

## 皮膚科領域におけるFleroxacinの基礎的および臨床的検討

高浜英人・大隅正義・奥野哲朗・高橋 久

帝京大学医学部皮膚科学教室\*

ニューキノロン系抗菌剤であるfleroxacinを皮膚感染症患者に投与し、有効性、安全性を検討すると同時に血清中濃度と皮膚組織への移行について検討した。

1) 臨床効果の検討：対象症例は男性16名、女性10名の計26例で、年齢は15～83歳、平均42.8歳であった。投与方法は1回100～200mg(最高400mg/日)を1日1～3回経口投与した。投与期間は2～28日、総投与量は200～7500mgであった。その結果、毛嚢炎(毛包炎)7例、瘡3例、蜂窩織炎(蜂巣炎)1例、瘰癧1例、皮下膿瘍1例、化膿性汗腺炎1例、感染性粉瘤1例、集簇性瘰癧2例、二次感染9例に投与し、著効7例、有効14例、やや有効2例、無効3例であり、著効率26.9%、有効率80.8%であった。副作用と臨床検査値異常は、全例に認められなかった。

細菌学的効果は陰性化15例、減少2例、不変1例、不明3例であり、陰性化率は83.3%であった。なお、病巣分離菌の内訳は、*Staphylococcus aureus* 7株、coagulase negative staphylococci(CNS)7株など計25株であった。

2) 皮膚組織移行の検討：本剤の血清中と皮膚濃度を測定した9例の結果では200または300mg単回投与3～6時間後においては皮膚/血清比は1.86～0.55、平均1.24で本剤の皮膚移行の良さを示した。

**Key words** : Fleroxacin, 皮膚科領域感染症, 皮膚組織内濃度, 臨床試験

皮膚細菌感染症の多くは予後が生命を脅かす程重篤な症例が少なく、多くは外来投与による治療が行われている為に経口ペニシリン、セフェム、テトラサイクリン、マクロライドなどの系統の薬剤の経口剤が主に用いられてきたが、近年methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)の出現と増加により、*Staphylococcus aureus*を主な起炎菌とする皮膚科領域において、従来汎用された経口セフェム剤を主な治療薬としてきた治療法は、大きな変換を迫られるに至った。時を同じくして出現したニューキノロン系薬剤は、methicillin cephem resistant *Staphylococcus aureus* (MCRSA)にも有効な経口抗菌剤として、本領域において将来を大きく囑望されて、次々と新製品の開発が行なわれつつある。

杏林製薬が開発されたノルフロキサシンはその嚆矢をなすものとして国内及び海外で高い評価を得ており、ニューキノロン時代の先駆となった。今回、血中動態等を改善したfleroxacinの開発をみたので、これを臨床的に使用して、その効果および副作用を確かめると同時に、血清、皮膚濃度の測定を行ったのでここに報告する。

### 1. 対象と方法

#### 1. 臨床的検討

1) 対象：昭和62年4月より昭和63年11月までに、帝京大学皮膚科を受診し患者から治験の同意が得られた

浅在性皮膚感染症患者26例に対して、fleroxacinを投与した。

対象症例は男性16例、女性10例の計26例で、年齢分布は15～83歳で、平均42.8歳であった。

2) 疾患別症例数：Ⅰ群、毛嚢炎7例。Ⅱ群、瘡3例。Ⅳ群、蜂窩織炎1例、瘰癧1例。Ⅴ群、皮下膿瘍1例、化膿性汗腺炎1例、感染性粉瘤1例、集簇性瘰癧2例。Ⅵ群、二次感染9例であった。

3) 投与薬剤、用法、用量、投与期間：治験薬fleroxacinは1錠100mg、150mg含有の製剤で、食後1回100～200mg、1日1～3回と臨床症状の程度により主治医の判断で投与量を決定した。1回投与量及び投回数100mg2回投与10例、100mg1回投与5例、200mg1回投与4例、150mg2回投与3例、100mg3回投与、200mg2回投与各2例であった。1日最高投与量は400mg、投与期間は2～28日、総投与量は200～7500mgであった。

4) 併用薬剤：他の化学療法剤、抗炎症剤および解熱剤の併用は一切行わず、局所投与には白色ワセリンの外用のみを行った。

5) 細菌学的検査：原則として本剤投与開始前、終了後に罹患部位からの細菌の分離、同定を行った。検体は滅菌綿棒を用いて膿汁を穿刺もしくは塗抹により採取後、速やかにケンキポーターに入れ、東京総合臨床検査

