

Fleroxacin (FLRX) の基礎的、臨床的検討

前崎繁文・山田 洋・安岡 彰・笹山一夫
古賀宏延・河野 茂・廣田正毅・原 耕平
松田淳一・林智恵子・菅原和行・賀来満夫
岩本雅典・渡辺講一・堤 恒雄
長崎大学医学部第二内科学教室*

ニューキノロン系抗菌剤fleroxacin (FLRX) について基礎的、臨床的検討を行い、次の結果を得た。

1. 抗菌力：標準菌株30株および臨床分離株16菌種567株について、本剤とnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX) およびpipemidic acid (PPA) のMICを測定し比較検討した。その結果、臨床分離株16菌種におけるMIC₉₀の比較において本剤はPPAよりも3管から7管優れた抗菌力を示した。NFLX, ENX, OFLXと比較した成績では菌種間で多少のばらつきはあるがほぼ同等の抗菌活性がみられた。またCPFXと比較した成績では16菌種すべてにおいて1管から4管程度劣っていた。

2. 体内濃度：慢性気道感染症患者4例に本剤を経口投与した時の血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。その結果、150mg投与例では血中濃度は2時間後にピークとなり2.53 $\mu\text{g/ml}$ に達し、喀痰中濃度は6時間後に6.12 $\mu\text{g/ml}$ に達した。200mg投与例では血中濃度は2~4時間後にピークに達し、2.06~3.39 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。喀痰中濃度は5~6時間後に最高3.70~4.13 $\mu\text{g/ml}$ の濃度に達した。300mg投与では血中濃度は2時間後に7.74 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し、喀痰中濃度は3時間後に8.24 $\mu\text{g/ml}$ に達した。また本剤およびOFLX 200mg投与におけるcross-overの検討では、OFLXの最高血中濃度は2.10 $\mu\text{g/ml}$ 、最高喀痰中濃度は2.73 $\mu\text{g/ml}$ であったのに対し、本剤投与例ではそれぞれ3.39 $\mu\text{g/ml}$ および4.13 $\mu\text{g/ml}$ と、ともに高値を示した。

3. 臨床的検討：呼吸器感染症21例に対し本剤を投与し臨床効果および副作用について検討した。21例中、著効3例、有効13例、やや有効0例、無効3例、判定不能2例で、有効率は84.2%であった。副作用としては幻聴1例、めまい1例、熱感1例が認められた。検査値ではBUNの一過性上昇が1例に認められた。

Key words : Fleroxacin, 抗菌力, 喀痰移行, 呼吸器感染症

Fleroxacin (FLRX) は杏林製薬 (株) 中央研究所で開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤でキノロンカルボン酸を基本骨格として、1位の側鎖および6位、8位にそれぞれフッ素を導入している。本剤は経口投与したとき最高血中濃度は用量依存的に上昇し、血中半減期は約10時間と同系統薬剤と比較して最も長く、各組織への移行も良好で72時間までに尿中に72.0~77.3%が排泄される。またグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを有し、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) およびゲンタマイシン (GM) 耐性緑膿菌に対しても強い抗菌力を示す。

今回私達は基礎的検討として本剤の抗菌力を *in vitro* で測定するとともに慢性気道感染症患者を対象に本剤を投与し、血中および喀痰中濃度を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。また臨床的検討として呼吸

器感染症21例に本剤を投与し、その臨床効果ならびに副作用について検討を加えたので報告する。なお、本試験に先立ち、患者または保護者に本試験の説明を行い、口頭で同意を得た。

I. 基礎的検討

1. 抗菌力

1) 実験方法

長崎大学医学部附属病院検査部細菌室保存の標準菌株30株と、当検査部において各種の臨床材料から最近分離されたグラム陽性球菌198株 (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 35株, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 37株, *Streptococcus pyogenes* 34株, *Streptococcus agalactiae* 30株, *Streptococcus pneumoniae* 29株, *Enterococcus faecalis* 33株), およびグラム陰性桿菌369株 (*Escherichia coli* 34株, *Klebsiella*

* 〒852 長崎市坂本町7-1

pneumoniae 35株, *Proteus mirabilis* 34株, *Proteus vulgaris* 35株, *Morganella morganii* 33株, *Citrobacter freundii* 30株, *Enterobacter aerogenes* 35株, *Pseudomonas aeruginosa* 32株, *Acinetobacter anitratum* 35株, *Haemophilus influenzae* 33株, *Branhamella catarrhalis* 33株)の計567株を用いて, FLRXの最小発育阻止濃度(MIC)を測定し, 本剤と近縁の合成抗菌剤である norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin(CPFX), pipemidic acid (PPA) のそれと比較した。MICの測定は MIC 2000(ダイナテック社)を用いたマイクロブイヨン希釈法を採用し, 接種菌量は10⁵cfu/mlとなるように調製した。本法と化学療法学会規定の寒天平板希釈法によるMIC値の相関性については, すでに第30回日本化学療法学会総会において報告したが, 本法の成績は寒天平板法の10⁵cfu/ml接種時のものと合わせて良好な相関性が認め

られている。

2) 実験成績

教室保存の標準菌株30株に対する本剤のMICは極めて低く (Table 1), *Staphylococcus*属に対しては0.2~0.78 μ g/mlでその発育を阻止し, NFLX, ENXおよびPPAよりも優れた抗菌活性を示した。*Micrococcus*属に対しては25 μ g/mlとOFLX, CPMXよりも抗菌活性は劣っていた。

