

Fleroxacinの産婦人科領域における基礎的検討

長 南薫

昭和大学藤ヶ丘病院産婦人科*

福永完吾

国際親善総合病院産婦人科

国井勝昭

国井産婦人科病院

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤fleroxacinについて産婦人科領域で基礎的検討を行い、以下の結果を得た。

1. 抗菌力：臨床分離菌株14菌種247株について最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX), ciprofloxacin(CPFX), cefaclor(CCL)と比較した。そのMIC₉₀は、グラム陽性菌に対しては0.39～3.13 $\mu\text{g/ml}$, グラム陰性菌に対しては0.05～6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

2. 吸収、排泄：本剤200mg経口投与後の血清中濃度は1時間目にピークがあり、4.38 $\mu\text{g/ml}$ であり、12時間後に0.50 $\mu\text{g/ml}$ が認められ、300mg投与ではピーク値 $4.92 \pm 0.38 \mu\text{g/ml}$, 12時間値 $1.97 \pm 0.25 \mu\text{g/ml}$ であった。尿中排泄率は、12時間内33.7～59.1%であった。

3. 組織移行性：本剤200mg, 300mg経口投与後の骨盤内性器組織内濃度を2～26時間にわたり測定し、組織内濃度C_{max} 3.92 $\mu\text{g/g}$ (200mg投与), 6.14 $\mu\text{g/g}$ (300mg投与)を得、半減期8.7～9.0時間であった。

Key words : Fleroxacin, 抗菌力, 組織移行, ニューキノロン

Fleroxacinは杏林製薬(株)中央研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤で、その化学構造上の特徴はキノロンカルボン酸を基本骨格として、1位の側鎖及び6, 8位にフッ素を導入している。

本剤は殺菌的に作用し、広域の抗菌スペクトルを有し、マウス感染治療実験においても、同系薬剤に比し優れた効果が認められている¹⁾。

吸収、排泄については、経口投与後、用量依存性に血中濃度は上昇し、血中半減期は約10時間²⁾と既存の同系薬剤に比して著しく長い。

尿中には72時間までに72～73%が排泄される。また、各組織への移行は良好で、連続投与で蓄積性は認められていない³⁾。

われわれは、本剤について、産婦人科領域で、感染症由来臨床分離株のMIC測定および女性性器組織移行を検討したので、以下に報告する。

I. 方 法

1. 試験管内抗菌力

Fleroxacinの試験管内抗菌力は、産婦人科感染症由来

(1986～1987年分離)の保存株14菌種、247株について、 10^6cfu/ml の菌量を用いた化学療法学会標準法により、MIC測定培地(栄研)を用いて最小発育阻止濃度(MIC)を測定し、norfloxacin(NFLX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX), ciprofloxacin(CPFX), cefaclor(CCL)を比較薬剤として検討した。

2. 吸収・排泄

肝・腎機能正常な入院患者4名にfleroxacin 200mgまたは300mgを食後30分に経口投与し、血清、尿中濃度を測定した。

濃度測定はhigh performance liquid chromatography(HPLC)によった。

3. 骨盤内性器組織内濃度

子宮各部位、付属器等の骨盤内性器組織内移行を測定するため、子宮筋腫で子宮全摘術施行患者に術前に本剤200mgまたは300mgを投与して、一定時間後に臓器を摘出した。投与後の時間は、投与後、両側子宮動脈結紮時とし、同時に子宮動脈、肘静脈から採血して測定に供した。臓器は摘出後、各部位を分離採取し、 -20°C に凍

* 〒145 東京都大田区上池台1-28-1

結保存した。

測定時, 秤量後1/15Mのリン酸緩衝液(pH7.0)を加え, ホモゲナイザーで組織乳剤となし, 遠心後上清を測定に供した。

Fleroxacinの濃度測定はHPLC法によった。

II. 成 績

1. 試験管内抗菌力

14菌種のMICrange, MIC₅₀およびMIC₉₀をTable 1に示した。

Staphylococcus aureus 20株については, 本剤のMICは0.39と0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, そのMIC₅₀およびMIC₉₀は共に0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力を他剤と比較すると, OFLX $\equiv$ CPFX $\equiv$ fleroxacin $\gg$ ENX $\equiv$ NFLX $\gg$ CCLのごとく, OFLX, CPFXと同程度であった。

Staphylococcus epidermidis 29株については, 0.39 $\sim$ 12.5 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀は共に0.78 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ OFLX $\gg$ fleroxacin $\equiv$ NFLX $\equiv$ ENX $\gg$ CCLと, OFLXに次いで優れていた。本剤に12.5 $\mu\text{g/ml}$ を示した1株は, CCLには0.20 $\mu\text{g/ml}$ を示したが, CPFX: 0.78 $\mu\text{g/ml}$, OFLX: 3.13 $\mu\text{g/ml}$, NFLX: 12.5 $\mu\text{g/ml}$, ENX: 12.5 $\mu\text{g/ml}$ と, 他の株に比べ高いMIC値を示した。

Enterococcus faecalis 20株については, 1.56 $\sim$ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀共に3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ OFLX $\gg$ NFLX $\equiv$ fleroxacin $\gg$ ENX $\gg$ CCLと, OFLXに次いで優れていた。

Escherichia coli 20株については, 0.05 $\sim$ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀共に0.10 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ OFLX $\equiv$ NFLX $\equiv$ fleroxacin $\equiv$ ENX $\gg$ CCLと他のキノロン剤と同様に優れていた。

