

## 【原著・臨床試験】

## 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—

渡辺 浩<sup>1)</sup>・真崎 宏則<sup>1)</sup>・渡辺貴和雄<sup>1)</sup>・大石 和徳<sup>1)</sup>・永武 毅<sup>1)</sup>  
朝野 和典<sup>2)</sup>・前崎 繁文<sup>2)</sup>・平潟 洋一<sup>2)</sup>・河野 茂<sup>2)</sup><sup>1)</sup>長崎大学熱帯医学研究所内科\*<sup>2)</sup>長崎大学医学部第2内科

(平成11年4月8日受付・平成11年5月17日受理)

新フルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX, AM-1155) の慢性気道感染症に対する有効性ならびに血清中濃度および喀痰中濃度について検討し、あわせて細菌学的効果、安全性についても確認した。4例(気管支拡張症3例、陈旧性肺結核二次感染1例)の慢性気道感染症患者に本剤1回200mg、1日2回食後経口投与し、血清中および喀痰中の薬剤濃度を測定した。それぞれの症例における最高血清中濃度は0.72~3.65 μg/ml、また最高喀痰中濃度は3.81~7.11 μg/mlに分布し、喀痰中移行率は171~625%であった。4例における臨床効果は著効1例、有効1例、やや有効1例、無効1例であった。起炎菌は4例とも判明し、3例が *Pseudomonas aeruginosa*、1例が *Haemophilus influenzae* と *Moraxella catarrhalis* の混合感染であったが、細菌学的効果では *P. aeruginosa* のうち1例は減少、1例は不変、1例は判定不能であり、*H. influenzae* と *M. catarrhalis* はいずれも陰性化した。なお、副作用、臨床検査値の異常変動は認められなかった。以上より本剤は慢性気道感染症において良好な喀痰中移行を示すことから、優れた臨床効果を期待しうる薬剤と結論される。

**Key words:** 慢性気道感染症, gatifloxacin, 喀痰中濃度

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社中央研究所で創製されたフルオロキノロン系抗菌薬である。本剤はキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入することにより肺炎球菌をはじめとするグラム陽性菌および嫌気性菌に対する抗菌力が増強された。またグラム陰性菌、クラミジア属、レジオネラ属、マイコプラズマ、抗酸菌にもそれぞれ良好な抗菌活性を有し、従来のフルオロキノロン系に比し、抗菌スペクトラムが拡大している<sup>1-7)</sup>。健常人における検討によれば、本剤は良好に経口吸収された後体内に広く分布し、ほとんどが未変化のまま尿中から排泄され、血中における半減期は7~8時間と体内に比較的長く留まるとされる<sup>8)</sup>。また、安全性の面でもキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入した結果、従来のフルオロキノロン系抗菌薬で問題となっている光毒性がマウスおよびラットを用いた光毒性試験で認められず<sup>9)</sup>、その他非臨床試験で実施された各種の毒性試験でも特に問題のないことが示唆されている<sup>10)</sup>。内科領域の臨床試験においては、前期第Ⅱ相および後期第Ⅱ相試験にて他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較して同程度もしくはそれ以上の効果が得られた。第Ⅲ相二重盲検比較試験は、レボフロキサシンを対照薬として実施され、検討の結果肺炎および慢性気道感染症において有効性に対する本剤とレボフロキサシンとの同等性が検証された。なお、副作用および臨床検査値異常について

は全治験を通して特に問題となるものは認められていない。しかしながら、呼吸器感染症における臨床効果の有効性の裏付けとなる喀痰中移行および喀痰中における殺菌効果を詳細に検討した成績は有していない。そこで今回慢性気道感染症患者を対象としてGFLX経口投与後の血清中、喀痰中濃度の測定ならびに本剤の慢性気道感染症における有用性の検討を行い、新たな知見を得たので報告する。

なお、本治験はGCP(平成9年3月厚生省令第28号)に準拠し、IRBで審査を受けた後に実施した。

## I. 対象および試験方法

## 1. 対象

平成10年9月から平成10年10月までに長崎大学熱帯医学研究所内科(熱研内科)および長崎大学第2内科を受診し、慢性気道感染症(慢性気管支炎の急性増悪、気管支拡張症(感染時)、肺気腫・肺線維症・陈旧性肺結核症・びまん性汎細気管支炎・肺癌の二次感染症など)と診断された患者を対象として実施した。年齢は下限を20歳、上限を84歳とし、性別および入院・外来は問わないこととしたが、確実な経過観察が可能な症例で、膿性痰を有していることを必須とし、37℃以上の発熱、CRP上昇、WBC増多などから感染症としての症状・所見の明確な症例および喀痰の塗抹検鏡所見にて