グラム陰性桿菌に対しては極めて高い抗菌活性がみられ, *Serratia*属や*Enterobacter*属を除いたほとんどの株の発育を0.1 μ g/ml以下で阻止した。また*Pseudomonas*属に対してもそのMICは0.39~3.13 μ g/mlであり, 比較検討の対照となった5薬剤に比し同等あるいはそれ以上の優れた抗菌活性を示した。

臨床材料分離株16菌種567株に対する本剤および他5

Table 1. Antibacterial spectrum of fleroxacin and other quinolones
inoculum size: 10⁵ cfu/ml

Organism	MIC (μ g/ml)					
	fleroxacin	norfloxacin	ofloxacin	enoxacin	ciprofloxacin	pipemidic acid
<i>Staphylococcus aureus</i> SMITH	0.2	0.2	0.2	0.39	0.1	0.78
<i>Staphylococcus aureus</i> TERASHIMA	0.78	1.56	0.78	1.56	0.39	50
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0.78	1.56	0.39	1.56	0.39	50
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	0.78	0.78	0.39	0.78	0.78	25
<i>Micrococcus luteus</i> PCI 1001	25	25	3.13	25	3.13	>50
<i>Micrococcus luteus</i> ATCC 9341	25	25	3.13	12.5	3.13	>50
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.39	0.39	0.78	0.39	0.1	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.1	0.05	0.1	0.1	$\leq$ 0.025	0.78
<i>Escherichia coli</i> BHN	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.78
<i>Escherichia coli</i> Kp	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	1.56
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	0.2	$\leq$ 0.05	1.56
<i>Shigella dysenteriae</i> EW 3	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.78
<i>Shigella flexneri</i> 2a EW 10	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	1.56
<i>Shigella flexneri</i> 3a EW 14	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	1.56
<i>Shigella boydii</i> EW 29	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.78
<i>Shigella sonnei</i> EW35	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.78
<i>Salmonella typhi</i> H 901	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	3.13
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	0.1	0.1	0.1	0.2	$\leq$ 0.05	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DENKEN	0.1	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 13883	0.2	0.2	0.2	0.39	$\leq$ 0.05	6.25
<i>Enterobacter cloacae</i> ATCC 23355	1.56	0.2	0.39	0.39	$\leq$ 0.05	6.25
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 8100	0.39	0.78	0.39	0.39	0.1	3.13
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 21100-1	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	1.56
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 13315	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	3.13
<i>Aeromonas liquefaciens</i> Y-62	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> KOBAYASHI	3.13	0.78	1.56	1.56	0.39	25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	0.39	0.39	0.39	0.39	0.1	3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.78	1.56	1.56	1.56	0.39	25
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	0.1	0.1	$\leq$ 0.05	0.1	$\leq$ 0.05	1.56

薬剤の抗菌活性の成績をMIC域およびMIC₅₀, MIC₉₀値でTable 2に示した。グラム陽性球菌では, MSSA 35株に対するMIC域は0.2~0.78 $\mu\text{g/ml}$ で, MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値はOFLX, CPFXより若干劣ったが, NFLX, ENXおよびPPAよりも優れていた。MRSA 37株に対するMIC域は0.39~3.13 $\mu\text{g/ml}$ であり, MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値も同様にOFLX, CPFXより劣るがNFLX, ENXおよびPPAよりも優れていた。*Streptococcus* spp. に関しては, *S. pyogenes*のMIC域は1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。同様に*S. agalactiae*ではそれぞれ3.13~12.5 $\mu\text{g/ml}$ と6.25 $\mu\text{g/ml}$, また*S. pneumoniae*では3.13~25 $\mu\text{g/ml}$ と12.5 $\mu\text{g/ml}$ であった。これらの値はCPFXよりも4管ほど, OFLXよりも2管から3管劣っていたが, NFLX, ENXと比較するとほぼ同等の成績であり, PPAに対しては明らかに優れていた。*E. faecalis*についてはMIC域が1.56~6.25 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は6.25 $\mu\text{g/ml}$ とOFLX, CPFXよりも劣ったが, NFLX, ENXおよびPPAよりも優れていた。グラム陰性桿菌では, *E. coli*に対してMIC域が ≤ 0.05 ~0.39 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀が0.2 $\mu\text{g/ml}$ と他の薬剤と同等の値を示した。*K. pneumoniae*においてはMIC域が ≤ 0.05 ~1.56 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は0.78 $\mu\text{g/ml}$ でありOFLXと同等の抗菌活性を示した。*P. mirabilis*と*P. vulgaris*に対するMIC域はそれぞれ0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$ と ≤ 0.05 ~50 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀はそれぞれ0.2 $\mu\text{g/ml}$ と25 $\mu\text{g/ml}$ であった。これはCPFXよりは劣るものの, 他の4薬剤に比べると同等かやや優れた成績であった。*M. morgani*および*C. freundii*に対するMIC域はそれぞれ ≤ 0.05 ~0.39 $\mu\text{g/ml}$ と ≤ 0.05 ~25 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀はそれぞれ0.1 $\mu\text{g/ml}$ と6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。両菌種に対する本剤の抗菌活性はCPFXよりもやや劣ったが, PPAよりも優れ, その他の3剤とはほぼ同等の成績であった。*E. aerogenes*に対する抗菌活性はMIC域で ≤ 0.05 ~0.78 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は0.39 $\mu\text{g/ml}$ であり, PPAよりも優れていたが, 他の4薬剤と比し1管から4管ほど劣っていた。*P. aeruginosa*に対する抗菌活性はやや弱く, MIC域では0.1~50 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり, PPAよりも優れていたがOFLXとはほぼ同等, NFLX, ENXよりも1管, CPFXよりも4管劣っていた。*A. anitratum*に対してはMIC域が0.1~3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀は1.56 $\mu\text{g/ml}$ と, 他の薬剤と比較して同等かそれ以上の成績であった。*H. influenzae*と*B. catarrhalis*に対する抗菌活性はともに優れており, MIC域はそれぞれ ≤ 0.025 ~0.05 $\mu\text{g/ml}$ と0.2~3.13 $\mu\text{g/ml}$, MIC₉₀はそれぞれ0.05 $\mu\text{g/ml}$ と0.39 $\mu\text{g/ml}$ であった。いずれの菌種に対してもOFLXとCPFXよりはやや劣るものの他の3薬剤よりは優れた成績であった。

