

## Pazufloxacinの抗菌力および臨床的検討

齋藤 玲

北海道大学医療技術短期大学部\*

富澤磨須美<sup>#</sup>

札幌社会保険総合病院内科

(\*現 北央病院内科)

中山一朗<sup>##</sup>

JR札幌鉄道病院第一内科

(\*\*現 新札幌パウロ病院内科)

佐藤 清

北海道大学医学部付属病院検査部

新しいピリドンカルボン酸系抗菌薬である pazufloxacin (PZFX) の抗菌力および臨床的効果について検討した。

抗菌力については、臨床分離株7菌種239株について $10^8$  cells/mlで本剤および比較薬のMICを測定した。本剤のMIC<sub>90</sub>はmethicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 0.2 $\mu$ g/ml, methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 12.5 $\mu$ g/ml, *Escherichia coli* 0.1 $\mu$ g/ml, *Serratia marcescens* 3.13 $\mu$ g/ml, *Klebsiella pneumoniae* 0.1 $\mu$ g/ml, *Proteus mirabilis* 0.1 $\mu$ g/ml, *Morganella morganii* 0.1 $\mu$ g/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 0.78 $\mu$ g/mlであり, norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX), lomefloxacin (LFLX) との比較においてはMSSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*で本剤が<sup>8</sup>最も優れたMIC値を示した。またMRSA, *S. marcescens*での本剤のMICはTFLXより若干劣るものの、それ以外の比較薬とは同等もしくは優れた成績であった。*P. mirabilis*, *M. morganii*, *P. aeruginosa*に対してはTFLXと同等であり、それ以外の比較薬より優れた成績であった。

臨床成績については14例の呼吸器感染症患者に対して1日200mg~300mgを7~21日間投与し臨床効果の検討を行った。有効12例、やや有効1例、無効1例であり、有効率は85.7%であった。副作用および臨床検査値の異常変動は、全例において認められなかった。

**Key words** : PZFX, 抗菌力, 臨床効果, 内科領域感染症

Pazufloxacin (PZFX) は富山化学工業(株)総合研究所で創製され、富山化学工業(株)と(株)ミドリ十字により共同開発が進められているピリドンカルボン酸系抗菌薬である。本剤の化学名は(S)-(-)-10-(1-Aminocyclopropyl)-9-fluoro-3-methyl-7-oxo-2, 3-dihydro-7H-pyrido [1, 2, 3-de] [1, 4] benzoxazine-6-carboxylic acidでピリド[1, 2, 3-de] [1, 4] ベンゾキサジン環の10位に1-アミノシクロプロピル基を有することが特徴の新規化合物である。本剤はグラム陽性菌および*Pseudomonas aeruginosa*を含むグラム陰性菌に広範囲な抗菌スペクトルを示し、同系統のofloxacin (OFLX) より強い抗菌活性を有している<sup>1)</sup>。今回PZFXについて、抗菌力および臨床成績の検討を行ったので報告する。

## I. 方 法

## 1. 抗菌力

北海道大学医学部付属病院検査部にて1991年4月より1992年3月までの臨床材料より分離保存したmethicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) 27株, methicillin resistant *S. aureus* (MRSA) 50株, *Escherichia coli* 27株, *Serratia marcescens* 27株, *Klebsiella pneumoniae* 27株, *Proteus mirabilis* 27株, *Morganella morganii* 27株, *P. aeruginosa* 27株の7菌種, 合計239株について日本化学療法学会標準法<sup>2)</sup>に従い接種菌量 $10^6$  cells/mlでMICを測定した。菌接種はマイクロプランターMIT-P(佐久間製作所)を用いた。比較薬剤としてnorfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), tosufloxacin (TFLX), lomefloxacin (LFLX)

