

【原著・臨床試験】

フルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin の耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床的検討

馬場 駿吉^{1)a,b)}・鈴木 賢二¹⁾・市川銀一郎^{2)b)}・山川 卓也²⁾・安藤 一郎³⁾・板橋 隆嗣⁴⁾
 坂井 真⁵⁾・新川 敦⁵⁾・三宅 浩郷^{6)b)}・佐藤むつみ⁶⁾・秋田 谷直⁷⁾・横田 明⁸⁾
 小林 武弘⁹⁾・北條 郷明⁹⁾・柘植 勇人¹⁰⁾・山下 敏夫^{11)b)}・久保 伸夫¹¹⁾・原田 康夫^{12)b)}
 夜陣 紘治¹²⁾・平川 勝洋¹²⁾・田頭 宣治¹³⁾・西田 功¹⁴⁾・小村 良¹⁴⁾・白根 誠¹⁵⁾
 二階堂真史¹⁵⁾・大山 勝^{16)b)}・島 哲也¹⁶⁾・昇 卓夫¹⁷⁾・森山 一郎¹⁸⁾・坂本 邦彦¹⁹⁾
 牛飼 雅人¹⁹⁾・矢野 博美²⁰⁾・出口 浩一^{21)e)}

¹⁾名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室*, ²⁾順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学教室,

³⁾順天堂大学医学部附属順天堂浦安病院耳鼻咽喉科, ⁴⁾江東病院耳鼻咽喉科,

⁵⁾東海大学医学部耳鼻咽喉科学教室, ⁶⁾東海大学医学部付属東京病院耳鼻咽喉科,

⁷⁾東海大学医学部付属大磯病院耳鼻咽喉科, ⁸⁾名古屋市立東市民病院耳鼻咽喉科,

⁹⁾春日井市民病院耳鼻咽喉科, ¹⁰⁾豊橋市民病院耳鼻咽喉科, ¹¹⁾関西医科大学耳鼻咽喉科学教室,

¹²⁾広島大学医学部耳鼻咽喉科学教室, ¹³⁾広島赤十字・原爆病院耳鼻咽喉科,

¹⁴⁾広島県厚生農業共同組合連合会広島総合病院耳鼻咽喉科,

¹⁵⁾西日本旅客鉄道株式会社広島鉄道病院耳鼻咽喉科, ¹⁶⁾鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室,

¹⁷⁾昭和会今給黎総合病院耳鼻咽喉科, ¹⁸⁾鹿児島県立北薩病院耳鼻咽喉科,

¹⁹⁾鹿児島県立大島病院耳鼻咽喉科, ²⁰⁾済生会川内病院耳鼻咽喉科,

²¹⁾東京総合臨床検査センター研究部

^{a)}論文執筆者, ^{b)}小委員会委員, ^{c)}集中細菌検査実施責任者

(平成 11 年 4 月 8 日受付・平成 11 年 6 月 9 日受理)

新規の経口用フルオロキノロン系抗菌薬である gatifloxacin (GFLX, AM-1155) の耳鼻咽喉科領域感染症に対する基礎的、臨床的検討を行った。

1. 中耳粘膜炎中 GFLX 濃度は 100 mg 投与 120~165 分後において ND(定量限界以下)~0.66 $\mu\text{g/g}$, 200 mg 投与では 140~510 分後において ND~1.11 $\mu\text{g/g}$ であり, 対血清比は 0.23~6.00 (組織・体液あるいは血清中濃度が ND であったものを除く, 以下同様) であった。副鼻腔粘膜炎中 GFLX 濃度は 100 mg 投与 120~170 分後において, 1.06~1.91 $\mu\text{g/g}$, 200 mg 投与では 110~160 分後において 1.79~4.29 $\mu\text{g/g}$ であり, 対血清比は 1.41~2.20 であった。耳下腺組織中 GFLX 濃度は 100 mg 投与 150~350 分後で 0.34~2.52 $\mu\text{g/g}$ であり, 対血清比は 1.82~7.00 であった。

2. 耳鼻咽喉科領域感染症 111 例に対する臨床効果の有効率は, 中耳炎 75.7% (28/37), 副鼻腔炎 88.2% (15/17), 扁桃炎 85.2% (23/27), 咽喉頭炎 81.8% (9/11), 外耳炎 86.7% (13/15) および化膿性唾液腺炎 100% (4/4) であった。全体の臨床効果は, 著効 39 例, 有効 53 例, やや有効 14 例, 無効 5 例であり, その有効率は 82.9% (92/111) であった。

3. 分離菌の消失率はグラム陽性菌 87.0% (67/77), グラム陰性菌 90.9% (30/33), 嫌気性菌 100% (8/8), 分離菌全体では 89.0% (105/118) であった。

4. 副作用は 115 例中 5 例 (4.3%), 臨床検査値異常は 92 例中 4 例 (4.3%) に認められたが, いずれも重篤なものではなかった。

以上の成績より, 本薬は良好な組織移行性を示し, 耳鼻咽喉科領域感染症に対して安全で, かつ高い臨床効果を期待しうる有用性の高い薬剤であることが示唆された。

Key words: gatifloxacin, AM-1155, フルオロキノロン系抗菌薬, 耳鼻咽喉科領域感染症, 体内動態

Gatifloxacin (GFLX, AM-1155) は杏林製薬株式会社でボン酸の 1 位にシクロプロピル基, 6 位にフッ素, 7 位に 3-メチルピペラジニル基, 8 位にメトキシ基を有する化合物で

ある。本薬はキノロン環の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、嫌気性菌に対する抗菌力が増大され、耳鼻咽喉科領域感染症の主要起因菌である肺炎球菌、ブドウ球菌、インフルエンザ菌、ブランハメラ菌に非常に良好な抗菌力を示す¹⁻³⁾。各種感染モデル実験においても優れた効果が認められている⁴⁾。また、メトキシ基を導入することにより光に対する安定性が高まり、従来のキノロン薬の課題であった光毒性がマウス、モルモットを用いた試験 (*in vivo*) において認められず、安全性の面でも期待される薬剤である⁴⁾。

また、本薬は健康成人男子を対象とした臨床第Ⅰ相試験においても高い経口吸収性が示され⁵⁾、組織移行性も良好であり、さらに耳鼻咽喉科領域の第Ⅱ相臨床試験⁶⁾においても有効性および安全性が認められている。そこで、今回われわれは本薬を耳鼻咽喉科領域感染症患者に経口投与し、有効性および安全性を客観的に評価する目的で、本薬の組織移行性ならびに臨床的検討を行ったのでその成績を報告する。

I. 材料と方法

1. 組織内移行の検討

1) 対象

1995年11月から1996年3月までに東海大学、名古屋市立大学、鹿児島大学の耳鼻咽喉科を受診し入院の上、各種組織摘出術等を施行する耳鼻咽喉科領域の患者を対象とすることとした。

なお、いずれも本治験の目的および方法、GFLXの予想される効果や副作用などについて十分説明し、本人の自由意志により本治験への参加に同意を得た年齢20歳以上80歳以下で、血清クレアチニン値 ≤ 1.2 mg/dL またはクレアチニンクリアランス ≥ 90 ml/分であることとした。

2) 試験薬剤

GFLX 100 mg 錠 (1 錠中 GFLX 無水物を 100 mg 含有) を使用した。

3) 投与方法および検体採取方法

本薬 1 錠を 1 回経口投与し、投与後 120 分～480 分後に各組織 (中耳粘膜、副鼻腔粘膜、耳下腺組織) および血液を採取することとした。血液は遠心分離し血清を採取し、検体は摘出後濃度測定時まで -20°C 以下にて凍結保存することとした。

4) 濃度測定方法

薬物濃度測定は杏林製薬(株)研究センターにおいて高速液体クロマトグラフィー⁷⁾を用いて実施することとした。定量限界は $0.05 \mu\text{g/g}$ or mL であった。

2. 臨床的検討

1) 対象

1995年4月～1996年7月までに表記20施設を受診した患者で、本治験の目的および方法、GFLXの予想される効果や副作用などについて十分説明し、本人の自由意志により本治験への参加に同意を得た耳鼻咽喉科領

域感染症患者を対象とした。

2) 対象疾患

① 中耳炎 (乳様突起炎、錐体突端炎を含む。真珠腫性中耳炎、既手術例を除く)

② 副鼻腔炎 (既手術例を除く)