起炎菌が推定され、細菌感染が疑われた症例を選択基準とした。また、以下の患者は対象から除外することとした。

- (1) 同一感染エピソードにおいてフルオロキノロン系抗菌薬が無効であった患者
- (2) 本治験の直前(1週間以内)までフルオロキノロン系抗菌薬を投与していた患者
- (3) 他の抗菌薬併用治療を必要とする患者
- (4) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者
- (5) 呼吸不全を伴う慢性肺疾患(Hugh-Jones; IV~V程度)やうっ血性心不全を有する場合、あるいは感染症の経過に重大な影響をおよぼす合併症(たとえばコントロール不良の糖尿病、気管切開、進行癌など)を有する場合など「重度」の基礎疾患・合併症を有する患者
- (6) 発熱: 39℃以上、末梢白血球数: 15,000/mm<sup>3</sup>以上、CRP: 10 mg/dl以上のすべての項目を満足し、感染症重症度が「重度」と判定される患者
- (7) 肝臓、腎臓または心臓に重篤な機能障害を有している患者
- (8) てんかんなどの痙攣性疾患の合併症、またはこれらの既往のある患者
- (9) フルオロキノロン系抗菌薬に対し、過敏症あるいは重篤な副作用の既往のある患者
- (10) その他の薬物に対する過敏症の既往のある患者
- (11) 妊婦、妊娠している可能性のある患者または授乳中の患者
- (12) 本治験開始前6か月以内に治験に参加した患者
- (13) その他、治験責任医師、治験分担医師が治験の対象として不適当と判断した患者

## 2. 患者の同意

治験責任医師または治験分担医師は、患者が本治験に参加する前に治験の内容などを説明文書にしたがって、“殊に患者にとって不利益な点も”十分説明し、本治験への参加について患者本人から自由意志による文書同意を得ることとした。なお、同意年月日は症例記録に記載することとした。

## 3. 投与方法および投与期間

GFLX 100 mg錠(AM-1155無水物として100 mg含有)を使用し、本剤1回2錠(200 mg)を1日2回、朝食後・夕食後に経口投与することとした。ただし、投与開始日は昼食後・夕食後の投与でも良いこととし、投与期間は14日間とした。また、以下のいずれかに該当する場合には治験担当医師の判断で投与を中止することができることとした。中止した場合はその時点で可能な限り所定の検査(終了時に準ずる)を実施し、その時期と理由を症例記録に記載することとした。

- (1) 治癒または改善し、それ以上の投与が不要と判断された場合
- (2) 症状・所見の改善が認められず(悪化を含む)、継続投与が不適当と判断された場合
- (3) 有害事象が認められ治験継続が不適当と判断された場合
- (4) 治療方針の変更を必要とした場合
- (5) 上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能になった場合
- (6) 治験開始後に対象疾患および患者の選択基準に違反していることが判明した場合
- (7) 患者が同意を撤回した場合
- (8) その他治験責任医師または治験分担医師によって治験継続が不適当と判断された場合

## 4. 併用薬剤・処置

本治験中に併用された他の薬剤および処置を併用した場合は、その薬剤名、投与量、使用期間を症例記録に記載することとした。また、処置を行った場合もその処置名、時期(期間)などについて症例記録に記載することとした。ただし、併用薬剤および処置の内容については以下の規定にしたがうものとした。

### (1) 併用禁止薬剤および禁止の処置

#### ① 治験薬の薬効評価に影響をおよぼす薬剤

他の抗菌剤(マクロライドの少量投与も含む)、抗結核薬のうち streptomycin, kanamycin, rifampicin, enviomycin, lividomycin, capreomycin および viomycin, 副腎皮質ステロイド剤(局所使用の外用剤は除く)、 $\gamma$ -グロブリン製剤、G-CSF製剤

#### ② 治験薬との併用により、痙攣の誘発増強の可能性のある薬剤

非ステロイド性消炎鎮痛剤

#### ③ 治験薬の吸収を低下させる可能性がある薬剤

カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤

#### ④ 気管切開等の治験薬の薬効評価に大きな影響を与える処置

### (2) できる限りさけることが望ましい併用薬剤

#### ① 治験薬の薬効評価におよぼす影響は少ないと考えられるが、可能性がある薬剤

消炎鎮痛剤(ただし、非ステロイド性消炎鎮痛剤は禁止とする)、解熱鎮痛剤

#### ② 光過敏症発現の可能性のある薬剤

チアジド系降圧利尿剤、スルフォニルウレア系経口糖尿病薬、フェノチアジン誘導体(向精神薬、抗ヒスタミン剤)、抗腫瘍剤など

#### ③ テオフィリン製剤は、治験薬がテオフィリン代謝に影響をおよぼす可能性があるため慎重に投与する

## 5. 調査項目および実施時期

### 1) 患者背景

本治験開始前に患者名（イニシャル）、性別、カルテ番号、年齢、入院・外来、体重、感染症診断名、感染症重症度、基礎疾患・合併症ならびにその重症度および感染症の予後・経過におよぼす影響、感染症診断根拠、原疾患に関係ある既往歴、現病歴、本剤投与直前の化学療法、本治験開始前6か月以内のフルオロキノロン系抗菌薬の服薬歴、アレルギー既往歴、本治験開始前6か月以内の治験参加歴を症例記録に記載することとした。