2. 血中および喀痰中濃度

1) 試験方法

a) FLRX単回投与例

びまん性汎細気管支炎患者1例(58歳, 男性)に対して本剤150 mgを経口投与した。また気管支拡張症患者1例(72歳, 女性)に対して本剤300 mgを経口投与した。

b) FLRXおよびOFLX単回投与例(Cross-over)

びまん性汎細気管支炎患者1例(52歳, 男性)および慢性気管支炎患者1例(49歳, 男性)に対し本剤200 mgを経口投与し, 3日間休薬し, 同一患者にOFLX 200 mgを投与した。

c) FLRX連続投与例

肺気腫患者1例(64歳, 男性)に対し, 本剤200 mgを1日2回14日間経口投与した。

以上a), b), c)各々の症例に対し, 投与後1, 2, 4, 6および8時間目に採血を行った。同時に喀痰については投与前および投与後1時間毎に全喀痰を蓄痰させ, 8時間まで採取した。連続投与例については毎日投与2時間後の採血および採痰を行った。測定方法は高速液体クロマトグラフィーを用いた。

2) 試験成績

単回投与の成績をTable 3に示した。150 mg単回投与例においては血中濃度は投与2時間後に2.53 $\mu\text{g/ml}$ のピークに達し, 8時間後においても2.29 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。また喀痰中濃度は投与6時間後に6.12 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示した。300mg単回投与例では, 血中濃度は投与2時間後に7.74 $\mu\text{g/ml}$ に達し, 8時間後においても4.94 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した。喀痰中濃度は投与5時間後に8.32 $\mu\text{g/ml}$ のピークを示し, 8時間後でも4.55 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を示した(Fig. 1, 2)。Cross-overの成績はTable 3に示すごとく, 2例ともFLRXの血中および喀痰中濃度のピークはともにOFLXのそれより高値を示した。

連続投与例の成績は, Fig. 3に示すように喀痰中濃度は投与後徐々に増加し, 最高7.79 $\mu\text{g/ml}$ に達し, また血中濃度も同様に増加し5.95 $\mu\text{g/ml}$ に達した。いずれの投与例においても喀痰中濃度は血中濃度の増加とともに上昇し, その最高値は血中濃度を上回り, 良好な喀痰移行が認められた。

II. 臨床的検討

1. 対象症例, 投与方法および投与量

長崎大学医学部第二内科およびその関連施設における入院および外来の呼吸器感染症患者21名(男性10名, 女性11名)を対象とした。症例の内訳は急性気管支炎2例, 慢性気管支炎6例, 気管支拡張症5例, びまん性汎細気管支炎1例, 肺炎7例であった。投与方法は1回量100~200mgを1日1~3回経口投与し, 投与期間は2~14日間,