③ 扁桃炎 (扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)

④ 咽喉頭炎

⑤ 外耳炎

⑥ 化膿性唾液腺炎

3) 被験者の選択基準

① 細菌感染症として症状・所見が明確で、感染症重症度が軽度または中等度の患者

② 年齢は下限を20歳、上限を原則として80歳とする。

③ 性別は問わない。

④ 入院・外来別は問わないが確実な経過観察が可能な患者

⑤ 急性または慢性の急性増悪の患者 (急性増悪の症例は増悪後1週間以内とする)

4) 除外基準

下記に該当する患者は対象から除外することとした。

① 自然治癒もしくは外科的処置のみによる治癒が想定される患者

② 他の抗菌薬併用治療を必要とする患者

③ 本治験の直前 (1週間前) までフルオロキノロン系抗菌薬を併用していた患者

④ 他の抗菌剤療法により症状が改善しつつある患者

⑤ フルオロキノロン系抗菌薬に無効な患者

⑥ 重篤な基礎疾患、合併症を有し、治験薬の薬効の評価が困難な患者

⑦ 重症感染症などで経口剤による治療が不相当と判断される患者

⑧ 心・肝・腎に高度の障害のある患者

⑨ 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

⑩ キノロン系抗菌薬に対し、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者

⑪ 妊婦、妊娠している可能性のある患者および授乳中の患者

⑫ その他、治験担当医師が不相当と判断した患者

5) 試験薬剤および投与方法

本薬 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 2 回、食後に経口投与することとした。

投与期間は中耳炎、扁桃炎、咽喉頭炎、外耳炎および化膿性唾液腺炎については7日間 (最低3日間投与)、副鼻腔炎については14日間 (最低3日間投与) とすることとした。

6) 併用薬剤および処置

他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤 (吸入剤も含む)、

γ-グロブリン製剤、G-CSF製剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤の併用は禁止することとした。本薬の吸収を低下させる可能性があるカルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸剤、鉄剤、光線過敏症発現の可能性がある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、本薬の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる解熱鎮痛剤、消炎酵素剤は併用を避けることとした。テオフィリン製剤は、本薬のテオフィリン代謝におよぼす影響が確認されていないので慎重に投与することとした。

投与期間中は、本薬の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる処置はできるだけ避けることとした。ただし、細菌学的検査の検体採取のための穿刺および中耳炎患者の投与開始時の鼓膜切開は実施できることとした。

7) 投与の中止

下記のような場合、投与を中止しても差し支えないこととしたが、投与中止時点で可能な限り所定の検査を実施し、その時期、理由を症例記録に記録することとした。

- ① 治癒または改善し、それ以上の投与が不要と判断した場合
- ② 症状・所見の改善が認められず（悪化を含む）、継続投与が不相当と判断した場合
- ③ 重篤な副作用、臨床検査値異常が出現した場合
- ④ 合併症の増悪または偶発症の発生（不慮の事故を含む）した場合
- ⑤ 治療方針の変更を必要とする場合
- ⑥ 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
- ⑦ 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
- ⑧ 患者による同意の撤回がなされた場合
- ⑨ その他治験担当医師の判断により中止が必要とされる場合

8) 症状観察および検査

(1) 臨床症状

投与開始時、3日後、7日後（投与中止時）、副鼻腔炎症例においてはさらに14日後（投与中止時）に下記項目について観察することとした。なお、両側疾患の場合は、重症度の高い側のみを対象とし、症状が同等の場合は右側を対象とすることとした。

- ① 体温：1日の最高体温を記録
- ② 自覚症状

下記の項目についてそれぞれ観察することとした。

- 中耳炎：耳痛、耳閉塞感
副鼻腔炎：鼻漏、後鼻漏、鼻閉、頭重・頭痛感
陰窩性扁桃炎：咽頭痛、嚥下痛
扁桃周囲炎：咽頭痛、嚥下痛
扁桃周囲腫瘍：咽頭痛、嚥下痛

咽喉頭炎：咽頭痛、嚥下痛

外耳炎：耳痛

化膿性唾液腺炎：罹患部疼痛

(3) 他覚所見

下記の項目についてそれぞれ観察することとした。

- 中耳炎：鼓膜・鼓室粘膜発赤、鼓膜膨隆・鼓室粘膜腫脹、鼓膜穿孔、中耳分泌物量、中耳分泌物性状
副鼻腔炎：鼻粘膜の発赤、鼻粘膜（中鼻道）の浮腫・腫脹、鼻汁量、鼻汁性状、後鼻漏量
陰窩性扁桃炎：発赤、膿苔・膿栓
扁桃周囲炎：発赤、膿苔・膿栓（腫脹）
扁桃周囲腫瘍：発赤、膿汁量
咽喉頭炎：発赤
外耳炎：発赤、腫脹、膿性分泌物量
化膿性唾液腺炎：発赤、腫脹、膿性分泌物量
なお、自覚症状および他覚所見の症例記録用紙への記載方法は以下の通りとした。

Ⅲ：高度または多量，Ⅱ：中等度または中等量，+：軽度または少量，-：なし

ただし、分泌物性状については下記の通り記載することとした。

Ⅲ：膿性，Ⅱ：粘膿性，+：粘性・漿液性，-：なし

④ X線検査（副鼻腔炎のみ）

投与前および投与終了時（投与中止時）に、単純撮影法により頭部正面およびウォーターズ位の2方向についてX線写真を撮影し、上顎洞、篩骨洞おのおの左右の陰影を下記に示す4段階に分けて観察した。原則として投与前撮影日は投与開始1週間以内、投与終了後撮影日は投与終了後（投与中止時）1週間以内とした。

+++：高度，++：中等度，+：軽度，-：なし

(2) 細菌学的検査

本薬投与開始時および投与7日後（投与中止時）または投与14日後（投与中止時）に検体を採取し、細菌学的検査を実施することとした。検体はシードスワブ1号[®]（栄研）またはTCSポーター[®]（クリニカルサブライ）に採取した後、東京総合臨床検査センター研究部にて集中的に細菌の分離、同定を実施すると共に、GFLX、tosufloxacin (TFLX)、ciprofloxacin (CPFX)、levofloxacin (LVFX)のMICを測定することとした⁹⁾。また、可能な限り、各医療機関においても細菌の分離、同定を実施することとした。なお、治癒・改善により細菌学的検査の検体が消失し採取不能になった場合は、細菌学的検査は行わなくてもよいこととした。

(3) 随伴症状

本薬投与開始後に随伴症状が出現した場合には、原則として症状が消失するまで追跡調査し、その内容、程度、発現日、投与（継続・減量・中止）、処置、経過等を記録することとした。

程度は、日本化学療法学会「抗菌薬による治験症例に

における副作用，臨床検査値異常の判定基準⁹⁾に準じて軽度，中等度，重度の3段階に判定した。

(4) 臨床検査

本薬投与開始時および投与7日後（投与中止時）または投与14日後（投与中止時）に下記の項目について検査することとした。

（検査項目）〔 〕内は可能な範囲で実施することとした項目，その他は必ず実施することとした項目である。

① 血液学的検査：赤血球数，色素量，ヘマトクリット値，白血球数，〔白血球分画〕，血小板数，〔網状赤血球〕

② 血液生化学的検査：S-GOT，S-GPT，Al-Pase，LDH， γ -GTP，総・直接ビリルビン，〔LAP〕，BUN，血清クレアチニン，CPK，〔ミオグロビン〕，血清電解質（Na，K，Cl），〔血糖〕

③ 尿所見：蛋白，糖，ウロビリノゲン，〔尿沈査，潜血〕

④ その他：CRP，〔ESR〕

5) 評価方法およびその基準

(1) 臨床効果

自覚症状，他覚所見，検査所見の推移をもとに，耳鼻咽喉科領域抗菌薬薬効判定基準（以下，判定基準）を参考に，「著効」，「有効」，「やや有効」，「無効」の4段階および「判定不能」で判定することとした。