## 2) 服薬状況

問診により服薬の確認を行い、症例記録にその状況を記載することとした。

## 3) 臨床症状

体温、咳嗽、喀痰（量・性状）、呼吸困難、胸痛、胸部ラ音、脱水症状、チアノーゼその他必要と思われる事項について観察し、症例記録に記載することとした。観察時期については連日観察することが望ましいが、少なくとも投与開始日、投与3日目～6日目のうちで1日、投与8日目および投与15日目に観察することとした。投与14日未満で中止した場合も中止時点で必ず観察し、記録することとした。症例記録への記載方法は以下の通りとした。

体温: 実測値

咳嗽: 2+（睡眠が障害される程度）、+（軽度）、-（なし）の3段階

喀痰量: 4+（ $\geq 100$  ml）、3+（ $< 100$  ml $\sim$  $\geq 50$  ml）、2+（ $< 50$  ml $\sim$  $\geq 10$  ml）、+（ $< 10$  ml $\sim$  $> 0$  ml）、-（0 ml）の5段階

喀痰性状: P（膿性）、PM（膿粘性）、M（粘性）の3段階

呼吸困難: 2+（起座呼吸程度）、+（軽度）、-（なし）の3段階

胸痛: +（あり）、-（なし）の2段階

胸部ラ音: 2+（著明）、+（軽度）、-（なし）の3段階

脱水症状: +（あり）、-（なし）の2段階

チアノーゼ: +（あり）、-（なし）の2段階

その他必要と思われる事項があれば適宜追加することとした。

## 5) 血清中および喀痰中薬物濃度測定

### (1) 血液の採取

投与開始日に治験薬服用1～2時間後を目安として1回、投与3日目～6日目のうちの診察日に1回、投与8日目（または投与中止時）に1回静脈血約2mlを採血することとした。ただし、臨床症状の改善により痰の喀出が認められなくなった場合には、その後の採血は不要とした。なお投与開始日の治験薬服用1～2時間後の採血および投与3日目～6日目のうちの診察日に1回の採血は、可能な限り行うこととするが、どちらか1回は必ず採血することとした。採血後遠心分離により血清を分離することとした。

### (2) 喀痰の採取

投与開始後から投与8日目まで、喀出した痰を可能な限り採取することとした。ただし、臨床症状の改善により痰の喀出が認められなくなった場合にはその後の採痰は不要とした。なお、採痰は喀出ごとに行うため、外来患者の場合の自宅での喀出痰は採痰用スπιツツに入れクーラーボックス中で冷蔵保存することとし、宅配業者が1日1回被験者の自宅から喀痰の回収および新規器材の搬入を行うこととした。

### (3) 薬物濃度測定

血清中および喀痰中のGFLX濃度は、杏林製薬株式会社研究センターにて高速液体クロマトグラフ法（HPLC）により測定した<sup>11)</sup>。

### (4) 細菌学的検査

細菌学的検査（喀痰からの細菌の分離・同定・菌数測定）は、原則として各医療機関において投与開始前（投与開始日が不可能な場合は1日前）、投与8日目、15日目（または投与中止時）に良質と判断された喀痰について実施することとした。

提出された喀痰について性状および塗抹検鏡所見（可能な限り塗抹・グラム染色検査を行い）について症例記録に記載した。

分離菌のMICは、長崎大学熱研内科にて日本化学療法学会標準法に準じて測定した<sup>12)</sup>。

### (5) 胸部X線撮影

投与開始前に1回撮影した。

### (6) 有害事象

治験薬投与開始後に有害事象が出現した場合には、原則として追跡調査することとした。臨床検査値異常以外の症状の場合はその内容、程度、発現日、投与（継続・中止）、処置、経過などを症例記録に詳細に記載することとした。なお、重篤な有害事象が発生した場合には、適切な処置を行うとともに、ただちにその所属する医療機関の長および治験依頼者に口頭、電話またはFAXなどにて連絡することとした。