Klebsiella pneumoniae 20株については, 0.10 $\sim$ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ OFLX $\equiv$ NFLX $\equiv$ fleroxacin $\equiv$ ENX $\gg$ CCLと, 他のキノロン剤と同様に優れていた。

Proteus mirabilis 20株については, 0.10 $\sim$ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀共に0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ NFLX $\gg$ fleroxacin $\equiv$ OFLX $\gg$ ENX $\gg$ CCLと, OFLXと同程度であった。

Indole (+) *proteus* 20株については, 0.05 $\sim$ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀共に0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ NFLX $\equiv$ OFLX $\equiv$ fleroxacin $\gg$ ENX $\gg$ CCLと, NFLX, OFLXと同程度であった。

Providencia rettgeri 8株については, 0.20 $\sim$ 0.39 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀とも0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ fleroxacin $\equiv$ OFLX $\gg$ NFLX $\equiv$ ENX $\gg$ CCLと,

CPFXに次いで優れていた。

Morganella morganii 10株については, 0.05 $\sim$ 0.10 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀, MIC₉₀共に0.10 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ NFLX $\gg$ fleroxacin $\equiv$ OFLX $\gg$ ENX $\gg$ CCLと, 他のキノロン剤同様優れていた。

Serratia marcescens 10株については, 0.78 $\sim$ 6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ OFLX $\equiv$ fleroxacin $\equiv$ NFLX $\gg$ ENX $\gg$ CCLと, OFLXと同程度であった。

Pseudomonas aeruginosa 20株については, 0.39 $\sim$ 25 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ NFLX $\gg$ OFLX $\equiv$ fleroxacin $\equiv$ ENX $\gg$ CCLと, OFLXと同程度であった。本剤に中等度耐性を示した2株(12.5, 25 $\mu\text{g/ml}$ 各1株)は, 他のキノロン剤に対しても, 他の株に比べ高いMIC値を示した。

Enterobacter aerogenes 10株については, 0.10と0.20 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ OFLX $\equiv$ fleroxacin $\equiv$ NFLX $\gg$ ENX $\gg$ CCLと, 他のキノロン剤同様優れていた。

Enterobacter cloacae 20株については, 0.05 $\sim$ 0.20 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は0.10 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ NFLX $\gg$ OFLX $\gg$ ENX $\equiv$ fleroxacin $\gg$ CCLと, ENXと同程度であった。

Citrobacter freundii 20株については, 0.20 $\sim$ 0.78 $\mu\text{g/ml}$ に分布し, MIC₅₀は0.20 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, その抗菌力はCPFX $\gg$ NFLX $\equiv$ OFLX $\gg$ ENX $\equiv$ fleroxacin $\gg$ CCLと, ENXと同程度であった。

2. 吸収・排泄

血清中濃度はTable 2, 3に示すように, 200mg投与では, 1時間目にピーク値4.38 $\mu\text{g/ml}$ が認められ, 12時間値は0.50 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。300mg投与では, 30分値3.54 $\pm$ 1.64 $\mu\text{g/ml}$, 1時間値4.92 $\pm$ 0.38 $\mu\text{g/ml}$ (ピーク値)を認め, 12時間値1.97 $\pm$ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。

尿中排泄はTable 2に示すように, 4 $\sim$ 6時間内の排泄量が最も多く, 12時間内の排泄率は33.7 $\sim$ 59.1%であった。

3. 骨盤内性器組織内濃度

子宮動脈血と肘静脈血の血清中濃度と性器各部位の組織内濃度を200mg投与例をTable 3, Fig. 1に, 300mg投与例をTable 4, Fig. 2に示した。

血清中濃度は, 子宮動脈血と肘静脈血ではほぼ一致し, 200mg投与(n=24)では, ピークは5時間前後にあり, 3.47 $\sim$ 3.92 $\mu\text{g/ml}$ であり, 25時間で0.63 $\sim$ 0.67 $\mu\text{g/ml}$ であった。組織内濃度は, 2時間で1.10 $\sim$ 1.32 $\mu\text{g/g}$ が検出

Table 1 *In vitro* antibacterial activity of feroxacin and other quinolones against clinical isolates