(2) X線改善度（副鼻腔炎の場合のみ）

投与前および投与終了時のX線写真を比較し，判定基準を参考に「著明改善」，「改善」，「軽度改善」，「不変」の4段階および「判定不能」で判定することとした。

(3) 細菌学的効果

起炎菌の消長および交代菌の有無等から細菌学的効果判定基準に従って「陰性化」，「一部消失」，「菌交代」，「不変」の4段階および「判定不能」で判定することとした。

(4) 随伴症状

随伴症状が出現した場合には，本薬との因果関係を次の5段階で判定し，このうち①，②，③と判定された随伴症状を副作用として取り扱うこととした。

① 明らかに関係あり：たと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もの

③ 関係あるかもしれない：関係ありの確率は50%未満と思われるもの

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もの

⑤ 関係なし：関係を完全に否定できるもの

(5) 臨床検査値異常

本薬投与開始後に悪化したと考えられる異常値（異常変動）の採扱は，日本化学療法学会「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⁹⁾にしたがうこととした。異常変動と判断した場合には，本薬との因果関係について，患者の基礎疾患，合併症等を勘案した上で，随伴症状の因果関係と同様に5段階で判定し，このうち，①，②，③と判定された項目を本薬による臨床検査値異常として取り扱うこととした。

(6) 有用性

臨床効果，X線改善度（副鼻腔炎の場合のみ），副作用および本薬による臨床検査値異常を総合的に勘案し，「きわめて有用」「有用」「やや有用」「有用でない」の4段階および「判定不能」で判定することとした。

(7) 小委員会による症例の取扱い

治験終了後，治験総括医師は副鼻腔炎症例のX線写真を確認し，判定の妥当性を検討することとした。また，小委員会は治験終了後，症例記録記載事項の妥当性および治験実施計画書違反例（不完全例）などの取扱いについて検討を行い，治験担当医師と協議の上，最終決定することとした。

II. 結 果

1. 組織内移行性の検討

総症例32例中，本治験前（6か月以内）に他の治験に参加した1例，同意撤回2例，体液・組織採取不可4例および検体量不足のため信頼性に欠ける4例を除外した21例を採用症例とした。採用症例の背景は男性12例，女性9例で，年齢は30～66歳であった。

中耳粘膜11例，副鼻腔粘膜6例，耳下腺組織4例で検討し，各症例の血清および組織内移行性をTable 1に示した。

中耳粘膜では，GFLX 100 mg 投与120～165分後における組織中濃度は，ND（定量限界以下）～0.66 $\mu\text{g/g}$ ，対血清比は6.0（組織・体液あるいは血清中濃度がNDであったものを除く，以下同様）であった。GFLX 200 mg 投与140～510分後における組織中濃度はND～1.11 $\mu\text{g/g}$ で，対血清比は0.23～1.76であった。

副鼻腔粘膜（篩骨洞粘膜，上顎洞粘膜）では，GFLX 100 mg 投与120～170分後における組織中濃度は1.06～1.91 $\mu\text{g/g}$ ，対血清比は1.71～2.20であった。GFLX 200 mg 投与110～160分後における組織中濃度は1.79～4.29 $\mu\text{g/g}$ ，対血清比1.41～2.11であった。

耳下腺組織では，GFLX 100 mg 投与150～350分後の組織中濃度は0.34～2.52 $\mu\text{g/g}$ ，対血清比は1.82～7.00であった。

2. 成績

1) 検討症例

症例の内訳はFig. 1に示すとおりである。

総症例は130例であり，このうちTable 2に示す理由により19例を除外・脱落症例とし，有効性解析対象として111例を採用した。副作用については本治験前（6か月以内）に他の治験に参加した2例，同意撤回2

Table 1. Serum and tissue levels after a single oral administration of gatifloxacin

Tissue	Dose (mg)	No.	Sex	Age (yr)	Time after administration (min)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$)	Serum concentration ($\mu\text{g/mL}$)	Tissue/serum ratio (T/S)
Middle ear mucosa	100	1	F	59	120 165	ND ND	ND ND	
		2	M	55	120	0.68	0.11	6.00
		3	M	65	120	ND	ND	
	200	4	F	65	150	ND	3.01	
		5	F	56	510	ND	1.05	
		6	M	62	420	0.34	1.01	0.34
		7	F	51	170	ND	ND	
		8	F	59	170	1.10	2.02	0.54
		9	F	37	435	0.41	1.19	0.34
		10	M	37	140	0.30	1.32	0.23
		11	F	55	510	1.11	0.63	1.76
Paranasal sinus mucosa	100	12	M	64	120	1.91	0.87	2.20
		13	M	56	170	1.06	0.62	1.71
	200	14	M	41	140	3.09	1.57	1.97
		15	M	30	160	1.88	0.89	2.11
		16	M	66	110	1.79	1.27	1.41
		17	F	62	150	4.29	2.37	1.81
Parotid gland	100	18	M	42	150	1.76	0.60	2.93
		19	F	58	160	0.62	0.34	1.82
		20	M	54	195	0.34	0.05	6.80
		21	M	51	350	2.52	0.36	7.00

ND: not detected ($\leq 0.05 \mu\text{g/g}$ or $\leq 0.05 \mu\text{g/mL}$)

Table 2. Reason for exclusion and dropped out from evaluation

Reason	Clinical efficacy	Adverse reaction	Abnormal laboratory test findings	Usefulness
Exclusion				
attended other new drug trial within last 6 months	2	2	2	2
withdrawal of informed consent	2	2	2	2
preceding chemotherapy unknown	2			2
more than one week after acute exacerbation	2			2
preceding chemotherapy with fluoroquinolone	1			1
Drop out				
no visit after initial consultation	4	4	4	4
rested during administration	Insufficient clinical laboratory tests items	1	1	1
violation of concomitant drug		2		2
	Insufficient clinical laboratory tests items	1	1	1
observation not made on day specified in protocol	2		2	2
no visit after second consultation (3,4 or 7 days)		7	7	7
insufficient clinical laboratory tests items			19	
Total		19	38	26

例, 初回以降来院せず 4 例および投与終了時来院せず 7 例を除く 115 例を解析対象とした。臨床検査値異常は本薬投与開始前および終了時に臨床検査を実施した 92 例を採用とした。有用性の判定では有効性解析対象から副作用不採用例 7 例を除いた 104 例を解析対象とした。なお, 本治験前 (6 か月以内) に他の治験に参加し

た 2 例, 同意撤回 2 例および初回以降来院せず 4 例の 8 例は, すべての解析対象から除外した。

2) 有効性解析対象の背景

有効性解析対象 111 例の背景因子を Table 3 に示した。性別は男女比が約 1: 1, 年齢は 20 代が 30 例ともっとも多く, 次いで 30 代が 24 例であった。

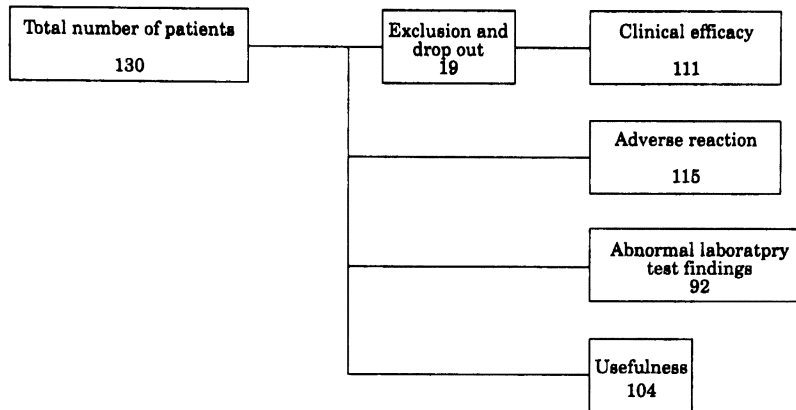


Fig. 1. Number of patients evaluated.

