

Temafloxacinの基礎的、臨床的検討

澤江義郎・岡田 薫・下野信行・高木宏治・三角博康・仁保喜之
九州大学医学部第一内科学教室，医療技術短期大学部*

新しく開発されたピリドンカルボン酸系抗菌薬temafloxacin(TMFX)について基礎的、臨床的検討を行った。①九州大学第一内科入院患者由来の臨床分離株12菌種242株に対するTMFXの最小発育阻止濃度(MIC)をciprofloxacin(CPFX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX)を対照薬として測定した。TMFXの抗菌活性は，グラム陽性球菌および*Acinetobacter calcoaceticus*ではCPFXとほぼ同等で，他剤より優り，グラム陰性桿菌については，CPFXに劣るもののOFLXとほぼ同等で，ENXより優った。しかし，*Proteus* spp.では対照薬より劣っていた。②健康成人男子5例についてTMFXの吸収，排泄に及ぼすcimetidineの影響について検討した。Cimetidine併用時にTMFXの最高血中濃度到達時間(Tmax)の遅延並びに12時間累積尿中排泄率の低下が認められたが，その他の薬動学的係数および尿中排泄係数には差を認めなかった。③肺炎6例，肺炎と膀胱炎の合併症例1例，急性気管支炎8例，急性気管支炎と感染した褥瘡の合併症例1例，慢性気管支炎4例，肺梗塞の2次感染1例，咽喉頭炎3例，咽頭炎と膀胱炎の合併症例1例，膀胱炎6例，細菌性赤痢1例および頸部リンパ節炎1例の計33例に，TMFX 1回150～300mgを1日2または3回，2～37日間経口投与した。その臨床効果は著効9例，有効22例，やや有効2例，無効3例で，その有効率は86%であった。呼吸器感染症の起炎菌16株については，*Staphylococcus aureus*および*Pseudomonas aeruginosa*各1株以外の14株が，尿路感染症の起炎菌9株では，*P. aeruginosa* 1株以外の8株が除菌された。副作用としては発熱・悪寒・頭痛，嘔吐・上腹部痛，全身倦怠感が各1例にみられ，臨床検査値異常としては，GOT，GPTの上昇が1例にみられた。

Key words : temafloxacin (TMFX), 抗菌活性, cimetidineとの相互作用, 臨床評価

Temafloxacin(TMFX)は，キノロン環の1位に2，4-ジフロフェニル基，6位にフッ素原子，7位に3-メチルピペラジン基を有する，新しく開発された経口用ピリドンカルボン酸系抗菌薬である。

TMFXはグラム陽性菌，グラム陰性菌および嫌気性菌などに対して幅広い抗菌スペクトルを示し，従来のキノロン系薬の弱点であった肺炎球菌，マイコプラズマ，クラミジア，抗酸菌などに対しても強い抗菌活性を有している^{1,2)}。一方，経口投与により高い血中濃度が得られ，しかも血中濃度半減期が比較的長く，組織移行性も従来のキノロン系薬と同様に良好であると報告されている³⁾。また，キノロン系薬の副作用で問題となる中枢性作用に関しても，動物実験では軽微である³⁾。そこで抗菌力，体内動態並びに安全性の面から，その臨床的有用性が期待される。

われわれはTMFXの臨床分離株に対する抗菌活性を測定するとともに，TMFXの吸収・排泄についてcimetidine併用時の薬物動態的検討を行った。さらに

内科領域の各種感染症に対するTMFXの有用性を検討したので報告する。

I. 材料および方法

1. 臨床分離株に対する抗菌力測定

九州大学第一内科入院患者由来の各種臨床分離株から，主として昭和63年8月から平成2年2月までの間に分離された*Staphylococcus aureus* 29株，*Enterococcus faecalis* 23株，*Escherichia coli* 28株，*Citrobacter freundii* 27株，*Klebsiella pneumoniae* 28株，*Enterobacter cloacae* 17株，*Enterobacter aerogenes* 12株，*Serratia marcescens* 7株，*Proteus vulgaris* 16株，*Proteus mirabilis* 13株，*Pseudomonas aeruginosa* 27株，*Acinetobacter calcoaceticus* 15株について，日本化学療法学会標準法に準じてTMFXの最小発育阻止濃度(MIC)を測定し，同時に測定したciprofloxacin(CPFX), ofloxacin(OFLX), enoxacin(ENX)のMICと比較検討した。なお，測定用培地としてMueller-Hinton寒天培地(BBL)を用い，接種菌液は感受性ブイヨン培地(栄研)で一夜増菌培養した

*〒812 福岡市東区馬出3-1-1

ものを滅菌生理食塩液で100倍に希釈して用いた。

2. TMFX単独およびcimetidine併用時の薬物動態

年齢が23～44歳(平均33.8歳)、体重が58～70kg(平均62.6kg)の健康成人男子5名について、TMFXの吸収・排泄に及ぼすcimetidineの影響を検討した。TMFX単独投与時は、朝食30分後にTMFX 300mgを経口投与し、投与前、投与0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12時間後に採血し、凝固したのち血清を分離した。同時に投与前、投与2, 4, 6, 8, 10, 12時間後に全尿を排泄させ、その尿量を測定するとともに、その一部を採取した。これらの血清および尿はTMFX濃度測定時まで-20℃に保存した。一方、cimetidine併用投与時は、朝食前30分にcimetidine 200mgを経口投与し、その後はTMFX単独投与時と同様の服薬、採血および採尿を行った。なお、5名をTMFX単独投与先行組とcimetidine併用先行組の2グループに分けcross over法にて実施し、各試験の間に3週間の休薬期間をおいた。血中および尿中のTMFX濃度の測定は、田辺製薬生物研究所においてHPLC法およびBioassay法にて行った。

