

【原著・臨床試験】

Gatifloxacin の眼科領域感染症に対する臨床的検討

大石 正夫^{1)a)}*・田澤 豊²⁾・福田 敦²⁾・町田 繁樹²⁾・鈴木 明子^{3)b)}・田中 公夫³⁾
 田沢 博⁴⁾・今井 晃⁵⁾・佐々木一之⁶⁾・北川 和子⁶⁾・浅野 浩一⁷⁾・藤原 隆明^{8)b)}
 吉野 啓⁸⁾・鈴木 摩里⁹⁾・河合 佳江¹⁰⁾・染谷 美幸¹¹⁾・宮永 嘉隆^{12)b)}・宮尾 洋子¹²⁾
 前田はづき¹²⁾・壇上 眞次¹³⁾・佐々木かおる¹³⁾・西田 輝夫¹⁴⁾・三井清次郎¹⁴⁾・長谷川榮一¹⁵⁾
 上枝 宏和¹⁵⁾

¹⁾信楽園病院眼科* (*現: 白根健生病院眼科), ²⁾岩手医科大学眼科, ³⁾秋田赤十字病院眼科,

⁴⁾新潟県立新発田病院眼科, ⁵⁾水原郷病院眼科, ⁶⁾金沢医科大学眼科,

⁷⁾公立宇出津総合病院眼科, ⁸⁾杏林大学医学部眼科, ⁹⁾稲城市立病院眼科,

¹⁰⁾聖ヨハネ会桜町病院眼科, ¹¹⁾協友会柏厚生病院, ¹²⁾東京女子医科大学付属第二病院眼科,

¹³⁾近畿中央病院眼科, ¹⁴⁾山口大学医学部眼科, ¹⁵⁾香川医科大学眼科

*治験総括医師 (論文執筆), ^{b)}小委員会委員

(平成 11 年 4 月 8 日受付・平成 10 年 5 月 17 日受理)

新しく開発されたフルオロキノロン系抗菌薬 gatifloxacin (GFLX) の眼科領域感染症に対する臨床効果, 安全性および有用性を多施設一般臨床試験により検討した。

1) 臨床効果: 臨床効果の解析対象例 79 例に対する臨床効果は「著効」38 例, 「有効」36 例, 「やや有効」5 例で有効率は 93.7% (74/79) であった。

2) 細菌学的効果: 起炎菌の検出された 52 例における細菌学的効果 (菌陰性化率) は, 98.1% (51/52) であった。

3) 安全性: 副作用の解析対象例 94 例における副作用は, 「下痢・嘔気」1 例, 「下痢」2 例, 「便秘」1 例, 「腹部膨満感」1 例で, 副作用発現率は 5.3% (5/94) であった。また, 臨床検査値の解析対象例 64 例における臨床検査値異常は, 「アルカリフォスファターゼ上昇」1 例および「ビリルビン上昇」1 例で, 臨床検査値異常発現率は 3.1% (2/64) であった。

4) 有用性: 有用性の解析対象例 81 例での有用率は 91.4% (74/81) であった。

以上, GFLX について臨床的検討を行った成績から, 本薬剤は各種細菌性外眼部感染症に対して, 1 回 100 mg 1 日 2 回の投与で高い有用性が期待できる経口抗菌薬と考えられた。

Key words: AM-1155, gatifloxacin, 眼科領域感染症, 第Ⅲ相治験

Gatifloxacin (以下 GFLX) は杏林製薬株式会社中央研究所で創製された新規の 8-メトキシキノロンである。本薬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 *Streptococcus pneumoniae* 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, さらに *Chlamydia* spp., *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* および *Mycobacterium* spp. 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抗菌薬に比し, 抗菌スペクトラムも拡大している¹⁻⁹⁾。また, 動物実験において *S. pneumoniae* 肺炎モデルをはじめとする各種感染モデルで優れた *in vivo* 効果が確認されており, *in vitro* 抗菌力の特性と良好な体内動態が反映されたものといえよう^{1,2-5,7-9)}。

また, *S. pneumoniae* を用いての基礎的研究において, GFLX は DNA gyrase を第一標的酵素としていることが判明し, ciprofloxacin (CPF) などの従来のフルオロキノロン

系抗菌薬が topoisomerase IV を標的としていることと異なり, 作用機序についての違いも明確になりつつある^{10,11)}。GFLX は DNA gyrase 阻害濃度とほぼ同じ濃度で topoisomerase IV をも阻害し, その阻害活性はニューキノロン系抗菌薬の中では最強に分類され, キノロン耐性株に対しても有効性が示唆されている。

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, 従来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, ラットでの試験で認められず¹²⁾, これは光に対する安定性が高まったことに起因すると考えられている¹³⁾。

非臨床試験の結果から本薬剤の臨床適応が期待され, 第 I 相臨床試験が実施された¹⁴⁾。本薬剤の単回投与後の最高血中濃度 (C_{max}) は投与量 100 mg 当たり 0.9 μg/ml 程度の割合で用量依存性であり, 血中半減期 (t_{1/2}) は 7~8 時間であった。排泄は主に腎排泄型で投与後 72 時間までに総投与量の

約80%が未変化体として尿中に排泄された。一方、安全性については特に問題は認められなかった。これらの経緯から平成5年11月より眼科領域感染症を対象として第Ⅱ相治験を実施した¹⁰⁾。本薬剤の臨床効果は93.2% (41/44)であり、他のフルオロキノロン系抗菌薬と同程度もしくはそれ以上の効果であった^{16)~20)}。また副作用は腹部異和感1例 (2.2%)、臨床検査値異常はLAP上昇1例 (5.6%)であり、特に問題となる副作用および臨床検査値異常は認められなかった。

以上、眼科領域感染症における第Ⅱ相治験の成績から、GFLXが眼科領域感染症に対して臨床的に有用であると考えられたため、今回第Ⅲ相治験を実施したのでその成績を報告する。

なお、本治験は各医療機関の倫理委員会の承認を得るとともに、平成2年10月1日より施行された「医薬品の臨床試験に関する基準」を遵守して実施された。

I. 対象および治験方法

1. 対象

1995年3月から1997年2月までに、全国15施設を受診した細菌性眼感染症患者のうち、眼瞼炎、麦粒腫、眼瞼膿瘍、涙囊炎、瞼板腺炎、角膜炎、細菌性角膜潰瘍の症例を対象とすることとした。

