

## 皮膚科領域における pazufloxacin の臨床的検討

荒田 次郎<sup>1)</sup>・秋山 尚範<sup>1)</sup>・中北 隆<sup>2)</sup>・赤木 理<sup>3)</sup>  
下江 敬生<sup>4)</sup>・上枝 万純<sup>4)</sup>・妹尾 明美<sup>5)</sup>・松浦 能子<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 岡山大学医学部皮膚科学教室\*

<sup>2)</sup> 高松赤十字病院皮膚科

<sup>3)</sup> 社会保険広島市民病院皮膚科

<sup>4)</sup> 中国中央病院皮膚科

<sup>5)</sup> 三豊総合病院皮膚科

(平成 7 年 8 月 24 日受付・平成 7 年 10 月 23 日受理)

新しく開発された経口ニューキノロン系抗菌薬 pazufloxacin の皮膚科領域感染症に対する臨床的検討を実施した。対象患者は第 I 群 6 例 (毛嚢炎 3 例, 膿疱性痤瘡 3 例), 第 II 群 5 例 (癬 3 例, 癬腫症 2 例), 第 VI 群 8 例 (熱傷の二次感染 5 例, その他の二次感染 3 例) の計 19 例であった。薬剤は 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 2 または 3 回, 3~8 日間経口投与した。臨床効果は, 著効 13 例, 有効 3 例で有効以上の有効率は 84.2% であった。副作用および臨床検査値異常の発現は認められなかった。

**Key words:** pazufloxacin, dermatology, clinical study

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業株式会社で新しく合成され, 1992 年より富山化学工業株式会社と株式会社ミドリ十字により共同開発が進められている新規経口ニューキノロン系抗菌薬である。ピリドベンゾオキサジン環の 10 位が 1-アミノシクロプロピル基により置換されていることを構造的特徴とする<sup>1-3)</sup>。

PZFX はグラム陽性菌から *Pseudomonas aeruginosa* を含むグラム陰性菌に対して, 広範囲な抗菌スペクトルを有し, その強い抗菌作用は殺菌的である。また各種動物における経口投与で, 半減期が短いにもかかわらず, 高い血中濃度が得られるとともに良好な炎症巣移行性を示し, 各種実験的感染症に対して十分な治療効果を示す<sup>3)</sup>。

我々は, 多施設共同研究による各種皮膚科領域感染症に対する PZFX の後期臨床第 II 相試験成績<sup>4)</sup> をすでに報告しているが, 今回, さらに I, II および VI 群に対する臨床的検討を追加実施したので, 以下に報告する。

### I. 材料と方法

本治験は, 1994 年 3 月から 1994 年 12 月までの間に, 岡山大学医学部附属病院皮膚科および関連病院において, 治験開始前に患者の同意を得た 20 歳以上 80 歳未満の入院および外来患者 19 例を対象として行った。

対象患者は, 従来より用いられている疾患分類<sup>5)</sup>のうち, 第 I 群 6 例 (毛嚢炎 3 例, 膿疱性痤瘡 3 例), 第 II 群 5 例 (癬 3 例, 癬腫症 2 例), 第 VI 群 8 例 (熱傷の二次感染 5 例, その他の二次感染 3 例) の計 19 例であった。薬剤は 1 回 100 mg または 200 mg を 1 日 2 または 3 回, 3~8 日間経口投与した。

臨床効果の判定は 7 日以内に行った。臨床効果は, 第 I 群は発赤, 腫脹, 硬結, 丘疹, 膿疱, 第 II 群は発赤, 腫脹, 自発痛, 圧痛, 硬結, 排膿, 第 VI 群は発赤, 腫脹, 自発痛, 圧痛, 膿苔付着, 浸出液の自他覚症状および検査所見の推移をもとに治験担当医師の判断により, 著効, 有効, やや有効, 無効, 判定不能の 5 段階で判定した。また同時に本剤投与による自他覚的副作用および投与前後の臨床検査値の変動についても判定した。