薬動学的パラメータの算出は以下の通りとした。最高血清中濃度(C_{max})およびその到達時間(T_{max})は実測値の最大値を用いた。消失半減期(T_{1/2})は減少域の血清中濃度の対数値を直線回帰して消失速度(K_e)を求め、それを下記①式にて求めた。血清中濃度・時間曲線下面積(AUC)は実測された時間までは台形法で求め、それ以降の無限時間外挿値(AUC_∞)は②式に基づき算出した。尿中排泄成績における消失半減期は1時間当たりの尿中排泄速度(mg/h)を採尿時間の中間点に片対数プロットし、その勾配より求めた。無限時間総尿中排泄量(E_∞)の推定値はAUC_∞の場合と同様に消失半減期で外挿して求め、腎クリアランス(C_{1r})は③式より求めた。血清中濃度および尿中排泄成績より算出した各パラメータに関し、対t検定によりTMFX単独投与時とcimetidine併用時の差を推計学的に検討した。

$$T_{1/2} = 0.693 / K_e \cdots \cdots \textcircled{1}$$

$$AUC_{\infty} = AUC_t + C_t / K_e \cdots \cdots \textcircled{2}$$

$$C_{1r} = E_{\infty} / AUC_{\infty} \cdots \cdots \textcircled{3}$$

AUC_t: 測定時間(t)までのAUC

C_t: 最終測定点の血清中濃度

3. 臨床的有用性の検討

平成2年1月から平成3年3月までに九州大学第一内科を受診した外来および入院患者のうちで、本試験へ参加の同意が得られた肺炎6例、肺炎と膀胱炎の合併症例1例、急性気管支炎8例、急性気管支炎と感染した褥瘡の合併症例1例、慢性気管支炎4例、肺梗塞の2

次感染1例、咽喉頭炎3例、咽頭炎と膀胱炎の合併症例1例、膀胱炎6例、細菌性赤痢1例および頸部リンパ節炎1例の計33例にTMFXを経口投与し、その臨床効果および安全性を検討した。

TMFXの投与量は1回150～300mgを1日2または3回食後に内服させた。投与期間は原則として3～14日間としたが、37日間まで延長した症例もあった。また、他の抗菌薬の併用はしないこととした。

臨床効果は、自覚症状の推移、起炎菌の動向および臨床検査値の推移などにより判定した。その基準は原則として、自覚症状の改善とともに起炎菌の消失、検査成績の正常化がみられたものを「有効」とし、特に1週間以内に有効であったものを「著効」とした。自覚症状の改善がみられても検査成績の改善が不十分のもの、および自覚症状の改善が十分でないものを「やや有効」、さらに自覚症状の改善や検査成績の正常化がみられなかったものを「無効」とした。

細菌学的効果は起炎菌の消長を「菌消失」、「菌減少」、「菌不変」、「菌交代」の4段階で判定し、起炎菌を明らかにできなかった場合は「不明」とした。なお、投与開始前の喀痰より菌が分離された症例で、投与後に喀痰の喀出がなく菌検索の実施できなかった場合は「菌消失」と判定した。

副作用に関しては、患者の訴えをよく聞き、臨床症状の詳細な観察を行うとともに、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査などを可能な限り定期的に実施し、その成績の推移を観察した。

II. 成 績

1. 臨床分離株に対する抗菌活性

Table 1に臨床分離株に対するTMFX, CPF, OFLXおよびENXのMIC分布範囲, MIC₅₀, MIC₉₀値を示した。

1) グラム陽性球菌

*S. aureus*に対するTMFXのMICはすべて1.56μg/ml以下で、MIC₅₀およびMIC₉₀値はそれぞれ0.20, 0.78μg/mlと比較対照薬より1から3段階優れていた。*E. faecalis*に対してはすべて3.13μg/ml以下で、MIC₅₀が1.56μg/mlであり、CPFより1段階劣ったがOFLXより1段階、ENXより2段階優れていた。

2) グラム陰性桿菌

*E. coli*に対するTMFXのMICはすべて0.39μg/ml以下で、MIC₅₀は0.05μg/ml以下、MIC₉₀が0.10μg/mlと優れた抗菌力で、CPFより1段階劣っていたが、OFLXと同程度、ENXより1段階優れていた。

*E. cloacae*に対してもTMFXのMIC₉₀が0.20μg/mlと優れており、*Klebsiella pneumoniae*, *E. aerogenes*に対

Table 1. Antimicrobial activity of temafloracin, ciprofloxacin, ofloxacin and enoxacin

Organism (No. of strains)	Drugs	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i> (29)	temafloracin	0.10 ~ 1.56	0.20	0.78
	ciprofloxacin	0.20 ~ 1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	0.39 ~ 3.13	0.78	1.56
	enoxacin	0.78 ~ 12.5	1.56	6.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (23)	temafloracin	0.78 ~ 3.13	1.56	3.13
	ciprofloxacin	0.39 ~ 1.56	0.78	1.56
	ofloxacin	1.56 ~ 3.13	3.13	3.13
	enoxacin	3.13 ~ 25	6.25	12.5
<i>Escherichia coli</i> (28)	temafloracin	\leq 0.05 ~ 0.39	\leq 0.05	0.10
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.20	\leq 0.05	\leq 0.05
	ofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.78	0.10	0.10
	enoxacin	0.10 ~ 1.56	0.20	0.20
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (28)	temafloracin	\leq 0.05 ~ 0.78	0.10	0.78
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.78	\leq 0.05	0.39
	ofloxacin	\leq 0.05 ~ 1.56	0.20	0.78
	enoxacin	0.10 ~ 6.25	0.39	3.13
<i>Enterobacter cloacae</i> (17)	temafloracin	\leq 0.05 ~ 0.20	0.10	0.20
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.10	\leq 0.05	\leq 0.05
	ofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	enoxacin	0.10 ~ 0.78	0.20	0.78
<i>Enterobacter aerogenes</i> (12)	temafloracin	\leq 0.05 ~ 12.5	0.10	0.78
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 6.25	\leq 0.05	0.20
	ofloxacin	0.10 ~ 12.5	0.20	1.56
	enoxacin	0.20 ~ 50	0.20	1.56
<i>Serratia marcescens</i> (7)	temafloracin	0.20 ~ 25	0.39	25
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 6.25	0.10	6.25
	ofloxacin	0.10 ~ 12.5	0.20	12.5
	enoxacin	0.10 ~ 50	0.20	50
<i>Proteus vulgaris</i> (16)	temafloracin	0.20 ~ 15.6	0.39	0.78
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.10	\leq 0.05	\leq 0.05
	ofloxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
	enoxacin	0.10 ~ 0.39	0.20	0.39
<i>Proteus mirabilis</i> (13)	temafloracin	0.20 ~ 3.13	0.78	3.13
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.39	\leq 0.05	0.20
	ofloxacin	\leq 0.05 ~ 1.56	0.20	0.78
	enoxacin	0.10 ~ 3.13	0.20	1.56
<i>Citrobacter freundii</i> (27)	temafloracin	\leq 0.05 ~ 12.5	0.39	3.13
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 1.56	0.10	0.39
	ofloxacin	\leq 0.05 ~ 6.25	0.39	1.56
	enoxacin	0.10 ~ 12.5	0.39	6.25
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (27)	temafloracin	0.20 ~ 100 <	0.78	100 <
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 100	0.20	50
	ofloxacin	0.20 ~ 100 <	1.56	100
	enoxacin	0.39 ~ 100 <	1.56	100 <
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> (15)	temafloracin	\leq 0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	ciprofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.39	0.20	0.39
	ofloxacin	\leq 0.05 ~ 0.39	0.39	0.39
	enoxacin	0.10 ~ 3.13	1.56	1.56