### (7) 臨床検査

投与開始前、投与開始8日目および投与開始15日目（または投与中止時）に血液学的検査（赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、白血球分画、血小板数）、生化学的検査（S-GOT、S-GPT、Al-P、ビリルビン（総・直）、LDH、 $\gamma$ -GTP、BUN、クレアチニン、Na、K、Cl、血糖、CPK）、尿所見（蛋白、糖、ウロビリノーゲン、沈渣、潜血）、ESR（1時間値）、CRPを必ず実施し、網状赤血球数、血中・尿中ミオグロビンについては可能な限り実施することとした。

### (8) 判定方法およびその基準

#### ① 対象疾患および基礎疾患・合併症の重症度

次の分類で判定することとした。なお、基礎疾患・合併症の感染症の予後・経過におよぼす影響についても調

査した。

1. 軽症, 2. 中等症, 3. 重症

② 臨床効果

臨床症状, 細菌学的検査成績, WBC, CRP等の臨床検査成績の正常化ないし改善の程度をもとに著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor)の4段階で判定した。(無効の判定は, 3日間分以上投与後に判断した)。

③ 細菌学的効果

起炎菌の消長により, 以下の3段階または判定不能と判定することとした。

1. 陰性化: 起炎菌が消失したもの, または投与時の症状が著明に改善し, 喀痰が消失したもの

2. 減少または一部消失: 起炎菌が明確に減少したものの, または複数の起炎菌が認められたものでは, その一部が消失したもの

3. 不変: 起炎菌の減少が不明確なもの, 減少しなかったものおよび増加したもの

4. 判定不能: 起炎菌が不明なもの, または起炎菌の推移が明らかでないもの

抗菌薬服用後の投与後出現菌について次の分類で判定することとした。

1. 治験薬剤によって投与後出現菌なし

2. 治験薬剤によって投与後出現菌あり

i. 菌交代現象(出現菌による感染症を伴わない場合)

ii. 菌交代症(出現菌による感染症を伴う場合)

4) 有害事象

副作用と考えられる症状の出現については日本化学療法学会編「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>13)</sup>に準じて, 軽度, 中等度, 重度の3段階に判定した。

臨床検査値異常については, 治験薬剤投与開始後に悪化したと考えられる異常値(異常変動)の採択を, 日本化学療法学会編「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>13)</sup>にしたがった。

有害事象と治験薬剤との因果関係について, 次の分類で判定することとした。

1. 明らかに関係あり

例えば投薬中止により症状が消失し, 再投薬により再出現した場合など

2. 多分関係あり

50%以上の確率で関係ありと思われる

3. 関係あるかもしれない

関係ありの確率は50%未満と思われる

4. 関係ないらしい

関係を完全に否定できないが, その確率は非常に低いと思われる

5. 関係なし

関係を完全に否定できる

このうち, 「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」と判定された有害事象は副作用として取り扱った。

5) 概括安全度

副作用および治験薬剤による臨床検査値異常を総合し, 次の分類で判定した。

1. 安全: 問題なし

2. ほほ安全: 軽度の副作用, または治験薬剤による臨床検査値異常が軽度のもの

3. やや問題がある: 中等度の副作用, または治験薬剤による臨床検査値異常が中等度のもの

4. 問題がある: 重度の副作用, または治験薬剤による臨床検査値異常が重度のもの

5. 判定不能

6) 有用性

臨床効果および概括安全度を総合的に勘案し, 次の分類で判定した。

1. きわめて有用, 2. 有用, 3. やや有用, 4. 有用でない, 5. 判定不能

II. 成績

4例に本治験を実施し各症例ごとの成績は以下の通りであった(Table 1)。

症例1: *Pseudomonas aeruginosa*による気管支拡張症(感染時)症例, 53歳・女性・体重47.5 kg

以前より気管支拡張症での急性増悪を繰り返していた。平成10年8月下旬より咳嗽, 膿性痰および血痰の増加があり, 9月1日外来受診した。検査上炎症所見の悪化を認めたため, 9月3日より本剤1回200 mg, 1日2回食後経口投与による外来治療を行った。投与開始日には*P. aeruginosa*  $5 \times 10^7$ /ml検出され, 6日間投与したが, 膿性痰, 血痰等の臨床症状の改善が得られず臨床的には無効とした。また細菌学的には不変であった。血清中濃度は, 初回投与の1時間後に $2.50 \mu\text{g/ml}$ , 最終投与の3時間30分後に $2.51 \mu\text{g/ml}$ であり, 喀痰中濃度は, 投与開始2日目早朝の喀痰で $4.28 \mu\text{g/ml}$ の最高濃度を呈し, 喀痰中移行率(最高喀痰中濃度/最高血清中濃度 $\times 100$ )は171%であった(Fig. 1)。症例1におけるGFLXの喀痰中濃度は, 起炎菌に対するMIC値( $6.25 \mu\text{g/ml}$ )を超えておらず, 本症例の無効性が裏付けられた。