Table 3. Background

Characteristics		No. of patients
Sex	male	54
	female	57
Age (yr)	20~29	30
	30~39	24
	40~49	16
	50~59	16
	60~69	15
	70~79	10
In/Out	in	1
	out	110
Diagnosis	otitis media	37
	paranasal sinusitis	17
	tonsillitis	27
	pharyngolaryngitis	11
	otitis externa	15
	suppurative sialadenitis	4
Type of disease	acute	84
	acute exacerbation of chronicity	27
Severity of illness	mild	18
	moderate	93
Underlying disease	no	100
	yes	11
Pretreatment of antimicrobial agents	no	105
	yes	6
Concomitant drugs	no	90
	yes	21
Dose (/day)	100 mg × 2	69
	200 mg × 2	39
	100 mg × 1 → 100 mg × 2	1
	100 mg × 2 → 100 mg × 1	1
	200 mg × 2 → 200 mg × 1	1
Total		111

Table 4. Clinical efficacy by diagnosis

Diagnosis	Type of disease	No. of patients	Clinical effect				Efficacy rate (%)	
			excellent	good	fair	poor		
Otitis media	acute	14	3	9	1	1	12/14 (85.7)	
	acute exacerbation of chronicity	23	8	8	7		16/23 (69.6)	
	subtotal	37	11	17	8	1	28/37 (75.7)	
Paranasal sinusitis	acute	15	4	10	1		14/15 (93.3)	
	acute exacerbation of chronicity	2	1		1		1/2	
	subtotal	17	5	10	2		15/17 (88.2)	
Tonsillitis	acute	27	12	11	3	1	23/27 (85.2)	
	Lacunar tonsillitis	24	10	10	3	1	20/24 (83.3)	
	Peritonsillitis	2	1	1			2/2	
	Peritonsillar abscess	1	1				1/1	
Pharyngolaryngitis	acute	11	1	8	1	1	9/11 (81.8)	
Otitis externa	acute	14	8	5		1	13/14 (92.9)	
	acute exacerbation of chronicity	1				1	0/1	
	subtotal	15	8	5		2	13/15 (86.7)	
Suppurative sialadenitis	acute	3	2	1			3/3	
	acute exacerbation of chronicity	1		1			1/1	
	subtotal	4	2	2			4/4	
	Parotitis	acute	1	1				1/1
		acute exacerbation of chronicity	1		1			1/1
		subtotal	2	1	1			2/2
Submaxillary sialadenitis	acute	2	1	1			2/2	
Total	acute	84	30	44	6	4	74/84 (88.1)	
	acute exacerbation of chronicity	27	9	9	8	1	18/27 (66.7)	
		111	39	53	14	5	92/111 (82.9)	

$$\text{Efficacy rate (\%)} = \frac{(\text{excellent} + \text{good})}{\text{No. of patients}} \times 100$$

疾患の内訳は、中耳炎 37 例、副鼻腔炎 17 例、扁桃炎 27 例（陰窩性扁桃炎 24 例、扁桃周囲炎 2 例、扁桃周囲膿瘍 1 例）、咽喉頭炎 11 例、外耳炎 15 例、および化膿性唾液腺炎 4 例（耳下腺炎 2 例、顎下腺炎 2 例）であった。病型は急性が 84 例、慢性の急性増悪が 27 例であり、急性が多かった。重症度は軽度 18 例、中等度 93 例であり、患者のほとんどが中等度であった。

用法・用量別では 100 mg×2 回/日 69 例、200 mg×2 回 39 例、用法・用量変更例が 3 例であった。

3) 臨床効果

有効性解析対象 111 例の疾患別病型別臨床効果を Table 4 に示した。

中耳炎では 37 例中著効 11 例、有効 17 例で、有効以上の有効率は 75.7% (28/37) であった。中耳炎の有効率を病型別にみると、急性では 85.7% (12/14)、慢性の急性増悪では 69.6% (16/23)、副鼻腔炎では 17 例中著効 5 例、有効 10 例であり、有効率は 88.2% (15/17)、扁桃炎では 27 例中著効 12 例、有効 11 例であり、有効率は 85.2% (23/27)、咽喉頭炎では 11 例中著効 1 例、有効 8 例であり、有効率は 81.8% (9/11) であった。また、外耳炎では 15 例中著効 8 例、有効 5 例であり、有効率は 86.7% (13/15)、化膿性唾液腺炎では 4 例中著効 2 例、有効 2 例であった。有効性解析対象全体では著効 39 例、有効 53 例であり、82.9% (92/111) の

Table 5. Clinical efficacy by daily dose

Diagnosis	Daily dose (mg)	No. of patients	Clinical effect				Efficacy rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Otitis media	100×2	26	7	11	7	1	18/26 (69.2)
	200×2	11	4	6	1		10/11 (90.9)
Paranasal sinusitis	100×2	8	2	4	2		6/8
	200×2	8	3	5			8/8
Tonsillitis	100×2	15	6	8	1		14/15 (93.3)
	200×2	10	5	2	2	1	7/10 (70.0)
Lacunar tonsillitis	100×2	14	6	7	1		13/14 (92.9)
	200×2	8	3	2	2	1	5/8
Peritonsillitis	100×2	1		1			1/1
	200×2	1	1				1/1
Peritonsillar abscess	200×2	1	1				1/1
Pharyngolaryngitis	100×2	9	1	6	1	1	7/9
	200×2	2		2			2/2
Otitis externa	100×2	7	4	2		1	6/7
	200×2	8	4	3		1	7/8
Suppurative sialadenitis	100×2	4	2	2			4/4
	Parotitis	100×2	2	1	1		2/2
	Submaxillary sialadenitis	100×2	2	1	1		2/2
Total	100×2	69	22	33	11	3	55/69 (79.7)
	200×2	39	16	18	3	2	34/39 (87.2)

$$\text{Efficacy rate (\%)} = \frac{(\text{excellent} + \text{good})}{\text{No. of patients}} \times 100$$

Table 6. Efficacy in radiological examination

Daily dose (mg)	No. of patients	Remarkably improved	Improved	Slightly improved	Unchanged	Improvement rate (%)
100×2	6	0	1	1	4	2/6
200×2	7	2		4	1	6/7
100×1→ 100×2	1				1	0/1
Total	14	2	1	5	6	8/14 (57.1)

$$\text{Improvement rate (\%)} = \frac{(\text{remarkably improved} + \text{improved} + \text{slightly improved})}{\text{No. of patients}} \times 100$$

有効率を示した。

有効性解析対象 111 例中、途中で用量を変更した 3 例を除く 108 例を対象として用量別臨床効果を解析した成績を Table 5 に示した。

100 mg×2 回/日投与における有効率は、中耳炎 69.2% (18/26)、扁桃炎 93.3% (14/15)、副鼻腔炎 8 例中 6 例、咽喉頭炎 9 例中 7 例、外耳炎 7 例中 6 例、化膿性唾液腺炎 4 例中 4 例であった。一方、200 mg×2 回/日投与における有効率は、中耳炎 90.9% (10/11)、扁桃炎 70.0% (7/10)、副鼻腔炎 8 例中 8 例、咽喉頭炎 2 例中 2 例、外耳炎 8 例中 7 例であった。扁桃炎では、100

mg×2 回/日投与と比べ 200 mg×2 回/日投与の有効率が低かったが、200 mg×2 回/日投与でやや有効、無効と判定された 3 症例はいずれも自覚症状が比較的重い症例であった。なお、そのうち 1 例は投与後の観察日に観察がなされておらず 3 日後判定でやや有効となった症例であり、また 1 例は投与後に真菌が検出された症例であった。全体での用量別有効率は 100 mg×2 回/日投与 79.7% (55/69)、200 mg×2 回/日投与 87.2% (34/39) であった。

4) X線改善度

副鼻腔炎の有効性解析対象のうち、投与前後に X線

Table 7-1. Sensitivity distribution of clinical isolates ($\mu\text{g/ml}$)

