

【臨床試験】

Gatifloxacin の外科系領域における臨床評価

由良 二郎¹⁾・荒田 次郎²⁾・馬場 駿吉³⁾・松田 静治⁴⁾・大石 正夫⁵⁾・佐々木次郎⁶⁾¹⁾松波総合病院消化器センター*, ²⁾岡山大学名誉教授 (元医学部皮膚科)³⁾名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室, ⁴⁾江東病院産婦人科⁵⁾白根健生病院眼科, ⁶⁾東海大学医学部口腔外科

(平成 14 年 8 月 5 日受付・平成 14 年 9 月 11 日受理)

Gatifloxacin (GFLX) の外科系領域感染症 (外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 産婦人科, 眼科, 歯科・口腔外科) に対する臨床試験は 1993 年 11 月から 1997 年 2 月まで実施され, それらの成績はすでに公表された。その後, 製造承認申請に伴う規制当局による実地調査で GCP 不適合症例が指摘されたため, 治験依頼者は原資料との照合調査を実施した。その結果, 一部の症例に実施計画書違反が新たに判明したため, 症例の採否を再検討し再度の解析を行ったので, これらの成績全体をまとめて報告する。

1. 体内動態

胆嚢壁, 皮膚, 中耳粘膜, 副鼻腔粘膜, 扁桃, 耳下腺, 骨盤内性器組織, 結膜, 瞼板腺, 歯肉, 口蓋粘膜など組織中の GFLX 濃度は血清中濃度の 1.24~4.64 倍, また, 胆汁, 皮膚滲出液, 口腔外科手術創滲出液中の濃度は 1.24~9.47 倍で, GFLX は良好な組織移行性を示した。

2. 臨床効果

各科領域感染症に対する有効率は, 外科 88.3% (113/128), 皮膚科 86.9% (139/160), 耳鼻咽喉科 83.5% (162/194), 産婦人科 93.8% (137/146), 眼科 94.2% (114/121), 歯科・口腔外科 90.5% (153/169) であった。

3. 細菌学的効果

各科領域感染症での菌陰性化率は, 外科 88.9% (96/108), 皮膚科 88.5% (85/96), 耳鼻咽喉科 87.1% (142/163), 産婦人科 87.0% (60/69), 眼科 96.0% (72/75), 歯科・口腔外科 99.1% (109/110) であった。各領域の起炎菌を総合的にみた菌消失率は, グラム陽性菌 93.0% (572/615), グラム陰性菌 94.2% (195/207), 嫌気性グラム陽性菌 96.5% (223/231), 嫌気性グラム陰性菌 99.5% (198/199) であった。

4. 安全性

各領域での副作用発現率, 臨床検査値異常発現率とも従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ同程度であることが確認され, 特に重篤なものはみられなかった。

以上より, 再解析の結果はすでに公表された成績と大差は認められず, 外科系領域感染症の治療において GFLX は有用性の高い抗菌薬と考えられた。

Key words: 外科領域感染症, gatifloxacin, 臨床評価, 体内動態

Gatifloxacin (GFLX) は杏林製薬株式会社中央研究所 (現: 創薬研究所) で, 従来のフルオロキノロン系抗菌薬では抗菌力が十分でなかったグラム陽性菌に対する抗菌力の増強, 良好な体内動態, 高い安全性を目標に創製された新規フルオロキノロン系抗菌薬である。本薬は, キノロン骨格の 8 位にメトキシ基, 1 位にシクロプロピル基, 7 位に 3-メチルピペラジニル基が導入された 8-メトキシキノロンである。8 位にメトキシ基を導入することにより, GFLX は肺炎球菌, ブドウ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強され, さらにグラム陰性菌およびクラミジア属, マイコプラズマ属, レジオネラ属などの特殊菌にも優れた抗菌

力を有し, 従来のフルオロキノロン系抗菌薬に比べ, ほとんどの菌種で最強の部類に位置づけられる。さらに, 動物を用いた各種感染モデル実験において優れた効果が認められており¹⁻⁹⁾, *in vitro* 抗菌力と良好な体内動態が反映された結果と推察された。安全性においても, 8 位にメトキシ基を導入することにより, 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, ラットの試験で認められず¹⁰⁾, 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¹¹⁾。その他, 非臨床試験で実施された各種毒性試験で特に問題のないことが示唆されている¹²⁾。

健常成人を対象とした第 I 相臨床試験において, GFLX は

経口吸収性に優れており、代謝を受け難く、腎排泄型で良好な体内動態を示した。反復投与によっても蓄積性、残留性はなく、安全性に関して問題となる事象は認められていない¹³⁾。外科系領域での臨床試験にさきがけて内科領域および泌尿器科領域の感染症に対する前期第Ⅱ相臨床試験が行われ、GFLXの有効性と安全性が示唆されている^{14,15)}。これらの結果を受けて、外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、産婦人科、眼科および歯科・口腔外科の6診療科領域感染症を対象に一般臨床試験が行われ、それらの成績はすでに公表されている^{16~27)}。

これらの成績を取りまとめて、治験依頼者は製造承認申請を行ったが、その後の規制当局による実地調査においてGCP不適合が一部の症例で指摘され、治験依頼者は症例報告書とカルテなど原資料との間接的な照合調査を実施した。その結果、一部の症例に実施計画書違反が新たに判明したため、症例検討小委員会での症例取り扱い規則にのっとり採否を再検討し、再度の集計解析を行った。

今回、再集計解析の結果をもとに、外科系6診療科領域の臨床成績全体をまとめて報告する。

I. 対象および方法

1. 体内動態試験

外科系領域の一般臨床試験において、臨床評価のために組み入れられた症例、もしくはこれらとは別に外科的処置などを実施予定の患者より、血清および組織などを採取した。これらすべての被験者より自由意志による同意を取得した。

2. 臨床試験

被験者は、治験実施施設の診療科を受診し、治験参加についての同意が得られた患者とした。投与量は、GFLX 1回100~200 mgを1日1回または2回とし、投与期間は、外科、皮膚科、歯科・口腔外科領域感染症では3~7日間、耳鼻咽喉科、産婦人科、眼科領域感染症では3~14日間とした。

1) 外科領域

外科領域における臨床試験は、1993年12月から1996年8月の間に実施され、肛門周囲膿瘍、外傷・熱傷・手術創などの二次感染、乳腺炎、毛嚢炎(毛包炎)、癬、癬腫症、癰、丹毒、蜂巣炎、リンパ管(節)炎、瘰癧、化膿性爪囲炎、皮下膿瘍、汗腺炎、感染性粉瘤、慢性膿皮症を対象疾患とした。

臨床効果は、臨床症状の改善の程度を判定基準¹⁶⁾にもとづき判定した。

2) 皮膚科領域

皮膚科領域における臨床試験は、1993年11月から1996年3月の間に実施され、下記の疾患を対象とした。

第Ⅰ群 (a): 急性表在性毛包炎

第Ⅰ群 (b): 伝染性膿痂疹、尋常性膿瘡、浅在性二次感染(表在性Ⅱ度およびそれより浅い熱傷の二次感染を含む)

第Ⅱ群 (a): 癬、癬腫症、癰、尋常性毛瘡、急性化膿

性爪囲炎、瘰癧

第Ⅱ群 (b): リンパ管炎、丹毒、蜂窩織炎(蜂巣炎)、深在性二次感染(潰瘍の二次感染は除く)

第Ⅲ群: 感染性粉瘤、化膿性汗腺炎、その他の皮下膿瘍

第Ⅳ群: 下腿潰瘍、褥瘡、深在性Ⅱ度およびそれより深い熱傷の二次感染

臨床効果は、臨床症状の改善の程度を判定基準¹⁸⁾にもとづき判定した。

3) 耳鼻咽喉科領域

耳鼻咽喉科領域における臨床試験は、1993年11月から1996年7月の間に実施され、中耳炎(乳様突起炎、錐体尖端炎を含む。真珠腫性中耳炎、既手術例を除く)、副鼻腔炎(既手術例を除く)、扁桃炎(扁桃周囲炎、扁桃周囲膿瘍を含む)、咽喉頭炎、外耳炎、化膿性唾液腺炎を対象疾患とした。

臨床効果は、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にもとづき判定した²⁰⁾。副鼻腔炎では、本薬投与開始時および投与終了時のX線写真を比較し、薬効判定基準にもとづき判定した²⁰⁾。

4) 産婦人科領域感染症

産婦人科領域における臨床試験は、1993年12月から1997年2月の間に実施され、A群: 子宮内感染・子宮附属器炎、B群: 外性器感染(バルトリン腺炎、バルトリン腺膿瘍)、子宮頸管炎、乳腺炎を対象疾患とした。

臨床効果は、評価点数を算出し判定基準²²⁾にもとづき判定した。

5) 眼科領域

眼科領域における臨床試験は、1993年11月から1997年2月の間に実施され、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、角膜潰瘍を対象疾患とした。

臨床効果は、臨床症状の改善の程度を、日本眼感染症学会制定の判定基準²⁸⁾にもとづき判定した。

6) 歯科・口腔外科領域

歯科・口腔外科領域における臨床試験は、1994年1月から1997年1月の間に実施され、下記の疾患を対象とした。

第Ⅰ群: 歯周組織炎(歯槽骨炎、歯槽骨膜炎、歯牙支持組織炎、歯周囲膿瘍など)

第Ⅱ群: 歯冠周囲炎(智歯周囲炎など)

第Ⅲ群: 顎炎(顎骨骨髓炎、顎骨骨膜炎、顎骨骨炎、顎骨周囲炎など)

なお、投与開始時に「歯科・口腔外科領域における抗生物質の効果判定基準²⁹⁾」にもとづき評点を算出し、第Ⅰ群および第Ⅱ群では評点10点以上、第Ⅲ群では評点15点以上の症例を対象とした。

臨床効果は、臨床症状の改善の程度を上記の効果判定

Table 1-1. Tissue penetration of gatifloxacin

Tissue	Dosage (mg)	Time after administration (h)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$ or mL)		Ratio (tissue/serum)
			range	average	
Surgery					
Bile	200	2		ND (1)* ¹	
	300	4	11.4 – 27.1	19.3 (2)	9.47 (2)
Gallbladder wall	200	2		0.31 (1)	1.94 (1)
	300	4	2.81 – 5.31	4.06 (2)	1.88 (2)
Subcutis	200	2		0.05 (1)	0.31 (1)
	300	4	0.33 – 1.04	0.69 (2)	0.31 (2)
Portal vein blood	300	4	2.05 – 2.37	2.21 (2)	1.05 (2)
Dermatology					
Skin	100	2	1.22 – 1.39	1.31 (2)	1.34 (2)
	200	2		4.95 (1)	1.91 (1)
Exudate (sole of left foot)	100 (twice daily)	2* ²		1.78 (1)	1.24 (1)
Otolaryngology					
Mucous membrane of middle ear	100	2.0 – 4.17	0.35 – 4.47	1.63 (6)	2.73 (6)
	150	4	2.68 – 3.64	3.11 (3)	2.79 (3)
	200	2.33 – 8.5	ND(0) – 1.11	0.47 (7)	0.64 (5)
Parotid gland	100	2.5 – 5.83	0.34 – 2.52	1.31 (4)	4.64 (4)
Mucous membrane of maxillary sinus	150	2.42 – 2.67	1.89 – 2.49	2.19 (2)	2.29 (2)
	200	2.5 – 5	1.17 – 4.29	2.73 (2)	1.58 (2)
Mucous membrane of ethmoidal sinus	100	2.0 – 2.83	1.06 – 1.91	1.49 (2)	1.96 (2)
	150	1.83 – 2.5	0.30 – 2.17	1.30 (3)	1.40 (3)
	200	1.83 – 2.67	1.79 – 3.09	2.25 (3)	1.83 (3)
Tonsil	150	1.5 – 4	0.06 – 3.12	1.84 (14)	2.75 (14)
	200	5		3.86 (1)	2.68 (1)
Gynecology					
Myometrium	100	3.85		0.96 (1)	1.81 (1)
	150	3.42 – 4	1.53 – 2.69	2.17 (4)	3.65 (4)
	200	1.62 – 6.92	ND(0) – 4.29	2.10 (35)	1.61 (33)
Endometrium	100	3.85		1.16 (1)	2.19 (1)
	150	3.42 – 4	2.05 – 3.30	2.77 (4)	4.50 (4)
	200	1.62 – 6.92	0.10 – 4.42	2.45 (34)	1.91 (33)
Cervix uteri	100	3.85		0.90 (1)	1.70 (1)
	150	3.42 – 4	1.67 – 2.81	2.30 (4)	3.74 (4)
	200	1.62 – 6.92	0.13 – 3.44	1.79 (35)	1.40 (34)
Portio vaginalis	100	3.85		0.75 (1)	1.42 (1)
	150	3.42 – 4	1.29 – 2.65	1.96 (4)	3.06 (4)
	200	1.62 – 6.37	0.11 – 2.34	1.43 (26)	1.24 (25)
Oviduct	150	3.67 – 4	0.93 – 1.4	1.17 (2)	2.71 (2)
	200	1.62 – 6.92	0.09 – 3.85	1.88 (32)	1.49 (31)
Ovary	150	3.42 – 4	0.95 – 2.9	1.93 (3)	2.77 (3)
	200	1.62 – 6.92	0.13 – 4.60	2.33 (25)	1.77 (24)
Uterine artery	200	1.62 – 6.92	0.08 – 2.91	1.31 (35)	1.03 (34)