Organism (no. of strains)	Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		Antibiotic	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
		range	50%		range	50%
<i>Staphylococcus aureus</i> (20)	floxacin	0.39	0.78	floxacin	0.2	0.39
	norfloxacin	0.78	6.25	norfloxacin	0.1	1.56
	oxofloxacin	0.2	0.39	oxofloxacin	0.2	1.56
	enoxacin	0.78	3.13	enoxacin	0.2	0.78
	ciprofloxacin	0.2	1.56	ciprofloxacin	0.05	0.1
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (29)	cefalor	0.78	>100	cefalor	>100	>10
	floxacin	0.39	12.5	floxacin	0.05	0.1
	norfloxacin	0.39	12.5	norfloxacin	0.05	0.05
	oxofloxacin	0.39	3.13	oxofloxacin	0.05	0.1
	enoxacin	0.39	12.5	enoxacin	0.1	0.2
<i>Enterococcus faecalis</i> (20)	ciprofloxacin	0.2	0.78	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	0.2	100	cefalor	100	>100
	floxacin	1.56	6.25	floxacin	0.78	6.25
	norfloxacin	1.56	3.13	norfloxacin	1.56	6.25
	oxofloxacin	0.78	3.13	oxofloxacin	0.78	6.25
<i>Escherichia coli</i> (20)	enoxacin	3.13	6.25	enoxacin	3.13	6.25
	ciprofloxacin	0.39	0.78	ciprofloxacin	0.39	1.56
	cefalor	25	50	cefalor	>100	>100
	floxacin	0.05	0.2	floxacin	0.39	25
	norfloxacin	0.025	0.1	norfloxacin	0.39	6.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (20)	oxofloxacin	0.0125	0.05	oxofloxacin	0.39	1.56
	enoxacin	0.05	0.2	enoxacin	0.39	12.5
	ciprofloxacin	0.0063	0.025	ciprofloxacin	0.39	12.5
	cefalor	0.39	3.13	cefalor	0.1	1.56
	floxacin	0.1	0.78	floxacin	0.1	0.2
<i>Proteus mirabilis</i> (20)	norfloxacin	0.1	0.78	norfloxacin	0.1	0.1
	oxofloxacin	0.1	0.39	oxofloxacin	0.1	0.1
	enoxacin	0.1	1.56	enoxacin	0.2	0.2
	ciprofloxacin	0.025	0.2	ciprofloxacin	0.025	0.05
	cefalor	0.39	1.56	cefalor	>100	>100
<i>Indole (+) proteus</i> (20)	floxacin	0.1	0.39	floxacin	0.05	0.2
	norfloxacin	0.05	0.2	norfloxacin	0.05	0.05
	oxofloxacin	0.025	0.39	oxofloxacin	0.05	0.1
	enoxacin	0.1	0.39	enoxacin	0.1	0.1
	ciprofloxacin	0.025	0.1	ciprofloxacin	0.0125	0.025
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	cefalor	1.56	50	cefalor	6.25	50
	floxacin	0.05	0.39	floxacin	0.2	0.78
	norfloxacin	0.025	0.2	norfloxacin	0.05	0.39
	oxofloxacin	0.05	0.39	oxofloxacin	0.1	0.78
	enoxacin	0.1	0.39	enoxacin	0.1	0.39
<i>Providencia rettgeri</i> (8)	ciprofloxacin	0.025	0.2	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	0.78	>100	cefalor	12.5	>100
	floxacin	0.39	1.56	floxacin	0.2	0.78
	norfloxacin	0.78	3.13	norfloxacin	0.05	0.39
	oxofloxacin	0.2	0.39	oxofloxacin	0.1	0.78
<i>Morganella morganii</i> (10)	enoxacin	0.39	1.56	enoxacin	0.1	0.39
	ciprofloxacin	0.2	0.78	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	0.2	100	cefalor	100	>100
	floxacin	1.56	6.25	floxacin	0.78	6.25
	norfloxacin	1.56	3.13	norfloxacin	1.56	6.25
<i>Serratia marcescens</i> (10)	oxofloxacin	0.78	3.13	oxofloxacin	0.78	6.25
	enoxacin	3.13	6.25	enoxacin	3.13	6.25
	ciprofloxacin	0.39	0.78	ciprofloxacin	0.39	1.56
	cefalor	25	50	cefalor	>100	>100
	floxacin	0.05	0.2	floxacin	0.39	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	norfloxacin	0.025	0.1	norfloxacin	0.39	6.25
	oxofloxacin	0.0125	0.05	oxofloxacin	0.39	12.5
	enoxacin	0.05	0.2	enoxacin	0.39	12.5
	ciprofloxacin	0.0063	0.025	ciprofloxacin	0.39	12.5
	cefalor	0.39	3.13	cefalor	0.1	1.56
<i>Enterobacter aerogenes</i> (10)	floxacin	0.1	0.78	floxacin	0.1	0.2
	norfloxacin	0.1	0.78	norfloxacin	0.1	0.1
	oxofloxacin	0.1	0.39	oxofloxacin	0.1	0.1
	enoxacin	0.1	1.56	enoxacin	0.2	0.2
	ciprofloxacin	0.025	0.2	ciprofloxacin	0.025	0.05
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	cefalor	0.39	1.56	cefalor	>100	>100
	floxacin	0.1	0.39	floxacin	0.05	0.2
	norfloxacin	0.05	0.39	norfloxacin	0.05	0.05
	oxofloxacin	0.1	0.39	oxofloxacin	0.05	0.1
	enoxacin	0.2	0.78	enoxacin	0.1	0.1
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	ciprofloxacin	0.025	0.2	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	1.56	50	cefalor	6.25	50
	floxacin	0.05	0.39	floxacin	0.2	0.78
	norfloxacin	0.025	0.2	norfloxacin	0.05	0.39
	oxofloxacin	0.05	0.39	oxofloxacin	0.1	0.78
<i>Indole (+) proteus</i> (20)	enoxacin	0.1	0.39	enoxacin	0.1	0.39
	ciprofloxacin	0.025	0.1	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	>100	>100	cefalor	12.5	>100
	floxacin	0.05	0.39	floxacin	0.2	0.78
	norfloxacin	0.025	0.2	norfloxacin	0.05	0.39
<i>Providencia rettgeri</i> (8)	oxofloxacin	0.05	0.39	oxofloxacin	0.1	0.78
	enoxacin	0.1	0.39	enoxacin	0.1	0.39
	ciprofloxacin	0.025	0.1	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	1.56	50	cefalor	6.25	50
	floxacin	0.05	0.39	floxacin	0.2	0.78
<i>Morganella morganii</i> (10)	norfloxacin	0.05	0.39	norfloxacin	0.05	0.05
	oxofloxacin	0.1	0.39	oxofloxacin	0.1	0.1
	enoxacin	0.39	1.56	enoxacin	0.1	0.39
	ciprofloxacin	0.2	0.78	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	0.2	100	cefalor	100	>100
<i>Serratia marcescens</i> (10)	floxacin	1.56	6.25	floxacin	0.78	6.25
	norfloxacin	1.56	3.13	norfloxacin	1.56	6.25
	oxofloxacin	0.78	3.13	oxofloxacin	0.78	6.25
	enoxacin	3.13	6.25	enoxacin	3.13	6.25
	ciprofloxacin	0.39	0.78	ciprofloxacin	0.39	1.56
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (20)	cefalor	25	50	cefalor	>100	>100
	floxacin	0.05	0.2	floxacin	0.39	25
	norfloxacin	0.025	0.1	norfloxacin	0.39	6.25
	oxofloxacin	0.0125	0.05	oxofloxacin	0.39	12.5
	enoxacin	0.05	0.2	enoxacin	0.39	12.5
<i>Enterobacter aerogenes</i> (10)	ciprofloxacin	0.0063	0.025	ciprofloxacin	0.39	12.5
	cefalor	0.39	3.13	cefalor	0.1	1.56
	floxacin	0.1	0.78	floxacin	0.1	0.2
	norfloxacin	0.1	0.78	norfloxacin	0.1	0.1
	oxofloxacin	0.1	0.39	oxofloxacin	0.1	0.1
<i>Enterobacter cloacae</i> (20)	enoxacin	0.1	1.56	enoxacin	0.2	0.2
	ciprofloxacin	0.025	0.2	ciprofloxacin	0.025	0.05
	cefalor	0.39	1.56	cefalor	>100	>100
	floxacin	0.1	0.39	floxacin	0.05	0.2
	norfloxacin	0.05	0.39	norfloxacin	0.05	0.05
<i>Citrobacter freundii</i> (20)	oxofloxacin	0.1	0.39	oxofloxacin	0.05	0.1
	enoxacin	0.2	0.78	enoxacin	0.1	0.1
	ciprofloxacin	0.025	0.2	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	1.56	50	cefalor	6.25	50
	floxacin	0.05	0.39	floxacin	0.2	0.78
<i>Indole (+) proteus</i> (20)	norfloxacin	0.025	0.2	norfloxacin	0.05	0.39
	oxofloxacin	0.05	0.39	oxofloxacin	0.1	0.78
	enoxacin	0.1	0.39	enoxacin	0.1	0.39
	ciprofloxacin	0.025	0.1	ciprofloxacin	0.0125	0.025
	cefalor	>100	>100	cefalor	12.5	>100