organism	Gatifloxacin				Tosufloxacin			
	no. of strains	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	no. of strains	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	32	≤ 0.025 ->100	0.05	0.39	32	≤ 0.025 ->25	≤ 0.025	0.2
<i>S. epidermidis</i>	1	1.56	1.56	1.56	1	3.13	3.13	3.13
CNS	11	≤ 0.025 -1.56	0.1	0.2	11	≤ 0.025 -3.13	0.1	0.78
<i>G. morbillorum</i>	1	0.2	0.2	0.2	1	0.2	0.2	0.2
<i>Streptococcus</i> sp.	2	0.39	0.39	0.39	2	0.1-0.2	0.1	0.2
<i>S. pyogenes</i>	11	0.2-0.39	0.2	0.39	11	0.1-0.39	0.2	0.39
<i>S. agalactiae</i>	1	0.78	0.78	0.78	1	0.78	0.78	0.78
<i>S. anginosus</i>	2	0.2-0.39	0.2	0.39	2	0.2	0.2	0.2
<i>S. pneumoniae</i>	5	0.2-0.78	0.39	0.78	5	0.2-0.39	0.2	0.39
<i>E. faecalis</i>	1	0.2	0.2	0.2	1	0.2	0.2	0.2
<i>Corynebacterium</i> sp.	6	0.05->100	0.39	>100	6	≤ 0.025 ->25	1.56	>25
sub-total	73	≤ 0.025 ->100	0.2	0.78	73	≤ 0.025 ->25	0.1	1.56
<i>E. coli</i>	2	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	2	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	3	≤ 0.025 -0.05	0.05	0.05	3	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025
<i>E. cloacae</i>	3	0.05-0.1	0.1	0.1	3	≤ 0.025 -0.05	0.05	0.05
<i>S. marcescens</i>	1	0.1	0.1	0.1	1	0.1	0.1	0.1
<i>P. vulgaris</i>	1	0.39	0.39	0.39	1	0.2	0.2	0.2
<i>P. aeruginosa</i>	7	0.1-3.13	0.39	3.13	7	≤ 0.025 -0.78	0.1	0.78
<i>A. lwoffii</i>	1	0.1	0.1	0.1	1	0.1	0.1	0.1
<i>H. influenzae</i>	12	≤ 0.025 -0.1	≤ 0.025	0.05	12	≤ 0.025 -0.2	≤ 0.025	0.2
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	3	0.1-0.2	0.2	0.2	3	0.05-0.2	0.1	0.2
sub-total	33	≤ 0.025 -3.13	0.05	0.39	33	≤ 0.025 -0.78	≤ 0.025	0.2
<i>P. micros</i>	2	0.05-0.2	0.05	0.2	2	≤ 0.025 -0.1	≤ 0.025	0.1
<i>S. constellatus</i>	1	0.39	0.39	0.39	1	0.39	0.39	0.39
<i>S. intermedius</i>	4	0.1-0.39	0.1	0.39	4	0.05-0.2	0.2	0.2
<i>P. intermedia</i>	1	0.2	0.2	0.2	1	0.2	0.2	0.2
sub-total	8	0.05-0.39	0.2	0.39	8	≤ 0.025 -0.39	0.2	0.39
Total	114	≤ 0.025 ->100	0.1	0.39	114	≤ 0.025 ->25	0.1	0.39

撮影が行われた14例のX線改善度をTable 6に示した。

100 mg \times 2回/日投与では軽度改善以上が2/6例, 200 mg \times 2回/日投与では軽度改善以上が6/7例であった。途中で用量を変更した1例を含めた14例全体では著明改善2/14例(14.3%), 改善1/14例(7.1%), 軽度改善5/14例(35.7%)であり, 軽度改善以上は8/14例で, 改善率は57.1%であった。

5) 細菌学的効果

(1) 投与前分離菌のMIC分布

集中測定にてMICが測定できた起炎菌のうち消長が判定できた114株に対するGFLX, CPF, TFLXおよ

びLVFXのMICをTable 7に示した。

MIC₅₀についてみると, グラム陽性菌ではGFLX 0.78 $\mu\text{g/ml}$, TFLX 1.56 $\mu\text{g/ml}$, CPF 3.13 $\mu\text{g/ml}$, LVFX 3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, GFLXはグラム陽性菌に対しては最も低いMIC₅₀を示した。また, グラム陰性菌ではGFLX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, TFLX 0.2 $\mu\text{g/ml}$, CPF 0.2 $\mu\text{g/ml}$, LVFX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, 嫌気性菌ではGFLX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, TFLX 0.39 $\mu\text{g/ml}$, CPF 1.56 $\mu\text{g/ml}$, LVFX 1.56 $\mu\text{g/ml}$ であった。主な分離菌の本薬のMIC₅₀は *Staphylococcus aureus* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, coagulase-negative staphylococci (CNS) 0.2 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pyogenes* 0.39 $\mu\text{g/ml}$, *Streptococcus pneumoniae* 0.78 $\mu\text{g/ml}$

Table 7-2. Sensitivity distribution of clinical isolates ($\mu\text{g/ml}$)

organism	MIC ($\mu\text{g/ml}$: 10 ⁶ CFU/ml)							
	Ciprofloxacin				Levofloxacin			
	no. of strains	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	no. of strains	range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i>	32	0.05->100	0.39	0.78	32	0.05->100	0.2	0.78
<i>S. epidermidis</i>	1	6.25	6.25	6.25	1	6.25	6.25	6.25
CNS	11	0.05-6.25	0.2	1.56	11	0.05-3.13	0.2	1.56
<i>G. morbillorum</i>	1	1.56	1.56	1.56	1	1.56	1.56	1.56
<i>Streptococcus</i> sp.	2	0.39-3.13	0.39	3.13	2	0.39-1.56	0.39	1.56
<i>S. pyogenes</i>	11	0.39-1.56	0.78	1.56	11	0.39-1.56	0.78	1.56
<i>S. agalactiae</i>	1	3.13	3.13	3.13	1	3.13	3.13	3.13
<i>S. anginosus</i>	2	0.78-1.56	0.78	1.56	2	0.78	0.78	0.78
<i>S. pneumoniae</i>	5	1.56-3.13	3.13	3.13	5	1.56	1.56	1.56
<i>E. faecalis</i>	1	0.39	0.39	0.39	1	0.39	0.39	0.39
<i>Corynebacterium</i> sp.	6	0.39->100	3.13	>100	6	0.2->100	1.56	>100
sub-total	73	0.05->100	0.39	3.13	73	0.05->100	0.39	3.13
<i>E. coli</i>	2	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	2	0.05	0.05	0.05
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	3	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	3	0.05	0.05	0.05
<i>E. cloacae</i>	3	$\leq 0.025-0.05$	≤ 0.025	0.05	3	0.1	0.1	0.1
<i>S. marcescens</i>	1	≤ 0.025	≤ 0.025	≤ 0.025	1	0.1	0.1	0.1
<i>P. vulgaris</i>	1	0.1	0.1	0.1	1	0.2	0.2	0.2
<i>P. aeruginosa</i>	7	$\leq 0.025-0.39$	0.1	0.39	7	0.1-1.56	0.39	1.56
<i>A. lwoffii</i>	1	0.05	0.05	0.05	1	0.2	0.2	0.2
<i>H. influenzae</i>	12	$\leq 0.025-0.2$	≤ 0.025	0.1	12	$\leq 0.025-0.39$	≤ 0.025	0.2
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	3	0.1-0.2	0.1	0.2	3	0.2-0.39	0.2	0.39
sub-total	33	$\leq 0.025-0.39$	≤ 0.025	0.2	33	$\leq 0.025-1.56$	0.1	0.39
<i>P. micros</i>	2	0.39	0.39	0.39	2	0.2	0.2	0.2
<i>S. constellatus</i>	1	1.56	1.56	1.56	1	1.56	1.56	1.56
<i>S. intermedius</i>	4	0.78-1.56	0.78	1.56	4	0.39-0.78	0.39	0.78
<i>P. intermedia</i>	1	1.56	1.56	1.56	1	0.39	0.39	0.39
sub-total	8	0.39-1.56	0.78	1.56	8	0.2-1.56	0.39	1.56
Total	114	$\leq 0.025->100$	0.39	3.13	114	$\leq 0.025->100$	0.2	1.56

mL, *Pseudomonas aeruginosa* 3.13 $\mu\text{g/mL}$, *Haemophilus influenzae* 0.05 $\mu\text{g/mL}$ であった。

(2) 細菌学的効果

有効性解析対象 111 例のうち 103 例において投与前に分離菌が検出されたが、そのうち 94 例において細菌学的効果判定が可能であった。分離菌別細菌学的効果を Table 8 に示した。

単独菌感染例 75 例のうち、グラム陽性菌感染の陰性化率は 84.6%、グラム陰性菌感染は 94.4%、嫌気性菌感染は 100% であり、単独菌感染全体の陰性化率は 88.0% であった。また複数菌感染例の陰性化率は 84.2% であり、複数菌感染を含めた全体の陰性化率は 87.2% で

あった。

また、分離菌 128 株のうち消長が判定できた 118 株の分離菌別消失率を Table 9 に示した。

主な分離菌別消失率は *S. aureus* 78.8% (26/33), CNS 91.7% (11/12), *S. pyogenes* 100% (11/11), *S. pneumoniae* 5 株すべて消失, *P. aeruginosa* 7 株中 4 株消失, *H. influenzae* 100% (12/12) であり、グラム陽性菌 87.0% (67/77), グラム陰性菌 90.9% (30/33), 嫌気性菌 8 株すべて消失, 分離菌全体では 89.0% (105/118) であった。