ND: not detected, *¹ No. of subjects, *² after oral administration twice

Table 1-2. Tissue penetration of gatifloxacin

Tissue	Dosage (mg)	Time after administration (h)	Tissue concentration ($\mu\text{g/g}$ or mL)		Ratio (tissue/serum)
			range	average	
Ophthalmology					
Aqueous humor	100	2.25 - 8.33	0.07 - 0.11	0.09 (3)	0.16 (3)
		23.93		0.10 (1)	0.29 (1)
	150	2.17 - 7.25	0.13 - 0.25	0.20 (5)	0.17 (5)
		24		0.19 (1)	0.44 (1)
		47.75		0.04 (1)	1.33 (1)
	200	2.37 - 7.75	0.04 - 0.22	0.15 (5)	0.13 (5)
23.8 - 24.03		0.09 - 0.19	0.14 (2)	0.55 (2)	
Conjunctiva	100	2.07 - 2.5	0.69 - 1.4	0.99 (3)	1.61 (3)
	200	2 - 2.37	2.27 - 3.46	3.00 (3)	1.35 (3)
Tarsal gland	100	1.8 - 2.33	1.08 - 2.22	1.76 (3)	2.44 (3)
	200	1.87 - 2.5	4.36 - 6.02	5.27 (3)	2.88 (3)
Oral surgery					
Tooth extraction wound	100	0.17 - 5.63	ND(0) - 1.59	0.57 (45)	
Exudate at operation	100	2.83 - 4.17	0.49 - 0.57	0.53 (4)	1.29 (3)
Cyst	150	2.58		3.51 (1)	
		1.13 - 4	1.30 - 7.28	3.11 (12)	
Gingiva	150 (twice daily)	12		0.97 (1)	2.43 (1)
		2.5 ^{*1}		4.58 (1)	
Palatine mucosa	150	12		1.67 (1)	3.27 (1)
Alveolar bone	150	3.5		0.13 (1)	0.16 (1)
		12		0.13 (1)	0.33 (1)
Maxillary bone	100	1.75 - 5.5	0.35 - 0.8	0.53 (4)	0.72 (4)
Mandibular bone	100	2.75 - 5	ND(0) - 1.85	0.58 (4)	0.92 (3)
Maxillary alveolar bone	100	2.75		0.37 (1)	0.50 (1)
Mandibular alveolar bone	100	3		0.45 (1)	0.40 (1)

ND: not detected, ^{*1} after oral administration for 3 days

基準²⁹⁾にもとづき判定した。

II. 成績

1. 体内動態試験

1) 外科領域

200 mg 単回投与の2時間後、ならびに300 mg 単回投与の4時間後に採取した胆汁、胆嚢壁、皮下脂肪、門脈血のGFLX濃度およびそれら組織中GFLX濃度と血清中GFLX濃度との比（以下、対血清比）をTable 1に示した。胆汁、胆嚢壁の濃度は血清中濃度より高く（対血清比1.88~9.47）、皮下脂肪の濃度は血清中濃度より低かった（同0.31）。門脈血の濃度は末梢血と同程度であった。

2) 皮膚科領域

100 mg もしくは200 mg 単回投与の2時間後に採取

した皮膚組織のGFLX濃度および対血清比、100 mg 2回投与の2時間後に採取した滲出液（左足背）のGFLX濃度および対血清比をTable 1に示した。皮膚および滲出液の濃度は、いずれも血清中濃度より高かった（同1.24~1.91）。

3) 耳鼻咽喉科領域

100 mg、150 mg もしくは200 mg 単回投与の1.5~8.5時間後に採取した中耳粘膜、副鼻腔粘膜（上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜）、扁桃組織、耳下腺のGFLX濃度および対血清比をTable 1に示した。中耳粘膜の濃度は、200 mg 投与時では血清中濃度を下回ったが（同0.64）、100 mg もしくは150 mg 投与の場合は血清中濃度より高かった（同2.73~2.79）。また、副鼻腔粘膜（上顎洞粘膜、篩骨洞粘膜）、扁桃組織、耳下腺の濃度はいずれも血清

中濃度より高かった(同1.40~4.64)。

4) 産婦人科領域

100 mg, 150 mg もしくは 200 mg 単回投与の 1.62~6.92 時間後に採取した子宮動脈血および骨盤内性器組織(子宮筋層, 子宮内膜, 子宮頸部・頸管, 子宮腔部, 卵管, 卵巣)の GFLX 濃度および対血清比を Table 1 に示した。各骨盤内性器組織の濃度はいずれも血清中濃度より高く(同1.24~4.50), 子宮動脈血の濃度は末梢血と同程度であった(同1.03)。

5) 眼科領域

100 mg, 150 mg もしくは 200 mg 単回投与の 1.80~47.75 時間後に採取した眼組織(前房水, 結膜, 瞼板腺)の GFLX 濃度および対血清比を Table 1 に示した。投与後 47.75 時間の前房水を除き, 前房水中濃度は血清中濃度より低かった(同0.13~0.55)。一方, 結膜, 瞼板腺の濃度はいずれも血清中濃度より高く, 対血清比は結膜で 1.35~1.61, 瞼板腺で 2.44~2.88 であった。

6) 歯科・口腔外科領域

100 mg もしくは 150 mg 単回投与の 0.17~12 時間後に採取した抜歯創貯留液, 手術創滲出液, 口腔内組織の GFLX 濃度および対血清比を Table 1 に示した。手術創滲出液, 歯肉, 口蓋粘膜の濃度は血清中濃度より高かった(同1.29~3.27)が, 上顎骨, 下顎骨, 歯槽骨, 上顎歯槽骨, 下顎歯槽骨の濃度は血清中濃度より低かった(同0.16~0.92)。抜歯創貯留液および嚢胞では, 同時に血清が採取できず対血清比は求められなかったが, それぞれ 100 mg 投与後 0.17~5.63 時間で平均 0.57 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 150 mg 投与後 2.58 時間で 3.51 $\mu\text{g}/\text{g}$ の濃度であ

った。

2. 臨床試験

評価対象症例の内訳を Table 2 に示した。総症例数は 1,200 例で, 外科 170 例, 皮膚科 202 例, 耳鼻咽喉科 273 例, 産婦人科 201 例, 眼科 146 例および歯科・口腔外科 208 例であった。これらのうち何らかの理由により除外・脱落した症例を除いた結果, 臨床効果の評価対象症例数は, 外科, 皮膚科, 耳鼻咽喉科, 産婦人科, 眼科および歯科・口腔外科でそれぞれ 128 例, 160 例, 194 例, 146 例, 121 例および 169 例であった。また, 副作用の評価対象例数は, それぞれ 163 例, 195 例, 253 例, 193 例, 140 例および 206 例であり, 臨床検査値異常変動の評価対象例数は, それぞれ 116 例, 171 例, 189 例, 133 例, 82 例および 155 例であった。

1) 外科領域

(1) 臨床効果

外科領域感染症における臨床効果を Table 3 に示した。評価対象 128 例において著効 76 例, 有効 37 例, やや有効 4 例, 無効 11 例で, 著効と有効を合わせた有効率(以下, 有効率)は 88.3% (113/128 例) であった。疾患別の有効率は, 肛門周囲膿瘍で 93.5% (29/31 例), 二次感染で 94.3% (33/35 例), 感染性粉瘤で 82.4% (28/34 例), 皮下膿瘍で 90.0% (9/10 例) であり, 癰・瘰癧では 9 例中 9 例, 蜂巣炎では 3 例中 2 例, 乳腺炎では 4 例中 1 例, 毛嚢炎では 2 例中 2 例が有効以上であった。

投与量別にみると, 1 回 100 mg, 150 mg および 200 mg の 1 日 2 回投与における有効率はそれぞれ 90.9%

Table 2. Patients profiles

Evaluation items	Medical field					
	surgery	dermatology	otolaryngology	gynecology	ophthalmology	oral surgery
Clinical efficacy	128	160	194	146	121	169
Gender	male	90	92	89	44	94
	female	38	68	105	146	77
Age	17-19		3	4	4	2
	20-39	41	82	86	101	47
	40-59	44	47	59	31	30
	60-79	38	27	45	10	40
	80 \leq	5	1			2
Severity	mild	36	17	28	74	30
	moderate	92	131	157	72	89
	severe		12	9		2
Type	acute	117	139	132	115	110
	chronic	3	3		24	2
	acute exacerbation of chronic	8	18	62	7	8
	subacute					1
Side effects	163	195	253	193	140	206
Abnormal laboratory findings	116	171	189	133	82	155
Total no. of patients	170	202	273	201	146	208

Table 3. Clinical efficacy by diagnosis and dosage in surgery

Diagnosis	Dose (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Periproctal abscess	100×2	9	7	1		1	8/9
	150×2	13	10	2	1		92.3
	200×2	9	4	5			9/9
	subtotal	31	21	8	1	1	93.5
Secondary infection	100×2	12	8	3	1		91.7
	150×2	14	9	5			100
	200×2	9	6	2		1	8/9
	subtotal	35	23	10	1	1	94.3
Infected atheroma	100×2	7	4	2		1	6/7
	150×2	11	4	5		2	81.8
	200×2	16	7	6	1	2	81.3
	subtotal	34	15	13	1	5	82.4
Subcutaneous abscess	100×2	1	1				1/1
	150×2	7	5	2			7/7
	200×2	1				1	0/1
	other	1	1				1/1
subtotal	10	7	2		1	90.0	
Furuncle, felon	100×2	2	2				2/2
	150×2	5	3	2			5/5
	200×2	2	1	1			2/2
	subtotal	9	6	3			9/9
Phlegmon	100×2	1		1			1/1
	150×2	2	1			1	1/2
	subtotal	3	1	1		1	2/3
Folliculitis	100×2	1	1				1/1
	200×2	1	1				1/1
	subtotal	2	2				2/2
Mastitis	150×2	2			1	1	0/2
	200×2	2	1			1	1/2
	subtotal	4	1		1	2	1/4
Total	100×2	33	23	7	1	2	90.9
	150×2	54	32	16	2	4	88.9
	200×2	40	20	14	1	5	85.0
	other	1	1				1/1
		128	76	37	4	11	88.3

Efficacy (%) = (excellent + good)/no. of patients×100

(30/33例), 88.9% (48/54例), 85.0% (34/40例)であった。

(2) 細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果を Table 4 に示した。起炎菌が判明し、細菌学的効果が評価可能であった 108 例において陰性化 92 例、一部消失 6 例、菌交代 4 例、不変 6 例で、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 88.9% (96/108 例) であった。単独菌感染および複数菌感染における菌陰性化率はそれぞれ 87.2% (34/39 例), 89.9% (62/69 例) であった。