年齢は下限を20歳、上限を原則として80歳とし、感染症として症状・所見が明確な患者、感染症重症度が軽度ないしは中等度で確実に経過観察が可能な患者、ならびに起炎菌検出可能な患者を選択基準とすることとした。また、入院・外来は問わないこととしたが、下記のいずれかに該当する場合は除外とすることとした。

(除外基準)

- (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た患者
- (2) 他の抗菌薬併用治療を必要とした患者
- (3) 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
- (4) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつあった患者
- (5) 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
- (6) 重症感染症などで経口薬による治療が不相当と判断された患者
- (7) 高度な心、肝、腎機能障害のあった患者
- (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った患者
- (9) フルオロ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った患者
- (10) 妊婦、妊娠している可能性のあった患者または授乳中の患者
- (11) その他、治験担当医師が不相当と判断した患者

2. 患者の同意

治験担当医師は本治験の実施に際し、治験の内容を「説明文書」にしたがって患者に説明し、本治験への参加について、原則として文書により自由意思による同意を得ることとした。ただし、やむを得ず口頭で同意を得た場合は口頭同意の理由を「口頭同意に関する記録」に記載するとともに、症例記録にも理由を記載することとした。なお、同意年月日および同意の方法 (文書または口頭) も症例記録に記載することとした。

3. 治験薬剤および投与方法

1) 治験薬剤

治験薬剤は、1錠中にGFLX無水物として100mgを含有するフィルムコーティング錠を使用することとした。

2) 治験方法

1回100mg、1日2回投与を主とするが、症状・重症度に応じて1回200mg、1日2回投与でも可とすることとした。原則として、朝・夕食後に投与することとしたが、投与開始日は昼・夕食後でもよいものとした。投与期間は3~7日間とすることとした。ただし、中止基準に該当する場合は治験担当医師の判断で投与を中止してもよいこととし、投与を中止した場合はその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載することとした。

(中止基準)

- (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した場合
- (6) 上記以外の理由で治験実施計画書の遵守が不可能となった場合
- (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) 患者が同意を撤回した場合
- (9) その他治験担当医師の判断により中止が必要とされた場合

4. 併用薬剤および処置

本治験中に他の薬剤を併用した場合は、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) などについても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する。こととした。

1) 併用禁止薬剤

- (1) 本薬剤の薬効評価に影響をおよぼすもの
他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、 γ -グロブリン

製剤, G-CSF 製剤

(2) 本薬剤との併用により、痙攣の誘発増強の可能性があるもの

非ステロイド性消炎鎮痛薬

2) 併用をさけることが望ましい薬剤

(1) 本薬剤の吸収を低下させる可能性があるもの
カルシウム・マグネシウム・アルミニウムを含有する制酸薬, 鉄剤

(2) 光線過敏症発現の可能性があるもの

チアジド系降圧利尿薬, 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, 抗ヒスタミン薬), 抗腫瘍薬など

(3) 本薬剤の薬効評価に影響をおよぼす可能性があるもの

消炎酵素薬, 解熱鎮痛薬

3) テオフィリン製剤は, 本薬剤のテオフィリン代謝におよぼす治験薬剤の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。

4) 基礎疾患・合併症の治療に必要な薬剤を投与している場合には, 上記 1)~3) の薬剤を除き原則として処方を変えることなく使用し, その薬剤名, 投与量, 併用期間を症例記録に記載することとした。

5) 本薬剤の薬効評価に影響をおよぼすと考えられる処置 (切開・排膿など) はできるだけ避けるが, やむを得ず行った場合は, 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, 3日間以上投与しても効果が認められない場合はこの限りではないこととした。

5. 調査項目および調査時期

1) 患者背景

患者背景は, 投与開始時に患者名 (イニシャル), カルテ番号, 性別, 年齢, 入院・外来別, 体重, 感染症診断名およびその病型・部位, 感染症重症度, 罹病期間, 基礎疾患・合併症およびその重症度, 現病歴, 治験薬剤使用直前の化学療法, アレルギー既往歴, フルオロキノロン系抗菌薬の服薬歴などの患者背景を調査することとした。

2) 服薬状況

服薬状況は問診により確認を行い, 症例記録に記載することとした。

3) 臨床症状

臨床症状は投与開始日, 3日後, 7日後 (投与終了時) に, ①眼痛, ②異物感, ③羞明, ④流涙, ⑤眼瞼腫脹, ⑥眼分泌, ⑦充血 (発赤), ⑧角膜炎, ⑨角膜潰瘍, ⑩涙嚢炎膿汁逆流, の各項目を観察することとした。各臨床症状のうち, 主症状と思われるものについては症例記録用紙の該当個所に「○」印を記載することとした。また, 両眼に病変のあるときは, 重症眼のみ記録し, 効果の判定も同一眼について行うこととした。なお, 症状が

同等のときは右眼を記載することとした。症状ごとに, 3点 (3+), 2点 (2+), 1点 (+), 0.5点 (±), 0点 (-) とし, 全症状の総合点数を症状の臨床症状スコア一とすることとした。主症状が±となった場合には消失とみなすこととした。なお, 涙嚢炎において流涙は主症状とみなさないこととした。

4) 細菌学的検査

細菌学的検査は投与開始日, 7日後 (投与終了時) に実施することとした。ただし, 治癒および改善により細菌学的検査の材料が消失した場合には, 細菌学的検査は行わなくともよいこととした。なお, 可能であれば3日後も細菌学的検査を行うこととした。検査材料は東京総合臨床検査センターに送付し, 集中測定 (細菌の分離・同定および MIC 測定) を行うとともに, 各医療機関において細菌の分離・同定および菌数測定を行うこととした。検査材料の送付には, シードスワブ 2号 (栄研 (株)) を使用することとした。最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration: MIC) 測定の対照薬は tosu-floxacin (TFLX), CPMX, levofloxacin (LVFX) とし, MIC の測定は日本化学療法学会標準法²⁴⁾ (10⁶CFU/ml) に従うこととした。

5) 随伴症状

本薬剤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, 経過を症例記録に記載することとした。随伴症状の程度は, 日本化学療法学会の判定基準²⁵⁾ に準じて, 軽度, 中等度, 重度の3段階に判定することとした。

6) 臨床検査

臨床検査の項目および実施時期については Table 1 に示した。眼瞼膿瘍, 涙嚢炎および細菌性角膜潰瘍での臨床検査は必須としたが, 他の疾患については可能な限り実施することとした。治験薬剤投与開始後に臨床検査値上明らかな悪化を認めた場合は, 投与終了後も正常値または投与開始前値に復するまで追跡調査することとした。なお, 細菌性角膜潰瘍については, 細隙灯検査 (写真撮影) を投与開始日, 7日後 (投与終了時) に実施することとした。