Table 2. Antibacterial activity of fleroxacin and other quinolones

Organism (no. of strains)	MIC (μ g/ml)	fleroxacin	norfloxacin	ofloxacin	enoxacin	ciprofloxacin	pipemidic acid
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (35)	range 50% 90%	0.2–0.78 0.39 0.78	0.39–1.56 0.78 1.56	0.2–0.78 0.39 0.39	0.39–1.56 0.78 1.56	0.1–0.78 0.39 0.39	6.25–50 25 50
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (37)	range 50% 90%	0.39–3.13 0.39 0.78	0.78–12.5 0.78 1.56	0.39–1.56 0.39 0.39	0.78–12.5 0.78 1.56	0.2–3.13 0.2 0.39	25–>50 25 50
<i>Streptococcus pyogenes</i> (34)	range 50% 90%	1.56–6.25 3.13 6.25	0.78–3.13 1.56 3.13	0.78–1.56 1.56 1.56	1.56–12.5 3.13 6.25	0.2–0.78 0.39 0.78	>50 >50 >50
<i>Streptococcus agalactiae</i> (30)	range 50% 90%	3.13–12.5 6.25 6.25	1.56–12.5 6.25 6.25	0.78–3.13 1.56 3.13	6.25–25 12.5 25	0.39–1.56 0.78 0.78	>50 >50 >50
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (29)	range 50% 90%	3.13–25 6.25 12.5	0.78–50 3.13 6.25	0.78–3.13 1.56 3.13	1.56–25 6.25 12.5	0.2–6.25 0.78 1.56	12.5–>50 >50 >50
<i>Enterococcus faecalis</i> (33)	range 50% 90%	1.56–6.25 6.25 6.25	1.56–12.5 6.25 12.5	0.78–6.25 3.13 3.13	3.13–12.5 6.25 12.5	0.39–3.13 1.56 1.56	>50 >50 >50
<i>Escherichia coli</i> (34)	range 50% 90%	$\leq$ 0.05–0.39 0.1 0.2	$\leq$ 0.05–0.2 $\leq$ 0.05 0.1	$\leq$ 0.05–0.2 $\leq$ 0.05 0.1	$\leq$ 0.05–0.78 0.1 0.2	$\leq$ 0.05 $\leq$ 0.05 $\leq$ 0.05	0.78–6.25 1.56 1.56
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (35)	range 50% 90%	$\leq$ 0.05–1.56 0.1 0.78	$\leq$ 0.05–3.13 0.1 0.78	$\leq$ 0.05–1.56 0.1 0.78	0.1–3.13 0.2 0.78	$\leq$ 0.05–0.39 $\leq$ 0.05 0.2	0.78–50 1.56 6.25
<i>Proteus mirabilis</i> (34)	range 50% 90%	0.1–0.2 0.1 0.2	$\leq$ 0.05–0.39 $\leq$ 0.05 0.2	$\leq$ 0.05–0.2 0.1 0.2	0.2–0.39 0.2 0.39	$\leq$ 0.05–0.1 $\leq$ 0.05 $\leq$ 0.05	1.56–6.25 3.13 3.13
<i>Proteus vulgaris</i> (35)	range 50% 90%	$\leq$ 0.05–50 0.1 25	$\leq$ 0.05–100 $\leq$ 0.05 50	$\leq$ 0.05–50 0.1 25	0.1–100 0.2 50	$\leq$ 0.05–25 $\leq$ 0.05 12.5	1.56–>100 1.56 >100
<i>Morganella morganii</i> (33)	range 50% 90%	$\leq$ 0.05–0.39 $\leq$ 0.05 0.1	$\leq$ 0.05–0.2 $\leq$ 0.05 $\leq$ 0.05	$\leq$ 0.05–0.39 $\leq$ 0.05 0.1	0.1–0.78 0.1 0.2	$\leq$ 0.05–0.1 $\leq$ 0.05 $\leq$ 0.05	0.78–6.25 1.56 1.56
<i>Citrobacter freundii</i> (30)	range 50% 90%	$\leq$ 0.05–25 0.1 6.25	$\leq$ 0.05–25 0.1 3.13	$\leq$ 0.05–25 0.1 3.13	0.1–50 0.1 6.25	$\leq$ 0.05–6.25 $\leq$ 0.05 0.78	0.78–>100 1.56 50
<i>Enterobacter aerogenes</i> (35)	range 50% 90%	$\leq$ 0.05–0.78 0.2 0.39	$\leq$ 0.05–0.39 0.1 0.1	$\leq$ 0.05–0.78 0.2 0.2	0.1–0.78 0.2 0.2	$\leq$ 0.05 $\leq$ 0.05 $\leq$ 0.05	0.39–6.25 1.56 3.13
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (32)	range 50% 90%	0.1–50 1.56 12.5	0.1–12.5 0.78 6.25	$\leq$ 0.05–25 0.78 12.5	0.1–25 0.78 6.25	$\leq$ 0.05–6.25 0.2 0.78	1.56–>100 12.5 100
<i>Acinetobacter anitratum</i> (35)	range 50% 90%	0.1–3.13 0.39 1.56	0.78–50 1.56 12.5	0.1–1.56 0.2 1.56	0.39–12.5 1.56 6.25	$\leq$ 0.05–3.13 0.1 0.78	12.5–>100 25 >100
<i>Haemophilus influenzae</i> (33)	range 50% 90%	$\leq$ 0.025–0.05 0.05 0.05	$\leq$ 0.025–0.05 0.05 0.05	$\leq$ 0.025–0.05 $\leq$ 0.025 $\leq$ 0.025	0.1–0.2 0.1 0.1	$\leq$ 0.025 $\leq$ 0.025 $\leq$ 0.025	1.56–6.25 3.13 3.13
<i>Branhamella catarrhalis</i> (33)	range 50% 90%	0.2–3.13 0.39 0.39	0.2–12.5 0.39 0.78	0.05–0.78 0.1 0.2	0.2–12.5 0.39 0.39	$\leq$ 0.025–0.78 0.05 0.1	6.25–>50 12.5 12.5

Table 3. Concentrations of fleroxacin in serum or sputum

Sex Age (y)	Drug (mg)	Sample	Time								Diagnosis
			1	2	3	4	5	6	7	8 (h)	
M 49	FLRX (200 mg)	serum	0.06	0.74		3.39		2.85		2.58 (µg/ml)	chronic bronchitis
		sputum	<0.01	0.07	0.86	1.53	4.13	3.86	2.90	2.05	
	OFLX (200 mg)	serum	1.48	2.10		1.69		1.25		0.98	
		sputum	0.18	1.36	2.73	2.14	2.38	1.73	1.07	0.93	
M 52	FLRX (200 mg)	serum	1.42	2.06		1.95		1.84		1.58	diffuse panbronchiolitis
		sputum	0.77	2.20		1.74		3.70		1.27	
	OFLX (200 mg)	serum	0.04	0.69		1.18		0.96		0.76	
		sputum	0.02	0.39		1.28		1.30		0.98	
M 58	FLRX (150 mg)	serum	1.05	2.53		2.27		2.25		2.29	diffuse panbronchiolitis
		sputum	<0.01	2.54	3.51	3.77	5.46	6.12	2.90	2.15	
F 72	FLRX (300 mg)	serum	4.26	7.74		6.78		5.77		4.94	bronchiectasis
		sputum	1.02	3.48	8.24	7.49	8.32	7.11	5.14	4.55	

FLRX, fleroxacin; OFLX, ofloxacin; NT, not tested.