Table 2. Serum and urine concentrations of fleroxacin 200 mg

	Time (h)		1/2	1	2	4	6	8	12	
200 mg (n = 1)	serum concentration (μg/ml)		2.86	4.38	3.74	2.79	1.79	1.22	0.50	
	urine	concentration (μg/ml)	378			308	207	163	161	
		cumulative recovery rate (%)	13.3			27.9	40.9	49.4	59.1	
300 mg (n = 3)	time (h)		1/2	1	2	4	6	8	12	
	serum concentration (μg/ml)	a	4.84	4.50	4.40	4.09	2.94	2.72	1.93	
		b	1.70	5.25	4.44	3.99	3.14	3.02	2.24	
		c	4.08	5.02	5.24	4.13	3.39	2.90	1.75	
	urine concentration (μg/ml)	a	187			294	252	203	109	
		b	60.9			59.7	100	71.4	83.7	
		c	114			145	87.2	102	117	
	cumulative recovery rate (%)	a	10.3			17.2	26.4	31.8	41.2	
		b	4.0			8.2	11.6	15.1	17.9	
		c	5.7			14.6	21.9	30.4	42.1	
	Mean ± SD		serum concentration (μg/ml)	3.54 ± 1.64	4.92 ± 0.38	4.69 ± 0.47	4.07 ± 0.07	3.16 ± 0.23	2.88 ± 0.15	1.97 ± 0.25
			urine concentration (μg/ml)	120.6 ± 63.3			166.2 ± 118.6	146.4 ± 91.7	125.5 ± 68.9	103.2 ± 17.4
cumulative recovery rate (%)			6.7 ± 3.3			13.3 ± 4.6	20.0 ± 7.6	25.8 ± 9.3	33.7 ± 13.7	