2) 皮膚科領域

(1) 臨床効果

皮膚科領域の感染症に対する臨床効果を Table 5 に示した。評価対象 160 例において著効 72 例、有効 67 例、やや有効 9 例、無効 12 例で、有効率は 86.9% (139/160 例) であった。疾患群別有効率は、表在性皮膚感染症の I 群 a で 96.0% (24/25 例), 同 I 群 b で 100% (7/7 例), 深在性皮膚感染症の II 群 a で 89.6% (43/48 例), 同 II 群 b で 88.2% (30/34 例), 慢性膿皮症である III 群で 79.1% (34/43 例), 二次感染を伴う皮膚潰瘍である IV 群で 33.3% (1/3 例) であった。

臨床症状の経過から、「皮膚科領域における抗菌薬効

Table 4. Bacteriological efficacy of isolated bacteria in surgery

Isolated bacteria	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection						
Gram-positive bacteria						
MSSA	8	7			1	7/8
MRSA	4	2			2	2/4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2				2/2
CNS	12	12				100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1				1/1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1	1				1/1
<i>Enterococcus faecium</i>	1				1	0/1
<i>Corynebacterium</i> spp.	2	2				2/2
subtotal	31	27			4	87.1
Gram-negative bacteria						
<i>Escherichia coli</i>	3	3				3/3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1				1/1
subtotal	4	4				4/4
Anaerobic bacteria						
<i>Propionibacterium acnes</i>	2			1	1	1/2
<i>Clostridium clostridioforme</i>	1	1				1/1
anaerobic GPB	1	1				1/1
subtotal	4	2		1	1	3/4
subtotal	39	33		1	5	87.2
Polymicrobial infection						
2 species	32	25	5	1	1	81.3
3 or more species	37	34	1	2		97.3
subtotal	69	59	6	3	1	89.9
Total	108	92	6	4	6	88.9

Eradication (%) = (eradicated + replaced) / no. of patients × 100

果判定基準³⁰⁾にしたがって投与4日後および7日後に判定した全般改善度を Table 6 に示した。4日後および7日後において、評価可能な症例数はそれぞれ135例、131例であり、全体の治癒率は11.9% (16/135例)、54.2% (71/131例)、また、改善率は75.6% (102/135例)、86.3% (113/131例)であった。

投与量別の臨床効果を Table 7 に示したが、1回100 mg、150 mg および200 mg の1日2回投与における有効率は、それぞれ91.7% (66/72例)、82.2% (37/45例)、86.7% (26/30例)であった。

(2) 細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果を Table 8 に示した。起炎菌が判明し、細菌学的効果が評価可能であった96例において陰性化78例、菌交代7例、不変11例で、菌陰性化率は88.5% (85/96例)であった。単独菌感染および複数菌感染における菌陰性化率はそれぞれ88.9% (64/72例)、87.5% (21/24例)であった。

3) 耳鼻咽喉科領域

(1) 臨床効果

耳鼻咽喉科領域の感染症における臨床効果を Table 9 に示した。評価対象194例において著効84例、有効78例、やや有効24例、無効8例で、有効率は83.5% (162/194例)であった。各疾患に対する有効率は、中耳炎76.5% (52/68例)、副鼻腔炎93.2% (41/44例)、陰窩扁桃炎78.4% (29/37例)、外耳炎85.0% (17/20例)であり、扁桃周囲炎では5例中5例、扁桃周囲膿瘍では2例中2例、咽喉頭炎では9例中8例、耳下腺炎では7例中6例、顎下腺炎では2例中2例が有効以上であった。

投与量別にみると、1回100 mg 1日2回投与で81.4% (57/70例)、1回150 mg 1日2回投与で84.8% (56/66例)、1回200 mg 1日2回投与では85.7% (36/42例)の有効率を示した。

(2) 細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果を Table 10 に示した。起炎菌が判明し、細菌学的効果が評価可能であった163例

Table 5. Clinical efficacy by diagnosis in dermatology

Classification	Diagnosis	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)	
			excellent	good	fair	poor		
Group I	a	acute superficial folliculitis	23	10	12		1	95.7
		multiple folliculitis	1		1			1/1
		folliculitis	1	1				1/1
		subtotal	25	11	13		1	96.0
	b	impetigo	2	1	1			2/2
		ecthyma vulgaris	1	1				1/1
		superficial secondary infection	4	1	3			4/4
		subtotal	7	3	4			7/7
	subtotal		32	14	17		1	96.9
	Group II	a	furuncle	26	16	7	2	1
furunculosis			4	1	3			4/4
carbuncle			3	1	1	1		2/3
sycosis barbae			5	4		1		4/5
paronychia			7	2	5			7/7
felon			3	1	2			3/3
subtotal		48	25	18	4	1	89.6	
b		lymphangitis	3	2	1			3/3
		erysipelas	2	1	1			2/2
		cellulitis	25	11	10	2	2	84.0
		secondary deep-skin infection	4	3	1			4/4
subtotal		34	17	13	2	2	88.2	
subtotal		82	42	31	6	3	89.0	
Group III			infected atheroma	36	12	16	3	5
	suppurative hidradenitis		2	2				2/2
	pyoderma gluteale chronicum		1	1				1/1
	miscellaneous subcutaneous abscess		4	1	2		1	3/4
	subtotal		43	16	18	3	6	79.1
Group IV	infected leg ulcer	3		1		2	1/3	
Total		160	72	67	9	12	86.9	

Group I: Superficial skin infections, Group II: Deep skin infections, Group III: Chronic pyoderma, Group IV: Ulcer-related secondary infections

Efficacy(%) = (excellent + good) / no. of patients × 100

において陰性化 132 例，一部消失 5 例，菌交代 10 例，不変 16 例で，菌陰性化率は 87.1% (142/163 例) を示した。単独菌感染での菌陰性化率は 87.9% (109/124 例) で，そのうちグラム陽性菌およびグラム陰性菌の陰性化率は，それぞれ 86.5% (77/89 例)，91.2% (31/34 例) であった。また，複数菌感染での菌陰性化率は 84.6% (33/39 例) であった。

4) 産婦人科領域

(1) 臨床効果

産婦人科領域感染症に対する臨床効果を Table 11 に示した。評価対象 146 例において著効 22 例，有効 115 例，無効 9 例で，有効率は 93.8% (137/146 例) であった。疾患別の有効率は A 群の子宮内感染症では 92.7% (51/55 例)，子宮付属器炎では 92.0% (23/25 例)，B 群の外性器感染症では 91.3% (21/23 例)，子宮頸管

炎では 97.1% (34/35 例) であり，乳腺炎では 8 例中 8 例が有効以上であった。子宮頸管炎の全症例がクラミジア感染症で，投与開始時に DNA probe 法により *Chlamydia trachomatis* が確認された。臨床効果が有効以上で，投与終了 2~4 週後のフォロー検査が実施された 33 例の全症例において，*C. trachomatis* の消失が認められ，また再燃は認められなかった。

投与量別にみた有効率は，1 回 100 mg 1 日 2 回投与で 87.9% (51/58 例)，1 回 150 mg 1 日 2 回投与で 98.1% (51/52 例)，1 回 200 mg 1 日 2 回投与で 100% (24/24 例) であった。

(2) 細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果を Table 12 に示した。起炎菌が判明し，細菌学的効果が評価可能であった 69 例において陰性化 58 例，一部消失 7 例，菌交代 2 例，不変

Table 6. Overall improvement on day 4 and day 7 by diagnosis in dermatology

Evaluation	Disease group	No. of patients	Overall improvement				Cure (%)	Improvement (%)
			cured	improved	slightly improved	unchanged		
Day 4	Group I	a	19	4	14		21.1	94.7
		b	6	1	5	1	16.7	100
	subtotal	25	5	19		20.0	96.0	
	Group II	a	41	5	28	7	12.2	80.5
		b	28	3	19	5	10.7	78.6
	subtotal	69	8	47	12	2	11.6	79.7
Group III	39	3	20	5	11	7.7	59.0	
Group IV	2			1	1	0	0	
Total	135	16	86	18	15	11.9	75.6	
Day 7	Group I	a	14	11	2		78.6	92.9
		b	5	3	2	1	60.0	100
	subtotal	19	14	4		73.7	94.7	
	Group II	a	40	23	14	3	57.5	92.5
		b	30	19	8	2	63.3	90.0
	subtotal	70	42	22	5	1	60.0	91.4
Group III	39	15	15	3	6	38.5	76.9	
Group IV	3		1		2	0	33.3	
Total	131	71	42	8	10	54.2	86.3	

Group I: Superficial skin infections, Group II: Deep skin infections, Group III: Chronic pyoderma, Group IV: Ulcer-related secondary infections

Improvement (%) = (cured + improved) / no. of patients × 100

2例で、菌陰性化率は87.0% (60/69例)であった。単独菌感染での菌陰性化率は94.1% (32/34例)、複数菌感染では80.0% (28/35例)であった。

5) 眼科領域

(1) 臨床効果

眼科領域感染症に対する臨床効果をTable 13に示した。評価対象121例において著効72例、有効42例、やや有効6例、無効1例で、有効率は94.2% (114/121例)であった。各疾患に対する有効率は、眼瞼炎100% (13/13例)、麦粒腫98.0% (49/50例)、涙囊炎78.6% (11/14例)、瞼板腺炎100% (23/23例)、角膜潰瘍100% (12/12例)であり、結膜炎では1/2例、眼瞼膿瘍

では3/5例、角膜炎では2/2例が有効以上であった。

投与量別の有効率は、1回100mg 1日2回投与で94.2% (98/104例)、1日150mg および1回200mg 1日2回投与の症例は5例および10例と少なかったが、いずれも100%の有効率を示した。

(2) 細菌学的効果

起炎菌別の細菌学的効果をTable 14に示した。起炎菌が判明し、細菌学的効果が評価可能であった75例において陰性化70例、減少または一部消失2例、菌交代2例、不変1例で、菌陰性化率は96.0% (72/75例)であった。単独菌感染例では97.2% (35/36例)、複数菌感染例では94.9% (37/39例)の菌陰性化率であった。

6) 歯科・口腔外科

(1) 臨床効果

歯科・口腔外科領域の感染症に対する臨床効果をTable 15に示した。評価対象169例中、著効44例、有効109例、やや有効7例、無効9例で有効率は90.5% (153/169例)であり、各疾患の有効率は、歯周組織炎87.0% (47/54例)、歯冠周囲炎96.8% (30/31例)および顎炎90.5% (76/84例)であった。

投与量別では、1回100mg 1日2回投与で95.3% (41/43例)、1回150mg 1日2回投与で81.0% (47/58

Table 7. Clinical efficacy by daily dosage in dermatology

Dose (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
		excellent	good	fair	poor	
100×2	72	37	29	2	4	91.7
150×2	45	15	22	2	6	82.2
200×2	30	18	8	3	1	86.7
Other	13	2	8	2	1	76.9
Total	160	72	67	9	12	86.9

Efficacy (%) = (excellent + good) / no. of patients × 100

Table 8. Bacteriological efficacy of isolated bacteria in dermatology

Isolated bacteria	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication (%)
		eradication	replacement		persistence	
			colonization	superinfection		
Monomicrobial infection						
Gram-positive bacteria						
MSSA	33	28	1	1	3	90.9
MRSA	2	1			1	1/2
CNS	20	16	2		2	90.0
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	1				1/1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	2				2/2
<i>Corynebacterium sp.</i>	1	1				1/1
subtotal	59	49	3	1	6	89.8
Gram-negative bacteria						
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>Serratia marcescens</i>	2	1			1	1/2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1				1	0/1
GNF-GNR	2		1	1		2/2
subtotal	6	2	1	1	2	4/6
Anaerobic bacteria						
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1		1			1/1
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	1				1/1
<i>Propionibacterium acnes</i>	5	5				5/5
subtotal	7	6	1			7/7
subtotal	72	57	5	2	8	88.9
Polymicrobial infection						
2 species	18	16			2	88.9
3 or more species	6	5			1	5/6
subtotal	24	21			3	87.5
Total	96	78	5	2	11	88.5

