

## 眼科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討

大石正夫<sup>1)</sup>・田澤 豊<sup>2)</sup>・福田 敦<sup>2)</sup>・鈴木明子<sup>3)</sup>・今井 晃<sup>4)</sup>・佐々木一之<sup>5)</sup>・  
北川和子<sup>5)</sup>・浅野浩一<sup>6)</sup>・藤原隆明<sup>7)</sup>・吉野 啓<sup>7)</sup>・鈴木摩里<sup>8)</sup>・宮永嘉隆<sup>9)</sup>・徳田和央<sup>9)</sup>・  
宮尾洋子<sup>9)</sup>・原 二郎<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> 新潟大学医学部眼科\*

<sup>2)</sup> 岩手医科大学眼科

<sup>3)</sup> 秋田赤十字病院眼科

<sup>4)</sup> 水原郷病院眼科

<sup>5)</sup> 金沢医科大学眼科

<sup>6)</sup> 公立宇出津総合病院眼科

<sup>7)</sup> 杏林大学医学部眼科

<sup>8)</sup> 稲城市立病院眼科

<sup>9)</sup> 東京女子医科大学附属第二病院眼科

<sup>10)</sup> 近畿中央病院眼科

<sup>1)</sup> 論文執筆者

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おける基礎的、臨床的有用性の検討を行った。

1) 抗菌力：標準株35株に対するGFLXの抗菌力はtosufloxacin (TFLX) および sparfloxacin (SPFX) と同等で、ofloxacin より優れていた。標準菌株35株中 *Pseudomonas aeruginosa* の1株を除き、全ての菌株がGFLX 200mg 1回経口投与時に得られる血清中濃度 (1.71  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 以下のMIC値であった。教室保存の *Staphylococcus aureus* (20株) に対するGFLXのMIC<sub>90</sub>は0.10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ でTFLXおよびSPFXと同等であった。

*P. aeruginosa* (20株) に対するGFLXのMIC<sub>90</sub>は3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、抗菌力はSPFXとTFLXの中間に位置していた。

2) ヒト眼内動態：前房水中、瞼板腺内および結膜内濃度は200mg単回経口投与後、それぞれ0.04~0.22  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (2.37~24.03時間後、対血清比0.09~0.60)、4.36~6.02  $\mu\text{g}/\text{g}$  (1.87~2.5時間後、対血清比2.71~3.17)、2.27~3.46  $\mu\text{g}/\text{g}$  (2~2.37時間後、対血清比1.22~1.48)であった。

3) 臨床試験：臨床効果の解析対象例44例に対する本薬剤1回100mgまたは150mg、1日2回および1回200mg、1日1回または2回経口投与時の臨床効果は著効34例、有効7例、やや有効2例、無効1例で有効率は93.2% (41/44)であった。起炎菌の明らかとなった25例における細菌学的効果 (菌陰性化率) は、92.0% (23/25)であった。副作用の解析対象例46例における副作用は、腹部異和感1例 (2.2%)、臨床検査値の解析対象例18例における臨床検査値異常は、LAP上昇1例 (5.6%)であり、有用率は93.2% (41/44)であった。

以上、GFLXについて基礎的ならびに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100mg1日2回の投与でも有用性が期待できる経口抗菌薬

と考えられるが、症状および重症度によっては用量を増やした検討の必要があると考えられる。

**Key words** : gatifloxacin, 眼科領域感染症, 眼組織内移行, 臨床検査, 細菌学的効果

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<sup>1-9)</sup>。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、この点では *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<sup>1, 3-5, 7-9)</sup>。また、各組織への移行が良好で、キノロン骨格の8位へのメトキシ基の導入により、光に対する安定性が高まり、従来のフルオロキノロン系抗菌薬で課題であった光毒性を軽減する<sup>10)</sup> などの特長を有することが確認されている。本薬剤の眼科領域感染症に対する臨床応用のために、基礎的および臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。

## I. 材料および方法

### 1. 抗菌力の測定

#### 1) 使用薬剤

GFLXは杏林製薬、sparfloxacin (SPFX)は大日本製薬、tosufloxacin (TFLX)は富山化学工業、ofloxacin (OFLX)は第一製薬、ciprofloxacin (CPFX)はバイエル薬品より分与を受けた力価の明らかな薬剤を使用することとした。

#### 2) 使用菌株

新潟大学医学部眼科学教室保存の標準株および眼感染症患者より分離した教室保存の *Staphylococcus aureus* (20株)、ならびに *Pseudomonas aeruginosa* (20株)を使用することとした。

#### 3) 最小発育阻止濃度の測定

日本化学療法学会標準法<sup>11)</sup>に準じ、寒天平板希釈法にて最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration, MIC) を測定することとした。

### 2. 眼組織内移行性

#### 1) 対象患者及び同意

本薬剤の体内動態検討のため、眼組織 (前房水、結膜、瞼板腺等) 及び血清の採取可能な患者とし、各検体につき5例以上を目標とすることとした。

患者の同意は臨床試験の項に従うこととしたが、臨床

試験を行わない場合は、必ず文書により同意を得ることとした。

#### 2) 検体採取方法

手術前に対象患者へ本薬剤100mg, 150mg及び200mgを単回経口投与し、原則として、投与の2~4時間目に1回採取することとした。ただし、前房水への移行濃度の検討は24時間目までに1回行うこととした。なお、治験担当医師の判断で適宜変更し、また可能な場合は適宜追加することとした。

血清は約1mLを所定の容器に採取することとした。前房水は採取可能な量をペーパーディスク (滅菌済み) 等を用いて、所定の容器に採取することとした。採取した検体は速やかに-20℃以下に凍結し、濃度測定まで保存することとした。