Table 3. Tissue and serum concentrations of fleroxacin
— 200 mg × 1 —

Case no.	Time after administration (h : min.)	Fleroxacin concentration							
		venous serum (μg/ml)	arterial serum (μg/ml)	endo-metrium (μg/g)	myo-metrium (μg/g)	cervix uteri (μg/g)	portio vaginalis (μg/g)	ovary (μg/g)	oviduct (μg/g)
1	2 : 00	<0.01	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.04	0.03
2	2 : 14	1.31	1.34	1.32	1.26	1.10	1.30		
3	2 : 45	1.51	1.63	1.84	1.69	1.07	1.58		
4	2 : 57	3.72	3.79	5.10	5.75	3.16	3.99		3.53
5	3 : 16	2.30	2.38	2.92	2.63	1.82	2.76		
6	3 : 29	2.77	2.94	3.69	3.44	3.50	3.04	3.90	2.97
7	3 : 35	3.13	2.89	2.99	2.70	2.24	2.23	2.72	2.44
8	3 : 52	3.15	3.18	3.57	3.85	3.08	3.61	4.22	3.10
9	4 : 50	3.38	3.78	3.12	4.20	3.40	2.96		2.96
10	5 : 14	3.55	4.06	4.25	3.94	2.77	3.06	3.94	3.08
11	5 : 55	1.20	1.31	1.62	1.82	1.12	1.10		1.37
12	6 : 09	2.82	2.56	2.89	2.97	2.57	2.30		
13	6 : 48	3.57	3.77	4.03	4.99	2.53	5.38	5.06	3.95
14	7 : 15	2.61	2.85	3.52	4.27	2.98	2.89		1.53
15	8 : 20	1.80	1.78	2.57	2.75	1.77	2.14	2.45	2.02
16	8 : 40	3.65	3.64	4.35	4.21	3.14	3.31	4.58	3.08
17	10 : 50	1.59	1.72	2.37	2.24	3.12	2.98	2.14	1.90
18	18 : 13	0.65	0.61	1.10	1.08	0.88	0.76		0.91
19	18 : 22	1.13	1.02	1.57	1.57	1.25	1.19		1.25
20	20 : 16	1.09	1.09	1.19	1.19	1.00	0.94	1.21	1.35
21	23 : 00	0.37	0.39	0.47	0.45	0.36	0.37		0.37
22	24 : 52	0.44	0.47	0.70	0.71	0.58	0.60	0.77	0.60
23	24 : 58	0.77	0.82	1.16	1.21	0.96	0.99	0.98	0.93
24	25 : 04	0.80	0.59	1.14	1.12	0.95	0.79	1.20	

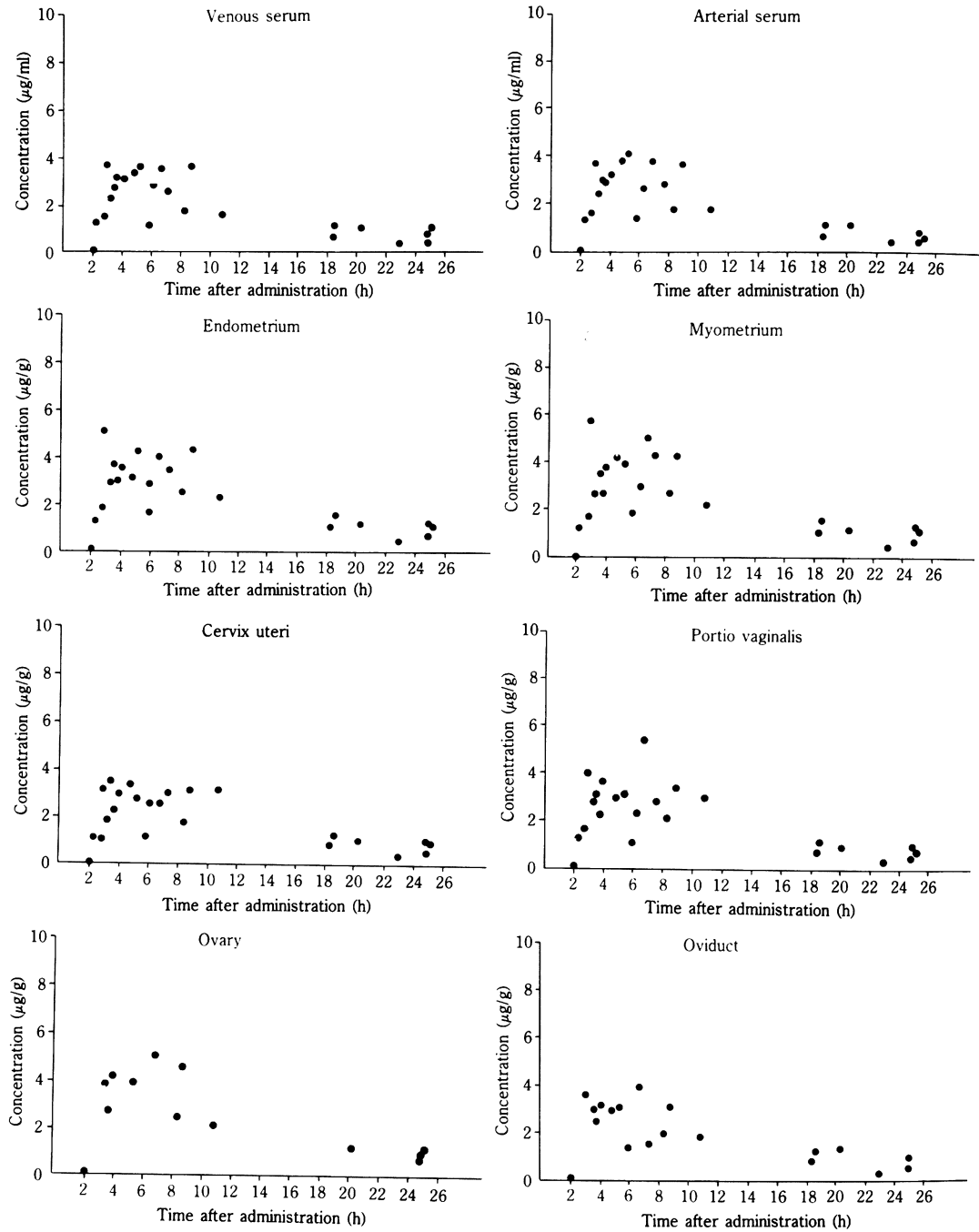


Fig. 1. Tissue and serum concentrations of fleroxacin (200 mg × 1).