Eradication (%) = (eradication + replacement)/no. of patients×100

例), 1回 200 mg 1日2回投与で 95.6% (65/68例)の有効率であった。

(2) 細菌学的効果

起炎菌別細菌学的効果を Table 16 に示した。起炎菌が判明し、細菌学的効果が評価可能であった 110 例において陰性化 109 例, 存続 1 例で、菌陰性化率は 99.1% (109/110 例) であった。単独菌感染では 13 例全例が陰性化し、複数菌感染では 97 例中 2 菌種による感染の 1 例に菌が存続したのみで、菌陰性化率は 99.0% (96/97) であった。

7) 分離菌の消長

(1) 菌消失率

外科系 6 診療科における有効性評価対象症例から投与開始前に分離され、起炎菌と判定された菌の消長を Table 17 に示した。グラム陽性菌 615 株, グラム陰性菌 207 株, 嫌気性グラム陽性菌 231 株および嫌気性グラム陰性菌 199 株の計 1,252 株が分離され、それぞれの菌消失率は 93.0%, 94.2%, 96.5%, 99.5% で、全体で 94.9% (1,188/1,252 株) の菌消失率であった。

診療科別にみると、外科では 94.2% (226/240 株) の菌消失率であった。菌種として MSSA (methicillin sensitive *Staphylococcus aureus*), CNS (coagulase-negative staphylococci), *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus magnus*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides spp.* が多く分離され、それぞれ 85.7% (12/14 株), 94.7% (36/38 株), 96.7% (29/30 株), 90.9% (10/11 株), 100% (11/11 株), 100% (10/10 株) の菌消失率であった。

皮膚科では、全体の菌消失率は 91.7% (121/132 株) であった。グラム陽性菌が多く分離され、主な分離菌の消失率は MSSA 97.1% (34/35 株), CNS 93.9% (31/33 株) であった。

耳鼻咽喉科では、全体の菌消失率は 88.8% (190/214 株) で、主な分離菌の消失率は MSSA 89.4% (42/47 株), CNS 81.5% (22/27 株), *Haemophilus influenzae* 100% (17/17 株), *Streptococcus pyogenes* 100% (15/15 株), *Streptococcus pneumoniae* 100% (14/14 株) であった。なお、嫌気性菌で起炎菌と判定された 9 株

Table 9. Clinical efficacy by diagnosis and dosage in otolaryngology

Diagnosis	Dose (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Otitis media	100×2	27	8	11	7	1	70.4
	150×2	28	11	10	6	1	75.0
	200×2	12	4	7	1		91.7
	other	1	1				1/1
	subtotal	68	24	28	14	2	76.5
Paranasal sinusitis	100×2	11	3	6	2		81.8
	150×2	22	10	11	1		95.5
	200×2	9	4	5			9/9
	other	2	1	1			2/2
	subtotal	44	18	23	3		93.2
Lacunar tonsillitis	100×2	12	6	5	1		91.7
	150×2	6	5	1			6/6
	200×2	9	3	2	2	2	5/9
	other	10	4	3	2	1	70.0
	subtotal	37	18	11	5	3	78.4
Peritonsillitis	100×2	1		1			1/1
	150×2	2	1	1			2/2
	200×2	1	1				1/1
	other	1	1				1/1
	subtotal	5	3	2			5/5
Peritonsillar abscess	150×2	1	1				1/1
	200×2	1	1				1/1
	subtotal	2	2				2/2
Pharyngolaryngitis	100×2	7	1	5	1		6/7
	200×2	2		2			2/2
	subtotal	9	1	7	1		8/9
Otitis externa	100×2	8	5	2		1	7/8
	150×2	3	2		1		2/3
	200×2	8	4	3		1	7/8
	other	1	1				1/1
	subtotal	20	12	5	1	2	85.0
Parotitis	100×2	2	1	1			2/2
	150×2	4	3			1	3/4
	other	1	1				1/1
	subtotal	7	5	1		1	6/7
Submaxillary sialadenitis	100×2	2	1	1			2/2
Total	100×2	70	25	32	11	2	81.4
	150×2	66	33	23	8	2	84.8
	200×2	42	17	19	3	3	85.7
	other	16	9	4	2	1	81.3
		194	84	78	24	8	83.5

Efficacy(%) = (excellent + good)/no. of patients×100

Table 10. Bacteriological efficacy of isolated bacteria in otolaryngology

Isolated bacteria	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection						
Gram-positive bacteria						
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	1			1	1/2
MSSA	37	29		3	5	86.5
MRSA	4	2			2	2/4
CNS	13	10		1	2	84.6
<i>Gemella morbillorum</i>	1	1				1/1
<i>Streptococcus</i> sp.	1	1				1/1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	11	10		1		100
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1				1	0/1
<i>Streptococcus anginosus</i>	1	1				1/1
<i>Streptococcus intermedius</i>	4	3		1		4/4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10	9		1		100
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	3			1	3/4
subtotal	89	70		7	12	86.5
Gram-negative bacteria						
<i>Escherichia coli</i>	1	1				1/1
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	2	2				2/2
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	1				1/1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	1				1/1
<i>Serratia marcescens</i>	1	1				1/1
<i>Providencia stuartii</i>	1	1				1/1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	4			3	4/7
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	1	1				1/1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	1				1/1
<i>Haemophilus influenzae</i>	14	14				100
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	4	3		1		4/4
subtotal	34	30		1	3	91.2
Anaerobic bacteria						
<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1				1/1
subtotal	1	1				1/1
subtotal	124	101		8		87.9
Polymicrobial infection						
2 species	28	22	3	2	1	85.7
3 or more species	11	9	2			81.8
subtotal	39	31	5	2	1	84.6
Total	163	132	5	10	16	87.1

Eradication (%) = (eradicated + replaced) / no. of patients × 100

はすべて消失した。

産婦人科では、全体の菌消失率は92.7% (114/123株)であり、グラム陽性菌で89.5% (34/38株)、グラム陰性菌で94.7% (36/38株)、嫌気性グラム陽性菌で89.3% (25/28株)、嫌気性グラム陰性菌で100% (19/19株)の菌消失率であり、主な菌種では*E. coli* 95.8% (23/24株)、CNS 91.7% (11/12株)の菌消失率であった。*C. trachomatis*については、投与終了2~4週後のフォロー検査が実施された33例全例で消失が認められ、菌消失率は100%であった。

眼科では、全体で97.1% (134/138株)の菌消失率

であり、グラム陽性菌96.2% (76/79株)、グラム陰性菌100% (24/24株)、嫌気性グラム陽性菌97.1% (34/35株)であった。菌種としてグラム陽性菌ではCNS、*Corynebacterium* spp., MSSAが、嫌気性菌では*Propionibacterium acnes*が多く分離され、それぞれの菌消失率は93.1% (27/29株)、100% (21/21株)、100% (11/11株)、96.0% (24/25株)であった。

歯科・口腔外科では、グラム陽性菌151株、グラム陰性菌26株、嫌気性グラム陽性菌97株および嫌気性グラム陰性菌131株の計405株が分離された。そのうちグラム陽性菌の*Streptococcus intermedius* (15株)、

Table 11. Clinical efficacy by diagnosis and dosage in gynecology

Disease	Dose (mg×times)	No. of patients	Clinical response			Efficacy (%)	Recurrence	
			excellent	good	no effect			
Group A	intrauterine infection	100×2	19	1	15	3	84.2	
		150×2	26	2	23	1	96.2	
		200×2	7		7		7/7	
		other	3		3		3/3	
	subtotal		55	3	48	4	92.7	
	adnexitis	100×2	6		4	2	4/6	
		150×2	12	1	11		100	
		200×2	7	1	6		7/7	
		subtotal		25	2	21	2	92.0
	subtotal		80	5	69	6	92.5	
Group B	externalia infection	100×2	10		8	2	80.0	
		150×2	4	1	3		4/4	
		200×2	3		3		3/3	
		other	6		6		6/6	
	subtotal		23	1	20	2	91.3	
Others	cervicitis	100×2	18	9	9		100	0/18
		150×2	7	2	5		7/7	0/7
		200×2	7	2	5		7/7	0/6
		other	3	1	1	1	2/3	0/2
	subtotal		35	14	20	1	97.1	0/33
	mastitis	100×2	5	2	3		5/5	
		150×2	3		3		3/3	
		subtotal		8	2	6		8/8
	subtotal		43	16	26	1	97.7	0/33
	Total	100×2	58	12	39	7	87.9	
150×2		52	6	45	1	98.1		
200×2		24	3	21		100		
other		12	1	10	1	91.7		
subtotal			146	22	115	9	93.8	0/33

Efficacy(%): excellent + good/no. of patients×100

Streptococcus oralis (23株)の各1株が存続したのみで、全体の菌消失率は99.5% (403/405株)であった。

(2) 投与前分離菌のMIC分布

外科系6診療科における有効性評価対象症例から投与前に分離され、起炎菌と判定された菌のうち、MIC値を測定し得た主要起炎菌939株に対するMIC分布、MIC₅₀値、MIC₉₀値をTable 18に示した。グラム陽性菌519株に対するMIC₉₀値は1.56 µg/mLであり、主な菌種では*S. pneumoniae* 0.78 µg/mL、MSSA 0.10 µg/mLであった。グラム陰性菌127株に対するMIC₉₀値は0.39 µg/mLで、*H. influenzae*では≤0.025 µg/mL、*E. coli*では0.05 µg/mL、*Moraxella (Branhamella) catarrhalis*では0.39 µg/mL、*P. aeruginosa*では6.25 µg/mLであった。嫌気性グラム陽性菌180株に対するMIC₉₀値は0.39 µg/mL、嫌気性グラム陰性菌113株に対するMIC₉₀値は0.78 µg/mLであった。

(3) MIC別菌消失率

投与前に分離され、起炎菌と判定された菌のうちMIC値を測定し得た主要起炎菌939株における菌消失率とMIC値の関係をTable 19に示した。MIC値が3.13 µg/mLより高値になると菌消失率が若干低下する傾向がみられた。

8) 安全性

副作用と臨床検査値異常の発現頻度を診療科別にTable 20に示した。副作用の発現率は1.6%~5.3%、臨床検査値異常変動の発現率は0.8%~9.0%であった。

副作用としては消化器症状、続いて中枢神経系症状が多く、主な症状は下痢(0.8%)、嘔気(0.5%)、めまい、悪心、胃痛、頭痛、発疹(以上0.3%)で重篤なものはなかった。また、臨床検査値異常の主なものはGPT上昇(1.3%)、GOT上昇(1.0%)、好酸球増多(1.0%)、白血球増加・減少(0.7%)、Al-P上昇(0.5%)であった。

Table 12. Bacteriological efficacy of isolated bacteria in gynecology

Isolated bacteria	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection						
Gram-positive bacteria						
MSSA	1	1				1/1
CNS	5	5				5/5
<i>Gemella morbillorum</i>	1				1	0/1
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1	1				1/1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1				1/1
subtotal	9	8			1	8/9
Gram-negative bacteria						
<i>Escherichia coli</i>	14	13		1		100
<i>Klebsiella pneumoniae</i> subsp. <i>pneumoniae</i>	1	1				1/1
<i>Proteus mirabilis</i>	1	1				1/1
<i>Actinobacillus</i> sp.	1	1				1/1
subtotal	17	16		1		100
Anaerobic gram-positive bacteria						
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	1	1				1/1
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	1	1				1/1
<i>Mobiluncus</i> spp.	2	1			1	1/2
subtotal	4	3			1	3/4
Anaerobic gram-negative bacteria						
<i>Bacteroides vulgatus</i>	1	1				1/1
<i>Prevotella melaninogenica</i>	1	1				1/1
<i>Prevotella bivia</i> (<i>Prevotella bivius</i>)	1	1				1/1
<i>Capnocytophaga</i> sp.	1	1				1/1
subtotal	4	4				4/4
subtotal	34	31		1	2	94.1
Polymicrobial infection						
2 species	25	20	5			80.0
3 or more species	10	7	2	1		80.0
subtotal	35	27	7	1		80.0
Total	69	58	7	2	2	87.0