さらに疾患別分離菌の消長を Table 10 に示した。

中耳炎における主な起炎菌の消失率は *S. aureus*

66.7% (10/15), CNS 9 株中 8 株消失, *Corynebacterium* sp. 8 株中 7 株消失, *S. pneumoniae* 3 株すべて消失, *P. aeruginosa* 3 株中 2 株消失であり, 分離菌全体の消失率は 81.8% (36/44) であった。外耳炎においては, *S. aureus* 9 株中 7 株消失, CNS 3 株すべて消失, *P. aeruginosa* 3 株中 1 株消失であり, 分離菌全体の消失率は 72.2% (13/18) であった。副鼻腔炎, 扁桃炎, 咽喉頭炎および化膿性唾液腺炎では検出されたすべての分離菌が消失した。

6) 安全性

(1) 副作用

副作用は Table 11 に示した。解析対象 115 例中 5 例 (6 件) に認められ, 発現率は 4.3% (5/115) であった。

その内訳は, めまい・頭痛 (中等度) 1 例, めまい (軽度) 1 例, 嘔気 (中等度) 1 例, 口渇 (軽度) 1 例, 下痢 (軽度) 1 例であったが, いずれも重篤なものではなかった。

(2) 臨床検査値異常

臨床検査値異常は Table 12 に示した。解析対象 92 例中 4 例 (6 件) で発現し, 発現率は 4.3% (4/92) であった。その内訳は, ウロビリノ尿 1 例, 血小板減少・血尿 1 例, 血清 GOP 上昇・血清 GPT 上昇 1 例, 白血球減少 1 例であったが, 特記すべき異常値は認められなかった。

7) 有用性

有用性は Table 13 に示した。有用性解析対象 104 例

Table 8. Bacteriological effect

Organism	No. of patients	Bacteriological effect					Eradication rate (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	unassessable	
<i>S. aureus</i>	28	18		2	7	1	20/27 (74.1)
CNS	7	6				1	6/6
<i>G. morbillorum</i>	2	1				1	
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1					
<i>S. pyogenes</i>	8	8					8/8
<i>S. anginosus</i>	1	1					
<i>S. canis</i>	1					1	
<i>S. pneumoniae</i>	4	4					4/4
<i>Corynebacterium</i> sp.	4	3			1		3/4
Gram (+) bacteria sub-total	56	42		2	8	4	44/52 (84.6)
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	2	2					
<i>P. aeruginosa</i>	3	2			1		2/3
<i>A. lwoffii</i>	1	1					
<i>H. influenzae</i>	13	11				2	11/11 (100)
<i>M. (B.) catarrhalis</i>	2	1				1	
Gram (-) bacteria sub-total	21	17			1	3	17/18 (94.4)
<i>P. micros</i>	1	1					
<i>S. intermedius</i>	4	4					4/4
<i>E. lentum</i>	1					1	
Anaerobes sub-total	6	5				1	5/5
Monomicrobial infection sub-total	83	64		2	9	8	66/75 (88.0)
2 species	16	13	2			1	13/15 (86.7)
3 species	3	2	1				2/3
4 species	1	1					1/1
polymicrobial infection sub-total	20	16	3			1	16/19 (84.2)
Total	103	80	3	2	9	9	82/94 (87.2)

$$\text{Eradication rate (\%)} = \frac{\text{eradicated} + \text{replaced}}{\text{No. of patients} - \text{unassessable}} \times 100$$

Table 9. Elimination rate by isolated organism

Organism		No. of strains	Eliminated	Persisted	Unknown	Elimination rate (%)
Gram (+) bacteria	<i>S. aureus</i>	34	26	7	1	26/33 (78.8)
	<i>S. epidermidis</i>	1	1			
	CNS	13	11	1	1	11/12 (91.7)
	<i>G. morbillorum</i>	2	1		1	
	<i>Streptococcus</i> sp.	2	2			
	<i>S. pyogenes</i>	11	11			11/11 (100)
	<i>S. agalactiae</i>	1		1		
	<i>S. anginosus</i>	2	2			
	<i>S. canis</i>	1			1	
	<i>S. pneumoniae</i>	5	5			5/5
	<i>S. pneumoniae</i> type III	1			1	
	<i>S. pneumoniae</i> type II	1			1	
	<i>E. faecalis</i>	1	1			
	<i>Corynebacterium</i> sp.	8	7	1		7/8
sub-total	83	67	10	6	67/77 (87.0)	
Gram (-) bacteria	<i>E. coli</i>	2	2			
	<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	3	3			
	<i>E. cloacae</i>	3	3			
	<i>S. marcescens</i>	1	1			
	<i>P. vulgaris</i>	1	1			
	<i>P. aeruginosa</i>	7	4	3		4/7
	<i>A. lwoffii</i>	1	1			
	<i>H. influenzae</i>	14	12		2	12/12 (100)
	<i>M. (B.) catarrhalis</i>	4	3		1	
sub-total	36	30	3	3	30/33 (90.9)	
Anaerobes	<i>P. micros</i>	2	2			
	<i>S. constellatus</i>	1	1			
	<i>S. intermedius</i>	4	4			
	<i>E. lentum</i>	1			1	
	<i>P. intermedia</i>	1	1			
sub-total	9	8		1	8/8	
Total		128	105	13	10	105/118 (89.0)

$$\text{Elimination rate (\%)} = \frac{\text{eliminated}}{\text{no. of strains} - \text{unknown}} \times 100$$

に対し、きわめて有用 30 例 (28.8%)、有用 57 例 (54.8%) と有用以上の有用率は 83.7% (87/104) であった。疾患別にみると有用率は、中耳炎 75.0% (27/36)、副鼻腔炎 92.9% (13/14)、扁桃炎 88.0% (22/25)、咽喉頭炎 80.0% (8/10)、外耳炎 86.7% (13/15)、化膿性唾液腺炎 4 例中 4 例であった。

III. 考 察

近年フルオロキノロン系薬の臨床使用が増加するに従

い、耳鼻咽喉科領域感染症においてもその有用性が広く認められるようになってきた。しかし、すでに上市されているフルオロキノロン系薬の中には中枢作用 (ふらつき、不眠など)、消化器症状、光過敏症、非ステロイド性消炎鎮痛剤併用時の痙攣などが発現することが報告されており¹⁰⁾、またグラム陽性菌の *S. aureus*、*S. pneumoniae* については耐性菌の出現が問題となっている¹¹⁾ ことから、より安全性が高く抗菌力の強いフルオロキノ

Table 10. Elimination rate by diagnosis

Organism	Otitis media	Paranasal sinusitis	Tonsillitis	Pharyngolaryngitis	Otitis externa	Suppurative sialadenitis	Elimination rate (%)
<i>S. aureus</i>	10/15 (66.7)	3/3	5/5		7/9	1/1	26/33 (78.8)
<i>S. epidermidis</i>	1/1						
CNS	8/9				3/3		11/12 (91.7)
<i>G. morbillorum</i>		1/1					
<i>Streptococcus</i> sp.	1/1					1/1	
<i>S. pyogenes</i>	2/2	1/1	6/6	2/2			11/11 (100)
<i>S. agalactiae</i>					0/1		
<i>S. anginosus</i>			2/2				
<i>S. pneumoniae</i>	3/3	1/1	1/1				
<i>E. faecalis</i>					1/1		5/5
<i>Corynebacterium</i> sp.	7/8						7/8
Gram (+) bacteria sub-total	32/39 (82.1)	6/6	14/14 (100)	2/2	11/14 (78.6)	2/2	67/77 (87.0)
<i>E. coli</i>		2/2					
<i>K. pneumoniae</i> subsp. <i>pneuminae</i>			1/1			2/2	
<i>E. cloacae</i>			3/3				
<i>S. marcescens</i>					1/1		
<i>P. vulgaris</i>		1/1					
<i>P. aeruginosa</i>	2/3	1/1			1/3		4/7
<i>A. lwoffii</i>	1/1						
<i>H. influenzae</i>	1/1	4/4	5/5	2/2			12/12 (100)
<i>M. (B.) catarrhalis</i>			2/2	1/1			
Gram (-) bacteria sub-total	4/5	8/8	11/11 (100)	3/3	2/4	2/2	30/33 (90.9)
<i>P. micros</i>		2/2					
<i>S. constellatus</i>			1/1				
<i>S. intermedius</i>			2/2	1/1		1/1	4/4
<i>P. intermedia</i>			1/1				
Anaerobes sub-total			4/4	1/1		1/1	8/8
Total	36/44 (81.8)	16/16 (100)	29/29 (100)	6/6	13/18 (72.2)	5/5	105/118 (89.0)

$$\text{Elimination rate (\%)} = \frac{\text{Eliminated}}{\text{no. of strains} - \text{unknown}} \times 100$$