され, 最高値は5時間前後の3.01~4.07 $\mu\text{g/g}$ であり, 25時間でも0.77~1.01 $\mu\text{g/g}$ が検出された。

300mg投与(n=30)では, 子宮動脈血のピーク値は4時間前後にあり, 5.10 $\mu\text{g/ml}$ であった。また, 26時間後には0.87 $\mu\text{g/ml}$ が認められた。組織内濃度は2時間前後で2.16~3.42 $\mu\text{g/g}$ が認められ, 4~6時間で, ピーク値が認められ, 最高8.31 $\mu\text{g/g}$ が検出された。また26時間後にも0.87~1.06 $\mu\text{g/g}$ が認められた。すなわち, 組織内濃度は明らかなdose responseが認められた。

以上の諸成績から算出されたpharmacokinetic parametersをTable 5に示した。その T_{max} は4.5~6.5時間であり, C_{max} は200mg : 3.92 $\mu\text{g/g}$, 300mg : 6.14 $\mu\text{g/g}$ であり, AUC値 : 53.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ or g(200mg), 84.2 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ or g(300mg), 半減期は8.7~9時間であった。

Ⅲ. 考 察

Fleroxacinは杏林製薬(株)中央研究所で開発された新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤である。本剤の抗菌力は嫌気性菌を含むグラム陽性菌, 陰性菌に対し強力な抗菌力を有し, 多くの菌種で, いわゆるニューキノロン剤と同等または優れている。すなわち, *S. aureus*, *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., などのグラム陽性菌, グラム陰性桿菌, *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp.などの嫌気性菌は婦人科的感染症からも度々検出されるものであり, 婦人科的適応が考えられる。

本剤の吸収, 排泄については, 経口投与後の吸収は良好で用量依存的に最高血中濃度に達し, 血中半減期は約10時間と既存の同系薬剤中最も長い。尿中には72時間までに72~73%が排泄され, 連続投与でも蓄積性は認

Table 4. Tissue and serum concentrations of fleroxacin
— 300 mg $\times$ 1 —

Case no.	Time after administration (h : min.)	Fleroxacin concentration							
		venous serum ($\mu\text{g/ml}$)	arterial serum ($\mu\text{g/ml}$)	endo-metrium ($\mu\text{g/g}$)	myo-metrium ($\mu\text{g/g}$)	cervix uteri ($\mu\text{g/g}$)	portio vaginalis ($\mu\text{g/g}$)	ovary ($\mu\text{g/g}$)	oviduct ($\mu\text{g/g}$)
1	1 : 41	0.27	0.28	0.26	0.25	0.24	0.23		0.24
2	2 : 14	4.61	4.94	6.49	6.76	5.64	5.94	6.63	6.82
3	2 : 20	0.34	0.36	0.60	0.64	0.59	0.46		0.44
4	2 : 40	4.57	4.73		5.92	5.29	4.29		
5	2 : 49	3.01	2.95	3.04	2.66	2.03	1.59	2.63	2.73
6	3 : 00				4.77	2.75	3.01		
7	4 : 10	4.73	5.10	7.80	7.28	5.86	5.10		5.67
8	4 : 37	4.20	4.27	7.20	7.50	5.49	5.58	6.98	6.40
9	4 : 54	4.45	4.55	5.37	5.14	4.76	5.27	5.60	4.79
10	5 : 15	5.45	3.58	6.73	6.41	5.56	6.80	4.80	6.41
11	5 : 33	4.27	4.35	6.37	8.31	5.39	6.40	8.06	6.70
12	6 : 02	4.12	4.53	5.89	6.14	4.28	4.45	5.07	4.23
13	6 : 34	4.27	4.78	7.39	8.22	4.61	5.62		5.82
14	6 : 58	2.03	4.71	2.92	2.96	2.82	2.73	3.11	2.07
15	7 : 15	4.04	3.88	6.67	5.91	5.41	5.13		
16	7 : 18	2.95	2.90	4.80	4.97	4.30	3.76		3.56
17	7 : 43	3.53	3.55	3.88	3.95	3.47	3.05		3.52
18	7 : 45	3.36	3.24	3.27	2.97	2.57	2.38	3.48	2.24
19	8 : 03	3.32	3.24	4.82	4.61	3.35	3.75	4.82	4.18
20	8 : 20	2.98	3.38	4.84	4.50	4.02	4.03		3.58
21	8 : 56	3.51		5.53	5.02	6.38	6.54		
22	9 : 10	2.68	2.76	5.81	6.12	3.76	4.21	4.06	3.04
23	19 : 05	1.40	1.55	2.02	2.08	1.58	1.66		1.54
24	19 : 10	1.30	0.95	1.87	1.63	1.56	1.45		1.68
25	24 : 00			0.40	0.37	0.29	0.23		0.32
26	24 : 30	0.38	0.39	0.43	0.40	0.30	0.36	0.81	0.53
27	25 : 11	1.14	1.23	1.66	1.59	1.46	1.49		1.36
28	26 : 08	0.95	1.05	1.39	1.48	1.19	1.23	1.05	1.29
29	26 : 13	0.84	0.96	0.88	0.78	0.65	0.66	1.07	0.71
30	26 : 15	0.53	0.59	0.90	0.85	0.76	0.74	0.94	0.75