Eradication (%) = (eradicated + replaced) / no. of patients × 100

III. 考 察

フルオロキノロン系抗菌薬の開発のターゲットは、抗菌力の増強と抗菌スペクトルの拡大、良好な組織移行性、副作用の低減にあり、これらの克服をめざし種々の抗菌薬が開発されてきた。これらフルオロキノロン系抗菌薬は、各科領域感染症の治療に供され臨床の場において高い評価を受けている。

外科系領域における感染症からの分離菌は、各診療科領域により特徴があるが、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌およびクラミジアなど多岐にわたり、複数菌感染も多くみられ、これらの細菌に対する広範な抗菌スペクトルを有する強力な抗菌薬の開発が望まれてきた。GFLX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、従来のフルオロキノロン系抗菌薬で課題であったグラム陽性菌、特に肺炎球菌に対する抗菌力の

増強を獲得し、さらに嫌気性菌、マイコプラズマ、クラミジアなどに対しても強い抗菌力を有している¹⁻⁹⁾。

フルオロキノロン系抗菌薬の標的酵素はDNAジャイレースおよびトポイソメラーゼIVである。*S. pneumoniae* や *S. aureus* における作用メカニズムの研究から、従来の薬剤はどちらかの標的酵素をより強力に阻害すると考えられるのに対して、GFLXは菌体内で両酵素を強力に同程度の濃度で阻害する dual inhibitor として作用すると推定され^{31,32)}、そのためにどちらかの酵素の遺伝子の変異してもMIC値が大きく上昇することなく、耐性が獲得されにくいものと考えられている。

これらの特徴から、外科系領域感染症に対するGFLXの有効性が期待され、臨床試験を実施した。その成績についてはすでに公表されている¹⁶⁻²⁷⁾。しかし、製造承認申請後に実施された照合調査により、一部の症例に実施

Table 13. Clinical efficacy by diagnosis and dosage in ophthalmology

Diagnosis	Dose (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Blepharitis	100×2	13	6	7			100
Hordeolum	100×2	45	25	20			100
	150×2	3	2	1			3/3
	other	2	1		1		1/2
	subtotal	50	28	21		1	98.0
Dacryocystitis	100×2	11	4	4	3		72.7
	200×2	3	3				3/3
	subtotal	14	7	4	3		78.6
Conjunctivitis	100×2	1			1		0/1
	150×2	1	1				1/1
	subtotal	2	1		1		1/2
Meibomitis	100×2	23	15	8			100
Lid abscess	100×2	4	2		2		2/4
	200×2	1	1				1/1
	subtotal	5	3		2		3/5
Keratitis	100×2	1		1			1/1
	150×2	1	1				1/1
	subtotal	2	1	1			2/2
Corneal ulcer	100×2	6	5	1			6/6
	200×2	6	6				6/6
	subtotal	12	11	1			100
Total	100×2	104	57	41	6		94.2
	150×2	5	4	1			5/5
	200×2	10	10				100
	other	2	1			1	1/2
			121	72	42	6	1

Efficacy (%) = (excellent + good) / no. of patients × 100

計画書違反が新たに判明したため、症例の採否について再度検討し解析を行った。その結果は、すでに公表された成績と大差ないものであった。以下に各診療科領域の成績について考察を述べる。

1. 外科領域

外科領域感染症の起炎菌については、肛門周囲膿瘍ではグラム陰性菌の *E. coli* や嫌気性菌の分離頻度が、二次感染および浅在性化膿性疾患ではそれらに加え、*S. aureus* や *Staphylococcus epidermidis* などのグラム陽性菌の分離頻度が高いことが報告されている³³⁾。それらの菌種に対する GFLX の MIC₉₀ 値は、MSSA では 0.1 μg/mL, *S. epidermidis* を含む CNS では 1.56 μg/mL, *E. coli* では 0.05 μg/mL, また嫌気性菌の *B. fragilis* では 1.56 μg/mL と強い抗菌力を示した。今回の試験において分離された起炎菌の消長は、MSSA では 85.7% (12/14 株), CNS では 94.7% (36/38 株), *E. coli* では 96.7% (29/30 株), 嫌気性菌の *Bacteroides* 属では 100% (21/21 株) の菌消失率が得られた。この高い菌消失率

は、GFLX の強い抗菌力が反映されたものと考えられる。

臨床効果における有効率は 88.3% (113/128 例) と高成績であった。類薬の臨床効果をみると tosofloxacin (TFLX) 84.8%³⁴⁾, sparfloxacin (SPFX) 81.8%³⁵⁾, levofloxacin (LVFX) 80.1%³⁶⁾ の有効率であり、GFLX の成績はこれらと比較しても同等以上であった。疾患別でも肛門周囲膿瘍、二次感染 (外傷, 手術創および皮膚潰瘍部の二次感染), 浅在性化膿性疾患に対し、それぞれ 93.5% (29/31 例), 94.3% (33/35 例), 86.2% (50/58 例) と高い有効率が得られた。これらの疾患における投与 3 日目評価の著効率は 60.5% (75/124 例) で著効例が占める割合が高く、切れ味のよい抗菌薬であることが示唆された。

また、外科領域感染症では複数菌感染が多くみられ³³⁾、今回の試験においても有効性評価対象症例 128 例のうち 76 例が複数菌感染であった。複数菌感染例での有効率は 90.8% (69/76 例), 菌陰性化率は 89.9% (62/69

Table 14. Bacteriological efficacy of isolated bacteria in ophthalmology

Isolated bacteria	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication (%)
		eradicated	decreased or partially eradicated	replaced	unchanged	
Monomicrobial infection						
Gram-positive bacteria						
<i>Staphylococcus aureus</i> *	1	1				1/1
MSSA	3	3				3/3
CNS	10	9			1	90.0
<i>Streptococcus mitis</i>	1	1				1/1
<i>Streptococcus oralis</i>	1	1				1/1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2				2/2
<i>Corynebacterium</i> spp.	6	5		1		6/6
<i>Corynebacterium equi</i>	1	1				1/1
subtotal	25	23		1	1	96.0
Gram-negative bacteria						
<i>Morganella morganii</i>	1	1				1/1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1	1				1/1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1	1				1/1
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	1	1				1/1
subtotal	4	4				4/4
Anaerobic gram-positive bacteria						
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	2	2				2/2
<i>Propionibacterium acnes</i>	5	5				5/5
subtotal	7	7				7/7
subtotal	36	34		1	1	97.2
Polymicrobial infection						
2 species	23	21	2			91.3
3 or more species	16	15		1		100
subtotal	39	36	2	1		94.9
Total	75	70	2	2	1	96.0

*included *S. aureus* without methicillin sensitivity test

Eradication (%) = (eradicated + replaced) / no. of patients × 100

例)であった。複数菌感染の多くの症例から嫌気性菌が検出されており、複数菌感染での良好な成績は、GFLXがグラム陽性菌、グラム陰性菌ばかりでなく、嫌気性菌に対しても強い抗菌力をもつことを反映した結果と考えられた。

今回の試験では、胆道感染症について検討されなかったが、胆汁、胆嚢壁への良好な移行性を示しており、今後胆道感染症に対する検討が望まれる。

2. 皮膚科領域

GFLXの組織移行性の検討では、皮膚組織、滲出液ともに対血清比は1を越える結果を示した。皮膚組織への薬剤移行性については、組織濃度の対血清比が0.7以上の場合に、薬剤の移行性が良好であると考えられており³⁷⁾、GFLXは組織移行性が良好であるといえる。

皮膚科領域感染症から分離される細菌は、*S. aureus*の頻度が高くなる傾向があり、それにCNSが続き、これらグラム陽性菌が主要な起炎菌となっている³⁸⁾。今回の試験

において *S. aureus*、CNSの消失率は90.5% (38/42株)、93.9% (31/33株)で、グラム陽性菌全体での菌消失率は93.6%であった。これらの成績は、グラム陽性菌に対して増強されたGFLXの抗菌力および良好な組織移行性が反映されたものと考えられる。

臨床効果については、全疾患群での有効率は86.9% (139/160例)であった。類薬の有効率をみるとTFLX 86.2%³⁹⁾、SPFX 88.5%⁴⁰⁾、LVFX 91.0%⁴¹⁾であり、GFLXの有効率はこれらと比較してほぼ同等であった。全般改善度からみた治癒率が54.2%を示したことから、また、皮膚科領域感染症の代表的な疾患で深在性膿皮症である癬に対する著効率が61.5% (16/26例)、有効率が88.5% (23/26例)であったことを勘案すると、GFLXは皮膚科領域感染症において有用性の高い薬剤であることが示唆された。

3. 耳鼻咽喉科領域

耳鼻咽喉科領域感染症において、疾患により多少の違

Table 15. Clinical efficacy by diagnosis and dosage in oral surgery

Diagnosis	Dose (mg×times)	No. of patients	Clinical response				Efficacy (%)
			excellent	good	fair	poor	
Periodontitis	100×2	17	6	11			100
	150×2	21	6	9	3	3	71.4
	200×2	16	5	10		1	93.8
	subtotal	54	17	30	3	4	87.0
Pericoronitis	100×2	7	4	2		1	6/7
	150×2	9	3	6			9/9
	200×2	15	4	11			100
	subtotal	31	11	19		1	96.8
Osteitis of jaw	100×2	19	2	16		1	94.7
	150×2	28	6	17	2	3	82.1
	200×2	37	8	27	2		94.6
	subtotal	84	16	60	4	4	90.5
Total	100×2	43	12	29		2	95.3
	150×2	58	15	32	5	6	81.0
	200×2	68	17	48	2	1	95.6
		169	44	109	7	9	90.5

Efficacy (%) = (excellent + good)/no. of patients×100

Table 16. Bacteriological efficacy of isolated bacteria in oral surgery

Isolated bacteria	No. of patients	Bacteriological efficacy				Eradication (%)
		eradicated	partially eradicated	replaced	persisted	
Monomicrobial infection						
Gram-positive bacteria						
CNS	1	1				1/1
<i>Streptococcus sanguis</i>	2	2				2/2
<i>Streptococcus mitis</i>	2	2				2/2
<i>Streptococcus oralis</i>	1	1				1/1
subtotal	6	6				6/6
Gram-negative bacteria						
<i>Neisseria</i> sp.	1	1				1/1
<i>Eikenella corrodens</i>	1	1				1/1
subtotal	2	2				2/2
Anaerobic gram-positive bacteria						
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	1	1				1/1
<i>Peptostreptococcus micros</i>	1	1				1/1
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	1	1				1/1
<i>Actinomyces</i> sp.	1	1				1/1
subtotal	4	4				4/4
Anaerobic gram-negative bacteria						
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	1	1				1/1
subtotal	1	1				1/1
subtotal	13	13				100
Polymicrobial infection						
2 species	26	25			1	96.2
3 or more species	71	71				100
subtotal	97	96			1	99.0
Total	110	109			1	99.1