6. 効果判定

効果判定に際しては各医療機関において可能な限り治験担当医師が複数の医師と協議して判定することとした。各症例の感染症重症度は, 投与開始前の臨床症状および臨床検査所見より, 「軽症」, 「中等症」, 「重症」の3段階に判定することとした。

1) 臨床効果

臨床症状の改善の程度を日本眼感染症学会制定 (1985年改訂, 1988年追加) の判定基準²⁶⁾ をもとに作成した臨床効果判定基準 (Table 2) を参考に「著効」, 「有効」, 「やや有効」, 「無効」, 「判定不能」の5段階で判定する

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before entry	Day 3	Day 7
Blood analysis	erythrocytes	●	○	●
	hemoglobin	●	○	●
	hematocrit	●	○	●
	WBC	●	○	●
	hemogram	●	○	●
	platelets	●	○	●
	reticulocyte	○	○	○
Hepatic function test	S-GOT	●	○	●
	S-GPT	●	○	●
	Al-P	●	○	●
	LDH	●	○	●
	γ-GTP	●	○	●
	bilirubin (total, direct)	●	○	●
	LAP	○	○	○
Renal function test	BUN	●	○	●
	serum creatinine	●	○	●
Urinalysis	protein	●	○	●
	sugar	●	○	●
	urobilinogen	●	○	●
	sedimentation	○	○	○
	occult blood	○	○	○
Others	electrolyte (Na, K, Cl)	●	○	●
	blood sugar	○	○	○
	CPK	●	○	●
	myoglobin	○	○	○
	ESR (1 h value)	○	○	○
	CRP	○	○	○
Bacteriological examination		●	○	●

●: indispensable, ○: should be performed as often as possible

Table 2. Criteria for clinical response*

Excellent: When either main symptom(s) disappeared within 4 days or total score of symptoms became one-third of initial total score
Good: When either main symptom(s) disappeared within 7 days or total score of symptoms became one-fourth of initial total score
Fair: When symptoms improved, but not to criteria for good
Poor: When symptoms were not improved

*prepared in accordance with the criteria established by the Japanese Association for Ocular Infection

こととした。

2) 細菌学的効果

投与開始時に検出された起炎菌の消長および交代菌の有無などから、「陰性化」(起炎菌が消失した場合、常在

細菌のみになった場合、または投与終了時に、治療・改善により、検体が得られなくなり細菌学的検査が未実施であった場合)、「減少または一部消失」(起炎菌の菌量が明確に減少した場合、または複数の起炎菌が認められ、その一部が消失した場合)、「菌交代」(投与開始時の起炎菌がすべて消失し、新たな起炎菌が出現した場合)、「不変」(起炎菌の菌量が減少を伴わない場合)、「判定不能」(投与開始時に起炎菌が不明な場合、または起炎菌の推移が明らかでない場合)の5段階で判定することとした。

3) 随伴症状

随伴症状が発現した場合には、治験薬剤との因果関係について、「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)。

「多分関係あり」(50%以上の確率で関係ありと思われる場合), 「関係あるかもしれない」(関係ありの確率が50%未満と思われる場合), 「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場合), 「関係なし」(関係を完全に否定できる場合)の5段階で判定することとした。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」と判定された随伴症状を副作用として取り扱うこととした。

4) 臨床検査値異常

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)の採択は, 日本化学療法学会の判定基準²⁵⁾にしたがうこととした。異常変動と判断した場合には, 治験薬剤との因果関係について, 患者の基礎疾患, 合併症などを勘案した上で, 随伴症状の因果関係と同様に, 「明らかに関係あり」, 「多分関係あり」, 「関係あるかもしれない」, 「関係ないらしい」, 「関係なし」の5段階で判定することとした。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」と判定された項目を臨床検査値異常として取り扱うこととした。

5) 有用性

臨床効果, 副作用, 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」, 「判定不能」の5段階で判定することとした。ただし, 臨床効果が「判定不能」でも副作用または臨床検査値異常発現症例では有用性を評価することとした。なお, 「きわめて有用」と判定する場合には, 必ず臨床効果, 副作用, 臨床検査値の項目が満たされていなければならないこととした。

7. 小委員会による検討

治験総括医師は治験終了後に小委員会(大石正夫, 藤原隆明, 宮永嘉隆, 鈴木明子)を開催し, 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)などの取り扱いについて検討を行い, 治験担当医師との協議の上, 最終判定を決定することとした。

II. 成 績

1. 症例構成

解析対象例の症例構成を Fig. 1 に, 除外・脱落の理由を Table 3 に示した。総症例数は98例であり, 臨床効果の解析対象例は79例で不採用例は19例であった(除外・脱落率19.4%)。その内訳は「本治験開始6か月以内に他の治験薬が投与」1例, 「初診以降来院せず」2例, 「年齢違反」3例, 「投与量不足(副作用および開始日切開にて中止)」3例, 「1週間以内にフルオロキノロン系抗菌薬投与」6例, 「直前のセフェム系抗菌薬投与」1例, 「併用薬違反」3例であった。

副作用の解析対象例は94例で不採用例は4例であった。その内訳は, 「本治験開始6か月以内に他の治験薬が投与」1例, 「初診以降および2日後以降来院せず」3例であった。臨床検査値の解析対象例は64例で不採用例は34例であった。臨床検査が投与開始時は投与開始日に, 投与終了(中止)時は, 投与終了(中止)日から2日後までに実施され, かつ血液学的検査・肝機能検査・腎機能検査の各項目がそれぞれ1項目以上実施されている症例を臨床検査値の解析対象例とした。不採用例の内訳は「本治験開始6か月以内に他の治験薬が投与」1例, 「初診以降および2日後以降来院せず」3例, 「臨床検査不十分(検査未実施および検査項目不足)」30例であった。

有用性の解析対象例は81例で不採用例は17例であった。有用性の解析対象例は臨床効果解析対象例でかつ副作用の解析対象例とした。ただし, 臨床効果が不採用であった症例において, 副作用または臨床検査値異常が発現した症例は有用性の解析対象例とした。