Table 11. Adverse reactions

No. of patients assessed	115		
No. of patients with adverse reactions	5 (4.3%)		
Symptoms	severity		total
	moderate	mild	
Diarrhea		1	1
Nausea	1		1
Dizziness	1	1	2
Headache	1		1
Thirst		1	1
Total	3	3	6

ロン系薬の開発が求められている。GFLXは幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を有し、動物では光毒性が認められなかったことなどから、従来のフルオロキノロンの特徴を生かしつつ、さらに一層安全性を高めたフルオロキノロン系抗菌薬として、臨床的有用性が期待されている。耳鼻咽喉科領域の第Ⅱ相試験では、中耳炎、副鼻腔炎、扁桃炎、外耳炎および化膿性唾液腺炎に対し高い有効率が得られており、今回さらに対象疾患に咽喉頭炎を加え本薬の有効性、安全性、有用性を評価することを目的として全国20施設での統一プロトコールによる第Ⅲ相試験を実施した。また、患者病巣からの分離菌に対する抗菌力の検討、本薬の組織内移行性の検討もあわせ

て行った。

その結果、組織内移行性に関する検討では、中耳粘膜では 100 mg 投与 120~165 分後において ND~0.66 μg/g、200 mg 投与では 140~510 分後において ND~1.11 μg/g であり、対血清比は 0.23~6.00 であった。副鼻腔粘膜では 100 mg 投与 120~170 分後において 1.06~1.91 μg/g、200 mg 投与では 110~160 分後において 1.79~4.29 μg/g であり、対血清比は 1.41~2.20 であった。耳下腺組織においては 100 mg 投与 150~350 分後で 0.34~2.52 μg/g であり、対血清比は 1.82~7.00 であった。副鼻腔粘膜、耳下腺組織においてはすべての症例で対血清比は 1 を上回り、これらの組織への本薬の良好な移行がみられた。

同系他剤による同種組織内移行性に関しては、levofloxacin (LVFX) 100 mg 内服時の中耳鼓室粘膜で 0.04~0.85 μg/g、上顎洞粘膜 0.34~1.06 μg/g、唾液腺組織

0.19~1.37 μg/g¹⁹⁾、TFLX 150 mg 内服時の鼓室粘膜 ND、上顎洞粘膜 ND~0.87 μg/g、顎下腺組織 0.91 μg/g¹⁹⁾など、報告されており、GFLX は従来のフルオロキノロン系薬とほぼ同程度の良好な組織移行性を示した。

臨床効果に関する検討では、有効以上が中耳炎 75.7%、副鼻腔炎 88.2%、扁桃炎 85.2%、咽喉頭炎 81.8%、外耳炎 86.7%、化膿性唾液腺炎 4 例中 4 例と高い有効率を示し、耳鼻咽喉科感染症全体の有効率は 82.9% であった。同系他剤による耳鼻咽喉科感染症に対する有効率は LVFX: 中耳炎 74.0%、副鼻腔炎 76.5%、扁桃炎 92.1%、咽喉頭炎 78.6%、外耳炎 76.7%、化膿性唾液腺炎 81.8%¹⁴⁻¹⁶⁾、TFLX: 中耳炎 82.1%、副鼻腔炎 80.0%、扁桃炎 100%、咽喉頭炎 100%¹⁷⁾であり、GFLX はこれらの治験成績と比較しても、ほぼ同等の良好な成績であった。

副鼻腔炎における X 線改善効果の検討では、軽度改善以上の改善率は 57.1% であった。投与量別の改善率においては、100 mg×2 回/日投与 2/6、200 mg×2 回/日投与 6/7 であり、200 mg×2 回/日投与の改善率の方が高かった。

細菌学的効果に関する検討では、グラム陽性菌 87.0% (67/77)、グラム陰性菌 90.9% (30/33)、嫌気性菌 8 株すべて消失、分離菌全体では 89.0% (105/118) の消失率であった。

耳鼻咽喉科領域における感染症の起炎菌は、対象となる疾患により多少違いがあるが、*S. aureus*、CNS、*S. pyogenes*、*S. pneumoniae*、*P. aeruginosa*、*H. influenzae* などが主である¹⁸⁻²⁰⁾。本治験におけるこれらの菌の消失率は、*S. aureus* 78.8%、CNS 91.7%、*S. pyo-*

Table 12. Abnormal laboratory test findings

No. of patients assessed	92
No. of patients with abnormalities	4 (4.3%)
Item	
Leukocyte ↓	1
Urobilinuria	1
Platelet ↓	1
Serum GOP ↑	1
Serum GTP ↑	1
Hematuria	1
Total	6

Table 13. Usefulness

Diagnosis	No. of patients	Usefulness				Usefulness rate (%)
		remarkably useful	useful	slightly useful	useless	
Otitis media	36	9	18	7	2	27/36 (75.0)
Paranasal sinusitis	14	2	11	1		13/14 (92.9)
Tonsillitis	25	11	11	2	1	22/25 (88.0)
Lacunar tonsillitis	22	9	10	2	1	19/22 (86.4)
Peritonsillitis	2	1	1			2/2
Peritonsillar abscess	1	1				1/1
Pharyngolaryngitis	10	1	7	1	1	8/10 (80.0)
Otitis externa	15	6	7		2	13/15 (86.7)
Suppurative sialadenitis	4	1	3			4/4
Parotitis	2	1	1			2/2
Submaxillary sialadenitis	2		2			2/2
Total	104	30	57	11	6	87/104 (83.7)

$$\text{Usefulness rate (\%)} = \frac{(\text{remarkably useful} + \text{useful})}{\text{No. of patients}} \times 100$$

genes 100%, *S. pneumoniae* 5株すべて消失, *P. aeruginosa* 7株中4株消失, *H. influenzae* 100%と良好であった。また、それぞれの菌に対する本薬のMIC₉₀は *S. aureus* 0.39 µg/mL, CNS 0.2 µg/mL, *S. pyogenes* 0.39 µg/mL, *S. pneumoniae* 0.78 µg/mL, *P. aeruginosa* 3.13 µg/mL, *H. influenzae* 0.05 µg/mLであった。MIC₉₀はグラム陽性菌ではTFLX, CPFX, LVFXに比べ1~2管優れていた。グラム陰性菌ではこれらの薬剤とほぼ同等、嫌気性菌ではTFLXとは同等であり、CPFX, LVFXに比べ2管優れていた。この抗菌力の強さが良好な組織移行性と合わせて高い消失率に反映されたと考えられた。また *S. aureus*, *S. pneumoniae* については耐性菌の出現が問題となっているが、GFLXは *S. aureus*, *S. pneumoniae* の耐性が起こりにくく^{21,22)}、またペニシリン耐性肺炎球菌に対しても強力であるとの報告²³⁾があり、これらの感染症に対しGFLXは有効な薬剤の1つと考えられる。

安全性に関しては、115例中5例(6件)に副作用がみられた。その内訳はめまい・頭痛1例、めまい1例、嘔気1例、口渇1例、下痢1例であったが、いずれも重篤なものではなかった。なお、光過敏症等の随伴症状はみられていない。また、臨床検査値異常は92例中4例(6件)でみられたが、特に問題となるものは認められなかった。

有用性に関する検討では、104例中きわめて有用30例(28.8%)、有用57例(54.8%)であり、有用以上の有用率は83.7%であった。疾患別の有用率は、中耳炎75.0%、副鼻腔炎92.9%、扁桃炎88.0%、咽喉頭炎80.0%、外耳炎86.7%、化膿性唾液腺炎4例中4例であり、有用性は臨床効果とほぼ同じ結果となり、優れた有効性と安全性を示す結果となった。

耳鼻咽喉科領域感染症患者は比較的軽症あるいは中等症であり、外来患者の割合が高いため、経口剤の抗菌薬を選択することが多い。また、治療を開始する際、起炎菌を同定する以前に薬剤を使用しなければならないことも多いことから、抗菌スペクトルが広く、安全性の高い薬剤が望ましいと考えられている。GFLXは、耳鼻咽喉科領域細菌感染症の治療薬として臨床効果および安全性に優れ、有用性の高い薬剤であることが示唆された。