\* 〒173 東京都板橋区加賀2-11-1

センター研究部(責任者:出口浩一)に送付した。菌の分離, 同定およびfleroxacinのMICの測定は日本化学療法学会標準法に準じ, 接種菌量 $10^6$ cfu/mlで行った。

6) 効果の判定:対象疾患を次の6群に分け, 臨床効果判定には, 全身状態及び局所の症状に基づいてポイントシステムによって, 著効(excellent), 有効(good), やや有効(fair), 無効(poor), の4段階で行った。

第Ⅰ群:毛嚢炎(毛包炎), 膿疱性痤瘡

第Ⅱ群:癬, 癬腫症, 癬

第Ⅲ群:伝染性膿痂疹

第Ⅳ群:蜂窩織炎(蜂巣炎), 丹毒, 表在性リンパ管(節)炎, 化膿性爪囲炎, 癰疽

第Ⅴ群:皮下膿瘍, 化膿性汗腺炎, 感染性粉瘤, 集簇性痤瘡

第Ⅵ群:外傷, 熱傷, 手術創などの表在性二次感染, 感染性褥瘡

効果判定はそれぞれの自然経過を考慮にいれ, 原則として来院毎にケースカードに記入して症状を評価し, 自・他覚所見の改善度を指標とし, 主治医の経験に基づく主観的判断をも参考として判定を行った。細菌学的効果は起炎菌と推定される分離菌の消長により消失または陰性化, 減少または一部消失, 不変, 菌交代の4段階で判定した。なお, 症状が治癒した場合には細菌学的にも消失と判定した。

7) 概括安全度:治療開始日および薬剤投与終了時に臨床検査を実施し, また, 治療開始後の副作用の有無およびその種類, 程度の観察を行った。

## 2. 組織内濃度

他の皮膚疾患で病変部の切除術を必要とした患者について, 治験の同意が得られた場合にfleroxacin 200mgまたは300mgを単回経口投与して, 投薬前および3~6時間後に皮膚切除, 採血し血清分離を行った。そして得られた検体中の薬剤濃度は杏林製薬(株)開発技術センターで高速液体クロマトグラフィー法によって測定<sup>1)</sup>した。

## Ⅱ. 結 果

### 1. 臨床的検討

#### 1) 臨床効果

対象治験症例26例の内訳と一覧をTable 1に示す。また, その臨床効果のまとめをTable 2に示す。第Ⅰ群は有効率71.4%であり, 第Ⅱ群, 第Ⅳ群は共に症例数は少なかったが有効率100%であった。第Ⅴ群の有効率は80.0%, 第Ⅵ群は9例で有効率は77.8%であった。これら全体を総合すると, 著効7例, 有効14例, やや有効2例, 無効3例であり, 有効以上は21例, 有効率は80.8%であった。

#### 2) 細菌学的効果

対象治験症例より分離された細菌学的効果の一覧をTable 3に示す。対象治験症例26例中より起炎菌が分離同定された症例は21例であった。細菌学的効果は消失15例, 減少2例, 不変1例であり, 菌消失率は83.3%であった。

#### 3) 副作用及び臨床検査値異常

対象治験症例26例中, 本剤投与による副作用と臨床検査値異常と認められるものは出現しなかった。

## 2. 皮膚組織内濃度

皮膚疾患患者9例(男性3例, 女性6例)においてfleroxacin 200mgを7例に, 300mgを2例に経口投与し, 3~6時間後の皮膚および血清中濃度をTable 4に示す。200mg投与群の皮膚/血清濃度比は3~4時間まででは平均1.33(n=7)で, 比較的一定していた。なお, 全検体(n=9)の皮膚/血清濃度比のmean±SDは $1.24 \pm 0.38$ で皮膚への良好な移行を示した。

なお本剤の薬動学的的位置付を他のニューキノロンと比較してTable 5に示す。

## Ⅲ. 考 察

皮膚化膿性疾患の患者の多くは外来的に治療されるので, 主として経口剤が投与されてきた。ことに経口ペニシリンは皮膚科領域においては比較的副作用の発生率も高く, 且つ症状も重篤なものが多いために近來は経口セフェムがその治療の主体をなしていた。しかし,  $\beta$ -ラクタマーゼ産生菌の多発と, いわゆるMRSAの多発は, *S. aureus*を主要起炎菌とする皮膚化膿性疾患において, もはや対策の講じようを失った感があった。ニューキノロン系抗菌剤はこれとほぼ時を同じくして出現した薬剤であるが, 非ステロイド系消炎鎮痛剤との併用禁忌, 小児への投与不能, アルミニウム系制酸剤との併用の不可などいくつかの使用上の困難を伴うほか, 本剤の血中濃度が充分に上昇しない憾みがあったが, 今回開発されたfleroxacinは親水性の改善<sup>2)</sup>などの腸管からの吸収の高率化, 血中, 皮膚組織中への移行の改善, ノルフロキサシンに較べて人血清アルブミンとの結合性の低下<sup>3)</sup>, 薬効力学的パラメーターの改善<sup>3,4)</sup>などによる血中濃度の飛躍的向上が薬剤投与量の減量を許し各種副作用の軽減を期待しうようになった。