#### 3) 濃度測定方法

杏林製薬株式会社でHPLC法にて測定することとした。

## 3. 臨床試験

### 1) 対象患者

1993年11月から1994年6月までに、新潟大学医学部、水原郷病院、岩手医科大学、秋田赤十字病院、金沢医科大学、宇出津総合病院、杏林大学医学部、稲城市立病院、東京女子医科大学附属第二病院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、結膜炎 (急性、亜急性、慢性)、瞼板腺炎、角膜炎、角膜潰瘍の症例を対象とすることとした。年齢は下限を16歳、上限を原則として80歳未満とし、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る患者
- (2) 他の抗菌薬併用治療を必要とする患者
- (3) フルオロキノロン系抗菌薬に無効な患者
- (4) 他の抗菌薬療法により症状が改善しつつある患者
- (5) 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る患者
- (7) 高度な心、肝、腎機能障害のある患者

(8) てんかん等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、アレルギーあるいは重篤な副作用の既往のある患者

(10) 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

(11) その他、治験担当医師が不適当と判断した患者  
なお、治験に先立ち治験の目的および方法、予期される効果および危険性について患者に説明し、患者の自由意志により治験参加の同意を文書または口頭で得られた患者を対象とすることとした。また、同意能力を欠く等により患者本人の同意を得ることが困難な場合には、その法定代理人等患者に代わって同意を成し得る者の同意を得ることとした。

#### 2) 投与量および投与方法

1錠中にGFLXを100mgまたは150mg含有する錠剤を使用することとした。1回100mg、150mgあるいは200mgを1日1回または2回、原則として3~7日間経口投与することとした。ただし、涙嚢炎および角膜潰瘍の投与期間は14日間投与とすることとした。投与時期は原則として、1日2回の場合は朝・夕食後、1日1回の場合は朝食後に投与することとした。

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) 治療目的を達成し、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した場合

(ただし、この判断は3日間分以上投与後に判断するのが望ましい。)

この場合、有効と考えられる既存の薬剤に切り換え、その結果を症例記録に記載することとした。

(3) 重篤な副作用、臨床検査値異常変動が出現した場合

(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になった場合

(7) 治験開始後に、対象疾患及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) 患者または法定代理人等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た場合

#### 3) 併用薬および処置

他の抗菌薬、副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド性消炎鎮痛薬、 $\gamma$ -グロブリン製剤およびG-CSF製剤は併用禁止とし、消炎酵素薬および解熱鎮痛薬は原則として併用を行わないこととした。さらに、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、ヒスタミン $H_2$ 受容体拮抗薬あるいはテオフィリン製剤は併用を避けることとした。また、投与期間中は、本薬剤の治療効果に影響を及ぼすと考えられる処置も禁止することとした。

#### 4. 調査項目および調査時期

##### 1) 患者背景

投与開始時に患者名(イニシャル)、性別、年齢、体重、入院・外来、カルテ番号、感染症診断名(左眼、右眼、両眼、病型)、感染症重症度、基礎疾患・合併症およびその重症度、現病歴、フルオロキノロン系抗菌薬の服薬歴、本薬剤使用直前の化学療法、アレルギー既往歴等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3日後、7日後(終了時)、および涙嚢炎および角膜潰瘍については14日後に問診により服薬の確認を行い、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時、3日後、7日後(終了時)に、涙嚢炎および角膜潰瘍については14日後にも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、両眼に病変のある時は、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、角膜潰瘍については、投与開始時および投与終了時に細隙灯検査で写真撮影を行うこととした。

##### 4) 細菌学的検査

細菌学的検査は投与開始時、3日後、7日後(終了時)、涙嚢炎および角膜潰瘍については14日後にも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。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、原則としてシードスワブ2号(栄研(株))を使用することとした。MIC測定の比較対照薬剤はTFLX、CPFX、OFLXとすることとした。

##### 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、その症状、程度、発現日、処置、経過等を症例記録用紙に

記載することとした。投与終了後も継続している場合には追跡調査を行い、その経過も記載することとした。程度は、日本化学療法学会の判定基準<sup>12)</sup>に従って、軽度、中等度、重度の3段階で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。治験薬剤投与開始後に臨床検査値の異常値が出現し、これが投与開始時の値よりも悪化の傾向にあると判断される場合(異常変動)には必ず追跡調査を行うこととした。

#### 5. 効果判定

効果判定に際しては各施設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<sup>13)</sup>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段階で判定することとした。

#### 2) 細菌学的効果

起炎菌の消長をもとに、「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、治癒・改善により、検査材料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

Table 1. Items and schedule of laboratory tests

Item		Before	Day 7	Day 14
Blood analysis	erythrocytes	●	●	●
	hemoglobin	●	●	●
	hematocrit	●	●	●
	leukocytes	●	●	●
	hemogram	○	○	○
	platelets	●	●	●
	reticulocyte	○	○	○
Hepatic function test	S-GOT	●	●	●
	S-GPT	●	●	●
	Al-P	●	●	●
	bilirubin (total, direct)	●	●	●
	LDH	●	●	●
	γ-GTP	●	●	●
	LAP	●	●	●
Renal function test	BUN	●	●	●
	S-creatinine	●	●	●
Urinalysis	protein	●	●	●
	sugar	●	●	●
	urobilinogen	●	●	●
	sedimentation	●	●	●
	occult blood	○	○	○
Others	electrolyte (Na, K, Cl)	●	●	●
	blood sugar	○	○	○
	ESR (1 h value)	○	○	○
	CRP	○	○	○

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

Table 2. Criteria for clinical response\*

Excellent: When main symptom(s) disappeared within 4 days (7 days for dacryocystitis and corneal ulcer) or total score of symptoms became one-third of the initial total score

Good: When main symptom(s) disappeared within 7 days or the total score of symptoms became one-fourth of the initial total score

Fair: When symptoms improved, but not enough to meet the criteria for good

Poor: When symptoms did not improve

\*Prepared in accordance with the judgment criteria established by the Japanese Association for Ocular Infection

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全て消失し、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」(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)、「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) 臨床検査値異常変動

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)の採扱は、日本化学療法学会の判定基準<sup>12)</sup>に従うこととした。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、合併症等を勘案した上で、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、「極めて有用」、「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判定することとした。