なお本治験の症例の取扱いについては, 実施計画書に定められた通り, 治験終了後に小委員会 (東京大学医学部皮膚科学教室 石橋康正, 帝京大学医学部皮膚科学教室 渡辺晋一, 関西医科大学皮膚科学教室 朝田康夫, 岡山大学医学部皮膚科学教室 荒田次郎, 九州大学医学部皮膚科学教室 堀 嘉昭の 5 名の委員で構成した) を開催し, 除外および脱落症例の決定, 治験担当医師の効果判定の妥当性および細菌学的効果判定に関する検討を行った。

細菌学的効果は細菌学的検査結果にもとづき, 小委員会において, 消失 (陰性化), 減少または部分消失, 存続 (不変), 菌交代, 判定不能の 5 段階で判定した。ただし投与終了時に感染の徴候がなくなり細菌学的検査が実施できなかった場合は消失 (陰性化) として扱った。

### II. 結果と考按

臨床的検討の結果は, Table 1 および Table 2 に示した。解析対象症例 19 例中, 著効 13 例, 有効 3 例で有

Table 1. Clinical summary of patients enrolled

Case no.	Age (yr)/Sex body wt (kg)	Diagnosis	Treatment (days)	Isolated organism*		Effect		Side effects and remarks
				species	MIC**	clinical	bacteriological	
1	30/M	folliculitis	200 mg × 3 (4)	<i>S. aureus</i>	0.10	excellent	eradicated	-
	55			NT				
2	41/M	folliculitis	200 mg × 3 (7)	<i>P. acnes</i>	0.78	excellent	eradicated	-
	72			NT				
3	74/F	folliculitis	200 mg × 3 (5)	(-)		excellent	unknown	-
	49			NT				
4	26/F	acne pustulosa	100 mg × 3 (7)	<i>S. epidermidis</i>	0.20	fair	eradicated	-
	40			NT				
5	20/F	acne pustulosa	200 mg × 3 (7)	<i>P. acnes</i>	0.78	poor	persisted	-
	45			<i>P. acnes</i>	0.78			
6	26/F	acne pustulosa	200 mg × 3 (8)	<i>P. acnes</i>	0.05	excellent	eradicated	-
				<i>S. epidermidis</i>	0.20			
7	24/M	furuncle	200 mg × 3 (7)	<i>S. aureus</i>	0.20	good	eradicated	-
	71			NT				
8	32/F	furuncle	200 mg × 3 (7)	NT		excellent	unknown	-
	52			NT				
9	25/M	furuncle	200 mg × 3 (5)	(-)		excellent	unknown	-
	77			NT				
10	58/M	furunculosis	200 mg × 3 (7)	MRSA	0.20	excellent	unknown	-
	76			NT				
11	46/M	furunculosis	200 mg × 3 (5)	(-)		good	unknown	-
	62			NT				
12	34/F	secondary infection (burn)	200 mg × 3 (3)	<i>S. aureus</i>	0.20	excellent	eradicated	-
	60			NT				
13	68/M	secondary infection (burn)	200 mg × 3 (6)	(-)		excellent	unknown	-
	59			NT				
14	62/F	secondary infection (burn)	200 mg × 3 (5)	<i>α-Streptococcus</i>	12.5	excellent	eradicated	-
	50			NT				
15	74/F	secondary infection (burn)	200 mg × 3 (6)	<i>S. aureus</i>	0.39	excellent	eradicated	-
	48			<i>P. aeruginosa</i>	0.78			
				<i>A. calcoaceticus</i>	0.39			
				NT				
16	23/F	secondary infection (burn)	200 mg × 3 (7)	(-)		fair	unknown	-
	50			(-)				
17	63/F	secondary infection (other)	100 mg × 2 (7)	<i>S. epidermidis</i>		good	eradicated	-
	52			(-)				
18	45/M	secondary infection (other)	100 mg × 3 (7)	<i>S. aureus</i>	0.20	excellent	eradicated	-
	62			<i>S. agalactiae</i>	1.56			
19	26/F	secondary infection (other)	200 mg × 3 (7)	NT		excellent	unknown	-
	54			NT				