症例2: *P. aeruginosa*による気管支拡張症(感染時)症例, 56歳・男性・体重47.7 kg

昭和57年気管支拡張症の診断を受け, 以後増悪を繰り返していた。平成10年8月中旬より食欲不振を認め, 9月20日より微熱が持続したため外来受診した。9月29日胸部レントゲンにて陰影の増強を認め入院となり, 本剤1回200 mg, 1日2回食後経口投与を行った。投与開始日には*P. aeruginosa*  $2 \times 10^8$ /ml検出され, 7

日間投与し、臨床症状の改善がみられ臨床的には有効としたが、細菌学的には判定不能であった。血清中濃度は、初回投与の1時間後に1.55  $\mu\text{g/ml}$ 、投与開始4日目夕食後投与の2時間30分後に1.70  $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中濃度は、投与開始6日目の朝食後投与2時間50分後の喀痰で3.81  $\mu\text{g/ml}$ の最高濃度を呈し、喀痰中移行率は224%であった (Fig. 2)。本症例における最高喀痰中濃度が起炎菌に対するMIC値 (3.13  $\mu\text{g/ml}$ ) を超えていることはその臨床的有效性を支持していると考えられる。

症例3: *P. aeruginosa* による気管支拡張症 (感染時) 症例, 68歳・女性・体重34.1 kg

30年前気管支拡張症の診断を受け、以後増悪を繰り返していた。平成10年10月14日咳嗽・膿性痰の増悪を認めたため入院となり、本剤1回200 mg、1日2回食後経口投与を行った。投与開始5日前には*P. aeruginosa*  $2 \times 10^8/\text{ml}$ 検出され、7日間投与し、喀痰量の減少、CRP、ESRの改善傾向を認め臨床的にはやや有効とした。また細菌学的には菌数の減少がみられた。血清中濃度は、初回投与の1時間10分後に3.65  $\mu\text{g}$

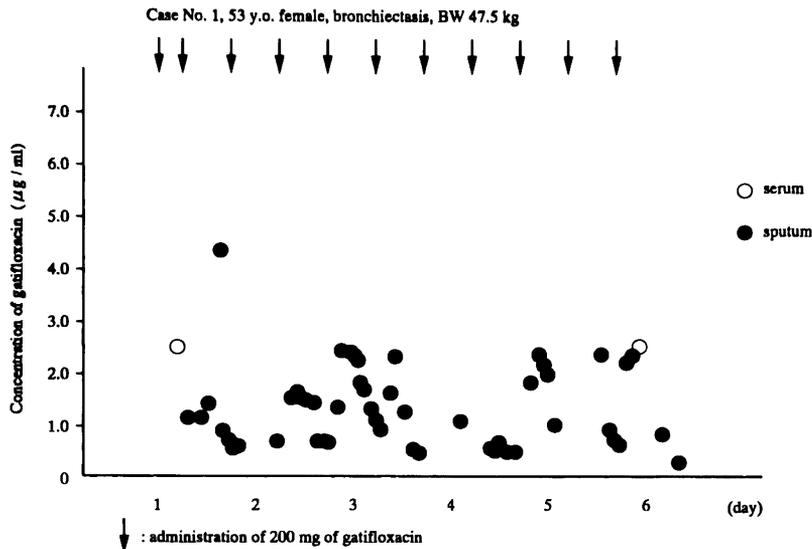


Fig. 1. Serum and sputum concentrations after oral administration of 200 mg of gatifloxacin.

Table 1. Clinical evaluation of treatment with gatifloxacin for chronic respiratory tract infection

No.	Age Sex	Diagnosis	Daily dose (mg×times)	Duration (days)	Causative organism (cfu/ml)	Clinical efficacy	Side effects
1.	53 female	bronchiectasis	200 × 2	6	<i>P. aeruginosa</i> $5 \times 10^7$ (MIC 6.25 $\mu\text{g/ml}$ ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> $1 \times 10^8$ (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ )	poor	none
2.	56 male	bronchiectasis	200 × 2	7	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8$ (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ) ↓ unknown	good	none
3.	68 female	bronchiectasis	200 × 2	7	<i>P. aeruginosa</i> $2 \times 10^8$ (MIC 3.13 $\mu\text{g/ml}$ ) ↓ <i>P. aeruginosa</i> $5 \times 10^6$ (MIC 1.56 $\mu\text{g/ml}$ )	fair	none
4.	63 male	old pulmonary tuberculosis	200 × 2	6	<i>H. influenzae</i> $8 \times 10^8$ (MIC 0.006 $\mu\text{g/ml}$ ) <i>M. catarrhalis</i> $1 \times 10^7$ (MIC 0.013 $\mu\text{g/ml}$ ) ↓ normal flora	excellent	none