## 6. 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、小委員会にて治験実施計画書違反例(不完全例)等の取り扱いおよび症例記録記載事項の妥当性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. 抗菌力

#### 1) 標準株に対する抗菌力

標準株に対するGFLXおよび比較薬剤の抗菌力をTable 3に示した。標準株に対するGFLXの抗菌スペクトルはSPFXおよびTFLXと同等で、OFLXより優れていた。なお、GFLXのMIC値は*P. aeruginosa*の1株を除き、全て200mg単回経口投与時に得られる最高血清中濃度(1.71  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )<sup>14)</sup>以下の濃度であった。

#### 2) 教室保存株に対する抗菌力

当教室で保存している*S. aureus*および*P. aeruginosa*に対する抗菌力をTable 4およびTable 5に示した。*S. aureus*に対してGFLXは $\leq 0.05\sim 0.20$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ に感受性分布を示し、MIC<sub>50</sub>値およびMIC<sub>90</sub>値は共に0.10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。MIC<sub>50</sub>値で比較するとGFLXはTFLXおよびSPFXと同等で、OFLXおよびCPFXより8倍優れていた。また、*P. aeruginosa*に対するCPFX、TFLX、GFLX、SPFXおよびOFLXのMIC<sub>50</sub>値はそれぞれ0.78  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、1.56  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ および6.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

#### 2. ヒト眼内動態

1993年11月から1994年6月までに、秋田赤十字病院および近畿中央病院を受診し、治験参加に対し文書により同意の得られた白内障手術患者18例、霰粒腫摘出術患者6例および翼状片切除術患者6例を対象とした。

#### 1) 前房水中濃度

Table 3. Antimicrobial spectrum against standard strains

Organisms	No. of strains	( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )				
		gatifloxacin	sparfloxacin	tosufloxacin	ofloxacin	ciprofloxacin
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	< 0.2	< 0.2	< 0.2	0.2~0.78	0.2~1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	1	< 0.2	< 0.2	< 0.2	0.39	0.2
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	2	< 0.2, 0.39	0.2, 0.78	< 0.2, 0.2	0.39, 1.56	0.2, 0.78
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	8	$\leq 0.2\sim 0.78$	0.39~0.78	0.2~0.39	1.56~6.25	0.78~1.56
<i>Streptococcus viridans</i>	2	< 0.2	0.2, 0.39	< 0.2	0.78, 1.56	0.39, 1.56
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	4	$\leq 0.2$	$\leq 0.2$	< 0.2~0.78	0.39	< 0.2
<i>Haemophilus aegyptius</i>	4	0.39~0.78	0.39~0.78	0.78	0.78~1.56	1.56
<i>Moraxella lacunata</i>	7	< 0.2	$\leq 0.2$	< 0.2	0.2~0.39	< 0.2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1	< 0.2	< 0.2	< 0.2	0.2	< 0.2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	0.78, 3.13	0.39, 3.13	0.39, 0.78	1.56, 3.13	0.2, 0.39

Table 4. Susceptibility distribution of *Staphylococcus aureus* (20 strains)

MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\leq 0.05$	0.10	0.20	0.39	0.78	1.56	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
gatifloxacin	7 (35.0)	12 (60.0)	1 (5.0)				0.10	0.10
sparfloxacin	8 (40.0)	12 (60.0)					0.10	0.10
tosufloxacin	14 (70.0)	6 (30.0)					$\leq 0.05$	0.10
ofloxacin		1 (5.0)	6 (30.0)	10 (50.0)	3 (15.0)		0.39	0.78
ciprofloxacin			7 (35.0)	10 (50.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	0.39	0.78

10<sup>8</sup> CFU/mL. ( )%Table 5. Susceptibility distribution of *Pseudomonas aeruginosa* (20 strains)

MIC( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$\leq 0.20$	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
gatifloxacin		1 (5.0)	3 (15.0)	9 (45.0)	5 (25.0)	2 (10.0)		1.56	3.13
sparfloxacin		4 (20.0)	3 (15.0)	5 (25.0)	4 (20.0)	3 (15.0)	1 (5.0)	1.56	6.25
tosufloxacin		7 (35.0)	9 (45.0)	4 (20.0)				0.78	1.56
ofloxacin				11 (55.0)	6 (30.0)	3 (15.0)		1.56	6.25
ciprofloxacin	8 (40.0)	8 (40.0)	4 (20.0)					0.39	0.78

10<sup>8</sup> CFU/mL. ( )%

Table 6. Concentrations in aqueous humor and serum of gatifloxacin after oral administration

No.	Age (y)	Sex	Dose (mg)	Time (h)	Concentration in aqueous humor ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	Concentration in serum ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	A/S ratio
1	59	F	100	2.25	0.07	0.96	0.07
2	55	F	100	7.78	0.10	0.54	0.19
3	70	M	100	8.33	0.11	0.51	0.22
4	68	F	100	23.93	0.10	0.34	0.29
1	71	F	150	2.17	0.13	1.67	0.08
2	76	F	150	3	0.24	1.64	0.15
3	61	F	150	5.25	0.25	1.43	0.17
4	77	M	150	7.25	0.14	0.96	0.15
5	86	F	150	7.25	0.23	0.81	0.28
6	83	F	150	24	0.19	0.43	0.44
7	65	F	150	47.75	0.04	0.03	1.33
1	71	F	200	2.37	0.04	0.33	0.12
2	56	M	200	3.92	0.15	1.66	0.09
3	70	M	200	4.03	0.16	1.65	0.10
4	68	F	200	7.75	0.22	1.14	0.19
5	67	F	200	7.75	0.16	0.93	0.17
6	64	M	200	23.83	0.19	0.38	0.50
7	58	F	200	24.03	0.09	0.15	0.60

前房水および血清中濃度測定結果を Table 6 に示した。100mg 投与時の前房水中濃度は投与 2.25~23.93 時間後で 0.07~0.11  $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、同時に測定された血清中濃度は 0.34~0.96, 対血清比は 0.07~0.29 であった。また、同様に、150mg 投与時では 2.17~47.75 時間後で前房水中濃度 0.04~0.25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 血清中濃度 0.03~1.67