2. 患者背景因子

臨床効果解析対象例79例の背景因子を Table 4 に示した。性別は男性38.0%(30/79), 女性62.0%(49/79)であった。年齢は20~84歳に分布し, 平均年齢は47.3±18.8歳であり, 病型は急性88.6%(70/79), 慢性1.3%(1/79), 慢性の急性増悪10.1%(8/79)であった。重症度は軽度26.6%(21/79), 中等度73.4%(58/79)

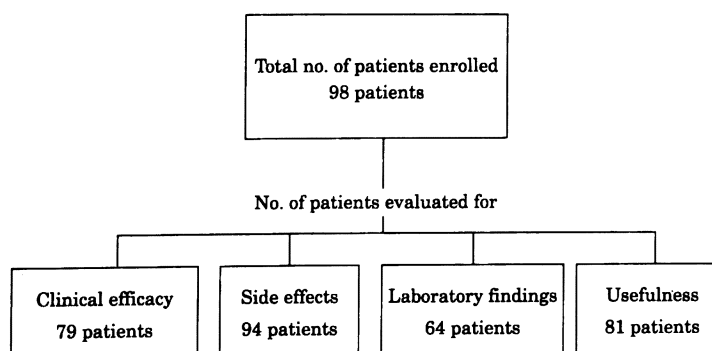


Fig. 1. Number of patients evaluated.

Table 3. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	No. of cases	Clinical efficacy	Side effects	Laboratory findings	Usefulness
Attended other new drug trial within previous 6 months	1	×	×	×	×
No visit after initial consultation	2	×	×	×	×
No visit after second consultation (3 days)	1	○	×	×	○
Violation of age and insufficient clinical laboratory test items	3	×	○	×	×
Insufficient dosing	and discontinuance caused by side effects	1	×	○	○
	discontinuance caused by side effects and insufficient clinical laboratory test items	1	×	○	×
	insufficient clinical laboratory test items	1	×	○	×
Case with pretreatment of new quinolones		5	×	○	×
	insufficient clinical laboratory test items	1	×	○	×
Case with pretreatment of cepheids	1	×	○	○	×
Violation of prohibition of concomitant drug		2	×	○	×
	and insufficient clinical laboratory test items	1	×	○	×
Insufficient clinical laboratory test items	23	○	○	×	○

Table 4. Background of patients

Sex	male	30
	female	49
Age	20-29	19
	30-39	13
	40-49	11
	50-59	9
	60-69	16
	70-79	9
Type	80-84	2
	acute	70
	chronic	1
Severity	acute exacerbation of chronic	8
	mild	21
Dose	moderate	58
	100 mg, b. i. d.	79
Administration period (days)	-3	5
	4-7	73
	14-	1

であった。投与量は79例すべてが1回100 mg, 1日2回投与であり, 投与期間は3日間投与6.3% (5/79), 4~7日間投与92.4% (73/79), 8~14日間投与1.3% (1/79)であった。

3. 臨床効果

臨床効果の解析対象例79例の疾患別投与量別臨床効果をTable 5に示した。臨床効果は「著効」38例, 「有効」36例, 「やや有効」5例で「無効」はみられなかった。「著効」と「有効」を合わせた有効率(以下有効率は93.7% (74/79)であった。以下に層別解析の結果を述べる。

Table 5. Efficacy of gatifloxacin classified by clinical diagnosis

Diagnosis	Daily dosage (mg)	no.	Clinical effect				Efficacy* rate (%)
			excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	100×2	12	5	7			12/12(100)
Hordeolum	100×2	35	19	16			35/35(100)
Dacryocystitis	100×2	11	3	5	3		8/11(72.7)
Meibomitis	100×2	13	7	6			13/13(100)
Lid abscess	100×2	3	1		2		1/3
Keratitis	100×2	1		1			1/1
Corneal ulcer	100×2	4	3	1			4/4
Total	100×2	79	38	36	5		74/79(93.7)

* (excellent + good) / no. of cases

1) 疾患別投与量別臨床効果

投与量は79例すべてが1回100 mg, 1日2回投与であった。以下, 疾患別に述べる。

(1) 眼瞼炎の症例は12例で, 本薬剤を4~7日間投与した結果「著効」5例, 「有効」7例の成績で, 有効率は100% (12/12)であった。

(2) 麦粒腫の症例は35例で, 本薬剤を3~7日間投与した結果「著効」19例, 「有効」16例の成績で, 有効率は100% (35/35)であった。

(3) 涙嚢炎の症例は11例で, 本薬剤を4~14日間投与した結果「著効」3例, 「有効」5例, 「やや有効」3例の成績で, 有効率は72.7% (8/11)であった。

(4) 瞼板腺炎の症例は13例で, 本薬剤を3~7日間投与した結果「著効」7例, 「有効」6例の成績で, 有

Table 6. Clinical efficacy classified by organisms isolated

Organisms isolated			No.	Clinical efficacy				Efficacy rate* (%)
				Excellent	Good	Fair	Poor	
Monomicrobial infection	Aerobic: gram-positive bacteria	<i>Corynebacterium</i> spp.	6	2	3	1		5/6
		<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1				1/1
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1				1/1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1		1			1/1
		<i>Corynebacterium equi</i>	1		1			1/1
		<i>Streptococcus oralis</i>	1		1			1/1
	Sub-total	11	4	6	1		10/11 (90.9)	
	Aerobic: gram-negative bacteria	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1		1			1/1
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1				1/1
		Sub-total	2	1	1			2/2
	Total			13	5	7	1	12/13 (92.3)
	Anaerobic: gram-positive bacteria	<i>Propionibacterium acnes</i>	5	3	2			5/5
		<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	1	1			2/2
Sub-total		7	4	3			7/7	
Total		20	9	10	1		19/20 (95.0)	
Polymicrobial infection	2 species	17	10	6	1		16/17 (94.1)	
	3 species	10	3	6	1		9/10 (90.0)	
	4 species	2		2			2/2	
	5 species	3	1	2			3/3	
	Sub-total	32	14	16	2		30/32 (93.8)	
Total			52	23	26	3	49/52 (94.2)	

* (excellent + good) / no. of cases

効率は 100% (13/13) であった。

(5) 眼瞼膿瘍の症例は 3 例で、本薬剤を 4~7 日間投与した結果「著効」1 例、「やや有効」2 例の成績で、有効率は 33.3% (1/3) であった。

(6) 角膜炎の症例は 1 例で、本薬剤を 7 日間投与した結果「有効」1 例の成績で、有効率は 100% (1/1) であった。

(7) 角膜潰瘍の症例は 4 例で、本薬剤を 4~5 日間投与した結果「著効」3 例、「有効」1 例の成績で、有効率は 100% (4/4) であった。なお、細菌性角膜潰瘍の 4 例は、いずれの症例も治験前後に前眼部の細隙灯検査が行われており、症例検討会時に小委員会で確定診断がされた症例であった。