/ml, 投与開始6日目朝食後投与の1時間後に2.85  $\mu\text{g}/\text{ml}$  であり, 喀痰中濃度は, 投与開始6日目の朝食後投与5時間15分後の喀痰で7.11  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の最高濃度を呈し, 喀痰中移行率は195%であった (Fig. 3). 喀痰中濃度が起炎菌に対するMIC値 (3.13  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を超えているにもかかわらず十分な細菌学的効果が得られなかったことには, 本症例の種々の難治性要因が関与していると考えられる。

症例4: *Haemophilus influenzae* および *Moraxella catarrhalis* による陳旧性肺結核症 + 感染症例, 63歳・男性・体重60.0 kg

陳旧性肺結核, 気管支喘息のため通院中であった。平成10年10月6日頃より咽頭痛, 鼻汁が出現, 10月10

日頃より咳嗽, 膿性痰が増加したため10月15日外来受診し, 同日より本剤1回200 mg, 1日2回食後経口投与による外来治療を行った。投与開始日には *H. influenzae*  $8 \times 10^8/\text{ml}$  および *M. catarrhalis*  $1 \times 10^7/\text{ml}$  検出され, 6日間投与し, 喀痰膿性度の速やかな改善, 喀痰量の減少を認めたため臨床的には著効とした。また, 細菌学的にも *H. influenzae*, *M. catarrhalis* は本剤初回投与4時間後の喀痰でいずれもすでに消失しており, 陰性化した。血清中濃度は, 初回投与の55分後に0.72  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , 喀痰中濃度は, 投与開始5日目の朝食後投与1時間10分後の喀痰で4.50  $\mu\text{g}/\text{ml}$  の最高濃度を呈し, 喀痰中移行率は625%であった (Fig. 4)。本症例における喀痰中薬剤濃度は起炎菌に対するMIC値

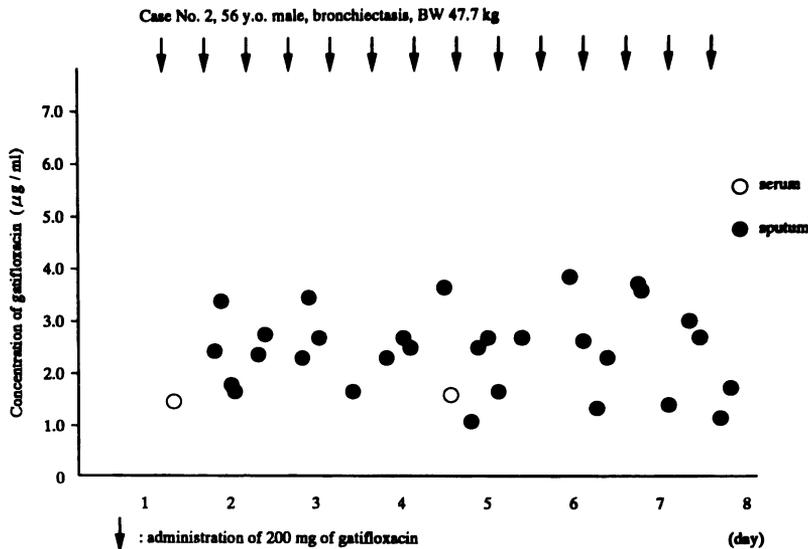


Fig. 2. Serum and sputum concentrations after oral administration of 200 mg of gatifloxacin.

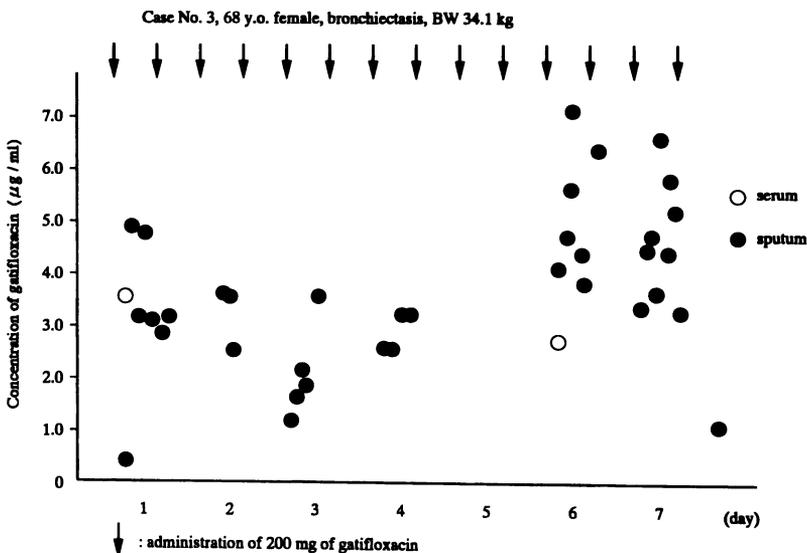


Fig. 3. Serum and sputum concentrations after oral administration of 200 mg of gatifloxacin.