今回の臨床試験においても1日100~400mgで治癒率80.8%, 除菌率83.3%の好結果を得ている。一方, 皮膚組織への移行の良さは皮膚対血清濃度比が多くの場合1.3程度の値が期待し得て, 皮膚化膿性疾患にとっては非常に好都合な薬剤と言える。

ニューキノロン系薬剤開発当初は耐性菌の生じない薬剤として多くの期待を持たれたが, 現在では未だ原因は十分に解明されていないが, 耐性菌の出現は他の抗菌剤

Table 1-1. Clinical efficacy of fleroxacin in dermatological diseases

Case no.	Age (y) Sex	Group	Diagnosis	Administration (mg × time) day	Isolated organism	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side-effects
1	68 M	I	folliculitis	100 × 2 16	—	fair	unknown	—
2	83 M	I	folliculitis	100 × 1 8	—	excellent	unknown	—
3	32 M	I	folliculitis	150 × 2 8	<i>E. aerogenes</i>	good	eradicated	—
4	28 M	I	folliculitis	150 × 2 17	CNS	good	eradicated	—
5	22 F	I	folliculitis	100 × 2 28	<i>K. oxytoca</i>	excellent	eradicated	—
6	25 F	I	folliculitis	100 × 2 15	CNS	excellent	eradicated	—
7	54 F	I	folliculitis	200 × 1 7	<i>S. aureus</i>	poor	decreased	—
8	67 M	II	furuncle	100 × 3 25	<i>S. aureus</i>	good	eradicated	—
9	29 M	II	furuncle	200 × 1 4	CNS	good	eradicated	—
10	26 F	II	furuncle	100 × 2 4	<i>S. aureus</i>	good	decreased	—
11	47 M	IV	felon	100 × 3 4	CNS	good	eradicated	—
12	37 M	IV	phlegmon	200 × 2 10	<i>S. pyogenes</i>	good	unknown	—
13	28 M	V	abscess	100 × 2 16	<i>S. aureus</i>	good	eradicated	—
14	26 F	V	suppurative hidradenitis	100 × 1 8	—	excellent	unknown	—
15	60 M	V	infectious atheroma	200 × 2 6	CNS	good	eradicated	—
16	22 F	V	cystic acne	100 × 2 4	CNS	good	eradicated	—
				100 × 1 10				

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 1-2. Clinical efficacy of fleroxacin in dermatological diseases

Case no.	Age (y) · Sex	Group	Diagnosis	Administration (mg × time) day	Isolated organism	Clinical efficacy	Bacteriological effect	Side-effects
17	71 · M	V	cystic acne	100 × 2 8	CNS	poor	unchanged	—
18	49 · M	VI	secondary infection	100 × 2 22	—	fair	unknown	—
19	41 · M	VI	secondary infection	100 × 1 15	CNS <i>P. acnes</i>	good	unknown	—
20	61 · M	VI	secondary infection	100 × 1 11	<i>S. anginosus</i> <i>E. coli</i>	good	eradicated	—
21	59 · M	VI	secondary infection	150 × 2 13	CNS <i>P. acnes</i>	excellent	eradicated	—
22	74 · F	VI	secondary infection	100 × 2 22	<i>S. aureus</i>	good	eradicated	—
23	41 · F	VI	secondary infection	200 × 1 15	—	good	unknown	—
24	15 · F	VI	secondary infection	100 × 1 2	<i>S. aureus</i>	excellent	eradicated	—
25	20 · M	VI	secondary infection	200 × 1 7	<i>S. aureus</i>	excellent	eradicated	—
26	27 · F	VI	secondary infection	100 × 2 15	<i>E. cloacae</i> <i>P. aeruginosa</i>	poor	unknown	—

CNS: coagulase-negative staphylococci

Table 2. Clinical efficacy of fleroxacin

Group	Diagnosis	Clinical efficacy				Total	Efficacy rate (%)
		excellent	good	fair	poor		
I	folliculitis	3	2	1	1	7	71.4
II	furuncle		3			3	100
IV	felon, phlegmon		2			2	100
V	abscess, suppurative hidradenitis, infectious atheroma, cystic acne	1	3		1	5	80.0
VI	secondary infection	3	4	1	1	9	77.8
Total		7	14	2	3	26	80.8