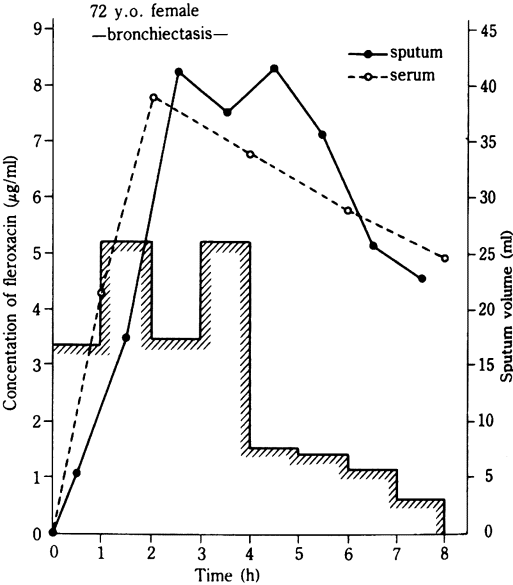
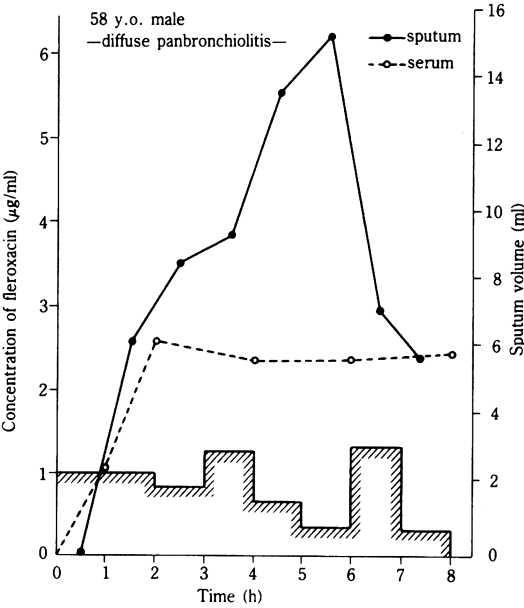


Fig. 1. Concentration of fleroxacin in serum and sputum (150 mg × 1).

Fig. 2. Concentration of fleroxacin in serum and sputum (300 mg × 1).

総投与量は0.8～8.4gであった。

2. 効果判定基準

臨床効果の判定は、本剤投与前後の自覚症状、胸部X線所見、喀痰内細菌検査、白血球数、CRP、血沈、体温などの検査所見を参考にして総合的に著効(++)、有効(+), やや有効(+), 無効(-)の4段階にて判定した。

3. 臨床成績

21例の総合的な臨床成績をTable 4に示した。全例軽症ないし中等症の呼吸器感染症例であるが、そのうち気管支拡張症の1例(症例3)は副作用発現により投与中止となり、また肺炎の1例(症例14)は炎症反応が不明瞭なため判定不能とした。したがって21例中、著効3例、有効13例、やや有効0例、無効3例、判定不能2例となり、効果判定可能であった19例中有効以上は16例で、その有効率は84.2%であった。疾患別有効率を見てみると、肺炎は7例中判定不能1例を除いて6例中全例が有効以上で、症例数は少ないが、有効率100%であった。慢性気管支炎では6例中有効以上は4例(66.7%), 気管支拡張症では5例中判定不能1例を除いて有効以上は3例(75%)といずれも良好な有効率であった。びまん性汎細気管支炎1例は有効、急性気管支炎2例は著効および有効であった。慢性気管支炎症例において無効例が2例(症例7、

症例17)みられたが症例7は*S. pneumoniae*が、症例17は*P. aeruginosa*がそれぞれ関与した急性増悪例で、いずれの症例においても本剤の投与後も炎症所見、胸部X線所見ともに改善がみられず無効とした。また、気管支拡張症における無効例1例(症例2)は起炎菌は同定されなかったが炎症所見、胸部X線所見ともに改善がみられなかったため無効とした。細菌学的除菌効果については、起炎菌を判定できた12例のうち、*H. influenzae*が最も多く6例から分離されたが、投与後の菌検査を行わなかった1例を除き、これらは全例(100%)除菌された。*S. aureus*は2例より分離され、いずれも除菌された。*S. pneumoniae*が検出された3例および*P. aeruginosa*の1例はいずれも本剤投与後も菌が存続した。なお、本剤投与後に新しく出現した菌種としては*S. pneumoniae* 2株が認められた。

投与量および投与方法による有効率の検討では、まず200mg投与群において、100mg 1日2回投与例では2例中全例有効以上(有効率100%), 200mg 1日1回投与例では4例中3例が有効以上(有効率75%)であった。また、300mg投与群(150mg 1日2回投与)では2例中全例が有効以上(有効率100%), 400mg投与群(200mg 1日2回投与)では10例中8例が有効以上(有効率80%), 600mg投