2) 起炎菌別臨床効果

起炎菌別の臨床効果を Table 6 に示した。投与開始時に起炎菌が検出された症例は 52 例であり、有効率は 94.2% (49/52) であった。単独菌感染症 20 例の有効率は 95.0% (19/20) で、複数菌感染症 32 例の有効率は 93.8% (30/32) であった。単独菌感染症については、グラム陽性菌では、*Corynebacterium* spp., *Staphylo-*

coccus aureus, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* などの 6 菌種の起炎菌が 11 例から検出され、有効率は 90.9% (10/11) であった。グラム陰性菌では、*Flavobacterium meningosepticum*, *Stenotrophomonas maltophilia* の起炎菌が 2 例から検出され、有効率は 100% (2/2) であった。嫌気性菌では、*Propionibacterium acnes*, *Peptostreptococcus* spp. の起炎菌が 7 例から検出され、有効率は 100% (7/7) であった。

4. 細菌学的効果

1) 起炎菌別細菌学的効果 (菌陰性化率)

投与開始時に起炎菌が検出された 52 例の起炎菌別細菌学的効果 (菌陰性化率) を Table 7 に示した。起炎菌が検出された症例の「陰性化」と「菌交代」を合わせた菌陰性化率 (以下菌陰性化率) は 98.1% (51/52) であった。単独菌感染症 20 例の細菌学的効果は「陰性化」19 例、「菌交代」1 例であり、菌陰性化率は 100% (20/20) であった。また、複数菌感染症 32 例の菌陰性化率は 96.9% (31/32) であった。

2) 起炎菌の消長

起炎菌の消長を Table 8 に示した。起炎菌の消長が明

Table 7. Bacteriological efficacy classified by organisms isolated

Organisms isolated			no.	Bacteriological efficacy				Eradication rate* (%)
				eradicated	Decreased or partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection	Aerobic: gram positive bacteria	<i>Corynebacterium</i> spp.	6	5		1		6/6
		<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1				1/1
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1				1/1
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1				1/1
		<i>Corynebacterium equi</i>	1	1				1/1
		<i>Streptococcus oralis</i>	1	1				1/1
		Sub-total	11	10		1		11/11(100)
	Aerobic: gram negative bacteria	<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1	1				1/1
		<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1				1/1
		Sub-total	2	2				2/2
	Total	13	12		1		13/13(100)	
	Anaerobic: gram positive bacteria	<i>Propionibacterium acnes</i>	5	5				5/5
		<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	2				2/2
Sub-total		7	7				7/7	
Total		20	19		1		20/20(100)	
Polymicrobial infection	2 species	17	16	1			16/17(94.1)	
	3 species	10	10				10/10(100)	
	4 species	2	2				2/2	
	5 species	3	3				3/3	
	Sub-total	32	31	1			31/32(96.9)	
Total	52	50	1	1		51/52(98.1)		

* (eradicated + replaced) / no. of cases

らかとなった 107 株の菌消失率は 98.1% (105/107) であった。グラム陽性菌 55 株の菌消失率は 98.2% (54/55) であり、グラム陰性菌 16 株の菌消失率は 100% (16/16) であった。また、嫌気性菌 36 株の菌消失率は 97.2% (35/36) であった。

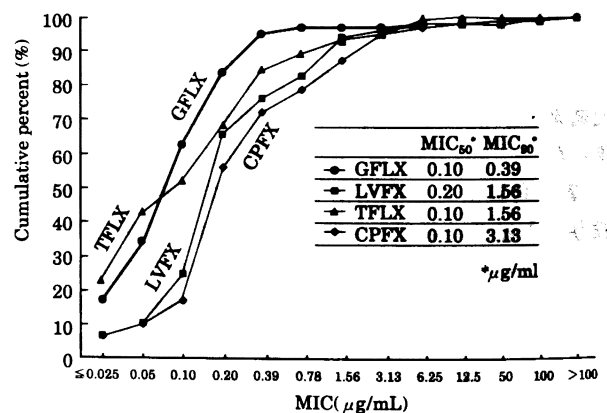
3) 起炎菌の薬剤感受性

臨床効果の解析対象例から検出された 105 株の起炎菌に対する GFLX, LVFX, TFLX, CPFX の累積曲線を Fig. 2 に示した。GFLX, LVFX, TFLX, CPFX の MIC₉₀ 値はそれぞれ 0.39 μg/ml, 1.56 μg/ml, 1.56 μg/ml, 3.13 μg/ml であった。

5. 安全性

1) 副作用

副作用の解析対象例 94 例における副作用発現症例を Table 9 に示した。副作用発現率は 5.3% (5/94) であった。副作用はすべてが消化器症状であり、その内訳は「下痢・嘔気」1 例、「下痢」2 例、「便秘」1 例、「腹部膨満感」1 例で、いずれの症状も重篤なものではなく本薬剤の中止または終了により症状は速やかに消失し



GFLX: gatifloxacin, LVFX: levofloxacin, TFLX: tosufloxacin, CPFx: ciprofloxacin

Fig. 2. Cumulative % of gatifloxacin and reference drugs against clinical isolates (105 strains).

Table 8. Bacteriological response to gatifloxacin

Organisms	No. of strains	Eradicated (%) [*]	Persisted
Aerobic gram-positive bacteria			
<i>Corynebacterium</i> spp.	17	17 (100)	
Coagulase-negative staphylococci	16	16 (100)	
<i>Staphylococcus aureus</i>	8	8	
<i>Streptococcus oralis</i>	4	4	
<i>Gemella morbillorum</i>	2	2	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	1	
<i>Aerococcus viridans</i>	1	1	
<i>Corynebacterium equi</i>	1	1	
<i>Corynebacterium minutissimum</i>	1	1	
<i>Corynebacterium xerosis</i>	1	1	
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1		1
Sub-total	55	54 (98.2)	1
Aerobic gram-negative bacteria			
<i>Acinetobacter baumannii</i>	2	2	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	2	
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	
<i>Acinetobacter</i> spp.	1	1	
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	1	1	
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1	
<i>Escherichia coli</i>	1	1	
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1	1	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1	1	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1	
<i>Pseudomonas putida</i>	1	1	
<i>Stenotrophomonas paucimobilis</i>	1	1	
NF-GNR (Nonfermentative gram-negative rods)	1	1	
Sub-total	16	16 (100)	
Anaerobic gram-positive bacteria			
<i>Propionibacterium acnes</i>	25	24 (96.0)	1
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4	4	
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	3	3	
<i>Eubacterium lentum</i>	1	1	
<i>Streptococcus intermedius</i>	1	1	
Anaerobic GPR (Anaerobic gram-positive rods)	2	2	
Sub-total	36	35 (97.2)	1
Total	107	105 (98.1)	2