してMIC₉₀が0.78 µg/mlで、CPFXより1～2段階劣っていたが、OFLX, ENXより1～2段階優れていた。また、*P. vulgaris*および*P. mirabilis*のMIC₉₀はTMFXがそれぞれ0.78, 3.13 µg/mlであったが、対照薬のいずれよりも1～4段階劣っていた。

*S. marcescens*ではTMFXのMICは0.2～25 µg/ml, *C. freundii*は0.05～12.5 µg/mlと幅広く分布したが、MIC₅₀はいずれも0.78 µg/mlであり、MIC₉₀が3.13, 25 µg/mlで、CPFX, OFLXより1～3段階劣るものの、ENXより優れていた。

ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌の*P. aeruginosa*に対してはMIC₅₀が0.78 µg/mlであったがMIC₉₀は100 µg/ml以上で、CPFXより2段階劣ったが、OFLX, ENXと同等のMICを示した。しかし、*A. calcoaceticus*に対してはすべて0.39 µg/mlで発育が阻止され、MIC₉₀が0.39 µg/mlでCPFXと同等、OFLXより1段階、ENXより2段階優れたMICを示した。

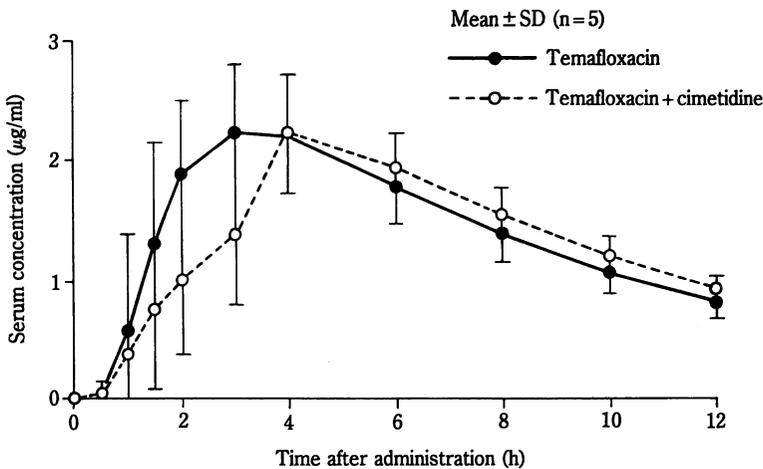
2. TMFX単独およびcimetidine併用時の薬物動態

Fig. 1にTMFX単独投与時およびcimetidine併用投与時のHPLC法により測定された平均TMFX血清中濃度の推移並びに薬動学的係数を、Fig. 2に平均TMFX尿中濃度、累積尿中排泄率並びに尿中排泄係数をFig. 3に血清中濃度と尿中排泄速度との関係を示した。な

お、Bioassay法によってもHPLC法とよく一致した成績が得られた。

平均TMFX血清中濃度推移をみると、TMFX単独投与時のT_{max}およびC_{max}はそれぞれ3.0±1.0hおよび2.45±0.44 µg/mlであり、一方、cimetidine併用時ではそれぞれ4.4±0.9h, 2.29±0.36 µg/mlであった。T_{max}については両投与間に有意差(p<0.05)が認められたが、C_{max}には有意差は認められなかった。T_{1/2}については、TMFX単独投与時が5.62±0.45h, cimetidine併用時では5.75±0.36hと有意差は認められず、またAUCについてもTMFX単独投与時およびcimetidine併用時ではほぼ同様の値を示し、0～∞でそれぞれ23.68±3.26 µg·h/mlおよび23.79±3.38 µg·h/mlと両投与間に有意差は認められなかった。

このときの尿中排泄をみると、12時間累積尿中排泄率は、TMFX単独投与時5.19±4.5%, cimetidine併用時が45.6±2.9%とやや低下して、有意差(p<0.05)が認められたものの、その他の尿中消失半減期、累積尿中排泄率(0～∞)、腎クリアランス(0～12, 0～∞)ともTMFX単独投与時とcimetidine併用投与時ではほぼ同様の値を示し、0～∞での累積尿中排泄率および腎クリアランスは、TMFX単独投与時で76.0±5.3%, 163.3±28.2ml/min., cimetidine併用時で78.0±7.3%,



		T _{max} (h)	C _{max} (µg/ml)	T _{1/2} (h)	AUC ₁₂ (µg·h/ml)	AUC _∞ (µg·h/ml)
Temafloxacin	Mean	3.0	2.45	5.62	17.06	23.68
	±SD	1.0	0.44	0.45	2.31	3.26
Temafloxacin + cimetidine	Mean	4.4*	2.29	5.75	16.19	23.79
	±SD	0.9	0.36	0.36	2.42	3.38

*p<0.05

Fig. 1. Serum concentration of temafloxacin and pharmacokinetic parameters (HPLC).