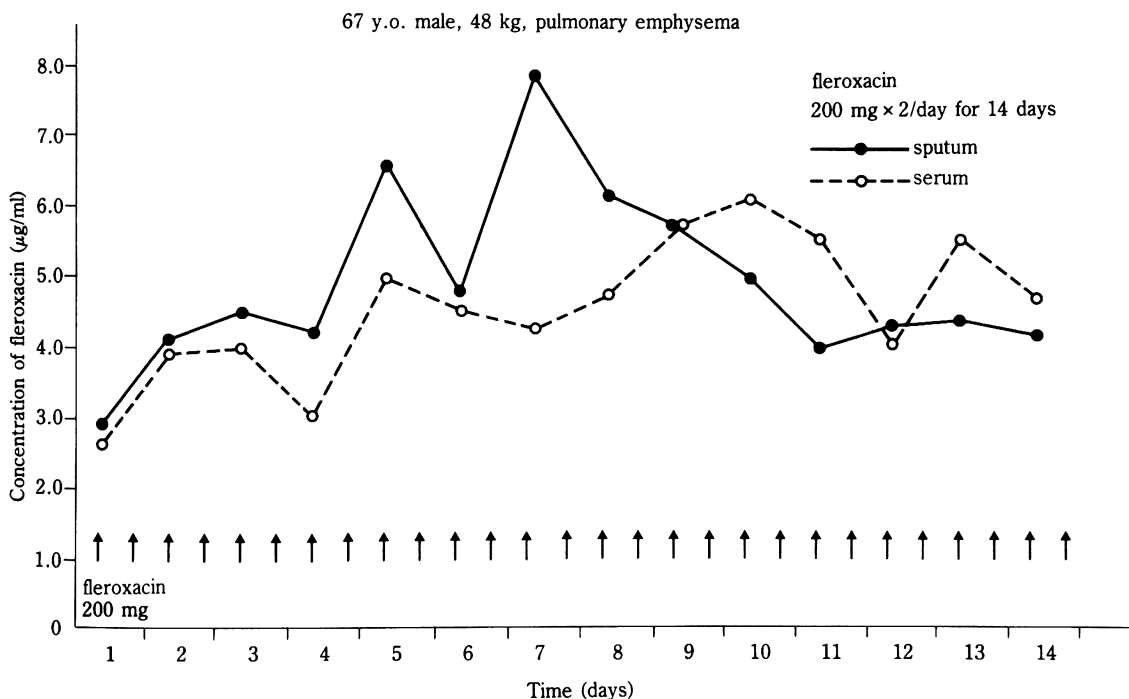


Fig. 3. Serum and sputum concentration of fleroxacin during multiple oral administration.