^{*}eradicated/no. of strains

Table 9. Side effects

No.	Sex Age (y)	Diagnosis	Type of reaction	Severity of reaction	Relation to the drug	Time of occurrence	Daily dosage (mg)	Duration (d)	Continuation or discontinuation	Change of symptom
1	F 43	blepharitis	nausea diarrhea	moderate	probable	day 1 of administration	100 × 2	2	discontinuation	disappeared (2 days later, no treatment)
2	F 28	meibomitis	diarrhea	mild	possible	day 1 of administration	100 × 2	2	discontinuation	disappeared (1 days later, no treatment)
3	F 48	meibomitis	diarrhea	mild	possible	day 2 of administration	100 × 2	7	continuation	disappeared (5 days later, no treatment)
4	F 66	blepharitis	constipation	mild	possible	day 2 of administration	100 × 2	4	discontinuation	disappeared (5 days later, no treatment)
5	F 60	dacryocystitis	feelings of abdomen enlarged	mild	possible	day 1 of administration	100 × 2	4	continuation	disappeared (3 days later, no treatment)

Table 10. Abnormal laboratory findings

No.	Sex Age (y)	Diagnosis	Item (before→after)	Relation to the drug	Daily dosage (mg)	Duration (d)
1	F 68	blepharitis	Al-p (279→390 ↑)	possible	100 × 2	7
2	M 25	hordeolum	bilirubin (total) (0.9→1.5 ↑)	possible	100 × 2	7

Table 11. Usefulness

No.	Usefulness			Usefulness rate (%) [*]
	markedly useful	useful	Borderline useful	
81	27	47	7	74/81 (91.4)

* (markedly useful + useful) No. of cases

た。

2) 臨床検査値異常

臨床検査値の解析対象例 64 例における臨床検査値異常発現症例を Table 10 に示した。臨床検査値異常発現率は 3.1% (2/64) であった。臨床検査値異常は「アルカリフォスファターゼ上昇」1 例および「ビリルビン上昇」1 例で、いずれも軽度であった。

6. 有用性

有用性の解析対象例 81 例の有用性を Table 11 に示した。有用性は「きわめて有用」27 例、「有用」47 例、「やや有用」7 例で、「有用でない」はみられなかった。「きわめて有用」と「有用」を合わせた有用率は 91.4% (74/81) であった。

III. 考 察

GFLX はグラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示し、特にキノロン骨格の 8 位にメトキシ基を導入したことにより、*S. pneumoniae* 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の増強が報告されている¹⁻⁹⁾。眼科領域感染症は検出される起炎菌の大部分がグラム陽性菌であることから、従来のフルオロキノロン系抗菌薬の中でもグラム陽性菌に対してきわめて強い抗菌力を有する GFLX に有用性が期待されていた。

第Ⅱ相治験において、本薬剤 1 回 100 mg、1 日 2 回投与症例に対する有効率は 92.6% (25/27) で、眼科領域感染症に対する投与量は 1 回 100 mg、1 日 2 回と推察された¹⁰⁾ので、さらに多くの症例に対して検討するために第Ⅲ相治験を実施した。なお、第Ⅱ相治験で対象疾患としていた結膜炎については、経口剤の治験に適した症例が確保しにくいことから、第Ⅲ相治験では対象としなかった。

第Ⅲ相治験の結果、本薬剤は 1 回 100 mg、1 日 2 回投与で 93.7% の高い有効率を示した。疾患別の有効率では対象とした 7 疾患のうち、5 疾患(眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜炎、細菌性角膜潰瘍)に対する有効率が 100% ときわめて優れた結果を示した。また、臨床効果が「有効」以上の症例の内訳は「著効」38 例、「有効」36 例であり、症例の半数以上が「著効」を示したことから GFLX は切れ味が良い薬剤と考えられた。

本治験の結果を第Ⅱ相治験と比較すると第Ⅱ相治験での 1 回 100 mg、1 日 2 回投与症例に対する有効率は 92.6% で¹⁰⁾、第Ⅲ相治験の結果 (93.7%) と同等の有効率であったことから、眼科領域感染症に対しては 1 回 100 mg、1 日 2 回投与での有用性が期待された。また、第Ⅱ相治験で検討された眼組織移行性において 100 mg 単回投与時の対血清比を示すと、前房水中は 0.07~

0.29, 瞼板腺内は1.42~3.36, 結膜内は1.01~2.38と現在開発中の他のフルオロキノロン系抗菌薬と比較して, 同等以上に優れた眼組織移行性を示していた¹⁰⁾。