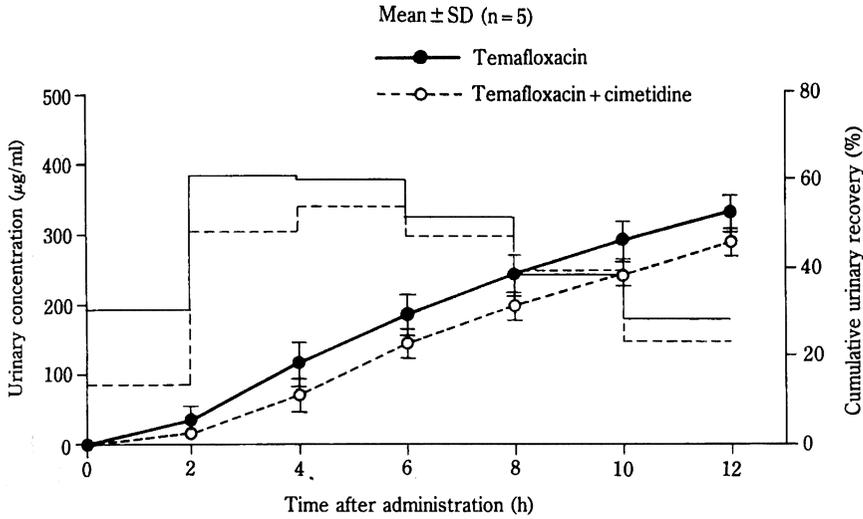
164.9±11.0ml/min.で両投与間に有意差は認められなかった。しかし、初期の尿中排泄速度は併用により低下していた。

3. 臨床効果と副作用

Table 2-1, 2-2にTMFXを使用した33症例の臨床的

背景並びにTMFX投与成績を示した。

臨床効果は、対象33例中に2種の感染症を合併している症例が3例あったため、延べ36例について検討した。症例は19歳から86歳までの男子14名女子19名で、平均年齢は57.9歳であった。また何らかの基礎疾患を



		T _{1/2} (h)	Cumulative urinary recovery (% of dose)		Renal clearance (ml/min)	
			0~12 h	0~∞	0~12 h	0~∞
Temafloxacin	Mean	6.30	51.9	76.0	154.9	163.3
	±SD	0.64	4.5	5.3	28.8	28.2
Temafloxacin + cimetidine	Mean	7.68	45.6*	78.0	143.6	164.9
	±SD	1.73	2.9	7.3	23.8	11.0

*p<0.05

Fig. 2. Urinary concentration, cumulative urinary recovery of temafloxacin and pharmacokinetic parameters (HPLC).

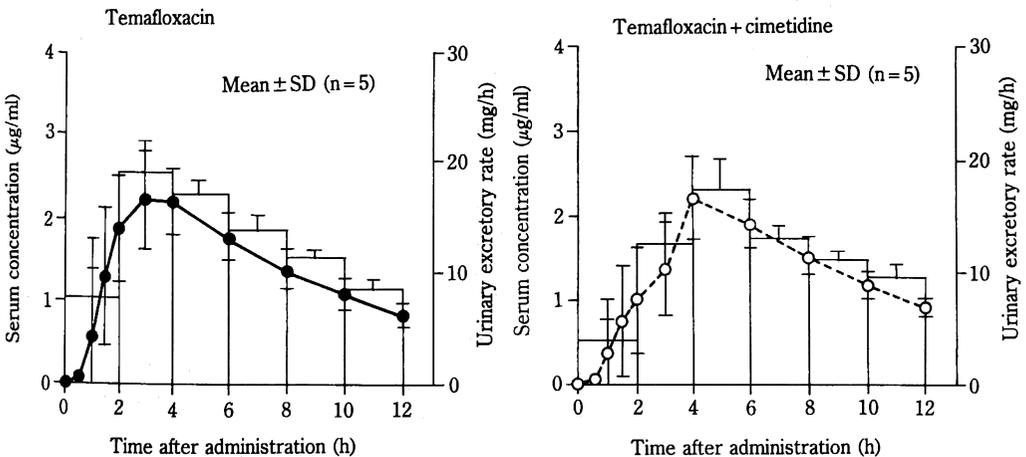


Fig. 3. Serum concentration and urinary excretory rate of temafloxacin (HPLC).

有するものが多く、難治性要因となっているものもあった。TMFXの1回使用量は150~300mgで、1日3回投与を行った6例を除くと、1日2回食後投与であり、1日3回投与例のうちの1例は最初の1日のみで、他の2例は3回投与を途中でを行った。そこで1日投与量は300

~900mgであったが、多くは600mgであった。TMFX使用期間は2~37日間であったが、多くは7~14日間であった。

TMFXの臨床効果を症患別にみると、肺炎の7例では、有効6例、やや有効1例と、有効なものが多かった。

Table 2-1. Clinical results of cases treated with temafloxacin

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism*	Dose of temafloxacin (mg × days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
1	68	F	pneumonia	old TB	<i>S. pneumoniae</i> (0.78) <i>E. aerogenes</i>	300 × 2 × 10	good	eradicated	—
2	55	M	pneumonia	primary hypopituitarism	<i>S. pneumoniae</i>	300 × 2 × 11	good	eradicated	—
3	63	M	pneumonia	old TB	not done	300 × 2 × 12	good	unknown	fever, chill, headache
4	75	M	pneumonia	pulmonary emphysema	<i>H. influenzae</i> (0.10)	300 × 2 × 14	good	eradicated	—
5	67	F	pneumonia	DM, HT	<i>H. influenzae</i> (0.05)	300 × 2 × 18	good	eradicated	—
6	86	F	pneumonia	pulmonary fibrosis	normal flora	300 × 2 × 28 150 × 2 × 9	good	unknown	—
7	70	F	1) pneumonia 2) cystitis	depression	1) <i>H. influenzae</i> 2) <i>E. coli</i>	300 × 2 × 2	1) fair 2) good	1) unknown 2) unknown	vomiting, epigastralgia
8	66	F	acute bronchitis	Sjogren's syndrome	<i>K. pneumoniae</i> <i>E. cloacae</i>	200 × 2 × 4	excellent	eradicated	—
9	41	F	acute bronchitis	SLE	<i>S. aureus</i> (0.39)	300 × 2 × 5	excellent	eradicated	—
10	64	F	acute bronchitis	autoimmune hepatitis	<i>H. influenzae</i>	200 × 2 × 7	good	eradicated	—
11	62	F	acute bronchitis	polyarthritis, aortic regurgitation	not done	300 × 2 × 7	excellent	unknown	—
12	22	F	acute bronchitis	—	<i>H. influenzae</i> (0.05)	300 × 3 × 11	good	eradicated	—
13	72	M	acute bronchitis	DM, HT	normal flora	300 × 2 × 7 300 × 3 × 2 300 × 2 × 4	good	unknown	—
14	66	F	acute bronchitis	hypothyroidism bronchial asthma	normal flora	150 × 3 × 21	good	unknown	—
15	74	M	acute bronchitis	malignant lymphoma	<i>Acinetobacter</i> sp.	300 × 2 × 25	poor	unknown	—
16	70	M	1) acute bronchitis 2) infected decubitus ulcer	CVA	1) <i>P. aeruginosa</i> 2) <i>P. aeruginosa</i>	300 × 2 × 4	1) poor 2) poor	1) unknown 2) unknown	—