\*〒060 札幌市北区北12条西5丁目

についても同様の測定を行った。

## 2. 臨床試験

1992年3月より1992年12月までに来院し、同意の得られた呼吸器感染症患者15例についてPZFXの臨床的検討を行った。対象は、咳嗽・喀痰・発熱・白血球数・胸部X線写真・炎症所見等により、呼吸器感染の明らかなものとした。また、喀痰検査により、原因菌の消長を見た。PZFXの投与方法は1回100mgを1日2～3回経口投与で行い、投与期間は原則として14日間以内とした。

臨床効果は臨床症状の経過をもとに、著効(excellent)、有効(good)、やや有効(fair)、無効(poor)の4段階で判定した。細菌学的効果については喀痰より検出された菌の消長を消失(eradicated)、減少または部分消失(decreased

or partially eradicated)、不変(persisted)、菌交代(replaced)にわけて判定した。

本剤使用中の副作用については臨床経過を詳細に観察し、薬剤によるものと考えられる症状を嚴重に観察した。また、投与前後における血液検査(赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数、白血球数、好酸球数)、肝機能検査(GOT, GPT, ALP)、腎機能検査(BUN, s-Cr)などを行った。

## II. 結 果

### 1. 抗菌力

各菌種に対する各薬剤のMIC range, MIC<sub>50</sub>, およびMIC<sub>90</sub>をTable 1に示した。

MSSAに対して本剤のMICは全株0.2μg/mlであり、*E.*

Table 1. Antibacterial activity of pazufloxacin and other antibiotics against clinical isolates

Organism	No. of strains	Drugs	MIC (μg/ml)		
			range	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>S. aureus</i> (MSSA)	27	pazufloxacin	0.2	0.2	0.2
		norfloxacin	0.39 ~ >100	3.13	>100
		ofloxacin	0.2 ~ 25	0.78	12.5
		tosufloxacin	0.1 ~ 12.5	0.78	6.25
		lomefloxacin	0.39 ~ >100	6.25	100
<i>S. aureus</i> (MRSA)	50	pazufloxacin	0.2 ~ 100	0.78	12.5
		norfloxacin	0.78 ~ >100	12.5	>100
		ofloxacin	0.2 ~ 100	0.78	25
		tosufloxacin	0.1 ~ 6.25	0.2	3.13
		lomefloxacin	0.39 ~ 50	0.78	12.5
<i>E. coli</i>	27	pazufloxacin	0.1	0.1	0.1
		norfloxacin	0.1 ~ 6.25	0.39	3.13
		ofloxacin	0.1 ~ 1.56	0.1	0.78
		tosufloxacin	0.1 ~ 0.78	0.1	0.39
		lomefloxacin	0.1 ~ 1.56	0.2	0.78
<i>S. marcescens</i>	27	pazufloxacin	0.1 ~ 3.13	0.2	3.13
		norfloxacin	0.2 ~ 50	6.25	50
		ofloxacin	0.2 ~ 3.13	0.39	3.13
		tosufloxacin	0.1 ~ 3.13	0.2	1.56
		lomefloxacin	0.2 ~ 12.5	0.39	6.25
<i>K. pneumoniae</i>	27	pazufloxacin	0.1	0.1	0.1
		norfloxacin	0.1 ~ 3.13	0.39	3.13
		ofloxacin	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78
		tosufloxacin	0.1 ~ 0.2	0.1	0.2
		lomefloxacin	0.1 ~ 0.78	0.1	0.39
<i>P. mirabilis</i>	27	pazufloxacin	0.1	0.1	0.1
		norfloxacin	0.1 ~ 0.2	0.1	0.2
		ofloxacin	0.1 ~ 0.2	0.1	0.2
		tosufloxacin	0.1	0.1	0.1
		lomefloxacin	0.1 ~ 0.39	0.1	0.2
<i>M. morgani</i>	27	pazufloxacin	0.1	0.1	0.1
		norfloxacin	0.1 ~ 1.56	0.2	1.56
		ofloxacin	0.1 ~ 0.2	0.1	0.2
		tosufloxacin	0.1	0.1	0.1
		lomefloxacin	0.1 ~ 0.78	0.2	0.78
<i>P. aeruginosa</i>	27	pazufloxacin	0.2 ~ 1.56	0.39	0.78
		norfloxacin	1.56 ~ 50	12.5	50
		ofloxacin	0.39 ~ 6.25	1.56	3.13
		tosufloxacin	0.2 ~ 0.78	0.39	0.78
		lomefloxacin	0.78 ~ 12.5	3.13	6.25