Table 3. Bacterial effect of fleroxacin

Organism		Bacterial effect				Total
		eliminated	decreased	unchanged	unknown	
Single	<i>S. aureus</i>	5	2			7
	coagulase-negative staphylococci	6		1		7
	<i>S. pyogenes</i>				1	1
	<i>E. aerogenes</i>	1				1
	<i>K. oxytoca</i>	1				1
Mixed	(coagulase-negative staphylococci	1			1	2
	<i>P. acnes</i>					
	( <i>S. anginosus</i>	1				1
	<i>E. coli</i>					
	( <i>E. cloacae</i>				1	1
	<i>P. aeruginosa</i>					
Total		15 (83.3%)	2 (11.1%)	1 (5.6%)	3	21

Table 4. Serum and skin concentrations of fleroxacin after oral administration of 200 or 300 mg

Case no.	Dose (mg)	Time after administration (h)	Concentration		Ratio skin/serum
			serum ( $\mu\text{g/ml}$ )	skin ( $\mu\text{g/g}$ )	
1	200	3.0	1.02	1.17	1.15
2	200	3.0	1.50	2.20	1.47
3	200	3.5	1.94	2.72	1.40
4	200	3.5	3.78	4.74	1.25
5	200	4.0	3.02	3.64	1.21
6	200	4.0	2.59	2.21	0.85
7	200	4.0	0.98	1.39	1.42
8	300	3.0	3.87 (4 h)	7.18	1.86
9	300	6.0	3.64	2.00	0.55
Mean $\pm$ SD					1.24 $\pm$ 0.38

Table 5. Pharmacodynamic parameters (single dose of 200 mg)

	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )
Fleroxacin	1.9	2.46	10.0	34.0
Ofloxacin	1.10	3.23	5.08	23.8
Enoxacin	0.80	2.26	8.89	11.4
Norfloxacin	1.20	1.45	2.91	6.73

AUC: area under the curve

同様免れないものようである<sup>5)</sup>。細菌，ことに*S. aureus*のかかる耐性発現は抗菌剤の選択に迷うものであるので，今後共一層の新薬剤の開発が望まれるところであるが，現在の段階においては，外来的に投与する薬剤としては最も期待の持てる薬剤であると考えられる。

#### 文 献

- 1) HISAO KUSAJIMA, ISUYOSHI OJOE, FUMIO KAWAHARA and HIROSHI UCHIDA: High-performance liquid chromatographic determination of 6,8-difluoro-1-(2-fluoroethyl)-1,4-dihydro-7-(4-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-3-quinolinecarboxylic acid and its metabolites in laboratory animals. *J Chromatogr* 381:137~148, 1986
- 2) 松本純一: ニューキノロンの構造と薬理, 合成, 構造活性, 診断と治療 74:1316~1321, 1986
- 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
- 4) 嶋田甚五郎: 臨床に際して知っておくべき事柄, キノロン系薬剤の使い方(嶋田甚五郎編), P. 25, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1989
- 5) 井上松久: キノロン系薬剤の作用機序, キノロン系薬剤の使い方(嶋田甚五郎編), P.50~68, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1989

## BASIC AND CLINICAL INVESTIGATION OF FLEROXACIN IN DERMATOLOGY

HIDETO TAKAHAMA, MASAYOSHI OOSUMI, TETSURO OKUNO and HISASHI TAKAHASHI

Department of Dermatology, School of Medicine, Teikyo University,

2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

A new quinolone antimicrobial agent, fleroxacin, was administered to 26 patients with skin infections, and its efficacy and safety as well as blood concentrations and skin transport were examined.

1) Examination of clinical effects: the subjects were 26 patients, 16 males and 10 females, whose average age was 42.8 years. The drug was given orally at 100–200 mg 1–3 times a day for 2–28 days, the total dose ranging from 200–7500 mg. An overall efficacy rate of 80.8% was obtained, and neither side effects nor abnormal changes in laboratory data were noted. As to bacteriological effects, the elimination rate was 83.3%.

2) Examination of skin transport: skin concentration of fleroxacin in relation to that of serum was examined, and the skin/serum ratio in 9 patients given a single dose of 200–300 mg was 1.86–0.55 (average 1.24).

We consider, based on our results, fleroxacin to be an useful agent against skin infections, especially for its protracted concentration in serum.