TB: tuberculosis DM: diabetes mellitus HT: hypertension SLE: systemic lupus erythematosus
CVA: cerebral vascular accident * (): MIC of temafloxacin (Inoculum size: 10⁶ cell/ml)

Table 2-2. Clinical results of cases treated with temafloxacin

No.	Age (yr)	Sex	Diagnosis	Underlying disease	Causative organism*	Dose of temafloxacin (mg × days)	Clinical effect	Bacteriological effect	Side effects
17	65	M	chronic bronchitis	pulm. fibrosis, RA	normal flora	150 × 2 × 21	good	unknown	—
18	59	M	chronic bronchitis	bronchiectasis	<i>P. aeruginosa</i>	150 × 2 × 25	good	eradicated	—
19	78	F	chronic bronchitis	RA	<i>P. aeruginosa</i>	300 × 2 × 18	good	persisted	—
20	67	F	chronic bronchitis	lung cancer	<i>S. aureus</i> <i>X. maltophilia</i> (0.78)	300 × 2 × 25	good	eradicated	—
21	23	F	pulm. infarction with infection	primary pulm., hypertension	<i>H. influenzae</i>	300 × 2 × 7	good	eradicated	—
22	21	M	acute pharyngitis	labial herpes	<i>S. aureus</i> (0.10)	300 × 2 × 8	good	decreased	—
23	20	M	acute pharyngitis	—	normal flora	300 × 2 × 14	good	unknown	—
24	59	F	1) acute pharyngitis 2) cystitis	depression	1) not done 2) <i>E. coli</i>	150 × 3 × 1 300 × 2 × 3	1) good 2) excellent	1) unknown 2) eradicated	—
25	21	F	acute laryngitis	—	<i>S. aureus</i>	200 × 2 × 10	good	unknown	—
26	66	F	cystitis	DM duodenal ulcer	<i>E. coli</i> <i>E. faecalis</i>	200 × 2 × 5	excellent	eradicated	—
27	58	F	cystitis	HT, DM angina pectoris	<i>E. coli</i>	300 × 2 × 4 150 × 3 × 7	excellent	eradicated	general fatigue
28	66	F	cystitis	bronchitis HT	<i>E. coli</i> MRSA	300 × 2 × 5	excellent	eradicated	—
29	66	M	cystitis	liver cirrhosis hepatoma BPH	<i>S. aureus</i>	300 × 2 × 7 150 × 2 × 7	excellent	eradicated	—
30	70	M	cystitis	DM with diabetic neuropathy	<i>P. aeruginosa</i>	150 × 3 × 14	fair	decreased	—
31	66	M	cystitis	liver cirrhosis hepatoma BPH	<i>E. coli</i>	300 × 2 × 10 200 × 2 × 8	good	eradicated	—
32	19	F	acute lymphadenitis	—	not done	300 × 2 × 3	excellent	unknown	—
33	66	M	acute colitis	hypo-albuminaemia	<i>S. flexneri</i>	300 × 2 × 6	good	eradicated	—

RA: rheumatoid arthritis DM: diabetes mellitus HT: hypertension BPH: benign prostatic hypertrophy

* (): MIC of temafloxacin (Inoculum size: 10⁶ cell/ml)

急性気管支炎9例では、著効3例、有効4例、無効2例と著効例が多く、慢性気管支炎4例および肺梗塞の2次感染1例はいずれも有効であった。咽頭炎および喉頭炎4例は全て著効または有効症例であり、呼吸器感染症全体の25例での有効率は88.0%であった。一方、膀胱炎8例では、著効5例、有効2例、やや有効1例と著効・有効例が多かった。頸部リンパ節炎の1例は著効、細菌性赤痢の1例は有効、褥瘡の1例は無効であ

った。TMFX使用例全体での有効率は86.1%であった。

細菌学的効果は、呼吸器感染症の起炎菌として特定され経過の追えた*S. aureus* 3株、*Streptococcus pneumoniae* 2株、*K. pneumoniae* 1株、*Haemophilus influenzae* 5株、*E. cloacae* 1株、*E. aerogenes* 1株、*P. aeruginosa* 2株、および*Xanthomonas maltophilia* 1株の16株中、咽頭炎の*S. aureus* 1株が減少、慢性気管支炎の*P. aeruginosa* 1株が不変であったが、他の14株は除菌された。

これらの起炎菌のうちMIC測定可能であった株についてみると、除菌された*H. influenzae*は0.05～0.10 µg/ml、*S. pneumoniae*は0.78 µg/ml、*S. aureus*は0.39 µg/mlであり、減少にとどまった*S. aureus*は0.10 µg/mlと、いずれもMICは小さい値であった。膀胱炎の起炎菌*S. aureus* 1株、methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)1株、*E. coli* 5株、*E. faecalis* 1株、*P. aeruginosa* 1株の9株については、*P. aeruginosa* 1株が減少で、その他の8株は全て除菌された。細菌性赤痢の起炎菌

の*Shigella flexneri*は除菌され、感染した褥瘡の起炎菌の*P. aeruginosa*は不変であった。以上全体での除菌率は85.2%であった。

副作用としては、発熱・悪寒・頭痛、嘔吐・上腹部痛、倦怠感が各1例の計3例で、その出現率は9.1%であったが、いずれも軽度から中等度であり、減量もしくは中止により消失した。