*coli*, *K. pneumoniae*に対して本剤のMICはいずれも全株 0.1 $\mu$ g/mlと他の比較薬に比し最も優れた抗菌力を示した。MRSA, *S. marcescens*に対して本剤のMIC<sub>90</sub>はTFLXより若干劣ってはいたが, その他の比較薬とは同等またはそれ以上の抗菌力であった。*P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*に対して本剤のMICはTFLXと同等であり,

それ以外の薬剤よりも優れた抗菌力を示した。

## 2. 臨床効果

個々の症例をTable 2に示した。呼吸器感染症患者15例のうち, 初診時以降来院のない1例(No. 6)を除外例とした。解析可能な14例についての内訳は, 急性気管支炎1例, 慢性気管支炎6例, 気管支拡張症2例, 慢性呼吸

Table 2. Clinical summary of 15 cases treated with pazufloxacin

Case no.	Age (yr) Sex	Diagnosis	Underlying disease & complication	Daily dose	Duration	Isolated organism	Evaluation		Side effect
							bacteriological	clinical	
1	65 F	acute bronchitis	diabetes mellitus hypertension	100 mg $\times$ 3	7	NF ↓ NF	unevaluable	good	(-)
2	76 M	chronic bronchitis	ischemic heart disease arrhythmia	100 mg $\times$ 2	7	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	eradicated	good	(-)
3	70 F	chronic bronchitis	diabetes mellitus hypertension	100 mg $\times$ 2	14	<i>S. aureus</i> ↓ (-)	eradicated	good	(-)
4	71 F	chronic bronchitis	diabetes mellitus	100 mg $\times$ 3	10	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	good	(-)
5	72 F	chronic bronchitis	diabetes mellitus	100 mg $\times$ 3	10	<i>H. influenzae</i> ↓ NF	eradicated	good	(-)
*6	41 F	chronic bronchitis	(-)	100 mg $\times$ 3	7	<i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> ↓ NT	unevaluable	undecided	undecided
7	71 F	chronic bronchitis	diabetes mellitus hypertension	100 mg $\times$ 3	14	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	eradicated	good	(-)
8	76 M	chronic bronchitis	ischemic heart disease diabetes mellitus	100 mg $\times$ 3	7	<i>S. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i> ↓ <i>S. pneumoniae</i>	partially eradicated	poor	(-)
9	72 M	bronchiectasis	(-)	100 mg $\times$ 2	7	<i>H. influenzae</i> ↓ (-)	eradicated	good	(-)
10	73 M	bronchiectasis	ischemic heart disease	100 mg $\times$ 3	21	NF ↓ NF	unevaluable	good	(-)
11	74 M	pulmonary fibrosis (secondary infection)	diabetes mellitus hypertension	100 mg $\times$ 2	7	NF ↓ NF	unevaluable	good	(-)
12	74 M	pulmonary fibrosis (secondary infection)	diabetes mellitus hypertension	100 mg $\times$ 3	14	NF ↓ NT	unevaluable	good	(-)
13	77 M	pulmonary fibrosis (secondary infection)	ischemic heart disease hypertension	100 mg $\times$ 3	7	NF ↓ NT	unevaluable	good	(-)
14	76 M	pulmonary fibrosis (secondary infection)	diabetes mellitus hypertension	100 mg $\times$ 3	14	<i>S. pneumoniae</i> ↓ NF	eradicated	fair	(-)
15	70 M	silicosis (secondary infection)	diabetes mellitus hypertension	100 mg $\times$ 3	7	NF ↓ NF	unevaluable	good	(-)