$\mu\text{g}/\text{mL}$  で対血清比は 0.08~1.33 であった。200mg 投与時では 2.37~24.03 時間後で前房水中濃度 0.04~0.22  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 血清中濃度 0.15~1.66  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 対血清比 0.09~0.60 であった。

## 2) 瞼板腺内濃度

瞼板腺および血清中濃度測定結果を Table 7 に示した。

Table 7. Concentrations in tarsal gland and serum of gatifloxacin after oral administration

No.	Age (y)	Sex	Dose (mg)	Time (h)	Concentration in tarsal gland ( $\mu\text{g/g}$ )	Concentration in serum ( $\mu\text{g/mL}$ )	T/S ratio
1	17	F	100	1.80	1.08	0.76	1.42
2	23	M	100	2.12	2.22	0.66	3.36
3	25	M	100	2.33	1.99	0.78	2.55
1	54	F	200	1.87	4.36	1.61	2.71
2	51	F	200	2.17	6.02	1.90	3.17
3	17	F	200	2.50	5.42	1.96	2.77

Table 8. Concentrations in conjunctiva and serum of gatifloxacin after oral administration

No.	Age (y)	Sex	Dose (mg)	Time (h)	Concentration in conjunctiva ( $\mu\text{g/g}$ )	Concentration in serum ( $\mu\text{g/mL}$ )	C/S ratio
1	67	M	100	2.15	0.87	0.60	1.45
2	61	M	100	2.07	0.69	0.29	2.38
3	66	F	100	2.50	1.40	1.39	1.01
1	61	F	200	2.00	3.46	2.58	1.34
2	67	F	200	2.25	3.28	2.22	1.48
3	68	F	200	2.37	2.27	1.86	1.22

100mg 投与時の瞼板腺内濃度は投与 1.8~2.33 時間後で 1.08~2.22  $\mu\text{g/g}$  であり、同時に測定された血清中濃度は 0.66~0.78  $\mu\text{g/mL}$ 、対血清比は 1.42~3.36 であった。200mg 投与時では 1.87~2.5 時間後で瞼板腺内濃度 4.36~6.02  $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度 1.61~1.96  $\mu\text{g/mL}$ 、対血清比 2.71~3.17 であった。

### 3) 結膜内濃度

結膜および血清中濃度測定結果を Table 8 に示した。100mg 投与時の結膜内濃度は投与 2.07~2.5 時間後で 0.69~1.40  $\mu\text{g/g}$  であり、同時に測定された血清中濃度は 0.29~1.39  $\mu\text{g/mL}$ 、対血清比は 1.01~2.38 であった。200mg 投与時では 2~2.37 時間後で結膜内濃度 2.27~3.46  $\mu\text{g/g}$ 、血清中濃度 1.86~2.58  $\mu\text{g/mL}$ 、対血清比 1.22~1.48 であった。

## 3. 臨床試験

### 1) 症例構成 (Fig. 1)

解析対象例の症例構成を Fig. 1 に、除外・脱落の理由を Table 9 に示した。総症例数は 48 例であり、臨床効果の解析対象例は 44 例で不採用例は 4 例であった (除外・脱落率 8.3%)。その内訳は初診以降来院せず 2 例、投与量不足 (随伴症状にて中止) 1 例、フルオロキノロン系抗菌薬が無効 1 例であった。

副作用の解析対象例は 46 例で不採用例は初診以降来院せずの 2 例であった。

臨床検査値の解析対象例は 18 例で不採用例は 30 例であ

た。その内訳は初診以降来院せず 2 例、投与後臨床検査ズレ 1 例、検査項目不足 1 例、検査未実施 26 例であった。

有用性の解析対象例は 44 例で不採用例は 4 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 (Table 10)

性別は男性 31.8% (14/44)、女性 68.2% (30/44) であった。年齢は 16~78 歳に分布し、10 代及び 40 代を除きほぼ均等に分布していた。病型は急性 90.9% (40/44)、慢性 2.3% (1/44)、慢性の急性増悪 4.6% (2/44)、亜急性 2.3% (1/44) であった。重症度は軽度 20.5% (9/44)、中等度 75.0% (33/44)、重度 4.6% (2/44) であった。投与量は 100mg、150mg、200mg の各 1 日 2 回投与例がそれぞれ 61.4% (27/44)、11.4% (5/44)、22.7% (10/44) であり、200mg の 1 日 1 回投与例が 4.6% (2/44) であった。投与期間は 3 日間投与 6.8% (3/44)、4~7 日間投与 79.5% (35/44)、8~14 日間投与 13.6% (6/44) であった。

### 3) 臨床効果

疾患別投与量別の臨床効果を Table 11 に示した。臨床効果の解析対象例 44 例の臨床効果は著効 34 例、有効 7 例、やや有効 2 例、無効 1 例で、著効と有効を合わせた有効率 (以下有効率) は 93.2% (41/44) であった。

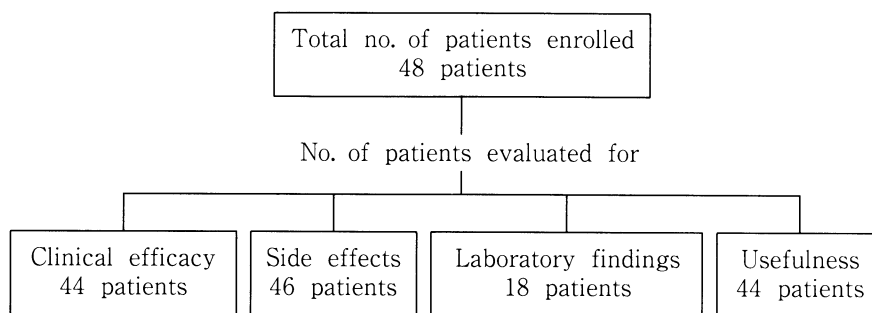


Fig. 1. Number of patients evaluated

Table 9. Reasons for exclusion from evaluation

Reasons	No. of cases	Clinical efficacy	Side effect	Laboratory findings	Usefulness
Did not return after first consultation	2	×	×	×	×
Invalid case of quinolone and insufficient clinical laboratory test items	1	×	○	×	×
Discontinuance caused by concomitant symptom, insufficient dosing and insufficient clinical laboratory test items	1	×	○	×	×
Insufficient clinical laboratory test items	26	○	○	×	○
Total no. of cases excluded		4	2	30	4

