMFX was maintained at a concentration level of over $0.5 \pm 0.23 \mu\text{g/ml}$ in tear fluid from one hour to eight hours after administration.

A daily dose of 300 mg of TMFX was administered to thirty-five patients with external inflammatory ocular diseases. Drug efficacy was excellent in three cases, good in thirty cases and fair in two cases. The efficacy rate was 94.3%. The drug efficacy obtained in this study was almost the same that of quinolones in other clinical studies.