\*before treatment  
after treatment\*\*Inoculum size 10<sup>6</sup>CFU/ml

NT: not tested

MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Table 2. Efficacy in each disease

Group	Disease	No. of patients	Efficacy				Efficacy rate* (%)
			excellent	good	fair	poor	
I	folliculitis	3	3				3/3
	acne pustulosa	3	1		1	1	1/3
	subtotal	6	4		1	1	4/6
II	furuncle	3	2	1			3/3
	furunculosis	2	1	1			2/2
	subtotal	5	3	2			5/5
VI	secondary burn	5	4		1		4/5
	infection others	3	2	1			3/3
	subtotal	8	6	1	1		7/8
Total		19	13	3	2	1	16/19 (84.2)

\*excellent + good/No. of patients × 100

Table 3. Bacteriological response

Organism	No. of patients	Bacteriological response			Eradication rate* (%)
		eradicated	new organism	persisted	
Monomicrobial					
<i>S. aureus</i>	3	3			3/3
<i>S. epidermidis</i>	2	2			2/2
$\alpha$ - <i>Streptococcus</i>	1	1			1/1
<i>P. acnes</i>	2	1		1	1/2
Polymicrobial					
<i>S. aureus</i> + others	2	2			2/2
<i>S. epidermidis</i> + other	1	1			1/1
Total	11	10	0	1	10/11 (90.9)

\*eradicated + new organism/No. of patients  $\times$  100

効率は 84.2% であった。疾患別有効率は、毛嚢炎 3/3、膿疱性痤瘡 1/3、癬 3/3、癬腫症 2/2、熱傷の二次感染 4/5、その他の二次感染 3/3 であり、そのうち著効例は、毛嚢炎 3 例、膿疱性痤瘡 1 例、癬 2 例、癬腫症 1 例、熱傷の二次感染 4 例、その他の二次感染 2 例であった。これらの臨床成績は、PZFX の後期臨床第 II 相試験成績<sup>4)</sup> における毛嚢炎 94.4% (17/18)、膿疱性痤瘡 89.5% (17/19)、癬 89.5% (17/19)、癬腫症 4/5、熱傷の二次感染 3/3、その他の二次感染 79.2% (19/24) と比較してほぼ同等であった。

細菌学的効果は、Table 3 に示した。細菌学的効果判定が可能であった 11 例における消失率は、90.9% (10/11) であった。単独菌感染 8 例のうち、*Staphylococcus aureus* の検出された 3 例、*Staphylococcus epidermidis* の検出された 2 例、 $\alpha$ -*Streptococcus* の検出された 1 例、*Propionibacterium acnes* の検出された 2 例中 1 例は消失したが、もう 1 例は存続した。複数菌感染例の 3 例はいずれも消失した。この消失率は、PZFX の後期臨床第 II 相試験成績<sup>4)</sup> における消失率 71.3% (72/101) と比較すると、高い成績であった。皮膚科領域における分離菌には、かなり常在菌があり、常在菌として疾患の成立にかかわっている *S. epidermidis* に対する消失率 (3/3) が、後期臨床第 II 相試験成績<sup>4)</sup> における消失率 68.0% (17/25) よりも高かったことが、このような差異となって現れたものと考えられた。

副作用および臨床検査値異常の発現は認められなかった。

光線過敏症は後期臨床第 II 相試験<sup>4)</sup> と同様に今回の臨床試験でもみられなかった。キノロン薬は光毒性を潜在的に有しているが、薬剤により強弱はある。その理由はよくわかっていないが、キノロン骨格の 8 位に H のみかハロゲンが結合している場合に不安定で、そこがメトキシや他の構造によりふさがれている場合に安定化して光毒性が減ずる<sup>6,7)</sup> と考えられている。PZFX は 8 位が三環性のオキサジンでカバーされた構造にな