Eradication (%) = (eradicated + replaced)/no. of patients×100

Table 17-1. Bacteriological response of isolated bacteria

Isolated bacteria	Total (%)	Eradicated/no. of isolates (%)						
		surgery	dermatology	otolaryngology	gynecology	ophthalmology	oral surgery	
Gram-positive								
<i>Staphylococcus aureus</i> *	7/10 (70.0)			1/2	2/2	1/1		
MSSA	102/110 (92.7)	12/14 (85.7)	34/35 (97.1)	42/47 (89.4)	1/1	11/11 (100)	2/2	
MRSA	6/13 (46.2)	2/5	1/2	2/5		1/1	5/5	
CNS	132/144 (91.7)	36/38 (94.7)	31/33 (93.9)	22/27 (81.5)	11/12 (91.7)	27/29 (93.1)	2/2	
<i>Staphylococcus</i> spp.	5/5		3/3		1/2	2/2	27/27 (100)	
<i>Gemella morbillorum</i>	37/38	4/4					2/2	
<i>Gemella haemolysans</i>	2/2		6/6	15/15 (100)		0/1	2/2	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	23/24	2/2		2/2				
<i>Streptococcus anginosus</i>	8/8	1/1		3/3			5/5	
<i>Streptococcus constellatus</i>	31/32	5/6		5/5	3/3		23/23 (100)	
<i>Streptococcus intermedius</i>	29/30	6/6		2/3	6/8	1/1	14/15 (93.3)	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	11/15 (73.3)	2/3		1/1	1/1		8/8	
<i>Streptococcus sanguis</i>	10/10 (100)			2/2		1/1	17/17 (100)	
<i>Streptococcus mitis</i>	21/21 (100)	1/1		1/1	1/1		22/23 (95.7)	
<i>Streptococcus oralis</i>	31/32	2/2		14/14 (100)	1/1	2/2	14/14 (100)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	17/17 (100)	5/5		4/5	2/2	1/1	14/14 (100)	
<i>Streptococcus</i> spp.	31/32 (96.9)	7/7	5/5	1/1	4/4	1/1		
<i>Enterococcus faecalis</i>	14/14 (100)	7/7	1/1		1/1			
<i>Enterococcus</i> spp.	5/6	3/4	1/1		1/1			
<i>Corynebacterium</i> spp.	39/41 (95.1)	6/6	3/3	8/10 (80.0)		21/21 (100)	1/1	
Other	11/11 (100)	2/2		1/1		1/1	7/7	
Subtotal	572/615 (93.0)	96/106 (90.6)	88/94 (93.6)	129/147 (87.8)	34/38 (89.5)	76/79 (96.2)	149/151 (98.7)	
Gram-negative								
<i>Neisseria</i> spp.	11/11 (100)	2/2				1/1	8/8	
<i>Escherichia coli</i>	58/60 (96.7)	29/30 (96.7)	2/2	3/3	23/24 (95.8)	1/1		
<i>Klebsiella</i> spp.	23/23 (100)	4/4	5/5	4/4	6/6	1/1	3/3	
<i>Proteus</i> spp.	6/6	3/3		1/1	2/2			
<i>Enterobacter</i> spp.	5/5			4/4			1/1	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14/23 (60.9)	4/4	1/3	6/12 (50.0)	1/2	2/2		
<i>Pseudomonas</i> spp.	8/8				1/1	7/7		
<i>Acinetobacter</i> spp.	8/8	1/1		5/5		2/2	2/2	
<i>Haemophilus influenzae</i>	21/21 (100)			17/17 (100)		1/1	4/4	
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	5/5					1/1	1/1	
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	8/8			7/7			1/1	
Other	28/29	2/2	4/5	5/5	3/3	7/7	7/7	
Subtotal	195/207 (94.2)	45/46 (97.8)	12/15 (80.0)	52/58 (89.7)	36/38 (94.7)	24/24 (100)	26/26 (100)	

*Included *S. aureus* without methicillin sensitivity test

Table 17-2. Bacteriological response of isolated bacteria

Isolated bacteria	Total (%)	Eradicated/ no. of isolates (%)						
		surgery	dermatology	otolaryngology	gynecology	ophthalmology	oral surgery	
Anaerobic gram-positive								
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	12/12 (100)	5/5	3/3	1/1	2/2		1/1	
<i>Peptostreptococcus magnus</i>	24/25 (96.0)	10/11 (90.9)	3/3		5/5	3/3	3/3	
<i>Peptostreptococcus micros</i>	30/30 (100)	1/1		3/3			26/26 (100)	
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	16/16 (100)	2/2	1/1		6/6		7/7	
<i>Peptostreptococcus prevotii</i>	27/27 (100)	4/4			2/2		21/21 (100)	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	34/35 (97.1)	5/5	4/5	1/1	2/2	4/4	18/18 (100)	
<i>Eubacterium</i> spp.	6/6	1/1			2/2	1/1	2/2	
<i>Propionibacterium acnes</i>	38/41 (92.7)	5/6	6/7		1/1	24/25 (96.0)	2/2	
<i>Clostridium</i> spp.	5/6	1/1			0/1		4/4	
<i>Actinomyces</i> spp.	9/9	1/1	1/1		1/1		6/6	
Other	22/24 (91.7)	6/6	2/2	1/1	4/6	2/2	7/7	
Subtotal	223/231 (96.5)	41/43 (95.3)	20/22 (90.9)	6/6 (100)	25/28 (89.3)	34/35 (97.1)	97/97 (100)	
Anaerobic gram-negative								
<i>Bacteroides fragilis</i>	14/14 (100)	11/11 (100)			3/3		15/15 (100)	
<i>Bacteroides</i> spp.	31/31 (100)	10/10 (100)		1/1	5/5		19/19 (100)	
<i>Prevotella buccae</i>	19/19 (100)						16/16 (100)	
<i>Prevotella loeschei</i>	19/19 (100)	3/3					14/14 (100)	
<i>Prevotella intermedia</i>	16/16 (100)	1/1		1/1	7/7		15/15 (100)	
<i>Prevotella</i> spp.	31/32 (96.9)	8/9	1/1				8/8	
<i>Porphyromonas</i> spp.	10/10 (100)	2/2					16/16 (100)	
<i>Fusobacterium</i> spp.	20/20 (100)	3/3		1/1			17/17 (100)	
<i>Veillonella</i> spp.	23/23 (100)	4/4			2/2		11/11 (100)	
Other	15/15 (100)	2/2			2/2			
Subtotal	198/199 (99.5)	44/45 (97.8)	1/1	3/3	19/19 (100)	134/138 (97.1)	131/131 (100)	
Total	1,188/1,252 (94.9)	226/240 (94.2)	121/132 (91.7)	190/214 (88.8)	114/123 (92.7)	134/138 (97.1)	403/405 (99.5)	

Table 18. Sensitivity of clinical isolates to gatifloxacin

Isolated bacteria	No. of isolates	MIC range		MIC ₅₀	MIC ₉₀
Aerobic gram-positive bacteria					
MSSA	110	≤0.025	0.78	0.10	0.10
MRSA	11	≤0.025	>100	3.13	25
CNS	136	≤0.025	12.5	0.10	1.56
<i>Gemella</i> spp.	40	0.10	0.78	0.20	0.39
<i>Streptococcus pyogenes</i>	23	0.20	0.78	0.39	0.39
<i>Streptococcus anginosus</i>	8	0.10	0.78	0.20	0.78
<i>Streptococcus intermedius</i>	30	0.10	0.78	0.39	0.78
<i>Streptococcus constellatus</i>	32	0.05	0.78	0.39	0.78
<i>Streptococcus sanguis</i>	10	0.39	3.13	0.78	3.13
<i>Streptococcus mitis</i>	21	0.39	3.13	0.78	1.56
<i>Streptococcus oralis</i>	32	0.39	3.13	0.78	1.56
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	16	0.20	0.78	0.39	0.78
<i>Corynebacterium</i> spp.	36	≤0.025	>100	0.39	3.13
<i>Enterococcus faecalis</i>	14	≤0.025	6.25	0.39	6.25
	519	≤0.025	>100	0.20	1.56
Aerobic gram-negative bacteria					
<i>Escherichia coli</i>	53	≤0.025	25	≤0.025	0.05
<i>Klebsiella</i> spp.	22	≤0.025	0.10	0.05	0.10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23	0.10	25	0.39	6.25
<i>Haemophilus influenzae</i>	21	≤0.025	0.1	≤0.025	≤0.025
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	8	0.10	0.39	0.20	0.39
	127	≤0.025	25	≤0.025	0.39
Anaerobic gram-positive bacteria					
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	139	≤0.025	50	0.20	0.39
<i>Propionibacterium acnes</i>	41	≤0.025	0.39	0.10	0.20
	180	≤0.025	50	0.20	0.39
Anaerobic gram-negative bacteria					
<i>Bacteroides fragilis</i>	12	0.05	3.13	0.39	1.56
<i>Prevotella</i> spp.	81	≤0.025	3.13	0.05	0.39
<i>Fusobacterium</i> spp.	20	≤0.025	1.56	≤0.025	0.39
	113	≤0.025	3.13	0.05	0.78

いはあるが、*S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* などが主要起炎菌と報告されている⁴²⁻⁴⁴⁾。また、近年抗菌薬の濫用による PRSP (penicillin resistant *S. pneumoniae*), BLNAR (β -ラクタマーゼ非産生ペニシリン耐性インフルエンザ菌), ペニシリン耐性 *M. (B.) catarrhalis*⁴⁵⁾ などの耐性菌の増加に対して多くの臨床家が警鐘を鳴らしている。

今回の試験において *S. pneumoniae* に対する MIC₉₀ 値は 0.78 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で、*S. pneumoniae* の消失率は 100% (14/14 株) であった。また、*H. influenzae* に対しても MIC₉₀ 値は $\leq 0.025 \mu\text{g}/\text{mL}$ で 100% (17/17 株) の菌消失率であった。さらに、GFLX の内科領域感染症に対する臨床試験において、PRSP を含む肺炎球菌による呼吸器感染症に対する臨床効果の有効率は 100% (49/49 例)、菌消失率は 98.4% (61/62 株) と良好な成績を示している⁴⁶⁾。また、海外においても、耐性肺炎球菌による呼吸器感染症 (市中肺炎、慢性気管支炎の急性増悪、

急性副鼻腔炎) に対する治癒効果が 92% (65/71 例) であったとの報告がある⁴⁷⁾。

臨床効果について、疾患全体の有効率は 83.5% (162/194 例) で、疾患別にみると中耳炎 76.5% (52/68 例)、副鼻腔炎 93.2% (41/44 例)、扁桃炎 81.8% (36/44 例)、咽喉頭炎 88.9% (8/9 例)、外耳炎 85.0% (17/20 例)、化膿性唾液腺炎 88.9% (8/9 例) と高い有効率を示した。類薬の LVFX の成績は中耳炎 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% であり⁴⁸⁻⁵⁰⁾、GFLX の成績は LVFX と比較しても同等またはそれ以上の良好な成績であった。この成績は、中耳粘膜、副鼻腔粘膜、扁桃組織、耳下腺の GFLX 濃度が対血清比で 1 を越えている (1.40~4.64) GFLX の良好な組織移行性と、主要起炎菌に対する強い抗菌力があいまった結果によるものと考えられる。なお、小児領域における臨床試験は実施されていないため、小児への GFLX の投与は避けるべきであろう。