健常成人男子におけるGFLX 200 mg 単回経口投与後の, 涙液中薬物濃度は投与後0.5時間で1.22 µg/mlに達し²⁷⁾, この濃度はofloxacin (OFLX)と同程度²⁸⁾でsparfloxacin (SPFX)の2倍であった²⁹⁾。また, C_{max} 時の涙血比は0.85であり, SPFX (0.660)²⁹⁾, OFLX (0.657)²⁸⁾, CPFX (0.647)³⁰⁾, LVFX (0.587)³¹⁾, TFLX (0.196)³²⁾のなかでもっとも優れた移行性を示した。これらの成績から, 外眼部感染症に対する高い有効率はGFLXの強い抗菌力と優れた組織移行性が裏付けになっていると考えられる。特に涙液中移行性の結果は本薬剤が涙液中へ移行後に無血管組織である角膜に接触することから, 角膜炎および細菌性角膜潰瘍に対する優れた臨床効果を裏付けていると考えられた。涙嚢炎11例中3例と眼瞼膿瘍3例中2例に「やや有効」症例がみられた。涙嚢炎の症例でみられた「やや有効」症例の内1例は起炎菌が不明であったが, 他の2例からはCNS, *Corynebacterium xerosis*, *Propionibacter acnes*, *Haemophilus parainfluenzae* が起炎菌として検出された。これらの起炎菌のMICは0.05 µg/ml~0.78 µg/mlの範囲で細菌学的効果は陰性化であったが, 臨床症状の改善が遅く「やや有効」と判定された。また, 眼瞼膿瘍の症例でみられた「やや有効」2例のうち1例は患者自身の判断で3日間服薬後に中止した症例であったが, 治験担当医師はさらなる服薬を望んでいた。服薬を中止した症例の細菌学的効果は明らかではないが, 他の1例からは*Corynebacterium sp.* が検出された。その起炎菌のMICは0.10 µg/mlで細菌学的効果は陰性化であったが, 臨床症状の改善が遅く「やや有効」と判定された。第II相治験の成績から, 1回100 mg, 1日2回投与で2例の涙嚢炎の内1例が「やや有効」であり, 1回200 mg, 1日2回投与を行った3例の涙嚢炎ではすべてが「著効」であった。また, 眼瞼膿瘍については1回100 mg または200 mg を1日2回投与した症例がそれぞれ1症例あり, ともに「著効」であった。これらの成績から, 難治性の涙嚢炎および眼瞼膿瘍については, 1回200 mg, 1日2回投与することが望ましいと考えられる。なお, 本治験では日本眼感染症学会で規定されている7菌種の特定期²⁶⁾のうち, *S. aureus* 8株, *S. pneumoniae* 1株, *Haemophilus influenzae* 1株, *Pseudomonas aeruginosa* 1株の計11株が単独菌感染症2例および複数菌感染症8例から検出された。これらの症例の臨床効果は「著効」4例, 「有効」6例で有効率は100%で, 菌陰性化率も100%であった。本治験の有効率(93.7%)は菌陰性化率(94.2%)とほぼ一致し, GFLXの強い抗菌力と優れた組織移行性を反映したものと考えられた。また, 起炎菌に対するMIC₅₀

から, GFLXはLVFXおよびTFLXの4倍, CPFXの8倍強い抗菌力を示し, MIC₅₀とMIC₉₀の差が小さいことからGFLXは対照薬剤に比べて優れた抗菌力を示すと考えられた。

副作用は94例中5例(5.3%)にみられたが, 内訳はすべて消化器症状であり, 重篤なものはなかった。臨床検査値異常は64例中2例(3.1%)にみられたが, すべてが軽度であった。安全性については, 他のフルオロキノロン系抗菌薬の副作用および臨床検査値異常の報告と比較しても, その程度および内容ともに特記すべきものはなかった。なお, フルオロキノロン系抗菌薬で問題となっている痙攣および光過敏反応もみられていないことから, GFLXの安全性は臨床上問題ないと考えられた³²⁻³⁷⁾。光過敏反応がみられないことは, 動物を用いた光毒性の検討結果からキノロン骨格の8位にメトキシ基を導入したことによりGFLXの光に対する安定性が高まった結果と考えられている^{12, 38, 39)}。しかし, 光過敏反応などの出現頻度は薬剤が広く使用されてはじめてわかることから, 薬剤投与中は強い日光に長時間暴露することは避けるべきであろう⁴⁰⁾。

最後に眼科領域に特有な問題として, フルオロキノロン系抗菌薬はメラニン親和性が高く, 薬剤が虹彩毛様体, 網脈絡膜に蓄積されることが報告されている⁴¹⁾。GFLXは他のフルオロキノロン系抗菌薬と同様にメラニン含有組織に高濃度で分布するが, その結合は可逆的であるとの報告がされている⁴²⁾。また, 日本眼感染症学会がまとめた各種フルオロキノロン薬の眼毒性試験結果からもヒト眼への影響は少ないと推察される⁴³⁾。

以上, GFLXについて臨床的検討を行った成績から, 本薬剤は各種細菌性外眼部感染症に対して, 1回100 mg, 1日2回の投与で高い有用性が期待できる経口抗菌薬と考えられる。

文 献

- 1) Hosaka M, Aoyama H, Hirai K, 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) 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
- 3) Ishida K, Kohno S, Hara 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
- 4) Hosaka M, Otsuki M, Nishino T, et al.: Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J. Antimicrob. Chemother.* 36: 293~301, 1995
- 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. Che-*