Table 3-1, 3-2に全症例のTMFX投薬前後の臨床検査値を示した。臨床検査値の異常化は、1例にGOT、

Table 3-1. Laboratory findings of cases treated with temafloxacin

No.	Hemanalysis							CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Liver function					Renal function					CA-T (U/ml)	MpHA (U/ml)	Urinalysis protein sugar
	RBC ($\times 10^4/\mu$)	Hb (g/d)	Ht (%)	WBC (μ)	Neu. (%)	Eos. (%)	Plats ($\times 10^4/\mu$)			GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	γ -GTP (U/L)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)			
1	378	10.0	32.2	18900	88	6	17.0	11.9	84	32	17	244	583	10	27	0.8	140	3.8	108	32		±
	365	9.7	30.5	5000	69	1	22.9	<0.2	30	24	10	204	375	11	20	0.7	140	4.7	107	32	<20	
2	392	13.4	39.8	14600	93	0	20.6	4.4	11	20	12	150	456	21	13	1.1	145	4.1	108	32	<20	±
	422	14.2	40.5	8200	73	4	20.3	0.8	5	47	66	161	448	32	16	1.2	143	3.7	102	32	<20	
3	377	12.9	40.2	5900	80	0	20.9	5.4	53	22	6	110	401	13	16	0.8	145	3.8	101	8	<20	±
	428	14.3	43.7	2700	67	0	20.8	2.6	38	27	9	135	459	18	15	1.1	143	4.6	107	<4	<20	
4	465	13.9	42.5	9400	83	0	31.1	8.0	41	15	12	216	549	19	19	0.8	135	3.8	89	16	<20	+
	393	12.2	36.2	7000	71	1	35.1	0.2	20	29	27	184	539	20	27	1.1	135	5.5	95	32	<20	
5	407	11.4	38.0	5000	66	0		0.2	51	18	6	13.1	244	10	12	1.2	136	4.3	100	128	<4	+
	384	10.7	34.2	3800	58	7		—	15	40	25	184	266	10	13	1.0	141	5.0	130	64	<40	
6	322	10.0	34.0	11200	88	1	22.0	2.4	120	18	0	8.1	337	7	18	0.8	142	4.4	95	128	<40	-
	287	8.7	28.8	9600	69	4	24.7	2+	138	19	3	105	293	6	20	1.1	137	4.8	93			
7	440	12.1	37.3	12700	64	2	28.1	10.9	56	24	10	242	459	14	13	0.7	141	3.8	104	32	<20	±
	480	13.4	40.2	4900	55	1	32.9	5.3	52	25	14	217	399	14	17	0.7	148	4.2	109	16	<20	
8	409	13.2	39.6	8100	92	0	30.9	0.6	59	41	43	355	434	126	26	1.3	142	4.4	110	64	160	++
	390	12.5	37.6	8800	88	0	32.5	<0.2	44	27	26	255	395	97	31	1.6	140	4.9	112	16	160	
9	420	11.8	37.1	12600	66	0	44.2	0.2	15	17	12	182	402	134	10	0.8	142	4.0	106			±
	444	12.3	39.2	11200	85	1	39.4	0.2	14	20	18	177	349	74	13	0.7						
10	490	16.7	48.2	13300	86	0	13.7	3.1	13	30	38	233	494	23	10	0.6				32	<20	
	482	16.4	47.3	11100	76	0	16.3	0.4	10	29	33	207	451	25	10	0.6	145	3.7	108	16	<20	
11	433	13.5	39.1	7200			24.3	2.5	35	37	30	242	459	24	16	0.7	144	4.6	107			
	420	12.9	37.7	6100			31.3	0.3	14	25	33	235	259									
12	461	13.0	40.1	13200	75	2	40.4	1.6	28	28	19	204	351	15	10	0.7	141	4.5	104	32	<20	+
	474	13.1	41.1	12600	57	5	9.7	<0.2	15	22	16	139	307	11	8	0.8	139	4.6	103	64	<20	
13	486	15.6	44.9	8400	70	1	27.7	<0.2	15	21	21	218	406	64	17	1.1	144	3.9	105	16	<20	+
	473	15.1	43.5	5900	66	2	22.8	<0.2	9	14	17	182	409	53	17	1.1	148	3.9	108	32	<20	
14	406	12.5	37.4	6900	75	3	27.5	1.1	36	18	8	239	413	16	8	0.7	143	4.1	100	16	<20	±
	372	11.6	34.0	3000	71	2	17.8	<0.2	13	29	16	222	398	18	11	0.7	144	4.0	102	32	<20	
15	281	9.0	29.0	3200	28	0	2.6	7.3	183	14	4	6.9	286	10	17	0.8	128	4.5	96			+
	245	7.8	25.0	1700	24	2		6.4	190	13	7	8.4	205	10	20	1.1	130	4.3	100			
16	403	11.4	38.0	15800	80	2		18.6	55	23	18	6.8	321	21	40	0.7	140	4.3	100			+