○: evaluated, ×: excluded

以下に層別解析の結果を述べる。

(1) 疾患別投与量別臨床効果

投与量別の有効率は100mg×2回/日, 150mg×2回/日, 200mg×1回/日, 200mg×2回/日でそれぞれ92.6% (25/27), 100% (5/5), 50% (1/2), 100% (10/10)であった (Table 11)。以下, 疾患別に述べる。

①眼瞼炎1例に対して本薬剤100mgを1日2回投与した結果, 4日間投与により症状が改善し著効の成績であり有効率は100% (1/1)であった。

②麦粒腫の症例は15例で, *S. aureus*, coagulase-negative staphylococci (CNS), *Pseudomonas cepacia*, *Propionibacterium acnes*が検出され, 10例に100mgを1日2回, 3例に150mgを1日2回, 2例に200mgを1日1回投与した。3~7日間投与により, 著効9例, 有効5例, 無効1例の成績であり有効率は93.3% (14/15)であった。無効の1例は中等度の麦粒腫に対して本薬剤200mgを1日1回, 4日間投与し, 主症状の眼分泌が消失しなかった症例であった。

③涙囊炎の症例は5例で, *S. aureus*, CNS, *a-Streptococcus*, *Corynebacterium* spp., *Neisseria* spp.および *Haemophilus influenzae*が検出され, 2例に100mgを1日2回, 3例に200mg1日2回投与した。6~11日間投与に

より, 著効4例, やや有効1例であり, 有効率は80% (4/5)であった。やや有効の1例は中等度の涙囊炎に対して本薬剤100mgを1日2回, 7日間投与し, 主症状の涙囊炎膿汁逆流が消失しなかった症例であった。

④結膜炎の症例は2例で, *S. aureus*, CNS, *Streptococcus agalactiae*および *P. cepacia*が検出され, 1例は100mgを1日2回, 1例は150mgを1日2回投与した。8日間及び4日間投与により著効1例, やや有効1例の成績が得られ, 有効率は50% (1/2)であった。やや有効の1例は中等度の結膜炎に対して本薬剤100mgを1日2回, 8日間投与し, 主症状の眼分泌が消失しなかった症例であった。

⑤瞼板腺炎の症例は10例で, *S. aureus*, CNS, *Streptococcus oralis*および *Corynebacterium* spp.が検出され, 全例に本薬剤100mgを1日2回投与した。3~7日間投与により, 著効8例, 有効2例の成績であり有効率は100% (10/10)であった。

⑥眼瞼膿瘍の症例は2例で, CNS, *S. oralis*, *P. aeruginosa*および *P. cepacia*が検出され, 1例に100mgを1日2回, 1例に200mgを1日2回投与した。4日間投与により著効2例の成績が得られ, 有効率は100% (2/2)であった。



Table 10. Background of patients

	Blepharitis	Hordeolum	Lid abscess	Dacryocystitis	Conjunctivitis	Meibomitis	Keratitis	Corneal ulcer	total
sex :									
male		6			1	4		3	14
female	1	9	2	5	1	6	1	5	30
total	1	15	2	5	2	10	1	8	44
age :									
16-19		1				1			2
20-29		5				2			7
30-39		5				3			8
40-49		1				2			3
50-59		3	1					4	8
60-69			1	1	1	2	1	2	8
70-79	1			4	1			2	8
total	1	15	2	5	2	10	1	8	44
type :									
acute	1	15	2	2	1	10	1	8	40
chronic				1					1
acute exacerbation of chronic				2					2
subacute					1				1
total	1	15	2	5	2	10	1	8	44
severity :									
mild	1	5				3			9
moderate		10	2	4	2	7	1	7	33
serious				1				1	2
total	1	15	2	5	2	10	1	8	44
dose :									
100×2	1	10	1	2	1	10		2	27
150×2		3			1				5
200×1		2					1		2
200×2			1	3				6	10
total	1	15	2	5	2	10	1	8	44
administration period (days) :									
3		1				2			3
4-7	1	14	2	3	1	8	1	5	35
8-14				2	1			3	6
total	1	15	2	5	2	10	1	8	44

⑦角膜炎の症例は1例で、*S. aureus*が検出され、本薬剤150mgを1日2回投与した。5日間投与により著効の成績で有効率は100% (1/1)であった。

⑧角膜潰瘍の症例は8例で、CNS、*Streptococcus mitis*、*Streptococcus pneumoniae*、*Morganella morganii*および*P. cepacia*が検出され、2例に100mgを1日2回、6例に200mgを1日2回投与した。4～13日間投与により全例が著効の成績で有効率は100% (8/8)であった。

#### (2) 分離菌別臨床効果

分離菌別の臨床効果をTable 12に示した。単独菌感染例では、*S. aureus*、CNS、*S. pneumoniae*、*S. mitis*のグラム陽性菌感染例15例の有効率は86.7% (13/15)、*M. morganii*、*P. cepacia*のグラム陰性菌感染例2例の有効率は100% (2/2)であった。また、複数菌感染例8例の有効率は100% (8/8)であった。菌が検出された症例