Table 19. MIC versus bacteriological response

Isolated bacteria	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)											Total		
	≤ 0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25		50	>100
Aerobic gram-positive bacteria														
MRSA	1/1		2/2					0/2	0/3		1/1	1/1	0/1	5/11
MSSA	11/12	35/38	47/52	2/2	5/5	1/1								101/110
CNS	9/9	14/15	59/62	21/24	4/5	4/4	9/11	4/5		1/1				125/136
<i>Gemella</i> spp.		2/2	2/2	21/21	11/12	3/3								39/40
<i>Streptococcus pyogenes</i>				10/11	10/10	2/2								22/23
<i>Streptococcus anginosus</i>			1/1	5/5	1/1	1/1								8/8
<i>Streptococcus intermedius</i>			3/3	6/6	16/16	4/5								29/30
<i>Streptococcus constellatus</i>		1/1	1/1	8/8	14/15	7/7								31/32
<i>Streptococcus sanguis</i>					1/1	4/4	3/3	2/2						10/10
<i>Streptococcus mitis</i>					3/3	10/10	7/7	1/1						21/21
<i>Streptococcus oralis</i>					7/7	13/13	9/10	2/2						31/32
<i>Streptococcus pneumoniae</i>				3/3	8/8	5/5								16/16
<i>Corynebacterium</i> spp.	4/4	5/5	5/5	3/3	8/8	1/2	5/5	2/2					1/2	34/36
<i>Enterococcus faecalis</i>	1/1			2/2	4/4	4/4	1/1		2/2					14/14
Subtotal	26/27	57/61	120/128	81/85	92/95	59/61	34/39	11/15	2/2	2/2	1/1	1/1	1/3	486/519
Aerobic gram-negative bacteria														
<i>Escherichia coli</i>	42/42	8/8	1/1		1/1							0/1		52/53
<i>Klebsiella</i> spp.	3/3	10/10	9/9											22/22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			0/3	3/4	7/8	2/3	1/1	0/1	0/1	0/1	1/1			14/23
<i>Haemophilus influenzae</i>	19/19	1/1	1/1											21/21
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>			3/3	3/3	2/2									8/8
Subtotal	64/64	19/19	14/17	6/7	10/11	2/3	1/1	0/1	0/1	0/1	1/2			117/127
Anaerobic gram-positive bacteria														
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	19/19	25/26	19/19	46/46	18/18	2/2	2/3	1/1	2/2	2/2		1/1		137/139
<i>Propionibacterium acnes</i>	4/4	13/14	6/7	13/14	2/2									38/41
Subtotal	23/23	38/40	25/26	59/60	20/20	2/2	2/3	1/1	2/2	2/2		1/1		175/180
Anaerobic gram-negative bacteria														
<i>Bacteroides fragilis</i>		1/1		3/3	4/4	1/1	2/2	1/1						12/12
<i>Prevotella</i> spp.	21/21	19/20	13/13	11/11	8/8	1/1	5/5	2/2						80/81
<i>Fusobacterium</i> spp.	13/13	3/3		1/1	2/2		1/1							20/20
Subtotal	34/34	23/24	13/13	15/15	14/14	2/2	8/8	3/3						112/113
Total	147/148	137/144	172/184	161/167	136/140	65/68	45/51	15/20	4/5	4/5	2/3	1/1	1/3	890/989

Table 20. Side effects and abnormal laboratory findings

Items	Medical field					
	surgery	dermatology	otolaryngology	gynecology	ophthalmology	oral surgery
Side effects						
No. of case evaluated	163	195	253	193	140	206
No. of case with side effects	4	7	13	3	6	11
Incidence of side effects (%)	2.5	3.6	5.1	1.6	4.3	5.3
Abnormal laboratory findings						
No. of case evaluated	116	171	189	133	82	155
No. of case with abnormalities	2	15	6	1	3	14
Incidence of abnormal laboratory findings (%)	1.7	8.8	3.2	0.8	3.7	9.0

4. 産婦人科領域

産婦人科領域感染症の主要起炎菌は、グラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌さらにはクラミジアまで多種多様におよんでおり、複数菌感染も多く見られる^{51,52)}。また、近年若年層の間で急増している性感染症との関連では、性器クラミジア症の頻度が高く、なかでも子宮頸管炎がもっとも多いといわれている⁵³⁾。

GFLX はこれらの細菌を含む広範な抗菌スペクトルを有しており、*C. trachomatis* に対する MIC₉₀ 値も 0.25 μg/mL 以下と強い抗菌力が報告されている⁸⁾。今回の試験において、分離菌の MIC₉₀ 値はグラム陽性菌 1.56 μg/mL、グラム陰性菌 0.39 μg/mL、嫌気性グラム陽性菌 0.39 μg/mL、嫌気性グラム陰性菌 0.78 μg/mL と広範囲の菌に対して強い抗菌力を示した (Table 18)。産婦人科領域からの分離菌の消長をみると、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性グラム陽性菌において 90% 以上の菌消失率を示し、また嫌気性グラム陰性菌では 100% の菌消失率であり (Table 17)、GFLX の広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力を反映していた。

体内動態の検討においては、性器組織内 GFLX 濃度は血清中濃度を上回る濃度 (対血清比 1.24~4.50) を示し、良好な組織移行が示唆された。

GFLX の臨床効果は各疾患とも 90% を越える有効率を示し、疾患全体で 93.8% (137/146 例) の有効率であった。この有効率は、同様の疾患で検討された LVFX での有効率 93.4%⁵⁴⁾ と同等であった。今回の子宮頸管炎は全症例が *C. trachomatis* によるものであったが、その有効率は 97.1% (34/35 例) であり、再燃の検討が可能であった 33 例において、再燃は 1 例にも認められていない。これらの結果は、GFLX の広範な抗菌スペクトルと強い抗菌力、そして良好な組織移行性によるものと考えられた。なお、妊婦、授乳婦に対する臨床試験は実施されておらず、また、GFLX は母親ラットへの投与で乳汁への移行がみられている⁵⁵⁾ ため、妊婦への GFLX 投与や服薬した患者の乳児への授乳は避けるべきである。

5. 眼科領域

眼科領域感染症では、分離される起炎菌の大部分がグラム陽性菌であり、今回の試験でも嫌気性菌を含むグラム陽性菌は 138 株中 114 株 (82.6%) を占め、その菌消失率は 96.5% (110/114 株) であった。

体内動態の検討では、100 mg 単回投与時の前房水への移行は対血清比で 0.16、瞼板腺へは同 2.44、結膜へは同 1.61 で類薬と同等以上の組織移行性を示した^{56,57)}。また、GFLX の涙液への移行について、健常成人男子における 200 mg 単回投与後 0.5 時間のピーク時に涙液中濃度は 1.22 μg/mL で、対血清比 0.85 であった⁵⁸⁾。100 mg 投与におけるピーク時涙液中濃度の対血清比が 0.6 であった LVFX⁵⁹⁾ の移行に比べて、GFLX の涙液移行は良好であると考えられた。

臨床効果において、疾患全体の有効率は 94.2% (114/121 例) で、疾患別には眼瞼炎、瞼板腺炎および角膜潰瘍においては 100%、麦粒腫では 98.0%、涙嚢炎では 78.6% の有効率であった。いずれの疾患でも、投与 3 日目評価の著効率は 50% 以上であり、GFLX は切れ味のよい抗菌薬であることが示唆された。この結果はグラム陽性菌に対する強い抗菌力と眼組織および涙液への良好な移行性によるものと考えられる。疾患全体の有効率 94.2% は、LVFX の有効率 91.7%⁶⁰⁾ と同等であった。

なお、眼科領域における特有の問題として、フルオロキノロン系抗菌薬はメラニン親和性が高く、眼組織のメラニン豊富な虹彩毛様体、網脈絡膜に蓄積されることが報告されている⁶¹⁾。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報告されている⁶²⁾。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系抗菌薬の眼毒性試験結果ではヒト眼への影響は少ないと推察されている⁶³⁾。

6. 歯科・口腔外科領域

歯科・口腔外科領域感染症では、口腔内レンサ球菌 (*Streptococcus mitis*, *S. constellatus*, *S. intermedius*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus sanguis*) が多く分離されるが、今回の試験で分離された口腔内レンサ球菌に対する GFLX の MIC₉₀ 値は 0.78~3.13 μg/mL

と優れた抗菌力を示した (Table 18)。また、これらの菌に対する菌消失率は90%以上を示し (Table 17)、このことは良好な組織移行性と強い抗菌力によるものと考えられる。

体内動態の検討では、100 mg 単回投与時の上顎骨、下顎骨、上顎歯槽骨、下顎歯槽骨の濃度は血清中濃度より低く、対血清比はそれぞれ0.72, 0.92, 0.50, 0.40であった。類薬で良好な組織移行を示すとされている lomefloxacin では、200 mg 投与後0.5~10時間で歯槽骨の対血清比が0.22~0.68であり⁶⁴⁾、投与量を勘案すると GFLX は顎骨、歯槽骨などへ良好な組織移行を示すと考えられた。また、手術創滲出液中濃度および歯肉、口蓋粘膜の濃度が対血清比1.29~3.27であったこと、100 mg 単回投与時の抜歯創貯留液中濃度が平均で0.57 μg/mLであり、150 mg 単回投与後の嚢胞内濃度が3.51 μg/mLであったことを勘案すると、GFLX は口腔内組織および各種体液への良好な移行を示す抗菌薬であると考えられる。

臨床効果において、疾患別では菌周組織炎87.0%、歯冠周囲炎96.8%および顎炎90.5%の有効率を示し、疾患全体の有効率は90.5% (153/169例)であった。LVFXの有効率は83.7%~84.4%であり⁶⁵⁾、GFLXの成績はLVFXと比較して同等以上の有効性を示した。

GFLXの外科系領域の臨床試験において、有効性評価対象症例から投与開始前に分離され起炎菌と判定された菌株は1,252株で、このうち1,188株が消失した(菌消失率94.9%, Table 17)。消失しなかった64株を投与量別にみると、1回100 mg, 150 mgおよび200 mgの1日2回投与において消失しなかった菌株数はそれぞれ27株, 21株および12株で、投与量の増大に伴って消失しない菌株は減少している。フルオロキノロン系抗菌薬の殺菌力は薬剤濃度に依存するといわれており、GFLXの臨床効果を十分に引き出すため、また、耐性菌の発現を防ぐためには初期治療では1回200 mg 1日2回投与が望ましいと考えられる。

GFLXの外科系領域の臨床試験における安全性に関して、副作用は3.8% (44/1,150例)にみられ、症状としては下痢、嘔気などの消化器症状、続いてめまい、頭痛など中枢神経系症状が多かったが、重篤なものはみられていない。また、臨床検査値異常は4.8% (41/846例)にみられ、主なものはGPT上昇、GOT上昇、好酸球増多であった。副作用および臨床検査値異常の発現率ならびに発現した事象は従来のフルオロキノロン系抗菌薬と比べて、同程度もしくはそれ以下と推察され、GFLXに特異的な副作用も認められなかった。なお、GFLXのすべての臨床試験における安全性の成績は、別報⁶⁶⁾において報告されている。

従来のフルオロキノロン系抗菌薬の安全性に関して、光過敏症が問題となっている⁶⁷⁾。今回の試験において

GFLXは血清中濃度を上回る皮膚内移行性を示すことが確認されたが、光過敏症は1例も認められていない。これは、GFLXのキノロン骨格8位にメトキシ基を導入したことによる光に対する安定性の増強が寄与していると考えられている¹¹⁾。しかし、光過敏症の頻度は、その薬剤が広く使われてはじめてわかるので、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。また、フルオロキノロン系抗菌薬の副作用では非ステロイド性消炎鎮痛剤との相互作用による痙攣発作⁶⁸⁾、テオフィリンとの相互作用⁶⁹⁾などが知られているが、今回の臨床試験においてそれらの副作用を疑わせる事象はみられていない。その他、フルオロキノロン系抗菌薬の投与で問題視されている低血糖⁷⁰⁾、横紋筋融解症⁷¹⁾については十分な検討がなされておらず、今後の課題となろう。横紋筋融解症に関して、今回の試験では71例で血中ミオグロビンが測定され、女性1例に軽度の上昇(45 ng/mL: 正常範囲35 ng/mL以下)がみられたが、随伴症状はみられていない。近年、フルオロキノロン系抗菌薬の副作用としてQTc延長が問題になっている⁷²⁾。今回の試験では特別に検討していないが、海外においてGFLXにQTc延長にかかわる副作用の報告⁷³⁾があり、心疾患を有する患者への投与の際には注意深く観察を行うことが望ましい。

以上、GFLXの強力な抗菌力、良好な組織移行性、臨床効果、安全性が確認され、外科、皮膚科、耳鼻咽喉科、産婦人科、眼科、歯科・口腔外科領域の感染症の治療において有用性の高い抗菌薬であると考えられ、臨床応用が期待されるものと判断できる。

謝 辞

GFLXの臨床開発当初から代表世話人として御指導・御鞭撻賜りました故副島林造先生に深謝いたします。

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, Mitsunashi S: In vitro antibacterial activity of AM-1155, a novel 6-fluoro-8-methoxy quinolone. *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 594~601, 1994
- 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
- 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
- Kato N, Kato H, Tanaka-Bandoh K, et al.: Comparative in vitro and vivo activity of AM-1155 against anaerobic bacteria. *J. Antimicrob. Chemother.* 40: 631~637, 1997