っている。しかし、今後の慎重な監視が必要である。

後期臨床第 II 相試験成績<sup>4)</sup> と合わせ考えると、PZFX は皮膚科領域感染症に対して、有用な薬剤になり得るものと考えられた。投与量は 100 mg 1 日 2 または 3 回、あるいは 200 mg 1 日 2 または 3 回のいずれでも、有用であろうと考えられた。

#### 文 献

- 1) Todo Y, Nitta J, Miyajima M, Fukuoka Y, Yamashiro Y, Nishida N, Saikawa I, Narita H: Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. VIII. Synthesis and Structure-Activity Relationship of 7-(1-Aminocyclopropyl)-4-oxo-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acids and 7-(1-Aminocyclopropyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic Acids. Chem Pharm Bull 42: 2063~2070, 1994
- 2) Todo Y, Takagi H, Iino F, Fukuoka Y, Takahata M, Okamoto S, Saikawa I, Narita H: Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. IX. Synthesis and Structure-Activity Relationship of 3-Substituted 10-(1-Aminocyclopropyl)-9-fluoro-7-oxo-2, 3-dihydro-7H-pyrido [1,2,3-de] -1, 4-benzoxazine-6-carboxylic Acids and Their 1-Thio and 1-Aza Analogues. Chem Pharm Bull 42: 2569~2574, 1994
- 3) 熊澤浄一, 小林宏行: 第 42 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム. T-3761, 福岡, 1994
- 4) 荒田次郎, 他: 皮膚科領域における pazufloxacin の後期臨床第 II 相試験成績. Chemotherapy 43 (S-2): 459~472, 1995
- 5) 高橋 久, 他: Levofloxacin の皮膚科領域感染症に対する臨床的検討. Chemotherapy 40 (S-3): 286~305, 1992
- 6) Marutani K et al.: Reduced phototoxicity of a fluoroquinolone antibacterial agent with a methoxy group at the 8 position in mice irradiated with long-wavelength UV light. Antimicrob Agents Chemother 37: 2217~2223, 1993
- 7) Matsumoto M, Kojima K, Nagano H, Matsubara S, Yokota T: Photostability and biological activity of fluoroquinolones substituted at the 8 position after UV irradiation. Antimicrob Agents Chemother 36: 1715~1719, 1992

## Clinical efficacy of pazufloxacin in the field of dermatology

Jirô Arata<sup>1)</sup>, Hisanori Akiyama<sup>1)</sup>, Takashi Nakakita<sup>2)</sup>,  
Osamu Akagi<sup>3)</sup>, Keisei Shimoe<sup>4)</sup>, Masumi Ueeda<sup>4)</sup>,  
Akemi Senoo<sup>5)</sup> and Yoshiko Matsuura<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Dermatology, Okayama University Medical School, Shikata-cho 2-5-1, Okayama 700, Japan

<sup>2)</sup> Department of Dermatology, Takamatsu Red Cross Hospital

<sup>3)</sup> Department of Dermatology, Social Insurance Hiroshima City Hospital

<sup>4)</sup> Department of Dermatology, Chugoku Central Hospital

<sup>5)</sup> Department of Dermatology, Mitoyo General Hospital

A multicenter clinical study on pazufloxacin (PZFX), a new oral quinolone antimicrobial agent, was performed to examine its clinical efficacy in the treatment of skin infections. PZFX was administered to 19 patients. Group I consisted of 6 patients, 3 with folliculitis and 3 with acne pustulosa, group II contained 5 patients, 3 with furuncle and 2 with furunculosis and group VI had 8 patients, 5 with secondary infection of burn wounds and 3 with other secondary infections. Dosages were 100 mg or 200 mg of PZFX b. i. d. or t. i. d. for 3~8 days. The clinical efficacy was excellent in 13 cases, and good in 3. The overall efficacy rate was 82.4%. No side effects or abnormal laboratory findings were observed.