全体の有効率は92.0% (23/25)であった。

#### 4) 細菌学的効果

##### (1) 分離菌別細菌学的効果 (菌陰性化率)

分離菌別細菌学的効果をTable 13に示した。単独菌感染例では、*S. aureus*、CNS、*S. pneumoniae*、*S. mitis*のグラム陽性菌感染例15例の陰性化と菌交代を合わせた菌陰性化率は93.3% (14/15)、*M. morganii*、*P. cepacia*のグラム陰性菌感染例2例の菌陰性化率は100% (2/2)であった。また、複数菌感染例8例の菌陰性化率は87.5% (7/8)であった。菌が検出された症例全体の菌陰性化率は92.0% (23/25)であった。

##### (2) 分離菌の消長

分離菌の消長をTable 14に示した。好気性グラム陽性菌では*S. aureus* 5株、CNS 14株、*S. pneumoniae* 1株、*α-Streptococcus* 1株、*S. agalactiae* 1株、*S. mitis* 1株、

Table 11. Efficacy of gatifloxacin classified by clinical diagnosis

Diagnosis	Daily dosage (mg)	No.	Clinical effect				Efficacy rate*(%)
			Excellent	Good	Fair	Poor	
Blepharitis	100 × 2	1	1				1/1
Hordeolum	100 × 2	10	6	4			10/10 (100)
	150 × 2	3	2	1			3/3
	200 × 1	2	1			1	1/2
Subtotal		15	9	5		1	14/15 (93.3)
Dacryocystitis	100 × 2	2	1		1		1/2
	200 × 2	3	3				3/3
Subtotal		5	4		1		4/5
Conjunctivitis	100 × 2	1			1		0/1
	150 × 2	1	1				1/1
Subtotal		2	1		1		1/2
Meibomitis	100 × 2	10	8	2			10/10 (100)
Lid abscess	100 × 2	1	1				1/1
	200 × 2	1	1				1/1
Subtotal		2	2				2/2
Keratitis	150 × 2	1	1				1/1
Corneal ulcer	100 × 2	2	2				2/2
	200 × 2	6	6				6/6
Subtotal		8	8				8/8
Total	100 × 2	27	19	6	2		25/27 (92.6)
	150 × 2	5	4	1			5/5
	200 × 1	2	1			1	1/2
	200 × 2	10	10				10/10 (100)
		44	34	7	2	1	41/44 (93.2)

\*Excellent+Good

Table 12. Clinical efficacy classified by organisms isolated

Organisms isolated			No.	Clinical efficacy				Efficacy rate*(%)
				Excellent	Good	Fair	Poor	
Monomicrobial infection	Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3				3/3
		Coagulase-negative staphylococci	10	5	3	2		8/10 (80.0)
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1				1/1
		<i>Streptococcus mitis</i>	1	1				1/1
		Subtotal	15	10	3	2	0	13/15 (86.7)
Gram-negative bacteria		<i>Morganella morganii</i>	1	1				1/1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1				1/1
		Subtotal	2	2	0	0	0	2/2
Total		17	12	3	2	0	15/17 (88.2)	
Polymicrobial infection		2 species	6	6				6/6
		≥ 3 species	2	2				2/2
		Subtotal	8	8	0	0	0	8/8
Total		25	20	3	2	0	23/25 (92.0)	

\*Excellent+Good

Table 13. Bacteriological efficacy classified by organisms isolated

Organisms isolated	No.	Bacteriological efficacy				Eradication rate* (%)	
		Eradicated	Decreased or partially eradicated	Replaced	Unchanged		
Monomicrobial infection	Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3		3/3	
		Coagulase-negative staphylococci	10	9		9/10 (90.0)	
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1		1/1	
		<i>Streptococcus mitis</i>	1	1		1/1	
		Subtotal	15	14	0	0	14/15 (93.3)
		Gram-negative bacteria	<i>Morganella morganii</i>	1	1		1/1
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1		1/1	
	Subtotal	2	2	0	0	2/2	
	Total	17	16	0	0	16/17 (94.1)	
Polymicrobial infection	2 species	6	5	1		5/6	
	≥ 3 species	2	1		1	2/2	
	Subtotal	8	6	1	1	7/8	
Total	25	22	1	1	1	23/25 (92.0)	

\* Eradicated+Replaced

Table 14. Bacteriological response to gatifloxacin

Organisms	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<u>Aerobic gram-positive bacteria</u>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	5	
Coagulase-negative staphylococci	14	12 (85.7)	2
<i>α-Streptococcus</i>	1	1	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1	
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1	
<i>Streptococcus oralis</i>	1	1	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2	
Subtotal	26	24 (92.3)	2
<u>Aerobic gram-negative bacteria</u>			
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	
<i>Pseudomonas cepacia</i>	4	4	
<i>Morganella morganii</i>	1	1	
<i>Neisseria</i> spp.	1	1	
Subtotal	8	8	
<u>Anaerobic gram-positive bacteria</u>			
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	1	
Total	35	33 (94.3)	2

*S. oralis* 1株, *Corynebacterium* spp. 2株が検出された。これらの菌のうち CNS の2株のみが存続し、残りの24株は消失し、好気性グラム陽性菌は92.3% (24/26) の菌消失率であった。グラム陰性菌では *Haemophilus influenzae* 1株, *P. aeruginosa* 1株, *P. cepacia* 4株, *M. morganii* 1株, *Neisseria* spp. 1株が検出されたが、全ての菌が消失し菌消失率は100% (8/8) であった。また、嫌気性グラム陽性菌では *P. acnes* 1株が検出されたが消失し100% (1/1) の菌消失率であった。検出された菌全体の菌消失

率は94.3% (33/35) であった。

#### 5) 安全性

##### (1) 副作用

副作用の解析対象例46例中1例(2.2%)に副作用が認められた(Table 15)。投与開始日に軽度の腹部異和感を訴えたが、投与中止により消失した。

##### (2) 臨床検査値異常

臨床検査値の解析対象例18例中、1例(5.6%)にLAP上昇の臨床検査値異常が認められた(Table 16)。

Table 15. Side effect

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 24	Hordeolum	discomfort epigastric	mild	probable	day 0 of administration	200×1	4	continuation	disappeared (3 days later, no treatment)