CA-T: cold hemagglutination test MpHA: mycoplasma indirect hemagglutination test

Table 3-2. Laboratory findings of cases treated with temafloxacin

No.	Hemanalysis						CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	Liver function					Renal function					CA-T (U/ml)	MpHA (U/ml)	Urinalysis		
	RBC ($\times 10^4/\mu$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($/\mu$)	Neu. (%)	Eos. (%)			Plats ($\times 10^4/\mu$)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	γ -GTP (U/L)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)			Cl (mEq/L)	protein	sugar
17	379	12.9	37.5	11300	74	3	36.1	0.6	52	24	16	279	447	35	19	1.0	144	4.5	107	16	<20	-	-
	371	12.4	36.4	11300			25.9	0.3	70	23	13	242	436	24	30	0.9	144	3.6	101	32	<20	-	-
18	473	13.9	43.6	7400	66	1	19.4	<0.2	5	19	7	126	466	17	13	0.6	141	4.1	107	128	<20	-	
	506	14.4	45.6	6000	63	3	18.1	<0.2	2	23	17	125	466	17	12	0.7	142	3.8	110	64	<20	-	
19	443	11.5	38.4	9500	86	1	21.7	1.1	28	18	10	179	448	11	15	0.8	146	4.4	103	32			\pm
	468	11.8	39.3	9400	89	0	29.6	0.5	32	19	12	190	455	12	18	0.8	145	3.9	104				-
20	384	11.5	38.8	5900	46	4	17.3	<0.2	8	19	12	208	356	15	17	0.9	142	4.8	105				
	360	11.5	35.7	6900	51	6	14.4	<0.2	8	22	9	178	349	13	16	0.9	142	4.4	108				
21	478	15.9	45.9	6300	52	0	19.2	1+	13	20	20	121	310	10	11	0.8	140	4.5	101				
	507	16.4	47.6	7900	50	0	18.7	1+	9														
22	482	14.7	44.3	6200	90	0	18.9	1.2	7	13	13	127	252	10	17	1.1	141	4.1	105	32			-
	444	13.8	40.2	4800	77	2	27.9	0.2	11	12	9	124	260	11	14	1.1	145	4.9	108	16	<20		
23	419	12.8	37.3	10900	85	1	27.2	6.5	71	19	19	192	461	18	11	0.8	142	4.1	102	16	<20		
	417	12.6	37.4	7200	56	6	30.9	0.8	41	19	12	210	386	17	14	0.8	142	3.9	111	16	<20		
24	400	12.7	39.3	5700	64	1	21.9	0.5	29	31	28	172	439	34	13	0.8	144	4.0	105	16	<20		\pm
	391	12.4	37.8	5500	53	1	33.9	0.5	28	29	23	160	460	34	16	0.7	143	4.1	105	32	<20		
25	431	13.0	40.9	10450	57	2	22.3	<0.2	9	16	9	139	399	10	11	0.7	144	4.2	113				
	434	13.5	41.4	9100	58	3	20.6	<0.2		8	5	124	336	9	7	0.7	131	4.0	100				
26	500	14.1	43.7	6700			28.1	0.5	8	15	18	160	290	30	13	0.7	140	4.4	104				+
	453	13.2	39.1	7200	79	0	25.1	<0.2	8	18	17	153	328	30	10	0.6	140	4.0	106				
27	419	12.8	38.1	7600	46	1	25.3	<0.2	13	15	13	257	339	25	16	0.6	143	4.4	106				\pm $\#$
	411	12.6	37.2	6400	59	1	22.3	<0.2	8	16	9	203	364	17	16	0.7	144	4.0	106				- $\#$
28	448	13.4	39.8	7200	81	1	24.3	6.2	11	19	12	187	390	17	12	0.6	146	4.1	108	32	<20		-
	423	12.9	37.3	3600	67	2	22.0	<0.2	14	27	18	171	401	18	13	0.7	147	4.0	107	64	<20		-
29	378	13.7	40.1	4700	70	1	3.9	0.3	17	93	81	314	586	128	14	1.1	142	3.9	106				\pm -
	378	13.5	39.8	3500	58	4	3.4	<0.2	20	122	92	300	589	131	14	1.0	141	4.4	103				- -
30	412	13.4	38.3	6200	64	4	14.9	<0.2	11	24	21	193	410	13	21	0.7	146	4.2	108				- ++
	381	12.7	35.5	5900	72	4	14.1	<0.2	21	24	16	153	422	11	20	0.8	147	4.7	104				- $\#$
31	330	11.9	35.6	5900	84	0	5.5	2.7	36	105	71	246	564	82	12	1.0	138	4.3	99				+
	331	12.0	35.4	3800	61	0	4.2	0.5	34	146	84	286	657	94	13	1.0	146	4.4	104	32			
32	409	12.0	37.2	6200	77	2	34.1	<0.2	2	13	9	129	308	11	10	0.7	146	4.0	109	8			\pm -
	409	12.0	37.2	6200	61	3	34.1	-	3	17	12	126	266	10	13	0.8				32			- -
33	401	13.1	40.1	13500	68	0	21.6	6+	80	41	26	137	361	20	12	0.7	145	3.7	102				+
	390	13.3	39.0	7600	69	0	37.1	2+	85	34	41	133	291	13	14	0.6	144	4.1	108				

CA-T: cold hemagglutination test MpHA: mycoplasma indirect hemagglutination test

GPTの上昇がみられ、その出現率は3.0%であった。他の症例の変動に関しては、いずれも基礎疾患または合併症による変動範囲内であり、TMFXとの関連性は認めなかった。

III. 考 察

1978年norfloxacinが発表されて以降のキノロン系薬、いわゆるニューキノロン系薬は、その広い抗菌ス

ペクトルと強い抗菌力および良好な組織移行性から、種々の細菌感染症に有効な薬剤として、 β -ラクタム系やアミノ配糖体系薬とともに感染症治療上の重要な薬剤と評価されるようになった。

TMFXは既存のニューキノロン系薬に比し、より幅広い抗菌スペクトルを有し、特に肺炎球菌、マイコプラズマ、クラミジア、抗酸菌などに対し強い抗菌活性

を有している²⁾。また腸管からの吸収および組織への移行性は良好で、血中半減期は約7時間と長く²⁾、ニューキノロン剤で問題となっている中枢性作用は既存薬に比べ非常に弱い²⁾と報告されている。

TMFXの抗菌活性に関しては、われわれの臨床分離株を用いたMICの検討からも、TMFXの抗菌力はグラム陽性球菌においてはCPFXと同等、グラム陰性桿菌においてはOFLXと同等の成績が得られ、TMFXの幅広い優れた抗菌力を確認し得た。TMFXのMIC₉₀は、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* を除き、いずれも0.10~3.13 μ g/mlの範囲内にあり、本剤の薬動学的特性を考慮すると、これらの菌種による感染症に対し十分な臨床効果を期待しうるものと考えられた。また、*S. marcescens* および *P. aeruginosa* のMIC₉₀は他剤と同様に高いMIC値を示したが、MIC₅₀では、それぞれ0.39および0.78 μ g/mlであり、ある程度の効果は期待できるものと考えられる。今回の成績では、特にグラム陽性球菌に対し強い抗菌力を示したが、われわれが検討し得なかった菌の中で、これまでのニューキノロン系薬の弱点とされていた*S. pneumoniae*あるいは最近問題となっているMRSAに対してもMIC₉₀がそれぞれ0.78, 12.5 μ g/mlと強い抗菌力を有することが報告されている²⁾。また、*H. influenzae*, *Shigella* spp. のMIC₉₀がいずれも0.05 μ g/mlと非常に優れている²⁾。