(*H. influenzae* 0.006  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , *M. catarrhalis* 0.013  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) の百倍以上に達しており、速やかな起炎菌に対する殺菌効果を支持する成績である。

また、いずれの症例においても副作用、臨床検査値の異常変動は認めなかった。

### III. 考 察

近年、優れたフルオロキノロン系抗菌薬が続々と開発され市販されているが、その数が増えるとともに抗菌力、組織移行性、安全性における違いが明瞭になりつつある。すなわち、呼吸器感染症の5大起炎菌<sup>14)</sup>である *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, とりわけ初期のキノロン薬の弱点であった *S. pneumoniae* に対して抗菌力を有しているかどうか、喀痰中移行の低下が予想される慢性気道感染症患者においても良好な喀痰への移行が可能かどうか、また従来キノロン薬で問題となった光毒性などの副作用がなく安全性に優れているかが焦点となる。

GFLX は前述のようにこれまでのキノロン薬に比べて抗菌スペクトルが広がっており、実際に一般臨床試験においては呼吸器感染症に対して高い有効性が示され、特に慢性気道感染症に対しては93.5% (144/154) と、従来のフルオロキノロン系抗菌薬を上回る臨床効果が得られた。慢性気道感染症の主要起炎菌に対する菌消失率は *S. pneumoniae* (23/23), *H. influenzae* (30/30), *M. catarrhalis* (14/14) でいずれも100%と優れたものであった。また、安全性についても副作用発現率、臨床検査値異常発現率とも従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ、同等あるいはそれ以下と推察され、特に光過敏反応は1例もみられなかった。また、GFLX

に特異的とされる副作用も認められていない<sup>10)</sup>。すなわち、抗菌力に裏付けされた臨床効果および安全性についてはこれまでの臨床試験で判明していたが、今回われわれはそれに組織移行性(慢性気道感染症患者における血清中・喀痰中への移行)についての検討を加えた。

なお、今回外来患者においても詳細な薬物移行、細菌学的効果を検討するため、自宅での喀出痰を毎日宅配業者に回収させるという試みを初めて行った。2例の患者が外来での治験を施行したが、この試みにより入院症例と同等の検討が可能であった。今回検討した4症例のうち3例は喀痰中移行の低下が予想される気管支拡張症患者であった。しかしながら、最高喀痰中濃度はいずれも最高血清中濃度を上回り、移行率はそれぞれ171%、224%、195%と良好であった。残りの陳旧性肺結核症の1例もやや血清中濃度が低い所であらためたためと考えられるが、移行率は625%と良好で、過去に当科で検討した ofloxacin<sup>15)</sup>, ciprofloxacin<sup>16)</sup>, tosufloxacin<sup>17)</sup>, そして sparfloxacin<sup>18)</sup> より優れていた。細菌学的効果では *H. influenzae*, *M. catarrhalis* は本剤200 mg 1回投与4時間後の喀痰ですでに除菌されており、速やかな殺菌作用が証明されたが、*P. aeruginosa* については喀痰中への移行は良好であったものの、MIC 3.13~6.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と薬剤耐性を示す菌であり、1例が減少、1例は不変(1例は判定不能)で除菌できるまでには至らなかった。しかし、今回の喀痰中移行の成績からはたとえ *P. aeruginosa* であっても、その感受性成績および臨床背景によっては除菌の可能性も期待されるものと思われる。

以上より GFLX はこれまでの検討での抗菌力、臨床効果、安全性の証明に加えて、慢性気道感染症患者にお

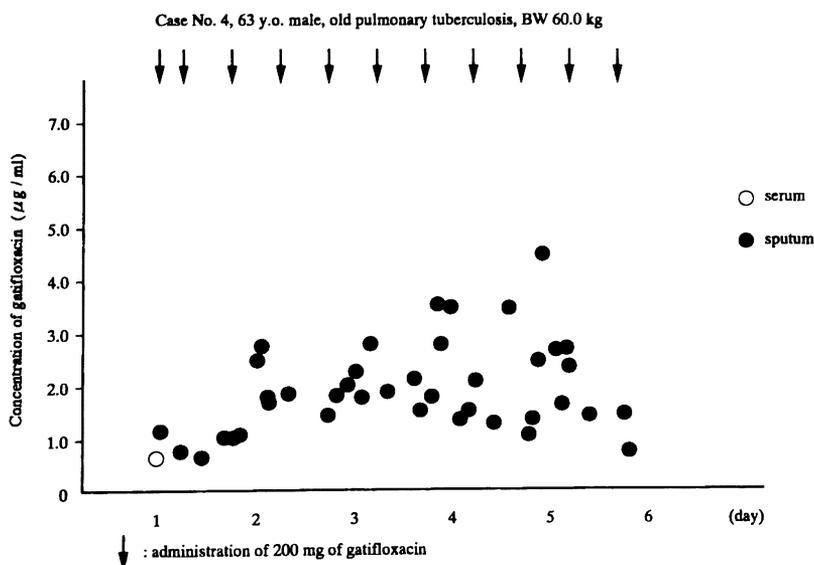


Fig. 4. Serum and sputum concentrations after oral administration of 200 mg of gatifloxacin.