\* Patient did not visit the hospital after the first medical examination

NF: normal flora

NT: not tested

器疾患の二次感染(肺線維症4例, 珪肺1例)5例であった。性別は男性9例, 女性5例であり, 年齢は65~77歳で平均72.6歳であった。本剤の投与期間は7~21日間で7日間投与例が最も多く, 最長21日間投与例が1例あった。診断別に臨床効果を見ると急性気管支炎, 気管支拡張症及び珪肺ではいずれも有効であり, 慢性気管支炎では5例が有効, 1例が無効であった。肺線維症では3例が有効, 1例がやや有効であった。全体の有効率は85.7% (12/14例)であった。細菌学的効果については*S. aureus* 1株, *H. influenzae* 3株, *S. pneumoniae* 4株, *P. aeruginosa* 1株の計9株が分離され, *S. pneumoniae* 1株が存続したもののそれ以外の8株はすべて消失した。副作用は全例認めなかった。また, 本剤投与前, 後における臨床検査値をTable 3に示した。本剤によるものと考えられる検査値の異常変動は認めなかった。

### Ⅲ. 考 察

PZFXは新しく合成されたピリドンカルボン酸系抗菌薬で, 強い抗菌力と幅広い抗菌スペクトルを有しておりグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して強い抗菌力を示す。

PZFXの抗菌力を臨床分離株7菌種239株について検討したところMSSA, *E. coli*, *K. pneumoniae*に対してPZFXは他比較薬に比し最も優れた抗菌力を示し, MRSA, *S. marcescens*に対してはTFLXより若干劣るものの, それ以外の比較薬より優れた成績であった。*P. mirabilis*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*に対しては他比較薬と同様もしくはそれ以上のMICを示していたことより本剤はグラム陽性菌からグラム陰性菌まで優れた抗菌力を示し, バランスのとれた抗菌力を有する薬剤であると言える。

臨床成績は, 呼吸器感染14例に対し本剤200~300mg/dayを投与した結果, 有効12例, やや有効1例,

Table 3. Laboratory findings before and after pazufloxacin treatment

Case no.		RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Pt. ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Eso. (%)	GOT (IU)	GPT (IU)	ALP (IU)	BUN (mg/dl)	s-Cr (mg/dl)
1	b	402	12.3	34.8	19.2	6,400	2.6	20	15	171	21.9	0.88
	a	425	12.7	36.3	20.1	4,900	3.9	23	24	170	17.6	0.83
2	b	504	15.0	46.1	13.2	6,700	3.3	20	13	135	19.0	1.01
	a	480	15.3	44.0	15.3	6,300	6.3	17	13	127	18.4	1.04
3	b	465	15.0	43.0	17.1	5,000	3.4	38	34	195	13.6	0.59
	a	451	14.7	41.3	16.0	6,400	2.9	27	20	191	12.8	0.59
4	b	465	13.6	40.9	19.7	10,500	2.0	14	16	104	17.7	0.43
	a	471	13.8	41.4	20.5	7,400	3.0	13	10	101	12.4	0.49
5	b	414	14.0	42.3	29.7	10,100	2.0	13	9	124	18.1	0.70
	a	422	14.1	42.5	27.8	7,200	3.0	16	10	121	14.5	0.68
*6	b	430	12.8	37.2	20.6	6,500	1.6	11	7	110	13.7	0.69
	a	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
7	b	483	15.2	43.5	18.4	4,900	1.6	35	29	148	15.1	0.64
	a	475	15.0	42.7	17.2	4,300	1.7	28	24	150	13.4	0.63
8	b	483	14.3	41.3	14.9	4,800	6.3	21	13	141	14.9	0.91
	a	461	13.9	39.1	12.0	4,500	1.9	17	13	123	14.2	0.75
9	b	449	14.5	41.5	19.7	14,700	0.6	16	10	113	21.8	0.90
	a	441	14.2	40.5	23.6	6,600	2.5	17	11	112	19.1	0.92
10	b	459	14.6	42.2	19.3	6,900	1.2	31	23	128	23.0	1.11
	a	475	15.1	43.1	18.6	6,600	2.1	22	16	118	17.3	1.11
11	b	460	15.3	42.8	21.9	14,300	0.4	15	4	143	11.3	0.98
	a	463	15.2	43.1	29.5	8,300	0.6	13	8	165	14.7	0.93
12	b	459	15.1	43.0	23.6	5,900	0.8	13	8	165	14.7	0.93
	a	468	15.2	43.6	23.5	6,400	0.9	14	10	166	12.8	0.99
13	b	421	13.0	37.8	21.7	9,100	2.7	18	14	136	21.6	0.94
	a	410	12.5	36.5	21.0	7,800	3.6	15	9	123	25.2	0.85
14	b	462	14.5	41.2	20.0	5,200	1.5	13	6	129	12.6	0.97
	a	453	14.2	40.3	22.1	6,100	1.0	13	8	121	12.6	0.92
15	b	475	15.6	44.8	22.4	5,600	1.1	11	5	118	21.6	1.01
	a	515	16.9	48.7	22.1	5,000	1.1	14	4	116	19.8	0.98