文 献

- 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
- 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
- Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 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試験。薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
- 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
- 馬場駿吉, 宮本直哉, 三島文和, 他: 耳鼻咽喉科領域感染症に対する gatifloxacin の基礎的・臨床的検討。日化学療法誌 47 (S-2): 372~386, 1999
- 草嶋久生, 草川 元, 石田了三, 他: 新キノロン系抗菌剤 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。日化学療法誌 47 (S-2): 104~111, 1999
- 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, 1991
- 日本化学療法学会: 抗菌薬による治療症例における副作用。臨床検査値異常の判定基準。 *Chemotherapy* 39 (7): 抜粋, 1991
- 宮崎修一, 山口恵三: 新世代のニューキノロン。基礎。化学療法の領域 14: 1719~1737, 1998
- 馬場駿吉, 大山 勝, 形浦昭克, 他: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス 第2報—経口抗菌薬に対する分離菌の感受性—。日耳鼻感染症研究会 14: 84~98, 1996
- 馬場駿吉, 宮本直哉, 柳内 統, 他: Levofloxacin (DR-3355) の耳鼻咽喉組織内移行性に関する研究。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 326~333, 1992
- 新川 敦, 小川 裕, 田村嘉之, 他: 耳鼻咽喉科領域における T-3262 の基礎的臨床的検討。 *Chemotherapy* 36 (S-9): 1360~1368, 1988
- 石井哲夫, 高山幹子, 海野徳二, 他: Levofloxacin の中耳炎および外耳炎に対する第Ⅲ相一般臨床試験。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 334~351, 1992
- 大山 勝, 昇 卓夫, 島 哲也, 他: Levofloxacin の扁桃炎, 咽喉頭炎および唾液腺炎に対する有用性検討。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 352~364, 1992
- 馬場駿吉, 宮本直哉, 海野徳二, 他: Levofloxacin の副鼻腔炎に対する一般臨床試験。 *Chemotherapy* 40 (S-3): 365~378, 1992
- 小林武弘, 馬場駿吉, 鈴木賢二, 他: 耳鼻咽喉科領域における T-3262 の基礎的ならびに臨床的検討。 *Chemotherapy* 36 (S-9): 1377~1389, 1988
- 伊藤博隆, 馬場駿吉: 日常遭遇する細菌感染症の変貌とその化学療法(下)—Empiric therapyを含めて—耳鼻咽喉科領域感染症(1) 起炎菌の変貌。化学療法の領域 9: 35~39, 1993
- 馬場駿吉: 中耳炎・副鼻腔炎臨床分離菌全国サーベイランス, 第1報。中耳炎, 副鼻腔炎からの分離菌頻度。日耳鼻感染症誌 14: 70~83, 1996
- 大山勝: 耳鼻咽喉科領域感染症。化学療法の領域 14: 1766~1773, 1998
- Fukuda H, Hori S, Hiramatsu K: Antibacterial Activity of Gatifloxacin (AM-1155, CG 5501, BMS-206584), a Newly Developed Fluoroquinolone, against Sequentially Acquired Quinolone-Resistant Mutants and the *norA* Transformant of *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob. Agents Chemother.*

- 42: 1917~1922, 1998.
- 22) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary Targets of Fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410~412, 1999
- 23) Tomizawa H, Tateda K, Miyazaki S, et al.: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*, *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 103~106, 1998

Pharmacokinetic and clinical studies of gatifloxacin on otorhinolaryngological infections

Shunkichi Baba¹⁾, Kenji Suzuki¹⁾, Ginichiro Ichikawa²⁾, Takuya Yamakawa²⁾, Ichiro Ando³⁾, Takatsugu Itabashi⁴⁾, Makoto Sakai⁵⁾, Atsushi Shinkawa⁶⁾, Hirosato Miyake⁶⁾, Mutsumi Sato⁶⁾, Tadashi Akitaya⁷⁾, Akira Yokota⁸⁾, Takehiro Kobayashi⁹⁾, Satoaki Hojyo⁹⁾, Isato Tsuge¹⁰⁾, Toshio Yamashita¹¹⁾, Nobuo Kubo¹¹⁾, Yasuo Harada¹²⁾, Koji Yajin¹²⁾, Katsuhiko Hirakawa¹²⁾, Nobuharu Tagashira¹³⁾, Isao Nishida¹⁴⁾, Ryo Omura¹⁴⁾, Makoto Shirane¹⁵⁾, Masahumi Nikaido¹⁵⁾, Masaru Ohyama¹⁶⁾, Tetsuya Shima¹⁶⁾, Takuo Nobori¹⁷⁾, Ichiro Moriyama¹⁸⁾, Kunihiko Sakamoto¹⁹⁾, Masato Ushikai¹⁹⁾, Hiromi Yano²⁰⁾ and Koichi Deguchi²¹⁾

¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, Medical School, 1 Kawazumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University, School of Medicine

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Juntendo University Juntendo Urayasu Hospital

⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, Koto Hospital

⁵⁾Department of Otorhinolaryngology, Tokai University, School of Medicine

⁶⁾Department of Otorhinolaryngology, Tokai University Tokyo Hospital

⁷⁾Department of Otorhinolaryngology, Tokai University Ohiso Hospital

⁸⁾Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City Higashi Municipal Hospital

⁹⁾Department of Otorhinolaryngology, Kasugai Municipal Hospital

¹⁰⁾Department of Otorhinolaryngology, Toyohashi Municipal Hospital

¹¹⁾Department of Otorhinolaryngology, Kansai College of Medicine

¹²⁾Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima University, School of Medicine

¹³⁾Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima Red Cross and Atomic Bomb Survivor Hospital

¹⁴⁾Department of Otorhinolaryngology, W.F.A.C, Hiroshima General Hospital

¹⁵⁾Department of Otorhinolaryngology, Hiroshima General Hospital of West Japan Railway Company

¹⁶⁾Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima University, School of Medicine

¹⁷⁾Department of Otorhinolaryngology, Imakiire General Hospital

¹⁸⁾Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Hokusatsu Hospital

¹⁹⁾Department of Otorhinolaryngology, Kagoshima Prefectural Oshima Hospital

²⁰⁾Department of Otorhinolaryngology, Sendai Hospital

²¹⁾Research Section, Tokyo Clinical Research Center

Pharmacokinetic and clinical studies were carried out with gatifloxacin (GFLX) in otorhinolaryngological infections. The results were as follows:

1. In the middle ear mucosa, the concentration of GFLX ranged from undetectable levels (ND) to 0.66 $\mu\text{g/g}$ at 120 to 165 minutes after oral administration of 100 mg, and from ND to 1.11 $\mu\text{g/g}$ at 140 to 510 minutes after oral administration of 200 mg, and the penetration ratio (tissue/serum) ranged from 0.23 to 6.00. In the paranasal sinus mucosa, the concentration of GFLX ranged from 1.06 to 1.91 $\mu\text{g/g}$ at 120 to 170 minutes after oral administration of 100 mg, and from 1.79 to 4.29 $\mu\text{g/g}$ at 110 to 160 minutes after oral administration of 200 mg, and the penetration ratio ranged from 1.41 to 2.20. In the parotid gland, the concentration of GFLX ranged from 0.34 to 2.52 $\mu\text{g/g}$ at 150 to 350 minutes after oral administration of 100 mg, and the penetration ratio ranged from 1.82 to 7.20.

2. The clinical efficacy rate was 75.7% (28/37) for otitis media, 88.2% (15/17) for paranasal sinusitis, 85.2% (23/27) for tonsillitis, 81.8% (9/11) for pharyngolaryngitis, 86.7% (13/15) for otitis externa, and 4/4 for suppurative sialadenitis. The overall clinical efficacy was excellent in 39, good in 53, fair in 14, and poor in 5, with the efficacy rate of 82.9% (92/111).

3. The elimination rate was 87.0% (67/77) for gram-positive aerobes, 90.9% (30/33) for gram-negative aerobes, and 100% (8/8) for anaerobes, and resulted in the overall rate of 89.0% (105/108).

4. Although adverse reactions were observed in 5 of 115 cases (4.3%) and abnormal laboratory test findings were recorded in 4 of 92 cases (4.3%), none were serious.

These results indicate that GFLX is a very useful drug for the treatment of otorhinolaryngological infections.