Table 4. Clinical and bacteriological effect of fleroxacin treatment

No.	Age (y), Sex, B.W. (kg)	Clinical diagnosis	Dose (days) total	Isolated organism	B.T., WBC, CRP, ESR	Chest X-P	Effect*	Side-effects remarks
1	29, F, 55	bronchiectasis (chronic sinusitis)	200 mg × 2 (13) 5.0 g	<i>H. influenzae</i> (3×10^8) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (6×10^6)	36.7 9200 6(+) 88 ↓ 36.2 8700 2(+) 37	not examined	(++)	(-)
2	28, M, 65	bronchiectasis (chronic sinusitis)	200 mg × 2 (7) 2.6 g	normal flora ↓ normal flora	36.2 7500 2(+) 31 ↓ 36.7 8900 2(+) 40	not changed	(-)	(-)
3	70, F, 41	bronchiectasis (rheumatoid arthritis)	200 mg × 2 (2) 0.8 g	<i>H. influenzae</i> (2×10^6) ↓ not examined	36.4 8000 1(+) 27 ↓ ↓	not examined	NE	auditory hallucinations anorexia
4	67, M, 48	bronchiectasis (pulmonary emphysema)	200 mg × 2 (13) 5.2 g	not examined ↓ normal flora	38.0 4700 (-) 13 ↓ 36.6 5000 (+) 33	not changed	(++)	heat sensation
5	65, F,	diffuse panbronchiolitis	200 mg × 2 (14) 5.4 g	not examined ↓ normal flora	38.1 12900 6(+) 70 ↓ 36.9 6900 2(+) 26	not examined	(++)	(-)
6	77, M, 48	acute bronchitis (old pulmonary tuberculosis)	200 mg × 1 (14) 2.8 g	<i>H. influenzae</i> (##) <i>S. pneumoniae</i> (##) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)	37.7 7300 6(+) 105 ↓ 36.5 4100 (-)	not changed	(++)	(-)
7	75, M, 56	chronic bronchitis (pulmonary emphysema)	200 mg × 2 (3) 1.0 g	<i>S. pneumoniae</i> (2×10^8) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (3×10^7)	38.7 6200 6(+) 105 ↓ 37.8 6600 6(+) 105	not examined	(-)	(-)
8	65, F, 48	chronic bronchitis (hypertension)	200 mg × 2 (7) 2.8 g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ normal flora	37.8 9200 5(+) 25 ↓ 36.6 3500 (-) 18	not examined	(##)	(-)
9	65, M, 56	chronic bronchitis (pneumoconiosis)	200 mg × 2 (7) 2.8 g	<i>H. influenzae</i> (##) ↓ normal flora	7200 1(+) 120 ↓ 7100 (-) 98	not examined	(++)	(-)
10	39, M, 58.5	pneumonia (diffuse panbronchiolitis)	200 mg × 3 (14) 8.4 g	<i>S. pneumoniae</i> (4×10^5) ↓ <i>S. pneumoniae</i> (3×10^4)	37.2 10600 6(+) 118 ↓ 36.6 6500 1(+) 40	remarkably improved	(++)	(-)
11	71, M, 45	pneumonia (good syndrome?) thymoma	200 mg × 2 (7) 2.8 g	normal flora ↓ normal flora	37.1 5600 3(+) 45 ↓ 36.1 5600 (±) 15	remarkably improved	(++)	(-)
12	61, F, 43	pneumonia	200 mg × 2 (14) 5.6 g		13200 1(+) 28 ↓ 11000 (-)	remarkably improved	(++)	(-)
13	73, F, 34.8	pneumonia (facial spasm)	200 mg × 2 (11) 4.4 g	<i>H. influenzae</i> (4×10^8) ↓ normal flora	36.8 3900 3(+) 105 ↓ 36.8 3200 (-) 80	slightly improved	(++)	(-)
14	20, F	pneumonia	200 mg × 2 (7) 2.6 g		4600 (-) 28 ↓ 5000 (-) 24	slightly improved	NE	(-)
15	85, F	acute bronchitis (diabetes mellitus)	200 mg × 1 (14) 2.8 g	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	36.8 8100 4(+) 105 ↓ 36.7 6500 (±) 65	not examined	(##)	(-)
16	70, M	chronic bronchitis (old pulmonary tuberculosis)	100 mg × 2 (14) 2.8 g	normal flora ↓ normal flora	37.1 6900 2(+) 105 ↓ 36.7 8700 1(+) 32	improved	(++)	(-)
17	84, F, 36	chronic bronchitis (renal dysfunction)	200 mg × 1 (7) 1.4 g	<i>P. aeruginosa</i> (##) ↓ <i>P. aeruginosa</i> (##)	37.4 9700 3(+) 50 ↓ 37.2 17600 6(+) 98	not changed	(-)	(-)
18	57, F, 61	chronic bronchitis	100 mg × 2 (7) 1.4 g	normal flora ↓ normal flora	36.0 13200 >6(+) 76 ↓ 36.4 7900 (-) 30	not examined	(++)	(-)
19	62, F	bronchiectasis (old pulmonary tuberculosis) pulmonary dysfunction	200 mg × 1 (7) 1.4 g	normal flora ↓ <i>S. pneumoniae</i> (++)	38.6 11800 6(+) 106 ↓ 36.5 9800 1(+) 43	not examined	(++)	dizziness
20	77, M, 62	pneumonia (angina pectoris)	150 mg × 2 (14) 4.2 g	<i>S. aureus</i> (++) ↓ normal flora	37.2 12000 2(+) 50 ↓ 36.5 9700 (+) 37	improved	(++)	BUN ↑
21	74, M	pneumonia (pneumoconiosis) tuberculosis	150 mg × 2 (14) 4.2 g	normal flora ↓ normal flora	37.3 10200 6(+) 105 ↓ 36.6 7200 (-)	improved	(##)	(-)

* (##) excellent, (++) good, (+) fair, (-) poor, NE: not evaluated.

と群(200mg 1日3回投与)は1例のみであるが有効(有効率100%)であった。

Ⅲ. 副作用

Table 4の右端のカラムに各症例の自覚的な副作用を示した。症例3は本剤投与後幻聴(2日目)、食欲不振(3日目)が出現し投与中止された。投与中止後3日目には症状は改善した。本剤による中枢神経系に対する副作用と考えられた。症例4は本剤投与後2日目に上半身に熱感を自覚したが本剤の投与は2週間続けられ、自覚症状は投与5日目には改善した。症例19は本剤投与後3日目にめまいを自覚し、その後も本剤投与中症状が存続したため、3日目に投与が中止された。投与中止後翌日より症状は改善し本剤との関連が示唆された。本剤投与前後の臨床検査値の変動は、症例17においてBUNの一過性上昇を認めたのみで、これも本剤との関係は明らかではなかった。

Ⅳ. 考察

Fleroxacinは杏林製薬(株)中央研究所で開発されたニューキノロン系の合成抗菌剤で、本剤は経口投与にて最高血中濃度が用量依存的に上昇し、血中半減期も約10時間と同系薬剤と比較して最も長く、良好な組織移行性を示す。また本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで幅広い抗菌スペクトルを有し、MRSAおよびGM耐性緑膿菌に対しても強い抗菌力を示すと報告されている¹⁾。

本剤の抗菌活性に関して、教室保存標準菌株と臨床分離株を対象として、*in vitro*でのMICを検討した。その結果、本剤は全ての菌種に対して極めて優れた抗菌活性がみられ、比較対照となった近縁の経口抗菌剤であるPPAよりは3管から7管程度優れた成績であった。またNFLX、OFLX、ENXとの比較では、菌種による差はみられるもののほぼ同等の抗菌活性を示した^{2,3)}。とくにグラム陰性桿菌に対する本剤の抗菌力は優れており、*H. influenzae*に対してはMIC域が $\leq 0.025 \sim 0.05 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀が $\leq 0.05 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌活性を示した。また*P. aeruginosa*に対してはMIC域は $0.1 \sim 50 \mu\text{g/ml}$ 、MIC₉₀は $12.5 \mu\text{g/ml}$ で、これはCPFXより4管劣り、NFLX、ENXより1管劣っていたがOFLXとはほぼ同等の成績であった^{3,4)}。また、MRSAに対する抗菌力はMIC域でみると $0.39 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ であり、MIC₉₀では $0.78 \mu\text{g/ml}$ と優れた抗菌力を示しCPFX、OFLXより1管劣るもののENX、NFLXよりも1管優れておりPPAと比較すれば6管優れた成績であった。