- 6) Tomioka H, Saito H, Sato K, et al.: Comparative antimycobacterial activities of the newly synthesized quinolone AM-1155, Sparfloxacin and Ofloxacin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 1259~1263, 1993
- 7) 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
- 8) Miyashita N, Niki Y, Kishimoto T, et al.: In vitro and in vivo activities of AM-1155, a new fluoroquinolone, against *Chlamydia* spp. *Antimicrob. Agents Chemother.* 41: 1331~1334, 1997
- 9) Miyara T, Gaja M, Saito A, et al.: Antimicrobial activity of AM-1155 against *Legionella*. 3rd western pacific congress on chemotherapy and infectious diseases, Bali, Indonesia, 1992
- 10) 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
- 11) Wakabayashi E, Kitamura Y, Kuninishi Y, et al.: Possible Role of Drug Photodegradation in Fluoroquinolone (FQ)-Induced Phototoxicity in Mice. 41st ICAAC, Chicago, Abstracts: A-48, 2001
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 斎藤 篤, 中山一朗, 大道光秀, 他: 内科領域感染症に対する gatifloxacin の前期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 47 (S-2): 260~276, 1999
- 15) 河田幸道, 熊本悦明, 折笠精一, 他: 泌尿器科領域感染症に対する gatifloxacin の前期第Ⅱ相臨床試験。日化療会誌 47 (S-2): 292~307, 1999
- 16) 由良二郎, 岩井重富, 中村陽一, 他: 外科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 47 (S-2): 323~337, 1999
- 17) 由良二郎, 岩井重富, 国松正彦, 他: 外科領域感染症に対する gatifloxacin の臨床的検討。日化療会誌 47: 758~771, 1999
- 18) 荒田次郎, 神崎寛子, 石橋康正, 他: 皮膚科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 47 (S-2): 338~350, 1999
- 19) 荒田次郎, 神崎寛子, 玉置邦彦, 他: 皮膚科領域に対する gatifloxacin の臨床的検討。日化療会誌 47: 818~828, 1999
- 20) 馬場駿吉, 宮本直哉, 三島丈和, 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。日化療会誌 47 (S-2): 372~386, 1999
- 21) 馬場駿吉, 鈴木賢二, 市川銀一郎, 他: 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。日化療会誌 47: 632~648, 1999
- 22) 松田静治, 千村哲郎, 平山寿雄, 他: 産婦人科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 47 (S-2): 351~371, 1999
- 23) 松田静治, 安藤三郎, 千村哲朗, 他: 産婦人科領域における gatifloxacin の組織移行と臨床的検討。日化療会誌 47: 829~842, 1999
- 24) 大石正夫, 田澤 豊, 福田 敦, 他: 眼科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的研究。日化療会誌 47 (S-2): 387~401, 1999
- 25) 大石正夫, 田澤 豊, 福田 敦, 他: Gatifloxacin の眼科領域感染症に対する臨床的検討。日化療会誌 47: 649~661, 1999
- 26) 佐々木次郎, 金子明寛, 椎木一雄, 他: 歯科・口腔外科領域における gatifloxacin の基礎的・臨床的検討。日化療会誌 47 (S-2): 402~418, 1999
- 27) 佐々木次郎, 坂本春生, 椎木一雄, 他: 歯科・口腔外科領域における gatifloxacin の組織移行と臨床的検討。日化療会誌 47: 805~817, 1999
- 28) 三井幸彦, 北野周作, 内田幸男, 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
- 29) 高井 宏, 久野吉雄, 道 健一, 他: 菌性感染症に対する抗生物質の効果判定基準について。菌薬療法 1: 122~160, 1982
- 30) 荒田次郎, 朝田康夫, 石橋康正, 他: 皮膚科領域における抗菌薬薬効評価判定基準。日化療会誌 43: 312~313, 1995
- 31) Fukuda H, Hiramatsu K: Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 43: 410~412, 1999
- 32) Takei M, Fukuda H, Kishii R, et al.: Target Preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob. Agents Chemother.* 45: 3544~3547, 2001
- 33) 品川長夫: 外科領域感染症。化学療法の領域 14: 1757~1765, 1998
- 34) 由良二郎, 品川長夫, 水野 章, 他: 外科領域における T-3262 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-9): 779~803, 1988
- 35) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: 外科領域における sparfloxacin の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 39 (S-4): 594~600, 1991
- 36) 由良二郎, 品川長夫, 石川 周, 他: キノロン系経口抗菌剤 Levofloxacin の外科領域感染症に対する臨床評価。Chemotherapy 40 (S-3): 270~285, 1992
- 37) 荒田次郎: 皮膚科領域感染症。化学療法の領域 14: 1792~1797, 1998
- 38) 下江敬生, 荒田次郎: 皮膚科領域細菌感染症。化学療法の領域 9: 2171~2176, 1993
- 39) 国井乙彦, 島田 馨: 第34回日本化学療法学会東日本支部総会, 新薬シンポジウム。T-3262, 東京, 1987
- 40) 上野一恵, 原 耕平, 河田幸道: 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 AT-4140。岐阜, 1990
- 41) 那須 勝, 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 DR-3355。大分, 1991
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 大山 勝: 耳鼻咽喉科領域感染症。化学療法の領域 14: 1766~1773, 1998
- 45) 永武 毅: 耐性菌感染症とその緊急具体策。1-3)-②

- ブランハメラ。化学療法の領域 16 (S-2): 81~87, 2000
- 46) 斎藤 篤: Gatifloxacin の内科領域における臨床評価。日化療会誌 50: 646~673, 2002
- 47) Gothelf S, Ehrhard A F, Wikler M A, et al.: Clinical Efficacy of Gatifloxacin in Infections Due to Penicillin Resistant *Streptococcus pneumoniae*: Results from the Tequin Clinical Experience Study (Teq-CES). 41 st ICAAC, Chicago, Abstracts: L-871, 2001
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 松田静治: 産婦人科領域感染症 1) 起炎菌の変貌。化学療法の領域 9: 13~20, 1993
- 52) 松田静治: 各科領域で話題の感染症, PID-C. trachomatis 感染症を中心として。治療 72: 2235~2240, 1990
- 53) 熊本悦明, 塚本泰司, 西谷 巖, 他: 本邦における性感染症流行の実態調査 (疾患, 性, 年齢別, 10 万・年対罹患率) 1998 年度報告。日本性感染症学会誌 10: 40~60, 1999
- 54) 松田静治, 王 欣輝, 平山博章, 他: 産婦人科領域感染症に対する Levofloxacin (LVFX) の臨床的研究。Chemotherapy 40 (S-3): 311~325, 1992
- 55) 出澤 彰, 伊澤 成, 小関 望, 他: [¹⁴C]Gatifloxacin のラットにおける単回経口投与時の吸収, 分布, 排泄。日化療会誌 47 (S-2): 131~140, 1999
- 56) 鈴木明子: Pazufloxacin の眼科感染症に対する基礎的・臨床的検討。日化療会誌 43 (S-2): 498~502, 1995
- 57) 鈴木明子: 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 (S-1): 543~547, 1996
- 58) 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
- 59) 富井隆夫, 福田正道, 佐々木一之: キノロン系抗菌薬 DR-3355 のヒト涙液内移行。臨床眼科 45: 1607~1610, 1991
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 大石正夫, 北野周作: フルオロキノロン系抗菌薬の毒性に関する総括—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
- 64) 山根伸夫, 椎木一雄, 吉田敏弘: 口腔外科領域における NY-198 の基礎的・臨床的検討。Chemotherapy 36 (S-2): 1365~1370, 1988
- 65) 佐々木次郎, 森島 丘, 椎木一雄, 他: Levofloxacin の歯科・口腔外科領域感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 40 (S-3): 379~391, 1992
- 66) 国井乙彦: Gatifloxacin の安全性評価。日化療会誌 50: 719~729, 2002
- 67) Arata J, Horio T, Soejima R, et al.: Photosensitivity Reactions Caused by Lomefloxacin Hydrochloride: A Multicenter Survey. Antimicrob. Agents Chemother. 42: 3141~3145, 1998
- 68) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と非ステロイド性消炎鎮痛剤 NSAIDs との相互作用による痙攣。医薬品副作用情報 No.98, 1989
- 69) 副島林造, 二木芳人: theophylline への影響。キノロン薬 (上田 泰, 清水喜八郎, 紺野昌俊, 松本文夫編) p.359~364, ライフ・サイエンス, 東京, 1991
- 70) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と低血糖。医薬品副作用情報 No.117, 1992
- 71) 厚生省薬務局: ニューキノロン系抗菌剤と横紋筋融解症。医薬品副作用情報 No.128, p.2~4
- 72) 中島光好: キノロン系薬の副作用としての QT 延長。日化療会誌 49: 229~235, 2001
- 73) Iannini P B, Circiumaru I: Gatifloxacin-induced QTc prolongation and ventricular tachycardia. Pharmacotherapy 21: 361~362, 2001

Clinical studies of gatifloxacin for infections in the surgical field

Jiro Yura¹⁾, Jirô Arata²⁾, Shunkichi Baba³⁾, Seiji Matsuda⁴⁾,
Masao Ooishi⁵⁾ and Jiro Sasaki⁶⁾

¹⁾Matsunami General Hospital, 185-1 Tashiro, Kasamatsu-cho, Hajima-gun, Gifu 501-6062, Japan

²⁾Emeritus Professor, Okayama University Medical School (Department of Dermatology)

³⁾Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, Medical School

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Koto Hospital

⁵⁾Department of Ophthalmology, Shiranekensei Hospital

⁶⁾Department of Oral Surgery, School of Medicine, Tokai University

We conducted clinical studies of gatifloxacin (GFLX) from November 1993 to February 1997 for treating infections in the surgical field (surgery, dermatology, otorhinolaryngology, gynecology, ophthalmology, and oral surgery), and published the results of individual studies in earlier issues of this journal. Subsequent recollection of case reports with source data has shown the necessity of some corrections in published papers. We therefore collectively report results based on our reanalysis of all data.

1. Clinical pharmacokinetics and tissue penetration

GFLX penetration into tissue (gallbladder wall, skin, mucosa of middle ear and paranasal sinus, tonsil, parotid gland, pelvic genital organ, conjunctiva, tarsal gland, gingiva, and palatine mucosa) ranged from 1.24 to 4.64 and into bile, skin exudates, and exudate in oral surgery ranged from 1.24 to 9.47 versus concentration in serum. Data in all related areas of surgery reconfirmed that GFLX tissue penetration is as good as that of existing fluoroquinolones.

2. Clinical efficacy

Clinical efficacy by field was 88.3% (113/128) in surgery, 86.9% (139/160) in dermatology, 83.5% (162/194) in otorhinolaryngology, 93.8% (137/146) in gynecology, 94.2% (114/121) in ophthalmology, and 90.5% (153/169) in oral surgery.

3. Bacteriological response

Bacteriological efficacy by patient in each field was 88.9% (96/108) in surgery, 88.5% (85/96) in dermatology, 87.1% (142/163) in otorhinolaryngology, 87.0% (60/69) in gynecology, 96.0% (72/75) in ophthalmology, and 99.1% (109/110) in oral surgery. Bacteriological elimination by causative isolate in the surgical field was 93.0% (572/615) for gram-positive aerobes, 94.2% (195/207) for gram-negative aerobes, 96.5% (223/231) for gram-positive anaerobes, and 99.5% (198/199) for gram-negative anaerobes.

4. Safety

The incidence of adverse drug reactions and abnormal laboratory findings noted with GFLX in all studies is similar to that of existing fluoroquinolones. No event was serious or clinically significant.

In conclusion, results after reanalysis are consistent with those published, and indicate that GFLX is a highly effective drug for treating infections in all surgical fields indicated.