- mother. 40: 631~637, 1997
- 6) 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
 - 7) Tomizawa H, Miyazaki S, Yamaguchi K, et al.: Antibacterial activity of AM-1155 against penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 41: 103~106, 1998
 - 8) Miyashita N, Nakajima M, Matsushima T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamidia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
 - 9) Miyara T, Gaja M, Saito A, et al.: Antimicrobial activity of AM-1155 against *Legionella*. 3rd western pacific congress on chemotherapy and infectious disease, Bali, Indonesia, 1992
 - 10) Xiao-su P, Mehtar S, Fisher L M, et al.: Involvement of Topoisomerase IV and DNA gyrase as Ciprofloxacin Targets in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 2321~2326, 1996
 - 11) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410~412, 1999
 - 12) 國西芳治, 永田美由紀, 緒方寛史, 他: Gatifloxacin のモルモット及びマウスにおける光毒性. 薬理と治療 26: 1651~1654, 1998
 - 13) 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
 - 14) Nakashima M, Uematsu T, Uchida H: Single- and multiple-dose pharmacokinetics of AM-1155, a new 6-fluoro-8-methoxy quinolone, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2635~2640, 1995
 - 15) 大石正夫, 田澤 豊, 福田 敦, 他: 眼科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討. 日化療会誌 47 (S-2): 387~401, 1999
 - 16) 大石正夫, 今井 晃, 田沢 博, 他: 眼科領域における NM 441 の基礎的, 臨床的検討. 日化療会誌 44: 554~562, 1996
 - 17) 大石正夫, 宮尾益也, 阿部達也, 他: 眼科領域における balofloxacin の基礎的, 臨床的検討. 日化療会誌 43: 472~478, 1995
 - 18) 大石正夫, 笹川智幸, 今井 晃, 他: 眼科領域における pazufloxacin の基礎的, 臨床的検討. 日化療会誌 43: 503~511, 1995
 - 19) 大石正夫, 坂上富士男, 田沢 博, 他: 眼科領域における sparfloxacin の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 39: 681~691, 1991
 - 20) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 他: 眼科領域における T-3262 の基礎的, 臨床的検討. *Chemotherapy* 36: 1435~1443, 1988
 - 21) 大石正夫, 坂上富士男, 大桃明子, 他: ニューキノロンと感染症眼科領域. 診断と治療 74: 1392~1396, 1986
 - 22) 大石正夫, 坂上富士男, 藤井 青, 他: 眼感染症に対するタリビット錠の臨床的評価. 診断と治療 76: 2591~3599, 1988
 - 23) 大石正夫, 宮尾益也, 大桃明子, 他: Levofloxacin の細菌性眼感染症に対する臨床的評価. あたらしい眼科 9: 475~481, 1992
 - 24) 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
 - 25) 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
 - 26) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 他: 細菌性外眼感染症に対する汎用性抗生物質点眼薬の評価基準. 日本眼科学会雑誌 90: 511~515, 1986
 - 27) 吉野 啓, 藤原隆明, 坪井 實: 眼科領域における Gatifloxacin の臨床的検討—涙液中への移行性の検討ならびに臨床効果の評価—. 日化療会誌, 47 (S-2): 253~259, 1999
 - 28) 徳田久弥, 有本啓三, 清水千尋, 他: 眼科領域における DL-8289 の臨床的, 実験的検討. *Chemotherapy* 32 (S-1): 1056~1058, 1984
 - 29) 河合佳江, 樋田竹夫, 藤原隆明, 他: 眼科領域における sparfloxacin の涙液移行性と臨床的検討. 臨床眼科 45: 1891~1894, 1991
 - 30) 矢田浩二, 宮崎美子, 徳田久弥, 他: 眼科領域における BAY o 9867 (Ciprofloxacin) の臨床的・基礎的検討. *Chemotherapy* 33 (S-7): 1022~1024, 1985
 - 31) 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. 臨床眼科 45: 1607~1610, 1991
 - 32) 矢田浩二, 石綿文嗣, 徳田久弥, 他: 眼科領域における T-3262 の臨床的・基礎的検討. *Chemotherapy* 36 (S-9): 1426~1429, 1988
 - 33) 熊澤浄一, 真下啓明: 第32回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム BAY o 9867 (Ciprofloxacin), 岡山, 1984
 - 34) 国井乙彦, 島田 馨: 第34回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム T-3262, 東京, 1987
 - 35) 上野一恵, 河田幸道, 原 耕平: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム (2) Sparfloxacin (AT-4140), 岐阜, 1990
 - 36) 斎藤 厚: 第39回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム Levofloxacin (DR-3355), 大分, 1991
 - 37) 岸 洋一, 勝 正孝, 斎藤 篤: 第30回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム DL-8280, 名古屋, 1992
 - 38) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, et al.: Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at 8 position after UV irradiation. *Antimicrob. Agents Chemother.* 36: 1715~1719, 1992
 - 39) Marutani K, Matsumoto M, Otabe Y, et al.: Reduced phototoxicity of fluoroquinolone antimicrobial agent with a methoxy group at 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 2217~2223, 1993
 - 40) Arata J, Horio T, Soejima R, et al.: Photosensitivity Reactions Caused by Lomefloxacin Hydrochloride: A Multicenter Survey. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 3141~3145, 1998
 - 41) 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. 臨床眼科 45: 1607~1610, 1991
 - 42) 伊澤 成, 堀 弥, 小関 望, 他: 新キノロン系抗菌薬 gatifloxacin のメラニン親和性と有色ウサギにおける眼内動態. 日化療会誌 47 (S-2): 166~174, 1999

43) 大石正夫, 北野周作: フルオロキノロン薬の眼毒性に関する総括—日本眼感染症学会におけるまとめ—。

あたらしい眼科 16: 537~540, 1999

Clinical evaluation for gatifloxacin in bacterial ocular infections

Masao Ooishi¹⁾*, Yutaka Tazawa²⁾, Atsushi Fukuda²⁾, Shigeki Machida²⁾,
Akiko Suzuki³⁾, Kimio Tanaka³⁾, Hiroshi Tazawa⁴⁾, Akira Imai⁵⁾,
Kazuyuki Sasaki⁶⁾, Kazuko Kitagawa⁶⁾, Koichi Asano⁷⁾, Takaaki Fujiwara⁸⁾,
Kei Yoshino⁸⁾, Mari Suzuki⁹⁾, Yoshie Kawai¹⁰⁾, Miyuki Someya¹¹⁾,
Yoshitaka Miyanaga¹²⁾, Yoko Miyao¹³⁾, Hazuki Maeda¹²⁾, Shinji Danjyou¹³⁾,
Kaoru Sasaki¹³⁾, Teruo Nishida¹⁴⁾, Seiji Mii¹⁴⁾,
Eiichi Hasegawa¹⁵⁾ and Hirokazu Kamieda¹⁵⁾

¹⁾Department of Ophthalmology, Shinrakuen Hospital (# Present Institute: Department of Ophthalmology, Shironekensei Hospital, 770-1 Jougesuwanoki, Shirone, Niigata 950-1214, Japan)

²⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Iwate Medical University

³⁾Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital

⁴⁾Department of Ophthalmology, Shibata Hospital

⁵⁾Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

⁶⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kanazawa Medical University

⁷⁾Department of Ophthalmology, Ushitsu General Hospital

⁸⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kyorin University

⁹⁾Department of Ophthalmology, Inagi Municipal Hospital

¹⁰⁾Department of Ophthalmology, Sakuramachi Hospital

¹¹⁾Department of Ophthalmology, Kashiwa Kosei Hospital

¹²⁾Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College, Daini Hospital

¹³⁾Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital

¹⁴⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Yamaguchi University

¹⁵⁾Department of Ophthalmology, School of Medicine, Kagawa Medical University

In a multicenter open study, the efficacy, safety and usefulness of gatifloxacin (GFLX), a newly developed fluoroquinolone antibacterial drug, were evaluated in patients with ocular infections.

1) The clinical response was excellent in 38 cases, good in 36 cases and fair in 5 cases, with a efficacy rate of 93.7% (74/79).

2) In bacteriological efficacy, the eradication rate was 98.1% (51/52) for 52 cases.

3) Side effects were observed in 5 of 94 cases, and included diarrhea, nausea, constipation, enlarged feelings of abdomen. The frequency of side effects was 5.3% (5/94). Abnormal laboratory findings were observed in 2 of 64 cases, and included elevation of AL-P and bilirubin, and the frequency of abnormal laboratory findings was 3.1% (2/64).

4) Usefulness was observed in 81 cases at a rate of 91.4% (74/81).

These results suggest that GFLX is useful for the treatment of ocular infections.