慢性気道感染症患者における本剤投与後の血中および喀痰中濃度の測定により、本剤はOFLXと比較して優れた血中および喀痰中濃度を示し、しかも投与後8時間の時点でも高い血中濃度($1.58 \sim 4.94 \mu\text{g/ml}$)を維持していることが示された。また喀痰中濃度は全例で血中濃度を上回り、優れた肺内あるいは喀痰内移行が示唆された。

臨床的に本剤を投与した21例はいずれも呼吸器感染症例で、臨床効果判定可能な19例中16例が有効以上でその有効率は84.2%と高率であった。細菌学的効果では*H. influenzae*と*S. aureus*の除菌率が100%と優れた成績であったのに対し、*S. pneumoniae*と*P. aeruginosa*に対しては、そのMICからも予想されるように除菌効果は認められなかった。総合的には今回の検討となった呼吸器感染症患者から分離された菌に対して、比較的良好な除菌効果を認めた。

副作用としては中枢神経系の異常が2例(幻聴1例、めまい1例)、熱感が1例に見られ、検査値の異常としてはBUNの一過性上昇が1例見られたが、いずれも重篤な症状をきたしたものはなかった。

以上述べたごとく、fleroxacinはグラム陽性菌およびグラム陰性菌まで幅広い菌種に対して、きわめて優れた抗菌活性を有する薬剤であり、組織移行性も良好で、安全性も高く、呼吸器感染症の分野において非常に有用性の高い優れた経口剤であると思われる。

文 献

- 1) 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
- 2) 山口恵三: ミクロブイヨン希釈法(MIC2000)による細菌感受性試験。Chemotherapy 30: 1515~1516, 1982
- 3) 重野芳輝, 斉藤 厚, 原 耕平, 他(2施設): AM-715に関する基礎的、臨床的研究。Chemotherapy 29(S-4): 359~369, 1981
- 4) 渡辺謙一, 斉藤 厚, 原 耕平, 他(関連施設): AT-2266に関する基礎的研究ならびに呼吸器感染症に対する臨床的検討。Chemotherapy 32(S-3): 590~601, 1984
- 5) 山口恵三, 斉藤 厚, 原 耕平, 他(4施設): DL-8280の基礎的研究と呼吸器感染症における臨床的評価。Chemotherapy 32(S-1): 487~508, 1984

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON FLEROXACIN (FLRX)

SHIGEFUMI MAESAKI, HIROSHI YAMADA, AKIRA YASUOKA, KAZUO SASAYAMA, HIRONOBU KOGA,

SHIGERU KOHNO, MASAKI HIROTA and KOHEI HARA

The Second Department of Internal Medicine

Nagasaki University School of Medicine

7-1 Sakamoto-machi, Nagasaki 852, Japan

JUN-ICHI MATSUDA, CHIEKO HAYASHI, KAZUYUKI SUGAWARA and MITSUO KAKU

Department of Clinical Laboratory

Nagasaki University Hospital

MASANORI IWAMOTO, KOU-ICHI WATANABE and TUNEO TUTUMI

Co-studied Hospital of The Second Department of Internal Medicine

Nagasaki University School of Medicine

We carried out basic and clinical studies on fleroxacin (FLRX), a new antimicrobial agent, with the following results.

1. Antibacterial activity: the *in vitro* activity of fleroxacin was determined against 30 standard strains and 567 clinical isolates of 16 different species by a microbroth dilution method and compared with those of norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), enoxacin (ENX), ciprofloxacin (CPFX), and piperidic acid (PPA).

Fleroxacin showed excellent activity against Gram-positive cocci and Gram-negative bacilli of standard strains. Furthermore, it was 8 to 512 times more effective than PPA and almost the same as NFLX, ENX, OFLX, but 2 to 16 times less effective than CPFX.

2. Serum and sputum levels in chronic respiratory infections: four patients with chronic respiratory infection were given various doses of fleroxacin (150–300 mg) orally, and its concentrations in serum and sputum were measured by HPLC. Peak levels of fleroxacin in serum (2.06–7.74 $\mu\text{g/ml}$) were higher than those of OFLX, and high concentrations were observed even 8 h after administration (1.58–4.94 $\mu\text{g/ml}$). Furthermore, since the sputum levels were higher than serum levels in all patients, fleroxacin seems to transfer easily into lung tissue and sputum. Our results suggest that fleroxacin should be useful in patients with acute and chronic respiratory infection.

3. Clinical effects and adverse reactions: twenty-one patients with respiratory infection were tested with fleroxacin. The overall efficacy rate was 84.2% (excellent 3, good 13, fair 0, poor 3, unevaluable 2). As side effects, auditory hallucinations, dizziness and a heat sensation were observed in one patient each. Transient slight elevation of BUN was observed in one patient.