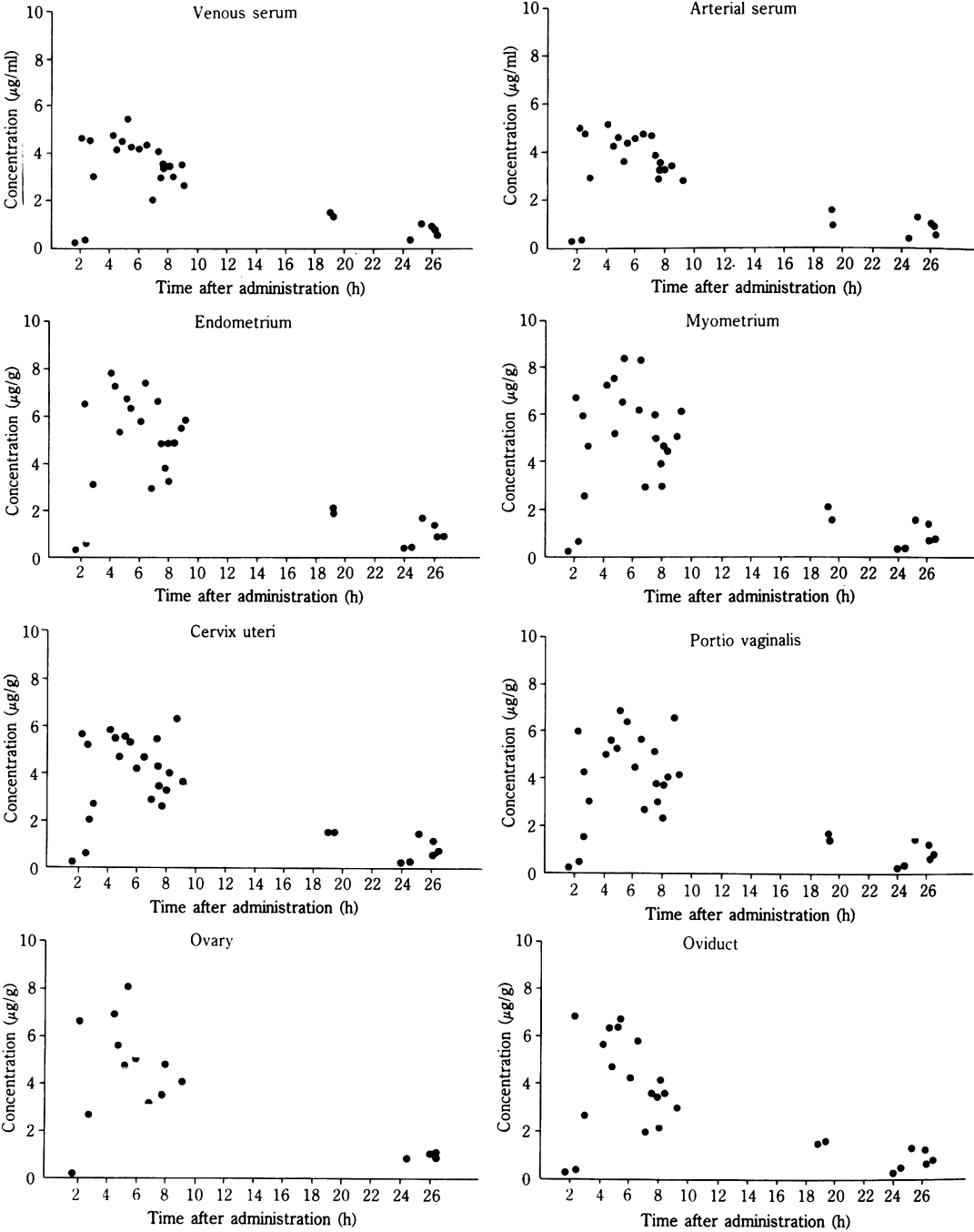


Fig. 2. Tissue and serum concentrations of fleroxacin (300 mg $\times$ 1).

められていない。組織移行性も良好である。

本剤はこれらの特徴から、各科領域の感染症に対し有用な抗菌剤となることが期待される。

これらの諸点について、平成元年12月、第37回日本化学療法学会西日本支部総会新薬シンポジウムにおいて、基礎的、臨床的共同研究の成果が報告検討され、その有用性が評価された。われわれは、このシンポジウムの一環として本剤の産婦人科における基礎的検討成績を報告した。

近年の婦人科的感染症からは、グラム陽性、陰性菌、嫌気性菌等、多くの菌種が検出されており、しかも複数菌であることが多くなっているが、本剤は、広域のスペクトルと、強力な抗菌力を有するので、婦人科的感染症に対し、細菌学的適応を有し、効果は期待できるものと考えられる。

抗菌力についてのわれわれの成績はシンポジウムの成績とはほぼ一致し、婦人科的感染症で検出頻度の高い諸菌種に対するMIC₉₀は0.10～0.78 $\mu\text{g/ml}$ が多く、この成績から細菌学的効果は相当期待できるものと考えられる。

吸収について、シンポジウムでの集計成績では、吸収は良好で、投与後1.2～2.0時間で血中濃度はピークに達し、dose responseが認められ、半減期は約10時間と、同系薬剤中最も長かった。また、種々の体液、組織への移行も良好であることが報じられた。