ニューキノロン系薬は、theophyllineやアルミニウム製剤などと相互作用を有することが知られている。TMFXにおいてはMgイオンやAlイオンを含む制酸剤により吸収が阻害されること、theophyllineの血中濃度には影響しないこと、probenecidにより尿中排泄が若干遅延することが報告されている²⁾。今回、われわれが検討したcimetidineに関しては、SeelmannやMohrらがTMFXの吸収には影響しないが、排泄を若干抑制したと報告している^{3,4)}。われわれの成績においては、吸収速度の指標であるT_{max}と12時間累積尿中排泄率に有意差が認められたものの、C_{max}, T_{1/2}, AUC_(0-∞)などの他のパラメータに有意差が認められなかった。従って、cimetidineはTMFXの初期の吸収および排泄を若干遅延させるものの、全体としてはTMFXの吸収および排泄にあまり大きな影響を及ぼさないものと考えられる。

今回、TMFX 1回300mg 1日2回投与を中心に各種感染症患者に対する臨床効果を検討したところ、のべ36例中31例が有効以上でその有効率は86.1%と十分満足できる成績であった。また、呼吸器感染症における有効率は88.0%であった。肺炎患者のやや有効の1例は副作用のため2日間投与となった症例であり、投

薬期間不足により、効果判定の対象とするか否か議論の余地はあると思われたが、胸部X線所見上改善が認められたため、やや有効と判定し、効果判定対象例とした。急性気管支炎の無効症例2例はともにTMFX投与直前の抗菌薬治療に対しても抵抗した症例で、1例は悪性リンパ腫を合併し、他の1例は脳卒中後遺症のため寝たきりの状態で喀痰ならびに褥瘡膿より*P. aeruginosa*が分離された症例であり、宿主要因の関与が大きいと考えられた。呼吸器感染症における細菌学的効果については、経過の追求できた16株中14株が除菌され、特に*S. pneumoniae* 2株および*H. influenzae* 5株はいずれも除菌されており、*in vitro*の成績が良く反映されていた。尿路感染症においても、のべ8例中7例が有効以上と良好な成績が得られた。やや有効の1症例は前治療においてもキノロン系薬に抵抗し、その起炎菌は*P. aeruginosa*であることよりキノロン耐性緑膿菌による感染症であったものと考えられる。また、細菌性赤痢に対してもTMFXは有効であった。*Shigella* spp.や*Salmonella* spp.に対するTMFXのMIC₉₀値は0.05 μ g/ml, 0.20 μ g/mlと報告されており²⁾、腸管感染症に対してもその有効性が期待される。

副作用としては、3例(9.1%)に発熱・悪寒・頭痛、嘔吐・上腹部痛、倦怠感の訴えがあったが、いずれも軽度から中等度であり、減量もしくは中止により消失した。臨床検査値の異常化は、1例(3.0%)にGOT, GPTの上昇がみられたのみであった。全国集計での副作用出現率は2,458例中61例、2.5%と低率であり、消化器症状がその主なものであった。臨床検査値異常は90例、3.7%に認められたが、TMFXとの関連が明らかなのは6例、0.2%にすぎなかった。従って、安全性については、特に問題はないと考えられる。

以上の如く、基礎的、臨床的検討成績によりTMFXは呼吸器感染症や尿路感染症などに有用性の高い薬剤であると考えられた。

文 献

- 1) Nye K, et al: The *in vitro* activity, pharmacokinetics and tissue penetration of temafloxacin. J Antimicrob Chemother 24: 415~424, 1989
- 2) 那須 勝, 熊澤浄一: 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. Temafloxacin(TA-167), 大分, 1991
- 3) Seelmann R, et al: The effect of antacids and cimetidine on the pharmacokinetics of temafloxacin, 29th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: Abstract No. 215, Houston, USA, 1989

- 4) Mahr G, et al.: Effect of Cimetidine on the Metabolism of temafloxacin. Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. Proceed. 3rd Int. Symp, New Quinolones, Temafloxacin 57, 1990

Laboratory and clinical studies on temafloxacin

Yoshiro Sawae, Kaoru Okada, Nobuyuki Shimono, Koji Takaki,
Hiroyasu Misumi and Yoshiyuki Niho

First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and School of Health Science,
Kyushu University

3-1-1, Maedashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812 Japan

We performed laboratory and clinical studies on temafloxacin (TMFX), a new oral pyridonecarboxylic acid, with the following results.

1) Minimal inhibitory concentrations (MIC) of TMFX were measured for 242 clinical isolates of 12 species, and compared with those of ciprofloxacin (CPFX), ofloxacin (OFLX) and enoxacin (ENX). The MIC values of TMFX against gram-positive cocci and *Acinetobacter calcoaceticus* were equal to those of CPFX, but superior to those of OFLX and ENX. In contrast, those of TMFX against gram-negative bacteria were inferior to those of CPFX, but equal to those of OFLX. Those of TMFX against *Proteus* spp. were less than those of the other three quinolones.

2) Effects of cimetidine (H₂-blocker) on absorption and excretion of TMFX were investigated in five healthy male volunteers. The time of the maximum TMFX concentration (T_{max}) was delayed and the 12h-cumulative urinary recovery rates were decreased by cimetidine, but other data were not influenced.

3) The clinical efficacy of TMFX was evaluated in a total 33 patients; 6 with pneumonia, 1 with pneumonia and cystitis, 8 with acute bronchitis, 1 with acute bronchitis and an infected decubitus ulcer, 4 with chronic bronchitis, 1 with infected pulmonary infarction, 3 with pharyngitis and laryngitis, 1 with acute pharyngitis and cystitis, 6 with cystitis, 1 with bacillary dysentery and 1 with acute lymphadenitis. The patients were given a daily dose of 150~300 mg, b.i.d. or t.i.d. for 2~37 days. The clinical response was excellent in 9 cases, good in 22 cases, fair in 2 cases and poor in 3 cases, the efficacy rate being 86.1 %. Bacteriologically, 14 of 16 strains isolated from respiratory tract infections and 8 of 9 strains isolated from urinary tract infections were eradicated by treatment with TMFX. The side effects observed in 3 cases were vomiting/epigastralgia, fever/headache and general fatigue. Elevations of GOT and GPT were observed in a case.