Table 16. Abnormal laboratory findings

No.	Sex Age (y)	Diagnosis	Item (before → after)	Relation to the drug	Daily dosage (mg)	Duration (d)
1	F 25	Hordeolum	LAP (97 → 150)	probable	200×1	4

Table 17. Usefulness

No.	Usefulness				Usefulness rate* (%)
	Markedly useful	Useful	Borderline useful	Useless	
44	11	30	2	1	41/44 (93.2)

\*Markedly useful+Useful

### 6) 有用性

有用性の解析対象例44例中、「極めて有用」11例、「有用」30例、「やや有用」2例、「有用でない」1例で、有用率は93.2% (41/44)であった (Table 17)。

## Ⅲ. 考 察

GFLXはグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広い抗菌スペクトルを示すことが認められている。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<sup>1-9)</sup>。本薬剤の眼科領域感染症に対する臨床応用のために、眼組織への移行性および眼科領域感染症に対する有効性ならびに安全性について検討した。

新潟大学医学部眼科学教室で保存されている特定菌<sup>13)</sup>を含む標準株に対する抗菌力を測定した。標準株に対する抗菌力を測定した結果、GFLXの抗菌スペクトルはSPFX, TFLX, OFLXおよびCPFEXと類似していたが、グラム陽性菌に対するGFLXの抗菌力はSPFXおよびTFLXとほぼ同等で、OFLXおよびCPFEXより優れ、グラム陰性

菌に対するGFLXの抗菌力はSPFX, TFLX, CPFEXとほぼ同等で、OFLXより優れていた。また、眼感染症患者より分離した当教室保存の*S. aureus* 20株に対する抗菌力測定の結果では、GFLXは $\leq 0.05 \sim 0.20 \mu\text{g}/\text{mL}$ に感受性分布を示しTFLXおよびSPFXと同等に優れた抗菌力を示していた ( $\text{MIC}_{90} = 0.10 \mu\text{g}/\text{mL}$ )。 *P. aeruginosa* 20株に対しては、 $0.39 \sim 6.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ の感受性分布を示し、 $\text{MIC}_{90}$ は $3.13 \mu\text{g}/\text{mL}$ でTFLXとSPFXの中間に位置していた。

分離菌別細菌学的効果および分離菌別菌消失率をみると、グラム陽性菌およびグラム陰性菌とも90%以上の菌陰性化率および菌消失率を示し、GFLXの幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌力を示す結果であった。

眼組織内移行性の結果を、同系統薬剤であるbalofloxacin (BLFX, Q-35)<sup>15)</sup>、pazufloxacin (PZFX, T-3761)<sup>16)</sup> およびprulifloxacin (PUFX, NM-441)<sup>17)</sup>の同一投与量 (200mg) で比較すると、各測定検体の最高濃度は前房水中濃度についてはPUFX ( $0.09656 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) < BLFX ( $0.19 \mu\text{g}/\text{mL}$ )  $\leq$  GFLX ( $0.22 \mu\text{g}/\text{mL}$ )  $\leq$  PZFX ( $0.225 \mu\text{g}/\text{mL}$ )、瞼板腺内濃度についてはPUFX ( $1.13 \mu\text{g}/\text{g}$ ) < GFLX ( $6.02 \mu\text{g}/\text{g}$ ) < PZFX ( $8.8 \mu\text{g}/\text{g}$ )、結膜内濃度についてはGFLX ( $3.46 \mu\text{g}/\text{g}$ ) < PZFX ( $10.81 \mu\text{g}/\text{g}$ )であった。瞼板腺および結膜内最高濃度はPZFX

よりやや低い濃度であったが、GFLXの対血清比は瞼板腺内濃度3.17、結膜内濃度1.34であり、GFLXの優れた瞼板腺および結膜内移行性が認められた。

眼瞼炎、麦粒腫、瞼板腺炎、眼瞼膿瘍、結膜炎、涙嚢炎、角膜炎、角膜潰瘍の各症例に対する有効性と安全性を検討した。本薬剤の100mg、150mgまたは200mgを1日1回または2回を2～13日間投与した結果、44例中著効34例、有効7例、やや有効2例、無効1例であり、有効率は93.2% (41/44)の成績であった。涙嚢炎5例中4例は著効、1例はやや有効であった。やや有効の症例については、主症状の涙嚢炎膿汁逆流が消失せず、起炎菌であるCNSのGFLXに対するMICが3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$ と高いことから投与量の不足(100mg、1日2回)が考えられ、また、基礎疾患・合併症の涙道狭窄も影響していると考えられた。なお、比較対照薬剤のOFLX、TFLXおよびCPFXの本菌に対するMIC値は25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、>25  $\mu\text{g}/\text{mL}$ および100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ でGFLXのMIC値より高い値であった。

投与量別で見ると、1日2回投与した42例のうち100mg投与症例では92.6% (25/27)、150mgは100% (5/5)および200mgは100% (10/10)の有効率であった。

また、本治療では*S. aureus* 5例(単独菌感染3例、複数菌感染2例)、*S. pneumoniae* 1例(単独菌感染1例)の特定菌が検出された。これら6例の臨床効果は全て著効であり、全ての菌が消失していた。この結果は、基礎試験で得られているグラム陽性菌に対する抗菌力の強さが臨床効果に反映していると考えられる。

副作用については、副作用の解析対象例46例中1例(2.2%)に軽度の腹部異和感を訴えた症例が認められたが、投与中止により速やかに消失していた。臨床検査値異常については、臨床検査値の解析対象例18例中1例(5.6%)にLAP上昇が認められた。