b: before a: after NT: not tested

\* Patient did not visit the hospital after the first medical examination

無効1例で、有効率は85.7% (12/14例)であった。やや有効1例は肺線維症の二次感染であり、自他覚症状の一時改善はあったものの軽快せず、CRP、赤沈値も増悪傾向であったためやや有効と判定した。また無効の1例については慢性気管支炎に、虚血性心疾患および糖尿病を合併する症例であり、体温の平熱化および自他覚症状も改善せず、CRP、赤沈値も増悪傾向にあったため、無効と判定した。しかしながら全体的に高齢者で基礎疾患を持つ症例が約半数含まれる症例において85.7%の有効率を得たことは十分に臨床的評価し得るものと考ええる。また細菌学的効果についても菌の消失率は8/9と高い値が

得られた。一方、副作用および臨床検査値異常は全例認めなかった。

以上のようにPZFXは、強い抗菌力と高い安全性を有し、呼吸器感染症に対して良い臨床効果が得られることより有用性が期待できる薬剤である。

#### 文 献

- 1) 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
- 2) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度(MIC)測定法再改訂について。Chemotherapy 29: 76~79, 1981

## Antibacterial activity and clinical study of pazufloxacin

Akira Saito

College of Medical Technology, Hokkaido University  
Kita 12, Nishi 5, Kita-ku, Sapporo 060, Japan

Masumi Tomizawa<sup>#</sup>

Department of Internal Medicine, Sapporo Shakai-Hoken Hospital  
(\* Present: Department of Internal Medicine, Hokuoh Hospital)

Ichiro Nakayama<sup>##</sup>

Department of Internal Medicine, JR Sapporo Tetsudo Hospital  
(## Present: Department of Internal Medicine, Shin Sapporo Pauro Hospital)

Kiyoshi Sato

Clinical Laboratories, Hokkaido University Hospital

The antibacterial activity and clinical effects of pazufloxacin (PZFX), a new quinolone antimicrobial drug, were investigated. Minimum inhibitory concentrations (MICs) of PZFX were examined against 239 strains of 7 clinically isolated species at  $10^6$  cells/ml using plate dilution method. The drug showed 90% minimum inhibitory concentration ( $MIC_{90}$ ) levels of 0.2  $\mu\text{g/ml}$ , 12.5  $\mu\text{g/ml}$ , 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , 3.13  $\mu\text{g/ml}$ , 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , 0.1  $\mu\text{g/ml}$ , 0.1  $\mu\text{g/ml}$  and 0.78  $\mu\text{g/ml}$  against methicillin sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin resistant *S. aureus* (MRSA), *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii* and *Pseudomonas aeruginosa*, respectively. PZFX was administered to 14 patients with respiratory infections diseases at a daily dose of 200~300 mg for 7~21 days, and the clinical effects were investigated. The drug was effective in 12, slightly effective in 1 and ineffective in 1. An efficacy rate was 85.7%. None of the patients had side effects or abnormalities in clinical laboratory tests.