ける優れた喀痰中移行が期待され、慢性気道感染症において臨床的にきわめて有用性が高い薬剤と結論された。

#### 謝 辞

GFLX の濃度測定をして頂きました杏林製薬株式会社研究センター、草嶋久生氏に深謝致します。

#### 文 献

- 1) Hosaka M, Yasue T, Fukuda H, et al.: In vitro and in vivo antibacterial activities of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 2108~2117, 1992
- 2) Tomioka H, Saito H, Sato K: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, sparfloxacin, and ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1259~1263, 1993
- 3) Wakabayashi E, Mitsuhashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 4) Tomizawa H, Takeda K, Miyazaki S, et al.: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 103~106, 1998
- 5) Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in-vitro and in-vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997
- 6) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
- 7) Ishida K, Kaku M, Irifune K, et al.: In-vitro and in-vivo activity of a new quinolone AM-1155 against *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 34: 875~883, 1994
- 8) Nakashima M, Uematsu T, Kosuge K, et al.: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
- 9) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモットおよびマウスにおける光毒性。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 10) 松本文夫, 副島林造: 第 43 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, AM-1155 東京, 1995
- 11) 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin の高速液体クロマトグラフィーによる体内濃度測定法。日本化学療法学会雑誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 12) 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* 29: 76~79, 1981
- 13) 国井乙彦 (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* 39: 687~689, 1991
- 14) 松本慶蔵: 化学療法の変遷と感染症の変貌。日本細菌学雑誌 43: 809~820, 1988
- 15) 松本慶蔵, 宍戸春美, 高橋 淳, 他: Oxazine 系合成抗菌剤 DL-8280 の in vitro の抗菌力, 体内動態, ならびに臨床的有用性に関する研究。 *Chemotherapy* 32 (S-1): 509~525, 1981
- 16) 永武 毅, 松本慶蔵, 宍戸春美, 他: 呼吸器感染症を場とする NY-198 の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 36 (S-2): 763~773, 1988
- 17) 高橋 淳, 松本慶蔵, 宇都宮嘉明, 他: 呼吸器感染症における T-3262 の基礎的・臨床的研究。 *Chemotherapy* 36 (S-9): 675~693, 1988
- 18) 大石和徳, 松本慶蔵, 渡辺貴和雄, 他: 呼吸器感染症における sparfloxacin の有用性。 *Chemotherapy* 39 (S-4): 366~377, 1991

## Clinical evaluation of gatifloxacin, a new fluoroquinolone, in chronic respiratory tract infections: It's penetration into sputum and bactericidal effect

Hiroshi Watanabe<sup>1)</sup>, Hironori Masaki<sup>1)</sup>, Kiwao Watanabe<sup>1)</sup>, Kazunori Oishi<sup>1)</sup>,  
Tsuyoshi Nagatake<sup>1)</sup>, Kazunori Tomono<sup>2)</sup>, Shigefumi Maezaki<sup>2)</sup>,  
Yoichi Hirakata<sup>2)</sup> and Shigeru Kohno<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Internal Medicine, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University, 1-12-4 Nagasaki, Japan

<sup>2)</sup>Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine

We evaluated gatifloxacin (GFLX, AM-1155), a new fluoroquinolone to determine its clinical usefulness and penetration into sputum samples from three patients with bronchiectasis and one patient with old pulmonary tuberculosis. GFLX was given orally at a dose of 200 mg twice daily for 6~7 days. The maximum range of concentrations of GFLX in serum and sputum were 0.72~3.65  $\mu\text{g/ml}$  and 3.81~7.11  $\mu\text{g/ml}$ , respectively. The penetration rate of this drug into sputum samples were 171~625%. Clinical effects were excellent in one patient, good in one, fair in one, and also poor in one. The causative pathogens were *Pseudomonas aeruginosa* in three cases, and *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* in one case. Although *H. influenzae* and *M. catarrhalis* were eradicated rapidly after oral administration of GFLX, three strains of *P. aeruginosa* were not eradicated. Adverse effects and abnormalities on laboratory findings in these patients were not observed. These data support that GFLX is a useful oral fluoroquinolone for the treatment of chronic respiratory tract infections.