子宮、付属器等の骨盤内性器組織移行についての我々

の研究結果からは、良好な組織移行性が認められ、C_{max}は、200mg投与で3.92 $\mu\text{g/g}$ 、300mgで6.14 $\mu\text{g/g}$ と、用量依存性が認められ、半減期は約9時間であった。これは本剤のMIC₉₀値と照合してみても、臨床的に、1回200～300mg投与、1日1回で、臨床効果を期待できることを示しており、シンポジウムの成績とよく一致しているといえることができる。

この成績は臨床効果にも反映するものと考えられ、シンポジウムの集計成績に示されている。今後、これらの成績を基に臨床的検討を行いたいと考える。

Ⅳ. む す び

新しいピリドンカルボン酸系抗菌剤fleroxacinについて産婦人科領域で基礎的検討を行い、以下の結果を得た。

臨床分離菌に対しては、グラム陽性菌、陰性菌に対し、優れた抗菌活性を示した。そのMIC₉₀は、0.10～6.25 $\mu\text{g/ml}$ に分布した。

200mg経口投与後の血清中濃度は1時間目に4.38 $\mu\text{g/ml}$ のピーク値が認められ、12時間値は0.50 $\mu\text{g/ml}$ であり、300mg投与では、ピーク値4.92±0.38 $\mu\text{g/ml}$ 、12時間値1.97 $\mu\text{g/ml}$ ±0.25であった。

尿中排泄率は、12時間内33.7～59.1%であった。

性器組織内には1回200mg投与でC_{max} 3.92 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期8.7時間、300mg投与でC_{max} 6.14 $\mu\text{g/ml}$ 、半減期9.0時間が認められ、主な感染起因菌のMICをカバーする濃度が得られた。

Table 5. Pharmacokinetic parameters

		T _{max} (h)	C _{max} ($\mu\text{g/ml}$ or g)	AUC _{0→∞} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ or g)	T _{1/2} (h)
200 mg	venous serum	5.0	3.47	44.7	8.2
	arterial serum	5.0	3.92	44.6	7.5
	endometrium	7.0	3.78	59.4	9.2
	myometrium	7.0	4.63	59.1	8.5
	cervix uteri	11.0	3.12	53.2	9.3
	portio vaginalis	7.0	4.14	52.6	8.0
	ovary	7.0	5.06	63.5	8.6
	oviduct	3.0	3.25	49.7	10.3
	mean ± SD	6.5±2.3	3.92±0.67	53.4±6.9	8.7±0.9
300 mg	venous serum	4.0	4.73	67.9	9.1
	arterial serum	4.0	5.10	67.8	9.5
	endometrium	4.0	7.80	102	8.8
	myometrium	4.0	7.28	101	8.5
	cervix uteri	4.0	5.86	86.3	9.1
	portio vaginalis	5.0	5.88	87.6	8.7
	ovary	6.0	6.57	84.6	8.6
	oviduct	5.0	5.87	76.3	9.3
	mean ± SD	4.5±0.8	6.14±1.04	84.2±13.2	9.0±0.4

文 献

- 1) HIRAI K, AOYAMA H, HOSAKA M, OOMORI Y, NIWATA Y, SUZUE S and IRIKURA T : *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of AM-833, a new quinolone derivative. Antimicrob Agents Chemother 29 : 1059~1066, 1986
- 2) NAKASHIMA M, KANAMARU M, UEMATSU T, TAKIGUCHI A, MIZUNO A, ITAYA T, KAWAHARA F, OOIE T, SAITO S, UCHIDA H and MASUZAWA K : Clinical pharmacokinetics and tolerance of fleroxacin in healthy male volunteers. J Antimicrob Chemother 22 (S-D) : 133~144, 1988
- 3) 谷村 弘, 副島林造 : 第37回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム。AM-833 (Fleroxacin), 和歌山, 1989

TISSUE PENETRATION AND ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF FLEROXACIN
IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

NANKUN CHO

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, Fujigaoka Hospital,
1-28-1 Kamiikedai, Ota-ku, Tokyo 145, Japan

KANGO FUKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, International Goodwill Hospital

KATSUAKI KUNII

Kunii Hospital

We investigated fleroxacin, a newly developed synthetic pyridonecarboxylic acid antibacterial agent, for its antibacterial activity, absorption, excretion and tissue penetration, and obtained the following results.

1. Antibacterial activity: the MICs of fleroxacin against 247 strains of 14 species of clinical isolates from obstetric and gynecologic infections were examined and compared with those of norfloxacin, ofloxacin, enoxacin, ciprofloxacin and cefaclor. The MIC₉₀ of fleroxacin against Gram-positive bacteria was 0.39–3.13 $\mu\text{g/ml}$ and against Gram-negative rods 0.05–6.25 $\mu\text{g/ml}$.

2. Absorption and excretion: the serum concentration of the drug reached a peak level of 4.38 $\mu\text{g/ml}$ at 1 h after administration of 200 mg, 0.5 $\mu\text{g/ml}$ at 12 h, and 4.92 ± 0.38 $\mu\text{g/ml}$ after administration of 300 mg. The excretion rate within 12 h was 33.7–59.1%.

3. Tissue penetration: tissue penetration of the drug into the intrapelvic genital organs was good. The maximum tissue level (C_{max}) was 3.92 $\mu\text{g/g}$ after administration of 200 mg and 6.14 $\mu\text{g/g}$ after administration of 300 mg, and the half-life was 8.7–9.0 h.

Our results suggest that fleroxacin is effective in treating gynecological infections.