最後にフルオロキノロン系抗菌薬はメラニン親和性の高いものがあり、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<sup>18)</sup>。伊澤ら<sup>19)</sup>によると牛眼由来の酸不溶性メラニン(10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )に対する結合率はCPFX>pefloxacin  $\geq$  norfloxacin > OFLX > GFLX (36.9%)  $\geq$  LFLX > fleroxacinの成績が報告されている。また、有色ウサギを用いた眼組織残存性の検討<sup>20)</sup>ではメラニン非含有組織においてGFLX濃度の速やかな減少が認められている。メラニン含有組織の虹彩・毛様体および網膜色素上皮・脈絡膜中では薬剤最終投与後2時間で159および268  $\mu\text{g}/\text{g}$ で、経時的に減少し8週間後には4.57および6.12  $\mu\text{g}/\text{g}$ となっており、半減期は10.7日および12.1日であったことが報告されている。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り、半減期は約10～12日であるため、これらの結果から推測するとヒト

の眼への影響は少ないと思われる。

以上、GFLXについて基礎的ならびに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100mg1日2回の投与でも有用性が期待できる経口抗菌薬と考えられるが、症状および重症度によっては用量を増やした検討の必要があると考えられる。

## 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, 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
- 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. Chemother.* 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 *Chlamydia* 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) 村木裕子, 他: 培養細胞のニュートラルレッド取り込み減少を指標としたキノロン系抗菌薬の光毒性の検討。Chemotherapy 43: 357~360, 1995
  - 11) 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
  - 12) 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
  - 13) 三井幸彦, 他: 細菌性外眼部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
  - 14) Kosuge K, et al.: Phase I study of AM-1155, The 32nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Anaheim, California, October 11~14, 1992
  - 15) 大石正夫, 他: 眼科領域における balofloxacin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 43 (S-5): 472~478, 1995
  - 16) 鈴木明子: Pazufloxacin の眼感染症に対する基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 43 (S-2): 498~502, 1995
  - 17) 鈴木明子: 眼科領域における NM-441 の基礎的, 臨床的検討。Chemotherapy 44 (S-1): 543~547, 1996
  - 18) 福田正道, 佐々木一之: 化学療法剤の眼内移行動態におけるメラニンの関与。日本眼科学会雑誌 92: 1839~1843, 1988
  - 19) 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

## Fundamental and clinical studies of gatifloxacin in ophthalmology

Masao Ooishi<sup>1)</sup>, Yutaka Tazawa<sup>2)</sup>, Atsushi Fukuda<sup>2)</sup>, Akiko Suzuki<sup>3)</sup>,  
Akira Imai<sup>4)</sup>, Kazuyuki Sasaki<sup>5)</sup>, Kazuko Kitagawa<sup>5)</sup>, Koichi Asano<sup>6)</sup>,  
Takaaki Hujiiwara<sup>7)</sup>, Kei Yoshino<sup>7)</sup>, Mari Suzuki<sup>8)</sup>, Yoshitaka Miyanaga<sup>9)</sup>,  
Kazuo Tokuda<sup>9)</sup>, Yoko Miyao<sup>9)</sup>, Jiro Hara<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Ophthalmology, Niigata University, School of Medicine  
757 Ichiban-cho, Asahimachi-dori, Niigata 951-8510, Japan

<sup>2)</sup> Department of Ophthalmology, Iwate Medical University, School of Medicine

<sup>3)</sup> Department of Ophthalmology, Akita Red Cross Hospital

<sup>4)</sup> Department of Ophthalmology, Suibarago Hospital

<sup>5)</sup> Department of Ophthalmology, Kanazawa Medical University

<sup>6)</sup> Department of Ophthalmology, Ushitsu General Hospital

<sup>7)</sup> Department of Ophthalmology, Kyorin University, School of Medicine

<sup>8)</sup> Department of Ophthalmology, Inagi Municipal Hospital

<sup>9)</sup> Department of Ophthalmology, Daini Hospital, Tokyo Women's Medical College

<sup>10)</sup> Department of Ophthalmology, Kinki Central Hospital

Studies of the fundamental characteristics and clinical usefulness of gatifloxacin, a newly developed fluoroquinolone antibacterial drug, were performed in the field of ophthalmology.

1) Antibacterial activity: The antibacterial activity of gatifloxacin (GFLX) was found to be similar to tosufloxacin (TFLX) and sparfloxacin (SPFX), and superior to ofloxacin (OFLX).

MICs of GFLX against standard strains (35 strains) were below concentration (1.71  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), rising to 200 mg oral administration of GFLX except for a single strain of *Pseudomonas aeruginosa*.

Against *Staphylococcus aureus* stored in our laboratory, MIC<sub>90</sub> of GFLX was 0.10  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , a value similar to that of TFLX and SPFX.

MIC<sub>90</sub> of GFLX was 3.13  $\mu\text{g}/\text{mL}$  against *Pseudomonas aeruginosa* stored in our laboratory, a level of antibacterial activity between SPFX and TFLX against these strains.

2) Ocular penetration: After 200 mg oral administration, concentrations of GFLX in human aqueous humor, tarsus gland tissue, and conjunctiva were 0.04~0.22  $\mu\text{g}/\text{mL}$  (at 2.37~24.03 h, 0.09~0.60 times the serum level), 4.36~6.02  $\mu\text{g}/\text{g}$  (at 1.87~2.5 h, 2.71~3.17 times the serum level), and 2.27~3.46  $\mu\text{g}/\text{g}$  (at 2.00~2.37 h, 1.22~1.48 times the serum level), respectively.

3) Clinical study: In a clinical study, GFLX was administered orally once or twice a day at daily doses of 200 mg, 300 mg, or 400 mg to forty-four cases evaluated for clinical efficacy.

Clinical response was excellent in 34 cases, good in 7 cases, fair in 2 cases, and poor in 1 case, with an efficacy rate of 93.2% (41/44).

As to bacteriological efficacy, the eradication rate was 92.0% (23/25) for the twenty-five cases evaluated.

Side effects were evaluated in 46 cases, and one case of discomfort epigastric was found, an appearance rate of 2.2% (1/46).

In the 18 cases evaluated for abnormal laboratory findings, there was one case of elevation of LAP, making the appearance rate of abnormal laboratory findings 5.6% (1/18).

Finally, the usefulness rate was 93.2% (41/44).